

DEUTSCHE DEMOKRATISCHE REPUBLIK



(12) Wirtschaftspatent

Teilweise bestätigt gemäß § 18 Absatz 1
Patentgesetz

PATENTCHRIFT

(19) **DD** (11) **234 612 B1**

4(51) A 61 K 9/06
A 61 K 7/48

AMT FÜR ERFINDUNGS- UND PATENTWESEN

(21) WPA 61 K / 273 290 2

(22) 15.02.85

(45) 09.09.87

(44) 09.04.86

(71) Martin-Luther-Universität Halle–Wittenberg, 4020 Halle, Universitätsplatz 10, DD

(72) Wohlrab, Wolfgang, Doz. Dr. Dipl.-Biol.; Ahnhudt, Ursula; Taube, Klaus-Michael, Dr.; Schwartze, Günter, Dr.
Dipl.-Chem., DD

(54) *Salbengrundlage und Hautpflegemittel in Form einer Wasser in Lipid Emulsion*

ISSN 0433-6461

3 Seiten

Patentansprüche:

1. Salbengrundlage für dermatologisch aktive Wirkstoffe und Hautpflegemittel in Form einer Wasser in Lipid Emulsion, gekennzeichnet dadurch, daß sie aus 1 bis 10 % mit 5 bis 20 % Harnstoff belegten Polysaccharidteilchen, 0,05 bis 5 % Adipinsäure, je 2 bis 15 % gelbes Vaseline, Paraffinum perliquidum, Paraffinum molle und emulgierenden Alkoholen, vorzugsweise Rofetan F, 1 bis 10 % Sorbitollösung und 40 bis 80 % Wasser besteht.
2. Salbengrundlage und Hautpflegemittel nach Anspruch 1, gekennzeichnet dadurch, daß vorzugsweise 0,01 bis 1 % Methylhydroxybenzoat und Propylhydroxybenzoat enthalten sind.

Anwendungsgebiet der Erfindung

Die Erfindung betrifft eine neue Salbengrundlage vom Typ F, die als Hautpflegemittel eingesetzt werden kann oder in die dermatologisch aktive Wirkstoffe eingearbeitet werden können. Anwendungsgebiet der Erfindung sind die pharmazeutische Industrie und die Medizin.

Charakteristik der bekannten technischen Lösungen

Der normale Funktionszustand der Epidermis menschlicher Haut wird wesentlich bestimmt durch die Intensität und den zeitlichen Ablauf der Proliferation, Differenzierung, Reifung und Verhornung der Epidermiszellen sowie durch das Verhältnis dieser Vorgänge zueinander. Externe oder interne Einwirkungen auf die Haut können einen oder mehrere dieser Zustandsgrößen beeinflussen, die wiederum rückwirkend auf den Ablauf anderer Vorgänge in der Haut einwirken können. Das Ergebnis dieser Vorgänge, je nach vorliegender oder fehlender Grunddisposition der Haut, sind verschiedene Hauterkrankungen wie Exsikkationsdermatosen, Altershaut, verschiedene Ekzemformen, Psoriasis, Ichthyose-Formkreis u. a. m.

Ausgangspunkt für jede erfolgreiche externe Therapie dieser Erkrankung ist die Auswahl einer optimalen Grundlage, des am günstigsten geeigneten Vehikels. Für jeden Wirkstoff ist in der jeweilig gewünschten Arzneiform ein entsprechendes Vehikel auszuwählen. An diese Vehikel sind folgende Forderungen zu stellen:

- keine irritativen Wirkungen auf die Haut
- fehlende Sensibilisierungseigenschaften
- günstige Liberation des Wirkstoffs
- günstiger Einfluß auf die Funktions-Struktur der Haut entsprechend der jeweiligen Erkrankung
- Unterstützung der jeweiligen Penetrationskinetik des Wirkstoffs

Die Salbengrundlage ist aber nicht nur als Träger für Arzneimittel auszuwählen, sondern sie beeinflusst aufgrund ihrer physikochemischen Eigenschaften auch selbst die Haut. Dies gilt besonders in der Prophylaxe und Metaphylaxe sehr vieler Hauterkrankungen. So benötigt z. B. der Psoriatiker eine entsprechende, die normale Funktionsstruktur der Haut unterstützende, wirkstofffreie Hautpflege im eruptionsfreien Intervall bzw. ein therapieunterstützendes Externum nach bzw. vor den verschiedenen Formen der Phototherapie.

Der behandelnde Arzt ist dabei auf individuelle, vom Apotheker anzufertigende Rezepturen angewiesen, die selten allen oben aufgeführten Anforderungen genügen. Andererseits ist die Wechselwirkung von Hautzustand, Vehikel und Arzneimittel unter Beeinflussung durch zahlreiche Hilfsstoffe ein nur für den Spezialisten überschaubares Problem der Dermatopharmakologie. Darüber hinaus muß bei der Auswahl einer geeigneten Grundlage in der externen Therapie der Hauttyp, der Ausprägungsgrad der Erkrankung sowie die Morphologie der Erkrankung berücksichtigt werden, so daß verschiedene Grundlagen angewandt werden müssen.

Zusammenfassend läßt sich feststellen, daß es zur Zeit noch keine diese Forderungen erfüllenden Salbengrundlagen oder Hautpflegemittel gibt.

Ziel der Erfindung

Die Erfindung hat das Ziel, ein den Hautgrundtypen angepaßtes Hautpflegemittel bzw. eine Salbengrundlage zu entwickeln, die die normale Funktions-Struktur der Haut unterstützt.

Darlegung des Wesens der Erfindung

Der Erfindung liegt die Aufgabe zugrunde, ein Hautpflegemittel bzw. eine Salbengrundlage vom Typ F mit penetrationsfördernden Eigenschaften zu entwickeln, die als Vehikel für unterschiedliche Arzneistoffe dienen kann.

Erfindungsgemäß besteht die neue Salbengrundlage vom Typ F in Form einer Wasser in Lipid Emulsion aus 1 bis 10 % mit 5 bis 20 % Harnstoff belegten Polysaccharidteilchen, 0,05 bis 5 % Adipinsäure, je 2 bis 15 % gelbes Vaseline, Paraffinum perliquidum, Paraffinum molle und Emulgatoren, vorzugsweise Rofetan F, 1 bis 10 % Sorbitollösung sowie 40 bis 80 % Wasser. Diese Zusammensetzung ist den Hautgrundtypen gut angepaßt und galenisch und chemisch stabil.

Die mikrobiologische Reinheit dieses Emulsionstyps wird vorzugsweise durch Zusatz von Methylhydroxybenzoat und Propylhydroxybenzoat erreicht.

In dieses Vehikel können Arzneistoffe, vorzugsweise Kortikosteroide, Dithranol, Antimykotika, Lichtschutzmittel oder antiviral wirkende Substanzen sowie notwendige Stabilisatoren und Hilfsstoffe eingearbeitet werden.

Die Anwendung der fettreichen Salbengrundlage vom Typ F erfolgt üblicherweise bei seborrheischen Hauttypen (etwa 10 bis 20 % der Bevölkerung).

Ausführungsbeispiel

Die Erfindung soll nachstehend an einem Beispiel näher erläutert werden:

Erfindungsgemäß wird zunächst eine Harnstoffphase hergestellt, indem Harnstoff in Wasser gelöst und mit einem Polysaccharid, vorzugsweise Maisstärke, zu einer dünnflüssigen Suspension verrührt wird, die anschließend bei 60 bis 80 °C getrocknet wird. Eine Wasserphase wird dadurch hergestellt, daß Sorbitol, Adipinsäure und Methylhydroxybenzoat unter ständigem Rühren bei maximal 80 bis 90 °C in Wasser gelöst werden. In einer Schmelzphase werden gelbes Vaseline, Rofetan F, Paraffinum perliquidum, Paraffinum molle und Propylhydroxybenzoat im Schmelzkessel unter ständigem Rühren bei maximal 70 °C bis zur klaren flüssigen Schmelze gemischt. Die Mischung der einzelnen Phasen erfolgt in einer Fryma^(R)-Anlage, indem zunächst die Schmelzphase vorgelegt und die Harnstoffphase unter ständigem Rühren eingemischt wird. Anschließend erfolgt die Emulsionsbildung durch Zugabe der Wasserphase unter intensivem Rühren (homogenisieren) für 10 bis 20 Minuten. Anschließend wird die Emulsion unter ständigem Rühren auf etwa 37 °C bis zur Leerung der Anlage abgekühlt.

Als Beispiel einer Zusammensetzung der Salbengrundlage vom F-Typ kann aufgeführt werden:

Vaseline, gelbes	9,00
Rofetan F	5,00
Paraffinum perliquidum	7,00
Paraffinum molle	5,00
Sorbitol	2,00
Harnstoff	10,00
Maisstärke	4,00
Adipinsäure	0,20
Methylhydroxybenzoat	0,12
Propylhydroxybenzoat	0,08
Wasser	<u>57,60</u>
	<u>100,00</u>

Die galenische Stabilität der erfindungsgemäßen Salbengrundlage erwies sich in den für Stabilitätsgutachten üblicherweise angewandten Kälte-, Wärme-, Schaukel- und Zentrifugentest als ausreichend.

Zur chemischen Stabilität konnten hinsichtlich des Harnstoffgehaltes des oben aufgeführten Beispiels folgende Harnstoffkonzentrationen gefunden werden:

Nach Lagerung von 1 Jahr	bei Zimmertemperatur	bei +40 °C
Salbengrundlage F-Typ	9,45%	8,90%

Eine vergleichsweise sehr gute Hautverträglichkeit ergibt sich aus der epidermalen Reaktion nach Kurz- und Langzeitkontakt mit der Salbengrundlage Typ F im Tierversuch (Meerschweinchenohr) nach biometrischen und ³-H-Thymidin-autoradiographischen Untersuchungen.

Kontaktdauer	AF	PI	DNS-SI
1 Woche	1,20	0,99	1,68
4 Wochen	1,16	1,03	1,03

(AF = Akanthosfaktor, PI = Papillomatoseindex, DNS-SI = DNS-Syntheseindex)