



①9



SCHWEIZERISCHE EIDGENOSSENSCHAFT
EIDGENÖSSISCHES INSTITUT FÜR GEISTIGES EIGENTUM

①1 CH 695 085 A5

Erfindungspatent für die Schweiz und Liechtenstein

Schweizerisch-liechtensteinischer Patentschutzvertrag vom 22. Dezember 1978

⑤1 Int. Cl.⁷: A 61 K 007/48
A 61 K 009/107
A 61 K 047/44
A 61 K 035/78

①2 **PATENTSCHRIFT** A5

②1 Gesuchsnummer: 01296/01

⑦3 Inhaber:
Mibelle AG Cosmetics
Bolimattstrasse 1
5033 Buchs (CH)

②2 Anmeldungsdatum: 13.07.2001

⑦2 Erfinder:
Magrit Neuenschwander
Baumschulweg 2
5022 Rombach (CH)
Nicola Cardozo-Hofmann
Hauptstrasse 21
5726 Unterkulm (CH)
Züllli, Fred, Dr.sc. nat.
Lärchenstrasse 8
5024 Küttingen (CH)

②4 Patent erteilt: 15.12.2005

⑦4 Vertreter:
Rottmann, Zimmermann + Partner AG
Glattalstrasse 37
8052 Zürich (CH)

④5 Patentschrift
veröffentlicht: 15.12.2005**⑤4 Formulierungen zur Pflege der Haut nach Laserbehandlungen und/oder chemischen Peelings und Verwendung der Formulierungen.**

⑤7 Formulierungen zur Pflege der Haut nach Laserbehandlungen und/oder chemischen Peelings, welche ein lamellares Öl-in-Wasser-System darstellen, als Emulgator mindestens ein hydriertes Phospholipid, insbesondere hydriertes Lecithin (Hydrogenated Lecithin), und als Ölkomponente ein vegetables Öl, insbesondere mindestens ein Ölsäuretriglycerid, enthalten, ermöglichen eine optimale Regeneration der Haut. Zur Verbesserung der Wundheilung und der Hautregeneration können sie ausserdem Natrium-carboxymethyl- β -glucan (Sodium Carboxymethyl Betaglukan) und/oder Coenzym Q10 enthalten.



Beschreibung

Die Erfindung betrifft:

- die in den Ansprüchen 1 bis 5 umschriebenen Formulierungen zur Pflege der Haut nach Laserbehandlungen und/oder chemischen Peelings; sowie
- die im Anspruch 6 umschriebene Verwendung dieser Formulierungen.

Laserbehandlungen in der Kosmetik, Dermatologie und Chirurgie sind heute weit verbreitet. Dazu steht heute eine ganze Palette von verschiedenen Lasergeräten zur Verfügung:

- Neodym-Yttrium-Aluminium-Granat-Laser [Nd:YAG] (1064 nm)

Dieser Laser ergibt eine hohe Eindringtiefe und bewirkt Photothermolyse. Durch die Vorschaltung eines Kalium-Titanyl-Phosphat-Kristalls kann die Frequenz verdoppelt, d.h. die Wellenlänge auf 532 nm halbiert werden. Das entstehende grüne Licht wird gut von melamin- und oxyhämoglobinhaltigen Strukturen absorbiert. Dieser Laser wird daher zur Behandlung von epidermalen pigmentierten Läsionen eingesetzt.

- Rubinlaser (694 nm)

Das rote Licht des Rubinlasers, das besonders gut von Melanin und dunklen Farbteilen absorbiert wird, ist infolge seiner kurzen Expositionszeit (25 bis 40 ns) und dadurch minimaler thermischer Schädigung des umliegenden Gewebes für die Behandlung von Lentigo benigna (Café-au-lait-Fleck) geeignet.

- Alexandritlaser (755 nm)

Dieser Laser ist zur Behandlung von dunklen Tätowierungen geeignet.

- CO₂-Laser (10 600 nm)

Das Licht dieses Lasers wird von der Gewebeflüssigkeit absorbiert, was zu einer Koagulation und Vaporisation des Gewebes führt. Im cw-Modus (Continuous-Wave-Modus) kann dieser Laser als Lichtskalpell eingesetzt werden. Im gepulsten Modus kann dieser Laser jedoch sehr gut für das «Skin Resurfacing» eingesetzt werden. Dabei können grossflächig die obersten Hautschichten (Stratum corneum und Epidermis) gezielt abgetragen werden. Die gesamte Ablation des Gesichtes wird häufig durchgeführt, um eine sichtbare Verjüngung zu erzielen. Durch die selektive Photothermolyse erfolgt die Abtragung der Haut schneller als die Hitzeentwicklung. Neben der Abtragung der Epidermis bewirkt die Restwärme eine Straffung des Bindegewebes sowie eine Kollagenneusynthese. Die nachwachsende Haut ist dann frei von Fältchen und Narben.

- Erbium-Yttrium-Aluminium-Granat-Laser[Erbium:YAG] (2940 nm)

Dieser gepulste Laser hat ein ähnliches Indikationsspektrum wie der CO₂-Laser, jedoch ist der thermische Gewebeeffekt geringer. Die Schmerzhaftigkeit und das Narbenrisiko ist deshalb reduziert. Dieser Vorteil wird durch die blutige Operationsmethode jedoch teilweise wieder aufgehoben. Mit diesem Laser lassen sich sehr gezielt Hautschichten von 5 bis 15 µm abtragen. Das Gerät eignet sich daher besonders gut auch für kosmetische Behandlungen.

Die Möglichkeiten der Laserbehandlungen sind sehr gross und werden laufend verbessert. Eine Übersicht findet sich beispielsweise in der Veröffentlichung: Michael Drosner, Kosmetologika 2001, Supplement 1/2001, 8 bis 10.

Bei chemischen Peelings wird ebenfalls die oberste Hautschicht abgetragen, hier jedoch mittels aggressiven Chemikalien. Die nachwachsende Haut ist dann verjüngt. Dies zeigt sich in einer Reduktion der Falten und der Hautrauheit. Zur Anwendung kommen Substanzen wie Phenol, Trichloressigsäure und α- und β-Hydroxysäuren (Glycolsäure, Milchsäure, Salicylsäure) in verschiedenen Konzentrationen. Nach der mehrtägigen Behandlung der Haut mit diesen Substanzen in verschiedenen Konzentrationen ist die Haut irritiert und weist einen erhöhten transepidermalen Wasserverlust auf.

Alle Laserbehandlungen und chemischen Behandlungen der Haut führen zu grösseren oder kleineren Wunden. Diese müssen mit kosmetischen oder pharmazeutischen Produkten behandelt werden, damit die Haut wieder ihre Funktion erfüllen kann. Neben kühlenden Massnahmen einer Nachbehandlung sind vor allem okklusive Massnahmen notwendig, um den transepidermalen Wasserverlust zu reduzieren und die offene Haut gegen Umwelteinflüsse (Mikroorganismen, Schmutz, Viren, Chemikalien) zu schützen. Unmittelbar nach der Laserbehandlung wird häufig zum Schutz eine Folie oder ein Wundgel aufgebracht. Zur weiterreichenden Nachbehandlung werden dann jedoch Cremes oder Salben aufgetragen.

Zurzeit werden eine ganze Reihe von Produkten zur Nachbehandlung der lädierten Haut nach Laserbehandlungen und chemischen Peelings angeboten und eingesetzt. Die meisten Produkte basieren auf Vaseline-Formulierung, so z.B. «Aquaphor®» der Beiersdorf AG, Deutschland, und «Catix 10®» der Lescard Inc., USA. Diese Produkte sind sehr einfach, relativ preisgünstig und ergeben eine gute Okklusion. Ein weiterer Vorteil dieser Produkte ist, dass sie kein oder nur wenig Wasser enthalten und daher nicht konvertiert werden müssen.

Ein entscheidender Nachteil dieser Produkte ist jedoch, dass sie eine Fettkomponente auf der Basis Mineralöl aufweisen und daher für die Regeneration der Haut nicht optimal sind. Weiterhin sind diese Formulierungen ungeeignet für die Einarbeitung von wasserlöslichen Wirkstoffen, welche wundheilende Wirkungen haben, z.B. Dexpanthenol. Ein weiterer Nachteil dieser Salben ist das unangenehme fettige Hautgefühl, welches sie erzeugen.

Ein besseres Hautgefühl und eine angenehmere Anwendung kann mit Cremes erreicht werden. Derartige Öl-in-Wasser- oder Wasser-in-Öl-Formulierungen werden deshalb auch zur Nachbehandlung von

Laserbehandlungen und chemischen Peelings verwendet, so z.B. «Post-Laser Treatment Kit®» der Skin Medica, USA, und «Nutritive Moisturizing Calendula Cream®» der TT Cosmetica Activa, Spanien. Derartige Emulsionen ergeben auch einen grösseren Spielraum für die Verwendung von Wirkstoffen, welche die Wundheilung und Regeneration der Haut fördern können. Häufig enthalten derartige Produkte jedoch Inhaltsstoffe, welche zu Irritationen und allergischen Hautreaktionen führen können, z.B. Konservierungsmittel, Parfüms, Pflanzenextrakte. Ein entscheidender Nachteil derartiger Formulierungen ist jedoch der Einsatz von Wasser-in-Öl- und Öl-in-Wasser-Emulgatoren. Diese Stoffe wirken sich negativ auf die Regeneration der Haut aus. Ausserdem emulgieren diese Stoffe auch die Hautlipide, wodurch der Aufbau der Barrierefunktion verschlechtert wird.

Aufgabe der vorliegenden Erfindung ist es nun, die oben erwähnten Nachteile der Zubereitungen gemäss dem Stand der Technik zu vermeiden und Formulierungen zur Pflege der Haut nach Laserbehandlungen und/oder chemischen Peelings zu schaffen, welche eine optimale Regeneration der Haut ermöglichen.

Die Aufgabe wird gelöst durch das im Kennzeichen des Anspruchs 1 definierte lamellare Öl-in-Wasser-System, welches als Emulgator mindestens ein hydriertes Phospholipid und als Ölkomponente ein vegetables Öl enthält. Als Emulgator kommt vorzugsweise hydriertes Lecithin (Hydrogenated Lecithin) zum Einsatz, wie dies im Anspruch 2 umschrieben ist. Weitere bevorzugte Ausführungsformen sind in den Ansprüchen 3 bis 5 umschrieben.

Im Gegensatz zu anderen Emulgatoren bilden sich keine Tröpfchen-Emulsionen, sondern lamellare Strukturen, wie sie in der Haut im Stratum corneum als Schutzbarriere vorkommen. Die erfindungsgemässen lamellaren Öl-in-Wasser-Strukturen eignen sich daher vorzüglich zum Schutz von Haut, bei der durch Laserbehandlungen oder chemische Peelings die obersten Schichten (Stratum corneum und Epidermis) abgetragen wurden. Sie ersetzen die Hautbarriere z.B. nach einem «Skin Resurfacing» mit einem Erbium:YAG-Laser (2940 nm), bis die Epidermis und das Stratum corneum regeneriert sind. Diese natürlichen Öl-in-Wasser-Strukturen haben einen positiven Einfluss auf die Wundheilung und beschleunigen die Hautregeneration.

Die lamellaren Öl-in-Wasser-Strukturen mit hydrierten Phospholipiden als Emulgator können durch Hochdruck-Homogenisation, beispielsweise mittels einer Spalthochdruckmaschine von Gaulin® oder mittels eines Microfluidizers® bei 100 bis 1800 Bar (10^7 bis $1,8 \cdot 10^8$ Pa), hergestellt werden, ohne dass die Wasserphase oder die Ölphase stark erwärmt werden müssen. Dabei kann man so vorgehen, dass man ein Konzentrat, welches den Emulgator und mindestens einen Teil der Ölkomponente enthält, homogenisiert, und anschliessend die übrigen Komponenten ohne weitere Homogenisation zumischt. Die so erhaltenen Öl-in-Wasser-Systeme sind sehr gut hautverträglich und ergeben eine nachhaltige Befeuchtung der Haut.

Die lamellare Öl-in-Wasser-Basisformulierung eignet sich auch sehr gut für die Integration von weiteren Wirkstoffen, welche die Regeneration der Haut fördern und/oder die Hautirritationen, welche fast immer nach solchen drastischen Behandlungen auftreten, reduzieren.

Dazu gehört z.B. Natrium-carboxymethyl- β -glucan (Sodium Carboxymethyl Betaglucan), eine Substanz, welche die Haut gegen Irritationen und allergene Substanzen schützt (D. Castelli, L. Colin, E. Camel und G. Ries, Contact Dermatitis 1998, Nr. 38, 123–126) und die Wundheilung fördert. Sie wird aus Bäckerhefe hergestellt und ist ein wasserlöslicher Wirkstoff, welcher sich überraschenderweise sehr gut eignet, um die Wirkung von lamellaren Öl-in-Wasser-Formulierungen nach Laserbehandlungen zu optimieren.

Coenzym Q10 ist eine weitere Substanz, welche sich ausgezeichnet für die Verwendung in lamellaren Formulierungen eignet. Coenzym Q10 ist eine endogene Substanz, welche die Erzeugung von Energie in den Mitochondrien der Zellen fördert und auch als Antioxidans wirkt. Die Bioverfügbarkeit von Coenzym Q10 in den lamellaren Öl-in-Wasser-Formulierungen kann verbessert werden durch Verkapselung in Nanoemulsionen von <200 nm (F. Züllig und F. Suter, SÖFW-Journal 123, 13/97, 880).

Viele Ölkomponenten können zu Hautunverträglichkeiten führen. Diese Gefahr ist nach Laserbehandlungen und chemischen Peelings noch erhöht. Bei den erfindungsgemässen lamellaren Öl-in-Wasser-Formulierungen wird als Ölkomponente ein vegetables Öl eingesetzt, vorzugsweise ein Ölsäuretriglycerid. Dieses weist eine ausgezeichnete Verträglichkeit auf und fördert die Regeneration der Haut.

Bevorzugte Ausführungsformen der Erfindung werden in den nachstehenden Beispielen erläutert. Die Zusammensetzung aller Formulierungen ist nach der INCI (International Nomenclature of Cosmetic Ingredients) angegeben.

Beispiele

Formulierung 1: Hautpflegeprodukt nach Laserbehandlungen

Vegetable Oil	13,00 Gew.-%
Butyrospermum Parkii	10,00 Gew.-%
Pentylene Glycol	6,80 Gew.-%

CH 695 085 A5

	Squalane	2,50 Gew.-%
	Hydrogenated Lecithin	2,30 Gew.-%
5	Glycerin	1,00 Gew.-%
	Palm Glycerides	1,00 Gew.-%
	Alcohol	0,80 Gew.-%
	Tocopheryl Acetate	0,30 Gew.-%
10	Propylene Glycol	0,30 Gew.-%
	Caprylic/Capric Triglyceride	0,20 Gew.-%
	Sodium Carboxymethyl Betaglucan	0,10 Gew.-%
15	Ubiquinone	0,08 Gew.-%
	Acrylates/C10–30 Alkyl Acrylate Crosspolymer	0,10 Gew.-%
	Xanthan Gum	0,05 Gew.-%
20	Lecithin	0,04 Gew.-%
	Sodium Hydroxide	0,01 Gew.-%
	Ceramide 3	0,04 Gew.-%
	Aqua	ad 100 Gew.-%
25	Formulierung 2: Hautpflegeprodukt nach chemischen «Peelings»	
	Vegetable Oil	13,50 Gew.-%
30	Decyl Oleate	10,00 Gew.-%
	Pentylene Glycol	6,25 Gew.-%
	Glycerin	2,00 Gew.-%
35	Aloe Barbadensis	5,75 Gew.-%
	Hydrogenated Lecithin	1,63 Gew.-%
	Butyrospermum Parkii	0,75 Gew.-%
	Squalane	0,25 Gew.-%
40	Alcohol	0,20 Gew.-%
	Xanthan Gum	0,20 Gew.-%
	Propylene Glycol	0,10 Gew.-%
45	Carbomer	0,04 Gew.-%
	Sodium Carboxymethyl Betaglucan	0,03 Gew.-%
	Sodium Hydroxide	0,03 Gew.-%
50	Ceramide 3	0,03 Gew.-%
	Aqua	ad 100 Gew.-%
	Formulierung 3: Tagescreme	
55	Aqua	ad 100 Gew.-%
	Caprylic / Capric Triglyceride	10,00 Gew.-%
	Vegetable Oil	2,82 Gew.-%
60	Butyrospermum Parkii	5,00 Gew.-%
	Pentylene Glycol	6,80 Gew.-%
	Glycerin	3,00 Gew.-%
65	Glucose	2,00 Gew.-%

CH 695 085 A5

	Hydrogenated Lecithin	6,50 Gew.-%
	Squalane	7,00 Gew.-%
5	Tocopheryl Acetate	0,30 Gew.-%
	Ceramide 3	0,01 Gew.-%
	Formulierung 4: Feuchtigkeitsschutz-Creme I*	
10	Caprilic / Capric Triglyceride	28,96 Gew.-%
	Pentylene Glycol	5,00 Gew.-%
	Hydrogenated Lecithin	3,96 Gew.-%
15	Butyrospermum Parkii	1,98 Gew.-%
	Glycerin	1,98 Gew.-%
	Squalan	0,66 Gew.-%
	Ceramide 3	0,01 Gew.-%
20	Aqua	ad 100 Gew.-%
	Formulierung 5: Feuchtigkeitsschutz-Creme II*	
25	Wasser	ad 100 Gew.-%
	Caprylic / Capric Triglyceride	16,89 Gew.-%
	Pentylene Glykol	5,00 Gew.-%
30	Propylene Glykol	2,50 Gew.-%
	Hydrogenated Lecithin	1,98 Gew.-%
	Butyrospermum Parkii	1,00 Gew.-%
	Glycerin	1,00 Gew.-%
35	Squalan	0,33 Gew.-%
	Xanthan Gum	0,15 Gew.-%
	Carbomer	0,10 Gew.-%
40	Sodium Hydroxide	0,06 Gew.-%
	Ceramide 3	0,004 Gew.-%
	Vaselinesalbe (Aquaphor®)	
45	Mineral oil	
	Ceresin	
	Lanolin Alkohol	
50	Panthenol	
	Glycerin	
	Bisabolol	
55	Wirkungstests	

Die Wirkung der erfindungsgemässen Formulierungen wird in den nachstehenden Tests veranschaulicht. Dabei wird auf die als Zeichnung beigelegten Graphiken Bezug genommen.

60 1. Hautschutz-Test an 20 Probanden

Die oberen Hautschichten der Probanden am Unterarm wurden durch 20 Tesafilmabrisse abgetragen und so ein chemisches Peeling oder eine Laserbehandlung simuliert. Diese Hautschädigungen führten zu einem starken Anstieg des transepidermalen Wasserverlustes. Die Hautareale wurden danach mit verschiedenen Formulierungen zweimal täglich behandelt und die Hautregeneration in den folgenden

Tagen verfolgt durch die Messung des transepidermalen Wasserverlustes und der Hautrötung. Die erste Messung erfolgte vor der Hautschädigung, die zweite 4 Stunden danach und die weiteren am 3. und am 6. Tag, jeweils 4 Stunden nach der letzten Produktanwendung.

5 Resultate: Transepidermaler Wasserverlust (TEWL)

Die Fig. 1 zeigt, dass der transepidermale Wasserverlust am Tag drei und sechs nach der Behandlung mit der erfinderischen Formulierung 1 deutlich erniedrigt ist im Vergleich zu unbehandelter Haut oder zur Haut, die mit der Vaselinesalbe (Aquaphor) behandelt wurde. Die lamellaren Öl in Wasser
10 Strukturen in der Formulierung 1 ersetzen die Hautbarriere und schützen so die Haut gegen das Austrocknen. Die TEWL-Werte wurden mit dem Tewameter TM 210 (Courage + Khazaka GmbH, Cologne) bestimmt.

Resultate: Hautrötung

15 Die Fig. 2 zeigt, dass die Hautrötung bzw. Hautirritation am Tag drei und sechs nach der Behandlung mit der erfinderischen Formulierung 1 deutlich erniedrigt ist im Vergleich zu unbehandelter Haut oder zur Haut, die mit der Vaselinesalbe (Aquaphor) behandelt wurde. Die lamellaren Öl-in-Wasser-Strukturen sind sehr gut hautverträglich und ermöglichen eine schnelle Regeneration der Haut. Sodium Carboxymethyl Betaglukan schützt gegen Irritationen und allergische Reaktionen. Die Hautrötung wurde mit
20 dem Chromameter CR 300 (Minolta, Japan) bestimmt.

2. Regeneration der Haut nach Laserbehandlungen

25 33 Patienten unterzogen sich bei einem Dermatologen einer Laserbehandlung, davon 6 einem ganzheitlichen «facial resurfacing», 15 einem partiellen «facial resurfacing» und 12 einer lokale Behandlung. Die erfinderische lamellare Öl-in-Wasser-Formulierung 1 wurde unmittelbar nach der Laserbehandlung vom Dermatologen aufgetragen. Danach verwendeten die Patienten die Creme 4- bis 6-mal täglich in eigener Regie während 2 bis 4 Wochen.

30 Resultate

Das Gutachten des Dermatologen ergab Folgendes:

- sehr gute Verträglichkeit der Formulierung (keine Unverträglichkeiten)
- Beschleunigung des gesamten Regenerationsprozesses
- 35 – Beschleunigung der Epithelisierung durch Formulierung 1 (ca. 2 Tage schneller als Vaseline)
- der Dermatologe empfiehlt die erfinderische lamellare Öl-in-Wasser-Formulierung für die Hautpflege nach Laserbehandlungen

40 3. Hautpflege mit lamellaren Tagescremes

Die Formulierungen 4 und 5 und eine normale Feuchtigkeitscreme wurden an 20 Probanden getestet. Die Produkte wurden 2-mal am Tag auf den Unterarm aufgetragen während 30 Tagen. Danach wurde die Produktanwendung gestoppt und die Feuchtigkeit der Haut gemessen. Bei der herkömmlichen Tagescreme nimmt die Feuchtigkeit der Haut schon am ersten Tag wieder ab. Die Hautareale, die mit
45 den Formulierungen 4 und 5 behandelt wurden, zeigten jedoch eine um 80% resp. 120% erhöhte Hautfeuchtigkeit gegenüber der herkömmlichen Tagescreme.

Patentansprüche

- 50 1. Formulierung zur Pflege der Haut nach Laserbehandlungen und/oder chemischen Peelings, dadurch gekennzeichnet, dass sie ein lamellares Öl-in-Wasser-System darstellt, welches als Emulgator mindestens ein hydriertes Phospholipid und als Ölkomponente ein vegetables Öl enthält.
- 2. Formulierung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass sie als Emulgator hydriertes Lecithin (Hydrogenated Lecithin) enthält.
- 55 3. Formulierung nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, dass sie zur Verbesserung der Wundheilung Natrium-carboxymethyl-β-glucan (Sodium Carboxymethyl Betaglukan) enthält.
- 4. Formulierung nach einem der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, dass sie zur Verbesserung der Hautregeneration Coenzym Q10 enthält.
- 5. Formulierung nach einem der Ansprüche 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, dass sie zur Verbesserung der Hautverträglichkeit als Ölkomponente mindestens ein Ölsäuretriglycerid enthält.
- 60 6. Verwendung einer Formulierung nach einem der Ansprüche 1 bis 5 zur kosmetischen Hautpflege nach Laserbehandlungen und/oder chemischen Peelings.

65

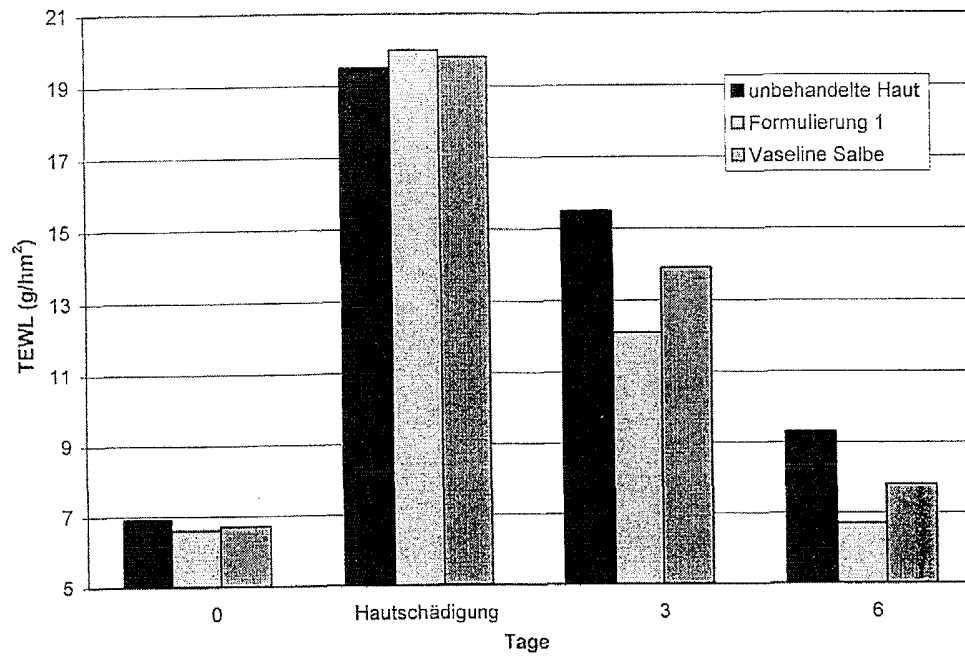


Fig. 1

Hautrötung (n=20)

