



(19)  
Bundesrepublik Deutschland  
Deutsches Patent- und Markenamt

(10) DE 698 18 242 T2 2004.07.01

(12)

## Übersetzung der europäischen Patentschrift

(97) EP 0 975 325 B1

(51) Int Cl.<sup>7</sup>: A61K 7/48

(21) Deutsches Aktenzeichen: 698 18 242.1

(86) PCT-Aktenzeichen: PCT/EP98/08121

(96) Europäisches Aktenzeichen: 98 963 566.9

(87) PCT-Veröffentlichungs-Nr.: WO 99/029293

(86) PCT-Anmeldetag: 07.12.1998

(87) Veröffentlichungstag

der PCT-Anmeldung: 17.06.1999

(97) Erstveröffentlichung durch das EPA: 02.02.2000

(97) Veröffentlichungstag

der Patenterteilung beim EPA: 17.09.2003

(47) Veröffentlichungstag im Patentblatt: 01.07.2004

(30) Unionspriorität:

97203824 05.12.1997 EP

(84) Benannte Vertragsstaaten:

DE, ES, FR, GB, IT, NL

(73) Patentinhaber:

Cosmoferm B.V., Delft, NL

(72) Erfinder:

LAMBERS, Wilhelmus, Johannes, NL-2641 LB  
Pijnacker, NL

(74) Vertreter:

derzeit kein Vertreter bestellt

(54) Bezeichnung: ZUSAMMENSETZUNGEN, ENTHALTEND EINE KOMBINATION AUS FREIER SPHINGOID-BASE  
UND CERAMIDE SOWIE DEREN VERWENDUNG

Anmerkung: Innerhalb von neun Monaten nach der Bekanntmachung des Hinweises auf die Erteilung des europäischen Patents kann jedermann beim Europäischen Patentamt gegen das erteilte europäische Patent Einspruch einlegen. Der Einspruch ist schriftlich einzureichen und zu begründen. Er gilt erst als eingeleitet, wenn die Einspruchsgebühr entrichtet worden ist (Art. 99 (1) Europäisches Patentübereinkommen).

Die Übersetzung ist gemäß Artikel II § 3 Abs. 1 IntPatÜG 1991 vom Patentinhaber eingereicht worden. Sie wurde vom Deutschen Patent- und Markenamt inhaltlich nicht geprüft.

## Beschreibung

### Gebiet der Erfindung

[0001] Die vorliegende Erfindung betrifft das Gebiet der topischen Verwendung von Zusammensetzungen, die eine ausgewählte Kombination von Sphingolipiden enthalten.

### Allgemeiner Stand der Technik

[0002] Die menschliche Haut bildet eine strukturelle, angepaßte Barriere gegenüber der Umwelt. Dadurch, daß sie nicht nur einen Schutz bildet und Temperatur reguliert, sondern auch eine Stoffwechselfunktion, Tastfunktion und Speicherkapazität aufweist, spielt sie außerdem eine wichtige physiologische Rolle.

[0003] Es wurde gezeigt, daß sich die Lipidzusammensetzung der Epidermiszellen innerhalb der Haut beträchtlich ändert, wenn die Zellen an die äußere Oberfläche wandern und sich differenzieren. Die Zellen in der Basalschicht weisen eine komplexe Lipidzusammensetzung auf, bei der Phospholipide den Hauptbestandteil darstellen. Im Stratum granulosum ist der Phospholipidgehalt verringert, während die Menge an Cerebrosiden (Glycosylceramiden), Ceramiden, Cholesterin und Cholesterinsulfat aufgrund der De-novo-Synthese und Speicherung in den sogenannten Vater-Pacini-Körperchen erhöht ist. In der äußersten Lipidschicht der Epidermis, die als Stratum corneum (Hornschicht) bezeichnet wird, liegen überhaupt keine Phospholipide und Cerebroside mehr vor. Die am häufigsten in dieser Schicht vorkommenden Lipide sind Ceramide, die in erster Linie durch enzymatische Entglycolisierung von Cerebrosiden gebildet wurden.

[0004] Die Barrierefunktion der Haut wird in erster Linie vom Stratum corneum ausgeübt. Das Stratum corneum besteht aus Corneozyten, die in eine extrazelluläre Matrix multipler Lipiddoppelschichten eingebettet sind. Die intrazelluläre Lipidphase des Stratum corneum weist ungefähr die folgende Zusammensetzung auf: 40% Ceramide, 25% Cholesterin, 20% Cholesterinsulfat und 25% freie Fettsäuren. Solange die „Ziegel-Mörtel“-Konstruktion des Stratum corneum ungestört ist, ist die Haut mit einer perfekten Schutzschicht und einer filterwirksamen Permeabilitätschicht ausgestattet.

[0005] Es sind mehrere Arten von Hautkrankheiten oder -beschwerden bekannt, die durch eine gestörte Funktion der Lipidbarriere gekennzeichnet sind und mit denen außerdem Merkmale wie eine gestörte Regulation des Zellwachstums und der Zelldifferenzierung (z. B. Hyperproliferation und/oder verringerte Differenzierung der Keratinozyten, verringerte Abschuppung der Corneozyten), eine Entzündungsreaktion und/oder ein Entzündungszustand einhergehen. Bei diesen Hautkrankheiten ist die Haut im allgemeinen rauh, rot, trocken, aufgesprungen und/oder angeschwollen. Typische Beispiele für solche Beschwerden sind Xerosis, Akne vulgaris, Schuppenflechte, atopische Dermatitis, Kontaktdermatitis und UV-induziertes Erythem.

[0006] Es existieren zur Zeit keine zufriedenstellenden Behandlungsmethoden für diese Beschwerden. Als Emollientien wirkende Cremes und Lotionen können die Symptome teilweise mildern, dies ist jedoch häufig nur eine gewisse Zeit lang der Fall. Traditionelle entzündungshemmende Cremes, zu denen hauptsächlich Corticosteroid-Cremes zählen, sind bei der Behandlung gewisser Beschwerden wirksamer, eine längere Verwendung kann jedoch die Wirksamkeit der Behandlung herabsetzen und/oder zu Nebenwirkungen führen. Außerdem eignen sich traditionelle entzündungshemmende sowie antimikrobielle Cremes typischerweise nicht zur Wiederherstellung einer gestörten Barrierefunktion.

[0007] Ceramide werden wegen ihrer feuchtigkeitsspendenden Eigenschaften allgemein in der Kosmetik verwendet (siehe zum Beispiel die japanische Patentanmeldung J61-260008).

[0008] In der internationalen Patentanmeldung WO94/00127 wurde beschrieben, daß Formulierungen, die bestimmte Lipidmischungen enthalten, bei einer optimalen Behandlung von mit einer gestörten Epidermisbarriere einhergehenden Hautbeschwerden zu verwenden sind. Diese Lipidmischungen enthalten Lipide aus den drei Hauptklassen natürlich vorkommender Epidermislipide, nämlich den Klassen der Ceramide, des Cholesterins und der freien Fettsäuren. Um jedoch eine optimale Wirkung für mit Entzündungsscheinungen oder Infektionserscheinungen einhergehende Hautkrankheiten zu entfalten, müssen diese Formulierungen gemeinsam mit traditionell verwendeten Therapeutika angewandt werden.

[0009] Die vorliegende Erfindung zeigt, daß topische Zusammensetzungen, die eine Kombination einer freien Sphingoidbase und eines Ceramids enthalten, überraschenderweise eine günstige Wirkung ausüben, wenn sie bei mit beeinträchtigter Barrierefunktion einhergehenden Hautkrankheiten angewandt werden, insbesondere wenn sie bei Hautkrankheiten, die weiterhin mit einer gestörten Regulation des Zellwachstums bzw. der Zelldifferenzierung, Entzündungszuständen und/oder Infektionszuständen einhergeht, angewandt werden.

### Beschreibung der Erfindung

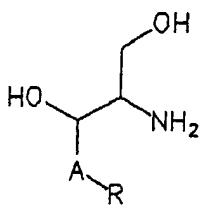
[0010] Die vorliegende Erfindung offenbart Zusammensetzungen, die sich zur topischen Anwendung eignen und die eine Kombination einer freien Sphingoidbase und eines Ceramids enthalten. Bei den erfindungsgemäß-

ßen topischen Zusammensetzungen kann es sich sowohl um kosmetische als auch um dermatologische Zusammensetzungen handeln.

[0011] Die vorliegende Erfindung zeigt, daß topische Zusammensetzungen, die eine Kombination einer freien Sphingoidbase und eines Ceramids enthalten, eine positive und günstige Wirkung auf mit einer beeinträchtigten Lipidbarrierefunktion einhergehende Hautkrankheiten ausüben. Die synergistischen Wirkungen der Kombination einer freien Sphingoidbase und eines Ceramids werden noch deutlicher, wenn die erfindungsgemäßen Zusammensetzungen zur Behandlung von Hautkrankheiten, bei denen eine beeinträchtigte Barrierefunktion weiterhin mit einer gestörten Regulation des Zellwachstums und der Zelldifferenzierung, einem Entzündungszustand oder einem Infektionszustand einhergeht, verwendet werden. Diese gestörte Regulation des Zellwachstums und der Zelldifferenzierung ist durch Beschwerden wie Hyperproliferation der Keratinozyten, verringerte Differenzierung der Keratinozyten und/oder verringerte Abschuppung der Corneozyten gekennzeichnet.

[0012] Die vorliegende Erfindung zeigt, daß das Vorhandensein einer freien Sphingoidbase insbesondere die Wirksamkeit der erfindungsgemäßen Zusammensetzung in bezug auf ihre entzündungshemmende und/oder antimikrobielle Wirksamkeit verbessert. Es wird gezeigt, daß diese Verbesserung der Wirksamkeit insbesondere auf einer antimikrobiellen und entzündungshemmenden Wirksamkeit der freien Sphingoidbase beruht.

[0013] Die in der erfindungsgemäßen Zusammensetzung vorliegende freie Sphingoidbase weist die allgemeine Struktur der Formel 1 auf



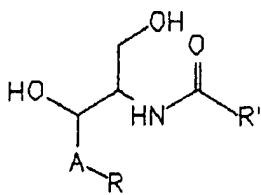
(1),

in der

A  $\text{CH}_2\text{-CH}_2$ ,  $\text{CH}=\text{CH}$  oder  $\text{C}(\text{H})\text{OH}\text{-CH}_2$  bedeutet und

R eine geradkettige oder verzweigte Alkylgruppe mit 10 bis 22 Kohlenstoffatomen, die gegebenenfalls eine oder mehrere Doppelbindungen enthalten kann und/oder gegebenenfalls durch eine oder mehrere Hydroxygruppen substituiert sein kann, bedeutet und vorzugsweise eine geradkettige Alkylgruppe mit 12 bis 18 Kohlenstoffatomen, stärker bevorzugt eine geradkettige Alkylgruppe mit 13 Kohlenstoffatomen, bedeutet.

[0014] Das in der erfindungsgemäßen Zusammensetzung vorliegende Ceramid weist die allgemeine Struktur der Formel 2 auf:



(2),

in der

A und R wie oben definiert sind und

R' eine geradkettige oder verzweigte Alkylgruppe mit 13 bis 55 Kohlenstoffatomen, vorzugsweise 15 bis 50 Kohlenstoffatomen, stärker bevorzugt 17 bis 44 Kohlenstoffatomen bedeutet, wobei die Alkylkette gegebenenfalls durch ein Sauerstoffatom oder eine innere Estergruppe unterbrochen sein kann, gegebenenfalls eine oder mehrere Doppelbindungen enthalten kann und gegebenenfalls durch eine oder mehrere Hydroxygruppen substituiert sein kann.

[0015] Bei der in der erfindungsgemäßen Zusammensetzung vorhandenen freien Sphingoidbase handelt es sich vorzugsweise um ein Sphingosin, ein Sphinganin oder ein Phytosphingosin. Stärker bevorzugt handelt es sich bei der freien Sphingoidbase um ein Phytosphingosin, das durch Desacetylierung des durch Fermentation der Hefe *Pichia ciferri* erhältlichen Tetraacetylphytosphingosins erhalten werden kann.

[0016] Das in der erfindungsgemäßen Zusammensetzung vorhandene Ceramid kann aus einer natürlichen Quelle, zum Beispiel einer Säugetierquelle, extrahiert werden oder synthetisch gewonnen werden. Ein Beispiel für eine geeignete chemische Synthesemethode ist die Acylierung einer freien Sphingoidbase mit einer geeigneten Fettsäure, zum Beispiel nach der in der internationalen Patentanmeldung WO93/20038 beschriebenen Acylierungsmethode.

[0017] Bei einer bevorzugten Ausführungsform der Erfindung handelt es sich bei dem in der erfindungsgemäßen Zusammensetzung vorhandenen Ceramid um ein Ceramid, das in bezug auf seine stereochemische Konfiguration einem Ceramid, das aus Säugetierhaut isoliert werden kann, entspricht. Aus Säugetierhaut isolierte

Ceramide können typischerweise in sechs verschiedene Verbindungsklassen, nämlich Ceramid 1, 2, 3, 4, 5, 6I und 6II, eingeteilt werden. Im allgemeinen bestehen diese Ceramide aus einer freien Sphingoidbase in Amidbindung mit einer Nichthydroxy- oder  $\alpha$ -Hydroxyfettsäure oder einer mit einer zusätzlichen Fettsäure veresterten  $\omega$ -Hydroxyfettsäure. Ein Ceramid, das in bezug auf seine stereochemische Konfiguration einem Säuertierhautceramid entspricht, lässt sich zum Beispiel durch Acylierung von mit *Pichia ciferri* erhaltenem Phytosphingosin erhalten. Beispiele für solche Ceramide sind die in den internationalen Patentanmeldungen WO93/20038, WO95/11881, WO95/25716 und WO96/10557 beschriebenen Ceramide.

[0018] Im Zusammenhang mit der vorliegenden Erfindung kann in einer topischen Zusammensetzung sowohl ein einzelnes Ceramid als auch eine Mischung aus zwei oder mehr unterschiedlichen Ceramiden verwendet werden.

[0019] Hier kann die Mischung aus zwei oder mehr unterschiedlichen Ceramiden verschiedene Ceramidkombinationen beinhalten, wobei die Auswahl einer bestimmten Kombination unter anderem vom Anwendungszweck abhängt.

[0020] So kann zum Beispiel eine Kombination aus zwei oder mehr Mitgliedern jeder Ceramidklasse verwendet werden, da diese Kombination zu einer erhöhten Löslichkeit der Ceramide in der erfindungsgemäßen Zusammensetzung führen kann. Einzelne Ceramide können eine Tendenz zur Kristallbildung aufweisen und so inert und wirkungslos werden.

[0021] Eine weitere Möglichkeit ist eine Kombination aus erstens einem sphinganin- und/oder sphingosinhaltigen Ceramid und zweitens einem phytosphingosinhaltigen Ceramid (z. B. Ceramid 1 und/oder 2 und/oder 4/5 mit Ceramid 3 und/oder Ceramid 6). Solch eine Kombination besteht aus zwei Arten von Ceramiden mit einer Kopfgruppe mit unterschiedlicher Hydrophilität, was deren barrierefördernde Eigenschaften verstärken kann.

[0022] Aus dem gleichen Grund ist eine Kombination aus einem Ceramid mit einer  $\alpha$ -Hydroxyfettsäure und einem Ceramid mit einer nichthydroxylierten Fettsäure denkbar (z. B. Ceramid 1 und/oder Ceramid 2 und/oder Ceramid 3 mit Ceramid 4/5 und/oder Ceramid 6).

[0023] Außerdem ist eine Kombination aus einem Ceramid mit einer Fettacylgruppe mittlerer Kettenlänge von 16 bis 22 Kohlenstoffatomen und einem Ceramid mit einer langkettigen Fettacylgruppen von 22 bis 32 Kohlenstoffatomen denkbar, da solch eine Kombination auf natürliche Weise im Stratum corneum vorkommt und ebenfalls für eine stärkere Barrierestruktur wesentlich sein kann (Bouwstra et al. (1996), J. Lipid Res. 37, 999–1011).

[0024] Die erfindungsgemäße Zusammensetzung kann gewünschtenfalls eine oder mehrere zusätzliche Hautlipidverbindungen wie Cholesterin, Cholesterinester wie Cholesterolsulfat, freie Fettsäuren wie Palmitinsäure, Stearinsäure, Behensäure, Ölsäure und/oder Linolsäure und/oder andere Sphingolipide wie Glycoceramide enthalten. Die erfindungsgemäße Zusammensetzung kann weiterhin Ceramidverbindungen mit einer kurzkettigen Acylgruppe enthalten, wobei diese kurzkettige Acylgruppe gewünschtenfalls  $\alpha$ -hydroxyliert sein kann (sogenannte kurzkettige Ceramide).

[0025] Was die Glycoceramide betrifft, so werden typischerweise zwei Gruppen dieser Verbindungen unterschieden, nämlich Cerebroside und Ganglioside. Unter einem Cerebrosid versteht man ein Glycoceramid, bei dem ein Monosaccharid, hauptsächlich Glucose oder Galactose, an den Sauerstoff der  $-\text{CH}_2\text{OH}$ -Gruppe des Ceramids gemäß Formel 2 gebunden ist. Bei den Gangliosiden sind Oligosaccharide an ihn gebunden, darunter häufig Sialinsäure.

[0026] Was die kurzkettigen Ceramide betrifft, so versteht man unter einer kurzkettigen Acylgruppe Acylgruppen mit 2 bis 14 Kohlenstoffatomen. Ein bevorzugtes Ceramid mit einer kurzkettigen Acylgruppe ist Acetylphytosphingosin. Beispiele für Ceramide mit einer kurzkettigen  $\alpha$ -Hydroxyacylgruppe sind in der internationalen Patentanmeldung WO95/29151 beschrieben.

[0027] Bei einer Ausführungsform der Erfindung kann eine Zusammensetzung, die eine freie Sphingoidbase und ein Ceramid enthält, als einzigen Typ von Ceramidverbindung ein Glycoceramid oder ein kurzkettiges Ceramid enthalten. Bei einer anderen Ausführungsform kann es sich bei der Ceramidverbindung in der erfindungsgemäßen Zusammensetzung um eine Mischung aus einem Glycoceramid und einem kurzkettigen Ceramid handeln.

[0028] Neben der freien Sphingoidbase und dem Ceramid können auch andere Wirkstoffe in der erfindungsgemäßen Zusammensetzung vorliegen. So kann zum Beispiel die Kombination einer freien Sphingoidbase mit einem Ceramid vorteilhaft in Kombination mit einem traditionellen entzündungshemmenden und/oder antimikrobiellen Mittel angewandt werden, wobei das traditionelle entzündungshemmende und/oder antimikrobielle Mittel aufgrund der Wirksamkeit der freien Sphingoidbase in wesentlich niedrigeren Konzentrationen als sonst üblich angewandt werden kann.

[0029] Ein Beispiel für ein üblicherweise verwendetes entzündungshemmendes Mittels ist ein Corticosteroid.

[0030] Andere Wirkstoffe, die in den erfindungsgemäßen Zusammensetzungen vorteilhaft in Kombination mit einer freien Sphingoidbase und einem Ceramid verwendet werden können, sind Mittel, die das Aussehen der Haut beeinflussen.

[0031] So kann zum Beispiel in der erfindungsgemäßen Zusammensetzung  $\beta$ -Glucan aus Hefe verwendet

werden, um ein UV-induziertes Erythema zu mildern. Hautschälende Mittel wie  $\alpha$ -Hydroxy-Säuren, Harnstoff, Salicylsäure oder Proteasen, können in der erfindungsgemäßen Zusammensetzung zur Verbesserung der Abschuppung und/oder zur Verringerung von Rauheit der Haut verwendet werden. Retinoide können in der erfindungsgemäßen Zusammensetzung zur Stimulation der Zellteilungs- und Stoffwechselaktivität der Epidermiszellen verwendet werden. Vitamin C und/oder Vitamin E können in der erfindungsgemäßen Zusammensetzung wegen ihrer Antioxidationswirkung auf die Bestandteile der Haut verwendet werden, weshalb sie gerne zum Beispiel als Mittel gegen das Altern verwendet werden.

[0032] Die freie Sphingoidbase und das Ceramid können in der erfindungsgemäßen Zusammensetzung in einer Konzentration von 0,001 bis 10%, vorzugsweise in einer Konzentration von 0,005 bis 5%, stärker bevorzugt in einer Konzentration von 0,01–2%, am stärksten bevorzugt in einer Konzentration von 0,02–1,0%, vorhanden sein.

[0033] Das Verhältnis der freien Sphingoidbase zum Ceramid in der erfindungsgemäßen Zusammensetzung kann im Bereich von 1 zu 10 bis 10 zu 1 liegen. Dieses Verhältnis kann vorzugsweise zwischen ungefähr 1 zu 5 und ungefähr 5 zu 1 liegen. Stärker bevorzugt kann dieses Verhältnis zwischen ungefähr 1 zu 5 und ungefähr 1 zu 1 liegen.

[0034] Neben den Wirkstoffen beinhalten die erfindungsgemäßen topischen Präparate außerdem die üblichen Bestandteile.

[0035] Die Zusammensetzung enthält ein Konstituens, damit die Wirkstoffe zur Haut transportiert werden können.

[0036] Mit dem Konstituens lässt sich eine ordentliche Auftragung auf die Haut und/oder das Haar für eine dermatologische oder auch kosmetische Behandlung erzielen. Die Zusammensetzung kann ein festes, halbfestes oder flüssiges kosmetisch und/oder physiologisch unbedenkliches Konstituens enthalten. Die Art des Konstituens hängt von dem für die topische Verabreichung der Zusammensetzung gewählten Verfahren ab. Zu den Konstituenten zählen nicht nur Wasser, sondern auch flüssige oder feste Emollientien, Lösungsmittel, Feuchtigkeitsmittel, Verdickungsmittel, Pulver, Tenside, die manchmal auch als Emulgatoren bezeichnet werden, Lösungsvermittler, Treibmittel und andere Wirkstoffe zählen.

[0037] Die Emollientien lassen sich in allgemeine chemische Gruppen wie (Fettsäure-)Ester, Fettsäuren, (Fett-)Alkohole, Polyole, (natürliche) Wachse, natürliche Öle, Silikonöle, und zwar sowohl flüchtige als auch nichtflüchtige, sowie Kohlenwasserstoffe wie Erdöl, Petrolatum, Vaseline, Squalene und (iso-)Paraffin einteilen.

[0038] Die Tenside, darunter auch Emulgatoren, können kationischer, nichtionischer, anionischer oder amphoterer Art sein. Es können ein einzelner Tensidtyp und/oder Tensidkombinationen verwendet werden.

[0039] Beispiele für nichtionische Tenside sind alkoxylierte Verbindungen auf Fettalkohol-, Fettsäure- und Sorbitangrundlage.

[0040] Tenside des anionischen Typs können Fettsäureseifen, Laurylsulfatsalze, Laurylethersulfatsalze, Alkylbenzolsulfonate und alkylsäure Phosphate beinhalten.

[0041] Zu den amphoteren Tensiden zählen Substanzen wie Dialkylaminoxid und verschiedene Betaintypen, wie Cocosamidopropylbetain.

[0042] Die kationischen Tenside umfassen quartäre Ammoniumverbindungen (Quats) wie Cetyltrimethylammoniumchlorid oder -bromid.

[0043] Eine besondere Tensidklasse sind die Silikontenside, bei denen es sich um hochmolekulare Polymere des Dimethylpolysiloxans mit Polyoxyethylen- und/oder Polyoxypropylenseitenketten mit einem Molekulargewicht von 10 000 bis 50 000 Dalton handelt.

[0044] Im allgemeinen zählen zu den für die Herstellung von Emulsionen verwendeten Tensiden Emulgatoren, darunter Verbindungen mit einem HLB-Wert (HLBhydrophilic/lipophilic balance) im unteren sowie oberen Bereich, d. h. Verbindungen, die zur Bildung einer Wasser-in-Öl-Emulsion fähig sind, sowie Verbindungen, die zur Bildung einer Öl-in-Wasser-Emulsion fähig sind. Wird eine Wasser-in-Öl-Emulsion gewünscht, so schwankt der HLB-Wert des Emulgators bzw. der Emulgatormischung typischerweise zwischen ungefähr 1 und 7. Für eine Öl-in-Wasser-Emulsion liegt dieser HLB-Wert über 7.

[0045] Spezielle Emulgatoren beinhalten Emulgatoren, die zur Bildung einer lamellaren Phase (Flüssigkristall- oder Gelphase) fähig sind. Lamellare Phasen werden an der Öl-Wasser-Grenzfläche einer Öl-in-Wasser-Emulsion gebildet und enthalten direkt die freie Sphingoidbase und das Ceramid. Solche besonderen Emulgatoren sind zum Beispiel:

1. Fettsäuren + neutralisierte Fettsäuren:

– z. B. Stearinsäure, Isostearinsäure usw.

2. Glycerinmonofettsäureester + neutralisierte Fettsäuren:

- Glycerylstearat SE, Glyceryloleat SE

3. Glycerinmonofettsäureester + ethoxylierte Fettalkohole/ester:

- Glycerylstearat + Ceteareth-20 + verschiedene andere
- Glycerylstearat + PEG-20-Glycerylstearat

4. Stark ethoxylierte Fettalkohole + schwach ethoxylierte Fettalkohole (+ polare Emollientien):

- Steareth-2 + Steareth-21 (+ PPG-15-Stearylether/Fettalkohol)
- Ceteareth-6 + Ceteareth-25
- Cetearylalkohol + Ceteareth-20

5. Verschiedene Polyglycerinester + Kombinationen:

- Polyglyceryl-3-methylglucosedistearat
- Polyglyceryl-10-pentastearat + Behenylalkohol + Natriumstearoyllactylat
- Polyglyceryl-2-isostearat (bzw. -di/tri/tetraisostearat)
- Polyglyceryl-3-diisostearat

6. Verschiedene weitere Zuckerester:

- Cetearylglucosid + Cetearylalkohol
- Methylzellulosesesquistearat + PEG-20-Methylglucosesesquistearat
- Sorbitanstearat + Saccharosecocoat
- Sorbitanstearat + Polysorbat 60
- Saccharoseester (Laurat/Palmitat/Stearat/Oleat/ Isostearat)

7. Lecithine und andere Phospholipide:

- Lecithin

[0046] Zu den Treibmitteln zählen Propan, Butan, Isobutan, Dimethylether, Chlorfluoralkane, Kohlendioxid und Lachgas.

[0047] Zu den Lösungsmitteln zählen Ethylalkohol, Methylenchlorid, Isopropanol, Ethylether wie Ethoxyethanol und Butoxyethanol, Aceton, Tetrahydrofuran, Dimethylformamid, DMSO, Propylenglycol und Butylenglycol.

[0048] Zu den Feuchthaltemitteln zählen Proteine und Proteinhydrolysate, Aminosäuren, Sorbit, Glycerin, Sorbit, Glycole, vorzugsweise PEG 200–4000 sowie andere Polyole.

[0049] Zu den Verdickungsmitteln zählen vernetzte Polyacrylate, Silikongummis sowie Polysaccharidgummien wie Xanthan, Carrageenan, Gelatine, Pektin und Johannibrotkernmehl, Hyaluronsäure und carbonsäuregruppenhaltige Polymere.

[0050] Zu den Pulvern zählen Kreide, Talg, Stärke, Kaolin, Tone, Silikate und Carboxyvinylpolymere.

[0051] Zu den sonstigen Wirkstoffen zählen:

- Antioxidantien wie Butylhydroxytoluol, Ascorbinsäure und ihre Salze, EDTA, Hydrochinon, Tocopherole und Gallate;
- Konservierungsmittel wie para-Hydroxybenzoësäureester, Sorbinsäure, EDTA, Quaterniums, Benzoesäure, Imidazolidinylharnstoff, (Benzyl-)Alkohol;
- Enzymregulatoren wie Vitamine und andere Co-Faktoren;
- Penetrationsförderer wie Mono- oder Diester von C2-bis C10-Alkoholen und C8- bis C18-Fettsäuren, Propanole, Harnstoff, Zuckerester, POE-Ester oder -Ether von Fettsäuren bzw. -Alkoholen, Butan-1,4-diol, Tetrahydrofuran, Salicylat-Salze, Pyrrolidone, N-Alkyl-aza-cycloheptanone, Ölsäure, Linolsäure;
- Sonnenschutzfilter, die YV-Licht blockieren, wie PABAs, Cinnamat- und Salicylatderivate;
- sonstige Wirksubstanzen wie Farbstoffe oder Parfums.

[0052] Die Kombination dieser Bestandteile kann 5 bis 99% der Zusammensetzung enthalten.

[0053] Die erfindungsgemäßen Zusammensetzungen üben verschiedenartige positive und günstige Wirkungen auf die betroffenen Hautflächen aus, die sich folgendermaßen zusammenfassen lassen: verringerte Rötung, Trockenheit, Rauheit bzw. verringertes Abschuppen der Haut, verringter Juckreiz, Verringerung von

Hautläsionen, verbesserte Heilung kleiner Wunden, Verringerung der Entzündungssymptome auf den betroffenen Flächen sowie verringelter Infektiositätszustand der Haut auf den betroffenen Flächen.

[0054] Zu Hautkrankheiten, für die eine topische Anwendung einer erfindungsgemäßen Zusammensetzung günstig ist, zählen zum Beispiel Schuppenflechte, atopische Dermatitis, Kontaktdermatitis mit Juckreiz, allergisch bedingte Kontaktdermatitis, seborrhoische und sebostatische Dermatitis, Photodermatitis (UV-bedingtes Erythem), Akne, Ichthyose, Xerose sowie gealterte Haut. Zu den Hautinfektionen, für die eine topische Anwendung der erfindungsgemäßen Zusammensetzungen günstig ist, zählen bakterielle Infektionen, Pilzinfektionen, Hefeinfektionen sowie Virusinfektionen, zum Beispiel Schuppen, Impetigo, Pityriasis vesicolor, Tinea corporis, Rosacea, Herpes sowie Geschlechtskrankheiten.

[0055] Bei speziellen Hautproblemen wie Wunden, Verbrennungen oder Verbrühungen wird eine Kombination aus einer freien Sphingoidbase und einem Cerebrosid bevorzugt, da Cerebroside (im Gegensatz zu Ceramiden) tendenziell die Keratinozytenproliferation stimulieren.

[0056] Bei Hauterkrankungen, bei denen neben einer verringerten Barrierefunktion und Hautinfektionen Hyperproliferation, verringerte Differenzierung und verringertes Abschuppen allgemeine Symptome darstellen, kann die Mitverwendung von Ceramiden mit einer kurzkettigen Acylgruppe vorteilhaft sein. Diese kurzkettigen Ceramide weisen die zusätzliche Wirkung auf, daß sie in die Zelle permeieren und bekannterweise die Proliferation verringern, die Differenzierung verstärken und das Abschuppen verstärken.

[0057] Die vorliegende Erfindung wird nun anhand mehrerer Formulierungen und anhand einer Wirksamkeitsstudie, bei der Probanden mit unterschiedlichen Hautstörungen verwendet werden, beispielhaft erläutert. Außerdem wird die entzündungshemmende Wirksamkeit einer freien Sphingoidbase gezeigt.

#### Beispiel 1

Formulierungen, die Phytosphingosine und verschiedene Ceramide enthalten

[0058] Es folgen nun verschiedene Beispiele für geeignete erfindungsgemäße Formulierungen.

[0059] Bei den in diesen Formulierungen verwendeten Ceramiden und der freien Sphingoidbase handelt es sich um folgende:

Ceramid III:	N-Stearoylphytosphingosin
Ceramid IIIB:	N-Oleoylphytosphingosin
Ceramid VI:	N-alpha-Hydroxystearoylphytosphingosin
Phytosphingosin:	2-Aminoocadecan-1,3,4-triol
Phytoceramid I:	N-Stearoyloxyheptacosanoylphytosphingosin

Wasserfreie Barrierefcreme I mit Ceramid III, Ceramid VI und Phytosphingosin

INCI-Bezeichnung	Handelsbezeichnung	Prozentanteil (% w/w)
Hydriertes Lecithin		4,0
Glycerin		48,0
Butylenglycol		18,0
Jojobaöl		5,0
Propylenglycol-dicaprylat/dicaprat	Miglyol 840 (Huls)	10,0
Isocetylalkohol	Eutanol G16 (Henkel)	3,0
Tocopherylacetat		5,0
Dimethicon-copolyol-eicosonat		5,0
Ceramid 3	Ceramid III (Cosmoferm)	0,5
	Ceramid IIIB (Cosmoferm)	0,5
Ceramid 6	Ceramid VI (Cosmoferm)	0,5
Phytosphingosin	Phytosphingosin (Cosmoferm)	0,5

Wasserfreie Barrierefcreme II und III mit Ceramid III, Ceramid VI und Phytosphingosin sowie zusätzlich Cholesterin und Stearinsäure

INCI-Bezeichnung	Handelsbezeichnung	Prozentanteil (% w/w)	
Hydriertes Lecithin	Amisol 905 (Lucas Meyer)	4,0	4,0
Glycerin		30,0	24,0
Butylenglycol		20,0	20,0
Glycerophospholipide	Biophilic S (Lucas Meyer)	1,5	1,5
Jojobaöl		5,0	5,0
Paraffin		10,0	10,0
Propylenglycoldicaprylat/dicaprat	Myritol PC (Henkel)	10,0	10,0
Isocetylalkohol	Eutanol G16 (Henkel)	8,0	8,0
Hydriertes Pflanzenöl	Cremeol HF52 (Aarhus)	5,0	5,0
Tocopherylacetat	BASF	5,0	5,0
Ceramid 3	Ceramid III (Cosmoferm)	0,25	1,25
	Ceramid IIIB (Cosmoferm)	0,25	1,25
Ceramid 6	Ceramid VI (Cosmoferm)	0,25	1,25
Phytosphingosin	Phytosphingosin (Cosmoferm)	0,25	1,25
Cholesterin		0,25	1,25
Stearinsäure	Unichema	0,25	1,25

[0060] Amisol 905 40% hydriertes Lecithin, 30% Glycerin, 30% Butylenglycol.

[0061] Bei der INCI-Formulierung wurden die Prozentsätze für Glycerin und Butylenglycol korrigiert.

Barrierefcreme IV mit Phytoceramid I, Ceramid III und IIIB, Ceramid VI, Phytosphingosin und Acetylphytosphingosin

INCI-Bezeichnung	Handelsbezeichnung	Prozentanteil (% w/w)
Lecithin (und) C12-16-Alkohole (und) Palmitinsäure	Biophilic S (Lucas Meyers)	2,0
Polyglyceryl-3-methylglucosedi-stearat	Tego Care 450 (Goldschmidt)	2,0
Cetearylalkohol	Lanette O (Henkel)	1,0
Propylenglycoldicaprylat/dicaprat	Myritol PC (Henkel)	10,0
Isocetylalkohol	Eutanol G16 (Henkel)	10,0
Reiskleieöl		5,0
Tocopherylacetat	BASF	2,0
Ceramid 3	Ceramid III (Cosmoferm) Ceramid IIIB (Cosmoferm)	0,5 0,5
Ceramid 6	Ceramid VI (Cosmoferm)	0,5
Phytosphingosin	Phytosphingosin (Cosmoferm)	0,5
Ceramid 1	Phytoceramid 1 (Cosmoferm)	0,1
Acetylphytosphingosin	C2-Ceramid (Cosmoferm)	0,1
Stearinsäure		0,5
Cholesterin		0,5
Butylenglycol		6,0

Mischparabene in Phenoxyethanol	Phenonip	0,6
Wasser		64,4

Liposomenformulierung mit Ceramid III, Ceramid IIIB, Ceramid VI und Phytosphingosin sowie zusätzlich Cholesterin und Linolsäure

INCI-Bezeichnung	Handelsbezeichnung	Prozentanteil (% w/w)
Natriumlauroyl-lactylat		9,0
Tocopherolacetat		0,01
Carbomer		0,3
Ceramid 3	Ceramid III (Cosmoferm) Ceramid IIIB (Cosmoferm)	0,2 0,2
Ceramid 6	Ceramid VI (Cosmoferm)	0,1
Phytosphingosin	Phytosphingosin (Cosmoferm)	0,5
Linolsäure		0,25
Cholesterin		0,25
Wasser		89,2

#### Beispiel 2

##### Auswertung der Wirksamkeit von Barrierefcreme I

[0062] Zur Prüfung der Wirksamkeit einer Zusammensetzung mit einer freien Sphingoidbase und einem Ceramid trugen verschiedene Probanden, die an unterschiedlichen Hautstörungen litten, die Barrierefcreme I täglich auf. Die Ergebnisse sind in Tabelle 1 angegeben. Die Verwendung einer erfundungsgemäßen Barrierefcreme führt deutlich zu einer wesentlichen Verbesserung der betroffenen Hautflächen.

Tabelle 1

Proband	Leiden	Anwendung	Wirkung
1	Psoriasis- Läsionen am rechten Bein	8 Wochen 1 x täglich	Starke Besserung; Läsionen praktisch verschwunden; kleine Wunden scheinen schneller zu heilen
2	Trockene xerotische Haut, insbesondere auf den Wangen	3 Wochen 1 x täglich	Deutliche Verbesserung; Haut schuppt weniger ab und ist weniger gerötet
3	Ganzkörper- ichtyosis	8 Wochen 1 x täglich, nur Gesicht	Sichtbare Verbesserung; kein Juckreiz wie bei Harnstoffcreme
4	Atopische Haut	4 Wochen 1 x täglich	Verbesserung; vergleichbar mit Corticosteroidcreme
5	Psoriasis- Läsionen am Ellbogen	4 Wochen 1 x pro Tag	Verbesserung; beim Absetzen treten die Läsionen wieder auf

## Beispiel 3

Wirkung der freien Sphingoidbase Phytosphingosin auf die Cytokinsekretion als Marker für entzündungshemmende Wirksamkeit

Prinzip:

- [0063] Die Wirkung von Phytosphingosin wurde ex vivo an exzidierten menschlichen Hautexplantaten beurteilt.
- [0064] Das Explantat wurde mit UB-B-Strahlen als physikalischem, entzündungsförderndem Stress behandelt.
- [0065] Die entzündungshemmende Wirkung von Phytosphingosin wurde durch Bestimmen der Cytokin-IL-1 $\alpha$ -Menge in dem Inkubationsmedium der Hautexplantate ausgewertet.

Protokoll:

- Präparation der nach schönheitschirurgischem Eingriff erhaltenen menschlichen Hautexplantate nach Standardmethoden.
- Auftragung des Testprodukts: 0% (Placebo), 0,2% bzw. 0,5% Phytosphingosin (PS) in Propylenglycol/Ethanol (60/40). Als Bezugsprodukt wurde Dexamethason (1  $\mu$ M) verwendet.
- Die Produkte wurden vor und nach der Bestrahlung aufgetragen ( $\sim 2$  mg/cm $^2$ ).
- Die Sekretion von IL-1 $\alpha$  wurde mittels Standard-ELISA-Technik in dem Inkubationsmedium der Hautexplantate bestimmt.

– Jede Versuchsbedingung wurde in dreifacher Wiederholung durchgeführt.

Ergebnisse:

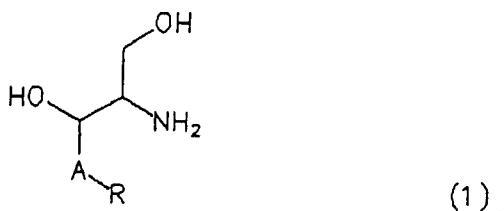
Vor UV-B	Nach UV-B	Dexamethason	Placebo	0,2% PS	0,5% PS
48	205	116*	165	82*	92*

\* Signifikante Wirkung  $P < 0,05$

– Die Ergebnisse sind in pg pro ml IL-1 $\alpha$  ausgedrückt.

**Patentansprüche**

1. Zusammensetzung zur topischen Anwendung, enthaltend eine Kombination einer freien Sphingoidbase und eines Ceramids, wobei die freie Sphingoidbase die allgemeine Struktur der Formel 1

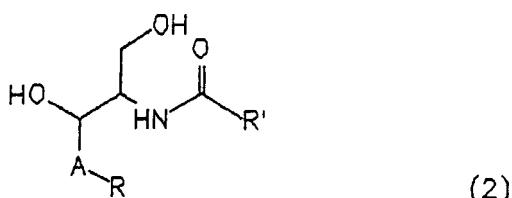


in der

A  $\text{CH}_2-\text{CH}_2$ ,  $\text{CH}=\text{CH}$  oder  $\text{C}(\text{H})\text{OH}-\text{CH}_2$  bedeutet und

R eine geradkettige oder verzweigte Alkylgruppe mit 10 bis 22 Kohlenstoffatomen, die gegebenenfalls eine oder mehrere Doppelbindungen enthalten kann und/oder gegebenenfalls durch eine oder mehrere Hydroxygruppen substituiert sein kann, bedeutet und vorzugsweise eine geradkettige Alkylgruppe mit 12 bis 18 Kohlenstoffatomen, stärker bevorzugt eine geradkettige Alkylgruppe mit 13 Kohlenstoffatomen, bedeutet, aufweist und

das Ceramid die allgemeine Struktur der Formel 2



in der

A und R wie oben definiert sind und

R' eine geradkettige oder verzweigte Alkylgruppe mit 13 bis 55 Kohlenstoffatomen, vorzugsweise 15 bis 50 Kohlenstoffatomen, stärker bevorzugt 17 bis 44 Kohlenstoffatomen bedeutet, wobei die Alkylkette gegebenenfalls durch ein Sauerstoffatom oder eine innere Estergruppe unterbrochen sein kann, gegebenenfalls eine oder mehrere Doppelbindungen enthalten kann und gegebenenfalls durch eine oder mehrere Hydroxygruppen substituiert sein kann, aufweist.

2. Zusammensetzung nach Anspruch 1, wobei die freie Sphingoidbase aus der Gruppe Sphingosin, Sphinganin und Phytosphingosin stammt.

3. Zusammensetzung nach Anspruch 1 oder 2, wobei es sich bei dem Ceramid um ein Ceramid handelt, das in bezug auf die stereochemische Konfiguration einem aus Säugetierhaut isolierbaren Ceramid entspricht.

4. Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 1–3, wobei es sich bei dem Ceramid um eine Mischung aus zwei oder mehr unterschiedlichen Ceramiden handelt.

5. Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 1–4, wobei die Zusammensetzung weiterhin eine oder mehrere zusätzliche Hautlipidverbindungen enthält.

6. Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 1–5, wobei die Zusammensetzung weiterhin ein Ceramid aus der Gruppe der Glycoceramide und kurzkettigen Ceramide enthält.
7. Zusammensetzung nach Anspruch 1, wobei es sich um eine dermatologische Zusammensetzung handelt.
8. Zusammensetzung nach Anspruch 1, wobei es sich um eine kosmetische Zusammensetzung handelt.
9. Verwendung der Zusammensetzung nach Anspruch 1 zur Herstellung einer topischen Zusammensetzung für die Behandlung einer mit beeinträchtigter Barrierefunktion einhergehenden Hautkrankheit.
10. Verwendung nach Anspruch 9, wobei diese Hautkrankheit weiterhin mit einer Krankheit aus der Gruppe gestörter Regulation des Zellwachstums bzw. der Zelldifferenzierung, Entzündungszustand oder Infektionszustand einhergeht.
11. Nichttherapeutisches Verfahren zur Behandlung einer mit gestörter Barrierefunktion einhergehenden Hauterkrankung, bei dem eine Zusammensetzung nach Anspruch 1 topisch verabreicht wird.
12. Verfahren nach Anspruch 11, wobei diese Hautkrankheit weiterhin mit einer Krankheit aus der Gruppe gestörter Regulation des Zellwachstums bzw. der Zelldifferenzierung, Entzündungszustand oder Infektionszustand einhergeht.

Es folgt kein Blatt Zeichnungen