



SCHWEIZERISCHE EIDGENOSSENSCHAFT
BUNDESAMT FÜR GEISTIGES EIGENTUM

① CH 667 013 A5

⑤ Int. Cl.⁴: A 61 L 15/06
A 61 K 45/08

Erfindungspatent für die Schweiz und Liechtenstein
Schweizerisch-liechtensteinischer Patentschutzvertrag vom 22. Dezember 1978

⑫ **PATENTSCHRIFT** A5

<p>⑳ Gesuchsnummer: 4254/85</p> <p>㉒ Anmeldungsdatum: 02.10.1985</p> <p>㉓ Priorität(en): 17.10.1984 DE 3438005</p> <p>㉔ Patent erteilt: 15.09.1988</p> <p>㉕ Patentschrift veröffentlicht: 15.09.1988</p>	<p>㉗ Inhaber: Röhm GmbH, Darmstadt (DE)</p> <p>㉘ Erfinder: Müller, Josef, Dr., Lindenfels (DE) Petereit, Hans-Ulrich, Darmstadt (DE)</p> <p>㉙ Vertreter: Bovard AG, Bern 25</p>
--	---

⑤④ **Pharmazeutisches Mittel zur lokalen Therapie der Psoriasis.**

⑤⑦ Die glucocorticoidfreien pharmazeutischen Mittel zur lokalen Therapie der Psoriasis, die antipsoriatische Wirkstoffe enthalten, bestehen aus einer selbsthaftenden nichtpermeablen Folie, deren Klebstoffschicht den glucocorticoidfreien antipsoriatischen Wirkstoff und vorzugsweise Harnstoff in gleichmässiger feiner Verteilung enthält.

PATENTANSPRÜCHE

1. Glucocorticoidfreies pharmazeutisches Mittel zur lokalen Therapie der Psoriasis, das antipsoriatische Wirkstoffe enthält, dadurch gekennzeichnet, dass das pharmazeutische Mittel aus einer selbsthaftenden, nichtpermeablen Folie besteht, deren Klebstoffschicht den glucocorticoidfreien antipsoriatischen Wirkstoff in gleichmässiger feiner Verteilung enthält.

2. Glucocorticoidfreies pharmazeutisches Mittel gemäss Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass die Klebstoffschicht einen Gehalt an dem antipsoriatischen Wirkstoff von 0,1 bis 1000 µg und vorzugsweise von 1 bis 250 µg pro cm² Schichtfläche aufweist.

3. Glucocorticoidfreies pharmazeutisches Mittel gemäss Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, dass die Klebstoffschicht ausser dem antipsoriatischen Wirkstoff noch Harnstoff in gleichmässig feiner Verteilung enthält und vorzugsweise der Gehalt an Harnstoff das 100- bis 300-fache des Gewichtes des antipsoriatischen Wirkstoffs ausmacht.

4. Glucocorticoidfreies pharmazeutisches Mittel gemäss einem der Ansprüche 1–3, dadurch gekennzeichnet, dass die Klebstoffschicht ausser dem antipsoriatischen Wirkstoff noch Salicylsäure enthält und vorzugsweise der Gehalt an Salicylsäure das 100- bis 250-fache des Gewichtes des antipsoriatischen Wirkstoffs ausmacht.

5. Glucocorticoidfreies pharmazeutisches Mittel gemäss einem der Ansprüche 1–4, dadurch gekennzeichnet, dass es noch zusätzlich therapeutisch zulässige Reduktionsmittel, vorzugsweise in einer Menge von 10–1000 Gew.%, bezogen auf den antipsoriatischen Wirkstoff, enthält.

6. Glucocorticoidfreies therapeutisches Mittel gemäss Anspruch 5, dadurch gekennzeichnet, dass das therapeutisch zulässige Reduktionsmittel ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus Ascorbinsäure, Natrium- oder Kaliumdithionit, Cystein und dessen physiologisch unbedenkliche Säureadditionssalze.

7. Glucocorticoidfreies therapeutisches Mittel gemäss einem der Ansprüche 1–6, dadurch gekennzeichnet, dass es zusätzlich noch physiologisch unbedenkliche Komplexbildner, vorzugsweise solche die ausgewählt sind aus der Gruppe, bestehend aus Ethylendiamintetraessigsäure, Milchsäure, Weinsäure, enthält.

8. Glucocorticoidfreies therapeutisches Mittel gemäss einem der Ansprüche 1–7, dadurch gekennzeichnet, dass es Dithranol, Allantoin oder Fumarsäure und/oder physiologisch unbedenkliche Salze derselben als Wirkstoff enthält.

9. Glucocorticoidfreies therapeutisches Mittel gemäss einem der Ansprüche 1–7, dadurch gekennzeichnet, dass es Undecylensäure, Vitamin-A-Säure oder eine antipsoriatische Wirkung aufweisende Teerprodukte als Wirkstoffe enthält.

10. Verfahren zur Herstellung eines glucocorticoidfreien pharmazeutischen Mittels gemäss einem der Ansprüche 1–9, dadurch gekennzeichnet, dass eine nicht permeable Folie zur Bildung einer Klebstoffschicht mit einer Dispersion, die ein dispergiertes Polymerisat und einen antipsoriatischen Wirkstoff enthält beschichtet wird, wobei der pH-Wert der Dispersion unterhalb 7 liegt.

BESCHREIBUNG

Die Erfindung betrifft ein glucocorticoidfreies pharmazeutisches Mittel zur lokalen Therapie der Psoriasis, das einen antipsoriatischen Wirkstoff und gegebenenfalls fein verteilten Harnstoff, Salicylsäure und/oder therapeutisch zulässige Reduktionsmittel und/oder physiologisch unbedenkliche Komplexbildner enthält.

Die Psoriasis vulgaris (Schuppenflechte) eine erythematösquamöse Dermatose, stellt wahrscheinlich ein multifaktorielles Erleiden dar, das aber von Umweltfaktoren massgeblich beeinflusst wird. Besonders häufig wird diese Dermatose an den Ellbogen, den Streckseiten der Knie, dem behaarten Kopf und den Nägeln, also durchaus exponierten Körperpartien manifest und gibt bereits aus diesem Grund schwerwiegende – nicht zuletzt auch psychische – Probleme auf.

10 Übliche Arzneistoffe zur lokalen Therapie der Schuppenflechte sind z. B. halogenierte oder nicht halogenierte Glucocorticoide in topischer Anwendung. Angesichts der Vielzahl möglicher Indikationen für Glucocorticoide gibt es jedoch auch Stimmen, die den Einsatz dieser Verbindungskategorie auf andere Krankheitsfelder beschränkt sehen möchten. Andere gegen Psoriasis angewandte therapeutische Prinzipien umfassen z. B. das Allantoin, die Fumarsäure und deren Salze, die Undecylensäure, die Vitamin-A-säure und das Chrysaroben (1,8-Dihydroxy-3-methylanthron). In letzter Zeit wird der Wirkstoff Dithranol (1,8,9-Anthracen-triol) bei der Behandlung der Psoriasis mit relativem Erfolg angewendet. Die verwendeten Arzneiformen beschränkten sich hauptsächlich auf konventionelle Zubereitungen wie z. B. Lösungen, Cremes, Salben o. ä.

25 Die bei der Therapie gemäss dem Stand der Technik auftretenden Probleme seien anhand der Anwendung des Wirkstoffs Dithranol in der Psoriasis-therapie näher erläutert.

Häufig kommen pastenförmige Zubereitungen des Wirkstoffs in Vaseline zur Anwendung. Diese genannten Anwendungen brachten für die Patienten in der Regel einen beträchtlichen Zeitaufwand und erhebliche Unbequemlichkeiten mit sich. Die grossflächigen Anwendungen einer Vaselinepaste auf ausgedehnten Körperpartien konnten nicht im häuslichen Bereich des Patienten, sondern nur stationär durchgeführt werden. Damit verbunden war auch ein hoher Grad an Verschmutzung der Kleidung.

Ein Versuch, die Therapie abzukürzen, bestand z. B. darin, höher konzentrierte Dithranol-Cremes aufzutragen, da es sich gezeigt hat, dass die Aufnahme des Dithranols in tiefere Hautschichten bei psoriasis-geschädigter Haut sehr schnell vonstatten geht. Nachteilig ist dabei, dass gesunde Hautareale besonders stark gereizt werden, so dass häufig die Therapie abgebrochen wird. Seit kurzem hat man auch die Verabreichung in Stiftform in Betracht gezogen. (Vgl. V. Watzig, Dermatol. Monatsschr. 169, (8), 533–34 (1983).

Weiter sind bereits Versuche unternommen worden, die Anwendung von Dithranol in der Psoriasis-Therapie durch Variation der Träger-Grundlage günstig zu beeinflussen. 50 Daraus gehören z. B. Präparate mit 0,1% Dithranol in einer 17%igen Harnstoffbase, [(«Psoradrate»). Vgl. D. M. Williamson in Clin. Exp. Dermatol. 8, 287–290 (1983)]. Auch die Kombination mit Salicylsäure als Keratolytikum wird angewendet. Salicylsäure verstärkt allerdings den antipsoriatischen Effekt nicht.

Für besonders resistente Psoriasis-herde, die einer einfachen Behandlung nur teilweise zugänglich sind, werden in der Dermatologie bevorzugt okklusive Bedingungen angewendet, d. h. eine erkrankte Hautregion wird mit Salbe bestrichen und mit einem feuchtigkeitsdichten Verband abgedeckt. Darunter entsteht ein dichter, feuchter Raum, der die Haut aufquellen lässt und die Penetration in tiefere Schichten fördert.

Medikamente enthaltende Pflaster sind an sich bekannt. Meist sind diese zur besseren Hautatmung perforiert und auf elastischen Stoff gestrichen. (Vgl. Ullmanns Encyklopädie der technischen Chemie, 3. Auflage, 4. Band, S. 24–26, Urban & Schwarzenberg, 1953).

Bei Psoriasis-kranken machen sich neben dem eigentlichen Leiden die Begleitumstände der Behandlung stark belastend bemerkbar. Es bestand daher die Aufgabe, die therapeutischen Bedingungen der Psoriasisbehandlung zu verbessern und die Therapie selbst effektiver und wenn möglich angenehmer zu gestalten. Dabei war eine glucocorticoidfreie lokalisierte Therapie unter möglichst geringer Beanspruchung nicht befallener Körperareale anzustreben. Auf dem Gebiet einer topischen Therapie mit Glucocorticoiden waren selbsthaftende Trägerfolien angewendet worden, in deren Kleberschicht das halogenierte Corticoid Fluorandrenolon eingearbeitet ist.

Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind demzufolge glucocorticoidfreie pharmazeutische Mittel, bestehend aus einer selbsthaftenden, nicht permeablen Folie, deren Klebstoffschicht einen glucocorticoidfreien, antipsoriatischen Wirkstoff in gleichmässig feiner Verteilung enthält. Die erfindungsgemässen Mittel eignen sich insbesondere zur Anwendung auf Antipsoriatika aus der Gruppe der hydroxylierten Anthrachinone, der antipsoriatischen Carbonsäuren und dem Allantoin sowie der Gruppe der antipsoriatisch verwendeten Teerprodukte. Zu den letzteren gehören Steinkohlenteer (Pix lithanthracis), Liquor carbonis detergens (20% Steinkohlenteer in Quillaja-Tinktur), Teere aus pflanzlichen Bestandteilen, wie Holzkohlenteer, sulfonierte Schieferöle wie z. B. Ammonium bituminosulfuricum (ICH-TYOL[®] und TUMENOL[®]-Ammonium).

Besonders genannt seien vor allem das Dithranol, die Undecylensäure [Undecen-(10)-säure-(1)] und die Fumarsäure sowie deren therapeutisch anwendbare Salze wie das Dinatriumsalz, die Vitamin-A-Säure und das genannte Allantoin. Die letzt genannten Wirkstoffe liegen in der Regel in fester, im allgemeinen kristalliner Form vor und können in an sich bekannter Weise auf den gewünschten Verteilungsgrad gebracht werden, z. B. durch Pulvern (F. Gstirner, «Einführung in die Verfahrenstechnik der Arzneimittelforschung», 5. Auflage, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft, Stuttgart, 1973). Besonders günstig ist die gleichzeitige Anwesenheit von Harnstoff in fein verteilter Form in der Klebeschicht der Folie.

Hervorzuheben ist der Befund, dass die Kombination der glucocorticoidfreien Wirkstoffe (wie z. B. Dithranol) mit Harnstoff in relativ hoher Konzentration bei ausreichender chemischer Stabilisierung in die Klebstoffschicht einer Trägerfolie eingearbeitet werden kann, ohne den haftenden Effekt der Beschichtung und damit die okklusiven Bedingungen aufzuheben.

Im allgemeinen liegt der Gehalt an dem antipsoriatischen Wirkstoff in der Klebstoffschicht bei 1 bis 1000 µg pro cm² Schichtfläche, vorzugsweise bei 1 bis 250 µg, besonders bevorzugt bei 2 bis 150 µg pro cm² Fläche.

Der Gehalt des Harnstoffs beträgt vorzugsweise das 100- bis 300-fache des Gewichts am antipsoriatischen Wirkstoff. Zweckmässig kommt Harnstoff (in der therapeutisch zulässigen Qualität) in mikronisierter Form, in der Regel mit einer Teilchengrösse der Harnstoffpartikel im Bereich 1–5 µ zur Anwendung.

Die Grösse der Wirkstoffpartikel liegt zweckmässig in der gleichen Grössenordnung. Auch der Zusatz von Salicylsäure in fein verteilter Form in die Klebstoffschicht, ist im Rahmen der vorliegenden Erfindung vorgesehen. Dabei soll der Gehalt der Salicylsäure das 100- bis 200-fache des Gewichts des antipsoriatischen Wirkstoffs ausmachen.

Das Träger-Folienmaterial soll, wie für therapeutische Zwecke üblich, zweckmässig reissfest, wasser(dampf)- und luftundurchlässig, d. h. allgemein impermeabel, geschmeidig, gut hautverträglich sowie unempfindlich gegen äussere Einwirkungen sein und fest und sicher halten. (Vgl. Ullmanns

Encyklopädie der Techn. Chemie, 4. Auflage, Band 18, pp. 164, 165, Verlag Chemie, 1979).

Anwendung finden z. B. physiologisch indifferente Folien, vorzugsweise aus Polyethylen, Polypropylen, Polyurethan, Polyvinylchlorid oder Mischungen derselben. Im Sinne der intendierten Therapie sind hautfarbene Ausführungen der Folien bevorzugt.

Vorzugsweise werden die — an sich üblichen — Acrylat-Kleber verwendet. Um die gewünschte Kleberwirkung zu besitzen, weisen die Polymerisate in der Regel eine dynamische Einfrieretemperatur $T_{\lambda, \max}$ (nach DIN 53 445 bzw. 7724) von $< 20^{\circ}\text{C}$, bevorzugt $< 10^{\circ}\text{C}$, auf. Es empfiehlt sich auch, die Klebstoffschicht bis zur Anwendung mit einem Trennpapier abzudecken, das erst vor Anwendung abgezogen wird.

Geeignete Acrylatkleber sind beispielsweise aus der Herstellung von Wundverbänden bekannt.

Dabei handelt es sich vorzugsweise um Polymere auf Basis von Alkylacrylaten, insbesondere mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen im Alkoholrest, z. B. von Copolymerisaten mehrerer Alkylacrylate und/oder Methacrylate, beispielsweise auch mit Acrylsäure und/oder anderen Vinylverbindungen wie Vinylacetat, wobei der Acrylesteranteil in der Regel bei mindestens 25 Gew.-% liegt. Genannt seien z. B. (Co)polymerisate aus den Monomeren Butylacrylat, Ethylacrylat, Isooctylacrylat sowie gegebenenfalls mit hydroxygruppen-substituierten Estern der Acrylsäure.

Die Einarbeitung des Wirkstoffs und der weiteren gegebenenfalls zuzusetzenden Adjuvantien in die Klebstoffmasse geschieht durch Dispergierung oder Lösung).

Vorteilhafterweise wird der Wirkstoff und werden gegebenenfalls weitere Zusätze wie Harnstoff, Salicylsäure und gegebenenfalls Stabilisatoren dem für die Klebstoffschicht vorgesehenen Material vor der Beschichtung der Folie zugesetzt. Besonders bewährt hat sich die Verwendung wässriger Kunststoffdispersionen zur Herstellung der Klebstoffschicht. Vorteilhafterweise liegt der pH-Wert dieser Dispersionen im sauren bis höchstens neutralen Bereich, beispielsweise unterhalb pH 7. Die Einstellung des sauren pH-Werts kann durch Pufferung mit geeigneten Puffern erfolgen.

Genannt seien z. B. Acrylharzdispersionen, vorzugsweise auf Basis 2-Ethylhexylacrylat, Ethylacrylat und 2-Hydroxypropylacrylat beispielsweise im Gewichtsverhältnis 64 : 30 : 6.

Als sehr zweckmässig hat sich der Zusatz gewisser Stabilisatoren wie z. B. therapeutisch zulässiger Reduktionsmittel zur Klebstoffschicht in gleichmässiger Verteilung erwiesen. Als solches Mittel sei beispielsweise Ascorbinsäure, Natrium- oder Kaliumdithionit, Cystein sowie dessen physiologisch akzeptablen Säureadditionssalze wie z. B. das Hydrochlorid genannt. Der Zusatz liegt im allgemeinen in der Grössenordnung vom 10- bis zum 1000-fachen des Gewichts des Wirkstoffes, vorzugsweise bis zum 200-fachen.

Ferner können die erfindungsgemässen therapeutischen Mittel zweckmässigerweise noch in gleichmässiger Verteilung physiologisch unbedenkliche Komplexbildner wie Ethylendiamintetraessigsäure, Weinsäure, Milchsäure, Citronensäure oder deren physiologisch akzeptable Salze wie die Alkali- bzw. Erdalkalisalze in Mengen vom 10- bis 250-fachen, bezogen auf das Gewicht des Wirkstoffs, enthalten.

Die Dicke der Folienschicht liegt in der Regel im Bereich 20 bis 400 µm, die Dicke der Klebstoffschicht im allgemeinen im Bereich 1 bis 100 µm. Für die geometrische Form der Folien als pharmazeutisches Mittel gibt es keine unmittelbaren Limitierungen (ausser den durch die Anwendung der Maschinen bedingten), jedoch sollten die beschichteten Folien gross genug sein, um daraus Partien ausschneiden zu können, welche die psoriatisch erkrankten Körperpartien voll abzudecken vermögen.

Durch Ausschneiden eines angepassten Folienstücks ist die gezielte Behandlung erkrankter Hautpartien möglich, wobei gleichzeitig ein mechanischer Schutz erreicht wird. Das erfindungsgemässe therapeutische Mittel ermöglicht allgemein eine einfache Anwendung der Wirkstoffe und erreicht durch optimale Therapiebedingungen einen über Tiefenwirkung verstärkten therapeutischen Effekt ohne zusätzliche Hautreizung. Gegenüber der konventionellen Therapie sind die Wirkstoffe gleichmässiger dosiert und Nebenwirkungen reduziert bei verbesserter Stabilität. Der dichte Abschluss der Wirkstoffe nach aussen schafft die therapeutisch günstigen Okklusivbedingungen. Darüber hinaus kann z. B. die durch Dithranol verursachte Verfärbung der Wäsche vermieden werden. Psoriasisherde auf freien Hautregionen werden durch die hautfarbene Folie kosmetisch ansprechend verdeckt und damit die Akzeptanz der Patienten gegenüber der oft lang andauernden Therapie erhöht.

Bei der praktischen Durchführung kann z. B. so vorgegangen werden, dass man die Zusatzstoffe wie Harnstoff, Salicylsäure, die Reduktionsmittel u. a. in gereinigtem Wasser löst und darin den Wirkstoff mit Hilfe eines Dispergators fein dispergiert (z. B. mit einem ULTRA-TURRAX®-Gerät. (Janke & Kunkel, Freiburg, Bundesrepublik). Bei der Verwendung von Dithranol liegen die verwendeten Mengen vorzugsweise bei 2,0 bis 20 µg pro cm² Schichtfläche, bei Verwendung von Fumarsäure und deren Salzen bei 50–500 µg/cm², bei Verwendung von Undecylensäure bei 20–150 µg/cm² bei Vitamin-A-säure bei 0,5 bis 5 µg/cm², bei Verwendung von Allantoin bei 20–200 µg/cm², bei Verwendung von Teerpräparaten bei 10–100 µg/cm².

Man gibt diesen Ansatz zu der Dispersion des Klebers, mischt mit einem Rührer gleichmässig und trägt diese Mischung mit einem Rakel auf der Pflasterfolie gleichmässig auf und trocknet. Der Schutz der wirkstoffhaltigen Kleberschicht erfolgt z. B. durch Abdeckung mit silikonisiertem Papier, das vor der Applikation entfernt wird.

Die folgenden Beispiele dienen zur Erläuterung der Erfindung.

Herstellung der Kleberdispersion

In einem Polymerisationsgefäss, ausgestattet mit Rührer, Rückflusskühler und Thermometer, werden 0,064 g des Na-Salzes eines Triisobutylphenolpolyoxyethylensulfats mit 7 Oxyethylen-Einheiten und 0,60 g Ammoniumperoxodisulfat gelöst in 865 g vollentsalztem Wasser bei 85 °C vorgelegt. In diese Lösung wurde bei 85 °C eine Emulsion aus

12,8 g	des oben genannten Emulgators
10,2 g	Ammoniumperoxodisulfat
1,8 g	2-Ethylhexylthioglycolat
2458 g	2-Ethylhexylacrylat
1152 g	Ethylacrylat
230 g	2-Hydroxypropylacrylat und
1620 g	Wasser

im Laufe von 5 Stunden zugetropft. Danach wurde die Dispersion für weitere 2 Stunden bei 85 °C gehalten, anschliessend auf Raumtemperatur abgekühlt und durch ein feinmaschiges Siebgewebe aus rostfreiem Stahl filtriert.

Es wurde eine koagulatfreie Dispersion mit einem Trockengehalt von 60,3% und einem mittleren Teilchendurchmesser, bestimmt durch Photonenkorrelationsspektroskopie, von 580 nm erhalten. Der pH-Wert betrug 2,0, die aktuelle Viskosität 1450 mPa·s (Brookfield-Viskosimeter, I, 6).

Beispiel 1

210,6 mg Harnstoff, 88,5 mg Ascorbinsäure, 63,5 mg Natriumcitrat, 10,5 mg Natriumdithionit werden in 15 g gereinigtem Wasser gelöst und darin 1,2 mg Dithranol fein dispergiert. Dieser Ansatz wird zu 15 g Kleberdispersion (60% Trockengehalt) gegeben, gleichmässig gemischt und mittels einer Rakel auf einer Fläche von 250 cm² einer Polyethylenfolie (Dicke 130 µm) gleichmässig aufgetragen und getrocknet. Der Schutz der wirkstoffhaltigen Kleberschicht erfolgt durch Abdeckung mit silikonisiertem Papier, das vor der Applikation entfernt wird. Als Kleberschicht wird vorzugsweise eine basierend auf dem Copolymerisat aus 2-Ethylhexylacrylat, Ethylacrylat und 2-Hydroxypropylacrylat im Gewichtsverhältnis 64 : 30 : 6 verwendet.

Beispiel 2

180 mg Salicylsäure, 100,5 mg Ascorbinsäure, 105 mg Natriumcitrat, 60 g Weinsäure und 13 mg Natriumdithionit werden in einer Mischung aus 5 g gereinigtem Wasser und 15 g Kleberdispersion gelöst und darin 2,4 mg Dithranol fein dispergiert. Der Ansatz wird entsprechend Beispiel 1 aufgearbeitet.

Beispiel 3 (Verwendung von Teerprodukten)

12,5 mg Pix Juniperi, 62,5 mg Salicylsäure, 97,0 mg Weinsäure, 25,0 mg Ethylendiamintetraessigsäure, 1,0 g Tween[®] 80¹, 250 mg Span[®] 80², werden mittels einem schnellen Rührwerk in 15 g gereinigtem Wasser gelöst oder fein dispergiert. Zu diesem Ansatz werden 25 g Kleberdispersion gegeben und gleichmässig gemischt. Die Aufarbeitung entspricht Beispiel 1; Trocknung erfolgt bei 35 °C unter Zwangsluftführung.

Beispiel 4 (Verwendung von Fumarsäure und deren Salze)

15,0 mg Fumarsäure, 50,0 mg Salicylsäure, 45,0 mg Weinsäure, 22,5 mg Cystein, 300 mg Glycerin werden unter Rühren bei Raumtemperatur in einer Mischung aus 20,0 mg Wasser und 15,0 g Kleberdispersion gelöst und entsprechend Beispiel 1 aufgearbeitet.

Beispiel 5 (Verwendung von Allantoin)

25,0 mg Allantoin, 25,0 mg Salicylsäure, 10,5 mg Natriumdithionit, 88,5 mg Ascorbinsäure, 63,5 mg Natriumcitrat werden unter intensivem Rühren in 10 g gereinigtem Wasser fein dispergiert oder gelöst. Zu diesem Ansatz fügt man 15 g Kleberdispersion und 300 mg Tween 80[®], mischt gut und arbeitet nach Beispiel 1 auf.

Beispiel 6 (Verwendung von Undecylensäure

[Undecen-(10)-säure (1)
6,3 mg Undecylensäure, 105 mg Citronensäure, 800 mg Tween[®], 20,0 mg Salicylsäure und 1,5 g Sorbitlösung, 70%ig werden bei 30 °C unter intensivem Rühren in 15 g Wasser dispergiert bzw. gelöst, mit 15 g Kleber gemischt und nach Beispiel 1 aufgearbeitet.

Beispiel 7 (Verwendung von Vitamin-A-säure)

1,0 mg Tretinoin, 50 mg Salicylsäure, 100,0 mg Tween 80[®], 7,5 mg Natriumdithionit, 75,0 mg Ascorbinsäure und 58 mg Na-Citrat werden in 10,0 g gereinigtem Wasser dispergiert oder gelöst und anschliessend mit 15,0 g Kleberdispersion gemischt. Aufarbeitung erfolgt gemäss Beispiel 1.

¹ Polyoxyethylen-(20)-sorbitan-monooleat; Produkt der Atlas

² Sorbitan-monooleat