



(19)
Bundesrepublik Deutschland
Deutsches Patent- und Markenamt

(10) **DE 10 2007 017 298 A1** 2007.11.15

(12)

Offenlegungsschrift

(21) Aktenzeichen: **10 2007 017 298.4**

(22) Anmeldetag: **11.04.2007**

(43) Offenlegungstag: **15.11.2007**

(51) Int Cl.⁸: **A61K 45/00** (2006.01)

A61P 15/12 (2006.01)

A61P 9/10 (2006.01)

A61K 47/44 (2006.01)

A61K 47/28 (2006.01)

A61K 47/08 (2006.01)

A61K 31/21 (2006.01)

A61K 31/56 (2006.01)

A61K 31/57 (2006.01)

A61K 31/575 (2006.01)

(66) Innere Priorität:
10 2006 016 978.6 11.04.2006

(71) Anmelder:
**KOKO Kosmetikvertrieb GmbH & Co. KG, 42799
Leichlingen, DE**

(74) Vertreter:
**Keil & Schaafhausen Patentanwälte, 60322
Frankfurt**

(72) Erfinder:
**Lautenschläger, Hans, Dr., 50259 Pulheim, DE;
Elias, Ilan, Dr., 60439 Frankfurt, DE**

Prüfungsantrag gemäß § 44 PatG ist gestellt.

Die folgenden Angaben sind den vom Anmelder eingereichten Unterlagen entnommen

(54) Bezeichnung: **Nanopartikel, enthaltend physiologisch aktive Wirkstoffe, Dispersionen und die Verwendung derselben**

(57) Zusammenfassung: Die vorliegende Erfindung betrifft Nanopartikel, die mindestens einen pharmakologisch aktiven Wirkstoff, mindestens ein physiologisch annehmbares Fett und/oder Öl, mindestens ein Sterin und mindestens ein Phosphatidylcholin in nativer oder/und hydrierter Form enthalten. Darüber hinaus beschreibt die vorliegende Erfindung Dispersionen, Arzneimittel sowie Kosmetika, die diese Nanopartikel enthalten.

Beschreibung

[0001] Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind Nanopartikel, enthaltend physiologisch aktive Wirkstoffe. Darüber hinaus betrifft die vorliegende Erfindung Dispersionen, die diese Nanopartikel enthalten. Die neuen Nanopartikel eignen sich insbesondere zur transdermalen Applikationsweise von physiologisch aktiven Wirkstoffen zu topischen als auch zu systemisch medizinischen Zwecken. Die Wirkstoffe umfassen insbesondere männliche und weibliche Sexualhormone (z.B. Testosteron, Dehydroepiandrosteron, Östradiol, Östron, Progesteron, Tamoxifen), Steroidhormone (z.B. Aldosteron, Cortisol, Corticosteron), Prohormone und organische Nitratverbindungen (z.B. Glyceroltrinitrat).

Stand der Technik:

[0002] Eine Vielzahl von Erkrankungen werden mit Hormonen (z.B. postmenopausale Syndrome, wie Osteoporose) und organischen Nitraten (Angina Pectoris, Herzinsuffizienz, Herzinfarkt) behandelt. Hormone werden bekannterweise auch zur Kontrazeption eingesetzt.

[0003] Es können dabei verschiedene Applikationssysteme verwendet werden, um die jeweiligen Pharmaka über die Haut in den menschlichen Körper penetrieren zu lassen. Hautpflaster, Hautcremes oder Hautsalben haben sich im Laufe der Zeit immer mehr durchgesetzt, jedoch ist ihre praktische Anwendung nicht optimal.

[0004] Es besteht daher nach wie vor ein großes Interesse an neuen Applikationssystemen, die in der Lage sind, die Wirkstoffe kontrolliert als Monosubstanz sowie ohne die Probleme und Nebenwirkungen, wie sie bei der Verabreichung von Aerosolen oder von oralen Darreichungsformen auftreten, zu verabreichen. Zu diesem Zweck sind transdermale Systeme gut geeignet.

[0005] Transdermale Systeme in Form von Pflastern, Gelen, Salben und Filmen – nachfolgend summarisch "Grundlage" oder "Grundlagen" genannt – müssen jedoch eine Reihe von Voraussetzungen erfüllen, um zu funktionieren:

- (1) Hormone und organische Nitrate müssen entweder fein dispergiert oder gelöst sein.
- (2) Hormone und organische Nitrate müssen aus der Grundlage in die Haut freigesetzt werden.
- (3) Die Freisetzung sollte kontrolliert, d. h. gleichmäßig über einen längeren Zeitraum erfolgen, um unerwünschte Konzentrationsspitzen zu vermeiden. Trotzdem müssen die Permeation und die darauf folgende Wirkung der Droge aber kurz nach der Applikation einsetzen.
- (4) Die Inhaltsstoffe der Grundlage müssen hautverträglich sein, d. h. sie dürfen weder irritierend

noch sensibilisierend sein und sie dürfen sich nicht negativ auf das Regenerationsverhalten der Haut auswirken – insbesondere, wenn sie über längere Zeit angewandt werden.

(5) Die Inhaltsstoffe der Grundlage sollten möglichst physiologisch sein und dementsprechend für die Haut keinen Fremdkörper darstellen.

[0006] Die bisher bekannten transdermalen Systeme erfüllen die Voraussetzungen (1) bis (5) nur zum Teil. Daher werden bei den handelsüblichen transdermalen Systemen häufig unerwünschte Nebenwirkungen an der Haut, insbesondere an der Aufkleb- stelle beschrieben. Diese sind Hautrötungen, Schwellungen, Juckreiz, Hautausschlag und Brennen.

[0007] Alkoholische Gele schädigen z. B. die Barrierefunktion der Haut durch eine massive Störung der so genannten Lipiddoppelschichten (Bilayer), die in der Hauptsache aus Cholesterin, Ceramiden und Palmitinsäure im Verhältnis 1:1:1 bestehen. Dabei treten nicht nur eine Austrocknung der Haut, sondern bei längerer Anwendung auch Dermatosen (z.B. allergische Kontaktdermatitis) auf. Dies gilt nicht nur für hohe Konzentrationen von Ethanol, sondern auch von Isopropylalkohol, Propylenglykol und anderen ein- oder mehrwertigen Alkoholen. Alkohol dient in diesen Systemen als Lösungsmittel und wird deshalb hochkonzentriert eingesetzt. Wünschenswert sind daher – sofern Alkohol als nicht irritierendes und nicht sensibilisierendes, keimhemmendes Medium dienen soll, Konzentrationen bis maximal oder unter 20%. Diese Konzentrationen führen aber bei den bekannten Systemen nur zu einer sehr unbefriedigenden oder ganz ausbleibenden Permeation, da gerade die Störung der Barrierefunktion durch hohe Alkoholkonzentrationen den Transport der Wirkstoffe durch die Haut bewirkt. Rein wässrige Lösungen sind daher erfahrungsgemäß völlig unwirksam, da nicht nur die Löslichkeit der Hormone und Organischen Nitrate gering ist, sondern auch die Hautlipide – insbesondere bei fettiger Haut – ein Eindringen ganz unterbinden.

[0008] Analog zu Alkoholen stören ebenso alle anderen lösungsmittelbasierten Penetrationsbeschleuniger, wie z. B. Dimethylsulfoxid (DMSO), die Hautbarriere und fallen überdies häufig durch ihren Geruch unangenehm auf. Sie sind daher für eine Daueranwendung wenig geeignet. Die Hautbarriere wird im Übrigen in gleicher Weise durch emulgatorhaltige O/W-Salben und O/W-Cremes geschädigt, erkennbar durch einen, dem Fachmann bekannten erhöhten Auswascheffekt. Dieser Effekt, der insbesondere zu Unverträglichkeiten bei atopischer Haut führt, ist zwar bei W/O-Salben und W/O-Cremes weniger ausgeprägt, jedoch führt in diesem Fall der damit verbundene Einsatz von okklusiven Ölen und Wachsen wie Paraffinöl, Vaseline (Petrolatum) und Erdwachsen bei W/O-Rezepturen wiederum zu einem verminder-

ten Regenerationsvermögen der Haut. Darüber hinaus senken Mineralöle und verwandte Stoffe den transepidermalen Wasserverlust (TEWL) signifikant.

[0009] Die damit verbundene Quellung der Haut hat eine Schädigung der Integrität der Hautbarrierschichten zur Folge. Für Pflaster und Filme gilt das gleiche wie für Mineralöle: die Haut wird versiegelt, der TEWL und die Regenerationsfähigkeit der Haut nehmen ab. Alle diese Systeme entsprechen daher nicht den physiologischen Erfordernissen der Haut.

[0010] Es besteht demnach Bedarf an einem transdermalen System, das die oben beschriebenen Voraussetzungen (1) bis (5) erfüllt und nicht die Nachteile der bisher bekannten Grundlagen aufweist. Diese Aufgabe ist insofern besonders schwierig zu lösen, da die Wirkstoffe (Hormone und organische Nitratre) einerseits die Lipiddoppelschichten der Haut passieren sollen, andererseits die Grundlage die Passage ermöglichen muss, aber die Lipiddoppelschichten (Hautbarriere) weder stören noch zerstören darf. Die Grundlage muss folglich chemisch mit den Hautbestandteilen harmonieren, darf physikalisch gesehen die Struktur der Haut nicht schädigen und muss mikrobiologisch einwandfrei sein. Dabei darf die mikrobiologische Unbedenklichkeit bei den besonders anfälligen wasserhaltigen Systemen nicht mittels üblicher Konservierungsstoffe hergestellt werden, da diese – wie z. B. die Liste der zugelassenen Konservierungsmittel des Anhangs der Europäischen Kosmetikverordnung zeigt – durchweg sensibilisierend wirken können. Bei transdermalen Systemen ist die Sensibilisierungsgefahr sehr groß, da die Konservierungsstoffe zusammen mit den Hormonen und Organischen Nitraten die Hautbarriere passieren. Dies gilt im Übrigen auch für Duftstoffe, auf die in transdermalen Rezepturen ebenfalls verzichtet werden muss. Man kann daher als Ziel definieren, dass die gewünschte transdermale Zubereitung weder Konservierungsstoffe, noch Duftstoffe, Emulgatoren, Mineralöle oder den Mineralölen ähnlich okklusiv wirkende Stoffe (z. B. indifferente, langkettigere Silikone) enthalten darf. Dies erschwert die Lösung der Aufgabe erheblich. Darüber hinaus ist zu beachten, dass die Penetration des Wirkstoffes in die Hornschicht der Haut, wie oben schon angedeutet, schnell erfolgen muss, die Permeation, d. h. der Transport aus der toten Hornschicht in die darunter liegenden lebenden Hautschichten aber langsam und gleichmäßig verlaufen muss, um gleichermaßen einen schnellen Wirkungseintritt und eine lang anhaltende gleichmäßige Wirkung zu gewährleisten.

[0011] Aufgabe der Erfindung ist es deshalb, Wirkstoffe in einer Form bereit zu stellen, welche in Arzneimitteln und/oder Kosmetika verwendet werden kann, und dabei das entsprechende Mittel verbessert. Diese Verbesserung soll für verschiedene Applikationsformen, insbesondere die topische Verabrei-

chung, gewährleistet sein. Im Bereich der topischen Anwendung soll erreicht werden, dass der oder die Wirkstoffe besser von der Haut aufgenommen werden können.

[0012] Diese Aufgaben werden durch die Gegenstände der Patentansprüche gelöst.

[0013] Es wurde überraschend gefunden, dass Nanopartikel, die mindestens einen pharmakologisch aktiven Wirkstoff ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Sexualhormonen, Steroidhormonen und organischen Nitratverbindungen, mindestens ein physiologisch annehmbares Fett und/oder Öl, mindestens ein Sterin und mindestens ein Phosphatidylcholin in nativer oder/und hydrierter Form enthalten, sich hervorragend eignen, in Formulierungen zur topischen Verabreichung deren Eigenschaften erheblich zu verbessern. Bei topischer Applikation wird der Wirkstoff (oder die Wirkstoffe) weit besser von der Haut resorbiert als es bei der Anwendung herkömmlicher Formulierungen dieser Wirkstoffe der Fall ist.

[0014] So lassen sich überraschend die Bedingungen des gewünschten transdermalen Systems dadurch realisieren, indem man die Wirkstoffe in die zuvor dargelegte nonpartikuläre Form überführt.

[0015] Der Vorteil dieser Nanopartikel-Dispersion liegt daher vor allem in der sehr guten pharmakologischen Steuerbarkeit. Da das neu entwickelte transdermale System außerdem praktisch ganz ohne Filme, Pflaster (Patch) oder andersartige oberflächliche Abdeckungen auskommt, werden bei seiner Anwendung keine unerwünschten Wirkungen der Haut beobachtet.

[0016] Durch die erfindungsgemäßen Maßnahmen wird unter anderem erreicht, dass der Wirkstoff rasch in die Hornschicht der Haut penetriert. Überraschend wird der Wirkstoff aus der Hornschicht langsam und gleichmäßig in die tieferen Hautschichten freigesetzt. Aus den tieferen Hautschichten kann der Wirkstoff in die Blutbahn gelangen und sich damit im gesamten Körper verteilen.

[0017] Diese Vorteile werden erzielt, ohne dass die Applikationsform gesundheitsbedenkliche Verbindungen umfassen muss, die die Lipiddoppelschichten der Haut (Hautbarriere) stören oder zerstören. Dieser Vorteil wird erreicht, da die vorliegenden Dispersionen nur hautphysiologisch verträgliche Komponenten enthalten, die weder irritierend noch sensibilisierend wirken und die Eigenregeneration der Haut nicht beeinträchtigen. Überraschend sind die Dispersionen der vorliegenden Erfindung mikrobiologisch stabil.

[0018] Diese erfindungsgemäße transdermale Applikationsform stellt ein virtuelles "Intraderma-

les-Patch-System" dar, welches in der Haut ein Reservoir an Wirkstoff platziert und aus diesem Reservoir heraus für einen bestimmten Zeitraum frei werden lässt.

[0019] Die pharmakologisch aktiven Wirkstoffe sind ausgewählt aus Sexualhormonen, Steroidhormonen und organischen Nitratverbindungen, zu den bevorzugten männlichen und weiblichen Sexualhormonen gehören beispielsweise Androgene, wie Testosteron, Androsteron, Androstenidon, Dehydroepiandrosteron, Androstanolon, Fluoxymesteron, Mesterolone, Methyltestosteron; Antiandrogene, wie Bicalutamid, Cyproteron, Nilutamid, Spironolactone; Östrogene, wie Östron, Östradiol, Östriol, Chlorotrianisen, Dienestrol, Diethylstilbestrol, 17 α -Ethinyloestradiol, Fosfestrol, Mestranol, Polyestradiol; Antiöstrogene "SERM", wie Clomifen, Raloxifen, Tamoxifen, Toremifen; Aromatase Inhibitoren, wie Aminoglutethimid, Anastrozol, Exemestan, Formestan, Letrozolen, Vorozolen, Progestogene, wie Desogestrel, Drospirenon, Dydogesteron, Ethisteron, Etonogestrel, Ethynodiol, Gestoden, Gestonon, Levonorgestrel, Lynestrenol, Medroxyprogesteron, Megestrol, Norelgestromin, Norethisteron, Norethynodrel, Norgestimate, Norgestrel, Norgestrienon, Tilonon, Gonadotropinen und/oder Antigonadotropine, wie Gestrinon.

[0020] Die Steroidhormone umfassen zum Beispiel Aldosteron, Cortisol, Corticosteron.

[0021] Eingesetzt werden können auch so genannte Prohormone, wie beispielsweise Ergocalciferol (Vitamin D2) und sein Precursor Ergosterol, Cholecalciferol (Vitamin D3) und sein Precursor 7-Dehydrocholesterol, Vitamin D und dessen Deivate, wie Calcitriol, Calcidiol, Calcipotriol und Dihydrotachysterol.

[0022] Pharmakologisch wirksame organische Nitratverbindungen sind ebenfalls weithin bekannt, wobei die am häufigsten eingesetzte Verbindung Glyceroltrinitrat ist. Verwendet werden können auch Derivate der Hormone, wie beispielsweise Ester, insbesondere Essigsäureester, Propionsäureester, Capronsäureester, Undecansäureester, und Decansäureester.

[0023] Die genannten Wirkstoffe sind klein (Molekulargewicht < 590 Dalton), lipophil und werden nachfolgend als "Hormone" und "organische Nitrate" bezeichnet.

[0024] Physiologisch annehmbare Fette und/oder Öle sind unter anderem bekannte, hautpflegende pflanzliche Öle. Dabei sind physiologisch kompatible Triglyceride und Ester oder Mischungen derselben dem pflanzlichen Öl gleichwertig; auch feste Ester und Triglyceride können eingesetzt werden, wobei die Mischung vorzugsweise flüssig ist.

[0025] Zu den bevorzugten Ölen gehören unter anderem Rizinusöl, Avocadoöl, Weizenkeimöl, Macadamianussöl, Sanddornöl, Aprikosenkernöl, Mandelöl, Hanföl, Leinsamenöl, Sesamöl, Olivenöl, Sojaöl, Sonnenblumenöl und Erdnussöl, Palmkernöl, Kokosöl, Maiskeimöl, Palmöl, Rüböl, Sesamöl, Safloröl, Jojobaöl, Sheabutter, und Kakaobutter. Die zuvor dargestellten Öle können einzeln oder als Mischung verwendet werden. Neben den natürlichen Ölen können auch hydrierte Öle verwendet werden, die vielfach als gehärtete Öle bezeichnet werden.

[0026] Die oben genannten Öle umfassen vielfach Ester der Palmitinsäure, der Stearinsäure, der Ölsäure, der Rizinolsäure, der 11-Hydroxypalmitinsäure, der 12-Hydroxystearinsäure und/oder der Myristinsäure, Capronsäure, Caprylsäure (MCT-Bestandteil), Caprinsäure (MCT-Bestandteil), Laurinsäure, Isostearinsäure, Linolsäure und Adipinsäure. Darüber hinaus können auch Ester von Fettsäuren mit 6 bis 12 Kohlenstoffatomen eingesetzt werden.

[0027] Die Alkoholkomponenten der Ester sind ebenfalls bekannt, wobei sowohl einwertige als auch mehrwertige Alkohole geeignet sind, wie zum Beispiel Ethanol, Methanol, Isopropylalkohol, Cetylalkohol, Glycerin, Oleylalkohol, Octanol, Isobutanol und Butanol.

[0028] Zu den Triglyceriden und Estern zählen beispielsweise Isopropylpalmitat, Isopropylstearat, Isopropylmyristat, Triolein, Ölsäureethylester, Isostearinsäureester, Palmitinsäurecetylestere, mittelkettige gesättigte Triglyceride (medium chain triglycerides, MCT), Octylstearat, Octyldodecylstearoylstearat, Mono-, Di-, Tri- und Polyglyceride der Rizinol-, 12-Hydroxystearin-, 11-Hydroxypalmitin- und Ölsäure, Rizinolsäureoctyldodecylester, 12-Hydroxystearinsäureoctylester, Linolsäuremethyl- und -ethylester, Linolsäure-mono-, di- und triglyceride.

[0029] Darüber hinaus umfassen die erfindungsgemäßen Nanopartikel mindestens ein Sterin. Zu den bevorzugten Sterinen gehören insbesondere Cholesterin, β -Sitosterin, Stigmasterin und/oder Campesterin, Ergosterin, Lanosterin, Fucosterin, Brassicasterin, Fungisterin. Diese Verbindungen können einzeln oder als Mischung, in reiner Form, angereichert oder als natürlicher Bestandteil von Wachsen eingesetzt werden. Angereichert sind Sterine beispielsweise in dem Unverseifbaren von Avocadoöl oder anderen fetten Ölen enthalten. Des Weiteren sind Sterine Bestandteile der Sheabutter, Kakaobutter, Lanolin und/oder Lanolinalkoholen. Vielfach enthalten die eingesetzten Öle und Fette von Natur aus Sterine in einer ausreichenden Menge.

[0030] Des Weiteren enthalten die erfindungsgemäßen Nanopartikel mindestens ein Phosphatidylcholin in nativer oder/und hydrierter Form.

[0031] Der Wirkstoff wird erfindungsgemäß mit den zuvor beschriebenen Zusätzen in eine nanopartikuläre Form gebracht. Die Nanopartikel weisen vorzugsweise eine Größe im Bereich von 50 bis 500 nm, besonders bevorzugt im Bereich von 60 bis 150 nm auf. Der Fachmann wird je nach anvisierter Verwendung des Arzneimittels auf an sich bekannter und in geeigneter Weise die Nanopartikel herstellen.

[0032] Beispielsweise kann ein Wirkstoff-Öl-Gemisch hergestellt werden, welches bevorzugt bereits Sterine umfasst. Dem Wirkstoff-Öl-Gemisch können bei Bedarf Sterine zugesetzt werden, soweit sie nicht schon in den verwendeten Ölen und Fetten von Natur aus enthalten sind.

[0033] Das Wirkstoff-Öl-Gemisch kann zusammen mit Phosphatidylcholin und einer entsprechenden Menge Wasser oder verdünntem Alkohol einer Hochdruckhomogenisierung unterworfen werden. Dabei entstehen flüssige Nanopartikel, die sich durch eine besonders kleine Größe von etwa 50-500 nm auszeichnen. Die Größe der Nanopartikel kann durch die Konzentrationsverhältnisse der Einzelkomponenten verändert werden. Die Oberfläche der Nanopartikel besteht nach dieser Herstellungsprozedur aus Phosphatidylcholin und gegebenenfalls zum Teil auch aus Sterinen, während sich im Kern der Nanopartikel das Öl mit dem jeweiligen gelösten Wirkstoff befindet. Es handelt sich also um Partikel, die eine ähnliche Größe wie pflanzliche oder tierische Zellen besitzen und in ihrer Hülle Phosphatidylcholin, den wichtigsten Baustoff der Zellmembranen pflanzlicher und tierischer Zellen enthalten. Der Unterschied der Nanopartikel zu lebenden Zellen besteht darin, dass das Phosphatidylcholin unilammelar (als Monolayer) angeordnet ist, während es in den Zellmembranen Bilayer bildet und dort einen wässrigen Innenraum umschließt. Diese so hergestellten Nanopartikel integrieren sich aufgrund ihrer Zusammensetzung bei der Penetration in die Hornschicht störungsfrei in die Lipid-Doppelschichten der Hautbarriere und entlassen von dort ganz kontrolliert die genannten Wirkstoffe: Hormone und organische Nitrate in die tieferen, lebenden Hautschichten (Permeation).

[0034] Dementsprechend sind auch Dispersionen, die die erfindungsgemäßen Nanopartikel enthalten, Gegenstand der vorliegenden Erfindung.

[0035] Diese Dispersionen enthalten neben den zuvor dargelegten Bestandteilen insbesondere Wasser und/oder Alkohole. Der Anteil des Wassers in der Dispersion liegt vorzugsweise im Bereich von 30 Gew.-% bis 95 Gew.-%. Bevorzugte Alkohole umfassen vorzugsweise 2 bis 6 Kohlenstoffatome, wobei diese Alkohole 1, 2, 3 oder mehr Hydroxygruppen aufweisen können. Zu den bevorzugten Alkoholen gehören beispielsweise Ethylalkohol, Isopropylalkohol, Propylenglykol, Butylenglykol, Pentylenglykol,

Hexylenglykol, Glycerin, Isopropylalkohol und Sorbitol, wobei diese Alkohole einzeln oder als Mischung eingesetzt werden können. Besonders bevorzugt umfassen die Dispersionen sowohl Wasser als auch mindestens einen Alkohol. Der Anteil des Alkohols (oder der Alkohole) beträgt vorzugsweise 5 Gew.-% bis 25 Gew.-%, besonders bevorzugt 10 Gew.-% bis 20 Gew.-%.

[0036] Bevorzugte Dispersionen enthalten

- 0,01 bis 10 Gew.-%, 0,5 Gew.-% bis 2 Gew.-% Wirkstoff,
- 2 bis 40 Gew.-%, 5 Gew.-% bis 30 Gew.-% physiologisch annehmbare Fette und/oder Öle,
- 0,01 bis 5 Gew.-% Sterin, sowie
- 0,5 bis 10 Gew.-%, vorzugsweise 2 Gew.-% bis 5 Gew.-%, Phosphatidylcholin in nativer und/oder hydrierter Form,

jeweils bezogen auf das Gesamtgewicht der Dispersion.

[0037] Messungen zeigen, dass der individuelle TEWL der Haut konstant bleibt oder nur geringfügig gesenkt wird. Die Senkung des TEWL, sofern diese überhaupt auftritt, ist ein vorübergehender Effekt, der durch den teilweisen enzymatischen Abbau der eingeschleusten Triglyceride zu Di- und Monoglyceriden sowie Glycerin nach wenigen Stunden wieder aufgehoben wird. Gleiches gilt für die Verwendung physiologisch kompatibler Ester. Diese Regulierung entspricht der Funktionsweise der natürlichen Homöostase der Haut.

[0038] Es hat sich überraschenderweise auch gezeigt, dass das neue transdermale System keine weiteren zusätzlichen (Hilfs-)Stoffe benötigt, um die eingangs erwähnten Bedingungen (1) bis (5) zu gewährleisten. Die Bedingungen der chemischen und physikalischen Kompatibilität sind ebenfalls gegeben. Mikrobiologisch ist die Nanopartikel-Dispersion überraschend stabil, wenn ein End-Alkoholgehalt zwischen 10% und 20% Gew.-% eingehalten wird. Damit ist eine bevorzugte Dispersion auch frei von jeglichen sensibilisierenden oder irritierenden Stoffen oder Stoffkonzentrationen. Die neuen Nanopartikel lassen sich in einfachster Weise dosieren, indem sie mit einer Pipette oder mittels einer Ampulle auf die Haut aufgetragen werden. Die erfindungsgemäße Dispersion wird unmittelbar nach dem Verteilen rückstandslos von der Hornschicht aufgenommen. Filme, Pflaster oder andersartige oberflächliche Abdeckungen sind daher überflüssig. Die nachfolgende Permeation erfolgt aus der Hornschicht heraus durch die darunter liegenden Hautschichten gleichmäßig über einen längeren Zeitraum, der durch die Art des verwendeten Öls und der darin enthaltenen Sterine beliebig verkürzt oder verlängert werden kann.

[0039] Neben den Hauptbestandteilen können in

Einzelfällen zusätzliche hautpflegende Stoffe hinzugefügt werden. Darunter sind hautverträgliche Stoffe wie Jojobaöl, Vitamine, D-Panthenol, Harnstoff etc. zu verstehen, deren Konzentrationen jedoch für die eigentliche transdermale Wirkung der Wirkstoffe ohne Bedeutung sind. Wenn z. B. Öle verwendet werden, die oxidationsanfällig sind, kann der Zusatz von Antioxidantien wie Vitamin E und Vitamin C sowie deren Derivaten wie z. B. Acetaten, Palmitaten und Phosphaten sinnvoll sein, wenn diese oder ähnliche Stoffe nicht schon in den fetten Ölen enthalten sind. Avocadoöl enthält z. B. beachtliche Mengen an Vitamin E.

[0040] Die Wirkstoff-Nanopartikel können sowohl auf gesunder als auch auf barrieregestörter Haut aufgetragen werden, da Phosphatidylcholin bekanntlich die Bildung des Ceramid I, des wichtigsten Barriere-Stoffs der Haut, durch seinen Linolsäureanteil langfristig fördert. D. h. die Nanopartikel-Dispersion ist auch sehr gut für atopische Haut geeignet.

[0041] Die erfindungsgemäßen Hormon-Nanopartikel-Dispersionen und Organische Nitrate-Nanopartikel-Dispersionen können als solche pur oder in Mischung mit geeigneten Barrierecremes mit Derma Membran-Struktur, die wie die Barrierschichten der Hornschicht Bilayer enthalten, verwendet werden.

[0042] Die Wirkstoff-Nanopartikel-Dispersionen können an Armen wie Armebeugen, Achseln, im Schambereich, auf dem Bauch oder Rücken, den Füßen oder beliebigen anderen Stellen des ganzen Körpers (Haut und Schleimhäute) angewandt werden. Die Haut kann dabei hinsichtlich ihres Fettgehaltes fettarm bis fettreich und hinsichtlich ihres Feuchtigkeitsgehaltes trocken bis feucht sein.

[0043] Die Wirkstoff-Nanopartikel-Dispersion kann gegebenenfalls weiterverarbeitet werden und dementsprechend auch als Ausgangsmaterial für emulgatorfreie Cremes und Salben dienen.

[0044] Die Zusammensetzungen der neuen Hormon-, und organische Nitrate-Nanopartikel-Dispersionen werden in den folgenden Beispielen verdeutlicht.

Beispiele

[0045] Die Größe der Nanopartikel wurde gemessen mit Laser-Lichtstreuung (Photon Correlation Spectroscopy).

Beispiel 1:

[0046] 0,5 g mikronisiertes Progesteron, 12,5 g Avocadoöl (enthält natürliche Sterine) und eine Lösung von 7 g Phosphatidylcholin werden in 15 g Alkohol gemischt. Die Mischung wird zusammen mit 65 g

Wasser einer mehrfachen Hochdruckhomogenisierung unterworfen, bis die entstandenen Nanopartikel eine Größe von durchschnittlich 120 nm erreicht haben.

Beispiel 2:

[0047] Eine Mischung aus 20 g mittelkettigen Triglyceriden, 8,5 g Phosphatidylcholin, 15,5 g Alkohol, 1 g Stigmasterin und 0,25 g Progesteron wird auf 50°C erwärmt und nach Hinzufügen von 54,75 g Wasser einer wiederholten Hochdruckhomogenisierung unterworfen, bis Nanopartikel mit einer durchschnittlichen Größe von 130 nm entstanden sind.

Beispiel 3:

[0048] 0,25 g Östradiol, 12,5 g Avocadoöl (enthält natürliche Sterine) und eine Lösung von 7 g Phosphatidylcholin werden in 16 g Alkohol gemischt. Die Mischung wird zusammen mit 64,25 g Wasser einer mehrfachen Hochdruckhomogenisierung unterworfen, bis die entstandenen Nanopartikel eine Größe von durchschnittlich 125 nm erreicht haben.

Beispiel 4:

[0049] Eine Mischung aus 11 g mittelkettigen Triglyceriden, 4,5 g Avocadoöl (enthält natürliche Sterine), 4,5 g Sheabutter (enthält natürliche Sterine), 8 g Phosphatidylcholin, 6 g Pentylenglykol, 4 g Propylenglykol, 6,5 g Glycerin und 1 g Cortisol werden auf 60°C erwärmt und nach Hinzufügen von 54,5 g Wasser einer wiederholten Hochdruckhomogenisierung unterworfen, bis Nanopartikel mit einer durchschnittlichen Größe von 115 nm entstanden sind.

Beispiel 5:

[0050] 2 g Glyceroltrinitrat gelöst in 18 g Alkohol werden mit 12 g Avocadoöl (enthält natürliche Sterine) und 7 g Phosphatidylcholin gemischt. Die Mischung wird zusammen mit 61 g Wasser einer mehrfachen Hochdruckhomogenisierung unterworfen, bis die entstandenen Nanopartikel eine Größe von durchschnittlich 110 nm erreicht haben.

Beispiel 6:

[0051] 0,5 g Testosteron werden mit 0,2 g Avocadin (sterinhaltiger Avocadoöl-Extrakt), 15,8 g Alkohol, 0,02 g Harnstoff, 12 g Olivenöl, 0,2 g Tocopherolacetat, 6 g Phosphatidylcholin und 0,2% hydriertem Phosphatidylcholin und 65,08 g Wasser vermenget, auf 60°C erwärmt und einer Hochdruckhomogenisierung unterworfen, bis die entstandenen Nanopartikel eine Größe von durchschnittlich 140 nm erreicht haben.

Beispiel 7:

Creme mit Wirkstoff-Nanopartikeln

[0052] 5 ml 0,5%-ige Progesteron-Nanopartikel aus Beispiel 1 werden mit 45 ml DMS-Basiscreme Classic (Fa. KOKO GmbH & Co.KG, Leichlingen) etwa 5 min bei Raumtemperatur mit einem üblichen Laborrührer intensiv gemischt. Die emulgatorfreie Creme wird in 5 ml Tuben abgefüllt.

Patentansprüche

1. Nanopartikel, die mindestens einen pharmakologisch aktiven Wirkstoff ausgewählt aus Sexualhormonen, Steroidhormonen und organischen Nitratverbindungen, mindestens ein physiologisch annehmbares Fett und/oder Öl, mindestens ein Sterin und mindestens ein Phosphatidylcholin in nativer oder/und hydrierter Form enthalten.

2. Die Nanopartikel nach Anspruch 1, wobei die Nanopartikel eine Größe im Bereich von 50 bis 500 nm aufweisen.

3. Die Nanopartikel nach Anspruch 1 und/oder 2, wobei das Sexualhormon ausgewählt ist aus Androgenen, wie Testosteron, Androsteron, Androstenedion, Dehydroepiandrosteron, Androstanolon, Fluoxymesteron, Mesterolone, Methyltestosteron; Antiandrogenen, wie Bicalutamid, Cyproteron, Nilutamid, Spironolactonen; Östrogenen, wie Östron, Östradiol, Östriol, Chlorotrianisen, Dienestrol, Diethylstilbestrol, 17 α -Ethinylestradiol, Fosfestrol, Mestranol, Polyestradiol; Antiöstrogenen "SERM", wie Clomifen, Raloxifen, Tamoxifen, Toremifen; Aromatase Inhibitoren, wie Aminogluthetimid, Anastrozol, Exemestan, Formestan, Letrozolen, Vorozolen, Progestogenen, wie Desogestrel, Drospirenon, Dydogesteron, Ethisteron, Etonogestrel, Ethynodiol, Gestoden, Gestonon, Levonorgestrel, Lynestrenol, Medroxyprogesteron, Megestrol, Norelgestromin, Norethisteron, Norethynodrel, Norgestimate, Norgestrel, Norgestrienon, Titolon, Gonadotropinen und/oder Antigonadotropinen, wie Gestrinon.

4. Die Nanopartikel nach Anspruch 1 und/oder 2, wobei das Steroidhormon ausgewählt ist aus Aldosteron, Cortisol, Hydrocortisol und/oder Corticosteron.

5. Die Nanopartikel nach 1 und/oder 2, wobei die organische Nitratverbindung Glyceroltrinitrat ist.

6. Die Nanopartikel nach einem oder mehreren der vorangegangenen Ansprüche, wobei diese physiologisch annehmbare Fette und/oder Öle Ester von Fettsäuren mit 6 bis 12 Kohlenstoffatomen enthalten.

7. Die Nanopartikel nach einem oder mehreren der vorangegangenen Ansprüche, wobei die physi-

ologisch annehmbaren Fette und/oder Öle Ester der Palmitinsäure, der Stearinsäure, der Ölsäure, der Rizinolsäure, der 11-Hydroxypalmitinsäure, der 12-Hydroxystearinsäure und/oder der Myristinsäure enthalten.

8. Eine Dispersion, enthaltend Nanopartikel nach einem oder mehreren der vorangegangenen Ansprüche 1 bis 7.

9. Die Dispersion nach Anspruch 8, wobei die Dispersion Wasser und mindestens einen Alkohol enthält.

10. Die Dispersion nach Anspruch 8 oder 9, wobei die Dispersion
– 0,01 bis 10 Gew.-% Wirkstoff,
– 2 bis 40 Gew.-% physiologisch annehmbare Fette und/oder Öle,
– 0,01 bis 5 Gew.-% Sterine, sowie
– 0,5 bis 10 Gew.-% Phosphatidylcholin in nativer oder/und hydrierter Form,
– 5 bis 25 Gew.-% Alkohol und
– 30 bis 95 Gew.-% Wasser,
jeweils bezogen auf das Gesamtgewicht der Dispersion, enthält.

11. Die Dispersion nach Anspruch 9 und/oder 10, wobei der Alkohol 2 bis 6 Kohlenstoffatome umfasst.

12. Die Dispersion nach einem oder mehreren der vorangegangenen Ansprüche 8 bis 11, wobei die Dispersion frei von sensibilisierenden oder irritierenden Stoffen ist.

13. Ein Arzneimittel, enthaltend Nanopartikel nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 7 oder mindestens eine Dispersion nach einem oder mehreren der Ansprüche 8 bis 12.

14. Das Arzneimittel nach Anspruch 13, geeignet zur topischen Verabreichung.

15. Das Arzneimittel nach Anspruch 14 in der Form einer Salbe, Creme, Lotion, Gels oder eines Suppositoriums.

16. Ein Kosmetikum, enthaltend Nanopartikel nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 7 oder mindestens eine Dispersion nach einem oder mehreren der Ansprüche 8 bis 12.

17. Das Kosmetikum nach Anspruch 16, geeignet zur topischen Verabreichung.

18. Das Kosmetikum nach Anspruch 17 in der Form einer Salbe, Creme, Lotion oder eines Gels.

19. Verwendung von Nanopartikeln nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 7 oder mindes-

tens einer Dispersion nach einem oder mehreren der Ansprüche 8 bis 12 zur Behandlung von postmenopausalen Syndromen.

20. Verwendung von Nanopartikeln nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 7 oder mindestens einer Dispersion nach einem oder mehreren der Ansprüche 8 bis 12 zur Kontrazeption.

21. Verwendung von Nanopartikeln nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 7 oder mindestens einer Dispersion nach einem oder mehreren der Ansprüche 8 bis 12 zur Behandlung von Angina Pectoris, Herzinsuffizienz und/oder Herzinfarkt.

Es folgt kein Blatt Zeichnungen