

(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
3. März 2005 (03.03.2005)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 2005/018585 A1

(51) Internationale Patentklassifikation⁷: A61K 7/04,
47/10, 47/14

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/CH2004/000533

(22) Internationales Anmeldedatum:
23. August 2004 (23.08.2004)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:
03019157.1 25. August 2003 (25.08.2003) EP

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme
von US): BIOEQUAL AG [CH/CH]; Hofackerstrasse 12,
CH-4132 Muttenz (CH).

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): MEYER, Hans
[CH/CH]; Bäumlweg 18, CH-4125 Riehen (CH).

(74) Anwalt: FORAITA, Hans-Günther; Steingrubenweg 10,
CH-4125 Riehen (CH).

(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.

(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).

Veröffentlicht:

- mit internationalem Recherchenbericht
- vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche geltenden
Frist; Veröffentlichung wird wiederholt, falls Änderungen
eintreffen

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

(54) Title: PHARMACEUTICAL AND COSMETIC FORMULATIONS FOR TREATING FINGERNAILS

(54) Bezeichnung: PHARMAZEUTISCHE UND KOSMETISCHE FORMULIERUNGEN ZUR BEHANDLUNG DER NÄGEL

(57) Abstract: The invention relates to topical agents used for treating nail diseases and nail care containing besides one or several active substances and possibly adjuvants and solubilisation physiologically tolerable agents, one or several compounds of formula (I): R-O-R₁, wherein R is a linear or branched alkyl group comprising 5-8 carbon atoms and R₁ is hydrogen, a formyl or acetyl group. The inventive agents are also appropriate for veterinary medicine for treating fungal infections of hooves and nails of domestic and working animals.

(57) Zusammenfassung: Es werden topisch anwendbare Mittel zur Behandlung von Nagelerkrankungen und zur Nagelpflege beschrieben, die neben einer oder mehrerer Wirksubstanzen und gegebenenfalls physiologisch verträgliche Hilfsstoffe und Lösungsmittel, eine oder mehrere Verbindungen der Formel (I) enthalten: R-O-R₁(I), in welcher R einen geradkettigen oder verzweigten Alkylrest mit 5 - 8 Kohlenstoffatomen, und R₁ Wasserstoff, eine Formylgruppe oder eine Acetylgruppe bedeutet. Die erfindungsgemässen Mittel sind auch in der Veterinärmedizin zur Behandlung von Pilzinfektionen der Hufe, Klauen und Krallen von Haus- und Nutztieren geeignet.



WO 2005/018585 A1

Beschreibung

PHARMAZEUTISCHE UND KOSMETISCHE FORMULIERUNGEN ZUR BEHANDLUNG DER NÄGEL

- 5 Die vorliegende Erfindung betrifft topisch anwendbare Mittel zur Behandlung von Nagelerkrankungen und zur Nagelpflege mit verbessertem Penetrationsvermögen durch die Nagelsubstanz und durch die Haut.

Die direkte topische Behandlung von Nagelerkrankungen und die Nagelpflege
10 verlaufen praktisch nebenwirkungsfrei, sind sehr einfach durchzuführen und verursachen nur geringe Kosten. Das wesentliche Problem der direkten topischen Anwendung von Nagelzubereitungen besteht jedoch darin, die Wirkstoffe, einschliesslich Nähr- und Aufbaustoffe, in ausreichender Menge durch den Nagel hindurch in die tiefer gelegenen Gewebeschichten und in die Nagel-
15 wurzel zu bringen und die dort vorhandenen Erreger vollständig abzutöten respektive den Nagel mit Nähr- und Aufbaustoffen zu versorgen. Mit herkömmlichen Mitteln gelingt es zwar, die Symptome durch direkte topische Behandlung zum Abklingen zu bringen, sie treten jedoch nach Abbruch der Behandlung in den meisten Fällen wieder auf.

20

Es wurde bereits vorgeschlagen, den Behandlungserfolg bei der direkten topischen Anwendung von Wirkstoffen dadurch zu verbessern, dass man die Wirkstoffe zusammen mit einem so genannten Carrier, d. h. einer Substanz, die neben einem guten Lösungsvermögen für den Wirkstoff auch ein gutes Penetrationsvermögen durch die Nagelsubstanz und die Fähigkeit besitzt, die
25 Wirksubstanz durch das Nagelgewebe zu transportieren, zur Anwendung brachte. So werden beispielsweise in der EP-A-0 503 988 Arzneimittel zur Behandlung von Onychomykosen beschrieben, die neben einer mindestens teilweise in Wasser löslichen antimykotischen Wirksubstanz und einem aus
30 einem geradkettigen oder verzweigten C₂-C₈Alkanol und zu mindestens einem Drittel aus Wasser bestehenden lösenden Medium mindestens eine hydrophile, die Penetration des Antimykotikums durch den Nagel fördernde Substanz enthalten. Als penetrationsfördernde Substanzen werden speziell Glykole, Monoäther von Glykolen, Diether von Glykolen, Dimethylsulfoxid, Caprolactam,

Dimethylisosorbid, Isopropylidenglycerin, Dimethylimidazolidinon, N-Methylpyrrolidon-2, Pyrrolidon-2, Ethyllactat, Glyceride von C₈-C₁₀ Polyoxyethylenen, Polyethylenglykol-glyceryllaurat und Dimethylacetamid genannt. Dieses in EP-A-0 503 988 beschriebene Formulierungsprinzip ist wegen der für die Wirksub-
5 stanz postulierten partiellen Wasserlöslichkeit nur für eine beschränkte Zahl von Wirksubstanzen anwendbar.

Es gibt bisher kein zufriedenstellendes Mittel zur topischen Behandlung von Nagelerkrankungen oder zur topischen Nagelpflege, das einen Carrier enthält,
10 der den Transport einer für einen dauerhaften Behandlungserfolg erforderlichen Menge an Wirksubstanz durch den Nagel in das darunter liegende Nagelbett und zur Nagelwurzel (Matrix) gewährleistet.

Es ist daher die Aufgabe der vorliegenden Erfindung, die im Zusammenhang
15 mit der topischen Behandlung von Nagelerkrankungen und der topischen Nagelpflege bestehenden Probleme zu lösen und Mittel bereitzustellen, welche einen raschen und dauerhaften Behandlungserfolg ermöglichen.

Es wurde gefunden, dass Verbindungen der Formel I



in welcher

R einen geradkettigen oder verzweigten Alkylrest mit 5 – 8 Kohlenstoffatomen, und

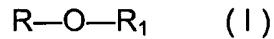
R₁ Wasserstoff, eine Formylgruppe oder eine Acetylgruppe bedeutet,

25

nicht nur ein ausgezeichnetes Penetrationsvermögen durch die keratinisierte Nagelsubstanz und durch die angrenzende Haut besitzen, sondern dass sie darüber hinaus die Fähigkeit haben, sowohl therapeutische Wirksubstanzen, wie Antimykotika, Antibiotika, Antiseptika und Kortikosteroide, als auch zur
30 Nagelpflege geeignete Substanzen, wie Nähr- und Aufbaustoffe, durch die keratinisierte Nagelsubstanz und durch die Haut zu transportieren.

Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind daher topisch anwendbare Mittel zur Behandlung von Nagelerkrankungen und zur Nagelpflege, enthaltend

- (a) eine oder mehrere therapeutische oder pflegende Wirksubstanzen,
 (b) eine oder mehrere Verbindungen der Formel I



in welcher

- 5 R einen geradkettigen oder verzweigten Alkylrest mit 5 – 8 Kohlenstoffatomen, und
 R₁ Wasserstoff, eine Formylgruppe oder eine Acetylgruppe bedeutet, und
 (c) gegebenenfalls physiologisch verträgliche Hilfsstoffe.
- 10 Die erfindungsgemäss als penetrationsfördernde Mittel zu verwendenden Verbindungen der Formel I umfassen C₅-C₈Alkanole und deren Ameisensäure- und Essigsäureester. Die obige Formel I umfasst sowohl die unverzweigten primären und sekundären C₅-C₈Alkanole als auch deren verzweigte Isomere, sowie die Formiate und Acetate dieser Alkanole.. Einzelne Vertreter von C₅-
 15 C₈Alkanolen der Formel I sind 1- Pentanol (Amylalkohol), 3-Methyl-1-Butanol (Isoamylalkohol), 1-Hexanol, 2-Hexanol, 4-Methyl-1-pentanol, 4-Methyl-2-pentanol, 1-Heptanol, 2-Heptanol, 5-Methyl-1-hexanol, 5-Methyl-2-hexanol, 1-Ok-
 20 tanol, 2-Okтанol, 6-Methyl-1-heptanol, 6-Methyl-2-heptanol, Von den vorge-
 nannten primären und sekundären C₅-C₈Alkanolen sind die C₆-C₇Alkanole
 bevorzugt. Besonders bevorzugt sind Hexanole, insbesondere 1-Hexanol und
 2-Hexanol. Weiterhin bevorzugt sind Mischungen von zwei oder mehreren C₅-
 C₈Alkanolen. Besonders vorteilhaft ist eine Mischung von Hexanolen und Hep-
 25 tanolen , z.B. 1-Hexanol und 1-Heptanol, wobei dann das Mischverhältnis
 zwischen 0.5 : 1.5 und 1.5 : 0.5 liegen kann. Einzelne Vertreter von Formiaten
 und Acetaten von C₅-C₈Alkanolen der Formel I sind Amylformiat, Amylacetat,
 Isoamylformiat, Isoamylacetat, 1-Hexylformiat, 1-Hexylacetat, 2-Hexylformiat, 2-
 Hexylacetat, 1-Heptylformiat, 1-Heptylacetat, 2-Heptylformiat, 2-Heptylacetat, 1-
 30 Oktylformiat, 1-Oktylacetat, 2-Oktylformiat und 2-Oktylacetat. Bevorzugte C₅-
 C₈Alkylester sind C₅-C₈Alkylacetate. Besonders bevorzugt sind C₅-
 C₆Alkylacetate. Weiterhin bevorzugt sind Mischungen von einem oder mehre-
 ren C₆-C₇Alkanolen mit einem oder mehreren C₅-C₆Alkylacetaten.

Für die erfindungsgemässen topisch anwendbaren Mittel kommen grundsätzlich alle therapeutischen Wirksubstanzen synthetischer und natürlicher Herkunft

in Betracht, die bei Nagel- und Periungual-Erkrankungen wirksam sind. Ferner kommen als Wirksubstanzen Nähr- und Aufbaustoffe in Betracht, die bei der Nagelpflege wirksam sind.

- 5 Geeignete therapeutische Wirksubstanzen, die in den erfindungsgemässen Mitteln zur topischen Behandlung von Nagelerkrankungen enthalten sein können, sind Antimykotika synthetischer und natürlicher Herkunft, Antibiotika, Antiseptika und Kortikosteroide, sowie Kombinationen der genannten Wirksubstanzen.

10

Besonders geeignete Wirkstoffe sind Antimykotika synthetischer und natürlicher Herkunft und Nähr- und Aufbaustoffe, die bei der Nagelpflege wirksam sind.

- 15 Spezielle Beispiele für therapeutische Wirksubstanzen sind:

- Antimykotika und ihre physiologisch verträglichen Salze, wie z.B. (±)-cis-2,6-Dimethyl-4-[2-methyl-3-(*p*-*tert*-pentyl-phenyl)propyl]morpholin (Amorolfin), Amphotericin, 6-Cyclohexyl-1-hydroxy-4-methyl-2(1H)-pyridinon (Ciclopirox),
- 20 Bis-phenyl-(2-chlorphenyl)-1-imidazolymethan (Clotrimazol), 1-[2-(2,4-Dichlorphenyl)-2-(4-chlorbenzyloxy)-ethyl]-imidazol (Econazol), 2,4-Difluor- α,α -bis(1*H*-1,2,4-triazol-1-ylmethyl)benzylalkohol (Fluconazol), 5-Fluorcytosin (Flucytosin), 7-Chlor-trimethoxy-methylspiro-[benzofuran-cyclohexen]-dion (Griseofulvin), 1-[2,4-Dichlor- β -(2,6-dichlorbenzyloxy)-phenethyl]-imidazol
- 25 (Isoconazol), (±)-1-*sec*-Butyl-4-{4-[4-(4-{{(2*R**,4*S**)-2-(2,4-dichlorphenyl)-2-(1,2,4-triazol-1-ylmethyl)-1,3-dioxolan-4-yl]methoxy}phenyl)-1-piperazinyl]-phenyl}-4,5-dihydro-1,2,4-triazol-5-on (Itraconazol), (±)-cis-1-Acetyl-4-{4-([2-(2,4-dichlorphenyl)-2-(1*H*-imidazol-1-ylmethyl)-1,3-dioxolan-4-yl]methoxy)-phenyl}piperazin (Ketoconazol), 1-[2,4-Dichlor- β -(2,4-dichlorbenzyloxy)-phenethyl]-imidazol (Miconazol), (*E*)-*N*-Cinnamyl-*N*-methyl-1-naphthylmethylamin (Naftifin), Nystatin, (*E*)-*N*-(6,6-Dimethyl-2-hepten-4-ynyl)-*N*-methyl-1-naphthylmethylamin (Terbinafin), 1[2-{{(2-Chlor-3-thienyl)methoxy}-2-(2,4-
- 30

dichlorphenyl)ethyl]-1H-imidazol (Tioconazol) und O-2-Naphthyl-N-methyl-N-(3-tolyl)-thiocarbamat (Tolnaftat).

Gemäss vorliegender Erfindung bevorzugte Antimykotika sind (±)-cis-2,6-Dimethyl-4-[2-methyl-3-(*p-tert*-pentyl-phenyl)propyl]morpholin (Amorolfin), Bis-phenyl-(2-chlorphenyl)-1-imidazolymethan (Clotrimazol), 1-[2,4-Dichlor-β-(2,6-dichlorbenzyloxy)-phenethyl]-imidazol (Isoconazol), 2,4-Difluor-α,α-bis(1*H*-1,2,4-triazol-1-ylmethyl)benzylalkohol (Fluconazol), (±)-1-sec-Butyl-4-{4-[4-(4-{{(2*R**,4*S**)-2-(2,4-dichlorphenyl)-2-(1,2,4-triazol-1-ylmethyl)-1,3-dioxolan-4-yl]methoxy}phenyl)-1-piperazinyl]phenyl}-4,5-dihydro-1,2,4-triazol-5-on (Itraconazol), (±)-cis-1-Acetyl-4-{4-([2-(2,4-dichlorphenyl)-2-(1*H*-imidazol-1-ylmethyl)-1,3-dioxolan-4-yl]methoxy)phenyl}piperazin (Ketoconazol), 1-[2,4-Dichlor-β-(2,4-dichlorbenzyloxy)-phenethyl]-imidazol (Miconazol), (*E*)-*N*-(6,6-Dimethyl-2-hepten-4-inyl)-*N*-methyl-1-naphthylmethylamin (Terbinafin), α-(2,4-Difluorphenyl)-5-fluoro-β-methyl-α-(1*H*-1,2,4-triazol-1-ylmethyl)-4-pyrimidinethanol (Voriconazol).

Gemäss vorliegender Erfindung besonders bevorzugte Antimykotika sind (±)-cis-2,6-Dimethyl-4-[2-methyl-3-(*p-tert*-pentyl-phenyl)propyl]morpholin (Amorolfin), Bis-phenyl-(2-chlorphenyl)-1-imidazolymethan (Clotrimazol), 1-[2,4-Dichlor-β-(2,6-dichlorbenzyloxy)-phenethyl]-imidazol (Isoconazol), (±)-1-sec-Butyl-4-{4-[4-(4-{{(2*R**,4*S**)-2-(2,4-dichlorphenyl)-2-(1,2,4-triazol-1-ylmethyl)-1,3-dioxolan-4-yl]methoxy}phenyl)-1-piperazinyl]phenyl}-4,5-dihydro-1,2,4-triazol-5-on (Itraconazol), (±)-cis-1-Acetyl-4-{4-([2-(2,4-dichlorphenyl)-2-(1*H*-imidazol-1-ylmethyl)-1,3-dioxolan-4-yl]methoxy)phenyl}piperazin (Ketoconazol).

- Antimykotika natürlicher Herkunft, wie beispielsweise ätherische Öle und Pflanzenextrakte.

30

Bevorzugte Antimykotika natürlicher Herkunft sind Teebaumöl (*Melaleuca alternifolia*), Lavendelöl (*Lavandula officinalis chaix*), Australian Blue Cypress

Oil (*callitis intratropica*) und Blattextrakt des Niembaumes (*Azadirachta indica*). Diese natürlichen Antimykotika können als einzelne Wirkstoffe oder als Kombination mehrerer solcher Wirkstoffe verwendet werden. Eine bevorzugte Wirkstoffkombination ist eine Mischung von Lavendelöl, Teebaumöl
5 und Australian Blue Cypress Oil.

- Antibiotika und ihre physiologisch verträglichen Salze, wie z.B. α -Amino-4-hydroxybenzylpenicillin (Amoxicillin), D(-)- α -Aminobenzylpenicillin (Ampicillin),
10 3,3-Dimethyl-7-oxo-6-phenylacetamido-4-thia-1-azabicyclo-[3.2.0]-heptan-2-carbonsäure (Benzylpenicillin), Benzylpenicillin-Benzathin, 3-Chloro-7-D(2-phenylglycinamido)-cephalosporansäure (Cefaclor), 7 β -[D-2-Amino-(4-hydroxy-phenyl)-acetyl-amino]-3-methyl-cephalosporansäure (Cefadroxil), Aminophenyl-acetamido-methyl-cephalosporansäure (Cefalexin),
15 D(-)-threo-2-dichloracet-amido-1-(4-nitrophenyl)-1,3-propandiol (Chloramphenicol), 1-Cyclopropyl-6-fluor-1,4-dihydro-4-oxo-7-(1-piperaziny)-3-chinolincarbonsäure (Ciprofloxacin), (Z)-(2R,5R)-3-(2-Hydroxyethyliden)-7-oxo-4-oxa-1-azabicyclo[3.2.0]heptan-2-carbonsäure (Clavulansäure), 7-Chlor-7-desoxy-lincomycin (Clindamycin), 6-Desoxy-5-hydroxytetracyclin (Doxycyclin),
20 1-Ethyl-6-fluor-1,4-dihydro-4-oxo-7-(1-piperaziny)-1,8-naphthyridin-3-carbonsäure (Enoxacin), Erythromycin, 3-(2-Chlor-6-fluorphenyl)-5-methyl-4-isoxazolyl-penicillin (Flucloxacillin), Kanamycin, Lincomycin, 7-Dimethylamino-6-desoxy-6-desmethyltetracyclin (Minocyclin), 6-(2-ethoxy-1-naphthamido)-penicillin (Nafcillin), 1-Ethyl-1,4-dihydro-7-methyl-4-oxo-1,8-naphthyridin-3-carbonsäure (Nalidixinsäure), Neomycin, 1-Ethyl-6-fluoro-1,4-dihydro-4-oxo-7-(1-piperaziny)-3-chinolincarboxylsäure (Norfloxacin),
25 (\pm)-9-Fluor-2,3-dihydro-3-methyl-10-(4-methyl-1-piperaziny)-7-oxo-7H-pyrido[1,2,3-*de*][1,4]benzoxazin-6-carbonsäure (Ofloxacin), 6-(5-Methyl-3-phenyl-4-isoxazolcarboxamido)penicillansäure (Oxacillin), 6-Phenoxyacetyl-amino-penicillansäure (Phenoxymethylpenicillin), 4-Dimethylamino-octahydro-pentahydroxy-1,11-dioxo-6-methyl-naphtacen-2-carbamid (Tetracyclin).
30

Bevorzugte Antibiotika sind Doxycyclin, Minocyclin, Neomycin.

Antiseptika, wie z.B. Alkylbenzoldimethylammoniumchlorid (Benzalkoniumchlorid), N-Benzyl-N,N-dimethyl-2-{2-[p-(1,1,3,3,-tetramethylbutyl)-phenoxy]-ethoxy}-ethylammoniumchlorid (Benzethoniumchlorid), Cetyltrimethylammoniumbromid (Cetrimoniumbromid), 1,1'-Hexamethylen-bis-[5-(p-chlorphenyl)-biguanid] (Chlorhexidin), 1,10 -Dekamethylen-bis-(4-amino-2-methylclionolinium)-dichlorid (Dequaliniumchlorid), N-(4-Chlorphenyl)-N'-(3,4-dichlorphenyl)harnstoff (Triclocarban), 5-Chlor-2-(2,4-dichlorphenoxy)-phenol (Triclosan).

Bevorzugte Antiseptika sind. 1,1'-Hexamethylen-bis-[5-(p-chlorphenyl)-biguanid] (Chlorhexidin).

- Kortikosteroide und ihre physiologisch verträglichen Salze, wie z.B. 9 α -Chlor-16 β -methylprednisolon (Beclomethason), 9-Fluor-11 β ,17,21-trihydroxy-16 β -methyl-1,4-pregnadien-3,20-dion (Betamethason), 21-Chlor-9-fluor-11 β ,17-dihydroxy-16 β -methyl-1,4-pregnadien-3,20-dion (Clobetasol), 17,21-Dihydroxy-pregn-4-en-3,11,20-trion (Cortison), 11 β ,16 α ,17 α ,21-Tetrahydroxy-1,4-pregnadien-3,20-dion-16,17-acetonacetal (Desonid), 9-Fluor-11 β -17,21-trihydroxy-16 α -methylpregna-1,4-dien-3,20-dion (Dexamethason), 9 α ,11 β -Dichloro-6 α -fluoro-21-hydroxy-16 α ,17 α -(isopropylidendioxy)-pregna-1,4-dien-3,20-dion (Flucloronid), 6 α ,9 α -Difluor-16 α ,17 α -isopropylidendioxy-corticosteron (Fluocinolonacetonid), 6 α ,9 α -Difluor-16 α ,17 α -isopropylidendioxy-corticosteron-acetat (Fluocinonid), 6 α -Fluor-11 β ,21-dihydroxy-16 α ,17-isopropylidendioxy-4-pregnen-3,20-dion (Fludroxycortid), 3-(2-chloroethoxy)-9 α -fluoro-6-formyl-11 β ,21-dihydroxy-16 α ,17 α -isopropylidendioxy-pregna-3,5-dien-20-on (Formocortal), 21-Chlor-9 α -fluor-11 β -hydroxy-16 α ,17 α -isopropylidendioxy-4-pregnen-3,20-dion (Halcinonid), 17 α -Hydroxycorticosteron (Hydrocortison), 11 β ,17,21-Trihydroxy-6 α -methyl-1,4-pregnadien-3,20-dion (Methylprednisolon), 11 β ,17,21-Trihydroxy-pregna-1,4-dien-3,20-dion (Prednisolon), 17 α ,21-Dihydroxy-pregna-1,4-dien-

3,11,20-trion (Prednison), 9-Fluor-16 α -hydroxyprednisolon (Triamcinolon),
Triamcinolon-16 α ,17 α -acetonid (Triamcinolonacetonid).

5 Bevorzugte Kortikosteroide sind 11 β ,16 α ,17 α ,21-Tetrahydroxy-1,4-
pregnadien-3,20-dion-16,17-acetonacetal (Desonid), 9 α ,11 β -Dichloro-6 α -
fluoro-21-hydroxy-16 α ,17 α -(isopropylidendioxy)-pregna-1,4-dien-3,20-dion
(Flucloronid), 6 α ,9 α -Difluor-16 α ,17 α -isopropylidendioxy-corticosteron (Fluo-
cinolonacetonid), 6 α ,9 α -Difluor-16 α ,17 α -isopropylidendioxy-corticosteron-
10 acetat (Fluocinonid), 6 α -Fluor-11 β ,21-dihydroxy-16 α ,17-isopropylidendioxy-
4-pregnen-3,20-dion (Fludroxycortid), 3-(2-chloroethoxy)-9 α -fluoro-6-formyl-
11 β ,21-dihydroxy-16 α ,17 α -isopropylidendioxypregna-3,5-dien-20-on (For-
mocortal), 21-Chlor-9 α -fluor-11 β -hydroxy-16 α ,17 α -isopropylidendioxy-4-
pregnen-3,20-dion (Halcinonid), Triamcinolon-16 α ,17 α -acetonid
(Triamcinolonacetonid).

15

Spezielle Beispiele für Kombinationen von Wirksubstanzen sind:

- 20 - Kombinationen von Kortikosteroiden mit Antimykotika, Antibiotika oder
Antiseptika. Eine bevorzugte Kombination ist z. B. (\pm)-cis-1-Acetyl-4-{4-([2-
(2,4-dichlorphenyl)-2-(1H-imidazol-1-ylmethyl)-1,3-dioxolan-4-yl]methoxy)-
phenyl}-piperazin (Ketoconazol) und 11 β ,16 α ,17 α , 21-Tetrahydroxy-1,4-
pregnadien-3,20-dion-16,17-acetonacetal (Desonid).
- 25 - Kombinationen von Antimykotika synthetischer Herkunft mit Antimykotika
natürlicher Herkunft. Eine bevorzugte Kombination ist bis-Phenyl-(2-chlor-
phenyl)-1-imidazolymethan (Clotrimazol) mit Teebaumöl.
- 30 - Kombinationen von verschiedenen Antimykotika natürlicher Herkunft. Eine
bevorzugte Kombination ist Lavendelöl, Teebaumöl und Australian- Blue-
Cypress- Oil.

Als geeignete pflegende Wirksubstanzen kommen gemäss vorliegender
Erfindung vor allem Nähr- und Aufbaustoffe in Betracht. Bevorzugte sind Nähr-

und Aufbaustoffe, die aus den Gruppen der Aminosäuren, der Vitamine und der Mineralstoffe ausgewählt sind.

Bevorzugte Aminosäuren sind (S)-2,6-Diaminohexansäure (Lysin), (R)-2-
5 Amino-3-mercaptopropionsäure (Cystein) und insbesondere 2-Pyrrolidincarbon-
säure (L-Prolin). Mit L-Prolin wurde ein Aufbaustoff gefunden, der sich zum
Nagelaufbau und zur Nagelpflege als besonders geeignet erwiesen hat. L-
Prolin wurde bisher lediglich als fakultativer Bestandteil von kosmetischen
Mitteln zur Nagelpflege erwähnt, die als wirksame Komponente eine sulfurierte
10 Aminosäure oder ein Derivat der sulfurierten Aminosäure enthalten (EP-A-0
534 810).

Bevorzugte Vitamine sind Cis-2-(4-Carboxybutyl)-3,4-ureidotetrahydrothiophen
(Biotin), (\pm)-2,4-Dihydroxy-N-(3-hydroxypropyl)-3,3-dimethylbutyramid (Panthe-
15 nol), D(+)-2,4-Dihydroxy-N-(3-hydroxypropyl)-3,3-dimethylbutyramid (Dexpan-
thenol).

Bevorzugte Mineralstoffe sind anorganische und organische Calcium-,
Magnesium- und Zinkverbindungen, vorzugsweise als organische Salze wie
z.B. als Glycerophosphate oder Lactate.

20

Spezielle Kombinationen von Nähr- und Aufbaustoffen sind:

Kombinationen von 2-Pyrrolidincarbonsäure (L-Prolin) mit einem oder mehreren
weiteren Nähr- und Aufbaustoffen, die aus den Gruppen der Aminosäuren, der
25 Vitamine und der Mineralstoffen ausgewählt sind. Besonders bevorzugt sind
Kombinationen von 2-Pyrrolidincarbonsäure (L-Prolin) mit einem oder mehreren
Nähr- und Aufbaustoffen, die aus der aus (S)-2,6-Diaminohexansäure (Lysin),
(R)-2-Amino-3-mercaptopropionsäure (Cystein), Gelatine, Cis-2-(4-Carboxy-
butyl)-3,4-ureidotetrahydrothiophen (Biotin), (\pm)-2,4-Dihydroxy-N-(3-hydroxy-
30 propyl)-3,3-dimethylbutyramid (Panthenol), D(+)-2,4-Dihydroxy-N-(3-hydroxy-
propyl)-3,3-dimethylbutyramid (Dexpanthenol) und anorganische oder
organische Calcium-, Magnesium- oder Zinkverbindungen ausgewählt sind.

Die erfindungsgemässen topisch anwendbaren Mittel können neben einer oder mehrerer Wirksubstanzen und einem oder mehreren Verbindungen der Formel I übliche physiologisch verträgliche Hilfsstoffe enthalten. Geeignete Hilfsstoffe und Lösungsvermittler dieser Art sind beispielsweise Terpene oder Terpene
5 enthaltende Öle, Alkohole, Ketone, Fettsäureester, Polyglykole, Tenside, Harnstoff, Antioxidantien und Komplexierungsmittel.

Geeignete Terpene sind acyclische, monocyclische und bicyclische Terpene sowie Öle, die diese Terpene enthalten. Beispiele für acyclische Terpene sind
10 acyclische Terpenkohlenwasserstoffe, wie z.B. Myrcen, acyclische Terpenalkohole, wie z.B. Citronellol und Geraniol, sowie acyclische Terpenaldehyde und -ketone, wie z.B. Citral, α -Jonon und β -Jonon. Beispiele für monocyclische Terpene sind monocyclische Terpenkohlenwasserstoffe, wie z.B. α -Terpinen, γ -Terpinen und Limonen, monocyclische Terpenalkohole, wie z.B. Thymol,
15 Menthol, Cineol und Carvacrol, sowie monocyclische Terpenketone, wie z.B. Menthon und Carvon. Beispiele für bicyclische Terpene sind Terpene aus der Carangruppe, wie z.B. Caron, Terpene aus der Pinangruppe, wie z.B. α -Pinen und β -Pinen, sowie Terpene aus der Bornangruppe, wie z.B. Campher und Borneol. Besonders geeignete Terpene sind monocyclische Terpenalkohole, wie
20 z.B. Thymol und Menthol. Beispiele für geeignete Öle, die Terpene enthalten, sind Pfefferminzöl, Cardamomenöl, Geraniumöl, Rosenöl, Thujaöl und Thymianöl. Besonders geeignete Öle sind Pfefferminzöl, Lavendelöl und Thymianöl.

Geeignete Alkohole sind verzweigte oder unverzweigte Alkohole mit 1 bis 3
25 Hydroxygruppen und 2 bis 4 Kohlenstoffatomen, wobei die Hydroxygruppen teilweise oder vollständig verethert und verestert sein können. Speziell geeignete Alkohole sind Ethanol, 1-Propanol, 2-Propanol (Isopropanol), 1,2-Propan-diol (Propylenglykol), 2-Phenylethanol (Phenylethylalkohol), 1-Butanol (Butylalkohol), Ethylenglycolmonomethylether (Methoxyethanol), Ethylenglycolmono-
30 nophenylether (Phenoxyethanol), 1,2,3-Trihydroxypropan (Glycerin), Ethylacetat, Butylacetat, Glycerindiacetat (Diacetin) und Glycerintriacetat (Triacetin).

Als geeignete Ketone kommen beispielsweise Aceton und Methylethylketon

(2-Butanon) in Betracht.

Als Fettsäureester sind Ester von gesättigten und ungesättigten, verzweigten und unverzweigten Fettsäuren mit 8 bis 21 Kohlenstoffatomen geeignet, wobei
5 die Alkoholkomponente verzweigte und unverzweigte Alkohole mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen umfasst. Speziell geeignete Fettsäureester sind Tridecancarbonsäureisopropylester, Tetradecancarbonsäureisopropylester (Isopropylmyristat), Pentadecancarbonsäuremethylester und 9-Octadecensäureglycerinmonoester (Glycerinmonooleat).

10

Ein geeignetes Polyglykol ist beispielsweise Polyethylenglykol 400.

Geeignete Tenside sind beispielsweise nicht ionogene oberflächenaktive Substanzen. Speziell geeignete Tenside sind Partialfettsäureester des Sorbitans
15 (Span), Partialfettsäureester des Polyoxyethylensorbitans (Tween), Fettsäureester des Polyoxyethylens (Myrj) und Fettalkoholether des Polyoxyethylens (Brij).

Geeignete Antioxidantien sind beispielsweise Butylhydroxytoluol (BHT), Butyl-4-methoxyphenol (BHA), Tocopherole und Ascorbate.
20

Als Komplexierungsmittel eignen sich beispielsweise Ethylendiamintetraessigsäure (EDTA) und Dinatrium-Ethylendiamintetraessigsäure (Na₂-EDTA).

25 Als erfindungsgemässe topisch anwendbare Mittel kommen zum Beispiel Lösungen, Tinkturen, Emulsionen, Gele, Salben und Pasten in Betracht. Bevorzugte topische Darreichungsformen sind Lösungen. Bei der Herstellung von Lösungen erfordern manche Wirkstoffe, z.B. Prolin, zur Erhöhung ihrer Löslichkeit den Zusatz einer gewissen Menge Wasser in Verbindung mit einem
30 Lösungsvermittler. Dabei beträgt die zuzusetzende Wassermenge maximal bis zu 70 Gew.-%, bezogen auf die verwendete Menge an Verbindung der Formel I. Als Lösungsvermittler sind niedere Alkanole, wie Methanol, Ethanol, Propanol und Isopropanol, sowie Aceton geeignet.

Die erfindungsgemässen topisch anwendbaren Mittel können beispielsweise in der Weise hergestellt werden, dass man die einzelnen Komponenten homogen mischt und die Mischung gegebenenfalls unter Erwärmen (maximal 80°C) solange rührt, bis eine homogene Wirkstofflösung entstanden ist. Die erhaltene Lösung wird bevorzugt direkt als solche zur topischen Applikation verwendet. Die Lösung kann aber auch unter Zugabe von weiteren physiologisch verträglichen Formulierungshilfsstoffen mittels konventionellen Lösungs-, Misch- und Suspendierverfahren in eine andere topische, bereits aufgeführte Darreichungsform gebracht werden.

10

Bevorzugt werden die erfindungsgemässen topisch anwendbaren Mittel in Form von Lösungen verwendet. Bevorzugte topisch anwendbare Mittel enthalten gemäss vorliegender Erfindung

- 0,1 bis 20 Gew.-% einer oder mehrerer Wirksubstanzen,
- 1 bis 99,90 Gew.-% einer oder mehrerer Verbindungen der Formel I und
- 0 bis 98,90 Gew.-% eines oder mehrerer physiologisch verträglicher Hilfsstoffe.

Die Erfindung betrifft weiterhin die Verwendung der erfindungsgemässen topisch anwendbaren Mittel zur Behandlung, Prävention, Nachbehandlung oder unterstützenden Behandlung von Nagelerkrankungen und periungualen Erkrankungen sowie zur Nagelpflege. Ausserdem betrifft die vorliegende Erfindung die Verwendung der erfindungsgemässen Mittel zur Behandlung von Pilzinfektionen von Hufen, Klauen und Krallen von Haus- und Nutztieren.

25

Topisch anwendbare Mittel enthaltend Antimykotika eignen sich beispielsweise für folgende Indikationen:

- Behandlung, Prävention und Nachbehandlung von Onychomykosis, verursacht durch Dermatophyten, Hefen oder Schimmelpilze oder Mischinfektionen
- Behandlung, Prävention und Nachbehandlung von Nagelpilzinfektionen bei Patienten mit Psoriasis, Diabetes oder AIDS
- Unterstützung der Behandlung von periungualen Nagelinfektionen, wie z.B. *Candida paronychium*.

Topisch anwendbare Mittel enthaltend Antibiotika eignen sich beispielsweise für folgende Indikationen:

- 5 - Unterstützung der Behandlung und/oder Prävention von Nagel- und periungualen Infektionen, verursacht durch Bakterien.

Topisch anwendbare Mittel enthaltend Antiseptika eignen sich beispielsweise für folgende Indikationen:

- 10 - Behandlung und Prävention von Nagel- und periungualen Infektionen, verursacht durch unspezifische oder nicht identifizierte Erreger.

Topisch anwendbare Mittel enthaltend Kortikosteroide oder Kombinationen von Kortikosteroiden mit Antimykotika, Antibiotika oder Antiseptika eignen sich beispielsweise für folgende Indikationen:

- 15 - Behandlung, Prävention, Nachbehandlung oder unterstützende Behandlung von Nagel-Psoriasis oder anderen entzündlichen Nagel- und periungualen Zuständen.

Die erfindungsgemässen pharmazeutischen, topisch anwendbaren Mittel eignen sich zur Behandlung von Nagelerkrankungen und periungualen Erkrankungen an Zehen- und Fingernägeln, sowie zur Behandlung von Erkrankungen der Hufe, Klauen und Krallen von Haus- und Nutztieren. Die Applikationsfrequenz der pharmazeutischen Mittel richtet sich nach dem Ausmass und der Lokalisation der Erkrankung. Im allgemeinen genügt eine ein- bis dreimalige Anwendung pro Tag. Die Lösung wird hierbei direkt auf den kranken Nagel bzw. den Huf, die Klaue oder die Kralle und bei Bedarf auf die ebenfalls betroffenen umliegenden Hautbezirke aufgetragen. Die Therapie sollte nachdem im Labortest Pilze, Sporen oder andere Erreger nicht mehr nachweisbar sind noch etwa 2-4 Wochen weitergeführt werden, um einen Rückfall zu verhindern.

Die erfindungsgemässen kosmetischen, topisch anwendbaren Mittel, enthaltend einen oder mehrere Nähr- und Aufbaustoffe, eignen sich zur Nagelpflege, wie zum Beispiel bei Nagelatrophien an Zehen- und Fingernägeln. Nagelatro-

phien beinhalten beispielsweise brüchige, spröde und dünne Nägel sowie punktförmige oder streifige weisse Flecken. Die Zubereitung wird auf den oder die kosmetisch unschönen Nägel und bei Bedarf auch auf umliegende Hautbezirke aufgetragen. Die Applikationsfrequenz der Zubereitung richtet sich nach dem Ausmass und der Lokalisation der Atrophie. Im allgemeinen genügt eine ein- bis zweimalige Anwendung pro Tag.

Die erfindungsgemässen topisch anwendbaren Mittel haben den Vorteil, dass sie den erkrankten Nagel mitsamt den Wirksubstanzen innerhalb von wenigen Tagen vollständig durchdringen bzw. sättigen und im Nagelbett und an der Nagelwurzel ihre Wirkung entfalten können. Durch die bessere Penetration und den damit verbundenen rascheren Wirkungseintritt ist die Behandlung von Nagelkrankheiten in der Regel nach etwa zwei bis vier Monaten abgeschlossen. Dadurch wird die Patienten-Compliance deutlich verbessert, da die bei anderen Behandlungsmethoden erforderliche lange Behandlungsdauer wesentlich verkürzt wird. Bei erkrankter Haut, insbesondere bei periungualen Hautbezirken, tritt der Heilungsprozess beziehungsweise der Pflegeeffekt rascher ein, da der Wirkstoff effizient und schnell in die Haut eindringt. Die Nagelpflege sollte in der Regel einen Monat lang durchgeführt werden. Zur Erhaltung der gesunden Nagelsubstanz kann das Nagelpflegeprodukt auch über einen längeren Zeitraum angewendet werden.

Die vorliegende Erfindung wird durch folgende Beispiele veranschaulicht:

25

Beispiel 1: Clotrimazol-Lösung 1 %

Clotrimazol	1,0 g
1-Hexanol	ad 100,0 ml

30

Clotrimazol wird unter Rühren in 100 ml 1-Hexanol gelöst.

Beispiel 2: Amorolfine – Lösung 1%

	Amorolfine	1,0 g
	Ethanol	1,0 g
5	1-Hexanol	60,0g
	1-Heptanol	28,0g

Amorolfine wird unter Rühren zur Mischung von Ethanol, 1-Hexanol und 1-Heptanol gegeben und solange weitergerührt, bis eine homogene Lösung
10 entstanden ist.

Beispiel 3: Australian-Blue-Cypress -Oil -Teebaumöl- Lavendelöl- Lösung 6%

15	Australian-Blue-Cypress -Oil	2,0 g
	Teebaumöl	2,0 g
	Lavendelöl	2,0 g
	Isoamylacetat	94,0 g

20 Die Mischung wird solange gerührt, bis eine homogene Lösung entstanden ist.

Beispiel 4: Prolin-Lösung 2.0 %

25	L- Prolin	2,0 g
	Wasser (deionisiert)	2,0 g
	Ethanol	48,0 g
	Amylacetat	48,0 g

30 L-Prolin wird in Ethanol und Wasser unter Rühren gelöst. Anschliessend wird Amylacetat beigefügt und solange weitergerührt, bis eine homogene Lösung entstanden ist.

Beispiel 5: Amorolfin-Lösung 1%

	Amorolfin	1,0 g
	Ethanol	10,0 g
5	1- Hexylacetat	89,0 g

Amorolfin wird unter Rühren in die Mischung von Ethanol und Hexylacetat eingetragen und solange gerührt bis eine homogene Lösung entstanden ist.

10

Beispiel 6: Terbinafin-Lösung 1%

	Terbinafin Base	1,0 g
	Isoamylacetat	99 g
15		

Die Substanzen werden in ein Becherglas eingewogen und solange gerührt, bis eine homogene Lösung entstanden ist

20 Beispiel 7: Crème mit Amylacetat

	H ₂ O ionenfrei	720 g
	Carbopol Ultrez 10	9,6 g
	Glycerin	24 g
25	Sonnenblumenöl	216 g
	Emulgade 1000 NI	45,6 g
	Lanette N	9,6 g
	Amylester	36 g
	Phenonip	9,6 g
30	Triethanolamin	

H₂O wird vorgelegt, unter Rühren Carbopol aufgestreut und quellen lassen.
Glycerin zugeben und auf +50°C erwärmt.

Aus Sonnenblumenöl, Emulgade und Lanette wird unter rühren und erwärmen auf 70°C eine klare Lösung hergestellt.

Amylester wird zur Fettphase gegeben und das Gemisch unter kräftigem Rühren mit der Wasserphase homogenisiert.

- 5 Phenonip wird eingearbeitet.

Die Crème abkühlen lassen und mit Triethanolamin auf pH 5.5 eingestellt.

Patentansprüche

1. Topisch anwendbares Mittel zur Behandlung von Nagelerkrankungen oder zur Nagelpflege, enthaltend
- 5 (a) eine oder mehrere therapeutische oder pflegende Wirksubstanzen,
(b) eine oder mehrere Verbindungen der Formel I
- $$R-O-R_1 \quad (I)$$
- in welcher
- 10 R einen geradkettigen oder verzweigten Alkylrest mit 5 – 8 Kohlenstoffatomen, und
R₁ Wasserstoff, eine Formylgruppe oder eine Acetylgruppe bedeutet, und
- (c) gegebenenfalls physiologisch verträgliche Hilfsstoffe.
- 15 2. Topisch anwendbares Mittel gemäss Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass es als Verbindung der Formel I ein C₅ – C₇ Alkanol enthält.
3. Topisch anwendbares Mittel gemäss Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass es als Verbindung der Formel I ein C₆ – Alkanol enthält.
- 20 4. Topisch anwendbares Mittel gemäss einem der Ansprüche 1, 2 oder 3, dadurch gekennzeichnet, dass es als Verbindung der Formel I 1-Hexanol enthält.
- 25 5. Topisch anwendbares Mittel gemäss einem der Ansprüche 1, 2 oder 3, dadurch gekennzeichnet, dass es als Verbindung der Formel I 2-Hexanol enthält.
- 30 6. Topisch anwendbares Mittel gemäss einem der Ansprüche 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, dass es als Verbindungen der Formel I eine Mischung von zwei oder mehreren C₅-C₇Alkanolen enthält.

7. Topisch anwendbares Mittel nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass es als Verbindungen der Formel I ein oder mehrere C₅-C₆Alkylacetate enthält.
- 5 8. Topisch anwendbares Mittel gemäss Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass es als Verbindungen der Formel I eine Mischung von einem oder mehreren C₆-C₇Alkanolen und einem oder mehreren C₅-C₆Alkylacetaten als Verbindungen der Formel I enthält.
- 10 9. Topisch anwendbares Mittel gemäss einem der Ansprüche 1 bis 7, dadurch gekennzeichnet, dass es eine oder mehrere therapeutische, aus der aus Antimykotika synthetischer und natürlicher Herkunft, Antibiotika, Antisep-tika, und Kortikosteroiden bestehenden Gruppe ausgewählte Wirksubstan-zen enthält.
- 15 10. Topisch anwendbares Mittel gemäss einem der Ansprüche 1 bis 7, dadurch gekennzeichnet, dass es eine oder mehrere heilende und pflegende, aus der aus Nähr- und Aufbaustoffen bestehenden Gruppe enthält.
- 20 11. Topisch anwendbares Mittel gemäss einem der Ansprüche 1 bis 9, gekennzeichnet durch einen Gehalt an einem oder mehreren Hilfsstoffen, die aus der aus Terpenen oder Terpene enthaltenden Ölen, Alkoholen, Ketonen, Fettsäureestern, Polyglykolen, Tensiden, Harnstoff, Antioxidan-tien und Komplexmierungsmitteln bestehenden Gruppe ausgewählt sind.
- 25 12. Topisch anwendbares Mittel gemäss einem der Ansprüche 1-14, dadurch gekennzeichnet, dass 0,1 bis 20 Gewichtsprozent an einer oder mehrerer Wirksubstanzen, 1 bis 99,9 Gewichtsprozent eines oder mehrerer Verbin-dungen der Formel I und 0 bis 98,9 Gewichtsprozent Hilfsstoffe enthalten
- 30 sind.
13. Verwendung eines topisch anwendbaren Mittels gemäss einem der Ansprüche 1 – 12 zur Behandlung, Nachbehandlung, Prävention oder

unterstützenden Behandlung von Nagelerkrankungen und periungualen Erkrankungen.

5 14. Verwendung eines topisch anwendbaren Mittels gemäss einem der Ansprüche 1 – 12 zur Nagelpflege

10 15. Verwendung eines topisch anwendbaren Mittels gemäss einem der Ansprüche 1 – 12 zur Behandlung von Pilzinfektionen der Hufe, Klauen und Krallen von Tieren, insbesondere von Haus- und Nutztieren.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PC1/CH2004/000533

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
----- -/--		
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of box C. <input checked="" type="checkbox"/> 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

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

PCI/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 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

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	SU 1337095 A1	15-09-1987
EP 1475072	A	FR 2848827 A1 EP 1475072 A1 JP 2004203886 A US 2004247544 A1	25-06-2004 10-11-2004 22-07-2004 09-12-2004
CH 299534	A	NONE	

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen
PC1/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

Recherchiertes 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

Absenddatum 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

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
	-/--	

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

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 FR 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
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

PC1/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	