

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2004-506676

(P2004-506676A)

(43) 公表日 平成16年3月4日(2004.3.4)

(51) Int. Cl. ⁷	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 K 7/48	A 6 1 K 7/48	4 C O 8 3
A 6 1 K 7/00	A 6 1 K 7/00	E 4 C O 8 6
A 6 1 K 7/06	A 6 1 K 7/06	
A 6 1 K 7/42	A 6 1 K 7/42	
A 6 1 K 31/683	A 6 1 K 31/683	
審査請求 未請求 予備審査請求 有 (全 81 頁) 最終頁に続く		

(21) 出願番号	特願2002-520778 (P2002-520778)	(71) 出願人	503065748
(86) (22) 出願日	平成13年8月16日 (2001.8.16)		ビトプ アクチエンゲゼルシャフト フェ
(85) 翻訳文提出日	平成15年2月18日 (2003.2.18)		ーア ビオテヒニシェ オプティミールン
(86) 国際出願番号	PCT/EP2001/009446		グ
(87) 国際公開番号	W02002/015868		ドイツ連邦共和国 5 8 4 5 3 ヴィッテン,
(87) 国際公開日	平成14年2月28日 (2002.2.28)		シュトックマー・シュトラッセ・2 8
(31) 優先権主張番号	100 40 932.6	(74) 代理人	100087642
(32) 優先日	平成12年8月18日 (2000.8.18)		弁理士 古谷 聡
(33) 優先権主張国	ドイツ (DE)	(74) 代理人	100076680
(31) 優先権主張番号	100 55 706.6		弁理士 溝部 孝彦
(32) 優先日	平成12年8月22日 (2000.8.22)	(74) 代理人	100121061
(33) 優先権主張国	ドイツ (DE)		弁理士 西山 清春
		(72) 発明者	シュヴァルツ, トーマス
			ドイツ連邦共和国 4 2 7 9 9 ライヒリンゲ
			ン, メッツホルツ・2 3
			最終頁に続く

(54) 【発明の名称】化粧品用調合物

(57) 【要約】

本発明は、環境の影響に対して皮膚を保護するための皮膚科学用又は化粧品用調合物への $C_3 \sim C_6$ 糖アルコールのジ糖アルコールリン酸エステル及び／又はこの化合物の誘導体、例えば酸、塩又はエステルの混入に関する。本発明によるこのような低分子量の化合物は、細胞固有の遊離基捕捉剤、抗酸化剤、DNA、細胞膜及び他の細胞内の区画を、有害な環境の影響、例えば紫外線、赤外線及び環境ストレス（熱的、化学的及び物理的）に対して保護することによって、これらの能動的な細胞保護に関与する。この適合溶質は、化粧品用調合物に添加される他の作用物質に対して、作用物質を化粧品用調合物中で安定化させるばかりではなく、能動的に皮膚層のより深部へと運ぶ共溶媒及び浸透強化剤として作用し得る。

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

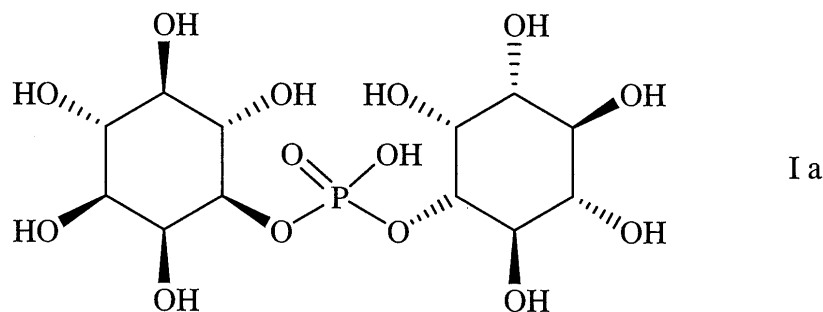
C₃～C₆ 糖アルコールのジ糖アルコールリン酸エステル、その生理的に許容される塩、立体異性体又は誘導体を少なくとも一つ含有する、化粧品用又は皮膚科学用の調合物、製剤あるいは製品。

【請求項 2】

式 I a の化合物、式 I a の化合物の生理的に許容される塩、式 I a の化合物の立体異性体又は式 I a の化合物の誘導体を少なくとも一つ含有する、請求項 1 記載の化粧品用又は皮膚科学用の局所用調合物、製剤あるいは製品。

【化 1】

10

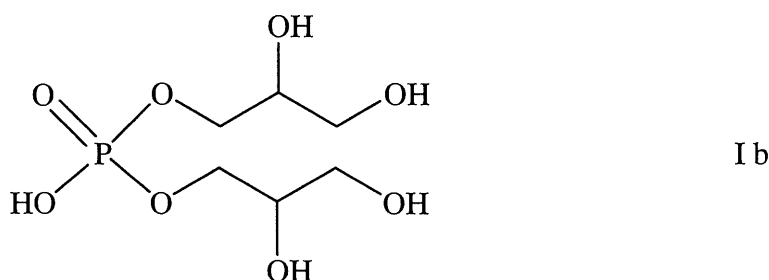


【請求項 3】

20

式 I b の化合物、式 I b の化合物の生理的に許容される塩、式 I b の化合物の立体異性体又は式 I b の化合物の誘導体を少なくとも一つ含有する、請求項 1 記載の化粧品用又は皮膚科学用の局所用調合物、製剤あるいは製品。

【化 2】



30

【請求項 4】

前記化合物、前記化合物の生理的に許容される塩、立体異性体及び／又は誘導体が、前記調合物、前記製剤あるいは前記製品に対して 0.01～50 重量％、特に 0.05～10 重量％、殊に 0.1～5 重量％の濃度である請求項 1～3 のいずれか一項に記載の調合物。

【請求項 5】

ヒトの皮膚細胞を保護し、安定化する請求項 1 又は 2 記載の調合物。

【請求項 6】

40

ヒトの皮膚細胞の核酸を、物理的、化学的及び生物学的影響から保護し、これらの影響に対して安定化させる請求項 1～4 までのいずれか一項に記載の調合物。

【請求項 7】

ヒトの皮膚細胞の核酸を、紫外線及び赤外線から保護する請求項 1～4 のいずれか一項に記載の調合物。

【請求項 8】

ヒトの皮膚細胞の核酸を、変質剤から保護し、変質剤に対して安定化させる請求項 1～4 のいずれか一項に記載の調合物。

【請求項 9】

ヒトの皮膚細胞の核酸を、酵素から保護し、及び／又は、酵素に対して安定化させる請求

50

項 1 ～ 4 のいずれか一項に記載の調合物。

【請求項 10】

ヒトの皮膚細胞を、ウィルス、ウィロイド及びプリオンから保護し、これらに対して安定化させる請求項 1 ～ 4 のいずれか一項に記載の調合物。

【請求項 11】

ヒトの皮膚細胞を、低感染性作用因子から保護し、低感染性作用因子に対して安定化させる請求項 1 ～ 4 のいずれか一項に記載の調合物。

【請求項 12】

乾燥した皮膚及び／又は鱗屑性皮膚を保護し、並びに／あるいは、皮膚が乾燥及び／又は鱗屑性となることを予防する請求項 1 ～ 4 のいずれか一項に記載の調合物。

10

【請求項 13】

ヒトの皮膚を、乾燥及び／又は高い塩濃度（1 % w / w を超える）から保護する請求項 1 ～ 4 のいずれか一項に記載の調合物。

【請求項 14】

ヒトの皮膚の細胞、タンパク質、タンパク質複合体、リポタンパク質、リボソーム及び／又は生体膜を保護する請求項 1 ～ 4 のいずれか一項に記載の調合物。

【請求項 15】

ヒトの皮膚のマイクロフラを保護する請求項 1 ～ 4 のいずれか一項に記載の調合物。

【請求項 16】

自然の皮膚の障壁を安定化させる請求項 1 ～ 4 のいずれか一項に記載の調合物。

20

【請求項 17】

保水性（水結合性）物質である請求項 1 ～ 4 のいずれか一項に記載の調合物。

【請求項 18】

遊離基捕捉剤及び／又は抗酸化剤としての請求項 1 ～ 4 のいずれか一項に記載の調合物、並びにこの調合物を、酸化負荷により引き起こされる皮膚の老化及び炎症反応を治療及び／又は予防するために使用する方法。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】

本発明は、化粧品用及び皮膚科学用調合物、製剤又は薬品に関する。

30

【0002】

【従来の技術】

紫外線保護及び赤外線保護

今日の皮膚保護剤及びサンスクリーン剤には2種類のUVフィルタがある。物理的に効果のあるUVフィルタは、皮膚に当たる光を反射する無機化合物（例えば二酸化チタン）からなる。化学的な作用を有する有機分子は、紅斑の形成（日焼け）の原因となる（308 nmで最大となる、特に295～323 nmの）波長の紫外線を吸収する。

【0003】

したがってこれまでの全てのサンスクリーン剤は、人が容易に認識し得る劇的な皮膚障害の作用のみを予防する純粋な「日焼け軽減剤」である。しかし既に文献では、紅斑に先だって効果が現れるかなり危険な細胞損傷、例えば、黒色腫の形成にまで悪化する可能性がある激しいDNA損傷が警告されている。

40

遊離基捕捉剤及び抗酸化剤

化粧品の分野では、環境の影響（紫外線、煙、化学物質）によっても、さらには細胞固有の活動によっても発生する酸化のストレスからの保護のために、多くの遊離基捕捉剤及び抗酸化剤が、化粧品用調合物への添加剤として使用されている。作用物質の多様性によって、細胞内液中で作用する水溶性の遊離基捕捉剤（例えばアスコルビン酸）並びに膜構造内で作用する脂溶性の抗酸化剤（例えばパルミチン酸レチノール又はα-トコフェロール）がカバーされている。この際、これらの作用物質が局所的に投与される場合には、皮膚層のより深部に達するのは最大で3%であり、残りは効果のないまま皮膚の表面に残留す

50

るが、このことはまれにしか考慮されない。

ヒトの皮膚への物質の浸透；共溶媒

有害な環境の影響からの保護のために、ヒトの皮膚は、異物にとって事実上浸透不可能な障壁である複数の層（角層、下皮、真皮、表皮）からなる。化粧品作用物質が浸透可能な経路は、細胞間（僅かな極性もしくは無極性の物質についてのみ、高度に組織化された細胞間脂質層を通る外側拡散により可能）か、細胞内か、あるいは経小胞（リポソーム法）を介するものである。しかしながら、ナノ粒子での先進的なリポソームのカプセル化によっても、化粧品作用物質が上部の皮膚層を通して、作用物質の本来の目的地点、即ち作用物質がその保護作用を第一に発揮すべき場所に到達するのはきわめて僅かな割合（3%未満）であることが明らかである。より大きな分子、例えばその潜在的な効果について大いに期待される酵素（例えばセリシン、コリチン、グルタチオン-S-トランスフェラーゼ又はサイトカインの群）は、立体障害によって、最新の方法によっても、生きている細胞の中に入り込ませることができるのは実際にはごく僅かにすぎない。

【0004】

上記問題点に対し、先に挙げた使用分野において改善された美容作用を有する新規の調合物が望まれている。

【0005】

上記課題は、本発明の請求項1に記載の調合物によって解決される。この目的に特に適切な調合物は、従属請求項の対象である。

【0006】

予防的な日焼け止め化粧品において、細胞のもつ細胞固有の修復機構を能動的に補助し、したがって「内側から」細胞を強い紫外線に対して保護する物質はこれまで知られていない。証明されているDNA保護及びタンパク質安定化作用によって、本発明のC₃～C₆糖アルコールのジ糖アルコールリン酸エステルの使用は、化粧品において新規の能動的な紫外線日焼け止め作用をもたらす。

【0007】

今般、驚くべきことに、赤外線によって皮膚細胞の熱による損傷及び細胞タンパク質や細胞酵素の変性が生ずることが見いだされた。化粧品工業では、高温による細胞ストレスに対して保護する作用物質は知られていない。好極限性細菌は、適合溶質、例えばDIP又はDGPの形成によって熱ストレスからの保護を行う。したがって、この種の物質は、なお新たなこの応用分野において有効に使用することができる。

【0008】

本発明は、C₃～C₆糖アルコールのジ糖アルコールリン酸エステル、特に適合溶質DIP及びDGP、並びに／あるいはこの化合物の誘導体、例えば酸、塩もしくはエステルが化粧品用又は皮膚科学用調合物への使用に関し広範囲の多様な効果を示すことを意外にも見いだしたことに基づく。本発明によるジ糖アルコールリン酸エステルの糖アルコール基は、C₃～C₆の糖のアルコールであり、かつ直鎖状でも環状でもよく、修飾されていても未修飾でもよい。この場合、ジ糖アルコールリン酸エステルの2つの糖アルコール基は、どちらも同じであってもよいし、異なってもよい。

【0009】

ストレスを受けていない細胞の場合、各組織は、健康な細胞が損なわれない限界値未満に酸化促進剤の含量を維持する酵素性及び非酵素性の抗酸化剤由来の抗酸化ポテンシャル（AOP）を有する。本発明によれば、C₃～C₆糖アルコールのジ糖アルコールリン酸エステルの投与は、証明されているタンパク質安定化によって細胞固有の抗酸化ポテンシャルを補助する。この場合には、好極限性細菌の場合の適合溶質と同一と認められる物質ジミオイノシトールリン酸（DIP）及びジグリセロリン酸（DGP）が、特に有効である。

【0010】

上記の適合溶質の製造により、環境に起因するストレス状況、例えば紫外線、熱、寒さ、乾燥又は浸透ストレス、もしくは化学的ストレスから効果的な保護を行い、またその方法

によってのみ生き延びる好極限性細菌から由来していることによって、特にD I P及びD G Pの一群の物質は、ヒトの皮膚への有害な環境の影響に対抗するための革新的に新しい方法をもたらす。

【0011】

細胞固有の修復システム（紫外線による損傷後のD N A修復、（部分的に）変性したタンパク質及び酵素の新たな折りたたみのためのシャペロンータンパク質の誘導及び安定化）は、D I P及びD G Pを含有する調合物、製剤及び薬品によって初めて効果的に「内側から」（インビボ）安定化させ活性化させることができる。放射線、遊離基又は細胞膜の脂質酸化によるタンパク質の損傷及びD N Aの損傷によって引き起こされる細胞の抗酸化ポテンシャルの維持は、D I P及びD G Pによって保証される。

10

【0012】

分子量が僅かであることによって、本発明のジ糖アルコールリン酸エステルは、全ての皮膚層を介して目標細胞の中にまで到達し、さらに共溶媒又は浸透強化剤として、化粧品用調合物からの他の作用物質（例えばタンパク質、酵素、ビタミン、抗酸化剤）を本来の目的地まで一緒に運ぶことができる。

【0013】

その化学的構造のために、本発明によるジ糖アルコールリン酸エステル、特にD I P又はD G Pは、多くの常用の化粧品用基礎調合物と親和性であり、かつ官能性側鎖の相応の修飾によって適切な投与形態にさらに適合させることが可能である。その際、ジ糖アルコールリン酸エステルは、多数の水酸基によって、湿潤付与作用を有しかつ快適な皮膚の感触をもたらす。

20

【0014】

適合溶質は、好極限性細菌の場合の天然の溶媒として作用し、さらにタンパク質をタンパク質分解から保護するばかりではなく、タンパク質をより密な、より活性のある状態に保つ本来の球状の状態の再生によって酵素、タンパク質及び他の細胞成分を安定化させる。化粧品用作用物質のための共溶媒又は浸透強化剤として、D I P及びD G Pは、個々の官能基の誘導体化が可能であることを特に考慮すると、幅広い分野で使用可能である。

【0015】

適合溶質D I P及びD G Pの化粧品用及び皮膚科学用調合物における有利な作用は、定評のある一連のインビボ試験法及びインビトロ試験法により明らかにされる。

30

【0016】

細胞培養を用いてインビトロで、本発明のジ糖アルコールリン酸エステル、特にD I P及びD G P、並びにこれらの誘導体の種々の環境の影響、特に紫外線及び赤外線への効果を簡単に示すことができる。組織の抗酸化ポテンシャルは、電子スピン共鳴測定法を利用してR P F（「遊離基保護係数」）の測定によって決定することができる。

【0017】

バイオフィotonixの非侵襲的な方法を利用して、皮膚の一時的かつ構造的な変化への外的治療の影響を生きている細胞の、又は生きている組織の、ストレスに対する反応又は治療過程における反応として直接、観察することができる。

【0018】

ブタの皮膚モデル及びヒトの皮膚での試験を最終的に各皮膚層を通る物質浸透挙動に関する試験に利用した。

40

結果

種々のストレス条件下でのタンパク質及び酵素の安定化の際のジミオイノシトールリン酸の優れた性質並びに、細胞膜及び種々の細胞内小器官の膜の基本的成分とのその構造的類似性は、この適合溶質を特に化粧品の分野での使用にとって重要なものになっている。

【0019】

タンパク質及びペプチドは、作用物質として化粧品／皮膚科学においてますます重要になっている。化粧品へのこの種の使用の例として、例えばコラーゲン製剤、抗炎症作用をもつ製剤へのサイトカインの使用、いわゆるミクロプロテインの保護並びに皮膚の修復酵素

50

の保護を挙げることができる。

【0020】

熱変性及びタンパク質分解に対抗する上記製剤の機能を皮膚に適合させながら安定化させかつ維持することは、使用の成果にとって決定的に重要である。製剤中（貯蔵、輸送）のタンパク質及びペプチドを皮膚への投与後も（デポ効果）機能的に安定化させることは、きわめて重要である。特に皮膚には、タンパク質から保護された化粧品の投与の成果を脅かす多くの「タンパク質に対立する」防御機構が備わっている（例えばプロテアーゼ）。

【0021】

実験において、種々のストレス条件下でのタンパク質及び酵素の安定化におけるジミオイノシトールリン酸の優れた性質を示すことができる。

10

【0022】

変性過程及びこれに因果的に結びつく老化過程は、時間と温度という因子に依存する関数にしたがって常に進行する。したがって温度に起因する変性は、異常な高温によってばかりではなく生理的温度によっても進行する。したがって如何なる耐熱性をも増大させることによって、変性過程及び老化過程の遅延をもたらすことができる。このようにしていわゆる「スキンエイジング」を防ぐ作用物質は、化粧品工業にとってきわめて重要である。

【0023】

ジミオイノシトールリン酸は、実験において、分子中の多数の水酸基の水素結合形成への著しい傾向によって特徴づけられる著しい水結合能及び高い安定性を示した。したがってこの化合物は、付加的に皮膚の水分代謝の重要な調整剤となる。このことは、この化合物が化粧品用作用物質として使用される際の少なくとも一つの付加的な利点となる。

20

【0024】

乾燥過程は皮膚の成分を不可逆的に損傷する。細胞、膜及びタンパク質が破壊される。皮膚の抵抗力及び皮膚の再生能力が低下する。皮膚の老化過程は最後に加速する。凍結乾燥中には原理的に皮膚の乾燥の場合と同じ過程が進行するが、ストレス条件はかえってより大きい。したがって凍結乾燥の場合のジミオイノシトールリン酸の保護ポテンシャルから、ジミオイノシトールリン酸が乾燥過程の際に湿潤付与剤ばかりではなく能動的な保護剤にもなりうることを確信をもって結論づけることができる。

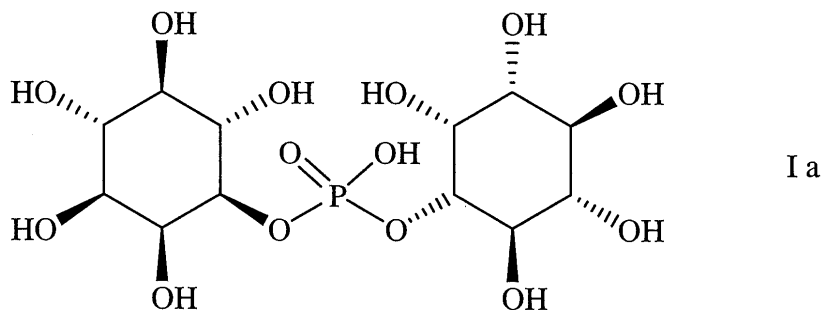
【0025】

ジミオイノシトールリン酸の構造式

30

【0026】

【化3】



40

【0027】

ジグリセロリン酸（DGP）を用いてモデルタンパク質の保護に関する適用試験を実施した。さらに、浸透強化剤としてのジグリセロリン酸によって、この巨大分子でさえもその目標地点にまで複数の皮膚層を介して輸送される。実験によって、ジグリセロリン酸が、例えば化粧品に頻繁に使用される防腐剤であるグリセリンより本質的に改善された保護ポテンシャルを有することが明確に示された。

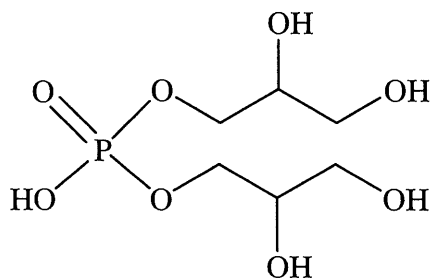
【0028】

ジグリセロリン酸の構造式

【0029】

50

【化 4】



Ib

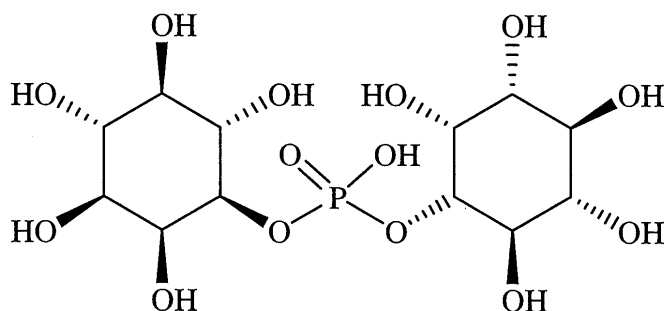
【0030】

10

本発明は、請求項1に記載の化合物から選択された一つ又はそれ以上の化合物を、化粧品用及び皮膚科学用調合物へ使用することを目的とする。本発明は、例えばヒトの皮膚細胞並びにその有機成分、例えばタンパク質、酵素、膜、核酸又は抗酸化剤の安定化及び保護のための化粧品用及び皮膚科学用調合物の製造に関する。有利な実施態様は、次に示す化合物 I a 及び I b の少なくとも一つを含有する。

【0031】

【化 5】

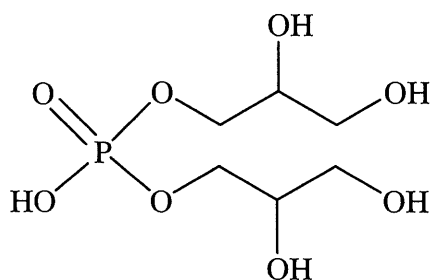


Ia

20

【0032】

【化 6】



Ib

30

【0033】

本発明には、化粧品用及び皮膚科学用調合物に使用するための、請求項1に記載の化合物、特に化合物 I a 及び I b の生理的に許容される塩、これら化合物の立体異性体、並びにこれら化合物の誘導体（例えばエステル）の使用も一緒に含まれる。塩としてアルカリ金属塩及びアルカリ土類金属塩、特にナトリウム塩及びカリウム塩が使用される。エステルとして基本的には全ての生理的に許容されるエステルを使用することが可能である。

40

【0034】

新規の適合溶質、すなわちジイノシトールリン酸の製造により、環境に起因するストレス状況、例えば紫外線、熱、遊離基、寒さ、乾燥又は浸透ストレス、もしくは化学的ストレスから効果的な保護を行い、またその方法によってのみ生き延びる好極限性細菌から由来していることによって、上記の物質は、有害な環境の影響から生体及びその構成要素を保護するためのまったく新しい方法をもたらす。

【0035】

細胞固有の修復システム（紫外線による損傷後の DNA 修復、（部分的に）変性したタン

50

パク質及び酵素の新たな折りたたみのためのシャペロンタンパク質の誘導及び安定化)は、D I P及びD G Pによって初めて安定化及び活性化させることができる。細胞の抗酸化ポテンシャルの維持(遊離基、細胞膜の脂質酸化によるタンパク質の損傷及びD N Aの損傷)は、D I P及びD G Pによって初めて保証される。

【0036】

分子量が僅かであることによってD I P及びD G Pは、複数の皮膚層を通過して目標細胞の中にまで到達し、さらに共溶媒又は浸透強化剤として、化粧品用調合物からの他の作用物質(例えばタンパク質、酵素、ビタミン、抗酸化剤)を本来の目的地まで一緒に運ぶことができる。

【0037】

その化学的構造のために、D I P又はD G Pは、多くの常用の化粧品用基礎調合物と親和性であり、かつ官能性側鎖の相応の修飾によって、適切な適用形態にさらに適合させることが可能である。このとき、ジオシトールリン酸は、多数の水酸基によって、湿潤付与作用を有しかつ快適な皮膚の感触をもたらす。

【0038】

したがって本発明は、C₃～C₆糖アルコールのジ糖アルコールリン酸エステル、特にD I P及び／又はD G Pを、まったく新規の作用原理をもった添加剤及び作用物質として、化粧品用及び皮膚科学用調合物並びに化粧品もしくは薬品へ使用することを目的とする。

適合溶質及び高度好熱菌

高度好熱菌は、たいへんかわった微生物であり、この微生物は、中温性の(「通常の」)生物の場合には細胞構造が激しく損傷する温度(60～110℃)で最適に成長する。したがって近年、細胞構造に著しい熱的、化学的及び物理的安定性をもたらす生化学的成分を同定するために、研究に莫大な費用が費やされている。このとき研究の重点は、熱安定酵素の単離に置かれてきたが、これは、酵素を触媒とする多くの工業プロセスが、極限の環境条件下で進行するからであり、またこのプロセスに適切な生体触媒が求められるからである。

【0039】

高度好熱性微生物からの酵素は、高温下でも安定であるが、酵素は一般的に好熱性及び高度好熱性の生物の細胞構造に対して有効ではない。細胞構造の高い熱安定性に、低分子量の有機物質(適合溶質、「ハイパー溶質」)が細胞間の環境で大きく関与する。近年、種々の新規のハイパー溶質を高度好熱性微生物において初めて同定することができた。既にいくつかの場合には、これら化合物の、熱及び乾燥に対する細胞構造、とりわけ全ての酵素の保護への関与が印象深く示されている。b i t o p社は、好熱性微生物からの適合溶質の生産のための技術を開発した。

【0040】

皮膚は、人体の境界層あるいは表面として多くの極限のストレス因子に曝されている。ヒトの皮膚は、種々に専門化された一群の細胞、即ちケラチノサイト、メラノサイト、ランゲルハンス細胞、メルケル細胞及び介在する感覚細胞、によって体を外部の影響から保護する器官である。この場合に、ヒトの皮膚に対する外界からの物理的、化学的及び生物学的影响は区別されるべきである。外界からの物理的影響には、熱の影響及び機械的影響並びに放射線、例えば紫外線、可視光線及び赤外線、の影響が属する。外界からの化学的影響とは、特に毒素、アレルゲン、デオキシリボ核酸に結合する物質の影響が属する。外界からの生物学影響には、異種生物及びその代謝物質の影響が含まれる。

【0041】

過剰に日光に曝されることによって、急性の皮膚障害、例えば日焼け、及び慢性の変化、例えば皮膚の老化又は皮膚癌が発生する。日焼け(日光紅斑)は、主として紫外線B波の照射の結果として生じる。これに対して紫外線A波の照射による日焼け発生への影響は比較的僅かである。日焼けには、軽度の色調変化から水疱形成を伴う激しい火傷までである。これらの結果は、照射後早くて4～6時間で現れるので、措置を講ずるには遅すぎる。日焼けの度合いが高くなると、特に子供の場合には、皮膚癌のリスクが顕著に高まる。この

10

20

30

40

50

原因は、ヒトの皮膚細胞、特に核酸の損傷及び細胞中の損傷したデオキシリボ核酸の修復の欠落、並びにおそらく紫外線による免疫抑制作用、即ち紫外線照射による免疫反応の衰弱にある。過剰な紫外線 A 波及び紫外線 B 波の被曝は、皮膚の老化ないしは光老化に、例えば結合組織の構造変化（化学線弾性線維症）の形で関与する。過剰な紫外線 B 波被曝は、慢性的な皮膚の変化の本質的な原因である。

【0042】

余暇における行動が変化したこと、例えば長時間の日光浴又は日差しの強い国々への遠距離旅行、によって皮膚細胞の紫外線障害の危険性が近年著しく増大しており、これによって皮膚癌のリスクもまた増大している。さらに最近、皮膚癌のリスクは、オゾンホールによる地表への紫外線照射量の増大によって、及び人類の平均余命の延長によって高まっている。 10

【0043】

紫外線による持続的な細胞損傷のさらに緊急を要する問題の他に、皮膚細胞に熱障害をもたらす領域のこれまで過小評価されていた赤外線の影響（熱のストレスが細胞タンパク質及び細胞酵素を変性させる）は、従来のサンスクリーン剤の使用によって不十分にしか解決されておらず、現在研究され論議されている。化粧品工業の分野において、高温によるストレスから細胞を保護する作用物質は知られていない。

【0044】

ストレスを受けていない細胞の場合、各組織は、健康な細胞が損なわれない限界値未満に酸化促進剤の含量を維持する酵素性及び非酵素性の抗酸化剤由来の抗酸化ポテンシャル（AOP）を有する。この天然の抗酸化剤が不活化した場合、又は変性が生じた場合には、皮膚の抵抗力及び再生力が著しく低下する。 20

【0045】

これまで、細胞のもつ細胞固有の修復メカニズムを能動的に補助し、かつしたがって「内側から」（インビボ）細胞を、例えば強い紫外線、赤外線、熱、遊離基、寒さ、乾燥、浸透ストレスもしくは化学的ストレスから保護する僅かな天然の物質のみが予防的な化粧品及び皮膚科学において知られている。したがって、使用することによって、上記の主要な問題点を除去、又は少なくとも減じ、かつヒトの皮膚細胞及び有機成分の、特に保護及び安定化に適切である化粧品用及び皮膚科学用調合物を提供するという課題が存在する。

【0046】

したがって、この応用分野における上記の重要な課題を十分に解決するために、天然起源であり、化学的に明確に定義され、かつ無害な作用物質及び添加剤を提供することができないことは、化粧品及び皮膚科学の分野において一般的な問題点である。本発明はこのような問題点の解決を課題とする。 30

【0047】

【課題を解決するための手段及び有利な効果】

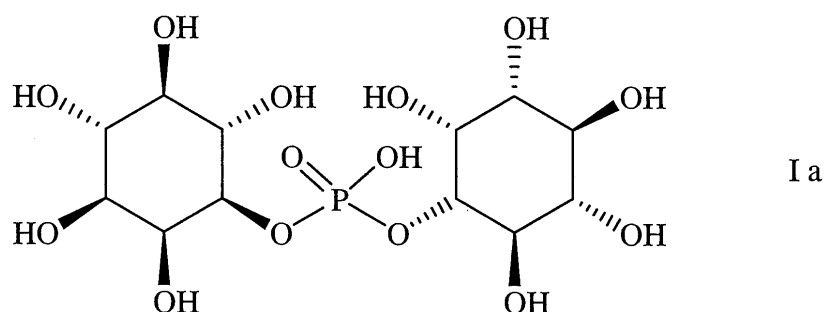
好極限性微生物（好熱菌及び高度好熱菌）は、適合溶質、特に DIP 及び DGP の形成によって熱によるストレスから自らを保護する。したがって、これら物質の存在下に、これらの微生物は周囲の極限条件下で存在することが可能であり、これは、これらの化合物が、物質代謝及び必須有機成分を安定化させ、かつ損傷から保護するためである。 40

【0048】

今回、意外にも、DIP 及び DGP が、安定化作用をヒトの皮膚においても示し、したがって化粧品用及び皮膚科学用製剤のための理想的な作用物質及び添加剤であることが特に見いだされた。その上、C₃～C₆ 糖アルコールのジ糖アルコールリン酸エステルの一連の物質の物質によって、これら効果及び類似の効果を全体として生じさせることができることが判明した。したがって C₃～C₆ 糖アルコールのジ糖アルコールリン酸エステルは、化粧品及び皮膚科学における汎用可能なかつ全く新規の保護原理を提供する。したがって、本発明によれば、上記問題点は、化粧品用及び皮膚科学用調合物に、一つ又はそれ以上の化合物を使用することによって解決される。本発明は、式 Ia の化合物（ジイノシトールリン酸）、

【0049】

【化7】



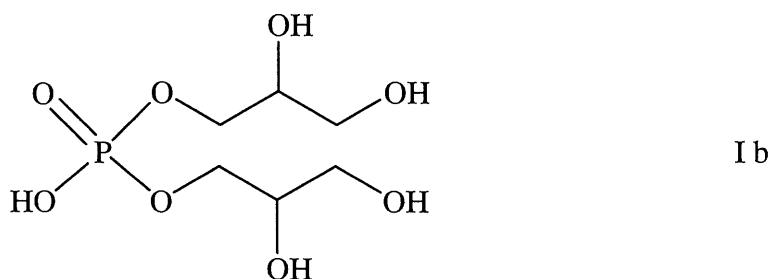
10

【0050】

化合物 I a の生理的に許容される塩、式 I a の化合物の立体異性体並びに誘導体を、ヒトの皮膚細胞及びこれらの有機成分、例えばタンパク質、酵素、膜、核酸又は抗酸化剤を保護しかつ安定化させるための化粧品用及び皮膚科学用調合物の製造に使用することが好ましい。さらに式 I b の化合物（ジグリセロリン酸）、

【0051】

【化8】



20

【0052】

化合物 I b の生理的に許容される塩、式 I b の化合物の立体異性体並びに誘導体を、ヒトの皮膚細胞及びこれらの有機成分、例えばタンパク質、酵素、膜、核酸又は抗酸化剤を保護しかつ安定化させるための化粧料用品及び皮膚科学用調合物の製造に使用することが好ましい。

30

【0053】

さらに本発明は、一つ又はそれ以上の上記化合物、上記化合物の生理的に許容される塩及び／又は立体異性体を、ヒトの皮膚細胞及びこれらの有機成分、例えばタンパク質、酵素、膜、核酸又は抗酸化剤等を物理的影響、化学的影響及び生物学的影響、例えば放射線（紫外線、赤外線、可視光線）から、変質剤から、熱から又は寒さから保護しかつ安定化させるための化粧品用もしくは皮膚科学用調合物の製造に使用することに関する。

【0054】

本発明がこの保護原理を初めて記載する。適用の可能性は著しく多様であり、本明細書の記載範囲内では例示的にのみ記載する。したがって本発明は、数例の実施例に限定されるべきものではない。

40

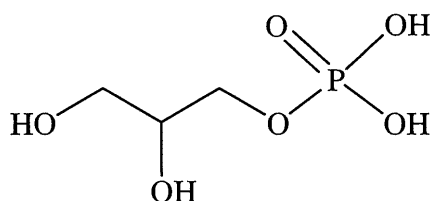
【0055】

膜は、細胞及び細胞内小器官の、周囲の媒質に対する天然の障壁である。膜によって初めて、個々の細胞ないしは細胞成分内における一定の内部環境の存在が保証される。生体膜は、通常、脂質、コレステロール及びタンパク質からなる多成分系である。個々の膜の正確な組成には、その由来に応じて大小の変動の幅がある。しかしながら、膜の基本的な成分は、脂質とタンパク質である。脂質は、いわゆる「単純」脂質、例えば脂肪及び蠟と、「複合」脂質とに分類することができる。膜の基本成分として、この場合には複合脂質、例えばグリセロリン脂質（グリセリンホスファチド）が最も広く見られる。この膜成分の一般構造は、sn-グリセリン-3-リン酸（次式）に由来する。

50

【 0 0 5 6 】

【 化 9 】



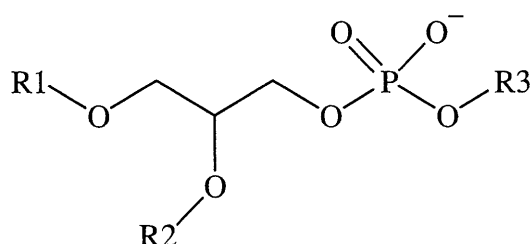
【 0 0 5 7 】

10

これは、グリセリン基がとりわけ飽和脂肪酸（R 1）及び不飽和脂肪酸（R 2）と縮合しているリン酸ジエステルである。リン酸基は、さらにアルコール構造の成分、例えばイノシトール又はエタノールアミン（R 3）と縮合している（次式）。

【 0 0 5 8 】

【 化 1 0 】



20

【 0 0 5 9 】

親水性のリン酸基及び親油性の脂肪酸基を有する両面構造によって、グリセロリン脂質は、水溶液中で、親水性のリン酸基のみが水相に接触する集塊を形成する（例えば二重層又はミセル）。この構造は、閉ざされたラメラ小胞、いわゆるリポソームの形で観察される。

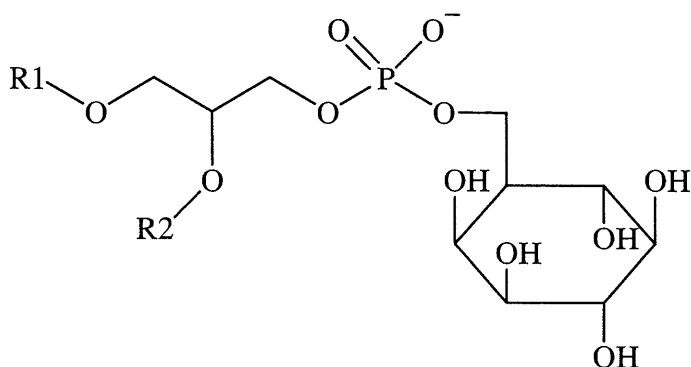
D I P :

リン脂質の特別な種類として、ホスファチジルイノシトールを挙げることができる。これは、ホスファチジン酸のリン酸エステル基がミオイノシトールでエステル化されている窒素を含まないグリセロリン脂質である。これは細胞下の膜中で全脂質の10%までである。さらにこの化合物は、生化学的な情報伝達に関与していることがある。

30

【 0 0 6 0 】

【 化 1 1 】



40

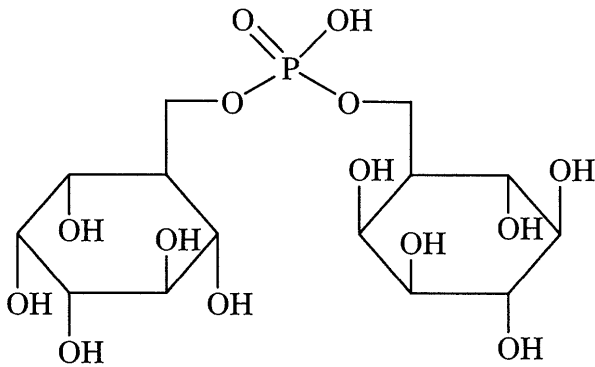
【 0 0 6 1 】

適合溶質ジミオイノシトールリン酸（D I P）を前述のグリセロリン脂質と比較すると、これら化合物の構造的類似性が顕著に示された。D I Pの場合には、脂質の置換グリセリン基がミオイノシトール基によって置換されている。

【 0 0 6 2 】

【 化 1 2 】

50



10

【0063】

ジミノシトールリン酸は、古典的安定剤の構造的根拠（多くのOH基、ホスフェート）を有し、したがって理想的に2つの重要な安定化構造を次のとおり一つにまとめる。

・OH基（水のシミュレーション）による親水性のタンパク質ドメインの結合、乾燥及び再水素添加の際のタンパク質構造内及びタンパク質間の水素結合形成の阻止。

・ホスファート陰イオンの提示：イオン性の相互作用及びファンデルワールス相互作用によるタンパク質側鎖の安定化。さらにDIPは次の特徴を示す。それは、一高い化学的及び物理的安定性

－pH安定性

－耐光性

－無色

－著しく良好な水溶性

－予想されるアレルゲンの可能性がない（好極限性細菌からの物質）。

20

【0064】

最後に、細胞中の水の代替物としてのDIPの可溶化効果を忘れてはならない。DIPは、他の適合溶質と同様に細胞の天然の溶剤である。その効果を、そもそも、細胞中で発揮させることができるようにするためには、生物に由来する物質が可溶化されなければならない。

【0065】

【表1】

	ジミノシトールリン酸
分子量	422.27 g/mol
実験式	$C_{12}H_{23}O_{14}P$
外観	無色の固体
CAS番号	143491-08-1
最適濃度	250-400 mM

30

【0066】

光学活性のDIPの安定化作用にとって、この物質がカリウム塩として存在することが重要である。

リボソーム構造の活性成分

リン脂質は、二次元のラメラの形状で、その中心に水溶性成分を入れることができる脂質小胞、即ちいわゆるリボソームと一体化することができる。同様の性質を有するために、リボソームを細胞膜と混合させることができるため、作用物質をリボソームを利用して細胞中に侵入させることが可能である。したがって、貯蔵時及び化粧品への使用時、この脂質構造の安定化はきわめて重要である。脂質に対して類似の構造を有するため、ここでは適合溶質ジミノシトールリン酸を安定剤として使用することが重要である。

タンパク質の熱防護剤

40

50

種々のストレス条件下でのタンパク質及び酵素を安定化させる場合のジミオイノシトールリン酸の卓越した性質及び、細胞膜及び膜の種々の細胞内小器官の基本構成要素に対する構造的類似性は、この適合溶質が特に化粧品の分野で使用される際に重要である。

【0067】

作用物質としてのタンパク質及びペプチドは、化粧品／皮膚科学においてもますます重要になってきている。化粧品へのこの種の適用の例は、例えばコラーゲン製剤、抗炎症作用をもつ製剤へのサイトカインの使用、いわゆるミクロプロテインの保護又は皮膚の修復酵素の保護である。

【0068】

熱変性及びタンパク質分解に対抗する上記製剤の機能を皮膚に適合させながら安定化させかつ維持することは、使用の成果にとって決定的に重要である。製剤中（貯蔵、輸送）のタンパク質及びペプチドを皮膚への投与後も（デポ効果）機能的に安定化させることは、きわめて重要である。特に皮膚には、タンパク質から保護された化粧品の投与の成果を脅かす多くの「タンパク質に対立する」防御機構が備わっている（例えばプロテアーゼ）。

【0069】

D I Pの一般的な作用に関して、現在ほとんど知られていない。これは、主にこの化合物の使用がこれまで僅かであったことに原因がある。第1の実験で、熱が原因となってタンパク質が変性する場合に、D I Pが著しく良好な、かつ他の適合溶質よりはるかに良好な保護作用を有することを明らかにすることができた。

【0070】

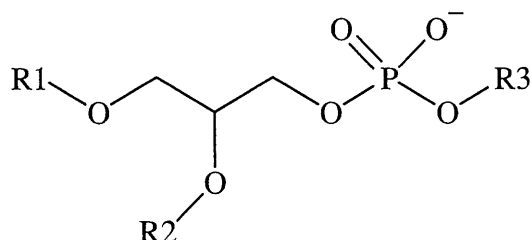
変性過程及びこれに因果的に結びつく老化過程は、時間と温度という因子に依存する関数にしたがって常に進行する。したがって温度に起因する変性は、異常な高温によってばかりではなく生理的溫度によっても進行する。したがって如何なる耐熱性をも増大させることによって、変性過程及び老化過程の遅延をもたらすことができる。このようにしていわゆる「スキンエイジング」を防ぐ作用物質は、化粧品工業にとってきわめて重要である。

D G P :

適合溶質ジグリセロリン酸（D G P）を前述のグリセロリン脂質と比較すると、これら化合物の構造的類似性が顕著に示された。D G Pにおいて、R 1、R 2 = H及びR 3 = 2, 3-プロパンジオールである場合に、アルコール成分としてのグリセリンを有するリン酸ジエステルの最も単純な構造が存在する（次式参照）。

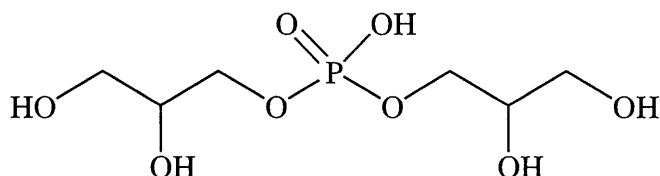
【0071】

【化13】



【0072】

【化14】



【0073】

今日の所見によれば、主として次の2つの作用がD G Pの安定化ポテンシャルの要因となっている。

10

20

30

40

50

- ・OH基（水のシミュレーション）による親水性のタンパク質ドメインの結合、乾燥及び再水素添加の際のタンパク質構造内及びタンパク質間の水素結合形成の阻止。
- ・ホスファート陰イオンの提示：イオン性の相互作用及びファンデルワールス相互作用によるタンパク質側鎖の安定化。

【0074】

さらにDGPは次の特徴を示す。それは

- －高い化学的及び物理的安定性
- －pH安定性
- －耐光性
- －無色
- －著しく良好な水溶性
- －高い生体親和性
- －R1微生物からの天然の保護剤
- －予想されるアレルゲンの可能性がない（好極限性細菌からの物質）。

10

【0075】

最後に細胞中の水の代替物としてのDGPの可溶化効果を忘れてはならない。DGPは、他の適合溶質と同様に細胞の天然の溶剤である。その効果を、そもそも、細胞中で発揮させることができるようにするためには、生物に由来する物質が可溶化されなければならない。

【0076】

20

【表2】

	1,1-ジグリセロリン酸
分子量	246.15
実験式	C ₅ H ₁₅ O ₈ P
外観	無色の液体、遊離酸
CAS番号	6418-92-4
最適濃度	100-200 mM

30

【0077】

水分保護

化合物DGPは、分子中の多数の水酸基の水素結合形成への著しい傾向によって特徴づけられるこの化合物の著しい水結合能によって、その結果、この化合物は皮膚の水分代謝の調整剤として重要である。

リポソーム及び膜の保護

リポソームは、例えば作用物質のための賦形剤として化粧品の場合に重要であるばかりでなく、ますます重要になっている。リポソームは、人工の脂質二重層、即ち人工膜であるが、しかしながら、その安定性は制限されており、その結果、改善された貯蔵及び輸送の性質のために、例えば熱ストレス及び浸透ストレスに対するリポソーム製剤の安定化が必要である。このようにしてのみ、最終的に最適な作用物質の使用がリポソームによって保証される。

40

【0078】

膜は、細胞及び細胞内小器官の、周囲の媒質に対する天然の障壁である。膜によって初めて、個々の細胞ないしは細胞成分内における一定の内部環境の存在が保証される。生体膜は多成分系である。個々の膜の正確な組成には、その由来に応じて大小の変動の幅がある。しかしながら、膜の基本的な成分は、脂質とタンパク質である。

【0079】

リン脂質は、二次元のラメラの形状で、その中心に水溶性成分を入れることができる脂質

50

小胞、即ちいわゆるリポソームと一体化することができる。したがって、貯蔵時及び化粧品への使用時、この脂質構造の安定化はきわめて重要である。脂質に対して類似の構造を有するため、ここでは適合溶質ジグリセロリン酸を安定剤として使用することが重要である。このことは、DGPが脂質加水分解物の成分としてNMR分光分析により検出されることができたという事実によっても裏付けられる。

タンパク質保護

作用物質としてのタンパク質及びペプチドは、化粧品においてもますます重要になってきている。化粧品へのこの種の適用の例は、例えばコラーゲン製剤、抗炎症作用をもつ製剤へのサイトカインの使用、いわゆるミクロプロテインの保護又は皮膚の修復酵素の保護である。

10

【0080】

熱変性及びタンパク質分解に対抗する上記製剤の機能を皮膚に適合させながら安定化させかつ維持することは、使用の成果にとって決定的に重要である。製剤中（貯蔵、輸送）のタンパク質及びペプチドを皮膚への投与後も（デポ効果）機能的に安定化させることは、きわめて重要である。特に皮膚には、タンパク質から保護された化粧品の投与の成果を脅かす多くの「タンパク質に対立する」防御機構が備わっている（例えばプロテアーゼ）。

【0081】

【本発明の産業上の利用】

本発明の産業上の利用範囲は、化粧品及び皮膚科学薬品の全ての分野にわたり、かつ研究用試薬として化粧品及び皮膚科学の開発の分野にわたる。同様に、本発明は、皮膚の術後処置（例えば治癒過程を促進するための傷の手当て）にも適用され、かつ皮膚に当てられる硬膏、マスク及び包帯への化合物の添加にも適用される。

20

【0082】

化粧品及び皮膚科学における上記化合物の応用として、例えば次のものが可能である。

- －化粧品作用物質及び添加剤のマイクロカプセル化
- －リポソーム安定化
- －湿潤付与体
- －遊離基及び紫外線からの保護
- －環境汚染物質及び塩からの保護
- －浸透ストレス保護剤。

30

【0083】

【実施例を含む本発明の実施方法】

一つ又はそれ以上の本発明による化合物、特に式Iaの化合物（ジイノシトールリン酸）又はIb（ジグリセロリン酸）、これらの化合物の生理的に許容される塩、これらの化合物の立体異性体又は誘導体を、場合によっては助剤及び／又は担持剤とともに適切な形状の剤とすることによって、化粧品用及び皮膚科学用調合物の製造が行われる。

【0084】

助剤及び／又は担持剤は、担持物質、防腐物資及び他の常用の助剤物質の群から選択される。化粧品用及び皮膚科学用調合物に含まれる式Iaの化合物（イノシトールリン酸）、本発明による化合物の生理的に許容される塩、この化合物の立体異性体は、外用として使用される。適用形態として、例えば次のものが挙げられる。すなわち、溶液、懸濁液、乳濁液、泥膏、軟膏、ゲル、クリーム、ローション、パウダー、石けん、界面活性剤含有洗浄剤、油及びスプレーを挙げることができる。さらにこの調合物に任意の常用の担持剤、助剤及び場合によってはさらなる作用物質を添加することができる。有利な助剤は、防腐剤、抗酸化剤、安定剤、可溶化剤、ビタミン、着色剤及び臭気改善剤の群から選択される。

40

【0085】

軟膏、泥膏、クリーム及びゲルは、本発明による化合物から選択された一つ又はそれ以上の化合物の他に、常用の担持剤、例えば動物性及び植物性の脂肪、蠟、パラフィン、澱粉、トラガント、セルロース誘導体、ポリエチレングリコール、シリコーン、ベントナイト

50

、ケイ酸、タルク及び酸化亜鉛、又はこれら物質の混合物を含有することがある。

【0086】

パウダー及びスプレーは、本発明による化合物から選択された一つ又はそれ以上の化合物の他に、常用の担持剤に加えて、常用の圧縮不活性ガス、例えばフロン、プロパン／ブタン又はジメチルエーテル、を含有することがある。

【0087】

溶液及び乳濁液は、本発明による化合物から選択された一つ又はそれ以上の化合物の他に、常用の担持剤、例えば溶剤、可溶化剤及び乳化剤又は油を含有することがある。

【0088】

懸濁液は、本発明による化合物から選択された一つ又はそれ以上の化合物の他に、付加的な担持剤、例えば水又はエタノールを含有することがある。 10

【0089】

さらなる適用形態として、例えば石けん、界面活性剤含有洗浄剤、顔用及び全身用オイル、リップスティック、リップクリーム、マスカラ、アイライナー、アイシャドー、ルージュ、パウダー化粧品、エマルジョン化粧品、ワックス化粧品、サンスクリーン剤、日焼け前及び日焼け後用調剤を挙げることができる。

【0090】

化粧品用及び皮膚科学用調合物中の、本発明による化合物、この化合物の生理的に許容される塩、立体異性体の含量は、化粧品用調合物全体に対して0.0001～50重量%、特に0.001～10重量%であることが好ましい。 20

【0091】

DIP及びDGPを適用することによって、例えば熱によるタンパク質の変性及び不活化に対する証明された安定化により、細胞固有の抗酸化潜在能力が補助される。したがって遊離基による障害が抑制される。適合溶質の証明されたDNA保護及び、この適合溶質のタンパク質安定化作用により、本発明によるDIP及びDGPの使用は、化粧品及び皮膚科学における新規の能動的なサンスクリーン剤（例えば紫外線及び赤外線に対する）を提供する。

【0092】

さらに実施例に基づき本発明を詳説するが、示す実施例により本発明は制限されない。

例1：o/w型ローション

本発明のジイノシトールリン酸含有ローション（o/w型）を次の表の成分により製造する。 30

【0093】

【表3】

成 分	重量パーセントでの割合 (%w/v)
パラフィン油 (D A B 9)	8.00
パルミチン酸イソプロピル	3.00
ペトロラタム	4.00
セチルステアリルアルコール	2.00
P E G 4 0 ヒマシ油	0.50
ナトリウムセチルセアリルサルフェート	0.50
ナトリウムカルボマー	0.40
ジイノシトールリン酸	0.50
グリセリン	3.00
α -トコフェロール	0.20
オクチルメトオキシシンナメート	5.00
ブチルメトキシジベンゾイルメタン	1.00
防腐剤、着色剤、香料	十分な量
水	100.00 まで

10

20

【 0 0 9 4 】

防腐剤としてヒドロキシ安息香酸プロピル 0. 0 5 %、又は 4-ヒドロキシ安息香酸メチル 0. 1 5 %を使用することができる。

例 2 : o / w 型 クリーム

本発明のジイノシトールリン酸含有クリーム (o / w 型) を次の表の成分により製造する。

30

【 0 0 9 5 】

【 表 4 】

成 分	重量パーセントでの割合 (%w/v)
パラフィン油 (D A B 9)	7.00
アボカド油	3.00
モノステアリン酸グリセリン	4.00
ジイノシトールリン酸	0.50
二酸化チタン	1.00
乳酸ナトリウム	3.00
グリセリン	3.00
防腐剤、着色剤、香料	十分な量
水	100.00 まで

40

【 0 0 9 6 】

防腐剤としてヒドロキシ安息香酸プロピル 0. 0 5 %、又は 4-ヒドロキシ安息香酸メチル 0. 1 5 %を使用することができる。

50

例 3：リポソーム含有ゲル

ジイノシトールリン酸を含む本発明のリポソーム含有ゲルを次の表の成分により製造する。

【0097】

【表 5】

成 分	重量パーセントでの割合 (%w/v)
レシチン	6.00
シーバター	3.00
ジイノシトールリン酸	0.50
α -トコフェロール	0.20
ビオチン	0.08
クエン酸ナトリウム	0.50
グリシン	0.20
尿 素	0.20
ナトリウムPCA	0.50
加水分解コラーゲン	2.00
キサンタンガム	1.40
ソルビトール	3.00
防腐剤、着色剤、香料	十分な量
水	100.00 まで

10

20

【0098】

防腐剤としてヒドロキシ安息香酸プロピル 0.05%、又は 4-ヒドロキシ安息香酸メチル 0.15%を使用することができる。 30

例 4：ゲル

本発明のジイノシトールリン酸含有ゲル（o/w型）を次の表の成分により製造する。

【0099】

【表 6】

成 分	重量パーセントでの割合 (%w/v)
カルボポール	2.00
トリエタノールアミン	3.00
ジイノシトールリン酸	0.50
α -トコフェリル酢酸エステル	0.20
ポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステル (Tween 20)	0.50
グリセリン	2.00
ナトリウムPCA	0.50
加水分解コラーゲン	2.00
防腐剤、着色剤、香料	十分な量
水	100.00 まで

10

20

【0100】

防腐剤としてヒドロキシ安息香酸プロピル0.05%、又は4-ヒドロキシ安息香酸メチル0.15%を使用することができる。

例5：サンスクリーン乳濁液

本発明のジイノシトールリン酸含有サンスクリーン乳濁液を次の表の成分により製造する。

【0101】

【表7】

成 分	重量パーセントでの割合 (%w/v)
シクロメチコン	2.00
セチルジメチコンコポリオール	0.20
PEG22 - ドデシルコポリマー	3.00
パラフィン油 (DAB9)	2.00
トリ(カプリル酸/カプリン酸)グリセリド	5.80
オクチルメトキシシンナメート	5.80
ブチルメトキシジベンゾイルメタン	4.00
α -トコフェリル酢酸エステル	0.50
ZnSO ₄	0.70
Na ₃ II EDTA	0.30
ジイノシトールリン酸	0.50
防腐剤、着色剤、香料	十分な量
水	100.00 まで

30

40

50

【0102】

防腐剤としてヒドロキシ安息香酸プロピル 0.05%、又は4-ヒドロキシ安息香酸メチル 0.15%を使用することができる。

例6：サンローション

乳化剤を含まない本発明のジイノシトールリン酸含有サンローション SPF30 (w/o 型)を次の表の成分により製造する。

【0103】

【表8】

成 分	重量パーセントでの割合 (%w/v)
トリ(カプリル酸/カプリン酸)グリセリド	30.00
ユビナールT150	4.0
ユーソレックス6300	2.00
ネオヘリオパンOS	5.00
パルソール1789	2.00
ユーソレックスT2000	4.00
アエロジルR972	2.00
酸化亜鉛	2.5
ナトロゾルプラス330CS	0.5
グリセリン	10.0
ジイノシトールリン酸	0.50
防腐剤、着色剤、香料	十分な量
水	100.00 まで

10

20

30

【0104】

防腐剤としてヒドロキシ安息香酸プロピル 0.05%、又は4-ヒドロキシ安息香酸メチル 0.15%を使用することができる。

例7：ヘアトニック

本発明のジイノシトールリン酸含有ヘアトニックを次の表の成分により製造する。

【0105】

【表9】

成 分	重量パーセントでの割合 (%w/v)
エタノール	40.00
アジピン酸ジイソプロピル	0.10
α -トコフェリル酢酸エステル	0.50
ジイノシトールリン酸	0.50
防腐剤、着色剤、香料	十分な量
水	100.00 まで

10

【0106】

防腐剤としてヒドロキシ安息香酸プロピル 0.05%、又は 4-ヒドロキシ安息香酸メチル 0.15%を使用することができる。

例 8：スプレー

本発明のジイノシトールリン酸含有スプレーを次の表の成分により製造する。

【0107】

【表 10】

20

成 分	重量パーセントでの割合 (%w/v)
エタノール	28.2
α -トコフェリル酢酸エステル	0.10
ジイノシトールリン酸	0.50
防腐剤、着色剤、香料	十分な量
プロパン/ブタン 25/75	100.00 まで

30

【0108】

防腐剤としてヒドロキシ安息香酸プロピル 0.05%、又は 4-ヒドロキシ安息香酸メチル 0.15%を使用することができる。

例 9：o/w 型ローション

本発明のジグリセロリン酸含有ローション（o/w 型）を次の表の成分により製造する。

【0109】

【表 11】

成 分	重量パーセントでの割合 (%w/v)
パラフィン油 (DAB9)	8.00
パルミチン酸イソプロピル	3.00
ペトロラタム	4.00
セチルステアリルアルコール	2.00
PEG40 ヒマシ油	0.50
ナトリウムセチルセアリルサルフェート	0.50
ナトリウムカルボマー	0.40
ジグリセロリン酸	0.50
グリセリン	3.00
α -トコフェロール	0.20
オクチルメトキシシンナメート	5.00
ブチルメトキシジベンゾイルメタン	1.00
防腐剤、着色剤、香料	十分な量
水	100.00 まで

10

20

【0110】

防腐剤としてヒドロキシ安息香酸プロピル 0.05%、又は 4-ヒドロキシ安息香酸メチル 0.15%を使用することができる。

例 10: o/w 型クリーム

本発明のジグリセロリン酸含有クリーム (o/w 型) を次の表の成分により製造する。

【0111】

【表 12】

30

成 分	重量パーセントでの割合 (%w/v)
パラフィン油 (DAB9)	7.00
アボカド油	3.00
モノステアリン酸グリセリン	4.00
ジグリセロリン酸	0.50
二酸化チタン	1.00
乳酸ナトリウム	3.00
グリセリン	3.00
防腐剤、着色剤、香料	十分な量
水	100.00 まで

40

【0112】

防腐剤としてヒドロキシ安息香酸プロピル 0.05%、又は 4-ヒドロキシ安息香酸メチル 0.15%を使用することができる。

50

例 1 1 : リポソーム含有ゲル

ジグリセロリン酸を含む本発明のリポソーム含有ゲルを次の表の成分により製造する。

【0113】

【表 1 3】

成 分	重量パーセントでの割合 (%w/v)
レシチン	6.00
シーバター	3.00
ジグリセロリン酸	0.50
α -トコフェロール	0.20
ビオチン	0.08
クエン酸ナトリウム	0.50
グリシン	0.20
尿 素	0.20
ナトリウムPCA	0.50
加水分解コラーゲン	2.00
キサンタンガム	1.40
ソルビトール	3.00
防腐剤、着色剤、香料	十分な量
水	100.00 まで

10

20

【0114】

防腐剤としてヒドロキシ安息香酸プロピル 0.05%、又は 4-ヒドロキシ安息香酸メチル 0.15%を使用することができる。

30

例 1 2 : ゲル

本発明のジグリセロリン酸含有ゲル (o/w型) を次の表の成分により製造する。

【0115】

【表 1 4】

成 分	重量パーセントでの割合 (%w/v)
カルボポール	2.00
トリエタノールアミン	3.00
ジグリセロリン酸	0.50
α -トコフェリル酢酸エステル	0.20
ポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステル (Tween 20)	0.50
グリセリン	2.00
ナトリウムPCA	0.50
加水分解コラーゲン	2.00
防腐剤、着色剤、香料	十分な量
水	100.00 まで

10

【0116】

20

防腐剤としてヒドロキシ安息香酸プロピル 0.05%、又は4-ヒドロキシ安息香酸メチル 0.15%を使用することができる。

例13：サンスクリーン乳濁液

本発明のジグリセロリン酸含有サンスクリーン乳濁液を次の表の成分により製造する。

【0117】

【表15】

成 分	重量パーセントでの割合 (%w/v)
シクロメチコン	2.00
セチルジメチコンコポリオール	0.20
PEG22 - ドデシルコポリマー	3.00
パラフィン油 (DAB9)	2.00
トリ(カプリル酸/カプリン酸)グリセリド	5.80
オクチルメトキシシンナメート	5.80
ブチル-メトキシ-ジベンゾイルメタン	4.00
α -トコフェリル酢酸エステル	0.50
ZnSO ₄	0.70
Na ₃ II EDTA	0.30
ジグリセロリン酸	0.50
防腐剤、着色剤、香料	十分な量
水	100.00 まで

30

40

【0118】

50

防腐剤としてヒドロキシ安息香酸プロピル 0.05%、又は 4-ヒドロキシ安息香酸メチル 0.15%を使用することができる。

例 14：サンローション

乳化剤を含まない本発明のジグリセロリン酸含有サンローション SPF30 (w/o 型) を次の表の成分により製造する。

【0119】

【表 16】

成 分	重量パーセントでの割合 (%w/v)
トリ(カプリル酸/カプリン酸)グリセリド	30.00
ユビナール T150	4.0
ユーソレックス 6300	2.00
ネオヘリオバン OS	5.00
パルソール 1789	2.00
ユーソレックス T2000	4.00
アエロジル R972	2.00
酸化亜鉛	2.5
ナトロゾルプラス 330CS	0.5
グリセリン	10.0
ジグリセロリン酸	0.50
防腐剤、着色剤、香料	十分な量
水	100.00 まで

10

20

30

【0120】

防腐剤としてヒドロキシ安息香酸プロピル 0.05%、又は 4-ヒドロキシ安息香酸メチル 0.15%を使用することができる。

例 15：ヘアトニック

本発明のジグリセロリン酸含有ヘアトニックを次の表の成分により製造する。

【0121】

【表 17】

成 分	重量パーセントでの割合 (%w/v)
エタノール	40.00
アジピン酸ジイソプロピル	0.10
α -トコフェリル酢酸エステル	0.50
ジグリセロリン酸	0.50
防腐剤、着色剤、香料	十分な量
水	100.00 まで

40

50

【0122】

防腐剤としてヒドロキシ安息香酸プロピル 0.05%、又は4-ヒドロキシ安息香酸メチル 0.15%を使用することができる。

例16：スプレー

本発明のジグリセロリン酸含有スプレーを次の表の成分により製造する。

【0123】

【表18】

成 分	重量パーセントでの割合 (%w/v)
エタノール	28.2
α -トコフェリル酢酸エステル	0.10
ジグリセロリン酸	0.50
防腐剤、着色剤、香料	十分な量
プロパン/ブタン 25/75	100.00 まで

10

【0124】

防腐剤としてヒドロキシ安息香酸プロピル 0.05%、又は4-ヒドロキシ安息香酸メチル 0.15%を使用することができる。

20

【国際公開パンフレット】

(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
28. Februar 2002 (28.02.2002)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 02/15868 A2

- (51) Internationale Patentklassifikation: **A61K 7/48** (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, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW.
- (21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP01/09446
- (22) Internationales Anmeldedatum: 16. August 2001 (16.08.2001)
- (25) Einreichungssprache: Deutsch
- (26) Veröffentlichungssprache: Deutsch
- (30) Angaben zur Priorität:
100 40 932.6 18. August 2000 (18.08.2000) DE
100 55 706.6 22. August 2000 (22.08.2000) DE
- (71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von US): **BITOP GESELLSCHAFT FÜR BIOTECHNISCHE OPTIMIERUNG MBH** [DE/DE]; Stockumer Strasse 28, 58453 Witten (DE).
- (72) Erfinder; und
- (75) Erfinder/Anmelder (nur für US): **SCHWARZ, Thomas** [DE/DE]; Metzholz 33, 42799 Leichlingen (DE).
- (74) Anwalt: **SCHNEIDERS & BEHRENDT**; Postfach 10 23 65, 44723 Bochum (DE).
- (84) Bestimmungsstaaten (regional): ARIPO-Patent (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, 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

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: COSMETIC FORMULATIONS

(54) Bezeichnung: KOSMETISCHE FORMULIERUNGEN

(57) Abstract: The invention relates to the incorporation of di-sugar alcohol phosphates of C3 to C6 sugar alcohols and/or derivatives of said compounds, e.g. acids, salts, or esters, into cosmetic or dermatological formulations for protecting the skin against environmental influences. The inventive low-molecular compounds of this type take part in the active cell protection of the cells' own free-radical scavengers, antioxidants, DNA, cell membranes and other cell compartments, protecting them against harmful environmental influences, e.g. UV radiation, IR radiation and environmental stress (thermal, chemical and physical). The compatible solution can act as a co-solvent and intensify the penetration of other active ingredients added to the cosmetic formulation, not only to stabilise said ingredients in the formulation, but also to actively transport them into deeper dermal layers.

(57) Zusammenfassung: Die Erfindung bezieht sich auf die Einarbeitung von Di-Zuckeralkolphosphaten von C₃ bis C₆ Zuckeralkoholen und/oder Derivaten dieser Verbindungen, z.B. Säuren, Salze oder Ester, in kosmetische oder dermatologische Formulierungen zum Schutz der Haut vor Umwelteinflüssen. Solche niedermolekularen Verbindungen gemäss der Erfindung sind am aktiven Zellschutz der zelleigenen Radikalfänger, Antioxydanten, der DNA, Zellmembranen und weiterer Zellkompartimente beteiligt, indem sie diese gegen schädigende Umwelteinflüsse, z.B. UV-Strahlung, IR-Strahlung und Umwelt-Stress (thermisch, chemisch und physikalisch) schützen. Für andere der kosmetischen Formulierung zugesetzten Wirkstoffe kann das kompatible Solut als Co-Solvenz und Penetrationsverstärker dienen, um diese nicht nur in der kosmetischen Formulierung zu stabilisieren, sondern auch aktiv in tiefere Hautschichten zu transportieren.

WO 02/15868 A2

WO 02/15868

PCT/EP01/09446

Kosmetische Formulierungen

Die Erfindung betrifft kosmetische und dermatologische Formulierungen,
5 Zubereitungen oder Produkte.

Stand der TechnikUV- und IR-Schutz

Heutige Sonnenschutzmittel beinhalten zwei Klassen von UV-Filtern. Physikalisch wirksame UV-Filter bestehen aus anorganischen Verbindungen
10 (z. B. Titandioxid), die das auftreffende Licht auf der Haut reflektieren. Chemisch wirkende organische Moleküle absorbieren UV-Licht der Wellenlängen, die für die Ausbildung von Erythemen (Sonnenbrand) verantwortlich sind (vornehmlich 295 bis 323 nm mit einem Maximum bei 308 nm).

Somit sind alle bisherigen Sonnenschutzpräparate reine
15 „Sonnenbrandverminderer“, die nur dem dramatischen, für den Menschen leicht ersichtlichen Effekt der Hautschädigung vorbeugen. In der Literatur wird aber bereits vor den wesentlich gefährlicheren Zellschädigungen gewarnt, die im Vorfeld eines Erythems wirksam werden, wie der massiven DNA-Schädigung, die bis zur Ausbildung eines Melanoms entarten kann.

20 Radikalfänger und Antioxidantien

Im Bereich der Kosmetik finden eine Vielzahl von Radikalfängern und Antioxidantien als Zusatzstoffe in kosmetischen Formulierungen ihre

CONFIRMATION COPY

WO 02/15868

PCT/EP01/09446

2

Anwendung zum Schutz vor oxidativem Stress, der durch Umwelteinflüsse (UV-Strahlung, Rauch, chemische Substanzen) aber auch durch zelleigene Aktivitäten entsteht. Die Wirkstoffpalette deckt sowohl wasserlösliche Radikalfänger (z. B. Ascorbinsäure), die im flüssigen Zellinneren wirken, wie auch fettlösliche Antioxidantien (z. B. Retinolpalmitat oder α -Tocopherol), die in Membranstrukturen wirksam werden, ab. Dabei wird nur selten bedacht, daß bei topischen Applikationen dieser Wirkstoffe höchstens 3 % eine tiefere Hautschicht erreichen und der Rest unwirksam an der Hautoberfläche verbleibt.

Substanzpenetration in die menschliche Haut; Cosolventien

- 10 Die menschliche Haut besteht zum Schutz vor schädigenden Umwelteinflüssen aus mehreren Schichten (Stratum corneum, Subdermis, Dermis, Epidermis), die eine praktisch undurchdringliche Barriere für Fremdstoffe darstellt. Mögliche Penetrationswege für kosmetische Wirkstoffe sind interzellulär (nur für kleine polare und unpolare Stoffe durch laterale Diffusion durch die hochorganisierten interzellulären Lipidschichten möglich), intrazellulär oder transfollikulär
- 15 (Liposomentechnologie). Nachweislich gelangen jedoch selbst mit der fortschrittlichen Liposomenverkapselung in Nanopartikel kosmetische Wirkstoffe nur zu einem extrem geringen Prozentsatz (<3 %) durch die oberen Hautschichten zu ihrem eigentlichen Zielbestimmungsort, wo sie ihre schützende Wirkung erst entfalten sollen. Größere Moleküle, wie die in ihrer potentiellen Wirkung vielversprechenden Enzyme (z. B. Sericin, Kollagen, Glutathion-S-Transferase oder die Gruppe der Cytokinen), sind durch die sterische Hinderung praktisch selbst mit modernsten Methoden nur minimal in lebende Zellen einzuschleusen.
- 20
- 25 Angesichts dieser Problematik besteht Bedarf an neuartigen Formulierungen mit verbesserter kosmetischer Wirksamkeit in vorgenannten Einsatzgebiet.

Diese Aufgabe wird erfindungsgemäß gelöst durch Formulierungen gemäß des Anspruchs 1. Für diese Zwecke besonders geeignete Formulierungen sind Gegenstand der abhängigen Ansprüche.

WO 02/15868

PCT/EP01/09446

3

Es sind bisher keine Substanzen in der präventiven Sonnenkosmetik bekannt, die die zelleigenen Reparaturmechanismen der Zelle aktiv unterstützen und so "von innen" die Zelle vor erhöhter UV-Strahlung schützen. Durch den nachgewiesenen DNA-Schutz und die proteinstabilisierende Wirkung stellt der erfindungsgemäße Einsatz von Di-Zuckeralkolphosphaten von C₃ bis C₆ Zuckeralkoholen eine neue Art des aktiven UV-Sonnenschutzes in der Kosmetik dar.

Überraschenderweise wurde nun gefunden, dass IR-Strahlung zu thermischen Schädigungen von Hautzellen und zur Denaturierung von Zellproteinen und -enzyme führt. In der Kosmetikindustrie sind keine Wirkstoffe bekannt, die vor Zellstress durch erhöhte Temperatur schützen. Extremophile Mikroorganismen schützen vor thermischen Stress durch die Bildung kompatibler Solute wie DIP oder DGP. Deshalb ist ein effektiver Einsatz dieser Substanzklasse in diesem noch neuen Anwendungsbereich zu sehen.

Grundlage der Erfindung ist der überraschende Befund, daß die Di-Zuckeralkolphosphate von C₃ bis C₆ Zuckeralkoholen, insbesondere die kompatiblen Solute DIP und DGP und/oder Derivate dieser Verbindungen, z. B. Säuren, Salze oder Ester, ein umfassendes Wirkungsspektrum für den Einsatz in kosmetischen oder dermatologischen Formulierungen zeigen. Die Zuckeralkoholreste der erfindungsgemäßen Di-Zuckeralkolphosphate sind Alkohole von C₃ bis C₆ Zuckern und können linear oder cyclisch, modifiziert oder unmodifiziert sein. Dabei können die beiden Zuckeralkoholreste eines Di-Zuckeralkolphosphats jeweils gleich- oder verschiedenartig sein.

Jedes Gewebe besitzt ein antioxidatives Potential (AOP) aus enzymatischen und nicht-enzymatischen Antioxydantien, die bei ungestressten Zellen den Gehalt von Prooxidantien unterhalb eines Grenzwertes halten, der für die gesunde Zelle unschädlich ist. Die Applikation von Di-Zuckeralkolphosphaten von C₃ bis C₆ Zuckeralkoholen unterstützt durch die nachgewiesene Proteinstabilisierung das zelleigene antioxidative Potential gemäß dieser Erfindung. Besonders wirksam sind hier die als compatible Solute in extremophilen Mikroorganismen identifizierten Substanzen Di-myo-Inositolphosphat (DIP) und Di-Glycerinphosphat (DGP).

WO 02/15868

PCT/EP01/09446

4

Durch ihre Herkunft aus extremophilen Mikroorganismen, die sich durch die Produktion von den erwähnten kompatiblen Soluten vor umweltbedingten Stresssituationen, wie UV-Strahlung, Wärme, Kälte, Trockenheit oder osmotischem oder chemischem Stress, effektiv schützen und nur auf diese Weise überleben, stellen insbesondere Substanzklassen der DIP und DGP einen innovativ neuen Weg für die Bekämpfung von schädigenden Umwelteinflüssen auf die menschliche Haut dar.

Zelleigene Reparatursysteme (DNA-Reparatur nach UV-Schädigung, Induktion und Stabilisierung der chaperon-Proteine zur Neufaltung (teil-) denaturierter Proteine und Enzyme) können erstmals durch die DIP und DGP enthaltenden Formulierungen, Zubereitungen und Produkte effektiv "von innen" (in vivo) stabilisiert und aktiviert werden. Die Aufrechterhaltung des antioxidativen Potentials der Zelle, ausgelöst durch Protein- und DNA-Schädigung durch Strahlung, freie Radikale oder Lipidoxidation der Zellmembranen wird durch DIP und DGP gewährleistet.

Durch das geringe Molekulargewicht gelangen die erfindungsgemäßen Di-Zuckeralkolphosphate durch alle Hautschichten bis ins Innere der Zielzellen und können als Co-Solvenz oder Penetrationsverstärker andere Wirkstoffe aus der kosmetischen Formulierung (z. B. Proteine, Enzyme, Vitamine, Antioxydantien) mit an den eigentlichen Bestimmungsort bringen.

Aufgrund ihrer chemischen Struktur sind die erfindungsgemäßen Di-Zuckeralkolphosphate, insbesondere DIP oder DGP, mit der Mehrzahl der üblichen kosmetischen Grundformulierungen verträglich, und durch entsprechende Modifikationen der funktionellen Seitenketten sind weitere Anpassungen an die geeignete Applikationsform möglich. Dabei wirken die Di-Zuckeralkolphosphate durch die Vielzahl der Hydroxygruppen feuchtigkeitsspendend und vermitteln ein angenehmes Hautgefühl.

Kompatible Solute wirken als natürliche Lösungsmittel in extremophilen Mikroorganismen und stabilisieren Enzyme, Proteine und andere Zellbestandteile durch die Wiederherstellung eines nativen, globulären Zustandes, der die Proteine nicht nur vor Proteolyse schützt, sondern diese

WO 02/15868

PCT/EP01/09446

5

auch in einem kompakteren und aktiveren Zustand hält. Als Co-Solvens oder Penetrationsverstärker für kosmetische Wirkstoffe sind DIP und DGP besonders im Hinblick auf eine mögliche Derivatisierung einzelner funktioneller Gruppen in einem weiten Feld einsetzbar.

- 5 Der positive Einfluß der kompatiblen Solute DIP und DGP in kosmetischen und dermatologischen Formulierungen konnte mit einer Reihe von anerkannten in-vivo- und in-vitro-Testverfahren gezeigt werden.

- 10 Mit Zellkulturen läßt sich in-vitro der Effekt der erfindungsgemäßen Di-Zuckeralkolphosphate, insbesondere DIP und DGP sowie deren Derivaten auf die verschiedensten Umwelteinflüsse, insbesondere UV- und IR-Strahlung einfach darstellen. Das antioxidative Potential von Gewebe kann mittels Elektronenspinresonanzmessung durch Ermittlung des RPF ("Radical Protection Factor") bestimmt werden.

- 15 Mit der nicht-invasiven Methode der Biophotonik kann der Einfluß externer Behandlungen auf temporale und strukturelle Änderungen der Haut als Reaktion der lebenden Zellen oder des Gewebes auf Streß oder Heilungsprozesse direkt beobachtet werden.

- 20 Das Schweinehautmodell und Versuche an menschlicher Haut wurden schließlich für Versuche zum Substanzpenetrationsverhalten durch einzelne Hautschichten herangezogen.

Ergebnisse

- Die hervorragenden Eigenschaften von Di-myo-Inositolphosphat bei der Stabilisierung von Proteinen und Enzymen unter verschiedenen Streßbedingungen und die strukturelle Verwandtschaft zu den elementaren Bausteinen von Zellmembran und Membranen verschiedener Zellorganellen machen dieses kompatible Solut besonders für den Einsatz im Bereich der Kosmetik interessant.
- 25

WO 02/15868

PCT/EP01/09446

6

Proteine und Peptide als Wirkstoffe gewinnen auch in der Kosmetik/Dermatologie eine immer größere Bedeutung. Beispiele für derartige Applikationen in der Kosmetik sind z. B. Kollagenpräparationen, der Einsatz von Cytokinen bei antientzündlich wirkenden Präparaten, der Schutz des sog. Mikroproteins oder auch von Reparaturenzymen der Haut.

Die hautverträgliche Stabilisierung und Erhaltung der Funktionalität dieser Präparate gegenüber Temperaturdenaturierung und Proteolyse ist entscheidend für den Anwendungserfolg. Die funktionale Stabilisierung von Proteinen und Peptiden in den Präparationen (Lagerung, Transport) aber auch nach der Applikation auf der Haut (Depotwirkung) ist von großer Bedeutung. Insbesondere auf der Haut sind viele „proteinfeindliche“ Abwehrmechanismen installiert (z. B. Proteasen), die den Erfolg einer proteingestützten kosmetischen Applikation gefährden.

In Experimenten konnten die hervorragenden Eigenschaften von Di-myo-Inositolphosphat bei der Stabilisierung von Proteinen und Enzymen unter verschiedenen Streßbedingungen gezeigt werden.

Denaturierungs- und damit kausal verbundene Alterungsprozesse verlaufen immer nach einer Funktion, die von den Faktoren Zeit und Temperatur abhängig ist. Temperaturbedingte Denaturierung läuft somit nicht nur bei außergewöhnlich hohen Temperaturen, sondern auch bei physiologischen Temperaturen ab. Jede Steigerung der Temperaturstabilität bedeutet somit eine Verlangsamung von Denaturierungs- und Alterungsprozessen. Wirkstoffe die auf diese Weise gegen das sogenannte "skin-aging" schützen sind für die Kosmetikindustrie von enormem Interesse.

Di-myo-Inositolphosphat zeigte in Experimenten eine starke Wasserbindungsfähigkeit und hohe Stabilität, die durch die ausgeprägte Neigung der zahlreichen Hydroxygruppen im Molekül zur Ausbildung von Wasserstoffbrücken gekennzeichnet ist. Die Verbindung ist somit zusätzlich als Regulator des Feuchtigkeitshaushaltes der Haut von Interesse. Dies ist zumindest ein zusätzlicher Vorteil beim Einsatz der Verbindung als Kosmetikwirkstoff.

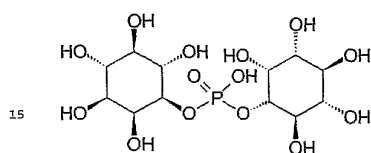
WO 02/15868

PCT/EP01/09446

7

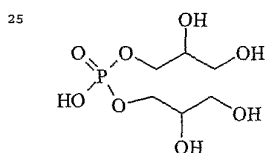
Austrocknungsprozesse schädigen Hautbestandteile irreversibel. Zellen, Membranen und Proteine werden zerstört. Die Widerstandskraft der Haut und deren Regenerationsfähigkeit nimmt ab. Hautalterungsprozesse laufen letztendlich beschleunigt ab. Während der Gefriertrocknung läuft im Prinzip der gleiche Prozeß wie bei der Austrocknung der Haut ab, die Streßbedingungen sind nur noch viel größer. Aus dem Schutzpotential des Di-myo-Inositolphosphats bei der Gefriertrocknung kann daher zumindest plausibel abgeleitet werden, daß Di-myo-Inositolphosphat bei Trocknungsprozessen mehr als nur ein Feuchtigkeitsgeber, sondern auch ein aktiver Schutzstoff sein kann.

Strukturformel von Di-myo-Inositolphosphat



Mit Di-Glycerinphosphat (DGP) wurden Anwendungsuntersuchungen zum Schutz von Modellproteinen durchgeführt. Als Penetrationsverstärker sorgt Di-Glycerinphosphat weiterhin dafür, daß diese Makromoleküle auch bis an ihren Zielort durch mehrere Hautschichten transportiert werden. In den Versuchen konnte eindeutig gezeigt werden, daß Di-Glycerinphosphat ein wesentlich besseres Schutzpotential als z. B. das in der Kosmetik häufig verwendete Konservierungsmittel Glycerin hat.

Strukturformel von Di-Glycerinphosphat

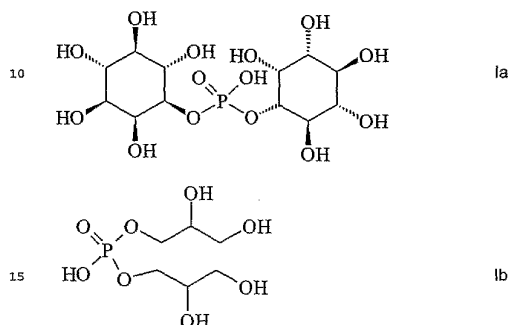


WO 02/15868

PCT/EP01/09446

8

Gegenstand der Erfindung ist die Verwendung einer oder mehrerer chemischen Verbindungen ausgewählt aus den Verbindungen des Anspruchs 1 in kosmetischen und dermatologischen Formulierungen. Die Erfindung betrifft z. B. die Herstellung einer kosmetischen oder dermatologischen Formulierung zum Schutz und zur Stabilisierung der menschlichen Hautzellen sowie deren organischer Bestandteile wie z. B. Proteine, Enzyme, Membranen, Nukleinsäuren oder Antioxidantien. Bevorzugte Ausführungsformen enthalten mindestens eine der nachfolgend dargestellten Verbindungen Ia und Ib:



Die Erfindung schließt die Verwendung von physiologisch verträglichen Salzen der Verbindungen gemäß Anspruch 1, insbesondere der Verbindungen Ia und Ib, den stereoisomeren Formen dieser Verbindungen und Derivate dieser Verbindungen (z. B. Ester) zur Verwendung in kosmetischen und dermatologischen Formulierungen mit ein. Als Salze kommen Alkali- und Erdalkalisalze, insbesondere aber das Na- und K-Salz in Frage. Als Ester können grundsätzlich alle physiologisch verträglichen Ester eingesetzt werden.

Durch ihre Herkunft aus extremophilen Mikroorganismen, die sich durch die Produktion von neuartigen kompatiblen Soluten wie Diinositolphosphat vor umweltbedingten Stresssituationen, wie UV-Strahlung, Wärme, Radikalen, Kälte, Trockenheit oder osmotischem oder chemischem Stress, effektiv

WO 02/15868

PCT/EP01/09446

9

schützen und nur auf diese Weise überleben, stellen diese Substanzen einen völlig neuen Weg zum Schutz von Organismen und deren Komponenten vor schädigenden Umwelteinflüssen dar.

- 5 Zelleigene Reparatursysteme (DNA-Reparatur nach UV-Schädigung, Induktion und Stabilisierung der chaperon-Proteine zur Neufaltung (teil-)denaturierter Proteine und Enzyme) können erstmals durch DIP und DGP stabilisiert und aktiviert werden. Die Aufrechterhaltung des antioxidativen Potentials der Zelle (Protein- und DNA-Schädigung durch freie Radikale, Lipidoxidation der Zellmembranen) wird erstmals durch DIP und DGP gewährleistet.
- 10 Durch ihr geringes Molekulargewicht gelangen DIP und DGP durch mehrere Hautschichten bis ins Innere der Zielzellen und können als Co-Solventien oder Penetrationsverstärker andere Wirkstoffe aus der kosmetischen Formulierung (z. B. Proteine, Enzyme, Vitamine, Antioxydantien) mit an den eigentlichen Bestimmungsort bringen.
- 15 Aufgrund ihrer chemischen Struktur sind insbesondere DIP und DGP mit der Mehrzahl der üblichen kosmetischen Grundformulierungen verträglich und durch entsprechende Modifikationen der funktionellen Seitenketten sind weitere Anpassungen an die geeignete Applikationsform möglich. Dabei wirkt Diinositolphosphat durch die Vielzahl der Hydroxygruppen
- 20 feuchtigkeitsspendend und vermitteln ein angenehmes Hautgefühl.

Gegenstand der Erfindung ist somit die Verwendung von Di-Zuckeralkolphosphaten von C₃ bis C₈ Zuckeralkoholen und insbesondere von DIP und/oder DGP als Additive und Wirkstoffe mit einem völlig neuartigen Wirkprinzip in kosmetischen und dermatologischen Präparaten und Produkten.

25 Kompatible Solute und Hyperthermophile

Hyperthermophile sind sehr außergewöhnliche Mikroorganismen, da sie optimal bei Temperaturen (60-110°C) wachsen, die bei mesophilen („normalen“) Organismen zu massiven Schädigungen zellulärer Strukturen führen würden. In

WO 02/15868

PCT/EP01/09446

10

den letzten Jahren wurde daher ein großer Forschungsaufwand betrieben, um die biochemischen Komponenten zu identifizieren, die zu der bemerkenswerten thermischen, chemischen und physikalischen Stabilisierung der Zellstrukturen führt. Der Schwerpunkt der Forschungsarbeiten lag hierbei auf der Isolierung
5 thermostabiler Enzyme, da zahlreiche enzymatisch katalysierte industrielle Prozesse unter extremen Milieubedingungen ablaufen und hierfür geeignete Biokatalysatoren gesucht werden.

Obwohl viele Enzyme aus hyperthermophilen Mikroorganismen auch unter hohen Temperaturen stabil sind, gilt dies nicht generell für die zellulären
10 Strukturen thermo- und hyperthermophiler Organismen. Zu der hohen Temperaturstabilität von Zellstrukturen tragen in erheblichem Maß niedermolekulare organische Substanzen (Kompatible Solute, „Hypersolutes“) im intrazellulären Milieu bei. Verschiedene neuartige Hypersolutes konnten in den letzten Jahren in hyperthermophilen Mikroorganismen erstmals identifiziert
15 werden. In einigen Fällen konnte der Beitrag dieser Verbindungen zum Schutz zellulärer Strukturen – vor allem Enzymen - gegenüber Hitze- und Trockenheit bereits eindrucksvoll gezeigt werden. bitop hat Technologien zur Produktion kompatibler Solute aus thermophilen Mikroorganismen entwickelt.

Die Haut ist als Grenzschicht und Oberfläche des menschlichen Körpers einer
20 Vielzahl externer Stressfaktoren ausgesetzt. Die Human-Haut ist ein Organ, das mit verschiedenartig spezialisierten Zelltypen – den Keratinozyten, Melanozyten, Langerhanszellen, Merkel-Zellen und eingelagerten Sinneszellen – den Körper vor äußeren Einflüssen schützt. Hierbei ist zwischen äußeren physikalischen, chemischen und biologischen Einflüssen auf die menschliche Haut zu
25 unterscheiden. Zu den äußeren physikalischen Einflüssen sind thermische und mechanische Einflüsse sowie die Einwirkung von Strahlung, z. B. UV-, VIS, und IR-Strahlung, zu zählen. Unter den äußeren chemischen Einflüssen sind insbesondere die Einwirkung von Toxinen, Allergenen und Substanzen, die an die Desoxyribonukleinsäure anbinden, zu verstehen. Die äußeren biologischen
30 Einflüsse umfassen die Einwirkung fremder Organismen und deren Stoffwechselprodukte.

Eine übermäßige Sonnenstrahlung führt sowohl zu akuten Hautschäden wie beispielsweise Sonnenbrand als auch zu chronischen Veränderungen wie z. B. Hautalterung oder Hautkrebs. Der Sonnenbrand (Erythema solare) entwickelt sich überwiegend als Folge der UV-B-Bestrahlung. Die UV-A-Strahlung hat
5 dagegen einen vergleichsweise geringen Einfluß auf seine Entstehung. Der Sonnenbrand kann von einer leichten Tötung bis hin zu einer starken Verbrennung mit Blasenbildung auftreten. Da diese Folgen frühestens 4-6 h nach der Bestrahlung auftreten, ist es für Gegenmaßnahmen zu spät. Mehrere Sonnenbrände – ganz besonders in der Kindheit – erhöhen deutlich das
10 Hautkrebsrisiko. Ursachen hierfür sind Schädigungen, insbesondere der Nukleinsäuren von menschlichen Hautzellen und eine fehlerhafte Reparatur der geschädigten Desoxyribonukleinsäure im Zellkern sowie wahrscheinlich die immunsuppressive Wirkung der UV-Strahlung, d.h. die Schwächung der Immunreaktion durch UV-Bestrahlung. Die übermäßige UV-A- und
15 UV-B-Exposition trägt zur Hautalterung bzw. Lichtalterung bei, z. B. in Form von strukturellen Veränderungen des Bindegewebes (aktinische Elastose). Die übermäßige UV-B-Exposition ist die wesentliche Ursache für chronische Hautveränderungen.

Aufgrund eines veränderten Freizeitverhaltens, wie z. B. ausgiebiges
20 Sonnenbaden oder Fernreisen in Ländern mit einer starken Sonneneinstrahlung, sind die Gefahren einer UV-Schädigung der Hautzellen in den letzten Jahren stark angestiegen, was sich wiederum in einer Erhöhung des Hautkrebsrisikos niederschlägt. Zusätzlich ist das Hautkrebsrisiko in jüngerer Zeit durch eine zunehmende UV-Strahlung an der Erdoberfläche, ausgelöst
25 durch die Abnahme der Ozonschicht, und durch eine höhere Lebenserwartung der Menschheit deutlich angestiegen.

Neben dem weiterhin sehr aktuellen Problem der nachhaltigen Zellschädigung durch UV-Strahlung, was durch die Verwendung herkömmlicher
Sonnenschutzmittel bislang nur unzureichend gelöst ist, wird der bisher
30 unterschätzte Einfluß der IR-Strahlung im Bereich der thermischen Schädigung von Hautzellen (thermischer Stress denaturiert Zellproteine und -enzyme) in der Forschung aktuell diskutiert. In der Kosmetikindustrie sind keine Wirkstoffe bekannt, die vor Zellstress durch erhöhte Temperatur schützen.

WO 02/15868

PCT/EP01/09446

12

Jedes Gewebe besitzt ein antioxidatives Potential (AOP) aus enzymatischen und nicht-enzymatischen Antioxydantien, die bei ungestressten Zellen den Gehalt von Prooxydantien unterhalb eines Grenzwertes halten, der für die gesunde Zelle unschädlich ist. Kommt es zu einer Inaktivierung oder
5 Denaturierung dieser natürlichen Antioxydantien wird die Widerstands- und Regenerationsfähigkeit der Haut signifikant erniedrigt.

Es sind bisher nur wenige natürliche Substanzen in der präventiven Kosmetik und Dermatologie bekannt, die die zelleigenen Reparaturmechanismen der Zelle aktiv unterstützen und so „von innen“ (*in vivo*) die Zelle z. B. vor erhöhter
10 UV-Strahlung, IR-Strahlung, Wärme, Radikalen, Kälte, Trockenheit, osmotischem Stress oder chemischem Stress schützen. Es bestand daher die Aufgabe, kosmetische und dermatologische Formulierungen zur Verfügung zu stellen, deren Anwendung die obengenannten Hautprobleme beseitigen oder zumindest mindern und insbesondere zum Schutz und zur Stabilisierung von
15 menschlichen Hautzellen und deren organischer Komponenten geeignet sind.

Somit ist es ein generelles Problem der Kosmetik und Dermatologie, dass keine chemisch eindeutig definierten und unschädlichen Wirkstoffe und Additive natürlichen Ursprungs zur Verfügung stehen, um die oben genannten wichtigen Aufgabenstellungen dieser Anwendungsbereiche zufriedenstellend zu lösen. Die
20 vorliegende Erfindung schlägt eine Lösung dieses Problems vor.

Erfindung / Vorteilhafte Wirkungen der Erfindung

Extremophile Mikroorganismen (Thermophile und Hyperthermophile) schützen sich vor thermischen Stress durch die Bildung von kompatiblen Soluten, insbesondere DIP und DGP. In Gegenwart dieser Substanzen ist es diesen
25 mikrobiellen Lebewesen daher möglich unter den herrschenden Extrembedingungen zu existieren, da diese Verbindungen den Stoffwechsel und die essentiellen organischen Bestandteile stabilisierten und vor Schädigungen schützen.

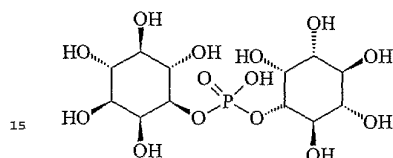
Überraschenderweise wurde nun insbesondere gefunden, dass DIP und DGP
30 die Stabilisierungseffekte auch auf der menschlichen Haut zeigen und somit

WO 02/15868

PCT/EP01/09446

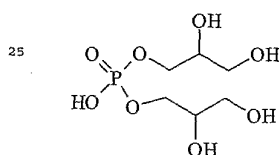
13

ideale Wirkstoffe und Additive für kosmetische und dermatologische Präparate darstellen. Überdies zeigte sich, daß diese und ähnliche Effekte durch die Substanzen der Substanzklasse der Di-Zuckeralkoholphosphate von C₃ bis C₆ Zuckeralkoholen insgesamt bewirkt werden können. Di-Zuckeralkoholphosphate von C₃ bis C₆ Zuckeralkoholen stellen somit ein universal einsetzbares und völlig neuartiges Schutzprinzip in der Kosmetik und Dermatologie dar. Somit wird gemäß der Erfindung das o.g. Problem durch die Verwendung von einer oder mehrerer Verbindungen in kosmetischen und dermatologischen Formulierungen gelöst. Die Erfindung betrifft zudem die Verwendung von einer oder mehrerer der vorgenannten Verbindungen; bevorzugt sind Verbindungen der Formeln Ia (Diinositolphosphat),



Ia

den physiologisch verträglichen Salzen der Verbindung Ia, den stereoisomeren Formen der Verbindungen der Formel Ia sowie von Derivaten zur Herstellung einer kosmetischen oder dermatologischen Formulierung zum Schutz und zur Stabilisierung der menschlichen Hautzellen sowie deren organischer Bestandteile wie z. B. Proteine, Enzyme, Membranen, Nukleinsäuren oder Antioxidantien. Bevorzugt sind weiterhin Verbindungen der Formel Ib (Di-Glycerinphosphat),



Ib

WO 02/15868

PCT/EP01/09446

14

den physiologisch verträglichen Salzen der Verbindung Ib, den stereoisomeren Formen der Verbindungen der Formel Ib sowie von Derivaten zur Herstellung einer kosmetischen oder dermatologischen Formulierung zum Schutz und zur Stabilisierung der menschlichen Hautzellen sowie deren organischer Bestandteile wie z. B. Proteine, Enzyme, Membranen, Nukleinsäuren oder Antioxidantien.

Die Erfindung betrifft weiterhin die Verwendung einer oder mehrerer der vorgenannten Verbindungen, deren physiologisch verträgliche Salze und/oder stereoisomere Formen zur Herstellung einer kosmetischen oder dermatologischen Formulierung zum Schutz und zur Stabilisierung der menschlichen Hautzellen sowie deren organischer Bestandteile wie z. B. Proteine, Enzyme, Membranen, Nukleinsäuren, Antioxidantien usw. vor physikalischen, chemischen und biologischen Einflüssen wie z. B. vor Strahlung (UV, IR, VIS-Strahlung), vor denaturierenden Substanzen, vor Temperatur oder vor Kälte.

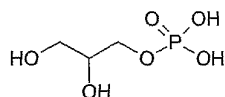
Die vorliegende Erfindung beschreibt dieses Schutzprinzip erstmals. Die Einsatzmöglichkeiten sind sehr vielseitig und können im Rahmen der Erfindung nur beispielhaft beschrieben werden. Die Erfindung soll durch Nennung von Beispielen jedoch nicht eingeschränkt werden.

Membranen stellen die natürliche Barriere von Zellen und Zellorganellen zum umgebenden Medium dar. Membranen sorgen dafür, dass in den einzelnen Zellen bzw. Zellbestandteilen ein konstantes inneres Milieu besteht. Biologische Membranen sind Mehrkomponentensysteme, die im allgemeinen aus Lipiden, Cholesterol und Proteinen bestehen. Die genaue Zusammensetzung einzelner Membranen unterliegt je nach ihrer Herkunft mehr oder weniger großen Schwankungsbreiten. Elementare Bestandteile von Membranen sind jedoch Lipide und Proteine. Lipide lassen sich in die sogenannten „einfachen“ Lipide wie Fette und Wachse und „komplexen“ Lipide unterteilen. Als Grundbausteine von Membranen sind hierbei die komplexen Lipide wie die Glycerophospholipide (Glycerinphosphatide) am weitesten verbreitet. Die allgemeine Struktur dieser Membranbestandteile leitet sich von sn-Glycerin-3-phosphorsäure (folgende Abbildung) ab.

WO 02/15868

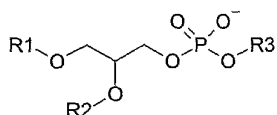
PCT/EP01/09446

15



Es handelt sich dabei um Phosphorsäurediester, in denen der Glycerinrest i.a. mit gesättigten (R1) und ungesättigten (R2) Fettsäuren kondensiert ist. Der Phosphorsäurerest ist zusätzlich mit einer Komponente alkoholischer Struktur wie Inositol oder Ethanolamin (R3) kondensiert (folgende Abbildung).

5



Durch ihre ambivalente Struktur mit einem hydrophilen Phosphatrest und lipophilen Fettsäureresten sind Glycerophospholipide in der Lage, in wässriger Lösung Aggregate zu bilden (z. B. Doppelschichten oder Micellen), bei denen der nur hydrophile Phosphatrest mit der wässrigen Phase in Berührung kommt. Diese Struktur findet man auch in Form geschlossener lamellarer Vesikel, den sogenannten Liposomen wieder.

10

DIP:

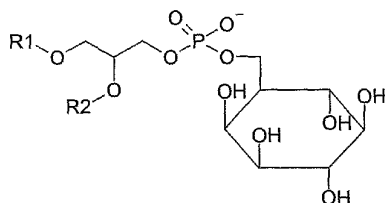
Eine besondere Klasse der Phospholipide stellen die Phosphatidylinositole dar. Es handelt sich hierbei um stickstofffreie Glycerophospholipide, bei denen die Phosphorsäureestergruppierung der Phosphatidsäure mit myo-Inositol verestert ist. Diese stellen in den subzellulären Membranen bis zu 10 % der Gesamtlipide dar. Darüber hinaus sind sie in einigen Fällen am biochemischen Informationstransport beteiligt.

15

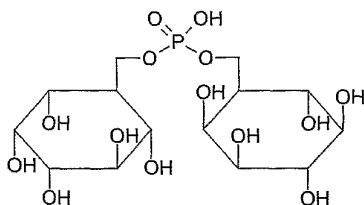
WO 02/15868

PCT/EP01/09446

16



Der Vergleich des kompatiblen Sutes Di-myo-Inositolphosphat (DIP) mit den zuvor beschriebenen Glycerophospholipiden zeigt deutlich die strukturelle Nähe der Verbindungen. Im Falle von DIP ist der substituierte Glycerinrest des Lipids durch einen myo-Inositolrest substituiert.



Di-myo-Inositolphosphat trägt die Struktur motive klassischer Stabilisatoren (viele OH-Gruppen, Phosphat) und vereint somit in idealer Weise zwei wichtige Stabilisierungsmechanismen:

- Bindung hydrophiler Proteindomänen über **OH-Gruppen (Simulation von Wasser)**, Verhinderung von Wasserstoffbrückenbildung innerhalb der Proteinstruktur und zwischen Proteinen während der Trocknung und Rehydrierung.

WO 02/15868

PCT/EP01/09446

17

- Präsentation eine **Phosphatanions**: Stabilisierung von Proteinseitenketten über ionische und van-der-Waals Wechselwirkungen. Desweiteren zeichnen folgende Merkmale DIP aus:
 - Hohe chemische und physikalische Stabilität
- 5 - pH-Stabilität
- Lichtstabilität
- Farblos
- Sehr gute Löslichkeit in Wasser
- kein zu erwartendes allergenes Potential (Substanz aus Extremophilen)
- 10 Letztendlich darf die solubilisierende Wirkung von DIP als Ersatz des Wasser in der Zelle nicht vergessen werden. DIP ist wie die anderen Kompatiblen Solute das natürliche Lösungsmittel der Zelle. Um ihre Wirkung in der Zelle überhaupt entfalten zu können, müssen biogene Stoffe solubilisiert werden.

	Diinositolphosphat
Molekulargewicht	422,27 g/mol
Summenformel	$C_{12}H_{23}O_{14}P$
Erscheinungsform	farbloser Feststoff
CAS-Nummer	143491-08-1
Konzentrationsoptimum	250 – 400 mM

- 15 Entscheidend für die stabilisierende Wirkung des optisch aktiven DIP ist, daß die Substanz als Kaliumsalz vorliegt.

Aktiver Bestandteil von Liposomenstrukturen

Phospholipide sind in der Lage, sich in Form von zweidimensionalen Lamellen zu Lipidbläschen, den sogenannten Liposomen zusammenzuschließen, in deren Zentrum wasserlösliche Komponenten eingebracht werden können. Da sich 5 Liposomen aufgrund Ihrer gleichartigen Natur mit Zellmembranen verschmelzen lassen, ist es möglich, Wirkstoffe mit Hilfe von Liposomen in die Zelle einzuschleusen. Die Stabilisierung dieser Lipidstrukturen bei Lagerung und kosmetischem Einsatz ist daher von großer Bedeutung. Aufgrund seiner verwandten Struktur zu den Lipiden ist hier der Einsatz des kompatiblen Solutes 10 Di-myo-Inositolphosphat als stabilisierendes Agens interessant.

Thermoprotektor von Proteinen

Die hervorragenden Eigenschaften von Di-myo-Inositolphosphat bei der Stabilisierung von Proteinen und Enzymen unter verschiedenen Streßbedingungen und die strukturelle Verwandtschaft zu den elementaren 15 Bausteinen von Zellmembran und Membranen verschiedener Zellorganellen machen dieses Kompatible Solut besonders für den Einsatz im Bereich der Kosmetik interessant.

Proteine und Peptide als Wirkstoffe gewinnen auch in der Kosmetik/Dermatologie eine immer größere Bedeutung. Beispiele für derartige 20 Applikationen in der Kosmetik sind z. B. Kollagenpräparationen, der Einsatz von Cytokinen bei antientzündlich wirkenden Präparaten, der Schutz des sog. Mikroproteins oder auch von Reparaturenzymen der Haut.

Die hautverträgliche Stabilisierung und Erhaltung der Funktionalität dieser Präparate gegenüber Temperaturdenaturierung und Proteolyse ist entscheidend 25 für den Anwendungserfolg. Die funktionale Stabilisierung von Proteinen und Peptiden in den Präparationen (Lagerung, Transport) aber auch nach der Applikation auf der Haut (Depotwirkung) ist von großer Bedeutung. Insbesondere auf der Haut sind viele „proteinefeindliche“ Abwehrmechanismen installiert (z. B. Proteasen), die den Erfolg einer proteingestützten kosmetischen 30 Applikation gefährden.

WO 02/15868

PCT/EP01/09446

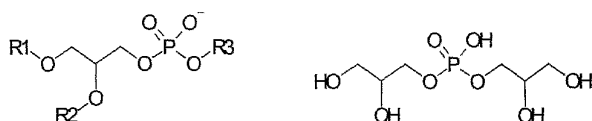
19

- Über die generelle Wirkung von DIP ist zur Zeit wenig bekannt. Dies liegt im Wesentlichen an der bislang zu geringen Verfügbarkeit der Verbindung. In ersten Experimenten konnte gezeigt werden, daß DIP sehr gute und im Vergleich mit anderen kompatiblen Soluten um Dimensionen bessere
- 5 Schutzwirkung bei der thermisch bedingten Denaturierung von Proteinen besitzt.

- Denaturierungs- und damit kausal verbundene Alterungsprozesse verlaufen immer nach einer Funktion, die von den Faktoren Zeit und Temperatur abhängig ist. Temperaturbedingte Denaturierung läuft somit nicht nur bei außergewöhnlich hohen Temperaturen, sondern auch bei physiologischen Temperaturen ab. Jede
- 10 Steigerung der Temperaturstabilität bedeutet somit eine Verlangsamung von Denaturierungs- und Alterungsprozessen. Wirkstoffe die auf diese Weise gegen das sogenannte „skin-aging“ schützen sind für die Kosmetikindustrie von enormem Interesse.

DGP:

- 15 Der Vergleich des kompatiblen Solutes Di-Glycerinphosphat (DGP) mit den zuvor beschriebenen Glycerophospholipiden zeigt deutlich eine starke strukturelle Nähe der Verbindungen. Mit R1, R2 = H und R3 = 2,3-Propandiol liegt im DGP die einfachste Struktur eines Phosphodiesteres mit Glycerin als Alkoholkomponente vor (s. folgende Abbildung).



20

- Nach heutigem Erkenntnisstand dürften im wesentlichen zwei Effekte für das Stabilisierungspotential des DGP verantwortlich sein:

WO 02/15868

PCT/EP01/09446

20

- Bindung hydrophiler Proteindomänen über **OH-Gruppen (Simulation von Wasser)**, Verhinderung von Wasserstoffbrückenbildung innerhalb der Proteinstruktur und zwischen Proteinen während der Trocknung und Rehydrierung.
- 5 • Präsentation eines **Phosphatanions**: Stabilisierung von Proteinseitenketten über ionische und van-der-Waals Wechselwirkungen.

Desweiteren zeichnen folgende Merkmale DGP aus:

- Hohe chemische und physikalische Stabilität
- pH-Stabilität
- 10 - Lichtstabilität
- Farblos
- Sehr gute Löslichkeit in Wasser
- Hohe Biokompatibilität
- Natürlicher Schutzstoff aus R1 Mikroorganismen
- 15 - kein zu erwartendes allergenes Potential (Substanz aus Extremophilen)

Letztendlich darf die solubilisierende Wirkung von DGP als Ersatz des Wasser in der Zelle nicht vergessen werden. DGP ist wie die anderen Kompatiblen Solute das natürliche Lösungsmittel der Zelle. Um ihre Wirkung in der Zelle überhaupt entfalten zu können, müssen biogene Stoffe solubilisiert werden.

	1,1-Di-Glycerinphosphat
Molekulargewicht	246,15
Summenformel	$C_8H_{15}O_8P$
Erscheinungsform	farblose Flüssigkeit, freie Säure
CAS-Nummer	6418-92-4
Konzentrationsoptimum	100 – 200 mM

Feuchtigkeitsschutz

- Die Verbindung DGP ist durch ihre starke Wasserbindungsfähigkeit, die durch die ausgeprägte Neigung der zahlreichen Hydroxygruppen im Molekül zur
- 5 Ausbildung von Wasserstoffbrücken gekennzeichnet, so daß sie als Regulator des Feuchtigkeitshaushaltes der Haut von Interesse ist.

Liposomen- und Membranschutz

- Liposomen gewinnen als hautgängige Vehikel z. B. für Wirkstoffe nicht nur in der Kosmetik immer mehr an Bedeutung. Liposomen sind artifizielle
- 10 Lipiddoppellayer – künstliche Membranen –, deren Stabilität jedoch begrenzt sind. Zur besseren Lagerung und Transport Bedarf es der Stabilisierung von Liposomenpräparationen, z. B. gegenüber Temperaturstreß und osmotischem Streß. Nur so kann letztendlich ein optimaler Wirkstoffeinsatz über Liposomen gewährleistet werden.
- 15 Membranen stellen die natürlichen Barrieren von Zellen und Zellorganellen zum diese Zellen umgebenden Medium dar. Erst Membranen gewährleisten, daß in den einzelnen Zellen bzw. Zellbestandteilen ein konstantes inneres Milieu besteht. Biologische Membranen sind Mehrkomponentensysteme. Die genaue Zusammensetzung einzelner Membranen unterliegt je nach ihrer Herkunft mehr

WO 02/15868

PCT/EP01/09446

22

oder weniger großen Schwankungsbreiten. Elementare Bestandteile von Membranen sind jedoch Lipide und Proteine.

Phospholipide sind in der Lage, sich in Form von zweidimensionalen Lamellen zu Lipidbläschen, den sogenannten Liposomen zusammenschließen, in deren
5 Zentrum wasserlösliche Komponenten eingebracht werden können. Die Stabilisierung dieser Lipidstrukturen bei Lagerung und kosmetischem Einsatz ist daher von großer Bedeutung. Aufgrund seiner verwandten Struktur zu den Lipiden ist hier der Einsatz des kompatiblen Solutes Di-Glycerinphosphat als stabilisierendes Agens interessant. Dies wird noch durch die Tatsache
10 untermauert, daß DGP als Bestandteil von Lipid-Hydrolysaten NMR-spektroskopisch nachgewiesen werden konnte.

Proteinschutz

Proteine und Peptide als Wirkstoffe gewinnen auch in der Kosmetik eine immer größere Bedeutung. Beispiele für derartige Applikationen in der Kosmetik sind
15 z. B. Kollagenpräparationen, der Einsatz von Cytokinen bei antientzündlich wirkenden Präparaten, der Schutz des sog. Mikroproteins oder von Regenerationsenzymen der Haut.

Die hautverträgliche Stabilisierung und Erhaltung der Funktionalität dieser Präparate gegenüber Temperaturdenaturierung und Proteolyse ist entscheidend
20 für den Anwendungserfolg. Die funktionale Stabilisierung von Proteinen und Peptiden in den Präparationen (Lagerung, Transport) aber auch nach der Applikation auf der Haut (Depotwirkung) ist von großer Bedeutung. Insbesondere auf der Haut sind viele „proteinfeindliche“ Abwehrmechanismen installiert (z. B. Proteasen), die den Erfolg einer proteingestützten kosmetischen
25 Applikation gefährden.

Gewerbliche Anwendung der Erfindung

Die gewerbliche Anwendung der Erfindung liegt im gesamten Bereich der kosmetischen und dermatologischen Produkte sowie als Forschungsreagenzien

WO 02/15868

PCT/EP01/09446

23

im Bereich der kosmetischen und dermatologischen Entwicklung. Ebenso liegt eine gewerbliche Anwendung in der postoperativen Behandlung der Haut (z. B., Wundversorgung zur Unterstützung des Heilungsprozesses) und im Zusatz der Verbindungen zur Pflastern, Masken und Verbänden die auf die Haut aufgebracht werden.

Mögliche weitere Anwendungen der Verbindungen in der Kosmetik und Dermatologie sind z. B.:

- Mikroinkapselung kosmetischer Wirkstoffe und Additive
- Liposomenstabilisierung
- 10 - Feuchtigkeitspender
- Radikal- und UV-Schutz
- Schutz vor Umweltgiften und Salzen
- Osmostressprotektantien

Weg zur Ausführung der Erfindung inkl. Beispiele

- 15 Die Herstellung der kosmetischen und dermatologischen Formulierungen erfolgt, indem eine oder mehrere der erfindungsgemäßen Verbindungen insbesondere solche der Formeln Ia (Dinositolphosphat) oder Ib (Di-Glycerinphosphat), deren physiologisch verträgliche Salze, stereoisomere Formen oder Derivate, gegebenenfalls mit Hilfs- und/oder Trägerstoffen in eine geeignete Formulierungsform gebracht werden.

- Die Hilfs- und Trägerstoffe stammen aus der Gruppe der Trägermittel, Konservierungsstoffe und anderer üblicher Hilfsstoffe. Die in kosmetischen und dermatologischen Formulierungen enthaltenden Verbindungen der Formel Ia (Dinositolphosphat), den physiologisch verträglichen Salzen der
 25 erfindungsgemäßen Verbindungen und deren stereoisomere Formen werden äußerlich angewendet. Als Anwendungsform seien z. B. genannt: Lösungen, Suspensionen, Emulsionen, Pasten, Salben, Gele, Cremes, Lotionen, Puder,

WO 02/15868

PCT/EP01/09446

24

Seifen, tensidhaltige Reinigungspräparate, Öle und Sprays. Zusätzlich können den Formulierungen beliebige übliche Trägerstoffe, Hilfsstoffe und gegebenenfalls weitere Wirkstoffe zugesetzt werden. Vorzuziehende Hilfsstoffe stammen aus der Gruppe der Konservierungsstoffe, Antioxidantien, Stabilisatoren, Lösungsvermittler, Vitamine, Farbstoffe und Geruchsverbesserer.

Salben, Pasten, Cremes und Gele können neben einer oder mehrere Verbindungen ausgewählt aus den erfindungsgemäßen Verbindungen, die übliche Trägerstoffe enthalten, z. B. tierische und pflanzliche Fette, Wachse, Paraffine, Stärke, Tragant, Cellulosederivate, Polyethylenglykole, Silicone, Bentonite, Kieselsäure, Talkum und Zinkoxid oder Gemische dieser Stoffe.

Puder und Sprays können neben einer oder mehreren der erfindungsgemäßen Verbindungen zusätzlich zu den üblichen Trägerstoffen die üblichen Treibmittel, z. B. Chlorfluorkohlenwasserstoffe, Propan/Butan oder Dimethylether, enthalten.

Lösungen und Emulsionen können neben einer oder mehreren der erfindungsgemäßen Verbindungen zusätzlich die üblichen Trägerstoffen wie Lösungsmittel, Lösungsvermittler und Emulgatoren oder Öle enthalten.

Suspensionen können neben einer oder mehreren der erfindungsgemäßen Verbindungen zusätzliche Trägerstoffe wie z. B. Wasser oder Ethanol enthalten.

Weitere Applikationsformen sind z. B. Seifen, tensidhaltige Reinigungsmittel, Gesichts- und Körperöle, Lippenstifte, Lippenpflegestifte, Mascara, Eyeliner, Lidschatten, Rouge, Puder-, Emulsions- und Wachs-Make up sowie Sonnenschutz-, Prä-Sun- und After-Sun-Präparate.

Der Anteil der erfindungsgemäßen Verbindungen, deren physiologisch verträglicher Salze, stereoisomeren Formen an den kosmetischen und dermatologischen Formulierungen beträgt vorzugsweise 0,0001 bis 50 Gew.-%, besonders bevorzugt von 0,001 bis 10 Gew.-% bezogen auf die gesamte kosmetische Formulierung.

WO 02/15868

PCT/EP01/09446

25

Die Applikation von DIP und DGP unterstützt z. B. durch die nachgewiesene Stabilisierung gegen thermische Proteindenaturierung und -inaktivierung das zelleigene antioxidative Potential. Somit wird einer Schädigung durch Radikale entgegengewirkt. Durch den nachgewiesenen DNA-Schutz kompatibler Solute und deren proteinstabilisierende Wirkung stellt der erfindungsgemäße Einsatz von DIP oder DGP eine neue Art des aktiven Sonnenschutzes (z. B. UV- und IR-Strahlung) in der Kosmetik und Dermatologie dar.

Die nachfolgenden Beispiele sollen die vorliegende Erfindung verdeutlichen, ohne sie einzuschränken.

WO 02/15868

PCT/EP01/09446

26

Beispiel 1: O/W-Lotion

Aus folgenden Komponenten wird eine erfindungsgemäße Lotion (O/W) enthaltend Diinositolphosphat hergestellt:

Komponente	Anteil in Gewichtsprozent (% w/v)
Paraffinöl (DAB 9)	8,00
Isopropylpalmitat	3,00
Petrofatum	4,00
Cetylstearylalkohol	2,00
PEG 40 Rizinusöl	0,50
Natriumcetylsearylsulfat	0,50
Natrium Carbomer	0,40
Diinositolphosphat	0,50
Glycerin	3,00
α -Tocopherol	0,20
Octylmethoxycinnamat	5,00
Butylmethoxydibenzoylmethan	1,00
Konservierungsmittel, Farbstoffe, Parfüm	q.s.
Wasser	Ad 100,00

- 5 Als Konservierungsmittel können 0,05 % Propyl-hydroxybenzoat oder 0,15 % Methyl-4-hydroxybenzoat verwendet werden

WO 02/15868

PCT/EP01/09446

27

Beispiel 2: O/W-Creme

Aus folgenden Komponenten wird eine erfindungsgemäße Creme (O/W) enthaltend Diinositolphosphat hergestellt:

Komponente	Anteil in Gewichtsprozent (% w/v)
Paraffinöl (DAB 9)	7,00
Avocadoöl	3,00
Glycerylmonostearat	4,00
Diinositolphosphat	0,50
Titandioxid	1,00
Natriumlactat	3,00
Glycerin	3,00
Konservierungsmittel, Farbstoffe, Parfüm	q.s.
Wasser	Ad 100,00

- 5 Als Konservierungsmittel können 0,05 % Propyl-hydroxybenzoat oder 0,15 % Methyl-4-hydroxybenzoat verwendet werden

Beispiel 3: Liposomenhaltiges Gel

Aus folgenden Komponenten wird ein erfindungsgemäßes liposomenhaltiges Gel enthaltend Diinositolphosphat hergestellt:

Komponente	Anteil in Gewichtsprozent (% w/v)
Lecithin	6,00
Schibutter	3,00
Diinositolphosphat	0,50
α -Tocopherol	0,20
Biotin	0,08
Natriumcitrat	0,50
Glycin	0,20
Harnstoff	0,20
Natrium PCA	0,50
Hydrolysiertes Kollagen	2,00
Xanthan Gummi	1,40
Sorbitol	3,00
Konservierungsmittel, Farbstoffe, Parfüm	q.s.
Wasser	ad 100,00

- 5 Als Konservierungsmittel können 0,05 % Propyl-hydroxybenzoat oder 0,15 % Methyl-4-hydroxybenzoat verwendet werden

WO 02/15868

PCT/EP01/09446

29

Beispiel 4: Gel

Aus folgenden Komponenten wird ein erfindungsgemäßes Gel (O/W) enthaltend Diinositolphosphat hergestellt:

Komponente	Anteil in Gewichtsprozent (% w/v)
Carbopol	2,00
Triethanolamin	3,00
Diinositolphosphat	0,50
α -Tocopherylacetat	0,20
Polyoxyethylensorbitanfett-säureester (Tween 20)	0,50
Glycerin	2,00
Natrium PCA	0,50
Hydrolysiertes Kollagen	2,00
Konservierungsmittel, Farbstoffe, Parfüm	q.s.
Wasser	ad 100,00

- 5 Als Konservierungsmittel können 0,05 % Propyl-hydroxybenzoat oder 0,15 % Methyl-4-hydroxybenzoat verwendet werden

Beispiel 5: Sonnenschutzemulsion

Aus folgenden Komponenten wird eine erfindungsgemäße Sonnenschutzemulsion enthaltend Diinositolphosphat hergestellt:

Komponente	Anteil in Gewichtsprozent (% w/v)
Cyclomethicon	2,00
Cetyldimethicon Copolyol	0,20
PEG 22-Dodecyl Copolymer	3,00
Paraffinöl (DAB 9)	2,00
Caprylsäure-/Caprinsäure Triglycerid	5,80
Octylmethoxycinnamat	5,80
Butyl-methoxy-dibenzoylmethan	4,00
α -Tocopherylacetat	0,50
ZnSO ₄	0,70
Na3IIEDTA	0,30
Diinositolphosphat	0,50
Konservierungsmittel, Farbstoffe, Parfüm	q.s.
Wasser	ad 100,00

- 5 Als Konservierungsmittel können 0,05 % Propyl-hydroxybenzoat oder 0,15 % Methyl-4-hydroxybenzoat verwendet werden.

Beispiel 6: Sonnenlotion

Aus folgenden Komponenten wird eine erfindungsgemäße emulgatorfreie Sonnenlotion SPF 30 (W/O) enthaltend Diinositolphosphat hergestellt:

Komponente	Anteil in Gewichtsprozent (% w/v)
Caprylsäure-/Caprinsäure Triglyceride	30,00
Uvinul T150	4,0
Eusolex 6300	2,00
Neo Heliopan OS	5,00
Parsol 1789	2,00
Eusolex T2000	4,00
Aerosil R972	2,00
Zinkoxid	2,5
Natrosol Plus 330CS	0,5
Glycerin	10,0
Diinositolphosphat	0,50
Konservierungsmittel, Farbstoffe, Parfüm	q.s.
Wasser	ad 100,00

- 5 Als Konservierungsmittel können 0,05 % Propyl-hydroxybenzoat oder 0,15 % Methyl-4-hydroxybenzoat verwendet werden.

Beispiel 7: Haarwasser

Aus folgenden Komponenten wird ein erfindungsgemäßes Haarwasser enthaltend Diinositolphosphat hergestellt:

Komponente	Anteil in Gewichtsprozent (% w/v)
Ethanol	40,00
Diisopropyladipat	0,10
α -Tocopherylacetat	0,50
Diinositolphosphat	0,50
Konservierungsmittel, Farbstoffe, Parfüm	q.s.
Wasser	ad 100,00

- 5 Als Konservierungsmittel können 0,05 % Propyl-hydroxybenzoat oder 0,15 % Methyl-4-hydroxybenzoat verwendet werden.

WO 02/15868

PCT/EP01/09446

33

Beispiel 8: Sprayformulierung

Aus folgenden Komponenten wird eine erfindungsgemäße Sprayformulierung enthaltend Diinositolphosphat hergestellt:

Komponente	Anteil in Gewichtsprozent (% w/v)
Ethanol	28,2
α -Tocopherylacetat	0,10
Diinositolphosphat	0,50
Konservierungsmittel, Farbstoffe, Parfüm	q.s.
Propan/Butan 25/75	Ad 100,00

- 5 Als Konservierungsmittel können 0,05 % Propyl-hydroxybenzoat oder 0,15 % Methyl-4-hydroxybenzoat verwendet werden.

Beispiel 9: O/W-Lotion

Aus folgenden Komponenten wird eine erfindungsgemäße Lotion (O/W) enthaltend Di-Glycerinphosphat hergestellt:

Komponente	Anteil in Gewichtsprozent (% w/v)
Paraffinöl (DAB 9)	8,00
Isopropylpalmitat	3,00
Petrofatum	4,00
Cetylstearylalkohol	2,00
PEG 40 Rizinusöl	0,50
Natriumcetylsearylsulfat	0,50
Natrium Carbomer	0,40
Di-Glycerinphosphat	0,50
Glycerin	3,00
α -Tocopherol	0,20
Octylmethoxycinnamat	5,00
Butylmethoxydibenzoylmethan	1,00
Konservierungsmittel, Farbstoffe, Parfüm	q.s.
Wasser	Ad 100,00

- 5 Als Konservierungsmittel können 0,05 % Propyl-hydroxybenzoat oder 0,15 % Methyl-4-hydroxybenzoat verwendet werden.

WO 02/15868

PCT/EP01/09446

35

Beispiel 10: O/W-Creme

Aus folgenden Komponenten wird eine erfindungsgemäße Creme (O/W) enthaltend Di-Glycerinphosphat hergestellt:

Komponente	Anteil in Gewichtsprozent (% w/v)
Paraffinöl (DAB 9)	7,00
Avocadoöl	3,00
Glycerylmonostearat	4,00
Di-Glycerinphosphat	0,50
Titandioxid	1,00
Natriumlactat	3,00
Glycerin	3,00
Konservierungsmittel, Farbstoffe, Parfüm	q.s.
Wasser	Ad 100,00

- 5 Als Konservierungsmittel können 0,05 % Propyl-hydroxybenzoat oder 0,15 % Methyl-4-hydroxybenzoat verwendet werden.

Beispiel 11: Liposomenhaltiges Gel

Aus folgenden Komponenten wird ein erfindungsgemäßes liposomenhaltiges Gel enthaltend Di-Glycerinphosphat hergestellt:

Komponente	Anteil in Gewichtsprozent (% w/v)
Lecithin	6,00
Schibutter	3,00
Di-Glycerinphosphat	0,50
α -Tocopherol	0,20
Biotin	0,08
Natriumcitrat	0,50
Glycin	0,20
Harnstoff	0,20
Natrium PCA	0,50
Hydrolysiertes Kollagen	2,00
Xanthan Gummi	1,40
Sorbitol	3,00
Konservierungsmittel, Farbstoffe, Parfüm	q.s.
Wasser	ad 100,00

- 5 Als Konservierungsmittel können 0,05 % Propyl-hydroxybenzoat oder 0,15 % Methyl-4-hydroxybenzoat verwendet werden.

WO 02/15868

PCT/EP01/09446

37

Beispiel 12: Gel

Aus folgenden Komponenten wird ein erfindungsgemäßes Gel (O/W) enthaltend Di-Glycerinphosphat hergestellt:

Komponente	Anteil in Gewichtsprozent (% w/v)
Carbopol	2,00
Triethanolamin	3,00
Di-Glycerinphosphat	0,50
α -Tocopherylacetat	0,20
Polyoxyethylensorbitanfett-säureester (Tween 20)	0,50
Glycerin	2,00
Natrium PCA	0,50
Hydrolysiertes Kollagen	2,00
Konservierungsmittel, Farbstoffe, Parfüm	q.s.
Wasser	ad 100,00

- 5 Als Konservierungsmittel können 0,05 % Propyl-hydroxybenzoat oder 0,15 % Methyl-4-hydroxybenzoat verwendet werden.

WO 02/15868

PCT/EP01/09446

38

Beispiel 13: Sonnenschutzemulsion

Aus folgenden Komponenten wird eine erfindungsgemäße Sonnenschutzemulsion enthaltend Di-Glycerinphosphat hergestellt:

Komponente	Anteil in Gewichtsprozent (% w/v)
Cyclomethicon	2,00
Cetyldimethicon Copolyol	0,20
PEG 22-Dodecyl Copolymer	3,00
Paraffinöl (DAB 9)	2,00
Caprylsäure-/Caprinsäure Triglycerid	5,80
Octylmethoxycinnamat	5,80
Butyl-methoxy-dibenzoylmethan	4,00
α -Tocopherylacetat	0,50
ZnSO ₄	0,70
Na ₃ IIEDTA	0,30
Di-Glycerinphosphat	0,50
Konservierungsmittel, Farbstoffe, Parfüm	q.s.
Wasser	ad 100,00

- 5 Als Konservierungsmittel können 0,05 % Propyl-hydroxybenzoat oder 0,15 % Methyl-4-hydroxybenzoat verwendet werden.

Beispiel 14: Sonnenlotion

Aus folgenden Komponenten wird eine erfindungsgemäße emulgatorfreie Sonnenlotion SPF 30 (W/O) enthaltend Di-Glycerinphosphat hergestellt:

Komponente	Anteil in Gewichtsprozent (% w/v)
Caprylsäure-/Caprinsäure Triglyceride	30,00
Uvinul T150	4,0
Eusolex 6300	2,00
Neo Heliopan OS	5,00
Parsol 1789	2,00
Eusolex T2000	4,00
Aerosil R972	2,00
Zinkoxid	2,5
Natrosol Plus 330CS	0,5
Glycerin	10,0
Di-Glycerinphosphat	0,50
Konservierungsmittel, Farbstoffe, Parfüm	q.s.
Wasser	ad 100,00

- 5 Als Konservierungsmittel können 0,05 % Propyl-hydroxybenzoat oder 0,15 % Methyl-4-hydroxybenzoat verwendet werden.

WO 02/15868

PCT/EP01/09446

40

Beispiel 15: Haarwasser

Aus folgenden Komponenten wird ein erfindungsgemäßes Haarwasser enthaltend Di-Glycerinphosphat hergestellt:

Komponente	Anteil in Gewichtsprozent (% w/v)
Ethanol	40,00
Diisopropyladipat	0,10
α -Tocopherylacetat	0,50
Di-Glycerinphosphat	0,50
Konservierungsmittel, Farbstoffe, Parfüm	q.s.
Wasser	ad 100,00

- 5 Als Konservierungsmittel können 0,05 % Propyl-hydroxybenzoat oder 0,15 % Methyl-4-hydroxybenzoat verwendet werden.

Beispiel 16: Sprayformulierung

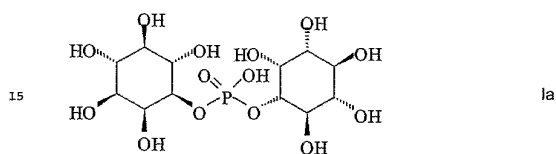
Aus folgenden Komponenten wird eine erfindungsgemäße Sprayformulierung enthaltend Di-Glycerinphosphat hergestellt:

Komponente	Anteil in Gewichtsprozent (% w/v)
Ethanol	28,2
α -Tocopherylacetat	0,10
Di-Glycerinphosphat	0,50
Konservierungsmittel, Farbstoffe, Parfüm	q.s.
Propan/Butan 25/75	Ad 100,00

- s Als Konservierungsmittel können 0,05 % Propyl-hydroxybenzoat oder 0,15 % Methyl-4-hydroxybenzoat verwendet werden.

Patentansprüche

1. Kosmetische(s) oder dermatologische(s) Formulierung, Zubereitung oder Produkt, enthaltend mindestens ein Di-Zuckeralkoholphosphat von C₃ bis C₆ Zuckeralkoholen, ihren physiologischen Salzen, stereoisomeren Formen oder Derivaten.
2. Kosmetische(s) oder dermatologische(s) topische(s) Formulierung, Zubereitung oder Produkt gemäß Anspruch 1, enthaltend mindestens eine der Verbindungen der Formel Ia, den physiologisch verträglichen Salzen der Verbindungen der Formel Ia, den stereoisomeren Formen der Verbindungen der Formel Ia oder den Derivaten der Verbindungen der Formel Ia.

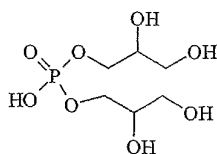


3. Kosmetische(s) oder dermatologische(s) topische(s) Formulierung, Zubereitung oder Produkt gemäß Anspruch 1 enthaltend mindestens eine der Verbindungen der Formel Ib, den physiologisch verträglichen Salzen der Verbindungen der Formel Ib, den stereoisomeren Formen der Verbindungen der Formel Ib oder den Derivaten der Verbindungen der Formel Ib.
- 20

WO 02/15868

PCT/EP01/09446

43



Ib

5

4. Formulierung nach einem der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, dass die Verbindungen, deren physiologisch verträgliche Salze, stereoisomere Formen und/oder Derivate in Konzentrationen von 0,01 – 50 Gew.-%, bevorzugt 0,05 – 10 Gew.-%, insbesondere 0,1 – 5 Gew.-% bezogen auf das Gesamtgewicht der Formulierung, Zubereitung oder dem Produkt vorliegen.

10

5. Formulierungen nach Anspruch 1 und 2, zum Schutz und zur Stabilisierung von menschlichen Hautzellen.

6. Formulierung nach einem der Ansprüche 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, dass die Nukleinsäuren von menschlichen Hautzellen vor physikalischen, chemischen und biologischen Einflüssen geschützt und stabilisiert werden.

15

7. Formulierung nach einem der Ansprüche 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, dass die Nukleinsäuren von menschlichen Hautzellen vor UV-Strahlung und IR-Strahlung geschützt werden.

20

8. Formulierung nach einem der Ansprüche 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, dass Nukleinsäuren von menschlichen Hautzellen vor denaturierenden Substanzen geschützt und stabilisiert werden.

9. Formulierung nach einem der Ansprüche 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, dass Nukleinsäuren von menschlichen Hautzellen vor Enzymen geschützt und/oder stabilisiert werden

25

WO 02/15868

PCT/EP01/09446

44

10. Formulierung nach einem der Ansprüche 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, dass menschliche Hautzellen vor Viren, Viroiden und Prionen geschützt und stabilisiert werden
11. Formulierung nach einem der Ansprüche 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, dass menschliche Hautzellen vor low-infective agents geschützt und stabilisiert werden.
12. Formulierung nach einem der Ansprüche 1 bis 4 zur Pflege und/oder Prophylaxe einer trockenen und/oder schuppigen Haut.
13. Formulierung nach einem der Ansprüche 1 bis 4 zum Schutz der menschlichen Haut gegen Trockenheit und/oder erhöht Salzkonzentrationen (größer 1 % w/w).
14. Formulierung nach einem der Ansprüche 1 bis 4 zum Schutz von Zellen, Proteinen, Proteinkomplexen, Lipoproteinen, Ribosomen und/oder Biomembranen der menschlichen Haut.
15. 15. Formulierung nach einem der Ansprüche 1 bis 4 zum Schutz der Mikroflora der menschlichen Haut.
16. Formulierung nach einem der Ansprüche 1 bis 4 zur Stabilisierung der natürlichen Hautbarriere.
17. Formulierung nach einem der Ansprüche 1 bis 4 als wasserretendierende (wasserbindende) Substanz.
18. Formulierung nach einem der Ansprüche 1 bis 4 als Radikalfänger und/oder Antioxidans sowie ihre Verwendung zur Behandlung und/oder Prophylaxe der durch oxidative Beanspruchung hervorgerufenen Hautalterung und von entzündlichen Reaktionen.

WO 02/15868

PCT/EP01/09446

45

19. Formulierung nach einem der Ansprüche 1 bis 4 zur Steigerung und Beschleunigung der Immunantwort der menschlichen Hautzellen beim Schutz von Zellen, Proteinen und/oder Biomembranen der menschlichen Haut bei physikalischen, chemischen und biologischen Stresseinflüssen

5 20. Formulierung nach einem der Ansprüche 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, dass die kosmetische oder dermatologische Formulierung einen oder mehrere UV-Filter enthält.

10 21. Formulierung nach einem der Ansprüche 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, dass die kosmetische oder dermatologische Formulierung eine oder mehrere Substanzen ausgewählt aus Enzymen, Vitaminen und Vitamin-Derivaten enthält.

22. Formulierung nach einem der Ansprüche 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, dass die Nukleinsäuren der Zellen der Epidermis geschützt und stabilisiert werden.

15 23. Verwendung einer der Verbindungen der Ansprüche 1 bis 3, deren physiologisch verträgliche Salze, stereoisomere Formen und/oder Derivate oder einer der Formulierungen der Ansprüche 4 bis 22, gegebenenfalls zusammen mit einem oder mehreren weiteren Wirkstoffen und Additiven zur äußeren Anwendung in Form einer Lösung, einer Suspension, einer Emulsion, einer
20 Paste, einer Salbe, eines Gels, einer Creme, einer Lotion, eines Puders, einer Seife, eines tensidhaltigen Reinigungspräparats, eines Öls, eines Lippenstifts, eines Lippenpflegestifts, einer Mascara, eines Eyeliners, von Lidschatten, von Rouge, eines Puder-, Emulsions- oder Wachs-Make ups, eines Sonnenschutz-, Prä-Sun und After-Sun-Präparats, eines Haarwassers, eines Pflasters, eines
25 Verbands oder eines Sprays einsetzt.

24. Kosmetische Formulierung enthaltend eine oder mehrere Verbindungen ausgewählt aus den Verbindungen Ansprüche 1 bis 3, deren physiologisch verträglichen Salzen, stereoisomeren Formen und/oder Derivaten.

WO 02/15868

PCT/EP01/09446

46

25. Dermatologische Formulierung enthaltend eine oder mehrere Verbindungen ausgewählt aus den Verbindungen der Ansprüche 1 bis 3, deren physiologisch verträgliche Salze, stereoisomere Formen und/oder Derivate.

26. Kosmetische Formulierung nach Anspruch 24, dadurch gekennzeichnet, dass sie in Form einer Lösung, einer Suspension, einer Emulsion, einer Paste, einer Salbe, eines Gels, einer Creme, einer Lotion, eines Puders, einer Seife, eines tensidhaltigen Reinigungspräparats, eines Öls, eines Lippenstifts, eines Lippenpflegestifts, einer Mascara, eines Eyeliners, von Lidschatten, von Rouge, eines Puder-, Emulsions- oder Wachs-Make ups, eines
5 Sonnenschutz-, Prä-Sun und After-Sun-Präparats, eines Haarwassers, eines Pflasters, eines Verbands oder eines Sprays vorliegt.

27. Dermatologische Formulierung nach Anspruch 25, dadurch gekennzeichnet, dass sie in Form einer Lösung, einer Suspension, einer Emulsion, einer Paste, einer Salbe, eines Gels, einer Creme, einer Lotion, eines
1.5 Puders, einer Seife, eines tensidhaltigen Reinigungspräparats, eines Öls, eines Lippenstifts, eines Lippenpflegestifts, einer Mascara, eines Eyeliners, von Lidschatten, von Rouge, eines Puder-, Emulsions- oder Wachs-Make ups, eines Sonnenschutz-, Prä-Sun- und After-Sun-Präparats, eines Haarwassers, eines Pflasters, eines Verbands oder eines Sprays vorliegt.

20

【国際公開パンフレット（コレクトバージョン）】

(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
28. Februar 2002 (28.02.2002)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 02/015868 A3

- (51) Internationale Patentklassifikation: A61K 7/48, 31/66 (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, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW.
- (21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP01/09446 (84) Bestimmungsstaaten (regional): ARIPO-Patent (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), OAPI-Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).
- (22) Internationales Anmeldedatum: 16. August 2001 (16.08.2001)
- (25) Einreichungssprache: Deutsch
- (26) Veröffentlichungssprache: Deutsch
- (30) Angaben zur Priorität: 100 40 932.6 18. August 2000 (18.08.2000) DE
100 55 706.6 22. August 2000 (22.08.2000) DE
- (71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von US): BITOP GESELLSCHAFT FÜR BIOTECHNISCHE OPTIMIERUNG MBH [DE/DE]; Stockumer Strasse 28, 58453 Witten (DE).
- (72) Erfinder: and
- (75) Erfinder/Anmelder (nur für US): SCHWARZ, Thomas [DE/DE]; Metzhof 33, 42799 Leichlingen (DE).
- (74) Anwalt: SCHNEIDERS & BEHRENDT; Postfach 10 23 65, 44723 Bochum (DE).
- Veröffentlicht:
— mit internationalem Recherchenbericht
- (88) Veröffentlichungsdatum des internationalen Recherchenberichts: 18. Juli 2002
- 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: COSMETIC FORMULATION CONTAINING AT LEAST ONE DI-SUGAR ALCOHOL PHOSPHATE OF C3 TO C6 SUGAR ALCOHOLS

(54) Bezeichnung: KOSMETISCHE FORMULIERUNG ENTHALTEND MINDESTENS EIN DI-ZUCKERALKOHOLPHOSPHAT VON C3 BIS C6 ZUCKERALKOHOLEN

(57) Abstract: The invention relates to the incorporation of di-sugar alcohol phosphates of C3 to C6 sugar alcohols and/or derivatives of said compounds, e.g. acids, salts, or esters, into cosmetic or dermatological formulations for protecting the skin against environmental influences. The inventive low-molecular compounds of this type take part in the active cell protection of the cells' own free-radical scavengers, antioxidants, DNA, cell membranes and other cell compartments, protecting them against harmful environmental influences, e.g. UV radiation, IR radiation and environmental stress (thermal, chemical and physical). The compatible solution can act as a co-solvent and intensify the penetration of other active ingredients added to the cosmetic formulation, not only to stabilise said ingredients in the formulation, but also to actively transport them into deeper dermal layers.

(57) Zusammenfassung: Die Erfindung bezieht sich auf die Einarbeitung von Di-Zuckeralkolphosphaten von C₃ bis C₆ Zuckeralkoholen und/oder Derivaten dieser Verbindungen, z.B. Säuren, Salze oder Ester, in kosmetische oder dermatologische Formulierungen zum Schutz der Haut vor Umwelteinflüssen. Solche niedermolekularen Verbindungen gemäss der Erfindung sind am aktiven Zellschutz der zelleigenen Radikalfänger, Antioxidantien, der DNA, Zellmembranen und weiterer Zellkompartimente beteiligt, indem sie diese gegen schädigende Umwelteinflüsse, z.B. UV-Strahlung, IR-Strahlung und Umwelt-Stress (thermisch, chemisch und physikalisch) schützen. Für andere der kosmetischen Formulierung zugesetzten Wirkstoffe kann das kompatible Solut als Co-Solvenz und Penetrationsverstärker dienen, um diese nicht nur in der kosmetischen Formulierung zu stabilisieren, sondern auch aktiv in tiefere Hautschichten zu transportieren.

WO 02/015868 A3

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International Application No. PCT/EP 01/09446
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC 7 A61K7/48 A61K31/66		
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, BIOSIS, WPI Data, PAJ, CHEM ABS Data, EMBASE		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	EP 0 965 268 A (IBET INST DE BIOLOG EX E TECN) 22 December 1999 (1999-12-22) column 4, line 3-15; claims 1,2,13-15; example 3	1,3-19, 22-27
X	LAMOSA P ET AL: "THERMOSTABILIZATION OF PROTEINS BY DIGLYCEROL PHOSPHATE, A NEW COMPATIBLE SOLUTE FROM THE HYPERTHERMOPHILE ARCHAEoglobus FULGIDUS" APPLIED AND ENVIRONMENTAL MICROBIOLOGY, WASHINGTON, DC, US, vol. 66, no. 5, May 2000 (2000-05), pages 1974-1979, XP001034354 ISSN: 0099-2240 page 1976	1,3-19, 22,24-27
☒ 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 ** 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(s) 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 7 March 2002		Date of mailing of the international search report 27/03/2002
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 Lindner, A

Form PCT/ISA210 (second sheet) (July 1992)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Inter: nmi Application No
PCT/EP 01/09446

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	PT 101 813 A (INST DE BIOLOG EX E TECNOLOGIC) 29 August 1997 (1997-08-29) the whole document ----	1,2, 4-19, 22-27
X,P	WO 00 76528 A (BARTH STEFAN ;BITOP GMBH (DE)) 21 December 2000 (2000-12-21) page 2, paragraph 4 page 3, line 5-9; claims 1-6 ----	1-19,21
E	EP 1 125 583 A (BITOP GMBH) 22 August 2001 (2001-08-22) page 3, line 53 -page 4, line 4 page 4, line 22-26 ----	1-19, 21-27
E	WO 01 76572 A (BITOP GMBH ;SCHWARZ THOMAS (DE)) 18 October 2001 (2001-10-18) claims 1-11 ----	1-19, 21-27
A	SCHOLZ S ET AL: "DI-MYO-INOSITOL-1,1'-PHOSPHATE: A NEW INOSITOL PHOSPHATE ISOLATED FROM PYROCOCCLUS WOESSEI" FEBS LETTERS, ELSEVIER SCIENCE PUBLISHERS, AMSTERDAM, NL, vol. 306, no. 2/3, 20 July 1992 (1992-07-20), pages 239-242, XP001030747 ISSN: 0014-5793 the whole document -----	1-27

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
 Information on patent family members

 Inter. Application No
 PCT/EP 01/09446

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP 0965268	A	22-12-1999	EP 0965268 A1	22-12-1999
PT 101813	A	29-08-1997	NONE	
WO 0076528	A	21-12-2000	AU 5812800 A WO 0076528 A2 EP 1183047 A2	02-01-2001 21-12-2000 06-03-2002
EP 1125583	A	22-08-2001	EP 1125583 A1 WO 0158446 A1	22-08-2001 16-08-2001
WO 0176572	A	18-10-2001	WO 0176572 A2	18-10-2001

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationale Abkürzungen
PCT/EP 01/09446

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES IPK 7 A61K7/48 A61K31/66		
Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK		
B. RECHERCHIERTE GEBIETE Recherchierte Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationsymbole) 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, BIOSIS, WPI Data, PAJ, CHEM ABS Data, EMBASE		
C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN		
Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	EP 0 965 268 A (IBET INST DE BIOLOG EX E TECN) 22. Dezember 1999 (1999-12-22) Spalte 4, Zeile 3-15; Ansprüche 1,2,13-15; Beispiel 3	1,3-19, 22-27
X	LAMOSA P ET AL: "THERMOSTABILIZATION OF PROTEINS BY DIGLYCEROL PHOSPHATE, A NEW COMPATIBLE SOLUTE FROM THE HYPERTHERMOPHILE ARCHAEoglobus FULGIDUS" APPLIED AND ENVIRONMENTAL MICROBIOLOGY, WASHINGTON, DC, US, Bd. 66, Nr. 5, Mai 2000 (2000-05), Seiten 1974-1979, XP001034354 ISSN: 0099-2240 Seite 1976	1,3-19, 22,24-27
--- -/--		
☒ 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 ** 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 erfinderscher Tätigkeit beruhend betrachtet werden **X* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung, die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderscher 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 nützlich ist *S* Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist		
Datum des Abschlusses der internationalen Recherche 7. März 2002		Abschließdatum des internationalen Recherchenberichts 27/03/2002
Name und Postanschrift der internationalen Recherchenbehörde Europäisches Patentamt, P.B. 5618 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016		Bevollmächtigter Beauftragter Lindner, A

Formblatt PCT/ISA/210 (Rev. 2) Juli 1992

INTERNATIONAL RESEARCH REPORT

Internationales Aktenzeichen
PCT/EP 01/09446

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN		
Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	PT 101 813 A (INST DE BIOLOG EX E TECNOLOGIC) 29. August 1997 (1997-08-29) das ganze Dokument	1,2, 4-19, 22-27
X, P	WO 00 76528 A (BARTH STEFAN ;BITOP GMBH (DE)) 21. Dezember 2000 (2000-12-21) Seite 2, Absatz 4 Seite 3, Zeile 5-9; Ansprüche 1-6	1-19,21
E	EP 1 125 583 A (BITOP GMBH) 22. August 2001 (2001-08-22) Seite 3, Zeile 53 -Seite 4, Zeile 4 Seite 4, Zeile 22-26	1-19, 21-27
E	WO 01 76572 A (BITOP GMBH ;SCHWARZ THOMAS (DE)) 18. Oktober 2001 (2001-10-18) Ansprüche 1-11	1-19, 21-27
A	SCHOLZ S ET AL: "DI-MYO-INOSITOL-1,1'-PHOSPHATE: A NEW INOSITOL PHOSPHATE ISOLATED FROM PYROCOCCLUS WOESII" FEBS LETTERS, ELSEVIER SCIENCE PUBLISHERS, AMSTERDAM, NL, Bd. 306, Nr. 2/3, 20. Juli 1992 (1992-07-20), Seiten 239-242, XP001030747 ISSN: 0014-5793 das ganze Dokument	1-27

INTERNATIONALE RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Abkürzungszeichen

PCT/EP 01/09446

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
EP 0965268 A	22-12-1999	EP 0965268 A1	22-12-1999
PT 101813 A	29-08-1997	KEINE	
WO 0076528 A	21-12-2000	AU 5812800 A	02-01-2001
		WO 0076528 A2	21-12-2000
		EP 1183047 A2	06-03-2002
EP 1125583 A	22-08-2001	EP 1125583 A1	22-08-2001
		WO 0158446 A1	16-08-2001
WO 0176572 A	18-10-2001	WO 0176572 A2	18-10-2001

Formblatt PCT/ISA210 (Anhang Patentfamilie) (Juli 1992)

フロントページの続き(51)Int.Cl.⁷

A 6 1 P 17/16

F I

A 6 1 P 17/16

テーマコード (参考)

(81)指定国 AP(GH,GM,KE,LS,MW,MZ,SD,SL,SZ,TZ,UG,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,MD,RU,TJ,TM),EP(AT,BE,CH,CY,DE,DK,ES,FI,FR,GB,GR,IE,IT,LU,MC,NL,PT,SE,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,ML,MR,NE,SN,TD,TG),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,PL,PT,RO,RU,SD,SE,SG,SI,SK,SL,TJ,TM,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VN,YU,ZA,ZW

Fターム(参考) 4C083 AA082 AA122 AB212 AB242 AB362 AC012 AC072 AC102 AC122 AC132
AC212 AC302 AC342 AC352 AC372 AC392 AC432 AC442 AC532 AC542
AC582 AC612 AC682 AC782 AC862 AC901 AC902 AD092 AD162 AD172
AD352 AD432 AD662 BB21 BB41 BB48 CC01 CC02 CC04 CC05
CC19 CC37 DD08 DD33 DD41 DD45 EE12 EE17 EE23
4C086 AA01 DA34 MA01 MA63 NA14 ZA89