

PCTWELTORGANISATION FÜR GEISTIGES EIGENTUM
Internationales BüroINTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICHT NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE
INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)

(51) Internationale Patentklassifikation ⁷ : A61K 31/00	A2	(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: WO 00/50018 (43) Internationales Veröffentlichungsdatum: 31. August 2000 (31.08.00)
(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP00/01421 (22) Internationales Anmeldedatum: 22. Februar 2000 (22.02.00) (30) Prioritätsdaten: 199 08 487.4 26. Februar 1999 (26.02.99) DE (71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten ausser US): ES-PARMA GMBH [DE/DE]; Lange Göhren 3, D-39171 Osterweddingen (DE). (72) Erfinder; und (75) Erfinder/Anmelder (nur für US): SCHNEIDER, Jürgen [DE/DE]; Lindenring 13, D-06179 Angersdorf (DE). WOHLRAB, Wolfgang [DE/DE]; Beesener Strasse 221 C, D-06110 Halle (DE). NEUBERT, Reinhard [DE/DE]; Schwuchstrasse 11F, D-06120 Halle (DE). HUSCHKA, Christoph [DE/DE]; Gusta-Hertzberg-Strasse 8, D-06110 Halle (DE). KOEGST, Dieter [DE/DE]; Exparma GmbH, Lange Göhren 3, D-39171 Osterweddingen (DE). FRIES, Gerhard [DE/DE]; Esparma GmbH, Lange Göhren 3, D-39171 Osterweddingen (DE). (74) Anwalt: PFENNING MEINIG & PARTNER GBR; Mozartstrasse 17, D-80336 München (DE).		(81) Bestimmungsstaaten: AE, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW, ARIPO Patent (GH, GM, KE, LS, MW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG). Veröffentlicht <i>Ohne internationalen Recherchenbericht und erneut zu veröffentlichen nach Erhalt des Berichts.</i>
(54) Title: PHARMACEUTICAL PREPARATION CONTAINING DITHRANOL (54) Bezeichnung: PHARMAZEUTISCHE ZUBEREITUNG ENTHALTEND DITHRANOL (57) Abstract The invention relates to a pharmaceutical preparation in a make-up which is suited for external application and which contains a dithranol derivative as an active ingredient. (57) Zusammenfassung Die Erfindung betrifft eine pharmazeutische Zubereitung in einer zur äusseren Anwendung geeigneten Aufmachungsform enthaltend als Wirkstoff ein Dithranolderivat.		

LEDIGLICH ZUR INFORMATION

Codes zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

AL	Albanien	ES	Spanien	LS	Lesotho	SI	Slowenien
AM	Armenien	FI	Finnland	LT	Litauen	SK	Slowakei
AT	Österreich	FR	Frankreich	LU	Luxemburg	SN	Senegal
AU	Australien	GA	Gabun	LV	Lettland	SZ	Swasiland
AZ	Aserbaidshan	GB	Vereinigtes Königreich	MC	Monaco	TD	Tschad
BA	Bosnien-Herzegowina	GE	Georgien	MD	Republik Moldau	TG	Togo
BB	Barbados	GH	Ghana	MG	Madagaskar	TJ	Tadschikistan
BE	Belgien	GN	Guinea	MK	Die ehemalige jugoslawische Republik Mazedonien	TM	Turkmenistan
BF	Burkina Faso	GR	Griechenland	ML	Mali	TR	Türkei
BG	Bulgarien	HU	Ungarn	MN	Mongolei	TT	Trinidad und Tobago
BJ	Benin	IE	Irland	MR	Mauretanien	UA	Ukraine
BR	Brasilien	IL	Israel	MW	Malawi	UG	Uganda
BY	Belarus	IS	Island	MX	Mexiko	US	Vereinigte Staaten von Amerika
CA	Kanada	IT	Italien	NE	Niger	UZ	Usbekistan
CF	Zentralafrikanische Republik	JP	Japan	NL	Niederlande	VN	Vietnam
CG	Kongo	KE	Kenia	NO	Norwegen	YU	Jugoslawien
CH	Schweiz	KG	Kirgisistan	NZ	Neuseeland	ZW	Zimbabwe
CI	Côte d'Ivoire	KP	Demokratische Volksrepublik Korea	PL	Polen		
CM	Kamerun	KR	Republik Korea	PT	Portugal		
CN	China	KZ	Kasachstan	RO	Rumänien		
CU	Kuba	LC	St. Lucia	RU	Russische Föderation		
CZ	Tschechische Republik	LI	Liechtenstein	SD	Sudan		
DE	Deutschland	LK	Sri Lanka	SE	Schweden		
DK	Dänemark	LR	Liberia	SG	Singapur		
EE	Estland						

Pharmazeutische Zubereitung enthaltend Dithranol

5 Die Erfindung betrifft eine pharmazeutische Zubereitung in einer zur äußeren Anwendung geeigneten Aufmachungsform, die Phosphorsäureester des Dithranols enthält und deren Verwendung zur reizarmen Therapie der Psoriasis.

10 Dithranol ist einer der bewährtesten Arzneistoffe zur Therapie der Psoriasis in der Dermatologie. Die Psoriasis gehört nach wie vor zu Dermatosen mit bisher ungeklärter Ethologie. Zur klassischen externen Behandlung werden deshalb verschiedene Zubereitungen unter anderem mit Dithranol, Salizylsäure oder
15 Harnstoff herangezogen. Ein wesentlicher Nachteil bisheriger pharmazeutischer Zubereitungen mit Dithranol war die Verwendung von lipophilen Grundlagen verursacht durch die hohe Lipophilie des Wirkstoffes aus denen er sehr schlecht in erkrankte, weniger lipophile
20 Hautpartien penetrieren kann. Gewöhnlich werden

für Dithranol lipophile Salbengrundlagen als Vehikel eingesetzt. Der Wirkstoff ist wasserunlöslich und kann nur unter Zusatz größerer Mengen von Tensiden bei geringer Wirkstoffstabilität partiell in wäßrige Formulierungen eingebracht werden. Der guten therapeutischen Wirksamkeit von Dithranol steht jedoch seine stark färbende Eigenschaft entgegen, die zu geringer Akzeptanz bei den Patienten und erheblichen Reinigungsproblemen bei insbesondere klinischer Behandlung führen. Bei der Untersuchung der Wirkungsweise von Dithranol konzentrieren sich die Arbeiten auf die Aufklärung der Radikalbildungsprozesse in vivo. Diese Prozesse sind sehr komplexer Natur, legen jedoch nahe, daß insbesondere die Oxidation des Anthrons zum Anthrachinon über radikalische Zwischenstufen abläuft und somit auch als Beleg für die Wirksamkeit von phototherapeutischen Behandlungsmethoden gelten kann.

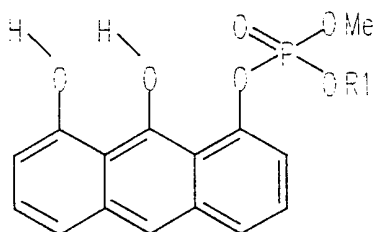
Ausgehend hiervon, d.h. von der Tatsache, daß Dithranol nach wie vor ein sehr effektiver Arzneistoff zur Behandlung der Psoriasis ist (z.B. W.C. Marsch, DAZ, 1995 135(38), 3498-3499), gibt es zahlreiche Bestrebungen zu seiner Derivatisierung (K.K. Mustakallio, Acta Derm. Venerol. (Stockh.), 1992, 172 Suppl., 7-9). Der überwiegende Teil aller Untersuchungen ist dabei auf Derivate konzentriert, die vorzugsweise in 10-Position neue Substituenten aufweisen. Es konnte gezeigt werden, daß die antipsoriatische Wirksamkeit an Verbindungen mit leichter homolytischer Spaltbarkeit der Methylenprotonenbindung in 10-Position des Anthrongrundkörpers gebunden ist. Dadurch wird verständlich, daß aus der Vielzahl neuer Derivate mit Substitution in der 10-Position nur die monosubstituierten Anthronderivate eine zum Teil höher biolo-

gische Wirksamkeit aufweisen als Dithranol selbst.
Ein wesentlicher Nachteil aller 10-substituierter
Derivate ist: sie weisen keine wesentliche Verbes-
5 serung der Penetrationseigenschaften in die psoria-
tisch erkrankten hydrophileren Hautpartien auf als
der reine Wirkstoff Dithranol.

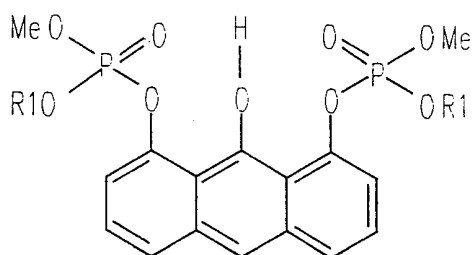
Ausgehend hiervon ist es die Aufgabe der vorliegenden
Erfindung, eine neue pharmazeutische Zubereitung in
10 einer zur äußeren Anwendung geeigneten Aufmachungs-
form vorzuschlagen, die Dithranol in einer Form ent-
hält, die eine deutlich verbesserte Penetration in
die psoriatisch erkrankten hydrophileren Hautpartien
erlaubt als dies bisher möglich war.

Die Aufgabe wird durch die kennzeichnenden Merkmale
des Patentanspruches 1 gelöst. Die Unteransprüche
zeigen vorteilhafte Weiterbildungen auf. Die Verwen-
dung der erfindungsgemäßen Zubereitung ist in Patent-
20 anspruch 7 gekennzeichnet.

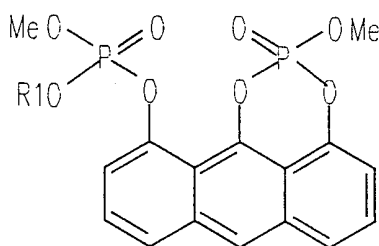
Erfindungsgemäß wird somit eine pharmazeutische Zube-
reitung vorgeschlagen, die als Wirkstoff Phosphorsäu-
reester von Dithranol enthält. Die in der erfindungs-
25 gemäßen pharmazeutischen Zubereitung enthaltenen
Phosphorsäureester des Dithranols sind durch die
nachfolgenden allgemeinen Formeln I bis IV definiert,



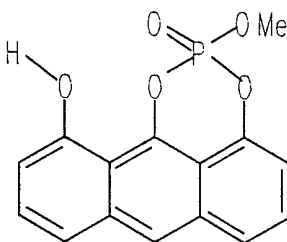
Formel I: 1-Phosphoryl-8-hydroxy-9-anthrol



Formel II : 1,8-Diphosphoryl-8-hydroxy-9-anthrol



Formel III : 1-Phosphorylanthrol-8,9-cyclophosphat



Formel IV : 8-Hydroxyanthrol-1,9-cyclophosphat

worin R^1 ausgewählt ist aus H, Arylgruppen, z. B. Phenyl und substituierte Homologe, Alkylgruppen, z.B. Methyl, Ethyl einschließlich höherer Homologe wie Dodecyl und Me, insbesondere ein Alkalimetall oder Erdalkalimetall ist. Bevorzugt ist es hierbei, wenn der Rest R^1 gleich Wasserstoff und als Alkalimetall Kalium vorhanden ist. In zahlreichen Versuchen hat es sich als besonders vorteilhaft erwiesen, wenn der Wirkstoff durch die allgemeine Formel IV definiert ist, wobei hier wiederum das Metall Kalium und R^1 gleich Wasserstoff ist.

Besonders hervorzuheben bei den erfindungsgemäßen pharmazeutischen Zubereitungen ist, daß die physikochemischen Eigenschaften der enthaltenen Wirkstoffe sich über die Art ihrer kationischen Komponenten und die Anzahl der Phosphatreste am Dithranol variieren lassen. In Form einfacher Metallsalze mit ein oder mehrwertigen Metallkationen sind diese leicht bis mäßig gut wasserlöslich. Auf diese Weise ist eine gezielte steuerbare Veränderung durch die Gegenionenart des Phosphatrestes möglich ohne die Phosphatstruktur als solches variieren zu müssen. Dabei ist die Hydrophilie dieser Verbindungen der Anzahl der Phosphatreste und damit der Anzahl der Gegenionen proportional. Die Veränderung des Hydrophilie-/Lipophilieverhaltens ist auch direkt über die Phosphatstruktur möglich. Als Monoester oder als Diphosphorsäureester an einem Anthrolrest wird die stärkste Hydratation erreicht. Es sind aber auch zyklische Anthrolphosphatstrukturen möglich (allgemeine Formeln III und IV) die in 9-Position zyklisch und ggf. in 8-Position mit einem weiteren Phosphorylrest verestert sind. Besonders hervorzuheben ist, daß die durch die Struktur- und Kombinationsvielfalt dieser Phosphorsäureester es möglich wird, Prodrug-Formen anzubieten, in denen der Wirkstoff sowohl in wässrigen als auch in wasserfreien Zubereitungen homogen verteilt, micellar gelöst oder suspendiert vorliegt. Bevorzugt enthält die pharmazeutische Zubereitung 0,1 bis 20 Gew.-% des Wirkstoffes, besonders bevorzugt 0,5 bis 5 Gew.-% des Wirkstoffes. Die Herstellung einer derartigen pharmazeutischen Zubereitung in der der Wirkstoff homogen verteilt, micellar gelöst oder suspendiert in wässriger oder wasserfreier Formulierung vorliegt, ist grundsätzlich aus dem Stand der Technik bekannt. Hierzu wird auf H. D. Dörfler

"Grenzflächen- und Kolloidchemie", VCH Verlagsgesellschaft, Weinheim 1994, verwiesen.

5 Mit der neuen pharmazeutischen Zubereitung, die
Prodrugs auf Phosphorsäureesterbasis enthält, ergeben
sich grundsätzlich neue Anwendungsformen für die
Behandlung der Psoriasis. Mit den erfindungsgemäßen
Prodrugs kann der Wirkstoff aus galenisch akzeptablen
10 Formulierungen gezielt in die psoriatisch erkrankten
Hautpartien penetrieren, wobei er im Bereich der
Epidermis/Dermis vollständig freigesetzt wird. Da
jedoch keine merkliche Penetration der Prodrugs aus
wäßrigen Formulierungen in nicht erkrankte Hautpar-
tien festgestellt und damit deren Reizung verhindert
15 werden kann, eignen sich diese vorzüglich zur
Behandlung der Psoriasis. Mit den erfindungsgemäßen
Prodrugs wird somit ein neuer Weg in der Behandlung
der Psoriasis ermöglicht, indem einer der effek-
tivsten Wirkstoffe in der Therapie mittels
20 Waschlösungen, Lotionen oder gelartigen Formulierung
verfügbar gemacht wird. Entscheidend dabei ist, daß
diese Anwendungen weitestgehend ohne mechanische
Beanspruchung der geschädigten und damit reizun-
verträglichen Haut erfolgt. Durch Bade-, Betupfungs-
25 oder sonstige Befeuchtungsroutinen bzw. sanftes
Auftrages von Gelen ist es möglich, einen
entsprechenden Konzentrationsunterschied an Prodrug
von der wäßrigen Phase zur Cutis zu erzeugen, wodurch
die Penetration von Wirkstoff in die Haut in
30 gewünschter Weise ausgelöst wird. So läßt sich über
die dem Zweck entsprechende Auswahl des Prodrugs,
seine Konzentration in der Formulierung selbst, als
auch über die Zeitdauer der Kontaktierung mit diesen
Zubereitungen steuern. Entsprechende Zusätze wie
35 Harnstoff fördern die schnelle Keratinolyse,

5 begünstigen die Hydratation der Hornschicht bei starken Schuppungen oder Läsionen bzw. die Strukturierung innerhalb der Epidermis zur Verbesserung der Penetration in das Corium. Diese Faktoren lassen sich individuell auf Art und Stärke der psoriatischen Schädigung bei den jeweiligen Patienten einstellen und gestatten damit eine optimale Anpassung des Behandlungsregimes.

10 Zur Anwendung kommen für die Ganzkörpertherapie u.a. Badezusätze oder zur lokalen Therapie Waschlösungen, Sole zum Besprühen erkrankter Hautpartien bzw. Basislösungen zum Tränken von Hautauflagen sowie Gele. Die Kombination mit UV A-/UV B-Phototherapie bietet sich
15 wie bisher als Behandlungsroutine ebenso an, wie eine Ergänzung zu anderen systemischen Therapien, mit dem Ziel der schnellen und wirkungsvollen Behandlung der Läsionen. Von entscheidendem Vorteil für die Anwendung von Phosphorsäureester des Dithranol als Prodrug
20 ist die strukturbestimmte Variabilität ihrer Löslichkeit. Damit ergeben sich viele neue Möglichkeiten die Formulierungen besser auf die Erfordernisse unterschiedlicher Krankheitsbilder bei den Patienten abzustimmen.

25 Die Erfindung wird nachfolgend anhand von mehreren Herstellungsbeispielen für die Wirkstoffe und Formulierungsbeispielen erläutert.

30 **Ausführungsbeispiel 1**

Herstellung von 1-Phosphoryl-8,9-dihydroxyanthrol
(Kaliumsalz)

35 Man rührt bei Raumtemperatur und unter Argonatmosphäre in eine Mischung von 0,1 mol Dithranol in 300 ml

wasserfreiem Toluol 0,1 mol Kaliummetholat. Dabei färbt sich die Lösung von gelb nach weinrot. Unter Anlegen eines schwachen Vakuums wird zunächst das bei der Kaliumdithranolatbildung freiwerdende Methanol unter Rühren destillativ entfernt. Anschließend wird das Toluol bis zur Trockne abdestilliert.

Der Reaktionsrückstand wird mit ca. 300 ml Dioxan versetzt und unter Rühren im Eisbad auf 10 °C heruntergekühlt. Zu dieser Reaktionslösung werden 0,1 mol Phosphoroxidchlorid in 100 ml des gleichen Lösungsmittels langsam so zugetropft, daß die Innentemperatur nicht über 15 °C ansteigt. Man rührt noch eine Stunde nach, entfernt die Außenkühlung und rührt weitere zwei Stunden bei Raumtemperatur nach. Anschließend wird das Kaliumchlorid über eine Rohrfritte inert abfiltriert und mit wenig Dioxan gespült. Das Filtrat wird unter äußerer Eiskühlung mit 0,4 mol K_2CO_3 in ca. 500 ml destilliertem Wasser langsam hydrolysiert. Die Innentemperatur darf dabei nicht über 25 °C ansteigen. Der Rückstand wird unter Vakuum bis zur Trockne eingedampft, das Rohprodukt mit trockenem Dioxan aufgenommen und unter Argonatmosphäre umkristallisiert. Durch fraktionierte Kristallisation trennt man die Kaliumsalze von 1-Phosphoryl-8-hydroxyanthrol (Hauptprodukt, s. Formel IV) und 8-Hydroxyanthrol-1,9-cyclophosphat. Die Produkte werden anschließend im Vakuum über P_4O_{10} getrocknet. Die Salze sind leicht gelbgrün gefärbt. Sie schmelzen unter Zersetzung oberhalb von 200 °C.

^{31}P -NMR-Spektrum in Dioxan/Wasser: -3,5 ppm (Singulett)

Kapillarelektrophorese bei pH 8: 1 Produktsignal
hoher effektiver
Leitfähigkeit

5 UV/VIS (in Wasser): typisches Anthracen-Spektrum
Scharfe Absorption bei ca. 257 nm
und
Absorption mit benzoider α -
Bandenstruktur mit Max. bei ca.
10 372 nm

Elementaranalysen*: $C_{14}H_{10}O_6PK$ (M=344,31 g/mol)

15	C:	H:	O:	P:
Berechnet [%]:	48,84	2,93	27,88	9,00
Gefunden [%]:	49,17	3,08	28,04	8,85

* (sehr schwer verbrennbar)

20

Ausführungsbeispiel 2

Herstellung von 1-Dodecylphosphoryl-8-hydroxy-
9-anthron

25 (Kaliumsalz)

In einem 500 ml Dreihalskolben werden 0,05 mol Dith-
ranol in ca. 300 ml trockenem Dioxan vorgelegt. Unter
inerten Bedingungen und Rühren werden 0,05 mol
30 Kaliummetholat zugesetzt, wobei sich die Farbe der
Reaktionslösung von gelborange über violett nach
dunkelbraun verändert. Durch Anlegen eines leichten
Vakuums von 150 Torr und geringem Erwärmen auf ca. 50
°C wird das entstehende Methanol aus dem Reak-
35 tionsgemisch während 2 h abgezogen. Anschließend wird

zu dieser Lösung bei Raumtemperatur das Dodecyldi-
chlorphosphat (0,05 mol) in 50 ml trockenem Dioxan
inert zugesetzt. Unter Rühren und langsamen Erwärmen
des Reaktionsansatzes auf 60 °C wird die Umsetzung
5 über 3 h vervollständigt, wobei sich die Farbe der
Reaktionslösung von dunkelbraun nach dunkelgelb
ändert. Das voluminös anfallende Kaliumchlorid wird
über ein Rohrfritte inert abfiltriert und mit wenig
trockenem Dioxan gewaschen. Das Dioxan der vereinigen-
10 ten Filtrate wird am Rotationsverdampfer bis zur
Trockne abdestilliert und anschließend mit wenig Pen-
tan aufgenommen, um Spuren von Kaliumchlorid zu
entfernen. Nach Filtration und Abdestillieren des
Pentans bleibt ein braunes zähflüssiges Produkt
15 zurück, welches mit 0,1 mol Kaliumhydrogenkarbonat,
gelöst in einem Lösungsmittelgemisch aus je 100 ml
destilliertem Wasser und Methanol, hydrolysiert wird.
Das entstehende Kaliumsalz des 1-Dodecyl-phosphoryl-
8-hydroxy-9-anthrol wird über präparative HPLC an RP-
20 8-Phasen in einem Lösungsmittelgemisch aus
Acetonitril und destilliertem Wasser gereinigt. Die
Produktphase wird destillativ aufgearbeitet und
schonend getrocknet. Zurück bleibt ein gelblich-
grünes, zähflüssiges Öl, welches nicht zur Kristal-
25 lisation neigt. Die Signale des ¹H-NMR-Spektrums
(Aceton-d₆) entsprechen den Erwartungswerten für den
Dodecylrest bzw. des Anthracenringsystems

30 ³¹P-NMR-Spektrum (Methanol-d₄): -7,45 ppm (Sin-
gulett)

UV/VIS (in Methanol): typisches Anthracen-Spektrum
Scharfe Absorption bei 260 nm
35 und

Absorption mit benzoider al-
pha-Bandenstruktur bei 400 nm

5 Elementaranalysen*: $C_{26}H_{34}O_6PK$ (M=512,62 g/mol)

	C:	H:	P:
Berechnet [%]:	60,91	6,69	6,04
Gefunden [%]:	61,06	6,58	5,85

10

* (sehr schwer verbrennbar)

Ausführungsbeispiel 3

15 Herstellung von 1-Diphenylphosphoryl-8-hydroxy-
9-anthron

In einem 500 ml Dreihalskolben werden 0,05 mol Dithranol in ca. 300 ml trockenem Dioxan vorgelegt. Unter
20 inerten Bedingungen und Rühren werden 0,05 mol
Kaliummetholat zugesetzt, wobei sich die Farbe der
Reaktionslösung von gelborange über violett nach
dunkelbraun verändert. Durch Anlegen eines leichten
Vakuum von 150 Torr und geringem Erwärmen auf ca. 50
25 °C wird das entstehende Methanol aus dem Reaktions-
gemisch während 2 h abgezogen. Anschließend wird zu
dieser Lösung bei Raumtemperatur das Diphenylchlor-
phosphat (0,05 mol) in 50 ml trockenem Dioxan inert
zugesetzt. Unter Rühren und langsamen Erwärmen des
30 Reaktionsansatzes auf 100 °C wird die Umsetzung über
12 h vervollständigt, wobei sich die Farbe der Reak-
tionslösung von braun nach grüngelb ändert. Das sehr
kolloiddispers anfallende Kaliumchlorid koaguliert
über zwei Tage in eine sinnvoll über Rohrfritten ab-
35 filtrierbare Form. Das Kaliumchlorid wird mit wenig

Dioxan gewaschen. Die vereinigten Filtrate werden bis zur Trockne abdestilliert, zur Abtrennung von Kaliumchloridspuren abermals mit Pentan versetzt, filtriert und nochmals bis zur Trockne abdestilliert.
5 Das verbleibende rötlich- bis orangefarbene Produkt ist von sehr zäher, öligter Konsistenz.

Durch präparative HPLC wird dieses Produkt an RP-8-Phasen mit Acetonitril und Äthanol (als Gradient) gereinigt. Das Produkt bleibt nach Abdestillieren des Lösungsmittelgemisches als orange bis rötlich gefärbtes zähes Öl übrig.
10

Die ^1H - und ^{13}C -NMR-Spektren (Aceton- d_6) sind im Bereich der Phenylestergruppen mit den Signalen der Anthracenringatome des Anthrongerüsts überlagert und können deshalb nicht eindeutig quantitativ ausgewertet werden. Eindeutig ist das ^{31}P -NMR-Spektrum.
15

^{31}P -NMR-Spektrum (Methanol- d_4): -17,8 ppm (Singulett)
20

UV/VIS (in Methanol): Anthracen-Spektrum mit überlagerten Benzenbanden
25 (Absorption bei 250 - 270 nm)
Absorption mit benzoider alpha-Bandenstruktur bei 400 nm

Elementaranalysen*: $\text{C}_{26}\text{H}_{19}\text{O}_6\text{P}$ ($M^+=458,4$ g/mol)
30

	C:	H:	P:
Berechnet [%]:	68,12	4,18	6,76
Gefunden [%]:	67,97	4,25	6,63

35 * (sehr schwer verbrennbar)

Ausführungsbeispiel 4

Herstellung einer amphiphilen Creme mit hydrophilem
Phosphorsäureester des Dithranols

5

Herstellung

Glycerolmonostearat 60, Cetylalkohol, mittelkettige
Triglyceride und weißes Vaseline werden im Wasserbad
10 auf etwa 60 °C erhitzt und anteilsweise mit der auf
die gleiche Temperatur erwärmten Mischung von Mak-
rogolglycerolmonostearat, Propylenglykol, Wasser und
dem Kaliumsalz des 1-Phosphoryl-8,9-dihydroxy-
anthrols versetzt. Die Creme wird bis zum Erkalten
15 ständig gerührt. Das dabei verdunstende Wasser wird
ergänzt.

Diese Creme kann anschließend bei engstem Spalt durch
den Dreiwalzenstuhl gegeben werden. Sie ist farblos,
20 fast geruchlos, weich und mit Wasser von der Haut
abwaschbar.

Zusammensetzung

25 100 g Zubereitung enthalten:

	Glycerolmonostearat 60	4,0 g
	Cetylalkohol	6,0 g
	Mittelkettige Triglyceride	7,5 g
30	Weißes Vaseline	25,5 g
	Macrogolglycerolmonostearat	7,0 g
	Propylenglykol	9,5 g
	Wasser	38,5 g
	1-Phosphoryl-8,9-dihydroxyanthrol	2,0 g
35	(Kaliumsalz)	

Ausführungsbeispiel 5

Herstellung einer amphiphilen Creme mit lipophilem
Phosphorsäureester des Dithranols

5

Herstellung

Glycerolmonostearat 60, Cetylalkohol, mittelkettige
Triglyceride, weißes Vaseline und 1-Diphenyl-
10 phosphoryl-8-hydroxy-9-anthron werden im Wasserbad
auf etwa 60 °C erhitzt und anteilsweise mit der auf
die gleiche Temperatur erwärmten Mischung von Mak-
rogolglycerolmonostearat, Propylenglykol und Wasser
versetzt. Die Creme wird bis zum Erkalten ständig
15 gerührt. Das dabei verdunstende Wasser wird ergänzt.

Diese Creme kann anschließend bei engstem Spalt durch
den Dreiwalzenstuhl gegeben werden. Sie ist farblos,
fast geruchlos, weich und mit Wasser von der Haut
20 abwaschbar.

Zusammensetzung

100 g Zurbereitung enthalten:

25

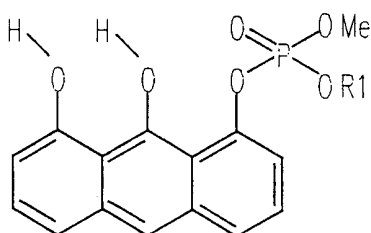
Glycerolmonostearat 60	4,0 g
Cetylalkohol	6,0 g
Mittelkettige Triglyceride	7,0 g
Weißes Vaseline	24,0 g
30 1-Diphenylphosphoryl-8-hydroxy-9-anthron	2,0 g
Macrogolglycerolmonostearat	7,0 g
Propylenglykol	10,0 g
Wasser	40,0 g

35

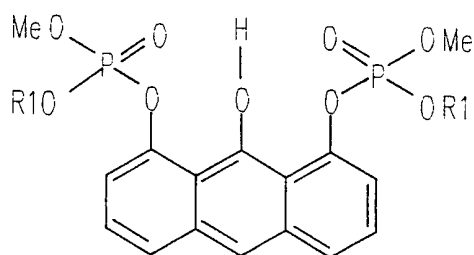
Patentansprüche

1. Pharmazeutische Zubereitung in einer zur äußeren
Anwendung geeigneten Aufmachungsform enthaltend
als Wirkstoff Dithranol,
dadurch gekennzeichnet,
daß die Zubereitung einen Wirkstoff der allge-
meinen Formeln I bis IV

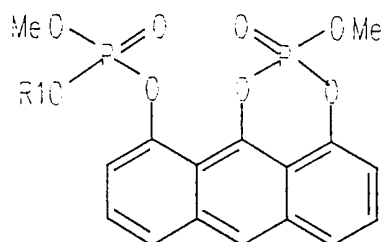
Formel I: 1-Phosphoryl-8-hydroxy-9-anthrol



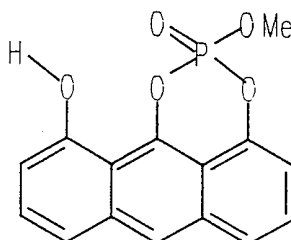
Formel II: 1,8-Diphosphoryl-8-hydroxy-9-anthrol



Formel III: 1-Phosphorylanthrol-8,9-cyclophosphat



Formel IV: 8-Hydroxyanthrol-1,9-cyclophosphat



enthält,

worin $R^1 = H$, Phenyl oder Ethyl oder Dodecyl und Me ein Alkalimetall oder Erdalkalimetall ist.

2. Pharmazeutische Zubereitung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß $R^1 = H$ und Me = K ist.
3. Pharmazeutische Zubereitung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß sie einen Wirkstoff der allgemeinen Formel IV enthält, wobei Me = K und $R^1 = H$ ist.
4. Pharmazeutische Zubereitung nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, daß sie ein Gemisch von Wirkstoffen der allgemeinen Formeln I bis IV enthält.
5. Pharmazeutische Zubereitung nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, daß 0,1 bis 20 Gew.-% des Wirkstoffes in der Zubereitung homogen verteilt, micellar gelöst oder suspendiert in wäßriger Formulierung vorliegt.

- 5 6. Pharmazeutische Zubereitung nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, daß 0,1 bis 20 Gew.-% des Wirkstoffes homogen verteilt, micellar gelöst oder suspendiert in einer im wesentlichen wasserfreien Formulierung vorliegt.
- 10 7. Verwendung der pharmazeutischen Zubereitung nach einem der vorhergehenden Ansprüche zur reizarmen Therapie der Psoriasis.