



PCT

WELTORGANISATION FÜR GEISTIGES EIGENTUM  
Internationales Büro

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

<p>(51) Internationale Patentklassifikation <sup>6</sup> : A61K 7/00, 7/48</p>	<p>A1</p>	<p>(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: WO 95/05144  (43) Internationales Veröffentlichungsdatum: 23. Februar 1995 (23.02.95)</p>
<p>(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/DE94/00943 (22) Internationales Anmeldedatum: 12. August 1994 (12.08.94)  (30) Prioritätsdaten: P 43 27 679.2 13. August 1993 (13.08.93) DE  (71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten ausser US): LAN- CASTER GROUP AG [DE/DE]; Ludwig-Bertram-Strasse 8+10, D-67059 Ludwigshafen (DE).  (72) Erfinder; und (75) Erfinder/Anmelder (nur für US): ZASTROW, Leonhard [DE/MC]; 34, quai des Sanbarbani, Edenstar, MC-98000 Monaco (DE). GOLZ, Karin [DE/DE]; Florastrasse 39, D-13137 Berlin (DE). STANZL, Klaus [DE/DE]; Im Eschbach 9d, D-56323 Waldesch (DE).  (74) Anwälte: WALTER, Wolf-Jürgen usw.; Normannenstrasse 1- 2, D-10367 Berlin (DE).</p>	<p>(81) Bestimmungsstaaten: AU, BR, BY, CA, CZ, FI, HU, JP, KR, NO, NZ, PL, SK, US, europäisches Patent (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE).  Veröffentlicht <i>Mit internationalem Recherchenbericht.</i></p>	
<p>(54) Title: FUNCTIONAL OXYGENATED COMPOSITION CONTAINING PHOSPHOLIPIDS AND FLUOROCARBON</p>		
<p>(54) Bezeichnung: FUNKTIONELLES SAUERSTOFFHALTIGES PRÄPARAT ENTHALTEND PHOSPHOLIPIDE UND FLUORCAR- BON</p>		
<p>(57) Abstract</p>		
<p>A composition contains certain nutrients, active and protective substances, as well as an oxygen carrier. Also disclosed is a process for preparing this composition and its use. The invention solves the problem of preparing skin care compositions with a high oxygen content which also contain further nutrients, active and/or protective substances at a reduced cost. The new functional oxygenated composition consists of (a) phospholipids and oxygen-loaded fluorocarbon or fluorocarbon mixtures. The proportion of fluorocarbon lies in the 0.2 to 100 % by weight/volume range. The lipid fraction contains 30 to 99 % by weight phosphatidylcholine in the form of asymmetric lamellar aggregates. The disclosed composition also consists of (b) a product obtained by gentle disintegration of suspensions or dispersions of cells of plant substances, bacteria or yeasts by ultrasonic and/or high-pressure homogenisation under up to 25 MPa; and (c) a cosmetic or dermatological carrier suitable for use on the skin. This composition is based for its oxygen content on the synergy between fluorocarbons and the disintegration products.</p>		
<p>(57) Zusammenfassung</p>		
<p>Die Erfindung betrifft ein Präparat, das bestimmte Nähr-, Wirk- und Schutzstoffe enthält sowie einen Sauerstoffträger, und sie betrifft ein Verfahren zur Herstellung dieses Präparates und dessen Verwendung. Die Erfindung löst das Problem, Hautpräparate mit sowohl hohem Sauerstoffgehalt als auch einem Gehalt an weiteren Nähr-, Wirk- und/oder Schutzstoffen bei gleichzeitiger Kostensenkung bereitzustellen. Das neue funktionelle sauerstoffhaltige Präparat besteht aus a) Phospholipide und mit Sauerstoff beladenes Fluorcarbon oder Fluorcarbongemisch, wobei der Anteil an Fluorcarbon im Bereich von 0,2 bis 100 % Gewicht/Volumen liegt, mit einem Phosphatidylcholingehalt der Lipidfraktion von 30 bis 99 Gewichts-%, in Form von asymmetrischen lamellaren Aggregaten, b) einem durch schonenden Aufschluß mittels Ultraschall und/oder Hochdruckhomogenisierung bis 25 MPa von Suspensionen oder Dispersionen von Zellen pflanzlicher Stoffe, Bakterien oder Hefen erhaltenen Aufschlußprodukt, und c) einem für die Anwendung auf der Haut geeigneten kosmetischen oder dermatologischen Trägerstoff. Das Präparat basiert hinsichtlich seines Sauerstoffgehaltes auf einem Synergismus zwischen Fluorcarbonen und den Aufschlußprodukten.</p>		

### LEDIGLICH ZUR INFORMATION

Codes zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

AT	Österreich	GA	Gabon	MR	Mauretanien
AU	Australien	GB	Vereinigtes Königreich	MW	Malawi
BB	Barbados	GE	Georgien	NE	Niger
BE	Belgien	GN	Guinea	NL	Niederlande
BF	Burkina Faso	GR	Griechenland	NO	Norwegen
BG	Bulgarien	HU	Ungarn	NZ	Neuseeland
BJ	Benin	IE	Irland	PL	Polen
BR	Brasilien	IT	Italien	PT	Portugal
BY	Belarus	JP	Japan	RO	Rumänien
CA	Kanada	KE	Kenya	RU	Russische Föderation
CF	Zentrale Afrikanische Republik	KG	Kirgisistan	SD	Sudan
CG	Kongo	KP	Demokratische Volksrepublik Korea	SE	Schweden
CH	Schweiz	KR	Republik Korea	SI	Slowenien
CI	Côte d'Ivoire	KZ	Kasachstan	SK	Slowakei
CM	Kamerun	LI	Liechtenstein	SN	Senegal
CN	China	LK	Sri Lanka	TD	Tschad
CS	Tschechoslowakei	LU	Luxemburg	TG	Togo
CZ	Tschechische Republik	LV	Lettland	TJ	Tadschikistan
DE	Deutschland	MC	Monaco	TT	Trinidad und Tobago
DK	Dänemark	MD	Republik Moldau	UA	Ukraine
ES	Spanien	MG	Madagaskar	US	Vereinigte Staaten von Amerika
FI	Finnland	ML	Mali	UZ	Usbekistan
FR	Frankreich	MN	Mongolei	VN	Vietnam

Funktionelles Sauerstoffhaltiges Präparat enthaltend Phospholipide und Fluor carbon:

### Beschreibung

Die Erfindung betrifft ein Präparat, das bestimmte Nähr-, Wirk- und Schutzstoffe enthält sowie einen Sauerstoffträger. Es betrifft weiterhin ein Verfahren zur Herstellung dieses Präparates und dessen Verwendung.

Es ist bekannt, bestimmte Wirkstoffe aus Pflanzen oder auch aus Hefen zu gewinnen und sie in der Kosmetik oder Dermatologie einzusetzen. Dazu gehören u.a. Proteine wie Superoxid-dismutase (DE-OS 2417508; EP-A-19474). Es ist auch bereits vorgeschlagen worden, pflanzliche Inhaltsstoffe in Liposomenstrukturen zu verkapseln und auf die Haut aufzubringen.

Ferner sind kürzlich kosmetische und dermatologische Produkte vorgeschlagen worden, die mit Hilfe mit Phospholipiden mit hohem Phosphatidylcholingehalt und Fluorcarbonen neuartige asymmetrische lamellare Strukturen ausbilden und dabei hohe Sauerstoffgehalte in die oberen Hautschichten infolge guter Penetrationseigenschaften einbringen können. Fluorcarbon sind synthetische Produkte, deren Herstellung erhebliche Kosten verursacht und die zur besseren Wirksamkeit in Mengen von 10 bis 40 % in kosmetischen Zubereitungen enthalten sein können.

Der Erfindung liegt die Aufgabe zugrunde, Hautpräparate mit sowohl hohem Sauerstoffgehalt als auch einem Gehalt an weiteren Nähr-, Wirk- und/oder Schutzstoffen bei gleichzeitiger Kostensenkung bereitzustellen.

Erfindungsgemäß besteht das neue funktionelle sauerstoffhaltige Präparat aus

a) Phospholipide und mit Sauerstoff beladenes Fluorcarbon oder Fluorcarbongemisch, wobei der Anteil an Fluorcarbon im Bereich von 0,2 bis 100 % Gewicht/Volumen liegt, mit einem Phosphatidylcholingehalt der Lipidfraktion von 30 bis 99 Gewichts-%, in

Form von asymmetrischen lamellaren Aggregaten,  
b) einem durch schonenden Aufschluß mittels Ultraschall und/oder Hochdruckhomogenisierung bis 25 MPa von Suspensionen oder Dispersionen von Zellen pflanzlicher Stoffe, Bakterien oder Hefen erhaltenen Aufschlußprodukt, und  
c) einem für die Anwendung auf der Haut geeigneten kosmetischen oder dermatologischen Trägerstoff.

Es wurde überraschenderweise gefunden, daß bei gleichzeitigem Vorhandensein von asymmetrischen lamellaren Aggregaten aus Fluorcarbonen und Phospholipiden mit hohem Phosphatidylcholingehalt einerseits und andererseits mit von diesen Aggregaten getragenen Aufschlußprodukten von Zellen pflanzlicher Stoffe oder Hefen eine Sauerstoffmenge in den Aggregaten vorliegt, die höher ist, als die durch den Fluorcarbongehalt und die damit einzustellende kritische Löslichkeitstemperatur zu erwarten ist. Dieser synergistische Effekt ermöglicht eine Verringerung des Fluorcarbongehaltes bei gleichzeitiger Einführung nützlicher Nähr-, Wirk- und Schutzstoffe aus dem Aufschluß der pflanzlichen und Hefezellen.

Bei dem Präparat werden als pflanzliche Stoffe vorteilhaft Grünalgen, Samen, Körner, Rinden, Pflanzenextrakte eingesetzt, bei deren schonendem Aufschluß der Zellen solche Stoffe entstehen wie Proteine, Enzyme, Nukleinsäuren, Vitamine, Hormone, Fluoranoide, Flavanoide usw. Ein besonders vorteilhafter pflanzlicher Stoff für die erfindungsgemäße Präparation ist die Rinde des mexikanischen Hautbaumes, dessen Aufschlußprodukte noch nicht vollständig aufgeklärt sind, die jedoch in Kombination mit Fluorcarbonen oder Fluorcarbongemischen überraschend hohe Sauerstoffgehalte und entzündungshemmende Wirkung in einer Präparation aufweisen.

Besonders wertvoll sind auch solche Kombinationen, bei denen hohe Säureanteile von solchen Säuren wie Fruchtsäuren, z.B. Äpfelsäure, Citronensäure, Weinsäure, Fumarsäure, Bernsteinsäure, Gluconsäure sowie Milchsäure mit Fluorcarbonen zu auf die Haut aufzubringenden Präparaten verarbeitet werden.

Ebenfalls wertvoll sind Kombinationen mit Vitaminen, wie

einem oder mehreren der Gruppe Vitamin A, Vitamin B, Vitamin C, Vitamin D, Vitamin E, Vitamin P sowie mit Flavonoiden, d.h. den pharmakologisch wirksamen Glycosiden der Flavone. Dazu gehören insbesondere auch die Bioflavonoide, die auch als Vitamin-P-Faktoren bezeichnet werden, z.B. Rutin, aber auch andere Flavonoide wie beispielsweise Flavonol, Chrysin, Galangin, Apigenin, Fisetin, Luteolin, Kämpferol, Quercetin, Morin und deren Derivate in Form biologisch wirksamer Substanzen.

Erfindungsgemäß besonders wirksame Präparate sind auch solche, die zusätzlich zu dem erhöhten Sauerstoffgehalt Wirkstoffe in Form von Vitaminen mit den Vitaminkombinationen P-B-A oder A-E-C oder B-E-A enthalten.

Als Hefen sind für den Aufschluß besonders geeignet Bäckerhefen, Bierhefen, Weinhefen sowie Superoxiddismutase-angereicherte Hefen.

Als Bakterien sind für den Aufschluß besonders geeignet solche der Klasse Phycomycetes wie *Phytophthora cactorum*; Ascomycetes wie *Asperillus niger* K1, *Chaetomium globosum*, *Penicillium chrysogenum*; Basidiomycetes wie *Coniophora cerebella*, *Corticium confluens*; Deuteromycetes wie *Gloeosporium fructigenum*, *Fusarium oxysporum*, *Alternaria solani* usw. Die Aufzählung ist beispielhaft.

Zur Herstellung der asymmetrischen lamellaren Aggregate können eine Vielzahl von Fluorcarbonen eingesetzt werden, z.B. aliphatische geradkettige und verzweigte Fluoralkane, mono- oder bicyclische und gegebenenfalls fluoralkylsubstituierte Fluorcycloalkane, perfluorierte aliphatische oder bicyclische Amine, Bis-(perfluoralkyl)-Ethen, Perfluorpolyether oder deren Gemische. Besonders bevorzugt sind solche Fluorcarbone wie Perfluordecalin, F-Butyltetrahydrofuran, Perfluortributylamin, Perfluoroctylbromid, Bis-Fluor(Butyl)ethen oder Bis-Fluor(hexyl)ethen oder C<sub>6</sub>-C<sub>9</sub>-Perfluoralkane.

Dabei liegt der Anteil an Fluorcarbonen im Bereich von 20 bis 100 % w/v, vorzugsweise im Bereich von 40 bis 100 %. Ein besonders bevorzugter Bereich ist der von 70 bis 100 % w/v.

Unter dem hier verwendeten Begriff "Fluorcarbone" werden

perfluorierte oder hochfluorierte Kohlenstoffverbindungen oder Gemische verstanden, die in der Lage sind, Gase wie O<sub>2</sub> und CO<sub>2</sub> zu transportieren. Hochfluorierte Kohlenwasserstoffverbindungen sind im Sinne dieser Erfindung solche, bei denen die meisten Wasserstoffatome durch Fluoratome ersetzt sind, so daß bei weiterem Ersatz nicht notwendigerweise die Fähigkeit zum Gas-transport erhöht wird. Dies wird meist dann erreicht, wenn etwa bis zu 90 % der Wasserstoffatome durch Fluoratome ersetzt sind. Bevorzugt im Sinne der vorliegenden Erfindung sind Fluorcarbone, bei denen wenigstens 95 % der Wasserstoffatome ersetzt sind, bevorzugter 98 % und am bevorzugtesten 100 %.

Als Phospholipide werden natürliche Phospholipide wie Sojalecithin und Eilecithin, synthetische Phospholipide sowie auch hydrierte Lecithine, z.B. Phospholipone H oder teilhydrierte Phospholipide eingesetzt. Bei diesen Phospholipiden liegt der Gehalt an Phosphatidylcholin bei 30 bis 99 % und insbesondere bei 70 bis 90 %.

Neben Phosphatidylcholin können auch Lysolecithine im Konzentrationsbereich von 0,1 bis 10 Gew.-% und/oder geladene Phospholipide wie Phosphatidylethanolamin, n-Acetylphosphatidylethanolamin oder Phosphatidsäure im Konzentrationsbereich 0,1 bis 30 Gew.-% vorhanden sein.

Im Unterschied zu den bekannten wäßrigen Liposomen (Vesikel) tragen diese Phospholipid-stabilisierten Aggregate in ihrem Kern hydrophobe Fluorcarbone, die zum Transport von Sauerstoff befähigt sind. Ihre grenzflächenchemische Stabilisierung erfolgt primär durch eine Monolayer mit inverser Anordnung und gegebenenfalls ein sich daran anschließender Aufbau von Bilayer-Schichten. Wegen der Besonderheit ihrer strukturellen Anordnung werden diese neuartigen Aggregate als asymmetrische lamellare Sauerstoff-Carrier bezeichnet. Ihre außergewöhnliche kolloidchemische Stabilität ist vermutlich auf die lamellare Struktur und auf die Oberflächenladung der Aggregate zurückzuführen. Letztere ist auf die Auswahl geeigneter Phospholipide beziehungsweise deren Mischungen natürlicher wie auch synthetischer Provenienz zurückzuführen. In erster Linie

sind für eine vorteilhafte Wirkung in diesem Sinne Phospholipide, insbesondere Phosphatidylcholin im genannten Konzentrationsbereich von 30 bis 99 % in Verbindung mit Lysolecithinen der Konzentration von 0,1 bis 10 % und/oder geladenen Phospholipiden im Konzentrationsbereich 0,1 bis 30 Gew.-% verantwortlich. Die angesprochene Wirkung der Phospholipide wird durch entsprechende negative Zeta-Potentiale und durch die Messung von Ladungsdichten (bei Titration mit einem kationischen Polyelektrolyten) verifiziert. Wesentlich für den Einsatz der Fluorcarbon-Aggregate ist die Hautpenetration in Abhängigkeit von der kritischen Löslichkeitstemperatur der aus gewählten Fluorcarbone oder Fluorcarbongemische (s.a. DE-A-42 21 255).

Es kann auch eine wäßrige Fluorcarbonemulsion mit einem Gehalt an 1 bis 8 Masse-% eines nichtionogenen Tensids als Emulgator verwendet werden, für die ein besonders vorteilhafter Gehalt an Fluorcarbonen im Bereich von 40 bis 100 % (w/v), insbesondere 70 bis 100 % liegt. Als nichtionogenes Tensid können eingesetzt werden perfluorierte Imino-bis(polyoxyalkylene), Polyoxyethylen-Polyoxypropylen-Copolymere, ethoxylierte Sorbitanfettsäureester, nichtionogene ethoxylierte Fluortenside und/oder ethoxylierte Polypropylenglycole.

Ein besonders vorteilhaftes Aufschlußprodukt rührt aus einem Ultraschallaufschluß mit einer Ultraschall-Durchflußzelle her, bei der die Synotrode zu  $\frac{1}{2}$  bis  $\frac{3}{4}$  ihrer Länge in die Durchflußzelle hineinragt, der Winkel der Synotrode im Beschallungsgefäß im Bereich von 80,5 bis 88,5 ° liegt, das Verhältnis der Eintauchlänge der Synotrode (in mm) zum Beschallungsvolumen (in ml) auf einen Wert im Bereich von 1:1,1 bis 1:20 eingestellt ist und das Verhältnis von Eintauchlänge der Synotrode (in mm) zu dem Feststoffanteil des zu beschallenden Mediums (in Masse-%) im Bereich von 1:0,02 bis 1:2,2 liegt.

Die überraschende Wirkung der Kombination von asymmetrischen lamellaren Aggregaten und den Aufschlußprodukten pflanzlicher und Hefezellen ist besonders ausdrucksvoll beim Aufschluß von Superoxiddismutase-reichen Hefen, die ein hohen

Gehalt an Superoxiddismutase (SOD) liefern. Da SOD als Radikalfänger in der Haut wirkt und die Reaktion



katalysiert, ist es per se ein besonders vorteilhafter Bestandteil in kosmetischen oder dermatologischen Präparaten. Es können jedoch auch andere Radikalfänger verwendet werden, die sich zur Bindung freier Sauerstoffradikale eignen, beispielsweise Vitamin E, P.

Eine weitere vorteilhafte Präparation besteht darin, daß das pflanzliche Aufschlußprodukt aus Zellen des mexikanischen Hautbaumes hergestellt wird, wodurch ein besonders entzündungshemmendes sauerstoffreiches Produkt erhalten wird.

Die Erfindung betrifft auch ein Verfahren zur Herstellung des funktionellen sauerstoffhaltigen Präparates. Das Verfahren ist dadurch gekennzeichnet, daß

- (a) Suspensionen oder Dispersionen von Zellen pflanzlicher Stoffe, Bakterien oder Hefen durch schonende Ultraschallbehandlung und/oder Hochdruckhomogenisierung bis 25 MPa aufgeschlossen werden,
- (b) Phospholipide mit einem sauerstoffbeladenen Fluorcarbon oder Fluorcarbongemisch in wäßrigen Medium emulgiert werden, wobei der Fluorcarbonanteil im Bereich von 0,2 bis 100 % Gewicht/Volumen liegt und der Gehalt an Phosphatidylcholin 30 bis 99 Masse-% beträgt,
- (c) das Aufschlußprodukt von (a) mit der Emulsion (b) vermischt wird, und
- (d) die bei (c) erhaltenen asymmetrischen lamellaren Aggregate, die die Aufschlußprodukte (a) tragen, in einen für die Anwendung auf der Haut geeigneten Träger eingearbeitet werden. Dabei kann das Fluorcarbongemisch auch eine Fluorcarbonemulsion mit nichtionogenen Tensiden sein, wie oben näher ausgeführt.

Es ist besonders vorteilhaft, den Zellaufschluß durch Ultraschall nach dem in der DE-Patentanmeldung 42 41 154.8 beschriebenen Verfahren durchzuführen. Dieses Verfahren führt durch die besondere Anordnung der Synotrode in einer Ultra-



schall-Durchflußzelle zu einem rationellen und schonendem Aufschluß der Zellen und gewährleistet optimale Ausbeuten an nützlichem Aufschlußprodukten wie Proteinen, Vitaminen, Enzymen usw. Dabei können Feststoffkonzentrationen in den zu beschallenden Medium im Bereich von 0,5 bis 65 Masse-% vorliegen. Ein besonders vorteilhafter Synotrodenwinkel beträgt 85,3 °. Die Amplitude liegt vorzugsweise im Bereich von 20 bis 70.

Eine weitere Möglichkeit zum Aufschluß der Zellen besteht in der Hochdruckhomogenisierung, die bis zur Anwendung eines Druckes von etwa 25 MPa (etwa 250 atü) durchgeführt werden kann. Weiterhin ist es auch möglich, beide Verfahren in besonderen Fällen miteinander zu kombinieren.

Die Erfindung betrifft auch die Verwendung des funktionellen sauerstoffhaltigen Präparates mit den Inhaltsstoffen, wie sie oben beschrieben wurden, zur gleichzeitigen Versorgung der Haut mit hohen Sauerstoffgehalten und mit einem oder mehreren Stoff beziehungsweise Stoffen der Gruppe Nährstoffe, Wirkstoffe, Schutzstoffe und pharmazeutisch wirksame Stoffe. Diese Stoffe können für die Haut und/oder das darunter liegende Gewebe wirksam werden.

Entsprechende Formulierungen können mit einem für die kosmetische bzw. dermatologische Anwendung üblichen Träger zu Salben, Cremes, Lotionen, Wässern, alkoholischen Auszügen, Pasten, Pudern, Gelen, Tinkturen usw. zu Hautpflegemitteln, Sonnenschutzformulierungen mit UV-Absorbern, Bräunungsmitteln, nachfettenden After-Shaves, Reinigungs-lotionen und -ölen, verkapselten Radikalfängern, Formulierungen gegen Schwangerschaftsstreifen, Haar- und Haarbodenpflegemitteln, Ölbädern, Fitneß-Friktionen usw. verarbeitet werden.

Dazu können gegebenenfalls weitere pharmazeutisch wirksame Stoffe in die Formulierung eingebracht werden. Dazu gehören beispielsweise

pharmakologische Wirkstoffe in Form von dermatologischen systemischen Wirkstoffen, einschließlich Cytostatika, Cancero-statika, Immunmodulatoren und Vakzinen, insbesondere solche

der folgenden Gruppe: dermatologische Wirkstoffe, wie zum Beispiel Virustatika oder viruzide Arzneistoffe, Antimykotika, Heparine (z.B. Heparin-Calcium, Heparin-Natrium, niedermolekulare Heparine), Antibiotika, Corticoide, Antiinfektiosia, Aknewirkstoffe, Lokalanästhetika, Antiphlogistika, Antihistaminika oder Antipsoriatika;

systemische Wirkstoffe, wie zum Beispiel nichtsteroidale Analgetika/Antirheumatika (z.B. Diclofenac-Natrium, Diclofenac-Diethylaminsalz, Etofenamat, Flufenaminsäure, 2-Hydroxyethylsalicylat, Ibuprofen, Indomethacin, Piroxicam), Opiatrezeptor-Agonisten und -Antagonisten (z.B. Buprenorphin, Fentanyl, Pentazocin, Pethidin, Tilidin, Tramadol, Naloxon), Histaminantagonisten (z.B. Bamipinlactat, Chlorphenoxamin-HCl, Clemastinhydrogenfumarat, Dimetindenmaleat, Pheniraminhydrogenmaleat), Insuline, regulatorische Peptide und ihre Hemmstoffe (z.B. Hypophysenvorderlappenhormone und ihre Hemmstoffe, Hypophysenhinterlappenhormone, Hypothalamushormone), Sedativa/Hypnotika (z.B. Diazepam);

Wirkstoffe der Gruppe Cytostatika, Cancerostatika, Immunmodulatoren, Vakzine.

Ein bevorzugter dermatologischer Wirkstoff ist beispielsweise Rosmarinsäure oder ein anderer in Pflanzen vorkommender viruzider oder virustatischer Wirkstoff. Ein bevorzugter systemischer Wirkstoff ist beispielsweise ein niedermolekulares oder hochmolekulares Heparin, ein Oligopeptid oder ein Polypeptid.

Weitere bevorzugte Wirkstoffe sind Vitamine (E, A, B, C), Muramylpeptide, Doxorubicin, Gentamycin, Gramycidin, Dexamethason, Hydrocortison, Progesteron, Prednisolon bzw. davon abgeleitete Derivate und/oder Säure- bzw. Basenadditionssalze.

Den oben aufgeführten dermatologischen Wirkstoffen können erforderlichenfalls ein oder mehrere Anti-Oxidationsmittel hinzugesetzt werden.

Die Erfindung soll nachstehend durch Beispiele näher erläutert werden.

Beispiel 1Herstellung der Fluorcarbonemulsion

50 ml einer 10%igen wäßrigen Phospholipidlösung (Sojalecithin, 40 % Phosphatidylcholin (PC)) werden gemeinsam mit 80 g eines hochreinen, keine H-Atome enthaltenden Fluorcarbongemisches (90 % Perfluordecalin, 10 % F-Dibutylmethylamin, kritische Löslichkeitstemperatur 26 °C) mit einem Ultraschall-desintegrator unter Eiskühlung homogenisiert bis die Teilchengröße der Partikel einen mittleren Durchmesser von 244 nm aufweisen. Aus <sup>31</sup>P-NMR-Messungen ist anhand der typischen Signalbreite wie auch aus elektronenmikroskopischen Aufnahmen die lamellare Struktur der Aggregate aus Fluorcarbon und Phospholipid zu erkennen.

Die Aggregatdispersion läßt sich unproblematisch und ohne Beeinflussung ihrer Stabilität mit geeigneten Alkoholen (Ethanol, Propylenglycol, Glycerol) zum Zweck der Sterilisierung mischen. Ein Zusatz von 30 ml Ethanol erzeugt Keimfreiheit, wobei die resultierende Dispersion folgende Zusammensetzung aufweist:

62	% w/v Fluorcarbone
9,7	% Phospholipide
19	% Ethanol

Das Zeta-Potential von minus 61 mV belegt eine durch die Phospholipide erzeugte negative Oberflächenladung mit einer elektrostatischen Stabilisierung der Dispersion.

Herstellung des Aufschlußproduktes von Hefen

23,5 Masse-% Bäckerhefe  
10,0 Masse-% Glycerin  
5,5 Masse-% Propylenglycol  
q.s. destilliertes Wasser.

Das destillierte Wasser wird bei 5 bis 7 °C in einen Behälter vorgelegt. Unter Rühren wird die Hefe darin dispergiert. Danach werden das Glycerin und das Propylenglycol zu der Suspension hinzugesetzt.

Die homogene Hefesuspension wird mittels einer Pumpe

durch ein Ultraschall-Durchflußgerät geleitet und dort der Ultraschallbehandlung aufgesetzt. Dabei erfolgt ein schonender Zellaufschluß unter Gewinnung der aktiven Zellinhaltsstoffe (z.B. Proteine wie Zn + Cu-Superoxiddismutase; Vitamine wie Vitamin-B-Komplex, Vitamin A, Vitamin E. Die Parameter in der Zelle waren folgende:

Amplitude	55
Synotrodenwinkel	85,3 °
Durchflußgeschwindigkeit	1 l/h
Gesamtvolumen des Durchflußbehälters	550 ml
Synotrodenlänge im Gefäß	30 mm
Feststoffanteil	23,5 Masse-%
Aufschlußquote	95 - 99 %

Das Verhältnis von Synotrodenlänge : Volumen : Feststoffanteil betrug 1 : 18 : 0,8. Die Gesamtlänge der Synotrode betrug 50 mm. Das Verhältnis von Synotrodenlänge im Gefäß zur Gesamtlänge betrug daher 0,6.

#### Die Herstellung des kosmetischen Präparates

Die aufgeschlossene Hefesuspension wurde zentrifugiert. 30 % des Zentrifugates gelangen in die Fluorcarbonaggregate. Die Kombination wurde als Wirkstoffkomplex der O/W-Emulsion zugegeben.

#### O/W-Emulsion

##### Phase A:

Glycerylstearat	3,5 %
Stearinsäure	2,0 %
Cetylalkohol	2,0 %
Dimenthinocon	1,5 %

##### Phase B:

destillierte Wasser	q.s.
Carbomer	0,7 %
Propylenglycol	3,0 %
Konservierungsmittel	0,5 %

## Phase C:

TEA-Wirkstoffkomplex mit  
aufgeschlossener Hefe 10,0%

Die Phasen A und B wurden separat auf 75 °C erwärmt und homogen vermischt. Bei < 40 °C wurde der Wirkstoffkomplex unter Rühren zugegeben.

Beispiel 2

Anstelle des Hefe-Aufschlußproduktes aus Beispiel 1 wurde ein Aufschlußprodukt von Rinde des mexikanischen Hautbaumes hergestellt mit folgender Zusammensetzung

35 Masse-% Hautbaum, pulverisiert

5,0 Masse-% Glycerin

5,0 Masse-% Propylenglycol

q.s. destilliertes Wasser. Die Verarbeitung erfolgte bei 15 % in ähnlicher Weise wie in Beispiel 1. Dabei wurde der Synotrodenwinkel auf 87,0 ° eingestellt, die Amplitude auf 65, die Synotrodenlänge im Gefäß auf 33,2 mm und das Volumen des Durchflußbehälters betrug bei einer Durchflußgeschwindigkeit von 0,5 l/h 650 ml. Man erhielt eine Aufschlußquote von 96 % bei einem eingesetzten Feststoffanteil von 35 Masse-%. Das Verhältnis von Synotrodenlänge : Volumen : Feststoffanteil betrug 1 : 19 : 1. Bei gleicher Synotrodenlänge wie im Beispiel 1, betrug das Verhältnis von Synotrodenlänge im Gefäß zur Gesamtlänge 0,664.

Die asymmetrischen lamellaren Aggregate auf Basis von Perfluordecalin wurden mit diesem Aufschlußprodukt zu einem kosmetischen Präparat in folgender Weise vermischt.

30 % des Zentrifugates gelangen in die Fluorcarbonaggregate und wurden unter gleichen Bedingungen wie in Beispiel 1 in die O/W-Emulsion eingearbeitet.

Weiterhin wurde ein Hefeaufschluß in die Präparation eingearbeitet so daß sich ein Gemisch im Verhältnis

Hefe in Fluorcarbonaggregat : mexikanischer Hautbaum in Fluorcarbonaggregat wie 2 : 1 ergab.

Aus der folgenden Tabelle 1 ist der O<sub>2</sub>-Gehalt in der O/W-Emulsion bei Zusatz der Wirkstoffkomponenten ersichtlich.

Tabelle 1

Erzeugnis	Sauerstoffgehalt bei 20 °C/ppm		
	sofort nach Herstellung	nach 24 h	nach 4 Wochen
O/W-Grundlage (nach Beispiel) ohne Wirkstoffe	15,5	15,9	15,0
O/W (nach Beispiel) mit Fluorcarbon- aggregat 25 %	65,6	65,0	64,9
O/W (nach Beispiel) mit 10 % aufge- schlossenem Hefe- zentrifugat	17,9	18,2	18,5
O/W (nach Beispiel) mit 10 % der Wirk- stoffkombination; Fluorcarbonaggregat + 10 % aufgeschlos- senem Hefezentrifu- gat	62,5	65,0	66,2
O/W (nach Beispiel) mit 10 % der Wirk- stoffkombination; Fluorcarbonaggregat + 10 % aufgeschlos- senen mexikanischen Hautbaumzentrifugat	18,0	17,8	17,6
O/W (nach Beispiel) mit 10 % der Wirk- stoffkombination: Fluorcarbonaggregat und aufgeschlosse- nem Hefe-/Hautbaum- zentrifugat im Ver- hältnis 2:1 = 10 %	65,8	79,5	79,9

Aus Tabelle 1 ergibt sich deutlich, daß bereits bei 10 % Fluorcarbonaggregat und 10 % Aufschlußprodukt des mexikanischen Hautbaumes eine deutliche Steigerung des Sauerstoffgehaltes auf einen Wert eintritt, der nahe dem eines 25 %igen Gehaltes von Fluorcarbonaggregat liegt. Dies ist ein klarer Beweis für den synergistischen Effekt, der auch durch das 2:1-Gemisch von Hefe und Hautbaumzentrifugat gestützt wird.

## Patentansprüche

1. Funktionelles sauerstoffhaltiges Präparat, gekennzeichnet durch einen Gehalt an

a) Phospholipide und mit Sauerstoff beladenes Fluorcarbon oder Fluorcarbongemisch, wobei der Anteil an Fluorcarbon im Bereich von 0,2 bis 100 % Gewicht/Volumen liegt, mit einem Phosphatidylcholingehalt der Lipidfraktion von 30 bis 99 Gewichts-%, in Form von asymmetrischen lamellaren Aggregaten mit einer Hautpenetration in Abhängigkeit von der kritischen Löslichkeitstemperatur der Fluorcarbone,

b) einem Produkt des schonenden Aufschlusses durch Ultraschall und/oder Hochdruckhomogenisierung von Suspensionen oder Dispersionen von Zellen pflanzlicher Stoffe, Bakterien oder Hefen, und

c) einem für die Anwendung auf der Haut geeigneten kosmetischen oder dermatologischen Trägerstoff.

2. Präparat nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß die Hefe Bäckerhefe, Bierhefe, Weinhefe, Superoxiddismutase-angereicherte Hefe ist.

3. Präparat nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß der pflanzliche Stoff die Rinde des mexikanischen Hautbaumes ist.

4. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß der pflanzliche Stoff ausgewählt ist unter Grünalgen, Samen, Körner, Rinden, Pflanzenextrakte.

5. Präparat nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß das Aufschlußprodukt einen oder mehrere Stoffe der Gruppe Proteine wie Superoxiddismutase, Enzyme, Nukleinsäure, Vitamine, Fluoranoide, Hormone, Naturstoffe wie Aloe Vera, Rosmarin, Kamille enthält.



6. Präparat nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß das Aufschlußprodukt Kombinationen von Fruchtsäuren, wie Äpfelsäure, Citronensäure, Weinsäure, Fumarsäure, Bersteinsäure, Gluconsäure sowie Milchsäure enthält.
7. Präparat nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß das Aufschlußprodukt Vitamine mit den Vitaminkombinationen P-B-A oder A-E-C oder B-E-A enthält.
8. Präparat nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß die Fluorcarbone aus der Gruppe ausgewählt sind, die aus aliphatischen geradkettigen und verzweigten Fluoralkanen, mono- oder bicyclischen gegebenenfalls fluoralkylsubstituierten Fluor-cycloalkanen, perfluorierten aliphatischen oder bicyclischen Aminen, Bis-(perfluoralkyl)ethenen oder deren Gemischen besteht, vorzugsweise aus Fluorcarbonen der Gruppe Perfluordecalin, F-Butyltetrahydrofuran, Perfluortributylamin, Perfluorocetyl-bromid, Bisfluor(butyl)ethen oder C<sub>6</sub>-C<sub>9</sub>-Perfluoralkanen.
9. Präparat nach Anspruch 1(a), dadurch gekennzeichnet, daß der Anteil an Fluorcarbonen im Bereich von 20 bis 100 % Gewicht/Volumen liegt, vorzugsweise im Bereich von 40 bis 100 %, bezogen auf die Fluorcarbonemulsion.
10. Verfahren zur Herstellung eines funktionellen sauerstoffhaltigen Präparates, dadurch gekennzeichnet, daß
  - (a) Suspensionen oder Dispersionen von Zellen pflanzlicher Stoffe, Bakterien oder Hefen durch schonende Ultraschallbehandlung und/oder Hochdruckhomogenisierung aufgeschlossen werden,
  - (b) Phospholipide mit einem sauerstoffbeladenen Fluorcarbon oder Fluorcarbongemisch in wäßrigen Medium emulgiert werden, wobei der Fluorcarbonanteil im Bereich von 0,2 bis 100 % Gewicht/Volumen liegt und der Gehalt an Phosphatidylcholin 30 bis 99 Masse-% beträgt,
  - (c) das Aufschlußprodukt von (a) mit der Emulsion (b) ver-

mischt wird, und

(d) die bei (c) erhaltenen asymmetrischen lamellaren Aggregate, die die Aufschlußprodukte (a) tragen, in einen für die Anwendung auf der Haut geeigneten Träger eingearbeitet werden.

11. Verfahren nach Anspruch 10, dadurch gekennzeichnet, daß das Aufschlußprodukt aus einem Ultraschallaufschluß mit einer Ultraschall-Durchflußzelle herrührt, bei der die Synotrode zu  $\frac{1}{2}$  bis  $\frac{3}{4}$  ihrer Länge in die Durchflußzelle hineinragt, der Winkel der Synotrode im Beschallungsgefäß im Bereich von 80,5 bis 88,5 ° liegt, das Verhältnis der Eintauchlänge der Synotrode (in mm) zum Beschallungsvolumen (in ml) auf einen Wert im Bereich von 1:1,1 bis 1:20 eingestellt ist und das Verhältnis von Eintauchlänge der Synotrode (in mm) zu dem Feststoffanteil des zu beschallenden Mediums (in Masse-%) im Bereich von 1:0,02 bis 1:2,2 liegt.

12. Verfahren nach Anspruch 11, dadurch gekennzeichnet, daß die Feststoffkonzentration im zu beschallenden Medium im Bereich von 0,5 bis 65 Masse-% liegt.

13. Verfahren nach Anspruch 10, dadurch gekennzeichnet, daß die Teilchengröße der asymmetrischen lamellaren Aggregate im Bereich von 50 bis 1000 nm liegt, vorzugsweise im Bereich von 120 bis 820 nm, insbesondere im Bereich von 140 bis 400 nm.

14. Verwendung eines funktionellen sauerstoffhaltigen Präparates, bestehend aus

a) Phospholipide und mit Sauerstoff beladenes Fluorcarbon oder Fluorcarbongemisch, wobei der Anteil an Fluorcarbon im Bereich von 0,2 bis 100 % Gewicht/Volumen liegt, mit einem Phosphatidylcholingehalt der Lipidfraktion von 30 bis 99 Gewichts-%, in Form von asymmetrischen lamellaren Aggregaten,

b) einem Aufschlußprodukt durch Ultraschall und/oder Hochdruckhomogenisierung von Suspensionen oder Dispersionen von Zellen pflanzlicher Stoffe, Bakterien oder Hefen, und

c) einem für die Anwendung auf der Haut geeigneten kosmetischen oder dermatologischen Trägerstoff zur gleichzeitigen Versorgung der Haut mit Sauerstoff und einem oder mehreren Stoff(en) der Gruppe Nährstoffe, Schutzstoffe und pharmazeutisch wirksame Stoffe für die Haut und/oder das darunter liegende Gewebe.

15. Verwendung nach Anspruch 14, dadurch gekennzeichnet, daß es mit den entsprechenden Trägerstoffen in Form von Hautpflege Mitteln, Sonnenschutzformulierungen mit UV-Absorbern, Bräunungsmitteln, nachfettenden After-Shaves, Reinigungs lotionen und -ölen, verkapselten Radikalfängern, Formulierungen gegen Schwangerschaftsstreifen, Haar- und Haarboden pflegemitteln, Ölbädern, Fitneß-Friktionen, dermatologischen Formulierungen mit oder ohne weiteren pharmazeutisch wirksamen Substanzen eingesetzt wird.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/DE 94/00943

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER  
 IPC 6 A61K7/00 A61K7/48

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)

IPC 6 A61K

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)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
P, A	WO, A, 94 00098 (LANCASTER GROUP AG) 6 January 1994	
A	DE, A, 41 27 442 (ZENTRALINTITUT FÜR ANORGANISCHE CHEMIE) 18 February 1993	
A	EP, A, 0 472 225 (L V M H RECHERCHE) 26 February 1992	

Further documents are listed in the continuation of box C.

Patent family members are listed in 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

18 November 1994

Date of mailing of the international search report

18 November 1994

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2  
 NL - 2280 HV Rijswijk  
 Tel. (+ 31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
 Fax (+ 31-70) 340-3016

Authorized officer

Klaver, T

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

information on patent family members

Int.: onal Application No

PCT/DE 94/00943

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO-A-9400098	06-01-94	DE-A- 4221255 AU-B- 4308193	05-01-94 24-01-94
DE-A-4127442	18-02-93	NONE	
EP-A-0472225	26-02-92	FR-A- 2591105 CA-A- 1298195 DE-A- 3686325 EP-A, B 0229561 JP-B- 5015689 JP-A- 62215513 US-A- 5034228	12-06-87 31-03-92 10-09-92 22-07-87 02-03-93 22-09-87 23-07-91

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Inte. onales Aktenzeichen  
PCT/DE 94/00943

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES  
IPK 6 A61K7/00 A61K7/48

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

B. RECHERCHIERTER GEBIETE

Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)  
IPK 6 A61K

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)

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
P, A	WO, A, 94 00098 (LANCASTER GROUP AG) 6. Januar 1994 ---	
A	DE, A, 41 27 442 (ZENTRALINTITUT FÜR ANORGANISCHE CHEMIE) 18. Februar 1993 ---	
A	EP, A, 0 472 225 (L V M H RECHERCHE) 26. Februar 1992 -----	

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

"&" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

18. November 1994

Absenddatum des internationalen Recherchenberichts

07. 12. 94

Name und Postanschrift der Internationale Recherchenbehörde  
Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+ 31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax (+ 31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Klaver, T

# INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/DE 94/00943

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
WO-A-9400098	06-01-94	DE-A- 4221255	05-01-94
		AU-B- 4308193	24-01-94
DE-A-4127442	18-02-93	KEINE	
EP-A-0472225	26-02-92	FR-A- 2591105	12-06-87
		CA-A- 1298195	31-03-92
		DE-A- 3686325	10-09-92
		EP-A, B 0229561	22-07-87
		JP-B- 5015689	02-03-93
		JP-A- 62215513	22-09-87
		US-A- 5034228	23-07-91