



Europäisches Patentamt  
80298 MÜNCHEN  
DEUTSCHLAND  
Tel. +49 (0)89 2399 - 0  
Fax +49 (0)89 2399 - 4465



Foraita H.G.  
European Patent Attorney  
Baselstr. 18  
4125 Riehen/Basel  
SUISSE

**Formalsachbearbeiter**

Name: Hue, Sylvie  
Tel.: 7573  
oder alternativ:  
+31 (0)70 340 45 00

Datum  
14-12-2012

Zeichen	Anmeldung Nr./Patent Nr. 99939884.5 - 2114 / 1143950
Anmelder/Patentinhaber BioEqual AG	

**KURZMITTEILUNG**

- Betrifft:  Ihr Schreiben vom 27.11.2012  
 Unser Telefongespräch vom  
 Bescheid vom

- Anbei erhalten Sie:  Schreiben des Patentinhabers vom  
 Kopie(n)  
 Mitteilung:

Das beantragte Dokument steht nicht mehr zur Verfügung. Da alle Verfahren (Rule 85 EPÜ) betr. das oben genannte Patent vor dem Europäischen Patentamt abgeschlossen worden sind, ist das Europäische Patentamt nicht mehr zuständig.

Die relevante Information betr. "Disclaimers" können aus den Richtlinien für die Prüfung im Europäischen Patentamt H-V,4 und F-IV 4.20 entnommen werden.

Mit der Bitte um Kenntnisnahme.

**Für die Prüfungsabteilung**



**Einschreiben**

EPA Form 2911 12.07 (11/12/12)

SH21633

**Dr. H.G. Foraita**  
**European Patent Attorney**  
**Baselstr. 18**  
**CH-4125-Riehen/Basel**  
**Schweiz**  
**Fax: 0041-61-643-93-24**

ERTEILUNG

**Europäisches Patentamt**  
**D-80296 München**  
**z.H.v. Frau Villa Riva**  
**Fax : 004989-2399-4465**

**Riehen, d. 27. Nov. 2012,**

**Betr.: EP 1 143 950 AO -WO 00/15202-**

**Sehr geehrte Frau Villa Riva,**

Vor ca. 12 Monaten habe ich eine Anfrage betr. dem Erteilungsverfahren des Patentes EP 1 143 950 an die Prüferin Frau Villa Riva gerichtet und prompt eine klare Antwort erhalten. Leider ist mein PC kurz danach abgestürzt, so dass ich diese Antwort nicht verwenden konnte. Es ging um die Zulassung eines gewährbaren „Disclaimers“ unter Hinweis auf die G1 Entscheidung. Die Zulassung eines Disclaimers wurde in der Antwort des EPA begründet. Ich wäre Ihnen sehr dankbar, wenn ich eine Kopie dieser E-mail-Antwort erhalten könnte.

Mit freundlichen Grüßen

H.G. Foraita

  
H.G. Foraita

**Dr. H.G. Foraita**  
**European Patent Attorney**  
**Baselstr. 18**  
**CH-4125-Riehen/Basel**  
**Schweiz**  
**Fax: 0041-61-643-93-24**

ERINNERUNG

**Europäisches Patentamt**  
**D-80296 München**  
**z.H.v. Frau Villa Riva**  
**Fax : 004989-2399-4465**

**Riehen, d. 27. Nov. 2012,**

**Betr.: EP 1 143 950 AO -WO 00/15202-**

**Sehr geehrte Frau Villa Riva,**

Vor ca. 12 Monaten habe ich eine Anfrage betr. dem Erteilungsverfahren des Patent EP 1 143 950 an die Prüferin Frau Villa Riva gerichtet und prompt eine klare Antwort erhalten. Leider ist mein PC kurz danach abgestürzt, so dass ich diese Antwort nicht verwenden konnte. Es ging um die Zulassung eines gewährbaren „Disclaimers“ unter Hinweis auf die G1 Entscheidung. Die Zulassung eines Disclaimers wurde in der Antwort des EPA begründet. Ich wäre Ihnen sehr dankbar, wenn ich eine Kopie dieser E-mail-Antwort erhalten könnte.

Mit freundlichen Grüßen

H.G. Foraita

*H.G. Foraita*  
Dr. H.G. Foraita

**Dr. H.G. Foraita**  
**European Patent Attorney**  
**Baselstr. 18**  
**CH-4125-Riehen/Basel**  
**Schweiz**  
**Fax: 0041-61-643-93-24**

**Europäisches Patentamt**  
**D-80296 München**  
**Fax: 0049892399 - 4465**

**Riehen, d. 27. Nov. 2012,**

**Betr.: EP 1 143 950 AO -WO 00/15202-**

**Sehr geehrte Damen und Herren,**

Vor ca. 12 Monaten habe ich eine Anfrage betr. dem Erteilungsverfahren des Patent EP 1 143 950 an die Prüferin Frau Villa Riva gerichtet und prompt eine klare Antwort erhalten. Leider ist mein PC kurz danach abgestürzt, so dass ich diese Antwort nicht verwenden konnte. Es ging um die Zulassung eines gewährbaren „Disclaimers“ unter Hinweis auf die G1 Entscheidung. Die Zulassung eines Disclaimers wurde in der Antwort des EPA begründet. Ich wäre Ihnen sehr dankbar, wenn ich eine Kopie dieser E-mail-Antwort erhalten könnte.

Mit freundlichen Grüßen

*H.G. Foraita*  
H.G. Foraita

Dr. H.G. Foraita  
European Patent Attorney



Europäisches Patentamt  
80298 MÜNCHEN  
DEUTSCHLAND  
Tel. +49 (0)89 2399 - 0  
Fax +49 (0)89 2399 - 4465



Maiwald  
Patentanwaltsgesellschaft mbH  
Elisenhof  
Elisenstrasse 3  
80335 München  
ALLEMAGNE

**Formalsachbearbeiter**  
Name: Caspelherr, Heino  
Tel.: 2384  
oder alternativ:  
+31 (0)70 340 45 00

Datum

01-09-2010

Zeichen B 9920 / HLZ	Anmeldung Nr./Patent Nr. 99939884.5 - 2114 / 1143950
Anmelder/Patentinhaber BioEqual AG	

Ihr Antrag vom 10.08.2010

Ihrem Antrag kann nicht mehr stattgegeben werden, da

- die Patentanmeldung zurückgewiesen oder zurückgezogen worden ist bzw. als zurückgezogen gilt.  
 alle Verfahren (R. 85 EPÜ) betr. das oben genannte Patent vor dem Europäischen Patentamt abgeschlossen worden sind und die alleinige Zuständigkeit der nationalen Patentämter gegeben ist.

Sollten Sie dieser Feststellung bzw. dieser Auslegung des Europäischen Patentübereinkommens durch das EPA nicht zustimmen, so steht es Ihnen frei, innerhalb einer Frist von **zwei Monaten** ab der Zustellung dieser Mitteilung, ausdrücklich eine **beschwerdefähige** Entscheidung zu fordern. Falls innerhalb der gesetzten Frist kein Antrag auf Entscheidung gestellt wird, wird der Antrag zur Akte genommen und eine eventuell eingezahlte Verwaltungsgebühr zurückgezahlt werden.

Anlage(n):

**Für die Prüfungsabteilung**



**Kundendatenverwaltung**  
Tel.: +49 (0)89 2399 2780

P.S. Die erbetene Kopie der Eingabe vom 12.12.2002 liegt momentan in der Akte nicht auf, die zuständige Stelle (Rechtsabteilung) wurde entsprechend informiert.



# Vollmacht<sup>1</sup> Authorisation<sup>1</sup> Pouvoir<sup>1</sup>

Bitte vor dem Ausfüllen des Formblatts Rückseite beachten.  
Please read the notes overleaf before completing the form.  
Veuillez lire les remarques au verso avant de remplir le formulaire.

Zeichen des Anmelders / Applicant's reference / Référence du demandeur  
(max. 15 Positionen / max. 15 spaces / 15 caractères de référence)

**B 9517 / HLZ**

Anmelde-/Patentnummer / Application / Patent No. /  
N° de la demande (du brevet)

**1 143 950 (99 939 884.5)**

Ich (Wir)<sup>2</sup> /  
I (We)<sup>2</sup> /  
Je (Nous)<sup>2</sup>

**BioEqual AG  
Hofackerstrasse 12  
4132 Muttenz**

bevollmächtigte(n) hiermit<sup>2</sup> /  
do hereby authorise<sup>2</sup> /  
autorise (autorisons) par la présente<sup>2</sup>

**Maiwald Patentanwalts GmbH  
Elisenhof/Elisenstraße 3  
80335 München**

sowie weitere auf einem gesonderten Blatt angegebene Vertreter / and additional representatives indicated on a separate sheet / ainsi que d'autres mandataires mentionnés sur une feuille supplémentaire

mich (uns) zu vertreten als / to represent me (us) as / à me (nous) représenter en tant que

Anmelder oder Patentinhaber, / applicant(s) or patent proprietor(s), /  
demandeur(s) ou titulaire(s) du brevet.

Einsprechenden (Einsprechende) / opponent(s), /  
opposant(s).

und in den durch das Europäische Patentübereinkommen geschaffenen Verfahren  
betreffend die folgende(n) europäische(n) Patentanmeldung(en) oder das (die)  
folgende(n) europäische(n) Patent(e)<sup>3</sup> für mich (uns) zu handeln und Zahlungen  
für mich (uns) in Empfang zu nehmen; /  
to act for me (us) in all proceedings established by the European Patent Convention  
concerning the following European patent application(s) or patent(s)<sup>3</sup> and to receive  
payments on my (our) behalf; /  
à agir en mon (notre) nom dans toute procédure instituée par la Convention sur  
le brevet européen et concernant la (les) demande(s) de brevet ou le (les)  
brevet(s) européen(s)<sup>3</sup> suivant(s) et à recevoir des paiements en mon (notre) nom;

Fortsetzung auf einem gesonderten Blatt. / Additional applications or patents are  
indicated on a supplementary sheet. / Suite sur une feuille supplémentaire.

Diese Vollmacht gilt auch für Verfahren nach dem Vertrag über die internationale Zusammenarbeit auf dem Gebiet des Patentrechtens. /  
This authorisation also applies to any proceedings established by the Patent Cooperation Treaty. /  
Ce pouvoir s'applique également à toute procédure instituée par le Traité de coopération en matière de brevets.

Diese Vollmacht gilt auch für etwaige europäische Teilmeldungen. / This authorisation also covers any European divisional applications. /  
Ce pouvoir vaut également pour toute demande divisionnaire européenne.

Es kann eine Untervollmacht erteilt werden. / A sub-authorisation may be given. / Ce pouvoir peut être délégué.

Ich (Wir) widerrufe(n) hiermit frühere Vollmachten in Bezug auf die oben genannte(n) Anmeldung(en) oder das (die) oben genannte(n) Patent(e)<sup>4</sup>. /  
I (We) hereby revoke all previous authorisations in respect of the above application(s) or patent(s)<sup>4</sup>. /  
Je révoque (Nous révoquons) par la présente tout pouvoir antérieur, donné pour la (les) demande(s) ou le (les) brevet(s) mentionné(s)(s) ci-dessus.

Ort / Place / Lieu

**Muttenz**

Datum / Date

**28. Juli 2010**

Unterschrift(en) / Signature(s)<sup>5</sup>

**BioEqual  
International AG  
Hofackerstrasse 12  
CH-4132 Muttenz**

Das Formblatt muss vom (von den) Vollmachtgeber(n) eigenhändig unterschrieben sein (bei juristischen Personen vom Unterschriftsberechtigten). Nach der Unterschrift bitte den (die) Namen des (der) Unterschriftenden in Druckschrift wiedergeben und bei juristischen Personen die Stellung des Unterschriftsberechtigten innerhalb der Gesellschaft angeben. / The form must bear the personal signature(s) of the authoriser(s) (in the case of legal persons, that of the officer empowered to sign). After the signature, please print the name(s) of the signatory(ies) adding, in the case of legal persons, his (their) position within the company. / Le formulaire doit être signé de la propre main du (des) mandant(s) (dans le cas de personnes morales, de la personne ayant qualité pour signer). Veuillez écrire en caractères d'imprimerie, après la signature, le (les) nom(s) du (des) signataire(s) en mentionnant, dans le cas de personnes morales, ses (leurs) fonctions au sein de la société.

bitte wenden / P.T.O. / T.S.V.P.

# Maiwald

Maiwald  
Patentanwalts-gesellschaft mbH

München  
Hamburg  
Düsseldorf  
New York

Postfach 330523  
80065 München  
Elisenhof  
Elisenstraße 3  
80335 München  
T: +49 (0)89 747 266 0  
F: +49 (0)89 776 424  
info@maiwald.eu  
www.maiwald.eu  
HRB Nr. 1 1307  
Amtsgericht München

Europäisches Patentamt

80298 München

EPO - Munich  
58

10. Aug. 2010

**EILIG!**

München, 10. August 2010

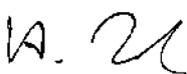
Aktenzeichen: EP 99 939 884.5  
EP 1 143 950  
BIOEQUAL AG

Unser Zeichen: B 9920 / HLZ

Hiermit wird die Vertretung der Patentinhaberin für das im Betreff genannte erteilte europäische Patent angezeigt. Ein von dem Patentinhaber unterzeichnetes Vollmachtsformular ist als Anlage beigefügt.

Weiterhin wird um Übersendung einer Kopie der Eingabe vom 12. Dezember 2002, die in der Mitteilung des Europäischen Patentamtes vom 29. August 2003 genannt ist, gebeten.

Anlagen:  
Vollmachtsformular  
Gebührenblatt

  
Maiwald Patentanwalts GmbH  
(Angela Zumstein)

## Patentanwält European Patent Attorneys

Dr. Walter Maiwald EP/PA/EN/MUC  
Dr. Volker Hamann EP/PA/EN/HAM  
Dr. Regina Neufeld, LL.M. EP/PA/EN/MUC  
Dipl.-Ing. Korbinian Kopt, M.A. EP/PA/EN/MUC  
Dipl.-Ing. Ingrid Kietzmann, LL.M. EP/PA/EN/DUS  
Dr. Norbert Hansen EP/PA/EN/MUC  
Dr. Martin Huenges, LL.M. EP/PA/EN/MUC  
Dr. Folger Glas, LL.M. EP/PA/EN/MUC  
Dr. Vera Tiefbrunner PA/EN/MUC  
Dr. Sigrid von Krosigk PA/EN  
Dr. Eva Ehlich PA/EN/MUC  
Dr. Dirk Bühler EP/PA/EN/MUC  
Dr. Alexander Wittkopp EP/PA/EN/HAM  
Dr. Andrea Lasar PA/EN/MUC  
Dr. Ralph Künn EP/PA/EN/MUC  
Dr. Christian Schäfflein EP/PA/EN/MUC  
Dr. Alexander Schmitz EP/PA/EN/MUC  
Pharmazeutin Angela Zumstein EP/PA/EN/MUC  
Dr. Berthold Lux EP/PA/EN/MUC  
Dr. Christian Haggemüller PA/EN/MUC  
Dipl.-Ing. Werner Schächtele PA/EN/MUC  
Dr. Derk Vos EP/PA/EN/MUC  
Dipl.-Ing. Christian Rackur PA/EN  
Dipl.-Ing. Knut M. Schwarz PA/EN/MUC  
Dr. Stefanie Parchmann PA/EN/MUC  
Dipl.-Ing. Susanne Schmitz PA/EN/DUS  
Dr. Daniel Westenberger PA/EN/MUC  
Dr. Nils Braun PA/EN/MUC  
Dr. Malte von Seebach EP/PA/EN  
Dr. Karl Röckl EP/PA/EN/MUC  
Dr. Oliver Larendorf EP/PA/EN/MUC  
Dipl.-Ing. Stefan Hirschbeck PA/EN/MUC  
Dr. Detlev Pust PA/EN/MUC  
Dr. Florian Töpert PA/EN/MUC  
Dr. Birte Basler PA/EN/MUC  
Dipl.-Ing. Christoph Moeller PA/EN/MUC  
Dr. Lüder Behrens PA/EN/MUC  
Dr. Martina Dyck PA/EN/MUC  
Dr. Andreas Ledl PA/EN/MUC  
Dr. Jochen Schust PA/EN/MUC

## Rechtsanwält

Stephan N. Schneller EP/PA/MUC  
Matthias Gottschalk, MBA MUC  
Martin Kalisch BUS  
Thomas Mayer EP/PA/EN/MUC  
Philipp Henrichs PA/EN/MUC

## Of Counsel

Dr. Fritz Zurrstein PA/EN/MUC  
Jes Carstensen PA/EN/DUS

## Kooperation mit

Maiwald Patentanwalts-gesellschaft:  
(Schweiz) mbH, Zürich  
Dr. Schmidt-Felzmann & Kozianka  
Rechtsanwält, Hamburg  
Parr, Tauche, Leutheusser-  
Schnarrenberger, Rechtsanwälte,  
München, Starnberg

GR (Geschäftsführer), PA (Patentanwalt), EP (European Patent Attorney), PA (Fachanwalt für gewerbliche Rechtschutz)  
MUC (München), DUS (Düsseldorf), HAM (Hamburg)

HLZ:tb

Zur Kasse  
E 45,- (A)



EPA/EPO/OEB  
D-80298 München  
+49 89 2399 - 0  
FAX +49 89 2399 - 4465

Europäisches  
Patentamt

European  
Patent Office

Office européen  
des brevets

Generaldirektion 2

Directorate General 2

Direction Générale 2

BioEqual AG  
Hofackerstrasse 12  
4132 Muttenz  
SUISSE



Formalsachbearbeiter

Name:

Tel.:

Datum  
12.01.06

Zeichen	Anmeldung Nr./Patent Nr. 99939884.5 - 2114 / 1143950
Anmelder/Patentinhaber BioEqual AG	

#### Mitteilung über den Ablauf der Frist zur Einlegung eines Einspruches

Hiermit teilen wir Ihnen mit, dass bis zum Ablauf der Frist von neun Monaten nach der Bekanntmachung des Hinweises auf die Erteilung des europäischen Patents Nr. 1143950 kein Einspruch zu den Akten gelangt ist.

Eine entsprechende Eintragung erfolgt im europäischen Patentregister.

Prüfungsabteilung



EPPU 02: 09.03.05 2114



EPA/EPO/OEB  
D-80298 München  
+49 89 2399 - 0  
FAX +49 89 2399 - 4265

Europäisches  
Patentamt

European  
Patent Office

Office européen  
des brevets

Generaldirektion 2

Directorate General 2

Direction Générale 2

BioEqual AG  
Hofackerstrasse 12  
4132 Muttenz  
SUISSE



Formalsachbearbeiter

Name: Customer Services

Tel.: +49(0)89 2399-2828

Datum  
14.09.05

Zeichen	Anmeldung Nr./Patent Nr. 99939884.5-2114/1143950
Anmelder/Patentinhaber BioEqual AG	

### Rückzahlung von Gebühren

Zur Anmeldung 99939884.5 wurde gezahlt:

Gebühr	Code	Beleg Nr	Datum	Währung	Betrag
Jahresgebühr	037	00016397	22.08.05	EUR	740,00

Gemäss dem derzeitigen Aktenstand erfolgt die Rückzahlung durch:

BANKSCHECK, DER MIT SEPARATER POST ZUGESTELLT WIRD.

Zurückzahlender Betrag:	Code	Währung	Betrag	Beleg Nr
	037	EUR	740,00	00016901

Grund der Rückzahlung: Artikel 86(4) EPÜ.

Der/Die Anweisungsbefugte  
Bichler  
(49)(89)23998126





EPA/EPO/OEB  
D-80298 München  
+49 89 2399-0  
TX 523 856 epml d  
FAX +49 89 2399-4465

Europäisches  
Patentamt

European  
Patent Office

Office européen  
des brevets

Generaldirektion 2

Directorate General 2

Direction Générale 2

BioEqual AG  
Hofackerstrasse 12  
4132 Muttenz  
SUISSE



Datum/Date  
27/01/05

Zeichen/Ref./Ref.	Anmeldung Nr./Application No./Demande n°/Patent Nr./Patent No./Brevet n°. 99939884.5-2114 1143950
Anmelder/Applicant/Demandeur/Patentinhaber/Proprietor/Titulaire BioEqual AG	

ENTSCHEIDUNG ÜBER DIE ERTEILUNG EINES EUROPÄISCHEN PATENTS GEMÄSS  
ART. 97(2) EPÜ

Nach Prüfung der europäischen Patentanmeldung Nr. 99939884.5 wird für die benannten Vertragsstaaten ein europäisches Patent mit der Bezeichnung und mit den Unterlagen erteilt, die in der gemäss Regel 51(4) EPÜ ergangenen Mitteilung vom 24.05.02 aufgeführt sind. Den hierzu gegebenenfalls beantragten bzw. vereinbarten Änderungen hat die Prüfungsabteilung zugestimmt. Die vom Anmelder n a c h Eingang der Mitteilung gem. Regel 51(6) EPÜ beantragten und am 00.00.00 beim EPA eingegangenen Berichtigungen wurden berücksichtigt.

Patentnummer : 1143950  
Anmeldetag : 03.09.99  
Beanspruchte Priorität : 10.09.98/EP 98117114  
05.03.99/EP 99104466  
Benannte Vertragsstaaten  
und Patentinhaber : AT-BE-CH-CY-DE-DK-ES-FI-FR-GB-GR-IE-IT-  
LI-LU-MC-NL-PT-SE  
BioEqual AG  
Hofackerstrasse 12  
4132 Muttenz/CH

Die Entscheidung wird an dem Tage wirksam, an dem im Europäischen Patentblatt auf die Erteilung hingewiesen worden ist (Art.97(4) und (5) EPÜ).

Der Hinweis über die Erteilung wird im Europäischen Patentblatt 05/10 am 09.03.05 bekanntgemacht.

Prüfungsabteilung  
TAYLOR G M

BAUMGÄRTNER H

VILLA RIVA A M



Einschreiben

ANMERKUNG ZUR ENTSCHEIDUNG ÜBER DIE ERTEILUNG  
EINES EUROPÄISCHEN PATENTS (EPA Form 2006)

- 1. EPA Informationsbroschüre "Nationales Recht zum EPÜ"**  
Diese Broschüre enthält nützliche Informationen zu den formalen Erfordernissen und den Handlungen, die vor den Patentbehörden der Vertragsstaaten vorzunehmen sind, um Rechte in diesen Staaten zu erlangen. Da diese Handlungen einem ständigen Wandel unterworfen sind, sollte immer nur die neueste Ausgabe der Broschüre benutzt werden. Nachträgliche Informationen werden im Amtsblatt veröffentlicht.
- 2. Übersetzung der europäischen Patentschrift nach Artikel 65(1) des Europäischen Patentübereinkommens**  
Sie werden erneut darauf hingewiesen, dass bestimmte Vertragsstaaten nach Artikel 65(1) EPÜ eine Übersetzung der europäischen Patentschrift verlangen; hierauf wird in der Mitteilung gemäss Regel 51(6) verwiesen. **Die Nichteinreichung dieser Übersetzung kann zur Folge haben, dass das Patent in dem betreffenden Staat/in den betreffenden Staaten als von Anfang an nicht eingetreten gilt.** Weitere Einzelheiten entnehmen Sie bitte der oben genannten Broschüre.
- 3. Zahlung von Jahresgebühren für europäische Patente**  
Nach Artikel 141 EPU können "nationale" Jahresgebühren für das europäische Patent für die Jahre erhoben werden, die an das Jahr anschliessen, in dem der Hinweis auf die Erteilung des europäischen Patents im "Europäischen Patentblatt" bekanntgemacht wird. Weitere Einzelheiten entnehmen Sie bitte der oben genannten Broschüre.

---

NOTE RELATING TO THE DECISION TO GRANT A  
EUROPEAN PATENT (EPO Form 2006)

- 1. EPO Information Brochure "National law relating to the EPC".**  
This brochure provides useful information regarding formal requirements and the steps to be taken before the patent authorities of the Contracting States in order to acquire rights in those states. Since the necessary steps are subject to change the latest edition of the brochure should always be used. Subsequent information is published in the Official Journal.
- 2. Translation of the European patent specification under Article 65(1) of the European Patent Convention**  
Your attention is again drawn to the requirements regarding translation of the European patent specification laid down by a number of Contracting States under Article 65(1) EPC, to which reference is made in the communication under Rule 51(6). **Failure to supply such translation(s) may result in the patent being deemed to be void "ab initio" in the State(s) in question.** For further details you are recommended to consult the above-mentioned brochure.
- 3. Payment of renewal fees for European patents**  
Under Article 141 EPC "national" renewal fees in respect of a European patent may be imposed for the years which follow that in which the mention of the grant of the European patent is published in the "European Patent Bulletin". For further details you are recommended to consult the above-mentioned brochure.

---

REMARQUE RELATIVE A LA DECISION DE DELIVRANCE  
D'UN BREVET EUROPEEN (OEB Form 2006)

- 1. Brochure d'information de l'OEB "Droit national relatif à la CBE"**  
Cette brochure fournit d'utiles renseignements sur les conditions de forme requises et sur les actes à accomplir auprès des offices de brevet des Etats contractants aux fins d'obtenir des droits dans les Etats contractants. Etant donné que les actes indispensables sont susceptibles de modifications, il serait bon de toujours consulter la dernière édition de la brochure. Toute information ultérieure est publiée au Journal Officiel.
- 2. Traduction du fascicule du brevet européen en vertu de l'article 65(1) de la Convention sur le brevet européen**  
Votre attention est de nouveau attirée sur l'obligation faite par certains Etats contractants, en vertu de l'article 65(1) CBE, de fournir une traduction du fascicule du brevet européen, à laquelle il est fait référence dans la notification établie conformément à la règle 51(6). **Si la(les) traduction(s) n'est(ne sont) pas fournie(s), le brevet européen peut, dès l'origine, être réputé sans effet dans cet(ces) Etat(s).** Pour plus de détails, nous vous renvoyons à la brochure susmentionnée.
- 3. Paiement des taxes annuelles pour le brevet européen**  
Conformément à l'article 141 CBE, les taxes annuelles "nationales" dues au titre du brevet européen peuvent être perçues pour les années suivant celle au cours de laquelle la mention de la délivrance du brevet européen est publiée au "Bulletin européen des brevets". Pour plus de détails, nous vous renvoyons à la brochure susmentionnée.



EPA/EPO/OEB  
 D-80298 München  
 +49 89 2399-0  
 TX 523 656 epmu d  
 FAX +49 89 2399-4465

Europäisches  
 Patentamt

European  
 Patent Office

Office européen  
 des brevets

Generaldirektion 2

Directorate General 2

Direction Générale 2

BioEqual AG  
 Hofackerstrasse 12  
 4132 Muttenz  
 SUISSE



Datum/Date  
 05-10-2004

Zeichen/Ref./Ref.	Anmeldung Nr./Application No./Demande n°/Patent Nr./Patent No./Brevet n°. 99939884.5-2114/CH9900409
Anmelder/Applicant/Demandeur/Patentinhaber/Proprietor/Titulaire BioEqual AG	

ENTSCHEIDUNG ÜBER DIE WEITERBEHANDLUNG NACH ART. 121 (3) EPÜ

Nach Prüfung des am 11.09.04 eingegangenen Antrags auf Weiterbehandlung wird entschieden.

Die obengenannte europäische Anmeldung wird weiterbehandelt.

Die mit Mitteilung vom 21.07.04 bekanntgegebene Rücknahme der Anmeldung wird rückgängig gemacht.

Die Zurückweisung der Anmeldung vom ... wird rückgängig gemacht.

Das Verfahren wird fortgesetzt.

Longo, Eleonora  
 Formalsachbearbeiter  
 Tel.Nr.: 089/2399-8141



EINSCHREIBEN

EPA Form 2010 06.01

7053040 28/09/04

99939884.5 RFPR(4)

3

*BioEqual*

EPO - Munich  
53

11. Sep. 2004

Einschreiben/Prioritär

Europäisches Patentamt  
Erhardtstrasse 27  
D-80331 München

Muttenz, 9. September 2004

**Betrifft: IPR/3515/1 // 99939884.5-2114**

Sehr geehrte Damen und Herren

Wir beziehen uns auf Ihr Schreiben vom 21. Juli 2004 „Feststellung eines Rechtsverlustes (Regel 69(1) EPÜ).

Hiermit beantragen wir fristgerecht die Weiterbehandlung der o. g. europäischen Patentanmeldung.

Wie gewünscht, senden wir Ihnen die Übersetzung der Patentansprüche Englisch und Französisch in zweifacher Ausführung.

Ebenfalls haben wir die Erteilungs- und Druckkostengebühr von EUR 715.00 (Code 007) sowie die Weiterbehandlungsgebühr von EUR 75.00 (Code 012) überwiesen.

Für Ihr Verständnis danken wir Ihnen im Voraus bestens und grüssen Sie

freundlich

**BioEqual AG**

  
H. Meyer

  
U. Glaser

Zur Kasse

Beilagen erwähnt.

*BioEqual AG*  
HOFACKERSTRASSE 12 • CH-4132 MUTTENZ  
TEL: +41+61 465 74 40 • FAX: +41+61 465 74 49  
[info@biocqual.ch](mailto:info@biocqual.ch)

## Revendications

1. Produits d'application topique, anhydres, exempts d'additifs formant une pellicule  
ou un vernis, pour le traitement des onychomycoses et pour les soins des ongles,  
5 contenant
  - a) une ou plusieurs substances actives,
  - b) un ou plusieurs esters d'alkyle C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> de l'acide lactique, de l'acide malique, de  
l'acide tartrique ou de l'acide citrique en tant que carrier (substance porteuse)  
et
  - 10 c) le cas échéant, des substances auxiliaires physiologiquement bien tolérées.
2. Produit d'application topique selon la revendication 1, caractérisé en ce qu'il  
contient un ester éthylique de l'acide lactique, de l'acide malique, de l'acide  
tartrique ou de l'acide citrique en tant que substance porteuse.  
15
3. Produit d'application topique selon la revendication 1, caractérisé en ce qu'il  
contient un ester isopropylique de l'acide lactique, de l'acide malique, de l'acide  
tartrique ou de l'acide citrique en tant que substance porteuse.
- 20 4. Produit d'application topique selon la revendication 1 ou 2, caractérisé en ce qu'il  
contient de l'ester éthylique de l'acide lactique en tant que substance porteuse.
5. Produit d'application topique selon la revendication 1 ou 3, caractérisé en ce qu'il  
contient de l'ester diisopropylique de l'acide malique en tant que substance  
25 porteuse.
6. Produit d'application topique selon l'une des revendications 1 à 5, caractérisé par  
sa teneur en une ou plusieurs substances actives issues d'un groupe composé  
d'antimycosiques d'origine synthétique ou naturelle, d'antibiotiques,  
30 d'antiseptiques, de corticostéroïdes, ainsi que de substances nutritives et  
reconstituantes.

7. Produit d'application topique selon l'une des revendications 1 à 5, caractérisé par sa teneur en une ou plusieurs substances actives antimycosiques choisies parmi les suivantes: ( $\pm$ )-cis-2,6-diméthyl-4-[2-méthyl-3-(*p-tert*-pentyl-phenyl)propyl]morpholine (amorolfine), amphotéricine, 6-cyclohexyl-1-hydroxy-4-méthyl-2(1H)pyridinone (ciclopirox), bis-phenyl-(2-chlorophenyl)-1-imidazolylméthane (clotrimazole), 1-[2-(2,4-dichlorophenyl)-2-(4-chlorobenzoyloxy)ethyl]-imidazole (econazole), 2,4-difluoro- $\alpha,\alpha$ -bis(1H-1,2,4-triazol-1-ylmethyl)benzylalcool (fluconazole), 5-fluorocytosine (flucytosine), 7-chloro-triméthoxy-méthylspiro-[benzofuran-cyclohexen]-dione (griseofulvine), 1-[2,4-dichloro- $\beta$ -(2,6-dichlorobenzoyloxy)-phenethyl]-imidazole (isoconazole), ( $\pm$ )-1-sec-butyl-4-[4-[4-(4-[[[(2R\*,4S\*)-2-(2,4-dichlorophenyl)-2-(1,2,4-triazol-1-ylmethyl)-1,3-dioxolan-4-yl]méthoxy]-phenyl]-1-piperazinyl]phenyl]-4,5-dihydro-1,2,4-triazol-5-one (itraconazole), ( $\pm$ )-cis-1-acétyl-4-[4-[[2-(2,4-dichlorophenyl)-2-(1H-imidazol-1-ylmethyl)-1,3-dioxolan-4-yl]méthoxy]phenyl]piperazine (ketoconazole), 1-[2,4-dichloro- $\beta$ -(2,4-dichlorobenzoyloxy)-phenethyl]-imidazole (miconazole), (*E*)-N-cinnamyl-N-méthyl-1-naphthylméthylamine (naftifine), nystatine, (*E*)-N-(6,6-diméthyl-2-hepten-4-ynyl)-N-méthyl-1-naphthylméthylamine (terbinafine), 1[2-[(2-chloro-3-thienyl)méthoxy]-2-(2,4-dichlorophenyl)ethyl]-1H-imidazole (tioconazole), O-2-naphthyl-N-méthyl-N-(3-tolyl)-thiocarbamate (tolnaftate) and  $\alpha$ -(2,4-difluorophenyl)-5-fluoro- $\beta$ -méthyl- $\alpha$ -(1H-1,2,4-triazol-1-ylmethyl)-4-pyrimidinéthanol (voriconazole).
8. Produit d'application topique selon l'une des revendications 1 à 5, caractérisé par sa teneur en une ou plusieurs substances actives antibactériennes ou antimycosiques, choisies parmi l'huile essentielle de *Melaleuca alternifolia*, l'huile essentielle de lavande, l'huile essentielle de thuya et l'extrait de feuilles de margousier.
9. Produit d'application topique selon l'une des revendications 1 à 5, caractérisé par sa teneur en une ou plusieurs substances actives antibiotiques choisies parmi les suivantes:  $\alpha$ -amino-4-hydroxybenzylpenicilline (amoxicilline), D-(-)- $\alpha$ -aminobenzylpenicilline (ampicilline), 3,3-diméthyl-7-oxo-6-phenylacétamido-4-thia-1-azabicyclo-[3.2.0]-heptan-2-carboxylique acid (benzylpenicilline), benzylpenicilline-benzathine, 3-chloro-7-D-(2-phenylglycinamido)-cephalosporanique acid (cefaclor),

7 $\beta$ -[D-2-amino-(4-hydroxyphenyl)-acetyl-amino]-3-methyl-cephalosporanic acid (cefadroxil), amino-phenylacetamido-methyl-cephalosporanic acid (cefalexin), D(-)-threo-2-dichloroacetamido-1-(4-nitrophenyl)-1,3-propanediol (chloramphenicol), 1-cyclopropyl-6-fluoro-1,4-dihydro-4-oxo-7-(piperaziny)-3-quinolinecarboxylic acid (ciprofloxacin), (Z)-(2R,5R)-3-(2-hydroxyethylidene)-7-oxo-4-oxa-1-azabicyclo[3.2.0]heptan-2-carboxylic acid (clavulanic acid), 7-chloro-7-desoxy-lincomycin (clindamycin), 6-desoxy-5-hydroxytetracycline (doxycyclin), 1-ethyl-6-fluoro-1,4-dihydro-4-oxo-7-(1-piperaziny)-1,8-naphthyridin-3-carboxylic acid (enoxacin), erythromycin, 3-(2-chloro-6-fluorophenyl)-5-methyl-4-isoxazolyl-penicillin (flucloxacillin), kanamycin, lincomycin, 7-dimethylamino-6-desoxy-6-desmethyltetracycline (minocycline), 6-(2-ethoxy-1-naphthamido)-penicillin (nafcillin), 1-ethyl-1,4-dihydro-7-methyl-4-oxo-1,8-naphthyridin-3-carboxylic acid (nalidixic acid), neomycin, 1-ethyl-6-fluoro-1,4-dihydro-4-oxo-7-(1-piperaziny)-3-quinolinecarboxylic acid (norfloxacin), ( $\pm$ )-9-fluoro-2,3-dihydro-3-methyl-10-(4-methyl-1-piperaziny)-7-oxo-7H-pyrido[1,2,3-de][1,4]benzoxazin-6-carboxylic acid (ofloxacin), 6-(5-methyl-3-phenyl-4-isoxazolcarboxamido)penicillanic acid (oxacillin), 6-phenoxyacetyl-amino-penicillanic acid (phenoxymethylpenicillin) and 4-dimethylamino-octahydro-pentahydroxy-1,11-dioxo-6-methyl-naphthacene-2-carbamide (tetracyclin).

20

10. Produit d'application topique selon l'une des revendications 1 à 5, caractérisé par sa teneur en une ou plusieurs substances actives antiseptiques choisies parmi les suivantes : alkylbenzyl-diméthylammonium chloride (benzalkonium chloride), N-benzyl-N,N-diméthyl-2-{2-[p-(1,1,3,3,-tetraméthylbutyl)-phenoxy]-ethoxy}-ethylammonium hydroxide (benzethonium chloride), cetyltriméthylammonium hydroxide (cetrimonium bromide), 1,1'-hexaméthylen-bis-[5-(p-chlorophenyl)-biguanide] (chlorohexidine), N<sup>1</sup>, N<sup>1</sup>-decaméthylen-bis-(4-aminoquinaldinium hydroxide) (dequalinium chloride), N-(4-chlorophenyl)-N'-(3,4-dichlorophenyl)urea (triclocarbane) and 5-chloro-2-(2,4-dichlorophenoxy)phenol (triclosan).

30

11. Produit d'application topique selon l'une des revendications 1 à 5, caractérisé par sa teneur en substances actives d'un ou plusieurs corticostéroïdes choisis parmi les suivants : 9 $\alpha$ -chloro- 16 $\beta$ -methylprednisolone (beclomethasone), 9-fluoro-11 $\beta$ ,

- 17, 21-trihydroxy-16 $\beta$ -methyl-1,4-pregnadien-3,20-dione (betamethason), 21-chloro-9-fluoro-11 $\beta$ , 17-dihydroxy-16 $\beta$ -methyl-1,4-pregnadien-3,20-dione (clobetasol), 17,21-dihydroxy-pregn-4-en-3,11,20-trione (cortisone), 11 $\beta$ ,16 $\alpha$ ,17 $\alpha$ ,21-tetrahydroxy-1,4-pregnadien-3,20-dione-16,17-acetone acetal (desonid), 9-fluoro-11 $\beta$ -17,21-trihydroxy-16 $\alpha$ -methylpregna-1,4-dien-3,20-dione (dexamethason), 9 $\alpha$ ,11 $\beta$ -dichloro-6 $\alpha$ -fluoro-21-hydroxy-16 $\alpha$ ,17 $\alpha$ - (isopropylidenedioxy)-pregna-1,4-dien-3,20-dione (flucoronid), 6 $\alpha$ ,9 $\alpha$ -difluoro-16 $\alpha$ ,17 $\alpha$ -isopropylidenedioxy-corticosterone (fluocinolonacetonide), 6 $\alpha$ , 9 $\alpha$ -difluoro-16 $\alpha$ , 17 $\alpha$ -isopropylidenedioxy-corticosterone-acetate (fluocinonid), 6 $\alpha$ -fluoro-11 $\beta$ , 21-dihydroxy-16 $\alpha$ ,17-isopropylidenedioxy-4-pregnen-3,20-dione (fludroxycortide), 3-(2-chloroethoxy)-9 $\alpha$ -fluoro-6-formyl-11 $\beta$ ,21-dihydroxy-16 $\alpha$ ,17 $\alpha$ -isopropylidenedioxypregna-3,5-dien-20-one (formocortal), 21-chloro-9 $\alpha$ -fluoro-11 $\beta$ -hydroxy-16 $\alpha$ ,17 $\alpha$ -isopropylidenedioxy-4-pregnen-3,20-dione (halcinonide), 17 $\alpha$ -hydroxycorticosterone (hydrocortisone), 11 $\beta$ , 17,21-trihydroxy-6 $\alpha$ -methyl-1,4-pregnadien-3,20-dione (methylprednisolone), 11 $\beta$ , 17,21-trihydroxy-pregna-1,4-dien-3,20-dione (prednisolone), 17 $\alpha$ , 21-dihydroxypregna-1,4-dien-3,11,20-trione (prednisone), 9-fluoro-16 $\alpha$ -hydroxyprednisolone (triamcinolone) and triamcinolone-16 $\alpha$ ,17-acetonide (triamcinolone acetonide).
- 20 12. Produit d'application topique selon l'une des revendications 1 à 5, caractérisé par sa teneur en L-proline, substance nutritive et reconstituante.
13. Produit d'application topique selon l'une des revendications 1 à 5, caractérisé par sa teneur en L-proline en combinaison avec une ou plusieurs autres substances nutritives et reconstituantes, choisies parmi le groupe des acides aminés, les vitamines et les sels minéraux.
- 25
14. Produit d'application topique selon l'une des revendications 1 à 5, caractérisé par sa teneur en L-proline en combinaison avec une ou plusieurs substances nutritives et reconstituantes, choisies parmi la lysine, la cystéine, la gélatine, la biotine, le panthénol, le dexpanthénol et des composés organiques ou anorganiques de calcium, de magnésium ou de zinc.
- 30

15. Produit d'application topique selon l'une des revendications 1 à 5, caractérisé par sa teneur en une ou plusieurs substances auxiliaires choisies parmi le groupe composé de terpènes ou d'huiles contenant des terpènes, d'alcools, de cétones, d'esters d'acide gras, de polyglycols, d'agents tensioactifs, d'urée, d'antioxydants et d'agents complexants.
16. Produit d'application topique selon l'une des revendications 1-15, caractérisé en ce qu'il contient un pourcentage en poids de 0,01 à 20 d'une ou plusieurs substances actives, un pourcentage en poids de 1 à 99,99 d'ester d'alkyle C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> de l'acide lactique, de l'acide malique, de l'acide tartrique ou de l'acide citrique et un pourcentage en poids de 0 à 98,99 de substances auxiliaires.
17. Procédé pour la fabrication de produits d'application topique selon l'une des revendications 1-16, caractérisé en ce que l'on réalise un mélange homogène avec un ou plusieurs esters d'alkyle C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> de l'acide lactique, de l'acide malique, de l'acide tartrique ou de l'acide citrique et, au choix, avec une ou plusieurs substances auxiliaires, que l'on dissout ensuite une ou plusieurs substances actives dans le mélange en remuant et, le cas échéant, en le chauffant, et que l'on continue à remuer jusqu'à ce que l'on obtienne une solution homogène.
18. Procédé pour la fabrication d'un produit d'application topique selon l'une des revendications 1-16, caractérisé en ce que l'on transforme en formes galéniques topiques la solution obtenue suivant la revendication 16, selon les procédés usuels, en y ajoutant des substances auxiliaires de formulation bien tolérées physiologiquement.
19. Emploi d'un produit d'application topique selon l'une des revendications 1-11 et 15-16, pour le traitement, la prévention, le suivi médical ou le traitement d'appoint des maladies de l'ongle et des affections péri-unguéales.
20. Emploi d'un produit d'application topique selon l'une des revendications 1-6 et 12-16, pour les soins des ongles.

21. Emploi d'un produit d'application topique selon l'une des revendications 1-11 et 15-16, pour le traitement des mycoses touchant les sabots, les griffes et les ongles des animaux domestiques et d'utilité.

Claims

1. Topical application products free of water and film- and lacquer-forming additives for the treatment of onychomycoses and nail care containing
  - 5 a) one or more active substances
  - b) one or more C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alkyl esters of lactic acid, malic acid, tartaric acid or citric acid as carriers and
  - c) optionally physiologically compatible adjuvants.
- 10 2. Topical application product according to claim 1, characterized in that it contains an ethyl ester of lactic acid, malic acid, tartaric acid or citric acid as carrier.
3. Topical application product according to claim 1, characterized in that it contains an isopropyl ester of lactic acid, malic acid, tartaric acid or citric acid as carrier.
- 15 4. Topical application product according to one of claims 1 or 2, characterized in that it contains lactic acid ethyl ester as carrier.
5. Topical application product according to one of claims 1 or 3, characterized in that  
20 it contains malic acid diisopropylester as carrier.
6. Topical application product according to one of claims 1 to 5, characterized by a content of one or more active substances selected from the group consisting of antimycotics of synthetic or natural origin, antibiotics, antiseptics, corticosteroids  
25 and nutrient and anabolic substances.
7. Topical application product according to one of claims 1 to 5, characterized by a content of one or more antimycotic active substances selected from the group consisting of ( $\pm$ )-cis-2,6-dimethyl-4-[2-methyl-3-(*p*-*tert*-pentyl-phenyl)propyl]morpholine (amorolfin), amphotericin, 6-cyclohexyl-1-hydroxy-4-methyl-2(1H)pyridinone (ciclopirox), bis-phenyl-(2-chlorophenyl)-1-imidazolymethane (clotrimazol), 1-[2-(2,4-dichlorophenyl)-2-(4-chlorobenzyloxy)-ethyl]-imidazole (econazol), 2,4-difluoro- $\alpha,\alpha$ -bis(1H-1,2,4-triazol-1-ylmethyl)benzylalcohol (fluconazol), 5-fluorocytosine (flucytosin), 7-chloro-

- trimethoxy-methylspiro-[benzofuran-cyclohexen]-dione (griseofulvin), 1-[2,4-dichloro- $\beta$ -(2,6-dichlorobenzyloxy)-phenethyl]-imidazole (isoconazol), ( $\pm$ )-1-sec-butyl-4-{4-[4-(4-(((2R\*,4S\*)-2-(2,4-dichlorophenyl)-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-one (itraconazol), ( $\pm$ )-cis-1-acetyl-4-{4-([2-(2,4-dichlorophenyl)-2-(1H-imidazol-1-ylmethyl)-1,3-dioxolan-4-yl]methoxy)phenyl}piperazine (ketoconazol), 1-[2,4-dichloro- $\beta$ -(2,4-dichlorobenzyloxy)-phenethyl]-imidazole(miconazol), (*E*)-N-cinnamyl-N-methyl-1-naphthylmethylamine (naftifin), nystatin, (*E*)-N-(6,6-dimethyl-2-hepten-4-ynyl)-N-methyl-1-naphthylmethylamine (terbinafin), 1[2-((2-chloro-3-thienyl)methoxy)-2-(2,4-dichlorophenyl)ethyl]-1H-imidazole (tioconazol), O-2-naphthyl-N-methyl-N-(3-tolyl)-thiocarbamate (tolnaftat) and  $\alpha$ -(2,4-difluorophenyl)-5-fluoro- $\beta$ -methyl- $\alpha$ -(1H-1,2,4-triazol-1-ylmethyl)-4-pyrimidinethanol (voriconazol).
8. Topical application product according to one of claims 1 to 5, characterized by a content of one or more antibacterially or antimycotically active substances selected from tea tree oil, lavender oil, thuja oil and leaf extract of the nim tree.
9. Topical application product according to one of claims 1 to 5, characterized by a content of one or more antibiotic substances selected from  $\alpha$ -amino-4-hydroxybenzylpenicillin (amoxicillin), D(-)- $\alpha$ -aminobenzylpenicillin (ampicillin), 3,3-dimethyl-7-oxo-6-phenylacetamido-4-thia-1-azabicyclo-[3.2.0]-heptan-2-carboxylic acid (benzylpenicillin), benzympenicillin-benzathin, 3-chloro-7-D-(2-phenylglycinamido)-cephalosporanic acid (cefactor), 7 $\beta$ -[D-2-amino-(4-hydroxyphenyl)-acetylamino]-3-methyl-cephalosporanic acid (cefadroxil), aminophenylacetamido-methyl-cephalosporanic acid (cefalexin), D(-)-threo-2-dichloroacetamido-1-(4-nitrophenyl)-1,3-propanediol (chloramphenicol), 1-cyclopropyl-6-fluoro-1,4-dihydro-4-oxo-7-(piperazinyl)-3-quinolinecarboxylic acid (ciprofloxacin), (Z)-(2R,5R)-3-(2-hydroxyethylidene)-7-oxo-4-oxa-1-azabicyclo[3.2.0]heptan-2-carboxylic acid (clavulanic acid), 7-chloro-7-desoxylincomycin (clindamycin), 6-desoxy-5-hydroxytetracycline (doxycyclin), 1-ethyl-6-fluoro-1,4-dihydro-4-oxo-7-(1-piperazinyl)-1,8-naphthyridin-3-carboxylic acid (enoxacin), erythromycin, 3-(2-chloro-6-fluorophenyl)-5-methyl-4-isoxazolylpenicillin (flucloxacillin), kanamycin, lincomycin, 7-dimethylamino-6-desoxy-6-

desmethyltetracycline (minocycline), 6-(2-ethoxy-1-naphthamido)-penicillin (nafcillin), 1-ethyl-1,4-dihydro-7-methyl-4-oxo-1,8-naphthyridin-3-carboxylic acid (nalidixic acid), neomycin, 1-ethyl-6-fluoro-1,4-dihydro-4-oxo-7-(1-piperazinyl)-3-quinolinecarboxylic acid (norfloxacin), ( $\pm$ )-9-fluoro-2,3-dihydro-3-methyl-10-(4-methyl-1-piperazinyl)-7-oxo-7*H*-pyrido[1,2,3-*de*][1,4]benzoxazin-6-carboxylic acid (ofloxacin), 6-(5-methyl-3-phenyl-4-isoxazolcarboxamido)penicillanic acid (oxacillin), 6-phenoxyacetyl-amino-penicillanic acid (phenoxymethylpenicillin) and 4-dimethylamino-octahydro-pentahydroxy-1,11-dioxo-6-methyl-naphthacene-2-carbamide (tetracyclin).

10

10. Topical application product according to one of claims 1 to 5, characterized by a content of one or more antiseptically active substances selected from alkylbenzyl-dimethylammonium chloride (benzalkonium chloride), N-benzyl-N,N-dimethyl-2-{2-[p-(1,1,3,3-tetramethylbutyl)-phenoxy]-ethoxy}-ethylammonium hydroxide (benzethonium chloride), cetyltrimethylammonium hydroxide (cetrimonium bromide), 1,1'-hexamethylen-bis-[5-(p-chlorophenyl)-biguanide] (chlorohexidine), N<sup>1</sup>, N<sup>1</sup>-decamethylen-bis-(4-aminoquinaldinium hydroxide) (dequalinium chloride), N-(4-chlorophenyl)-N'-(3,4-dichlorophenyl)urea (triclocarbane) and 5-chloro-2-(2,4-dichlorophenoxy)phenol (triclosan).

20

11. Topical application product according to one of claims 1 to 5, characterized by an active ingredient content of one or more corticosteroids selected from 9 $\alpha$ -chloro-16 $\beta$ -methylprednisolone (beclomethasone), 9-fluoro-11 $\beta$ , 17, 21-trihydroxy-16 $\beta$ -methyl-1,4-pregnadien-3,20-dione (betamethason), 21-chloro-9-fluoro-11 $\beta$ , 17-dihydroxy-16 $\beta$ -methyl-1,4-pregnadien-3,20-dione (clobetasol), 17,21-dihydroxy-pregn-4-en-3,11,20-trione (cortisone), 11 $\beta$ ,16 $\alpha$ ,17 $\alpha$ ,21-tetrahydroxy-1,4-pregnadien-3,20-dione-16,17-acetone acetal (desonid), 9-fluoro-11 $\beta$ -17,21-trihydroxy-16 $\alpha$ -methylpregna-1,4-dien-3,20-dione (dexamethason), 9 $\alpha$ ,11 $\beta$ -dichloro-6 $\alpha$ -fluoro-21-hydroxy-16 $\alpha$ ,17 $\alpha$ -(isopropylidenedioxy)-pregna-1,4-dien-3,20-dione (flucoronid), 6 $\alpha$ ,9 $\alpha$ -difluoro-16 $\alpha$ ,17 $\alpha$ -isopropylidenedioxy-corticosterone (fluocinolonacetone), 6 $\alpha$ , 9 $\alpha$ -difluoro-16 $\alpha$ , 17 $\alpha$ -isopropylidenedioxy-corticosterone-acetate (fluocinonid), 6 $\alpha$ -fluoro-11 $\beta$ , 21-dihydroxy-16 $\alpha$ ,17-isopropylidenedioxy-4-pregnen-3,20-dione (fludroxycortide), 3-

30

- (2-chloroethoxy)-9 $\alpha$ -fluoro-6-formyl-11 $\beta$ ,21-dihydroxy-16 $\alpha$ ,17 $\alpha$ -isopropylidenedioxypregna-3,5-dien-20-one (formocortal), 21-chloro-9 $\alpha$ -fluoro-11 $\beta$ -hydroxy-16 $\alpha$ ,17 $\alpha$ -isopropylidenedioxy-4-pregnen-3,20-dione (halcinonide), 17 $\alpha$ -hydroxycorticosterone (hydrocortisone), 11 $\beta$ , 17,21-trihydroxy-6 $\alpha$ -methyl-1,4-  
5 pregnadien-3,20-dione (methylprednisolone), 11 $\beta$ , 17,21-trihydroxy-pregna-1,4-dien-3,20-dione (prednisolone), 17 $\alpha$ , 21-dihydroxypregna-1,4-dien-3,11,20-trione (prednisone), 9-fluoro-16 $\alpha$ -hydroxyprednisolone (triamcinolone) and triamcinolone-16 $\alpha$ ,17-acetonide (triamcinolone acetonide).
- 10 12. Topical application product according to one of claims 1 to 5, characterized by a content of the nutrient and anabolic substance L-proline.
13. Topical application product according to one of claims 1 to 5, characterized by a content of L-proline in combination with one or more further nutrient and anabolic  
15 substances selected from the group of the amino acids, the vitamins and the mineral substances.
14. Topical application product according to one of claims 1 to 5, characterized by a content of L-proline in combination with one or more nutrient and anabolic  
20 substances selected from lysine, cystein, gelatine, biotin, panthenol, dexpanthenol and inorganic or organic calcium, magnesium or zinc compounds.
15. Topical application product according to one of claims 1 to 5, characterized by a content of one or more adjuvants from the group consisting of terpenes or  
25 terpene-containing oils, alcohols, ketones, fatty acid esters, polyglycols, tensides, urea, antioxidants and complexing agents.
16. Topical application product according to one of claims 1 to 15, characterized in that it contains 0.01 to 20 percent by weight of one or more active substances, 1  
30 to 99.99 percent by weight of C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alkyl esters of lactic acid, malic acid, tartaric acid or citric acid and 0 to 98.99 percent by weight of the adjuvants.

## 5

17. Process for the manufacture of topical application products according to one of claims 1 to 16, characterized in that one or more C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alkyl esters of lactic acid, malic acid, tartaric acid or citric acid and, if desired, one or more adjuvants are homogenously mixed, subsequently one or more active substances are dissolved  
5 in the mixture with stirring and optional heating, and stirring is continued until a homogenous solution is obtained.
18. Process for the manufacture of a topical application product according to one of claims 1 to 16, characterized in that the solution according to claim 16 is further  
10 processed with the addition of physiologically acceptable formulation adjuvants to topical application forms.
19. Use of a topical application product according to one of claims 1-11 and 15 –16 for the treatment, prevention, after-treatment and supporting treatment of nail  
15 diseases and periungual diseases.
20. Use of a topical application product according to one of claims 1-6 and 12-16 for nail care.
- 20 21. Use of a topical application product according to one of claims 1-11 and 15-16, for the treatment of mycotic infections of the hooves, paws and claws of pets and domestic animals



EPA/EPO/OEB  
 D-80299 München  
 +49 89 2399-0  
 TX 523 656 epmu d  
 FAX +49 89 2399-4465

Europäisches  
Patentamt

European  
Patent Office

Office européen  
des brevets

Generaldirektion 2

Directorate General 2

Direction Générale 2

**COPY**

BioEqual AG  
 Hofackerstrasse 12  
 4132 Muttenz  
 SUISSE

Datum/Date  
 12/08/04

Zeichen/Ref./Réf.	Anmeldung Nr./Application No./Demande n°/Patent Nr./Patent No./Brevet n° 99939884.5-2114/1143950
Anmelder/Applicant/Demandeur/Patentinhaber/Proprietary/Titulaire BioEqual AG	

M I T T E I L U N G

über die Eintragung von Änderungen betreffend

- einen Rechtsübergang (Regel 20 / Regeln 61, 20 EPÜ)
- Angaben über den Anmelder/den Patentinhaber (Regel 92(1)f) EPÜ)

Antragsgemäss wurden die Angaben über den Anmelder der obengenannten europäischen Patentanmeldung/den Patentinhaber des obengenannten europäischen Patents wie folgt geändert:

AT-BE-CH-CY-DE-DK-ES-FI-FR-GB-GR-IE-IT-LI-LU-MC-NL-PT-SE  
 BioEqual AG  
 Hofackerstrasse 12  
 4132 Muttenz/CH

Die Eintragung der geänderten Daten ist mit Wirkung vom 22.07.04 erfolgt.

Soweit es sich um eine bereits veröffentlichte Patentanmeldung/um ein Patent handelt, wird die Änderung in das europäische Patentregister eingetragen und im europäischen Patentblatt (Abschnitt I.12/II.12) veröffentlicht.

Es wird darauf hingewiesen, dass im Falle der Eintragung eines Rechtsübergangs ein eventueller automatischer Abbuchungsauftrag erst am Tag des ausdrücklichen Widerrufs seine Wirkung verliert (vgl. Punkt 14(c) der Vorschriften über das automatische Abbuchungsverfahren, Beilage zum AB1. EPA 6/1994).

Formalprüfer  
 Tel.: (+49-89) 2399-

Claus-Bernd Reising  
 tel.: (089) 2399/2457  
 Munich



EPA Form 2544	11.99	7051014	09/08/04



EPA/EPO/OEB  
 D-80298 München  
 +49 89 2399-0  
 TX 523 656 epmu d  
 FAX +49 89 2399-4465

Europäisches  
 Patentamt

European  
 Patent Office

Office européen  
 des brevets

Generaldirektion 2

Directorate General 2

Direction Générale 2

BioEqual AG  
 c/o H. Meyer  
 Hofackerstrasse 12  
 4132 Muttenz  
 SUISSE



Datum/Date 21-07-2004

Zeichen/Ref./Ref. IPR/3515/1	Anmeldung Nr./Application No./Demande n°./Patent Nr./Patent No./Brevet n°. 99939884.5-2114
Anmelder/Applicant/Demandeur/Patentinhaber/Proprietor/Titulaire IPR-Institute for Pharmaceutical Research AG	

FESTSTELLUNG EINES RECHTSVERLUSTES (REGEL 69(1) EPÜ)

Die europäische Patentanmeldung gilt nach Regel 51(8) EPÜ als zurückgenommen.

Die mit Mitteilung nach Regel 51(6) EPÜ vom 16.07.02 angeforderte/n

- Erteilungs- und Druckkostengebühr (gezahlt am 00.00.00)
- Druckkostengebühr für weitere Seiten (gezahlt am 00.00.00)
- Anspruchsgebühr(en) (gezahlt am 00.00.00)
- Übersetzung der Patentansprüche in den beiden anderen Amtssprachen des Europäischen Patentamts (eingereicht am 00.00.00), wurden nicht bzw. nicht rechtzeitig entrichtet/eingereicht.

Antrag auf Entscheidung

Ist der Anmelder der Auffassung, dass diese Feststellung nicht zutrifft, so kann er innerhalb (einer nicht verlängerbaren) Frist von ZWEI MONATEN nach Zustellung dieser Mitteilung eine Entscheidung des Europäischen Patentamts schriftlich beantragen (Regel 69(2) EPÜ). Der Antrag kann nur dann zur Aufhebung der Feststellung führen, wenn diese der tatsächlichen Rechtslage und Sachlage nicht entspricht.

Weiterbehandlung der Anmeldung

Die Rechtsfolge, dass die Anmeldung als zurückgenommen gilt, wird nach Artikel 121 EPÜ rückgängig gemacht, wenn innerhalb einer (nicht verlängerbaren) Frist von ZWEI MONATEN nach Zustellung dieser Mitteilung die Weiterbehandlung der europäischen Patentanmeldung schriftlich beantragt, die Weiterbehandlungsgebühr gemäss Gebührenordnung entrichtet und die versäumte Handlung nachgeholt wird.

Für die Prüfungsabteilung:  
~~RIZ~~ ~~X~~ ~~ERNA~~ ~~X~~ ~~DE~~ ~~X~~ ~~J~~ Kammerer, Renate  
 Tel. No.: (+49-89) 2399-7960 8084



EINSCHREIBEN

EPA Form 2015 09.94

7066016 15/07/04

99939884.5 ADWI 10



EPA/EPO/OEB  
 D-80298 München  
 +49 89 2399-0  
 TX 523 656 epmu d  
 FAX +49 89 2399-4465

Europäisches  
Patentamt

European  
Patent Office

Office européen  
des brevets

Generaldirektion 2

Directorate General 2

Direction Générale 2

**COPY**

BioEqual AG  
 c/o H. Meyer  
 Hofackerstrasse 12  
 4132 Muttenz  
 SUISSE



Datum/Date

16. 07. 04

Zeichen/Ref./Réf. IPR/3515/1	Anmeldung Nr./Application No./Demande n° /Patent Nr /Patent No./Brevet n°. 99939884.5-2114 1143950
Anmelder/Applicant/Demandeur/Patentinhaber/Proprietor/Titulaire IPR-Institute for Pharmaceutical Research AG	

**Mitteilung über Mängel eines Antrags gemäss Regel 20 EPÜ  
und Aufforderung zu deren Beseitigung**

Ihr Antrag vom 3.6.04 auf Eintragung einer die Person des Anmel-  
ders/Patentinhabers betreffenden Änderung in das europäische Patentre-  
gister weist folgende Mängel auf:

Der Nachweis über Änderung der Person wurde bisher nicht in geeigne-  
ter Form erbracht (siehe zweite Seite, Bemerkung 1).

Die Verwaltungsgebühr von EUR 75,- wurde bisher nicht entrichtet  
(siehe zweite Seite, Bemerkung 2). Nach Regel 20(2) 1. Satz, EPÜ  
gilt jedoch Ihr Eintragungsantrag erst als gestellt, wenn diese  
Verwaltungsgebühr entrichtet worden ist.

.....

Sie werden aufgefordert, innerhalb einer Frist von ZWEI MONATEN, gerech-  
net von der Zustellung dieses Bescheides, den festgestellten Mangel zu  
beheben. Werden die festgestellten Mängel nicht rechtzeitig behoben, so  
ist die Eintragung der Änderung gemäss Regel 20 EPÜ nicht möglich.

Sie werden darauf hingewiesen, dass ein Rechtsübergang dem Europäischen  
Patentamt gegenüber erst und nur insoweit wirksam wird, als er durch  
Vorlage der entsprechenden Beweismittel nachgewiesen wird (Regel 20(3)  
EPÜ, Richtlinien E-XIII, 1.4).

Bitte beachten Sie die auf der zweiten Seite abgedruckten Bemerkungen.

Formalsachbearbeiter  
Tel. Nr.: (089) 2399-

*M.P.*  
M. Plannerer

Einschreiben

EPA Form 2503 12.01			



**COPY**

**Bemerkungen**

**1. Art der Beweismittel (Richtlinien E-XIII, 1-2).**

Zum Nachweis des Rechtsübergangs sind geeignete schriftliche Beweismittel jeder Art zulässig. Als schriftliches Beweismittel ist beispielsweise eine Kopie eines der folgenden Dokumente geeignet:

- des Übertragungsvertrags,
- einer beglaubigten Abschrift der öffentlichen Urkunden, aus denen sich der Rechtsübergang ergibt, oder zur Feststellung des Rechtsübergangs ausreichende Auszüge aus den Urkunden,
- einer von beiden Vertragsparteien unterschriebenen Übergangserklärung
- einer vom bisherigen Rechtsinhaber unterschriebenen Übergangserklärung.

Wird festgestellt, dass die vorgelegten Beweismittel nicht ausreichen, so unterrichtet das EPA den Beteiligten, der die Änderung der Person beantragt, entsprechend und fordert ihn auf, die angegebenen Mängel zu beseitigen.

Entspricht der Antrag Regel 20(1) EPÜ, so wird der Übergang unter dem Tag eingetragen, an dem der Antrag, die erforderlichen Beweismittel oder die Gebühr beim EPA eingegangen ist, je nachdem, welcher dieser der letzte ist.

**2. Verwaltungsgebühr**

Für die Eintragung des Rechtsübergangs einer jeden Anmeldung oder eines jeden Patents ist eine Verwaltungsgebühr zu entrichten (Regel 20(2) EPÜ).

**3. Sprache**

Die Unterlagen können in jeder Sprache eingereicht werden. Das Europäische Patentamt kann jedoch verlangen, dass innerhalb einer von ihm zu bestimmenden Frist, die nicht kürzer als einen Monat sein darf, eine Übersetzung in einer seiner Amtssprachen eingereicht wird (Regel 1 (3) EPÜ).

**4. Stellung des Einsprechenden**

Die Stellung des Einsprechenden kann nicht durch Rechtsgeschäft übertragen werden.

Anmeldung Nr./Application No./Demande n°//Patent Nr./Patent No./Brevet n°	Blatt/Page/Feuille
99939884.5 EINSCHREIBEN	2

EPA Form 2503 11.98		7054020 13/07/04	
99939884.5	FORA		



☐ EPA/EPO/OEB  
 D-80288 München  
 ☎ +49 89 2399-0  
 TX 523 656 epmu d  
 FAX +49 89 2399-4465

Europäisches Patentamt

European Patent Office

Office européen des brevets

Generaldirektion 2

Directorate General 2

Direction Générale 2

**COPY**

IPR-Institute for Pharmaceutical Research AG  
 Lörracherstrasse 50  
 4125 Riehen  
 SUISSE



Datum/Date

21.06.04

Zeichen/Ref./Réf. IPR/3515/1	Anmeldung Nr./Application No./Demande n°/Patent Nr./Patent No./Brevet n°. 99939884.5-2114 1143950
Anmelder/Applicant/Demandeur/Patentinhaber/Propriétaire/Titulaire IPR-Institute for Pharmaceutical Research AG	

**Mitteilung über Mängel eines Antrags gemäss Regel 20 EPÜ und Aufforderung zu deren Beseitigung**

Ihr Antrag vom 03.06.04 auf Eintragung einer die Person des Anmelders/Patentinhabers betreffenden Änderung in das europäische Patentregister weist folgende Mängel auf:

Der Nachweis über Änderung der Person wurde bisher nicht in geeigneter Form erbracht (siehe zweite Seite, Bemerkung 1).

Die Verwaltungsgebühr von EUR 75,- wurde bisher nicht entrichtet (siehe zweite Seite, Bemerkung 2). Nach Regel 20(2) 1. Satz, EPÜ gilt jedoch Ihr Eintragungsantrag erst als gestellt, wenn diese Verwaltungsgebühr entrichtet worden ist.

.....

Sie werden aufgefordert, innerhalb einer Frist von ZWEI MONATEN, gerechnet von der Zustellung dieses Bescheides, den festgestellten Mangel zu beheben. Werden die festgestellten Mängel nicht rechtzeitig behoben, so ist die Eintragung der Änderung gemäss Regel 20 EPÜ nicht möglich.

Sie werden darauf hingewiesen, dass ein Rechtsübergang dem Europäischen Patentamt gegenüber erst und nur insoweit wirksam wird, als er durch Vorlage der entsprechenden Beweismittel nachgewiesen wird (Regel 20(3) EPÜ, Richtlinien E-XIII, 1.4).

Bitte beachten Sie die auf der zweiten Seite abgedruckten Bemerkungen.

**Stephen Beeby**  
 Formalsachbearbeiter  
 Tel. Nr.: (089) 2399-

**Einschreiben**

EPA Form 2503 12.01			



**COPY**

**Bemerkungen**

**1. Art der Beweismittel (Richtlinien E-XIII, 1-2).**

Zum Nachweis des Rechtsübergangs sind geeignete schriftliche Beweismittel jeder Art zulässig. Als schriftliches Beweismittel ist beispielsweise eine Kopie eines der folgenden Dokumente geeignet:

- des Übertragungsvertrags,
- einer beglaubigten Abschrift der öffentlichen Urkunden, aus denen sich der Rechtsübergang ergibt, oder zur Feststellung des Rechtsübergangs ausreichende Auszüge aus den Urkunden,
- einer von beiden Vertragsparteien unterschriebenen Übergangserklärung
- einer vom bisherigen Rechtsinhaber unterschriebenen Übergangserklärung.

Wird festgestellt, dass die vorgelegten Beweismittel nicht ausreichen, so unterrichtet das EPA den Beteiligten, der die Änderung der Person beantragt, entsprechend und fordert ihn auf, die angegebenen Mängel zu beseitigen.

Entspricht der Antrag Regel 20(1) EPÜ, so wird der Übergang unter dem Tag eingetragen, an dem der Antrag, die erforderlichen Beweismittel oder die Gebühr beim EPA eingegangen ist, je nachdem, welcher dieser der letzte ist.

**2. Verwaltungsgebühr**

Für die Eintragung des Rechtsübergangs einer jeden Anmeldung oder eines jeden Patents ist eine Verwaltungsgebühr zu entrichten (Regel 20(2) EPÜ).

**3. Sprache**

Die Unterlagen können in jeder Sprache eingereicht werden. Das Europäische Patentamt kann jedoch verlangen, dass innerhalb einer von ihm zu bestimmenden Frist, die nicht kürzer als einen Monat sein darf, eine Übersetzung in einer seiner Amtssprachen eingereicht wird (Regel 1 (3) EPÜ).

**4. Stellung des Einsprechenden**

Die Stellung des Einsprechenden kann nicht durch Rechtsgeschäft übertragen werden.

Anmeldung Nr./Application No./Demande n° // Patent Nr./Patent No./Brevet n°	Blatt/Page/Feuille
99939884.5 EINSCHREIBEN	2

EPA Form 2503 11.98		7054020 16/06/04	
99939884.5	FORA		

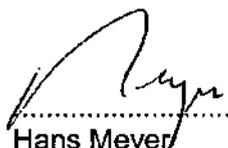
**Betrifft: Europäische Anmeldung 99 939 884.5**

## **Übertragungserklärung**

von sämtlichen Rechten und Pflichten betreffend o. g. Anmeldung

**Von:** IPR-Institute for Pharmaceutical Research AG in Liq.  
CH-4125 Riehen

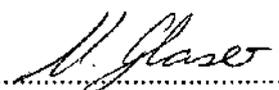
Riehen, den 3. Juni 2004

  
.....  
Hans Meyer  
Liquidator

**An:** BioEqual AG  
Hofackerstrasse 12  
CH-4132 Muttenz

Muttenz, den 3. Juni 2004

  
.....  
Mario Puppato

  
.....  
Ursula Glaser



## Konkursamt des Kantons Basel-Stadt

Bäumleingasse 5, 4001 Basel  
Postkonto 40-125-6  
Telefon 061/267 83 76  
Dr. G. Vonder Mühl, Vorsteher  
12. Dezember 2002 VdM/ro

A-POST  
Herrn  
Hans Meyer-Kern  
Bäumliweg 18  
4125 Riehen

— bitte in der  
Antwort  
wiederholen

**Betrifft: Konkurs I.P.R. Institute for Pharmaceutical Research AG/D**

Sehr geehrter Herr Meyer

Nachdem der Konkurs über die I.P.R. Institute for Pharmaceutical Research AG definitiv eingestellt und die Kosten des Verfahrens abgerechnet worden sind, verbleibt ein Saldo von CHF 607.70, den wir Ihnen in den nächsten Tagen per Postanweisung überweisen werden.

Wir machen Sie darauf aufmerksam, dass die Liquidation der I.P.R. Institute for Pharmaceutical Research AG somit nicht abgeschlossen ist und der Ihnen als Liquidator der Gesellschaft überwiesene Betrag gemäss Art. 743 Abs. 1 OR zu verwenden ist.

Mit freundlichen Grüssen

**KONKURSAMT BASEL-STADT**

# IPR

**IPR-INSTITUTE FOR PHARMACEUTICAL RESEARCH AG** in Liq.

EPO - Munich  
7R

08. Juni 2004

Einschreiben

Europäisches Patentamt  
Generaldirektion 2  
Erhardtstrasse 27  
D-80331 München

Riehen, 3. Juni 2004

**Betrifft: Europäische Anmeldung 99 939 884.5 – Legal R 90 287/2002**

Sehr geehrte Damen und Herren,

In Ihrem Schreiben der Rechtsabteilung vom 29.08.2003 teilten Sie uns mit, dass der Tag der Wiederaufnahme nach Regel 90(2) EPÜ auf den 09. Februar 2004 festgelegt worden sei. Die festgesetzte 4-monatige Frist beginnt ab dem Tag von neuem zu laufen, an dem das Verfahren wieder aufgenommen wird, d.h. ab dem 09.02.2004.

Ordnungshalber möchten wir darauf hinweisen, dass wir in unserem Antwortschreiben vom 04. Juli 2002 nach Erhalt der Mitteilung gemäss Regel 51/4 EPÜ unser Einverständnis mit der vorgesehenen Fassung des europäischen Patentes erklärt haben und somit allen weiteren Schritten entgegensehen.

Gleichzeitig möchten wir Sie bitten, die o. g. Anmeldung auf die Firma BioEqual AG, Hofackerstrasse 12, CH-4132 Muttenz zu übertragen.

Mit freundlichen Grüssen

**IPR-Institute for Pharma-  
ceutical Research AG in Liq.**



Hans Meyer

Beilagen:

- Kopie Schreiben Zivilgericht Basel-Stadt vom 11.10.2002
- Übertragungserklärung

IPR LÖRRACHERSTRASSE 50 • CH-4125 RIEHEN  
TEL.+41+61 645 19 00 • FAX+41+61 645 19 11

*BioEqual*

EPO - Munich  
47  
13. Dez. 2003

Einschreiben/Prioritär

Europäisches Patentamt  
Erhardtstrasse 27  
D-80331 München

Muttenz, 11. Dezember 2003

**Änderung der Zustelladresse**

Sehr geehrte Damen und Herren

Da unser Patentanwalt Herr Dr. Helmut Goth (Erlensträsschen 63, CH-4125 Riehen) aus gesundheitlichen Gründen eine ungewisse Zeit ausfällt, möchten wir Sie bitten, sämtliche Korrespondenz betreffend nachstehende Anmeldungen

- EP 0740938 B1 (BioE/6003/1) 96 109604.5
- 97 904 976.4 (BioE/3710/2)
- 99 939 884.5 (BioE/3515/1)
- 03010956.5 (BioE/2500/5)
- 03010954.0 (BioE/6020/5)
- 03010953.2 (BioE/3508/6)
- 03010955.7 (BioE/6010/7)
- 03016284.6 (BioE/3905/0)
- 03019157.1 (BioE/3516/3)

an folgende Adresse zu senden:

BioEqual AG  
Hofackerstrasse 12  
CH-4132 Muttenz.

Leider wurde schon eingeschriebene Post dem EPA retourniert, da diese bei der Poststelle nicht abgeholt wurde. Könnten Sie uns diese Post wenn möglich noch zustellen.

Für Ihr Verständnis danken wir Ihnen im voraus bestens und grüssen Sie

freundlich  
BioEqual AG

  
H. Meyer

  
U. Glaser

*BioEqual AG*  
HOFACKERSTRASSE 12 • CH-4132 MUTTENZ  
TEL: +41+61 465 74 40 • FAX: +41+61 465 74 49  
[info@bioequal.ch](mailto:info@bioequal.ch)

**Europäisches  
Patentamt****European  
Patent Office****Office européen  
des brevets**Direktion 5.2.4  
Patentverwaltung  
RechtsabteilungDirectorate 5.2.4  
Patent Administration  
Legal DivisionDirection 5.2.4  
Administration des brevets  
Division juridique

EPA/EPO/OEB - D-80298 München

Dr. Helmut Goth  
Erlensträsschen 63

CH- 4125 Riehen

✉ EPA/EPO/OEB  
D-80298 München  
☎ +49-89 / 2399 - 0  
Tx 523 656 apmu d  
Fax +49-89 / 2399 - 5148Durchwahl/Direct dial/  
Ligne 5103 mhcIhr Zeichen:  
Unser Zeichen:GOT/hg  
Legal R90 - 287 / 2002

Zeichen/Reference/Référence

29.08.03

Anmelderin:  
Europäische Patentanmeldungen: 01 129 051.7

IPR Institute for Pharmaceutical research AG

Datum/Date/Date

01 129 078.0  
97 904 976.4  
99 939 884.5**MITTEILUNG ÜBER DIE WIEDERAUFNAHME DES VERFAHRENS NACH  
REGEL 90(2) EPÜ**

Sehr geehrter Herr Goth,

Bitte finden Sie als Anlage eine Kopie der Mitteilung über die Wiederaufnahme des  
Verfahrens nach Regel 90 (2) EPÜ, die vom EPA an Herrn Meyer geschickt wurde.

Mit freundlichen Grüßen

Rechtsabteilung  
Hans Christian Haugg



1

Europäisches  
PatentamtEuropean  
Patent OfficeOffice européen  
des brevetsDirektion 5.2.4  
Patentverwaltung  
RechtsabteilungDirectorate 5.2.4  
Patent Administration  
Legal DivisionDirection 5.2.4  
Administration des brevets  
Division juridique

EPA/EPO/OEB - D-80298 München

Hans Meyer  
c/o BioEqual AG  
Hofackerstrasse 12  
  
CH- 4132 Muttenz BL

✉ EPA/EPO/OEB  
D-80298 München  
☎ +49-89 / 2399 - 0  
Tx 523 656 epmu d  
Fax +49-89 / 2399 - 5148

Durchwahl/Direct dial/  
Ligne directe:

5103 - mhc

Zeichen/Reference/Référence

Unser Zeichen:

Legal R90 287 / 2002

29. 08. 03

Anmelderin:

IPR Institute for Pharmaceutical research AG

Europäische Patentanmeldungen: 01 129 051.7  
01 129 078.0  
97 904 976.4  
99 939 884.5

Datum/Date/Date

## MITTEILUNG ÜBER DIE WIEDERAUFNAHME DES VERFAHRENS NACH REGEL 90(2) EPÜ

### 1. Zuständigkeit

Für die Unterbrechung und Wiederaufnahme des Verfahrens ist nur die Rechtsabteilung zuständig (ABl. EPA 1989, 177 Nr. 1. 2. b). Bitte richten Sie daher alle diesbezügliche Korrespondenz unter dem oben angegebenen Zeichen (Legal R 90 - 287/02) nur an die Rechtsabteilung in München. Die Rechtsabteilung gibt von sich aus Informationen über die Unterbrechung und Wiederaufnahme des Verfahrens zu den Akten der betroffenen Anmeldungen und Patente.

### 2. Wiederaufnahme des Verfahrens nach Regel 90 (2) EPÜ

Da dem Europäischen Patentamt mit Eingabe vom 12. Dezember 2002 bekannt worden ist, wer die Berechtigung erlangt hat, das Verfahren vor dem Europäischen Patentamt fortzusetzen, wird hiermit gemäß Regel 90 (2) EPÜ mitgeteilt, dass nach Ablauf einer Frist von fünf Monaten nach Zustellung dieser Mitteilung (Regel 78 (3) EPÜ) mit Hans Meyer, c/o BioEqual AG, Hofackerstrasse 12, CH- 4132 Muttenz BL als benanntem Konkursverwalter der Anmelderin das Verfahren wieder aufgenommen wird.

Der Tag der Wiederaufnahme ist somit der **09. Februar 2004**.

### 3. Fristen (Regel 90 (4) EPÜ)

Die am Tag der Unterbrechung für den Anmelder oder Patentinhaber laufenden Fristen beginnen an dem Tag von neuem zu laufen, an dem das Verfahren wieder aufgenommen wird; hiervon gibt es jedoch zwei Ausnahmen (Regel 90 (4) Satz 1 EPÜ):

a) Frist und Nachfrist für die Stellung des Prüfungsantrags sowie für die Entrichtung der Prüfungsgebühr und Zuschlagsgebühr, Artikel 94 (2), Regel 85 b EPÜ

Vom Tag der Wiederaufnahme des Verfahrens an läuft die unterbrochene Frist nur noch für die verbliebene Zeit weiter (J 07/83, ABI. EPA 1984, 211). Liegt dieser Tag später als 2 Monate vor Ablauf der Frist, so kann ein Prüfungsantrag noch bis zum Ablauf von 2 Monaten nach diesem Tag gestellt werden (Regel 90 (4) Satz 2 EPÜ).

b) Frist für die Entrichtung der Jahresgebühren

Läuft am Tag der Unterbrechung bereits die Frist von 6 Monaten nach Artikel 86 (2) EPÜ, so läuft vom Tag der Wiederaufnahme des Verfahrens an die unterbrochene Frist nur noch für die verbliebene Zeit weiter. Jahresgebühren, die in der Zeit zwischen dem Tag der Unterbrechung und dem Tag vor der Wiederaufnahme des Verfahrens fällig geworden wären, werden am Tag der Wiederaufnahme fällig (J./87, ABI: EPA 1988, 323). Für sie beginnt also am Tag der Wiederaufnahme die volle 6-Monatsfrist des Artikels 86 (2) EPÜ zu laufen.

### 4. Fristenberechnung

Um Ihnen die Wiederaufnahme des Verfahrens zu erleichtern, wird Ihnen nachfolgend die Lage bezüglich der oben genannten Fristen (Prüfungsantrag und -gebühr, Jahresgebühr, Zusatzgebühren) und der Fristen im Zusammenhang mit einem Bescheid oder einer Mitteilung des EPA mitgeteilt.

Da die Rechtsabteilung diese Fristen nur aus Service-Gründen berechnet, werden Sie gebeten, die Informationen bei dem Organ des EPA zu überprüfen, bei dem die europäische Patentanmeldung zur Zeit anhängig ist (Eingangsstelle der GD 1 in Den Haag, Formalprüfung der GD 2 oder Geschäftsstelle der GD 3 in München).

**Aus etwaigen Unrichtigkeiten in den Fristenblättern können zuständigkeitshalber keine Ansprüche hergeleitet werden.**

a) *Fristen in der europäischen Patentanmeldung 99 939 884.5:*

i) Jahresgebühr

Der Fälligkeitstag der im Unterbrechungszeitraum fällig gewordenen Jahresgebühr für das fünfte Jahr verschiebt sich auf den Tag der Wiederaufnahme des Verfahrens (J..87, ABI. EPA 1988, 323). Somit ist die Jahresgebühr am 09. Februar 2004 fällig.

Erfolgt die Zahlung nicht bis zu diesem neuen Fälligkeitstag, so kann eine wirksame Zahlung noch innerhalb von 6 Monaten nach Fälligkeit vorgenommen werden, sofern gleichzeitig eine Zuschlagsgebühr entrichtet wird (Artikel 86 (2) EPÜ).

ii) Fristen im Zusammenhang mit der Mitteilung vom 16. Juli 2002

Die in dieser Mitteilung der Generaldirektion 2 des EPA festgesetzten 3-monatigen Fristen beginnen ab dem Tag von neuem zu laufen, an dem das Verfahren wieder aufgenommen wird.

b) *Fristen in der europäischen Patentanmeldung 97 904 976.4:*

Die in der Mitteilung vom 11. Juni 2002 der Generaldirektion 2 des EPA festgesetzte 4-monatige Frist beginnt ab dem Tag von neuem zu laufen, an dem das Verfahren wieder aufgenommen wird.

c) *Fristen in den europäischen Patentanmeldung 01 129 051.7:*

Gemäß der Mitteilung der Generaldirektion 1 des EPA vom 28. Juni 2002 gilt diese europäische Patentanmeldung als zurückgenommen. Die in dieser Mitteilung festgesetzte Frist von zwei Monaten beginnt ab dem Tag von neuem zu laufen, an dem das Verfahren wieder aufgenommen wird.

d) *Fristen in den europäischen Patentanmeldung 01 129 078.0:*

Gemäß der Mitteilung der Generaldirektion 1 des EPA vom 28. Juni 2002 gilt diese europäische Patentanmeldung als zurückgenommen. Die in dieser Mitteilung festgesetzte Frist von zwei Monaten beginnt ab dem Tag von neuem zu laufen, an dem das Verfahren wieder aufgenommen wird.

5. Eintragung von Rechtsübergängen

Der Rechtsübergang der europäischen Patentanmeldung wird **auf Antrag** eines Beteiligten in das europäische Patentregister eingetragen, wenn eine Abschrift des Übertragungsvertrages oder der öffentlichen Urkunden, aus denen sich der Rechtsübergang ergibt, oder zur Feststellung des Rechtsübergangs ausreichende Auszüge aus dem Vertrag oder den Urkunden eingereicht werden (Regel 20 (1) Satz 1 EPÜ. Dieser Eintragungsantrag gilt erst als gestellt, wenn eine Verwaltungsgebühr entrichtet worden ist (Regel 20 (2) Satz 1 EPÜ).

7. Beschwerdefähige Entscheidungen (Art. 106 EPÜ)

Sollten Sie gegen diese Mitteilung Einwände haben, so beantragen Sie bitte innerhalb von 2 Monaten nach Zustellung dieser Mitteilung eine beschwerdefähige Entscheidung der Rechtsabteilung.

  
Rechtsabteilung  
Hans-Christian Haugg



## Konkursamt des Kantons Basel-Stadt

Bäumleingasse 5, 4001 Basel  
Postkonto 40-125-6  
Telefon 061/267 83 76  
Dr. G. Vonder Mühl, Vorsteher  
12. Dezember 2002 VdM/ro

A-POST  
Herrn  
Hans Meyer-Kern  
Bäumliweg 18  
4125 Riehen

— bitte in der  
Antwort  
wiederholen.

**Betrifft: Konkurs I.P.R. Institute for Pharmaceutical Research AG/D**

Sehr geehrter Herr Meyer

Nachdem der Konkurs über die I.P.R. Institute for Pharmaceutical Research AG definitiv eingestellt und die Kosten des Verfahrens abgerechnet worden sind, verbleibt ein Saldo von CHF 607.70, den wir Ihnen in den nächsten Tagen per Postanweisung überweisen werden.

Wir machen Sie darauf aufmerksam, dass die Liquidation der I.P.R. Institute for Pharmaceutical Research AG somit nicht abgeschlossen ist und der Ihnen als Liquidator der Gesellschaft überwiesene Betrag gemäss Art. 743 Abs. 1 OR zu verwenden ist.

Mit freundlichen Grüssen  
KONKURSAMT BASEL-STADT

## Übertragungserklärung

Wir, die unterzeichneten Vertragsparteien

IPR Institute for Pharmaceutical Research AG  
eine unter schweizerischem Recht eingetragene Gesellschaft,  
Lörracherstr. 58, CH-4125 Riehen,  
nachstehend als „IPR“ bezeichnet,

und

Dr. Tobias A. Thommen,  
Unterer Rheinweg 38, CH-4057 Basel,  
nachstehend als „Dr. Thommen“ bezeichnet,

erklären hiermit folgendes:

Gemäss Vertrag vom 15. Mai 2002 zwischen IPR und Dr. Thommen wurden alle Rechte an der europäischen Patentanmeldung Nr. 99939884.5-2112 für alle benannten Vertragsstaaten einschliesslich des Rechts der Prioritätsbeanspruchung von IPR auf Dr. Thommen übertragen.

IPR überträgt daher alle Rechte an der europäischen Patentanmeldung Nr. 99939884.5-2112 einschliesslich des Rechts auf Prioritätsbeanspruchung für alle genannten Vertragsstaaten auf Dr. Thommen, und Dr. Thommen stimmt dieser Übertragung zu.

Diese Übertragung tritt mit Unterzeichnung dieser Erklärung durch die Vertragsparteien in Kraft.

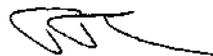
Riehen, den 22. Juli 2002

IPR Institute for  
Pharmaceutical Research AG



(Hans Meyer)  
Präsident des Verwaltungsrates

Dr. Tobias A. Thommen



(Dr. Tobias A. Thommen)

Dr. Helmut Goth

Patentanwalt beim Europäischen Patentamt zugelassener Vertreter  
Immenbachstrasse 16 · CH-4125 Riehen · Telefon: +41(0)61 6413920 · Fax: +41(0)61 6439444 · E-mail: [he.goth@bluewin.ch](mailto:he.goth@bluewin.ch)

EPO - Munich  
22  
26. Okt. 2002

Absender: Dr. H. Goth, Erlensträsschen 63, CH-4125 Riehen

EINSCHREIBEN

Europäisches Patentamt  
Generaldirektion 2  
Ehrhardtstrasse 27  
D-80298 München

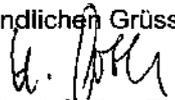
Ihr Zeichen	Ihre Nachricht vom	Mein Zeichen	Datum
	30.08.2002	IPR/3315/1	24.10.2002

**Europäische Patentanmeldung Nr.99939884.5-2112 1143950**  
**Anmelder: IPR Institute for Pharmaceutical Research AG**

Sehr geehrte Frau Lau

Bezugnehmend auf den Bescheid vom 30.08.2002 erhalten Sie in der Anlage die korrigierte Übertragungserklärung für die oben genannte Anmeldung, in welcher der Anmelder nunmehr korrekt als „IPR Institute for Pharmaceutical Research AG“ bezeichnet ist.

Mit freundlichen Grüssen

  
(Dr. Helmut Goth – Reg. Nr. 25310))

Anlage(n): korrigierte Übertragungserklärung



Europäisches  
Patentamt

European  
Patent Office

Office européen  
des brevets

Direktion 5.1.1  
Patentverwaltung  
Rechtsabteilung

Directorate 5.1.1  
Patent Administration  
Legal Division

Direction 5.1.1  
Administration des brevets  
Division juridique

EPA/EPO/OEB - D-80298 München

Goth, Helmut, Dr.  
IPR-Institute for Pharmaceutical Research  
AG,  
Lörracherstrasse 50  
4125 Riehen  
CH

☒ EPA/EPO/OEB  
D-80298 München  
☎ +49-89 / 2399 - 0  
Tx 523 656 epmu d  
Fbx +49-89 / 2399 - 5148

Durchwahl/Direct dial/  
separate: 2399-5148  
2399-5148

Legal B90-  
287/02

21.10.2002  
Date/Date/Date

IPR-Institute for Pharmaceutical Research AG

Europäische Patentanmelder:

01129051.7
01129078.0
97904976.4
99939884.5

Ihr Schreiben vom 6. September 2002  
YN/Bü

**MITTEILUNG ÜBER DIE UNTERBRECHUNG DES VERFAHRENS NACH REGEL  
90 (1) (b) EPÜ**

Sehr geehrter Damen und Herren,

1. Zuständigkeit

Für die Unterbrechung und Wiederaufnahme des Verfahrens ist nur die Rechts-  
abteilung zuständig (ABI. EPA 1989, 177 Nr. 1.2.b). Bitte richten Sie daher alle

---

diesbezügliche Korrespondenz unter dem oben angegeben Zeichen (Legal R 90 - 287/02) nur an die Rechtsabteilung in München.

Die Rechtsabteilung gibt von sich aus Informationen über die Unterbrechung und Wiederaufnahme des Verfahrens zu den Akten der betroffenen Anmeldungen und Patente.

Dem Europäischen Patentamt wurde mitgeteilt, daß die Anmelderin der o.a. Patentanmeldungen in Konkurs gegangen ist. Aus diesem Grund mußte das Verfahren von Amts wegen in allen anhängigen Patentanmeldungen der sich in Konkurs befindlichen Patentanmelderin unterbrochen werden. Dies geschieht zum Schutze dieser anhängigen Patentanmeldungen, damit keine Rechtsverluste aufgrund von verstrichenen Fristen eintreten können. Ist dem Amt bekannt, wer die verwalterischen Belange für die Anmelder regelt (z.B. auch ein Konkursverwalter), so setzt es das Verfahren nach einer angemessenen Zeit mit diesem fort. Das festgesetzte Datum der Wiederaufnahme des Verfahrens kann nicht verlängert werden. Dem Berechtigten (in der Regel der Konkursverwalter) steht frei, sich durch einen zugelassenen Vertreter vor dem Europäischen Patentamt vertreten zu lassen. Die Vollmacht eines Vertreters für eine Firma, die in Konkurs gegangen ist, erlischt automatisch.

## 2. Unterbrechung des Verfahrens

Das Verfahren vor dem Europäischen Patentamt **wird** in den europäischen Patentanmeldungen

01129051.7
01129078.0
97904976.4
99939884.5

**von Amts wegen** ab dem **20. August 2002** unterbrochen wegen eines Verfahrens, das gegen das Vermögen des Anmelders oder Patentinhabers gerichtet ist, aufgrund dessen der Anmelder oder Patentinhaber aus rechtlichen Gründen verhindert ist, das Verfahren vor dem Europäischen Patentamt fortzusetzen (Regel 90 (1) b) EPÜ).

Der eingetragene Vertreter in den jeweiligen Anmeldungen erhält eine Kopie dieses Schreibens.

## 3. Wiederaufnahme des Verfahrens

Die Wiederaufnahme richtet sich nach Regel 90 (2).

## 4. Fristen (Regel 90 (4) EPÜ)

Die am Tag der Unterbrechung für den Anmelder oder Patentinhaber laufenden Fristen beginnen an dem Tag von neuem zu laufen, an dem das Verfahren wiederaufgenommen wird; hiervon gibt es jedoch zwei Ausnahmen (Regel 90 (4) Satz 1 EPÜ):

a) Frist und Nachfrist für die Stellung des Prüfungsantrags sowie für die Entrichtung der Prüfungsgebühr und Zuschlagsgebühr, Artikel 94 (2), Regel 85b EPÜ

Vom Tag der Wiederaufnahme des Verfahrens an läuft die unterbrochene Frist nur noch für die verbliebene Zeit weiter (J 07/83, ABl. EPA 1984, 211). Liegt dieser Tag später als 2 Monate vor Ablauf der Frist, so kann ein Prüfungsantrag noch bis zum Ablauf von 2 Monaten nach diesem Tag gestellt werden (Regel 90 (4) Satz 2 EPÜ).

b) Frist für die Entrichtung der Jahresgebühren

Läuft am Tag der Unterbrechung bereits die Frist von 6 Monaten nach Artikel 86 (2) EPÜ, so läuft vom Tag der Wiederaufnahme des Verfahrens an die unterbrochene Frist nur noch für die verbliebene Zeit weiter. Jahresgebühren, die in der Zeit zwischen dem Tag der Unterbrechung und dem Tag vor der Wiederaufnahme des Verfahrens fällig geworden wären, werden am Tag der Wiederaufnahme fällig (J. /87, ABl. EPA 1988, 323). Für sie beginnt also am Tag der Wiederaufnahme die volle 6-Monatsfrist des Artikels 86 (2) EPÜ zu laufen.

#### 5. Eintragung von Rechtsübergängen

Der Rechtsübergang der europäischen Patentanmeldung wird auf Antrag eines Beteiligten in das europäische Patentregister eingetragen, wenn das Original oder eine beglaubigte oder einfache Abschrift des Übertragungsvertrages oder der öffentlichen Urkunden, aus denen sich der Rechtsübergang ergibt, oder zur Feststellung des Rechtsübergangs ausreichende Auszüge aus dem Vertrag oder den Urkunden eingereicht werden (Regel 20 (1) Satz 1 EPÜ). Dieser Eintragungsantrag gilt erst als gestellt, wenn eine Verwaltungsgebühr in Höhe von 75 EURO entrichtet worden ist (Regel 20 (2) Satz 1 EPÜ).

#### 6. Beschwerdefähige Entscheidung (Art. 106 EPÜ)

Sollten Sie gegen diese Mitteilung Einwände haben, so beantragen Sie bitte innerhalb von 2 Monaten nach Zustellung derselben eine beschwerdefähige Entscheidung der Rechtsabteilung.

Rechtsabteilung

i.A.

**V.I. KATTWINKEL**



**Europäisches  
Patentamt**

**European  
Patent Office**

**Office européen  
des brevets**

Direktion 5.1.1  
Patentverwaltung  
Rechtsabteilung

Directorate 5.1.1  
Patent Administration  
Legal Division

Direction 5.1.1  
Administration des brevets  
Division juridique

EPA/EPO/OEB - D-80298 München

**Konkursamt des Kantons BASEL-Stadt**  
Bäumleingasse 5  
CH - 4001 Basel

✉ EPA/EPO/OEB  
D-80298 München  
☎ +49-89 / 2399 - 0  
Tx 523 656 epmu d  
Fax +49-89 / 2399 - 5148

Durchwahl/Direct dial/  
Ligne directe

2399-5117

2399-5148

Legal R90/Procé/Référence

287/02

21.10.2002

IPR-Institute for Pharmaceutical Research AG

Europäische Patentanmeldungen:

01129051.7

01129078.0

97904976.4

99939884.5

Ihr Schreiben vom 6. September 2002

YN/Bü

**MITTEILUNG ÜBER DIE UNTERBRECHUNG DES VERFAHRENS NACH REGEL  
90 (1) (b) EPÜ**

Sehr geehrter Damen und Herren,

### 1. Zuständigkeit

Für die Unterbrechung und Wiederaufnahme des Verfahrens ist nur die Rechtsabteilung zuständig (ABl. EPA 1989, 177 Nr. 1.2.b). Bitte richten Sie daher alle diesbezügliche Korrespondenz unter dem oben angegebenen Zeichen (Legal R 90 - 287/02) nur an die Rechtsabteilung in München.

Die Rechtsabteilung gibt von sich aus Informationen über die Unterbrechung und Wiederaufnahme des Verfahrens zu den Akten der betroffenen Anmeldungen und Patente.

Dem Europäischen Patentamt wurde mitgeteilt, daß die Anmelderin der o.a. Patentanmeldungen in Konkurs gegangen ist. Aus diesem Grund mußte das Verfahren von Amts wegen in allen anhängigen Patentanmeldungen der sich in Konkurs befindlichen Patentanmelderin unterbrochen werden. Dies geschieht zum Schutze dieser anhängigen Patentanmeldungen, damit keine Rechtsverluste aufgrund von verstrichenen Fristen eintreten können. Ist dem Amt bekannt, wer die verwalterischen Belange für die Anmelder regelt (z.B. auch ein Konkursverwalter), so setzt es das Verfahren nach einer angemessenen Zeit mit diesem fort. Das festgesetzte Datum der Wiederaufnahme des Verfahrens kann nicht verlängert werden. Dem Berechtigten (in der Regel der Konkursverwalter) steht frei, sich durch einen zugelassenen Vertreter vor dem Europäischen Patentamt vertreten zu lassen. Die Vollmacht eines Vertreters für eine Firma, die in Konkurs gegangen ist, erlischt automatisch.

## 2. Unterbrechung des Verfahrens

Das Verfahren vor dem Europäischen Patentamt **wird** in den europäischen Patentanmeldungen

01129051.7
01129078.0
97904976.4
99939884.5

**von Amts wegen** ab dem **20. August 2002** unterbrochen wegen eines Verfahrens, das gegen das Vermögen des Anmelders oder Patentinhabers gerichtet ist, aufgrund dessen der Anmelder oder Patentinhaber aus rechtlichen Gründen verhindert ist, das Verfahren vor dem Europäischen Patentamt fortzusetzen (Regel 90 (1) b) EPÜ).

Der eingetragene Vertreter in den jeweiligen Anmeldungen erhält eine Kopie dieses Schreibens.

## 3. Wiederaufnahme des Verfahrens

Die Wiederaufnahme richtet sich nach Regel 90 (2).

## 4. Fristen (Regel 90 (4) EPÜ)

Die am Tag der Unterbrechung für den Anmelder oder Patentinhaber laufenden Fristen beginnen an dem Tag von neuem zu laufen, an dem das Verfahren wiederaufgenommen wird; hiervon gibt es jedoch zwei Ausnahmen (Regel 90 (4))

Satz 1 EPÜ):

a) Frist und Nachfrist für die Stellung des Prüfungsantrags sowie für die Entrichtung der Prüfungsgebühr und Zuschlagsgebühr, Artikel 94 (2), Regel 85b EPÜ

Vom Tag der Wiederaufnahme des Verfahrens an läuft die unterbrochene Frist nur noch für die verbliebene Zeit weiter (J 07/83, ABl. EPA 1984, 211). Liegt dieser Tag später als 2 Monate vor Ablauf der Frist, so kann ein Prüfungsantrag noch bis zum Ablauf von 2 Monaten nach diesem Tag gestellt werden (Regel 90 (4) Satz 2 EPÜ).

b) Frist für die Entrichtung der Jahresgebühren

Läuft am Tag der Unterbrechung bereits die Frist von 6 Monaten nach Artikel 86 (2) EPÜ, so läuft vom Tag der Wiederaufnahme des Verfahrens an die unterbrochene Frist nur noch für die verbliebene Zeit weiter. Jahresgebühren, die in der Zeit zwischen dem Tag der Unterbrechung und dem Tag vor der Wiederaufnahme des Verfahrens fällig geworden wären, werden am Tag der Wiederaufnahme fällig (J. /87, ABl. EPA 1988, 323). Für sie beginnt also am Tag der Wiederaufnahme die volle 6-Monatsfrist des Artikels 86 (2) EPÜ zu laufen.

#### 5. Eintragung von Rechtsübergängen

Der Rechtsübergang der europäischen Patentanmeldung wird auf Antrag eines Beteiligten in das europäische Patentregister eingetragen, wenn das Original oder eine beglaubigte oder einfache Abschrift des Übertragungsvertrages oder der öffentlichen Urkunden, aus denen sich der Rechtsübergang ergibt, oder zur Feststellung des Rechtsübergangs ausreichende Auszüge aus dem Vertrag oder den Urkunden eingereicht werden (Regel 20 (1) Satz 1 EPÜ). Dieser Eintragungsantrag gilt erst als gestellt, wenn eine Verwaltungsgebühr in Höhe von 75 EURO entrichtet worden ist (Regel 20 (2) Satz 1 EPÜ).

#### 6. Beschwerdefähige Entscheidung (Art. 106 EPÜ)

Sollten Sie gegen diese Mitteilung Einwände haben, so beantragen Sie bitte innerhalb von 2 Monaten nach Zustellung derselben eine beschwerdefähige Entscheidung der Rechtsabteilung.

Rechtsabteilung

i.A.

V. Kattwinkel-Bach

## Übertragungserklärung

Wir, die unterzeichneten Vertragsparteien

IPR Institute for Pharmaceutical Research Riehen AG  
eine unter schweizerischem Recht eingetragene Gesellschaft,  
Lörracherstr. 58, CH-4125 Riehen,  
nachstehend als „IPR“ bezeichnet,

und

Dr. Tobias A. Thommen,  
Unterer Rheinweg 38, CH-4057 Basel,  
nachstehend als „Dr. Thommen“ bezeichnet,

erklären hiermit folgendes:

Gemäss Vertrag vom 15. Mai 2002 zwischen IPR und Dr. Thommen wurden alle Rechte an der europäischen Patentanmeldung Nr. 99939884.5-2112 für alle benannten Vertragsstaaten einschliesslich des Rechts der Prioritätsbeanspruchung von IPR auf Dr. Thommen übertragen.

IPR überträgt daher alle Rechte an der europäischen Patentanmeldung Nr. 99939884.5-2112 einschliesslich des Rechts auf Prioritätsbeanspruchung für alle genannten Vertragsstaaten auf Dr. Thommen, und Dr. Thommen stimmt dieser Übertragung zu.

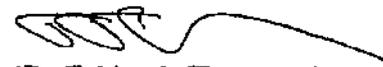
Diese Übertragung tritt mit Unterzeichnung dieser Erklärung durch die Vertragsparteien in Kraft.

Riehen, den 22. Juli 2002

IPR Institute for  
Pharmaceutical Research Riehen AG

  
(Hans Meyer)  
Präsident des Verwaltungsrates

Dr. Tobias A. Thommen

  
(Dr. Tobias A. Thommen)



EPA/EPO/OEB  
 D-80298 München  
 +49 89 2399-0  
 TX 523 656 epmu d  
 FAX +49 89 2399-4465

Europäisches  
Patentamt

European  
Patent Office

Office européen  
des brevets

Generaldirektion 2

Directorate General 2

Direction Générale 2

Goth, Helmut, Dr.  
 IPR-Institute for Pharmaceutical Research  
 AG,  
 Lörracherstrasse 50  
 4125 Riehen  
 SUISSE



Datum/Date 30.08.02

Zeichen/Ref./Réf. IPR/3515/1	Anmeldung Nr./Application No./Demande n°/Patent Nr./Patent No./Brevet n°. 99939884.5-2112 1143950
Anmelder/Applicant/Demandeur/Patentinhaber/Proprietor/Titulaire IPR-Institute for Pharmaceutical Research AG	

Mitteilung über Mängel eines Antrags gemäss Regel 20 EPÜ  
und Aufforderung zu deren Beseitigung

Ihr Antrag vom 30.8.02 auf Eintragung einer die Person des Anmelders/Patentinhabers betreffenden Änderung in das europäische Patentregister weist folgende Mängel auf:

- Der Nachweis über Änderung der Person wurde bisher nicht in geeigneter Form erbracht (siehe zweite Seite, Bemerkung 1).
- Die Verwaltungsgebühr von EUR ..... wurde bisher nicht entrichtet (siehe zweite Seite, Bemerkung 2). Nach Regel 20(2) 1. Satz, EPÜ gilt jedoch Ihr Eintragungsantrag erst als gestellt, wenn diese Verwaltungsgebühr entrichtet worden ist.
- Anmelder ist IPR-Institute for Pharmaceutical Research AG .....  
und nicht IPR Institute for Pharmaceutical Research **Riehen** AG.  
Bitte senden Sie uns eine entsprechende Uebertragungserklärung. ....

Sie werden aufgefordert, innerhalb einer Frist von ZWEI MONATEN, gerechnet von der Zustellung dieses Bescheides, den festgestellten Mangel zu beheben. Werden die festgestellten Mängel nicht rechtzeitig behoben, so ist die Eintragung der Änderung gemäss Regel 20 EPÜ nicht möglich.

Sie werden darauf hingewiesen, dass ein Rechtsübergang dem Europäischen Patentamt gegenüber erst und nur insoweit wirksam wird, als er durch Vorlage der entsprechenden Beweismittel nachgewiesen wird (Regel 20(3) EPÜ, Richtlinien E-XIII, 1.4).

Bitte beachten Sie die auf der zweiten Seite abgedruckten Bemerkungen.

R. Lau  
 Formalsachbearbeiter  
 Tel. Nr.: (089) 2399-7452

Einschreiben



## Bemerkungen

### 1. Art der Beweismittel (Richtlinien E-XIII, 1-2).

Zum Nachweis des Rechtsübergangs sind geeignete schriftliche Beweismittel jeder Art zulässig. Als schriftliches Beweismittel ist beispielsweise eine Kopie eines der folgenden Dokumente geeignet:

- des Übertragungsvertrags,
- einer beglaubigten Abschrift der öffentlichen Urkunden, aus denen sich der Rechtsübergang ergibt, oder zur Feststellung des Rechtsübergangs ausreichende Auszüge aus den Urkunden,
- einer von beiden Vertragsparteien unterschriebenen Übergangserklärung
- einer vom bisherigen Rechtsinhaber unterschriebenen Übergangserklärung.

Wird festgestellt, dass die vorgelegten Beweismittel nicht ausreichen, so unterrichtet das EPA den Beteiligten, der die Änderung der Person beantragt, entsprechend und fordert ihn auf, die angegebenen Mängel zu beseitigen.

Entspricht der Antrag Regel 20(1) EPÜ, so wird der Übergang unter dem Tag eingetragen, an dem der Antrag, die erforderlichen Beweismittel oder die Gebühr beim EPA eingegangen ist, je nachdem, welcher dieser der letzte ist.

### 2. Verwaltungsgebühr

Für die Eintragung des Rechtsübergangs einer jeden Anmeldung oder eines jeden Patents ist eine Verwaltungsgebühr zu entrichten (Regel 20(2) EPÜ).

### 3. Sprache

Die Unterlagen können in jeder Sprache eingereicht werden. Das Europäische Patentamt kann jedoch verlangen, dass innerhalb einer von ihm zu bestimmenden Frist, die nicht kürzer als einen Monat sein darf, eine Übersetzung in einer seiner Amtssprachen eingereicht wird (Regel 1 (3) EPÜ).

### 4. Stellung des Einsprechenden

Die Stellung des Einsprechenden kann nicht durch Rechtsgeschäft übertragen werden.

Anmeldung Nr./Application No./Demande n°//Patent Nr./Patent No./Brevet n°	Blatt/Page/Feuille
99939884.5 EINSCHREIBEN	2

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

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum  
Internationales Büro



INTERNATIONAL PATENT COOPERATION TREATY (PCT) PATENT APPLICATION PUBLISHED BY THE WORLD INTELLECTUAL PROPERTY ORGANIZATION

(43) Internationales Veröffentlichungsdatum  
23. März 2000 (23.03.2000)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer  
WO 00/15202 A3

- (51) Internationale Patentklassifikation: A61K 47/14 (81) Bestimmungsstaaten (*national*): AE, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CU, CZ, DE, DK, EE, ES, FL, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW.
- (21) Internationales Aktenzeichen: PCT/CH99/00409
- (22) Internationales Anmeldedatum:  
3. September 1999 (03.09.1999)
- (25) Einreichungssprache: Deutsch
- (26) Veröffentlichungssprache: Deutsch
- (30) Angaben zur Priorität:  
98117114.3 10. September 1998 (10.09.1998) EP  
99104466.0 5. März 1999 (05.03.1999) EP
- (71) Anmelder (*für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von US*): IPR-INSTITUTE FOR PHARMACEUTICAL RESEARCH AG [CH/CH]; Lörracherstrasse 50, CH-4125 Riehen (CH).
- (72) Erfinder; und
- (75) Erfinder/Anmelder (*nur für US*): MEYER, Hans [CH/CH]; Bäumliweg 18, CH-4125 Riehen (CH). WASMER, Hermann [CH/CH]; Störcklingasse 60, CH-4125 Riehen (CH).
- (74) Anwalt: GOTH, Helmut; Erlensträsschen 63, CH-4125 Riehen (CH).
- (84) Bestimmungsstaaten (*regional*): ARIPO-Patent (GH, GM, KE, LS, MW, SD, SL, SZ, UG, 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), OAPI-Patent (BF, BI, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).
- Veröffentlicht:  
— mit internationalem Recherchenbericht
- (88) Veröffentlichungsdatum des internationalen Recherchenberichts: 9. August 2001
- 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.

(54) Title: TOPICAL APPLICATION PRODUCTS

WO 00/15202 A3 (54) Bezeichnung: TOPISCH ANWENDBARE MITTEL

(57) Abstract: The invention relates to water-free topical application products for the treatment of nail diseases and nail care, containing one or more C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alkyl esters of lactic acid, malic acid, tartaric acid or citric acid as carriers in addition to one or more active substances and optionally physiologically compatible adjuvants. The products disclosed in the invention are also suitable for the treatment of mycotic infections of the hooves, paws and claws of pets and domestic animals in veterinary medicine.

(57) Zusammenfassung: Es werden wasserfreie, topisch anwendbare Mittel zur Behandlung von Nagelerkrankungen und zur Nagelpflege beschrieben, die neben einer oder mehrerer Wirksubstanzen, einen oder mehrere C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylester der Milchsäure, der Äpfelsäure, der Weinsäure oder der Zitronensäure als Carrier und gegebenenfalls physiologisch verträgliche Hilfsstoffe enthalten. Die erfindungsgemässen Mittel sind auch in der Veterinärmedizin zur Behandlung von Pilzinfektionen der Hufe, Klauen und Krallen von Haus- und Nutztieren geeignet.



## Konkursamt des Kantons Basel-Stadt

EPO - Munich  
68  
18. Okt. 2002

Bäumleingasse 5, CH-4001 Basel  
Postkonto 40-125-6  
Telefon 061/267 94 73  
lic. iur. Y. Nabholz, Adv., Konkursverwalterin  
16. Oktober 2002 YN/-

EINSCHREIBEN  
Europäisches Patentamt  
Generaldirektion 2  
z.Hd. Herrn R. Lau  
D-80298 München

999 39886.5

bitte in der  
Antwort  
wiederholen

**Betrifft: Konkurs I.P.R. Institute for Pharmaceutical Research AG/IPR/3515/1**

Sehr geehrter Herr Lau

In rubrizierter Angelegenheit beziehen wir uns auf Ihr Schreiben vom 30. August 2002 an Herrn Dr. Goth, CH-Riehen, sowie auf unser Schreiben vom 6. September 2002 an Sie. Da der Konkurs am 11. Oktober 2002 durch Verfügung des Zivilgerichts Basel-Stadt mangels Aktiven eingestellt worden ist, kann der mangelhafte Antrag vom 5. August 2002 erneuert werden. Wir werden aus diesem Grund den Bescheid vom 30. August 2002 heute an Herrn Dr. Goth weiterleiten.

Besten Dank für Ihre Bemühungen.

Mit freundlichen Grüßen

KONKURSAMT BASEL-STADT

**Beilage:** - Kopie Ihres Schreibens vom 30. August 2002  
- Kopie der Einstellungsverfügung des Zivilgerichts Basel-Stadt



## Zivilgericht Basel-Stadt

Postfach 964, 4001 Basel  
Bäumleingasse 5, 1. Stock, Büro 160  
Telefon (Direktwahl): 061 – 267 63 91/92  
Öffnungszeiten: 7.30 – 11.30 13.15 – 16.00  
Telefonzeiten: 7.30 – 11.00 13.45 – 16.00

Konkursamt Basel-Stadt

Grundbuchamt Basel-Stadt

Handelsregister Basel-Stadt

11. Oktober 2002 -/-

### BASEL - STADT

Gemäss Art. 176 SchKG teilen wir Ihnen mit, dass das Konkursverfahren

über **I.P.R. Institute for Pharmaceutical Research AG**

am 11. Oktober 2002 eingestellt worden ist.

Mit freundlichen Grüssen  
**ZIVILGERICHT BASEL-STADT**  
**PROZESSKANZLEI**



EPA/EPO/OEB  
 D-80298 München  
 ☎ +49 89 2399-0  
 TX 523 656 epmu d  
 FAX +49 89 2399-4465

Europäisches  
Patentamt

European  
Patent Office

Office européen  
des brevets

Generaldirektion 2

Directorate General 2

Direction Générale 2

Goth, Helmut, Dr.  
 IPR-Institute for Pharmaceutical Research  
 AG,  
 Lörracherstrasse 50  
 4125 Riehen  
 SUISSE

*Copy*



Datum/Date

30.03.02

Zaichen/Ref./Réf. IPR/3515/1	Anmeldung Nr./Application No./Demande n°/Patent Nr./Patent No./Brevet n°. 99939884.5-2112 1143950
Anmelder/Applicant/Demandeur/Patentinhaber/Proprietor/Titulaire IPR-Institute for Pharmaceutical Research AG	

**Mitteilung über Mängel eines Antrags gemäss Regel 20 EPÜ  
und Aufforderung zu deren Beseitigung**

Ihr Antrag vom *5.8.02* auf Eintragung einer die Person des Anmelders/Patentinhabers betreffenden Änderung in das europäische Patentregister weist folgende Mängel auf:

- [ ] Der Nachweis über Änderung der Person wurde bisher nicht in geeigneter Form erbracht (siehe zweite Seite, Bemerkung 1).
- [ ] Die Verwaltungsgebühr von EUR ..... wurde bisher nicht entrichtet (siehe zweite Seite, Bemerkung 2). Nach Regel 20(2) 1. Satz, EPÜ gilt jedoch Ihr Eintragungsantrag erst als gestellt, wenn diese Verwaltungsgebühr entrichtet worden ist.
- Anmelder ist IPR-Institute for Pharmaceutical Research AG .....  
und nicht IPR Institute for Pharmaceutical Research **Riehen** AG.  
Bitte senden Sie uns eine entsprechende Uebertragungserklärung. ....

Sie werden aufgefordert, innerhalb einer Frist von ZWEI MONATEN, gerechnet von der Zustellung dieses Bescheides, den festgestellten Mangel zu beheben. Werden die festgestellten Mängel nicht rechtzeitig behoben, so ist die Eintragung der Änderung gemäss Regel 20 EPÜ nicht möglich.

Sie werden darauf hingewiesen, dass ein Rechtsübergang dem Europäischen Patentamt gegenüber erst und nur insoweit wirksam wird, als er durch Vorlage der entsprechenden Beweismittel nachgewiesen wird (Regel 20(3) EPÜ, Richtlinien E-XIII, 1.4).

Bitte beachten Sie die auf der zweiten Seite abgedruckten Bemerkungen.

R. Lau  
 Formalsachbearbeiter  
 Tel. Nr.: (089) 2399-

Einschreiben

EPA Form 2503 12.01



COPY

Bemerkungen

1. Art der Beweismittel (Richtlinien E-XIII, 1-2).

Zum Nachweis des Rechtsübergangs sind geeignete schriftliche Beweismittel jeder Art zulässig. Als schriftliches Beweismittel ist beispielsweise eine Kopie eines der folgenden Dokumente geeignet:

- des Übertragungsvertrags,
- einer beglaubigten Abschrift der öffentlichen Urkunden, aus denen sich der Rechtsübergang ergibt, oder zur Feststellung des Rechtsübergangs ausreichende Auszüge aus den Urkunden,
- einer von beiden Vertragsparteien unterschriebenen Übergangserklärung
- einer vom bisherigen Rechtsinhaber unterschriebenen Übergangserklärung.

Wird festgestellt, dass die vorgelegten Beweismittel nicht ausreichen, so unterrichtet das EPA den Beteiligten, der die Änderung der Person beantragt, entsprechend und fordert ihn auf, die angegebenen Mängel zu beseitigen.

Entspricht der Antrag Regel 20(1) EPÜ, so wird der Übergang unter dem Tag eingetragen, an dem der Antrag, die erforderlichen Beweismittel oder die Gebühr beim EPA eingegangen ist, je nachdem, welcher dieser der letzte ist.

2. Verwaltungsgebühr

Für die Eintragung des Rechtsübergangs einer jeden Anmeldung oder eines jeden Patents ist eine Verwaltungsgebühr zu entrichten (Regel 20(2) EPÜ).

3. Sprache

Die Unterlagen können in jeder Sprache eingereicht werden. Das Europäische Patentamt kann jedoch verlangen, dass innerhalb einer von ihm zu bestimmenden Frist, die nicht kürzer als einen Monat sein darf, eine Übersetzung in einer seiner Amtssprachen eingereicht wird (Regel 1 (3) EPÜ).

4. Stellung des Einsprechenden

Die Stellung des Einsprechenden kann nicht durch Rechtsgeschäft übertragen werden.

Anmeldung Nr./Application No./Demande n° // Patent Nr./Patent No./Brevet n°	Blatt/Page/Feuille
99939884.5 EINSCHREIBEN	2

EPA Form 2503 11.98		7054020 26/08/02	
99939884.5	FORA		

# Vertrag

## Vertragspartner

Dr. Tobias A. Thommen, Unterer Rheinweg 38, 4057 Basel, im folgenden als „Dr. Thommen“ bezeichnet, und

IPR Institute for Pharmaceutical Research Riehen AG, Lörracherstr. 50, 4125 Riehen, im folgenden als „IPR“ bezeichnet, und

die Erfinder: Hans Meyer, Bäumlweg 18, CH-4125 Riehen, und  
Hermann Wasmer, Störklingasse 60, CH-4125 Riehen,

im folgenden als „die Erfinder“ bezeichnet.

## Gegenstand des Vertrages

Gegenstand des Vertrages ist die am 03.09.1999 durch IPR eingereichte PCT-Anmeldung mit dem internationalen Aktenzeichen PCT/CH99/00409 und folgende inzwischen daraus hervorgegangene Anmeldungen:

Europäische Patentanmeldung Nr. 99939884.5-2112 für die Vertragsstaaten

Belgien	Griechenland	Luxemburg	Schweden
Dänemark	Grossbritannien	Monaco	Schweiz
Deutschland	Irland	Niederlande	Spanien
Finnland	Italien	Österreich	Zypern
Frankreich	Liechtenstein	Portugal	

sowie die nationalen Anmeldungen in

Kanada (CA-Anmeldung Nr. 2,343,284, eingereicht am 3. September 1999 im Namen von IPR)

Japan (JP- Anmeldung Nr. 2000-569786, eingereicht am 3. September 1999 im Namen von IPR)

USA (US- Anmeldung Nr. 09/786,928, eingereicht am 19. Juni 2001 im Namen der Erfinder).

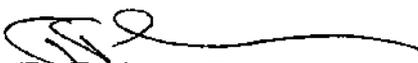
## Vereinbarung

Die oben genannte europäische Anmeldung sowie die oben genannten Anmeldungen in Kanada und Japan werden von IPR, und die oben genannte US-Anmeldung wird von den Erfindern gegen Entrichtung eines Betrages von insgesamt

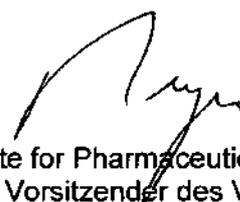
**Sfr. 100'000.—**

auf Dr. Thommen übertragen. Als Zahlungsfrist wird der 31. Mai 2002 vereinbart.

Riehen, den 15. Mai 2002



(Dr. Tobias A. Thommen)

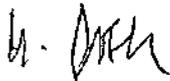


für IPR Institute for Pharmaceutical Research AG  
(Hans Meyer, Vorsitzender des Verwaltungsrates)

## Beglaubigung

Ich, Dr. Helmut Goth, zugelassener Vertreter vor dem EPA, beglaube hiermit, dass ich den Übertragungsvertrag zwischen IPR Institute for Pharmaceutical Research Riehen AG und Dr. Tobias A. Thommen vom 15. Mai 2002 bezüglich der Europäischen Patentanmeldung Nr. 99939884.5-2112 im Original gesehen habe und dass die in der Anlage beigefügte Kopie mit dem Original übereinstimmt.

Riehen, den 05. August 2002



(Dr. Helmut Goth - Reg.-Nr. 25310)

## Übertragungserklärung

Wir, die unterzeichneten Vertragsparteien

IPR Institute for Pharmaceutical Research Riehen AG  
eine unter schweizerischem Recht eingetragene Gesellschaft,  
Lörracherstr. 58, CH-4125 Riehen,  
nachstehend als „IPR“ bezeichnet,

und

Dr. Tobias A. Thommen,  
Unterer Rheinweg 38, CH-4057 Basel,  
nachstehend als „Dr. Thommen“ bezeichnet,

erklären hiermit folgendes:

Gemäss Vertrag vom 15. Mai 2002 zwischen IPR und Dr. Thommen wurden alle Rechte an der europäischen Patentanmeldung Nr. 99939884.5-2112 für alle benannten Vertragsstaaten einschliesslich des Rechts der Prioritätsbeanspruchung von IPR auf Dr. Thommen übertragen.

IPR überträgt daher alle Rechte an der europäischen Patentanmeldung Nr. 99939884.5-2112 einschliesslich des Rechts auf Prioritätsbeanspruchung für alle genannten Vertragsstaaten auf Dr. Thommen, und Dr. Thommen stimmt dieser Übertragung zu.

Diese Übertragung tritt mit Unterzeichnung dieser Erklärung durch die Vertragsparteien in Kraft.

Riehen, den 22. Juli 2002

IPR Institute for  
Pharmaceutical Research Riehen AG

  
(Hans Meyer)  
Präsident des Verwaltungsrates

Dr. Tobias A. Thommen

  
(Dr. Tobias A. Thommen)

Dr. Helmut Goth

Patentanwalt beim Europäischen Patentamt zugelassener Vertreter  
Erlensträsschen 63, CH-4125 Riehen · Telefon: +41(0)61 6439454 · Fax: +41(0)61 6439444 · E-Mail: [hgoth@datacomm.ch](mailto:hgoth@datacomm.ch)

---

Absender: Dr. H. Goth, Erlensträsschen 63, CH-4125 Riehen

EINGESCHRIEBEN

Europäisches Patentamt  
Generaldirektion 2  
Ehrhardtstrasse 27  
D-80298 München

EPO - Munich  
54

07. Aug. 2002

Ihr Zeichen

Ihre Nachricht vom

Unsere Zeichen  
GOT/ag

Datum  
05. August 2002

**Europäische Patentanmeldung Nr. 99939884.5-2112**  
**Anmelder: IPR Institute for Pharmaceutical Research Riehen AG**

Sehr geehrte Damen und Herren

Die obengeannte europäische Patentanmeldung wurde gemäss Vertrag vom 15. Mai 2002 für alle benannten Vertragsstaaten auf Herrn Dr. Tobias A. Thommen übertragen. Es wird gebeten diesen Rechtsübergang in das Europäische Patentsregister einzutragen. Die Gebühr für die Eintragung in Höhe von 75.— Euro wurde auf das Konto des Europäischen Patentamtes bei UBS, Bahnhofstrasse 45, CH-8021 Zürich, Konto-Nr. 280-322 005 60M eingezahlt.

Als Unterlagen werden überreicht:

Kopie des Vertrages vom 15. Mai 2002  
Beglaubigung dieser Kopie durch den Unterzeichneten  
Übertragungserklärung vom 22. Juli 2002.

Mit freundlichen Grüssen



(Dr. Helmut Goth – Reg. Nr. 25310)

Anlage(n): Kopie des Vertrages vom 15. Mai 2002  
Beglaubigung dieser Kopie  
Übertragungserklärung vom 22. Juli 2002



EPA/EPO/OEB  
 D-80298 München  
 +49 89 2399-0  
 TX 523 656 eprmu d  
 FAX +49 89 2399-4465

Europäisches  
 Patentamt

European  
 Patent Office

Office européen  
 des brevets

Generaldirektion 2

Directorate General 2

Direction Générale 2

Goth, Helmut, Dr.  
 IPR-Institute for Pharmaceutical Research  
 AG,  
 Lörracherstrasse 50  
 4125 Riehen  
 SUISSE



Datum/Date 16.07.02
------------------------

Zeichen/Ref./Réf. IPR/3515/1	Anmeldung Nr./Application No./Demande n°./Patent Nr./Patent No./Brevet n°. 99939884.5-2112/CH9900409
Anmelder/Applicant/Demandeur/Patentinhaber/Proprietor/Titulaire IPR-Institute for Pharmaceutical Research AG	

MITTEILUNG GEMÄSS REGEL 51(6) EPÜ

Auf die Mitteilung gemäss Regel 51 (4) EPÜ vom 24.05.02

ist Ihre Einverständniserklärung mit der mitgeteilten Fassung  
 rechtzeitig eingegangen.

Soweit Sie den nachstehend genannten Erfordernissen nicht bereits nach-  
 gekommen sind, werden Sie nunmehr aufgefordert, innerhalb einer nicht  
 verlängerbaren Frist von d r e i Monaten, gerechnet von der Zustellung  
 dieser Mitteilung an,

1. eine Übersetzung des Patentanspruchs/der Patentansprüche in den  
 beiden anderen Amtssprachen des Europäischen Patentamts zweifach  
 einzureichen;
 

	EUR
--	-----
- 2a. die Erteilungsgebühr einschliesslich der  
 Druckkostengebühr bis höchstens 35 Seiten  
 zu entrichten;
 

Kennziffer 007 .....	715.00
----------------------	--------
- 2b. die Druckkostengebühr für die 36. Seite und  
 jede weitere Seite zu entrichten;  
 Anzahl der Seiten: 0
 

Kennziffer 008 .....	0.00
----------------------	------
3. die Anspruchsgebühr(en) zu entrichten  
 (Regel 51(7) EPÜ); Zahl der zu entrichtenden  
 Anspruchsgebühren: 0
 

Kennziffer 016 .....	0.00
-----	
Gesamtbetrag .....	715.00

EINSCHREIBEN



Bei allen Zahlungsarten wird gebeten EPA Form 1010 zu benutzen oder die Kennziffer(n) der Gebühr(en) anzugeben.

Werden zusätzliche Kopien der Patentschrift benötigt, wird gebeten, dies schriftlich zu beantragen und bei Bezahlung die Gebührenkennziffer 0 5 8 anzugeben.

Werden die Erteilungsgebühr, die Druckkostengebühr oder die Anspruchsgebühr nicht rechtzeitig entrichtet oder wird die Übersetzung nicht rechtzeitig eingereicht, so gilt die europäische Patentanmeldung als zurückgenommen (Regel 51(8) EPÜ).

#### Hinweis auf die Entrichtung der Jahresgebühren

-----

Wird eine Jahresgebühr nach Zustellung dieser Aufforderung und vor dem vorgesehenen Tag der Bekanntmachung des Hinweises auf die Erteilung des europäischen Patents fällig (Regel 37(1) EPÜ), so wird der Hinweis erst bekanntgemacht, wenn die Jahresgebühr und gegebenenfalls die Zuschlagsgebühr entrichtet ist (Regel 51(9) EPÜ).

Jahresgebühren sind nach Artikel 86(4) EPÜ bis zu dem Jahr fällig und an das Europäische Patentamt zu entrichten, in dem der Hinweis auf die Erteilung des europäischen Patents bekanntgemacht wird.

#### Einreichung von Übersetzungen in den Vertragsstaaten

-----

Folgende von Ihnen benannte Vertragsstaaten verlangen gemäss Artikel 65(1) EPÜ eine Übersetzung der europäischen Patentschrift in ihre/eine ihrer Amtssprachen (Regel 51(10) EPÜ), s o f e r n diese Patentschrift nicht in ihrer/einer ihrer Amtssprachen veröffentlicht wird

- innerhalb von d r e i Monaten nach Bekanntmachung des vorgenannten Hinweises auf die Erteilung:

AT OESTERREICH  
BE BELGIEN  
CH SCHWEIZ/LIECHTENSTEIN  
CY ZYPERN  
DE DEUTSCHLAND  
DK DAENEMARK  
ES SPANIEN  
FI FINNLAND  
FR FRANKREICH  
GB VEREINIGTES KOENIGREICH  
GR GRIECHENLAND  
IT ITALIEN  
NL NIEDERLANDE  
PT PORTUGAL



SE SCHWEDEN

- innerhalb von s e c h s Monaten nach Bekanntmachung des vorge-  
nannten Hinweises auf die Erteilung:

IE IRLAND

Der Tag der Bekanntmachung des Hinweises auf die Erteilung des euro-  
päischen Patents im Europäischen Patentblatt wird aus dem Erteilungs-  
beschluss (EPA Form 2006) zu ersehen sein.

Im Falle einer wirksamen Erstreckung  
verlangen folgende Erstreckungsstaaten innerhalb von d r e i Monaten  
nach Bekanntmachung des Hinweises auf die Erteilung des europäischen Pa-  
tents eine Übersetzung der PATENTANSPRÜCHE in ihre Amtssprache:

AL ALBANIEN

LT LITAUEN

LV LETTLAND

MK MAZEDONIEN

RO RUMÄNIEN (verlangt Übersetzung der Patentschrift)

SI SLOWENIEN

Die Einreichung der Übersetzung an die nationalen Ämter der Vertrags-  
oder Erstreckungsstaaten hat gemäss den hierfür im jeweiligen Staat gel-  
tenden Vorschriften zu erfolgen. Nähere Einzelheiten (z. B. Bestellung  
eines Inlandsvertreters oder Nennung einer inländischen Zustellan-  
schrift) können der Informationsbroschüre "Nationales Recht zum EPÜ"  
und den ergänzenden Informationen im Amtsblatt des EPA entnommen werden.

Wird die bei den Vertragsstaaten und bei den Erstreckungsstaaten einzu-  
reichende Übersetzung nicht fristgerecht und vorschriftsmässig einge-  
reicht, kann dies zur Folge haben, dass die Wirkung des Patents in dem  
betreffenden Staat als von Anfang an nicht eingetreten gilt.

Hinweis für die Teilnehmer am automatischen Abbuchungsverfahren:  
-----

Die Gebühr wird / Die Gebühren werden am letzten Tag der Zahlungsfrist  
automatisch abgebucht, falls dem EPA nicht bis zu diesem Zeitpunkt eine  
gegenteilige Erklärung zugegangen ist. Näheres siehe Vorschriften über  
das automatische Abbuchungsverfahren (vgl. Beilage zum AB1. EPA 2/1999;  
AB1. EPA 2000, 62).

Für die Prüfungsabteilung:

SENKEL H H E

Tel. No.: (+49-89) 2399-8071

NB: Falls die Übersetzung der früheren Anmeldung (Regel 38(5) und  
EPÜ) noch nicht eingereicht wurde, wird Form 2530 getrennt  
übersandt.



Anmeldung Nr./Application No./Demande n°./Patent Nr./Patent No./Brevet n°:

99939884.5

Blatt/ page/feuille

3

# IPR

**IPR-INSTITUTE FOR PHARMACEUTICAL RESEARCH AG**

EPO - Munich  
73

06. Juli 2002

Einschreiben

Europäisches Patentamt  
Generaldirektion 2  
Erhardtstrasse 27

D-80331 München

Riehen, 4. Juli 2002

**Anmeldung Nr.:** 99 939 884.5-2112  
**Anmelder:** IPR-Institute for Pharmaceutical Research AG  
**Zeichen:** IPR/3515/1

Sehr geehrte Damen und Herren,

Zur Mitteilung gemäss Regel 51/4 EPÜ nehmen wir wie folgt Stellung:

Mit der zur Erteilung eines europäischen Patents vorgesehenen Fassung für die oben genannte europäische Patentanmeldung erklären wir uns einverstanden.

Mit freundlichen Grüssen

**IPR-Institute for Pharma-  
ceutical Research AG**

  
Hans Meyer

  
Ursula Glaser

Anlage zu EPA Form 2004, Mitteilung gemäß Regel 51(4) EPÜ

**Bibliographische Daten der europäischen Patentanmeldung Nr. 99 939 884.5**

Für die beabsichtigte Erteilung eines europäischen Patents werden nachfolgend die bibliographischen Daten zur Information mitgeteilt:

**Bezeichnung:** - TOPISCH ANWENDBARE MITTEL GEGEN  
NAGELPILZERKRANKUNGEN  
- TOPICAL APPLICATION PRODUCTS AGAINST ONYCHOMYCOSES  
- PRODUITS POUR L'APPLICATION LOCALE CONTRE LES  
ONYCHOMYCOSES

**Klassifikation:** A61K47/14, A61P31/10

**Anmeldetag:** 03.09.1999

Beanspruchte **Priorität:** EP / 10.09.98 / EPA 98117114  
EP / 05.03.99 / EPA 99104466

**Vertragsstaaten\***, für  
die Gebühren bezahlt  
wurden:

AT BE CH LI CY DE DK ES FI FR GB GR IE IT LU MC NL PT SE

**Erstreckungsstaaten\***,  
für die Gebühren  
bezahlt wurden:

**Anmelder\*\*:** IPR-Institute for Pharmaceutical Research AG  
Lörracherstrasse 50  
4125 Riehen  
CH

**Erfinder:** MEYER, Hans  
Bäumliweg 18  
CH-4125 Riehen  
CH

WASMER, Hermann  
Störklingasse 60  
CH-4125 Riehen  
CH

\*) Sind Fristen gemäß Artikel 79(2) und Regel 85a EPÜ noch nicht abgelaufen, dann sind **alle Vertragsstaaten/Erstreckungsstaaten** genannt.

**Europäisches Patentamt**  
**GD2**

**European Patent**  
**DG2**

**Office européen des brevets**  
**DG2**

\*\*\*) Falls zwei oder mehrere Anmelder verschiedene Vertragsstaaten benannt haben, ist dies hier angegeben.



✉ EPA/EPO/OEB  
D 80298 München  
☎ +49 89 2399-0  
TX 523 656 epr.u.c  
FAX +49 89 2399-4465

Europäisches  
Patentamt

Generaldirektion 2

European  
Patent Office

Directorate General 2

Office européen  
des brevets

Direction Générale 2

Goth, Helmut, Dr.  
IPR-Institute for Pharmaceutical Research AG,  
Lörracherstrasse 50  
4125 Riehen  
SUISSE



Anmeldung Nr. 99 939 884.5-2112	Zeichen IPR/3515/1	Datum 24.05.2002
Anmelder IPR-Institute for Pharmaceutical Research AG		

#### Mitteilung gemäß Regel 51(4) EPÜ

Hiermit wird Ihnen mitgeteilt, daß die Prüfungsabteilung beabsichtigt, ein europäisches Patent auf der Grundlage der obengenannten europäischen Patentanmeldung in der sich aus folgenden Unterlagen ergebenden Fassung zu erteilen:

In der Fassung für die Vertragsstaaten:

AT BE CH LI CY DE DK ES FI FR GB GR IE IT LU MC NL PT SE

#### Beschreibung, Seiten:

1-16 veröffentlichte Fassung

#### Patentansprüche, Nr.:

7 (Teil), 8-21 veröffentlichte Fassung

1-6, 7 (Teil) eingegangen am 02.12.2000 mit Schreiben vom 29.11.2000

In der Anlage erhalten Sie eine Kopie der obengenannten Unterlagen.

Die Bezeichnung der Erfindung in den drei Amtssprachen des Europäischen Patentamtes, die Internationale Patentklassifikation, die benannten Vertragsstaaten und der registrierte Name des Anmelders sind der Anlage (EPA Form 2056) zu entnehmen.

Sie werden aufgefordert, innerhalb einer **Frist von vier Monaten**, gerechnet von der Zustellung dieser Mitteilung, Ihr Einverständnis mit der mitgeteilten Fassung zu erklären. Teilen Sie Ihr Einverständnis nicht rechtzeitig mit, so wird die europäische Patentanmeldung vorbehaltlich der Bestimmungen der Regel 51(5) EPÜ Satz 2 nach Artikel 97(1) EPÜ zurückgewiesen.

Zur Möglichkeit eines Antrags auf beschleunigte Erteilung gemäß Artikel 97(6) EPÜ siehe Abl. EPA 1997, 340.

Wegen der Berücksichtigung von Änderungsvorschlägen und der Einreichung eines gesonderten Anspruchssatzes für einen oder mehrere benannte Vertragsstaaten mit einem Vorbehalt nach Artikel 167(2)a)

**Einschreiben**

EPA Form 2004 08 00CSX



Datum 24.05.2002

Blatt 2

Anmeldung Nr.: 99 939 884.5

EPÜ nach Zustellung dieser Mitteilung wird auf die Richtlinien für die Prüfung im EPA, C-VI, 4.8-4.10 und C-VI, 15.1.2-15.1.4 hingewiesen.

Ist die nach Artikel 88(1) EPÜ erforderliche Übersetzung des Prioritätsbelegs oder die Erklärung gemäß Regel 38(5) EPÜ noch nicht eingereicht, so ist sie spätestens bis zum Ablauf der in Regel 38(5) EPÜ genannten Frist einzureichen.

**Prüfungsabteilung:**

**Vorsitzender:**

TAYLOR G M

**2. Prüfer:**

BAUMGAERTNER H

**1. Prüfer:**

VILLA RIVA A M



THORNTON, J

**Für die Prüfungsabteilung**

Tel. Nr.: +49 89 2399-8074

Anlagen: Form 2056  
22 Kopien der Unterlagen

## Beschreibung

### Topisch anwendbare Mittel

- 5 Die vorliegende Erfindung betrifft wasserfreie, topisch anwendbare Mittel zur  
Behandlung von Nagelerkrankungen und zur Nagelpflege, die eine oder  
mehrere Wirksubstanzen, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylester der Milchsäure, der Äpfelsäure, der  
Weinsäure oder der Zitronensäure als Carrier und gegebenenfalls  
physiologisch verträgliche Hilfsstoffe enthalten. Die Erfindung betrifft ebenfalls  
10 ein Verfahren zur Herstellung dieser Mittel und ihre Verwendung.

- Die direkte topische Behandlung von Nagelerkrankungen und die Nagelpflege  
verlaufen praktisch nebenwirkungsfrei, sind sehr einfach durchzuführen und  
verursachen nur geringe Kosten. Das wesentliche Problem der direkten  
15 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  
Nagelwurzel zu bringen und die dort vorhandenen Erreger vollständig  
abzutöten respektive den Nagel mit Nähr- und Aufbaustoffen zu versorgen. Mit  
20 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.

- Es wurde bereits vorgeschlagen, den Behandlungserfolg bei der direkten  
25 topischen Anwendung von Wirkstoffen dadurch zu verbessern, dass man die  
Wirkstoffe zusammen mit einem sogenannten 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  
Wirksubstanzen durch das Nagelgewebe zu transportieren, zur Anwendung  
30 brachte. So werden beispielsweise in der EP-A-0 503 988 Arzneimittel zur  
Behandlung von Onychomykosen beschrieben, die neben einer  
antimykotischen Wirksubstanzen und einem wässrigen Medium, in dem das  
Antimykotikum wenigstens teilweise löslich ist, mindestens eine hydrophile, die

Penetration des Antimykotikums durch den Nagel fördernde Substanz  
enthalten. Als penetrationsfördernde Substanz wird neben einer grossen Zahl  
von Verbindungen auch Milchsäureethylester genannt. Das in EP-A-0 503 988  
beschriebene Formulierungsprinzip ist wegen der für die Wirksubstanz  
5 postulierten partiellen Wasserlöslichkeit nur für eine beschränkte Zahl von  
Wirksubstanzen anwendbar. Ausserdem können nach diesem Prinzip wegen  
des Wassergehaltes der Formulierungen bei Verwendung von  
hydrolysierbaren Verbindungen als penetrationsfördernde Substanzen, wie  
Milchsäureethylester, keine stabilen Formulierungen hergestellt werden, da  
10 sich solche Verbindungen während der Lagerzeit durch Hydrolyse zersetzen.

Es gibt bisher kein zufriedenstellendes Mittel zur topischen Behandlung von  
Nagelerkrankungen oder zur topischen Nagelpflege, das einen Carrier enthält,  
der den Transport einer für einen dauerhaften Behandlungserfolg  
15 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  
mit der topischen Behandlung von Nagelerkrankungen und der topischen  
20 Nagelpflege bestehenden Probleme zu lösen und pharmazeutische respektive  
kosmetische Mittel bereitzustellen, welche einen raschen und dauerhaften  
Behandlungserfolg ermöglichen.

Gemäss vorliegender Erfindung werden wasserfreie, topisch anwendbare Mittel  
25 zur Behandlung von Nagelerkrankungen und zur Nagelpflege vorgeschlagen,  
die sich wie folgt zusammensetzen:

- a) eine oder mehrere Wirksubstanzen
- b) einen oder mehrere C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylester der Milchsäure, der Äpfelsäure,  
30 der Weinsäure oder der Zitronensäure als Carrier und
- c) gegebenenfalls physiologisch verträgliche Hilfsstoffe.

Für die erfindungsgemässen wasserfreien, topisch anwendbaren Mittel  
kommen grundsätzlich alle 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 effektiv sind.

- 5 Geeignete Wirksubstanzen, die in den erfindungsgemässen Mitteln enthalten sein können, sind Antimykotika synthetischer und natürlicher Herkunft, Antibiotika, Antiseptika, Kortikosteroide, Nähr- und Aufbaustoffe sowie Kombinationen der genannten Wirksubstanzen. Spezielle Beispiele für solche Wirksubstanzen sind:

10

- Antimykotika und ihre physiologisch verträglichen Salze, wie z.B. ( $\pm$ )-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), Bis-phenyl-(2-chlorphenyl)-1-imidazolymethan (Clotrimazol), 1-[2-(2,4-  
15 Dichlorphenyl)-2-(4-chlorbenzyloxy)-ethyl]-imidazol (Econazol), 2,4-Difluor- $\alpha,\alpha$ -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- $\beta$ -(2,6-dichlorbenzyloxy)-phenethyl]-imidazol (Isoconazol), ( $\pm$ )-1-sec-Butyl-4-{4-[4-(4-[(2*R*\*,4*S*\*)-2-(2,4-dichlorphenyl)-2-  
20 (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), ( $\pm$ )-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- $\beta$ -(2,4-  
25 dichlorbenzyloxy)-phenethyl]-imidazol (Miconazol), (*E*)-*N*-(6,6-Dimethyl-2-hepten-4-  
1-naphthylmethylamin (Naftifin), Nystatin, (*E*)-*N*-(6,6-Dimethyl-2-hepten-4-  
25 inyl)-*N*-methyl-1-naphthylmethylamin (Terbinafin), 1[2-[(2-Chlor-3-thienyl)methoxy]-2-(2,4-dichlorphenyl)ethyl]-1*H*-imidazol (Tioconazol), *O*-2-Naphthyl-*N*-methyl-*N*-(3-tolyl)-thiocarbamat (Tolnaftat),  $\alpha$ -(2,4-Difluorophenyl)-5-fluoro- $\beta$ -methyl- $\alpha$ -(1*H*-1,2,4-triazol-1-ylmethyl)-4-  
30 pyrimidinethanol (Voriconazol).

- Antimykotika natürlicher Herkunft, wie beispielsweise ätherische Öle und Pflanzenextrakte.
- Antibiotika und ihre physiologisch verträglichen Salze, wie z.B.  $\alpha$ -Amino-4-  
5 hydroxybenzylpenicillin (Amoxicillin), D-(-)- $\alpha$ -Aminobenzylpenicillin (Ampicillin), 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 $\beta$ -[D-2-Amino-(4-hydroxy-phenyl)-acetyl-amino]-3-methyl-cephalosporansäure  
10 (Cefadroxil), Aminophenyl-acetamido-methyl-cephalosporansäure (Cefalexin), D-(-)-threo-2-dichloracet-amido-1-(4-nitrophenyl)-1,3-propandiol (Chloramphenicol), 1-Cyclopropyl-6-fluor-1,4-dihydro-4-oxo-7-(1-piperazinyl)-3-chinolincarbonsäure (Ciprofloxacin), (Z)-(2R,5R)-3-(2-Hydroxyethyliden)-7-oxo-4-oxa-1-azabicyclo[3.2.0]heptan-2-carbonsäure (Clavulansäure), 7-  
15 Chlor-7-desoxy-lincomycin (Clindamycin), 6-Desoxy-5-hydroxytetracyclin (Doxycyclin), 1-Ethyl-6-fluor-1,4-dihydro-4-oxo-7-(1-piperazinyl)-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),  
20 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-fluor-1,4-dihydro-4-oxo-7-(1-piperazinyl)-3-chinolincarboxylsäure (Norfloxacin), ( $\pm$ )-9-Fluor-2,3-dihydro-3-methyl-10-(4-methyl-1-piperazinyl)-7-oxo-7H-pyrido[1,2,3-de][1,4]benzoxazin-6-carbonsäure (Ofloxacin), 6-(5-  
25 Methyl-3-phenyl-4-isoxazolcarboxamido)penicillansäure (Oxacillin), 6-Phenoxyacetyl-amino-penicillansäure (Phenoxy-methylpenicillin), 4-Dimethylamino-octahydro-pentahydroxy-1,11-dioxo-6-methyl-naph-tacen-2-carbamid (Tetracyclin).
- 30
- Antiseptika, wie z.B. Alkylbenzyl-dimethylammoniumchlorid (Benzalkoniumchlorid), N-Benzyl-N,N-dimethyl-2-{2-[p-(1,1,3,3,-tetramethylbutyl)-

phenoxy}-ethoxy}-ethylammoniumhydroxid (Benzethoniumchlorid),  
Cetyltrimethylammoniumhydroxid (Cetrimoniumbromid), 1,1'-Hexamethylen-  
bis-[5-(p-chlorphenyl)-biguanid] (Chlorhexidin), N<sup>1</sup>,N<sup>1</sup>-Dekamethylen-bis-(4-  
aminochinaldiniumhydroxid) (Dequaliniumchlorid), N-(4-Chlorphenyl)-N'-(3,4-  
5 dichlorphenyl)harnstoff (Triclocarban), 5-Chlor-2-(2,4-dichlorphenoxy)phenol  
(Triclosan).

- Kortikosteroide und ihre physiologisch verträglichen Salze, wie z.B. 9 $\alpha$ -Chlor-  
16 $\beta$ -methylprednisolon (Beclomethason), 9-Fluor-11 $\beta$ ,17,21-trihydroxy-16 $\beta$ -  
10 methyl-1,4-pregnadien-3,20-dion (Betamethason), 21-Chlor-9-fluor-11 $\beta$ ,17-  
dihydroxy-16 $\beta$ -methyl-1,4-pregnadien-3,20-dion (Clobetasol), 17,21-  
Dihydroxy-pregn-4-en-3,11,20-trion (Cortison), 11 $\beta$ ,16 $\alpha$ ,17 $\alpha$ ,21-Tetrahydroxy-  
1,4-pregnadien-3,20-dion-16,17-acetonacetal (Desonid), 9-Fluor-11 $\beta$ -17,21-  
trihydroxy-16 $\alpha$ -methylpregna-1,4-dien-3,20-dion (Dexamethason), 9 $\alpha$ ,11 $\beta$ -  
15 Dichloro-6 $\alpha$ -fluoro-21-hydroxy-16 $\alpha$ ,17 $\alpha$ -(isopropylidendioxy)-pregna-1,4-dien-  
3,20-dion (Fluocloronid), 6 $\alpha$ ,9 $\alpha$ -Difluor-16 $\alpha$ ,17 $\alpha$ -isopropylidendioxy-  
corticosteron (Fluocinolonacetonid), 6 $\alpha$ ,9 $\alpha$ -Difluor-16 $\alpha$ ,17 $\alpha$ -  
isopropylidendioxy-corticosteron-acetat (Fluocinonid), 6 $\alpha$ -Fluor-11 $\beta$ ,21-  
dihydroxy-16 $\alpha$ ,17-isopropylidendioxy-4-pregnen-3,20-dion (Fludroxycortid), 3-  
20 (2-chloroethoxy)-9 $\alpha$ -fluoro-6-formyl-11 $\beta$ ,21-dihydroxy-16 $\alpha$ ,17 $\alpha$ -  
isopropylidendioxypregna-3,5-dien-20-on (Formocortal), 21-Chlor-9 $\alpha$ -fluor-  
11 $\beta$ -hydroxy-16 $\alpha$ ,17 $\alpha$ -isopropylidendioxy-4-pregnen-3,20-dion (Halcinonid),  
17 $\alpha$ -Hydroxycorticosteron (Hydrocortison), 11 $\beta$ ,17,21-Trihydroxy-6 $\alpha$ -methyl-  
1,4-pregnadien-3,20-dion (Methylprednisolon), 11 $\beta$ ,17,21-Trihydroxy-pregna-  
25 1,4-dien-3,20-dion (Prednisolon), 17 $\alpha$ ,21-Dihydroxy-pregna-1,4-dien-3,11,20-  
trion (Prednison), 9-Fluor-16 $\alpha$ -hydroxyprednisolon (Triamcinolon),  
Triamcinolon-16 $\alpha$ ,17 $\alpha$ -acetonid (Triamcinolonacetonid).

- Nähr- und Aufbaustoffe, wie z.B. 2-Pyrrolidincarbonsäure (L-Prolin).

30

Gemäss vorliegender Erfindung bevorzugte Antimykotika sind Bis-phenyl-(2-  
chlorphenyl)-1-imidazolymethan (Clotrimazol), 1-[2,4-Dichlor- $\beta$ -(2,6-

- dichlorbenzyloxy)-phenethyl]-imidazol (Isoconazol), 2,4-Difluor- $\alpha,\alpha$ -bis(1H-1,2,4-triazol-1-ylmethyl)benzylalkohol (Fluconazol), ( $\pm$ )-1-sec-Butyl-4-{4-[4-(4-  
 5 {{{(2R\*,4S\*)-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), ( $\pm$ )-cis-1-Acetyl-4-{4-[[2-(2,4-dichlorphenyl)-2-(1H-imidazol-1-ylmethyl)-1,3-dioxolan-4-yl]methoxy}phenyl} piperazin (Ketoconazol), 1-[2,4-Dichlor- $\beta$ -(2,4-dichlorbenzyloxy)-phenethyl]-imidazol (Miconazol), (E)-N-(6,6-Dimethyl-2-hepten-4-ynyl)-N-methyl-1-naphthylmethylamin (Terbinafin),  $\alpha$ -(2,4-Difluorophenyl)-5-fluoro- $\beta$ -methyl- $\alpha$ -(1H-1,2,4-triazol-1-ylmethyl)-4-  
 10 pyrimidinethanol (Voriconazol).

- Gemäss vorliegender Erfindung besonders bevorzugte Antimykotika sind Bisphenyl-(2-chlorphenyl)-1-imidazolymethan (Clotrimazol), 1-[2,4-Dichlor- $\beta$ -(2,6-dichlorbenzyloxy)-phenethyl]-imidazol (Isoconazol), ( $\pm$ )-1-sec-Butyl-4-{4-[4-(4-  
 15 {{{(2R\*,4S\*)-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), ( $\pm$ )-cis-1-Acetyl-4-{4-[[2-(2,4-dichlorphenyl)-2-(1H-imidazol-1-ylmethyl)-1,3-dioxolan-4-yl]methoxy}phenyl} piperazin (Ketoconazol).

- 20 Bevorzugte Antimykotika natürlicher Herkunft sind Teebaumöl (*Melaleuca alternifolia*), Lavendelöl (*Lavandula officinalis chaix*) 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  
 25 von Lavendelöl, Teebaumöl und Niembaumblatt-Extrakt.

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

- 30 Bevorzugte Kortikosteroide sind 11 $\beta$ ,16 $\alpha$ ,17 $\alpha$ ,21-Tetrahydroxy-1,4-pregnadien-3,20-dion-16,17-acetonacetal (Desonid), 9 $\alpha$ ,11 $\beta$ -Dichloro-6 $\alpha$ -fluoro-21-hydroxy-16 $\alpha$ ,17 $\alpha$ -(isopropylidendioxy)-pregna-1,4-dien-3,20-dion (Flucloronid),

- 6 $\alpha$ ,9 $\alpha$ -Difluor-16 $\alpha$ ,17 $\alpha$ -isopropylidendioxy-corticosteron (Fluocinolonacetonid),  
6 $\alpha$ ,9 $\alpha$ -Difluor-16 $\alpha$ ,17 $\alpha$ -isopropylidendioxy-corticosteron-acetat (Fluocinonid),  
6 $\alpha$ -Fluor-11 $\beta$ ,21-dihydroxy-16 $\alpha$ ,17-isopropylidendioxy-4-pregnen-3,20-dion  
(Fludroxycortid), 3-(2-chloroethoxy)-9 $\alpha$ -fluoro-6-formyl-11 $\beta$ ,21-dihydroxy-  
5 16 $\alpha$ ,17 $\alpha$ -isopropylidendioxypregna-3,5-dien-20-on (Formocortal), 21-Chlor-9 $\alpha$ -  
fluor-11 $\beta$ -hydroxy-16 $\alpha$ ,17 $\alpha$ -isopropylidendioxy-4-pregnen-3,20-dion  
(Halcinonid), Triamcinolon-16 $\alpha$ ,17 $\alpha$ -acetonid (Triamcinolonacetonid).

Spezielle Beispiele für Kombinationen von Wirksubstanzen sind:

10

- 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 $\beta$ ,16 $\alpha$ ,17 $\alpha$ , 21-  
15 Tetrahydroxy-1,4-pregnadien-3,20-dion-16,17-acetonacetal (Desonid).

- Kombinationen von Antimykotika synthetischer Herkunft mit Antimykotika  
natürlicher Herkunft. Eine bevorzugte Kombination ist bis-Phenyl-(2-chlor-  
phenyl)-1-imidazolymethan (Clotrimazol) mit Teebaumöl.

20

- Kombinationen von verschiedenen Antimykotika natürlicher Herkunft. Eine  
bevorzugte Kombination ist Lavendelöl, Teebaumöl und Niembaumblatt-  
Extrakt.

25

- Kombinationen von 2-Pyrrolidincarbonsäure (L-Prolin) mit einem oder  
mehreren weiteren Nähr- und Aufbaustoffen, die aus den Gruppen der  
Aminosäuren, der Vitamine und der Mineralstoffen ausgewählt sind.

Bevorzugte Kombinationen von 2-Pyrrolidincarbonsäure (L-Prolin) mit einem  
oder mehreren Nähr- und Aufbaustoffen sind Kombinationen mit (S)-2,6-

30

- Diaminohexansäure (Lysin), (R)-2-Amino-3-mercaptopropionsäure (Cystein),  
Gelatine, Cis-2-(4-Carboxybutyl)-3,4-ureidotetrahydrothiophen (Biotin), ( $\pm$ )-  
2,4-Dihydroxy-N-(3-hydroxypropyl)-3,3-dimethylbutyramid (Panthenol), D(+)-

2,4-Dihydroxy-N-(3-hydroxypropyl)-3,3-dimethylbutyramid (Dexpanthenol) und anorganische oder organische Calcium-, Magnesium- oder Zinkverbindungen.

- 5 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 Aminosäure oder ein Derivat der sulfurierten Aminosäure enthalten (EP-A-0 534 810).
- 10 Die oben genannten Substanzen werden nachfolgend mit dem entsprechenden, in obiger Aufzählung in Klammern gesetzten Trivialnamen bezeichnet.

- 15 Die als Carrier zu verwendenden C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylester umfassen die Methyl-, Ethyl-, n-Propyl, Isopropyl, n-Butyl-, sec.-Butyl, Isobutyl- und tert.-Butylester. Bei den Estern der mehrbasischen Säuren Äpfelsäure, Zitronensäure und Weinsäure können die in den Estergruppen enthaltenen C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylgruppen gleich oder verschieden sein. In den vorgenannten mehrbasischen Säuren können alle Carboxylgruppen oder nur ein Teil der Carboxylgruppen verestert sein. Es
- 20 kommen daher neben Äpfelsäure- und Weinsäuredi-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alkylestern auch die entsprechenden Äpfelsäure- und Weinsäuremonoalkylester in Betracht. Von den C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylestern der Zitronensäure sind die entsprechenden Mono-, Di- und Trialkylester geeignet. Bevorzugte Ester sind die Ethylester. Weitere bevorzugte Ester sind die Isopropylester. Eine bevorzugte Einzelverbindung ist
- 25 Milchsäureethylester. Weitere bevorzugte Einzelverbindung sind Äpfelsäurediethylester und Äpfelsäurediisopropylester.

- Die erfindungsgemässen topisch anwendbaren Mittel können neben einer oder mehrerer Wirksubstanzen und einem oder mehreren C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylestern der
- 30 Milchsäure, der Äpfelsäure, der Weinsäure oder der Zitronensäure als Carrier übliche physiologisch verträgliche Hilfsstoffe enthalten. Geeignete Hilfsstoffe dieser Art sind beispielsweise Terpene oder Terpene enthaltende Öle,

Alkohole, Ketone, Fettsäureester, Polyglykole, Tenside, Harnstoff, Antioxidantien und Komplexmierungsmittel.

Geeignete Terpene sind acyclische, monocyclische und bicyclische Terpene  
5 sowie Öle, die diese Terpene enthalten. Beispiele für acyclische Terpene sind  
acyclische Terpenkohlenwasserstoffe, wie z.B. Myrcen, acyclische  
Terpenalkohole, wie z.B. Citronellol und Geraniol, sowie acyclische  
Terpenaldehyde und -ketone, wie z.B. Citral,  $\alpha$ -Jonon und  $\beta$ -Jonon. Beispiele  
10 für monocyclische Terpene sind monocyclische Terpenkohlenwasserstoffe, wie  
z.B.  $\alpha$ -Terpinen,  $\gamma$ -Terpinen und Limonen, monocyclische Terpenalkohole, wie  
z.B. Thymol, 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  
15 Pinangruppe, wie z.B.  $\alpha$ -Pinen und  $\beta$ -Pinen, sowie Terpene aus der  
Bornangruppe, wie z.B. Campher und Borneol. Besonders geeignete Terpene  
sind monocyclische Terpenalkohole, wie 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.

20

Geeignete Alkohole sind verzweigte oder unverzweigte Alkohole mit 1 bis 3  
Hydroxygruppen und 2 bis 6 Kohlenstoffatomen, wobei die Hydroxygruppen  
teilweise oder vollständig verethert und verestert sein können. Speziell  
geeignete Alkohole sind Ethanol, 1-Propanol, 2-Propanol (Isopropanol), 1,2-  
25 Propandiol (Propylenglykol), 2-Phenylethanol (Phenylethylalkohol), 1-Butanol  
(Butylalkohol), Ethylenglycolmonomethylether (Methoxyethanol),  
Ethylenglycolmonophenylether (Phenoxyethanol), 1,2,3-Trihydroxypropan  
(Glycerin), Ethylacetat, Butylacetat, Glycerindiacetat (Diacetin) und  
Glycerintriacetat (Triacetin).

30

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 die Alkoholkomponente verzweigte und unverzweigte Alkohole mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen umfasst. Speziell geeignete Fettsäureester sind

- 5 Tridecancarbonsäureisopropylester, Tetradecancarbonsäureisopropylester (Isopropylmyristat), Pentadecancarbonsäuremethylester und 9-Octadecensäureglycerinmonoester (Glycerinmonooleat).

Ein geeignetes Polyglykol ist beispielsweise Polyglykol 400.

10

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

- 15 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 (Na<sub>2</sub>-ETDA).

Als erfindungsgemässe topisch anwendbare Mittel kommen zum Beispiel

- 25 Lösungen, Tinkturen, Emulsionen, Gele, Salben, Crèmes und Pasten in Betracht. Bevorzugte topische Darreichungsformen sind Lösungen.

- 30 Die Erfindung betrifft ferner ein Verfahren zur Herstellung der erfindungsgemässen topisch anwendbaren Mitteln, welches dadurch gekennzeichnet ist, dass man Milchsäureethylester und einen oder mehrere Hilfsstoffe homogen vermischt, anschliessend eine oder mehrere Wirksubstanzen in der Mischung unter Rühren und gegebenenfalls Erwärmen (maximal 80°C) löst und solange

- weiterrührt, 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-,
- 5 Misch- und Suspendierverfahren in eine andere topische Darreichungsform gebracht werden.

- Bevorzugt werden die erfindungsgemässen topisch anwendbaren Mittel in Form von Lösungen verwendet. Bevorzugte topisch anwendbare Mittel
- 10 enthalten gemäss vorliegender Erfindung
- |                       |   |
|-----------------------|---|
| 0,01 bis 20 Gew.-%    | einer oder mehrerer Wirksubstanzen,   |
| 1 bis 99,99 Gew.-%    | eines oder mehrerer C <sub>1</sub> -C <sub>4</sub> -Alkylester der Milchsäure, der Äpfelsäure, der Weinsäure oder der Zitronensäure und |
| 15 0 bis 98,99 Gew.-% | eines oder mehrerer physiologisch verträglicher Hilfsstoffe.  |

- Die Erfindung betrifft weiterhin die Verwendung der erfindungsgemässen topisch anwendbaren Mittel zur Behandlung, Prävention, Nachbehandlung
- 20 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
  - 30 - 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  
20 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  
25 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 nach Symptommfreiheit noch etwa zwei Wochen weitergeführt werden, um einen Rückfall zu verhindern.

30

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. Nagelatrophien 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  
5 Zubereitung richtet sich nach dem Ausmass und der Lokalisation der Atrophie. Im allgemeinen genügt eine ein-zweimalige Anwendung pro Tag.

Die erfindungsgemässen topisch anwendbaren Mittel haben den Vorteil, dass sie den erkrankten Nagel mitsamt den Wirksubstanzen innerhalb von wenigen  
10 Tagen durchdringen und im Nagelbett und an der Nagelwurzel ihre Wirkung entfalten können. Durch den rascheren Wirkungseintritt und die bessere Penetration ist die Behandlung von Nagelkrankheiten in der Regel nach etwa zwei bis drei Monaten abgeschlossen. Dadurch wird die Patienten-Compliance deutlich verbessert, da die bei anderen Behandlungsmethoden erforderliche  
15 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  
20 das Nagelpflegeprodukt auch über einen längeren Zeitraum angewendet werden.

Die vorliegende Erfindung wird durch folgende Beispiele veranschaulicht:

25 Beispiel 1: Clotrimazol-Lösung 1 %

Milchsäureethylester	20,0 ml
Harnstoff	2,0 g
Clotrimazol	1,0 g
30 Milchsäureethylester	ad 100,0 ml

Harnstoff wird in 20 ml Milchsäureethylester unter Rühren und Erwärmen (ca. 50°C) in einem 100 ml-Messkolben gelöst. Clotrimazol wird unter Rühren zur

obigen Lösung gegeben, danach wird mit Milchsäureethylester auf 100 ml aufgefüllt. Es wird weitergerührt, bis eine homogene Lösung entstanden ist.

Beispiel 2: Clotrimazol-Teebaumöl-Lösung 1 % + 10 %

5

Milchsäureethylester	20,0 ml
Harnstoff	2,0 g
Clotrimazol	1,0 g
Teebaumöl	10,0 g
10 Milchsäureethylester	ad 100,0 ml

Harnstoff wird in 20 ml Milchsäureethylester unter Rühren und Erwärmen (ca. 50°C) in einem 100 ml-Messkolben gelöst. Anschliessend werden Clotrimazol und Teebaumöl unter Rühren zur obigen Lösung gegeben und mit Milchsäureethylester auf 100 ml aufgefüllt. Es wird solange weitergerührt, bis eine

15 homogene Lösung entstanden ist.

Beispiel 3: Teebaumöl-Lösung 30 %

20 Milchsäureethylester	44,0 g
Teebaumöl	30,0 g
Lavendelöl	6,0 g
Propylenglykol	20,0 g

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

Beispiel 4: Niemextrakt-Teebaumöl-Lösung 12 %

30

Niemextrakt	2,0 g
Propylenglycol	20,0 g
Milchsäureethylester	63,0 g

- 15 -

Teebaumöl	10,0 g
Lavendelöl	5,0 g

5 Niemextrakt wird in Propylenglykol unter Rühren gelöst. Anschliessend werden die restlichen Substanzen beigelegt. Die Mischung wird solange weitergerührt, bis eine homogene Lösung entstanden ist.

Beispiel 5: Prolin-Lösung 1,5 %

10 L-Prolin	1,5 g
Propylenglycol	65,0 g
Milchsäureethylester	33,5 g

15 L-Prolin wird in Propylenglykol unter Rühren und Erwärmen gelöst. Anschliessend wird Milchsäureethylester beigelegt und solange weitergerührt, bis eine homogene Lösung entstanden ist.

Beispiel 6

20 L-Prolin	2,0 g
Äpfelsäurediäthylester	98,0 g

L-Prolin wird unter Rühren in Äpfelsäurediethylester eigetragen und bis zur vollständigen Auflösung nachgerührt.

25

Beispiel 7

In der folgenden Tabelle sind weitere erfindungsgemässe Zusammensetzungen angegeben, die unter Verwendung von jeweils 50,0 g eines erfindungsgemäss als Carrier zu verwendenden Hydroxycarbonsäure- C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alkylesters und jeweils 1,0 g Wirkstoff erhalten werden. Zur Herstellung der  
30 Zusammensetzungen wurde jeweils der Wirkstoff unter Rühren bei Raumtemperatur oder mässig erhöhter Temperatur (~ 30°C - 50°C) in den

Hydroxycarbonsäureester eingetragen. Je nach Wirkstoff entsteht nach 1-5-stündigem Nachrühren eine klare, unmittelbar gebrauchsfertige Lösung.

Wirkstoff	Hydroxycarbonsäureester
Clotrimazol	Milchsäureethylester
Isoconazol	Milchsäureethylester
Ketoconazol	Milchsäureethylester
Itraconazol	Milchsäureethylester
Clotrimazol	Zitronensäuretriethylester
Isoconazol	Zitronensäuretriethylester
Ketoconazol	Zitronensäuretriethylester
Itraconazol	Zitronensäuretriethylester
Clotrimazol	Äpfelsäurediisopropylester
Isoconazol	Äpfelsäurediisopropylester
Ketoconazol	Äpfelsäurediisopropylester
Itraconazol	Äpfelsäurediisopropylester

#### 5 Beispiel 8

- In der folgenden Tabelle sind weitere erfindungsgemässe Zusammensetzungen angegeben, die unter Verwendung von jeweils 88,0 g eines erfindungsgemässen als Carrier zu verwendenden Hydroxycarbonsäure-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alkylesters und 12,0 g einer aus 5 g Lavendelöl, 5 g Teebaumöl und 2 g Niembaumblatt-Extrakt bestehenden Wirkstoffkombination erhalten werden.
- Die Zusammensetzungen wurden durch Einrühren der Wirkstoffkombination in den jeweils verwendeten Hydroxycarbonsäureester bei Raumtemperatur hergestellt. Die so erhaltene Zusammensetzung ist unmittelbar gebrauchsfertig.

Wirkstoff	Hydroxycarbonsäureester
Lavendelöl/Teebaumöl/Niembaumblatt-Extrakt	Milchsäureethylester
Lavendelöl/Teebaumöl/Niembaumblatt-Extrakt	Zitronensäuretriethylester
Lavendelöl/Teebaumöl/Niembaumblatt-Extrakt	Äpfelsäurediisopropylester

**Patentansprüche**

EPC 1989

29.01.2001

1. Wasserfreie und von film- und lackbildenden Zusätzen freie, topisch anwendbare Mittel zur Behandlung von Onychomykosen und zur Nagelpflege, enthaltend
  - a) eine oder mehrere Wirksubstanzen,
  - b) einen oder mehrere C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylester der Milchsäure, der Äpfelsäure, der Weinsäure oder der Zitronensäure als Carrier und
  - c) gegebenenfalls physiologisch verträgliche Hilfsstoffe.
2. Topisch anwendbares Mittel gemäss Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass es einen Ethylester der Milchsäure, der Äpfelsäure, der Weinsäure oder der Zitronensäure als Carrier enthält.
3. Topisch anwendbares Mittel gemäss Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass es einen Isopropylester der Milchsäure, der Äpfelsäure, der Weinsäure oder der Zitronensäure als Carrier enthält.
4. Topisch anwendbares Mittel gemäss einem der Ansprüche 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, dass es Milchsäureethylester als Carrier enthält.
5. Topisch anwendbares Mittel gemäss einem der Ansprüche 1 oder 3, dadurch gekennzeichnet, dass es Äpfelsäurediisopropylester als Carrier enthält.
6. Topisch anwendbares Mittel gemäss einem der Ansprüche 1 bis 5, gekennzeichnet durch einen Gehalt an einer oder mehreren aus Antimykotika synthetischer und natürlicher Herkunft, Antibiotika, Antiseptika, Kortikosteroiden und Nähr- und Aufbaustoffen bestehenden Gruppe ausgewählten Wirksubstanzen.
7. Topisch anwendbares Mittel gemäss einem der Ansprüche 1 bis 5, gekennzeichnet durch einen Gehalt an einer oder mehreren antimykotischen Wirksubstanzen, die aus (±)-cis-2,6-Dimethyl-4-[2-methyl-

(101)

3-(*p*-*tert*-pentyl-phenyl)propyl]morpholin (Amorolfin), Amphotericin, 6-Cyclohexyl-1-hydroxy-4-methyl-2(1H)pyridinon (Ciclopirox), Bis-phenyl-(2-chlorphenyl)-1-imidazolymethan (Clotrimazol), 1-[2-(2,4-Dichlorphenyl)-2-(4-chlorbenzyloxy)-ethyl]-imidazol (Econazol), 2,4-Difluor- $\alpha,\alpha$ -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- $\beta$ -(2,6-dichlorbenzyloxy)-phenethyl]-imidazol (Isoconazol), ( $\pm$ )-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), ( $\pm$ )-*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- $\beta$ -(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-dichlorphenyl)ethyl]-1*H*-imidazol (Tioconazol), *O*-2-Naphthyl-*N*-methyl-*N*-(3-tolyl)-thiocarbamat (Tolnaftat) und  $\alpha$ -(2,4-Difluorphenyl)-5-fluoro- $\beta$ -methyl- $\alpha$ -(1*H*-1,2,4-triazol-1-ylmethyl)-4-pyrimidinethanol (Voriconazol) ausgewählt sind.

20

8. Topisch anwendbares Mittel gemäss einem der Ansprüche 1 bis 5, gekennzeichnet durch einen Gehalt an einer oder mehrerer antibakterieller oder antimykotischer Wirksubstanzen, die aus Teebaumöl, Lavendelöl, Thujaöl und Blattextrakt des Niembaumes ausgewählt sind.

25

9. Topisch anwendbares Mittel gemäss einem der Ansprüche 1 bis 5, gekennzeichnet durch einen Gehalt an einer oder mehrerer antibiotischer Wirksubstanzen, die aus  $\alpha$ -Amino-4-hydroxybenzylpenicillin (Amoxicillin), *D*-(-)- $\alpha$ -Aminobenzylpenicillin (Ampicillin), 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 (Cefactor), 7 $\beta$ -[*D*-2-Amino-(4-

30

hydroxyphenyl)-acetylamino]-3-methyl-cephalosporansäure (Cefadroxil),  
Amino-phenylacetamido-methyl-cephalosporansäure (Cefalexin), D(-)-  
threo-2-dichloracetamido-1-(4-nitrophenyl)-1,3-propandiol  
(Chloramphenicol), 1-Cyclopropyl-6-fluor-1,4-dihydro-4-oxo-7-(1-piperazin-  
5 yl)-3-chinolincarbonsäure (Ciprofloxacin), (Z)-(2R,5R)-3-(2-Hydroxyethyl-  
iden)-7-oxo-4-oxa-1-azabicyclo[3.2.0]heptan-2-carbonsäure (Clavulan-  
säure), 7-Chlor-7-desoxy-lincomycin (Clindamycin), 6-Desoxy-5-hydroxy-  
tetracyclin (Doxycyclin), 1-Ethyl-6-fluor-1,4-dihydro-4-oxo-7-(1-piperazinyl)-  
1,8-naphthyridin-3-carbonsäure (Enoxacin), Erythromycin, 3-(2-Chlor-6-  
10 fluorphenyl)-5-methyl-4-isoxazolyl-penicillin (Flucloxacillin), Kanamycin,  
Lincomycin, 7-Dimethylamino-6-desoxy-6-desmethyltetracyclin (Minocyc-  
lin), 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-piperazinyl)-3-chinolincarboxyl-  
15 säure (Norfloxacin), ( $\pm$ )-9-Fluor-2,3-dihydro-3-methyl-10-(4-methyl-1-  
piperazinyl)-7-oxo-7H-pyrido[1,2,3-de][1,4]benzoxazin-6-carbonsäure  
(Ofloxacin), 6-(5-Methyl-3-phenyl-4-isoxazolcarboxamido)penicillansäure  
(Oxacillin), 6-Phenoxyacetylamino-penicillansäure (Phenoxyethylpenicil-  
lin) und 4-Dimethylamino-octahydro-pentahydroxy-1,11-dioxo-6-methyl-  
20 naphacen-2-carbamid (Tetracyclin) ausgewählt sind.

10. Topisch anwendbares Mittel gemäss einem der Ansprüche 1 bis 5,  
gekennzeichnet durch einen Gehalt an einer oder mehrerer antiseptischer  
Wirksubstanzen, die aus Alkylbenzyltrimethylammoniumchlorid  
25 (Benzalkoniumchlorid), N-Benzyl-N,N-dimethyl-2-(2-[p-(1,1,3,3,-  
tetramethylbutyl)-phenoxy]-ethoxy)-ethylammoniumhydroxid  
(Benzethoniumchlorid), Cetyltrimethylammoniumhydroxid  
(Cetrimoniumbromid), 1,1'-Hexamethylen-bis-[5-(p-chlorphenyl)-biguanid]  
(Chlorhexidin), N<sup>1</sup>,N<sup>1</sup>-Dekamethylen-bis-(4-aminochinaldiniumhydroxid)  
30 (Dequaliniumchlorid), N-(4-Chlorphenyl)-N'-(3,4-dichlorphenyl)harnstoff  
(Triclocarban) und 5-Chlor-2-(2,4-dichlorphenoxy)phenol (Triclosan)  
ausgewählt sind.

11. Topisch anwendbares Mittel gemäss einem der Ansprüche 1 bis 5, gekennzeichnet durch einen Wirkstoffgehalt an einem oder mehreren Kortikosteroiden, die aus 9 $\alpha$ -Chlor-16 $\beta$ -methylprednisolon (Beclomethason), 9-Fluor-11 $\beta$ ,17,21-trihydroxy-16 $\beta$ -methyl-1,4-pregnadien-3,20-dion (Betamethason), 21-Chlor-9-fluor-11 $\beta$ ,17-dihydroxy-16 $\beta$ -methyl-1,4-pregnadien-3,20-dion (Clobetasol), 17,21-Dihydroxy-pregn-4-en-3,11,20-trion (Cortison), 11 $\beta$ ,16 $\alpha$ ,17 $\alpha$ ,21-Tetrahydroxy-1,4-pregnadien-3,20-dion-16,17-acetonacetal (Desonid), 9-Fluor-11 $\beta$ -17,21-trihydroxy-16 $\alpha$ -methylpregna-1,4-dien-3,20-dion (Dexamethason), 9 $\alpha$ ,11 $\beta$ -Dichloro-6 $\alpha$ -fluoro-21-hydroxy-16 $\alpha$ ,17 $\alpha$ -(isopropylidendioxy)-pregna-1,4-dien-3,20-dion (Flucloronid), 6 $\alpha$ ,9 $\alpha$ -Difluor-16 $\alpha$ ,17 $\alpha$ -isopropylidendioxy-corticosteron (Fluocinolonacetonid), 6 $\alpha$ ,9 $\alpha$ -Difluor-16 $\alpha$ ,17 $\alpha$ -isopropylidendioxy-corticosteron-acetat (Fluocinonid), 6 $\alpha$ -Fluor-11 $\beta$ ,21-dihydroxy-16 $\alpha$ ,17-isopropylidendioxy-4-pregnen-3,20-dion (Fludroxycortid), 3-(2-chloroethoxy)-9 $\alpha$ -fluoro-6-formyl-11 $\beta$ ,21-dihydroxy-16 $\alpha$ ,17 $\alpha$ -isopropylidendioxypregna-3,5-dien-20-on (Formocortal), 21-Chlor-9 $\alpha$ -fluor-11 $\beta$ -hydroxy-16 $\alpha$ ,17 $\alpha$ -isopropylidendioxy-4-pregnen-3,20-dion (Halcinonid), 17 $\alpha$ -Hydroxycorticosteron (Hydrocortison), 11 $\beta$ ,17,21-Trihydroxy-6 $\alpha$ -methyl-1,4-pregnadien-3,20-dion (Methylprednisolon), 11 $\beta$ ,17,21-Trihydroxy-pregna-1,4-dien-3,20-dion (Prednisolon), 17 $\alpha$ ,21-Dihydroxy-pregna-1,4-dien-3,11,20-trion (Prednison), 9-Fluor-16 $\alpha$ -hydroxyprednisolon (Triamcinolon) und Triamcinolon-16 $\alpha$ ,17 $\alpha$ -acetonid (Triamcinolonacetonid) ausgewählt sind.
12. Topisch anwendbares Mittel gemäss einem der Ansprüche 1 bis 5, gekennzeichnet durch einen Gehalt an dem Nähr- und Aufbaustoff L-Prolin.
13. Topisch anwendbares Mittel gemäss einem der Ansprüche 1 bis 5, gekennzeichnet durch einen Gehalt an L-Prolin in Kombination mit einem oder mehreren weiteren Nähr- und Aufbaustoffen, ausgewählt aus der Gruppe der Aminosäuren, den Vitaminen und den Mineralstoffen.

14. Topisch anwendbares Mittel gemäss einem der Ansprüche 1 bis 5,  
gekennzeichnet durch einen Gehalt an L-Prolin in Kombination mit einem  
oder mehreren Nähr- und Aufbaustoffen, ausgewählt aus Lysin, Cystein,  
Gelatine, Biotin, Panthenol, Dexpanthenol und anorganischen oder  
5 organischen Calcium-, Magnesium- oder Zinkverbindungen.
15. Topisch anwendbares Mittel gemäss einem der Ansprüche 1 bis 5,  
gekennzeichnet durch einen Gehalt an einem oder mehreren Hilfsstoffen,  
die aus der aus Terpenen oder Terpene enthaltenden Ölen, Alkoholen,  
10 Ketonen, Fettsäureestern, Polyglykolen, Tensiden, Harnstoff,  
Antioxidantien und Komplexmierungsmitteln bestehenden Gruppe  
ausgewählt sind.
16. Topisch anwendbares Mittel gemäss einem der Ansprüche 1-15, dadurch  
15 gekennzeichnet, dass 0,01 bis 20 Gewichtsprozent an einer oder mehrerer  
Wirksubstanzen, 1 bis 99,99 Gewichtsprozent an C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylester der  
Milchsäure, der Äpfelsäure, der Weinsäure oder der Zitronensäure und 0  
bis 98,99 Gewichtsprozent Hilfsstoffe enthalten sind.
- 20 17. Verfahren zur Herstellung von topisch anwendbaren Mitteln gemäss einem  
der Ansprüche 1-16, dadurch gekennzeichnet, dass man einen oder  
mehrere C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylester der Milchsäure, der Äpfelsäure, der Weinsäure  
oder der Zitronensäure und gewünschtenfalls einen oder mehrere  
Hilfsstoffe homogen vermischt, danach eine oder mehrere Wirksubstanzen  
25 in der Mischung unter Rühren und gegebenenfalls Erwärmen löst und  
solange weiterrührt bis eine homogene Lösung entstanden ist.
18. Verfahren zur Herstellung eines topisch anwendbaren Mittels gemäss  
einem der Ansprüche 1-16, dadurch gekennzeichnet, dass man die Lösung  
30 nach Anspruch 16 unter Zugabe von physiologisch verträglichen  
Formulierungshilfsstoffen nach üblichen Verfahren zu topischen  
Darreichungsformen weiterverarbeitet.

19. Verwendung eines topisch anwendbaren Mittels gemäss einem der Ansprüche 1-11 und 15-16 zur Behandlung, Prävention, Nachbehandlung oder unterstützenden Behandlung von Nagelerkrankungen und periungualen Erkrankungen.
- 5
20. Verwendung eines topisch anwendbaren Mittels gemäss einem der Ansprüche 1-6 und 12-16 zur Nagelpflege.
21. Verwendung eines topisch anwendbaren Mittels gemäss einem der
- 10 Ansprüche 1-11 und 15-16 zur Behandlung von Pilzinfektionen der Hufe, Klauen und Krallen von Haus- und Nutztieren.



P. B. 58<sup>B</sup> - Patentlaan 2  
2280 HV Rijswijk (ZH)  
☎ +31 70 340 2040  
TX 31651 epo nl  
FAX +31 70 340 30 6

Europäisches  
Patentamt

Eingangsstelle

European  
Patent Office

Receiving  
Section

Office européen  
des brevets

Section de  
Dépôt

Goth, Helmut, Dr.  
IPR-Institute for Pharmaceutical Research  
AG,  
Lörracherstrasse 50  
4125 Riehen  
SUISSE

Datum/Date

05/09/01

Zeichen/Ref./Réf. LPR/3515/1	Anmeldung Nr./Application No./Demande n°./Patent Nr./Patent No./Brevet n°. 99939884.5-2112 / 1143950
Anmelder/Applicant/Demandeur/Patentinhaber/Proprietor/Titulaire IPR-Institute for Pharmaceutical Research AG	

**MITTEILUNG DER EUROPÄISCHEN VERÖFFENTLICHUNGSNUMMER UND  
INFORMATION ZUR ANWENDUNG VON ARTIKEL 67(3) EPÜ**

Der einstweilige Schutz gemäss Artikel 67(1) und (2) EPÜ in den jeweiligen Vertragsstaaten wird nur wirksam, wenn die in Artikel 67(3) EPÜ genannten Voraussetzungen erfüllt sind (nähere Einzelheiten können der Informationsbroschüre des Europäischen Patentamts "Nationales Recht zum EPÜ" und den ergänzenden Informationen im Amtsblatt des Europäischen Patentamts entnommen werden).

Gemäss Artikel 158(1) EPÜ tritt die nach Artikel 21 PCT erfolgte Veröffentlichung einer internationalen Anmeldung, für die das Europäische Patentamt Bestimmungsamt ist, an die Stelle der Veröffentlichung der europäischen Patentanmeldung.

Die bibliographischen Daten der obengenannten Euro-PCT-Anmeldung werden am 17.10.01 in Abschnitt I.1 des Europäischen Patentblattes veröffentlicht werden.

Die europäische Veröffentlichungsnummer ist 1143950.

Sie werden gebeten, künftig bei allen Mitteilungen an das Europäische Patentamt die um die Direktionsnummer ergänzte Anmeldenummer als Referenz anzugeben.

EINGANGSSTELLE



(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  
23. März 2000 (23.03.2000)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer  
WO 00/15202 A3

- (51) Internationale Patentklassifikation<sup>7</sup>: A61K 47/14 (81) Bestimmungsstaaten (*national*): AE, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CU, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, GB, GD, GF, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW.
- (21) Internationales Aktenzeichen: PCT/CH99/00409
- (22) Internationales Anmeldedatum:  
3. September 1999 (03.09.1999)
- (25) Einreichungssprache: Deutsch
- (26) Veröffentlichungssprache: Deutsch
- (30) Angaben zur Priorität:  
98117114.3 10. September 1998 (10.09.1998) EP  
99104466.0 5. März 1999 (05.03.1999) EP
- (71) Anmelder (*für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von US*): IPR-INSTITUTE FOR PHARMACEUTICAL RESEARCH AG [CH/CH]; Lörracherstrasse 50, CH-4125 Riehen (CH).
- (72) Erfinder; und
- (75) Erfinder/Anmelder (*nur für US*): MEYER, Hans [CH/CH]; Bäumlweg 18, CH-4125 Riehen (CH). WASMER, Hermann [CH/CH]; Störklingasse 60, CH-4125 Riehen (CH).
- (74) Anwalt: GOTH, Helmut; Erlensträsschen 63, CH-4125 Riehen (CH).
- (84) Bestimmungsstaaten (*regional*): ARIPO-Patent (GH, GM, KE, LS, MW, SD, SL, SZ, UG, 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), OAPI-Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).
- Veröffentlicht:  
— mit internationalem Recherchenbericht
- (88) Veröffentlichungsdatum des internationalen Recherchenberichts: 9. August 2001
- 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.



(54) Title: TOPICAL APPLICATION PRODUCTS

WO 00/15202 A3

(54) Bezeichnung: TOPISCH ANWENDBARE MITTEL

(57) Abstract: The invention relates to water-free topical application products for the treatment of nail diseases and nail care, containing one or more C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alkyl esters of lactic acid, malic acid, tartaric acid or citric acid as carriers in addition to one or more active substances and optionally physiologically compatible adjuvants. The products disclosed in the invention are also suitable for the treatment of mycotic infections of the hooves, paws and claws of pets and domestic animals in veterinary medicine.

(57) Zusammenfassung: Es werden wasserfreie, topisch anwendbare Mittel zur Behandlung von Nagelerkrankungen und zur Nagelpflege beschrieben, die neben einer oder mehrerer Wirksubstanzen, einen oder mehrere C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylester der Milchsäure, der Äpfelsäure, der Weinsäure oder der Zitronensäure als Carrier und gegebenenfalls physiologisch verträgliche Hilfsstoffe enthalten. Die erfindungsgemässen Mittel sind auch in der Veterinärmedizin zur Behandlung von Pilzinfektionen der Hufe, Klauen und Krallen von Haus- und Nutztieren geeignet.

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No <b>PCT/CH 99/00409</b>
--

**A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER**  
**IPC 7 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 in the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)  
**EPO-Internal, WPI Data, PAJ**

**C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT**

Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	DATABASE EPODOC [Online] European Patent Office; XP002124817 abstract & CN 1 183 961 A (NO 1 HOSPITAL ATTACHED TO SUZH) 10 June 1998 (1998-06-10) ---	1,2,4,6, 16-20
X	WO 96 40047 A (YU RUEY J ;SCOTT EUGENE J VAN (US)) 19 December 1996 (1996-12-19) S. 11-13, Abschnitte (c), (d), (e) page 16, line 3 - line 38 page 17, line 11 - line 24 examples 4,5,14 claims ---	1-7,9-18
	-/--	

Further documents are listed in the continuation of box C

Patent family members are listed in annex.

\* Special categories of cited documents:

<p>"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance</p> <p>"E" earlier document but published on or after the international filing date</p> <p>"I" 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)</p> <p>"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means</p> <p>"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed</p>	<p>"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</p> <p>"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</p> <p>"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.</p> <p>"&amp;" document member of the same patent family</p>
--	--

Date of the actual completion of the international search <b>7 December 1999</b>	Date of mailing of the international search report <b>23.12.99</b>
---	---

Name and mailing address of the ISA European Patent Office, P.O. 5816 Patentlaan 2 NL - 2280 HW Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2140. Tx. 51 651 epo nl. Fax: (+31-70) 340-5015	Authorized officer  <b>Villa Riva, A</b>
--	--

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No  
PCT/CH 99/00409

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	PATENT ABSTRACTS OF JAPAN vol. 11, no. 96 (C-412), 26 March 1987 (1987-03-26) & JP 61 246113 A (SHISEIDO CO LTD), 1 November 1986 (1986-11-01) abstract ---	1-20
Y	US 4 710 497 A (HELLER JORGE ET AL) 1 December 1987 (1987-12-01) abstract column 2, line 47 - line 48 column 3, line 64 - column 4, line 9 column 4, line 27 - line 31 column 4, line 48 column 6, line 30 - line 66 examples 1-23 table 1 claim 1 ---	1-20
Y	EP 0 745 372 A (OREAL) 4 December 1996 (1996-12-04) abstract page 2, line 13 - line 17 page 2, line 52 - line 55 page 3, line 17 - line 19 example 3 claim 8 ---	1-20
Y	EP 0 770 399 A (YU RUEY J ;SCOTT EUGENE J VAN (US)) 2 May 1997 (1997-05-02) abstract page 2, line 40 - line 52 example 21 page 19, line 49 - line 56 claims -----	1-20

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/CH 99/00409

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
CN 1183961	A 10-06-1998	NONE	
WO 9640047	A 19-12-1996	US 5686489 A AU 701517 B AU 6035796 A CA 2223324 A EP 0831767 A	11-11-1997 28-01-1999 30-12-1996 19-12-1996 01-04-1998
JP 61246113	A 01-11-1986	JP 1700953 C JP 3068005 B	14-10-1992 25-10-1991
US 4710497	A 01-12-1987	US 4650351 A US 5449670 A CA 1225594 A CH 657531 A DE 3418565 A DK 239984 A FR 2547503 A GB 2141025 A, B NL 8401422 A SE 8402561 A AU 582233 B AU 5654486 A BR 8601759 A CA 1241228 A DE 3686834 A DE 3686834 T EP 0200938 A ES 554493 D ES 8702834 A JP 1909654 C JP 6035201 B JP 61254379 A	17-03-1987 12-09-1995 18-08-1987 15-09-1986 22-11-1984 21-11-1984 21-12-1984 12-12-1984 17-12-1984 21-11-1984 16-03-1989 06-11-1986 23-12-1986 30-08-1988 05-11-1992 15-04-1993 12-11-1986 16-01-1987 01-04-1987 09-03-1995 11-05-1994 12-11-1986
EP 0745372	A 04-12-1996	FR 2734722 A FR 2734718 A FR 2734719 A DE 69600181 D DE 69600181 T ES 2116810 T JP 2898247 B JP 8333222 A US 5833967 A	06-12-1996 06-12-1996 06-12-1996 16-04-1998 02-07-1998 16-07-1998 31-05-1999 17-12-1996 10-11-1998
EP 0770399	A 02-05-1997	AU 654850 B AU 1394392 A AU 618517 B AU 7998687 A CA 1324077 A CA 1340120 A CA 1339706 A DE 3751361 D DE 3752045 D DE 3752045 T EP 0273202 A EP 0599819 A ES 2074978 T ES 2103506 T	24-11-1994 28-05-1992 02-01-1992 23-06-1988 09-11-1993 10-11-1998 10-03-1998 27-07-1995 07-05-1997 13-11-1997 06-07-1988 01-06-1994 01-10-1995 16-09-1997

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/CH 99/00409

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP 0770399 A		JP 2533339 B	11-09-1996
		JP 63166837 A	11-07-1988
		US 5665776 A	09-09-1997
		US 5389677 A	14-02-1995
		US 5702688 A	30-12-1997
		US 5422370 A	06-06-1995
		US 5470880 A	28-11-1995
		US 6060512 A	09-05-2000
		US 5547988 A	20-08-1996
		US 5091171 A	25-02-1992
		US 5561159 A	01-10-1996
		US 5591774 A	07-01-1997
		US 5550154 A	27-08-1996
		US 5589505 A	31-12-1996
		US 5561155 A	01-10-1996
		US 5670541 A	23-09-1997
		US 5668177 A	16-09-1997
		US 5827882 A	27-10-1998
		US 5580902 A	03-12-1996
		US 5670542 A	23-09-1997
		US 5612376 A	18-03-1997
		US 5674899 A	07-10-1997
		US 5643961 A	01-07-1997
		US 5648395 A	15-07-1997
		US 5643962 A	01-07-1997
		US 5643952 A	01-07-1997
		US 5656665 A	12-08-1997
		US 5677339 A	14-10-1997
		US 5574067 A	12-11-1996
		US 5650436 A	22-07-1997
		US 5637615 A	10-06-1997
		US 5643953 A	01-07-1997
		US 5556882 A	17-09-1996
		US 5554651 A	10-09-1996
		US 5583156 A	10-12-1996
		US 5654340 A	05-08-1997

**INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT**

Internationales Aktenzeichen

PLI/CH 99/00409

<b>A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES</b> IPK 7 A61K47/14		
Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK), oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK		
<b>B. RECHERCHIERTE GEBIETE</b>		
Recherchierte Mindeststoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole) IPK 7 A61K		
Recherchierte aber nicht zum Mindeststoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen		
Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)		
<b>C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN</b>		
Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	DATABASE EPODOC 'Online! European Patent Office XP002124817 Zusammenfassung & CN 1 183 961 A (NO 1 HOSPITAL ATTACHED TO SUZH) 10. Juni 1998 (1998-06-10)	1,2,4,6, 16-20
X	WO 96 40047 A (YU RUEY J ;SCOTT EUGENE J VAN (US)) 19. Dezember 1996 (1996-12-19) S. 11-13, Abschnitte (c), (d), (e) Seite 16, Zeile 3 - Zeile 38 Seite 17, Zeile 11 - Zeile 24 Beispiele 4,5,14 Ansprüche	1-7,9-18
---		
-/--		
<input checked="" type="checkbox"/>	Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen	<input checked="" type="checkbox"/> 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 zweifeln 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 auf und diese Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfindersche Tätigkeit beruhend betrachtet werden "Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfindersche 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 nahelegend ist "Z" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist		
Datum des Abschlusses der internationalen Recherche		Absenddatum des internationalen Recherchenberichts
7. Dezember 1999		23/12/1999
Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde Europäisches Patentamt, P. 3. 5818 Patentlaan 2 NL - 2200 HV Hilversum Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 151 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016		Bevollmächtigter Bediensteter  Villa Riva, A

## INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PC 1/CH 99/00409

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN		
Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
Y	PATENT ABSTRACTS OF JAPAN vol. 11, no. 96 (C-412), 26. März 1987 (1987-03-26) & JP 61 246113 A (SHISEIDO CO LTD), 1. November 1986 (1986-11-01) Zusammenfassung ---	1-20
Y	US 4 710 497 A (HELLER JORGE ET AL) 1. Dezember 1987 (1987-12-01) Zusammenfassung Spalte 2, Zeile 47 - Zeile 48 Spalte 3, Zeile 64 - Spalte 4, Zeile 9 Spalte 4, Zeile 27 - Zeile 31 Spalte 4, Zeile 48 Spalte 6, Zeile 30 - Zeile 66 Beispiele 1-23 Tabelle 1 Anspruch 1 ---	1-20
Y	EP 0 745 372 A (OREAL) 4. Dezember 1996 (1996-12-04) Zusammenfassung Seite 2, Zeile 13 - Zeile 17 Seite 2, Zeile 52 - Zeile 55 Seite 3, Zeile 17 - Zeile 19 Beispiel 3 Anspruch 8 ---	1-20
Y	EP 0 770 399 A (YU RUEY J ; SCOTT EUGENE J VAN (US)) 2. Mai 1997 (1997-05-02) Zusammenfassung Seite 2, Zeile 40 - Zeile 52 Beispiel 21 Seite 19, Zeile 49 - Zeile 56 Ansprüche -----	1-20

## INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichung, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PC 1/CH 99/00409

Im Recherchenbericht: angeführtes Patentdokument		Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
CN 1183961	A	10-06-1998	KEINE	
WO 9640047	A	19-12-1996	US 5686489 A	11-11-1997
			AU 701517 B	28-01-1999
			AU 6035796 A	30-12-1996
			CA 2223324 A	19-12-1996
			EP 0831767 A	01-04-1998
JP 61246113	A	01-11-1986	JP 1700953 C	14-10-1992
			JP 3068005 B	25-10-1991
US 4710497	A	01-12-1987	US 4650351 A	17-03-1987
			US 5449670 A	12-09-1995
			CA 1225594 A	18-08-1987
			CH 657531 A	15-09-1986
			DE 3418565 A	22-11-1984
			DK 239984 A	21-11-1984
			FR 2547503 A	21-12-1984
			GB 2141025 A, B	12-12-1984
			NL 8401422 A	17-12-1984
			SE 8402561 A	21-11-1984
			AU 582233 B	16-03-1989
			AU 5654486 A	06-11-1986
			BR 8601759 A	23-12-1986
			CA 1241228 A	30-08-1988
			DE 3686834 A	05-11-1992
			EP 0200938 A	12-11-1986
			ES 554493 A	16-01-1987
			JP 1909654 C	09-03-1995
			JP 6035201 B	11-05-1994
			JP 61254379 A	12-11-1986
EP 0745372	A	04-12-1996	FR 2734722 A	06-12-1996
			FR 2734718 A	06-12-1996
			FR 2734719 A	06-12-1996
			DE 69600181 D	16-04-1998
			DE 69600181 T	02-07-1998
			ES 2116810 T	16-07-1998
			JP 2898247 B	31-05-1999
			JP 8333222 A	17-12-1996
			US 5833967 A	10-11-1998
EP 0770399	A	02-05-1997	AU 654850 B	24-11-1994
			AU 1394392 A	28-05-1992
			AU 618517 B	02-01-1992
			AU 7998687 A	23-06-1988
			CA 1324077 A	09-11-1993
			CA 1339706 A	10-03-1998
			DE 3751361 D	27-07-1995
			DE 3752045 D	07-05-1997
			DE 3752045 T	13-11-1997
			EP 0273202 A	06-07-1988
			EP 0599819 A	01-06-1994
			ES 2074978 T	01-10-1995
			ES 2103506 T	16-09-1997
			JP 2533339 B	11-09-1996
			JP 63166837 A	11-07-1988
			US 5665776 A	09-09-1997

**INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT**

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/CH 99/00409

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglieder der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
EP 0770399 A		US 5389677 A	14-02-1995
		US 5702688 A	30-12-1997
		US 5422370 A	06-06-1995
		US 5470880 A	28-11-1995
		US 5547988 A	20-08-1996
		US 5091171 A	25-02-1992
		US 5561159 A	01-10-1996
		US 5591774 A	07-01-1997
		US 5550154 A	27-08-1996
		US 5589505 A	31-12-1996
		US 5561155 A	01-10-1996
		US 5670541 A	23-09-1997
		US 5668177 A	16-09-1997
		US 5827882 A	27-10-1998
		US 5580902 A	03-12-1996
		US 5670542 A	23-09-1997
		US 5612376 A	18-03-1997
		US 5674899 A	07-10-1997
		US 5643961 A	01-07-1997
		US 5648395 A	15-07-1997
		US 5643962 A	01-07-1997
		US 5643952 A	01-07-1997
		US 5656665 A	12-08-1997
		US 5677339 A	14-10-1997
		US 5574067 A	12-11-1996
		US 5650436 A	22-07-1997
		US 5637615 A	10-06-1997
		US 5643953 A	01-07-1997
		US 5556882 A	17-09-1996
		US 5554651 A	10-09-1996
		US 5583156 A	10-12-1996
		US 5654340 A	05-08-1997
		US 5677340 A	14-10-1997
		US 5674903 A	07-10-1997



P B 5016 - Patentlaar 2  
2260 HV Rijswijk (ZH)  
☎ +31 70 340 2040  
TX 31651 epo nl  
FAX +31 70 340 3016

Europäisches  
Patentamt

Eingangsstelle

European  
Patent Office

Receiving  
Section

Office européen  
des brevets

Section de  
Dépôt

Goth, Helmut, Dr.  
IPR-Institute for Pharmaceutical Research  
AG,  
Lörracherstrasse 50  
4125 Riehen  
SUISSE



Datum/Date

25-04-2001

Zeichen/Ref./Réf. IPR/3515/1	Anmeldung Nr./Application No./Demande n°/Patent Nr./Patent No./Brevet n°. 99939884.5-2112-CH9900409
Anmelder/Applicant/Demandeur/Patentinhaber/Proprietor/Titulaire IPR-Institute for Pharmaceutical Research AG	

#### MITTEILUNG NACH REGEL 109 und 110 EPÜ

#### 1) Änderung der Anmeldungsunterlagen, insbesondere der Patentansprüche (Regel 109 EPÜ)

Die oben genannte internationale Anmeldung (Euro-PCT) ist in die europäische Phase eingetreten bzw. kann, wenn die notwendigen Voraussetzungen noch erfüllt werden, in die europäische Phase eintreten.

Gemäss Artikel 28, 41 PCT, Regel 52, 78 PCT und Regel 86(2) bis (4) EPÜ hat der Anmelder die Möglichkeit, nach Erhalt des internationalen Recherchenberichts geänderte Anmeldungsunterlagen einzureichen.

Unabhängig davon, ob der Anmelder von dieser Möglichkeit bereits Gebrauch gemacht hat, wird ihm jetzt nochmals Gelegenheit gegeben, geänderte Unterlagen (insbesondere geänderte Patentansprüche) innerhalb einer nicht verlängerbaren Frist von EINEM MONAT nach Zustellung dieser Mitteilung einzureichen (Regel 109 EPÜ).

Die bei Ablauf dieser Frist vorliegenden Patentansprüche, die entweder bereits beim Eintritt in die europäische Phase vorgelegen haben oder erst jetzt eingereicht werden, werden der ergänzenden Recherche zugrunde gelegt, falls eine solche gemäss Artikel 157(2) EPÜ durchzuführen ist (Regel 109 EPÜ).

--2/

EINSCHREIBEN

EPA Form 1226 (03.01)

CH\* 7001226 12/04/01  
005



2) Anspruchsgebühren nach Regel 110 EPÜ

Enthalten die Anmeldungsunterlagen, die dem europäischen Patenterteilungsverfahren zugrunde zu legen sind, mehr als zehn Ansprüche, so ist für den elften und jeden weiteren Anspruch innerhalb der Frist nach Regel 107(1) EPÜ eine Anspruchsgebühr zu entrichten.

] Die fälligen Anspruchsgebühren sind entrichtet worden.

] Die fälligen Anspruchsgebühren für die Ansprüche .... bis .... sind nicht entrichtet worden.

Diese Gebühren oder die Anspruchsgebühren, die auf Grundlage von geänderten Ansprüchen nach Regel 109 EPÜ zu berechnen sind, können noch innerhalb einer Nachfrist von EINEM MONAT nach Zustellung dieser Mitteilung entrichtet werden (Regel 110(2) EPÜ).

Werden die fälligen Anspruchsgebühren nur teilweise entrichtet, so sind die Patentansprüche anzugeben, auf die sich die Zahlung bezieht. Wird die Anspruchsgebühr für einen Patentanspruch nicht rechtzeitig entrichtet, so gilt dies als Verzicht auf den Anspruch (Regel 110(4) EPÜ).

Falls bereits Anspruchsgebühren entrichtet worden sind, jedoch bei Ablauf der oben genannten Frist ein neuer Anspruchssatz vorliegt, der weniger gebührenpflichtige Ansprüche als der frühere Anspruchssatz enthält, so werden die Anspruchsgebühren zurückerstattet, welche die nach Regel 110(2) Satz 2 EPÜ fälligen Gebühren übersteigen (Regel 110(3) EPÜ).

Es wird darauf aufmerksam gemacht, dass eine nach Artikel 157(2) EPÜ durchzuführende ergänzende Recherche sich nur auf den bei Ablauf der oben genannten Frist vorliegenden, letzten Anspruchssatz bezieht UND darüberhinaus auch nur diejenigen gebührenpflichtigen Patentansprüche recherchiert werden, für die Anspruchsgebühren fristgerecht entrichtet worden sind.

Die Anspruchsgebühr für den elften und jeden weiteren Anspruch beträgt derzeit:

EUR	DEM	GBP	FRF	CHF	NLG	SEK	BEF/LUF	ITL	ATS
40	78,23	26	262,38	60	88,15	370	1614	77451	550,41
ESP	GRD	DKK	PTE	IEP	FIM	CYP			
6655	13630	300	8019,30	31,50	237,83	24			

EINGANGSSTELLE



Anmeldung Nr./Application No./Demande n°./Patent Nr./Patent No./Brevet n°.	Blatt/Page/Feuille
99939884.5	2



P B 5818 - Patentlaan 2  
 2280 HV Rijswijk (ZH)  
 ☎ +31 70 340 2040  
 TX 31851 epo nl  
 FAX +31 70 340 3016

Europäisches  
 Patentamt

Eingangs-  
 stelle

European  
 Patent Office

Receiving  
 Sector

Office européen  
 des brevets

Section de  
 Dépôt

**COPY**

WIPO  
 The International Bureau  
 34, Chemin des Colombettes  
 CH-1211 GENEVA 20  
 SWITZERLAND

Datum/Date

12.03.2001

Zeichen/Ref./Réf.

Anmeldung Nr./Application No./Demande n°/Patent No./Brevet n°

PCT/CH9900409 - EP/99939884.5-2112 /

Anmelder/Applicant/Demandeur/Patentinhaber/Proprietor/Titulaire

IPR-Institute for Pharmaceutical Research AG

For the aforementioned application, you are hereby notified that the EPO has not received:

- ( ) the notification of election (Rule 61.2 PCT)
- ( ) the copy of the international preliminary examination report (Art. 36(3)(a) PCT)
- ( ) the copy (copies) of the priority document(s) (Rule 17.2(a) PCT)

*\*... please... publish... A2... and... send us a copy  
 ..... (find... SR... enclosed) .....*

( ) .....

You are kindly requested to forward the missing item at your earliest convenience to the EPO in its capacity as designated/elected Office.

RECEIVING SECTION

In case the requested item is not available with the International Bureau, please indicate the reason and return Form 1210 to the EPO:

The International Bureau



EPO Form 1210 (10.98)		7001210	07/03/01
			005

99939884.5



01.03.01

**PCT** WELTORGANISATION FÜR GEISTIGES EIGENTUM  
Internationales Büro  
INTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICHT NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE  
INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)

<p>(51) Internationale Patentklassifikation <sup>7</sup> : <b>A61K 31/00</b></p>	<p><b>A2</b></p>	<p>(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: <b>WO 00/15202</b>  (43) Internationales Veröffentlichungsdatum: <b>23. März 2000 (23.03.00)</b></p>
<p>(21) Internationales Aktenzeichen: <b>PCT/CH99/00409</b>  (22) Internationales Anmeldedatum: <b>3. September 1999 (03.09.99)</b>  (30) Prioritätsdaten: 98117114.3      10. September 1998 (10.09.98)    EP 99104466.0      5. März 1999 (05.03.99)                    EP  (71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten ausser US): <b>IPR-INSTITUTE FOR PHARMACEUTICAL RESEARCH AG [CH/CH]; Lörracherstrasse 50, CH-4125 Riehen (CH).</b>  (72) Erfinder; und (75) Erfinder/Anmelder (nur für US): <b>MEYER, Hans [CH/CH]; Bäumliweg 18, CH-4125 Riehen (CH). WASMER, Hermann [CH/CH]; Störcklingasse 60, CH-4125 Riehen (CH).</b>  (74) Anwalt: <b>GOTH, Helmut; Erlensträsschen 63, CH-4125 Riehen (CH).</b></p>	<p>(81) Bestimmungsstaaten: <b>AE, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CU, CZ, DE, DK, 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, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW, ARIPO Patent (GH, GM, KE, LS, MW, SD, SL, SZ, UG, 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), OAPI Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).</b></p> <p><b>Veröffentlicht</b> <i>Ohne internationalen Recherchenbericht und erneut zu veröffentlichen nach Erhalt des Berichts.</i></p>	
<p>(54) Title: <b>TOPICAL APPLICATION PRODUCTS</b></p>		
<p>(54) Bezeichnung: <b>TOPISCH ANWENDBARE MITTEL</b></p>		
<p>(57) Abstract</p>		
<p>The invention relates to water-free topical application products for the treatment of nail diseases and nail care, containing one or more C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alkyl esters of lactic acid, malic acid, tartaric acid or citric acid as carriers in addition to one or more active substances and optionally physiologically compatible adjuvants. The products disclosed in the invention are also suitable for the treatment of mycotic infections of the hooves, paws and claws of pets and domestic animals in veterinary medicine.</p>		
<p>(57) Zusammenfassung</p>		
<p>Es werden wasserfreie, topisch anwendbare Mittel zur Behandlung von Nagelerkrankungen und zur Nagelpflege beschrieben, die neben einer oder mehrerer Wirksubstanzen, einen oder mehrere C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylester der Milchsäure, der Äpfelsäure, der Weinsäure oder der Zitronensäure als Carrier und gegebenenfalls physiologisch verträgliche Hilfsstoffe enthalten. Die erfindungsgemässen Mittel sind auch in der Veterinärmedizin zur Behandlung von Pilzinfektionen der Hufe, Klauen und Krallen von Haus- und Nutztieren geeignet.</p>		

**LEDIGLICH ZUR INFORMATION**

Codes zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

AL	Albanien	ES	Spanien	LS	Lesotho	SI	Slowenien
AM	Armenien	FI	Finnland	LT	Litauen	SK	Slowakei
AT	Österreich	FR	Frankreich	LU	Luxemburg	SN	Senegal
AU	Australien	GA	Gabun	LV	Lettland	SZ	Swasiland
AZ	Aserbaidschan	GB	Vereinigtes Königreich	MC	Monaco	TD	Tschad
BA	Bosnien-Herzegowina	GE	Georgien	MD	Republik Moldau	TG	Togo
BB	Barbados	GH	Ghana	MG	Madagaskar	TJ	Tadschikistan
BE	Belgien	GN	Guinea	MK	Die ehemalige jugoslawische Republik Mazedonien	TM	Türkmenistan
BF	Burkina Faso	GR	Griechenland	ML	Mali	TR	Türkei
BG	Bulgarien	HU	Ungarn	MN	Mongolei	TT	Trinidad und Tobago
BJ	Benin	IE	Irland	MR	Mauritanien	UA	Ukraine
BR	Brasilien	IL	Israel	MW	Malawi	UG	Uganda
BY	Belarus	IS	Island	MX	Mexiko	US	Vereinigte Staaten von Amerika
CA	Kanada	IT	Italien	NE	Niger	UZ	Usbekistan
CF	Zentralafrikanische Republik	JP	Japan	NL	Niederlande	VN	Vietnam
CG	Kongo	KE	Kenia	NO	Norwegen	YU	Jugoslawien
CH	Schweiz	KG	Kirgisistan	NZ	Neuseeland	ZW	Zimbabwe
CI	Côte d'Ivoire	KP	Demokratische Volksrepublik Korea	PL	Polen		
CM	Kamerun	KR	Republik Korea	PT	Portugal		
CN	China	KZ	Kasachstan	RO	Rumänien		
CU	Kuba	LC	St. Lucia	RU	Russische Föderation		
CZ	Tschechische Republik	LI	Liechtenstein	SD	Sudan		
DE	Deutschland	LK	Sri Lanka	SE	Schweden		
DK	Dänemark	LR	Liberia	SG	Singapur		
EE	Estland						

## Beschreibung

### Topisch anwendbare Mittel

5 Die vorliegende Erfindung betrifft wasserfreie, topisch anwendbare Mittel zur  
Behandlung von Nagelerkrankungen und zur Nagelpflege, die eine oder  
mehrere Wirksubstanzen, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylester der Milchsäure, der Äpfelsäure, der  
Weinsäure oder der Zitronensäure als Carrier und gegebenenfalls  
10 physiologisch verträgliche Hilfsstoffe enthalten. Die Erfindung betrifft ebenfalls  
ein Verfahren zur Herstellung dieser Mittel und ihre Verwendung.

Die direkte topische Behandlung von Nagelerkrankungen und die Nagelpflege  
verlaufen praktisch nebenwirkungsfrei, sind sehr einfach durchzuführen und  
verursachen nur geringe Kosten. Das wesentliche Problem der direkten  
15 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  
Nagelwurzel zu bringen und die dort vorhandenen Erreger vollständig  
abzutöten respektive den Nagel mit Nähr- und Aufbaustoffen zu versorgen. Mit  
20 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.

Es wurde bereits vorgeschlagen, den Behandlungserfolg bei der direkten  
25 topischen Anwendung von Wirkstoffen dadurch zu verbessern, dass man die  
Wirkstoffe zusammen mit einem sogenannten 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  
Wirksubstanz durch das Nagelgewebe zu transportieren, zur Anwendung  
30 brachte. So werden beispielsweise in der EP-A-0 503 988 Arzneimittel zur  
Behandlung von Onychomykosen beschrieben, die neben einer  
antimykotischen Wirksubstanz und einem wässrigen Medium, in dem das  
Antimykotikum wenigstens teilweise löslich ist, mindestens eine hydrophile, die

Penetration des Antimykotikums durch den Nagel fördernde Substanz  
enthalten. Als penetrationsfördernde Substanz wird neben einer grossen Zahl  
von Verbindungen auch Milchsäureethylester genannt. Das in EP-A-0 503 988  
beschriebene Formulierungsprinzip ist wegen der für die Wirksubstanz  
5 postulierten partiellen Wasserlöslichkeit nur für eine beschränkte Zahl von  
Wirksubstanzen anwendbar. Ausserdem können nach diesem Prinzip wegen  
des Wassergehaltes der Formulierungen bei Verwendung von  
hydrolysierbaren Verbindungen als penetrationsfördernde Substanzen, wie  
Milchsäureethylester, keine stabilen Formulierungen hergestellt werden, da  
10 sich solche Verbindungen während der Lagerzeit durch Hydrolyse zersetzen.

Es gibt bisher kein zufriedenstellendes Mittel zur topischen Behandlung von  
Nagelerkrankungen oder zur topischen Nagelpflege, das einen Carrier enthält,  
der den Transport einer für einen dauerhaften Behandlungserfolg  
15 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  
mit der topischen Behandlung von Nagelerkrankungen und der topischen  
20 Nagelpflege bestehenden Probleme zu lösen und pharmazeutische respektive  
kosmetische Mittel bereitzustellen, welche einen raschen und dauerhaften  
Behandlungserfolg ermöglichen.

Gemäss vorliegender Erfindung werden wasserfreie, topisch anwendbare Mittel  
25 zur Behandlung von Nagelerkrankungen und zur Nagelpflege vorgeschlagen,  
die sich wie folgt zusammensetzen:

- a) eine oder mehrere Wirksubstanzen
- b) einen oder mehrere C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylester der Milchsäure, der Äpfelsäure,  
30 der Weinsäure oder der Zitronensäure als Carrier und
- c) gegebenenfalls physiologisch verträgliche Hilfsstoffe.

Für die erfindungsgemässen wasserfreien, topisch anwendbaren Mittel  
kommen grundsätzlich alle 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 effektiv sind.

5. Geeignete Wirksubstanzen, die in den erfindungsgemässen Mitteln enthalten sein können, sind Antimykotika synthetischer und natürlicher Herkunft, Antibiotika, Antiseptika, Kortikosteroide, Nähr- und Aufbaustoffe sowie Kombinationen der genannten Wirksubstanzen. Spezielle Beispiele für solche Wirksubstanzen sind:

10

- Antimykotika und ihre physiologisch verträglichen Salze, wie z.B. ( $\pm$ )-cis-2,6-Dimethyl-4-[2-methyl-3-(*p*-tert-pentyl-phenyl)propyl]morpholin (Amoroi-fin), Amphotericin, 6-Cyclohexyl-1-hydroxy-4-methyl-2(1H)-pyridinon (Ciclopirox), Bis-phenyl-(2-chlorphenyl)-1-imidazolymethan (Clotrimazol), 1-[2-(2,4-  
15 Dichlorphenyl)-2-(4-chlorbenzyloxy)-ethyl]-imidazol (Econazol), 2,4-Difluor- $\alpha,\alpha$ -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- $\beta$ -(2,6-dichlorbenzyloxy)-phenethyl]-imidazol (Isoconazol), ( $\pm$ )-1-sec-Butyl-4-{4-[4-(4-{[(2*R*\*,4*S*\*)-2-(2,4-dichlorphenyl)-2-  
20 (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), ( $\pm$ )-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- $\beta$ -(2,4-  
dichlorbenzyloxy)-phenethyl]-imidazol (Miconazol), (*E*)-*N*-Cinnamyl-*N*-methyl-  
25 1-naphthylmethylamin (Naftifin), Nystatin, (*E*)-*N*-(6,6-Dimethyl-2-hepten-4-  
inyl)-*N*-methyl-1-naphthylmethylamin (Terbinafin), 1[2-{(2-Chlor-3-  
thienyl)methoxy}-2-(2,4-dichlorphenyl)ethyl]-1*H*-imidazol (Tioconazol), O-2-  
Naphthyl-*N*-methyl-*N*-(3-tolyl)-thiocarbamat (Tolnaftat),  $\alpha$ -(2,4-Diflu-  
orophenyl)-5-fluoro- $\beta$ -methyl- $\alpha$ -(1*H*-1,2,4-triazol-1-ylmethyl)-4-  
30 pyrimidinethanol (Voriconazol).

- Antimykotika natürlicher Herkunft, wie beispielsweise ätherische Öle und Pflanzenextrakte.
- Antibiotika und ihre physiologisch verträglichen Salze, wie z.B.  $\alpha$ -Amino-4-  
5 hydroxybenzylpenicillin (Amoxicillin), D(-)- $\alpha$ -Aminobenzylpenicillin (Ampicillin), 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 $\beta$ -[D-2-  
Amino-(4-hydroxy-phenyl)-acetylamino]-3-methyl-cephalosporansäure  
10 (Cefadroxil), Aminophenyl-acetamido-methyl-cephalosporansäure (Cefalexin), D(-)-threo-2-dichloracet-amido-1-(4-nitrophenyl)-1,3-propandiol (Chloramphenicol), 1-Cyclopropyl-6-fluor-1,4-dihydro-4-oxo-7-(1-piperazinyl)-3-chinolincarbonsäure (Ciprofloxacin), (Z)-(2R,5R)-3-(2-Hydroxyethyliden)-7-oxo-4-oxa-1-azabicyclo[3.2.0]heptan-2-carbonsäure (Clavulansäure), 7-  
15 Chlor-7-desoxy-lincosamin (Clindamycin), 6-Desoxy-5-hydroxytetracyclin (Doxycyclin), 1-Ethyl-6-fluor-1,4-dihydro-4-oxo-7-(1-piperazinyl)-1,8-naphthyridin-3-carbonsäure (Enoxacin), Erythromycin, 3-(2-Chlor-6-fluorphenyl)-5-methyl-4-isoxazolyl-penicillin (Flucloxacillin), Kanamycin, Lincosamin, 7-Dimethylamino-6-desoxy-6-desmethyltetracyclin (Minocyclin),  
20 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-fluor-1,4-dihydro-4-oxo-7-(1-piperazinyl)-3-chinolincarboxylsäure (Norfloxacin), ( $\pm$ )-9-Fluor-2,3-dihydro-3-methyl-10-(4-methyl-1-piperazinyl)-7-oxo-7H-pyrido[1,2,3-de][1,4]benzoxazin-6-carbonsäure (Ofloxacin), 6-(5-  
25 Methyl-3-phenyl-4-isoxazolcarboxamido)penicillansäure (Oxacillin), 6-Phenoxyacetylamino-penicillansäure (Phenoxymethylpenicillin), 4-Dimethylamino-octahydro-pentahydroxy-1,11-dioxo-6-methyl-naphthalen-2-carbamid (Tetracyclin).
- 30
- Antiseptika, wie z.B. Alkylbenzyltrimethylammoniumchlorid (Benzalkoniumchlorid), N-Benzyl-N,N-dimethyl-2-{2-[p-(1,1,3,3-tetramethylbutyl)-

phenoxy]-ethoxy}-ethylammoniumhydroxid (Benzethoniumchlorid),  
Cetyltrimethylammoniumhydroxid (Cetrimoniumbromid), 1,1'-Hexamethylen-  
bis-[5-(p-chlorphenyl)-biguanid] (Chlorhexidin), N<sup>1</sup>,N<sup>1</sup>-Dekamethylen-bis-(4-  
aminöchinaldiniumhydroxid) (Dequaliniumchlorid), N-(4-Chlorphenyl)-N'-(3,4-  
5 dichlorphenyl)harnstoff (Triclocarban), 5-Chlor-2-(2,4-dichlorphenoxy)phenol  
(Triclosan).

- Kortikosteroide und ihre physiologisch verträglichen Salze, wie z.B. 9 $\alpha$ -Chlor-  
16 $\beta$ -methylprednisolon (Beclomethason), 9-Fluor-11 $\beta$ ,17,21-trihydroxy-16 $\beta$ -  
10 methyl-1,4-pregnadien-3,20-dion (Betamethason), 21-Chlor-9-fluor-11 $\beta$ ,17-  
dihydroxy-16 $\beta$ -methyl-1,4-pregnadien-3,20-dion (Clobetasol), 17,21-  
Dihydroxy-pregn-4-en-3,11,20-trion (Cortison), 11 $\beta$ ,16 $\alpha$ ,17 $\alpha$ ,21-Tetrahydroxy-  
1,4-pregnadien-3,20-dion-16,17-acetonacetal (Desonid), 9-Fluor-11 $\beta$ -17,21-  
trihydroxy-16 $\alpha$ -methylpregna-1,4-dien-3,20-dion (Dexamethason), 9 $\alpha$ ,11 $\beta$ -  
15 Dichloro-6 $\alpha$ -fluoro-21-hydroxy-16 $\alpha$ ,17 $\alpha$ -(isopropylidendioxy)-pregna-1,4-dien-  
3,20-dion (Flucloronid), 6 $\alpha$ ,9 $\alpha$ -Difluor-16 $\alpha$ ,17 $\alpha$ -isopropylidendioxy-  
corticosteron (Fluocinolonacetonid), 6 $\alpha$ ,9 $\alpha$ -Difluor-16 $\alpha$ ,17 $\alpha$ -  
isopropylidendioxy-corticosteron-acetat (Fluocinonid), 6 $\alpha$ -Fluor-11 $\beta$ ,21-  
dihydroxy-16 $\alpha$ ,17-isopropylidendioxy-4-pregnen-3,20-dion (Fludroxycortid), 3-  
20 (2-chloroethoxy)-9 $\alpha$ -fluoro-6-formyl-11 $\beta$ ,21-dihydroxy-16 $\alpha$ ,17 $\alpha$ -  
isopropylidendioxypregna-3,5-dien-20-on (Formocortal), 21-Chlor-9 $\alpha$ -fluor-  
11 $\beta$ -hydroxy-16 $\alpha$ ,17 $\alpha$ -isopropylidendioxy-4-pregnen-3,20-dion (Halcinonid),  
17 $\alpha$ -Hydroxycorticosteron (Hydrocortison), 11 $\beta$ ,17,21-Trihydroxy-6 $\alpha$ -methyl-  
1,4-pregnadien-3,20-dion (Methylprednisolon), 11 $\beta$ ,17,21-Trihydroxy-pregna-  
25 1,4-dien-3,20-dion (Prednisolon), 17 $\alpha$ ,21-Dihydroxy-pregna-1,4-dien-3,11,20-  
trion (Prednison), 9-Fluor-16 $\alpha$ -hydroxyprednisolon (Triamcinolon),  
Triamcinolon-16 $\alpha$ ,17 $\alpha$ -acetonid (Triamcinolonacetonid).

- Nähr- und Aufbaustoffe, wie z.B. 2-Pyrrolidincarbonsäure (L-Prolin).

30

Gemäss vorliegender Erfindung bevorzugte Antimykotika sind Bis-phenyl-(2-  
chlorphenyl)-1-imidazolymethan (Clotrimazol), 1-[2,4-Dichlor- $\beta$ -(2,6-

dichlorbenzyloxy)-phenethyl]-imidazol (Isoconazol), 2,4-Difluor- $\alpha,\alpha$ -bis(1H-1,2,4-triazol-1-ylmethyl)benzylalkohol (Fluconazol), ( $\pm$ )-1-sec-Butyl-4-{4-[4-(4-  
 5 {[(2R\*,4S\*)-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), ( $\pm$ )-cis-1-Acetyl-4-{4-[(2-(2,4-dichlorphenyl)-2-(1H-imidazol-1-ylmethyl)-1,3-dioxolan-4-yl]methoxy}phenyl}piperazin (Ketoconazol), 1-[2,4-Dichlor- $\beta$ -(2,4-dichlorbenzyloxy)-phenethyl]-imidazol (Miconazol), (E)-N-(6,6-Dimethyl-2-hepten-4-ynyl)-N-methyl-1-naphthylmethylamin (Terbinafin),  $\alpha$ -(2,4-Difluorphenyl)-5-fluoro- $\beta$ -methyl- $\alpha$ -(1H-1,2,4-triazol-1-ylmethyl)-4-  
 10 pyrimidinethanol (Voriconazol).

Gemäss vorliegender Erfindung besonders bevorzugte Antimykotika sind Bisphenyl-(2-chlorphenyl)-1-imidazolymethan (Clotrimazol), 1-[2,4-Dichlor- $\beta$ -(2,6-dichlorbenzyloxy)-phenethyl]-imidazol (Isoconazol), ( $\pm$ )-1-sec-Butyl-4-{4-[4-(4-  
 15 {[(2R\*,4S\*)-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), ( $\pm$ )-cis-1-Acetyl-4-{4-[(2-(2,4-dichlorphenyl)-2-(1H-imidazol-1-ylmethyl)-1,3-dioxolan-4-yl]methoxy}phenyl}piperazin (Ketoconazol).

20 Bevorzugte Antimykotika natürlicher Herkunft sind Teebaumöl (*Melaleuca alternifolia*), Lavendelöl (*Lavandula officinalis chaix*) 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  
 25 von Lavendelöl, Teebaumöl und Niembaumblatt-Extrakt.

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

30 Bevorzugte Kortikosteroide sind 11 $\beta$ ,16 $\alpha$ ,17 $\alpha$ ,21-Tetrahydroxy-1,4-pregnadien-3,20-dion-16,17-acetonacetal (Desonid), 9 $\alpha$ ,11 $\beta$ -Dichloro-6 $\alpha$ -fluoro-21-hydroxy-16 $\alpha$ ,17 $\alpha$ -(isopropylidendioxy)-pregna-1,4-dien-3,20-dion (Flucloronid),

- 6 $\alpha$ ,9 $\alpha$ -Difluor-16 $\alpha$ ,17 $\alpha$ -isopropylidendioxy-corticosteron (Fluocinolonacetonid),  
 6 $\alpha$ ,9 $\alpha$ -Difluor-16 $\alpha$ ,17 $\alpha$ -isopropylidendioxy-corticosteron-acetat (Fluocinonid),  
 6 $\alpha$ -Fluor-11 $\beta$ ,21-dihydroxy-16 $\alpha$ ,17-isopropylidendioxy-4-pregnen-3,20-dion  
 (Fludroxycortid), 3-(2-chloroethoxy)-9 $\alpha$ -fluoro-6-förmyl-11 $\beta$ ,21-dihydroxy-  
 5 16 $\alpha$ ,17 $\alpha$ -isopropylidendioxypregna-3,5-dien-20-on (Formocortal), 21-Chlor-9 $\alpha$ -  
 fluor-11 $\beta$ -hydroxy-16 $\alpha$ ,17 $\alpha$ -isopropylidendioxy-4-pregnen-3,20-dion  
 (Halcinonid), Triamcinolon-16 $\alpha$ ,17 $\alpha$ -acetonid (Triamcinolonacetonid).

Spezielle Beispiele für Kombinationen von Wirksubstanzen sind:

10

- 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 $\beta$ ,16 $\alpha$ ,17 $\alpha$ , 21-  
 15 Tetrahydroxy-1,4-pregnadien-3,20-dion-16,17-acetonacetal (Desonid).

- Kombinationen von Antimykotika synthetischer Herkunft mit Antimykotika  
 natürlicher Herkunft. Eine bevorzugte Kombination ist bis-Phenyl-(2-chlor-  
 phenyl)-1-imidazolymethan (Clotrimazol) mit Teebaumöl.

20

- Kombinationen von verschiedenen Antimykotika natürlicher Herkunft. Eine  
 bevorzugte Kombination ist Lavendelöl, Teebaumöl und Niembaumblatt-  
 Extrakt.

25

- Kombinationen von 2-Pyrrolidincarbonsäure (L-Prolin) mit einem oder  
 mehreren weiteren Nähr- und Aufbaustoffen, die aus den Gruppen der  
 Aminosäuren, der Vitamine und der Mineralstoffen ausgewählt sind.

Bevorzugte Kombinationen von 2-Pyrrolidincarbonsäure (L-Prolin) mit einem  
 oder mehreren Nähr- und Aufbaustoffen sind Kombinationen mit (S)-2,6-

30

Diaminohexansäure (Lysin), (R)-2-Amino-3-mercaptopropionsäure (Cystein),  
 Gelatine, Cis-2-(4-Carboxybutyl)-3,4-ureidotetrahydrothiophen (Biotin), ( $\pm$ )-  
 2,4-Dihydroxy-N-(3-hydroxypropyl)-3,3-dimethylbutyramid (Panthenol), D(+)-

2,4-Dihydroxy-N-(3-hydroxypropyl)-3,3-dimethylbutyramid (Dexpanthenol) und anorganische oder organische Calcium-, Magnesium- oder Zinkverbindungen.

- 5 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 Aminosäure oder ein Derivat der sulfurierten Aminosäure enthalten (EP-A-0 534 810).
- 10 Die oben genannten Substanzen werden nachfolgend mit dem entsprechenden, in obiger Aufzählung in Klammern gesetzten Trivialnamen bezeichnet.

- 15 Die als Carrier zu verwendenden C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylester umfassen die Methyl-, Ethyl-, n-Propyl, Isopropyl, n-Butyl-, sec.-Butyl, Isobutyl- und tert.-Butylester. Bei den Estern der mehrbasischen Säuren Äpfelsäure, Zitronensäure und Weinsäure können die in den Estergruppen enthaltenen C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylgruppen gleich oder verschieden sein. In den vorgenannten mehrbasischen Säuren können alle Carboxylgruppen oder nur ein Teil der Carboxylgruppen verestert sein. Es
- 20 kommen daher neben Äpfelsäure- und Weinsäuredi-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alkylestern auch die entsprechenden Äpfelsäure- und Weinsäuremonoalkylester in Betracht. Von den C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylestern der Zitronensäure sind die entsprechenden Mono-, Di- und Trialkylester geeignet. Bevorzugte Ester sind die Ethylester. Weitere bevorzugte Ester sind die Isopropylester. Eine bevorzugte Einzelverbindung ist
- 25 Milchsäureethylester. Weitere bevorzugte Einzelverbindung sind Äpfelsäurediethylester und Äpfelsäurediisopropylester.

- Die erfindungsgemässen topisch anwendbaren Mittel können neben einer oder mehrerer Wirksubstanzen und einem oder mehreren C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylestern der
- 30 Milchsäure, der Äpfelsäure, der Weinsäure oder der Zitronensäure als Carrier übliche physiologisch verträgliche Hilfsstoffe enthalten. Geeignete Hilfsstoffe dieser Art sind beispielsweise Terpene oder Terpene 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 acyclische Terpenkohlenwasserstoffe, wie z.B. Myrcen, acyclische Terpenalkohole, wie z.B. Citronellol und Geraniol, sowie acyclische Terpenaldehyde und -ketone, wie z.B. Citral,  $\alpha$ -Jonon und  $\beta$ -Jonon. Beispiele für monocyclische Terpene sind monocyclische Terpenkohlenwasserstoffe, wie z.B.  $\alpha$ -Terpinen,  $\gamma$ -Terpinen und Limonen, monocyclische Terpenalkohole, wie z.B. Thymol, 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.  $\alpha$ -Pinen und  $\beta$ -Pinen, sowie Terpene aus der Bornangruppe, wie z.B. Campher und Borneol. Besonders geeignete Terpene sind monocyclische Terpenalkohole, wie 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 Hydroxygruppen und 2 bis 6 Kohlenstoffatomen, wobei die Hydroxygruppen teilweise oder vollständig verethert und verestert sein können. Speziell geeignete Alkohole sind Ethanol, 1-Propanol, 2-Propanol (Isopropanol), 1,2-Propandiol (Propylenglykol), 2-Phenylethanol (Phenylethylalkohol), 1-Butanol (Butylalkohol), Ethylenglycolmonomethylether (Methoxyethanol), Ethylenglycolmonophenylether (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 die Alkoholkomponente verzweigte und unverzweigte Alkohole mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen umfasst. Speziell geeignete Fettsäureester sind

- 5 Tridecancarbonsäureisopropylester, Tetradecancarbonsäureisopropylester (Isopropylmyristat), Pentadecancarbonsäuremethylester und 9-Octadecensäureglycerinmonoester (Glycerinmonooleat).

Ein geeignetes Polyglykol ist beispielsweise Polyglykol 400.

10

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

- 15 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 (Na<sub>2</sub>-ETDA).

Als erfindungsgemässe topisch anwendbare Mittel kommen zum Beispiel

- 25 Lösungen, Tinkturen, Emulsionen, Gele, Salben, Crèmes und Pasten in Betracht. Bevorzugte topische Darreichungsformen sind Lösungen.

Die Erfindung betrifft ferner ein Verfahren zur Herstellung der erfindungsgemässen topisch anwendbaren Mitteln, welches dadurch gekennzeichnet ist,

- 30 dass man Milchsäureethylester und einen oder mehrere Hilfsstoffe homogen vermischt, anschliessend eine oder mehrere Wirksubstanzen in der Mischung unter Rühren und gegebenenfalls Erwärmen (maximal 80°C) löst und solange

weiterrührt, 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-,  
5 Misch- und Suspendierverfahren in eine andere topische Darreichungsform gebracht werden.

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

0,01 bis 20 Gew.-%	einer oder mehrerer Wirksubstanzen,
1 bis 99,99 Gew.-%	eines oder mehrerer C <sub>1</sub> -C <sub>4</sub> -Alkylester der Milchsäure, der Äpfelsäure, der Weinsäure oder der Zitronensäure und
15 0 bis 98,99 Gew.-%	eines oder mehrerer physiologisch verträglicher Hilfsstoffe.

Die Erfindung betrifft weiterhin die Verwendung der erfindungsgemässen topisch anwendbaren Mittel zur Behandlung, Prävention, Nachbehandlung  
20 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
- 30 - 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  
20 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  
25 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 nach Symptommfreiheit noch etwa zwei Wochen weitergeführt werden, um einen Rückfall zu verhindern.

30

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. Nagelatrophien 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-zweimalige Anwendung pro Tag.

Die erfindungsgemässen topisch anwendbaren Mittel haben den Vorteil, dass sie den erkrankten Nagel mitsamt den Wirksubstanzen innerhalb von wenigen Tagen durchdringen und im Nagelbett und an der Nagelwurzel ihre Wirkung entfalten können. Durch den rascheren Wirkungseintritt und die bessere Penetration ist die Behandlung von Nagelkrankheiten in der Regel nach etwa zwei bis drei 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:

Beispiel 1: Clotrimazol-Lösung 1 %

Milchsäureethylester	20,0 ml
Harnstoff	2,0 g
Clotrimazol	1,0 g
Milchsäureethylester	ad 100,0 ml

Harnstoff wird in 20 ml Milchsäureethylester unter Rühren und Erwärmen (ca. 50°C) in einem 100 ml-Messkolben gelöst. Clotrimazol wird unter Rühren zur

obigen Lösung gegeben, danach wird mit Milchsäureethylester auf 100 ml aufgefüllt. Es wird weitergerührt, bis eine homogene Lösung entstanden ist.

Beispiel 2: Clotrimazol-Teebaumöl-Lösung 1.% + 10 %

5

Milchsäureethylester	20,0 ml
Harnstoff	2,0 g
Clotrimazol	1,0 g
Teebaumöl	10,0 g
10 Milchsäureethylester	ad 100,0 ml

Harnstoff wird in 20 ml Milchsäureethylester unter Rühren und Erwärmen (ca. 50°C) in einem 100 ml-Messkolben gelöst. Anschliessend werden Clotrimazol und Teebaumöl unter Rühren zur obigen Lösung gegeben und mit Milchsäureethylester auf 100 ml aufgefüllt. Es wird solange weitergerührt, bis eine

15 homogene Lösung entstanden ist.

Beispiel 3: Teebaumöl-Lösung 30 %

20 Milchsäureethylester	44,0 g
Teebaumöl	30,0 g
Lavendelöl	6,0 g
Propylenglykol	20,0 g

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

Beispiel 4: Niemextrakt-Teebaumöl-Lösung 12 %

30

Niemextrakt	2,0 g
Propylenglycol	20,0 g
Milchsäureethylester	63,0 g

- 15 -

Teebaumöl	10,0 g
Lavendelöl	5,0 g

- Niemextrakt wird in Propylenglykol unter Rühren gelöst. Anschliessend werden  
 5 die restlichen Substanzen beigefügt. Die Mischung wird solange weitergerührt,  
 bis eine homogene Lösung entstanden ist.

Beispiel 5: Prolin-Lösung 1,5 %

10 L-Prolin	1,5 g
Propylenglycol	65,0 g
Milchsäureethylester	33,5 g

- L-Prolin wird in Propylenglykol unter Rühren und Erwärmen gelöst. Anschlies-  
 15 send wird Milchsäureethylester beigefügt und solange weitergerührt, bis eine  
 homogene Lösung entstanden ist.

Beispiel 6

20 L-Prolin	2,0 g
Äpfelsäurediäthylester	98,0 g

- L-Prolin wird unter Rühren in Äpfelsäurediethylester eigetragen und bis zur  
 vollständigen Auflösung nachgerührt.

25

Beispiel 7:

- In der folgenden Tabelle sind weitere erfindungsgemässe Zusammensetzun-  
 gen angegeben, die unter Verwendung von jeweils 50,0 g eines  
 erfindungsgemäss als Carrier zu verwendenden Hydroxycarbonsäure- C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-  
 30 alkylesters und jeweils 1,0 g Wirkstoff erhalten werden. Zur Herstellung der  
 Zusammensetzungen wurde jeweils der Wirkstoff unter Rühren bei  
 Raumtemperatur oder mässig erhöhter Temperatur (~ 30°C - 50°C) in den

Hydroxycarbonsäureester eingetragen. Je nach Wirkstoff entsteht nach 1-5-stündigem Nachrühren eine klare, unmittelbar gebrauchsfertige Lösung.

Wirkstoff	Hydroxycarbonsäureester
Clotrimazol	Milchsäureethylester
Isoconazol	Milchsäureethylester
Ketoconazol	Milchsäureethylester
Itraconazol	Milchsäureethylester
Clotrimazol	Zitronensäuretriethylester
Isoconazol	Zitronensäuretriethylester
Ketoconazol	Zitronensäuretriethylester
Itraconazol	Zitronensäuretriethylester
Clotrimazol	Äpfelsäurediisopropylester
Isoconazol	Äpfelsäurediisopropylester
Ketoconazol	Äpfelsäurediisopropylester
Itraconazol	Äpfelsäurediisopropylester

#### 5 Beispiel 8

- In der folgenden Tabelle sind weitere erfindungsgemässe Zusammensetzungen angegeben, die unter Verwendung von jeweils 88,0 g eines erfindungsgemäss zu als Carrier zu verwendenden Hydroxycarbonsäure-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alkylesters und 12,0 g einer aus 5 g Lavendelöl, 5 g Teebaumöl und 2 g Niembaumblatt-Extrakt bestehenden Wirkstoffkombination erhalten werden.
- 10 Die Zusammensetzungen wurden durch Einrühren der Wirkstoffkombination in den jeweils verwendeten Hydroxycarbonsäureester bei Raumtemperatur hergestellt. Die so erhaltene Zusammensetzung ist unmittelbar gebrauchsfertig.

Wirkstoff	Hydroxycarbonsäureester
Lavendelöl/Teebaumöl/Niembaumblatt-Extrakt	Milchsäureethylester
Lavendelöl/Teebaumöl/Niembaumblatt-Extrakt	Zitronensäuretriethylester
Lavendelöl/Teebaumöl/Niembaumblatt-Extrakt	Äpfelsäurediisopropylester

**Patentansprüche**

1. Wasserfreie, topisch anwendbare Mittel zur Behandlung von Nagelerkrankungen und zur Nagelpflege, enthaltend
  - a) eine oder mehrere Wirksubstanzen,
  - b) einen oder mehrere C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylester der Milchsäure, der Äpfelsäure, der Weinsäure oder der Zitronensäure als Carrier und
  - c) gegebenenfalls physiologisch verträgliche Hilfsstoffe.
2. Topisch anwendbares Mittel gemäss Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass es einen Ethylester der Milchsäure, der Äpfelsäure, der Weinsäure oder der Zitronensäure als Carrier enthält.
3. Topisch anwendbares Mittel gemäss Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass es einen Isopropylester der Milchsäure, der Äpfelsäure, der Weinsäure oder der Zitronensäure als Carrier enthält.
4. Topisch anwendbares Mittel gemäss einem der Ansprüche 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, dass es Milchsäureethylester als Carrier enthält.
5. Topisch anwendbares Mittel gemäss einem der Ansprüche 1 oder 3, dadurch gekennzeichnet, dass es Äpfelsäurediisopropylester als Carrier enthält.
6. Topisch anwendbares Mittel gemäss einem der Ansprüche 1 bis 5, gekennzeichnet durch einen Gehalt an einer oder mehrerer aus der Gruppe Antimykotika synthetischer und natürlicher Herkunft, Antibiotika, Antiseptika, Kortikosteroiden und Nähr- und Aufbaustoffen bestehenden Gruppe ausgewählter Wirksubstanzen.
7. Topisch anwendbares Mittel gemäss einem der Ansprüche 1 bis 5, gekennzeichnet durch einen Gehalt an einer oder mehrerer antimykotischer Wirksubstanzen, die aus (±)-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), Bis-phenyl-(2-chlorphenyl)-1-imidazolymethan (Clotrimazol), 1-[2-(2,4-Dichlorphenyl)-2-(4-chlorbenzyloxy)-ethyl]-imidazol (Econazol), 2,4-Difluor- $\alpha,\alpha$ -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- $\beta$ -(2,6-dichlorbenzyloxy)-phenethyl]-imidazol (Isoconazol), ( $\pm$ )-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), ( $\pm$ )-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- $\beta$ -(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-dichlorphenyl)ethyl]-1*H*-imidazol (Tioconazol), *O*-2-Naphthyl-*N*-methyl-*N*-(3-toyl)-thiocarbamat (Tolnaftat) und  $\alpha$ -(2,4-Difluorphenyl)-5-fluoro- $\beta$ -methyl- $\alpha$ -(1*H*-1,2,4-triazol-1-ylmethyl)-4-pyrimidinethanol (Voriconazol) ausgewählt sind.

20

8. Topisch anwendbares Mittel gemäss einem der Ansprüche 1 bis 5, gekennzeichnet durch einen Gehalt an einer oder mehrerer antibakterieller oder antimykotischer Wirksubstanzen, die aus Teebaumöl, Lavendelöl, Thujaöl und Blattextrakt des Niembaumes ausgewählt sind.

25

9. Topisch anwendbares Mittel gemäss einem der Ansprüche 1 bis 5, gekennzeichnet durch einen Gehalt an einer oder mehrerer antibiotischer Wirksubstanzen, die aus  $\alpha$ -Amino-4-hydroxybenzylpenicillin (Amoxicillin), D-(-)- $\alpha$ -Aminobenzylpenicillin (Ampicillin), 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 $\beta$ -[D-2-Amino-(4-

30

hydroxyphenyl)-acetylamino]-3-methyl-cephalosporansäure (Cefadroxil),  
 Amino-phenylacetamido-methyl-cephalosporansäure (Cefalexin), D(-)-  
 threo-2-dichloracetamido-1-(4-nitrophenyl)-1,3-propandiol  
 (Chloramphenicol), 1-Cyclopropyl-6-fluor-1,4-dihydro-4-oxo-7-(1-piperazin-  
 5 yl)-3-chinolincarbonsäure (Ciprofloxacin), (Z)-(2R,5R)-3-(2-Hydroxyethyl-  
 iden)-7-oxo-4-oxa-1-azabicyclo[3.2.0]heptan-2-carbonsäure (Clavulan-  
 säure), 7-Chlor-7-desoxy-lincomycin (Clindamycin), 6-Desoxy-5-hydroxy-  
 tetracyclin (Doxycyclin), 1-Ethyl-6-fluor-1,4-dihydro-4-oxo-7-(1-piperazinyl)-  
 1,8-naphthyridin-3-carbonsäure (Enoxacin), Erythromycin, 3-(2-Chlor-6-  
 10 fluorphenyl)-5-methyl-4-isoxazolyl-penicillin (Flucloxacillin), Kanamycin,  
 Lincomycin, 7-Dimethylamino-6-desoxy-6-desmethyltetracyclin (Minocyc-  
 lin), 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-piperazinyl)-3-chinolincarboxyl-  
 15 säure (Norfloxacin), (±)-9-Fluor-2,3-dihydro-3-methyl-10-(4-methyl-1-  
 piperazinyl)-7-oxo-7H-pyrido[1,2,3-de][1,4]benzoxazin-6-carbonsäure  
 (Ofloxacin), 6-(5-Methyl-3-phenyl-4-isoxazolcarboxamido)penicillansäure  
 (Oxacillin), 6-Phenoxyacetylamino-penicillansäure (Phenoxyethylpenicil-  
 lin) und 4-Dimethylamino-octahydro-pentahydroxy-1,11-dioxo-6-methyl-  
 20 naphacen-2-carbamid (Tetracyclin) ausgewählt sind.

10. Topisch anwendbares Mittel gemäss einem der Ansprüche 1 bis 5,  
 gekennzeichnet durch einen Gehalt an einer oder mehrerer antiseptischer  
 Wirksubstanzen, die aus Alkylbenzyltrimethylammoniumchlorid  
 25 (Benzalkoniumchlorid), N-Benzyl-N,N-dimethyl-2-{2-[p-(1,1,3,3-  
 tetramethylbutyl)-phenoxy]-ethoxy}-ethylammoniumhydroxid  
 (Benzethoniumchlorid), Cetyltrimethylammoniumhydroxid  
 (Cetrimoniumbromid), 1,1'-Hexamethylen-bis-[5-(p-chlorphenyl)-biguanid]  
 (Chlorhexidin), N<sup>1</sup>,N<sup>1</sup>-Dekamethylen-bis-(4-aminochinaldiniumhydroxid)  
 30 (Dequaliniumchlorid), N-(4-Chlorphenyl)-N'-(3,4-dichlorphenyl)harnstoff  
 (Triclocarban) und 5-Chlor-2-(2,4-dichlorphenoxy)phenol (Triclosan)  
 ausgewählt sind.

11. Topisch anwendbares Mittel gemäss einem der Ansprüche 1 bis 5,  
gekennzeichnet durch einen Wirkstoffgehalt an einem oder mehreren  
Kortikosteroiden, die aus 9 $\alpha$ -Chlor-16 $\beta$ -methylprednisolon  
(Beclomethason), 9-Fluor-11 $\beta$ ,17,21-trihydroxy-16 $\beta$ -methyl-1,4-pregnadien-  
3,20-dion (Betamethason), 21-Chlor-9-fluor-11 $\beta$ ,17-dihydroxy-16 $\beta$ -methyl-  
1,4-pregnadien-3,20-dion (Clobetasol), 17,21-Dihydroxy-pregn-4-en-  
3,11,20-trion (Cortison), 11 $\beta$ ,16 $\alpha$ ,17 $\alpha$ ,21-Tetrahydroxy-1,4-pregnadien-  
3,20-dion-16,17-acetonacetal (Desonid),  
9-Fluor-11 $\beta$ -17,21-trihydroxy-16 $\alpha$ -methylpregna-1,4-dien-3,20-dion (Dexa-  
methason), 9 $\alpha$ ,11 $\beta$ -Dichloro-6 $\alpha$ -fluoro-21-hydroxy-16 $\alpha$ ,17 $\alpha$ -(isopropyliden-  
dioxy)-pregna-1,4-dien-3,20-dion (Flucloronid), 6 $\alpha$ ,9 $\alpha$ -Difluor-16 $\alpha$ ,17 $\alpha$ -iso-  
propylidendioxy-corticosteron (Fluocinolonacetonid), 6 $\alpha$ ,9 $\alpha$ -Difluor-  
16 $\alpha$ ,17 $\alpha$ -isopropylidendioxy-corticosteron-acetat (Fluocinonid), 6 $\alpha$ -Fluor-  
11 $\beta$ ,21-dihydroxy-16 $\alpha$ ,17-isopropylidendioxy-4-pregnen-3,20-dion  
(Fludroxycortid), 3-(2-chloroethoxy)-9 $\alpha$ -fluoro-6-formyl-11 $\beta$ ,21-dihydroxy-  
16 $\alpha$ ,17 $\alpha$ -isopropylidendioxypregna-3,5-dien-20-on (Formocortol), 21-Chlor-  
9 $\alpha$ -fluor-11 $\beta$ -hydroxy-16 $\alpha$ ,17 $\alpha$ -isopropylidendioxy-4-pregnen-3,20-dion  
(Halcinonid), 17 $\alpha$ -Hydroxycorticosteron (Hydrocortison), 11 $\beta$ ,17,21-Trihy-  
droxy-6 $\alpha$ -methyl-1,4-pregnadien-3,20-dion (Methylprednisolon), 11 $\beta$ ,17,21-  
Trihydroxy-pregna-1,4-dien-3,20-dion (Prednisolon), 17 $\alpha$ ,21-Dihydroxy-  
pregna-1,4-dien-3,11,20-trion (Prednison), 9-Fluor-16 $\alpha$ -hydroxyprednisolon  
(Triamcinolon) und Triamcinolon-16 $\alpha$ ,17 $\alpha$ -acetonid (Triamcinolonacetonid)  
ausgewählt sind.
12. Topisch anwendbares Mittel gemäss einem der Ansprüche 1 bis 5,  
gekennzeichnet durch einen Gehalt an dem Nähr- und Aufbaustoff L-Prolin.
13. Topisch anwendbares Mittel gemäss einem der Ansprüche 1 bis 5,  
gekennzeichnet durch einen Gehalt an L-Prolin in Kombination mit einem  
oder mehreren weiteren Nähr- und Aufbaustoffen, ausgewählt aus der  
Gruppe der Aminosäuren, den Vitaminen und den Mineralstoffen.

14. Topisch anwendbares Mittel gemäss einem der Ansprüche 1 bis 5,  
gekennzeichnet durch einen Gehalt an L-Prolin in Kombination mit einem  
oder mehreren Nähr- und Aufbaustoffen; ausgewählt aus Lysin, Cystein,  
Gelatine, Biotin, Panthenol, Dexpanthenol und anorganischen oder  
5 organischen Calcium-, Magnesium- oder Zinkverbindungen.
15. Topisch anwendbares Mittel gemäss einem der Ansprüche 1 bis 5,  
gekennzeichnet durch einen Gehalt an einem oder mehreren Hilfsstoffen,  
die aus der aus Terpenen oder Terpene enthaltenden Ölen, Alkoholen,  
10 Ketonen, Fettsäureestern, Polyglykolen, Tensiden, Harnstoff,  
Antioxidantien und Komplexierungsmitteln bestehenden Gruppe  
ausgewählt sind.
16. Topisch anwendbares Mittel gemäss einem der Ansprüche 1-15, dadurch  
15 gekennzeichnet, dass 0,01 bis 20 Gewichtsprozent an einer oder mehrerer  
Wirksubstanzen, 1 bis 99,99 Gewichtsprozent an C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylester der  
Milchsäure, der Äpfelsäure, der Weinsäure oder der Zitronensäure und 0  
bis 98,99 Gewichtsprozent Hilfsstoffe enthalten sind.
- 20 17. Verfahren zur Herstellung von topisch anwendbaren Mitteln gemäss einem  
der Ansprüche 1-16, dadurch gekennzeichnet, dass man einen oder  
mehrere C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylester der Milchsäure, der Äpfelsäure, der Weinsäure  
oder der Zitronensäure und gewünschtenfalls einen oder mehrere  
Hilfsstoffe homogen vermischt, danach eine oder mehrere Wirksubstanzen  
25 in der Mischung unter Rühren und gegebenenfalls Erwärmen löst und  
solange weiterrührt bis eine homogene Lösung entstanden ist.
18. Verfahren zur Herstellung eines topisch anwendbaren Mittels gemäss  
einem der Ansprüche 1-16, dadurch gekennzeichnet, dass man die Lösung  
nach Anspruch 16 unter Zugabe von physiologisch verträglichen  
30 Formulierungshilfsstoffen nach üblichen Verfahren zu topischen  
Darreichungsformen weiterverarbeitet.

19. Verwendung eines topisch anwendbaren Mittels gemäss einem der Ansprüche 1-11 und 15-16 zur Behandlung, Prävention, Nachbehandlung oder unterstützenden Behandlung von Nagelerkrankungen und periungualen Erkrankungen.
- 5
20. Verwendung eines topisch anwendbaren Mittels gemäss einem der Ansprüche 1-6 und 12-16 zur Nagelpflege.
21. Verwendung eines topisch anwendbaren Mittels gemäss einem der Ansprüche 1-11 und 15-16 zur Behandlung von Pilzinfektionen der Hufe, Klauen und Krallen von Haus- und Nutztieren.
- 10

**Patentansprüche**

1. Wasserfreie und von film- und lackbildenden Zusätzen freie, topisch anwendbare Mittel zur Behandlung von Onychomykosen und zur Nagelpflege, enthaltend
  - a) eine oder mehrere Wirksubstanzen,
  - b) einen oder mehrere C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylester der Milchsäure, der Äpfelsäure, der Weinsäure oder der Zitronensäure als Carrier und
  - c) gegebenenfalls physiologisch verträgliche Hilfsstoffe.
2. Topisch anwendbares Mittel gemäss Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass es einen Ethylester der Milchsäure, der Äpfelsäure, der Weinsäure oder der Zitronensäure als Carrier enthält.
3. Topisch anwendbares Mittel gemäss Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass es einen Isopropylester der Milchsäure, der Äpfelsäure, der Weinsäure oder der Zitronensäure als Carrier enthält.
4. Topisch anwendbares Mittel gemäss einem der Ansprüche 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, dass es Milchsäureethylester als Carrier enthält.
5. Topisch anwendbares Mittel gemäss einem der Ansprüche 1 oder 3, dadurch gekennzeichnet, dass es Äpfelsäurediisopropylester als Carrier enthält.
6. Topisch anwendbares Mittel gemäss einem der Ansprüche 1 bis 5, gekennzeichnet durch einen Gehalt an einer oder mehrerer aus der aus Antimykotika synthetischer und natürlicher Herkunft, Antibiotika, Antiseptika, Kortikosteroiden und Nähr- und Aufbaustoffen bestehenden Gruppe ausgewählten Wirksubstanzen.
7. Topisch anwendbares Mittel gemäss einem der Ansprüche 1 bis 5, gekennzeichnet durch einen Gehalt an einer oder mehreren antimykotischen Wirksubstanzen, die aus (±)-cis-2,6-Dimethyl-4-[2-methyl-



An das Europäische Patentamt

To the European Patent Office  
EPO - Munich  
31

A l'Office européen des brevets

1

01. März 2001

**Eintritt in die regionale  
Phase vor dem EPA  
als Bestimmungsamt  
oder ausgewähltem Amt**

**Entry into the regional  
phase before the EPO  
as designated or elected  
Office**

**Entrée dans la phase  
régionale devant l'OEB  
agissant en qualité d'Office  
désigné ou élu**

Europäische Anmeldenummer oder, falls nicht bekannt, PCT-Aktenzeichen oder PCT-Veröffentlichungsnummer	European application number, or, if not known, PCT application or publication number	Numéro de dépôt de la demande de brevet européen ou, à défaut numéro de dépôt PCT ou de publication PCT
WO 00/15202	999 39884.5	
Zeichen des Anmelders oder Vertreters (max. 15 Positionen)	Applicant's or representative's reference (max. 15 spaces)	Référence du demandeur ou du mandataire (15 caractères ou espaces au maximum)
IPR/3515/1		
<p><input checked="" type="checkbox"/> <b>1. Anmelder</b> Die Angaben über den (die) Anmelder sind in der internationalen Veröffentlichung enthalten oder vom Internationalen Büro nach der internationalen Veröffentlichung vermerkt werden.</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> Änderungen, die das Internationale Büro noch nicht vermerkt hat, sind auf einem Zusatzblatt angegeben.</p>	<p><b>1. Applicant</b> Indications concerning the applicant(s) are contained in the international publication or recorded by the International Bureau after the international publication.</p> <p>Changes which have not yet been recorded by the International Bureau are set out on an additional sheet.</p>	<p><b>1. Demandeur</b> Les indications concernant le(s) demandeur(s) figurent dans la publication internationale ou ont été enregistrées par le Bureau international après la publication internationale.</p> <p>Les changements qui n'ont pas encore été enregistrés par le Bureau international sont indiqués sur une feuille additionnelle.</p>
<b>Zustellanschrift</b> (siehe Merkblatt II, 1)	<b>Address for correspondence</b> (see Notes II, 1)	<b>Adresse pour la correspondance</b> (voir notice II, 1)
<p>IPR-Institute for Pharmaceutical Research AG Lörracherstrasse 50 CH-4125 Riehen</p>		
<p><b>2. Vertreter</b></p> <p>Name (Nur einen Vertreter angeben, der in das europäische Patentregister eingetragen und an den zugestellt wird)</p> <p>Dr. GOTH Helmut Geschäftsanschrift</p> <p>IPR-Institute for Pharmaceutical Research AG Lörracherstrasse 50 CH-4125 Riehen</p> <p>Telefon +41 61 645 19 00</p> <p>Telefax                      Telex</p> <p>+41 61 645 19 11</p> <p><input type="checkbox"/> Weitere(r) Vertreter auf Zusatzblatt</p>	<p><b>2. Representative</b></p> <p>Name (Name only one representative who is to be listed in the Register of European Patents and to whom notification is to be made)</p> <p>Address of place of business</p> <p>Telephone</p> <p>Fax                      Telex</p> <p>Additional representative(s) on additional sheet</p>	<p><b>2. Mandataire</b></p> <p>Nom (N'indiquer qu'un seul mandataire, qui sera inscrit au Registre européen des brevets et auquel signification sera faite)</p> <p>Adresse professionnelle</p> <p>Téléphone</p> <p>Téléfax                      Télax</p> <p>Autre(s) mandataire(s) sur feuille additionnelle</p>
<p>Zur Kasse CHF 2925.- (R)</p>		
<p><b>3. Vollmacht</b></p> <p><input type="checkbox"/> Einzelvollmacht ist beigefügt.</p> <p><input type="checkbox"/> Allgemeine Vollmacht ist registriert unter Nummer:</p> <p>_____</p> <p><input type="checkbox"/> Allgemeine Vollmacht ist eingereicht, aber noch nicht registriert.</p> <p><input type="checkbox"/> Die beim EPA als PCT-Anmeldeamt eingereichte Vollmacht schließt ausdrücklich die regionale Phase ein.</p>	<p><b>3. Authorisation</b></p> <p>Individual authorisation is attached.</p> <p>General authorisation has been registered under No:</p> <p>_____</p> <p>A general authorisation has been filed, but not yet registered.</p> <p>The authorisation filed with the EPO as PCT receiving Office expressly includes the regional phase.</p>	<p><b>3. Pouvoir</b></p> <p>Un pouvoir spécial est joint.</p> <p>Un pouvoir général a été enregistré sous le n°:</p> <p>_____</p> <p>Un pouvoir général a été déposé mais n'est pas encore enregistré.</p> <p>Le pouvoir général tel que déposé à l'OEB agissant en qualité d'office récepteur au titre du PCT s'applique expressément à la phase régionale.</p>

<p><input checked="" type="checkbox"/> <b>4. Prüfungsantrag</b> Hiermit wird die Prüfung der Anmeldung gemäß Art. 94 EPU beantragt. Die Prüfungsgebühr wird (wurde) entrichtet.</p> <p><i>Prüfungsantrag in einer zugelassenen Nichtamtssprache (siehe Merkblatt III, 6.2):</i></p>	<p><b>4. Request for examination</b> Examination of the application under Art. 94 EPC is hereby requested. The examination fee is being (has been, will be) paid.</p> <p><i>Request for examination in an admissible non-EPO language (see Notes III, 6.2):</i></p>	<p><b>4. Requête en examen</b> Il est demandé que la demande de brevet soit examinée, conformément à l'art. 94 CBE. Il est (a été, sera) procédé au paiement de la taxe d'examen.</p> <p><i>Requête en examen dans une langue non officielle autorisée (voir notice III, 6.2):</i></p>
<p><input type="checkbox"/> <b>5. Abschriften</b> Zusätzliche Abschrift(en) der m ergänzenden europäischen Recherchenbericht angeführten Schriftstücke wird (werden) beantragt.</p> <p>Anzahl der <b>zusätzlichen</b> Sätze von Abschriften</p>	<p><b>5. Copies</b> Additional copy (copies) of the documents cited in the supplementary European search report is (are) requested.</p> <p>Number of <b>additional</b> sets of copies</p>	<p><b>5. Copies</b> Prière de fournir une (des) copie(s) supplémentaire(s) des documents cités dans le rapport complémentaire de recherche européenne.</p> <p>Nombre de jeux <b>supplémentaires</b> de copies</p>
<p><b>6. Für das Verfahren vor dem EPA bestimmte Unterlagen</b></p> <p>6.1 Dem Verfahren vor dem EPA als <b>Bestimmungsamt</b> (PCT I) sind folgende Unterlagen zugrunde zu legen:</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> die vom Internationalen Büro <b>veröffentlichten Anmeldeunterlagen</b> (mit <b>allen</b> Ansprüchen, Beschreibung und Zeichnungen), gegebenenfalls mit den geänderten Ansprüchen nach Art. 19 PCT</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> soweit sie nicht ersetzt werden durch die <b>in drei Stücken</b> beigefügten <b>Änderungen</b>.</p> <p><i>Falls nötig, sind Klarstellungen auf einem Zusatzblatt einzureichen!</i></p> <p>6.2 Dem Verfahren vor dem EPA als <b>ausgewähltem Amt</b> (PCT II) sind folgende Unterlagen zugrunde zu legen:</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> die dem <b>internationalen vorläufigen Prüfungsbericht zugrunde gelegten Unterlagen</b>, einschließlich seiner eventuellen <b>Anlagen</b> (Solche Anlagen müssen immer in drei Stücken beigefügt werden)</p> <p><input type="checkbox"/> soweit sie nicht ersetzt werden durch die <b>in drei Stücken</b> beigefügten <b>Änderungen</b>.</p> <p><i>Falls nötig, sind Klarstellungen auf einem Zusatzblatt einzureichen!</i></p> <p><input checked="" type="checkbox"/> Sind dem EPA als mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragten Behörde <b>Versuchsberichte</b> zugegangen, dürfen diese dem Verfahren vor dem EPA zugrunde gelegt werden.</p>	<p><b>6. Documents intended for proceedings before the EPO</b></p> <p>6.1 Proceedings before the EPO as <b>designated Office</b> (PCT I) are to be based on the following documents:</p> <p>the <b>application documents published</b> by the International Bureau (with <b>all</b> claims, description and drawings), where applicable with amended claims under Art. 19 PCT</p> <p>unless replaced by the <b>amendments enclosed in triplicate</b>.</p> <p><i>Where necessary, clarifications must be submitted on a separate sheet!</i></p> <p>6.2 Proceedings before the EPO as <b>elected Office</b> (PCT II) are to be based on the following documents:</p> <p>the <b>documents on which the international preliminary examination report is based</b>, including its possible <b>annexes</b> (Such annexes must always be filed in triplicate)</p> <p>unless replaced by the <b>amendments enclosed in triplicate</b>.</p> <p><i>Where necessary, clarifications must be submitted on a separate sheet!</i></p> <p>If the EPO as International Preliminary Examining Authority has received <b>test reports</b>, these may be used as the basis of proceedings before the EPO.</p>	<p><b>6. Pièces destinées à la procédure devant l'OEB</b></p> <p>6.1 La procédure devant l'OEB agissant en qualité d'<b>office désigné</b> (PCT I) doit se fonder sur les pièces suivantes :</p> <p>les <b>pièces de la demande publiée</b> par le Bureau international (avec <b>toutes</b> les revendications, la description et les dessins), éventuellement avec les revendications modifiées conformément à l'article 19 du PCT</p> <p>dans la mesure où elles ne sont pas remplacées par les <b>modifications jointes en trois exemplaires</b>.</p> <p><i>Le cas échéant, des explications doivent être jointes sur une feuille additionnelle!</i></p> <p>6.2 La procédure devant l'OEB <b>agissant en qualité d'office élu</b> (PCT II) doit se fonder sur les pièces suivantes :</p> <p>les <b>pièces sur lesquelles se fonde le rapport d'examen préliminaire international</b>, y compris ses <b>annexes</b> éventuelles (De telles annexes sont toujours à joindre en trois exemplaires)</p> <p>dans la mesure où elles ne sont pas remplacées par les <b>modifications jointes en trois exemplaires</b>.</p> <p><i>Le cas échéant, des explications doivent être jointes sur une feuille additionnelle!</i></p> <p>Si l'OEB, agissant en qualité d'administration chargée de l'examen préliminaire international, a reçu des <b>rapports d'essais</b>, ils peuvent constituer la base de la procédure devant l'OEB.</p>

## 7. Übersetzungen

Beigefügt sind die nachfolgend angekreuzten Übersetzungen in einer der Amtssprachen des EPA (Deutsch, Englisch, Französisch):

- Im Verfahren vor dem EPA als **Bestimmungsamt oder ausgewähltem Amt (PCT I + II)**:

Übersetzung der **ursprünglich eingereichten internationalen Anmeldung** (Beschreibung, Ansprüche, etwaige Textbestandteile in den Zeichnungen), der veröffentlichten Zusammenfassung, und etwaiger Angaben über Mikroorganismen nach Regel 13<sup>ter</sup>.3 und 13<sup>ter</sup>.4 PCT, **in drei Stücken**

Übersetzung der **prioritätsbegründenden Anmeldung(en)**, **in einem Stück**

- **Zusätzlich** im Verfahren vor dem EPA als **Bestimmungsamt (PCT I)**:

Übersetzung der nach Art. 19 PCT **geänderten Ansprüche** nebst Erklärung, falls diese dem Verfahren vor dem EPA zugrunde gelegt werden sollen (siehe Feld 6), **in drei Stücken**

- **Zusätzlich** im Verfahren vor dem EPA als **ausgewähltem Amt (PCT II)**:

Übersetzung der **Anlagen zum internationalen vorläufigen Prüfungsbericht**, **in drei Stücken**

## 7. Translations

Translations in one of the official languages of the EPO (English, French, German) are enclosed as crossed below:

- In proceedings before the EPO as **designated or elected Office (PCT I + II)**:

Translation of the **international application** (description, claims, any text in the drawings) **as originally filed**, of the abstract as published and of any indication under Rule 13<sup>ter</sup>.3 and 13<sup>ter</sup>.4 PCT regarding micro-organisms, **in triplicate**

Translation of **the priority application(s)**, **in one copy**

- **In addition**, in proceedings before the EPO as **designated Office (PCT I)**:

Translation of **amended claims** and any statement under Art. 19 PCT, if the claims as amended are to form the basis for the proceedings before the EPO (see Section 6), **in triplicate**

- **In addition**, in proceedings before the EPO as **elected Office (PCT II)**:

Translation of any **annexes to the international preliminary examination report**, **in triplicate**

## 7. Traductions

Vous trouverez ci-jointes les traductions cochées ci-après dans l'une des langues officielles de l'OEB (allemand, anglais, français) :

- Dans la procédure devant l'OEB agissant en qualité d'**Office désigné ou élu (PCT I + II)**:

Traduction de la **demande internationale telle que déposée initialement** (description, revendications, textes figurant éventuellement dans les dessins), de l'abrégé publié, et de toutes indications visées aux règles 13<sup>ter</sup>.3 et 13<sup>ter</sup>.4 du PCT concernant les micro-organismes, **en trois exemplaires**

Traduction de la (des) **demande(s) ouvrant le droit de priorité**, **en un exemplaire**

- **De plus**, dans la procédure devant l'OEB agissant en qualité d'**office désigné (PCT I)** :

Traduction des **revendications modifiées** et de la déclaration faite conformément à l'article 19 du PCT, si la procédure devant l'OEB doit être fondée sur les revendications modifiées (cf. rubrique 6), **en trois exemplaires**

- **De plus**, dans la procédure devant l'OEB agissant en qualité d'**office élu (PCT II)** :

Traduction des **annexes du rapport d'examen préliminaire international**, **en trois exemplaires**

## 8. Biologisches Material

Die Erfindung betrifft biologisches Material oder seine Verwendung, das nach Regel 28 EPÜ hinterlegt worden ist.

Die **Angaben nach Regel 28(1)(c) EPÜ** sind in der internationalen Veröffentlichung oder in der gemäß Feld 7 eingereichten Übersetzung enthalten auf:

Seite(n) / Zeile(n)

Die **Empfangsbescheinigung(en)** der Hinterlegungsstelle

ist (sind) beigefügt

wird (werden) nachgereicht

Verzicht auf die Verpflichtung des Antragstellers nach Regel 28(3) auf gesondertem Schriftstück

## 8. Biological material

The invention relates to and/or uses biological material deposited under Rule 28 EPC.

The **particulars referred to in Rule 28(1)(c) EPC** are given in the international publication or in the translation submitted under Section 7 on:

page(s) / line(s)

The **receipt(s) of deposit** issued by the depositary institution

is (are) enclosed

will be filed at a later date

Waiver of the right to an undertaking from the requester pursuant to Rule 28(3) attached.

## 8. Matière biologique

L'invention concerne et/ou utilise la matière biologique, déposée conformément à la règle 28 CBE.

Les **indications visées à la règle 28(1)(c) CBE** figurent dans la publication internationale ou dans une traduction produite conformément à la rubrique 7 à la / aux:

page(s) / ligne(s)

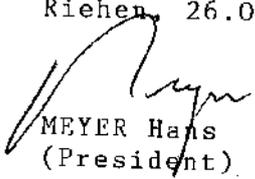
Le(s) **récépissé(s) de dépôt** délivré(s) par l'autorité de dépôt

est (sont) joint(s)

sera (seront) produit(s) ultérieurement

Renonciation, sur document distinct, à l'engagement du requérant au titre de la règle 28(3).

<p><b>9. Nucleotid- und Aminosäuresequenzen</b></p> <p><input type="checkbox"/> Die nach Regeln 5.2 und 13<sup>ter</sup> PCT sowie Regel 104b (3a) EPÜ erforderlichen Unterlagen liegen dem EPA bereits vor.</p> <p><input type="checkbox"/> Das schriftliche Sequenzprotokoll wird anliegend in einer Amtssprache des EPA nachgereicht.</p> <p><input type="checkbox"/> Das Sequenzprotokoll geht nicht über den Inhalt der Anmeldung in der ursprünglich eingereichten Fassung hinaus.</p> <p><input type="checkbox"/> Der vorgeschriebene maschinenlesbare Datenträger ist beigefügt.</p> <p><input type="checkbox"/> Die auf dem Datenträger gespeicherte Information stimmt mit dem schriftlichen Sequenzprotokoll überein.</p>	<p><b>9. Nucleotide and amino acid sequences</b></p> <p>The items necessary in accordance with Rules 5.2 and 13<sup>ter</sup> PCT and Rule 104b (3a) EPC have already been furnished to the EPO.</p> <p>The written sequence listing is furnished herewith in an official language of the EPO.</p> <p>The sequence listing does not include matter which goes beyond the content of the application as filed.</p> <p>The prescribed machine-readable data carrier is enclosed.</p> <p>The information recorded on the data carrier is identical to the written sequence listing.</p>	<p><b>9. Séquences de nucléotides et d'acides aminés</b></p> <p>Les pièces requises selon les règles 5.2 et 13<sup>ter</sup> PCT et la règle 104<sup>bis</sup> (3<sup>ème</sup>) CBE ont déjà été déposées auprès de l'OEB.</p> <p>La liste de séquences écrite est produite ci-joint dans une des langues officielles de l'OEB.</p> <p>La liste de séquences ne contient pas d'éléments s'étendant au-delà du contenu de la demande telle qu'elle a été déposée.</p> <p>Le support de données prescrit, déchiffirable par machine, est annexé.</p> <p>L'information figurant sur le support de données est identique à celle que contient la liste de séquences écrite.</p>																																																																																																																																					
<p><b>10. Benennungsgebühren</b></p> <p>10.1 Benennungsgebühren werden für nachstehende <b>in der internationalen Anmeldung bestimmte Vertragsstaaten</b> des EPÜ entrichtet:</p> <table border="0"> <tbody> <tr><td><input checked="" type="checkbox"/></td><td>AT</td><td>Österreich</td></tr> <tr><td><input checked="" type="checkbox"/></td><td>BE</td><td>Belgien</td></tr> <tr><td><input checked="" type="checkbox"/></td><td>CH/LI</td><td>Schweiz und Liechtenstein</td></tr> <tr><td><input checked="" type="checkbox"/></td><td>DE</td><td>Deutschland</td></tr> <tr><td><input checked="" type="checkbox"/></td><td>DK</td><td>Dänemark</td></tr> <tr><td><input checked="" type="checkbox"/></td><td>ES</td><td>Spanien</td></tr> <tr><td><input checked="" type="checkbox"/></td><td>FI</td><td>Finnland</td></tr> <tr><td><input checked="" type="checkbox"/></td><td>FR</td><td>Frankreich</td></tr> <tr><td><input checked="" type="checkbox"/></td><td>GB</td><td>Vereinigtes Königreich</td></tr> <tr><td><input checked="" type="checkbox"/></td><td>GR</td><td>Griechenland</td></tr> <tr><td><input checked="" type="checkbox"/></td><td>IE</td><td>Irland</td></tr> <tr><td><input checked="" type="checkbox"/></td><td>IT</td><td>Italien</td></tr> <tr><td><input checked="" type="checkbox"/></td><td>LU</td><td>Luxemburg</td></tr> <tr><td><input checked="" type="checkbox"/></td><td>MC</td><td>Monaco</td></tr> <tr><td><input checked="" type="checkbox"/></td><td>NL</td><td>Niederlande</td></tr> <tr><td><input checked="" type="checkbox"/></td><td>PT</td><td>Portugal</td></tr> <tr><td><input checked="" type="checkbox"/></td><td>SE</td><td>Schweden</td></tr> <tr><td><input checked="" type="checkbox"/></td><td>CY</td><td>Zypern<sup>1)</sup></td></tr> <tr><td><input type="checkbox"/></td><td></td><td></td></tr> </tbody> </table>	<input checked="" type="checkbox"/>	AT	Österreich	<input checked="" type="checkbox"/>	BE	Belgien	<input checked="" type="checkbox"/>	CH/LI	Schweiz und Liechtenstein	<input checked="" type="checkbox"/>	DE	Deutschland	<input checked="" type="checkbox"/>	DK	Dänemark	<input checked="" type="checkbox"/>	ES	Spanien	<input checked="" type="checkbox"/>	FI	Finnland	<input checked="" type="checkbox"/>	FR	Frankreich	<input checked="" type="checkbox"/>	GB	Vereinigtes Königreich	<input checked="" type="checkbox"/>	GR	Griechenland	<input checked="" type="checkbox"/>	IE	Irland	<input checked="" type="checkbox"/>	IT	Italien	<input checked="" type="checkbox"/>	LU	Luxemburg	<input checked="" type="checkbox"/>	MC	Monaco	<input checked="" type="checkbox"/>	NL	Niederlande	<input checked="" type="checkbox"/>	PT	Portugal	<input checked="" type="checkbox"/>	SE	Schweden	<input checked="" type="checkbox"/>	CY	Zypern <sup>1)</sup>	<input type="checkbox"/>			<p><b>10. Designation fees</b></p> <p>10.1 Designation fees are paid in respect of the following EPC <b>Contracting States designated in the international application</b> for a European patent:</p> <table border="0"> <tbody> <tr><td></td><td>Austria</td></tr> <tr><td></td><td>Belgium</td></tr> <tr><td></td><td>Switzerland and Liechtenstein</td></tr> <tr><td></td><td>Germany</td></tr> <tr><td></td><td>Denmark</td></tr> <tr><td></td><td>Spain</td></tr> <tr><td></td><td>Finland</td></tr> <tr><td></td><td>France</td></tr> <tr><td></td><td>United Kingdom</td></tr> <tr><td></td><td>Greece</td></tr> <tr><td></td><td>Ireland</td></tr> <tr><td></td><td>Italy</td></tr> <tr><td></td><td>Luxembourg</td></tr> <tr><td></td><td>Monaco</td></tr> <tr><td></td><td>Netherlands</td></tr> <tr><td></td><td>Portugal</td></tr> <tr><td></td><td>Sweden</td></tr> <tr><td></td><td></td></tr> <tr><td></td><td></td></tr> </tbody> </table>		Austria		Belgium		Switzerland and Liechtenstein		Germany		Denmark		Spain		Finland		France		United Kingdom		Greece		Ireland		Italy		Luxembourg		Monaco		Netherlands		Portugal		Sweden					<p><b>10. Taxes de désignation</b></p> <p>10.1 Les taxes de désignation sont acquittées pour ceux des <b>Etats contractants de la CBE désignés dans la demande internationale</b> qui sont indiqués ci-après:</p> <table border="0"> <tbody> <tr><td></td><td>Autriche</td></tr> <tr><td></td><td>Belgique</td></tr> <tr><td></td><td>Suisse et Liechtenstein</td></tr> <tr><td></td><td>Allemagne</td></tr> <tr><td></td><td>Danemark</td></tr> <tr><td></td><td>Espagne</td></tr> <tr><td></td><td>Finlande</td></tr> <tr><td></td><td>France</td></tr> <tr><td></td><td>Royaume-Uni</td></tr> <tr><td></td><td>Grèce</td></tr> <tr><td></td><td>Irlande</td></tr> <tr><td></td><td>Italie</td></tr> <tr><td></td><td>Luxembourg</td></tr> <tr><td></td><td>Monaco</td></tr> <tr><td></td><td>Pays-Bas</td></tr> <tr><td></td><td>Portugal</td></tr> <tr><td></td><td>Suède</td></tr> <tr><td></td><td></td></tr> <tr><td></td><td></td></tr> </tbody> </table>		Autriche		Belgique		Suisse et Liechtenstein		Allemagne		Danemark		Espagne		Finlande		France		Royaume-Uni		Grèce		Irlande		Italie		Luxembourg		Monaco		Pays-Bas		Portugal		Suède				
<input checked="" type="checkbox"/>	AT	Österreich																																																																																																																																					
<input checked="" type="checkbox"/>	BE	Belgien																																																																																																																																					
<input checked="" type="checkbox"/>	CH/LI	Schweiz und Liechtenstein																																																																																																																																					
<input checked="" type="checkbox"/>	DE	Deutschland																																																																																																																																					
<input checked="" type="checkbox"/>	DK	Dänemark																																																																																																																																					
<input checked="" type="checkbox"/>	ES	Spanien																																																																																																																																					
<input checked="" type="checkbox"/>	FI	Finnland																																																																																																																																					
<input checked="" type="checkbox"/>	FR	Frankreich																																																																																																																																					
<input checked="" type="checkbox"/>	GB	Vereinigtes Königreich																																																																																																																																					
<input checked="" type="checkbox"/>	GR	Griechenland																																																																																																																																					
<input checked="" type="checkbox"/>	IE	Irland																																																																																																																																					
<input checked="" type="checkbox"/>	IT	Italien																																																																																																																																					
<input checked="" type="checkbox"/>	LU	Luxemburg																																																																																																																																					
<input checked="" type="checkbox"/>	MC	Monaco																																																																																																																																					
<input checked="" type="checkbox"/>	NL	Niederlande																																																																																																																																					
<input checked="" type="checkbox"/>	PT	Portugal																																																																																																																																					
<input checked="" type="checkbox"/>	SE	Schweden																																																																																																																																					
<input checked="" type="checkbox"/>	CY	Zypern <sup>1)</sup>																																																																																																																																					
<input type="checkbox"/>																																																																																																																																							
	Austria																																																																																																																																						
	Belgium																																																																																																																																						
	Switzerland and Liechtenstein																																																																																																																																						
	Germany																																																																																																																																						
	Denmark																																																																																																																																						
	Spain																																																																																																																																						
	Finland																																																																																																																																						
	France																																																																																																																																						
	United Kingdom																																																																																																																																						
	Greece																																																																																																																																						
	Ireland																																																																																																																																						
	Italy																																																																																																																																						
	Luxembourg																																																																																																																																						
	Monaco																																																																																																																																						
	Netherlands																																																																																																																																						
	Portugal																																																																																																																																						
	Sweden																																																																																																																																						
	Autriche																																																																																																																																						
	Belgique																																																																																																																																						
	Suisse et Liechtenstein																																																																																																																																						
	Allemagne																																																																																																																																						
	Danemark																																																																																																																																						
	Espagne																																																																																																																																						
	Finlande																																																																																																																																						
	France																																																																																																																																						
	Royaume-Uni																																																																																																																																						
	Grèce																																																																																																																																						
	Irlande																																																																																																																																						
	Italie																																																																																																																																						
	Luxembourg																																																																																																																																						
	Monaco																																																																																																																																						
	Pays-Bas																																																																																																																																						
	Portugal																																																																																																																																						
	Suède																																																																																																																																						
<p><input checked="" type="checkbox"/> 10.2 Derzeit ist nicht beabsichtigt, Benennungsgebühren für die in Feld 10.1 nicht angekreuzten, aber in der internationalen Anmeldung bestimmten Vertragsstaaten des EPÜ zu entrichten. Insoweit wird auf die Zustellung einer Mitteilung nach Regel 85a(1) EPÜ verzichtet. Sofern diese Benennungsgebühren nicht bis zum Ablauf der in Regel 85a(2) EPÜ vorgesehenen Nachfrist entrichtet werden, wird beantragt, von einer Mitteilung nach Regel 69(1) EPÜ abzusehen.</p> <p>1) Vorgesehen für die Eintragung weiterer Vertragsstaaten des EPÜ, für die der PCT oder das EPÜ nach Drucklegung dieses Formblatts in Kraft tritt, und die in der internationalen Anmeldung für ein europäisches Patent bestimmt waren.</p>	<p>10.2 At present it is not intended to pay designation fees for the EPC Contracting States not marked with a cross under 10.1 but designated in the international application. No communication under Rule 85a(1) EPC in respect of these designation fees need be notified. If they have not been paid by the time the period of grace allowed in Rule 85a(2) EPC expires, it is requested that no communication be sent under Rule 69(1) EPC.</p> <p>1) Space for any other EPC Contracting States which may become PCT or EPC Contracting States after this form has been printed and which were designated for a European patent in the international application.</p>	<p>10.2 Il n'est pas actuellement envisagé d'acquitter les taxes de désignation pour les Etats contractants de la CBE qui ne sont pas cochés sous la rubrique 10.1, mais qui sont désignés dans la demande internationale. Le demandeur renonce ainsi à la notification prévue à la règle 85bis(1) CBE. Si ces taxes de désignation ne sont pas acquittées à l'expiration du délai supplémentaire prévu à la règle 85bis(2) CBE, il est demandé de s'abstenir d'envoyer une notification, établie conformément à la règle 69(1) CBE.</p> <p>1) Prévu pour l'inscription d'autres Etats contractants de la CBE à l'égard desquels la PCT ou la CBE entrera en vigueur après l'impression du présent formulaire et qui ont été désignés dans la demande internationale pour un brevet européen.</p>																																																																																																																																					

<p><input checked="" type="checkbox"/> <b>11. Erstreckung des europäischen Patents</b> Diese Anmeldung gilt auch als Erstreckungsantrag hinsichtlich aller in der internationalen Anmeldung bestimmten Nicht-Vertragsstaaten des EPÜ, mit denen bei Einreichung der internationalen Anmeldung »Erstreckungsabkommen« in Kraft waren*. Die Erstreckung wird jedoch nur wirksam, wenn die vorgeschriebene Erstreckungsgebühr entrichtet wird. Der Anmelder beabsichtigt, die Erstreckungsgebühr für die nachfolgend angekreuzten Staaten zu entrichten:</p> <p><input type="checkbox"/> SI Slowenien (* ab 1. März 1994)  <input type="checkbox"/> LT Litauen (* ab 5. Juli 1994)  <input type="checkbox"/> LV Lettland (* ab 1. Mai 1995)  <input type="checkbox"/> AL Albanien (* ab 1. Februar 1996)  <input type="checkbox"/> RO Rumänien (* ab 15. Oktober 1996)</p> <p>1) Platz für Staaten, mit denen »Erstreckungsabkommen« nach Drucklegung dieses Formblatts in Kraft treten und die in der internationalen Anmeldung bestimmt waren.</p>	<p><b>11. Extension of the European patent</b> This application is so considered as being a request for extension to all the <b>non-Contracting States</b> to the EPC designated in the international application with which "extension agreements" were in force on the date of filing the international application*. However, the extension only takes effect if the prescribed extension fee is paid. The applicant intends to pay the extension fee for the States marked with a cross below:</p> <p>Slovenia (* as of 1 March 1994) Lithuania (* as of 5 July 1994) Latvia (* as of 1 May 1995) Albania (* as of 1 February 1996) Romania (* as of 15 October 1996)</p> <p>1) Space for States with which "extension agreements" enter into force after this form has been printed and which were designated in the international application.</p>	<p><b>11. Extension des effets du brevet européen</b> La présente demande est également réputée demande d'extension à tous les <b>Etats non adhérents</b> à la CBE désignés dans la demande internationale, avec lesquels existaient, lors du dépôt de la demande, des «accords d'extension»*. Toutefois l'extension ne produit ses effets que si la taxe d'extension prescrite est acquittée. Le demandeur se propose actuellement d'acquitter la taxe d'extension pour les Etats dont le nom est coché ci-après:</p> <p>Slovénie (* à compter du 1<sup>er</sup> mars 1994) Lituanie (* à compter du 5 juillet 1994) Lettonie (* à compter du 1<sup>er</sup> mai 1995) Albanie (* à compter du 1<sup>er</sup> février 1996) Roumanie (* à compter du 15 octobre 1996)</p> <p>1) Prévu pour des Etats à l'égard desquels des «accords d'extension» entreront en vigueur après l'impression du présent formulaire et qui ont été désignés dans la demande internationale.</p>
<p><input type="checkbox"/> <b>12. Automatischer Abbuchungsauftrag (Nur möglich für Inhaber von beim EPA geführten laufenden Konten)</b></p> <p>Das EPA wird beauftragt, nach Maßgabe der Vorschriften über das automatische Abbuchungsverfahren fällige Gebühren und Auslagen vom untenstehenden laufenden Konto abzubuchen.</p> <p>Nummer des laufenden Kontos / Name des Kontoinhabers</p>	<p><b>12. Automatic debit order (for EPO deposit account holders only)</b> The EPO is hereby authorised, under the Arrangements for the automatic debiting procedure, to debit from the deposit account below any fees and costs falling due.</p> <p>Deposit account number / Account holder's name</p>	<p><b>12. Ordre de prélèvement automatique (uniquement possible pour les titulaires de comptes courants ouverts auprès de l'OEB)</b> Par la présente, il est demandé à l'OEB de prélever du compte courant ci-dessous les taxes et frais venant à échéance, conformément à la réglementation relative au prélèvement automatique.</p> <p>N° du compte courant / Nom du titulaire du compte</p>
<p><input type="checkbox"/> <b>13. Eventuelle Rückzahlungen auf das beim EPA geführte laufende Konto Nummer</b></p> <p>Name des Kontoinhabers</p>	<p><b>13. Reimbursement, if any, to EPO deposit account number</b></p> <p>Account holder's name</p>	<p><b>13. Remboursements éventuels à effectuer sur le compte courant ouvert auprès de l'OEB numéro</b></p> <p>Nom du titulaire du compte</p>
<p><b>14. Unterschrift(en) des (der) Anmelders(s) oder Vertreters</b></p> <p>Ort / Datum Riehen, 26.02.2001</p> <p> MEYER Hans (President)</p> <p>Für Angestellte (Art. 133(3) EPÜ) mit allgemeiner Vollmacht: Nr. _____</p> <p>Name(n) des (der) Unterzeichneten bitte mit Schreibmaschine wiederholen. Bei juristischen Personen bitte auch die Stellung des (der) Unterzeichneten innerhalb der Gesellschaft eingetragen.</p>	<p><b>14. Signature(s) of applicant(s) or representative</b></p> <p>Place / Date</p> <p> GLASER Ursula</p> <p>For employees (Art. 133(3) EPC) having a general authorisation: No. _____</p> <p>Please type name(s) under signature(s). In the case of legal persons, the position of the signatory within the company should also be typed.</p>	<p><b>14. Signature(s) du (des) demandeur(s) ou mandataire</b></p> <p>Lieu / Date</p> <p>Pour les employés (art. 133(3) CBE) disposant d'un pouvoir général : N° _____</p> <p>Veillez faire figurer le nom dactylographié sous la signature. Si ce nom désigne une personne morale, ajouter la mention dactylographiée de la position occupée par le signataire au sein de la société.</p>

**Patentansprüche**

EPC 2001

29.11.00

101

1. Wasserfreie und von film- und lackbildenden Zusätzen freie, topisch anwendbare Mittel zur Behandlung von Onychomykosen und zur Nagelpflege, enthaltend
  - a) eine oder mehrere Wirksubstanzen,
  - b) einen oder mehrere C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylester der Milchsäure, der Äpfelsäure, der Weinsäure oder der Zitronensäure als Carrier und
  - c) gegebenenfalls physiologisch verträgliche Hilfsstoffe.
2. Topisch anwendbares Mittel gemäss Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass es einen Ethylester der Milchsäure, der Äpfelsäure, der Weinsäure oder der Zitronensäure als Carrier enthält.
3. Topisch anwendbares Mittel gemäss Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass es einen Isopropylester der Milchsäure, der Äpfelsäure, der Weinsäure oder der Zitronensäure als Carrier enthält.
4. Topisch anwendbares Mittel gemäss einem der Ansprüche 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, dass es Milchsäureethylester als Carrier enthält.
5. Topisch anwendbares Mittel gemäss einem der Ansprüche 1 oder 3, dadurch gekennzeichnet, dass es Äpfelsäurediisopropylester als Carrier enthält.
6. Topisch anwendbares Mittel gemäss einem der Ansprüche 1 bis 5, gekennzeichnet durch einen Gehalt an einer oder mehreren aus der Gruppe Antimykotika synthetischer und natürlicher Herkunft, Antibiotika, Antiseptika, Kortikosteroiden und Nähr- und Aufbaustoffen bestehenden Gruppe ausgewählten Wirksubstanzen.
7. Topisch anwendbares Mittel gemäss einem der Ansprüche 1 bis 5, gekennzeichnet durch einen Gehalt an einer oder mehreren antimykotischen Wirksubstanzen, die aus (±)-cis-2,6-Dimethyl-4-[2-methyl-

**VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM  
GEBIET DES PATENTWESENS**

REC'D 05 JAN 2001

EPC 03

**PCT**

WIPO

PCT

29.12.2000

**INTERNATIONALER VORLÄUFIGER PRÜFUNGSBERICHT**

(Artikel 36 und Regel 70 PCT)

101

Aktenzelchen des Anmelders oder Anwalts <b>IPR/3515/1</b>		<b>WEITERES VORGEHEN</b>	siehe Mitteilung über die Übersendung des internationalen vorläufigen Prüfungsberichts (Formblatt PCT/IPEA/416)
Internationales Aktenzelchen <b>PCT/CH99/00409</b>	Internationales Anmeldedatum (Tag/Monat/Jahr) <b>03/09/1999</b>	Prioritätsdatum (Tag/Monat/Tag) <b>10/09/1998</b>	
Internationale Patentklassifikation (IPK) oder nationale Klassifikation und IPK <b>A61K31/00</b>			
Anmelder <b>IPR-INSTITUTE FOR PHARM. RESEARCH AG et al.</b>			
<p>1. Dieser internationale vorläufige Prüfungsbericht wurde von der mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragten Behörde erstellt und wird dem Anmelder gemäß Artikel 36 übermittelt.</p> <p>2. Dieser BERICHT umfaßt insgesamt 5 Blätter einschließlich dieses Deckblatts.</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> Außerdem liegen dem Bericht ANLAGEN bei; dabei handelt es sich um Blätter mit Beschreibungen, Ansprüchen und/oder Zeichnungen, die geändert wurden und diesem Bericht zugrunde liegen, und/oder Blätter mit vor dieser Behörde vorgenommenen Berichtigungen (siehe Regel 70.16 und Abschnitt 607 der Verwaltungsrichtlinien zum PCT).</p> <p>Diese Anlagen umfassen insgesamt 1 Blätter.</p>			
<p>3. Dieser Bericht enthält Angaben zu folgenden Punkten:</p> <p>I <input checked="" type="checkbox"/> Grundlage des Berichts</p> <p>II <input type="checkbox"/> Priorität</p> <p>III <input type="checkbox"/> Keine Erstellung eines Gutachtens über Neuheit, erfinderische Tätigkeit und gewerbliche Anwendbarkeit</p> <p>IV <input type="checkbox"/> Mangelnde Einheitlichkeit der Erfindung</p> <p>V <input checked="" type="checkbox"/> Begründete Feststellung nach Artikel 35(2) hinsichtlich der Neuheit, der erfinderischen Tätigkeit und der gewerblichen Anwendbarkeit; Unterlagen und Erklärungen zur Stützung dieser Feststellung</p> <p>VI <input type="checkbox"/> Bestimmte angeführte Unterlagen</p> <p>VII <input type="checkbox"/> Bestimmte Mängel der internationalen Anmeldung</p> <p>VIII <input type="checkbox"/> Bestimmte Bemerkungen zur internationalen Anmeldung</p>			
Datum der Einreichung des Antrags <b>24/03/2000</b>		Datum der Fertigstellung dieses Berichts <b>29.12.2000</b>	
Name und Postanschrift der mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragten Behörde:  <b>Europäisches Patentamt D-80298 München Tel. +49 89 2399 - 0 Tx: 523656 epmu d Fax: +49 89 2399 - 4465</b>		Bevollmächtigter Bediensteter <b>Villa Riva, A</b> Tel. Nr. +49 89 2399 8404 	

**I. Grundlage des Berichts**

1. Dieser Bericht wurde erstellt auf der Grundlage (*Ersatzblätter, die dem Anmeldeamt auf eine Aufforderung nach Artikel 14 hin vorgelegt wurden, gelten im Rahmen dieses Berichts als "ursprünglich eingereicht" und sind ihm nicht beigelegt, weil sie keine Änderungen enthalten.*);

**Beschreibung, Seiten:**

1-22 ursprüngliche Fassung

**Patentansprüche, Nr.:**

7 (Teil),8-21 ursprüngliche Fassung

1-6,7 (Teil) eingegangen am 02/12/2000 mit Schreiben vom 29/11/2000

2. Hinsichtlich der **Sprache**: Alle vorstehend genannten Bestandteile standen der Behörde in der Sprache, in der die internationale Anmeldung eingereicht worden ist, zur Verfügung oder wurden in dieser eingereicht, sofern unter diesem Punkt nichts anderes angegeben ist.

Die Bestandteile standen der Behörde in der Sprache: zur Verfügung bzw. wurden in dieser Sprache eingereicht; dabei handelt es sich um

- die Sprache der Übersetzung, die für die Zwecke der internationalen Recherche eingereicht worden ist (nach Regel 23.1(b)).
  - die Veröffentlichungssprache der internationalen Anmeldung (nach Regel 48.3(b)).
  - die Sprache der Übersetzung, die für die Zwecke der internationalen vorläufigen Prüfung eingereicht worden ist (nach Regel 55.2 und/oder 55.3).
3. Hinsichtlich der in der internationalen Anmeldung offenbarten **Nucleotid- und/oder Aminosäuresequenz** ist die internationale vorläufige Prüfung auf der Grundlage des Sequenzprotokolls durchgeführt worden, das:
- in der internationalen Anmeldung in schriftlicher Form enthalten ist.
  - zusammen mit der internationalen Anmeldung in computerlesbarer Form eingereicht worden ist.
  - bei der Behörde nachträglich in schriftlicher Form eingereicht worden ist.
  - bei der Behörde nachträglich in computerlesbarer Form eingereicht worden ist.
  - Die Erklärung, daß das nachträglich eingereichte schriftliche Sequenzprotokoll nicht über den Offenbarungsgehalt der internationalen Anmeldung im Anmeldezeitpunkt hinausgeht, wurde vorgelegt.
  - Die Erklärung, daß die in computerlesbarer Form erfassten Informationen dem schriftlichen Sequenzprotokoll entsprechen, wurde vorgelegt.

4. Aufgrund der Änderungen sind folgende Unterlagen fortgefallen:

- Beschreibung, Seiten:
- Ansprüche, Nr.:

**INTERNATIONALER VORLÄUFIGER  
PRÜFUNGSBERICHT**

Internationales Aktenzeichen PCT/CH99/00409

Zeichnungen, Blatt:

5.  Dieser Bericht ist ohne Berücksichtigung (von einigen) der Änderungen erstellt worden, da diese aus den angegebenen Gründen nach Auffassung der Behörde über den Offenbarungsgehalt in der ursprünglich eingereichten Fassung hinausgehen (Regel 70.2(c)).

*(Auf Ersatzblätter, die solche Änderungen enthalten, ist unter Punkt 1 hinzuweisen; sie sind diesem Bericht beizufügen).*

6. Etwaige zusätzliche Bemerkungen:

**V. Begründete Feststellung nach Artikel 35(2) hinsichtlich der Neuheit, der erfinderischen Tätigkeit und der gewerblichen Anwendbarkeit; Unterlagen und Erklärungen zur Stützung dieser Feststellung**

1. Feststellung

Neuheit (N)	Ja: Ansprüche	1-21
	Nein: Ansprüche	
Erfinderische Tätigkeit (ET)	Ja: Ansprüche	1-21
	Nein: Ansprüche	
Gewerbliche Anwendbarkeit (GA)	Ja: Ansprüche	1-21
	Nein: Ansprüche	

2. Unterlagen und Erklärungen  
**siehe Beiblatt**

## Sektion V

1. Es wird auf die folgenden Dokumente verwiesen:

D1: Database EPODOC : Abstract zu CN-A-1183961

D2: WO-A-96 40 047

D3: EP-A-745 372

D4: JP-A-61 246 113 (PAJ Zusammenfassung)

Solange nicht anders angegeben, verweist man auf die im Recherchebericht erwähnten Stellen.

2. Neuheit (PCT Art 33(1) und (2))

Der Gegenstand der Ansprüche 1-22 kann als neu betrachtet werden. Zusammensetzungen zur topischen Anwendung, die C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> Alkylester der Milchsäure, Äpfelsäure, Zitronensäure und Weinsäure beinhalten, sind im Stand der Technik schon bekannt. So beschreibt z.B. D2 Zusammensetzungen zur topischen Behandlung der Haut, die die genannten Ester beinhalten, auch in Beispielen, wo Wasser nicht anwesend ist. Die Zubereitungen können eine Reihe verschiedener Wirkstoffe enthalten. Die Behandlung der Nägel wird aber nicht beschrieben.

D1 beschreibt eine wasserfreie Zusammensetzung zur Behandlung von Nagelpilzerkrankungen, die das Ethylester der Milchsäure enthält.

Dadurch, dass jedoch in dem Wortlaut der Ansprüche die Anwesenheit von lack-oder filmbildende Hilfsstoffe ausgeschlossen ist, unterscheidet sich der Gegenstand von Ansprüchen 1-21 von dem zitierten Stand der Technik.

3. Erfinderische Tätigkeit (PCT Art. 33(1) und (3))

D3 beschreibt Nagellack, der auch zur Nagelbehandlung oder -pflege ein Wirkstoff (u.a. ein natürlicher Wirkstoff) beinhalten kann, und dabei werden Zitronensäureester als Hilfsstoff erwähnt, wie auch in D4. D2 besagt, dass alfa-Hydroxysäureester eine Hilfe darstellen in der Behandlung von Erkrankungen, die mit einer gestörten

Keratinisierung im Zusammenhang sind. Deswegen wäre es für den Fachmann naheliegend, aus der Reihe von Estern und Wirkstoffen in D2 die am meisten geeigneten Stoffe zu wählen und der "Heilnagellackzubereitung" nach D3 hinzuzufügen.

Dadurch, dass die Zusammensetzungen in der gegenwärtigen Anmeldung jedoch nicht im Laufe der Zeit trocknen, kann man bewirken, dass die Wirkstoffe eine längere Zeit zur Penetration in den Nägeln zur Verfügung haben.

Auf diese technische Wirkung beruht die Anerkennung der erfinderischen Tätigkeit von Ansprüchen 1-21.

# VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS

## PCT

### INTERNATIONALER VORLÄUFIGER PRÜFUNGSBERICHT

(Artikel 36 und Regel 70 PCT)

Aktenzeichen des Anmelders oder Anwalts IPR/3515/1	<b>WEITERES VORGEHEN</b> <span style="float: right; font-size: small;">siehe Mitteilung über die Übersendung des internationalen vorläufigen Prüfungsberichts (Formblatt PCT/IPEA/416)</span>	
Internationales Aktenzeichen PCT/CH99/00409	Internationales Anmeldedatum (Tag/Monat/Jahr) 03/09/1999	Prioritätsdatum (Tag/Monat/Tag) 10/09/1998
Internationale Patentklassifikation (IPK) oder nationale Klassifikation und IPK A61K31/00		
Anmelder IPR-INSTITUTE FOR PHARM. RESEARCH AG et al.		
1. Dieser internationale vorläufige Prüfungsbericht wurde von der mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragten Behörde erstellt und wird dem Anmelder gemäß Artikel 36 übermittelt.  2. Dieser BERICHT umfaßt insgesamt 5 Blätter einschließlich dieses Deckblatts.  <input checked="" type="checkbox"/> Außerdem liegen dem Bericht ANLAGEN bei; dabei handelt es sich um Blätter mit Beschreibungen, Ansprüchen und/oder Zeichnungen, die geändert wurden und diesem Bericht zugrunde liegen, und/oder Blätter mit vor dieser Behörde vorgenommenen Berichtigungen (siehe Regel 70.16 und Abschnitt 607 der Verwaltungsrichtlinien zum PCT).  Diese Anlagen umfassen insgesamt 1 Blätter.		
3. Dieser Bericht enthält Angaben zu folgenden Punkten:  I <input checked="" type="checkbox"/> Grundlage des Berichts II <input type="checkbox"/> Priorität III <input type="checkbox"/> Keine Erstellung eines Gutachtens über Neuheit, erfinderische Tätigkeit und gewerbliche Anwendbarkeit IV <input type="checkbox"/> Mangelnde Einheitlichkeit der Erfindung V <input checked="" type="checkbox"/> Begründete Feststellung nach Artikel 35(2) hinsichtlich der Neuheit, der erfinderischen Tätigkeit und der gewerblichen Anwendbarkeit; Unterlagen und Erklärungen zur Stützung dieser Feststellung VI <input type="checkbox"/> Bestimmte angeführte Unterlagen VII <input type="checkbox"/> Bestimmte Mängel der internationalen Anmeldung VIII <input type="checkbox"/> Bestimmte Bemerkungen zur internationalen Anmeldung		
Datum der Einreichung des Antrags  24/03/2000	Datum der Fertigstellung dieses Berichts  29.12.2000	
Name und Postanschrift der mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragten Behörde:   Europäisches Patentamt D-80298 München Tel. +49 89 2399 - 0 Tx: 523656 epmu d Fax: +49 89 2399 - 4465	Bevollmächtigter Bediensteter  Villa Riva, A  Tel. Nr. +49 89 2399 8404	



# VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS

## PCT

### INTERNATIONALER VORLÄUFIGER PRÜFUNGSBERICHT

(Artikel 36 und Regel 70 PCT)

Aktenzeichen des Anmelders oder Anwalts IPR/3515/1	<b>WEITERES VORGEHEN</b> <span style="float: right; font-size: small;">siehe Mitteilung über die Übersendung des internationalen vorläufigen Prüfungsberichts (Formblatt PCT/IPEA/416)</span>	
Internationales Aktenzeichen PCT/CH99/00409	Internationales Anmeldedatum (Tag/Monat/Jahr) 03/09/1999	Prioritätsdatum (Tag/Monat/Tag) 10/09/1998
Internationale Patentklassifikation (IPK) oder nationale Klassifikation und IPK A61K31/00		
Anmelder IPR-INSTITUTE FOR PHARM. RESEARCH AG et al.		
<p>1. Dieser internationale vorläufige Prüfungsbericht wurde von der mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragten Behörde erstellt und wird dem Anmelder gemäß Artikel 36 übermittelt.</p> <p>2. Dieser BERICHT umfaßt insgesamt 5 Blätter einschließlich dieses Deckblatts.</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> Außerdem liegen dem Bericht ANLAGEN bei; dabei handelt es sich um Blätter mit Beschreibungen, Ansprüchen und/oder Zeichnungen, die geändert wurden und diesem Bericht zugrunde liegen, und/oder Blätter mit vor dieser Behörde vorgenommenen Berichtigungen (siehe Regel 70.16 und Abschnitt 607 der Verwaltungsrichtlinien zum PCT).</p> <p>Diese Anlagen umfassen insgesamt 1 Blätter.</p>		
<p>3. Dieser Bericht enthält Angaben zu folgenden Punkten:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>I <input checked="" type="checkbox"/> Grundlage des Berichts</li> <li>II <input type="checkbox"/> Priorität</li> <li>III <input type="checkbox"/> Keine Erstellung eines Gutachtens über Neuheit, erfinderische Tätigkeit und gewerbliche Anwendbarkeit</li> <li>IV <input type="checkbox"/> Mangelnde Einheitlichkeit der Erfindung</li> <li>V <input checked="" type="checkbox"/> Begründete Feststellung nach Artikel 35(2) hinsichtlich der Neuheit, der erfinderischen Tätigkeit und der gewerblichen Anwendbarkeit; Unterlagen und Erklärungen zur Stützung dieser Feststellung</li> <li>VI <input type="checkbox"/> Bestimmte angeführte Unterlagen</li> <li>VII <input type="checkbox"/> Bestimmte Mängel der internationalen Anmeldung</li> <li>VIII <input type="checkbox"/> Bestimmte Bemerkungen zur internationalen Anmeldung</li> </ul>		
Datum der Einreichung des Antrags  24/03/2000	Datum der Fertigstellung dieses Berichts  29.12.2000	
Name und Postanschrift der mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragten Behörde:   Europäisches Patentamt D-80298 München Tel. +49 89 2399 - 0 Tx: 523656 epmu d Fax: +49 89 2399 - 4465	Bevollmächtigter Bediensteter  Villa Riva, A  Tel. Nr. +49 89 2399 8404	



## **Sektion V**

1. Es wird auf die folgenden Dokumente verwiesen:

D1: Database EPODOC : Abstract zu CN-A-1183961

D2: WO-A-96 40 047

D3: EP-A-745 372

D4: JP-A-61 246 113 (PAJ Zusammenfassung)

Solange nicht anders angegeben, verweist man auf die im Recherchebericht erwähnten Stellen.

2. Neuheit (PCT Art 33(1) und (2))

Der Gegenstand der Ansprüche 1-22 kann als neu betrachtet werden. Zusammensetzungen zur topischen Anwendung, die C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> Alkylester der Milchsäure, Äpfelsäure, Zitronensäure und Weinsäure beinhalten, sind im Stand der Technik schon bekannt. So beschreibt z.B. D2 Zusammensetzungen zur topischen Behandlung der Haut, die die genannten Ester beinhalten, auch in Beispielen, wo Wasser nicht anwesend ist. Die Zubereitungen können eine Reihe verschiedener Wirkstoffe enthalten. Die Behandlung der Nägel wird aber nicht beschrieben.

D1 beschreibt eine wasserfreie Zusammensetzung zur Behandlung von Nagelpilzerkrankungen, die das Ethylester der Milchsäure enthält.

Dadurch, dass jedoch in dem Wortlaut der Ansprüche die Anwesenheit von lack- oder filmbildende Hilfsstoffe ausgeschlossen ist, unterscheidet sich der Gegenstand von Ansprüchen 1-21 von dem zitierten Stand der Technik.

3. Erfinderische Tätigkeit (PCT Art. 33(1) und (3))

D3 beschreibt Nagellack, der auch zur Nagelbehandlung oder -pflege ein Wirkstoff (u.a. ein natürlicher Wirkstoff) beinhalten kann, und dabei werden Zitronensäureester als Hilfsstoff erwähnt, wie auch in D4. D2 besagt, dass alfa-Hydroxysäureester eine Hilfe darstellen in der Behandlung von Erkrankungen, die mit einer gestörten

Keratinisierung im Zusammenhang sind. Deswegen wäre es für den Fachmann naheliegend, aus der Reihe von Estern und Wirkstoffen in D2 die am meisten geeigneten Stoffe zu wählen und der "Heilnagellackzubereitung" nach D3 hinzuzufügen.

Dadurch, dass die Zusammensetzungen in der gegenwärtigen Anmeldung jedoch nicht im Laufe der Zeit trocknen, kann man bewirken, dass die Wirkstoffe eine längere Zeit zur Penetration in den Nägeln zur Verfügung haben.

Auf diese technische Wirkung beruht die Anerkennung der erfinderischen Tätigkeit von Ansprüchen 1-21.

## **Sektion V**

1. Es wird auf die folgenden Dokumente verwiesen:

D1: Database EPODOC : Abstract zu CN-A-1183961

D2: WO-A-96 40 047

D3: EP-A-745 372

D4: JP-A-61 246 113 (PAJ Zusammenfassung)

Solange nicht anders angegeben, verweist man auf die im Recherchebericht erwähnten Stellen.

2. Neuheit (PCT Art 33(1) und (2))

Der Gegenstand der Ansprüche 1-22 kann als neu betrachtet werden. Zusammensetzungen zur topischen Anwendung, die C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> Alkylester der Milchsäure, Äpfelsäure, Zitronensäure und Weinsäure beinhalten, sind im Stand der Technik schon bekannt. So beschreibt z.B. D2 Zusammensetzungen zur topischen Behandlung der Haut, die die genannten Ester beinhalten, auch in Beispielen, wo Wasser nicht anwesend ist. Die Zubereitungen können eine Reihe verschiedener Wirkstoffe enthalten. Die Behandlung der Nägel wird aber nicht beschrieben.

D1 beschreibt eine wasserfreie Zusammensetzung zur Behandlung von Nagelpilzerkrankungen, die das Ethylester der Milchsäure enthält.

Dadurch, dass jedoch in dem Wortlaut der Ansprüche die Anwesenheit von lack- oder filmbildende Hilfsstoffe ausgeschlossen ist, unterscheidet sich der Gegenstand von Ansprüchen 1-21 von dem zitierten Stand der Technik.

3. Erfinderische Tätigkeit (PCT Art. 33(1) und (3))

D3 beschreibt Nagellack, der auch zur Nagelbehandlung oder -pflege ein Wirkstoff (u.a. ein natürlicher Wirkstoff) beinhalten kann, und dabei werden Zitronensäureester als Hilfsstoff erwähnt, wie auch in D4. D2 besagt, dass alfa-Hydroxysäureester eine Hilfe darstellen in der Behandlung von Erkrankungen, die mit einer gestörten

Keratinisierung im Zusammenhang sind. Deswegen wäre es für den Fachmann naheliegend, aus der Reihe von Estern und Wirkstoffen in D2 die am meisten geeigneten Stoffe zu wählen und der "Heilnagellackzubereitung" nach D3 hinzuzufügen.

Dadurch, dass die Zusammensetzungen in der gegenwärtigen Anmeldung jedoch nicht im Laufe der Zeit trocknen, kann man bewirken, dass die Wirkstoffe eine längere Zeit zur Penetration in den Nägeln zur Verfügung haben.

Auf diese technische Wirkung beruht die Anerkennung der erfinderischen Tätigkeit von Ansprüchen 1-21.

**I. Grundlage des Berichts**

1. Dieser Bericht wurde erstellt auf der Grundlage (*Ersatzblätter, die dem Anmeldeamt auf eine Aufforderung nach Artikel 14 hin vorgelegt wurden, gelten im Rahmen dieses Berichts als "ursprünglich eingereicht" und sind ihm nicht beigelegt, weil sie keine Änderungen enthalten.*):

**Beschreibung, Seiten:**

1-22                      ursprüngliche Fassung

**Patentansprüche, Nr.:**

7 (Teil), 8-21            ursprüngliche Fassung

1-6, 7 (Teil)            eingegangen am            02/12/2000    mit Schreiben vom    29/11/2000

2. Hinsichtlich der **Sprache**: Alle vorstehend genannten Bestandteile standen der Behörde in der Sprache, in der die internationale Anmeldung eingereicht worden ist, zur Verfügung oder wurden in dieser eingereicht, sofern unter diesem Punkt nichts anderes angegeben ist.

Die Bestandteile standen der Behörde in der Sprache: zur Verfügung bzw. wurden in dieser Sprache eingereicht; dabei handelt es sich um

- die Sprache der Übersetzung, die für die Zwecke der internationalen Recherche eingereicht worden ist (nach Regel 23.1(b)).
- die Veröffentlichungssprache der internationalen Anmeldung (nach Regel 48.3(b)).
- die Sprache der Übersetzung, die für die Zwecke der internationalen vorläufigen Prüfung eingereicht worden ist (nach Regel 55.2 und/oder 55.3).

3. Hinsichtlich der in der internationalen Anmeldung offenbarten **Nucleotid- und/oder Aminosäuresequenz** ist die internationale vorläufige Prüfung auf der Grundlage des Sequenzprotokolls durchgeführt worden, das:

- in der internationalen Anmeldung in schriftlicher Form enthalten ist.
- zusammen mit der internationalen Anmeldung in computerlesbarer Form eingereicht worden ist.
- bei der Behörde nachträglich in schriftlicher Form eingereicht worden ist.
- bei der Behörde nachträglich in computerlesbarer Form eingereicht worden ist.
- Die Erklärung, daß das nachträglich eingereichte schriftliche Sequenzprotokoll nicht über den Offenbarungsgehalt der internationalen Anmeldung im Anmeldezeitpunkt hinausgeht, wurde vorgelegt.
- Die Erklärung, daß die in computerlesbarer Form erfassten Informationen dem schriftlichen Sequenzprotokoll entsprechen, wurde vorgelegt.

4. Aufgrund der Änderungen sind folgende Unterlagen fortgefallen:

- Beschreibung,            Seiten:
- Ansprüche,                Nr.:

Zeichnungen, Blatt:

5.  Dieser Bericht ist ohne Berücksichtigung (von einigen) der Änderungen erstellt worden, da diese aus den angegebenen Gründen nach Auffassung der Behörde über den Offenbarungsgehalt in der ursprünglich eingereichten Fassung hinausgehen (Regel 70.2(c)).

*(Auf Ersatzblätter, die solche Änderungen enthalten, ist unter Punkt 1 hinzuweisen; sie sind diesem Bericht beizufügen).*

6. Etwaige zusätzliche Bemerkungen:

**V. Begründete Feststellung nach Artikel 35(2) hinsichtlich der Neuheit, der erfinderischen Tätigkeit und der gewerblichen Anwendbarkeit; Unterlagen und Erklärungen zur Stützung dieser Feststellung**

1. Feststellung

Neuheit (N)	Ja: Ansprüche	1-21
	Nein: Ansprüche	
Erfinderische Tätigkeit (ET)	Ja: Ansprüche	1-21
	Nein: Ansprüche	
Gewerbliche Anwendbarkeit (GA)	Ja: Ansprüche	1-21
	Nein: Ansprüche	

2. Unterlagen und Erklärungen  
**siehe Beiblatt**

**I. Grundlage des Berichts**

1. Dieser Bericht wurde erstellt auf der Grundlage (*Ersatzblätter, die dem Anmeldeamt auf eine Aufforderung nach Artikel 14 hin vorgelegt wurden, gelten im Rahmen dieses Berichts als "ursprünglich eingereicht" und sind ihm nicht beigelegt, weil sie keine Änderungen enthalten.*):

**Beschreibung, Seiten:**

1-22                      ursprüngliche Fassung

**Patentansprüche, Nr.:**

7 (Teil), 8-21            ursprüngliche Fassung

1-6, 7 (Teil)            eingegangen am            02/12/2000 mit Schreiben vom    29/11/2000

2. Hinsichtlich der **Sprache**: Alle vorstehend genannten Bestandteile standen der Behörde in der Sprache, in der die internationale Anmeldung eingereicht worden ist, zur Verfügung oder wurden in dieser eingereicht, sofern unter diesem Punkt nichts anderes angegeben ist.

Die Bestandteile standen der Behörde in der Sprache: zur Verfügung bzw. wurden in dieser Sprache eingereicht; dabei handelt es sich um

- die Sprache der Übersetzung, die für die Zwecke der internationalen Recherche eingereicht worden ist (nach Regel 23.1(b)).
- die Veröffentlichungssprache der internationalen Anmeldung (nach Regel 48.3(b)).
- die Sprache der Übersetzung, die für die Zwecke der internationalen vorläufigen Prüfung eingereicht worden ist (nach Regel 55.2 und/oder 55.3).

3. Hinsichtlich der in der internationalen Anmeldung offenbarten **Nucleotid- und/oder Aminosäuresequenz** ist die internationale vorläufige Prüfung auf der Grundlage des Sequenzprotokolls durchgeführt worden, das:

- in der internationalen Anmeldung in schriftlicher Form enthalten ist.
- zusammen mit der internationalen Anmeldung in computerlesbarer Form eingereicht worden ist.
- bei der Behörde nachträglich in schriftlicher Form eingereicht worden ist.
- bei der Behörde nachträglich in computerlesbarer Form eingereicht worden ist.
- Die Erklärung, daß das nachträglich eingereichte schriftliche Sequenzprotokoll nicht über den Offenbarungsgehalt der internationalen Anmeldung im Anmeldezeitpunkt hinausgeht, wurde vorgelegt.
- Die Erklärung, daß die in computerlesbarer Form erfassten Informationen dem schriftlichen Sequenzprotokoll entsprechen, wurde vorgelegt.

4. Aufgrund der Änderungen sind folgende Unterlagen fortgefallen:

- Beschreibung,            Seiten:
- Ansprüche,                Nr.:

Zeichnungen, Blatt:

5.  Dieser Bericht ist ohne Berücksichtigung (von einigen) der Änderungen erstellt worden, da diese aus den angegebenen Gründen nach Auffassung der Behörde über den Offenbarungsgehalt in der ursprünglich eingereichten Fassung hinausgehen (Regel 70.2(c)).

*(Auf Ersatzblätter, die solche Änderungen enthalten, ist unter Punkt 1 hinzuweisen; sie sind diesem Bericht beizufügen).*

6. Etwaige zusätzliche Bemerkungen:

**V. Begründete Feststellung nach Artikel 35(2) hinsichtlich der Neuheit, der erfinderischen Tätigkeit und der gewerblichen Anwendbarkeit; Unterlagen und Erklärungen zur Stützung dieser Feststellung**

1. Feststellung

Neuheit (N)	Ja: Ansprüche	1-21
	Nein: Ansprüche	
Erfinderische Tätigkeit (ET)	Ja: Ansprüche	1-21
	Nein: Ansprüche	
Gewerbliche Anwendbarkeit (GA)	Ja: Ansprüche	1-21
	Nein: Ansprüche	

2. Unterlagen und Erklärungen  
**siehe Beiblatt**

# VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS

Absender: MIT DER INTERNATIONALEN VORLÄUFIGEN  
PRÜFUNG BEAUFTRAGTE BEHÖRDE

An:

**Internationales Büro der WIPO**  
34, chemin des Colombettes  
CH - 1211 Genf 20  
Schweiz

## PCT

MITTEILUNG ÜBER ÜBERMITTELTE  
UNTERLAGEN

Absendedatum  
(Tag/Monat/Jahr) 29.12.2000

Internationales Aktenzeichen: PCT/CH99/00409

Die mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragte Behörde übermittelt in der Anlage folgende Unterlagen:

1.  Antrag (Regel 61.1 a))
2.  Kopie des internationalen vorläufigen Prüfungsberichts und seiner Anlagen (Regel 71.1)
3.  \_\_\_\_\_ sonstige Unterlagen (*bitte einzeln angeben*):

Name und Postanschrift der mit der internationalen Prüfung  
beauftragten Behörde



Europäisches Patentamt  
D-80298 München  
Tel. +49 89 2399 - 0 Tx: 523656 epmu d  
Fax: +49 89 2399 - 4465

Bevollmächtigter Bediensteter

Senkel, H

Tel. +49 89 2399-8071



# VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS

Absender: MIT DER INTERNATIONALEN VORLÄUFIGEN  
PRÜFUNG BEAUFTRAGTE BEHÖRDE

An:  GOTH, Helmut Erlensträsschen 63 CH 4125 Riehen SUISSE
---

## PCT

MITTEILUNG ÜBER DIE ÜBERSENDUNG  
DES INTERNATIONALEN VORLÄUFIGEN  
PRÜFUNGSBERICHTS  
(Regel 71.1 PCT)

Absendedatum <i>(Tag/Monat/Jahr)</i>	29.12.2000
---	------------

Aktenzeichen des Anmelders oder Anwalts IPR/3515/1	<b>WICHTIGE MITTEILUNG</b>
---	----------------------------

Internationales Aktenzeichen PCT/CH99/00409	Internationales Anmeldedatum <i>(Tag/Monat/Jahr)</i> 03/09/1999	Prioritätsdatum <i>(Tag/Monat/Jahr)</i> 10/09/1998
--	--	---

Anmelder IPR-INSTITUTE FOR PHARM. RESEARCH AG et al.
---

1. Dem Anmelder wird mitgeteilt, daß ihm die mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragte Behörde hiermit den zu der internationalen Anmeldung erstellten internationalen vorläufigen Prüfungsbericht, gegebenenfalls mit den dazugehörigen Anlagen, übermittelt.
  
2. Eine Kopie des Berichts wird - gegebenenfalls mit den dazugehörigen Anlagen - dem Internationalen Büro zur Weiterleitung an alle ausgewählten Ämter übermittelt.
  
3. Auf Wunsch eines ausgewählten Amtes wird das Internationale Büro eine Übersetzung des Berichts (jedoch nicht der Anlagen) ins Englische anfertigen und diesem Amt übermitteln.
  
4. **ERINNERUNG**  
  
 Zum Eintritt in die nationale Phase hat der Anmelder vor jedem ausgewählten Amt innerhalb von 30 Monaten ab dem Prioritätsdatum (oder in manchen Ämtern noch später) bestimmte Handlungen (Einreichung von Übersetzungen und Entrichtung nationaler Gebühren) vorzunehmen (Artikel 39 (1)) (siehe auch die durch das Internationale Büro im Formblatt PCT/IB/301 übermittelte Information).  
  
 Ist einem ausgewählten Amt eine Übersetzung der internationalen Anmeldung zu übermitteln, so muß diese Übersetzung auch Übersetzungen aller Anlagen zum internationalen vorläufigen Prüfungsbericht enthalten. Es ist Aufgabe des Anmelders, solche Übersetzungen anzufertigen und den betroffenen ausgewählten Ämtern direkt zuzuleiten.  
  
 Weitere Einzelheiten zu den maßgebenden Fristen und Erfordernissen der ausgewählten Ämter sind Band II des PCT-Leitfadens für Anmelder zu entnehmen.

Name und Postanschrift der mit der internationalen Prüfung beauftragten Behörde  Europäisches Patentamt D-80298 München Tel. +49 89 2399 - 0 Tx: 523656 epmu d Fax: +49 89 2399 - 4465	Bevollmächtigter Bediensteter  Senkel, H  Tel. +49 89 2399-8071
---	---



**Patentansprüche**

1. Wasserfreie und von film- und lackbildenden Zusätzen freie, topisch anwendbare Mittel zur Behandlung von Onychomykosen und zur Nagelpflege, enthaltend
  - a) eine oder mehrere Wirksubstanzen,
  - b) einen oder mehrere C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylester der Milchsäure, der Äpfelsäure, der Weinsäure oder der Zitronensäure als Carrier und
  - c) gegebenenfalls physiologisch verträgliche Hilfsstoffe.
2. Topisch anwendbares Mittel gemäss Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass es einen Ethylester der Milchsäure, der Äpfelsäure, der Weinsäure oder der Zitronensäure als Carrier enthält.
3. Topisch anwendbares Mittel gemäss Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass es einen Isopropylester der Milchsäure, der Äpfelsäure, der Weinsäure oder der Zitronensäure als Carrier enthält.
4. Topisch anwendbares Mittel gemäss einem der Ansprüche 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, dass es Milchsäureethylester als Carrier enthält.
5. Topisch anwendbares Mittel gemäss einem der Ansprüche 1 oder 3, dadurch gekennzeichnet, dass es Äpfelsäurediisopropylester als Carrier enthält.
6. Topisch anwendbares Mittel gemäss einem der Ansprüche 1 bis 5, gekennzeichnet durch einen Gehalt an einer oder mehrerer aus der aus Antimykotika synthetischer und natürlicher Herkunft, Antibiotika, Antiseptika, Kortikosteroiden und Nähr- und Aufbaustoffen bestehenden Gruppe ausgewählten Wirksubstanzen.
7. Topisch anwendbares Mittel gemäss einem der Ansprüche 1 bis 5, gekennzeichnet durch einen Gehalt an einer oder mehreren antimykotischen Wirksubstanzen, die aus (±)-cis-2,6-Dimethyl-4-[2-methyl-



"Wasserfreies und von film- und lackbildenden Zusätzen freies, topisch anwendbares Mittel zur Behandlung von Nagelerkrankungen und zur Nagelpflege"

zu präzisieren.

In der Anlage wird eine Kopie der Seite 17 überreicht, auf welcher der einleitende Teil des Patentanspruchs 1 wie vorstehend angedeutet korrigiert wurde. Ferner wird eine Reinschrift der korrigierten Seite 17 überreicht. Dieser Anspruch definiert nunmehr eine Zusammensetzung, die eindeutig nicht durch D1 vorbeschrieben ist.

Gegenstand von D2:

Wie bereits bei der Erwiderung auf den ersten schriftlichen Bescheid ausgeführt wurde, bezieht sich D2 auf topisch anwendbare,  $\alpha$ -Hydroxysäuren und deren Estern enthaltende Zusammensetzungen zur Behandlung von Altersflecken, faltiger Haut, Hautrunzeln, durch Lichteinwirkung gealterter Haut und alternder Haut, und die Verwendung von  $\alpha$ -Hydroxysäuren und ihren Estern für diesen Zweck. Bezüglich der Zusammensetzung unterscheidet sich das in D2 beschriebene Mittel von dem erfindungsgemässen Mittel ganz wesentlich dadurch, dass es neben einer  $\alpha$ -Hydroxysäure und/oder einem Ester davon keine fungizide, bakterizide und/oder hautpflegende Wirksubstanz enthält. Dieser wesentliche Unterschied ist aus dem derzeitigen Wortlaut des Patentanspruchs 1 ohne weiteres erkennbar, so dass keine weitere Präzisierung des Anspruchswortlautes erforderlich ist. Ausserdem ist darauf hinzuweisen, dass die erfindungsgemäss zu verwendenden speziellen  $\alpha$ -Hydroxysäureester dem Dokument D2 als Genus eindeutig nicht zu entnehmen sind. Ebenso wenig wird durch D2 die wesentliche Eigenschaft der erfindungsgemäss zu verwendenden speziellen  $\alpha$ -Hydroxysäureester, nämlich ihre die Penetration von Wirksubstanzen durch die Nagelsubstanz fördernde Wirkung, vorbeschrieben.

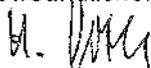
Der durch die Prüfungsabteilung auf der Grundlage der Dokumente D1 und D2 erhobene Einwand mangelnder Neuheit des Gegenstandes der vorliegenden Anmeldung ist daher nach diesseitiger Auffassung nicht gerechtfertigt, da der vorliegende Erfindungsgegenstand in keinem dieser Dokumente vorbeschrieben ist.

2. Erfinderische Tätigkeit

Um die Bedenken der Prüfungsabteilung hinsichtlich der Annehmbarkeit der in Beantwortung des ersten schriftlichen Bescheids vorgebrachten Argumentation zur Begründung der erfinderischen Tätigkeit auszuräumen, wird vorgeschlagen, in Anspruch 1, Zeile 2, den Ausdruck "Nagelerkrankungen" durch "Onychomykosen" zu ersetzen. Diese Präzisierung ist ebenfalls auf der Kopie der beigefügten Seite 17 durch handschriftliche Korrektur angedeutet und in der ebenfalls beigefügten Reinschrift der Seite 17 berücksichtigt.

Es wird angenommen, dass die im zweiten schriftlichen Bescheid geäusserten Bedenken hinsichtlich Neuheit und erfinderische Tätigkeit des vorliegenden Erfindungsgegenstandes durch die Präzisierung des Anspruchswortlautes und die vorgebrachte ergänzende Argumentation ausgeräumt werden konnten.

Mit freundlichen Grüssen

  
(Dr. Helmut Goth)

Anlagen: Kopie von Seite 17 mit handschriftlichen Änderungen (3-fach)  
Reinschrift von Seite 17 (3-fach)

# VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS

Absender: MIT DER INTERNATIONALEN VORLÄUFIGEN  
PRÜFUNG BEAUFTRAGTE BEHÖRDE

An:

GOTH, Helmut  
Erlensträsschen 63  
CH 4125 Riehen  
SUISSE

## PCT

SCHRIFTLICHER BESCHIED  
(Regel 66 PCT)

Absenddatum (Tag/Monat/Jahr)	02.10.2000
---------------------------------	------------

Aktenzeichen des Anmelders oder Anwalts IPR/3515/1	<b>ANTWORT FÄLLIG</b> innerhalb von <b>2 Monat(en)</b> ab obigem Absenddatum
---	---

Internationales Aktenzeichen PCT/CH99/00409	Internationales Anmeldedatum (Tag/Monat/Jahr) 03/09/1999	Prioritätsdatum (Tag/Monat/Jahr) 10/09/1998
--	---	--

Internationale Patentklassifikation (IPK) oder nationale Klassifikation und IPK  
A61K31/00

Anmelder

IPR-INSTITUTE FOR PHARM. RESEARCH AG et al.

1. Dieser Bescheid ist der **zweite** schriftliche Bescheid der mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragte Behörde

2. Dieser Bescheid enthält Angaben zu folgenden Punkten:

- I  Grundlage des Bescheides
- II  Priorität
- III  Keine Erstellung eines Gutachtens über Neuheit, erfinderische Tätigkeit und gewerbliche Anwendbarkeit
- IV  Mangelnde Einheitlichkeit der Erfindung
- V  Begründete Feststellung nach Regel 66.2(a)(ii) hinsichtlich der Neuheit, der erfinderischen Tätigkeit und der gewerblichen Anwendbarkeit; Unterlagen und Erklärungen zur Stützung dieser Feststellung
- VI  Bestimmte angeführte Unterlagen
- VII  Bestimmte Mängel der internationalen Anmeldung
- VIII  Bestimmte Bemerkungen zur internationalen Anmeldung

3. Der Anmelder wird **aufgefordert**, zu diesem Bescheid **Stellung zu nehmen**

**Wann?** Siehe **oben** genannte Frist. Der Anmelder kann vor Ablauf dieser Frist bei der Behörde eine Verlängerung beantragen, siehe Regel 66.2 d).

**Wie?** Durch Einreichung einer schriftlichen **Stellungnahme** und gegebenenfalls von Änderungen nach Regel 66.3. Zu Form und Sprache der Änderungen, siehe Regeln 66.8 und 66.9.

**Dazu:** Hinsichtlich einer **zusätzlichen** Möglichkeit zur Einreichung von Änderungen, siehe Regel 66.4. Hinsichtlich der Verpflichtung des Prüfers, Änderungen und/oder Gegenvorstellungen zu berücksichtigen, siehe Regel 66.4 bis. Hinsichtlich einer formlosen Erörterung mit dem Prüfer, siehe Regel 66.6.

**Wird keine Stellungnahme eingereicht**, so wird der internationale vorläufige Prüfungsbericht auf der Grundlage dieses Bescheides erstellt.

4. Der Tag, an dem der internationale vorläufige Prüfungsbericht gemäß Regel 69.2 spätestens erstellt sein muß, ist der: 10/01/2001.

Name und Postanschrift der mit der internationalen Prüfung beauftragte Behörde:



Europäisches Patentamt  
D-80298 München  
Tel. +49 89 2399 - 0 Tx: 523656 epmu d  
Fax: +49 89 2399 - 4465

Bevollmächtigter Bediensteter / Prüfer

Villa Riva, A

Formalsachbearbeiter (einschl. Fristverlängerung)  
THORNTON, J  
Tel. +49 89 2399 8072



**Sektion V**

1. Die Neuheitseinwände, die beim ersten schriftlichen Bescheid erhoben wurden, sind immer noch als gültig angesehen. Man beachte, daß eine spezifische **Verwendung** nicht imstande ist, die Neuheit für bereits bekannte Verbindungen und Zusammensetzungen, die aus denselben Stoffen bestehen, herzustellen.
2. Hinzu kommt die Tatsache, dass in der gegenwärtigen Anwendung in der Formulierung von Anspruch 1 die allgemeine "Behandlung von Nagelerkrankungen" und "Nagelpflege" als Ziel der Erfindung erwähnt werden. Pilzerkrankungen werden, soweit ersichtlich, erst in Anspruch 21 und in tierärztlichem Zusammenhang erwähnt. Deswegen ist es auch zweifelhaft, ob die Argumentation des Vertreters über die erfinderische Tätigkeit angenommen werden kann.

**I. Grundlage des Bescheids**

1. Dieser Bescheid wurde erstellt auf der Grundlage (*Ersatzblätter, die dem Anmeldeamt auf eine Aufforderung nach Artikel 14 hin vorgelegt wurden, gelten im Rahmen dieses Bescheids als "ursprünglich eingereicht"*):

**Beschreibung, Seiten:**

1-22                      ursprüngliche Fassung

**Patentansprüche, Nr.:**

1-21                      ursprüngliche Fassung

2. Aufgrund der Änderungen sind folgende Unterlagen fortgefallen:

- Beschreibung,      Seiten:  
 Ansprüche,          Nr.:  
 Zeichnungen,      Blatt:

3. Dieser Bescheid ist ohne Berücksichtigung (von einigen) der Änderungen erstellt worden, da diese aus den angegebenen Gründen nach Auffassung der Behörde über den Offenbarungsgehalt in der ursprünglich eingereichten Fassung hinausgehen (Regel 70.2(c)):

4. Etwaige zusätzliche Bemerkungen:

**V. Begründete Feststellung nach Regel 66.2(a)(ii) hinsichtlich der Neuheit, der erfinderischen Tätigkeit und der gewerblichen Anwendbarkeit; Unterlagen und Erklärungen zur Stützung dieser Feststellung**

1. Feststellung

Neuheit (N)	Ansprüche	1-21
Erfinderische Tätigkeit (IS)	Ansprüche	1-21
Gewerbliche Anwendbarkeit (IA)	Ansprüche	

2. Unterlagen und Erklärungen:

**siehe Beiblatt**

**Dr. Helmut Goth**

Patentanwalt · beim Europäischen Patentamt zugelassener Vertreter

Erlensträsschen 63, CH-4125 Riehen · Telefon: 061-643 94 54 · Fax: 061-643 94 44

**EINSCHREIBEN**

Absender: Dr. H. Goth, Erlensträsschen 63, CH-4125 Riehen

An das  
Europäische Patentamt  
Generaldirektion 2  
Ehrhardtstrasse 27  
D-80298 München

EPO - Munich  
60  
16. Sep. 2000

Ihre Zeichen	Ihre Nachricht vom	Unsere Zeichen	Datum
	16.06.2000	GOT/hg	14.09.2000

***Internationale Patentanmeldung Nr. PCT/CH99/00409 - IPR/3515/1***

Sehr geehrte Damen und Herren,

In Beantwortung des schriftlichen Bescheids vom 16.06.2000 auf die oben genannte internationale Anmeldung und die darin erhobenen Einwände bezüglich mangelnder Neuheit und mangelnder erfinderischer Tätigkeit wird folgendes ausgeführt:

**Neuheit**

Der auf die Dokumente D2 (WO 96/40047) und D1 (CN 1183961 - Abstract) gestützte Einwand mangelnder Neuheit ist nach diesseitiger Auffassung nicht zutreffend, da weder D1 noch D2 eine identische Vorbeschreibung des Gegenstandes der vorliegenden Anmeldung darstellen.

D1 bezieht sich auf ein aus vielen Komponenten zusammengesetztes Mittel zur Behandlung von Onychomykose, das aus einem antifungalen Wirkstoff, Zellulosenitrat, Aceton, Butylacetat, Ethyllactat, Salicylsäure, Benzoesäure und einem Aminoketon besteht. Bei dieser Zusammensetzung handelt es sich zweifellos um einen Nagellack, der nach dem Auftragen auf den Nagel einen festen Überzug bildet, aus welchem nach der Verfestigung kaum noch fungizider Wirkstoff in den Nagel und das darunter liegende Gewebe abgegeben wird. Die Möglichkeit zum Eindiffundieren von Wirkstoff in das erkrankte Gewebe ist daher auf die kurze Zeitspanne beschränkt, in der sich der Nagellack in flüssigem Zustand auf dem Nagel befindet. Nach der Verfestigung kann dieses Mittel lediglich einen Schutzüberzug auf dem Nagel bilden, der den Nagel vor weiterem Pilzbefall schützt. Zu einer effektiven Behandlung einer bereits vorhandenen Onychomykose ist das Mittel jedoch nicht geeignet. Die erfindungsgemässen wasserfreien, topisch anwendbaren Mittel, die frei von filmbildenden Zusätzen sind und die neben einer fungiziden, mikrobiziden und/oder nagelpflegenden Wirksubstanz einen oder mehrere C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylester der Milchsäure, der Äpfelsäure, der Weinsäure oder der Zitronensäure als Carrier, d. h. als die Penetration der Wirkstoffe durch den Nagel fördernde Mittel, und gegebenenfalls physiologisch verträgliche Hilfsstoffe enthalten ermöglichen dagegen aufgrund ihrer ausgezeichneten Penetration durch den Nagel eine effektive Behandlung von Onychomykosen. Die erfindungsgemässen Mittel werden durch D1 weder vorbeschrieben noch nahegelegt.

D2 offenbart die Verwendung von  $\alpha$ -Hydroxysäuren und deren Estern zur Behandlung von Altersflecken, faltiger Haut, Hautrunzeln, durch Lichteinwirkung gealterter Haut und alternder Haut im allgemeinen, sowie u. a. auch wasserfreie Mittel, die diese  $\alpha$ -Hydroxysäuren oder deren Ester enthalten. Gemäss D2 bewirken die  $\alpha$ -Hydroxysäuren und ihre Ester bei topischer Applikation infolge neuer Biosynthese von Hautkomponenten, wie Glukosaminoglykanen, Proteoglykanen, Kollagen und Elastin, eine Verdickung der Haut. Diese Wirkung wird gemäss D2 einer ungeheuer grossen Zahl von  $\alpha$ -Hydroxysäuren und deren Estern zugeschrieben. Eine die Penetration von Wirksubstanzen durch die Nagelsubstanz fördernde Wirkung von  $\alpha$ -Hydroxysäuren und ihren Estern wird in D2 weder allgemein für alle offenbarten  $\alpha$ -Hydroxysäuren und ihre Ester noch für die gemäss vorliegender Erfindung zu verwendenden speziellen vier  $\alpha$ -Hydroxysäureester erwähnt. Bezüglich ihrer Zusammensetzung unterscheiden sich die in D2 beschriebenen topisch anwendbaren Mittel von den erfindungsgemässen Mitteln vor allem dadurch, dass sie neben einem  $\alpha$ -Hydroxysäureester keine fungizide, bakterizide und/oder hautpflegende Wirksubstanz enthalten. Der im schriftlichen Bescheid erhobene Einwand mangelnder Neuheit wird daher durch D2 in keiner Weise gestützt und sollte zurückgenommen werden. Ausserdem wird darauf hingewiesen, dass die erfindungsgemässen topisch anwendbaren Mittel durch D2 auch in keiner Weise nahegelegt werden.

#### Erfinderische Tätigkeit

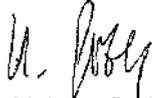
Der auf die Dokumente D3 (EP 745372) und D4 (JP 61246113 - Zusammenfassung) in Kombination mit D2 gestützte Einwand von mangelnder erfinderischer Tätigkeit ist nach diesseitiger Auffassung aus folgenden Gründen nicht zutreffend:

D3 offenbart ein kosmetisches Mittel zur Anwendung auf keratinischen Materialien, wie Nägeln und Haaren, das als wesentlichen Bestandteil kolloidale Kieselsäure enthält. Das Mittel stellt einen Nagellack dar, der durch seinen Gehalt an kolloidaler Kieselsäure zur Stärkung von Nägeln und Haaren dient. Das Mittel enthält einen Weichmacher, der u. a. ein Zitat sein kann. Ein bestimmter Ester der Zitronensäure, insbesondere ein Niederalkylester, wird nicht erwähnt. Die Erwähnung eines Zitrats als Weichmacher weist jedoch eher auf ein an der Hydroxygruppe der Zitronensäure acyliertes Produkt hin, wie das in D4 erwähnte Acetyltriethylzitat.

D4 beschreibt ein Mittel zur Pflege von Fingernägeln in Form eines Nagellacks mit verbesserter Haftfähigkeit, der neben üblichen Lackbestandteilen, wie Nitrocellulose und Alkydharz, Acetyltriethylzitat enthält. Das Acetyltriethylzitat ist, wie oben bereits ausgeführt, Zitronensäuretriethylester der zusätzlich durch Acetylierung auch an der Hydroxygruppe der Zitronensäure verestert ist, und entspricht somit nicht den gemäss vorliegender Erfindung zu verwendenden Zitronensäurealkylestern mit freier Hydroxylgruppe.

Wie die obige Diskussion der Dokumente D3 und D4 zeigt, enthält keines dieser Dokumente irgendwelche Hinweise weder auf therapeutische Mittel zur Behandlung von Onychomykosen und das damit verbundene Problem des Transports von Wirksubstanzen durch die Nagelsubstanz, noch auf die hautpflegenden Mittel von D2. Eine Kombination der Lehren beider Dokumente mit D2 wird dem Fachmann daher in keiner Weise nahegelegt. Doch selbst wenn man die Lehren der Dokumente D3 und D4 mit der Lehre von D2 kombiniert, so erhält man immer noch kein Mittel, das neben einem Niederalkylester der Milchsäure, der Äpfelsäure, der Weinsäure oder der Zitronensäure einen fungiziden, mikrobiziden oder hautpflegenden Wirkstoff enthält. Der Einwand mangelnder erfinderischer Tätigkeit wird daher durch die Kombination der Lehren der Dokumente D3 und D4 mit der Lehre des Dokuments D2 nicht gestützt und sollte daher zurückgenommen werden.

Mit freundlichen Grüssen



(Dr. Helmut Göth (Reg. Nr. 25310))

# VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS

Absender: MIT DER INTERNATIONALEN VORLÄUFIGEN  
PRÜFUNG BEAUFTRAGTE BEHÖRDE

An:  
GOTH, Helmut  
Erlensträsschen 63  
CH 4125 Riehen  
SUISSE

## PCT

SCHRIFTLICHER BESCHIED  
(Regel 66 PCT)

Absenddatum (Tag/Monat/Jahr)	16.06.2000
---------------------------------	------------

Aktenzeichen des Anmelders oder Anwalts IPR/3515/1	<b>ANTWORT FÄLLIG</b> innerhalb von <b>3 Monat(en)</b> ab obigem Absenddatum
---	---

Internationales Aktenzeichen PCT/CH99/00409	Internationales Anmeldedatum (Tag/Monat/Jahr) 03/09/1999	Prioritätsdatum (Tag/Monat/Jahr) 10/09/1998
--	---	--

Internationale Patentklassifikation (IPK) oder nationale Klassifikation und IPK  
A61K31/00

Anmelder  
IPR-INSTITUTE FOR PHARM. RESEARCH AG et al.

1. Dieser Bescheid ist der **erste** schriftliche Bescheid der mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragte Behörde
2. Dieser Bescheid enthält Angaben zu folgenden Punkten:
  - I  Grundlage des Bescheides
  - II  Priorität
  - III  Keine Erstellung eines Gutachtens über Neuheit, erfinderische Tätigkeit und gewerbliche Anwendbarkeit
  - IV  Mangelnde Einheitlichkeit der Erfindung
  - V  Begründete Feststellung nach Regel 66.2(a)(ii) hinsichtlich der Neuheit, der erfinderischen Tätigkeit und der gewerblichen Anwendbarkeit; Unterlagen und Erklärungen zur Stützung dieser Feststellung
  - VI  Bestimmte angeführte Unterlagen
  - VII  Bestimmte Mängel der internationalen Anmeldung
  - VIII  Bestimmte Bemerkungen zur internationalen Anmeldung
3. Der Anmelder wird **aufgefordert**, zu diesem Bescheid **Stellung zu nehmen**

**Wann?** Siehe oben genannte Frist. Der Anmelder kann vor Ablauf dieser Frist bei der Behörde eine Verlängerung beantragen, siehe Regel 66.2 d).

**Wie?** Durch Einreichung einer schriftlichen **Stellungnahme** und gegebenenfalls von Änderungen nach Regel 66.3. Zu Form und Sprache der Änderungen, siehe Regeln 66.8 und 66.9.

**Dazu:** Hinsichtlich einer **zusätzlichen** Möglichkeit zur Einreichung von Änderungen, siehe Regel 66.4. Hinsichtlich der Verpflichtung des Prüfers, Änderungen und/oder Gegenvorstellungen zu berücksichtigen, siehe Regel 66.4 bis. Hinsichtlich einer formlosen Erörterung mit dem Prüfer, siehe Regel 66.6.

**Wird keine Stellungnahme eingereicht**, so wird der internationale vorläufige Prüfungsbericht auf der Grundlage dieses Bescheides erstellt.
4. Der Tag, an dem der internationale vorläufige Prüfungsbericht gemäß Regel 69.2 spätestens erstellt sein muß, ist der: 10/01/2001.

<p>Name und Postanschrift der mit der internationalen Prüfung beauftragte Behörde:</p> <p> Europäisches Patentamt D-80298 München Tel. +49 89 2399 - 0 Tx: 523656 epmu d Fax: +49 89 2399 - 4465</p>	<p>Bevollmächtigter Bediensteter / Prüfer</p> <p>Villa Riva, A</p> <p>Formalsachbearbeiter (einschl. Fristverlängerung) THORNTON, J Tel. +49 89 2399 8072</p>
---	---



## **Sektion V**

1. Es wird auf die folgenden Dokumente verwiesen:

D1: Database EPODOC : Abstract zu CN-A-1183961

D2: WO-A-96 40 047

D3: EP-A-745 372

D4: JP-A-61 246 113 (PAJ Zusammenfassung)

Solange nicht anders angegeben, verweist man auf die im Recherchebericht erwähnten Stellen.

2. Neuheit (PCT Art 33(1) und (2))

Der Gegenstand der Ansprüche 1-22 kann nicht als neu betrachtet werden. Zusammensetzungen zur topischen Anwendung, die C-C<sub>4</sub>Alkylester der Milchsäure, Äpfelsäure, Zitronensäure und Weinsäure beinhalten, sind im Stand der Technik schon bekannt. So beschreibt z.B. D2 Zusammensetzungen zur topischen Behandlung der Haut, die die genannten Ester beinhalten, auch in Beispielen, wo Wasser nicht anwesend ist. Die Zubereitungen können eine Reihe verschiedener Wirkstoffe enthalten.

D1 beschreibt eine wasserfreie Zusammensetzung zur Behandlung von Nagelpilzkrankungen, die das Ethylester der Milchsäure enthält. Die Verfahren zu der Zubereitung der Zusammensetzungen sind entweder implizit oder ausdrücklich erwähnt.

3. Erfinderische Tätigkeit

Sollte man einzelne Zusammensetzungen in Betracht ziehen, die unter den Gegenstand von den gegenwärtigen Ansprüchen 1-22 fallen, könnte trotzdem die Anwesenheit einer erfinderischen Tätigkeit nicht anerkannt werden.

D3 beschreibt Nagellack, der auch zur Nagelbehandlung oder -pflege ein Wirkstoff (u.a. ein natürliches Wirkstoff) beinhalten kann, und dabei werden Zitronensäureester

als Hilfsstoff erwähnt, wie auch in D4. Wenn man die Lehre von D2 beachtet, die besagt, dass alfa-Hydroxysäureester eine Hilfe darstellen in der Behandlung von Erkrankungen, die mit einer gestörten Keratinisierung im Zusammenhang sind, wäre es für den Fachmann naheliegend, aus der Reihe von Estern und Wirkstoffen in D2 die am meisten geeigneten Stoffe zu wählen und der "Heilnagellackzubereitung" nach D3 hinzuzufügen.

**I. Grundlage des Bescheids**

1. Dieser Bescheid wurde erstellt auf der Grundlage (*Ersatzblätter, die dem Anmeldeamt auf eine Aufforderung nach Artikel 14 hin vorgelegt wurden, gelten im Rahmen dieses Bescheids als "ursprünglich eingereicht"*):

**Beschreibung, Seiten:**

1-22 ursprüngliche Fassung

**Patentansprüche, Nr.:**

1-21 ursprüngliche Fassung

2. Aufgrund der Änderungen sind folgende Unterlagen fortgefallen:

- Beschreibung, Seiten:
- Ansprüche, Nr.:
- Zeichnungen, Blatt:

3. Dieser Bescheid ist ohne Berücksichtigung (von einigen) der Änderungen erstellt worden, da diese aus den angegebenen Gründen nach Auffassung der Behörde über den Offenbarungsgehalt in der ursprünglich eingereichten Fassung hinausgehen (Regel 70.2(c)):

4. Etwaige zusätzliche Bemerkungen:

**V. Begründete Feststellung nach Regel 66.2(a)(ii) hinsichtlich der Neuheit, der erfinderischen Tätigkeit und der gewerblichen Anwendbarkeit; Unterlagen und Erklärungen zur Stützung dieser Feststellung**

1. Feststellung

Neuheit (N)	Ansprüche	1-21
Erfinderische Tätigkeit (IS)	Ansprüche	1-21
Gewerbliche Anwendbarkeit (IA)	Ansprüche	

2. Unterlagen und Erklärungen:

**siehe Beiblatt**

**VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT  
AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS**

Absender: DIE MIT DER INTERNATIONALEN VORLÄUFIGEN  
PRÜFUNG BEAUFTRAGTE BEHÖRDE

**PCT**

An

Internationales Büro der WIPO  
34, chemin des Colombettes  
CH - 1211 Genf 20  
Schweiz

MITTEILUNG ÜBER ÜBERMITTELTE  
UNTERLAGEN

Absendedatum  
(Tag|Monat|Jahr)

0 5. 04. 00

Internationales Aktenzeichen: PCT/CH 99/ 00409

Die mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragte Behörde übermittelt in der Anlage folgende Unterlagen:

1.  Antrag (Regel 61.1(a)).
2.  Kopie des internationalen vorläufigen Prüfungsberichtes und seiner Anlagen (Regel 71.1).
3.  \_\_\_\_\_ sonstige Unterlagen (bitte einzeln angeben):

Name und Postanschrift der mit der internationalen vorläufigen  
Prüfung beauftragten Behörde



Europäisches Patentamt  
D-80298 München  
Tel. (+ 49-89) 2399-0, Tx: 523656 epmu d  
Fax: (+ 49-89) 2399-4465

Bevollmächtigter Bediensteter

WERNER N

Tel. (+ 49-89) 2399-2635



# VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS

Absender: DIE MIT DER INTERNATIONALEN VORLÄUFIGEN  
PRÜFUNG BEAUFTRAGTE BEHÖRDE

## PCT

An

GOTH, Helmut  
Erlensträsschen 63  
CH 4125 Riehen  
SUISSE

**MITTEILUNG ÜBER DEN EINGANG DES  
ANTRAGS BEI DER ZUSTÄNDIGEN MIT DER  
INTERNATIONALEN VORLÄUFIGEN PRÜFUNG  
BEAUFTRAGTEN BEHÖRDE**

(Regeln 59.3 e) und 61.1 b) Satz 1 PCT sowie  
Abschnitt 601 a) der Verwaltungsvorschriften)

Absendedatum  
(Tag/Monat/Jahr) **05.04.00**

Aktenzeichen des Anmelders oder Anwalts  
IPR/3515/1

**WICHTIGE MITTEILUNG**

Internationales Aktenzeichen  
PCT/CH 99/00409

Internationales Anmeldedatum  
(Tag/Monat/Jahr)  
03/09/1999

Prioritätsdatum (Tag/Monat/Jahr)  
10/09/1998

Anmelder

IPR-INSTITUTE FOR PHARM. RESEARCH AG et al.

1. Dem Anmelder wird mitgeteilt, daß die mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragte Behörde nachstehendes Datum als Eingangsdatum des Antrags auf internationale vorläufige Prüfung der internationalen Anmeldung betrachtet:

24/03/2000

2. Dieses Eingangsdatum entspricht:

- dem tatsächlichen Eingangsdatum des Antrags bei der Behörde (Regel 61.1 b)).
- dem tatsächlichen Datum, an dem der Antrag für die Behörde entgegengenommen worden ist (Regel 59.3 e)).
- dem Datum, an dem die Behörde auf die Aufforderung zur Behebung von Mängeln des Antrags (Formblatt PCT/IPEA/404) hin die erforderlichen Berichtigungen erhalten hat.

3.  **ACHTUNG:** Das Eingangsdatum liegt **NACH** dem Ablauf von 19 Monaten ab dem Prioritätsdatum. Folglich führt die im Antrag erfolgte Auswahl von Vertragsstaaten nicht zu einer Verschiebung des Eintritts in die nationale Phase bis zu 30 (oder in manchen Ämtern mehr) Monaten ab dem Prioritätsdatum (Artikel 39 (1)). Daher müssen die für den Eintritt in die nationale Phase erforderlichen Handlungen innerhalb von 20 (oder in manchen Ämtern mehr) Monaten ab dem Prioritätsdatum (Artikel 22) vorgenommen werden. Nähere Einzelheiten sind dem *PCT-Leitfaden für Anmelder*, BAND II zu entnehmen.

- (falls zutreffend) Diese Mitteilung gilt als Bestätigung der am \_\_\_\_\_ per Telefon, Fax oder persönlich erteilten Auskunft.

4. Nur wenn Punkt 3 zutrifft, wurde dem Internationalen Büro ein Exemplar dieser Mitteilung übermittelt.

Name und Postanschrift der mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragten Behörde



Europäisches Patentamt  
D-80298 München  
Tel. (+49-89) 2399-0, Tx: 523656 epmu d  
Fax: (+49-89) 2399-4465

Bevollmächtigter Bediensteter

WERNER N

Tel. (+49-89) 2399-2635





P.B. 5818 - Patentlaan 2  
2280 HV Rijswijk (ZH)  
☎ +31 70 340 2040  
TX 31651 epo nl  
FAX +31 70 340 3016

Europäisches  
Patentamt

Eingangsstelle

European  
Patent Office

Receiving  
Section

Office européen  
des brevets

Section de  
Dépôt

GOTH, Helmut  
Erlensträsschen 63  
CH-4125 Riehen

SUISSE

Date/Date

31/03/00

Zeichen/Ref./Réf.

Anmeldung Nr./Application No./Demande n°./Patent Nr./Patent No./Brevet n°.  
99939884.5-2112-PCT/CH9900409

Anmelder/Applicant/Demandeur/Patentinhaber/Proprietor/Titulair

IPR-INSTITUTE FOR PHARMACEUTICAL RESEARCH AG

**BITTE BEACHTEN: Die folgenden Hinweise geben Aufschluss darüber, welche Handlungen zur Einleitung der regionalen Phase beim EPA vorzunehmen sind. Es wird dringend empfohlen, diese Hinweise sorgfältig zu lesen. Wenn nicht die richtigen Handlungen fristgerecht vorgenommen werden, besteht die Gefahr, dass die Anmeldung als zurückgenommen gilt.**

1. Der obengenannten internationalen Patentanmeldung wurde die europäische Anmelde­nummer 99939884.5 zugeteilt.
2. Anmelder, die weder Wohnsitz noch Sitz im Hoheitsgebiet eines EPÜ-Vertragsstaats haben, können die Aufnahme der regionalen (europäischen) Bearbeitung der internationalen Anmeldung selbst einleiten, sofern dies vor Ablauf des 21. oder 31. Monats nach dem Prioritätstag geschieht (siehe Rechtsauskunft des EPA Nr. 18/92, veröffentlicht in ABl. EPA 1992, 58).

**Während der regionalen Phase vor dem EPA als Bestimmungsamt oder aus­gewähltem Amt müssen diese Anmelder jedoch durch einen zugelassenen Vertreter vertreten sein, der in der beim EPA geführten Liste der zu­gelassenen Vertreter eingetragen ist (Art. 133(2) und 134(1) EPÜ).**

Verfahrenshandlungen, die nach Ablauf des 21. oder 31. Monats von dem für die internationale Phase zuständigen, beim EPA jedoch nicht zuge­lassenen Vertreter vorgenommen werden, sind unwirksam und führen daher zu Rechtsverlusten.

Ein beim EPA zugelassener Vertreter kann/sollte möglichst schon zu Beginn der internationalen Phase (jederzeit nach Ablauf des 14. Monats nach dem Prioritätstag) mit der Vertretung im Verfahren vor dem EPA als Bestimmungsamt oder ausgewähltem Amt beauftragt werden.

--/4



Es wird daher dringend empfohlen, einen solchen Vertreter rechtzeitig zu bestellen, wenn er schon mit der Einleitung der regionalen Phase beauftragt werden soll, da das EPA sonst alle Mitteilungen direkt an den Anmelder richtet.

3. Anmelder, die Wohnsitz oder Sitz im Hoheitsgebiet eines EPÜ-Vertragsstaats haben, sind nicht verpflichtet, für die regionale Phase vor dem EPA als Bestimmungsamt oder ausgewähltem Amt einen beim EPA zugelassenen Vertreter zu bestellen.

**In Anbetracht der Komplexität des Verfahrens wird den Anmeldern jedoch die Bestellung eines solchen Vertreters dringend empfohlen. Beachten Sie bitte, dass ein beim EPA zugelassener Vertreter, der für den Anmelder schon während der internationalen Phase tätig geworden ist, nicht automatisch als Vertreter für die regionale Phase gilt.**

4. Den Anmeldern und zugelassenen Vertretern wird empfohlen, für die Einleitung der regionalen Phase das EPA-Formblatt 1200 zu verwenden (das beim EPA kostenlos erhältlich ist). Seine Verwendung ist allerdings nicht zwingend vorgeschrieben.
5. FÜR DEN EINTRITT IN DIE REGIONALE PHASE VOR DEM EPA sind die nachstehenden Verfahrenshandlungen vorzunehmen. (Beachten Sie bitte, dass Rechtsverluste oder andere Rechtsnachteile eintreten, wenn die erforderlichen Handlungen nicht oder nicht rechtswirksam vorgenommen werden.)

5.1 Bis zum Ablauf des 21. Monats nach dem Anmelde- oder (gegebenenfalls) dem frühesten Prioritätstag, wenn das EPA nach Artikel 22(1) PCT als BESTIMMUNGSAMT tätig wird:

- a) Einreichung einer Übersetzung der internationalen Anmeldung in einer der Amtssprachen des EPA, falls die Anmeldung vom Internationalen Büro nicht in einer dieser Sprachen veröffentlicht worden ist (Art. 22(1) PCT und Regel 104b(1)a EPÜ). **Wird die Übersetzung nicht fristgerecht eingereicht, so gilt die internationale Anmeldung vor dem EPA als zurückgenommen (Art. 24(1)iii) PCT).**
- b) Entrichtung der nationalen Gebühr der nationalen Grundgebühr, der Benennungsgebühr für jeden benannten Staat, (gegebenenfalls) der Anspruchsgebühren für den elften und jeden weiteren Patentanspruch] und der Recherchegebühr, wenn ein ergänzender europäischer Recherchenbericht erstellt werden muss (Regel 104b(1)b) und c) EPÜ).

Nach Ablauf der in Regel 104b(1) EPÜ vorgesehenen Frist von 21 Monaten übermittelt das EPA dem Anmelder oder dem von ihm bestellten zugelassenen Vertreter die Mitteilungen nach Regel



85a(1) EPÜ (Formblatt 1217) und (gegebenenfalls) Regel 69(1) EPÜ (Formblatt 1205), sofern es nicht rechtzeitig von seiner Benennung als ausgewähltes Amt benachrichtigt worden ist.

5.2 Bis zum Ablauf des 31. Monats nach dem Anmelde- oder (gegebenenfalls) dem frühesten Prioritätstag, wenn das EPA nach Artikel 39(1)a) PCT als AUSGEWÄHLTES AMT tätig wird:

- a) Einreichung einer Übersetzung wie unter 5.1 a)
- b) Entrichtung der Gebühren wie unter 5.1 b)
- c) Stellung des schriftlichen Prüfungsantrags und Entrichtung der Prüfungsgebühr (Regel 104b(1)d) EPÜ).  
**Beide Handlungen müssen fristgerecht vorgenommen werden, da die europäische Anmeldung sonst als zurückgenommen gilt (Art. 94(3) EPÜ).**
- d) Entrichtung der Jahresgebühr für das dritte Jahr, wenn diese vor Ablauf der Frist von 31 Monaten fällig wird (Regel 104b(1)e) EPÜ).

6. Die Gebührenbeträge (und ihre Gegenwerte in den Währungen aller Vertragsstaaten des EPÜ) werden regelmässig im Amtsblatt des EPA veröffentlicht.

Werden die nationale Grundgebühr, die Benennungsgebühren oder die Recherchegebühr nicht rechtzeitig entrichtet, so können sie noch innerhalb einer Nachfrist von einem Monat nach Zustellung einer Mitteilung des EPA wirksam entrichtet werden (Regel 85a(1) EPÜ).

Wird die Jahresgebühr nicht rechtzeitig entrichtet, so kann sie noch innerhalb von sechs Monaten nach Fälligkeit wirksam entrichtet werden (Art. 86(2) EPÜ).

In beiden Fällen ist eine Zuschlagsgebühr zu zahlen.

7. Der internationale Recherchenbericht nach Artikel 18 PCT (oder die Erklärung nach Artikel 17(2)a) PCT) ist vom Internationalen Büro veröffentlicht worden. Das Datum der Veröffentlichung ist der vom internationalen Büro übermittelten Kopie der veröffentlichten Anmeldungsunterlagen oder dem internationalen Recherchenbericht zu entnehmen, wenn dieser gesondert veröffentlicht wurde. Diese Veröffentlichung tritt an die Stelle des Hinweises auf die Veröffentlichung des europäischen Recherchenberichts (Art. 157(1) EPÜ).

**Ein Prüfungsantrag, der einen schriftlichen Antrag und die Entrichtung der Prüfungsgebühr umfasst, ist bis zum Ablauf des 6. Monats nach dem oben genannten Datum zu stellen.**

Anmeldung Nr./Application No./Demande n° // Patent Nr./Patent No./Brevet n°	Blatt/Page/Feuille
99939884.5	3



Aufgrund von Artikel 22 oder 39 PCT in Verbindung mit Regel 104b(1)d EPÜ läuft jedoch die Frist für die Stellung des Prüfungsantrags nicht vor Ablauf des 21. bzw. 31. Monats nach dem Anmeldetag (gegebenenfalls dem frühesten Prioritätstag) ab.

Sind die beiden obengenannten Handlungen oder eine von ihnen nicht rechtzeitig vorgenommen worden, so können sie innerhalb einer Nachfrist von einem Monat nach Zustellung einer Mitteilung des EPA nachgeholt werden, sofern eine Zuschlagsgebühr entrichtet wird (Regel 85b EPÜ).

8. Dieses Informationsschreiben leitet das EPA gegebenenfalls dem Vertreter zu, der während der internationalen Phase der Anmeldung für den Anmelder tätig war.

**Alle weiteren Mitteilungen zu Verfahrensfragen werden an den Anmelder bzw. seinen europäischen Vertreter gerichtet, wenn dessen Bestellung dem EPA rechtzeitig mitgeteilt wurde.**

9. Nähere Einzelheiten sind dem Hinweis für PCT-Anmelder betreffend Fristen und Verfahrenshandlungen vor dem EPA als Bestimmungsamt und ausgewähltem Amt nach dem PCT zu entnehmen (siehe Beilage Nr. 1 zum ABI. EPA 12/1992 und Änderungen in ABI. EPA 1994, 131).

Bezüglich der Liste der beim Europäischen Patentamt zugelassenen Vertreter (siehe Abschnitt 2 und 3), des EPA-Formblatts 1200 (siehe Abschnitt 4) sowie die aktuellen Gebühren (siehe Abschnitt 6) verweisen wir auf die Internet-Adresse des Europäischen Patentamts: <http://www.european-patent-office.org>.

EINGANGSSTELLE



Anmeldung Nr./Application No./Demande n° // Patent Nr./Patent No./Brevet n°

99939884.5

Blatt/Page/Feuille

4



Europäisches Patentamt

European Patent Office

Office européen des brevets

CH 99 / 409

4

REC'D 13 SEP 1999  
WIPO PCT

Bescheinigung

Certificate

Attestation

Die angehefteten Unterlagen stimmen mit der ursprünglich eingereichten Fassung der auf dem nächsten Blatt bezeichneten europäischen Patentanmeldung überein.

The attached documents are exact copies of the European patent application described on the following page, as originally filed.

Les documents fixés à cette attestation sont conformes à la version initialement déposée de la demande de brevet européen spécifiée à la page suivante.

Patentanmeldung Nr. Patent application No. Demande de brevet n°

98117114.3

**PRIORITY DOCUMENT**

SUBMITTED OR TRANSMITTED IN COMPLIANCE WITH RULE 17.1(a) OR (b)

Der Präsident des Europäischen Patentamts:  
Im Auftrag

For the President of the European Patent Office

Le Président de l'Office européen des brevets  
p.o.



*[Signature]*  
POTTB

DEN HAAG, DEN  
THE HAGUE,  
LA HAYE, LE

21/07/99

\_\_\_\_\_

7  
8



\_\_\_\_\_



Europäisches  
Patentamt

European  
Patent Office

Office européen  
des brevets

**Blatt 2 der Bescheinigung  
Sheet 2 of the certificate  
Page 2 de l'attestation**

Anmeldung Nr.:  
Application no.: 98117114.3  
Demande n°:

Anmeldetag:  
Date of filing: 10/09/98  
Date de dépôt:

Anmelder  
Applicant(s):  
Demandeur(s)  
IPR-Institute for Pharmaceutical Research AG  
4125 Riehen  
SWITZERLAND

Bezeichnung der Erfindung:  
Title of the invention:  
Titre de l'invention:  
Topisch anwendbare Mittel

In Anspruch genommene Priorität(en) / Priority(ies) claimed / Priorité(s) revendiquée(s)

Staat: State: Pays	Tag Date: Date:	Aktenzeichen File no. Numéro de dépôt:
--------------------------	-----------------------	--

Internationale Patentklassifikation:  
International Patent classification:  
Classification internationale des brevets.

/

Am Anmeldetag benannte Vertragsstaaten  
Contracting states designated at date of filing AT/BE/CH/CY/DE/DK/ES/FI/FR/GB/GR/IE/IT/LI/LU/MC/NL/PT/SE  
Etats contractants désignés lors du dépôt:

Bemerkungen:  
Remarks:  
Remarques:

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

●

●

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

EPO - Munich  
48

10. Sep. 1998

- 1 -

BeschreibungTopisch anwendbare Mittel

5 Die vorliegende Erfindung betrifft wasserfreie, topisch anwendbare Mittel zur Behandlung von Nagelerkrankungen und zur Nagelpflege, die eine oder mehrere Wirksubstanzen, Milchsäureethylester als Carrier und gegebenenfalls physiologisch verträgliche Hilfsstoffe enthalten. Die Erfindung betrifft ebenfalls ein Verfahren zur Herstellung dieser Mittel und ihre Verwendung.

10

Die direkte topische Behandlung von Nagelerkrankungen und die Nagelpflege 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  
15 Nagel hindurch in die tiefer gelegenen Gewebeschichten und in die Nagelwurzel 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  
20 Abklingen zu bringen, sie treten jedoch nach Abbruch der Behandlung in den meisten Fällen wieder auf.

Es wurde bereits vorgeschlagen, den Behandlungserfolg bei der direkten topischen Anwendung von Wirkstoffen dadurch zu verbessern, dass man die Wirkstoffe zusammen mit einem sogenannten Carrier, d. h. einer Substanz, die  
25 neben einem guten Lösungsvermögen für den Wirkstoff auch ein gutes Penetrationsvermögen durch die Nagelsubstanz und die Fähigkeit besitzt, die Wirksubstanz durch das Nagelgewebe zu transportieren, zur Anwendung brachte. So werden beispielsweise in der EP-A-0 503 988 Arzneimittel zur Behandlung  
30 von Onychomykosen beschrieben, die neben einer antimykotischen Wirksubstanz und einem wässrigen Medium, in dem das Antimykotikum wenigstens teilweise löslich ist, mindestens eine hydrophile, die Penetration des Antimykotikums durch den Nagel fördernde Substanz enthalten. Als penetrationsför-

- 2 -

dernde Substanz wird neben einer grossen Zahl von Verbindungen auch Milchsäureethylester genannt. Das in EP-A-0 503 988 beschriebene Formulierungsprinzip ist wegen der für die Wirksubstanz postulierten partiellen Wasserlöslichkeit nur für eine beschränkte Zahl von Wirksubstanzen anwendbar. Ausserdem können nach diesem Prinzip wegen des Wassergehaltes der Formulierungen bei Verwendung von hydrolysierbaren Verbindungen als penetrationsfördernde Substanzen, wie Milchsäureethylester, keine stabilen Formulierungen hergestellt werden, da sich solche Verbindungen während der Lagerzeit durch Hydrolyse zersetzen.

10

Es gibt bisher kein zufriedenstellendes Mittel zur topischen Behandlung von Nagelerkrankungen oder zur topischen Nagelpflege, das einen Carrier enthält, 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.

15

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

20

Gemäss vorliegender Erfindung werden wasserfreie, topisch anwendbare Mittel zur Behandlung von Nagelerkrankungen und zur Nagelpflege vorgeschlagen, die sich wie folgt zusammensetzen:

25

- a) eine oder mehrere Wirksubstanzen
- b) Milchsäureethylester als Carrier und
- c) gegebenenfalls physiologisch verträgliche Hilfsstoffe.

30

Für die erfindungsgemässen wasserfreien, topisch anwendbaren Mittel kommen grundsätzlich alle Wirksubstanzen synthetischer und natürlicher Herkunft in Betracht, die bei Nagel- und Periungual-Erkrankungen wirksam sind. Ferner

- 3 -

kommen als Wirksubstanzen Nähr- und Aufbaustoffe in Betracht, die bei der Nagelpflege effektiv sind.

Geeignete Wirksubstanzen, die in den erfindungsgemässen Mitteln enthalten sein können, sind Antimykotika synthetischer und natürlicher Herkunft, Antibiotika, Antiseptika, Kortikosteroide, Nähr- und Aufbaustoffe sowie Kombinationen der genannten Wirksubstanzen. Spezielle Beispiele für solche Wirksubstanzen sind:

- 10 - Antimykotika und ihre physiologisch verträglichen Salze, wie z.B. ( $\pm$ )-cis-2,6-Dimethyl-4-[2-methyl-3-(*p*-tert-pentyl-phenyl)propyl]morpholin (Amorollin), Amphotericin, 6-Cyclohexyl-1-hydroxy-4-methyl-2(1H)-pyridinon (Ciclopirox), Bis-phenyl-(2-chlorphenyl)-1-imidazolymethan (Clotrimazol), 1-[2-(2,4-Dichlorphenyl)-2-(4-chlorbenzyloxy)-ethyl]-imidazol (Econazol), 2,4-Difluor- $\alpha,\alpha$ -bis(1H-1,2,4-triazol-1-ylmethyl)benzylalkohol (Fluconazol), 5-Fluorcytosin (Flucytosin), 15 7-Chlor-trimethoxy-methylspiro-[benzofuran-cyclohexen]-dion (Griseofulvin), 1-[2,4-Dichlor- $\beta$ -(2,6-dichlorbenzyloxy)-phenethyl]-imidazol (Isoconazol), ( $\pm$ )-1-sec-Butyl-4-{4-[4-(4-{{(2R\*,4S\*)-2-(2,4-dichlorphenyl)-2-(1,2,4-triazol-1-yl-methyl)-1,3-dioxolan-4-yl}methoxy}phenyl)-1-piperaziny]phenyl}-4,5-dihydro-20 1,2,4-triazol-5-on (Itraconazol), ( $\pm$ )-cis-1-Acetyl-4-{4-([2-(2,4-dichlorphenyl)-2-(1H-imidazol-1-ylmethyl)-1,3-dioxolan-4-yl]methoxy)phenyl}piperazin (Ketoconazol), 1-[2,4-Dichlor- $\beta$ -(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[2-25 {(2-Chlor-3-thienyl)methoxy}-2-(2,4-dichlorphenyl)ethyl]-1H-imidazol (Tioconazol), O-2-Naphthyl-*N*-methyl-*N*-(3-tolyl)-thiocarbamat (Tolnaftat),  $\alpha$ -(2,4-Difluorophenyl)-5-fluoro- $\beta$ -methyl- $\alpha$ -(1H-1,2,4-triazol-1-ylmethyl)-4-pyrimidinethanol (Voriconazol).
- 30 - Bevorzugte Antimykotika und ihre physiologisch verträglichen Salze, wie z.B. 2,4-Difluor- $\alpha,\alpha$ -bis(1H-1,2,4-triazol-1-ylmethyl)benzylalkohol (Fluconazol), ( $\pm$ )-1-sec-Butyl-4-{4-[4-(4-{{(2R\*,4S\*)-2-(2,4-dichlorphenyl)-2-(1,2,4-triazol-1-yl-

- 4 -

methyl)-1,3-dioxolan-4-yl]methoxy}phenyl)-1-piperaziny]phenyl}-4,5-dihydro-1,2,4-triazol-5-on (Itraconazol), ( $\pm$ )-cis-1-Acetyl-4-{4-([2-(2,4-dichlorphenyl)-2-(1H-imidazol-1-ylmethyl)-1,3-dioxolan-4-yl]methoxy)phenyl}piperazin (Ketoconazol), 1-[2,4-Dichlor- $\beta$ -(2,4-dichlorbenzyloxy)-phenethyl]-imidazol (Miconazol),  
 5 (E)-N-(6,6-Dimethyl-2-hepten-4-ynyl)-N-methyl-1-naphthylmethylamin (Terbinafin),  $\alpha$ -(2,4-Difluorphenyl)-5-fluoro- $\beta$ -methyl- $\alpha$ -(1H-1,2,4-triazol-1-ylmethyl)-4-pyrimidinethanol (Voriconazol).

- Antimykotika natürlicher Herkunft, wie beispielsweise ätherische Öle und  
 10 Pflanzenextrakte. Bevorzugte Antimykotika natürlicher Herkunft sind z.B. Teebaumöl (*Melaleuca alternifolia*) und Blattextrakt des Niembaumes (*Azadirachta indica*).

- Antibiotika und ihre physiologisch verträglichen Salze, wie z.B.  $\alpha$ -Amino-4-  
 15 hydroxybenzylpenicillin (Amoxicillin), D(-)- $\alpha$ -Aminobenzylpenicillin (Ampicillin), 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 $\beta$ -[D-2-Amino-(4-hydroxyphenyl)-acetyl-amino]-3-methyl-cephalosporansäure (Cefadroxil), Aminophenyl-  
 20 acetamido-methyl-cephalosporansäure (Cefalexin), D(-)-threo-2-dichloracetamido-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-  
 25 Desoxy-5-hydroxytetracyclin (Doxycyclin), 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-  
 30 methyl-4-oxo-1,8-naphthyridin-3-carbonsäure (Nalidixinsäure), Neomycin, 1-Ethyl-6-fluor-1,4-dihydro-4-oxo-7-(1-piperaziny)-3-chinolincarboxylsäure (Norfloxacin), ( $\pm$ )-9-Fluor-2,3-dihydro-3-methyl-10-(4-methyl-1-piperaziny)-7-

- 5 -

oxo-7*H*-pyrido[1,2,3-*de*][1,4]benzoxazin-6-carbonsäure (Ofloxacin), 6-(5-Methyl-3-phenyl-4-isoxazolcarboxamido)penicillansäure (Oxacillin), 6-Phenoxy-acetylamino-penicillansäure (Phenoxymethylpenicillin), 4-Dimethylamino-octahydro-pentahydroxy-1,11-dioxo-6-methyl-naphtacen-2-carbamid (Tetracyclin).

5

- Bevorzugte Antibiotika und ihre physiologisch verträglichen Salze, wie z.B. 1-Ethyl-6-fluor-1,4-dihydro-4-oxo-7-(1-piperaziny)-3-chinolincarboxylsäure (Norfloxacin), (±)-9-Fluor-2,3-dihydro-3-methyl-10-(4-methyl-1-piperaziny)-7-oxo-7*H*-pyrido[1,2,3-*de*][1,4]benzoxazin-6-carbonsäure (Ofloxacin).

10

- Antiseptika, wie z.B. Alkylbenzyltrimethylammoniumchlorid (Benzalkoniumchlorid), *N*-Benzyl-*N,N*-dimethyl-2-{2-[*p*-(1,1,3,3-tetramethylbutyl)-phenoxy]ethoxy}-ethylammoniumhydroxid (Benzethoniumchlorid), Cetyltrimethylammoniumhydroxid (Cetrimoniumbromid), 1,1'-Hexamethylen-bis-[5-(*p*-chlorphenyl)-biguanid] (Chlorhexidin), *N*<sup>1</sup>,*N*<sup>1</sup>-Dekamethylen-bis-(4-aminochinaldiniumhydroxid) (Dequaliniumchlorid), *N*-(4-Chlorphenyl)-*N'*-(3,4-dichlorphenyl)harnstoff (Triclocarban), 5-Chlor-2-(2,4-dichlorphenoxy)phenol (Triclosan).

15

- Bevorzugte Antiseptika, wie z.B. 1,1'-Hexamethylen-bis-[5-(*p*-chlorphenyl)-biguanid] (Chlorhexidin).

20

- Kortikosteroide und ihre physiologisch verträglichen Salze, wie z.B. 9α-Chlor-16β-methylprednisolon (Beclomethason), 9-Fluor-11β,17,21-trihydroxy-16β-methyl-1,4-pregnadien-3,20-dion (Betamethason), 21-Chlor-9-fluor-11β,17-dihydroxy-16β-methyl-1,4-pregnadien-3,20-dion (Clobetasol), 17,21-Dihydroxypregn-4-en-3,11,20-trion (Cortison), 11β,16α,17α,21-Tetrahydroxy-1,4-pregnadien-3,20-dion-16,17-acetonacetal (Desonid), 9-Fluor-11β-17,21-trihydroxy-16α-methylpregna-1,4-dien-3,20-dion (Dexamethason), 9α,11β-Dichloro-6α-fluoro-21-hydroxy-16α,17α-(isopropylidendioxy)-pregna-1,4-dien-3,20-dion (Flucloronid), 6α,9α-Difluor-16α,17α-isopropylidendioxy-corticosteron (Fluocinolonacetonid), 6α,9α-Difluor-16α,17α-isopropylidendioxy-corticosteron-acetat (Fluocinonid), 6α-Fluor-11β,21-dihydroxy-16α,17-isopropylidendioxy-4-preg-

25

30

- 6 -

- nen-3,20-dion (Fludroxycortid), 3-(2-chloroethoxy)-9 $\alpha$ -fluoro-6-formyl-11 $\beta$ ,21-dihydroxy-16 $\alpha$ ,17 $\alpha$ -isopropylidendioxy-pregna-3,5-dien-20-on (Formocortal), 21-Chlor-9 $\alpha$ -fluor-11 $\beta$ -hydroxy-16 $\alpha$ ,17 $\alpha$ -isopropylidendioxy-4-pregnen-3,20-dion (Halcinonid), 17 $\alpha$ -Hydroxycorticosteron (Hydrocortison), 11 $\beta$ ,17,21-Trihydroxy-6 $\alpha$ -methyl-1,4-pregnadien-3,20-dion (Methylprednisolon), 11 $\beta$ ,17,21-Trihydroxy-pregna-1,4-dien-3,20-dion (Prednisolon), 17 $\alpha$ ,21-Dihydroxy-pregna-1,4-dien-3,11,20-trion (Prednison), 9-Fluor-16 $\alpha$ -hydroxyprednisolon (Triamcinolon), Triamcinolon-16 $\alpha$ ,17 $\alpha$ -acetonid (Triamcinolonacetonid).
- 10 - Bevorzugte Kortikosteroide und ihre physiologisch verträglichen Salze, wie z.B. 11 $\beta$ ,16 $\alpha$ ,17 $\alpha$ ,21-Tetrahydroxy-1,4-pregnadien-3,20-dion-16,17-acetonacetal (Desonid), 9 $\alpha$ ,11 $\beta$ -Dichloro-6 $\alpha$ -fluoro-21-hydroxy-16 $\alpha$ ,17 $\alpha$ -(isopropylidendioxy)-pregna-1,4-dien-3,20-dion (Flucloronid), 6 $\alpha$ ,9 $\alpha$ -Difluor-16 $\alpha$ ,17 $\alpha$ -isopropylidendioxy-corticosteron (Fluocinolonacetonid), 6 $\alpha$ ,9 $\alpha$ -Difluor-16 $\alpha$ ,17 $\alpha$ -isopropylidendioxy-corticosteron-acetat (Fluocinonid), 6 $\alpha$ -Fluor-11 $\beta$ ,21-dihydroxy-16 $\alpha$ ,17-isopropylidendioxy-4-pregnen-3,20-dion (Fludroxycortid), 3-(2-chloroethoxy)-9 $\alpha$ -fluoro-6-formyl-11 $\beta$ ,21-dihydroxy-16 $\alpha$ ,17 $\alpha$ -isopropylidendioxy-pregna-3,5-dien-20-on (Formocortal), 21-Chlor-9 $\alpha$ -fluor-11 $\beta$ -hydroxy-16 $\alpha$ ,17 $\alpha$ -isopropylidendioxy-4-pregnen-3,20-dion (Halcinonid), Triamcinolon-16 $\alpha$ ,17 $\alpha$ -acetonid (Triamcinolonacetonid).
- 20 - Nähr- und Aufbaustoffe, wie z.B. 2-Pyrrolidincarbonsäure (L-Prolin).

Spezielle Beispiele für Kombinationen von Wirksubstanzen sind:

- 25 - 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 $\beta$ ,16 $\alpha$ ,17 $\alpha$ , 21-Tetrahydroxy-1,4-pregnadien-3,20-dion-16,17-acetonacetal (Desonid).
- 30

- 7 -

- Kombinationen von Antimykotika synthetischer Herkunft mit Antimykotika natürlicher Herkunft. Eine bevorzugte Kombination ist bis-phenyl-(2-chlor-phenyl)-1-imidazolymethan (Clotrimazol) mit Teebaumöl.

5 - Kombinationen von verschiedenen Antimykotika natürlicher Herkunft, wie z.B. Niemextrakt mit Teebaumöl.

10 - Kombinationen von 2-Pyrrolidincarbonsäure (L-Prolin) mit einem oder mehreren weiteren Nähr- und Aufbaustoffen, die aus der Gruppe der Aminosäuren, den Vitaminen und den Mineralstoffen ausgewählt sind.

15 - Bevorzugte Kombinationen von 2-Pyrrolidincarbonsäure (L-Prolin) mit einem oder mehreren Nähr- und Aufbaustoffen, wie z.B. (S)-2,6-Diaminohexansäure (Lysin), (R)-2-Amino-3-mercaptopropionsäure (Cystein), Gelatine, Cis-2-(4-Carboxybutyl)-3,4-ureidotetrahydrothiophen (Biotin), (±)-2,4-Dihydroxy-N-(3-hydroxypropyl)-3,3-dimethylbutyramid (Panthenol), D(+)-2,4-Dihydroxy-N-(3-hydroxypropyl)-3,3-dimethylbutyramid (Dexpanthenol) und anorganische oder organische Calcium-, Magnesium- oder Zinkverbindungen.

20 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 Aminosäure oder ein Derivat der sulfurierten Aminosäure enthalten (EP-A-0 534 810).

25

Die oben genannten Substanzen werden nachfolgend mit dem entsprechenden, in obiger Aufzählung in Klammern gesetzten Trivialnamen bezeichnet.

30 Die erfindungsgemässen topisch anwendbaren Mittel können neben einer oder mehrerer Wirksubstanzen und Milchsäureethylester als Carrier übliche physiologisch verträgliche Hilfsstoffe enthalten. Geeignete Hilfsstoffe dieser Art sind beispielsweise Terpene oder Terpene enthaltende Öle, Alkohole, Ketone, Fett-

- 8 -

säureester, Polyglykole, Tenside, Harnstoff, Antioxidantien und Komplexiierungsmittel.

Geeignete Terpene sind acyclische, monocyclische und bicyclische Terpene sowie Öle, die diese Terpene enthalten. Beispiele für acyclische Terpene sind acyclische Terpenkohlenwasserstoffe, wie z.B. Myrcen, acyclische Terpenalkohole, wie z.B. Citronellol und Geraniol, sowie acyclische Terpenaldehyde und -ketone, wie z.B. Citral,  $\alpha$ -Jonon und  $\beta$ -Jonon. Beispiele für monocyclische Terpene sind monocyclische Terpenkohlenwasserstoffe, wie z.B.  $\alpha$ -Terpinen,  $\gamma$ -Terpinen und Limonen, monocyclische Terpenalkohole, wie z.B. Thymol, 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.  $\alpha$ -Pinen und  $\beta$ -Pinen, sowie Terpene aus der Bornangruppe, wie z.B. Campher und Borneol. Besonders geeignete Terpene sind monocyclische Terpenalkohole, wie z.B. Thymol und Menthol. Beispiele für geeignete Öle, die Terpene enthalten, sind Pfefferminzöl, Cardamomenöl, Geraniumöl, Rosenöl, Lavendelöl und Thymianöl. Besonders geeignete Öle sind Pfefferminzöl, Lavendelöl und Thymianöl.

Geeignete Alkohole sind verzweigte oder unverzweigte Alkohole mit 1 bis 3 Hydroxygruppen und 2 bis 6 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), Ethylenglycolmonophenylether (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.

- 9 -

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

Ein geeignetes Polyglykol ist beispielsweise Polyglykol 400.

10

Geeignete Tenside sind beispielsweise nicht ionogene oberflächenaktive Substanzen. Speziell geeignete Tenside sind Partialfettsäureester des Sorbitans (Span), Partialfettsäureester des Polyoxyethylensorbitans (Tween), Fettsäureester des Polyoxyethylens (Myrj) und Fettalkoholether des Polyoxyethylens  
15 (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 ( $\text{Na}_2\text{-ETDA}$ ).

Als erfindungsgemässe topisch anwendbare Mittel kommen zum Beispiel Lösungen, Tinkturen, Emulsionen, Gele, Salben, Crèmes und Pasten in Betracht.  
25 Bevorzugte topische Darreichungsformen sind Lösungen.

Die Erfindung betrifft ferner ein Verfahren zur Herstellung der erfindungsgemässen topisch anwendbaren Mitteln, welches dadurch gekennzeichnet ist, dass man Milchsäureethylester und einen oder mehrere Hilfsstoffe homogen  
30 vermischt, anschliessend eine oder mehrere Wirksubstanzen in der Mischung unter Rühren und gegebenenfalls Erwärmen (maximal 80°C) löst und solange weiterrührt, bis eine homogene Wirkstofflösung entstanden ist. Die erhaltene Lösung wird bevorzugt direkt als solche zur topischen Applikation verwendet.

- 10 -

Die Lösung kann aber auch unter Zugabe von weiteren physiologisch verträglichen Formulierungshilfsstoffen mittels konventionellen Lösungs-, Misch- und Suspendierverfahren in eine andere topische Darreichungsform gebracht werden.

5

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

- |    |                    |  |
|----|--------------------|--|
|    | 0,01 bis 20 Gew.-% | einer oder mehrerer Wirksubstanzen,                          |
| 10 | 1 bis 99,99 Gew.-% | Milchsäureethylester und                                     |
|    | 0 bis 98,99 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.

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:

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

- 11 -

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

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

5

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

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

10

Die erfindungsgemässen pharmazeutischen, topisch anwendbaren Mittel eignen sich zur Behandlung von Nagelerkrankungen und periungualen Erkrankungen an Zehen- und Fingernägeln. 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 und bei Bedarf auf die ebenfalls betroffenen umliegenden Hautbezirke aufgetragen. Die Therapie sollte nach Symptombefreiheit noch etwa zwei Wochen weitergeführt werden, um einen Rückfall zu verhindern.

15

20

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. Nagelatrophien 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 einmalige Anwendung pro Tag.

25

30

- 12 -

Die erfindungsgemässen topisch anwendbaren Mittel haben den Vorteil, dass sie den erkrankten Nagel mitsamt den Wirksubstanzen innerhalb von wenigen Tagen durchdringen und im Nagelbett und an der Nagelwurzel ihre Wirkung entfalten können. Durch den rascheren Wirkungseintritt und die bessere Penetration ist die Behandlung von Nagelkrankheiten in der Regel nach etwa zwei  
5 bis drei 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  
10 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.

15 Die vorliegende Erfindung wird durch folgende Beispiele veranschaulicht:

[Milchsäureethylester (Fluka, CH), Clotrimazol (Bayer, CH), Teebaumöl (Hänseler, CH), Niemextrakt (Spinnrad, D), L-Prolin (Welding, D), Lavendelöl (Hänseler, CH), Propylenglykol (Hänseler, CH) und Harnstoff (Fluka, CH) sind  
20 bekannte Handelsprodukte.]

Beispiel 1: Clotrimazol-Lösung 1 %

	Milchsäureethylester	20,0 ml
25	Harnstoff	2,0 g
	Clotrimazol	1,0 g
	Milchsäureethylester	ad 100,0 ml

Harnstoff wird in 20 ml Milchsäureethylester unter Rühren und Erwärmen (ca.  
30 50°C) in einem 100 ml-Messkolben gelöst. Clotrimazol wird unter Rühren zur obigen Lösung gegeben, danach wird mit Milchsäureethylester auf 100 ml aufgefüllt. Es wird weitergerührt, bis eine homogene Lösung entstanden ist.

- 13 -

Beispiel 2: Clotrimazol-Teebaumöl-Lösung 1 % + 10 %

	Milchsäureethylester	20,0 ml
	Harnstoff	2,0 g
5	Clotrimazol	1,0 g
	Teebaumöl	10,0 g
	Milchsäureethylester	ad 100,0 ml

Harnstoff wird in 20 ml Milchsäureethylester unter Rühren und Erwärmen (ca. 50°C) in einem 100 ml-Messkolben gelöst. Anschliessend werden Clotrimazol und Teebaumöl unter Rühren zur obigen Lösung gegeben und mit Milchsäureethylester auf 100 ml aufgefüllt. Es wird solange weitergerührt, bis eine homogene Lösung entstanden ist.

15 Beispiel 3: Teebaumöl-Lösung 30 %

	Milchsäureethylester	44,0 g
	Teebaumöl	30,0 g
	Lavendelöl	6,0 g
20	Propylenglykol	20,0 g

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

25 Beispiel 4: Niemextrakt-Teebaumöl-Lösung 12 %

	Niemextrakt	2,0 g
	Propylenglycol	20,0 g
	Milchsäureethylester	63,0 g
30	Teebaumöl	10,0 g
	Lavendelöl	5,0 g

- 14 -

Niemextrakt wird in Propylenglykol unter Rühren gelöst. Anschliessend werden die restlichen Substanzen beigefügt. Die Mischung wird solange weitergerührt, bis eine homogene Lösung entstanden ist.

5 Beispiel 5: Prolin-Lösung 1,5 %

L-Prolin	1,5 g
Propylenglycol	65,0 g
Milchsäureethylester	33,5 g

10

L-Prolin wird in Propylenglykol unter Rühren und Erwärmen gelöst. Anschliessend wird Milchsäureethylester beigefügt und solange weitergerührt, bis eine homogene Lösung entstanden ist.

Patentansprüche

1. Wasserfreie, topisch anwendbare Mittel zur Behandlung von Nagelerkrankungen und zur Nagelpflege, enthaltend
  - 5 a) eine oder mehrere Wirksubstanzen,
  - b) Milchsäureethylester
  - c) gegebenenfalls physiologisch verträgliche Hilfsstoffe.
  
- 10 2. Topisch anwendbare Mittel nach Anspruch 1, gekennzeichnet durch einen Gehalt an einer oder mehrerer aus der aus Antimykotika synthetischer und natürlicher Herkunft, Antibiotika, Antiseptika, Kortikosteroiden und Nähr- und Aufbaustoffen bestehenden Gruppe ausgewählten Wirksubstanzen.
  
- 15 3. Topisch anwendbare Mittel nach Anspruch 1, gekennzeichnet durch einen Gehalt an einer oder mehrerer antimykotischer Wirksubstanzen, die aus  
(±)-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), Bis-phenyl-(2-chlorphenyl)-1-imidazolymethan (Clotrimazol),  
1-[2-(2,4-Dichlorphenyl)-2-(4-chlorbenzyloxy)-ethyl]-imidazol (Econazol),  
20 2,4-Difluor- $\alpha,\alpha$ -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- $\beta$ -(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),  
25 (±)-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- $\beta$ -(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-dichlorphenyl)ethyl]-1*H*-imidazol (Tioconazol),  
30 O-2-Naphthyl-*N*-methyl-*N*-(3-tolyl)-thiocarbamat (Tolnaftat) und  $\alpha$ -(2,4-

- 16 -

Difluorophenyl)-5-fluoro- $\beta$ -methyl- $\alpha$ -(1H-1,2,4-triazol-1-ylmethyl)-4-pyrimidinethanol (Voriconazol) ausgewählt sind.

4. Topisch anwendbare Mittel nach Anspruch 1, gekennzeichnet durch einen  
5 Gehalt an einer oder mehrerer antimykotischer Wirksubstanzen, die aus Teebaumöl und Blattextrakt des Niembaumes ausgewählt sind.
  
5. Topisch anwendbare Mittel nach Anspruch 1, gekennzeichnet durch einen  
10 Gehalt an einer oder mehrerer antibiotischer Wirksubstanzen, die aus  $\alpha$ -Amino-4-hydroxybenzylpenicillin (Amoxicillin), D-(-)- $\alpha$ -Aminobenzylpenicillin (Ampicillin), 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 $\beta$ -[D-2-Amino-(4-hydroxyphenyl)-acetylamino]-3-methyl-cephalosporan-  
15 säure (Cefadroxil), Amino-phenylacetamido-methyl-cephalosporansäure (Cefalexin), D-(-)-threo-2-dichloracetamido-1-(4-nitrophenyl)-1,3-propandiol (Chloramphenicol), 1-Cyclopropyl-6-fluor-1,4-dihydro-4-oxo-7-(1-piperazinyl)-3-chinolincarbonsäure (Ciprofloxacin), (Z)-(2R,5R)-3-(2-Hydroxyethyliden)-7-oxo-4-oxa-1-azabicyclo[3.2.0]heptan-2-carbonsäure (Clavulan-  
20 säure), 7-Chlor-7-desoxy-lincomycin (Clindamycin), 6-Desoxy-5-hydroxy-tetracyclin (Doxycyclin), 1-Ethyl-6-fluor-1,4-dihydro-4-oxo-7-(1-piperazinyl)-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 (Minocyc-  
25 lin), 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-fluor-1,4-dihydro-4-oxo-7-(1-piperazinyl)-3-chinolincarboxyl-  
säure (Norfloxacin), ( $\pm$ )-9-Fluor-2,3-dihydro-3-methyl-10-(4-methyl-1-  
30 piperazinyl)-7-oxo-7H-pyrido[1,2,3-de][1,4]benzoxazin-6-carbonsäure (Ofloxacin), 6-(5-Methyl-3-phenyl-4-isoxazolcarboxamido)penicillansäure (Oxacillin), 6-Phenoxyacetylamino-penicillansäure (Phenoxyethylpenicillin) und 4-Dimethylamino-octahydro-pentahydroxy-1,11-dioxo-6-methyl-naphtacen-2-carbamid (Tetracyclin) ausgewählt sind.

6. Topisch anwendbare Mittel nach Anspruch 1, gekennzeichnet durch einen Gehalt an einer oder mehreren antiseptischer Wirksubstanzen, die aus Alkylbenzyltrimethylammoniumchlorid (Benzalkoniumchlorid), N-Benzyl-N,N-dimethyl-2-{2-[p-(1,1,3,3-tetramethylbutyl)-phenoxy]-ethoxy}-ethylammoniumhydroxid (Benzethoniumchlorid), Cetyltrimethylammoniumhydroxid (Cetrimoniumbromid), 1,1'-Hexamethylen-bis-[5-(p-chlorphenyl)-biguanid] (Chlorhexidin), N',N'-Dekamethylen-bis-(4-aminochinaldiniumhydroxid) (Dequaliniumchlorid), N-(4-Chlorphenyl)-N'-(3,4-dichlorphenyl)harnstoff (Triclocarban) und 5-Chlor-2-(2,4-dichlorphenoxy)phenol (Triclosan) ausgewählt sind.
7. Topisch anwendbare Mittel nach Anspruch 1, gekennzeichnet durch einen Wirkstoffgehalt an einem oder mehreren Kortikosteroiden, die aus 9 $\alpha$ -Chlor-16 $\beta$ -methylprednisolon (Beclomethason), 9-Fluor-11 $\beta$ ,17,21-trihydroxy-16 $\beta$ -methyl-1,4-pregnadien-3,20-dion (Betamethason), 21-Chlor-9-fluor-11 $\beta$ ,17-dihydroxy-16 $\beta$ -methyl-1,4-pregnadien-3,20-dion (Clobetasol), 17,21-Dihydroxy-pregn-4-en-3,11,20-trion (Cortison), 11 $\beta$ ,16 $\alpha$ ,17 $\alpha$ ,21-Tetrahydroxy-1,4-pregnadien-3,20-dion-16,17-acetonacetal (Desonid), 9-Fluor-11 $\beta$ -17,21-trihydroxy-16 $\alpha$ -methylpregna-1,4-dien-3,20-dion (Dexamethason), 9 $\alpha$ ,11 $\beta$ -Dichloro-6 $\alpha$ -fluoro-21-hydroxy-16 $\alpha$ ,17 $\alpha$ -(isopropylidendioxy)-pregna-1,4-dien-3,20-dion (Flucloronid), 6 $\alpha$ ,9 $\alpha$ -Difluor-16 $\alpha$ ,17 $\alpha$ -isopropylidendioxy-corticosteron (Fluocinolonacetonid), 6 $\alpha$ ,9 $\alpha$ -Difluor-16 $\alpha$ ,17 $\alpha$ -isopropylidendioxy-corticosteron-acetat (Fluocinonid), 6 $\alpha$ -Fluor-11 $\beta$ ,21-dihydroxy-16 $\alpha$ ,17-isopropylidendioxy-4-pregnen-3,20-dion (Fludroxycortid), 3-(2-chloroethoxy)-9 $\alpha$ -fluoro-6-formyl-11 $\beta$ ,21-dihydroxy-16 $\alpha$ ,17 $\alpha$ -isopropylidendioxypregna-3,5-dien-20-on (Formocortal), 21-Chlor-9 $\alpha$ -fluor-11 $\beta$ -hydroxy-16 $\alpha$ ,17 $\alpha$ -isopropylidendioxy-4-pregnen-3,20-dion (Halcinonid), 17 $\alpha$ -Hydroxycorticosteron (Hydrocortison), 11 $\beta$ ,17,21-Trihydroxy-6 $\alpha$ -methyl-1,4-pregnadien-3,20-dion (Methylprednisolon), 11 $\beta$ ,17,21-Trihydroxy-pregna-1,4-dien-3,20-dion (Prednisolon), 17 $\alpha$ ,21-Dihydroxy-pregna-1,4-dien-3,11,20-trion (Prednison), 9-Fluor-16 $\alpha$ -hydroxyprednisolon

- 18 -

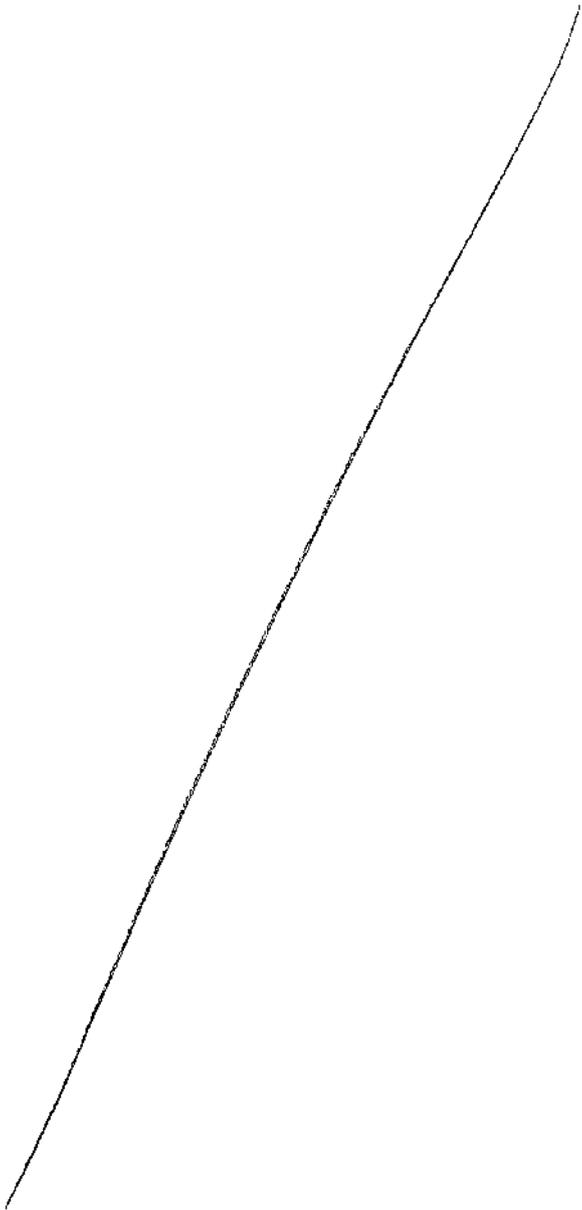
(Triamcinolon) und Triamcinolon-16 $\alpha$ ,17 $\alpha$ -acetonid (Triamcinolonacetonid) ausgewählt sind.

8. Topisch anwendbare Mittel nach Anspruch 1, gekennzeichnet durch einen  
5 Gehalt an dem Nähr- und Aufbaustoff L-Prolin.
9. Topisch anwendbare Mittel nach Anspruch 1, gekennzeichnet durch einen  
10 Gehalt an L-Prolin in Kombination mit einem oder mehreren weiteren Nähr- und Aufbaustoffen, ausgewählt aus der Gruppe der Aminosäuren, den Vitaminen und den Mineralstoffen.
10. Topisch anwendbare Mittel nach Anspruch 1, gekennzeichnet durch einen  
15 Gehalt an L-Prolin in Kombination mit einem oder mehreren Nähr- und Aufbaustoffen, ausgewählt aus Lysin, Cystein, Gelatine, Biotin, Panthenol, Dexpanthenol und anorganischen oder organischen Calcium-, Magnesium- oder Zinkverbindungen.
11. Topisch anwendbare Mittel nach Anspruch 1, gekennzeichnet durch einen  
20 Gehalt an einem oder mehreren Hilfsstoffen, die aus der aus Terpenen oder Terpene enthaltenden Ölen, Alkoholen, Ketonen, Fettsäureestern, Polyglykolen, Tensiden, Harnstoff, Antioxidantien und Komplexierungsmitteln bestehenden Gruppe ausgewählt sind.
12. Topisch anwendbare Mittel gemäss einem der Ansprüche 1-11, dadurch  
25 gekennzeichnet, dass 0,01 bis 20 Gewichtsprozent an einer oder mehreren Wirksubstanzen, 1 bis 99,99 Gewichtsprozent an Milchsäureethylester und 0 bis 98,99 Gewichtsprozent Hilfsstoffe enthalten sind.
13. Verfahren zur Herstellung von topisch anwendbaren Mitteln gemäss einem  
30 der Ansprüche 1-12, dadurch gekennzeichnet, dass man Milchsäureethylester und gewünschtenfalls einen oder mehrere Hilfsstoffe homogen vermischt, danach eine oder mehrere Wirksubstanzen in der Mischung unter

- 19 -

Rühren und gegebenenfalls Erwärmen löst und solange weiterrührt bis eine homogene Lösung entstanden ist.

14. Verfahren zur Herstellung von topisch anwendbaren Mitteln gemäss einem der Ansprüche 1-12, dadurch gekennzeichnet, dass man die Lösung nach Anspruch 13 unter Zugabe von physiologisch verträglichen Formulierungshilfsstoffen nach üblichen Verfahren zu topischen Darreichungsformen weiterverarbeitet.
15. Verwendung von topisch anwendbaren Mitteln gemäss einem der Ansprüche 1-7 und 11-12 zur Behandlung, Prävention, Nachbehandlung oder unterstützenden Behandlung von Nagelerkrankungen und periungualen Erkrankungen.
16. Verwendung von topisch anwendbaren Mitteln gemäss einem der Ansprüche 1-2 und 8-12 zur Nagelpflege.

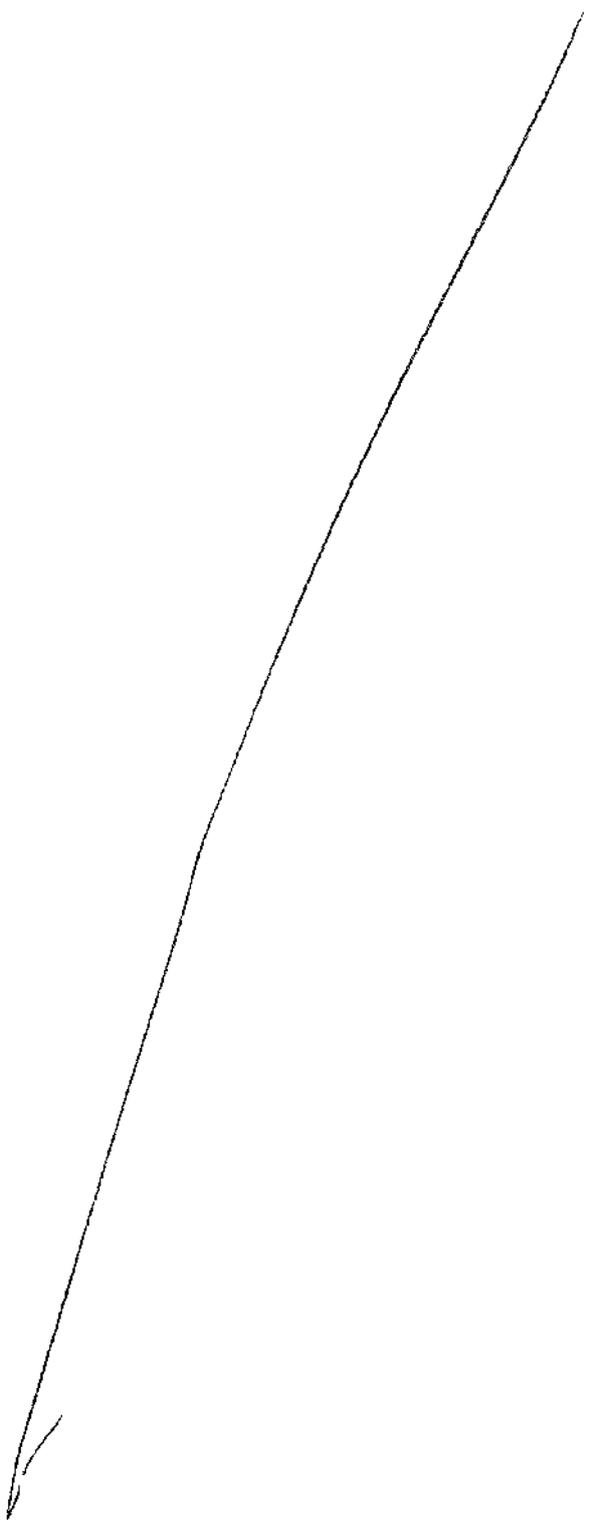


ZusammenfassungTopisch anwendbare Mittel

- 5 Es werden wasserfreie, topisch anwendbare Mittel zur Behandlung von Nagelerkrankungen und zur Nagelpflege beschrieben, die neben einer oder mehrerer Wirksubstanzen, Milchsäureethylester als Carrier und gegebenenfalls physiologisch verträgliche Hilfsstoffe enthalten.



1  
2  
3  
4



PCT/CH 99/00409



Europäisches Patentamt

European Patent Office

Office européen des brevets

4

CH99/409

REC'D 13 SEP 1999

WIPO PCT

Bescheinigung Certificate Attestation

Die angehefteten Unterlagen stimmen mit der ursprünglich eingereichten Fassung der auf dem nächsten Blatt bezeichneten europäischen Patentanmeldung überein.

The attached documents are exact copies of the European patent application described on the following page, as originally filed.

Les documents fixés à cette attestation sont conformes à la version initialement déposée de la demande de brevet européen spécifiée à la page suivante.

Patentanmeldung Nr. Patent application No. Demande de brevet n°

99104466.0

PRIORITY DOCUMENT

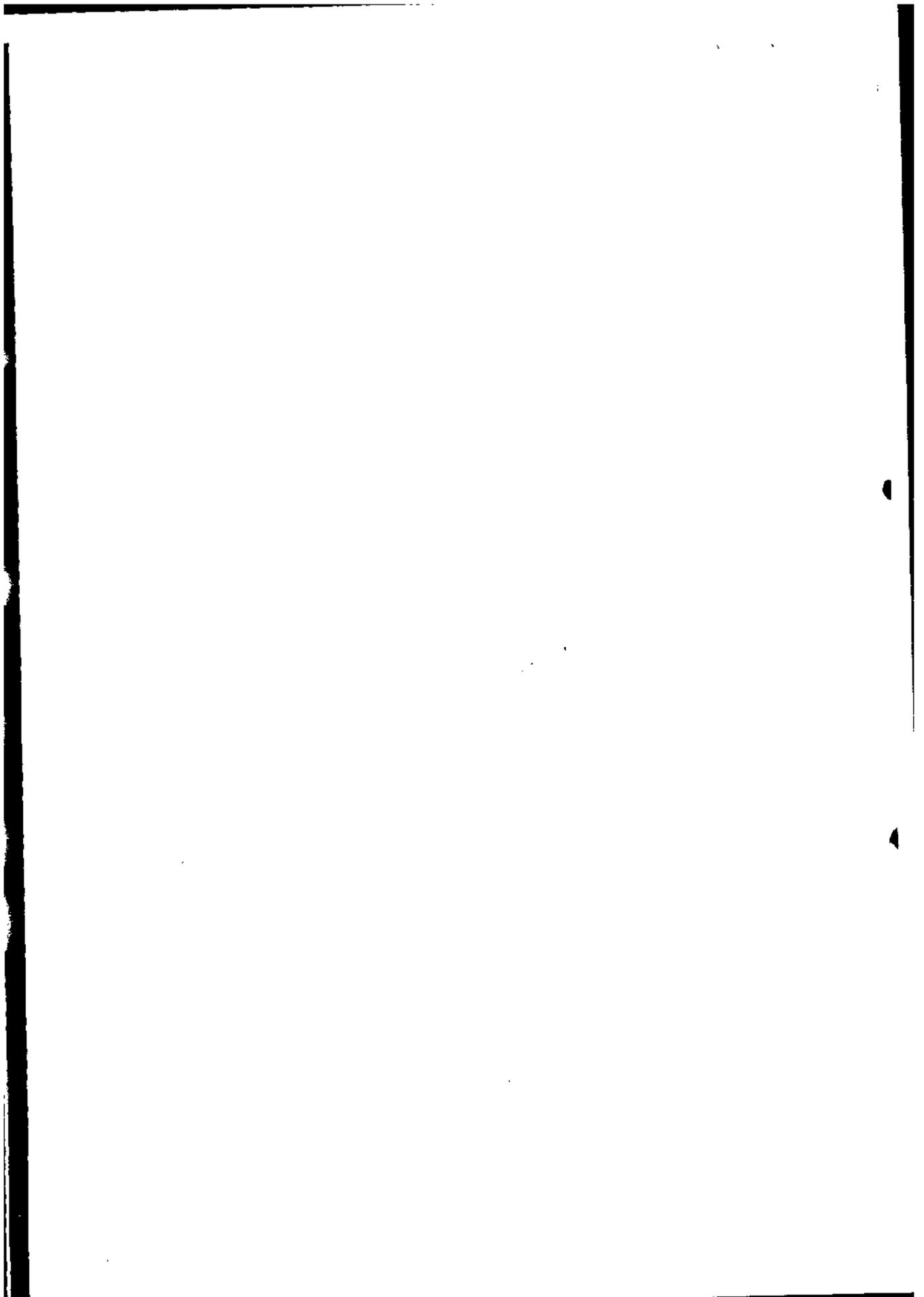
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN COMPLIANCE WITH RULE 17.1(a) OR (b)

Der Präsident des Europäischen Patentamts:  
Im Auftrag

For the President of the European Patent Office

Le Président de l'Office européen des brevets  
p.o.

DEN HAAG, DEN  
THE HAGUE, 15/07/99  
LA HAYE, LE



PCT/CH 99/00409



Europäisches Patentamt

European Patent Office

Office européen des brevets

4

REC'D 13 SEP 1999  
WIPO PCT

CH99/409

Bescheinigung Certificate Attestation

Die angehefteten Unterlagen stimmen mit der ursprünglich eingereichten Fassung der auf dem nächsten Blatt bezeichneten europäischen Patentanmeldung überein.

The attached documents are exact copies of the European patent application described on the following page, as originally filed.

Les documents fixés à cette attestation sont conformes à la version initialement déposée de la demande de brevet européen spécifiée à la page suivante.

Patentanmeldung Nr. Patent application No. Demande de brevet n°

99104466.0

**PRIORITY DOCUMENT**

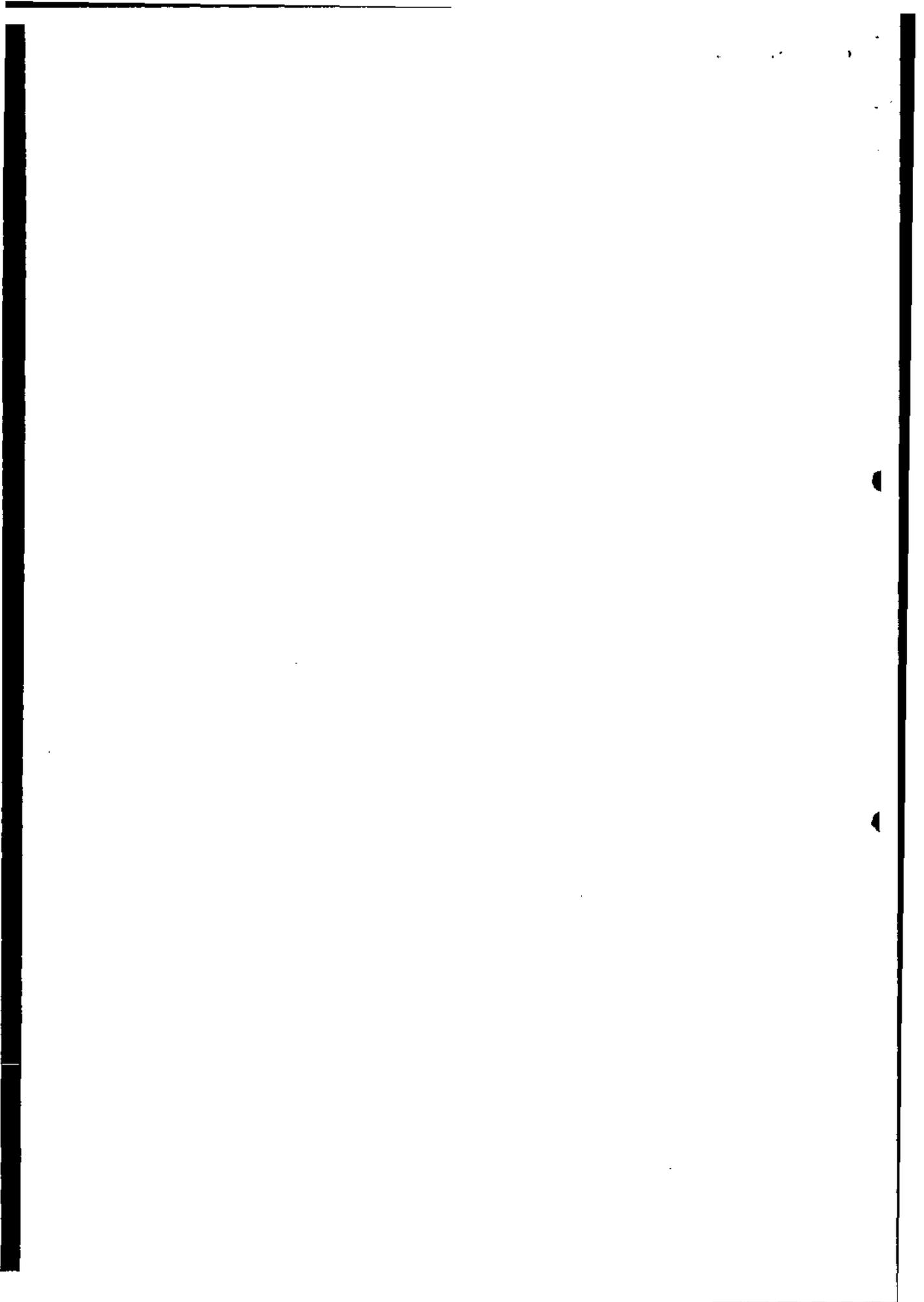
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN COMPLIANCE WITH RULE 17.1(a) OR (b)

Der Präsident des Europäischen Patentamts:  
Im Auftrag

For the President of the European Patent Office

Le Président de l'Office européen des brevets  
p.o.

DEN HAAG, DEN  
THE HAGUE, 15/07/99  
LA HAYE, LE





Europäisches  
Patentamt

European  
Patent Office

Office européen  
des brevets

**Blatt 2 der Bescheinigung**  
**Sheet 2 of the certificate**  
**Page 2 de l'attestation**

Anmeldung Nr.  
Application no.  
Demande n° 99104466.0

Anmeldetag  
Date of filing 05/03/99  
Date de dépôt

Anmelder  
Applicant(s)  
Demandeur(s)

Meyer, Hans

4125 Riehen

SWITZERLAND

Wasmer, Hermann

4125 Riehen

SWITZERLAND

Bezeichnung der Erfindung

Title of the invention

Titre de l'invention

Topisch anwendbare Mittel

In Anspruch genommene Priorität(en) / Priority(ies) claimed / Priorité(s) revendiquée(s)

Staat  
State  
Pays

Tag  
Date  
Date

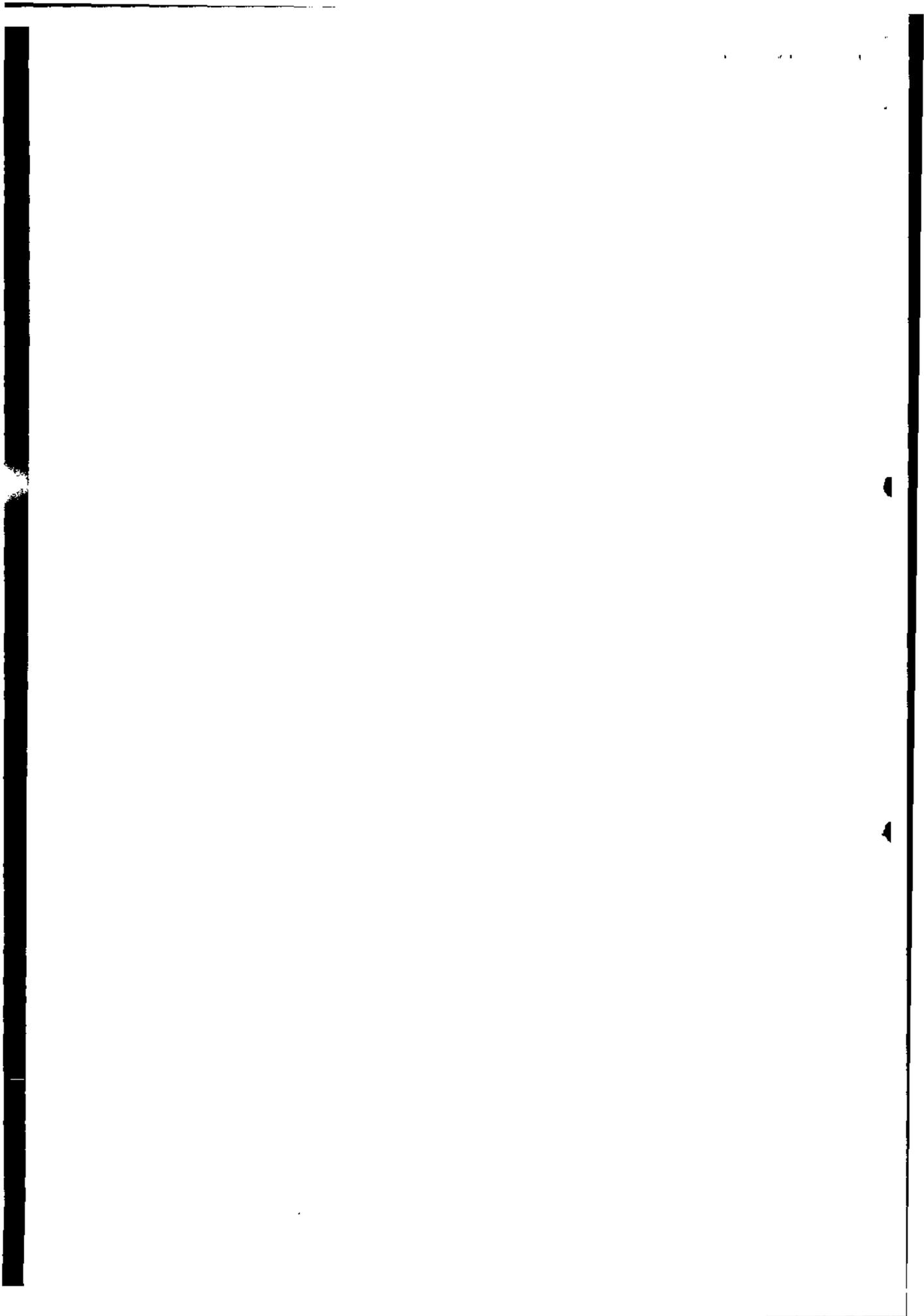
Aktenzeichen  
File no.  
Numéro de dépôt

Internationale Patentreklassifikation.  
International Patent classification  
Classification internationale des brevets

/

Am Anmeldetag benannte Vertragsstaaten  
Contracting states designated at date of filing AT/BE/CH/CY/DE/DK/ES/FI/FR/GB/GR/AE/IT/LI/LU/MC/NL/PT/SE  
Etats contractants désignés lors du dépôt

Bemerkungen  
Remarks  
Remarques



**Beschreibung****Topisch anwendbare Mittel**

EPC - Munich  
39  
05. März 1999

- 5 Die vorliegende Erfindung betrifft wasserfreie, topisch anwendbare Mittel zur  
Behandlung von Nagelerkrankungen und zur Nagelpflege, die eine oder  
mehrere Wirksubstanzen, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylester der Milchsäure, der Äpfelsäure, der  
Weinsäure oder der Zitronensäure als Carrier und gegebenenfalls  
physiologisch verträgliche Hilfsstoffe enthalten. Die Erfindung betrifft ebenfalls  
10 ein Verfahren zur Herstellung dieser Mittel und ihre Verwendung.

- Die direkte topische Behandlung von Nagelerkrankungen und die Nagelpflege  
verlaufen praktisch nebenwirkungsfrei, sind sehr einfach durchzuführen und  
verursachen nur geringe Kosten. Das wesentliche Problem der direkten  
15 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  
Nagelwurzel zu bringen und die dort vorhandenen Erreger vollständig  
abzutöten respektive den Nagel mit Nähr- und Aufbaustoffen zu versorgen. Mit  
20 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.

- Es wurde bereits vorgeschlagen, den Behandlungserfolg bei der direkten  
25 topischen Anwendung von Wirkstoffen dadurch zu verbessern, dass man die  
Wirkstoffe zusammen mit einem sogenannten 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  
Wirksubstanz durch das Nagelgewebe zu transportieren, zur Anwendung  
30 brachte. So werden beispielsweise in der EP-A-0 503 988 Arzneimittel zur  
Behandlung von Onychomykosen beschrieben, die neben einer  
antimykotischen Wirksubstanz und einem wässrigen Medium, in dem das  
Antimykotikum wenigstens teilweise löslich ist, mindestens eine hydrophile, die

Penetration des Antimykotikums durch den Nagel fördernde Substanz  
enthalten. Als penetrationsfördernde Substanz wird neben einer grossen Zahl  
von Verbindungen auch Milchsäureethylester genannt. Das in EP-A-0 503 988  
beschriebene Formulierungsprinzip ist wegen der für die Wirksubstanz  
5 postulierten partiellen Wasserlöslichkeit nur für eine beschränkte Zahl von  
Wirksubstanzen anwendbar. Ausserdem können nach diesem Prinzip wegen  
des Wassergehaltes der Formulierungen bei Verwendung von  
hydrolysierbaren Verbindungen als penetrationsfördernde Substanzen, wie  
Milchsäureethylester, keine stabilen Formulierungen hergestellt werden, da  
10 sich solche Verbindungen während der Lagerzeit durch Hydrolyse zersetzen.

Es gibt bisher kein zufriedenstellendes Mittel zur topischen Behandlung von  
Nagelerkrankungen oder zur topischen Nagelpflege, das einen Carrier enthält,  
der den Transport einer für einen dauerhaften Behandlungserfolg  
15 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  
mit der topischen Behandlung von Nagelerkrankungen und der topischen  
20 Nagelpflege bestehenden Probleme zu lösen und pharmazeutische respektive  
kosmetische Mittel bereitzustellen, welche einen raschen und dauerhaften  
Behandlungserfolg ermöglichen.

Gemäss vorliegender Erfindung werden wasserfreie, topisch anwendbare Mittel  
25 zur Behandlung von Nagelerkrankungen und zur Nagelpflege vorgeschlagen,  
die sich wie folgt zusammensetzen:

- a) eine oder mehrere Wirksubstanzen
- b) einen oder mehrere C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylester der Milchsäure, der Äpfelsäure,  
30 der Weinsäure oder der Zitronensäure als Carrier und
- c) gegebenenfalls physiologisch verträgliche Hilfsstoffe.

Für die erfindungsgemässen wasserfreien, topisch anwendbaren Mittel  
kommen grundsätzlich alle 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 effektiv sind.

- 5 Geeignete Wirksubstanzen, die in den erfindungsgemässen Mitteln enthalten sein können, sind Antimykotika synthetischer und natürlicher Herkunft, Antibiotika, Antiseptika, Kortikosteroide, Nähr- und Aufbaustoffe sowie Kombinationen der genannten Wirksubstanzen. Spezielle Beispiele für solche Wirksubstanzen sind:

10

- Antimykotika und ihre physiologisch verträglichen Salze, wie z.B. ( $\pm$ )-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), Bis-phenyl-(2-chlorphenyl)-1-imidazolymethan (Clotrimazol), 1-[2-(2,4-  
15 Dichlorphenyl)-2-(4-chlorbenzyloxy)-ethyl]-imidazol (Econazol), 2,4-Difluor- $\alpha,\alpha$ -bis(1H-1,2,4-triazol-1-ylmethyl)benzylalkohol (Fluconazol), 5-Fluorcytosin (Flucytosin), 7-Chlor-trimethoxy-methylspiro-[benzofuran-cyclohexen]-dion (Griseofulvin), 1-[2,4-Dichlor- $\beta$ -(2,6-dichlorbenzyloxy)-phenethyl]-imidazol (Isoconazol), ( $\pm$ )-1-sec-Butyl-4-[4-[4-(4-  
20 (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), ( $\pm$ )-cis-1-Acetyl-4-[4-  
25 ([2-(2,4-dichlorphenyl)-2-(1H-imidazol-1-ylmethyl)-1,3-dioxolan-4-yl)methoxy]phenyl]piperazin (Ketoconazol), 1-[2,4-Dichlor- $\beta$ -(2,4-dichlorbenzyloxy)-phenethyl]-imidazol (Miconazol), (*E*)-*N*-Cinnamyl-*N*-methyl-1-naphthylmethylamin (Naftifin), Nystatin, (*E*)-*N*-(6,6-Dimethyl-2-hepten-4-  
30 inyl)-*N*-methyl-1-naphthylmethylamin (Terbinafin), 1[2-((2-Chlor-3-thienyl)methoxy)-2-(2,4-dichlorphenyl)ethyl]-1H-imidazol (Tioconazol), *O*-2-Naphthyl-*N*-methyl-*N*-(3-tolyl)-thiocarbamat (Tolnaftat),  $\alpha$ -(2,4-Difluorophenyl)-5-fluoro- $\beta$ -methyl- $\alpha$ -(1H-1,2,4-triazol-1-ylmethyl)-4-pyrimidinethanol (Voriconazol).

- Antimykotika natürlicher Herkunft, wie beispielsweise ätherische Öle und Pflanzenextrakte.
- Antibiotika und ihre physiologisch verträglichen Salze, wie z.B.  $\alpha$ -Amino-4-  
5 hydroxybenzylpenicillin (Amoxicillin), D-(-)- $\alpha$ -Aminobenzylpenicillin (Ampicillin), 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 $\beta$ -[D-2-Amino-(4-hydroxy-phenyl)-acetyl-amino]-3-methyl-cephalosporansäure  
10 (Cefadroxil), Aminophenyl-acetamido-methyl-cephalosporansäure (Cefalexin), D(-)-threo-2-dichloracet-amido-1-(4-nitrophenyl)-1,3-propandiol (Chloramphenicol), 1-Cyclopropyl-6-fluor-1,4-dihydro-4-oxo-7-(1-piperazinyl)-3-chinolincarbonsäure (Ciprofloxacin), (Z)-(2R,5R)-3-(2-Hydroxyethyliden)-7-oxo-4-oxa-1-azabicyclo[3.2.0]heptan-2-carbonsäure (Clavulansäure), 7-  
15 Chlor-7-desoxy-lincosamin (Clindamycin), 6-Desoxy-5-hydroxytetracyclin (Doxycyclin), 1-Ethyl-6-fluor-1,4-dihydro-4-oxo-7-(1-piperazinyl)-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),  
20 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-fluor-1,4-dihydro-4-oxo-7-(1-piperazinyl)-3-chinolincarboxylsäure (Norfloxacin), ( $\pm$ )-9-Fluor-2,3-dihydro-3-methyl-10-(4-methyl-1-piperazinyl)-7-oxo-7H-pyrido[1,2,3-de][1,4]benzoxazin-6-carbonsäure (Ofloxacin), 6-(5-  
25 Methyl-3-phenyl-4-isoxazolcarboxamido)penicillansäure (Oxacillin), 6-Phenoxyacetyl-amino-penicillansäure (Phenoxymethylpenicillin), 4-Dimethylamino-octahydro-pentahydroxy-1,11-dioxo-6-methyl-naphthalen-2-carbamid (Tetracyclin).
- 30
- Antiseptika, wie z.B. Alkylbenzyltrimethylammoniumchlorid (Benzalkoniumchlorid), N-Benzyl-N,N-dimethyl-2-{2-[p-(1,1,3,3,-tetramethylbutyl)-

phenoxy]-ethoxy}-ethylammoniumhydroxid (Benzethoniumchlorid),  
Cetyltrimethylammoniumhydroxid (Cetrimoniumbromid), 1,1'-Hexamethylen-  
bis-[5-(p-chlorphenyl)-biguanid] (Chlorhexidin), N<sup>1</sup>,N<sup>1</sup>-Dekamethylen-bis-(4-  
aminochinaldiniumhydroxid) (Dequaliniumchlorid), N-(4-Chlorphenyl)-N'-(3,4-  
5 dichlorphenyl)harnstoff (Triclocarban), 5-Chlor-2-(2,4-dichlorphenoxy)phenol  
(Triclosan).

- Kortikosteroide und ihre physiologisch verträglichen Salze, wie z.B. 9 $\alpha$ -Chlor-  
16 $\beta$ -methylprednisolon (Beclomethason), 9-Fluor-11 $\beta$ ,17,21-trihydroxy-16 $\beta$ -  
10 methyl-1,4-pregnadien-3,20-dion (Betamethason), 21-Chlor-9-fluor-11 $\beta$ ,17-  
dihydroxy-16 $\beta$ -methyl-1,4-pregnadien-3,20-dion (Clobetasol), 17,21-  
Dihydroxy-pregn-4-en-3,11,20-trion (Cortison), 11 $\beta$ ,16 $\alpha$ ,17 $\alpha$ ,21-Tetrahydroxy-  
1,4-pregnadien-3,20-dion-16,17-acetonacetal (Desonid), 9-Fluor-11 $\beta$ -17,21-  
trihydroxy-16 $\alpha$ -methylpregna-1,4-dien-3,20-dion (Dexamethason), 9 $\alpha$ ,11 $\beta$ -  
15 Dichloro-6 $\alpha$ -fluoro-21-hydroxy-16 $\alpha$ ,17 $\alpha$ -(isopropylidendioxy)-pregna-1,4-dien-  
3,20-dion (Fluocloronid), 6 $\alpha$ ,9 $\alpha$ -Difluor-16 $\alpha$ ,17 $\alpha$ -isopropylidendioxy-  
corticosteron (Fluocinolonacetonid), 6 $\alpha$ ,9 $\alpha$ -Difluor-16 $\alpha$ ,17 $\alpha$ -  
isopropylidendioxy-corticosteron-acetat (Fluocinonid), 6 $\alpha$ -Fluor-11 $\beta$ ,21-  
dihydroxy-16 $\alpha$ ,17-isopropylidendioxy-4-pregnen-3,20-dion (Fludrocortid), 3-  
20 (2-chloroethoxy)-9 $\alpha$ -fluoro-6-formyl-11 $\beta$ ,21-dihydroxy-16 $\alpha$ ,17 $\alpha$ -  
isopropylidendioxypregna-3,5-dien-20-on (Formocortai), 21-Chlor-9 $\alpha$ -fluor-  
11 $\beta$ -hydroxy-16 $\alpha$ ,17 $\alpha$ -isopropylidendioxy-4-pregnen-3,20-dion (Halcinonid),  
17 $\alpha$ -Hydroxycorticosteron (Hydrocortison), 11 $\beta$ ,17,21-Trihydroxy-6 $\alpha$ -methyl-  
1,4-pregnadien-3,20-dion (Methylprednisolon), 11 $\beta$ ,17,21-Trihydroxy-pregna-  
25 1,4-dien-3,20-dion (Prednisolon), 17 $\alpha$ ,21-Dihydroxy-pregna-1,4-dien-3,11,20-  
trion (Prednison), 9-Fluor-16 $\alpha$ -hydroxyprednisolon (Triamcinolon),  
Triamcinolon-16 $\alpha$ ,17 $\alpha$ -acetonid (Triamcinolonacetonid).

- Nähr- und Aufbaustoffe, wie z.B. 2-Pyrrolidincarbonsäure (L-Prolin).  
30

Gemäss vorliegender Erfindung bevorzugte Antimykotika sind Bis-phenyl-(2-  
chlorphenyl)-1-imidazolymethan (Clotrimazol), 1-[2,4-Dichlor- $\beta$ -(2,6-

dichlorbenzyloxy)-phenethyl]-imidazol (Isoconazol), 2,4-Difluor- $\alpha,\alpha$ -bis(1H-1,2,4-triazol-1-ylmethyl)benzylalkohol (Fluconazol), ( $\pm$ )-1-sec-Butyl-4-{4-[4-(4-  
5 {{{(2R\*,4S\*)-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), ( $\pm$ )-cis-1-Acetyl-4-{4-[[2-(2,4-dichlorphenyl)-2-(1H-imidazol-1-ylmethyl)-1,3-dioxolan-4-yl]methoxy}phenyl}piperazin (Ketoconazol), 1-[2,4-Dichlor- $\beta$ -(2,4-dichlorbenzyloxy)-phenethyl]-imidazol (Miconazol), (E)-N-(6,6-Dimethyl-2-hepten-4-ynyl)-N-methyl-1-naphthylmethylamin (Terbinafin),  $\alpha$ -(2,4-Difluorphenyl)-5-fluoro- $\beta$ -methyl- $\alpha$ -(1H-1,2,4-triazol-1-ylmethyl)-4-  
10 pyrimidinethanol (Voriconazol).

Gemäss vorliegender Erfindung besonders bevorzugte Antimykotika sind Bisphenyl-(2-chlorphenyl)-1-imidazolymethan (Clotrimazol), 1-[2,4-Dichlor- $\beta$ -(2,6-dichlorbenzyloxy)-phenethyl]-imidazol (Isoconazol), ( $\pm$ )-1-sec-Butyl-4-{4-[4-(4-  
15 {{{(2R\*,4S\*)-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), ( $\pm$ )-cis-1-Acetyl-4-{4-[[2-(2,4-dichlorphenyl)-2-(1H-imidazol-1-ylmethyl)-1,3-dioxolan-4-yl]methoxy}phenyl}piperazin (Ketoconazol).

20 Bevorzugte Antimykotika natürlicher Herkunft sind Teebaumöl (*Melaleuca alternifolia*), Lavendelöl (*Lavandula officinalis chaix*) 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  
25 von Lavendelöl, Teebaumöl und Niembaumblatt-Extrakt.

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

30 Bevorzugte Kortikosteroide sind 11 $\beta$ ,16 $\alpha$ ,17 $\alpha$ ,21-Tetrahydroxy-1,4-pregnadien-3,20-dion-16,17-acetonacetal (Desonid), 9 $\alpha$ ,11 $\beta$ -Dichloro-6 $\alpha$ -fluoro-21-hydroxy-16 $\alpha$ ,17 $\alpha$ -(isopropylidendioxy)-pregna-1,4-dien-3,20-dion (Flucloronid),

- 6 $\alpha$ ,9 $\alpha$ -Difluor-16 $\alpha$ ,17 $\alpha$ -isopropylidendioxy-corticosteron (Fluocinolonacetonid),  
6 $\alpha$ ,9 $\alpha$ -Difluor-16 $\alpha$ ,17 $\alpha$ -isopropylidendioxy-corticosteron-acetat (Fluocinonid),  
6 $\alpha$ -Fluor-11 $\beta$ ,21-dihydroxy-16 $\alpha$ ,17-isopropylidendioxy-4-pregnen-3,20-dion  
(Fludroxycortid), 3-(2-chloroethoxy)-9 $\alpha$ -fluoro-6-formyl-11 $\beta$ ,21-dihydroxy-  
5 16 $\alpha$ ,17 $\alpha$ -isopropylidendioxy-pregna-3,5-dien-20-on (Formocortal), 21-Chlor-9 $\alpha$ -  
fluor-11 $\beta$ -hydroxy-16 $\alpha$ ,17 $\alpha$ -isopropylidendioxy-4-pregnen-3,20-dion  
(Halcinonid), Triamcinolon-16 $\alpha$ ,17 $\alpha$ -acetonid (Triamcinolonacetonid).

Spezielle Beispiele für Kombinationen von Wirksubstanzen sind:

10

- 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 $\beta$ ,16 $\alpha$ ,17 $\alpha$ , 21-  
15 Tetrahydroxy-1,4-pregnadien-3,20-dion-16,17-acetonacetal (Desonid).

- Kombinationen von Antimykotika synthetischer Herkunft mit Antimykotika natürlicher Herkunft. Eine bevorzugte Kombination ist bis-Phenyl-(2-chlorphenyl)-1-imidazolymethan (Clotrimazol) mit Teebaumöl.

20

- Kombinationen von verschiedenen Antimykotika natürlicher Herkunft. Eine bevorzugte Kombination ist Lavendelöl, Teebaumöl und Niembaublatt-Extrakt.

25

- Kombinationen von 2-Pyrrolidincarbonsäure (L-Prolin) mit einem oder mehreren weiteren Nähr- und Aufbaustoffen, die aus den Gruppen der Aminosäuren, der Vitamine und der Mineralstoffen ausgewählt sind.

Bevorzugte Kombinationen von 2-Pyrrolidincarbonsäure (L-Prolin) mit einem oder mehreren Nähr- und Aufbaustoffen sind Kombinationen mit (S)-2,6-

30

Diaminohexansäure (Lysin), (R)-2-Amino-3-mercaptopropionsäure (Cystein), Gelatine, Cis-2-(4-Carboxybutyl)-3,4-ureidotetrahydrothiophen (Biotin), ( $\pm$ )-2,4-Dihydroxy-N-(3-hydroxypropyl)-3,3-dimethylbutyramid (Panthenol), D(+)-

2,4-Dihydroxy-N-(3-hydroxypropyl)-3,3-dimethylbutyramid (Dexpanthenol) und anorganische oder organische Calcium-, Magnesium- oder Zinkverbindungen.

5 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 Aminosäure oder ein Derivat der sulfurierten Aminosäure enthalten (EP-A-0 534 810).

10 Die oben genannten Substanzen werden nachfolgend mit dem entsprechenden, in obiger Aufzählung in Klammern gesetzten Trivialnamen bezeichnet.

Die als Carrier zu verwendenden C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylester umfassen die Methyl-, Ethyl-, 15 n-Propyl, Isopropyl, n-Butyl-, sec.-Butyl, Isobutyl- und tert.-Butylester. Bei den Estern der mehrbasischen Säuren Äpfelsäure, Zitronensäure und Weinsäure können die in den Estergruppen enthaltenen C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylgruppen gleich oder verschieden sein. In den vorgenannten mehrbasischen Säuren können alle Carboxylgruppen oder nur ein Teil der Carboxylgruppen verestert sein. Es 20 kommen daher neben Äpfelsäure- und Weinsäuredi-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alkylestern auch die entsprechenden Äpfelsäure- und Weinsäuremonoalkylester in Betracht. Von den C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylestern der Zitronensäure sind die entsprechenden Mono-, Di- und Trialkylester geeignet. Bevorzugte Ester sind die Ethylester. Weitere bevorzugte Ester sind die Isopropylester. Eine bevorzugte Einzelverbindung ist 25 Milchsäureethylester. Weitere bevorzugte Einzelverbindung sind Äpfelsäurediethylester und Äpfelsäurediisopropylester.

Die erfindungsgemässen topisch anwendbaren Mittel können neben einer oder mehrerer Wirksubstanzen und einem oder mehreren C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylestern der 30 Milchsäure, der Äpfelsäure, der Weinsäure oder der Zitronensäure als Carrier übliche physiologisch verträgliche Hilfsstoffe enthalten. Geeignete Hilfsstoffe dieser Art sind beispielsweise Terpene oder Terpene 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 acyclische Terpenkohlenwasserstoffe, wie z.B. Myrcen, acyclische Terpenalkohole, wie z.B. Citronellol und Geraniol, sowie acyclische Terpenaldehyde und -ketone, wie z.B. Citral,  $\alpha$ -Jonon und  $\beta$ -Jonon. Beispiele für monocyclische Terpene sind monocyclische Terpenkohlenwasserstoffe, wie z.B.  $\alpha$ -Terpinen,  $\gamma$ -Terpinen und Limonen, monocyclische Terpenalkohole, wie z.B. Thymol, 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.  $\alpha$ -Pinen und  $\beta$ -Pinen, sowie Terpene aus der Bornangruppe, wie z.B. Campher und Borneol. Besonders geeignete Terpene sind monocyclische Terpenalkohole, wie 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 Hydroxygruppen und 2 bis 6 Kohlenstoffatomen, wobei die Hydroxygruppen teilweise oder vollständig verethert und verestert sein können. Speziell geeignete Alkohole sind Ethanol, 1-Propanol, 2-Propanol (Isopropanol), 1,2-Propandiol (Propylenglykol), 2-Phenylethanol (Phenylethylalkohol), 1-Butanol (Butylalkohol), Ethylenglycolmonomethylether (Methoxyethanol), Ethylenglycolmonophenylether (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 die Alkoholkomponente verzweigte und unverzweigte Alkohole mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen umfasst. Speziell geeignete Fettsäureester sind

- 5 Tridecancarbonsäureisopropylester, Tetradecancarbonsäureisopropylester (Isopropylmyristat), Pentadecancarbonsäuremethylester und 9-Octadecensäureglycerinmonoester (Glycerinmonooleat).

Ein geeignetes Polyglykol ist beispielsweise Polyglykol 400.

10

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

- 15 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 ( $\text{Na}_2$ -EDTA).

Als erfindungsgemässe topisch anwendbare Mittel kommen zum Beispiel

- 25 Lösungen, Tinkturen, Emulsionen, Gele, Salben, Crèmes und Pasten in Betracht. Bevorzugte topische Darreichungsformen sind Lösungen.

Die Erfindung betrifft ferner ein Verfahren zur Herstellung der erfindungsgemässen topisch anwendbaren Mitteln, welches dadurch gekennzeichnet ist, dass man Milchsäureethylester und einen oder mehrere Hilfsstoffe homogen vermischt, anschliessend eine oder mehrere Wirksubstanzen in der Mischung unter Rühren und gegebenenfalls Erwärmen (maximal 80°C) löst und solange

30

- weiterrührt, 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-,
- 5 Misch- und Suspendierverfahren in eine andere topische Darreichungsform gebracht werden.

- Bevorzugt werden die erfindungsgemässen topisch anwendbaren Mittel in Form von Lösungen verwendet. Bevorzugte topisch anwendbare Mittel
- 10 enthalten gemäss vorliegender Erfindung
- |                       |   |
|-----------------------|---|
| 0,01 bis 20 Gew.-%    | einer oder mehrerer Wirksubstanzen,   |
| 1 bis 99,99 Gew.-%    | eines oder mehrerer C <sub>1</sub> -C <sub>4</sub> -Alkylester der<br>Milchsäure, der Äpfelsäure, der Weinsäure oder der<br>Zitronensäure und |
| 15 0 bis 98,99 Gew.-% | eines oder mehrerer physiologisch verträglicher<br>Hilfsstoffe.   |

- Die Erfindung betrifft weiterhin die Verwendung der erfindungsgemässen topisch anwendbaren Mittel zur Behandlung, Prävention, Nachbehandlung
- 20 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
  - 30 - 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  
20 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  
25 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 nach Symptombefreiheit noch etwa zwei Wochen weitergeführt werden, um einen Rückfall zu verhindern.

30

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. Nagelatrophien 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  
5 Zubereitung richtet sich nach dem Ausmass und der Lokalisation der Atrophie. Im allgemeinen genügt eine ein-zweimalige Anwendung pro Tag.

Die erfindungsgemässen topisch anwendbaren Mittel haben den Vorteil, dass sie den erkrankten Nagel mitsamt den Wirksubstanzen innerhalb von wenigen  
10 Tagen durchdringen und im Nagelbett und an der Nagelwurzel ihre Wirkung entfalten können. Durch den rascheren Wirkungseintritt und die bessere Penetration ist die Behandlung von Nagelkrankheiten in der Regel nach etwa zwei bis drei Monaten abgeschlossen. Dadurch wird die Patienten-Compliance deutlich verbessert, da die bei anderen Behandlungsmethoden erforderliche  
15 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  
20 das Nagelpflegeprodukt auch über einen längeren Zeitraum angewendet werden.

Die vorliegende Erfindung wird durch folgende Beispiele veranschaulicht:

25 Beispiel 1: Clotrimazol-Lösung 1 %

Milchsäureethylester	20,0 ml
Harnstoff	2,0 g
Clotrimazol	1,0 g
30 Milchsäureethylester	ad 100,0 ml

Harnstoff wird in 20 ml Milchsäureethylester unter Rühren und Erwärmen (ca. 50°C) in einem 100 ml-Messkolben gelöst. Clotrimazol wird unter Rühren zur

obigen Lösung gegeben, danach wird mit Milchsäureethylester auf 100 ml aufgefüllt. Es wird weitergerührt, bis eine homogene Lösung entstanden ist.

Beispiel 2: Clotrimazol-Teebaumöl-Lösung 1 % + 10 %

5

Milchsäureethylester	20,0 ml
Harnstoff	2,0 g
Clotrimazol	1,0 g
Teebaumöl	10,0 g
10 Milchsäureethylester	ad 100,0 ml

Harnstoff wird in 20 ml Milchsäureethylester unter Rühren und Erwärmen (ca. 50°C) in einem 100 ml-Messkolben gelöst. Anschliessend werden Clotrimazol und Teebaumöl unter Rühren zur obigen Lösung gegeben und mit Milchsäureethylester auf 100 ml aufgefüllt. Es wird solange weitergerührt, bis eine

15

Beispiel 3: Teebaumöl-Lösung 30 %

20 Milchsäureethylester	44,0 g
Teebaumöl	30,0 g
Lavendelöl	6,0 g
Propylenglykol	20,0 g

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

Beispiel 4: Niemextrakt-Teebaumöl-Lösung 12 %

30

Niemextrakt	2,0 g
Propylenglycol	20,0 g
Milchsäureethylester	63,0 g

- 15 -

Teebaumöl	10,0 g
Lavendelöl	5,0 g

5 Niemextrakt wird in Propylenglykol unter Rühren gelöst. Anschliessend werden die restlichen Substanzen beigefügt. Die Mischung wird solange weitergerührt, bis eine homogene Lösung entstanden ist.

Beispiel 5: Prolin-Lösung 1,5 %

10 L-Prolin	1,5 g
Propylenglycol	65,0 g
Milchsäureethylester	33,5 g

15 L-Prolin wird in Propylenglykol unter Rühren und Erwärmen gelöst. Anschliessend wird Milchsäureethylester beigefügt und solange weitergerührt, bis eine homogene Lösung entstanden ist.

Beispiel 6

20 L-Prolin	2,0 g
Äpfelsäurediäthylester	98,0 g

L-Prolin wird unter Rühren in Äpfelsäurediethylester eigetragen und bis zur vollständigen Auflösung nachgerührt.

25

Beispiel 7

In der folgenden Tabelle sind weitere erfindungsgemässe Zusammensetzungen angegeben, die unter Verwendung von jeweils 50,0 g eines erfindungsgemäss als Carrier zu verwendenden Hydroxycarbonsäure- C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alkylesters und jeweils 1,0 g Wirkstoff erhalten werden. Zur Herstellung der  
30 Zusammensetzungen wurde jeweils der Wirkstoff unter Rühren bei Raumtemperatur oder mässig erhöhter Temperatur (~ 30°C - 50°C) in den

33  
05. März 1999

Hydroxycarbonsäureester eingetragen. Je nach Wirkstoff entsteht nach 1-5-stündigem Nachrühren eine klare, unmittelbar gebrauchsfertige Lösung.

Wirkstoff	Hydroxycarbonsäureester
Clotrimazol	Milchsäureethylester
Isoconazol	Milchsäureethylester
Ketoconazol	Milchsäureethylester
Itraconazol	Milchsäureethylester
Clotrimazol	Zitronensäuretriethylester
Isoconazol	Zitronensäuretriethylester
Ketoconazol	Zitronensäuretriethylester
Itraconazol	Zitronensäuretriethylester
Clotrimazol	Äpfelsäurediisopropylester
Isoconazol	Äpfelsäurediisopropylester
Ketoconazol	Äpfelsäurediisopropylester
Itraconazol	Äpfelsäurediisopropylester

#### 5 Beispiel 8

In der folgenden Tabelle sind weitere erfindungsgemässe

Zusammensetzungen angegeben, die unter Verwendung von jeweils 88,0 g eines erfindungsgemäss zu als Carrier zu verwendenden Hydroxycarbonsäure-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alkylesters und 12,0 g einer aus 5 g Lavendelöl, 5 g Teebaumöl und 2 g

10 Niembaumblatt-Extrakt bestehenden Wirkstoffkombination erhalten werden.

Die Zusammensetzungen wurden durch Einrühren der Wirkstoffkombination in den jeweils verwendeten Hydroxycarbonsäureester bei Raumtemperatur hergestellt. Die so erhaltene Zusammensetzung ist unmittelbar gebrauchsfertig.

Wirkstoff	Hydroxycarbonsäureester
Lavendelöl/Teebaumöl/Niembaumblatt-Extrakt	Milchsäureethylester
Lavendelöl/Teebaumöl/Niembaumblatt-Extrakt	Zitronensäuretriethylester
Lavendelöl/Teebaumöl/Niembaumblatt-Extrakt	Äpfelsäurediisopropylester

EPO - Munich  
32  
05. März 1999

### Patentansprüche

1. Wasserfreie, topisch anwendbare Mittel zur Behandlung von Nagelerkrankungen und zur Nagelpflege, enthaltend
  - 5 a) eine oder mehrere Wirksubstanzen,
  - b) einen oder mehrere C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylester der Milchsäure, der Äpfelsäure, der Weinsäure oder der Zitronensäure als Carrier und
  - c) gegebenenfalls physiologisch verträgliche Hilfsstoffe.
- 10 2. Topisch anwendbares Mittel gemäss Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass es einen Ethylester der Milchsäure, der Äpfelsäure, der Weinsäure oder der Zitronensäure als Carrier enthält.
3. Topisch anwendbares Mittel gemäss Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet,  
15 dass es einen Isopropylester der Milchsäure, der Äpfelsäure, der Weinsäure oder der Zitronensäure als Carrier enthält.
4. Topisch anwendbares Mittel gemäss einem der Ansprüche 1 oder 2,  
20 dadurch gekennzeichnet, dass es Milchsäureethylester als Carrier enthält.
5. Topisch anwendbares Mittel gemäss einem der Ansprüche 1 oder 3,  
dadurch gekennzeichnet, dass es Äpfelsäurediisopropylester als Carrier  
enthält.
- 25 6. Topisch anwendbares Mittel gemäss einem der Ansprüche 1 bis 5, gekennzeichnet durch einen Gehalt an einer oder mehrerer aus Antimykotika synthetischer und natürlicher Herkunft, Antibiotika, Antiseptika, Kortikosteroiden und Nähr- und Aufbaustoffen bestehenden Gruppe ausgewählten Wirksubstanzen.
- 30 7. Topisch anwendbares Mittel gemäss einem der Ansprüche 1 bis 5, gekennzeichnet durch einen Gehalt an einer oder mehrerer antimykotischer Wirksubstanzen, die aus (±)-cis-2,6-Dimethyl-4-[2-methyl-

3-(*p-tert*-penty-phenyl)propyl]morpholin (Amorolfin), Amphotericin, 6-Cyclohexyl-1-hydroxy-4-methyl-2(1H)pyridinon (Ciclopirox), Bis-phenyl-(2-chlorphenyl)-1-imidazolymethan (Clotrimazol), 1-[2-(2,4-Dichlorphenyl)-2-(4-chlorbenzyloxy)-ethyl]-imidazol (Econazol), 2,4-Difluor- $\alpha,\alpha$ -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- $\beta$ -(2,6-dichlorbenzyloxy)-phenethyl]-imidazol (Isoconazol), ( $\pm$ )-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), ( $\pm$ )-cis-1-Acetyl-4-{4-([2-(2,4-dichlorphenyl)-2-(1*H*-imidazo-1-ylmethyl)-1,3-dioxolan-4-yl]methoxy)phenyl}piperazin (Ketoconazol), 1-[2,4-Dichlor- $\beta$ -(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-dichlorphenyl)ethyl]-1*H*-imidazol (Tioconazol), *O*-2-Naphthyl-*N*-methyl-*N*-(3-tolyl)-thiocarbamat (Tolnaftat) und  $\alpha$ -(2,4-Difluorphenyl)-5-fluoro- $\beta$ -methyl- $\alpha$ -(1*H*-1,2,4-triazol-1-ylmethyl)-4-pyrimidinethanol (Voriconazol) ausgewählt sind.

20

8. Topisch anwendbares Mittel gemäss einem der Ansprüche 1 bis 5, gekennzeichnet durch einen Gehalt an einer oder mehrerer antibakterieller oder antimykotischer Wirksubstanzen, die aus Teebaumöl, Lavendelöl, Thujaöl und Blattextrakt des Niembaumes ausgewählt sind.

25

9. Topisch anwendbares Mittel gemäss einem der Ansprüche 1 bis 5, gekennzeichnet durch einen Gehalt an einer oder mehrerer antibiotischer Wirksubstanzen, die aus  $\alpha$ -Amino-4-hydroxybenzylpenicillin (Amoxicillin), *D*-(-)- $\alpha$ -Aminobenzylpenicillin (Ampicillin), 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 (Cefactor), 7 $\beta$ -[*D*-2-Amino-(4-

30

hydroxyphenyl)-acetylamino]-3-methyl-cephalosporansäure (Cefadroxil), Amino-phenylacetamido-methyl-cephalosporansäure (Cefalexin), D(-)-threo-2-dichloracetamido-1-(4-nitrophenyl)-1,3-propandiol (Chloramphenicol), 1-Cyclopropyl-6-fluor-1,4-dihydro-4-oxo-7-(1-piperazinyl)-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-hydroxy-tetracyclin (Doxycyclin), 1-Ethyl-6-fluor-1,4-dihydro-4-oxo-7-(1-piperazinyl)-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-piperazinyl)-3-chinolincarboxylsäure (Norfloxacin), (±)-9-Fluor-2,3-dihydro-3-methyl-10-(4-methyl-1-piperazinyl)-7-oxo-7H-pyrido[1,2,3-de][1,4]benzoxazin-6-carbonsäure (Ofloxacin), 6-(5-Methyl-3-phenyl-4-isoxazolcarboxamido)penicillansäure (Oxacillin), 6-Phenoxyacetylamino-penicillansäure (Phenoxyethylpenicillin) und 4-Dimethylamino-octahydro-pentahydroxy-1,11-dioxo-6-methylnaphtacen-2-carbamid (Tetracyclin) ausgewählt sind.

10. Topisch anwendbares Mittel gemäss einem der Ansprüche 1 bis 5, gekennzeichnet durch einen Gehalt an einer oder mehrerer antiseptischer Wirksubstanzen, die aus Alkylbenzyltrimethylammoniumchlorid (Benzalkoniumchlorid), N-Benzyl-N,N-dimethyl-2-{2-[p-(1,1,3,3-tetramethylbutyl)-phenoxy]-ethoxy}-ethylammoniumhydroxid (Benzethoniumchlorid), Cetyltrimethylammoniumhydroxid (Cetrimoniumbromid), 1,1'-Hexamethylen-bis-[5-(p-chlorphenyl)-biguanid] (Chlorhexidin), N<sup>1</sup>,N<sup>1</sup>-Dekamethylen-bis-(4-aminochinaldiniumhydroxid) (Dequaliniumchlorid), N-(4-Chlorphenyl)-N'-(3,4-dichlorphenyl)harnstoff (Triclocarban) und 5-Chlor-2-(2,4-dichlorphenoxy)phenol (Triclosan) ausgewählt sind.

11. Topisch anwendbares Mittel gemäss einem der Ansprüche 1 bis 5,  
gekennzeichnet durch einen Wirkstoffgehalt an einem oder mehreren  
Kortikosteroiden, die aus 9 $\alpha$ -Chlor-16 $\beta$ -methylprednisolon  
(Beclomethason), 9-Fluor-11 $\beta$ ,17,21-trihydroxy-16 $\beta$ -methyl-1,4-pregnadien-  
3,20-dion (Betamethason), 21-Chlor-9-fluor-11 $\beta$ ,17-dihydroxy-16 $\beta$ -methyl-  
1,4-pregnadien-3,20-dion (Clobetasol), 17,21-Dihydroxy-pregn-4-en-  
3,11,20-trion (Cortison), 11 $\beta$ ,16 $\alpha$ ,17 $\alpha$ ,21-Tetrahydroxy-1,4-pregnadien-  
3,20-dion-16,17-acetonacetal (Desonid),  
9-Fluor-11 $\beta$ -17,21-trihydroxy-16 $\alpha$ -methylpregna-1,4-dien-3,20-dion (Dexa-  
methason), 9 $\alpha$ ,11 $\beta$ -Dichloro-6 $\alpha$ -fluoro-21-hydroxy-16 $\alpha$ ,17 $\alpha$ -(isopropyliden-  
dioxy)-pregna-1,4-dien-3,20-dion (Flucloronid), 6 $\alpha$ ,9 $\alpha$ -Difluor-16 $\alpha$ ,17 $\alpha$ -iso-  
propylidendioxy-corticosteron (Fluocinolonacetonid), 6 $\alpha$ ,9 $\alpha$ -Difluor-  
16 $\alpha$ ,17 $\alpha$ -isopropylidendioxy-corticosteron-acetat (Fluocinonid), 6 $\alpha$ -Fluor-  
11 $\beta$ ,21-dihydroxy-16 $\alpha$ ,17-isopropylidendioxy-4-pregnen-3,20-dion  
(Fludroxycortid), 3-(2-chloroethoxy)-9 $\alpha$ -fluoro-6-formyl-11 $\beta$ ,21-dihydroxy-  
16 $\alpha$ ,17 $\alpha$ -isopropylidendioxypregna-3,5-dien-20-on (Formocortal), 21-Chlor-  
9 $\alpha$ -fluor-11 $\beta$ -hydroxy-16 $\alpha$ ,17 $\alpha$ -isopropylidendioxy-4-pregnen-3,20-dion  
(Halcinonid), 17 $\alpha$ -Hydroxycorticosteron (Hydrocortison), 11 $\beta$ ,17,21-Trihy-  
droxy-6 $\alpha$ -methyl-1,4-pregnadien-3,20-dion (Methylprednisolon), 11 $\beta$ ,17,21-  
Trihydroxy-pregna-1,4-dien-3,20-dion (Prednisolon), 17 $\alpha$ ,21-Dihydroxy-  
pregna-1,4-dien-3,11,20-trion (Prednison), 9-Fluor-16 $\alpha$ -hydroxyprednisolon  
(Triamcinolon) und Triamcinolon-16 $\alpha$ ,17 $\alpha$ -acetonid (Triamcinolonacetonid)  
ausgewählt sind.
12. Topisch anwendbares Mittel gemäss einem der Ansprüche 1 bis 5,  
gekennzeichnet durch einen Gehalt an dem Nähr- und Aufbaustoff L-Prolin.
13. Topisch anwendbares Mittel gemäss einem der Ansprüche 1 bis 5,  
gekennzeichnet durch einen Gehalt an L-Prolin in Kombination mit einem  
oder mehreren weiteren Nähr- und Aufbaustoffen, ausgewählt aus der  
Gruppe der Aminosäuren, den Vitaminen und den Mineralstoffen.

14. Topisch anwendbares Mittel gemäss einem der Ansprüche 1 bis 5,  
gekennzeichnet durch einen Gehalt an L-Prolin in Kombination mit einem  
oder mehreren Nähr- und Aufbaustoffen, ausgewählt aus Lysin, Cystein,  
Gelatine, Biotin, Panthenol, Dexpanthenol und anorganischen oder  
5 organischen Calcium-, Magnesium- oder Zinkverbindungen.
15. Topisch anwendbares Mittel gemäss einem der Ansprüche 1 bis 5,  
gekennzeichnet durch einen Gehalt an einem oder mehreren Hilfsstoffen,  
die aus der aus Terpenen oder Terpene enthaltenden Ölen, Alkoholen,  
10 Ketonen, Fettsäureestern, Polyglykolen, Tensiden, Harnstoff,  
Antioxidantien und Komplexmierungsmitteln bestehenden Gruppe  
ausgewählt sind.
16. Topisch anwendbares Mittel gemäss einem der Ansprüche 1-15, dadurch  
15 gekennzeichnet, dass 0,01 bis 20 Gewichtsprozent an einer oder mehrerer  
Wirksubstanzen, 1 bis 99,99 Gewichtsprozent an C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylester der  
Milchsäure, der Äpfelsäure, der Weinsäure oder der Zitronensäure und 0  
bis 98,99 Gewichtsprozent Hilfsstoffe enthalten sind.
- 20 17. Verfahren zur Herstellung von topisch anwendbaren Mitteln gemäss einem  
der Ansprüche 1-16, dadurch gekennzeichnet, dass man einen oder  
mehrere C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylester der Milchsäure, der Äpfelsäure, der Weinsäure  
oder der Zitronensäure und gewünschtenfalls einen oder mehrere  
Hilfsstoffe homogen vermischt, danach eine oder mehrere Wirksubstanzen  
25 in der Mischung unter Rühren und gegebenenfalls Erwärmen löst und  
solange weiterrührt bis eine homogene Lösung entstanden ist.
18. Verfahren zur Herstellung eines topisch anwendbaren Mittels gemäss  
einem der Ansprüche 1-16, dadurch gekennzeichnet, dass man die Lösung  
30 nach Anspruch 16 unter Zugabe von physiologisch verträglichen  
Formulierungshilfsstoffen nach üblichen Verfahren zu topischen  
Darreichungsformen weiterverarbeitet.

19. Verwendung eines topisch anwendbaren Mittels gemäss einem der Ansprüche 1-11 und 15-16 zur Behandlung, Prävention, Nachbehandlung oder unterstützenden Behandlung von Nagelerkrankungen und periungualen Erkrankungen.

5

20. Verwendung eines topisch anwendbaren Mittels gemäss einem der Ansprüche 1-6 und 12-16 zur Nagelpflege.

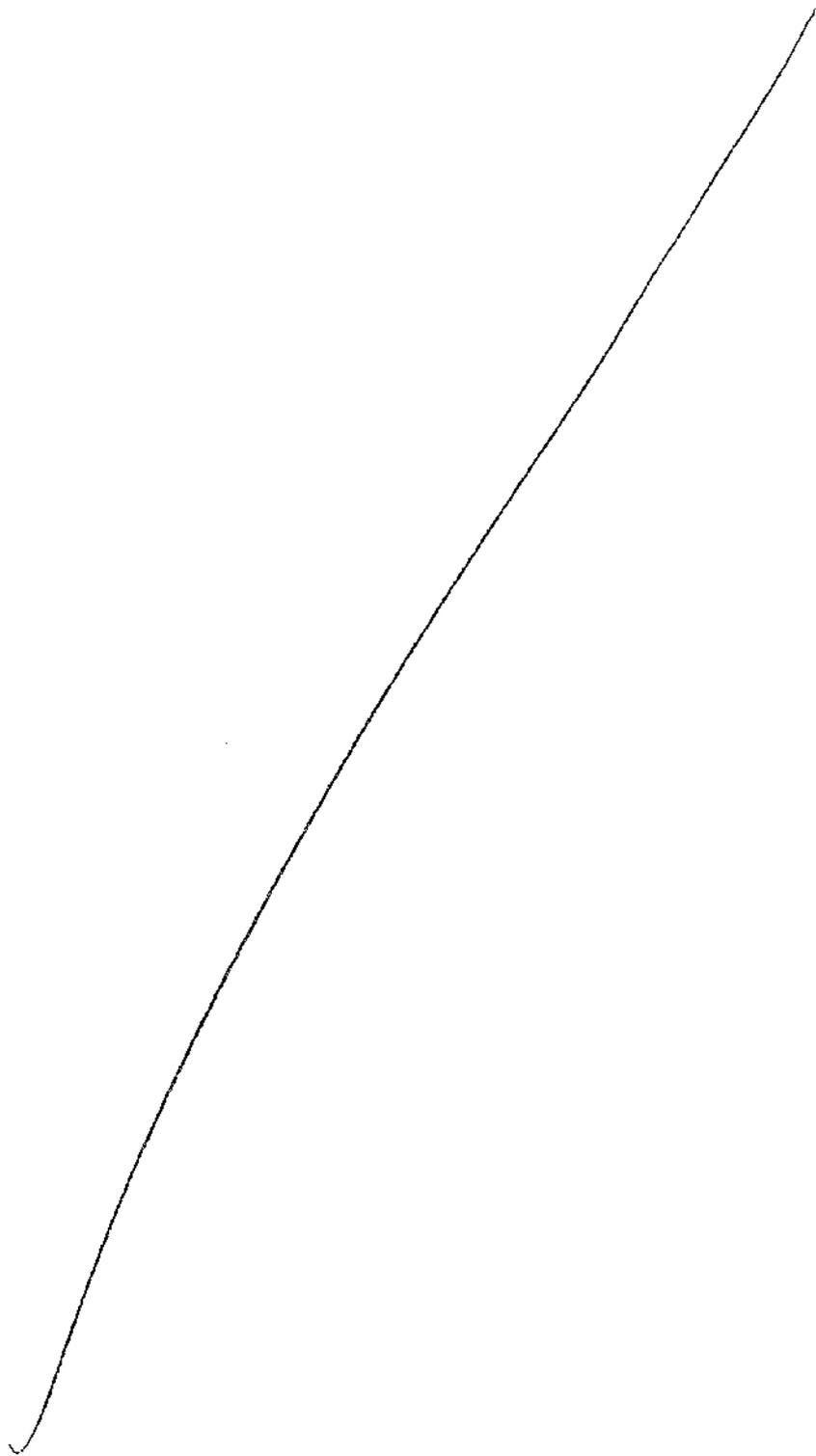
10 21. Verwendung eines topisch anwendbaren Mittels gemäss einem der Ansprüche 1-11 und 15-16 zur Behandlung von Pilzinfektionen der Hufe, Klauen und Krallen von Haus- und Nutztieren.

EPO - Munich  
33  
05. März 1999

### Zusammenfassung

#### Topisch anwendbare Mittel

- 5 Es werden wasserfreie, topisch anwendbare Mittel zur Behandlung von Nagelerkrankungen und zur Nagelpflege beschrieben, die neben einer oder mehrerer Wirksubstanzen, einen oder mehrere C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylester der Milchsäure, der Äpfelsäure, der Weinsäure oder der Zitronensäure als Carrier und gegebenenfalls physiologisch verträgliche Hilfsstoffe enthalten. Die
- 10 erfindungsgemässen Mittel sind auch in der Veterinärmedizin zur Behandlung von Pilzinfektionen der Hufe, Klauen und Krallen von Haus- und Nutztieren geeignet.



Der Antrag ist bei der zuständigen mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragten Behörde oder, wenn zwei oder mehr Behörden zuständig sind, bei der vom Anmelder gewählten Behörde einzureichen. Der Anmelder kann den Namen oder den Zweibuchstaben-Code der Behörde auf der nachstehenden Zeile angeben.

IPEA/ Europäisches Patentamt

# PCT

## KAPITEL II

### ANTRAG AUF INTERNATIONALE VORLÄUFIGE PRÜFUNG

nach Artikel 31 des Vertrags über die internationale Zusammenarbeit auf dem Gebiet des Patentwesens:  
 Der (die) Unterzeichnete(n) beantragt (beantragen), daß für die nachstehend bezeichnete internationale Anmeldung die internationale vorläufige Prüfung nach dem Vertrag über die internationale Zusammenarbeit auf dem Gebiet des Patentwesens durchgeführt wird.

MVB  
2.1

Von der mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragten Behörde auszufüllen	
Bezeichnung der IPEA	IPEA/EP
Eingangsdatum des ANTRAGS	24.03.00

<b>Feld Nr. I KENNZEICHNUNG DER INTERNATIONALEN ANMELDUNG</b>		Aktenzeichen des Anmelders oder Anwalts
Internationales Aktenzeichen	Internationales Anmeldedatum (Tag/Monat/Jahr)	IPR/3515/1
PCT/CH 99/00409	03/09/1999	(Frühester) Prioritätstag (Tag/Monat/Jahr)
		10/09/1998

Bezeichnung der Erfindung

Topisch anwendbare Mittel

<b>Feld Nr. II ANMELDER</b>	
Name und Anschrift: (Familienname, Vorname; bei juristischen Personen vollständige amtliche Bezeichnung. Bei der Anschrift sind die Postleitzahl und der Name des Staats anzugeben.)	Telefonnr.:
IPR-Institute for Pharmaceutical Research AG Lörracherstrasse 50 CH-4125 Riehen	+41 61 645 19 00
	Telefaxnr.:
	+41 61 645 19 11
	Fernschreibnr.:

Staatsangehörigkeit (Staat):	Sitz oder Wohnsitz (Staat):
CH	CH

Name und Anschrift: (Familienname, Vorname; bei juristischen Personen vollständige amtliche Bezeichnung. Bei der Anschrift sind die Postleitzahl und der Name des Staats anzugeben.)
MEYER Hans Bäumliweg 18 CH-4125 Riehen

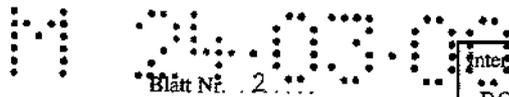
Zur Kasse  
CHF 27.13

Staatsangehörigkeit (Staat):	Sitz oder Wohnsitz (Staat):
CH	CH

Name und Anschrift: (Familienname, Vorname; bei juristischen Personen vollständige amtliche Bezeichnung. Bei der Anschrift sind die Postleitzahl und der Name des Staats anzugeben.)
WASMER Hermann Störklingasse 60 CH-4125 Riehen

Staatsangehörigkeit (Staat):	Sitz oder Wohnsitz (Staat):
CH	CH

Weitere Anmelder sind auf einem Fortsetzungsblatt angegeben.



Blatt Nr. 2

Internationales Aktenzeichen

PCT/CH 99/00409

**Feld Nr. III ANWALT ODER GEMEINSAMER VERTRETER; ZUSTELLANSCHRIFT**

Die folgende Person ist  Anwalt  gemeinsamer Vertreter

und  ist vom (von den) Anmelder(n) bereits früher bestellt worden und vertritt ihn (sie) auch für die internationale vorläufige Prüfung.

wird hiermit bestellt; eine etwaige frühere Bestellung eines Anwalts/gemeinsamen Vertreters wird hiermit widerrufen.

wird hiermit zusätzlich zu dem bereits früher bestellten Anwalt/gemeinsamen Vertreter, nur für das Verfahren vor der mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragten Behörde bestellt.

Name und Anschrift: *(Familienname, Vorname; bei juristischen Personen vollständige amtliche Bezeichnung. Bei der Anschrift sind die Postleitzahl und der Name des Staats anzugeben.)*

GOTH Helmut Dr.  
Patentanwalt  
Erlensträsschen 63  
CH-4125 Riehen

Telefonnr.:

+41 61 643 94 54

Telefaxnr.:

+41 61 643 94 44

Fernschreibnr.:

Dieses Kästchen ist anzukreuzen, wenn kein Anwalt oder gemeinsamer Vertreter bestellt ist und statt dessen im obigen Feld eine spezielle Zustellanschrift angegeben wird.

**Feld Nr. IV ERKLÄRUNG BETREFFEND ÄNDERUNGEN**

Der Anmelder wünscht, daß die mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragte Behörde\*

- i)  die internationale vorläufige Prüfung auf der Grundlage der internationalen Anmeldung in der ursprünglich eingereichten Fassung aufnimmt.
- ii)  die Änderungen nach Artikel 34
  - der Beschreibung (Änderungen liegen bei)
  - der Ansprüche (Änderungen liegen bei)
  - der Zeichnungen (Änderungen liegen bei)
 berücksichtigt.
- iii)  die beim Internationalen Büro eingereichten Änderungen der Ansprüche nach Artikel 19 berücksichtigt (Kopie liegt bei).
- iv)  die Änderungen der Ansprüche nach Artikel 19 nicht berücksichtigt, sondern als überholt ansieht.
- v)  den Beginn der internationalen vorläufigen Prüfung bis zum Ablauf von 20 Monaten ab dem Prioritätsdatum aufschiebt, sofern die Behörde nicht eine Kopie nach Artikel 19 vorgenommener Änderungen oder eine Erklärung des Anmelders erhält, daß er keine solchen Änderungen vornehmen will (Regel 69.1 d)). *(Dieses Kästchen darf nur angekreuzt werden, wenn die Frist nach Artikel 19 noch nicht abgelaufen ist.)*

\* Wenn kein Kästchen angekreuzt wird, wird mit der internationalen vorläufigen Prüfung auf der Grundlage der internationalen Anmeldung in der ursprünglich eingereichten Fassung begonnen; wenn eine Kopie der Änderungen der Ansprüche nach Artikel 19 und/oder Änderungen der internationalen Anmeldung nach Artikel 34 bei der mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragten Behörde eingeht, bevor diese mit der Erstellung eines schriftlichen Bescheids oder des internationalen vorläufigen Prüfungsberichts begonnen hat, wird jedoch die geänderte Fassung verwendet.

**Feld Nr. V BENENNUNG VON STAATEN ALS AUSGEWÄHLTE STAATEN**

Der Anmelder benennt als ausgewählte Staaten alle auswählbaren Staaten *(das heißt, alle Staaten, die bestimmt wurden und durch Kapitel II des PCT gebunden sind)* ausgenommen .....

*(Möchte der Anmelder bestimmte Staaten nicht auswählen, sind die Namen oder Zweibuchstaben-Codes dieser Staaten auf den obenstehenden Zeilen anzugeben.)*

**Feld Nr. VI KONTROLLISTE**

Dem Antrag liegen folgende Unterlagen für die Zwecke der internationalen vorläufigen Prüfung bei:

- |   |   |         |
|---|---|---------|
| 1. Änderungen nach Artikel 34                         |   |         |
| Beschreibung  | : | Blätter |
| Ansprüche   | : | Blätter |
| Zeichnungen   | : | Blätter |
| 2. Begleitschreiben zu den Änderungen nach Artikel 34 | : | Blätter |
| 3. Kopie der Änderungen nach Artikel 19               | : | Blätter |
| 4. Kopie einer Erklärung nach Artikel 19              | : | Blätter |
| 5. Sonstige (einzeln auführen) :                      | : | Blätter |

Von der mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragten Behörde auszufüllen

erhalten	nicht erhalten
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Dem Antrag liegen außerdem die nachstehend angekreuzten Unterlagen bei:

- |  |   |
|--|---|
| 1. <input type="checkbox"/> unterzeichnete gesonderte Vollmacht        | 4. <input checked="" type="checkbox"/> Blatt für die Gebührenberechnung |
| 2. <input type="checkbox"/> Kopie der allgemeinen Vollmacht            | 5. <input type="checkbox"/> sonstige (einzeln auführen):                |
| 3. <input type="checkbox"/> Begründung für das Fehlen der Unterschrift |   |

**Feld Nr. VII UNTERSCHRIFT DES ANMELDERS, ANWALTS ODER GEMEINSAMEN VERTRETERS**

Der Name jeder unterzeichnenden Person ist neben der Unterschrift zu wiederholen, und es ist anzugeben, sofern sich dies nicht aus dem Antrag ergibt, in welcher Eigenschaft die Person unterzeichnet.

GOTH Helmut Dr.  
(Anwalt)

Von der mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragten Behörde auszufüllen

1. Datum des tatsächlichen Eingangs des ANTRAGS:

24.03.00

2. Geändertes Eingangsdatum des Antrags aufgrund von BERICHTIGUNGEN nach Regel 60.1.b):

3.  Eingangsdatum des Antrags NACH Ablauf von 19 Monaten ab Prioritätsdatum; Punkt 4 und Punkt 5, unten, finden keine Anwendung.

Der Anmelder wurde entsprechend unterrichtet

4.  Eingangsdatum des Antrags INNERHALB 19 Monate ab Prioritätsdatum wegen Fristverlängerung nach Regel 80.5.

5.  Das Eingangsdatum des Antrags liegt nach Ablauf von 19 Monaten ab Prioritätsdatum, der verspätete Eingang ist aber nach Regel 82 ENTSCHULDIGT.

Vom Internationalen Büro auszufüllen

Antrag vom IPEA erhalten am:



**PCT** WELTORGANISATION FÜR GEISTIGES EIGENTUM  
Internationales Büro  
INTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICHT NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE  
INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)

<p>(51) Internationale Patentklassifikation <sup>7</sup> : <b>A61K 31/00</b></p>	<b>A2</b>	<p>(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: <b>WO 00/15202</b></p> <p>(43) Internationales Veröffentlichungsdatum: 23. März 2000 (23.03.00)</p>
<p>(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/CH99/00409</p> <p>(22) Internationales Anmeldedatum: 3. September 1999 (03.09.99)</p> <p>(30) <b>Prioritätsdaten:</b>            98117114.3            10. September 1998 (10.09.98)    FP            99104466.0            5. März 1999 (05.03.99)            EP</p> <p>(71) <b>Anmelder</b> (für alle Bestimmungsstaaten ausser US):            IPR-INSTITUTE FOR PHARMACEUTICAL RESEARCH AG [CH/CH]; Lörracherstrasse 50, CH-4125 Riehen (CH).</p> <p>(72) <b>Erfinder; und</b>  <b>(75) Erfinder/Anmelder</b> (nur für US): MEYER, Hans [CH/CH]; Bäumliweg 18, CH-4125 Riehen (CH). WASMER, Hermann [CH/CH]; Störklingasse 60, CH-4125 Riehen (CH).</p> <p>(74) <b>Anwalt:</b> GOTH, Helmut; Erlensträsschen 63, CH-4125 Riehen (CH).</p>	<p>(81) <b>Bestimmungsstaaten:</b> AE, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CU, CZ, DE, DK, 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, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW, ARIPO Patent (GI, GM, KE, LS, MW, SD, SL, SZ, UG, 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), OAPI Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).</p> <p><b>Veröffentlicht</b>  <i>Ohne internationalen Recherchenbericht und erneut zu veröffentlichen nach Erhalt des Berichts.</i></p>	
<p>(54) <b>Title:</b> TOPICAL APPLICATION PRODUCTS</p> <p>(54) <b>Bezeichnung:</b> TOPISCH ANWENDBARE MITTEL</p> <p>(57) <b>Abstract</b></p> <p>The invention relates to water-free topical application products for the treatment of nail diseases and nail care, containing one or more C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alkyl esters of lactic acid, malic acid, tartaric acid or citric acid as carriers in addition to one or more active substances and optionally physiologically compatible adjuvants. The products disclosed in the invention are also suitable for the treatment of mycotic infections of the hooves, paws and claws of pets and domestic animals in veterinary medicine.</p> <p>(57) <b>Zusammenfassung</b></p> <p>Es werden wasserfreie, topisch anwendbare Mittel zur Behandlung von Nagelerkrankungen und zur Nagelpflege beschrieben, die neben einer oder mehrerer Wirksubstanzen, einen oder mehrere C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylester der Milchsäure, der Äpfelsäure, der Weinsäure oder der Zitronensäure als Carrier und gegebenenfalls physiologisch verträgliche Hilfsstoffe enthalten. Die erfindungsgemässen Mittel sind auch in der Veterinärmedizin zur Behandlung von Pilzinfektionen der Hufe, Klauen und Krallen von Haus- und Nutztieren geeignet.</p>		

**LEDIGLICH ZUR INFORMATION**

Codes zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

AL	Albanien	ES	Spanien	LS	Lesotho	SI	Slowenien
AM	Armenien	FI	Finnland	LT	Litauen	SK	Slowakei
AT	Österreich	FR	Frankreich	LU	Luxemburg	SN	Senegal
AU	Australien	GA	Gabun	LV	Lettland	SZ	Swasiland
AZ	Aserbaidzhan	GB	Vereinigtes Königreich	MC	Monaco	TD	Tschad
BA	Bosnien-Herzegowina	GE	Georgien	MD	Republik Moldau	TG	Togo
BB	Barbados	GH	Ghana	MG	Madagaskar	TJ	Tadschikistan
BE	Belgien	GN	Guinea	MK	Die ehemalige jugoslawische Republik Mazedonien	TM	Turkmenistan
BF	Burkina Faso	GR	Griechenland	ML	Mali	TR	Türkei
BG	Bulgarien	HU	Ungarn	MN	Mongolei	TT	Trinidad und Tobago
BJ	Benin	IE	Irland	MR	Mauritanien	UA	Ukraine
BR	Brasilien	IL	Israel	MW	Malawi	UG	Uganda
BY	Belarus	IS	Island	MX	Mexiko	US	Vereinigte Staaten von Amerika
CA	Kanada	IT	Italien	NE	Niger	UZ	Usbekistan
CF	Zentralafrikanische Republik	JP	Japan	NL	Niederlande	VN	Vietnam
CG	Kongo	KE	Kenia	NO	Norwegen	YU	Jugoslawien
CH	Schweiz	KG	Kirgisistan	NZ	Neuseeland	ZW	Zimbabwe
CI	Côte d'Ivoire	KP	Demokratische Volksrepublik Korea	PL	Polen		
CM	Kamerun	KR	Republik Korea	PT	Portugal		
CN	China	KZ	Kasachstan	RO	Rumänien		
CU	Kuba	LC	St. Lucia	RU	Russische Föderation		
CZ	Tschechische Republik	LI	Liechtenstein	SD	Sudan		
DE	Deutschland	LK	Sri Lanka	SE	Schweden		
DK	Dänemark	LR	Liberia	SG	Singapur		
EE	Estland						

## Beschreibung

### Topisch anwendbare Mittel

- 5 Die vorliegende Erfindung betrifft wasserfreie, topisch anwendbare Mittel zur Behandlung von Nagelerkrankungen und zur Nagelpflege, die eine oder mehrere Wirksubstanzen, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylester der Milchsäure, der Äpfelsäure, der Weinsäure oder der Zitronensäure als Carrier und gegebenenfalls physiologisch verträgliche Hilfsstoffe enthalten. Die Erfindung betrifft ebenfalls  
10 ein Verfahren zur Herstellung dieser Mittel und ihre Verwendung.

Die direkte topische Behandlung von Nagelerkrankungen und die Nagelpflege verlaufen praktisch nebenwirkungsfrei, sind sehr einfach durchzuführen und verursachen nur geringe Kosten. Das wesentliche Problem der direkten  
15 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 Nagelwurzel zu bringen und die dort vorhandenen Erreger vollständig abzutöten respektive den Nagel mit Nähr- und Aufbaustoffen zu versorgen. Mit  
20 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.

Es wurde bereits vorgeschlagen, den Behandlungserfolg bei der direkten  
25 topischen Anwendung von Wirkstoffen dadurch zu verbessern, dass man die Wirkstoffe zusammen mit einem sogenannten 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 Wirksubstanzen durch das Nagelgewebe zu transportieren, zur Anwendung  
30 brachte. So werden beispielsweise in der EP-A-0 503 988 Arzneimittel zur Behandlung von Onychomykosen beschrieben, die neben einer antimykotischen Wirksubstanzen und einem wässrigen Medium, in dem das Antimykotikum wenigstens teilweise löslich ist, mindestens eine hydrophile, die

- 2 -

Penetration des Antimykotikums durch den Nagel fördernde Substanz  
enthalten. Als penetrationsfördernde Substanz wird neben einer grossen Zahl  
von Verbindungen auch Milchsäureethylester genannt. Das in EP-A-0 503 988  
beschriebene Formulierungsprinzip ist wegen der für die Wirksubstanz  
5 postulierten partiellen Wasserlöslichkeit nur für eine beschränkte Zahl von  
Wirksubstanzen anwendbar. Ausserdem können nach diesem Prinzip wegen  
des Wassergehaltes der Formulierungen bei Verwendung von  
hydrolysierbaren Verbindungen als penetrationsfördernde Substanzen, wie  
Milchsäureethylester, keine stabilen Formulierungen hergestellt werden, da  
10 sich solche Verbindungen während der Lagerzeit durch Hydrolyse zersetzen.

Es gibt bisher kein zufriedenstellendes Mittel zur topischen Behandlung von  
Nagelerkrankungen oder zur topischen Nagelpflege, das einen Carrier enthält,  
der den Transport einer für einen dauerhaften Behandlungserfolg  
15 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  
mit der topischen Behandlung von Nagelerkrankungen und der topischen  
20 Nagelpflege bestehenden Probleme zu lösen und pharmazeutische respektive  
kosmetische Mittel bereitzustellen, welche einen raschen und dauerhaften  
Behandlungserfolg ermöglichen.

Gemäss vorliegender Erfindung werden wasserfreie, topisch anwendbare Mittel  
25 zur Behandlung von Nagelerkrankungen und zur Nagelpflege vorgeschlagen,  
die sich wie folgt zusammensetzen:

- a) eine oder mehrere Wirksubstanzen
- b) einen oder mehrere C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylester der Milchsäure, der Äpfelsäure,  
30 der Weinsäure oder der Zitronensäure als Carrier und
- c) gegebenenfalls physiologisch verträgliche Hilfsstoffe.

Für die erfindungsgemässen wasserfreien, topisch anwendbaren Mittel  
kommen grundsätzlich alle Wirksubstanzen synthetischer und natürlicher

- 3 -

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

5 Geeignete Wirksubstanzen, die in den erfindungsgemässen Mitteln enthalten sein können, sind Antimykotika synthetischer und natürlicher Herkunft, Antibiotika, Antiseptika, Kortikosteroide, Nähr- und Aufbaustoffe sowie Kombinationen der genannten Wirksubstanzen. Spezielle Beispiele für solche Wirksubstanzen sind:

10

- Antimykotika und ihre physiologisch verträglichen Salze, wie z.B. ( $\pm$ )-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), Bis-phenyl-(2-chlorphenyl)-1-imidazolymethan (Clotrimazol), 1-[2-(2,4-  
15 Dichlorphenyl)-2-(4-chlorbenzyloxy)-ethyl]-imidazol (Econazol), 2,4-Difluor- $\alpha,\alpha$ -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- $\beta$ -(2,6-dichlorbenzyloxy)-phenethyl]-imidazol (Isoconazol), ( $\pm$ )-1-sec-Butyl-4-{4-[4-(4-{[(2*R*\*,4*S*\*)-2-(2,4-dichlorphenyl)-2-  
20 (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), ( $\pm$ )-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- $\beta$ -(2,4-dichlorbenzyloxy)-phenethyl]-imidazol (Miconazol), (*E*)-*N*-Cinnamyl-*N*-methyl-  
25 1-naphthylmethylamin (Naftifin), Nystatin, (*E*)-*N*-(6,6-Dimethyl-2-hepten-4-*inyl*)-*N*-methyl-1-naphthylmethylamin (Terbinafin), 1[2-{(2-Chlor-3-thienyl)methoxy}-2-(2,4-dichlorphenyl)ethyl]-1*H*-imidazol (Tioconazol), *O*-2-Naphthyl-*N*-methyl-*N*-(3-tolyl)-thiocarbamat (Tolnaftat),  $\alpha$ -(2,4-Difluorophenyl)-5-fluoro- $\beta$ -methyl- $\alpha$ -(1*H*-1,2,4-triazol-1-ylmethyl)-4-  
30 pyrimidinethanol (Voriconazol).

- Antimykotika natürlicher Herkunft, wie beispielsweise ätherische Öle und Pflanzenextrakte.
- Antibiotika und ihre physiologisch verträglichen Salze, wie z.B.  $\alpha$ -Amino-4-  
5 hydroxybenzylpenicillin (Amoxicillin), D-(-)- $\alpha$ -Aminobenzylpenicillin  
(Ampicillin), 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 $\beta$ -[D-2-  
Amino-(4-hydroxy-phenyl)-acetyl-amino]-3-methyl-cephalosporansäure  
10 (Cefadroxil), Aminophenyl-acetamido-methyl-cephalosporansäure (Cefalexin),  
D(-)-threo-2-dichloracet-amido-1-(4-nitrophenyl)-1,3-propandiol  
(Chloramphenicol), 1-Cyclopropyl-6-fluor-1,4-dihydro-4-oxo-7-(1-piperazinyl)-  
3-chinolincarbonsäure (Ciprofloxacin), (Z)-(2R,5R)-3-(2-Hydroxyethyliden)-7-  
oxo-4-oxa-1-azabicyclo[3.2.0]heptan-2-carbonsäure (Clavulansäure), 7-  
15 Chlor-7-desoxy-lincomycin (Clindamycin), 6-Desoxy-5-hydroxytetracyclin  
(Doxycyclin), 1-Ethyl-6-fluor-1,4-dihydro-4-oxo-7-(1-piperazinyl)-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),  
20 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-piperazinyl)-3-chinolincarboxylsäure  
(Norfloxacin), ( $\pm$ )-9-Fluor-2,3-dihydro-3-methyl-10-(4-methyl-1-piperazinyl)-7-  
oxo-7H-pyrido[1,2,3-de][1,4]benzoxazin-6-carbonsäure (Ofloxacin), 6-(5-  
25 Methyl-3-phenyl-4-isoxazolcarboxamido)penicillansäure (Oxacillin), 6-  
Phenoxyacetyl-amino-penicillansäure (Phenoxymethylpenicillin), 4-  
Dimethylamino-octahydro-pentahydroxy-1,11-dioxo-6-methyl-naphthalen-2-  
carbamid (Tetracyclin).
- 30
- Antiseptika, wie z.B. Alkylbenzyl-dimethylammoniumchlorid (Benzalkonium-  
chlorid), N-Benzyl-N,N-dimethyl-2-{2-[p-(1,1,3,3,-tetramethylbutyl)-

phenoxy]-ethoxy}-ethylammoniumhydroxid (Benzethoniumchlorid),  
 Cetyltrimethylammoniumhydroxid (Cetrimoniumbromid), 1,1'-Hexamethylen-  
 bis-[5-(p-chlorphenyl)-biguanid] (Chlorhexidin), N<sup>1</sup>,N<sup>1</sup>-Dekamethylen-bis-(4-  
 aminochinaldiniumhydroxid) (Dequaliniumchlorid), N-(4-Chlorphenyl)-N'-(3,4-  
 5 dichlorphenyl)harnstoff (Triclocarban), 5-Chlor-2-(2,4-dichlorphenoxy)phenol  
 (Triclosan).

- Kortikosteroide und ihre physiologisch verträglichen Salze, wie z.B. 9 $\alpha$ -Chlor-  
 16 $\beta$ -methylprednisolon (Beclomethason), 9-Fluor-11 $\beta$ ,17,21-trihydroxy-16 $\beta$ -  
 10 methyl-1,4-pregnadien-3,20-dion (Betamethason), 21-Chlor-9-fluor-11 $\beta$ ,17-  
 dihydroxy-16 $\beta$ -methyl-1,4-pregnadien-3,20-dion (Clobetasol), 17,21-  
 Dihydroxy-pregn-4-en-3,11,20-trion (Cortison), 11 $\beta$ ,16 $\alpha$ ,17 $\alpha$ ,21-Tetrahydroxy-  
 1,4-pregnadien-3,20-dion-16,17-acetonacetal (Desonid), 9-Fluor-11 $\beta$ -17,21-  
 trihydroxy-16 $\alpha$ -methylpregna-1,4-dien-3,20-dion (Dexamethason), 9 $\alpha$ ,11 $\beta$ -  
 15 Dichloro-6 $\alpha$ -fluoro-21-hydroxy-16 $\alpha$ ,17 $\alpha$ -(isopropylidendioxy)-pregna-1,4-dien-  
 3,20-dion (Flucloronid), 6 $\alpha$ ,9 $\alpha$ -Difluor-16 $\alpha$ ,17 $\alpha$ -isopropylidendioxy-  
 corticosteron (Fluocinolonacetonid), 6 $\alpha$ ,9 $\alpha$ -Difluor-16 $\alpha$ ,17 $\alpha$ -  
 isopropylidendioxy-corticosteron-acetat (Fluocinonid), 6 $\alpha$ -Fluor-11 $\beta$ ,21-  
 dihydroxy-16 $\alpha$ ,17-isopropylidendioxy-4-pregnen-3,20-dion (Fludroxycortid), 3-  
 20 (2-chloroethoxy)-9 $\alpha$ -fluoro-6-formyl-11 $\beta$ ,21-dihydroxy-16 $\alpha$ .17 $\alpha$ -  
 isopropylidendioxypregna-3,5-dien-20-on (Formocortal), 21-Chlor-9 $\alpha$ -fluor-  
 11 $\beta$ -hydroxy-16 $\alpha$ ,17 $\alpha$ -isopropylidendioxy-4-pregnen-3,20-dion (Halcinonid),  
 17 $\alpha$ -Hydroxycorticosteron (Hydrocortison), 11 $\beta$ ,17,21-Trihydroxy-6 $\alpha$ -methyl-  
 1,4-pregnadien-3,20-dion (Methylprednisolon), 11 $\beta$ ,17,21-Trihydroxy-pregna-  
 25 1,4-dien-3,20-dion (Prednisolon), 17 $\alpha$ ,21-Dihydroxy-pregna-1,4-dien-3,11,20-  
 trion (Prednison), 9-Fluor-16 $\alpha$ -hydroxyprednisolon (Triamcinolon),  
 Triamcinolon-16 $\alpha$ ,17 $\alpha$ -acetonid (Triamcinolonacetonid).

- Nähr- und Aufbaustoffe, wie z.B. 2-Pyrrolidincarbonsäure (L-Prolin).

30

Gemäss vorliegender Erfindung bevorzugte Antimykotika sind Bis-phenyl-(2-  
 chlorphenyl)-1-imidazolymethan (Clotrimazol), 1-[2,4-Dichlor- $\beta$ -(2,6-

dichlorbenzyloxy)-phenethyl]-imidazol (Isoconazol), 2,4-Difluor- $\alpha,\alpha$ -bis(1*H*-1,2,4-triazol-1-ylmethyl)benzylalkonol (Fluconazol), ( $\pm$ )-1-sec-Butyl-4-{4-[4-(4-  
 6 {[(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), ( $\pm$ )-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- $\beta$ -(2,4-dichlorbenzyloxy)-phenethyl]-imidazol (Miconazol), (*E*)-*N*-(6,6-  
 Dimethyl-2-hepten-4-ynyl)-*N*-methyl-1-naphthylmethylamin (Terbinafin),  $\alpha$ -(2,4-  
 Difluorophenyl)-5-fluoro- $\beta$ -methyl- $\alpha$ -(1*H*-1,2,4-triazol-1-ylmethyl)-4-  
 10 pyrimidinethanol (Voriconazol).

Gemäss vorliegender Erfindung besonders bevorzugte Antimykotika sind Bis-  
 phenyl-(2-chlorphenyl)-1-imidazolymethan (Clotrimazol), 1-[2,4-Dichlor- $\beta$ -(2,6-  
 dichlorbenzyloxy)-phenethyl]-imidazol (Isoconazol), ( $\pm$ )-1-sec-Butyl-4-{4-[4-(4-  
 15 {[(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), ( $\pm$ )-cis-1-Acetyl-4-{4-[(2-(2,4-dichlorphenyl)-2-(1*H*-imidazol-1-ylmethyl)-1,3-dioxolan-4-yl]methoxy}phenyl}piperazin (Ketoconazol).

20 Bevorzugte Antimykotika natürlicher Herkunft sind Teebaumöl (Melaleuca alternifolia), Lavendelöl (Lavandula officinalis chaix) 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  
 25 von Lavendelöl, Teebaumöl und Niembaumblatt-Extrakt.

Bevorzugte Antiseptika, wie z.B. 1,1'-Hexamethylen-bis-[5-(*p*-chlorphenyl)-biguanid] (Chlorhexidin).

30 Bevorzugte Kortikosteroide sind 11 $\beta$ ,16 $\alpha$ ,17 $\alpha$ ,21-Tetrahydroxy-1,4-pregnadien-3,20-dion-16,17-acetonacetal (Desonid), 9 $\alpha$ ,11 $\beta$ -Dichloro-6 $\alpha$ -fluoro-21-hydroxy-16 $\alpha$ ,17 $\alpha$ -(isopropylidendioxy)-pregna-1,4-dien-3,20-dion (Flucloronid),

- 6 $\alpha$ ,9 $\alpha$ -Difluor-16 $\alpha$ ,17 $\alpha$ -isopropylidendioxy-corticosteron (Fluocinolonacetonid),  
 6 $\alpha$ ,9 $\alpha$ -Difluor-16 $\alpha$ ,17 $\alpha$ -isopropylidendioxy-corticosteron-acetat (Fluocinonid),  
 6 $\alpha$ -Fluor-11 $\beta$ ,21-dihydroxy-16 $\alpha$ ,17-isopropylidendioxy-4-pregnen-3,20-dion  
 (Fludroxycortid), 3-(2-chloroethoxy)-9 $\alpha$ -fluoro-6-formyl-11 $\beta$ ,21-dihydroxy-  
 5 16 $\alpha$ ,17 $\alpha$ -isopropylidendioxypregna-3,5-dien-20-on (Formocortal), 21-Chlor-9 $\alpha$ -  
 fluor-11 $\beta$ -hydroxy-16 $\alpha$ ,17 $\alpha$ -isopropylidendioxy-4-pregnen-3,20-dion  
 (Halcinonid), Triamcinolon-16 $\alpha$ ,17 $\alpha$ -acetonid (Triamcinolonacetonid).

Spezielle Beispiele für Kombinationen von Wirksubstanzen sind:

10

- 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 $\beta$ ,16 $\alpha$ ,17 $\alpha$ , 21-Tetrahydroxy-1,4-pregnadien-3,20-dion-16,17-acetonacetal (Desonid).

15

- Kombinationen von Antimykotika synthetischer Herkunft mit Antimykotika natürlicher Herkunft. Eine bevorzugte Kombination ist bis-Phenyl-(2-chlorphenyl)-1-imidazolymethan (Clotrimazol) mit Teebaumöl.

20

- Kombinationen von verschiedenen Antimykotika natürlicher Herkunft. Eine bevorzugte Kombination ist Lavendelöl, Teebaumöl und Niembaumblatt-Extrakt.

25

- Kombinationen von 2-Pyrrolidincarbonsäure (L-Prolin) mit einem oder mehreren weiteren Nähr- und Aufbaustoffen, die aus den Gruppen der Aminosäuren, der Vitamine und der Mineralstoffen ausgewählt sind. Bevorzugte Kombinationen von 2-Pyrrolidincarbonsäure (L-Prolin) mit einem oder mehreren Nähr- und Aufbaustoffen sind Kombinationen mit (S)-2,6-Diaminohexansäure (Lysin), (R)-2-Amino-3-mercaptopropionsäure (Cystein), Gelatine, Cis-2-(4-Carboxybutyl)-3,4-ureidotetrahydrothiophen (Biotin), ( $\pm$ )-2,4-Dihydroxy-N-(3-hydroxypropyl)-3,3-dimethylbutyramid (Panthenol), D(+)-

30

2,4-Dihydroxy-N-(3-hydroxypropyl)-3,3-dimethylbutyramid (Dexpanthenol) und anorganische oder organische Calcium-, Magnesium- oder Zinkverbindungen.

5 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 Aminosäure oder ein Derivat der sulfurierten Aminosäure enthalten (EP-A-0 534 810).

10 Die oben genannten Substanzen werden nachfolgend mit dem entsprechenden, in obiger Aufzählung in Klammern gesetzten Trivialnamen bezeichnet.

Die als Carrier zu verwendenden C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylester umfassen die Methyl-, Ethyl-,  
15 n-Propyl, Isopropyl, n-Butyl-, sec.-Butyl, Isobutyl- und tert.-Butylester. Bei den Estern der mehrbasischen Säuren Äpfelsäure, Zitronensäure und Weinsäure können die in den Estergruppen enthaltenen C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylgruppen gleich oder verschieden sein. In den vorgenannten mehrbasischen Säuren können alle Carboxylgruppen oder nur ein Teil der Carboxylgruppen verestert sein. Es  
20 kommen daher neben Äpfelsäure- und Weinsäuredi-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alkylestern auch die entsprechenden Äpfelsäure- und Weinsäuremonoalkylester in Betracht. Von den C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylestern der Zitronensäure sind die entsprechenden Mono-, Di- und Trialkylester geeignet. Bevorzugte Ester sind die Ethylester. Weitere bevorzugte Ester sind die Isopropylester. Eine bevorzugte Einzelverbindung ist  
25 Milchsäureethylester. Weitere bevorzugte Einzelverbindung sind Äpfelsäurediethylester und Äpfelsäurediisopropylester.

Die erfindungsgemässen topisch anwendbaren Mittel können neben einer oder  
30 mehrerer Wirksubstanzen und einem oder mehreren C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylestern der Milchsäure, der Äpfelsäure, der Weinsäure oder der Zitronensäure als Carrier übliche physiologisch verträgliche Hilfsstoffe enthalten. Geeignete Hilfsstoffe dieser Art sind beispielsweise Terpene oder Terpene 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 acyclische Terpenkohlenwasserstoffe, wie z.B. Myrcen, acyclische Terpenalkohole, wie z.B. Citronellol und Geraniol, sowie acyclische Terpenaldehyde und -ketone, wie z.B. Citral,  $\alpha$ -Jonon und  $\beta$ -Jonon. Beispiele für monocyclische Terpene sind monocyclische Terpenkohlenwasserstoffe, wie z.B.  $\alpha$ -Terpinen,  $\gamma$ -Terpinen und Limonen, monocyclische Terpenalkohole, wie z.B. Thymol, 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.  $\alpha$ -Pinen und  $\beta$ -Pinen, sowie Terpene aus der Bornangruppe, wie z.B. Campher und Borneol. Besonders geeignete Terpene sind monocyclische Terpenalkohole, wie 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 Hydroxygruppen und 2 bis 6 Kohlenstoffatomen, wobei die Hydroxygruppen teilweise oder vollständig verethert und verestert sein können. Speziell geeignete Alkohole sind Ethanol, 1-Propanol, 2-Propanol (Isopropanol), 1,2-Propandiol (Propylenglykol), 2-Phenylethanol (Phenylethylalkohol), 1-Butanol (Butylalkohol), Ethylenglycolmonomethylether (Methoxyethanol), Ethylenglycolmonophenylether (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 die Alkoholkomponente verzweigte und unverzweigte Alkohole mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen umfasst. Speziell geeignete Fettsäureester sind

- 5 Tridecancarbonsäureisopropylester, Tetradecancarbonsäureisopropylester (Isopropylmyristat), Pentadecancarbonsäuremethylester und 9-Octadecensäureglycerinmonoester (Glycerinmonooleat).

Ein geeignetes Polyglykol ist beispielsweise Polyglykol 400.

10

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

15 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 (Na<sub>2</sub>-EDTA).

Als erfindungsgemässe topisch anwendbare Mittel kommen zum Beispiel

25 Lösungen, Tinkturen, Emulsionen, Gele, Salben, Crèmes und Pasten in Betracht. Bevorzugte topische Darreichungsformen sind Lösungen.

Die Erfindung betrifft ferner ein Verfahren zur Herstellung der erfindungsgemässen topisch anwendbaren Mitteln, welches dadurch gekennzeichnet ist,

30 dass man Milchsäureethylester und einen oder mehrere Hilfsstoffe homogen vermischt, anschliessend eine oder mehrere Wirksubstanzen in der Mischung unter Rühren und gegebenenfalls Erwärmen (maximal 80°C) löst und solange

weiterrührt, 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-,  
5 Misch- und Suspendierverfahren in eine andere topische Darreichungsform gebracht werden.

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

0,01 bis 20 Gew.-%	einer oder mehrerer Wirksubstanzen,
1 bis 99,99 Gew.-%	eines oder mehrerer C <sub>1</sub> -C <sub>4</sub> -Alkylester der Milchsäure, der Äpfelsäure, der Weinsäure oder der Zitronensäure und
15 0 bis 98,99 Gew.-%	eines oder mehrerer physiologisch verträglicher Hilfsstoffe.

Die Erfindung betrifft weiterhin die Verwendung der erfindungsgemässen topisch anwendbaren Mittel zur Behandlung, Prävention, Nachbehandlung  
20 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
- 30 - 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  
20 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  
25 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 nach Symptombefreiheit noch etwa zwei Wochen weitergeführt werden, um  
einen Rückfall zu verhindern.

30

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. Nagelatrophien 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  
5 Zubereitung richtet sich nach dem Ausmass und der Lokalisation der Atrophie. Im allgemeinen genügt eine ein-zweimalige Anwendung pro Tag.

Die erfindungsgemässen topisch anwendbaren Mittel haben den Vorteil, dass sie den erkrankten Nagel mitsamt den Wirksubstanzen innerhalb von wenigen  
10 Tagen durchdringen und im Nagelbett und an der Nagelwurzel ihre Wirkung entfalten können. Durch den rascheren Wirkungseintritt und die bessere Penetration ist die Behandlung von Nagelkrankheiten in der Regel nach etwa zwei bis drei Monaten abgeschlossen. Dadurch wird die Patienten-Compliance deutlich verbessert, da die bei anderen Behandlungsmethoden erforderliche  
15 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  
20 das Nagelpflegeprodukt auch über einen längeren Zeitraum angewendet werden.

Die vorliegende Erfindung wird durch folgende Beispiele veranschaulicht:

25 Beispiel 1: Clotrimazol-Lösung 1 %

Milchsäureethylester	20,0 ml
Harnstoff	2,0 g
Clotrimazol	1,0 g
30 Milchsäureethylester	ad 100,0 ml

Harnstoff wird in 20 ml Milchsäureethylester unter Rühren und Erwärmen (ca. 50°C) in einem 100 ml-Messkolben gelöst. Clotrimazol wird unter Rühren zur

obigen Lösung gegeben, danach wird mit Milchsäureethylester auf 100 ml aufgefüllt. Es wird weitergerührt, bis eine homogene Lösung entstanden ist.

Beispiel 2: Clotrimazol-Teebaumöl-Lösung 1 % + 10 %

5

Milchsäureethylester	20,0 ml
Harnstoff	2,0 g
Clotrimazol	1,0 g
Teebaumöl	10,0 g
10 Milchsäureethylester	ad 100,0 ml

Harnstoff wird in 20 ml Milchsäureethylester unter Rühren und Erwärmen (ca. 50°C) in einem 100 ml-Messkolben gelöst. Anschliessend werden Clotrimazol und Teebaumöl unter Rühren zur obigen Lösung gegeben und mit Milchsäureethylester auf 100 ml aufgefüllt. Es wird solange weitergerührt, bis eine  
15 homogene Lösung entstanden ist.

Beispiel 3: Teebaumöl-Lösung 30 %

20 Milchsäureethylester	44,0 g
Teebaumöl	30,0 g
Lavendelöl	6,0 g
Propylenglykol	20,0 g

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

Beispiel 4: Niemextrakt-Teebaumöl-Lösung 12 %

30

Niemextrakt	2,0 g
Propylenglycol	20,0 g
Milchsäureethylester	63,0 g

- 15 -

Teebaumöl	10,0 g
Lavendelöl	5,0 g

Niemextrakt wird in Propylenglykol unter Rühren gelöst. Anschliessend werden  
 5 die restlichen Substanzen beigefügt. Die Mischung wird solange weitergerührt,  
 bis eine homogene Lösung entstanden ist.

Beispiel 5: Prolin-Lösung 1,5 %

10	L-Prolin	1,5 g
	Propylenglycol	65,0 g
	Milchsäureethylester	33,5 g

L-Prolin wird in Propylenglykol unter Rühren und Erwärmen gelöst. Anschlies-  
 15 send wird Milchsäureethylester beigefügt und solange weitergerührt, bis eine  
 homogene Lösung entstanden ist.

Beispiel 6

20	L-Prolin	2,0 g
	Äpfelsäurediäthylester	98,0 g

L-Prolin wird unter Rühren in Äpfelsäurediethylester egetragen und bis zur  
 vollständigen Auflösung nachgerührt.

25

Beispiel 7

In der folgenden Tabelle sind weitere erfindungsgemässe Zusammensetzun-  
 gen angegeben, die unter Verwendung von jeweils 50,0 g eines  
 erfindungsgemäss als Carrier zu verwendenden Hydroxycarbonsäure- C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-  
 30 alkylesters und jeweils 1,0 g Wirkstoff erhalten werden. Zur Herstellung der  
 Zusammensetzungen wurde jeweils der Wirkstoff unter Rühren bei  
 Raumtemperatur oder mässig erhöhter Temperatur (~ 30°C - 50°C) in den

Hydroxycarbonsäureester eingetragen. Je nach Wirkstoff entsteht nach 1-5-stündigem Nachrühren eine klare, unmittelbar gebrauchsfertige Lösung.

Wirkstoff	Hydroxycarbonsäureester
Clotrimazol	Milchsäureethylester
Isoconazol	Milchsäureethylester
Ketoconazol	Milchsäureethylester
Itraconazol	Milchsäureethylester
Clotrimazol	Zitronensäuretriethylester
Isoconazol	Zitronensäuretriethylester
Ketoconazol	Zitronensäuretriethylester
Itraconazol	Zitronensäuretriethylester
Clotrimazol	Äpfelsäurediisopropylester
Isoconazol	Äpfelsäurediisopropylester
Ketoconazol	Äpfelsäurediisopropylester
Itraconazol	Äpfelsäurediisopropylester

##### 5 Beispiel 8

In der folgenden Tabelle sind weitere erfindungsgemässe

Zusammensetzungen angegeben, die unter Verwendung von jeweils 88,0 g eines erfindungsgemäss zu als Carrier zu verwendenden Hydroxycarbonsäure-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alkylesters und 12,0 g einer aus 5 g Lavendelöl, 5 g Teebaumöl und 2 g

- 10 Niembaumblatt-Extrakt bestehenden Wirkstoffkombination erhalten werden. Die Zusammensetzungen wurden durch Einrühren der Wirkstoffkombination in den jeweils verwendeten Hydroxycarbonsäureester bei Raumtemperatur hergestellt. Die so erhaltene Zusammensetzung ist unmittelbar gebrauchsfertig.

Wirkstoff	Hydroxycarbonsäureester
Lavendelöl/Teebaumöl/Niembaumblatt-Extrakt	Milchsäureethylester
Lavendelöl/Teebaumöl/Niembaumblatt-Extrakt	Zitronensäuretriethylester
Lavendelöl/Teebaumöl/Niembaumblatt-Extrakt	Äpfelsäurediisopropylester

**Patentansprüche**

1. Wasserfreie, topisch anwendbare Mittel zur Behandlung von Nagelerkrankungen und zur Nagelpflege, enthaltend
  - 5 a) eine oder mehrere Wirksubstanzen,
  - b) einen oder mehrere C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylester der Milchsäure, der Äpfelsäure, der Weinsäure oder der Zitronensäure als Carrier und
  - c) gegebenenfalls physiologisch verträgliche Hilfsstoffe.
- 10 2. Topisch anwendbares Mittel gemäss Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass es einen Ethylester der Milchsäure, der Äpfelsäure, der Weinsäure oder der Zitronensäure als Carrier enthält.
- 15 3. Topisch anwendbares Mittel gemäss Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass es einen Isopropylester der Milchsäure, der Äpfelsäure, der Weinsäure oder der Zitronensäure als Carrier enthält.
- 20 4. Topisch anwendbares Mittel gemäss einem der Ansprüche 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, dass es Milchsäureethylester als Carrier enthält.
- 25 5. Topisch anwendbares Mittel gemäss einem der Ansprüche 1 oder 3, dadurch gekennzeichnet, dass es Äpfelsäurediisopropylester als Carrier enthält.
- 30 6. Topisch anwendbares Mittel gemäss einem der Ansprüche 1 bis 5, gekennzeichnet durch einen Gehalt an einer oder mehrerer aus der aus Antimykotika synthetischer und natürlicher Herkunft, Antibiotika, Antiseptika, Kortikosteroiden und Nähr- und Aufbaustoffen bestehenden Gruppe ausgewählten Wirksubstanzen.
7. Topisch anwendbares Mittel gemäss einem der Ansprüche 1 bis 5, gekennzeichnet durch einen Gehalt an einer oder mehrerer antimykotischer Wirksubstanzen, die aus (±)-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), Bis-phenyl-(2-chlorphenyl)-1-imidazolymethan (Clotrimazol), 1-[2-(2,4-Dichlorphenyl)-2-(4-chlorbenzyloxy)-ethyl]-imidazol (Econazol), 2,4-Difluor- $\alpha,\alpha$ -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- $\beta$ -(2,6-dichlorbenzyloxy)-phenethyl]-imidazol (Isoconazol), ( $\pm$ )-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), ( $\pm$ )-*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- $\beta$ -(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-dichlorphenyl)ethyl]-1*H*-imidazol (Tioconazol), *O*-2-Naphthyl-*N*-methyl-*N*-(3-tolyl)-thiocarbat (Tolnaftat) und  $\alpha$ -(2,4-Difluorphenyl)-5-fluoro- $\beta$ -methyl- $\alpha$ -(1*H*-1,2,4-triazol-1-ylmethyl)-4-pyrimidinethanol (Voriconazol) ausgewählt sind.

20

8. Topisch anwendbares Mittel gemäss einem der Ansprüche 1 bis 5, gekennzeichnet durch einen Gehalt an einer oder mehrerer antibakterieller oder antimykotischer Wirksubstanzen, die aus Teebaumöl, Lavendelöl, Thujaöl und Blattextrakt des Niembaumes ausgewählt sind.

25

9. Topisch anwendbares Mittel gemäss einem der Ansprüche 1 bis 5, gekennzeichnet durch einen Gehalt an einer oder mehrerer antibiotischer Wirksubstanzen, die aus  $\alpha$ -Amino-4-hydroxybenzylpenicillin (Amoxicillin), *D*-(-)- $\alpha$ -Aminobenzylpenicillin (Ampicillin), 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 $\beta$ -[*D*-2-Amino-(4-

30

hydroxyphenyl)-acetylamino]-3-methyl-cephalosporansäure (Cefadroxil), Amino-phenylacetamido-methyl-cephalosporansäure (Cefalexin), D(-)-threo-2-dichloracetamido-1-(4-nitrophenyl)-1,3-propandiol (Chloramphenicol), 1-Cyclopropyl-6-fluor-1,4-dihydro-4-oxo-7-(1-piperazinyl)-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-hydroxy-tetracyclin (Doxycyclin), 1-Ethyl-6-fluor-1,4-dihydro-4-oxo-7-(1-piperazinyl)-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-piperazinyl)-3-chinolincarboxylsäure (Norfloxacin), (±)-9-Fluor-2,3-dihydro-3-methyl-10-(4-methyl-1-piperazinyl)-7-oxo-7H-pyrido[1,2,3-de][1,4]benzoxazin-6-carbonsäure (Ofloxacin), 6-(5-Methyl-3-phenyl-4-isoxazolcarboxamido)penicillansäure (Oxacillin), 6-Phenoxyacetylamino-penicillansäure (Phenoxymethylpenicillin) und 4-Dimethylamino-octahydro-pentahydroxy-1,11-dioxo-6-methyl-naphtacen-2-carbamid (Tetracyclin) ausgewählt sind.

10. Topisch anwendbares Mittel gemäss einem der Ansprüche 1 bis 5, gekennzeichnet durch einen Gehalt an einer oder mehrerer antiseptischer Wirksubstanzen, die aus Alkylbenzyltrimethylammoniumchlorid (Benzalkoniumchlorid), N-Benzyl-N,N-dimethyl-2-{2-[p-(1,1,3,3-tetramethylbutyl)-phenoxy]-ethoxy}-ethylammoniumhydroxid (Benzethoniumchlorid), Cetyltrimethylammoniumhydroxid (Cetrimoniumbromid), 1,1'-Hexamethylen-bis-[5-(p-chlorphenyl)-biguanid] (Chlorhexidin), N<sup>1</sup>,N<sup>1</sup>-Dekamethylen-bis-(4-aminochinaldiniumhydroxid) (Dequaliniumchlorid), N-(4-Chlorphenyl)-N'-(3,4-dichlorphenyl)harnstoff (Triclocarban) und 5-Chlor-2-(2,4-dichlorphenoxy)phenol (Triclosan) ausgewählt sind.

11. Topisch anwendbares Mittel gemäss einem der Ansprüche 1 bis 5, gekennzeichnet durch einen Wirkstoffgehalt an einem oder mehreren Kortikosteroiden, die aus 9 $\alpha$ -Chlor-16 $\beta$ -methylprednisolon (Beclomethason), 9-Fluor-11 $\beta$ ,17,21-trihydroxy-16 $\beta$ -methyl-1,4-pregnadien-3,20-dion (Betamethason), 21-Chlor-9-fluor-11 $\beta$ ,17-dihydroxy-16 $\beta$ -methyl-1,4-pregnadien-3,20-dion (Clobetasol), 17,21-Dihydroxy-pregn-4-en-3,11,20-trion (Cortison), 11 $\beta$ ,16 $\alpha$ ,17 $\alpha$ ,21-Tetrahydroxy-1,4-pregnadien-3,20-dion-16,17-acetonacetal (Desonid), 9-Fluor-11 $\beta$ -17,21-trihydroxy-16 $\alpha$ -methylpregna-1,4-dien-3,20-dion (Dexamethason), 9 $\alpha$ ,11 $\beta$ -Dichloro-6 $\alpha$ -fluoro-21-hydroxy-16 $\alpha$ ,17 $\alpha$ -(isopropylidendioxy)-pregna-1,4-dien-3,20-dion (Flucloxonid), 6 $\alpha$ ,9 $\alpha$ -Difluor-16 $\alpha$ ,17 $\alpha$ -isopropylidendioxy-corticosteron (Fluocinolonacetonid), 6 $\alpha$ ,9 $\alpha$ -Difluor-16 $\alpha$ ,17 $\alpha$ -isopropylidendioxy-corticosteron-acetat (Fluocinonid), 6 $\alpha$ -Fluor-11 $\beta$ ,21-dihydroxy-16 $\alpha$ ,17-isopropylidendioxy-4-pregnen-3,20-dion (Fludroxycortid), 3-(2-chloroethoxy)-9 $\alpha$ -fluoro-6-formyl-11 $\beta$ ,21-dihydroxy-16 $\alpha$ ,17 $\alpha$ -isopropylidendioxypregna-3,5-dien-20-on (Formocortol), 21-Chlor-9 $\alpha$ -fluor-11 $\beta$ -hydroxy-16 $\alpha$ ,17 $\alpha$ -isopropylidendioxy-4-pregnen-3,20-dion (Halcinonid), 17 $\alpha$ -Hydroxycorticosteron (Hydrocortison), 11 $\beta$ ,17,21-Trihydroxy-6 $\alpha$ -methyl-1,4-pregnadien-3,20-dion (Methylprednisolon), 11 $\beta$ ,17,21-Trihydroxy-pregna-1,4-dien-3,20-dion (Prednisolon), 17 $\alpha$ ,21-Dihydroxy-pregna-1,4-dien-3,11,20-trion (Prednison), 9-Fluor-16 $\alpha$ -hydroxyprednisolon (Triamcinolon) und Triamcinolon-16 $\alpha$ ,17 $\alpha$ -acetonid (Triamcinolonacetonid) ausgewählt sind.
12. Topisch anwendbares Mittel gemäss einem der Ansprüche 1 bis 5, gekennzeichnet durch einen Gehalt an dem Nähr- und Aufbaustoff L-Prolin.
13. Topisch anwendbares Mittel gemäss einem der Ansprüche 1 bis 5, gekennzeichnet durch einen Gehalt an L-Prolin in Kombination mit einem oder mehreren weiteren Nähr- und Aufbaustoffen, ausgewählt aus der Gruppe der Aminosäuren, den Vitaminen und den Mineralstoffen.

14. Topisch anwendbares Mittel gemäss einem der Ansprüche 1 bis 5,  
gekennzeichnet durch einen Gehalt an L-Prolin in Kombination mit einem  
oder mehreren Nähr- und Aufbaustoffen, ausgewählt aus Lysin, Cystein,  
Gelatine, Biotin, Panthenol, Dexpanthenol und anorganischen oder  
5 organischen Calcium-, Magnesium- oder Zinkverbindungen.
15. Topisch anwendbares Mittel gemäss einem der Ansprüche 1 bis 5,  
gekennzeichnet durch einen Gehalt an einem oder mehreren Hilfsstoffen,  
die aus der aus Terpenen oder Terpene enthaltenden Ölen, Alkoholen,  
10 Ketonen, Fettsäureestern, Polyglykolen, Tensiden, Harnstoff,  
Antioxidantien und Komplexierungsmitteln bestehenden Gruppe  
ausgewählt sind.
16. Topisch anwendbares Mittel gemäss einem der Ansprüche 1-15, dadurch  
15 gekennzeichnet, dass 0,01 bis 20 Gewichtsprozent an einer oder mehrerer  
Wirksubstanzen, 1 bis 99,99 Gewichtsprozent an C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylester der  
Milchsäure, der Äpfelsäure, der Weinsäure oder der Zitronensäure und 0  
bis 98,99 Gewichtsprozent Hilfsstoffe enthalten sind.
- 20 17. Verfahren zur Herstellung von topisch anwendbaren Mitteln gemäss einem  
der Ansprüche 1-16, dadurch gekennzeichnet, dass man einen oder  
mehrere C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkylester der Milchsäure, der Äpfelsäure, der Weinsäure  
oder der Zitronensäure und gewünschtenfalls einen oder mehrere  
Hilfsstoffe homogen vermischt, danach eine oder mehrere Wirksubstanzen  
25 in der Mischung unter Rühren und gegebenenfalls Erwärmen löst und  
solangeiterrührt bis eine homogene Lösung entstanden ist.
18. Verfahren zur Herstellung eines topisch anwendbaren Mittels gemäss  
einem der Ansprüche 1-16, dadurch gekennzeichnet, dass man die Lösung  
30 nach Anspruch 16 unter Zugabe von physiologisch verträglichen  
Formulierungshilfsstoffen nach üblichen Verfahren zu topischen  
Darreichungsformen weiterverarbeitet.

19. Verwendung eines topisch anwendbaren Mittels gemäss einem der Ansprüche 1-11 und 15-16 zur Behandlung, Prävention, Nachbehandlung oder unterstützenden Behandlung von Nagelerkrankungen und periungualen Erkrankungen.
- 5
20. Verwendung eines topisch anwendbaren Mittels gemäss einem der Ansprüche 1-6 und 12-16 zur Nagelpflege.
- 10
21. Verwendung eines topisch anwendbaren Mittels gemäss einem der Ansprüche 1-11 und 15-16 zur Behandlung von Pilzinfektionen der Hufe, Klauen und Krallen von Haus- und Nutztieren.