

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2007-506685

(P2007-506685A)

(43) 公表日 平成19年3月22日(2007.3.22)

(51) Int. Cl.	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 K 36/18 (2006.01)	A 6 1 K 35/78	C 4 C 0 8 3
A 6 1 P 17/00 (2006.01)	A 6 1 P 17/00	4 C 0 8 8
A 6 1 P 17/06 (2006.01)	A 6 1 P 17/06	
A 6 1 P 17/16 (2006.01)	A 6 1 P 17/16	
A 6 1 K 8/97 (2006.01)	A 6 1 K 8/97	

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 11 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2006-527243 (P2006-527243)	(71) 出願人	506100277
(86) (22) 出願日	平成16年9月22日 (2004. 9. 22)		プライム・ファーマシューティカル・コー ポレイション
(85) 翻訳文提出日	平成18年4月18日 (2006. 4. 18)		PRIME PHARMACEUTICA L CORPORATION
(86) 国際出願番号	PCT/CA2004/001726		カナダ、エル1ダブリュー・3エックス9 、オンタリオ、ピッカリング、サンドスト ーン・マナー1845番-ユニット3
(87) 国際公開番号	W02005/027945	(74) 代理人	100081422
(87) 国際公開日	平成17年3月31日 (2005. 3. 31)		弁理士 田中 光雄
(31) 優先権主張番号	10/669, 416	(74) 代理人	100106231
(32) 優先日	平成15年9月25日 (2003. 9. 25)		弁理士 矢野 正樹
(33) 優先権主張国	米国 (US)		

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 Mahonia aquifolium抽出物、抽出方法およびそれを含有する医薬組成物

(57) 【要約】

本発明は、リポソーム送達システム中のMahonia aquifolium抽出物を含む皮膚治療組成物を提供する。Mahonia aquifolium抽出物は、皮膚治療組成物中で、合計組成物の5重量%～20重量%の範囲で存在する。該皮膚治療組成物は、乾癬、湿疹および他の乾燥皮膚疾患の治療に特に有効である。さらに、本発明は、Mahonia aquifoliumの抽出物を得る方法を提供する。

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

リポソーム送達システム中にMahonia aquifoliumの抽出物を含む皮膚治療組成物。

【請求項 2】

Mahonia aquifoliumの該抽出物が、合計組成物の5重量%～20重量%の濃度で存在する請求項1記載の皮膚治療組成物。

【請求項 3】

Mahonia aquifoliumの該抽出物が、合計組成物の10重量%の濃度で存在する請求項1記載の皮膚治療組成物。

【請求項 4】

(a) 水、アルコールおよび粗製の乾燥Mahonia aquifoliumの混合物に熱および圧力を適用し；

(b) 混合物を撈拌し；

(c) 約3時間、約3000rpmの速度で混合物を処理し；

(d) 該混合物を圧力下で少なくとも24時間冷却させ；

(e) 少なくとも2回を超えてその最終の2工程を繰り返す；

(f) 圧力を放出し；

(g) 該混合物を加熱および混合しつつ真空下に置いて、アルコールおよび水を低減ならびに除去し、約6容量%の混合物を得；次いで

(h) 得られた混合物を濾過して、Mahonia aquifoliumの抽出物を得る
工程を含むMahonia aquifoliumの抽出物を得る方法。

10

20

【請求項 5】

工程(a)において、該混合物が50以下の温度に加熱される請求項4記載の方法。

【請求項 6】

工程(a)において、該混合物が40の温度に加熱される請求項4記載の方法。

【請求項 7】

該圧力が、約3～6psiの範囲にある請求項4記載の方法。

【請求項 8】

請求項4記載の方法により得られたMahonia aquifoliumの抽出物。

【請求項 9】

請求項1の皮膚治療組成物を適用することにより乾癬、湿疹および他の乾燥皮膚疾患を治療するための方法。

30

【発明の詳細な説明】

【発明の詳細な説明】

【0001】

技術分野

本発明は、Mahonia aquifolium抽出物、新しい抽出方法を用いた該抽出物の濃縮形態を得る方法、および該抽出物を含む医薬組成物に指向される。該医薬組成物は、乾癬、湿疹、皮膚炎および他の乾燥皮膚疾患に特に有効な治療剤である。

【0002】

背景技術

乾癬は、皮膚のスケーリングおよび炎症により特徴づけられる慢性皮膚疾患である。皮膚の外層中の細胞が通常よりも速く再生し、皮膚表面に集積する場合に、スケーリングが発生する。乾癬は、北アメリカの集団の約1.5%～2%に発症する。それは全年齢集団に発生し、男性および女性に同等に発生する。乾癬に罹患した人々は、不快感、関節運動の制限および情緒的困難に苦しむ。乾癬に苦しむ人々の約10%は、関節炎に類似する症状を生成する関節炎症を有する。

40

【0003】

乾癬が発生すると、皮膚のパッチは厚くなり、赤くなり、銀色の鱗屑で覆われるようになる。これらのパッチは一般にプラークと呼ばれる。プラークは通常そう痒で、燃え得る

50

。乾癬は、最もしばしば、肘、膝、頭皮、腰、顔、手掌および足底に発生する。

【0004】

コルチコステロイド、カルシポトリエン、コールタール等の局所適用を含めた種々の処置および方法が、何年にもわたり用いられてきた。入浴用溶液および一般的な保湿剤がいくらかの患者により利用されている。また、日光および紫外線の処置が用いられている。いくつかの例において、処方医薬を用いた全身治療が内服的に必要とされている。内服用の薬物には、レチノイド、メトトレキセート、ヒドロキシ尿素および抗生物質が含まれる。

【0005】

これらの各処置はその利点および欠点を有する。多数の例において、患者は、その処置に対する耐性を生じ、その処置はなおさら有効でなくなる。発明者らは、前記の欠点を克服する、種々の患者に適した処置を追求した。

10

【0006】

*Mahonia aquifolium*は太平洋の北西部および英国Columbiaで元来発見され、それが多数の世紀の間、在来の北アメリカ人により乾癬および湿疹の治療に用いられてきている。それはメギ科ファミリーに属する常緑の低木である。

【0007】

*Mahonia aquifolium*植物の根および樹皮は、ベルベリン、パルマチン (palmatine)、ベルバミン、オキシアカンチン、ジャトロリジン (jatrorrhizine)、ベルブルシン (berbervulcine)、マグノフロリン (magnoflorine) およびコロンバミン (columbamine) を含むイソキノリンアルカロイドを含むことが知られている。これらのアルカロイドは、それらの多数が、*in vitro*にて強力な抗微生物および抗真菌の活性が示されているので、植物の有効成分であると考えられている。

20

【0008】

*Mahonia aquifolium*は、乾癬および他の炎症性疾患の治療および管理においていくつかの作用機構を有し得る。前記のベルベリンおよび関連アルカロイドは、DNAにおいて複製および転写の妨害を可逆的に挿入する。上記に概説されるように、*Mahonia*抽出物はイソキノリンアルカロイドを含む。イソキノリンは、顆粒層の付随する産生と共に、マウス尾部表皮中の不全角化 (parakeratotic) 角質層の濾胞間部位を正角化 (orthokeratotic) するコールタールの成分であると同定された。この点で、イソキノリンはコールタールに類似して作用し、イソキノリンは、コールタールの抗乾癬活性に寄与し得る。該抽出物から分離されたアルカロイドは、ケラチン細胞に関して抗増殖活性を示す。ケラチン細胞の過度の増殖は、乾癬の主症状であり、したがって、この活性の制御は乾癬の治療を助けるであろう。リポキシゲナーゼ阻害は、恐らく脂質ヒドロペルオキシド基質蓄積の低下により、プロトベルベリン (protoberberine) アルカロイドの脂質抗酸化効果と強力に関連している。*Mahonia*は、LTB-4 (炎症を媒介すると考えられているロイコトリエン) および5-ヒドロキシ-エイコサテトラエン酸 (5-HETE) の中程度の阻害物質であり、アントラリンと同一オーダーの大きさのIC-50を有する。IC-50は、50%阻害が発生する濃度をいう。

30

【0009】

また、*Mahonia aquifolium*抽出物は、脂質過酸化の非常に強力な阻害物質である。該抽出物から単離された個々のアルカロイドは、リポキシゲナーゼの作用を阻害することにより抗炎症活性を示す。リポキシゲナーゼの作用に起因する酸化生成物は、他の生物系での炎症の媒介物質であることが知られている。脂質過酸化に対する*Mahonia aquifolium*の阻害作用は、わずかに脂質過酸化を刺激するアントラリンと対比される。この差は、*Mahonia aquifolium*抽出物が刺激を低下させる理由を説明し得る。

40

【0010】

発明の開示

本発明の*Mahonia aquifolium*抽出物は、後記のごとき抽出方法を用いて、高度に濃縮された形態で得られる。その抽出方法に用いた試薬は、水、アルコールおよび粗製の乾燥

50

honoria aquifoliumである。

【0011】

粗製の乾燥Mahonia aquifoliumは、Mahonia aquifolium(メギ科)ファミリーからの植物の乾燥した樹皮および小枝から得られる。かかる植物は、メギ科の植物、例えば、Oregon hollygrapeを含む。

【0012】

試薬は、ステンレス鋼反応器に負荷される。その反応器は、固定して閉じられる。3~6 psiの圧力(容量依存的)を反応器に適用し、内部相互回転攪拌ミキサー(internal counter-rotating agitating mixer)で内容物を混合しつつ、反応混合物を50以下、好ましくは40の温度に加熱する。その混合物が40に達した場合に、内部細碎ミキサー(internal grinding mixer)を連動させ、混合物を内部相互回転攪拌ミキサーと組み合わせて約3000 rpm(毎分回転数)の速度で3時間処理する。混合物を反応器中で3~6 psi圧力下に置き、24時間以上冷却させる。

【0013】

24時間が経過した後、内部細碎ミキサーを再度連動させ、混合物を内部相互回転攪拌ミキサーと組み合わせて約3000 rpmの速度で3時間処理する。混合物を反応器中で約3~6 psi圧力下に24時間以上置く。

【0014】

第2の24時間後、内部細碎ミキサーを再度連動させ、混合物を内部相互回転攪拌ミキサーと組み合わせて約3000 rpmの速度で3時間処理する。次いで、混合物を反応器中で約3~6 psi圧力下に最低24時間置く。

【0015】

第3の24時間後、反応器中の圧力を放出し、試薬混合物を、粗目フィルター、次いで、5ミクロンのフィルターを通して濾過する。次いで、その混合物を真空下に置き、混合物がその元来の容積の約6%となるまで、混合しつつ、最小40で、しかし50以下に加熱して、溶媒を低下および除去する。得られた生成物は、1ミクロンのフィルターを通して再濾過する。

【0016】

この抽出方法は、約1.5 mg/mlのベルベリンアルカロイド濃度を持つ完成したMahonia aquifolium抽出物を与える。典型的なアルコールベースの抽出方法は、約0.09 mg/mlのベルベリンアルカロイドの濃度を持つ完成抽出物を与えるであろう。

【0017】

次いで、この抽出方法から得られた生成物を利用して、乾癬ならびに他の皮膚の病気および疾患の治療に使用するのに適した医薬組成物を調製する。

【0018】

医薬組成物は、リポソーム送達システムにMahonia aquifolium抽出物を組み合わせることによる使用のために調製される。

【0019】

リポソームは、リン脂質が水和される場合に形成する微視的な球状ビヒクルである。最近、リポソームは、薬物、ビタミンおよび化粧品原料のための送達システムとして利用され評価されている。それらは、脂質含量、サイズ、表面電荷および調製方法を変化させることにより、ほとんどいずれの用途についてもカスタム設計できる。リポソーム壁が非常に生理学上細胞膜の物質に類似するので、それらは、皮膚への適用のための生成物の送達に特に適している。リポソームを含む医薬または化粧品が皮膚に適用される場合、そのリポソームは皮膚上に堆積し、細胞膜と融合し始める。リポソームは細胞に活性物質を放出し、その結果、活性物質の送達は非常に特殊である。そのリポソーム送達システムは、種々の条件、例えば、遅放出、速放出、二層組成、温度依存性放出、pH依存性放出等の下、活性物質を放出するように設計できる。

【0020】

本発明の医薬組成物に用いる好ましいリポソーム送達システムは、Novasome^R技術であ

る。Novasome脂質ビヒクルは、親水性および疎水性の双方を所有する分子（すなわち、両親媒性物質）よりなる。Novasomeビヒクルは、より大きなコアを囲む1以上の脂質膜または二重層（一般に5～7）よりなる。各膜は、各々、二重層配列における両親媒性物質よりなる。

【0021】

そのコアは、大部分のビヒクル体積を占め、水溶性および水不混和性の物質に高度の運搬能を供する。そのNovasome二重層は、完全な配列にはなく、カプセル化成分が移動できる隙間（チャンネル）を含む。カプセル化成分は、その二重層内の隙間の側方運動を生じる一連のランダムジャンプを介して各二重層内または各二重層間を移動する。

【0022】

有効成分は、コアに含まれ、コアから二重層を通して通過できる。有効成分の連続的かつ制御された放出を達成できるように、徐放機構がNovasomeビヒクルの構造により提供される。有効成分が使用に先立ちより保護された方法でコア内に捕捉されるように、有効成分の貯蔵安定性および安定性が改善される。これは、有効成分のより効率的かつより有効な送達を供する。

【0023】

医薬組成物は、リポソーム送達システムにおける合計組成物の約5重量%～20重量%の濃度でMahonia aquifolium抽出物を組み合わせることにより調製される。直前に詳述したそのリポソーム送達システムは、1つの好ましい送達システムである。好ましい組成物は、合計組成物の5重量%～10重量%の間のMahonia aquifolium濃度を有する。これは、最小0.712%のベルベリンを含む組成物を提供するであろう。

【0024】

組成物の残りは、典型的な医薬上許容される成分、例えば、希釈剤、賦形剤等を含む。

【0025】

組成物は、局所適用形態で利用され、罹患した領域に直接的に適用される。その組成物は、ローション剤またはクリーム剤の形態とすることができる。典型的な3種の製剤を以下に詳述する。各成分につき記載された重量パーセントは、その合計組成物の重量パーセントである。そのMahonia aquifolium抽出物は、リポソーム送達システム中に存在する。

【0026】

ローション剤

成分	重量パーセント
D I 水	51.04
Mahonia抽出物	10.00
トランスクトール (transcutol)	8.00
ジラウリン酸グリセリル	8.00
モノステアリン酸グリセリル	4.50
96%グリセリン	3.41
アジピン酸ジイソプロピル	3.00
シクロメチコン	2.50
ジメチコーン	2.00
パルミチン酸オクチル	1.40
C ₁₂₋₁₅ 乳酸アルコール	1.00
カミツレ抽出物	1.00
ステアロキシジメチコン	0.70
コレステロール	0.50
ポリソルベート 80 ^{T M}	0.50
セテアリルグルコシド	0.50
セチルアルコール	0.50
緑茶抽出物	0.50
フェノキシエタノール	0.40

10

20

30

40

50

メチルパラベン	0.20
キサンタンガム	0.15
E D T A 二ナトリウム	0.10
酢酸ビタミン E	0.10

【0027】

クリーム剤

成分

重量パーセント

D I 水	44.95	
Mahonia抽出物	10.00	
トランスクトール	10.00	10
ジラウリン酸グリセリル	8.00	
モノステアリン酸グリセリル	4.50	
96%グリセリン	3.41	
シクロメチコン	3.00	
ジメチコーン	2.50	
セテアリルグルコシド	1.50	
P E G - 150 モノステアリン酸塩	1.50	
アジピン酸ジイソプロピル	1.50	
ステアロキシジメチコン	1.00	
C ₁₂₋₁₅ 乳酸アルコール	1.00	20
オレイン酸エチル	1.00	
セバシン酸ジイソプロピル	1.00	
セチルアルコール	1.00	
カミツレ抽出物	1.00	
セピゲル (Sepigel) 305 ^{T M}	1.00	
緑茶抽出物	0.50	
コレステロール	0.50	
フェノキシエタノール	0.40	
キサンタンガム	0.30	
メチルパラベン	0.20	30
E D T A 二ナトリウム	0.10	
アルファ酢酸トコフェロール	0.10	
クエン酸	0.04	

【0028】

頭皮治療組成物

成分

重量パーセント

D I 水	67.34	
Mahonia抽出物	10.00	
モノステアリン酸グリセリル	4.50	
カミツレ抽出物	3.00	40
プロピレングリコール	2.50	
酸化可能でないアボカド	2.00	
クアテリウム (Quaterium) 22 ^{T M}	2.00	
シクロメチコン	1.40	
ベントリモニウムメトサルフェート	1.00	
セテアリルアルコール	1.00	
アロエベラ (aloe ver) パウダー	1.00	
緑茶抽出物	1.00	
小麦胚芽油	1.00	
ステアリルアルコール	0.70	50

トリエタノールアミン	0.66
クアテリアム 26 TM	0.50
メチルパラベン	0.20
DMDMヒダントイン	0.20

【0029】

臨床的研究および試験における、後記のごとき本発明の組成物の有利な効果を記載する。

【0030】

1つの試験において、軽度～中程度を有する乾癬の患者に、罹患した領域の半分に本発明組成物を適用した。その罹患した領域の他側に、患者は無修飾ビヒクルクリーム（本発明の組成物を調製するために利用したクリーム）を適用された。その組成物を1日2回、4週間適用した。11名の患者全員が適合し、4週間の試験を終了した。9名の患者が改善し、1名が治療の全体にわたって同一のままであったが、掻痒性が低く、1名は、無修飾ビヒクルクリーム側のみで改善した。改善した9名の患者のうち、1名の患者が両側できれいになり、1名の患者が両側で同等に改善され、1名の患者が本発明の組成物を利用する側でわずかに改善し、6名の患者が、本発明の組成物を利用する側で明確に改善した。

10

【0031】

もう一つの試験において、クリーム基剤中の低濃度のMahonia aquifolium抽出物が、乾癬のプラークに適用された場合にその調製物が安全かつ忍容性が良好であることを示した。第2の試験は、種々のタイプの乾癬を持つ33名の患者および湿疹を持つ8名の患者において、より高濃度のMahonia aquifolium抽出物の安全性、認容性および有効性を検討するために開始された。その試験は観察試験であった。

20

【0032】

患者集団には、広範囲の年齢集団が含まれ、両性別が含まれた。Mahonia aquifolium抽出物の適用の開始に先立つ治療は、無治療から、外用副腎皮質ホルモン剤、ドボネックス（Dovonex）TM、紫外線およびメトトレキセートに及んだ。

【0033】

Mahonia抽出物およびビヒクルで治療された病変は、治療に先立ち、および試験の全体にわたって撮影された。標的病変は、スケーリング、厚さおよび発赤につきスコアされた。ほぼ全ての場合において、スケーリングは改善すべき第1の症状であった。多くの場合に、治療の第1週後に改善が記録された。そのプラークの厚さは、2～4週間にわたり一般的に実質的に低下した。発赤は最も徐々に改善した。これは大部分の乾癬治療に共通する。

30

【0034】

いくらかの場合において、Mahonia抽出物の適用を開始した場合、メトトレキセートおよび/または紫外線治療を継続した。そのMahonia抽出物は、これらの治療とのいずれの有害な相互作用も生じなく、感光性または光毒性の証拠はなかった。Mahoniaクリームは補足的な治療で有り得る。試験されるべきクリーム剤が紫外線をブロックするか、または紫外線と干渉するという臨床的な証拠はなかった。

40

【0035】

Mahoniaクリームは、全ての患者により積極的に受け入れられ、試験プロトコールのコンプライアンスおよび順守は良好であった。乾癬および湿疹の双方の全症例において、Mahoniaクリームで処置された側はビヒクルクリーム単独で処置した側と同様であったか、あるいはビヒクルクリーム単独で処置した側よりも良好であった。

【0036】

産業上の利用性

本発明の方法により得られたMahonia aquifolium抽出物は、乾癬、湿疹、皮膚炎および他の乾燥皮膚疾患に有効な治療として用いることができる医薬組成物中での使用に適當である。

50

【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/CA2004/001726

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER A61K 35/78 A61K 9/127 A61P 17/06 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) A61K A61P		
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 practicable, search terms used) Delphion, PubMed, Canadian Patent Database Keywords: Mahonia, psoriasis, extract, liposome		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	AUGUSTIN, M. et. al., "Effects of <i>Mahonia aquifolium</i> ointment on the expression of adhesion, proliferation, and activation markers in the skin of patients with psoriasis." FORSCH KOMPLEMENTRMED. 1999. Vol. 6 (suppl 2), pages 19-21, ISSN 1021-7096, whole document, especially table 1.	1 to 9
Y	MISIK, V. et. al., "Lipoxygenase inhibition and antioxidant properties of protoberbarine and aporphine alkaloids isolated from <i>Mahonia aquifolium</i> ." PLANTA MED. 1995. Vol. 61, No. 4, pages 372-3, whole document, especially figures 2 and 3.	1 to 9
Y	BEXAKOVA, L. et. al., "Lipoxygenase Inhibition and antioxidant properties of bidbenzylisoquinoline alkaloids isolated from <i>Mahonia aquifolium</i> ." PHARMAZIE. 1996. Vol. 51, No. 10, pages 758-61, whole document, especially abstract, figures 1 and 2, and page 706 top right paragraph.	1 to 9
Y	US 4,356,167 (KELLY, L. A.) 26 October 1982, whole document.	1 to 3
Y	US 2003/0096422 A1 (ONG, E. S. et. al.) 22 May 2003, whole document.	4 to 8
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 application or patent 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 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 "X" 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 "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 17 December 2004 (17-12-2004)		Date of mailing of the international search report 17 February 2005 (17-02-2005)
Name and mailing address of the ISA/CA Commissioner of Patents Canadian Patent Office - PCT Ottawa/Gatineau KIA 0C9 Facsimile No. 1-819-953-9538		Authorized officer Kathleen Pound (819) 953-9757

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No. PCT/CA2004/001726
--

Box No. II	Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 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. <input checked="" type="checkbox"/>	<p>Claims Nos. : 9 because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority; namely:</p> <p>Although claim 9 is a method of treatment of the human/animal body, which this Authority is not obliged to search under Rule 39.1(iv) of the PCT, the search has been carried out based on the alleged effects of the extract and its delivery vehicle as defined in claim 1.</p>
2. <input type="checkbox"/>	<p>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 :</p>
3. <input type="checkbox"/>	<p>Claims Nos. : because they are dependant claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).</p>
Box III	Observation where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)
This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows :	
1. <input type="checkbox"/>	As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. <input type="checkbox"/>	As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. <input type="checkbox"/>	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. <input type="checkbox"/>	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	<input type="checkbox"/> The additional search fees were accompanied by the applicant's protest. <input type="checkbox"/> No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/CA2004/001726

Patent Document Cited in Search Report	Publication Date	Patent Family Member(s)	Publication Date
US4356167		AT58979	A 15-04-1982
		AT368888B	B 25-11-1982
		AU524529	B2 23-09-1982
		AU4367879	A 02-08-1979
		BE873715	A1 25-07-1979
		CA1111347	A1 27-10-1981
		DE2902672	A1 02-08-1979
		DK22879	A 28-07-1979
		ES477217	A1 01-04-1980
		FI790164	A 28-07-1979
		FR2415460	A1 24-08-1979
		GB2013087	A 08-08-1979
		IE790144L	L 27-07-1979
		IL58499	A 13-09-1981
		IT1109867	B 23-12-1985
		JP54113417	A 05-09-1979
		NL7900545	A 31-07-1979
		NZ189477	A 01-05-1981
		PT69132	A 01-02-1979
		SE7900458	A 28-07-1979
US4356167	A 26-10-1982		
ZA7900349	A 24-09-1980		
US2003096422 A1	22-05-2003	No known family members	

フロントページの続き

(51) Int. Cl. F I テーマコード (参考)
A 6 1 Q 19/00 (2006.01) A 6 1 Q 19/00

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

(72) 発明者 ロバート・ミルズ
 カナダ、エム 6 シー・ 2 イー 1、オンタリオ、トロント、エグリントン・アベニュー・ウエスト 1
 0 6 5 - 1 0 3 番

(72) 発明者 ラジブ・マトゥール
 アメリカ合衆国 0 8 5 5 1 ニュージャージー州リンゴーズ、マイルストーン・ドライブ 3 5 番

(72) 発明者 ナディア・ローレンス
 アメリカ合衆国 0 8 2 0 4 ニュージャージー州ケーブ・メイ、ニュー・イングランド・ロード 7 0
 4 番

F ターム(参考) 4C083 AA111 AA112 AA122 AC072 AC112 AC122 AC172 AC352 AC372 AC422
 AC482 AC532 AC782 AC842 AD132 AD152 AD202 AD352 AD492 AD662
 CC04 CC05 DD23 DD27 DD31 EE13
 4C088 AB63 AC06 BA09 BA10 CA05 CA06 MA17 MA28 MA63 NA14
 ZA89 ZA92