

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

(51) Internationale Patentklassifikation ⁶ : A61K 7/00, 7/48, 7/06	A2	(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: WO 98/23245 (43) Internationales Veröffentlichungsdatum: 4. Juni 1998 (04.06.98)		
<table style="width: 100%; border: none;"> <tr> <td style="width: 50%; vertical-align: top; border-right: 1px solid black; padding: 5px;"> (21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP97/06449 (22) Internationales Anmeldedatum: 19. November 1997 (19.11.97) (30) Prioritätsdaten: 196 49 287.4 28. November 1996 (28.11.96) DE (71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten ausser US): HENKEL KOMMANDITGESELLSCHAFT AUF AKTIEN [DE/DE]; Henkelstrasse 67, D-40589 Düsseldorf (DE). (72) Erfinder; und (75) Erfinder/Anmelder (nur für US): BORDAT, Pascal [FR/DE]; Willbeckerstrasse 109, D-40699 Erkrath (DE). OR- TANDERL, Stefanie [DE/DE]; Keltenstrasse 61, D-41363 Jüchen (DE). KAMPMANN, Martina [DE/DE]; Rhein- strasse 14, D-41352 Korschenbroich (DE). </td> <td style="width: 50%; vertical-align: top; padding: 5px;"> (81) Bestimmungsstaaten: CA, CN, CZ, HU, NO, PL, SK, US, europäisches Patent (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE). Veröffentlicht <i>Ohne internationalen Recherchenbericht und erneut zu veröffentlichen nach Erhalt des Berichts.</i> </td> </tr> </table>			(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP97/06449 (22) Internationales Anmeldedatum: 19. November 1997 (19.11.97) (30) Prioritätsdaten: 196 49 287.4 28. November 1996 (28.11.96) DE (71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten ausser US): HENKEL KOMMANDITGESELLSCHAFT AUF AKTIEN [DE/DE]; Henkelstrasse 67, D-40589 Düsseldorf (DE). (72) Erfinder; und (75) Erfinder/Anmelder (nur für US): BORDAT, Pascal [FR/DE]; Willbeckerstrasse 109, D-40699 Erkrath (DE). OR- TANDERL, Stefanie [DE/DE]; Keltenstrasse 61, D-41363 Jüchen (DE). KAMPMANN, Martina [DE/DE]; Rhein- strasse 14, D-41352 Korschenbroich (DE).	(81) Bestimmungsstaaten: CA, CN, CZ, HU, NO, PL, SK, US, europäisches Patent (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE). Veröffentlicht <i>Ohne internationalen Recherchenbericht und erneut zu veröffentlichen nach Erhalt des Berichts.</i>
(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP97/06449 (22) Internationales Anmeldedatum: 19. November 1997 (19.11.97) (30) Prioritätsdaten: 196 49 287.4 28. November 1996 (28.11.96) DE (71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten ausser US): HENKEL KOMMANDITGESELLSCHAFT AUF AKTIEN [DE/DE]; Henkelstrasse 67, D-40589 Düsseldorf (DE). (72) Erfinder; und (75) Erfinder/Anmelder (nur für US): BORDAT, Pascal [FR/DE]; Willbeckerstrasse 109, D-40699 Erkrath (DE). OR- TANDERL, Stefanie [DE/DE]; Keltenstrasse 61, D-41363 Jüchen (DE). KAMPMANN, Martina [DE/DE]; Rhein- strasse 14, D-41352 Korschenbroich (DE).	(81) Bestimmungsstaaten: CA, CN, CZ, HU, NO, PL, SK, US, europäisches Patent (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE). Veröffentlicht <i>Ohne internationalen Recherchenbericht und erneut zu veröffentlichen nach Erhalt des Berichts.</i>			
(54) Title: PRESERVATIVE CONTAINING 1,6-HEXANEDIOL (54) Bezeichnung: 1,6-HEXANDIOL ENTHALTENDES KONSERVIERUNGSMITTEL (57) Abstract It is possible to protect aqueous preparations from microbial contamination by adding 1,6-hexanediol. Specially preparations of microbially degradable substances such a emulsions contain 1,6-hexanediol for preservation in a quantity of at least 0.5 wt %, preferably 5-20 wt %, optionally combined with usual preservatives. (57) Zusammenfassung Durch Zusatz von 1,6-Hexandiol lassen sich wäßrige Zubereitungen vor mikrobieller Kontamination schützen. Insbesondere Zubereitungen mikrobiell abbaubarer Stoffe wie Emulsionen enthalten 1,6-Hexandiol zur Konservierung in einer Menge von wenigstens 0,5 Gew.-%, bevorzugt 5-20 Gew.-%, gegebenenfalls in Kombination mit üblichen Konservierungsstoffen.				

LEDIGLICH ZUR INFORMATION

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

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

1,6-HEXANDIOL ENTHALTENDES KONSERVIERUNGSMITTEL

Die Erfindung betrifft ein Verfahren zum Schutz wäßriger Zubereitungen vor mikrobieller Kontamination durch einen Zusatz von 1,6-Hexandiol.

1,6-Hexandiol ist ein bei 20°C fester, bei 40 - 42°C schmelzender Stoff, der bisher hauptsächlich als Diolkomponente für die Herstellung von Polyestern und Polyurethanen und als Weichmacher verwendet wurde.

Die antimikrobiellen Eigenschaften langkettiger 1,2- und 1,3-Diole sind literaturbekannt (DE 22 04 943 A1). Auch kurzkettige Diole, wie z.B. das Hexylenglycol (EP 621 031 A2) oder das Pentandiol oder Hexandiol (EP 479 850 B1) sind zur Wundheilung oder zur Herstellung von Zubereitungen zur topischen Behandlung von mikrobiellen Infektionen schon beschrieben worden. Darüber hinaus ist 1,6-Hexandiol aus DE-PS 885 602 als kosmetischer Kakaobutterersatz bekannt. Nach WO 95/01151 A1 weisen Alkandiole mit 5 bis 10 C-Atomen eine hautbefeuchtende Wirkung auf. Keine der genannten Druckschriften befaßt sich mit dem Problem der Haltbarmachung mikrobiell verderblicher Zubereitungen.

Die dauerhafte Konservierung wäßriger Zubereitungen stellt aber wegen der gestiegenen Anforderungen an die ökologische und toxikologische Unbedenklichkeit der dafür infrage

...

kommenden Stoffe ein noch immer nicht befriedigend gelöstes Problem dar. Insbesondere die Konservierung von kosmetischen und dermatologischen Zubereitungen stellt hohe Ansprüche an die Haut- und Schleimhautverträglichkeit und an eine bei gut verträglichen Konzentrationen gegebene antimikrobielle Wirkung gegen ein breites Spektrum von Mikroorganismen, insbesondere solchen, die sich auf den Abbau von kosmetischen Inhaltsstoffen, z.B. von Tensiden, Fetten und Ölen, Proteinen oder Kohlenhydraten spezialisiert haben. Darüber hinaus sollen beim Gebrauch eingetragene pathogene Keime sicher abgetötet werden.

Es wurde nun gefunden, daß sich 1,6-Hexandiol zum Schutz wäßriger Zubereitungen vor mikrobieller Kontamination eignet. Gegenstand der Erfindung ist daher ein Verfahren zum Schutz wäßriger Zubereitungen vor mikrobieller Kontamination durch Zusatz eines Konservierungsmittels, wobei den Zubereitungen als Konservierungsmittel 1,6-Hexandiol in einer Menge von wenigstens 0,50 Gew.-% zugesetzt wird.

Das 1,6-Hexandiol (Hexamethylenglycol) kann dabei allein oder in Kombination mit bekannten anderen Konservierungsstoffen eingesetzt werden. Zur Kombination mit 1,6-Hexandiol geeignete bekannte Konservierungsstoffe sind z.B. aromatische Alkohole wie Benzylalkohol, Phenylethanol, Phenylpropanol oder Phenoxyethanol. Weiterhin sind auch längerkettige Dirole wie z.B. 1,2-Dodecandiol, Glycerinmono-C₈-C₁₂-alkylether oder Glycerinmono-(2-hydroxy-alkyl)-ether oder Glycerinmonolaurat geeignet. Eine weitere, zur Kombination mit 1,6-Hexandiol geeignete Gruppe bekannter Konservierungsstoffe sind die Ester der p-Hydroxybenzoesäure. Auch antimikrobielle Aromastoffe und Pflanzenextrakte sind geeignet.

Wenn in den Zubereitungen keine weiteren, bekannten Konservierungsmittel enthalten sind, kann eine Menge von 0,5 Gew.-% 1,6-Hexandiol unzureichend sein, insbesondere dann, wenn die Zusammensetzungen leicht verderbliche Komponente enthalten. Ein bevorzugter Gegenstand der Erfindung sind daher wäßrige Zubereitungen von Fetten,

Ölen, Proteinen, Kohlenhydraten oder deren Derivaten, die zur Konservierung 1,6-Hexandiol in einer Menge von 5 - 20 Gew.-% enthalten.

Solche Zubereitungen leicht verderblicher Rohstoffe sind von besonderer Bedeutung auf dem Gebiet der Kosmetik, wo sie zur Reinigung und Pflege der Haut und der Haare verwendet werden. Besonders anfällig für mikrobielle Zersetzung sind Emulsionen, insbesondere vom Typ Öl-in-Wasser (O/W) oder Wasser-in-Öl-in-Wasser (W/O/W), deren äußere, kontinuierliche Phase wäßrig ist. Das erfindungsgemäße Verfahren eignet sich insbesondere zum Schutz solcher Emulsionen.

1,6-Hexandiol ist wasserlöslich und in hoher Reinheit technisch verfügbar. So ist z.B. aus DE 195 00 236 A1 ein Verfahren bekannt, um 1,6-Hexandiol von cyclischen Diolen zu reinigen. Insbesondere die gute Wasserlöslichkeit macht es zur Konservierung wäßriger Zubereitungen, insbesondere von Emulsionen mit Wasser als äußerer Phase, geeignet.

Ein weiterer, besonders bevorzugter Gegenstand der Erfindung sind daher wäßrige Zubereitungen zur Pflege der Haut und der Haare in Form einer Emulsion mikrobiell abbaubarer Öle oder Fette, dadurch gekennzeichnet, daß die Emulsion als Konservierungsstoff wenigstens 1 Gew.-%, bevorzugt 5 - 10 Gew.-% 1,6-Hexandiol, gegebenenfalls in Kombination mit weiteren Konservierungsmitteln, enthält.

Bei der Herstellung solcher Emulsionen kann das 1,6-Hexandiol der wäßrigen Phase zugegeben werden. Es läßt sich auf diese Weise völlig problemlos in eine Emulsion einarbeiten. Generell kann es für die Verarbeitung des 1,6-Hexandiol vorteilhaft sein, dieses durch geeignete Formulierung in ein flüssiges Konzentrat zu überführen. Ein solches Konzentrat ließe sich z.B. in flüssiger Form erhalten aus 10 - 70 Gew.-% 1,6-Hexandiol und 30 - 90 Gew.-% eines oder mehrerer Polyole aus der Gruppe 1,2-Propylenglycol, Glycerin oder Polyethylenglycol. Ein solches Konzentrat zeichnet sich

durch leichtere Dosierbarkeit und einfachere Handhabung aus. Die Einsatzmengen müssen nur entsprechend dem gewünschten Gehalt an 1,6-Hexandiol erhöht werden.

Die folgenden Beispiele sollen den Erfindungsgegenstand näher erläutern:

Beispiele

I. Prüfemulsionen (Typ W/O/W)

	1	2	V
Ölphase: Arlacel [®] 1689	1,0	1,0	1,0
Atlas CSC 2054	0,9	0,9	0,9
Arlamol [®] HD	6,7	6,7	6,7
Tocopherylacetat	2,0	2,0	2,0
1. Wasserphase: MgSO ₄	0,2	0,2	0,2
Wasser	19,2	19,2	19,2
2. Wasserphase: Xanthan Gum	0,1	0,1	0,1
Rüböl-Fettalkohol-C ₁₈ -C ₂₂	6,0	6,0	6,0
Amphisol K	0,15	0,15	0,15
Glucose	0,2	0,2	0,2
Citricidal	-	1,0	-
1,6-Hexandiol	10	5,0	-
Wasser	53,55	57,55	63,55
Belastungstest:			
Abtötungszeit (Tage) Bakterien	7	7	∞
Pilze	14	17	∞

Herstellung:

Zuerst wurde aus der Ölphase und der 1. Wasserphase eine Wasser-in-Öl-Emulsion hergestellt, indem beide Phasen auf 85°C erwärmt, gemischt und mit hoher Scherkraft homogenisiert wurden. Dann wurde die externe, auf 85°C erwärmte 2. Wasserphase vorgelegt und die W/O-Emulsion darin einemulgiert.

Die W/O/W-Emulsion wurde unter Rühren auf 20°C abgekühlt.

II. Tensidformulierungen

	1	2	V
Wasser	69,1	64,1	74,1
1,6-Hexandiol	5,0	10,0	-
Carbopol EDT 2001	2,0	2,0	2,0
Karion F	5,0	5,0	5,0
Plantaren 2000 UP	13,0	13,0	13,0
Lamepon S	5,0	5,0	5,0
Cetiol HE	0,5	0,5	0,5
Parfümöl	0,4	0,4	0,4
Belastungstest:			
Abtötungszeit (Tage) Bakterien	7	7	∞
Pilze	3	3	∞

Herstellung:

Die Herstellung der Tensidformulierungen erfolgte ohne Wärmezufuhr. Zunächst wurde 1,6-Hexandiol in Wasser gelöst und dieser Lösung das Carbopol EDT 2001 zugesetzt. Nachdem unter ständigem Rühren eine klare, homogene Quellung entstanden war, wurden nacheinander Karion F, Plantaren 2000 UP, Lamepon S und die Mischung von Cetiol HE und Parfümöl zugegeben.

III. Belastungstest

Die Konservierung wurde in einem qualitativen Belastungstest mit Bakterien- und Pilzgemisch geprüft. Die Belastung erfolgte mit je 0,1 ml einer Bakteriensuspension (3×10^8 Bakterien pro ml) und 0,1 ml einer Pilzsuspension (3×10^7 Pilze pro ml) zu 10 g des Prüfmusters.

Testkeime:

Bakterien:	Staphylococcus aureus	ATCC 6538
	Enterococcus faecium	ATCC 6057
	Escherichia coli	ATCC 11229
	Enterobacter aerogenes	DSM 30053
	Pseudomonas aeruginosa	ATCC 15442
Pilze:	Candida albicans	ATCC 10231
	Aspergillus niger	ATCC 6275
	Penicillium rubrum	CMI 113729
	Trichoderma viride	BAM T21

Die belasteten Proben wurden homogenisiert und bei Raumtemperatur gelagert. Nach 1, 3, 7, 14 und 21 Tagen wurden Proben entnommen, ausgeimpft und inkubiert (Pilze auf Würzeagar und -bouillon bei 30°C, Bakterien auf Standard I -nähragar und -bouillon bei 37°C). In den Tabellen wurde die Lagerzeit angegeben, nach welcher keine lebens- bzw. vermehrungsfähigen Keime mehr nachweisbar waren.

Es wurden die folgenden Handelsprodukte verwendet:

Arlacel [®] 1689	:	Polyglycerin und Sorbitan-Fettsäureester-Gemisch
Atlas SCS 2054	:	Decaglycerin-decaoleat
Arlamol [®] HD	:	Heptamethylnonan
Amphisol [®] K	:	Kalium-hexadecylhydrogenphosphat
Cetiol [®] OE	:	Di-n-octylether
Lanette [®] O	:	Cetyl-/Stearylalkohol
Lanette [®] 22	:	Behenylalkohol (technisch, C ₁₈ -C ₂₂)
Biophilic [®] S	:	Lecithin-Fettsäure-Fettalkohol-Gemisch
Controx [®] KS	:	Tocopherol-Mono/Diglycerid-citrat-Gemisch
Citricidal [®]	:	Grapefruit-Samen-Extrakt
Carbopol [®] EDT 2001	:	Polyacrylsäure-Homopolymer
Karion F	:	Sorbitlösung, 70 %ig
Plantaren [®] 2000 UP	:	Decyl Glucoside, ca. 50 %ig in Wasser
Lamepon [®] S	:	Potassium Cocoyl Hydrolized Collagen
Cetiol [®] HE	:	PEG 7 Glyceryl Cocoate

...

IV. Formulierungsbeispiele

Rezeptur	1	2	3	4
Lanette [®] O	-	-	-	6
Lanette [®] 22	2	6	6	-
Avocadoöl	4	-	-	-
Cyclomethicone	-	2	2	2
Isopropylpalmitat	2	-	-	-
Biophilic [®] S	3	-	-	-
Controx [®] KS	0,05	0,05	0,05	0,05
Xanthan-Gum	0,1	0,3	0,3	0,3
Amphisol [®] K	-	0,1	0,1	0,1
Phenoxyethanol	1	-	-	-
1,6-Hexandiol	5,0	5,0	7,0	7,0
Wasser	82,65	86,35	84,35	84,35
Parfüm	0,2	0,2	0,2	0,2
Viskosität 20°C (Pa.s)	35	2,4	3,4	3,2

Formulierungsbeispiele

Rezeptur	5	6	7	8	9	10
Cetiol [®] OE	10	10	10	-	-	-
Lanette [®] 22	4	4	4	6	6	6
Paraffinöl	10	-	-	15	-	-
Mandelöl	-	-	-	-	10	10
Biophilic [®] S	1	1	1	-	-	-
Controx [®] KS	0,05	0,05	0,05	0,05	0,05	0,05
Xanthan-Gum	0,3	0,3	0,3	0,3	0,3	0,3
Amphisol [®] K	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1
1,2-Propylenglycol	-	-	-	-	-	10
1,6-Hexandiol	5	5	10	5	5	5
Wasser	69,35	79,35	74,35	73,35	78,35	68,35
Parfüm	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2
Viskosität 20°C (Pa.s)	32,5	20	17,5	10	13,75	13,75

Patentansprüche

1. Verfahren zum Schutz wäßriger Zubereitungen vor mikrobieller Kontamination durch Zusatz eines Konservierungsmittels, dadurch gekennzeichnet, daß den Zubereitungen als Konservierungsmittel 1,6-Hexandiol in einer Menge von wenigstens 0,5 Gew.-% zugesetzt wird.
2. Wäßrige Zubereitungen mikrobiell abbaubarer Stoffe aus der Gruppe der Fette, Öle, Proteine, Kohlenhydrate und deren Derivate, dadurch gekennzeichnet, daß zur Konservierung 1,6-Hexandiol in einer Menge von 5 - 20 Gew.-% enthalten ist.
3. Wäßrige Zubereitungen zur Pflege der Haut oder der Haare in Form einer Emulsion, dadurch gekennzeichnet, daß die Emulsion als Konservierungsstoff wenigstens 1 Gew.-%, bevorzugt 5 - 10 Gew.-% 1,6-Hexandiol, gegebenenfalls in Kombination mit weiteren Konservierungsmitteln enthält.
4. Verwendung von 1,6-Hexandiol als Konservierungsstoff in wäßrigen Zubereitungen zur Körperpflege in einer Menge von 0,5 - 20 Gew.-%, bezogen auf die gesamte Zubereitung.