

PCT WELTORGANISATION FÜR GEISTIGES EIGENTUM
 Internationales Büro
 INTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICHT NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE
 INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)

(51) Internationale Patentklassifikation ⁶ : A61K 7/48	A1	(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: WO 98/44903 (43) Internationales Veröffentlichungsdatum: 15. Oktober 1998 (15.10.98)		
<table style="width: 100%; border: none;"> <tr> <td style="width: 50%; vertical-align: top; padding: 5px;"> (21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP98/02013 (22) Internationales Anmeldedatum: 7. April 1998 (07.04.98) (30) Prioritätsdaten: 197 14 765.8 10. April 1997 (10.04.97) DE (71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten ausser US): MERCK PATENT GMBH [DE/DE]; D-64271 Darmstadt (DE). (72) Erfinder; und (75) Erfinder/Anmelder (nur für US): NIES, Berthold [DE/DE]; Bahnhofstrasse 27, D-64407 Fränkisch-Crumbach (DE). RITTER, Wolfgang [DE/DE]; Am Bandenfeld 74, D-42781 Haan (DE). (74) Gemeinsamer Vertreter: MERCK PATENT GMBH; D-64271 Darmstadt (DE). </td> <td style="width: 50%; vertical-align: top; padding: 5px;"> (81) Bestimmungsstaaten: AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CU, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, GB, GE, GH, HU, ID, IL, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZW, ARIPO Patent (GH, GM, KE, LS, MW, SD, SZ, 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), OAPI Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, ML, MR, NE, SN, TD, TG). Veröffentlicht <i>Mit internationalem Recherchenbericht.</i> <i>Vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche zugelassenen Frist; Veröffentlichung wird wiederholt falls Änderungen eintreffen.</i> </td> </tr> </table>			(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP98/02013 (22) Internationales Anmeldedatum: 7. April 1998 (07.04.98) (30) Prioritätsdaten: 197 14 765.8 10. April 1997 (10.04.97) DE (71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten ausser US): MERCK PATENT GMBH [DE/DE]; D-64271 Darmstadt (DE). (72) Erfinder; und (75) Erfinder/Anmelder (nur für US): NIES, Berthold [DE/DE]; Bahnhofstrasse 27, D-64407 Fränkisch-Crumbach (DE). RITTER, Wolfgang [DE/DE]; Am Bandenfeld 74, D-42781 Haan (DE). (74) Gemeinsamer Vertreter: MERCK PATENT GMBH; D-64271 Darmstadt (DE).	(81) Bestimmungsstaaten: AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CU, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, GB, GE, GH, HU, ID, IL, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZW, ARIPO Patent (GH, GM, KE, LS, MW, SD, SZ, 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), OAPI Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, ML, MR, NE, SN, TD, TG). Veröffentlicht <i>Mit internationalem Recherchenbericht.</i> <i>Vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche zugelassenen Frist; Veröffentlichung wird wiederholt falls Änderungen eintreffen.</i>
(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP98/02013 (22) Internationales Anmeldedatum: 7. April 1998 (07.04.98) (30) Prioritätsdaten: 197 14 765.8 10. April 1997 (10.04.97) DE (71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten ausser US): MERCK PATENT GMBH [DE/DE]; D-64271 Darmstadt (DE). (72) Erfinder; und (75) Erfinder/Anmelder (nur für US): NIES, Berthold [DE/DE]; Bahnhofstrasse 27, D-64407 Fränkisch-Crumbach (DE). RITTER, Wolfgang [DE/DE]; Am Bandenfeld 74, D-42781 Haan (DE). (74) Gemeinsamer Vertreter: MERCK PATENT GMBH; D-64271 Darmstadt (DE).	(81) Bestimmungsstaaten: AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CU, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, GB, GE, GH, HU, ID, IL, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZW, ARIPO Patent (GH, GM, KE, LS, MW, SD, SZ, 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), OAPI Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, ML, MR, NE, SN, TD, TG). Veröffentlicht <i>Mit internationalem Recherchenbericht.</i> <i>Vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche zugelassenen Frist; Veröffentlichung wird wiederholt falls Änderungen eintreffen.</i>			
(54) Title: USE OF LOW MOLECULAR OLIGOMER ESTERS OF α -HYDROXY ACIDS AND/OR AROMATIC OF o-HYDROXY ACIDS IN COSMETIC FORMULATIONS (54) Bezeichnung: VERWENDUNG VON NIEDERMOLEKULAREN, OLIGOMEREN ESTERN VON α -HYDROXYSÄUREN UND/ODER AROMATISCHEN o-HYDROXYSÄUREN IN KOSMETISCHEN FORMULIERUNGEN (57) Abstract The invention relates to the use of low molecular oligomer esters of α-hydroxy acids and/or aromatic o-hydroxy acids in cosmetic formulations, wherein the corresponding α-hydroxy acid and/or aromatic o-hydroxy acid is controllably released by hydrolysis during use. (57) Zusammenfassung Die Erfindung betrifft die Verwendung von niedermolekularen, oligomeren Estern von α-Hydroxysäuren und/oder aromatischen o-Hydroxysäuren in kosmetischen Formulierungen, wobei die entsprechende α-Hydroxysäure und/oder aromatische o-Hydroxysäure während der Anwendung durch Hydrolyse kontrolliert freigesetzt wird.				

LEDIGLICH ZUR INFORMATION

Codes zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

AL	Albanien	ES	Spanien	LS	Lesotho	SI	Slowenien
AM	Armenien	FI	Finnland	LT	Litauen	SK	Slowakei
AT	Österreich	FR	Frankreich	LU	Luxemburg	SN	Senegal
AU	Australien	GA	Gabun	LV	Lettland	SZ	Swasiland
AZ	Aserbaidshan	GB	Vereinigtes Königreich	MC	Monaco	TD	Tschad
BA	Bosnien-Herzegowina	GE	Georgien	MD	Republik Moldau	TG	Togo
BB	Barbados	GH	Ghana	MG	Madagaskar	TJ	Tadschikistan
BE	Belgien	GN	Guinea	MK	Die ehemalige jugoslawische Republik Mazedonien	TM	Turkmenistan
BF	Burkina Faso	GR	Griechenland	ML	Mali	TR	Türkei
BG	Bulgarien	HU	Ungarn	MN	Mongolei	TT	Trinidad und Tobago
BJ	Benin	IE	Irland	MR	Mauretanien	UA	Ukraine
BR	Brasilien	IL	Israel	MW	Malawi	UG	Uganda
BY	Belarus	IS	Island	MX	Mexiko	US	Vereinigte Staaten von Amerika
CA	Kanada	IT	Italien	NE	Niger	UZ	Usbekistan
CF	Zentralafrikanische Republik	JP	Japan	NL	Niederlande	VN	Vietnam
CG	Kongo	KE	Kenia	NO	Norwegen	YU	Jugoslawien
CH	Schweiz	KG	Kirgisistan	NZ	Neuseeland	ZW	Zimbabwe
CI	Côte d'Ivoire	KP	Demokratische Volksrepublik Korea	PL	Polen		
CM	Kamerun	KR	Republik Korea	PT	Portugal		
CN	China	KZ	Kasachstan	RO	Rumänien		
CU	Kuba	LC	St. Lucia	RU	Russische Föderation		
CZ	Tschechische Republik	LI	Liechtenstein	SD	Sudan		
DE	Deutschland	LK	Sri Lanka	SE	Schweden		
DK	Dänemark	LR	Liberia	SG	Singapur		
EE	Estland						

**Verwendung von niedermolekularen, oligomeren Estern von
 α -Hydroxysäuren und/oder aromatischen o-Hydroxysäuren in
kosmetischen Formulierungen**

5

Die Erfindung betrifft die Verwendung von niedermolekularen, oligomeren Estern von α -Hydroxysäuren und/oder aromatischen o-Hydroxysäuren in kosmetischen Formulierungen.

10

In den letzten Jahren wurden die α -Hydroxysäuren, kurz "AHA" genannt, in der modernen Kosmetologie verstärkt in ihrer Wirkung untersucht und als Anti-Aging-Substanz eingesetzt. Im deutschen Sprachgebrauch werden diese Säuren oft auch als Fruchtsäuren bezeichnet, ein Name, der auf ihr natürliches Vorkommen hindeutet. Zu den wichtigsten Fruchtsäuren werden beispielsweise Glykolsäure (aus Zuckerrohr), Milchsäure (aus Sauermilch), Zitronensäure (aus Zitrusfrüchten), Weinsäure (aus Wein), Äpfelsäure (aus Äpfeln) oder auch die Brenztraubensäure (aus Papayafrüchten) gezählt. Aber auch die aromatischen o-Hydroxysäuren, wie z.B. die Salicylsäure, weisen die gleichen Effekte auf.

15

20

25

30

Die klinische und therapeutische Wirkung dieser AHA wurde erstmalig während der 80er Jahre untersucht und seit dieser Zeit wurden sie von Dermatologen in Konzentrationen von mehr als 12 % zur Behandlung extrem trockener Haut und chronischer Ekzeme eingesetzt. Dabei wurde nun festgestellt, daß diese Säuren weitere Effekte auf die Haut haben. Die Haut wurde während dieser Behandlung glatter, weicher, Unreinheiten verschwanden und die Haut machte einen gesünderen Eindruck.

35

Die AHA wirken wohl in sofern, daß sie die leimartige Substanz, die die äußeren Epidermisschichten zusammenhält, aufweichen. Dadurch beschleunigt sich die normale Abschilferung der abgestorbenen Hautzellen, und feine Oberflächenfältchen werden dadurch geglättet.

5

Auch die Salicylsäure, die ebenfalls schon lange zur Behandlung von Akne, Psoriasis, Warzen oder Schuppen eingesetzt wird, hat als keratolytisch und keratoplastisch wirkende Substanz in der Kosmetik eine große Bedeutung, da ihre Anwendung ein mildes Peeling der Haut bewirkt.

10

So überschwemmen nun eine Vielzahl kosmetischer Produkte den Markt, die solche AHA oder auch aromatische o-Hydroxysäuren enthalten und die als Antifaltencreme oder Anti-Aging Produkt oder als Produkt zur Regenerierung der Haut positioniert sind.

15

Eine weitere Theorie zur Wirkungsweise der α -Hydroxysäuren und aromatischen o-Hydroxysäuren neben dem schon beschriebenen Hautpeeling besteht jedoch in der Auffassung, daß die AHA nur eine Irritation der Haut bewirken, was zu einer leichten Anschwellung der Haut führt, und somit zur Glättung führt. Sollte wirklich dieser Effekt hinter den Anti-Aging Resultaten stecken, so müssen der Einsatz dieser freien Säuren und deren Vorteile schwer in Frage gestellt werden, vor allem im Hinblick auf den Langzeiteffekt.

20

25

Die Einarbeitung der freien Säure in die kosmetischen Träger hat weitere Nachteile. Einerseits kann der relativ niedrige pH-Wert zu erheblichen Unverträglichkeitsreaktionen führen, zweitens werden die gut wasserlöslichen Säuren schon kurz nach der Auftragung wieder ausgewaschen.

30

35

Wünschenswert wären also Produkte, die Derivate dieser AHA enthalten, die zunächst keine starke pH-Wert-Absenkung bewirken und aus welchen die AHA langsam über einen längeren Zeitraum freigesetzt würden.

5

Aufgabe der vorliegenden Erfindung war es nun, die in der Kosmetik gebräuchlichen AHA in eine Form zu bringen, die wasserunlöslich ist, primär zu keiner massiven Absenkung des pH-Wertes führt und aus der die wirksamen AHA über längere Zeit freigesetzt werden.

10

Es wurde nun gefunden, daß α -Hydroxysäuren und/oder aromatische o-Hydroxysäuren zu wasserunlöslichen, oligomeren Produkten verestert werden können, die in Gegenwart von Wasser dann hydrolysieren und die monomeren AHA freisetzen können.

15

Gegenstand der Erfindung ist daher die Verwendung von niedermolekularen, oligomeren Estern von α -Hydroxysäuren und/oder aromatischen o-Hydroxysäuren in kosmetischen Formulierungen, wobei die entsprechende α -Hydroxysäure und/oder aromatische o-Hydroxysäure während der Anwendung durch Hydrolyse kontrolliert freigesetzt wird.

20

25

Grundsätzlich sind solche Polymere bzw. Oligomere bekannt. Beispielsweise ist bekannt, daß hochpolymere Ester ausgewählter niederer Hydroxysäuren, und zwar insbesondere der Milchsäure, hohe Körperverträglichkeit besitzen und in der Operationstechnik beispielsweise als körperverschmelzbares und körperversorbierbares Fadenmaterial eingesetzt werden, das im Laufe von Wochen bzw. Monaten abgebaut und aus dem Körper ausgeschwemmt wird.

30

35

Oligomere Ester insbesondere der Milchsäure und/oder der Gykolsäure, die einen mittleren Oligomerisierungsgrad von bis zu 100 aufweisen, sind aus der DE 36 20 685 bekannt. Dort wird die Verwendung dieser Ester als resorbierbarer Träger und/oder Filmbildner in Mitteln zu Abdeckung menschlicher oder tierischer Haut beschrieben.

Jedoch ist nirgendwo die Verwendung solcher Oligomeren in kosmetischen Zubereitungen zum Zwecke der Freisetzung der freien Hydroxysäuren beschrieben.

Die erfindungsgemäßen Oligomeren zeichnen sich durch einen mittleren Oligomerisierungsgrad der gewählten Säure bis zu etwa 30 und vorzugsweise bis zu etwa 10 aus.

Polyester-Oligomere aus Hydroxycarbonsäuren können im Prinzip unmittelbar durch Polykondensation der Hydroxycarbonsäuren bzw. Hydroxycarbonsäuregemische hergestellt werden, jedoch ist es zur gezielten Einstellung des Oligomerisierungsgrades sinnvoll, in bekannter Weise Coreaktanten zur Regulierung des Oligomerisierungsgrades zuzufügen, wobei hier in erster Linie ein- oder mehrwertige Alkohole oder organische Säuren in Betracht kommen können. Die beiden Ester bildenden Gruppen der Monomeren bzw. der Oligomeren, d.h. die Hydroxylgruppe einerseits und die Carboxylgruppe andererseits, bieten sich ja allgemein als reaktive Stellen dafür an.

Insbesondere kommen in bevorzugten Ausführungsformen Alkohole mit bis zu 4, insbesondere mit bis zu 3 Hydroxylgruppen in Betracht, wobei hier einerseits einwertige Alkohole besondere Bedeutung besitzen können, andererseits zwei- und insbesondere dreiwertigen Alkoholen eine Schlüsselstellung zukommen kann. Im zuletzt genannten Fall ist es

insbesondere das Glycerin, welches durch Umsetzung mit den AHA-Oligomeren zu außerordentlich vielgestaltigen Produkten führt. Beispiele für weitere geeignete Alkohole sind: Ethylenglycol, Propyenglycol, 1,3-Butylenglycol, Trimethylolpropan, niedermolekulare Polyethylen-
5 gkykole, Polypropylenglykol, 1,5-Pentandiol oder auch höherwertige Alkohole.

Auf dem Gebiet der Mitverwendung von Carbonsäuren können einerseits
10 physiologisch verträgliche Carbonsäuren, hier insbesondere Monocarbonsäuren interessant sein, aber auch polyfunktionelle Carbonsäuren, beispielsweise Di- oder Tricarbonsäuren.

Die Herstellung der oligomeren Hydroxycarbonsäuren bzw. ihrer Derivate erfolgt in an sich bekannter Weise. Selbstverständlich können in allen Fällen -d.h. sowohl bei den α -Hydroxycarbonsäuren als auch bei den Coreaktanten - nicht nur die jeweils freien reaktiven Komponenten der
20 genannten Art, sondern auch solche Derivate eingesetzt werden, die in an sich bekannter Weise unter den Bedingungen der Veresterung bzw. Umesterung die gewünschten Polyester-Oligomeren bilden. Geeignet sind also beispielsweise die Ester der Hydroxysäuren, ferner wird man auch die leicht handhabbaren Dimerisationsprodukte z.B. der Milchsäure
25 und/oder Glykolsäure, d.h. das Lactid und/oder das Glykolid, einsetzen.

Die Polykondensationsreaktion wird dabei üblicherweise durch Erhitzen der Ausgangsmaterialien auf eine Temperatur oberhalb des Schmelz-
30 punktes, vorzugsweise in Gegenwart eines Katalysators, insbesondere eines Veresterungskatalysators, unter wasserfreien Bedingungen in einer Inertgasatmosphäre durchgeführt. Menge und Art des verwendeten Katalysators bestimmen die Verfahrenstemperatur und die Dauer der
35

Umsetzung. Da der Umsatz der Reaktionen normalerweise nahezu 100 % beträgt, läßt sich durch die Zugabe der Reaktionsteilnehmer die Zusammensetzung der Endprodukte gut steuern. Dem Fachmann sind solche Polykondensationsreaktionen wohl bekannt. Eine detaillierte Aufzählung der verschiedensten Reaktionsbedingungen ist daher an dieser Stelle nicht notwendig.

Gegenstand der Erfindung sind auch niedermolekulare Oligomere enthaltend α -Hydroxysäuren und/oder aromatische o-Hydroxysäuren, hergestellt durch Umsetzung der monomeren α -Hydroxysäuren und/oder aromatischen o-Hydroxysäuren bzw. deren reaktionsfähigen Derivate mit ein- oder mehrwertigen Alkoholen oder organischen Säuren, zur Verwendung in kosmetischen Formulierungen, wobei aus diesen Oligomeren während der Anwendung die entsprechende α -Hydroxysäure und/oder aromatische o-Hydroxysäure durch Hydrolyse kontrolliert freigesetzt wird.

Als α -Hydroxysäuren und o-Hydroxysäuren kommen vorzugsweise die im Folgenden aufgeführten Verbindungen zur Verwendung: Glykolsäure und Milchsäure, die beide im Stoffwechsel des lebenden Organismus auftreten und vom Körper verarbeitet bzw. ausgeschieden werden können, wobei die Milchsäure dabei in Form ihres Racemats oder auch in Form ihrer optischen Antipoden oder als beliebige Gemische der optischen Antipoden Verwendung findet; Hydroxybuttersäure, Hydroxyvaleriansäure, Zitronensäure, Weinsäure, Äpfelsäure, Trimethylencarbonat, ϵ -Caprolacton, Salicylsäure, m-Hydroxybenzoesäure, p-Hydroxybenzoesäure, Gallussäure, Traubensäure, Benzilsäure, Mandelsäure oder auch die Brenztraubensäure.

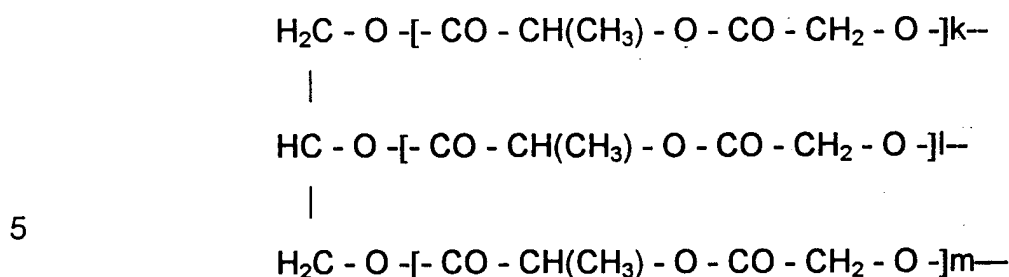
Ganz besonders bevorzugt werden dabei Glykolsäure und/oder Milchsäure bzw. ihre Dimerisationsprodukte eingesetzt.

5 In wichtigen Ausführungsformen dieser Erfindung werden sogenannte Homooligomere verwendet. Dies bedeutet, daß nur eine einzige α -Hydroxysäure oder eines ihrer reaktionsfähigen Derivate oder nur eine einzige o-Hydroxysäure oder eines ihrer reaktionsfähigen Derivate, z.B. allein die Milchsäure oder allein die Salicylsäure, zur Herstellung der
10 oligomeren Ester eingesetzt werden.

In einer weiteren, bevorzugten Ausführungsform dieser Erfindung werden sogenannte Heterooligomere verwendet. Dies bedeutet, daß bei der
15 Polykondensationsreaktion zur Herstellung der oligomeren Produkte zwei oder mehrere unterschiedliche α -Hydroxysäuren und/oder aromatische o-Hydroxysäuren eingesetzt werden. Es können daher auch Gemische von α -Hydroxysäuren und z.B. Salicylsäure als Monomere eingesetzt
20 werden.

Besonders bevorzugte Oligomere werden beispielsweise aus folgenden Monomeren synthetisiert: Glycerin, Lactid und Glycolid; Ethylenglycol, Milchsäure und Glykolsäure; Propylenglycol, Lactid und Glycolid; Glycerin
25 und Lactid; Glycerin, Glykolsäure und Hydroxybuttersäure; Ethylenglycol und Hydroxyvaleriansäure; Glycerin und Milchsäureethylester; Glycerin, Trimethylen碳酸 und Glykolsäure; Ethylenglycol und Lactid; Ethylenglycol, Glykolsäure und Milchsäureethylester; Glycerin, Glykolsäure und
30 ϵ -Caprolacton.

Dabei sieht das Produkt aus Glycerin, Lactid und Glycolid beispielsweise folgendermaßen aus:
35



5

10

wobei die Summe $k+l+m$ vorzugsweise kleiner oder gleich 12 ist,
 besonders bevorzugt kleiner oder gleich 6 (bezogen auf Lactid).

15

Die Aufzählung der vorangegangenen Verbindungen stellt nur eine kleine
 Auswahl an besonders bevorzugten Produkten dar, sie soll keinesfalls
 limitierenden Charakter haben.

20

Die Heterooligomeren haben allgemein vorteilhafte Eigenschaften, da sie
 beispielsweise eine geringere Neigung zur Kristallisation und einer damit
 verbundenen Eintrübung zeigen. Ferner können sie über eine höhere
 Wasseraufnahme und Hydrolyserate schneller abgebaut werden.

25

Auf der anderen Seite ist diese schnellere Hydrolyserate dafür verant-
 wortlich, daß die entsprechenden Oligomerprodukte sehr hydrolyse-
 empfindlich sind und in den üblichen wasserhaltigen kosmetischen
 Zubereitungen nicht stabil sind. Es ist daher notwendig, sie wasserfrei zu
 formulieren. Eine vorteilhafte Möglichkeit, dieses Problem zu lösen, ist die
 getrennte Formulierung von wasserfreien AHA-Oligomeren gegebenen-
 falls mit geeigneten Hilfsstoffen und einer zweiten wasserhaltigen und die
 für kosmetische Zubereitungen üblichen Hilfsstoffe enthaltenden Kompo-
 nente. Beide Komponenten werden erst direkt vor der Anwendung zur
 fertigen kosmetischen Zubereitung vermischt. Dies kann vorzugsweise mit
 an sich bekannten Mischsystemen aus der (Medizin)-Technik geschehen,

35

wie z.B. Systemen zur Mischung von Knochenzementen, reaktiven Klebstoffen oder Abformmassen. Als Beispiel kann die dem Fachmann bekannte Doppel-Kammer-Spritze mit aufgesetztem Statikmischer genannt werden. Bei diesen Mischsystemen läßt sich auch das Mischungsverhältnis von Oligomerenphase zu wäßriger Phase einfach einstellen und variieren. So sind beispielsweise Mischungsverhältnisse von 1:10 bis 1:1 möglich. Geeignet sind beispielsweise auch Mischsysteme der Firma MIXPAC Systems AG.

Daher ist auch Gegenstand der Erfindung eine kosmetische Zubereitung bestehend aus einem gebrauchsfertigen Set aus zwei oder mehr getrennten Komponenten, dessen eine Komponente eine wasserfreie Formulierung von Oligomerprodukten nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 7, gegebenenfalls mit weiteren Hilfsstoffen, und als eine andere Komponente eine wasserhaltige kosmetische Formulierung, gegebenenfalls mit weiteren in solchen kosmetischen Zubereitungen üblichen Hilfs- und Zusatzstoffen, beinhaltet.

Der Vorteil der Verwendung der beschriebenen oligomeren Produkte besteht nun darin, daß es primär zu keiner starken pH-Wert Absenkung kommt, die die Haut irritieren könnte. Jedoch dann bei dem hydrolytischen Angriff an der oligomeren Struktur in situ werden nach und nach die monomeren AHA bzw. die aromatischen o-Hydroxysäuren freigesetzt, und diese können dann ihre bekannten vorteilhaften Effekte auf der Haut auslösen. Ferner kann dadurch natürlich eine größere Menge dieser als Depot für die freien Säuren dienenden Oligomeren eingearbeitet werden, so daß die Wirkung im Vergleich zur Verwendung der freien AHA erheblich verbessert ist.

Die Komponenten zur Formulierung der entsprechenden kosmetischen Zubereitungen können aus der Vielzahl der bekannten und bewährten Substanzen ausgewählt werden. Die oligomeren Ester der α -Hydroxysäuren und/oder aromatischen o-Hydroxysäuren lassen sich gut mit den üblichen hautpflegenden Komponenten und Hilfsmitteln mischen, wobei
5 vorteilhafterweise auf eine wasserfreie Zubereitung zurückgegriffen wird.

Bei der getrennten Formulierung wird einerseits eine wasserfreie Formulierung der Oligomeren eventuell mit geeigneten Hilfs- oder Zusatzstoffen präpariert und andererseits eine aus den üblichen hautpflegenden Komponenten bestehende kosmetische Zubereitung. Beispielsweise können bei der Herstellung einer O/W-Creme die Oligomeren in der öligen Phase enthalten sein, die wäßrige Phase wird getrennt formuliert. Oder es
10 ist auch möglich, eine Oligomerengemisch ohne jegliche Zusatzstoffe als eine Phase zu präparieren, in der zweiten wäßrigen Phase sind dann die restlichen, für eine hautpflegende Zubereitung üblichen Komponenten
15 enthalten. Die zwei getrennten Phasen werden dann jeweils vor der Anwendung erst gemischt.
20

Eine Reihe von üblichen Komponenten bzw. Zusatzstoffen seien im folgenden aufgelistet:
25

Fettalkohole, Fettsäureester, insbesondere Triglyceride von Fettsäuren, Fettsäuren, Lanolin, natürliche oder synthetische Öle oder Wachse, Emulgatoren wie z.B. Tegacid spezial, Teginacide, Tego Care (alle
30 Th. Goldschmidt, Essen), Cremophore (BASF, Ludwigshafen), Emulgine (Henkel, Düsseldorf), Hostacerin DGS oder auch Hostaphat (Hoechst), gegebenenfalls Parfümöle, Niedrigalkohole, Glykole oder Polyole oder auch Verdickungsmittel, wie z.B. Kieselerde.
35

Die erfindungsgemäßen kosmetischen Zubereitungen können die oligomeren Produkte in Mengen von etwa 5 bis nahezu 100 % enthalten, wobei auch die Anwendung der reinen Oligomersubstanz möglich ist. Der bevorzugte Gehalt an oligomeren Estern im Fertigprodukt beträgt 5 % bis 50%.

5

Ohne weitere Ausführungen wird davon ausgegangen, daß ein Fachmann die obige Beschreibung in weitestem Umfang nutzen kann. Die bevorzugten Ausführungsformen sind deswegen lediglich als beschreibende, keineswegs als in irgendeine Weise limitierende Offenbarung aufzufassen.

10

Die vollständige Offenbarung aller vor- und nachstehend aufgeführten Anmeldungen, Patente und Veröffentlichungen sind durch Bezugnahme in diese Anmeldung eingeführt.

15

Die folgenden Beispiele sollen die vorliegende Erfindung verdeutlichen.

20

Beispiel 1

In einer üblichen Laborapparatur wurden unter Stickstoff und Rühren 4 Mol L-Lactid und 1 Mol Glycerin geschmolzen und dann innerhalb von 1 Stunde auf 190 °C erwärmt. Man ließ die Reaktion 5 h bei 188 - 192 °C laufen und füllte das Glycero-Oligo-Lactid-Produkt heiß ab. Als Katalysator war 0,5 % o-Phosphorsäure (bezogen auf die Lactidmenge) zugegeben worden.

25

30

35

Beispiel 2

In einer üblichen Laborapparatur wurden unter Stickstoff und Rühren
1 Mol Glycerin, 2 Mol L-Lactid und 1 Mol Glycolid innerhalb von einer
Stunde auf 195 °C erwärmt. Man ließ dann 5 Stunden reagieren und füllte
das Glycero-Oligo-Lactid-Co-Glycolid (1:2:1) heiß ab. Als Katalysator
wurde o-Phosphorsäure zugegeben, und zwar 0.5 %, bezogen auf Summe
der Lactid- und Glycolidmenge. Der Restgehalt an Glycerin beträgt ≤ 2 %.

Beispiel 3

Analog Beispiel 2 wurden 1 Mol Glycerin und 3 Mol Glycolid umgesetzt zu
einem Glycero-Oligo-Glycolid. Als Katalysator wurde hier eine Sn-II-
Chlorid-Lösung in Ether zugesetzt (7 ml einer Lösung von 2,5 g SnCl_2 in
1000 ml Ether).

Beispiel 4

In einer üblichen Laborapparatur wurden 1 Mol Ethylenglycol und 1,5 Mol
DL-Milchsäure unter Stickstoff und Rühren schnell auf 150 °C und dann im
Verlauf von 6 Stunden von 150 ° auf 200 °C hochgeheizt. Dann ließ man
auf 150 °C abkühlen, evakuierte vorsichtig und vervollständigte den
Umsatz bei 200 °C und 10 Torr. Nach 30 Minuten wurde das Produkt bei
ca. 150 °C heiß abgefüllt.

Beispiel A**Herstellung einer Hautpflegecreme**

5

Phase I:

10

Bei 60 °C werden Ethylenglycol-Oligolactid der Zusammensetzung 1:1,5 (Herstellung analog Beispiel 4) und Glycerin-Oligolactid der Zusammensetzung 1:5 (Herstellung analog Beispiel 1) im Verhältnis 40:60 homogen vermischt. Die Mischung wird bei dieser Temperatur in eine 10 ml-Kammer einer 1:1-Doppelkammerspritze gefüllt. Nach Abkühlung hat diese Mischung eine honigartige Konsistenz.

15

Phase II:

Die wäßrige Phase enthält:

20

3,0	%	Propandiol-1,2 (Art.-Nr. 107478)	(1)
1,2	%	Konservierungsmittel	(1)
0,25	%	Methyl-4-hydroxybenzoat Natriumsalz	
		(Art.-Nr. 106756)	(1)
2,0	%	TWEEN 80 (Emulgator)	(1)

25

30

Durch Zugabe von Polyacrylsäure-Natriumsalz wird die Viskosität der Phase II der der Phase I bei Raumtemperatur angeglichen. Phase II wird anschließend in die zweite Kammer der Doppelkammerspritze eingefüllt. Die Doppelkammerspritze wird wie übliche verschlossen.

Bezugsquelle:

35

(1) Merck KGaA, Darmstadt

Patentansprüche

- 5 1. Verwendung von niedermolekularen, oligomeren Estern von α -Hydroxysäuren und/oder aromatischen o-Hydroxysäuren in kosmetischen Formulierungen, wobei die entsprechende α -Hydroxysäure und/oder aromatische o-Hydroxysäure während der Anwendung durch Hydrolyse kontrolliert freigesetzt wird.
- 10 2. Verwendung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß man die niedermolekularen Oligomeren durch Umsetzung der monomeren α -Hydroxysäuren und/oder aromatischen o-Hydroxysäuren oder auch deren reaktionsfähigen Derivate mit ein- oder mehrwertigen Alkoholen
15 oder organischen Säuren erhält.
- 20 3. Verwendung nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, daß man Homooligomere, bei deren Herstellung allein eine monomere α -Hydroxysäure oder aromatische o-Hydroxysäure verwendet wird, einsetzt.
- 25 4. Verwendung nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, daß man Heterooligomere, bei deren Herstellung mehrere verschiedene monomere α -Hydroxysäuren und/oder aromatische o-Hydroxysäuren verwendet werden, einsetzt.
- 30 5. Verwendung nach einem der Ansprüche 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, daß vorzugsweise oligomere Umsetzungsprodukte von Milchsäure, Glykolsäure und/oder o-Salicylsäure bzw. ihre reaktionsfähigen Derivate mit ein- oder mehrwertigen Alkoholen oder
35 organischen Säuren umgesetzt werden.

6. Verwendung nach einem der Ansprüche 1 bis 5, dadurch gekennzeichnet, daß Oligomere mit einem mittleren Oligomerisierungsgrad bis zu etwa 30, vorzugsweise bis zu etwa 10 verwendet werden.

5

7. Niedermolekulare Oligomere enthaltend α -Hydroxysäuren und/oder aromatische o-Hydroxysäuren, hergestellt durch Umsetzung der monomeren α -Hydroxysäuren und/oder aromatischen o-Hydroxysäuren oder deren reaktionsfähigen Derivate mit ein- oder mehrwertigen Alkoholen oder organischen Säuren, zur Verwendung in kosmetischen Formulierungen, wobei aus diesen Oligomeren während der Anwendung die entsprechende α -Hydroxysäure und/oder aromatische o-Hydroxysäure durch Hydrolyse kontrolliert freigesetzt wird.

10

15

8. Kosmetische Zubereitung bestehend aus einem gebrauchsfertigen Set aus zwei oder mehr getrennten Komponenten, dessen eine Komponente eine wasserfreie Formulierung von Oligomerprodukten nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 7, gegebenenfalls mit weiteren Hilfsstoffen, und als eine andere Komponente eine wasserhaltige kosmetische Formulierung, gegebenenfalls mit weiteren in solchen kosmetischen Zubereitungen üblichen Hilfs- und Zusatzstoffen, beinhaltet.

20

25

30

35

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Intern. Application No

PCT/EP 98/02013

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 6 A61K7/48

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 6 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)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category °	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	DE 195 20 237 A (BEIERSDORF) 5 December 1996 see page 4, line 63-68; claims 1-4 ---	1-5,7
X	EP 0 413 528 A (YU, R. AND VAN SCOTT, E.) 20 February 1991 see claims 14-17,24 ---	1-5,7
A	EP 0 671 162 A (YU, R. AND VAN SCOTT, E.) 13 September 1995 see claim 1 ---	1-5
X	US 5 399 353 A (BARTNIK, F. ET AL.) 21 March 1995 cited in the application see claim 1 -----	1,7

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

☒ Patent family members are listed in annex.

° Special categories of cited documents :

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

28 July 1998

Date of mailing of the international search report

06/08/1998

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

Beyss, E

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 98/02013

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
DE 19520237 A	05-12-1996	WO 9638125 A	05-12-1996
EP 413528 A	20-02-1991	US 5091171 A	25-02-1992
		AT 130187 T	15-12-1995
		AU 3311095 A	15-02-1996
		AU 660917 B	13-07-1995
		AU 5913990 A	21-02-1991
		CA 2019273 A	15-02-1991
		DE 69023574 D	21-12-1995
		DK 413528 T	11-03-1996
		EP 0671162 A	13-09-1995
		ES 2081936 T	16-03-1996
		GR 3018157 T	29-02-1996
		MX 9203653 A	01-09-1992
		US 5702688 A	30-12-1997
		US 5547988 A	20-08-1996
		US 5670542 A	23-09-1997
		US 5674899 A	07-10-1997
		US 5643961 A	01-07-1997
		US 5648395 A	15-07-1997
		US 5643962 A	01-07-1997
		US 5643952 A	01-07-1997
		US 5656665 A	12-08-1997
		US 5677339 A	14-10-1997
		US 5650436 A	22-07-1997
		US 5637615 A	10-06-1997
		US 5643953 A	01-07-1997
		US 5654340 A	05-08-1997
		US 5677340 A	14-10-1997
		US 5674903 A	07-10-1997
		US 5716992 A	10-02-1998
		US 5648391 A	15-07-1997
		US 5652267 A	29-07-1997
		US 5650437 A	22-07-1997
		US 5656666 A	12-08-1997
		US 5648388 A	15-07-1997
		US 5650440 A	22-07-1997
		US 5670543 A	23-09-1997
		US 5643963 A	01-07-1997
		US 5690967 A	25-11-1997

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 98/02013

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date	
EP 413528	A	US 5684044 A	04-11-1997	
		US 5681853 A	28-10-1997	
		US 5561158 A	01-10-1996	
		US 5554597 A	10-09-1996	
		US 5654336 A	05-08-1997	
		US 5385938 A	31-01-1995	
EP 671162	A	13-09-1995	US 5091171 A	25-02-1992
			AT 130187 T	15-12-1995
			AU 3311095 A	15-02-1996
			AU 660917 B	13-07-1995
			AU 5913990 A	21-02-1991
			CA 2019273 A	15-02-1991
			DE 69023574 D	21-12-1995
			DK 413528 T	11-03-1996
			EP 0413528 A	20-02-1991
			ES 2081936 T	16-03-1996
			GR 3018157 T	29-02-1996
			MX 9203653 A	01-09-1992
			US 5702688 A	30-12-1997
			US 5547988 A	20-08-1996
			US 5670542 A	23-09-1997
			US 5674899 A	07-10-1997
			US 5643961 A	01-07-1997
			US 5648395 A	15-07-1997
			US 5643962 A	01-07-1997
			US 5643952 A	01-07-1997
			US 5656665 A	12-08-1997
			US 5677339 A	14-10-1997
			US 5650436 A	22-07-1997
			US 5637615 A	10-06-1997
			US 5643953 A	01-07-1997
			US 5654340 A	05-08-1997
			US 5677340 A	14-10-1997
			US 5674903 A	07-10-1997
			US 5716992 A	10-02-1998
			US 5648391 A	15-07-1997
			US 5652267 A	29-07-1997
			US 5650437 A	22-07-1997
			US 5656666 A	12-08-1997

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 98/02013

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP 671162 A		US 5648388 A	15-07-1997
		US 5650440 A	22-07-1997
		US 5670543 A	23-09-1997
		US 5643963 A	01-07-1997
		US 5690967 A	25-11-1997
		US 5684044 A	04-11-1997
		US 5681853 A	28-10-1997
		US 5561158 A	01-10-1996
		US 5554597 A	10-09-1996
		US 5654336 A	05-08-1997
		US 5385938 A	31-01-1995
US 5399353 A	21-03-1995	DE 3620685 A	23-12-1987
		DE 3780525 A	27-08-1992
		EP 0250994 A	07-01-1988
		ES 2053469 T	01-08-1994
		JP 63003865 A	08-01-1988

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Intern. Aktenzeichen

PCT/EP 98/02013

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES

IPK 6 A61K7/48

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

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)

IPK 6 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)

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	DE 195 20 237 A (BEIERSDORF) 5. Dezember 1996 siehe Seite 4, Zeile 63-68; Ansprüche 1-4 ---	1-5,7
X	EP 0 413 528 A (YU, R. AND VAN SCOTT, E.) 20. Februar 1991 siehe Ansprüche 14-17,24 ---	1-5,7
A	EP 0 671 162 A (YU, R. AND VAN SCOTT, E.) 13. September 1995 siehe Anspruch 1 ---	1-5
X	US 5 399 353 A (BARTNIK, F. ET AL.) 21. März 1995 in der Anmeldung erwähnt siehe Anspruch 1 -----	1,7



Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen



Siehe Anhang Patentfamilie

* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

"A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

"E" älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

"L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie "ausgeführt")

"O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

"P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

"T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

"X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

"Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

"&" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

28. Juli 1998

Absendedatum des internationalen Recherchenberichts

06/08/1998

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

Bevollmächtigter Bediensteter

Beyss, E

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationale Aktenzeichen

PCT/EP 98/02013

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
DE 19520237 A	05-12-1996	WO 9638125 A	05-12-1996
EP 413528 A	20-02-1991	US 5091171 A	25-02-1992
		AT 130187 T	15-12-1995
		AU 3311095 A	15-02-1996
		AU 660917 B	13-07-1995
		AU 5913990 A	21-02-1991
		CA 2019273 A	15-02-1991
		DE 69023574 D	21-12-1995
		DK 413528 T	11-03-1996
		EP 0671162 A	13-09-1995
		ES 2081936 T	16-03-1996
		GR 3018157 T	29-02-1996
		MX 9203653 A	01-09-1992
		US 5702688 A	30-12-1997
		US 5547988 A	20-08-1996
		US 5670542 A	23-09-1997
		US 5674899 A	07-10-1997
		US 5643961 A	01-07-1997
		US 5648395 A	15-07-1997
		US 5643962 A	01-07-1997
		US 5643952 A	01-07-1997
		US 5656665 A	12-08-1997
		US 5677339 A	14-10-1997
		US 5650436 A	22-07-1997
		US 5637615 A	10-06-1997
		US 5643953 A	01-07-1997
		US 5654340 A	05-08-1997
		US 5677340 A	14-10-1997
		US 5674903 A	07-10-1997
		US 5716992 A	10-02-1998
		US 5648391 A	15-07-1997
		US 5652267 A	29-07-1997
		US 5650437 A	22-07-1997
		US 5656666 A	12-08-1997
		US 5648388 A	15-07-1997
		US 5650440 A	22-07-1997
		US 5670543 A	23-09-1997
		US 5643963 A	01-07-1997
		US 5690967 A	25-11-1997

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 98/02013

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
EP 413528 A		US 5684044 A	04-11-1997
		US 5681853 A	28-10-1997
		US 5561158 A	01-10-1996
		US 5554597 A	10-09-1996
		US 5654336 A	05-08-1997
		US 5385938 A	31-01-1995
EP 671162 A	13-09-1995	US 5091171 A	25-02-1992
		AT 130187 T	15-12-1995
		AU 3311095 A	15-02-1996
		AU 660917 B	13-07-1995
		AU 5913990 A	21-02-1991
		CA 2019273 A	15-02-1991
		DE 69023574 D	21-12-1995
		DK 413528 T	11-03-1996
		EP 0413528 A	20-02-1991
		ES 2081936 T	16-03-1996
		GR 3018157 T	29-02-1996
		MX 9203653 A	01-09-1992
		US 5702688 A	30-12-1997
		US 5547988 A	20-08-1996
		US 5670542 A	23-09-1997
		US 5674899 A	07-10-1997
		US 5643961 A	01-07-1997
		US 5648395 A	15-07-1997
		US 5643962 A	01-07-1997
		US 5643952 A	01-07-1997
		US 5656665 A	12-08-1997
		US 5677339 A	14-10-1997
		US 5650436 A	22-07-1997
		US 5637615 A	10-06-1997
		US 5643953 A	01-07-1997
		US 5654340 A	05-08-1997
		US 5677340 A	14-10-1997
		US 5674903 A	07-10-1997
		US 5716992 A	10-02-1998
		US 5648391 A	15-07-1997
		US 5652267 A	29-07-1997
		US 5650437 A	22-07-1997
		US 5656666 A	12-08-1997

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationale Aktenzeichen

PCT/EP 98/02013

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
EP 671162 A		US 5648388 A	15-07-1997
		US 5650440 A	22-07-1997
		US 5670543 A	23-09-1997
		US 5643963 A	01-07-1997
		US 5690967 A	25-11-1997
		US 5684044 A	04-11-1997
		US 5681853 A	28-10-1997
		US 5561158 A	01-10-1996
		US 5554597 A	10-09-1996
		US 5654336 A	05-08-1997
		US 5385938 A	31-01-1995
US 5399353 A	21-03-1995	DE 3620685 A	23-12-1987
		DE 3780525 A	27-08-1992
		EP 0250994 A	07-01-1988
		ES 2053469 T	01-08-1994
		JP 63003865 A	08-01-1988