



**PCT** WELTORGANISATION FÜR GEISTIGES EIGENTUM  
Internationales Büro  
INTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICHT NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE  
INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)

<p><b>(51) Internationale Patentklassifikation<sup>6</sup> :</b> <b>A61K 7/00</b></p>	<b>A2</b>	<p><b>(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: WO 98/44895</b></p> <p><b>(43) Internationales Veröffentlichungsdatum:</b> 15. Oktober 1998 (15.10.98)</p>
<p><b>(21) Internationales Aktenzeichen:</b> PCT/DE98/01074</p> <p><b>(22) Internationales Anmeldedatum:</b> 9. April 1998 (09.04.98)</p> <p><b>(30) Prioritätsdaten:</b> 197 15 478.6      10. April 1997 (10.04.97)      DE</p> <p><b>(71) Anmelder:</b> LANCASTER GROUP GMBH [DE/DE]; Rhein- strasse 4E, Fort Malakoff, D-55116 Mainz (DE).</p> <p><b>(72) Erfinder:</b> ZASTROW, Leonhard; 34, quai des Sanbarbani, MC-98000 Monaco (MC). GOLF-BERNER, Karin; 34, quai des Sanbarbani, MC-98000 Monaco (MC). DOUCET, Olivier; 15, avenue Clémenceau, F-06000 Nice (FR).</p> <p><b>(74) Anwalt:</b> WALTER, Wolf-Jürgen; Felke &amp; Walter, Norman- nenstrasse 1-2, D-10367 Berlin (DE).</p>	<p><b>(81) Bestimmungsstaaten:</b> BR, BY, CA, CN, CZ, HU, IL, JP, KR, MX, NZ, PL, SG, SK, europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE).</p> <p><b>Veröffentlicht</b> <i>Ohne internationalen Recherchenbericht und erneut zu veröffentlichen nach Erhalt des Berichts.</i></p>	
<p><b>(54) Title:</b> COSMETIC AND DERMATOLOGICAL AGENT WITH A HARD-MAGNETIC PARTICLE BASE</p> <p><b>(54) Bezeichnung:</b> KOSMETISCHES UND DERMATOLOGISCHES MITTEL AUF BASIS VON HARTMAGNETISCHEN TEILCHEN</p> <p><b>(57) Abstract</b></p> <p>The invention relates to a cosmetic and dermatological agent for treating sensitive tissue, wounds and hair. The inventive agent contains: (a1) hard magnetic particles such as barium- or strontium hexaferrite monocrystals, samarium cobalt (SmCo) particles and neodymium-iron-boron particles (Nd<sub>2</sub>Fe<sub>14</sub>B), each with a particle size of between 80 and 550 nm, and a particle coercitive field strength of 1000 to 20000 Oersteds; or (a2) particles as per (a1), encapsulated in aqueous liposomes or asymmetric lamellar aggregates, said aggregates consisting of natural phospholipids containing 30 to 99 weight per cent phosphatidylcholin, and fluorocarbons; and in addition to (a1) or (a2), or a mixture of the two, asymmetric lamellar aggregates without encapsulated particles, which are only loaded with oxygen to the extent of their saturation limit. The inventive agent also contains carrier substances and optionally other cosmetic or pharmacological active substances.</p> <p><b>(57) Zusammenfassung</b></p> <p>Die Erfindung betrifft ein kosmetisches und dermatologisches Mittel zur Behandlung von empfindlichem Gewebe, zur Wundbehandlung und Haarbehandlung. Das Mittel enthält (a1) hartmagnetische Teilchen, wie Barium- oder Strontiumhexaferrit-Einkristalle, Samarium-Cobalt-Teilchen (SmCo) und Neodym-Eisen-Bor-Teilchen (Nd<sub>2</sub>Fe<sub>14</sub>B) mit jeweils einer Teilchengröße im Bereich von 80 bis 550 nm und einer Koerzitiv-Feldstärke der Teilchen von 1000 bis 20000 Oerstedt; oder (a2) Teilchen gemäß (a1), verkapselt in wäßrigen Liposomen oder asymmetrischen lamellaren Aggregaten, wobei die Aggregate aus natürlichen Phospholipiden mit einem Phosphatidylcholingehalt von 30 bis 99 Gew.-% und Fluorcarbonen bestehen; und getrennt neben (a1) oder (a2) oder deren Gemischen zusätzlich asymmetrische lamellare Aggregate ohne eingekapselte Teilchen, die nur mit Sauerstoff bis zur Sättigungsgrenze beladen sind. Weiter enthalten sind Trägerstoffe und wahlweise weitere kosmetische oder pharmakologische Wirkstoffe.</p>		

**LEDIGLICH ZUR INFORMATION**

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

AL	Albanien	ES	Spanien	LS	Lesotho	SI	Slowenien
AM	Armenien	FI	Finnland	LT	Litauen	SK	Slowakei
AT	Österreich	FR	Frankreich	LU	Luxemburg	SN	Senegal
AU	Australien	GA	Gabun	LV	Lettland	SZ	Swasiland
AZ	Aserbaidshan	GB	Vereinigtes Königreich	MC	Monaco	TD	Tschad
BA	Bosnien-Herzegowina	GE	Georgien	MD	Republik Moldau	TG	Togo
BB	Barbados	GH	Ghana	MG	Madagaskar	TJ	Tadschikistan
BE	Belgien	GN	Guinea	MK	Die ehemalige jugoslawische Republik Mazedonien	TM	Turkmenistan
BF	Burkina Faso	GR	Griechenland	ML	Mali	TR	Türkei
BG	Bulgarien	HU	Ungarn	MN	Mongolei	TT	Trinidad und Tobago
BJ	Benin	IE	Irland	MR	Mauretanien	UA	Ukraine
BR	Brasilien	IL	Israel	MW	Malawi	UG	Uganda
BY	Belarus	IS	Island	MX	Mexiko	US	Vereinigte Staaten von Amerika
CA	Kanada	IT	Italien	NE	Niger	UZ	Usbekistan
CF	Zentralafrikanische Republik	JP	Japan	NL	Niederlande	VN	Vietnam
CG	Kongo	KE	Kenia	NO	Norwegen	YU	Jugoslawien
CH	Schweiz	KG	Kirgisistan	NZ	Neuseeland	ZW	Zimbabwe
CI	Côte d'Ivoire	KP	Demokratische Volksrepublik Korea	PL	Polen		
CM	Kamerun	KR	Republik Korea	PT	Portugal		
CN	China	KZ	Kasachstan	RO	Rumänien		
CU	Kuba	LC	St. Lucia	RU	Russische Föderation		
CZ	Tschechische Republik	LI	Liechtenstein	SD	Sudan		
DE	Deutschland	LK	Sri Lanka	SE	Schweden		
DK	Dänemark	LR	Liberia	SG	Singapur		
EE	Estland						

Kosmetisches und dermatologisches Mittel  
auf Basis von hartmagnetischen Teilchen

5

Die Erfindung betrifft ein neues kosmetisches und dermatologisches Mittel, das sich insbesondere zur Behandlung von empfindlichem Gewebe und Fettgewebe, zur Wundbehandlung und zur Haarbehandlung eignet.

Aus der DE-C-4325071 ist ein Präparat zur Durchblutungsförderung bekannt, das hartmagnetische Einbereichsteilchen mit einer Koerzitiv-Feldstärke von 3000 bis 5000 Oerstedt und mit Korngrößen im Bereich von 600 bis 1200 nm neben kosmetischen oder pharmazeutischen Trägerstoffen enthält. Darin genannt sind beispielsweise Barium- und Strontiumhexaferrite als Einbereichsteilchen, die insgesamt eine durchblutungsfördernde Wirkung ausüben. Die Einbereichsteilchen können auch in asymmetrischen lamellaren Aggregaten aus Fluorcarbonen und Phospholipiden verkaspelt vorliegen, um besser in die tieferen Schichten der Haut eindringen zu können.

Der Erfindung liegt die Aufgabe zugrunde, bestimmte Eigenschaften der bekannten Präparate wesentlich zu verbessern.

Es wurde nun gefunden, daß eine überraschend hohe Wundheilungswirkung und entzündungswidrige Wirkung erreicht werden kann und auch die Haarwuchs-stimulierende Wirkung derartiger Präparate in einem unerwarteten Maße erhöht werden kann, wenn die Teilchengröße der hartmagnetischen Einbereichsteilchen im Bereich von 100 bis 550 nm liegt und wenn zusätzlich neben den asymmetrischen lamellaren Aggregaten, die mit Einbereichsteilchen bzw. Magnetteilchen beladen sind, solche asymmetrischen lamellaren Aggregate vorhanden sind, die vollständig mit Sauerstoff beladen sind, und der Anteil der letzteren wenigstens 2,5 Gew-% beträgt, vorzugsweise wenigstens 10 Gew-%.

Die Erfindung betrifft daher ein kosmetisches und dermatologisches Mittel auf Basis von hartmagnetischen Teilchen und von asymmetrischen lamellaren Aggregaten, die aus Phospholipiden und Fluorcarbonen bestehen, das dadurch gekennzeichnet ist,

daß es enthält

(a1) hartmagnetische Teilchen, die aus der Gruppe ausgewählt sind, die aus Bariumhexaferrit-Einkristallen, Strontiumhexaferrit-Einkristallen, Samarium-Cobalt-Teilchen (SmCo) und Neodym-Eisen-Bor-Teilchen ( $\text{Nd}_2\text{Fe}_{14}\text{B}$ ) mit jeweils einer Teilchengröße im Bereich von 80 bis 550 nm besteht, und einer Koerzitiv-Feldstärke der Teilchen im Bereich von 1000 bis 20000 Oerstedt;

oder

(a2) hartmagnetische Teilchen gemäß (a1), verkapselt in wäßrigen Liposomen oder asymmetrischen lamellaren Aggregaten oder einem Gemisch von beiden, wobei die asymmetrischen lamellaren Aggregate aus natürlichen Phospholipiden mit einem Phosphatidylcholingehalt von 30 bis 99 Gew-% und Fluorcarbonen bestehen;

oder ein Gemisch von (a1) und (a2); und

(b) getrennt neben (a1) oder (a2) oder deren Gemischen zusätzlich asymmetrische lamellare Aggregate, bestehend aus natürlichen Phospholipiden mit einem Phosphatidylcholingehalt von 30 bis 99 Gew-% und Fluorcarbonen, wobei die asymmetrischen lamellaren

Aggregate mit Sauerstoff bis zur Sättigungsgrenze beladen sind;

(c) kosmetische oder dermatologische Trägerstoffe; und wahlweise

(d) kosmetische oder pharmakologische Wirkstoffe.

Dabei liegt der Anteil der Teilchen gemäß

(a1) oder (a2) oder deren Gemischen im Bereich von 0,001 bis 50 Gew-%,

(b) im Bereich von 2,5 bis 70 Gew.%,

(c) im Bereich von 5,0 bis 80 Gew-% und gegebenenfalls

(d) im Bereich von 0,5 bis 75 Gew-%, bezogen jeweils auf die Gesamtmasse des Mittels.

Bevorzugt sind hartmagnetische Teilchen aus Bariumhexaferrit.

Vorzugsweise liegt der Anteil pharmakologischer Wirkstoffe im Bereich von 0,1 bis 10 Gew-%, und der Anteil kosmetischer Wirkstoffe im Bereich von 0,5 bis 75 Gew-%.

Daß eine Verringerung der Teilchengröße auf 100 bis 550 nm bei den Einbereichsteilchen möglich ist, war für den Fachmann deshalb überraschend, weil mit sinkender Teilchengröße auch die Gefahr der Agglomeration derartiger Magnetteilchen wächst.

Außerdem war mit einer schwächeren Magnetfeldwirkung und damit mit einer verringerten Wirksamkeit zu rechnen. Vermutlich infolge des Charakters der Magnetteilchen als Einkristalle (Einbereichsteilchen) tritt eine solche Agglomerierung jedoch beim Vermischen mit den asymmetrischen lamellaren Aggregaten nicht oder nur unwesentlich auf oder wirkt sich nicht wesentlich aus. Die Magnetfeldwirkung ist tatsächlich schwächer, dennoch ist unerwartet eine bessere Wirksamkeit vorhanden. Ohne an eine Theorie gebunden sein zu wollen, gibt es möglicherweise Wechselwirkungen mit den zusätzlich vorhandenen asymmetrischen lamellaren Aggregaten, die allein und vollständig mit Sauerstoff beladen sind. Deren Anteil muß jedoch wenigstens 2,5 Gew-%, bezogen auf die Gesamtzusammensetzung, betragen, wenn die vermutete Wechselwirkung auftreten soll.

Die Beladung der asymmetrischen lamellaren Aggregate mit Sauerstoff erfolgt je nach ausgewähltem Fluorcarbon oder Fluorcarbongemisch vorteilhaft bis zur Sättigungsgrenze, kann jedoch auch darunter liegen. Ein bevorzugter Partialdruck liegt beispielweise im Bereich von 10 bis 40 mPa (80 bis 300 mmHg).

Vorteilhaft liegt der Gehalt an den mit Sauerstoff beladenen Aggregaten im Bereich von 10 bis 50 Gew-%.

Ein bevorzugtes erfindungsgemäßes Mittel ist ein solches, das aus

(a) Bariumhexaferrit-Einkristallen mit einer Teilchengröße im Bereich von 100 bis 500 nm und einer Koerzitiv-Feldstärke der Teilchen im Bereich von 1000 bis 4000 Oe, verkapselt in wäßrigen asymmetrischen lamellaren Aggregaten, in einem Anteil von 0,01 bis 10 Gew-% und

(b) zusätzlich asymmetrischen lamellaren Aggregaten, die allein mit Sauerstoff bis zum Sättigungspartialdruck, vorzugsweise 10 bis 40 mPa (80 bis 300 mmHg) beladen sind und

(c) kosmetischen oder dermatologischen Trägerstoffen besteht.

Ein solches bevorzugtes Mittel enthält einen Anteil der Teilchen von (a) von 0,1 bis 5 %, (b) von 5 bis 30 % und (c) von 0,1 bis 5 Gew-%.

Die erfindungsgemäße Teilchengröße beträgt 80 - 550 nm für die hartmagnetischen Teilchen. Es können auch geringe Mengen grö-

Berer oder kleinerer Teilchen enthalten sein (unter 5 %), wesentlich ist jedoch, daß die mittlere Teilchengröße  $D_{50}$  etwa 250 nm beträgt. Das bedeutet, daß wenigstens 50 % der in einer Emulsion enthaltenen hartmagnetischen Teilchen in der Größenordnung 250  $\mu$ m  
5 liegen. Eine typische Teilchengrößenverteilung nach der Erfindung ist beispielsweise

15 % 80 bis 100 nm  
55 % 100 bis 250 nm  
30 % 250 bis 350 nm.

10 Unter dem hier verwendeten Begriff "Fluorcarbone" werden perfluorierte oder hochfluorierte Kohlenstoffverbindungen oder Gemische verstanden, die in der Lage sind, Gase wie Sauerstoff und Kohlendioxid zu transportieren. Hochfluorierte Kohlenwas-  
15 serstoffverbindungen 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 Gastransport 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 Fluor-  
20 carbone, bei denen wenigstens 95 % der Wasserstoffatome ersetzt sind, bevorzugter 98 % und am bevorzugtesten 100 %.

Es können eine Vielzahl von Fluorcarbonen eingesetzt werden, z.B. aliphatische geradkettige und verzweigte Fluoralkane, mono- oder bicyclische und gegebenenfalls fluoralkylsubstituierte  
25 Fluorcycloalkane, perfluorierte aliphatische oder dicyclische Amine, Bis-(perfluoralkyl)-Ethene, Perfluorpolyether oder deren Gemische. Besonders bevorzugt sind solche Fluorcarbone wie Perfluordecalin, F-Butyltetrahydrofuran, Perfluortributylamin, Perfluorocetyl-  
30 bromid, Bis-Fluor(butyl)-ethen oder Bis-Fluor(hexyl)ethen oder  $C_6$ - $C_9$ -Perfluoralkane.

Den erfindungsgemäßen Zusammensetzungen können zusätzlich weitere kosmetische oder pharmakologisch wirksame Substanzen zugesetzt werden. Als kosmetisch wirksame Substanzen sind beson-  
35 ders geeignet Vitamine, Enzyme,  $\beta$ -1,3-Glucan,  $\beta$ -1,6-Glucan, Carboxymethyl-Glucan (z.B. CM-Glucan®), Pflanzenextrakte usw.

Als pharmakologisch besonders wirksame Substanzen sind besonders geeignet Heparin, Acetylsalicylsäure, Piroxicam, Miroxicam, Östrogene.

Die kosmetischen oder pharmakologisch wirksamen Substanzen können in der wäßrigen Phase der Emulsion vorhanden sein; sie können auch gesondert in Liposomen oder asymmetrischen lamellaren Aggregaten wie die hartmagnetischen Teilchen gemäß (a2) enthalten sein. Beispielsweise ist Acetylsalicylsäure in der wäßrigen Emulsionsphase enthalten und erhöht dadurch zusätzlich die Stabilität der Emulsion.

Als kosmetische oder dermatologische Träger- und Wirkstoffe sind geeignet Wasser, Öle, Emulgatoren, Gele, Liposome sowie spezielle Komponenten, wie Phospholipide, Carbomer, Cetearylalkohol, Cetylalkohol, Isopropylmyristat, Isopropylpalmitat, Isopropylstearat, Octylstearat usw.

Als weiteren Wirkstoff kann das Präparat vorteilhaft Kaolin gemäß WO96/17588 enthalten, der mit sphärischen  $\text{TiO}_2$ - oder  $\text{SiO}_2$ -Teilchen mit einer Teilchengröße  $< 5 \mu\text{m}$  modifiziert ist, wobei die sphärischen Teilchen einen Anteil an der Kaolinmischung von 0,5 bis 10 Gew-% haben. Das Präparat erhält dadurch ein sehr weiches Hautgefühl und eine zusätzliche entzündungswidrige Wirksamkeit.

Der modifizierte Kaolin kann einen Anteil von 0,1 bis 6 Gew-% haben, bezogen auf die Gesamtmenge des Präparates.

Die Herstellung der erfindungsgemäßen Mittel erfolgt in der Weise, daß zuerst die hartmagnetischen Einbereichsteilchen gemäß (a1) mit asymmetrischen lamellaren Aggregaten bei ca. 10.000 U/Min und 30-35 °C vermischt werden und anschließend die Beladung des Gemisches mit vorzugsweise reinem Sauerstoff bis zum gewünschten  $\text{O}_2$ -Partialdruck erfolgt. Danach wird die Vermischung mit den kosmetischen oder dermatologischen Trägerstoffen, die gegebenenfalls bereits andere Wirkstoffe enthalten können, durchgeführt.

Eine weitere Ausführungsform besteht darin, daß zuerst mit hartmagnetischen Einbereichsteilchen beladene asymmetrische lamellare Aggregate hergestellt werden, in denen die Magnetpartikel mit den Phospholipiden und den Fluorcarbonen sowie weiteren Hilfsstoffen vermischt werden. Danach erfolgt die Herstellung von asymmetrischen lamellaren Aggregaten ohne Magnetpartikel und die Beladung dieser Aggregate mit Sauerstoff, indem man reinen Sauerstoff z. B. bis zur Sättigung der Emulsion durch diese hindurch perlen läßt. Im Anschluß daran werden die beiden

Aggregattypen miteinander vermischt.

Für den Fall, daß weitere kosmetische oder dermatologische Wirkstoffe im Endprodukt enthalten sein sollen, können diese zusammen mit den Magnetpartikeln in die asymmetrischen lamellaren Aggregate aufgenommen werden, d.h. in dem Perfluorcarbon, das das Innere der Aggregate bildet. Dies ist vorteilhaft bei solchen Stoffen, die in der wäßrigen Phase kristallisieren würden. Ist das nicht der Fall, wie z.B. bei Acetylsalicylsäure, können sie auch in der wäßrigen Phase der Emulsion aufgenommen werden, wie oben bereits erläutert.

Die asymmetrischen lamellaren Aggregate selbst werden wie folgt hergestellt:

Natürliche Phospholipide mit einem Gehalt an Phosphatidylcholin von 30 bis 99 Gew.-% werden mit einem Fluorcarbon, z. B. Perfluordecalin bei ca. 10000 U/Min homogenisiert. Anschließend werden Hilfs- und Konservierungsstoffe sowie Wasser zugegeben, und es wird nochmals unter Kühlung gerührt und bei ca. 20000 U/Min homogenisiert.

Unter dem Begriff "Einbereichsteilchen" werden Einkristalle mit von Hause aus einheitlicher magnetischer Orientierung verstanden. Besonders bevorzugt in der vorliegenden Erfindung als hartmagnetische Einbereichsteilchen sind Barium- oder Strontiumhexaferrite, die vorteilhafterweise nicht dotiert sind. Die Herstellung dieser undotierten Barium- oder Strontiumhexaferrite erfolgt nach bekannten Verfahren, z.B. nach der Glaskristallisationstechnik durch Züchtung von Einkristallen aus einer abgeschreckten Glasschmelze. Ein geeignetes Glas dafür befindet sich im Dreistoffsystem  $\text{BaO-Fe}_2\text{O}_3\text{-B}_2\text{O}_3$ . Es setzt sich vorteilhaft zusammen aus 20 bis 50 Gew.-%  $\text{Fe}_2\text{O}_3$ , 30 bis 50 Gew.-% BaO und 20 bis 50 Gew.-%  $\text{B}_2\text{O}_3$ .

Das Durchmesser/Dickenverhältnis der Kristalle von Bariumhexaferrit oder Strontiumhexaferrit liegt im allgemeinen bei 3 : 1 bis 10 : 1.

Eine weitere Wirkung der erfindungsgemäßen Zusammensetzung besteht darin, daß das Haarwachstum im Verhältnis zu einer Präparation gemäß Beispiel 18 der DE-C-4325071 wesentlich höher liegt. Unerwartet wurde festgestellt, daß die Zahl der Haare in der Anagenphase, also in Wachstumsphase der Haare, um signifikante Werte

von bis zu etwa 20 % höher liegt als normal zu erwarten ist. Je nach Anteil der hartmagnetischen Einbereichsteilchen und der Sauerstoff-beladenen asymmetrischen lamellaren Aggregate und der Behandlungsdauer kann bei einer normalen Wachstumsgeschwindigkeit zu dickerem Haar und zu einem erhöhten Anteil von Haar in der Anagenphase zuungunsten der Katagen-Phase und der Teleogen-Phase führen.

Hinsichtlich der Wundheilungs- und entzündungswidrigen Wirkung wurde festgestellt, daß gegenüber den reinen Aggregaten mit hartmagnetischen Teilchen bei gleicher Konzentration der hartmagnetischen Teilchen ein Gemisch: Aggregate mit hartmagnetischen Teilchen + Aggregate mit Sauerstoffsättigung eine wesentlich verbesserte entzündungswidrige Wirkung zeigen. Diese Wirkung kann durch Aufnahme bestimmter pharmakologischer Wirkstoffe noch verbessert werden. Dabei wurde festgestellt, daß neben einer durch die hartmagnetischen Teilchen bewirkten Verbesserung der Mikrozirkulation auch eine verbesserte Aufnahme der Wirkstoffe durch das Gewebe erfolgt gegenüber der sonst bei dieser Applikationsform zu erwartenden Wirkung, und somit eine insgesamt potenzierte Wirksamkeit (Synergismus) zu beobachten ist.

Das Einbringen des sauerstoffbeladenen Gemisches in die Trägerstoffe zur Herstellung einer Dispersion erfolgt vorteilhaft unter mäßigem Rühren (300 bis 3000 U/Min) und bei Temperaturen unter 50 °C, vorzugsweise zwischen 10 und 40 °C, um einen hohen Sauerstoffgehalt beizubehalten, vorzugsweise einen Sauerstoffgehalt in Nähe des Sättigungspartialdruckes.

Die Erfindung soll nachstehend durch Beispiele näher erläutert werden.

#### Beispiel 1

1A) Herstellung der Aggregate mit hartmagnetischen Teilchen

Die hartmagnetischen Teilchen, bestehend aus Bariumhexaferrit, mit einer durchschnittlichen Teilchengröße  $D_{50}$  von 100 bis 250 nm wurden in Wasser homogenisiert, Carbomer wurde zugegeben und es wurde neutralisiert. Anschließend erfolgte die Zugabe eines Fluorcarbons, eines Phospholipids mit einem Gehalt an Phosphatidylcholin etwa 90 %, und es wurde homogenisiert. Danach erfolgte die Zugabe von Glycerin, Propylenglycol und des Konservierungsmittels ebenfalls unter Rühren. Insgesamt soll die Temperatur

nicht über 35 °C liegen.

#### 1B) Herstellung der O<sub>2</sub>-gesättigten Aggregate

Die Herstellung der Aggregate erfolgt durch Vermischen von Phospholipiden mit einem Gehalt an Phosphatidylcholin von 30 bis 99 Gew.-% mit einem oder mehreren Fluorcarbonen, z. B. mit Perfluor-decalin. Nach weiterer Zugabe von Hilfsstoffen, wie Glycerin, Propylenglycol sowie Konservierungsmitteln und Wasser wird durch die homogenisierten, fertigen, asymmetrischen lamellaren Aggregate ein reiner Sauerstoffstrom bis zur Sättigungsgrenze geleitet.

Die magnetischen Einbereichsteilchen enthaltenden Aggregate können mit den sauerstoffgesättigten Aggregaten frei vermischt werden.

#### 1C) Herstellung einer Emulsion mit hartmagnetischen Partikeln

Hartmagnetische Teilchen werden in Wasser homogenisiert, und danach wird eine Emulsionsgrundlage zugegeben. Anschließend erfolgt das Vermischen der mit den Magnetpartikeln versetzten Emulsionen mit den gemäß Beispiel 1B) hergestellten sauerstoffgesättigten asymmetrischen lamellaren Aggregate.

#### 1D) Herstellung von Mitteln mit kosmetischen oder pharmakologischen Wirkstoffen

Der Wirkstoff wird in Wasser gelöst oder suspendiert, Carbo-mer wird hinzugesetzt, und es erfolgt eine Neutralisierung. Im Anschluß daran werden die hartmagnetischen Teilchen zugegeben und das ganze homogenisiert. Im Anschluß daran wird ein Fluorcarbon oder Fluorcarbongemisch sowie ein natürliches Phospholipid mit hohem Phosphatidylcholingehalt langsam zugegeben und homogenisiert. Nach weiterer Zugabe von Hilfs- und Konservierungsstoffen erfolgt ein Rühren bis zur Homogenität.

#### Beispiel 2 Brustcreme für übersensible Haut

##### Phase A

Wasser	q.s.
Propylenglycol	0,5 %
Glycerin	0,5 %
Acrylate/C 10-30 Alkylacrylate Crosspolymer	0,3 %

##### Phase B

Cetearyl Alkohol	2,5 %
Cetearyl Alkohol & Cetyl Palmitate	1,5 %

	Octyl Stearate	1,5 %
	Phase C	
	Triethanolamin	0,3 %
	Konservierungsmittel	0,4 %
5	Phase D	
	Babassu Oil	1 %
	Fragrance	0,2 %
	Aggregate gemäß Beispiel 1A	20 %
	Aggregate gemäß Beispiel 1B	10 %
10	Die Phasen A und B wurden jeweils getrennt auf 60 bis 70 °C erhitzt, die Phase C wurde gemischt und neutralisiert. Die Phasen A, B und C wurden unter Rühren der Phase D zugesetzt.	

Beispiel 3 Haarmaske

15	Phase A	
	Wasser	q.s.
	Glycerin	1 %
	Acrylates/C10-30 Alkyl Acrylate Crosspolymer	1 %
	Phase B	
20	Triethanolamin	1 %
	Phase C	
	Konservierungsmittel	0,3 %
	Aggregate gemäß Beispiel 1A	10 %
	Aggregate gemäß Beispiel 1B	10 %
25	Melanin löslich	0,1 %
	Hefeextrakt	1 %
	Fragrance	0,5 %

30 Die Phase A wurde homogenisiert, die Phase B neutralisiert, und beide wurden der Phase C unter Rühren bei einer Temperatur unter 40 °C zugesetzt.

Beispiel 4 Heparinsalbe

	Wasser	q.s.
	Heparin	1 %
35	Carbomer	2 %
	Natriumhydroxid	2 %
	Phospholipid	9 %
	Perfluordecalin	20 %

10

Aggregate gemäß Beispiel 1A	2 %
Aggregate gemäß Beispiel 1B	5 %
Glycerin	1 %
Konservierungsmittel	0,1 %.

5

In das Perfluordecalin wurden unter starkem Rühren Heparin und die Aggregate gemäß Beispiel 1A zugegeben, wobei die Temperatur bei oder unter 35 °C gehalten wurde. Danach erfolgte in üblicher Weise die Zugabe der anderen Rohstoffe. Zum Schluß erfolgte der Zusatz der Aggregate gemäß Beispiel 1B.

10

#### Beispiel 5 ASS-Salbe

15

20

Es wurden 1 % Acetylsalicylsäure unter gutem Rühren in Wasser gelöst. Danach wurde das Fluorcarbon mit einem Phospholipid mit einem Gehalt an Phosphatidylcholin von 40 Gew-% verrührt, Glycerin hinzugegeben und mit Wasser homogenisiert. Das ASS-Homogenisat wurde in das Homogenisat mit dem Fluorcarbon gegeben und für etwa 20 Minuten bei weniger als 35 °C homogenisiert. Der Anteil des Fluorcarbons betrug 40 %, des Phospholipids 20 %. Anschließend wurde das Gemisch mit den gemäß Beispiel 1C hergestellten asymmetrischen lamellaren Aggregate vermischt, die einen Anteil am Gesamtgemisch von 8 Gew.-% einnahmen.

25

30

35

## Patentansprüche

5

10

15

20

25

30

35

1. Kosmetisches und dermatologisches Mittel auf Basis von hartmagnetischen Teilchen und von asymmetrischen lamellaren Aggregaten, die aus Phospholipiden und Fluorcarbonen bestehen, dadurch gekennzeichnet, daß es enthält

(a1) hartmagnetische Teilchen, die aus der Gruppe ausgewählt sind, die aus Bariumhexaferrit-Einkristallen, Strontiumhexaferrit-Einkristallen, Samarium-Cobalt-Teilchen (SmCo) und Neodym-Eisen-Bor-Teilchen ( $\text{Nd}_2\text{Fe}_{14}\text{B}$ ) mit jeweils einer Teilchengröße im Bereich von 80 bis 550 nm besteht, und einer Koerzitiv-Feldstärke der Teilchen im Bereich von 1.000 bis 20.000 Oerstedt;

oder

(a2) hartmagnetische Teilchen gemäß (a1), verkapselt in wäßrigen Liposomen oder asymmetrischen lamellaren Aggregaten oder einem Gemisch von beiden, wobei die asymmetrischen lamellaren Aggregate aus natürlichen Phospholipiden mit einem Phosphatidylcholingehalt von 30 bis 99 Gew-% und Fluorcarbonen bestehen;

oder ein Gemisch von (a1) und (a2); und

(b) getrennt neben (a1) oder (a2) oder deren Gemischen zusätzlich asymmetrische lamellare Aggregate, bestehend aus natürlichen Phospholipiden mit einem Phosphatidylcholingehalt von 30 bis 99 Gew-% und Fluorcarbonen, wobei die asymmetrischen lamellaren Aggregate mit Sauerstoff bis zum Sättigungspartialdruck beladen sind; und

(c) kosmetische oder dermatologische Trägerstoffe; und wahlweise

(d) kosmetische oder pharmakologische Wirkstoffe;

und wobei der Anteil der Teilchen gemäß

(a1) oder (a2) im Bereich von 0,001 bis 50 Gew-%,

(b) im Bereich von 2,5 bis 70 Gew.%,

(c) im Bereich von 5 bis 80 Gew-% und gegebenenfalls

(d) im Bereich von 0,5 bis 75 Gew-% liegt, bezogen jeweils auf die Gesamtmasse des Mittels.

2. Mittel nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß es aus  
(a) Bariumhexaferrit-Einkristallen mit einer Teilchengröße im Bereich von 80 bis 550 nm und einer Koerzitiv-Feldstärke der Teilchen im Bereich von 1000 bis 5000 Oe, verkapselt in wäßrigen  
5 asymmetrischen lamellaren Aggregaten, in einem Anteil von 0,01 bis 10 Gew-% und  
(b) zusätzlich asymmetrischen lamellaren Aggregaten, die allein mit Sauerstoff bis zum Sättigungspartialdruck beladen sind und  
(c) kosmetischen oder dermatologischen Trägerstoffen  
10 besteht.
3. Mittel nach Anspruch 2, dadurch gekennzeichnet, daß es einen pharmakologischen Wirkstoff enthält, ausgewählt aus der Gruppe, die aus Heparin, Acetylsalicylsäure, Piroxicam, Miroxicam und  
15 Östrogenen besteht.
4. Mittel nach Anspruch 2, dadurch gekennzeichnet, daß es einen kosmetischen Wirkstoff enthält, ausgewählt aus der Gruppe, die aus Vitaminen, Enzymen, Vitamin-Enzymgemischen der Ultraschall-  
20 behandlung von Hefen,  $\beta$ -1,3-Glucan und Carboxymethyl-Glucan besteht.
5. Mittel nach einem der Ansprüche 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, daß der Anteil der mit Sauerstoff im wesentlichen vollständig beladenen asymmetrischen lamellaren Aggregate gemäß Anspruch  
25 1(b) im Bereich von 10 bis 40 Gew-% liegt.
6. Mittel nach einem der Ansprüche 1 bis 5, dadurch gekennzeichnet, daß der Anteil der hartmagnetischen Einbereichsteilchen im Bereich von 0,1 bis 30 Gew-%, insbesondere im Bereich von 0,5 bis  
30 10 Gew-% liegt.
7. Mittel nach einem der Ansprüche 1 bis 6, dadurch gekennzeichnet, daß der Sauerstoffpartialdruck in den beladenen asymmetrischen lamellaren Aggregaten nach der Beladung 10 bis 40 mPa (180  
35 bis 300 mmHg) beträgt.

8. Verfahren zur Herstellung eines kosmetischen oder dermatologischen Mittels auf Basis von hart-magnetischen Teilchen und von asymmetrischen lamellaren Aggregaten, die aus Phospholipiden und Fluorcarbonen bestehen, dadurch gekennzeichnet, daß man

5 (a1) hartmagnetische Teilchen herstellt, die aus der Gruppe ausgewählt sind, die aus Bariumhexaferrit-Einkristallen, Strontium-hexaferrit-Einkristallen, Samarium-Cobalt-Teilchen (SmCo) und Neodym-Eisen-Bor-Teilchen ( $\text{Nd}_2\text{Fe}_{14}\text{B}$ ) besteht, mit jeweils einer Teilchengröße im Bereich von 80 bis 550 nm,  
10 und einer Koerzitiv-Feldstärke der Teilchen im Bereich von 1.000 bis 20.000 Oerstedt;

oder

(a2) hartmagnetische Teilchen gemäß (a1) herstellt und in wäßrigen Liposomen oder asymmetrischen lamellaren Aggregaten oder  
15 einem Gemisch von beiden verkapselt, wobei die asymmetrischen lamellaren Aggregate aus natürlichen Phospholipiden mit einem Phosphatidylcholingehalt von 30 bis 99 Gew-% und Fluorcarbonen bestehen;

oder ein Gemisch von (a1) und (a2) herstellt;

20 und

(b) getrennt neben (a1) oder (a2) oder deren Gemischen zusätzlich asymmetrische lamellare Aggregate herstellt, bestehend aus natürlichen Phospholipiden mit einem Phosphatidylcholingehalt von 30 bis 99 Gew-% und Fluorcarbonen, und

25 (b1) diese gemäß (b) hergestellten zusätzlichen asymmetrischen lamellaren Aggregate mit Sauerstoff bis zum Sättigungspartialdruck belädt und anschließend mit den Aggregaten (a2) oder dem Gemisch von (a2) mit (a1) vermischt;

oder

30 (b2) die gemäß (a2) hergestellten Aggregate oder das Gemisch von (a2) mit (a1) mit den nach (b) hergestellten Aggregaten vermischt und dann beide Aggregattypen gemeinsam mit Sauerstoff bis zum Sättigungspartialdruck belädt;

und

35 das gemäß (b1) oder (b2) hergestellte sauerstoffbeladene Gemisch mit kosmetischen oder dermatologischen Trägerstoffen (c) zu einer Dispersion vermischt; und wahlweise kosmetische oder pharmakologische Wirkstoffe (d) in das Gemisch einbringt;

und wobei der Anteil der Teilchen gemäß

(a1) oder (a2) im Bereich von 0,001 bis 50 Gew-%,

(b) im Bereich von 2,5 bis 70 Gew.%,

(c) im Bereich von 5 bis 80 Gew-% und gegebenenfalls

5 (d) im Bereich von 0,5 bis 75 Gew-% liegt, bezogen jeweils auf die Gesamtmasse des Mittels.

10 9. Verfahren nach Anspruch 8, dadurch gekennzeichnet, daß die Wirkstoffe (d) zusammen mit den hartmagnetischen Teilchen in Liposome oder asymmetrische lamellare Aggregate in Stufe (a2) eingebracht werden.

15 10. Verfahren nach Anspruch 8 oder 9, dadurch gekennzeichnet, daß das Einbringen des sauerstoffbeladenen Gemisches in die Trägerstoffe zur Herstellung einer Dispersion unter mäßigem Rühren und bei Temperaturen zwischen 10 und 50 °C erfolgt zur Beibehaltung eines hohen Sauerstoffgehaltes.

20

25

30

35