



SCHWEIZERISCHE EIDGENOSSENSCHAFT
EIDGENÖSSISCHES INSTITUT FÜR GEISTIGES EIGENTUM

(11) **CH** **718 257 A1**

(51) Int. Cl.: **A61K** **9/107** (2006.01)
A61K **47/14** (2017.01)

Patentanmeldung für die Schweiz und Liechtenstein

Schweizerisch-liechtensteinischer Patentschutzvertrag vom 22. Dezember 1978

(12) **PATENTANMELDUNG**

(21) Anmeldenummer: 01481/20

(22) Anmeldedatum: 20.11.2020

(43) Anmeldung veröffentlicht: 15.07.2022

(71) Anmelder:
miVital AG, Lerchenfeldstrasse 5
9014 St.Gallen (CH)

(72) Erfinder:
Daniel Strasser, 9200 Gossau (CH)
Samuel Wunderli, 1786 Sugiez (CH)
Michael Faessler, 8500 Frauenfeld (CH)
Andrin A. Strasser, 8050 Zürich (CH)

(74) Vertreter:
E. Blum & Co. AG Patent- und Markenanwälte VSP,
Vorderberg 11
8044 Zürich (CH)

(54) **Mizellares System zum Transport von Wirkstoffen.**

(57) Beschrieben werden Mizellen, die neben einem Wirkstoff mindestens einen ersten Hilfsstoff umfassen, der ausgewählt ist aus Glycerinestern von Fettsäuren und Wurzelharzen, sowie solche Mizellen enthaltende Dispersionen. Bevorzugt umfassen die Mizellen neben mindestens einem ersten auch mindestens einen zweiten Hilfsstoff, wobei der zweite Hilfsstoff Polyelektrolytcharakter hat und für gezielte Freisetzung im Dünndarm ein Polyelektrolyt z.B. Gummi Arabicum bzw. Arabinsäure ist.

Beschreibung

Gebiet der Erfindung

[0001] Die Erfindung betrifft künstlich hergestellte, selbst agglomerierende, stabile Mizellen mit guten Transporteigenschaften für einen inkorporierten Wirkstoff sowie ein Herstellungsverfahren für solche Mizellen.

Hintergrund

[0002] Aus WO 2008/034273 sind Mizellen bekannt, die Wirkstoffe und Gummi Arabicum enthalten.

[0003] Es hat sich nun herausgestellt, dass Gummi Arabicum zwar sehr gut geeignet ist, um den Ort der Wirkstofffreisetzung bei oraler Verabreichung festzulegen, dass die Wirkstoffeinbindung in die Mizellen aber beschränkt ist.

[0004] Ziel der vorliegenden Erfindung war deshalb, Mizellen bereitzustellen, die viel Wirkstoff aufnehmen und vorzugsweise oral verabreicht werden können und die den Wirkstoff an einem vorbestimmten Ort (gerichtet) freisetzen.

Darstellung der Erfindung

[0005] Dieses Ziel wurde erreicht durch Bereitstellen von Mizellen, die neben einem Wirkstoff mindestens einen ersten Hilfsstoff umfassen, der ausgewählt ist aus Glycerinestern von Fettsäuren und Wurzelharzen, bzw. solche Mizellen enthaltende Dispersionen.

[0006] Bevorzugte Fettsäureester sind Mono- und Diglyceride von Fettsäuren, d.h. Mono- bzw. Diester des Glycerins mit Fettsäuren. Bevorzugt sind Mono- und Diglyceride natürlich vorkommender Fettsäuren, wie Speisefettsäuren. Mono- und Diglyceride von Speisefettsäuren sind in der EU als Lebensmittelzusatzstoff unter der Nummer E 471 und weiter verestert mit verschiedenen Säuren als E 472a-f im Handel und sind ohne Höchstmengenbeschränkung (quantum satis) für Lebensmittel allgemein zugelassen. Bei der Veresterung zu E 472 werden je nach Buchstabe Essigsäure (E 472a), Milchsäure (E 472b), Citronensäure (E 472c), Weinsäure (E 472d), Mono- und Diacetylweinsäure (E 472e) oder gemischte Essig- und Weinsäure (E 472f) verwendet.

[0007] Glycerinester von Wurzelharzen sind in der EU ebenfalls als Lebensmittelzusatzstoffe unter der Nummer E 445 zugelassen. E 445 ist fettlöslich und hat eine höhere Dichte als Wasser. Hauptbestandteil der Wurzelharze sind Harzsäuren. Hergestellt wird E 445 durch Veresterung von Harzsäuren mit Glycerin. Als Harz wird das Harz der Sumpfkiefer (*Pinus palustris*) genutzt. Veresterung mit zusätzlichen Säuren, wie oben für die Fettsäureglyceride offenbart, sind weniger bevorzugt, aber ebenfalls umfasst.

[0008] Es können auch zusätzlich mehrwertige Alkohole, wie insbesondere Glycerin E422, als Hilfsstoff, z.B zur Einstellung der Viskosität beigegeben werden.

[0009] Harzsäuren haben alicyclische Strukturen und weisen neben der Carboxygruppe oft noch weitere funktionelle Gruppen wie Hydroxy-, Keto- oder Aldehydgruppen auf. Es handelt sich im Wesentlichen um Diterpensäuren und Triterpensäuren.

[0010] Neben den Glycerinestern von Fettsäuren und Harzsäuren (einschliesslich weiterer Stoffe, die in natürlichen Gemischen vorkommen), kann mindestens ein zweiter Hilfsstoff vorhanden sein. Dieser mindestens eine zweite Hilfsstoff ist ausgewählt aus Oligosacchariden oder Polysacchariden mit Polyelektrolytcharakter, wie Gummi Arabicum, Cyclodextrine, Glykane, Glykogene, Glycolipide und Mischung derselben, insbesondere aber Gummi Arabicum und/oder Cyclodextrine. Für die Freisetzung im Dünndarm bevorzugte Polysaccharide sind Gummi Arabicum und Fraktionen von Gummi Arabicum.

[0011] Polyelektrolyte sind wasserlösliche Verbindungen mit großer Kettenlänge (Polymere), die anionische (Polysäuren) oder kationische (Polybasen) dissoziierbare Gruppen tragen.

[0012] Verbindungen mit Polyelektrolytcharakter gemäss der vorliegenden Erfindung sind Polyelektrolyte und Verbindungen mit einer Vielzahl, wie 15 und mehr, polaren Gruppen.

[0013] Die wesentlichsten Bestandteile von Gummi Arabicum sind polydisperse Polyelektrolyt-Gemische von Copolymeren, insbesondere saure Erdalkali- und Alkalisalze der Arabinsäure (Polyarabinsäure), einem verzweigten, aus L-Arabinose, D-Galactose, L-Rhamnose und D-Glucuronsäure im Verhältnis 3:3:1:1 bestehenden Polysaccharid. Weitere Bestandteile von Gummi Arabicum umfassen Polygalaktose (poly- β -(1-6)-Galaktopyranose) mit vielverzweigten Zuckerketten, insbesondere 1-4-D-Galakturonsäure-Seitenketten sowie deren Alkalmetall- und Erdalkalimetallsalze.

[0014] Cyclodextrine gehören zu den cyclischen Oligosacchariden. Sie werden aufgrund der Anzahl ihrer Glucosemoleküle eingeteilt in alpha-Cyclodextrin (6 Glucosemoleküle), beta-Cyclodextrin (7 Glucosemoleküle), gamma-Cyclodextrin (8 Glucosemoleküle) und delta-Cyclodextrin (9 Glucosemoleküle). Derzeit bevorzugt ist alpha-Cyclodextrin.

[0015] Die in dieser Erfindung eingesetzten Mizellen, sind aufgebaut aus variablen Anteilen an ersten und gegebenenfalls zweiten Hilfsstoffen. Insbesondere für gezielte Freisetzung ist ein zweiter Hilfsstoff wesentlich. Da dieser bevorzugt ausgewählt ist aus natürlichen Polysacchariden mit Polyelektrolytcharakter, bewirkt der zweite Hilfsstoff keinerlei Immunreaktionen. Diese vorteilhafte Eigenschaft ist bedingt durch die Nano-Skaligkeit sowie die spezifischen, natürlichen molekularen Bestandteile und - für das Naturprodukt Gummi Arabicum - die höchst relevanten Kohlenhydratstrukturen des

Polyelektrolyten Arabinsäure als hauptsächlichlicher Komponente von Gummi Arabicum. Die ungefähre relative Molmassen der Arabinsäure beträgt $M_r = 3 \cdot 10^5$ bis $1.1 \cdot 10^6$.

[0016] Der mittlere geometrische Durchmesser erfindungsgemässer Mizellen beträgt 2 nm bis 300 nm und ist damit wesentlich kleiner als die Dimension der meisten menschlichen Zellen und kleiner als der geometrischoptische Durchmesser der meisten Viren.

[0017] Die folgenden Ausführungen zum Transport der Mizellen beruhen auf dem derzeitigen Wissensstand und sollen die Erfindung in keiner Art und Weise einschränken.

[0018] Der Transport der Mizellen in den Organismus kann oral über den Magen-Darmtrakt oder auch anderweitig erfolgen. Die orale Verabreichung ist die häufigste. Daneben können Mizellen aber auch topisch, intravenös oder - durch Inhalation eines Nebels aus Mikrotröpfchen, die durch ein Spraysystem erzeugt werden - über die Atemwege verabreicht werden.

[0019] Werden die Mizellen mit einer Fraktion des Gummi-Arabicum hergestellt, die einen hohen Anteil an D-Galakturonsäuren in den Seitenketten der Arabinsäure enthält, so liegen diese beim pH-Wert des Magens in mehrheitlich protonierter Form vor. Dies ergibt praktisch keine lokale, elektrisch-negative Ladung bei pH=1 bis pH=2, was den sicheren und stabilen Einschluss der Wirkstoffe zusammen mit den geeigneten Hilfsstoffen und deren sicheren Transport in den Darm begünstigt.

[0020] Ausserdem ist im Magen keine enzymatische Verdauung der Arabinsäure von Gummi Arabicum möglich, da im Magen und Dünndarm die spezifischen Enzyme zum substantiellen Abbau der mizellenbildenden Polyelektrolyte fehlen.

[0021] Der protonierte Polyelektrolyt, zusammen mit niedermolekularen (Wirk) stoffen nimmt im Magen eine sphärische Form an, die die (Wirk) stoffe einschliesst, was einen enzymatischen Angriff auf die Mizelle zusätzlich sterisch verhindert.

[0022] Mizellen, deren totale Ladung nach aussen gegen null tendieren, nehmen thermodynamisch begünstigt eine sphärische Form an. Auch Gegenionen, wie neutralisierende Alkalionen und praktisch neutralisierende Erdalkalitionen, spielen eine Rolle bei der Ladungsabschirmung.

[0023] Die Protonierung der Galakturonsäure, dem oxidierten Produkt der Galaktose in den verzweigten Seitenketten der Arabinsäure, ist bei pH-Werten tiefer als 2, wie sie bekanntlich im Magen zu messen sind, praktisch vollständig. Der pK_a -Wert der freien α -D-Galakturonsäure beträgt ca. 2.9. Die pK_a -Werte der in Arabinsäure gebundenen, verschiedenen Galakturonsäure-Reste hängen von der lokalen Umgebung ab und sind stark von der lokalen Dielektrizitätskonstante, von der Möglichkeit zur Wasserstoffbrückenbildung, d.h. der lokalen sterischen Umgebung, und auch von der lokalen Ionenstärke beeinflusst.

[0024] In der wässrigen Phase des Zwölffingerdarms erhöht sich der pH-Wert durch alkalische Pankreassekrete von ca. pH = 8.2 und Bicarbonate schlagartig auf ca. pH = 6.6. Die dort vorhandene Gallensäure sowie die proteolytischen Enzyme Trypsin und Chymotrypsin führen zu keinem enzymatischen Abbau der Mizellen bzw. der darin eingeschlossenen Bestandteile.

[0025] Im Zwölffingerdarm werden die Fette der Nahrung, die in Form von Triglyzeriden vorliegen, durch Gallensäuren emulgiert. Die Triglyzeride werden enzymatisch durch Lipase in Monoglyzeride und Fettsäuren zerlegt, die Mizellen bilden. Diese Mizellen werden in die DarmEpithelzellen des Dünndarms eingeschleust. In den Zellen werden sie im endoplasmatischen Retikulum der Darmepithelzellen zusammen mit Cholesterin und Lipoproteinen zu Chylomikronen zusammengebaut, welche mittels der Lymphgefässe schliesslich in die Blutbahn gelangen.

[0026] Unmittelbar beim Eintritt in den kurzen Zwölffingerdarm als oberster Teil des Dünndarms findet man die tiefsten pH-Werte. Beim Übergang vom kurzen Zwölffingerdarm in den nächsten Abschnitt des Dünndarms herrschen pH-Werte von ca. 6.6. Lokal herrschen in jedem Abschnitt des Dünndarms leicht unterschiedliche pH-Werte vor, d.h leicht saure Werte um ca. pH = 6.5.

[0027] Beim Eintritt in den oberen Dickdarmabschnitt erniedrigt sich der pH-Wert auf ca. 5.5. Diese pH-Senkung wird durch kurzkettige Fettsäuren der sie produzierenden Darmbakterien verursacht. Diese sauren, bakteriellen Produkte werden über die Länge des Dickdarms resorbiert wodurch ein leichter pH-Anstieg im Dickdarm bis zu dessen Darmende erfolgt.

[0028] Die Polyelektrolyt-Mizellen geben Ihre Wirkstoffe vor allem im Dünndarm frei oder werden integral in Zellen eingeschleust, wo sie in ihre Bestandteile zerlegt werden. Die im Dünndarm mit der pH-Erhöhung verbundene Deprotonierung bewirkt eine teilweise Entfaltung der negativ geladenen Arabinsäure-Seitenketten durch Ladungs-Abstossungskräfte, wodurch die leicht gebundenen Stoffe aus den Mizellen teilweise herausgelöst werden.

[0029] Je nach Typ der Mizelle, deren Hilfsstoffe und aktiven Inhaltsstoffe erfolgt der Transfer der Mizelle in das Darmepithel über die gesamte Länge des Dünndarms und erlaubt den effizienten Transport der niedermolekularen, aktiven Stoffe in den Blutkreislauf.

[0030] Parallel dazu oder als Alternative können die mizellierten Wirkstoffe über die Darmepithelzellen in die Blutbahn eingeschleust werden. Es wird angenommen, dass diese durch das Andocken der vielfältigen Zuckerbestandteile der Mizellen an die ebenso vielfältigen Kohlenhydratfunktionen von membrangebundenen Proteinen ermöglicht wird. Dies wird

als erster Schritt zur Überwindung der Zellmembran-Barriere und des Transports der Wirkstoffe der Mizellen ins Zellplasma angesehen.

[0031] Die Schleimhäute zwischen dem Darmlumen und den Darmepithelzellen schützen die Zellen vor der enzymatischen Verdauung. Die Schleimhäute müsse von den Mizellen mittels Diffusion durchwandert werden.

[0032] Es wird angenommen, dass die lateralen, molekularen Kräfte, welche durch die Bindung der Mizellen an die Kohlenhydratfunktionsstellen entstehen, auf die anfänglich noch intakte Zellmembran wirken, diese dann lokal schwächen bzw. öffnen, und dadurch den Eintritt der Wirkstoffe in die Zelle bzw. die Einschleusung der Mizellen in die Endothelzellen erlauben, wo die Mizellen Ihren Inhalt freigeben.

[0033] Während der grösste Teil der Kohlenhydrate im Zwölffingerdarm und dem anschliessenden Leerdarm aufgenommen wird, können die dafür verantwortlichen Enzyme die mizellenbildende Arabinsäure nicht hydrolytisch zerlegen, wie das für gewisse andere langkettigen Kohlenhydrate der Fall ist.

[0034] Gummi Arabicum aus Mizellen, deren Wirkstoff im Dünndarm freigesetzt und resorbiert wurde, kann nur im Dickdarm mit Hilfe von Bakterien abgebaut werden, da die von menschlichen Zellen zur Verfügung gestellten Enzyme dieses Polysaccharid nicht verdauen können. Gummi Arabicum gilt deshalb als löslicher Ballaststoff, der in grösseren Mengen den Wassergehalt des unverdauten Inhalts im Dickdarm erhöht.

[0035] Die relativ kleinen Dimensionen der Mizellen im Vergleich zu menschlichen Gewebszellen ist ein weiterer Vorteil für die Abwesenheit einer Immunogenität. Die nanoskaligen Mizellen unterlaufen das Ansprechen des Immunsystems effizient.

[0036] Die Bildung stabiler Mizellen wird durch geeignete Wahl der ersten Hilfsstoffe verbessert. Die Wahl der Hilfsstoffe hängt von den jeweiligen Wirkstoffen und den Eigenschaften der Fraktion von Gummi Arabicum, sowie dem Lösemittel ab.

[0037] Die in natürlichen Ausgangsstoffen enthaltenen weiteren Inhaltstoffe, können die Eigenschaften beeinflussen. So verbessern die in Gummi Arabicum enthaltenen geringen Mengen an pflanzlichen Proteinen die Mizellenbildung von unpolaren Stoffen oder ermöglicht diese erst. Die Mizellenbildung kann folglich von den Wirkstoffen und/oder vom (üblicherweise geringen) Gehalt an pflanzlichen Proteinen in den Akazienarten abhängen, aus denen der Gummi Arabicum gewonnen wurde. Die ein bis zwei Massenprozent an solchen Proteinen hat sich vor allem bei der Stabilisierung von Emulsionen fettlöslicher Wirkstoffe durch Mizellierung als sehr vorteilhaft erwiesen.

[0038] Für den Einschluss verschiedener Wirkstoffe unterschiedlicher Polarität und molekularer Struktur in die Mizellen sind die thermodynamischen Aspekte der Wechselwirkung der einzelnen an der Mizellenbildung beteiligten Stoffe relevant, insbesondere des Lösemittels Wasser und der ersten und zweiten Hilfsstoffe.

[0039] Die Summe der Änderungen von energetischen und entropischen Anteilen definieren die Differenz der freien Energie und damit das Ausmass der Mizellenbildung, sowie deren thermodynamische Stabilität. Die freie Energieänderung ΔG muss dabei negativ sein ($\Delta G = \Delta H - T\Delta S$).

[0040] Die energetischen Anteile (ΔH) umfassen die Wechselwirkungen der hydratisierten Protonen bzw. der Alkali- oder Erdalkalitionen mit den basischen Carboxylatresten der Arabinsäure und die Wechselwirkungen der polaren Teile der ersten, zweiten und gegebenenfalls weiteren Hilfsstoffe, mit den Wirkstoffen und Teilbereichen der Arabinsäure. Weitere Hilfsstoffe sind z.B. die in natürlichem Gummi Arabicum enthaltenen Pflanzenproteine, können aber auch andere Stoffe mit emulgierenden und/oder dispergierenden Eigenschaften sein.

[0041] Apolare Teile der ersten und/oder der weiteren Hilfsstoffe wechselwirken bevorzugt mit apolaren Wirkstoffen, da die Arabinsäure - selbst im ungeladenen Zustand - keine apolaren Molekülfragmente besitzt.

[0042] Die entropischen Anteile (ΔS) sind in erster Linie von der Zahl freier Moleküle abhängig. Die freien Moleküle schliessen auch die Anteile der am Geschehen beteiligten Lösemittelmoleküle, wie Wasser, ein, sowie die ersten und zweiten und gegebenenfalls weiteren Hilfsstoffe und die Wirkstoffe.

[0043] Zusätzlich können entropische Beiträge aus der Konformationsänderung des zweiten Hilfsstoffs, z.B. des Polyelektrolyten wichtig sein. Es wird angenommen, dass das elektrostatische Feld in der Nähe insbesondere der negativ geladenen Carboxylatreste von gebundener Glukuronsäure zusätzlich zur Polarisierung und Wasserstoffbrückenbildung eine lokale Ordnung der polaren Wassermoleküle bewirkt, wodurch die lokale Dielektrizitätskonstante gegenüber freiem Wasser lokal stark absinkt.

[0044] In der Nähe dieser Carboxylatreste oder allgemein von Ladungsresten des Polyelektrolyten bewegen sich die verschiedenen hydratisierten Kationen und polarisierbaren Moleküle unter dem Einfluss des lokalen elektrischen Feldes des geladenen Polyelektrolyten.

[0045] Die pK-Werte der Polyelektrolyte sind, zusammen mit den gewählten pH-Bedingungen und den Kationen in der flüssigen Phase, wesentlich für den globalen Ladungszustand der molekularen Aggregate.

[0046] In freier Lösung ohne Ionen bestimmen im Wesentlichen die Grösse der Moleküle, die Temperatur, die Natur des Lösemittels und die Dipol-Kräfte mit ihrer polarisierenden Wirkung auf die Nachbarpartikel die Diffusion aller Mischungs-partner.

[0047] Für Polyelektrolyte wird angenommen, dass deren Konformationsänderung vom quasi linearen Zustand in den quasi sphärischen Zustand bzw. die Aggregatbildung zur Formung von Mizellen einhergeht mit der zuerst zu erfolgenden partiellen Neutralisation oder Abschirmung der negativen Ladung der Carboxylatgruppen in den Seitenketten (Glukuronsäure) durch Protonen oder Kationen und der darauf folgenden Bildung von intramolekularen Wasserstoffbrücken sowie allenfalls Wasserstoffbrückenbildung mit den Wirkstoffen, und/oder mit den ersten Hilfsstoffen. Die Konformationsänderung von quasi linear zu quasi sphärisch bewirkt auch das partielle Einfrieren von Freiheitsgraden der Rotation in der Haupt- und teilweise in den vielen verzweigten Seitenketten des Polyelektrolyten. Diese Prozesse sind mit einer negativen Entropieänderung verbunden, da die Beweglichkeit der Teilchen eingeschränkt wird. Diese negative Entropieänderung wird durch die vorwiegend negativen Enthalpieänderungen bei der Bildung von neuen Wasserstoffbrücken kompensiert, so dass die gesamte freie Energie aller Prozesse zusammen negativ wird. Dies gilt insbesondere, falls Druck und Temperatur bei der Bildung konstant gehalten werden.

[0048] Die Kinetik der Protonierung von Carboxylaten ist schnell und diffusionskontrolliert. Auch Konformationsänderungen der Seitenketten sind schnelle Prozesse, wohingegen die Konformationsänderung der langen Hauptkette von Arabinsäure mehr Zeit beansprucht.

[0049] Falls mehrere Arabinsäureketten oder Polyelektrolyte oder Moleküle mit vielen polaren Gruppen an der Bildung einer Mizelle beteiligt sind, steigt der Umfang und das Ausmass möglicher Wechselwirkungen unter allen beteiligten Stoffen.

[0050] Die Einteilung der Polarität erfolgt nach der Definition der Differenz der Elektronegativität der an der chemischen Bindung beteiligten Atome gemäss Pauling.

Tabelle 1:

[0051]

Differenz der EN-Werte (ΔEN) für die Einteilung der Polarität einer Bindung		
ΔEN Differenz der Elektronegativität	Bindungsart	Charakter der Bindung
0	unpolare Bindung	Elektronenpaare werden von beiden Atomkernen exakt gleich stark beansprucht. Es entsteht kein partielles Ladungsungleichgewicht. (kein Dipol)
0.1 bis 0.4	schwach polare Bindung	Ein Atomkern beansprucht das Elektronenpaar leicht stärker als der andere. Leicht partielles Ladungsungleichgewicht (symbolisiert mit $\delta+$, $\delta-$) (schwacher Dipol)
0.4 bis 1.7	stark polare Bindung	Ein Atomkern beansprucht das Elektronenpaar deutlich stärker als der andere. Damit ist die partielle Ladungsverteilung stark asymmetrisch. (starker Dipol)
> 1.7	Ionenbindung	Es sind keine gemeinsamen Elektronenpaare vorhanden. Ein Atomkern beansprucht beide Elektronen (Ionenbildung). (vollständige Ladungstrennung)

[0052] Die Wechselwirkung in Polyelektrolyten, wie Arabinsäure, hat eine grosse Reichweite und kommt dadurch zustande, dass jeweils positiv geladene Ionen zwischen zwei negativ geladenen Teilchen liegen und so die Mizellenbildung oder die Clusterbildung der Polyelektrolyte induzieren. Ähnlich verhält es sich bei Molekülen mit vielen polaren Gruppen, wie den Cyclodextrinen. Sobald eine genügende Zahl von gegenpoligen Ladungsträgern vorhanden ist, erfolgt die Mizellenbildung schlagartig. Involviert in die Mizellenbildung sind mehrfach geladene Gegenionen, Dipol-Dipol-Kräfte, Quadrupol-Wechselwirkungen mit dem Polyelektrolyten, Wasserstoffbrückenbildung und Kationen- π -Wechselwirkungen von Doppelbindungen. Das ganze Geschehen kann als assoziatives Verhalten von Polyelektrolytlösungen bezeichnet werden.

[0053] Die clusterartige Mizellenbildung hinterlässt quasi leere Räume im Lösemittel, die lediglich mit Molekülen des Lösemittels besetzt sind, aber keine Ionen enthalten, da sich diese bevorzugt in der Nähe der gegenpoligen Ladungen von Teilen des Polyelektrolyten oder von Dipolen aufhalten.

[0054] Während die obige Beschreibung wesentliche Aspekte mehrheitlich am Beispiel der Arabinsäure aufzeigt, gelten diese auch für andere Polysaccharide und Oligosaccharide, wie weitere Polyelektrolyte, insbesondere Cyclodextrine, Gly-

kane, Glykogene, Glycolipide und Mischung derselben. Speziell bevorzugt sind aber Gummi Arabicum und/oder Cyclodextrine.

[0055] Das Gewichts-Verhältnis von erstem zu zweitem Hilfsstoff kann in grossen Bereichen variieren, je nach dem, welche Eigenschaften bevorzugt werden sollen. Das Verhältnis von erstem zu zweitem Hilfsstoff, genormt auf eine Summe von 100%, kann von 1% : 99% bis 99% : 1% variieren, vorzugsweise von 10% : 90% bis 90% : 10%, stärker bevorzugt von 20% : 80% bis 80% : 20%, insbesondere $25 \pm 2\%$: $75 \pm 2\%$ oder $50 \pm 2\%$: $50 \pm 2\%$ oder $75 \pm 2\%$: $25 \pm 2\%$, wie 25% : 75% oder 50% : 50% oder 75% : 25% .

[0056] Als Wirkstoffe können beliebige Wirkstoffe eingesetzt werden. Aufgrund der Verträglichkeit sind aber Wirkstoffe natürlichen Ursprungs oder naturidentische, synthetische Substanzen, sowie Substanzen deren biologisch-biochemisches Wirkprinzip mit dem natürlicher Substanzen identisch ist, bevorzugt.

[0057] Die Wirkstoffe können ionisch, polar, wenig polar oder apolar sein und sie können Salze, kleine Moleküle, monomere Naturstoffe, Oligomere, kleine Peptide oder Proteine sein.

[0058] Eine Liste möglicher Wirkstoffe, die einzeln oder als Mischung von Substanzen innerhalb einer Stoffklasse (unten fett gedruckt) oder als Mischung von Stoffen aus zwei oder mehreren dieser Stoffklassen eingesetzt werden können, ist unten angefügt:

Aminosäuren, wie Essentielle Aminosäuren, z.B. Tryptophan (Hydroxytryptophan), L-Phenylalanin, L-Methionin, L-Lysin und/oder bedingt essentielle Aminosäuren, z.B. Glutamin, L-Glutaminsäure, L-Cystein, und/oder L-Ornithin und/oder N-Acetylcystein,

Peptide und Oligopeptide, wie Peptide und Oligopeptide humanen oder pflanzlichen oder tierischen Ursprungs,

Proteine, wie Insulin, Transferrin, Coeruloplasmin, Hämoexin, Globuline, Albumine, Antikörper, z.B. monoklonale Antikörper (Biologika),

DNA, RNA, wie Oligonukleotide und/oder Polynukleotide humanen, tierischen, bakteriellen oder viralen Ursprungs,

Natürliche Fettsäuren, wie essentielle Fettsäuren, z.B. Linolsäure, Linolensäure, Omega-3-Fettsäuren, und/oder Gemische von natürlichen Fettsäuren: Maiskeimöl, Weizenkeimöl, und/oder Phospholipide und/oder Phosphatidylserin,

Säuren/Basen, d.h. protoniert und/oder deprotoniert, wie Zitronensäure, Milchsäure,

Essentielle ionische Stoffe, wie Chlorid, Sulfat, Phosphat, Iodid, Carbonat, Hydrogencarbonat, Borat, Borsäure,

Antioxidantien, wie Vitamin C und dessen Salze, z.B. Ascorbylpalmitat, Ascorbylstearat, Vitamine E und dessen Salze, z.B. Tocopherole, Tocopherolacetat, α -(R+)-Liponsäure und dessen Racemat, Glutathion, Thiomilchsäure, L-Cystein, Carotinoide, z.B. Lycopin, beta-Carotin, Lutein,

Redoxaktive Substanzen, wie Reduktionsmittel/Oxidationsmittel,

Naturstoffe aus Pflanzen: Polyphenole (Resveratrol, Flavonoide) Curcumine, Bromelain, Papain, Olibanum, Artemisinin,

Naturstoffe aus anderen Lebewesen, Mikroben, Algen, Pilzen und daraus hergestellte Mischungen/Extrakte, wie Astaxanthin, Lutein, Zeaxanthin, Cholin, Lecithin, Canthaxanthin, Arbutin,

Vitamine und modifizierte Vitamine, wie Vitamin A (Retinol), Provitamin A, Vitamin-B-Komplex und dessen Derivate, z.B. B1 (Thiamin), B2 (Riboflavin), B3 (Niacin, Nicotinamid, Nicotinsäure), B4 (Adenin, Cholin), B5 (Pantothersäure), B6 (Pyridoxin), B7 (Biotin), B8 (Adenosinphosphat), B9 (Folsäure), B11 (Folsäure), B12 (Cobalamin, Methylcobalamin, Cyanocobalamin, Cobalamin, B15 (Pangamsäure) B17 (Amygdalin), Vitamin C (Ascorbinsäure) und dessen Salze, z.B. mit Na, Mg, Ca, Vitamin D, insbesondere D3 (Cholecalciferol), Vitamin E (Tocopherol), Vitamine K, K1, K2, K3 Vitamin-P-Gruppe (Bioflavonoide), para-Aminobenzoessäure (PABA),

Essentielle Mineralstoffe, wie Natrium, Kalium, Magnesium, Calcium, Selen, Selenoproteine, Selenit, Selenat, Eisen, Zink, Kupfer, Mangan, Kobalt, Zinn, Chrom, Nickel, Vanadium, Molybdän, Silizium, Iod, etc.,

Naturstoffe, wie vitaminähnliche Naturstoffe, polymere Naturstoffe, oligomere Naturstoffe, und Monomere von Naturstoffen, z.B. alle Zucker, Inulin, beta-Glucan, Coenzym Q10, L-Carnitin, Carnosin, Kreatin, Taurin, Orotsäure, Cholin, Inosit,

Enzyme, wie Amylasen, Pepsin, Trypsin, Chymotrypsin, Kathepsin, Chymosin, Di-Saccharidasen (Saccharase, Maltase, Laktase) Lipasen, Proteasen, Peptidasen, Elastasen, Hydrolasen, Isomerasen, "Ligasen, Lyasen, Oxidoreduktasen, Transferasen, Superoxiddismutase, Glutathionperoxidase, Katalase,

Hormone, wie Melatonin,

Neurotransmitter, wie Serotonin, sowie mit radioaktiven Isotopen markierte Stoffe der Substanzen aus den obigen Stoffklassen und/oder mit stabilen Isotopen markierte Stoffe dieser Substanzen.

[0059] Beispielsweise können verschiedene Wirkstoffe, wie verschiedene Naturstoffe miteinander zu einer Wirkstoffkombination aus mindestens zwei Wirkstoffen/Naturstoffen kombiniert werden, wie Curcumin und/oder Olibanum und/oder Artemisinin und/oder Vitamin C, wobei die Anwesenheit von Vitamin C - neben seiner positiven pharmazeutischen Wirkung - aufgrund seiner Wirkung als Anti-Oxidans auch zu Stabilisierungszwecken bevorzugt ist.

[0060] Das Gewichts-Verhältnis von Wirkstoffen zu Hilfsstoffen ist meist im Bereich von 4 : 1 bis 1 : 4, vorzugsweise von 3 : 1 bis 1 : 3, wie 2 : 1 bis 1 : 2.

[0061] Die Herstellung der mizellaren Phase oder der Mizellen enthaltenden Dispersion umfasst:

- Mischen aller Komponenten und Rühren derselben bei einer ersten Temperatur, bei der zumindest die ersten Hilfsstoffe und die zweiten Hilfsstoffe flüssig vorliegen, während einer vorbestimmbaren Zeit,
- Zugabe von Wasser, wobei das Wasser auf eine zweite Temperatur aufgeheizt ist, die der ersten Temperatur minus maximal 15°C entspricht und
- Rühren bei der zweiten Temperatur während eines vorbestimmbaren Zeitraums zur Bildung der mizellaren Phase oder der Mizellen enthaltenden Dispersion.

[0062] Ob eine mizellare Phase oder eine Mizellen enthaltende Dispersion erhalten wird, hängt somit lediglich von der Menge Wasser ab, das zugegeben wird. Für die Herstellung einer mizellaren Phase wird nur eine gerade zur Ausbildung der Mizellen benötigte Menge Wasser zugegeben, wofür üblicherweise eine Menge von ca. 0.1 Gew.-% Wasser bezogen auf das Gewicht der Wirkstoffe und Hilfsstoffe ausreicht. Dieses wird zudem infolge der erhöhten Temperatur nach Bildung der Mizellen zum grössten Teil verdampft, so dass eine nahezu trockene mizellare Phase vorliegt. Diese kann durch moderate Temporerhöhung (auf ca. 40 bis 50 °C, wie 45 °C) fließfähig gemacht werden, so dass sie z.B. in Kapseln abgefüllt werden kann.

[0063] Für die Herstellung einer Mizellen enthaltenden Dispersion hat sich eine Wassermenge von ca. 20 bis ca. 50 Gew.-% bezogen auf das Gewicht der Mizellen enthaltenden Dispersion, insbesondere 30 bis 40 Gew.-%, als bevorzugt herausgestellt.

[0064] Das Verfahren zur Herstellung einer mizellaren Phase oder einer Mizellen enthaltenden Dispersion kann bei Umgebungsdruck durchgeführt werden. Es hat sich aber als vorteilhaft herausgestellt, wenn die Herstellung in einem geschlossenen Behälter erfolgt und ein geringer Überdruck zugelassen wird. Ein solcher Überdruck, im allgemeinen von < 5 bar, insbesondere < 1 bar, reduziert die Schaumbildung, verkürzt die Herstellungsdauer und verbessert oft auch die Homogenität.

Weg(e) zur Ausführung der Erfindung

[0065] In einer erfindungsgemässen mizellaren Phase oder Mizellen enthaltenden Dispersion umfassen die Mizellen mindestens einem Wirkstoff und mindestens einen ersten Hilfsstoff, der ausgewählt ist aus Glycerinestern von Fettsäuren und Wurzelharzen, wobei neben Fettsäuren und Wurzelharzen weitere Säuren, insbesondere veresterte Säuren, vorhanden sein können.

[0066] Vorzugsweise umfassen die Mizellen neben dem mindestens einen ersten Hilfsstoff mindestens einen zweiten Hilfsstoff und gegebenenfalls einen oder mehrere weitere Hilfsstoffe, wobei der mindestens eine zweite Hilfsstoff ausgewählt ist aus Polysacchariden und Oligosacchariden mit Polyelektrolytcharakter, die linear oder cyclisch sein können und Mischungen derselben und wobei gegebenenfalls vorhandene weitere Hilfsstoffe vorzugsweise Pflanzenproteine sind.

[0067] Der mindestens eine erste Hilfsstoff ist meist ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Monoglyceriden von Fettsäuren, Diglyceriden von Fettsäuren, Monoglyceriden von Fettsäuren und mindestens einer weiteren Säure, Diglyceriden von Fettsäuren und einer weiteren Säure, Monoglyceriden von Wurzelharzen, Diglyceriden von Wurzelharzen, Monoglyceriden von Wurzelharzen und mindestens einer weiteren Säure, Diglyceriden von Wurzelharzen und einer weiteren Säure und Mischungen aus einem oder mehreren der genannten ersten Hilfsstoffe, insbesondere Monoglyceriden von Fettsäuren, Diglyceriden von Fettsäuren, Monoglyceriden von Fettsäuren und mindestens einer weiteren Säure, Diglyceriden von Fettsäuren und einer weiteren Säure, wobei die Fettsäuren vorzugsweise natürliche Fettsäuren sind, sowie Monoglyceriden von Wurzelharzen, Diglyceriden von Wurzelharzen und Mischungen aus einem oder mehreren der genannten ersten Hilfsstoffe.

[0068] Der zweite Hilfsstoff ist meist ausgewählt aus der Gruppe umfassend Gummi Arabicum, eine Fraktion aus Gummi Arabicum, insbesondere eine Fraktion mit erhöhtem Galakturonsäure-Gehalt, Cyclodextrine, Glykane, Glykogene, Glycolipide oder eine Mischung aus einem oder mehreren der genannten zweiten Hilfsstoffe. Speziell bevorzugt aber sind Gummi Arabicum, Cyclodextrine oder eine Mischung derselben.

[0069] Es ist bevorzugt, dass der Wirkstoff und der erste Hilfsstoff oder der Wirkstoff und der zweite Hilfsstoff ähnliche physikalische-chemische Eigenschaften, insbesondere Polarität und Löslichkeit, aufweisen, bzw. auf einander abgestimmt sind. Das bedeutet, dass bei apolaren Wirkstoffen die Menge an erstem Hilfsstoff gegenüber der Menge an zweitem Hilfsstoff und bei polaren und/oder ionischen Wirkstoffen die Menge an zweitem Hilfsstoff gegenüber der Menge an erstem Hilfsstoff derart zu wählen ist, dass stabile Mizellen gebildet werden.

[0070] Ein geeignetes Verhältnis kann dadurch ermittelt werden, dass zuerst für eine spezielle Kombination aus ersten und zweiten Hilfsstoffen ein Verhältnis ermittelt wird, bei dem stabile Mizellen gebildet werden. Falls bei Zugabe von Wirkstoff mit den ermittelten Verhältnis keine stabile Mizellenbildung möglich ist, wird, ausgehend von diesem Verhältnis, bei apolaren Wirkstoffen die Menge an erstem Hilfsstoff und bei polaren Wirkstoffen die Menge an zweitem Hilfsstoff sukzessive erhöht, bis wieder stabile Mizellen gebildet werden.

[0071] Bevorzugt sind Mizellen mit einem Durchmesser von 2 nm bis 300 nm.

[0072] Das Verhältnis von erstem zu zweitem Hilfsstoff, genormt auf eine Summe von 100%, liegt üblicherweise im Bereich von 1% : 99% bis 99% : 1%, vorzugsweise von 10% : 90% bis 90% : 10%, stärker bevorzugt von 20% : 80% bis 80% : 20%, insbesondere $25 \pm 2\%$: $75 \pm 2\%$ oder $50 \pm 2\%$: $50 \pm 2\%$ oder $75 \pm 2\%$: $25 \pm 2\%$, wie 25% : 75% oder 50% : 50% oder 75% : 25% .

[0073] Die Mengen-Verhältnissen von Wirkstoff(en) zur Summe aus erstem und zweitem Hilfsstoff liegen üblicherweise im Bereich von 4 : 1 bis 1 : 4 Gew.-%, vorzugsweise im Bereich von 3 : 1 bis 1 : 3 Gew.-%, wie 2 : 1 zu 1 : 2.

[0074] Die erfindungsgemässen Mizellen können eine grosse Vielzahl an unterschiedlichen Wirkstoffen schützen und an den gewünschten Aufnahme- bzw. Bestimmungsort transportieren. Derzeit bevorzugt sind Wirkstoffe, die ausgewählt sind aus Oligopeptiden, kleinen Proteinen, Antikörpern und anderen immunologischen Signalstoffen sowie deren physiologisch aktiven Modifikationen und Variationen oder auch Wirkstoffe, die ausgewählt sind aus Oligonucleotiden und Polynucleotiden, wie RNA, DNA und Fragmenten davon.

[0075] In Mizellen enthaltenden Dispersionen sind die Mizellen üblicherweise in einer wässrigen Phase dispergiert.

[0076] Die Herstellung einer erfindungsgemässen mizellaren Phase oder einer Mizellen enthaltende Dispersion umfasst die folgende Schritte oder besteht daraus:

- Mischen aller Komponenten und Rühren derselben bei einer ersten Temperatur, bei der zumindest die ersten Hilfsstoffe und die zweiten Hilfsstoffe flüssig vorliegen, während einer vorbestimmbaren Zeit,
- Zugabe von Wasser, wobei das Wasser auf eine zweite Temperatur aufgeheizt ist, die der ersten Temperatur minus maximal 15°C entspricht und
- Rühren bei der zweiten Temperatur während eines vorbestimmbaren Zeitraums zur Bildung der mizellaren Phase oder der Mizellen enthaltenden Dispersion.

[0077] Eine mizellare Phase kann hergestellt werden, indem eine Menge Wasser zugegeben wird, die gerade ausreichend ist, für die Mizellenbildung, insbesondere ca. 0.1 Gew.-%.

[0078] Eine Mizellen enthaltenden Dispersion kann hergestellt werden, indem eine Wassermenge von ca. 20 bis ca. 50 Gew.-% bezogen auf das Gewicht der Mizellen enthaltenden Dispersion, insbesondere 30 bis 40 Gew.-%, zugegeben wird.

[0079] Die Zeit, die für das Mischen und Rühren aller Komponenten benötigt wird, kann festgelegt werden, indem die Qualität der Mizellen nach unterschiedlich langen Zeiten bestimmt und die Zeiten gegebenenfalls extrapoliert werden.

[0080] Die für die Mizellenbildung benötigte Zeit kann visuell bestimmt werden.

[0081] Das Verfahren kann bei Umgebungsdruck durchgeführt werden oder - bevorzugt - unter einem geringen Überdruck, insbesondere einem Überdruck von < 5 bar, speziell bevorzugt einem Überdruck von < 1 bar.

[0082] Die Erfindung wird nun anhand einiger Beispiele näher erläutert:

Beispiel 1 (Wirkstoff + Solubilisierungs- bzw. Mizellierungshilfsstoffe):

[0083] 100g Glycerinester von Wurzelharzen (E 445), 150g Gummi Arabicum (E 414), 50g Coenzym Q10 (Wirkstoffkomponente 1) und 16.65g Vitamin E (Wirkstoffkomponente 2) wurden vorgelegt und unter Rühren während 1h bei 105°C temperiert. Dann wurden innerhalb von 10 Minuten 186.35g Reinstwasser (deionisiert oder destilliert) von 95°C zugegeben. Die Reaktionsmischung wurde während 5 min bei 92°C gemischt, bei dieser Temperatur entgast und, zur Abtrennung grösserer nicht mizellarer Strukturen, filtriert. Es wurden 500g einer klaren, stabilen Dispersion erhalten.

[0084] Trübungswert: 5 FTU (Formazine Turbidity Unit, DIN/EN 27027 (ISO 7027), 17. Mai 2015)

Beispiel 2 (Wirkstoff + Kombinationen von Mizellierungshilfsmitteln):

[0085] Es wurde analog Bsp. 1 verfahren. Die Mengen der eingesetzten Komponenten sowie die Eigenschaften der erhaltenen mizellaren Lösung sind der nachstehenden Tabelle 2 zu entnehmen. Darin bedeuten:

WH = Glycerinester von Wurzelharz (E445);

GA = Gummi Arabicum (E 414)

CD = alpha-Cyclodextrin

GES = Glycerinester von Fettsäuren (E471)

Tabelle 2:

[0086]

	Bsp. 2.1	Bsp. 2.2	Bsp. 2.3	Bsp. 2.4
Q 10	2%	5%	10%	20%
WH (100%)	klar/opakisierend schnell lösend 15 FTU	klar/opakisierend schnell lösend 20 FTU	durchscheinend schnell lösend 50 FTU	trübe, schnell lösend 50 FTU
WH(-25%) + GA (75%)	klar/transparent schnell lösend 2 FTU	klar/transparent schnell lösend 5 FTU	klar/opakisierend langsam lösend 15 FTU	opakisierend/trüb langsam lösend 35 FTU
CD(75%) + WH (25%)	klar/transparent schnell lösend 2 FTU	klar/transparent schnell lösend 2 FTU	klar/transparent schnell lösend 5 FTU	klar/opakisierend schnell lösend 15 FTU
CD(25%) + GES (75%)	klar/transparent schnell lösend 2 FTU	klar/transparent schnell lösend 2 FTU	klar/transparent schnell lösend 5 FTU	klar/opakisierend schnell lösend 15 FTU
WH(50%) + GES (50%)	klar/transparent schnell lösend 2 FTU	klar/transparent schnell lösend 2 FTU	klar/transparent schnell lösend 5 FTU	klar/opakisierend schnell lösend 15 FTU

[0087] Alle Mengenangaben in Tabelle 2 sind in Gew.-%, wobei die Menge an erstem und zweitem Hilfsstoff auf 100% gesetzt wurde.

[0088] Die Lösegeschwindigkeit wurde phänomenologisch beurteilt anhand der Homogenisierung von 5 g der gemäss Beispiel 1 bzw. Beispiel 2 hergestellten Dispersion in 100 ml Wasser.

[0089] Als Mass für die Qualität wurden primär die Beladung und der FTU-Wert herangezogen; als Mass für die Herstellbarkeit die Lösungsgeschwindigkeit (Zeit bis zur Erreichung einer klaren Dispersion bzw. eines konstanten FTU-Wertes).

[0090] Es zeigte sich, dass Wurzelharz (E 445) als alleiniges Mizellierungsmittel bereits gute Ergebnisse liefert. Mizellare Dispersionen oder Lösungen mit Wirkstoffgehalt von 5 Gew.-% sind sowohl qualitativ hochwertig als auch leicht herstellbar. Damit sind solche Dispersionen/Lösungen denen mit Gummi Arabicum (E 414) als alleinigem Mizellierungsmittel überlegen, da diese nur bis zu einer Beladung von 2% sowohl qualitativ hochwertig als auch leicht herstellbar sind.

[0091] Durch die Kombination von Gummi Arabicum und Wurzelharz als Mizellierungsmittel wurde nun überraschend gefunden; dass eine besonders hohe Beladung, niedriger FTU-Wert und leichte Herstellbarkeit erreicht werden können. Gegenüber Gummi Arabicum wurde eine Verzehnfachung der Beladung bei ansonsten gleichen Eigenschaften festgestellt; gegenüber Wurzelharz wurde eine Vervielfachung der Beladung (in Bezug auf die Herstellbarkeit) bzw. eine Verdopplung der Beladung (in Bezug auf die Produktqualität) festgestellt.

[0092] Andere Kombinationen von ersten und zweiten Hilfsstoffen zeigen noch bessere Werte, was die Herstellbarkeit und die Produktqualität betrifft, unterscheiden sich aber in der Oberfläche der Mizellen und damit in den Freisetzungseigenschaften bei oraler Verabreichung.

Beispiel 3: (Wirkstoffkombination + Solubilisierungs- bzw. Mizellierungshilfsstoffe):

[0093] Es wurden Einzel-Zusammensetzungen hergestellt aus

- (i) 60 g Curcumin, 60 g Gummi Arabicum und 40g Glycerinester von Wurzelharzen (E 445)
- (ii) 30 g Olibanum, 30 g Gummi Arabicum und 10g Glycerinester von Wurzelharzen (E 445)

- (iii) 100 g Vitamin C und 100 g Gummi Arabicum
- (iv) 20 g Curcumin, 100 g Gummi Arabicum und 50g Glycerinester von Wurzelharzen (E 445)

[0094] Die Herstellung der Einzel-Zusammensetzungen erfolgte, indem alle Komponenten vorgelegt und unter Rühren während 1h bei 105°C temperiert wurden. Anschliessend wurde zu jeder Einzel-Zusammensetzung eine für die Mizellenbildung gerade ausreichende Menge Wasser von 95°C zugegeben, die Einzel-Zusammensetzungen anschliessend zusammengegeben und gemischt. Dann wurde mit Wasser von 95°C auf einen Wirkstoffgehalt von 21 % verdünnt. Die Reaktionsmischung wurde während 5 min bei 92°C gemischt, bei dieser Temperatur entgast und, zur Abtrennung grösserer nicht mizellarer Strukturen, filtriert. Es wurden 1000g einer, stabilen Dispersion erhalten.

[0095] Diese konzentrierte Zusammensetzung mit 21 % Wirkstoffkombination wurde anschliessend auf 1 % Wirkstoffkombination, 2.5% Wirkstoffkombination, 5% Wirkstoffkombination und 10 % Wirkstoffkombination verdünnt. Die visuelle Beurteilung (Zusammenfassung der Beurteilung mehrerer Proben) ist in Tabelle 3 wiedergegeben.

Tabelle 3:

[0096]

Verdünnung	Beurteilung
1%	klar / transparent schnell lösend 5 FTU
2,5%	klar / transparent - opakisierend schnell lösend >5 FTU - 10 FTU
5% (bevorzugte Variante)	klar / transparent - opakisierend schnell lösend <2 FTU - 5 FTU
10%	klar-trüb / opakisierend schnell lösend <5 FTU - 5 FTU

[0097] Curcumin oder (1E,6E)-1,7-Bis(4-hydroxy-3-methoxyphenyl)-hepta-1,6-dien-3,5-dion ist der Hauptbestandteil von Kurkuma/Turmeric Root Extract, das neben Curcumin auch Derivate desselben (Curcuminoiden) enthält, typischerweise in der Zusammensetzung: Curcumin (60 %), Demethoxycurcumin (25 %) und Bisdemethoxycurcumin (15 %). Die Curcuminoiden können zusammen mit Sesquiterpenen vorliegen, wie Turmeron (bis 30 %), ar-Turmeron (bis 25 %), Atlanton und Zingiberen (bis 25 %) und Monoterpenen (Cymen, 1,8-Cineol, Phellandren, Sabinen, Borneol).

[0098] Olibanum (Weihrauch) ist typischerweise zusammengesetzt aus

- Ca. 15 bis 16 % Harzsäuren, wie Boswelliasäuren, Lupansäuren und Tirucallensäuren, mindestens je 1 % 3-O-Acetyl-11-keto-β-boswelliasäure (AKBA) und 11-Keto-β-boswelliasäure (KBA)
- Ca. 5-9 % ätherischen Ölen, wie alpha-Thujen, beto-Myrcen, p-Cymol und Methyleugenolund
- Bis 20 % Schleimstoffe

Wobei eine Fraktion ohne Schleimstoffe bevorzugt ist.

[0099] Ascorbinäure und deren Derivate/Vorläufer (Vitamin C), L-(+)-Ascorbinsäure, (5R)-5-[(1S)-1,2-Dihydroxyethyl]-3,4-dihydroxy-5-hydrofuran-2-on (IUPAC), 3-Oxo-L-gulonsäure-γ-lacton

[0100] Artemisinin (3R,5aS,6R,8aS,9R,12S,12aR)-Octahydro-3,6,9-trimethyl-3,12-epoxy-12H-pyrano[4,3-j]-1,2-benzodioxepin-10(3H)-on

[0101] Neben Pflanzenextrakten, die eine Mehrzahl von Inhaltsstoffen enthalten, können auch die Hauptbestandteile (einer oder mehrere) verwendet werden.

[0102] Für die oben aufgeführten Zusammensetzungen, insbesondere jene mit 5% Wirkstoffmischung, wurde in ersten Versuchen anti-virale, anti-fungizide und antibakterielle Wirkung gefunden.

[0103] Während in der vorliegenden Anmeldung bevorzugte Ausführungen der Erfindung beschrieben sind, ist klar darauf hinzuweisen, dass die Erfindung nicht auf diese beschränkt ist und in auch anderer Weise innerhalb des Umfangs der folgenden Ansprüche ausgeführt werden kann.

Patentansprüche

1. Mizellare Phase oder Mizellen enthaltende Dispersion, wobei die Mizellen mindestens einen Wirkstoff und mindestens einen ersten Hilfsstoff umfassen, der ausgewählt ist aus Glycerinestern von Fettsäuren und Wurzelharzen, wobei neben Fettsäuren und Wurzelharzen weitere Säuren vorhanden sein können.
2. Mizellare Phase oder Mizellen enthaltende Dispersion gemäss Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass die Mizellen neben dem mindestens einen ersten Hilfsstoff mindestens einen zweiten Hilfsstoff und gegebenenfalls einen oder mehrere weitere Hilfsstoffe umfassen, wobei der mindestens eine zweite Hilfsstoff ausgewählt ist aus Polysacchariden und Oligosacchariden mit Polyelektrolytcharakter, die linear oder cyclisch sein können und Mischungen derselben und wobei gegebenenfalls vorhandene weitere Hilfsstoffe vorzugsweise Pflanzenproteine sind.
3. Mizellare Phase oder Mizellen enthaltende Dispersion gemäss Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, dass der mindestens eine erste Hilfsstoff ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus Monoglyceriden von Fettsäuren, Diglyceriden von Fettsäuren, Monoglyceriden von Fettsäuren und mindestens einer weiteren Säure, Diglyceriden von Fettsäuren und einer weiteren Säure, Monoglyceriden von Wurzelharzen, Diglyceriden von Wurzelharzen, Monoglyceriden von Wurzelharzen und mindestens einer weiteren Säure, Diglyceriden von Wurzelharzen und einer weiteren Säure und Mischungen aus einem oder mehreren der genannten ersten Hilfsstoffe, insbesondere Monoglyceriden von Fettsäuren, Diglyceriden von Fettsäuren, Monoglyceriden von Fettsäuren und mindestens einer weiteren Säure, Diglyceriden von Fettsäuren und einer weiteren Säure, wobei die Fettsäuren vorzugsweise natürliche Fettsäuren sind, sowie Monoglyceriden von Wurzelharzen, Diglyceriden von Wurzelharzen und Mischungen aus einem oder mehreren der genannten ersten Hilfsstoffe.
4. Mizellare Phase oder Mizellen enthaltende Dispersion gemäss Anspruch 2 oder 3, dadurch gekennzeichnet, dass der mindestens eine zweite Hilfsstoff ausgewählt ist aus der Gruppe umfassend Gummi Arabicum, eine Fraktion aus Gummi Arabicum, insbesondere eine Fraktion mit erhöhtem Galakturonsäure-Gehalt, Cyclodextrin, Glykane, Glykogene, Glycolipide oder eine Mischung aus einem oder mehreren der genannten zweiten Hilfsstoffe insbesondere aber Gummi Arabicum, Cyclodextrine oder eine Mischung derselben.
5. Mizellare Phase oder Mizellen enthaltende Dispersion gemäss einem der vorangehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass der mindestens eine Wirkstoff und der mindestens eine erste Hilfsstoff oder der mindestens eine Wirkstoff und der mindestens eine zweite Hilfsstoff ähnliche physikalisch-chemische Eigenschaften, insbesondere Polarität und Löslichkeit, aufweisen, bzw. auf einander abgestimmt sind.
6. Mizellare Phase oder Mizellen enthaltende Dispersion gemäss einem der vorangehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass der Durchmesser der Mizellen von 2 nm bis 300 nm beträgt.
7. Mizellare Phase oder Mizellen enthaltende Dispersion gemäss einem der vorangehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass das Verhältnis von erstem zu zweitem Hilfsstoff, genormt auf eine Summe von 100%, von 1% : 99% bis 99% : 1% beträgt, vorzugsweise von 10% : 90% bis 90% : 10%, stärker bevorzugt von 20% : 80% bis 80% : 20%, insbesondere $25 \pm 2\%$: $75 \pm 2\%$ oder $50 \pm 2\%$: $50 \pm 2\%$ oder $75 \pm 2\%$: $25 \pm 2\%$, wie 25% : 75% oder 50% : 50% oder 75% : 25% .
8. Mizellare Phase oder Mizellen enthaltende Dispersion gemäss einem der vorangehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass die Gewichts-Verhältnissen von Wirkstoff(en) zur Summe aus erstem und zweitem Hilfsstoff im Bereich von 4 : 1 bis 1 : 4 liegen, vorzugsweise im Bereich 3 : 1 bis 1 : 3, wie 2 : 1 zu 1 : 2.
9. Mizellare Phase oder Mizellen enthaltende Dispersion gemäss einem der vorangehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass der Wirkstoff oder eine Wirkstoffkombination ausgewählt sind aus der Gruppe bestehend aus Oligopeptiden, Polypeptiden, kleinen Proteinen, Antikörpern und anderen immunologischen Signalstoffen sowie deren physiologisch aktiven Modifikationen und Variationen.
10. Mizellare Phase oder Mizellen enthaltende Dispersion gemäss einem der Ansprüche 1 bis 8, dadurch gekennzeichnet, dass der Wirkstoff oder die Wirkstoffkombination ausgewählt sind aus der Gruppe bestehend aus Oligonucleotiden und Polynukleotiden, wie RNA, DNA und Fragmenten davon.
11. Mizellare Phase oder Mizellen enthaltende Dispersion gemäss einem der Ansprüche 1 bis 8, dadurch gekennzeichnet, dass der Wirkstoff oder die Wirkstoffkombination ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus Curcumin, Olibanum, Artemisinin und Vitamin C.
12. Mizellare Phase oder Mizellen enthaltende Dispersion gemäss Anspruch 11, dadurch gekennzeichnet, dass der Wirkstoff oder die Wirkstoffkombination eine Wirkstoffkombination enthaltend oder bestehend aus Curcumin, Olibanum, Vitamin C und gegebenenfalls Artemisinin ist.

13. Die Mizellen enthaltende Dispersion gemäss einem der vorangehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass die Mizellen dispergiert sind in einer wässrigen Phase.
14. Die Mizellen enthaltende Dispersion gemäss einem der vorangehenden Ansprüche zur Behandlung viraler, bakterieller oder fungizider Infekte, insbesondere viraler Infekte.
15. Verfahren zur Herstellung einer mizellaren Phase oder Mizellen enthaltende Dispersion gemäss einem der vorangehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass es folgende Schritte umfasst oder daraus besteht:- Mischen aller Komponenten und Rühren derselben bei einer ersten Temperatur, bei der zumindest die ersten Hilfsstoffe und die zweiten Hilfsstoffe flüssig vorliegen, während einer vorbestimmbaren Zeit,
 - Zugabe von Wasser, wobei das Wasser auf eine zweite Temperatur aufgeheizt ist, die der ersten Temperatur minus maximal 15°C entspricht und
 - Rühren bei der zweiten Temperatur während eines vorbestimmbaren Zeitraums zur Bildung der mizellaren Phase oder der Mizellen enthaltenden Dispersion.
16. Das Verfahren gemäss Anspruch 15, dadurch gekennzeichnet, dass eine mizellare Phase hergestellt wird, indem eine Menge Wasser zugegeben wird, die gerade ausreichend ist, für die Mizellenbildung, insbesondere ca. 0.1 Gew.-%.
17. Das Verfahren gemäss Anspruch 15, dadurch gekennzeichnet, dass eine Mizellen enthaltenden Dispersion hergestellt wird, indem eine Wassermenge von ca. 20 bis ca. 50 Gew.-% bezogen auf das Gewicht der Mizellen enthaltenden Dispersion, insbesondere 30 bis 40 Gew.-%, zugegeben wird.
18. das Verfahren gemäss einem der Ansprüche 15 bis 17, dadurch gekennzeichnet, dass das Verfahren unter einem geringen Überdruck durchgeführt wird, insbesondere einem Überdruck von < 5 bar, speziell bevorzugt einem Überdruck von < 1 bar.

**RECHERCHENBERICHT ZUR
SCHWEIZERISCHEN PATENTANMELDUNG**

Anmeldenummer: CH01481/20

Klassifikation der Anmeldung (IPC):
A61K9/107, A61K47/14, A61K47/14**Recherchierte Sachgebiete (IPC):**
A61K**EINSCHLÄGIGE DOKUMENTE:**

(Referenz des Dokuments, Kategorie, betroffene Ansprüche, Angabe der massgeblichen Teile(*))

- 1
- WO2008138155 A2
- (MIVITAL AG [CH]; STRASSER DANIEL [CH]) 20.11.2008

Kategorie: **X** Ansprüche: **1 - 2, 4 - 7, 11, 13**

* Seite 4, Zeilen 18 - 21; Seite 9, Zeile 26; Seite 23, Zeilen 10 - 15 *

Kategorie: **A** Ansprüche: **8, 15**

* Seite 23, Zeilen 10 - 15 *

- 2
- CN106038488 B
- (UNIV CHONGQING MEDICAL) 23.08.2019

Kategorie: **X** Ansprüche: **1 - 4, 7, 13**

* [0030], [0031] *

- 3
- WO2010022525 A1
- (MIVITAL AG [CH]; STRASSER DANIEL [CH]) 04.03.2010

Kategorie: **X** Ansprüche: **1, 2, 4 - 7, 11, 13**

* Seite 4, Zeilen 18 - 24; Seite 23, Zeilen 1 - 24 *

Kategorie: **A** Ansprüche: **8, 15**

* Seite 18, Zeilen 1 -10; Seite 23, Zeilen 1 - 24 *

- 4
- CN104286843 B
- (HANGZHOU WAHAHA TECHNOLOGY CO LTD) 13.04.2016

Kategorie: **X** Ansprüche: **1 - 6, 11 - 13**

* [0047] *

- 5 [Online] Rubi Zomer, NCT04382040 , 11.05.2020,

<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04382040>, Epoque, Retrieved on: 09.02.2021,Kategorie: **A** Ansprüche: **11, 12, 14**

* Studienbeschreibung *

KATEGORIE DER GENANNTEN DOKUMENTE:

X:	stellen für sich alleine genommen die Neuheit und/oder die erfinderische Tätigkeit in Frage	D:	wurden vom Anmelder in der Anmeldung angeführt
Y:	stellen in Kombination mit einem Dokument der selben Kategorie die erfinderische Tätigkeit in Frage	T:	der Erfindung zugrunde liegende Theorien oder Grundsätze
A:	definieren den allgemeinen Stand der Technik ohne besondere Relevanz bezüglich Neuheit und erfinderischer Tätigkeit	E:	Patentdokumente, deren Anmelde- oder Prioritätsdatum vor dem Anmeldedatum der recherchierten Anmeldung liegt, die aber erst nach diesem Datum veröffentlicht wurden
O:	nichtschriftliche Offenbarung	L:	aus anderen Gründen angeführte Dokumente
P:	wurden zwischen dem Anmeldedatum der recherchierten Patentanmeldung und dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht	&:	Mitglied der gleichen Patentfamilie, übereinstimmendes Dokument

Die Recherche basiert auf der ursprünglich eingereichten Fassung der Patentansprüche. Eine nachträglich eingereichte Neufassung geänderter Patentansprüche (Art. 51, Abs. 2 PatV) wird nicht berücksichtigt.

Der vorliegende Recherchenbericht wurde für alle Patentansprüche erstellt, für die die erforderlichen Gebühren bezahlt wurden.

Rechercheur:	Nicole Vollenweider
Recherchebehörde, Ort:	Eidgenössisches Institut für Geistiges Eigentum, Bern
Abschlussdatum der Recherche:	29.01.2021

FAMILIENTABELLE DER ZITIERTEN PATENTDOKUMENTE

Die Familienmitglieder sind gemäss der Datenbank des Europäischen Patentamtes aufgeführt. Das Europäische Patentamt und das Institut für Geistiges Eigentum übernehmen keine Garantie für die Daten. Diese dienen lediglich der zusätzlichen Information.

WO2008138155 A2	20.11.2008	CN101795584 A	04.08.2010
		JP2010526109 A	29.07.2010
		AU2008250920 A1	20.11.2008
		US2010196456 A1	05.08.2010
		EP2142015 A2	13.01.2010
		WO2008138155 A2	20.11.2008
		WO2008138155 A3	08.01.2009
		KR20100016290 A	12.02.2010
		CN106038488 A	26.10.2016
		CN106038488 B	23.08.2019
CN106038488 B	23.08.2019		
WO2010022525 A1	04.03.2010	CH699449 A2	15.03.2010
		WO2010022525 A1	04.03.2010
CN104286843 B	13.04.2016	CN104286843 A	21.01.2015
		CN104286843 B	13.04.2016