

(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2015-500841

(P2015-500841A)

(43) 公表日 平成27年1月8日(2015.1.8)

(51) Int.Cl.	F 1	テーマコード (参考)
<b>A61K 31/575</b> (2006.01)	A 61 K 31/575	4C083
<b>A61P 17/08</b> (2006.01)	A 61 P 17/08	4C086
<b>A61K 8/63</b> (2006.01)	A 61 K 8/63	
<b>A61Q 19/00</b> (2006.01)	A 61 Q 19/00	

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 17 頁)

(21) 出願番号	特願2014-547630 (P2014-547630)	(71) 出願人	514155256 マクファーラン マーケティング (オーストラリア) プロプライアタリー リミティド オーストラリア国, ビクトリア 3067, アボッツフォード, ハーバー ストリート 18
(86) (22) 出願日	平成24年12月14日 (2012.12.14)	(74) 代理人	100099759 弁理士 青木 篤
(85) 翻訳文提出日	平成26年7月4日 (2014.7.4)	(74) 代理人	100077517 弁理士 石田 敏
(86) 國際出願番号	PCT/AU2012/001543	(74) 代理人	100087871 弁理士 福本 積
(87) 國際公開番号	W02013/090986	(74) 代理人	100087413 弁理士 古賀 哲次
(87) 國際公開日	平成25年6月27日 (2013.6.27)		
(31) 優先権主張番号	2011905331		
(32) 優先日	平成23年12月20日 (2011.12.20)		
(33) 優先権主張国	オーストラリア (AU)		
(31) 優先権主張番号	2012900670		
(32) 優先日	平成24年2月22日 (2012.2.22)		
(33) 優先権主張国	オーストラリア (AU)		

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】脂漏症の治療

## (57) 【要約】

患者に有効量の (24RS) もしくは (24S) シムノール、そのエステルまたは前記エステルの医薬的に許容される塩、あるいは (24R) シムノールを投与することを含む、患者における脂漏症の治療方法。

**【特許請求の範囲】****【請求項 1】**

患者に有効量の(24RS)もしくは(24S)シムノール、そのエステルまたは前記エステルの医薬的に許容される塩、あるいは(24R)シムノールを投与することを含む、患者における脂漏症の治療方法。

**【請求項 2】**

(24RS)シムノール、そのエステルまたは前記エステル医薬的に許容される塩を患者に投与する、請求項1に記載の方法。

**【請求項 3】**

ラセミ(24RS, 25RS)シムノール硫酸ナトリウムを患者に投与する、請求項1に記載の方法。 10

**【請求項 4】**

投与が、局所、真皮または経皮経路による、請求項1~3のいずれか1項に記載の方法。

**【請求項 5】**

有効量の(24RS)もしくは(24S)シムノール、そのエステルまたは前記エステルの医薬的に許容される塩、あるいは(24R)シムノールを、医薬的に許容される担体または希釈剤と共に含む、患者における脂漏症の治療に使用するための組成物。

**【請求項 6】**

(24RS)シムノール、そのエステルまたは前記エステルの医薬的に許容される塩を含む、請求項5に記載の組成物。 20

**【請求項 7】**

ラセミ(24RS, 25RS)シムノール硫酸ナトリウムを含む、請求項5に記載の組成物。

**【請求項 8】**

局所、真皮または経皮用の組成物である、請求項5~7のいずれか1項に記載の組成物。

**【請求項 9】**

患者における脂漏症の治療に使用するための医薬の製造における、(24RS)もしくは(24S)シムノール、そのエステルまたは前記エステルの医薬的に許容される塩、あるいは(24R)シムノールの使用。 30

**【請求項 10】**

(24RS)シムノール、そのエステルまたは前記エステルの医薬的に許容される塩を使用する、請求項9に記載の使用。

**【請求項 11】**

ラセミ(24RS, 25RS)シムノール硫酸ナトリウムを使用する、請求項9に記載の使用。

**【請求項 12】**

医薬は、局所、真皮または経皮用の組成物である、請求項9~11のいずれか1項に記載の使用。

**【請求項 13】**

患者における脂漏症の治療に使用するための、(24RS)もしくは(24S)シムノール、そのエステルまたは前記エステルの医薬的に許容される塩、あるいは(24R)シムノール。

**【請求項 14】**

(24RS)シムノール、そのエステルまたは前記エステルの医薬的に許容される塩を使用する、請求項13に記載の使用。

**【請求項 15】**

ラセミ(24RS, 25RS)シムノール硫酸ナトリウムを使用する、請求項13に記載の使用。

10

30

40

50

## 【請求項 1 6】

治療が、局所、真皮または経皮経路による、請求項 1 3 ~ 1 6 のいずれか 1 項に記載の使用。

## 【発明の詳細な説明】

## 【技術分野】

## 【0 0 0 1】

本発明は、患者における脂漏症の治療に関し、特に脂漏症の治療のための方法および組成物におけるシムノール、C 2 4 でのラセミ体、およびそのエステル（特にその硫酸エステル）の使用に関する。

## 【背景技術】

## 【0 0 0 2】

脂漏症（または脂漏過多症）は、主に皮脂腺内の細胞の崩壊によって生成された脂肪からなる油性物質である皮脂の皮脂腺による過剰分泌を特徴とする病状である。皮脂は、皮脂腺からからつながり毛包内に開く小さな管を通じて皮膚表面に到達する。皮膚には皮脂腺が多い部分と少ない部分があり、また、皮脂腺の活動は年齢に応じて変化し、思春期に最も活発である。

## 【0 0 0 3】

脂漏症の患者では、皮脂腺は、特に鼻の脇と顔のその他の部分で、拡大している。この状態は、座瘡を起こしやすく、思春期に共通しており、通常は数年間持続する。

## 【0 0 0 4】

座瘡は、毛包が閉塞する結果、進行する。過角化ならびに角質および皮脂の栓の形成（微小面皰）が、最も初期の変化である。微小面皰は拡大して、開放面皰（黒座瘡）または閉鎖面皰（白座瘡）を形成することがある。面皰は、皮脂腺に、皮脂、天然の油、および死んだ皮膚細胞が詰まる直接の結果である。このような状態だと、広く天然に存在する共生細菌であるプロピオニバクテリウム・アクネス（*Propionibacterium acnes*）が炎症を起こす可能性があり、この炎症が、微小面皰または面皰の周囲の真皮中の炎症性の病変（丘疹、感染膿疱、または結節）につながり、これが赤みをもたらしそして瘢痕や高色素沈着になることがある。

## 【0 0 0 5】

化合物 2 4 R - ( + ) - 5 - コレスタン - 3 , 7 , 1 2 , 2 4 , 2 6 , 2 7 - ヘキソール（2 4 R - シムノールと呼ぶ）は、魚、エイ、およびサメにおける硫酸エステルとして生じ、すべての軟骨魚類の胆汁の代表的な成分であると考えられている。Hammarsten が、北方のサメ *Scyllium borealis* の胆汁中の硫酸塩として生じるアルコールとしてのシムノールについて最初に記述した（Z. Physiol. Chem. (1898) 24; 322）。

## 【0 0 0 6】

シムノールの化学構造は、Bridgewater et al (Biochem. J. (1962) 82: 285) により 5 - コレスタン - 3 , 7 , 1 2 , 2 4 , 2 6 , 2 7 - ヘキソール（または 5 - シムノール）として報告された。しかしながら、シムノールの 2 4 位の立体化学配置は、Bridgewater et al により同定されなかった：この位置における配置には 3 つの可能性がある、すなわち、2 4 R 、 2 4 S または 2 4 R および 2 4 S のラセミ混合物である。また、Bridgewater et al は、シムノールをその天然に存在する硫酸塩から単離する、並びにコール酸から（2 4 R および 2 4 S 化合物のラセミ混合物としての）シムノールを部分的に合成する方法も開示した。より最近では、Ishida et al (Chem. Pharm. Bull. (Jpn.) (1988) 36: 4408) は、シムノールおよびその硫酸塩の両方を単離、精製し、そして核磁気共鳴（NMR）分光法によって検査して、2 4 R - シムノールの構造を完全に確認した。

## 【0 0 0 7】

先の、国際出願番号第 PCT / AU 87 / 00281 号において、有効成分を抽出によ

10

20

30

40

50

リサメの特定の組織から単離および調製する方法が開示されている。現在イソルトロール (isolutrol) と呼ばれるこの有効成分は、サメの肝臓および / または胆嚢の水抽出物から良好な収率で単離され、そこに含まれる活性成分は、24 (+) - 3, 7, 12, 24, 26 - ペンタヒドロキシ - コプロスタン - 27 - 硫酸エステルナトリウム (24R - シムノール硫酸ナトリウム) として同定された。この活性成分はまた、特に、例えば、局所化粧品組成物中において局所的に使用すると、脂漏症の治療に有効であることが開示された。続いて、国際出願番号第 PCT/AU89/00064号において、24R - シムノールは国際出願番号第 PCT/AU87/00281号に開示の活性成分から調製することができ、24R - シムノールは肝機能障害の治療において活性を有することが開示された。

10

#### 【0008】

本発明につながる研究において、シムノール、C24でのラセミ体（以下、(24RS)シムノールと称する）およびそのエステル、特にその硫酸エステル、並びにそれらのエステルの医薬的に許容される塩は、脂漏症の治療に有効であることが見出された。

#### 【発明の概要】

#### 【0009】

本発明の1態様によれば、患者に有効量の(24RS)もしくは(24S)シムノール、そのエステルまたは前記エステルの医薬的に許容される塩、あるいは(24R)シムノールを投与することを含む、患者における脂漏症の治療方法が提供される。

20

#### 【0010】

好ましくは、投与は、局所 (topical)、真皮 (dermal) または経皮 (transdermal) 経路による。

#### 【0011】

また、本発明は、有効量の(24RS)もしくは(24S)シムノール、そのエステルまたは前記エステルの医薬的に許容される塩、あるいは(24R)シムノールを、医薬的に許容される担体または希釈剤と共に含む、患者における脂漏症の治療に使用するための組成物にも及ぶ。

#### 【0012】

好ましくは、組成物は、局所、真皮または経皮用の組成物である。

30

#### 【0013】

本発明はさらに、患者における脂漏症の治療に使用するための医薬の製造における、(24RS)もしくは(24S)シムノール、そのエステルまたは前記エステルの医薬的に許容される塩、あるいは(24R)シムノールの使用にも及ぶ。

#### 【0014】

さらに別の態様では、本発明は、患者における脂漏症の治療に使用するための、(24RS)もしくは(24S)シムノール、そのエステルまたは前記エステルの医薬的に許容される塩、あるいは(24R)シムノールを提供する。

#### 【0015】

文脈上に断りのない限り、本明細書および添付の特許請求の範囲において、単語「含む (comprise)」、およびまたは「含む (comprises)」もしくは「含んでいる (comprising)」などの変形は、実際の整数または工程または群を包含することを意味するが、他の整数または工程または群を除外するという意味ではないと理解すべきである。

40

#### 【0016】

本明細書における先行技術の参照は、先行技術がオーストラリアにおける共通一般常識の一部になっているという認識もしくはいかなる形式の示唆があるという解釈ではなく、またそのように解釈するべきではない。

#### 【図面の簡単な説明】

#### 【0017】

初期試験の結果を、図面に示す。

50

【図1】製剤1を使用した場合の皮脂の減少の評価。

【図2】製剤2を使用した場合の皮脂の減少の評価。

【図3】製剤3を使用した場合の皮脂の減少の評価。

【図4】製剤3を使用した場合の総座瘡病変数の減少。

【発明を実施するための形態】

【0018】

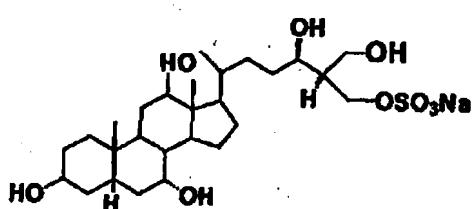
出発材料としてコレステロール酸を使用したシムノール、C24でのラセミ体、または(24R,S)シムノールの調製は、Amiet et al (Aust J. Chem (1993) 46; 1347-1354)およびHarney and Macrides (Steroids (2008) 73: 424-429)によって記載されており、これら両者の刊行物の内容は、参照により本明細書に組み込まれる。Hamey and Macrides (2008)はまた、ナトリウム塩として、C27でモノ硫酸化された硫酸化(24RS)シムノールの調製についても記載しており、これがアルコールの(24RS,25RS)エピマー混合物につながるが、一方、サメの胆汁から精製された天然のシムノール硫酸ナトリウムは、(24R,25R)および/または(24R,25S)エピマーを含んでなる。

10

【0019】

天然(24R,25RS)シムノール硫酸ナトリウムの構造は、以下の通りである。

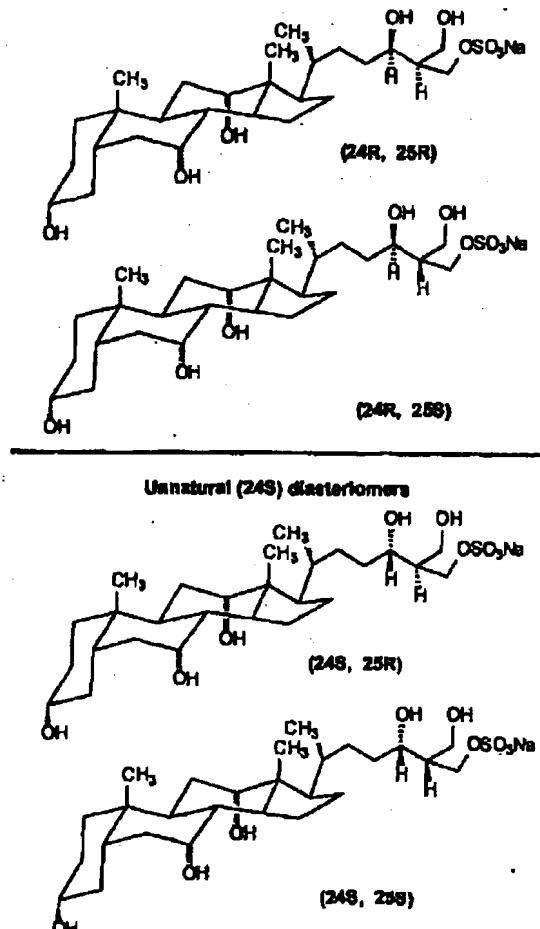
20



【0020】

また、下記に示すのは、Harney and Macrides (2008)の記載により調製された合成ラセミ(24RS,25RS)シムノール硫酸ナトリウムにおける4つの立体異性体の構造である。

30



10

20

30

40

50

## 【0021】

細胞中の酵素および受容体は、一般的に、キラル結合分子（基質またはリガンド）の一方のエナンチオマーを他方のエナンチオマーよりも選択するが、これはそれらの活性部位内にあるキラル選択ポケット（chirally-selective pocket）のためである。これが、ほとんどの天然の生物学的分子（例えば、アミノ酸および糖）が細胞中に1つのキラル形態のみで存在する理由である。

## 【0022】

したがって、キラル生体分子または薬物の特定のエナンチオマーは高い結合親和性および強力な生物活性を持って標的酵素または受容体の活性部位に容易に適合するが、他方のエナンチオマーは異なる態様で適合および結合するかあるいは全く適合しないかのいずれかというのが一般的である。よって、ある薬剤の一方のエナンチオマーは、所望の有益な効果を奏するが、他方のエナンチオマーが異なる有益な効果および/または悪影響を与えることがある。キラル薬剤のラセミ混合物中に有益でないエナンチオマーが存在すると、例えば、全体用量から有益な生物活性が半減する（そのエナンチオマーが有益なエナンチオマーに比べて不活な場合）、または有益な生物活性が半分以下になる（そのエナンチオマーが有益なエナンチオマーに拮抗する場合）、または望ましくないおよび/もしくは有害な副作用が起こる（そのエナンチオマーが有益なエナンチオマーとは異なる生物活性および/もしくは毒性プロファイルを有する場合）、といった結果をもたらすことがある。

## 【0023】

キラル薬剤および生体分子のエナンチオマーは一般的に異なる生物活性を持つことを考えると、当業者は、キラル生物活性分子のエナンチオマーのラセミ混合物および個々のエナンチオマーが、各々同じ生物活性プロファイルを持つとは想定しないだろう。特に、このように想定すると危険となる可能性があるからである。従って、正確にラセミ混合物の

全生物活性を決定するには、ケースバイケースで調査し、ラセミ混合物と個々の異性体との生物活性プロファイルを比較し、それらの作用機構を解明することが必要である。

【0024】

それ故に、ラセミシムノールおよびシムノール硫酸、ならびにシムノールおよびシムノール硫酸の非天然エナンチオマーの個々の抗皮脂特性についての本発明者らの知見は、天然シムノールおよびシムノール硫酸についての公知の抗皮脂特性からは想定できないので、驚くべきものである。

【0025】

本発明の1態様によれば、患者に有効量の(24RS)もしくは(24S)シムノール、そのエステルまたは前記エステルの医薬的に許容される塩、あるいは(24R)シムノールを投与することを含む、患者における脂漏症の治療方法が提供される。

10

【0026】

上述のように、本発明は、また、有効量の(24RS)もしくは(24S)シムノール、そのエステルまたは前記エステルの医薬的に許容される塩、あるいは(24R)シムノールを、医薬的に許容される担体または希釈剤と共に含む、患者における脂漏症の治療に使用するための組成物にも及ぶ。

【0027】

別の態様では、本発明はさらに、患者における脂漏症の治療に使用するための医薬の製造における、(24RS)もしくは(24S)シムノール、そのエステルまたは前記エステルの医薬的に許容される塩、あるいは(24R)シムノールの使用にも及ぶ。

20

【0028】

さらに別の態様では、本発明は、患者における脂漏症の治療に使用するための、(24RS)もしくは(24S)シムノール、そのエステルまたは前記エステルの医薬的に許容される塩、あるいは(24R)シムノールを提供する。

【0029】

本発明に従って使用することができる(24RS)または(24S)シムノールのエステルには、硫酸などの無機酸、または酢酸、プロピオン酸、もしくは酪酸などの有機酸とのエステルを含む。当該エステルが、硫酸などの無機酸とのエステルである場合、ナトリウム、カリウム、カルシウムもしくはアンモニウム塩、または有機アミン塩などの医薬的に許容される塩の形態であってもよい。

30

【0030】

好ましくは、活性物質は(24RS)シムノールの硫酸化形態であり、より好ましくは、Harney and Macrides(2008)の記載に従って調製したラセミ(24RS, 25RS)シムノール硫酸ナトリウム(以下、「合成ラセミ(24RS)-シムノール」と呼ぶ)である。

【0031】

本明細書では、脂漏症の治療という言い回しには、脂漏過多症または皮脂生産増加の治療に加えて、座瘡および皮脂生産増加に関連する他の皮膚疾患の治療が含まれる。

【0032】

本発明によれば、活性物質は、通常、医薬的に許容される担体または希釈剤を含む医薬的に許容される剤形中に、有効量の活性物質を含む医薬製剤の形態で、真皮、経皮または局所に投与されるだろう。

40

【0033】

医薬的に許容される適切な剤形は、周知であり、一例として、Remington's Pharmaceutical Sciences, 18<sup>th</sup> Edition, Mack Publishing Company, Pennsylvania, USAに記載される。剤形は、固体、半固体または液体製剤であってもよい。通常、活性物質は製剤の0.1~99重量%を構成するだろう。真皮、経皮または局所投与では、通常、適切な真皮、経皮または局所用の担体またはビヒクル中、0.1~10重量%、より具体的には0.5~5重量%の活性物質を使用するだろう。

50

## 【0034】

好ましくは、活性物質は、局所的または経皮的に投与されるように調合される。このような製剤では、有効量の活性物質が局所用医薬／化粧品組成物として適切な担体材料中に混合されており、かかる組成物は、例えば、ローション、クリーム、オイル、ゲル、スティック、スプレー、軟膏、ペースト、ムースおよび化粧品などの様々な種類の製品中に入れることができる。

## 【0035】

このような組成物に適切な局所用医薬／化粧品担体材料もよく知られており、一例として、国際出願番号第PCT US91/02400号に記載される。そこに記載のように、そのような局所用医薬／化粧品組成物は、活性物質および適切な担体物質に加えて、1つ以上の浸透増強剤（単数または複数）、および／または抗炎症剤（単数または複数）、ならびにUV照射効に対する皮膚の保護強化のための日焼け防止または日焼け止め剤（単数または複数）を含んでもよい。

10

## 【0036】

本発明の組成物には、公知の医薬または他の活性成分、例えば、抗生物質または他の抗菌性物質を混入することもできる。化粧品組成物として調合する場合、活性物質は、典型的には化粧品組成物に混入した他の化粧品材料と一緒に、化粧品基材と調合する。

## 【0037】

活性物質は、治療的有効量で投与される。治療的有効量とは、所望の効果を達成する、あるいは治療される特定の状態の発症を遅延、進行を阻害、または発症もしくは進行を完全に停止するために少なくとも部分的に必要な量を意味する。このような量は、もちろん、治療される特定の状態、その状態の重症度、および年齢、体調、大きさ、体重、および併用療法を含む個々の患者のパラメータに依存する。これらの要因は、当業者には周知であり、日常的な実験で対処することができる。健全な医学的判断に従った最も安全な用量である最大用量を使用することが一般的に好ましい。しかし、医学的理由、心理学的理由または実質的に他のいかなる理由であっても、より低い用量または耐容用量を投与してもよいことを、当業者は理解するであろう。

20

## 【実施例】

## 【0038】

以下の実施例により、脂漏症の治療のための方法および組成物における本発明にかかる活性物質の使用を説明する。しかしながら、この詳細な説明は本発明を例示する目的のためだけのものだと理解するべきであり、いかなる場合も上記に説明した本発明の広範な説明を制限するものと理解すべきではない。

30

## 【0039】

実施例1：局所用組成物

下記の組成物は、脂漏症の治療における局所使用のための典型的な組成を示す。

## 1. コールドクリーム

鯨蠅 6.0 g

ミツロウ 6.0 g

Carbopol 934 10.0 g

炭酸ナトリウム 4.75 g

ローズ水 5.0 ml

圧縮アーモンド油 56.0 g

活性物質 0.05 g

蒸留水 20.6

40

## 2. ローション

エタノール 30 ml

活性物質 20 mg

蒸留水 100 ml を作るのに十分な量

## 【0040】

50

## 実施例 2 : 臨床試験

ヒトでの初期パイロット試験で、3つの局所用製剤について、皮脂の低減または座瘡の治療における効果を評価した。

### 【0041】

これらの製剤における活性物質は、それぞれ以下の通りである。

製剤1：天然イソルトロール（24R-シムノール硫酸ナトリウム）

製剤2：合成（24R）-シムノール

製剤3：合成ラセミ（24RS）-シムノール

### 【0042】

各製剤において、活性物質を、オイルフリーの局所用ローションに0.015%w/wで混入した。このパイロット試験では、各試験製剤を、製剤1および2の場合には28日間、そして製剤3の場合には42日間、一日二回、被験者の顔の片側に塗布した、各試験製剤につき、10人の健康な女性被験者がパイロット試験に参加した。

### 【0043】

皮脂の減少を評価するために、Sebumeter SM810PC (Courage + Khazaka electronic GmbH) を使用して、0、3、7、14、21、28、35および42日目の皮膚の皮脂（皮膚表面の脂質）の測定値を得た。測定値を得るのに、カートリッジ測定ヘッドの特殊目的フィルムを関連皮膚領域に30秒間貼りつけた。カートリッジは、フィルムの透明性の変化を電気的に測定するためSebumeter SM810PCに挿入した。結果は、機器の液晶ディスプレイにより $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ で表示した。重複測定は、各訪問時に同一部位から得て、それらの結果を平均した。

### 【0044】

抗座瘡治療を評価するために、総座瘡病変（膿疱、丘疹および面皰）の数の減少を測定した。

### 【0045】

この初期試験の結果を、図1～4に示す。

### 【0046】

これらの結果は、製剤2の活性物質である（24R）-シムノールが、驚くことに、28日後の皮脂の減少について製剤1の活性物質である天然（24R）-シムノール硫酸ナトリウムと少なくとも同程度に有効であったことを示す。

### 【0047】

これらの結果はまた、皮脂試験および座瘡試験の両方で使用された製剤3の活性物質であるラセミ（24RS）-シムノールが、驚くことに、28日後の皮脂の減少について製剤1の活性物質である天然（24R）-シムノール硫酸ナトリウムおよび製剤2の活性物質である（24R）-シムノールと少なくとも同程度に有効であったこと、ならびに試験期間を42日に延長したときも、皮脂の減少が続いたことを示す。この活性物質はまた、42日の試験期間にわたって総座瘡病変数の減少にも有効であった。特に、これらの結果は、製剤3のラセミ（24RS）-シムノール中に非天然（24S）シムノールエナンチオマーが存在しても皮脂試験において悪影響がないことを示す。

### 【0048】

当業者は、本発明の精神および範囲から逸脱することなく、本明細書に広く記載した発明に、具体的に説明した以外の変形および変更および改変を加えることができるることを理解するであろう。本発明はこのような全ての変形および変更を含む範囲まで及ぶことを理解すべきである。

10

20

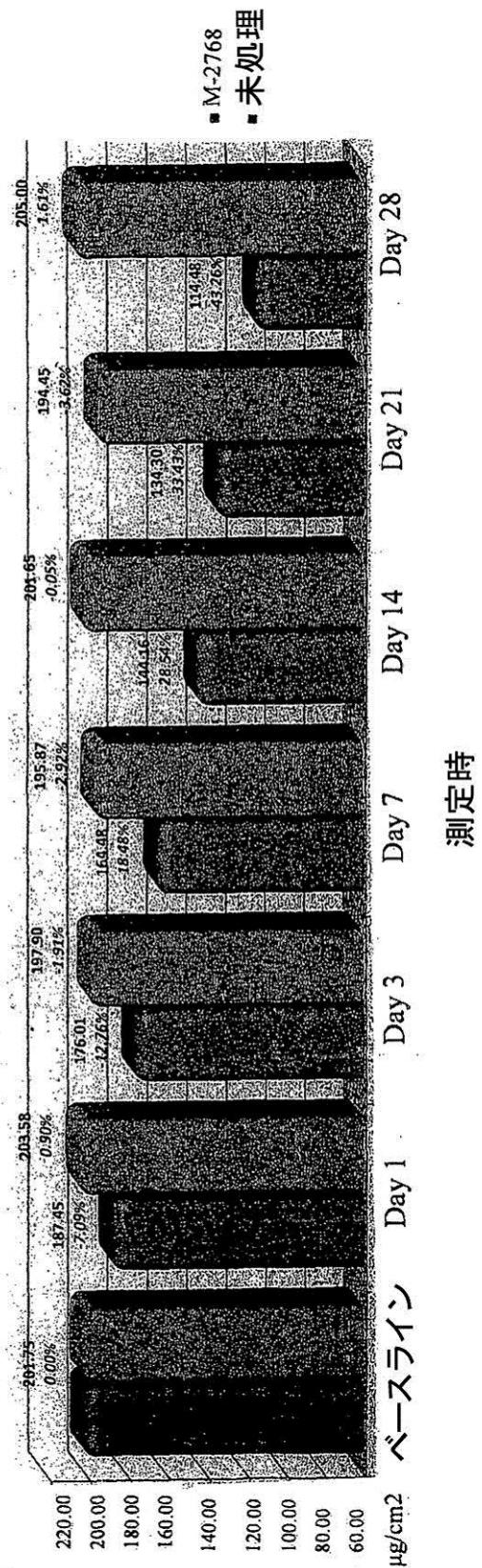
30

40

【図1】

Figure 1

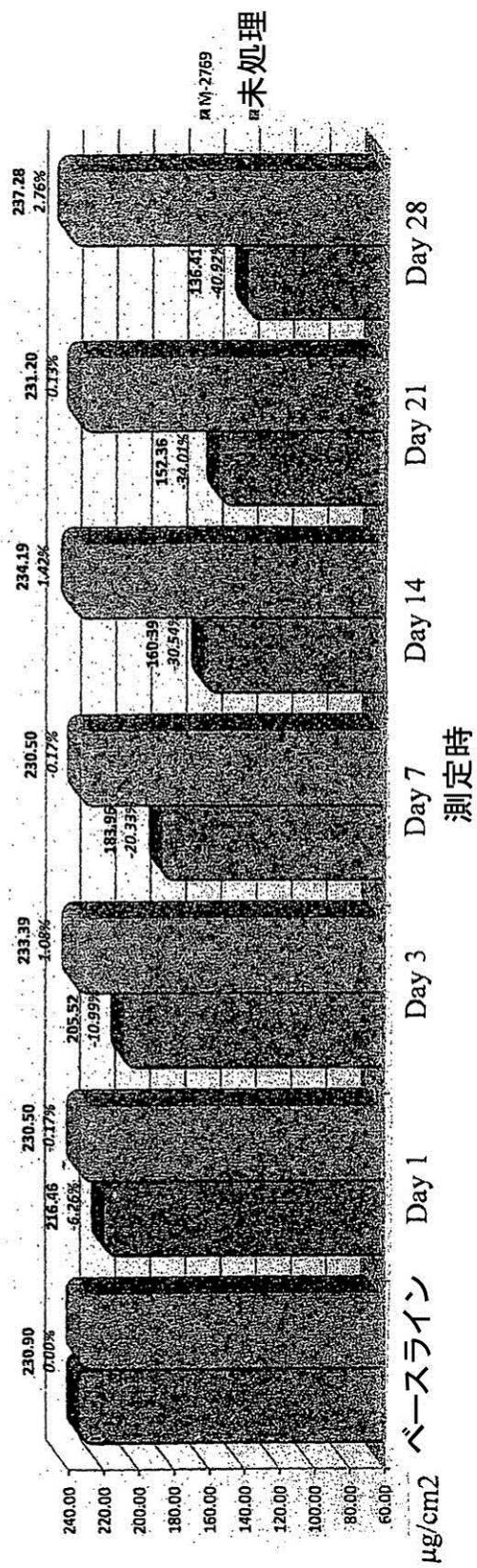
## Sebumeterの読みとり値-皮脂減少の評価



【図2】

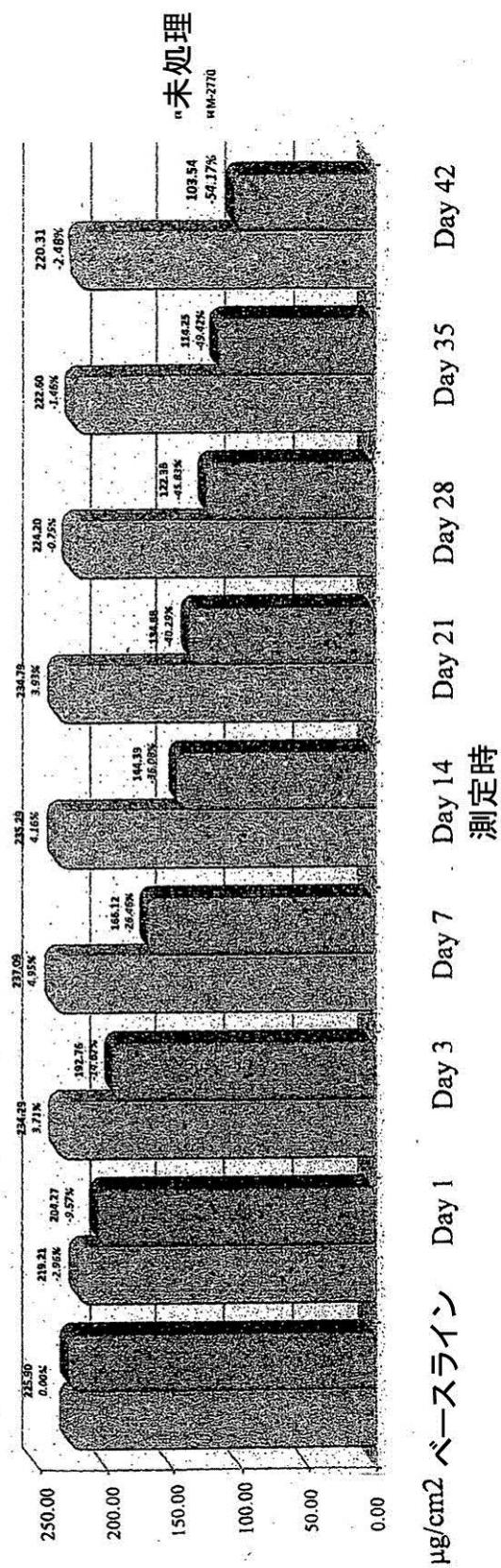
Figure 2

## Sebumeterの読み取り値-皮脂減少の評価



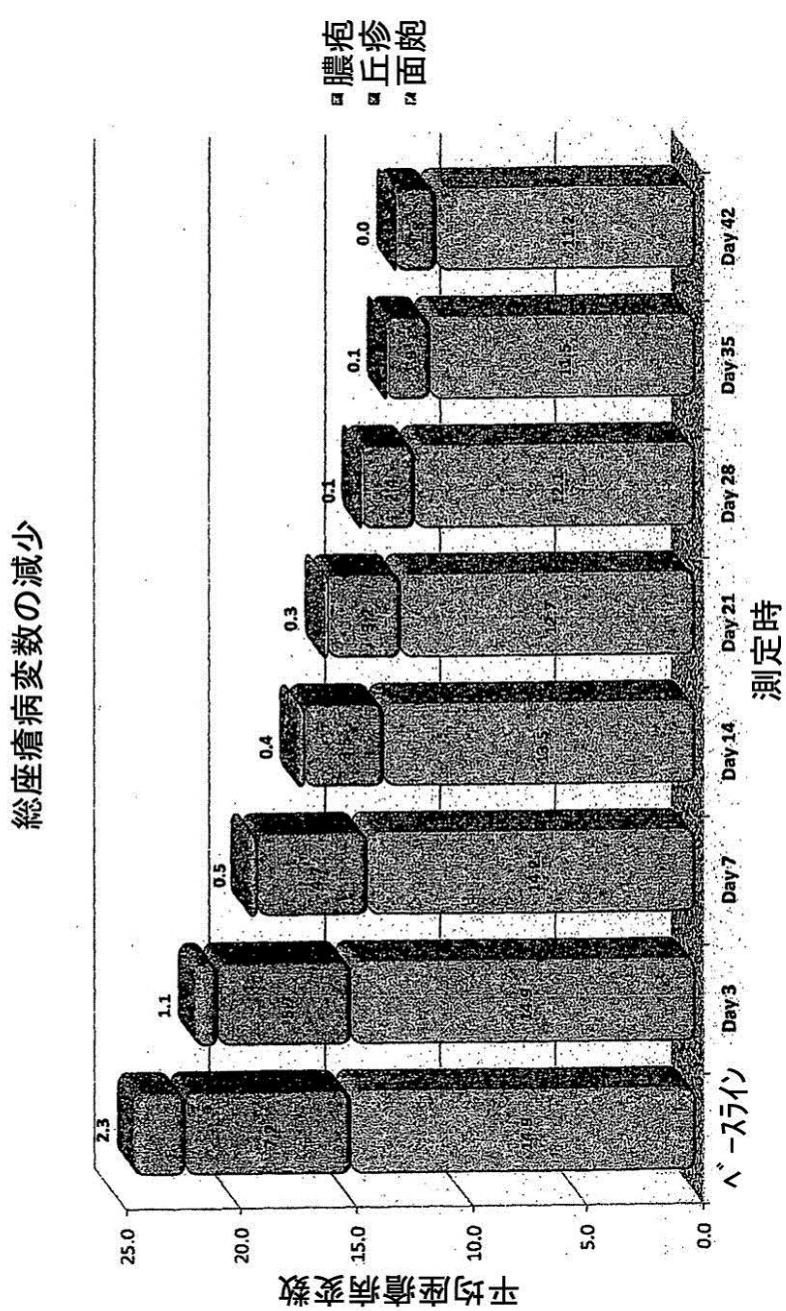
【図3】

## Sebumeterの読みとり値-皮脂減少の評価



【図4】

Figure 4



## 【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No. PCT/AU2012/001543																				
<b>A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER</b> <i>A61K 31/575 (2006.01) A61P 17/08 (2006.01) A61P 17/10 (2006.01) A61P 17/18 (2006.01)</i>																						
<b>According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC</b>																						
<b>B. FIELDS SEARCHED</b> Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)																						
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) MEDLINE, EPODOC, WPI: 5B-CHOLESTAN, 5BETA-CHOLESTAN, SCYMNOL, SCYMOL, SEBORRHOEA, GREASY SKIN, OILY SKIN, SEBUM, SEBACEOUS, ACNE, COMEDO, BLACKHEAD, MILIA, MILIUM																						
<b>C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT</b>																						
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.																				
	Documents are listed in the continuation of Box C																					
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C		<input checked="" type="checkbox"/> See patent family annex																				
<p>* Special categories of cited documents:</p> <table> <tr> <td>"A"</td> <td>document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance</td> <td>"T"</td> <td>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</td> </tr> <tr> <td>"E"</td> <td>earlier application or patent but published on or after the international filing date</td> <td>"X"</td> <td>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</td> </tr> <tr> <td>"L"</td> <td>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)</td> <td>"Y"</td> <td>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</td> </tr> <tr> <td>"O"</td> <td>document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means</td> <td>"&amp;"</td> <td>document member of the same patent family</td> </tr> <tr> <td>"P"</td> <td>document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed</td> <td></td> <td></td> </tr> </table>			"A"	document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	"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	"E"	earlier application or patent but published on or after the international filing date	"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	"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)	"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	"O"	document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means	"&"	document member of the same patent family	"P"	document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed		
"A"	document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	"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																			
"E"	earlier application or patent but published on or after the international filing date	"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																			
"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)	"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																			
"O"	document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means	"&"	document member of the same patent family																			
"P"	document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed																					
Date of the actual completion of the international search 30 January 2013		Date of mailing of the international search report 30 January 2013																				
<b>Name and mailing address of the ISA/AU</b> AUSTRALIAN PATENT OFFICE PO BOX 200, WODEN ACT 2606, AUSTRALIA Email address: pct@ipaustralia.gov.au Facsimile No.: +61 2 6283 7999		<b>Authorised officer</b> Grant McNeice AUSTRALIAN PATENT OFFICE (ISO 9001 Quality Certified Service) Telephone No. 0262832617																				

INTERNATIONAL SEARCH REPORT C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		International application No. <b>PCT/AU2012/001543</b>
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 5026883 A (KOSUGE, T. et al) 25 June 1991 Column 4, lines 26-32, col. 5, lines 37-42 and claim 1	1-16
X	WO 1995/010283 A1 (J.W. BROADBENT NOMINEES PTY. LTD.) 20 April 1995 Page 6, lines 15-17, page 9, lines 9-11 and 26-28, page 13, line 29, to page 14, line 12 and page 20, lines 16-31	1-16
X	JP 2007-063139 A (DAICHO KIKAKU K.K.) 15 March 2007 Paragraphs 0001, 0005, 0010, 0033 and 0076 of JPO machine translation	1-16

Form PCT/ISA/210 (fifth sheet) (July 2009)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT Information on patent family members		International application No. PCT/AU2012/001543	
Patent Document/s Cited in Search Report			
Publication Number	Publication Date	Publication Number	Publication Date
US 5026883 A	25 Jun 1991	AU 597723 B2	07 Jun 1990
		AU 7871387 A	08 Mar 1988
		DK 218388 A	21 Apr 1988
		DK 168742 B1	30 May 1994
		EP 0329656 A1	30 Aug 1989
		EP 0329656 B1	27 Oct 1993
		GR 871312 A1	12 Jan 1988
		HK 149394 A	06 Jan 1995
		JP H02503554 A	25 Oct 1990
		JP 2647882 B2	27 Aug 1997
		NZ 221527 A	26 Mar 1991
		PT 85573 A	01 Sep 1987
		PT 85573 B	31 May 1990
		US 5026883 A	25 Jun 1991
		US 5470574 A	28 Nov 1995
		US 5632997 A	27 May 1997
		WO 8801274 A1	25 Feb 1988
		ZA 8706171 A	26 Oct 1988
WO 1995/010283 A1	20 Apr 1995	AU 684845 B2	08 Jan 1998
		AU 7934094 A	04 May 1995
		CA 2170591 A1	20 Apr 1995
		EP 0804204 A1	05 Nov 1997
		WO 9510283 A1	20 Apr 1995
		ZA 9407912 A	24 May 1995
JP 2007-063139 A	15 Mar 2007	JP 2007063139 A	15 Mar 2007
<b>End of Annex</b>			
Due to data integration issues this family listing may not include 10 digit Australian applications filed since May 2001. Form PCT/ISA/210 (Family Annex)(July 2009)			

---

フロントページの続き

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

(74)代理人 100117019

弁理士 渡辺 陽一

(74)代理人 100141977

弁理士 中島 勝

(74)代理人 100196977

弁理士 上原 路子

(72)発明者 セオドア マクリデス

オーストラリア国, ビクトリア 3107, ロワー テンブルストウ, エクセター クローズ 1  
3

(72)発明者 アンドリュー ブロードベント

オーストラリア国, ビクトリア 3067, アボッツフォード, ハーバー ストリート 18

Fターム(参考) 4C083 AD491 BB51 CC02 EE13 EE14

4C086 AA01 AA02 DA11 MA01 MA04 MA63 NA14 ZA89