

TENTAMENOPGAVE “VERDEDIGEN VAN EEN OCTROOIAANVRAGE” (B) CHEMIE  
2013

Geachte kandidaat

5

Voor een uitvinding van uw cliënt is de bijgaande Nederlandse octrooiaanvraag 1010101 ingediend. Onlangs heeft NL Octrooicentrum de schriftelijke opinie bij het onderzoek naar de stand van de techniek afgegeven.

10 **Opdracht**

Stel een brief - gericht aan uw cliënt - op, waarin u gemotiveerd aangeeft welke bezwaren aan de thans beschikbare stand van de techniek kunnen worden ontleend en waarbij u - indien u dat mogelijk acht - verdedigbare conclusies voorstelt die uw cliënt de meest brede bescherming voor zijn uitvinding bieden, met een motivering waarom u die

15

conclusies verdedigbaar acht.  
Indien u het mogelijk acht om een of meer afgesplitste aanvragen voor te stellen, dient u de reden voor de voorstel(len) te geven en te motiveren waarom u de conclusies van de afsplitsing(en) verdedigbaar acht.

20

Voor de voor te stellen conclusies dient de basis in de octrooiaanvraag te worden aangegeven.

**Bijlagen**

25

- Octrooiaanvraag NL 1010101
- Document D1: Chemical abstracts nr. 22446688, vol. 95, 2 mei 1981
- Document D2: EP 1122334 t.n.v. Skintreatment Inc., 24 mei 1995
- Schriftelijke opinie van NL Octrooicentrum bij het onderzoek naar de stand van de techniek

## Schimmelwerende samenstelling

### Beschrijving.

Schimmelaandoeningen van de nagel (onychomycosen) zijn hardnekkige ziektevormen, die tot dusver niet bevredigend konden worden behandeld. Onder het begrip onychomycosen worden verschillende typen van nagelmycosen samengevat, waarvan de door dermatofyten veroorzaakte het moeilijkst te behandelen zijn, terwijl de door gistschimmels veroorzaakte nagelmycosen tot dusver nog het best konden worden genezen. De boosaardigheid van de door dermatofyten veroorzaakte onychomycosen bestaat ook daarin, dat zij aanmerkelijk tot een verbreiding van infectieuze schimmels bijdragen.

Voor hun behandeling heeft men tot dusver, evenwel zonder doorslaggevend succes, verschillende wegen betreden. Een behandelingsmethode, de systemische, bestond daarin, dat men schimmelremmende middelen oraal toediende. Dit vereiste een langdurige behandeling, die naar de ervaring leert, tot vergiftigingen kan leiden. Een andere methode bestaat daarin, de nagel chirurgisch of door inwerking van chemicaliën te verwijderen en te hopen, dat gezonde, niet aangetaste nagels teruggroeien. Deze methode is natuurlijk zeer agressief en levert bovendien ook geen garantie, dat de nagels in de natuurlijke vorm weer opgroeien; veeleer zijn de later terugkomende nagels veelal vervormd. Een derde, maar milde methode bestaat daarin, dat men de nagels lokaal met specifieke, schimmelwerende stoffen behandelt. Hierbij heeft men de meest verschillende behandelingsmethoden geprobeerd. Zo heeft men in een gecombineerde behandeling de nagels eerst met oplossingen van schimmelwerende stoffen behandeld en 's nachts telkens crèmeverbanden aangelegd. Ook deze behandelingsmethode is voor een patiënt natuurlijk zeer onvriendelijk en psychisch belastend. Enerzijds is de behandeling van de nagels met oplossingen enige malen per dag nodig. Anderzijds moeten ze vooral 's nachts van verbanden worden voorzien. Voorts is een continu afvijlen van het zieke nagelmateriaal nodig, hetgeen zowel moeizaam is als tot een

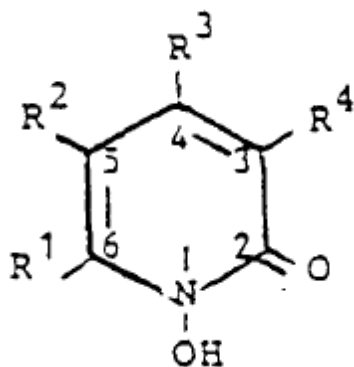
5 verbreiding van de verwekkers bijdraagt. Dit alles leidt ertoe, dat de gewoonlijk vele maanden durende behandeling van de patiënten veelal niet wordt doorgezet; en veeleer ontmoedigt en de patiënten het erbij laten en dat daarmee een therapeutisch succes uitblijft. Het behandelingssucces wordt bij deze methode voorts daardoor ongunstig

10 beïnvloed, dat de oplossingen en crèmes gewoonlijk met water mengbaar resp. hydrofiel zijn en dus bij wassen, baden en douchen van het nageloppervlak weer kunnen worden verwijderd resp. uit de nagel kunnen worden geëxtraheerd en dus later weer opnieuw moeten worden aangebracht. Men heeft dus grote verwachtingen in een volledig andere methode gesteld, namelijk in een behandeling met een nagellak, die de

15 schimmelwerende stof sulbentine, een thiadiazineverbinding, bevat. Hoewel deze methode reeds sinds ca. 20 jaren in de praktijk wordt gebracht, heeft zij geen algemene ingang in de therapie gevonden, omdat met deze nagellakken praktisch alleen lichtere nagelschimmelaandoeningen kunnen worden bestreden. Een bevredigend succes bleef bij dit preparaat uit, vermoedelijk ook door een ontoereikende biobeschikbaarheid van

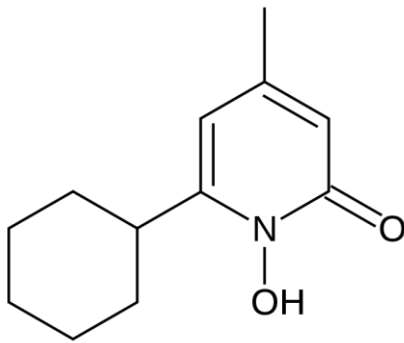
de actieve stof, want het na drogen van de lak overblijvende vastestof systeem is inactief. Daarom heeft men vele gevallen, speciaal de ernstiger, als tevoren met de bovenbeschreven chirurgische of chemische methoden, en in het bijzonder. met de gecombineerde oplossings- en crèmeth therapie behandeld.

20 Er is nu gevonden, dat men nagelmycosen met doorslaggevend succes behandelen kan, resp. de infectie kan verhinderen, wanneer men lokaal aanbrengt een samenstelling met als werkzame stof een 1-hydroxy-2-pyridon volgens de volgende formule:



waarin R1 een verzadigde koolwaterstofgroep voorstelt met 6-9 koolstofatomen, een van de resten R2 en R4 een waterstofatoom voorstelt en de ander waterstof, methyl of ethyl voorstelt en R3 een alkylgroep met 1 of 2 koolstofatomen voorstelt, in de vrije of in een zoutvorm.

- 5 In de formule staat R1 voor een alkyl- of cyclohexylrest, die ook via een methyleen of ethyleengroep aan de pyridonring kan zijn gebonden of een endomethyleengroep kan bevatten. Bij voorkeur stelt R1 een cyclische rest voor en R2 en R4 een waterstofatoom. Meer in het bijzonder is de stof 6-cyclohexyl-1-hydroxy-4-methylpyridin-2(1H)-on:



- 10 Met de onderhavige samenstelling kan bij de behandeling van onychomycosen een definitieve genezing worden bereikt, waarbij de nagel gewoonlijk zonder vervorming verder groeit. In verband met de tot dusver opgedane slechte therapie-ervaringen, is dit een uitgesproken belangrijke vondst.

- 15 Voorts heeft de uitvinding betrekking op een werkwijze voor het bereiden van een farmaceutische samenstelling omvattende een verbinding volgens formule I omvattende het mengen van de verbinding met een farmaceutisch aanvaardbare drager of oplosmiddel.

- 20 De samenstelling kan bijvoorbeeld als een nagellak worden geformuleerd. Zo'n nagellak bevat naast de werkzame stof een filmvormer, een fysiologisch geschikt oplosmiddel, alsmede eventueel in cosmetica gebruikelijke toeslagstoffen.

Filmvormers zorgen ervoor dat na het drogen van het preparaat een film op de nagel achterblijft. Als filmvormers zijn fysiologisch geschikte polymeren geschikt, zoals deze bijv. in cosmetica gebruikelijk zijn. Genoemd kunnen bijv. worden: polyvinylacetaat en gedeeltelijk verzeept polyvinylacetaat, copolymeren uit vinylacetaat enerzijds en acrylzuur of crotonzuur dan wel maleïnezuurmonoalkylesters anderzijds, ternaire copolymeren uit vinylacetaat enerzijds en crotonzuur en vinylneodecanoat of crotonzuur en vinyl propionaat anderzijds, polymeren van methacrylzuur of methacrylzuur alkylesters, copolymeren uit acrylzuur en methacrylzuur of acrylzuuralkylesters of methacrylzuuralkylesters en copolymeren uit methylvinylether en maleïnezuurmonoalkylesters. In de esters zijn de alkylgroepen gewoonlijk kort ketenvormig en tellen meestal niet meer dan vier koolstofatomen.

Bij voorkeur is de filmvormer niet in water oplosbaar, zoals de (meth)acryl-polymeren of een copolymeer uit methylvinylether en maleïnezuurmonobutylester. Met een niet-wateroplosbare filmvormer blijkt de werkzame stof namelijk nog dieper in de nagel te kunnen doordringen en langer werkzaam te zijn omdat de film bij het wassen of douchen minder gemakkelijk kan wegspoelen.

Als fysiologisch geschikte oplosmiddelen komen stoffen als in cosmetica gebruikelijke koolwaterstoffen, gehalogeneerde koolwaterstoffen, alcoholen, ethers, ketonen en esters in aanmerking, speciaal azijnzouresters van eenwaardige alcoholen, zoals ethyl- en butylacetaat, eventueel gemengd met aromatische koolwaterstoffen, zoals toluen en/of alcoholen, zoals ethanol of isopropanol. De combinatie van de oplosmiddelen is als bekend van doorslaggevende betekenis voor de droogtijd, de uitstrijkbaarheid en andere belangrijke eigenschappen van de lak resp. de lakfilm. Het oplosmiddelsysteem bestaat bij voorkeur uit een optimaal mengsel van laag kokende (oplosmiddelen met een kookpunt tot 100°C) en middelmatig kokende (oplosmiddelen met een kookpunt tot 150°C) eventueel met een gering percentage hoog kokend materiaal (oplosmiddelen met een kookpunt tot 200°C).

De onderhavige nagellakken kunnen voorts in cosmetica gebruikelijke toeslagstoffen bevatten, zoals weekmakers op ftalaat- of kamferbasis, kleurstoffen, zoals pigmenten,

parelglansmiddelen, sedimentatievertragers, sulfonamideharsen, silicaten, reukstoffen, bevochtigingsmiddelen, zoals natriumdioctylsulfosuccinaat, lanolinederivaten, tegen het licht beschermende middelen als 2-hydroxy-4-methoxybenzofenon, anti- bacterieel actieve stoffen en stoffen met keratolytische en/of keratoplastische activiteit, zoals ammoniumsulfiet, esters en zouten van thioglycolzuur, ureum, allantoïne, enzymen en salicylzuur. Gekleurde resp. gepigmenteerde nagellakken hebben bijv. het voordeel, dat de onderhavige preparaten aan het schoonheidsgevoel van de patiënt kunnen worden aangepast.

Het gehalte aan actieve stof in de onderhavige nagellak is van de structuur van de betreffende actieve stof en daarmee van zijn afgifte uit de lakfilm, zijn penetratiegedrag in de nagel en zijn antimicrobe eigenschappen afhankelijk. In de onderhavige nagellak, dat wil zeggen in de oplosmiddel houdende toepassingsvorm, is de actieve stof over het algemeen in hoeveelheden van 0,5 tot 20, liefst, 2 tot 15 gew.% aanwezig. Telkens berekend op de hoeveelheid van de niet-vluchtige bestanddelen, d.w.z. de som van de filmvormers, de eventueel aanwezige pigmenten, weekmakers en andere niet vluchtige toeslagstoffen, alsmede actieve stof, is in de onderhavige nagellakken de actieve stof over het algemeen in een hoeveelheid van 2 tot 80, liefst 10 tot 60 en in het bijzonder 20 tot 40 gew.% aanwezig.

De bereiding van de nagellak vindt op een gebruikelijke wijze plaats door samenvoegen van de afzonderlijke componenten en een - voor zover nodig - aan het betreffende preparaat aangepaste verdere verwerking. De onderhavige preparaten onderscheiden zich door het feit, en wel principieel, van de tot dusver voor een nagelbehandeling aanbevolen preparaten, dat ze zodanige actieve stoffen bevatten, die door de bovenste hoornlagen in een vrij grote mate worden doorgelaten en zo in de diepte een lang aanhoudend effect kunnen uitoefenen. De penetratie door de hoornlagen in een effectieve concentratie is aldus een van de schimmelwerende activiteit te scheiden bijzonderheid van de onderhavig gebruikte pyridonverbindingen, die het voor de eerste maal mogelijk maakt, nagelmycosen op een eenvoudige en effectieve wijze te behandelen.

Het effect van de onderhavig gebruikte verbindingen is in penetratieproeven bij weggesneden verhoorde huid en in klinische behandelproeven bij patiënten met onychomycosen aangetoond. Het onderzoek op het penetratievermogen bij weggesneden huid van varkens maakt het mogelijk, verbindingen op hun penetratievermogen in effectieve concentratie jegens verhoord weefsel te onderzoeken.

De uitvinding wordt door de volgende voorbeelden nader toegelicht. De procentcijfers zijn berekend op het gewicht. T betekent telkens gewichtsdelen.

Voorbeeld I-VI: Onderzoek op de activiteit. Bij de proeven op het penetratievermogen werd eerst het oppervlak van geschoren huidstukken van een varken met 0,3% oplossingen van de verbindingen 1-6 en evenzo met drie verwante, niet onderhavige verbindingen, telkens opgelost in een mengsel van 1 cm<sup>3</sup> dimethylsulfoxyde en 9 cm<sup>3</sup> isopropanol, bij kamertemperatuur behandeld en na 2 uren weer afgewassen. Vervolgens werd het diepste gedeelte van de hoornlaag vrijgelegd, door de oppervlaktenlagen door 10 op elkander volgende kleefstrook-aftrekkingen te verwijderen. De nu vrijgelegde diepe hoornlaag werd met virulente verwekkers van nagelmycosen (dermatofyten) geënt. Aan de hand van de mate van de gevonden groeiremming werd tot de mate van penetratievermogen geconcludeerd.

In tabel 1 zijn de resultaten van deze proeven vergelijkend met de activiteit van de pyridonverbindingen jegens de hoog virulente huidschimmel *Trichophyton mentagrophytes* 109 (100/25) in een in-vitro-serie- verdunningsproef en in een cavia-*Trichophytie*-model opgesomd. Voor laatstgenoemde model wordt verwezen naar de publicatie van Dittmar geciteerd onder de tabel. Hoewel bij het onderzoek op de schimmelremmende activiteit in de serie-verdunningsproef en op de anti-mycotische activiteit bij het cavia-*Trichophytie*-model bij oppervlakkige hoornlagen de verbindingen 1-6 overeenkomstige resultaten opleveren als de vergelijkingsverbindingen 1-3, volgt uit de groeiremming in het diepste gebied van de hoornlaag van een varkenshuid, dat de verbindingen 1-6 een aanmerkelijk beter penetratievermogen bezitten dan de vergelijkingsverbindingen 1-3.





Voorbeeld VII-VIII: Activiteitsonderzoek bij nagellakken. Bij verdere proeven werd de aanmerkelijk sterker verhoorde menselijke huid volgens het bovenweergegeven onderzoeksprocédé met nagellakken met 3% verbindingen 7 en 8 en evenzo met een verwante maar niet onderhavige verbinding 4 en een sulbentine houdende nagellak 1 resp. 2 uren bij kamertemperatuur behandeld. De lakbasis van de voorbeelden VII en VIII resp. de vergelijkingsstoffen 4 en 5 werd door mengen van de volgende bestanddelen verkregen:

	isopropylalkohol	34,4%
10	ethylacetaat	34,5%
	2-hydroxy-4-methoxybenzofenon	0,1%
	natriumdioctylsulfosuccinaat	1,0%
	50%'s oplossing van een copolymeer uit methylvinylether en maleïnezuurmonobutylester in isopropylalkohol	30,0%

15 De in tabel 2 opgesomde resultaten van de proeven met lakpreparaten op de menselijke huid vertonen een goede overeenstemming met de resultaten van de met actieve stofoplossingen bij de varkenshuid uitgevoerde onderzoekingen. Terwijl de lakken, die de verbindingen 7 en 8 bevatten, de groei van Trichophyton mentagrophytes in de diepe hoornlaag van de menselijke huid nagenoeg volledig resp. volledig remmen, vertonen 20 lakken met de vergelijkingsverbinding 4, evenals een sulbentine houdende lak, slechts een ontoereikend remmend effect.



Tabel 1


Voorbeeld	Formule volgens conclusie 1				Effekt tegen T.mentagrophytes		
	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	in vitro* MHK (ug/ml)	in vivo** remming (%) op de huid	in vitro*** remming (%) in de hoornlaag
1	n-C <sub>7</sub> H <sub>15</sub>	H	CH <sub>3</sub>	H	1,95	89,4	97,0
2	C <sub>6</sub> H <sub>9</sub> -CH- C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	CH <sub>3</sub>	H	1,95	85,6	85,8
3	CH <sub>3</sub> -C(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> -CH-CH <sub>2</sub> - CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	H	1,95	91,9	99,6
4	- 	H	CH <sub>3</sub>	H	1,95	88,0	98,0
5	-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> - 	H	CH <sub>3</sub>	H	1,95	88,0	81,2
6	- 	H	CH <sub>3</sub>	H	1,95	88,0	79,9
vergeleijk							
1	-CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	H	CH <sub>3</sub>	H	1,95	75,0	35,7
2	-C <sub>11</sub> H <sub>23</sub>	H	CH <sub>3</sub>	H	3,90	100,0	9,8
3	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> - 	H	CH <sub>3</sub>	H	3,90	88,0	24,2

\* Minimale remmende concentratie (MHK) bij een serie-verdunningsproef

\*\* Procentuele remming op het huidoppervlak in een cavia-Trichophytie-model (W.Dittmar, Kykosen 18, (8), 351-361 (1975))

\*\*\* Hoornlaagpenetratie: Procentuele groeiremming van de in de diepste delen van de hoornlaag gepenetreerde stof.

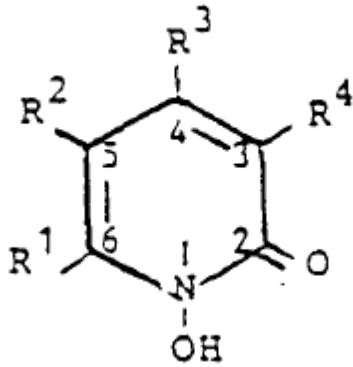
Tabel 2

Voorbeeld	Formule I volgens conclusie I				-Effekt tegen T.mentagrophytes remming % in de diepe hoorlaag		
	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	Varken (0,3%'s oplossingen)		Mens (3%'s lak)
					Inwerkings- tijd* (min)	120	60
7	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \quad \text{CH}_3 \\   \quad   \\ \text{CH}_3-\text{C}-\text{CH}_2-\text{CH}-\text{CH}_2- \\   \quad   \\ \text{CH}_3 \end{array}$	H	CH <sub>3</sub>	H	99,6	99,0	99,9
8		H	CH <sub>3</sub>	H	98,0	100,0	100,0
verge- lijking							
4	-C <sub>11</sub> H <sub>23</sub>	H	CH <sub>3</sub>	H	9,8	51,4	49,4
5	lege lak				-	1,0	0,0
6	onbehandeld				0,0	0,0	0,0
7	Sulbentine houdende nagellak				-	30,0	22,4

\* tijd tussen produkttoepassing en huidafstrippen .

## CONCLUSIES

1. Farmaceutische samenstelling omvattende als werkzame stof een 1-hydroxy-2-pyridon met de algemene formule (I)

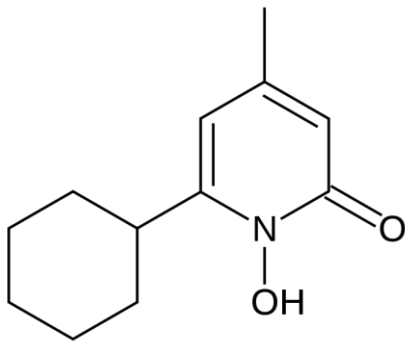


- 5    waarin R1 een verzadigde koolwaterstofgroep voorstelt met 6-9 koolstofatomen, een van de resten R2 en R4 een waterstofatoom voorstelt en de ander waterstof, methyl of ethyl voorstelt en R3 een alkylgroep met 1 of 2 koolstofatomen voorstelt, in de vrije of in een zoutvorm.
2. Samenstelling volgens conclusie 1 met het kenmerk dat de werkzame stof op de
- 10    plaatsen R2 en R4 waterstof bevat en op de plaats R1 een cyclohexylrest.
3. Samenstelling volgens conclusie 1 of 2 met het kenmerk dat de werkzame stof 6-cyclohexyl-1-hydroxy-4-methylpyridin-2(1H)-on is.
4. Verbinding volgens formule I voor het behandelen van onychomycosen.
5. Werkwijze voor het bereiden van een farmaceutische samenstelling omvattende een
- 15    verbinding volgens formule I omvattende het mengen van de verbinding met een farmaceutisch aanvaardbare drager of oplosmiddel.

D1

Chemical abstracts nr.22446688, vol. 95, 2 mei 1981

Ciclopirox - substance with aspects for mycology and cosmetics



- 5 6-cyclohexyl-1-hydroxy-4-methylpyridin-2(1H)-on (I) [41621-49-2] , also known as ciclopirox, in 1% cream was applied to one side of 0.6 mm - thick dermatophyte infected porcine horn layers and left 5 days at 28°C in a semihumid environment. The other side of the horn layer then had a fungicidal zone larger than the area treated with (I). Econazole nitrate [24169-02-6] and niconazole nitrate [22832-87-7] did not show similar
- 10 effects.

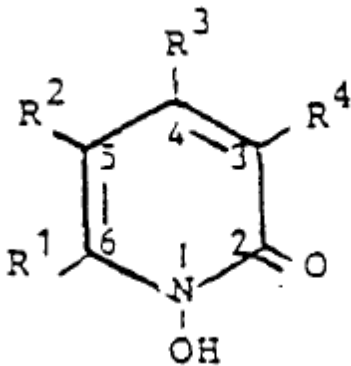
D2

Europese octrooiaanvraag 1122334 t.n.v. Skintreatment Inc., gepubliceerd 24 mei 1995

Schimmelwerende samenstelling

De uitvinding betreft formuleringen tegen seborroïsch eczeem met als werkzame stof

5 een 1-hydroxy-2-pyridon met de algemene formule (I):



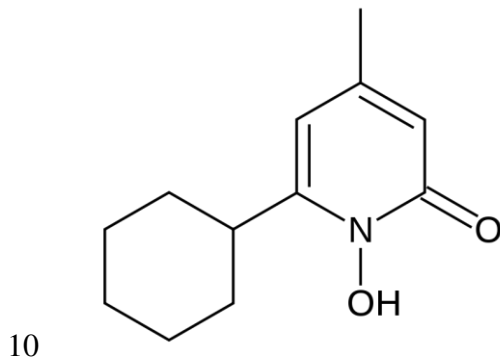
10 waarin R1 een verzadigde koolwaterstofgroep voorstelt met 6-9 koolstofatomen, een van de resten R2 en R4 een waterstofaatom voorstelt en de ander waterstof, methyl of ethyl voorstelt en R3 een alkylgroep met 1 of 2 koolstofatomen voorstelt, in de vrije of in een zoutvorm. In de formule staat R1 voor een alkyl- of cyclohexylrest, die ook via een methyleen of ethyleengroep aan de pyridonring kan zijn gebonden of een endomethyleengroep kan bevatten. R1 kan ook een aromatische rest voorstellen of bevatten, die evenwel bij voorkeur via tenminste één alifatisch C-atoom aan de pyridonrest is gebonden.

15 Seborroïsch eczeem (eczema seborrhoicum) is een schilferige aandoening van de huid. De huidcellen delen zich vele malen sneller dan gebruikelijk en afgestorven cellen laten in kleine droge plakjes los: de schilfers. Meestal zijn er een of enkele plekken op het hoofd die vrij scherp begrensd zijn met daarnaast normale hoofdhuid. Het kan jeuken maar verder is het onschadelijk. De symptomen manifesteren zich op zichtbare plaatsen  
20 (zoals het aangezicht) wat erg vervelend kan zijn.

Farmaceutische samenstellingen met een werkzame stof volgens formule I zijn bekend maar blijken in de praktijk niet goed te werken. Hun effectiviteit is beperkt waardoor de formulering herhaaldelijk moet worden aangebracht.

5 De formuleringen volgens de uitvinding bevatten als essentiële bestanddelen naast de werkzame stof een filmvormer en een oplosmiddel. Aangebracht op de huid vormen ze een elastische vloeibare pleister. Hierdoor wordt de werkzame stof langzaam afgegeven (depot-werking), hetgeen bijdraagt aan een verbeterde biobeschikbaarheid en een verkorting van de duur van de behandeling.

Een voorbeeld van een 1-hydroxy-2-pyridon volgens formule I is ciclopirox:



15 Als filmvormer zijn geschikt macromoleculaire verbindingen die na het drogen een film achterlaten. Voorbeelden van filmvormers zijn polyvinylpyrrolidon of vinylpyrrolidon-vinylacetaat-copolymeer. Ze kunnen ook andere vinylesters bevatten, bijvoorbeeld vinylproprionaat. Als voorbeeld wordt genoemd een terpolymerisaat uit 30% vinylpyrrolidon, 40% vinylacetaat en 30% vinylproprionaat.

Als oplosmiddel zijn water en alle met water mengbare oplosmiddelen geschikt. In aanmerking komen onder meer alcoholen, zoals ethanol en isopropylalcohol, propyleenglykol, dimethylsulfoxide, tetrahydrofuran.

20 De formuleringen kunnen voorts spreidingsmiddelen bevatten. Met deze term worden olieachtige fluïden bedoeld die zorgen voor een goede verdeling over de huid (R).

Kraemer, Pharm.Rev. 44 (1980), 561-564). Voorbeelden van spreidingsmiddelen zijn siliconenoliën, vetzuuresters, triglyceriden, vetalcoholen en vetzuren.

De formuleringen kunnen als een oplossing of als spray op de huid worden aangebracht.

- 5 De uitvinding wordt nu aan de hand van de volgende voorbeelden nader toegelicht: Een groep van 100 patiënten met seborroïsch eczeem werd in vijf groepen van gelijke omvang verdeeld. De eerste groep werd dagelijks behandeld met 5 ml van een oplossing volgens de uitvinding bevattende:

ciclopirox 5,00 gram

10 vinylpyrrolidon-vinylacetaat-copolymeer 12,00 gram

isopropylalcohol tot 100 ml

De tweede groep werd dagelijks behandeld met 5 ml van een oplossing volgens de uitvinding bevattende:

ciclopirox 5,00 gram

15 polyvinylpyrrolidon 12,00 gram

ethylstearaat 5,00 gram

isopropylalcohol tot 100 ml

De derde groep werd dagelijks behandeld met 5 ml van een oplossing volgens de uitvinding bevattende:

20 ciclopirox 5,00 gram

vinylpyrrolidon-vinylacetaat-copolymeer 12,00 gram

ethylstearaat 5,00 gram

isopropylalcohol tot 100 ml

De vierde groep werd dagelijks behandeld met 5 ml van een oplossing bevattende:

ciclopirox 5,00 gram

isopropylalcohol tot 100 ml

- 5 De vijfde groep werd dagelijks behandeld met 5 ml van een oplossing bevattende enkel isopropylalcohol.

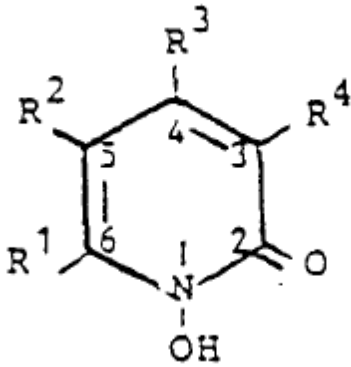
Na 20 dagen behandeling kon bij geen van de patiënten uit de eerste groep nog seborroïsch eczeem worden geconstateerd. Hetzelfde werd bereikt in de tweede en derde groep, maar al na 15 dagen. Bij vijf van de patiënten uit de vierde groep was na 10 20 dagen nog seborroïsch eczeem zichtbaar. Bij de vijfde groep was er, zoals verwacht, geen enkele vooruitgang.

De voorgaande voorbeelden geven slechts enkele samenstellingen volgens de uitvinding. Het gebruik van wateronoplosbare polymeren, bijvoorbeeld methacrylaten, in plaats van de genoemde polymeren wordt echter afgeraden omdat dat de werking lijkt te 15 verminderen.



## Conclusies

1. Farmaceutische samenstelling voor de behandeling van seborroïsch eczeem met als werkzame stof een 1-hydroxy-2-pyridon met de algemene formule:



- 5 waarin R1 een verzadigde koolwaterstofgroep voorstelt met 6-9 koolstofatomen, een van de resten R2 en R4 een waterstofatoom voorstelt en de ander waterstof, methyl of ethyl voorstelt en R3 een alkylgroep met 1 of 2 koolstofatomen voorstelt, in de vrije of in een zoutvorm

**met het kenmerk** dat zij verder omvat een filmvormer en een waterig oplosmiddel

- 10 2. Samenstelling volgens conclusie 1 of 2 met het kenmerk dat de werkzame stof ciclopirox is.
3. Samenstelling volgens conclusie 1 of 2 met het kenmerk dat de filmvormer polyvinylpyrrolidon of vinylpyrrolidon-vinylacetaat-copolymeer is.

Schriftelijke opinie NL Octrooicentrum bij octrooiaanvraag 1010101

De volgende documenten worden van bijzonder belang geacht:

D1 = Chemical abstracts nr.22446688, vol. 95, 2 mei 1981

D2 = EP 1122334 A (SKINTREATMENT INC), 24 mei 1995

- 5 Uit D1 is bekend een farmaceutische samenstelling omvattende 6-cyclohexyl-1-hydroxy-4-methylpyridin-2(1H)-on. ook bekend onder de naam ciclopirox, en het gebruik daarvan in de behandeling van infecties van dermatofyten, een bekende vorm van onychomycosen. Conclusies 1 t/m 4 zijn daarom niet nieuw in het licht van D1.

- 10 Ook uit D2 is bekend een farmaceutische samenstelling omvattende een werkzame stof volgens formule I, in het bijzonder ciclopirox. Daarom zijn conclusies 1 t/m 3 evenmin nieuw in het licht van D2.