



SCHWEIZERISCHE Eidgenossenschaft
BUNDESAMT FÜR GEISTIGES EIGENTUM

① CH 658 994 A5

⑤ Int. Cl.4: A 61 K 47/00

Erfindungspatent für die Schweiz und Liechtenstein

Schweizerisch-liechtensteinischer Patentschutzvertrag vom 22. Dezember 1978

⑫ **PATENTSCHRIFT** A5

⑳ Gesuchsnummer: 3084/84

⑦ Inhaber:
Nitto Electric Industrial Co., Ltd,
Ibaraki-shi/Osaka (JP)

㉑ Anmeldungsdatum: 26.06.1984

③ Priorität(en): 01.07.1983 US 510133

⑦ Erfinder:
Saito, Kenichiro, Menlo Park/CA (US)
Heller, Jorge, Woodside/CA (US)
Skinner, Wilfred A., Portola Valley/CA (US)

㉒ Patent erteilt: 31.12.1986

④ Patentschrift
veröffentlicht: 31.12.1986

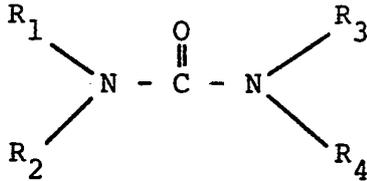
⑦ Vertreter:
Bovard AG, Bern 25

⑤ **Zubereitung für die perkutane Verabreichung von physiologisch aktiven Mitteln an Menschen und Säugetiere.**

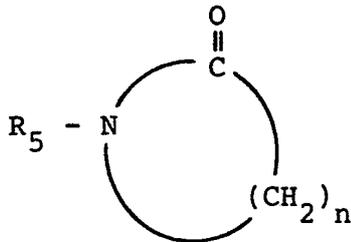
⑥ Die Zubereitung enthält mindestens ein physiologisch aktives Mittel in einem Trägersystem in Form eines Gemischs je einer Komponente A und B. Die Komponente A enthält als Hilfsmittel einen cycloaliphatischen oder aliphatischen Monoalkohol der gegebenenfalls mit einer oder mehreren cycloaliphatischen Gruppen substituiert ist mit 10 - 26 C-Atomen oder ein Gemisch solcher Alkohole. Die Komponente B enthält als Lösungsmittel Thioglycerine, Milchsäuren oder Ester davon, cyclische Harnstoffe, Verbindungen der Formel $R_1R_2NCONR_3R_4$, wobei die Substituenten die im Patentanspruch 1 angegebene Bedeutung haben, Verbindungen vom Pyrrolidontyp, Amide, Lactone, einzeln oder im Gemisch untereinander. Perkutane Verabreichung der Zubereitung ermöglicht schnelle transepidermale Abgabe des physiologisch aktiven Mittels und Erzielung relativ konstanter therapeutischer Blutkonzentration in zweckentsprechend eingestellter Abgaberate im therapeutischen Bereich. Als physiologisch aktives Mittel sind beliebige physiologisch aktive Heilmittelverbindungen, die perkutan verabreicht werden können, verwendbar.

PATENTANSPRÜCHE

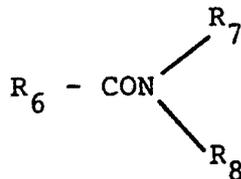
1. Zubereitung für die perkutane Verabreichung von physiologisch aktiven Mitteln an Menschen und Säugetiere, dadurch gekennzeichnet, dass sie im Gemisch untereinander mindestens je ein physiologisch aktives Mittel, eine Komponente A und eine Komponente B enthält, wobei die Komponente A ein alicyclischer oder aliphatischer Monoalkohol, der gegebenenfalls mit einer oder mehreren alicyclischen Gruppen substituiert ist mit 10–26 C-Atomen oder ein Gemisch solcher Alkohole und die Komponente B ein Thioglycerin, eine Milchsäure oder ein Milchsäureester, ein Lacton mit 4–6 C-Atomen, ein cyclischer Harnstoff, eine Verbindung der Formel



worin R₁ bis R₄ je Wasserstoff, Niederalkyl mit 1–4 C-Atomen, oder Acyl mit 1–2 C-Atomen bedeuten, eine Verbindung der Formel

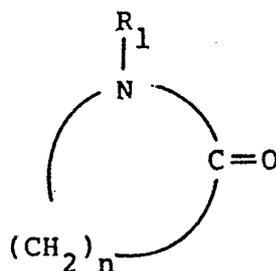


worin R₅ Wasserstoff oder Niederalkyl mit 1–4 C-Atomen, und n eine ganze Zahl von 3–5 bedeuten, eine Verbindung der Formel



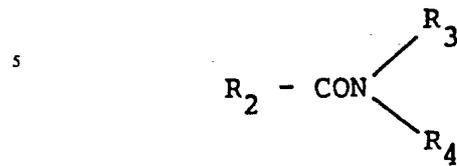
worin R₆ Wasserstoff oder Alkyl mit 1–3 C-Atomen, und R₇ und R₈ je Alkyl mit 1–3 C-Atomen mit der Massgabe bedeuten, dass R₆, R₇ und R₈ insgesamt mindestens 3 C-Atome aufweisen, sind und wobei die Komponenten A und B in wirksamen Mengenteilen vorhanden sind, um die perkutane Absorption des physiologisch aktiven Mittels im Bereich therapeutisch wirksamer Raten zu erhöhen.

2. Zubereitung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass die Komponente A ein alicyclischer oder aliphatischer Monoalkohol, mit der gegebenenfalls mit einer oder mehreren alicyclischen Gruppen substituiert ist 12–22 C-Atomen oder ein Gemisch solcher Alkohole ist, und dass die Komponente B ausgewählt ist aus der Gruppe von Verbindungen vom Pyrrolidontyp der Formel



2

worin n für 3–5 steht, und R₁ Alkyl mit 1–4 C-Atomen bedeutet, oder Amiden der Formel



10 worin R₂ Wasserstoff oder Alkyl mit bis zu 3 C-Atomen, und R₃ und R₄ Alkyl mit bis zu 3 C-Atomen mit der Massgabe bedeuten, dass die Gesamtanzahl C-Atome in R₂ bis R₄ mindestens 3 beträgt.

15

Die vorliegende Erfindung bezieht sich auf eine Zubereitung, welche darauf gerichtet ist, die perkutane Absorption von physiologisch aktiven Mitteln, im nachstehenden der Einfachheit halber oft als «aktives Mittel» bezeichnet, zu beschleunigen.

Aktive Mittel werden üblicherweise der Haut oder Schleimhautgeweben verabreicht, um lokale Erkrankungen zu behandeln, und systemische Verabreichung von aktiven Mitteln erfolgt im allgemeinen durch Einnahme von Pillen oder durch Injektionen. In letzter Zeit wurden jedoch Bestrebungen unternommen, um systemische Verabreichung von aktiven Mitteln durch topische Anwendungen auf Haut oder Schleimhautgewebe zu erzielen. Derartige topische Mittel zur Erzielung systemischer Verabreichung hat den Vorteil, dass erwünschte Blutkonzentrationen leicht erzielt und beibehalten werden können, sodass die Dauer der Therapie leicht kontrolliert werden kann. Nebenwirkungen auf Grund von Überdosierung des aktiven Mittels kann somit vermieden werden. Auch Metabolismus auf Grund eines ersten Durchgangs durch Leber und Verdauungsorgane, was für bestimmte Arzneimittel, wie Indomethacin bei oraler Verabreichung charakteristisch ist, kann ebenfalls ausgeschaltet werden.

Normale Haut ist jedoch relativ undurchlässig für die meisten therapeutischen Mittel, sodass die erwünschten Blutkonzentrationen des therapeutischen Mittels durch perkutane Absorption nicht erreicht werden können. Perkutane Absorption von therapeutischen Mitteln kann jedoch durch Zusatzmittel oder Durchdringungsverbesserer erhöht werden.

Eines der bestbekanntesten derartigen Durchdringungs-Hilfsmittel ist Dimethylsulfoxid, dessen Verwendung in der US-PS 3 551 554 eingehend erläutert ist, wobei die Verwendung von Dimethylsulfoxid als Durchdringungs-Hilfsmittel für psychopharmakologische Arzneimittel, wie Benzodiazepinderivate, sehr empfohlen wird.

Die GB-PS 1 504 302 befasst sich mit Beruhigungsmethoden und -Präparaten und offenbart die Verabreichung von Beruhigungsmitteln durch Aufbringen einer beruhigenden Menge von einer oder mehr beruhigenden Verbindungen in verschiedenen Durchdringungs-Hilfsmitteln, wie Kohlenwasserstoffen, z. B. aromatische Kohlenwasserstoffe oder Paraffine, halogenierte aliphatische Kohlenwasserstoffe, Ketone, Ester, Ether, Alkohole, Amide oder Sulfone, auf die Haut von Tieren. Hierbei wird eingehend darauf hingewiesen, dass eine oder mehrere der vorstehend genannten Flüssigkeiten in Kombination verwendet werden können, wobei jedoch als Beispiel für halogenierte aliphatische Kohlenwasserstoffe nur Tetrachlorkohlenstoff und für Amide nur Dimethylformamid angegeben sind.

In der JP-OS 52-148 614 wird ohne unterstützende Daten oder substantielle Erläuterungen die Verwendung von Sulfoxiden als Nebenprodukte der Raffination von Petroleum als Lösungsmittel zur Erhöhung der Wirksamkeit von Arzneimitteln gegen Hauterkrankungen und als Arzneimittel-Durchdringungsverbesserer, offenbart.

In der US-PS 4 202 888 werden absorbierbare pharmazeutische Zubereitungen offenbart, die mindestens ein Glykosid-Herzmittel enthalten, das in einem Vehikel verteilt ist, das einen absorptions erhöhenden Mengenanteil mindestens eines partiellen Glycerids einer Fettsäure mittlerer Kettenlänge enthält.

Die US-PS 3 472 931 bezieht sich auf perkutane Absorption unter Verwendung von Niederalkylamiden und nennt als Beispiele binäre Systeme die Dimethylacetamid und Ethanol, Dimethylacetamid und Isopropylalkohol und Dimethylacetamid und Isopropylpalmitat enthalten. Nicht erklärt oder offenbart ist jedoch die Kombination von Dimethylacetamid mit höher molekularen Alkoholen. In dieser Patentschrift wird darauf hingewiesen, dass Weichmacher, einschliesslich Lanolinalkohole und Fettsäurealkohole im allgemeinen, erhöhte perkutane Absorption und erhöhte Retention ergeben, sodass hinsichtlich Weichheit und Befeuchtung verbesserte Wirkungen auftreten. Die Hauptkomponenten des in der genannten Patentschrift beschriebenen perkutanen Absorptionssystems sind Amide, einschliesslich N,N-Dimethylacetamid.

In der US-PS 3 969 516 werden Zubereitungen und Methoden für die Behandlung von Akne offenbart, die 0,1–10 Gew. % Antibiotika der Lincomycin-Familie enthalten. Hierbei wird eine beträchtliche Anzahl zusätzlicher Komponenten angeführt, die in derartigen Formulierungen verwendet werden können, beispielsweise Stearylalkohol, und es wird darauf hingewiesen, dass bevorzugte Komponenten Alkohole und andere Materialien, die perkutane Absorption erhöhen, wie 2-Pyrrolidon und N-niederalkylsubstituierte 2-Pyrrolidone, umfassen. In Beispiel V sind Formulierungen beschrieben, die unter anderem N-Methyl-2-pyrrolidon und Stearylalkohol enthalten. Stearylalkohol ist ein C₁₈-Alkohol, der bei 37 °C fest ist.

In der US-PS 3 989 816 ist ein Verfahren zum Hindurchleiten von physiologisch aktiven Mitteln durch Körpermembranen, wie Haut, unter Einsatz eines wirksamen, nicht-toxischen Mengenanteils von bestimmten 1-substituierten Azacycloheptan-2-onen offenbart. Obwohl keine Beispiele angegeben sind, ist die in dieser Patentschrift angegebene Strukturformel breit genug, um beispielsweise Methylcaprolactam zu umfassen. In der beschriebenen Zubereitung können inerte Träger eingesetzt werden. In Beispiel 3 wird Isopropylmyristat, in Beispiel 5 Stearylalkohol, ein C₁₈-Alkohol mit F. 59 °C, und in den Beispielen 8 und 11 Cetylalkohol, ein C₁₇-Alkohol mit F. 49 °C, eingesetzt.

In der US-PS 4 017 641 werden hautbefeuchtende Zubereitungen behandelt, die 2-Pyrrolidone enthalten und mit zweckentsprechenden Ölen und Wachsen, einschliesslich aliphatischen, geradkettigen Fettsäuren und Alkoholen mit 10–20 C-Atomen verwendet können. Hierin wird jedoch perkutane Verabreichung von physiologisch aktiven Mitteln nicht behandelt.

In der EP-Patentanmeldung 0 043 738 werden binäre, perkutane Verabreichungssysteme offenbart, die ein Monoglycerid, ein Diol oder einen Diolether, in Kombination mit einer zweiten Komponente, wie einem Alkohol, Ester, Amid oder dgl., enthalten.

Die vorliegende Erfindung bezieht sich auf Multikomponenten-Trägersysteme für perkutane Verabreichung von physiologisch aktiven Mitteln, die sich von den vorstehend

beschriebenen Systemen des Standes der Technik unterscheiden.

Es wurde gefunden, dass bestimmte Multikomponenten-Trägersysteme eine verbesserte und kontrollierbare perkutane Verabreichung von physiologisch aktiven Mitteln ermöglichen.

Gegenstand der Erfindung ist somit die im Patentanspruch 1 definierte Zubereitung.

Das Hilfsmittel als Komponente A der erfindungsgemässen Zubereitung ist ein alicyclischer oder aliphatischer Monoalkohol der gegebenenfalls mit einer oder mehreren alicyclischen Gruppen substituiert ist mit 10–26 C-Atomen oder ein Gemisch solcher Alkohole. Zweckmässig muss jeder verwendete höhere Alkohol einen Schmelzpunkt unterhalb 38 °C aufweisen und demzufolge muss jeder beliebige höhere aliphatische Monoalkohol mit mehr als 14 C-Atomen mindestens eine ungesättigte Bindung, mindestens eine verzweigte Kette und/oder mindestens eine alicyclische Gruppe im Molekül aufweisen.

Die Lösungsmittel als Komponente B in der erfindungsgemässen Zubereitung sind ausgewählt aus Thioglycerinen, Milchsäuren oder Milchsäureestern, cyclischen Harnstoffen, Verbindungen der Formel R₁R₂NCONR₃R₄, Verbindungen vom Pyrrolidontyp, Amidinen, Lactonen oder Mischungen dieser Substanzen.

Ein physiologisch aktives Mittel kann somit perkutan verabreicht werden, indem dieses Mittel mit einer Kombination der Komponenten A und B vermischt und das erhaltene Gemisch auf die Haut aufgetragen wird. Ausführungsformen des vorstehend beschriebenen Gemischs der Komponenten A und B, die abgekürzt oft mit «PAEC» bezeichnet werden, sind somit Grundlagengemische, welche in Kombination mit physiologisch aktiven Mitteln medizinische Zubereitungen für äusserlichen Gebrauch darstellen und Durchdringung der aktiven Mittel durch die Haut und somit perkutane Verabreichung der aktiven Mittel ermöglichen.

Weiterhin bezweckt die Erfindung die Schaffung einer Zubereitung, die bei Behandlung von Menschen und Säugtieren durch perkutane Verabreichung schnelle transepidermale Abgabe von physiologisch aktiven Mitteln in zweckentsprechend eingestellter Rate sicherstellt, sodass relativ konstante Blutkonzentrationen im therapeutischen Bereich erzielt werden, wodurch aus zeitabhängig weit fluktuierenden Blutkonzentrationen resultierende Nebenwirkungen und verminderte therapeutische Wirkungen vermieden werden können.

Die höheren aliphatischen Monoalkohole die gegebenenfalls mit einer oder mehreren alicyclischen Gruppen substituiert sind mit 10–26 C-Atomen der Komponente A können gerade- oder verzweigt-kettig, gesättigt, ungesättigt oder cyclisch sowie primär, sekundär oder tertiär sein. Wie bereits angegeben, soll der verwendete höhere aliphatische Monoalkohol zweckmässig einen Schmelzpunkt unterhalb 38 °C aufweisen und muss somit, wenn er mehr als 14 C-Atome enthält, mindestens eine ungesättigte Bindung, mindestens eine verzweigte Kette und/oder mindestens eine alicyclische Gruppe im Molekül aufweisen, wobei der Ausdruck «mindestens eine» darauf hinweist, dass ein höherer aliphatischer Monoalkohol mit mehr als 14 C-Atomen gleichzeitig zwei oder drei dieser Kriterien erfüllen kann.

Im allgemeinen weist ein derartiger höherer aliphatischer Monoalkohol nicht mehr als 4 oder 5 ungesättigte Bindungen, d. h. eine C–C ungesättigte Bindung, auf, obwohl dies keine Einschränkung darstellt. Während weiterhin in der Hauptkette des höheren aliphatischen Monoalkohols vorzugsweise mindestens eine ungesättigte Bindung vorhanden ist, kann diese in einer verzweigten Kette oder in einem alicyclischen Teil vorliegen, falls solche vorhanden sind.

In einer verzweigten Kette muss eine Seitenkette mindestens 1 C-Atom aufweisen und kann beispielsweise Methyl sein. Typisch enthält jedoch eine Seitenkette nicht mehr als 13 C-Atome, wobei in einem höheren aliphatischen Monoalkohol mit 26 C-Atomen die Seiten- und die Hauptkette die gleiche Anzahl C-Atome aufweisen. Die Seitenkette kann die zum mindestens eine ungesättigte Bindung wie vorstehend beschrieben und/oder den vorstehend genannten alicyclischen Teil enthalten.

Die genannten Monoalkohole mit mehr als 14 C-Atomen können auch mindestens einen alicyclischen Teil aufweisen, der ein nicht-aromatischer Ring sein muss. Der alicyclische Teil muss mindestens 3 C-Atome aufweisen und enthält im allgemeinen nicht mehr als 12 C-Atomen. Es ist möglich, dass gewünschtenfalls mehr als 1 alicyclischer Teil vorhanden ist und, wie bereits erwähnt, kann der alicyclische Teil, beispielsweise eine Cyclohexylgruppe, mindestens eine ungesättigte Bindung und gegebenenfalls mindestens eine daran substituierte verzweigte Kette aufweisen. Die alicyclische Gruppe kann in der Haupt- oder Zweigkette des Alkohols vorliegen oder daran substituiert sein.

Zusammenfassend kann die Anforderung, dass ein solcher Monoalkohol mit mehr als 14 C-Atomen als Komponente A der beschriebenen Zubereitung zweckmässigerweise mindestens eine ungesättigte Bindung, mindestens eine verzweigte Kette und/oder mindestens eine alicyclische Gruppe im Molekül aufweisen muss, durch jede beliebige der vorstehend genannten Möglichkeiten erfüllt werden und es ist zu beachten, dass die zumindest eine ungesättigte Bindung und die zumindest eine alicyclische Gruppe in der Hauptkette des höheren aliphatischen Monoalkohols vorliegen können, jedoch nicht müssen.

Beispiele für Verbindungen als Komponente B sind:

1) Thioglycerine:

Es können beliebige Mono-, Di- und Trithioglycerine verwendet werden, beispielsweise α -Monothioglycerin.

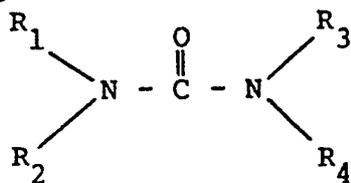
2) Milchsäuren und Milchsäureester:

Als Alkoholteil der Ester werden monovalente aliphatische Alkohole mit 1–4 C-Atomen bevorzugt. Spezifische Beispiele sind Milchsäure, Methylactat, Ethyllactat, Butyllactat, etc.

3) Cyclische Harnstoffe:

Bevorzugt werden 5- und 6-gliedrige Ringe. Spezifische Beispiele sind Ethylenharnstoff, N,N-Dimethyl-ethylenharnstoff und die entsprechenden Propylenharnstoffe, etc.

4) Verbindungen der Formel

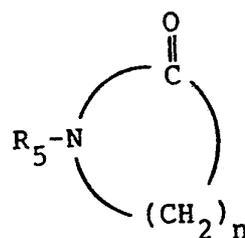


worin R_1 , R_2 , R_3 und R_4 je Wasserstoff, Niederalkyl mit 1–4 C-Atomen, wie Methyl, Ethyl, n-Propyl, Isopropyl, n-Butyl, etc., oder Acyl mit 1–2 C-Atomen bedeuten:

Spezifische Beispiele sind Harnstoff, N-Methylharnstoff, N-Ethylharnstoff, N-Butylharnstoff, 1,1-Dimethylharnstoff, 1,3-Dimethylharnstoff, 1,1,3,3-Tetramethylharnstoff, N-Acetyl-N'-methylharnstoff, etc.

4

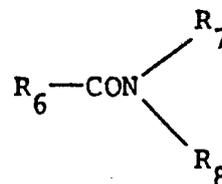
5) Verbindungen der Formel



worin R_5 Wasserstoff oder Niederalkyl mit 1,4 C-Atomen, wie Methyl, Ethyl, n-Propyl, Isopropyl, etc., und n eine ganze Zahl von 3–5 bedeuten:

Spezifische Beispiele sind 2-Pyrrolidon, N-Methylpyrrolidon, N-Methylpiperidon, Caprolactam, N-Methylcaprolactam, etc.

6) Verbindungen der Formel



worin R_6 Wasserstoff oder Alkyl mit 1–3 C-Atomen, wie Methyl, Ethyl, n-Propyl, etc., und R_7 und R_8 je Alkyl mit 1–3 C-Atomen mit der Massgabe bedeuten, dass R_6 , R_7 und R_8 insgesamt mindestens 3 C-Atome aufweisen.

Spezifische Beispiele sind N,N-Diethylformamid, N,N-Dimethylacetamid, N,N-Diethylacetamid, N,N-Dimethylpropionamid, N,N-Diethylpropionamid, etc.

7) Lactone mit 4–6 C-Atomen:

Spezifische Beispiele sind γ -Butyrolacton, δ -Valerolacton, etc.

Ausser den bereits erwähnten gibt es bestimmte, meistbevorzugte Ausführungsformen von PAEC, die im nachstehenden erläutert werden.

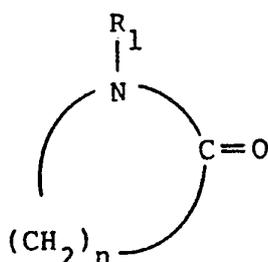
Es ist nicht abgeklärt, warum die meistbevorzugten Ausführungsformen von PAEC verbesserte perkutane Absorption ermöglichen, jedoch weisen diesbezügliche Daten darauf hin, dass zwischen den Komponenten A und B eine synergistische Wirkung eintritt.

Es wird angenommen, dass höhere aliphatische Monoalkohole in erster Linie eine Hilfsmittelfunktion ausüben und die Materialien der Komponente B, wie Verbindungen vom Pyrrolidontyp, Amide, etc. als Lösungsmittel wirken, welche die solvatisierende Wirkung des Hilfsmittels erhöhen. Weiterhin wird angenommen, dass die Lösungsmittel das aktive Mittel tragen, während die Hilfsmittel das Stratum corneum öffnen. Ohne sich auf diese Theorien festzulegen werden die Ausdrücke «Lösungsmittel» und «Hilfsmittel» einzig dazu benützt, um zwischen diesen beiden Klassen von Materialien, die in der erfindungsgemässen Zubereitung zwingend zum Einsatz gelangen, eine Unterscheidungslinie zu ziehen.

Bevorzugte Hilfsmittel als Komponente A der beschriebenen Zubereitung sind aliphatische Monoalkohole mit 10–24, insbesondere 12–22, C-Atomen. Wie bereits erwähnt, können die aliphatischen Monoalkohole gerade- oder verzweigt-kettig, gesättigt, ungesättigt oder cyclisch sein.

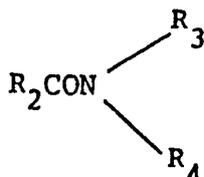
Die meistbevorzugten Lösungsmittel als Komponente B sind die Verbindungen vom Pyrrolidontyp und die Amide.

Die Pyrrolidone sind besonders bevorzugt Alkylpyrrolidone der Formel



worin R_1 Alkyl mit bis zu 4 C-Atomen, und n 3–5 bedeuten.

Die Amide werden bevorzugt dargestellt durch die Formel



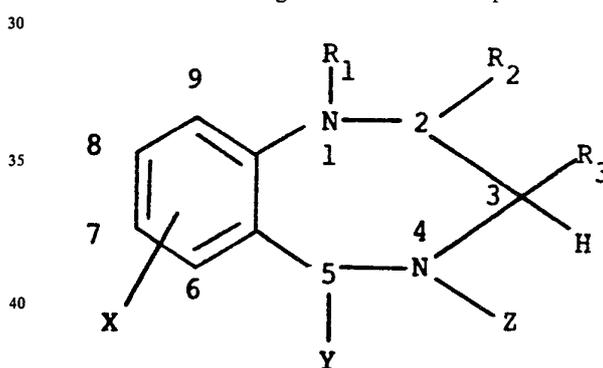
worin R_2 Wasserstoff oder Alkyl mit bis zu 3 C-Atomen, und R_3 und R_4 eine aliphatische Gruppe mit bis zu 3 C-Atomen sein können.

Die Grundlagenformulierung der beschriebenen Zubereitung kann hergestellt werden durch Lösen der Komponente A in der Komponente B. Der Mengenanteil der Komponente A beträgt im allgemeinen 0,1–80 Gew.%, vorzugsweise 0,5–50 Gew.%, bezogen auf das Gesamtgewicht der Komponenten A und B. Selbstverständlich können dieser Formulierung auch pharmazeutisch annehmbare Zusätze, wie Wasser und dgl., beigemischt werden.

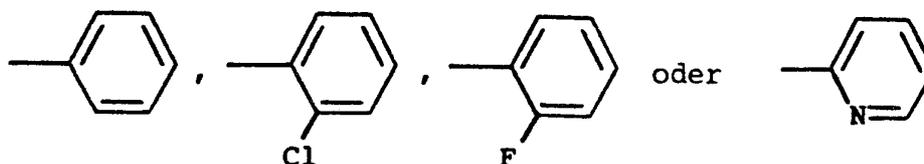
Die beschriebenen pharmazeutischen Zubereitungen für topische Anwendung können hergestellt werden durch Vermischen von physiologisch aktiven Mitteln mit der vorstehend beschriebenen Zusammensetzung. Hinsichtlich der aktiven Mittel bestehen unter der Voraussetzung, dass sie systemisch aktiv und perkutan anwendbar sind, keine besonderen Einschränkungen. Spezifische Beispiele für aktive Mittel sind Benzodiazepin (z. B. Diazepam, Nitrazepam, Flunitrazepam, Lorazepam, Fludiazepam, Clonazepam), diuretische Mittel (z. B. Thiazide (wie Bendroflumethiazid, Polythiazid, Methyclothiazid, Trichlormethiazid, Cyclopentiazid, Bentyhydrochlorthiazid, Hydrochlorthiazid, Bumetanid)), antihypertensive Mittel (z. B. Clonidin), Antihistamine (z. B. Aminoether (wie Diphenhydramin, Carbinoxamin, Diphe-

nylpyralin), Ethylendiamine (wie Fenbenzamin); Monoamine (wie Chlorphenylamine)), nicht-steroid entzündungshemmende Mittel (z. B. Indomethacin, Ibuprofen, Ibufenac, Alclofenac, Diclofenac, Mefenaminsäure, Flurbiprofen, Flufenaminsäure, Ketoprofen), Antitumormittel (z. B. 5-Fluoruracil, 1-(2-Tetrahydrofuryl)-5-fluoruracil, Cytarabin, Floxuridin). Steroide entzündungshemmende Mittel (z. B. Cortison, Hydrocortison, Prednisolon, Predonison, Triamcinolon, Dexamethason, Betamethason), antiepileptische Mittel, 10 (z. B. Ethosuximid), antiarrhythmische Mittel, (z. B. Ajamalin, Purajmalin, Pindolol, Propranolol, Quinidin), psychotrope Mittel (z. B. Clofluperol, Trifluperidol, Haloperidol, Moperon); Scopolamine (z. B. Methylscopolamin, Butylscopolamin); Metoclopramide, Chlorpromazin, Atropine (z. B. 15 Methyl-atropinbromid, Methylanisotropin-bromid); Vasodilatoren (z. B. Isosorbid-dinitrat, Nitroglycerin, Pentaerythrit-tetranitrat, Propanylnitrat, Dipyridamol); Antibiotika (z. B. Tetracyclin, (wie Tetracyclin, Oxytetracyclin, Metacyclin, Doxycyclin, Minocyclin); Chlroamphenicol, Erythromycine), etc.. Die Methode nach der Erfindung kann auch eingesetzt werden, um Peptide, wie LH–RH, Insulin und dgl., perkutan zu verabreichen. Selbstverständlich können die pharmazeutisch annehmbaren Salze, wie Hydrochloride, Natrium-, Kalium-, Hydrobromid-Salze, verwendet werden.

Da die vorliegende Erfindung besonders geeignet ist für die Anwendung von Benzodiazepinmaterialien, werden diese im nachstehenden ausführlicher erläutert. Besonders bevorzugte Benzodiazepinmaterialien sind solche mit dem nachstehend schematisch dargestellten Benzodiazepinskelett:



worin X Cl, Br oder NO_2 bedeutet und Y für eine Gruppe der Strukturformel



steht, mit variierendem Ausmass von Unsättigung und Substitution in den Positionen 1, 2, 3, 4 und 5 wie folgt:

a) 1, 2 und 4, 5 sind ungesättigt: R_1 und R_3 sind H; R_2 ist



(R ist H oder CH_3) und $\text{N}-\text{Z}$ ist $\text{N} \rightarrow \text{O}$.

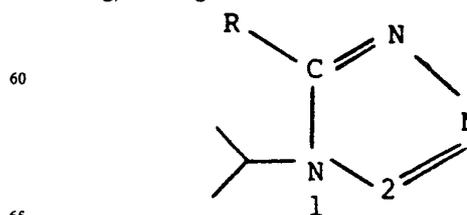
b) 1, 2 sind gesättigt und 4, 5 sind ungesättigt: R_3 ist H oder OH; $-R_2$ ist $-\text{H}$ oder $=\text{O}$ oder $=\text{N}^*$; R_1 ist



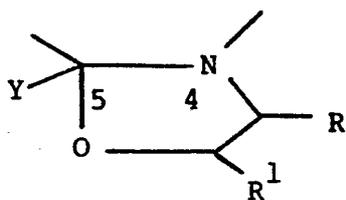
(R ist H, CH_3 oder



55 oder $\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{N}(\text{C}_2\text{H}_5)_2$ oder R_1 ist $\text{C}(\text{R})=\text{N}^*$ (R ist H oder CH_3) und ist an R_2 gebunden über «*» (eine Einfachbindung) wie folgt:



c) 1, 2 und 4, 5 sind gesättigt: R_1 ist H; $-R_2$ ist $=\text{O}$; R_3 ist H und die Stellungen 4 und 5 bilden ein zweites Ringsystem wie folgt:



worin R und R¹ H bzw. CH₃ bedeuten.

Spezifische Beispiele von Benzodiazepinen, die perkutan unter Verwendung der aktives Mittel/Durchdringung/Hilfsmittel-Zubereitung nach der Erfindung verabreicht werden können, sind:

- a) Chlordiazepoxide: 7-Chlor-2-methylamino-5-phenyl-3H-1,4-benzodiazepin-4-oxid
- b) Diazepam: 7-Chlor-1,3-dihydro-1-methyl-5-phenyl-2H-1,4-benzodiazepin-2-on
- c) Oxazepam: 7-Chlor-1,3-dihydro-3-hydroxy-5-phenyl-2H-1,4-benzodiazepin-2-on
- d) Temazepam: 7-Chlor-1,3-dihydro-3-hydroxy-1-methyl-5-2H-1,4-benzodiazepin-2-on
- e) Lorazepam: 7-Chlor-5-(o-chlorphenyl)-1,3-dihydro-3-hydroxy-2H-1,4-benzodiazepin-2-on
- f) Prazepam: 7-Chlor-1-cyclopropylmethyl-1,3-dihydro-5-phenyl-2H-1,4-benzodiazepin-2-on
- g) Fludiazepam: 7-Chlor-1,3-dihydro-5-(2-fluorphenyl)-1-methyl-2H-1,4-benzodiazepin-2-on
- h) Flurazepam: 7-Chlor-1-(2-dimethylamino)ethyl-5-(o-fluorphenyl)-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazepin-2-on
- i) Medazepam: 7-Chlor-2,3-dihydro-1-methyl-5-phenyl-1H-5,4-benzodiazepin
- j) Bromazepam: 7-Brom-5-(2-pyridyl)-3H-1,4-benzodiazepin-2(1H)-on
- k) Nitrazepam: 1,3-Dihydro-7-nitro-5-phenyl-2H-1,4-benzodiazepin-2-on
- l) Nimetazepam: 1-Methyl-7-nitro-5-phenyl-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazepin-2-on
- m) Clonazepam: 5-(o-Chlorphenyl)-7-nitro-1H-1,4-benzodiazepin-2(3H)-on
- n) Flunitrazepam: 5-(o-fluorphenyl)-1,3-dihydro-1-methyl-7-nitro-2H-1,4-benzodiazepin-2-on
- o) Estazolam: 8-Chlor-1,6-phenyl-4H-s-triazolo(4,3-a)-(1,4)-benzodiazepin
- p) Triazolam: 8-Chlor-6-(o-chlorphenyl)-1-methyl-4H-s-triazolo(4,3-a)-(1,4)-benzodiazepin
- q) Alprazolam: 8-Chlor-1-methyl-6-phenyl-4H-s-triazolo(4,3-a)-(1,4)-benzodiazepin
- r) Oxazolam: 10-Chlor-2,3,5,6,7,11b-hexahydro-2-methyl-11b-phenylbenzo(6,7)-1,4-diazepino(5,4-b)-oxazol-6-on
- s) Cloxazolam: 10-Chlor-11b-(o-chlorphenyl)-2,3,5,6,7,11b-hexahydrobenzo(6,7)-1,4-diazepino-(5,4-b)-oxazol-6-on
- t) Haloxazolam: 10-Brom-11b-(o-fluorphenyl)-2,3,7,11b-tetrahydro-oxazolo-(3,2-d)-(1,4)-benzodiazepin-6(5H)-on

Besonders bevorzugt sind die Benzodiazepine b), e), i), k), l), n) und o).

Der beigemischte Mengenanteil aktive(s) Mittel ist genügend, wenn er zur Erzielung der erwünschten pharmazeutischen Wirkung, die in Abhängigkeit des bzw. der aktiven Mittel(s) Körpergewicht des Patienten, Symptomen, etc., variiert, wirksam ist. Der einzusetzende Mengenanteil kann somit zweckmässig in Abhängigkeit von diesen Faktoren gewählt werden. Im allgemeinen beträgt der Mengenanteil aktives Mittel vorzugsweise 0,01 – 50 Gew.%, insbesondere 0,05 – 10 Gew.%, bezogen auf das Gesamtgewicht der Komponenten A und B.

Die Dosierung des verabreichten aktiven Mittels kann kontrolliert werden durch Vergrößerung oder Verkleinerung der Hautfläche, auf welche die pharmazeutische Zubereitung aufgetragen wird. Demzufolge ist der Mengenanteil aktives Mittel nicht notwendigerweise auf die vorstehenden Angaben eingeschränkt.

Für den Fachmann ist es offensichtlich, dass mit zunehmender Konzentration des aktiven Mittels vom behandelten Patienten ansteigende Mengenanteile aktives Mittel absorbiert werden. Die nachstehenden Erläuterungen sind in bezug auf Blutkonzentrationen des Heilmittels (ng/ml Plasma) was abhängig ist von der Gesamtfläche der behandelten Haut, da ein praktisch linearer Zusammenhang besteht hinsichtlich Fläche der behandelten Haut und Mengenanteil an absorbiertem aktivem Mittel.

Bei konstanter Auftragsfläche und konstantem absolutem Mengenanteil Hilfsmittel ist die Blutkonzentration an aktivem Mittel zu jedem Zeitpunkt eine Funktion der Konzentration des aktiven Mittels in der Zubereitung, d.h. erhöhte Konzentration von aktivem Mittel in der Zubereitung ergibt schnellere Eindringung des aktiven Mittels und höhere Blutkonzentration.

Es ist ein weiterer zu beachtender Faktor, dass der Mengenanteil an absorbiertem aktivem Mittel abhängig ist von der Stelle der Anwendung, beispielsweise Kopfhaut, Ventral, Vorderarm, hinter dem Ohr, Brust, etc.. Typisch wird eine mit Blutgefäßen reich durchsetzte Anwendungsfläche gewählt.

Für die meisten Anwendungen liegen die Konzentration des aktiven Mittels in der PAEC im allgemeinen im Bereich von 0,01 – 50 Gew.%, bezogen auf das Gesamtgewicht der Komponenten A und B, der Mengenanteil aufgetragener PAEC im Bereich von 0,1 – 100 mg/cm² und die Auftragsfläche insgesamt im Bereich von 0,5 – 100 cm², wobei im allgemeinen therapeutische Blutkonzentrationen des jeweiligen aktiven Mittels erzielt werden.

Diese Bereiche sollen jedoch nicht als Einschränkungen betrachtet werden.

Im allgemeinen nähert sich die Rate der Absorption von transepidermale aktivem Mittel in Abhängigkeit der vorstehend angeführten Faktoren (Art und Mengenanteil PAEC, Konzentration von aktivem Mittel in der Zubereitung, und Oberflächenbereich der Anwendung auf der Haut) derjenigen oraler Absorption. Spitzen-Blutkonzentrationen an aktivem Mittel können somit langsamer oder mit etwa gleicher Rate erreicht werden und erreichen etwa gleichen Wert wie bei oraler Verabreichung. Alternativ kann die durch orale Verabreichung in einmaliger Dosierung erzielte Blutkonzentration an aktivem Mittel während einer ausgedehnten Zeitdauer beibehalten werden durch anschliessende perkutane Verabreichung des aktiven Mittels. Im letzteren Fall kann die anfängliche orale Dosierung kleiner sein als die normale therapeutische orale Dosierung, sodass mit höher als minimaler therapeutischer Blutkonzentration einhergehende Nebenwirkungen vermieden werden und eine therapeutische Blutkonzentration durch reduzierte orale Dosierung und anschliessende transepidermale Verabreichung

zweckentsprechender Rate erzielt und beibehalten werden kann.

Therapeutische orale Dosierungen von Diazepam ergeben im Menschen eine Blutkonzentration von etwa 100 ng/ml Plasma (S.A. Kaplan, M.L. Jack, K. Alexander und R.E. Weinfield, «J. Pharm. Sci.», 62, 1789–1796 (1973)). Eine derartige Blutkonzentration ist durch perkutane Verabreichung mittels der beschriebenen Zubereitung leicht erzielbar und ergibt pharmakologische Verhaltenszeichen therapeutischer Wirksamkeit bei zweckentsprechenden Versuchstieren für Menschen, z.B. Rhesus-Affen.

Die beschriebene Zubereitung ist sowohl für Menschen wie auch Säugetiere, insbesondere Haustiere, wie Kühe, Schafe, Pferde, Hunde, Katzen und dgl., verwendbar.

Die beschriebene pharmazeutische Zubereitung kann in Form eines einfachen Gemischs oder einer medizinischen Zubereitung unter Zusatz pharmazeutisch annehmbarer Drittkomponenten, in Form von Lösungen, Salben (Salbe enthaltenden Cremes und Gels), Lotionen, Selbstklebebändern, Pflastern, etc., zur Verabreichung auf die Aussenhaut gelangen. Lösungen können beispielsweise einfach das in der PAEC, gegebenenfalls mit weiteren Komponenten, wie Glycerin, gelöste aktive Mittel enthalten und in Absorbantien, wie Gaze, poröse Membrane, etc., eingebracht sein.

Salben, Gels oder Cremes können konventionelle Komponenten, wie Polyethylenglykol, Hydroxypropylcellulose, etc., zu deren Bildung enthalten und auf Deckmaterialien, wie Kunststoff-Folien, ausgebreitet sein.

Ähnlich können Pflaster oder Selbstklebebänder das aktive Mittel und PAEC in einer haftenden Grundierung, wie Acrylpolymere oder andere synthetische Kautschuke, enthalten.

Die vorstehend angeführten Komponenten sollen natürlich im System inert sein und die Wirkung der PAEC nicht erhöhen oder vermindern.

Die PAEC kann einer derartigen Zubereitung nach Wunsch in variierenden Mengenanteilen, im allgemeinen von 10–99 Gew.%, zugesetzt werden.

In der Entwicklung der vorliegenden Erfindung wurden sowohl Diffusionszellen, wie auch Versuchstiere eingesetzt. Die Methoden mit Diffusionszellen ergaben eine qualitative Beurteilung der Wirkung hinsichtlich perkutaner Absorption von aktivem Mittel/PAEC. Der Test mit Rhesus-Affen als Versuchstiere ergab auch ein annehmbares pharmakokinetisches Modell für Menschen, wie in «J. Soc. Cosmet. Chem.», 30, 297–307, Sept./Okt. 1979 und «Toxicol. Appl. Pharmacol.», 32, 394–398, 1975 angegeben.

In vitro Studien der Hautpenetration nach der Diffusionszellenmethode

Nach der von Michaels in «AIChE Journal», 21, (5), 985–996, 1975 beschriebenen Diffusionszellenmethode wurden Rattenhäute vollständiger Dicke verwendet. Die Rattenhaut wurde in der Diffusionszelle vertikal zwischen oben und unten liegende Abteilungen eingesetzt und die exponierte Fläche der Haut betrug etwa 4,15 cm².

Die Haut wurde der rasierten Bauchseite von männlichen Albino-Ratten von 250–300 g Gewicht entnommen und nach vorsichtiger Entfernung des subkutanen Fettes mittels einer Schere mit Normal-Soletlösung gewaschen. Eine Aktivmittel/PAEC-Lösung bekannter Konzentration wurde in das obenliegende Abteil der Zelle eingefüllt, das der epithelialen Seite der Haut zugewendet war und die Normal-Soletlösung wurde in das untenliegende Abteil eingefüllt.

Die Penetrationsrate wurde in einem thermostatisierten Bad bei 30 °C beobachtet. In zweckentsprechenden Zeitabständen wurden vom Abteil mit Ausfluss nach unten Muster

gezogen und anschliessend nach Standard-Analysenmethoden auf Konzentration an aktivem Mittel analysiert.

Als Alternative kann auch nach der von Franz in «Curr. Probl. Dermatol.», Bd. 7, S. 58–68 (Karger, Basel, 1978) beschriebenen Festdosierungsmethode gearbeitet werden, wobei die Rattenhaut horizontal in einen Diffusionszellenapparat mit einer exponierten Fläche der Haut von etwa 0,7 cm² eingesetzt wird.

Die aktive Mittel/PAEC-Lösung bekannter Konzentration wird dabei in das obere Abteil, dem die epitheliale Seite der Haut zugewendet ist, und eine Normal-Soletlösung in das untere Abteil eingefüllt.

In vivo Rhesus-Affen-Test

Gewünschtenfalls kann zur Bestimmung der Wirksamkeit der Kombination von PAEC und Diol als Moderator nach der Erfindung auch der nachstehend beschriebene in vivo Rhesus-Affentest eingesetzt werden.

Als Versuchstiere können männliche Rhesus-Affen von 10–40 kg Gewicht verwendet werden. Eine zweckentsprechende Fläche der Brust des Affen wird 24 h vor dem Aufbringen der Zubereitung rasiert.

Ausführungsformen der beschriebenen und zu prüfenden Zubereitung werden dann auf die rasierte Hautfläche des Versuchsauffen aufgetragen, wobei der Affe in einem Stuhl festgebunden ist, um dessen Berührung der Brust zu verhindern.

In zweckentsprechenden Zeitabständen nach dem Aufbringen der Testzubereitung werden Blutmuster entnommen. Das heparinierte Blut wird zentrifugiert und das Plasma entfernt und bis zur Analyse bei –20 °C gelagert.

Diazepam in Plasma kann nach der von Aingales in «J. Chromatog.», 75, 55–78, 1973 beschriebenen GLC-Methode analysiert werden.

Im nachstehenden wird die Erfindung unter Bezugnahme auf Beispiele erläutert.

Flüssige Zubereitungen wurden hergestellt durch vorgängiges Lösen der Komponente A mit Komponente B, anschliessende Beimischung des aktiven Mittels in das Gemisch und schlussendliches Einmischen des Diols. Die Reihenfolge des Mischens ist nicht wichtig. Falls die Komponente B bei Umgebungstemperatur fest ist oder sich mit der Komponente A nicht homogen mischen lässt, wurden 20 Gew.% Ethylenglykol-monobutylether, bezogen auf das Gesamtgewicht der Komponenten A und B, als Lösungsvermittler eingesetzt.

In den nachstehenden Beispielen wurden die nachstehenden Abkürzungen verwendet:

EtOH = Ethanol
 50 MP = 1-Methyl-2-pyrrolidone
 C₁₂OH = Dodecanol
 DMAc = Dimethyl-acetamid

Falls nichts anderes angegeben ist, ist das aktive Mittel in allen nachfolgenden Beispielen Diazepam bzw. Metoclopramid-hydrochlorid. Der Durchfluss des aktiven Mittels wird in µg/cm²/8 h angegeben. In den Zubereitungen wurden 25 Vol.% Komponente A, bezogen auf das Gesamtvolumen der Komponenten A und B, zusammen mit jeweils 2,5 Gew.% des aktiven Mittels eingesetzt. Für Vergleichszwecke sind in gewissen Fällen die Resultate für Lösungs- bzw. Hilfsmittel allein angegeben.

Beispiel 1

Die in Tabelle 1 angegebenen Resultate zeigen die Verwendung eines Pyrrolidons als Komponente B in Kombination mit verschiedenen aliphatischen Alkoholen als Komponente A, wobei gesättigte, ungesättigte, gerade- und verzweigt-kettige und/oder cyclische Alkohole zum Einsatz ge-

langten. Als Vergleichsversuch enthält Tabelle 1 die Resultate der Verwendung von MP bzw. n-Dodecanol allein und der Verwendung von MP in Kombination mit aliphatischen Alkoholen, Octanol und Cyclohexylethanol als nicht-erfindungsgemässe Komponente.

Tabelle 1

Komponente B	Komponente A	Diazepam-Durchfluss $\mu\text{g}/\text{cm}^2/8\text{ h}$
N-Methyl-2-pyrrolidon	–	94
–	1-Dodecanol	24
N-Methyl-2-pyrrolidon	1-Octanol	191
N-Methyl-2-pyrrolidon	1-Cyclohexylethanol	176
N-Methyl-2-pyrrolidon	4-Cyclohexyl-1-butanol	238
N-Methyl-2-pyrrolidon	1-Dodecanol	403
N-Methyl-2-pyrrolidon	Oleylalkohol	871
N-Methyl-2-pyrrolidon	2-Octyl-1-dodecanol	460

Beispiel 2

Es wurde ein anderes aktives Mittel als Diazepam in Kombination mit einem Pyrrolidon und einem aliphatischen Alkohol geprüft.

Ein Propranolol-System wurde folgendermassen formuliert: 10 mg Propranolol wurden in 1 ml einer 25 Vol.-%igen Lösung von Dodecanol in N-Methyl-2-pyrrolidon, bezogen auf Gesamtvolumen, und vergleichsweise in 1 ml Ethylalkohol gelöst.

Die ermittelten Durchflussraten für eine Zeitdauer von 8 h sind in Tabelle 2 angegeben.

Tabelle 2

Zubereitungen	Durchfluss $\mu\text{g}/\text{cm}^2/8\text{ h}$
Propranolol in $\text{C}_{12}\text{OH}/\text{MP}$	159
Propranolol in EtOH	30

Beispiel 3

In diesem Beispiel wurde als Komponente B ein Amid in Kombination mit verschiedenen aliphatischen Alkoholen als Komponente A nach gleichem Vorgehen wie in Beispiel 1 beschrieben, eingesetzt.

Die Durchflussraten für eine Zeitdauer von 8 h sind in Tabelle 3 angegeben.

Tabelle 3

Komponente B	Komponente A	Diazepam-Durchfluss $\mu\text{g}/\text{cm}^2/8\text{ h}$
N,N-Dimethyl-acetamid	–	139
–	1-Dodecanol	24
N,N-Dimethyl-acetamid	1-Decanol	302
N,N-Dimethyl-acetamid	2-Octyl-1-dodecanol	516
N,N-Dimethyl-acetamid	Phytol	499
N,N-Dimethyl-acetamid	2-Decyl-1-tetradecanol	379

Beispiel 4

In diesem Beispiel wurde 1-Dodecanol als Komponente A in Kombination mit verschiedenen Pyrrolidonen als Kom-

ponente B und vergleichsweise mit 1-Benzyl-2-pyrrolidon unter Verwendung von Metoclopramid-hydrochlorid als aktives Mittel eingesetzt.

Die Durchflussraten für eine Zeitdauer von 8 h sind in Tabelle 4 angegeben.

Tabelle 4

Komponente A	Komponente B	Durchfluss $\mu\text{g}/\text{cm}^2/8\text{ h}$
1-Dodecanol	2-Pyrrolidon	1668
1-Dodecanol	2-Methyl-2-pyrrolidon	3160
1-Dodecanol	1-Ethyl-2-pyrrolidon	2884
1-Dodecanol	1,5-Dimethyl-2-pyrrolidon	2060
1-Dodecanol	1-Benzyl-2-pyrrolidon	weniger als 10

Beispiel 5

In diesem Beispiel wurden vergleichsweise die Durchflussraten während einer Zeitdauer von 8 h einer Zubereitung von Metoclopramid in Form der freien Base und von dessen Salzsäuresalz in Kombination mit 1-Dodecanol als Komponente A und 1-Methyl-2-pyrrolidon als Komponente B ermittelt.

Die erhaltenen Resultate sind in Tabelle 5 angegeben.

Tabelle 5

Zubereitung	Durchfluss $\mu\text{g}/\text{cm}^2/8\text{ h}$
Metoclopramid (freie Base) in $\text{C}_{12}\text{OH}/\text{MP}$	2694
Metoclopramid-hydrochlorid in $\text{C}_{12}\text{OH}/\text{MP}$	3280

Beispiel 6

In Tabelle 6 ist der relative Durchfluss von Metoclopramid-hydrochlorid in Kombination mit 25 Vol.-% verschiedener Alkohole in MP im Vergleich zum Durchfluss in 25 Vol.-% C_{12}OH in MP dargestellt. Vergleichsweise ist auch der relative Durchfluss in Kombination mit 25 Vol.-% Tetraethylenglykol in MP als Vergleichsversuch gegenüber der Kombination mit 25 Vol.-% C_{12}OH in MP angegeben.

Tabelle 6

Grundlageformulierung	Rel. Durchfluss
Tetraethylenglykol in MP	weniger als 0,1
1-Dodecanol in MP	1
Phytol in MP	0,7
2-Octyl-1-dodecanol in MP	0,5

Beispiel 7

In Tabelle 7 ist der relative Durchfluss von Metoclopramid-hydrochlorid in Kombination mit niedrigeren Konzentrationen von C_{12}OH in MP im Vergleich zum Durchfluss in Kombination mit 25 Vol.-% C_{12}OH in MP und als Vergleichsversuch in Kombination mit MP allein angegeben.

Tabelle 7

	Rel. Durchfluss
25% C ₁₂ OH in MP	1
10% C ₁₂ OH in MP	1,0
5% C ₁₂ OH in MP	0,7
1% C ₁₂ OH in MP	0,6
0% c ₁₂ OH in MP (Vergleichsversuch)	0,1

Während die Erfindung im vorstehenden detailliert und unter Bezugnahme auf spezifische Ausführungsformen erläutert wurde, ist es für den Fachmann offensichtlich, dass im Rahmen der Erfindung zahlreiche Änderungen und Modifikationen möglich sind.

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65