

(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
27. Dezember 2002 (27.12.2002)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 02/102371 A1

(51) Internationale Patentklassifikation⁷: **A61K 31/375**,
A61P 17/02

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP02/06598

(22) Internationales Anmeldedatum:
14. Juni 2002 (14.06.2002)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:
101 28 911.1 15. Juni 2001 (15.06.2001) DE

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von
US): **BEIERSDORF AG** [DE/DE]; Unnastrasse 48, 20245
Hamburg (DE).

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): **SAUERMANN**,
Kirsten [DE/DE]; Reichenberger Strasse 63A,
10999 Berlin (DE). **SCHIMPF, Ralph** [DE/DE];
Franz-Rabe-Strasse 6, 25474 Bönningstedt (DE). **FIL-
BRY, Alexander** [DE/DE]; Niendorfer Kirchenweg 5B,
22459 Hamburg (DE). **WEPF, Roger** [DE/DE]; Ernst-Mit-
telbach-Ring 2P, 22455 Hamburg (DE). **SCHREINER**,

Volker [DE/DE]; Eimsbütteler Chaussee 67, 20259 Ham-
burg (DE). **JASPERS, Sören** [DE/DE]; Achtern Diek 11,
20259 Hamburg (DE). **SCHÖNROCK, Uwe** [DE/DE];
Lerchenweg 33, 23866 Nahe (DE). **ENNEN, Joachim**
[DE/DE]; Duvenstedter Damm 52, 22397 Hamburg (DE).
SAUERMANN, Gerhard [DE/DE]; Hambrook 14, 24649
Hamburg (DE).

(74) Gemeinsamer Vertreter: **BEIERSDORF AG**; Unnas-
trasse 48, 20245 Hamburg (DE).

(81) Bestimmungsstaaten (national): JP, US.

(84) Bestimmungsstaaten (regional): europäisches Patent (AT,
BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC,
NL, PT, SE, TR).

Veröffentlicht:

- mit internationalem Recherchenbericht
- vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche geltenden
Frist; Veröffentlichung wird wiederholt, falls Änderungen
eintreffen

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: USE OF ASCORBIC ACID FOR PRODUCING TOPICAL PREPARATIONS WITH ANGIOGENETIC EFFECTS

(54) Bezeichnung: VERWENDUNG VON ASCORBINSÄURE ZUR HERSTELLUNG ANGIOGENETISCH WIRKSAMER
TOPISCHER ZUBEREITUNGEN

(57) Abstract: The invention relates to the use of ascorbic acid for producing topical preparations with angiogenetic effects.

(57) Zusammenfassung: Verwendung von Ascorbinsäure zur Herstellung angiogenetisch wirksamer topischer Zubereitungen.



WO 02/102371 A1

Beschreibung

Verwendung von Ascorbinsäure zur Herstellung angiogenetisch wirksamer topischer Zubereitungen

Die vorliegende Erfindung betrifft die Verwendung von Ascorbinsäure zur Herstellung angiogenetisch wirksamer topischer Zubereitungen, insbesondere kosmetischer und dermatologischer Zubereitungen.

Das Blutgefäßsystem dient der Versorgung von Geweben mit Nährstoffen, Vitaminen, Sauerstoff, dem Transport von Hormonen von Sekretions- zu Zielorganen und der Entsorgung von metabolischen Endprodukten wie CO_2 zum Ausscheidungsorgan Lunge oder Harnstoff zur Ausscheidung via Niere.

Eines der wenigen Gewebe, die physiologischerweise nicht durchblutet sind, ist die Epidermis. Sie wird über die Mikrokapillaren der Dermis, die in einem in der Jugend regelmäßigen Muster von Papillen (Retezapfen) in die Epidermis vorstoßen, versorgt. Diese Architektur wurde mittels der klassischen Histologie - Bipsieentnahme, Fixierung, Färbung und zahllose Schnitte - ermittelt und erkannt. Die quantitative histometrische Beschreibung wird durch prozessbedingte Schrumpfung der Gewebeproben erschwert bzw. verzerrt. Trotz allem erlaubte die klassische Technik, altersbedingte Degeneration der Mikrokapillarsysteme und Einebnung der Retezapfen, d.h. der Grenzzone Epidermis / Dermis zu erkennen. Dies zieht eine verminderte Ver- und Entsorgung der Epidermis nach sich (Verkleinerung der Transportfläche). Auch das Ausmaß der Verzahnungsfläche Epidermis/Dermis wird geringer, was zu einer verminderten mechanischen Festigkeit und Elastizität der Haut führt.

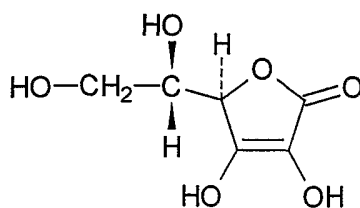
Status und Veränderungen des Mikrokapillarsystems und des Retezapfenmusters lassen sich mittels moderner Techniken wie der konfokalen Mikroskopie in vivo - d.h. verlet-

zungsfrei, beliebig oft wiederholbar und dynamisch auf aktuelle Einflüsse reagierend - an Probanden rasch (Minuten) darstellen, verfolgen und quantifizieren sowohl hinsichtlich der Dichte der Retezapfen bzw. Mikrokapillaren (Anzahl/Flächeneinheit) als auch in ihrer Höhe, was eine Abschätzung der Größe der Austauschfläche ermöglicht.

Antioxidantien sind chemische Substanzen unterschiedlichster Struktur, die unerwünschte, durch Sauerstoff-Einwirkungen und andere oxidative Prozesse bedingte Veränderungen in den zu schützenden Stoffen hemmen oder verhindern. Antioxidantien werden insbesondere eingesetzt, um organische Produkte zu schützen, namentlich Fette und Öle, aber auch Wirk- und Zusatzstoffe wie beispielsweise Aromastoffe und dergleichen. Als Antioxidantien wirksam sind beispielsweise durch sterisch hindernde Gruppen substituierte Phenole, Hydrochinone, Brenzcatechine und aromatische Amine sowie deren Metall-Komplexe. Für Fette, Lebensmittel und insbesondere auch kosmetische und dermatologische Zubereitungen eignen sich Tocopherol, Butylhydroxyanisol (BHA), Butylhydroxytoluol (BHT), Octyl- und Dodecylgallat sowie Ascorbin-, Milch-, Citronen- und Weinsäure sowie deren Salze

An sich vorzügliches Antioxidantien werden gewählt aus der Gruppe der Ascorbinsäure und der Ascorbylverbindungen.

L-Ascorbinsäure {(R)-5-[(S)-1,2-Dihydroxyethyl]-3,4-dihydroxy-5-H-furan-2-on, Vitamin C} zeichnet sich durch die Strukturformel



aus. Sie ist leicht löslich in Wasser, gut löslich in Alkohol, unlöslich in Ether, Petrolether, Chloroform, Benzol sowie in Fetten u. fetten Ölen. Ascorbinsäure ist ein Endiol und wirkt als Reduktor stark reduzierend. Ascorbinsäure ist wärmeempfindlich und wird insbesondere in Gegenwart von Schwermetallspuren sowie in alkalischem Milieu durch Licht und Luftsauerstoff zersetzt, in reinem, trockenem Zustand ist sie dagegen relativ beständig gegen Licht, Luft und Wärme.

Es war indes überraschend und für den Fachmann nicht vorherzusehen, daß die Verwendung von Ascorbinsäure zur Herstellung angiogenetisch wirksamer topischer Zubereitungen, insbesondere kosmetischer und dermatologischer Zubereitungen, den Nachteilen des Standes der Technik abhelfen.

Regelmäßige topische Anwendung von Ascorbinsäure auf Haut älterer Probanden führt zu reversibel und in den Bereich jugendlicher Haut erhöhter Retezapfen- und Mikrokapillarendichte. Diese strukturellen Veränderungen äußern sich sowohl in Verbesserung von Elastizitätsparametern der Haut (verlangsamte Bildung von Saugblasen) als auch des Feuchtigkeitsgehaltes und der Rauigkeit der Hornschicht. Besonders ausgeprägt äußert sich diese juvenile Anatomie in der sie begleitenden optimierten Funktion bei der Antwort auf Stress (physikalischen Stress wie Kälte oder Trockenheit, aggressive Agenzien wie Tenside, Stingsings-Promotoren oder andere Irritantien, immunologisch in rascherer Abheilung von Dermatosen, Wundheilung oder bei mikrobiellem Befall usw.).

Die erfindungsgemäßen kosmetischen oder dermatologischen Zubereitungen können wie üblich zusammengesetzt sein und zur Behandlung, der Pflege und der Reinigung der Haut und/oder der Haare und als Schminkprodukt in der dekorativen Kosmetik dienen. Sie enthalten bevorzugt 0,001 Gew.-% bis 10 Gew.-%, bevorzugt 0,05 Gew.-% bis 5 Gew.-%, insbesondere 0,1 - 2,0 Gew.-%, bezogen auf das Gesamtgewicht der Zubereitungen, an Ascorbinsäure.

Es ist erfindungsgemäß bevorzugt, den erfindungsgemäß verwendeten Wirkstoffkombinationen bzw. kosmetischen oder dermatologischen Zubereitungen, solche Wirkstoffkombinationen enthaltend Komplexbildner zuzufügen.

Komplexbildner sind an sich bekannte Hilfsstoffe der Kosmetologie bzw. der medizinischen Galenik. Durch die Komplexierung von störenden Metallen wie Mn, Fe, Cu und anderer können beispielsweise unerwünschte chemische Reaktionen in kosmetischen oder dermatologischen Zubereitungen verhindert werden.

Komplexbildner, insbesondere Chelatoren, bilden mit Metallatomen Komplexe, welche bei Vorliegen eines oder mehrerer mehrbasiger Komplexbildner, also Chelatoren, Metallacyclen darstellen. Chelate stellen Verbindungen dar, in denen ein einzelner Ligand mehr als eine Koordinationsstelle an einem Zentralatom besetzt. In diesem Falle werden also nor-

malerweise gestreckte Verbindungen durch Komplexbildung über ein Metall-Atom od. -Ion zu Ringen geschlossen. Die Zahl der gebundenen Liganden hängt von der Koordinationszahl des zentralen Metalls ab. Voraussetzung für die Chelatbildung ist, daß die mit dem Metall reagierende Verbindung zwei oder mehr Atomgruppierungen enthält, die als Elektronendonatoren wirken.

Der oder die Komplexbildner können vorteilhaft aus der Gruppe der üblichen Verbindungen gewählt werden, wobei bevorzugt mindestens eine Substanz aus der Gruppe bestehend aus Weinsäure und deren Anionen, Citronensäure und deren Anionen, Aminopolycarbonsäuren und deren Anionen (wie beispielsweise Ethylendiamintetraessigsäure (EDTA) und deren Anionen, Nitrilotriessigsäure (NTA) und deren Anionen, Hydroxyethylendiaminotriessigsäure (HOEDTA) und deren Anionen, Diethylenaminopentaessigsäure (DPTA) und deren Anionen, trans-1,2-Diaminocyclohexantetraessigsäure (CDTA) und deren Anionen).

Der oder die Komplexbildner sind erfindungsgemäß vorteilhaft in kosmetischen oder dermatologischen Zubereitungen bevorzugt zu 0,01 Gew.-% bis 10 Gew.-%, bevorzugt zu 0,05 Gew.-% bis 5 Gew.-%, insbesondere bevorzugt zu 0,1 - 2,0 Gew.-%, bezogen auf das Gesamtgewicht der Zubereitungen, enthalten.

Zur Anwendung werden die kosmetischen und dermatologischen Zubereitungen erfindungsgemäß in der für Kosmetika üblichen Weise auf die Haut und/oder die Haare in ausreichender Menge aufgebracht.

Erfindungsgemäße kosmetische und dermatologische Zubereitungen können in verschiedenen Formen vorliegen. So können sie z.B. eine Lösung, eine wasserfreie Zubereitung, eine Emulsion oder Mikroemulsion vom Typ Wasser-in-Öl (W/O) oder vom Typ Öl-in-Wasser (O/W), eine multiple Emulsionen, beispielsweise vom Typ Wasser-in-Öl-in-Wasser (W/O/W), ein Gel, einen festen Stift, eine Salbe oder auch ein Aerosol darstellen. Es ist auch vorteilhaft, Ascorbinsäure in verkapselter Form darzureichen, z.B. in Kollagenmatrices und anderen üblichen Verkapselungsmaterialien, z.B. als Celluloseverkapselungen, in Gelatine, Wachsmatrices oder liposomal verkapselt. Insbesondere Wachsmatrices wie sie in der DE-OS 43 08 282 beschrieben werden, haben sich als günstig herausgestellt.

Es ist auch möglich und vorteilhaft im Sinne der vorliegenden Erfindung, erfindungsgemäß verwendete Wirkstoffkombinationen in wäßrige Systeme bzw. Tensidzubereitungen zur Reinigung der Haut und der Haare einzufügen.

Die erfindungsgemäßen kosmetischen und dermatologischen Zubereitungen können kosmetische Hilfsstoffe enthalten, wie sie üblicherweise in solchen Zubereitungen verwendet werden, z.B. Konservierungsmittel, Bakterizide, Parfüme, Substanzen zum Verhindern des Schäumens, Farbstoffe, Pigmente, die eine färbende Wirkung haben, Verdickungsmittel, oberflächenaktive Substanzen, Emulgatoren, weichmachende, anfeuchtende und/oder feuchthaltende Substanzen, Fette, Öle, Wachse oder andere übliche Bestandteile einer kosmetischen oder dermatologischen Formulierung wie Alkohole, Polyole, Polymere, Schaumstabilisatoren, Elektrolyte, organische Lösemittel oder Silikonderivate.

Insbesondere können erfindungsgemäß verwendete Wirkstoffkombinationen auch mit anderen Antioxidantien und/oder Radikalfängern kombiniert werden.

Vorteilhaft werden solche Antioxidantien gewählt aus der Gruppe bestehend aus Aminosäuren (z.B. Glycin, Histidin, Tyrosin, Tryptophan) und deren Derivate, Imidazole (z.B. Urocaninsäure) und deren Derivate, Peptide wie D,L-Carnosin, D-Carnosin, L-Carnosin und deren Derivate (z.B. Anserin), Carotinoide, Carotine (z.B. α -Carotin, β -Carotin, Lycopin) und deren Derivate, Chlorogensäure und deren Derivate, Liponsäure und deren Derivate (z.B. Dihydroliponsäure), Aurothioglucose, Propylthiouracil und andere Thiole (z.B. Thioredoxin, Glutathion, Cystein, Cystin, Cystamin und deren Glycosyl-, N-Acetyl-, Methyl-, Ethyl-, Propyl-, Amyl-, Butyl- und Lauryl-, Palmitoyl-, Oleyl-, γ -Linoleyl-, Cholesteryl- und Glycerylester) sowie deren Salze, Dilaurylthiodipropionat, Distearylthiodipropionat, Thiodipropionsäure und deren Derivate (Ester, Ether, Peptide, Lipide, Nukleotide, Nukleoside und Salze) sowie Sulfoximinverbindungen (z.B. Buthioninsulfoximine, Homocysteininsulfoximin, Buthioninsulfone, Penta-, Hexa-, Heptathioninsulfoximin) in sehr geringen verträglichen Dosierungen (z.B. pmol bis μ mol/kg), ferner (Metall)-Chelatoren (z.B. α -Hydroxyfettsäuren, Palmitinsäure, Phytinsäure, Lactoferrin), α -Hydroxysäuren (z.B. Citronensäure, Milchsäure, Apfelsäure), Huminsäure, Gallensäure, Gallenextrakte, Bilirubin, Biliverdin, EDTA, EGTA und deren Derivate, ungesättigte Fettsäuren und deren Derivate (z.B. γ -Linolensäure, Linolsäure, Ölsäure), Folsäure und deren Derivate, Ubichinon und Ubichinol und deren Derivate, Tocopherole und Derivate (z.B. Vitamin-E-acetat), Vitamin A und Derivate (Vitamin-A-palmitat) sowie Koniferylbenzoat des Benzoeharzes, Rutinsäure und deren Derivate, Butylhydroxytoluol, Butylhydroxyanisol, Nordihydroguajakharzsäure,

Nordihydroguajaretsäure, Trihydroxybutyrophenon, Harnsäure und deren Derivate, Mannose und deren Derivate, Sesamol, Sesamolin, Zink und dessen Derivate (z.B. ZnO, ZnSO₄) Selen und dessen Derivate (z.B. Selenmethionin), Stilbene und deren Derivate (z.B. Stilbenoxid, Trans-Stilbenoxid) und die erfindungsgemäß geeigneten Derivate (Salze, Ester, Ether, Zucker, Nukleotide, Nukleoside, Peptide und Lipide) dieser genannten Wirkstoffe.

Die Menge der vorgenannten Antioxidantien (eine oder mehrere Verbindungen) in den Zubereitungen beträgt vorzugsweise 0,001 bis 30 Gew.-%, besonders bevorzugt 0,05 - 20 Gew.-%, insbesondere 1 - 10 Gew.-%, bezogen auf das Gesamtgewicht der Zubereitung.

Sofern Vitamin E und/oder dessen Derivate das oder die zusätzlichen Antioxidantien darstellen, ist vorteilhaft, deren jeweilige Konzentrationen aus dem Bereich von 0,001 - 10 Gew.-%, bezogen auf das Gesamtgewicht der Formulierung, zu wählen.

Sofern Vitamin A, bzw. Vitamin-A-Derivate, bzw. Carotine bzw. deren Derivate das oder die zusätzlichen Antioxidantien darstellen, ist vorteilhaft, deren jeweilige Konzentrationen aus dem Bereich von 0,001 - 10 Gew.-%, bezogen auf das Gesamtgewicht der Formulierung, zu wählen.

Erfindungsgemäße Emulsionen sind vorteilhaft und enthalten z.B. die genannten Fette, Öle, Wachse und anderen Fettkörper, sowie Wasser und einen Emulgator, wie er üblicherweise für einen solchen Typ der Formulierung verwendet wird.

Die Lipidphase kann vorteilhaft gewählt werden aus folgender Substanzgruppe:

- Mineralöle, Mineralwachse
- Öle, wie Triglyceride der Caprin- oder der Caprylsäure, ferner natürliche Öle wie z.B. Rizinusöl;
- Fette, Wachse und andere natürliche und synthetische Fettkörper, vorzugsweise Ester von Fettsäuren mit Alkoholen niedriger C-Zahl, z.B. mit Isopropanol, Propylenglykol oder Glycerin, oder Ester von Fettalkoholen mit Alkansäuren niedriger C-Zahl oder mit Fettsäuren;
- Alkylbenzoate;
- Silikonöle wie Dimethylpolysiloxane, Diethylpolysiloxane, Diphenylpolysiloxane sowie Mischformen daraus.

Die Ölphase der Emulsionen, Oleogele bzw. Hydrodispersionen oder Lipodispersionen im Sinne der vorliegenden Erfindung wird vorteilhaft gewählt aus der Gruppe der Ester aus gesättigten und/oder ungesättigten, verzweigten und/oder unverzweigten Alkancarbonsäuren einer Kettenlänge von 3 bis 30 C-Atomen und gesättigten und/oder ungesättigten, verzweigten und/oder unverzweigten Alkoholen einer Kettenlänge von 3 bis 30 C-Atomen, aus der Gruppe der Ester aus aromatischen Carbonsäuren und gesättigten und/oder ungesättigten, verzweigten und/oder unverzweigten Alkoholen einer Kettenlänge von 3 bis 30 C-Atomen. Solche Esteröle können dann vorteilhaft gewählt werden aus der Gruppe Isopropylmyristat, Isopropylpalmitat, Isopropylstearat, Isopropyleat, n-Butylstearat, n-Hexyllaurat, n-Decyleat, Isooctylstearat, Isononylsteat, Isononylisononanoat, 2-Ethylhexylpalmitat, 2-Ethylhexyllaurat, 2-Hexyldecylstearat, 2-Octyldodecylpalmitat, Oleyloleat, Oleylerucat, Erucyleat, Erucylrucat sowie synthetische, halbsynthetische und natürliche Gemische solcher Ester, z.B. Jojobaöl.

Ferner kann die Ölphase vorteilhaft gewählt werden aus der Gruppe der verzweigten und unverzweigten Kohlenwasserstoffe und -wachse, der Silikonöle, der Dialkylether, der Gruppe der gesättigten oder ungesättigten, verzweigten oder unverzweigten Alkohole, sowie der Fettsäuretriglyceride, namentlich der Triglycerinester gesättigter und/oder ungesättigter, verzweigter und/oder unverzweigter Alkancarbonsäuren einer Kettenlänge von 8 bis 24, insbesondere 12 - 18 C-Atomen. Die Fettsäuretriglyceride können beispielsweise vorteilhaft gewählt werden aus der Gruppe der synthetischen, halbsynthetischen und natürlichen Öle, z.B. Olivenöl, Sonnenblumenöl, Sojaöl, Erdnußöl, Rapsöl, Mandelöl, Palmöl, Kokosöl, Palmkernöl und dergleichen mehr.

Auch beliebige Abmischungen solcher Öl- und Wachskomponenten sind vorteilhaft im Sinne der vorliegenden Erfindung einzusetzen. Es kann auch gegebenenfalls vorteilhaft sein, Wachse, beispielsweise Cetylpalmitat, als alleinige Lipidkomponente der Ölphase einzusetzen.

Vorteilhaft wird die Ölphase gewählt aus der Gruppe 2-Ethylhexylisostearat, Octyldodecanol, Isotridecylisononanoat, Isoleicosan, 2-Ethylhexylcocoat, C₁₂₋₁₅-Alkylbenzoat, Capryl-Caprinsäure-triglycerid, Dicaprylylether.

Besonders vorteilhaft sind Mischungen aus C_{12-15} -Alkylbenzoat und 2-Ethylhexylisostearat, Mischungen aus C_{12-15} -Alkylbenzoat und Isotridecylisononanoat sowie Mischungen aus C_{12-15} -Alkylbenzoat, 2-Ethylhexylisostearat und Isotridecylisononanoat.

Von den Kohlenwasserstoffen sind Paraffinöl, Squalan und Squalen vorteilhaft im Sinne der vorliegenden Erfindung zu verwenden.

Vorteilhaft kann die Ölphase ferner einen Gehalt an cyclischen oder linearen Silikonölen aufweisen oder vollständig aus solchen Ölen bestehen, wobei allerdings bevorzugt wird, außer dem Silikonöl oder den Silikonölen einen zusätzlichen Gehalt an anderen Ölphasenkomponenten zu verwenden.

Vorteilhaft wird Cyclomethicon (Octamethylcyclotetrasiloxan) als erfindungsgemäß zu verwendendes Silikonöl eingesetzt. Aber auch andere Silikonöle sind vorteilhaft im Sinne der vorliegenden Erfindung zu verwenden, beispielsweise Hexamethylcyclotrisiloxan, Polydimethylsiloxan, Poly(methylphenylsiloxan).

Besonders vorteilhaft sind ferner Mischungen aus Cyclomethicon und Isotridecylisononanoat, aus Cyclomethicon und 2-Ethylhexylisostearat.

Die wäßrige Phase der erfindungsgemäßen Zubereitungen enthält gegebenenfalls vorteilhaft Alkohole, Diole oder Polyole niedriger C-Zahl, sowie deren Ether, vorzugsweise Ethanol, Isopropanol, Propylenglykol, Glycerin, Ethylenglykol, Ethylenglykolmonoethyl- oder -monobutylether, Propylenglykolmonomethyl-, -monoethyl- oder -monobutylether, Diethylenglykolmonomethyl- oder -monoethylether und analoge Produkte, ferner Alkohole niedriger C-Zahl, z.B. Ethanol, Isopropanol, 1,2-Propandiol, Glycerin sowie insbesondere ein oder mehrere Verdickungsmittel, welches oder welche vorteilhaft gewählt werden können aus der Gruppe Siliciumdioxid, Aluminiumsilikate, Polysaccharide bzw. deren Derivate, z.B. Hyaluronsäure, Xanthangummi, Hydroxypropylmethylcellulose, besonders vorteilhaft aus der Gruppe der Polyacrylate, bevorzugt ein Polyacrylat aus der Gruppe der sogenannten Carbopole, beispielsweise Carbopole der Typen 980, 981, 1382, 2984, 5984, jeweils einzeln oder in Kombination.

Insbesondere werden Gemische der vorstehend genannten Lösemittel verwendet. Bei alkoholischen Lösemitteln kann Wasser ein weiterer Bestandteil sein.

Erfindungsgemäße Emulsionen sind vorteilhaft und enthalten z.B. die genannten Fette, Öle, Wachse und anderen Fettkörper, sowie Wasser und einen Emulgator, wie er üblicherweise für einen solchen Typ der Formulierung verwendet wird.

Gele gemäß der Erfindung enthalten üblicherweise Alkohole niedriger C-Zahl, z.B. Ethanol, Isopropanol, 1,2-Propandiol, Glycerin und Wasser bzw. ein vorstehend genanntes Öl in Gegenwart eines Verdickungsmittels, das bei ölig-alkoholischen Gelen vorzugsweise Siliciumdioxid oder ein Aluminiumsilikat, bei wäßrig-alkoholischen oder alkoholischen Gelen vorzugsweise ein Polyacrylat ist.

Als Treibmittel für erfindungsgemäße, aus Aerosolbehältern versprühbare Zubereitungen sind die üblichen bekannten leichtflüchtigen, verflüssigten Treibmittel, beispielsweise Kohlenwasserstoffe (Propan, Butan, Isobutan) geeignet, die allein oder in Mischung miteinander eingesetzt werden können. Auch Druckluft ist vorteilhaft zu verwenden.

Vorteilhaft können erfindungsgemäße Zubereitungen außerdem Substanzen enthalten, die UV-Strahlung im UVB-Bereich absorbieren, wobei die Gesamtmenge der Filtersubstanzen z.B. 0,1 Gew.-% bis 30 Gew.-%, vorzugsweise 0,5 bis 10 Gew.-%, insbesondere 1,0 bis 6,0 Gew.-% beträgt, bezogen auf das Gesamtgewicht der Zubereitungen, um kosmetische Zubereitungen zur Verfügung zu stellen, die das Haar bzw. die Haut vor dem gesamten Bereich der ultravioletten Strahlung schützen. Sie können auch als Sonnenschutzmittel fürs Haar oder die Haut dienen.

Enthalten die erfindungsgemäßen Zubereitungen UVB-Filtersubstanzen, können diese öllöslich oder wasserlöslich sein. Erfindungsgemäß vorteilhafte öllösliche UVB-Filter sind z.B.:

- 3-Benzylidencampher-Derivate, vorzugsweise 3-(4-Methylbenzyliden)campher, 3-Benzylidencampher;
- 4-Aminobenzoësäure-Derivate, vorzugsweise 4-(Dimethylamino)-benzoësäure(2-ethylhexyl)ester, 4-(Dimethylamino)benzoësäureamylester;
- Ester der Zimtsäure, vorzugsweise 4-Methoxyzimtsäure(2-ethylhexyl)ester, 4-Methoxyzimtsäureisopentylester;

- Ester der Salicylsäure, vorzugsweise Salicylsäure(2-ethylhexyl)ester, Salicylsäure(4-isopropylbenzyl)ester, Salicylsäurehomomenthylester,
- Derivate des Benzophenons, vorzugsweise 2-Hydroxy-4-methoxybenzophenon, 2-Hydroxy-4-methoxy-4'-methylbenzophenon, 2,2'-Dihydroxy-4-methoxybenzophenon;
- Ester der Benzalmalonsäure, vorzugsweise 4-Methoxybenzalmalonsäuredi(2-ethylhexyl)ester, - 2,4,6-Triänilino-(p-carbo-2'-ethyl-1'-hexyloxy) -1,3,5-triazin.

Vorteilhafte wasserlösliche UVB-Filter sind z.B.:

- Salze der 2-Phenylbenzimidazol-5-sulfonsäure wie ihr Natrium-, Kalium- oder ihr Triethanolammonium-Salz, sowie die Sulfonsäure selbst;
- Sulfonsäure-Derivate von Benzophenonen, vorzugsweise 2-Hydroxy-4-methoxybenzophenon-5-sulfonsäure und ihre Salze;
- Sulfonsäure-Derivate des 3-Bornylidencamphers, wie z.B. 4-(2-Oxo-3-bornylidenmethyl)benzolsulfonsäure, 2-Methyl-5-(2-oxo-3-bornylidenmethyl)sulfonsäure und ihre Salze sowie das 1,4-di(2-oxo-10-Sulfo-3-bornylidenmethyl)-Benzol und dessen Salze (die entsprechenden 10-Sulfato-Verbindungen, beispielsweise das entsprechende Natrium-, Kalium- oder Triethanolammonium-Salz), auch als Benzol-1,4-di(2-oxo-3-bornylidenmethyl-10-Sulfonsäure bezeichnet

Die Liste der genannten UVB-Filter, die in Kombination mit den erfindungsgemäßen Wirkstoffkombinationen verwendet werden können, soll selbstverständlich nicht limitierend sein.

Es kann auch von Vorteil sein, in den Zubereitungen gemäß der Erfindung UVA-Filter einzusetzen, die bisher üblicherweise in kosmetischen Zubereitungen enthalten sind. Bei diesen Substanzen handelt es sich vorzugsweise um Derivate des Dibenzoylmethans, insbesondere um 1-(4'-tert-Butylphenyl)-3-(4'-methoxyphenyl)propan-1,3-dion und um 1-Phenyl-3-(4'-isopropylphenyl)propan-1,3-dion. Auch diese Kombinationen bzw. Zubereitungen, die diese Kombinationen enthalten, sind Gegenstand der Erfindung. Es können die für die UVB-Kombination verwendeten Mengen eingesetzt werden.

Kosmetische und dermatologische Zubereitungen gemäß der Erfindung können auch anorganische Pigmente enthalten, die üblicherweise in der Kosmetik zum Schutze der Haut vor UV-Strahlen verwendet werden. Dabei handelt es sich um Oxide des Titans, Zinks, Zirkoniums, Siliciums, Mangans, Cers und Mischungen davon, sowie Abwandlungen, bei de-

nen die Oxide die aktiven Agentien sind. Besonders bevorzugt handelt es sich um Pigmente auf der Basis von Titandioxid.

Auch diese Kombinationen von UVA-Filter und Pigment bzw. Zubereitungen, die diese Kombination enthalten, sind Gegenstand der Erfindung. Es können die für die vorstehenden Kombinationen genannten Mengen verwendet werden.

Die kosmetischen und dermatologischen Zubereitungen enthalten vorteilhaft Wirkstoffe und Hilfsstoffe, wie sie üblicherweise für diesen Typ von Zubereitungen zur Haarpflege und Haarbehandlung verwendet werden. Als Hilfsstoffe dienen Konservierungsmittel, oberflächenaktive Substanzen, Substanzen zum Verhindern des Schäumens, Verdickungsmittel, Emulgatoren, Fette, Öle, Wachse, organische Lösungsmittel, Bakterizide, Parfüme, Farbstoffe oder Pigmente, deren Aufgabe es ist, die Haare oder die kosmetische oder dermatologische Zubereitung selbst zu färben, Elektroyte, Substanzen gegen das Fetten der Haare.

Unter Elektrolyten im Sinne der vorliegenden Erfindung sind wasserlösliche Alkali-, Ammonium-, Erdalkali- (unter Einbeziehung des Magnesiums) und Zinksalze anorganischer Anionen und beliebige Gemische aus solchen Salzen zu verstehen, wobei gewährleistet sein muß, daß sich diese Salze durch pharmazeutische oder kosmetische Unbedenklichkeit auszeichnen.

Die erfindungsgemäßen Anionen werden bevorzugt gewählt aus der Gruppe der Chloride, der Sulfate und Hydrogensulfate, der Phosphate, Hydrogenphosphate und der linearen und cyclischen Oligophosphate sowie der Carbonate und Hydrogencarbonate.

Kosmetische Zubereitungen, die ein Hautreinigungsmittel darstellen, enthalten vorzugsweise mindestens eine anionische, nicht-ionische oder amphotere oberflächenaktive Substanz, oder auch Gemische aus solchen Substanzen, die erfindungsgemäß verwendeten Wirkstoffkombinationen im wäßrigen Medium und Hilfsmittel, wie sie üblicherweise dafür verwendet werden. Die oberflächenaktive Substanz bzw. die Gemische aus diesen Substanzen können in einer Konzentration zwischen 1 Gew.-% und 50 Gew.-% in dem Shampooierungsmittel vorliegen.

Diese kosmetischen oder dermatologischen Zubereitungen können auch Aerosole mit den üblicherweise dafür verwendeten Hilfsmitteln darstellen.

Erfindungsgemäße wäßrige kosmetische Reinigungsmittel oder für die wäßrige Reinigung bestimmte wasserarme oder wasserfreie Reinigungsmittelkonzentrate können anionische, nichtionische und/oder amphotere Tenside enthalten, beispielsweise

- herkömmliche Seifen, z.B. Fettsäuresalze des Natriums
- Alkylsulfate, Alkylethersulfate, Alkan- und Alkylbenzolsulfonate
- Sulfoacetate
- Sulfobetaine
- Sarcosinate
- Amidosulfobetaine
- Sulfosuccinate
- Sulfobernsteinsäurehalbester
- Alkylethercarboxylate
- Eiweiß-Fettsäure-Kondensate
- Alkylbetaine und Amidobetaine
- Fettsäurealkanamide
- Polyglycolether-Derivate

Kosmetische Zubereitungen, die kosmetische Reinigungszubereitungen für die Haut darstellen, können in flüssiger oder fester Form vorliegen. Sie enthalten neben erfindungsgemäß verwendeten Wirkstoffkombinationen vorzugsweise mindestens eine anionische, nicht-ionische oder amphotere oberflächenaktive Substanz oder Gemische daraus, gewünschtenfalls einen oder mehrere Elektrolyten und Hilfsmittel, wie sie üblicherweise dafür verwendet werden. Die oberflächenaktive Substanz kann in einer Konzentration zwischen 1 und 94 Gew.-% in den Reinigungszubereitungen vorliegen, bezogen auf das Gesamtgewicht der Zubereitungen.

Die erfindungsgemäßen Zusammensetzungen enthalten außer den vorgenannten Tensiden Wasser und gegebenenfalls die in der Kosmetik üblichen Zusatzstoffe, beispielsweise Parfüm, Verdicker, Farbstoffe, Desodorantien, antimikrobielle Stoffe, rückfettende Agentien, Komplexierungs- und Sequestrierungsagentien, Perlglanzagentien, Pflanzenextrakte, Vitamine, Wirkstoffe und dergleichen.

Für die Zubereitungen gemäß der Erfindung sind Lagerungsformen bevorzugt, in welchen ein verminderter Zutritt von Luftsauerstoff gegeben ist. So ist beispielsweise die Befüllung

unter Inertgas, insbesondere Stickstoff, vorteilhaft. Als vorteilhafte Verpackung haben sich insbesondere Aluminiumtuben herausgestellt.

Die nachfolgenden Beispiele sollen die vorliegende Erfindung verdeutlichen, ohne sie einzuschränken. Alle Mengenangaben, Anteile und Prozentanteile sind, soweit nicht anders angegeben, auf das Gewicht und die Gesamtmenge bzw. auf das Gesamtgewicht der Zubereitungen bezogen.

Beispiel 1

W/O Crème

	Gew.-%
Paraffinöl	10,00
Petrolatum	4,00
Wollwachsalkohol	1,00%
PEG-7 Hydriertes Rizinusöl	3,00
Aluminumstearat	0,40
Ascorbinsäure	1,0
Glycerin	2,00
Wasser, Konservierungsmittel und Parfüm ad	100,00

Beispiel 2

W/O Lotion

	Gew.-%
Paraffinöl	20,00
Petrolatum	4,00
Glucoseseisquiosstearat	2,00
Aluminumstearat	0,40
Ascorbinsäure	1,5
Coenzym Q10	0,1
Vitamin E Acetat	2,00
Vitamin C Palmitat	0,20
Glycerin	5,00
Wasser, Konservierungsmittel und Parfüm	ad 100,00

Beispiel 3

Lippenpflegestift

	Gew.-%
Hydriertes Rizinusöl	4,00
Ceresin	8,00
Bienenwachs	4,00
Carnaubawachs	2,00
Petrolatum	40,00
Ascorbinsäure	2,0
Coenzym Q10	0,25
β -Carotin	0,10
Paraffinöl, Pigmente und Farbstoffe	ad 100,00

Beispiel 4

Liposomenhaltiges Gel

	Gew.-%
Lecithin	6,00
Schibutter	3,00
Ascorbinsäure	2,0
Vitamin A Palmitat	0,20
Biotin	0,08
Natriumcitrat	0,50
Glycin	0,20
Harnstoff	0,20
Natrium PCA	0,50
Hydrolisiertes Kollagen	2,00
Xanthan Gummi	1,40
Sorbitol	3,00
Wasser, Konservierungsmittel und Parfüm	ad 100,00

Beispiel 5

W/O Crème

	Gew.-%
Paraffinöl	10 ,00
Petrolatum	4 ,00
Wollwachsalkohol	1,00%
PEG-7 Hydriertes Rizinusöl	3,00
Aluminumstearat	0,40
Ascorbinsäure	0,5
Coenzym Q10	0,5
alpha-Hydroxypalmitinsäure	0,5
Glycerin	2,00
Wasser, Konservierungsmittel und Parfüm ad	100,00

Beispiel 6

W/O Lotion

	Gew.-%
Paraffinöl	20,00
Petrolatum	4,00
Glucoseseisostearat	2,00
Aluminiumstearat	0,40
Ascorbinsäure	1,0
alpha-Hydroxypalmitinsäure	0,3
Vitamin E Acetat	2,00
Vitamin C Palmitat	0,20
Glycerin	5,00
Wasser, Konservierungsmittel und Parfüm	ad 100,00

Beispiel 7

O/W Lotion

	Gew.-%
Paraffinöl	8,00
Isopropylpalmitat	3,00
Petrolatum	4,00
Cetearylalkohol	2,00
PEG-40 Rizinusöl	0,50
Natriumcetearylsulfat	0,50
Natrium Carbomer	0,40
Phytinsäure	2,0
Ascorbinsäure	0,5
Glycerin	3,00
alpha-Tocopherol	0,20
Octylmethoxycinnamat	5,00
Butylmethoxydibenzoylmethan	1,00
Wasser, Konservierungsmittel und Partüm	ad 100,00

Beispiel 8

O/W Creme

	Gew.-%
Paraffinöl	7,00
Avocadoöl	4,00
Glycerylmonostearat	2,00
Natriumstearat	1,00
Ascorbinsäure	0,8
Coenzym Q10	0,25
Deferoxamin	0,2
Natriumphytat	1,00
alpha-Hydroxypalmitinsäure	0,3
Titandioxid	1,00
Natriumlactat	3,00
Glycerin	3,00
Wasser, Konservierungsmittel und Parfüm	ad 100,00

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Internat Application No
PCT/EP 02/06598

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 7 A61K31/375 A61P17/02

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 to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, WPI Data, PAJ, MEDLINE, EMBASE, BIOSIS

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	EP 0 493 985 A (JOHNSON & JOHNSON CONSUMER) 8 July 1992 (1992-07-08) page 2, line 12 - line 16 page 2, line 53 - page 3, line 11 page 3, line 54 - line 57 page 4, line 10 - line 27 page 2 ---	1,2
Y	DATABASE WPI Section Ch, Week 198714 Derwent Publications Ltd., London, GB; Class B04, AN 1987-099001 XP002221968 & JP 62 048376 A (TAKEDA CHEM IND LTD), 3 March 1987 (1987-03-03) abstract --- -/--	1,2

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

° Special categories of cited documents:

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the international filing date
- *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- *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
- *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.
- *Z* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

21 November 2002

Date of mailing of the international search report

04/12/2002

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Villa Riva, A

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Internat Application No
PCT/EP 02/06598

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	US 6 046 178 A (SILVETTI SR ANTHONY N) 4 April 2000 (2000-04-04) abstract column 9, line 52 - line 65 ---	1,2
Y	EP 0 282 746 A (TAKEDA CHEMICAL INDUSTRIES LTD) 21 September 1988 (1988-09-21) abstract column 3, line 43 -column 4, line 28 ---	1,2
Y	NICOSIA R F ET AL: "Regulation of angiogenesis in vitro by collagen metabolism." IN VITRO CELLULAR & DEVELOPMENTAL BIOLOGY: JOURNAL OF THE TISSUE CULTURE ASSOCIATION. UNITED STATES DEC 1991, vol. 27A, no. 12, December 1991 (1991-12), pages 961-966, XP009001328 ISSN: 0883-8364 abstract figures 1-3; table 1 Seite 962-963; Sektion "Effect of ascorbic acid on angiogenesis" page 965, right-hand column, last paragraph ---	1,2
Y	DESCALZI CANCEDDA FIORELLA ET AL: "Production of angiogenesis inhibitors and stimulators is modulated by cultured growth plate chondrocytes during in vitro differentiation: Dependence on extracellular matrix assembly." EUROPEAN JOURNAL OF CELL BIOLOGY, vol. 66, no. 1, 1995, pages 60-68, XP009001332 ISSN: 0171-9335 abstract page 61, left-hand column, line 11 - line 14 Seite 64-65; Sektion "Production of angiogenic activities by hypertrophic chondrocytes" page 65; table 1 --- -/-	1,2

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Internat .pplication No
PCT/EP 02/06598

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	HANASHIMA CARINA ET AL: "Reduced viability of vascular endothelial cells by high concentration of ascorbic acid in vitreous humor." CELL BIOLOGY INTERNATIONAL, vol. 23, no. 4, 1999, pages 287-298, XP001120442 ISSN: 1065-6995 abstract page 289, right-hand column, last paragraph -page 291, left-hand column, line 3 page 292, right-hand column, line 1 - line 9 Seiten 293-296, Sektion "Discussion" -----	1,2

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 02/06598

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP 0493985	A	08-07-1992	AT 181082 T	15-06-1999
			AU 9008691 A	09-07-1992
			CA 2058597 A1	03-07-1992
			DE 69131318 D1	15-07-1999
			DE 69131318 T2	16-12-1999
			EP 0493985 A1	08-07-1992
			ES 2132082 T3	16-08-1999
			GR 91100515 A ,B	30-12-1992
			JP 5070365 A	23-03-1993
JP 62048376	A	03-03-1987	NONE	
US 6046178	A	04-04-2000	NONE	
EP 0282746	A	21-09-1988	EP 0282746 A1	21-09-1988
			JP 1010983 A	13-01-1989

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internat s Aktenzeichen

PCT/EP 02/06598

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES

IPK 7 A61K31/375 A61P17/02

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)

IPK 7 A61K

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

EPO-Internal, WPI Data, PAJ, MEDLINE, EMBASE, BIOSIS

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	EP 0 493 985 A (JOHNSON & JOHNSON CONSUMER) 8. Juli 1992 (1992-07-08) Seite 2, Zeile 12 - Zeile 16 Seite 2, Zeile 53 - Seite 3, Zeile 11 Seite 3, Zeile 54 - Zeile 57 Seite 4, Zeile 10 - Zeile 27 Seite 2	1,2
Y	--- DATABASE WPI Section Ch, Week 198714 Derwent Publications Ltd., London, GB; Class B04, AN 1987-099001 XP002221968 & JP 62 048376 A (TAKEDA CHEM IND LTD), 3. März 1987 (1987-03-03) Zusammenfassung --- -/-	1,2

☒ Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen

☒ 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 zweifelhaft erscheinen 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 aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

Y Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer 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 naheliegend ist

G Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

21. November 2002

Absendedatum des internationalen Recherchenberichts

04/12/2002

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde

Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Villa Riva, A

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internat. Aktenzeichen

PCT/EP 02/06598

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
Y	US 6 046 178 A (SILVETTI SR ANTHONY N) 4. April 2000 (2000-04-04) Zusammenfassung Spalte 9, Zeile 52 - Zeile 65 ---	1,2
Y	EP 0 282 746 A (TAKEDA CHEMICAL INDUSTRIES LTD) 21. September 1988 (1988-09-21) Zusammenfassung Spalte 3, Zeile 43 - Spalte 4, Zeile 28 ---	1,2
Y	NICOSIA R F ET AL: "Regulation of angiogenesis in vitro by collagen metabolism." IN VITRO CELLULAR & DEVELOPMENTAL BIOLOGY: JOURNAL OF THE TISSUE CULTURE ASSOCIATION. UNITED STATES DEC 1991, Bd. 27A, Nr. 12, Dezember 1991 (1991-12), Seiten 961-966, XP009001328 ISSN: 0883-8364 Zusammenfassung Abbildungen 1-3; Tabelle 1 Seite 962-963; Sektion "Effect of ascorbic acid on angiogenesis" Seite 965, rechte Spalte, letzter Absatz ---	1,2
Y	DESCALZI CANCEDDA FIORELLA ET AL: "Production of angiogenesis inhibitors and stimulators is modulated by cultured growth plate chondrocytes during in vitro differentiation: Dependence on extracellular matrix assembly." EUROPEAN JOURNAL OF CELL BIOLOGY, Bd. 66, Nr. 1, 1995, Seiten 60-68, XP009001332 ISSN: 0171-9335 Zusammenfassung Seite 61, linke Spalte, Zeile 11 - Zeile 14 Seite 64-65; Sektion "Production of angiogenic activities by hypertrophic chondrocytes" Seite 65; Tabelle 1 --- -/--	1,2

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internat. Aktenzeichen
PCT/EP 02/06598

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie°	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	HANASHIMA CARINA ET AL: "Reduced viability of vascular endothelial cells by high concentration of ascorbic acid in vitreous humor." CELL BIOLOGY INTERNATIONAL, Bd. 23, Nr. 4, 1999, Seiten 287-298, XP001120442 ISSN: 1065-6995 Zusammenfassung Seite 289, rechte Spalte, letzter Absatz -Seite 291, linke Spalte, Zeile 3 Seite 292, rechte Spalte, Zeile 1 - Zeile 9 Seiten 293-296, Sektion "Discussion"	1,2

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen zur selben Patentfamilie gehören

Internat

Aktenzeichen

PCT/EP 02/06598

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
EP 0493985	A	08-07-1992	AT 181082 T 15-06-1999
		AU 9008691 A	09-07-1992
		CA 2058597 A1	03-07-1992
		DE 69131318 D1	15-07-1999
		DE 69131318 T2	16-12-1999
		EP 0493985 A1	08-07-1992
		ES 2132082 T3	16-08-1999
		GR 91100515 A ,B	30-12-1992
		JP 5070365 A	23-03-1993
JP 62048376	A	03-03-1987	KEINE
US 6046178	A	04-04-2000	KEINE
EP 0282746	A	21-09-1988	EP 0282746 A1 21-09-1988
		JP 1010983 A	13-01-1989