



19 BUNDESREPUBLIK
DEUTSCHLAND



DEUTSCHES
PATENTAMT

12 Patentschrift
10 DE 195 41 555 C 2

51 Int. Cl.⁶:
C 08 H 1/06
A 61 K 7/48

- 21 Aktenzeichen: 195 41 555.8-44
- 22 Anmeldetag: 8. 11. 95
- 43 Offenlegungstag: 15. 5. 97
- 46 Veröffentlichungstag
der Patenterteilung: 11. 9. 97

DE 195 41 555 C 2

Innerhalb von 3 Monaten nach Veröffentlichung der Erteilung kann Einspruch erhoben werden

73 Patentinhaber:
Henkel KGaA, 40589 Düsseldorf, DE

72 Erfinder:
Kries, Edith von, Dr., 89257 Illertissen, DE; Holzer,
Josef, 89257 Illertissen, DE; Sander, Andreas, Dr.,
89257 Illertissen, DE; Heilemann, Andrea, Dr., 89079
Ulm, DE; Wachter, Rolf, Dr., 40595 Düsseldorf, DE

56 Für die Beurteilung der Patentfähigkeit
in Betracht gezogene Druckschriften:

- DE 40 28 622 C2
- DE 39 12 693 C2
- DE 33 15 678 C2
- DE 32 03 957 C2
- DE 29 43 520 C2

54 Verfahren zur Herstellung wasserunlöslicher, vernetzterfreier Kollagenschwämme

57 Verfahren zur Herstellung von wasserunlöslichen, vernetzterfreien Kollagenschwämmen, bei dem man Bullenhautunterspaltel der Gewichtsklasse 10 bis 40 kg in an sich bekannter Weise zunächst alkalisch und anschließend sauer aufschließt, die Bullenhautunterspaltel in Partikel mit einem Durchmesser unterhalb von 15 mm zerkleinert und nachbehandelt.

DE 195 41 555 C 2

Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung wasserunlöslicher, vernetzterfreier Kollagenschwämme, die man erhält, indem man Bullenhautunterspalte zunächst alkalisch und dann sauer aufschließt, die Bullenhautunterspalte in Partikel mit einem Durchmesser unterhalb von 15 mm zerkleinert und nachbehandelt.

Durch saure und alkalische Behandlung von Kollagen werden in der Regel Kollagenhydrolysate hergestellt, die beispielsweise als Rohstoffe für die Herstellung von kosmetischen Mitteln eingesetzt werden können. Man kann die Reaktion jedoch auch so führen, daß ausschließlich eine Desamidierung in den Seitenketten des Glutamins und Asparagins stattfindet. Es kommt zu einer Quellung, bei der die Tripelhelixstruktur des Kollagens erhalten bleibt. Die Verwendung der resultierenden Kollagenschwämme als kosmetische Gesichtsmasken ist Gegenstand eines umfangreichen Stands der Technik.

In der DE-C2 29 43 520 (Freudenberg) wird beispielsweise die Herstellung eines Kollagenschwamms beschrieben, bei dem man kollagenhaltiges Material, bestehend aus Haut, Sehnen und Bindegewebe durch einen alkalischen und/oder sauren Prozeß aufschließt, zerkleinert und anschließend bei Temperaturen unterhalb von 0°C mit einem Gerb- bzw. Vernetzungsmittel zu einem Kollagenschwamm vernetzt und gefriertrocknet. Gegenstand der DE-C2 32 03 957 (Suwelack) ist ein Verfahren zur Herstellung von feinporigen Kollagenschwämmen, bei dem man das durch Behandlung mit Wasserstoffperoxid, Enormen, Säuren und Basen vorgequollene Kollagenmaterial nach dem Zerkleinern und Verdünnen einfriert. Gemäß der Lehre der DE-C2 39 12 693 (Bioprotan) werden Verbundmaterialien für kosmetische Zwecke erhalten, indem man wasserlösliches Kollagen auf einen Träger aufbringt und anschließend gefriertrocknet. In der DE-C2 33 15 678 (Seton) wird ein Verfahren zur Herstellung eines kohärenten, porösen Kollagenfolienmaterials beschrieben, bei dem man als Rohstoff Kollagen mit einer Teilchengröße von weniger als 1 mm verwendet. Aus der DE-C2 40 28 622 (Suwelack) ist schließlich ein Verfahren zur Herstellung eines ohne Zusatz von Vernetzungsmitteln vernetzten Kollagenschwamms bekannt, bei dem die Alkalibehandlung des Ausgangsmaterials unter sehr drastischen Bedingungen durchgeführt wird und eine physikalische Vernetzung durch eine geänderte Temperaturführung während der Gefriertrocknung eintritt.

Bei allen aus dem Stand der Technik bekannten Verfahren war es jedoch bislang nicht möglich, Kollagenschwämme mit definierten Anwendungseigenschaften, insbesondere einer definierten Naß- und Trockenreißfestigkeit, Dehnung und Benetzbarkeit mit Wasser allein durch optimierte Prozeßsteuerung herzustellen.

Die Aufgabe der Erfindung hat somit darin bestanden, wasserunlösliche, vernetzterfreie Kollagenschwämme zur Verfügung zu stellen, die frei von den geschilderten Nachteilen sind und dabei eine Naßreißfestigkeit von mindestens 1 N, eine Trockenreißfestigkeit von mindestens 3 N und eine Dehnbarkeit des trockenen Kollagenschwamms von mindestens 10% aufweisen.

Gegenstand der Erfindung ist ein Verfahren zur Herstellung von wasserlöslichen, wasserunlöslichen, vernetzterfreien Kollagenschwämmen, bei dem man Bullenhautunterspalte der Gewichtsklasse 10 bis 40 und insbesondere 20 bis 25 kg in an sich bekannter Weise zunächst alkalisch und anschließend sauer aufschließt, die

Bullenhautunterspalte in Partikel mit einem Durchmesser unterhalb von 15 mm zerkleinert und nachbehandelt.

Überraschenderweise wurde gefunden, daß die nach dem optimierten Verfahren der Erfindung erhältlichen Kollagenschwämme die Anforderungen hinsichtlich Reißfestigkeit und Dehnbarkeit zuverlässig erfüllen und die Mitverwendung von chemischen Vernetzungsmitteln nicht mehr erforderlich ist.

Einsatzstoffe

Kollagene stellen langfaserige, linearkolloide hochmolekulare Skleroproteine der extrazellulären Matrix dar, die beispielsweise im Bindegewebe der Haut zusammen mit Proteoglycanen vorkommen. Bei der alkalisch/sauren Behandlung der Bullenhautunterspalte handelt es sich um einen Aufschluß des Kollagenrohmaterials und der Entfernung unerwünschter Nebenbestandteile wie beispielsweise Fett, Proteoglykane und dergleichen. Die Faserstruktur des Kollagens bleibt dabei erhalten.

Als Rohmaterial werden in dem erfindungsgemäßen Verfahren Bullenhautunterspalte der Gewichtsklasse 10 bis 40 kg, insbesondere 20 bis 25 kg eingesetzt, wie sie in dem in der Lederindustrie üblichen Verfahren durch Weichen, Äschern, Entfleischen und Abspalten der Narbenschicht der entweder gekühlten oder gesalzenen Bullenhäute anfallen. Überraschenderweise hat sich gezeigt, daß die Auswahl der Gewichtsklasse des Bullenhautunterspaltes einen ganz erheblichen Einfluß auf die Eigenschaften der resultierenden Kollagenschwämme besitzt. Es hat sich als vorteilhaft erwiesen, die Bullenhautunterspalte in an sich bekannter Weise zunächst alkalisch und dann sauer vorzubehandeln und anschließend mechanisch zu zerkleinern ("wolfen"), wobei Partikel mit einem Durchmesser unterhalb von 15 mm, vorzugsweise 3 bis 7 mm erhalten werden.

Herstellung der Kollagenschwämme

In einer bevorzugten Ausführungsform der Erfindung wird die zerkleinerte Haut anschließend in Wasser aufgeschwämmt, der pH-Wert oberhalb des isoelektrischen Punktes auf 7 bis 10, vorzugsweise 8,5 bis 9,5, der Trockensubstanzgehalt auf einen Wert im Bereich von 2 bis 3, vorzugsweise 2,3 bis 2,6 Gew.-% eingestellt und die Suspension anschließend homogenisiert.

An die alkalische Homogenisierung schließt sich die saure Behandlung an, wobei man die Suspension durch Zugabe beispielsweise von Salzsäure auf einen pH-Wert 3,6 bis 4,0 einstellt und nochmals homogenisiert.

Zur Inprozeßkontrolle der Homogenisation wird die Fließzeit der Suspension als wichtigste Kenngröße bestimmt. Hierzu werden 200 g Kollagensuspension bei 15°C in eine Rinne mit einem halbkreisförmigen Querschnitt (Radius 25 mm) gefüllt. Die Fließzeit wird bestimmt, indem man die Kollagensuspension ohne Gefälle fließen läßt und die Strecke in cm ausmißt, die die Suspension nach 10 min durchlaufen hat. Vorteilhafterweise beträgt die Fließzeit einer Kollagensuspension mit einem Trockensubstanzgehalt von 1,6 bis 2,2, insbesondere 1,7 bis 1,9 Gew.-% bei einem pH-Wert im Bereich von 2,9 bis 3,2 10 bis 25 und insbesondere 15 bis 20 cm/10 min. Es hat sich als optimal erwiesen, die Kollagensuspension auf eine Fließzeit von 15 bis 20 cm/10 min einzustellen und zu diesem Zweck die Homogenisierung solange zu wiederholen, bis dieser Wert er-

reicht ist.

Die resultierende Kollagensuspension wird anschließend mit Wasser auf einen Trockensubstanzgehalt von 1,6 bis 2,2, insbesondere 1,7 bis 1,9 Gew.-% verdünnt, der pH-Wert auf 2,9 bis 3,2 eingestellt und gegebenenfalls zwischengelagert. Anschließend wird die Suspension je nach Bedarf mit Zusatzstoffen, vorzugsweise nichtionischen Tensiden zur Verbesserung der Benetzbarkeit versetzt, in Platten eingefroren und gefriergetrocknet.

Zusatzstoffe

Die Kollagenschwämme können zur Einstellung der Benetzbarkeit nichtionische Tenside vorzugsweise in Mengen von 2 bis 10 Gew.-% — bezogen auf den Trockensubstanzgehalt der Kollagensuspensionen — enthalten.

Typische Beispiele für nichtionische Tenside sind Fettalkoholpolyglycoether, Alkylphenolpolyglycoether, Fettsäurepolyglycoester, Fettsäureamidpolyglycoether, Fettaminpolyglycoether, alkoxylierte Tri- und Partialglyceride, Mischether bzw. Mischformale, Alk(en)yloligoglykoside, Fettsäure-N-alkylglucamide, Proteinhydrolysate (insbesondere pflanzliche Produkte auf Weizenbasis), Polyolfettsäureester, Zuckerester, Sorbitanester, Polysorbate und Aminoxide. Sofern die nichtionischen Tenside Polyglycoetherketten enthalten, können diese eine konventionelle, vorzugsweise jedoch eine eingeeengte Homologenverteilung aufweisen.

Als weitere Zusatzstoffe können die Kollagenschwämme einen Gehalt an biogenen Wirkstoffen, Liposomen, Farb- und Duftstoffen aufweisen.

Unter biogenen Wirkstoffen sind beispielsweise Pflanzenextrakte wie etwa Gingkoextrakt und Vitamin-komplexe zu verstehen. Weiterhin können Allantoin, Panthenol, Aloe vera, kationische Biopolymere wie beispielsweise Chitosane, Elastinhydrolysate sowie Hydroxycarbonsäuren wie z. B. Milchsäure enthalten sein. Als Farbstoffe können die für kosmetische Zwecke geeigneten und zugelassenen Substanzen verwendet werden, wie sie beispielsweise in der Publikation "Kosmetische Färbemittel" der Farbstoffkommission der Deutschen Forschungsgemeinschaft, Verlag Chemie, Weinheim, 1984, S. 81—106 zusammengestellt sind. Diese Farbstoffe werden üblicherweise in Konzentrationen von 0,001 bis 1 Gew.-%, bezogen auf die Trockensubstanz der Kollagensuspension eingesetzt.

Der Gesamtanteil der Hilfs- und Zusatzstoffe kann 1 bis 50, vorzugsweise 5 bis 40 Gew.-% — bezogen auf die Trockensubstanz der Kollagensuspensionen — betragen. Die Herstellung der Mittel kann in an sich bekannter Weise, d. h. beispielsweise durch Kalt- oder PIT-Emulgierung, vorzugsweise bei Temperaturen unterhalb von 25°C erfolgen. Hierbei handelt es sich um ein rein mechanisches Verfahren, eine chemische Reaktion findet nicht statt.

Die erfindungsgemäßen Kollagenschwämme können bei topischer Applikation zur Regulierung des Wasserhaushaltes der Haut eingesetzt werden. Des weiteren eignen sich die Stoffe als Blutstillungsmittel. Die nach dem erfindungsgemäßen Verfahren erhältlichen Kollagenschwämme eignen sich daher zur Herstellung von kosmetischen und/oder pharmazeutischen Zubereitungen.

Die folgenden Beispiele sollen den Gegenstand der Erfindung näher erläutern, ohne ihn darauf einzuschränken.

Beispiel 1

Ganze Bullenhautunterspalle der Gewichtsklasse 20 bis 25 kg wurden nach bekannter alkalischer und saurer Vorbehandlung in Stücke zerteilt und anschließend in einem Fleischwolf (Lochscheibendurchmesser : 5 mm) zerkleinert. 163 kg dieses gewolften Kollagenmaterials, das eine Trockensubstanz von ca. 20 Gew.-% aufwies, wurden in 1100 kg Wasser suspendiert, wobei eine Suspension mit einem Feststoffgehalt von 2,5 Gew.-% erhalten wurde. Die Suspension wurde zunächst durch Zugabe von wäßriger Natriumhydroxidlösung auf pH 9 eingestellt und anschließend homogenisiert. Danach wurde der pH-Wert durch Zugabe von wäßriger Salzsäure in den sauren Bereich (3,8) verschoben und ein weiteres Mal homogenisiert. Die Homogenisierung wurde fortgesetzt, bis die Fließzeit der Suspension bei einem Trockensubstanzgehalt von 1,8 Gew.-% und einem pH-Wert von 3,0 im Bereich von 15 bis 20 cm/10 min lag. Nachdem die Suspension eine ausreichend niedrige Fließzeit erreicht hatte, wurde der Trockensubstanzgehalt auf einen Wert von 1,8 Gew.-% und der pH-Wert auf 3,0 eingestellt. Die Kollagensuspension wurde blasenfrei in Schalen abgefüllt, eingefroren und gefriergetrocknet. Die getrockneten Kollagenplatten wurden gespalten und die gewünschten Zuschnitte hergestellt. Die resultierenden Kollagenschwämme wiesen einen Durchschnittswert von 1,5 N Naßreißfestigkeit, 6,2 N Trockenreißfestigkeit und 11% Dehnung auf.

Beispiel 2

Beispiel 1 wurde wiederholt, jedoch vor dem Abfüllen der Kollagensuspensionen 7 Gew.-% eines Anlagerungsproduktes von 7 Mol Ethylenoxid an Glyceryl Stearate (Cefiol® HE) — bezogen auf den Trockensubstanzgehalt der Kollagensuspension — zugegeben. Das Produkt zeigte eine verbesserte Benetzbarkeit.

Beispiel 3

Beispiel 1 wurde wiederholt, jedoch vor dem Abfüllen der Kollagensuspensionen 5 Gew.-% Dodecyl Polyglucose (Plantaren® APG 1200)) — bezogen auf den Trockensubstanzgehalt der Kollagensuspension — zugegeben. Das Produkt zeigte eine verbesserte Benetzbarkeit.

Patentansprüche

1. Verfahren zur Herstellung von wasserunlöslichen, vernetzerfreien Kollagenschwämmen, bei dem man Bullenhautunterspalle der Gewichtsklasse 10 bis 40 kg in an sich bekannter Weise zunächst alkalisch und anschließend sauer aufschließt, die Bullenhautunterspalle in Partikel mit einem Durchmesser unterhalb von 15 mm zerkleinert und nachbehandelt.
2. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß man die zerkleinerte Haut in Wasser aufschwimmt, den pH-Wert oberhalb des isoelektrischen Punktes auf 7 bis 10 einstellt und die Suspension anschließend bei einem Trockensubstanzgehalt von 2 bis 3 Gew.-% homogenisiert.
3. Verfahren nach den Ansprüchen 1 bis 2, dadurch gekennzeichnet, daß man die alkalisch eingestellte Suspension auf einen pH-Wert von 3 bis 4 einstellt und solange homogenisiert, bis eine Fließzeit von 15 bis 20 cm/10 min erreicht wird.

4. Verfahren nach den Ansprüchen 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, daß man den Suspensionen nicht-ionische Tenside in Mengen von 2 bis 10 Gew.-% — bezogen auf den Trockensubstanzgehalt der Kollagensuspension zusetzt.

5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65