



19 BUNDESREPUBLIK
DEUTSCHLAND



DEUTSCHES
PATENTAMT

12 Patentschrift
10 DE 40 21 084 C 1

51 Int. Cl. 5:
A 61 K 31/19
A 61 K 9/127
A 61 K 31/66
// A 61 K 31/685

21 Aktenzeichen: P 40 21 084.7-41
22 Anmeldetag: 3. 7. 90
43 Offenlegungstag: —
45 Veröffentlichungstag
der Patenterteilung: 21. 11. 91

DE 40 21 084 C 1

Innerhalb von 3 Monaten nach Veröffentlichung der Erteilung kann Einspruch erhoben werden

73 Patentinhaber:
Lautenschläger, Hans, Dr., 5024 Pulheim, DE

72 Erfinder:
gleich Patentinhaber

56 Für die Beurteilung der Patentfähigkeit
in Betracht gezogene Druckschriften:
DE 38 34 794 A1
DE-B.: Rote Liste 1990, Ed. Cantor, Aulendorf, 31309
und 31315;
DE-B.: SCHWECKENDIEK, W.: Socio medico Verlag
München 1989, S. 56-61, ISBN 3-927290-03-3;
DE-Z.: Pharmazeutische Zeitung 135, 8, 22. Feb. 1990,
S. 415;
Derwent Abstract 87-237519/34;

54 Topische Arzneimittel zur Behandlung der Psoriasis und verwandter Hautkrankheiten

57 Topische Arzneimittel zur Behandlung der Psoriasis und
verwandter Hautkrankheiten, dadurch gekennzeichnet, daß
sie eine Bilayerquelle, Alkohol, Stabilisator und Fumarsäure
oder ein Fumarsäurederivat enthalten, und Verfahren zu
ihrer Herstellung.

DE 40 21 084 C 1

Beschreibung

Gegenstand der Erfindung sind topische Arzneimittel zur Behandlung der Psoriasis und verwandter Hautkrankheiten.

5 Psoriasis, auch Schuppenflechte genannt, ist neben dem Ekzem die häufigste Hautkrankheit. In Europa erkranken etwa 1–2% der Bevölkerung an dieser Krankheit (Pschyrembel, Klinisches Wörterbuch, Verlag Walter de Gruyter, Berlin 1986, S. 1380–1381). Allgemeine Auffassung ist, daß es sich hierbei um eine vererb-
bare epidermale Stoffwechselstörung handelt, die gegebenenfalls durch Infekte und Traumen manifest wird.

10 Es gibt eine Reihe von Behandlungsmöglichkeiten sowohl medikamentöser und physikalischer Art. Viele dieser Therapien sind aus unterschiedlichen Gründen für eine chronische Behandlung nicht geeignet. So führt z. B. die Behandlung mit Corticosteroiden zu den bekannten Nebenwirkungen wie Sensibilisierung der Haut, Gewichtszunahme etc. Andere Therapien, wie z. B. die bekannte PUVA-Therapie ist sehr teuer und der dauernde Aufenthalt an speziellen Orten wie dem Toten Meer für den Patienten nicht praktikabel. Man wird diese Therapien daher nur auf den akuten Fall anwenden und wieder absetzen, wenn der Schub abgeklungen ist. Ziel
15 bei der Entwicklung neuer Arzneimittelzubereitungen ist es daher, eine Therapie zu finden, die chronisch angewandt ohne ein Risiko von Nebenwirkungen ist. Dies kann z. B. dadurch erreicht werden, daß man die Ursachen möglichst genau analysiert und die Patienten idealerweise mit üblicherweise körpereigenen, aber im Krankheitsfall fehlenden Stoffen behandelt.

20 Ein solcher Stoff ist z. B. die Fumarsäure, die als Inhaltsstoff des des Erdrauchs (*Fumaria officinalis*) ihren Eingang in die Volksmedizin gefunden hat. Der volkstümliche Name "Krätzheil" ist bezeichnend. Inwieweit diese Behandlung letztendlich Erfolg hatte, ist heute schwer nachzuvollziehen. Jedoch wurde die Fumarsäure als Monosubstanz in jüngster Zeit als solche und in Form ihrer Salze und Ester wieder aufgegriffen und in oraler und topischer Form verabreicht. Während die Fumarsäure und ihre Salze hierbei offensichtlich von zweifelhaftem Wert sind, werden die Ester, wobei in der Hauptsache der Ethyl-, Methyl-, Diethyl- und Dimethylester
25 eingesetzt werden, in der Therapie der Psoriasis mit Erfolg verwendet (W. Schweckendieck, Socio medico Verlag, München 1989). Die Ester werden deshalb eingesetzt, da ihre Resorptionsrate auf Grund der erhöhten Lipidlöslichkeit wesentlich günstiger als die der stark polaren Säure und deren Salzen zu bewerten ist. Nun stellte sich aber kürzlich heraus, daß die körperfremden Ester der Fumarsäure möglicherweise in höheren Dosierungen Nebenwirkungen, wie z. B. Nierentoxizität, zeigen (Pharmazeutische Zeitung 135 (8), 415 (1990).

30 Es liegt daher ein großes Interesse vor, die eigentlich körpereigene Fumarsäure als solche in eine Form mit hoher Bioverfügbarkeit zu bringen und diese an Ort und Stelle topisch einzusetzen. Dies hat den Vorteil, daß die bei oraler Applikation unvermeidliche Anflutung des Wirkstoffs in nicht beteiligten Körperregionen entfällt und die Dosierungen gesenkt werden können.

35 Dieses Ziel kann jedoch mit den in der Dermatologie üblichen Formulierungen wie Öl/Wasser-Emulsionen und Wasser/Öl-Emulsionen im allgemeinen nicht erreicht werden. Hinzu kommt, daß die Verwendung von Penetrationsverstärker wie Propylenglykol in höheren Konzentrationen aufgrund der gegebenenfalls ungünstigen Eigenwirkungen nicht in Frage kommt (vgl. H.P. Fiedler, Lexikon der Hilfsstoffe, Editio Cantor, Aulendorf 1989, S. 1014 ff).

In jüngster Zeit werden vermehrt Liposomen als Penetrationsverstärker eingesetzt.

40 Liposomen sind Vesikel mit unterschiedlichster Struktur. Je nach Herstellungsverfahren unterscheidet man unilamellare, oligolamellare, multilamellare oder fusionierte Körper mit Membranstruktur und einem Durchmesser von ca. 15–3500 nm. Eine Übersicht gibt H.P. Fiedler, Lexikon der Hilfsstoffe für Pharmazie, Kosmetik und angrenzende Gebiete, Verlag Editio Cantor, Aulendorf 1989, S. 744–746.

45 Liposomen im allgemeinen Sprachgebrauch sind aus natürlichen, halbsynthetischen und synthetischen Phospholipiden zusammengesetzt, wobei die Hauptkomponente meist aus Phosphatidylcholin besteht. Nebenkomponenten sind z. B. Phosphatidylethanolamin, Phosphatidylinosit, Phosphatidsäure. Man unterscheidet ungesättigte (natürliche), teilhydrierte und hydrierte Phospholipide gemäß ihrer Fettsäurebesetzung.

Ähnlich wie die biologischen Zellen könne Liposomen in den vesikulären Innenbereichen wasserlösliche Substanzen und in den Membranen amphiphile und lipophile Substanzen speichern (beladene Liposomen).

50 Ein interessanter Gesichtspunkt ist, daß die Grundstruktur der Liposomen, nämlich die in ihnen enthaltende(n) Lipiddoppelschicht(en), auch Bilayer genannt, in der intakten Hornschicht enthalten ist (B.W. Barry, The Transdermal Route for the Delivery of Peptides and Proteins, Plenum Press, New York 1986). Das Stratum corneum stellt den äußersten und nach außen hin sichtbaren Teil der Epidermis dar. Dieser nicht mehr lebende Teil der Haut wird von Lipiddoppelschichten, durchzogen, die als "interzellulärer Zement" durch Keratinosomen gebildet werden. Die chemische Zusammensetzung dieser Doppelschichten ist sehr komplex, Hauptbestandteile sind Fettsäuren, Ceramide und Cholesterin und deren Derivate.

Physikalisch gesehen haben diese Lipiddoppelschichten die gleichen Strukturelemente wie die Membranen der Liposomen, es fehlt ihnen nur die "Kugelform". Man spricht bei Liposomen auch von einer Bilayerquelle.

60 Die Lipiddoppelschichten der Hornschicht üben eine wichtige Barrierefunktion aus, und ihre Unversehrtheit ist daher eine Voraussetzung für einen geregelten Wasserhaushalt der Haut.

Eine der Haupteigenschaften der Liposomen ist jedoch die Penetrationsverstärkung sowohl für mitgeführte lipophile, amphiphile und stark polare Substanzen. Zum anderen bewirken sie den Aufbau eines Depots für diese Substanzen innerhalb der Lipiddoppelschichten der Hornschicht. Da die den Liposomen zugrundeliegenden Phospholipide jedoch körpereigen sind, sind Nebenwirkungen nicht zu erwarten.

65 Liposomen haben jedoch häufig den Nachteil, instabil gegenüber oxidierenden Agenzien wie z. B. Sauerstoffradikalen zu sein. Insbesondere die pflanzlichen hochangereicherten Phosphatidylcholine mit einem hohen Gehalt an gebundener Linolsäure sind hier besonders empfindlich. Für Formulierungen mit höheren Dosierungen an Bilayerquelle, die meist aus Phosphatidylcholin mit einem hohen Gehalt an chemisch gebundener

Linolsäure besteht, ergibt sich das Problem der Stabilisierung dieser Formulierungen gegenüber Autoxidation. Während man Gehalte von 0,1 bis 2 Gew.-% an Phosphatidylcholin noch ohne weiteres mit Vitamin C oder E oder deren Derivaten oder anderen üblichen Antioxidantien stabilisieren kann, ist dies bei Gehalten von 2 bis 10 Gew.-% nur noch schwierig möglich. Die Folge sind verkürzte Haltbarkeit und Ranziditätserscheinungen, vor allem auch nach Applikation auf der Haut, die sich auch für den Laien erkenntlich, in einem unangenehmen Geruch äußern. 5

Ein weiterer Nachteil ist die physikalische Stabilität von Liposomen. Liposomen verändern mit der Zeit ihre Größe und damit ihre Eigenschaften innerhalb einer Formulierung.

Nun hat sich überraschenderweise gezeigt, daß man die oben genannten Probleme bei der Behandlung der Psoriasis und verwandter Hautkrankheiten elegant dadurch lösen kann, indem man eine Formulierung aus einer Bilayerquelle (1), Alkohol (2), Stabilisator (3), Fumarsäure oder ein Fumarsäurederivat (4), und üblichen Formulierungshilfsstoffen anwendet. 10

Die erfindungsgemäßen topischen Arzneimittel zeigen chronisch angewandt keine Sensibilisierung oder systemische Nebenwirkungen, sind oxidationsstabil und zeigen bezüglich ihres liposomalen Aufbaus physikalisch innerhalb von einem Jahr keine Veränderungen. Die Dosierung gegebenenfalls eingesetzter Fumarsäureester kann aufgrund der penetrationsverstärkenden Wirkung der Bilayerquelle gesenkt werden. 15

Die Hauptkomponenten der erfindungsgemäßen topischen Arzneimittel sind demnach Liposomengrundstoff als Bilayerquelle (1), Alkohol (2), Stabilisator (3), Fumarsäure oder ein Fumarsäurederivat (4).

Bilayerquelle (1): Die Bilayerquelle als Hauptkomponente der erfindungsgemäßen topischen Arzneimittel besteht aus einem Liposomengrundstoff. Der am häufigsten eingesetzte Liposomengrundstoff ist, wie oben schon erwähnt Phosphatidylcholin. Produkte dieser Art sind unter unterschiedlichen Handelsbezeichnungen im Handel und werden von Lecithinverarbeitern hergestellt. Vorteilhafterweise werden pflanzliche, meist aus der Sojabohne gewonnene, oder tierische, meist aus Hühnererei gewonnene, Phosphatidylcholine eingesetzt. Diese können auch in hydrierter Form vorliegen. Ein weiterer eingesetzter Liposomengrundstoff sind Sphingolipide, deren Hauptbestandteile Ceramide, Cerebroside und Sphingomyeline sind. Diese Einsatzstoffe sind meist tierischer Provenienz und werden z. B. aus Rinderhirn gewonnen. In manchen Fällen ist es zweckmäßig, Phosphatidylcholin und Sphingolipide in bestimmten Verhältnissen einzusetzen, um die gewünschten Eigenschaften der erfindungsgemäßen topischen Arzneimittel zu erhalten. 20 25

Die Bilayerquelle hat die Aufgabe, geschädigte Lipiddoppelschichten der Hornschicht wieder aufzubauen, in diese Schichten gegebenenfalls auch Lipide einzuschleusen, die in einer intakten Hornschicht normalerweise vorhanden sind, aber auch den Gehalt natürlich vorhandener Lipide durch weitere Lipide quantitativ und qualitativ zu erhöhen. Der Aufbau der Lipiddoppelschichten bewirkt einerseits eine Verbesserung der Hauteigenschaften wie z. B. Hautfeuchte, Weichheit der Haut, Erniedrigung des transepidermalen Wasserverlustes, andererseits wird aber die Depotwirkung der Hornschicht für dermatologisch wirksame Stoffe entscheidend verbessert. Dies ist besonders wichtig für die in den erfindungsgemäßen topischen Arzneimitteln enthaltene Fumarsäure oder deren Derivate. 30 35

Je nach Zusammensetzung der erfindungsgemäßen topischen Arzneimittel, kann die Bilayerquelle in Form sehr unterschiedlicher Vesikel auftreten, denen jedoch allen gemeinsam ist, daß sie liposomale Strukturelemente (Bilayer) besitzen. 40

- (a) Klassische uni-, oligo-, multi-lamellare Liposomen z. B. bei hohen Gehalten an Bilayerquelle (1).
- (b) Sogenannte Propeller-Liposomen. Propeller-Liposomen sind dadurch gekennzeichnet, daß sie aus Aggregaten von Öltröpfchen und klassischen Liposomen bestehen.
- (c) Chylomikronenartige Liposomen. Chylomikronenartige Liposomen zeichnen sich dadurch aus, daß sie bei Beibehaltung der lamellaren liposomalen Struktur, die größtenteils durch die Bilayerquelle (1) gebildet wird, eine mehr oder weniger stark ausgeprägte ölige Innenphase besitzen. 45

Je nach Zusammensetzung der erfindungsgemäßen Phospholipidformulierungen können auch Mischungen von klassischen Liposomen, Propeller-Liposomen und Chylomikronen-artigen Liposomen entstehen.

Alkohol (2): Unter Alkohol als Hauptkomponente der erfindungsgemäßen topischen Arzneimittel versteht man vorzugsweise Ethanol mit einem Gehalt von 90—100%. Es können aber auch andere geradkettige, verzweigt-kettige Alkohole oder Polyalkohole wie z. B. Propanol, Isopropanol 1,2-Propylenglykol, 1,3-Butylenglykol, Glycerin eingesetzt werden. Der Zusatz des Alkohols hat die Funktion, eine homogene Lösung bei der Mischung der Formulierungsbestandteile herzustellen, er hat aber auch den bekannten hautpflegenden Charakter, insbesondere wenn 1,2-Propylenglykol, 1,3-Butylenglykol oder Glycerin eingesetzt werden. Eine weitere wichtige Funktion ist die biostatische oder biocide Wirkung von Ethanol auf Mikroorganismen, die für den Verderb kosmetischer und dermatologischer Produkte verantwortlich sind. Auf diese Weise kann bei den meisten erfindungsgemäßen topischen Arzneimitteln auf typische Konservierungsmittel verzichtet werden oder Konservierungsmittel eingespart werden. In dieser Beziehung haben auch 1,2-Propylenglykol und 1,3-Butylenglykol eine gute Wirkung (K.H. Wallhäuser, Praxis der Sterilisation, Georg Thieme Verlag Stuttgart, 1988). 50 55 60

Stabilisator (3): der Stabilisator als Hauptkomponente der erfindungsgemäßen topischen Arzneimittel ist in der Regel Harnstoff. Er hat die Funktion, die Oxidationsbeständigkeit der erfindungsgemäßen Hautbehandlungsmittel in Verbindung mit den üblichen Antioxidantien entscheidend zu verbessern. Zum anderen ist Harnstoff ein für den Fachmann bekannter hautpflegender natürlicher Stoff, der Bestandteil der Haut ist und unter anderem auch den Wasserhaushalt der Haut positiv beeinflußt. 65

Fumarsäure oder deren Derivate (4): Hier kommen vorzugsweise Alkalisalze der Fumarsäure, vorzugsweise Dinatriumfumarat oder Dikaliumfumarat, Ammoniumfumarat, ein Fumarsäuremonoester oder Fumarsäurediester, vorzugsweise Fumarsäuremonoethylester oder Fumarsäurediethylester, ist, oder aber auch freie Fumarsäu-

re in Frage.

Zu den weiteren üblichen in den erfindungsgemäßen topischen Arzneimitteln eingesetzten Stoffen gehören übliche Formulierungshilfsstoffe wie zum Beispiel Duftstoffe, Parfümöle, Öle wie z. B. Paraffinöl, Triglyceride; Fette, Antioxidantien wie z. B. Ascorbinsäure, Ascorbinsäurepalmitat, Butylhydroxytoluol, Butylhydroxyanisol, Propylgallat, Vitamin E, Vitamin-E-acetat, Vitamin-E-palmitat, Antioxidans-Synergisten wie z. B. EDTA, 1-Hydroxyethan-1,1-diphosphonsäure, Citronensäure, Harnsäure, Mittel zur Viskositäts- und Konsistenzregelung wie z. B. Polyacrylate, Xanthan gum, Carraghenane, Alginate, Bentonit etc., Konservierungsmittel wie Phenoxyethanol, p-Hydroxybenzoesäureester, Benzoesäure, Benzylalkohol, Isothiazoline, Imidazolylharnstoff, Diazolidinylharnstoff und andere, farbgebende Substanzen wie Tiandioxid, Zinkoxid etc., sowie deren Mischungen untereinander.

Die Gehalte der Hauptkomponenten der erfindungsgemäßen topischen Arzneimittel können in folgenden Grenzen variieren:

Bilayerquelle (1)	: 0,1 – 20,0 Gew.-%
Alkohol (2)	: 0,1 – 20,0 Gew.-%
Stabilisator (3)	: 0,1 – 10,0 Gew.-%
Fumarsäure oder Fumarsäurederivat (4)	: 0,1 – 10,0 Gew.-%

Vorzugsweise betragen die Gehalte der Hauptkomponenten der erfindungsgemäßen topischen Arzneimittel:

Bilayerquelle (1)	: 1,0 – 10,0 Gew.-%
Alkohol (2)	: 5,0 – 16,0 Gew.-%
Stabilisator (3)	: 1,0 – 5,0 Gew.-%
Fumarsäure oder Fumarsäurederivat (4)	: 1,0 – 5,0 Gew.-%

Typische Zusammensetzungen der erfindungsgemäßen topischen Arzneimittel sind dementsprechend:

(A)

Bilayerquelle (1)	: 1,0 Gew.-%
Alkohol (2)	: 16,0 Gew.-%
Stabilisator (3)	: 5,0 Gew.-%
Fumarsäure oder Fumarsäurederivat (4)	: 1,0 Gew.-%
Wasser, Formulierungshilfsstoffe	: 77,0 Gew.-%
Summe	<u>100,0 Gew.-%</u>

(B)

Bilayerquelle (1)	: 10,0 Gew.-%
Alkohol (2)	: 0,1 Gew.-%
Stabilisator (3)	: 1,0 Gew.-%
Fumarsäure oder Fumarsäurederivat (4)	: 10,0 Gew.-%
Wasser, Formulierungshilfsstoffe	: 78,9 Gew.-%
Summe	<u>100,0 Gew.-%</u>

(D)

Bilayerquelle (1)	: 20,0 Gew.-%
Alkohol (2)	: 20,0 Gew.-%
Stabilisator (3)	: 10,0 Gew.-%
Fumarsäure oder Fumarsäurederivat (4)	: 5,0 Gew.-%
Wasser, Formulierungshilfsstoffe	: 45,0 Gew.-%
Summe	<u>100,0 Gew.-%</u>

(E)

Bilayerquelle (1)	: 0,1 Gew.-%
Alkohol (2)	: 5,0 Gew.-%
Stabilisator (3)	: 0,1 Gew.-%
Fumarsäure oder Fumarsäurederivat (4)	: 0,1 Gew.-%
Wasser, Formulierungshilfsstoffe	: 94,7 Gew.-%
Summe	<u>100,0 Gew.-%</u>

(F)

Bilayerquelle (1)	: 10,0 Gew.-%	
Alkohol (2)	: 4,0 Gew.-%	
Stabilisator (3)	: 1,0 Gew.-%	5
Fumarsäure oder Fumarsäurederivat (4)	: 3,0 Gew.-%	
Wasser, Formulierungshilfsstoffe	: 82,0 Gew.-%	
Summe	<u>100,0 Gew.-%</u>	

(G)

Bilayerquelle (1)	: 1,0 Gew.-%	
Alkohol (2)	: 16,0 Gew.-%	
Stabilisator (3)	: 5,0 Gew.-%	15
Fumarsäure oder Fumarsäurederivat (4)	: 1,0 Gew.-%	
Wasser, Formulierungshilfsstoffe	: 77,0 Gew.-%	
Summe	<u>100,0 Gew.-%</u>	

Die Herstellung der topischen Arzneimittel ist dadurch gekennzeichnet, daß eine Mischung aus Bilayerquelle, Alkohol und Wasser hergestellt wird, mit Stabilisator und Fumarsäure oder einem Fumarsäurederivat versetzt, homogenisiert und mit üblichen Formulierungshilfsstoffen verarbeitet wird. Das Verfahren kann unter Zuhilfenahme von Formulierungshilfsstoffen, wie z. B. auch dermatologisch verträglichen Ölen, bei Raumtemperatur oder, wenn gewünscht, auch bei Temperaturen bis zu 60°C durchgeführt werden.

Die erfindungsgemäßen topischen Arzneimittel können dabei vollständig aus Naturstoffen oder naturidentischen Stoffen und ohne typische Konservierungsmittel wie p-Hydroxybenzoesäureester, Formaldehydabspalter, Isothiazoline etc. aufgebaut sein, wie die folgende Formulierung illustriert.

Phosphatidylcholin (1)	: 10,0 Gew.-%	30
Ethanol (2)	: 14,0 Gew.-%	
Harnstoff (3)	: 3,0 Gew.-%	
Dinatriumfumarat (4)	: 5,0 Gew.-%	
Wasser	: 68,0 Gew.-%	
Summe	<u>100,0 Gew.-%</u>	35

Dies hat den Vorteil, daß die erfindungsgemäßen topischen Arzneimittel vom dermatologischen Gesichtspunkt ganz besonders gut hautverträglich sind und eine Penetration von Konservierungsmitteln in die Haut vermieden wird.

Je nach Zusammensetzung haben die erfindungsgemäßen topischen Arzneimittel eine salbenartige, cremige oder milchige Konsistenz.

Die Anwendung der erfindungsgemäßen topischen Arzneimittel zur Behandlung der Psoriasis und verwandter Hautkrankheiten findet ein- bis viermal am Tage statt, wobei die Formulierungen entweder in Form einer dünnen Schicht auf die erkrankten Hautstellen aufgetragen werden oder z. B. auch auf die Haut gesprüht werden.

Die Herstellung und Zusammensetzung der erfindungsgemäßen topischen Arzneimittel wird in den folgenden Beispielen illustriert. Das in den Beispielen verwendete Phosphatidylcholin ist ca. 90%ig angereichert, stammt aus der Sojabohne und ist im Handel unter dem Namen Phospholipon 90 erhältlich. Ähnliche Produkte sind auch unter anderen Namen, z. B. Lipoid S 100, Epikuron 200, Sternlipid PC-90, käuflich. Selbstverständlich lassen sich auch niedrig konzentriertere Produkte einsetzen, wenn sie mit den übrigen Komponenten kompatibel sind und wenn ihre Zusammensetzung den Ansprüchen der erfindungsgemäßen topischen Arzneimittel entspricht.

Die den Komponenten nachgestellten eingeklammerten Zahlen von (1) bis (4) entsprechen der in der Beschreibung angegebenen Klassifizierung der Hauptkomponenten der erfindungsgemäßen Hautbehandlungsmittel: (1) für Bilayerquelle, (2) für Alkohol, (3) für Stabilisator, (4) für Fumarsäure oder deren Derivate. (5) steht für Formulierungshilfsstoffe.

Beispiel 1, liposomale Emulsion

5	Phosphatidylcholin (90%) (1)	: 10,0 Gew.-%
	Miglyol 818 (5)	: 10,0 Gew.-%
	Vitamin-E-acetat (5)	: 0,2 Gew.-%
	Ethanol (96%ig) (2)	: 16,0 Gew.-%
	werden 15 min mit einem Ultraturrax gemischt und nachfolgend	
10	Stearinsäure-Natrium (5)	: 0,5 Gew.-%
	eingearbeitet. In die Mischung wird eine wäßrige Lösung aus	
	Wasser	: 49,3 Gew.-%
	Harnstoff (3)	: 10,0 Gew.-%
15	Fumarsäure-mono-Kaliumsalz (4)	: <u>4,0 Gew.-%</u>
	langsam (15 min) unter Rühren eingetropft, wobei sich eine milchige Formulierung bildet.	
		100,0 Gew.-%

20 Die Formulierung kann zum Beispiel durch Zusatz von Xanthan gum auf die gewünschte Konsistenz gebracht werden.

Beispiel 2, Lotion

25	Phosphatidylcholin (90%) (1)	: 10,0 Gew.-%
	Ethanol (96%ig) (2)	: 16,0 Gew.-%
	Wasser, entmineralisiert	: 32,0 Gew.-%
	werden 10 min intensiv gemischt und nachfolgend eine wäßrige Lösung aus	
30	Wasser, entmineralisiert	: 33,9 Gew.-%
	Harnstoff (3)	: 3,0 Gew.-%
	Fumarsäure (4)	: 3,0 Gew.-%
	Natriumhydroxid	: <u>2,1 Gew.-%</u>
35	unter intensivem Mischen (10 min) hinzugefügt, wobei sich eine milchige Formulierung bildet.	
		100,0 Gew.-%

Beispiel 3, Lotion

40	Phosphatidylcholin (90%) (1)	: 10,0 Gew.-%
	Glycerin (2)	: 6,0 Gew.-%
	Wasser, entmineralisiert	: 32,0 Gew.-%
	werden 10 min intensiv gemischt und nachfolgend eine wäßrige Lösung aus	
45	Wasser, entmineralisiert	: 33,8 Gew.-%
	Harnstoff (3)	: 3,0 Gew.-%
	Fumarsäure (4)	: 9,0 Gew.-%
50	Natriumhydroxid	: <u>6,2 Gew.-%</u>
	unter intensivem Mischen (10 min) hinzugefügt, wobei sich eine milchige Formulierung bildet.	
		100,0 Gew.-%

Beispiel 4, Lotion

55	Phosphatidylcholin (90%) (1)	: 5,0 Gew.-%
	1,3-Butylenglykol (2)	: 10,0 Gew.-%
	Wasser, entmineralisiert	: 46,1 Gew.-%
60	werden 10 min intensiv gemischt und nachfolgend eine wäßrige Lösung aus	
	Wasser, entmineralisiert	: 33,9 Gew.-%
	Harnstoff (3)	: 3,0 Gew.-%
65	Natriummonoethylfumarat (4)	: <u>2,0 Gew.-%</u>
	unter intensivem Mischen (10 min) hinzugefügt, wobei sich eine milchige Formulierung bildet.	
		100,0 Gew.-%

Beispiel 5, Lotion

Phosphatidylcholin (90%) (1)	: 10,0 Gew.-%	
Ethanol (96%ig) (2)	: 8,0 Gew.-%	
Wasser, entmineralisiert	: 39,5 Gew.-%	5
werden 10 min intensiv gemischt und nachfolgend eine wäßrige Lösung aus		
Wasser, entmineralisiert	: 33,9 Gew.-%	
Harnstoff (3)	: 3,0 Gew.-%	10
Fumarsäure (4)	: 3,0 Gew.-%	
Natriumhydroxid	: 2,1 Gew.-%	
Phenonip (5)	: <u>0,5 Gew.-%</u>	
unter intensivem Mischen (10 min) hinzugefügt, wobei sich eine milchige Formulierung bildet.		
	100,0 Gew.-%	15

Patentansprüche

1. Topisches Arzneimittel zur äußerlichen Behandlung von Hautkrankheiten, insbesondere von Psoriasis, auf der Grundlage von Fumarsäure oder -derivaten sowie gegebenenfalls üblichen pharmazeutischen Hilfsstoffen, **dadurch gekennzeichnet**, daß es
- 1) einen Gehalt von 0,1 bis 20 Gew.-% liposomalen Struktursystem aufweist, wobei der Strukturbildner für das liposomale System aus der Gruppe Phospholipid, Sphingolipid oder einem Gemisch dieser Stoffe besteht, und
 - 2) 0,1 bis 20 Gew.-% Alkohol,
 - 3) 0,1 bis 10 Gew.-% Stabilisator,
 - 4) 0,1 bis 10 Gew.-% Fumarsäure oder -derivat
- enthält.
2. Mittel nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß es folgende Bestandteile enthält:
- 1) 1 bis 10 Gew.-% Phosphatidylcholin,
 - 2) 5 bis 16 Gew.-% Alkohol,
 - 3) 1 bis 5 Gew.-% Stabilisator,
 - 4) 1 bis 5 Gew.-% Fumarsäure oder -derivat.
3. Mittel nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, daß der Alkohol 2) ausgewählt ist aus der Gruppe Ethanol, Propanol, Isopropanol, 1,2-Propylenglykol, 1,3-Butylenglykol, Glycerin oder eine Mischung davon darstellt, daß der Stabilisator 3) Harnstoff ist und der Fumarsäurewirkstoff 4) ein Alkalisalz der Fumarsäure, vorzugsweise Dinatrium- oder Dikaliumfumarat, ein Fumarsäuremono- oder -diester, vorzugsweise Fumarsäuremonoethyl- oder -diethylester ist.

– Leerseite –