

(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
13. März 2003 (13.03.2003)

PCT

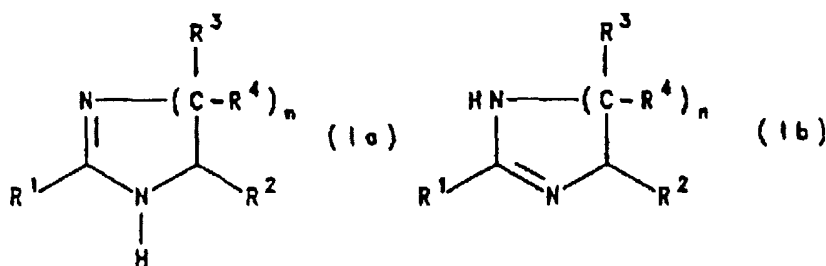
(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 03/020237 A2

- (51) Internationale Patentklassifikation⁷: A61K 7/48, 31/395 (74) Anwälte: WERNER, Hans-Karsten usw.; Postfach 10 22 41, 50462 Köln (DE).
- (21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP02/09056 (81) Bestimmungsstaaten (national): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.
- (22) Internationales Anmeldedatum: 13. August 2002 (13.08.2002)
- (25) Einreichungssprache: Deutsch
- (26) Veröffentlichungssprache: Deutsch
- (30) Angaben zur Priorität: 101 42 693.3 1. September 2001 (01.09.2001) DE
- (71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von US): SEBAPHARMA GMBH & CO. KG [DE/DE]; Binger Str. 80, 56154 Boppard-Bad Salzig (DE).
- (72) Erfinder; und
- (75) Erfinder/Anmelder (nur für US): GOTTFREUND, Joachim [DE/DE]; Hubertusstr. 19, 56154 Boppard (DE).
- (84) Bestimmungsstaaten (regional): ARIPO-Patent (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, SK, TR), OAPI-Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).
- Veröffentlicht: — ohne internationalen Recherchenbericht und erneut zu veröffentlichen nach Erhalt des Berichts

[Fortsetzung auf der nächsten Seite]

(54) Title: COSMETIC PREPARATION

(54) Bezeichnung: KOSMETISCHE ZUBEREITUNG



(57) Abstract: The invention relates to a cosmetic, optically transparent, stable preparation containing: a) between 0.05 and 1 wt. % of an ectoine or ectoine derivative of general formula (I), in which R¹ represents hydrogen or an alkyl group comprising between 1 and 4 carbon atoms, R² represents H, -COOH, -COO-alkyl with between 1 and 4 carbon atoms or

-CONH-R⁵, where R⁵ stands for H, an alkyl group with between 1 and 4 carbon atoms, an amino acid, a dipeptide or a tripeptide, R³ and R⁴ are identical or different and represent H or an OH group and n represents a number from 1 to 3; b) between 4 and 15 wt. % of an oil component; c) between 30 and 50 wt. % of one or more co-surfactants; d) optionally between 0.1 and 1 wt. % of a physiologically compatible organic acid; e) optionally up to 10 wt. % care agents and/or vitamins; f) between 0.5 and 1 wt. % preservatives; in addition to g) between 20 and 60 wt. % demineralised water.

(57) Zusammenfassung: Die kosmetische, optisch transparente, stabile Zubereitung enthält: a) 0,05 bis 1 Gew.-% eines Ectoins oder Ectoinderivats der allgemeinen Formel (I), in der R¹ ein Wasserstoff oder eine Alkylgruppe mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen ist, R² H, -COOH, -COO-Alkyl mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen oder -CONH-R⁵ ist, wobei R⁵ H, eine Alkylgruppe mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, eine Aminosäure, ein Dipeptid oder ein Tripeptid ist, R³ und R⁴ gleich oder verschieden sind und H oder eine OH-Gruppe sind und n eine Zahl von 1 - 3 ist, b) 4 bis 15 Gew.-% einer Ölkomponente, c) 30 bis 50 Gew.-% eines oder mehrerer Cotenside, d) gegebenenfalls 0,1 bis 1 Gew.-% einer physiologisch verträglichen organischen Säure, e) gegebenenfalls bis zu 10 Gew.-% Pflegestoffe und/oder Vitamine, f) 0,5 bis 1 Gew.-% Konservierungsmittel, sowie g) 20 bis 60 Gew.-% demineralisiertes Wasser.

WO 03/020237 A2



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.

Kosmetische Zubereitung

Gegenstand der Erfindung ist eine kosmetische, optisch transparente, stabile Zubereitung enthaltend Ectoin oder Ectoinderivate.

Es ist bekannt, dass (S)-1,4,5,6-Tetrahydro-2-methyl-4-pyrimidincarbonsäure (Ectoin) in extrem halophilen Mikroorganismen vorkommt und bei der Osmoregulation dieser Organismen eine Rolle spielt (E.A. Galinski et al., Eur. J. Biochem., 149 (1985), Seite 135-139). Es ist deshalb bereits in der DE 43 42 560 A1 beschrieben worden, dass Ectoin und Ectoinderivate als Feuchtigkeitsspender verwendet werden können.

Die Verwendung von Ectoin und Ectoinderivaten in Emulsionen als Haut- und Zellschutz ist bekannt (J. Bünger et al. "Ectoin - A new class of ingredient for skin protection", Merck KGaA, CHN Cosmetics, D-64271 Darmstadt, Germany). Ectoin und seine Derivate sind Substanzen, die mit der lebenden Zelle in Kontakt treten müssen und dort z.B. mit DNA einen Komplex bilden, der diese gegen UV-Strahlung schützt. Die Wirksamkeit von Ectoin und Ectoinderivaten ist also nur gegeben, wenn sie in Haut penetrieren können.

In den DE 199 33 460, DE 199 33 461, DE 199 33 462 und DE 199 33 466 sind spezielle Zubereitungen und Kombination von Ectoin und Ectoinderivaten beschrieben, wobei auch erwähnt wird, diese Wirkstoffe in Form von Mikroemulsionen zur Verfügung zu stellen. In den Beispielen sind jedoch nur Dispersionen und Emulsionen beschrieben mit relativ hohen Mengen an Ectoin oder Hydroxyectoin.

In diesen herkömmlichen Galeniken, die O/W bzw. W/O-Systeme darstellen, ist die Freisetzung aus der galenischen Matrix und die Diffusion des Ectoins oder der Ectoinderivate nach eigenen Untersuchungen gering (Prof. Daniels, TU Braunschweig "Untersuchungen zur Permeation von Ectoin durch exzidiertes humanes Stratum corneum"). Daher müssen hohe Konzentrationen an Ectoin und seinen Derivaten in den Emulsionen eingesetzt werden, die meist bei 1%,

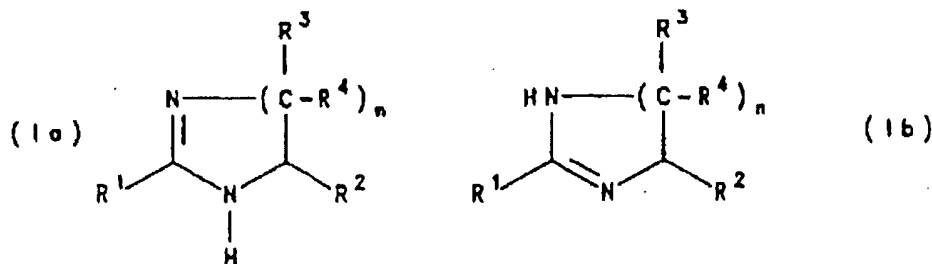
bezogen auf die Gesamtformulierung, liegen. Aber selbst bei diesen hohen Ectoinkonzentrationen ist eine Diffusion durch die Haut nur reduziert möglich (eigene Untersuchungen).

Zur Verbesserung der Wirksamkeit sind im pharmazeutischen Bereich transdermale Systeme im Einsatz, die die Wirkstofffreisetzung und ihre Diffusion begünstigen (Morganti et al., *Cosmetics & Toiletries*, Vol. 114, No. 2, February 1999, Seite 53 - 58, "The Transdermal Cosmetic Delivery System"). Diese bauen jedoch auf einer Polyacrylatmatrix auf (Feststoff oder Gel), aus der der Wirkstoff freigesetzt wird. Dadurch ist ein Einsatz nur lokal möglich. Auch Mikroemulsionen führen zu sehr unterschiedlichen Ergebnissen in Abhängigkeit vom Wirkstoff und den sonstigen Komponenten; vgl. C. Christiansen, "Mikroemulsionen zur Penetrationsverbesserung", Dissertation Universität Kiel, 2001.

Die Erfindung hat sich die Aufgabe gestellt, kosmetische Zubereitungen von Ectoin und Ectoinderivaten zur Verfügung zu stellen, welche hoch wirksam sind, stabil und optisch transparent.

Diese Aufgabe wird gelöst durch die kosmetische Zubereitung gemäß Anspruch 1, d.h. kosmetische, optisch transparente, stabile Zubereitungen enthaltend:

a) 0,05 bis 1 Gew.-% eines Ectoins oder Ectoinderivats der allgemeinen Formel



20

in der R¹ ein Wasserstoff oder eine Alkylgruppe mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen ist,

R^2 H, -COOH, -COO-Alkyl mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen oder -CONH- R^5 ist, wobei R^5 H, eine Alkylgruppe mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, eine Aminosäure, ein Dipeptid oder ein Tripeptid ist,

R^3 und R^4 gleich oder verschieden sind und H oder eine OH-Gruppe sind und

5 n eine Zahl von 1 bis 3 ist,

b) 4 bis 15 Gew.-% einer Ölkomponente,

c) 30 bis 50 Gew.-% eines oder mehrerer Cotenside

d) gegebenenfalls 0,1 bis 1 Gew.-% einer physiologisch erträglichen organischen Säure,

10 e) gegebenenfalls bis zu 10 Gew.-% Pflegestoffe und/oder Vitamine

f) 0,5 bis 1 Gew.-% Konservierungsmittel, sowie

g) 20 bis 60 Gew.-% demineralisiertes Wasser

Vorzugsweise werden eingesetzt Ectoine und Ectoinderivate, in denen $R^1 = H$ oder eine Alkylgruppe mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, $R^2 = H$ oder COOH-Gruppe und $n = 2$ ist, wobei diese Wirkstoffe vorzugsweise in Mengen eingesetzt werden
15 zwischen 0,1 und 0,5 Gew.-%.

Weiterhin ist der pH-Wert mit physiologisch unbedenklichen organischen Säuren wie Milchsäure oder Zitronensäure auf einen pH-Wert von $5,5 \pm 0,5$ eingestellt.

Schließlich können die Zubereitungen bis 10% zusätzliche Pflegestoffe und Vi-
20 tamine enthalten wie Vitamin-A-Acetat, Retinol, Vitamin-E-Acetat, Tocopherol, Panthenol, Ceramide I-VI oder Gemische derselben. Schließlich enthalten die Zubereitungen 0,5 bis 1,0 Gew.-% Konservierungsmittel sowie 20 bis 60 Gew.-% demineralisiertes Wasser.

Als Ölkomponenten können eingesetzt werden: Mineralöl, natürliche Öle und Ester von linearen C₆-C₂₂-Fettsäuren mit linearen C₂-C₂₂-Fettalkoholen, Ester von verzweigten C₆-C₁₃-Carbonsäuren mit linearen C₆-C₂₂-Fettalkoholen, bevorzugt Ester von linearen C₆-C₂₂-Fettsäuren mit verzweigten Alkoholen, insbesondere 2-Ethylhexanol, Ester von linearen und/oder verzweigten Fettsäuren mit mehrwertigen Alkoholen, Triglyceride auf Basis C₆-C₁₀-Fettsäuren, flüssige Mono-/Di-/Triglycerid-Mischungen auf Basis C₆-C₁₈-Fettsäuren.

Besonders bevorzugt sind Ethylcocoat, Hexyldecyllaurate und Ethylhexylstearate.

10 Als Cotenside können einzeln oder als Gemisch eingesetzt werden:

Mono-, Di-, Triglyceride von C₆-C₈ linearen Fettsäuren mit 6 bis 10 Mol Ethylenoxid, Mono-, Di- und Triester von C₁₅-C₂₀ linearen Fettsäuren mit Glycerinpolymeren, die zwischen 4 und 10 Glycerineinheiten enthalten, Mono-, Di- und Triester von C₁₀-C₁₅ linearen Fettsäuren mit Sorbitol, die zwischen 5 und 80 EO-Einheiten enthalten können.

Ferner sind geeignet Sorbitanester wie Sorbitanmonoistearat, Sorbitanesquiestearat, Sorbitandiistearat, Sorbitantrioistearat, Sorbitanmonooleat, Sorbitanesquioleat, Sorbitandioleat, Sorbitantrioleat, Sorbitanmonoerucat, Sorbitanesquierucat, Sorbitandierucat, Sorbitantrierucat, Sorbitanmono-ricinoleat, Sorbitanesquiricinoleat, Sorbitandiricinoleat, Sorbitantriricinoleat, Sorbitanmonohydroxystearat, Sorbitanesquihydroxystearat, Sorbitandihydroxystearat, Sorbitantrihydroxystearat, Sorbitanmonotartrat, Sorbitanesquitartrat, Sorbitanditartrat, Sorbitantritartrat, Sorbitanmonocitrat, Sorbitanesquicitrat, Sorbitandicitrat, Sorbitantricitrat, Sorbitanmonomaleat, Sorbitanesquimaleat, Sorbitandimaleat, Sorbitantrimaleat sowie deren technischen Gemische. Ebenfalls geeignet sind Anlagerungsprodukte von 1 bis 30, vorzugsweise 5 bis 80 Mol Ethylenoxid an die genannten Sorbitanester.

Besonders geeignet sind Gemische aus Polysorbat 20 mit Polyglyceryl-6 Dioleate oder PEG-8 Caprylic-capric Glyceride.

Als Konservierungsstoffe kommen in Frage Phenoxyethanol, Benzylalkohol, Ethyl-, Methyl-, Butyl-, Propyl-, Isobutylparabene, die genannten Parabene
5 einzeln oder in Kombination.

Die erfindungsgemäßen kosmetischen Zubereitungen stellen eine Sonderform von Mikroemulsion dar, die sich in ihren Eigenschaften von herkömmlichen Emulsionstypen, nämlich Öl in Wasser, Wasser in Öl oder Triple-Emulsionen unterscheidet. Es handelt sich vielmehr um eine Art Mikro-Emulsion, deren Teilchengröße überwiegend im Bereich zwischen 10 und 20 nm liegt und ein Gleichgewicht zwischen micellaren Strukturen und lamellaren einphasigen
10 Strukturen aufweist. Diese Zubereitungen sind daher optisch transparent und isotop, wodurch sie sich optisch von herkömmlichen Cremes und Lotionen unterscheiden. Erstaunlicherweise sind diese Zubereitungen thermodynamisch stabil,
15 zeigen keine Phasentrennung und sind somit praktisch unbegrenzt lagerfähig, während herkömmliche W/O- bzw. O/W-Emulsionen diese guten Eigenschaften nicht aufweisen. Von besonderer Bedeutung ist, dass aus diesen erfindungsgemäßen Zubereitungen die Wirkstoffe Ectoin und Ectoinderivate wesentlich besser und tiefer in die Haut eindringen und dort die Wirkung entfalten können, ohne
20 dass es zu Hautreizungen kommt. Es ist deshalb möglich, den Gehalt an Wirkstoffen in diesen Zubereitungen sehr viel niedriger zu halten, als es in herkömmlichen Zubereitungen nötig war.

In den nachfolgenden Beispielen sind bevorzugte Zubereitungen beschrieben.

Beispiel 1

	Gew.-%
Polyglyceryl-6-Dioleate	10 - 15
Ehtylcocoate	5 - 10
PEG-8 Caprylic/Capric Glyceride	10 - 15
Polysorbate 20	20 - 25
Pflegestoffe	0,5 - 10
Ectoin	0,05 - 1
organische Säure	0,1 - 1
Parfum	0,5 - 5
Konservierungsmittel	0,2- 1
Wasser	ad. 100
pH-Wert:	5,5 ± 0,5

Beispiel 2

	Gew.-%
Polyglyceryl-6-Dioleate	10 - 15
Hexyldecyllaurate	5 - 10
Hexyldecanol	5 - 10
PEG-8 Caprylic/Capric Glyceride	10 - 15
Polysorbate 20	20 - 25
Pflegestoffe	0,5 - 10
Ectoin	0,05 - 1
organische Säure	0,1 - 1
Parfum	0,5 - 5
Konservierungsmittel	0,2- 1
Wasser	ad. 100
pH-Wert:	5,5 ± 0,5

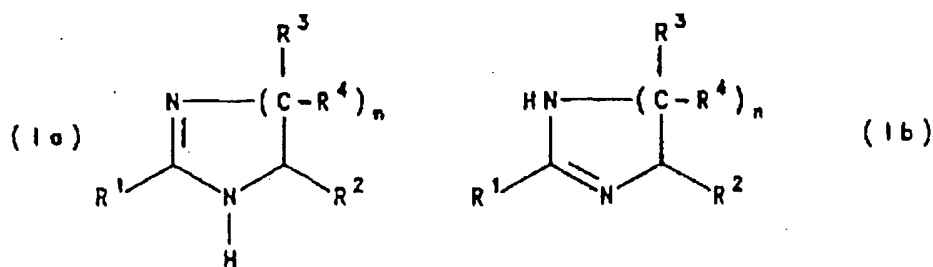
Beispiel 3

	Gew.-%
Polyglyceryl-6-Dioleate	10 - 15
Ethylhexalstearate	10 - 15
PEG-8 Caprylic/Capric Glyceride	10 - 15
Polysorbate 20	20 - 25
Pflegestoffe	0,5 - 10
Ectoin	0,05 - 1
organische Säure	0,1 - 1
Parfum	0,5 - 5
Konservierungsmittel	0,2- 1
Wasser	ad. 100
pH-Wert:	5,5 ± 0,5

Patentansprüche:

1. Kosmetische, optisch transparente, stabile Zubereitung enthaltend:

a) 0,05 bis 1 Gew.-% eines Ectoins oder Ectoinderivats der allgemeinen Formel



5

in der R¹ ein Wasserstoff oder eine Alkylgruppe mit 1 - 4 Kohlenstoffatomen ist,

R² H, -COOH, -COO-Alkyl mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen oder -CONH-R⁵ ist, wobei R⁵ H, eine Alkylgruppe mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, eine Aminosäure, ein Dipeptid oder ein Tripeptid ist,

10

R³ und R⁴ gleich oder verschieden sind und H oder eine OH-Gruppe sind und

n eine Zahl von 1 bis 3 ist,

b) 4 bis 15 Gew.-% einer Ölkomponente,

15

c) 30 bis 50 Gew.-% eines oder mehrerer Cotenside

d) gegebenenfalls 0,1 bis 1 Gew.-% einer physiologisch verträglichen organischen Säure,

e) gegebenenfalls bis zu 10 Gew.-% Pflegestoffe und/oder Vitamine

f) 0,5 bis 1 Gew.-% Konservierungsmittel, sowie

20

g) 20 bis 60 Gew.-% demineralisiertes Wasser

2. Kosmetische Zubereitung gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass
- R¹ H oder Alkylgruppe mit 1 - 4 Kohlenstoffatomen,
- R² H oder eine COOH-Gruppe und
- n = 2 ist.
- 5 3. Kosmetische Zubereitung gemäß Anspruch 1 oder 2 dadurch gekennzeichnet, dass der Gehalt an Ectoin oder Ectoinderivat 0,1 bis 0,5 Gew.-% beträgt.
4. Kosmetische Zubereitung gemäß einem der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, dass der pH-Wert mit organischen Säuren auf einen pH-Wert von $5,5 \pm 0,5$ eingestellt ist.
- 10 5. Kosmetische Zubereitung gemäß einem der Ansprüche 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, dass sie zusätzlich Tocopherol, Tocopherylacetat, Retinol, Retinylpalmitat, Retinylacetat, Panthenol, Ceramide I-VI sowie Gemische derselben enthalten.