



(12) Ausschließungspatent

Erteilt gemäß § 17 Absatz 1 Patentgesetz

(19) DD (11) 223 359 A5

4(51) A 61 K 47/00
A 61 K 31/535
A 61 K 9/06

AMT FÜR ERFINDUNGS- UND PATENTWESEN

In der vom Anmelder eingereichten Fassung veröffentlicht

(21)	AP A 61 K / 263 301 6	(22)	23.05.84	(44)	12.06.85
(31)	93153/1983	(32)	26.05.83	(33)	JP
	56923/1984		23.03.84		

(71) siehe (73)
(72) Yamada, Masayuki; Uda, Yoshiaki, JP
(73) Takeda Chemical Industries LTD, Osaka 541, JP

(54) Verfahren zur Herstellung eines perkutanen pharmazeutischen Präparates

(57) Die Erfindung betrifft die Herstellung eines pharmazeutischen Präparates zur äußerlichen Anwendung. Ziel der Erfindung ist die Bereitstellung eines neuen Präparates mit wesentlich verbesserter perkutaner Absorption. Entsprechend der Erfindungsaufgabe, ein Verfahren zur Herstellung eines solchen Präparates zu entwickeln, wird N-Äthoxycarbonyl-3-morpholinosydnonimin (Molsidomin) und ein Absorptionspromotor aus der Gruppe der aliphatischen Monocarbonsäure mit 5–30 C-Atomen, der aliphatischen Monoalkohole mit 10–22 C-Atomen, der aliphatischen Monoamide mit 8–18 C-Atomen und der aliphatischen Monoamine mit 10–16 C-Atomen compoundiert. Es ergibt sich eine hohe Blutkonzentration an Molsidomin über einen langen Zeitraum hinweg, wenn es auf die menschliche Haut aufgebracht wird.

Berlin, den 18. 12. 84

63 998 12/37

Verfahren zur Herstellung eines perkutanen pharmazeutischen Präparates

Anwendungsgebiet der Erfindung

Die vorliegende Erfindung betrifft die Herstellung eines Arzneimittels bzw. eines Medikaments zur perkutanen Absorption, das N-Äthoxycarbonyl-3-morpholinosydnonimin enthält, das unter der Gattungsbezeichnung "Molsidomin" bekannt ist.

Insbesondere betrifft die vorliegende Erfindung die Herstellung eines perkutanen pharmazeutischen Präparates zur äußerlichen Anwendung, das vorgesehen ist, die Absorption von Molsidomin durch die Haut an einer gewünschten Anwendungsstelle zu ermöglichen, so daß keine perorale oder parenterale Verabreichung des Wirkstoffes nötig ist, um damit die langfristige Erhaltung der pharmakologischen Wirkung des Molsidomins zu ermöglichen.

Bekannte technische Lösungen

Molsidomin ist eine bekannte Verbindung mit wenig Nebenwirkungen und ausgezeichneter vasodilatatorischer Wirkung, es wurde bisher als therapeutisches Mittel bei Koronarinsuffizienz durch Bluthochdruck verursachten Herzleiden, Myocardinfarkten, Angina pectoris u. dgl. verwendet.

Bei der Behandlung dieser Krankheiten ist anzustreben, daß Molsidomin so verabreicht wird, daß es langfristig und in einer solchen Menge absorbiert wird, daß seine Blutkonzen-

tration ständig höher bleibt als seine wirksame Konzentration und geringer als die kritische Konzentration, welche zum Einsetzen von Nebenwirkungen führt. Um diesen Anforderungen zu entsprechen, wurde z. B. vorgeschlagen und auch in der Praxis durchgeführt, das Medikament für die perorale Verabreichung in Form von speziell beschichteten Granulaten oder Perlen zu formulieren; diese und andere Maßnahmen haben sich jedoch als nicht voll zufriedenstellend erwiesen, insbesondere, was die Wirkungsdauer anbelangt.

Auf Grund dieser Situation wurden von der Anmelderin Untersuchungen angestellt, um Molsidomin durch die Haut zu absorbieren und damit seine pharmakologische Wirkung langfristig aufrechtzuerhalten und gleichzeitig etwaige nachteilige Nebenwirkungen zu verhindern oder abzuschwächen. Von Natur aus werden manche Arzneimittel bzw. Medikamente bereitwillig durch die Haut absorbiert, während andere im wesentlichen nicht durch die Haut absorbiert werden. Wenn Molsidomin allein perkutan verabreicht wird, wird es nicht gut absorbiert, es kann bei dieser Verabreichungsweise keine wirksame Konzentration im Blut erreichen. Es hat sich herausgestellt, daß es nicht einfach ist, eine perkutane Absorption des Molsidomins zu erreichen. Es wurden umfangreiche Untersuchungen mit diesem Ziel angestellt; bisher konnten jedoch keine wirksamen Promotoren für die perkutane Absorption des Molsidomins gefunden werden.

Bei der perkutanen Absorption von Arzneimitteln bzw. Medikamenten wirkt die Hornschicht der Haut generell als Sperrschicht gegen das Eindringen von Medikamenten; bei einem

Arzneimittel bzw. Medikament, das kaum von der Haut absorbiert wird, ist es wichtig, ein Mittel zu finden, um die Durchlässigkeit der Hornhautschicht für das Medikament zu fördern. Zu diesem Zweck kann ein Absorptionspromotor herangezogen werden, der die hornige Schicht der Haut weich und durchlässig macht, der die Haarfollikel ausdehnt oder die Oberflächenbeschaffenheit der Haut verändert, Aber selbst dann, wenn die Eigenschaften der hornigen Schicht verbessert werden, bedeutet dies nicht, daß alle Arten von Arzneimitteln von der Haut perkutan absorbiert werden. Die perkutane Absorbierbarkeit von Arzneimitteln bzw. Medikamenten hängt in hohem Maße von deren physiko-chemischen Eigenschaften und den Grundstoffen ab, die für die pharmazeutischen Präparate verwendet werden, und verändert sich im Ausmaß dieser Abhängigkeit. Es ist daher eine anerkannte Tatsache, daß es keinen Absorptionspromotor gibt, der die perkutane Absorption aller Arten von Arzneimitteln bzw. Medikamenten gewährleistet. (Iyakuhin Kaihatsu Kiso Koza IX, Seizai Sekkei-Ho (Lectures on Fundamentals of Drug Development IX, Drug Design) (1), S. 95 - 107, veröffentlicht von Chizin Shokan in Japan). Dies bedeutet, daß für jedes einzelne Medikament bzw. Arzneimittel ein individueller Absorptionspromotor gefunden werden muß.

Im Falle des vasodilatorischen Arzneimittels Molsidomin waren die Erfinder bemüht, seine perkutane Absorption durch Zugabe einer Reihe von Verbindungen zu fördern, die dafür bekannt sind, die hornige Schicht anzufeuchten, wie z. B. Sorbitol, Glycerin, Propylenglykol u. dgl., sowie Verbindungen, die dafür bekannt sind, die hornige Schicht aufzuweichen, wie z. B. Salicylsäure, Methylsalicylat u. dgl.; keine dieser Verbindungen erwies sich jedoch als besonders wirksam. Die Anmelderin

unternahm daher eine systematische Klassifikation von Verbindungen, die zur perkutanen Absorption von Molsidomin beitragen könnten und stellte eine Reihe von Versuchen mit diesem Ziel an. Als Ergebnis dieser Versuche wurde gefunden, daß bestimmte aliphatische Verbindungen die perkutane Absorption des Molsidomins deutlich fördern und das Vorhandensein des Arzneimittels im Blut in einer Konzentration ermöglichen, die für die Entwicklung seiner pharmakologischen Wirkung über einen anhaltenden Zeitraum erforderlich ist. Diese Erkenntnis führte zu weiteren Untersuchungen, die schließlich zur vorliegenden Erfindung führten.

Ziel der Erfindung

Es ist Ziel der Erfindung, ein neues Präparat mit wesentlich verbesserter perkutaner Absorption zur Verfügung zu stellen.

Wesen der Erfindung

Der Erfindung liegt die Aufgabe zugrunde, ein Verfahren zur Herstellung eines perkutanen pharmazeutischen Präparates zu entwickeln. Erfindungsgemäß hergestellt wird ein perkutanes pharmazeutisches Präparat zur äußerlichen Anwendung, das N-Äthoxycarbonyl-3-morpholinosydnonimin und wenigstens einen Absorptionspromotor aus der Gruppe der aliphatischen Monocarbonsäuren mit 5 bis 30 C-Atomen, der aliphatischen einwertigen Alkohole mit 10 - 22 C-Atomen, der aliphatischen Monoamide mit 8 - 18 C-Atomen und der aliphatischen Monoamine mit 10 - 16 C-Atomen enthält, und ein Verfahren zu seiner Herstellung.

Die aliphatischen Monocarbonsäuren mit 5 - 30 C-Atomen schließen gesättigte, ungesättigte, geradkettige und verzweigte Fettsäuren ein. Zu den gesättigten Fettsäuren gehören jene mit 5 - 30 C-Atomen wie z. B. Valeriansäure, Isovaleriansäure, Capronsäure, Onanthsäure, Caprylsäure, Pelargonsäure, Caprinsäure, Laurinsäure, Myristinsäure, Palmitinsäure, Margarinsäure, Stearinsäure, Arachinsäure, Behensäure, Lignocersäure, Cerotinsäure, Montansäure, Melissinsäure oder dgl. Bevorzugt werden Säuren von Caprylsäure mit 8 C-Atomen bis hinauf zur Behensäure mit 22 C-Atomen. Die ungesättigten Fettsäuren umfassen solche olefinische Säuren wie Octensäure mit 8 C-Atomen bis hinauf zur Arachidonsäure mit 20 C-Atomen, wobei Lauroelinsäure mit 12 C-Atomen bis Arachidonsäure mit 20 C-Atomen bevorzugt sind. Die aliphatischen Monoalkohole mit 10 bis 22 C-Atomen können gesättigt oder ungesättigt sein. Die gesättigten Alkohole reichen vom Caprylalkohol mit 10 C-Atomen bis zum Behenylalkohol mit 22 C-Atomen, wobei Alkohole vom Laurylalkohol mit 12 C-Atomen bis zum Stearylalkohol mit 18 C-Atomen bevorzugt werden. Die ungesättigten Alkohole umfassen solche olefinische Monoalkohole wie Decenol mit 10 C-Atomen bis hinauf zum Docosenylalkohol mit 22 C-Atomen, wobei Alkohole mit 12 bis 18 C-Atomen bevorzugt werden. Die aliphatischen Monoamide mit 8 bis 18 C-Atomen können gesättigt oder ungesättigt sein. Die gesättigten Amide umfassen Octylamid mit 8 C-Atomen bis hinauf zum Stearylamid mit 18 C-Atomen, wobei Amide vom Laurylamid mit 12 C-Atomen bis zum Myristylamid mit 14 C-Atomen bevorzugt werden. Die ungesättigten Amide umfassen solche olefinische Monoamide wie Octensäureamid mit 8 C-Atomen bis hinauf zum Oleinsäureamid mit 18 C-Atomen, wobei Amide mit 12 bis 14

C-Atomen können gesättigt oder ungesättigt sein. Die gesättigten Amine umfassen Decylamin mit 10 C-Atomen bis hinauf zum Hexadecylamin mit 16 C-Atomen, wobei Decylamin mit 10 C-Atomen bis hinauf zum Dodecylamin mit 12 C-Atomen bevorzugt werden. Die ungesättigten Amine umfassen solche olefinische Amine wie Decenylamin mit 10 C-Atomen bis hinauf zum Hexadecylamin mit 16 C-Atomen, wobei Amine mit 10 bis 12 C-Atomen bevorzugt werden.

Die vorstehend erwähnten Absorptionspromotoren können allein oder in Kombination verwendet werden. Erfindungsgemäß wird (werden) ein solche(r) Absorptionspromotor(en) wirksam in einem Mengenverhältnis von wenigstens 1/100 Gew.-Teil zu 1 Gew.-Teil Molsidomin und vorzugsweise in einem Mengenverhältnis von wenigstens 1/10 Gew.-Teil. Obgleich das Mengenverhältnis solcher Absorptionspromotoren im gesamten pharmazeutischen Präparat nicht allgemein festgelegt werden kann, beträgt es vorzugsweise nicht weniger als 0.1 Gew.-%, besonders bevorzugt 1 - 40 Gew.-%. Der Mengenanteil an Molsidomin im erfindungsgemäßen pharmazeutischen Präparat beträgt im allgemeinen 0.1 - 40 Gew.-%, bevorzugt 1 - 30 Gew.-%, und 5 - 100 mg pro Dosierungseinheit.

Das perkutane pharmazeutische Präparat kann durch Versetzen oder Mischen mit einem Absorptionspromotor hergestellt werden.

Außer dem Absorptionspromotor kann das erfindungsgemäße pharmazeutische Präparat auch mit einem Basisbestandteil wie jedem beliebigen Alkohol wie Benzylalkohol, Propylenglykol,

einer Sorbitollösung, Glycerin, Polyäthylenglykol oder dgl., pflanzlichen Ölen und Fetten wie Olivenöl, Safloröl, Baumwollsaamenöl oder dgl., tierischen Ölen und Fetten wie Squalen, Squalan, Lanolin oder dgl., Paraffinen wie flüssigem Paraffin, Vaseline oder dgl., höheren Fettsäureestern wie Isopropylmyristat, Isopropylpalmitat, Diäthylsebacat, Glycerinester wie Monoacetin, Diacetin, Capryltriglycerid, Caprintriglycerid und/oder Äthylcellosolve, Methylcellusolve u. dgl., in geeigneten Mengenverhältnissen versetzt werden, obgleich der bevorzugte Mengenanteil eines solchen Basisbestandteils im allgemeinen 10 - 95 Gew.-% beträgt.

Außer dem Absorptionspromotor und dem vorstehend erwähnten Basisbestandteil kann das erfindungsgemäße pharmazeutische Präparat einen Bestandteil zur Steuerung der perkutanen Absorption von Molsidomin enthalten, um dadurch eine langanhaltende Blutkonzentration zu gewährleisten, wie z. B. festes Paraffin, Bienenwachs, Carnaubawachs, hydriertes Rizinusöl, Lanolin, Polyäthylenglykol (z. B. PEC 400, 1500, 4000), Walrat, Glycerylmonostearat, Cholesterin, Carbopol, Carboxymethylcellulose, Carboxyäthylcellulose, Silikonharz, u. dgl., in geeigneten Mengenverhältnissen, obgleich das bevorzugte Mengenverhältnis eines solchen steuernden Bestandteils im allgemeinen 10 - 95 Gew.-% beträgt.

Gemäß der Erfindung kann eine pharmazeutische Zusammensetzung zur perkutanen Absorption, welche die vorstehend erwähnten Bestandteile enthält, auf die Oberfläche des menschlichen Körpers entweder so, wie es ist, oder in eine der hydrophilen, öligen und Emulsions-Formulierungen übergeführt

aufgebracht werden, wie sie in der Japanischen Pharmakopöe angeführt sind. Eine weitere Möglichkeit besteht darin, die pharmazeutische Zusammensetzung an einem geeigneten Trägermaterial zu absorbieren oder abzulagern und auf die Haut in Anwendungsformen wie Klebeband-Folien, -Flecken oder dgl. aufzubringen.

Als Trägermaterial der vorstehend erwähnten Art sind z. B. Hochpolymerfilme wie Polyäthylen, Polypropylen, Polyvinylchlorid, Polyäthylenterephthalat, Polytetrafluoräthylen-celluloseacetat, Cellulosenitrat, Polyacrylnitril, Äthylen-Vinylalkohol-Copolymer und Polydimethylsiloxan, Gewebe, Faserservliese bzw. Vliesstoffe z. B. aus Polyamid, Polyester, Polypropylen, Polyäthylen, Papier u. dgl. zu nennen. Wenn die Zusammensetzung in Form eines Klebebandes, einer -Folie oder eines -Fleckes verwendet wird, kann das Haftmittel aus Materialien wie Polyalkylvinyläther, Polyalkylacrylat, Polyisobutylen, Naturgummi, synthetischem Gummi und anderen Arten ausgewählt werden. Um einen geeigneten Grad der Plastizität und Haftfähigkeit zu erzielen, kann ein tierisches oder pflanzliches Öl, Vaseline, Lanolin oder dgl. zugegeben werden, und/oder als Antieruptionsbestandteil ein Antihistamin wie Diphenhydramin oder dgl. zugefügt werden.

Wie vorstehend schon im einzelnen erläutert, ist das erfindungsgemäße pharmazeutische Präparat für die perkutane Absorption dadurch gekennzeichnet, daß nach einfachem Auftragen auf die menschliche Haut seine pharmakologische Wirkung langfristig anhält und die Nebenwirkungen abgeschwächt sind. Die Erfindung wird anhand der nachstehenden, keineswegs

einschränkenden Beispiele näher erläutert.

Beispiel 1

Die in Tabelle 1 angeführten Bestandteile wurden vermischt und gelöst, um die Beschichtungsproben A bis D herzustellen.

Fünf männliche Ratten des Stammes SD-JCL mit einem durchschnittlichen Körpergewicht von 250 g wurden mit Pentobarbital anästhesiert, die Bauchhaare wurden mit einem elektrischen Haarschneideapparat geschnitten ($20 \text{ cm}^2 : 5 \times 4 \text{ cm}$). Auf den ausgeschnittenen Bereich wurden die Beschichtungsproben A bis D aufgebracht. Nach 1, 2, 4 und 6 Stunden nach dem Auftragen (bis zu 8 Stunden für die Auswertung der Langzeitwirkung) wurden 0,5 ml venöses Blut von der Schwanzader jeder der Ratten entnommen und es wurde die Plasmakonzentration an Molsidomin nach folgendem Verfahren bestimmt.

Bestimmung der Plasmakonzentration an Molsidomin

Die venöse Blutprobe wurde zentrifugiert und das Plasma wurde abgetrennt. Eine Teilmenge von 0,2 ml Plasma wurde mit 1 ml Wasser und 5 ml Chloroform extrahiert, aus 4 ml der Chloroformschicht wurde das Chloroform abgedampft. Der Rückstand wurde in 0,2 ml eines Gemisches aus 0,05 M Natriumacetat, Acetonitril und Tetrahydrofuran (70 : 30 : 0,2 v/v) gelöst und 50 μl der Lösung wurden der Flüssigkeitschromatographie unterworfen. Die Kolonne war mit u-Bondapak C₁₈ (Handelsbezeichnung) gefüllt.

Bewertung der perkutanen Absorption

Die perkutane Absorptionscharakteristik von Molsidomin wurde als AUC_0^6 ausgedrückt, das bedeutet den Bereich unter der Plasmakonzentrationszeitkurve bis zu 6 Stunden nach der Verabreichung. Die Lanzeitwirkung von Molsidomin wurde bewertet, indem die Anzahl von Stunden geprüft wurde, während welcher die Konzentration an Molsidomin im Plasma der Ratten auf einem Wert von nicht weniger als 1 $\mu\text{g/ml}$ blieb. Die Ergebnisse sind in Tabelle 1 angeführt.

Tabelle 1

Probenkode		A	B	C	D
Bestandteil (mg)	Molsidomin	10	10	10	10
	Ölsäure	20			
	Isopropylmyristat			40	
	Isopropylpalmitat				40
	Propylenglycol	170	190	150	150
Ergebnisse d. perkutanen Ab- sorption	AUC_0^6 -Wert ($\mu\text{g.h/ml}$)	40.3	2.5	0	0
	Zeitraum, während welchem die Plasmakonzentration auf nicht weniger als 1 $\mu\text{g/ml/h}$ gehalten wird	4	0	0	0

Aus Tabelle 1 ist ersichtlich, daß der AUC_0^6 -Wert von 40,3 $\mu\text{g/h/ml}$ bei Probe A gemäß der Erfindung 15,9 mal höher war als der AUC_0^6 -Wert von 2,5 $\mu\text{g/h/ml}$ bei Probe B, die keinen Absorptionspromotor enthielt. Auch bezüglich der Zeitdauer der wirksamen Plasmakonzentration war Probe A Probe B weit überlegen.

Im Falle der Proben C und D, bei welchen Isopropylmyristat bzw. Isopropylpalmitat anstelle der in Probe A eingesetzten Ölsäure verwendet wurde, war kein Molsidomin im Plasma der Ratten feststellbar. Es wurde daher gefunden, daß selbst höhere Fettsäuren die perkutane Absorption von Molsidomin nicht fördern, wenn sie in Form von Estern eingesetzt werden.

Bezugsbeispiel 1

In einem Gemisch aus 20 mg Laurinsäure, die ein erfindungsgemäßer Absorptionspromotor ist, und 177 mg Propylenglycol wurden 3 mg Clonidin gelöst, um eine Beschichtungsprobe herzustellen. Unter Verwendung dieser Probe wurde ein perkutane Absorptionstest nach Beispiel 1 durchgeführt. Die Konzentration an Clonidin im Plasma wurde nach folgendem Verfahren bestimmt.

Das venöse Blut wurde zentrifugiert und das Plasma wurde abgetrennt. Eine Teilmenge von 0,2 ml Plasma wurde mit 1 ml 0,01 N NaOH und 5 ml Chloroform extrahiert, dann wurde aus 4 ml der Chloroformschicht das Chloroform abgedampft. Der Rückstand wurde in 0,2 ml eines Gemisches aus 0,05 M Natriumacetat, Acetonitril und Tetrahydrofuran (70 : 30 : 0,2, v/v) gelöst, 50 μl dieser Lösung wurden der Flüssig-

keitschromatographie unterworfen, um die Clonidinkonzentration zu bestimmen. Es wurde eine Säule von μ -Bondapak C₁₈ verwendet. Die Bewertung wurde auf die in Beispiel 1 beschriebene Weise vorgenommen. Es wurde gefunden, daß kein Clonidin im Blut feststellbar war, was bedeutet, daß Laurinsäure, die ein erfindungsgemäßer Absorptionspromotor ist, im Falle von Clonidin nicht wirkt. Ähnliche Versuche wurden mit Ölsäure, Laurylalkohol, Oleinamid und Laurylamin vorgenommen, sie alle waren im Fall von Clonidin so unwirksam wie Laurinsäure.

Beispiel 2

In einer Mischung von 30 mg Laurinsäure, die ein erfindungsgemäßer perkutaner Absorptionspromotor ist, und 160 mg Propylenglycol 160 wurden 10 mg Molsidomin gelöst, um eine Beschichtungsprobe herzustellen. Der perkutane Absorptionsversuch bei Ratten, die Bestimmung der Blutkonzentration an Molsidomin und die Bewertung der perkutanen Absorptionscharakteristik wurden wie in Beispiel 2 beschrieben, vorgenommen. Der AUC_0^6 -Wert der vorstehend beschriebenen Probe betrug 35.0 $\mu\text{g/h/ml}$, was 14 mal so hoch war wie der AUC_0^6 -Wert der Probe B in Beispiel 1, woraus hervorgeht, daß die Probe gemäß Beispiel eine stark erhöhte perkutane Absorption bewirkt. Außerdem hielt die perkutane Absorptionswirkung der oben angeführten Zusammensetzung 5 Stunden lang an.

Beispiel 3

In einem Gemisch aus 20 mg Laurylalkohol, der ein erfindungs-

gemäßiger Promotor für die perkutane Absorption ist, und 170 mg Polyäthylenglykol 400 wurden 10 mg Molsidomin gelöst, um eine Beschichtungsprobe herzustellen. Der perkutane Absorptionsversuch an Ratten, die Bestimmung der Konzentration an Molsidomin im Blut und die Auswertung der perkutanen Absorptionscharakteristik wurden wie in Beispiel 1 beschrieben vorgenommen. Der AUC_0^6 -Wert von 31.3 $\mu\text{g/h/ml}$ für dieses Präparat war 12,5 mal höher als der AUC_0^6 -Wert für Probe B in Beispiel 1, was auf eine wesentlich erhöhte perkutane Absorption deutet. Die perkutane Absorptionswirkung dieses Präparates hielt 5 Stunden lang an.

Beispiel 4

20 mg Molsidomin wurden in einem Gemisch aus 40 mg Ölsäure, die ein erfindungsgemäßer Promotor für die perkutane Absorption ist und 340 mg Lanolin unter Erwärmung (60°) gelöst, die Lösung wurde allmählich gekühlt, um eine Beschichtungsprobe zu erhalten. Der perkutane Absorptionsversuch bei Ratten, die Bestimmung der Blutkonzentration an Molsidomin und die Bewertung der perkutanen Absorptionscharakteristik wurde wie in Beispiel 1 beschrieben vorgenommen. Der AUC_0^6 -Wert betrug 20.0 $\mu\text{g/h/ml}$ für das vorstehend beschriebene Präparat und war damit 8 mal so hoch wie der AUC_0^6 -Wert für Probe B in Beispiel 1, was eine stark erhöhte Absorption bedeutet. Außerdem hielt die perkutane Absorptionswirkung der Präparates mehr als 8 Stunden lang an.

Beispiel 5

20 mg Molsidomin wurden in einem Gemisch aus 40 mg Ölsäure, die ein erfindungsgemäßer Promotor für die perkutane Absorption ist und 340 mg Polyäthylenglykol 1500 unter Erwärmen gelöst. Die Lösung wurde allmählich abgekühlt, um eine Beschichtungsprobe zu erhalten. Die perkutane Absorptions-

prüfung bei Ratten, die Bestimmung der Blutkonzentration an Molsidomin und die Auswertung der perkutanen Absorptionscharakteristik wurden wie in Beispiel 1 beschrieben vorgenommen. Der AUC_0^6 -Wert von 22.8 $\mu\text{g/h/ml}$ für dieses Präparat war um 9,1 mal höher als der AUC_0^6 -Wert für Probe B, was eine bemerkenswert gesteigerte Absorption bedeutet. Außerdem hielt der perkutane Absorptionseffekt mehr als 8 Stunden lang an.

Beispiel 6

Die in der nachstehenden Tabelle 2 angeführten Bestandteile wurden vermischt und gelöst, um die Beschichtungsproben E bis U herzustellen; Blutkonzentration und anhaltende Wirkung wurden nach den in Beispiel 1 beschriebenen Methoden ausgewertet. Die Ergebnisse sind in Tabelle 2 angeführt.

Tabelle 2

	Probe		E	F	G
	Wirkstoff	Molsidomin	10	30	10
Bestand- teil (mg)	Absorptions- promotor	Valeriansäure	30		
		Stearinsäure		30	
		Ölsäure			0,2
		Ceratinsäure			
		Decensäure			
		Gadolinsäure			
		Decanol - 1			
		Laurylalkohol			
		Oleinalkohol			
		Cetylalkohol			
		Eicosanol			
		Octylamid			
		Ölamid			
		Palmitylamin			
		Decylamin			
		Laurylamin			
		Tridecylamin			
	pharmazeuti- sche Basis	Polyäthylenglykol 400			
		Polyäthylenglycol 1500			
		Polypropylenglycol	160		189,8
		Lanolin		240	
	AUC ₀ ⁶ - Wert (µg/h/ml)		18.7	32.4	12.6
perkutane Absorption	Zeitraum, während welchem die Plasmakonzentration auf nicht weniger als 1 µg/ml/h erhal- ten bleibt		3.5	> 8	3

H I J K L M N O P Q R S T U

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15
20	30	20	20	15	20	30	20	30	20	20	20	20	20	20
165	240	160	170	50	170	170	130	80	170	165	100	230	70	80
110														
10.9	22.1	26.5	30.4	26.3	15.7	25.6	19.0	36.8	18.1	8.9	17.3	20.4	15.9	
3	> 8	4	4	4	4	> 8	3.5	4	5	3	3.5	4	> 8	

Beispiel 7

Herstellung eines Fleckes

50 mg Molsidomin wurden einer gemischten Lösung von 20 mg Ölsäure und 1930 mg Propylenglycol zugegeben und vollständig gelöst, um eine pharmazeutische Zusammensetzung für die perkutane Absorption zu erhalten.

Ein Behälter mit den Abmessungen 5 cm x 6 cm und einer Öffnung auf einer Seite wurde durch Heißsiegeln einer mit Polyäthylen laminierten Aluminiumfolie als Unterlagenschicht und einem unter der Handelsbezeichnung Highpore 2200 von der Asahi Chemical Industry Co., Ltd. vertriebenen Polyäthylenfilm mit hoher Dichte als Geschwindigkeitsregelungsmembran für das Molsidomin in der Zusammensetzung hergestellt.

Eine Folie aus Vliesstoff bzw. Faservlies aus Polypropylen mit einer Dicke von 2 mm und den Abmessungen 5 x 4 cm wurde in den Behälter eingebracht, in welchen 2 g der oben angeführten Zusammensetzung gegossen wurden.

Der Behälter wurde an der Öffnung heißversiegelt und zurechtgeschnitten, der zurechtgeschnittene Abschnitt wurde mit einem Kleber von Acryltyp als druckempfindlichem Kontaktkleber beschichtet, dann wurden die beschichteten Abschnitte mit einem abziehbaren Schutzstreifen verbunden, um einen Flecken zu bilden.

Durch Auflegen des so hergestellten Fleckens auf eine Stel-

le an Brust, Unterleib oder Rücken eines Patienten kann eine bestimmte Menge Molsidomin durch die Haut absorbiert werden, um seine pharmakologische Wirkung langfristig aufrechtzuerhalten.

Beispiel 8

Herstellung eines Bandes

Ein Lösungsgemisch aus 100 mg Laurinsäure, 1000 mg Polyäthylenglycol 400 und 800 mg Propylenglycol wurde mit 100 mg Molsidomin versetzt. Das Gemisch wurde bei Raumtemperatur gerührt, um eine komplette pharmazeutische Zusammensetzung für die perkutane Absorption zu erhalten.

In 10 ml Chloroform wurden 6 g Äthylen-Vinylacetat-Copolymer gelöst, letzteres mit einem Gehalt von 28 Gew.-%, dazu wurden 2 g der 100 mg Molsidomin enthaltenden Lösung gegeben. Die Mischung wurde auf einen Polyäthylenfilm aufgestrichen, um nach dem Trocknen eine Schicht von 100 µm Dicke zu erhalten.

Nach dem Trocknen wurde die Oberfläche mit einem schützenden Abziehstreifen abgedeckt und auf die gewünschten Abmessungen zugeschnitten, um ein Band herzustellen.

Durch Auflegen des so hergestellten Bandes auf eine Stelle an Brust, Unterleib oder Rücken eines Patienten wird eine vorgegebene Molsidomin-Menge durch die Haut absorbiert, um seine pharmakologische Wirkung aufrechtzuerhalten.

Beispiel 9

Herstellung eines Fleckes

Eine Mischung aus 200 mg Ölsäure, 600 mg Propylenglycol, 500 mg Polyäthylenglycol 1500 und 600 mg Monoacetin wurde mit 100 mg Molsidomin versetzt. Das Gemisch wurde erwärmt, um eine Lösung zu erhalten.

Ein Behälter mit den Abmessungen 5 x 6 cm wurde durch Heißsiegeln eines mit Aluminiumfolie als Unterlagsschicht laminierten Polypropylenfilmes und eines unter dem Handelsnamen Duragard 2400^R von der Firma Polyplastic Co. Ltd. vertriebenen Polypropylenfilmes hergestellt. In diesem Behälter wurden 2 g der vorstehend erwähnten Lösung eingegossen. Der Behälter wurde an der Öffnung heißversiegelt, um ein Fleckenpräparat ähnlich dem in Beispiel 7 beschriebenen zu erhalten. Auf dieses Fleckenpräparat wurde ein Kleber vom Acryltyp in einer Dicke von etwa 10 μ m aufgetragen und mit einem schützenden Abziehstreifen abgedeckt, um eine erfindungsgemäße Zusammensetzung zu formulieren.

Durch Aufbringen des so hergestellten Flecks auf eine Stelle an Brust, Unterleib oder Rücken eines Patienten wird eine vorgegebene Menge Molsidomin durch die Haut absorbiert, um zu gewährleisten, daß seine pharmakologische Wirkung langfristig aufrechterhalten bleibt.

Beispiel 10

Herstellung eines Fleckes

Eine Mischung aus 50 mg Laurinsäure, 200 mg Propylenglycol, 700 mg Polyäthylenglycol 400 und 850 mg Polyäthylenglycol 4000 wurde durch Erwärmen auf 90 °C geschmolzen, darin wurden 200 mg Molsidomin gelöst.

2 g dieser Lösung wurden auf ein Faservlies bzw. einen Vliesstoff aus Polypropylen mit den Abmessungen 5 x 4 cm aufgetragen, der auf einer Unterlagsschicht befestigt war. Die so hergestellte Zusammensetzung wurde zurechtgeschnitten, der zurechtgeschnittene Abschnitt wurde mit einem Kleber vom Acryltyp beschichtet, um ein Kontaktklebemittel zu erhalten, dann wurde der beschichtete Abschnitt mit einem schützenden Abziehstreifen bedeckt, um einen Flecken zu erhalten.

Erfindungsanspruch

1. Verfahren zur Herstellung eines perkutanen pharmazeutischen Präparates zur äußerlichen Anwendung, gekennzeichnet dadurch, daß N-Äthoxycarbonyl-3-morpholinosydnonimin mit wenigstens einem Absorptionspromotor aus der Gruppe der aliphatischen Monocarbonsäuren mit 5 - 30 C-Atomen, der aliphatischen Nonoalkohole mit 10 - 22 C-Atomen, der aliphatischen Monoamide mit 8 - 18 C-Atomen und der aliphatischen Monoamine mit 10 - 16 C-Atomen kompondiert wird.
2. Verfahren nach Punkt 1, gekennzeichnet dadurch, daß der Absorptionspromotor in einem Mengenverhältnis von mehr als 0,01 Gew.-% bezogen auf das N-Äthoxycarbonyl-3-morpholinosydnonimin kompondiert wird.
3. Verfahren nach Punkt 1, gekennzeichnet dadurch, daß N-Äthoxycarbonyl -3-morpholinosydnonimin und ein Absorptionspromotor in Mengenverhältnissen von 0.1 - 40 Gew.-% bzw. mehr als 0,1 Gew.-% bezogen auf das gesamte Präparat kompondiert werden.