

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2007-503402

(P2007-503402A)

(43) 公表日 平成19年2月22日(2007.2.22)

(51) Int. Cl.	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 K 9/06 (2006.01)	A 6 1 K 9/06	4 C 0 7 6
A 6 1 K 47/14 (2006.01)	A 6 1 K 47/14	4 C 0 8 4
A 6 1 P 17/00 (2006.01)	A 6 1 P 17/00	4 C 0 8 6
A 6 1 P 31/10 (2006.01)	A 6 1 P 17/00 1 O 1	4 C 2 0 6
A 6 1 P 31/04 (2006.01)	A 6 1 P 31/10	
審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 26 頁) 最終頁に続く		

(21) 出願番号	特願2006-524199 (P2006-524199)	(71) 出願人	503241283
(86) (22) 出願日	平成16年8月23日 (2004.8.23)		バイオイコール アーゲー
(85) 翻訳文提出日	平成18年4月5日 (2006.4.5)		スイス連邦共和国 バーゼル ムッテンツ
(86) 国際出願番号	PCT/CH2004/000533		CH-4132 ホーファカーストラッ
(87) 国際公開番号	W02005/018585		セ 12
(87) 国際公開日	平成17年3月3日 (2005.3.3)	(74) 代理人	100076141
(31) 優先権主張番号	03019157.1		弁理士 市之瀬 官夫
(32) 優先日	平成15年8月25日 (2003.8.25)	(72) 発明者	ハンス メイヤー
(33) 優先権主張国	欧州特許庁 (EP)		スイス連邦共和国 リーエン CH-41
			25 バームリーベック 18
		Fターム(参考)	4C076 AA06 AA09 BB31 CC18 CC20
			CC32 DD37A DD38A DD40A DD44A
			DD45A DD50Z DD51A DD54A DD60A
			EE09A EE53A FF34
			最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 局所適用性産物およびその使用

(57) 【要約】

【課題】 本発明は、爪疾患の治療および爪医療のための局所適用性産物の提供を目的とする。

【解決手段】 爪疾患の治療および爪医療のための局所適用性産物は、単一または複数の活性成分および生理学的に適合性の活性成分および溶液メディエーターの他に、式 I の単一または複数の化合物



(ここで、

R は 5 ～ 8 個の炭素原子をもつ直鎖または分岐鎖アルキル残基を表し、

R₁ はホルミル基またはアセチル基を表す。) を含有する。

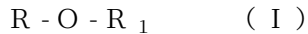
【選択図】 なし

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

爪疾患の治療および爪医療のための以下の組成物を含む局所適用性産物

- a) 単一または複数の治療的または助成的活性成分
- b) 式 I の単一または複数の化合物



ここで、

R は 5 ～ 8 個の炭素原子をもつ直鎖または分岐鎖アルキル残基を表し、

R₁ はホルミル基またはアセチル基を表し、

- c) 必要により、生理学的に適合性の補助薬。

10

【請求項 2】

式 I の化合物の R として C₅ ～ C₇ のアルキル残基を含むことを特徴とする請求項 1 記載の局所適用性産物。

【請求項 3】

式 I の化合物の R として C₆ のアルキル残基を含むことを特徴とする請求項 1 記載の局所適用性産物。

【請求項 4】

式 I の化合物として 1-ヘキサノールのアルキル残基を含むことを特徴とする請求項 1、2 または 3 のいずれか一つに記載の局所適用性産物。

【請求項 5】

式 I の化合物として 2-ヘキサノールを含むことを特徴とする請求項 1、2 または 3 のいずれか一つに記載の局所適用性産物。

20

【請求項 6】

C₅ ～ C₇ のアルカノールの 2 種または 2 種以上のギ酸、酢酸の混合物を内容物とすることを特徴とする請求項 1 または 2 のいずれか一つに記載の局所適用性産物。

【請求項 7】

式 I の化合物として単一または複数の C₅ ～ C₆ の酢酸アルキルを内容物とすることを特徴とする請求項 1 記載の局所適用性産物。

【請求項 8】

単一または複数の活性成分が合成または天然の抗真菌剤、抗生物質または防腐剤およびコルチコステロイドのグループから選ばれることを特徴とする請求項 1 乃至 7 の一つに記載の局所適用性産物。

30

【請求項 9】

単一または複数の助成的および治療的成分が栄養物および同化促進性物質のグループから選ばれることを特徴とする請求項 1 乃至 7 の一つに記載の局所適用性産物。

【請求項 10】

テルピンまたは油含有テルピン、アルコール類、ケトン類、脂肪酸エステル類、ポリグリコール類、界面活性剤、尿素、抗酸化剤および複合薬剤のグループから選ばれる単一または複数の補助薬がゲル、軟膏、クリームおよびペーストに含有されていることを特徴とする請求項 1 乃至 9 の一つに記載の局所適用性産物。

40

【請求項 11】

0.1 ～ 20 重量%の単一または複数の活性物質、1 ～ 99.90 重量%の単一または複数の式 I の化合物、および 0 ～ 98.90 重量%の補助薬を含むことを特徴とする請求項 1 乃至 10 の一つに記載の局所適用性産物。

【請求項 12】

爪疾患および爪周辺疾患の治療、予防、後治療および保持療法のための請求項 1 乃至 11 の一つに記載の局所適用性産物の使用。

【請求項 13】

爪医療のための請求項 1 乃至 12 の一つに記載の局所適用性産物の使用。

【請求項 14】

50

ペットおよび家畜のひずめ、足および爪の真菌性感染の治療のための請求項1乃至12の一つに記載の局所適用性産物の使用。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、爪の物質および皮膚を通しての浸透性が改善された爪疾患の治療および爪医療のための局所適用性産物に関する。

【背景技術】

【0002】

爪疾患の直接的局所治療および爪の医療は、ほとんど副作用とは無縁に発展しており、実行はいたって容易であり、経費もほんのわずかである。しかし、爪組成物の直接的局所使用の本質的問題は、存在している病原体を完全に死滅させ、爪に栄養物および同化促進性物質を供給するため、栄養物と同化促進性物質を含む十分量の活性物質を、爪を通してより深部にある組織層および爪根に輸送することにある。伝統的産物を用いて、直接的局所治療により症状を軽減させることは可能であるが、通常、治療の終了後に疾患は再発する。

【0003】

活性物質に良好な溶解性を与えると共に、爪成分を通過する高い浸透性と爪組織を通して活性物質を輸送する能力を所有する物質、いわゆる担体と併用された活性物質の直接的局所使用が、治療の結果を改善することが既に提案されている。一例として、EP-A-0503988には、少なくとも部分的に水に溶ける抗真菌活性物質に加えて、直鎖または分岐鎖のC2～C8アルカノール、並びに少なくとも水の3分の1からなる媒質、爪を通過する抗真菌剤の浸透性を促進する一つの水溶性物質を含む、爪真菌症の治療用薬剤が記載されている（例えば、特許文献1参照）。浸透性促進物質には、例えば、グリコール、モノエーテルグリコール、ジエーテルグリコール、ジメチルスルホキシド、カプロラクタム、ジメチルイソソルビト、イソプロピリデングリセリン、ジメチルイミダゾリジノン、N-メチルピロリドン-2、ピロリドン-2、酢酸エチル、C8～C10ポリオキシエチレンのグリセリド類およびポリエチレングリコール-ラウリン酸グリセリルおよびジメチルアセトアミドがある。EP-A-0503988に記載されている製剤上の原則は、限られた数の活性物質に対して適当な、すなわち、多くの活性成分にとっては不適当な、その活性物質のみに要求される部分的水溶性を考慮することにある。

【0004】

WO-A-9734644の出願には、浸透性促進物質としてn-オクタノールを含有する爪乾癬の治療用製剤が開示されている。改良型浸透性促進物質としてのギ酸エステルまたは酢酸エステルは記載されていない（特許文献2参照）。

【0005】

WO-A-02-083084の公開された出願には、フルコナゾール、担体および浸透性促進剤、特にカプリルアルコール、t-アミルアルコールまたは3-ペンタノールを含む爪治療産物が記載されている。浸透性促進剤としてのギ酸エステルまたは酢酸エステルは記載されていない（特許文献3参照）。

【0006】

Mertin、Dirkらの刊行物、Journal of Pharmacy and Pharmacology 49（3）、241-245には、クロラムフェニコールおよびn-オクタノールおよび必要添加物を含む組成物がエナメルペイント製品用に開示されている。浸透性促進剤としてのギ酸エステルまたは酢酸エステルは記載されていない（非特許文献1参照）。

【0007】

出願WO-A-03045339は真菌症や細菌の治療のための局所剤としてラッカーを開示している。該ラッカーは活性剤を含むが、爪またはケラチン含有全層に浸透しない。溶解性促進剤または浸透性促進剤としてのギ酸エステルまたは酢酸エステルは記載されてい

10

20

30

40

50

ない（特許文献4参照）。

【0008】

DE10014673はラッカー増強剤、例えばニトロセルロースを基礎にした植物性物質、溶解性促進剤を有するラッカーとしての爪治療用抗真菌剤を記載している（特許文献5参照）。

【0009】

DE10126501は尿素と低級アルカノール類を含有するケラチン溶解性組成物を開示している。浸透性促進剤としてのギ酸エステルや酢酸エステルの記載はない。さらに水が必須成分として存在している（特許文献6参照）。

【0010】

例えばカナダ特許第1072009などの公報はC₅～C₈アルカノール類のギ酸エステル類または酢酸エステル類を主として用いていないし、溶解性および浸透性促進剤が特に異なる（特許文献7参照）。

【0011】

EP-A-0179675、WO-A-0200176には、それぞれ、ラッカー、脂肪ラッカーおよび軟膏製品が記載されている。浸透性促進剤としてのギ酸エステル類および酢酸エステル類の使用は記載されていない（特許文献8、9参照）。

【0012】

ダウエント（Derwent）第XP-002310735の刊行物は、爪用バーニッシュ除去剤の産物およびその逆の適用を開示している（非特許文献2参照）。

【0013】

引用した製剤はすべて、一方において溶解性または浸透性促進剤としてギ酸エステルまたは酢酸エステルがないか、あるいは他方において、それらがニトロセルロースなどのラッカーまたは皮膜生成性添加剤を含むことによって本発明の製剤と異なる。ラッカー生成性添加剤が存在すると製剤の品質を著しく変える。ラッカー層はどのような成分、例えば製剤中の活性成分の浸透性を妨げる。

【0014】

【特許文献1】欧州特許出願公開第0503988号明細書

【特許文献2】国際公開第97/34644号パンフレット

【特許文献3】国際公開第02/083084号パンフレット

【非特許文献1】Mertin、Dirkら、Journal of Pharmacy and Pharmacology 49（3）、241-245

【特許文献4】国際公開第03/045339号パンフレット

【特許文献5】ドイツ国特許出願公開第10014673号明細書

【特許文献6】ドイツ国特許出願公開第10126501号明細書

【特許文献7】カナダ国特許第1072009号明細書

【特許文献8】欧州特許出願公開第0179675号明細書

【特許文献9】国際公開第02/00176号パンフレット

【非特許文献2】ダウエント（Derwent）第XP-002310735

【発明の開示】

【0015】

現在までのところ、爪疾患の局所的治療および局所的爪医療のための、長期治療に要求される、爪を通して爪根（マトリックス）へ要求される量の活性物質を輸送することを保証する担体を含む産物は存在していない。

【0016】

それ故、本発明の課題は、爪疾患の局所的治療および局所的爪医療に伴う諸問題を解決し、長期治療を可能にする医薬用および化粧用産物を提供することである。

【0017】

式（I）

10

20

30

40

50

R-O-R₁ (I)

(式中、Rは5～8個の炭素原子をもつ直鎖または分岐鎖アルキル残基を表し、R₁はホルミル基またはアセチル基を表す。)の化合物は、ケラチン性爪物質および周縁皮膚を通過する浸透能力に優れているだけでなく、ケラチン性爪や皮膚を通しての重要な栄養物などの他の爪医療用物質はもちろんのこと例えば抗真菌剤、抗生物質、防腐剤およびコルチコステロイドのような治療用活性物質の両方をも輸送することができる。

【0018】

従って、本発明の目的は、

(a) 単一または複数の治療的または助成的活性成分、

10

(b) 単一または複数の式Iの化合物

R-O-R₁ (I)

ここで、

Rは5～8個の炭素原子をもつ直鎖または分岐鎖アルキル残基を表し、

R₁はホルミル基またはアセチル基を表し、

(c) 必要により、生理学的に適合性の補助薬を含む爪疾患の治療および爪医療のための局所適用性剤にある。

【0019】

本発明に従って、式Iのこれらの化合物は、浸透性を促進するために、C₅～C₈アルカノール類のギ酸エステル類および酢酸エステル類を包含する。上記式Iは、分岐のものや異性体アルカノール類はもちろんのこと直鎖の第一級および第二級C₅～C₈アルカノール類のギ酸エステル類および酢酸エステル類の両方を包含する。それぞれ代表的な式IのC₅～C₈アルカノール類は、1-ペンタノール(アミルアルコール)、3-メチル-1-ブタノール(イソアミルアルコール)、1-ヘキサノール、2-ヘキサノール、4-メチル-1-ペンタノール、4-メチル-2-ペンタノール、1-ヘプタノール、2-ヘプタノール、5-メチル-1-ヘキサノール、5-メチル-2-ヘキサノール、1-オクタノール、2-オクタノール、6-メチル-1-ヘプタノール、6-メチル-2-ヘプタノールである。上記の第一級および第二級C₅～C₈アルカノール類の中でも、C₅～C₆アルカノール類が好ましい。特に好ましいものはペンタノール類、特に1-ヘキサノールおよび2-ヘキサノールである。混合物、さらに好ましい混合物は、2種または数種のC₅～C₈アルカノール類のギ酸および/または酢酸エチルの混合物である。特に好ましいものはヘキサノール類とヘプタノール類、例えば1-ヘキサノールと1-ヘプタノールのエステル類の混合物であり、この混合比は0.5:1.5～1.5:0.5に変更できる。式IのC₅～C₈アルカノール類のギ酸エステル類および酢酸エステル類のそれぞれ代表的なものは、ギ酸アミル、酢酸アミル、ギ酸イソアミル、酢酸イソアミル、ギ酸1-ヘキシル、酢酸1-ヘキシル、ギ酸2-ヘキシル、酢酸2-ヘキシル、ギ酸1-ヘプチル、酢酸1-ヘプチル、ギ酸2-ヘプチル、酢酸2-ヘプチル、ギ酸1-オクチル、酢酸1-オクチル、ギ酸2-オクチルおよび酢酸2-オクチルである。好ましいC₅～C₈アルキルエステル類は酢酸C₅～C₈アルキル類である。特に好ましいものはC₅～C₆アルキルである。さらに好ましいものは数種類の酢酸C₅～C₆アルキルの混合物である。

40

【0020】

本発明に従い局所適用薬のために、爪および爪周辺疾患に効果的な合成および天然由来のすべての治療的活性物質が原則的に考慮される。さらに、爪医療に効果的である栄養物および同化促進性物質も活性物質として考慮される。適当な治療的活性物質は、爪疾患の治療のための発明による局所適用薬を含み、既に述べた活性成分の組合せはもちろんのこと合成および天然由来の抗真菌剤、抗生物質、防腐剤およびコルチコステロイドである。

【0021】

特に適当な活性物質は合成および天然由来の抗真菌剤および栄養物および同化促進性物質であり、これらは爪医療において効果的である。

【0022】

50

治療的活性物質の特別な例は下記のものである。

【0023】

抗真菌剤およびそれらの生理学的に許容される塩類、例えば、(±)-*cis*-2,6-ジメチル-4-[2-メチル-3-(*p*-*tert*-ペンチル-フェニル)プロピル]モルホリン (アモロルフィン)、アンフォテリシン、6-シクロヘキシル-1-ヒドロキシ-4-メチル-2(1H)ピリジノン (シクロピロックス)、ビス-フェニル-(2-クロロフェニル)-1-イミダゾリルメタン (クロトリマゾール)、1-[2-(2,4-ジクロロフェニル)-2-(4-クロロベンジルオキシ)-エチル]-イミダゾール (エコナゾール)、2,4-ジフルオロ- α , α -ビス(1H-1,2,4-トリアゾール-1-イルメチル)ベンジルアルコール (フルコナゾール)、5-フルオロシトシン (フルシトシン)、7-クロロ-トリメトキシ-メチルスピロ-[ベンゾフラン-シクロヘキセン]-ジオン (グリセオフルビン)、1-[2,4-ジクロロ- β -(2,6-ジクロロベンジルオキシ)-フェネチル]-イミダゾール (イソコナゾール)、(±)-1-*sec*-ブチル-4-{4-[4-(4-{[(2R*,4S*)-2-(2,4-ジクロロフェニル)-2-(1,2,4-トリアゾール-1-イルメチル)-1,3-ジオキサラン-4-イル]メトキシ}-フェニル)-1-ピペラジニル]フェニル}-4,5-ジヒドロ-1,2,4-トリアゾール-5-オン (イトラコナゾール)、(±)-*cis*-1-アセチル-4-{4-([2-(2,4-ジクロロフェニル)-2-(1H-イミダゾール-1-イルメチル)-1,3-ジオキサラン-4-イル]メトキシ)フェニル}ピペラジン (ケトコナゾール)、1-[2,4-ジクロロ- β -(2,4-ジクロロベンジルオキシ)-フェネチル]-イミダゾール (ミコナゾール)、(E)-N-シンナミル-N-メチル-1-ナフチルメチルアミン (ナフチフィン)、ニスタチン、(E)-N-(6,6-ジメチル-2-ヘプテン-4-イニル)-N-メチル-1-ナフチルメチルアミン (テルビナフィン)、1[2-{(2-クロロ-3-チエニル)メトキシ}-2-(2,4-ジクロロフェニル)エチル]-1H-イミダゾール (チオコナゾール)、0-2-ナフチル-N-メチル-N-(3-トリル)-チオカルバメート (トルナフタット)。

【0024】

本発明の好ましい抗真菌剤は次のものである。

(±)-*cis*-2,6-ジメチル-4-[2-メチル-3-(*p*-*tert*-ペンチル-フェニル)プロピル]モルホリン (アモロルフィン)、ビス-フェニル-(2-クロロフェニル)-1-イミダゾリルメタン (クロトリマゾール)、1-[2,4-ジクロロ- β -(2,6-ジクロロベンジルオキシ)-フェネチル]-イミダゾール (イソコナゾール)、2,4-ジフルオロ- α , α -ビス(1H-1,2,4-トリアゾール-1-イルメチル)ベンジルアルコール (フルコナゾール)、(±)-1-*sec*-ブチル-4-{4-[4-(4-{[(2R*,4S*)-2-(2,4-ジクロロフェニル)-2-(1,2,4-トリアゾール-1-イルメチル)-1,3-ジオキサラン-4-イル]メトキシ}-フェニル)-1-ピペラジニル]フェニル}-4,5-ジヒドロ-1,2,4-トリアゾール-5-オン (イトラコナゾール)、(±)-*cis*-1-アセチル-4-{4-([2-(2,4-ジクロロフェニル)-2-(1H-イミダゾール-1-イルメチル)-1,3-ジオキサラン-4-イル]メトキシ)フェニル}ピペラジン (ケトコナゾール)、1-[2,4-ジクロロ- β -(2,4-ジクロロベンジルオキシ)-フェネチル]-イミダゾール (ミコナゾール)、(E)-N-(6,6-ジメチル-2-ヘプテン-4-イニル)-N-メチル-1-ナフチルメチルアミン (テルビナフィン)、 α -(2,4-ジフルオロフェニル)-5-フルオロ- β -メチル- α -(1H-1,2,4-トリアゾール-1-イルメチル)-4-ピリミジンエタノール (ボリコナゾール)。

【0025】

本発明の特に好ましい抗真菌剤は次のものである。

(±)-*cis*-2,6-ジメチル-4-[2-メチル-3-(*p*-*tert*-ペンチル-フェニル)プロピル]モルホリン (アモロルフィン)、ビス-フェニル-(2-クロロフェニル)-1-イミダゾリルメタン (クロトリマゾール)、1-[2,4-ジクロロ- β -(2,6-ジクロロベンジルオキシ)-フェネチル]-イミダゾール (イソコナゾール)、(±)-1-*sec*-ブチル-4-{4-[4-(4-{[(2R*,4S*)-2-(2,4-ジクロロフェニル)-2-(1,2,4-トリアゾール-1-イルメチル)-1,3-ジオキサラン-4-イル]メトキシ}-フェニル)-1-ピペラジニル]フェニル}-4,5-ジヒドロ-1,2,4-トリアゾール-5-オン (イトラコナゾール)、(±)-*c*

i s - 1 - アセチル - 4 - { 4 - ([2 - (2 , 4 - ジクロロフェニル) - 2 - (1 H - イミダゾール - 1 - イルメチル) - 1 , 3 - ジオキソラン - 4 - イル] メトキシ) フェニル } ピペラジン (ケトコナゾール) 。

【 0 0 2 6 】

天然由来の抗真菌剤、例えば、エーテル性油および植物抽出物。

【 0 0 2 7 】

天然由来の好ましい抗真菌剤は、茶木油 (*Melaleuca alternifolia*)、ラベンダー油 (*Lavandula officinalis chaix*)、オーストラリアン ブルー サイプレス オイル (*Australian blue cypress oil*) (*callitis intratropica*) およびニム (nim) 木 (*Azadirachta indica*) の葉抽出物である。これらの天然の抗真菌剤は、単一の活性物質として、またはそれら活性物質の数種を組み合わせることができる。活性成分の好ましい組み合わせは、ラベンダー油、茶木油、およびオーストラリアン ブルー サイプレス オイルの混合物である。

10

【 0 0 2 8 】

- 抗生物質およびそれらの生理学的に許容される塩類、例えば、 α -アミノ-4-ヒドロキシベンジルペニシリン (アモキシシリン)、D-(-)- α -アミノベンジルペニシリン (アムピシリン)、3,3-ジメチル-7-オキソ-6-フェニルアセトアミド-4-チア-1-アザビシクロ-[3.2.0]-ヘプタン-2-カルボン酸 (ベンジルペニシリン)、ベンジルペニシリン-ベンザシン、3-クロロ-7-D-(2-フェニルグリシンアミド)-セファロスポラニン酸 (セファクロ)、 7β -[D-2-アミノ-(4-ヒドロキシフェニル)-アセチルアミノ]-3-メチル-セファロスポラニン酸 (セファドロキシル)、アミノ-フェニルアセトアミド-メチル-セファロスポラニン酸 (セファレキシン)、D-(-)-スレオ-2-ジクロロアセトアミド-1-(4-ニトロフェニル)-1,3-プロパンジオール (クロラムフェニコール)、1-シクロプロピル-6-フルオロ-1,4-ジヒドロ-4-オキソ-7-(ピペラジニル)-3-キノリンカルボン酸 (シプロフロキサシン)、(Z)-(2R,5R)-3-(2-ヒドロキシエチリデン)-7-オキソ-4-オキサ-1-アザビシクロ[3.2.0]ヘプタン-2-カルボン酸 (クラブラン酸)、7-クロロ-7-デスオキシ-リコマイシン (クリンダマイシン)、6-デスオキシ-5-ヒドロキシテトラサイクリン (ドキシサイクリン)、1-エチル-6-フルオロ-1,4-ジヒドロ-4-オキソ-7-(1-ピペラジニル)-1,8-ナフチリジン-3-カルボン酸 (エノキサシン)、エリスロマイシン、3-(2-クロロ-6-フルオロフェニル)-5-メチル-4-イソキサゾール-ペニシリン (フルクロキサシリン)、カナマイシン、リンコマイシン、7-ジメチルアミノ-6-デスオキシ-6-デスメチルテトラサイクリン (ミノサイクリン)、6-(2-エトキシ-1-ナフタミド)-ペニシリン (ナフシリン)、1-エチル-1,4-ジヒドロ-7-メチル-4-オキソ-1,8-ナフチリジン-3-カルボン酸 (ナリジクス酸)、ネオマイシン、1-エチル-6-フルオロ-1,4-ジヒドロ-4-オキソ-7-(1-ピペラジニル)-3-キノリンカルボン酸 (ノルフロキサシン)、(±)-9-フルオロ-2,3-ジヒドロ-3-メチル-10-(4-メチル-1-ピペラジニル)-7-オキソ-7H-ピリド[1,2,3-デ][1,4]ベンゾキサジン-6-カルボン酸 (オフロキサシン)、6-(5-メチル-3-フェニル-4-イソキサゾールカルボキシアミド)ペニシラン酸 (オキサシリン)、6-フェノキシアセチルアミノ-ペニシラン酸 (フェノキシメチルペニシリン)、および4-ジメチルアミノ-オクタヒドロ-ペンタヒドロキシ-1,11-ジオキソ-6-メチル-ナフタセン-2-カルバミド (テトラサイクリン)。

20

30

40

【 0 0 2 9 】

好ましい抗生物質はドキシサイクリン、ミノサイクリンおよびネオマイシンである。

【 0 0 3 0 】

- 防腐剤、例えば、塩化アルキルベンジルジメチルアンモニウム (塩化ベンズアルコニウム)、水酸化N-ベンジル-N,N-ジメチル-2-{2-[p-(1,1,3,3-テトラメチルブチル)-フェノキシ]-エトキシ}-エチルアンモニウム (塩化ベンゼトニウム)、水酸化セトリメチルアンモニウム (臭化セトリモニウム)、1,1'-ヘキサメチレン-ビス-[5-(p-クロロフェニル)-ビグアナイド] (クロロヘキシジン)、 N^1, N^1 -デカメチレン-ビス-

50

(水酸化 4-アミノキナルジニウム) (塩化デカリニウム)、N-(4-クロロフェニル)-N'-(3,4-ジクロロフェニル)尿素 (トリクロカルバン) および 5-クロロ-2-(2,4-ジクロロフェノキシ)フェノール (トリクロサン)。

【0031】

好ましい防腐剤は、例えば、1,1'-ヘキサメチレン-ビス-[5-(p-クロロフェニル)-ピグアナイド] (クロロヘキシジン) である。

【0032】

-コルチコステロイドおよびそれらの生理学的に許容される塩類、例えば、9 α -クロロ-16 β -メチルプレドニゾロン (ベクロメサゾン)、9-フルオロ-11 β ,17,21-トリヒドロキシ-16 β -メチル-1,4-プレグナジエン-3,20-ジオン (ベータメサゾン)、10
21-クロロ-9-フルオロ-11 β ,17-ジヒドロキシ-16 β -メチル-1,4-プレグナジエン-3,20-ジオン (クロベタゾール)、17,21-ジヒドロキシ-4-エン-3,11,20-トリオン (コルチゾン)、11 β ,16 α ,17 α ,21-テトラヒドロキシ-1,4-プレグナジエン-3,20-ジオン-16,17-アセトンアセタール (デソニド)、9-フルオロ-11 β -17,21-トリヒドロキシ-16 α -メチルプレグナ-1,4-ジエン-3,20-ジオン (デキサメサゾン)、9 α ,11 β -ジクロロ-6 α -フルオロ-21-ヒドロキシ-16 α ,17 α -(イソプロピリデンジオキシ)-プレグナ-1,4-ジエン-3,20-ジオン (フルクロロニド)、6 α ,9 α -ジフルオロ-16 α ,17 α -イソプロピリデンジオキシ-コルチコステロン (フルオシノロンアセトニド)、酢酸 6 α ,9 α -ジフルオロ-16 α ,17 α -イソ
20
プロピリデンジオキシ-コルチコステロン (フルオシノニド)、6 α -フルオロ-11 β ,21-ジヒドロキシ-16 α ,17-イソプロピリデンジオキシ-4-プレグネン-3,20-ジオン (フルドロキシコルチド)、3-(2-クロロエトキシ)-9 α -フルオロ-6-ホルミル-11 β ,21-ジヒドロキシ-16 α ,17 α -イソプロピリデンジオキシプレグナ-3,5-ジエン-20-オン (ホルモコルタール)、21-クロロ-9 α -フルオロ-11 β -ヒドロキシ-16 α ,17 α -イソプロピリデンジオキシ-4-プレグネン-3,20-ジオン (ハルシノニド)、17 α -ヒドロキシコルチコステロン (ヒドロコルチゾン)、11 β ,17,21-トリヒドロキシ-6 α -メチル-1,4-プレグナジエン-3,20-ジオン (メチルプレドニゾロン)、11 β ,17,21-トリヒドロキシ-プレグナ-1,4-ジエン-3,20-ジオン (プレドニゾロン)、17 α ,21-ジヒドロキシプレグナ-1,4-ジエン-3,11,20-トリオン (プレドニゾン)、9-フルオロ-16 α -ヒドロキシプレドニゾロン (トリアムシノロン) およびトリアムシノロン-16 α ,17-アセトニド (トリアムシノロンアセトニド)。

【0033】

好ましいコルチコステロイド類は、11 β ,16 α ,17 α ,21-テトラヒドロキシ-1,4-プレグナジエン-3,20-ジオン-16,17-アセトンアセタール (デソニド)、9 α ,11 β -ジクロロ-6 α -フルオロ-21-ヒドロキシ-16 α ,17 α -(イソプロピリデンジオキシ)-プレグナ-1,4-ジエン-3,20-ジオン (フルクロロニド)、6 α ,9 α -ジフルオロ-16 α ,17 α -イソプロピリデンジオキシ-コルチコステロン (フルオシノロンアセトニド)、酢酸 6 α ,9 α -ジフルオロ-16 α ,17 α -イソプロピリデンジオキシ-コルチコステロン (フルオシノニド)、6 α -フルオロ-11 β ,21-ジヒドロキシ-16 α ,17-イソ
40
プロピリデンジオキシ-4-プレグネン-3,20-ジオン (フルドロキシコルチド)、3-(2-クロロエトキシ)-9 α -フルオロ-6-ホルミル-11 β ,21-ジヒドロキシ-16 α ,17 α -イソプロピリデンジオキシプレグナ-3,5-ジエン-20-オン (ホルモコルタール)、21-クロロ-9 α -フルオロ-11 β -ヒドロキシ-16 α ,17 α -イソプロピリデンジオキシ-4-プレグネン-3,20-ジオン (ハルシノニド)、トリアムシノロン-16 α ,17 α -アセトニド (トリアムシノロンアセトニド) である。

【0034】

活性物質の特異的な組み合わせ例は：

-コルチコステロイドと抗真菌剤、抗生物質、または防腐剤との組み合わせ。好ましい組み合わせは、例えば、(±)-cis-1-アセチル-4-{4-([2-(2,4-ジクロロフェニル)-2-(1H-イミダゾール-1-イルメチル)-1,3-ジオキサラン-4-イル]メトキシ)フェニ

10

20

30

40

50

ル]ピペラジン (ケトコナゾール) と 11 β , 16 α , 17 α , 21-テトラヒドロキシ-1, 4-プレグナジエン-3, 20-ジオン-16, 17-アセトン アセタール (デソニド) である。

【0035】

合成由来の抗真菌剤と天然由来の抗真菌剤の組み合わせ。好ましい組み合わせは、ビス-フェニル-(2-クロロフェニル)-1-イミダゾリルメタン (クロトリマゾール) と茶木油である。

【0036】

天然由来の各種抗真菌剤の組み合わせ。好ましい組み合わせは、ラベンダー油、茶木油およびオーストラリアン ブルー サイプレス オイル (Australian blue cypress oil) である。

10

【0037】

本発明の適当な助成的活性成分は、アミノ酸類、ビタミン類および無機物のグループから好ましく選ばれる上記したすべての生体栄養物および同化促進性物質である。

【0038】

好ましいアミノ酸類は、(S)-2, 6-ジアミノヘキサ酸 (リジン)、(R)-2-アミノ-3-メルカプトプロピオン酸 (システイン) および特に 2-ピロリジンカルボン酸 (L-プロリン) である。L-プロリンを用いて、爪医療と修復に適当であることが証明された同化促進性物質が発見された。L-プロリンは、活性成分として硫酸化アミノ酸またはその誘導体のいずれかを含む、爪医療のための化粧用産物の任意成分として、これまでに唯一記述されていた (EP-A-0 534 810)。

20

【0039】

好ましいビタミン類は、cis-2-(4-カルボキシブチル)-3, 4-ウレイドテトラヒドロチオフェン (ビオチン)、(±)-2, 4-ジヒドロキシ-N-(3-ヒドロキシプロピル)-3, 3-ジメチル酪酸 (パンテノール)、D(+)-2, 4-ジヒドロキシ-N-(3-ヒドロキシプロピル)-3, 3-ジメチルブチルアミド (デキspanテノール) である。

【0040】

好ましい無機物は無機または有機カルシウム、マグネシウム、および亜鉛化合物であり、特にグリセロリン酸塩または乳酸塩などの有機塩である。

【0041】

生体栄養物と同化促進性物質の特別な組合せは：

- 2-ピロリジンカルボン酸 (L-プロリン) とアミノ酸類、ビタミン類および無機物質のグループから選ばれる単一または複数の栄養物および同化促進性物質との組合せ。2-ピロリジンカルボン酸 (L-プロリン) と単一または複数の栄養物および同化促進性物質との好ましい組み合わせは、(S)-2, 6-ジアミノヘキサ酸 (リジン)、(R)-2-アミノ-3-メルカプトプロピオン酸 (システイン)、ゼラチン、cis-2-(4-カルボキシブチル)-3, 4-ウレイドテトラヒドロチオフェン (ビオチン)、(±)-2, 4-ジヒドロキシ-N-(3-ヒドロキシプロピル)-3, 3-ジメチル酪酸 (パンテノール)、D(+)-2, 4-ジヒドロキシ-N-(3-ヒドロキシプロピル)-3, 3-ジメチル酪酸 (デキspanテノール) および無機または有機カルシウム、マグネシウムまたは亜鉛化合物との組合せである。

30

40

【0042】

本発明の局所適用産物は単一または複数の活性物質および単一または複数の式 I の化合物に加えて、生理学的に適合可能な併用補助剤を含有することができる。この種類の適当な併用補助剤は、例えば、テルペンまたは油を含むテルペン、アルコール、ケトン、脂肪酸エステル、ポリグリコール、界面活性剤、尿素、抗酸化剤および複合薬剤である。

【0043】

適当なテルペンは、非環式、単環式、および二環式テルペンと、これらテルペンを含む油である。非環式テルペンの例は、シトラール、 α -イオノンおよび β -イオノンなどの非環式テルペンアルデヒド類およびケトン類と同様に、ミルセンなどの非環式テルペン炭化水素類、シトロネロールおよびゲラニオールなどの非環式テルペンアルコール類がある。単

50

環式テルペンの例は、メンソールおよびカルボンなどの単環式テルペンケトン類と同様に、 α -テルピネン、 γ -テルピネンおよびリモネンなどの単環式テルペン炭化水素、チモール、メンソール、シネオールおよびカルバクロールなどの単環式テルペンアルコール類がある。二環式テルペンの例は、カンファーおよびボルネオールなどのボルナングループからのテルペン類と同様に、カロンなどのカラングループからのテルペン類、 α -ピネンおよび β -ピネンなどのピナングループからのテルペン類である。特に適当なテルペン類は、チモールおよびメンソールなどの単環式テルペンアルコール類である。テルペンを含む適当な油の例は、はっか油、しょうぞく油、ゼラニウム油、ばら油、コノテガシワ油、およびタイム油である。特に適当な油ははっか油、ラベンダー油およびタイム油である。

【0044】

10

適当なアルコールは、1～3個の水酸基と2-6個の炭素原子を有する、分岐または非分岐アルコールであり、その水酸基は、任意にその一部または全てがエーテル化またはエステル化されている。特に適当なアルコールは、エタノール、1-プロパノール、2-プロパノール（イソプロパノール）、1,2-プロパネジオール（プロピレングリコール）、2-フェニルエタノール（フェニルエチルアルコール）、1-ブタノール（ブチルアルコール）、エチレングリコールモノメチルエーテル（メトキシエタノール）、エチレングリコールモノフェニルエーテル（フェノキシエタノール）、1,2,3-トリヒドロキシプロパン（グリセリン）、酢酸エチル、酢酸ブチル、二酢酸グリセリン（ジアセチン）、および三酢酸グリセリン（トリアセチン）である。

【0045】

20

適当なケトンとして、例えば、アセトンおよびメチルエチルケトン（2-ブタノン）が挙げられる。

【0046】

脂肪酸エステルとして、8～21個の炭素原子を有する、飽和または不飽和、分岐または非分岐の脂肪酸エステルが適当であり、そのアルコール成分は、1～6個の炭素原子を有する、分岐および非分岐アルコールより成る。特に適当な脂肪酸エステルは、トリデカンカルボン酸イソプロピルエステル、テトラデカンカルボン酸イソプロピルエステル（イソプロピルミリスチン酸塩）、ペンタデカンカルボン酸メチルエステル、および9-オクタデセノン酸グリセリンモノエステル（グリセリンモノオレイン酸）である。

【0047】

30

適当なポリグリコールは、例えば、ポリグリコール400である。

【0048】

適当な界面活性剤は、例えば、非イオン発生性の界面活性物質である。特に適当な界面活性剤は、ソルビタン（スパン）の部分的脂肪酸エステル、ポリオキシエチレンソルビタンの部分的脂肪酸エステル（トウイーン）、ポリオキシエチレンの脂肪酸エステル（ミルジ）およびポリオキシエチレンの脂肪酸アルコールエーテル（ブリジ）である。

【0049】

適当な抗酸化剤は、例えば、ブチルヒドロキシトルエン（BHT）、ブチル-4-メトキシフェノール（BHA）、トコフェロール類およびアスコルビン酸類である。

【0050】

40

錯化剤として、例えば、エチレンジアミン四酢酸（EDTA）およびエチレンジアミン四酢酸二ナトリウム（ Na_2 -EDTA）が適当である。

【0051】

本発明に基づく局所適用性産物として、例えば、液剤、チンキ剤、乳剤、ゲル、軟膏、クリーム、およびペーストが考慮対象になり得る。好ましい局所適用形態は、液剤である。液剤の開発のためには、プロリンなどのある種の活性成分は安定化剤としての溶液メディエーターと共に微量の水を必要とする（変色防止）。適当な液剤メディエーターはアセトン同様メタノール、エタノール、プロパノールおよびイソプロパノールなどの効力が低いアルカノールである。

【0052】

50

本発明は、さらに発明の局所適用性産物の製造方法にも関する。それはそれぞれの成分を均一に混合し、随時加熱し（最高80℃まで）、均一な溶液が得られるまで攪拌することの特徴とする。得られた溶液は、例えば、局所適用のために直接使用されることが好ましい。しかし、その溶液はまた、伝統的な溶液、混合および懸濁方法の助けで、生理学的に許容される製剤補助剤を添加することにより、別の局所適用形態に変換することもできる。

【0053】

本発明に基づくその局所適用性産物は、液剤の形態で使用されるのが好ましい。本発明に基づく好ましい局所適用性産物は次の成分を含む。

- 0. 1～20 重量%・・・単一または複数の活性物質、
- 1～99. 90 重量%・・・単一または複数の一般式Iの化合物および
- 0～98. 90 重量%・・・単一または複数の生理学的に適合可能な併用補助剤。

10

【0054】

本発明は、さらに爪医療と同様に、爪疾患および爪周辺疾患の治療、予防、後治療および保持療法のための本発明に基づく局所適用性産物の使用に関する。さらに、本発明はペットおよび家畜のひづめ、足および爪への真菌性感染の治療のための本発明の産物の使用に関する。

【0055】

抗真菌剤を含有する局所適用性産物は、以下の適応症に適している。

- 皮膚糸状菌、酵母または真菌または混合感染によって引き起こされる爪真菌症の治療、
- 予防および後治療
- 乾癬、糖尿病またはエイズの患者における爪の真菌感染の治療、予防および後治療
- 例えばカンジダ パロニキウムなどの爪周辺感染の治療維持

20

【0056】

抗生物質を含有する局所適用性産物は、例えば以下の適応症に適している。

- バクテリアによって引き起こされる爪および周辺感染の治療および/または予防維持。

【0057】

防腐剤を含有する局所適用性産物は例えば以下の適応症に適している。

- 明記されていないまたは未同定の病原体によって引き起こされる爪および周辺感染の治療および予防。

30

【0058】

コルチコステロイドまたはコルチコステロイドと抗真菌剤、抗生物質または防腐剤との組合せを含有する局所適用性産物は、例えば以下の適応症に適している。

- 爪乾癬または他の炎症性爪および周辺状態の治療、予防、後治療または治療維持。

【0059】

本発明に基づく製薬上の局所適用性産物は、ペットおよび家畜のひづめ、足および爪の疾患治療と同様に、足指の爪および手指の爪の爪疾患および爪周辺疾患の治療に対して適している。その調剤産物の適用頻度は、疾患の程度および局在性に依存する。一般的に、1日1～3回の適用で十分である。その液剤は、爪病変部の上、または、ひづめ、足または爪に、そして必要ならば、関連した周辺の皮膚部位にも直接適用される。その治療は、再発を防止するために、実験室の試験で真菌、孢子または他の病原体の痕跡が消えた後約2～4週間継続されべきである。

40

【0060】

本発明に基づく、単一または複数の栄養物および同化促進性物質を含む化粧性の局所適用性産物は、例えば、足指の爪および手指の爪に起こる爪萎縮における爪医療に適している。爪萎縮は、例えば、散在している、またはむらのある白色斑点と同様に、脆弱で、もろく薄い爪を含む。その製剤は、美容上見苦しい爪、そして必要ならば、周辺の皮膚部位にもまた適用される。製剤の適用頻度は、萎縮の程度および局在性に依存する。一般的に、1日1回または2回の適用で十分である。

【0061】

50

本発明の局所適用性産物は、それらが活性物質と共に数日以内に爪病変部に浸透し、爪床および爪根内部でそれらの作用を発揮する利点を有している。効果のより急速な開始とより良い浸透性を通じて、爪疾患の治療は、通常、約2～3ヶ月後には終了する。この方法で、他の治療方法において要求される長期の治療期間は著しく短縮されるため、患者コンプライアンスは明らかに改善される。活性物質は、皮膚内部へ十分かつ急速に浸透するので、皮膚病変部、特に爪周辺部でその治癒過程および育成効果がより速やかに開始される。爪医療は、通常、1ヶ月間行われるべきである。健康な爪成分の維持のために、その爪医療物質はまた、より長期間に亘って使用されるべきである。

【0062】

実施例

本発明は、次の実施例によって明示される。

10

実施例 1: オーストラリアン ブルー サイプレス オイル、茶木油およびラベンダー油溶液 6 %

オーストラリアン ブルー サイプレス オイル	2. 0 g
茶木油	2. 0 g
ラベンダー油	2. 0 g
酢酸イソアミル	94. 0 g

20

この混合物を均質溶液が得られるまで攪拌する。

【0063】

実施例 2: プロリン溶液 2. 0 %

L-プロリン	2. 0 g
水（脱イオン化）	2. 0 g まで
エタノール	48. 0 g
酢酸アミル	48. 0 g

L-プロリンを攪拌下でエタノールと微量の水に溶解させる。続いて酢酸アミルを添加し均質溶液が得られるまで攪拌する。

30

【0064】

実施例 3: アモロルフィン溶液 1 %

アモロルフィン	1. 0 g
エタノール	10. 0 g
酢酸 1-ヘキシル	89. 0 g

アモロルフィンをエタノールと酢酸ヘキシル混合物に入れて均質溶液が得られるまで攪拌する。

40

【0065】

実施例 4: テルビナフィン溶液 1 %

テルビナフィン ベース	1. 0 g
酢酸イソアミル	99. 0 g

これらの物質を計量してからビーカーに入れ均質溶液が得られるまで攪拌する。

【0066】

実施例 5: 酢酸アミルを用いたクリーム

50

イオンのない H ₂ O	720	g
カーボポール ウルテルツ (Carbopol Ultrez)	10	9.6 g
グリセリン	24.0	g
ひまわり油	216.0	g
エマルゲード (Emulgade)	1000	NI 45.6 g
ラネット N (Lanette N)		9.6 g
アミルエステル	36.0	g
フェノニップ (Phenonip)	9.6	g
トリエタノールアミン		

10

攪拌下水にカーボポールを分散し、カーボポールを軟膏にする。グリセリンを加え+50℃にまで加熱する。

攪拌下で70℃にまで加熱し、ひまわり油、エマルゲードおよびラネットから透明溶液をつくる。

アミルエステルを油脂相に加え激しい攪拌下で水相と均質化させる。その中にフェノニップを混ぜる。このクリームを冷却してからトリエタノールアミンでpH値を5.5に調節する。

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Inter-
nal Application No
PC1/LH2004/000533

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER		
IPC 7 A61K7/04 A61K47/10 A61K47/14		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED		
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)		
IPC 7 A61K		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)		
EPO-Internal, WPI Data, PAJ, CHEM ABS Data		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 97/34644 A1 (HOECHST A.-G., GERMANY; PETRI, WALTER) 25 September 1997 (1997-09-25) claim 1 examples 7,8 page 3, paragraphs 2,4 page 4, paragraph 3 - page 5, paragraph 2	1,9-15
X	WO 02/083084 A (WATSON PHARMACEUTICALS INC) 24 October 2002 (2002-10-24) claim 1 page 19, lines 7-11,14,22 page 15, line 20 ----- -/--	1,2,6, 9-15
☒ Further documents are listed in the continuation of box C. ☒ Patent family members are listed in annex.		
* Special categories of cited documents : *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance *E* earlier document but published on or after the international filing date *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art. *&* document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search		Date of mailing of the international search report
15 December 2004		14/01/2005
Name and mailing address of the ISA European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer Hauss, R

2

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.
PC/CH2004/000533

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	MERTIN, DIRK ET AL: "In-vitro permeability of the human nail and of a keratin membrane from bovine hooves: penetration of chloramphenicol from lipophilic vehicles and a nail lacquer" JOURNAL OF PHARMACY AND PHARMACOLOGY , 49(3), 241-245 CODEN: JPPMAB; ISSN: 0022-3573, 1997, XP009041391 abstract	1,9,12, 13,15
X	EP 0 503 988 A (OREAL) 16 September 1992 (1992-09-16) cited in the application claims 2,11 page 4, lines 40-48	1-6,9-15
X	WO 03/045339 A (ALMELL LTD ; BEAURLINE DANIEL J (US)) 5 June 2003 (2003-06-05) claims 1,8,10,39,45 claims 1-4,10,39,45 page 9, lines 13-23 page 5, line 23 - page 6, line 8	1-15
X	DE 100 14 673 A (COUNCIL OF SCIENT & IND RES NE) 11 October 2001 (2001-10-11) claim 1 example 3	1,7, 9-13,15
X	DE 101 26 501 A (AVENTIS PHARMA GMBH) 12 December 2002 (2002-12-12) claims 1,7,11-13,18,20 paragraphs '0015!', '0020!', '0028!'	1-6,9-15
X	US 6 361 785 B1 (RAMSEWAK RUSSEL S ET AL) 26 March 2002 (2002-03-26) claims 1,3 table III	1,7-15
X	CA 1 072 009 A (JOHNSON & JOHNSON) 19 February 1980 (1980-02-19) claims 1-9 page 21, lines 16-29 page 22; table I page 27; table II	1-6,9-12
X	EP 0 179 675 A (GALLI ANDRE ; MOLLET MARC (FR); GALLI JEANNE (FR); LELUC ROBERT (FR)) 30 April 1986 (1986-04-30) claims 1,9 page 11, paragraph 2	1,2,7, 9-12,14
	-/-	

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/CH2004/000533

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 02/00176 A (REVLON CONSUMER PROD CORP) 3 January 2002 (2002-01-03) claims 1,5 page 27, lines 4-18 -----	1-5, 10-12,14
X	DATABASE WPI Section Ch, Week 198816 Derwent Publications Ltd., London, GB; Class D21, AN 1988-110264 XP002310735 & SU 1 337 095 A (BIOLAR IND COMPLEX) 15 September 1987 (1987-09-15) abstract -----	1,7, 10-12,14
X,P	CHANTASART, DOUNGDAW ET AL: "Mechanistic studies of branched -chain alkanols as skin permeation enhancers" JOURNAL OF PHARMACEUTICAL SCIENCES , 93(3), 762-779 CODEN: JPMSAE; ISSN: 0022-3549, 2004, XP002310734 abstract page 764, column 1, paragraph 2 - column 2, paragraph 1 table 1 -----	1-6,9-12
E	EP 1 475 072 A (OREAL) 10 November 2004 (2004-11-10) claims 1,8,9 -----	1,7,10, 14
A	CH 299 534 A (BAUDECROUX PAUL) 15 June 1954 (1954-06-15) claim 1 examples 1,10-12,14,15 -----	1-15

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/CH2004/000533

Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
Although claims 13-15 relate to a method for treatment of the human or animal body, the search was carried out on the basis of the alleged effects of the composition.
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/CH2004/000533

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 9734644	A1	25-09-1997	AU 1876797 A BR 9708081 A CA 2248977 A1 EP 0888138 A1 JP 2000512265 T ZA 9702180 A	10-10-1997 27-07-1999 25-09-1997 07-01-1999 19-09-2000 16-09-1997
WO 02083084	A	24-10-2002	US 6585963 B1 CA 2443563 A1 EP 1383464 A1 JP 2004529923 T WO 02083084 A1	01-07-2003 24-10-2002 28-01-2004 30-09-2004 24-10-2002
EP 0503988	A	16-09-1992	FR 2673537 A1 AT 190485 T AU 1147092 A BR 9200786 A CA 2062341 A1 CY 2233 A DE 69230772 D1 DE 69230772 T2 DK 503988 T3 EP 0503988 A1 ES 2144409 T3 GR 3033297 T3 JP 3559973 B2 JP 5085929 A MX 9200965 A1 PT 503988 T SG 46660 A1 US 6143793 A US 5814305 A US 6455592 B1 ZA 9201706 A	11-09-1992 15-04-2000 10-09-1992 17-11-1992 09-09-1992 18-04-2003 20-04-2000 27-07-2000 24-07-2000 16-09-1992 16-06-2000 29-09-2000 02-09-2004 06-04-1993 01-09-1992 30-06-2000 20-02-1998 07-11-2000 29-09-1998 24-09-2002 25-11-1992
WO 03045339	A	05-06-2003	WO 03045339 A2	05-06-2003
DE 10014673	A	11-10-2001	DE 10014673 A1	11-10-2001
DE 10126501	A	12-12-2002	DE 10126501 A1 CA 2448829 A1 WO 02098380 A1 EP 1395231 A1 JP 2004532268 T US 2002197291 A1 US 2004146555 A1	12-12-2002 12-12-2002 12-12-2002 10-03-2004 21-10-2004 26-12-2002 29-07-2004
US 6361785	B1	26-03-2002	US 6344190 B1	05-02-2002
CA 1072009	A	19-02-1980	CA 1072009 A1	19-02-1980
EP 0179675	A	30-04-1986	FR 2569347 A1 EP 0179675 A1	28-02-1986 30-04-1986
WO 0200176	A	03-01-2002	AU 6699901 A WO 0200176 A1 US 2004022822 A1 US 2002034524 A1	08-01-2002 03-01-2002 05-02-2004 21-03-2002

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

 International Application No
 PCT/CH2004/000533

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
SU 1337095	A	15-09-1987	SU 1337095 A1	15-09-1987
EP 1475072	A	10-11-2004	FR 2848827 A1	25-06-2004
			EP 1475072 A1	10-11-2004
			JP 2004203886 A	22-07-2004
			US 2004247544 A1	09-12-2004
CH 299534	A	15-06-1954	NONE	

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Int. nales Aktenzeichen
PCT/CH2004/000533

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES
IPK 7 A61K7/04 A61K47/10 A61K47/14

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierte Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)
IPK 7 A61K

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der Internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)
EPO-Internal, WPI Data, PAJ, CHEM ABS Data

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	WO 97/34644 A1 (HOECHST A.-G., GERMANY; PETRI, WALTER) 25. September 1997 (1997-09-25) Anspruch 1 Beispiele 7,8 Seite 3, Absätze 2,4 Seite 4, Absatz 3 - Seite 5, Absatz 2	1,9-15
X	WO 02/083084 A (WATSON PHARMACEUTICALS INC) 24. Oktober 2002 (2002-10-24) Anspruch 1 Seite 19, Zeilen 7-11,14,22 Seite 15, Zeile 20	1,2,6, 9-15
	----- -/-	

☒ Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen

☒ Siehe Anhang Patentfamilie

* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

A Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

E älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

L Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

O Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

P Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

T Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

X Veröffentlichung von besonderer Bedeutung, die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

Y Veröffentlichung von besonderer Bedeutung, die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

Z Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

15. Dezember 2004

Absendedatum des internationalen Recherchenberichts

14/01/2005

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde

Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Hauss, R

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

 Internationales Aktenzeichen
 PCI/CH2004/000533

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN		
Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	MERTIN, DIRK ET AL: "In-vitro permeability of the human nail and of a keratin membrane from bovine hooves: penetration of chloramphenicol from lipophilic vehicles and a nail lacquer" JOURNAL OF PHARMACY AND PHARMACOLOGY, 49(3), 241-245 CODEN: JPPMAB; ISSN: 0022-3573, 1997, XP009041391 Zusammenfassung	1,9,12, 13,15
X	EP 0 503 988 A (OREAL) 16. September 1992 (1992-09-16) in der Anmeldung erwähnt Ansprüche 2,11 Seite 4, Zeilen 40-48	1-6,9-15
X	WO 03/045339 A (ALMELL LTD ; BEAURLINE DANIEL J (US)) 5. Juni 2003 (2003-06-05) Ansprüche 1,8,10,39,45 Ansprüche 1-4,10,39,45 Seite 9, Zeilen 13-23 Seite 5, Zeile 23 - Seite 6, Zeile 8	1-15
X	DE 100 14 673 A (COUNCIL OF SCIENT & IND RES NE) 11. Oktober 2001 (2001-10-11) Anspruch 1 Beispiel 3	1,7, 9-13,15
X	DE 101 26 501 A (AVENTIS PHARMA GMBH) 12. Dezember 2002 (2002-12-12) Ansprüche 1,7,11-13,18,20 Absätze '0015!', '0020!', '0028!'	1-6,9-15
X	US 6 361 785 B1 (RAMSEWAK RUSSEL S ET AL) 26. März 2002 (2002-03-26) Ansprüche 1,3 Tabelle III	1,7-15
X	CA 1 072 009 A (JOHNSON & JOHNSON) 19. Februar 1980 (1980-02-19) Ansprüche 1-9 Seite 21, Zeilen 16-29 Seite 22; Tabelle I Seite 27; Tabelle II	1-6,9-12
X	EP 0 179 675 A (GALLI ANDRE ; MOLLET MARC (FR); GALLI JEANNE (FR); LELUC ROBERT (FR)) 30. April 1986 (1986-04-30) Ansprüche 1,9 Seite 11, Absatz 2	1,2,7, 9-12,14
	-/-	

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen
PCT/CH2004/000533

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN		
Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	WO 02/00176 A (REVLON CONSUMER PROD CORP) 3. Januar 2002 (2002-01-03) Ansprüche 1,5 Seite 27, Zeilen 4-18 -----	1-5, 10-12,14
X	DATABASE WPI Section Ch, Week 198816 Derwent Publications Ltd., London, GB; Class D21, AN 1988-110264 XP002310735 & SU 1 337 095 A (BIOLAR IND COMPLEX) 15. September 1987 (1987-09-15) Zusammenfassung -----	1,7, 10-12,14
X,P	CHANTASART, DOUNGDAW ET AL: "Mechanistic studies of branched -chain alkanols as skin permeation enhancers" JOURNAL OF PHARMACEUTICAL SCIENCES , 93(3), 762-779 CODEN: JPMSAE; ISSN: 0022-3549, 2004, XP002310734 Zusammenfassung Seite 764, Spalte 1, Absatz 2 - Spalte 2, Absatz 1 Tabelle 1 -----	1-6,9-12
E	EP 1 475 072 A (OREAL) 10. November 2004 (2004-11-10) Ansprüche 1,8,9 -----	1,7,10, 14
A	CH 299 534 A (BAUDECROUX PAUL) 15. Juni 1954 (1954-06-15) Anspruch 1 Beispiele 1,10-12,14,15 -----	1-15

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

ationales Aktenzeichen
PCT/CH2004/000533

Feld II Bemerkungen zu den Ansprüchen, die sich als nicht recherchierbar erwiesen haben (Fortsetzung von Punkt 2 auf Blatt 1)

Gemäß Artikel 17(2)a) wurde aus folgenden Gründen für bestimmte Ansprüche kein Recherchenbericht erstellt:

1. ☒ Ansprüche Nr. —
weil sie sich auf Gegenstände beziehen, zu deren Recherche die Behörde nicht verpflichtet ist, nämlich
Obwohl die Ansprüche 13-15 sich auf ein Verfahren zur Behandlung des menschlichen/tierischen Körpers beziehen, wurde die Recherche durchgeführt und gründete sich auf die angeführten Wirkungen der Zusammensetzung.
2. ☐ Ansprüche Nr. —
weil sie sich auf Teile der internationalen Anmeldung beziehen, die den vorgeschriebenen Anforderungen so wenig entsprechen, daß eine sinnvolle internationale Recherche nicht durchgeführt werden kann, nämlich
3. ☐ Ansprüche Nr. —
weil es sich dabei um abhängige Ansprüche handelt, die nicht entsprechend Satz 2 und 3 der Regel 6.4 a) abgefaßt sind.

Feld III Bemerkungen bei mangelnder Einheitlichkeit der Erfindung (Fortsetzung von Punkt 3 auf Blatt 1)

Die internationale Recherchenbehörde hat festgestellt, daß diese internationale Anmeldung mehrere Erfindungen enthält:

1. ☐ Da der Anmelder alle erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser internationale Recherchenbericht auf alle recherchierbaren Ansprüche.
2. ☐ Da für alle recherchierbaren Ansprüche die Recherche ohne einen Arbeitsaufwand durchgeführt werden konnte, der eine zusätzliche Recherchegebühr gerechtfertigt hätte, hat die Behörde nicht zur Zahlung einer solchen Gebühr aufgefordert.
3. ☐ Da der Anmelder nur einige der erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser internationale Recherchenbericht nur auf die Ansprüche, für die Gebühren entrichtet worden sind, nämlich auf die Ansprüche Nr. —
4. ☐ Der Anmelder hat die erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren nicht rechtzeitig entrichtet. Der internationale Recherchenbericht beschränkt sich daher auf die in den Ansprüchen zuerst erwähnte Erfindung; diese ist in folgenden Ansprüchen erfaßt:

Bemerkungen hinsichtlich eines Widerspruchs

☐ Die zusätzlichen Gebühren wurden vom Anmelder unter Widerspruch gezahlt.

☐ Die Zahlung zusätzlicher Recherchegebühren erfolgte ohne Widerspruch.

INTERNATIONAL RESEARCH REPORT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/CH2004/000533

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument		Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
WO 9734644	A1	25-09-1997	AU 1876797 A	10-10-1997
			BR 9708081 A	27-07-1999
			CA 2248977 A1	25-09-1997
			EP 0888138 A1	07-01-1999
			JP 2000512265 T	19-09-2000
			ZA 9702180 A	16-09-1997
WO 02083084	A	24-10-2002	US 6585963 B1	01-07-2003
			CA 2443563 A1	24-10-2002
			EP 1383464 A1	28-01-2004
			JP 2004529923 T	30-09-2004
			WO 02083084 A1	24-10-2002
EP 0503988	A	16-09-1992	FR 2673537 A1	11-09-1992
			AT 190485 T	15-04-2000
			AU 1147092 A	10-09-1992
			BR 9200786 A	17-11-1992
			CA 2062341 A1	09-09-1992
			CY 2233 A	18-04-2003
			DE 69230772 D1	20-04-2000
			DE 69230772 T2	27-07-2000
			DK 503988 T3	24-07-2000
			EP 0503988 A1	16-09-1992
			ES 2144409 T3	16-06-2000
			GR 3033297 T3	29-09-2000
			JP 3559973 B2	02-09-2004
			JP 5085929 A	06-04-1993
			MX 9200965 A1	01-09-1992
			PT 503988 T	30-06-2000
			SG 46660 A1	20-02-1998
			US 6143793 A	07-11-2000
			US 5814305 A	29-09-1998
			US 6455592 B1	24-09-2002
			ZA 9201706 A	25-11-1992
WO 03045339	A	05-06-2003	WO 03045339 A2	05-06-2003
DE 10014673	A	11-10-2001	DE 10014673 A1	11-10-2001
DE 10126501	A	12-12-2002	DE 10126501 A1	12-12-2002
			CA 2448829 A1	12-12-2002
			WO 02098380 A1	12-12-2002
			EP 1395231 A1	10-03-2004
			JP 2004532268 T	21-10-2004
			US 2002197291 A1	26-12-2002
			US 2004146555 A1	29-07-2004
US 6361785	B1	26-03-2002	US 6344190 B1	05-02-2002
CA 1072009	A	19-02-1980	CA 1072009 A1	19-02-1980
EP 0179675	A	30-04-1986	FR 2569347 A1	28-02-1986
			EP 0179675 A1	30-04-1986
WO 0200176	A	03-01-2002	AU 6699901 A	08-01-2002
			WO 0200176 A1	03-01-2002
			US 2004022822 A1	05-02-2004
			US 2002034524 A1	21-03-2002

INTERNATIONALE RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/CH2004/000533

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument		Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie		Datum der Veröffentlichung
SU 1337095	A	15-09-1987	SU	1337095 A1	15-09-1987
EP 1475072	A	10-11-2004	FR	2848827 A1	25-06-2004
			EP	1475072 A1	10-11-2004
			JP	2004203886 A	22-07-2004
			US	2004247544 A1	09-12-2004
CH 299534	A	15-06-1954	KEINE		

フロントページの続き

(51)Int.Cl.

F I

テーマコード (参考)

A 6 1 K 31/573 (2006.01)	A 6 1 P 31/04
A 6 1 K 45/00 (2006.01)	A 6 1 K 31/573
A 6 1 K 47/10 (2006.01)	A 6 1 K 45/00
A 6 1 K 47/08 (2006.01)	A 6 1 K 47/10
A 6 1 K 47/16 (2006.01)	A 6 1 K 47/08
A 6 1 K 47/44 (2006.01)	A 6 1 K 47/16
A 6 1 K 31/5375 (2006.01)	A 6 1 K 47/44
A 6 1 K 31/137 (2006.01)	A 6 1 K 31/5375
	A 6 1 K 31/137

(81)指定国 AP(BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), EA(AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), EP(AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OA(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW

F ターム(参考) 4C084 AA19 MA05 MA28 MA63 NA11 ZA891 ZA892 ZA901 ZA902 ZB351
 ZB352 ZC611 ZC612
 4C086 AA01 AA02 BC73 DA10 MA02 MA03 MA05 MA07 MA08 MA09
 MA28 MA63 NA11 ZA89 ZA90 ZB35 ZC61
 4C206 AA01 AA02 FA07 KA04 MA02 MA03 MA05 MA21 MA48 MA83
 NA11 ZA89 ZA90 ZB35 ZC61