



(19)  
 Bundesrepublik Deutschland  
 Deutsches Patent- und Markenamt

(10) **DE 20 2008 011 653 U1** 2009.03.05

(12)

## Gebrauchsmusterschrift

(21) Aktenzeichen: **20 2008 011 653.8**  
 (22) Anmeldetag: **02.09.2008**  
 (47) Eintragungstag: **29.01.2009**  
 (43) Bekanntmachung im Patentblatt: **05.03.2009**

(51) Int Cl.<sup>8</sup>: **A61K 36/315** (2006.01)  
**A61K 31/4412** (2006.01)  
**A61K 8/40** (2006.01)  
**A61K 8/97** (2006.01)  
**A61Q 19/00** (2006.01)  
**A61P 31/00** (2006.01)

(73) Name und Wohnsitz des Inhabers:  
**Medicos Kosmetik GmbH & Co. KG, 48291 Telgte,  
 DE**

(74) Name und Wohnsitz des Vertreters:  
**Murgitroyd & Company, 48149 Münster**

Die folgenden Angaben sind den vom Anmelder eingereichten Unterlagen entnommen

(54) Bezeichnung: **Wirkstoffkombination, kosmetische oder pharmazeutische Zubereitung und Verpackungseinheit**

(57) Hauptanspruch: Wirkstoffkombination umfassend Piroctone olamine und zumindest einen Wirkstoff, der erhältlich ist aus Pflanzen der Gattung Isatis.

Lösung 1:

Verdünnung	<i>S. aureus</i>	<i>E. coli</i>	Ergebnis
1	0	0	keine Wachstumshemmung
10 <sup>-1</sup>	0	0	keine Wachstumshemmung
10 <sup>-2</sup>	0	0	keine Wachstumshemmung
10 <sup>-3</sup>	0	0	keine Wachstumshemmung

Lösung 2:

Verdünnung	<i>S. aureus</i>	<i>E. coli</i>	Ergebnis
1	1	1	Wachstumshemmung
10 <sup>-1</sup>	1	1	Wachstumshemmung
10 <sup>-2</sup>	0	0	keine Wachstumshemmung
10 <sup>-3</sup>	0	0	keine Wachstumshemmung

Lösung 3:

Verdünnung	<i>S. aureus</i>	<i>E. coli</i>	Ergebnis
1	0	1	Wachstumshemmung <i>E. coli</i>
10 <sup>-1</sup>	0	1	Wachstumshemmung <i>E. coli</i>
10 <sup>-2</sup>	0	0	keine Wachstumshemmung
10 <sup>-3</sup>	0	0	keine Wachstumshemmung

Lösung 4:

Verdünnung	<i>S. aureus</i>	<i>E. coli</i>	Ergebnis
1	0	0	keine Wachstumshemmung
10 <sup>-1</sup>	0	0	keine Wachstumshemmung
10 <sup>-2</sup>	0	0	keine Wachstumshemmung
10 <sup>-3</sup>	0	0	keine Wachstumshemmung

Lösung 5:

Verdünnung	<i>S. aureus</i>	<i>E. coli</i>	Ergebnis
1	0	0	keine Wachstumshemmung
10 <sup>-1</sup>	0	0	keine Wachstumshemmung
10 <sup>-2</sup>	0	0	keine Wachstumshemmung
10 <sup>-3</sup>	0	0	keine Wachstumshemmung

Lösung 6:

Verdünnung	<i>S. aureus</i>	<i>E. coli</i>	Ergebnis
1	1	1	Wachstumshemmung
10 <sup>-1</sup>	1	1	Wachstumshemmung
10 <sup>-2</sup>	0	0	keine Wachstumshemmung
10 <sup>-3</sup>	0	0	keine Wachstumshemmung

Kontrolllösung

Verdünnung	<i>S. aureus</i>	<i>E. coli</i>	Ergebnis
1	0	0	keine Wachstumshemmung
10 <sup>-1</sup>	0	0	keine Wachstumshemmung
10 <sup>-2</sup>	0	0	keine Wachstumshemmung
10 <sup>-3</sup>	0	0	keine Wachstumshemmung

**Beschreibung**

**[0001]** Die vorliegende Erfindung bezieht sich auf eine Wirkstoffkombination sowie eine Zubereitung, insbesondere eine kosmetische oder pharmazeutische Zubereitung, umfassend eine solche Wirkstoffkombination. Des Weiteren befasst sich die Erfindung mit einer Verpackungseinheit für eine solche Zubereitung.

**[0002]** Häufig führen die physiologischen Besonderheiten der Haut im Fußbereich zur Ausbildung einer Xerosis cutis. An den Fußsohlen befinden sich kaum Talgdrüsen, die eine ausreichende Versorgung mit Lipiden gewährleisten könnten, und die Haut weich und geschmeidig halten. Die Anzahl der Schweißdrüsen ist jedoch sehr hoch. Eine übermäßige Transpiration und ein okklusiver Effekt (z. B. in Turnschuhen) verursachen einen extremen Feuchtigkeitsanstieg und Quellung der Hornschicht. Der Hautzustand ist also geprägt durch eine verminderte Quantität und Qualität von Lipiden und Feuchtigkeit in den Korneozyten und/oder der Hornschicht. Die Haut trocknet aus und ihre Funktion als Barrierschicht wird extrem geschwächt. Da so Mikroorganismen wie z. B. Dermatophyten leicht in die Haut eindringen können, erhöht sich ein Mykoserisiko. Das Risiko nimmt zudem zu, wenn weitere Faktoren wie mechanische Belastung, beispielsweise durch zu enges Schuhwerk, vaskuläre Störungen, Nagelwachstumsstörungen, Hauttrockenheit, Mikroverletzungen (insbesondere bei Sportlern) und dergleichen vorliegen.

**[0003]** Mykosen, insbesondere im Hand- und/oder Fußbereich, welche Haut und/oder Nägel betreffen können (Tinea pedis und T. unguium) sind kosmetisch unschön und unangenehm, unter anderem da sie häufig von Juckreiz begleitet sind. Zudem werden Mykosen von Dritten häufig als Zeichen mangelnder Pflege angesehen. Tinea pedis und T. unguium werden häufig durch den Dermatophyten Trichophyton rubrum ausgelöst, können jedoch auch durch andere Pilze bedingt sein.

**[0004]** Auch das Auftreten von kosmetisch störenden Kopfschuppen ist mit dem Vorhandensein von Pilzen, insbesondere mit Pityosporum ovale, auf den betroffenen Hautarealen assoziiert. Zur Reduzierung von Kopfschuppen wird oftmals Piroctone olamine eingesetzt. Dies ist eine häufig in der Kosmetik verwendete, antimikrobiell wirkende Substanz gehörend zur Klasse der Pyridone und wird chemisch als 1-Hydroxy-4-methyl-6-(2,4,4-trimethylpentyl)-2(1H)pyridon bezeichnet; synonym werden die Begriffe Piroctonolamine; 2(1H)pyridone, 1-hydroxy-4-methyl-6-(2,4,4-trimethylpentyl)-Verbindung mit 2-aminoethanol (1:1) oder die für die Firma Clariant, Frankfurt, DE, als Marke eingetragene Bezeichnung Octopirox<sup>®</sup> erwendet (Handbuch der Konservierungsmittel, DGK-EV; Verlag für chemische Industrie; H. Ziolhowsky GmbH Augsburg, 1995). Seine antimikrobielle Aktivität erstreckt sich sowohl auf Gram positive und Gram negative Bakterien als auch auf Pilze (fungizid). So liegen beispielsweise minimale Hemmkonzentrationen (MHK) im Agardiffusionstest für Bakterien bei 31 µg/mL bei Staphylococcus aureus und 500 µg/mL bei Proteus ssp. und für Pilze bei 0,5 µg/mL bei Trichophyton rubrum, 4 µg/mL bei Aspergillus fumigatus und 4 µg/mL bis 16 µg/mL bei Malassezia-Hefen. Aufgrund seiner fungiziden Aktivität gegen alle medizinisch bedeutsamen Dermatophyten, Hefen und Schimmelpilze wird Piroctone olamine beispielsweise in Kosmetika als Konservierungsmittel, aber auch wie o. a. als Antischuppenwirkstoff eingesetzt. Die fungizide Aktivität begründet sich zum einen auf einer Aufnahmehemmung essentieller Substanzen in die Pilzzelle, zum anderen werden Metallionen (insbesondere Fe<sup>3+</sup>) komplexiert, was den mitochondrialen Energiestoffwechsel der Pilzzelle stört oder sogar inhibiert (Blömer, 2005).

**[0005]** Neben synthetisch hergestellten finden auch Substanzen pflanzlicher Herkunft häufig Verwendung in der Kosmetik.

**[0006]** Ein Beispiel ist ein in Samen des Färberwaides (Isatis tinctoria) enthaltenes Öl, welches sich beispielsweise durch warmes Auspressen gewinnen lässt (DD 293 366 A5). Dieses besitzt insektizide und fungizide Eigenschaften (Seifert und Unger, 1994), soll antibakteriell, antiviral und antiinflammatorisch wirken, und ist kosmetisch und pharmazeutisch akzeptabel. So ist in der DE 198 38 461 A1 die Herstellung einer Hautschutzsalbe aus einem solchen Isatis tinctoria Öl sowie leicht angetrockneten Blättern des Färberwaides beschrieben.

**[0007]** Eine Aufgabe der vorliegenden Erfindung ist es, eine verbesserte, antimikrobiell wirksame, gut verträgliche und pflegende, insbesondere Haut- und/oder Hautanhangsgebilde (insbesondere Nägel und/oder Haar(e)) pflegende, Wirkstoffkombination und/oder kosmetische oder pharmazeutische Zubereitung anzugeben. Die Begriffe Nagel und Nägel sowie Haar und/oder Haare werden dabei und im Folgenden synonym für Hautanhangsgebilde verwendet.

**[0008]** Des Weiteren soll diese einfach anzuwenden sein, sich zur Infektionsprophylaxe eignen und/oder einen Eigenschutz gegen mikrobielle Kontamination, mikrobielle Zersetzung und/oder dergleichen, insbesondere durch Pilze und/oder Bakterien (insbesondere Eubakterien), aufweisen.

**[0009]** Pflege meint dabei und im Folgenden Erhaltung, Wiederherstellung und/oder Förderung eines kosmetisch und/oder medizinisch akzeptablen und/oder normalen Funktions- und/oder Erscheinungsbildes der Haut und/oder der Hautanhangsgebilde, insbesondere der Nägel („gesunder Nagel“) und/oder der Haare.

**[0010]** Diese Aufgabe wird, gemäß einem ersten Aspekt der vorliegenden Erfindung, gelöst durch eine Wirkstoffkombination mit den Merkmalen des unabhängigen Schutzanspruchs 1. Diese umfasst eine Substanz aus der Klasse der Pyridone, insbesondere Piroctone olamine, und zumindest einen Wirkstoff, der erhältlich ist aus Pflanzen der Gattung *Isatis*, und weist eine besonders gute antimikrobielle Wirksamkeit auf, welche auch einen guten Eigenschutz (auch als Produktschutz bezeichnet) vor mikrobieller Kontamination, Schädigung, Zersetzung und/oder dergleichen gewährleistet. Sie ist zudem leicht herstellbar und kostengünstig.

**[0011]** Die o. g. Aufgabe wird hinsichtlich ihres zweiten Aspekts mit einer Zubereitung mit den Merkmalen des unabhängigen Schutzanspruchs 5, also einer Zubereitung, insbesondere kosmetischen oder pharmazeutischen Zubereitung, mit einer Wirkstoffkombination wie hier und im Folgenden beschrieben, insbesondere umfassend Piroctone olamine und zumindest einen Wirkstoff, der erhältlich ist aus Pflanzen der Gattung *Isatis*, gelöst.

**[0012]** Diese pflegt die Haut und Hautanhangsgebilde besonders vorteilhaft und verhindert oder vermindert so eine physikalische und/oder chemische Beeinträchtigung oder Schädigung. Zudem gewährleistet sie, insbesondere aufgrund ihres antimikrobiellen Effektes, einen besonderen Schutz vor mikrobieller Infektion, Rezidiven, Superinfektionen und/oder dergleichen. Ein guter Eigenschutz ist aufgrund der antimikrobiellen Wirksamkeit der Wirkstoffkombination ebenfalls gewährleistet. Die Zubereitung ist bevorzugt topisch anwendbar, insbesondere applizierbar, wobei hierzu geeignete Applikatoren, z. B. ein(e) Fingerkuppe, Pinsel, Stift, Pflaster, Sprühhvorrichtung, Tauchbehälter und/oder dergleichen, verwendet werden können.

**[0013]** Die o. g. Aufgabe wird hinsichtlich ihres dritten Aspekts gelöst mit den Merkmalen des unabhängigen Anspruchs 11, also mit einer Verpackungseinheit, welche in einem ersten Container eine Zubereitung, wie hier und im Folgenden beschrieben, welche als Lack, insbesondere wasserlöslicher Lack, hergerichtet ist, umfasst. Zudem kann die Verpackungseinheit in einem zweiten Container die Zubereitung, welche als Öl hergerichtet ist, umfassen. Dies gewährleistet eine besonders einfache und komfortable Anwendung.

**[0014]** Vorteilhafte Ausgestaltungen der Erfindung sind Gegenstand der Unteransprüche. Dabei verwendete Rückbeziehungen weisen auf die weitere Ausbildung des Gegenstandes des Hauptanspruches durch die Merkmale des jeweiligen Unteranspruches hin; sie sind nicht als ein Verzicht auf die Erzielung eines selbständigen, gegenständlichen Schutzes für die Merkmalskombinationen der rückbezogenen Unteransprüche zu verstehen. Des Weiteren ist im Hinblick auf eine Auslegung der Ansprüche bei einer näheren Konkretisierung eines Merkmals in einem nachgeordneten Anspruch davon auszugehen, dass eine derartige Beschränkung in den jeweils vorangehenden Ansprüchen nicht vorhanden ist.

**[0015]** In einer Ausführungsform des ersten Aspekts der Erfindung ist der zumindest eine Wirkstoff aus Pflanzen erhältlich, welche aus einer Gruppe auswählbar sind, welche *Isatis tinctoria*, *Isatis costata* und *Isatis indigotica* umfasst.

**[0016]** Bevorzugt ist der zumindest eine Wirkstoff ein *Isatis*-Öl und/oder Extraktum aus pflanzlichem Material, insbesondere Pflanzen, Pflanzenbestandteilen (Wurzeln (z. B. *Radix isatidis*), Stängel, Blätter, Blüten und dergleichen) und/oder Samen, wobei das pflanzliche Material im Wesentlichen frisch, gefroren, getrocknet, fermentiert, siliert und/oder dergleichen sein kann. Das Extraktum kann ein Pflanzensaft, Silagesaft, Gärssaft, ein nach bekannten Methoden gewonnener Auszug aus frischen, getrockneten und/oder fermentierten Pflanzen, Teilen davon und/oder Samen oder dergleichen sein. Insbesondere wenn das pflanzliche Material durch Trocknung, Fermentation, Silage oder dergleichen haltbar gemacht ist, wird eine kontinuierliche und um Spitzen bereinigte Zufuhr des Materials zur Gewinnung des Wirkstoffs über einen längeren Zeitraum (z. B. über ein oder mehrere Wachstumszyklen der Pflanze) oder eine an einen schwankenden Bedarf angepasste Gewinnung gewährleistet.

**[0017]** Weiterhin bevorzugt weist die Wirkstoffkombination einen synergistischen antimikrobiellen Effekt auf. Hierdurch wird zudem ein Schutz der Wirkstoffkombination und/oder eines, eine solche Wirkstoffkombination enthaltenden Zwischen- oder Endproduktes vor mikrobieller Kontamination, mikrobieller Zersetzung und/oder dergleichen gewährleistet. Der synergistische Effekt ergibt sich insbesondere gegenüber Bakterien, vornehmlich Gram positiven Bakterien, insbesondere der Gattung *Staphylococcus* (z. B. *Staphylococcus aureus*), und Pilzen, insbesondere der Gattung *Candida* (z. B. *Candida albicans*), *Pityosporum* (auch bezeichnet als Malas-

sezia), z. B. P. ovale und/oder P. orbiculare, Trichophyton, Microsporum, Aspergillus und/oder dergleichen.

**[0018]** In Ausführungsformen des zweiten Aspekts der vorliegenden Erfindung umfasst die Zubereitung Piroctone olamine in einer Konzentration von bis zu im Wesentlichen 10% (w/v) bezogen auf die im Wesentlichen anwendungsfertige Zubereitung, insbesondere in einer Konzentration in einem Bereich von 0,0001% (w/v) bis 10% (w/v). Besonders bevorzugt liegt die Piroctone olamine-Konzentration in einem Bereich von 0,01% (w/v) bis 1% (w/v), beispielsweise bei 0,05% (w/v) bis 0,5% (w/v). Zudem oder alternativ kann der zumindest eine Wirkstoff in einer Konzentration von bis zu im Wesentlichen 30% (v/v) bezogen auf die anwendungsfertige Zubereitung enthalten sein, insbesondere in einer Konzentration in einem Bereich von 0,1% (v/v) bis 15% (v/v), beispielsweise von 3% (v/v) bis 10% (v/v).

**[0019]** In einer besonders bevorzugten Ausführungsform enthält die Zubereitung weitere Zusatzstoffe, insbesondere Salizylsäure, Urea und/oder zumindest ein Öl. Das oder jedes Öl kann ein natürliches Öl sein.

**[0020]** Salizylsäure kann in Konzentrationen von im Wesentlichen 0,01% (w/v) bis 10% (w/v) bezogen auf die im Wesentlichen anwendungsfertige Zubereitung enthalten sein, z. B. 0,01% (w/v) bis 2% (w/v). Hierdurch wird eine Verbesserung der Permeabilität von Haut und Hautanhangsgebilden erreicht. Zudem hat Salizylsäure keratolytische, antiinflammatorische und antibakterielle Eigenschaften und kann so vorteilhaft die antimikrobielle Eigenschaft der Wirkstoffkombination unterstützen.

**[0021]** Urea kann in Konzentrationen von im Wesentlichen 0,001% (w/v) bis 40% (w/v) bezogen auf die im Wesentlichen anwendungsfertige Zubereitung enthalten sein. Speziell wenn die Konzentration 10% (w/v) im Wesentlichen nicht überschreitet wird eine gute Hydratation von Haut und Hautanhangsgebilden gewährleistet. Hierdurch wird die Haut weich und geschmeidig erhalten sowie eine Evaporation von Feuchtigkeit aus Haut und Nagel verhindert oder verringert. Es werden also eine zusätzliche Pflege und ein verbesserter Schutz von Haut und Hautanhangsgebilden erreicht. Bei höheren Konzentrationen als 10% (w/v) wird die Permeabilität insbesondere aufgrund einer Reduktion einer Verhornung erhöht. Zudem besitzt Urea einen antimikrobiellen Effekt.

**[0022]** Das zumindest eine Öl ist bevorzugt ein kosmetisch oder pharmazeutisch akzeptables Öl, pflegt Haut und Hautanhangsgebilde, stabilisiert die Hautbarriere und bildet einen Schutz vor äußeren, schädlichen Einflüssen. Zudem erhöht es eine Spreitfähigkeit und somit eine Verteilung der Wirkstoffkombination der Zusammensetzung. Bevorzugt ist das zumindest eine Öl ein Pflanzenöl, insbesondere Sojaöl, Mandelöl, Jojobaöl, Olivenöl, Arganöl, Sonnenblumenöl und/oder dergleichen. Besonders bevorzugt ist das zumindest eine Öl in einer Konzentrationen von im Wesentlichen 0,1% (v/v) bis 60% (v/v) bezogen auf die im Wesentlichen anwendungsfertige Zubereitung enthalten.

**[0023]** In einer Ausführungsform umfasst die Zubereitung weiterhin Hilfsstoffe und/oder Zusatzstoffe, insbesondere zumindest einen Konsistenzgeber, Emulgator, Silikonverbindung, Fett, Wachs, Stabilisator, Deodorant, Antitranspirant, Filmbildner, Antioxidans, Konservierungsmittel, Duftstoff, Farbstoff und/oder dergleichen.

**[0024]** Bevorzugt ist die Zubereitung hergerichtet als Lack, insbesondere als wasserlöslicher Lack, oder Öl, insbesondere als Öl-Spray. Dabei kann der Lack und/oder das Öl eine an sich übliche Grundlage enthalten, was eine Herrichtung der Zubereitung erleichtert und somit Kosten reduziert. Eine solche Grundlage dient unter anderem als Vehikel für die Wirkstoffkombination und soll zudem eine Penetration fördern. Des Weiteren kann die Grundlage an spezifische Bedürfnisse oder Vorlieben eines Verwenders der Zubereitung anpasst sein, also z. B. Duft, Konsistenz, spezielle Hilfs-/Zusatzstoffe und/oder dergleichen.

**[0025]** Eine Herrichtung der Zubereitung als Lack gewährleistet, insbesondere bei physikalischer, chemischer und/oder mikrobieller Schädigung, eine Stabilisierung und einen Schutz des Nagels, insbesondere der Nagelsubstanz. Der Lack bildet vorteilhafterweise einen Film auf dem Nagel und ermöglicht und/oder fördert so ein Nachwachsen eines „gesunden“ Nagels. Zudem ist der wasserlösliche Lack sehr hautfreundlich und kann somit auch an Nagelrändern aufgetragen werden. Er ist im Wesentlichen im aufgetragenen Zustand visuell unauffällig und einfach entfernbar, z. B. mittels Wasser.

**[0026]** Alternativ kann die Zubereitung als Salbe, Creme, Paste, Gel oder dergleichen formuliert sein. Dabei kann eine an sich bekannte Grundlage für eine solche Salbe, Creme, Paste, Gel oder dergleichen in der Formulierung enthalten sein. Zudem kann die Wirkstoffkombination in weitere gängige kosmetische oder pharmazeutische Formulierungen eingearbeitet werden, insbesondere in Pumpsprays, Aerosolsprays, Tinkturen, Lotionen, Balsame, Emulsionen und dergleichen. Des Weiteren kann die Zubereitung als Shampoo, Duschbad,

Duschgel, Badezusatz, Kur, insbesondere Haar- und/oder Hautkur, Spülung, insbesondere Haarspülung, Haarwasser, Schaum, Festiger, Deodorant, Antitranspirant und/oder Rasierwasser hergerichtet sein.

**[0027]** In Ausführungsformen des dritten Aspekts der Erfindung umfasst der Lack zudem Urea, was die Hydratation des Nagels erhöht. Zudem hat Urea einen penetrationsfördernden und antimikrobiellen Effekt. Das Öl umfasst zudem Salizylsäure, welche keratolytische, antiinflammatorische und antibakterielle Eigenschaften aufweist. Ebenfalls umfasste(s) Öl(e), insbesondere natürliche Öle, wie Mandel-, Soja- und Sonnenblumenöl, erhöhen die Spreitfähigkeit des Öls und damit auch die Verteilung der Wirkstoffe.

**[0028]** Darüber hinaus stärken und stabilisieren sie die Hautbarriere und somit den Eigenschutz der Haut.

**[0029]** Nachfolgend wird ein Ausführungsbeispiel der Erfindung anhand der Zeichnung näher erläutert.

**[0030]** Das oder jedes Ausführungsbeispiel ist nicht als Einschränkung der Erfindung zu verstehen. Vielmehr sind im Rahmen der vorliegenden Offenbarung zahlreiche Abänderungen und Modifikationen möglich, insbesondere solche Varianten, Elemente und Kombinationen, die zum Beispiel durch Kombination oder Abwandlung von einzelnen in Verbindung mit den im allgemeinen oder speziellen Beschreibungsteil beschriebenen enthaltenen Merkmalen bzw. Elementen für den Fachmann im Hinblick auf die Lösung der Aufgabe entnehmbar sind.

**[0031]** Darin zeigen

**[0032]** **Fig. 1** tabellarische Zusammenstellungen von Ergebnissen einer qualitativ ermittelten Wachstumshemmung von Mikroorganismen durch eine erfindungsgemäße Wirkstoffkombination gegenüber a) Bakterien und b) Pilzen,

**[0033]** **Fig. 2** Photographien eines Zehennagels eines Probanden a) im Ausgangszustand (strukturell geschädigt) und b) in einem deutlich verbesserten Zustand nach einer täglichen Applikation einer Ausführungsform der erfindungsgemäßen Zubereitung in Form eines Lackes und eines Öls über drei Monate,

**[0034]** **Fig. 3** Photographien jeweils eines Zehennagels eines ersten Probanden a) im Ausgangszustand (mikrobiell geschädigt), b) in einem verbesserten Zustand nach einer täglichen Applikation einer Ausführungsform der erfindungsgemäßen Zubereitung in Form eines Lackes und eines Öls über 35 Tage und c) in weiter verbessertem Zustand nach einer täglichen Applikation über insgesamt 126 Tage,

**[0035]** **Fig. 4** Photographien jeweils eines Zehennagels eines zweiten Probanden a) im Ausgangszustand (mikrobiell geschädigt), b) in einem verbesserten Zustand nach einer nach einer täglichen Applikation einer Ausführungsform der erfindungsgemäßen Zubereitung in Form eines Lackes und eines Öls über 27 Tage und c) in weiter verbessertem Zustand nach einer täglichen Applikation über insgesamt 127 Tage,

**[0036]** **Fig. 5** Photographien jeweils eines Zehennagels eines dritten Probanden a) im Ausgangszustand (mikrobiell geschädigt), b) in einem verbesserten Zustand nach einer täglichen Applikation einer Ausführungsform der erfindungsgemäßen Zubereitung in Form eines Lackes und eines Öls über 28 Tage und c) in weiter verbessertem Zustand nach einer täglichen Applikation über insgesamt 96 Tage und

**[0037]** **Fig. 6** eine schematische Darstellung eines Längsschnittes durch eine Ausführungsform einer erfindungsgemäßen Verpackungseinheit.

#### Beispiele

#### Material und Methoden

Qualitative Ermittlung einer Wachstumshemmung von Mikroorganismen durch eine erfindungsgemäße Wirkstoffkombination

**[0038]** Die qualitative Ermittlung der Wachstumshemmung von Mikroben erfolgte für vier Laborstämme, i. e. zwei Bakterien- und zwei Pilzstämme (s. u.) anhand eines Oberflächentropfverfahrens. Es wurden jeweils sechs Probenlösungen (Lösung 1 bis 6) und eine Kontrolllösung (0,9% (w/v) NaCl) in jeweils 4 unterschiedlichen Verdünnungsstufen verwendet. Insgesamt wurden jeweils 3 Versuchsreihen zu je 112 Untersuchungen ((6 Probenlösungen + 1 Kontrolle) × 4 Verdünnungsstufen × 4 Laborstämme) durchgeführt. Die Untersuchun-

gen orientierten sich an den nach guter Laborpraxis durchgeführten Vorgehensweisen bei der Bestimmung von Resistogrammen.

#### Mikroorganismen:

Escherichia coli, ATCC 25922  
Staphylococcus aureus, ATCC 25923  
Aspergillus niger, ATCC 9642  
Candida albicans, ATCC 10231

#### Nährmedien & Lösungen:

TSB-Bouillon (Oxoid Ltd., Cambridge, UK),  
Müller-Hinton Nährmedium (Fa. Heipha GmbH, Heidelberg),  
Kimmig Nährmedium (Fa. Heipha GmbH, Heidelberg),  
0,9% (w/v) NaCl-Lösung (Fa. Merck) = Kontrolllösung,  
25% (v/v) Tween

#### [0039]

#### Zusammensetzung der Lösungen 1 bis 6

Lösung No.	Polymer/Isopropanol/Ethanol [% (v/v)]	Piroctone olamine [% (w/v)]	Isatis-Öl [% (v/v)]	Octyldodecanol [% (v/v)]
1	90		-	10
2	89	1	5	5
3	79	1	10	10
4	90	0	5	5
5	80	0	10	10
6	89	1	0	10

#### Vorbereitung der Stammlösungen:

**[0040]** Vorbereitung einer definierten Mikroorganismenmenge von  $\sim 10^6$  KBE/mL (KBE = koloniebildende Einheiten) von Staphylococcus aureus, Escherichia coli, Aspergillus niger und Candida albicans in TSB-Bouillon, Einstellen eines Inokulums auf 0,5 McFarland und Auftragen des Inokulums auf Müller-Hinton Nährboden und Kimmig-Nährboden gefolgt von der qualitativen Bestimmung der Wachstumshemmung (Hemmhofbildung/keine Hemmhofbildung).

#### Verdünnungsreihe der Test- und Kontrolllösung und Prüfung der Wachstumshemmung:

**[0041]** Verdünnung jeder der Lösungen 1 bis 6 sowie der Kontrolllösung in 25% (v/v) Tween zur Herstellung der folgenden Verdünnungsreihe (Volumen Test- oder Kontrolllösung : Volumen 25% (v/v) Tween):

1:1 (1; Nativkonzentration), 1:10 ( $10^{-1}$ ), 1:100 ( $10^{-2}$ ), 1:1000 ( $10^{-3}$ )

Danach Inokulation von 100  $\mu$ L bzw. 10  $\mu$ L (Müller-Hinton Nährboden und Kimmig-Nährboden) der Verdünnungsstufen auf Nährmedien nach Mikroorganismeninokulum mit einem Radius von ca. 5 mm, gefolgt von einer mikrobiologischen Untersuchung mittels 10  $\times$  Lupenglas zur qualitativen Ermittlung der Wachstumshemmung und tabellarische Zusammenstellung der Ergebnisse wie in **Fig. 1** dargestellt (0 = kein Hemmhof; 1 = Hemmhof).

#### Anwendungsbeobachtung

**[0042]** An der Anwendungsbeobachtung nahmen insgesamt 14 Probanden im Alter von 40 bis 81 Jahren (männlich = 5, weiblich = 9) nach individueller Aufklärung und schriftlichem Einverständnis teil. Das Einschlusskriterium war das Vorliegen einer klinisch bestätigten Onychomykose oder sichtbarer struktureller Schäden (**Fig. 2a**).

#### Material

**[0043]** Erfindungsgemäße Zusammensetzung hergerichtet als Nagellack:

Inhaltsstoff	Konzentration
Piroctone olamine	0,5% (w/v)
Isatis-Öl	5,0% (v/v)
Urea	1,5% (w/v)
Eutanol G® (Octyldodecanol)	5,0% (v/v)
Isopropanol	21,0% (v/v)
Ethanol	10,0% (v/v)
Luviskol 37 I®	55,0% (v/v)

**[0044]** Erfindungsgemäße Zusammensetzung hergerichtet als Hautpflegeöl:

Inhaltsstoff	Konzentration
Piroctone olamine	0,5% (w/v)
Isatis-Öl	5,0% (v/v)
Sojaöl	32,0% (v/v)
Mandelöl	3,0% (v/v)
Sonnenblumenöl	5,0% (v/v)
Salizylsäure	0,5% (w/v)
Ethanol	20,0% (v/v)
Eutanol G® (Octyldodecanol)	30,0% (v/v)
Cetiol A®	3,5% (v/v)
Controx KS®	0,2% (w/v)
Parfumöl	0,3% (v/v)

**[0045]** Eutanol G, Cetiol A und Controx KS wurden über die Cognis GmbH, Düsseldorf, Deutschland, und Luviskol 37 I über die BASF, Ludwigshafen, Deutschland, bezogen.

#### Methoden

**[0046]** Es erfolgte eine Parallelbehandlung aller Nägel beider Füße jedes Probanden jeweils sukzessive mit Lack und Öl (hier hergerichtet als Hautpflegeöl in Form eines Ölsprays). Auf die gesamte Fläche der Nägel der (gewaschenen) Füße wurde der Lack täglich aufgetragen und trocknen gelassen. Anschließend erfolgte eine Applikation des Ölsprays aus etwa 10 cm Entfernung. Das Öl wurde nicht nur auf die sichtbar veränderten Nägel aufgetragen und intensiv einmassiert, sondern auch auf Fußsohlen, Kanten und Zwischenzehenräume und die anderen Fußnägel.

**[0047]** Eine ärztliche Untersuchung und visuelle Analyse und Beurteilung des Zustands der Nägel fand in einem vierwöchigen Abstand über einen Zeitraum von mindestens drei Monaten statt. Zu jedem Termin erfolgte eine Fotodokumentation der Testareale mit einer Digitalkamera (Fujifilm Fine-Pix E500) wie in **Fig. 2** bis **Fig. 5** dargestellt und eine Messung der gesunden Nagelzone.

#### Ergebnisse

Qualitative Ermittlung einer Wachstumshemmung von Mikroorganismen durch eine erfindungsgemäße Wirkstoffkombination

**[0048]** **Fig. 1a** zeigt tabellarische Zusammenstellungen der Ergebnisse der qualitativen Ermittlung der Wachstumshemmung von Bakterien, nämlich *Staphylococcus aureus*, ATCC 25923, *Escherichia coli*, ATCC 25922, wobei eine sichtbare Wachstumshemmung mit „1“ und keine sichtbare Wachstumshemmung mit „0“ angegeben ist.

**[0049]** **Fig. 1b** zeigt tabellarische Zusammenstellungen der Ergebnisse der qualitativen Ermittlung der Wachstumshemmung von Pilzen, nämlich *Aspergillus niger*, ATCC 9642, *Candida albicans*, ATCC 10231, wobei eine sichtbare Wachstumshemmung mit „1“ und keine sichtbare Wachstumshemmung mit „0“ angegeben ist.

**[0050]** Lösung 1 (ohne Piroctone olamine und Isatis-Öl), 4 (mit 5% (v/v) Isatis-Öl), 5 (mit 10% (v/v) Isatis-Öl) sowie die Kontrolllösung zeigten gegenüber keinem der verwendeten Stämme eine Wachstumshemmung.

**[0051]** Die Lösung 6, welche nur Piroctone olamine in einer Konzentration von 1% (w/v) enthält, zeigte für die Nativkonzentration sowie die 1:10 Verdünnung bei allen vier Teststämmen eine Wachstumshemmung.

**[0052]** Die Lösung 2, welche Piroctone olamine und Isatis-Öl in einer Konzentration von 1% (w/v) und 5% (v/v) enthält, zeigte bei den Bakterienstämmen eine Wachstumshemmung für die Nativkonzentration sowie die 1:10 Verdünnung; Lösung 3, welche Piroctone olamine und Isatis-Öl in einer Konzentration von 1% (w/v) und 10% (v/v) enthält, zeigte nur bei E. coli eine Wachstumshemmung (bei Nativkonzentration und 1:10 Verdünnung).

**[0053]** Bei den Pilzstämmen (A. niger, C. albicans) zeigten die Lösungen 2 und 3 jedoch sowohl eine Wachstumshemmung in Nativkonzentration und in einer Verdünnung von 1:10 als auch bei einer Verdünnung von 1:100. Dies weist auf einen Synergieeffekt von Piroctone olamine und Isatis-Öl bezüglich der Wachstumshemmung von Pilzen hin.

#### Anwendungsbeobachtung

**[0054]** Die Auswertung der Anwendungsbeobachtung (siehe **Fig. 2** bis **Fig. 5**) zeigt, dass die pflegenden und antimikrobiellen, insbesondere fungiziden, Eigenschaften der verwendeten Ausführungsformen der Zubereitungen bei regelmäßiger Anwendung über einen Zeitraum von mindestens drei Monaten einen positiven Effekt auf den Nagel- und Hautzustand von onychomykose-erkrankten Probanden haben. Die Kombination aus Nagellack und Hautpflegeöl führte bei allen Probanden zu Verbesserungen von Hautzustand und der Nagelbeschaffenheit. Die Verträglichkeit sowie die Pflegeleistung von Nagellack und Hautpflegeöl waren sehr gut. Es wurden bei keinem Probanden lokale Irritationen der Haut oder andere Missbefindlichkeiten während der Anwendung beobachtet oder beschrieben. Insbesondere die Herrichtung des Hautpflegeöls als Spray führte zu einer guten Compliance und hohen Akzeptanz auch bei den älteren Probanden.

**[0055]** Die Auswertung des Hautzustandes und der Nagelbeschaffenheit zeigte eine kontinuierliche Verbesserung. Es konnte sowohl eine Struktur-Verbesserung der behandelten Nägel beobachtet werden (**Fig. 2**) als auch das Nachwachsen einer gesunden Zone bei pilzinfizierten Nägeln (**Fig. 3** bis **Fig. 5**). Im Verlauf der Anwendungsbeobachtung konnte festgestellt werden, dass die subjektiven Beschwerden der Probanden deutlich abgenommen haben. Dieses konnte von der betreuenden Dermatologin bestätigt werden.

**[0056]** Alle Probanden beurteilten die Wirkung, insbesondere die Pflegewirkung, des Produktes mit sehr gut und gaben an, das Präparat auch nach Abschluss der Beobachtungsphase gerne weiter zu verwenden.

**[0057]** **Fig. 6** zeigt einen schematischen Längsschnitt durch eine Ausführungsform einer erfindungsgemäßen Verpackungseinheit **10**. Diese umfasst einen ersten und zweiten Container **12**, **14**, und in dem ersten Container **12** eine Zubereitung wie vorhergehend und im Folgenden beschrieben, welche als Lack, z. B. als Nagellack, hergerichtet ist. Die Verpackungseinheit **10** umfasst im zweiten Container **14** die als ein Öl hergerichtete Zubereitung. Der erste Container **12**, welcher hier als ein Nagellackbehälter dargestellt ist, umfasst eine erste Applikationsvorrichtung **16**, hier als Pinsel dargestellt, zur gezielten Applikation des Lacks. Der zweite Container **14**, welcher als Spraybehälter gezeigt ist, umfasst eine zweite Applikationsvorrichtung **18**, hier einen Sprühkopf, zur Applikation des Öls auf größere Haut- und oder Nagelflächen und/oder an schwer zugänglichen Körperstellen.

**[0058]** Alternativ kann jeder andere geeignete Container vorgesehen sein.

**[0059]** Zudem kann zur Applikation der Zubereitung, hier z. B. des Lackes und/oder des Öls, jede geeignete Applikationsvorrichtung vorgesehen sein, also z. B. ein Applikatorstab, Stift, Stempel, Tauchbehälter, Pflaster und/oder dergleichen.

**[0060]** Somit lässt sich die Erfindung wie folgt darstellen:

Die Erfindung betrifft eine Wirkstoffkombination welche Piroctone olamine und zumindest einen Wirkstoff, der erhältlich ist aus Pflanzen der Gattung Isatis umfasst, eine kosmetische oder pharmazeutische Zubereitung mit einer solchen Wirkstoffkombination sowie eine Verpackungseinheit **10**, welche in einem ersten Container **12** eine solche Zubereitung hergerichtet als Lack und in einem zweiten Container **14** eine solche Zubereitung hergerichtet als Öl umfasst.



Literatur

Handbuch der Konservierungsmittel, DGK-EV; Verlag für chemische Industrie; H. Ziolhowsky GmbH Augsburg, 1995.

Blömer M (2005) Eine vierarmige, doppelblinde, randomisierte, placebokontrollierte Studie bezüglich der Wirksamkeit einer Zink-Octopirox Shampoo Formulierung vs. einer Oxiconazol- bzw. einer Zink-Pyrithion-haltigen Formulierung bei Pytriasis simplex capillitii (Kopfschuppen). Inaugural-Dissertation zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin des Fachbereiches Medizin der Justus-Liebig-Universität Giessen.

Seifert K und Unger W (1994) Insecticidal and fungicidal compounds from *Isatis tinctoria*. *Naturforschung* 49c: 44–48.

**ZITATE ENHALTEN IN DER BESCHREIBUNG**

*Diese Liste der vom Anmelder aufgeführten Dokumente wurde automatisiert erzeugt und ist ausschließlich zur besseren Information des Lesers aufgenommen. Die Liste ist nicht Bestandteil der deutschen Patent- bzw. Gebrauchsmusteranmeldung. Das DPMA übernimmt keinerlei Haftung für etwaige Fehler oder Auslassungen.*

**Zitierte Patentliteratur**

- DE 293366 A5 [0006]
- DE 19838461 A1 [0006]

**Zitierte Nicht-Patentliteratur**

- Handbuch der Konservierungsmittel, DGK-EV; Verlag für chemische Industrie; H. Ziolhowsky GmbH Augsburg, 1995 [0004]
- Handbuch der Konservierungsmittel, DGK-EV; Verlag für chemische Industrie; H. Ziolhowsky GmbH Augsburg, 1995 [0060]
- Blömer M (2005) Eine vierarmige, doppelblinde, randomisierte, placebokontrollierte Studie bezüglich der Wirksamkeit einer Zink-Octopirox Shampoo Formulierung vs. einer Oxiconazol- bzw. einer Zink-Pyrithion-haltigen Formulierung bei Pytriasis simplex capillitii (Kopfschuppen). Inaugural-Dissertation zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin des Fachbereiches Medizin der Justus-Liebig-Universität Gießen [0060]
- Seifert K und Unger W (1994) Insecticidal and fungicidal compounds from *Isatis tinctoria*. Naturforschung 49c: 44–48 [0060]

### Schutzansprüche

1. Wirkstoffkombination umfassend Piroctone olamine und zumindest einen Wirkstoff, der erhältlich ist aus Pflanzen der Gattung Isatis.
2. Wirkstoffkombination nach Anspruch 1, wobei der zumindest eine Wirkstoff aus Pflanzen erhältlich ist, welche aus einer Gruppe auswählbar sind, welche Isatis tinctoria, Isatis costata und Isatis indigotica umfasst.
3. Wirkstoffkombination nach Anspruch 1 oder 2, wobei der zumindest eine Wirkstoff ein Isatis-Öl und/oder Extraktum aus im Wesentlichen frischen, getrockneten oder fermentierten Pflanzen, Pflanzenbestandteilen und/oder Samen ist.
4. Wirkstoffkombination nach einem der vorhergehenden Ansprüche, mit einem synergistischen antimikrobiellen Effekt.
5. Kosmetische oder pharmazeutische Zubereitung mit einer Wirkstoffkombination nach einem der Ansprüche 1 bis 4.
6. Zubereitung nach Anspruch 5, wobei das Piroctone olamine in einer Konzentration von bis zu im Wesentlichen 10% (w/v) bezogen auf die im Wesentlichen anwendungsfertige Zubereitung enthalten ist, insbesondere in einem Bereich von im Wesentlichen 0,0001% (w/v) bis 10% (w/v), und/oder wobei der zumindest eine Wirkstoff in einer Konzentration von bis zu im Wesentlichen 30% (v/v) bezogen auf die anwendungsfertige Zubereitung enthalten ist, insbesondere in einem Bereich von im Wesentlichen 0,0001% (v/v) bis 30% (v/v).
7. Zubereitung nach einem der Ansprüche 5 oder 6, weiterhin enthaltend Salizylsäure, Urea und/oder zumindest ein Öl.
8. Zubereitung nach Anspruch 7, wobei das zumindest eine Öl ein Pflanzenöl, insbesondere Sojaöl, Mandelöl und/oder Sonnenblumenöl, ist.
9. Zubereitung nach einem der Ansprüche 5 bis 8, weiterhin umfassend zumindest einen Konsistenzgeber, Emulgator, Silikonverbindung, Fett, Wachs, Stabilisator, Deodorant, Antitranspirant, Filmbildner, Antioxidans, Konservierungsmittel, Duftstoff und/oder Farbstoff.
10. Zubereitung nach einem der Ansprüche 5 bis 9 hergerichtet als, insbesondere wasserlöslicher, Lack oder Öl, insbesondere Öl-Spray.
11. Zubereitung nach einem der Ansprüche 5 bis 9 hergerichtet als Salbe, Creme, Paste, Gel, Pumpspray, Aerosolspray, Tinktur, Lotion, Balsam, Emulsion, Shampoo, Duschbad, Duschgel, Badezusatz, Kur, Spülung, Haarwasser, Schaum, Festiger, Deodorant, Antitranspirant und/oder Rasierwasser.
12. Verpackungseinheit (**10**) umfassend in einem ersten Container (**12**) eine Zubereitung nach einem der Ansprüche 5 bis 10 hergerichtet als Lack und in einem zweiten Container (**14**) eine Zubereitung nach einem der Ansprüche 5 bis 10 hergerichtet als Öl.

Es folgen 5 Blatt Zeichnungen

## Anhängende Zeichnungen

Lösung 1:

Verdünnung	<i>S. aureus</i>	<i>E. coli</i>	Ergebnis
1	0	0	keine Wachstumshemmung
10 <sup>-1</sup>	0	0	keine Wachstumshemmung
10 <sup>-2</sup>	0	0	keine Wachstumshemmung
10 <sup>-3</sup>	0	0	keine Wachstumshemmung

Lösung 2:

Verdünnung	<i>S. aureus</i>	<i>E. coli</i>	Ergebnis
1	1	1	Wachstumshemmung
10 <sup>-1</sup>	1	1	Wachstumshemmung
10 <sup>-2</sup>	0	0	keine Wachstumshemmung
10 <sup>-3</sup>	0	0	keine Wachstumshemmung

Lösung 3:

Verdünnung	<i>S. aureus</i>	<i>E. coli</i>	Ergebnis
1	0	1	Wachstumshemmung <i>E. coli</i>
10 <sup>-1</sup>	0	1	Wachstumshemmung <i>E. coli</i>
10 <sup>-2</sup>	0	0	keine Wachstumshemmung
10 <sup>-3</sup>	0	0	keine Wachstumshemmung

Lösung 4:

Verdünnung	<i>S. aureus</i>	<i>E. coli</i>	Ergebnis
1	0	0	keine Wachstumshemmung
10 <sup>-1</sup>	0	0	keine Wachstumshemmung
10 <sup>-2</sup>	0	0	keine Wachstumshemmung
10 <sup>-3</sup>	0	0	keine Wachstumshemmung

Lösung 5:

Verdünnung	<i>S. aureus</i>	<i>E. coli</i>	Ergebnis
1	0	0	keine Wachstumshemmung
10 <sup>-1</sup>	0	0	keine Wachstumshemmung
10 <sup>-2</sup>	0	0	keine Wachstumshemmung
10 <sup>-3</sup>	0	0	keine Wachstumshemmung

Lösung 6

Verdünnung	<i>S. aureus</i>	<i>E. coli</i>	Ergebnis
1	1	1	Wachstumshemmung
10 <sup>-1</sup>	1	1	Wachstumshemmung
10 <sup>-2</sup>	0	0	keine Wachstumshemmung
10 <sup>-3</sup>	0	0	keine Wachstumshemmung

Kontrollösung

Verdünnung	<i>S. aureus</i>	<i>E. coli</i>	Ergebnis
1	0	0	keine Wachstumshemmung
10-1	0	0	keine Wachstumshemmung
10-2	0	0	keine Wachstumshemmung
10-3	0	0	keine Wachstumshemmung

FIG 1a

## Lösung 1:

Verdünnung	<i>A. niger</i>	<i>C. albicans</i>	Ergebnis
1	0	0	keine Wachstumshemmung
10 <sup>-1</sup>	0	0	keine Wachstumshemmung
10 <sup>-2</sup>	0	0	keine Wachstumshemmung
10 <sup>-3</sup>	0	0	keine Wachstumshemmung

## Lösung 2:

Verdünnung	<i>A. niger</i>	<i>C. albicans</i>	Ergebnis
1	1	1	Wachstumshemmung
10 <sup>-1</sup>	1	1	Wachstumshemmung
10 <sup>-2</sup>	1	1	Wachstumshemmung
10 <sup>-3</sup>	0	0	keine Wachstumshemmung

## Lösung 3:

Verdünnung	<i>A. niger</i>	<i>C. albicans</i>	Ergebnis
1	1	1	Wachstumshemmung
10 <sup>-1</sup>	1	1	Wachstumshemmung
10 <sup>-2</sup>	1	1	Wachstumshemmung
10 <sup>-3</sup>	0	0	keine Wachstumshemmung

## Lösung 4:

Verdünnung	<i>A. niger</i>	<i>C. albicans</i>	Ergebnis
1	0	0	keine Wachstumshemmung
10 <sup>-1</sup>	0	0	keine Wachstumshemmung
10 <sup>-2</sup>	0	0	keine Wachstumshemmung
10 <sup>-3</sup>	0	0	keine Wachstumshemmung

## Lösung 5:

Verdünnung	<i>A. niger</i>	<i>C. albicans</i>	Ergebnis
1	0	0	keine Wachstumshemmung
10 <sup>-1</sup>	0	0	keine Wachstumshemmung
10 <sup>-2</sup>	0	0	keine Wachstumshemmung
10 <sup>-3</sup>	0	0	keine Wachstumshemmung

## Lösung 6:

Verdünnung	<i>A. niger</i>	<i>C. albicans</i>	Ergebnis
1	1	1	Wachstumshemmung
10 <sup>-1</sup>	1	1	Wachstumshemmung
10 <sup>-2</sup>	0	0	keine Wachstumshemmung
10 <sup>-3</sup>	0	0	keine Wachstumshemmung

## Kontrolllösung

Verdünnung	<i>A. niger</i>	<i>C. albicans</i>	Ergebnis
1	0	0	keine Wachstumshemmung
10 <sup>-1</sup>	0	0	keine Wachstumshemmung
10 <sup>-2</sup>	0	0	keine Wachstumshemmung
10 <sup>-3</sup>	0	0	keine Wachstumshemmung

FIG 1b



FIG 2a

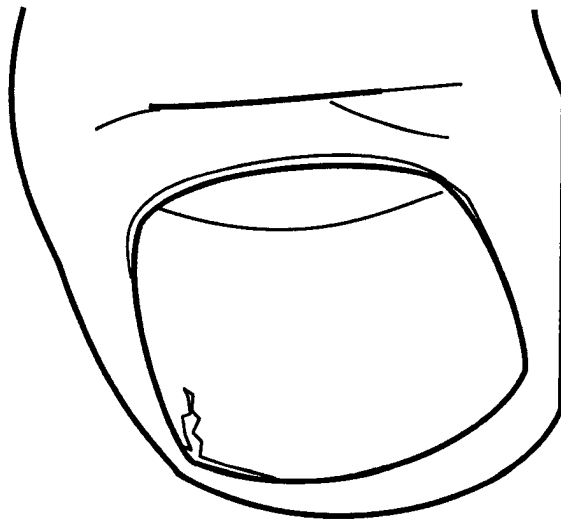


FIG 2b

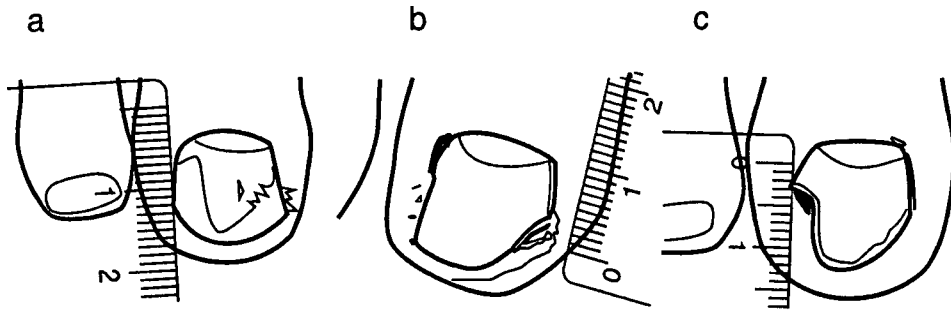


FIG 3

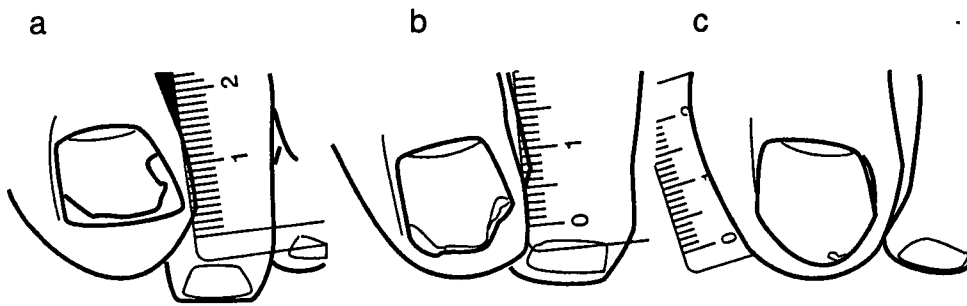


FIG 4

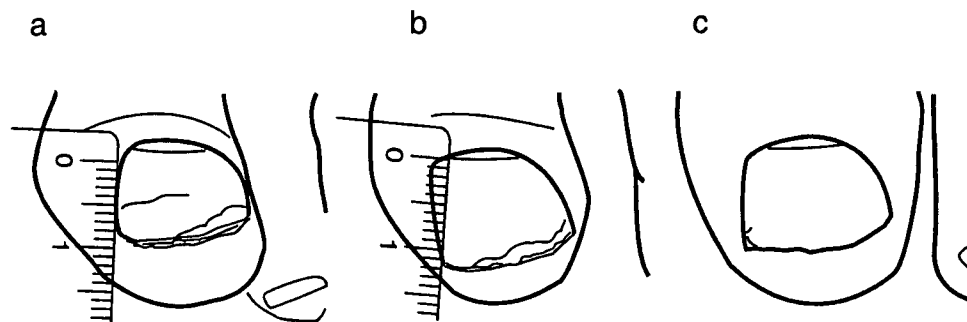


FIG 5

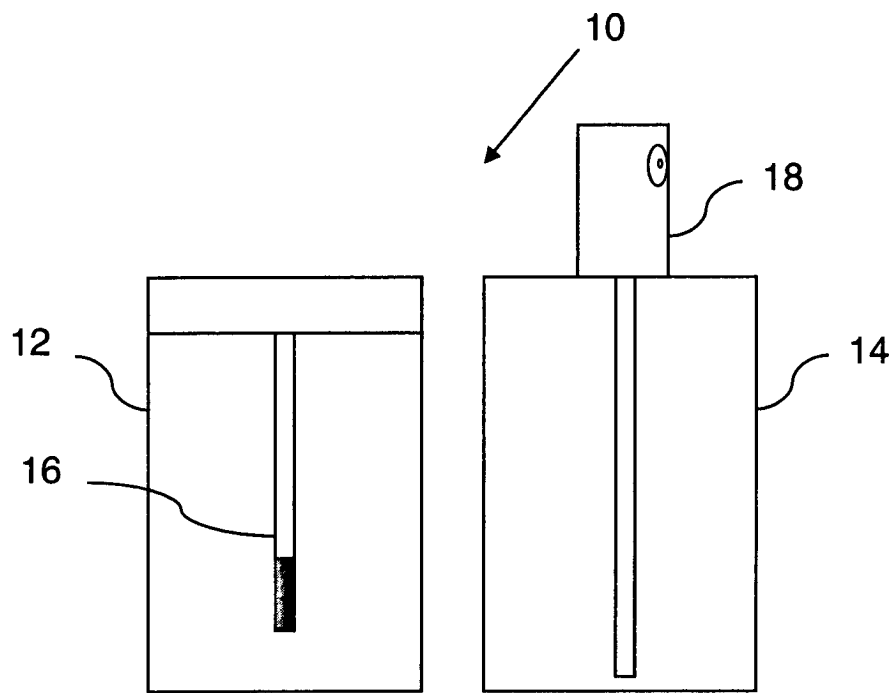


FIG 6