

DEUTSCHE DEMOKRATISCHE REPUBLIK



(12) Wirtschaftspatent

Erteilt gemäß § 17 Absatz 1 Patentgesetz

PATENTCHRIFT

(19) **DD** (11) **234 612 A1**

4(51) **A 61 K 31/17**
A 61 K 31/715
A 61 K 9/06

AMT FÜR ERFINDUNGS- UND PATENTWESEN

In der vom Anmelder eingereichten Fassung veröffentlicht

(21) WP A 61 K / 273 290 2

(22) 15.02.85

(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.; Schwartz, Günter, Dr. Dipl.-Chem., DD

(54) **Verfahren zur Herstellung eines Basisdermatikums Typ F**

(57) Der Erfindung liegt die Aufgabe zugrunde, ein den Hautgrundtypen angepaßtes Basisdermatikum herzustellen, das aufgrund seiner die normale Funktions-Struktur der Haut unterstützenden Eigenschaften besonders als Prophylaktikum und Metaphylaktikum geeignet ist und infolge seiner penetrationsfördernden Eigenschaften als Vehikel für unterschiedliche Arzneistoffe dienen kann. Erfindungsgemäß werden dazu in den Emulsionstyp F (Wasser in Lipid) 5 bis 20% Harnstoff auf 1 bis 10% Polysaccharidteilchen adsorbiert und mit 0,05 bis 5% Adipinsäure versetzt, in Lipidgemische mit Stabilisatoren, Emulgatoren und gegebenenfalls weiteren Zusatzstoffen eingearbeitet. Anwendung findet die Erfindung in der pharmazeutischen Industrie und Medizin.

ISSN 0433-6461

3 Seiten

DEUTSCHE DEMOKRATISCHE REPUBLIK



(12) Wirtschaftspatent

Erteilt gemäß § 17 Absatz 1 Patentgesetz

PATENTSCHRIFT

(19) DD (11) 234 612 A1

4(51) A 61 K 31/17
A 61 K 31/715
A 61 K 9/06

AMT FÜR ERFINDUNGS- UND PATENTWESEN

In der vom Anmelder eingereichten Fassung veröffentlicht

(21) WP A 61 K / 273 290 2 (22) 15.02.85 (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) Verfahren zur Herstellung eines Basisdermatikums Typ F

(57) Der Erfindung liegt die Aufgabe zugrunde, ein den Hautgrundtypen angepaßtes Basisdermatikum herzustellen, das aufgrund seiner die normale Funktions-Struktur der Haut unterstützenden Eigenschaften besonders als Prophylaktikum und Metaphylaktikum geeignet ist und infolge seiner penetrationsfördernden Eigenschaften als Vehikel für unterschiedliche Arzneistoffe dienen kann. Erfindungsgemäß werden dazu in den Emulsionstyp F (Wasser in Lipid) 5 bis 20% Harnstoff auf 1 bis 10% Polysaccharidteilchen adsorbiert und mit 0,05 bis 5% Adipinsäure versetzt, in Lipidgemische mit Stabilisatoren, Emulgatoren und gegebenenfalls weiteren Zusatzstoffen eingearbeitet. Anwendung findet die Erfindung in der pharmazeutischen Industrie und Medizin.

ISSN 0433-6461

3 Seiten

Zur PS Nr. *234 612*

ist eine Zeitschrift erschienen.

(Teilweise bestätigt gem. § 18 Abs.1 d.Änd.Ges.z.Pat.Ges.)

Patentansprüche:

1. Verfahren zur Herstellung eines Basisdermatikums vom Emulsionstyp F (Wasser in Lipid), **gekennzeichnet dadurch**, daß 5 bis 20% Harnstoff auf 1 bis 10% Polysaccharidteilchen, vorzugsweise Mais- oder Reisstärke, adsorbiert, bei einem pH-Wert von 5,0 bis 7,0, vorzugsweise mit Adipinsäure, stabilisiert in ein Lipidgemisch, vorzugsweise von je 2 bis 15% gelbes Vaseline, Paraffinum perliquidum, Paraffinum molle und einem Emulgator, vorzugsweise Rofetan F sowie Zusatz von 1 bis 10% Sorbitollösung bei einem Wassergehalt von 40 bis 80% eingearbeitet wird.
2. Verfahren nach Anspruch 1, **gekennzeichnet dadurch**, daß zur mikrobiologischen Reinheit der Emulsionen vorzugsweise 0,01 bis 1% Methylhydroxybenzoat und Propylhydroxybenzoat eingearbeitet wird.
3. Verfahren nach Anspruch 1 und 2, **gekennzeichnet dadurch**, daß in das Vehikel andere Arzneistoffe, vorzugsweise Kortikosteroide, Dithranol, Antimykotika oder antiviral wirkende Substanzen sowie notwendige Stabilisatoren und Hilfsstoffe eingearbeitet werden.

Anwendungsgebiet der Erfindung

Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung eines Basisdermatikums vom Typ F. 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, wird also auch selbst zum Therapeutikum. Dies gilt besonders in der Prophylaxe und Metaphylaxe sehr vieler Hauterkrankungen. So benötigt z. B. der Psoriatiker eine entsprechende, die normale Funktions-Struktur der Haut unterstützende, wirkstofffreie Therapie 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 angeführten 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 erfüllende Salbengrundlagen gibt, die auch als Prophylaktikum und Metaphylaktikum einsetzbar sind.

Ziel der Erfindung

Die Erfindung hat das Ziel, ein den Hautgrundtypen angepaßtes Basisdermatikum herzustellen, das aufgrund seiner die normale Funktions-Struktur der Haut unterstützenden Eigenschaften besonders als Prophylaktikum und Metaphylaktikum geeignet ist.

Darlegung des Wesens der Erfindung

Der Erfindung liegt die Aufgabe zugrunde, ein Verfahren zur Herstellung eines Basisdermatikums vom Typ F mit penetrationsfördernden Eigenschaften zu entwickeln, das als Vehikel für unterschiedliche Arzneistoffe dienen kann. Erfindungsgemäß wird die Aufgabe gelöst, indem Salbenrohstoffe solcher Art und in solcher Konzentration vermischt werden, daß sie eine den Hautgrundtypen angepaßte galenisch und chemisch stabile Rezeptur unter besonderer Berücksichtigung der Stabilität von 5 bis 20% enthaltenden Harnstoff in dem Emulsionstyp Wasser in Lipid (F) ergeben.

Für das Basisdermatikum vom Emulsionstyp F (Wasser in Lipid) wird 5 bis 20% Harnstoff auf 1 bis 10% Polysaccharidteilchen adsorbiert. Mit 0,05 bis 5% Adipinsäure wird der pH-Wert des Gemisches bei pH 5,0 bis 7,0 stabilisiert. Die Präparation wird in ein Lipidgemisch, vorzugsweise von je 2 bis 15% gelbes Vaseline, Paraffinum perliquidum, Paraffinum molle und Emulgatoren, vorzugsweise Rofetan F sowie Zusatz von 1 bis 10% Sorbitollösung eingearbeitet. Der Wassergehalt der Emulsion liegt bei 40 bis 80%.

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

Die Anwendung des fettreichen Basisdermatikums vom Typ F erfolgt üblicherweise bei sebestatischen Patienten (ca. 10–20% 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 Schmelzkessei 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 ca. 37°C bis zur Leerung der Anlage abgekühlt.

Als Beispiel einer Zusammensetzung für das Basisdermatikum 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	57,60

	100,00
	=====

Die galenische Stabilität des erfindungsgemäßen Basisdermatikums 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 Zimmer- temperatur	bei +40°C
Basisdermatikum F-Typ	9,45 %	8,90 %

Eine vergleichsweise sehr gute Hautverträglichkeit ergibt sich aus der epidermalen Reaktion nach Kurz- und Langzeitkontakt mit Basisdermatikum F im Tierversuch (Meerschweinchenohr) nach biometrischen und ³H-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 = Akanthosefaktor; PI = Papillomatoseindex;
DNS-SI = DNS-Syntheseindex)