

SCHWEIZERISCHE EIDGENOSSENSCHAFT
EIDGENÖSSISCHES INSTITUT FÜR GEISTIGES EIGENTUM

(11) CH

703 818 A2

(51) Int. Cl.: A61K 8/49 (2006.01)
A61Q 19/02 (2006.01)

Patentanmeldung für die Schweiz und Liechtenstein

Schweizerisch-liechtensteiner Patentschutzvertrag vom 22. Dezember 1978

(12) **PATENTANMELDUNG**

(21) Anmeldenummer: 01523/10

(71) Anmelder:
Elfetin Cosmetics AG, Dornacherweg 100
4153 Reinach (CH)

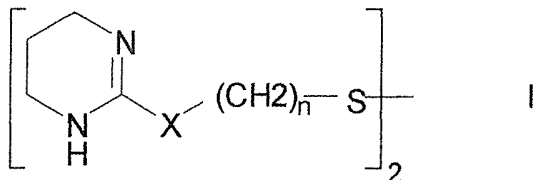
(22) Anmeldedatum: 20.09.2010

(43) Anmeldung veröffentlicht: 30.03.2012

(72) Erfinder:
Markus Lüthy, 4144 Arlesheim (CH)

(54) **Neue Hautaufheller.**

(57) Die vorliegende Erfindung betrifft topische anwendbare Mittel, insbesondere Hautaufhellungsmittel, enthaltend Tetrahydropyrimidinylalkyldisulfide oder Tetrahydropyrimidinylaminoalkyldisulfide der allgemeinen Formel I



worin X = NH oder eine Bindung und n = 2, 3 oder 4 bedeuten und ihre Säureadditionssalze, sowie deren Verwendung zur Aufhellung der Hautfarbe, zur Depigmentierung von Altersflecken und zum Ausgleich von Unregelmässigkeiten in der Hautfärbung. Die Erfindung betrifft ferner dermatologisch wirksame Zusammensetzungen, enthaltend mindestens ein Disulfid der allgemeinen Formel I und mindestens einen zusätzlichen Hautpflegewirkstoff.

Beschreibung

Technisches Gebiet

[0001] Die vorliegende Erfindung betrifft topische anwendbare Mittel, insbesondere Hautaufhellungsmittel, enthaltend Tetrahydropyrimidinylalkyldisulfide oder Tetrahydropyrimidinylaminoalkyldisulfide, und ihre Verwendung zur Aufhellung der Hautfarbe, zur Depigmentierung von Altersflecken und zum Ausgleich von Unregelmässigkeiten in der Hautfärbung.

Einleitung

[0002] In vielen Regionen der Welt ist der Schönheitsbegriff direkt verbunden mit einer hellen Hautfärbung.

[0003] Eine höhere Lebenserwartung und die durch Umweltschädigung zunehmende UV Belastung haben zur Folge, dass immer mehr Menschen Alters- und Pigmentflecken entwickeln. Sind die Melanin bildenden Melanocyten in der menschlichen Haut nicht gleichmässig verteilt, kommt es zu Flecken, die entweder heller oder dunkler als die umgebenden Hautareale sind. Um dieses Problem zu beheben, werden auf dem Markt Hautaufhellungsmittel angeboten, die solche Pigmentflecken zumindest teilweise auszugleichen helfen. Hautaufhellende Wirkstoffe greifen in irgendeiner Form in den Melaninmetabolismus bzw. -katabolismus ein. Die in der Regel braun bis schwarz gefärbten Melanine werden in den Melanocyten der Haut gebildet, in die Keratinozyten übertragen und verursachen die Färbung der Haut oder der Haare. Die braun-schwarzen Eumelanine werden in Säugetieren hauptsächlich aus hydroxysubstituierten aromatischen Aminosäuren wie L-Tyrosin und L-DOPA, die gelben bis roten Pheomelanine zusätzlich aus schwefelhaltigen Molekülen, wie z.B. Cystein gebildet (Cosmetics & Toiletries 1996, 111 (5), 43-51). Ausgehend von L-Tyrosin wird durch das kupferhaltige Schlüsselenzym Tyrosinase L-3,4-Dihydroxyphenylalanin (L-DOPA) gebildet, welches seinerseits wieder durch die Tyrosinase über das rot-braun gefärbte Dopachinon zu Melanin oxidiert wird. Ein Vergleich von Tyrosinasen aus Pflanzen, Pilzen und Säugetierzellen zeigt, dass der Mechanismus und die Substratspezifität bei allen untersuchten Tyrosinasen vergleichbar ist. Hautaufhellende Wirkstoffe sind gut bekannt, aber genügen den Ansprüchen der Anwender nicht. Obwohl wirkungsvoll zeigen Hydrochinon, Azelain Säure und Koji Säure ein hohes toxikologisches Risiko und sind in einigen Ländern verboten. Arbutine und ihre Derivate sowie Vitamine und ihre Derivate sind bezüglich Stabilität unbefriedigend, Glabridin, Undecylenoylphenylalanine, Hexapeptide-2 und Broussonetia Extract Powder müssen relativ hoch dosiert werden, um eine gute Hautbleichungswirkung zu zeigen.

In der Regel sind die meisten handelsüblichen Hautaufhellungsmittel mehr oder weniger wirksame Tyrosinase-Inhibitoren. Der Wirkmechanismus der Kojisäure und ihrer Derivate soll auf einer Chelatisierung des katalytisch aktiven Kupfer-Zentralatoms in der Tyrosinase beruhen.

[0004] Auf Grund der beschriebenen Nachteile der zugelassenen Marktprodukte besteht weiterhin ein Bedarf an Wirkstoffen für kosmetische und dermatologische Formulierungen, die in der Lage sind, die natürliche Hautfarbe zu bleichen oder aufzuhellen und/oder das Auftreten unregelmässig pigmentierter Hautpartien wie z.B. Schwangerschaftsflecken oder Altersflecken wirksam auszugleichen oder die Pigmentierung zu verhindern. Vorzugsweise soll ein solcher Wirkstoff bereits in geringen Einsatzkonzentrationen eine deutliche Wirkung hervorrufen, nicht toxisch sein, sehr gut von der Haut toleriert werden, eine hohe Verträglichkeit mit anderen Inhaltsstoffen aufweisen und sich problemlos in Hautbehandlungsmittel einarbeiten lassen.

[0005] Es ist daher eine Aufgabe der Erfindung, derartige Wirkstoffe zur Verfügung zu stellen, welche in der Lage sind, in kosmetischen und dermatologischen Formulierungen die natürliche Hautfarbe aufzuhellen und/oder das Auftreten unregelmässig pigmentierter Hautpartien wie z.B. Schwangerschaftsflecken oder Altersflecken wirksam auszugleichen.

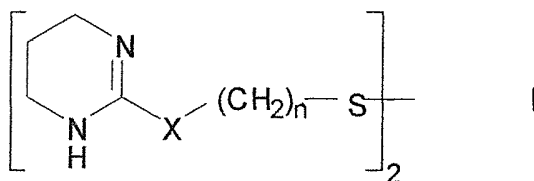
[0006] Es ist bekannt, dass Cystamin ((2-Aminoethyl)disulfid) als nicht toxischer Wirkstoff menschliche Melanoma Zellen wie auch normale Melanozyten effektiv und reversibel zu depigmentieren vermag (J. Invest. Dermatol. 2000, 21-27). Die Wirkung von Cystamin beruht darauf, dass in einem ersten Schritt eine Reduktion zum Cysteamin erfolgt, welches darauf mit Produkten, welche mittels der katalytischen Wirkung der Tyrosinase entstehen und welche Vorstufen der Melaninsynthese sind, Reaktionen eingeht und so die Melaninsynthese, vor allem diejenige des braun/schwarzen Eumelanins unterbindet. In der Patentschrift WO 2007 041 884 sind Disulfide als Hautaufheller beschrieben, bei welchen sich durch den Ersatz der Aminofunktionen des Cystamins durch Amidino- und Guanidinoreste die depigmentierende Wirkung in vitro überraschend stark zu steigern vermag. Der grosse Nachteil dieser Verbindungen liegt in ihrer zu hohen Hydrophilie, welche eine genügende Penetration zum Wirkungsort in der Haut nicht zulässt. Die Hydrophilie eines Stoffes wird als logP Wert (Verteilungskoeffizient des Stoffes zwischen Wasser und n-Oktanol) gemessen und sollte für eine optimale Penetration in und durch das Stratum Corneum zwischen +1 und +3 liegen (siehe Cosmetics & Toiletries 122(5), 59-68, 2007 und J. Pharm. Sci. 97(9), 3591-3610, 2008).

[0007] Die Aufgabe der vorliegenden Erfindung liegt darin, Disulfide mit einer tieferen Hydrophilie zu finden, welche als Hautaufhellungsmittel dadurch eine bessere in vivo Wirkung zeigen als die in WO 2007 041 884 beschriebenen Wirkstoffe.

[0008] Es wurde nun gefunden, dass der Ersatz der Amidino- und Guanidinoreste der in WO 2007 041 884 beschriebenen Wirkstoffe durch Tetrahydropyrimidinyl- und Tetrahydropyrimidinylaminoreste die depigmentierende Wirkung in vivo überraschend stark zu steigern vermag. Die Verbindungen der allgemeinen Formel I setzen einen neuen Standard bei der Hautaufhellung und der Behandlung von Pigmentflecken.

Beschreibung der Erfindung

[0009] Die vorliegende Erfindung betrifft topische anwendbare Mittel, insbesondere Hautaufhellungsmittel, enthaltend eine oder mehrere Verbindungen der allgemeinen Formel I



worin X NH oder eine Bindung und n 2,3 oder 4 bedeuten, oder ein Säureadditionssalz davon und ihre Verwendung zur Aufhellung der Hautfarbe und zur Bleichung von Alters- und Pigmentflecken.

[0010] Die Verbindungen der Formel (I) können mit Säuren ein- oder zweiwertige, einheitliche oder gemischte Salze bilden, z.B. mit anorganischen Säuren, wie Salzsäure, Bromwasserstoffsäure, Schwefelsäure oder Phosphorsäure; oder mit geeigneten organischen aliphatischen gesättigten oder ungesättigten Carbonsäuren, z.B. aliphatischen Mono- oder Dicarbonsäuren, wie Ameisensäure, Essigsäure, Trifluoressigsäure, Trichloroessigsäure, Propionsäure, Glykolsäure, Bernsteinsäure, Fumarsäure, Malonsäure, Maleinsäure, Oxalsäure, Phthalsäure; Zitronensäure, Milchsäure oder Weinsäure; oder mit aromatischen Carbonsäuren, wie Benzoesäure oder Salicylsäure; oder mit aromatisch-aliphatischen Carbonsäuren, wie Mandelsäure oder Zimtsäure; oder mit heteroaromatischen Carbonsäuren, wie Nikotinsäure; oder mit aliphatischen oder aromatischen Sulfonsäuren, wie Methansulfonsäure oder Toluolsulfonsäure, oder mit Ascorbinsäure. Bevorzugt sind dermatologisch verträgliche Salze.

[0011] Bevorzugt sind die Verbindungen der Formel I, worin n=2 bedeutet, und ihre einheitlichen, zweiwertigen Säureadditionssalze.

[0012] Die Verbindungen der allgemeinen Formel I sind zum Teil bekannt. In der Literatur sind verschiedene Synthesemöglichkeiten zur Herstellung cyclischer Amidine beschrieben. So kann der Tetrahydropyrimidinring ausgehend von einer Nitrilfunktion erhalten werden, welche nach Aktivierung zum Beispiel mit Schwefelwasserstoff mit 1,3-Diaminopropan zur Reaktion gebracht wird. Andererseits sind sie aus Aminoalkylisothiuronium Salzen durch Umlagerung und anschließende Oxidation zugänglich (Chem. Pharm. Bull. 14(11), 1193-1209 (1966)).

[0013] Die erfindungsgemässen topisch anwendbaren Mittel können die Verbindungen der Formel I oder ihre Salze in Konzentrationen enthalten, die zwischen 0.005 und 50 % (w/w), vorzugsweise zwischen 0.05 und 5 % (w/w), variieren.

[0014] Die erfindungsgemässen topisch anwendbaren Mittel können in Form einer Lösung, einer Dispersion, einer Emulsion oder eingekapselt in Träger wie die Makro-, Mikro- oder Nanokapseln, in Liposomen oder Chylomikronen, oder eingeschlossen in Makro-, Mikro- oder Nanoteilchen oder in Mikroschwämme oder absorbiert auf pulverförmigen organischen Polymeren, Talk, Bentonit und anderen mineralischen Trägern verwendet werden.

[0015] Die erfindungsgemässen topisch anwendbaren Mittel können in jeder galenischen Form verwendet werden; Emulsionen W/O und O/W, Milch, Lotionen, Salben, gelierende und viskose, spannungsaktive und emulgierende Polymere, Pommaden, Shampoos, Seifen, Gele, Puder, Sticks und Stifte, Sprays, Körperöle, Gesichtsmasken, Pflaster.

[0016] Die erfindungsgemässen topischen anwendbaren Mittel, insbesondere Hautaufhellungsmittel, können kosmetische Hilfs- und Zusatzstoffe enthalten und so Zusammensetzungen bilden, wie sie üblicherweise in solchen Zubereitungen verwendet werden, z.B. Sonnenschutzmittel (z.B. organische oder anorganische Lichtfiltersubstanzen, bevorzugt Mikropigmente), Konservierungsmittel, Bakterizide, Fungizide, Viruzide, Kühl Wirkstoffe, Pflanzenextrakte wie z.B. Scutellaria Extrakt, Saxifrage Extrakt, Peptide und deren Derivate, Enzym inhibierende Wirkstoffe entzündungshemmende Wirkstoffe, adstringierende Wirkstoffe wie z.B. Aluminiumchlorohydrate und Aluminium Zirkonium Tetra Chlorohydrate Glycine, die Wundheilung beschleunigende Stoffe (z.B. Chitin oder Chitosan und dessen Derivate), filmbildende Substanzen (z.B. Polyvinylpyrrolidone oder Chitosan oder dessen Derivate), gebräuchliche Antioxidantien, Vitamine (z.B. Vitamin C und Derivate, Tocopherole und Derivate, Vitamin A und Derivate), 2-Hydroxycarbonsäuren (z.B. Citronensäure, Glykolsäure, Apfelsäure, L-, D- oder dl-Milchsäure), Parfüme, Substanzen zum Verhindern des Schäumens, Farbstoffe, Pigmente, die eine färbende Wirkung haben, Verdickungsmittel wie Acrylate/C 10-30 alkyl acrylate crosspolymere, Polyacrylamide, kationische Polymere, gums (e.g., xanthan gum, guar gum), and Zellulose Derivate wie Hydroxyethyl Zellulose, Hydroxy propyl Zellulose), Treibgase wie z.B. Propan, Butan, isobutan, Dimethylether, Kohlendioxid, Penetrationsverbesserer (z.B. Ethoxydiglycol), oberflächenaktive Substanzen, Emulgatoren, weichmachende, anfeuchtende und/oder feuchthaltende Substanzen (z.B. Glycerin oder Harnstoff), Fette, Öle, Wachse, ungesättigte Fettsäuren oder deren Derivate (z.B. Linolsäure, alpha -Linolensäure, gamma -Linolensäure oder Arachidonsäure und deren jeweiligen natürlichen oder synthetischen Ester), Wachse oder andere übliche Bestandteile einer kosmetischen oder dermatologischen Formulierung wie Wasser, Alkohole, Polyole wie z.B. propylene glycol, Polyethylene glycol, polypropylene glycol, glycerol, 1,2,4-butanetriol, 1,2,6-hexanetriol, ethanol, isopropanol, sorbitol esters, butanediol, acetone, ethylene glycol monoethyl ether, diethylene glycol monobutyl ether, diethylene glycol monoethyl ether, Hautbefeuchtungsmittel wie glycerin, diglycerin, triglycerin, polyglycerin, ethoxylated and propoxylated glycerols polypropylene glycol, Polyethylene glycol, ethylene glycol, diethylene glycol, triethylene glycol, propylene glycol, dipropylene glycol, hexylene glycol, 1,3-butylene glycol, 1,4-butylene glycol., Polymere, Schaumstabil-

satoren, Elektrolyt«, organische Lösungsmittel, Silikonderivate oder Chelatbildner (z.B. Ethylendiamintetraessigsäure und Derivate).

[0017] Die jeweils einzusetzenden Mengen an kosmetischen oder dermatologischen Hilfs- und Zusatzstoffen und Parfüm können in Abhängigkeit von der Art des jeweiligen Produkts vom Fachmann durch einfaches Ausprobieren leicht ermittelt werden.

[0018] Bevorzugt können die erfindungsgemässen Zusammensetzungen auch andere Wirkstoffe zur Hautaufhellung enthalten. Insbesondere können die erfindungsgemässen Hautaufhellungsmittel auch Kojisäure, Kojisäurederivate, Niacin/ Niacinamide, α -Hydroxycarbonsäuren wie Milchsäure, Arbutin, Arbutinderivate, Ascorbinsäure, Ascorbinsäurederivate wie Natriumascorbylphosphat, Magnesiumascorbylphosphat und Ascorbylglucosid, Hydrochinon, Hydrochinonderivate, Glabridin in Licorice, Oleanoicssäure, schwefelhaltigen Moleküle wie z.B. Glutathion oder Cystein oder andere synthetische oder natürliche Wirkstoffe zur Hautaufhellung enthalten, wobei letztere auch in Form eines Extrakts aus Pflanzen, wie z.B. Bearberry-Extrakt, Mulberry-Extrakt, und Reis-Extrakt verwendet werden können.

[0019] Besonders bevorzugt können die erfindungsgemässen Zusammensetzungen anorganische oder organische Sonnenschutzmittel oder UV Blocker enthalten.

[0020] Hier brauchbare anorganische Sonnenschutzmittel schliessen die folgenden Metalloxide ein: Titandioxid, Zinkoxid, Zirkoniumoxid, Eisenoxid und Mischungen davon. Beispiele für organische Sonnenschutzmittel sind Dicampher Sulfonsäure (Mexoryl SX), Dromitrisol Trisiloxan (Mexoryl XL), 2-Ethylhexyl-p-methoxycinnamat (kommerziell erhältlich als PARSOL MCX), 4,4'-t-Butylmethoxydibenzoyl-methan (kommerziell erhältlich als PARSOL 1789), 2-Hydroxy-4-methoxybenzophenon, Octyldimethyl-p-aminobenzoessäure, Digalloyltriolate, 2,2-Dihydroxy-4-methoxybenzophenon, Ethyl-4-(bis(hydroxy-propyl))aminobenzoat, 2-Ethylhexyl-2-cyano-3,3-diphenylacrylat, 2-Ethylhexylsalicylat, Glyceryl-p-aminobenzoat, 3,3,5-Trimethylcyclohexylsalicylat, Methylantranilat, p-Dimethyl-aminobenzoessäure oder Aminobenzoat, 2-Ethylhexyl-p-dimethylaminobenzoat, 2-Phenyl-benzimidazol-5-sulfonsäure, 2-(p-Dimethylaminophenyl)-5-sulfonbenzoxazonsäure, Octocrylen, 2,2'-Methylen-bis-[6-(2H-benzotriazol-2-yl)-4-(1,1,3,3-tetramethylbutyl)-phenol] erhältlich von Ciba SC als TINOSORB™ M, 2,4-Bis-[[4-(2-ethylhexyloxy)-2-hydroxy)-phenyl]-6-(4-methoxyphenyl)-1,3,5-triazin, erhältlich von Ciba SC als TINOSORB™ S und Mischungen dieser Verbindungen.

[0021] In den Zusammensetzungen sind auch Sonnenschutzmittel besonders brauchbar, wie sie in US-A-4 937 370, erteilt an Sabatelli am 26. Juni 1990, und US-A-4 999 186, erteilt an Sabatelli & Spirnak am 12. März 1991, offenbart sind. Die dort offenbarten Sonnenschutzmittel haben zwei eigene chromophore Gruppen in einem einzigen Molekül, die unterschiedliche Ultraviolettstrahlungsabsorptionsspektren zeigen. Eine der chromophoren Gruppen absorbiert vorwiegend im UV-B-Strahlungsbereich, und die andere absorbiert stark im UV-A-Strahlungsbereich.

[0022] Bevorzugte Verbindungen dieser Klasse von Sonnenschutzmitteln sind 4-N,N-(2-Ethyl-hexyl)methylaminobenzoessäureester von 2,4-Dihydroxybenzophenon; N,N-Di-(2-ethyl-hexyl)-4-aminobenzoessäureester mit 4-Hydroxydibenzoylmethan; 4-N,N-(2-Ethylhexyl)-methylaminobenzoessäureester mit 4-Hydroxydibenzoylmethan; 4-N,N-(2-Ethylhexyl)methylaminobenzoessäureester von 2-Hydroxy-4-(2-hydroxyethoxy)benzophenon; 4-N,N-(2-Ethylhexyl)-methylaminobenzoessäureester von 4-(2-Hydroxyethoxy)dibenzoylmethan; N,N-Di-(2-ethylhexyl)-4-aminobenzoessäureester von 2-Hydroxy-4-(2-hydroxyethoxy)benzophenon, N,N-Di-(2-ethylhexyl)-4-aminobenzoessäureester von 4-(2-Hydroxyethoxy)dibenzoylmethan sowie Polysilicone-15 (INCI) (kommerziell erhältlich als PARSOL SLX) und Mischungen davon.

[0023] Die genauen Mengen hängen von dem/den gewählten Sonnenschutzmittel(n) und dem gewünschten Lichtschutzfaktor (LSF) ab.

[0024] Die erfindungsgemässen topischen Zusammensetzungen enthalten auch einen dermatologisch annehmbaren Träger. Die Formulierung «dermatologisch annehmbarer Träger» bedeutet hier, dass der Träger zur topischen Anwendung auf das Horngewebe geeignet ist, gute ästhetische Eigenschaften hat, mit den Wirkstoffen der vorliegenden Erfindung und beliebigen anderen Komponenten verträglich ist und nicht zu ungünstigen Sicherheits- oder Toxizitätsbedenken führt.

[0025] Der Träger kann in vielen unterschiedlichen Formen vorliegen. Beispielsweise sind hier Emulsionsträger einschliesslich Öl-in-Wasser-, Wasser-in-Öl-, Wasser-in-Öl-in-Wasser- und Öl-in-Wasser-in-Silikonemulsionen brauchbar.

A) Wasser-in-Silikon-Emulsion

Wasser-in-Silikon-Emulsionen enthalten eine kontinuierliche Silikonphase und eine dispergierte wässrige Phase.

B) Öl-in-Wasser-Emulsionen

Andere bevorzugte topische Träger schliessen Öl-in-Wasser-Emulsionen mit einer kontinuierlichen wässrigen Phase und einer darin dispergierten hydrophoben, wasserunlöslichen Phase («Ölphase») ein. Beispiele für geeignete Öl-in-Wasser-Emulsionsträger sind in US-A-5 073 371 von D. J. Turner et al., erteilt am 17. Dezember 1991, und US-A-5 073 372 von D. J. Turner et al., erteilt am 17. Dezember 1991, beschrieben.

Beispiele

[0026] Verwendete Abkürzungen und Begriffe

SDS	Sodium dodecylsulfate
EDTA	Ethylendiamin Tetraessigsäure
NaHCO ₃	Natriumhydrogencarbonat
PBS	Phosphate buffered saline
Proteinase K	aus Tritirachium album.
HCl	Chlorwasserstoff
HBr	Bromwasserstoff

Beispiel 1: Herstellung einer Lotion

[0027] Eine Lotion wurde mittels herkömmlicher Methoden gemäss folgendem Rezept hergestellt (Angaben in Gewichts-%):

Phase	Ingredienzen	INCI-Name	%
A	Pationic 138C	Sodium Lauroyl Lactylate	0.34
	Cetyl Alcohol	Cetyl Alcohol	2.00
	Tegin 4100	Glyceryl Stearate	2.00
	Tegosoft TN	C12-15 Alkyl Benzoate	7.00
	Tegosoft CT	Caprylic/Capric Triglycerides	7.00
B	Wasser	Aqua	75.96
	Propylen Glycol	Propylene Glycol	5.00
	Konservierungsmittel		q.s.
	Keltrol RD	Xanthan Gum	0.20
C	Zitronensäure Lsg.	Citric Acid	q.s.
D	Verbindung 1	-	0.50

[0028] Phasen A und B separat auf 75 °C erwärmen, unter Rühren, Phase A zu Phase B geben und homogenisieren, auf Raumtemperatur abkühlen lassen, dann pH-Wert mittels Phase C auf ca. 5.0 - 5.5 einstellen und unter Rühren, Phase D zugeben.

Beispiel 2: Herstellung einer Creme

[0029] Eine Creme wurde mittels herkömmlicher Methoden gemäss folgendem Rezept hergestellt (Angaben in Gewichts-%):

Phase	Ingredienzen	INCI-Name	%
A	Wasser	Aqua	67.10
	Glycerin	Glycerin	5.00
	Konservierungsmittel		q.s.
B	Crodafos CES	Cetearyl Alcohol (and) Dicetyl Phosphate (and) Ceteth-10 Phosphate	5.00
	Myritol 331	Coco Glyceride	6.00
	Tegosoft TN	C12-15 Alkyl Benzoate	3.00

CH 703 818 A2

Phase	Ingredienzen	INCI-Name	%
C	Tegosoft DC	Decyl Cocoate	3.00
	Fitoderme	Squalane	2.00
	NaOH Lsg.	Sodium Hydroxide	q.s.
D	Dow Corning 345	Cyclomethicone	3.00
	Aristoflex AVC	Amonium Acryloyldimethyltaurate / VP Copolymer	0.40
E	EDG Plus	Ethoxydiglycol	5.00
	Verbindung 1		0.50

[0030] Phasen A und B separat auf 75 °C erwärmen, unter Rühren, Phase B zu Phase A geben und homogenisieren. pH-Wert mit Phase C auf ca. 5.5 - 6.5 einstellen, bei ca. 65°C, die Komponenten der Phase D nacheinander zugeben und homogenisieren. Bei ca. 35°C die Komponenten der Phase E nacheinander zugeben, auf Raumtemperatur abkühlen und wenn nötig pH-Wert wieder auf 5.0 - 5.5 stellen

Beispiel 3: Herstellung einer Sonnenschutzcreme

[0031] Eine Sonnenschutzcreme wurde mittels herkömmlicher Methoden gemäss folgendem Rezept hergestellt (Angaben in Gewichts-%):

Phase	Ingredienzen	INCI-Name	%
A	Amphisol K	Potassium Cetyl Phosphate	2.00
	Tegosoft CT	Caprylic/Capric Triglycerides	4.00
	Tegosoft TN	C12-15 Alkyl Benzoate	4.00
	Cetiol SN	Cetearyl Isononanoate	1.00
	Tegin	Glyceryl Stearate	3.00
	Cetyl Alkohol	Cetyl Alcohol	1.00
	UvinulT 150	Ethylhexyl Triazone	0.50
	Tinosorb OMC	Ethylhexyl Methoxycinnamate	3.00
B	Wasser	Aqua	64.75
	Glycerin	Glycerin	3.00
	Keltrol RD	Xanthan Gum	0.25
C	Tinosorb M	Methylene Bis-Benzotriazolyl Tetramethylbutylphenol	8.00
D	EDG Plus	Ethoxydiglycol	5.00
	Konservierungsmittel		q.s.
	Verbindung 1	-	0.50
E	Zitronensäure Lsg.	Citric acid	q.s.

[0032] Phasen A und B separat auf 75 °C erwärmen, unter Rühren Phase A zu Phase B geben und homogenisieren. pH-Wert der Phase C auf ca. 5.5 einstellen, auf 40 °C abkühlen, dann Phase C und die Komponenten der Phase D nacheinander zugeben und pH-Wert mit Phase E auf 4.5 - 5.0 einstellen.

Beispiel 4: Bestimmung der Reduktion des Melaningehaltes nach der Behandlung von MelanoDerm Tissues des dunklen Hauttyps mit Testsubstanzen

- Material und Methoden

[0033] MelanoDerm Mel-300B Lot 6715 Kit G Long life Maintenance Medium

1% SDS in 10 mM Tris, 0.05 mM EDTA pH 6.8

Proteinase K 5 mg/ml in 1% SDS in 10 mM Tris, 0.05 mM EDTA pH 6.8

500 mM NaHCO₃

Chloroform/Methanol (2:1)

[0034] Als Standards werden die Verbindung 1 aus WO2007041884 und Cystamin verwendet.

- Kultivierung der Tissues und Applikation der Teststoffe

[0035] Die nach Vorschrift des Herstellers behandelten Tissues wurden in 6 Well Platten, welche 3 ml Medium pro Well enthielten, überführt. Die Tissues wurden auf Membraneinsätze (Transwell Clear von Corning) gestellt. In das untere Kompartiment wurden 2 ml Medium, in das obere 1 ml Medium pipettiert. Die Testsubstanzen wurden als wässrige Lösung topisch appliziert. Pro Tissue wurden 10 mM appliziert. Alle 48 Stunden wurden das Medium und der Teststoff erneuert. Dazu wurde die Oberfläche der Tissues mit 500 µl warmem PBS gespült und frische Testsubstanz appliziert. Nach 8 Tagen wurden von zwei Tissues je Behandlungsart die Testsubstanz entfernt und für weitere acht Tage mit normalem Medium ohne Teststoff weiter kultiviert. Die zwei weiteren Tissues pro Behandlungsart wurden weiter mit Teststoff inkubiert. Die Gesamtdauer des Experimentes betrug 16 Tage.

- Extraktion des Melanin

[0036] Die Membranen mit der pigmentierten Epidermis wurden mit einem Skalpell aus den Ständern ausgeschnitten und in Eppendorf Tubes mit Schraubverschluss überführt.

[0037] Pro Tube wurden 200 µl 1% SDS in 10 mM Tris, 0.05 mM EDTA pH 6.8 und 20 µl Proteinase

[0038] K pipettiert. Die Eppendorf Tubes wurden in einem Thermomixer bei 45 °C über Nacht inkubiert.

[0039] Am nächsten Morgen wurden nochmals 20 µl Proteinase K zu jedem Tube pipettiert und für weitere 6 Stunden inkubiert.

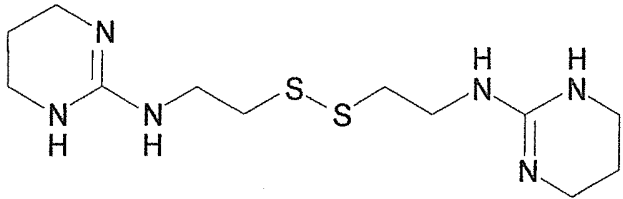
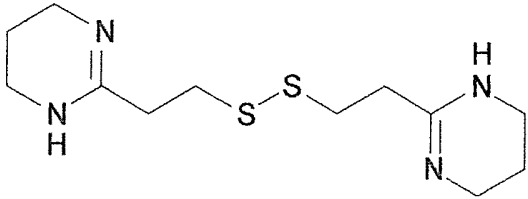
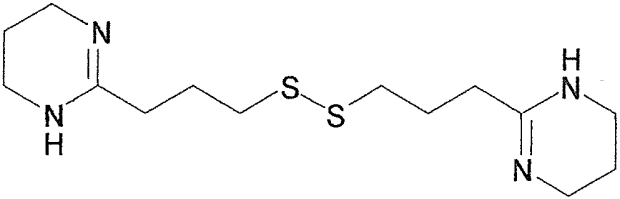
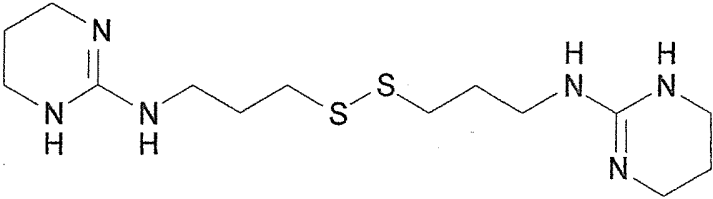
[0040] Das Lysat wurde durch Zugabe von 25 µl 500 mM NaHCO₃ basisch gemacht und für 30 min. bei 80°C im Thermomixer inkubiert. Um Fette und Proteine aus dem Lysat zu entfernen wurde dieses mit 200 µl Methanol/Chloroform (2:1) behandelt. Vom Überstand wurden 3 x 100 µl in eine 96 Well Platte pipettiert und die Absorption bei 450 nm gemessen.

- Resultate

[0041] Die Verbindungen der folgenden Tabelle zeigen eine gleich gute oder bessere Wirkung als die Standards.

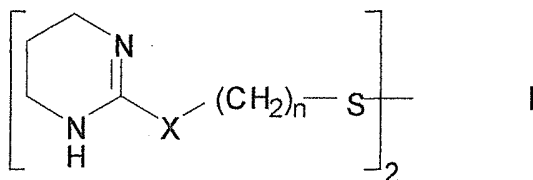
[0042] Die folgende Tabelle enthält bevorzugte Einzelverbindungen der allgemeinen Formel I

[0043]

Verb.- Nr.	Strukturformel	Säureadditionssalze
1		x 2 HBr
2		x 2 Ascorbat
3		x 2 AcOH
4		-
5		x 2 HCl
6		x 2 Lactat
7		x 2 Trifluoracetat
8		-
9		x 2 Ascorbat
10		x 2 HCl
11		x 2 AcOH
12		-
13		x 2 HBr
14		x 2 Sulfat
15		x 2 Salicylat
16		-

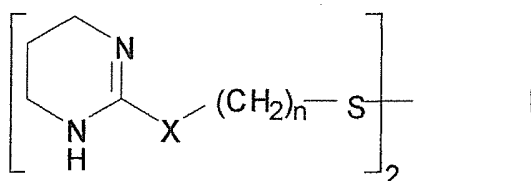
Patentansprüche

1. Topisch anwendbare Mittel dadurch gekennzeichnet, dass sie Disulfide der allgemeinen Formel I enthalten,



worin X NH oder eine Bindung und n 2,3 oder 4 bedeuten, oder ein Säureadditionssalz davon.

2. Topisch anwendbare Mittel dadurch gekennzeichnet, dass sie Disulfide der allgemeinen Formel I enthalten,



worin X NH oder eine Bindung und n 2 oder 3 bedeuten, oder ein Säureadditionssalz davon.

3. Topisch anwendbare Mittel dadurch gekennzeichnet, dass sie 2-[2-(3,4,5,6-Tetrahydropyrimidinyl)amino]ethyl-disulfid oder ein Säureadditionssalz davon enthalten.
4. Topisch anwendbare Mittel nach einem der Ansprüche 1 bis 3 dadurch gekennzeichnet, dass sie, bezogen auf das Gesamtgewicht der Formulierung, zwischen 0.005 und 50 % (w/w), vorzugsweise zwischen 0.05 und 5 % (w/w) eines Disulfids der allgemeinen Formel I enthalten.
5. Verwendung der topisch anwendbaren Mittel nach einem der Ansprüche 1 bis 4 als Hautaufhellungsmittel.
6. Verwendung der topisch anwendbaren Mittel nach einem der Ansprüche 1 bis 4 zur Bleichung von Altersflecken.
7. Verwendung der topisch anwendbaren Mittel nach einem der Ansprüche 1 bis 4 zur Bleichung von Pigmentflecken.
8. Verwendung der topisch anwendbaren Mittel nach einem der Ansprüche 1 bis 4 zum Ausgleich von Unregelmäßigkeiten in der Hautfärbung.
9. Verwendung der Disulfide nach einem der Ansprüche 1 bis 3 in kosmetischen Zubereitungen.
10. Verwendung der Disulfide nach einem der Ansprüche 1 bis 3 in dermatologischen Zubereitungen.
11. Verwendung der Disulfide nach einem der Ansprüche 1 bis 3 in Sonnenschutzmitteln.
12. Verwendung der Disulfide nach einem der Ansprüche 1 bis 3 in Deodorantien.
13. Verwendung der Disulfide nach einem der Ansprüche 1 bis 3 in Seifen und Flüssigsyndets.
14. Verwendung der Disulfide nach einem der Ansprüche 1 bis 3 in Formulierungen, die einen pH Wert zwischen 3-11 haben, vorzugsweise zwischen 3-6.5.
15. Dermatologisch wirksame Zusammensetzung, dadurch gekennzeichnet, dass diese enthält:
 - a) mindestens ein Disulfid der allgemeinen Formel I nach einem der Ansprüche 1 bis 3, und
 - b) eine sichere und wirksame Menge von mindestens einem zusätzlichen Hautpflegewirkstoff ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus den Wirkstoffen für die Hautbleichung, die Depigmentierung, den Sonnenschutz und die Blockierung der UV Strahlen und
 - c) gegebenenfalls einen dermatologisch annehmbaren Träger.