



Republik  
Österreich  
Patentamt

(11) Nummer: **AT 401 344 B**

(12)

# PATENTSCHRIFT

(21) Anmeldenummer: 891/85

(51) Int.Cl.<sup>6</sup> : **A61K 31/05**  
A61K 9/02, 47/16

(22) Anmeldetag: 26. 3.1985

(42) Beginn der Patentdauer: 15. 1.1996

(45) Ausgabetag: 26. 8.1996

(30) Priorität:

11. 4.1984 DE 3413569 beansprucht.

(56) Entgegenhaltungen:

DD 202507A FR 2524313A US 4291062A

(73) Patentinhaber:

RÜHM PHARMA GESELLSCHAFT MIT BESCHRÄNKTER HAFTUNG  
D-6108 WEITERSTADT 1 (DE).

(54) VERFAHREN ZUR HERSTELLUNG EINES PHARMAZEUTISCHEN MITTELS ZUR PSORIASIS-THERAPIE

(57) Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung eines pharmazeutischen Mittels zur Psoriasis-Therapie in Stiftform, das als Wirkstoff 1,8,9-Anthracenatriol (Dithranol) in Mengen von 0,01 bis 0,2 Gew.-% und gleichzeitig Harnstoff in mikronisierter Form in Anteilen von 10 - 20 Gew.-%, bezogen auf die zur therapeutischen Anwendung geeignete Stiftmasse, fein verteilt enthält.

AT 401 344 B

Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung eines pharmazeutischen Mittels zur Psoriasis-Therapie, das 1,8,9-Anthracenriol(Dithranol) als Wirkstoff neben Trägermaterialien und sonstigen Bestandteilen enthält.

Seit Jahrzehnten wird der Wirkstoff Dithranol (1,8,9-Anthracenriol) bei der Behandlung der Psoriasis angewendet. Im allgemeinen kamen pastenförmige Zubereitungen in Vaseline zur Anwendung. Diese Anwendungen brachten für die Patienten in der Regel einen beträchtlichen Zeitaufwand und erhebliche Unbequemlichkeiten mit sich. Die großflächigen Anwendungen dieser 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 darin, höher konzentrierte Dithranol-Cremes aufzutragen, da es sich gezeigt hat, daß die Aufnahme des Dithranols in tiefere Hautschichten bei psoriasisgeschädigter 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 Stiffform in Betracht gezogen (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. Daraus gehören z.B. Präparate mit 0,1 % Dithranol in einer 17%-igen Harnstoff-Base [(*"Psoradrate"*) D.M. Williamson in Clin.Exp.Dermatol.8, 287-290 (1983)].

Dithranol wird beispielsweise in Zubereitungen zusammen mit Salicylsäure eingesetzt. Salicylsäure verstärkt allerdings den antipsoriatischen Effekt nicht. Gelegentlich entfaltet Salicylsäure sogar lokale und systemische toxische Effekte.

Es bestand nach wie vor die Aufgabe, ein Verfahren zur Herstellung eines pharmazeutischen Mittels anzugeben, das die therapeutischen Möglichkeiten der Psoriasisbehandlung mit Dithranol verbessert und die Therapie selbst effektiver und angenehmer gestaltet. Insbesondere sollte eine Möglichkeit zur topischen Anwendung unter möglichst geringer Beanspruchung nicht befallener Körperareale zur Verfügung gestellt werden.

Die Erfindung löst die gestellte Aufgabe dadurch, daß das pharmazeutische Mittel in Stiffform zubereitet wird und dabei der Wirkstoff Dithranol in Mengen von 0,01 bis 0,2 Gew.-% und gleichzeitig Harnstoff in mikronisierter Form in Anteilen von 10 - 20 Gew.-%, bezogen auf die zur therapeutischen Anwendung geeignete Stifftmasse, fein verteilt zugesetzt werden. Es wurde gefunden, daß pharmazeutische Mittel in Stiffform, die 1,8,9-Anthracenriol (Dithranol) als Wirkstoff neben an sich bekannten Bestandteilen enthalten, die Anforderungen an eine moderne, rationelle Applikation des Wirkstoffes besonders gut erfüllen, wenn sie gleichzeitig in feiner Verteilung mikronisierten Harnstoff enthalten. Die Teilchengröße des Harnstoffes liegt zweckmäßig im Bereich von 1 bis 10  $\mu\text{m}$ .

Das Verfahren zur Stiftherstellung ist an den Aknestiften oder kosmetischen Stiften, wie Lippenstiften, Deodorantstiften u.ä. orientiert. Im allgemeinen sollen die erfindungsgemäß hergestellten Stifte ohne Emulgatorzusatz zubereitet werden. Die Stifftmasse soll nach der topischen Applikation einen Lipidfilm bilden, d.h. der Substanzabrieb soll wachsartig sein. Vorteilhafterweise wird eine im wesentlichen wasserfreie und redoxstabile Stifftmasse verwendet. Vorzugsweise soll der Tropfpunkt der verwendeten Materialien nach Formulierung bei ca.  $60 \pm 7^\circ\text{C}$  (lt. Deutsches Arzneibuch, 8. Ausgabe, S. 11) sein, bzw. der Steigschmelzpunkt (nach Europ. Arzneibuch, Bd. III, S. 29) soll bei ca.  $55^\circ\text{C}$  liegen.

So eignen sich z.B. gesättigte organische Verbindungen mit Wachscharakter, die zwischen  $60$  und  $80^\circ\text{C}$  schmelzbar sind sowie flüssige Bestandteile, die in Mischung mit den festen Bestandteilen die gewünschte Konsistenz ergeben, beispielsweise Öle wie Castoröl, Isopropylmyristat. Die Stiftmassen können demnach vorteilhaft aus Triglyceriden und sonstigen Estern langkettiger gesättigter Fettsäuren oder/und aus paraffinischen Kohlenwasserstoffen, die den genannten Kriterien genügen, aufgebaut werden. Genannt seien als Materialien Candelillawachs, Bienenwachs, Carnaubawachs, Ozokerit.

Zur Herstellung schmilzt man die Trägermaterialien, d.h. die festen Bestandteile gegebenenfalls in Anwesenheit der flüssigen Bestandteile und führt sie in eine Schmelze im Bereich  $60 - 80^\circ\text{C}$  über, um geeignete Gießbedingungen zu besitzen. Dann fügt man die Wirk- und Hilfsstoffe hinzu und dispergiert bzw. löst diese, vorzugsweise durch kontinuierliches Rühren, in diesem Temperaturbereich, zweckmäßig mit Hilfe eines Intensiv-Rührers oder einer Dissolver-Scheibe.

Die nach den erfindungsgemäßen Verfahren erhaltene Kombination des Wirkstoffes Dithranol mit Harnstoff in mikronisierter Form zeigt hinsichtlich ihrer antipsoriatischen Wirkung einen synergistischen Effekt. Dadurch wird es möglich, die zur Therapie benötigten Dithranol-Mengen herabzusetzen. Die bekannte Kombination Dithranol/Salicylsäure zeigt beispielsweise diesen Effekt nicht. Die beschriebenen nachteiligen, ja toxischen Nebenerscheinungen dieser Kombination können vermieden werden. Mit der wachsartigen

Masse der erfindungsgemäß hergestellten Stifte erreicht man einen Okklusionseffekt, der für eine optimale Wirkstoff-Penetration sorgt. Gleichzeitig wird durch den Okklusionsfilm der transdermale Wasserverlust verhindert, so daß die Haut weich und geschmeidig bleibt.

5 Mit dem erfindungsgemäß hergestellten Stift gelingt es nun leicht, genau umschriebene Körperareale mehrfach täglich zu behandeln. Die Applikation, vergleichbar mit einem Akne- oder Lippenstift, ist besonders vereinfacht gegenüber dem Auftragen einer Creme, da keine Verunreinigung der Haut erfolgt. Der Substanzabrieb ist wachsartig und stellt nur einen abriebstabilen Film dar. Dies bringt den weiteren Vorteil des Wegfalls der Wäscheverfärbung. Durch den genau umschriebenen Applikationsort wird die Reizung auf gesunder Haut durch Dithranol umgangen.

10 Die nicht immer gleich vom Patienten vertragene Therapie mit Dithranol kann jetzt aktiv vom Patienten gesteuert werden und die Wirkstoffkonzentration kann bis an die Grenze der reizfreien Verträglichkeit herangeführt werden, so daß hohe Wirkstoffkonzentrationen auf dem Psoriasisherd ermöglicht werden.

Wesentlich verantwortlich für die optimale Wirkstoffverfügbarkeit ist das Zusammenwirken des Dithranols mit dem Harnstoff.

15 Vergleichsstudien mit verschiedenen Dermatika-Grundlagen haben folgendes gezeigt: durch vorzugsweise hydrophile Vehikelsysteme werden wohl kurzfristig höhere Harnstoffkonzentrationen in den oberen Hautschichten erreicht, in den tieferen Hautschichten (Stratum basale) ist die Konzentration jedoch so gering, daß kein ausreichender antipsoriatischer Effekt erzielt wird. Wegen des fehlenden Okklusionsfilmes entsteht außerdem auch eine hohe Wasser-Transport-Rate vom Körperinnern durch die Hautschicht an die  
20 Hautoberfläche, wobei starke Feuchtigkeitsverluste infolge epidermaler Verdunstung eintreten.

Im Gegensatz dazu bieten lipophile Systeme folgenden Vorzug: durch ihren Lipidfilm auf der Haut bewirken sie wohl kurz nach der Applikation eine geringere Hydratation der oberen Hautschichten mit langsamerem Eindringen des Harnstoffs, es gelingt jedoch nach längerer Zeit (> 1,5 Std.) auch in tieferen Hautschichten hohe Harnstoffkonzentrationen nachzuweisen. Vorteilhaft stellt sich die lipophile Grundlage  
25 dar, betrachtet man Hydratationszeiten über 5 Stunden. Der besondere Vorzug der lipophilen Grundlage liegt insbesondere darin, daß der Harnstoff aus Lipid-Zubereitungen in tiefere Hautschichten vordringt, wobei er einen Wegbereiter für die Arzneimittelwirkung darstellt.

Im Gegensatz zur hydrophilen Grundlage wird der transepidermale Wasserverlust durch Anwendung einer lipophilen Grundlage beseitigt, so daß letztlich eine bessere Hydratation der trockenen Psoriatiker-  
30 Haut gewährleistet ist und sich einerseits als erster Heilerfolg darstellt und andererseits eine bessere Verfügbarkeit des Wirkstoffs in tieferen Hautschichten durch die Penetrationshilfe ermöglicht.

Häufig ergibt sich nach einer Therapiephase der Psoriasis die Situation, daß der Heilerfolg durch einige wenige therapiefraktäre Stellen gemindert ist. Diese rechtfertigen, aus der Sicht des Patienten und des Arztes, keine großflächige Behandlung, sei es durch ultraviolettes Licht oder durch großflächige Applikation  
35 von Dithranol-Cremes. Hier ist die Behandlungsmöglichkeit durch einen Dithranol-Stift, der reizfrei auf die wenigen Psoriasis-Plaques applizierbar ist, besonders vorteilhaft und ermöglicht einmal mehr eine ambulante Behandlung durch den Patienten selbst.

Die folgenden Rezepturbeispiele dienen zur Erläuterung des erfindungsgemäßen Verfahrens zur Herstellung der pharmazeutischen Mittel in Stiffform. Die angegebenen Prozentzahlen beziehen sich auf Gew.-  
40 %.

Beispiel 1. Folgende Stiftkomponenten werden in Schmelzbehältern auf 75° C verflüssigt, die Feststoffe dispergiert und in Stifthülsen gegossen:

45	Paraffin subliquidum	-	}	77,35%
	Hartparaffin Fp (42 - 46°C)	-		
	Hartparaffin Fp (68 - 72°C)	-		
50	Palmitinsäure	5,5%		
	Harnstoff	17,0%		
	Dithranol	0,05%		
55	Parfüm	0,1%		

Beispiel 2. In gleicher Weise werden verarbeitet:

5	Paraffin subliquidum	-	} 73,3%
	Hartparaffin Fp (42 - 46°C)	-	
	Hartparaffin Fp (68 - 72°C)	-	
	Palmitinsäure	5,5%	
10	Candelillawachs	4,0%	
	Dithranol	0,1%	
	Harnstoff	17,0%	
15	Parfüm	0,1%	

**Patentansprüche**

- 20 1. Verfahren zur Herstellung eines pharmazeutischen Mittels zur Psoriasis-Therapie in Stiftform, das 1,8,9-Anthracenriol (Dithranol) als Wirkstoff neben Trägermaterialien und sonstigen Bestandteilen enthält, **dadurch gekennzeichnet**, daß bei der Zubereitung des pharmazeutischen Mittels in Stiftform, neben dem Wirkstoff Dithranol in Mengen von 0,01 bis 0,2 Gew.-%, gleichzeitig Harnstoff in mikronisierter Form in Anteilen von 10 bis 20 Gew.-%, bezogen auf die zur therapeutischen Anwendung geeignete
- 25 Stiftmasse, fein verteilt zugesetzt werden.
2. Verfahren nach Anspruch 1, **dadurch gekennzeichnet**, daß man die Trägermaterialien des Stiftes bei einer Temperatur von 60 - 80°C in eine Schmelze überführt, die Wirk- und Hilfsstoffe darin verteilt und anschließend in Stiftform vergießt.
- 30 3. Verfahren nach den Ansprüchen 1 und 2, **dadurch gekennzeichnet**, daß der Harnstoff in einer Teilchengröße im Bereich von 1 bis 10 µm zugesetzt wird.
- 35 4. Verfahren nach den Ansprüchen 1 bis 3, **dadurch gekennzeichnet**, daß das Mittel ohne Emulgatorzusatz zubereitet wird.
5. Verfahren nach den Ansprüchen 1 bis 4, **dadurch gekennzeichnet**, daß das Mittel lipidfilmbildend wirkt.
- 40 6. Verfahren nach den Ansprüchen 1 bis 5, **dadurch gekennzeichnet**, daß eine wasserfreie und redoxstabile Stiftmasse verwendet wird.
- 45 7. Verfahren nach den Ansprüchen 1 bis 6, **dadurch gekennzeichnet**, daß die Stiftmasse auf der Basis von gesättigten, zwischen 60 und 80°C schmelzbaren Verbindungen mit Wachscharakter aufgebaut wird.
8. Verfahren nach Anspruch 7, **dadurch gekennzeichnet**, daß der Stiftmasse Triglyceride oder Ester gesättigter Fettsäuren zugegeben werden.
- 50 9. Verfahren nach Anspruch 7, **dadurch gekennzeichnet**, daß der Stiftmasse paraffinische Kohlenwasserstoffe zugegeben werden.