

**PCT**WELTORGANISATION FÜR GEISTIGES EIGENTUM
Internationales BüroINTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICHT NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE
INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)

(51) Internationale Patentklassifikation ⁵ : A61K 7/42, 31/505, 31/455 // (A61K 31/505, 31/455)	A1	(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: WO 91/19478 (43) Internationales Veröffentlichungsdatum: 26. Dezember 1991 (26.12.91)
(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/DE91/00433 (22) Internationales Anmeldedatum: 24. Mai 1991 (24.05.91) (30) Prioritätsdaten: P 40 18 964.3 13. Juni 1990 (13.06.90) DE (71)(72) Anmelder und Erfinder: WEBER, Gerhard [DE/DE]; Kaiserstraße 46, D-8500 Nürnberg 1 (DE). (74) Anwalt: ROTTER, Ulrich; Ruschke & Partner, Pienzenauerstraße 2, D-8000 München 80 (DE). (81) Bestimmungsstaaten: AT (europäisches Patent), AU, BE (europäisches Patent), CA, CH (europäisches Patent), DE (europäisches Patent), DK (europäisches Patent), ES (europäisches Patent), FI, FR (europäisches Patent), GB (europäisches Patent), GR (europäisches Patent), IT (europäisches Patent), JP, LU (europäisches Patent), NL (europäisches Patent), NO, SE (europäisches Patent).		Veröffentlicht <i>Mit internationalem Recherchenbericht.</i>
(54) Title: ANTI-ACTINIC AGENT (54) Bezeichnung: LICHTSCHUTZ (57) Abstract The invention relates to the use of nicotinamide, folic acid and/or combinations thereof for systemic and/or topical prophylaxis of the damaging effect of light on skin and to a suitable anti-actinic agent. (57) Zusammenfassung Verwendung von Nicotinsäureamid, Folsäure und/oder Kombinationen derselben zur systemischen und/oder topischen Prophylaxe gegen die hautschädigende Wirkung von Licht sowie hierzu geeigneter Lichtschutz.		

LEDIGLICH ZUR INFORMATION

Code, die zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

AT	Österreich	ES	Spanien	ML	Mali
AU	Australien	FI	Finnland	MN	Mongolei
BB	Barbados	FR	Frankreich	MR	Mauritanien
BE	Belgien	GA	Gabon	MW	Malawi
BF	Burkina Faso	GB	Vereinigtes Königreich	NL	Niederlande
BG	Bulgarien	GN	Guinea	NO	Norwegen
BJ	Benin	GR	Griechenland	PL	Polen
BR	Brasilien	HU	Ungarn	RO	Rumänien
CA	Kanada	IT	Italien	SD	Sudan
CF	Zentrale Afrikanische Republik	JP	Japan	SE	Schweden
CG	Kongo	KP	Demokratische Volksrepublik Korea	SN	Senegal
CH	Schweiz	KR	Republik Korea	SU	Soviet Union
CI	Côte d'Ivoire	LI	Liechtenstein	TD	Tschad
CM	Kamerun	LK	Sri Lanka	TG	Togo
CS	Tschechoslowakei	LU	Luxemburg	US	Vereinigte Staaten von Amerika
DE	Deutschland	MC	Monaco		
DK	Dänemark	MG	Madagaskar		

Lichtschutz

Die Erfindung betrifft allgemein einen systemisch und/oder topisch anwendbaren Lichtschutz und speziell einen systemisch wirkenden oralen Lichtschutz, der als aktive Lichtschutzsubstanzen Nicotinsäureamid, Folsäure oder eine Kombination aus diesen aufweist. Sie betrifft auch die Verwendung der vorstehend genannten Substanzen zur Herstellung eines systemisch und/oder topisch anwendbaren Lichtschutzmittels.

Die Einwirkung von Sonnenlicht auf das menschliche Hautorgan führt zu einer physiologischen, nicht-pathologischen Reaktion dem Erythema solare bzw. solaris, d.h. der Rötung der Haut durch Sonne. Bei einer Intensivierung über das normale Maß hinaus wird eine pathologische Reaktion, die Dermatitis solaris, d.h. eine Entzündung der Haut durch Sonnenlicht hervorgerufen. Die Übergänge von Erythema solaris zu Dermatitis solaris sind fließend und individuell unterschiedlich.

- 2 -

Sie hängen einerseits ab von der Intensität des Sonnenlichtes, andererseits vom natürlichen Hautschutz gegen das Sonnenlicht und damit von der individuellen Lichtempfindlichkeit, die normal oder gesteigert und damit pathologisch sein kann. Das Sonnenlicht ist dabei in seiner Zusammensetzung weitgehend konstant, indem UV-A, B, C, sichtbares Licht und Infrarotlicht auf die menschliche Haut einwirken, von denen das UV-B für die Hautrötung und das UV-A für die Hautpigmentierung verantwortlich gemacht werden. Die Sonnenintensitäten können variabel sein, was auch vom Lichteinfallswinkel abhängt.

Seitens des menschlichen Hautorgans wird der Sonnenschutz bewirkt (1) durch die Dicke der Hornschicht (sogenannte Miescher'sche Lichtschwiele) und (2) durch die Dichte des Melanins, des körpereigenen Hautpigments. Die quantitative Zunahme beider Faktoren ermöglicht einen Lichtschutz vice versa.

Bisher galt, daß die Haut durch Auftragen von Lichtschutzfaktoren bedingt gegen die Einwirkung des Lichtes geschützt werden kann und daß andererseits durch Auftragung oder perorale Einnahme von photosensibilisierenden Substanzen, z.B. Fukomarin, die Lichtempfindlichkeit des Hautorgans erhöht wird, ein Vorgang, der u.a. als Lichtsensibilisierung bezeichnet wird. Unabhängig davon existieren sogenannte Lichtdermatosen, die entweder durch körpereigene lichtsensibilisierende Substanzen wie Porphyrine entstehen oder unbekannter Ursache sind.

Es ist bekannt, daß krankhafte Lichtreaktionen im Sinne der Lichtdermatosen z.B. durch Cortison, durch Chloroquin oder durch β -Carotine behandelt werden, allerdings mit fraglichem Erfolg. Eine von diesen sehr unterschiedliche Lichterkrankung

- 3 -

ist die polymorphe Lichtdermatose (polymorphous light eruption), auch als summer eruption (summer prurigo) benannt, für die es noch keine Therapieform gibt.

Eine Methode zur systemischen Prophylaxe der polymorphen Lichtdermatose oder der gesteigerten Lichtempfindlichkeit mit Nicotinsäureamid und/oder Folsäure war bisher nicht bekannt.

Sonnenschutzmittel sind Lichtschutzmittel für den Schutz der menschlichen Haut gegenüber schädigenden Einflüssen der direkten und indirekten Strahlung. Die für die oft erwünschte Hautbräunung verantwortliche Ultraviolettstrahlung der Sonne unterteilt man in UV-C (Wellenlängen 200 - 280 nm), UV-B (280 - 315 nm) und UV-A (315 - 400 nm). Die Intensität der wirksamen Strahlung ist von geographischen, klimatischen (Schnee-Reflexion) und anderen Faktoren und ggf. auch von Luftverunreinigungen abhängig. Das kurzwellige UV-C tritt am Erdboden nicht in Erscheinung, da diese Strahlung in der Atmosphäre durch das dort (wenn) vorhandene Ozon absorbiert wird.

Die Pigmentierung normaler Haut unter dem Einfluß der Sonnenstrahlung, d.h. die Bildung von Melanin, wird durch UV-B und UV-A unterschiedlich bewirkt. Bestrahlung mit UV-A-Strahlen hat die direkte Dunkelung der in der Epidermis bereits vorhandenen Melaninkörper zur Folge. Das UV-B bewirkt die indirekte Pigmentierung. Ehe jedoch das (schützende) Pigment gebildet ist, unterliegt die Haut der Einwirkung der ungefilterten Strahlung, die - je nach Expositionsdauer - zur Bildung von Hautrötungen (Erythemen), Hautentzündungen (Sonnenbrand) und sogar Blasenbildungen führen kann. Die mit derartigen Hautläsionen verbundenen Belastungen des Organismus können Kopfweh, Mattigkeit, Fieber sowie Herz- und Kreislaufstörungen verursachen. Auf die Haut aufgebrachte

- 4 -

Sonnenschutzmittel haben den Zweck, die sonnenbranderzeugenden Strahlungsteile zurückzuhalten und die hautbräunenden Lichtwellen unverändert passieren zu lassen. Als UV-Absorber oder Lichtfilter kommen Benzophenonderivate, Hydroxynaphthochinone, Phenylbenzoxazole und Phenylbenzimidazole, Digalloyltrioleat, Aminobenzoesäureester, Salicylsäureester, alicyclische Dienone, Zimtsäureester und Benzalazin in Frage. Aromatische Harnstoffderivate und bestimmte Sulfonamide, Cumarinderivate, Phenylglyoxylsäurederivate u.a. sind als Sonnenschutzmittel vorgeschlagen worden. Sonnenschutzmittel auf natürlicher Basis sind Nerz-, Avocado-, Mandel-, Sesam-, Erdnuß-, Oliven-, Sanflor-, Kokos- und andere Öle.

Die Sonnenschutzmittel des Handels werden als Sonnen-Öl, -Milch (Emulsionen), -Creme, -Gelee, -Lotion, -Sprayöl und -Sprayemulsionen angeboten. Ihre Wirksamkeit ist von der Art des verwandten Lichtfilters und dessen Konzentration abhängig.

Manchen Sonnenschutzmitteln werden zusätzliche Mittel wie Dihydroxyaceton, Carotin oder Walnuß-Schalenextrakte hinzugefügt, die eine künstliche Bräunung der Hornschicht hervorrufen.

Nachteilig an den bisherigen Mitteln ist die Tatsache, daß jede zu schützende Körperstelle durch örtliche Auftragung auf die Haut mehr oder weniger stark gegen Sonneneinstrahlung geschützt werden muß, ohne daß eine sichere Gewähr dafür gegeben ist, daß der Schutz voll entfaltet wird und die Person nicht dennoch einen Sonnenbrand erleidet. Ungeschützte Körperstellen, z.B. die Kopfhaut, die ungewollt der Sonneneinstrahlung ausgesetzt sind, werden meistens besonders stark von Sonnenbrand befallen. Durch Abrieb, Waschen, Baden und Körperschweiß wird der größte Teil des topisch aufgetragenen

- 5 -

Sonnenschutzmittels (Öl, Creme) entfernt, so daß erneuter Auftrag notwendig wird, was lästig, ggf. auch unzuverlässig und vielfach ebenfalls nur unvollständig ist, da es nur unter experimentellen Bedingungen möglich ist, den Lichtfilter in gleicher Schichtdicke aufzutragen. Außerdem gibt es kaum ein Mittel, das gegen das gesamte Spektrum des Sonnenlichtes voll wirksam ist.

Der Erfindung liegt die Aufgabe zu Grunde, einen Lichtschutz zu schaffen, der eine wirksame systemische und/oder topische Prophylaxe gegen Lichteinwirkung und die krankmachende Wirkung des Lichtes entfaltet, der alle Körperteile mit ihrem Hautorgan in den Lichtschutz einbezieht und der einen Langzeitlichtschutz liefert.

Hierzu schlägt die Erfindung die Verwendung von Nicotinsäureamid, Folsäure oder Kombinationen derselben in einem systemisch und/oder topisch anwendbaren und insbesondere in einem oralen Lichtschutz vor. Durch topische Anwendung, parenterale Applikation oder orale Einnahme von Nicotinsäureamid und/oder Folsäure werden alle Teile der Haut einer Person wirksam gegen die krankheitsauslösende Wirkung von Licht, insbesondere des Sonnenlichtes, über einen Zeitraum von mehr als 12 Stunden geschützt. Die erfindungsgemäß erreichbare systemische und/oder topische Prophylaxe dient dem Schutz der Haut vor physiologischen und pathologischen Lichtreaktionen.

Nicotinsäureamid wirkt bedingt allein, wobei Tagesmengen bei einem erwachsenen Menschen bis 3.000 mg erforderlich sein können. Die Tagesmenge kann in einer einzigen Gabe oder gestaffelt verabreicht werden. Auch Folsäure entfaltet schon allein eine Lichtschutzwirkung. Tagesmengen von 10 bis 30 mg Folsäure sind bereits wirksam.

- 6 -

Überraschenderweise entfaltet eine Kombination von Nicotinsäureamid und Folsäure mit einem Gewichtsverhältnis von vorzugsweise 10:1 bis 60:1, am besten mit einem Gewichtsverhältnis von 30:1 bis 50:1, eine synergetische Wirkung derart, daß die notwendige Menge der beiden Verbindungen innerhalb der Kombination geringer sein kann als bei Anwendung jeweils nur einer der Verbindungen.

Die Lichtschutzwirkung von Nicotinsäureamid und/oder Folsäure bei systemischer Applikation ist insofern überraschend und unerwartet, weil diese Vitamine einerseits mit den üblichen Vitaminpräparationen und andererseits Nicotinsäureamid als Bestandteil von Medikamenten bereits bekannt sind, ohne daß jemals die orale Lichtschutzwirkung der Verbindungen erprobt worden ist.

Zur Zurichtung der entsprechenden Präparationen können die Aktivsubstanzen in entsprechender Dosierung den üblichen oral zu verabreichenden Formulierungen einverleibt werden. Gängige Formulierungen sind Tabletten, Kapseln, Dragees, Säfte, Injektionen, Sirupe, Inhalationsvehikel und dergl.. Die für diese einzelnen Formulierungen benutzten Vehikel oder Träger sind die gleichen, wie sie allgemein aus der Galenik bekannt sind. Ebenso sind die entsprechenden Präparationen der Aktivsubstanzen für die Injektionen vorzusehen.

Selbstverständlich kann der erfindungsgemäße systemische Lichtschutz auch als Ergänzung zu den üblichen topisch auftragbaren Sonnenbräunungsölen, -cremes, -lotionen, und -salben eingesetzt werden.

Die Erfindung wird im folgenden anhand von zwei Herstellungsbeispielen und einer Reihe von "Verwendungs"beispielen näher

erläutert. Die Verwendungsbeispiele setzen den Lichtschutz nach Herstellungsbeispiel 2 oral ein.

Herstellungsbeispiel 1

Nicotinsäureamid wurde zusammen mit üblichen Tablettiermassen compoundiert und tablettiert. Die Einzeltablette erhielt 200 mg Nicotinsäureamid.

Durch Einnahme dieser Tabletten vor Sonnenexposition trat die polymorphe Lichtdermatose bei mehreren, so behandelten Personen abgeschwächt auf. Jedoch konnte selbst bei hoher Dosierung eine Manifestation nicht verhindert werden.

Herstellungsbeispiel 2

Analog Beispiel 1 wurden Nicotinsäureamid und Folsäure mit einem Gewichtsverhältnis von 40:1 (Nicotinsäureamid/Folsäure) zu Tabletten formuliert, die eine Zusammensetzung mit 200 mg Nicotinsäureamid und 5 mg Folsäure aufwiesen.

Anwendungsbeispiel 1

Ein 6-jähriger Bub litt in jedem Frühjahr bereits nach der ersten Sonnenexposition am Auftreten einer polymorphen Lichtdermatose nach Art der Summer eruption. Alle bekannten therapeutischen Möglichkeiten waren ausgeschöpft, ohne daß eine Verhinderung dieser Eruption jemals möglich gewesen wäre.

Die üblichen Behandlungen, die auch heute noch zur Linderung dieser polymorphen Lichtdermatose angewandt werden, zeigten keinen therapeutischen Effekt. So waren Corticosteroide lokal und systemisch verabreicht worden. Lichtschutzmittel

- 8 -

jeglicher Art ebenso wie die vorgezogene Bräunung in dem Solarium erwiesen sich ineffektiv.

Die Verabreichung des oralen Lichtschutzes nach Beispiel 2 führte bei dem Buben dazu, daß zunächst die Reexposition in südlicher Sonne ohne jegliche Hauterscheinungen im Sinne der Lichtdermatose erfolgen konnte und daß in den folgenden Jahren auch die primäre Exposition ohne Lichtunverträglichkeit möglich war.

Anwendungsbeispiel 2

Weitere Patienten, die an einer Lichtdermatose im Sinne der Summer eruption litten, wurden analog behandelt.

Der Erfolg war gleichbleibend, wobei sich eine deutliche Abhängigkeit von der Medikation insofern zeigte, als eine zu spät begonnene Behandlung mit schwachen Hauterscheinungen, eine rechtzeitig begonnene prophylaktische Behandlung ohne die pathologischen Hauterscheinungen nach Sonnenexposition verlief. Auch der quälende Juckreiz, der bekanntlich durch keine medikamentöse Therapie zu lindern ist, fehlte oder war dosisabhängig drastisch reduziert.

Patienten, die auf diese Weise geschützt werden konnten und erscheinungsfrei bei der Sonnenexposition blieben, beobachteten aber auch, daß die Unterlassung dieser Therapie bei einer erneuten Exposition zu Rückfällen führte.

Auch gaben die Patienten an, keine oder nur noch eine milde Sonnenrötung der Haut nach Sonnenexposition beobachtet zu haben, ohne daß der Bräunungseffekt der Sonnenbestrahlung vermindert wurde. Die erfindungsgemäße Kombination wurde von den Patienten mit gleichbleibendem Erfolg bei Reisen in

- 9 -

Sonnenländer angewendet.

Es ist einfacher, beginnend 3 oder 4 Tage vor Antritt einer Urlaubsreise in die Sonne die Vitaminkombination erfindungsgemäß einzunehmen, als mit mehr oder minder wirksamen Lichtschutzmitteln das Hautorgan vor der ersten Sonnenexposition und damit meist unzureichend zu behandeln.

- 10 -

Person Nr.	Hautempfind- lichkeit	Sonnenbelastung	Befunde
1 m	immer Sb	Dom. Rep. 2 Wo.	o.Sb.
2 f	S.e.	Gardasee 2 Wo	o.Sb., o.S.e.
3 f	S.e. 5J.	Türkei 2 Wo	o.S.e.
4 f	S.e.u.Streß 10J.	Griechenl. 3 Wo	o.S.e.
5 m	Sb immer	Italien 2 Wo	
6 f	Sb immer	Italien 2 Wo	
7 f	S.e. - 10J.	Italien 2 Wo	o.S.e.
8 f	S.e. - 7J.	Teneriffa 2 Wo	o.S.e.
9 f	S.e. - 5J.	Italien 3 Wo	o.S.e.
10 f	S.e. immer		
11 f	S.e. immer	Italien 2 Wo	o.Sb, o.S.e.
		Türkei 2 Wo	o.Sb, o.S.e.
12 f	S.e. 5J.	5x4 Wo exponiert	o.S.e.
13 f	S.e.	"Urlaub" 2 Wo	o.S.e.
14 f	immer Sb	Afrika 4 Wo	o.Sb
15 f	immer Sb	Griechenl. 2 Wo	o.Sb
16 f	immer Sb	Griechenl. 2 Wo	o.Sb
17 f	immer Sb	Türkei 2 Wo	o.Sb
18 f	immer Sb	"Berge" 2 Wo	o.Sb
19 f	immer Sb	"Meer" 2 Wo	o.Sb
20 m	immer Sb	Gletscher 10 T.	o.Sb
21 f	immer Sb	Italien 3 Wo	o.Sb
22 f	immer Sb	Ski-Url. 12 T.	o.Sb
23 m	S.e. Sb	See.Url. 2 Wo	o.S.e.
24 m	S.e. Sb	"Urlaub" 3 Wo	o.S.e.
25 f	S.e. Sb	Italien 3 Wo	o.S.e.
26 f	S.e. Sb	Riviera 2 1/2 Wo	o.Sb, o.S.e.
27 f	Sb	Meer	o.Sb
28 m	S.e. Sb	Urlaub 2 Wo	o.Sb, o.S.e.

m = männlich
f = weiblich

Sb = Sonnenbrand
S.e. = Summer eruption
o. = ohne

Dr.Ro/st

Patentansprüche

1. Lichtschutz zur systemischen Prophylaxe und zum systemischen Schutz gegen die hautschädigende Wirkung von Licht, insbesondere von Sonnenlicht, gekennzeichnet durch Nicotinsäureamid, Folsäure oder Kombinationen derselben als Aktivstoffsubstanzen.
2. Lichtschutz nach Anspruch 1, gekennzeichnet durch eine systemisch wirkende Kombination von Nicotinsäureamid und Folsäure in einem Gewichtsverhältnis von 10:1 bis 60:1 und bevorzugt von 30:1 bis 50:1 neben üblichen Trägerstoffen oder Vehikeln.
3. Lichtschutz nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, daß die Aktivstoffsubstanz(en) mit üblich topisch anwendbaren Lichtschutzmitteln kombiniert ist (sind).
4. Oraler Lichtschutz zur Prophylaxe und zum Schutz gegen die hautschädigende Wirkung von Licht, insbesondere von Sonnenlicht, gekennzeichnet durch Nicotinsäureamid, Folsäure oder Kombinationen derselben als Aktivstoffsubstanzen.
5. Lichtschutz nach Anspruch 4, gekennzeichnet durch eine systemisch wirkende Kombination von Nicotinsäureamid und Folsäure in einem Gewichtsverhältnis von 10:1 bis 60:1 und bevorzugt von 30:1 bis 50:1 neben üblichen Trägerstoffen oder Vehikeln.

6. Lichtschutz nach Anspruch 4 oder 5, dadurch gekennzeichnet, daß die Aktivstoffsubstanz(en) mit üblich topisch anwendbaren Lichtschutzmitteln kombiniert ist (sind).

7. Lichtschutz zur topischen Prophylaxe und zum topischen Schutz gegen die hautschädigende Wirkung von Licht, insbesondere von Sonnenlicht, gekennzeichnet durch Nicotinsäureamid, Folsäure oder Kombinationen derselben als Aktivstoffsubstanzen.

8. Lichtschutz nach Anspruch 7, gekennzeichnet durch eine Kombination von Nicotinsäureamid und Folsäure.

9. Lichtschutz nach Anspruch 7, dadurch gekennzeichnet, daß die Aktivstoffsubstanz(en) mit üblichen topisch anwendbaren Lichtschutzmitteln kombiniert ist (sind).

10. Lichtschutz zur gleichzeitigen systemischen und topischen Prophylaxe und zum gleichzeitigen systemischen und topischen Schutz gegen die hautschädigende Wirkung von Licht, insbesondere von Sonnenlicht, gekennzeichnet durch Nicotinsäureamid, Folsäure oder Kombinationen derselben als Aktivstoffsubstanzen.

11. Verwendung von Nicotinsäureamid, Folsäure und Kombinationen derselben zur Herstellung eines Lichtschutzmittels zur systemischen und/oder topischen Prophylaxe und zum systemischen und/oder topischen Schutz gegen die hautschädigende Wirkung von Licht, insbesondere von Sonnenlicht.

12. Verwendung gemäß Anspruch 11 einer systemisch wirkenden

Kombination von Nicotinsäureamid und Folsäure in einem Gewichtsverhältnis von 10:1 bis 60:1 und bevorzugt von 30:1 bis 50:1 neben üblichen Trägerstoffen oder Vehikeln.

13. Verwendung gemäß Anspruch 11 von Nicotinsäureamid, Folsäure und Kombinationen derselben zusammen mit üblichen topisch anwendbaren Lichtschutzmitteln.

14. Verwendung gemäß Anspruch 11 zur Herstellung eines oralen Lichtschutzmittels.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No PCT/DE 91/00433

I. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER (if several classification symbols apply, indicate all) ⁶		
According to International Patent Classification (IPC) or to both National Classification and IPC		
Int. Cl. ⁵ A 61 K 7/42 A 61 K 31/505 A 61 K 31/455// (A 61 K 31/505 A 61 K:455)		
II. FIELDS SEARCHED		
Minimum Documentation Searched ⁷		
Classification System	Classification Symbols	
Int. Cl. ⁵	A 61 K	
Documentation Searched other than Minimum Documentation to the Extent that such Documents are Included in the Fields Searched ⁸		
III. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT ⁹		
Category [*]	Citation of Document, ¹¹ with indication, where appropriate, of the relevant passages ¹²	Relevant to Claim No. ¹³
A	DE, A, 2242553 (U. KÖHLER) 7 March 1974, see page 2, lines 16-18; claims 1,3,4	7-11,13
A	FR, A, 2096712 (G.-L. GIRAUX) 25 February 1972, see the whole document	7,9-11,13
A	EP, A, 0330583 (L'OREAL) 30 October 1989, see claims 1,5,7,11	1,3,4,6,7, 9-11,13,14
<p>[*] Special categories of cited documents: ¹⁰</p> <p>"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance</p> <p>"E" earlier document but published on or after the international filing date</p> <p>"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)</p> <p>"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means</p> <p>"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed</p> <p>"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</p> <p>"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step</p> <p>"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.</p> <p>"&" document member of the same patent family</p>		
IV. CERTIFICATION		
Date of the Actual Completion of the International Search		Date of Mailing of this International Search Report
1 August 1991 (01.08.91)		23 September 1991 (23.09.91)
International Searching Authority European Patent Office		Signature of Authorized Officer

**ANNEX TO THE INTERNATIONAL SEARCH REPORT
ON INTERNATIONAL PATENT APPLICATION NO.**

DE 9100433
SA 47566

This annex lists the patent family members relating to the patent documents cited in the above-mentioned international search report. The members are as contained in the European Patent Office EDP file on 17/09/91
The European Patent Office is in no way liable for these particulars which are merely given for the purpose of information.

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
DE-A- 2242553	07-03-74	None	
FR-A- 2096712	25-02-72	None	
EP-A- 0330583	30-08-89	LU-A- 87145	20-09-89
		AU-A- 3075689	31-08-89
		JP-A- 1268617	26-10-89

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Akkordverfahren PCT/DE 91/00433

I. KLASSIFIKATION DES ANMELDUNGSGEGENSTANDS (bei mehreren Klassifikationssymbolen sind alle anzugeben) ⁶		
Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPC) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPC Int.Cl.5 A 61 K 7/42 A 61 K 31/505 A 61 K 31/455 // (A 61 K 31/505 A 61 K 31:455)		
II. RECHERCHIERTE SACHGEBIETE		
Recherchierter Mindestprüfstoff ⁷		
Klassifikationssystem	Klassifikationssymbole	
Int.Cl.5	A 61 K	
Recherchierte nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Sachgebiete fallen ⁸		
III. EINSCHLAGIGE VERÖFFENTLICHUNGEN ⁹		
Art. ^o	Kennzeichnung der Veröffentlichung ¹¹ , soweit erforderlich unter Angabe der maßgeblichen Teile ¹²	Betr. Anspruch Nr. ¹³
A	DE,A,2242553 (U. KÖHLER) 7. März 1974, siehe Seite 2, Zeilen 16-18; Ansprüche 1,3,4 <div style="text-align: center;">---</div>	7-11,13
A	FR,A,2096712 (G.-L. GIRAUX) 25. Februar 1972, siehe das ganze Dokument <div style="text-align: center;">---</div>	7,9-11,13
A	EP,A,0330583 (L'OREAL) 30. Oktober 1989, siehe Ansprüche 1,5,7,11 <div style="text-align: center;">-----</div>	1,3,4,6,7,9-11,13,14
<div style="display: flex; justify-content: space-between;"> <div style="width: 45%;"> <p>¹⁰ Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :</p> <p>"A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist</p> <p>"E" älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist</p> <p>"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)</p> <p>"O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht</p> <p>"P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist</p> </div> <div style="width: 45%;"> <p>"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</p> <p>"X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden</p> <p>"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</p> <p>"&" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist</p> </div> </div>		
IV. BESCHEINIGUNG		
Datum des Abschlusses der internationalen Recherche		Absenddatum des internationalen Recherchenberichts
01-08-1991		23. 09. 91
Internationale Recherchenbehörde		Unterschrift des bevollmächtigten Bediensteten
EUROPÄISCHES PATENTAMT		 Mme Dagmar FRANK

**ANHANG ZUM INTERNATIONALEN RECHERCHENBERICHT
ÜBER DIE INTERNATIONALE PATENTANMELDUNG NR.**

DE 9100433
SA 47566

In diesem Anhang sind die Mitglieder der Patentfamilien der im obengenannten internationalen Recherchenbericht angeführten Patentdokumente angegeben.
Die Angaben über die Familienmitglieder entsprechen dem Stand der Datei des Europäischen Patentamts am 17/09/91
Diese Angaben dienen nur zur Unterrichtung und erfolgen ohne Gewähr.

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
DE-A- 2242553	07-03-74	Keine	
FR-A- 2096712	25-02-72	Keine	
EP-A- 0330583	30-08-89	LU-A- 87145	20-09-89
		AU-A- 3075689	31-08-89
		JP-A- 1268617	26-10-89

EPO FORM P0473

Für nähere Einzelheiten zu diesem Anhang : siehe Amtsblatt des Europäischen Patentamts, Nr.12/82