



(19)  
Bundesrepublik Deutschland  
Deutsches Patent- und Markenamt

(10) **DE 602 23 870 T2 2008.11.13**

(12) **Übersetzung der europäischen Patentschrift**

(97) **EP 1 269 988 B1**

(21) Deutsches Aktenzeichen: **602 23 870.6**

(96) Europäisches Aktenzeichen: **02 291 596.1**

(96) Europäischer Anmeldetag: **26.06.2002**

(97) Erstveröffentlichung durch das EPA: **02.01.2003**

(97) Veröffentlichungstag

der Patenterteilung beim EPA: **05.12.2007**

(47) Veröffentlichungstag im Patentblatt: **13.11.2008**

(51) Int Cl.<sup>8</sup>: **A61K 8/34 (2006.01)**

**A61K 8/42 (2006.01)**

**A61K 8/44 (2006.01)**

**A61K 8/49 (2006.01)**

**A61Q 7/00 (2006.01)**

**A61Q 19/00 (2006.01)**

**A61Q 19/08 (2006.01)**

(30) Unionspriorität:

**0108432          26.06.2001          FR**

(73) Patentinhaber:

**L'OREAL, Paris, FR**

(74) Vertreter:

**Patent- und Rechtsanwälte Kraus & Weisert,  
80539 München**

(84) Benannte Vertragsstaaten:

**AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT,  
LI, LU, MC, NL, PT, SE, TR**

(72) Erfinder:

**Breton, Lionel, 78000 Versailles, FR; Mahe, Yann,  
91390 Morsang sur Orge, FR**

(54) Bezeichnung: **Acylaminoamid-Derivate enthaltende kosmetische oder dermatologische Zusammensetzung**

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 bezieht sich auf das Gebiet der kosmetischen oder dermatologischen Zusammensetzungen. Sie bezieht sich auf neue kosmetische oder dermatologische Zusammensetzungen, die eine Assoziation zwischen einer Inhibitorverbindung der Elastase der Familie der N-Acylaminoamide und wenigstens einem antifungalen Mittel oder wenigstens einem antibakteriellen Mittel umfassen. Diese Zusammensetzung ist vorzugsweise dazu bestimmt, die kutanen Anzeichen der Alterung und/oder der Lichtalterung zu verbessern, indem sie die Veränderung des Bindegewebes verlangsamt und den funktionellen Zustand der Haut verbessert, während sie gleichzeitig eine übermäßige Menge an vorhandenen Bakterien und/oder Hefen und/oder Pathogenen kontrolliert.

**[0002]** Die menschliche Haut besteht aus zwei Kompartimenten, nämlich einem oberflächlichen Kompartiment, der Epidermis, und einem tiefen Kompartiment, der Dermis. Die natürliche menschliche Epidermis besteht hauptsächlich aus drei Zelltypen; dies sind die Keratinocyten, die die Mehrheit bilden, die Melanocyten und die Langerhans'schen Zellen. Jeder dieser Zelltypen trägt durch seine eigenen Funktionen zu der essentiellen Rolle bei, die die Haut im Organismus spielt.

**[0003]** Die Dermis liefert einen festen Träger für die Epidermis. Sie ist auch ihr Nährelement. Sie wird in erster Linie aus Fibroblasten und einer extracellulären Matrix gebildet, die hauptsächlich selbst aus Kollagen, Elastin und einer Substanz, die Grundsubstanz genannt wird, Bestandteile, die durch Fibroblasten synthetisiert werden, besteht. Man findet dort auch Leukocyten, Mastocyten oder auch Gewebemakrophagen. Sie ist auch von Blutgefäßen und Nervenfasern durchdrungen.

**[0004]** Man sagt, dass die Keratinocyten der Oberflächenschichten der Epidermis während eines kutanen oberflächlichen Stresses, der insbesondere eine chemische, physikalische oder bakterielle Ursache haben kann, biologische Mediatoren freisetzen, die die Fähigkeit besitzen, bestimmte infiltrierende Zellen der Haut anzuziehen, die selbst für die Aufrechterhaltung einer vorübergehenden lokalen Irritation verantwortlich sind.

**[0005]** Unter den biologischen Mediatoren, die durch die so gestressten Keratinocyten produziert werden können, kann man Chemokine nennen, die chemisch anziehende Cytokine sind, die für die Rekrutierung von Leukocyten an den inflammatorischen Stellen verantwortlich sind, von denen das Interleukin 8 (IL-8) ganz besonders für die Rekrutierung der Neutrophilen verantwortlich ist.

**[0006]** Diese Zellen, die die gereizten oder befallenen Zonen infiltrieren, setzen dann Enzyme frei, unter denen man die Leukocytelastase nennen kann. Unter der Wirkung dieses Enzyms können insbesondere die elastischen Fasern der extracellulären Stütze des Bindegewebes abgebaut werden und so eine Verminderung der Elastizität der Haut mit sich ziehen.

**[0007]** Es ist im übrigen auch bekannt, dass Leukocytelastase in Synergie mit Kathepsin G die Integrität der Epidermis zerstören kann, indem sie die intracellulären Interkeratinocytenräume vergrößert.

**[0008]** So kann langfristig die Summe des oberflächlichen kutanen Mikro-Stresses, der z. B. durch lange Exposition gegenüber UV oder durch reizende Mittel erzeugt wurde, einen mehr oder weniger beschleunigten Verlust der natürlichen Elastizität der Haut mit sich bringen. Das Netzwerk, das durch die elastischen Fasern des darunter liegenden Bindegewebes und die extracellulären Räume gebildet wird, kann so nach und nach destrukturiert werden. Darauf folgt eine beschleunigte Alterung der Haut (faltige Haut und/oder weniger weich) durch Veränderung des elastischen dermalen Netzwerks sowie eine Akzentuierung der Falten (tiefere Falten).

**[0009]** Unter der Wirkung dieses Enzyms werden die elastischen Fasern der extracellulären Stütze des Bindegewebes abgebaut. In Synergie mit Kathepsin G kann die Leukocytelastase sogar die Integrität der Epidermis dissoziieren, indem sie die intercellulären Inter-Keratinocytenräume vergrößert (Ludolph-Hauser et al Exp. Dermatol. 1999 8(1) 46–52). Der Leukocytelastase wurde vor kurzem zur Last gelegt, bei der Aufrechterhaltung von Dekubitalgeschwüren und beim Überleben von Venengeschwüren der Beine durch ihre Aktivität beim Abbau von Fibronectin involviert zu sein. (Herrick S et al Lab Invest. 1997(3) 281–288). Die Summe der Aggressionen, die durch lokalisierten Mikro-Stress induziert werden (Folge z. B. einer längeren Sonnenbestrahlung), kann langfristig zu einem beschleunigten Verlust der natürlichen Elastizität der Haut führen. Das Netzwerk der elastischen Fasern des darunter liegenden Bindegewebes und der extracellulären Räume wird so progressiv destrukturiert. Dieser beschleunigte Abbau kann sich zu dem normalen Alterungsprozess der Haut, der durch eine größere Sensibilität der elastischen Fasern gegenüber der Wirkung der Elastase gekennzeichnet, addieren (Stadler R & Orfanos CE Arch. Dermatol. Res. 1978 262(1) 97–111).

**[0010]** Im Stand der Technik ist es bekannt, Moleküle, die fähig sind, die Abbauaktivität der elastischen Fasern der intracellulären Räume zu verlangsamen, in das Hautgewebe einzuführen.

**[0011]** Die Aufgabe der vorliegenden Erfindung besteht darin, eine Lösung für diese verschiedenen Probleme vorzuschlagen und insbesondere neue Zusammensetzungen vorzuschlagen, die geeignet sind, um als Kosmetikum oder Pharmazeutikum verwendet zu werden, um die Alterung der Haut, sei sie chronobiologisch oder lichtinduziert, und insbesondere die Alterung, die durch eine Verringerung der Elastizität der Haut und/oder durch einen Abbau des Kollagens in der Struktur der Gewebe erzeugt wird, zu begrenzen.

**[0012]** Erfindungsgemäß wurde gezeigt, dass die Probleme, die mit den Hautzeichen bzw. kutanen Anzeichen der Alterung und/oder der Photoalterung verbunden sind, die mit dem Fehlen der Kontrolle eines Überschusses an vorliegenden Bakterien und/oder Hefen und/oder Pathogenen verbunden sind, gelöst werden können oder zumindest deutlich verbessert werden können dank der Assoziation zwischen einer Inhibitorverbindung der Elastase der Familie der N-Acylaminoamiden und wenigstens einem antifungalen Mittel oder wenigstens einem antibakteriellen Mittel.

**[0013]** Gegenstand der Erfindung ist folglich eine kosmetische oder dermatologische Zusammensetzung, dadurch gekennzeichnet, dass sie eine Assoziation zwischen einer Inhibitorverbindung der Elastase der Familie der N-Acylaminoamide und wenigstens einem antifungalen Mittel oder wenigstens einem antibakteriellen Mittel umfasst.

**[0014]** Ein anderer Gegenstand der Erfindung besteht in einem Verfahren zur kosmetischen Behandlung der Haut des Körpers oder des Gesichts, hier eingeschlossen die behaarte Kopfhaut, bei dem man eine kosmetische Zusammensetzung, wie sie oben definiert ist, auf die Haut anwendet.

**[0015]** Es wurde in der Tat festgestellt, dass die Verbindungen der Formel (I) eine Inhibitoraktivität für die Aktivität der Elastasen aufweisen und dass sie demnach verwendet werden können, um den Abbau der elastischen Fasern zu begrenzen und/oder zu bekämpfen. Daraus folgt, dass sie in der Herstellung oder für die Herstellung einer Zusammensetzung verwendet werden können, wobei die Verbindungen oder die Zusammensetzung dazu bestimmt sind/ist, die Hautzeichen bzw. kutanen Zeichen der Alterung zu behandeln, und zwar in präventiver und/oder kurativer Art.

**[0016]** Die neue Assoziation der N-Acylaminoamid-Verbindungen mit wenigstens einem antimikrobiellen Mittel oder wenigstens einem antifungalen Mittel erlaubt es, durch Herbeiführung einer antimikrobiellen oder antifungalen Wirkung die Antialterungswirkung des Matrixgewebes deutlich zu verstärken. So verringern die Zusammensetzungen gemäß der Erfindung durch eine spezifische Wirkung auf den Überschuss an Hautmikroflora insbesondere die mikro-inflammatorischen Prozesse, die mit dieser Veränderung der Mikroflora verbunden sind, die insbesondere zu einer vorzeitigen Alterung der Epidermisfunktion beitragen können.

**[0017]** Gemäß der Erfindung wird das Regulatorelement der Elastaseaktivität (d. h. das N-Acylaminoamidderivat als Inhibitor der enzymatischen Aktivität der Leukocytinelastase, {2-[Acetyl-(3-trifluormethyl-phenyl)amino]-3-methylbutyryl-amino}essigsäure) mit einem Wirkstoff oder mit mehreren Wirkstoffen kombiniert, der/die fähig ist/sind, die Proliferation der Hautmikroorganismen zu regulieren.

**[0018]** Die erhaltene Zusammensetzung ist dazu bestimmt, die Störungen der Alterung zu behandeln, und/oder ist spezifischer dazu bestimmt, alle kutanen Störungen zu behandeln, die mit einer zu großen Vermehrung der Bakterien der Haut und/oder der Hefen der Haut assoziiert sind (P. ovale, P. acnes, A. aureus).

**[0019]** Diese neue Assoziation wird vorzugsweise in kosmetischen Pflege- und/oder Hygienepräparationen für die Bereiche, die der Sonne ausgesetzt sind (Kopfhaut, Körper, Gesicht, Lippen), in kosmetischen Pflege- und/oder Hygienepräparationen für ulcerierte Bereiche, in Zahnpasta oder Mundspülungen, in kosmetischen Präparationen, die zur Pflege der Schleimhäute bestimmt sind, und ganz allgemein in allen kosmetischen Präparationen, die als „gegen die Hautalterung“ beschrieben werden, die als Aufgabe die Verlangsamung der chronobiologischen Destrukturierung der Stützgewebe und der Architektur der Matrixelemente haben, verwendet. Diese Assoziation wird insbesondere für komedogene Haut und Aknehaut reserviert sein. Ohne eine Bindung an irgendeine Theorie eingehen zu wollen, geht die Anmelderin davon aus, dass die Tatsache, dass auf der Ebene der Keratinocyten der Oberflächenschichten der Haut Verbindungen eingeführt werden, die fähig sind, die Aktivität zum Abbau der elastischen Faser der intercellulären Räume zu verlangsamen, dieses Phänomen der beschleunigten Alterung der Haut infolge von kutanem oberflächlichem Stress vermindern kann und dass die Assoziation dieser Verbindungen mit einem antimikrobiellen Mittel oder einem antifungalen Mittel

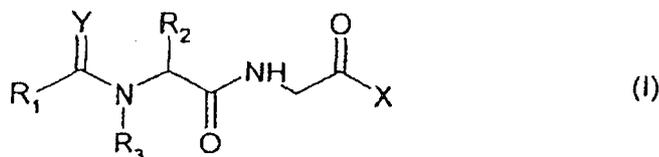
ihre Wirkungen beträchtlich verstärkt.

**[0020]** Das Dokument DE 2 322 232 beschreibt Zusammensetzungen, die unter anderem spezifische N-Acylaminoamid-Verbindungen, Wirkstoffe gegen Schuppen, Pflegemittel für die Haut und hydratisierende Mittel enthalten.

**[0021]** Das Dokument US-A-5 234 909 beschreibt so Zusammensetzungen, enthaltend Dipeptidamidderivate von Glycylserin, für die Behandlung und die Pflege der Haut.

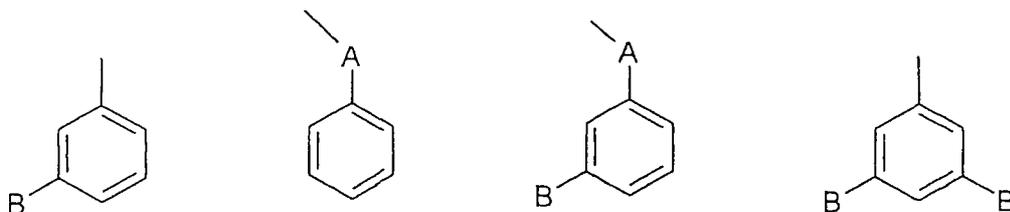
#### N-Acylaminoamid-Verbindungen

**[0022]** Die in der vorliegenden Erfindung verwendeten Verbindungen entsprechen der folgenden Formel (I):



in der:

- der Rest Y für Sauerstoff steht;
- der Rest R1 für einen Methyl-, Ethyl-, Propyl- oder Isopropylrest steht, der gegebenenfalls mit einer Gruppierung -OH oder -P(O)-(OR)<sub>2</sub>, wobei R Methyl, Ethyl, Propyl oder Isopropyl darstellt, substituiert ist; und/oder
- der Rest R2 einen Methyl-, Ethyl-, Propyl-, Isopropyl-, n-Butyl-, tert.-Butyl- oder Isobutylrest darstellt;
- der Rest R3 eine Gruppierung darstellt, die unter den folgenden Formeln ausgewählt ist:



in denen der zweiwertige Rest A ein Methylen, ein Ethylen, ein Propylen ist, der Rest B ein Methyl-, Ethyl-, Propyl- oder Isopropylrest ist, der mit einem oder mehreren Halogen(en) substituiert ist, insbesondere mit Chlor, Brom, Iod oder Fluor, und vorzugsweise vollständig halogeniert ist (perhalogeniert ist), wie perfluoriert ist; man kann insbesondere den Perfluormethylrest (-CF<sub>3</sub>) als besonders bevorzugt nennen;

- der Rest X einen Rest darstellt, ausgewählt aus -OH, -OCH<sub>3</sub>, -OC<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, -O-C<sub>3</sub>H<sub>7</sub> und -OC<sub>4</sub>H<sub>9</sub>, oder sind ihre Salze mit Mineralsäuren oder organischen Säuren, ihre optischen Isomere in isolierter Form oder als racemisches Gemisch.

**[0023]** Unter den besonders bevorzugten Verbindungen kann man nennen:

- {2-[Acetyl-(3-trifluormethylphenyl)amino]-3-methylbutyrylamino}essigsäure,
- {2-[Acetyl-(3-trifluormethylphenyl)amino]-3-methylbutyrylamino}essigsäureethylester,
- [2-(Acetylbenzylamino)-3-methylbutyrylamino]essigsäure,
- [2-(Acetylbenzylamino)-3-methylbutyrylamino]essigsäureethylester,
- (2-{Benzyl[(diethoxyphosphoryl)acetyl]amino}-3-methylbutyrylamino)essigsäureethylester.

**[0024]** Die Verbindungen gemäß der Erfindung können vom Fachmann auf der Basis seines allgemeinen Fachwissens in einfacher Weise hergestellt werden. Man kann insbesondere eine Carbonsäure, einen Aldehyd, eine Aminverbindung und ein Isonitril nach der Reaktion von Ugi miteinander reagieren lassen.

**[0025]** Während der Synthese der Verbindungen gemäß der Erfindung und als Funktion der Natur der verschiedenen an den Ausgangsverbindungen vorliegenden Reste kann der Fachmann selbstverständlich darauf achten, dass bestimmte Substituenten geschützt werden, damit sie die Folge der Reaktionen nicht stören.

**[0026]** Die in den Zusammensetzungen gemäß der Erfindung zu verwendende Verbindungsmenge kann in einfacher Weise vom Fachmann als Funktion der Natur der verwendeten Verbindung, der zu behandelnden Person und/oder der gesuchten Wirkung bestimmt werden. Im Allgemeinen kann diese Menge zwischen 0,00001 und 20 Gew.-%, bezogen auf das Gesamtgewicht der Zusammensetzung, und vorzugsweise zwi-

schen 0,001 und 10 Gew.-% liegen.

**[0027]** Die Verbindungen der Formel (I) können insbesondere allein oder als Gemisch in einer Zusammensetzung, die ein physiologisch verträgliches Milieu umfasst, insbesondere in einer kosmetischen oder pharmazeutischen Zusammensetzung, die darüber hinaus ein kosmetisch oder pharmazeutisch verträgliches Medium umfasst, verwendet werden.

**[0028]** Das physiologisch verträgliche Medium, in dem die Verbindungen gemäß der Erfindung verwendet werden können, sowie seine Bestandteile, seine Menge, die galenische Form der Zusammensetzung und ihr Herstellungsmodus können vom Fachmann auf der Basis seines allgemeinen Fachwissens als Funktion des gewünschten Zusammensetzungstyps gewählt werden.

**[0029]** Ganz allgemein kann dieses Medium wasserfrei oder wässrig sein. Es kann auch eine wässrige Phase und/oder eine Fettphase umfassen.

#### Bevorzugte antifungale Mittel

**[0030]** Gemäß der Erfindung versteht man unter einem antifungalen Mittel jede Substanz, die fähig ist, das Wachstum von Hefen zu inhibieren oder zu verhindern, insbesondere von solchen, die man an der Oberfläche der Epidermis, die reich an Talgdrüsen ist, und insbesondere an der Oberfläche der behaarten Kopfhaut findet, wie z. B. *Pityrosporum ovale* und seine Varietäten (*Pityrosporum orbiculare* und *Malassezia furfur*).

**[0031]** Unter den antifungalen Mitteln, die gemäß der Erfindung verwendet werden, kann man insbesondere nennen: Terbinafin, Zink-Pirithion, Selensulfid, Teer und seine Derivate, Undecylensäure und ihre Salze, Hydroxypyridonderivate, wie z. B. CICLOPIROX: 6-Cyclohexyl-1-hydroxy-4-methyl-2-(1H)-pyridon oder OCTOPIROX: 1-Hydroxy-4-methyl-6-(2,4,4-trimethylpentyl)-2-(1H)-pyridon, Imidazol-Mittel, wie Ketoconazol, Flutrinazol, Lanoconazol, Neticonazol, Sertaconazolnitrat, Omoconazolnitrat, Fenticonazolnitrat, Croconazol, Butoconazolnitrat, Sulconazolnitrat, Bifonazol, Oxiconazolnitrat, Troconazol, Triazol-Mittel, wie Terconazol, Flucanazol und Itraconazol, Terbinafin, Butenafin.

**[0032]** Diese antifungalen Mittel liegen in den erfindungsgemäßen Zusammensetzungen in einer Konzentration vor, die zwischen etwa 0,0001 und 10 Gew.-%, bezogen auf das Gesamtgewicht der Zusammensetzung, variieren kann. Noch bevorzugter kann die Konzentration an antifungalen Mitteln zwischen 0,01 und 2 Gew.-%, bezogen auf das Gesamtgewicht der Zusammensetzung, variieren.

#### Bevorzugte antibakterielle Mittel

**[0033]** Eine erste Familie antibakterieller Verbindungen wird von Honig und seinen Derivaten gebildet, von denen gezeigt wurde, dass sie die Anheftung der Mikroorganismen an die Zellen, insbesondere an die Zellen der Haut und/oder der Schleimhäute, modifizieren.

**[0034]** Unter Honig versteht man das Umwandlungsprodukt von Nektar und/oder Honigtau der Blüten durch die Bienen.

**[0035]** Obgleich der Gehalt seiner verschiedenen Bestandteile entsprechend seiner Herkunft variieren kann, ist der Honig im Allgemeinen wenigstens ein Gemisch aus Glucose, Levulose, Maltose, Saccharose sowie anderen Bestandteilen, wie Proteinen, organischen Säuren, Lactosen, Mineralsubstanzen, Oligoelementen, Vitaminen, zahlreichen Enzymen, aromatischen Substanzen und ganz klar Wasser.

**[0036]** Der Honig kann ein nicht-fermentierter Honig sein, der keine Hydroxysäuren enthält, oder kann ein fermentierter Honig sein, der Hydroxysäuren enthält.

**[0037]** Der Honig kann jeglicher Herkunft sein. Es kann sich insbesondere um Honig aus Blüten von Akazien, Linde, Lavendel, Kastanie, Nadelbäumen, Orangenblüten, Bergblüten, Blüten des „Gatinais“ handeln.

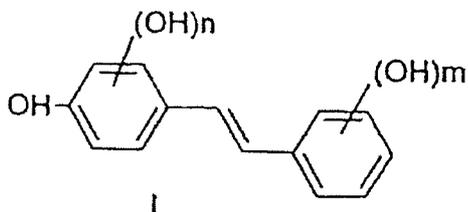
**[0038]** Vorzugsweise verwendet man erfindungsgemäß den Honig von Akazienblüten.

**[0039]** Unter Honig von Akazienblüten versteht man jeden Honig, der aus dem Nektar und/oder dem Honigtau von Robinier-Blüten (*Robinia pseudacacia* L.) erhalten wird.

**[0040]** Die gemäß der Erfindung verwendbare Honigmenge hängt ganz offensichtlich von der gesuchten Wirkung ab und muss eine Menge sein, die wirksam ist, um die Adhäsion der Mikroorganismen partiell, sogar vollständig zu verhindern oder um die Loslösung der Mikroorganismen zu erleichtern.

**[0041]** Eine zweite Familie bevorzugter antibakterieller Verbindungen gemäß der vorliegenden Erfindung besteht aus Verbindungen der Familie der Hydroxystilbene.

**[0042]** Man wird vorzugsweise die Hydroxystilbene verwenden, die der folgenden allgemeinen Formel (IV) entsprechen:



in der n eine ganze Zahl zwischen 1 und 4, einschließlich, ist und m eine ganze Zahl zwischen 1 und 5, einschließlich, ist. Diese Verbindungen können in der cis- oder trans-Form sein.

**[0043]** Gemäß der Erfindung deckt der Ausdruck Hydroxystilben auch die Verbindungen der Formel I sowie ihre Hydroxyalkylderivate ab.

**[0044]** Die Hydroxystilbene sind Verbindungen, die man im natürlichen Zustand in den Pflanzen der Klasse der Spermatophyten und insbesondere im Wein findet. Man findet solche Verbindungen, wie z. B. Resveratrol, in der Traube und im Wein.

**[0045]** Gemäß der Erfindung können die Hydroxystilbene allein oder als Gemisch jeglicher Art verwendet werden und können natürlicher oder synthetischer Herkunft sein.

**[0046]** Die gemäß der Erfindung verwendbaren Hydroxystilbene werden vorzugsweise ausgewählt unter:

4'-Hydroxystilben,  
 2',4'-Dihydroxystilben,  
 3',4'-Dihydroxystilben,  
 4,4'-Dihydroxystilben,  
 2',4',4'-Trihydroxystilben,  
 3',4',4'-Trihydroxystilben,  
 2,4,4'-Trihydroxystilben,  
 3,4,4'-Trihydroxystilben,  
 3,4',5'-Trihydroxystilben (oder Resveratrol)  
 2',3,4'-Trihydroxystilben,  
 2,3',4'-Trihydroxystilben,  
 2',2,4'-Trihydroxystilben,  
 2,4,4',5'-Tetrahydroxystilben,  
 2',3,4',5'-Tetrahydroxystilben,  
 2,2',4,4'-Tetrahydroxystilben,  
 3,3',4',5'-Tetrahydroxystilben,  
 2,3',4,4'-Tetrahydroxystilben,  
 3,3',4,4'-Tetrahydroxystilben,  
 3,3',4',5,5'-Pentahydroxystilben,  
 2,2',4,4',6'-Pentahydroxystilben,  
 2,3',4,4',6'-Pentahydroxystilben,  
 2,2',4,4',6,6'-Hexahydroxystilben.

**[0047]** In ganz bevorzugter Weise verwendet man erfindungsgemäß 3,4',5'-Trihydroxystilben (oder Resveratrol).

**[0048]** Eine dritte Familie von antibakteriellen Verbindungen, die gemäß der Erfindung verwendbar sind, sind die halogenierten antibakteriellen Verbindungen.

**[0049]** Gemäß der Erfindung versteht man unter einem halogenierten antibakteriellen Mittel jede Substanz, die wenigstens ein Halogenatom enthält und die fähig ist, das Wachstum der Bakterienflora, die an der Oberfläche der Epidermis, die reich an Talgdrüsen ist, vorliegt, zu inhibieren oder zu verhindern.

**[0050]** Unter den halogenierten antibakteriellen Mitteln, die gemäß der Erfindung verwendet werden, kann man insbesondere die chlorierten antibakteriellen Mittel, wie z. B. Triclosan, das 5-Chlor-2-(2,4-dichlorphenoxy)phenol ist, das unter der Handelsbezeichnung IRGASAN von der Firma CIBA-GEIGY verkauft wird, Chlorhexidin und seine Derivate und Chloramphenicol nennen.

**[0051]** Unter den anderen antibakteriellen Mitteln, die vorzugsweise gemäß der Erfindung verwendet werden, kann man komplexe Zucker und insbesondere Sialyllactose nennen, die fähig ist, insbesondere die Vermehrung von *Helicobacter pylori* zu limitieren. In Analogie haben Antibiotikakombinationen insbesondere eine sehr gute Wirksamkeit zum Inhibieren von *H. pylori* in anderen Pathologien bewiesen. Kombinationen (Omeprazol/Amoxicillin) oder pharmazeutische Mittel, wie Metrodinazol, Clarithromycin sind von Miehjlke et al. in Digestion (1988) 59(6): 646–50 beschrieben.

**[0052]** Die antibakteriellen Mittel sind vorzugsweise in einer Konzentration zwischen 0,001 Gew.-% und 10 Gew.-%, bezogen auf das Gesamtgewicht der Zusammensetzung, vorzugsweise zwischen 0,01% und 2%, vorhanden.

**[0053]** Vorzugsweise variiert das Gewichtsverhältnis des antifungalen Mittels zum antibakteriellen Mittel von 0,2 bis 10.

**[0054]** Die Assoziation wenigstens einer N-Acylaminoamid-Verbindung und wenigstens eines antibakteriellen Mittels und/oder wenigstens eines antifungalen Mittels kann insbesondere, allein oder als Gemisch, in einer Zusammensetzung verwendet werden, die ein physiologisch verträgliches Medium umfasst, insbesondere in einer kosmetischen oder pharmazeutischen Zusammensetzung, die demnach ein kosmetisch oder pharmazeutisch verträgliches Medium umfasst.

**[0055]** Das physiologisch verträgliche Medium, in dem die Verbindungen gemäß der Erfindung verwendet werden können, sowie seine Bestandteile, seine Menge, die galenische Form der Zusammensetzung und ihr Herstellungsmodus können vom Fachmann auf der Basis seines allgemeinen Fachwissens als Funktion des Typs der gesuchten Zusammensetzung ausgewählt werden.

**[0056]** Dieses Medium kann ganz allgemein wasserfrei oder wässrig sein. Es kann demnach eine wässrige Phase und/oder eine Fettphase umfassen.

**[0057]** Für eine Applikation bzw. Anwendung auf die Haut kann die Zusammensetzung insbesondere die Form einer wässrigen oder öligen Lösung; einer Dispersion vom Typ Lotion oder Serum; die Form von Emulsionen mit flüssiger oder halbflüssiger Konsistenz vom Milchtyp, die durch Dispersion einer Fettphase in einer wässrigen Phase (Ö/W) oder umgekehrt (W/Ö) erhalten werden; von Suspensionen oder Emulsionen mit weicher Konsistenz vom Typ wässrige oder wasserfreie Creme oder wässriges oder wasserfreies Gel; die Form von Mikrokapseln oder Mikropartikeln; die Form von vesikulären Dispersionen des ionischen und/oder nicht-ionischen Typs.

**[0058]** Für eine Anwendung auf die Haare kann die Zusammensetzung in Form von wässrigen, alkoholischem oder wässrigalkoholischen Lösungen; in der Form von Cremes, Gelen, Emulsionen, Schäumen; in der Form von Zusammensetzungen für ein Aerosol, das auch ein Treibmittel unter Druck umfasst, sein.

**[0059]** Wenn die Zusammensetzung sich in wässriger Form, insbesondere in Form einer Dispersion, Emulsion oder wässrigen Lösung präsentiert, kann sie eine wässrige Phase umfassen, die Wasser, ein Blütenwasser und/oder ein Mineralwasser umfassen kann.

**[0060]** Die genannte wässrige Phase kann außerdem Alkohole, wie C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Monoalkohole und/oder Polyole, wie z. B. Glycerin, Butylenglykol, Isopren glykol, Propylenglykol, Polyethylenglykol, enthalten.

**[0061]** Wenn sich die erfindungsgemäße Zusammensetzung in Form einer Emulsion präsentiert, kann sie gegebenenfalls außerdem ein oberflächenaktives Mittel, vorzugsweise in einer Menge von 0,01 bis 30 Gew.-%, bezogen auf das Gesamtgewicht der Zusammensetzung, enthalten. Die Zusammensetzung gemäß der Erfindung kann auch wenigstens ein Co-Emulgiermittel umfassen, das unter oxyethyliniertem Sorbitanmonostearat,

Fettalkoholen, wie Stearylalkohol oder Cetylalkohol, oder den Ester von Fettsäuren und Polyolen, wie Glycerystearat, ausgewählt werden kann.

**[0062]** Die Zusammensetzung gemäß der Erfindung kann auch eine Fettphase umfassen, die insbesondere aus Fettkörpern, die bei 25°C flüssig sind, wie z. B. Öle tierischer, pflanzlicher, mineralischer oder synthetischer Herkunft, die flüchtig sind oder nicht; Fettkörpern, die bei 25°C fest sind, wie Wachse tierischer, pflanzlicher, mineralischer oder synthetischer Herkunft; aus pastösen Fettkörpern; Gummien; ihren Gemischen besteht.

**[0063]** Die flüchtigen Öle sind im Allgemeinen Öle, die bei 25°C einen Sättigungsdampfdruck von wenigstens 0,5 Millibar (oder 50 Pa) haben.

**[0064]** Unter den Bestandteilen der Fettphase kann man nennen:

- flüchtige cyclische Silikone mit 3 bis 8 Siliciumatomen, vorzugsweise 4 bis 6 Siliciumatomen;
- Cyclocopolymere des Dimethylsiloxan/Methylalkylsiloxan-Typs;
- flüchtige lineare Silikone mit 2 bis 9 Siliciumatomen;
- flüchtige Kohlenwasserstofföle, wie Isoparaffine und insbesondere Isododecan und fluorierte Öle;
- Poly(C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub>)alkylsiloxane und insbesondere die mit Trimethylsilyl-Endgruppen, unter denen man die linearen Polydimethylsiloxane und die Alkylmethylpolysiloxane, wie z. B. Cetyldimethicon (Name CTFA), nennen kann;
- Silikone, die durch aliphatische und/oder aromatische Gruppierungen, die gegebenenfalls fluoriert sind, oder durch funktionelle Gruppierungen, wie Hydroxyl-, Thiol- und/oder Amingruppierungen, modifiziert sind;
- phenylierte Silikonöle;
- Öle tierischer, pflanzlicher oder mineralischer Herkunft und insbesondere Tier- oder Pflanzenöle, gebildet durch Ester von Fettsäure und Polyolen, insbesondere flüssige Triglyceride, z. B. die Öle von Sonnenblume, Mais, Soja, Kürbis, Traubenkernen, Sesam, Nuss, Aprikose, Mandel oder Avokado; Fischöle, Glycerintricapropylat oder Pflanzen- oder Tieröle der Formel R<sub>1</sub>COOR<sub>2</sub>, worin R<sub>1</sub> den Rest einer höheren Fettsäure mit 7 bis 19 Kohlenstoffatomen darstellt und R<sub>2</sub> eine verzweigte Kohlenwasserstoffkette, die 3 bis 20 Kohlenstoffatome enthält, darstellt, z. B. Purcellinöl; Paraffinöl, Vaseline, Perhydrosqualen, Weizenkeimöl, Calophyllumöl, Sesamöl, Makadamiaöl, Traubenkernöl, Rapsöl, Kobraöl, Erdnussöl, Palmkernöl, Rizinusöl, Jojobaöl, Olivenöl oder Getreidekeimöl; Ester von Fettsäuren; Alkohole; Acetylglyceride; Octanoate, Decanoate oder Ricinoleate von Alkoholen oder Polyalkoholen; Fettsäuretriglyceride; Glyceride;
- fluorierte und perfluorierte Öle;
- Silikongummien;
- Wachse tierischer, pflanzlicher, mineralischer oder synthetischer Herkunft, wie die mikrokristallinen Wachse, Paraffin, Petrolatum, Vaseline, Ozokerit, Montanwachs; Bienenwachs, Lanolin und seine Derivate; Candelilla-Wachs, Ouricury-Wachs, Carnaubawachs, Japanwachs, Kakaobutter, Wachse von Korkfasern oder Zuckerrohr; hydrierte Öle, die bei 25°C fest sind, Ozokerite, Fettsäureester und Glyceride, die bei 25°C fest sind; Polyethylenwachse und Wachse, die durch Fischer-Tropsch-Synthese erhalten werden; hydrierte Öle, die bei 25°C fest sind; Lanoline; Fettester, die bei 25°C fest sind; Silikonwachse; fluorierte Wachse.

**[0065]** In bekannter Art kann die Zusammensetzung gemäß der Erfindung die Adjuvantien umfassen, die auf dem betrachteten Gebiet üblich sind, wie z. B. hydrophile oder lipophile Geliermittel, hydrophile oder lipophile Additive, Wirkstoffe, insbesondere kosmetische oder pharmazeutische, hydrophile oder lipophile, Konservierungsmittel, Antioxidantien, Lösungsmittel, Parfums, Füllstoffe, Pigmente, Perlmuttpigmente, UV-Filter, Absorptionsmittel für Geruch und Färbemittel. Diese Adjuvantien können entsprechend ihrer Natur in die Fettphase, in die wässrige Phase und/oder in Lipidkügelchen eingeführt werden.

**[0066]** Die Natur und die Menge dieser Adjuvantien können vom Fachmann auf der Basis seines Fachwissens derart gewählt werden, dass die gewünschte Präsentationsform für die Zusammensetzung erhalten wird. In jedem Fall wird der Fachmann darauf achten, dass alle möglichen ergänzenden Verbindungen und/oder ihre Menge so gewählt werden, dass die vorteilhaften Eigenschaften der Zusammensetzung der Erfindung durch den ins Auge gefassten Zusatz nicht oder nicht wesentlich verändert werden.

**[0067]** Die kosmetischen oder pharmazeutischen Zusammensetzungen gemäß der Erfindung können sich insbesondere in der Form einer Zusammensetzung präsentieren, die zur Pflege und/oder zur Behandlung von Bereichen bestimmt ist, die ulzeriert sind oder einem kutanen Stress oder kutanem Mikrostress unterworfen waren, der insbesondere durch die Exposition gegenüber UV und/oder in-Kontakt-bringen mit einem reizenden bzw. irritierenden Produkt erzeugt wurde.

**[0068]** So können sich die Zusammensetzungen gemäß der Erfindung insbesondere in den folgenden For-

men präsentieren:

- in Form eines Produktes zur Pflege, Behandlung, Reinigung oder zum Schutz der Haut des Gesichts oder des Körpers, hier eingeschlossen die behaarte Kopfhaut, wie z. B. eine Zusammensetzung zur Pflege (für Nacht, Tag, Hydratisieren) des Gesichts oder des Körpers; eine Anti-Falten-Zusammensetzung oder eine Anti-Age-Zusammensetzung für das Gesicht; eine mattierende Zusammensetzung für das Gesicht; eine Zusammensetzung für die irritierte bzw. gereizte Haut; eine Zusammensetzung zum Abschminken; eine Milch für den Körper, insbesondere hydratisierend, gegebenenfalls zur Pflege nach dem Sonnen;
- in Form einer Haarzusammensetzung und insbesondere einer Sonnenschutzcreme oder eines Sonnenschutzgels; einer Zusammensetzung zur Pflege der behaarten Kopfhaut, insbesondere gegen Haarausfall oder für das Nachwachsen der Haare; eines antiparasitären Shampoos;
- in der Form eines Make-up-Produktes für die Haut des Gesichts, des Körpers oder der Lippen, z. B. eine Grundierung, eine getönte Creme, Schminke für Wangen oder Augenlider, ein lockeres oder kompaktes Pulver, ein Stift gegen Augenringe, ein Deckstift, ein Lippenrouge bzw. ein Lippenstift, eine Lippenpflege;
- in Form eines bukkalen Hygieneproduktes, wie z. B. Zahnpasta oder Mundspülung.

**[0069]** Die Zusammensetzungen gemäß der vorliegenden Erfindung finden bevorzugte Anwendung als Zusammensetzung zur Pflege der Haut des Gesichts, des Anti-Falten-Typs oder Anti-Age-Typs oder in Form einer Sonnenschutzzusammensetzung oder einer Zusammensetzung zur Anwendung nach dem Sonnen.

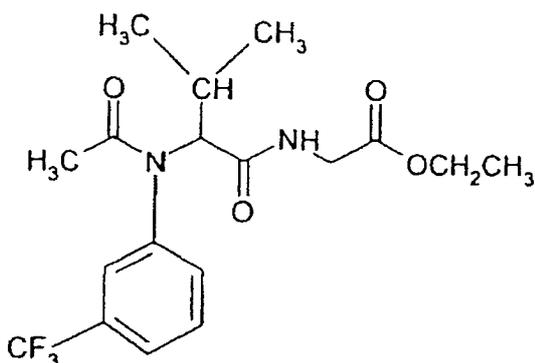
**[0070]** Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist auch ein Verfahren zur kosmetischen Behandlung der Haut des Körpers oder des Gesichts, hier eingeschlossen die behaarte Kopfhaut, bei dem man eine kosmetische Zusammensetzung, die eine Assoziation zwischen einer Verbindung der Familie der N-Acylaminoamide und wenigstens einem antibakteriellen Mittel oder wenigstens einem antifungalen Mittel umfasst, mit dieser in Kontakt kommen lässt und dann gegebenenfalls abspült.

**[0071]** Das Verfahren zur kosmetischen Behandlung gemäß der Erfindung kann insbesondere durchgeführt werden, indem die kosmetischen Zusammensetzungen, wie sie oben definiert sind, gemäß der üblichen Verwendungstechnik dieser Zusammensetzungen aufgetragen bzw. angewendet werden. Zum Beispiel: Auftragung von Cremes, Gelen, Seren, Lotionen, Reinigungsmilch oder Sonnenschutzzusammensetzung auf die Haut oder auf die trockenen Haare; Auftragen einer Lotion für die Kopfhaut auf die befeuchteten Haare; Auftragen von Zahnpasta auf das Zahnfleisch.

**[0072]** Die Erfindung wird in den folgenden Beispielen detaillierter beschrieben.

#### Beispiel 1

Herstellung von {2-[Acetyl-(3-trifluormethyl-phenyl)amino]-3-methylbutyrylamino}essigsäureethylester der Formel:



**[0073]** Man mischt 0,63 ml Isobutyraldehyd und 1 ml Trifluormethylamin (1,15 Äq.) unter Rühren in 15 ml Methanol. Man lässt 15 Minuten bei 20°C reagieren, dann fügt man 0,46 ml Essigsäure (1,15 Äq.) hinzu und lässt 10 Minuten bei 20°C reagieren. Dann fügt man 0,8 ml 95%igen Isocyanessigsäureethylester (1 Äq.) zu und lässt 48 Stunden bei 20°C umsetzen.

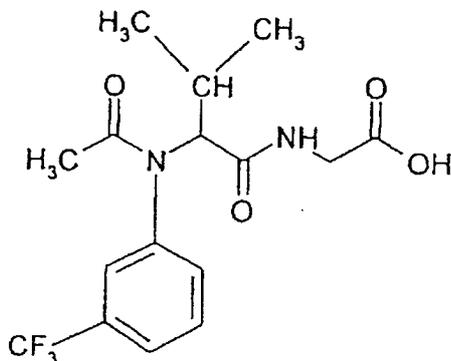
**[0074]** Man konzentriert das Reaktionsgemisch am Rotationsverdampfer und man reinigt den Rückstand an einer Siliciumdioxidsäule (Elutionsmittel: Heptan: 3/Ethylacetat: 7; Rf = 0,5).

**[0075]** Man erhält 2,45 g der Verbindung in Form eines festen Harzes in einer Ausbeute von 91%.

<sup>1</sup>H-NMR (200 MHz; CDC13) δ ppm: 0.9 (6H; q), 1.3 (3H; t), 1.8 (3H; s), 2.3 (1H; m), 4.0 (2H; q), 4.2 (2H; q), 4.4 (2H; d), 7.3 (1H; t), 7.5 (4H; m)

## Beispiel 2

Herstellung von {2-[Acetyl-(3-trifluormethylphenyl)amino]-3-methylbutyrylamino}essigsäure der Formel:



**[0076]** Man solubilisiert 2 g der in Beispiel 1 hergestellten Verbindung in 30 ml Aceton. Man fügt 30 ml 2N Natriumcarbonatlösung hinzu und lässt 6 Stunden bei 20°C reagieren. Man konzentriert das Reaktionsgemisch am Rotationsverdampfer. Die verbleibende wässrige Phase wird durch Zusatz von konzentrierter HCl auf pH 2 angesäuert, dann wird mit CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> extrahiert.

**[0077]** Die organische Phase wird nach Trocknung über Natriumsulfat zur Trockene eingeeengt.

**[0078]** Man erhält einen Rückstand, der durch ein Gemisch aus basischem Wasser mit 10% Ethanol solubiliziert wird, dann wird erneut durch konzentrierte HCl auf pH 2 angesäuert. Man extrahiert erneut mit CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> und trocknet die organische Phase über Natriumsulfat, dann filtriert man diese und konzentriert sie unter Vakuum an einem Rotationsverdampfer.

**[0079]** Man erhält 1,3 g der Verbindung in Form eines leicht braunen klaren Feststoffs in einer Ausbeute von 70%.

<sup>1</sup>H-NMR (200 MHz; DMSO) δ ppm: 0.9 (6H; q), 3.7 (2H; m), 1.8 (4H; m), 4.8 (2H; d), 7.6 (4H; m), 8.4 (1H; t), 12.5 (1H; s)

## Beispiel 3

**[0080]** Man bestimmt in vitro die Anti-Elastase-Aktivität von Verbindungen gemäß der Erfindung gegenüber humaner Leukocytelastase (HLE).

**[0081]** Der Test wird in folgender Weise durchgeführt:

Man lässt ein Substrat Me-OSAAPV-p-NA (Methyl-O-succinat-alanin-alanin-prolinvalin-p-nitroanilid), auf das HLE (40 Milli-Einheiten pro ml) und 0,1% der zu testenden Verbindung aufgetragen waren, während 60 Minuten bei 37°C inkubieren.

**[0082]** Dann bestimmt man durch Spektralphotometrie den %-Wert der Inhibierung der Aktivität der Vergleichselastase.

**[0083]** Die getesteten Verbindungen sind die Folgenden:

Verbindung A: {2-[Acetyl-(3-trifluormethylphenyl)amino]-3-methylbutyrylamino}essigsäure

Verbindung B: (2-{Acetyl-[(diethoxyphosphoryl)acetyl]amino}-3-methylbutyrylamino)essigsäureethylester

Verbindung C: [2-(Acetylbenzylamino)-3-methylbutyrylamino]essigsäure

Verbindung D: [2-(Acetylbenzylamino)-3-methylbutyrylamino]essigsäureethylester.

**[0084]** Man erhält die folgenden Resultate:

Verbindung (Konzentration: 0,1%)	% Inhibierung der Aktivität der Vergleichselastase
Verbindung A	67%
Verbindung B	17%
Verbindung C	20%
Verbindung D	13%

**[0085]** In der gleichen Weise bestimmt man den %-Wert der Inhibierung der Aktivität der Vergleichselastase für die Verbindung A in verschiedenen Konzentrationen.

**[0086]** Man erhält die folgenden Resultate:

Konzentration der Verbindung A	% Inhibierung der Aktivität der Vergleichselastase
0,01%	53%
0,05%	50%
0,1%	68%
0,2%	68%

**[0087]** Die Verbindung A verursacht demnach eine starke Inhibierung der Aktivität der Elastase selbst in schwacher Menge.

#### Beispiel 4

**[0088]** Es wurde die Aktivität der Verbindung von Beispiel 2 ex vivo an lebender Haut, die mit humaner Leukocytinelastase (HLE) behandelt worden war, evaluiert.

**[0089]** Der Test wird wie folgt durchgeführt:

Frische Schnitte menschlicher Haut, die von 2 unterschiedlichen Spender stammen, werden während 2 Stunden bei 20°C mit 20 µl Pufferlösung (pH 7,4) behandelt, die gegebenenfalls 10 µg/ml HLE und gegebenenfalls 0,1% der zu testenden Verbindung, gegebenenfalls vorher in Ethanol in Lösung gebracht, umfasst.

**[0090]** Die elastischen Fasern werden mit (+)-Catechin blau gefärbt und morphometrisch durch computergestützte Bildanalyse quantifiziert. Der mittlere Prozentwert der Oberfläche der Dermis, die mit elastischen Fasern besetzt ist, wird auf diese Weise evaluiert.

**[0091]** Man erhält die folgenden Resultate:

	% der Oberfläche, besetzt durch die elastischen Fasern	
	Haut 1	Haut 2
Vergleich (Haut nicht behandelt)	12,7%	15,25%
Haut mit HLE behandelt	4,85%	6,85%
Haut behandelt mit HLE + Verbindung von Beispiel 2	13,95%	11,85%

**[0092]** Man stellt danach fest, dass die Verbindung gemäß der Erfindung einen signifikanten Schutz der Haut gegenüber der Zerstörung der elastischen Fasern, die durch Elastase induziert wird, erzeugt.

#### Beispiel 5

**[0093]** Man evaluiert ex vivo die Aktivität der Verbindung von Beispiel 2 auf humane lebende Haut, die mit humaner Leukocytinelastase (HLE) behandelt worden war.

**[0094]** Der Test wird wie folgt durchgeführt:

Fragmente von normaler humaner Haut, die von drei unterschiedlichen Spender stammte, werden in Einsätze gelegt, die in Kulturvertiefungen positioniert sind. Man gibt mit Antibiotika supplementiertes Kulturmedium auf den Boden der Vertiefungen. Eine Passage erfolgt durch langsame Diffusion zwischen den zwei Kompartimen-

ten durch eine poröse Membran (Porengröße: 12 µm).

**[0095]** Das Kulturmedium wird alle drei Tage erneuert.

**[0096]** Auf die Hautfragmente gibt man 0,5 µg HLE pro ml Kulturmedium.

**[0097]** Man gibt auch alle zwei Tage 5 µl der zu testenden Verbindung, die vorher mit 0,2 Gew.-% in Ethanol in Lösung gebracht worden war.

**[0098]** Die Hautfragmente werden während 10 Tagen bei 37°C am Leben gehalten.

**[0099]** Die elastischen Fasern werden mit (+)-Catechin blau gefärbt und morphometrisch durch computergestützte Bildanalyse quantitativ bestimmt. Der mittlere Prozentwert der Dermisoberfläche, die von elastischen Fasern besetzt ist, wird auf diese Weise evaluiert.

**[0100]** Man erhält die folgenden Resultate:

	% Oberfläche, besetzt durch elastische Fasern
Vergleich (nicht-behandelte Haut)	7,4%
Haut, behandelt mit HLE	5,1%
Haut, behandelt mit HLE + Verbindung von Beispiel 2	7,1%

**[0101]** Man stellt so fest, dass die Verbindung gemäß der Erfindung einen signifikanten Schutz der Haut gegenüber der Zerstörung der elastischen Fasern, die durch Elastase induziert wird, erzeugt.

#### Beispiel 6

**[0102]** Es wird die Aktivität der Verbindung des Beispiels 2 auf lebende humane Hautfragmente, die mit UVA (8 J/cm<sup>2</sup>) bestrahlt wurden, evaluiert.

**[0103]** Der Test wird in folgender Weise durchgeführt:

Fragmente menschlicher normaler Haut, die von vier verschiedenen Spender stammen, werden in Einsätze gelegt, die in Kulturvertiefungen positioniert sind. Man gibt Kulturmedium, supplementiert mit Antibiotika, auf den Boden der Vertiefungen. Durch langsame Diffusion zwischen den zwei Kompartimenten durch eine poröse Membran (Porengröße: 12 µm) erfolgt eine Passage.

**[0104]** Das Kulturmedium wird alle drei Tage erneuert.

**[0105]** Auf die Hautfragmente gibt man alle zwei Tage 5 µl der zu testenden Verbindung, die vorher mit 0,2% in Ethanol in Lösung gebracht wurde.

**[0106]** Die Hautfragmente werden während 7 Tagen bei 37°C am Leben gehalten.

**[0107]** Die Hautfragmente werden ein einziges Mal mit 8 J/cm<sup>2</sup> bestrahlt (Lampe Vilbert-Lourmat RMX-3 W).

**[0108]** Die elastischen Fasern werden mit (+)-Catechin blau gefärbt und morphometrisch durch computergestützte Bildanalyse quantifiziert. Auf diese Weise wird der mittlere Prozentwert der Oberfläche der Dermis, die durch elastische Fasern besetzt ist, evaluiert.

**[0109]** Man erhält die folgenden Resultate:

	Morphometrische Analyse der elastischen Fasern (oberflächliche Dermis)	Morphometrische Analyse des Kollagen (oberflächliche Dermis)
nicht behandelte Haut	6,75%	87%
Haut, behandelt mit UVA (8 J/cm <sup>2</sup> )	3,9%	81%
Haut, behandelt mit UVA (8 J/cm <sup>2</sup> ) + Verbindung von Beispiel 2	6,8%	92%

**[0110]** Man stellt fest, dass die Verbindung gemäß der Erfindung eine gute Aktivität gegen den Abbau der elastischen Fasern in der oberflächlichen Dermis der Haut, die mit UVA bestrahlt wurde, hat.

#### Beispiel 7

**[0111]** Man hat die Aktivität verschiedener Honigsorten in dem Modell der Zellablösung in vitro beim Menschen verglichen.

**[0112]** Dieser in vitro-Test auf Durchmusterung eines aktiven Agenses auf die Zelladhäsion wird an differenzierten humanen Keratinocyten durchgeführt. Das Prinzip des Tests basiert auf der Tatsache, dass die Inhibierung der Zelladhäsion die Freisetzung von differenzierten humanen Keratinocyten induziert. (Die Resultate dieses Tests sind gleichzustellen mit der Adhäsion der Mikroorganismen an Corneocyten – bestätigt in Beispiel 8).

**[0113]** Die Fähigkeit des getesteten Produkts zur Zellablösung wird größer sein, wenn die Anzahl an freigesetzten differenzierten Keratinocyten beträchtlich ist. Das Protokoll des Tests ist folgendes: ausgehend von Biopsien menschlicher Haut werden die Keratinocyten nach Trennung der Epidermis von der Dermis durch Trypsin dissoziiert und in einer Konzentration  $2 \cdot 10^5$  Zellen/ml nach herkömmlichen Zellkulturtechniken, die dem Fachmann bekannt sind, kultiviert.

**[0114]** Das Wachstum und die Differenzierung der Keratinocyten werden durch Kultur für 10 bis 20 Tage erreicht.

**[0115]** Nach Eliminierung der Kulturmediums wird die Aktivität des zu testenden Produkts evaluiert. Es werden zwei Entnahmen von Kulturmedium durchgeführt und zwar bei T0 und T60, d. h. vor Zusatz des zu testenden Produkts (T0) und 60 Minuten nach diesem Zusatz (T60). Die so durchgeführten Entnahmen werden im Durchfluscytometer analysiert, um die Population an Corneocyten, die im Medium vorliegen, zu zählen.

**[0116]** Das Durchfluscytometer erlaubt es, die Populationen an Corneocyten und Keratinocyten durch Behandlung der Zellen mit Acridinorange, das für Desoxyribonucleinsäure (DNA) spezifisch ist, zu unterscheiden. Diese Färbung ist für Keratinocyten spezifisch, da die Corneocyten keine Kerne und demnach keine DNA besitzen.

**[0117]** Die Resultate dieser Studien sind in der folgenden Tabelle zusammengefasst.

	Vergleich	A	B: 0,1%	C: 0,1%	D: 0,1%	E: 0,1%
I	1958	4111	2111	3055	3111	4611
II	0	110	7,8	56	58,9	135,5

Vergleich: Kulturmedium ohne Verbindung: negativer Vergleich.

A: 2-Hydroxy-5-octanoylbenzoesäure mit einer Konzentration von  $5 \cdot 10^{-5}$  M (positiver Vergleich).

B: Lavendelhonig

C: Kastanienhonig

D: Honig von Nadelbäumen

E: Akazienhonig

I: Zahl der losgelösten Corneocyten (gemessen bei T60, verringert um die Messung bei T0)

II: Aktivität der Honigproben in %, bezogen auf den Vergleich.

**[0118]** Die Resultate bestätigen die Inhibitoraktivität des Honigs auf die Zelladhäsion.

**[0119]** Die Herkunft dieses scheint wichtig zu sein und der Akazienhonig scheint der bessere Inhibitor der Zelladhäsion zu sein.

#### Beispiel 8

**[0120]** Es wurde eine Messung der Aktivität des Honigs auf die Adhäsion von Mikroorganismen auf der Haut und in humanen Schleimhäuten durchgeführt.

**[0121]** Der Akazienhonig, der im vorangehenden Test der aktivste war, wird für den Test an einem Bakterienadhäsion/Haut-Modell, wie er im Folgenden beschrieben wird, zurückgehalten.

**[0122]** Dieses ex vivo-Bakterienadhäsion/Haut-Modell basiert auf der Verwendung von intakter menschlicher Haut, die sandwichartig zwischen eine Platte mit 96 Vertiefungen ohne Boden und einen Plexiglasträger montiert wird. Die individualisierten dichten Vertiefungen erlauben es, den Effekt des – Akazienhonigs auf die Adhäsion von *Staphylococcus epidermis* (siedelnde Bakterien) an der Oberfläche der Haut in einem Standardformat zu testen. Die Bakterien werden in der Wachstumsphase durch Einbau von 3H-Thymidin radioaktiv markiert. Diese Bakterienflora wird dann in jede Vertiefung abgeschieden. Nach einer Stunde Inkubation bei 20°C werden die Vertiefungen dreimal mit Phosphat-gepufferter Salzlösung (PBS) gewaschen, wodurch die freien Bakterien eliminiert werden können. Danach wird der Akazienhonig mit 5 und 10% zugesetzt und es wird 1 Stunde bei 20°C inkubiert. Nach dieser Inkubation wird der Inhalt jeder Vertiefung gewonnen und durch Flüssigkeitsszintillation ausgezählt (desorbierte Bakterien). Die Vertiefungen werden dann mit einer chaotropen Lösung gewaschen, die es erlaubt, die anhaftenden Bakterien zu eluieren. Die Waschlösungen werden ebenfalls durch Flüssigkeitsszintillation ausgezählt (anhaftende Bakterien). Die positiven und negativen Vergleiche (Fucogel® (Poly-[( $\alpha$ -1,3-)-Fuc-( $\alpha$ -1,3)-Gal-( $\alpha$ -1,4)-galacturonsäure]) und Bioecolia® (Oligo-[( $\alpha$ -1,4)-Gluc-( $\alpha$ -1,2)-Fruc-( $\alpha$ -1,6)-Gluc]), die in der Veröffentlichung von Wolf F., et al. (Ausgabe des 19. IFSCC-Kongresses, Sydney, 1996) beschrieben sind, sind als Referenzen in der Studie enthalten.

	Vergleich	Bioecolia® (10%)	Fucogel® (10%)	Akazienhonig (5%)	Akazienhonig (10%)
desorbierte Bakterien	100%	89% (p > 0,05)	257% (p < 0,01)	200% (p < 0,01)	228% (p < 0,01)
anhaftende Bakterien	100%	76% (p > 0,05)	12% (p < 0,01)	59% (p < 0,01)	30% (p < 0,01)

Vergleich: Nur PBS-Puffer.

p: Varianzanalyse – Mehrfacher Vergleichstest von Dunnett.

Fucogel® (positive Kontrolle) stimuliert die Desorption der Bakterien und inhibiert die Adhäsion. Bioecolia® (negative Kontrolle) modifiziert die Adhäsion nicht in signifikanter Weise. Der Akazienhonig mit 5 und 10% stimuliert die Desorption der Bakterien (228 und 200%) und inhibiert die Adhäsion (30 und 59%).

Als Schlussfolgerung gilt, die oben präsentierten Resultate bestätigen die Rolle des Akazienhonigs bei der Regulierung der Adhäsion der Bakterien an der humanen Haut.

**[0123]** Diese Aktivität ist dosisabhängig und identisch mit der der positiven Referenz.

#### Beispiel 9

**[0124]** Es wird die Aktivität von Resveratrol auf die Adhäsion von Mikroorganismen an der Haut oder menschlichen Schleimhäuten gemessen.

**[0125]** Die Aktivität von Resveratrol (3,4',5-Trihydroxystilben) auf die Adhäsion von Mikroorganismen an der Haut oder an den humanen Schleimhäuten wird an einem Bakterienadhäsion/Haut-Modell getestet, wie es unten beschrieben ist.

**[0126]** Dieses ex vivo-Bakterienadhäsion/Haut-Modell basiert auf der Verwendung von Explantaten intakter

menschlicher Haut, die sandwichartig zwischen eine Platte mit 96 Vertiefungen ohne Boden und einen Plexiglassträger montiert ist. Die einzelnen dichten Vertiefungen erlauben es, die Wirkung von Resveratrol auf die Adhäsion von *Staphylococcus epidermis* (besiedelnde Bakterien) an der Oberfläche der Haut in einem Standardformat zu testen. Die Bakterien werden in der Wachstumsphase durch Einbau von 3H-Thymidin radioaktiv markiert. Diese Bakterienflora wird dann in jeder Vertiefung abgelegt. Nach einer Stunde Inkubation bei 20°C werden die Vertiefungen dreimal mit Phosphat-gepufferter Salzlösung als Puffer (PBS) gewaschen, was es ermöglicht, die freien Bakterien zu eliminieren. Dann wird Resveratrol mit 0,1 µM und 10 µM zugesetzt und 1 Stunde bei 20°C inkubiert. Am Ende dieser Inkubation wird der Inhalt jeder Vertiefung gewonnen und durch Flüssigkeitsszintillation ausgezählt (desorbierte Bakterien). Die Vertiefungen werden dann mit einer chaotropen Lösung gewaschen, welche es erlaubt, die anhaftenden Bakterien zu eluieren. Die Waschlösungen werden ebenfalls durch Flüssigkeitsszintillation ausgezählt (anhaftende Bakterien). Ein positiver Vergleich (Fucogel®: (Poly-[(α-1,3-)-Fuc-(α-1,3)-Gal-(α-1,3)-galacturonsäure]) ist als Referenz in der Studie enthalten.

	Vergleich	Fucogel® 10%	Resveratrol 0,1 µM	Resveratrol 10 µM
anhaftende Bakterien	100%	42% (p < 0,01)	71% (p < 0,01)	64% (p < 0,01)

Vergleich: nur PBS-Puffer.

p: Varianzanalyse – Mehrfachvergleichstest von Dunnett.

Fucogel® (positive Kontrolle) stimuliert die Desorption der Bakterien und inhibiert die Adhäsion. Resveratrol inhibiert mit 0,1 µM und 10 µM die Adhäsion der Bakterien (29% bzw. 36% Inhibierung).

Als Schlussfolgerung wird festgestellt, dass die oben angegebenen Resultate die Rolle von Resveratrol bei der Regulierung der Adhäsion der Bakterien auf der humanen Haut bestätigen.

**[0127]** Diese Aktivität ist dosisabhängig.

#### Beispiel 10: Zusammensetzung zur topischen Anwendung

**[0128]** Man stellt die folgende Emulsion in klassischer Weise her (Gew.-%):

– Verbindung von Beispiel 1 (Säure von Beispiel 2)	1%
– Propylenglykolisostearat	13%
– Polyethylenglykol (8 OE)	5%
– Propylenglykol	3%
– Pentylenglykol	3%
– Glycerylstearat und Polyethylenglykolstearat (100 OE)	5%
– oxyethyleniertes Sorbitanmonostearat (20 OE)	0,5%
– oxyethylenierter (20 OE), oxypropylenierter (5 OP)	1%
Cetylalkohol	
– Geliermittel	0,5%
– C <sub>12-15</sub> -Alkylbenzoate	4%
– Ethanol	3%
– Natriumhydroxid	0,12%
– Konservierungsmittel	qs
– Wasser	qsp 100%
– 1-Hydroxy-4-methyl-6-(2,4,4-trimethylpentyl)-2(1H)pyridon-(Octopirox)	0,25%
– Akazienhonig ( <i>Robinia pseudacacia</i> L.)	0,5%

#### Beispiel 11: Pflegecreme für das Gesicht

**[0129]** Man stellt die folgende Öl-in-Wasser-Emulsion in klassischer Weise her (Gew.-%):

– Akazienhonig ( <i>Robinia pseudacacia</i> L.)	0,5%
– Verbindung von Beispiel 2	1%
– Glycerinstearat	2%
– Polysorbat 60 (Tween 60®, verkauft von der Firma ICI)	1%
– Stearinsäure	1,4%
– Triethanolamin	0,7%
– Carbomer	0,4%
– Flüssige Fraktion von Schibutter	12%
– Perhydrosqualen	12%
– Antioxidans	qs
– Parfum	qs
– Konservierungsmittel	qs
– Wasser	qsp 100%

## Beispiel 12: Dermatologische Zusammensetzung zur topischen Anwendung

**[0130]** Man stellt die folgende Milch in klassischer Weise her (Gew.-%):

– Vaselineöl	7%
– Verbindung von Beispiel 2	1%
– Glycerylmonostearat, Polyethylenglykolstearat (100 OE)	3%
– Carboxyvinylpolymer	0,4%
– Stearylalkohol	0,7%
– Sojaproteine	3%
– NaOH	0,4%
– Konservierungsmittel	qs
– Wasser	qsp 100%
– Ketoconazol	0,5%
– 5-Chlor-2-(2,4-dichlorphenoxy)phenol- (Triclosan)	1%

## Beispiel 13: Haarlotion

**[0131]** Man stellt die folgende Lotion in klassischer Art her (Gew.-%):

– 1-Hydroxy-4-methyl-6-(2,4,4-trimethylpentyl)-2-(1H)-pyridon-Octopirox)	0,25%
– Verbindung von Beispiel 2	1%
– Propylenglykol	23%
– Ethanol	55%
– Wasser	qsp 100%

**[0132]** Man kann diese Lotion auf die Kopfhaut von Personen mit Alopezie, zur Verhinderung der Wirkungen der UV-Strahlen, vor und/oder nach Exposition gegenüber der Sonne auftragen.

## Beispiel 14: Lotion gegen Haarausfall

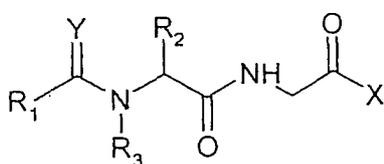
**[0133]** Man stellt die folgende Lotion in klassischer Weise her (Gew.-%):

- Verbindung von Beispiel 2	1%
- Propylenglykol	23%
- Ethanol	55%
- Aminexil	1,5%
- Wasser	qsp 100%
- 1-Hydroxy-4-methyl-6-(2,4,4-trimethylpentyl)-2-(1H)pyridon-(Octopirox)	0,25%
- 5-Chlor-2-(2,4-dichlorphenoxy)phenol-(Triclosan)	0,5%
- 2,6-Diaminopyridinin-N-oxid-(Aminexil)	2%

[0134] Man kann diese Lotion gegen Haarausfall auf die Kopfhaut der Personen mit Alopezie auftragen.

### Patentansprüche

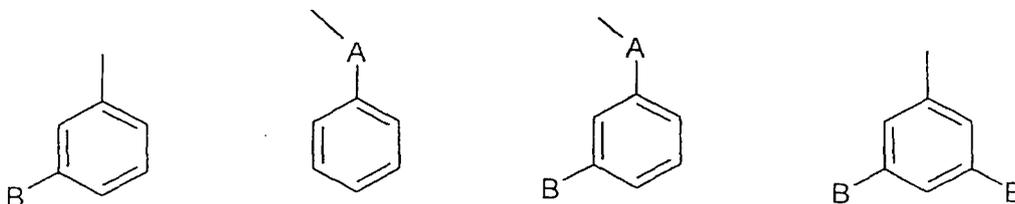
1. Kosmetische oder dermatologische Zusammensetzung, umfassend eine Assoziation zwischen einer Inhibitorverbindung der Elastase der Familie der N-Acylaminoamide und wenigstens einem antifungalen Mittel oder wenigstens einem antibakteriellen Mittel, **dadurch gekennzeichnet**, dass die Inhibitorverbindung der Familie der N-Acylaminoamide eine Verbindung der Formel (I):



(I)

in der

- Y für Sauerstoff steht,
- der Rest R1 einen Methyl-, Ethyl-, Propyl- oder Isopropylrest darstellt, der gegebenenfalls mit einer Gruppierung -OH oder -P(O)-(OR)<sub>2</sub>, wobei R Methyl, Ethyl, Propyl oder Isopropyl darstellt, substituiert ist; und/oder
- der Rest R2 einen Methyl-, Ethyl-, Propyl-, Isopropyl-, n-Butyl-, tert.-Butyl- oder Isobutylrest darstellt; und/oder
- der Rest R3 eine Gruppierung darstellt, die unter denen der folgenden Formeln ausgewählt ist:



in denen der zweiwertige Rest A ein Methylen, ein Ethylen, ein Propylen ist und/oder der Rest B ein Methyl-, Ethyl-, Propyl- oder Isopropylrest ist, der mit einem oder mehreren Halogen(en) substituiert ist, insbesondere mit Chlor, Brom, Iod oder Fluor und vorzugsweise vollständig halogeniert ist (perhalogeniert ist), wie perfluoriert ist, insbesondere der Perfluormethylrest (-CF<sub>3</sub>) ist;

- der Rest X einen Rest darstellt, ausgewählt aus -OH, -OCH<sub>3</sub>, -OC<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, -O-C<sub>3</sub>H<sub>7</sub> oder -OC<sub>4</sub>H<sub>9</sub>, ihre Salze mit Mineralsäuren oder organischen Säuren, ihre optischen Isomere in isolierter Form oder als racemisches Gemisch ist.

2. Zusammensetzung nach Anspruch 1, wobei die Verbindung der Formel (I) aus den folgenden Verbindungen ausgewählt ist:

- {2-[Acetyl-(3-trifluormethyl-phenyl)-amino]-3-methyl-butyrylamino}-essigsäure,
- {2-[Acetyl-(3-trifluormethyl-phenyl)-amino]-3-methyl-butyrylamino}essigsäureethylester,
- [2-(Acetyl-benzyl-amino)-3-methyl-butyrylamino]-essigsäure,
- [2-(Acetyl-benzyl-amino)-3-methyl-butyrylamino]-essigsäureethylester,
- (2-[Benzyl-[(diethoxy-phosphoryl)-acetyl]-amino]-3-methyl-butyrylamino)-essigsäureethylester.

3. Zusammensetzung nach einem der vorangehenden Ansprüche, wobei die Inhibitorverbindung der Elastase der Familie der N-Acylaminoamide in einer Menge zwischen 0,00001 und 20 Gew.-%, bezogen auf das Gesamtgewicht der Zusammensetzung und vorzugsweise zwischen 0,001 und 10 Gew.-%, vorliegt.

4. Zusammensetzung nach einem der vorangehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass das antifungale Mittel aus den folgenden Verbindungen ausgewählt ist: Imidazol-Verbindungen und ihren Derivaten; Terbinafin, Zinkpiryithion, Selensulfid, Teer und seinen Verbindungen, Undecylensäure und ihren Salzen, Hydroxy-pyridon-Derivaten wie CICLOPIROX: 6-Cyclohexyl-1-hydroxy-4-methyl-2-(1H)-pyridon oder OCTOPIROX: 1-Hydroxy-4-methyl-6-(2,4,4-trimethylpentyl)-2-(1H)-pyridon.

5. Zusammensetzung nach einem der vorangehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass die antifungalen Mittel in einer Konzentration zwischen 0,0001 Gew.-% und 10 Gew.-%, bezogen auf das Gesamtgewicht der Zusammensetzung, vorzugsweise zwischen 0,01 und 2 Gew.-%, bezogen auf das Gesamtgewicht der Zusammensetzung, vorliegen.

6. Zusammensetzung nach einem der vorangehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass die antibakteriellen Mittel ausgewählt sind unter der folgenden Verbindungen: Honig, einer Verbindung der Familie der Hydroxystilbene und einem halogenierten antibakteriellen Mittel und/oder einem komplexen Zucker wie Sialyllactose oder klassischen Antibiotika.

7. Zusammensetzung nach einem der vorangehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass die antibakteriellen Mittel in einer Konzentration zwischen 0,001 Gew.-% und 10 Gew.-% des Gesamtgewichts der Zusammensetzung und vorzugsweise zwischen 0,01% und 2% vorliegen.

8. Zusammensetzung nach einem der vorangehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass sie wenigstens ein antifungales Mittel und wenigstens ein antibakterielles Mittel umfasst.

9. Zusammensetzung nach Anspruch 7, dadurch gekennzeichnet, dass das Gewichtsverhältnis des antifungalen Mittels zu dem antibakteriellen Mittel von 0,2 bis 10 variiert.

10. Zusammensetzung nach einem der vorangehenden Ansprüche, die sich in Form einer kosmetischen oder dermatologischen Zusammensetzung präsentiert, die zur Pflege und/oder zur Behandlung von Bereichen bestimmt ist, die ulzeriert sind oder einem kutanen Stress oder kutanen Mikrostress unterworfen waren, der insbesondere durch eine Exposition gegenüber UV und/oder Inkontaktbringen mit einem reizenden Produkt erzeugt wurde.

11. Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 1 bis 9, die sich in der Form:

- eines Produkts zur Pflege, Behandlung, Reinigung oder zum Schutz der Haut des Gesichts oder des Körpers, hier eingeschlossen die behaarte Kopfhaut und die Schleimhäute, wie zum Beispiel eine Zusammensetzung zur Pflege (für Tag, Nacht, hydratisierend) des Gesichts oder des Körpers; einer Anti-Falten-Zusammensetzung oder einer Anti-Age-Zusammensetzung für das Gesicht; einer mattierenden Zusammensetzung für das Gesicht; einer Zusammensetzung für die irritierte Haut;
- einer Sonnenschutzzusammensetzung, einer Zusammensetzung zur künstlichen Bräunung (Selbstbräunungsmittel) oder einer Zusammensetzung zur Pflege nach dem Sonnen;
- einer Haar-Zusammensetzung und insbesondere einer Sonnenschutzcreme eines Sonnenschutzgels; einer Zusammensetzung zur Pflege der behaarten Kopfhaut, insbesondere gegen Schuppen oder für das Nachwachsen der Haare;
- eines Make-Up-Produktes für die Haut des Gesichts, des Körpers oder der Lippen, zum Beispiel eine Grundierung, eine getönte Creme, Schminke für Wangen oder Augenlider, ein lockeres oder kompaktes Puder, ein Stift gegen Augenringe, ein Deckstift, ein Lippenstift, eine Lippenpflege;
- eines buccalen Hygieneproduktes, wie zum Beispiel Zahnpasta oder Mundspülung, präsentiert.

12. Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 1 bis 9, die sich in Form einer Zusammensetzung zur Pflege der Haut des Gesichts, des Anti-Falten-Typs oder Anti-Age-Typs oder in Form einer Sonnenschutzzusammensetzung oder einer Zusammensetzung zur Anwendung nach dem Sonnen präsentiert.

13. Verfahren zur kosmetischen Behandlung der Haut des Körpers oder des Gesichts, hier eingeschlossen die behaarte Kopfhaut, bei dem man eine kosmetische Zusammensetzung, wie sie in einem der Ansprüche 1 bis 12 definiert ist, auf die Haut oder die Schleimhäute anwendet.

Es folgt kein Blatt Zeichnungen