



(10) **DE 10 2011 112 092 B4** 2021.08.26

(12)

Patentschrift

(21) Aktenzeichen: **10 2011 112 092.4**
(22) Anmeldetag: **02.09.2011**
(43) Offenlegungstag: **07.03.2013**
(45) Veröffentlichungstag
der Patenterteilung: **26.08.2021**

(51) Int Cl.: **A61K 8/97 (2017.01)**
A61Q 19/08 (2006.01)

Innerhalb von neun Monaten nach Veröffentlichung der Patenterteilung kann nach § 59 Patentgesetz gegen das Patent Einspruch erhoben werden. Der Einspruch ist schriftlich zu erklären und zu begründen. Innerhalb der Einspruchsfrist ist eine Einspruchsgebühr in Höhe von 200 Euro zu entrichten (§ 6 Patentkostengesetz in Verbindung mit der Anlage zu § 2 Abs. 1 Patentkostengesetz).

(73) Patentinhaber:
**BHI Beauty & Health Investment Group
Management GmbH, 85774 Unterföhring, DE**

(74) Vertreter:
**btb IP Bungartz Baltzer Partnerschaft mbB
Patentanwälte, 50670 Köln, DE**

(72) Erfinder:
**Asam, Marcus, 85774 Unterföhring, DE; Asam,
Mirjam, 85774 Unterföhring, DE; Ritter-Faizade,
Ulrike, Dr., 82152 Planegg, DE**

(56) Ermittelter Stand der Technik:

DE	10 2009 027 024	A1
US	2007 / 0 110 731	A1

(54) Bezeichnung: **Kosmetische Wirkstoffzubereitung zur Steigerung der langfristigen epidermalen Vitalität der Haut**

(57) Hauptanspruch: Kosmetische Wirkstoffzubereitung zur Steigerung der langfristigen epidermalen Vitalität und Reduktion der Falttiefe einer Haut, wobei die Wirkstoffzubereitung mindestens 18 % eines Traubenkernextrakts, mindestens 10 % eines Traubentrieb- und/oder Traubenschalen-Extrakts, mindestens 0,5 % eines Polysaccharids aufweist, dadurch gekennzeichnet, dass die Wirkstoffzubereitung mindestens 0,0005 % eines Eisenpeptids enthält.

Beschreibung

[0001] Es ist bekannt, dass äußere Umwelteinflüsse wie beispielsweise UVB-Strahlung, ionisierende Strahlung wie Röntgenstrahlung, Gamma-Strahlung und Beta-Strahlung sowie verschiedene chemische Substanzen die Haut schädigen. Die Epidermis der Haut kann diese Schädigungen bis zu einem gewissen Maß reparieren. Sind die Schädigungen jedoch zu groß, so kommt es zu entzündlichen Reaktionen insbesondere in der Epidermis, die das Hautbild erheblich verschlechtern und langfristig zu vermehrter Faltenbildung führen.

[0002] Aus der WO 02/080875 A2 ist bekannt, dass Retinol in kosmetischen Wirkstoffzubereitungen eine lang andauernde Anti-Falten-Wirkung sowie radikalfangende Wirkung besitzt. Allerdings ist Retinol relativ instabil, so dass es seine vorteilhafte Wirkung nur für sehr geringe Zeit entfalten kann. Aus diesem Grund schlägt diese Druckschrift vor, statt Retinol Retinylpalmitat einzusetzen, was den Retinylrest entsprechend stabilisiert. Inzwischen hat sich Retinylpalmitat als Mittel erster Wahl für kosmetische Produkte mit Anti-Aging oder Faltentiefen reduzierende Wirkung etabliert. Neben der besonderen Eignung für die alternde Haut ist Vitamin A dafür bekannt, dass es die Regeneration UV-geschädigter Haut unterstützt und die natürlichen Hautfunktionen verbessert.

[0003] Aus der US 2007/0110731 A1 ist eine Formulierung zur Zellgeneration bekannt, welche insbesondere Resveratrol und organische Säuren enthält. Diese Druckschrift offenbart außerdem den Einsatz eines Eisenpeptides, ohne jedoch die konkrete Wirkung dieses Wirkstoffes im Zusammenhang mit weiteren Wirkstoffen zu nennen.

[0004] Aus der DE 10 2009 027 024 A1 ist eine gattungsgemäße Wirkstoffformulierung für Antifalten-Kosmetika bekannt. Diese enthält unter anderem Polyphenole, Resveratrol, Isoleucin und Octansäure. Diese Wirkstoffkombination besitzt eine gute faltenglättende und antioxidierende Wirkung. Sie bildet daher den Ausgangspunkt der vorliegenden Erfindung.

[0005] Der Erfindung liegt die Aufgabe zugrunde, eine kosmetische Wirkstoffzubereitung zur Steigerung der langfristigen epidermalen Vitalität der Haut bei gleichzeitiger Reduktion von Falten zu schaffen.

[0006] Diese Aufgabe wird mit den Merkmalen des Patentanspruchs 1 gelöst.

[0007] Die erfindungsgemäße kosmetische Wirkstoffzubereitung gemäß Anspruch 1 weist mindestens 18 % eines Traubenkernextrakts und mindestens 10 % eines Traubentrieb- und/oder Traubenschalen-Extrakts auf. Diese Extrakte werden vielfach in kosmetischen Produkten eingesetzt und haben insbesondere eine hautglättende sowie Anti-Aging-Wirkung. Außerdem enthält diese kosmetische Wirkstoffzubereitung mindestens 0,5 % eines Polysaccharids. Dieses besitzt eine hohe Wasserspeicherwirkung und kann demnach entsprechend große Wassermengen in die Haut einbringen. Damit besitzt dieser Extrakt ebenfalls eine hautglättende Wirkung, wobei zusätzlich entzündliche Reaktionen reduziert sind. Schließlich enthält die kosmetische Wirkstoffzubereitung noch mindestens 0,005 % eines Eisenpeptides. Eisen ist eigentlich als entzündungsfördernde Substanz bekannt. Dennoch wurde festgestellt, dass bei Anwesenheit insbesondere des Traubenkernextrakts in der kosmetischen Wirkstoffzubereitung das Eisenpeptid eine wesentlich stärkere Regenerationswirkung aufweist als Retinylpalmitat. Zwar ist das Retinylpalmitat in seiner regenerativen Wirkung schneller als das Eisenpeptid, bereits nach 48 Stunden konnte jedoch beim Eisenpeptid in Anwesenheit des Traubenkernextrakts eine wesentlich stärker regenerative Wirkung nachgewiesen werden. Dies ist umso verwunderlicher, als das Eisenpeptid für sich allein genommen überhaupt keine regenerative Wirkung aufweist, sondern im Gegenteil sogar geringfügig entzündungsfördernd ist. Der genaue chemische Wirkmechanismus, der zu diesem überraschenden Ergebnis führt, ist gegenwärtig ungeklärt.

[0008] Gemäß Anspruch 2 ist es vorteilhaft, wenn der Traubenkernextrakt oligomeres Polyphenol enthält. Diese Substanz wirkt als Radikalfänger und schützt damit die Haut vor Umwelteinflüssen.

[0009] Enthält der Traubentrieb- und/oder Traubenschalenextrakt gemäß Anspruch 3 Resveratrol, so ergibt sich eine vorteilhafte Anti-Aging-Wirkung.

[0010] Zur Erzielung einer besonders guten Wasserspeicherwirkung enthält das Polysaccharid gemäß Anspruch 4 Mannose, Xylose und/oder Glucuronsäure, vorzugsweise kombiniert im Polymer.

[0011] Gemäß Anspruch 5 ist es günstig, wenn das Eisenpeptid wenigstens eine der Aminosäuren Histidin, Alanin, Threonin und Isoleucin aufweist. Diese Aminosäuren werden insbesondere zum Aufbau der Bindegewebsstruktur in der Epidermis benötigt und fördern daher die Hautregeneration.

[0012] Eine kosmetische Zubereitung gemäß Anspruch 6 enthält die oben beschriebene kosmetische Wirkstoffzubereitung und mindestens eine Fettsäure. Diese erleichtert das Auftragen auf die Haut und verleiht ihr eine angenehme Konsistenz.

[0013] Für diese Fettsäure hat sich gemäß Anspruch 7 eine Linolsäure und/oder Oktansäure in Triglycerid-Form bewährt, die von der Haut gut aufgenommen werden kann.

[0014] Zur Anpassung des pH-Wertes enthält die Zubereitung gemäß Anspruch 8 mindestens eine organische Säure und/oder anorganische Lauge mit einer Kohlenstoffkette, welche mindestens drei Kohlenstoffatome aufweist. Damit ist diese organische Säure hinreichend schwach, um selbst nicht als Auslöser von Entzündungsreaktionen zu dienen.

[0015] Gemäß Anspruch 9 ist es vorteilhaft, wenn die organische Säure eine Hydroxypropan-Tricarbonsäure ist. Diese Säure ist natürlichen Ursprungs und hinreichend hautverträglich. Falls der pH-Wert zu niedrig ist wird zur Einstellung des pH-Werts Natronlauge eingesetzt, die ebenfalls hautverträglich ist.

Testformulierung 1

[0016] Eine patentgemäße Testformulierung 1 besteht aus:

- 88,88 % Wasser,
- 6,00 % Methylpropandiol als Lösungsmittel,
- 3,00 % Caprylsäure in Triglycerid Form,
- 0,70 % Inulin als Trägermaterial,
- 0,482485 % Glycerin,
- 0,10 % eines Natriumglutamats als Emulgator,
- 0,02 % Zitronensäure,
- 0,0025 % Phenoxyethanol als Konservierungsmittel und
- 0,8150515 % einer Wirkstoffzubereitung.

[0017] Diese Wirkstoffzubereitung enthält:

- 61 % Traubenkernextrakt,
- 37 % Traubentrieb-Extrakt,
- 1,998 % Polysaccharid und
- 0,002 % Eisenhexapeptid.

[0018] Zur Untersuchung der Testformulierung 1 wurde ein Vollhautmodell erstellt, welches ein humanes, bioartifizielles Hautfragment ist. Dieses besteht aus einer schwammartig aufgebauten Collagen-Matrix, in der menschliche, dermale Fibroblasten eingesät wurden. Auf dieser künstlichen, aber lebenden Dermis liegt ein aus menschlichen Keratinozyten bestehendes äquivalent zu einer Epidermis auf. Dieses Vollhautmodell wird unter optimierten Bedingungen kultiviert, es enthält jedoch keine Hautpigmente, da keinerlei Melanocyten enthalten sind. Da Hautpigmente bekanntermaßen einen sehr effektiven UV-Schutz darstellen, reagiert dieses Vollhautmodell besonders empfindlich auf UVB-Strahlung.

[0019] Diese Vollhautmodelle wurden mittels UVB-Strahlung milde irritiert. Dies bedeutet, dass die Bestrahlungsdosis so schwach gewählt wurde, dass keine nachhaltige apoptotische Veränderung des Gewebes sichtbar ist. Die gesamte eingebrachte Strahlungsdosis betrug 40 mJ/cm² in einem Wellenlängenbereich zwischen 290 nm und 320 nm.

[0020] Durch diese Bestrahlung insbesondere mit UVB-Licht ergibt sich eine Vorschädigung der Hautmodelle, welche gewisse entzündliche Reaktionen im Hautmodell hervorruft. Der Einsatz des Hautmodells gegenüber

echten Probanden hat insbesondere den Vorteil, dass exakt definierte Versuchsbedingungen vorliegen, zumal der Hautzustand vor Beginn der Applikation der Testformulierung einwandfrei definiert ist. Damit ergeben sich zuverlässige Aussagen über die Wirksamkeit verschiedener Testformulierungen.

[0021] Sowohl 24 Stunden als auch 48 Stunden nach Auftragen der Testformulierung auf das vorgeschädigte Hautmodell wurde die Sekretion des menschlichen pro-inflammatorischen Zytokins Interleukin-6 im Hautmodell analysiert. Dieser Wert zeigt eine entzündliche Reaktion im Hautmodell an und sollte im Idealfall möglichst niedrig sein. 24 Stunden nach Auftragen der Testformulierung 1 betrug dieser Interleukin-6-Wert 13.000 pg/ml. 48 Stunden nach Applikation der Testformulierung 1 erreichte der Interleukin-6-Wert 7.000 pg/ml.

[0022] Diese beiden Werte wurden mit zwei unbehandelten Hautmodellen verglichen. In der Vergleichsprobe A wurde das Hautmodell in keiner Weise vorgeschädigt, so dass der native Interleukin-6-Wert erfasst wird. Dieser betrug etwa 5.000 pg/ml. Bei einer Testprobe B wurde dagegen das Hautmodell in gleicher Weise wie bei der Testformulierung 1 durch DTV-Strahlen vorgeschädigt, ohne dass eine regenerative Formulierung aufgetragen wurde. Nach 24 Stunden ergab sich ein Interleukin-6-Wert von 15.000 pg/ml, der 48 Stunden nach Vorschädigung auf etwa 10.000 pg/ml absank. Die Testformulierung 1 zeigt demnach einen Interleukin-6-Wert, der insbesondere 48 Stunden nach Applikation der Testformulierung 1 näher an der nicht vorgeschädigten Probe liegt als an der unbehandelten aber vorgeschädigten Probe. Demnach wurde gezeigt, dass mehr als die Hälfte der durch die UV-Bestrahlung hervorgerufenen entzündlichen Reaktionen durch den Einsatz der Testformulierung 1 abgeklungen sind. Insbesondere wenn man berücksichtigt, dass Eisen eigentlich entzündungsfördernd wirkt, ist dieses Ergebnis überraschend.

Testformulierung 2

[0023] Diese Wirkstoffzubereitung enthält:

- 89,38 % Wasser,
- 6,00 % Methylpropandiol als Lösungsmittel,
- 3,00 % Caprylsäure in Triglycerid Form,
- 0,70 % Inulin als Trägermaterial,
- 0,10 % eines Natriumglutamats als Emulgator,
- 0,02 % Zitronensäure und
- 0,80 % einer Wirkstoffzubereitung.

[0024] Diese Wirkstoffzubereitung enthält:

- 62,5 % Traubenkernextrakt und
- 37,5 % Traubetrieb-Extrakt.

[0025] Diese Testformulierung 2 dient als Referenz für die Testformulierung 1, da hier insbesondere auf den Zusatz des Eisenpeptids verzichtet wurde. Die Testformulierung 2 wurde in gleicher Weise wie die Testformulierung 1 an einem entsprechenden Vollhautmodell untersucht und dabei wiederum der Interleukin-6-Wert nach 24 Stunden und 48 Stunden ermittelt. Der Interleukin-6-Wert betrug nach 24 Stunden etwa 13.000 pg/ml und nach 48 Stunden etwa 10.000 pg/ml. Dieser Wert liegt daher signifikant über dem der Testformulierung 1, so dass ein bedeutender, entzündungshemmender Beitrag vom Eisenpeptid belegt ist.

Testformulierung 3

[0026] Diese Wirkstoffzubereitung enthält:

- 88,79 % Wasser,
- 6,00 % Methylpropandiol als Lösungsmittel,
- 3,00 % Caprylsäure in Triglycerid Form,
- 0,70 % Inulin als Trägermaterial,
- 0,482485 % Glycerin,
- 0,10 % eines Natriumglutamats als Emulgator,

0,01 % Zitronensäure,
0,0025 % Phenoxyethanol als Konservierungsmittel,
0,000002 % Tocopherol zur Stabilisierung des Retinylpalmitats und
0,915013 % einer Wirkstoffzubereitung.

[0027] Diese Wirkstoffzubereitung enthält:

54,64 % Traubenkernextrakt,
32,79 % Traubentrieb-Extrakt,
10,93 % Retinylpalmitat,
1,638 % Polysaccharid und
0,002 % Eisenhexapeptid.

[0028] Die Testformulierung 3 unterscheidet sich von der Testformulierung 1 insbesondere durch die signifikante Zugabe von ca. 11 % Retinylpalmitat. Retinylpalmitat wird in der Dermatologie zur Regeneration von lichtgeschädigter Haut eingesetzt.

[0029] Es ist in vielen kosmetischen Produkten im Einsatz. Die Testformulierung 3 wurde in gleicher Weise wie die Testformulierung 1 untersucht. Dabei ergaben sich Interleukin-6-Werte von 8.000 pg/ml nach 24 Stunden und etwa 11.000 pg/ml nach 48 Stunden.

[0030] Der sehr gute Interleukin-6-Wert nach 24 Stunden ist durchaus verständlich und zeigt die bekannte, günstige regenerierende Wirkung des Retinylpalmitats. Die Wirkung dieses regenerierenden Wirkstoffs ist jedoch nur von extrem kurzer Dauer und bereits nach 48 Stunden praktisch erschöpft. Insbesondere ergibt sich nach 48 Stunden eine wesentlich schwächere regenerierende Wirkung als bei der Testformulierung 1. Dieses Ergebnis ist überraschend und mit dem gängigen Verständnis des Durchschnittsfachmanns nicht erklärbar. Insbesondere zeigt sich dadurch, dass Retinylpalmitat nicht in der Lage ist, die vorgeschädigte Epidermis langfristig zu regenerieren.

[0031] Testformulierung 4

89,27 % Wasser,
6,00 % Methylpropandiol als Lösungsmittel,
3,00 % Caprylsäure in Triglycerid Form,
0,70 % Inulin als Trägermaterial,
0,10 % eines Natriumglutamats als Emulgator,
0,03 % Zitronensäure,
0,000002 % Tocopherol und
0,899998 % einer Wirkstoffzubereitung.

[0032] Diese Wirkstoffzubereitung enthält:

55,55 % Traubenkernextrakt,
33,33 % Traubentrieb-Extrakt und
11,12 % Retinylpalmitat.

[0033] Die Testformulierung 4 unterscheidet sich von der Testformulierung 3 im Wesentlichen durch Weglassen des Eisenpeptids. Damit zeigt die Testformulierung 4 die Wirkung des Retinylpalmitats ohne Anwesenheit des Eisenpeptids.

[0034] Die Testformulierung 4 wurde wiederum in gleicher Weise wie die Testformulierung 1 untersucht. 24 Stunden nach Applikation der Testformulierung 4 betrug der Interleukin-6-Wert 12.000 pg/ml. 48 Stunden nach Applikation der Testformulierung 4 betrug er 11.000 pg/ml. Damit zeigt sich, dass das Retinylpalmitat insbesondere bei der Langzeitwirkung 48 Stunden nach Applikation der Testformulierung nachteilig ist und zu ei-

nem Interleukin-6-Wert führt, der nahe dem unbehandelten aber vorgeschädigten Hautmodell liegt. Es ist damit gezeigt, dass bei der Langzeitwirkung das Eisenpeptid zusammen mit dem Traubenkernextrakt und dem Traubentrieb- und/oder Traubenschalen-Extrakt die beste Wirkung zeigt. Das üblicherweise eingesetzte Retinylpalmitat liefert dagegen 48 Stunden nach Applikation keinerlei Wirkung bzw. verschlechtert sogar die Wirkung des Eisenpeptids.

Faltentiefenreduktion

[0035] Die Testformulierung 1 wurde zusätzlich in Bezug auf ihre Wirkung auf die Faltentiefe untersucht. Diese Untersuchungen erfolgten an 30 Probandinnen mit jeweils gesundem Hauttyp. Bei allen Probandinnen wurde vor, 24 Stunden nach und 4 Wochen nach Applizierung der Testformulierung 1 eine Faltentiefenmessung nach Rz-DIN durchgeführt. Auf diese Weise lässt sich sowohl die kurzfristige als auch die langfristige Reduktion der Faltentiefe ermitteln. Die Testformulierung wurde dabei zweimal täglich am Testareal aufgetragen.

[0036] Die Ergebnisse sind in der folgenden Tabelle zusammengefasst.

Probanden-N r.	Vorher Rz-Werte [μm]	Veränderung nach 24 h [%]	Veränderung nach 4 Wochen [%]
1.	162,6	-22,45	-37,95
2.	150,8	-24,93	-46,22
3.	140,0	-21,71	-51,86
4.	157,9	-19,82	-43,83
5.	147,3	-19,01	-49,08
6.	155,8	-24,97	-44,80
7.	171,1	-22,21	-37,11
8.	138,8	-27,52	-49,14
9.	152,9	-23,61	-42,84
10.	141,2	-16,43	-42,28
11.	142,3	-20,45	-48,84
12.	138,6	-24,17	-50,36
13.	146,2	-17,37	-49,59
14.	137,0	-26,13	-49,78
15.	157,0	-17,58	-42,23
16.	154,2	-15,63	-42,67
17.	142,9	-28,13	-46,12
18.	150,8	-20,09	-58,69
19.	144,4	-22,92	-45,01
20.	159,5	-21,07	-43,26
21.	151,5	-26,34	-46,07
22.	162,1	-17,64	-38,93
23.	142,3	-28,60	-50,25
24.	162,2	-20,65	-44,39
25.	183,5	-27,14	-40,16
26.	167,7	-22,00	-41,74
27.	153,1	-17,37	-51,01

Probanden-N r.	Vorher Rz-Werte [μm]	Veränderung nach 24 h [%]	Veränderung nach 4 Wochen [%]
28.	142,0	-20,14	-50,21
29.	156,2	-22,73	-42,89
30.	144,5	-21,87	-52,73

[0037] Die 30 Testpersonen vertrugen im vierwöchigen Anwendungstest nach dermatologisch-klinischen Kriterien die Testformulierung einwandfrei. Es kam in keinem Fall zu unerwünschten oder gar pathologischen Hautveränderungen im Bereich des Testareals. Damit können unerwünschte Hautreaktionen oder insbesondere hautreizende Wirkungen ausgeschlossen werden. Die Hautrauhigkeit und damit die Faltentiefe wurden mit Hilfe einer 3D-Messung der Hautoberfläche gemessen, wobei ein besonderer Algorithmus zur Arealwiederfindung eingesetzt wurde. Dies stellt sicher, dass alle Messwerte aus dem exakt gleichen Hautareal ermittelt wurden. Es zeigte sich eine mittlere Verbesserung der Hautrauhigkeit nach 24 Stunden bei nur einer Anwendung von 22 Nach Durchführung der gesamten vierwöchigen Anwendung betrug die Verbesserung 45,8 %. Diese überraschend guten Werte belegen die Anwendbarkeit der Testformulierung als Antifaltencreme.

Patentansprüche

1. Kosmetische Wirkstoffzubereitung zur Steigerung der langfristigen epidermalen Vitalität und Reduktion der Faltentiefe einer Haut, wobei die Wirkstoffzubereitung mindestens 18 % eines Traubenkernextrakts, mindestens 10 % eines Traubetrieb- und/oder Traubenschalen-Extrakts, mindestens 0,5 % eines Polysaccarids aufweist, **dadurch gekennzeichnet**, dass die Wirkstoffzubereitung mindestens 0,0005 % eines Eisenpeptids enthält.

2. Kosmetische Wirkstoffzubereitung nach Anspruch 1, **dadurch gekennzeichnet**, dass der Traubenkernextrakt oligomeres Polyphenol enthält.

3. Kosmetische Wirkstoffzubereitung nach Anspruch 1 oder 2, **dadurch gekennzeichnet**, dass der Traubetrieb- und/oder Traubenschalen-Extrakt Resveratrol enthält.

4. Kosmetische Wirkstoffzubereitung nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 3, **dadurch gekennzeichnet**, dass das Polysaccarid wenigstens eines der Monomere Mannose, Xylose und Glucuronsäure enthält.

5. Kosmetische Wirkstoffzubereitung nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 4, **dadurch gekennzeichnet**, dass das Eisenpeptid wenigstens eine der Aminosäuren Alanin, Histidin, Isoleucin und Threonin aufweist.

6. Kosmetische Zubereitung mit mindestens 0,005 % einer Wirkstoffzubereitung nach mindestens einen der Ansprüche 1 bis 5, **dadurch gekennzeichnet**, dass die Zubereitung mindestens eine Fettsäure enthält.

7. Kosmetische Zubereitung nach Anspruch 6, **dadurch gekennzeichnet**, dass die Fettsäure Linolsäure und/oder Oktansäure in Triglycerid Form enthält.

8. Kosmetische Zubereitung mit mindestens 0,005 % einer Wirkstoffzubereitung nach mindestens einen der Ansprüche 1 bis 5, **dadurch gekennzeichnet**, dass die Zubereitung mindestens eine organische Säure mit einer Kohlenstoffkette mit mindestens drei Kohlenstoffatomen und/oder einer anorganischen Lauge aufweist.

9. Kosmetische Zubereitung nach Anspruch 8, **dadurch gekennzeichnet**, dass die organische Säure eine Hydroxypropan-Tricarbonsäure und/oder die anorganische Lauge Natronlauge ist.

Es folgen keine Zeichnungen