



DEUTSCHE DEMOKRATISCHE REPUBLIK
AMT FÜR ERFINDUNGS- UND PATENTWESEN

PATENTSCHRIFT 148 440

Wirtschaftspatent

Erteilt gemäß § 29 Absatz 1 des Patentgesetzes

Int. Cl.³

(11) 148 440 (45) 27.05.81 3(51) A 61 K 31/365
A 61 K 7/48
(21) WP A 61 K / 218 864 (22) 04.02.80

(71) siehe (72)

(72) Meffert, Hans, Dr.med.; Metz, Dietrich, Dr.med., DD

(73) siehe (72)

(74) Humboldt-Universität zu Berlin, Direktorat für Forschung,
1086 Berlin, Postfach 1297

(54) Verfahren zur Herstellung einer Arzneimittelkombination

(57) Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung einer Arzneimittelkombination, welches das Ziel hat, einen guten therapeutischen und kosmetischen Effekt zu erzielen. Die Aufgabe besteht darin, daß durch den Arzneimittelträger eine kontinuierliche Wirkstoffabgabe erfolgt und der Wirkungsgrad bei gleichzeitig sehr niedriger Konzentration erhalten bleibt. Erfindungsgemäß wird dies erreicht, indem der Wirkstoff auf eine 0,075%ige Lösung eingestellt wird, die als Lösemittel 20 bis 100% Glycerol enthält.

- 1 - 218864

Titel der Erfindung

Verfahren zur Herstellung einer Arzneimittelkombination

Anwendungsgebiet der Erfindung

Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung einer günstigen galenischen Zubereitung der 8-Methoxypsoralen-Lösung, die Anwendung als Photosensibilisator auf der menschlichen Hautoberfläche (Integument) findet.

Charakteristik der bekannten Lösungen

Die Photochemotherapie mit 8-Methoxypsoralen (8-MOP) und künstlichen UVA-Strahlenquellen (PUVA-Therapie) hat sich als Behandlungsprinzip bei verschiedenen Dermatosen, besonders der Psoriasis vulgaris und der Mykosis fungoides durchgesetzt. Im Gegensatz zur gewöhnlichen medikamentösen Therapie, bei der nur das jeweilige Arzneimittel dosiert werden muß, kommt bei der PUVA-Therapie langwellige Ultraviolettstrahlung (UVA) als zweite Dosierungsvariable hinzu. Beide Komponenten ihrerseits müssen in eine Reihe von Modifikationen aufgeschlüsselt werden. Daraus resultieren zahlreiche Therapieschemata.

Bekannt ist die orale Gabe des Photosensibilisators in einer Dosierung von 0,1 - 0,75 mg/kg Körpergewicht. Die bei dieser Dosierung erreichten Serumkonzentrationen liegen zwischen 0,1 und 1 µg/ml.

Bei der lokalen Anwendung, hier sind Applikations- und Zielorgan identisch, wird vorwiegend eine 0,15 %ige 8-MOP-Tinktur

berücksichtigt. Momentan werden folgende Präparationen für die lokale Photochemotherapie angewendet:

0,00003 - 0,0003 %	- Bad
0,15 %	- Emulsion
0,15 %	- Tinktur
0,15 %	- Öl
1,0 %	- Salbe

Die Reaktionsstärke der Haut ist wesentlich mehr von der UVA-Dosis als von der 8-MOP-Konzentration abhängig. Bei der Verwendung als Bäderzusatz ist es schwierig, die gewünschten Konzentrationen zu erhalten, und die Resorptionsquote ist bisher nicht exakt bestimmbar. Alkohol als Lösungsmittel setzt die Transparenz der Hornschicht herab. 8-MOP kristallisiert auf der Haut aus Alkohol rasch aus und führt deshalb zu kosmetisch störenden, scharf begrenzten Hyperpigmentierungen. Emulsionen lassen sich technisch schlecht auftragen und absorbieren zuviel Ultraviolettstrahlung.

Ziel der Erfindung

Ziel der Erfindung ist, ein Verfahren zur Herstellung eines gut wirksamen Arzneimittelwirkstoff- und -trägerverhältnisses mit gutem therapeutischen und kosmetischen Effekt zu entwickeln.

Darlegung des Wesens der Erfindung

Die Aufgabe der Erfindung besteht darin, daß vom Arzneimittelträger eine gleichmäßigere Wirkstoffabgabe erfolgt sowie der Wirkungsgrad des im Arzneimittelträger enthaltenen Wirkstoffes bei geringerer Konzentration im Vergleich zu herkömmlichen Arzneimittelträgern gleich ist.

Erfindungsgemäß wird die Aufgabe dadurch gelöst, indem der Arzneimittelträger (Glycerol DAB 7) mit dem Wirkstoff (8-Methoxy-psoralen) zu einer 0,075 %igen Lösung versetzt wird.

Als Arzneimittelträger werden mehrwertige Alkohole - vorzugsweise Propantriol (Glycerol) eingesetzt. Der Wirkstoff 8-Methoxypsoralen (8-MOP) steht als Substanz oder als 0,15 %ige alkoholische Lösung zur Verfügung. Dabei wird entweder die 0,15 %ige Lösung mit Glycerol im Verhältnis 1 : 1 mittels einminütigen Schüttelns bei Raumtemperatur auf eine 0,075 % 8-MOP-Lösung verdünnt, oder die Substanz wird in Glycerol oder einem Gemisch aus Glycerol und Äthylalkohol oder Propylalkohol in der angegebenen Konzentration gelöst. Die Lösung wird in geschlossenen, braunen Glasflaschen aufbewahrt und zur Anwendung gebracht. Das erfindungsgemäß verwendete Lösemittel Glycerol (Propantriol) verdunstet wesentlich langsamer als die bisher verwendeten Alkohole. Dadurch entsteht im Stratum corneum der Haut ein homogenes 8-MOP-Depot, das eine gleichmäßige, gut steuerbare (keine sonnenbrandähnlichen Erscheinungen), kosmetisch akzeptable (keine scharfe Begrenzung der Hyperpigmentierungen), fototoxische Reaktion ermöglicht. Das 8-MOP-Depot im Stratum corneum wirkt unvorteilhafterweise als UVA-Filter. Die Verringerung der lokalen 8-MOP-Konzentration läßt ein auch weniger UVA absorbierendes 8-MOP-Depot entstehen.

Ausführungsbeispiel

Es werden 50 ml Glycerol mit 50 ml einer 0,15 %igen 8-MOP-Lösung (Oxsoralen^R Gerot Pharmazeutika Wien) mittels einminütigen Schüttelns vermischt. Diese klare 0,075 %ige 8-MOP-Glycerollösung wurde für vergleichende Bestimmungen der minimalen phototoxischen Dosis an Patienten erprobt. Bis zur Rückbildung der Psoriasisherde waren im Mittel 17 Bestrahlungen erforderlich. Dies entspricht den bei Verwendung 0,15 %iger 8-MOP-Lösung erforderlichen Sitzungen. Sonnenbrandähnliche Reizungen oder fleckig-scharfe Begrenzungen der Hyperpigmentierung traten nicht auf.

Erfindungsanspruch

Verfahren zur Herstellung einer Arzneimittelkombination, welche sich homogen auf der Hautoberfläche verteilt und sich bei Zusatz eines Wirkstoffes ausreichend lange in flüssiger Phase auf der Hautoberfläche hält, gekennzeichnet dadurch, daß der Wirkstoff 8-Methoxypsoralen (8-MOP) mit Glycerol und dessen Abkömmlinge auf eine Konzentration von 0,075 % Lösung eingestellt wird.