

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

(19) Weltorganisation für geistiges
Eigentum

Internationales Büro

(43) Internationales
Veröffentlichungsdatum
5. Februar 2015 (05.02.2015)



(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 2015/014558 A2

(51) Internationale Patentklassifikation:
A61K 8/00 (2006.01)

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP2014/063917

(22) Internationales Anmeldedatum:
1. Juli 2014 (01.07.2014)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:
102013214713.9 29. Juli 2013 (29.07.2013) DE

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von US): **EVONIK INDUSTRIES AG** [DE/DE]; Rellinghauser Straße 1 - 11, 45128 Essen (DE).

(72) Erfinder; und

(71) Anmelder (nur für US): **KÖHLER, Tim** [DE/DE]; Am Anwer 14, 46284 Dorsten (DE). **FARWICK, Mike** [DE/DE]; Moltkeplatz 53, 45138 Essen (DE). **MENTEL, Matthias** [DE/DE]; Zur Hunnenboke 9, 44357 Dortmund (DE). **LERSCH, Peter** [DE/DE]; Gudrunstr. 19, 46537 Dinslaken (DE).

(81) Bestimmungsstaaten (soweit nicht anders angegeben, für jede verfügbare nationale Schutzrechtsart): AE, AG, AL,

AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JP, KE, KG, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

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

Veröffentlicht:

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

(54) Title: FORMULATIONS CONTAINING SPHINGANINE

(54) Bezeichnung : FORMULIERUNGEN ENTHALTEND SPHINGANIN

(57) Abstract: The invention relates to formulations which contain A) sphinganine and B) at least one active ingredient selected from the group including creatine, creatinine, caffeine, carnitine, biotin, arjunolic acid, xymenynic acid, minoxidil, arginine and derivatives thereof.

(57) Zusammenfassung: Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind Formulierungen enthaltend A) Sphinganin und B) mindestens einen Wirkstoff ausgewählt aus der Gruppe Kreatin, Kreatinin, Koffein, Carnitin, Biotin, Arjunolsäure, Xymenynic-Säure, Minoxidil, Arginin und Derivate davon.



WO 2015/014558 A2

Formulierungen enthaltend Sphinganolin

5

Gebiet der Erfindung

Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind Formulierungen enthaltend

- A) Sphinganolin und
- 10 B) mindestens einen Wirkstoff ausgewählt aus der Gruppe
Kreatin, Kreatinin, Koffein, Carnitin, Biotin, Arjunolsäure, Xymenynic-Säure,
Minoxidil, Arginin und Derivate davon.

15 Stand der Technik

Weite Teile der menschlichen Bevölkerung leiden unter Haarausfall, bzw. einem verlangsamten Wachstum der Haare v.a. bei fortgeschrittenem Alter. Im Extremfall äußert sich dieses durch partielle oder vollständige Glatzköpfigkeit.

- 20 Das menschliche Haar unterliegt einem komplexen Wachstumszyklus, der sich in drei charakteristische Phasen aufteilen lässt: Einer mehrjährigen Anagenphase, in der das Haar wächst, einer kurzen mehrwöchigen Katagen-Phase (Übergangsphase), sowie einer Telogenphase (Ruhephase), die mehrere Monate dauert. Ist ein Zyklus durchlaufen, folgt im Regelfall ein neuer Zyklus, um das ausgefallene Haar zu
- 25 ersetzen. Dieser Prozess dauert bei ungestörtem Haarwachstum lebenslang an, kann aber gestört sein.

Entsprechend des komplexen Haarwachstumszyklus sind die Ursachen für den Haarausfall vielfältig und teilweise geschlechtsspezifisch.

- Vielfach verkürzen sich die Wachstumsphasen des Haares mit zunehmendem Alter, so dass es zur Bildung kürzerer und/oder feinerer Haare (Vellus-Haar) kommt. Durch Verschiebung des Verhältnisses aktiv wachsender Haare zu Haaren in der Ruhephase (Anagen:Telogen-Verhältnis) kann es zu einer verringerten Haardichte kommen. Im Extremfall kommt der Haarwachstumszyklus vollständig zum Erliegen, was sich dann in dem Phänomen der Glatzköpfigkeit äußert.

- 35 Männer sind im Vergleich zu Frauen häufiger von Haarausfall betroffen. Im Gegensatz zu Frauen leiden sie vielfach unter einer geschlechtsspezifischen Form

des Haarausfalls, der sogenannten androgenetischen oder androgenen Alopezie. Diese Form des Haarausfalls ist erblich bedingt und tritt oftmals schon in jungen Jahren auf. Hauptursache für diese Form des Haarausfalls ist das Steroidhormon Dihydrotestosteron (DHT). Es wird im menschlichen Körper durch das Enzym Steroid-
5 5-alpha Reduktase aus dem männlichen Geschlechtshormon Testosteron gebildet und führt bei angeborener DHT-Überempfindlichkeit zur Verkürzung der Anagenphase der Haare. Eine andere Form des Haarausfalls, die sogenannte *Alopecia areata*, bezeichnet einen lokal begrenzten, kreisförmigen Haarausfall. Diese Form des Haarausfalls ist eine entzündliche Autoimmunerkrankung und kann in allen
10 Altersstufen auftreten.

Eine Form des Haarausfalls, die v.a. bei Frauen zu beobachten ist, ist die diffuse Alopezie. Hierbei kommt es zu einem zeitlich begrenzten Verlust der Haare, wobei die Ursachen vielfältig sein können, z.B. Hormonschwankungen, Stress oder Eisenmangel.

15

In der kosmetischen oder pharmazeutischen Industrie sind eine Reihe von Verbindungen beschrieben worden, um die sichtbaren Auswirkungen der Alopezie zu vermindern. Ein Teil der vorgeschlagenen Substanzen kann dem Verlust von Haaren vorbeugen oder diesen zumindest vermindern. Andere Substanzen können das
20 Wachstum der Haare stimulieren, v.a. indem die Haarfollikel zum Wachstum angeregt werden und dadurch ein neuer Haarwachstumszyklus initiiert wird.

Zu den beschriebenen pharmazeutischen Wirkstoffen, die erfolgreich zur Behandlung der Alopezie eingesetzt werden, gehören u.a. Steroidhormone wie z.B. Finasterid oder Dutasterid, Alfatradiol bzw. 17α -Estradiol, sowie Cortison-haltige Präparate.

25 Obwohl positive Wirkungen für diese Substanzen belegt sind, treten oftmals unerwünschte Nebenwirkungen auf, da es sich um pharmakologisch aktive Substanzen handelt. Desweiteren sind die genannten Substanzen oftmals spezifisch nur bei Männern wirksam, nicht jedoch universell einsetzbar. Auch sind die positiven Effekte zumeist unzureichend, d.h. die Alopezie wird nur partiell verhindert bzw.
30 vermindert. Ausserdem sind die positiven Effekte zumeist nur temporär, d.h. nach fortdauernder Anwendung oder bei Absetzung des Präparats wird der Ausgangszustand wiederhergestellt.

Neben den pharmakologisch wirksamen Substanzen sind auch eine Reihe von kosmetischen Wirkstoffen vorgeschlagen worden, um den Haarausfall zu
35 behandeln/das Haarwachstum zu fördern. Dazu gehören verschiedene Vitamine (v.a. Vitamine der B-Reihe, z.B. Vitamin B7 bzw. Biotin), Aminosäuren (v.a. L-Valin, L-

Arginin) und Aminosäure-Derivate (z.B. Kreatin, L-Carnitin), welche u.a. den Zellstoffwechsel anregen. Sowie Koffein, welches v.a. über die Stimulation der Mikrozirkulation die Durchblutung der Kopfhaut und indirekt das Haarwachstum anregt. Desweiteren sind eine Reihe von Pflanzenextrakten zur Stimulation des Haarwachstums beschrieben worden, u.a. Extrakte der Sägepalme.

Neben den oben bereits angesprochenen Substanzen sind eine Vielzahl von Molekülen bzw. komplexen Gemischen im Kontext einer Stimulation des Haarwachstums beschrieben worden. Dazu gehören folgende Pflanzenextrakte bzw. Reinstoffe sowie davon abgeleitete Derivate oder Vorstufen:

Acetyltirosin, Allantoin, Bioquinon (Ubiquinon, Coenzym Q10), Aminosäuren (v.a. Arginin, Serin, Methionin), *Arctium Majus*-Wurzelextrakt, Biotinoyl Tripeptide-1, Bisabolol, *Boswellia serrata*-Extrakt (Weihrauch), L-Carnitin, L-Carnitin-L-Tartrat, Acetyl-Carnitin, Palmitoyl-Carnitin, *Carthamus tinctorius*-Glucoside, Diethyllutidinate (Diethyl 2,4-pyridinedicarboxylate; Stemoxidine), *Echinacea*-Extrakte, Ectoin, *Emblica officianalis* (*Phyllanthus emblica*)-Extrakt, Epigallocatechingallat (EGCG), Estron, Fluridil (Eucapil), *Ginkgo Biloba*-Extrakt, Glabranin, Glycyrrhizinsäure, *Kigelia africana*-Extrakt, Kopexil (Aminexil; 2,3-Dihydro-3-hydroxy-2-imino-4-pyrimidinamin), *Lithothamnion Calcareum*-Extrakt, Mineralien (v.a. Magnesium-, Calcium- und Zinksalze), Minoxidil, *Moringa*-Pflanzenextrakte, Nicotinsäure (Vitamin B3, Niacin), Nicotinsäureamid (Niacinamid), Oxaloacetat, *Panax Ginseng*-Wurzelextrakt, Panthenol, Pantothenäure (Vitamin B5), Pantolacton, *Paullinia Cupana*-Extrakt (Guarana), Pflanzenprotein-Hydrolysate, Progesteron, Sägepalmen-Beerenextrakt (*Serenoa*), Salicylsäure, *Salvia Officinalis*-Extrakt, *Sargassum Filipendula*-Extrakt, *Sophora*-Wurzelextrakt, Taurin (2-Aminoethansulfonsäure), Tocopherol (Vitamin E), *Tropaeolum Majus*-Extrakt, Xanthine (u.a. Theophyllin, Theobromin), *Zingiber Officinale*-Wurzelextrakt, Ergothionein, Lycopin, Marine Glycogen, Gluconat-Salze, Indianische Kresse, synthetisches Thymus-Hydrolysat, Trichogen, Teebaum-Öl, Kletten-Extrakt, Ginkgo Biloba Blätterextrakt, Algenextrakte, Grüntee-Extrakt.

Allerdings hat bisher noch keine der o.g. Substanzen dauerhaft zufriedenstellende Ergebnisse für die Stimulation des Haarwachstums gezeigt, so dass die Notwendigkeit zur Entwicklung neuartiger kosmetischer Wirkstoffe zur effizienteren Stimulation des Haarwachstums bzw. der Verminderung des Haarausfalls ungebrochen ist. Bevorzugt werden dabei natürliche, körpereigene Verbindungen.

EP0790053 beschreibt die Verwendung eines 2-Aminoalkan-1,3-Diols zur Verlangsamung des Haarausfalls und/oder zum Auslösen und Stimulieren des Haarwachstums. Dabei wurde gezeigt, dass die Behandlung von in Kultur gehaltenen *ex vivo* Haarfollikeln mit Sphinganin die Lebensdauer der Haarfollikel steigert. Ferner
5 wurde eine wachstumsfördernde Wirkung von Sphinganin auf *in vitro* kultivierte Keratinozyten demonstriert.

DE102011109546 beschreibt die Verwendung von Sphinganin zur Verbesserung des visuellen Erscheinungsbildes von Haut und Haar.

10

CA2678135 offenbart eine Methode zur Stimulation des Wachstums von Haarfollikeln durch Applikation einer Formulierung enthaltend Kreatin. Die Methode kann dazu eingesetzt werden, dem männlichen androgenetischen Haarausfall, altersbedingtem Haarausfall oder Haarausfall ausgelöst durch Chemotherapie oder Exposition mit
15 Medikamenten vorzubeugen.
Weitere Evidenzen für stimulierende Effekte von Kreatin auf das Haarwachstum finden sich beispielhaft in US20040171693, EP2140857 und WO2012084876.

Positive Effekte von Koffein auf das Wachstum von Haaren sind allgemein bekannt.
20 Der Stand der Technik wird u.a. in folgenden Dokumenten beschrieben: Herman A, Herman A P; Skin Pharmacology and Physiology, Vol 26 (1), 8-14, 2013. Fischer, TW, Hipler, UC, Elsner, P; International Journal of Dermatology Vol 46 (1), 27-35, 2007.
Weitere Beispiele finden sich in DE202005011009 und WO2012084876.

25 Förderliche Effekte von L-Carnitin bzw. L-Carnitin-Derivaten werden in folgenden Dokumenten beschrieben: Foitzik, K, Hoting, E, Heinrich, U, Tronnier, H, Paus, R; Journal of Dermatological Science 48 (2), 141-144, 2007. DE202005011009.

Der Einsatz von Biotin, z.B. zur Stimulation des Haarwachstums oder zur
30 Verbesserung der Struktur der Haare, ist weitverbreitet. Eine Übersicht findet sich beispielhaft in folgendem Review: Noser, F, Bimczok, R; SOFW Journal 122 (8), 511-515, 1996.

Auch die topische Anwendung von Minoxidil zur Stimulation des Haarwachstums ist
35 weitverbreitet. Der Stand der Technik wird beispielhaft in folgendem Review

beschrieben: Rossi, A, Cantisani, C, Melis, L, Iorio, A, Scali, E, Calvieri, S; Recent Patents on Inflammation & Allergy Drug Discovery 6 (2), 130-136, 2012.

5 Gleichermassen ist der Einsatz von Arginin zur Stimulation des Haarwachstums bekannt. Ein Beispiel hierfür findet sich in DE20315174.

Aufgabe der Erfindung war es, Formulierungen bereitzustellen, welche Haarwachstum anregen und überragende sensorische Eigenschaften aufweisen.

10

Beschreibung der Erfindung

Überraschenderweise wurde gefunden, dass die im Folgenden beschriebenen Wirkstoffkombinationen die der Erfindung gestellte Aufgabe zu lösen vermögen.

15 Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind daher Formulierungen, insbesondere kosmetische und pharmazeutische Formulierungen, enthaltend

A) Sphingalin und

B) mindestens einen Wirkstoff ausgewählt aus der Gruppe

Kreatin, Kreatinin, Koffein, Carnitin, Biotin, Arjunolsäure, Xymenynic-Säure,

20 Minoxidil, Arginin und Derivate davon.

Ein weiterer Gegenstand der Erfindung ist Komponente A) und B) zur Stimulation des Haar-Wachstums auf der Kopfhaut.

25 Ein Vorteil der Erfindung ist es, dass die Formulierungen überlegene sensorische Eigenschaften aufweisen, die zu einem verbesserten Hautgefühl und/oder Haargefühl führen.

Ein weiterer Vorteil der vorliegenden Erfindung ist es, dass die Formulierungen *in vitro* humane folliculäre dermale Papillen-Zellen (HFDPs) zur Proliferation anregen, was *in vivo* einer Stimulation des Haarwachstums gleichkommt. Erstaunlicherweise erwies sich dabei die Kombination von Sphingalin mit jeweils einem der zusätzlichen Wirkstoffe als deutlich effektiver im Vergleich zur Summe der Induktionen der Zellproliferation, die durch die jeweiligen Einzelsubstanzen erzielt werden konnte.

35 Ein weiterer Vorteil der vorliegenden Erfindung ist es, dass die Formulierungen verglichen zu den Einzelkomponenten eine verbesserte Verteilbarkeit aufweisen.

- Ein weiterer Vorteil der vorliegenden Erfindung ist es, dass die Formulierungen verglichen zu den Einzelkomponenten eine verbesserte Absorption aufweisen.
Ein weiterer Vorteil der vorliegenden Erfindung ist es, dass die Formulierungen verglichen zu den Einzelkomponenten eine verminderte Öligkeit aufweisen.
- 5 Ein weiterer Vorteil der vorliegenden Erfindung ist es, dass die Formulierungen verglichen zu den Einzelkomponenten eine verminderte Wachsigkeit aufweisen.
Ein weiterer Vorteil der vorliegenden Erfindung ist es, dass die Formulierungen verglichen zu den Einzelkomponenten eine verbesserte Gleitfähigkeit aufweisen.
Ein weiterer Vorteil der vorliegenden Erfindung ist es, dass die Formulierungen
- 10 verglichen zu den Einzelkomponenten eine verminderte Klebrigkeit aufweisen.
Ein weiterer Vorteil der vorliegenden Erfindung ist es, dass die Formulierungen verglichen zu den Einzelkomponenten eine verbesserte Seidigkeit/Samtigkeit aufweisen.
- 15 Unter dem Begriff „Derivat“ werden bevorzugt Säuren, Ester, Amide, Alkohole, Alkoholate, Aldehyde, Amine, Salze, Hydrate, Glucoside, Isomere und Enantiomere der genannten Ursprungsverbindung verstanden.
Alle angegebenen Prozent (%) sind, wenn nicht anders angegeben, Massenprozent.
- 20 Bevorzugte erfindungsgemäße Formulierungen enthalten als Komponente B) Derivate von Kreatin, Kreatinin, Koffein, Carnitin, Biotin, Arjunolsäure, Xymenynic-Säure, Minoxidil und Arginin ausgewählt aus der Gruppe Kreatin-Hydrate, Di-Natrium Phospho-Kreatin, Koffein-Benzoat, Koffein-Carboxylsäure, Koffein-Hydrate, Carnitin-HCl, Acetyl-Carnitin, Acetyl-Carnitin-HCl, Carnitin-Fumarat, Carnitin-Hydroxycitrat,
- 25 Carnitin-Linoleat, Carnitin-Pyroglutamat, Carnitin-Tartrat, Palmitoyl-Carnitin, D/L-Carnitin, D/L-Carnitin HCl, Hexadecanoyl-Carnitin, Levocarnitin, Allantoin-Biotin, Biotinoyl-Hexapeptid-2 Amid, Biotinoyl-Pentapeptid-4, Biotinoyl-Tripeptid-1, Biotinoyl-Tripeptid-35, Ethyl-Biotinat, Monoethanolamin-Biotinat, Biotin-Ethylester, Biotinum, Acetyl-Arginin und Arginin HCl.
- 30 Xymenynic-Säure wird als Komponente B) in erfindungsgemäßen Formulierungen bevorzugt in Form eines Extraktes aus dem Sandelholzbaum, besipieslweise als Santalum Album-Extrakt, eingesetzt.
- 35 Arjunolsäure wird als Komponente B) in erfindungsgemäßen Formulierungen bevorzugt in Form eines Extraktes aus der Rinde oder dem Holz des Terminalia

Arjuna-Baums eingesetzt. Somit enthält in diesem Fall die erfindungsgemäße Formulierung zusätzlich zu der Arjunolsäure bevorzugt Asiatic-Säure und/oder ihre Glucoside, insbesondere in einem Gewichtsverhältnis von 10 zu 1 bis 2 zu 1.

- 5 In einer bevorzugten Ausführungsform der erfindungsgemäßen Formulierung ist Komponente B) ausgewählt aus Kreatin, Kreatinin, Koffein und Derivaten davon, da Komponente A) und B) sich synergistisch in ihrem Effekt betreffend Haarwachstum ergänzen.
- 10 Bevorzugt sind die folgenden Formulierungen von den erfindungsgemäßen ausgenommen:

Laureth-4	0.5%
PEG-40 Hydrogenated Castor Oil	0.5%
Sphinganine	0.1%
Quaternium-80	0.4%
Dimethicone Propyl PG-Betaine	0.6%
Cetrimonium Chloride	0.8%
Water	ad 100.0%
Creatine	0.5%
Ethanol	15.0%
PVP/VA Copolymer	4.0%
Sodium Hydroxide (10% in water)	1.2%

Decyl Oleate	5.7%	5.7%	5.7%	5.7%
Ethylhexyl Stearate	7.3%	7.3%	7.3%	7.3%
Glyceryl Stearate	0.5%	0.5%	0.5%	0.5%
Stearic Acid	0.7%	0.7%	0.7%	0.7%
Cetareth-25; Glycerin; Cetyl Alcohol; Behenic Acid; Cholesterol; Ceramide EOP; CeramideEOS; Ceramide NP; Ceramide NS;	-	0.5%	-	0.5%

Ceramide AP; Caproyl-Phytosphingosine; Caproyl-Sphingosine.				
Salicyloyl Phytosphingosine	-	-	0.05%	0.03%
Creatine	0.5%	0.2%	0.1%	0.2%
Cetearyl Glucoside	1.0%	1.0%	1.0%	1.0%
Glycerin	3.0%	3.0%	3.0%	3.0%
Carbomer	0.2%	0.2%	0.2%	0.2%
Sodium Hydroxide (10%)	0.7%	0.7%	0.7%	0.7%
Ethanol	9.5%	5.7%	3.8%	7.6%
Sphinganine	0.33%	0.20%	0.13%	0.26%
Water	ad	ad	ad	ad
	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%

Cetyl PEG/PPG-10/1	2.0%	2.0%
Dimethicone		
Microcrystalline Wax	0.5%	0.5%
Hydrogenated Castor Oil	0.5%	0.5%
Decyl Oleate	9.0%	9.0%
Carrylic/Capric Triglyceride	10.0%	10.0%
Diethylhexyl Carbonate	5.0%	5.0%
PPG-3 Myristyl Ether; Salicyloyl Phytosphingosine	3.0%	3.0%
Sodium Chloride	0.5%	0.5%
Creatine	0.2%	0.1%
Betaine	-	0.3%
Urea	-	0.1%
Ethanol	1.9%	2.85%
Sphinganine	0.07%	0.1%
Water	ad	ad
	100.0%	100.0%

Disodium PEG-5 Laurylcitrate Sulfosuccinate; Sodium Laureth Sulfate	8,0%
Sodium Cocoamphoacetate	12,0%
Capryl/Capramidopropyl Betaine	2,0%
Polyglyceryl-3 Caprate	0,3%
PPG-3 Myristyl Ether	0,5%
Sphinganine	0,1%
Water	77,2%
D-Panthenol	0,2%
Creatine	0,5%
Methoxy PEG/PPG-7/3 Aminopropyl Dimethicone	0,2%

- 5 Erfindungsgemäße Formulierungen enthalten Komponente A) bevorzugt in einer Konzentration von 0,01 Gew.-% bis 5,0 Gew.-%, bevorzugt von 0,05 Gew.-% bis 1,0 Gew.-%, besonders bevorzugt von 0,1 Gew.-% bis 0,5 Gew.-%, wobei sich die Gewichtsprozentage auf die Gesamtformulierung beziehen.
- 10 Erfindungsgemäße Formulierungen enthalten Komponente B) bevorzugt in einer Konzentration von 0,01 Gew.-% bis 20 Gew.-%, bevorzugt von 0,1 Gew.-% bis 10,0 Gew.-%, besonders bevorzugt von 1,0 Gew.-% bis 5,0 Gew.-%, wobei sich die Gewichtsprozentage auf die Gesamtformulierung beziehen.
- 15 Das Gewichtsverhältnis der Komponente A) zu der Komponente B) in der erfindungsgemäßen Formulierung beträgt bevorzugt 1 zu 1 bis 1 zu 2000, bevorzugt von 1 zu 2 bis 1 zu 200, besonders bevorzugt von 1 zu 10 bis 1 zu 50.
- Die erfindungsgemäßen Formulierungen können z.B. mindestens eine weitere,
- 20 zusätzliche Komponente enthalten, ausgewählt aus der Gruppe der
Emollients,
Co-Emulgatoren,
Verdicker/Viskositätsregler/Stabilisatoren,
Antioxidantien,
- 25 Hydrotrope (oder Polyole),
Fest- und Füllstoffe,

- Perlglanzadditive,
Deodorant- und Antitranspirantwirkstoffe,
Insektrepellentien,
Selbstbräuner,
5 Konservierungsstoffe,
Konditioniermittel,
Parfüme,
Farbstoffe,
kosmetische Wirkstoffe,
10 Pflegeadditive,
Überfettungsmittel,
Lösungsmittel.
- Substanzen, die als beispielhafte Vertreter der einzelnen Gruppen eingesetzt werden können, sind dem Fachmann bekannt und können beispielsweise der deutschen
15 Anmeldung DE 102008001788.4 entnommen werden. Diese Patentanmeldung wird hiermit als Referenz eingeführt und gilt somit als Teil der Offenbarung.
- Bezüglich weiterer fakultativer Komponenten sowie der eingesetzten Mengen dieser Komponenten wird ausdrücklich auf die dem Fachmann bekannten einschlägigen Handbücher, z. B. K. Schrader, "Grundlagen und Rezepturen der Kosmetika", 2.
20 Auflage, Seite 329 bis 341, Hüthig Buch Verlag Heidelberg, verwiesen.
- Die Mengen der jeweiligen Zusätze richten sich nach der beabsichtigten Verwendung. Typische Rahmenrezepturen für die jeweiligen Anwendungen sind bekannter Stand der Technik und sind beispielsweise in den Broschüren der Hersteller der jeweiligen Grund- und Wirkstoffe enthalten. Diese bestehenden Formulierungen können in der
25 Regel unverändert übernommen werden. Im Bedarfsfall können zur Anpassung und Optimierung die gewünschten Modifizierungen aber durch einfache Versuche komplikationslos vorgenommen werden.
- Da die erfindungsgemäßen Formulierungen das Haarwachstum in unerwartetem
30 Maße fördern, ist ein weiterer Gegenstand der Erfindung eine Zusammensetzung enthaltend
- A) Sphinganin und
B) mindestens einen Wirkstoff ausgewählt aus der Gruppe
Kreatin, Kreatinin, Koffein, Carnitin, Biotin, Arjunolsäure, Xymenynic-Säure,
35 Minoxidil, Arginin und Derivate davon
- zur Stimulation des Haar-Wachstums, insbesondere auf Kopfhaut, bevorzugt der

eines Menschen.

Ebenso beugen die erfindungsgemäßen Zusammensetzungen Haarausfall generell vor, somit ist ein weiterer Gegenstand der Erfindung eine Zusammensetzung

5 enthaltend

A) Sphinganin und

B) mindestens einen Wirkstoff ausgewählt aus der Gruppe

Kreatin, Kreatinin, Koffein, Carnitin, Biotin, Arjunolsäure, Xymenynic-Säure,

Minoxidil, Arginin und Derivate davon

10 zur Behandlung von Haarausfall.

Die erfindungsgemäßen Zusammensetzungen entsprechen in ihren bevorzugten Ausführungsformen den bevorzugten Ausführungsformen der erfindungsgemäßen Formulierungen.

15

Zusätzlich wurde gefunden, dass die spezifischen Kombinationen der Wirkstoffe auch einen förderlichen Effekt auf die Struktur der Haare ausüben, wodurch deren Stabilität, Widerstandskraft, Farbintensität und Belastbarkeit gesteigert wird.

Somit ist ein weiterer Gegenstand der Erfindung die Verwendung einer

20 Zusammensetzung enthaltend

A) Sphinganin und

B) mindestens einen Wirkstoff ausgewählt aus der Gruppe

Kreatin, Kreatinin, Koffein, Carnitin, Biotin, Arjunolsäure, Xymenynic-Säure,

Minoxidil, Arginin und Derivate davon

25 zur Haarkonditionierung.

Bei der erfindungsgemäßen Verwendung handelt es sich um eine kosmetische Verwendung, bei der bevorzugt Komponente A) und B) entsprechend der bevorzugten Ausführungsformen der erfindungsgemäßen Formulierungen eingesetzt

30 werden.

In den nachfolgend aufgeführten Beispielen wird die vorliegende Erfindung beispielhaft beschrieben, ohne dass die Erfindung, deren Anwendungsbreite sich aus der gesamten Beschreibung und den Ansprüchen ergibt, auf die in den Beispielen

35 genannten Ausführungsformen beschränkt sein soll.

Folgende Abbildungen sind Bestandteil der Beispiele:

Abbildung 1: Synergistische Induktion der Zellproliferation durch Sphingarin in Kombination mit Kreatin bzw. Koffein. EtOH, Ethanol; Sa, Sphingarin; Krea, Kreatin; Kof, Koffein.

Abbildung 2. Bewertungsskala Sensorik-Panel

Beispiele:

10

Beispiel 1: Stimulation der Proliferation von humanen folliculären dermalen Papillen-Zellen (HFDPs) durch Sphingarin in Kombination mit Koffein oder Kreatin.

HFDPs, Medien und sonstige Chemikalien für die Zellkultivierungsversuche wurden von Promocell (Heidelberg, D) bezogen. Die Zellen wurden in einer Zelldichte von ca 6300 Zellen/cm² in einer T75-Flasche mit Follicle Dermal Papilla Cell Growth Medium (kurz: Wachstumsmedium) ausgesät und anschliessend bei 37 ° C, 5% CO₂ inkubiert. Nach 1 Tag erfolgte ein Medienwechsel. Nach weiteren 3 Tagen wurde das Medium entfernt, die Zellen mit PBS (Phosphate Buffered Saline) (ohne Mg²⁺ und Ca²⁺) gewaschen, durch Accutase-Behandlung abgelöst, die Zellzahl bestimmt und anschliessend die Zellen in einer Konzentration von ca 5500 Zellen/cm² in neuen T75-Flaschen in Wachstumsmedium ausgesät und unter gleichen Bedingungen wie oben beschrieben weiterkultiviert. Nach 1 und 3 Tagen erfolgte ein Medienwechsel. Nach 1 weiteren Tag wurde das Medium entfernt, die Zellen in PBS (ohne Mg²⁺ und Ca²⁺) gewaschen, durch Accutase-Behandlung abgelöst und anschliessend in einer Konzentration von ca 10000 Zellen/cm² in die Vertiefungen von 6-well-Zellkulturplatten mit jeweils 2,5 ml Wachstumsmedium ausgesät. Nach 1 Tag erfolgte ein Medienwechsel, und die Prüfsubstanzen – verdünnt in frischem Medium – wurden appliziert. Folgende Konzentrationen der Prüfsubstanzen wurden eingesetzt:

Sphingarin 0,3 µg/ml; Kreatin 10 µg/ml; Koffein 10 µg/ml. Alle Kultivierungen wurden in Gegenwart von 0,1% (v/v) Ethanol durchgeführt und eine entsprechende Vehikel-Kontrolle mitgeführt. Nach 24-stündiger Inkubation wurde ein MTT-Assay durchgeführt. Die Aktivität im MTT-Test zeigt die Aktivität der mitochondrialen Dehydrogenase an und ist ein Marker für die Zellvitalität bzw. die Proliferationskapazität. Zunächst wurde eine 10 mg/ml Stammlösung des MTT-Reagens (Thiazolyl Blue Tetrazolium Bromide, Sigma Aldrich M5655) in PBS

angesetzt. Die Stammlösung wurde anschliessend mit Wachstumsmedium auf eine Endkonzentration von 1 mg/ml MTT-Reagenz verdünnt. Die Zellen wurden mit PBS (ohne Mg^{2+} und Ca^{2+}) gewaschen und mit 1 ml Wachstumsmedium mit MTT-Reagenz für 3 h bei 37 °C inkubiert. Dann wurde das Medium vollständig entfernt und zur

5 Extraktion des gebildeten blauen Formazan-Farbstoffs je 1 ml Isopropanol pro Well zugegeben. Anschliessend wurde für eine h bei Raumtemperatur auf einem Vertikalschüttler inkubiert. Hernach wurden aus jedem Well 200 µl des Isopropanolextrakts in ein Well einer 96-Well-Mikrotiterplatte überführt. Die Absorption der Extrakte wurde bei einer Wellenlänge von 550 nm spektrophotometrisch

10 bestimmt. Die optische Dichte der Extrakte von den nur mit dem Vehikel behandelten Zellen wird als Referenz (100%) angesehen, alle anderen Messwerte werden relativ zur Referenzprobe quantifiziert. Die Resultate sind in Abbildung 1 gezeigt. Sphinganine (103,9%), Kreatin (104,0%) und Koffein (102,5%) zeigen alleine eine moderate Stimulation der Zellproliferation im Vergleich zur Vehikel-Kontrolle. Erstaunlicherweise

15 wird durch die Kombination von Sphinganine mit Kreatin (135,5%) bzw. mit Koffein (122,1%) jeweils ein deutlich stärkerer positiver Effekt auf die Zellproliferation erzielt.

Beispiel 2: Verbesserte sensorische Eigenschaften kosmetischer Formulierungen

20 *enthaltend Sphinganine in Kombination mit weiteren kosmetischen Wirkstoffen.*

Kosmetische Cremeformulierungen enthaltend mindestens einen kosmetischen Wirkstoff ausgewählt aus der Gruppe von Sphinganine, Kreatin, Kreatinin, Koffein, Carnitin, Biotin, Arjunolsäure, Xymenynic-Säure, Minoxidil und Arginin wurden in

25 einem Panel-Test eingesetzt, um die sensorischen Eigenschaften der applizierten Cremeformulierungen zu evaluieren. Die Zusammensetzung der Cremeformulierungen ist in Tabelle 1 gezeigt.

Zur Herstellung der Formulierungen wurden dem Fachmann bekannte, übliche Formulierungsverfahren eingesetzt.

Tabelle 1: Eingesetzte Cremeformulierungen (Angaben in Massenprozent)

Rohstoff	Creme-Formulierung										
	A	B	C	D	E	F	G	H	I	J	K
TEGIN [®] 4100 (Glyceryl Stearate)	2,0	2,0	2,0	2,0	2,0	2,0	2,0	2,0	2,0	2,0	2,0
TEGO [®] Alkanol 1618 (Cetearyl Alcohol)	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0
Stearic Acid	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0
TEGOSOF [®] AC (Isoamyl Cocoate)	2,0	2,0	2,0	2,0	2,0	2,0	2,0	2,0	2,0	2,0	2,0
TEGOSOF [®] M (Isopropyl Myristate)	4,5	4,5	4,5	4,5	4,5	4,5	4,5	4,5	4,5	4,5	4,5
TEGOSOF [®] CT (Caprylic/Capric Triglyceride)	7,3	7,3	7,3	7,3	7,3	7,3	7,3	7,3	7,3	7,3	7,3
TEGO [®] Care CG 90 (Cetearyl Glucoside)	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0
TEGO [®] Carbomer 134 (Carbomer)	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2
Glycerin	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0
Sodium Hydroxide (10%)	0,4	0,4	0,4	0,4	0,4	0,4	0,4	0,4	0,4	0,4	0,4
Sphinganin		0,2									
Kreatin			1,0								
Koffein											
Carnitin					0,5						
Biotin						0,5					
Arjunolsäure							0,2				
Xymenynic-Säure								0,2			
Minoxidil									1,0		
Arginin										1,0	
Kreatinin											1,0
Water	75,6	75,4	74,6	74,6	75,1	75,1	75,4	75,4	74,6	74,6	74,6

Tabelle 1 (fortgesetzt): Eingesetzte Cremeformulierungen (Angaben in Massenprozent)

Rohstoff	Creme-Formulierung										
	B+C	B+D	B+E	B+F	B+G	B+H	B+I	B+J	B+K		
TEGIN [®] 4100 (Glyceryl Stearate)	2,0	2,0	2,0	2,0	2,0	2,0	2,0	2,0	2,0	2,0	
TEGO [®] Alkanol 1618 (Cetearyl Alcohol)	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	
Stearic Acid	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	
TEGOSOF [™] AC (Isoamyl Cocoate)	2,0	2,0	2,0	2,0	2,0	2,0	2,0	2,0	2,0	2,0	
TEGOSOF [™] M (Isopropyl Myristate)	4,5	4,5	4,5	4,5	4,5	4,5	4,5	4,5	4,5	4,5	
TEGOSOF [™] CT (Caprylic/Capric Triglyceride)	7,3	7,3	7,3	7,3	7,3	7,3	7,3	7,3	7,3	7,3	
TEGO [®] Care CG 90 (Cetearyl Glucoside)	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	
TEGO [®] Carbomer 134 (Carbomer)	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2	
Glycerin	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	
Sodium Hydroxide (10%)	0,4	0,4	0,4	0,4	0,4	0,4	0,4	0,4	0,4	0,4	
Sphingarin	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2	
Kreatin	1,0										
Koffein		1,0									
Carnitin			0,5								
Biotin				0,5							
Arjunolsäure					0,2						
Xymenynic-Säure						0,2					
Minoxidil							1,0				
Arginin								1,0			
Kreatinin										1,0	
Water	74,4	74,4	74,9	74,9	75,1	75,1	74,4	74,4	74,4	74,4	

Jede Formulierung wurde von demselben Panel, bestehend aus 20 trainierten Experten, begutachtet. Konkret wurden jeweils 30 mg der Cremes auf zuvor mit Ethanol gesäuberte und mittels Stempel markierte Areale (Fläche 7 cm²) der Innenseite der Unterarme appliziert. Die Applikation erfolgte nach einem standardisierten Muster, d.h. jeder Panel-Teilnehmer verteilte zunächst das jeweilige Creme-Muster auf dem Testfeld durch kreisartige Bewegungen mit dem Zeigefinger bis zur Absorption des Testmusters. Nach den ersten 5 Kreisen wurde die Verteilbarkeit evaluiert, nach Beendigung der Verteilung wurden Absorption, Öligkeit, Wachsigkeit, Gleitfähigkeit, Klebrigkeit und Seidigkeit/Samtigkeit evaluiert. Anschliessend vergaben die Panel-Teilnehmer Zahlenwerte, welche die sensorischen Eigenschaften der jeweiligen Cremeformulierung beschreiben. Die Bedeutung der zugewiesenen Punkte wird in Abbildung 2 erläutert. In Tabelle 2 sind die durchschnittlich vergebenen Punkte (n = 20) für die Cremes mit den benannten Wirkstoffen gezeigt.

Tabelle 2: Sensorische Eigenschaften von Creme-Formulierungen enthaltend verschiedene kosmetische Wirkstoffkombinationen

	A	B	C	D	E	F	G	H	I	J	K
Verteilbarkeit	4	4	3	5	3	3	4	4	4	5	4
Absorption	5	6	5	5	6	4	6	5	5	4	5
Öligkeit	6	5	5	6	5	5	7	5	5	6	6
Wachsigkeit	5	4	6	6	5	4	6	4	6	4	5
Gleitfähigkeit	4	4	4	3	5	5	3	4	5	4	3
Klebrigkeit	7	6	7	6	7	7	6	8	6	7	7
Seidigkeit/Samtigkeit	3	3	4	2	3	4	2	3	3	3	3

	B	B	B	B	B	B	B	B	B
	+	+	+	+	+	+	+	+	+
	C	D	E	F	G	H	I	J	K
Verteilbarkeit	5	3	5	7	3	5	6	5	4
Absorption	7	5	4	6	5	5	4	5	7
Öligkeit	6	7	6	5	6	3	5	6	6
Wachsigkeit	4	6	3	5	6	4	4	4	5
Gleitfähigkeit	3	5	5	4	7	4	5	4	4
Klebrigkeit	4	3	3	4	4	5	4	5	3
Seidigkeit/Samtigkeit	3	5	3	2	4	3	3	5	4

20

A, Vehikel; B, Sphingarin; C, Kreatin; D, Koffein; E, Carnitin; F, Biotin; G,

Arjunolsäure; H, Xymenynic-Säure; I, Minoxidil; J, Arginin; K, Kreatinin; Bedeutung der Zahlenwerte: s. Abb. 2. Gezeigte Werte repräsentieren den Durchschnitt von 20 Panelisten.

- 5 Überraschenderweise führte die paarweise Kombination von Sphinganolin mit den in Tabelle 1 aufgeführten kosmetischen Wirkstoffen zu einem deutlich verbesserten sensorischen Profil bzw. Hautgefühl. Am auffälligsten war dies im Falle der Klebrigkeit. Die Creme mit Sphinganolin als einzigem Wirkstoff zeigte hier nur eine leichte Verbesserung des Klebrigkeits-Parameters (6 Punkte i. Vgl. zur
- 10 Vehikelkontrolle mit 7 Punkten). In der paarweisen Kombination mit den benannten Wirkstoffen hingegen wurden für die Klebrigkeit im Durchschnitt Werte zwischen 3 und 5 erzielt, d.h. die Klebrigkeit wurde i. Vgl. zum Vehikel jeweils deutlich herabgesetzt. Positive Effekte auf das Hautgefühl zeigten sich zudem auch bei folgenden Wirkstoffkombinationen (jeweils im Vergleich. zum Vehikel):
- 15
- Sphinganolin und Biotin sowie Sphinganolin und Minoxidil verbesserten die Verteilbarkeit der Creme auf der Haut (7 bzw. 6 gegenüber 4 Punkten)
 - Sphinganolin und Kreatin sowie Sphinganolin und Kreatinin verstärkten die Absorption, und damit das Einziehen der Creme in die Haut (jeweils 7 gegenüber 5 Punkten)
- 20
- Sphinganolin und Xymenynic-Säure verminderten die Öligkeit der Creme auf der Haut (3 gegenüber 6 Punkten)
 - Sphinganolin und Carnitin verminderten die Wachsigkeit der Creme auf der Haut (3 gegenüber 5 Punkten)
- 25
- Sphinganolin und Arjunolsäure verbesserten die Gleitfähigkeit der Creme auf der Haut (7 gegenüber 4 Punkten)
 - Sphinganolin und Koffein sowie Sphinganolin und Arginin verbesserten die Seidigkeit der Creme auf der Haut (jeweils 5 gegenüber 3 Punkten)

Die kosmetischen Formulierungen enthaltend Sphinganolin in Kombinationen mit

30 jeweils einem der oben aufgeführten Wirkstoffe zeigten somit in Anwendungstests überraschenderweise ein verbessertes sensorisches Profil gegenüber Formulierungen, die nur Sphinganolin oder einen der einzelnen anderen Wirkstoffe enthalten.

Ansprüche

- 1.) Formulierung enthaltend
 - A) Sphingalin und
 - B) mindestens einen Wirkstoff ausgewählt aus der Gruppe
Kreatin, Kreatinin, Koffein, Carnitin, Biotin, Arjunolsäure, Xymenynic-Säure, Minoxidil, Arginin und Derivate davon.

- 2.) Formulierung gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass als Komponente B) Derivate von Kreatin, Kreatinin, Koffein, Carnitin, Biotin, Arjunolsäure, Xymenynic-Säure, Minoxidil und Arginin ausgewählt aus der Gruppe
Kreatin-Hydrate, Di-Natrium Phospho-Kreatin, Koffein-Benzoesäure, Koffein-Carboxylsäure, Koffein-Hydrate, Carnitin-HCl, Acetyl-Carnitin, Acetyl-Carnitin-HCl, Carnitin-Fumarat, Carnitin-Hydroxycitrat, Carnitin-Linoleat, Carnitin-Pyroglykamat, Carnitin-Tartrat, Palmitoyl-Carnitin, D/L-Carnitin, D/L-Carnitin HCl, Hexadecanoyl-Carnitin, Levocarnitin, Allantoin-Biotin, Biotinoyl-Hexapeptid-2 Amid, Biotinoyl-Pentapeptid-4, Biotinoyl-Tripeptid-1, Biotinoyl-Tripeptid-35, Ethyl-Biotinat, Monoethanolamin-Biotinat, Biotin-Ethylester, Biotinum, Acetyl-Arginin und Arginin HCl eingesetzt werden.

- 3.) Formulierung gemäß Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, dass Komponente A) in einer Konzentration von 0,01 Gew.-% bis 5,0 Gew.-%, enthalten ist.

- 4.) Formulierung gemäß mindestens einem der vorherigen Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass Komponente B) in einer Konzentration von 0,01 Gew.-% bis 20,0 Gew.-%, enthalten ist.

- 5.) Formulierung gemäß mindestens einem der vorherigen Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass das Gewichtsverhältnis der Komponente A) zu der Komponente B) in der erfindungsgemäßen Formulierung

1 zu 1 bis 1 zu 2000
beträgt.

- 6.) Zusammensetzung enthaltend
 - A) Sphinganin und
 - B) mindestens einen Wirkstoff ausgewählt aus der Gruppe
Kreatin, Kreatinin, Koffein, Carnitin, Biotin, Arjunolsäure, Xymenynic-Säure,
Minoxidil, Arginin und Derivate davon
zur Stimulation des Haar-Wachstums.

- 7.) Zusammensetzung enthaltend
 - A) Sphinganin und
 - B) mindestens einen Wirkstoff ausgewählt aus der Gruppe
Kreatin, Kreatinin, Koffein, Carnitin, Biotin, Arjunolsäure, Xymenynic-Säure,
Minoxidil, Arginin und Derivate davon
zur Behandlung von Haarausfall.

- 8.) Verwendung einer Zusammensetzung enthaltend
 - A) Sphinganin und
 - B) mindestens einen Wirkstoff ausgewählt aus der Gruppe
Kreatin, Kreatinin, Koffein, Carnitin, Biotin, Arjunolsäure, Xymenynic-Säure,
Minoxidil, Arginin und Derivate davon
zur Haarkonditionierung

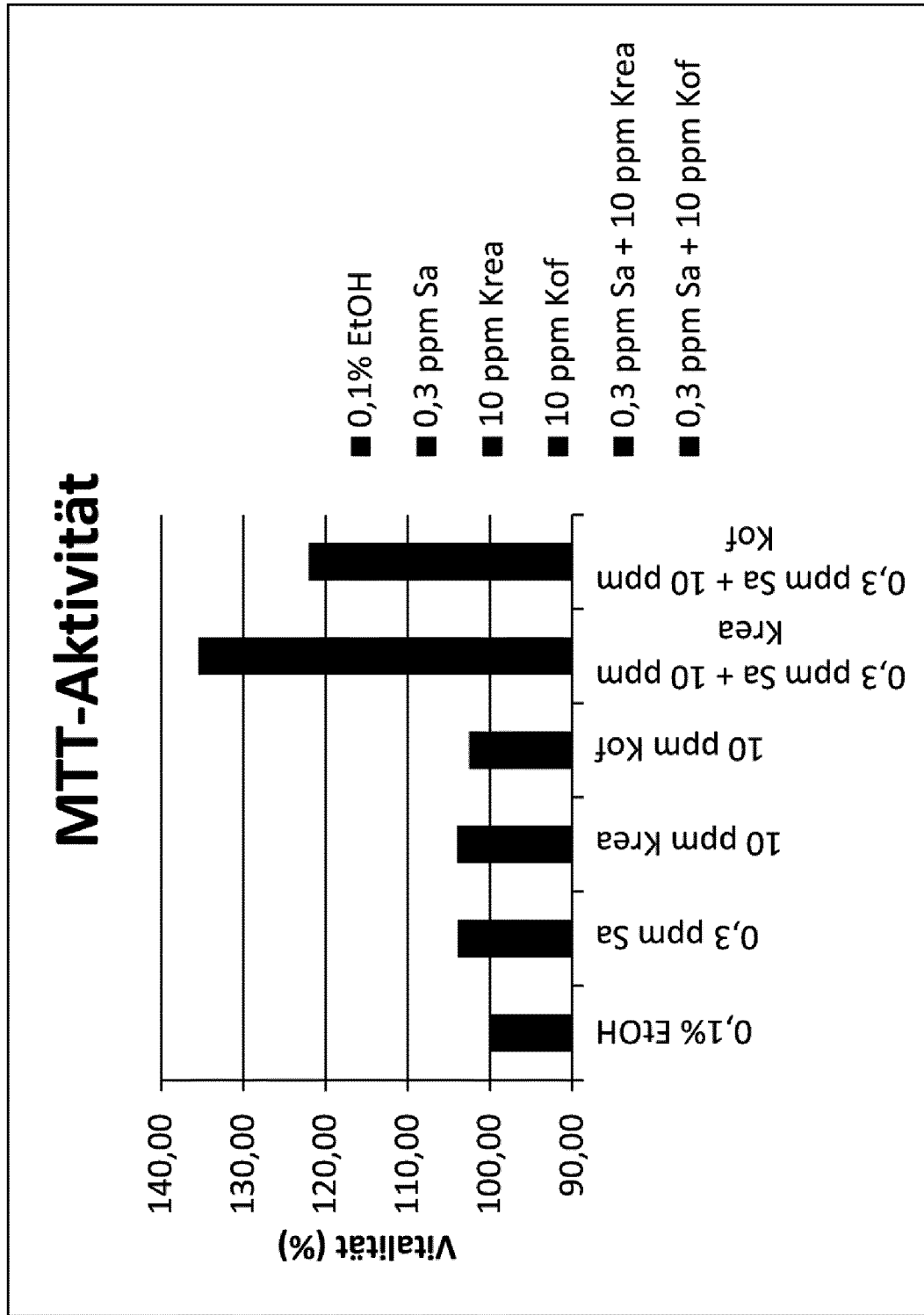


Abbildung 1

Verteilbarkeit													
sehr schwer	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	sehr leicht	
Absorbtion													
keine Absorption	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	starke Absorption	
Öligkeit													
nicht ölig	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	sehr ölig	
Wachsigkeit													
nicht wachsig	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	sehr wachsig	
Gleitfähigkeit													
nicht gleitfähig	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	sehr gleitfähig	
Klebrigkeit													
nicht klebrig	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	sehr klebrig	
Seidigkeit/Samtigkeit													
nicht samtig/seidig	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	sehr samtig/seidig	

Abbildung 2