

Wirtschaftspatent

Erteilt gemäß § 5 Absatz 1 des Änderungsgesetzes
zum Patentgesetz

ISSN 0433-6461

(11)

0153 578

Int.Cl.³

3(51) A 61 K 47/00

AMT FUER ERFINDUNGS- UND PATENTWESEN

In der vom Anmelder eingereichten Fassung veröffentlicht

(21) WP A 61 K/ 224 697

(22) 22.10.80

(44) 20.01.82

(71) HUMBOLDT-UNIVERSITAET ZU BERLIN;DD;

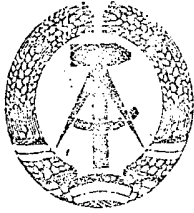
(72) MEFFERT, HANS,DR. SC.MED.;WERCHAN, DIETMAR;DD;

(73) siehe (72)

(74) HUMBOLDT-UNIVERSITAET ZU BERLIN, DIREKTORAT FUER FORSCHUNG, 1080 BERLIN, UNTER
DEN LINDEN 6, PSF 1297

(54) STABILISIERUNG VON OXYDATIONSEMPFINDLICHEN WIRKSTOFFEN, VORRANGIG DITHRANOL IN
ARZNEIZUBEREITUNGEN

(57)Die Stabilisierung von oxydationsempfindlichen Wirkstoffen, vorrangig Dithranol, in Arzneizubereitungen findet Anwendung auf dem Gebiet der Dermatologie u. a. bei der Behandlung von Psoriasis. Die Erfindung hat das Ziel,durch ein einfaches Verfahren die oxydationsempfindlichen Wirkstoffe zu stabilisieren und fuer eine industrielle Verwertung nutzbar zu machen. Die Aufgabe besteht darin,ein Stabilisierungsverfahren zu entwickeln unter Ausschluß von chemischen Antioxydantien. Erfindungsgemäß wird die Aufgabe dadurch geloeset, indem das Vehikel bei $0,666 \cdot 10^2$ Pa bis $13,332 \cdot 10^2$ Pa (0,5 bis 10 Torr) im Vakuum entgast wird und nachfolgend der oxydationsempfindliche Wirkstoff bei Aufrechterhaltung des Vakuums oder Begasung mit einem inerten Gas gegebenenfalls unter Waermezufuhr zur Loesung gebracht wird.



Wirtschaftspatent

Erteilt gemäß § 5 Absatz 1 des Änderungsgesetzes zum Patentgesetz

ISSN 0433-6461

(11)

0153 578

Int.Cl.³

3(51) A 61 K 47/00

AMT FUER ERFINDUNGS- UND PATENTWESEN

In der vom Anmelder eingereichten Fassung veröffentlicht

(21) WP A 61 K/ 224 697

(22) 22.10.80

(44) 20.01.82

(71) HUMBOLDT-UNIVERSITAET ZU BERLIN;DD;

(72) MEFFERT, HANS,DR. SC.MED.;WERCHAN, DIETMAR;DD;

(73) siehe (72)

(74) HUMBOLDT-UNIVERSITAET ZU BERLIN, DIREKTORAT FUER FORSCHUNG, 1080 BERLIN, UNTER DEN LINDEN 6, PSF 1297

(54) STABILISIERUNG VON OXYDATIONSEMPFINDLICHEN WIRKSTOFFEN, VORRANGIG DITHRANOL IN ARZNEIZUBEREITUNGEN

(57)Die Stabilisierung von oxydationsempfindlichen Wirkstoffen, vorrangig Dithranol, in Arzneizubereitungen findet Anwendung auf dem Gebiet der Dermatologie u. a. bei der Behandlung von Psoriasis. Die Erfindung hat das Ziel,durch ein einfaches Verfahren die oxydationsempfindlichen Wirkstoffe zu stabilisieren und fuer eine industrielle Verwertung nutzbar zu machen. Die Aufgabe besteht darin,ein Stabilisierungsverfahren zu entwickeln unter Ausschluß von chemischen Antioxydantien. Erfindungsgemäß wird die Aufgabe dadurch geloest, indem das Vehikel bei $0,666 \cdot 10^2$ Pa bis $13,332 \cdot 10^2$ Pa (0,5 bis 10 Torr) im Vakuum entgast wird und nachfolgend der oxydationscmfundliche Wirkstoff bei Aufrechterhaltung des Vakuums oder Begasung mit einem inerten Gas gegebenfalls unter Waermezufuhr zur Loesung gebracht wird.

Zur PS Nr. **153.578**....

ist eine Zeitschrift erschienen.

(Teilweise ~~ausgegeben~~ ^{bestätigt} gem. § 6 Abs. 1 d. Änd. Ges. z. Pat. Ges.)

224697

Titel der Erfindung

Stabilisierung von oxydationsempfindlichen Wirkstoffen, vorrangig Dithranol, in Arzneizubereitungen

Anwendungsgebiet der Erfindung

Die Erfindung betrifft die stabilisierung von oxydationsempfindlichen Wirkstoffen in Arzneizubereitungen.

Derartige Zubereitungen unter Verwendung oxydationsempfindlicher Wirkstoffe finden Anwendung in der Medizin, vorrangig auf dem Gebiet der Dermatologie. Bei Einsatz von Dithranol als Wirkstoff kann erfolgreich die Behandlung von Psoriasis vorgenommen werden.

Charakteristik der bekannten technischen Lösung

Arzneizubereitungen, die oxydationsempfindliche Wirkstoffe enthalten, sind vielfältiger Art bekannt.

Besonders in öligen Vehikeln kommt es durch die Oxydationsreaktionen in Gegenwart von Fetten und die dabei entstehenden Zwischenreaktionsprodukte sowie durch den Einfluß des in den Vehikeln gelösten Luftsauerstoffes zu einem Wirkungsverlust von darin enthaltenen Wirkstoffen.

Das führt beispielsweise beim leicht oxydablen Dithranol zu braunen oder schwarzen Oxydationsprodukten, die eine stark färbende Wirkung auf Haut und Kleidung hervorrufen.

Der Nachteil der Oxydationsempfindlichkeit führte dazu, daß bisher keine industrielle Produktion von Dithranol enthaltenen Arzneizubereitungen stattfand. Im Bereich der subindustriellen Herstellung können derartig hergestellte Präparate nur kurzzeitig verwendet werden.

Durch Anwendung von Antioxydantien, wie Askorbinsäure (DT-OS 281827) oder deren Ester, Tokophenole, Nordihydroguajarettsäure, Gallussäureester, Butylhydroxyanisol und Butylhydroxytoluol oder auch Salizylsäure, in dithranolhaltigen Dermatika lassen sich Oxydationserscheinungen über bestimmte Zeiträume aufhalten.

Zum weiteren ist bekannt, daß Stoffe, wie Zitronen- oder Weinsäure und Phosphorsäurederivate, als Synergisten wirken, die den Effekt der aufgezeigten Antioxydantien überadditiv zu steigern vermögen. Ihre Wirkung ist jedoch sehr stoff- und vehikelspezifisch.

Das psoriasiswirksame Dithranol zeigt seine optimale therapeutische Wirkung im alkalischen oder neutralen Milieu. Die aufgezeigten Antioxydantien sind deshalb nur differenziert einsetzbar.

Die bekannten, üblichen Dithranolpasten oder -salben auf Kohlenwasserstoffbasis erlauben keine Anwendung auf behaarten Körperpartien, vorrangig des Kopfes, da sie schlecht auswaschbar sind.

Ziel der Erfindung

Ziel der Erfindung ist es, durch ein technologisch einfaches und ökonomisch vorteilhaftes Verfahren oxydationsempfindliche Wirkstoffe in Arzneizubereitungen wirksam zu stabilisieren und somit die Nachteile aller bereits bekannten Stabilisierungsmethoden zu beseitigen. Die Stabilisierung soll gewährleisten, daß eine industrielle Verwertung z. B. von dithranolhaltigen Arzneizubereitungen vorgenommen werden kann.

Darlegung des Wesens der Erfindung

Die Aufgabe der Erfindung besteht darin, die Stabilisierung von oxydationsempfindlichen Wirkstoffen in Arzneizubereitungen unter Ausschluß von chemischen Antioxydationen vorzunehmen und gleichzeitig den Wirkungsgrad des eingesetzten Wirkstoffes voll zu erhalten. Erfindungsgemäß wird die Aufgabe dadurch gelöst, indem die Wirkstoffe, wie Dithranol oder Vitamine oder Hormone in ein fettartiges Öl mit Emulgatorzusatz eingebracht werden. Dazu wird das pflanzliche oder tierische Öl mit Emulgatorzusatz, das beim Vermischen mit Wasser eine feindisperse Öl-in-Wasser-Emulsion ergibt, in einem geschlossenen Behälter bei $0,666 \cdot 10^2$ Pa bis $13,332 \cdot 10^2$ Pa (0,5 bis 10,0 Torr) im Vakuum entgast. Hierbei ist es günstig, das Vehikel in eine möglichst dünne Schicht zu bringen. Dies wird erreicht durch Schütteln des evakuierten Behälters, Rühren der ölartigen Flüssigkeit oder anderer bekannter technologischer Verfahren.

Danach ist der oxydationsempfindliche Wirkstoff, wie Dithranol, lipoididlösliche Vitamine oder Hormone zur Lösung zu bringen, wobei der Unterdruck aufrechterhalten wird oder das System mit einem inerten Gas, wie Stickstoff oder Argon, zu begasen ist. Gegebenenfalls ist beim Lösen des Wirkstoffes Wärme zuzuführen.

Die so hergestellte Arzneizubereitung wird in bekannter Weise in Ein- oder Mehrdosenbehälter abgefüllt, wobei die Konfektio- nierung unter einem Schutzgas durchzuführen ist.

Ausführungsbeispiele

1. Beispiel:

100,0 g eines vegetabilen Öles mit Emulgatorzusatz werden in einem evakuierten Gefäß unter 1 Torr in eine möglichst dünne Schicht gebracht, geschüttelt oder mit einem Rührer in möglichst hohe Rotation versetzt, bis der gelöste Luftsauerstoff restlos entfernt ist. Dem entgasten Öl werden 0,25 g Dithranol zugefügt. Durch leichte Erwärmung wird der Wirkstoff im Vakuum zur Lösung gebracht.

Das System wird mit einem Schutzgas belüftet, und die Arzneizubereitung wird unter dem Einfluß dieses Gases in geeignete Verhältnisse geleitet.

2. Beispiel:

In 100,0 g eines vegetabilen Öles mit Emulgatorzusatz werden zunächst 5,0 g Salizylsäure gelöst. Des Weiteren wird wie unter Ausführungsbeispiel 1 beschrieben verfahren.

Um den Effekt der Entgasung auf den oxydationsempfindlichen Wirkstoff zu bestimmen, wird dessen oxydative Zerstörung infolge Lagerung bei 4°C, bei Raumtemperatur (20°C ± 5°C) und bei 37°C bestimmt.

Im Falle der Verwendung des oxydationsempfindlichen Wirkstoffes Dithranol wird die Stabilitätsprüfung spektroskopisch durchgeführt. Dazu wird das Adsorptionsspektrum des gelösten Dithranols unter Verwendung eines geeigneten Instruments aufgenommen. Mittels Durchleiten von Sauerstoff durch die Dithranollösung werden die als "Dithranolbraun" bezeichneten Oxydationsprodukte erhalten. Das Adsorptionsspektrum von Dithranolbraun wird in gleicher Weise wie für Dithranol beschrieben aufgenommen (Abb. 1). Die Adsorptionsspektren unterscheiden sich insbesondere bei 350 nm und bei 450 nm.

Durch die Dithranollösung wird so lange Sauerstoff geleitet, bis die Extinktion der Lösung bei 405 nm nicht mehr zunimmt. Die aktuelle Konzentration von Dithranol bzw. Dithranolbraun kann durch Messung der Absorption bei 405 nm (Kontrolle bei 350 nm) unter Zuhilfenahme von Referenzlösungen mit einer Genauigkeit von ± 8 % bestimmt werden. Zur Stabilitätsprüfung wurde die Zubereitung, wie in Ausführungsbeispiel 1 angegeben, hergestellt und in mit Plasteschraubverschlüssen versehene, braune Glasflaschen abgefüllt. Die Ergebnisse der Prüfung sind nachfolgend dargestellt.

Probe Nr.	Lagerung bei (°C)	Lagerzeit (Wochen)	Oxydiertes Dithranol (%)
1	4		1
2	25 ± 5	30	0
3	37		2
4	4		4
5	25 ± 5	15	0
6	37		1
7	4		90
8	25,5	2	91
9	37		93

Die Proben 7 bis 9 waren nicht entgast worden.

Die Lagerung bei 25 ± 5 °C erfolgte im diffusen Tageslicht.

Die bei 4 °C bzw. bei 37 °C gelagerten Proben wurden im Dunkeln aufbewahrt.

Erfindungsanspruch

Stabilisierung von oxydationsempfindlichen Wirkstoffen in Arzneizubereitungen, wobei als Trägersubstanz ein emulgatorhaltiges fettiges Öl zum Einsatz kommt, gekennzeichnet dadurch, daß das Vehikel bei $0,666 \cdot 10^2$ Pa bis $13,332 \cdot 10^2$ Pa (0,5 bis 10 Torr) im Vakuum entgast wird und anschließend unter Aufrechterhaltung des Vakuums oder Begasung mit einem inerten Gas der Wirkstoff gegebenenfalls unter Wärmezufuhr zur Lösung gebracht und unter den gleichen Bedingungen konfektioniert wird.

Hierzu 1 Seite Zeichnung

Abb. 1

