

(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
12. Dezember 2002 (12.12.2002)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 02/098380 A1

(51) Internationale Patentklassifikation⁷: A61K 7/04,
7/043, 31/17, 7/48

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP02/05469

(22) Internationales Anmeldedatum:
17. Mai 2002 (17.05.2002)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:
101 26 501.8 30. Mai 2001 (30.05.2001) DE

(71) Anmelder: AVENTIS PHARMA DEUTSCHLAND
GMBH [DE/DE]; Brüningstrasse 50, 65929 Frankfurt
(DE).

(72) Erfinder: ULBRICHT, Horst; Alte Hauptstrasse 20,
63599 Biebergemünd (DE). POOTH, Rainer; Hainer
Weg 7, 63303 Dreieich-Götzenhain (DE). SHUSTER,
Samuel; East Gables, 42 Double Street, Framlingham
IP13 9BN (GB).

(81) Bestimmungsstaaten (national): AE, AG, AL, AM, AT,
AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR,

CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, 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, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU,
SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG,
UZ, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(84) Bestimmungsstaaten (regional): ARIPO-Patent (GH,
GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW),
eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ,
TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK,
ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR),
OAPI-Patent (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
Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on
Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe
der PCT-Gazette verwiesen.



WO 02/098380 A1

(54) Title: PREPARATION FOR THE REMOVAL OF ABNORMAL KERATIN MATERIAL

(54) Bezeichnung: ZUBEREITUNG ZUR ENTFERNUNG VON ABNORMEN KERATINMATERIAL

(57) Abstract: A preparation comprising urea, a hydrophilic film former, water and/or a water/alcohol mixture is suitable for the removal of abnormal keratin material.

(57) Zusammenfassung: Eine Zubereitung enthaltend Harnstoff, einen hydrophilen Filmbildner, Wasser und/oder ein Wasser-Alkohol-Gemisch eignet sich zur Entfernung von abnormem Keratinmaterial.

Beschreibung

Zubereitung zur Entfernung von abnormen Keratinmaterial

5 Die vorliegende Erfindung betrifft eine Zubereitung enthaltend Harnstoff, einen hydrophilen Filmbildner sowie Wasser oder ein Alkohol/Wasser - Gemisch und deren Verwendung zur Entfernung von abnormen Keratinmaterial, wie es beispielsweise bei Onychomykosen, Nagelpsoriasis oder Warzen zu beobachten ist. Hinsichtlich des abnormen Keratinmaterials ist histologisch eine Hyperparakeratose erkennbar, die sich
10 in einem abnorm veränderten Schichtaufbau der Haut oder des Nagels darstellt. Darüberhinaus kann durch diese Erfindung die physiologische Barrierefunktion beispielsweise von brüchigen Nägeln via Hydratation regeneriert werden.

Harnstoff wird seit Jahrzehnten in der dermatologischen Praxis angewandt. Cremes oder
15 Lotionen sind bekannt. Harnstoff verändert die Struktur und die Eigenschaften des Keratins der Hornschicht und der Nägel. Er hat eine wasserbindende Wirkung in der Hornschicht in Abhängigkeit vom Träger sowie eine proliferationshemmende Wirkung auf die Epidermis. Harnstoff spaltet Disulfidbindungen und Wasserstoffbrückenbindungen. Dadurch wird das tote keratinisierte Material aufgelockert und kann
20 anschließend mechanisch abgelöst werden.

Für das Ablösen oder Auflösen veränderter, insbesondere pilzbefallener Nägel gibt es in Deutschland eine Creme mit 20% Harnstoff (Onychomal[®]) sowie eine Salbe, die außer
40% Harnstoff auch das Antimykotikum Bifonazol[®] (1%) enthält und zusammen mit
25 wasserfesten Pflastern, einer Ausdrückhilfe und einem Nagelschaber in einer gemeinsamen Verpackung vertrieben wird (Mycospor[®] Nagelset). Diese Präparate sind seit über 10 Jahren im Handel (Bang DS, Lee YD, Whang KK, Lee SN). Therapeutic trial of ointment base including urea and antifungal agent as the treatment of onychomycosis. Ann Dermatol 1991; 3: 32-6; Hay RJ, Roberts DT, Doherty VR,
30 Richardson MD, Midgley G. The topical treatment of onychomycosis using a new combined urea/imidazole preparation. Clin Exper Dermatol 1988; 13: 164-167). Ferner ist auch ein Nagellack bekannt, enthaltend einen hydrophoben Filmbildner, ein Antimykotikum und Harnstoff, der zur Behandlung von Onychomykosen eingesetzt wird (US 5,346,692).

35

Nachteilig für die Anwendung der bekannten Cremepäparate sind häufig auftretende Mazerationen und entzündliche Veränderungen der umgebenden Haut. Darüberhinaus erfordern die halbfesten Zubereitungen einen Verband an den betroffenen Stellen, um ein Abwischen zu verhindern, sowie einen Schutz des umliegenden Gewebes z. B. durch Abdecken mit Zinkpaste. Ein durchschlagender Erfolg blieb den bekannten Behandlungsmethoden versagt, weil die Behandlung – beispielsweise wegen der störenden und unschön aussehenden Pflaster an Zehen und Fingern und der täglich erforderlichen Maßnahmen – von den Patienten vielfach aus kosmetischen und Zeitgründen nicht durchgehalten wird. Der Zeitaufwand für das bisher übliche Verfahren ist verhältnismäßig hoch, und die Akzeptanz begrenzt oder die Compliance ist schnell erschöpft, wenn beispielsweise mehr als 3 bis 5 Nägel behandelt werden müssen.

Zur Ablösung von verhornten Hautarealen wie bei Warzen werden üblicherweise Salicylsäurezubereitungen in Form von halbfesten Zubereitungen wie Salicylvaseline (etwa 20 % – 60 %) oder Pflastern (Guttaplast®) benutzt. Auch hier gelten in analoger Weise die Nachteile der halbfesten Zubereitungen.

Die Erfindung bezweckt durch die Bereitstellung einer Zubereitung, enthaltend einen hydrophilen Filmbildner, Harnstoff, Wasser und/oder ein Alkohol/Wasser - Gemisch, die genannten Nachteile zu verbessern.

Die erfindungsgemäße Zubereitung ist eine wässrige oder wässrig-alkoholische Lösung, worin der hydrophile Filmbildner und Harnstoff gelöst oder gegebenenfalls suspendiert sind. Vorteilhaft ist eine Lösung. Die Zubereitung bildet nach dem Auftragen auf das abnorme Keratinmaterial wie Warzen oder Fingernagel schnell einen haftenden, wisch- und abriebfesten Film, aus dem Harnstoff in das abnorme Keratin eindringt und dessen Ablösung unterstützt. Zusätzliche Abdeckungen mit Pflastern, das Auftragen eines speziellen Schutzfilmes für die den Zielort umgebenden Hautflächen sowie das tägliche Baden sind nicht erforderlich. Die erfindungsgemäße Zubereitung verhindert unerwünschte lokal auftretende Fällungsreaktionen des Harnstoffs auf dem zu behandelnden Keratinmaterial, die zu unansehnlichen Veränderungen oder zu möglichen Beeinträchtigungen der lokalen Bioverfügbarkeit führen. Die erfindungsgemäße Zubereitung ermöglicht vielmehr eine gleichmäßige Verteilung des Harnstoffs auf dem Keratinmaterial durch die erfindungsgemäße Zusammensetzung und dessen galenischen Eigenschaften.

Im Unterschied zu den im Stand der Technik bekannten Produkten bietet die Erfindung daher ein deutlich verbessertes Drug-Targeting wie die fokussierte Applikation am Zielorgan oder Zielort mit vermindertem Risiko für das benachbarte Gewebe sowie eine verbesserte Anwenderfreundlichkeit (Handling) bei der Applikation der
5 erfindungsgemäßen Zubereitung.

Die erfindungsgemäße Zubereitung betrifft daher eine Formulierung, enthaltend

- a) Harnstoff, in einer Menge von 40 bis 70 Gewichtsprozent, bezogen auf die nichtflüchtigen Bestandteile der Zubereitungen,
- 10 b) einen hydrophilen Filmbildner und
- c) Wasser oder ein Alkohol-Wasser-Gemisch.

Die Zubereitung kann auch noch weitere flüchtige und nicht flüchtige Bestandteile enthalten, solange die Menge des Harnstoffs, bezogen auf die nichtflüchtigen
15 Bestandteile der Zubereitungen, nicht über- oder unterschritten wird.

Die Mengen an Harnstoff sind jeweils bezogen auf die nichtflüchtigen Bestandteile der erfindungsgemäßen Zubereitung und sind bevorzugt von 41 Gewichtsprozent bis 69 Gewichtsprozent, insbesondere von 45 Gewichts-% bis 65 Gewichts-%, insbesondere
20 bevorzugt von 46 Gewichts-% bis 63 Gewichts-%, ferner bevorzugt von 55 Gewichts-% bis 63 Gewichts-%.

Als hydrophile Filmbildner kommen beispielsweise Acryl- / Methacrylsäureester-Copolymere, Polyvinylpyrrolidone, Polyvinylalkohole, Vinylacetat / Vinylpyrrolidon-
25 Copolymere, Vinylacetat / Crotonsäure-Copolymere, Methylvinylether / Maleinsäure-Copolymere, Polyester, Polyesteramide, Carboxymethylcellulose, Hydroxyethylcellulose, Hydroxypropylcellulose und Hydroxypropylmethylcellulose oder eine Mischung der genannten Filmbildner in Frage. Besonders geeignet sind Polyvinylpyrrolidone.

30 Die hydrophilen Filmbildner werden in Mengen von 30 Gewichts-% bis 60 Gewichts-%, bezogen auf die nichtflüchtigen Bestandteile, eingesetzt. Die Menge der hydrophilen Filmbildner hängt von der Menge des Harnstoffs ab und ergänzt sich in Abhängigkeit von der Harnstoffmenge und weiteren gegebenenfalls vorhandenen nichtflüchtigen Hilfsstoffen zu 100 %.

35

In den wässrig-alkoholischen Lösungen werden Alkohole beispielsweise (C₁- C₆)-Alkohole wie Methanol, Ethanol, Propanol, Isopropanol (2-Propanol), Butanol, Pentanol Hexanol oder Mischungen derselben eingesetzt. Bevorzugt werden Ethanol, n-Propanol oder 2-Propanol eingesetzt. In den wässrig-alkoholischen Lösungen beträgt das
5 Verhältnis von Alkohol zu Wasser von 9 zu 1 bis 1 zu 9, bevorzugt sind 2 Teile Alkohol auf 3 Teile Wasser.

Als weitere Hilfsmittel sind Weichmacher wie Glycerintriacetat oder 1,2-Propylenglycol, und Mittel zur Einstellung des pH-Wertes der Zubereitungen, zum Beispiel Milchsäure
10 oder Zitronensäure, geeignet. Bevorzugt wird Milchsäure in einer Menge von 0,5 Gewichts-% bis 5 Gewichts-% eingesetzt wird, bezogen auf das Gewicht der gesamten Zubereitung.

Die erfindungsgemäßen Zubereitungen können weiterhin in Kosmetika gebräuchliche
15 Zusätze enthalten wie Weichmacher auf Phthalat-, Glyceryltriacetat- oder Campherbasis, Farbstoffe oder Farbpigmente, Perlglanzmittel, Sulfonamidharze, Sedimentationsverzögerer, Silikate, Riechstoffe, Netzmittel wie Natriumdioctylsulfo-succinat, Lanolinderivate, Lichtschutzmittel wie 2-Hydroxy-4-methoxybenzo-phenon oder antibakteriell wirksame Substanzen. Gefärbte oder pigmentierte Nagellacke haben
20 beispielsweise den Vorteil, dass die erfindungsgemäße Zubereitung dem Schönheitsempfinden des Patienten angepaßt werden kann und die zwischenzeitlich bestehenden Nagelveränderungen für Dritte nicht unmittelbar sichtbar sind.

Die Herstellung der erfindungsgemäßen Zubereitung erfolgt durch Einbringen von
25 Harnstoff und hydrophilen Filmbildner in Wasser/Alkohol und anschließenden Mischen. Bevorzugt werden wässrig-alkoholische Lösungen hergestellt, worin der Harnstoff in einer Menge von 15 % bis 35 % gelöst vorliegt, bezogen auf das Gewicht der gesamten Lösung. Die Menge an hydrophilen Filmbildner beträgt dann von etwa 15 % bis etwa 35 %, jeweils bezogen auf das Gewicht der gesamten Lösung. Die Menge der
30 hydrophilen Filmbildner hängt von der Menge des Harnstoffs ab und ergänzt sich in Abhängigkeit von der Harnstoffmenge und weiteren gegebenenfalls vorhandenen nichtflüchtigen Hilfsstoffen zu jeweils 100 %. Der Anteil von Wasser oder des wässrig-alkoholischen Gemisches beträgt von 30 % bis 60 %, bevorzugt von 35 % bis 55 %, jeweils bezogen auf das Gewicht der gesamten Lösung.

35

Die erfindungsgemäße Zubereitung wird bevorzugt als Lösung auf die zu behandelnden Keratinmaterialien aufgebracht. Sie trocknet schnell ein und bildet schnell einen haftenden, wisch- und abriebfesten Film. Die Aufbringung der Lösung erfolgt beispielsweise mit einem Pinsel.

5

Die Erfindung betrifft ferner die Verwendung der erfindungsgemäßen Zubereitung zur Ablösung von abnormen Keratinmaterial.

10 Unter dem Begriff "abnormen Keratinmaterial" wird Keratinmaterial bei Menschen und Tieren verstanden wie Warzen, Schwielen, Hornhaut oder Fuß- und Fingernägel, die durch einen Pilzbefall oder Psoriasis-erkrankung verändert wurde. Hinsichtlich des abnormen Keratinmaterials ist histologisch eine Hyperparakeratose erkennbar, die sich in einem abnorm veränderten Schichtaufbau der Haut oder des Nagels darstellt.

15 Die Erfindung betrifft auch die Verwendung einer Zubereitung, enthaltend

- a) Harnstoff, in einer Menge von 30 Gewichtsprozent bis 90 Gewichtsprozent, bezogen auf die nichtflüchtigen Bestandteile der Zubereitungen,
- b) einen hydrophilen Filmbildner und
- 20 c) Wasser oder ein Alkohol-Wasser-Gemisch.

zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung und Ablösung von abnormem Keratinmaterial.

Die Mengen an Harnstoff sind jeweils bezogen auf die nichtflüchtigen Bestandteile der erfindungsgemäßen Verwendung und sind bevorzugt von 35 bis 85 Gewichtsprozent, insbesondere von 39 Gewichts-% bis 83 Gewichts-%, insbesondere bevorzugt von 46 Gewichts-% bis 63 Gewichts-%, ferner bevorzugt von 55 Gewichts-% bis 63 Gewichts-%.

30 Die hydrophilen Filmbildner werden in Mengen von etwa 10 Gewichtsprozent bis 70 Gewichtsprozent, bezogen auf die nichtflüchtigen Bestandteile, eingesetzt. Die Menge der hydrophilen Filmbildner hängt von der Menge des Harnstoffs ab und ergänzt sich in Abhängigkeit von der Harnstoffmenge und weiteren gegebenenfalls vorhandenen nichtflüchtigen Hilfsstoffen zu 100 %. Vorteilhaft sind ferner Mischungen von etwa 25 % bis 35 % Harnstoff mit 15 % bis 20 % hydrophilen Filmbildner, weil sie eine kürzere

Trockenzeit aufweisen als Formulierungen mit einem höheren oder niedrigeren Gehalt an hydrophilen Filmbildner.

5 In der erfindungsgemäßen Verwendungen können die gleichen Alkohole wie bei der erfindungsgemäßen Zubereitung eingesetzt werden. Die Menge an Wasser und/oder Alkohol ist analog zu der erfindungsgemäßen Zubereitung. Die einsetzbaren hydrophilen Filmbildner entsprechen den genannten Filmbildnern für die erfindungsgemäße Zubereitung. Ferner können bei der erfindungsgemäßen Verwendung noch weitere Hilfsstoffe oder Zusätze wie bei der erfindungsgemäßen Zubereitung eingesetzt werden.

10

Die Erfindung betrifft auch die Verwendung einer wässrigen Lösung, enthaltend Harnstoff in einer Menge von 15 % bis 35 %, bevorzugt von 25 % bis 33 %, bezogen auf das Gewicht der gesamten Lösung, und einen hydrophilen Filmbildner in einer Menge von etwa 15 % bis etwa 35 %, bevorzugt von 17 % bis 25 %, jeweils bezogen auf das
15 Gewicht der gesamten Lösung,
zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von abnormem Keratinmaterial.

15

Das Ablösen des abnormen Keratinmaterials erfolgt durch Auftragung der Zubereitung und eine entsprechend lange Einwirkung der getrockneten Zubereitung auf dem zu
20 behandelnden Keratinmaterial und anschließender mechanischer Entfernung des abnormen Keratinmaterials.

20

Die Erfindung betrifft ferner die Verwendung der erfindungsgemäßen Zubereitung zur Hydratisierung von brüchigen Fuß- oder Fingernägeln.

25

Die vorliegende Erfindung wird durch die folgenden Beispiele näher erläutert, jedoch nicht auf diese beschränkt. Soweit nichts anderes vermerkt, sind die Mengenangaben auf das Gewicht bezogen.

30

Beispiel 1

Eine erfindungsgemäße Zubereitung weist folgende Zusammensetzung auf:

	Harnstoff	30 %
5	Polyvinylpyrrolidon (Molekulargewicht etwa 11 500)	20 %
	Demineralisiertes Wasser	50 %

Beispiel 2

10 Eine erfindungsgemäße Zubereitung weist folgende Zusammensetzung auf:

	Harnstoff	30 %
	Polyvinylpyrrolidon (Molekulargewicht etwa 11 500)	20 %
	Ethanol	20 %
15	Demineralisiertes Wasser	30 %

Beispiel 3

Eine erfindungsgemäße Zubereitung weist folgende Zusammensetzung auf:

20	Harnstoff	30 %
	Polyvinylpyrrolidon (Molekulargewicht etwa 11 500)	20 %
	Propanol-2	20 %
	Milchsäure	1 %
25	Demineralisiertes Wasser	29 %

Beispiel 4

Eine erfindungsgemäße Zubereitung weist folgende Zusammensetzung auf:

30	Harnstoff	30 %
	Polyvinylpyrrolidon (Molekulargewicht etwa 11 500)	20 %
	Milchsäure	1 %
	Demineralisiertes Wasser	49 %

35

Beispiel 5

Eine erfindungsgemäße Zubereitung weist folgende Zusammensetzung auf:

	Harnstoff	30 %
5	Polyvinylpyrrolidon (Molekulargewicht etwa 15 000)	20 %
	Propanol-2	20 %
	Demineralisiertes Wasser	30 %

10 Beispiel 6

Eine erfindungsgemäße Zubereitung weist folgende Zusammensetzung auf:

	Harnstoff	30 %
	Polyvinylpyrrolidon (Molekulargewicht etwa 11 500)	20 %
15	Cremophor EL	1 %
	Milchsäure	1 %
	Demineralisiertes Wasser	48 %

20 Beispiel 7

Wirksamkeitsprüfung

2 erkrankte Patienten wurden mit der Zubereitung gemäß Beispiel 3 an den Zehennägeln behandelt.

25

Die erfindungsgemäße Zubereitung gemäß Beispiel 3 wurde zweimal täglich vor dem Schlafengehen gezielt mit einem Pinsel auf die befallenen Nägel aufgetragen. Der nach dem Auftragen auf den Nägeln entstandene harnstoffhaltige Film war wisch- und wasserfest. Ein besonderer Schutz der die Nägel umgebenden Hautflächen sowie das Anbringen von Pflasterverbänden waren daher nicht erforderlich. Aufgrund des hohen Wassergehaltes der Zubereitungen wurden die befallenen Zehennägel nicht zusätzlich gebadet.

35

Ergebnis:

Nach etwa 6 Tagen Behandlung konnten die befallenen Nagelareale und die subungualen Gewebstrümmer leicht mit einem Schaber entfernt werden. Die starke
5 Nagelbrüchigkeit war verschwunden und die starke Hyperkeratose hatte sich zu einem mittleren Schweregrad gebessert.

Nach etwa 6 Wochen Behandlung zeigte der zweite Patient, dass seine starke Nagelbrüchigkeit verschwunden und die starke Hyperkeratose nicht mehr vorhanden war, i.e. guter Therapieerfolg.

10

Beide Patienten zeigten einen guten Behandlungserfolg. Die Verträglichkeit der erfindungsgemäßen Zubereitung war sehr gut. Beide Patienten waren mit der Handhabbarkeit beim Auftragen der Zubereitung sehr zufrieden.

Patentansprüche:

1. Zubereitung, dadurch gekennzeichnet, dass sie
 - a) Harnstoff, in einer Menge von 40 Gewichtsprozent bis
5 70 Gewichtsprozent, bezogen auf die nichtflüchtigen Bestandteile der Zubereitung,
 - b) einen hydrophilen Filmbildner und
 - c) Wasser oder ein Alkohol-Wasser-Gemisch,
enthält.
- 10 2. Zubereitung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass Harnstoff in einer Menge von 41 Gewichtsprozent bis 69 Gewichtsprozent, und/oder der hydrophile Filmbildner in einer Menge von 29 Gewichts-% bis 59 Gewichts-% enthalten ist, jeweils bezogen auf die nichtflüchtigen Bestandteile der Zubereitung.
- 15 3. Zubereitung nach Anspruch 2, dadurch gekennzeichnet, dass Harnstoff in einer Menge von 45 Gewichts-% bis 65 Gewichts-%, bevorzugt von 46 Gewichts-% bis 63 Gewichts-% enthalten ist, jeweils bezogen auf die nichtflüchtigen Bestandteile der Zubereitung.
- 20 4. Zubereitung nach Anspruch 3, dadurch gekennzeichnet, dass Harnstoff in einer Menge von 55 Gewichts-% bis 63 Gewichts-% enthalten ist, jeweils bezogen auf die nichtflüchtigen Bestandteile der Zubereitung.
- 25 5. Zubereitung nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, dass als hydrophiler Filmbildner eine Verbindung aus der Gruppe Acryl- / Methacrylsäureester-Copolymere, Polyvinylpyrrolidone, Polyvinylalkohole, Vinylacetat / Vinylpyrrolidon- Copolymere, Vinylacetat / Crotonsäure-Copolymere, Methylvinylether / Maleinsäure- Copolymere,
30 Polyester, Polyesteramide, Carboxymethylcellulose, Hydroxyethylcellulose, Hydroxypropylcellulose und Hydroxypropylmethylcellulose oder eine Mischung derselben eingesetzt wird.
- 35 6. Zubereitung nach Anspruch 5, dadurch gekennzeichnet, dass Polyvinylpyrrolidone als hydrophiler Filmbildner eingesetzt werden.

7. Zubereitung nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 6, dadurch gekennzeichnet, dass in der wässrig-alkoholischen Lösung ein Alkohol aus der Gruppe Methanol, Ethanol, Propanol, Isopropanol, Butanol, Pentanol und Hexanol oder Mischungen derselben eingesetzt wird.
8. Zubereitung nach Anspruch 7, dadurch gekennzeichnet, dass Ethanol, n-Propanol oder Isopropanol als Alkohol eingesetzt wird.
9. Zubereitung nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 8, dadurch gekennzeichnet, dass das Verhältnis von Alkohol zu Wasser von 9 zu 1 bis 1 zu 9 beträgt, bevorzugt sind 2 Teile Alkohol auf 3 Teile Wasser enthalten.
10. Zubereitung nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 9, dadurch gekennzeichnet, dass Milchsäure in einer Menge von 0,5 Gewichts-% bis 5 Gewichts-% eingesetzt wird, bezogen auf das Gewicht der gesamten Zubereitung.
11. Verwendung der Zubereitung nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 10, zur Ablösung von abnormen Keratinmaterial.
12. Verwendung nach Anspruch 11, dadurch gekennzeichnet, dass das abnorme Keratinmaterial aus der Gruppe Warzen, Schwielen, Hornhaut oder Fuß- und Fingernägel, wobei die Fuß- oder Fingernägel durch einen Pilzbefall oder Psoriasis-erkrankung verändert wurden, abgelöst wird.
13. Verwendung einer Zubereitung, enthaltend
- Harnstoff, in einer Menge von 30 Gewichtsprozent bis 90 Gewichtsprozent, bezogen auf die nichtflüchtigen Bestandteile der Zubereitungen,
 - einen hydrophilen Filmbildner und
 - Wasser oder ein Alkohol-Wasser-Gemisch.
- zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung oder Ablösung von abnormem Keratinmaterial.

14. Verwendung nach Anspruch 13, dadurch gekennzeichnet, dass Harnstoff in einer Menge von 35 Gewichtsprozent bis 85 Gewichtsprozent und/oder der hydrophile Filmbildner in einer Menge von 15 Gewichts-% bis 65 Gewichts-% enthalten ist, jeweils bezogen auf die nichtflüchtigen Bestandteile der Zubereitung.
- 5
15. Verwendung nach Anspruch 14, dadurch gekennzeichnet, dass Harnstoff in einer Menge von 39 Gewichts-% bis 83 Gewichts-%, bevorzugt von 46 Gewichts-% bis 63 Gewichts-%, enthalten ist, jeweils bezogen auf die nichtflüchtigen Bestandteile der Zubereitung.
- 10
16. Verwendung nach Anspruch 15, dadurch gekennzeichnet, dass Harnstoff in einer Menge von 55 Gewichts-% bis 63 Gewichts-%, enthalten ist, jeweils bezogen auf die nichtflüchtigen Bestandteile der Zubereitung.
- 15
17. Verwendung nach Anspruch 13, dadurch gekennzeichnet, dass Harnstoff in einer Menge von 25 Gewichtsprozent bis 35 Gewichtsprozent und der hydrophile Filmbildner in einer Menge von 15 Gewichts-% bis 20 Gewichts-% enthalten ist, jeweils bezogen auf das gesamte Gewicht der Zubereitung.
- 20
18. Verwendung nach einem oder mehreren der Ansprüche 13 bis 17, dadurch gekennzeichnet, dass das abnorme Keratinmaterial aus der Gruppe Warzen, Schwielen, Hornhaut oder Fuß- und Fingernägel, wobei die Fuß- oder Fingernägel durch einen Pilzbefall oder Psoriasis-erkrankung verändert wurden, abgelöst wird.
- 25
19. Verwendung einer wässrigen Lösung, enthaltend Harnstoff in einer Menge von 15 % bis 35 %, bevorzugt von 25 % bis 33 %, und einen hydrophilen Filmbildner in einer Menge von etwa 15 % bis etwa 35 %, bevorzugt von 17 % bis 25 %, jeweils bezogen auf das Gewicht der gesamten Lösung,
- 30
- zur Herstellung eines Arzneimittels zur Ablösung von abnormem Keratinmaterial.
20. Verwendung der Zubereitung nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 10, zur Hydratisierung von brüchigen Fuß- oder Fingernägeln

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/EP 02/05469

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 A61K7/04 A61K7/043 A61K31/17 A61K7/48

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)

WPI Data, EPO-Internal, 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	DE 38 10 897 A (OREAL) 20 October 1988 (1988-10-20) column 2 -column 4; example IV ---	1,2,5, 7-9, 11-15, 18,20
Y	US 5 993 790 A (STRAUSS RICHARD) 30 November 1999 (1999-11-30) the whole document ---	1-20
Y	R.J. HAY; D.T. ROBERTS; V.R. DOHERTY; M.D. RICHARDSON; G. MIDGLEY: "The topical treatment of onychomycosis using a new combined urea/imidazole preparation" CLINICAL EXPERIMENTAL DERMATOLOGY, no. 13, 1988, pages 164-167, XP001098064 cited in the application page 164, column 1 -column 2 ---	1-4,7-20
	-/--	

 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

30 September 2002

Date of mailing of the international search report

10 2. 10 02

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

Molina de Alba, J

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/EP 02/05469

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category °	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	US 4 721 724 A (STETTENDORF SIGRID ET AL) 26 January 1988 (1988-01-26) column 1; examples 1-3 -----	1-4, 11-13, 18,19
Y	EP 0 298 271 A (HOECHST AG) 11 January 1989 (1989-01-11) page 3, line 28 - line 48 -----	5,6

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 02/05469

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
DE 3810897	A	20-10-1988	FR 2613227 A1	07-10-1988
			CH 674710 A5	13-07-1990
			DE 3810897 A1	20-10-1988
			GB 2202743 A ,B	05-10-1988
			IT 1218204 B	12-04-1990
			JP 63258814 A	26-10-1988

US 5993790	A	30-11-1999	NONE	

US 4721724	A	26-01-1988	DE 3520098 A1	11-12-1986
			AT 78398 T	15-08-1992
			CA 1282007 A1	26-03-1991
			DE 3686094 D1	27-08-1992
			EP 0204230 A2	10-12-1986
			ES 555722 D0	01-11-1987
			ES 8800033 A1	01-01-1988
			HK 88796 A	31-05-1996
			JP 2023175 C	26-02-1996
			JP 7059511 B	28-06-1995
			JP 61282316 A	12-12-1986

EP 0298271	A	11-01-1989	DE 3720147 A1	29-12-1988
			AT 71278 T	15-01-1992
			CA 1339257 A1	12-08-1997
			DE 3867546 D1	20-02-1992
			DK 170943 B1	25-03-1996
			EP 0298271 A1	11-01-1989
			JP 1016720 A	20-01-1989
			JP 2635104 B2	30-07-1997
			US 5264206 A	23-11-1993

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PC1/EP 02/05469

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES

IPK 7 A61K7/04 A61K7/043 A61K31/17 A61K7/48

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

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierter 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)

WPI Data, EPO-Internal, 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	DE 38 10 897 A (OREAL) 20. Oktober 1988 (1988-10-20) Spalte 2 -Spalte 4; Beispiel IV ---	1,2,5, 7-9, 11-15, 18,20
Y	US 5 993 790 A (STRAUSS RICHARD) 30. November 1999 (1999-11-30) das ganze Dokument ---	1-20
Y	R.J. HAY; D.T. ROBERTS; V.R. DOHERTY; M.D. RICHARDSON; G. MIDGLEY: "The topical treatment of onychomycosis using a new combined urea/imidazole preparation" CLINICAL EXPERIMENTAL DERMATOLOGY, Nr. 13, 1988, Seiten 164-167, XP001098064 in der Anmeldung erwähnt Seite 164, Spalte 1 -Spalte 2 ---	1-4,7-20
	-/--	

 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

30. September 2002

Absendedatum des internationalen Recherchenberichts

07.10.02

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

Molina de Alba, J

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PC./LP 02/05469

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN		
Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
Y	US 4 721 724 A (STETTENDORF SIGRID ET AL) 26. Januar 1988 (1988-01-26) Spalte 1; Beispiele 1-3 ---	1-4, 11-13, 18,19
Y	EP 0 298 271 A (HOECHST AG) 11. Januar 1989 (1989-01-11) Seite 3, Zeile 28 - Zeile 48 -----	5,6

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT
Angaben zu Veröffentlichung, die zur selben Patentfamilie gehören

Internat. Aktenzeichen
PC./EP 02/05469

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
DE 3810897	A	20-10-1988	FR 2613227 A1 07-10-1988
			CH 674710 A5 13-07-1990
			DE 3810897 A1 20-10-1988
			GB 2202743 A ,B 05-10-1988
			IT 1218204 B 12-04-1990
			JP 63258814 A 26-10-1988

US 5993790	A	30-11-1999	KEINE
US 4721724	A	26-01-1988	DE 3520098 A1 11-12-1986
			AT 78398 T 15-08-1992
			CA 1282007 A1 26-03-1991
			DE 3686094 D1 27-08-1992
			EP 0204230 A2 10-12-1986
			ES 555722 D0 01-11-1987
			ES 8800033 A1 01-01-1988
			HK 88796 A 31-05-1996
			JP 2023175 C 26-02-1996
			JP 7059511 B 28-06-1995
			JP 61282316 A 12-12-1986

EP 0298271	A	11-01-1989	DE 3720147 A1 29-12-1988
			AT 71278 T 15-01-1992
			CA 1339257 A1 12-08-1997
			DE 3867546 D1 20-02-1992
			DK 170943 B1 25-03-1996
			EP 0298271 A1 11-01-1989
			JP 1016720 A 20-01-1989
			JP 2635104 B2 30-07-1997
			US 5264206 A 23-11-1993
