



SCHWEIZERISCHE EIDGENOSSENSCHAFT
BUNDESAMT FÜR GEISTIGES EIGENTUM

Erfindungspatent für die Schweiz und Liechtenstein

Schweizerisch-liechtensteinischer Patentschutzvertrag vom 22. Dezember 1978

⑪ **CH 649 923 A5**

⑤① Int. Cl.⁴: **A 61 K 47/00**

// (A 61 K 47/00, 31:56)

⑫ **PATENTSCHRIFT A5**

②① Gesuchsnummer:	6355/81	⑦③ Inhaber:	Glaxo Group Limited, London W1Y (GB)
②② Anmeldungsdatum:	02.10.1981		
③③ Priorität(en):	06.10.1980 GB 8032111	⑦② Erfinder:	Busse, Michael Joseph, Harrow/Middx (GB) Lees, Kenneth Arthur, Northwood/Middx (GB)
②④ Patent erteilt:	28.06.1985		
④⑤ Patentschrift veröffentlicht:	28.06.1985	⑦④ Vertreter:	A. Braun, Braun, Héritier, Eschmann AG, Patentanwälte, Basel

⑤④ **Topisch verabreichbare pharmazeutische Zusammensetzungen, enthaltend anti-inflammatorische Steroide.**

⑤⑦ Es werden pharmazeutische Zusammensetzungen, wie Salben und Cremes, geschaffen durch Vermischen von anti-inflammatorischen Steroiden, welche bei topischer Anwendung aktiv sind, mit einer flüssigen, öligen Phase, enthaltend wenigstens ein Öl mit einer Viskosität von weniger als 10^{-5} m²/s, und worin das Steroid eine Löslichkeit von wenigstens 0,5 Gew.-% bei 25°C hat, wobei der Grad der Ungesättigtheit des Steroids in der flüssigen, öligen Phase der Zusammensetzung bei 25°C wenigstens 3 beträgt. Beispiele für verwendbare Steroide sind Betamethason-, Beclomethason- und Clobetasolderivate. Geeignete Öle umfassen Ester von mono- und dibasischen aliphatischen Säuren. Die Zusammensetzungen können weitere Öle enthalten, wie flüssiges Paraffin, und übliche Zusätze, welche bei der Herstellung von Salben und Cremes verwendet werden. Der lokale anti-inflammatorische Effekt der Steroide wird in solchen Formulierungen aufrechterhalten, jedoch werden die systemischen Nebenwirkungen abgebaut.

PATENTANSPRÜCHE

1. Pharmazeutische Zusammensetzung, umfassend ein anti-inflammatorisches Steroid, das bei topischer Anwendung aktiv ist, gelöst in einer flüssigen, öligen Phase, enthaltend wenigstens ein Öl mit einer Viskosität von weniger als $10^{-5} \text{ m}^2/\text{s}$, worin das Steroid eine Löslichkeit von wenigstens 0,5 Gew.-% bei 25 °C hat, wobei der Grad der Ungesättigtheit des Steroids in der flüssigen, öligen Phase der Zusammensetzung bei 25 °C wenigstens 3 ist.

2. Pharmazeutische Zusammensetzung gemäss Anspruch 1, worin das anti-inflammatorische Steroid ausgewählt ist aus Beclomethason-17,21-dipropionat, Betamethason-17-valerat, Betamethason-17,21-dipropionat, Clobetasol-17-propionat, Clobetasol-17-butytrat und Chlormethyl-17 α -acetoxy-9 α -fluor-11 β -hydroxy-16 β -methyl-3-oxoandrost-1,4-dien-17 β -carboxylat.

3. Pharmazeutische Zusammensetzung gemäss Anspruch 1 oder 2, worin die flüssige, ölige Phase wenigstens ein Öl, ausgewählt aus den Estern von mono- und dibasischen, aliphatischen Säuren enthält, wobei diese Ester 6 bis 18 Kohlenstoffatome haben.

4. Pharmazeutische Zusammensetzung gemäss Anspruch 3, worin die flüssige, ölige Phase wenigstens ein Öl, ausgewählt aus Butyl- und Isopropylestern von Adipin-, Laurin-, Palmitin- und Myristinsäuren, enthält.

5. Pharmazeutische Zusammensetzung gemäss Anspruch 4, worin die flüssige, ölige Phase Dibutyladipat enthält.

6. Pharmazeutische Zusammensetzung gemäss Anspruch 5, enthaltend Clobetasol-17-propionat.

7. Pharmazeutische Zusammensetzung gemäss Anspruch 5, enthaltend Betamethason-17-valerat.

8. Pharmazeutische Zusammensetzung gemäss Anspruch 5, enthaltend Beclomethason-17,21-dipropionat.

9. Pharmazeutische Zusammensetzung gemäss einem der vorhergehenden Ansprüche, worin die flüssige, ölige Phase weitere(s) Öl(e) enthält.

10. Pharmazeutische Zusammensetzung gemäss Anspruch 9, worin die flüssige, ölige Phase flüssiges Paraffin mit einer Viskosität von etwa $0,7 \cdot 10^{-5} \text{ m}^2/\text{s}$ enthält.

11. Pharmazeutische Zusammensetzung gemäss einem der vorhergehenden Ansprüche, worin der Grad der Ungesättigtheit des Steroids im Bereich von 3,0 bis 5,0 liegt.

12. Pharmazeutische Zusammensetzung gemäss einem der vorhergehenden Ansprüche, worin die Konzentration des Steroids von 0,02 bis 1,5 Gew.-% der Zusammensetzung beträgt.

13. Pharmazeutische Zusammensetzung gemäss einem der vorhergehenden Ansprüche in Form einer Salbe oder Creme.

14. Pharmazeutische Zusammensetzung gemäss Anspruch 13, enthaltend als zusätzliche Bestandteile Substanzen, ausgewählt aus festem Wachs, Emulgiermittel, Konservierungsmittel, Puffer und Stabilisatoren.

Die Erfindung betrifft neue pharmazeutische Zusammensetzungen, enthaltend anti-inflammatorische Steroide.

Anti-inflammatorische Steroide, wie Clobetasol-17-propionat, werden üblicherweise für die topische Anwendung in Lösung in verhältnismässig polaren Lösungsmitteln, wie Propylenglykol, formuliert, welches im Falle von Salben in weissem, weichem Paraffin dispergiert werden kann. Solche Formulierungen ermöglichen ein gewisses Eindringen des aktiven Steroids in die Haut, um einen topischen, anti-

inflammatorischen Effekt auszuüben. Es wird als besonders wichtig angesehen, dass das Steroid jedoch nicht so vollständig absorbiert wird, dass es eine systemische Wirkung ausüben kann, welche leicht zu den verschiedenen unerwünschten Nebenwirkungen, wie Cortisolabnahme oder -aufhebung, führen könnte, welche bei anti-inflammatorischen Steroiden beobachtet werden.

Die Verwendung von Isopropyl- und Butyladipaten sowie von Äthyllactat und Äthanol als Träger für die topische Formulierung von Triamcinolonacetonid und dessen Dicumarylester wird in einem Artikel von Altmeyer und Zaun in Arch. Derm. Forsch. 1974, 248, 387–390, beschrieben. Die Wirkungen dieser Träger auf die vasokonstriktorisches Eigenschaften der Verbindungen werden diskutiert und es wird geschlossen, dass die Basis, in der ein Corticosteroid verabreicht wird, in hohem Masse seine Durchdringungsgeschwindigkeit, Stärke und Dauer der topischen, anti-inflammatorischen Aktivität bestimmt. Es ist jedoch keine Diskussion über die möglichen Gefahren von erhöhtem Eindringen bei erhöhter systemischer Absorption vorhanden. So weit dies bestimmt werden konnte, waren die Lösungen des betreffenden Triamcinolonacetonids gesättigt oder sogar übersättigt, was, wie vermutet wird, dazu beigetragen haben würde, die Freisetzung des Steroids in die wässrigen Körperflüssigkeiten zu maximieren.

Es wurde nun gefunden, dass die durch anti-inflammatorische Steroide bei topischer Verabreichung erzeugten systemischen Nebenwirkungen bedeutend herabgesetzt werden können, wenn diese in Lösung in gewissen Ölen angewandt werden, vorausgesetzt, dass der Grad der Unsättigung des Steroids in dem Öl verhältnismässig hoch ist, dass jedoch der lokale anti-inflammatorische Effekt und die klinische Wirksamkeit der Steroide nicht entsprechend reduziert werden. Infolgedessen ist es möglich, etwa dieselbe Menge des Steroids anzuwenden, um denselben lokalen anti-inflammatorischen Effekt zu erzielen, jedoch demgemäss die unerwünschten systemischen Wirkungen zu vermindern.

Die erfindungsgemässen Formulierungen umfassen ein anti-inflammatorisches Steroid, das in einer flüssigen, öligen Phase, wie weiter unten definiert, gelöst ist. Es wurde festgestellt, dass die Menge der flüssigen, öligen Phase in Bezug auf die Menge des Steroids und die Löslichkeit des Steroids in der flüssigen, öligen Phase besonders wichtig sind: die Lösung des Steroids in der flüssigen, öligen Phase der Zusammensetzung soll nicht mehr als ein Drittel gesättigt bei 25 °C sein, d.h. einen Grad von Ungesättigtheit bei 25 °C von mindestens 3 haben. Dies bedeutet, dass die Menge der vorhandenen flüssigen, öligen Phase ausreichend sein soll, um bei 25 °C wenigstens das Dreifache der Menge des Steroids, das tatsächlich vorhanden ist, aufzulösen.

Gemäss der Erfindung werden pharmazeutische Zusammensetzungen geschaffen, umfassend ein anti-inflammatorisches Steroid, das bei topischer Anwendung aktiv ist, gelöst in einer flüssigen, öligen Phase, welche wenigstens ein Öl enthält, das eine Viskosität von weniger als $10^{-5} \text{ m}^2/\text{s}$ besitzt, und wobei das Steroid eine Löslichkeit von wenigstens 0,5 Gew.-% bei 25 °C aufweist, wobei der Grad der Ungesättigtheit des Steroids in der flüssigen, öligen Phase der Zusammensetzung bei 25 °C wenigstens 3 beträgt.

Beispiele für Steroide, welche vorteilhaft bei diesem Typ von Formulierung verwendet werden, sind Beclomethason-17, 21-dipropionat, Betamethason-17-valerat, Betamethason-17, 21-dipropionat, Clobetasol-17-propionat, Clobetasol-17-butytrat und Chlormethyl-17 α -acetoxy-9 α -fluor-11 β -hydroxy-16 β -methyl-3-oxoandrost-1,4-dien-17 β -carboxylat.

Formulierungen, welche Betamethason-17-valerat, Beclomethason-17,21-dipropionat und Clobetasol-17-propio-

nat enthalten, sind bevorzugt. Formulierungen, enthaltend Clobetasol-17-propionat, sind besonders bevorzugt, da sich herausstellte, dass das Auftreten von dermalen Atrophie bei gesunden Freiwilligen entscheidend vermindert war, wenn diese Formulierung verwendet wurde.

Geeignete Öle zur Einbeziehung als Lösungsmittel für die Steroide umfassen Ester von mono- und dibasischen, aliphatischen Säuren, wie Ester mit beispielsweise 6 bis 18 Kohlenstoffatomen, wie Butyl- und Isopropylester von Adipin-, Laurin-, Palmitin- und Myristinsäuren. Dibutyladipat ist besonders nützlich. Mischungen der obigen Ester können ebenfalls verwendet werden.

Die erfindungsgemässen Zusammensetzungen können eine Mischung des Lösungsmittelöls mit einem oder mehreren Ölen, worin das Steroid löslich ist, enthalten und/oder ein oder mehrere Öle, worin das Steroid im wesentlichen unlöslich ist, wie Kohlenwasserstofföle, z. B. flüssiges Paraffin. Das flüssige Paraffin kann entweder die Standardart von verhältnismässig viskoser Art (Viskosität etwa 10^{-4} m²/s) sein, oder kann vorteilhafter ein leichtes Paraffin mit viel niedrigerer Viskosität, beispielsweise etwa $0,7 \cdot 10^{-5}$ m²/s, sein. Die Verwendung von derart leicht flüssigem Paraffin verbessert das Eindringen der flüssigen, öligen Phase in die Haut.

Es sei erwähnt, dass, wenn das hauptsächliche Lösungsmittelöl, wie Dibutyladipat, in Mischung mit einem Nicht-Lösungsmittelöl, wie einem Kohlenwasserstoff, vorhanden ist, die Löslichkeit des Steroids in der flüssigen, öligen Phase nicht eine lineare Funktion der Konzentration des Lösungsmittelöls in der Mischung ist. Die Löslichkeit des ausgewählten aktiven Steroids in irgendeiner Mischung von Lösungsmittel- und Nicht-Lösungsmittelölen kann leicht durch einen Versuch bestimmt werden.

Die folgenden Tabellen erläutern typische Löslichkeitswerte bei 25 °C von verschiedenen Steroiden in verschiedenen Mischungen von Lösungsmitteln.

Tabelle I

Gemisch: Dibutyladipat + flüssiges Paraffin

% Dibutyladipat in Mischung	% Löslichkeit von Clobetasol-17-propionat in Mischung
25	0,025
28	0,07
36	0,22
50	0,45
65	0,65
75	1,2
85	1,5
100	1,9

Tabelle II

Gemisch A: Dibutyladipat + Isopropylmyristat
 Gemisch B: Dibutyladipat + flüssiges Paraffin

% Dibutyladipat in Mischung (A oder B)	% Löslichkeit von Clobetasol-17-butytrat in Mischung	
	A	B
0	0,65	0,02
10	0,70	—
20	1,02	0,08
30	1,6	0,15
40	2,1	0,45
50	2,55	0,8
60	2,95	2,0
70	3,5	2,75

Tabelle III

Gemisch: Diisopropyladipat + flüssiges Paraffin

	% Löslichkeit in Mischung von:	
	% Diisopropyladipat in Mischung	Clobetasol-17-butytrat
5		
10		
15		
20		
25		
30		
35		
40		
45		
50		
55		
60		
65		
70		
75		
80		
85		
90		
95		
100		

Die Tabelle IV zeigt die Löslichkeit von Betamethason-17-valerat bei 25 °C in zwei Lösungsmittelölen:

Tabelle IV

Lösungsmittelöl	% Löslichkeit von Betamethason-17-valerat
25	
30	
35	
40	
45	
50	
55	
60	
65	
70	
75	
80	
85	
90	
95	
100	

Der Grad der Ungesättigtheit scheint besonders wichtig zu sein in Bezug auf die Abwesenheit von systemischen Nebenwirkungen, und während er wenigstens 3 sein soll, ist es für den Grad der Unsättigung nicht notwendig, dass er etwa 5,0 überschreitet, obwohl höhere Werte nicht nachteilig sind.

Die Konzentrationen der aktiven Steroide in den Formulierungen gemäss der Erfindung sind zweckmässig im Bereich von 0,02% bis 0,5%, z. B. 0,05 bis 0,25 Gew.-%, obgleich höhere Prozentsätze, z. B. bis zu 1,5%, angewandt werden können. Vorzugsweise enthalten die Zusammensetzungen 0,05 bis 0,50 Gew.-% des aktiven Steroids.

Die erfindungsgemässen Zusammensetzungen können beispielsweise die Form von Salben oder Cremes haben. In den Salben wird festes Wachs in üblicher Weise anwesend sein. Eine solche Salbe kann beispielsweise 55 bis 90 Gew.-% der flüssigen Phase und 10 bis 45% festes Wachs enthalten, gewöhnlich 65 bis 80 Gew.-% flüssige Phase und 20 bis 35 Gew.-% festes Wachs. Cremeformulierungen werden normalerweise Emulsionen sein, meistens Öl-in-Wasser- oder Wasser-in-Öl-Emulsionen, enthaltend 10 bis 80%, üblicherweise 20 bis 60 Gew.-%, der Ölphase. Solche Cremes können auch emulgierende Mittel enthalten, welche oberflächenaktive Mittel oder emulgierende Wachse sein können, beispielsweise Cetostearylalkohol, Cetomacrogol 1000 oder selbst-emulgierendes Monostearin, sowie Konservierungsmittel, Puffermittel, Stabilisatoren usw.

Die vorhergehenden Formulierungen für topische Anwendung auf die Haut können zur Behandlung von entzündlichen Dermatosen an Menschen und Tieren, beispielsweise Ekzem, verwendet werden, welche normalerweise auf die Corticosteoridtherapie ansprechen, und auch von weniger ansprechbaren Bedingungen, wie Psoriasis bei Menschen. Die Präparate können durch eine oder mehrere Applikationen pro Tag auf die befallene Fläche aufgebracht werden; über Hautflächen können oft Okklusiv-Verbände mit Vor-

teil verwendet werden.
 Die folgenden Beispiele sollen die Erfindung näher erläutern.

Beispiel 1

Salbe	% Gew./Gew.
Clobetasol-17-propionat	0,05
Dibutyladipat	25,00
Mikrokristallines Wachs 140/145	30,00
Flüssiges Paraffin BP	auf 100,00

Die Salbenformulierung in Beispiel 1 enthält 0,07% Clobetasol-17-propionat in ihrer flüssigen, öligen Phase (Dibutyladipat + flüssiges Paraffin). Wie aus den Löslichkeitswerten in der obigen Tabelle I ersichtlich ist, erfordert die Auflösung dieses Spiegels von Clobetasol-17-propionat 28% Dibutyladipat in der flüssigen, öligen Phase. Die flüssige, ölige Phase enthält tatsächlich etwa 36% Dibutyladipat, was, wie in Tabelle I angegeben ist, ausreicht, um 0,22% Clobetasol-17-propionat zu lösen, d.h. mehr als die dreifache Menge des Steroids, die in der Formulierung tatsächlich vorhanden ist. In ähnlicher Weise können die Formulierungen der Beispiele 2 bis 10 aus den in den Tabellen angegebenen Löslichkeitswerten erreicht werden, oder sonst können die Werte durch ein Experiment bestimmt werden.

Beispiel 2

Salbe	% Gew./Gew.
Clobetasol-17-propionat	0,05
Dibutyladipat	40
Bienenwachs	15
Isobutylmyristat	auf 100

Beispiel 3

Salbe	% Gew./Gew.
Clobetasol-17-propionat	0,05
Mikrokristallines Wachs 140/145	40,0
Dibutyladipat	25,0
Ultrahelles flüssiges Paraffin	auf 100,0

Beispiel 4

Creme	% Gew./Gew.
Clobetasol-17-propionat	0,05
Dibutyladipat	30,0
Mikrokristallines Wachs 140/145	7,5
Cetostearylalkohol	7,5
Cetomacrogol 1000	1,0
Natriumcitrat	0,05
Zitronensäure	0,05
Chlorkresol	0,1
Wasser	auf 100,0

Beispiel 5

Creme	% Gew./Gew.
Clobetasol-17-propionat	0,05
Dibutyladipat	50,0
Bienenwachs	7,0

4

Cetostearylalkohol	7,0
Selbstemulgierendes Monostearin	2,0
Natriumcitrat	0,05
Zitronensäure	0,05
Chlorkresol	0,1
Wasser	auf 100,0

Beispiel 6

Salbe	% Gew./Gew.
Betamethason-17-valerat	0,12
Dibutyladipat	60
Mikrokristallines Wachs 140/145	20
Bienenwachs	10
flüssiges Paraffin	auf 100

Beispiel 7

Salbe	% Gew./Gew.
Beclomethason-17,21-dipropionat	0,025
Dibutyladipat	37,5
Mikrokristallines Wachs 140/145	30
Flüssiges Paraffin	auf 100

Beispiel 8

Cremeartige Salbe	% Gew./Gew.
Clobetasol-17-propionat	0,05
Dibutyladipat	22,0
Mikrokristallines Wachs 140/145	30,0
Bienenwachs	3,0
Cetomacrogol 1000	3,0
Titandioxyd	2,0
Ultrahelles flüssiges Paraffin	auf 100,0

Beispiel 9

Salbe	% Gew./Gew.
Chlormethyl-17 α -acetoxy-9 α -fluor-11 β -hydroxy-16 β -methyl-3-oxoandrosta-1,4-dien-17 β -carboxylat	0,1
Dibutyladipat	84,9
Bienenwachs	15,0

Beispiel 10

Salbe	% Gew./Gew.
Betamethason-17,21-dipropionat	0,05
Bienenwachs	10,0
Mikrokristallines Wachs 140/145	20,00
Dibutyladipat	auf 100,0

60

Die zur Zubereitung der Formulierungen angewandte Methode ist folgendermassen: das Steroid wird in einem Teil oder dem ganzen Dibutyladipat gelöst. Die anderen Bestandteile werden bei 60 bis 70 °C zusammengemischt und die Steroidlösung zu der Mischung gegeben, welche dann gerührt und gekühlt wird, bis sie halb-fest ist.