



SCHWEIZERISCHE EIDGENOSSENSCHAFT
EIDGENÖSSISCHES INSTITUT FÜR GEISTIGES EIGENTUM

(11) **CH 713 023 A2**

(19)

Patentanmeldung für die Schweiz und Liechtenstein

Schweizerisch-liechtensteinischer Patentschutzvertrag vom 22. Dezember 1978

(51) Int. Cl.: **A61K 8/02** (2006.01)
A61K 8/92 (2006.01)
A61K 8/55 (2006.01)
C07F 9/10 (2006.01)
A61Q 19/00 (2006.01)
A61P 17/00 (2006.01)
A61K 47/44 (2017.01)

(12) **PATENTANMELDUNG**

(21) Anmeldenummer: 01356/16

(71) Anmelder:
Bernd Kuhs, Carr. Santa Maria / Portol Nr. 674
07141 Portol (ES)

(22) Anmeldedatum: 11.10.2016

(43) Anmeldung veröffentlicht: 13.04.2018

(72) Erfinder:
Bernd Kuhs, 07141 Portol (ES)

(54) **Verfahren zur Herstellung von dermatologischen und kosmetischen Präparaten mit ausgeprägten lamellaren Strukturen unter Verwendung von Phosphatidylcholin und biologischen Zellmaterialien, welche durch die Einwirkung von Ultraschallwellen aufgeschlossen werden und gleichzeitig zwischen den lamellaren Strukturen eingelagert werden.**

(57) Die Erfindung betrifft ein Verfahren für die Zubereitung von dermatologischen oder kosmetischen Präparaten, unter Verwendung von biologischen Zellmaterialien und Wirkstoffen, welche durch die Einwirkung von Ultraschallwellen aufgeschlossen und gleichzeitig in eine, dem menschlichen Hautfett sehr ähnliche, multilamellare Lipidstruktur eingeschlossen werden.

Beschreibung

Stand der Technik

[0001] Bereits 1995 wurden vom Erfinder und Anmelder Produkte mit der Bezeichnung DMS (Derma Membran Struktur) entwickelt und vertrieben, welche auf der Basis von hydriertem Phosphatidylcholin, mittelkettigen Triglyceriden, kosmetischen Wirkstoffen und mittels Hochdruckhomogenisation hergestellt wurden. Diese kosmetischen Produkte konnten auf herkömmliche Emulgatoren gänzlich verzichten. Die lipophilen und hydrophilen Bestandteile der Creme wiesen ausserdem erstmals lamellare Strukturen auf, ähnlich die der Lipidmatrix des Stratum corneum. Die lamellaren Strukturen entsprechen der Hautphysiologie und dienen der Haut zum Schutz gegen das Eindringen von äusseren Substanzen und regeln den transepidermalen Wasserverlust durch die Haut.

[0002] Die Ausbildung der lamellaren Strukturen ist von den geometrischen Packungsfaktoren abhängig, wie das Volumen der Fettsäureketten, die kritische Kettenlänge und von der Kopfgruppe eingenommene Fläche (Israelachvili, J. N. In Intermolecular and Surface Forces 2. Ed.; Jovanovich, H. B.; Academic Press Ltd., London 1994). Dies bedeutet, dass nicht jede amphiphile Substanz lamellare Strukturen oder Membrane ausbilden kann. Das bekannteste Lipid, welches zur Ausbildung solcher lamellaren Strukturen fähig ist, ist das Phosphatidylcholin (PC), auch Bestandteil der menschlichen Zellmembranen. Phosphatidylcholin ist in einer hohen Konzentration im Sojalecithin zu finden.

Die DE 19 857 492, EP 1 259 218 und DE 10 2006 015 544 der Firma Kuhs GmbH beschreiben Formulierungen auf der Basis von hydriertem Phosphatidylcholin, mittelkettigen Triglyceriden, versetzt mit unterschiedlichen Wirkstoffen. Die Herstellung dieser Formulierungen kann jedoch nicht mit üblichen Emulgierv Verfahren erfolgen. Zur Herstellung benötigt man eine spezielle Hochdruckhomogenisation, wobei der Prozess auch mehrfach durchlaufen werden muss und bei einer Temperatur von 70–80 °C erfolgen muss (Hans Lautenschläger, Österreichische Apothekerzeitung, 56 (14), 679 (2002). Die DE 10 2011 110 749 von Gabriele Blume beschreibt ein Herstellverfahren, wonach mit einfacher Emulsionstechnik Präparate mit lamellarer Struktur hergestellt werden können. Hierbei wird jedoch das für die Haut so wertvolle Phosphatidylcholin durch Sucrosetristearate ersetzt.

Phosphatidylcholin, besonders das hydrierte, zeigt jedoch eine ausgeprägte barriestabilisierende Wirkung. Die Hautbarriere wird durch PC-H-haltige Präparate mit lamellarer Struktur derart stabilisiert, dass sich nach der Applikation der Transepidermale Wasserverlust (TEWL) nur geringfügig ändert, wenn äusserliche Stoffe auf die Haut einwirken. Der so erhaltene Schutz zeichnet sich darüber hinaus durch eine hohe Wasserresistenz und Schweißfestigkeit aus. Aus diesem Grund ist der Einsatz von hydriertem Phosphatidylcholin äusserst wünschenswert für kosmetische oder dermatologische Präparate.

Wünschenswert ist besonders auch die Einlagerung von biologischen Zellmaterialien zwischen den lamellenartigen Strukturen, welche jedoch häufig erst aus den Zellen herausgelöst werden müssen bzw. aufgeschlossen werden müssen und welche sehr empfindlich sind für Oxidation und Temperatur. Das bedeutet, dass die biologischen Bestandteile vorzugsweise sofort nach dem Zellaufschluss in den lamellaren Strukturen eingelagert werden sollten und dies bei Raumtemperatur (18–25 °C).

Dieses ist jedoch mit den o.b. Verfahren nicht möglich.

Aufgabe dieser Erfindung

[0003] Aufgabe dieser Erfindung war es ein Verfahren zu entwickeln, mit welchem es möglich ist, unter Verwendung der bereits seit 1995 bekannten Inhaltsstoffe für Membran Struktur Cremes, insbesondere unter Verwendung von hydriertem Phosphatidylcholin, stabile Cremegrundlagen zur topischen Anwendung herzustellen, welche eine qualitativ und quantitativ ausgeprägte lamellare Struktur aufweisen und in denen Wirkstoffe und biologische Materialien bei Raumtemperatur, in einem Arbeitsgang aufgeschlossen (d.h. aus ihren Zellen herausgelöst und Agglomerate aufgespalten) und direkt zwischen den sich bildenden lamellaren Strukturen eingelagert werden können.

Beschreibung der Erfindung

[0004] Es wurde nun überraschend gefunden, dass Ultraschallgeräte, wie sie auch für den Aufschluss von biologischem Material im Labor verwendet werden, bei der Anwesenheit von geeigneten Membranlipiden, nicht nur die enthaltenen Zellen aufschliessen, sondern spontan auch quantitativ sehr ausgeprägte lamellare Strukturen erzeugen. Dies geschieht bereits bei Raumtemperatur (18–25 °C) in einer erstaunlich guten, homogenen Qualität, wobei die anwesenden Wirkstoffe und intrazellulären Materialien sehr stabil in die lamellaren Schichtstrukturen eingeschlossen werden. Hierdurch werden empfindliche Substanzen besonders gut vor Oxidation und Zersetzung geschützt. Durch eine sog. Kryofixierung und anschliessender Mikroskopischer Betrachtung im REM konnte festgestellt werden, dass die multilamellaren Schichten wesentlich ausgeprägter entstehen, als dies bei der herkömmlich Hochdruckhomogenisation der Fall ist.

[0005] Ein weiterer wichtiger Vorteil bei dem erfindungsmässigen Herstellverfahren, ist die Möglichkeit sehr kleine Einheiten von 20–50 ml, mit individuellen, auf den Hauttyp abgestimmte Rezepturen herzustellen.

Galenische Zubereitungen für kosmetische oder dermatologische Produkte bestehen überwiegend aus einer Wasser- und einer Fettphase. Beide Phasen werden üblicherweise mit der Hilfe von entsprechenden Emulgatoren und mit dem Einsatz von schnelllaufenden Rührern, Mixern oder dergleichen vermischt bzw. emulgiert.

Hierbei ist es wichtig, dass sich die innere Phase möglichst fein in der äusseren Phase verteilt, sodass eine ausreichende Stabilität und Lagerzeit erreicht wird. Eine ausreichende Menge an Emulgatoren und Konservierungsstoffen ist ausserdem notwendig um eine praxisgerechte Lagerzeit der Produkte zu gewährleisten. Emulgatoren und auch Konservierungsstoffe sind jedoch Stoffe welche die Haut belasten und häufig Auslöser von Allergien sind.

Es ist deshalb wünschenswert Präparate, insbesondere für dermatologische Anwendungen herzustellen, welche sehr wenig oder überhaupt keine Emulgatoren und Konservierungsstoffe enthalten.

Apotheker und Kosmetikerinnen stellen deshalb immer häufiger Präparate frisch her, was jedoch einen enormen Aufwand darstellt. Es müssen die Bestandteile nach einer Rezeptur in einem Gefäss abgewogen und erhitzt werden, bevor sie dann mit einem Homogenisator emulgiert und abgefüllt werden können. Die Gefässe und Rührer müssen danach gereinigt werden. Dabei geht viel Zeit und auch Material verloren.

[0006] Durch die erfindungsmässige Einbringung von Ultraschallwellen (dies kann beispielsweise auch von aussen durch die Gefässwand geschehen), kann in weniger als einer Minute ein kosmetisches- oder dermatologisches Präparat hergestellt werden, ohne chemische Emulgatoren und dies bei Raumtemperatur, auch unter Verwendung von temperaturempfindlichen, biologischen Materialien.

Begriffsdefinitionen

[0007] Die in dieser Schrift benutzten Begriffe werden im Folgenden genauer definiert.

Ultraschallgeräte

[0008] Ultraschallgeräte gibt es in unterschiedlichen Ausführungen und Leistungen. Für die erfindungsmässige Ultraschalleinbringung werden Geräte benötigt, welche ausreichend Energie liefern, die benötigt wird, um eine flüssige Phase (Fett-Phase) in kleine Tropfen in einer zweiten Phase (beständige Phase) zu dispergieren. In diesem Beschallungsfeld verursachen implodierende Kavitationsblasen intensive Schockwellen in der Flüssigkeit und erzeugen als Konsequenz Flüssigkeitsstrahlen von sehr hoher Geschwindigkeit. Die neu entstandenen Tropfen der dispergierten Phase richten sich mit Hilfe der Membranlipide sofort aus und bilden lamellenartige Strukturen mit einer Dicke von wenigen Nanometern, wobei sich dann die lipophilen Phasen und die hydrophilen Phase alternierend aufschichten. Die Schwingungsamplituden des eingebrachten Ultraschalls bewegen sich dabei vorzugsweise von ungefähr 1 bis 200 Mikrometer, während die Hochdruck- und Niederdruck-Zyklen zwischen 15 000–30 000 Zyklen/Sek., vorzugsweise bei 20 000 Zyklen/Sek. betragen.

Zell- und Gewebeaufschluss

[0009] Werden Flüssigkeiten mit hoher Intensität beschallt, erzeugen die Schallwellen im flüssigen Medium alternierende Hochdruckzyklen (Kompression) und Niederdruckzyklen (Rarefaktion), deren Schwingungsrate von der Frequenz abhängt. Während eines Niederdruckzyklus bilden die hochenergetischen Ultraschallwellen kleine Vakuumbblasen oder Hohlräume in der Flüssigkeit. Erreichen diese Blasen ein Volumen, bei dem sie keine weitere Energie absorbieren können, platzen sie während eines Hochdruckzyklus. Dieses Phänomen wird als Kavitation bezeichnet. Während der Implosion werden lokal sehr hohe Temperaturen (ca. 5000 K) und Drücke (ca. 2000 atm) erreicht. Zudem entstehen durch die Implosion der Kavitationsblasen Flüssigkeitsstrahlen mit Geschwindigkeiten von bis zu 280 m/s. Die Scherkräfte schliessen die Zellhülle mechanisch auf und steigern dadurch den Materialaustausch. Zur gleichen Zeit bilden sich mit Hilfe der Membranlipide (hydriertes Phosphatidylcholin) die lamellaren Schichten in denen das intrazelluläre Material spontan eingelagert wird.

Biologisches Zellmaterial

[0010] Unter biologischen Zellmaterial werden in dieser Patentschrift Materialien verstanden, welche aus biologischen Zellen herausgelöst wurden. Diese können pflanzlichen Ursprungs sein, wie z.B. Algen und/oder tierischen- oder menschlichen Ursprungs. Sie können aus Geweben und/oder aus Körperflüssigkeiten, wie beispielsweise Blut stammen und/oder aus Mikroorganismen wie Hefen oder Bakterien.

Beispielrezepturen

Beispiel 1

[0011] Herstellung einer Membran Struktur Creme mittels Ultraschall:

- 2% Phosphatidylcholin hydriert
- 25% Mandelöl
- 3% Sheabutter
- 5% Pentylene Glycol

65% Wasser

Beispiel 2

[0012] Herstellung einer Membran Struktur Creme unter Verwendung eines lamellaren Vorkonzentrates und Einbringung von intrazelluläres Material aus Hefezellen:

- 10% MS-Konzentrat (Hergestellt mit hydriertem Phosphatidylcholin, Neutralöl und über einen Spalthochdruckhomogenisator homogenisiert)
- 24% Neutralöl (mittelkettige Triglyceride)
- 4% Pentylene Glycol
- 2% Hefe Zellen Aufschwämmung
- 60% Wasser

[0013] Herstellverfahren

Die Komponenten werden in ein Glasbehälter gegeben welches verschlossen wird und in das Ultraschallgerät gegeben wird, welches den Ultraschall von aussen durch die Wandung einbringt. Bereits nach einer Minute zeigt sich die Bildung einer homogenen Crememasse.

Beispiel 3

[0014] Herstellung einer Tages-Creme mittels Ultraschall und Einlagerung von intrazellulären Materialien aus Algen:

- 2% hydriertes Phosphatidylcholin
- 35% Mandelöl raf.
- 5% Pentylene Glycol nat.
- 0,2% Na-Hyaluronat
- 10% Algen-Aufschwämmung
- 0,3% Parfümöl
- 47,5% Wasser dem.

[0015] Herstellverfahren

Die Komponenten werden in ein Glasbehälter gegeben welches verschlossen wird und in das Ultraschallgerät gegeben wird, welches den Ultraschall von aussen durch die Wandung einbringt. Bereits nach einer Minute zeigt sich die Bildung einer homogenen Crememasse.

[0016] Diese Beispielrezeptur zeigt eine sehr schöne Konsistenz und eine sehr gute Lagerstabilität von mehr als 30 Monaten. Sie weist ausserdem eine vollständige lamellare Struktur auf, wodurch sie optimal von der Haut aufgenommen wird und deren Schutzbarriere verstärkt.

Patentansprüche

1. Verfahren für die Zubereitung von dermatologischen oder kosmetischen Präparaten mit multilamellarer Struktur, unter Verwendung von hydriertem Phosphatidylcholin und Einwirkung von Ultraschallwellen.
2. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass der Anteil an hydriertem Phosphatidylcholin 0,5–10% der Gesamtformulierung beträgt. Besonders bevorzugt 1–3%.
3. Verfahren nach Anspruch 1–2, dadurch gekennzeichnet, dass der Formulierung pflanzliche Öle oder Fette zugesetzt werden mit einem Anteil von 1–60%, vorzugsweise 10–30%
4. Verfahren nach Anspruch 1–3, dadurch gekennzeichnet, dass der Formulierung Hydrokolloide, wie Xanthan Gum, Sodium Carbomer, Hyaluronsäure, Cellulosederivate, Stärkederivate, Alginate, Pektine mit einem Anteil von 0,1–2% zugesetzt werden.
5. Verfahren nach Anspruch 1–4, dadurch gekennzeichnet, dass der Formulierung Pentylen Glycol mit einem Anteil von 2–6% zugesetzt werden und/oder Ethylalkohol mit einem Anteil von 5–20%.

CH 713 023 A2

6. Verfahren nach Anspruch 1–5, dadurch gekennzeichnet, dass der Formulierung pflanzliches Zellmaterial mit einem Anteil von 1–95% zugesetzt wird.
7. Verfahren nach Anspruch 1–6, dadurch gekennzeichnet, dass der Formulierung tierisches- und/oder menschliches Material in der Form von Gewebe- und/oder Blutbestandteilen zugesetzt wird, mit einem Anteil von 1–50%.
8. Verfahren nach Anspruch 1–7, dadurch gekennzeichnet, dass die Formulierung mit Ultraschallwellen behandelt wird, mit einer Frequenz von 15–25 KHz und sich dadurch multilamellare Lipidstrukturen bilden.
9. Verfahren nach Anspruch 1–8, dadurch gekennzeichnet, dass der Formulierung dermatologisch-, medizinisch wirkende Substanzen wie Vitamine, Provitamine, Oberflächenanästhetika, Antihistaminika, Antimykotika, Antiinflammatorika, Antiseptika, Adstringentien, Proteine, Peptide, Harnstoff mit einem Anteil von 0,1–10% zugesetzt werden.
10. Verfahren nach Anspruch 1–9, dadurch gekennzeichnet, dass Die Ultraschallwellen wahlweise von aussen durch die geschlossene Gefäßwandung eingebracht werden oder durch mind. eine Sonotrode, welche direkt mit den Formulierungsbestandteilen in Berührung gebracht wird.