



SCHWEIZERISCHE Eidgenossenschaft
EIDGENÖSSISCHES INSTITUT FÜR GEISTIGES EIGENTUM

(11) **CH** **705 253 A2**

Patentanmeldung für die Schweiz und Liechtenstein

Schweizerisch-liechtensteinischer Patentschutzvertrag vom 22. Dezember 1978

(51) Int. Cl.: **A61K 33/08** (2006.01)
A61K 33/42 (2006.01)
A61K 9/16 (2006.01)
A61P 17/10 (2006.01)

(12) **PATENTANMELDUNG**

| | |
|---|---|
| (21) Anmeldenummer: 01158/11 | (71) Anmelder: Dr. Gerolf Gehl, Wilenstrasse 7 9306 Freidorf TG (CH) |
| (22) Anmeldedatum: 11.07.2011 | (72) Erfinder: Dr. Gerolf Gehl, 9306 Freidorf TG (CH) |
| (43) Anmeldung veröffentlicht: 15.01.2013 | (74) Vertreter: Rentsch Partner AG, Fraumünsterstrasse 9 Postfach 2441 8022 Zürich (CH) |

(54) **Mineralhaltige Heilpaste.**

(57) Es wird ein Präparat zur Verabreichung einer mineralhaltigen Zubereitung zur topikalen Anwendung vorgeschlagen, das dadurch gekennzeichnet ist, dass es 5 bis 30 Gew.-% einer mineralischen Zubereitung umfasst, wobei die Zubereitung ein Epimineral als feste aktive Komponente aufweist, das 27.1 bis 39.9 mol-% P_2O_5 , 22.5 bis 36.0 mol-% CaO, 5 bis 30.0 mol-% M_2O und 5.0 bis 26 mol-% MgO enthält, wobei M_2O 27.1 bis 30.0 mol-% Na_2O und 0 bis 12 mol-% an K_2O enthält. Das Präparat umfasst zudem bis zu 95 Gew.-% Hydrogel- und/oder Hydrokolloid, wobei der relative Anteil von Hydrogel zu Hydrokolloid von 0 bis 100% betragen kann. Das Präparat ist vorzugsweise eine Paste.

Zudem werden die therapeutische Verwendung der mineralhaltigen Zubereitung, vorzugsweise in Form des Präparats zur Behandlung von Akne, insbesondere Akne vulgaris und von Hauttumoren, insbesondere Basaliomen, Plattenepithelkarzinomen, Basalzellkarzinomen und bei der Melanomtherapie sowie bei der Behandlung von Psoriasis, Neurodermitis und Ulcus cruris vorgeschlagen.

Beschreibung

TECHNISCHES GEBIET

[0001] Die vorliegende Erfindung betrifft Präparat zur Verabreichung einer mineralhaltigen Zubereitung zur topikalen Anwendung, gemäss dem Oberbegriff des unabhängigen Patentanspruchs 1 und die therapeutische Verwendung der mineralhaltigen Zubereitung, vorzugsweise in Form des Präparats zur Behandlung von Akne, insbesondere Akne vulgaris und von Hauttumoren, insbesondere Basaliomen, Plattenepithelkarzinomen, Basalzellkarzinomen und bei der Melanomtherapie.

STAND DER TECHNIK

[0002] Vom Anmelder ist aus der EP 1 339 417 B1 eine Zubereitung zur Behandlung von flächigen, offenen Wunden bekannt, welche eine feste aktive Komponente aufweist, die ein Salz eines biologisch abbaubaren Phosphates sowie Calcium- und Alkalimetallionen enthält. Diese Zubereitung hat sich bei der Behandlung von Wunden an Oberflächengeweben hervorragend bewährt. Die Offenbarung der EP 1 339 417 B1 bezüglich der Zubereitung wird hiermit vollumfänglich mit einbezogen.

[0003] Die Zubereitung umfasst das Salz eines biologisch abbaubaren, ionogenen Phosphates, wobei biologisch abbaubar und ionogen dahingehend verstanden werden sollen, dass es beim Abbau im Einsatz, also im wässrigen physiologischen Milieu, zu einem Ionenfluss kommt. Das Salz ist vorzugsweise ausgewählt aus der Gruppe der Phosphorsäure, Metaphosphorsäure, Diphosphorsäure und die Gegenionen dieser Salze vorzugsweise Erdalkalimetallionen sind. Besonders bevorzugt sind Kalziummetaphosphat ($\text{Ca}(\text{PO}_3)_2$), beta-Tricalciumphosphat $\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$ und Hydroxylapatit $\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_3\text{OH}$. Diese Salze eines biologisch abbaubaren Phosphates können jeweils alleine oder in Mischungen vorkommen. In einer weiteren bevorzugten Ausführungsform sind die Alkalimetallionen Natrium- und/oder Kaliumionen. Diese können jeder Form von den entsprechenden Halogeniden oder Oxiden zu der Zubereitung zugegeben werden, oder sie können auch schon als Gegenionen der biologisch abbaubaren Phosphate neben den Erdalkalimetallionen vorkommen. Besonders bevorzugt sind Natrium-Calzium-Diphosphate und Kalium-Calzium-Diphosphate. In einer weiteren bevorzugten Ausführungsform kommt neben Kalzium ein weiteres Erdalkalimetallion, nämlich Magnesium, vor. Dies kann als Gegenion der biologisch abbaubaren Phosphate, als Halogenidsalz oder als Oxid der Zubereitung zugegeben werden.

[0004] Als besonders geeignet haben sich Zubereitungen, die folgende Zusammensetzung aufweisen, erwiesen:

P_2O_5 27.1 bis 39.9 mol-%

CaO 22.5 bis 36.0 mol-%

M_2O 14.-5 bis 30.0 mol-%

MgO 5.0 bis 26 mol-%

wobei M_2O 27.1 bis 30.0 mol-% Na_2O und 0 bis 12 mol-% an K_2O enthält.

[0005] Zur Herstellung der Zubereitung können die Ausgangsmaterialien bei 1000–1550 °C geschmolzen werden. Das erhaltene Material wird daraufhin zerkleinert und gemahlen, so dass die Zubereitung mit einer Partikelgrösse von 50 bis 250 µm entsteht. Eine Partikelgrösse von 50 bis 150 µm ist besonders bevorzugt. Die Zubereitung liegt als Granulat und/oder in Form von Splintern vor.

[0006] Die genannte Zubereitung gemäss der EP 1 339 417 B1 hat die bekannte Wirkung, dass sie das behandelte Gewebe zum Wachstum anregt, so dass durch das neue Gewebe nicht nur ein Defekt verschlossen, sondern auch ein Aufbau einer Gewebestruktur angeregt werden kann. Diese Wirkung der Zubereitung ist in der WO 09 121 616 A des Anmelders offenbart, deren Offenbarung hiermit ebenfalls vollumfänglich mit einbezogen wird.

[0007] Die bekannten Zubereitungen werden direkt in Pulver- oder Granulatform auf die Wunde aufgebracht oder aber auf einem - vorzugsweise festen - Träger appliziert. Mögliche Träger sind Wachs, Wachsfolien, Wachsschablonen oder Siliconträger. Es ist bereits beschrieben, dass kraterförmige Vertiefungen der Wunden mit den bekannten Zubereitungen ausgefüllt und eingeebnet werden.

[0008] Trotz der beeindruckenden therapeutischen Erfolge bei der Wundheilung besteht das Bedürfnis die Verabreichung der Zubereitungen weiter zu erleichtern und neue Therapiegebiete zu erschliessen.

DARSTELLUNG DER ERFINDUNG

[0009] Diese Aufgaben werden von der Erfindung durch ein Präparat zur Verabreichung einer mineralhaltigen Zubereitung nach Anspruch 1 und von den neuen therapeutischen Verwendungen des Präparats gemäss der Ansprüche 8, 10 und 12 gelöst. Vorteilhafte Ausgestaltungen und weitere Ausführungsbeispiele sind jeweils in den abhängigen Ansprüchen beschrieben.

[0010] Ein Präparat gemäss der vorliegenden Erfindung umfasst eine Zusammensetzung, vorzugsweise eine vorgenannte Zubereitung in Form einer festen mineralhaltigen aktiven Substanz in Granulat- und oder Pulverform, wie sie aus der EP 1 339 417 B1 bekannt ist. Diese Zusammensetzung wird im Folgenden auch als Epimineral bezeichnet. Die erfindungsgemässen Präparate sind pastöse Präparate oder Pasten, in denen das Epimineral, das heisst die pulver- oder granulatförmige mineralhaltige Zubereitung, nicht nur als aktiver Inhaltsstoff sondern auch als Füllstoff fungiert. Die pastöse

CH 705 253 A2

Konsistenz der erfindungsgemässen Präparate ermöglicht es, dass die Paste bei der bevorzugten topischen Verwendung, also nach dem Auftragen auf die Körperoberfläche des Patienten, das Epimineral bereits ohne weiteren Verband oder separates Pflaster am Auftragungsort hält.

[0011] Das Präparat umfasst eine wässrige Basis, vorzugsweise eine Basis die ein Hydro-gel und/oder ein Hydrokolloid umfasst. Der Hydrogel- und/oder Hydrokolloid-Anteil im Präparat kann bis zu 95 Gew.-% betragen, wobei der relative Anteil von Hydrogel zu Hydrokolloid von 0 bis 100% betragen kann.

[0012] Gemäss bevorzugter Ausführungsformen umfasst das Präparat 5 bis 30 Gew.-% Epimineral und 70 bis 95 Gew.-% Hydrogel und Hydrokolloid zu gleichen Teilen. Besonders bevorzugt umfasst die Paste 20 Gew.-% Epimineral, 40 Gew.-% Hydrogel und 40 Gew.-% Hydrokolloid.

[0013] Ein bevorzugtes Hydrogel zur Verwendung im erfindungsgemässen Präparat ist Varihesive von der Firma Convatec, ein bevorzugtes Hydrokolloid ist Vita-Merfen von Novartis.

[0014] Gemäss weiterer bevorzugter Ausführungsformen wird die Viskosität des Präparats, vorzugsweise der Paste über die Zugabe von bis zu 10 Gew.-% Hamamelis-Hydroolat gesteuert.

[0015] Vorzugsweise wird die Farbgebung des erfindungsgemässen Präparats durch die eigene Farbe des Epiminerals bestimmt. Dessen weisse Farbe hat sich, wie im Folgenden noch ausgeführt wird, unerwarteter Weise als äusserst vorteilhaft erwiesen.

[0016] Nach der topikal Applikation des erfindungsgemässen Präparats trocknet dieses und bildet ein krustenartiges Pflaster, das über einen langen Zeitraum am Auftragungsort verbleiben kann und die behandelte Fläche vor Feuchtigkeitsverlust schützt. Durch die weisse Farbe des Epiminerals ist die Paste beim Auftragen und später auch das krustenartige Pflaster einerseits gut sichtbar, andererseits schützt es durch seine reflektierende Wirkung zusätzlich vor schädlicher UV Strahlung.

[0017] Unerwarteter Weise hat sich gezeigt, dass die therapeutischen Wirkungen des Epiminerals, die bisher nur im echten wässrigen Millieu nachgewiesen waren, auch nach dem Austrocknen, respektive nach der Bildung des krustenartigen Pflasters, anhielten. Es kann daher davon ausgegangen werden, dass das krustenartige Pflaster auch nach dem oberflächlichen Austrocknen an seiner, dem Körper zugewandten Seite noch ausreichende Mengen an gelöstem Wirkstoff respektive an biologisch wirksamen Ionen abgeben kann. So wurde zum Beispiel die Wundheilung nach der Bildung des krustenartigen Pflasters bei Versuchen mit Pferden gegenüber dem Einsatz eines feuchten Epimineral-Wundverbandes sogar noch gefördert. Bei diesem Effekt handelt es sich scheinbar um eine trockene Wundheilung.

[0018] Falls dies gewünscht ist, kann die Paste nach dem Austrocknen wiederholt angefeuchtet werden. Als geeignete Flüssigkeiten dazu haben sich vorzugsweise sterile isotonische Lösungen (wie zum Beispiel eine Ringer-Lösung) erwiesen oder Lösungen die per se eine desinfizierende Wirkung aufweisen (z.B. Lavasept®). Die erfindungsgemässen Präparate sind standfeste Pasten, das heisst das Epimineral-Granulat oder Pulver sedimentiert auch bei längerer Standzeit nicht.

[0019] Nachdem die therapeutische Verwendung des Epiminerals bei der Wundheilung bereits bekannt war, konnte nun überraschender Weise gezeigt werden, dass eine Zubereitung, die ein Epimineral, als feste aktive Komponente aufweist, das 27.1 bis 39.9 mol-% P_2O_5 , 22.5 bis 36.0 mol-% CaO, 5 bis 30.0 mol-% M_2O und 5.0 bis 26 mol-% MgO enthält, wobei M_2O 27.1 bis 30.0 mol-% Na_2O und 0 bis 12 mol-% an K_2O enthält äusserst erfolgreich zur topikal Behandlung von Akne, insbesondere Akne vulgaris eingesetzt werden kann.

[0020] Vorzugsweise wird das Epimineral in Form des erfindungsgemässen Präparats eingesetzt.

[0021] In der Fig. 1 ist die Behandlung eines Falles von Akne illustriert, wobei Fig. 1a den Zustand der Gesichtshaut im Bereich der Stirn vor der Behandlung mit dem erfindungsgemässen Präparat und Fig. 1b den deutlich verbesserten Zustand nach der Behandlung zeigt.

[0022] Bei der Behandlung von Akne mit dem erfindungsgemässen Präparat in Pastenform wurden sehr gute Behandlungsergebnisse erreicht, wenn das Präparat nach der topikal Anwendung zum krustenartigen Pflaster austrocknen konnte und auf den behandelten Hautpartien verblieb.

[0023] Therapeutische Verwendung des Epiminerals konnte in ersten Tests auch Erfolge bei der Behandlung von Hauttumoren, insbesondere Basaliomen, Plattenepithelkarzinomen und Basalzellkarzinomen, sowie bei der Behandlung von Psoriasis, Neurodermitis, Brandwunden und Ulcus cruris erzielen. Auch hier wird wiederum vorzugsweise das Epimineral in Form des erfindungsgemässen Präparats eingesetzt.

[0024] Eine therapeutische Verwendung des Epiminerals bei der Melanomtherapie hat sich ebenfalls als vorteilhaft erwiesen. Die bevorzugte Applikationsform ist wiederum in Form des vorgenannten Präparats.

[0025] Das erfindungsgemässe Epimineral ist weder gesintert noch porös und nicht rau. Es besteht aus dichten, kompakten kleinsten Splintern von der Qualität eines Granulats oder Puders, welches durch Mahlen aus einer erkalteten Schmelze hergestellt sind. Die Wirkungsweise dieser kompakten Teilchen des Granulats/Pulvers basiert nicht, wie bei porösen Materialien, auf Saugfähigkeit, Absorption oder Resorption, wie in anderen Anmeldungen des Standes der Technik dargestellt ist, sondern vermutlich auf einer positiven Beeinflussung des Zellstoffwechsels der Zielgewebe, einer sogenannten «energetischen Aufladung» der Zellen durch den Ionenfluss (aus den Salzen) in die Zellkerne und Zellen. Dadurch wird eine

Stabilisierung des Zellstoffwechsels und der Zellwände erreicht, was wiederum zu einer verbesserten Abwehr gegenüber proteolytischen Bakterien beiträgt (Pseudomonaden u.a.). Einerseits stabilisiert das Epimineral also den physiologischen Zellstoffwechsel, andererseits könnte es auch bakterizid wirken. Ebenfalls könnten auch Schadstoffe, wie freie Radikale oder andere Schadstoffe durch Ionenzufluss gebunden oder neutralisiert werden. Diese Annahmen zum Wirkprinzip beruhen auf Erfahrungen aus den klinischen Anwendungen unterschiedlicher Materialien. Sie sollen aber in keiner Weise als gesichert dargestellt werden oder als Einschränkung auf diese Wirkprinzipien verstanden werden.

Patentansprüche

1. Präparat zur Verabreichung einer mineralhaltigen Zubereitung zur topikalen Anwendung umfassend 5 bis 30 Gew.-% einer mineralischen Zubereitung wobei die Zubereitung ein Epimineral als feste aktive Komponente aufweist, das 27.1 bis 39.9 mol-% P_2O_5 , 22.5 bis 36.0 mol-% CaO, 5 bis 30.0 mol-% M_2O und 5.0 bis 26 mol-% MgO enthält, wobei M_2O 27.1 bis 30.0 mol-% Na_2O und 0 bis 12 mol-% an K_2O enthält, dadurch gekennzeichnet, dass das Präparat bis zu 95 Gew.-% Hydrogel- und/oder Hydrokolloid umfasst, wobei der relative Anteil von Hydrogel zu Hydrokolloid von 0 bis 100% betragen kann.
2. Präparat nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass das Präparat 5 bis 30 Gew.-% Epimineral und 70 bis 95 Gew.-% Hydrogel und/oder Hydrokolloid umfasst.
3. Präparat nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, dass das Präparat 20 Gew.-% Epimineral, 40 Gew.-% Hydrogel und 40 Gew.-% Hydrokolloid umfasst.
4. Präparat nach einem der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, dass das Epimineral aktiver Inhaltsstoff und Füllstoff ist.
5. Präparat nach einem der Ansprüche 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, dass das Präparat eine Paste ist.
6. Präparat nach einem der Ansprüche 1 bis 5, dadurch gekennzeichnet, dass sie bis zu 10 Gew.-% Hamamelis-Hydrolat enthält.
7. Präparat nach einem der Ansprüche 1 bis 5, dadurch gekennzeichnet, dass es nach der topikalen Applikation trocknet und ein krustenartiges Pflaster bildet.
8. Therapeutische Verwendung einer Zubereitung, die ein Epimineral als feste aktive Komponente aufweist, das 27.1 bis 39.9 mol-% P_2O_5 , 22.5 bis 36.0 mol-% CaO, 5 bis 30.0 mol-% M_2O und 5.0 bis 26 mol-% MgO enthält, wobei M_2O 27.1 bis 30.0 mol-% Na_2O und 0 bis 12 mol-% an K_2O enthält, zur Behandlung von Akne, insbesondere Akne vulgaris.
9. Therapeutische Verwendung gemäss Anspruch 8, wobei das Epimineral von einem Präparat gemäss einem der vorhergehenden Ansprüche umfasst wird.
10. Therapeutische Verwendung einer Zubereitung, die ein Epimineral als feste aktive Komponente aufweist, das 27.1 bis 39.9 mol-% P_2O_5 , 22.5 bis 36.0 mol-% CaO, 5 bis 30.0 mol-% M_2O und 5.0 bis 26 mol-% MgO enthält, wobei M_2O 27.1 bis 30.0 mol-% Na_2O und 0 bis 12 mol-% an K_2O enthält, zur Behandlung von Hauttumoren, insbesondere Basaliomen, Plattenepithelkarzinomen und Basalzellkarzinomen und bei der Melanomtherapie.
11. Therapeutische Verwendung gemäss Anspruch 10, wobei das Epimineral von einem Präparat gemäss einem der vorhergehenden Ansprüche umfasst wird.
12. Therapeutische Verwendung einer Zubereitung, die ein Epimineral als feste aktive Komponente aufweist, das 27.1 bis 39.9 mol-% P_2O_5 , 22.5 bis 36.0 mol-% CaO, 5 bis 30.0 mol-% M_2O und 5.0 bis 26 mol-% MgO enthält, wobei M_2O 27.1 bis 30.0 mol-% Na_2O und 0 bis 12 mol-% an K_2O enthält, bei der der Behandlung von Psoriasis, Neurodermitis und Ulcus cruris.
13. Therapeutische Verwendung gemäss Anspruch 12, wobei das Epimineral von einem Präparat gemäss einem der vorhergehenden Ansprüche umfasst wird.
14. Therapeutische Verwendung eines Präparats gemäss einem der vorhergehenden Ansprüche bei der Behandlung von Wunden, insbesondere von Schnittwunden, Schürfwunden und Brandwunden.

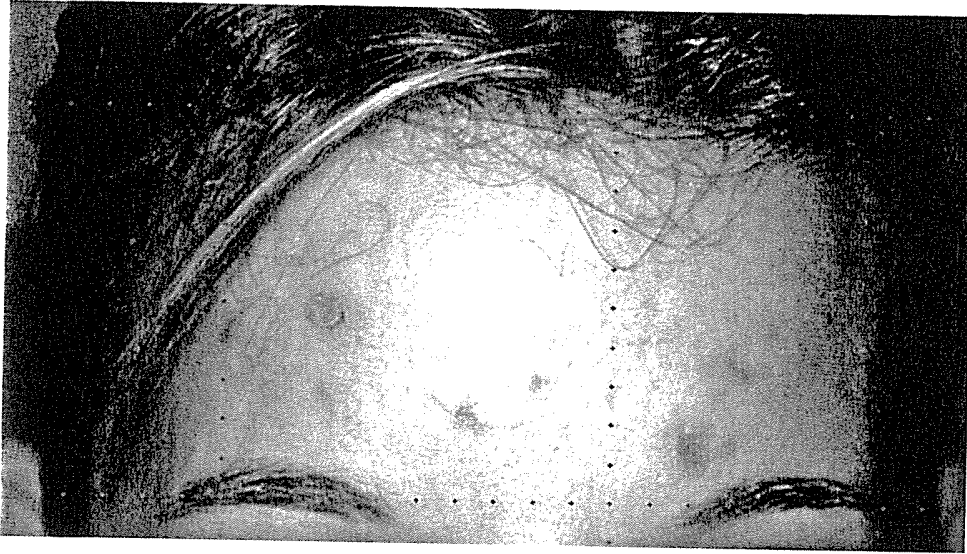


Fig. 1a

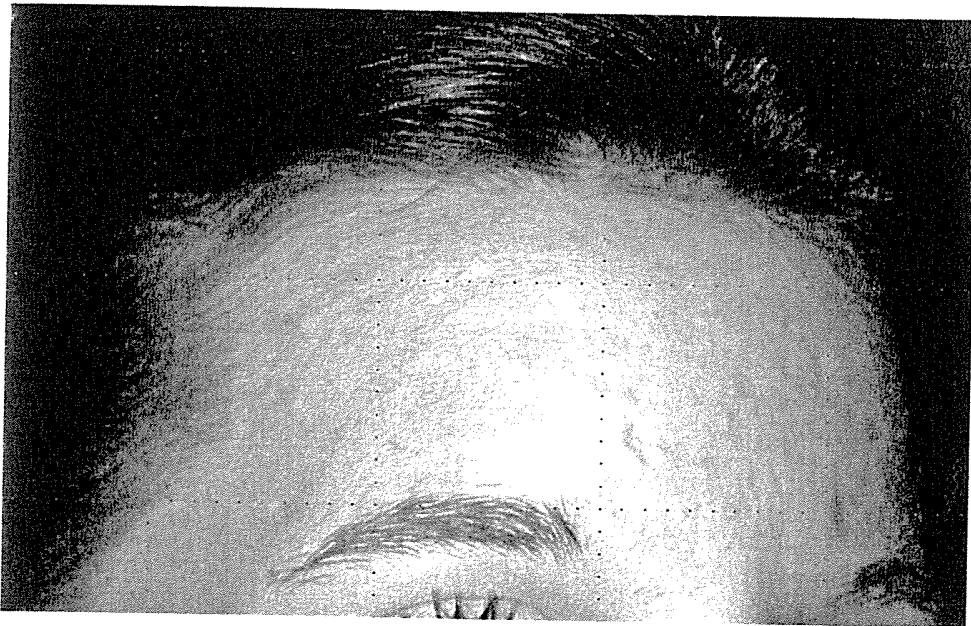


Fig. 1b