



(10) **DE 10 2010 021 688 A1** 2011.12.01

(12)

Offenlegungsschrift

(21) Aktenzeichen: **10 2010 021 688.7**

(22) Anmeldetag: **27.05.2010**

(43) Offenlegungstag: **01.12.2011**

(51) Int Cl.: **B01J 13/00 (2006.01)**

A61K 9/10 (2006.01)

A61K 9/14 (2006.01)

(71) Anmelder:

Qineva GmbH & Co. KG, 51491, Overath, DE

(74) Vertreter:

Bach, Alexander M., 50931, Köln, DE

(72) Erfinder:

**Richter, Werner O., 86949, Windach, DE; Grüters,
Armin, 51503, Rösrath, DE**

(56) Für die Beurteilung der Patentfähigkeit in Betracht
gezogene Druckschriften:

DE 103 04 226 A1

DE 296 08 474 U1

Prüfungsantrag gemäß § 44 PatG ist gestellt.

Die folgenden Angaben sind den vom Anmelder eingereichten Unterlagen entnommen

(54) Bezeichnung: **Verfahren zur Herstellung eines micellaren Wirkstoffkonzentrats**

(57) Zusammenfassung: Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung eines Wirkstoffkonzentrats aus micellaren Nanopartikeln ohne die Verwendung von chemischen Hilfsstoffen zur Aufnahme von fett- oder wasserlöslichen Wirkstoffen. Des Weiteren betrifft die Erfindung die Verwendung dieses micellaren Wirkstoffkonzentrats, insbesondere auf der Basis von natürlich vorkommenden Wirkstoffen. Erfindungsgemäß ist vorgesehen, eine fettlösliche Wirkstoff-Suspension zu erzeugen, welche Micellen mit einer Micellengröße von bis zu 1000 nm aufweist, die Micellen der Wirkstoff-Suspension mittels Hochdruckanwendung zu zerkleinern und die Micellen mittels Ultra-Zentrifugation aus der fettlöslichen Wirkstoff-Suspension heraus zu scheiden. Des Weiteren ist die Verwendung dieser micellären Wirkstoffkonzentrate sowie die Zusammensetzung der Wirkstoff-Suspension einzelner Verfahrensschritte von der Erfindung umfasst.

Beschreibung

[0001] Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung eines Wirkstoffkonzentrats aus micellaren Nanopartikeln ohne die Verwendung von chemischen Hilfsstoffen zur Aufnahme von fett- oder wasserlöslichen Wirkstoffen. Des Weiteren betrifft die Erfindung die Verwendung dieses micellaren Wirkstoffkonzentrats, insbesondere auf der Basis von natürlich vorkommenden Wirkstoffen.

[0002] Micellare Wirkstoffkomplexe sind im Stand der Technik bekannt. Insbesondere auf dem Gebiet der Pharmazie, der Diätetik aber auch der Kosmetik besteht ein hoher Bedarf, Wirkstoffe oder Wirkstoffkombinationen sowie zersetzungsempfindliche Substanzen einer Wirkstoffgruppe langzeitstabil zu formulieren. Dabei ist als Randbedingung gleichzeitig physiologische Verträglichkeit der Gesamtformulierung zu gewährleisten. Als Problem hat sich dabei erwiesen, dass die bei der Herstellung verwendeten Zusammensetzungen Bestandteile aufweisen, welche die Entstehung und die Erhaltung der Micellen beim Herstellungsprozess begünstigen sollen und die bei der späteren Verarbeitung oder Anwendung jedoch störenden beziehungsweise unerwünschte Eigenschaften entwickeln oder aufweisen.

[0003] In technologischer Hinsicht sind derzeit für die Herstellung von micellaren Wirkstoffkomplexen Emulsionen erforderlich. Hierzu sind in aller Regel sogenannte feine oder Nano-Emulsionen des Typs der O/W-Emulsionen erforderlich, dem zugrundeliegenden Gemisch Energie entweder in Form von mechanischer Energie zugeführt wird, um die dispergierte Phase in feine Tröpfchen zu fragmentieren, oder in Form von thermischer Energie, indem ein Verfahren der Phasenänderung mit der Temperatur (80°C) durchgeführt wird, wie die Systeme, die nach der PIT-Technik ("Phase Inversion Temperature") hergestellt werden. Diese Systeme sind wohl bekannt und ermöglichen es heute, feine Emulsionen zur Verfügung zu stellen.

[0004] Mit dem Verfahren der mechanischen Energiezufuhr können feine Emulsionen erhalten werden, die als Nanoemulsionen bezeichnet werden und die beispielsweise in den Druckschriften EP-A-728460, EP-A-780114, EP-A-780115, EP-A-879589, EP-A-1,010,413, EP-A-1,010,414, EP-A-1,010,415, EP-A-1,010,416, EP-A-1,013,338, EP-A-1,016,453, EP-A-1,018,363, EP-A-1,020,219, EP-A-1,025,898, EP-A-1,120,102, EP-A-1,120,101, EP-A-1,160,005, EP-A-1,172,077 und EP-A-1,353,629 beschrieben sind. Die Öltröpfchen der Nanoemulsionen haben eine mittlere Größe unter 100 nm. Der Nachteil dieser Nanoemulsionen besteht in der Notwendigkeit der Zufuhr von großen Mengen mechanischer Energie.

[0005] Im Übrigen ist die PIT-Technik dem Fachmann wohl bekannt und sie wurde insbesondere in den Druckschriften WO-A-89/11907, DE-A-4318171, EP-A-815846 und EP-A-1,297,824 beschrieben. Diese Technik zur Herstellung von feinen Emulsionen hat jedoch die folgenden Nachteile: Die hohe Temperatur des PIT-Verfahrens führt zu Beschränkungen im Hinblick auf die Formulierung. Es ist daher schwierig, diese Technik bei wärmeempfindlichen Molekülen einzusetzen, und dieses Verfahren ist daher auf Moleküle beschränkt, die gegenüber Wärme nicht empfindlich sind. Dies beschränkt die Art und die Anzahl der verwendbaren Rohstoffe oder es muss die Vorgehensweise in Abhängigkeit von den verwendeten Rohstoffen an die Formulierung angepasst werden, und die Herstellung dieser Emulsionen wird dann komplexer und teurer. Deswegen schließt dieses Verfahren die Verwendung von flüchtigen Verbindungen, wie flüchtigen lipophilen Verbindungen, insbesondere flüchtigen Ölen, beispielsweise flüchtigen Siliconen, und bestimmten Wirkstoffen oder Pflanzenextrakten, die wärmeempfindlich sind, aus oder schränkt sie zumindest ein. Die Herstellung von Micellen mit diesem Verfahren ist daher an chemische Zusätze zur Stabilisierung gekoppelt oder ansonsten ausgeschlossen, da die Micellenstruktur zerstört würde.

[0006] Die EP 1 616 552 B1 beschreibt dagegen ein Verfahren zur Herstellung sowie eine Zusammensetzung einer feinen Emulsion zur topischen Anwendung, die in Form einer feinen Öl-in-Wasser-Emulsion vorliegt. Ihr Herstellungsverfahren ist weitgehend ohne Energieeintrag realisiert. Varianten dieser feinen Emulsionen können als Grundlage für die Micellenbildung benutzt werden, sofern auf bestimmte Substanzen verzichtet wird, die die Mizellenbildung hemmen.

[0007] Die in dieser Veröffentlichung beschriebene Zusammensetzung setzt sich aus einer Emulsion vom Öl-in-Wasser-Typ (O/W, in Form eines Trägers, der aus einer dispergierenden kontinuierlichen wässrigen Phase und einer dispergierten diskontinuierlichen Ölphase besteht. Weniger häufig verwendeten Emulsionen vom Wasser-in-Öl-Typ (W/O bestehen aus einer dispergierenden kontinuierlichen Fettphase und einer diskontinuierlichen dispergierten wässrigen Phase.

[0008] Die EP 1 616 552 B1 beschreibt somit eine feine Emulsion ohne mechanische oder thermische Energiezufuhr herzustellen, die aufgrund der speziellen Wahl von grenzflächenaktiven Stoffen, der speziellen Wahl der Öle und aufgrund eines speziellen Verhältnisses Öle/grenzflächenaktive Stoffe in Gänze bei Umgebungstemperatur hergestellt werden kann.

[0009] Die in der Veröffentlichung beschriebenen Verfahren greifen dabei in für die Micellenherstellung nachteiliger Weise auf chemische Substanzen, insbesondere die anionischen grenzflächenaktiven Stoffe zurück, welche in der Emulsion in erheblicher Menge vorkommen können.

[0010] Des Weiteren kann das Emulgatorsystem auch sogenannte Cotenside enthalten, bei denen es sich um grenzflächenaktive Stoffe handelt. Sowohl die Ölphase als auch die wässrige Phase werden mit Substanzen gebildet, welche als chemische Hilfsstoffe die Dispersion der Bestandteile in der Emulsion unterstützen sollen.

[0011] Darüber hinaus sind weitere chemische Hilfsstoffe vorgesehen, welche wasserlöslichen oder fettlöslichen Charakter aufweisen können und in den jeweils korrespondierenden Phasen enthalten sein können. So können insbesondere nichtionischen oder ionischen Verdickungsmittel, Antioxidantien, Emollientien, kosmetischen oder dermatologischen Wirkstoffe, Parfums, Konservierungsmittel, Füllstoffe, Maskierungsmittel, Pigmente, Farbmittel oder alle anderen gewöhnlich auf den betrachteten Gebieten verwendeten Bestandteile enthalten sein.

[0012] Im Übrigen sind im Stand der Technik transparente Mikroemulsionen bekannt. Diese Mikroemulsionen sind im Gegensatz zu Nanoemulsionen keine Emulsionen im eigentlichen Sinne. Sie sind transparente Lösungen von mit einem Öl gequollenen Micellen, wobei im Übrigen mit Hilfe der gemeinsamen Gegenwart einer großen Menge an grenzflächenaktiven Stoffen und Cotensiden, die die Micellen bilden, solubilisiert ist. Die Größe der gequollenen Micellen ist wegen der geringen Ölmenge, die sie solubilisieren können, klein.

[0013] In der WO 2001/094002 wird beschrieben, wie es in Emulsionen zu Micellenbildung kommt. Dabei betrifft diese Veröffentlichung Emulsionen der Nano- bis Mikrometergröße und ein Verfahren zu ihrer Herstellung sowie ihre Verwendung. Insbesondere betrifft diese Veröffentlichung emulgierte Tröpfchen aus einem flüssigen Material, das im wesentlich unlöslich in Wasser ist, und worin die stabilisierende Grenzfläche Tenside darin aufgenommen hat, wodurch eine Grenzfläche mit einer Anzahl von Vorteilen gebildet wird.

[0014] Der Hauptnachteil dieser bekannten Herstellungsverfahren für feinen Emulsionen beziehungsweise Mikroemulsionen, welche für die Herstellung von Micellen in Frage kommen könnten, die sich in einer Emulsion spontan bilden können, ist der im Vergleich mit der fettlöslichen Phase hohe Gehalt an chemischen Hilfsstoffen, insbesondere der grenzflächenaktiven Stoffe, welche Unverträglichkeiten hervorrufen können. Ebenso nachteilig wirken

sich Cotenside auf die Einsatz-Variabilität eines gewünschten micellaren Produktes aus.

[0015] Aufgabe der Erfindung ist es daher ein Verfahren zur Verfügung zu stellen, welches für eine einfache Herstellung von micellaren Wirkstoffkonzentraten geeignet ist und welches es ermöglicht, ohne Zusatz von chemischen Hilfsstoffen und bei geringem mechanischen und thermischen Energieeintrag eine hohe Micellenkonzentration herzustellen und in einen stabilen Zustand zu halten.

[0016] Des Weiteren ist es Aufgabe der Erfindung eine Zusammensetzung zur Verfügung zu stellen, welche für das Herstellungsverfahren eine optimierte Grundlage bildet. Schließlich ist auch Aufgabe der Erfindung Verwendungsformen der erhaltenen micellaren Wirkstoffkonzentrate zur Verfügung zu stellen.

[0017] Mit der Erfindung ist erkannt worden, dass die Herstellung von micellaren Wirkstoffkonzentraten mit Emulsionen vereinfacht wird, welche zu den feinen oder Nanoemulsionen gezählt werden, deren Tröpfchengröße im Bereich bis etwa 1500 nm liegen kann. Die Wahl der geeigneten Tröpfchengröße hängt dabei vom gewünschten Einsatzgebiet und von den zu solubilisierenden Wirkstoffen beziehungsweise Wirkstoffkombinationen ab.

[0018] Mit der Erfindung ist weiter erkannt worden, dass auf unerwünschte oder schädliche chemische Hilfsstoffe verzichtet werden kann, welche einerseits für die Stabilisierung der Emulsionen erforderlich wären oder andererseits für die Stabilisierung der Micellen in einer Emulsion benötigt würden.

[0019] Mit der Erfindung ist außerdem erkannt worden, dass die Qualität des gewonnenen micellaren Wirkstoffkonzentrats verbessert wird, wenn die einzelnen Verfahrensschritte unmittelbar aufeinander folgen und vorzugsweise in Schutz-Atmosphäre vorgenommen werden.

[0020] Überraschend ist mit der Erfindung gefunden worden, dass dadurch auf chemische Hilfsstoffe, insbesondere Trennmittel, Filmbildner, Cotenside und grenzflächenaktive Substanzen verzichtet werden kann.

[0021] Überraschend gute Ergebnisse bei der Micellenherstellung können dadurch erreicht werden, dass eine fettlösliche Wirkstoff-Suspension erzeugt wird, welche Micellen mit einer Micellengröße von bis zu 1000 nm aufweist, dass die Micellen mittels Hochdruckanwendung zerkleinert werden und dass die Micellen mittels Ultra-Zentrifugation aus der fettlöslichen Wirkstoff-Suspension geschieden werden.

[0022] Dabei werden die Micellen in der fettlöslichen Wirkstoff-Suspension selbst erzeugt, welche als Trä-

gersubstrat gebildet ist, wobei bei der Ultra-Zentrifugation die nicht benötigten Bestandteile des Trägersubstrates von den die Micellen enthaltenden Bestandteilen des Trägersubstrates getrennt werden.

[0023] Hierzu wird in einem ersten Verfahrensabschnitt die fettlösliche Wirkstoff-Suspension hergestellt. Dabei ist vorgesehen, dass die fettlösliche Wirkstoff-Suspension in der Reihenfolge der folgenden Schritte hergestellt wird:

- a. Herstellen einer flüssigen Voremulsion, umfassend Glycerol und Phosphatidylcholin;
- b. Einmischen von bidestilliertem Wasser in die Emulsion;
- c. Einmischen eines Öl-Wirkstoffgemischs;
- d. Rühren der Wirkstoff-Suspension mit einer Drehzahl zwischen 100 s⁻¹ und 400 s⁻¹ für eine Dauer von 3 bis 10 Minuten.

[0024] Dabei wird die Voremulsion mit einer Radialbeschleunigung von 85 G erzeugt, wobei G der Erdbeschleunigung entspricht. In die Voremulsion wird eine wässrige Phase eingebracht. Die wässrige Phase enthält bidestilliertes Wasser. Dem so entstandenen Gemisch wird im Folgenden eine fettlösliche Phase zugeführt. Die fettlösliche Phase besteht aus einem Öl und einem darin aufgenommenen Wirkstoff, welche das Öl-Wirkstoffgemisch bilden. Das somit entstandene Gemisch, welches alle Bestandteile des Trägersubstrates sowie die von den Micellen zu solubilisierenden Wirkstoffe enthält, wird anschließend unter Eintrag hoher Scherkräfte gerührt, wonach die Micellen erfindungsgemäß in einer Größe von etwa 1000 nm in der somit entstandenen fettlöslichen Wirkstoff-Suspension vorliegen.

[0025] Der Größenbereich der verfügbaren Micellen kann dabei erfindungsgemäß zwischen 750 nm und 1250 nm variieren, was im Wesentlichen über den Energieeintrag beim Rühren steuerbar ist. Dabei zerfallen die spontan beim Mischen des Trägersubstrates entstehenden Makromicellen in Micellen kleinerer Größen.

[0026] Um den Eintrag der von den Micellen solubilierten Wirkstoffe zu erhöhen, ist vorgesehen, dass vor dem Einmischen in die Voremulsion im bidestilliertem Wasser ergänzende wasserlösliche Wirkstoffe und/oder im Öl-Wirkstoffgemisch ergänzende fettlösliche Wirkstoffe gelöst werden. Als Wirkstoffe sind erfindungsgemäß alle im Stand der Technik bekannten solubilisierbaren Wirkstoffe vorgesehen. Insbesondere ist jedoch vorgesehen, dass die ergänzenden löslichen Wirkstoffe

- a.) zu der Gruppe der Spurenelemente, Metalle, Mineralstoffe und Vitamine für den menschlichen und tierischen Bedarf zugeordnet sind;
- b.) zu der Gruppe der folgenden fettlöslichen Wirkstoffe zugeordnet sind: Coenzym Q10, RRR-alpha-Tocopherol, Gamma-Tocopherol, Beta-Toco-

pherol, Delta-Tocopherol, Lycopon, spezifische Fettsäuren;

c.) zu der Gruppe der folgenden wasserlöslichen Wirkstoffe zugeordnet sind: Eisen, Magnesium, Pflanzenextrakte, Chondroitinsulfat, Glucosamin, Zink, wasserlösliche Vitamine;

d.) zu der Gruppe der natürlichen Antioxidantien zugeordnet sind.

[0027] Dabei hat sich als vorteilhaft erwiesen, dass die wasserlöslichen Wirkstoffe einen wirkstoffabhängigen Mengenanteil zwischen 3 und 10 Gew.-% bezogen auf die Gesamtmenge der Wirkstoff-Suspension aufweisen. Es ist mit der Erfindung erkannt worden, dass für die Herstellung des micellaren Wirkstoffkonzentrats eine vorgegebene Mengenzusammensetzung beziehungsweise Mengenverteilung in dem die Wirkstoffe enthaltenden Trägersubstrat vorteilhafte sein kann. Dieses wird dadurch bereitgestellt, dass die Wirkstoff-Suspension folgende Mengenzusammensetzung bezogen auf die Gesamtmenge aufweist:

- a.) der Emulgator enthält Glycerol im Mengenbereich zwischen 40 und 60 Gew.-% und Phosphatidylcholin im Mengenbereich zwischen 5 und 15 Gew.-%;
- b.) das bidestillierte Wasser umfasst 38 bis 50 Gew.-%;
- c.) das Öl-Wirkstoffgemisch umfasst bis zu 5 Gew.-%.

[0028] Eine geeignete Zusammensetzung wird dabei dadurch bereitgestellt, dass das Öl-Wirkstoffgemisch aus 3 Teilen Öl-Bestandteilen und 1 Teil Wirkstoff-Bestandteilen gemischt wird. Dabei wird der Anteil des bidestillierten Wassers im Verhältnis zum Anteil des Wirkstoffes eingestellt.

[0029] Des Weiteren ist mit der Erfindung erkannt worden, dass sich für die Herstellung des micellaren Wirkstoffkonzentrats besonders Naturöle eignen, da diese von sich aus zur Tensid-Bildung neigen, welche die Micellenentstehung unterstützt und darüber hinaus auch die Verträglichkeit bei human- oder veterinärmedizinischer Applikation besonders günstig ist. Erfindungsgemäß wird dies dadurch gewährleistet, dass das Öl-Wirkstoffgemisch Pflanzenöl enthält, welches vorzugsweise aus einem oder mehreren der Öle aus der folgenden Gruppe aufweist: Keimöle, Nussöle, Kernöle und Samenöle. (Anspruch 8) Erfindungsgemäß sind davon insbesondere umfasst: Distelöl, Süßmandelöl, Avocadoöl, Ricinusöl, Olivenöl, Sesamöl, Erdnussöl, Traubenkernöl, Rapsöl, Koprabi, Haselnussöl, Sheabutteröl, Palmöl, Aprikosenkernöl, Calophyllumöl, Reiskleieöl, Maiskeimöl, Weizenkeimöl, Sojaöl, Sonnenblumenöl, Nachtkerzenöl, Saffloröl, Passionsblumenöl und Roggenöl.

[0030] Der erfindungsgemäße Erfolg, insbesondere eine Substanz zu erhalten, deren Micellen auf eine

vorgesehene Größe reduziert wurden, wird dadurch gezeitigt, dass die Micellen der Wirkstoff-Suspension durch die Hochdruckanwendung im Verhältnis 1:8 bis 1:12 vorzugsweise im Verhältnis 1:10 zerkleinert werden. Die tatsächliche Größe der Micellen wird dabei unter anderem auch durch die Vor-Zerkleinerung im ersten Verfahrensabschnitt bestimmt.

[0031] Bei der Hochdruckanwendung wird die Wirkstoff-Suspension nach ihrer Herstellung mit Druck beaufschlagt, welcher zu einer weiteren Zerkleinerung der Micellen und zu einer feineren Dispersion führt. Die günstigsten Ergebnisse werden erfindungsgemäß dadurch bereitgestellt, dass die Wirkstoff-Suspension einem Druck im Bereich von 350 bis 450 bar ausgesetzt wird, vorzugsweise einem Druck von 400 bar.

[0032] Es ist mit der Erfindung erkannt worden, dass die Stabilität des micellaren Wirkstoffkonzentrats dadurch erreicht werden kann, dass mittels der Ultra-Zentrifugation aus der Wirkstoff-Suspension eine ölige Micellenpaste ausgeschieden wird.

[0033] Die Micellenpaste ist danach vom Wasser und vom Glycerol befreit. Es werden durch die Zentrifugation zwei Phasen aus der Wirkstoff-Suspension getrennt. Wovon eine Phase das Glycerol und das Wasser enthält und die andere Phase die Micellen enthaltene ölige Micellenpaste bildet. Die das Glycerol und das Wasser enthaltene Phase kann der Herstellung neuer Wirkstoff-Suspension zurückgeführt werden.

[0034] Dabei ist erfindungsgemäß vorgesehen, dass die Wirkstoff-Suspension bei der Ultra-Zentrifugation

- a.) einer Radialbeschleunigung von $1,0 \times 10^5$ G bis $1,5 \times 10^5$ G ausgesetzt wird, wobei G die Erdbeschleunigung ist;
- b.) in einem Temperaturbereich zwischen 5°C und 40°C temperiert wird;
- c.) für die Dauer von 5 bis 60 Minuten zentrifugiert wird.

[0035] Die durch die Ultra-Zentrifugation gewonnene ölige Micellenpaste kann weiter verarbeitet werden, wobei eine höhere Stabilität und günstigere Misch- beziehungsweise Löslichkeitseigenschaften erreichbar sind. Dies wird dadurch erreicht, dass die Micellenpaste durch Abscheidung von Ölbestandteilen verfestigt wird.

[0036] Je nach Einsatzzweck kann die ölige oder die verfestigte Micellenpaste als micellares Wirkstoffkonzentrat gelagert und weiterverarbeitet werden. Auch ist die unmittelbare Verwendung des micellaren Wirkstoffkonzentrats in vorteilhafter Weise von der Erfindung umfasst.

[0037] Anwendungsbeispiele sind insbesondere die Verwendung

- a.) als Bestandteil einer Füllung in licht-, luft- und keimdichten Sachets oder Kapseln;
- b.) als Zusatz in Tropfen, Gels, Cremes, Salben, Emulsionen, vorzugsweise zur Aufbringung auf die Haut, auf Schleimhäute oder zur Applikation in die Augen;
- c.) als Zusatz in Mitteln zur oralen Aufnahme, vorzugsweise Pasten, Pillen, Kapseln oder Dragees;
- d.) als Zusatz in Mitteln zur rektalen Aufnahme, vorzugsweise Zäpfchen;
- e.) als Resuspension in Flüssigkeiten;
- f.) als Präparat für diätischen, pharmazeutische, kosmetische, medizinische Zwecke zur Anwendung beim Menschen und beim Tier.

[0038] Die hiermit genannten Verwendungsbeispiele stellen erfindungsgemäß keine abschließende Aufzählung dar sondern sind Beispiele der erfindungsgemäßen Anwendungen.

[0039] Des Weiteren ist die Verwendung dieser micellären Wirkstoffkonzentrate sowie die Zusammensetzung der Wirkstoff-Suspension einzelner Verfahrensschritte von der Erfindung umfasst.

[0040] Ein Vorteil des erfindungsgemäßen Verfahrens ist, dass durch die Ultra-Zentrifugation zum einen die Teilchengröße der vorhandenen Micellen weiter gesenkt werden kann, zum anderen aber Bestandteile des Vorgemischs der Wirkstoff-Suspension ausgeschieden werden können, welche im weiteren Verlauf der Verarbeitung und Portionierung sowie bei der Konfektionierung nachteilige Wirkungen entfalten könnten.

[0041] Weiterer Vorteil ist, dass das Wirkstoffkonzentrat nach der Ultra-Zentrifugation in Form einer öligen Paste vorliegt, welche hinsichtlich der Kontamination mit Keimen weitgehend geschützt ist und damit die Haltbarkeit verbessert ist, gegenüber bekannten Verfahren, bei denen die Micellensubstanz in einer Umgebung chemisch reaktiven Moleküle vorliegt, welche beispielsweise Oxidation und Permeabilität beeinflussen können.

[0042] Des Weiteren ist ein Vorteil der Erfindung, dass die Trocknung des Wirkstoffkonzentrats durch Abscheidung der Öl-Bestandteile aus der öligen Paste erfolgen kann, so dass das getrocknete Micellenkonzentrat ohne chemische Hilfsstoffe vorliegt und in beliebigen hydro- oder lipophilen Umgebungen einsetzbar ist.

[0043] Ein weiterer Vorteil ist die kosteneffiziente und ökologische Herstellungsweise, die es ermöglicht, einige beim Herstellungsverfahren eingesetzte Substanzen, einer mehrfachen Nutzung zurückzuführen.

[0044] Ein weiterer Vorteil der Erfindung ist der Umstand, dass gleichzeitig wasserlösliche und fettlösliche Wirkstoffe verarbeitet werden können und nach Abschluss des Verfahrens im micellaren Wirkstoffkonzentrat vorliegen. Somit ist eine Vielzahl an Wirkstoff-Kombinationen für dieses Verfahren möglich.

ZITATE ENTHALTEN IN DER BESCHREIBUNG

Diese Liste der vom Anmelder aufgeführten Dokumente wurde automatisiert erzeugt und ist ausschließlich zur besseren Information des Lesers aufgenommen. Die Liste ist nicht Bestandteil der deutschen Patent- bzw. Gebrauchsmusteranmeldung. Das DPMA übernimmt keinerlei Haftung für etwaige Fehler oder Auslassungen.

Zitierte Patentliteratur

- EP 728460 A [0004]
- EP 780114 A [0004]
- EP 780115 A [0004]
- EP 879589 A [0004]
- EP 1010413 A [0004]
- EP 1010414 A [0004]
- EP 1010415 A [0004]
- EP 1010416 A [0004]
- EP 1013338 A [0004]
- EP 1016453 A [0004]
- EP 1018363 A [0004]
- EP 1020219 A [0004]
- EP 1025898 A [0004]
- EP 1120102 A [0004]
- EP 1120101 A [0004]
- EP 1160005 A [0004]
- EP 1172077 A [0004]
- EP 1353629 A [0004]
- WO 89/11907 A [0005]
- DE 4318171 A [0005]
- EP 815846 A [0005]
- EP 1297824 A [0005]
- EP 1616552 B1 [0006, 0008]
- WO 2001/094002 [0013]

Patentansprüche

1. Verfahren zur Herstellung eines Wirkstoffkonzentrats aus micellaren Nanopartikeln ohne die Verwendung von chemischen Hilfsstoffen zur Aufnahme von natürlichen fett- oder wasserlöslichen Wirkstoffen, **dadurch gekennzeichnet**, dass eine fettlösliche Wirkstoff-Suspension erzeugt wird, welche Micellen mit einer Micellengröße von bis zu 1000 nm aufweist, dass die Micellen mittels Hochdruckanwendung zerkleinert werden und dass die Micellen mittels Ultra-Zentrifugation aus der fettlösliche Wirkstoff-Suspension geschieden werden.

2. Verfahren zur Herstellung eines micellären Wirkstoffkonzentrats nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass die fettlösliche Wirkstoff-Suspension in der Reihenfolge der folgenden Schritte hergestellt wird:

- a. Herstellen einer flüssigen Voremulsion, umfassend Glycerol und Phosphatidylcholin;
- b. Einmischen von bidestilliertem Wasser in die Emulsion;
- c. Einmischen eines Öl-Wirkstoffgemischs;
- d. Rühren der Wirkstoff-Suspension mit einer Drehzahl zwischen 100 s⁻¹ und 400 s⁻¹ für eine Dauer von 3 bis 10 Minuten.

3. Verfahren zur Herstellung eines micellären Wirkstoffkonzentrats nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 und 2, dadurch gekennzeichnet, dass vor dem Einmischen in die Voremulsion im bidestilliertem Wasser ergänzende wasserlösliche Wirkstoffe und/oder im Öl-Wirkstoffgemisch ergänzende fettlösliche Wirkstoffe gelöst werden.

4. Verfahren zur Herstellung eines micellären Wirkstoffkonzentrats nach Anspruch 3, dadurch gekennzeichnet, dass die ergänzenden löslichen Wirkstoffe

- a.) zu der Gruppe der Spurenelemente, Metalle, Mineralstoffe und Vitamine für den menschlichen und tierischen Bedarf zugeordnet sind;
- b.) zu der Gruppe der folgenden fettlöslichen Wirkstoffe zugeordnet sind: Coenzym Q10, RRR-alpha-Tocopherol, Gamma-Tocopherol, Beta-Tocopherol, Delta-Tocopherol, Lycopene, spezifische Fettsäuren;
- c.) zu der Gruppe der folgenden wasserlöslichen Wirkstoffe zugeordnet sind: Eisen, Magnesium, Pflanzenextrakte, Chondroitinsulfat, Glucosamin, Zink, wasserlösliche Vitamine;
- d.) zu der Gruppe der natürlichen Antioxidantien zugeordnet sind.

5. Verfahren zur Herstellung eines micellären Wirkstoffkonzentrats nach einem oder mehreren der Ansprüche 3 und 4, dadurch gekennzeichnet, dass die wasserlöslichen Wirkstoffe einen wirkstoffabhängigen Mengenanteil zwischen 3 und 10 Gew.-% bezogen auf die Gesamtmenge der Wirkstoff-Suspension aufweisen.

6. Verfahren zur Herstellung eines micellären Wirkstoffkonzentrats nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 5, dadurch gekennzeichnet, dass die Wirkstoff-Suspension folgende Mengenzusammensetzung bezogen auf die Gesamtmenge aufweist:

- a.) der Emulgator enthält Glycerol im Mengenbereich zwischen 40 und 60 Gew.-% und Phosphatidylcholin im Mengenbereich zwischen 5 und 15 Gew.-%;
- b.) das bidestillierte Wasser umfasst 38 bis 50 Gew.-%;
- c.) das Öl-Wirkstoffgemisch umfasst bis zu 5 Gew.-%.

7. Verfahren zur Herstellung eines micellären Wirkstoffkonzentrats nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 6, dadurch gekennzeichnet, dass das Öl-Wirkstoffgemisch aus 3 Teilen Öl-Bestandteilen und 1 Teil Wirkstoff-Bestandteilen gemischt wird.

8. Verfahren zur Herstellung eines micellären Wirkstoffkonzentrats nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 7, dadurch gekennzeichnet, dass das Öl-Wirkstoffgemisch Pflanzenöl enthält, welches vorzugsweise aus einem oder mehreren der öle aus der folgenden Gruppe aufweist: Keimöle, Nussöle, Kernöle und Samenöle.

9. Verfahren zur Herstellung eines micellären Wirkstoffkonzentrats nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 8, dadurch gekennzeichnet, dass die Micellen der Wirkstoff-Suspension durch die Hochdruckanwendung im Verhältnis 1:8 bis 1:12 vorzugsweise im Verhältnis 1:10 zerkleinert werden.

10. Verfahren zur Herstellung eines micellären Wirkstoffkonzentrats nach Anspruch 9, dadurch gekennzeichnet, dass die Wirkstoff-Suspension einem Druck im Bereich von 350 bis 450 bar ausgesetzt wird, vorzugsweise einem Druck von 400 bar.

11. Verfahren zur Herstellung eines micellären Wirkstoffkonzentrats nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 10, dadurch gekennzeichnet, dass mittels der Ultra-Zentrifugation aus der Wirkstoff-Suspension eine ölige Micellenpaste ausgeschieden wird.

12. Verfahren zur Herstellung eines micellären Wirkstoffkonzentrats nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 11, dadurch gekennzeichnet, dass die Wirkstoff-Suspension bei der Ultra-Zentrifugation

- a.) einer Radialbeschleunigung von $1,0 \times 10^5$ G bis $1,5 \times 10^5$ G ausgesetzt wird, wobei G die Erdbeschleunigung ist;
- b.) in einem Temperaturbereich zwischen 5°C und 40°C temperiert wird;
- c.) für die Dauer von 5 bis 60 Minuten zentrifugiert wird.

13. Verfahren zur Herstellung eines micellären Wirkstoffkonzentrats nach einem oder mehreren der Ansprüche 11 und 12, dadurch gekennzeichnet, dass die Micellenpaste durch Abscheidung von Ölbestandteilen verfestigt wird.

14. Verwendung eines micellären Wirkstoffkonzentrats hergestellt nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 13

a.) als Bestandteil einer Füllung in licht-, luft- und keimdichten Sachets oder Kapseln;

b.) als Zusatz in Tropfen, Gels, Cremes, Salben, Emulsionen, vorzugsweise zur Aufbringung auf die Haut, auf Schleimhäute oder zur Applikation in die Augen;

c.) als Zusatz in Mitteln zur oralen Aufnahme, vorzugsweise Pasten, Pillen, Kapseln oder Dragees;

d.) als Zusatz in Mitteln zur rektalen Aufnahme, vorzugsweise Zäpfchen;

e.) als Resuspension in Flüssigkeiten;

f.) als Präparat für diätischen, pharmazeutische, kosmetische, medizinische Zwecke zur Anwendung beim Menschen und beim Tier.

Es folgt kein Blatt Zeichnungen