



(19)  
Bundesrepublik Deutschland  
Deutsches Patent- und Markenamt

(10) **DE 600 32 543 T2 2007.10.04**

(12) **Übersetzung der europäischen Patentschrift**

(97) **EP 1 064 946 B1**

(21) Deutsches Aktenzeichen: **600 32 543.1**

(96) Europäisches Aktenzeichen: **00 305 035.8**

(96) Europäischer Anmeldetag: **14.06.2000**

(97) Erstveröffentlichung durch das EPA: **03.01.2001**

(97) Veröffentlichungstag

der Patenterteilung beim EPA: **27.12.2006**

(47) Veröffentlichungstag im Patentblatt: **04.10.2007**

(51) Int Cl.<sup>8</sup>: **A61K 33/30 (2006.01)**  
**A61P 17/00 (2006.01)**

(30) Unionspriorität:

**332508 14.06.1999 US**

(73) Patentinhaber:

**Godfrey, Helen Rebecca, Huntingdon, Pa., US**

(74) Vertreter:

**Diehl & Partner GbR, 80333 München**

(84) Benannte Vertragsstaaten:

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

(72) Erfinder:

**Godfrey, Helen Rebecca, Huntingdon  
Pennsylvania 19006, US**

(54) Bezeichnung: **Topisch verabreichbare Zinkzusammensetzungen**

Anmerkung: Innerhalb von neun Monaten nach der Bekanntmachung des Hinweises auf die Erteilung des europäischen Patents kann jedermann beim Europäischen Patentamt gegen das erteilte europäische Patent Einspruch einlegen. Der Einspruch ist schriftlich einzureichen und zu begründen. Er gilt erst als eingelegt, wenn die Einspruchsgebühr entrichtet worden ist (Art. 99 (1) Europäisches Patentübereinkommen).

Die Übersetzung ist gemäß Artikel II § 3 Abs. 1 IntPatÜG 1991 vom Patentinhaber eingereicht worden. Sie wurde vom Deutschen Patent- und Markenamt inhaltlich nicht geprüft.

**Beschreibung**

## Gebiet der Erfindung

**[0001]** Die vorliegende Erfindung bezieht sich auf zinkhaltige Zusammensetzungen und Verfahren zur topischen Verwendung solcher Zusammensetzungen für die Behandlung von kutanen Wunden, Reizungen, Verletzungen, Abschürfungen oder dergleichen. Insbesondere bezieht sich die Erfindung auf zinkhaltige Zusammensetzungen, die eine Aminosäure enthalten, um beim Auftragen auf die Haut eine externe Reizung durch das Zink zu minimieren, ohne die Menge des für die Absorption verfügbaren freien Zinks zu verringern.

## Hintergrund der Erfindung

**[0002]** Der Wert von Zink bei Wachstum und der Wiederherstellung von Gewebe ist gut dokumentiert. Zink ist für die Funktion von mindestens 70 Enzymen notwendig und an einer Reihe von metabolischen Vorgängen beteiligt. Zink ist ein Begrenzungsfaktor bei der Bildung von RNA und DNA. Zink ist auch ein Begrenzungsfaktor bei zinkabhängigen Enzymen, wie RNA- und DNA-Polymerase, Desoxythymidinkinase und Umkehrtranscriptase, welche für die Regelung des RNA- und DNA Stoffwechsels verantwortlich sind. Eine verminderte Verfügbarkeit von Zink verlangsamt die Proteinsynthese und verlangsamt dadurch die Zellreplikation und inhibiert die Gewebewiederherstellung. Etwa die Hälfte des gesamten Körperzinkgehalts von 2 bis 3 g, bezogen auf einen Erwachsenen mit einem Durchschnitt von 70 kg) wird in verknöcherten Geweben gefunden und steht deshalb für metabolische Vorgänge nicht leicht zur Verfügung. Obwohl die Haut eine höhere Zinkkonzentration als die meisten Gewebe (10 Mikrogramm/g des Gewebes) aufweist, wird diese während des Regenerierungsvorgangs rasch verbraucht. Es wurde experimentell gezeigt, daß die Aktivität von Desoxythymidinkinase in rasch regenerierendem Bindegewebe schon nach 6 Tagen, nachdem die Tiere auf eine Diät mit einem Zinkdefizit gesetzt worden sind, abnimmt. Dies zeigt, daß eine externe Zufuhr von Zink zur Anwendung bei der Wiederherstellung von Gewebe nötig ist. Tatsächlich ist gezeigt worden, daß bei Individuen mit einem Zinkdefizit die Zinkergänzung zu einer deutlich verbesserten Wundheilung führt, wobei topisches Zink bei normalen Individuen und Individuen mit einem Zinkdefizit die Wundheilung verbessert.

**[0003]** Von Zinksalzen ist bekannt, daß sie das Bakterien- und Virenwachstum hemmen. Augenpräparate aus Zinksulfat zum Behandeln von herpetischer Keratitis wurden seit 1943 empfohlen. Es wurde gezeigt, daß orale Präparate von Zinkcitrat, die zur Behandlung von Gingivitis und Parodontitis verwendet wurden, die Plaquebildung und das bakterielle Wachstum hemmen. Es wurde gezeigt, daß orale

Präparate verschiedener Zinksalze die Symptome und die Dauer eines durch den Rhinovirus verursachten Schnupfens reduzieren, aber sie sind ungenießbar und verursachen Mundreizung und Brechreiz. Bis zur Entwicklung einer genießbaren und weniger reizenden Formulierung aus Zinksalz und Aminosäure haben Patienten es häufig abgelehnt, die Behandlung mit zinksalzhaltigen oralen Präparaten fortzusetzen.

**[0004]** Die erfolgreiche topische Behandlung von Hautinfektionen und -verletzungen mit Zinksalzen ist gut dokumentiert. Topisches Zinkpyrithion ist ein effektives Antipilzmittel, das bei der Behandlung von *Malassezia furfur*, der Ursache verschiedener Hauterkrankungen, einschließlich *Pityriasis versicolor*, wirksam ist. Topisches Zinkpyrithion ist auch zur Behandlung von Psoriasis und Haarschuppenkrankheit durch Inhibierung des übermäßigen Zellwachstums, das diese Zustände charakterisiert, eingesetzt worden. Die Anwendung einer Zinkchloridlösung vor und nach einer UV-Bestrahlung von haarlosen Mäusen verminderte die Anzahl der sonnenverbrannten Zellen in der Epidermis und wurde 1976 als eine erfolgreiche topische Behandlung von basalen Zellkarzinomen bei menschlichen Patienten beschrieben. Eine Erythromycinzink-Lotion ist sebounterdrückend und potentiell günstig für einen Aknepatienten.

**[0005]** Lippenherpes tritt bei 50 % der Bevölkerung auf, während genitale Herpes jetzt eine der üblichsten venerischen Erkrankungen ist. Zinksalze inhibieren irreversibel die Herpesvirus-Replikation in vitro und sind bei der Behandlung von Herpesinfektionen in vivo wirksam. Zinkionen inhibieren irreversibel die Glycoproteinfunktionen des Herpes-simplex-Virus (HSV) durch eine Anhäufung in den Sulfhydrylgruppen von Glycoprotein B in der Virusmembran, wodurch die DNA-Synthese blockiert wird. Bezüglich des nah verwandten Rhinovirus besteht die Theorie, daß sich in der Membran auch freie Zinkionen absondern, wodurch die Virusbindung an ICAM-Rezeptorstellen in der Schleimhaut inhibiert wird. Andere nah verwandte Viren können in ähnlicher Weise durch Zinkionen beeinträchtigt werden. Das US-Patent Nr. 5545673 zeigt in vitro einen Nachweis dafür, daß eine HIV-Infektiosität vermindert oder vollständig beseitigt wurde, wenn konzentrierte Viruszüchtungen während 2 Stunden mit 1–1,5 % Zinkacetat inkubiert wurden. HSV zeigt eine deutliche Homologie zum *Varicella-zoster-Virus*. Man hält den Ausbruch von Herpes zoster für häufiger bei älteren Personen, nicht wegen einer Immundysfunktion sondern wegen einer verlangsamteten Mobilisierung des Immunsystems. Daraus folgt, daß eine rasche Behandlung mit einem Zinksalz extrem günstig wäre, da sie unabhängig von der Aktivierung des Immunsystems die Virusbelastung deutlich herabsetzen würde.

**[0006]** Zinksalzlösungen, die auf herpetische Verlet-

zungen aufgetragen werden, vermindern die Virusbelastung und verbessern deutlich die Heilungsgeschwindigkeiten, wodurch die Herpes Symptome beim Heilungsvorgang gelindert werden. Eine topische Langzeitanwendung von Zinksalzlösungen scheint Rückfälle von genitalen herpetischen Verletzungen zu vermindern oder zu beseitigen und ein postherpetisches Erythem in vielgestaltiger Form zu verhindern. Es wurde angenommen, daß die Verabreichung einer hohen Konzentration (verglichen mit den Zinkionenmengen in natürlichem Gewebe und natürlicher Körperflüssigkeit) des virustötenden Mittels an der Infektionsstelle das rückläufige Ausbreiten des Virus entlang der betroffenen Ganglien verhindern kann.

**[0007]** In zahlreichen Untersuchungen wurde gezeigt, daß Zinkoxid die Heilung sowohl chronischer als auch akuter Wunden beschleunigt. Dieser Effekt kann teilweise auf die Stimulierung von epidermalen Basalzellen, wie bei Mäusen festgestellt wurde, und teilweise auf den erhöhten insulinähnlichen Wachstumsfaktor-1 und mRNS (Boten-RNS), wie in Granulationsgewebe von Wundverdickungen bei Hauschweinen festgestellt wurde, zurückzuführen sein. Zinkpasteverbände, die anorganische Zinkverbindungen, wie Zinksulfat und Zinkoxid enthalten, waren lange Zeit eine Standardbehandlung von Venostasegeschwüren. Es wurde gezeigt, daß Zinkchloridpaste bei der Wundexzision und der Bildung von Granulationsgewebe an chronischen Beingeschwüren wirksam ist. Es hat sich gezeigt, daß Zinkoxid die Reinigung und Reepithelisierung von Beingeschwüren fördert sowie Infektionen und eine Verschlechterung von Geschwüren vermindert.

**[0008]** Leider kann eine topische Anwendung einige Zinklösungen schmerzhaft oder reizende Nebenwirkungen hervorrufen, wenn nicht sehr geringe Konzentrationen angewandt werden. Zinksulfatlösungen von 0,2 bis 1 % können starke Reizungen und unangenehme Trockenheit verursachen sowie bei zirkulärer Anwendung einen Brechreiz stimulieren.

**[0009]** Berichte von Hautreizung bei Modellen einer tierischen Hautabschürfung, bei denen die Wundheilung untersucht worden ist, zeigen das Folgende: 1%iges wäßriges Zinkchlorid ist stark reizend; 20%iges wäßriges Zinkacetat ist etwas weniger reizend; 20%ige Zinkoxidsuspension, 1%iges wäßriges Zinksulfat und 20%ige Zinkpyrithionsuspension sind nicht offenkundig reizend. Die weniger reizenden Zinksalze, wie Zinkoxid (das in Wasser nur wenig löslich ist), waren bezüglich der Stimulierung der epidermalen Heilung nur marginal wirksam, verglichen mit den stärker reizenden und besser wasserlöslichen Zinksalzen.

**[0010]** Ferner ist es interessant festzustellen, daß in anderen Untersuchungen die Zinklösungen, insbe-

sondere Zinksulfat, beim Auftragen auf die Haut keine konstanten lokalen Konzentrationsniveaus aufrechterhalten, wie es bei Zinkoxid der Fall ist. In diesen Untersuchungen wird das Zink nicht langsam solubilisiert, um in freier Lösung ein konstantes Niveau für die Absorption bereitzustellen. Dies zeigt, daß ein Zinkpräparat, das in einer minimal reizenden Formulierung, die eine kontrollierte Absorption erlaubt, eine höhere Konzentration an solubilisiertem Zink zur Verfügung stellt, von großem klinischen Wert wäre.

**[0011]** Zusammensetzungen für die Behandlung verschiedener Hautreizungen sind gleichfalls bekannt, einschließlich Zink und andere Stoffe. Solche sind beispielsweise in den folgenden US-Patenten beschrieben:

– Das US-Patent 4937234 beschreibt eine pharmazeutisch verträgliche Zusammensetzung, die Mineralstoffe (z. B. Zn) in einer biologisch wirksamen Form bereitstellt, und zwar durch Einbringen gewisser Aminosäuren (siehe Spalte 2, Zeilen 56 bis 59), wobei die molare Menge des sauren Mineralsalzes (z. B. von Zinkgluconat) zur Aminosäure (z. B. Lysin) 0,05 m : 1,0 m bis etwa 1,0 m : 0,05 m beträgt und eine Neutralisierung auf einen pH-Wert von 6 bis 8 erfolgt ist. von Zinkoxid wird nur erwähnt, daß es nicht wasserunlöslich sei. Im Beispiel 13 wird das Zinkoxid durch Zugabe von Ascorbinsäure in Wasser solubilisiert. Es können verschiedene Hautreizungen geheilt werden.

– Das US-Patent Nr. 4711780 beschreibt eine Zusammensetzung zum Behandeln von Oberflächenepithel, um die Epithelregenerierung zu fördern. Die Zusammensetzung enthält ein Gemisch aus einem Zinksalz, Vitamin C und einer Schwefelaminosäure. Zinkoxid wird nicht angegeben. von der Zusammensetzung wird gesagt, daß sie bei der Behandlung einer großen Anzahl von Zuständen nützlich sei, z. B. von Zuständen der Haut, wie Verbrennungen, Schnitten, Fieberblasen, Gifffeu, Sandflohissen, Windelausschlag, genitalen Herpesblasen und Sonnenbrand. In Abhängigkeit vom Ort der Behandlung eignet sich die Zusammensetzung in verschiedenen Formen, z. B. mit Wasser, Öl oder Gel als Träger, in Form eines Sprühmittels, eines Puders oder eines mit einem Medikament imprägnierten Verbands.

– Das US-Patent Nr. 5582817 beschreibt eine Zusammensetzung zum Behandeln verschiedener Hauterkrankungen (siehe Spalte 6, Zeilen 48 bis 58). Die Zusammensetzung enthält ein Zinksalz, einen Zinkkomplex oder ein Salz eines Zinkkomplexes. Der Komplex oder das Salz hiervon kann auf einer Zinkverbindung und einer Aminosäure beruhen. Es wird Zinkoxid erwähnt und nur als ein "relativ unlösliches Metallsalz" verwendet. Die gleichzeitige Benutzung eines Solubilisierungsmittels wird nicht beschrieben. Es ist angegeben, daß die Zusammensetzung eine unerwartete Wirkung beim Induzieren von Metallothionein und

Unterdrücken der Bildung von Sonnenbrandzellen durch UV-Strahlen aufweist.

– Das US-Patent Nr. 5708023 beschreibt eine Zusammensetzung zum Auftragen auf eine Oberfläche (z. B. der Haut) mit einem Gehalt an einem die Reizung inaktivierenden Mittel und einer Substanz, die verhindert, daß sich das die Reizung inaktivierende Mittel an die Oberfläche bindet. Es können auch pharmazeutisch verträgliche kationische Stoffe verwendet werden, um Bindungsstellen zu blockieren, z. B. Kationen von relativ löslichem Zink und Zinksalzen (z. B. von Zinkgluconat, Zinkacetat und Zinksulfat). Beispiele für andere beschriebene pharmazeutisch verträgliche kationische Stoffe sind quartäre Ammoniumverbindungen, die ferner als solche definiert sind, welche Aminosäuren enthalten. Diese weitere Charakterisierung von quartären Ammoniumverbindungen ist aber ein Irrtum. Während quartäre Ammoniumverbindungen vier (4) Reste (von denen keiner Wasserstoff ist) an einem (1) Stickstoffatom gebunden haben, das dann eine positive (+) Ladung von 1 aufweist, liegt bei allen 21 natürlichen und biologisch wichtigen Aminosäuren die Struktur  $R-CH(NH_2)-COOH$  vor. Es ist klar, daß Aminosäuren die beschriebenen kationischen Stoffe nicht erfüllen. Beispiele von Reizungen, die für eine Behandlung geeignet sind, sind der HIV- und der Hepatitisvirus.

– Das US-Patent Nr. 5260066 beschreibt einen Kryogelverband (einen Verband mit einem PVA-haltigen Hydrogel), in dem ein therapeutisches Mittel, z. B. anorganische oder organische Zinksalze als antimikrobiell wirksame Stoffe, und Aminosäuren, wie Glycin, vorliegen. Zinkoxid ist nicht angegeben.

**[0012]** Viele existierende topische Formulierungen sind ungeeignet, da sie derartige lokale Reizungen hervorrufen, daß sie nur schwer toleriert werden. Andere lassen häufig eine ausreichende wirksame Konzentration an Zinkionen vermissen, und zwar aufgrund der geringen Löslichkeit von Zinkoxid in Abwesenheit geeigneter Solubilisierungsmittel. Ferner weisen vorhandene Formulierungen einen unangenehmen Geschmack auf und machen dadurch eine zirkumorale Anwendung unpraktikabel.

**[0013]** Die JP-A-158724 (Shishedo Co Limited) beschreibt die Zunahme der Löslichkeit von Zinkoxid mit Aminosäuren als Solubilisierungsmittel zum Herstellen von antimikrobiellen Zusammensetzungen für das Konservieren von Kosmetika gegen eine Verunreinigung durch Mikroorganismen.

**[0014]** Es wäre sehr wünschenswert, eine topische Zinkformulierung und eine Anwendungsmethode zur Verfügung zu haben, welche den Unzulänglichkeiten bestehender Behandlungen entgegenwirken.

Aufgabenstellungen und kurze Beschreibung der Erfindung

**[0015]** Eine Hauptaufgabe der vorliegenden Erfindung besteht darin, eine topische Zinkzusammensetzung für das Behandeln und Heilen von Hautwunden, -reizungen, -abschürfungen und dergleichen, einschließlich herpesartiger Verletzungen, zur Verfügung zu stellen.

**[0016]** Eine andere Aufgabe der Erfindung ist es, eine topische Zinkzusammensetzung bereitzustellen, die eine hochwirksame Konzentration von verfügbarem Zink liefert und Hautreizungen minimiert.

**[0017]** Eine andere Aufgabe der Erfindung besteht darin, eine topische Zinkzusammensetzung bereitzustellen, die eine ausgewählte Aminosäure enthält.

**[0018]** Eine andere Aufgabe der Erfindung ist es, ein Verfahren zum Behandeln von Haut mit einer topischen Zinkzusammensetzung, die eine ausgewählte Aminosäure enthält, zur Verfügung zu stellen.

**[0019]** Die erfindungsgemäße Zusammensetzung enthält (1) ein pharmazeutisch verträgliches Zinkoxid oder einen Komplex mit zweiwertigem Zink, (2) eine ausgewählte Aminosäure, vorzugsweise Glycin, und (3) eine pharmazeutisch verträgliche Grundlage, z. B. eine feste oder halbfeste Grundlage. Die Zinkverbindung liegt in der Grundlage zusammen mit einem großen Überschuß der Aminosäure (mit 2 bis 20 Moläquivalenten gegenüber dem Zink) vor, um eine Zusammensetzung mit einer hohen Zinkionenverfügbarkeit und einer minimalen Hautreizung bei topischer Anwendung bereitzustellen.

**[0020]** Die Zusammensetzung der vorliegenden Erfindung wird durch Aufbringen auf einen betroffenen Bereich der Hautoberfläche und Ausbreiten in der Form, daß die Zusammensetzung mit diesem Bereich in Kontakt kommt und damit beschichtet wird, benutzt. Das Auftragen auf einen betroffenen Bereich kann nach Bedarf periodisch wiederholt werden, bis eine ausreichende Heilung erreicht ist. Die Zusammensetzung kann auch auf einen Okklusivverband oder einen Nichtokklusivverband aufgebracht werden. Wenn der Verband auf der Haut angeordnet ist, kontaktiert die Zusammensetzung die Haut, um den betroffenen Bereich zu heilen.

Detaillierte Beschreibung der gegenwärtig bevorzugten Ausführungsformen der Erfindung

**[0021]** Gemäß der vorliegenden Erfindung wurde gefunden, daß Zusammensetzungen mit einem Gehalt an einer Zinkverbindung, einer geeigneten Grundlage, z. B. einer Creme, einem Balsam, einer Lotion, einer wasserhaltigen Salbe oder dergleichen, und an gewissen Aminosäuren, wobei das Molver-

hältnis von Aminosäure zu Zink im Bereich von 2:1 bis 20:1 liegt, eine minimale Reizung hervorrufen, während ausreichend freie Zinkionen für die lokale Absorption in die Oberhaut sowie eine Zinkverfügbarkeit für die Virusinhibierung und das Heilen bereitgestellt werden. Die Zusammensetzung enthält etwa 1 mg bis etwa 20 mg Zink pro Gramm der Zusammensetzung.

**[0022]** Die Zinkverbindungen, die Kombination mit bestimmten Aminosäuren einsetzbar sind, können in irgendeiner der üblicherweise verwendeten Formen benutzt werden, z. B. als Sulfat, Chlorid, Acetat, Gluconat, Ascorbat, Citrat, Aspartat, Picolinat, Orotat und Transferrinsalze, sowie als Zinkoxid und Komplexe des zweiwertigen Zinks mit einer Aminosäure. Es wurde gefunden, daß mit Glycin solubiliertes Zinkoxid besonders bevorzugt ist.

**[0023]** Aminosäuren, die sich für den Zweck der vorliegenden Erfindung als nützlich erwiesen haben, sind Glycin, L-Lysin und D,L-Lysin.

**[0024]** Geeignete wertvolle Komplexe werden durch Umsetzen von Zinkoxid mit Monocarbonsäuren der genannten Aminosäuren hergestellt und haben die Zusammensetzung  $Zn(\text{Aminosäure})_2$ . Diese Komplexe sind wasserlöslich, insbesondere in Gegenwart eines Aminosäureüberschusses, setzen im wesentlichen das gesamte Zink als  $Zn^{2+}$ -Ionen in die wäßrige Lösung frei, sind nur minimal reizend, weil die Aminosäure die Reizwirkung des Zinks modifiziert, und haben einen sehr guten Geruch und Geschmack, was ein wichtiger Gesichtspunkt ist, da die Erfindung zirkumoral angewandt werden kann. Zur Bildung der vorgenannten Komplexe sind aber Aminosäuren, wie Asparagin- und Glutaminsäure, nicht zweckmäßig. Diese Aminosäuren sind Dicarbonsäuren. Bevorzugte Komplexe des zweiwertigen Zinks mit einer Aminomonocarbonsäure sind ein Zink-Glycin-Komplex der Formel  $Zn(C_2H_4NO_2)_2 \cdot nH_2O$ , in der n den Wert 1, 1½ oder 2 aufweist, in Kombination mit 0,3 bis 5,4 Gewichtsteilen wasserfreiem Glycin, sowie ein Zink-D,L-Lysin-Komplex der Formel  $Zn(C_6H_{13}N_2O_2)_2 \cdot 4H_2O$  in Kombination mit 0,35 bis 3,5 Gewichtsteilen wasserfreiem Glycin.

**[0025]** Geeignete Verbindungen für die Grundlage können Komponenten enthalten, die aus einem breiten Bereich von pharmazeutisch verträglichen Stoffen, wie sie auf dem Gebiet der Herstellung von topischen festen oder halbfesten Formulierungen bekannt sind, ausgewählt sind, z. B. Cremes, Feuchtigkeitscremes, Lotionen, Emollientien, Balsame und dergleichen. Eine derartige Grundlagenformulierung kann, ohne darauf beschränkt zu sein, gereinigtes Wasser, Sonnenblumenöl, Stearinsäure, Kakaobutter, Monoglycerylstearat, Stearinsäuretriglycerid, Stearylalkohol, Aloe-barbadensis-Gel, Jojobaöl,  $\alpha$ -Tocopherylacetat (Vitamin E), Karottenextrakt, Jas-

minextrakt, Kamillenextrakt, Ringelblumenextrakt, Rotkleeblütenextrakt, Methylparaben, Propylparaben, Karamel, Retinylpalmitat und Duftöl.

**[0026]** Es ist wichtig, daß keine Komponente einer solchen Grundlagenformulierung ein Potential für eine starke Chelatbildung mit Zinkionen aufweist, weil die Anwesenheit einer solchen Verbindung die Zinkionen inaktiviert, welche den gewünschten physiologischen Vorteil der Verfügbarkeit für den Enzymeinsetz bieten, um die Gewebswucherung und die Heilung sowie die Antivirusaktivität zu verbessern. Die chemischen Prinzipien, nach denen die Chelatierung von Metallionen durch organische Verbindungen verläuft, sind derart gut bekannt, daß ein Fachmann auf dem vorliegenden Gebiet durch visuelle Prüfung einer geschriebenen chemischen Struktur bestimmen kann, ob eine gegebene chemische Verbindung das Potential für eine starke Chelatisierung von ionischem Zink aufweist oder nicht (unter Berücksichtigung von Änderungen des pH-Werts, welche durch die Grundlage verursacht werden können). Beispielsweise ist es gut bekannt, daß verschiedene Strukturen, wie jene von Citronensäure, Weinsäure, 8-Hydroxychinolin, o-Phenanthrolin und Ethylendiamintetraessigsäure (EDTA) hinsichtlich Struktur und Elektronen eine derartige Konfiguration aufweisen, daß sie sehr enge, d.h. hochstabile Chelatkomplexe mit Zinkionen bilden. Somit sind jegliche Strukturen, die Analoge der vorgenannten stark chelatisierenden Verbindungen darstellen, oder irgendwelche anderen Vertreter solcher Verbindungen bei der Formulierung der Grundlage zu vermeiden.

**[0027]** Die erfindungsgemäßen Zusammensetzungen sind auch für eine Anwendung auf der Haut mittels einer/eines okklusiven oder nichtokklusiven Binde oder Verbands geeignet. Die Zusammensetzungen der Erfindung können sich in üblicherweise auf einer Binde als Träger befinden. Wenn die Binde über der zu behandelnden Fläche auf der Haut angeordnet ist, kommt die Zusammensetzung mit der Haut in Kontakt und wirkt dort in dergleichen Weise, wie oben bezüglich der direkt aufgetragenen Zusammensetzungen beschrieben wurde.

**[0028]** Somit umfassen zinkhaltige Zusammensetzungen, die gemäß der vorliegenden Erfindung hergestellt worden sind, pharmazeutisch verträgliches Zinkoxid und eine ausgewählte Aminosäure. Die Zusammensetzungen haben einen sehr angenehmen Geruch, modifizieren die Reizwirkung des Zinks und geben ionisches Zink in eine halbwäßrige Lösung und/oder in eine Suspension mit Konzentrationen frei, von denen berechnet wurde, daß sie in der Größenordnung des Eintausendfachen der normalen Zinkmenge im Blut liegen. Der sehr hohe Konzentrationsgradient zwischen dem verfügbaren ionischen Zink an der epithelialen Oberfläche und den Zinkkonzentrationen im Blut und in der Gewebeflüssigkeit,

verbunden mit der Wirkung der Komponenten von Cremes, Balsamen, Salben usw. (bezüglich des Erleichterns der Durchdringung der Zinkionen durch die Epithelschicht), führt zu den starken Antiviruseigenschaften und verbesserten Wundheilungseigenschaften des Zinks, das zur Verfügung gestellt wird, wo diese Eigenschaften erforderlich sind, um die Haut wirksam zu behandeln.

**[0029]** Die folgenden Beispiele erläutern Zusammensetzungen der Erfindung und Verfahren zum Herstellen von Formulierungen zur topischen Anwendung.

#### BEISPIEL 1

##### Zinkhaltige Feuchtigkeitscreme mit Vitamin E und Kakaobutter

**[0030]** Es wurde eine Grundlage für eine Feuchtigkeitscreme hergestellt, die folgende Bestandteile enthielt: Gereinigtes Wasser, Sonnenblumenöl, Stearinsäure, Kakaobutter, Monoglycerystearat, Stearinsäuretriglycerid, Stearinalkohol, Aloe-barbadensis-Gel, Jojobaöl,  $\alpha$ -Tocopherylacetat (Vitamin E), Karottenextrakt, Jasminextrakt, Kamillenextrakt, Ringelblumenextrakt, Rotkleeblütenextrakt, Methylparaben, Propylparaben, Karamel, Retinylpalmitat und Duftöl. Die Grundlagenbestandteile wurden im Hinblick auf den Zweck, eine Feuchtigkeitscreme bereitzustellen, in üblichen Mengen eingesetzt. Ein Gemisch aus 0,440 g Zinkoxid und 4,05 g wasserfreiem Glycin wurde in 6,8 g gereinigtem Wasser durch Erhitzen in einem Pyrex-Becher auf 160 °F in einem 750 Watt-Mikrowellenofen erhitzt. Die klare heiße Lösung wurde zu 115 g der Cremegrundlage gegeben und gründlich bis zu einer weichen undurchsichtigen Creme gemischt, die 0,279 %  $Zn^{2+}$  enthielt. Das Produkt war annehmbar hinsichtlich Konsistenz, Geruch und Adstringenz, ohne bei der Anwendung Reizwirkungen hervorzurufen.

**[0031]** In einem Wirksamkeitstest gegen den Herpes-simplex-Virus (HSV), Type 1, wurde eine an der Lippe (an der unteren Mundlippe) sich entwickelnde Lippenherpes bei einer Person, von der bekannt war, daß sie an einer speziellen Stelle der Unterlippe an einem wiederkehrenden HSV leidet, innerhalb von 2 Stunden nach dem Ausbruch der typischen prodromalen Symptome (d.h. Empfindlichkeit, Erythem, leichtes Ödem, Jucken) durch manuelles Auftragen von etwa 50 mg der Creme auf die sich entwickelnde Schädigung behandelt. Eine Erleichterung der Symptome trat innerhalb von Minuten ein. Der Cremeauftrag wurde 16 Stunden lang alle 3 bis 4 Stunden wiederholt. Die Behandlung wurde abgekürzt, weil zu dieser Zeit die Symptome verschwunden waren. Anschließend entwickelte sich in 24 Stunden eine kleine schmerzlose offene Schädigung, die rasch zurückging.

#### BEISPIEL 2

##### Zinkhaltige Aloe-vera-Salbe

**[0032]** 35,5 g Aloe-vera-Salbengrundlage (mit Wasser, Glycerystearat, PEG-100-Stearat, Glycerin, Aloe-vera-Gel, Magnesiumaluminiumsilicat, PEG-150-Distearat, Stearylalkohol, Quaternium 15, Duftöl, Diazolidinylharnstoff und Methylparaben) wurden mit 0,187 g Zinkoxid und 1,73 g Glycin, gelöst in 2,9 g gereinigtem Wasser, bei 160 °F in einer kleinen Pyrex-Schale zusammengegeben. Die gerührte Masse wurde auf 110 bis 115 °F erwärmt. An diesem Punkt konnte das Gemisch mit einem Gummispatel gleichmäßig zu einer weichen, durchsichtigen Salbe gemischt werden. Der Zinkgehalt des Produkts betrug 0,37 %. Das Produkt war annehmbar hinsichtlich Geruch, Konsistenz und Adstringenz, ohne bei der Anwendung Reizwirkungen zu verursachen.

#### BEISPIEL 3

##### Vitamin-E-Salbe mit Zink

**[0033]** 45,4 g Vitamin-E-Salbengrundlage mit Petrolatum, Isopropylmyristat,  $\alpha$ -Tocopherylacetat (Vitamin-E-acetat), Candelillawachs, Cetylalkohol, Retinylpalmitat (Vitamin-A-palmitat), Lecithin und natürlichem Duftstoff wurde mit 0,180 g Zinkoxid und 1,67 g Glycin (gelöst in 2,8 g gereinigtem Wasser bei 160 °F) in einer kleinen Pyrexschale zusammengegeben und durch kräftiges Rühren mit einem Gummispatel zusammengerührt. Das Produkt war eine weiche, blaßgelbe und leicht durchsichtige Salbe. Der Zinkgehalt des Produkts betrug 0,29 %. Das Produkt war hinsichtlich Konsistenz, Duft und Adstringenz annehmbar, ohne bei der Anwendung Reizwirkungen hervorzurufen.

#### BEISPIEL 4

##### Balsam mit Aloe-vera und Vitamin E sowie mit Zink

**[0034]** 60 g einer Grundlage aus einem Aloe-vera-Extrakt und Tocopherol (Vitamin E), enthaltend Liliweißgel, Paraffin, Bienenwachs, Panthenol, Schibutter, Squalen, Olivenöl, Kopaivaöl, Kukuinußöl, Babassuöl, Octylmethoxycinnamat (Sonnenschutz), Safloröl, Soyaöl und Duftstoff, wurden mit 0,243 g Zinkoxid und 2,24 g glycin (gelöst in 3,76 g gereinigtem Wasser bei 160 °F) in einer kleinen Pyrexschale zusammengegeben und durch kräftiges Rühren mit einem Gummispatel gemischt. Das Produkt war ein blasser, weicher, leicht durchsichtiger Balsam. Der Zinkgehalt des Produkts betrug 0,29 %. Das Produkt war hinsichtlich Konsistenz, Geruch und Adstringenz annehmbar, ohne bei der Anwendung Reizwirkungen zu verursachen.

**Patentansprüche**

1. Feste oder halbfeste Zusammensetzung zur topischen Auftragung auf die Haut für die Freigabe von Zink aus der Zusammensetzung auf die Haut, auf welche die Zusammensetzung aufgetragen wird, wobei die Zusammensetzung einen pharmazeutisch verträglichen Trägergrundstoff Zinkoxid und gegebenenfalls eine oder mehrere zusätzliche Zinkverbindungen sowie mindestens eine Aminosäure enthält, **dadurch gekennzeichnet**, daß die Aminosäure in einer Menge von 2 bis 20 Moläquivalenten bezüglich Zink in der Zusammensetzung vorliegt, die Zusammensetzung 1 bis 20 mg Zink pro Gramm der Zusammensetzung umfaßt sowie ein oder mehrere feste oder halbfeste topische Stoffe in dem Trägergrundstoff enthalten sind, wobei das Zink des Zinkoxids und die mindestens eine zusätzliche Zinkverbindung, welche gegebenenfalls anwesend ist, eine modifizierte Reizwirkung aufweist, so daß die Hautreizung minimal ist, und wobei die Zusammensetzung eine wirksame Konzentration von freien Zinkionen zur lokalen Absorption sowie eine Zinkverfügbarkeit für eine virale Inhibierung und den Heilvorgang bereitstellt.

2. Zusammensetzung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß die mindestens eine Aminosäure eine Aminomonocarbonsäure ist, die mit dem Zinkoxid einen Komplex bilden kann.

3. Zusammensetzung nach Anspruch 2, dadurch gekennzeichnet, daß der Komplex ein Zink-Glycin-Komplex mit der Formel  $\text{Zn}(\text{C}_2\text{H}_4\text{NO}_2)_2 \cdot n\text{H}_2\text{O}$ , worin n den Wert 1, 1 ½ oder 2 bedeutet, in Verbindung mit 0,3 bis 5,4 Gewichtsteilen wasserfreiem Glycin ist.

4. Zusammensetzung nach Anspruch 2, dadurch gekennzeichnet, daß der Komplex ein D,L-Lysin-Komplex mit der Formel  $\text{Zn}(\text{C}_6\text{H}_{13}\text{N}_2\text{O}_2)_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$  in Verbindung mit 0,35 bis 3,5 Gewichtsteilen wasserfreiem Glycin ist.

5. Zusammensetzung nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, daß mindestens eine Aminosäure Glycin, L-Lysin, D,L-Lysin oder eine Kombination dieser Stoffe ist.

6. Zusammensetzung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß mindestens eine Aminosäure Glycin ist.

7. Zusammensetzung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß die mindestens eine zusätzliche Zinkverbindung Zink-(Aminosäure)<sub>2</sub> ist und die Aminosäure Glycin, L-Lysin, D,L-Lysin oder eine Kombination dieser Stoffe ist.

8. Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 1 bis 7, dadurch gekennzeichnet, daß der Trägergrundstoff eine Creme, ein Balsam, ein Gel, eine Salbe, ein Emolliens oder eine Lotion ist.

9. Hautverband oder Hautbinde, gekennzeichnet durch die Anwesenheit einer Zusammensetzung nach einem der vorstehenden Ansprüche.

10. Verwendung einer Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 1 bis 8 bei der Herstellung eines Arzneimittels, eines Verbands oder einer Binde zum Behandeln von kutanen Wunden, Reizungen, Verletzungen oder Abschürfungen.

Es folgt kein Blatt Zeichnungen