



SCHWEIZERISCHE Eidgenossenschaft
EIDGENÖSSISCHES INSTITUT FÜR GEISTIGES EIGENTUM

(11) **CH 703 906 A1**

Patentanmeldung für die Schweiz und Liechtenstein

Schweizerisch-liechtensteinischer Patentschutzvertrag vom 22. Dezember 1978

(51) Int. Cl.: **C07K 7/06** (2006.01)
A61K 38/06 (2006.01)
A61K 8/64 (2006.01)
A61Q 7/00 (2006.01)

(12) **PATENTANMELDUNG**

<p>(21) Anmeldenummer: 01609/10</p> <p>(22) Anmeldedatum: 01.10.2010</p> <p>(43) Anmeldung veröffentlicht: 13.04.2012</p>	<p>(71) Anmelder: Elfetin Cosmetics AG, Dornacherweg 10 4153 Reinach (CH)</p> <p>(72) Erfinder: Markus Lüthy, 4144 Arlesheim (CH)</p> <p>(74) Vertreter: Braunpat Braun Eder AG, Reussstrasse 22 4054 Basel (CH)</p>
---	--

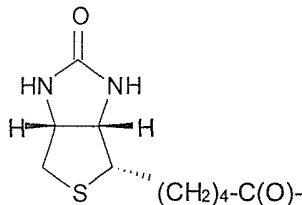
(54) **Neue Pentapeptidderivate zur Förderung des Haarwachstums.**

(57) Die vorliegende Erfindung betrifft neue substituierte Pentapeptidverbindung der allgemeinen Formel (I)

R^1 -Gly-Pro-Ile-Gly- A_1 (I),
worin

A_1 gleich Ser oder Thr und

R^1 gleich -C(O)-(C₁-C₂₄)-Alkyl, -C(O)-CH₂CH(OH)CH₂N⁺(CH₃)₃ (Carnitinoyl), 1,2-Dithiolan-3-pentanoyl, -C(O)-(CH₂)₂NHC(O)CH(OH)C(CH₃)₂CH₂OH (Pantothenoyl)



oder (Biotinyl) bedeuten, als Racemate oder in ihrer enantiomerenreinen Form. Die vorliegende Erfindung betrifft ferner deren Verwendung zur Herstellung kosmetischer dermatologisch wirksamer Zusammensetzungen, diese Zusammensetzungen, insbesondere deren Verwendung als Haarwuchsmittel sowie ein kosmetisches Verfahren zur Förderung des Haarwachstums.

Beschreibung

Technisches Gebiet

[0001] Die vorliegende Erfindung betrifft neue substituierte Pentapeptidverbindungen, deren Verwendung zur Herstellung kosmetischer dermatologisch wirksamer Zusammensetzungen, diese Zusammensetzungen, insbesondere deren Verwendung als Haarwuchsmittel sowie ein kosmetisches Verfahren zur Förderung des Haarwachstums.

Stand der Technik

[0002] Der Mensch besitzt ungefähr 100 000 bis 150 000 Haare. Man unterscheidet drei Phasen des Haarwachstumszyklus, den jedes einzelne Haar durchläuft: die anagene, katagene und telogene Phase. Auf die Anagenphase (aktive Phase oder Wachstumsphase), die mehrere Jahre dauert und in deren Verlauf sich die Haare verlängern, folgt eine sehr kurze und vorübergehende Katagenphase, die einige Wochen dauert. Im Laufe dieser Phase atrophiert der Follikel und sein Einbau in die Dermis erscheint immer höher. Die abschliessende Phase oder Telogenphase, die mehrere Monate dauert, entspricht einer Ruhephase des Follikels und das Haar fällt aus. Am Ende dieser Ruheperiode wird an gleicher Stelle ein neuer Follikel erzeugt und ein neuer Zyklus beginnt.

[0003] Dieser Zyklus wiederholt sich bei gesunden Menschen in einem Intervall von 3 bis 6 Jahren mit dem Resultat, dass pro Tag zwischen 60 und 100 Haare ausfallen. Andererseits nimmt bei Menschen, bei denen dieser Zyklus gestört ist, der Anteil der Haare in der anagenen Phase ab, während er in der katagenen und telogenen Phase zunimmt, sodass die Zahl der ausfallenden Haare abnormal ansteigt.

[0004] Ein Haarschwund kann bei Betroffenen ernsthafte psychische Probleme auslösen bis hin zu einem Verlust des Selbstvertrauens. Deshalb ist es vordringlich, den übermässigen Haarausfall am Anfang seines Entstehens zu behandeln.

[0005] Weltweit sind verschiedene Ansätze zur Behandlung des Haarausfalls und zur Förderung des Haarwachstums für Männern und Frauen ausprobiert worden. Trotzdem zeigen die meisten der bisher bekannten Wirkstoffe gegen Haarverlust und Nährstoffe für Haare eine nicht signifikante Wirkung und haben häufig das Risiko von toxischen Nebeneffekten für den menschlichen Körper.

[0006] Minoxidil, das bekannteste und in den USA durch die FDA bewilligte Haarwuchsmittel für die externe Anwendung, induziert die anagene aus der telogenen Phase und hält diese fortlaufend konstant (British Journal of Dermatology, 2004; 150: 186-194). Allerdings zeigt Minoxidil nur eine schwache Wirkung und dies auch nur dann, wenn es ohne Unterbruch zweimal täglich angewendet wird und jeweils für 3 bis 4 Stunden auf der Kopfhaut verbleibt. Zur ungenügenden Wirkung kommen Nebeneffekte wie Juckreiz und Hautreizung.

[0007] Auch oral anwendbare Wirkstoffe wie Finasteride (MSD) und Propecia (MSD), welche die 5-Alpha-Reduktase hemmen, werden als durch die FDA bewilligte Haarwuchsstimulatoren vermarktet. Diese sind jedoch teuer und zeigen Nebeneffekte wie Impotenz und Teratogenität.

[0008] Zu den natürlichen Wirkstoffen gehören die Inhaltsstoffe der Sophorawurzel, welche die Haarwachstumsfaktoren IGF-1 und KGF erhöhen; die Procyanidine, welche die Haardicke und Haardichte steigern; Vitamin A, welches die Neubildung von Haarzellen anregt; das Haarwuchs anregende Vitamin D; Arginin für das Wachstum der Haarzellen, Creatinethylester, der die Energie für die Haarzellen liefert und L-Carnitin für den verbesserten Nährstofftransport. All diesen Stoffen fehlt aber die signifikante Wirkung gegen Alopecia.

[0009] Zu den peptidischen Wirkstoffen, welche das Haarwachstum positiv beeinflussen, gehört das körpereigene und auch als synthetisches Produkt vermarktete Gly-His-Lys-Cu (siehe EP 0 765 152), dessen enzymatische Stabilität jedoch sehr gering ist. Ebenso gehört das Hexa-peptid Arg-Pro-Leu-Lys-Pro-Trp dazu, welches jedoch bisher keine Marktreife erlangt hat (siehe WO 2005/082 395).

[0010] Es besteht daher weiterhin ein grosser Bedarf an neuen kosmetischen Wirkstoffen, welche das Haarwachstum signifikant fördernde Eigenschaften aufweisen, keine Nebeneffekte zeigen und genügend stabil sind.

[0011] Neuere Forschungsergebnisse zur Förderung des Haarwuchses sind in Biol. Pharm. Bull. 28(3), 485-489 (2005) publiziert und in der WO 2005/095 441 zum Patent angemeldet. Beansprucht wird darin das Pentapeptid Gly-Pro-Ile-Gly-Ser, welches das Wachstum der Haarbulbuskeratinozyten begünstigt und dadurch das Neuwachstum der Haare in telogenen Mäusen anregt. Dieses Peptid erfüllt die Voraussetzungen für eine genügende Hautpermeation jedoch nicht.

[0012] Es ist die Aufgabe der vorliegenden Erfindung, neue kosmetische Wirkstoffe zur Verfügung zu stellen, welche das Haarwachstum signifikant fördernde Eigenschaften aufweisen, keine physiologisch nachteiligen Nebeneffekte zeigen, hautdurchlässig und ausreichend biologisch stabil sind.

Beschreibung der Erfindung

[0013] In einem ersten Aspekt wird die Aufgabe mittels neuen Verbindungen der allgemeinen Formel (I) gelöst:

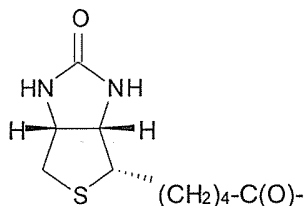
R¹-Gly-Pro-Ile-Gly-A₁ (I),

worin

A₁ gleich Ser oder Thr und

CH 703 906 A1

R¹ gleich -C(O)-(C₁-C₂₄)-Alkyl, -C(O)-CH₂CH(OH)CH₂N⁺(CH₃)₃ (Carnitinoyl), 1,2-Dithiolan-3-pentanoyl, -C(O)-(CH₂)₂NHC(O)CH(OH)C(CH₃)₂CH₂OH (Pantothenoyl)



oder (Biotinyl) bedeuten.

[0014] Die erfindungsgemässen Verbindungen können als Racemate oder in ihrer enantiomeren-reinen Form sowie in Form von Salzen, vorzugsweise in der Form dermatologisch verträglicher Salze vorliegen.

[0015] Die Substitution des bekannten Basispentapeptids mit ausgewählten lipophilen Gruppen erhöht nicht nur den log P (Mass der Lipophilie/Hautdurchlässigkeit), sondern überraschender Weise auch erheblich die Stabilität der erfindungsgemässen lipophilen Pentapeptidderivate gegen den enzymatischen Abbau durch Peptidasen und führt damit zu einer länger anhaltenden Stimulation des Haarwachstums. Ebenso überraschend zeigte sich eine bessere biologische Wirkung im Haarbulbus-Keratinocyten-Wachstumstest.

[0016] Im Sinne der vorliegenden Erfindung sind unter dem Begriff «-(C₁-C₂₄)-Alkyl» sowohl lineare wie auch verzweigte gesättigte Kohlenwasserstoffreste mit 1 bis 24 Kohlenstoffatomen zu verstehen. Beispiele umfassen die unverzweigten Alkylreste Methyl, Ethyl, Propyl, n-Butyl, n-Pentyl, n-Hexyl, n-Heptyl, n-Octyl, n-Nonyl, n-Undecanyl, n-Dodecanyl, n-Tridecanyl, n-Hexadecanyl, n-Heptadecanyl, n-Octadecanyl und n-Nonadecanyl sowie die verzweigten Alkylreste Isopropyl, tert.-Butyl, Isobutyl, sec.-Butyl und Isoamyl.

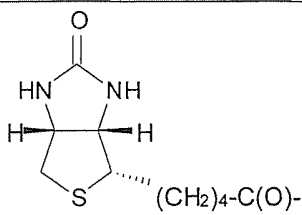
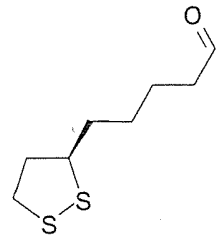
[0017] Die für die Formel (I) verwendeten Dreibuchstabenkürzel für Aminosäuren sind üblich und bedeuten: Ser = Serin, Thr = Threonin, Gly = Glycin, Pro = Prolin, Ile = Isoleucin.

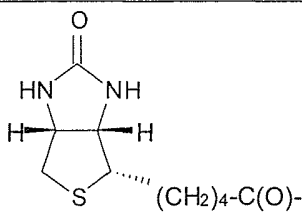
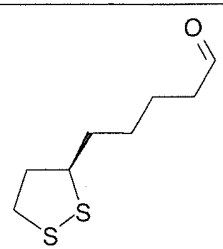
[0018] 1,2-Dithiolan-3-pentansäure ist Liponsäure.

[0019] In einer bevorzugten Ausführungsform sind die Verbindungen der Erfindung enantiomeren-rein ausgehend von den natürlichen Aminosäuren. In einer anderen bevorzugten Ausführungsform betrifft die Erfindung erfindungsgemässe Verbindungen im Sinne der Formel (I) mit = Ser.

[0020] Die Einzelverbindungen in der folgenden Tabelle 1 illustrieren die Erfindung.

[0021]

Nr.	R ¹	A ₁	Bemerkungen
1.	-C(O)-H	Ser	
2.	-C(O)CH ₃	Ser	
3.	-C(O)C(CH ₃) ₃	Ser	
4.	-C(O)(CH ₂) ₄ CH ₃	Ser	
5.	-C(O)(CH ₂) ₈ CH ₃	Ser	
6.	-C(O)(CH ₂) ₁₄ CH ₃	Ser	
7.	-C(O)-CH ₂ CH(OH)CH ₂ N ⁺ (CH ₃) ₃	Ser	als inneres Salz; aus der L-Form von Carnitin
8.	-C(O)-(CH ₂) ₂ NHC(O)CH(OH)C(CH ₃) ₂ CH ₂ OH	Ser	aus (<i>R</i>)- <i>N</i> -(2,4-Dihydroxy- 3,3-dimethyl-1-oxobutyl)- <i>β</i> -alanin
9.		Ser	aus 3 <i>a</i> S,4 <i>S</i> ,6 <i>a</i> <i>R</i> -Biotin
10.		Ser	aus <i>R</i> -(+)-5-(-Dithiolan-3-yl)- pentansäure
11.	-C(O)-H	Thr	
12.	-C(O)CH ₃	Thr	
13.	-C(O)C(CH ₃) ₃	Thr	
14.	-C(O)(CH ₂) ₄ CH ₃	Thr	

15.	$-\text{C}(\text{O})(\text{CH}_2)_8\text{CH}_3$	Thr	
16.	$-\text{C}(\text{O})(\text{CH}_2)_{14}\text{CH}_3$	Thr	
17.	$-\text{C}(\text{O})-\text{CH}_2\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2\text{N}^+(\text{CH}_3)_3$	Thr	als inneres Salz; aus der L-Form von Carnitin
18.	$-\text{C}(\text{O})-(\text{CH}_2)_2\text{NHC}(\text{O})\text{CH}(\text{OH})\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2\text{OH}$	Thr	aus (<i>R</i>)- <i>N</i> -(2,4-Dihydroxy- 3,3-dimethyl-1-oxobutyl)- β -alanin
19.		Thr	aus 3 <i>a</i> S,4 <i>S</i> ,6 <i>a</i> R)-Biotin
20.		Thr	aus <i>R</i> -(+)-5-(-Dithiolan-3- yl)-pentansäure

[0022] Die Verbindungen der Formel (I) können als Salze zusammen mit Basen, wie z.B. Natriumhydroxid, Kaliumhydroxid, Kalziumhydroxid oder Ammoniumhydroxid verwendet werden. Bevorzugt sind dermatologisch verträgliche Salze.

[0023] In einer ganz besonders bevorzugten Ausführungsform sind die Verbindungen der Erfindung ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus (i) Palmitoyl-Gly-Pro-Ile-Gly-Ser-OH, (ii) Carnitinoyl-Gly-Pro-Ile-Gly-Ser-OH, (iii) 1,2-Dithiolan-3-pentanoyl-Gly-Pro-Ile-Gly-Ser-OH, (iv) Pantothenoyl-Gly-Pro-Ile-Gly-Ser-OH und (v) 5-[(3*a*S,4*S*,6*a*R)-2-Oxohexahydro-1*H*-thieno[3,4-*c*]imidazol-4-yl]pentanoyl-Gly-Pro-Ile-Gly-Ser-OH sowie deren Ser-O-Verbindungen, vorzugsweise Carnitinoyl-Gly-Pro-Ile-Gly-Ser-O-.

[0024] Die Verbindungen der allgemeinen Formel I können nach an sich bekannten Verfahren (allgemeinen Vorschriften von M. Bodanszky «The Practice of Peptide Synthesis» Springer Verlag, 2nd Edition 1994) hergestellt werden. Entsprechend wird beispielsweise die P1-Aminosäure am carboxyterminalen Ende derivatisiert, die α -Aminoschutzgruppe (z.B. eine Boc-Gruppe) entschützt und das Peptid stufenweise mit den in der Peptidsynthese üblichen Reagenzien aufgebaut, bis die gewünschte Sequenz vollständig synthetisiert ist. Danach wird aminoterminal derivatisiert. Anschliessend werden die Seitenkettenschutzgruppen (z.B. Z- oder Boc-Funktionen) abgespalten und die Pentapeptidderivate chromatografisch und/oder durch Umkristallisieren gereinigt.

[0025] Die erfindungsgemässen Verbindungen werden vorzugsweise in kosmetischen dermatologisch wirksamen Zusammensetzungen eingesetzt, dabei vorzugsweise in Konzentrationen von 0.5 und 5.000 ppm (w/w), vorzugsweise zwischen 1 und 500 ppm (w/w) verwendet.

[0026] Ein weiterer Aspekt der Erfindung ist die Verwendung wenigstens einer der erfindungsgemässen Verbindungen zur Herstellung von kosmetischen dermatologisch wirksamen Zusammensetzungen, vorzugsweise topisch anwendbaren Zusammensetzungen, vorzugsweise zur Förderung des Haarwachstums.

[0027] Ein weiterer Aspekt der Erfindung ist auf kosmetische dermatologisch wirksame Zusammensetzungen gerichtet, umfassend wenigstens eine der erfindungsgemässen Verbindungen, vorzugsweise umfassend 0.0005 bis 5, mehr bevorzugt 0.005 bis 0.5% (Gew./Gew.) wenigstens einer der Verbindungen bezogen auf das Gesamtgewicht der Zusammensetzung.

[0028] In den erfindungsgemässen Zusammensetzungen können die erfindungsgemässen Verbindungen vorzugsweise in der Form einer Lösung, einer Dispersion, einer Emulsion, eingekapselt in Trägersubstanzen, vorzugsweise eingekapselt in Makro-, Mikro- oder Nano-kapseln, in Liposomen oder Chylomikronen, eingeschlossen in Makro-, Mikro- oder Nanoteilchen oder in Mikroschwämmen oder absorbiert auf pulverförmigen organischen Polymeren oder mineralischen Trägern, vorzugsweise auf Talk oder Bentonit eingesetzt werden.

[0029] Die erfindungsgemässen Verbindungen können in den Zusammensetzungen in jeder dermatologisch geeigneten galenischen Form verwendet werden, vorzugsweise in der Form von Lotionen, Salben, Shampoos, Gelen, Pudern, Sprays,

CH 703 906 A1

Milchprodukten, Pflastern, Körperölen, vorzugsweise in der Form von Wasser/Öl- oder Öl-/Wasser-Emulsionen oder in der Form von gelierenden und viskosen, spannungsaktiven und emulgierenden Polymeren.

[0030] Vorzugsweise werden die Zusammensetzungen der Erfindung als kosmetisch wirksames, vorzugsweise topisch anwendbares Mittel, vorzugsweise als Haarwuchsmittel verwendet.

[0031] In einer bevorzugten Ausführungsform umfasst die Zusammensetzung der Erfindung wenigstens einen zusätzlichen kosmetischen (Haut-)pflegewirkstoff wie beispielsweise Extraktionslipide und/oder Synthesenpide, gelierende und viskose, spannungsaktive und emulgierende Polymere, wasser- oder fettlösliche Wirkprinzipien, Pflanzenextrakte,

[0032] Gewebeextrakte, Meereseextrakte, Sonnenschutzmittel, Antioxidantien, Feuchthalte- und Barrieremittel, Haut revitalisierende Wirkstoffe, etc.

[0033] In einer besonders bevorzugten Ausführungsform umfasst die Zusammensetzung der Erfindung wenigstens einen zusätzlichen Hautpflegewirkstoff ausgewählt aus der Gruppe der Haarwuchsmittel, vorzugsweise aus Biotin, Carnitin, Pantothensäure, Koffein, Minoxidil, Carnosin, Taurin, Inhaltsstoffe der Sophorawurzel, Proyanidine, Vitamin A, Vitamin D und Arginin.

[0034] Die erfindungsgemässen Zusammensetzungen enthalten vorzugsweise auch einen dermatologisch annehmbaren Träger. Die Formulierung «dermatologisch annehmbarer Träger» bedeutet im vorliegenden Sinne, dass der Träger zur dermatologischen, vorzugsweise topischen Anwendung auf die Haut geeignet ist, vorzugsweise gute ästhetische Eigenschaften hat, mit den Wirkstoffen der vorliegenden Erfindung und vorzugsweise auch anderen Komponenten verträglich ist und nicht zu nachteiligen Sicherheits- oder Toxizitätsbedenken führt.

[0035] Solch ein 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 geeignet: z.B.

- A) Wasser-in-Silikon-Emulsionen
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 der US-A-5 073 371 und US-A-5 073 372 beschrieben.

[0036] Die jeweils einzusetzenden Mengen an kosmetischen und/oder dermatologischen Hilfs- und Zusatzstoffen sowie Parfüm können in Abhängigkeit von der Art des jeweiligen Produkts vom Fachmann durch einfaches Ausprobieren leicht ermittelt werden.

[0037] Ein weiterer Aspekt der vorliegenden Erfindung ist auf ein kosmetisches Verfahren zur Förderung des Haarwachstums gerichtet, bei dem wenigstens eine erfindungsgemässe Verbindung oder Zusammensetzung auf das Haar, vorzugsweise den Haarboden aufgetragen wird.

[0038] Im Folgenden wird die Erfindung beispielhaft anhand spezifischer und nicht beschränkend auszulegender Ausführungsformen erläutert.

Beispiele

Beispiel 1: Haarschaum- und Duschmittel

[0039] Ein Haarschaum- und Duschmittel wurde mittels herkömmlicher Methoden gemäss folgendem Rezept hergestellt:

Phase	Ingredientien	INCI Name	Gew-%
A	Dest. Wasser	Aqua	26.00
	Carbopol AQUA SF-1 Polymer	Acrylates Copolymer	7.50
	Texapon NSO-BZ	Sodium Laureth Sulfate	40.00
B	Miranol Ultra C 32	Sodium Cocoamphoacetate	5.00
	Hostapon CLG	Sodium Lauroyl Glutamate	4.50
C	JaguarC 162 (Premix 2%)	Hydroxypropyl Guar Hydroxypropyltrimonium Chloride	10.00

CH 703 906 A1

Phase	Ingredientien	INCI Name	Gew-%
	Pentapeptidderivat Nr. 7 aus Tabelle 1		0.0025
	Dest. Wasser	Aqua	0.75
	Glycerin	Glycerin	1.75
	Euxyl K 300	Phenoxyethanol & Methylparaben & Propylparabene & Ethylparabene & Butylparabene & Isobutylparabene	0.80
	Lime Parfüm	Fragrance	0.50
	FD&C Yellow 5	CI 19140	q.s.
	Frescolat Plus	Menthyl Lactate & Menthol	0.20
D	Dehyton AB-30	Coco Betaine	2.00
	Rewoderm LI S 80	PEG-200 Hydrogenated Glyceryl Palmate & PEG-7 Glyceryl Cocoate	1.00
	Zitronensäure	Citric Acid	drops

Beispiel 2: Haar- und Kopfhautmittel

[0040] Ein Haar- und Kopfhautmittel wurde mittels herkömmlicher Methoden gemäss folgendem Rezept hergestellt:

Phase	Ingredientien	INCI Name	Gew-%
A	Dest. Wasser Ethanol DEB 96 PVPA/A Copolymer	Aqua Alcohol denat. PVPA/A Copolymer	64.9930.002.50
	Euxyl K-300	Phenoxyethanol, Methylparabene, Butylparabene, Ethylparabene, Propylparabene, Isobutylparabene	0.80
B	PROTACHEM HCO-40	PEG-40 Hydrogenated Castor Oil	0.50
	Parfüm	Parfüm	0.10
C	Triethanolamin 99%	Triethanolamine	0.01
	FD & C Yellow No 5 (0.5% Lösung)	CI 19140, Aqua	0.10
D	FD & C Blue No 1 (0.5% Lösung)	CI 42090, Aqua	0.10
	Pentapeptidderivat Nr. 7 aus Tabelle 1	-	0.0025
	Dest. Wasser	Aqua	0.75
	Glycerin	Glycerin	1.75

Beispiel 3: Herstellung einer Lotion

[0041] Eine Lotion wurde mittels herkömmlicher Methoden gemäss folgendem Rezept hergestellt:

Phase	Ingredientien	INCI-Name resp Verbindungsname	Gew-%
A	Pationic 138C	Sodium Lauroyl Lactylate	0.34
	Cetyl Alkohol	Cetyl Alcohol	2.00

CH 703 906 A1

Phase	Ingredientien	INCI-Name resp Verbindungsname	Gew-%
	Tegin 4100	Glyceryl Stearate	2.00
	Tegosoft TN	C12-15 Alkyl Benzoate	7.00
	Tegosoft CT	Caprylic/Capric Triglycerides	7.00
B	Dest. Wasser	Aqua	76.455
	Propylen Glycol	Propylene Glycol	5.00
	Pentapeptid Derivat Nr. 7 aus Tabelle 1	-	0.005
	Keltrol RD	Xanthan Gum	0.20
C	Säure oder Base für pH 5-5.5	-	q.s.

[0042] 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.

Beispiel 4: Herstellung einer Creme

[0043] Eine Creme wurde mittels herkömmlicher Methoden gemäss folgendem Rezept hergestellt (Angaben in Gewichts-%):

Phase	Ingredientien	INCI-Name resp. Verbindungsname	Gew-%
A	Imwitor 372P	Glyceryl Stearat Citrat	2.00
	Cutina GMS	Glyceryl Stearat	3.00
	Sympatens-O/4200	Sorbitan Laurat & Polyglyceryl-10	1.00
	Almond OI	Prunus Amygdalus Culcis	2.50
	Tegosoft TN	C12-15 Alkyl Benzoat	7.00
	Cetiol OE	Dicaprylyl Ether	5.00
	Tegosoft DC	Decyl Cocoat	3.00
	BHT	BHT	0.05
	Euxyl PE 9010	Phenoxyethanol & Ethylhexylglycerin	1.00
	Dow Corning 345	Cyclomethicone	2.00
B	Keltrol RD	Xanthan Gum	0.30
	Glycerin	Glycerin	2.00
	Dest. Wasser ad 100	Water	68.345
	Pentapetidderivat Nr. 7 aus Tabelle 1	-	0.005
	Dest. Wasser	Water	0.75
	Glycerin	Glycerin	1.75
	Rapithix A-60	Sodium Polyacrylate and Hydrogenated Polydecene and Trideceth-6	0.30

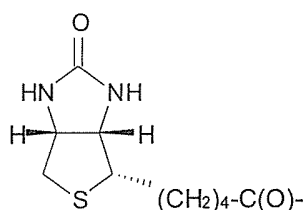
Phase	Ingredientien	INCI-Name resp. Verbindungsname	Gew-%
C	Säure oder Base für pH 5-6		

[0044] Beispiel 5: Bestimmung der Haarbulbuskeratinozyten-Proliferation

Unter Verwendung des in Biol. Pharm. Bull.28(3), 485-489 (2005) beschriebenen Tests zum Haarbulbuskeratinozyten-Wachstum zeigen die Pentapeptidderivate der vorliegenden Erfindung im Vergleich zu Gly-Pro-Ile-Gly-Ser ein besseres Keratinozytenwachstum.

Patentansprüche

- Verbindungen der allgemeinen Formel (I)
 R^1 -Gly-Pro-Ile-Gly-A-, (I),
 worin
 A_1 gleich Ser oder Thr und
 R^1 gleich $-C(O)-(C_1-C_{24})$ -Alkyl, $-C(O)-CH_2CH(OH)CH_2N^+(CH_3)_3$ (Carnitinoyl), 1,2-Dithiolan-3-pentanoyl, $-C(O)-(CH_2)_2NHC(O)CH(OH)C(CH_3)_2CH_2OH$ (Pantothenoyl)



oder (Biotinyl) bedeuten, als Racemate oder in ihrer enantiomerenreinen Form.

- Verbindungen gemäss Anspruch 1 in der Form von Salzen, vorzugsweise in der Form dermatologisch verträglicher Salze.
- Verbindungen gemäss Anspruch 1 oder 2, worin A_1 gleich Ser bedeutet.
- Verbindungen nach einem der Ansprüche 1 bis 3 ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus (i) Palmitoyl-Gly-Pro-Ile-Gly-Ser-OH, (ii) Carnitinoyl-Gly-Pro-Ile-Gly-Ser-OH, (iii) 1,2-Dithiolan-3-pentanoyl-Gly-Pro-Ile-Gly-Ser-OH, (iv) Pantothenoyl-Gly-Pro-Ile-Gly-Ser-OH und (v) 5-[(3aS,4S,6aR)-2-Oxohexahydro-1H-thieno[3,4-d]imidazol-4-yl]pentanoyl-Gly-Pro-Ile-Gly-Ser-OH sowie deren Ser-O⁻-Verbindungen, vorzugsweise Carnitinoyl-Gly-Pro-Ile-Gly-Ser-O⁻.
- Verwendung wenigstens einer der Verbindungen nach einem der Ansprüche 1 bis 4 zur Herstellung von kosmetischen dermatologisch wirksamen Zusammensetzungen, vorzugsweise topisch anwendbaren Zusammensetzungen.
- Verwendung nach Anspruch 5 zur Herstellung von Zusammensetzungen zur Förderung des Haarwachstums.
- Kosmetische dermatologisch wirksame Zusammensetzung umfassend wenigstens einer der Verbindungen nach einem der Ansprüche 1 bis 4.
- Zusammensetzung nach Anspruch 7, umfassend 0.0005 bis 5, vorzugsweise 0.005 bis 0.5 % (Gew./Gew.) wenigstens einer der Verbindungen bezogen auf das Gesamtgewicht der Zusammensetzung.
- Zusammensetzung nach Anspruch 7 oder 8, umfassend wenigstens einen zusätzlichen Hautpflegewirkstoff ausgewählt aus der Gruppe der Haarwuchsmittel, vorzugsweise aus Biotin, Carnitin, Pantothensäure, Koffein, Minoxidil, Carnosin, Taurin, Inhaltsstoffe der Sophorawurzel, Proyanidine, Vitamin A, Vitamin D und Arginin.
- Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 7 bis 9 in der Form einer Lösung, einer Dispersion, einer Emulsion, eingekapselt in Trägersubstanzen, vorzugsweise eingekapselt in Makro-, Mikro- oder Nanokapseln, in Liposomen oder Chylomikronen, eingeschlossen in Makro-, Mikro- oder Nanoteilchen oder in Mikroschwämmen oder absorbiert auf pulverförmigen organischen Polymeren oder mineralischen Trägern, vorzugsweise auf Talk oder Bentonit.
- Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 7 bis 10 in der Form von Lotionen, Salben, Shampoos, Gelen, Pudern, Sprays, Milchprodukten, Pflastern, Körperölen, vorzugsweise in der Form von Wasser/Öl- oder Öl/Wasser-Emulsionen oder in der Form von gelierenden und viskosen, spannungsaktiven und emulgierenden Polymeren.
- Verwendung einer Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 7 bis 11 als kosmetisch wirksames, vorzugsweise topisch anwendbares Mittel, vorzugsweise als Haarwuchsmittel.
- Kosmetisches Verfahren zur Förderung des Haarwachstums, dadurch gekennzeichnet, dass wenigstens eine Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 4 oder eine Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 7 bis 11 auf das Haar, vorzugsweise den Haarboden aufgetragen wird.

**VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT
AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS**

BERICHT ÜBER DIE RECHERCHE INTERNATIONALER ART

KENNZEICHNUNG DER NATIONALEN ANMELDUNG		AKTENZEICHEN DES ANMELDERS ODER ANWALTS	
		P22334CH00 EH	
Nationales Aktenzeichen		Anmeldedatum	
01609/2010		01-10-2010	
Anmeldeland		Beanspruchtes Prioritätsdatum	
Anmelder (Name)			
Eifelin Cosmetics AG			
Datum des Antrags auf eine Recherche internationaler Art		Nummer, die die internationale Recherchenbehörde dem Antrag auf eine Recherche internationaler Art zugeteilt hat	
25-01-2011		SN 55522	
I. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDS <small>(treffen mehrere Klassifikationssymbole zu, so sind alle anzugeben)</small>			
Nach der internationalen Patentklassifikation (IPC) oder sowohl nach der nationalen Klassifikation als auch nach der IPC			
A61K47/48		C07K7/06	
II. RECHERCHIERTE SACHGEBIETE			
Recherchiertes Mindestprüfstoff			
Klassifikationssystem		Klassifikationssymbole	
IPC 8		A61K C07K	
Recherchierte, nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Sachgebiete fallen			
III. <input type="checkbox"/> EINIGE ANSPRÜCHE HABEN SICH ALS NICHT RECHERCHIERBAR ERWIESEN <small>(Bemerkungen auf Ergänzungsbogen)</small>			
IV. <input type="checkbox"/> MANGELNDE EINHEITLICHKEIT DER ERFINDUNG <small>(Bemerkungen auf Ergänzungsbogen)</small>			

Formblatt PCT/ISA 201 a (11/2000)

BERICHT ÜBER DIE RECHERCHE INTERNATIONALER ART

Nr. des Antrags auf Hochrecherche

CH 16092010

<p>A. KLASIFIZIERUNG DES ANMELDEGENGEGENSTANDES INV. A61K47/48 C07K7/06 ADD.</p>		
<p>Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK</p>		
<p>B. RECHERCHIERTE SACHGEBIETE Recherchierte Mindestprüfung (Klassifikationssystem und Klassifikationszykole) A61K C07K</p>		
<p>Recherchierte, aber nicht zum Mindestprüfung gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen</p>		
<p>Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe) EPO-Internal, CHEM ABS Data, BIOSIS, EMBASE, WPI Data</p>		
<p>C. ALS WESENTLICH ANGEGEHENE VERÖFFENTLICHUNGEN</p>		
<p>Kategorie*</p>	<p>Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile</p>	<p>Stich. Ausspruch Nr.</p>
<p>A, D</p>	<p>EP 1 741 719 A1 (NAT INST OF ADVANCED IND SCIEN [JP]; PATENT TECHNOLOGY DEV INC [JP]) 10. Januar 2007 (2007-01-10) in der Anmeldung erwähnt * Ansprüche 1, 11,12; Sequenzen 3,4 *</p>	<p>1-13</p>
<p>A</p>	<p>US 2009/215702 A1 (OKA SYUICHI [JP] ET AL) 27. August 2009 (2009-08-27) * Ansprüche 1,6; Sequenz 6 *</p>	<p>1-13</p>
<p><input type="checkbox"/> Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen</p>		
<p><input checked="" type="checkbox"/> (Siehe Anhang Patentfamilie)</p>		
<p>* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen</p>		
<p>*A* Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist</p>		
<p>*E* älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem Anmeldedatum veröffentlicht worden ist</p>		
<p>*L* Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prüfungsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Rechercherbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll, oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)</p>		
<p>*O* Veröffentlichung, die sich auf eine reinliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht</p>		
<p>*P* Veröffentlichung, die vor dem Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist</p>		
<p>*S* Spätere Veröffentlichung, die nach dem Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der für zugrundeliegenden Theorie angegeben ist</p>		
<p>*X* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung, die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderscher Tätigkeit beruhend betrachtet werden</p>		
<p>*Y* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung, die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderscher Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist</p>		
<p>*Z* Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist</p>		
<p>Datum des letzten Abchlusses der Recherche internationaler Art</p>	<p>3. Februar 2011</p>	<p>Anmeldedatum des Berichts über die Recherche internationaler Art</p>
<p>11 FEB 2011</p>	<p>Name und Postanschrift der internationalen Recherchenbehörde Europäisches Patentamt, P.B. 5618 Potlitzstr 2 NL - 5280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 345-2040 Fax: (+31-70) 345-3038</p>	
<p>Name und Postanschrift der internationalen Recherchenbehörde</p>	<p>Bevollmächtigter Bediensteter Schiefenbaum, A</p>	

BERICHT ÜBER DIE RECHERCHE INTERNATIONALER ART

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Nr. des Antrags auf Recherche
CH 16092010

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung	
EP 1741719	A1	10-01-2007	WO 2005095441 A1	13-10-2005
			KR 20060133068 A	22-12-2006
			US 2007213276 A1	13-09-2007
			US 2010298235 A1	25-11-2010
US 2009215702	A1	27-08-2009	JP 2007119440 A	17-05-2007
			WO 2006106633 A1	12-10-2006

Formblatt PCT/ISA/201 (Antrag Patentfamilie) (Januar 2008)