

19



SCHWEIZERISCHE EIDGENOSSENSCHAFT
EIDGENÖSSISCHES INSTITUT FÜR GEISTIGES EIGENTUM

11 CH 686 166 A5

51 Int. Cl.⁶: A 61 K 009/00
A 61 K 031/33

Erfindungspatent für die Schweiz und Liechtenstein

Schweizerisch-liechtensteinischer Patentschutzvertrag vom 22. Dezember 1978

12 PATENTSCHRIFT A5

21 Gesuchsnummer: 03865/94

22 Anmeldungsdatum: 21.12.1994

24 Patent erteilt: 31.01.1996

45 Patentschrift
veröffentlicht: 31.01.1996

73 Inhaber:
Dermatologische Klinik Universitätsspital Zürich,
Gloriastrasse 31, 8091 Zürich (CH)

72 Erfinder:
Shephard, Sarah E., Dr., Zug (CH)
Möhl, Friedrich, Dr., Zürich (CH)
Heller, A. Dorothee E., Zürich (CH)
Panizzon, Renato, Prof.Dr.med., Feldmeilen (CH)
Burg, Günter, Prof.Dr.med., Maur (CH)

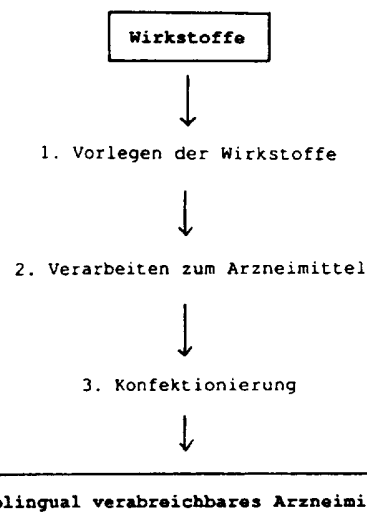
74 Vertreter:
GFF, Technopark, Pfingstweidstr. 30, 8005 Zürich (CH)

54 Verfahren zur Herstellung eines sublingual verabreichbaren Arzneimittels auf der Basis von Psoralen.

57 Es wird ein Verfahren zur Herstellung eines sublingual verabreichbaren Arzneimittels beschrieben, welches von einem Psoralen-Derivat ausgeht, wobei dieses mit Hilfsstoffen zu einem Arzneimittel verarbeitet und geeignet konfektioniert wird. Als Hilfsstoffe eignen sich Lösungsmittel und Penetrationsförderer, Süß- und Aromastoffe, sowie Konservierungsmittel. Im Arzneimittel liegen die Psoralen-Derivate in hohen Konzentrationen bis zu ca. 100 mg/g vor.

Das erfindungsgemässe Arzneimittel zeichnet sich durch eine schnelle Resorption aus, die den «First-pass effect» umgeht, und weist eine schnelle Eliminationsrate auf. Aufgrund des konstanteren t_{max} kann die UVA-Bestrahlung effektiver und effizienter erfolgen. Vorteilhaft erweist sich zudem, dass nach einer sublingualen Applikation keine Depotwirkung in der Haut beobachtet wird und dass das verabreichte Psoralen-Derivat schnell wieder abgebaut wird.

Die nach diesem Verfahren hergestellten Arzneimittel finden Anwendung in der PUVA-Therapie.



Beschreibung

Die vorliegende Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung eines sublingual verabreichbaren Arzneimittels auf der Basis von Psoralenen, Azapsoralenen, tetracyclischen Psoralenen, Angelicinen, Pyrrolcumarinen und Khellin zur Anwendung in der PUVA-Therapie gemäss dem Wortlaut des Patentanspruchs 1.

Psoralene werden in Kombination mit UVA-Licht in der sogenannten PUVA-Therapie eingesetzt. Die Psoralene 8-Methoxy-, 5-Methoxy- und Trimethylpsoralen (8-MOP, 5-MOP und TMP) werden am häufigsten verwendet. Ziel der PUVA-Therapie ist es, die therapeutische Wirkung von UVA-Strahlen durch die Anwesenheit von Psoralenen in der Haut zu steigern.

Schon 1981 wurde erkannt, dass die orale Verabreichung von Psoralenen in kristalliner Form zu grossen inter- und intraindividuellen Schwankungen des Psoralen-Serumspiegels führt. Diese waren einerseits auf eine langsame Resorption und andererseits auf eine schnelle und individuell sehr verschiedene hepatische Abbaurate (sogenannte «First-pass effect») zurückzuführen. Diese Schwankungen führen zu einer unzuverlässigen Therapie. Es gibt Patienten mit unzureichendem Psoralenspiegel, die sogenannten «Therapieversager» und andere, die eine Überdosierung und toxische Nebenwirkungen erleben (Herfst MJ, de Wolff FA: Clin. Pharmacol. Ther. 34:117-124, (1983)).

Um diese Unzulänglichkeiten zu überwinden, wurden Verabreichungsformen und -wege mit verbesserten pharmakokinetischen Eigenschaften entwickelt. Bei den zur Zeit besten oralen Verabreichungsformen liegt das Psoralen (5-MOP oder 8-MOP) entweder als mikronisiertes Pulver in einer Hartgelatine-Kapsel oder in gelöster Form in einer Weichgelatine-Kapsel vor (Stolk LML, et al., Br J Dermatol 112:469-473, (1985); Levins PC, et al., J. Invest. Dermatol. 82:185-187, (1984)).

Entscheidender Nachteil aller oralen Formen ist jedoch, dass sie den hepatischen «First-pass effect» nicht umgehen können. Deshalb wurden Verabreichungsarten entwickelt, welche dem «Firstpass effect» nicht unterworfen sind, insbesondere topische Formulierungen (Patentschrift EP 586 282-A1). Diese werden meistens im Badewasser verabreicht (Patentschrift EP-197 856-B1). Die topische Verabreichung hat aber auch den Nachteil, dass das Psoralen stundenlang in der Haut bleibt und nur sehr langsam resorbiert wird. Dies hat zur Folge, dass die Patienten bis zu 24 Std. lang UVA-empfindlich bleiben und sich konsequent vor der Sonne schützen müssen (Collins P, Rogers S: Clin Exp Dermatol, 16:165-167 (1991)).

Aufgabe der Erfindung ist es, Psoralen-Formulierungen anzugeben, die von einer hohen Konzentration der Psoralene ausgehen, wobei diese in eine hydrophile galenische Basis eingearbeitet werden, um dadurch ein sublingual verabreichbares Arzneimittel herzustellen.

Erfindungsgemäss wird diese Aufgabe mit einem Verfahren gemäss dem Wortlaut der Patentansprüche 1-13 gelöst. In den Beispielen 1-6 werden

Ausführungsbeispiele dazu beschrieben. Das erfindungsgemässe Verfahren wird unter Bezug auf die Flussdiagramme (Fig. 1-4) näher erläutert, wobei in den Fig. 1-4 die allgemeinen Schritte dargestellt sind. Dabei werden für die Beschreibung der verschiedenen Verfahrensschritte diejenigen Referenznummern des Flussdiagrammes verwendet, die für die Gliederung der einzelnen Schritte angeführt sind. Sämtliche Konzentrationsangaben sind in Gewichtsprozenten angegeben (% G/G). Es zeigen:

Fig. 1 Flussdiagramm für ein Verfahren zur Herstellung eines sublingual verabreichbaren Arzneimittels

Fig. 2 Erstes detaillierteres Flussdiagramm für ein Verfahren zur Herstellung eines sublingual verabreichbaren Arzneimittels

Fig. 3 Zweites detaillierteres Flussdiagramm für ein Verfahren zur Herstellung eines sublingual verabreichbaren Arzneimittels

Fig. 4 Drittes detaillierteres Flussdiagramm für ein Verfahren zur Herstellung eines sublingual verabreichbaren Arzneimittels.

Fig. 1 zeigt das Flussdiagramm für ein Verfahren zur Herstellung eines sublingual verabreichbaren Arzneimittels, welches durch die Schritte 1-3 nachstehend beschrieben wird:

1. Vorlegen der Wirkstoffe

Ausgangspunkt des Verfahrens sind Psoralene wie z.B. 8-Methoxypsoralen (8-MOP), 5-Methoxypsoralen (5-MOP) oder Trimethylpsoralen. Im weiteren kommen Verbindungen wie Azapsoralene, wie z.B. 4,4'-Dimethyl- und 4,4',5'-Trimethylazapsoralen, und 4-Methylbenzoazapsoralen; tetracyclische Psoralene, wie z.B. Tetrahydrobenzo-4-hydroxymethylpsoralen oder Benzo-4-hydroxymethylpsoralen; und Psoralen-ähnliche Verbindungen wie Khellin, Angelicine und Pyrrolcumarine, in Frage. All diese Verbindungen werden hier unter dem Begriff Wirkstoffe zusammengefasst. Diese Verbindungen werden z.B. in bekannter Weise mikronisiert bis Partikelgrössen von 1-10 µm erreicht werden. Sie können aber auch ohne Mikronisierung in ihrer natürlichen kristallinen Form eingesetzt werden, wie sie im Handel erhältlich sind. Die vorgelegten Wirkstoffe werden in Schritt 2 weiterverarbeitet.

2. Verarbeiten zum Arzneimittel

Die Verarbeitung zum Arzneimittel erfolgt in Anwesenheit von sogenannten Hilfsstoffen, von denen im Verfahren mindestens einer anwesend sein muss, und umfasst die nachstehenden Hilfsstoffe:

2.1 Lösungsvermittler, Penetrationsförderer

Diese Hilfsstoffe werden meist als Lösung auf alkoholischer Basis hergestellt und den vorgelegten Wirkstoffe zugefügt. Die Lösung besteht im allgemeinen aus einem Gemisch von niederen Alkoholen, wie etwa Ethanol, Propylenglykol und dergleichen, beispielsweise in Konzentrationen von bis zu

20% bei Ethanol, bzw. von bis zu 80% bei Propylenglykol, bezogen auf das konfektionierte Arzneimittel. Bei der Wahl dieses Gemisches ist auf die Verträglichkeit zu achten, auf eine hinreichende Penetrationsförderung, sowie auf eine gute Löslichkeit für die Wirkstoffe. Als sogenannte Lösungsvermittler werden etwa Polysorbate 20, Cremophor EL oder Cyclodextrine verwendet, mit dem Ziel die Löslichkeit der Wirkstoffe zu erhöhen, bzw. deren Sättigungsgrenze hinaufzusetzen. Die Lösungsvermittler werden in Konzentrationen von 1–20% eingesetzt, bezogen auf das konfektionierte Arzneimittel. Höhere Konzentrationen sind zwar auch möglich, werden aber im allgemeinen nicht verwendet, weil eine geschmackliche Beeinträchtigung entsteht, welche unvorteilhaft ist. Bei höheren Konzentrationen ist zudem mit zunehmend toxischen Nebenwirkungen zu rechnen. Die verwendeten niederen Alkohole bewirken eine penetrationsfördernde Eigenschaft: Sie ermöglichen, die Wirkstoffe besser durch die sublinguale Schleimhaut zu bringen. Als weitere penetrationsfördernde Hilfsstoffe kommen in Frage ungesättigte Fettsäuren, wie Linolsäure, Ölsäure, Linolensäure; Pyrrolidone, wie 2-Pyrrolidon und N-Methyl-2-pyrrolidon, Laurocapram (Azon), anionische Tenside (z.B. Natriumlaurylsulfat), kationische Tenside (z.B. Benzalkoniumbromid), nichtionische Tenside (z.B. Polysorbate), Salicylsäure, Harnstoff und Thioglykolate. Einige der hier erwähnten Verbindungen wirken sowohl als Penetrationsförderer als auch als Lösungsvermittler, so z.B. die Polysorbate.

2.2 Gele

Durch Zugabe von Hydrokolloiden (Gelbildner) zu einer wässrigen Lösung wird ein Gel hergestellt. Diese Hydrokolloide sind z.B. Cellulose-Verbindungen wie etwa Carboxymethylcellulose (CMC) oder Methylcellulose, Acryl-Verbindungen wie etwa Carbopol oder natürliche Gelbildner, wie z.B. Tragant, Xanthane, Guar oder Pektine. Die Konzentration beträgt 0,5–5,0%.

2.3 Süsstoffe

Hierzu gehören z.B. höhere Alkohole, wie Sorbitol, Glycerin, Maltol, Xylitol, oder künstliche Süsstoffe, wie Cyclamate, Saccharin und Aspartam.

2.4 Aromastoffe

Pfefferminz oder ähnliche Aromastoffe finden Anwendung in Konzentration von 0,01–1,0%. Die Zugabe von Aromastoffen ist fakultativ.

2.5 Konservierungsmittel

Als Konservierungsmittel kommen z.B. Hydroxybenzoate oder Sorbinsäure in Konzentrationen von ca. 0,2% in Frage falls die Konzentration der Alkohole und Propylenglykol kleiner als 20% ist; anderenfalls sind sie fakultativ.

Diese Hilfsstoffe können nun in den verschiedensten Arten, bzw. Formen in das Herstellungsverfahren

integriert werden. Dies hat zur Folge, dass die Wirkstoffe nach dem Verarbeiten im allgemeinen als Suspension vorliegen, was durch deren begrenzte Löslichkeit bedingt ist. Es ist aber durchaus möglich, dass Bedingungen gewählt werden können, bei welchen die Wirkstoffe ganz in Lösung gehen, sodass nicht mehr von einer Suspension gesprochen werden darf. Dies ist abhängig von den eingesetzten Hilfsstoffen, bzw. von den gewählten Wirkstoffen sowie deren Konzentrationen. Drei detailliertere Verfahrensvarianten werden später an Hand der Flussdiagramme 2–4 beschrieben, stellvertretend für eine Vielzahl von möglichen Verfahrensvarianten.

3. Konfektionierung

Die in Schritt 2 zum Arzneimittel verarbeiteten Wirkstoffe können einerseits in Behälter von 0,1 ml bis 1000 ml abgefüllt werden, z.B. in Flaschen aus Glas oder Kunststoff, wobei darauf zu achten ist, dass diese vor Licht geschützt werden, oder andererseits in Weichgelatine kapseln abgepackt werden. Damit steht ein sublingual verabreichbares Arzneimittel zur Verfügung.

Fig. 2 zeigt ein erstes detaillierteres Flussdiagramm für ein Verfahren zur Herstellung eines sublingual verabreichbaren Arzneimittels, welches durch die Schritte 1–3, im besonderen aber durch die Teilschritte 2.2A–2.2D, nachstehend beschrieben wird:

1. Vorlegen der Wirkstoffe

Schritt 1 ist in Fig. 1 ausführlich beschrieben worden.

2. Verarbeiten zum Arzneimittel

2.2A Lösung herstellen

Es wird eine Lösung auf alkoholischer Basis hergestellt, welche als Hilfsstoffe Lösungsvermittler und Penetrationsförderer enthält, wie zu Fig. 1 bereits ausführlich beschrieben. Dieser Lösung können auch weitere Hilfsstoffe, wie die bereits erwähnten Konservierungsmittel, Süß- und Aromastoffe, wobei letztere fakultativ sein können. Wird auf diese verzichtet, so kann beispielsweise in diesem Verfahren auch auf einen weiteren lösungsvermittelnden Hilfsstoff verzichtet werden, sodass das Verfahren mit einem einzigen Hilfsstoff, nämlich mit einem Penetrationsförderer alleine, etabliert wird.

2.2B Gel herstellen

Die Herstellung eines Gel ist zu Fig. 1 bereits ausführlich beschrieben worden. Ergänzend dazu können bei der Gelherstellung ebenfalls Hilfsstoffe zugesetzt werden, so z.B. die Süß- und Aromastoffe, oder die Konservierungsmittel, falls diese nicht an anderer Stelle zugefügt werden.

2.2C Suspension (I) herstellen

Zu den vorgelegten Wirkstoffen (Schritt 1) wird die Lösung (Schritt 2.2A) in einen Universalmixer gegeben und die homogene Suspension (I) hergestellt. Die Konzentrationen der Wirkstoffe beträgt bis ca. 100 mg/g, bezogen auf das konfektionierte Arzneimittel.

2.2D Suspension (II) herstellen

Das Gel (Schritt 2.2B) wird zur Suspension (I) in einen Universalmixer gegeben und homogenisiert, wobei sich eine Suspension (II) des Wirkstoffes ergibt. Dadurch wird eine Viskosität der Suspension erreicht, die eine adequate Stabilität und Dosierbarkeit gewährleistet.

Dabei sind – bezogen auf das fertige Produkt – Gelkonzentrationen von 30–90% üblich. Die so vorliegende galenische Basis ist hydrophil, was penetrationsfördernd wirkt und sich vorteilhaft auf das Einbringen der lipophilen Wirkstoffe auswirkt.

Selbstverständlich kann durch Wahl einer geeigneten Verarbeitungstemperatur der Herstellungsprozess vorteilhaft beeinflusst werden.

3. Konfektionierung

Schritt 3 ist in Fig. 1 ausführlich beschrieben worden.

Fig. 3 zeigt ein zweites detaillierteres Flussdiagramm für ein Verfahren zur Herstellung eines sublingual verabreichbaren Arzneimittels, welches durch die Schritte 1–3, im besonderen aber durch die Teilschritte 2.3A–2.3D, nachstehend beschrieben wird:

1. Vorlegen der Wirkstoffe

Schritt 1 ist in Fig. 1 ausführlich beschrieben worden.

2. Verarbeiten zum Arzneimittel

2.3A Gel herstellen

Auf die Herstellung des Gels ist allgemein in der Beschreibung von Fig. 1 hingewiesen worden und in Fig. 2 spezieller. Wenn das Verfahren mit der Herstellung des Gels begonnen wird, erweist sich dies vom Ablauf her gesehen als besonders vorteilhaft.

2.3B Lösung herstellen

Parallel zur Herstellung des Gels wird die Lösung zubereitet, welche in der Beschreibung von Fig. 1 und Fig. 2 bereits ausführlich beschrieben worden sind.

2.3C Suspension (I) herstellen

Zu den vorgelegten Wirkstoffen (Schritt 1) wird die Lösung (Schritt 2.3B) in einen Universalmixer gegeben und die homogene Suspension (I) herge-

stellt. Die Konzentrationen der Wirkstoffe beträgt bis ca. 100 mg/g, bezogen auf das konfektionierte Arzneimittel.

2.3D Suspension (II) herstellen

Zu dem in einem Universalmischgerät bereitgestellten Gel (Schritt 2.3A) wird die Suspension (I) hineingespritzt oder hineingepumpt, wobei sich eine Suspension (II) des Wirkstoffes ergibt. Dadurch wird eine Viskosität der Suspension erreicht, die eine adequate Stabilität und Dosierbarkeit gewährleistet.

Dabei sind – bezogen auf das fertige Produkt – Gelkonzentrationen von 30–90% üblich. Die so vorliegende galenische Basis ist hydrophil, was penetrationsfördernd wirkt und sich vorteilhaft auf das Einbringen der lipophilen Wirkstoffe auswirkt. Selbstverständlich kann durch Wahl einer geeigneten Verarbeitungstemperatur der Herstellungsprozess vorteilhaft beeinflusst werden.

3. Konfektionierung

Schritt 3 ist in Fig. 1 ausführlich beschrieben worden.

Fig. 4 zeigt ein drittes detaillierteres Flussdiagramm für ein Verfahren zur Herstellung eines sublingual verabreichbaren Arzneimittels, welches durch die Schritte 1–3, im besonderen aber durch die Teilschritte 2.4A und 2.4B, nachstehend beschrieben wird:

1. Vorlegen der Wirkstoffe

Schritt 1 ist in Fig. 1 ausführlich beschrieben worden.

2. Verarbeiten zum Arzneimittel

2.4A Hilfsstoffe bereitstellen

Die in Fig. 1 ausführlich beschriebenen Hilfsstoffe werden bereitgestellt und zwar zweckmässigerweise die flüssigen in einer ersten Gruppe und die festen in einer zweiten Gruppe oder es können beispielsweise die fettlöslichen Hilfsstoffe in der alkoholischen Phase gelöst werden und die wasserlöslichen Hilfsstoffe, inkl. Gel, in Wasser.

Damit ergibt sich eine Vielfalt von Möglichkeiten, die Hilfsstoffe bereitzustellen, wobei nur einige wenige hier angedeutet worden sind.

2.4B Suspension herstellen

In einen Universalmixer werden die Gruppen der bereitgestellten Hilfsstoffe, ob flüssig oder fest, bzw. fettlöslich oder wasserlöslich, gegeben (Schritt 2.4A), sowie die vorgelegten Wirkstoffe (Schritt 1). Dies geschieht im wesentlichen gleichzeitig, wobei eine homogene Suspension hergestellt wird. Hiermit ergibt sich eine besonders einfache Herstellungsart. Die dadurch erreichte Viskosität der Suspension gewährleistet eine adequate Stabilität und Dosierbarkeit. Die so vorliegende galenische Basis ist hydrophil, was penetrationsfördernd wirkt und sich vorteil-

haft auf das Einbringen der lipophilen Wirkstoffe auswirkt.

Selbstverständlich kann durch Wahl einer geeigneten Verarbeitungstemperatur der Herstellungsprozess vorteilhaft beeinflusst werden.

3. Konfektionierung

Schritt 3 ist in Fig. 1 ausführlich beschrieben worden.

Ein nach diesen Verfahren hergestelltes Arzneimittel eignet sich vorzüglich für die PUVA-Therapie, wenn es sublingual verabreicht wird, denn es ermöglicht eine schnelle Resorption. Der «First-pass effect» kann auf diese Weise umgangen werden, und nach der UVA-Bestrahlung wird eine schnelle Eliminationsrate festgestellt. Der Zeitpunkt der maximalen Wirkstoffkonzentration t_{max} ist besser voraussehbar, damit kann der optimale Zeitpunkt der UV-Bestrahlung präziser festgelegt werden, was zu einer Verminderung der Zahl der «Therapieversager» führt.

Der sublinguale Applikationsweg vereinigt somit die Vorteile einer schnellen Resorption und eine Umgehung des hepatischen «First-pass». Zudem gibt es nach einer sublingualen Applikation keine Depotwirkung in der Haut; der applizierte Wirkstoff wird schnell wieder abgebaut.

Beispiel 1 beschreibt die Herstellung eines Arzneimittels ausgehend von 8-Methoxypsoralen (8-MOP).

Kristallines 8-Methoxypsoralen wurde in einer mikronisierten Form mit einer Partikelgrösse von 1–10 μm vorgelegt (Schritt 1). Aus 17% Ethanolum potabile und 83% Propylenglykol wurde eine Lösung hergestellt (Schritt 2.2A).

Aus 0,75% Natrium-Carboxymethylcellulose (Na-CMC) und einer 70%igen wässrigen Sorbitollösung wurde ein Gel hergestellt, welches mit 2–3 Tropfen Pfefferminzaroma (Flachsmann) abgeschmeckt wurde (Schritt 2.2B).

Zu 5% des vorgelegten 8-MOP (Schritt 1) wurden 65% der Lösung (Schritt 2.2A) gegeben und die resultierende Suspension (I) homogenisiert (Schritt 2.2C).

Zur Suspension (I) wurden weiter 30% des Gels (Schritt 2.2B) hinzugefügt und die resultierende Suspension (II) homogenisiert (Schritt 2.2D).

Die Suspension (II), welche 8-MOP in einer Konzentration von 50 mg/g enthielt, wurde in Flaschen abgefüllt und vor Licht geschützt aufbewahrt (Schritt 3).

Beispiel 2 beschreibt die Herstellung eines Arzneimittels ausgehend von Trimethylpsoralen (TMP).

Kristallines Trimethylpsoralen wurde in einer mikronisierten Form mit einer Partikelgrösse von 1–10 μm vorgelegt (Schritt 1). Aus 20% Ethanolum potabile, 60% Propylenglykol, 10% Polyethylenglykol PEG 400 und 10% Tween 20 wurde eine Lösung hergestellt (Schritt 2.2A).

Aus 5% Pektin und einer 0,5%-igen wässrigen Aspartam-Lösung wurde ein Gel hergestellt, welche mit 2–3 Tropfen Orangenaroma abgeschmeckt wurde.

Zu 7% des vorgelegten TMP (Schritt 1) wurden

65% der Lösung (Schritt 2.2A) gegeben und die resultierende Suspension (I) homogenisiert (Schritt 2.2C).

Zur Suspension (I) wurden weiter 28% des Gels (Schritt 2.2B) hinzugefügt und die resultierende Suspension (II) homogenisiert (Schritt 2.2D).

Die Suspension (II), welche TMP in einer Konzentration von 70 mg/g enthielt, wurde in Weichgelatinekapseln zu je 1 ml abgepackt und vor Licht geschützt aufbewahrt (Schritt 3).

Beispiel 3 beschreibt die Herstellung eines Arzneimittels ausgehend von 5-Methoxypsoralen (5-MOP).

10% kristallines 5-MOP (bezogen auf das Endprodukt) wurde in mikronisierter Form mit einer Partikelgrösse von 1–10 μm vorgelegt (Schritt 1).

Aus ca. 98% Wasser und 2% Methylcellulose wurde ein Gel hergestellt (Schritt 2.3A).

Aus 65,2% Wasser, 30% Ethanolum potabile, 0,3% Sorbinsäure, 3% Harnstoff und 1,5% Aspartam wurde eine Lösung hergestellt (Schritt 2.3B), mit welcher durch Zugabe des vorgelegten 5-MOP eine Wirkstoffsuspension hergestellt wurde (Schritt 2.3C).

30% dieser Wirkstoffsuspension wurden mit 70% des Gels zusammengegeben und in einem Universalmischer gemischt (Schritt 2.3D). Die resultierende Suspension wurde in Flaschen abgefüllt und vor Licht geschützt aufbewahrt (Schritt 3). Die Konzentration des 5-MOP betrug ca. 100 mg/g im Arzneimittel.

Beispiel 4 beschreibt die Herstellung eines Arzneimittels ausgehend von Psoralen.

5% kristallines Psoralen wurde vorgelegt (Schritt 1).

Aus 2% Carbopol, Natriumhydroxid q.s. (quantum satis), ca. 0,15% Propylhydroxybenzoesäure, 0,02% Methylhydroxybenzoesäure und 0,1 % Na-Saccharinat wurde ein wässriges Gel hergestellt (Schritt 2.3A).

Aus 95% Propylenglykol und 5% Ölsäure wurde eine Lösung hergestellt (Schritt 2.3B), mit welcher durch Zugabe des Psoralens eine Wirkstoffsuspension hergestellt wurde (Schritt 2.3C).

15% dieser Wirkstoffsuspension wurden mit 85% des Gels zusammengegeben und in einem Universalmischer gemischt (Schritt 2.3D). Die Suspension wurde in Flaschen abgefüllt und vor Licht geschützt aufbewahrt (Schritt 3). Die Konzentration des Psoralens betrug ca. 50 mg/g im Arzneimittel.

Beispiel 5 beschreibt die Herstellung eines Arzneimittels ausgehend von Khellin.

10% kristallines Khellin wurde vorgelegt (Schritt 1).

Die Hilfsstoffe wurden wie folgt bereitgestellt: 2% Xanthan, 0,1% Sorbinsäure, 1% 2-Pyrrolidon und 0,5% Aspartam, 10% Propylenglykol und 76,4% Wasser (Schritt 2.4A).

Die Hilfsstoffe wurden mit dem vorgelegten Khellin einem Universalmischer zugefügt, die flüssigen vor den festen, aber im wesentlichen gleichzeitig und in einem Arbeitsgang (Schritt 2.4B). Die resultierende Suspension, welche ca. 100 mg/g Khellin enthielt, wurde in Flaschen abgefüllt und vor Licht geschützt aufbewahrt (Schritt 3).

Beispiel 6 beschreibt die Herstellung eines Arzneimittels ausgehend von Pyrrolcumarin.

5% kristallines Pyrrolcumarin wurde vorgelegt (Schritt 1).

Die Hilfsstoffe wurden wie folgt bereitgestellt: 10% Ethanolum potabile, 30% einer 70%-igen Sorbitollösung, 4% Cyclodextrin, 1,6% Tragant, 4% Gummi arabicum, 0,12% Propylhydroxybenzoesäure, 0,02% Methylhydroxybenzoesäure und ca. 45% Wasser (Schritt 2.4A).

Die Hilfsstoffe wurden mit dem vorgelegten Pyrrolcumarin einem Universalmischer zugefügt, die flüssigen vor den festen, aber im wesentlichen gleichzeitig und in einem Arbeitsgang.

Die resultierende Suspension, welche ca. 50 mg/g Pyrrolcumarin enthielt, wurde in Flaschen abgefüllt und vor Licht geschützt aufbewahrt (Schritt 3).

Wesentlich für die Erfindung ist, dass dieses sublingual verabreichbare Arzneimittel eine schnelle Resorption ermöglicht, den «First-pass effect» umgeht, und nach der UVA-Bestrahlung eine schnelle Eliminationsrate der Wirkstoffe aufweist.

Damit wird ein konstanteres $t_{\max}$ erzielt, was einen effizienteren Einsatz der UVA-Bestrahlung ermöglicht und was zu einer effizienteren Therapie führt.

Vorteilhaft erweist sich zudem, dass nach einer sublingualen Applikation keine Depotwirkung in der Haut beobachtet wird und sich der applizierte Wirkstoff schnell wieder abbaut.

Patentansprüche

1. Verfahren zur Herstellung eines sublingual verabreichbaren Arzneimittels auf der Basis von Psoralenen, Azapsoralenen, tetracyclischen Psoralenen, Angelicinen, Pyrrolcumarinen oder Khellin als Wirkstoff, dadurch gekennzeichnet, dass ein Wirkstoff vorgelegt wird (Schritt 1), welcher in Anwesenheit mindestens eines Hilfsstoffes zu einem Arzneimittel verarbeitet (Schritt 2) wird, wobei der Wirkstoff in einer hohen Konzentration vorliegt, und dass das Arzneimittel konfektioniert wird (Schritt 3).

2. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass die Verarbeitung zum Arzneimittel als Suspension oder als Lösung erfolgt.

3. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass zur Verarbeitung zum Arzneimittel eine Lösung (Schritt 2.2A) und ein Gel (Schritt 2.2B) hergestellt werden, dass aus dem vorgelegten Wirkstoff und der Lösung eine erste Suspension hergestellt wird (Schritt 2.2C) und dass aus dieser ersten Suspension und dem Gel in einer zweiten Suspension (Schritt 2.2D) das Arzneimittel hergestellt und konfektioniert wird (Schritt 3).

4. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass zur Verarbeitung zum Arzneimittel zum Verarbeiten eine Lösung (Schritt 2.3B) hergestellt wird, dass aus dem vorgelegten Wirkstoff und der Lösung eine erste Suspension hergestellt wird (Schritt 2.3C), welche in ein vorgängig hergestelltes Gel (Schritt 2.3A) hineingespritzt oder hineingepumpt wird, wodurch in einer zweiten Suspension

(Schritt 2.3D), das Arzneimittel hergestellt und konfektioniert wird (Schritt 3).

5. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass zur Verarbeitung zum Arzneimittel die Hilfsstoffe bereitgestellt werden (Schritt 2.4A) und diese mit den Wirkstoffen im wesentlichen gleichzeitig zusammengegeben werden, wobei eine Suspension gebildet (Schritt 2.4B) und dass dadurch das Arzneimittel hergestellt und konfektioniert wird (Schritt 3).

6. Verfahren nach einem der Ansprüche 1–5, dadurch gekennzeichnet, dass als Psoralene 8-Methoxypsoralen (8-MOP), 5-Methoxypsoralen (5-MOP) oder Trimethylpsoralen (TMP) verwendet werden.

7. Verfahren nach einem der Ansprüche 1–5, dadurch gekennzeichnet, dass als Wirkstoffe Azapsoralene, oder tetracyclische Psoralene verwendet werden.

8. Verfahren nach Anspruch 7, dadurch gekennzeichnet, dass als Azapsoralene 4,4'-Dimethylazapsoralen, 4,4',5'-Trimethylazapsoralen oder 4-Methylbenzozapsoralen verwendet werden.

9. Verfahren nach Anspruch 7, dadurch gekennzeichnet, dass als tetracyclische Psoralene Tetrahydrobenzo-4-hydroxymethylpsoralen oder Benzo-4-hydroxymethylpsoralen verwendet werden.

10. Verfahren nach einem der Ansprüche 1–5, dadurch gekennzeichnet, dass als Wirkstoffe Khellin, Angelicine oder Pyrrolcumarine verwendet werden.

11. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 10, dadurch gekennzeichnet, dass als Hilfsstoffe Lösungsvermittler, Penetrationsförderer, Süsstoffe, Aromastoffe und Konservierungsmittel verwendet werden.

12. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 11, dadurch gekennzeichnet, dass die Wirkstoffe im Arzneimittel in einer Konzentration bis 100 mg/g vorliegen.

13. Verfahren nach einem der Ansprüche 1–12, dadurch gekennzeichnet, dass die vorgelegten Wirkstoffe in mikronisierter Form mit Partikelgrößen von 1–10 μm vorliegen.

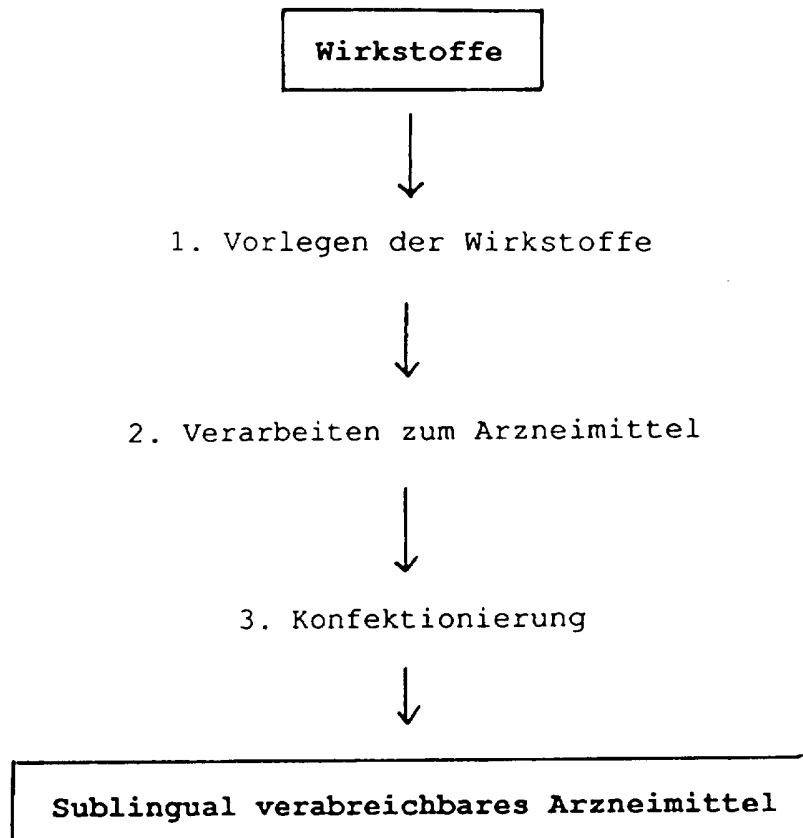


Fig. 1

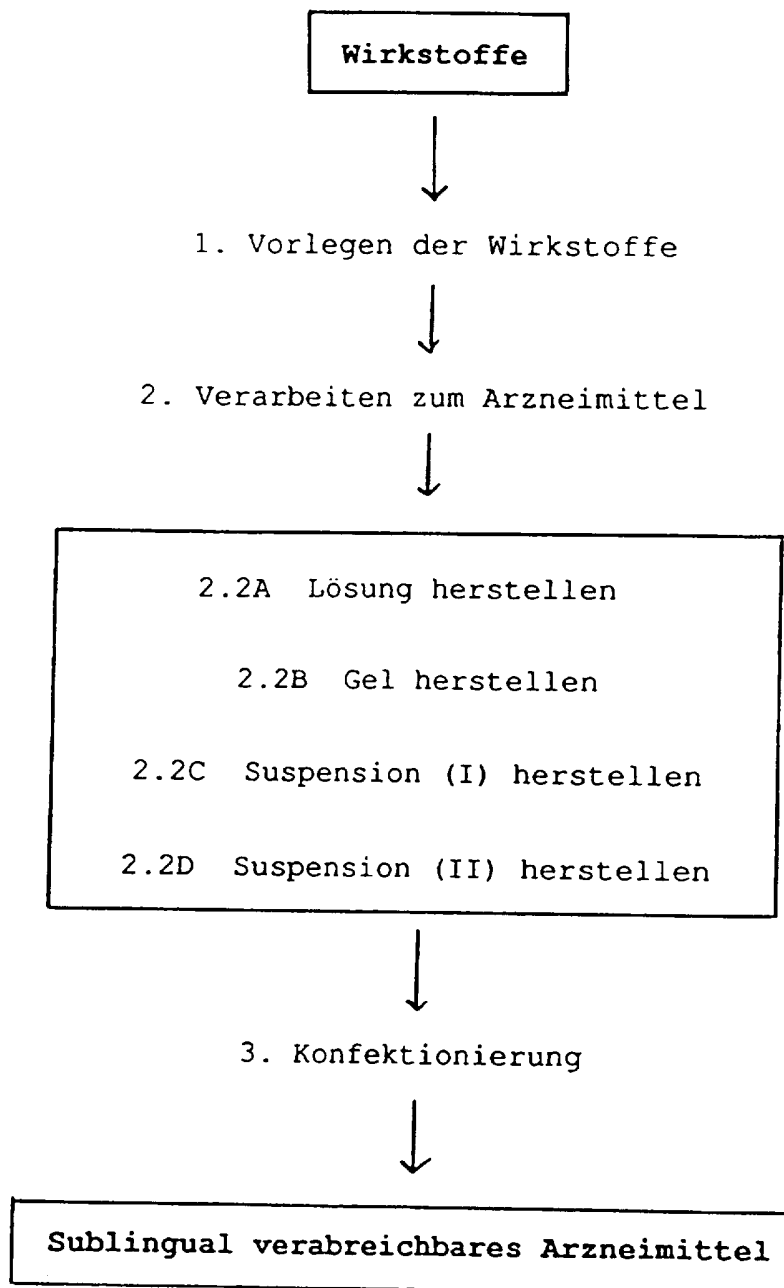


Fig. 2

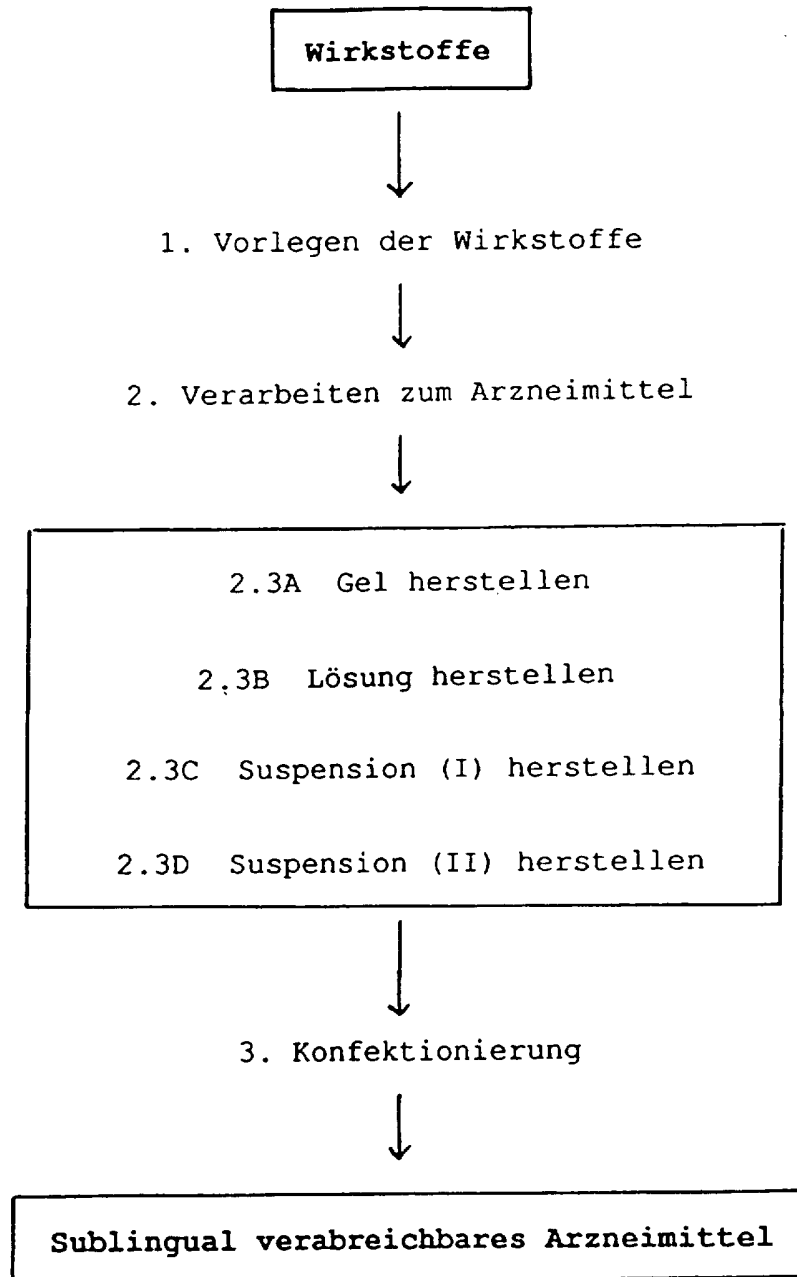


Fig. 3

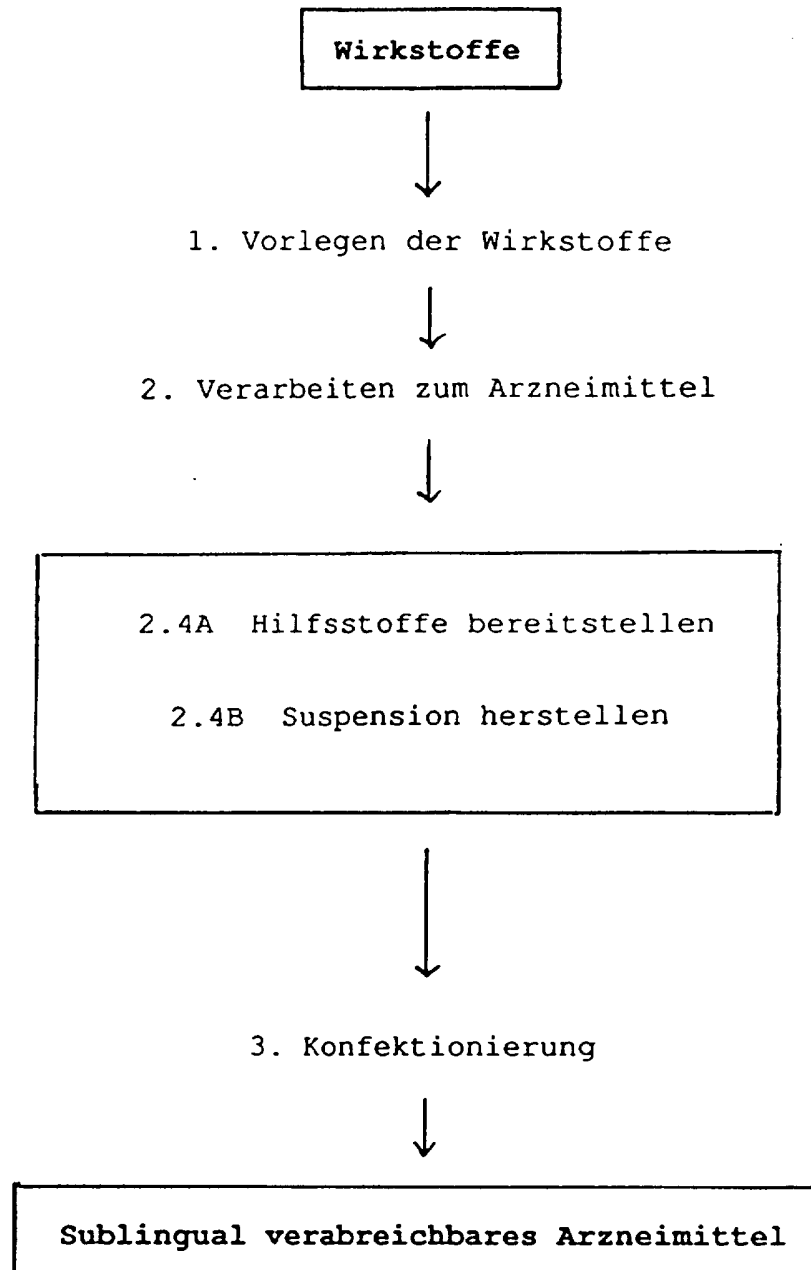


Fig. 4