



19 BUNDESREPUBLIK
DEUTSCHLAND



DEUTSCHES
PATENTAMT

12 Patentschrift
10 DE 40 21 082 C 2

51 Int. Cl. 6:
A 61 K 9/127
A 61 K 7/48
A 61 K 31/685

21 Aktenzeichen: P 40 21 082.0-41
22 Anmeldetag: 3. 7. 90
43 Offenlegungstag: 23. 1. 92
45 Veröffentlichungstag
der Patenterteilung: 17. 8. 95

DE 40 21 082 C 2

Innerhalb von 3 Monaten nach Veröffentlichung der Erteilung kann Einspruch erhoben werden

73 Patentinhaber:
Lautenschläger, Hans, Dr., 50259 Pulheim, DE

72 Erfinder:
gleich Patentinhaber

56 Für die Beurteilung der Patentfähigkeit
in Betracht gezogene Druckschriften:
CH 6 69 535
EP 01 30 577

54 Hautbehandlungsmittel mit hohem Lipidgehalten unter Verwendung eines Bilayer enthaltenden Systems,
Salzen organischer Säuren, Alkohol und Stabilisator

DE 40 21 082 C 2

Beschreibung

Gegenstand der Erfindung sind Hauptbehandlungsmittel mit hohem Lipidgehalten unter Verwendung eines Bilayer enthaltenden Systems, Salzen organischer Säuren, Alkohol und Stabilisator.

Hautbehandlungsmittel werden in Kosmetik und Dermatologie angewandt, um die durch äußere Einwirkungen veränderten Eigenschaften der Haut wiederherzustellen oder den Hautzustand generell zu verbessern. In der Dermatologie steht außerdem die Behandlung von Hautkrankheiten im Vordergrund. Zu diesen Zwecken werden Fette, Öle, Emulsionen, Suspensionen, Lösungen in unterschiedlichster chemischer Zusammensetzung auf die Haut appliziert. Die Formulierungen können dementsprechend kosmetische oder/und dermatologische Wirkstoffe enthalten. Eine der jüngsten Entwicklungen auf diesem Gebiet sind Liposomen.

Liposomen sind Vesikel mit unterschiedlichster Struktur. Je nach Herstellungsverfahren unterscheidet man unilamellare, oligolamellare, multilamellare oder fusionierte Körper mit Membranstruktur und einem Durchmesser von ca. 15–3500 nm. Eine Übersicht gibt H. P. Fiedler, Lexikon der Hilfsstoffe für Pharmazie, Kosmetik und angrenzende Gebiete, Verlag Editio Cantor, Aulendorf 1989, S. 744–746.

Liposomen im allgemeinen Sprachgebrauch sind aus natürlichen, halbsynthetischen und synthetischen Phospholipiden zusammengesetzt, wobei die Hauptkomponente meist aus Phosphatidylcholin besteht. Nebenkomponenten sind z. B. Phosphatidylethanolamin, Phosphatidylinosit, Phosphatidsäure. Man unterscheidet ungesättigte (natürliche), teilhydrierte und hydrierte Phospholipide gemäß ihrer Fettsäurebesetzung.

Ähnlich wie die biologischen Zellen können Liposomen in den vesikulären Innenbereichen wasserlösliche Substanzen und in den Membranen amphiphile und lipophile Substanzen speichern (beladene Liposomen). Beispiele für die Beladungen in den Membranen sind Vitamin E, Retinoide, Steroide, lipophile und amphiphile Wirkstoffe, pflanzliche und tierische Öle.

Insbesondere lipophile Wirkstoffe, pflanzliche und tierische Öle sind im Kosmetikbereich wichtig für eine optimale Hautpflege, speziell zur Behandlung trockener Haut. Auch bei hochungesättigten Ölen, die z. B. zur Behandlung von atopischer Dermatitis eingesetzt werden (H. P. Nissen, W. Wehrmann, U. Kroll und H. W. Kreysel, *Fat. Sci. Technol.* 90 (7), 268–271 (1988)), ist die Verteilung und das Eindringen in die Haut von entscheidender Bedeutung. Liposomen sind daher bezüglich Verteilung und Penetration in die Haut das ideale Trägersystem.

Ein interessanter Gesichtspunkt ist, daß die Grundstruktur der Liposomen, nämlich die in ihnen enthaltende(n) Lipiddoppelschicht(en), auch Bilayer genannt, in der intakten Hornschicht enthalten ist (B. W. Barry, *The Transdermal Route for the Delivery of Peptides and Proteins*, Plenum Press, New York 1986). Das Stratum corneum stellt den äußersten und nach außen hin sichtbaren Teil der Epidermis dar. Dieser nicht mehr lebende Teil der Haut wird von Lipiddoppelschichten durchzogen, die als "interzellulärer Zement" durch Keratinosomen gebildet werden. Die chemische Zusammensetzung dieser Doppelschichten ist sehr komplex, Hauptbestandteile sind Fettsäuren, Ceramide und Cholesterin und deren Derivate.

Physikalisch gesehen haben diese Lipiddoppelschichten die gleichen Strukturelemente wie die Membranen der Liposomen, es fehlt ihnen nur die "Kugelform".

Die Lipiddoppelschichten der Hornschicht üben eine wichtige Barrierefunktion aus, und ihre Unversehrtheit ist daher eine Voraussetzung für einen geregelten Wasserhaushalt der Haut. Nun ist diese Barrierefunktion häufig, wie oben schon erwähnt, aus unterschiedlichen Gründen gestört, z. B. durch häufiges äußerliches Anwenden von Tensiden (Seife, Reinigungslotionen, Shampoo etc.). Das Verfahren, um die gestörte Barrierefunktion wiederherzustellen, ohne den natürlichen Erneuerungsprozeß abzuwarten, besteht darin, die Haut nach dem Waschen z. B. mit fetthaltigen Cremes, die einen mehr oder minder großen Anteil von Feuchthaltefaktoren enthalten, einzucremen.

Durch die Liposomentechnologie ergibt sich nun eine interessante Alternative. Die von der Hornschicht in Form von Liposomen aufgenommenen Lipiddoppelschichten stellen als Bilayerquelle die natürliche Barriere wieder her. Die Unterstützung der Lipiddoppelschichten bewirkt dabei keinen okklusiven Effekt wie er z. B. von reinen Kohlenwasserstoffen wie dem Paraffinöl auf der Hautoberfläche ausgelöst wird, da die Barrierschichten gegenüber Feuchtigkeit nicht völlig dicht sind. Dies ist erwünscht, da ein okklusiver Effekt zu Änderungen des Stoffwechsels in der Haut führt (M. Rieger, *Cosmetics & Toiletries* 104 (12), 41–51 (1989)).

Die bisher bekannten Liposomen haben aber trotz der genannten idealen Eigenschaften wesentliche Nachteile:

Liposomen klassischer Zusammensetzung sind auf Grund der üblicherweise eingesetzten hochreinen Ausgangsmaterialien — meist sind dies hochangereicherte Phosphatidylcholone — und des komplizierten Herstellungsprozesses wesentlich teurer als übliche Emulsionen mit weniger guten Eigenschaften.

Liposomen klassischer Zusammensetzung haben ein nur geringes Speichervermögen für lipophile Substanzen. Liposomen aus ungesättigten Phospholipiden können zwar ca. 10–30% ihres Gewichtes an Triglyceriden aufnehmen, dies bedeutet aber selbst für eine sehr hochkonzentrierte Liposomendispersion mit 10 Gew.-% Liposomengrundstoff (in der Trockensubstanz) eine Endkonzentration von 1–3 Gew.-% Triglycerid in der Formulierung. In vergleichbaren Öl/Wasser-Emulsionen sind dagegen 10–20 Gew.-% lipophile Komponenten üblich.

Man hat versucht, dieses Problem durch die Zuhilfenahme von Emulgatoren zu lösen, da diese zusätzlich Lipide dispergieren können. Emulgatoren haben aber insbesondere bei Hautbehandlungsmitteln, die tief in die Haut eindringen sollen, einige Nachteile. So ist dem Fachmann wohl bekannt, daß sie in Abhängigkeit einer ihrer Stoffkonstanten, nämlich der kritischen Micellenkonzentration, irritierend (U. Zeidler, *Ärztliche Kosmetologie* 19 (3), 208–219 1989)) auf die Haut wirken können. Je höher die kritische Micellenkonzentration ist, umso höher ist der Anteil nicht-micellar gebundener Emulgatormoleküle und damit das Irritationspotential. Nichtionogene Emulgatoren sind dafür bekannt, daß sie im Vergleich zu anderen Emulgatortypen das größte Penetrationsver-

mögen in die Haut haben (W. Kästner, Seifen, Öle, Fette, Wachse 116 (1), 3—9 (1990)). Auch muß man berücksichtigen, daß Systeme mit liposomalen Strukturen mit Emulgatoren, insbesondere, wenn diese in höheren Konzentrationen zugesetzt werden, Inkompatibilitätserscheinungen zeigen (H. Hauser, *Chimia* 39, 252 (1985)).

Man kann daher als Ziel für ein optimales Hautbehandlungsmittel definieren, daß die Formulierung möglichst viel Bilayerquelle und wenig Emulgator, der ein möglichst niedriges Irritationspotential hat und möglichst viel Lipid dispergiert, enthalten soll.

Ideal wäre zusätzlich, wenn der Emulgator nach Applikation des Hautbehandlungsmittels möglichst in physiologische oder physiologisch verwandte Stoffe transformiert wird, so daß er bei späterem Waschen der Haut mit Wasser nicht mehr entfernt werden kann, da hierbei der Haut bekanntlich gleichzeitig auf Grund der noch vorhandenen Emulgierwirkung wieder Lipide entzogen werden.

Für Formulierungen mit höheren Dosierungen an Bilayerquelle, die meist aus Phosphatidylcholin mit einem hohen Gehalt an chemisch gebundener Linolsäure besteht, ergibt sich das Problem der Stabilisierung dieser Formulierungen gegenüber Autoxidation. Während man Gehalte von 0,1 bis 2 Gew.-% an Phosphatidylcholin noch ohne weiteres mit Vitamin C oder E oder deren Derivaten oder anderen üblichen Antioxidantien stabilisieren kann, ist dies bei Gehalten von 2 bis 10 Gew.-% nur noch schwierig möglich. Die Folge sind verkürzte Haltbarkeit und Ranziditätserscheinungen, vor allem auch nach Applikation auf der Haut, die sich auch für den Laien erkenntlich, in einem unangenehmen Geruch äußern.

Nun hat sich überraschend gezeigt, daß man die oben genannten Probleme elegant lösen kann, indem man eine Mischung aus einem Liposomengrundstoff (1), der in den fertigen erfindungsgemäßen Hautbehandlungsmitteln die Bilayerquelle bildet, einem Lipid (2) bzw. einer Lipidmischung, einer organischen Säure und einem Alkohol (4) herstellt, und in diese Phase eine wäßrige, Alkalihydroxid enthaltene Wasserphase einrührt, wobei die organischen Säuren in ihre Alkalisalze (3) umgewandelt werden, die dann als anionische Emulgatoren wirken. Es können der Einfachheit halber auch direkt die Salze der organischen Säuren (3) eingesetzt werden. In diese so hergestellten Formulierungen werden Stabilisator (5) und gegebenenfalls weitere in der Kosmetik oder Dermatologie übliche Stoffe wie Wirkstoffe, Konservierungsmittel, Antioxidantien, Konsistenzregler, Farbstoffe und Duftstoffe eingearbeitet.

Die Hauptkomponenten der erfindungsgemäßen Hautbehandlungsmittel sind demnach Liposomengrundstoff als Bilayerquelle (1), Lipid (2), Salze organischer Säuren (3), Alkohol (4), Stabilisator (5) und übliche Zusatzstoffe.

Bilayerquelle (1): Die Bilayerquelle als Hauptkomponente der erfindungsgemäßen Hautbehandlungsmittel besteht aus einem Liposomengrundstoff. Der am häufigsten eingesetzte Liposomengrundstoff ist, wie oben schon erwähnt Phosphatidylcholin. Produkte dieser Art sind unter unterschiedlichen Handelsbezeichnungen im Handel und werden von Lecithinverarbeitern hergestellt. Vorteilhafterweise werden pflanzliche, meist aus der Sojabohne gewonnene, oder tierische, meist aus Hühnerei gewonnene, Phosphatidylcholone eingesetzt. Diese können auch in hydrierter Form vorliegen. Ein weiterer eingesetzter Liposomengrundstoff sind Sphingolipide, deren Hauptbestandteile Ceramide, Cerebroside und Sphingomyeline sind. Diese Einsatzstoffe sind meist tierischer Provenienz und werden z. B. aus Rinderhirn gewonnen. In manchen Fällen ist es zweckmäßig, Phosphatidylcholin und Sphingolipide in bestimmten Verhältnissen einzusetzen, um die gewünschten Eigenschaften der erfindungsgemäßen Hautbehandlungsmittel zu erhalten.

Die Bilayerquelle hat die Aufgabe, geschädigte Lipiddoppelschichten der Hornschicht wieder aufzubauen, in diese Schichten auch Lipide einzuschleusen, die in einer intakten Hornschicht normalerweise vorhanden sind, aber auch den Gehalt natürlich vorhandener Lipide durch weitere Lipide quantitativ und qualitativ zu erhöhen. Der Aufbau der Lipiddoppelschichten bewirkt einerseits eine Verbesserung der Hauteigenschaften wie z. B. Hautfeuchte, Weichheit der Haut, Erniedrigung des transepidermalen Wasserverlustes, andererseits wird aber die Depotwirkung der Hornschicht für dermatologisch wirksame Stoffe entscheidend verbessert. Dies ist besonders wichtig für die in den erfindungsgemäßen Hautbehandlungsmitteln enthaltenen kosmetischen und dermatologischen Wirkstoffen.

Je nach Zusammensetzung der erfindungsgemäßen Hautbehandlungsmittel, kann die Bilayerquelle in Form sehr unterschiedlicher Vesikel auftreten, denen jedoch allen gemeinsam ist, daß sie liposomale Strukturelemente (Bilayer) besitzen.

a) Klassische uni-, oligo-, multi-lamellare Liposomen z. B. bei hohen Gehalten an Bilayerquelle (1) und niedrigeren Gehalten an Lipid (2).

b) Sogenannte Propeller-Liposomen bei vergleichbaren Gehalten an Bilayerquelle (1) und Lipid (2). Propeller-Liposomen sind dadurch gekennzeichnet, daß sie aus Aggregaten von Öltröpfchen und klassischen Liposomen bestehen.

c) Chylomikronenartige Liposomen bei hohen Gehalten an Lipid (2) und niedrigeren Gehalten an Bilayerquelle (1). Chylomikronenartige Liposomen zeichnen sich dadurch aus, daß sie bei Beibehaltung der lamellaren liposomalen Struktur, die größtenteils durch die Bilayerquelle (1) gebildet wird, eine mehr oder weniger stark ausgeprägte ölige Innenphase besitzen, die durch das Lipid (2) gebildet wird. Im Extremfall kann die Innenphase völlig mit amphiphilen und lipophilen Komponenten ausgefüllt sein. Diese Zubereitungen sind besonders interessant, da sie durch Verwendung von nur wenig Phosphatidylcholin (unter 5 Gew.-%), sehr preiswert sind und vorteilhaft mit kosmetisch und dermatologisch wirksamen Eiweißhydrolysatkondensaten als organische Säure und Wirkstoffkomponente kombiniert werden können. Als Wirkstoffkomponenten können z. B. Palmitoyl-Collagenhydrolysat, Capryloyl-Collagenhydrolysat, Undecenoyl-Collagenhydrolysat sowie die acylierten Hydrolysate des Caseins, des Keratins und des Hydroxyprolins eingesetzt werden.

Selbstverständlich können diesbezüglich auch definierte Reinsubstanzen wie z. B. die N-Palmitoylderivate der Glutaminsäure, des Arginins, der Asparaginsäure, des Lysins, des Serins, des Isoleucins verwendet werden.

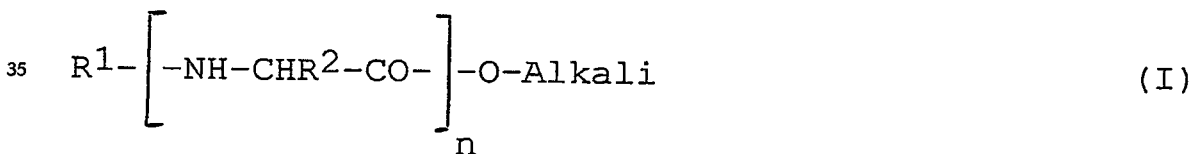
Welche Art von liposomalen Vesikeln gebildet werden, ist daher stark vom Zweck des Einsatzes der erfindungsgemäßen Hautbehandlungsmittel bestimmt, da hiervon die zu wählende Zusammensetzung abhängig ist.

Je nach Zusammensetzung der erfindungsgemäßen Phospholipidformulierungen können auch Mischungen von klassischen Liposomen, Propeller-Liposomen und Chylomikronen-artigen Liposomen entstehen.

5 Lipid (2): Das Lipid als Hauptkomponente der erfindungsgemäßen Hautbehandlungsmittel kann aus nativem Öl, (teil-)synthetischem Öl, Carbonsäureestern, flüssigen Wachsestern, öligen Kohlenwasserstoffen oder Mischungen derselben bestehen. Unter nativen Ölen versteht man Naturöle pflanzlichen oder tierischen Ursprungs. Pflanzliche Öle sind z. B. Sonnenblumenöl, Distelöl, Avocadoöl, Mandelöl, Sojaöl, Rizinusöl, Erdnußöl, Weizenkeimöl, Karottenöl, Aprikosenkernöl, Borretschöl, Nachtkerzenöl, Haselnußöl, Palmkernöl, Sesamöl, 10 Leinöl, Macadamia-Nußöl, Maiskeimöl, Rüböl, Mohnöl, Pfirsichkernöl, Olivenöl, Walnußöl. Tierische Öle sind z. B. Nerzöl und Fischöl. (Teil-)synthetische Öle sind hauptsächlich Triglyceride, deren Säurekomponenten aus definierten oder Mischungen aus mittel- oder langkettigen Fettsäuren bestehen, z. B. Capronsäure, Caprinsäure, Stearinsäure, Isostearinsäure, Palmitinsäure, Ölsäure, Linolsäure, Ricinolsäure. Zu den synthetischen Ölen gehören auch die Silikonöle. Unter Carbonsäureestern sind z. B. Isopropylpalmitat, Isopropylmyristat, Isopropylstearat, Oleyloleat, Myristyllactat, Cetylactat, 2-Ethylhexylpalmitat, Isooctylstearat, Hexyllaurat, Dibutyladipat, 15 2-Octyldecanol, Isopropylinoleat zu verstehen. Flüssige Wachsester sind z. B. im Jojobaöl enthalten. Auch feste Wachsester sind verwendbar, wenn sie in den oben genannten flüssigen Ölen gelöst werden können. Ölige Kohlenwasserstoffe sind z. B. Paraffinöl, Heptamethylnonan.

Der Zweck der Lipidkomponente wurde oben im Zusammenhang mit der Erneuerung und Verbesserung der 20 Hornschicht-Lipiddoppelschichten beschrieben. Eine weitere wichtige Funktion des Lipids ist die Lösungsvermittlereigenschaft für kosmetische und dermatologische Wirkstoffe.

Salze organischer Säuren (3): Salze organischer Säuren als Hauptkomponente der erfindungsgemäßen Hautbehandlungsmittel sind Alkalisalze von Carbonsäuren, die entweder als solche eingesetzt werden oder während des Herstellungsprozesses der Hautbehandlungsmittel mittels Alkalihydroxiden aus den entsprechenden Carbonsäuren gebildet werden. Nach Applikation der erfindungsgemäßen Hautbehandlungsmittel auf der Haut 25 werden aus den Carbonsäuresalzen auf Grund der naturgemäß ablaufenden allmählichen Senkung des pH der Haut die Säuren allmählich wieder freigesetzt, wobei wie gewünscht die emulgierenden Eigenschaften der anfänglich als Salze vorliegenden Carbonsäuren verlorengehen. Es kommen daher schwache physiologische Carbonsäuren wie z. B. Palmitinsäure, Stearinsäure oder Mischungen dieser Säuren in Frage. Diese Säuren gehören zu den Hautbestandteilen der Haut. Eine weitere Gruppe von Carbonsäuresalzen sind die acylierten 30 Hydrolysate des Collagens, auch Collagenhydrolysatcondensate genannt, der allgemeinen Formel I



40 in der

R¹ eine gesättigte oder ungesättigte Acylgruppe mit 1 bis 22 Kohlenstoffatomen,
R² Seitenketten der Aminosäuren des Collagens sind und
n eine ganze Zahl von 1 bis 10 ist.

45 Collagen enthält hauptsächlich die Aminosäuren Glycin, Prolin, und Hydroxyprolin und Anteile von Glutaminsäure, Arginin, Asparaginsäure, Lysin, Leucin, Serin und Isoleucin.

Auch die Salze der Collagenhydrolysatcondensate, z. B. unter der Bezeichnung Lipacide und Lamepone (H. P. Fiedler, Lexikon der Hilfsstoffe für Pharmazie, Kosmetik und angrenzende Gebiete, Editio Cantor Aulendorf, 50 1989, S. 713, 741) bekannt, werden nach Applikation der erfindungsgemäßen Hautbehandlungsmittel in der Haut langsam in ihre zugrundeliegenden organischen Säuren umgewandelt, wobei sie ihre emulgierenden und emulsionsstabilisierenden Eigenschaften verlieren. Durch die Artverwandtschaft mit den Hautinhaltsstoffen sind auch sie sehr für kosmetische und dermatologische Hautbehandlungsmittel geeignet.

55 Analog lassen sich die Salze der acylierten Hydrolysate des Elasin, Caseins, Keratins oder O-Acylderivate des Hydroxyprolins vorteilhaft verwenden.

Unter den Alkalihydroxiden sind bei der Herstellung der erfindungsgemäßen Hautpflegemittel insbesondere Natriumhydroxid und Kaliumhydroxid zu verstehen. Diese Komponenten entfallen, wenn direkt die entsprechenden Alkalisalze der organischen Säuren eingesetzt werden. Sinngemäß können aber auch andere physiologisch verträgliche Salze bildende Basen verwendet werden. Wichtig ist, daß nach Herstellung der Hautbehandlungsmittel die organischen Säuren als Salze vorliegen, die emulgierende und emulsionsstabilisierende Eigenschaften haben.

60 Alkohol (4): Unter Alkohol als Hauptkomponente der erfindungsgemäßen Hautbehandlungsmittel versteht man vorzugsweise Ethanol mit einem Gehalt von 90—100%. Der Zusatz des physiologisch gut verträglichen Alkohols hat die Funktion, eine homogene Lösung bei der Mischung der Formulierungsbestandteile herzustellen. Eine weitere wichtige Funktion ist die biostatische oder biocid Wirkung von Ethanol auf Mikroorganismen, die für den Verderb kosmetischer und dermatologischer Produkte verantwortlich sind. Auf diese Weise kann bei 65 den meisten erfindungsgemäßen Hautbehandlungsmitteln auf typische Konservierungsmittel verzichtet werden oder Konservierungsmittel eingespart werden.

Stabilisator (5): Der Stabilisator als Hauptkomponente der erfindungsgemäßen Hautbehandlungsmittel ist Harnstoff. Er hat die Funktion, die Oxidationsbeständigkeit der erfindungsgemäßen Hautbehandlungsmittel in Verbindung mit den üblichen Antioxidantien entscheidend zu verbessern. Zum anderen ist Harnstoff ein für den Fachmann bekannter hautpflegender natürlicher Stoff, der Bestandteil der Haut ist und unter anderem auch den Wasserhaushalt der Haut positiv beeinflusst.

Weitere übliche in den erfindungsgemäßen Hautbehandlungsmitteln eingesetzte Stoffe sind kosmetisch wirksame Wirkstoffe oder dermatologische Wirkstoffe:

Kosmetische Wirkstoffe der erfindungsgemäßen Hautbehandlungsmittel sind Fette, Vitamine (insbesondere A, B-Komplex, C, E sowie deren übliche Derivate wie z. B. Vitamin-A-palmitat, Vitamin-E-acetat), Provitamine wie β -Carotin, etherische Öle, selbstbräunende Substanzen wie Tyrosin; UV-Licht-Absorber wie z. B. Urocaninsäure und deren Ester, Hautschutzstoffe wie z. B. Ricinolsäurederivate, Phytosterole, Cholesterin, Cholesteryl-sulfat, Squalen, Squalan, Palmitinsäure, Stearinsäure, Isostearinsäure. Wirkstoffe wie Panthenol, Bisabolol, Pflanzenextrakte, tierische Extrakte, Linolsäureester, alpha- und gamma-Linolensäureester, Collagen- und Elastin-Hydrolysate und deren Kondensate mit Fettsäuren, Glutathion, Ceramid, Sphingolipide. Vielfach haben die oben genannten Lipide (2), wie z. B. pflanzliche, tierische Öle und Wachsester, auf Grund ihrer Zusammensetzung ebenfalls kosmetischen Wirkstoffcharakter.

Dermatologische Wirkstoffe der erfindungsgemäßen Hautbehandlungsmittel sind Retinol und deren Ester, Vitamin-A-säure und deren Ester (Tretinoin), Isotretinoin, Retinoide allgemein, Antimykotika, Antiseptika wie Chlorhexidin, juckreizstillende Substanzen, Salicylsäure, Salicylsäuremethylester; entzündungshemmende Mittel, durchblutungsfördernde Mittel wie z. B. Nicotinsäurebenzylester; Campher, Corticoide wie Hydrocortison, Betamethason, Triamcinolon, Dexamethason, Prednisolon; Heparin, Zytostatika, Antihistaminika, Antiallergika, Antibiotika wie z. B. Tetracyclin, Erythromycin, Gentamycin, Neomycin, antiparasitäre Mittel, Venenmittel, Wundbehandlungsmittel, Adstringentien, Antiaknemittel, Antipsoriatika, Aniseborrhoika, Antisebostatika, Keratolytika, Narbenbehandlungsmittel, Allantoin, Clotrimazol, Guajazulen, Hexylresorcin, Isoprenalin, Fumarsäure, Fumarsäureethylester, Fumarsäurediethylester, Dithranol, Ichthyol, Thymol, Rosmarinöl, Panthenol, Pantothensäure, Kamillenextrakt, Hamamelisextrakt, Salbeiöl, Eukalyptusöl, Fichtennadelöl, Wacholderbeeröl, Baldrianöl, Baldrianextrakt, Eichenrindeextrakt, Weizenkleieextrakt, Kiefernadelöl, Borneol, Menthol, Schafgarbenblütenextrakt, Limonen, Heublumenextrakt, Molkepulver, Hopfenextrakt, Lavendelöl, Tannin, Aesculin, Aescin, Salicylamid, Latschenkieferextrakt, Nicotinsäuremethylester, Nicotinsäureethylester, Salicylsäurenicotinat, Salicylsäureglycolester, Estradiol, Dichlorophen, Undecyllensäure, Colecalciferol, Placentaextrakt, Thymus-extrakt, Benzalkoniumchlorid, Griseofulvin, Nystatin, Amphotericin B, Clotrimazol, Miconazol, Econazol, Tioconazol, Ketoconazol, Isoconazol, Coffein, Ibuprofen, Indometacin, Etofenamat, Diclophenac, Flufenaminsäure, Silibinin, Silymarin, Linolsäure, alpha-Linolensäure, gamma-Linolensäure, di-homogamma-Linolensäure, Eicosa-pentaensäure, Minoxidil, Superoxiddismutase.

Zu den weiteren üblicherweise in den erfindungsgemäßen Hautbehandlungsmitteln eingesetzten Stoffen gehören zum Beispiel Duftstoffe, Parfümöle, Antioxidantien wie z. B. Ascorbinsäure, Ascorbinsäurepalmitat, Butylhydroxytoluol, Butylhydroxyanisol, Propylgallat, Vitamin E, Vitamin-E-acetat, Vitamin-E-palmitat, Antioxidans-Synergisten wie z. B. EDTA, 1-Hydroxyethan-1.1-diphosphonsäure, Citronensäure, Fumarsäure, Harnsäure, Mittel zur Viskositäts- und Konsistenzregelung wie z. B. Polyacrylate, Xanthan gum, Carragenane, Alginate, Bentonit etc., Konservierungsmittel wie Phenoxyethanol, p-Hydroxybenzoesäureester, Benzoesäure, Benzylalkohol, Isothiazoline, Imidazolylharnstoff, Diazolidinylharnstoff und andere, farbgebende Substanzen wie Tiandioxid, Zinkoxid etc., sowie deren Mischungen untereinander.

Die Gehalte der Hauptkomponenten der erfindungsgemäßen Hautbehandlungsmittel können in folgenden Grenzen variieren:

Bilayerquelle (1):	01.0—10.0 Gew.-%
Lipid (2):	05.0—60.0 Gew.-%
Salz der organischen Carbonsäure (3):	00.1—10.0 Gew.-%
Alkohol (4):	00.1—20.0 Gew.-%
Stabilisator (5):	00.1—10.0 Gew.-%

Vorzugsweise betragen die Gehalte der Hauptkomponenten der erfindungsgemäßen Hautbehandlungsmittel:

Bilayerquelle (1):	03.0—08.0 Gew.-%
Lipid (2):	10.0—40.0 Gew.-%
Salz der organischen Carbonsäure (3):	00.5—05.0 Gew.-%
Alkohol (4):	00.5—16.0 Gew.-%
Stabilisator (5):	01.0—05.0 Gew.-%

Typische Zusammensetzungen der erfindungsgemäßen Hautbehandlungsmittel sind dementsprechend:

	(A) Bilayerquelle (1):	06.0 Gew.-%
	Lipid (2):	15.0 Gew.-%
	Salz der organischen Carbonsäure (3):	01.2 Gew.-%
5	Alkohol (4):	14.0 Gew.-%
	Stabilisator (5):	01.1 Gew.-%
	Wasser, Duftstoffe, Konservierungsstoffe etc.:	<u>62.8 Gew.-%</u>
	Summe	100.0 Gew.-%
10	(B) Bilayerquelle (1):	06.5 Gew.-%
	Lipid (2):	17.0 Gew.-%
	Salz der organischen Carbonsäure (3):	02.0 Gew.-%
	Alkohol (4):	16.0 Gew.-%
15	Stabilisator (5):	01.0 Gew.-%
	Wasser, Duftstoffe, Konservierungsstoffe etc.:	<u>57.5 Gew.-%</u>
	Summe	100.0 Gew.-%
20	(C) Bilayerquelle (1):	10.0 Gew.-%
	Lipid (2):	40.0 Gew.-%
	Salz der organischen Carbonsäure (3):	02.0 Gew.-%
	Alkohol (4):	10.0 Gew.-%
25	Stabilisator (5):	01.0 Gew.-%
	Wasser, Duftstoffe, Konservierungsstoffe etc.:	<u>37.0 Gew.-%</u>
	Summe	100.0 Gew.-%
30	(D) Bilayerquelle (1):	01.0 Gew.-%
	Lipid (2):	05.0 Gew.-%
	Salz der organischen Carbonsäure (3):	00.1 Gew.-%
	Alkohol (4):	20.0 Gew.-%
35	Stabilisator (5):	00.1 Gew.-%
	Wasser, Duftstoffe, Konservierungsstoffe etc.:	<u>68.9 Gew.-%</u>
	Summe	100.0 Gew.-%
40	(E) Bilayerquelle (1):	10.0 Gew.-%
	Lipid (2):	10.0 Gew.-%
	Salz der organischen Carbonsäure (3):	00.5 Gew.-%
	Alkohol (4):	16.0 Gew.-%
	Stabilisator (5):	10.0 Gew.-%
45	Wasser, Duftstoffe, Konservierungsstoffe etc.:	<u>53.5 Gew.-%</u>
	Summe	100.0 Gew.-%
50	(F) Bilayerquelle (1):	08.0 Gew.-%
	Lipid (2):	60.0 Gew.-%
	Salz der organischen Carbonsäure (3):	10.0 Gew.-%
	Alkohol (4):	05.0 Gew.-%
	Stabilisator (5):	05.0 Gew.-%
55	Wasser, Duftstoffe, Konservierungsstoffe etc.:	<u>09.0 Gew.-%</u>
	Summe	100.0 Gew.-%
60	(G) Bilayerquelle (1):	03.0 Gew.-%
	Lipid (2):	10.0 Gew.-%
	Salz der organischen Carbonsäure (3):	00.5 Gew.-%
	Alkohol (4):	16.0 Gew.-%
	Stabilisator (5):	01.0 Gew.-%
65	Wasser, Duftstoffe, Konservierungsstoffe etc.:	<u>69.5 Gew.-%</u>
	Summe	100.0 Gew.-%

(H) Bilayerquelle (1):	05.0 Gew.-%	
Lipid (2):	25.0 Gew.-%	
Salz der organischen Carbonsäure (3):	01.0 Gew.-%	
Alkohol (4):	00.1 Gew.-%	
Stabilisator (5):	05.0 Gew.-%	5
Wasser, Duftstoffe, Konservierungsstoffe etc.:	63.9 Gew.-%	
Summe	100.0 Gew.-%	

Die erfindungsgemäßen Hautbehandlungsmittel können dabei vollständig aus Naturstoffen oder naturidentischen Stoffen oder deren Derivaten und ohne typische Konservierungsmittel wie p-Hydroxybenzoesäureester, Formaldehydabspalter, Isothiazolinone etc. aufgebaut sein, wie die folgende Formulierung illustriert. 10

Phosphatidylcholin (1):	06.0 Gew.-%	
Avocadoöl (2):	15.0 Gew.-%	15
Stearinsäure-Kaliumsalz (3):	01.2 Gew.-%	
Ethanol (4):	16.0 Gew.-%	
Harnstoff (5):	01.0 Gew.-%	
Wasser, Rosenöl, Vit-E, natürlicher Verdicker:	60.8 Gew.-%	20
Summe	100.0 Gew.-%	

Dies hat den Vorteil, daß die erfindungsgemäßen Hautbehandlungsmittel vom dermatologischen Gesichtspunkt ganz besonders hautverträglich sind und eine Penetration von Konservierungsmitteln in die Haut vermieden wird. 25

Je nach Zusammensetzung haben die erfindungsgemäßen Hautbehandlungsmittel eine salbenartige, cremige oder milchige Konsistenz.

Die Herstellung und Zusammensetzung der erfindungsgemäßen Hautbehandlungsmittel und ihre Anwendung bei Nutzung unterschiedlicher Komponenten wird in den folgenden Beispielen illustriert. Das in den Beispielen verwendete Phosphatidylcholin ist ca. 90%ig angereichert, stammt aus der Sojabohne und ist im Handel unter dem Namen Phospholipon 90 erhältlich. Ähnliche Produkte sind auch unter anderen Namen, z. B. Lipoid S 100, Epikuron 200, Sternlipid PC-90, käuflich. Selbstverständlich lassen sich auch niedrig konzentriertere Produkte einsetzen, wenn sie mit den übrigen Komponenten kompatibel sind und wenn ihre Zusammensetzung den Ansprüchen der erfindungsgemäßen Hautbehandlungsmittel entspricht. 30

Die den Komponenten nachgestellten eingeklammerten Zahlen von (1) bis (5) entsprechen der in der Beschreibung angegebenen Klassifizierung der Hauptkomponenten der erfindungsgemäßen Hautbehandlungsmittel: (1) für Bilayerquelle, (2) für Lipid, (3) für Salze organischer Carbonsäuren, (4) für Alkohol, (5) für Stabilisator, wobei wie in der Beschreibung ausgeführt, die Komponenten wiederum aus Mischungen von Einzelkomponenten bestehen können. 35

Beispiel 1 40

Hautpflegecreme

Phosphatidylcholin (90%) (1):	06.0 Gew.-%	45
Avocadoöl (2):	15.0 Gew.-%	
Vitamin-E-acetat:	00.2 Gew.-%	
Ethanol (96%ig) (4):	14.0 Gew.-%	
werden gemischt und nachfolgend		
Stearinsäure-Kaliumsalz (3):	01.2 Gew.-%	50
eingearbeitet. In die Mischung wird eine wäßrige Lösung aus		
Wasser:	61.4 Gew.-%	
Harnstoff (5):	01.0 Gew.-%	
Panthenol:	01.0 Gew.-%	55
Fumarsäure-mono-Kaliumsalz: langsam unter Rühren		
eingetroppt, wobei sich eine milchartige Formulierung bildet:	00.2 Gew.-%	
	100.0 Gew.-%	

Die Konsistenz der Formulierung kann mit üblichen Verdickern eingestellt werden, z. B. Xanthan gum, Polyacrylat, Alginat. 60

65

Beispiel 2

Hautpflegemilch

5	Phosphatidylcholin (90%)(1):	06.5 Gew.-%
	Distelöl (2):	17.0 Gew.-%
	Vitamin-E-palmitat:	00.2 Gew.-%
	Ethanol (96%ig) (4):	16.0 Gew.-%
10	werden gemischt und nachfolgend Palmitinsäure-Natriumsalz (3):	02.0 Gew.-%
	eingearbeitet. In die Mischung wird eine wäßrige Lösung aus Wasser:	56.1 Gew.-%
15	Harnstoff (5):	01.0 Gew.-%
	Panthenol:	01.0 Gew.-%
	Duftstoffe:	
	langsam unter Rühren eingetroppt, wobei sich eine milchige Formulierung bildet:	<u>00.2 Gew.-%</u>
20		100.0 Gew.-%

Beispiel 3

Anti-Akne-Milch

25	Phosphatidylcholin (90%)(1):	10.0 Gew.-%
	Sonnenblumenöl (2):	40.0 Gew.-%
	Vitamin-E-acetat:	00.2 Gew.-%
30	Vitamin-A-palmitat:	01.0 Gew.-%
	Ethanol (96%ig) (4):	10.0 Gew.-%
	werden gemischt und nachfolgend Stearinsäure-Natriumsalz (3):	02.0 Gew.-%
35	eingearbeitet. In die Mischung wird eine wäßrige Lösung aus Wasser:	34.6 Gew.-%
	Harnstoff (5):	00.5 Gew.-%
	Sorbitol:	00.5 Gew.-%
40	Citronensäure-mono-Natriumsalz langsam unter Rühren eingetroppt, wobei sich eine milchige Formulierung bildet:	<u>00.2 Gew.-%</u>
		100.0 Gew.-%

Die Formulierung kann mit üblichen Viskositätsreglern, wie z. B. Polyacrylat auf die gewünschte Konsistenz gebracht werden.

45

Beispiel 4

Reinigungsmilch

50	Phosphatidylcholin (90%)(1):	01.0 Gew.-%
	Jojobaöl (2):	05.0 Gew.-%
	Vitamin E:	00.2 Gew.-%
	Ethanol (96%ig) (4):	20.0 Gew.-%
55	werden gemischt und nachfolgend Stearinsäure-Kaliumsalz (3):	00.1 Gew.-%
	eingearbeitet. In die Mischung wird eine wäßrige Lösung aus Wasser:	73.2 Gew.-%
	Harnstoff (5):	00.1 Gew.-%
60	Duftstoffe:	00.2 Gew.-%
	Fumarsäure-mono-Kaliumsalz langsam unter Rühren eingetroppt, wobei sich eine milchige Formulierung bildet:	<u>00.2 Gew.-%</u>
		100.0 Gew.-%

65

Beispiel 5

Anti-Psoriasis-Creme

Phosphatidylcholin (90%) (1):	10.0 Gew.-%	5
Nachtkerzenöl (2):	10.0 Gew.-%	
Vitamin-E-acetat:	00.2 Gew.-%	
Ethanol (96%ig) (4):	16.0 Gew.-%	
werden gemischt und nachfolgend		
Stearinsäure-Natrium (3):	00.5 Gew.-%	10
eingearbeitet. In die Mischung wird eine wäßrige Lösung aus		
Wasser:	49.3 Gew.-%	
Harnstoff (5):	10.0 Gew.-%	
Panthenol:	01.0 Gew.-%	15
Fumarsäure-mono-Kaliumsalz langsam unter Rühren		
eingetropt, wobei sich eine milchige Formulierung bildet:	<u>03.0 Gew.-%</u>	
	100.0 Gew.-%	

Die Formulierung kann zum Beispiel durch Zusatz von Xanthan gum auf die gewünschte Konsistenz gebracht werden.

Beispiel 6

dermatologische Nachtcreme

Phosphatidylcholin (90%) (1):	08.0 Gew.-%	
Sonnenblumenöl (2):	20.0 Gew.-%	
Weizenkeimöl (2):	15.0 Gew.-%	30
Jojobaöl (2):	10.0 Gew.-%	
Paraffinöl (2):	10.0 Gew.-%	
Squalan (2):	05.0 Gew.-%	
Vitamin E:	00.2 Gew.-%	35
Ethanol (4):	05.0 Gew.-%	
werden gemischt und in die Mischung		
Palmitoyl-Collagenhydrolysat-Natriumsalz (3):	10.0 Gew.-%	
eingearbeitet. In die Mischung wird eine wäßrige Lösung aus		
Wasser:	16.1 Gew.-%	40
Harnstoff (5):	00.1 Gew.-%	
Citronensäure-mono-Kaliumsalz:	00.2 Gew.-%	
Konservierungsmittel:	00.3 Gew.-%	
Parfümöl langsam unter Rühren eingetropt, wobei sich eine		
cremige Formulierung bildet:	<u>00.1 Gew.-%</u>	45
	100.0 Gew.-%	

Beispiel 7

Antimykotische Lotion

Phosphatidylcholin (90%) (1):	03.0 Gew.-%	
Neutralöl (Mittelkettiges Triglycerid) (2):	10.0 Gew.-%	55
Vitamin-E-acetat:	00.2 Gew.-%	
Ethanol (96%ig) (4):	16.0 Gew.-%	
werden gemischt und nachfolgend		
Palmitinsäure-Natriumsalz (3):	00.5 Gew.-%	60
eingearbeitet. In die Mischung wird eine wäßrige Mischung aus		
Wasser:	68.9 Gew.-%	
Harnstoff (5):	01.0 Gew.-%	
Econazol:	00.2 Gew.-%	
Citronensäure-Dinatriumsalz langsam unter Rühren eingetropt,		
wobei sich eine Lotion bildet:	<u>00.2 Gew.-%</u>	65
	100.0 Gew.-%	

Beispiel 8

Feuchthaltelotion

5	Phosphatidylcholin (90%) (1):	05.0 Gew.-%
	Distelöl (2):	25.0 Gew.-%
	Vitamin-C-palmitat:	00.2 Gew.-%
	Ethanol (4):	00.1 Gew.-%
	werden gemischt und nachfolgend	
10	Palmitoyl-Collagenhydrolysat-Natriumsalz (3):	01.0 Gew.-%
	eingearbeitet. In die Mischung wird eine wäßrige Lösung aus	
	Wasser:	62.5 Gew.-%
	Inositol:	01.0 Gew.-%
15	Harnstoff (5):	03.0 Gew.-%
	Natriumlactat:	01.0 Gew.-%
	Konservierungsmittel:	01.0 Gew.-%
	Citronensäure-Dinatriumsalz langsam unter Rühren	
20	eingetropt, wobei sich eine cremige Formulierung bildet:	<u>00.2 Gew.-%</u>
		100.0 Gew.-%

Die in den Beispielen 1 bis 8 illustrierte Herstellung der erfindungsgemäßen Hautbehandlungsmittel kann, wie beschrieben, in üblichen Rührwerken, bei Raumtemperatur oder, falls gewünscht, auch bei Temperaturen bis zu 60°C, sofern die Inhaltsstoffe es zulassen, und unter Beachtung der dem Fachmann geläufigen Mischzeiten durchgeführt werden. Das folgende Beispiel erläutert dies noch einmal für den Fall, daß statt der Salze der organischen Säuren die zugrundeliegenden Säuren eingesetzt werden, die dann während der Herstellung mittels einer Base in die Salze umgewandelt werden.

30 Beispiel 9

Antifalten-Milch

35	Phosphatidylcholin (90%) (1):	06.0 Gew.-%
	Ceramid (aus Rinderhirn) (1):	01.0 Gew.-%
	Avocadoöl (2):	15.0 Gew.-%
	Vit-E-acetat:	00.5 Gew.-%
	Vit-A-säure:	00.2 Gew.-%
40	Palmitinsäure (3):	01.0 Gew.-%
	Ethanol (96%ig) (4):	14.0 Gew.-%
	werden 30 min mittels eines Ankerrührwerkes gemischt und	
	nachfolgend eine Lösung aus	
	Wasser:	15.0 Gew.-%
45	Kaliumhydroxid (3):	00.3 Gew.-%
	langsam (15 min) eingetropt. In die Mischung wird weiter eine	
	wäßrige Lösung aus	
	Wasser:	44.4 Gew.-%
50	Harnstoff (5):	01.0 Gew.-%
	Panthenol:	01.0 Gew.-%
	Citronensäure-Diammoniumsalz:	00.3 Gew.-%
	Xanthan gum langsam unter Rühren	
	eingetropt, wobei sich	
55	eine milchartige Formulierung bildet, die ca. 15 min	
	homogenisiert wird:	<u>00.3 Gew.-%</u>
		100.0 Gew.-%

60 Patentansprüche

1. Hautbehandlungsmittel, dadurch gekennzeichnet, daß es

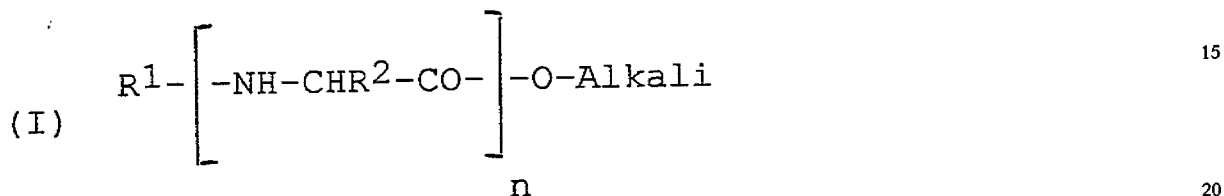
- 1) einen Gehalt an Bilayerquelle von 1 Gew.-% bis 10 Gew.-% hat, wobei die Bilayerquelle aus der Gruppe Phospholipid oder Sphingolipid oder einer Mischung dieser Stoffe besteht, und
- 2) 0.1 Gew.-% bis 10 Gew.-% Alkalisalz organischer Säure mit Carbonsäuregruppe,
- 3) 0.1 Gew.-% bis 20 Gew.-% Ethanol,
- 4) 0.1 Gew.-% bis 10 Gew.-% Harnstoff als Stabilisator,
- 5) 5 Gew.-% bis 60 Gew.-% Lipid enthält.

2. Mittel nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß es folgende Bestandteile enthält:

- 1) 3 Gew.-% bis 8 Gew.-% Phosphatidylcholin,
- 2) 0,5 Gew.-% bis 5 Gew.-% Alkalisalz organischer Säure mit Carbonsäuregruppe,
- 3) 5 Gew.-% bis 16 Gew.-% Ethanol,
- 4) 1 Gew.-% bis 5 Gew.-% Harnstoff,
- 5) 10 Gew.-% bis 40 Gew.-% Lipid aus der Gruppe der hautpflegenden Fette, Öle oder Wachse.

3. Mittel nach Anspruch 1 und 2, dadurch gekennzeichnet, daß das Salz der organischen Säure mit Carbonsäuregruppe 2) ein Alkalisalz der Palmitinsäure, Stearinsäure oder eine Mischung davon darstellt.

4. Mittel nach Anspruch 1 und 2, dadurch gekennzeichnet, daß das Salz der organischen Säure mit Carbonsäuregruppe 2) ein Alkalisalz der acylierten Hydrolysate des Collagens, auch Collagenhydrolysatkondensate genannt, der allgemeinen Formel I



ist, in der

R^1 eine gesättigte oder ungesättigte Acylgruppe mit 1 bis 22 Kohlenstoffatomen,

R^2 Seitenketten der Aminosäuren des Collagens sind und

n eine ganze Zahl von 1 bis 10 ist.

5. Mittel nach Anspruch 1 und 2, dadurch gekennzeichnet, daß das Salz der organischen Säure mit Carbonsäuregruppe 2) ein Alkalisalz der acylierten Hydrolysate des Elastins, Caseins, Keratins oder O-Acylderivate des Hydroxyprolins ist oder eine Mischung davon darstellt.

- Leerseite -