



(19)
Bundesrepublik Deutschland
Deutsches Patent- und Markenamt

(10) **DE 699 23 091 T2** 2005.12.08

(12) **Übersetzung der europäischen Patentschrift**

(97) **EP 1 207 849 B1**

(51) Int Cl.⁷: **A61K 7/48**

(21) Deutsches Aktenzeichen: **699 23 091.8**

(86) PCT-Aktenzeichen: **PCT/IT99/00258**

(96) Europäisches Aktenzeichen: **99 939 602.1**

(87) PCT-Veröffentlichungs-Nr.: **WO 01/010402**

(86) PCT-Anmeldetag: **06.08.1999**

(87) Veröffentlichungstag
der PCT-Anmeldung: **15.02.2001**

(97) Erstveröffentlichung durch das EPA: **29.05.2002**

(97) Veröffentlichungstag
der Patenterteilung beim EPA: **05.01.2005**

(47) Veröffentlichungstag im Patentblatt: **08.12.2005**

(73) Patentinhaber:
Innovet Italia S.r.l., Mailand/Milano, IT

(72) Erfinder:
COMELLI, Cristina, I-35141 Padova, IT; DELLA VALLE, Federica, Maria, I-35141 Padova, IT; DELLA VALLE, Francesco, I-35122 Padova, IT; MARCOLONGO, Gabriele, I-35020 Due Carrare-Padova, IT

(74) Vertreter:
WINTER, BRANDL, FÜRNISS, HÜBNER, RÖSS, KAISER, POLTE, Partnerschaft, 85354 Freising

(84) Benannte Vertragsstaaten:
AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LI, LU, MC, NL, PT, SE

(54) Bezeichnung: **VERWENDUNG VON N,N'-BIS(2-HYDROXYETHYL)-NONANDIAMID (ALDEMIDROL) ALS KOSMETISCHES MITTEL**

Anmerkung: Innerhalb von neun Monaten nach der Bekanntmachung des Hinweises auf die Erteilung des europäischen Patents kann jedermann beim Europäischen Patentamt gegen das erteilte europäische Patent Einspruch einlegen. Der Einspruch ist schriftlich einzureichen und zu begründen. Er gilt erst als eingelegt, wenn die Einspruchsgebühr entrichtet worden ist (Art. 99 (1) Europäisches Patentübereinkommen).

Die Übersetzung ist gemäß Artikel II § 3 Abs. 1 IntPatÜG 1991 vom Patentinhaber eingereicht worden. Sie wurde vom Deutschen Patent- und Markenamt inhaltlich nicht geprüft.

Beschreibung

[0001] Die vorliegende Erfindung betrifft die Verwendung von N,N¹-Bis(2-hydroxyethyl)nonandiamid, dessen übliche internationale Bezeichnung Adelmidrol ist, zur Herstellung kosmetischer Zusammensetzungen zur Verwendung auf Haut und/oder Schleimhäuten, die reizbar sind und/oder akuter Reizung ausgesetzt sind, bei Menschen und bei Tieren.

[0002] Der Ausdruck "kosmetische Produkte" bezeichnet alle Präparate, die die äußeren Oberflächen des menschlichen oder tierischen Körpers, wie die Epidermis, das haartragende System und das Haar, die Nägel, die Lippen, die äußeren Geschlechtsorgane und die Mundschleimhäute schützen oder in gutem Zustand erhalten können.

[0003] Die Hauptaufgabe der Haut und der Schleimhäute ist es, die darunterliegenden Gewebe vor potentiell schädlichen Substanzen aus der Umwelt zu schützen und übermäßigen Flüssigkeitsverlust aus dem Körper zu verhindern. Die Barrierefunktion des Tegumentalgewebes beruht hauptsächlich auf den proteinösen Eigenschaften und vor allem auf den Lipideigenschaften seines mehrschichtigen Epithels (Gniadecha M. et al., 1998, J. Inv. Dermatol. 110:393–398). Die äußersten Epidermis- und/oder Epithelschichten schützen nämlich gegen Wasserverlust und stellen eine wirksame Barriere gegen das Eindringen von Mikroorganismen dar (Eli-as P.M., 1988, Drug. Dev. Res. 13:97–105).

[0004] Es ist bekannt, daß die Barrierefunktion zum großen Teil von den Proliferations- und Differenzierungsprozessen der epidermalen Keratinocyten der Haut und der Epithelzellen der Schleimhäute abhängt (Brod J., 1991, Int. J. Dermatol., 30:84–90).

[0005] Es ist bekannt, daß der Hydratationszustand der Haut einen Parameter darstellt, welcher sich leicht mit nicht invasiven Verfahren messen läßt, die auf der Hautoberfläche durchgeführt werden (Thune P., 1989, Acta Derm. Venereol., Beiheft 144:133–135). Die quantitative Messung des Hydratationszustands der Haut erfolgt grundsätzlich mit zwei Meßverfahren: transepidermaler Wasserverlust (TEWL) und Hautfeuchtigkeit.

[0006] Der TEWL, der mit einem als Atmometer bekannten Gerät gemessen wird, drückt, in g/m²/Stunde, den Gradienten der Wasserdampfdiffusion durch das epidermale Gewebe aus, gegeben die bekannte Tendenz dieses Gases, entsprechend dem Konzentrationsgradienten zu diffundieren (Pinnagoda J. et al., 1990, Contact Dermatitis, 22:164–178). Auf der anderen Seite wird der Wassergehalt des Stratum corneum durch die elektrische Kapazität ausgedrückt, die mit einem Corneometer gemessen wird, das den Wassergehalt auf der Hautoberfläche erfaßt, da Wasser die höchste Dielektrizitätskonstante aller Hautbestandteile aufweist. Eine Zunahme des Wassergehalts der Haut bewirkt eine Zunahme der Kapazitätswerte, welche vom Corneometer in willkürlichen Einheiten ausgedrückt werden (Werner Y., 1986, Acta Derm. Venereol., 66:281–284).

[0007] Es ist bekannt, daß es die Bestimmung des Hydratationsgrades der Haut durch Messung des TEWL ermöglicht, Testpersonen mit Haut, die auf äußerst verschiedene Stimuli normal reagiert, von Testpersonen zu unterscheiden, die eine reizbare Haut besitzen (Tupker R.A., 1990, Br. J. Dermatol., 123:199–205).

[0008] Es wurde gezeigt, daß die Haut atopischer Testpersonen als Antwort auf exogene Stimuli, die auf Hautebene appliziert werden, reizbar ist; bei diesen Testpersonen sieht die Haut gewöhnlich trocken aus (Tupker R.A. et al., 1990, Br. J. Dermatol., 123:199–205). Dieses charakteristische Verhalten entspricht einer veränderten Barrierefunktion und einem Anstieg der TEWL-Werte (Seidenari S. et al., 1995, Acta Derm. Venereol., 75:429–433; Gollhausen R., 1991, in Ruzicka T. et al., Hrsg., Handbook of Atopic Eczema, Springer Verlag, S. 306–318; Thune P., 1989, Acta Derm. Venereol., Beiheft 144:133–135; Werner Y. et al., 1985, Acta Derm. Venereol., 65:102–105; Berardesca E. et al., 1990, Acta Derm. Venereol., 70:400–404).

[0009] Es wurde gezeigt, daß der TEWL bei Testpersonen mit reizbarer Haut im Vergleich zu normal reagierenden Testpersonen erhöht ist. Es ist auch bekannt, daß dieser Parameter weiter zunimmt, wenn die reizbare Haut hyperreaktiven Stimuli ausgesetzt wird, und daß dieses Phänomen häufig mit der Entwicklung oberflächlicher Hautreaktionen assoziiert ist, die das Aussehen der Epidermis verändern (Di Nardo A. et al., 1998, Acta Derm. Venereol., 78:27–30). Es ist auch bekannt, daß ein mechanisches Reiben oder die Superposition mehrerer Stimuli, wie zum Beispiel die hyperreaktive Verstärkung durch Kontakt mit allergenen Substanzen, die bei der täglichen Hygiene verwendet werden, unter diesen Bedingungen sowohl beim Menschen als auch bei Tieren zu epidermalen Läsionen führt, die leicht infiziert werden können.

[0010] Sogar unter normalen Bedingungen zeigt reizbare Haut deutliche häßliche Effekte, die generell in

Form von Trockenheit (Di Nardo A. et al., 1998, Acta Derm. Venereol., 78:27–30) oder Dünnerwerden der Haut erkennbar sind, wodurch leicht die Anfälligkeit steigt, Epithelverlust zu entwickeln.

[0011] Daher wurde reizbare Haut als der funktionelle Zustand der Epidermis definiert, der eine Population überwiegend gesunder Personen unter bestimmten paraphysiologischen Umständen kennzeichnet (Alterung, Schwangerschaft, menopausaler Status, prämenstrueller und postmenstrueller Status usw.).

[0012] Reizbare Haut und/oder Schleimhaut ist ein Gewebe, das als Reaktion auf eine Reihe verschiedenartiger exogener Stimuli leicht für hyperreaktive Symptome anfällig ist. Als Folge von Stimuli neurogener, immunogener, physikalischer (zum Beispiel Strahlung), chemischer (zum Beispiel Detergentien, Lösungsmittel, Farbstoffe, usw.), mechanischer und/oder traumatischer Art, entwickelt reizbare Haut leicht deutliche Anzeichen von Reizung mit entsprechend häßlichen Effekten (Ansel J.C., 1996, J. Invest. Dermatol., 106:198–204).

[0013] Es ist auch bekannt, daß reizbare Haut, sei es Haut oder Schleimhaut, genau wegen der veränderten Barrierefunktion und des veränderten Proliferations- und Differenzierungsprozesses für die Entwicklung und das Fortschreiten mikrobieller Infektionen sowohl mit Pilzen als auch Bakterien anfällig ist (Leibovici V. et al., 1995, Clin. Exp. Dermatol., 20:390–394). Es ist auch bekannt, daß die veränderte Barrierefunktion von Haut und Schleimhaut einen Großteil der wiederkehrenden und rezidivierenden hyperreaktiven Episoden im Verlauf von – oder als Folge von – mikrobiellen Infektionen erklärt, besonders in Bezug auf palmare und plantare Hautstellen sowie an Stellen der Schamlippen und der Vorhaut.

[0014] Das Auffinden von Molekülen, die bei reizbarer Haut und/oder Schleimhaut die TEWL-Werte, die Haut- und/oder Schleimhautbarriere in gutem Zustand erhalten, wiederherstellen, indem sie eine Modifikation und einen Schutz vor häßlichen Effekten bieten, die mit dem Zustand reizbarer Haut und/oder Schleimhaut assoziiert sind, ist daher von beachtlichem Interesse für die Herstellung von Präparaten zur kosmetischen Anwendung, die keine potentiellen hyperreaktiven Reizwirkungen und daher keine nachteiligen Reaktionen nach einem Kontakt zur Folge haben.

[0015] Die Patentveröffentlichung US 5,618,842 offenbart allgemein die dermokosmetische Verwendung von Amidverbindungen, welche auch Adelmidrol umfassen.

[0016] Die Patentveröffentlichung US 5,693,623 beschreibt die Verwendung von Adelmidrol zur Behandlung von Acne juvenilis, Acne vulgaris und den betreffenden Krankheitserscheinungen.

[0017] Kein Dokument des Standes der Technik offenbart die Aktivität von Adelmidrol zur Verbesserung eines veränderten Hydratationszustands von Hautgeweben.

[0018] Überraschenderweise hat sich herausgestellt, daß Adelmidrol (N,N¹-Bis(2-hydroxyethyl)nonandiamid) anomal erhöhte TEWL-Werte bei Individuen (Mensch oder Tier) mit Haut und/oder Schleimhäuten, die reizbar sind und/oder einer akuten Reizung ausgesetzt sind, senken kann. Es ist daher offensichtlich, daß Adelmidrol vorteilhaft als kosmetisches Mittel oder als kosmetischer Zusatzstoff zur Herstellung kosmetischer Zusammensetzungen verwendet werden kann, die sich für Personen mit Haut und/oder Schleimhäuten eignen, die reizbar sind und/oder einer akuten Reizung ausgesetzt sind.

[0019] Die kosmetische Wirksamkeit von Adelmidrol wird anhand der folgenden Beispiele gezeigt.

BEISPIEL A

[0020] TEWL wurde mit dem Atmometer-Modell EP1 (ServoMed-Schweden) basierend auf einer Bestimmung des Wasserdampfgradienten gemessen. Alle TEWL-Messungen wurden entsprechend dem bei Pinna-goda J. et al., 1990, Contact Dermatitis, 22:164–178 beschriebenen Verfahren durchgeführt.

[0021] Die Messungen erfolgten an zwei Gruppen freiwilliger Testpersonen, die aufgeteilt waren in:

- n = 10 Testpersonen im Alter zwischen 25 und 29 Jahren, die hinsichtlich der Haut normal reagierten und keine Krankengeschichte mit nachteiligen Kontaktreaktionen oder mit Atopie aufwiesen;
- n = 10 Testpersonen im Alter zwischen 65 und 70 Jahren ohne Krankengeschichte mit Kontaktdermatitis oder mit Atopie.

[0022] Die Bereiche, auf die die Versuchspräparate topisch aufgebracht wurden und auf denen die TEWL-Messung erfolgte, entsprachen kreisförmigen Hautbereichen mit ca. 2 cm Durchmesser, die sich in der

medialen volaren Region des rechten Unterarms befanden und einen Abstand von mindestens 2 cm aufwiesen. Die entsprechenden Hautbereiche der medialen volaren Region des linken Unterarms dienten bei jeder Analyse als unbehandelte Kontrollen.

[0023] Die verschiedenen Präparate wurden entsprechend dem folgenden Schema aufgetragen:

- (a) Excipienten allein (Beispiel 1 der kosmetischen Präparate)
- (b) vollständiges Präparat (Beispiel 1 der kosmetischen Präparate, die 2% Adelmidrol enthalten)
- (c) 5% Natriumlaurylsulfat (SLS) als Reizmittel
- (d) 5% SLS + (a)
- (e) 5% SLS + (b)

[0024] Die Präparate (a)–(e) wurden an 10 aufeinanderfolgenden Tagen aufgetragen. Nach dem Auftragen wurde jeder einzelne behandelte Bereich mit einem Pflaster abgedeckt. Die TEWL-Messungen wurden an Tag 1 und Tag 10 1 Stunde nach dem topischen Auftragen der Präparate vorgenommen, nachdem das Pflaster entfernt und der Bereich mit Saugpapier gesäubert worden war.

[0025] Die Daten, ausgedrückt als Mittelwert $\pm$ Standardabweichung, sind in der folgenden Tabelle zusammengefaßt.

TABELLE – TEWL-Werte, bestimmt bei jungen und älteren Testpersonen (reizbare Haut) mit und ohne Behandlung mit Adelmidrol

	junge Testperson		ältere Testperson	
	Tag 1	Tag 10	Tag 1	Tag 10
Ausgangswertmessung	4,06 $\pm$ 0,98	4,10 $\pm$ 1,02	7,52 $\pm$ 1,05	7,50 $\pm$ 1,15
(a)	4,15 $\pm$ 0,85	4,23 $\pm$ 0,92	7,23 $\pm$ 1,01	7,45 $\pm$ 1,08
(b)	4,09 $\pm$ 0,95	4,10 $\pm$ 0,82	6,08 $\pm$ 0,96	5,20 $\pm$ 0,86
(c)	4,10 $\pm$ 0,70	20,35 $\pm$ 2,41	8,05 $\pm$ 1,15	47,26 $\pm$ 2,85
(d)	4,15 $\pm$ 0,70	20,35 $\pm$ 2,41	8,05 $\pm$ 1,15	47,26 $\pm$ 2,85
(e)	4,05 $\pm$ 0,85	6,80 $\pm$ 1,86	7,25 $\pm$ 1,05	8,32 $\pm$ 2,06

[0026] Aus den in der Tabelle gezeigten Daten wird deutlich, daß Adelmidrol die TEWL-Werte in Testpersonen mit reizbarer Haut (ältere Patienten) praktisch normalisieren kann, wobei es den TEWL von einem Ausgangswert von 7,50 ($\pm$ 1,15), der anomal hoch ist, auf einen Wert von 5,20 ($\pm$ 0,86) bringt, der annähernd normal ist.

[0027] Zudem bewirkte Adelmidrol eine deutliche Senkung der TEWL-Werte sowohl bei Patienten mit normaler Haut (junge Patienten) als auch bei Patienten mit reizbarer Haut (ältere Patienten), deren Haut durch Kontakt mit 5% SLS akut gereizt war.

[0028] Wie oben angegeben, ermöglicht es eine Senkung der TEWL-Werte, häßliche Effekte in Verbindung mit einer gereizten und/oder reizbaren Haut (trockene Haut, Rötung) zu vermeiden. Adelmidrol kann folglich vorteilhaft zur Herstellung kosmetischer Zusammensetzungen zur Behandlung von Haut und/oder Schleimhäuten verwendet werden, die reizbar und/oder einer akuten Reizung ausgesetzt sind, indem die anomal erhöhten TEWL-Werte gesenkt werden.

BEISPIELE FÜR KOSMETISCHE PRÄPARATE

[0029] In allen folgenden Beispielen bedeuten die Buchstaben OE "Oxyethylenat".

Beispiel 1 – Gesichts- und Körpercreme

100 g enthalten:	
N,N ¹ -Bis(2-hydroxyethyl)nonandiamid	2,0 g
Vitamin E-Acetat	4,0 g
Natriumhyaluronat	0,04 g
Bronopol	0,005 g
hydriertes Castoröl 40 (OE)	1,5 g
Noveon AA1	1,6 g
o-Phenylphenol	0,18 g
Aroma	0,15 g
Wasser auf 100g	

Beispiel 2 – Körpermilch

100 g enthalten:	
N,N ¹ -Bis(2-hydroxyethyl)nonandiamid	1,4 g
Glycerin	5,0 g
Vaselinöl	3,0 g
Silikonöl	1,0 g
Glycerylmonostearat	1,4 g
Cetostearylalkohol	2,8 g
Stearinsäure	2,8 g
Polyethylenglycol-Sojasterole	6,0 g
Carbomer	0,12 g
Bronopol	0,05 g
Aroma	0,05 g
Wasser auf 100g	

Beispiel 3 – Gel zur oralen Anwendung

100 g enthalten:	
N,N ¹ -Bis(2-hydroxyethyl)nonandiamid	1,0 g
Glycerin	10,0 g
Glycolextrakt aus Echinacea purpurea	12,0 g
Natriumalginat	2,5 g
Natriumhyaluronat	0,04 g
Bronopol	0,1 g
Triclosan	0,3 g
Wasser auf 100 g	

Beispiel 4 – Lotion zur trichologischen Anwendung

100 g enthalten:	
N,N ¹ -Bis(2-hydroxyethyl)nonandiamid	0,2 g
Natriumhyaluronat	0,01 g
Biotin	0,03 g
Ethylalkohol	30,0 g
Aroma	0,02 g
Wasser auf 100 g	

Beispiel 5 – Vaginalgel

100 g enthalten:	
N,N ¹ -Bis(2-hydroxyethyl)nonandiamid	1,5 g
Vitamin A-Palmitat	0,2 g
2-Phenylethanol	0,15 g
Glycerin	10,0 g
hydriertes Castoröl 40 (OE)	1,0 g
Methylparaoxybenzoat	0,1 g
Noveon AA1	1,0 g
Natriumhyaluronat	0,08 g
Aroma	0,2 g
Wasser auf 100 g	

Beispiel 6 – Vaginalspülung

100 g enthalten:	
N,N ¹ -Bis(2-hydroxyethyl)nonandiamid	0,4 g
Vitamin A-Palmitat	0,02 g
2-Phenylethanol	0,15 g
Milchsäure	2,0 g
Glycerin	6,0 g
hydriertes Castoröl 40 (OE)	0,4 g
Methylparaoxybenzoat	0,1 g
Natriumhyaluronat	0,01 g
Aroma	0,15 g
Wasser auf 100 g	

Beispiel 7 – Intimseife

100 g enthalten:	
N,N ¹ -Bis(2-hydroxyethyl)nonandiamid	0,5 g
Triclosan	0,25 g
Vitamin E-Acetat	0,05 g
Milchsäure	1,0 g
Rutin	0,02 g
Bronopol	0,1 g
Cocodiethanolamid	2,5 g
Undecylensäure	0,2 g
Glycolextrakt aus Echinacea purpurea	5,0 g
Natriumlauryl (1-4)OE-Sulfat	20,0 g
Dinatriumlauryl (1-4)OE-sulfosuccinat	7,0 g
Aroma	0,02 g
hydriertes Castoröl 40 (OE)	1,4 g
Wasser auf 100 g	

Beispiel 8 – Deodorantstick

100 g enthalten:	
N,N ¹ -Bis(2-hydroxyethyl)nonandiamid	2,0 g
Natriumhyaluronat	0,05 g

Zinkricinoleat	1,0 g
Triclosan	0,25 g
Vitamin E-Acetat	0,5 g
Ethylalkohol	30,0 g
Bronopol	0,05 g
Carbomer	1,5 g
Polyvinylalkohol	0,2 g
hydriertes Castoröl 40 (OE)	2,5 g
Aroma	1,0 g
Wasser auf 100 g	

Beispiel 9 – Nageltropfen

100 g enthalten:	
N,N ¹ -Bis(2-hydroxyethyl)nonandiamid	1,5 g
Harnstoff	10, g0
hydriertes Castoröl 40 (OE)	5,0 g
Vitamin A-Palmitat	0,3 g
Undecylensäure	0,2 g
Biotin	0,6 g
Benzylalkohol	1,2 g
Glycolextrakt aus Echinacea purpurea	10,0 g
Aceton	8,0 g
Isopropylalkohol	36,0 g
Wasser auf 100 g	

Beispiel 10 – Creme zur podiatrischen Anwendung

100 g enthalten:	
N,N ¹ -Bis(2-hydroxyethyl)nonandiamid	2,0 g
Biotin	0,01 g
Glycolextrakt aus Echinacea purpurea	10,0 g
Usninsäure	0,2 g
Zinkricinoleat	2,0 g
Isopropylmyristat	0,5 g
Polyethylenglycol-Sojasterole	4,0 g
Stearinsäure	2,5 g
Cetostearylalkohol	2,5 g
Glycerylmonostearat	1,0 g
Silikonöl	1,0 g
Vaselinöl	2,5 g
Triclosan	0,2 g
Bronopol	0,03 g
Aroma	0,5 g
Wasser auf 100 g	

[0030] Es hat sich auch herausgestellt, daß die kosmetische Wirkung von Adelmidrol besonders hervortritt, wenn das Produkt einen hohen Reinheitsgrad aufweist. Besonders das Fehlen potentiell schädlicher Verunreinigungen verhindert, daß die Verbindung selbst unerwünschte reizauslösende Reaktionen auf der Haut verursacht. Ein weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist daher ein Verfahren, welches die Herstellung sehr reinen Adelmidrols ermöglicht.

[0031] Dieses Verfahren sieht die Umsetzung von Azelainsäure oder einem Diester davon mit Ethanolamin unter Rückfluß in einer Inertatmosphäre vor, gegebenenfalls in Anwesenheit eines inerten Lösungsmittels. Bevorzugte Lösungsmittel für die Azelainsäureumsetzung sind Xylol oder Toluol, insbesondere Xylol. Bevorzugte Reaktionstemperaturen liegen zwischen 110°C und 145°C. Als Diester der Azelainsäure können Dimethyl-, Diethyl- oder Dipropylester, vorzugsweise Dimethylester, verwendet werden.

[0032] Das Verfahren kann auch einen Schritt zur Kristallisation des Rohprodukts aus Isopropanol vorsehen,

bei dem das Kristallinat einem 4-8-stündigen Zerkrümelungsprozeß (Zermahlungsprozeß) bei etwa 45°C und anschließend für eine Dauer von 10–20 Stunden einer allmählichen Abkühlung auf 5–7°C unterworfen wird. Dieser Kristallisationsschritt ermöglicht die Herstellung eines besonders reinen Produkts.

[0033] Eine weitere Verbesserung in der Reinheit von Adelmidrol kann dadurch erreicht werden, daß man das Kristallinat einem Trocknungsschritt unterzieht, umfassend eine erste Trocknungsstufe über 24–72 Stunden bei einem Druck von unter 30 mmHg und bei einer Temperatur zwischen Raumtemperatur und 40°C und eine zweite Trocknungsstufe unter den gleichen Bedingungen wie oben beschrieben, jedoch in einer leicht sauren Atmosphäre, wie man sie erhält, wenn man einen Behälter mit einer verdünnten Schwefelsäurelösung in den Trockner stellt, und eine dritte Trocknungsstufe bei einem Druck von 1–2 mmHg und bei einer Temperatur von 25–40°C für eine Dauer von 1 bis 3 Tagen.

[0034] Der Diester der Azelainsäure wird mit praktisch quantitativer Ausbeute durch Umsetzung von Azelainsäure mit einem primären aliphatischen Alkohol in der Hitze in Gegenwart eines sauren Katalysators hergestellt (Vogel, *Chimica Organica Practica*, Ed. Casa Editrice Ambrosiana, Mailand 1988). Die bevorzugten Alkohole sind Methyl-, Ethyl- und Propylalkohole, besonders bevorzugt Methylalkohol.

[0035] Zwei Beispiele für Präparationen gemäß dem Verfahren der vorliegenden Erfindung sind anhand der nachfolgenden Angaben dargestellt.

Präparation 1 – Synthese von Adelmidrol aus Azelainsäure

[0036] 47,05 g Azelainsäure (250 mmol) und 45,8 g Ethanolamin (750 mmol) wurden in 130 ml Xylol gelöst und unter Rückfluß 6 Stunden in einem Reaktor mit einem Rückflußkühler und einem Dean-Stark-Abscheider erhitzt. Die Atmosphäre im Reaktor wurde mit Stickstoff bei Atmosphärendruck inert gemacht. Dann wurde die Mischung unter Vakuum bis zur Trockne eingedampft. Der Rückstand wurde in 250 ml reinem Isopropanol gelöst, anschließend wurde die Lösung zum Einleiten der Kristallisation abgekühlt und dann wurde das Kristallinat 6 Stunden unter Rühren einem Zerkrümelungsprozeß unterworfen. Die Kristallisation wurde durch anschließendes langsames Abkühlen auf 5–7°C über eine Dauer von 15 Stunden abgeschlossen. Das Kristallinat wurde durch Filtration in der Kälte unter Inertatmosphäre abgetrennt, dreimal mit 30 ml kaltem Isopropanol gewaschen und schließlich im Hochvakuum getrocknet.

[0037] Die Trocknung erfolgte wie nachfolgend beschrieben stufenweise. Das in Lösungsmittel aufgenommene Kristallinat wurde in polierten Edelstahlschalen aufgefächert und zum statischen Trocknen zwei Tage lang bei 30°C und einem Druck von weniger als 30 mmHg in einen Trockenschrank gestellt. Die Schalen, die eine ca. 1 M Schwefelsäurelösung in Wasser enthielten, wurden dann 24 Stunden in den Trockenschrank gestellt, wobei der Druck wiederum weniger als 30 mmHg betrug.

[0038] Die Trocknung wurde dann bei einem Vakuum von 1–2 mmHg für 2 Tage bei 30°C abgeschlossen.

[0039] Die Reaktionsausbeuten lagen höher als 96%, wobei nach Kristallisation und Trocknung mehr als 90% reines Produkt zurückgewonnen wurden.

[0040] Das Verunreinigungsprofil des Endprodukts war wie folgt:

freie Azelainsäure	< 0,5%
Monoethanolamid	< 0,5%
freies Ethanolamin	< 0,1%
Isopropanol	< 200 ppm
homologe Diamide	1–10% (*)
2-Oxazolin	nicht vorhanden

(*) entsprechend der Qualität der Ausgangs-Azelainsäure

Präparation 2 – Synthese von Adelmidrol aus Azelainsäuredimethylester

[0041] 54,1 g Azelainsäuredimethylester (250 mmol) und 33,6 g Ethanolamin (550 mmol) wurden 7 Stunden in einem Reaktor mit einem Rückflußkühler auf 110°C erhitzt. Die Atmosphäre im Reaktor wurde durch Stickstoff bei Atmosphärendruck inert gemacht. Die Mischung wurde dann unter Vakuum bis zur Trockne eingedampft. Der Rückstand wurde in 250 ml reinem Isopropanol gelöst, anschließend wurde die Lösung zum Einleiten der Kristallisation abgekühlt und das Kristallinat wurde 6 Stunden unter Rühren einem Zerkrümelungs-

prozeß bei 45°C unterworfen. Der Prozeß wurde durch anschließendes langsames Abkühlen auf 5–7°C über eine Dauer von 15 Stunden abgeschlossen. Das Kristallisat wurde durch Filtration in der Kälte unter Inertatmosphäre abgetrennt, dreimal mit 30 ml kaltem Isopropanol gewaschen und schließlich im Hochvakuum getrocknet.

[0042] Die Trocknung erfolgte wie nachfolgend beschrieben stufenweise. Das mit Lösungsmittel aufgenommene Kristallisat wurde in polierten Edelstahlschalen aufgefächert und zur statischen Trocknung zwei Tage lang bei 30°C und einem Druck von weniger als 30 mmHg in einen Trockenschrank gestellt. Die Schalen, die eine ca. 1 M Schwefelsäurelösung in Wasser enthielten, wurden dann 24 Stunden in den Trockenschrank gestellt, wobei der Druck wiederum weniger als 30 mmHg betrug. Die Trocknung wurde dann bei einem Vakuum von 1–2 mmHg für 2 Tage bei 30°C abgeschlossen.

[0043] Die Reaktionsausbeuten lagen erneut höher als 96%, wobei nach Kristallisation und Trocknung mehr als 90% reines Produkt zurückgewonnen wurden.

[0044] Das Verunreinigungsprofil des Endprodukts war wie folgt:

freie Azelainsäure	< 0,1%
Monoethanolamid	< 0,2%
freies Ethanolamin	< 0,1%
Isopropanol	< 200 ppm
homologe Diamide	< 1%
2-Oxazolin	nicht vorhanden

[0045] Das oben beschriebene Verfahren hat also den Vorteil, daß es zu einem Endprodukt führt, das sich durch einen hohen Reinheitsgrad auszeichnet, wobei die Ausbeuten höher sind als die, die mit bekannten Verfahren erreicht werden können (siehe beispielsweise EP 0 550 0008 A2), und die Betriebskosten wegen der tieferen Reaktionstemperaturen (nicht höher als 145°C verglichen mit den bei bekannten Verfahren beschriebenen 160°C) geringer sind.

[0046] Die Umsetzung mit Azelainsäurediester als Ausgangsmaterial hat den weiteren Vorteil, daß sie durch fraktionierte Destillation des Diesters eine Reinigung sogar bis auf das Niveau des Ausgangsprodukts ermöglicht. So können die niedrigeren und höheren Azelainsäurehomologe, die bei der im Handel erhältlichen Azelainsäure immer in beträchtlichen Mengen vorhanden sind (Gehalt zwischen 80 und 90%), beseitigt werden.

Patentansprüche

1. Nichttherapeutische Verwendung von N,N'-Bis(2-hydroxyethyl)nonandiamid in einer kosmetischen Zusammensetzung zum Senken anomal erhöhter TEWL-Werte in Haut und/oder Schleimhäuten, die reizbar sind und/oder akuter Reizung ausgesetzt sind.

2. Verwendung nach Anspruch 1 zur kosmetischen Behandlung der Haut des Gesichts, des Körpers, der Hände, der Füße, der Geschlechtsorgane und der Mundschleimhaut, der Vaginalschleimhaut und der Schleimhaut der Eichel.

3. Verfahren zur Herstellung von N,N'-Bis(2-hydroxyethyl)nonandiamid, umfassend die Umsetzung von Azelainsäure oder einem Diester davon mit Ethanolamin in einer Inertatmosphäre, gegebenenfalls in Gegenwart eines inerten Lösungsmittels.

4. Verfahren nach Anspruch 3, wobei der Azelainsäurediester der Dimethyl-, Diethyl- oder Dipropylester, vorzugsweise der Dimethylester ist.

5. Verfahren nach Anspruch 3 oder Anspruch 4, wobei die Reaktionstemperatur zwischen 110°C und 145°C liegt.

6. Verfahren nach irgendeinem der Ansprüche 3 bis 5, wobei das Lösungsmittel Xylol ist.

7. Verfahren nach irgendeinem der Ansprüche 3 bis 6, welches den weiteren Schritt umfaßt, daß das Rohprodukt aus Isopropanol kristallisiert wird und das Kristallisat einem 4-8-stündigen Zerkrümelungsprozeß bei etwa 45°C und anschließend für eine Dauer von 10–20 Stunden einer allmählichen Abkühlung auf 5–7°C un-

terworfen wird.

8. Verfahren nach irgendeinem der Ansprüche 3 bis 7, welches die weiteren aufeinanderfolgenden Schritte umfaßt:

- (i) Trocknen von N,N¹-Bis(2-hydroxyethyl)nonandiamid über 24–72 Stunden bei einem Druck unter 30 mmHg und bei einer Temperatur zwischen Raumtemperatur und 40°C,
- (ii) Weiter Trocknen des Produkts aus Stufe (i) unter den gleichen Bedingungen wie oben beschrieben, jedoch in einer schwach sauren Atmosphäre,
- (iii) Weiter Trocknen des Produkts aus Stufe (ii) bei einem Druck von 1–2 mmHg und bei einer Temperatur von 25–40°C für eine Dauer von 1 bis 3 Tagen.

9. Verfahren nach Anspruch 8, wobei die saure Atmosphäre in Stufe (ii) erreicht wird, indem man in die Trockenvorrichtung einen Behälter einbringt, der eine 1M Schwefelsäurelösung enthält.

10. Verwendung nach Anspruch 1 oder Anspruch 2, wobei das N,N¹-Bis(2-hydroxyethyl)nonandiamid ein solches ist, wie es nach dem Verfahren nach irgendeinem der Ansprüche 3 bis 9 erhältlich ist.

Es folgt kein Blatt Zeichnungen