

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
17. März 2005 (17.03.2005)

PCT

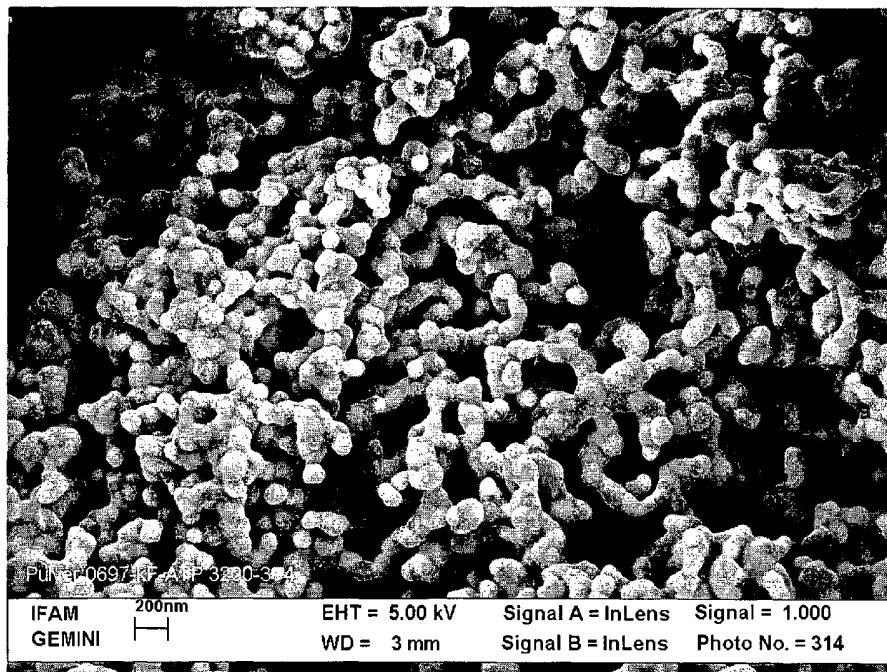
(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 2005/023213 A1

- (51) Internationale Patentklassifikation⁷: **A61K 7/48**, 33/38
- (21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP2004/009536
- (22) Internationales Anmeldedatum: 26. August 2004 (26.08.2004)
- (25) Einreichungssprache: Deutsch
- (26) Veröffentlichungssprache: Deutsch
- (30) Angaben zur Priorität: 103 40 277.2 29. August 2003 (29.08.2003) DE
- (71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von US): **BIO-GATE BIOINNOVATIVE MATERIALS GMBH** [DE/DE]; Neumeyerstrasse 48, 90411 Nürnberg (DE).
- (72) Erfinder; und
- (75) Erfinder/Anmelder (nur für US): **BECHERT, Thorsten** [DE/DE]; Mayer-Franken-Str. 44a, 91301 Forchheim (DE). **WAGENER, Michael** [DE/DE]; Beim kleinen Tagwerk 69, 28355 Bremen (DE). **STEINRÜCKE, Peter** [DE/DE]; Drausnickstrasse 23, 91052 Erlangen (DE).
- (74) Anwalt: **GASSNER, Wolfgang**; Nägelebachstr. 49A, 91052 Erlangen (DE).
- (81) Bestimmungsstaaten (soweit nicht anders angegeben, für jede verfügbare nationale Schutzrechtsart): 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.

[Fortsetzung auf der nächsten Seite]

(54) Title: BODY CARE PRODUCT CONTAINING POROUS SILVER PARTICLES

(54) Bezeichnung: KÖRPERPFLEGEMITTEL MIT PORÖSEN SILBER-PARTIKELN



(57) Abstract: The invention relates to a body care product containing porous particles made of metal containing silver and having an average diameter size of between 1 and 100 μm .

[Fortsetzung auf der nächsten Seite]

WO 2005/023213 A1



- (84) Bestimmungsstaaten** (soweit nicht anders angegeben, für jede verfügbare regionale Schutzrechtsart): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), eurasisches (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches (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), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG). — vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche geltenden Frist; Veröffentlichung wird wiederholt, falls Änderungen eintreffen

Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der PCT-Gazette verwiesen.

Veröffentlicht:

- mit internationalem Recherchenbericht

-
- (57) Zusammenfassung:** Die Erfindung betrifft ein Körperpflegemittel, welches metallisches Silber enthaltende, aus Metall gebildete poröse Partikel mit einem mittleren Durchmesser zwischen 1 und 100 µm enthält.

Körperpflegemittel mit porösen Silber-Partikeln

Die Erfindung betrifft ein Körperpflegemittel sowie eine Verwendung zur Herstellung eines Medikaments zur Behandlung einer Entzündung und/oder Infektion.

Aus der WO 02/17984 A1 ist ein antimikrobielles Material zum Implantieren in Knochen oder zum Beschichten oder Herstellen eines Implantats oder einer implantierbaren medizinischen

10 Vorrichtung bekannt. Dabei sind aus einem antimikrobiellen Metall gebildete Partikel in einem im ausgehärteten Zustand eine Matrix bildenden Matrixmaterial fein verteilt. Das Metall kann aus einem oder mehreren der folgenden Bestandteile gebildet sein: Ag, Au, Pt, Pd, Ir, Sn, Cu, Sb, Zn.

15 Aus der WO 00/78281 A1 ist ein antimikrobielles Körperpflegemittel bekannt, welches in einem menschliche oder tierische Haut und/oder Mukosa kontaktierenden Teil eine organische Matrix aufweist. Diese Matrix enthält homogen dispergierte Partikel von metallischem Silber. Die Partikel haben dabei eine Größe zwischen 1 und 50 nm. Bei Partikeln dieser Größe handelt es sich um so genannte Nanopartikel. Diese Partikel sind in einer Menge enthalten, welche auf der Oberfläche das die Haut und/oder Mukosa kontaktierenden Teils eine antimikro 20 biell wirksame aber weniger als zytotoxische Konzentration bereitstellt. Bei dem Körperpflegemittel kann es sich beispielsweise um eine Salbe oder eine Creme handeln.

25 Aus Brumfiel, G. Nature (2003), Bd. 424, Seiten 246 bis 248 ist es bekannt, dass Nanopartikel von Tieren aufgenommen werden können. Nanopartikel können beispielsweise aus der Lunge in den Blutstrom gelangen. Es ist bisher nicht klar, welche Auswirkungen Nanopartikel auf die menschliche Gesundheit haben, wenn sie in den Körper eingedrungen sind. Die Auswirkungen der in dem Körperpflegemittel gemäß der WO 00/78281 A1

enthaltenen aus Silber bestehenden Nanopartikel auf die menschliche Gesundheit sind daher ebenfalls unklar.

Aus der DE 693 21 139 T2 ist eine antimikrobielle Zusammensetzung aus anorganischen Teilchen, die mit metallischem Silber beschichtet sein können, bekannt. Die Teilchen können in einem Polymer eingearbeitet sein. Sie weisen einen Durchmesser von 0,01 bis 100 μm auf, d. h. sie können auch in Form von Nanopartikeln vorliegen. Die der DE 693 21 139 T2 zu Grunde liegende Aufgabe besteht darin, antimikrobielle Teilchen bereitzustellen, welche sich gut in eine Polymermatrix einbauen lassen, wobei die Wechselwirkung mit dem Polymer minimiert wird. Die Partikel weisen über dem Silber eine Schutzschicht geringer Porosität auf und sind in dem Polymer gut dispergierbar. Die Schutzschicht soll verhindern, dass das Metall mit seiner Umgebung zu intensiv in Verbindung tritt.

Aus der DE 38 86 193 T2 ist ein Titan-Glimmer-Verbundmaterial bekannt, welches als Pigment in Kosmetika eingesetzt werden kann und das eine Beschichtung aus metallischem pulverförmigen Silber aufweist. Die der DE 38 86 193 T2 zu Grunde liegende Aufgabe besteht in der Bereitstellung eines Materials, das sich zur Verwendung als Färbemittel oder Pigment eignet.

Aus der WO 00/78282 A1 ist eine Silikonkautschuk-Verbindung bekannt, welche 1 bis 50 nm große metallische Silberpartikel enthält. Die Silberpartikel sind in einer Menge enthalten, welche auf der Oberfläche der genannten Verbindung eine antimikrobiell wirksame aber weniger als zytotoxische Silberkonzentration bereitstellt.

Aus der JP 61257908 A ist eine Make-up Zusammensetzung bekannt, die ein Pulver enthält, welches mit einem Metallpulver, z. B. aus Silber, beschichtet ist. Offensichtlich dient

hier die Silberbeschichtung ausschließlich der Bereitstellung optischer Eigenschaften.

Aufgabe der vorliegenden Erfindung ist es, ein antimikrobiell wirksames Körperpflegemittel bereitzustellen, welches die mit Nanopartikeln verbundenen Nachteile des aus der WO 00/78281 A1 bekannten Körperpflegemittels nicht aufweist. Weiterhin soll eine Verwendung zur Herstellung eines Medikaments zur Behandlung einer Entzündung bei einem Säugetier oder Menschen angegeben werden.

Die Aufgabe der vorliegenden Erfindung wird durch die Merkmale der Patentansprüche 1 und 16 gelöst. Zweckmäßige Ausgestaltungen ergeben sich aus den Merkmalen der Ansprüche 2 bis 15 und 17 bis 31.

Erfindungsgemäß ist ein Körperpflegemittel vorgesehen, welches metallisches Silber enthaltende aus Metall gebildete poröse Partikel mit einem mittleren Durchmesser zwischen 1 und 20 100 µm enthält.

Körperpflegemittel sind Produkte, welche mit der menschlichen oder tierischen Haut und/oder Mukosa in Kontakt gebracht werden, um eine reinigende, schützende, therapeutische, heilende, pflegende, kosmetische oder lindernde Wirkung zu erzielen. Beispielsweise sind das Produkte, die üblicherweise Oberflächen aufweisen, welche die Haut kontaktieren und aus einem natürlichen oder synthetischen Polymermaterial bestehen. Das können z. B. absorbierende Einwegartikel, wie Damenhygieneartikel, insbesondere Monatsbinden, Slipeinlagen oder Tampons, Inkontinenzeinlagen, Windeln, Trainingskinderhöschen, medizinische Binden, Pflaster, Vliese, Textilien, Zellstoffe, Zahnbürsten oder Schnuller sein. Die Körperpflegemittel können aus einem Naturstoff, wie Wolle, Viskose, Zellulose und davon abgeleiteten Derivaten oder Naturkautschuk her-

gestellt sein oder diese Naturstoffe enthalten. Sie können auch aus Kunststoffen hergestellt sein oder Kunststoffe enthalten, welche die metallisches Silber enthaltenden porösen Partikel enthalten. Die Kunststoffe können z.B. sein: Polyethylene und daraus abgeleitete Copolymere, Polypropylene und daraus hergestellte Polyblends, Polybutene, Polystyrole in Homo- und Copolymerisaten, Acryl-Butadien-Styrol-Terpolymerisat (ABS), Synthesekautschuks, Hart- und Weich-PVC, Polytetrafluorethen (PTFE), Polychlortrifluorethylen (PCTFE) und 5 andere Fluorpolymere, Polyvinylether, Polyvinylacetate, Polyvinylpropionate, Polyvinylalkohole, Copolymere des Vinylalkohols, Polyvinylacetale, Polyethylenglykole, Acrylpolymerisate, Polymetacrylsäuremethylester, Polyacrylnitril, Polycyanocrylate, Polymere auf Polymethacrylimidbasis, Polyacryli-10 mide, Polyvinylamine, Polyamide einschließlich Polyphenylenisophtalamid, Poly(p-phenylenterephthalamid), lineare Polyurethane und Polyester einschließlich Polyethylenterephthalat (PET), Polybutylen- terephthalat (PBT) und Polytetramethylen-terephthalat (PTMT), Polycarbonate und daraus abgeleitete Polymere, Polyoxymethylene (POM), Polyether, Polyetheretherketone, Polyetherblockamide, Kondensationsharze, wie Phenoplaste und Aminoplaste, vernetzte Polyester einschließlich Polyetherharze, Epoxyharze, vernetzte Polyurethane, Reaktionsharze auf Methylmethacrylat-Basis, Polysiloxane und andere 15 Polymere mit anorganischer Hauptkette.

Die Körperpflegemittel können auch, insbesondere medizinisch wirksame, Präparate sein, wie Emulsionen, Lotionen, Gele, Cremes, Salben, Heilsalben, Puder, Kosmetika, Hautschutz-30 cremes oder -salben, Desinfektionsmittel oder antiinflammatorische Heilmittel, Suspensionen, Seifen, synthetische Tenside, Badezusätze, Peelingpräparate, Gesichtswässer, Zahnpflegemittel, Zahncremes, Mundwässer, Zahncleaningskaugummis, Prothesenhaftmittel, Haarshampoos, Sonnenschutzmittel, etc.. 35 Diese Produkte enthalten häufig entweder ein Polymer oder ei-

nen organischen Bestandteil in einem Träger, welcher ein gutes Substrat für eine Vielzahl von Mikroorganismen sein kann. Ein Wachstum dieser Mikroorganismen in diesen Substraten kann hygienische oder medizinische Probleme verursachen.

5

Die Partikel können in dem Körperpflegemittel in einer Menge enthalten sein, die an einer Stelle des Kontakts des Körperpflegemittels mit der Haut und/oder Mukosa eine antimikrobiell wirksame aber weniger als zytotoxische Konzentration an 10 Silber-Ionen ermöglicht.

Die in dem erfindungsgemäßen Körperpflegemittel enthaltenen aus Metall bestehenden Partikel weisen auf Grund ihrer Größe von 1 bis 100 µm nicht die potenziellen Risiken von Nanopartikeln auf. Die Partikel können beim bestimmungsgemäßen Gebrauch des Körperpflegemittels nicht durch tiefere Hautschichten hindurch ins Gewebe oder in Blutgefäße eindringen und weiterhin können sie auch nicht die Blut-Hirn-Schranke überwinden. Dadurch ist der antimikrobielle Effekt allein auf 20 die Hautoberfläche beschränkt. Die Auslösung von Allergien und unerwünschten toxischen Effekten wird dadurch vermieden. Es wurde aber festgestellt, dass die Silber-Ionen, die von den Partikeln auf Grund ihrer Porosität freigesetzt werden können, ausreichen, um ein antimikrobiell und gegebenenfalls 25 antiinflammatorisch wirksames Körperpflegemittel bereitzustellen zu können. Eine antiinflammatorische Wirkung kann erzielt werden, wenn die Partikel in einer höheren Konzentration in dem Körperpflegemittel enthalten sind als zur Erreichung einer bloß antimikrobiellen Wirkung erforderlich ist. Die Silber-Ionen wirken vor allem auf der Oberfläche der das Körperpflegemittel kontaktierenden Haut- bzw. Schleimhaut und haben 30 keinen negativen Einfluss auf darunter liegendes Gewebe. Die Partikel sind dadurch und wegen ihrer ein Eindringen in die Haut verhindernden Größe sehr viel hautverträglicher als 35 Nanopartikel. Die Partikel sind weniger zellschädigend und

biokompatibler als metallisches Silber enthaltende Nanopartikel. Das erfindungsgemäße Körperpflegemittel ist dadurch insbesondere für Patienten geeignet, die dauerhaft eine gesteigerte Sorgfalt auf Körperpflege und Körperhygiene verwenden müssen. Das können z.B. Personen sein, die ein geschwächtes Immunsystem und/oder ein erhöhtes Risiko haben, an Hautinfektionen zu erkranken, wie beispielsweise Diabetiker. Da festgestellt worden ist, dass das erfindungsgemäße Körperpflegemittel häufig die zusätzliche Anwendung von Antibiotika überflüssig macht, kann dadurch auch der Entstehung von Antibiotika-Resistenzen vorgebeugt werden.

Das erfindungsgemäße Körperpflegemittel wirkt antimikrobiell und gegebenenfalls gleichzeitig antiinflammatorisch. Darüber hinaus benötigt es wegen der antimikrobiellen Wirkung des metallischen Silbers neben den Partikeln keine Konservierungsstoffe. Es kann als, insbesondere medizinische/s, Heil- oder Pflegesalbe, -creme oder -gel ausgebildet sein. Ein solches Präparat kann wegen der entzündungshemmenden Wirkung alternativ zu Kortikoid enthaltenden Präparaten medizinisch angewandt werden. Als Handsalbe, -creme oder -gel schützt die antimikrobielle Wirkung auch vor dem Übertragen von Krankheitserregern, z. B. durch Händeschütteln, und verhindert bei kleinen Wunden an den Händen das Eindringen von Keimen. Durch, dass auf Konservierungsstoffe verzichtet werden kann, treten darüber hinaus weniger, insbesondere allergische, Unverträglichkeitsreaktionen auf.

Die Partikel weisen bevorzugt eine mittlere innere Porosität von mindestens 65%, insbesondere zwischen 65 und 95% auf. Unter innerer Porosität wird der prozentuale Anteil des Volumens des Partikels verstanden, der nicht von Metall ausgefüllt ist. Die mittlere innere Porosität der Partikel kann nach folgendem Verfahren bestimmt werden:

1. Einbetten der Partikel in einen Kunststoff,
2. Herstellung von Ultradünnsschnitten der eingebetteten Partikel,
- 5 3. Anfertigen von Transmissions-Elektronenmikroskop (TEM) - Aufnahmen der Partikel,
4. Bestimmung des prozentualen Anteils der nicht von Metall 10 ausgefüllten Fläche jeweils innerhalb eines Partikels im Verhältnis zur Gesamtfläche dieses Partikels in einer Mehrzahl der TEM-Aufnahmen und
- 15 5. Berechnen des Mittelwerts einer Mehrzahl so bestimmter prozentualer Anteile.

Der Schritt lit. 4 kann dabei durch eine computergestützte Bildauswertung der TEM-Aufnahmen erfolgen. Neben der inneren Porosität kann auch die Gesamtporosität der Partikel bestimmt 20 werden. Dazu wird zunächst die Klopfdichte eines Pulvers der Partikel bestimmt. Die Klopfdichte ist die Masse einer Volumeneinheit eines durch Klopfen möglichst dicht gelagerten Pulvers. Die Klopfdichte kann nach DIN ISO 3953 bestimmt werden. Der dabei ermittelte Wert wird als prozentualer Anteil 25 an der Dichte des die Partikel bildenden Metalls, hier Silber mit einer Dichte von 10,49 g/cm³, berechnet und von 100% subtrahiert. Der so berechnete Wert stellt die Gesamtporosität der Partikel dar. Er kann für die in dem erfindungsgemäßen Körperpflegemittel enthaltenen Partikel zwischen 85 und 95%, 30 insbesondere zwischen 90 und 95%, vorzugsweise zwischen 93 und 95% liegen.

Besonders vorteilhaft ist es, wenn die Partikel eine mittlere innere Porosität zwischen 65 und 90%, insbesondere zwischen 35 70 und 85%, vorzugsweise zwischen 75 und 85%, oder zwischen

85 und 95%, vorzugsweise zwischen 90 und 95%, aufweisen. Durch die Wahl der Porosität lässt sich die Menge der Silber-Ionen festlegen, die von einem Partikel in eine bestimmten Zeiteinheit freigesetzt werden. Wird eine große Porosität gewählt, werden dadurch viele Silber-Ionen freigesetzt, so dass insgesamt mit einer geringeren Silbermenge in dem Körperpflegemittel die antimikrobielle und antiinflammatorische Wirkung erreicht wird. Auf der anderen Seite wird durch eine Erhöhung der Porosität und gleichzeitiger Verringerung der Silbermenge die Gesamtdauer der Silber-Ionen-Freisetzung verringert. Je nach Anwendung ist daher eine Porosität zwischen 70 und 85% oder zwischen 85 und 95% vorteilhaft.

Vorzugsweise liegen die Partikel als Agglomerate metallischer Primärpartikel vor. Die Agglomerate können aus Primärpartikeln mit einem mittleren Durchmesser zwischen 10 und 200 nm, vorzugsweise zwischen 15 und 80 nm, gebildet sein. Primärpartikel dieser Größe erlauben eine ausreichende Freisetzung von Silber-Ionen und sind gut herzustellen. Der mittlere Abstand zwischen den jeweils äußersten Primärpartikeln an der Oberfläche der Agglomerate liegt bevorzugt im Bereich von 20 bis 200 nm, vorzugsweise 100 bis 200 nm. Die Primärpartikel lassen sich auf Grund ihrer äußeren Form und Größe elektronenmikroskopisch identifizieren. Sie sind bspw. in Fig. 1 als kugelige Gebilde zu erkennen. Die Primärpartikel sind miteinander über Sinterhälse verbunden.

Die porösen Partikel weisen vorzugsweise eine schwammartige Struktur auf. Durch die dadurch bereitgestellte große Oberfläche können Silber-Ionen in ausreichender Menge freigesetzt werden, um antimikrobiell und gegebenenfalls antiinflammatorisch wirksam zu sein.

Bevorzugt weisen die Partikel einen mittleren Außendurchmesser von 2 bis 20 μm , vorzugsweise 2 bis 5 μm , auf. Die spezi-

fische Oberfläche der Partikel kann zwischen 2 und 10 m²/g, insbesondere zwischen 3 und 6 m²/g, vorzugsweise zwischen 3,5 und 4,5 m²/g, liegen. Die spezifische Oberfläche kann z.B. mittels N₂ - Adsorption volumetrisch nach der BET-Methode bestimmt werden. Die BET-Methode ist eine nach Brunauer, Emmett und Teller benannte Methode zur Bestimmung der Oberfläche und gegebenenfalls auch der Poren-Größenverteilung von festen Körpern (z.B. Pulvern), die davon ausgeht, dass Gase, Dämpfe etc. auf festen Körpern unter Freisetzung einer messbaren Adsorptionswärme zunächst in einer monomolekularen Schicht adsorbiert werden. Beispielsweise kann das Volumen an Stickstoff-Gas, das bei -196°C in Abhängigkeit vom angewandten Druck auf dem Adsorptionsmittel adsorbiert wird, gemessen werden.

15

Vorzugsweise bestehen die Partikel mindestens zu 99% w/w (Gewichtsprozent), vorzugsweise zu 99,9% w/w, aus metallischem Silber. Bei einem solch hohen Silbergehalt kommt ein zytotoxischer Effekt anderer Metall-Ionen, insbesondere von Kupfer-Ionen, nicht zum Tragen. Die den Metallgehalt angebenden Prozentangaben beziehen sich hier und im Folgenden wenn nicht anders angegeben auf den Gewichtsanteil der angegebenen Metalle am Gesamtgewicht der Partikel. Es sind Angaben von Gewichtsprozenten (% w/w). Besonders vorteilhaft ist es, wenn die Partikel Verunreinigungen von weniger als 5 ppm an Kalium, Natrium oder Chlor aufweisen. Größere Verunreinigungen des Silbers können unerwünschte Nebenwirkungen auslösen.

30 Besonders vorteilhaft ist es, wenn die Partikel bis zu 0,5% w/w metallisches Zink und/oder bis zu 0,5% w/w metallisches Kupfer enthalten. Beide Stoffe wirken ebenfalls antimikrobiell und unterstützen sich zusammen mit Silber gegenseitig in der Wirkung. Das liegt u.a. daran, dass sie in ihrer antimikrobiellen Wirkung eine unterschiedliche Spezifität für Mikroorganismen aufweisen. Darüber hinaus weist Zink in Kombi-

nation mit Silber und gegebenenfalls Kupfer eine besonders gute wundheilende und entzündungshemmende Wirkung auf. Ursache dafür könnte sein, dass durch das Silber und das gegebenenfalls enthaltene Kupfer das Wachstum von die Wundheilung 5 störenden Mikroorganismen unterbunden wird, deren Wachstum durch Zink-Ionen alleine nicht gehemmt wird. Das Kupfer erleichtert darüber hinaus die Herstellung einer Legierung aus Zink und Silber. Insgesamt hat das neben Silber Zink und/oder Kupfer enthaltende Körperpflegemittel eine bessere wundheilende 10 und entzündungshemmende Wirkung, als ein Körperpflegemittel, das jeweils nur eines der Metalle enthält. Vorzugsweise sind die Partikel aus einer Silber-Zink-Legierung oder einer Silber-Zink-Kupfer-Legierung gebildet.

15 Neben den Partikeln sind in dem Körperpflegemittel vorzugsweise keine Konservierungsstoffe enthalten. Es ist festgestellt worden, dass die Metall-Ionen eine konservierende Wirkung aufweisen. Daher kann auf Konservierungsstoffe verzichtet werden. Unerwünschte, insbesondere allergische von einem 20 üblichen Konservierungsstoff, wie z. B. Formaldehyd, ausgelöste Reaktionen können dadurch vermieden werden.

Die Partikel können in einem Trägermaterial enthalten sein, welches aus einem Silikonöl, einem Mineralöl, Glyzerin oder 25 einem üblichen aus der Pharmakologie bekannten Salbenbestandteil besteht. Zur Herstellung eines erfindungsgemäßen Körperpflegemittels können die Agglomerate durch thermisches Verdampfen des die Agglomerate bildenden Metalls und anschließendem Abscheiden des Metalldampfs auf einem Metallfilter 30 hergestellt werden. Die Agglomerate können in ein Trägermaterial aufgenommen werden, das in das Körperpflegemittel eingebracht wird. Das Trägermaterial kann beispielsweise ein Silikonöl, ein Mineralöl, Glyzerin oder ein üblicher aus der Pharmakologie bekannter Salbenbestandteil sein.

Darüber hinaus betrifft die Erfindung die Verwendung von metallisches Silber enthaltenden aus Metall gebildeten porösen Partikeln mit einem mittleren Durchmesser zwischen 1 und 100 µm zur Herstellung eines Medikaments zur Behandlung einer Entzündung und/oder Infektion bei einem Säugetier oder Menschen. Übliche Medikamente zur Behandlung einer Entzündung bei einem Säugetier oder Menschen weisen oft eine Kombination von antiinflammatorischen und antimikrobiellen Wirkstoffen auf. Der antimikrobielle Wirkstoff soll eine Infektion, insbesondere mit *Staphylococcus aureus*, verhindern oder bekämpfen. Üblicherweise handelt es sich bei dem antimikrobiellen Wirkstoff um ein Antibiotikum. Alternativ kann das Antibiotikum auch systemisch verabreicht werden, während der antiinflammatorische Wirkstoff lokal, z.B. topisch, verabreicht wird. Wegen der, insbesondere bei langfristiger Anwendung, bestehenden Gefahr der Entstehung von Antibiotika-Resistenzen sollte der Einsatz von Antibiotika jedoch auf ein Mindestmaß reduziert werden. Als antiinflammatorischer Wirkstoff wurde bisher z. B. ein Kortikoid wie Kortison verwendet, das jedoch eine große Zahl von Nebenwirkungen aufweist. Der wesentliche Vorteil des erfindungsgemäß hergestellten Medikaments besteht darin, dass die Partikel sowohl eine antiinflammatorische als auch eine antimikrobielle Wirkung aufweisen. Der Einsatz von Antibiotika kann reduziert und die Nebenwirkungen der Kortikide oder anderer antiinflammatorischer Wirkstoffe können vermieden werden.

Die Behandlung erfolgt vorzugsweise topisch, d.h. beispielsweise durch Auftragen auf die Haut oder eine Wunde. Das Medikament kann eine Salbe, eine Creme oder ein Gel sein. Weitere vorteilhafte Ausgestaltungen der Verwendung ergeben sich aus den vorangehenden, das erfindungsgemäße Körperflegemittel betreffenden Ausführungen.

Nachfolgend wird die Erfindung anhand von Ausführungsbeispielen näher erläutert. Es zeigen:

Fig. 1 eine rasterelektronenmikroskopische Aufnahme eines
5 Silber-Agglomerats und

Fig. 2 eine Matrix grafischer Darstellungen des zeitlichen
10 Verlaufs des in Form von optischer Dichte (OD) eines Mediums gemessenen Wachstums von Bakterien in Kontakt mit verschiedenen cremeförmigen Körperpflegemitteln.

Fig. 1 zeigt eine rasterelektronenmikroskopische Aufnahme eines Silber-Agglomerats. Das Silber-Agglomerat besteht hier im Wesentlichen aus kugeligen Primärpartikeln mit einer mittleren Korngröße von etwa 60 nm. Die Primärpartikel sind im wesentlichen über Sinterhälse miteinander verbunden. Sie bilden ein hochporöses Gerüst. Das hier gezeigte Silber-Agglomerat hat eine Größe von etwa 10 µm.

20 Die in Fig. 2 gezeigten Ergebnisse sind nach dem aus der DE 197 51 581 A1 bekannten Verfahren ermittelt worden. Dieses Verfahren ist ferner beschrieben in Bechert, Thorsten et al., Nature Medicine (2000), Bd. 6, Nr. 8, Seiten 1053 bis 1056.

25 Der Offenbarungsgehalt der beiden vorgenannten Dokumente wird hier einbezogen. Die zu testenden erfindungsgemäßen Körperpflegemittel wurden in Form von Cremes hergestellt, jeweils auf einem Werkstoff als Träger aufgetragen und in dem Test wie beschrieben eingesetzt. Im einzelnen wurde der Test wie
30 folgt durchgeführt:

Es werden zunächst verschiedene Cremeproben hergestellt. Auf jeden Träger wird eine Menge von 11 mg der jeweiligen Creme aufgetragen. Anschließend werden in jede Vertiefung einer Mikrotiterplatte 200 µl einer *Staphylococcus epidermidis* ent-

haltenden Lösung gefüllt. Die Träger mit den Cremeproben werden jeweils in einer der Vertiefungen bei 37°C für eine Stunde inkubiert. Die Träger werden dann entnommen und dreimal mit physiologischem Puffer gewaschen. Anschließend werden die 5 Träger jeweils in eine Vertiefung einer Mikrotiterplatte gelegt, welche mit 200 µl eines Minimalmediums gefüllt ist. Die Träger werden für 24 Stunden bei 37°C inkubiert. Anschließend werden die Träger entnommen und verworfen. Zu jeder Vertiefung der Mikrotiterplatte werden 50 µl eines Vollmediums 10 (Trypcase-soja, bioMerieux, Nr. 69280, Marcy l'Etoile, Frankreich) zugegeben. Anschließend wird die Trübung der Lösung im Abstand von 30 Minuten über einen Zeitraum von 48 Stunden gemessen. Die Lösung wird dabei auf einer Temperatur von 37°C gehalten. Die Trübungsmessung erfolgt mit Licht einer Wellenlänge von 578 nm mittels eines geeigneten Lesegeräts. Eine 15 Trübung zeigt an, dass Bakterien von der Oberfläche des Trägers in die Umgebung abgegeben worden sind.

Zur Herstellung der Cremeproben wurde als Basiscreme "Cremaba 20 Plus HT" der Firma Spinnrad®, Certus Handels GmbH, 22848 Norderstedt, Deutschland, verwendet. Dabei handelt es sich um eine Emulsionsgrundlage mit folgenden Inhaltsstoffen: Aqua, Caprylic/Capric Triglyceride, Pentylene Glycol, Hydrogenated Lecithin, Butyrospermum Parkii, Glycerin, Squalane, Ceramide 25 3. In die Basiscreme ist folgender weiterer Bestandteil eingearbeitet worden:

Silikonöl mit einem Silber-Gehalt von 0,65% w/w; das Silber liegt darin in Form von Partikeln mit einem mittleren Durchmesser von 10 nm vor; das Silber wird im Folgenden als "nanodisperses Silber" bezeichnet;

oder

in Pulverform vorliegende Agglomerate metallischen Silbers mit einer mittleren Porosität von 80% und einem mittleren Durchmesser von 5 μm ; das Silber wird im Folgenden als "Agglomerat-Silber" bezeichnet.

5

Es wurden Cremes mit 0,01% w/w nanodispersem Silber sowie mit 0,1% w/w und 0,5% w/w Agglomerat-Silber hergestellt. Darüber hinaus wurde eine Creme mit 0,05% w/w nanodispersem Silber hergestellt, wobei das nanodisperse Silber hier aus einer Legierung, bestehend aus 99,5% w/w Silber, 0,49% w/w Zink und 0,01% w/w Kupfer, bestand. Weiterhin wurde eine Creme mit 1,5% w/w Agglomerat-Silber hergestellt, wobei das Agglomerat-Silber hier aus einer Legierung, bestehend aus 99,5% w/w Silber, 0,49% w/w Zink und 0,01% w/w Kupfer, bestand.

15

Zur Herstellung der Cremes wurden die Substanzen jeweils in einem 50 ml Becherglas vermischt, in einem Wasserbad auf 75°C für 20 Minuten erwärmt und dann mittels eines Ultraturrax (Janke und Kunkel, Antrieb T25, Statordurchmesser 25 mm, Rotor Durchmesser 17 mm) für 5 Minuten dispergiert. Anschließend wurde die Creme abgekühlt und nochmals durchmischt.

25

In Fig. 2 zeigt jedes Feld eine x-y-Grafik bei der auf der x-Achse die Zeit und auf der y-Achse die optische Dichte aufgetragen ist. Die in den Spalten 1 bis 8 der Fig. 2 dargestellten Versuchsergebnisse sind in parallelen, den Reihen A bis H entsprechenden Versuchsansätzen A bis H mit folgenden Cremes ermittelt worden:

30

Spalte 1, Reihen A-H: Creme ohne Silber-Zusätze

Spalte 2, Reihen A-H: Creme mit 0,1% w/w Agglomerat-Silber

Spalte 3, Reihen A-H: Creme mit 0,5% w/w Agglomerat-Silber

35

Spalte 4, Reihen A-H: Creme mit 1,5% w/w Agglomerat-Silber, bestehend aus 99,5% w/w Silber, 0,49% w/w Zink und 0,01% w/w Kupfer

5 Spalte 5, Reihen A-H: Creme mit 0,1% w/w nanodispersem Silber

Spalte 6, Reihen A-H: Creme mit 0,05% w/w nanodispersem Silber bestehend aus 99,5% w/w Silber, 0,49% w/w Zink und 0,01% w/w Kupfer

10 Spalte 7, Reihe A: Positivkontrolle

Spalte 7, Reihe B: Negativkontrolle

15 Spalte 7, Reihe C: Leerwert

Spalte 8, Reihen A-H: Sterilkontrollen

20 Bei der Positivkontrolle wurde ein metallisches Silber enthaltendes Polymer eingesetzt. Die Werte zeigen, dass die eingesetzten Bakterien gegenüber Silber sensitiv sind und davon abgetötet werden können. Bei der Negativkontrolle wurde das gleiche Polymer eingesetzt, dass jedoch kein Silber enthielt.

25 Beim Leerwert handelt es sich um einen in einer leeren Vertiefung der Mikrotiterplatte gemessenen Wert, der bei der Auswertung von allen Meßwerten subtrahiert wurde. Bei den Sterilkontrollen wurde jeweils nur Medium ohne Zusatz von *Staphylococcus epidermidis* eingesetzt, um zu zeigen, dass das 30 Bakterienwachstum nicht vom Medium herrührt.

Die Ergebnisse lassen sich wie folgt zusammenfassen:

Probenbezeichnung	Onset-OD [h] brutto	Onset-OD[h] netto	Wirkung
1A-H Creme ohne Silber-Zusätze	5,2	0	nicht antibakteriell
2A-H Creme mit 0,1% w/w Agglomerat-Silber	18,4	13,2	hoch antibakteriell
3A-H Creme mit 0,5% w/w Agglomerat-Silber	32,2	27,0	hoch antibakteriell
4A-H Creme mit 1,5% w/w Agglomerat-Silber, bestehend aus 99,5% w/w Silber, 0,49% w/w Zink und 0,01% w/w Kupfer	37,9	32,7	hoch antibakteriell
5A-H Creme mit 0,01% w/w nanodispersem Silber	35,3	30,1	hoch antibakteriell
6A-H Creme mit 0,05% w/w nanodispersem Silber, bestehend aus 99,5% w/w Silber, 0,49% w/w Zink und 0,01% w/w Kupfer	Limit	>42,8	bakterizid
7A/B Positivkontrolle/Negativkontrolle	Limit / 9,2	-	OK
8A-G Sterilkontrollen	Limit	-	OK
7 C Leerwert		-	OK

"Onset-OD [h] brutto" bezeichnet die in Stunden bemessene Zeit, bis es zu einem exponentiellen Anstieg der optischen Dichte (OD) um 0,2 kam. "Onset-OD [h] netto" ergibt sich aus "Onset-OD [h] brutto" durch jeweiligen Abzug des für die Creme ohne Silber-Zusätze ermittelten Werts "Onset-OD [h] brutto". Bei parallelen Versuchsanträgen ist jeweils der Mittelwert angegeben. "Antibakteriell" bezeichnet eine Wirkung, bei der das Wachstum der Bakterien verzögert wird, während "bakterizid" eine Wirkung bezeichnet, bei der die Bakterien zu 100% abgetötet werden, so dass kein Bakterienwachstum mehr beobachtet werden kann.

Die Versuchsergebnisse zeigen, dass Agglomerat-Silber wie 15 nanodisperses Silber hoch antibakteriell wirkt. Nanodisperses Silber ist bei geringeren Silberkonzentrationen wirksam als Agglomerat-Silber. Mit Agglomerat-Silber lässt sich jedoch noch immer eine hoch antibakterielle Wirkung erzielen. Sowohl die Wirkung des Agglomerat-Silbers als auch die Wirkung des

nanodispersen Silbers ist in den Cremes gesteigert, die neben Silber zusätzlich Zink und Kupfer enthalten.

Patentansprüche

1. Körperpflegemittel, wobei darin metallisches Silber enthaltende aus Metall gebildete poröse Partikel mit einem mittleren Durchmesser zwischen 1 und 100 μm enthalten sind.
5
2. Körperpflegemittel nach Anspruch 1, wobei die Partikel eine mittlere innere Porosität von mindestens 65%, insbesondere zwischen 65 und 95%, bevorzugt zwischen 65 und 90%, insbesondere zwischen 70 und 85%, vorzugsweise zwischen 75 und 85%, oder bevorzugt zwischen 85 und 95%, insbesondere zwischen 90 und 95%, aufweisen.
10
3. Körperpflegemittel nach Anspruch 1 oder 2, wobei die Partikel als Agglomerate metallischer Primärpartikel vorliegen.
15
4. Körperpflegemittel nach Anspruch 3, wobei die Primärpartikel einen mittleren Durchmesser zwischen 10 und 200 nm, vorzugsweise zwischen 15 und 80 nm, aufweisen.
20
5. Körperpflegemittel nach Anspruch 3 oder 4, wobei der mittlere Abstand zwischen den jeweils äußersten Primärpartikeln an der Oberfläche der Agglomerate im Bereich von 20 bis 25 200 nm, vorzugsweise 100 bis 200 nm, liegt.
6. Körperpflegemittel nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei die Partikel eine schwammartige Struktur aufweisen.
30
7. Körperpflegemittel nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei die Partikel einen mittleren Außendurchmesser von 2 bis 20 μm , vorzugsweise 2 bis 5 μm , aufweisen.

8. Körperpflegemittel nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei die Partikel eine spezifische Oberfläche zwischen 2 und $10\text{ m}^2/\text{g}$, insbesondere zwischen 3 und $6\text{ m}^2/\text{g}$, vorzugsweise zwischen 3,5 und $4,5\text{ m}^2/\text{g}$, aufweisen.

5

9. Körperpflegemittel nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei die Partikel mindestens zu 99% w/w, vorzugsweise zu 99,9% w/w, aus metallischem Silber bestehen.

10 10. Körperpflegemittel nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei die Partikel Verunreinigungen von weniger als 5 ppm an Kalium, Natrium oder Chlor aufweisen.

15 11. Körperpflegemittel nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei die Partikel bis zu 0,5% w/w metallisches Zink und/oder bis zu 0,5% w/w metallisches Kupfer enthalten.

20 12. Körperpflegemittel nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei die Partikel aus einer Silber-Zink-Legierung oder einer Silber-Zink-Kupfer-Legierung gebildet sind.

25 13. Körperpflegemittel nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei das Körperpflegemittel neben den Partikeln keine Konservierungsstoffe enthält.

14. Körperpflegemittel nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei darin die Partikel in einem Trägermaterial enthalten sind, welches aus einem Silikonöl, einem Mineralöl, Glycerin oder einem Salbenbestandteil besteht.

30

15. Körperpflegemittel nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei das Körperpflegemittel ein, insbesondere medizinisch wirksames, Präparat, wie eine Emulsion, eine Lotion, ein Gel, eine Creme, eine Salbe, eine Heilsalbe, ein Puder, ein Kosmetikum, eine Hautschutzcreme oder -salbe, ein Desin-

35

fektionsmittel, eine Suspension, eine Seife, ein synthetisches Tensid, ein Badezusatz, ein Peelingpräparat, ein Gesichtswasser, ein Zahnpflegemittel, eine Zahncreme, ein Mundwasser, ein Zahnreinigungskaugummi, ein Prothesenhaftmittel, 5 ein Haarshampoo, ein Sonnenschutzmittel oder ein absorbierender Einwegartikel, wie ein Damenhygieneartikel, insbesondere eine Monatsbinde, eine Slipeinlage oder ein Tampon, eine Inkontinenzeinlage, eine Windel, ein Trainingskinderhöschen, eine medizinische Binde, ein Pflaster, ein Vlies, ein Gewebe, 10 ein Zellstoff, eine Zahnbürste oder ein Schnuller ist.

16. Verwendung von metallisches Silber enthaltenden aus Metall gebildeten porösen Partikeln mit einem mittleren Durchmesser zwischen 1 und 100 μm zur Herstellung eines Medikaments zur Behandlung einer Entzündung und/oder einer Infektion bei einem Säugetier oder Menschen.

17. Verwendung nach Anspruch 16, wobei die mittlere innere Porosität der Partikel mindestens 65%, insbesondere zwischen 20 65 und 95%, bevorzugt zwischen 65 und 90%, insbesondere zwischen 70 und 85%, vorzugsweise zwischen 75 und 85%, oder bevorzugt zwischen 85 und 95%, insbesondere zwischen 90 und 95%, beträgt.

25 18. Verwendung nach Anspruch 16 oder 17, wobei die Partikel als Agglomerate metallischer Primärpartikel vorliegen.

19. Verwendung nach Anspruch 18, wobei die Primärpartikel einen mittleren Durchmesser zwischen 10 und 200 nm, vorzugsweise zwischen 16 und 80 nm, aufweisen.

30 20. Verwendung nach Anspruch 18 oder 19, wobei der mittlere Abstand zwischen den jeweils äußersten Primärpartikeln an der Oberfläche der Agglomerate im Bereich von 20 bis 200 nm, vorzugsweise 100 bis 200 nm, liegt.

21. Verwendung nach einem der Ansprüche 16 bis 20, wobei die Partikel eine schwammartige Struktur aufweisen.

5 22. Verwendung nach einem der Ansprüche 16 bis 21, wobei die Partikel einen mittleren Außendurchmesser von 2 bis 20 µm, vorzugsweise 2 bis 5 µm, aufweisen.

10 23. Verwendung nach einem der Ansprüche 16 bis 22, wobei die Partikel eine spezifische Oberfläche zwischen 2 und 10 m²/g, insbesondere zwischen 3 und 6 m²/g, vorzugsweise zwischen 3,5 und 4,5 m²/g, aufweisen.

15 24. Verwendung nach einem der Ansprüche 16 bis 23, wobei die Partikel mindestens zu 99% w/w, vorzugsweise zu 99,9% w/w, aus metallischem Silber bestehen.

20 25. Verwendung nach einem der Ansprüche 16 bis 24, wobei die Partikel Verunreinigungen von weniger als 5 ppm an Kalium, Natrium oder Chlor aufweisen.

25 26. Verwendung nach einem der Ansprüche 16 bis 25, wobei die Partikel bis zu 0,5% w/w metallisches Zink und/oder bis zu 0,5% w/w metallisches Kupfer enthalten.

27. Verwendung nach einem der Ansprüche 16 bis 26, wobei die Partikel aus einer Silber-Zink-Legierung oder einer Silber-Zink-Kupfer-Legierung gebildet sind.

30 28. Verwendung nach einem der Ansprüche 16 bis 27, wobei das Medikament neben den Partikeln keine Konservierungsstoffe enthält.

35 29. Verwendung nach einem der Ansprüche 16 bis 28, wobei die Behandlung eine topische Behandlung ist.

30. Verwendung nach einem der Ansprüche 16 bis 29, wobei das Medikament eine Salbe, eine Creme oder ein Gel ist.
- 5 31. Verwendung nach einem der Ansprüche 16 bis 30, wobei in dem Medikament die Partikel in einem Trägermaterial enthalten sind, welches aus einem Silikonöl, einem Mineralöl, Glyzerin oder einem Salbenbestandteil besteht.

1/2

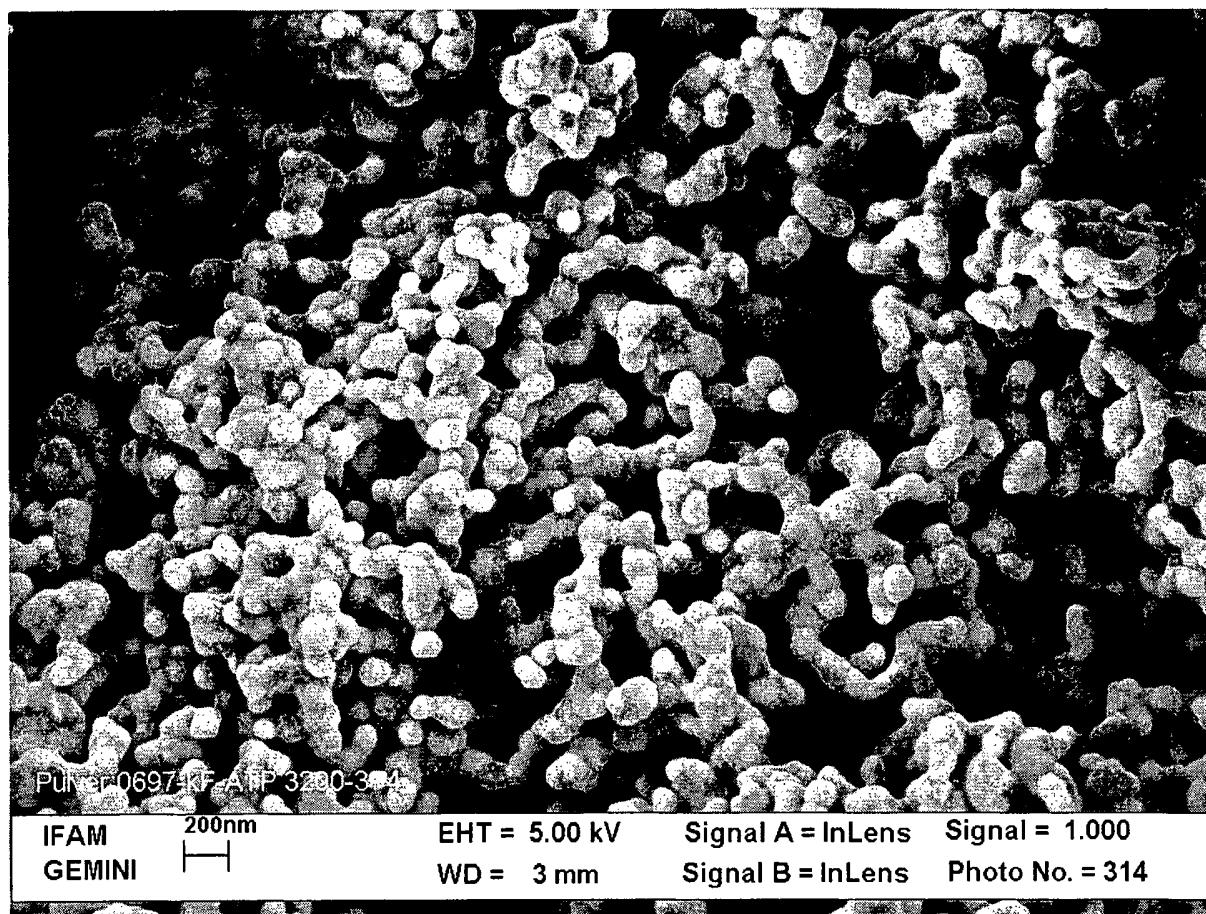


Fig. 1

2/2

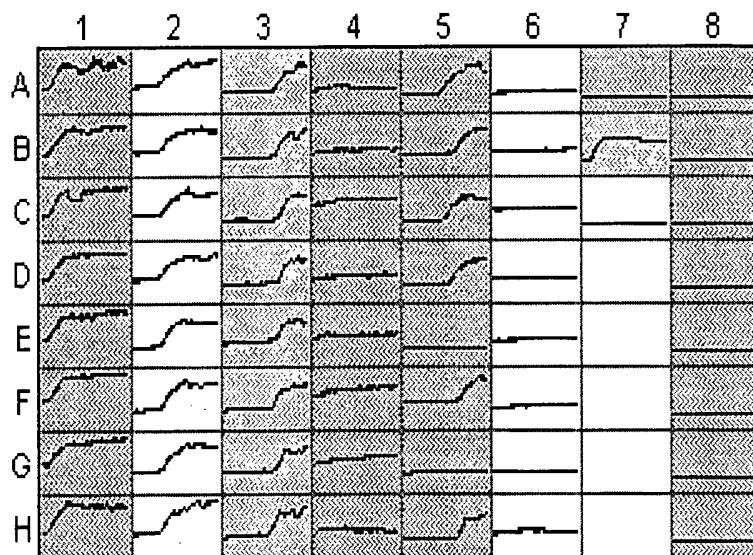


Fig. 2

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/EP2004/009536

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 7 A61K7/48 A61K33/38

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 A01N A41D

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

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category °	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 02/17984 A (STEINRUECKE PETER ; BECHERT THORSTEN (DE); BIO GATE BIOINNOVATIVE MATE) 7 March 2002 (2002-03-07) cited in the application the whole document ----- US 5 595 750 A (JACOBSON HOWARD W ET AL) 21 January 1997 (1997-01-21) column 1, line 12 - line 26 column 2, line 33 - line 55 column 3, line 60 - column 4, line 16 column 5, line 2 - line 55 column 10, line 39 - column 11, line 27 examples 1-11 ----- -/-	1-31
X		1,3-10, 13,15, 16, 18-25, 28-30

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

21 December 2004

Date of mailing of the international search report

17/01/2005

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

Menidjel, R

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/EP2004/009536

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category °	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 4 828 832 A (DE CUELLAR BLANCA ROSA A ET AL) 9 May 1989 (1989-05-09) column 2, line 57 - column 3, line 65 claims 1-13 -----	1,7-10, 13,15, 16, 22-24, 28-30
X	US 4 906 466 A (PRATT ALLIN S ET AL) 6 March 1990 (1990-03-06) column 1, line 23 - line 36 column 2, line 38 - line 46 column 3, line 6 - line 54 column 4, line 1 - line 40 claims 1-7 -----	1,3-10, 13,15, 16, 18-25, 28-30
A	WO 00/78281 A (HANKE BERNHARD ; PROCTER & GAMBLE (US)) 28 December 2000 (2000-12-28) cited in the application the whole document -----	1-31
A	US 5 290 544 A (MIYOSHI RYOTA ET AL) 1 March 1994 (1994-03-01) the whole document -----	1-31
A	US 4 457 460 A (HIRSCH HERMANN ET AL) 3 July 1984 (1984-07-03) the whole document -----	1-31

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP2004/009536

Patent document cited in search report		Publication date		Patent family member(s)	Publication date
WO 0217984	A	07-03-2002	DE AU WO EP US	10043151 A1 9161101 A 0217984 A1 1313518 A1 2003165556 A1	28-03-2002 13-03-2002 07-03-2002 28-05-2003 04-09-2003
US 5595750	A	21-01-1997	US AU WO US US AU DE DE EP JP WO	5180585 A 4278593 A 9415463 A1 5503840 A 5643592 A 3441293 A 69321139 D1 69321139 T2 0677989 A1 8505858 T 9415462 A1	19-01-1993 15-08-1994 21-07-1994 02-04-1996 01-07-1997 15-08-1994 22-10-1998 12-05-1999 25-10-1995 25-06-1996 21-07-1994
US 4828832	A	09-05-1989	CA EP JP	1238272 A1 0136768 A2 60061529 A	21-06-1988 10-04-1985 09-04-1985
US 4906466	A	06-03-1990	AT AU AU CA DE DE EP ES FI JP JP NO NZ US	87794 T 599995 B2 7505487 A 1305666 C 3785253 D1 3785253 T2 0251783 A2 2054673 T3 872964 A ,B, 8005767 B 63088109 A 872768 A ,B, 220918 A 5413788 A	15-04-1993 02-08-1990 07-01-1988 28-07-1992 13-05-1993 12-08-1993 07-01-1988 16-08-1994 04-01-1988 24-01-1996 19-04-1988 04-01-1988 28-11-1989 09-05-1995
WO 0078281	A	28-12-2000	EP AU AU EP EP WO WO US US	1066825 A1 5477200 A 5746500 A 1185242 A1 1185243 A1 0078281 A1 0078282 A1 2002082340 A1 2002122832 A1	10-01-2001 09-01-2001 09-01-2001 13-03-2002 13-03-2002 28-12-2000 28-12-2000 27-06-2002 05-09-2002
US 5290544	A	01-03-1994	JP JP	3057773 B2 4248948 A	04-07-2000 04-09-1992
US 4457460	A	03-07-1984	AT AT DE DK EP NL	379296 A 540080 A 3161476 D1 174081 A 0038793 A1 8101905 A	10-12-1985 15-05-1985 29-12-1983 19-10-1981 28-10-1981 16-11-1981

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP2004/009536

A. KLASIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES

IPK 7 A61K7/48 A61K33/38

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

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierte Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)

IPK 7 A61K A01N A41D

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

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie ^c	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	WO 02/17984 A (STEINRUECKE PETER ; BECHERT THORSTEN (DE); BIO GATE BIOINNOVATIVE MATE) 7. März 2002 (2002-03-07) in der Anmeldung erwähnt das ganze Dokument ----- US 5 595 750 A (JACOBSON HOWARD W ET AL) 21. Januar 1997 (1997-01-21) Spalte 1, Zeile 12 - Zeile 26 Spalte 2, Zeile 33 - Zeile 55 Spalte 3, Zeile 60 - Spalte 4, Zeile 16 Spalte 5, Zeile 2 - Zeile 55 Spalte 10, Zeile 39 - Spalte 11, Zeile 27 Beispiele 1-11 ----- -/-	1-31
X		1, 3-10, 13, 15, 16, 18-25, 28-30

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
- *&* Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche	Absendedatum des internationalen Recherchenberichts
21. Dezember 2004	17/01/2005
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 Menidjel, R

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP2004/009536

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN		
Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	US 4 828 832 A (DE CUELLAR BLANCA ROSA A ET AL) 9. Mai 1989 (1989-05-09) Spalte 2, Zeile 57 – Spalte 3, Zeile 65 Ansprüche 1-13 -----	1,7-10, 13,15, 16, 22-24, 28-30
X	US 4 906 466 A (PRATT ALLIN S ET AL) 6. März 1990 (1990-03-06) Spalte 1, Zeile 23 – Zeile 36 Spalte 2, Zeile 38 – Zeile 46 Spalte 3, Zeile 6 – Zeile 54 Spalte 4, Zeile 1 – Zeile 40 Ansprüche 1-7 -----	1,3-10, 13,15, 16, 18-25, 28-30
A	WO 00/78281 A (HANKE BERNHARD ; PROCTER & GAMBLE (US)) 28. Dezember 2000 (2000-12-28) in der Anmeldung erwähnt das ganze Dokument -----	1-31
A	US 5 290 544 A (MIYOSHI RYOTA ET AL) 1. März 1994 (1994-03-01) das ganze Dokument -----	1-31
A	US 4 457 460 A (HIRSCH HERMANN ET AL) 3. Juli 1984 (1984-07-03) das ganze Dokument -----	1-31

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen
PCT/EP2004/009536

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument		Datum der Veröffentlichung		Mitglied(er) der Patentfamilie		Datum der Veröffentlichung
WO 0217984	A	07-03-2002		DE 10043151 A1 AU 9161101 A WO 0217984 A1 EP 1313518 A1 US 2003165556 A1		28-03-2002 13-03-2002 07-03-2002 28-05-2003 04-09-2003
US 5595750	A	21-01-1997		US 5180585 A AU 4278593 A WO 9415463 A1 US 5503840 A US 5643592 A AU 3441293 A DE 69321139 D1 DE 69321139 T2 EP 0677989 A1 JP 8505858 T WO 9415462 A1		19-01-1993 15-08-1994 21-07-1994 02-04-1996 01-07-1997 15-08-1994 22-10-1998 12-05-1999 25-10-1995 25-06-1996 21-07-1994
US 4828832	A	09-05-1989		CA 1238272 A1 EP 0136768 A2 JP 60061529 A		21-06-1988 10-04-1985 09-04-1985
US 4906466	A	06-03-1990		AT 87794 T AU 599995 B2 AU 7505487 A CA 1305666 C DE 3785253 D1 DE 3785253 T2 EP 0251783 A2 ES 2054673 T3 FI 872964 A ,B, JP 8005767 B JP 63088109 A NO 872768 A ,B, NZ 220918 A US 5413788 A		15-04-1993 02-08-1990 07-01-1988 28-07-1992 13-05-1993 12-08-1993 07-01-1988 16-08-1994 04-01-1988 24-01-1996 19-04-1988 04-01-1988 28-11-1989 09-05-1995
WO 0078281	A	28-12-2000		EP 1066825 A1 AU 5477200 A AU 5746500 A EP 1185242 A1 EP 1185243 A1 WO 0078281 A1 WO 0078282 A1 US 2002082340 A1 US 2002122832 A1		10-01-2001 09-01-2001 09-01-2001 13-03-2002 13-03-2002 28-12-2000 28-12-2000 27-06-2002 05-09-2002
US 5290544	A	01-03-1994		JP 3057773 B2 JP 4248948 A		04-07-2000 04-09-1992
US 4457460	A	03-07-1984		AT 379296 A AT 540080 A DE 3161476 D1 DK 174081 A EP 0038793 A1 NL 8101905 A		10-12-1985 15-05-1985 29-12-1983 19-10-1981 28-10-1981 16-11-1981