



(19)  
Bundesrepublik Deutschland  
Deutsches Patent- und Markenamt

(10) **DE 10 2004 030 044 A1** 2006.01.12

(12)

## Offenlegungsschrift

(21) Aktenzeichen: **10 2004 030 044.5**

(22) Anmeldetag: **22.06.2004**

(43) Offenlegungstag: **12.01.2006**

(51) Int Cl.<sup>8</sup>: **C08L 91/00** (2006.01)

(71) Anmelder:

**Birken GmbH, 75223 Niefern-Öschelbronn, DE**

(72) Erfinder:

**Scheffler, Armin, Dr., 75233 Tiefenbronn, DE**

(74) Vertreter:

**Westphal, Mussnug & Partner, 80336 München**

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

**DE 100 56 902 A1**

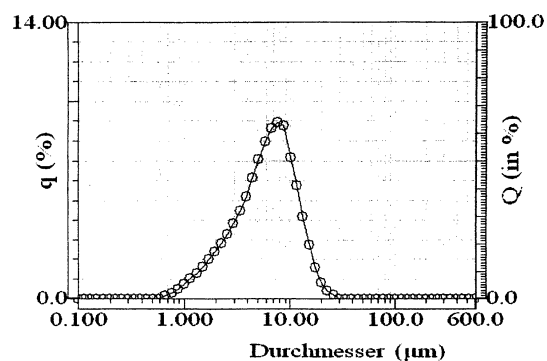
**DE 32 07 005 A1**

**Die folgenden Angaben sind den vom Anmelder eingereichten Unterlagen entnommen**

Prüfungsantrag gemäß § 44 PatG ist gestellt.

(54) Bezeichnung: **Triterpenhaltiger Oleogelbildner, triterpenhaltiges Oleogel und Verfahren zur Herstellung eines triterpenhaltigen Oleogels**

(57) Zusammenfassung: Die vorliegende Erfindung betrifft einen Oleogelbildner, der wenigstens ein hochdisperses Triterpen aufweist. Die Erfindung betrifft außerdem ein Oleogel, das eine unpolare Flüssigkeit mit einem Anteil zwischen 80 Gew.-% und 99 Gew.-%, bezogen auf das Gesamtgewicht des Gels, und einen ein hochdisperses Triterpen aufweisenden Oleogelbildner mit einem Anteil zwischen 1 Gew.-% und 20 Gew.-%, bezogen auf das Gesamtgewicht des Gels, aufweist. Die Erfindung betrifft außerdem ein Verfahren zur Herstellung eines Oleogels.



**Beschreibung**

**[0001]** Die vorliegende Erfindung betrifft einen Oleogelbildner, ein Oleogel mit diesem Gelbildner und ein Verfahren zur Herstellung eines Oleogels.

**[0002]** Gele sind feindisperse Systeme aus einer flüssigen und einer festen Phase, wobei die feste Phase ein zusammenhängendes dreidimensionales Gerüst bildet und die beiden Phasen sich vollständig durchdringen. Man unterscheidet im wesentlichen zwischen hydrophilen Gelen und hydrophoben Gelen. Letztere werden auch als Oleogeले bezeichnet. Oleogeले basieren auf einer unpolaren Flüssigkeit, beispielsweise einem Öl, einem Wachs oder einem Paraffin, der ein Gelbildner zur Erzielung der gewünschten physikalischen Eigenschaften beigefügt ist.

**[0003]** Derartige Oleogeले können je nach Zusammensetzung unterschiedlichsten Zwecken dienen.

**[0004]** Besonders im pharmazeutischen Bereich finden Oleogeले Verwendung für topische Anwendungen. Bei diesen pharmazeutischen Oleogelen ist ein Gelbildner neben den pharmazeutisch wirksamen Substanzen in dem Gel vorhanden. Ein häufig verwendeter Gelbildner für pharmazeutische Oleogeले ist hochdisperses Siliziumdioxid, das unter dem Handelsnamen Aerosil® erhältlich ist. Oleogeले besitzen eine ausgeprägte Thixotropie, d.h. sie verflüssigen sich bei mechanischer Einwirkung und verfestigen sich anschließend wieder. Andere Gele, beispielsweise Gele mit Pektin als Gelbildner, vernetzen unter Säureeinwirkung, wieder andere gelieren temperaturabhängig, wie beispielsweise Gelatine.

**[0005]** Auch im technischen Bereich finden Oleogeले Verwendung. Ein Beispiel hierfür sind unpolare Auftragsmittel (tropffreie Farben). Als Gelbildner kann auch für diese Anwendungen hochdisperses Siliziumdioxid zum Einsatz kommen. Dieser mineralische Gelbildner besitzt für technische Anwendungen den Nachteil, dass er bei einer thermischen Verwertung eines mit einem solchen Oleogel behandelten Produkts nicht aschefrei verbrennt.

**Aufgabenstellung**

**[0006]** Aufgabe der vorliegenden Erfindung ist es, einen Oleogelbildner, der selbst pharmazeutisch aktiv ist und der aschefrei verbrennt, ein Oleogel mit einem solchen Gelbildner und ein Verfahren zur Herstellung eines Oleogels mit einem solchen Gelbildner zur Verfügung zu stellen.

**[0007]** Diese Aufgabe wird durch einen Oleogelbildner mit den Merkmalen des Anspruchs 1, ein Oleogel mit den Merkmalen des Anspruchs 8 und ein Verfahren mit den Merkmalen des Anspruchs 13 gelöst.

**[0008]** Der Oleogelbildner weist erfindungsgemäß wenigstens ein hochdisperses Triterpen auf.

**[0009]** Triterpene, wie Betulin, Lupeol, Betulinsäure, Oleanolsäure und ähnliche Verbindungen, sind nachwachsende Rohstoffe, die in z.B. Birkenrinde vorkommen. Betulin, Betulinsäure, Lupeol und Oleanolsäure sind dabei pentazyklische Triterpene, die ersten drei mit einem Lupan-Gerüst, letzteres mit einem Oleanengerüst. Das charakteristische Merkmal der Lupan-Gruppe ist ein Ring mit fünf Kohlenstoffatomen innerhalb des pentazyklischen Systems, der eine  $\alpha$ -Isopentenylgruppe an der Position C-19 besitzt.

**Ausführungsbeispiel**

**[0010]** Ein Verfahren zur Gewinnung von Triterpenen aus Pflanzenbestandteilen, insbesondere von Betulin aus Birkenrinde, ist beispielsweise in der WO 2001/72315 A1 oder der WO 2004/016336 A1 beschrieben.

**[0011]** Die pharmakologischen Eigenschaften von Triterpenen, insbesondere von Betulin, machen den erfindungsgemäßen triterpenhaltigen Oleogelbildner für die Herstellung kosmetischer und pharmazeutischer Oleogeले besonders interessant.

**[0012]** Die antiseptischen Eigenschaften von Betulin wurden bereits 1899 nachgewiesen, es wurde daher für die Sterilisierung von Wundverbänden und Pflastern verwendet (Wheeler, J., (1899), Pharm. J., Die Darstellung des Betulin durch Sublimation, 494, Ref. Chem. Centr. 1900 I, S. 353).

**[0013]** Ferner konnte für Betulin und Betulinderivate eine entzündungshemmende, kortisonähnliche Wirkung ebenso wie eine zytostatische Wirkung bei Verwendung verschiedener Tumorzelllinien in vitro nachgewiesen werden (Carmen Recio, M., et. al. (1995), Investigations on the steroidal anti-inflammatory activity of triterpenoids from Diospyros leucomelas, Planta Med. 61, S. 9-12; Yasukawa, K., et. al., (1991), Sterol and triterpene derivatives from plants, Oncogene 48, S. 72-76).

**[0014]** Eine antivirale Wirkung von Betulin bei Herpes-Simplex-Viren ist in der US 5,750,578 beschrieben. Die US 2002/0119935 A1 beschreibt die Wirkung von Triterpenen bei bakteriellen Infektionen und die US 2002/0128210 A1 beschreibt die Wirkung von Triterpenen bei Pilzinfektionen.

**[0015]** Die mittlere Partikelgröße des wenigstens einen Triterpens in dem Oleogelbildner beträgt vorzugsweise zwischen 20nm und 50 $\mu$ m, besonders bevorzugt weniger als 10 $\mu$ m, um hervorragende Gelbildungseigenschaften zu erzielen.

**[0016]** Vorteilhafterweise liegt außerdem eine homogene Partikelgrößenverteilung vor, worunter im nachfolgenden zu verstehen ist, dass ein Anteil an Sekundäragglomeraten in dem hochdispersen triterpenhaltigen Pulver weniger als 20 Gew.% beträgt. Denn möglicherweise wirkt sich das Vorhandensein von Sekundäragglomeraten negativ auf die Gelbildungseigenschaften eines Pulvers aus, wie der Artikel Knop, Reimann: "Kolloidale Kieselsäuren als Gelbildner", GOVI-Verlag, 2001, vermuten lässt.

**[0017]** Der in Form eines mikronisierten triterpenhaltigen Pulvers vorliegende Oleogelbildner kann neben Triterpenen, wie beispielsweise Betulin, Betulin-säure, Lupeol oder Allobetulin, auch einen Anteil anderer Stoffe umfassen, beispielsweise solche Stoffe, die in triterpenhaltigen Pflanzenbestandteilen, wie beispielsweise Birkenrinde, aus denen Triterpene extrahiert werden können, ebenfalls in einem gewissen Anteil natürlich vorhanden sind. Der Triterpenanteil in dem erfindungsgemäßen Oleogelbildner beträgt vorzugsweise mehr als 80 Gew.%, besonders bevorzugt mehr als 90 Gew.% bezogen auf das Gewicht des Oleogelbildners. Vorteilhafterweise beträgt der Betulinanteil bezogen auf den Triterpenanteil dabei mehr als 80 Gew.%.

**[0018]** Der erfindungsgemäße triterpenhaltige Oleogelbildner ist auch für technische Anwendungen einsetzbar, beispielsweise in unpolaren Auftragsmitteln. Er besitzt für derartige Anwendungen den Vorteil, dass er – anders als mineralische Gelbildner – bei einer thermischen Verwertung aschefrei verbrennt.

**[0019]** Das erfindungsgemäße Oleogel enthält:

- eine unpolare Flüssigkeit mit einem Anteil zwischen 80 Gew.% und 99 Gew.% bezogen auf das Gesamtgewicht des Gels, und
- als Gelbildner den zuvor erläuterten triterpenhaltigen Oleogelbildner mit einem Anteil zwischen 1 Gew.% und 20 Gew.% bezogen auf das Gesamtgewicht des Gels.

**[0020]** Der Vorteil dieser halbfesten Zubereitung in Form eines Oleogels liegt in der Einfachheit seiner Rezeptur, wobei das Triterpen gleichzeitig als pharmazeutisch wirksame Substanz und als Gelbildner funktioniert, so dass auf zusätzliche Gelbildner verzichtet werden kann. Das Oleogel ist dadurch besonders für allergiegefährdete Haut geeignet.

**[0021]** Unter Verwendung des erläuterten triterpenhaltigen hochdispersen Pulvers als Oleogelbildner mit einem Triterpengehalt in dem erläuterten Konzentrationsbereich und mit der angegebenen mittleren Partikelgröße lässt sich also ein Gel herstellen, das neben dem pharmazeutisch wirksamen, in Pulverform vorliegenden wenigstens einen Triterpen und der unpolaren Flüssigkeit keine weiteren Bestandteile enthält. Triterpene besitzen in unpolaren Flüssig-

keiten eine Löslichkeit von etwa 0,5%, so dass die Triterpene in dem Gel überwiegend als ungelöste Feststoffpartikel vorliegen.

**[0022]** Selbstverständlich besteht jedoch auch die Möglichkeit, dem Oleogel neben dem im Gelbildner vorhandenen Triterpen weitere pharmazeutisch aktive Substanzen beizufügen.

**[0023]** Die Vorteile eines Oleogels mit einem triterpenhaltigen Oleogelbildner sind je nach Anwendungsgebiet vielfältig.

**[0024]** Für den kosmetisch-pharmazeutischen Bereich wird damit eine neue, halb feste Zubereitung zur Verfügung gestellt, die gegenüber wasserhaltigen Zubereitungen besonders gut bei trockener Haut und auf den Lippen anwendbar ist. Die topische Anwendung des erfindungsgemäßen Oleogels ist besonders vorteilhaft bei allergiegefährdeten Menschen, weil keine anderen Gelbildner erforderlich sind. Andererseits lässt sich das Oleogel ohne Zusätze auch als pharmazeutische Grundlage verwenden, in welche andere lipophile und mit Wasser auch hydrophile Wirk- oder Hilfsstoffe besonders leicht eingemischt werden können.

**[0025]** Für den technischen Bereich wird eine thixotrope Zusammensetzung mit einem nicht mineralischen, und damit aschefrei verbrennbaren Oleogelbildner zur Verfügung gestellt. Ein Anwendungsbe reich sind beispielsweise unpolare Auftragsmittel (tropffreie Farben), mit einer dank des erfindungsgemäßen Oleogelbildners erhöhten Thixotropie. Der Gelbildner fügt zugleich die für Triterpene bekannten antiseptische Eigenschaften und den für Triterpene bekannten Lichtschutz hinzu.

**[0026]** Der Anteil der unpolaren Flüssigkeit in dem Oleogel beträgt vorzugsweise zwischen 88 Gew.% und 94 Gew.%, und der Anteil des triterpenhaltigen Pulvers beträgt vorzugsweise zwischen 6 Gew.% und 12 Gew.%.

**[0027]** Als unpolare Flüssigkeit für das Oleogel eignen sich beliebige unpolare Flüssigkeiten, wie beispielsweise pflanzliche, tierische oder synthetische Öle, Wachse und Paraffine. Die unpolare Flüssigkeit ist beispielsweise ein pflanzliches Öl, das aus einem der folgenden ausgewählt ist: Sonnenblumenöl, Olivenöl, Avocadoöl, Mandelöl.

**[0028]** Das erfindungsgemäße Oleogel besitzt eine nur wenig temperaturabhängige Viskosität, jedoch ein ausgeprägtes Thixotropieverhalten, wodurch das Gel einfach zu lagern und anzuwenden ist.

**[0029]** Der Oleogelbildner in Form des hochdispersen Triterpenpulvers kann auch als Verdickungsmittel dienen, wenn er in Konzentrationen unterhalb der

Geliegrenze, also unterhalb der zur Bildung eines Oleogels erforderlichen Konzentration, eingesetzt wird.

**[0030]** Die vorliegende Erfindung wird nachfolgend anhand eines Ausführungsbeispiels unter Bezugnahme auf die beigefügte Figur erläutert.

**[0031]** Die Figur zeigt die homogene Partikelgrößenverteilung eines Beispiels eines erfindungsgemäßen hochdispersen Oleogelbildners. Die Partikelgröße liegt zwischen 0,5µm und 40µm, das Maximum der Größenverteilung liegt zwischen 8µm und 10µm.

**[0032]** Gemäß gaschromatographischer Analyse enthält dieses Pulver 85 Gew.% Betulin, 5 Gew.% Betulinsäure, 3% Oleanolsäure, 0,7 Gew.% Lupeol und 6,3 Gew.% übrige Triterpenderivate.

**[0033]** Unter Verwendung dieses Pulvers als Gelbildner wurde ein Oleogel hergestellt, indem das Pulver mit 9 Gew.% bezogen auf das Gesamtgewicht des Oleogels mit Sonnenblumenöl vermischt wurde. Ergebnis war ein stabiles halbfestes Gel mit stark ausgeprägter Thixotropie.

**[0034]** Dieses so erzeugte Oleogel eignet sich zur Behandlung verschiedenster Hautkrankheiten bei Mensch und Tier. Beispiele hierfür sind aktinische Keratosen und Basaliome beim Mensch und Euterentzündung bei Säugetieren.

**[0035]** Das als Oleogelbildner wirkende, wenigstens ein Triterpen enthaltende Pulver kann mittels beliebiger herkömmlicher Extraktionsverfahren aus Pflanzenbestandteilen gewonnen werden. Sofern das durch solche Extraktionsverfahren gewonnene Pulver nicht mit der für die Gelbildungseigenschaften erforderlichen Dispergierbarkeit, mittleren Partikelgröße und homogenen Partikelgrößenverteilung vorliegt, kann das Pulver verschiedenen Verfahren unterzogen werden, um zu der gewünschten Partikelgröße, Homogenität und Dispergierbarkeit zu gelangen. Hierfür sind dem auf diesem Gebiet geschulten Fachmann verschiedene Verfahren bekannt, von denen einige nachfolgend kurz erläutert werden.

**[0036]** Wenn die Partikelgröße in dem Pulver zu hoch ist, eignen sich Prall- oder Gravitationsverfahren zur Verkleinerung der Partikel.

**[0037]** Darüber hinaus besteht die Möglichkeit, das Pulver in einem geeignetem Lösungsmittel, beispielsweise Tetrahydrofuran (THF), zu lösen und anschließend erneut zu kristallisieren. Diese Kristallisation kann beispielsweise durch Sprühtrocknung oder Abkühlen eines gesättigten Lösungsmittels erfolgen.

**[0038]** Die Partikelgröße kann dabei über die Kristallisationsbedingungen eingestellt werden. Die Kris-

tallisationsbedingungen sind bei einer Sprühtrocknung beispielsweise vom Durchmesser einer Düse, über welche das Triterpen-Lösungsmittel-Gemisch versprüht wird, und von der Temperatur und dem Druck in einer Kammer, in die das Gemisch gesprüht wird, abhängig. Beim Kristallisieren durch Abkühlen einer gesättigten Lösung sind die Kristallisationsbedingungen vom zeitlichen Temperaturgradienten während des Abkühlens und von der Triterpenkonzentration in der Lösung abhängig.

**[0039]** Schließlich besteht auch die Möglichkeit ein vorhandenes Pulver zu klassieren, um ein Pulver mit einer gewünschten Größenverteilung zu erhalten.

## Patentansprüche

1. Oleogelbildner, **dadurch gekennzeichnet**, dass er wenigstens ein hochdisperses Triterpen aufweist.

2. Oleogelbildner nach Anspruch 1, bei dem eine mittlere Partikelgröße des wenigstens einen Triterpens zwischen 20nm und 50µm beträgt.

3. Oleogelbildner nach Anspruch 1 oder 2, der eine homogene Partikelgrößenverteilung besitzt.

4. Oleogelbildner nach Anspruch 3, bei dem ein Anteil an Sekundäragglomeraten weniger als 20 Gew.% beträgt.

5. Oleogelbildner nach einem der vorangehenden Ansprüche, bei dem die mittlere Partikelgröße des wenigstens einen Triterpens weniger als 10µm beträgt.

6. Oleogelbildner nach einem der vorangehenden Ansprüche, bei dem der Anteil des wenigstens einen hochdispersen Triterpens mehr als 80 Gew.%, vorzugsweise mehr als 90 Gew.% beträgt.

7. Oleogelbildner nach einem der vorangehenden Ansprüche, bei dem das wenigstens eine Triterpen einen Anteil von mehr als 80 Gew.% Betulin umfasst.

8. Oleogel, das folgende Bestandteile enthält:  
– eine unpolare Flüssigkeit mit einem Anteil zwischen 80 Gew.% und 99 Gew.% bezogen auf das Gesamtgewicht des Gels,  
– einen Oleogelbildner nach einem der vorangehenden Ansprüche mit einem Anteil zwischen 1 Gew.% und 20 Gew.% bezogen auf das Gesamtgewicht des Gels.

9. Oleogel nach Anspruch 8, bei dem der Anteil der unpolaren Flüssigkeit zwischen 88 Gew.% und 94 Gew.% und der Anteil des Oleogelbildners zwischen 6 Gew.% und 12 Gew.% beträgt.

10. Oleogel nach Anspruch 8 oder 9, bei dem die unpolare Flüssigkeit ein pflanzliches, tierisches, mineralisches oder synthetisches Öl ist.

11. Oleogel nach Anspruch 10, bei dem das Öl ein Pflanzenöl ist, das aus einem der folgenden ausgewählt ist: Sonnenblumenöl, Olivenöl, Avocadoöl, Mandelöl.

12. Oleogel nach Anspruch 8 oder 9, bei dem die unpolare Flüssigkeit ein Wachs oder ein Paraffin ist.

13. Verfahren zur Herstellung eines Oleogels, das das Vermischen folgender Bestandteile umfasst:  
– eine unpolare Flüssigkeit mit einem Anteil zwischen 80 Gew.% und 99 Gew.% bezogen auf das Gesamtgewicht des Gels,  
– einen Oleogelbildner nach einem der Ansprüche 1 bis 6 als Gelbildner mit einem Anteil zwischen 1 Gew.% und 20 Gew.% bezogen auf das Gesamtgewicht des Gels.

14. Verfahren nach Anspruch 13, bei dem der Anteil der unpolaren Flüssigkeit zwischen 88 Gew.% und 94 Gew.% und der Anteil des Oleogelbildners zwischen 6 Gew.% und 12 Gew.% beträgt.

15. Verfahren Anspruch 13 oder 14, bei dem die unpolare Flüssigkeit ein pflanzliches, tierisches oder synthetisches Öl ist.

16. Verfahren nach Anspruch 15, bei dem das Öl ein Pflanzenöl ist, das aus einem der folgenden ausgewählt ist: Sonnenblumenöl, Olivenöl, Avocadoöl, Mandelöl.

17. Verfahren nach Anspruch 13 und 14, bei dem die unpolare Flüssigkeit ein Wachs oder ein Paraffin ist.

18. Verwendung eines Oleogelbildners nach einem der Ansprüche 1 bis 7 als Verdickungsmittel, indem der Gelbildner in einer Konzentration unterhalb einer Geliergrenze verwendet wird.

Es folgt ein Blatt Zeichnungen

Anhängende Zeichnungen

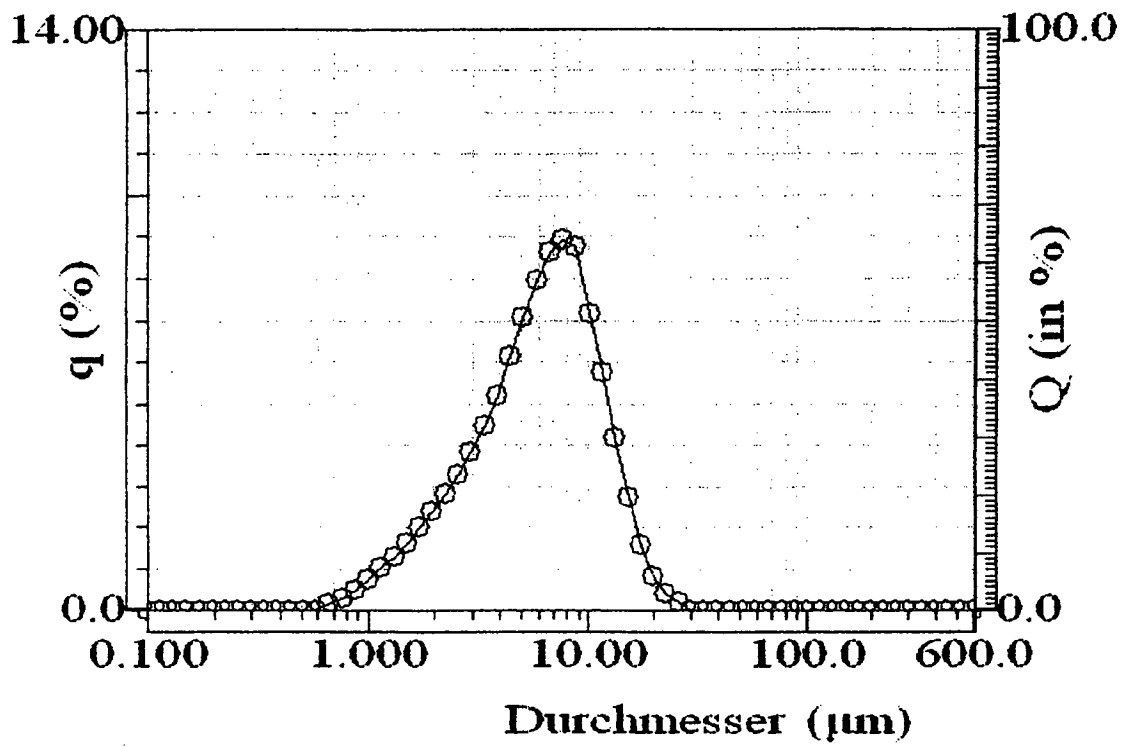


FIG.