



(12) Wirtschaftspatent

Erteilt gemäß § 17 Absatz 1 Patentgesetz

PATENTSCHRIFT

(19) DD (11) 236 255 A1

4(51) A 61 K 7/06
A 61 K 7/48

AMT FÜR ERFINDUNGS- UND PATENTWESEN

In der vom Anmelder eingereichten Fassung veröffentlicht

(21)	WP A 61 K / 275 293 0	(22)	18.04.85	(44)	04.06.86
------	-----------------------	------	----------	------	----------

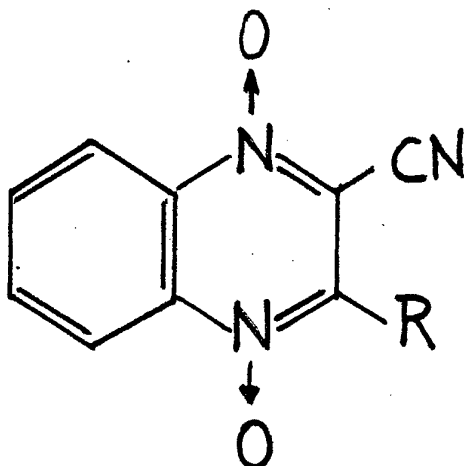
(71)	VEB Chemisches Werk Miltitz, 7154 Miltitz, Geschwister-Scholl-Straße 21, DD
(72)	Bohle, Matthias, Dipl.-Chem.; Niclas, Hans-Joachim, Prof. Dr. sc. nat. Dipl.-Chem.; Dörfel, Klaus; Sukale, Sabine, Dipl.-Chem.; Zölch, Lothar, Dr. rer. nat. Dipl.-Chem.; Zschiedrich, Johannes, Dr. rer. nat. Dipl.-Chem., DD

(54)	Haut- und Haarpflegemittel
------	----------------------------

(57) Die Erfindung betrifft Haut- und Haarpflegemittel, wie sie in der Kosmetik und Pharmazie als Antischuppenmittel üblich sind. Die bislang effektivsten Wirkstoffe, das Selendisulfid sowie die Salze und Derivate des Pyrithions, erfordern auf Grund ihrer Eigenschaften besondere Maßnahmen beim Aufbau, der Herstellung und Konfektionierung der Antischuppenmittel. Diese führen bei mehrfachem Gebrauch, wie auch andere vorgeschlagene Mittel, zu einer Stimulierung der Talgdrüsen, was zu einem stark und schnell fettendem Haar führt. Die Erfindung hatte zum Ziel, Wirkstoffe zum Einsatz zu bringen, die solche Maßnahmen nicht erfordern und bei der Anwendung der Mittel die Talgdrüsensekretion nicht zusätzlich stimulieren. Die Aufgabe wurde dadurch gelöst, daß als Wirkstoffe 2-Cyano-chinoxalin-di-N-oxide, die eine benachbarte Hydroxy- oder Aminogruppe enthalten können, in Konzentrationen von 0,01 bis 3,00% in den gewählten Grundlagen und Applikationsformen eingearbeitet wurden.

Erfindungsanspruch:

1. Haut- und Haarpflegemittel zur Behandlung der Schuppen, **gekennzeichnet dadurch**, daß sie als Wirkstoff mindestens eine Verbindung der allgemeinen Formel,



- in der R für Wasserstoff oder eine Hydroxy- oder Aminogruppe steht, neben für Haut- bzw. Haarpflegemittel üblichen Trägern enthalten.
2. Haut- und Haarpflegemittel nach Punkt 1, **gekennzeichnet dadurch**, daß die Wirkstoffe allein oder im Gemisch in den gewählten Grundlagen und Applikationsformen in Konzentrationen von 0,01 bis 3,00 % eingesetzt werden.

Anwendungsgebiet der Erfindung

Die Erfindung betrifft kosmetische und pharmazeutische Haut- und Haarpflegemittel mit einem Gehalt an Wirkstoffen zur Bekämpfung der Schuppen, besonders der Kopfschuppen.

Charakteristik der bekannten technischen Lösungen

Die am häufigsten auftretenden Mangelerscheinungen, die sich an der Haartracht zeigen, sind das schnell fettende Haar und die Kopfschuppen. Die Kopfschuppen selbst fallen in Menge und Form unterschiedlich an. Von einer trockenen Kopfhaut werden sie als kleine Partikel abgestoßen, bei einer gleichzeitig erhöhten Talgdrüsentätigkeit verkleben sie zu größeren, fettigen Aggregaten. Die Schuppenbildung ist aber nicht nur auf die Kopfhaut beschränkt, sondern betrifft das ganze Organ Haut. Oft ist dabei die kosmetische Mangelerscheinung Kopfschuppen nur schwer von ernsthaften Hauterkrankungen zu unterscheiden, wie dem seborrhoischen Ekzem oder der Schuppenflechte, die ebenfalls von einer vermehrten und sichtbaren Schuppenbildung begleitet werden.

Klinische Laboruntersuchungen, die sich mit der Entstehung und Entwicklung der Schuppen sowie der zugrunde liegenden Zellkinetik befaßten, haben gezeigt, daß die Schuppenbildung durch eine erhebliche Überproduktion von Hornzellen charakterisiert ist und gleichzeitig eine Störung des Keratinisierungsprozesses vorliegt. So ist in den epidermalen Hornschichten eine nestartige Parakeratose erkennbar und das Tempo der Zellneubildung in der Keimschicht sowie die Wanderungsgeschwindigkeit der Zellen haben stark zugenommen. Als Ursachen für diese Erscheinungen werden konstitutionelle und von außen einwirkende Faktoren diskutiert, so eine chronische Reizung durch Stoffwechselprodukte der vorwiegend auf der Kopfhaut reichlich angesiedelten Mikroorganismen oder durch Bestandteile des von ihnen enzymatisch abgebauten Sebums. Eine besondere Bedeutung wird dabei dem Mikroorganismus *Pityrosporum ovale* zugeschrieben. Trotzdem ist es nicht möglich, die Schuppen mit antimikrobiellen Wirkstoffen zu bekämpfen, wie sie üblicherweise zur Desinfektion oder Konservierung verwendet werden und wie das z. B. mit dem Einsatz von Phenolen, Hydroxychinolin oder quaternären Ammoniumverbindungen versucht wurde. Auf welche Weise auch immer die vermehrte Schuppenbildung verursacht wird, ein effektiver Wirkstoff muß die erhöhte Zellneubildung wieder auf ein normales Maß zurückbringen.

Die derzeit wirksamsten Mittel zur Behandlung der Schuppen enthalten das Selendisulfid bzw. das Zn-Salz oder die Derivate des 2-Mercapto-pyridin-N-oxids (Pyrrhion). Trotzdem entsprechen diese Wirkstoffe nicht den hohen Anforderungen, die insbesondere an ein Kosmetikum gestellt werden, wobei das Selendisulfid wegen seiner allgemeinen Giftigkeit ohnehin nur begrenzt eingesetzt werden darf. Sie sind relativ toxisch, nicht hydrolysebeständig, werden durch den Luftsauerstoff oxidiert und sind bei Lichteinstrahlung unzureichend stabil. Solche negativen Eigenschaften können die Wirksamkeit des Pflegemittels beeinträchtigen oder zusätzliche Maßnahmen bei der Herstellung und Verpackung erforderlich machen, die zu einer merklichen Verteuerung des Produktes führen. Besonders wird der erforderliche Aufwand beim Einsatz der unlöslichen Wirkstoffe Selendisulfid und Zn-Pyrrhion deutlich. Die entsprechenden Pflegemittel, vorwiegend Shampoos, Gele und Lotionen, müssen hier eine hohe Viskosität aufweisen, damit die Wirkstoffe nicht sedimentieren können und auch bei längerer Lagerung eine Inhomogenität verhindert wird. Werden dazu noch die erwarteten dermatologischen und gebrauchswertbildenden Eigenschaften betrachtet, welche die Wirksamkeit einschließen, so muß man feststellen, daß auch die in der DE-OS 3 215 341 vorgeschlagenen 5-Hydroxy-tetraline bzw. Indane, die in der DE-OS 3 045 340 genannten 4-Oxo-2-thioxo-1.3-thiazolidine, die in der DE-OS 3 022 799 angeführten 2-Oxo-tetrahydro-1.3.5-thiadiazine oder die in der DE-AS 2 234 009 vorgeschlagenen 1-Hydroxy-2-pyridone den gestellten Anforderungen nicht völlig genügen. Ein weiterer Mangel wird bei der Anwendung der danach hergestellten Pflegemittel deutlich.

So geht zwar meistens nach mehrfacher Applikation der Mittel die Schuppenbildung mehr oder weniger zurück, gleichzeitig wird aber die Talgdrüsensekretion stimuliert, das Haar wird schneller fettig und verklebt. Diese Eigenschaft ist deshalb besonders unangenehm, weil die Schuppenbildung ohnehin meistens von einer gesteigerten Talgdrüsentätigkeit begleitet wird. Nach der DE-OS 3 142 296 sollen zwar bevorzugt die 1-Hydroxytetraline und die 1-Hydroxyindane diesen Mangel nicht besitzen, es wird aber mit Recht nur davon gesprochen, daß eine deutlich langsamere Nachfettung auftritt und so diese Erscheinung nur etwas hinausgezögert wird.

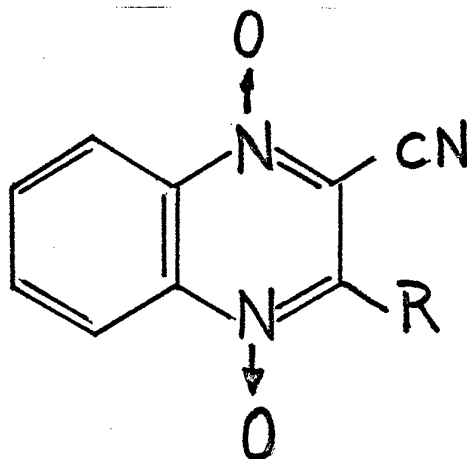
Ziel der Erfindung

Es ist das Ziel der Erfindung, kosmetische und pharmazeutische Haut- und Haarpflegemittel mit einem Wirkstoff zu entwickeln, der die genannten galenischen Mängel nicht aufweist, ökonomisch günstig zugänglich ist, dabei eine gute Antischuppenwirkung besitzt und kein zusätzliches Fetten der Kopfhaut verursacht.

Darlegung des Wesens der Erfindung

Es bestand die Aufgabe, kosmetische und pharmazeutische Haut- und Haarpflegemittel mit einem Wirkstoff zu entwickeln, der in den galenischen Grundlagen eine ausreichende Löslichkeit besitzt, stabil gegen Luftsauerstoff und Lichteinwirkung ist, einen normalisierenden Einfluß auf die erhöhte Zellneubildung und die gestörte Keratinisierung besitzt und dabei die Talgdrüsentätigkeit nicht zusätzlich stimuliert, sondern sie normalisiert.

Die Aufgabe wurde erfindungsgemäß dadurch gelöst, daß in die kosmetischen und pharmazeutischen Haut- und Haarpflegemittel mindestens eine Verbindung der allgemeinen Formel (1)



eingearbeitet wurde, in der R für Wasserstoff oder eine Hydroxy- oder Aminogruppe stehen kann.

Die Verbindungen der Formel (1) sind bereits bekannt. Ihre Herstellung und Eigenschaften werden in den DE-OS 1 670 743, DE-OS 1 670 909, DE-OS 1 695 653, DE-OS 2 304 536 und DE-OS 2 338 722 sowie in der Zeitschrift Synthesis (1975), 415, beschrieben. Da diese Verbindungen eine gewisse antibakterielle Wirkung aufweisen, wurde ihre Mitverwendung zur Herstellung von Desinfektionsmitteln vorgeschlagen. Eine regulative Wirkung auf die erhöhte Zellneubildung und die gestörte Keratinisierung war jedoch aus dieser Anwendung nicht voraussehbar und vollständig überraschend.

Für den erfindungsgemäßen Einsatz dieser Verbindungen kommen die unterschiedlichsten Haut- und Haarpflegemittel in Betracht. Besonders vorteilhaft ist der Einsatz in Shampoos, da bei der Reinigung gleichzeitig die losen Schuppen abgewaschen werden und so Reinigung und Schuppenbehandlung einhergehen. Da sich diese Verbindungen ausreichend gut in den kosmetischen und pharmazeutischen Grundlagen lösen, brauchen auch an diese Shampoos keine speziellen Anforderungen in Hinsicht auf Zusammensetzung und Konsistenz gestellt werden. Es können deshalb auch die üblichen Tenside, Emulgatoren, Solubilizier, Rückfetter, Konsistenzregler, Perlglanzmittel, Pigmente, sonstige Hilfs- und Wirkstoffe sowie Parfümöle, Farbstoffe usw. eingesetzt werden. Das trifft ebenso für andere Applikationsformen zu, wie Lotionen, Cremes, Gele, Aerosole, wäßrig-alkoholische Lösungen usw. Die in den Haut- und Haarpflegemitteln erforderlichen Wirkstoffkonzentrationen sind grundsätzlich von der Art der Anwendung dieser Mittel abhängig. Für solche, die längere Zeit auf der Kopfhaut verbleiben, wie z. B. Haarwässer, Tonika, Tinkturen, Haarfestiger, kann bereits eine Konzentration zwischen 0,01 und 0,5% genügen. Mittel, die nur kurzfristig auf der Haut verbleiben, wie Shampoos, Haarspülungen, aber auch Konzentrate, können eine höhere Konzentration aufweisen. Sie sollte hier zweckmäßig zwischen 0,5 und 1,0% liegen, kann aber auch bedeutend höher sein. Die jeweils erforderliche Konzentration der Wirkstoffe ergibt sich letztlich aus der Art des kosmetischen oder pharmazeutischen Mittels, seiner Anwendung und der angestrebten Wirkung unter Berücksichtigung der zwischen Wirkstoff und Grundlage möglichen Beeinflussung. Auch bei höheren Konzentrationen sind die vorgeschlagenen Wirkstoffe ausgezeichnet schleimhautverträglich. So wurden nach der Methodik von NEUMANN und AALBERS im Konjunktivaltest am Kaninchenaugen für die 1%igen Lösungen Reizindizes zwischen 4 und 6 gefunden. Bei diesem Test werden die beobachteten Irritationen mit denen einer 2%igen wäßrigen Natriumdodecylsulfatlösung in Beziehung gesetzt, die einen Reizindex von 10 erhalten. Das Natriumdodecylsulfat ist als äußerst schleimhautverträgliches Tensid bekannt. In dem für Externa in Frage kommenden pH-Bereich von 4 bis 8 sind die Wirkstoffe hydrolyse- und lichtbeständig und reagieren nicht mit dem Luftsauerstoff. Bei der erfindungsgemäßen Verwendung dieser Wirkstoffe brauchen deshalb bei der Herstellung und Konfektionierung der Haut- und Haarpflegemittel keine zusätzlichen Anforderungen an die Technologie oder die Verpackung gestellt zu werden.

Die ausgezeichnete Wirksamkeit der erfindungsgemäßen Haut- und Haarpflegemittel konnte im Anwendungstest an 30 Probanden überzeugend nachgewiesen werden. Von diesen Probanden hatten 40 % einen starken Schuppenbefall und 60 % einen weniger starken. Bei 15 Personen war die Kopfhaut vorwiegend trocken, bei den anderen 15 Personen stark fettig. Das gewählte Pflegemittel entsprach einem Haarwasser und war möglichst einfach zusammengesetzt, um andere Einflüsse auszuschalten. Es enthielt: Isopropanol 40 g, 2-Amino-3-cyano-chinoxalin-di-N-oxid 0,12 g, Parfüm 0,08 g und Wasser 59,8 g. Das Haarwasser wurde je nach Schuppenbefall von den Probanden täglich oder jeden zweiten Tag über einen Zeitraum von 3 Wochen angewandt. Danach erfolgte eine abschließende Beurteilung unter Berücksichtigung der Gebrauchseinschätzung der Probanden. Auffällig waren die ausgezeichnete Antischuppenwirkung auch bei sehr hartnäckigen Fällen, das gleichzeitige Abklingen der gesteigerten Talgdrüsentätigkeit und die gute Verträglichkeit des Testpräparates. Ein negativer Einfluß auf die Frisierbarkeit oder das Aussehen der Haare wurde von keiner Testperson angegeben. Dieses Ergebnis wurde durch einen weiteren Anwendungstest mit einem Shampoo bestätigt. Es enthielt: Alkylethersulfat 50 g (28 % WAS), Alkylolamid 2 g, 2-Amino-3-cyano-chinoxalin-di-N-oxid 0,45 g, 2-Hydroxy-3-cyano-chinoxalin-di-N-oxid 0,55 g, Parfüm 0,4 g und Wasser 47 g. Das Shampoo wurde von den Probanden nach Bedarf, aber mindestens einmal wöchentlich benutzt. Auch hier war nach dem Abschluß der Erprobung neben der guten Wirksamkeit auffällig, daß bei keinem Probanden ein stärkeres Fetten der Kopfhaut aufgetreten war. Dagegen konnten diejenigen, die vor dem Test unter dieser Mangelerscheinung zusätzlich zu leiden hatten, schon nach kurzer Zeit eine spürbare Verbesserung feststellen.

Ausführungsbeispiele

1. Shampoo

Natriumlauryl ethersulfat (28 % WAS)	40,00
Natriumsalz eines Sulfobernstein- säurehalbesters des Laurylpoly- glykolethers (40 % WAS)	20,00
Cocosfettsäurepolydiethanolamid	4,00
2-Hydroxy-3-cyano-chinoxalin- di-N-oxid	0,80
2-Amino-3-cyano-chinoxalin- di-N-oxid	0,35
Parfümöl	0,50
Farbstoff-blau	0,05
Wasser	35,00

2. Haarwasser

Isopropanol	45,00
Cetyltrimethylammoniumchlorid	0,05
2-Amino-3-cyano-chinoxalin- di-N-oxid	0,10
2-Cyano-chinoxalin-di-N-oxid	0,05
Parfümöl	0,10
Wasser	54,80

3. Tonik als Aerosol (schwach schäumend)

Ethanol	60,00
Cetylstearylalkohol	2,00
Stearyltrimethylammoniumchlorid	0,40
2-Amino-3-cyano-chinoxalin- di-N-oxid	0,10
2-Hydroxy-3-cyano-chinoxalin- di-N-oxid	0,05
Parfümöl	0,20
Wasser	28,00
Dichlordifluormethan	4,00
Dichlortetrafluorethan	6,00

Die Mengenangaben aller Beispiele erfolgten in Gramm. Die Herstellung der Haut- und Haarpflegemittel ist nach den in der Kosmetik bzw. Pharmazie üblichen Verfahren möglich. Besondere Maßnahmen, die sich aus dem Einsatz der Wirkstoffe ergeben könnten, sind nicht erforderlich.