



SCHWEIZERISCHE EIDGENOSSENSCHAFT
EIDGENÖSSISCHES INSTITUT FÜR GEISTIGES EIGENTUM

(11) **CH 698 274 B1**

(51) Int. Cl.: **C12N 5/04** (2006.01)
A61K 8/35 (2006.01)
A61Q 19/08 (2006.01)

Erfindungspatent für die Schweiz und Liechtenstein

Schweizerisch-liechtensteinischer Patentschutzvertrag vom 22. Dezember 1978

(12) **PATENTSCHRIFT**

(21) Anmeldenummer:	02012/08	(73) Inhaber:	Labo Cosprophar AG, St. Jakobs-Str. 17 4052 Basel (CH)
(22) Anmeldedatum:	22.12.2008		
(30) Priorität:	12.12.2008 CH 1977/08	(72) Erfinder:	Daniela Montanari, 35020 Albignasego (PD) (IT) Manuela Guglielmo, 30030 Vigonovo (VE) (IT)
(24) Patent erteilt:	30.06.2009		
(45) Patentschrift veröffentlicht:	30.06.2009	(74) Vertreter:	Katzarov S.A., 19, rue des Epinettes 1227 Genève (Les Acacias) (CH)

(54) **Komplex aktiver pflanzlicher Stammzellen und kosmetische Komposition.**

(57) Die vorliegende Erfindung betrifft einen Komplex aktiver Stammzellen pflanzlichen Ursprungs, Kulturapfelstammzellen, Sommerfliederstammzellen und vorzugsweise Teprenon enthaltend, und eine kosmetische Komposition zur äusserlichen Anwendung, die diesen Komplex enthält. Der Stammzellenkomplex mit Teprenon und die kosmetische Komposition der Erfindung haben eine regenerierende Wirkung und einen Reparatoreffekt auf die Hautzellschichten und erhöhen die Vitalität und Lebensdauer der Haut und des Haarbalgs.

Beschreibung

[0001] Die vorliegende Erfindung betrifft einen Stammzellenkomplex pflanzlichen Ursprungs mit Teprenon und eine es enthaltende kosmetische Komposition. Diese Erfindung stammt aus dem Sektor der kosmetischen oder dermatologischen Präparate zur äusserlichen Anwendung für die Behandlung der Haut und der Follikel der Kopfhaut.

[0002] Wie bekannt, sind die Stammzellen nicht spezialisierte Zellen, die sich durch die Zellteilung für einen undefinierten Zeitraum erneuern und die sich in spezialisierte Zellen verschiedener Gewebe des Organismus verwandeln können.

[0003] Im tierischen Organismus befinden sich die Stammzellen typischerweise im Embryo, in einigen Geweben des Erwachsenen zum Beispiel im Knochenmark, und in der Bauchnabelschnur.

[0004] Die embryonalen Stammzellen (ES) sind totipotent beziehungsweise in der Lage, sich in Zellen zu differenzieren, die die drei endodermen, ektodermen und mesodermen primären Keimzellen repräsentieren und jede andere Gewebeart entwickeln können. Die embryonalen Stammzellen sind ausserdem selbsterneuerungsfähig und sind in der Lage, zahlreiche Zellteilungszyklen zu durchlaufen, unter Beibehaltung eines undifferenzierten Status.

[0005] Die Stammzellen adulter Tiere sind, auch wenn sie einige Merkmale der ES-Zellen, wie die Selbsterneuerung, die lange Lebensdauer und ein grosses Proliferationspotential besitzen, multipotente nicht spezialisierte Zellen beziehungsweise aus ihnen können nur einige Zell- oder Gewebearten entstehen.

[0006] Die Multiplikation der tierischen Stammzellen kann entweder symmetrisch erfolgen, wenn eine Zellteilung zwei identische Stammzellen erzeugt, oder asymmetrisch, wenn eine Stammzelle eine identische und differenziertere Tochterzelle produziert. Die ES-Zellen teilen sich symmetrisch, während in den adulten Stammzellen eine asymmetrische Zellteilung beobachtet wird.

[0007] Diese seltenen und spezialisierten adulten Zellen werden während der gesamten Lebensdauer eines tierischen Organismus für den Gewebeaustausch benötigt. In vielen Geweben werden die Stammzellen zum grossen Teil in einem Ruhezustand gehalten, können aber als Antwort auf extrazelluläre Anregungen in den Zellkreislauf zurückgeschickt werden. Ist die Teilungsanregung ausgelöst, geben die Stammzellen undifferenzierte Progenitorzellen frei (Transient Amplifying Cells), die aus der asymmetrischen Stammzellenteilung abgeleitete relativ undifferenzierte Zellarten sind und nicht über die Fähigkeit zur Selbsterneuerung verfügen. Die jeweiligen Progenitorzellen erzeugen durch aufeinanderfolgende Proliferationszyklen Wirkzellen. Es wird angenommen, dass die residenten selbsterneuernden Zellen eine wichtige Rolle in der Aufrechterhaltung der Homöostase vieler Organe und Gewebe übernehmen. Ein Beispiel hierfür ist die Epidermis, die nicht nur über ein grosses Regenerationspotential verfügt, sondern auch einen «hohen Zellaustauschzyklus» aufweist.

[0008] Auf der Ebene der tiefen Basalschicht der Epidermis von Gesicht und Körper sind Stammzellen vorhanden, die über die Fähigkeit verfügen, sich in der Masse zu differenzieren, in der sie sich verbreiten, und an die Oberfläche vordringen und spezialisierte differenzierte Zellen der Epidermis erzeugen, die die drei verschiedenen Gewebeschichten bilden: Stachelzellschicht, Körnerzellschicht und Hornschicht.

[0009] Wie bekannt, ist die Epidermis der menschlichen Haut ein mehrschichtiges Plattenepithel, das die erste Verteidigungslinie gegen schädliche Umwelteinflüsse bildet und sich im Laufe des Lebens ständig erneuert. Die interfollikuläre Epidermis hält die Homöostase durch die Proliferation von Keratinozyten in der mit der darunterliegenden Basalmembran verbundener Basalschicht aufrecht. In der Masse, in der sich die Basalzellen von der Basalmembran lösen, ziehen sie sich aus dem Zellzyklus zurück und beginnen ein Programm der terminalen Differenzierung, um sich allmählich in Richtung auf die Oberfläche der Haut nach oben zu bewegen. Zu Beginn des Differenzierungsprogramms durchlaufen die Keratinozyten verschiedene Phasen, um drei verschiedene Schichten der Epidermis zu bilden: Den Stachelstatus, gefolgt vom Körnerstatus, und schliesslich verlieren die Keratinozyten die Kerne und werden zu abgeflachten keratinisierten Zellen, die die Hornschicht bilden. Die keratinisierten Zellen fallen ständig aus der Oberfläche der Haut, und daher müssen im Laufe des Lebens neue differenzierte Zellen erzeugt werden.

[0010] In der Haut hängt die Auffüllung der Differenzierungsabteilung von der Proliferation einer Zellenunterpopulation in der Basalschicht ab, besser bekannt als Stammzellen, die 2–7% aller Zellen darstellen, die sich auf der Basalmembran der Haut befinden. Das am weitestgehende anerkannte Modell besteht in der Tatsache, dass eine Stammzelle im Augenblick der Teilung eine Tochterstammzelle und eine als Übergangserweiterungszelle (Transient Amplifying Cell oder TA-Zelle) bezeichnete Stammvaterzelle (Progenitorzelle) erzeugen kann. Die der terminalen Differenzierung unterliegende Stammzellentochter TA kann sich anfangs begrenzt teilen (ungefähr 5 Mal). Deswegen behält von den zwei aus der Teilung einer Zelle der Basalschicht entstehenden Tochterzellen eine die Stammzellenmerkmale und bleibt in der Keimschicht, während die andere sich in die obere, die so genannte Stachelschicht verschiebt.

[0011] Die Basalschicht der Epidermis enthält deswegen zwei unterschiedliche Zellenpopulationen:

- Epidermisstammzellen (Epidermal Stem Cell);
- Die Progenitorzellen der Stammzellen (Transiently Amplifying Cells), die sich aktiv und schnell teilen, um neue Zellen zu versorgen, dabei die nach der Verhornung verlorenen ersetzend.

[0012] Nach einer bestimmten Anzahl Teilungen lösen sich die Zellen von der Basalmembran und beginnen die Zelldifferenzierung, die sie schliesslich in Zellen der Hornschicht verwandelt.

[0013] Der gesamte Prozess, das heisst der notwendige Zeitraum, damit eine Zelle vom Status der Basalschicht in den Status der Hornschicht übergeht, dauert im Mittel 30 Tage. Wenn das Epithel diversen Angriffen ausgesetzt ist, verringert sich die Keratinisierungszeit erheblich. Es ist ausserdem beobachtet worden, dass die mytotische Aktivität der Basalzellen während der Nacht sehr viel grösser ist.

[0014] Auch die Gewebeerneuerung nach einer Verletzung involviert die Epithelstammzellen für den Austausch der beschädigten Zellen.

[0015] Die adulten Stammzellen der Haut wachsen, leben und reproduzieren sich automatisch in einer Nische genannten Mikroumgebung in der Basalschicht der Epidermis. Diese Schutz-nische bietet eine Mikroumgebung, die es den Stammzellen erlaubt, ihre inhärenten Eigenschaften zu manifestieren, unter gleichzeitiger Beibehaltung ihres Vorrats an differenzierten Programmen.

[0016] Die Nische schützt und konserviert sie gegen Verfall und regelt gleichzeitig ihre physiologische Proliferation, die es der Haut erlaubt, sich zu regenerieren und kräftig und kompakt zu bleiben. Die Nische besteht aus einer extrazellulären Matrix auf Glykoproteinbasis, anderen Nichtzellenbestandteilen und dreidimensionalen Räumen. Der Kontakt zwischen diesen Elementen erlaubt für die Regelung der Funktionen der Stammzellen unverzichtbare molekulare Wechselwirkungen. Auch Nichtproteinkomponenten der lokalen Mikroumgebung beeinflussen die Funktionen der Stammzellen. (D. Scadden 2006)

[0017] In den Stammzellennischen befinden sich Mikroumgebungszellen, die die Stammzellen ernähren und die Aufrechterhaltung der Homöostase erlauben. Die Nischenzellen liefern eine Schutzumgebung, die die Zellen gegen Adoptose- und andere Reize verteidigt, die die Stammzellenreserven gefährden könnten.

[0018] Die Epidermis ist daher ein dynamisches Epithel, das während der ganzen Lebensdauer einer konstanten Erneuerung unterliegt. Die Erneuerungs- und Reparaturfähigkeit des Hautepithels und der darunterliegenden Dermis basieren auf dem Vorhandensein der multipotenten adulten Stammzellen in jedem dieser Bereiche.

[0019] Die Abnahme des Erneuerungspotentials der Gewebe ist ein Zeichen der Alterung und kann durch altersbedingte Änderungen in den spezifischen Stammzellen der Gewebe verursacht werden.

[0020] Wenn unsere Stammzellen altern, verlieren sie ihre Multiplikationsfähigkeit und verursachen einige Aspekte der Alterung. Auf der Ebene der Haut können Photoaging, chronologische Alterung und oxidative Beanspruchung die Epidermis und Dermis, die Nische, beschädigen und beeinflussen die Funktionen der Epidermisstammzellen durch Erzeugung einer Reduzierung ihrer Anzahl und eine Schwächung ihrer Funktionsfähigkeit, das heisst der Fähigkeit zur Erzeugung von Progenitor- und Wirkzellen.

Es erfolgt ein Leistungsverlust, für die Haut bedeutet dies die vorzeitige Alterung. Die Alterung der Haut wird durch einen inhärenten Faktor verursacht, die chronologische Alterung, und durch einen externen Faktor, die Photoalterung, Folge von esogenen Umgebungsfaktoren, insbesondere UV-Strahlung, aber auch Umweltverschmutzung, die die Haut besonders durch ihre externe Einwirkung beeinflussen.

[0021] Die zwei Prozesse existieren nebeneinander, mit unterschiedlicher Beeinflussung der verschiedenen Individuen, und ihre Wirkungen sind miteinander verflochten und überlappen sich.

[0022] Die inhärente Alterung der Haut (chronologische Alterung) ist eine Folge genetischer Prozesse, die zu einer reduzierten Funktionsfähigkeit der Haut führen, und wird durch natürliche Faktoren, wie folgende, bestimmt:

- Beschränkte Lebensdauer der Hautfibroblaste
- Veränderungen im Immunsystem
- DNA-Veränderungen.

[0023] Die Wirkungen der Alterung auf die Haut manifestieren sich aus klinischer Sicht durch Bildung von Runzeln, zuerst mit geringer, dann mit immer grösserer Tiefe, durch Altersflecke und durch Verlust an Farbe und Elastizität.

[0024] Aus histologischer Sicht sind die Änderungen bei der chronologischen Alterung der Haut folgende:

- eine strukturelle Schwächung der Haut, die in allen Schichten dünner wird;
- Abnahme der Dicke der Epidermis;
- Abnahme der Dicke der Dermis mit Reduzierung der Zellenanzahl (Fibroblaste) und ihrer biosynthetischen Leistungsfähigkeit;
- das Bindegewebe verliert seine fibröse Struktur und seine hygroskopischen Eigenschaften;
- die elastischen und kollagenen Fasern degenerieren;
- Abnahme der Durchblutung;
- Das subkutane Fettgewebe nimmt allmählich ab.

[0025] In der Epidermis ist die richtige Reihenfolge der einzelnen Schichten nicht mehr vollständig vorhanden. Es bilden sich weniger Epidermiszellen, und ihre Grösse nimmt ab. Die Hornschichtzellen bleiben fast die doppelte Zeit in der Hornschicht und werden so länger schädlichen Umwelteinflüssen ausgesetzt. Die Haut ist stärker Verletzungen ausgesetzt.

[0026] Die Aktivität der Talg- und Schweißdrüsen nimmt ab, mit der Folge einer Reduzierung der Elastizität der Haut und Störungen ihrer Sperrfunktion. Das Fehlen von natürlichen Hydrationsfaktoren in den oberen Schichten der Epidermis und der Hornschicht verursacht eine markante Hauttrockenheit.

[0027] Die alte Haut erscheint blass, schlaff, hypoelastisch, extrem dehnbar, feingerunzelt, oft von starker Xerosis betroffen. Mit fortschreitendem Alter kommt es bei den basalen Keratinozyten zu einer Reduzierung der Mitosen und es tritt eine Tendenz zu einer vorzeitigen Keratinisierung auf. Daraus folgt eine Abnahme der Dicke der Epidermis, die auf die Abnahme der Achsen der Malpighi-Schicht zurückzuführen ist; durch Abflachung der Erhebungen und Vertiefungen nimmt die Berührungsfläche mit der Dermis ab. Auch diese zeigt eine reduzierte Dicke, mit Abnahme des Gehalts an Kollagen und Proteoglykonen.

[0028] Im Verlauf der Zeit sammelt sich in der Haut eine wachsende Population von «gealterten» Keratinozyten und Fibroblasten an, die mittlerweile die maximal zulässige Anzahl von Zellteilungen realisiert und die Alterungsphase erreicht haben, die gekennzeichnet ist durch den Mitoseblock und eine komplexe Reihe von funktionalen Veränderungen, die den Verbleib der Alterungselemente unproduktiv machen und sogar nachteilig für die Gewebephysiologie. Unter anderem drücken die Alterungsfibroblasten hohe Werte der Matrix-Metalloproteinasen (MMP), zinkabhängige Endopeptidasen, aus, die in der Lage sind, praktisch alle Komponenten der interzellulären Substanz des Bindegewebes und der Dermis-Epidermis-Verbindung abzubauen, und niedrige Aktivitäten der als TIMP bezeichneten Gewebe-Inhibitoren der MMP, sich von Matrixproduktionszellen in ihre Zersetzungsfaktoren verwandelnd.

[0029] Die Haut von Gesicht und Hals ist auch chronisch photoexponiert.

[0030] Die photoexponierte Haut dagegen erscheint lederartig, rau, stark durchsetzt mit Pigmentverfärbungen und durchfurcht von tiefen Einschnitten und grossflächigen groben Aufrauungen.

[0031] Die Konsistenz ist steif, unelastisch, und man trifft auf eine Zunahme der Dicke zu Lasten der Hornschicht, der Epidermis insgesamt und der Dermis. Die Verbindung zwischen Dermis und Epidermis ist durch die Entwicklung von Erhebungen und Vertiefungen ungleichmässiger Form und Abmessungen unregelmässig. Die Kollagenfibrillen VII zur Keratinozytenproduktion, die zu unregelmässigen und unterbrochenen Bändern zusammengefasst sind, sind stark reduziert; auch die entsprechende mRNA ist reduziert. Die elastischen Fasern werden in Morphologie und farblichen Eigenschaften desorganisiert und anormal. Dies macht die Koaleszenz zwischen Dermis und Epidermis ungenügend und fördert die Entwicklung von rauen Stellen. Die auf die Haut einwirkende UV-Strahlung entscheidet auch über die Bildung von Reactive Oxygen Species (ROS). Die freien Radikale und die ROS sind in der Lage, eine schnelle Sequenz von Radikal-Reaktionen auszulösen, die nicht nur die Phospholipid-Doppelschichten der cytoplasmischen, mitochondrialen und nuklearen Membranen (Lipoperoxidation) betrifft, sondern auch die Zellen- und zellenexternen Bestandteile mit Proteinbeschaffenheit und aller Elemente der Matrix.

[0032] Die Alterung wird also von einem Rückgang der Zellenproliferation, sowohl auf der Ebene der Epidermis als auch der Dermis, begleitet, teilweise verbunden mit einer reduzierten Reaktion der Zellen auf die Wachstumskriterien. Dies führt zu einer Gesamtreduzierung der Hautdicke und zu einer Traumaanfälligkeit und -exposition.

[0033] Die reduzierte Vernarbungsgeschwindigkeit in der gealterten Haut suggeriert sowohl die reduzierte Mobilisierung der Stammzellen als auch, dass eine reduzierte Anzahl Stammzellen in der Lage ist, auf die Proliferationssignale anzusprechen.

[0034] Als Folge der chronologischen Alterung hat der Wert der Stammzellen eine abnehmende Tendenz und eine Tendenz zur funktionalen Änderung. Wenngleich die Anzahl Stammzellen während der gesamten Lebensdauer im Wesentlichen unverändert bleiben kann, ist festzuhalten, dass ihr endogenes Replikationspotential mit dem Alter deutlich abnimmt.

[0035] Die Alterung der Haut ist somit mit Veränderungen von Anzahl und Funktionalität der Epidermis- und Dermis-Stammzellen verbunden.

[0036] Beide Prozesse sind verbunden mit:

- Veränderungen der Telomere und Nukleoproteine, die sich in der Endregion der Chromosomen befinden und kein Protein kodieren,
- Änderungen der Aktivität der Telomerase, ein Enzym, das in der Lage ist, die Telomere auszudehnen, das heisst zu verlängern.

[0037] Die Telomere sind repetitive Strukturen von Aminosäuresequenzen (TTAGGG)_n, die sich am Ende der Chromosomen befinden. Die mittlere Länge der Telomere nimmt mit jeder Zellteilung um 20–200 Basispaare ab, und dies aufgrund der Replikationsunfähigkeit der Polymerase-DNA, ab dem Moment, in dem die DNA-Synthese nur in Richtung 5'→3' erfolgen kann, vom Ende des 3'-Terminals eines linearen DNA-Moleküls. Um schwere Schäden für die Funktionalität des Chromosoms zu vermeiden, werden an den Enden 3' und 5' nuklide Telomersequenzen (Telomere) positioniert, die unterschiedlich oft wiederholt werden und die, wie erwähnt, kein Protein kodieren.

[0038] Die Telomerase ist ein zur Verlängerung der Telomere bestimmtes Enzym. Es spielt eine entscheidende Rolle bei der Vermeidung von Informationsverlusten während der Duplizierung der Chromosomen und fördert ihre Stabilität. Wie vorher erwähnt, ist die DNA-Polymerase, das für die DNA-Replikation bestimmte Enzym, nicht in der Lage, das Chromosom vollständig zu replizieren. Wenn es keine Telomere gäbe, die dann bei jeder Replikation verkürzt werden, würde die

Replikation der DNA in jedem Fall einen erheblichen Verlust an genetischen Informationen mit daraus folgender Zellalterung bedeuten.

[0039] Es ist möglich, die ständige Verkürzung der Telomere mit der Zellalterung zu verbinden. Dies, weil die Telomere wie eine Art biologische Uhr, also mit einer maximalen Anzahl Mitosen (und DNA-Replikationen) verbunden, wirken würden, an deren Ende die Zelle zu alt wäre, um am Leben erhalten zu werden und den Weg der Apoptose gehen würde. Die Telomerase liegt in vielen Stammzellen vieler adulter Gewebe vor, auch wenn sie nicht ausreicht, um die allmähliche Verkürzung der Telomere mit fortschreitendem Alter zu verhindern. Die Länge der Telomere und die Aktivität des Enzyms Telomerase sind separat entscheidend für die Mobilisierung und die Proliferationskapazität der Epidermis-Stammzellen.

[0040] Die kritisch kurzen Telomere unterbinden die Mobilisierung und die Regenerierung der Epidermis-Stammzellen weiter, auch die oxidative Beanspruchung kann die Telomere verkürzen.

[0041] Es wurde bei Zellen mit hoher Antioxidationskapazität eine minimale Verkürzung unter 20 Basispaare pro Zellteilung beobachtet, während die Verkürzung der Telomere in Zellen mit niedrigem Antioxidationschutz höher ist.

[0042] Bei der Züchtung von Zellen unter zunehmender oxidativer Beanspruchung, wie eine leichte Hyperoxie (40% normobarischer Sauerstoff), lässt sich beobachten, wie die Telomere vorzeitig verkürzt werden und infolgedessen auch das replikative Leben. Viele Parameter dieser vorzeitig gealterten Fibroblasten sind mit denen normal gealterter Fibroblasten identisch (zum Beispiel die Morphologie, spezifische Änderungen in der Genexpression). Antiradikale Mittel sind in der Lage, die Erscheinung der Verkürzung der Telomere zu reduzieren. Durch Messung sowohl der Verkürzung der Telomere als auch der Antioxidationskapazität (Messung der Fluoreszenz der DCF als Indikator des intrazellulären Peroxidwertes) findet man eine signifikante inverse Korrelation zwischen Verkürzung der Telomere und der Antioxidationskapazität.

[0043] Fibroblasten mit niedrigem Antioxidationschutz verkürzen die eigenen Telomere schneller und umgekehrt. Daher ermittelt sich die Länge der Telomere hauptsächlich aus der Relation zwischen oxidativen Beanspruchungen und der Fähigkeit zur Verteidigung gegen Oxydationsmittel. Es wurde beobachtet, dass die Anwendung von aktiven Prinzipien auf die Oxydationsaktivität die Verkürzung der Telomere auf der Ebene der Epidermis- und Dermis-Zellen verlangsamen kann.

[0044] Auch der Haarbalg hat eine Reserve an Stammzellen, die in der Lage ist, die ständige Zellreproduktion zu gewährleisten.

[0045] Die grösste Reserve an Stammzellen, die in der Lage sind, die Bildung einer neuen Zellzwiebel nach Verschwinden der alten in Telogen zu stimulieren, befindet sich in der Bulge-Zone, ein Bereich, der histologisch durch eine Art Anschwellung in einem Teil der externen Epithelhülle im Bereich des Eintritts in den Erektor gekennzeichnet wird. Ein weiterer Stammzellenbereich befindet sich in dem Bereich unter der Dermis-Papille.

[0046] Die Alopezie und das Grauwerden der Haare sind verbunden mit Reduzierungen der Bulge-Stammzellen und der Progenitorzellen. Die Proliferationsstimulans der Stammzellen zur Bildung der neuen Zwiebel scheint durch den Übergang der Zwiebel in das Telogen bestimmt zu sein, der nach Lösung von der Dermis zur Epidermis verläuft, aus der sie im Moment des Ausfalls austritt. Dieser Prozess wird sehr wahrscheinlich durch eine komplexe Reihe von biochemischen Mechanismen geregelt, auf die zahlreiche Mediatoren und Wachstumsfaktoren einwirken.

[0047] Die Stammzellen des Haarbalgs haben, wie andere adulte Stammzellen, einen langsamen Reproduktionszyklus, aber eine sehr hohe Proliferationsfähigkeit. Die langsamen Zellteilungszyklusabläufe bewahren das Proliferationspotential der Stammzellen des Haarbalgs, aber minimieren die mit der DNA-Replikation verbundenen Fehler.

[0048] Die Stammzellen innerhalb des Haarbalgs befinden sich normalerweise in einem Ruhezustand, aber beginnen eine Zellproliferationsübergangsperiode, die in der anfänglichen Anagenphase oder nach der Stimulans Reproduktionserweiterungszellen erzeugt.

[0049] Die Stammzellen des Haarbalgs haben eine multipotente Reproduktionsfähigkeit, sie können in der Tat die Strukturen des Haarbalgs (Matrix, Dermis-Papille und interne und externe Epithelhülle) und des Haarschaftes erzeugen, aber auch der Talgdrüse und der Epidermis. Der grösste Fluss in den Bulge-Zellen erfolgt unter physiologischen Bedingungen zur Bildung der Zwiebel und des Schaftes des Haars am Anfang des Anagens.

[0050] Es wurde beobachtet, dass der Bulge-Bereich des menschlichen Haarbalgs Keratinozyten-Stammzellen enthält, während die Matrix des Haars eine TA-Zellabteilung (Übergangsamplifikationsszelle) während Proliferation und Differenzierung darstellt.

[0051] Die Epithel-Zwiebel umschliesst die Dermis-Papille. Dies ist eine fundamentale Zone für die Aktivität der Zwiebel, mit bestimmten Verbindungen zwischen der Aktivität der Fibroblasten der Papille und den Keratinozyten der Matrix des Haars. Mucopolysaccharidreiches Gewebe unter der Dermis-Papille soll der Bereich sein, in dem sich Stammzellen befinden, die für ihre Stimulation und Aufrechterhaltung von grundlegender Bedeutung sind. Die Epithel-Zwiebel unterliegt während der gesamten Lebensdauer einer zyklischen Umwandlung. Diese komplexe zyklische Aktivität beinhaltet ständige und schnelle Neubildungen der verschiedenen Haut- und Epithelstrukturen, bestimmt durch zahlreiche Zellmediatoren, die das Wachstum und die Morphogenese der Zwiebel kontrollieren.

[0052] Bei Haarausfall der Kopfhaut kann es zu Entzündungsprozessen kommen, die fibrosische Reaktionen der Dermis auslösen. Der Zellalterungsprozess auf der Ebene von Zwiebel und Haarbalg bestimmt die progressive Reduzierung der biosynthetischen Epithelfähigkeiten mit Reduzierung der Anzahl Haare und ihres Durchmessers. Das Wachstum des

Schafts hat eine rückläufige Tendenz, wahrscheinlich durch Reduzierung der Synthese des Keratins und Modifizierung der Proteinzusammensetzung, und die Zeit des Anagens nimmt ab. Um dem Mechanismus der Zwiebelalterung vorzubeugen und entgegenzuwirken, ist die Anwendung von Substanzen mit antioxydierender Wirkung auf die Kopfhaut, um die Bildung der freien Radikale und die Apoptose zu reduzieren, die zum Übergang der Zwiebel zu Katagen und Telogen führt, interessant.

[0053] Die Anregung der Anagenphase oder ihre Verlängerung ist von wesentlicher Bedeutung für die Gesundheit der Haare und für das Wachstum des Schafts. Dies bedeutet die Proliferation der Keratinozyten der Epithel-Zwiebel und der damit verbundenen Protein- bzw. Keratinsynthesemechanismen durch geeignete kosmetische Mittel zur äusserlichen Anwendung.

[0054] Auch die Pflanzen besitzen Stammzellen (oder meristematische Zellen), die der Ursprung des Wachstums des Organismus sind. Die Pflanzen besitzen zwei verschiedene Stammzellenpopulationen: Eine umfasst das apikale Meristem des Sprosslings und die andere das apikale Meristem der Wurzel. Alle pflanzlichen Zellen lassen sich differenzieren und können pflanzliche Stammzellen werden.

[0055] Im Unterschied zum Menschen enthalten die adulten Pflanzen totipotente Stammzellen, die in der Lage sind, neue Organe oder auch die gesamte Pflanze zu regenerieren (Blätter, Blüten etc.).

[0056] Spezifischer handelt es sich bei den pflanzlichen Stammzellen oder meristematischen Zellen um nichtdifferenzierte pflanzliche Zellen, deren einziger Zweck die Reproduktion ist. Sie befassen sich mit der Reparatur und dem Wachstum der Pflanze in der Länge (apikales oder Primärmeristem) und in der Breite (Sekundärmeristem).

[0057] Die (meristematischen) pflanzlichen Stammzellen haben, mit wenigen Ausnahmen, eine durchgängig dünne Wand, einen grossen Kern, sehr wenige und kleine Vakuolen, die im proplastiden Stadium plastid sind, eine grosse Anzahl Ribosome, Mitochondrien mit wenigen Kämme.

[0058] Sie haben geringe Abmessungen (Durchmesser 10–15µ), haben fast den gleichen Durchmesser und weisen intrazelluläre Zwischenräume auf. Sie haben eine hohe Cytoplasmadichte und das höchste Kern-Plasma-Verhältnis, weil der Kern auch mehr als 50% des Zellvolumens belegen kann. Diese hervorstechende Eigenschaft des Kerns ist sicher eng mit der Tatsache verbunden, dass in diesen Zellen eine intensive Proliferationsaktivität herrscht, die ein Kernwachstum und Plasmawachstum zur Erzeugung immer der gleichen Tochterzellen impliziert.

[0059] Teil dieser gleichen Logik ist auch der sehr grosse Überschuss an mit einer intensiven Proteinsyntheseaktivität verbundenen Ribosomen. Auch die Zellorganellen sind mehrfach vorhanden, und besonders zahlreich sind die Mitochondrien (bis über 100–150 pro Zelle), die im Übrigen nicht sehr gross sind (1–2 µm) und wenig entwickelte Kämme haben. Die Plastide haben eine proplastide Form, auch sie sind sehr klein. Proplastide und Mitochondrien betreiben eine aktive Autoduplikation, um dem Plasmawachstum zu folgen und um sich in den Tochterzellen zu verbreiten. Die meristematischen Zellen enthalten eigentlich keine gut entwickelten Vakuolen, höchstens sehr wenige und sehr kleine Vakuolen. Die Zellwände sind extrem dünn und von pektischer Zellulosebeschaffenheit.

[0060] Die Aufrechterhaltung von Stammzellen in den Pflanzen hängt von Signalen ab, die von der Mikroumgebung kommen, und von einer epigenetischen Kontrolle, ähnlich wie die der Stammzellen der Säugetiere.

[0061] Gegenwärtig sind zahlreiche Kosmetikprodukte zur äusserlichen Anwendung im Handel, um den ästhetischen Aspekt des Haares und des Körpers zu verbessern und um das Auftreten von Gesichtsrunzeln zu vermindern.

[0062] Diese Präparate tragen hauptsächlich zur stärkeren Hydratisierung und der Vergrösserung der Lipidschicht der Haut bei, ohne jedoch die tieferen Zellprozesse zu aktivieren, die für die Erneuerung der Epidermis und der Dermis verantwortlich sind.

[0063] Einige dieser kosmetischen Präparate enthalten Bestandteile pflanzlichen Ursprungs, typischerweise Extrakte oder reife pflanzliche Zellen. Die Verwendung reifer Pflanzenzellen hat jedoch bis heute in kosmetischer Hinsicht keine nennenswerten Ergebnisse erbracht, da die Funktionalität dieser pflanzlichen Wirkstoffe sich nicht als zufrieden stellend erwiesen hat.

[0064] Gegenwärtig besteht das Bedürfnis nach der Verfügbarkeit von Verbindungen zur äusserlichen Anwendung mit kosmetischer Wirkung auf der Grundlage von Wirkprinzipien natürlichen Ursprungs und typischerweise pflanzlicher Herkunft, die besonders wirksam und physiologisch hautverträglich sind.

[0065] Einer der Hauptzwecke der vorliegenden Erfindung besteht daher in der Lieferung eines pflanzlichen Stammzellenkomplexes und einer ihn enthaltenden kosmetischen Komposition, die in der Lage ist, eine Reparaturaktion, Regeneration, Vitalität und lange Lebensdauer für die Zellen der Epidermis und Dermis zu fördern.

[0066] Ein weiterer Zweck der vorliegenden Erfindung besteht in der Lieferung eines pflanzlichen Stammzellenkomplexes und einer kosmetischen Komposition, die diesen Komplex beinhaltet und die einen Schutz für die Haut und die Follikel liefert, ohne aggressiv auf die Zellen der Haut einzuwirken.

[0067] Ein weiterer Zweck der vorliegenden Erfindung besteht in der Lieferung eines pflanzlichen Stammzellenkomplexes und einer kosmetischen Komposition, die ihn enthält, die in der Lage ist, dem Photoaging, der chronologischen Alterung

und den oxidativen Beanspruchungen, die die Epidermis, die Dermis und Haarbalg beschädigen können, vorzubeugen oder diese Erscheinungen erheblich zu reduzieren.

[0068] In Verfolg dieser Zwecke wird in Übereinstimmung mit einem ersten Aspekt der Erfindung ein Stammzellenkomplex pflanzlichen Ursprungs geliefert, der Kulturapfel-Stammzellen oder meristematische Kulturapfelzellen und Sommerfliederstammzellen oder meristematische Sommerfliederzellen enthält, vorzugsweise in Verbindung mit Teprenon.

[0069] In Übereinstimmung mit einem anderen Aspekt der Erfindung wird eine kosmetische Komposition zur äusserlichen Anwendung zur kosmetischen Behandlung der Haut und der Kopfhaut geliefert, die den Komplex von Kulturapfel- und Sommerfliederstammzellen in synergetischer Verbindung mit Teprenon enthält.

[0070] Es wurde festgestellt, dass man durch Verbindung ausgewählter Stammzellen pflanzlichen Ursprungs mit regenerierender, revitalisierender und/oder Zellschutzfunktion mit einem spezifischen Molekül mit schützender und antioxydierender Wirkung, wie Teprenon, eine Komposition zur äusserlichen Anwendung erhält, die in der Lage ist, die Zelllebensdauer von Haut und Haarbalg zu erhöhen, unter Beibehaltung der Zellvitalität von Haut und Haarbalg, und eine wirksame Antialterungswirkung auf die behandelten Hautgewebe auszuüben.

[0071] Insbesondere wurde beobachtet, dass man durch Verbindung dieser pflanzlichen Stammzellen mit Teprenon durch unterschiedliche, aber komplementäre Wirkmechanismen eine Zellregenerationswirkung auf Epidermis, Dermis und Haarbalg aktiviert, die die Alterung der Haut, das Auftreten der mit dem Alter verbundenen Hautmerkmale, die Schäden durch Photoalterung und den vorzeitigen Haarausfall sowie das ungenügende Nachwachsen verzögert.

[0072] Insbesondere erhält man durch Kombination wirksamer Mengen der oben erwähnten ausgewählten Wirkstoffe mit einem physiologisch akzeptablen Vehikel ein Präparat zur äusserlichen Anwendung, das die Reaktivierung der Reparatur, der Regenerierung, der Vitalität und der Lebensdauer der Epidermis-, Dermis- und Haarbalgzellen und die Regeneration der Haut in ihren verschiedenen Zellschichten, unter Verlängerung ihrer Lebensdauer, erlaubt.

[0073] Im Rahmen der Komposition der Erfindung übt jeder Wirkstoff eine spezifische kosmetische Wirkung auf die Hautgewebe aus, auf die er angewendet wird. Die pflanzlichen Kulturapfelstammzellen zum Beispiel erhöhen die Proliferation der Epidermis-, Dermis- und Haarbalgzellen und ihre Fähigkeit zur Selbsterneuerung. Die pflanzlichen Sommerfliederstammzellen schützen die Haut- und Haarbalgzellen gegen Abbau von Kollagen und gegen Schäden durch Oxydation und verzögern den Prozess der Zellalterung. Das Teprenon (Geranylgeranon) verlangsamt die Reduzierung der Länge der Zelltolomere und trägt zur Erhöhung der Zelllebensdauer bei. Insbesondere die Verbindung dieser drei Wirkstoffe in einer kosmetischen Komposition erlaubt die Aufrechterhaltung der Aktivität und Funktionalität der Epidermis- und Dermis-Zellen, die Bereitstellung eines ausreichenden Zellaustauschs und die Behinderung der Reaktionen, die die Zellen beschädigen und Alterung und vorzeitigen Tod hervorrufen.

[0074] Nach einer bevorzugten Ausgestaltung der Erfindung wird die in einem geeigneten Vehikel ausgebrachte, aus pflanzlichen Stammzellen und Teprenon bestehende Komposition einer kosmetischen Basis hinzugefügt, um die Expressionslinien und Runzeln, Färb- und Glätteverlust, verblasstes Kolorit, Ovalitätsverlust des Gesichts durch geringere Dichte der Haut, Hauterschaffung, dunkle Flecken, Sonnenflecken, Haut- oder Trikologiedepigmentierung, Störungen der subkutanen Mikrozirkulation, trockene Haut, Couperose, reduzierte Talgausscheidung, Haarverlust, fehlendes oder ungenügendes Haarwachstum, Ausdünnung des Kopfhaares zu behandeln. Nach einer anderen Ausgestaltung der Erfindung wird die Komposition der Erfindung zur Erzielung einer besonders intensiven reaktivierenden, regenerierenden und Reparaturwirkung direkt auf die Haut aufgebracht.

[0075] Die im Rahmen der Erfindung verwendeten pflanzlichen Stammzellen enthalten aktive Substanzen wie Proteine, Lipide, Kohlehydrate, Mineralien und Anteile anderer aus den Stammzellen entwickelter spezifischer Verbindungen zum Schutz gegen die esogenen chemischphysikalischen Beanspruchungen in der physiologisch erforderlichen Menge, um zum Schutz der Zellen der Haut beizutragen.

[0076] Ausserdem werden den Zellen der Haut mit der äusserlichen Anwendung von in einem kosmetisch akzeptablen Vehikel formulierten pflanzlichen Stammzellen nicht nur typische Wirkmoleküle oder -verbindungen der pflanzlichen Stammzellen geliefert, sondern auch Nährstoffe, die die Restrukturierung und die Erneuerung der Haut bestimmen, wobei Synergieeffekte erreicht werden, die man nicht mit der Verwendung eines einfachen Rohextrakts der Pflanze erzielen könnte.

[0077] Schliesslich erlaubt die Verwendung von pflanzlichen Stammzellen es, eine grössere Bioverfügbarkeit der Wirkkomponenten in Bezug auf die pflanzlichen Zellen zu erreichen. In der Tat sind in den pflanzlichen Stammzellen alle Wirkstoffe leicht für die Zellen der Haut zugänglich, während sich bei den reifen pflanzlichen Zellen viele Substanzen in nicht verwendbare Produkte, wie Zellulose oder Lignin, verwandeln.

[0078] Nach einer Ausgestaltung der Erfindung stammen die für die Vorbereitung der Komposition der Erfindung verwendeten pflanzlichen Stammzellen von gezüchteten Explantaten. Typischerweise bilden sich neue Zellen als eine Art Vernarbungsreaktion auf der Schnittfläche des Explantats. Die Zellen teilen sich langsam, um eine Callus genannte farblose Zellmasse zu bilden. Die Zellen des Callus sind mit denen der meristematischen Regionen der Pflanze vergleichbare Stammzellen.

[0079] Typischerweise enthalten die Stammzellen der Pflanzen, wie die Stammzellen der Haut, Proteine (100 kDa), die in Wechselwirkung mit den Nukleotiden (sowohl DNA als auch RNA) stehen und die Entwicklung durch die Genexpression kontrollieren.

[0080] Zweckmässigerweise werden für die kosmetischen Anwendungen nach der vorliegenden Erfindung eher Stammzellen als reife pflanzliche Zellen benutzt werden, da Erstere reich an epigenetischen Faktoren sind, deren Funktion es ist, die Autoreplikations- und metabolischen Fähigkeiten aufrechtzuerhalten, die zu einer Erhöhung der Lebensdauer der Zellen, mit denen sie in Wechselwirkung stehen, beitragen.

[0081] Ausserdem liefern die nach dieser Erfindung verwendeten pflanzlichen Stammzellen der Haut die Wirkung von Wirkstoffen und Molekülen, die von ihnen produziert werden und die ganz spezifisch auf die Funktionalität wirken, zusätzlich zu Proteinen, Lipiden, Aminosäuren, Kohlehydraten, die zur Ernährung der Haut beitragen. Es folgt daraus, dass die kosmetische Wirkung der Zellstrukturierung und -erneuerung der Haut durch die Verwendung von Stammzellen pflanzlichen Ursprungs besser ist als die durch Verwendung eines Rohextraktes der Pflanze erhältliche.

[0082] Ausserdem wurde beobachtet, dass die Verwendung von pflanzlichen Stammzellen anstelle von reifen pflanzlichen Zellen bedeutende Vorteile in Bezug auf die Biodisponibilität der Hauptkomponenten hat. In der Tat macht die kosmetische Verwendung der pflanzlichen Stammzellen die Zellen der Haut für die darin vorhandenen Wirkstoffe leicht zugänglich, während sich im Falle der reifen pflanzlichen Zellen viele Substanzen in nicht verwendbare Produkte verwandeln, wie Zellulose oder Lignin.

[0083] Ausserdem vereinfacht das Fehlen von Chlorophyll und damit der Grünfärbung in den pflanzlichen Stammzellen die Formel einer kosmetischen Komposition auf der Grundlage von Stammzellen, verglichen mit der Vorbereitung einer Komposition auf der Grundlage von differenzierten pflanzlichen Geweben.

[0084] Nach einer Ausgestaltung der Erfindung kann die Komposition der Erfindung durch Verwendung von vollständigen pflanzlichen Stammzellen realisiert werden oder durch ihre Verwendung in irgendeiner anderen Form, wie ihre Extrakte, Homogenisate, Derivate, Komplexe, ihre Gemische und daraus isolierte Moleküle.

[0085] Insbesondere wurde beobachtet, dass die Kulturapfelstammzellen in der Lage sind, das Autoreplikationspotential der Hautzellen aufrechtzuerhalten und eine Schutzwirkung auf die verschiedenen Hautstrukturen auszuüben.

[0086] Typischerweise erhält man die Kulturapfelstammzellen durch Züchtung des pflanzlichen Gewebes. Insbesondere wird das von der Pflanze erhaltene, als Explantat bezeichnete Gewebematerial gezüchtet. Als eine Art Vernarbungsreaktion bilden sich auf der Schnittfläche des Explantats neue Zellen. Die Zellen teilen sich langsam und bilden eine «Callus» genannte farblose Zellmasse.

[0087] Diese Zellen haben sich in Zellen ohne die Unterscheidungsmerkmale der normalen pflanzlichen Zellen dedifferenziert. Die Zellen des Callus sind mit denen der meristematischen Regionen vergleichbare Stammzellen. Um eine hohe Produktion zu erhalten, können die Calluszellen als Einzelzellen oder als Zellengruppen in einer Kulturflüssigkeit gezüchtet werden.

[0088] Nach einer Ausgestaltung der Erfindung umfasst der Produktionsprozess die folgenden Phasen:

- Entnahme eines kleinen Teils der Pflanze
- Sektion eines Teils des Pflanzenmaterials zur Anregung der Callusbildung (aus dedifferenzierten Zellen gebildetes Vernarbungsgewebe)
- Züchtung auf Agarnährboden
- Ernte der Calluszellen
- Züchtung in Suspension bis zur vollständigen Dedifferenzierung zum Erhalt von Stammzellen
- Übertragung der Stammzellen auf einen Flüssignährboden und optional
- Homogenisierung, zum Beispiel bei 1.200 bar, mit Liposomen, um die Stammzellen und ihren Inhalt in Liposomen zu verkapseln.

[0089] Die erhaltenen Stammzellen können als Flüssigsuspension in Wasser und/oder Glycerin oder einem anderen geeigneten Suspensionsmittel oder in gefriergetrockneter Form verwendet werden. Dieses Verfahren erlaubt die Produktion von pflanzlichem Material unter genormten und angemessen sterilen Bedingungen, unabhängig von der Jahreszeit und den Umweltbeschränkungen.

[0090] Das Endprodukt ist reich an epigenetischen und metabolischen Faktoren, die zu einer Erhöhung der Lebensdauer der Zellen, einer Verbesserung des Schutzes der Zellen, einer Verlangsamung der Zellalterung und der chronologischen Alterung, zur Revitalisierung und zur Aufrechterhaltung der Vitalität der Haut beitragen.

[0091] Der Anmelder hat festgestellt, dass man durch die Verbindung zwischen Sommerfliederstammzellen und Kulturapfelstammzellen eine weitere Zunahme der Regenerationsaktivität bei den Epithel-Geweben erreicht, was besonders für die kosmetischen Anwendungen von Bedeutung ist.

[0092] Die Sommerfliederstammzellen wurden wegen ihres hohen Gehalts an Verbascosid, ein Wirkstoff mit antioxydierender Wirkung, als auch an β -Sitosterol, Aminosäuren und Polysacchariden, ausgewählt, die wesentlich dazu beitragen, der kosmetischen Komposition, die sie enthält, hydratisierende und nutritive Eigenschaften zu verleihen.

[0093] Insbesondere haben die Sommerfliederstammzellen dank des Vorhandenseins des Verbascosid eine über dem normalen Wert und über Resveratrol, Ascorbinsäure, Alpha-Tocopherol, Rosmarinsäure, Quercetin liegende antioxydierende Wirkung.

[0094] Das Verbascosid gehört zur grossen Familie der Phenylpropanoide, in der Pflanzenwelt weit verbreitete hydrolösliche natürliche Moleküle, gebildet aus Kaffeesäure und aus einem Anteil von 2,4-Dihydroxyphenylethanol, beide mit dem gleichen Glukosemolekül verbunden. Das Verbascosid enthält eine mit der Glukose verbundene Einheit Rhamnose, die eine Brückenfunktion hat.

[0095] Nach einer Ausgestaltung der Erfindung lassen sich die Sommerfliederstammzellen durch ein Verfahren erhalten, das folgende Phasen umfasst:

- Sterilisierung des pflanzlichen Gewebes,
- Zerkleinerung desselben in kleine Stücke, die anschliessend auf Petriplatten abgelegt werden, die einen festen Nährboden enthalten,
- Bildung eines aus indifferenzierten und nichtorganisierten Zellaggregaten bestehenden und als Callus bezeichneten Vernarbungsgewebes (meristematische Zellen),
- Wahl der Zellen mit grosser Wachstumsgeschwindigkeit und mit grösserem Anteil an interessierenden Metaboliten,
- Wachstum auf Flüssignährboden,
- Erhöhung der Biomasse auf Flüssignährboden in Bioreaktor.

[0096] Das in den Sommerfliederstammzellen vorhandene Verbascosid besitzt in Bezug auf Superoxydion, Hydroxylradikal und Nitroxyd die Scavenger-Kapazität und die Fähigkeit der Unterbindung der Peroxydation, neben der Fähigkeit, die von den ionisierenden Strahlungen erzeugten DNA-Radikale zu reparieren.

[0097] Typischerweise weist das in den Sommerfliederstammzellen enthaltene Verbascosid in Bezug auf die UVB-Strahlungen eine Photoschutzwirkung und eine sowohl mit der Unterbindung der Freigabe von Arachidonsäure, PGE2 und Histamin als auch mit der Unterbindung der LPS induzierbaren Nitrosyd-Synthase verbundene entzündungshemmende Wirkung auf. Der Nachweis der starken entzündungshemmenden Wirkung des Verbascosid wurde an nur durch TNF-Alpha oder in Verbindung mit Interferon-Gamma stimulierten Primärzellkulturen von Human-Keratinocyten erbracht.

[0098] Ausserdem weist das Verbascosid eine hohe Hemmwirkung an beiden Isoformen der 5-#-Reduktase auf, mit einer Wirksamkeit über der des Alkoholextrakts von *Serenoa repens*.

[0099] Es ist von Vorteil, dass die Sommerfliederstammzellen auch die Eigenschaft haben, das Kollagenaseenzym zu unterdrücken, das für den Abbau des Kollagens verantwortliche Hauptenzym, wodurch die strukturellen Änderungen und die daraus folgende Hautalterung begrenzt werden.

[0100] Es ist in der Tat bekannt, dass die für die Hautalterung verantwortlichen Hauptumweltfaktoren, wie UV-Strahlung und freie Radikale, auch die Aktivierung der Kollagenase mit daraus folgendem Elastizitätsverlust der Haut und Runzelbildung auslösen.

[0101] Das im Rahmen der Erfindung verwendbare Teprenon oder Geranylgeranyl ne (GGA) ist ein Wirkstoff synthetischen Ursprungs, ähnlich dem in WO/2002/003 981 beschriebenen natürlichen Isopren.

[0102] Das Teprenon, hauptsächlich wegen seiner Schutz- und Vernarbungswirkung für die Magenschleimhaut bekannt, findet in dieser Erfindung eine neue Anwendung auf dem Gebiet der Kosmetik in Verbindung mit pflanzlichen Stammzellen als Mittel, das die Anzeichen der Hautalterung, wie Auftreten von Körperrauheit und Gesichtsrunzeln, verzögert.

[0103] Insbesondere ist die vorbeugende Wirkung gegen Anzeichen der Hautalterung und der Schutz gegen Beanspruchungen nur zum Teil auf seine die Telomere, eine aus hochrepetitiver DNA bestehende Endregion des Chromosoms, die kein Proteinprodukt codiert und eine entscheidende Rolle bei der Vermeidung des Verlustes von Informationen während der Duplizierung der Chromosomen spielt, stabilisierende Wirkung zurückzuführen (WO/2006/120 646).

[0104] Typischerweise verbessert das in der Komposition der Erfindung vorhandene Teprenon die Qualität der Gewebe und verbessert die intrazelluläre Kommunikation, verzögert die Zellalterung und verlängert die Zellebensdauer um 1/3.

[0105] Teilweise scheint die Wirkung des Teprenon auf die Stimulation der Thyroxinsynthese zurückzuführen zu sein, ein kleines Protein mit starker Antioxydationskraft, das den intrazellulären Redoxstatus kontrolliert, die Zell- und Gewebewiderstandsfähigkeit gegen Beanspruchung erhöht und die Funktionalität von Prenylproteinen erhöht und damit die Verstärkung des Schutzes der Telomere erlaubt.

[0106] Diese Eigenschaften des Teprenon werden verstärkt durch seine Verbindung mit mindestens einer der zwei Stammzellenarten, Kulturapfel- und Sommerfliederstammzellen. Diese Verbindungen von Wirkstoffen sind besonders für die Produktion von kosmetischen Präparaten zur äusserlichen Anwendung und zur Behandlung von ästhetischen Mängeln der Körper- und Gesichtshaut, wie Flecken, Runzeln, Ptosis (Herabhängen der Augenlider) und Erythrosis (dauerhafte Rötung der Wangen) geeignet.

[0107] Nach einer Ausgestaltung dieser Erfindung wird eine kosmetische Komposition geliefert, die pflanzliche Kulturapfel- und/oder Sommerfliederstammzellen mit einem Mönchspfeffer-Extrakt (oder von *Vitex Agnus Castus* Berry) und Teprenon enthält.

[0108] Die Mönchspfeffer-Extrakt enthaltende Formel ist besonders für die kosmetische Behandlung der Gesichts- oder Körperhaut indiziert und dazu, Wirkung und Funktionalität der beschriebenen kosmetischen Komposition eine grössere Wirkungsspezifität zu geben.

[0109] Der Mönchspfeffer-Extrakt trägt zur Stimulation der Proliferation von Fibroblasten und Keratinozyten bei und spielt eine bedeutende Rolle in der Erneuerung des Zellvermögens der Haut, sowohl unter dem numerischen als auch unter dem funktionalen Gesichtspunkt, insbesondere, wenn die Haut gealtert ist, von der Sonne und durch Umweltverschmutzung beschädigt.

[0110] Die Wirkung des Mönchspfeffers resultiert aus der Produktion von Fitoendorphine genannten lipophilen Substanzen, wie das genannte Casticin, die sich mit den auf der Ebene der Dermis und der Epidermis angesiedelten MU-Opioiden-Rezeptoren verbinden und die Produktion in vivo von Beta-Endorphinen stimulieren. Diese sind aus 31 Aminosäuren bestehende Peptide, die als Neurotransmitter wirken und durch den Vorläufer Proopiomelanocortin (POMC), ein aus 267 Aminosäurenresten bestehendes Protein, erzeugt werden.

[0111] Die Verarbeitung des Vorläufers POMC führt zur Bildung verschiedener hormonaler Peptide mit verschiedenen Funktionen, darunter die Beta-Endorphine. Die von der Haut synthetisierten Beta-Endorphine tragen zur Abschwächung oder Unterdrückung der schmerzhaften Erscheinungen bei, die nach einem Angriff durch externe Substanzen auf die Haut auftreten. Im Rahmen einer kosmetischen Formel ist diese Wirkung beachtenswert.

[0112] Ausserdem stimulieren die durch den Mönchspfeffer-Extrakt eingeleiteten Beta-Endorphine die Proliferation der Fibroblasten, die Migration der Keratinozyten, die Differenzierung der Haut, die Epithelisierung und die Vernarbung. Diese Wirkungen sind auch auf die Tatsache zurückzuführen, dass sich die Beta-Endorphine mit den Rezeptoren der Opioiden, insbesondere mit dem Rezeptor μ (μ), verbinden, die sich auf der Ebene der Dermis und der Epidermis befinden. Das Beta-Endorphine/MU-Opioiden-Rezeptor-System regelt die Migration der Keratinozyten, die an den Vernarbungsprozessen beteiligt sind.

[0113] Das Vorhandensein von Mönchspfeffer-Extrakt in der Komposition der Erfindung trägt zur Begünstigung nicht nur der Zellproliferation, sondern auch der Epithel-Vernarbungsprozesse bei, so die revitalisierende, regenerierende und Reparaturwirkung des kosmetischen Präparats erhöhend.

[0114] Nach einer Ausgestaltung der Erfindung wird eine kosmetische Komposition geliefert, die pflanzliche Kulturapfel- und/oder Sommerfliederstammzellen, Teprenon und Sojaisoflavin enthält. Wegen der Ähnlichkeit mit den menschlichen Östrogenen, werden die Isoflavone, Moleküle mit kosmetischer Anwendung, auch als Fitoöstrogene klassifiziert.

[0115] Die Sojaisoflavone enthaltende Formel ist besonders indiziert für die äusserliche Behandlung der Kopfhaut und um der beschriebenen kosmetischen Komposition auch in diesem Fall eine grössere Spezifität und Funktionalität zu verleihen.

[0116] Die Isoflavone sind der Soja entnommene natürliche Moleküle, ähnlich den menschlichen Östrogenen, und können sich mit den gleichen Rezeptoren verbinden. Deswegen werden sie üblicherweise als Fitoöstrogene bezeichnet. Ein im Rahmen der Erfindung besonders geeignetes Isoflavin ist das Genistein.

[0117] Im Rahmen der Erfindung ist der Hinweis auf die Wirkung des Genistein zur Unterstützung der Regenerationswirkung auf die von Haarausfall und/oder -verdünnung betroffene Kopfhaut von Interesse. Das Genistein ist in der Tat ein Inhibitor des Isozyms 5-Alpha-Reduktase, insbesondere des Typs 2. Die 5-Alpha-Reduktase ist ein Enzym, das in zwei Isoformen 1 und 2 existiert, das auf der Ebene des Haarbalgs die NADPH-abhängige Umwandlung des Testosterons in Dihydrotestosteron katalysiert, das für die Erscheinung der Haarbalg-Miniaturisierung verantwortlich ist. Daraus entsteht in der Tat das Wachstum eines allmählich dünneren, kürzeren und schwach pigmentierten Haares und insgesamt eine Reduzierung des Haarwuchses: die Ausdünnung des Kopfhaares.

[0118] Die Form (Isozym) 1 hat eine niedrige Affinität zum Testosteron, während die Form 2 eine hohe Affinität zum Testosteron aufweist.

[0119] Das Genistein ist ein Inhibitor des Isozyms 5-Alpha-Reduktase, insbesondere vom Typ 2. Das Vorhandensein von Genistein in der Erfindung trägt, in Verbindung mit den auf das Enzym 5-Alpha-Reduktase des Typs 2 wirkenden aktiven pflanzlichen Stammzellen mit Teprenon, zur Vitalität und langen Lebensdauer des Haarbalgs bei und verzögert die Alterung. Dies übersetzt sich in eine Anagenphase, das heisst eine längere Wachstumsphase. Da die Miniaturisierung des Haarbalgs mit einer ständigen Verkürzung der Anagenphase verbunden ist, ist evident, dass das Genistein ein positives Stimulans für das Wachstum des Haares darstellt.

[0120] Das Vorhandensein von Genistein in der Formel der Erfindung trägt daher zur Reparatur, Regeneration, Vitalität und langen Lebensdauer des Haarbalgs bei und verzögert die Haarbalgalterung und verlängert auf diese Art und Weise das Leben des Haares.

[0121] Nach einer Ausgestaltung der Erfindung beinhaltet die Komposition der Erfindung weiterhin das Genistein für die Behandlung der Gesichts- und Körperhaut.

[0122] Beim Menschen wurden zwei verschiedene, ERa und ERb genannte Rezeptoren für die Östrogene festgestellt. Der Vergleich dieser Rezeptoren zeigt eine unterschiedliche und sehr interessante Bindungsaffinität seitens der Fitoöstrogene und insbesondere des Genistein. In der Tat besitzt das Genistein für die ERb eine hohe Affinität, Simile-Östrogen und

20 Mal höher als die Affinität für die Rezeptoren ERa. Aus dieser differenzierten Wirkung des Genistein entsteht ein Originalsicherheits- und -wirksamkeitsprofil. Das hohe Sicherheitsprofil des Genistein entspricht der niedrigen Wirkung auf die Östrogenrezeptoren des Typs a (ERa), die in den reproduzierenden Geweben (Uterus, Brust) reichlich vorhanden sind, während die Wirksamkeit auf der hohen Affinität des Genistein zu den auf der Knochenebene im kardiovaskulären System reichlich vorhandenen Östrogenrezeptoren des Typs b (ERb) beruht.

[0123] Es ist interessant, ausserdem die den Anzeichen für die Hautalterung entgegenwirkende Wirkung des Genistein festzustellen.

[0124] Es ist in der Tat bekannt, dass mit der Menopause eine Beschleunigung des Alterungsprozesses mit einer fortschreitenden Beschädigung der Komponenten der Dermis, insbesondere von Elastin und Kollagen, und eine Reduzierung der Hyaluronsäure festgestellt werden, was einen Verlust an Hauttönung und Hautelastizität zur Folge hat, der zu Runzeln und tieferen Furchen führen kann. Das Genistein hat bewiesen, dass es ein potentes Antioxidans ist und einen Schutz gegen die Schäden durch Sonneneinstrahlung (5–6) bietet. Ausserdem haben interessante Ergebnisse, auch auf histologischer Ebene, gezeigt, dass mit der für die weibliche Menopause typischen Reduzierung der Östrogene die orale Einnahme von Genistein, im Vergleich mit den nicht behandelten Kontrollen, bei denen dagegen diese Dicke fortschreitend abnimmt, die signifikante Aufrechterhaltung der Dicke der Dermis erlaubt. Die Verwendung des Genistein in der Komposition der Erfindung ist geeignet, auf natürliche, aber wirksame Art und Weise dem Prozess der Hautalterung, insbesondere bei den Frauen in der Menopause, entgegenzuwirken.

[0125] Nach einer Ausgestaltung der Erfindung kann die Komposition der Erfindung ausserdem oder im Austausch pflanzliche Stammzellen anderer Pflanzenarten enthalten, ausgewählt zum Beispiel aus Stammzellen von *Aluga reptans*, Indischer Wassernabel, Sonnenhut, Purpursonnenhut, Edelweiss, Zitronenstrauch, Flieder, Süssholz, Weisses Taubnessel, Spitzwegerich, Andorn, Heil-Ziest und/oder ihren Kreuzungen.

[0126] Nach einer Ausgestaltung der Erfindung umfasst die Komposition eines oder mehrere kosmetisch akzeptable geeignete Vehikel und Hilfsstoffe, kosmetische Mittel wie zum Beispiel Öle, Verdickungsmittel, Konservierungsstoffe, Wasser, Alkohol, Glycerin, Stabilisierungsmittel, Antioxidationsmittel und Antibakterizide.

[0127] Nach einer Ausgestaltung der Erfindung kann die Komposition der Erfindung in fester Form produziert werden, zum Beispiel als Creme wie Gesichts- oder Körpercreme, Sonnencreme, Stick, Hautpatch, Make-up (Make-up, Gesichtspuder, Schminke, Lidschatten, Wimperntusche, Augentstift, Lippenstift etc.) oder in flüssiger Form, zum Beispiel als hydrophile Lotionen, Lotionen, Hydroalkohol-Lotionen, Pflegemilch, Ölauszüge, Shampoo, Badeschaum, Spray, Dispersionen, Suspensionen, Lösungen oder in halbfester Form, zum Beispiel Ölemulsionen in Wasser oder Wasser in Öl, Serum, hydrophiles oder lyphiles Gel, hydrophile oder ölhaltige Abschminkmittel.

[0128] Die folgenden Beispiele werden nur zur Erläuterung dieser Erfindung geliefert und dürfen nicht als der geschützte Bereich, wie er sich aus den beigefügten Ansprüchen ergibt, einschränkend verstanden werden.

Beispiel 1

[0129] Kulturapfel- und Sommerfliederstammzellen und Teprenon umfassende kosmetische Formel

Kulturapfelstammzellenextrakt	0,0001–30%
Lecithin	0,1%
Gelespessa	0,09%
Wasser	q.b. 100%
Zellkultur von Sommerfliedermeristemem	0,0001–30%
Glycerin	1%
Triglyzeride	0,08%
Teprenon	0,0001–30%
Lösungsvermittler	q.b.
Konservierungsstoffe	q.b.

q.b. = quanto basta = genügend

Beispiel 2

[0130] Kulturapfel- und Sommerfliederstammzellen und Teprenon umfassende kosmetische Formel zur Anwendung auf die Kopfhaut

CH 698 274 B1

Kulturapfelstammzellenextrakt	0,00..001–30%
Lecithin	0,05%
Glyzerin	1%
Gelespessa	0,08%
Sojaisoflavone	0,0001–30%
Polysorbat 80	0,09%
Alkohol	0,2%
Wasser	q.b.100
Zellkultur von Sommerfliedermeristemem	0,0001–30%
Triglyzeride	1,5%
Teprenon	0,0001–30%
Lösungsvermittler	q.b.
Konservierungsstoffe	q.b.

q.b. = quanto basta = genügend

Beispiel 3

[0131] Kulturapfel- und Sommerfliederstammzellen und Teprenon umfassende kosmetische Formel zur Anwendung für Hautpflege

Kulturapfelstammzellenextrakt	0,0001–30%
Lecithin	1%
Glyzerin	0,03%
Gelespessa	0,08%
Mönchspfeffer-Extrakt	0,0001–30%
Alkohol	0,09%
Wasser	q.b. 100
Zellkultur von Sommerfliedermeristemem	0,0001–30%
Triglyzeride	0,08%
Teprenon	0,0001–30%
Lösungsvermittler	q.b..
Konservierungsstoffe	q.b.

q.b. = quanto basta = genügend

Beispiel 4

[0132] Formel einer kosmetischen Komposition zur Anwendung für Hautpflege, bestehend aus 0,01–10 ml von Formel 1 oder 3 Gemische von 1–200 ml von Formel A. Die Mischung der zwei Phasen soll vorzugsweise zum Zeitpunkt der Verwendung erfolgen.

Formel A**[0133]**

Wasser	q.b. 100
Cyclopentasiloxan	28,0%
Glyzerin	3,0%
Silikone	3–4%
Emulgatoren	2,5–4%
Xylitol	1,0%
Stearinsäure	0,8%
Limnante-Öl	0,8%
Vitamin E	0,4%
Natriumchlorid	0,2%
Allantoina	0,1%
Lecithin	0,1%
Hyaluronsäure	0,07%
Gelespessa	0,07%
Karite-Butter	0,10%
Silizium	0,05%
Grüner Tee	0,01%
Ethylhydroxyzellulose	0,01%
Parfum	q.b.
Lösungsvermittler	q.b.
Chelatbildner	q.b.
Konservierungsstoffe	q.b.
Antioxydationsmittel	q.b.

q.b. = quanto basta = genügend

[0134] Formel einer kosmetischen Komposition zur Anwendung auf die Kopfhaut bestehend aus 0,01–10 ml von Formel 1 oder 2 Gemischen von 1–200 ml von Formel B.

Formel B**[0135]**

Denaturierter Alkohol	48–53
Wasser	q.b. 100
Glyzerin	0,1–2,0
Benzylnicotinat	0,001–0,1
Cistein	0,001–0,5
Lysin	0,001–0,5
Hydrolisierte Proteine	0,001–0,5

Menthol	0,01–1,0
Organisches Silikon	0,001–0,1
Glutamin	0,001–0,1
Biotin	0,001–0,1
Serin	0,001–0,1
Treonin	0,001–0,1
Glucose	0,001–0,1
Fosfatidilcolin	0,001–0,1
Arginin	0,001–0,1
Glycin	0,001–0,1
Adenosin	0,001–0,1
Salinenkrebsextrakt	0,001–0,1
Lösungsvermittler	q.b.
Chelatbildner und Sonnenfilter	q.b.

q.b. = quanto basta = genügend

Beispiel 5

[0136] Die Wirksamkeit von Kulturapfelstammzellen in einer kosmetischen Formel wurde durch In-Vitro-Tests ermittelt.

I) In-Vitro-Test: Bewertung der Proliferationswirkung auf menschliche Stammzellen.

[0137] Stammzellen des menschlichen Nabelschnurbluts werden mit einem Kulturapfelstammzellenextrakt (0,01% und 0,1%) gezüchtet. Der Einfluss der pflanzlichen Stammzellen auf die Anzahl der Bauchnabelstammzellen wird durch ihre Zählung nach einer 7-tägigen Inkubationszeit ermittelt. Die Stimulans der Zellproliferation ist dosisabhängig. 0,01% Extrakt: + 20% Anzahl Zellen/Kontrolle
0,1% Extrakt: + 80% Anzahl Zellen/Kontrolle

II) In-Vitro-Test: Bewertung des Schutzes von menschlichen Stammzellen vor UV-Strahlung

[0138] Stammzellen des menschlichen Nabelschnurbluts werden für 24 Stunden mit dem Kulturapfelstammzellenextrakt (0,01 % und 0,1%) inkubiert und am zweiten Tag UV-Strahlung ausgesetzt.

[0139] Nach einer 48-stündigen UV-Bestrahlung wird der MTS-Assay durchgeführt, der die Ermittlung der Zellvitalität erlaubt und damit die Ermittlung des Vorhandenseins eines eventuellen Schadens durch die UV-Strahlung.
0,01% Extrakt: + 82% Schutz/Kontrolle
0,1% Extrakt: + 84% Schutz/Kontrolle

III) In-Vitro-Test: Bewertung der Antialterungswirksamkeit

[0140] Menschliche Hautfibroblaste werden 2 Stunden mit sauerstoffhaltigem Wasser behandelt und weisen in der Folge die typischen Anzeichen der Alterung auf. Anschliessend werden die Zellen für 14 Stunden mit 2% Kulturapfelstammzellenextrakt inkubiert oder nicht (Kontrolle), und anschliessend wird die Genexpression einiger an der Proliferation und an der Stimulation des Zellwachstums beteiligter Gene analysiert und verglichen.

[0141] Das daraus abgeleitete Ergebnis ist, dass der Kulturapfelstammzellenextrakt die Abschwächung der Genexpression der an der Proliferation und an der Zellalterung beteiligten Gene neutralisiert, eine Abschwächung, die an den induzierten Alterungszellen festgestellt wird.

[0142] Demnach erfolgt eine Überexpression der an der Verzögerung der Alterung, am Schutz gegen oxidative Beanspruchung und an der Reparatur des DNA beteiligten Gene durch die Kulturapfelstammzellen. Die Genexpression im Einzelnen:

1) Gen Cyclin B1 (Induktor der Zellproliferation):

[0143] Alterungsfibroblaste: –27% Expression bezogen auf die nicht behandelten Fibroblaste

[0144] Alterungsfibroblaste + 2% Extrakt: + 30% Expression bezogen auf die nicht behandelten Fibroblaste

2) Gen Cyclin E1 (Kontrolle des Zellzyklus):

[0145] Alterungsfibroblaste: –22% Expression bezogen auf die nicht behandelten Fibroblaste

[0146] Alterungsfibroblaste + 2% Extrakt: + 35% Expression bezogen auf die nicht behandelten Fibroblaste

3) Gen Insulin-like Growth Factor II (Stimulator der Zellproliferation):

[0147] Alterungsfibroblaste: –29% Expression bezogen auf die nicht behandelten Fibroblaste

[0148] Alterungsfibroblaste + 2% Extrakt: + 17% Expression bezogen auf die nicht behandelten Fibroblaste

4) Gen Heme Oxygenase 1 (Antioxydant):

[0149] Alterungsfibroblaste: –11% Expression bezogen auf die nicht behandelten Fibroblaste

[0150] Alterungsfibroblaste + 2% Extrakt: + 111% Expression bezogen auf die nicht behandelten Fibroblaste

IV) In-Vivo-Test: Bewertung der Wirksamkeit des Runzelschutzes

[0151] 20 Testpersonen haben für 28 Tage 2 Mal täglich eine Kosmetikemulsion, die 2% Extrakt von Kulturapfelstammzellen enthält, auf die Augen Umgebung angewendet. Die Tiefe der Runzeln wird durch 3D-Bewertung (Primos) nach 14 und 28 Tagen ermittelt.

[0152] Die Ergebnisse zeigen eine Reduzierung der Tiefe der Runzeln bei 100% der Testpersonen.

[0153] Der Kulturapfelstammzellenextrakt reduziert die Tiefe der Runzeln nach einer Behandlungszeit von 2 und 4 Wochen um 8% beziehungsweise 15%.

Tiefe der Runzeln T14/T0: – 8%

Tiefe der Runzeln T28/T0: –15%

[0154] Die Kulturapfelstammzellen schützen auch die Bulge-Stammzellen und sind daher ein Stimulans für das Wachstum dort, wo es ungenügend ist.

[0155] Nachfolgend wird der an mit Kulturapfelstammzellenextrakt inkubiertem Haarbalg durchgeführte Test beschrieben.

V) In-Vitro-Test: Bewertung der Antialterungswirksamkeit bei menschlichem Haarbalg

[0156] Menschliche Haarfollikel in Anagenphase werden in einem Medium gezüchtet, in dem sie sich bis zum 14. Tag verlängern. Ab dem 14. Tag fangen die Haarbalgzellen wegen des Fehlens der Blutzirkulation an zu altern.

[0157] Die Zugabe von 0,2% Kulturapfelstammzellenextrakt verzögert die Alterung und die Zellapoptose: Während die Länge der Kontrollfollikel ab dem 14. Tag abnimmt, verlängern sich die behandelten Follikel bis zum 16. Tag.

[0158] Die prozentuale Abweichung in der Follikellänge bezogen auf den 14. Tag:

16. Tag:

Kontrollfollikel: –5,7 %

Mit 0,2% Kulturapfelstammzellenextrakt behandelte Follikel: + 7,8%.

Beispiel 6

[0159] Die Wirksamkeit von Teprenon in der Formel einer kosmetischen Komposition wurde durch Durchführung der folgenden In-Vitro-Tests bewertet

1. In-Vitro-Test: Bewertung der Genexpression

[0160] Humankeratinozyten werden für 24 Stunden mit Teprenon (GGA) inkubiert. Anschliessend wird das gesamte synthetisierte m-RNA nach Transkription gesammelt. Auf diese Art und Weise verfügt man über eine Kopie jedes Gens, das von der Zelle ausgedrückt wird. Durch die Rücktranskription erhält man die c-DNA-Synthese als Komplement der m-RNA-Sammlung. Anschliessend ist durch Verwendung eines Micro Array Kit die Analyse der Genexpression möglich, und man kann die Aktivierung von gut 40 000 verschiedenen Genen feststellen und so verstehen, welcher biologische Weg aktiviert wird.

[0161] Es werden die Gene ERBIN und PTPRF-Interacting aktiviert, die eine entscheidende Rolle bei der Kontrolle des Wachstums und der Zelldifferenzierung spielen. Das Gen PTPRF-Interacting wird in den Hautstammzellen ausgedrückt und insbesondere in den Zellen, die ein konstantes Turnover ausdrücken.

[0162] Dann werden die Gene Heat Shock Proteins HSP27 und HSPB3 aktiviert, die in den DNA-Reparaturprozessen eingreifen, und die Gene CDK2 und CBX5/HP1, die an der Regulierung und Elongation der Telomere beteiligt sind, insbesondere liefert CBX5/HP1 die Nukleidsäure TTAGGG der Telomere.

2. In-Vitro-Test: Bewertung der DNA-Reparaturwirksamkeit und der Telomere

[0163] Normale Humanfibroblaste lassen sich begrenzt teilen: ca. 30 Mytosen. Allmählich ändert sich die Morphologie der Zellen in Richtung auf immer weniger punktuelle Mytosen: Die Abstände zwischen Mytosen werden immer länger, und der Zellmetabolismus verlangsamt sich: Die Zellen treten in den Alterungsprozess ein.

[0164] Für den In-Vitro-Test werden menschliche Fibroblaste in ihrem 12. Mitosenzklus benutzt und unter Vorhandensein oder nicht von 3 µM Teprenon (GGA) gezüchtet.

Die Zellteilung während der Kontrolle wird bis zum 19. Zellzyklus in einem verhältnismässig schnellen Rhythmus aufrecht-erhalten, anschliessend verlangsamt sie sich.

[0165] Das Teprenon hält auch nach dem 20. Zyklus eine hohe Zellreplikation aufrecht, weswegen sich die Zunahme vorhandener Zellen im Vergleich zur Kontrolle wie folgt darstellt:

Zyklus 20: + 33%; Zyklus 21: + 64%; Zyklus 22: + 134%;

Zyklus 23: + 99%; Zyklus 24: + 79%; Zyklus 25: + 82%

[0166] Die Replikationsfähigkeit der behandelten Probe (145 000 Zellen beim 20. Zyklus) wird länger als bei der Kontrolle (109 000 Zellen beim 20. Zyklus) aufrechterhalten.

Beispiel 7

[0167] Die Wirksamkeit der Verwendung eines Mönchspfeffer-Extrakts (VAC oder Vitex Agnus Castus) in der Formel einer kosmetischen Komposition wird durch Durchführung der folgenden Tests bewertet.

1. In-Vitro-Test: Bewertung der Zellproliferation

[0168] In einem In-Vitro-Test zur Bewertung der Zellproliferation an einer Humankeratinozyten-Kultur wird die Stimulation der Wirkung des Mitochondrien-Enzyms Succinat-Dehydrogenase, ein Index der Erhöhung der Zellproliferation, bewertet.

[0169] Mit 0,0625% Mönchspfeffer-Extrakt stellt man bereits eine signifikante Erhöhung der Zellproliferation im Vergleich zur Kontrolle fest:

0,0625% VAC # + 24% Wirkung Mitochondrien-Succinat-Dehydrogenase.

0,25% VAC # + 47% Mitochondrien-Succinat-Dehydrogenase

1% VAC # + 94% Mitochondrien-Succinat-Dehydrogenase

[0170] Die In-Vitro-Wirkung des Vitex Agnus Castus Berry-Extrakts wird durch die mit einem In-Vivo-Test erhaltenen Ergebnisse bestätigt, der eine grössere Straffung und Hydratisierung und weniger Runzeln belegt.

2. In-Vivo-Test: Bewertung der Wirksamkeit

[0171] Die äusserliche Anwendung einer 0,25% Mönchspfeffer-Extrakt enthaltenden Creme hat die Feststellung einer positiven Wirkung des Pflanzenextrakts auch auf die Hydratisierung, die Straffung der Haut und auf die Tiefe der Runzeln erlaubt.

[0172] 20 Frauen (für die Bewertung der Hydratisierung und der Straffung) und 40 Frauen (für die Bewertung der Runzeln) haben zweimal täglich an 28 Tagen eine 0,25% Mönchspfeffer-Extrakt enthaltende Creme auf den Unterarm und auf die Augenumgebung aufgetragen.

[0173] Ergebnisse bei Beginn der Behandlung und nach 14 und 28 Tagen.

Die prozentuale Erhöhung der Straffung der Haut:

T14/T0 # + 8% zirka

T28/T0 # + 19% zirka

Die prozentuale Erhöhung der Hydratisierung der Haut:

T14/T0 # + 26% zirka

T28/T0 # + 28% zirka

Prozentuale Verringerung der Tiefe der Runzeln:

T14/T0 # + 10% zirka

T28/T0 # + 22% zirka

Patentansprüche

1. Komplex auf der Basis von Kulturapfelstammzellen und Sommerfliederstammzellen enthaltenden pflanzlichen Stammzellen und Teprenon.
2. Kosmetische Komposition, die eine kosmetisch wirksame Menge eines Komplexes auf der Basis von Kulturapfelstammzellen und Sommerfliederstammzellen enthaltenden pflanzlichen Stammzellen und Teprenon und ein physiologisch akzeptables Vehikel enthält.
3. Kosmetische Komposition nach Anspruch 2, wobei diese Stammzellen die Form von Extrakten, Homogenisaten, Komplexen oder ihren Gemischen und daraus isolierten Molekülen aufweisen.

4. Kosmetische Komposition nach Anspruch 2 oder 3, ausserdem enthaltend pflanzliche Stammzellen anderer botanischer Spezies.
5. Kosmetische Komposition nach einem der Ansprüche 2 bis 4, ausserdem SojaIsoflavone enthaltend.
6. Kosmetische Komposition nach Anspruch 5, wobei diese SojaIsoflavone Genistein sind.
7. Kosmetische Komposition nach einem der Ansprüche 2 bis 4, ausserdem einen Fitoendorphine enthaltenden Mönchspfeffer-Extrakt Vitex Agnus Castus Berry enthaltend.
8. Verwendung einer Komposition nach einem der Ansprüche 2 bis 7 zur kosmetischen Behandlung der Haut, des Gesichts oder des Körpers zur Regeneration, Revitalisierung, Erhöhung der Lebensdauer, Reparatur und Schutz der Hautzellschichten.
9. Verwendung einer Komposition nach einem der Ansprüche 2 bis 7 zur Vorbeugung gegen oder Reduzierung von Photoaging, chronologische(r) Alterung und/oder oxidative(r) Beanspruchung, die die Epidermis, die Dermis und den Haarbalg beschädigen.
10. Verwendung einer Komposition nach einem der Ansprüche 2 bis 7 für die Behandlung der Kopfhaut zur Förderung des Nachwachsens der Haare oder um dem Haarausfall entgegenzuwirken.
11. Verwendung eines Komplexes auf der Basis von pflanzlichen Stammzellen nach Anspruch 1 als auf die Epidermis aufzutragendes kosmetisches Mittel zur Regeneration, Reparatur und Erhöhung der Lebensdauer der Hautzellen.
12. Verwendung eines Komplexes auf der Basis von pflanzlichen Stammzellen nach Anspruch 1 als auf die Epidermis aufzutragendes kosmetisches Mittel als Vorbeugung gegen oder zur Reduzierung von Photoaging, chronologische(r) Alterung und/oder oxidative(r) Beanspruchung, die die Epidermis, die Dermis und den Haarbalg beschädigen.
13. Verwendung eines Komplexes auf der Basis von pflanzlichen Stammzellen nach Anspruch 1 als in eine kosmetische Komposition aufzunehmende Basisformel.