

(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
10. Mai 2002 (10.05.2002)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 02/36092 A2

- (51) Internationale Patentklassifikation⁷: A61K 7/48
- (21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP01/12782
- (22) Internationales Anmeldedatum:
5. November 2001 (05.11.2001)
- (25) Einreichungssprache: Deutsch
- (26) Veröffentlichungssprache: Deutsch
- (30) Angaben zur Priorität:
100 54 702.8 4. November 2000 (04.11.2000) DE
- (71) Anmelder und
(72) Erfinder: **PETRY, Michael** [DE/DE]; Lothringerstrasse
84, 52070 Aachen (DE).
- (74) Anwälte: **KÖNIG, Reimar** usw.; Lohengrinstrasse 11,
40549 Düsseldorf (DE).
- (81) Bestimmungsstaaten (*national*): AE, AG, AL, AM, AT,
AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR,
- (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.*



WO 02/36092 A2

(54) Title: MIXTURE FOR TREATING SKIN

(54) Bezeichnung: GEMISCH ZUR BEHANDLUNG DER HAUT

(57) Abstract: The invention relates to a mixture for treating skin, especially for treating neurodermatitis, which contains drying oils and hydrocarbons that penetrate the skin.

(57) Zusammenfassung: Ein Gemisch zur Behandlung der Haut, insbesondere zur Behandlung von Neurodermitis, enthält trocknende Öle und die Haut penetrierende Kohlenwasserstoffe.

"Gemisch zur Behandlung der Haut"

Die Erfindung betrifft ein Gemisch zur Behandlung der Haut.

Die menschliche Haut übt als größtes Organ des Menschen zahlreiche lebenswichtige Funktionen aus, indem sie beispielsweise vor Kälte, Hitze,
5 Strahlung, dem Einwirken chemischer Substanzen und Krankheitserregern schützt. Kann die Haut diese Barrierefunktion nicht mehr ausreichend erfüllen, können lokale Irritationen und Störungen bis hin zu ganzkörperlichen Beschwerden des Menschen die Folge sein.

10 Eine vor allem in den letzten Jahren an Bedeutung zunehmende Störung der Haut stellt das Krankheitsbild der Neurodermitis dar, die sich mit lokalen oder flächigen, zum Teil chronischen Ekzemen (auch atopische Ekzeme) bemerkbar macht. Schätzungsweise beträgt der Anteil der von Neurodermitis betroffenen Gesamtbevölkerung mittlerweile 2,5 %, wobei der Prozent-
15 satz bei schulpflichtigen Kindern sogar bei etwa 10 % liegt. Insgesamt, so die Aussagen der dermatologischen Uniklinik Erlangen, leiden in der Bundesrepublik Deutschland rund 4 Millionen Menschen an dieser Erkrankung.

Obwohl die Ursachen der Neurodermitis noch nicht abschließend geklärt
20 sind, und sowohl Umweltfaktoren, wie genetische Disposition, diskutiert werden, sind die die Neurodermitis begleitenden Störungen der Haut bekannt. Dabei kommt einer unzureichenden Hautfettung in Kombination mit einem erniedrigten Wasser- und Harnstoffgehalt eine besondere Bedeutung zu. Andere Erscheinungen, wie beispielsweise eine verminderte Hautdurchblu-

tung und eine erhöhte Empfindlichkeit gegen äußere Reize, wie Staub oder Seife, sind weitere typische Erscheinungen. Die mit Neurodermitis verbundenen Beschwerden werden oftmals durch bakterielle oder virale Sekundärinfektionen der befallenen Hautpartien erhöht.

5

Zur Behandlung der typischerweise bei unter Neurodermitis leidenden Patienten besonders trockenen Haut - die auch durch den medizinischen Terminus "Sebostase" charakterisiert wird - wird die mehrmalige tägliche Behandlung mit Salben, Cremes oder Lotionen empfohlen. Diese soll durch den entstehenden Fettfilm die Austrocknung der Haut verhindern bzw. die trockene Haut rückfetten. Diese Haut wird damit gleichzeitig geschmeidig gehalten. Eine ähnliche Therapie wird bei aus anderen Gründen problematischer Haut empfohlen ("Neurodermitis - Informationen für Patienten; Kapitel 4: Therapie: Basistherapie" abrufbar unter <http://www.dermis.net/neurodermis>; "Kosmetik - Entwicklung, Herstellung und Anwendung kosmetischer Mittel - (Hrsg.) Wilfried Umbach, Thieme-Verlag, 1995).

15

Bei den zur Basispflege eingesetzten Hautpflegemitteln handelt es sich überwiegend um lipophile Cremes, also um Wasser-in-Öl- oder Öl-in-Wasser-Emulsionen, die zu einem erheblichen Anteil aus Wasser und wasserlöslichen Bestandteilen bestehen.

20

Ein derartiges Pflegeprodukt ist aus der EP 0 103 911 A1 bekannt. Es besteht zu 9 bis 89 % aus Vaseline, der bis zu einem maximalen Anteil von 10 % ein Emulgator hinzugefügt ist. Daneben enthält es bis zu maximal 25 % eine pharmazeutisch wirksame Substanz. Der Rest wird von Wasser gebildet, welches einen Anteil von bis zu 90 % einnehmen kann. Die disperse Phase innerhalb der Emulsion, die von dem Vaseline-Anteil gebildet wird, dient dem Transport der pharmazeutisch wirksamen Substanzen in die Haut.

25

30

Ein Nachteil der wasserhaltigen Emulsionen besteht darin, daß sie einen bevorzugten Nährboden für Mikroorganismen darstellen. Ferner enthalten wasserhaltige Pflegemittel üblicherweise Konservierungsstoffe und antimi-

krobielle Substanzen. Diese können jedoch ihrerseits zu Allergien oder ungewollten Hautirritationen führen.

5 Es ist daher das Ziel der NZ 28 60 73 A, ein Hauptpflegemittel zur Rückfettung und zum Erhalt der natürlichen Feuchtigkeit der Haut bereitzustellen, das auf den Zusatz antimikrobieller Stoffe verzichtet. Dazu schlägt sie ein wasserfreies Gemisch vor, daß sich an das natürlicherweise von Talgdrüsen der Haut abgesonderte Fett anlehnt. Das aus dieser Druckschrift bekannte Hautpflegemittel enthält die folgenden Substanzen:

10

55 bis 75 %-Gew. Vaseline;

5 bis 35 %-Gew. Squalen oder reduziertes Polybuten;

1 bis 15 %-Gew. nicht-reduzierten Polybutens;

15

0,5 bis 5 %-Gew. natürliche oder synthetische Fettsäuren oder Fettsäureester;

0,0005 bis 3,0 %-Gew. als Antioxidans.

20

Bei den Polybutenen handelt es sich um Polybutenpolymere mit einem Molekulargewicht zwischen 200 und 2000 Da, vorzugsweise mit 200 bis 500 Da. Dies entspricht einer Kohlenstoffkettenlänge von C_{14} bis C_{140} bis etwa C_{14} bis C_{35} . Die natürlichen Fettsäuren haben ihren Ursprung vorzugsweise in pflanzlichen oder tierischen Ölen, wobei die Stearinsäure, die Oleinsäure und die Palmitinsäure aus den Talgdrüsen des Dorsches als besonders vorteilhaft angegeben werden.

25

Innerhalb der Mischung wird den Polybutenen die Funktion zugewiesen, eine Schutzschicht im Sinne einer Barriere auf die Haut zu legen. Diese Schutzschicht soll, um eine Gesundung der Haut zu ermöglichen, für Sauerstoff permeabel sein, wobei die O_2 -Permeabilität durch die Fettsäuren gewährleistet wird. Gleichzeitig muß jedoch eine zerstörerische Wirkung eines Übermaßes an O_2 verhindert werden, so daß der Mischung ein Antioxidans, beispielsweise α -Tocopherol, hinzugesetzt wird. Dieses verhindert unter anderem die unerwünschte Oxidation von Fettsäuren und somit deren Alterung und Ranzigwerden.

30

Mit den bekannten Hautpflegemitteln ist es bislang nicht gelungen, die Mehrheit der an Neurodermitis leidenden Patienten von ihren Beschwerden zu befreien.

5

Ausgehend davon liegt der Erfindung die Aufgabe zugrunde, ein Hautpflegemittel bereitzustellen, daß insbesondere eine Wirksamkeit gegen akute und chronische atopische Ekzeme, vor allem Neurodermitis, entfaltet. Die Aufgabe wird gelöst durch ein Gemisch nach Anspruch 1. Vorteilhafte Weiterentwicklungen sind Gegenstand der entsprechenden Unteransprüche.

10

Der Erfindung liegt der Gedanke zugrunde, ein Gemisch aus Ölen und Kohlenwasserstoffen bereitzustellen, wobei die Öle eine Trockenfähigkeit aufweisen und die Kohlenwasserstoffe eine C-Kettenlänge besitzen, die ihr Eindringen auch in die tieferen Schichten der Haut ermöglicht. Durch die Trockenfähigkeit der Öle, d.h. durch die Oxidation der in den Ölen zu hohen Anteilen enthaltenen einfach oder mehrfach ungesättigten Fettsäuren, wird ein Film bzw. eine Schicht auf der Haut gebildet. Gleichzeitig dringen die Kohlenwasserstoffe in die Haut ein. Diese Vorgänge bedingen ein Austrocknen der Haut gleich auf zweierlei Wegen, nämlich einerseits durch das Verhindern der Aufnahme von Wasser durch die nicht permeable Schicht aus ausgehärteten Fettsäuren und andererseits durch die Verdrängung des Wassers in den tieferen Hautschichten.

15

20

Die Behandlung von irritierter Haut, insbesondere atopischer Ekzeme, kann auch bei besonders schwierigen Fällen schon nach einem Behandlungszeitraum von nur wenigen Wochen zu einer erheblichen Verbesserung bis hin zur Beschwerdefreiheit führen. Diese unerwartet positiven Ergebnisse sind um so überraschender, als daß die herkömmlichen Behandlungsmethoden der atopischen Haut - die insbesondere durch die Sebestase, d.h. durch die pathologisch trockene Haut gekennzeichnet ist - gerade darauf abzielen, die weitere Austrocknung der Haut durch geeignete Maßnahmen der Rückfettung zu verhindern. Entsprechend wird nachdrücklich von einschlägigen Fachkreisen vor dem Einfetten/Einschmieren der Haut mit pflanzlichen Ölen,

30

wie Olivenöl oder Mandelöl aufgrund ihres hohen Anteils ungesättigter Fettsäuren gewarnt. Gerade diese würden bei einer längeren Anwendung die Haut noch stärker austrocknen. Öle sollten daher nicht zur Therapie verwendet werden (G. Eysenbach, M. Fartasch, T.L. Diepgen: Dermatologische
5 Uniklinik Erlangen, "Neurodermitis-Informationen für Patienten", abrufbar unter <http://www.dermis.net/neurodermitis>).

Ebenso wird von der Verwendung von Vaseline abgeraten. Diese Vaseline mit vorwiegend gesättigten Kohlenwasserstoffen aus Erdöldestillaten haben
10 einen ähnlich austrocknenden Effekt auf die Haut, der zudem in hohem Maße juckreizfördernd sei.

Nach Auffassung der einschlägigen Fachkreise sind damit insbesondere ungesättigte Fettsäuren und Kohlenwasserstoffe nicht geeignet - sogar kon-
15 traproduktiv - für die Behandlung schwerwiegender Hautprobleme, insbesondere der Neurodermitis.

Das überraschend therapeutisch wirksame erfindungsgemäße Gemisch besteht im wesentlichen aus trocknenden Ölen, die durch ihre Aushärtung
20 den oben erwähnten Effekt der Filmbildung auf der Haut erzielen, und den in die Unterschichten der Haut penetrierenden Kohlenwasserstoffen. Vorteilhafterweise sind dabei die im wesentlichen trocknenden Öle mit einem Anteil von bis zu 40 % vertreten, während die Kohlenwasserstoffe einen Anteil von bis zu 50 % ausmachen.

25 Trocknende Öle bzw. im wesentlichen trocknende Öle, weisen einen hohen Anteil von mehrfach ungesättigten Fettsäuren auf. Für die nachfolgenden Zwecke wird der Begriff des "trocknenden Öls" auch auf Öle verwendet, die nicht ausschließlich aus mehrfach ungesättigten Fettsäuren bestehen, sondern diese zu erheblichen Anteilen aufweisen. Diese Fettsäuren weisen vorzugsweise eine Kohlenstoffkettenlänge von C_{15} bis C_{20} auf. Es kann sich dabei auch um halbtrocknende Öle handeln, die ebenso die Eigenschaft der
30 Filmbildung oder Aushärtung zeigen. Ein besonders vorteilhafter Vertreter der trocknenden Öle ist das Leinöl (auch Oleum Lini) mit einem überwie-

genden Anteil ungesättigter Fettsäuren, nämlich 49 bis 53 % Linolen-Säure, 15 bis 16 % Linolsäure und 21 bis 23 % Ölsäure. Die Linolsäure befindet sich darüber hinaus auch zu hohen Anteilen in Mohnöl (ca. 62 %), Sonnenblumenöl (ca. 52 %), Baumwollsaatöl (45 %) oder Olivenöl (10 bis 15 %).

5 Auch Sesam- oder Hanföl sowie Mais- und Sojaöl sind geeignet. Auch diese Pflanzenöle sind vorteilhafterweise in dem erfindungsgemäßen Gemisch zu verwenden.

Wie bereits ausgeführt, haben die erfindungsgemäß eingesetzten Kohlenwasserstoffe die Eignung, in die Haut einzudringen. Diese Eignung weisen

10 beispielsweise einfache Kohlenwasserstoffe einer Kettenlänge von C_5 bis C_{11} auf. Sofern auch Kohlenwasserstoffe einer höheren Kettenlänge, beispielsweise bis C_{20} verwendet werden, kann dem Gemisch vorteilhafterweise ein gewisser Anteil eines organischen Lösungsmittels zugesetzt werden.

15 Dieses kann zu einer Verdünnung der anderenfalls Viskosen bis festen Kohlenwasserstoffe dienen. Auch diese können dann in die Haut eindringen. Kohlenwasserstoffe können darüber hinaus in Mischungen verschiedener Qualitäten verwendet werden, und ebenso auch als zyklische Verbindungen vorliegen.

20 Ein weiterer Vorteil der erfindungsgemäßen Mischung besteht darin, eine Barriere auf der Haut gegen Eindringen des Sauerstoffs zu schaffen. Diese Barriere wird dabei sowohl durch die an der Hautoberfläche aushärtenden Fettsäuren als auch durch die tiefer eindringenden Kohlenwasserstoffe aufgebaut. Somit wird ein Passieren von O_2 erschwert bzw. unmöglich. Dies

25 wiederum entzieht einer Vielzahl von Mikroorganismen die Lebensgrundlage, die zum Teil für Sekundärinfektionen auf den irritierten Hautflächen verantwortlich sein können.

30 Der antimikrobielle Effekt der erfindungsgemäßen Mischung kann durch den Zusatz pharmakologisch wirksamer Substanzen, wie beispielsweise antiseptischer, Mittel noch gesteigert werden. Dabei ist der Zusatz von beispielsweise Jod oder Kamille in einem relativen Anteil von bis zu 2 % vorteilhaft.

Diese können von den Kohlenwasserstoffen in die tieferen Hautschichten transportiert werden.

5 In einer weiteren vorteilhaften Ausführungsform sind dem Gemisch Zusatzstoffe zur Verbesserung der kosmetischen oder pharmazeutischen Wirksamkeit, der Applikation auf die Haut sowie zur Stabilisierung des Gemisches hinzugesetzt. Dabei kann es sich bei diesen Additiven beispielsweise um Verdickungsmittel zur Regulierung der Viskosität, Lichtschutzfilter zum Schutz hautempfindlicher Bestandteile sowie der Haut, 10 Duftstoffe und Vitamine einschließlich Provitaminen handeln. Es können auch Trägersysteme, wie Niosomen oder Nanoparts verwendet werden, die das Umkehrprinzip von Liposomen darstellen.

15 Das Gemisch kann eine flüssig bis ölige oder auch wachsartige Konsistenz aufweisen, so daß es in Form einer Salbe auf die Haut aufzutragen ist. Für die Bereitstellung eines erfindungsgemäßen Gemischs einschließlich pharmakologisch oder kosmetisch wirksamer Zusatzstoffe und der beispielhaft angeführten Additive kann eine Bearbeitung in Form von Mischen, Extrahieren, Filtern oder Reinigen o.ä. erforderlich sein. Ein derartig formuliertes oder 20 oder konfektioniertes Gemisch mit einem oder mehreren Zusatzstoffen, die Eignung und Beschaffenheit eines Arzneimittels aufweist, wird für die nachfolgenden Zwecke als "galenische Formulierung" definiert.

25 Ein weiterer besonderer Vorteil der erfindungsgemäßen Mischung besteht darin, daß ihre Formulierung und Zubereitung keine aufwendigen Präparationsschritte erfordert. So können die Anteile ohne weitere Vor- und Nachbehandlung einfach miteinander vermischt werden.

30 Nachfolgend wird die Behandlung von Neurodermitis anhand eines Beispiels des näheren erläutert:

Eine Patientin litt bereits seit zwei bis drei Jahren an einem atopischen Hautekzem an der linken Fußaußenkante, das von der Kleinzehwurzel bis zum Außenknöchel reichte. Es nahm insgesamt ein Drittel der Fußsohle ein. In-

5 innerhalb dieses Zeitraums behandelten geschulte Hautärzte die Patientin mit konventionellen Therapien, von denen nur die Applikation von cortisonhaltigen Salben anschlugen. Auch alternative Heilmethoden, wie homöopathische Behandlungen und Eigenbluttherapie zeigten keine Erfolge. Gleiches galt für Akkupunktur und Neuraltherapie.

10 Die daraufhin eingesetzte Behandlung mit dem erfindungsgemäßen Gemisch beinhaltete tägliches Einreiben des Fußes. Darüber hinausgehende Maßnahmen, wie beispielsweise Verbände oder Desinfektionen der befallenen Hautpartien, wurden nicht durchgeführt.

15 Nach drei Monaten war die zuvor ein Drittel der Fußsohle einnehmende kranke Haut ausgeheilt, die Schmerzen klangen ab. Nebenwirkungen waren nicht zu verzeichnen.

Patentansprüche:

1. Gemisch zur Behandlung der Haut mit trocknenden Ölen und die Haut penetrierenden Kohlenwasserstoffen.
5
2. Gemisch nach Anspruch 1, **gekennzeichnet durch** Saatöle, ausgewählt aus mindestens einem der folgenden Öle, insbesondere Leinöl, Maisöl, Sojaöl, Sesamöl, Hanföl, Baumwollsaatöl, Sonnenblumenöl, Mohnöl und Olivenöl.
10
3. Gemisch nach Anspruch 1 oder 2, **gekennzeichnet durch** Kohlenwasserstoffe aus Erdöldestillaten.
4. Gemisch nach einem der vorherigen Ansprüche, **gekennzeichnet durch** Öle mit im wesentlichen, mehrfach ungesättigten Fettsäuren.
15
5. Gemisch nach einem der vorherigen Ansprüche, **gekennzeichnet durch** Fettsäuren mit einer C-Kettenlänge von C₁₅ bis C₂₀.
- 20 6. Gemisch nach einem der vorherigen Ansprüche, **gekennzeichnet durch** Kohlenwasserstoffe mit einer mittleren C-Kettenlänge.
7. Gemisch nach einem der vorherigen Ansprüche, **gekennzeichnet durch** Kohlenwasserstoffe mit einer C-Kettenlänge von bis zu C₂₀.
25
8. Gemisch nach Anspruch 7, **gekennzeichnet durch** Kohlenwasserstoffe einer Kettenlänge von C₅ bis C₁₂.
9. Gemisch nach einem der vorherigen Ansprüche, **gekennzeichnet durch** einen Ölanteil von bis zu 40 % und einen Kohlenwasserstoffanteil von bis zu 50 %.
30
10. Gemisch nach einem der Ansprüche 1 bis 8, **gekennzeichnet durch** einen Kohlenwasserstoffanteil von bis zu 10 %.

11. Gemisch nach einem der Ansprüche 1 bis 10, **gekennzeichnet durch** den Zusatz eines organischen Lösungsmittels.
- 5 12. Gemisch nach Anspruch 11, **gekennzeichnet durch** einen Anteil des organischen Lösungsmittels von bis zu 8 %.
13. Gemisch nach einem der vorherigen Ansprüche, **gekennzeichnet durch** den Zusatz mindestens einer kosmetisch und/oder pharmazeutisch wirksamen Substanz.
10
14. Gemisch nach Anspruch 13, **gekennzeichnet durch** einen Anteil der kosmetisch und/oder pharmazeutisch wirksamen Substanz von bis zu 2 %.
15
15. Gemisch nach Anspruch 13 oder 14, **gekennzeichnet durch** den Zusatz mindestens eines Antiseptikums und/oder von Kamilleextrakt.
16. Gemisch nach einem der Ansprüche 1 bis 15 in einer galenischen Formulierung.
20
17. Arzneimittel enthaltend ein Gemisch nach einem der Ansprüche 1 bis 16.
- 25 18. Arzneimittel nach Anspruch 17, **gekennzeichnet durch** einen geeigneten Trägerstoff.
19. Verwendung eines Gemischs nach einem der Ansprüche 1 bis 17 zur Herstellung eines kosmetischen und/oder pharmazeutischen Mittels zur Behandlung der Haut.
30
20. Verwendung eines Gemischs nach einem der Ansprüche 1 bis 17 zur Herstellung eines kosmetischen und/oder pharmazeutischen Mittels zur Behandlung von Neurodermitis.