

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges
Eigentum

Internationales Büro

(43) Internationales
Veröffentlichungsdatum
3. Oktober 2013 (03.10.2013)



(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 2013/143866 A2

- (51) Internationale Patentklassifikation: Nicht klassifiziert
- (21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP2013/055252
- (22) Internationales Anmeldedatum:
14. März 2013 (14.03.2013)
- (25) Einreichungssprache: Deutsch
- (26) Veröffentlichungssprache: Deutsch
- (30) Angaben zur Priorität:
10 2012 205 062.0 29. März 2012 (29.03.2012) DE
- (71) Anmelder: **BEIERSDORF AG** [DE/DE]; Unnastraße 48,
20253 Hamburg (DE).
- (72) Erfinder: **BIERGIESSER, Helga**; Langenhege 43 a,
21465 Reinbek (DE). **SPOERL, Florian**; Sonnwendstraße
7, 82110 Germering (DE). **KORGE, Sandra**; Buchholzer
Straße 3, 10437 Berlin (DE). **MEYER-KOVAC, Judit**;
Curschmannstraße 11, Hamburg 20251 (DE).
- (81) Bestimmungsstaaten (soweit nicht anders angegeben, für
jede verfügbare nationale Schutzrechtsart): AE, AG, AL,
AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW,
BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DK, DM,

DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT,
HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP,
KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD,
ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI,
NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU,
RW, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ,
TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA,
ZM, ZW.

- (84) Bestimmungsstaaten (soweit nicht anders angegeben, für
jede verfügbare regionale Schutzrechtsart): ARIPO (BW,
GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, SZ,
TZ, UG, ZM, ZW), eurasisches (AM, AZ, BY, KG, KZ,
RU, TJ, TM), europäisches (AL, AT, BE, BG, CH, CY,
CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT,
LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE,
SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA,
GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Veröffentlicht:

- ohne internationalen Recherchenbericht und erneut zu
veröffentlichen nach Erhalt des Berichts (Regel 48 Absatz
2 Buchstabe g)

(54) Title: COSMETIC AND DERMATOLOGICAL PREPARATIONS CONTAINING ONE OR MORE SUBSTANCES WHICH
MODULATE THE GEN FOR THE "KRÜPPEL-LIKE FACTOR 9" (KLF9)

(54) Bezeichnung : KOSMETISCHE UND DERMATOLOGISCHE ZUBEREITUNGEN, ENTHALTEND EINE ODER
MEHRERE SUBSTANZEN, DIE DAS GEN FÜR DEN "KRÜPPEL-LIKE FACTOR 9" (KLF9) MODULIEREN

(57) Abstract: The invention relates to the use of preservatives for stabilizing the circadian physiology and to their use for
modulating the Klf9 gene expression.

(57) Zusammenfassung: Verwendung von Konservierungsstoffen zur Stabilisierung der circadianen Physiologie sowie deren
Verwendung zur Modulierung der Klf9-Genexpression.



WO 2013/143866 A2

Kosmetische und dermatologische Zubereitungen enthaltend eine oder mehrere Substanzen die das Gen für den „*Krüppel-like factor 9*“ (*Klf9*) modulieren

Die Erfindung umfasst kosmetische und dermatologische Zubereitungen enthaltend eine oder mehrere Substanzen die das Gen für den „*Krüppel-like factor 9*“ (*Klf9*) modulieren, insbesondere solche Zubereitungen zur Verwendung auf der Haut oder dem Haar eines Menschen zur Reparatur und Regeneration der menschlichen Haut.

Praktisch alle Funktionen des Menschen verändern sich systematisch im Laufe des Tages und der Nacht, ähnlich einer Sinuswelle mit einem Maximalwert und einem Minimalwert: Aktivitäts- und Stoffwechselphasen schwingen (mit oder ohne Tageslicht) in einem (nicht ganz exakten) 24-Stunden-Rhythmus. Aus diesem Grunde spricht man von dem inneren Rhythmus (Uhr) auch als der circadianen Uhr.

Da in diese Schwingung eingebettet, sich auch der Schlaf, die Zeit der Erholungsvorgänge, befindet, ist ein Verständnis für die Mechanismen (Aufgaben) biologischer Programme umso wichtiger, als unser moderner technisierter (elektifizierter!) Lebensstil die natürlichen Zeitstrukturen von Tag und Nacht immer mehr verwischt.

Wir besitzen unzählige verschiedenste „innere Uhren“, deren oberste Schaltzentrale (der sog. Suprachiasmatische Nucleus) direkt über der Kreuzung der beiden Sehnerven liegt, 2 rechts und links liegende, reiskorngroße Nervenzellverbände.

Der wichtigste Zeitgeber für die innere Uhr ist das Tageslicht. Wie viel oder wie wenig Licht die innere Uhr benötigt, um ihre Wirkung zu entfalten, ist genetisch festgelegt und wird in Form verschiedener Chronotypen vererbt:

Genetische Frühaufsteher brauchen deutlich weniger Licht als die sog. Nachteulen, um wach zu werden, sie sind schon frühmorgens fit und aktiv, werden dafür aber auch früher am

Abend leistungsschwächer und müde. Je älter man wird, umso mehr wird man zum Frühaufsteher.

Aufgrund unterschiedlich langer Lichtperioden reagiert der Organismus in der Morgen- sowie der Abenddämmerung besonders empfindlich auf Lichtunterschiede. Neben dem Tageslicht gibt es aber auch noch eigene Zeitgeber (Rhythmusgeber) wie z.B. regelmäßige Essenszeiten oder regelmäßiges Aufstehen.

Die inneren Uhren bewirken die verschiedensten chemischen und biologischen Prozesse, welche zusammengefasst die Gesundheit, die Leistungsfähigkeit, das Erleben, das Verhalten und die Stimmung grundlegend beeinflussen.

Chronobiologen haben dabei unterschiedliche Zeitqualitäten festgestellt. Beispielsweise haben Schmerzmittel abends eine stärkere Wirkung als morgens. Abends werden Schmerzen aber auch sehr viel stärker empfunden. Nachts sinkt die Körpertemperatur ab, der Kreislauf ist höchst instabil, der Gleichgewichtssinn gestört. Die Verdauungsleistung ist zwischen 13 und 14 Uhr optimal, die Hirnleistung dagegen minimal. Alkohol wird abends erst richtig abgebaut. Wachstum und Regulation des Hormonhaushaltes findet in den nächtlichen Tiefschlafphasen statt, desgleichen die Festigung kognitiver (zuvor erlernter) Fähigkeiten.

Der Schlaf ist diesem circadianen Rhythmus ebenso unterworfen: Er ist ein hoch aktiver Prozess, gegliedert in ganz verschiedene Schlafstadien.

Die circadiane Rhythmik ist eine wichtige regulatorische Funktion, die auch Hautzellen für die Regeneration und Revitalisierung im Sinne eines frischeren Aussehens brauchen.

Die Epidermis lässt sich in Zellfraktionen mit hoher Zellteilungskapazität bzw. Zellteilungsrate (Stammzellen und sogenannte transient amplifizierende Keratinozyten) und nicht proliferative, stratifizierte Zellfraktionen, die den Großteil der Epidermis bilden, unterteilen.

Zu Abbildung 1: Regulation und Funktion von Klf9.

(a) Klf9 Genexpression in epidermalen Stammzellen (Stem Cell), transient amplifizierenden Keratinozyten (TA Cell) und stratifizierter Epidermis (Epidermis) in n=3 Spendern. Expressionslevel sind relativ zur Stammzellfraktion dargestellt.

(b) Zellzahlbestimmung primärer Keratinozyten mit genomisch integriertem Überexpressionskonstrukt für das Kontrollprotein Green Fluorescent Protein (GFP OE) oder KLF9 (KLF9 OE), n=10 Messungen.

(c) Zellzahlbestimmung primärer Keratinozyten mit genomisch integriertem short hairpin (sh) RNA Konstrukten zur Unterdrückung der Klf9 Genexpression. non silencing (ns) control: unspezifische shRNA. Klf9 #1 und #3: spezifische shRNA gegen Klf9. Messwerte sind relativ zur ns control angegeben (n=3).

(d) Keratinozyten wurden mit der angegebenen Dosis UVB bestrahlt und 3h sowie 24h nach Bestrahlung geerntet. Fehlerbalken: Standardabweichung. (**) Signifikanzniveau $p < 0.05$.

Keratinozyten stammen von epidermalen Stammzellen ab, die sich im Bereich des *Stratum basale* oder aber im Bereich der äußeren Wurzelscheide der Haarfollikel befinden. Sie durchwandern, während sie von nachkommenden Zellen nach oben geschoben werden, mehrere Stadien der Entwicklung, bis sie im *Stratum corneum* eine Schicht aus abgeflachten, toten Korneozyten bilden.

Die Zeit zwischen Differenzierung im *Stratum basale* und Abschilferung als Korneozyt im *Stratum disjunctum* beträgt etwa einen Monat, kann aber bei bestimmten Erkrankungen, z.B. Psoriasis, verkürzt sein.

Während dieser Differenzierung verändert der Keratinozyt stetig seine Form und geometrische Ausrichtung. Im *Stratum basale* entstehen die Keratinozyten aus epidermalen Stammzellen und besitzen eine ungefähr zylindrische Form.

Im *Stratum spinosum* beginnt der Umbau der Zellen mit einer Volumenzunahme sowie einer Änderung der Zellachse in eine eher horizontale Richtung. Es werden Keratohyalinkörner gebildet und die Umbauvorgänge schreiten rasch fort. Es kommt zu Abplattung der Zellen, dem Verlust des Zellkernes, zur Schrumpfung aufgrund von Flüssigkeitsverlust sowie schließlich zur Verhornung. In dem folgenden *Stratum corneum* (Hornschicht) kann man keine Keratinozyten mehr nachweisen. Aus Keratinozyten wurden Korneozyten.

Das *Stratum corneum* bildet eine Barriere, die Fremdkörper und Keime abhält und den Körper vor Austrocknung schützt.

Keratinocyten sind aktiv an der Immunantwort, an Entzündungsprozessen und bei der Wundheilung beteiligt. Sie können eine Vielzahl von Zytokinen, Wachstumsfaktoren und sogar Komplementfaktoren produzieren. Bei vielen chronisch entzündlichen Hauterkrankungen werden insbesondere TNF-alpha und IL-1, aber auch viele andere Interleukine und Chemokine freigesetzt.

Keratinocyten tragen zum UV-Schutz bei, indem sie Melanosomen (melaninhaltige Vesikel) von Melanocyten aufnehmen. Das Melanin wird um den Zellkern gelagert und schützt diesen vor UV-bedingten Schäden.

Organismen sind natürlicherweise einem durch die Erdrotation bedingten Tag-Nacht-Zyklus ausgesetzt, was zu einer evolutionären Anpassung von Physiologie und Verhalten nahezu aller Lebewesen an diese Rhythmik geführt hat.

Auf molekularer Ebene haben sich evolutionär hoch konservierte endogene Regulationsmechanismen gebildet, die eine Steuerung physiologischer Prozesse in einem circadianen (~24 h) Rhythmus ermöglichen. In Säugetieren dient der Suprachiasmatische Nucleus (SCN) des Hypothalamus als zentraler Taktgeber der circadianen Uhr. Zur Synchronisation von physiologischen Prozessen in peripheren Organen steuert der SCN u.a. die zyklische Ausschüttung bestimmter Hormone (z.B. Cortisol, Melatonin), die Temperaturhomöostase und neuronale Signale.

Neben der zentralen Steuerung besitzen nahezu alle Organe auf zellulärer Ebene einen autonomen Mechanismus zur Erzeugung circadianer Rhythmen. Auf molekularer Ebene wird der circadiane Rhythmus durch selbstregulierende Rückkopplungsschleifen gebildet, die eine zyklische Expression von Genen und entsprechenden Proteinen des molekularen Uhrwerks ermöglichen. Periphere Oszillatoren sind essentiell für die circadiane Steuerung gewebsspezifischer zellulärer und physiologischer Prozesse.

Hierbei wird die tageszeitabhängige Regulation von Physiologie und Metabolismus maßgeblich durch die circadiane Kontrolle von gewebsspezifischen Genregulatoren (sog. Transkriptionsfaktoren) oder zentralen Enzymen gesteuert. Die Kontrolle von circadian regulierten Genen weist starke Variationen zwischen verschiedenen Geweben auf, was auf spezifische Funktionen der circadianen Uhr in einzelnen Organen hindeutet. Neuere Studien liefern zunehmend Hinweise auf eine circadiane Steuerung von Zellteilungsprozessen durch Uhr-kontrollierte Zellzyklusregulatoren. Demensprechend führt eine systematische Störung

des circadian Systems zu vermehrtem Auftreten von Krankheiten, die mit dem Verlust von Proliferationskontrolle assoziiert sind (z.B. Krebs).

Obwohl die Haut als äußerste Barriere zwischen Organismus und Umwelt in besonderem Maße tageszeitlichen Variationen der Umwelt (z.B. Temperatur, UV-Strahlung) ausgesetzt ist, sind bisher erstaunlich wenige Untersuchungen zur Charakterisierung des circadianen Systems in der Haut durchgeführt worden.

Untersuchungen an Mausmodellen zeigten rhythmische Genexpression von Clock-Genen in Hautbiopsien und kürzlich wurde die circadiane Regulation von DNA-Reparatur in muriner Epidermis beschrieben. Im humanen System ist eine molekulare Uhr in epidermalen Hautzellen hingegen bisher nicht charakterisiert. Interessanterweise ist jedoch die tageszeitabhängige Proliferation epidermaler Keratinozyten seit längerem bekannt, wobei die molekularen Regulationsmechanismen dieser Beobachtung bisher nicht bekannt sind.

Es gibt weiterhin verstärkte Hinweise auf eine circadiane Regulation essentieller Hautfunktionen wie Barrierebildung, Durchblutung sowie Hautfeuchte, Haut-pH und Hauttemperatur. Die Altersabhängigkeit dieser tageszeitspezifischen Variation von Hautfunktionen sowie zugrundeliegende molekulare Mechanismen sind jedoch bisher nicht aufgeklärt.

Der tageszeitspezifische Einsatz von Kosmetikprodukten, die Ihre regenerierende Wirkung bei topischer Applikation entfalten, kann daher einen wesentlichen Beitrag zur Steigerung des Wohlbefindens von Konsumenten leisten.

Wünschenswert ist es daher, Kosmetikprodukte zu entwickeln, die sich an tageszeitspezifischen Anforderungen der Haut anpassen, Wünschenswert ist es darüber hinaus konkrete Einzelsubstanzen zur Verfügung zu stellen, die durch Ausnutzen des Biorhythmus der Haut kosmetische Wirkeffekte erzielen. Wünschenswert ist es darüber hinaus, dass diese Substanzen in kosmetischen Zubereitungen zur Anwendung kommen können.

Welche Gene in der Haut tageszeitabhängig reguliert sind, war bisher nicht bekannt. Die der vorliegenden Erfindung zugrundeliegenden Arbeiten führten zur Identifikation circadian regulierter Gene in der Haut, deren funktionale Charakterisierung sowie insbesondere die wirkstoffseitige Modulation einzelner circadian regulierter Gene zur Beeinflussung von Zellwachstum in Hautzellen.

Demgemäß konnte das Gen *Krüppel-like factor 9 (Klf9)* als circadian reguliert identifiziert und dessen wachstumshemmende Funktion von *Klf9* in epidermalen Keratinozyten festgestellt werden.

Wirkstoffseitig wurde entdeckt, dass *Klf9* über den Glucocorticoid-Signalweg durch die Applikation von Konservierungsmittel moduliert werden kann.

Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist daher die Verwendung ungesättigter Konservierungsmittel zur Stabilisierung der circadianen Physiologie von Hautfunktionen.

Als Dämmerung bezeichnet man den fließenden Übergang zwischen Tag und Nacht vor Tagesanfang oder nach Tagesende, der durch die Lichtstreuung in der Atmosphäre entsteht. Man unterscheidet zwischen der Abenddämmerung – dem abendlichen Übergang von der Helligkeit des Tages zur Dunkelheit der Nacht nach Sonnenuntergang – und der Morgendämmerung – dem gegensätzlichen Fall des morgendlichen Übergangs von der Dunkelheit zur Helligkeit vor Sonnenaufgang. Physikalisch bedeutet Dämmerung den Zeitraum, in dem gestreutes Restlicht der Sonne, die unter dem Horizont steht, sichtbar ist.

Es hat sich herausgestellt, dass etwa während der Zeitdauer der bürgerlichen Dämmerung verabreichte ungesättigter Konservierungsmittel zu besonders entspannt wirkenden Hautzuständen führen. Erfindungsgemäß ist daher auch die Verwendung ungesättigter Konservierungsmittel zur tageszeitspezifischen Modulation der *Klf9*-Genexpression, dadurch gekennzeichnet, dass eine wirksame Menge eines oder mehrerer ungesättigter Konservierungsmittel in einer kosmetischen Zubereitung während der abendlichen bürgerlichen Dämmerung auf die Haut aufgetragen wird.

Unter Hautfunktionen können folgende Zustände verstanden werden:

- defizitäre, sensitive oder hypoaktive Zustände Haut oder von Hautanhangsgebilden
- degenerative Erscheinungen der Haut (z.B. Hauterschlaffung, Altersflecken, Teleangiectasien sowie Schwund der epidermalen und dermalen Zellschichten, der Bestandteile des Bindegewebes, der Retezapfen und Kapillargefäße der Haut) und/oder der Hautanhangsgebilde,
- verminderte Rückfettung durch Talgdrüsen (z.B. nach Waschen).
- Sichtbare Gefäßerweiterungen (Teleangiectasien, Cuperosis);
- Schlaffheit und Ausbildung von Falten;
- lokale Hyper-, Hypo- und Fehlpigmentierungen (z.B. Altersflecken) und

- vergrößerte Anfälligkeit gegenüber mechanischem Stress (z.B. Rissigkeit).
- umweltbedingte (Rauchen, Smog, reaktive Sauerstoffspezies, freie Radikale) und insbesondere lichtbedingte negative Veränderungen der Haut und der Hautanhangsgebilde.
- lichtbedingte Hautschäden
- Pigmentierungsstörungen,
- Juckreiz,
- Hornschichtbarrierestörungen,
- Haarausfall und für verbessertes Haarwachstum
- entzündliche Hautzustände sowie atopisches Ekzem, seborrhoisches Ekzem, polymorphe Lichtdermatose, Psoriasis, Vitiligo
- entspannte Hautzustände
- empfindliche oder gereizte Haut
- Vor- und Nachbehandlung bei topischer Anwendung von Laser- und Abschleifbehandlungen, die z. B. der Reduzierung von Hautfalten und Narben dienen, um den resultierenden Hautreizungen entgegenzuwirken und die Regenerationsprozesse in der verletzten Haut zu fördern.

Um circadian regulierte Gene in humaner Haut zu identifizieren wurden 20 gesunden Spendern über einen Zeitraum von 28h alle 4h Hautbiopsien entnommen. Die Hautbiopsien wurden mechanisch in die Epidermis (Oberhaut) und Dermis (Unterhaut) getrennt. Anschließend wurden genomweite Genexpressionsprofile der entsprechenden Hautproben erstellt. Neben bekannten Genen des circadianen Uhrwerks (*Bmal1* und *Per1*) als Positivkontrolle wurde auch eine tageszeitspezifische Regulation von *Klf9* beobachtet (Abb. 1a-c).

Klf9 ist als Wachstumsregulator im Epithelgewebe des Uterus beschrieben (Pabona *et al.*, 2009; Simmen *et al.*, 2008; Simmen *et al.*, 2007), für die Haut ist bisher jedoch kein wachstumsmodulierender Effekt von *Klf9* bekannt.

Es konnte gezeigt werden, dass die *Klf9* Genexpression in nicht proliferativ aktiven Zellen um den Faktor ~30 erhöht ist (Abb. 2a). Um zu testen, ob *Klf9* einen direkten Einfluss auf das Zellwachstum ausübt, wurde die *Klf9* Gendosis in Keratinozyten artifiziell moduliert. Bei einer Erhöhung des *Klf9*-Levels (Überexpression) wurde hierbei ein reduziertes Zellwachstum festgestellt (Abb. 2b). Im Gegensatz dazu führte eine artifizielle Reduktion der *Klf9*-Level zu

einem verstärkten Zellwachstum (Abb. 2c). Somit kann das Zellwachstum von Keratinozyten direkt durch die Modulation von *Klf9* beeinflusst werden.

Die Sonnenexposition der Haut ist ein offensichtlich stark tageszeitabhängiges Phänomen und UV-Strahlung kann zu verringertem Keratinozytenwachstum führen. Da *Klf9*-Level in der Haut mittags (korrelierenden mit maximaler Sonnenexposition) ihr Maximum aufweisen, stellte sich die Frage eines Zusammenhangs zwischen UV-Belastung und *Klf9* Genexpression.

Es konnte gezeigt werden, dass *Klf9* dosisabhängig durch UVB Strahlung induziert wird (Abb. 2d). Dieser Effekt ist kurzzeitiger Natur, so dass die *Klf9*-Level 24h nach Bestrahlung wieder das Basisniveau aufweisen (Abb. 2c).

UV-bedingte Wachstumsreduktion kann durch Modulation von *Klf9* entgegengewirkt werden.

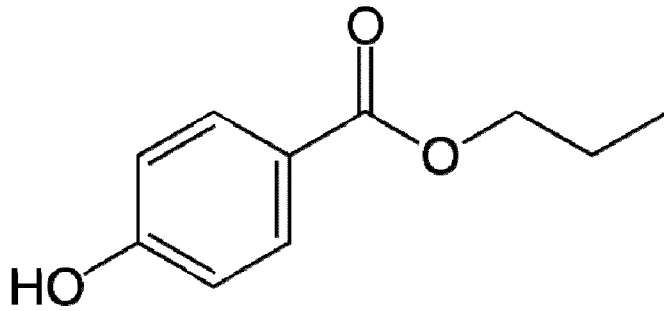
Es konnte ferner gezeigt werden, dass *Klf9* modulierende Substanzen im Sinne einer besseren Wirksamkeit tageszeitspezifisch, insbesondere in den Abendstunden angewendet werden sollen.

Das Diagramm in Abb. 2 weist beispielsweise auf den veränderten Hautlipidstatus zu verschiedenen Tageszeiten hin. Daraus wird ersichtlich, dass in den Abendstunden der Fettsäuregehalt in der Haut höher liegt.

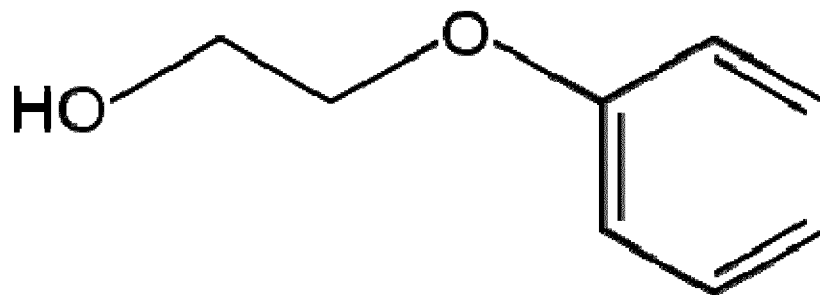
Zur wirkstoffseitigen Modulation von *Klf9* wurde der Cortisol-Signalweg identifiziert.

Vergleichbare Effekte der *KLF9* Modulation zeigen bestimmte Konservierungsstoffe gewählt aus der Gruppe der Parabene, Phenylhydroxyalkylether, Sorbinsäure oder deren Alkalisalze, IPBC, Benzethoniumchlorid, Methylisothiazolinone, Piroctone Olamine und/oder Lauroylethylarginat.

Parabene sind p-Hydroxybenzoesäureester, insbesondere der Methyl-, Ethyl-, Propyl-, Iso-Propyl-, Phenoxyethyl-, Benzyl-, n-Butylester, besonders bevorzugt der Methyl- oder Propylester (CAS: 94-13-3).

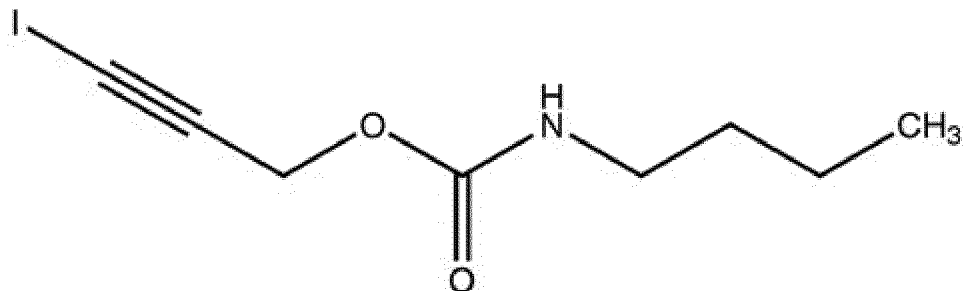


Ferner sind Phenylhydroxyalkylether, insbesondere die unter der Bezeichnung Phenoxyethanol (CAS-Nr: 122-99-6) geeignet.

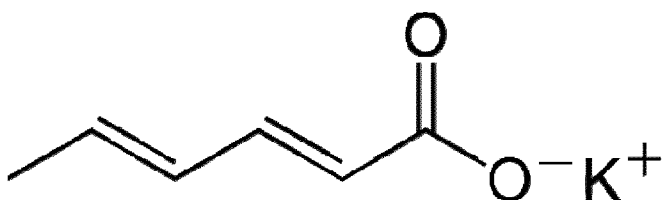


Folgende Konservierungsstoffe sind weiterhin erfindungsgemäß bevorzugt:

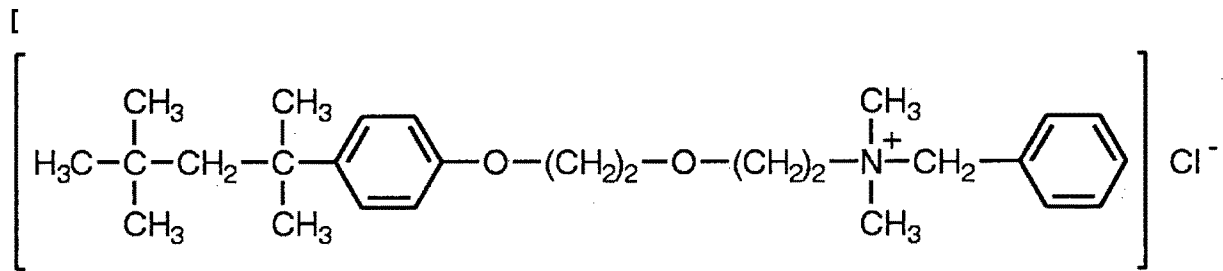
IPBC ist (3-Iod-2-propinyl)-N-butylcarbamate, CAS-Nr. 55406-53-6.



Sorbinsäure und Alkalisorbate, insbesondere Kaliumsorbat (CAS-Nr: 24634-61-5)

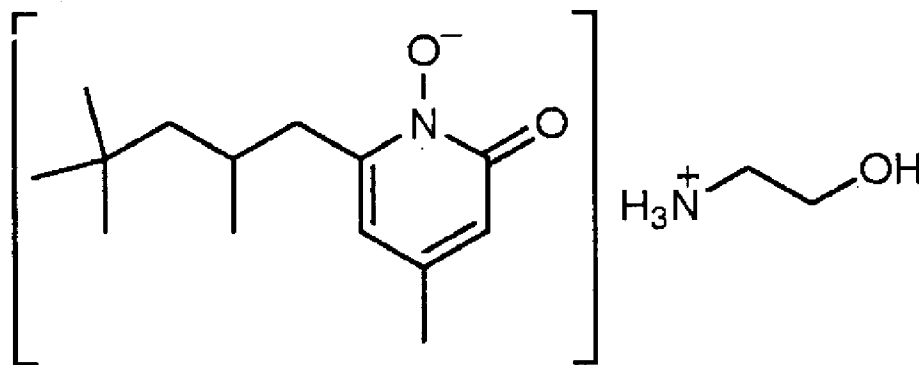


Benzethoniumchlorid, Benzyl-dimethyl-(4-{2-[4-(1,1,3,3-tetramethylbutyl)-phenoxy]-ethoxy}-ethyl)-ammoniumchlorid (CAS-Nr: 121-54-0)



Grapefruitkernextrakte können Benzethoniumchlorid in Konzentrationen von 7–11% enthalten.

Piroctone Olamine, 1-Hydroxy-4-methyl-6-(2,4,4-trimethylpentyl)-2(1H)-pyridon, auch als Octopirox bezeichnet, (CAS-Nr: 68890-66-4) ist ein Antimikrobikum, das als Konservierungsmittel verwendet und z. B. in Haarwaschmitteln als Antischuppenstoff eingesetzt wird. Octopirox ist gut hautverträglich und physiologisch indifferent. Octopirox hat die Struktur



Methylisothiazolinone (2-Methyl-2H-isothiazol-3-on (MIT)) stellen eine Verbindungsklasse mit hoher mikrobizider Aktivität dar, die hauptsächlich zur Konservierung von technischen Produkten und inzwischen weniger von kosmetischen Mitteln verwendet wird.

Weiter ist es bevorzugt, wenn der Stoff gewählt aus der Gruppe der Parabene, Phenylhydroxyalkylether, Sorbinsäure- und Derivate, IPBC, Benzethoniumchloride, Pyroctone Olamine, Methylisothiazolinone in Konzentrationen von 0.001 bis 2 Gew.%, besonders bevorzugt 0,01 bis 1,0 Gew.% vorliegt.

Die oben genannten Konservierungsstoffe werden üblicherweise als mikrobizide Rohstoffe zur Formelkonservierung eingesetzt.

Nichtsdestoweniger war erstaunlich, dass die Verwendung von Parabenen, Sorbinsäuren- und Derivaten IPBC zur Stabilisierung der circadianen Physiologie der Haut den Nachteilen des Standes der Technik abhilft.

Unter dem Begriff „Stabilisierung der circadianen Physiologie der Haut“ wird verstanden, dass die erfindungsgemäß verwendeten Substanzen die Haut gleichsam in einen nächtlichen Erholungszustand versetzen, wodurch es ermöglicht wird, auch das äußere Erscheinungsbild der erhaltenen Haut wiederherzustellen oder doch zumindestens anzugleichen.

Erfindungsgemäß werden die Konservierungsstoffe in kosmetischen oder dermatologischen Zusammensetzungen eingesetzt werden, einem Gehalt von 0,00001 - 50,0 Gew.-%, insbesondere 0,001 - 20,0 Gew.-%, bezogen auf das Gesamtgewicht der Zusammensetzung bevorzugt sind. Vorteilhaft enthalten die Zusammensetzungen 0,002 - 10,0 Gew.-%, besonders bevorzugt 0,002 - 5,0 Gew.-% an den erfindungsgemäß verwendeten Konservierungsstoffen, ganz besonders vorteilhaft 0,005 - 3,0 Gew.-%, jeweils bezogen auf das Gesamtgewicht der Zusammensetzung..

Emulsionen sind vorteilhafte Darreichungsformen im Sinne der vorliegenden Erfindung, z.B. in Form einer Crème, einer Lotion, einer kosmetischen Milch sind vorteilhaft und enthalten z.B. Fette, Öle, Wachse und/oder andere Fettkörper, sowie Wasser und einen oder mehrere Emulgatoren, wie sie üblicherweise für einen solchen Typ der Formulierung verwendet werden.

Medizinische topische Zusammensetzungen im Sinne der vorliegenden Erfindung enthalten in der Regel ein oder mehrere Medikamente in wirksamer Konzentration. Der Einfachheit halber wird zur sauberen Unterscheidung zwischen kosmetischer und medizinischer Anwendung und entsprechenden Produkten auf die gesetzlichen Bestimmungen der Bundesrepublik Deutschland verwiesen (z.B. Kosmetikverordnung, Lebensmittel- und Arzneimittelgesetz).

Es ist dabei ebenfalls von Vorteil, den erfindungsgemäß verwendeten Wirkstoff als Zusatzstoff zu Zubereitungen zu geben, die bereits andere Wirkstoffe für andere Zwecke enthalten.

Sofern die kosmetische oder dermatologische Zubereitung im Sinne der vorliegenden Erfindung eine Lösung oder Emulsion oder Dispersion darstellt, können als Lösungsmittel verwendet werden:

- Wasser oder wässrige Lösungen
- Öle, wie Triglyceride der Caprin- oder der Caprylsäure, vorzugsweise aber Rizinusöl;
- Fette, Wachse und andere natürliche und synthetische Fettkörper, vorzugsweise Ester von Fettsäuren mit Alkoholen niedriger C-Zahl, z.B. mit Isopropanol, Propylenglykol oder Glycerin, oder Ester von Fettalkoholen mit Alkansäuren niedriger C-Zahl oder mit Fettsäuren;
- Alkohole, Diole oder Polyole niedriger C-Zahl, sowie deren Ether, vorzugsweise Ethanol, Isopropanol, Propylenglykol, Glycerin, Ethylenglykol, Ethylenglykolmonoethyl- oder -monobutylether, Propylenglykolmonomethyl-, -monoethyl- oder -monobutylether, Diethylenglykolmonomethyl- oder -monoethylether und analoge Produkte.

Insbesondere werden Gemische der vorstehend genannten Lösungsmittel verwendet. Bei alkoholischen Lösungsmitteln kann Wasser ein weiterer Bestandteil sein.

Die Ölphase der Emulsionen, Oleogele bzw. Hydrodispersionen oder Lipodispersionen im Sinne der vorliegenden Erfindung wird vorteilhaft gewählt aus der Gruppe der Ester aus gesättigten und/oder ungesättigten, verzweigten und/oder unverzweigten Alkancarbonsäuren einer Kettenlänge von 3 bis 30 C-Atomen und gesättigten und/oder ungesättigten, verzweigten und/oder unverzweigten Alkoholen einer Kettenlänge von 3 bis 30 C-Atomen, aus der Gruppe der Ester aus aromatischen Carbonsäuren und gesättigten und/oder ungesättigten, verzweigten und/oder unverzweigten Alkoholen einer Kettenlänge von 3 bis 30 C-Atomen. Solche Esteröle können dann vorteilhaft gewählt werden aus der Gruppe Isopropylmyristat, Isopropylpalmitat, Isopropylstearat, Isopropyloleat, n-Butylstearat, n-Hexyllaurat, n-Decyloleat, Isooctylstearat, Isononylstearat, Isononylisononanoat, 2-Ethylhexylpalmitat, 2-Ethylhexyllaurat, 2-Hexyldecylstearat, 2-Octyldodecylpalmitat, Oleyloleat, Oleylerucat, Erucyloleat, Erucylrucat sowie synthetische, halbsynthetische und natürliche Gemische solcher Ester, z.B. Jojobaöl.

Ferner kann die Ölphase vorteilhaft gewählt werden aus der Gruppe der verzweigten und unverzweigten Kohlenwasserstoffe und -wachse, der Silikonöle, der Dialkylether, der Gruppe der gesättigten oder ungesättigten, verzweigten oder unverzweigten Alkohole, sowie der Fettsäuretriglyceride, namentlich der Triglycerinester gesättigter und/oder ungesättigter, verzweigter und/oder unverzweigter Alkancarbonsäuren einer Kettenlänge von 8 bis 24, insbesondere 12 - 18 C-Atomen. Die Fettsäuretriglyceride können beispielsweise vorteilhaft

gewählt werden aus der Gruppe der synthetischen, halbsynthetischen und natürlichen Öle, z.B. Olivenöl, Sonnenblumenöl, Sojaöl, Erdnußöl, Rapsöl, Mandelöl, Palmöl, Kokosöl, Palmkernöl und dergleichen mehr.

Die wässrige Phase der erfindungsgemäßen Zubereitungen enthält gegebenenfalls vorteilhaft Alkohole, Diole oder Polyole niedriger C-Zahl, sowie deren Ether, vorzugsweise Ethanol, Isopropanol, Propylenglykol, Glycerin, Ethylenglykol, Ethylenglykolmonoethyl- oder -monobutylether, Propylenglykolmonomethyl-, -monoethyl- oder -monobutylether, Diethylenglykolmonomethyl- oder -monoethylether und analoge Produkte, ferner Alkohole niedriger C-Zahl, z.B. Ethanol, Isopropanol, 1,2-Propandiol, Glycerin sowie insbesondere ein oder mehrere Verdickungsmittel, welches oder welche vorteilhaft gewählt werden können aus der Gruppe Siliciumdioxid, Aluminiumsilikate, Polysaccharide bzw. deren Derivate, z.B. Hyaluronsäure, Xanthangummi, Hydroxypropylmethylcellulose, besonders vorteilhaft aus der Gruppe der Polyacrylate, bevorzugt ein Polyacrylat aus der Gruppe der sogenannten Carbopole, beispielsweise Carbopole der Typen 980, 981, 1382, 2984, 5984, jeweils einzeln oder in Kombination.

Erfindungsgemäß verwendete Gele enthalten üblicherweise Alkohole niedriger C-Zahl, z.B. Ethanol, Isopropanol, 1,2-Propandiol, Glycerin und Wasser bzw. ein vorstehend genanntes Öl in Gegenwart eines Verdickungsmittels, das bei ölig-alkoholischen Gelen vorzugsweise Siliciumdioxid oder ein Aluminiumsilikat, bei wässrig-alkoholischen oder alkoholischen Gelen vorzugsweise ein Polyacrylat ist.

Feste Stifte enthalten z.B. natürliche oder synthetische Wachse, Fettalkohole oder Fettsäureester.

Übliche Grundstoffe, welche für die Verwendung als kosmetische Stifte im Sinne der vorliegenden Erfindung geeignet sind, sind flüssige Öle (z.B. Paraffinöle, Ricinusöl, Isopropylmyristat), halbfeste Bestandteile (z.B. Vaseline, Lanolin), feste Bestandteile (z.B. Bienenwachs, Ceresin und Mikrokristalline Wachse bzw. Ozokerit) sowie hochschmelzende Wachse (z.B. Carnaubawachs, Candelillawachs)

Als Treibmittel für aus Aerosolbehältern versprühbare kosmetische und/oder dermatologische Zubereitungen im Sinne der vorliegenden Erfindung sind die üblichen bekannten leichtflüchtigen, verflüssigten Treibmittel, beispielsweise Kohlenwasserstoffe (Propan, Butan, Isobutan) geeignet, die allein oder in Mischung miteinander eingesetzt werden können. Auch Druckluft ist vorteilhaft zu verwenden.

Die nachfolgenden Beispiele sollen die vorliegende Erfindung verdeutlichen.

Rezepturbeispiel	1	2	3	4
INCI – Bezeichnung	Gew.-%	Gew.-%	Gew.-%	Gew.-%
Stearinsäure	2,5	2,0	2,0	2,5
Glyceryl Stearat	1,0	1,0	1,0	1,0
C12-15 Alkyl Benzoat	3,0	5,00	3,0	2,0
Caprylsäure/Caprinsäure Triglyceride	2,5	2,50	2,0	2,5
Isopropyl Palmitat	2,0	–	–	2,0
Cetylstearylalkohol	3,0	–	2,0	3,0
Cetyl Alkohol	–	2,00	–	–
Stearyl Alkohol	–	2,00	1,0	–
Cyclomethicon	1,0	1,0	0,5	–
Dicaprylyl Carbonate	2,0	2,00	2,00	2,0
Dimethicon	1,0	–	0,5	1,0
Glycerin	5,	7,0	5,0	9,0
Methylparaben	0,2	–	–	–
Phenoxyethanol	0,4	0,50	0,5	0,4
Propylparaben	0,1	–	–	0,1
1,2-Hexandiol	–	–	0,1	0,1
Ethylhexylglycerin	–	–	0,2	–
Methylisothiazolinon	–	0,05	–	–
Butylenglykol	–	–	2,0	–
Carbomer	0,15	0,10	0,15	0,1
Carrageenan	0,10	–	0,10	–
Xanthan Gummi	–	–	0,10	–
Acrylates/C10-30 Alkyl Acrylate Crosspolymer	–	0,10	–	0,1
Trinatrium EDTA	0,20	0,20	0,2	0,2
Tapioka Stärke	1,5	1,0	–	–
Nylon-12	–	0,2	–	0,5
Polymethylsilsesquioxane	–	1,0	1,0	–
Aluminum Stärke Octenylsuccinat	–	–	1,0	–
Distärkephosphat	1,0	–	–	1,0
Butyl Methoxydibenzoylmethane	1,00	2,00	1,00	1,00
Phenylbenzimidazole Sulfonic Acid	–	1,00	2,00	–
Octocrylene	–	2,00	1,00	–
Ethylhexyl Salicylate	1,00	–	–	1,00
Propylester	0,1	1,0	1,5	2,00
Natriumhydroxid	q.s.	q.s.	q.s.	q.s.
Hydroxyisohexyl 3-Cyclohexencarboxaldehyde	0,1	–	–	0,05
Parfüm	0,3	0,2	0,2	0,2
Natriumhydroxid	q.s.	q.s.	q.s.	q.s.
Wasser	ad 100	ad 100	ad 100	ad 100

Rezepturbeispiel	5	6	7	8
INCI - Bezeichnung	Gew.-%	Gew.-%	Gew.-%	Gew.-%
Glyceryl Stearate Citrat	2,0	1,5	2,0	2,0
Behenyl Alkohol	1,5	1,0	1,0	1,0
C12-15 Alkyl Benzoat	2,0	2,5	2,0	2,5
Caprylsäure/Caprinsäure Triglyceride	2,0	2,0	2,5	2,5
Cetyl Alkohol	2,0	2,0	–	2,0
Cetylstearylalkohol	–	–	2,0	–
Cyclomethicon	1,0	1,0	2,0	2,0
Dicaprylyl Carbonat	–	2,0	2,5	2,5
Paraffinum Liquidum	–	–	0,5	–
Octyldodecanol	–	2,0	–	–
Dimethicon	0,5	1,00	1,00	–
Glycerin	3,00	5,00	7,00	9,00
Methylparaben	0,20	0,15	–	–
Phenoxyethanol	0,40	0,60	0,5	0,50
Propylparaben	0,10	–	–	–
Methylisothiazolinon	–	–	0,05	–
Piroctone Olamine	–	–	–	0,15
Glyceryl Caprylate	–	–	–	0,2
Carbomer	0,20	–	0,15	0,15
Natrium Polyacrylate	–	0,4	–	–
Xanthan Gummi	0,10	–	0,10	–
Acrylates/C10-30 Alkyl Acrylate Crosspolymer	–	0,1	–	0,1
Tapioka Stärke	0,50	–	0,50	–
Nylon-12	1,0	–	–	1,0
Polymethylsilsesquioxane	–	1,0	1,0	–
Aluminum Stärke Octenylsuccinat	–	1,0	–	1,00
Glycyrrhiza Inflata Root Extract	0,03	0,05	0,05	0,03
Titandioxid	–	1,0	–	–
Octocrylene	–	1,0	–	2,0
Bis-Ethylhexyloxyphenol Methoxyphenyl Triazines	–	1,0	1,0	–
2-Ethylhexyl Methoxycinnamate	–	1,0	2,0	2,0
Homosalat (3,3,5-Trimethyl- cyclohexylsalicylat)	–	–	1,0	1,0
Phenoxyethanol	0,5	0,8	1,2	1,8
Natriumhydroxid	q.s.	q.s.	q.s.	q.s.
1-(1,2,3,4,5,6,7,8-octahydro-2,3,8,8,- tetramethyl-2-naphthyl)ethan-1-one	0,1	–	q.s.	q.s.
Parfüm	0,1	0,2	0,3	0,2
Wasser	ad 100	ad 100	ad 100	ad 100

Rezepturbeispiele	9	10	11	12
INCI - Bezeichnung	Gew.-%	Gew.-%	Gew.-%	Gew.-%
Polyglyceryl-3 Methylglucose Distearate	2,00	2,50	2,50	2,50
Sorbitan Stearate	1,50	3,00	1,50	3,00
C12-15 Alkyl Benzoate	2,50	2,50	2,50	2,50
Caprylsäure/Caprinsäure Triglyceride	2,50	2,50	2,50	2,50
Stearyl Alcohol	1,00	1,50	1,00	1,50
Cyclomethicone	3,00	1,00	2,00	1,00
Isopropyl Myristat	–	2,50	2,0	2,50
Isopropyl Palmitat	2,0	–	1,0	–
Dimethicone	–	1,00	–	1,00
Glycerin	5,00	7,50	3,00	7,50
Butyrospermum Parkii Butter	2,0	–	–	–
Methylparaben	0,20	0,20	–	0,1
Phenoxyethanol	0,40	0,40	0,40	0,40
Propylparaben	0,10	–	–	–
Benzethonium chlorid	–	–	0,1	–
Caprylyl Glycol	–	0,2	–	–
Ethylhexylglycerin	–	0,2	–	0,2
Carbomer	0,15	0,10	0,15	0,10
Ammonium Acryloyldimethyltaurate/VP Copolymer	–	0,2	–	0,2
Carrageenan	0,1	–	0,15	–
Trisodium EDTA	–	1,00	–	1,00
Tapioka Stärke	–	1,00	1,0	–
Distärke Phosphat	–	1,00	–	1,0
Acrylonitrile-methacrylonitrile-methylmethacrylate Copolymer + Isopentane + Magnesium Hydroxide	–	–	1,0	1,0
Diethylamino Hydroxybenzoyl Hexyl Benzoate	–	–	1,0	–
Ethylhexyl Methoxycinnamate	–	1,00	–	2,00
Butyl Methoxydibenzoylmethane	–	2,00	–	2,00
Octocrylen	–	1,00	2,0	1,00
Titandioxid	–	–	1,0	–
Natrium Hydroxid	q.s.	q.s.	q.s.	q.s.
Ubiquinone	0,1	–	–	–
Natrium Metabisulfite	–	0,15	–	–
BHT (tert-Butylhydroxytoluol)	–	–	0,05	–
Linalyacetat	0,005	–	–	–
Hexylsalicylat	–	0,05	–	–
Benzylsalicylat	–	–	0,01	–
IPBC (3-Iod-2-propinyl)-N-butylcarbamate	0,2	0,6	1,0	1,4
Parfüm	q.s.	q.s.	q.s.	q.s.
Wasser	ad 100	ad 100	ad 100	ad 100

Rezepturbeispiele	13	14	15	16
INCI - Bezeichnung	Gew.-%	Gew.-%	Gew.-%	Gew.-%
PEG-40 Stearate	0,80	1,00	1,00	1,00
Glyceryl Stearate	2,50	3,00	3,00	3,00
C12-15 Alkyl Benzoate	2,00	2,50	2,00	2,00
Caprylsäure/Caprinsäure Triglyceride	2,00	2,50	2,50	2,00
Cetylstearylalkohol	3,00	3,00	3,00	3,00
Cyclomethicone	2,00	2,00	2,00	2,00
Dicaprylyl Carbonate	–	2,00	2,50	2,50
Octyldodecanol	1,0	–	–	1,50
Butyrospermum Parkii Butter	2,0	–	–	–
Octyldodecyl Myristate	1,0	–	1,5	1,0
Dimethicone	1,00	1,00	1,00	1,00
Glycerin	7,50	5,0	9,0	7,50
Methylparaben	0,20	–	0,1	–
Phenoxyethanol	0,40	0,50	0,40	0,40
Propylparaben	0,10	–	–	–
Glyceryl Caprylate	–	0,25	–	–
Pentylenglykol	–	0,5	–	–
Butylenglykol	–	–	3,0	–
Carbomer	0,15	0,10	0,10	0,15
Sodium Polyacrylate	–	0,20	0,20	–
Xanthan Gummi	0,10	–	–	–
Acrylates/C10-30 Alkyl Acrylate Crosspolymer	–	–	–	0,1
Trisodium EDTA + Wasser (20%ige wässrige Lösung)	–	1,00	1,00	1,00
Tapioca Stärke	–	1,00	1,00	1,00
Distärke phosphat	–	1,00	1,00	1,00
Aluminum Stärke Octenylsuccinat	2,0	–	–	–
Acrylonitrile-methacrylonitrile-methyl-methacrylate Copolymer + Isopentane + Magnesium Hydroxide	1,0	–	–	–
Ethylhexyl Methoxycinnamat	–	1,00	1,00	2,00
Diethylamino Hydroxybenzoyl Hexyl Benzoat	–	1,00	–	1,00
Titaniumdioxid	–	–	1,0	–
Homosalate (3,3,5-Trimethyl-cyclohexylsalicylat)	–	–	2,0	–
Phenylbenzimidazole Sulfonic Acid	–	–	1,0	–
Natrium Metabisulfite	0,1	–	–	–
Natriumhydroxid	q.s.	q.s.	q.s.	q.s.
Ascorbylpalmitat	0,1	–	–	–
Benzyl-dimethyl-(4-{2-[4-(1,1,3,3-tetramethylbutyl)-phenoxy]-ethoxy}-ethyl)-ammoniumchlorid	0,2	0,5	1,2	2,0
Parfüm	q.s.	q.s.	q.s.	q.s.

Wasser	ad 100	ad 100	ad 100	ad 100
Rezepturbeispiele	17	18	19	20
INCI - Bezeichnung	Gew.-%	Gew.-%	Gew.-%	Gew.-%
Glyceryl Stearate Citrat	2,0	2,0	2,0	2,0
Isopropyl Palmitat	3,0	2,0	3,0	1,0
Cetylstearylalkohol	4,0	3,0	3,0	–
Cetylalkohol				4,0
Caprylsäure/Caprinsäure Triglyceride	3,0	2,5	2,0	3,0
C12-15 Alkyl Benzoat	3,0	2,5	2,0	2,0
Cyclomethicon	1,0	–	1,0	–
Dicaprylyl Carbonat	–	–	2,5	–
Dimethicon	–	0,50	–	–
Octyldodecyl Myristate	–	1,0	–	–
Glycerin	4,00	6,00	5,00	6,00
Methylparaben	0,20	–	0,10	–
Phenoxyethanol	0,40	0,40	0,40	0,40
Piroctone Olamine	–	–	–	0,10
Ethylhexylglycerin	–	0,3	–	–
Glyceryl Caprylate	–	0,3	–	–
2-Methyl-1,3-propandiol	–	2,0	–	2,0
Carbomer	0,20	0,10	0,15	–
Natrium Polyacrylate	–	0,40	–	–
Xanthan Gummi	0,10	–	–	0,15
Acrylates/C10-30 Alkyl Acrylate Crosspolymer	–	–	0,1	0,2
Acrylonitrile-methacrylonitrile-methyl-methacrylate Copolymer + Isopentane + Magnesium Hydroxide	0,50	–	0,50	–
Aluminum Starch Octenylsuccinate	–	1,00	–	1,00
Methyl Methacrylate Crosspolymer	1,0			1,0
Bis-Ethylhexyloxyphenol Methoxyphenyl Triazines	–		1,0	
Titandioxid	–	1,00	–	1,00
Octocrylene	–	1,00	1,0	1,00
Butyl Methoxydibenzoylmethane	–	1,00	–	1,00
Ethylhexyl Salicylate	–	–	1,0	–
Mexoryl SX hemihydrate	0,1	0,5	1	2
Triethylcitrat	–	–	0,05	0,05
Octopirox	0,3	0,5	1,0	1,4
Natriumhydroxid	q.s.	q.s.	q.s.	q.s.
Wasser	ad 100	ad 100	ad 100	ad 100

Rezepturbeispiele	21	22	23	24
INCI - Bezeichnung	Gew.-%	Gew.-%	Gew.-%	Gew.-%
Sucrose Polystearate + Hydrogynated Polyisobutene	1,00	1,00	2,00	2,00
Sodium Stearoyl Glutamate	0,20	0,20	0,30	0,30
C12-15 Alkyl Benzoate	1,50	1,50	–	–
Cetyl Alcohol	0,50	0,50	–	–
Cyclomethicone	10,00	10,00	5,00	5,00
Dimethicone	3,00	3,00	2,50	2,50
Glycerin	7,50	7,50	5,00	5,00
Isopropyl Stearate	1,00	1,00	2,00	2,00
Paraffinum Liquidum	3,00	3,00	1,00	1,00
Methylparaben	0,10	–	–	0,10
Ethylhexylglycerin	–	–	0,3	0,10
Propylparaben	0,1	–	–	–
Methylisothiazolinon	–	0,05	–	–
Phenoxyethanol	0,40	0,50	0,40	0,40
Ethylhexyl Methoxycinnamate	3,00	2,00	3,00	3,0
Butyl Methoxydibenzoylmethane	2,00	2,00	1,00	1,0
Phenylbenzimidazole Sulfonic Acid	–	1,5	–	1,0
Butylenglykol	–	–	3,0	–
Polymethylsissessquioxane	–	–	1,0	1,0
Nylon-12	–	1,0	1,0	–
Distärke Phosphat	–	1,0	–	1,0
Methyl Methacrylate Crosspolymer	1,0	–	–	–
Aluminum Starch Octenylsuccinat	1,0	–	–	–
Ammonium Acryloyldimethyltaurate/VP Copolymer	–	–	0,25	0,25
Xanthan Gummi	0,10	–	–	0,1
Acrylates/C10-30 Alkyl Acrylate Crosspolymer	0,25	0,1	–	–
Carbomer	–	0,1	0,1	–
IPBC (3-Iod-2-propinyl)-N-butylcarbamate	0,5	0,9	1,5	1,9
Parfüm	0,2	0,2	0,2	0,2
Natriumhydroxid	q.s.	q.s.	q.s.	q.s.
Wasser	ad 100	ad 100	ad 100	ad 100

Rezepturbeispiele	25	26	27	28
INCI - Bezeichnung	Gew.-%	Gew.-%	Gew.-%	Gew.-%
Natrium Cetearyl Sulfate	0,15	0,15	0,15	0,15
Glyceryl Stearate SE	2,00	2,00	1,50	1,50
C12-15 Alkyl Benzoate	2,50	2,50	2,50	2,50
Octyldodecanol	1,00	1,00	–	–
Caprylsäure/Caprinsäure Triglyceride	2,00	2,00	2,00	2,00
Cetylstearylalkohol	2,00	2,00	3,00	1,00
Cyclomethicone	1,50	1,50	2,50	2,50
Dimethicone	0,50	0,50	0,50	0,50
Glycerin	5,00	5,00	7,50	7,50
Isopropyl Stearat	3,00	3,00	2,00	2,00
Paraffinum Liquidum	2,00	2,00	1,00	1,00
Methylisothiazolinon	–	–	–	0,05
Phenoxyethanol	0,4	0,5	0,40	0,30
Methylparaben	0,15	–	–	–
Propylparaben	0,1	–	–	–
Piroctone Olamine	–	0,15	–	–
Benzethonium chlorid	–	–	0,10	–
Ethylhexyl Methoxycinnamate	3,00	3,00	5,00	5,00
Butyl Methoxydibenzoylmethane	1,00	1,00	2,00	2,00
Pentylenglykol	–	1,0	1,0	–
Butylenglycol	1,0	1,5	3,0	3,0
2-Methyl-1,3-propandiol	–	–	–	–
1,2-Hexandiol	–	–	–	1,0
Nylon-12	1,0	1,0	1,0	1,0
Carbomer	–	–	0,10	0,15
Ammonium Acryloyldimethyltaurate/VP Copolymer	0,20	–	–	–
Chondrus Crispus	0,10	0,10	–	–
Xanthan Gummi	–	–	0,10	–
Acrylates/C10-30 Alkyl Acrylate Crosspolymer	–	0,2	0,1	0,1
Coumarin	0,1	–	0,05	0,05
Hydroxyisohexyl 3-Cyclohexencarboxaldehyde	0,05	0,05	0,05	0,1.
1-(1,2,3,4,5,6,7,8-octahydro-2,3,8,8,-tetramethyl-2-naphthyl)ethan-1-one	–	0,05	0,1	–
Isoamyl-p-Methoxycinnamate	0,1	0,5	1.	2
Kaliumsorbat	1,0	1,2	1,6	1,8
Natriumhydroxid	q.s.	q.s.	q.s.	q.s.
Wasser	ad 100	ad 100	ad 100	ad 100

Rezepturbeispiele	29	30	31	32
Chemische Bezeichnung	Gew.-%	Gew.-%	Gew.-%	Gew.-%
Natrium Cetearyl Sulfat	0,15	0,15	0,2	0,2
Glyceryl Stearate, selbstemulgierend	2	2	1,5	1,5
C12-15 Alkyl Benzoat	2	2	2	2
Octyldodecanol	1	1	–	–
Caprylsäure/Caprinsäure Triglyceride	2	2	2	2
Cetylstearylalkohol	2	2	1	1
Cyclomethicone	1	1	2	2
Dimethicone	0,5	0,5	1	1
Glycerin	5	5	7,5	7,5
Isopropyl Palmitat	2,5	2,5	2	2
DMDM Hydantoin	0,05	0,05	0,05	0,05
Phenoxyethanol	0,35	0,25	0,3	0,3
Ethanol			3,0	2,0
Pentylenglykol	1,0		1,0	1,5
Carbomer	0,2	0,2	0,2	0,2
Carrageenan	0,1	0,1	–	–
Xanthan Gummi	–	–	0,2	0,2
Acrylates/C10-30 Alkyl Acrylate Crosspolymer	–	–	–	0,15
Natrium Polyacrylat	–	0,2	–	–
Diethylhexyl 2,6-Naphthalat	–	–	1,0	–
Phenylbenzimidazole Sulfonsäure	–	1,0	–	2,0
Titandioxid	–	–	1,0	–
Diethylamino Hydroxybenzoyl Hexyl Benzoate	–	–	1,0	1,0
Octocrylene	–	4,0	2,0	3,0
3,3,5-Trimethylcyclohexylsalicylate		1,0	–	–
Distärkephosphat	–	1,0	1,0	–
Methyl Methacrylate Crosspolymer	1,0	–	–	1,0
Polymethylsisssequioxane	–	–	1,0	1,0
Acrylonitrile-methacrylonitrile-methyl-methacrylate Copolymer + Isopentane + Magnesium Hydroxide	1,0	1,0	–	–
1-(1,2,3,4,5,6,7,8-octahydro-2,3,8,8-tetramethyl-2-naphthyl)ethan-1-one	–	0,1	0,1	0,05
Hydroxyisohexyl 3-Cyclohexencarboxaldehyde	0,05	0,05	0,1	–
Octopirox	0,2	0,6	1,0	1,4
Parfüm	0,15	0,15	0,3	0,3
Natriumhydroxid	q.s.	q.s.	q.s.	q.s.
Wasser	ad 100	ad 100	ad 100	ad 100

Rezepturbeispiele	33	34	35	36
Chemische Bezeichnung	Gew.-%	Gew.-%	Gew.-%	Gew.-%
Natrium Cetearyl Sulfat	0,15	0,15	0,15	0,15
Glyceryl Stearate, selbstemulgierend	1,0	1,0	1,0	1,0
C12-15 Alkyl Benzoat	2,0	2,5	2,0	2,0
Isopropyl Palmitat	3,5	3,0	2,5	3,5
Dimethicon	1,0	1,0	1,0	1,0
Cetylstearylalkohol	1,0	1,0	1,0	1,0
Octyldodecyl Myristate	–	–	–	1,0
Butyrospermum Parkii Butter	–	–	1,0	–
Glycerin	7,0	3,0	9,0	5,0
Carbomer	0,1	0,15	0,1	0,1
Acrylates/C10-30 Alkyl Acrylate Crosspolymer	0,15	0,1	0,1	0,15
Xanthan Gummi	0,15	0,15	0,15	0,15
Phenylbenzimidazole Sulfonsäure	1,0	1,0	–	1,0
Butyl Methoxydibenzoylmethane	1,5	1,5	1,5	1,5
Ethylhexyl Salicylate	2,0	2,5	2,5	2,5
Disodium Phenyl Dibenzimidazole Sulfonic acid	1,5	1,5	2,5	1,5
TitanDioxide + Trimethoxycaprylylsilan	1,0	–	1,0	–
Aluminum Stärke Octenylsuccinat	–	1,0	–	0,5
Methyl Methacrylate Crosspolymer	0,5	–	0,5	–
Nylon-12 (Puderharz)	0,5	–	1,0	–
Tapioka Stärke	0,5	0,5	–	1,0
Phenoxyethanol	0,5	0,5	0,5	0,4
Ethylhexylglycerin	0,25	–	0,25	–
1,2-Hexandiol	–	1,0	–	3,0
Caprylyl Glycol	–	0,3	0,3	–
2-Methyl-1,2-propandiol	2,0	2,0	2,0	–
Propylester	0,5	1,0	1,5	2,0
Natriumhydroxid	q.s.	q.s.	q.s.	q.s.
Wasser	ad 100	ad 100	ad 100	ad 100

Rezepturbeispiele	37	38	39	40
Chemische Bezeichnung	Gew.-%	Gew.-%	Gew.-%	Gew.-%
Polyglycerly-10 Stearat	0,2	0,20	0,20	0,20
Glyceryl Stearat	3,0	0,50	0,50	0,50
C12-15 Alkyl Benzoat	4,0	2,0	1,5	2,5
Isopropyl Palmitat	4,0	1,0	2,0	2,5
Caprylsäure/Caprinsäure Triglyceride	4,0	3,0	2,0	2,5
Hydrogenated Coco-Glycerides	3,0	–	–	2,0
Butyrospermum Parkii Butter	3,0	–	2,5	–
Cetylstearylalkohol	5,0	3,5	4,0	3,0
Paraffinum Liquidum	–	–	–	1,0
Glycerin	5,0	3,0	7,0	9,0
Acrylates/C10-30 Alkyl Acrylate Crosspolymer	0,3	0,2	0,15	0,2
Methylisothiazolinone	0,05	–	–	0,05
Phenoxyethanol	0,5	0,4	0,4	0,4
Carbomer	0,1	0,15	0,1	0,1
Methylparaben	–	0,1	0,1	–
Propylparaben	–	0,1	–	–
Nylon-12 (Puderharz)	1,0	0,5	–	–
Polymethylsissessquioxane	–	1,0	0,5	–
Methyl Methacrylate Crosspolymer	–	–	1,0	0,5
Tapioka Stärke	0,5	–	–	0,5
Ethanol	3,0	–	2,0	–
Benzophenone-4	1	0,5	2	0,3
Benzyl-dimethyl-(4-{2-[4-(1,1,3,3-tetramethylbutyl)-phenoxy]-ethoxy}-ethyl)-ammoniumchlorid	0,6	1,0	1,5	1,8
Parfüm	0,2	0,15	0,3	0,3
Natriumhydroxid	q.s.	q.s.	q.s.	q.s.
Wasser	ad 100	ad 100	ad 100	ad 100

Rezepturbeispiele	41	42	43	44
Chemische Bezeichnung	Gew.-%	Gew.-%	Gew.-%	Gew.-%
Polyglycerly-10 Stearat	0,2	0,2	0,15	0,15
C12-15 Alkyl Benzoat	2,5	2,5	2,0	3,0
Isopropyl Palmitat	2,5	2,5	2,0	2,0
Caprylsäure/Caprinsäure Triglyceride	2,0	2,5	1,0	2,0
Glyceryl Stearat	1,0	1,0	0,5	0,5
Octyldodecanol	0,5	–	–	1,0
Cyclomethicon	–	–	0,5	0,5
Butyl Methoxydibenzoylmethane	–	2,0	2,0	–
Benzophenone-3	–	2,0	3,0	2,0
Polysilicone-15	–	1,0	1,0	–
Phenylbenzimidazole Sulfonic Acid	–	1,0	–	1,5
Titandioxid	–	1,0	–	1,0
3,3,5-Trimethylcyclohexylsalicylate	–	–	1,0	1,0
Glycerin	9,0	5,0	7,0	7,0
Tapioka Stärke	1,0	1,0	–	–
Acrylonitrile-methacrylonitrile-methyl-methacrylate Copolymer + Isopentane + Magnesium Hydroxide	–	1,0	0,5	–
Aluminum Stärke Octenylsuccinat	–	–	1,0	1,0
Distärkephosphat	–	–	–	1,0
Methylisothiazolinone	0,05	0,05	–	–
Phenoxyethanol	0,5	0,5	0,4	0,4
Benzethoniumchlorid	–	–	0,1	–
Ethylhexylglycerin	–	–	0,1	–
Methylparaben	–	–	–	0,2
Carbomer	0,25	0,2	0,2	0,2
Acrylates/C10-30 Alkyl Acrylate Crosspolymer	0,2	–	–	0,15
Ammonium Acryloyldimethyltaurate/VP Copolymer	–	0,25	–	–
Natrium Polyacrylat	–	–	0,3	–
Xanthan Gummi	–	–	–	0,15
Ethanol	3,0	3,0	–	–
Butylenglykol	–	–	2,0	2,0
Coumarin	–	0,05	0,05	–
Hexylcinnamal	0,005	0,001	–	0,05
Hexylsalicylat	–	–	0,05	0,05
Phenoxyethanol	0,4	0,8	1,2	1,6
Parfüm	0,15	0,2	0,25	0,3
Natriumhydroxid	q.s.	q.s.	q.s.	q.s.
Wasser	ad 100	ad 100	ad 100	ad 100

Rezepturbeispiele	49	50	51	52
Chemische Bezeichnung	Gew.-%	Gew.-%	Gew.-%	Gew.-%
Kalium Cetylphosphat	0,20	0,20	0,25	0,20
C12-15 Alkyl Benzoat	2,5	2,5	2,0	2,0
Isopropyl Palmitat	2,5	2,5	–	3,0
Isopropyl Stearat	–	–	2,0	–
Caprylsäure/Caprinsäure Triglyceride	2,5	2,5	1,5	2,0
Glyceryl Stearate	1,0	1,0	1,25	1,5
Octyldodecanol	–	–	1,5	–
Paraffinum Liquidum	–	–	–	1,0
Glycerin	5,0	7,0	9,0	6,0
Bis-Ethylhexyloxyphenol Methoxyphenyl Triazines	–	1,0	–	1,0
TitanDioxide + Trimethoxycaprylylsilane	–	–	1,0	1,0
Phenylbenzimidazole Sulfonic Acid	–	–	1,0	1,0
Butyl Methoxydibenzoylmethane	1,0	–	2,0	2,0
Dinatrium Phenyl Dibenzimidazol Tetrasulfonat	–	1,5	1,0	–
Ethylhexyltriazon	1,0	–	–	–
Ethylhexyl Methoxycinnamat + BHT	2,0	–	–	–
Carbomer		0,15	0,2	0,3
Acrylates/C10-30 Alkyl Acrylate Crosspolymer	0,3	0,1	0,15	–
Xanthan Gummi			0,15	0,1
Methylisothiazolinone	0,05	–	–	–
Phenoxyethanol	0,5	0,5	0,4	0,4
Methylparaben	–	0,1	–	–
Ethylhexylsalicylat	–	–	0,3	–
Butylenglycol	–	–	3,0	3,0
Benzethonium chlorid	–	–	–	0,1
Diethylhexyl Butamide Triazone	1	0,5	0,3	2
Kaliumsorbat	0,3	0,6	1,0	1,5
Parfüm	0,1	0,3.	0,2	0,3
BHT (tert-Butylhydroxytoluol)	0,05	–	–	–
Tocopheryl Acetat	–	0,1	–	–
Natriumhydroxid	q.s.	q.s.	q.s.	q.s.
Wasser	ad 100	ad 100	ad 100	ad 100

Rezepturbeispiele	53	54
Chemische Bezeichnung	Gew.-%	Gew.-%
Polyglyceryl-3 Diisostearate	1,5	1,5
PEG-40 Sorbitan Perisostearate	2,5	2,5
Lanolin Alkohol	0,5	0,5
Mineralöl	8	8
Cera Microcrystallina	2,5	2,5
Cyclomethicone	4	4
Isohexadecan	2	2
Isopropylpalmitat	5	5
Iodopropynyl Butylcarbamate	–	0,1
Magnesiumsulfat	0,5	0,5
Kaliumsorbat	0,1	0,5
Benzylsalicylat	0,1	–
Glycerin	7	7
Ethylhexyltriazone	1	2
Wasser	ad 100	ad 100

Patentansprüche

1. Verwendung von Konservierungsstoffen zur Stabilisierung der circadianen Physiologie.
2. Verwendung von Konservierungsstoffen zur tageszeitspezifischen Modulierung der Klf9-Genexpression zur Stabilisierung der circadianen Physiologie von Hautfunktionen.
3. Verwendung nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, dass eine wirksame Menge eines oder mehrerer Konservierungsstoffe in einer kosmetischen Zubereitung während der abendlichen bürgerlichen Dämmerung auf die Haut aufgetragen wird.
4. Verwendung nach einem der vorstehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass die Konservierungsstoffe gewählt werden aus der Gruppe der Parabene, Phenylhydroxyalkylether, Sorbinsäure und Derivate, IPBC, Benzethoniumchloride, Pyroctone, Olamine, Methylisothiazolinone.
5. Verwendung nach einem der vorstehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass die Konservierungsstoffe mit einem Gehalt von 0,00001 - 50,0 Gew.-%, insbesondere 0,001 - 20,0 Gew.-%, bezogen auf das Gesamtgewicht der Zusammensetzung in kosmetischen oder dermatologischen Zusammensetzungen eingesetzt werden.
6. Verwendung nach Anspruch 5, dadurch gekennzeichnet, dass die Konservierungsstoffe mit einem Gehalt an 0,002 - 10,0 Gew.-%, besonders bevorzugt 0,002 - 0,5 Gew.-%, ganz besonders bevorzugt 0,005 - 3,0 Gew.-%, jeweils bezogen auf das Gesamtgewicht der Zusammensetzung, in kosmetischen und dermatologischen Zusammensetzungen enthalten sind.

Abb. 1

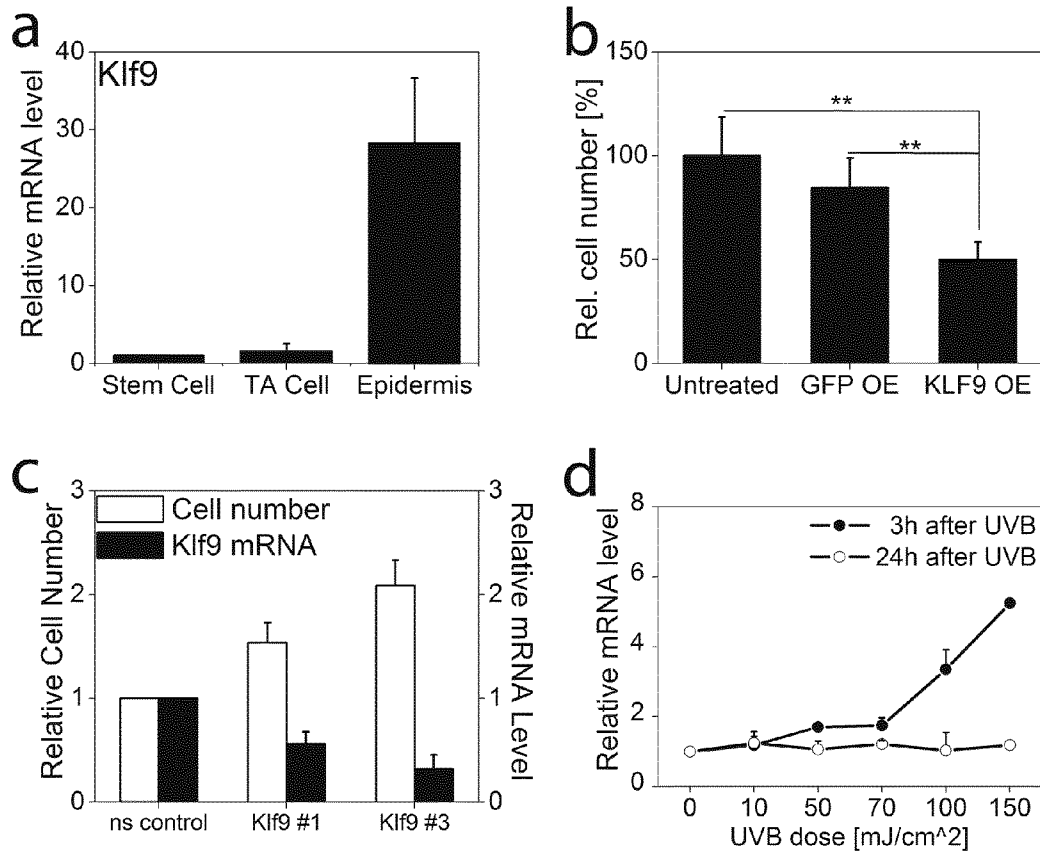
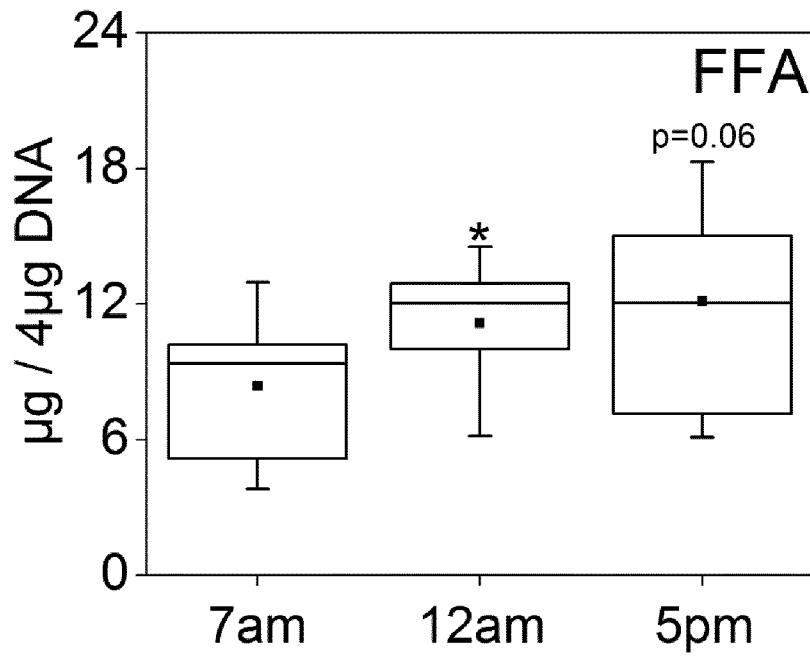


Abb. 2

Zur wirkstoffseitigen Modulation von Klf9 wurde der Cortisol-Signalweg identifiziert.
Vergleichbare Effekte der KLF9 Modulation zeigen bestimmte Terpene.