

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
29. Januar 2009 (29.01.2009)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 2009/013343 A1

(51) Internationale Patentklassifikation:

A61K 33/38 (2006.01) A61Q 17/00 (2006.01)
A61K 8/19 (2006.01) A61P 17/00 (2006.01)

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP2008/059736

(22) Internationales Anmeldedatum:

24. Juli 2008 (24.07.2008)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:

07014686.5 26. Juli 2007 (26.07.2007) EP

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von US): SPIRIG PHARMA AG [CH/CH]; Froschackerstrasse 6, CH-4622 Egerkingen (CH).

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): CICHOS, Christoph [DE/DE]; Bahnhofstrasse 7c, 01468 Moritzburg (DE). CICHOS, Irmgard [DE/DE]; Bahnhofstrasse 7c, 01468 Moritzburg (DE).

(74) Anwalt: BOHEST AG; Postfach 160, CH-4003 Basel (CH).

(81) Bestimmungsstaaten (soweit nicht anders angegeben, für jede verfügbare nationale Schutzrechtsart):

AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(84) Bestimmungsstaaten (soweit nicht anders angegeben, für jede verfügbare regionale Schutzrechtsart):

ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), eurasisches (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MT, NL, NO, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Veröffentlicht:

- mit internationalem Recherchenbericht
- vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche geltenden Frist; Veröffentlichung wird wiederholt, falls Änderungen eintreffen

(54) Title: COSMETIC AND/OR PHARMACEUTICAL COMPOSITIONS HAVING ANTIMICROBIAL ACTIVITY FOR TOPICAL USE, PROCESS FOR THE PRODUCTION THEREOF AND THE USE THEREOF IN THE TREATMENT OF DISEASES

(54) Bezeichnung: ANTIMIKROBIELL WIRKENDE KOSMETISCHE UND/ODER PHARMAZEUTISCHE ZUSAMMENSETZUNGEN ZUR TOPISCHEN ANWENDUNG, VERFAHREN ZU DEREN HERSTELLUNG UND IHRE ANWENDUNG IN DER BEHANDLUNG VON KRANKHEITEN

(57) Abstract: To produce a cosmetic or pharmaceutical composition having antimicrobial activity, initially silver orthophosphate is generated in photostable form and is then incorporated into a composition for topical use.

(57) Zusammenfassung: Zur Herstellung einer antimikrobiell wirkenden kosmetischen oder pharmazeutischen Zusammensetzung wird zunächst Silberorthophosphat in photostabiler Form erzeugt und dieses dann in eine Zusammensetzung zur topischen Anwendung eingearbeitet.



WO 2009/013343 A1

Antimikrobiell wirkende kosmetische und/oder pharmazeutische Zusammensetzungen zur topischen Anwendung, Verfahren zu deren Herstellung und ihre Anwendung in der Behandlung von Krankheiten

- 5 Die Erfindung betrifft die Verwendung eines antimikrobiellen Materials auf Basis von festem Silberorthophosphat und/oder teilreduziertem Silberorthophosphat zur Herstellung von zur topischen Anwendung geeigneten kosmetischen und/oder pharmazeutischen Zusammensetzungen, die entsprechenden
- 10 Zusammensetzungen, Verfahren zu ihrer Herstellung sowie die Anwendung der Zusammensetzungen. Die antimikrobielle Wirksamkeit der erfindungsgemäßen Zusammensetzung beruht auf der Freisetzung von Silberionen.

- Der Einsatz von metallischem Silber und von Silberverbindungen
- 15 zur Behandlung von Haut- und Schleimhauterkrankungen ist im Stand der Technik bekannt.

- Beispielsweise offenbart die WO 90/08470 eine medizinische Substanz für topische Anwendungen, die ein wasserlösliches Glas, welches elementares Silber oder eine Silberverbindung
- 20 enthält umfasst. Bevorzugt ist eine Substanz, die als Silberverbindung Silberoxid und als Bestandteil des wasserlöslichen Glases Phosphorpentoxid enthält. Die Substanz wird zur Behandlung von Wunden und anderen topischen Infektionsstellen verwendet. Als Beispiele sind
- 25 Eintrittsstellen von Kathetern und Kanülen genannt.

- In der DE 103 42 258 AI wird ein antimikrobiell wirkendes Präparat zur äußerlichen Anwendung für pharmazeutische oder kosmetische Zwecke beschrieben. Das Präparat wird unter Verwendung von elementaren Silber hergestellt, welches auf einem
- 30 inerten Trägermaterial abgeschieden ist. Als inertes Trägermaterial wird feinstteiliges Bariumsulfat genannt.

In der EP 0 723 773 AI ist ein Zahnreinigungsmittel beschrieben, welches ein calciumhaltiges Phosphat und ein antibakteriell wirksames Metall umfasst, welches in metallischem Zustand

auf dem calciumhaltigen Phosphat geträgert ist. Das antibakteriell wirkende Metall ist Silber, Kupfer oder Zink. Die Herstellung umfasst die Reduktion zu dem antibakteriell wirkenden Metall auf dem Träger in einer Wasserstoffatmosphäre bei einer
5 Temperatur von 350°C oder höher. Das Zahnreinigungsmittel ist gegen verschiedene Bakterienstämme wirksam.

Die WO 96/40171 offenbart eine Methode zur chemischen Erzeugung von Nekrosen an der Gebärmutterschleimhaut mit Silbernitrat-Dextran-Pasten. Wichtig ist, dass nach der erfolgreichen
10 Behandlung ein deaktivierendes Reagenz, z.B. NaCl, zugeführt werden muss, um toxische Wirkungen des überschüssigen Silbers auszuschließen.

Neben der pharmazeutischen Verwendung von Silbernitrat ist auch die pharmazeutische Verwendung von anderen Silberverbindungen bekannt. So sind z.B. auch Silbersulphadiazin und Silberallantoinat zur Erzielung einer antimikrobiellen Wirkung
15 verwendet worden.

Bei der topischen Anwendung einer leicht wasserlöslichen Silberverbindung wie Silbernitrat besteht die Gefahr der Überdosierung. Eine hohe Konzentration an Silberionen kann zytotoxische Wirkungen haben.
20

Grundsätzlich ist es auch möglich, in einer kosmetischen oder pharmazeutischen Zusammensetzung metallisches Silber in kolloidaler Form zu verwenden. Die antimikrobiell wirksame Spezies
25 ist aber nicht das metallische Silber, sondern das Silberkation. Das Silber muss also oxidiert werden, um antimikrobielle Wirksamkeit entfalten zu können. Zwar wird die Oxidation erleichtert, wenn man Silberpartikel mit Größen im Nanometerbereich bereitstellt. Andererseits kann die Reduktion aber durch
30 reduzierende Komponenten in der kosmetischen oder pharmazeutischen Zusammensetzung behindert werden. Dafür sind relativ schwache organische Reduktionsmittel wie z.B. Polyole ausreichend.

Präparate mit antimikrobiellen Metallen (Silber, Gold, Platin,

Palladium, bevorzugt Silber) mit atomistischen Störungen werden in der WO 02/085387 und der WO 02/09729 zur Behandlung von entzündlichen Hauterkrankungen wie Ekzemen aller Art, Rosacea, Onychomycosis, Akne usw. vorgeschlagen. Die nanokristallinen
5 Metalle werden als dünne Schichten auf Trägern, als Pulver oder Bestandteile von Pulvern oder suspendiert in Flüssigkeiten verwendet. Erzeugt werden die nanokristallinen Metalle durch Dampfabscheidung (DVP) auf geeignete Unterlagen unter Bedingungen, bei denen atomistische Störungen entstehen (WO
10 93/23902, WO 95/13704, WO 98/41095). Zur Herstellung eines Pulvers wird die Schicht von der Unterlage abgekratzt. Suspensionen von nanokristallinem Silber erhält man, indem man Silberpulver oder mit Silber beschichtete Materialien in einer geeigneten Flüssigkeit suspendiert. Ursache für die antimikro-
15 bielle Wirksamkeit dieser Präparate mit einem Gehalt an nanokristallinem Silber soll die Freisetzung von Ag^0 oder Ag^+/Ag^0 -Clustern im Kontakt mit flüssigen Phasen sein.

Die EP 0 251 783 offenbart antimikrobiell wirkende Zusammensetzungen, die unter anderem auch für topische Anwendungen
20 vorgesehen sind. Die Zusammensetzungen enthalten eine antimikrobielle Silberverbindung auf einem Träger aus einem physiologisch inerten synthetischen Oxidmaterial. Bevorzugt wird Silberchlorid auf einem Träger aus Titandioxid. Auch Silbersulfat auf Titandioxid-Träger und Silberphosphat auf Titandioxid-Träger werden genannt. Es wird in der EP 0 251 783 A2
25 ausdrücklich angesprochen, dass es ein Nachteil von Zusammensetzungen sei, die Silberverbindungen enthielten, dass das ionische Silber in Gegenwart von Licht oder Strahlung instabil sei und zu metallischem Silber reduziert werde. Nach der Lehre
30 der EP 0 251 783 A2 soll die unerwünschte Reduktion zu metallischem Silber und die damit verbundene Farbverdunkelung der Zusammensetzung dadurch verhindert werden, dass die Silberverbindung auf einen Träger aus einem physiologisch inerten synthetischen Oxidmaterial aufgebracht wird. Besonders gut soll
35 die Photostabilisierung von Silberchlorid mit Hilfe eines Trägers aus Titandioxid gelingen. Die Silberverbindung wird auf dem Träger abgeschieden, indem man eine Suspension des Trägermaterials in einer wässrigen Silbersalzlösung herstellt

und diese mit einer Verbindung, die das gewünschte Anion der angestrebten Silberverbindung enthält, zur Reaktion bringt, ohne dass hierzu nähere Angaben gemacht werden. In Bezug auf Silberphosphat wird jedoch in der EP 0 251 783 A2 angegeben,
5 dass sich dessen Instabilität in Gegenwart von Licht mit Hilfe eines Trägers weniger gut unterdrücken lässt.

Auch im Römpp Chemielexikon, Band 5 der 9. Auflage, Stuttgart 1992, ist Silberphosphat als gelbes, geruchloses Pulver beschrieben, bei dem am Licht allmählich Schwärzungen eintreten,
10 und somit gemäß dem in diesem Handbuch wiedergegebenen allgemeinen Fachwissen nicht photostabil. Im Hinblick auf die Verwendung in kosmetischen und pharmazeutischen Erzeugnissen ist dies ein Nachteil. Eine Creme, die sich nach dem Auftragen auf die Haut am Licht verfärbt, ist für den Verbraucher oder
15 Patienten nicht akzeptabel.

Zur Überwindung der genannten Nachteile ist es Aufgabe der Erfindung, eine antimikrobiell wirkende kosmetische und/oder pharmazeutische Zusammensetzung zur topischen Anwendung zu schaffen, welche Silberionen in einer Menge freisetzt, die ei-
20 nerseits ausreicht, um antibakteriell wirksam zu sein, und andererseits nicht toxisch ist, und die darüber hinaus photostabil ist.

Es wurde nunmehr gefunden, das Silberorthophosphat, also Ag_3PO_4 , überraschenderweise wochen- und monatelang ohne
25 besondere Vorkehrungen lichtstabil ist, wenn es in einer bestimmten weiter unten beschriebenen Weise hergestellt wird. Diese Herstellung umfasst insbesondere einen speziellen Waschschrift zur Reinigung des vorzugsweise frisch gefällten Silberphosphatmaterials, der dadurch gekennzeichnet ist, dass
30 das Silberphosphatmaterial einer erforderlichenfalls wiederholten Waschung mit deionisiertem Wasser unterzogen wird, die jeweils gefolgt ist von einer Abtrennung des Wassers, wobei der Waschschrift sicherstellt, dass die Leitfähigkeit des abgetrennten Wassers schliesslich unter
35 bestimmten, weiter unten näher spezifizierten Grenzwerten liegt.

Gegenstand der Erfindung ist somit Verwendung eines antimikrobiellen Materials, das aus festem Silberorthophosphat und/oder festem Silberorthophosphat, das teilweise zu metallischem Silber reduziert ist (= teilreduziertem Silberorthophosphat) und gegebenenfalls einem oder mehreren festen pharmazeutisch inerten anorganischen und/oder organischen Substanzen besteht, als einzigem antimikrobiell wirksamen Bestandteil zur Herstellung einer zur topischen Anwendung geeigneten, kosmetischen und/oder pharmazeutischen Zusammensetzung, wobei das zur Herstellung der Zusammensetzung verwendete antimikrobielle Material durch gegebenenfalls wiederholtes Waschen mit frischem deionisiertem Wasser gefolgt von einer Abtrennung des Wassers so vorbehandelt ist, dass das abgetrennte Wasser bei Beendigung der Waschung eine spezifische Leitfähigkeit von weniger als 50 $\mu\text{S}/\text{cm}$ bei 25°C im Falle eines Materials aufweist, das nur Silberorthophosphat als silberhaltiges Material enthält, und eine Leitfähigkeit von weniger als 20 $\mu\text{S}/\text{cm}$ im Falle eines Materials aufweist, das teilreduziertes Silberorthophosphat enthält.

Ein weiterer Gegenstand der vorliegenden Anmeldung ist eine zur topischen Anwendung geeignete, kosmetische und/oder pharmazeutische Zusammensetzung, die ein antimikrobielles Material als einzigen antimikrobiell wirkenden Bestandteil enthält, das aus festem Silberorthophosphat und/oder festem Silberorthophosphat, das teilweise zu metallischem Silber reduziert ist (= teilreduziertem Silberorthophosphat) und gegebenenfalls einem oder mehreren festen pharmazeutisch inerten anorganischen und/oder organischen Substanzen besteht, wobei das zur Herstellung der Zusammensetzung verwendete antimikrobielle Material durch wiederholtes Waschen mit frischem deionisiertem Wasser, gefolgt jeweils von einer Abtrennung des Wassers, so lange vorbehandelt ist, bis das abgetrennte Wasser eine spezifische Leitfähigkeit bei 25°C von weniger als 50 $\mu\text{S}/\text{cm}$ bei 25°C im Falle eines Materials aufweist, das Silberorthophosphat als einziges silberhaltiges Material enthält, und eine Leitfähigkeit von weniger als 20 $\mu\text{S}/\text{cm}$ bei 25°C im Falle eines Materials aufweist, das teilreduziertes Silberorthophosphat enthält.

Die Zusammensetzungen gemäss der Erfindung sind, wenn es sich um Zusammensetzungen auf Basis von Silberorthophosphat als einzigem silberhaltigen Material handelt, z.B. durch ein Verfahren erhältlich, umfassend:

- 5 (a) die Bereitstellung einer Lösung bestehend aus in wässrigem Ammoniak gelöstem Silbersalz sowie, optional, suspendierten Partikeln, jeweils bestehend aus einer pharmazeutisch inerten, anorganischen und/oder organischen Substanz,
- 10 (b) Zugabe von Phosphorsäure zu der Lösung, bis der pH-Wert zwischen 6,0 und 8,0 liegt, unter Ausfällung von Silberorthophosphat,
- (c) Abtrennen des Feststoffes,
- (d) Waschen des Feststoffes mit deionisiertem Wasser gefolgt
15 von einer Abtrennung des Wassers, gegebenenfalls wiederholt, bis die spezifische Leitfähigkeit des abgetrennten Wassers einen Wert unter 50 $\mu\text{S}/\text{cm}$ bei 25°C, vorzugsweise von unter 20 $\mu\text{S}/\text{cm}$, aufweist,
- (e) Trocknen des Feststoffes und
- 20 (f) Weiterverarbeitung des Feststoffes zu einer Zusammensetzung zur topischen Anwendung.

Die Teilchengrösse des Silberorthophosphats liegt bevorzugt zu 100% bei weniger als 15 μm , wobei im allgemeinen ca. 70% des Silberorthophosphats eine Teilchengrösse von 1 und 10 μm
25 aufweisen.

Die Teilchengrösse der genannten optional vorhandenen suspendierten Partikel bestehend aus einer pharmazeutisch inerten, anorganischen und/oder bestehend aus einer organischen Substanz liegt im allgemeinen unter 25 μm ,
30 vorzugsweise bei maximal 15 μm , z. B. zwischen 0,01 und 15 μm , vorzugsweise von 0,2 bis 10 μm .

Für die Zwecke der vorliegenden Anmeldung wird unter "teilreduziertem Silberorthophosphat" ein Material verstanden, das erhältlich ist durch eine teilweise Reduktion von
35 Silberionen in Gegenwart von in deionisiertem Wasser suspendiertem Silberorthophosphat. Es wird angenommen, dass

hierbei metallische Silberpartikel auf Silberphosphat abgeschieden werden, sodass ein ständiger direkter Kontakt zwischen metallischem Silber und Silberorthophosphat besteht. Dadurch entstehen viele mikroskopische elektrochemische

- 5 Halbelemente $\text{Ag}^+/\text{Ag}_3\text{PO}_4$, deren Potenziale nur von der Phosphationenkonzentration in der umgebenden wässrigen Phase abhängen. Thermodynamisch lässt sich zeigen, dass dadurch die freie Enthalpie für die Reaktion $\text{Ag}^0 \rightarrow \text{Ag}^+ + \text{e}$ in den negativen Bereich verschoben wird und damit die Reduktion von
- 10 Silberionen zu Silber, beispielsweise durch reduzierende Bestandteile in der antimikrobiell wirkenden kosmetischen und/oder pharmazeutischen Zusammensetzung zur topischen Anwendung, erschwert wird. Teilreduziertes Silberorthophosphat in erfindungsgemäsem Sinne unterscheidet sich also von
- 15 Material, das in anderer Weise hergestellt wurde, beispielsweise gemäss der WO 2004/063099 A1, wo zunächst durch Zudosierung eines Reduktionsmittels zu einer wässrigen Silbersalzlösung feinteiliges Silber abgeschieden und danach lediglich hierbei nicht reduzierte Silberionen durch Zugabe
- 20 von Phosphorsäure als Silberorthophosphat gefällt werden. Teilreduziertes Silberphosphat gemäss der Erfindung enthält generell einen Überschuss von Silberionen im Silberphosphat in Bezug auf metallisches Silber und vorzugsweise ein Verhältnis von Silberionen (Ag^+) zu metallischem Silber (Ag^0) von etwa
- 25 99:1 bis etwa 55:45.

Die Teilchengrösse des teilreduzierten Silberorthophosphats liegt bevorzugt zu 100% bei weniger als 10 μm , wobei im allgemeinen ca. 90% des teilreduzierten Silberorthophosphats eine Teilchengrösse von 0,3 und 5 μm aufweisen.

- 30 Zusammensetzungen gemäss der Erfindung auf Basis von teilreduziertem Silberorthophosphat sind beispielsweise durch ein Verfahren erhältlich, umfassend:
- (a) die Bereitstellung einer Lösung bestehend aus in wässrigem Ammoniak gelöstem Silbersalz sowie,
- 35 gegebenenfalls, suspendierten Partikeln, jeweils bestehend aus einer pharmazeutisch inerten, anorganischen und/oder organischen Substanz,

- (b) Zugabe von Phosphorsäure zu der Lösung, bis der pH-Wert zwischen 6,0 und 8,0 liegt, unter Ausfällung von Silberorthophosphat,
- (c) Abtrennen des Feststoffes,
- 5 (i) Suspendieren dieses Feststoffes in deionisiertem Wasser,
- (k-1) Zugabe von wässrigem Ammoniak zu der Suspension bis zu einem pH-Wert von 7 bis 11, vorzugsweise von mehr als 9,5, und Erwärmung der Mischung auf eine Temperatur im Bereich von 40 bis 90°C,
- 10 (l-1) Zugabe eines Reduktionsmittels bei der gewählten Temperatur im Bereich von 40 bis 90°C in einer Menge, die ausreicht, einen gewünschten Teil des Silberorthophosphats, das in dem in Schritt (i) suspendierten Feststoff enthalten ist, zu metallischem Silber zu reduzieren, wobei ein suspendierter Feststoff erhalten wird,
- 15 (m) das Abtrennen dieses Feststoffes,
- (n) Waschen des Feststoffes mit deionisiertem Wasser gefolgt von einer Abtrennung des Wassers, gegebenenfalls wiederholt, bis die spezifische Leitfähigkeit des abgetrennten Wassers bei 25°C einen Wert unter 20 µS/cm aufweist,
- 20 (o) das Trocknen des Feststoffes und
- (p) Weiterverarbeitung des Feststoffes zu einer
- 25 Zusammensetzung zur topischen Anwendung.

In manchen Fällen kann es von Vorteil sein, in dem vorgenannten Verfahren nach Schritt (c) bereits eine Reinigung des noch nicht teilreduzierten Silberphosphatmaterials vorzusehen, wie sie weiter oben bereits beschrieben wurde,

30 nämlich durch

- (d) Waschen des in Schritt (c) abgetrennten Feststoffs mit deionisiertem Wasser gefolgt von einer Abtrennung des Wassers, gegebenenfalls wiederholt, bis die spezifische Leitfähigkeit bei 25°C des abgetrennten Wassers einen Wert unter 50 µS/cm,
- 35 vorzugsweise von unter 20 µS/cm, aufweist.

Durch diese vorherige Reinigung des gefällten Silberphosphatmaterials vereinfachen sich die weiteren Verfahrensschritte und

insbesondere die abschließende Reinigung des teilreduzierten Silberorthophosphates.

Eine andere Verfahrensweise zur Herstellung von erfindungsgemässen Zusammensetzungen auf Basis von teilreduziertem Silberphosphat verwendet zur Teilreduktion des Silberphosphats Salze der Zitronensäure, insbesondere Alkalicitrate, besonders bevorzugt Trinatriumcitrat, und umfasst die folgenden Schritte:

- (a) die Bereitstellung einer Lösung bestehend aus in wässrigem Ammoniak gelöstem Silbersalz sowie, gegebenenfalls, suspendierten Partikeln, jeweils bestehend aus einer pharmazeutisch inerten, anorganischen und/oder organischen Substanz,
- (b) Zugabe von Phosphorsäure zu der Lösung, bis der pH-Wert zwischen 6,0 und 8,0 liegt, unter Ausfällung von Silberorthophosphat,
- (c) das Abtrennen des Feststoffes,
- (d) Waschen des Feststoffes mit deionisiertem Wasser gefolgt von einer Abtrennung des Wassers, gegebenenfalls wiederholt, bis die spezifische Leitfähigkeit des abgetrennten Wassers einen Wert unter 50 $\mu\text{S}/\text{cm}$ bei 25°C, vorzugsweise von unter 20 $\mu\text{S}/\text{cm}$, aufweist;
- (h) Trocknen des gewaschenen Feststoffs, bevorzugt bei einer Temperatur von 95 bis 105°C, und gegebenenfalls gefolgt von einer mechanischen Zerkleinerung;
- (i) Suspendieren des Feststoffes in deionisiertem Wasser,
- (j) Erwärmen der Suspension auf eine Temperatur von ca. 90 bis 100°C,
- (k-2) Auflösen eines Zitronensäuresalzes, insbesondere eines Alkalicitrats wie z. B. Trinatriumcitrat, in deionisiertem Wasser unter Erwärmung auf ca. 90°C, wobei die Menge des Citrats so gewählt wird, dass sie ausreicht, einen gewünschten Teil des Silberorthophosphats, das in dem in Schritt (i) suspendierten Feststoff enthalten ist, zu metallischem Silber zu reduzieren,
- (l-2) Zugabe der Citratlösung aus Schritt (k-2) in einer Portion zu der 90 bis 100°C warmen Suspension aus

- Schritt (j), Halten einer Temperatur von 90 bis 100°C, gegebenenfalls unter Rühren, bis zur Beendigung der Reduktion, vorzugsweise während einer Zeit von 1 bis 3 Stunden, und nachfolgendes Abkühlen auf
- 5 Umgebungstemperatur, vorzugsweise auf 15 bis 25°C,
- (m) das Abtrennen dieses Feststoffes,
- (n) Waschen des Feststoffes mit deionisiertem Wasser gefolgt von einer Abtrennung des Wassers, gegebenenfalls wiederholt, bis die spezifische Leitfähigkeit des
- 10 abgetrennten Wassers bei 25°C einen Wert unter 20 µS/cm aufweist,
- (o) das Trocknen des Feststoffes und
- (p) Weiterverarbeitung des Feststoffes zu einer Zusammensetzung zur topischen Anwendung.
- 15 Ein besonderer Vorteil der Reduktion mit Salzen der Zitronensäure, insbesondere Trinatriumcitrat, besteht darin, dass diese Salze als Reduktionsmittel für Silberionen fungieren und gleichzeitig ein geeignetes Suspensionsmittel für Silberorthophosphat darstellen.
- 20 Insbesondere nach den vorgenannten erfindungsgemäßen Verfahrensweisen sind erfindungsgemässe Zusammensetzungen erhältlich, die trotz ihres Gehaltes an Silberorthophosphat photostabil sind. Darüber hinaus hat die Verwendung von Silberorthophosphat in einer kosmetischen oder pharmazeu-
- 25 tischen Zusammensetzung den großen Vorteil, dass es sich um eine in Wasser schwer lösliche Verbindung handelt. Die Löslichkeit ist zwar groß genug, um Silberionen in einer Menge freizusetzen, dass die erwünschte antimikrobielle Wirksamkeit erzielt wird. Die Wasserlöslichkeit von Silberphosphat ist
- 30 aber andererseits so gering, dass zytotoxische Wirkungen ausgeschlossen werden können.

Neben bzw. aufgrund der antibakteriellen Wirksamkeit haben die Silberionen auch eine konservierende Wirkung. Das erfindungsgemäße Verfahren eignet sich daher auch zur

35 Langzeitkonservierung bzw. -stabilisierung von kosmetischen und/oder pharmazeutischen Zusammensetzungen auf Basis anderer

Wirksubstanzen. Zur Stabilisierung derartiger Zusammensetzungen ist im Regelfall eine geringere Silberkonzentration erforderlich als bei einer therapeutischen Verwendung des Silberphosphats. Die Erfindung bezieht sich
5 auch auf kosmetische Zusammensetzungen, die lediglich durch einen Gehalt an Silberorthophosphat oder teilreduziertem Silberorthophosphat stabilisiert bzw. konserviert sind und die keine auf dem Silberphosphat basierende therapeutische Wirkung haben. Solche Zusammensetzungen können beliebige mit
10 Silberphosphat verträgliche Bestandteile und Wirkstoffe enthalten.

Eine besonders bevorzugte Ausführungsform der Erfindung sind aber zur topischen Anwendung geeignete, kosmetische und/oder pharmazeutische Zusammensetzungen wie oben beschrieben, die
15 eine eine nach aussen gerichtete antimikrobielle Wirkung aufweisen, d.h. antimikrobiell auf die mit den Zusammensetzungen in Kontakt stehende Umgebung wirken.

Die erfindungsgemäß erzielte Verbesserung der Photostabilität wird erzielt durch im allgemeinen wiederholtes Waschen des
20 Silberorthophosphates oder des teilreduzierten Silberorthophosphates, bis die spezifische Leitfähigkeit der letzten Probe Waschwasser nach der Abtrennung von dem Feststoff einen Wert unter 50 $\mu\text{S}/\text{cm}$ im Falle des Silberorthophosphates beziehungsweise eines gemäss Schritt (a)
25 der oben beschriebenen ersten Verfahrensvariante erhaltenen antibakteriellen Materials auf Basis von Silberorthophosphat oder einen Wert unter 20 $\mu\text{S}/\text{cm}$ im Falle des teilreduzierten Silberphosphates beziehungsweise eines gemäss Schritt (m) der zweiten und dritten oben angeführten Verfahrensvarianten
30 erhaltenen antibakteriellen Materials auf Basis von teilreduziertem Silberorthophosphat aufweist. Es ist besonders überraschend, dass sich eine befriedigende Photostabilität schon allein mit Hilfe eines derart kontrollierten Waschvorganges erzielen lässt.

35 Das antimikrobielle Material, das den einzigen antimikrobiellen Bestandteil der erfindungsgemässen

Zusammensetzungen bildet, kann in erfindungsgemässer Weise hergestelltes beziehungsweise gereinigtes Silberorthophosphat oder in erfindungsgemässer Weise hergestelltes beziehungsweise gereinigtes teilreduziertes Silberorthophosphat alleine oder
5 aber ein in erfindungsgemässer Weise hergestelltes beziehungsweise gereinigtes Material bestehend aus Silberorthophosphat und einem oder mehreren festen pharmazeutisch inerten anorganischen und/oder organischen Substanzen sein oder ein in erfindungsgemässer Weise
10 hergestelltes beziehungsweise gereinigtes Material bestehend aus teilreduziertem Silberorthophosphat und einem oder mehreren festen pharmazeutisch inerten anorganischen und/oder organischen Substanzen sein. Auch der Einsatz von Gemischen bestehend aus einer oder mehreren Komponenten, ausgewählt aus
15 getrennt erfindungsgemäss hergestelltem Silberorthophosphat, getrennt erfindungsgemäss hergestelltem teilreduziertem Silberorthophosphat, getrennt erfindungsgemäss hergestelltem Material bestehend aus Silberorthophosphat und einem oder mehreren festen pharmazeutisch inerten anorganischen und/oder
20 organischen Substanzen und getrennt erfindungsgemäss hergestelltem Material bestehend aus teilreduziertem Silberorthophosphat und einem oder mehreren festen pharmazeutisch inerten anorganischen und/oder organischen Substanzen ist erfindungsgemäss möglich.

25 Wenn als antibakterielle Materialien Materialien auf Basis von Silberorthophosphat oder teilreduziertem Silberorthophosphat, die ausserdem feste pharmazeutisch inerte anorganische und/oder organische Substanzen enthalten, in den erfindungsgemässen Zusammensetzungen zum Einsatz kommen,
30 stellen feste pharmazeutisch inerte anorganische Substanzen, wie z. B. Oxide des Zirkoniums, insbesondere Zirkoniumdioxid, Oxide des Siliziums, insbesondere Siliziumdioxid, Aluminiumoxid und ganz besonders Bariumsulfat bevorzugte pharmazeutisch inerte Substanzen für die Zwecke der
35 vorliegenden Erfindung dar.

Eine besonders bevorzugte Zusammensetzung gemäss der Erfindung basiert auf einem antimikrobiellen Material bestehend aus

Silberorthophosphat und Bariumsulfat, wobei das Silberorthophosphat in einer Menge von 0,1 bis 10 Gewichtsprozent, vorzugsweise von 2,5 bis 7,5 Gewichtsprozent, beispielsweise ca. 5 Gewichtsprozent, bezogen auf das

5 Bariumsulfat, vorliegt.

Bariumsulfat als Bestandteil erfindungsgemässer Zusammensetzungen hat vorzugsweise zu 100% eine Teilchengrösse von weniger als 10 μm , wobei im allgemeinen etwa 90% des Bariumsulfats eine Teilchengrösse von 0,5 bis 5 μm aufweisen.

- 10 In anderer Hinsicht ist es bevorzugt, wenn das antimikrobielle Material der erfindungsgemässen Zusammensetzungen aus einzelnen Partikeln bestehend aus Silberorthophosphat oder einzelnen Partikeln bestehend aus teilreduziertem Silberorthophosphat sowie, optional, weiteren Partikeln
- 15 besteht, die jeweils aus einer festen pharmazeutisch inerten anorganischen oder einer festen pharmazeutisch inerten organischen Substanz bestehen.

- Ein besonderer Vorteil der vorliegenden Erfindung ist jedoch auch darin zu sehen, dass es bei dem erfindungsgemässen
- 20 Zusammensetzungen nicht erforderlich ist, das Silberorthophosphat zur Erzielung der Photostabilität auf ein anorganisches Trägermaterial aufzubringen wie dies etwa in der oben schon genannten EP 0 251 783 gelehrt wird. Es ist daher eine eine besonders unkomplizierte Ausführungsform der
- 25 Erfindung, wenn das Silberorthophosphat oder das teilreduzierte Silberphosphat nicht auf ein Trägermaterial und insbesondere nicht auf ein physiologisch inertes anorganisches Oxidmaterial wie Titandioxid oder allgemeiner Oxide des Titans, Magnesiums, Aluminiums, Siliziums, Cers, Zirkoniums, Hafniums, Niobs und
- 30 Tantals oder auf Calciumhydroxylapatit oder Bariumsulfat aufgebracht wird. Dementsprechend sind diese erfindungsgemässen Zusammensetzungen frei von einem anorganischen Trägermaterial für das Silberphosphat oder das teilreduzierte Silberphosphat und insbesondere frei von den vorstehend genannten speziellen
- 35 Trägermaterialien. Ganz besonders bevorzugt ist hierbei, wenn die erfindungsgemässen Zusammensetzungen völlig frei von

derartigen Materialien sind, diese also weder als Träger für das Silberorthophosphat und oder das teilreduzierte Silberorthophosphat noch zu irgendeinem anderen Zweck in den erfindungsgemässen Zusammensetzungen enthalten sind. Demgemäß
5 stellen erfindungsgemäße Zusammensetzungen, die gänzlich frei von Oxiden des Titans, Magnesiums, Aluminiums, Siliciums, Cers, Zirconiums, Hafniums, Niobs und Tantals sowie von Calciumhydroxylapatit und Bariumsulfat sind, eine besonders hervorzuhebende Form der erfindungsgemässen Zusammensetzungen
10 dar.

Gemäß allen Ausführungsformen der Erfindung wird zunächst eine Lösung eines Silbersalzes in wässrigem Ammoniak hergestellt. Zu diesem Zweck kann ein beliebiges Silbersalz mit ausreichender Wasserlöslichkeit verwendet werden. Ein bevorzugtes Silber-
15 bersalz ist Silbernitrat.

Wie aus den obigen Ausführungen hervorgeht, muss die vorstehend genannte Silberlösung erfindungsgemäss ausser wässrigem Ammoniak nur gelöstes Silbersalz enthalten. Es liegt jedoch ebenfalls im Rahmen der Erfindung, wenn diese
20 Lösung einen oder mehrere feste pharmazeutisch inerte anorganische und/oder organische Substanzen enthält, wie die, die oben bereits genannt wurden, und die in Suspension vorliegen. Pharmazeutisch nicht inerte Komponenten, wie beispielsweise fein verteiltes metallisches Silber sind
25 erfindungsgemäss jedoch nicht als Bestandteile dieser Silbersalzlösungen vorgesehen. Im vorliegenden Zusammenhang wird der Begriff "Lösung" in dem vorstehend erwähnten Sinne verstanden, wenn nichts anderes gesagt ist.

Aus dieser Lösung wird Silberorthophosphat durch Zugabe von Phosphorsäure ausgefällt. Diese Ausfällung wird in dem Fachmann bekannter Weise so ausgeführt, dass das Silberorthophosphat in Suspension erhalten wird. Die sich bildenden Silber-
30 orthophosphorteilchen haben die erfindungsgemäss erwünschte geringe Teilchengröße. Aus den kleinen Teilchen können die Silberionen in der kosmetischen oder pharmazeutischen
35 Zusammensetzung besonders gut freigesetzt werden. Phosphorsäu-

re wird zur Ausfällung des Silberphosphats so lange zugegeben, bis der pH-Wert der Suspension zwischen 6,0 und 8,0 liegt.

Das Silberorthophosphat wird dann aus der Suspension abgetrennt. Die Abtrennung erfolgt vorzugsweise durch Zentrifugieren.

Insbesondere, wenn das Silberorthophosphat nicht teilreduziert werden soll, wird es anschließend mit deionisiertem Wasser gewaschen. Zu diesem Zweck wird das Silberorthophosphat zunächst in deionisiertem Wasser, vorzugsweise Reinstwasser, dispergiert und anschließend durch Zentrifugieren wieder abgetrennt. Der genannte Waschvorgang wird so oft wiederholt, bis die spezifische Leitfähigkeit des Waschwassers nach Abtrennung von dem Feststoff einen Wert unter 50 $\mu\text{S}/\text{cm}$ aufweist.

Die spezifische elektrische Leitfähigkeit ist das Reziproke des spezifischen Widerstands. Die Einheit ist $(\Omega/\text{cm})^{-1}$ bzw. S/cm. Hierbei ist $S = 1/\Omega$ die Kurzform für Siemens, die Einheit des elektrischen Leitwertes, welches definiert ist als das Reziproke des elektrischen Widerstandes. Die elektrische Leitfähigkeit hängt von der Temperatur ab sowie bei Ionenleitern von der Konzentration, dem Dissoziationsgrad und dem Lösungsmittel. Für die Zwecke der vorliegenden Erfindung bezieht sich die elektrische Leitfähigkeit auf die Referenztemperatur 25°C.

Leitfähigkeitsmessgeräte werden auch als Konduktometer bezeichnet. Erfindungsgemäß geeignete Konduktometer sind unter den Bezeichnungen Sartorius PP-20 und Sartorius PP-50 im Handel erhältlich. Hersteller ist die Sartorius AG, Weender Landstraße 94-108, Göttingen, Deutschland. Die von der Sartorius AG für diese Konduktometer angebotenen Messzellen PY-C01 - PY-C03 sind 4-Elektroden-Messzellen mit Platinelektroden. Die Leitfähigkeitsmessung wird mit diesen Konduktometern unter Anwendung einer Wechselspannung bzw. eines Wechselstromes durchgeführt. Die gebräuchlichste Frequenz ist 50 Hz.

Das durch wiederholtes Waschen ausreichend gereinigte Silberorthophosphat wird anschließend getrocknet. Das Trocknen kann in beliebiger Weise erfolgen, beispielsweise in einem Ofen.

Das so erhaltene getrocknete Silberorthophosphat ist dann
5 geeignet für die weiterverarbeitung zu einer
erfindungsgemässen kosmetischen und/oder pharmazeutischen
Zusammensetzung.

Soll eine erfindungsgemässe Zusammensetzung auf Basis von
teilreduziertem Silberorthophosphat zum Einsatz kommen, wird
10 wie vorstehend schon beschrieben zunächst eine Suspension von
Silberorthophosphat hergestellt. Das Silberorthophosphat wird
dann ebenfalls abgetrennt und, nach optionaler Durchführung
einer Waschung mit deionisiertem Wasser wie vorstehend schon
beschrieben, in deionisiertem Wasser erneut suspendiert.

15 Anschließend wird bei einer Ausführungsform der Teilreduktion
von Silberorthophosphat wässriger Ammoniak zu der Suspension
gegeben und die Mischung auf eine Temperatur im Bereich von 40
bis 90°C erwärmt. Die Menge an Ammoniak wird dabei so
bemessen, dass der pH-Wert im Bereich von 7 bis 11,
20 vorzugsweise grösser als 9,5 ist. Bei der gewählten Temperatur
im Bereich von 40 bis 90°C soll ca. eine Menge von 1 Gew.-%
bis 80 Gew.-% des in der Mischung vorhandenen Gesamtsilbers in
Lösung gehen, vorzugsweise von 5 bis 40 Gew.-%.

Durch den Übergang in Lösung sollen die Silberionen in größe-
25 rer Menge für den anschließenden Reduktionsschritt verfügbar
gemacht werden. Für die Reduktion stehen dann einerseits die
in Lösung gebrachten Silberionen zur Verfügung. Andererseits
kann die Reduktion natürlich auch an der Oberfläche der sus-
pendierten Teilchen stattfinden.

30 Das Reduktionsmittel wird bei dieser Ausführungsform bei der
gewählten Temperatur im Bereich von 40 bis 90°C in einer Menge
zugegeben, die ausreicht, mindestens die in Lösung
befindlichen Silberionen zu metallischem Silber zu reduzieren.
Natürlich kann man einen gewissen Überschuss an
35 Reduktionsmittel einsetzen. Vorzugsweise ist die Menge an

Reduktionsmittel groß genug, um sowohl die in Lösung befindlichen Silberionen als auch die an der Oberfläche der suspendierten Teilchen befindlichen Silberionen zu reduzieren.

- Über den Einsatz von Ammoniak und insbesondere des
- 5 Reduktionsmittel lässt sich die erzeugte Menge an metallischem Silber in dem Fachmann bekannter Weise steuern. Hierdurch wird auch die Färbung des erzeugten antimikrobiellen Materials eingestellt.

- Für den Reduktionsschritt können verschiedene Reduktionsmittel
- 10 verwendet werden. Bevorzugte Reduktionsmittel sind verschiedene Zucker, Aldehyde, Hydrochinon, Weinsäure, Hydrazin und Citratsalze, insbesondere Alkalicitrate, wie Trinatriumcitrat. Ein bevorzugtes Reduktionsmittel ist z. B. Glucose. Ein weiteres bevorzugtes Reduktionsmittel ist Trinatriumcitrat, das
- 15 auch als Suspensionsmittel, insbesondere für Silberorthophosphat wirkt.

Die Reduktion von Silberorthophosphat mit Zitronensäuresalzen, insbesondere Alkalicitraten wie z. B. Trinatriumcitrat, kann vorzugsweise erfolgen durch:

- 20 (i) Suspendieren des gegebenenfalls in der oben schon beschriebenen Weise vorgewaschenen Feststoffes aus Silberorthophosphat oder Silberorthophosphat und einem oder mehreren der schon genannten anorganischen und/oder organischen Substanzen, in deren Gegenwart die
- 25 Silberorthophosphatfällung stattfindet, in deionisiertem Wasser,
- (j) Erwärmen der Suspension auf eine Temperatur von ca. 90 bis 100°C,
- (k-2) Auflösen des Zitronensäuresalzes, vorzugsweise eines
- 30 Alkalicitrats, besonders bevorzugt Trinatriumcitrat, in deionisiertem Wasser unter Erwärmung auf ca. 90°C, wobei die Menge des Citrats so gewählt wird, dass sie ausreicht, einen gewünschten Teil des Silberorthophosphats, das in dem in Schritt (i)
- 35 suspendierten Feststoff enthalten ist, zu metallischem

Silber zu reduzieren,
(1-2) Zugabe der Citratlösung aus Schritt (k-2), vorzugsweise
in einer Portion, zu der 90 bis 100°C warmen Suspension
aus Schritt (j), Halten einer Temperatur von 90 bis
5 100°C, gegebenenfalls unter Rühren, bis zur Beendigung
der Reduktion, vorzugsweise während einer Zeit von 1 bis
3 Stunden, und nachfolgendes Abkühlen auf
Umgebungstemperatur, vorzugsweise auf 15 bis 25°C.

Wie bereits angesprochen, soll die Menge an Reduktionsmittel
10 so bemessen sein, dass die in Lösung befindlichen Silberionen
zu metallischem Silber reduziert werden. Dennoch können unter
Umständen geringe Mengen an Silberionen in der Lösung
verbleiben. Deshalb ist es bevorzugt, dass vor dem Abtrennen
des teilreduzierten Orthophosphates der Suspension
15 Phosphorsäure zugesetzt wird, um einen pH-Wert im Bereich von
6,0 bis 8,0 einzustellen. Dadurch werden eventuell in Lösung
befindliche Silberionen in Silberorthophosphat überführt, das
aus der Lösung in Suspension ausgefällt wird.

Die Reinigung des teilreduzierten Silberorthophosphats oder
20 eines teilreduziertes Silberorthophosphat enthaltenden
antimikrobiellen Materials gemäß der vorliegenden Erfindung
erfolgt genauso wie die Reinigung des reinen
Silberorthophosphats durch erforderlichenfalls wiederholtes
Waschen. Allerdings ist erfindungsgemäß vorgesehen, dass die
25 Leitfähigkeit der letzten Portion Waschwasser bei
teilreduziertem Silberorthophosphat weniger als 20 $\mu\text{S}/\text{cm}$
beträgt.

Bei dem erfindungsgemäßen Verfahren wird vorzugsweise aus-
schließlich Reinstwasser verwendet. Reinstwasser kann bei-
30 spielsweise durch eine Destillation über eine mehrbödige Ko-
lonne erhalten werden. Reinstwasser kann aber auch durch Deio-
nisation erhalten werden. Die Leitfähigkeit des Reinstwassers
ist sehr gering und liegt in jedem Fall unter 5 $\mu\text{S}/\text{cm}$.

Das Silberorthophosphat oder das teilreduzierte Silberortho-
35 phosphat wird schließlich zu der endgültigen kosmetische oder

pharmazeutische Zusammensetzung weiterverarbeitet. d.h., es wird mit den übrigen Bestandteilen der Zusammensetzung in geeigneter Weise vermischt. Die übrigen Bestandteile werden in dem Fachmann bekannter Weise in Abhängigkeit von der topischen Applikationsform ausgewählt, d.h. in Abhängigkeit davon, ob
5 eine Salbe, eine Creme, eine Lotion, ein Gel, eine Zahnpasta usw. hergestellt werden soll.

Man kann so vorgehen, dass man zunächst eine Grundzusammensetzung herstellt, beispielsweise eine Salbengrundlage. Man kann
10 auch eine im Handel erhältliche Salbengrundlage verwenden. Das erfindungsgemäss verwendete antimikrobielle Material auf Basis von Silberorthophosphat beziehungsweise auf Basis von teilreduziertem Silberorthophosphat wird dann in die Salbengrundlage eingemischt.

Alternativ kann man aber auch so vorgehen, dass man die Weiterverarbeitung des in Schritt (e) beziehungsweise (o) erhaltenen antimikrobiellen Materials zu einer Zusammensetzung zur topischen Anwendung dadurch erfolgt, dass der Feststoff durch eine aufeinanderfolgende Zugabe weiterer Bestandteile zu
20 der Zusammensetzung zur topischen Anwendung verarbeitet wird.

Eine weitere Verfahrensweise besteht auch darin, dass man reines Silberorthophosphat oder reines teilreduziertes Silberorthophosphat, das in der oben beschriebenen Weise hergestellt wurde, zu einer erfindungsgemässen Zusammensetzung
25 zur topischen Anwendung weiter verarbeitet, indem man das Silberorthophosphat oder teilreduzierte Silberorthophosphat zunächst mit mindestens einem weiteren Bestandteil der Zusammensetzung vermischt, um eine Vormischung herzustellen, die anschließend zu der Zusammensetzung zur topischen
30 Anwendung weiterverarbeitet wird. Beispielsweise kann man das Silberorthophosphat oder das teilreduzierte Silberorthophosphat zunächst homogen mit pulverförmigen Bariumsulfat zu einem Vorprodukt verarbeiten und dieses dann analog zu den oben beschriebenen Weiterverarbeitungsweisen zu
35 einer erfindungsgemässen kosmetischen und/oder pharmazeutischen Zusammensetzung für topische Anwendung

weiterverarbeiten.

Das Silberorthophosphat oder das teilreduzierte Silberorthophosphat werden vorzugsweise in einer Menge von 0,001 Gew.% bis 10 Gew.-%, insbesondere 0,01 Gew.-% bis 5 Gew.-%, z. B.

5 0,05 bis 2 Gew.-%, bezogen auf das Gesamtgewicht der gebrauchsfertigen Zusammensetzung zur topischen Anwendung, in die Zusammensetzung eingearbeitet.

Die erfindungsgemäßen kosmetischen oder pharmazeutischen Präparate sind neu, beispielsweise aufgrund ihrer Zusammensetzung und aufgrund der Photostabilität bei dieser Zusammensetzung.

10

Die erfindungsgemäße Zusammensetzung zur topischen Anwendung kann eine Salbe, eine Creme, eine Lotion, ein Gel, eine Zahnpasta oder auch ein Deodorant sein. Das Deodorant kann insbesondere in der Form eines Deodorantstiftes vorliegen, in welchem das Silberorthophosphat oder das teilreduzierte Silberorthophosphat dispergiert ist.

15

Eine bevorzugte Ausführungsform erfindungsgemässer Zusammensetzungen bilden Cremes, beispielsweise vom Öl-in-Wasser- oder Wasser-in-Öl-Typus. Cremes dieser Typen sind zusammengesetzt aus einer hydrophilen Phase, einer lipophilen Phase und einer emulgierenden Phase.

20

Cremes vom Öl-in-Wasser-Typus sind besonders geeignet für die Aufbringung auf infizierter Haut und stellen eine besonders bevorzugte Ausführungsform der Erfindung dar.

Die lipophile Phase einer Öl-in-Wasser Emulsion bildet bevorzugt 10% bis 40% (Masse/Masse) der Zusammensetzung. Sie ist in üblicher Weise zusammengesetzt aus Emollentien, wie Mineralölen, Fettsäureestern, z. B. Mono-, Di- und Triestern von Fettsäuren und Glycerin, Fettalkoholen, Siliconderivaten, Pflanzenölen, und Wachsen synthetischen, pflanzlichen oder tierischen Ursprungs. Synthetische Wachse umfassen beispielsweise Hartparaffin, Fettalkohole, Glycerinester langkettiger Fettsäuren und mikrokristalline Wachse.

25

30

Carnaubawachs (lat. Cera Carnauba) ist ein Beispiel für ein geeignetes pflanzliches Wachs, und Bienenwachs für ein Wachs tierischen Ursprungs.

5 Die hydrophile Phase macht bei einer Öl-in-Wasser-Emulsion vorzugsweise 60% bis 90% (Masse/Masse) der Zusammensetzung aus und enthält neben Wasser beispielsweise Puffersubstanzen, Konservierungsmittel, Befeuchtungsmittel und viskositätserhöhende Agentien.

10 Die Emulgatorphase bildet vorzugsweise 2% bis 20% (Masse/Masse) der Gesamtzusammensetzung, wobei sich die Prozentanteile aller Phasen immer zu 100% ergänzen. Bestandteil der Emulgatorphase sind insbesondere Emulgatoren (ca. 1% bis 15% (Masse/Masse) bezogen auf die gesamte Öl-in-Wasser-Emulsion) und Co-Emulgatoren (ebenfalls ca. 1% bis 15%
15 (Masse/Masse) bezogen auf die gesamte Öl-in-Wasser-Emulsion).

In der nachfolgenden Tabelle sind einige Beispiele erfindungsgemässer Öl-in-Wasser-Cremes angeführt:

Bestandteile	% (Masse/Masse) der Gesamtzusammensetzung			
	Crème 1	Crème 2	Crème 3	Crème 4
Silberorthophosphat	0,005- 0,05	0,005- 0,05	0,005- 0,05	0,005- 0,05
Flüssiges Leichtparaffin	11.0			9.0
Flüssiges Paraffin		8.0		
Octyldodecanol		4.0		5.0
Mandelöl			7.0	
Dimethicon		2.0		4.0
Triglyceride mittlerer Kettenlänge	11.0	9.0	5.0	
Isopropylpalmitat		2.0		
Isopropylmyristat			2.0	5.0
Macrogolglycerin- ricinoleat	2.5			
Macrogolglycerin- hydroxystearat		2.5		
Polysorbat 60				3.0
Polysorbat 80			2.5	
Sorbitollaurat				1.0
Sorbitololeat			0.8	
Glycerindibehenat	4.0		2.0	
Glycerinstearat		3.0		
Cetylalkohol		8.0	5.0	
Cetostearylalkohol	7.0			3.0
Hydroxyethylcellulose	0.6	0.2		
Xanthangummi		0.2		0.1
Carbomer			0.15	
Carbomer-copolymer				0.1
Glycerin			5.0	10.0
Natriumhyaluronat		0.1		
Konservierungsmittel	q.s.	q.s.	q.s.	q.s.
Puffer	q.s.	q.s.	q.s.	q.s.
Reinstwasser	ad 100.0	ad 100.0	ad 100.0	ad 100.0

Das Prozentangabe für Silberorthosphosphat in dieser und den beiden folgenden Tabellen gibt die Menge an reinem Silberorthosphosphat in den Crèmes an. Das Silberorthosphosphat muss in den genannten Crèmes jedoch nicht unbedingt als reines Silberphosphat enthalten sein sondern kann auch im Gemisch mit einer anderen festen anorganischen und/oder organischen Substanz vorliegen, beispielsweise zusammen mit Bariumsulfat, z. B. in einer Menge von 5 Gewichtsprozent bezogen auf das Bariumsulfat.

Bestandteile	% (Masse/Masse) der Gesamtzusammensetzung			
	Crème 5	Crème 6	Crème 7	Crème 8
Silberorthophosphat	0,005-0,05	0,005-0,05	0,005-0,05	0,005-0,05
Flüssiges Leichtparaffin	10.0	10.0		9.0
Flüssiges Paraffin			9.0	
Octyldodecanol			2.0	5.0
Mandelöl			3.0	
Dimethicon	2.0	2.0	2.0	2.0
Triglyceride mittlerer Kettenlänge	10.0	10.0	5.0	5.0
Isopropylmyristat				5.0
Macrogolglycerin-ricinoleat	2.5	3.0		
Glycerindibehenat	4.0	2.0		
Macrogol-6-stearat			0.8	1.5
Macrogol-40-stearat			4.2	3.5
Glycerinstearat				3.0
Cetylalkohol			5.0	5.0
Cetostearylalkohol	7.0	5.0		
Hydoxyethylcellulose	0.6	0.6		
Xanthangummi				0.2
Carbomer			0.2	0.2
Glycerin				5.0
Natriumhyaluronat			0.04	
Konservierungsmittel	q.s.	q.s.	q.s.	q.s.
Puffer	q.s.	q.s.	q.s.	q.s.
Reinstwasser	ad 100.0	ad 100.0	ad 100.0	ad 100.0

Cremes vom Wasser-in-Öl-Typus bilden eine weitere Ausführungsform der vorliegenden Erfindung.

- Die lipophile Phase einer Wasser-in-Öl Emulsion bildet
- 5 bevorzugt 10% bis 80% (Masse/Masse) der Zusammensetzung. Sie ist ebenfalls in üblicher Weise zusammengesetzt aus Emollentien, wie Mineralölen, Fettsäureestern, z. B. Mono-, Di- und Triestern von Fettsäuren und Glycerin, Fettalkoholen, Siliconderivaten, Pflanzenölen, und Wachsen synthetischen,
- 10 pflanzlichen oder tierischen Ursprungs, wie den oben im Zusammenhang mit Öl-in-Wasser Emulsionen genannten.

Die hydrophile Phase macht bei einer Wasser-in-Öl-Emulsion vorzugsweise 20% bis 90% (Masse/Masse) der Zusammensetzung aus

und enthält neben Wasser beispielsweise Puffersubstanzen, Konservierungsmittel, Befeuchtungsmittel und Elektrolyte.

Die Emulgatorphase bildet vorzugsweise auch hier 2% bis 20% (Masse/Masse) der Gesamtzusammensetzung, wobei sich die

- 5 Prozentanteile aller Phasen immer zu 100% ergänzen. Die Emulgatorphase einer erfindungsgemässen Wasser-in-Öl Emulsion ist im allgemeinen ebenfalls so zusammengesetzt, wie es oben für Öl-in-Wasser-Emulsionen beschrieben wurde.

In der nachfolgenden Tabelle sind einige Beispiele erfindungs-
 10 gemässer Wasser-in-Öl-Cremes angeführt:

Bestandteile	% (Masse/Masse) der Gesamtzusammensetzung			
	Crème 9	Crème 10	Crème 11	Crème 12
Silberorthophosphat	0.005-0.05	0.005-0.05	0.005-0.05	0.005-0.05
Weisses Weichparaffin	48.0	22.0	10.0	22.0
Flüssiges Paraffin		15.0	20.0	10.0
Mandelöl			10.0	
Dimethicon		4.0		
Triglyceride mittlerer Kettenlänge	22.0	11.0	5.0	
Isopropylpalmitat		2.0		
isopropylmyristat				5.0
(Macrogol 2-6)-cetostearylether		3.0		
(Macrogol 4)-laurylether			1.5	
Polysorbat 60		0.8		
Polysorbat 80				0.7
Sorbitollaurat			2.5	
Sorbitolstearat	5.0		0.8	
Sorbitololeat				3.5
Glycerinstearat		2.0		
Microkristallines Wachs				1.0
Carnaubawachs		1.0		
Hydrogeniertes Rizinusöl			2.0	
Glycerin	3.0		3.0	10.0
Natriumchlorid	1.0		1.0	
Magnesiumsulfat		1.0		0.5
Konservierungsmittel	q.s.	q.s.	q.s.	q.s.
Puffer	q.s.	q.s.	q.s.	q.s.
Reinstwasser	ad 100.0	ad 100.0	ad 100.0	ad 100.0

Silberionen wirken bei Erkrankungen, die durch Bakterien, durch Viren oder durch Pilze hervorgerufen werden, also bei Mucosen.

- 5 Die erfindungsgemäße Zahnpasta eignet sich zur Bekämpfung der Plaque- und Zahnsteinbildung und zur Vorbeugung gegen und Behandlung der Paradontose.

10 Mit der erfindungsgemäßen Zusammensetzung kann Akne vulgaris behandelt werden. Auch Ekzeme lassen sich erfolgreich behandeln.

Mit der erfindungsgemäßen Zusammensetzung können Hauterkrankungen behandelt werden, die durch Herpesviren wie Herpes Simplex hervorgerufen werden.

- 15 Auch Pilzerkrankungen wie beispielsweise Fußpilz können mit der erfindungsgemäßen Zusammensetzung behandelt werden.

20 Erfindungsgemäße Zusammensetzungen sind weiterhin gut geeignet zur Behandlung von Wundinfektionen aller Art. Alle in der WO 90/08470 genannten Einsatzbereiche kommen auch für die Zusammensetzung gemäß der vorliegenden Erfindung in Betracht. Insbesondere kann man die erfindungsgemäße Zusammensetzung verwenden, um Entzündungen an Eintrittsstellen von Kathetern und Kanülen vorzubeugen bzw. diese zu behandeln.

25 In Form eines Nasensprays kann die erfindungsgemäße pharmazeutische Zusammensetzung auch zur Behandlung von Schnupfen verwendet werden.

30 MRSA ist die Abkürzung für Methicillin-resistenter Staphylococcus aureus und bezeichnet gegen bestimmte Antibiotika resistente Stämme von Staphylococcus aureus. Methicillin ist - wie das Penicillin - ein β -Lactam-Antibiotikum, das als Testantibiotikum für die Antibiotika-Sensibilität von Bakterien benutzt wird. Ist ein Bakterium resistent gegen Methicillin, ist

es normalerweise resistent gegen alle β -Lactan-Antibiotika. Die erfindungsgemäße pharmazeutische Zusammensetzung kann zur Behandlung von Haut- und Schleimhauterkrankungen eingesetzt werden, die durch MRSA hervorgerufen werden.

- 5 Die Erfindung wird nachfolgend anhand von Beispielen näher erläutert .

Beispiel 1 - Herstellung von Silberorthophosphat

Es wurde ein Dreihalskolben mit Glasrührer in einem Wasserbad verwendet. In dem Kolben wurden 700 ml Reinstwasser (deionisiertes Wasser) vorgelegt und darin 121,7 g AgNO_3 gelöst. Der Lösung wurden 120 ml einer 25%igen NH_3 -Lösung zugefügt. Der anfängliche braune Niederschlag wurde dabei wieder vollständig aufgelöst.

Der Kolbeninhalt wurde auf 60°C erwärmt. Nach dem Erreichen der Endtemperatur wurde begonnen, langsam 200 ml einer 4-molaren H_3PO_4 -Lösung aus einem Tropftrichter zuzutropfen. Es bildete sich an der Eintropfstelle ein gelblicher Niederschlag, der sich zunächst wieder auflöste, mit abnehmendem pH-Wert aber beständig blieb.

20 Nach Abschluss der Phosphorsäurezugabe wurde der pH-Wert gemessen. Er lag innerhalb des Bereiches von 6,0 bis 6,8. Durch Zugabe eines Tropfens Phosphorsäure in das klare Filtrat wurde gezeigt, dass die Fällung vollständig war.

Nach dem Erkalten wurde aus der so erhaltenen Suspension der Feststoff durch Zentrifugieren abgetrennt. Anschließend wurde der Feststoff wieder in einem großen Volumen deionisiertem Wasser dispergiert. Aus dieser wässrigen Suspension wurde der Feststoff erneut abgetrennt. Dieser Waschvorgang wurde mehrfach wiederholt. Das letzte Waschfiltrat wies eine elektrische Leitfähigkeit von weniger als $50 \mu\text{S}/\text{cm}$ auf.

Anschließend wurde der gewaschene Feststoff bei 80 bis 90°C in einem Umlufttrockenschrank getrocknet.

Eine Röntgendiffraktionsaufnahme des erhaltenen Feststoffs ist in Figur 1 gezeigt. Es handelt sich um reines kristallines Silberorthophosphat.

Beispiel 2 - Prüfung der Lichtbeständigkeit

- 5 Das nach Beispiel 1 hergestellte Silberorthophosphat wurde sowohl in trockener Form als auch in einer Suspension in gewöhnlichem Leitungswasser in Glasgefäßen bzw. PE-Gefäßen über 8 Wochen im Freien dem Tageslicht ausgesetzt. Es wurde keine Farbveränderung beobachtet.
- 10 Proben von reinem Silberorthophosphat wurden belichtet und unbelichtet verglichen. Dazu wurden der Gesamtsilbergehalt und der Gehalt an ionischem Silber in den Proben analytisch gemessen. Die belichteten Proben waren einer Belichtung durch Tageslicht über 8 Wochen im Freien ausgesetzt. Die
- 15 Ergebnisse sind in Tabelle 1 wiedergegeben:

Tabelle 1 - Analytische Silbergehalte vor und nach Belichtung der Proben

Probe	Nach Belichtung		Ohne Belichtung	
	Ag gesamt [Gew.-%]	Ag ⁺ [Gew.-%]	Ag gesamt [Gew.-%]	Ag ⁺ [Gew.-%]
Ag ₃ PO ₄	78,89 +/- 1,41	78,83 +/- 1,61	80,58 +/- 5,96	78,38 +/- 0,08

- Die in der Tabelle angegebenen Fehlerbereiche sind aus Vielfachmessungen errechnet. Der theoretische Silbergehalt
- 20 in Äg₃P0₄ beträgt 77,31 Gew.%. Man erkennt, dass die Belichtung zu keiner Bildung von metallischem Silber führt.

Beispiel 3 - Teilreduktion von Ag₃P0₄

- 5 g Ag₃P0₄ wurden in 150 ml Reinstwasser suspendiert. Bei dem Ag₃P0₄ handelte es sich um getrocknetes Material, das nach Ver-
- 25 fahren gemäß Beispiel 1 hergestellt worden war. Nach Zugabe von 1,7 ml 25%iger NH₃-Lösung wurde die Suspension auf 60°C erwärmt. 1,1g Glucosemonohydrat wurden in 150 ml Reinstwasser

gelöst, in einen Tropftrichter überführt und nach Erreichen der Temperatur von 60°C langsam zu der Suspension zugetropft. Die Tropfzeit betrug zwischen 1,5 und 2 Stunden,

5 Nach Beendigung der Reduktion hatte sich eine blaugraue Suspension gebildet. Der pH-Wert lag zwischen 8 und 9. Eine Freisetzung von Ammoniak während der Reduktion war deutlich wahrzunehmen .

10 Der Suspension wurde Phosphorsäure zugegeben, um den pH-Wert auf einen Wert im Bereich von 6 bis 6,8 einzustellen. Dabei veränderte sich die Farbe von blaugrau nach grünbraun.

15 Der Feststoff wurde von der Flüssigkeit abgetrennt, erneut in Reinstwasser dispergiert und wieder abgetrennt. Das Abtrennen des Feststoffes erfolgte durch Zentrifugieren. Der Waschvorgang wurde viermal wiederholt. Die elektrische Leitfähigkeit des letzten Filtrates (Waschwassers) betrug weniger als 20 µS/cm. Anschließend wurde der Feststoff getrocknet.

Durch chemische Analyse der Zusammensetzung wurden folgende Werte ermittelt:

20 Ag⁺-Gehalt: 58,02 Gew. %
Ag⁰-Gehalt: 19,68 Gew. %

Eine Röntgendiffraktionsaufnahme dieses Produktes ist in Figur 2 gezeigt. Neben Peaks für Silberorthophosphat sind auch Banden für metallisches Silber zu erkennen.

25 **Beispiel 4 - Silberfreisetzung aus Silberorthophosphat bei verschiedenen pH-Werten**

30 In drei Erlmeierkolben wurden jeweils 40ml Reinstwasser vorgelegt. Die in der nachfolgenden Tabelle 2 angeführten Ausgangs-pH-Werte pH_{Anfang} wurden eingestellt. Dann wurde jeweils 1 g Silberorthophosphat zugesetzt. Die Erlmeierkolben wurden verschlossen und drei Stunden bei Zimmertemperatur gesschüttelt. Danach wurden im klaren Filtrat jeweils der End-

pH-Wert pH_{Ende} und die Silberkonzentration gemessen.

Tabelle 2: Silberfreisetzung aus Ag_3PO_4 bei verschiedenen pH-Werten

Vers.-Nr.	$\text{pH}_{\text{Anfang}}$	pH_{Ende}	Ag-Konz. mg/l
1	9,15	7,44	6,8
2	3,77	7,40	26,4
3	5,20	7,40	10,0

Bei einem Ausgangs-pH-Wert von 3,77 wird eine verstärkte Löslichkeit beobachtet. (Ohne hydrolytischen Effekt sollte die Konzentration bei 5 mg/l liegen.)

Bei der Einarbeitung des Silberorthophosphats in eine kosmetische oder pharmazeutische Zusammensetzung ist dieser Umstand zu beachten. Ebenso ist zu beachten, dass Silberphosphat eine Pufferwirkung besitzt. Die Silberfreisetzung aus den erfindungsgemäßen kosmetischen oder pharmazeutischen Zusammensetzungen wird niedriger sein als in diesem Beispiel.

Beispiel 5 - Zahnpasta

In eine käufliche Zahnpasta, die kein Triclosan enthielt, wurden 0,25 Gew.%, bezogen auf das Gewicht der käuflichen Zahnpasta, des Silberorthophosphates gemäß Beispiel 1 eingearbeitet.

Zum Vergleich wurde dieselbe käufliche Zahnpasta ohne Zusatz von Silberorthophosphat herangezogen.

Die beiden Zahnpasten wurden unter zahnärztlicher Kontrolle an Probanden qualitativ getestet. Nach 14-tägiger Anwendung der erfindungsgemäßen Zahnpasta wurden deutliche Verbesserungen beobachtet. Plaquebildung und Zahnfleischbluten waren nachweislich zurückgegangen. Bei den Probanden, welche die Zahnpasta ohne Zusatz von Silberorthophosphat benutzten, zeigte sich keine Wirkung.

Die Konzentrationsabhängigkeit der Wirkung des Silberorthophosphates in der Zahnpasta wurde untersucht. Zu diesem Zweck wurden in die käufliche Zahnpasta, die kein Triclosan enthielt, einmal 0,5 Gew.%, bezogen auf das Gewicht der käuflichen Zahnpasta, und einmal 0,1 Gew.%, bezogen auf das Gewicht der käuflichen Zahnpasta, eingearbeitet. Bei Probanden, welche die Zahnpasta mit 0,5 Gew.% Silberorthophosphat benutzten, war der Effekt größer als bei Probanden, welche die Zahnpasta mit 0,1 Gew.% Silberphosphat benutzten.

10 **Beispiel 6 - Fettcreme**

In eine im Handel erhältliche, rezeptfreie Fettcreme mit ungesättigten Fettsäuren wurden 0,3 Gew.%, bezogen auf das Gewicht der im Handel erhältlichen Fettcreme, des Silberorthophosphates gemäß Beispiel 1 eingearbeitet.

15 Die so erhaltene erfindungsgemäße Creme wurde einem Probanden mit aknebedingten Pusteln zweimal täglich im Gesicht aufgetragen. Bereits nach einem Tag zeigte sich ein deutlicher Rückgang der Entzündung. Nach drei Tagen waren die Entzündungsherde abgeheilt.

20 Eine Farbveränderung der erfindungsgemäßen Fettcreme mit einem Gehalt an Silberphosphat bei der mehrwöchigen Aufbewahrung der Fettcreme in einem Glasgefäß bei Tageslicht war nicht zu beobachten.

In einem weiteren Versuch wurde der gleichen im Handel erhältlichen Fettcreme 0,3 Gew.%, bezogen auf das Gewicht der im Handel erhältlichen Fettcreme, des teilreduzierten Silberorthophosphats gemäß Beispiel 3 zugesetzt. Diese zweite erfindungsgemäße Fettcreme zeigte eine genauso gute Wirkung bei der Behandlung von aknebedingten Pusteln im Gesicht.

30 In kosmetischen und pharmazeutischen Zusammensetzungen wird bevorzugt reines Silberorthophosphat verwendet, das eine angenehmere Farbe aufweist. Wie dieses Beispiel zeigt, kann aber grundsätzlich auch teilreduziertes Silberorthophosphat einge-

setzt werden.

Beispiel 7 - Wirkung an Patientenisolat *Staphylococcus aureus*

Es wurde eine Zusammensetzung hergestellt, die aus 5 Gew.% Silberorthophosphat gemäß Beispiel 1 und 95 Gew.% Bariumsulfat (B/5P) bestand. Eine solche Zusammensetzung kann beispielsweise als Pulver auf entzündete Wunden aufgestreut werden.

Die antibakterielle Wirksamkeit dieser Zusammensetzung bei verschiedenen Dosierungen wurde an einem Patientenisolat *Staphylococcus aureus* geprüft. Der Keimabbau in Abhängigkeit von der Zeit ist in der nachfolgenden Tabelle 3 gezeigt. Die Dosierung ist in Milligramm B/5P je Gramm Patientenisolat angegeben.

Tabelle 3: Keimabbau in Abhängigkeit der Zeit

Keime: *Staph.aureus*, Patientenisolat

Dosierung B/5P	CPU nach			
	0 h	6 h	20 h	24 h
1 mg/g	50 000	30 000	0	0
0,1 mg/g	50 000	40 000	0	0
0,01 mg/g	50 000	50 000	0	0
0,0001 mg/g	50 000	50 000	50 000	50 000
ohne	50 000	50 000	50 000	50 000

Nach Einwirkzeiten zwischen 6 und 20 Stunden sind bei einer Dosierung von 0,01 mg oder höher alle Keime im Patientenisolat abgetötet. Dieser Befund verdeutlicht, dass für den Einsatz in pharmazeutischen Präparaten nur geringe Mengen erforderlich sind und die Wahrscheinlichkeit einer zytotoxischen Reaktion auszuschließen ist.

Vorzugsweise wird das in diesem Beispiel beschriebene Gemisch aus Silberorthophosphat und Bariumsulfat nicht als solches eingesetzt, sondern es stellt eine Vormischung für eine pharmazeutische Zusammensetzung dar, welche eine einfachere Dosierung erlaubt wie z.B. ein pharmazeutisches Gel.

Patentansprüche

1. Verwendung eines antimikrobiellen Materials, das aus festem Silberorthophosphat und/oder festem Silberorthophosphat, das teilweise zu metallischem Silber reduziert ist (= teilreduziertem Silberorthophosphat) und gegebenenfalls einem oder mehreren festen pharmazeutisch inerten anorganischen und/oder organischen Substanzen besteht, als einzigem antimikrobiell wirksamen Bestandteil zur Herstellung einer zur topischen Anwendung geeigneten, kosmetischen und/oder pharmazeutischen Zusammensetzung, wobei das zur Herstellung der Zusammensetzung verwendete antimikrobielle Material durch gegebenenfalls wiederholtes Waschen mit frischem deionisiertem Wasser gefolgt von einer Abtrennung des Wassers so vorbehandelt ist, dass das abgetrennte Wasser bei Beendigung der Waschung eine spezifische Leitfähigkeit von weniger als 50 $\mu\text{S}/\text{cm}$ bei 25°C im Falle eines Materials aufweist, das nur Silberorthophosphat als silberhaltiges Material enthält, und eine Leitfähigkeit von weniger als 20 $\mu\text{S}/\text{cm}$ im Falle eines Materials aufweist, das teilreduziertes Silberorthophosphat enthält.
2. Verwendung eines Materials gemäss Anspruch 1, das Partikel bestehend aus Silberorthophosphat und/oder Partikel bestehend aus teilreduziertem Silberorthophosphat sowie gegebenenfalls weitere Partikel, jeweils bestehend aus einer festen pharmazeutisch inerten anorganischen und/oder organischen Substanz besteht.
3. Verwendung eines Materials gemäss Anspruch 1 oder 2, wobei das Material aus festem Silberorthophosphat und Bariumsulfat besteht.

4. Verwendung gemäss einem der Ansprüche 1 bis 3, wobei die zur topischen Anwendung geeignete, kosmetische und/oder pharmazeutische Zusammensetzung eine nach aussen gerichtete antimikrobielle Wirkung aufweist.
- 5 5. Zur topischen Anwendung geeignete, kosmetische und/oder pharmazeutische Zusammensetzung die ein antimikrobielles Material als einzigen antimikrobiell wirkenden Bestandteil enthält, das aus festem Silberorthophosphat und/oder festem Silberorthophosphat, das teilweise zu
10 metallischem Silber reduziert ist (= teilreduziertem Silberorthophosphat) und gegebenenfalls einem oder mehreren festen pharmazeutisch inerten anorganischen und/oder organischen Substanzen besteht, wobei das zur Herstellung der Zusammensetzung verwendete antimikrobielle
15 Material durch wiederholtes Waschen mit frischem deionisiertem Wasser gefolgt von einer Abtrennung des Wassers so lange vorbehandelt ist, bis das abgetrennte Wasser eine spezifische Leitfähigkeit von weniger als 50 $\mu\text{S}/\text{cm}$ bei 25°C im Falle eines Materials aufweist, das
20 Silberorthophosphat als einziges silberhaltiges Material enthält, und eine Leitfähigkeit von weniger als 20 $\mu\text{S}/\text{cm}$ bei 25°C im Falle eines Materials aufweist, das teilreduziertes Silberorthophosphat enthält.
- 25 6. Zur topischen Anwendung geeignete, kosmetische und/oder pharmazeutische Zusammensetzung gemäss Anspruch 5, die eine eine nach aussen gerichtete antimikrobielle Wirkung aufweist.
- 30 7. Zur topischen Anwendung geeignete, kosmetische und/oder pharmazeutische Zusammensetzung gemäss Anspruch 5 oder insbesondere 6, wobei das antimikrobielle Material besteht aus: Partikeln bestehend aus Silberorthophosphat oder Partikeln bestehend aus teilreduziertem Silberorthophosphat sowie, optional, weiteren Partikeln,

jeweils bestehend aus einer festen pharmazeutisch inerten anorganischen oder einer festen pharmazeutisch inerten organischen Substanz.

8. Zur topischen Anwendung geeignete, kosmetische und/oder pharmazeutische Zusammensetzung gemäss Anspruch 5, 6 oder 7, wobei das antimikrobielle Material aus Silberorthophosphat und/oder teilreduziertem Silberorthophosphat sowie gegebenenfalls einer oder mehreren festen pharmazeutisch inerten anorganischen Substanzen besteht.

9. Zur topischen Anwendung geeignete, kosmetische und/oder pharmazeutische Zusammensetzung gemäss Anspruch 8, wobei die eine oder mehreren festen pharmazeutisch inerten anorganischen Substanzen ausgewählt sind aus Oxiden des Zirkoniums, insbesondere Zirkoniumdioxid, Oxiden des Siliziums, insbesondere Siliziumdioxiden, Aluminiumoxid und Bariumsulfat.

10. Zur topischen Anwendung geeignete, kosmetische und/oder pharmazeutische Zusammensetzung gemäss Anspruch 8 oder 9, wobei das das antimikrobielle Material aus Silberorthophosphat und Bariumsulfat besteht.

11. Zur topischen Anwendung geeignete, kosmetische und/oder pharmazeutische Zusammensetzung gemäss Anspruch 10, worin das Silberorthophosphat in einer Menge von 0,1 bis 10 Gewichtsprozent, vorzugsweise von 2,5 bis 7,5 Gewichtsprozent, bezogen auf das Bariumsulfat vorliegt.

12. Zur topischen Anwendung geeignete, kosmetische und/oder pharmazeutische Zusammensetzung gemäss Anspruch 5 oder 6,

wobei das antimikrobielle Material aus Silberphosphat und/oder teilreduziertem Silberphosphat besteht, insbesondere aus teilreduziertem Silberorthophosphat allein oder, noch mehr bevorzugt, aus Silberorthophosphat allein.

- 5 13. Zur topischen Anwendung geeignete, kosmetische und/oder pharmazeutische Zusammensetzung gemäss einem der Ansprüche 10 bis 12, die eine nach aussen gerichtete antimikrobielle Wirkung aufweist und worin das antimikrobielle Material in einer Menge von 0,001 bis 10 Gewichtsprozent, bezogen auf die gesamte Zusammensetzung, vorzugsweise 0,01 bis 5, insbesondere 0,05 bis 2 Gewichtsprozent, vorliegt.
- 10 14. Zur topischen Anwendung geeignete, kosmetische und/oder pharmazeutische gemäss einem der Ansprüche 5 bis 13, insbesondere gemäss einem der Ansprüche 6 bis 13, ausgewählt aus einer Salbe, Creme, Lotion, einem Gel, einer Zahnpasta und einem Deodorant.
- 15 15. Verfahren zur Herstellung einer zur topischen Anwendung geeigneten kosmetischen und/oder pharmazeutischen Zusammensetzung auf Basis von Silberorthophosphat als einzigem silberhaltigen Material, umfassend:
- 20 (a) die Bereitstellung einer Lösung bestehend aus in wässrigem Ammoniak gelöstem Silbersalz sowie, gegebenenfalls, suspendierten Partikeln, jeweils bestehend aus einer pharmazeutisch inerten, anorganischen und/oder organischen Substanz,
- 25 (b) Zugabe von Phosphorsäure, bis der pH-Wert zwischen 6,0 und 8,0 liegt, unter Ausfällung von Silberorthophosphat,
- 30 (c) Abtrennen des Feststoffes
- (d) Waschen des Feststoffes mit deionisiertem Wasser gefolgt von einer Abtrennung des Wassers, gegebenenfalls wiederholt, bis die spezifische

Leitfähigkeit bei 25°C des abgetrennten Wassers einen Wert unter 50 µS/cm aufweist;

- (e) Trocknen des Feststoffes und
 - (f) Weiterverarbeitung des Feststoffes zu einer
- 5 Zusammensetzung zur topischen Anwendung.

16. Verfahren zur Herstellung einer kosmetischen und/oder pharmazeutischen Zusammensetzung zur topischen Anwendung auf Basis von teilreduziertem Silberorthophosphat, umfassend:

- 10 (a) die Bereitstellung einer Lösung bestehend aus in wässrigem Ammoniak gelöstem Silbersalz sowie, gegebenenfalls, suspendierten Partikeln, jeweils bestehend aus einer pharmazeutisch inerten, anorganischen und/oder organischen Substanz,
- 15 (b) Zugabe von Phosphorsäure, bis der pH-Wert zwischen 6,0 und 8,0 liegt, unter Ausfällung von Silberorthophosphat,
- (c) Abtrennen des Feststoffes
- (i) Suspendieren dieses Feststoffes in deionisiertem
- 20 Wasser,
- (k-1) Zugabe von wässrigem Ammoniak zu der Suspension bis zu einem pH-Wert von 7 bis 11, vorzugsweise von mehr als als 9,5, und Erwärmung der Mischung auf eine Temperatur im Bereich von 40 bis 90°C,
- 25 (l-1) Zugabe eines Reduktionsmittels bei der gewählten Temperatur im Bereich von 40 bis 90°C in einer Menge, die ausreicht, einen gewünschten Teil des Silberorthophosphats, das in dem in Schritt (i) suspendierten Feststoff enthalten ist, zu
- 30 metallischem Silber zu reduzieren, wobei ein suspendierter Feststoff erhalten wird,
- (m) das Abtrennen dieses Feststoffes,
- (n) Waschen des Feststoffes mit deionisiertem Wasser gefolgt von einer Abtrennung des Wassers,
- 35 gegebenenfalls wiederholt, bis die spezifische Leitfähigkeit des abgetrennten Wassers bei 25°C einen Wert unter 20 µS/cm aufweist;

- (o) das Trocknen des Feststoffes und
- (p) Weiterverarbeitung des Feststoffes zu einer Zusammensetzung zur topischen Anwendung.

17. Verfahren zur Herstellung einer kosmetischen und/oder pharmazeutischen Zusammensetzung zur topischen Anwendung auf Basis von teilreduziertem Silberorthophosphat, umfassend:

- (a) die Bereitstellung einer Lösung bestehend aus in wässrigem Ammoniak gelöstem Silbersalz sowie, gegebenenfalls, suspendierten Partikeln, jeweils bestehend aus einer pharmazeutisch inerten, anorganischen und/oder organischen Substanz,
- (b) Zugabe von Phosphorsäure, bis der pH-Wert zwischen 6,0 und 8,0 liegt, unter Ausfällung von Silberorthophosphat,
- (c) das Abtrennen des Feststoffes,
- (d) Waschen des Feststoffes mit deionisiertem Wasser gefolgt von einer Abtrennung des Wassers, gegebenenfalls wiederholt, bis die spezifische Leitfähigkeit des abgetrennten Wassers einen Wert unter 50 $\mu\text{S}/\text{cm}$ bei 25°C aufweist;
- (h) Trocknen des gewaschenen Feststoffs, bevorzugt bei einer Temperatur von 95 bis 105°C, und gegebenenfalls gefolgt von einer mechanischen Zerkleinerung;
- (i) Suspendieren des Feststoffes in deionisiertem Wasser,
- (j) Erwärmen der Suspension auf eine Temperatur von ca. 90 bis 100°C,
- (k-2) Auflösen eines Zitronensäuresalzes, insbesondere eines Alkalicitrats, wie Trinatriumcitrat, in deionisiertem Wasser unter Erwärmung auf ca. 90°C, wobei die Menge des Citrats so gewählt wird, dass sie ausreicht, einen gewünschten Teil des Silberorthophosphats, das in dem in Schritt (i) suspendierten Feststoff enthalten ist, zu metallischem Silber zu reduzieren,
- (l-2) Zugabe der Citratlösung aus Schritt (k-2),

- 5 vorzugsweise in einer Portion, zu der 90 bis 100°C
warmen Suspension aus Schritt (j), Halten einer
Temperatur von 90 bis 100°C, gegebenenfalls unter
Rühren, bis zur Beendigung der Reduktion,
vorzugsweise während einer Zeit von 1 bis 3 Stunden,
und nachfolgendes Abkühlen auf Umgebungstemperatur,
vorzugsweise auf 15 bis 25°C,
- (m) das Abtrennen dieses Feststoffes,
- 10 (n) Waschen des Feststoffes mit deionisiertem Wasser
gefolgt von einer Abtrennung des Wassers,
gegebenenfalls wiederholt, bis die spezifische
Leitfähigkeit des abgetrennten Wassers bei 25°C einen
Wert unter 20 $\mu\text{S}/\text{cm}$ aufweist;
- (o) das Trocknen des Feststoffes und
- 15 (p) Weiterverarbeitung des Feststoffes zu einer
Zusammensetzung zur topischen Anwendung.
18. Verfahren gemäss einem der Ansprüche 15 bis 17, bei dem in
Schritt (a) eine Lösung bestehend aus in wässrigem
Ammoniak gelöstem Silbersalz sowie, gegebenenfalls,
20 inerten anorganischen Substanzen bereitgestellt wird, die
ausgewählt sind aus Oxiden des Zirkoniums, insbesondere
Zirkoniumdioxid, Oxiden des Siliziums, insbesondere
Siliziumdioxiden, Aluminiumoxid und Bariumsulfat.
19. Verfahren gemäss Anspruch 18, bei dem Bariumsulfat als
25 inerte anorganische Substanz eingesetzt wird.
20. Verfahren gemäss Anspruch 18, bei dem die in Schritt (a)
eingesetzte Lösung nur aus in wässrigem Ammoniak gelöstem
Silbersalz besteht.
21. Verfahren gemäss einem der Ansprüche 15, 16 oder 18 bis
30 20, dadurch gekennzeichnet, dass das Reduktionsmittel
ausgewählt ist aus Zuckern, insbesondere Glucose, sowie

Aldehyden, Hydrochinon, Weinsäure, Hydrazin und Citratsalzen, bevorzugt Alkalicitraten, insbesondere Trinatriumcitrat.

- 5 22. Verfahren gemäss einem der Ansprüche 16 bis 21, wobei unmittelbar vor Schritt (m) Phosphorsäure zugesetzt wird, bis ein pH-Wert im Bereich von 6,0 bis 8,0 eingestellt ist.
- 10 23. Verfahren nach einem der Ansprüche 15 bis 22, wobei dem Verfahren ausschliesslich Wasser mit einer spezifischen Leitfähigkeit von weniger als 5 $\mu\text{S}/\text{cm}$ bei 25°C zugeführt wird.
- 15 24. Verfahren nach einem der Ansprüche 15 bis 23, wobei die Weiterverarbeitung des in Schritt (e) beziehungsweise (o) erhaltenen Feststoffes zu einer Zusammensetzung zur topischen Anwendung dadurch erfolgt, dass zunächst eine Grundzusammensetzung zur topischen Anwendung hergestellt und der Feststoff in diese eingemischt wird.
- 20 25. Verfahren nach einem der Ansprüche 15 bis 23, wobei die Weiterverarbeitung des in Schritt (e) beziehungsweise (o) erhaltenen Feststoffes zu einer Zusammensetzung zur topischen Anwendung dadurch erfolgt, dass der Feststoff durch Zugabe weiterer Bestandteile zu der Zusammensetzung zur topischen Anwendung verarbeitet wird.
- 25 26. Verfahren nach Anspruch 24 oder 25, wobei die in Schritt (a) eingesetzte Lösung nur aus in wässrigem Ammoniak gelöstem Silbersalz besteht und die Weiterverarbeitung des in Schritt (e) beziehungsweise (o) erhaltenen Feststoffes zu einer Zusammensetzung zur topischen Anwendung dadurch erfolgt, dass der Feststoff zunächst mit mindestens einem

weiteren Bestandteil der Zusammensetzung vermischt wird, um eine Vormischung herzustellen, die anschließend zu der Zusammensetzung zur topischen Anwendung weiterverarbeitet wird.

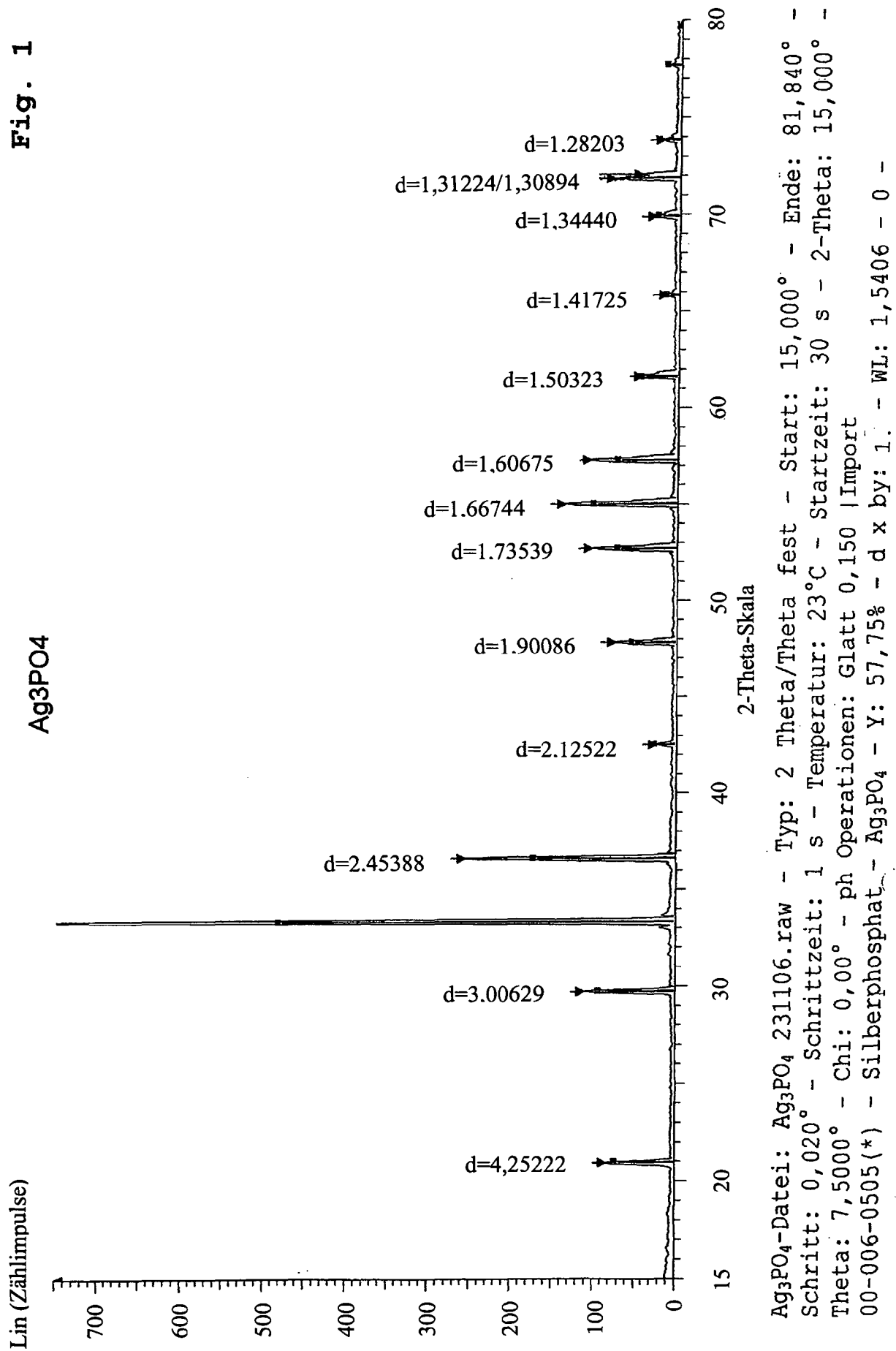
- 5 27. Verfahren gemäss Anspruch 26, wobei der Feststoff zunächst mit pulverförmigen Bariumsulfat vermischt wird, um eine Vormischung herzustellen.
28. Antimikrobiell wirkende kosmetische und/oder pharmazeutische Zusammensetzung, die nach dem Verfahren gemäß einem
10 der Ansprüche 15 bis 27 erhältlich ist.
29. Verwendung der Zusammensetzung gemäß einem der Ansprüche 5 bis 14 oder 28 zur Herstellung eines Medikaments für die Behandlung von Akne vulgaris, Ekzemen,
15 Wundinfektionen, Erkrankungen, die durch Herpesviren hervorgerufen werden, Hautpilzerkrankungen, insbesondere Fußpilz, durch MRSA hervorgerufene Infektionen der Haut oder Schleimhaut und Schnupfen.
30. Zusammensetzung gemäß einem der Ansprüche 5 bis 14 oder 28 zur Anwendung für die Behandlung von Akne vulgaris,
20 Ekzemen, Wundinfektionen, Erkrankungen, die durch Herpesviren hervorgerufen werden, Hautpilzerkrankungen, insbesondere Fußpilz, durch MRSA hervorgerufene Infektionen der Haut oder Schleimhaut und Schnupfen.
31. Zusammensetzung gemäß einem der Ansprüche 5 bis 14 oder 28 zur Anwendung für die Behandlung von Akne vulgaris,
25 Ekzemen, Wundinfektionen, Erkrankungen, die durch Herpesviren hervorgerufen werden, Hautpilzerkrankungen, insbesondere Fußpilz, durch MRSA hervorgerufene Infektionen der Haut oder Schleimhaut, wobei es sich bei

der Zusammensetzung um eine Crème des Öl-in-Wasser-Typus handelt.

- 5 32. Zusammensetzung gemäß einem der Ansprüche 5 bis 14 oder 28, wobei es sich bei der Zusammensetzung um eine Crème des Wasser-in-Öl-Typus handelt.
33. Verwendung der Zusammensetzung gemäß einem der Ansprüche 5 bis 14 oder 28 zur Herstellung einer Zahnpasta zur Behandlung von Plaque und Paradontose.

1/2

Fig. 1

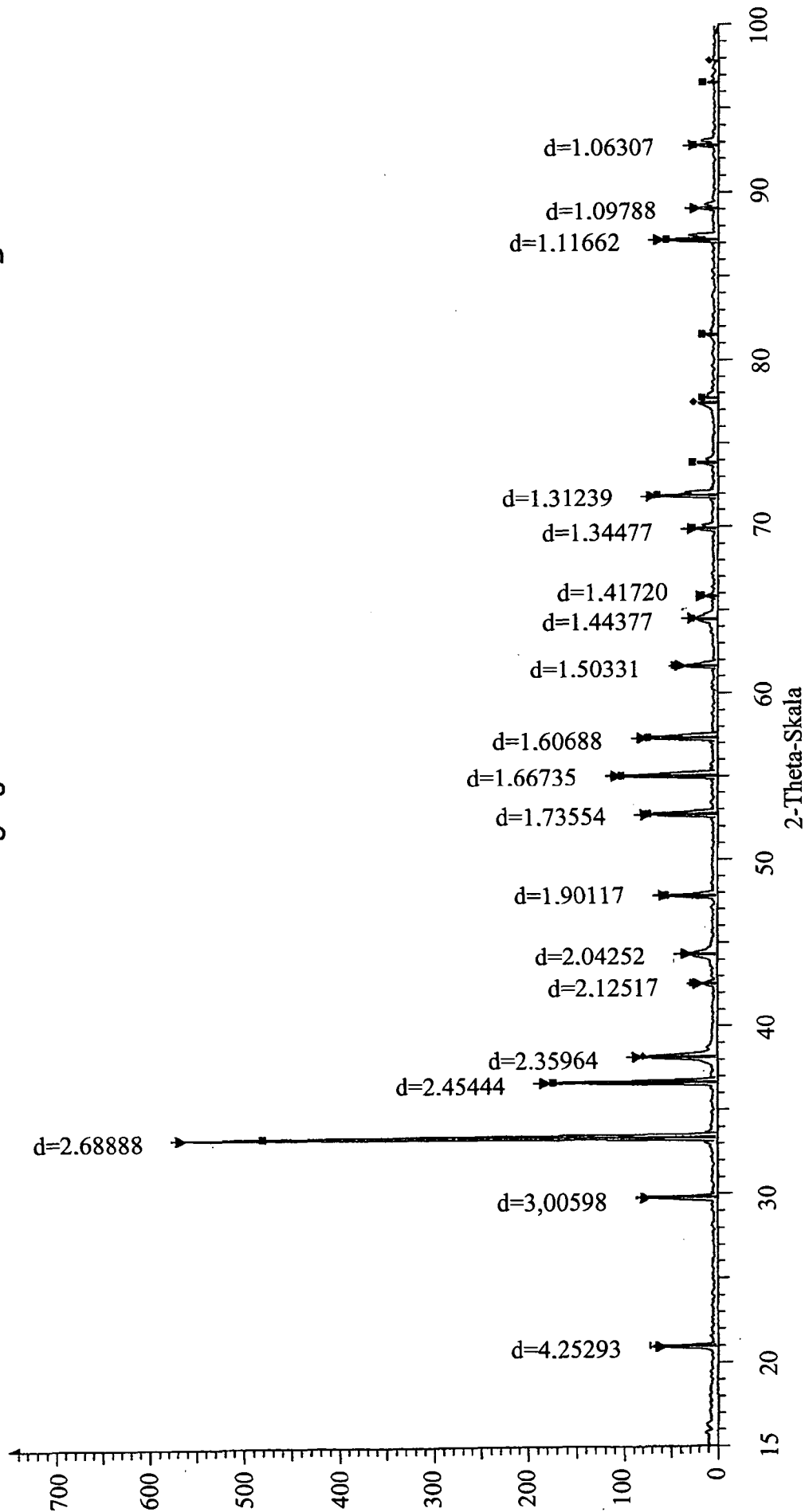


2/2

Fig. 2

Ag/Ag₃PO₄

Lin (Zählimpulse)



Ag-Datei: Ag_Ag₃PO₄ 130207.raw
 100,000° - Schritt: 0,020° - Schrittzzeit: 1 s - Temperatur: 18°C - Startzeit: 57 s - 2-Theta: 15,000° - Theta: 7,5000° - Chi: 0,00° - ph Operationen: Glatt 0,150 |Import
 00-006-0505(*) - Silberphosphat - Ag₃PO₄ - Y: 84,48% - d x by: 1. - WL: 1,5406 - 0 -
 00-004-0783(l) - Silber-3C, syn - Ag - Y: 12,70% - d x by: 1. - WL: 1,5406 - 0 - |c PDF 5.2 -

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2008/059736

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

INV. A61K33/38 A61K8/19 A61Q17/00 A61P17/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

A61K A61Q

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, WPI Data, PAJ, EMBASE, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2004/063099 A (UVR FIA GMBH VERFAHRESENTWICK [DE]; CICHOS CHRISTOPH [DE]; CICHOS IRM) 29 July 2004 (2004-07-29) page 5, line 6 - line 23 page 10, line 17 - page 13, line 7 claims 22,23,25	1-33
X	WO 2006/092155 A (CICHOS CHRISTOPH [DE]; GUGGENBICHLER JOSEF-PETER [DE]; CICHOS IRMGARD) 8 September 2006 (2006-09-08)	1-14, 28-33
Y	the whole document	15-27
	----- -/--	

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☒ See patent family annex.

* Special categories of cited documents :

- "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- "E" earlier document but published on or after the international filing date
- "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- "&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

25 November 2008

Date of mailing of the international search report

05/12/2008

Name and mailing address of the ISA/

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Ruckebusch, Virginie

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/EP2008/059736

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 5 470 585 A (GILCHRIST THOMAS [GB]) 28 November 1995 (1995-11-28)	1-14, 28-33
Y	column 3, line 18 - line 31 column 4, line 10 - line 12 column 4, line 52 - line 54 tables 2,3 claims 1,7	15-27
A	----- WO 2004/024205 A (JOSEF PETER GUGGENBICHLER DR C [DE]; GUGGENBICHLER JOSEF-PETER [DE]; C) 25 March 2004 (2004-03-25) the whole document	1-33
A	----- DE 103 51 611 A1 (GUGGENBICHLER JOSEF PETER [DE]; CICHOS CHRISTOPH [DE]) 11 August 2005 (2005-08-11) the whole document -----	1-33

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/EP2008/059736

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2004063099	A	29-07-2004	NONE	
WO 2006092155	A	08-09-2006	EP 1853233 A1	14-11-2007
US 5470585	A	28-11-1995	NONE	
WO 2004024205	A	25-03-2004	AT 378078 T	15-11-2007
			AU 2003270163 A1	30-04-2004
			BR 0314210 A	28-06-2005
			CN 1684724 A	19-10-2005
			DK 1536848 T3	17-03-2008
			EP 1536848 A1	08-06-2005
			ES 2297196 T3	01-05-2008
			JP 2006509054 T	16-03-2006
			US 2006134313 A1	22-06-2006
DE 10351611	A1	11-08-2005	NONE	

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP2008/059736

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES

INV. A61K33/38 A61K8/19 A61Q17/00 A61P17/00

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPC) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPC

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)

A61K A61Q

Recherchierte, aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

EPO-Internal, WPI Data, PAJ, EMBASE, CHEM ABS Data

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	WO 2004/063099 A (UVR FIA GMBH VERFAHRESENTWICK [DE]; CICHOS CHRISTOPH [DE]; CICHOS IRM) 29. Juli 2004 (2004-07-29) Seite 5, Zeile 6 - Zeile 23 Seite 10, Zeile 17 - Seite 13, Zeile 7 Ansprüche 22,23,25 -----	1-33
X	WO 2006/092155 A (CICHOS CHRISTOPH [DE]; GUGGENBICHLER JOSEF-PETER [DE]; CICHOS IRMGARD) 8. September 2006 (2006-09-08)	1-14, 28-33
Y	das ganze Dokument ----- -/--	15-27

☒ Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen
 ☒ Siehe Anhang Patentfamilie

* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

A Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

E älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

L Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

O Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

P Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

T Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

X Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

Y Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

Z Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

25. November 2008

Absendedatum des internationalen Recherchenberichts

05/12/2008

Name und Postanschrift der internationalen Recherchenbehörde

 Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2
 NL - 2280 HV Rijswijk
 Tel. (+31-70) 340-2040,
 Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Ruckebusch, Virginie

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP2008/059736

C. (Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN		
Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	US 5 470 585 A (GILCHRIST THOMAS [GB]) 28. November 1995 (1995-11-28)	1-14, 28-33
Y	Spalte 3, Zeile 18 - Zeile 31 Spalte 4, Zeile 10 - Zeile 12 Spalte 4, Zeile 52 - Zeile 54 Tabellen 2,3 Ansprüche 1,7	15-27
A	----- WO 2004/024205 A (JOSEF PETER GUGGENBICHLER DR C [DE]; GUGGENBICHLER JOSEF-PETER [DE]; C) 25. März 2004 (2004-03-25) das ganze Dokument	1-33
A	----- DE 103 51 611 A1 (GUGGENBICHLER JOSEF PETER [DE]; CICHOS CHRISTOPH [DE]) 11. August 2005 (2005-08-11) das ganze Dokument	1-33

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP2008/059736

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument		Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie		Datum der Veröffentlichung
WO 2004063099	A	29-07-2004	KEINE		
WO 2006092155	A	08-09-2006	EP	1853233 A1	14-11-2007
US 5470585	A	28-11-1995	KEINE		
WO 2004024205	A	25-03-2004	AT	378078 T	15-11-2007
			AU	2003270163 A1	30-04-2004
			BR	0314210 A	28-06-2005
			CN	1684724 A	19-10-2005
			DK	1536848 T3	17-03-2008
			EP	1536848 A1	08-06-2005
			ES	2297196 T3	01-05-2008
			JP	2006509054 T	16-03-2006
			US	2006134313 A1	22-06-2006
DE 10351611	A1	11-08-2005	KEINE		