



CH 675967 A5



SCHWEIZERISCHE Eidgenossenschaft  
BUNDESAMT FÜR GEISTIGES EIGENTUM

11 CH 675967 A5

51 Int. Cl.<sup>5</sup>: A 61 K 7/42  
A 61 K 47/46

**Erfindungspatent für die Schweiz und Liechtenstein**  
Schweizerisch-liechtensteinischer Patentschutzvertrag vom 22. Dezember 1978

12 PATENTSCHRIFT A5

21 Gesuchsnummer: 4796/87

73 Inhaber:  
Induchem AG, Dübendorf

22 Anmeldungsdatum: 09.12.1987

72 Erfinder:  
Leutwyler, Fritz, Dübendorf 1

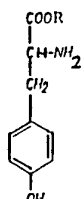
24 Patent erteilt: 30.11.1990

45 Patentschrift  
veröffentlicht: 30.11.1990

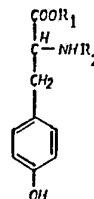
74 Vertreter:  
Dr. Troesch AG Patentanwaltsbüro, Zürich

54 Kosmetisches Sonnenschutzpräparat mit Liposomen.

57 Um Wirksubstanzen zur Hautbräunebeeinflussung der Oberhaut gezielt in den Bereich der Oberhaut einzubringen, in dem die Pigmentzellen liegen, wird ein Präparat vorgeschlagen, in welchem die Wirksubstanz mindestens teilweise in Liposomen als deren Träger enthalten ist. Vorzugsweise wird eine Teilchengrösse der Liposome vorgeschlagen, die einen mittleren Durchmesser von 10 bis 300 nm, vorzugsweise 10 bis 100 nm umfassen. Das Präparat kann ein kosmetisches Sonnenschutzpräparat sein, welches nebst mindestens einem UV-Filter als Wirksubstanzen Tyrosin und/oder ein Tyrosinderivat gemäss den folgenden Formeln:



I  
R = H-, Aethyl-, Stearyl-



II

worin R<sub>1</sub> = H-, CH<sub>3</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>x</sub>- mit x = 1, 2, ... -20 und R<sub>2</sub> = CH<sub>3</sub>CO-, CH<sub>3</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>y</sub>CO-, mit y = 1, 2 ... -20 ist, sowie einen Aktivator umfasst, wobei die Wirksubstanzen mindestens teilweise in Liposomen als deren Träger enthalten sind.

**Beschreibung**

Die vorliegende Erfindung befasst sich mit einem Präparat zum Einbringen mindestens einer Wirksub-  
 5 stanz zur Bräunebeeinflussung in die Oberhaut, und weiter mit einem kosmetischen Sonnenschutzpräpa-  
 rat.

Kosmetische Wirksubstanzen, insbesondere die Hautbräunung beeinflussende Stoffe werden heute  
 in den verschiedensten Formen, wie wässrige oder ölige Lösungen, Emulsionen, Gele usw. vorgelegt  
 und zusammen mit weiteren Zusatzstoffen als sog. Präparate auf der oder in die Oberhaut aufgetragen  
 10 resp. eingebracht. Diese Präparate können Cremes, Öle, Arosole usw. sein, die je nach Verwendungszweck  
 oder Art der Anwendung präpariert sind. Bei einer Vielzahl dieser kosmetischen Präparate besteht  
 der Nachteil, dass nur die obersten Zellschichten der Oberhaut behandelt werden, jedoch eine gezielte  
 Behandlung des Bereiches, wo die Pigmentzellen sind, sehr schwer möglich ist. Es muss daher ein  
 Vielfaches der zur Behandlung benötigten Wirksubstanz mit dem Präparat der Haut oder dem Körper zu-  
 15 gesetzt werden. Insbesondere bei Sonnenschutzpräparaten oder genereller bei hautbräunungsbeeinflussenden  
 Präparaten muss nicht der gesamte Bereich der Haut behandelt werden, sondern gezielt nur diejenige  
 Schicht der Oberhaut, in welcher sich die Melanozyten befinden, welche für die Bildung des  
 Melamins resp. für die Bräunung der Haut verantwortlich ist.

In den oben erwähnten, üblich verwendeten Eintragungsformen der Wirksubstanzen wird unnötiger-  
 20 weise der ganze Bereich der Haut beansprucht, womit ein Mehrfaches an effektiv benötigter bräunungs-  
 beeinflussender Wirksubstanz in die Haut eingebracht wird, um im spezifischen Bereich die not-  
 wendige Konzentration zu erreichen.

Es ist daher eine Aufgabe der vorliegenden Erfindung, ein Präparat zu schaffen, mit welchem eine  
 möglichst kleine Menge an Wirksubstanz gezielt in den zu behandelnden Bereich der Oberhaut zuge-  
 25 führt werden kann.

Erfindungsgemäss wird dies durch ein Präparat nach dem Wortlaut nach Anspruch 1 gelöst.

Auf der Suche nach einer geeigneten Eintragungsform resp. von geeigneten Trägern für Wirksub-  
 stanzen zum Einbringen in die Haut wurden überraschenderweise Liposome gefunden, die aus der Medi-  
 30 zin als mögliche Arzneimittel-Träger bereits bekannt sind. Allerdings haben Liposome beim Transport  
 von Arzneimitteln nicht die erhofften und gewünschten Wirkungen für die Heilung von Krankheiten mit  
 sich gebracht. Es hat sich gezeigt, dass Liposome als Arzneiträger ins Kreislaufsystem gegeben dieses  
 nicht verlassen können. Obwohl die Liposomenwand aus körpereigenen Phospholipiden aufgebaut ist,  
 werden die Liposome durch Immunsystemzellen, unerwartet als fremd erkannt, aufgefressen und besei-  
 35 tigt.

Demgegenüber hat sich nun beim Einbringen von kosmetischen Wirksubstanzen überraschenderwei-  
 35 se gezeigt, dass mittels Liposomen als Träger diese Wirksubstanzen gezielt, je nach mittlerer Grösse  
 der Liposomen, in einen bestimmten Bereich resp. in eine bestimmte Schicht der Haut transportiert wer-  
 den können.

Liposome sind künstliche, aus einer oder mehreren Phospholipid-Doppelschichten bestehende kleine  
 40 Hohlkugeln, die im Innern eine wässrige Lösung enthalten. Unter Phospholipiden versteht man Stoffe,  
 die aus Fettsäuren, Glycerin, Phosphorsäure und einer organischen Base, z.B. Cholin, aufgebaut  
 sind. Eines von den bekanntesten Phospholipiden ist z.B. Lecithin.

Ein Phospholipid-Molekül besitzt einen hydrophoben, also einen wasserabstossenden Teil, der aus  
 zwei Fettsäuren besteht, und einen hydrophilen, also einen wasseranziehenden Teil, der aus Phosphor-  
 45 säure und einer organischen Base aufgebaut ist. Beim Schütteln von Phospholipiden mit Wasser ordnen  
 sich die Moleküle zu einer Doppelschicht an. Die wasserabstossenden Teile richten sich nach innen und  
 die wasseranziehenden Teile nach aussen der doppelschichtigen Wand. Also, die Wand eines Liposoms,  
 wenn man sie von aussen nach innen betrachtet, besteht aus einem hydrophilen, zwei hydrophoben Teil-  
 50 en und wieder einem hydrophilen Teil.

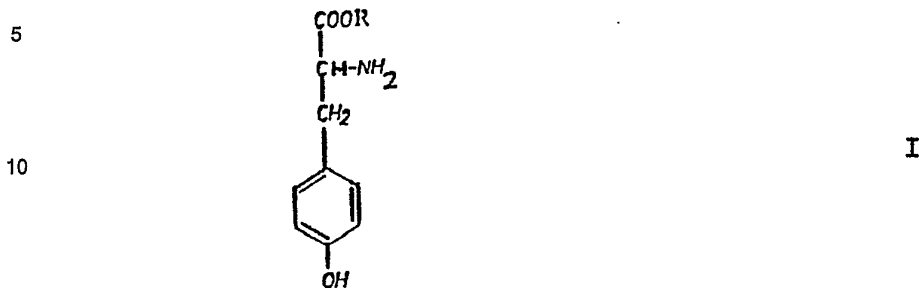
Die Grösse der so hergestellten Liposome variiert je nach der angewandten Methode und des ver-  
 50 wendeten Phospholipids zwischen 0,02 bis 5 Mikrometern. Dank dem spezifischen Verhalten von Phos-  
 pholipiden gegenüber Wasser bilden sich Liposome, die mit Wasser oder wässrigen Lösungen von Sub-  
 stanzen beladen werden können, wie erfindungsgemäss vorgeschlagen mit Wirksubstanzen für die  
 Bräunebeeinflussung der Haut.

Weiter wird erfindungsgemäss vorgeschlagen, dass Wirksubstanzen zur Beeinflussung der Haut-  
 55 bräunung mindestens teilweise in Liposomen als deren Träger enthalten sind.

Weiter wird ein kosmetisches Sonnenschutzpräparat vorgeschlagen, welches nebst mindestens ei-  
 nem UV-Filter mindestens eine die Bräunung der Haut fördernde Wirksubstanz, mindestens teilweise in  
 Liposomen als deren Träger enthält.

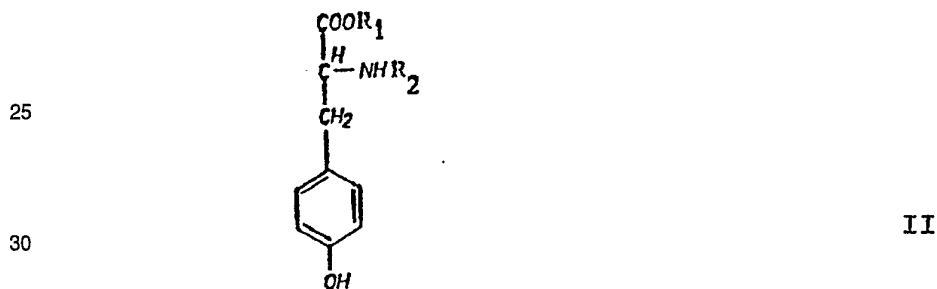
Um gezielt den Bereich der Haut zu erreichen, in welchem die Melanozyten liegen, die für die Bildung  
 60 des Melamins resp. für die Hautbräunung verantwortlich sind, wird vorgeschlagen, dass die Liposome  
 einen mittleren Durchmesser von 10 bis 300 Nanometern, vorzugsweise 10 bis 100 Nanometer, umfas-  
 sen. Weiter wird vorgeschlagen, die mindestens eine Wirksubstanz in die Haut einzubringen, indem die-  
 se Wirksubstanz mindestens teilweise mittels Liposomen in die Haut eingetragen wird, wo sie durch Auf-  
 trennen oder Ausstülpen der Liposomen freigesetzt wird und an die Melanozyten oder deren Umgebung  
 65 abgegeben wird.

Weiter wird ein Präparat vorgeschlagen, welches als Wirksubstanz Tyrosin und/oder mindestens ein Tyrosin-Derivat der folgenden Formel



15 R = H-, Äthyl-, Stearyl-  
enthält.

Weiter wird ein Sonnenschutzpräparat vorgeschlagen, welches als Wirksubstanz mindestens eines der folgenden Tyrosin-Derivate



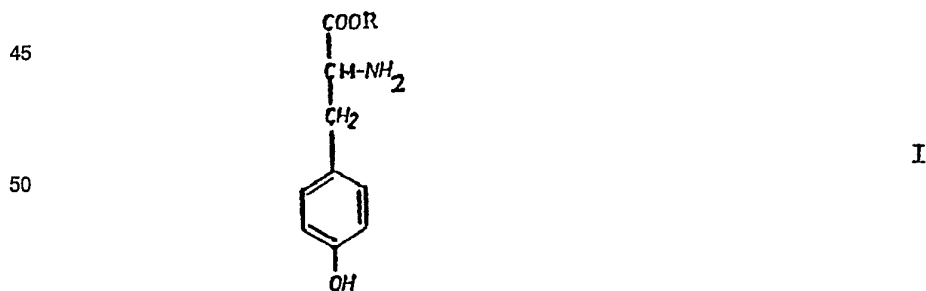
worin  $R_1 = \text{H}-, \text{CH}_3-(\text{CH}_2)_x-$  mit  $x = 1, 2, \dots -20$  und

$R_2 = \text{CH}_3\text{CO}-, \text{CH}_3-(\text{CH}_2)_y\text{CO}-$ , mit  $y = 1, 2 \dots -20$  ist, enthält.

35 Analog kann ein Sonnenschutzpräparat ebenfalls als Wirksubstanz Tyrosin-D-Glucose-Ester und/oder L-Tyrosin-Arginat enthalten.

Zur Beschleunigung der Melanin-Bildung in der Haut wird weiter vorgeschlagen, dass ein Sonnenschutzpräparat Tyrosinase als Enzym enthält.

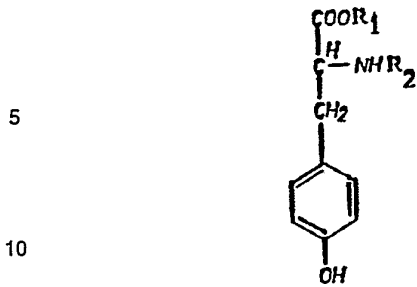
40 Ein weiter vorgeschlagenes Sonnenschutzpräparat enthält mindestens einen UV-Filter und als Wirksubstanzen einen Aktivator und mindestens Tyrosin und/oder ein Tyrosin-Derivat der nachstehenden Formeln



55 R = H-, Äthyl-, Stearyl-

60

65

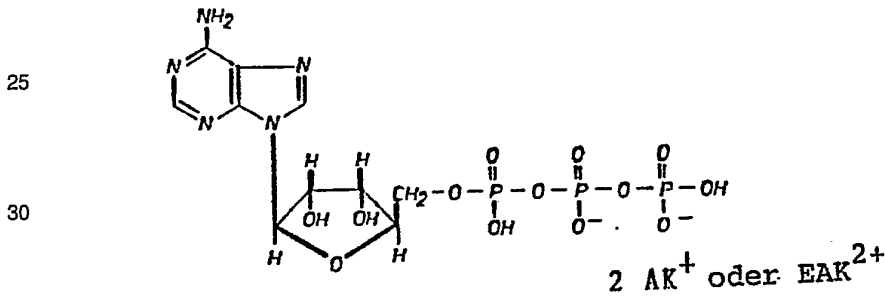


II

worin  $R_1 = H-, CH_3-(CH_2)_x-$  mit  $x = 1, 2, \dots -20$  und  
 $R_2 = CH_3CO-, CH_3-(CH_2)_yCO-$ , mit  $y = 1, 2 \dots -20$  ist,  
 und/oder Tyrosin-D-Glycose-Ester und/oder L-Tyrosin-Arginat.

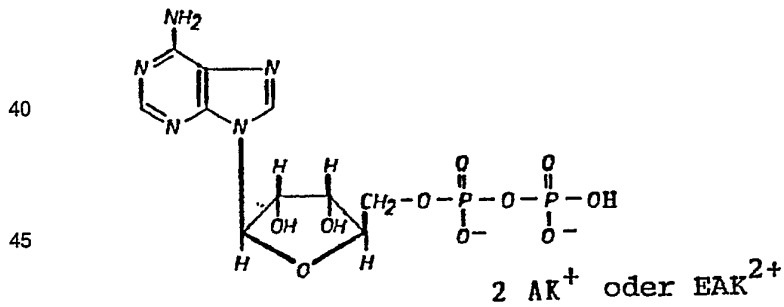
15 Im weiteren wird ein Präparat vorgeschlagen, welches als Wirksubstanz mindestens ein Melanozyten  
 stimulierendes Hormon umfasst.

20 Als Aktivator-Wirksubstanz in einem Sonnenschutzpräparat wird ein Alkali- und/oder Erdalkalisalz  
 einer Adenosin 5'-phosphorsäure und/oder ein Gemisch eines Alkali- und/ oder Erdalkalisalzes einer  
 Adenosin-5'-phosphorsäure mit dem entsprechenden Hydrogenphosphat der nachstehenden Formeln



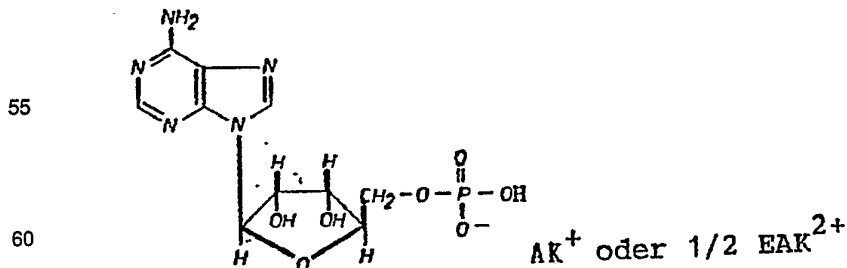
IIIa

(ATP - Salz)



IIIb

(ADP - Salz) + AKH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> oder EAK HPO<sub>4</sub>



IIIc

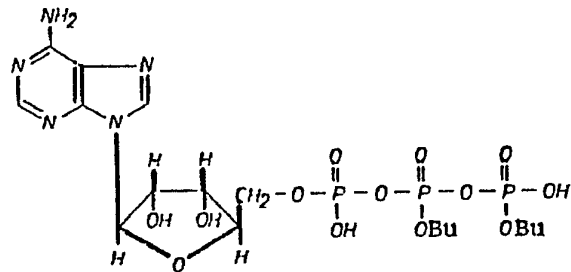
(AMP Salz) + 2AKH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> oder EAK HPO<sub>4</sub>

65 worin AK = Alkali- und EAK = Erdalkali- ist, und/oder ein Butylester einer Adenosin-5'-  
 phosphorsäure der nachstehenden Formeln

ATP-di-n-butylester

5

10



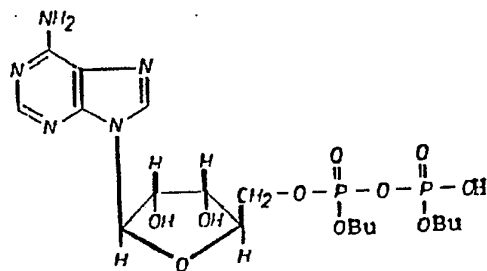
IVa

15

ADP-di-n-butylester

20

25



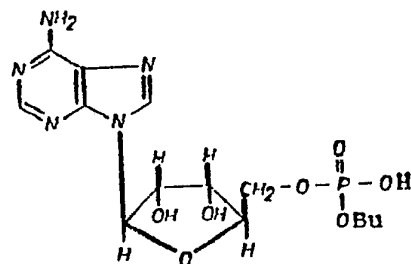
IVb

30

AMP-n-butylester

35

40



IVc

wobei Bu = Butyl ist, vorgeschlagen.

Ebenfalls als Aktivator wird Riboflavin (6,7-Dimethyl-9-ribityl-isoalloxazin) der folgenden Formel

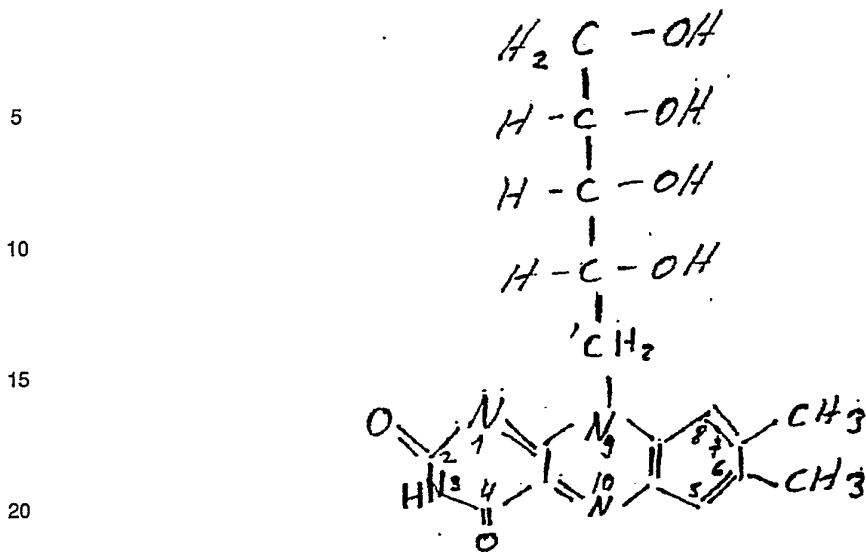
45

50

55

60

65



oder dessen Derivate vorgeschlagen.

25 Als Aktivator in einem Sonnenschutzpräparat kommt ebenfalls ein Purin, wie beispielsweise Xantin, Theophyllin, Theobromin oder Coffein, in Frage.

Folgerichtig wird entsprechend ein Sonnenschutzpräparat vorgeschlagen, das mindestens einen UV-Filter und als Wirksubstanz mindestens Tyrosin und/oder ein Tyrosin-Derivat sowie als Aktivator mindestens eine der oben vorgeschlagenen Verbindungen enthält.

30 Das Präparat zur Bräunungsbeflussung der Haut muss nicht gezwungenermassen ein bräunungsförderndes Präparat sein, da die darin enthaltenen Wirksubstanzen ebenso bräunungshemmend sein können.

35 Entsprechend wird als Wirksubstanz in einem derartigen Präparat Vitamin C vorgeschlagen. Als weitere Wirksubstanz zur Bräunungshemmung der Haut wird Calziumascorbat vorgeschlagen. In einem weiteren derartigen Präparat kann als Wirksubstanz Cystein vorliegen, um die Bräunungshemmung in der Haut zu bewirken. Ebenso können Kombinationen derartiger bräunungshemmender Wirkstoffe aus der Klasse der Reduktone verwendet werden.

Anschliessend wird nun anhand von einigen Rezepturbeispielen von erfindungsgemässen Präparaten betreffend die Bräunungsbeflussung der Haut die Erfindung näher erläutert.

40 Präparat Beispiel 1 (Wirkstoffkonzentrat):

Beispiel 1 betrifft die Herstellung eines Wirkstoffkonzentrates, d.h. das Einbringen von Wirksubstanzen in Liposome, resp. die Bildung der Liposome, die die Wirksubstanz enthalten.

45 Eine Lösung, beispielsweise bestehend aus 5% N-Acetyl-L-tyrosin, 0,9% Natriumhydroxid, 0,5% Adenosintriphosphat Dinatriumsalz, in welcher 4% Sojalecithin suspendiert wurden, wird mit einem Hochdruckhomogenisator, beispielsweise des Fabrikates Mikrofluidizer, durch einen oder mehrere Durchgänge homogenisiert. Mit diesem Verfahren lassen sich Liposome gemäss den Ansprüchen mit einer Teilchengrösse zwischen 10 und 300 nm, je nach Herstellungsbedingungen, produzieren. Gegebenenfalls wird die geforderte Teilchengrösse der Liposome, resp. die gewünschte Fraktion, mittels Zentrifugieren erhalten.

Beispiel 2 (Wirkstoffkonzentrat):

55 Analog zu Beispiel 1 kann ein Wirkstoffkonzentrat erhalten werden, indem eine Lösung aus 1% Tyrosin, 4% Tyrosin-stearylester, 0,6% 6,7-Dimethyl-9-ribityl-isoalloxazin, in welcher wiederum 4% Sojalecithin suspendiert wurden, im Hochdruckhomogenisator homogenisiert wird. Die gewünschte Teilchengrösse-fraktion wird wiederum beispielsweise durch Zentrifugieren erhalten.

60

65

**Beispiel 3 (Sonnenschutzgel):**

	Wirkstoffkonzentrat gemäss Beispiel 1 oder 2	10,0 Gew.-%
5	Ethoxylierter p-Aminobenzoessäureester	10,0 Gew.-%
	Polyglycol 400	5,0 Gew.-%
	Carbopol 940	1,0 Gew.-%
	Triethanolamin	1,8 Gew.-%
10	Imidazolidinylharnstoff	0,3 Gew.-%
	Parfumöl	q.s.
	Wasser	ad 100,0 Gew.-%

**Beispiel 4 (Sonnenschutzcreme):**

	Wirkstoffkonzentrat gemäss Beispiel 1 oder 2	10,0 Gew.-%
20	Ölsäureoleylester	7,0 Gew.-%
	Lanolin	6,0 Gew.-%
	Paraffinöl	6,0 Gew.-%
	Polyvinylalkohol	3,0 Gew.-%
25	Polyoxyäthylenstearat	2,6 Gew.-%
	Bienenwachs	2,5 Gew.-%
	Glycerin	2,0 Gew.-%
	Stearylalkohol	2,0 Gew.-%
30	2-Ethoxyethyl-p-methoxy-zimtsäureester	2,0 Gew.-%
	Cetylalkohol	1,2 Gew.-%
	Proteinhydrolysat	1,0 Gew.-%
35	3-(4-Methylbenzyliden)-Campher	1,0 Gew.-%
	p-Oxy-Benzoessäure-propylester	0,4 Gew.-%
	Parfum	0,4 Gew.-%
40	Wasser	ad 100,0 Gew.-%

Die angeführten Rezepturen umfassen nur einige Wirksubstanzen und mögliche Beispiele von kosmetischen Präparaten. Selbstverständlich lassen sich diese beispielsweise angeführten Rezepturen auf alle beanspruchten Wirksubstanzen und darüber hinaus auch auf weitere, allgemein bekannte, bräunungsbeeinflussende Wirkstoffe übertragen. Auch die Präparation ist beliebig auf andere Anwendungsformen ausdehnbar.

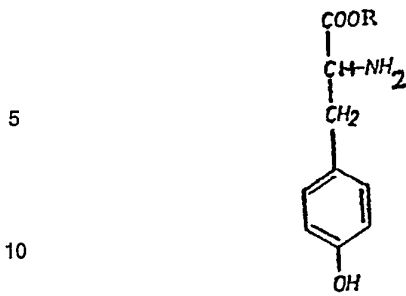
**Patentansprüche**

1. Präparat zum Einbringen mindestens einer Wirksubstanz zur Hautbräunebeeinflussung in die Oberhaut, dadurch gekennzeichnet, dass die Wirksubstanz mindestens teilweise in Liposomen als deren Träger enthalten ist.

2. Kosmetisches Sonnenschutzpräparat nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass es mindestens eine die Bräunung der Haut fördernde Wirksubstanz, mindestens teilweise in Liposomen als deren Träger vorliegend, und mindestens einen UV-Filter enthält.

3. Kosmetisches Sonnenschutzpräparat nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, dass die Liposomen einen mittleren Durchmesser von 10–300 nm (Nanometer), vorzugsweise 10–100 nm umfassen.

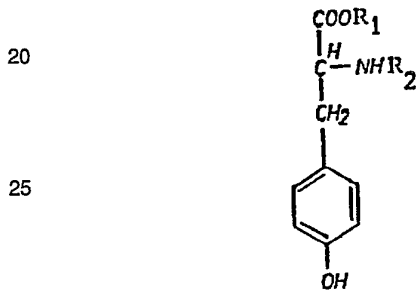
4. Präparat nach einem der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, dass es als Wirksubstanz Tyrosin und/oder mindestens ein Tyrosin-Derivat der folgenden Formel



I

R = H-, Äethyl-, Stearyl-  
enthält.

15 5. Präparat nach einem der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, dass es als Wirksubstanz mindestens eines der folgenden Tyrosin-Derivate



II

30 worin R<sub>1</sub> = H-, CH<sub>3</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>x</sub>- mit x = 1, 2, ... -20 und  
R<sub>2</sub> = CH<sub>3</sub>CO-, CH<sub>3</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>y</sub>CO-, mit y = 1, 2 ... -20 ist,  
enthält.

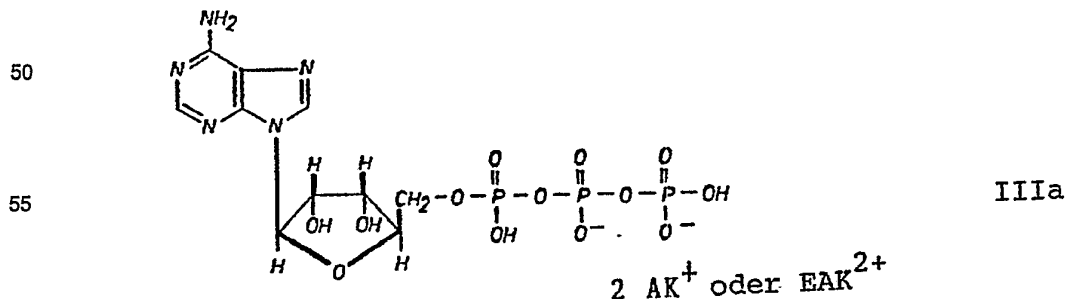
35 6. Präparat nach einem der Ansprüche 1 bis 3 oder 5, dadurch gekennzeichnet, dass es als Wirksubstanz Tyrosin-D-Glucose-Ester und/oder L-Tyrosin-Arginat enthält.

7. Präparat nach einem der Ansprüche 1 bis 5, dadurch gekennzeichnet, dass die Wirksubstanz Tyrosinase als Enzym umfasst.

8. Kosmetisches Sonnenschutzpräparat nach einem der Ansprüche 1 bis 7, dadurch gekennzeichnet, dass es mindestens einen UV-Filter und als Wirksubstanz einen Aktivator und mindestens Tyrosin und/oder ein Tyrosin-Derivat nach einem der Ansprüche 4, 5 oder 6 umfasst.

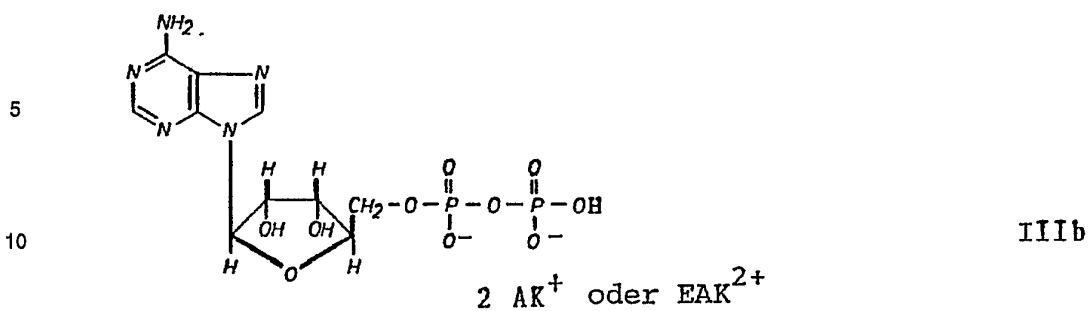
40 9. Präparat nach einem der Ansprüche 1 bis 8, dadurch gekennzeichnet, dass es als Wirksubstanz mindestens ein Melanozyten-stimulierendes Hormon umfasst.

10. Präparat nach einem der Ansprüche 1 bis 9, dadurch gekennzeichnet, dass es als Wirksubstanz mindestens ein Alkali- und/oder Erdalkalisalz einer Adenosin-5'-phosphorsäure und/oder ein Gemisch eines Alkali- und/oder Erdalkalisalzes einer Adenosin-5'-phosphorsäure mit dem entsprechenden Hydrogenphosphat der nachstehenden Formeln

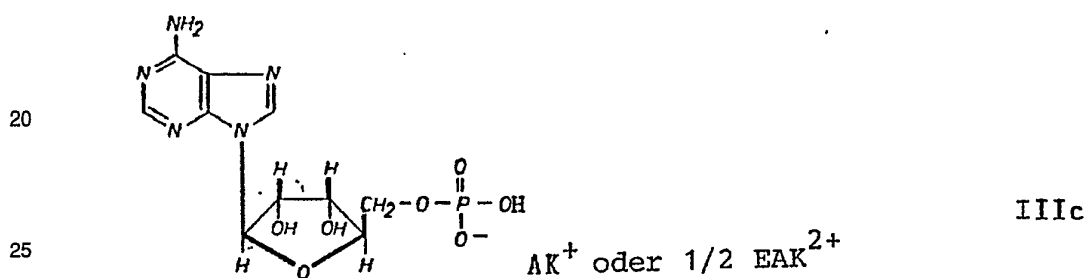


IIIa





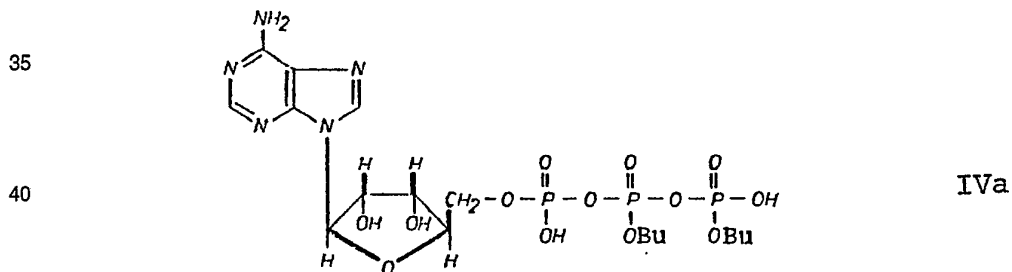
(ADP-Salz) +  $\text{AKH}_2\text{PO}_4$  oder  $\text{EAK HPO}_4$



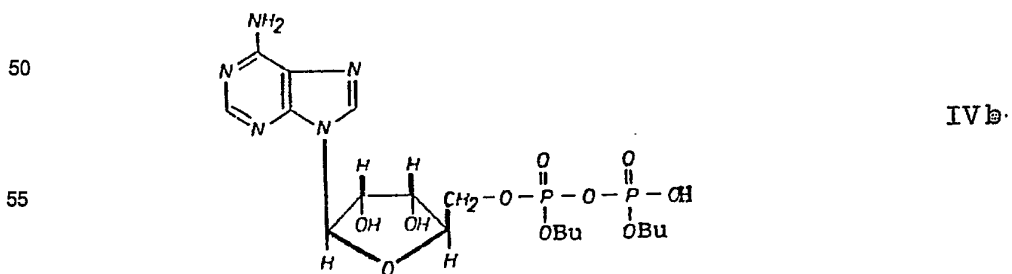
(AMP-Salz) +  $\text{AKH}_2\text{PO}_4$  oder  $\text{EAK HPO}_4$

worin AK = Alkalierelement und EAK = Erdalkalierelement ist, und/odereine Butylester einer Adenosin-5'-phosphorsäure der nachstehenden Formeln

ATP-n-butylester



ADP-n-butylester



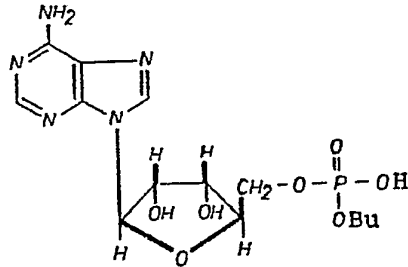
60

65

AMP-n-butylester

5

10



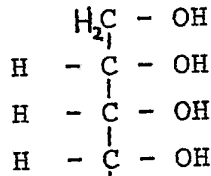
IVc

15

wobei Bu = Butyl ist, enthält.

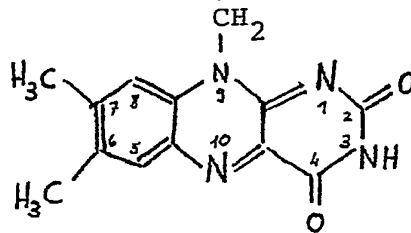
11. Präparat nach einem der Ansprüche 1 bis 10, dadurch gekennzeichnet, dass es als Wirksubstanz Riboflavin (6,7-Dimethyl-9-ribityl-isoalloxazin) der folgenden Formel

20



V

25



30

35

oder Derivate davon enthält.

12. Präparat nach einem der Ansprüche 1 bis 11, dadurch gekennzeichnet, dass es als Wirksubstanz mindestens ein Purin, wie beispielsweise Xantin, Theophyllin, Theobromin oder Coffein enthält.

40

13. Kosmetisches Sonnenschutzpräparat nach einem der Ansprüche 1 bis 12, dadurch gekennzeichnet, dass es mindestens einen UV-Filter und als Wirksubstanz mindestens Tyrosin und/oder ein Tyrosin-Derivat sowie als Aktivator mindestens ein Adenosin 5-Phosphorsäurederivat nach Anspruch 10 enthält.

45

14. Präparat nach einem der Ansprüche 1 oder 3, dadurch gekennzeichnet, dass es eine bräunungshemmende Wirksubstanz enthält.

50

15. Präparat nach einem der Ansprüche 1, 3 oder 14, dadurch gekennzeichnet, dass es als Wirksubstanz Vitamin C und/oder Calciumascorbat und/oder Cystein und/oder andere Reduktone enthält.

55

60

65