



(12) Wirtschaftspatent

Erteilt gemäß § 17 Absatz 1 Patentgesetz

PATENTSCHRIFT

(19) **DD** (11) **236 259 A1**

4(51) **A 61 K 9/02**
A 61 K 31/05
A 61 K 31/17
A 61 K 31/12

AMT FÜR ERFINDUNGS- UND PATENTWESEN

In der vom Anmelder eingereichten Fassung veröffentlicht

(21) WP A 61 K / 275 386 8 (22) 22.04.85 (44) 04.06.86

(71) Martin-Luther-Universität Halle–Wittenberg, 4020 Halle, Universitätsplatz 10, DD
 (72) Wohlrab, Wolfgang, Doz. Dr. sc. nat.; Luther, Helmut, Dr. Dipl.-Chem.; Wendler, Regina, Dipl.-Chem.; Strätling, Ernst-Josef, Dr. Dipl.-Chem., DD

(54) **Verfahren zur Herstellung einer Psoriasis-Stiftmasse**

(57) Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung einer Stiftmasse, die als Vehikel für Wirkstoffe zur Behandlung der Psoriasis dient. Das Ziel der Erfindung besteht darin, bei der Behandlung der Psoriasis durch eine lokale Begrenzung der Wirkstoffapplikation auf den Krankheitsherd eine effektivere und nebenwirkungsarme Applikationsform zu erreichen und sie durch Senkung der Wirkstoff-Konzentration wesentlich effektiver zu gestalten. Erfindungsgemäß besteht das Verfahren zur Herstellung einer entsprechenden Stiftmasse darin, daß eine Wirkstoffphase, die aus Paraffinum subliquidum, Dithranol, Antioxidantien, Keratolytikum sowie Harnstoff besteht, auf 40°C erwärmt und unter Vakuum vermischt wird. Die Paraffinphase, die aus Paraffinum molle, Hartparaffin, Emulgator, Konservierungsmittel und Parfümöel besteht, wird aufgeschmolzen und anschließend bei etwa 70°C schnell in die Wirkstoffphase eingetragen und unter Vakuum vermischt. Nunmehr erfolgt die Konfektionierung zu einem Stift. Anwendung findet die Erfindung in der Industrie und Medizin.

Patentansprüche:

1. Verfahren zur Herstellung einer oberhalb 45 °C schmelzenden Psoriasis-Stiftmasse, **gekennzeichnet dadurch**, daß eine Wirkstoffphase, bestehend aus Paraffinum subliquidum, Wirkstoff, Antioxidationsmittel, Keratolytikum sowie Penetrationsmittel auf 35 bis 45 °C erwärmt, unter Vakuum bei etwa 0,2 bar innerhalb von etwa 10 bis 15 min vermischt und anschließend in eine Paraffinphase, bestehend aus Paraffinum molle, Hartparaffin, Emulgator, Konservierungsmittel und Parfümöl, die bei 70 bis 80 °C unter Rühren aufgeschmolzen wird, bei etwa 70 °C schnell in die Wirkstoffphase eingetragen, innerhalb von 10 bis 15 min unter Vakuum bei etwa 0,2 bar vermischt und anschließend zu einem Stift konfektioniert wird.
2. Verfahren nach Anspruch 1, **gekennzeichnet dadurch**, daß 0,1 bis 3% Dithranol als Wirkstoff verwendet werden.
3. Verfahren nach Anspruch 1 und 2, **gekennzeichnet dadurch**, daß 5 bis 20% Harnstoff als Penetrationsmittel verwendet werden.

Anwendungsgebiet der Erfindung

Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung einer Stiftmasse, die nach Einarbeitung unterschiedlicher Wirkstoffe zur Behandlung der Psoriasis (Schuppenflechte) dient. Anwendungsgebiet der Erfindung sind die Arzneimittelindustrie und die Medizin.

Charakteristik der bekannten technischen Lösungen

Die Psoriasis (Schuppenflechte) gehört mit einer Morbidität von 1 bis 3% zu den verbreitetsten Dermatosen. Sie hat eine erbliche Grundlage und die Patienten, die nach Ausbruch der Erkrankung meist zeitlebens darunter leiden, bedürfen wegen der häufigen Rezidive längerfristiger bzw. dauernder ambulanter und auch stationärer Behandlung. Neben der Photochemotherapie, systemischer Therapie mit unterschiedlichen Wirkstoffen ist das häufigste Behandlungsverfahren der Psoriasis der externe Einsatz von Dithranol (1,8-Dihydroxy-9-anthron).

Derzeitig werden als Vehikel zur Dithranolanwendung verschiedene stark Vaseline enthaltende Salben oder bei Körpertemperatur schmelzende paraffinhaltige oder analoge Massen (Suppositorienmassen) zur äußerlichen Behandlung der an Psoriasis erkrankten Hautstellen verwendet.

Diese Behandlungsverfahren mit Dithranol sind mit einer Reihe von Nachteilen behaftet:

- Reizung und Verfärbung der klinisch gesunden Haut
- Starke Verfärbung der Wäsche durch Verschmieren mit Dithranol-Salbe
- Kosmetische Beeinträchtigung durch salbenverschmierte Haut
- Hoher Wirkstoffverbrauch
- Die bisherigen Applikationsformen gestatten weitgehend nur klinische Behandlung

Grundlage für diese beschriebenen Nachteile sind in der Dithranolinstabilität zu suchen, die als Vehikel stark vaselinehaltige Grundlagen erforderlich macht und zu den beschriebenen Nebenwirkungen durch Entstehung dunkler Oxidationsprodukte führt.

Ziel der Erfindung

Die Erfindung hat das Ziel, die Behandlung der Psoriasis (Schuppenflechte) durch eine effektivere Applikationsform extern verabreichter Wirkstoffe sowie durch Senkung der Wirkstoffkonzentration wesentlich einfacher zu gestalten und durch Verkürzung der Behandlungsdauer die therapeutische Effektivität zu steigern.

Darlegung des Wesens der Erfindung

Der Erfindung liegt die Aufgabe zugrunde, ein Verfahren zur Herstellung einer hochschmelzenden Stiftmasse und zur Einarbeitung des Wirkstoffes zu entwickeln. Erfindungsgemäß wird die Aufgabe gelöst, indem ein Verfahren zur Herstellung einer derartigen Applikationsform vorgeschlagen wird.

Merkmale der Erfindung

Erfindungsgemäß besteht das Verfahren zur Herstellung einer hochschmelzenden Stiftmasse darin, daß erstens eine Wirkstoffphase, die aus Paraffinum subliquidum, Wirkstoff, Antioxidantien sowie Penetrationsmittel besteht, auf 35 bis 40 °C erwärmt und unter Vakuum bei etwa 0,2 bar innerhalb von etwa 10 bis 15 min vermischt wird, und zweitens eine Paraffinphase, die aus Paraffinen – insbesondere aus Hartparaffin bis etwa 20% sowie Paraffinum molle – und Emulgator – vorzugsweise Laurylstearyltriglyzerid – besteht, bei 70 bis 80 °C unter Rühren aufgeschmolzen und anschließend bei einer Temperatur von etwa 70 °C schnell in die Wirkstoffphase eingetragen und innerhalb von 10 bis 15 min unter Vakuum bei etwa 0,2 bar vermischt wird. Nunmehr erfolgt die Konfektionierung der Stiftmasse mittels bekannter Technologien zu einem Stift. Die hochschmelzende Stiftmasse (vorzugsweise zwischen 45 bis 55 °C) kann in Form von Steck-, Dreh- oder Schiebestiften verarbeitet werden. Die Wirkstoffkonzentration in der Stiftmasse beträgt 0,1 bis 3%, d. h. bei gleicher therapeutischer Wirkung weniger als die Hälfte gegenüber dem Stand der Technik.

Als Wirkstoff wird Dithranol (1,8-Dihydroxy-9-anthron) verwendet.

Als Konservierungsmittel bzw. Antioxidantien finden Verwendung: p-Hydroxybenzoesäureester bzw. alkylsubstituierte p-Hydroxybenzoesäureester und/oder Ascorbinsäure und/oder Phenolester-Antioxidantien und/oder Tocopherolacetat. Es können weitere, für Dermatika üblicherweise verwendete Konservierungsmittel eingesetzt werden.

Als Penetrationsmittel wird Harnstoff, vorzugsweise stabilisierter Harnstoff, eingesetzt.

Es kann auch ein Keratolytikum, wie z. B. Salicylsäure, zusätzlich zugesetzt werden.

Eine vorteilhafte Rezeptur für die Stiftmasse soll nachfolgend dargelegt werden:

Hartparaffin	etwa 20 %
Paraffinum molle	12 bis 20 %
Paraffinum subliquidum	35 bis 50 %
Emulgator	etwa 10 %
Antioxidationsmittel	0,2 bis 5 %
Konservierungsmittel	bis 0,2 %
Penetrationsmittel	5 bis 15 %
Parfümierung	etwa 0,1 %
Wirkstoff	0,1 bis 3 %
Keratolytikum	3 bis 6 %

Die nach dem erfindungsgemäßen Verfahren hergestellte Stiftmasse zeigt in der Anwendung nachfolgende Vorteile:

- Exakte Wirkstoffapplikation auf die erkrankten Hautbezirke und damit äußerst geringe Reizung der klinisch gesunden Haut.
- Überraschende Verkürzung des Heilungsverlaufes.
- Starke und lang anhaltende Haftung der Stiftmasse an der Haut, wodurch zusätzliche Verbände im wesentlichen entfallen können.
- Einfache Applikation, wodurch eine ambulante als auch Selbstbehandlung ermöglicht wird.

Ausführungsbeispiel

Die Erfindung soll nachstehend an einem Ausführungsbeispiel erläutert werden.

a) Zusammensetzung:

Zunächst erfolgt die Herstellung der Wirkstoffphase, die folgende wasserfreien Bestandteile enthält:

Paraffinum subliquidum	36,87 %
Dithranol (1,8-Dihydroxy-9-anthron)	0,50 %
Salicylsäure	3,00 %
Harnstoff	10,00 %
Milchsäure	4,00 %
Tocopherolacetat	0,03 %
Anthracin 50	0,20 %

In einem Behälter werden diese Stoffe auf etwa 40 °C erwärmt und vorsichtig mechanisch verrührt. Anschließend wird innerhalb von 10 bis 15 min unter Vakuum bei etwa 0,2 bar die Paraffinphase, die

Hartparaffin	20,00 %
Paraffinum molle	15,00 %
Laurylstearyltriglyzerid	10,00 %
Parfümöl	0,20 %
Nipagin P	0,20 %

enthält (alle wasserfrei), bei etwa 70 bis 80 °C aufgeschmolzen. Ist der überwiegende Teil der Bestandteile flüssig, dann erfolgt durch Verrühren die Vermischung:

Die Paraffinphase wird bei etwa 70 °C schnell in die Wirkstoffphase eingetragen und innerhalb von 10 bis 15 min unter Vakuum bei etwa 0,2 bar werden beide Phasen vermischt. Nach dem Abkühlen auf wenige Grade über den Schmelzpunkt erfolgt die Konfektionierung nach bekannter Technologie zu einem Stift.

b) Messung der Penetrationskinetik von Dithranol in die menschliche Haut unter Einwirkung von Harnstoff aus dithranolhaltigen Stiften

Dazu wurden Stifte mit einem Dithranolgehalt von 0,1 %, 0,5 % und 1,5 % mit und ohne Harnstoffzusatz als Penetrationspromotor vorsichtig aufgeschmolzen und mit radioaktivem Dithranol (³H-Dithranol) in einer Aktivität von 4 µCi ³H-Dithranol pro mg Stiftmasse versetzt. Die Penetrationskinetik wurde an humaner Haut von Operationspräparaten in der Penetrationskammer bestimmt und als mikromolare Dithranolkonzentration in der Epidermis und Dermis gemessen.

Ergebnis:

Tabelle 1: Mikromolare Dithranolkonzentration in der menschlichen Haut nach Applikation in Stiftform (Penetrationszeit 300 Minuten)

Dithranol [%]: Harnstoff [%]:	Stiftzusammensetzung					
	0,1	0,1	0,5	0,5	1,5	1,5
	Ø	10	Ø	10	Ø	10
Epidermis	8,1	23,5	61,6	102,6	202,0	269,9
Dermis	2,4	5,3	20,7	29,7	49,7	126,4

(in 520 µm Hauttiefe)

Die Ergebnisse zeigen, daß mit Harnstoffzusatz eine Penetrationspromotion von Dithranol erreicht werden kann, aus der sich eine wesentliche Verbesserung der therapeutischen Effektivität ableiten läßt.

c) Klinische Ergebnisse

Die Dithranol-haltigen Stifte wurden nach ärztlicher Apothekenrezeptur angefertigt und bei 30 Patienten zur Behandlung einer Psoriasis als Externum eingesetzt.

Dabei ergaben sich zusammenfassend

- eine Verkürzung der durchschnittlichen klinischen Behandlungsdauer
- eine geringe bis fehlende Verfärbung der klinisch gesunden Herdumgebung
- eine geringe bis fehlende Reizung der klinisch gesunden Haut.