



(19)
Bundesrepublik Deutschland
Deutsches Patent- und Markenamt

(10) DE 601 27 277 T2 2007.11.29

(12)

Übersetzung der europäischen Patentschrift

(97) EP 1 323 430 B1

(21) Deutsches Aktenzeichen: 601 27 277.3

(96) Europäisches Aktenzeichen: 03 003 313.8

(96) Europäischer Anmeldetag: 03.08.2001

(97) Erstveröffentlichung durch das EPA: 02.07.2003

(97) Veröffentlichungstag
der Patenterteilung beim EPA: 14.03.2007

(47) Veröffentlichungstag im Patentblatt: 29.11.2007

(51) Int Cl.⁸: A61K 47/10 (2006.01)

A61K 47/12 (2006.01)

A61K 9/06 (2006.01)

A61K 31/4422 (2006.01)

(30) Unionspriorität:

PCT/EP00/07533 03.08.2000 WO

(84) Benannte Vertragsstaaten:

AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT,
LI, LU, MC, NL, PT, SE, TR

(73) Patentinhaber:

Antares Pharma IPL AG, Zug, CH

(72) Erfinder:

Carrara, Dario, 4132 Allschwil, CH; Porto, Gabriel,
4132 Allschwil, CH; Rodriguez, Jorge, 4132
Allschwil, CH

(74) Vertreter:

Manitz, Finsterwald & Partner GbR, 80336
München

(54) Bezeichnung: Zusammensetzung zur transdermalen und/oder transmukosalen Verabreichung von Wirkstoffen, die ausreichende therapeutische Spiegel garantiert

Anmerkung: Innerhalb von neun Monaten nach der Bekanntmachung des Hinweises auf die Erteilung des europäischen Patents kann jedermann beim Europäischen Patentamt gegen das erteilte europäische Patent Einspruch einlegen. Der Einspruch ist schriftlich einzureichen und zu begründen. Er gilt erst als eingelebt, wenn die Einspruchsgebühr entrichtet worden ist (Art. 99 (1) Europäisches Patentübereinkommen).

Die Übersetzung ist gemäß Artikel II § 3 Abs. 1 IntPatÜG 1991 vom Patentinhaber eingereicht worden. Sie wurde vom Deutschen Patent- und Markenamt inhaltlich nicht geprüft.

Beschreibung**TECHNISCHES GEBIET DER ERFINDUNG**

[0001] Die vorliegende Erfindung bezieht sich auf eine neue Zusammensetzung für die transdermale Verabreichung verschiedener Wirkstoffverbindungen oder einer Mischung hiervon. Die Erfindung liefert eine pharmazeutische Formulierung mit guten kosmetischen Eigenschaften und geringem Reizungspotential, welche für die systemische Behandlung verschiedener Krankheiten über den transdermalen oder transmukosalen Weg geeignet ist. Eine Formulierung verabreicht das/die aktive(n) Arzneimittel mit einer Permeationsgeschwindigkeit, welche eine therapeutisch wirksame systemische Konzentration sicherstellen würde, enthaltend definierte Mengen an Chemikalien, welche die Barriereeigenschaften der obersten Schicht der Epidermis minimieren und eine fortwährende Permeationsgeschwindigkeit liefern. Solche Chemikalien sind: Fettalkohole, wie beispielsweise Laurylalkohol, n-Dekanol, Oleylalkohol etc., sowie Diethylenglykolmonoethylether in einem ternären Trägerverbund bestehend aus Ethanol, Propylenglykol und Wasser.

HINTERGRUND DER ERFINDUNG

[0002] Es ist gut bekannt, dass viele Arzneimittel, die oral eingenommen werden, bei dem ersten Durchgang durch die Leber zerstört werden. Es ist ebenfalls bekannt, dass, wenn viele Arzneimittel oral eingenommen werden, deren Absorptionsgeschwindigkeit in den Körper nicht konstant ist. Im Hinblick auf solche Schwierigkeiten ist eine Vielzahl von unterschiedlichen Arzneimittelverabreichungssystemen entwickelt worden.

[0003] Die transdermale oder transmukosale Route zum Verabreichen von Arzneimitteln weist viele Vorteile auf und transdermale oder transmukosale Systeme zum Verabreichen einer großen Vielzahl von Arzneimitteln sind in den US Patenten 5,785,991; 4,764,381; 4,956,171; 4,863,970; 5,453,279; 4,883,660 und 5,719,197 oder in den EP Patentanmeldungen 0 271 983; 0 267 617; 0 261 429 und 0 526 561 beschrieben worden; als ein Beispiel hierfür werden nachfolgend einige dieser erörtert.

[0004] Ein Hauptnachteil dieser Therapie ist allerdings die Beschränkung der Menge an Arzneimittel, welche über die Haut transportiert werden kann; in vielen Fällen wird herausgefunden, dass Arzneimittel, welche als ideale Kandidaten für die transdermale Zuführung erscheinen, eine derart niedrige Permeabilität durch die intakte Haut aufweisen, dass diese aus transdermalen Vorrichtungen nicht in therapeutisch wirksamen Mengen zugeführt werden können. Diese Beschränkung ist auf mehrere Faktoren zurückzuführen. Weil die Haut von Natur aus eine Schutzbarriere ist, sind die Transportgeschwindigkeiten der meisten Verbindungen durch die Haut ziemlich langsam. Es ist allgemein akzeptiert, dass ein Oberflächenstück, welches über 50 bis 100 cm² hinausgeht, bei der Anwendung zu einer Schwierigkeit führen würde. Daher erhöht die Applikation einer transdermalen halbfesten Dosierungsform, wie beispielsweise einem Gel, einer Creme, einer Salbe, einer Flüssigkeit etc., die Patientenverträglichkeit und die Applikationsoberfläche kann ausgedehnt werden.

[0005] Um die Hautdurchlässigkeit zu erhöhen, so dass die Arzneimittel in therapeutisch wirksamen Mengen mit therapeutisch wirksamen Geschwindigkeiten verabreicht werden können, sind verschiedene Systeme oder Vorrichtungen oder Mechanismen vorgeschlagen worden, von denen eine(s/r) das Zuführen des/der Arzneimittel(s) in Gegenwart von Durchlässigkeitsverstärkern ist. Üblicherweise löst die Verwendung von Durchlässigkeit verstärkenden Verbindungen, Verfahren oder Vorrichtungen, um die Arzneimitteldurchlässigkeit zu erhöhen, dieses Problem.

[0006] Für diesen Zweck sind verschiedene Systeme vorgeschlagen worden, wie in unterschiedlichen Patenten beschrieben, wie beispielsweise in den US Patenten 5,785,991; 4,764,381; 4,956,171; 4,863,970; 5,453,279; 4,883,660 und 5,719,197, oder in den WO Patentanmeldungen 97/29735 und 98/17316 oder in der Literatur "Pharmaceutical Skin Penetration Enhancement", J. Hadgraft, Marcel Dekker, Inc. 1993 und "Percutaneous Absorption", R. Bronaugh, H. Maibach, Marcel Dekker, Inc. 1989, etc.

[0007] Um akzeptiert zu werden, sollte ein Durchlässigkeitsverstärker oder eine Mischung hiervon die Fähigkeit aufweisen, die Durchlässigkeit der Haut für das Arzneimittel zu erhöhen, sollte nicht toxisch sein, sollte nicht reizend sein und sollte bei wiederholter Anwendung nicht sensibilisierend sein.

[0008] Es ist oftmals schwierig, vorherzusagen, welche Verbindungen als Durchlässigkeitsverstärker arbeiten werden und welche Durchlässigkeitsverstärker für bestimmte Arzneimittel funktionieren. Bei den transdermalen Arzneimittelverabreichungsanwendungen muss eine Verbindung, welche die Durchlässigkeit eines Arzneimittels oder einer Arzneimittelfamilie erhöht, nicht notwendigerweise die Durchlässigkeit eines anderen Arznei-

mittels oder einer anderen Arzneimittelfamilie erhöhen. Diese Schlussfolgerung ist ebenfalls nach ausführlicher Analyse der auf diese speziellen Themen wissenschaftlichen bezogenen Literatur, wie beispielsweise "Transdermal Therapeutic Systemic Medications, Marcel Dekker Inc., New York, 1989" (vgl. Tabelle auf der Seite 3), getroffen worden.

[0009] Daher muss die Brauchbarkeit einer bestimmten Verbindung bzw. bestimmter Verbindungen oder Mischung hiervon als ein Durchlässigkeitsverstärker sorgfältig analysiert und durch empirische Arbeiten belegt werden.

[0010] Die EP A 0 279 977 beschreibt eine transdermale Vorrichtung zur Verabreichung von Progesteron und einem Östradiolester alleine oder in Mischung unter Verwendung einer Polymatrix, welche das/die Arzneimittel mit einem Durchlässigkeitsverstärker, wie beispielsweise Saccharosemonokokoat, Glycerinmonooleat, Saccharosemonolaurat, Glycerinmonolaurat etc., enthält.

[0011] Die EP-A-0 367 431 offenbart, dass aliphatische Alkohole, wie beispielsweise Isopropylalkohol und Isobutylalkohol, welche herkömmlicherweise in topischen transdermalen Formulierungen eingesetzt werden, die Geschwindigkeit der transdermalen Zuführung von Steroidarzneimitteln erhöhen.

[0012] Die WO 90/11 064 offenbart eine Hautdurchlässigkeitverstärkungszusammensetzung für transdermal verabreichte pharmakologisch Wirkstoffe. Die Zusammensetzung enthält Diethylenglykolmonoethyl- oder monomethylether zusätzlich zu einer Esterverbindung, wie beispielsweise Propylenglykolmonolaurat, Methyllaurat oder dergleichen.

[0013] Die US 5,785,991 offenbart eine Zusammensetzung, eine Vorrichtung und ein Verfahren zur transdermalen Verabreichung eines Wirkstoffs unter Verwendung einer neuen doppelten Durchlässigkeitsverstärkungsmischung enthaltend Laurylacetat und Monoglycerid, Glycerinmonolaurat.

[0014] Die US 4,764,381 offenbart pharmazeutische Zusammensetzungen, welche aus einem pharmazeutisch aktiven Bestandteil und einem Träger, welcher einen percutanen Durchlässigkeitsverstärker enthält, der aus 2-Ethyl-1,3-hexandiol alleine oder in Mischung mit Ölsäure zusammengesetzt ist, zusammengesetzt sind.

[0015] Die US 4,863,970 offenbart durchlässigkeitserhöhende pharmazeutische Zusammensetzungen für die topische transepidermale und percutane Verabreichung, welche für die Haut nicht reizend sind, und beschreibt ein binäres System von Ölsäure oder Alkohol und einem niedrigeren Alkohol.

[0016] Die US 5,453,279 beschreibt eine verstärkende transdermale Absorptionszusammensetzung, welche zur transdermalen Absorption von Progestinen geeignet ist und welche Progesteron und optional ein Östrogen enthält, für Verhütungsmittel oder HRT. Die verstärkende Zusammensetzung enthält eine Mischung eines niederen Alkylesters einer Polycarbonsäure, einen aliphatischen Monohydroxyalkohol sowie ein aliphatisches Diol.

[0017] Die EP 0 526 561 B1 betrifft die Verwendung von chemischen Durchlässigkeitsverstärkern, um die transdermale Zuführung von Medikamenten durch die Haut zu erhöhen, wobei die chemischen Verstärker Alkohole sind.

[0018] Die EP-A-249397 beschreibt die Vereinigung von Minoxidil mit eng ausgewählten C₁₆-C₁₈-Alkoholen. Die EP-A-13459 lehrt topische Antiaknezusammensetzungen enthaltend Benzoylperoxid als Wirkstoff in einer Mischung mit polaren Lipiden. Die US-A-4,952,560 offenbart Salben, die ein Arzneimittel, ein lösliches Protein, wie Gelatine, niedere Alkanole, Alkylenglykole und optional ölhaltige Verbindungen enthalten.

[0019] Keine der zuvor genannten Erfindungen oder Veröffentlichungen berichtet über eine Studie von Laurylkohol zusammen mit Diethylenglykolmonoethylether in einem ternären Trägerverbund in einer halbfesten Dosierungsform, die so formuliert ist, dass die in der vorliegenden Erfindung genannte Gruppe an Wirkstoffen transdermal oder durch die Magenschleimhautmembran verabreicht wird. Keine der zuvor genannten Erfindungen oder Veröffentlichungen beschreibt eine adäquate transdermale oder transmukosale Formulierung, um therapeutische Plasmaspiegel unterschiedlicher Arten von Wirkstoffen zu verabreichen, wie dies in der vorliegenden Erfindung offenbart ist.

[0020] Eine Aufgabe der vorliegenden Erfindung ist es, eine transdermale Formulierung zu erhalten, welche kombiniert mit geeigneten Durchlässigkeitsverstärkern mit kontrollierten Geschwindigkeiten eine aktive Verbin-

dung oder eine Mischung hiervon verabreichen kann. Wie es in der Literatur dieses Fachgebiets gut beschrieben ist, gibt es keine Offensichtlichkeit bezüglich der Verwendung von Durchlässigkeitsverstärkern, um ein Arzneimittel oder Arzneimittel über den transdermalen Weg zu verabreichen. Wie von W. R. Pfister in seinem Kapitel "Transdermal and Dermal Therapeutic Systems: Current Status" in "Transdermal and Topical Drug Delivery Systems", Interpharm Press Inc., Buffalo Grove Illinois, 1997, Seiten 33 bis 112 erwähnt ist, existieren keine allgemeinen Anleitungen, welche beim Auswählen eines geeigneten Verstärkers für ein spezielles Arzneimittel, welches aus einer transdermalen Vorrichtung zu verabreichen ist, einen Erfolg sicherstellen (Hsieh 1994). Die Wissenschaft der Optimierung topischer Formulierungen zwischen einem Arzneimittel und einem anderen ist nicht vorhersagbar und Durchlässigkeitsverstärker können einen weiten Bereich von Verstärkfaktoren für Arzneimittel mit unterschiedlichen physikalisch chemischen Eigenschaften herstellen. Dies ist allerdings ein Verfahren, welches umfangreiche experimentelle Arbeit erfordert.

[0021] Es ist auch wichtig zu erwähnen, dass die transdermale Durchlässigkeit hauptsächlich sowohl durch die physikalisch chemischen Eigenschaften der durchdringenden Mittel als auch durch die Wechselwirkung der durchdringenden Mitteln mit den Verstärkern beeinflusst wird. Daher könnte belegt werden, dass ein vorgegebener Verstärker für ein Arzneimittel sehr geeignet ist, und gleichzeitig würde dieser nicht die Durchlässigkeit der anderen Verbindung erhöhen. Dies wird gut von Chien in dessen Kapitel "Developmental Concepts and Practice in Transdermal Therapeutic Systems" in Transdermal Controlled Systemic Medications, Marcel Dekker Inc., New York, 1987, Seiten 25 bis 81 illustriert, wo ausgeführt wird, dass ein Durchlässigkeitsverstärker die Durchlässigkeit verschiedener Verbindungen in einem unterschiedlichen Ausmaß erhöht.

[0022] Es ist bisher kein Verstärker oder eine Mischung hiervon bekannt gewesen, welche für jeden Wirkstoff oder für jedes Arzneimittel einen die Durchlässigkeit erhöhenden Effekt zeigt. Als ein Beispiel hierfür können wir Ergebnisse dieses Autors zitieren, wie nachfolgend angegeben:

Verstärkung der Hautdurchlässigkeit verschiedener Arzneimittel durch unterschiedliche Verstärkerarten				
	Verstärkungsfaktor (a)			
Arzneimittel	Propyl-myristat	Propyl-oleat	Azon	Decymethyl-sulfoxid
Progesteron	4,56	5,36	5,96	11,04
Östradiol	9,33	14,62	20,17	12,59
Hydrokortison	4,57	5,01	61,3	25,23
Indomethacin	3,77	4,67	14,49	15,67

(a) Verstärkungsfaktor = (normalisierte Hautdurchlässigkeitgeschwindigkeit) mit Verstärker/(normalisierte Hautdurchlässigkeitgeschwindigkeit) ohne Verstärker

[0023] Ein weiteres Argument für die hier dargelegte Position wird des Weiteren erhalten, wenn die von Chien berichteten Ergebnisse analysiert werden. Dieser hat in "Transdermal Controlled Systemic Medications" die Abhängigkeit des Verstärkungsfaktors für die Hautdurchlässigkeit von Progesteron von der Alkylkettenlänge gesättigter Fettsäure veröffentlicht. Er hat unter Verwendung von Capronsäure (C_8) den Hauptverstärkungseffekt gefunden; allerdings hat derselbe Autor in dem US Patent 5,145,682 offenbart, dass der bessere Verstärker für Östradiol Dekansäure (C_{10}) ist. Die Resultate führen uns dazu, dieselbe Schlussfolgerung wie Chien in "Transdermal Controlled Systemic Medications", Marcel Dekker, New York 1987, Seiten 25 bis 81 zu ziehen, nämlich, dass die Effizienz der Verstärker der Hautdurchlässigkeit für einen speziellen Wirkstoff die Funktion der Art, der Konzentration und der Art, wie sich der Durchlässigkeitsverstärker aus der Vorrichtung freisetzt, ist.

[0024] Der hier wiedergegebene Stand der Technik zeigt klar, dass es wenigstens für einige Verbindungen, wie in der vorliegenden Patentanmeldung gezeigt, keine solche universelle Durchlässigkeitverstärkerzusammensetzung gibt und die angemessene Permeationsgeschwindigkeit über die Haut lediglich durch Untersu-

chen von unterschiedlichen Arten von Verbindungen bei unterschiedlichen Konzentrationen erhalten werden kann. Obwohl der Stand der Technik für den theoretischen Ansatz verwendbar war, ergaben sich die hier offenbarten Ergebnisse aus sorgfältigen Untersuchungen vieler Variablen.

KURZE BESCHREIBUNG DER ZEICHNUNGEN

[0025] Die [Fig. 1](#) zeigt eine Vorrichtung "Hanson P/N 57-VC (vertikale Diffusionszelle) 3 in schematischer Form, worin:

Bezugszeichenliste

- 1 Zellrezeptor
- 2 Donorkammer (Dosierbereich)
- 3 Deckplatte
- 4 Dosierwasser
- 5 Klammer
- 6 Membran
- 7 Wassermantel
- 8 Probenpunkt
- 9 Rührhelix
- 10 Magnetrührer
- 11 Probenrohr
- 12 Probensonde aus Microette
- 13 Zellspiegellinie
- 14 Medienersatzrohr

[0026] Typische Zelldimensionen sind: Öffnung 15 mm, Volumen 7 ml.

[0027] Die [Fig. 2](#) gibt die Grafik XXI wieder, welche für die Daten aus der Tabelle XXX, Beispiele 36 bis 39 relevant ist.

ZUSAMMENFASSUNG DER ERFINDUNG

[0028] Die Zusammensetzung gemäß der vorliegenden Erfindung betrifft ein Penetrationsverstärkungssystem, welches in vielen Arten von Produkten für die topische oder transdermale Anwendung eingesetzt werden kann, welche einschließen, aber nicht beschränkt sind auf Lösungen, Cremes, Lotionen, Sprays, Salbe, Gele, Aerosole und Patch-Vorrichtungen.

[0029] Während es auf diesem Fachgebiet bekannt ist, Permutationsverstärker zu kombinieren, nutzt die vorliegende Erfindung eine neue Mischung von Fettalkohol (Laurylalkohol) und Diethylenglykolmonoalkylether (Diethylenglykolmonoethylether) und der kombinierte Effekt ist eine signifikante und überraschende Verbesserung gegenüber der Verwendung von Laurylalkohol oder Diethylenglykolmonoethylether alleine.

[0030] Die vorliegende Erfindung betrifft eine Zusammensetzung für die topische Anwendung mit durchlässigkeitsverstärkenden Eigenschaften, wobei die Zusammensetzung ein aktives Mittel bzw. einen Wirkstoff oder eine Mischung hiervon enthält sowie ein penetrationsverstärkendes System enthält, welches Laurylalkohol und ebenfalls Diethylenglykolmonoalkylether in Mischung mit einem komplexen ternären Träger enthaltend gereinigtes Wasser, einen C₁-C₄-Alkohol sowie einen Glykol enthält. Die Zusammensetzung enthält ferner, falls erforderlich, ein Gelierungsmittel sowie ein Neutralisierungsmittel. In bevorzugten Ausführungsformen ist das Gelierungsmittel ein Carbomer (Carbopol®), welches eine Polyacrylsäure und/oder ein Polyoxyethylenpolyoxypropylencopolymer ist, und das Neutralisierungsmittel ist ein Amin, wie beispielsweise Triethanolamin oder Tromethamin. Konservierungsmittel, Geschmacksstoffe, Duftstoffe, Substoffe und andere Solubilisierungsmittel können ebenfalls zugegeben werden.

[0031] Es ist nachgewiesen worden, dass die hier präsentierte verstärkende Zusammensetzung die Zuführung und die Absorption von physiologisch aktiven Verbindungen durch die Haut und die Schleimhaut erhöht. Dies wurde genau nachgewiesen, indem zunächst in vitro Studien durchgeführt worden sind, um ihre Anwendbarkeit gegenüber (einem) bestimmten aktiven Arzneimittel(n) zu untersuchen, bevor dann in vivo Studien an freiwilligen Personen ihre Wirksamkeit weiter bestätigt worden ist. Das Penetrationsverstärkungssystem gemäß der vorliegenden Erfindung kann ebenfalls für die mukosale Zuführung eingesetzt werden.

[0032] Folglich ist es überraschenderweise herausgefunden worden, dass es mit Hilfe der erforderlichen Mittel möglich ist, eine therapeutisch wirksame, ausgedehnte und gesteuerte Penetrationsgeschwindigkeit von unterschiedlichen aktiven Substanzen in die Haut zu erreichen.

[0033] Es ist überraschenderweise herausgefunden worden, dass die hier offenbare Formulierung eine höhere Permeationsgeschwindigkeit aufweist, wenn diese mit einer Formulierung verglichen wird, welche nicht die vorliegende Erfindung enthält.

[0034] Es ist auch überraschenderweise herausgefunden worden, dass durch die Verwendung von Laurylkohol und Diethylenglykolmonoethylether (Transcuto[®]P) als Verstärkungszusammensetzung für die hier offenbare Erfindung ein geeigneter Penetrationsverstärkungsfaktor sowie ein ausgedehnter Fluss des aktiven Mittels erhalten wird, weswegen es erachtet wird, dass therapeutisch wirksame, gesteuerte und ausgedehnte Spiegel der Wirkstoffe durch lediglich einmalige Verabreichung der Formulierung pro Tag erreicht werden können.

[0035] Gemäß einem anderen Aspekt betrifft die vorliegende Erfindung ein Verfahren zum Verabreichen von topisch oder systemisch unterschiedlichen aktiven Verbindung(en).

DETAILLIERTE BESCHREIBUNG DER ERFINDUNG

[0036] Es ist oftmals schwierig, vorherzusagen, welche Verbindungen als Permeationsverstärker fungieren und welche Permeationsverstärker für bestimmte Arzneimittel funktionieren. Bei transdermalen Arzneimittelverabreichungsanwendungen muss eine Verbindung, welche die Permeabilität eines Arzneimittels oder einer Arzneimittelfamilie erhöht, nicht notwendigerweise die Durchlässigkeit für ein anderes Arzneimittel oder eine Arzneimittelfamilie erhöhen.

[0037] Daher muss die Geeignetheit einer bestimmten Verbindung bzw. von bestimmten Verbindungen oder einer Mischung hiervon als ein Permeationsverstärker sorgfältig analysiert werden.

[0038] Eine Aufgabe der vorliegenden Erfindung ist es, eine Formulierung bereitzustellen, welche einen geeigneten transdermalen Penetrationsverstärkungseffekt für in unterschiedlichen Gruppen klassifizierte, unterschiedliche therapeutische Verbindungen aufweist.

[0039] Die Hauptaufgabe der vorliegenden Erfindung ist es, eine halbfeste Dosierungsform bereitzustellen, welche eine geeignete und wirksame transdermale Penetrationsverstärkung für unterschiedliche aktive Arzneimittel zeigt.

[0040] Dementsprechend ist es eine Aufgabe der vorliegenden Erfindung, eine Hautpermeationsverstärkungszusammensetzung bereitzustellen, welche einen ersten Bestandteil, welcher ein gesättigter Fettalkohol wiedergegeben durch die Formel $\text{CH}_3-(\text{CH}_2)_n-\text{CH}_2\text{OH}$ ist, worin n eine ganze Zahl zwischen 8 und 12 und am meisten bevorzugt von 10 ist, sowie ebenfalls einen zweiten Bestandteil, welcher ein Monoalkylether von Diethylenglykol, vorzugsweise Diethylenglykolmonoethylether oder Diethylenglykolmonomethylether, ist in einem Vehikel oder in einer Trägerzusammensetzung zusammengesetzt aus einem C₁-C₄-Alkanol, vorzugsweise Ethanol, aus einem Polyalkohol, vorzugsweise Propylenglykol, sowie aus gereinigtem Wasser enthält. Die Zusammensetzung kann ebenfalls zusätzliche Bestandteile enthalten, wie beispielsweise Gelierungsmittel, pH-Regulatoren, Konservierungsstoffe, Geschmacksstoffe, Duftstoffe, Süßstoffe, Stabilisierungsmittel, Antioxidationsmittel, andere Solubilisierungsmittel und dergleichen.

[0041] Das transdermale Zuführungssystem gemäß der vorliegenden Erfindung enthält:

1. Einen oder mehrere Wirkstoffe oder eine Mischung hiervon. Der Begriff "Arzneimittel" oder "aktives Arzneimittel" oder "Wirkstoffe" oder "pharmazeutisch aktives Arzneimittel", wie hier verwendet, um den aktiven Hauptbestandteil der Vorrichtung zu beschreiben, bezeichnet eine biologisch aktive Verbindung oder Mischung von Verbindungen, welche auf den Träger der Vorrichtung einen therapeutischen, prophylaktischen oder einen anderen vorteilhaften pharmakologischen und/oder physiologischen Effekt aufweist. Die Arzneimittel sind ausgewählt aus der Gruppe von: Blutdruck senkenden Mitteln, beispielsweise Benzothiadiazinderivaten, wie beispielsweise Captopril, Cilazapril, Enalapril, Lisinopril, Perindopril, Ramipril, Guanidinderivaten, wie beispielsweise Guanethidin, Chinazolinderivaten, wie beispielsweise Alfuzosin, Reserpinderivate, wie beispielsweise Reserpine, Sulfonamidderivaten, wie beispielsweise Furosemid, anderen, wie beispielsweise Minoxidil, Amlodipin, Doxazosinmesylat, Felodipin, Moxonidin, Nicardipinhydrochlorid, Nifedipin, Prazosinhydrochlorid etc., und Calciumkanalblockern, wie beispielsweise Arylalkylaminen, wie bei-

spielsweise Bepridil, Ditzazem, Fendilin, Gallopamil, Terodilin, Verapamil, Dihydropyridinderivaten, wie beispielsweise Felodipin, Isradipin, Nicardipin, Nifedipin, Nilvadipin, Nimodipin, Nisoldipin, Nitrendipin, Piperezin, Derivaten, wie beispielsweise Flunarisin, anderen, wie beispielsweise Perhexilincalciumregulator, wie beispielsweise Calcifediol, Calcitonin, Calcitriol, Clodronsäure, Dihydrotachysterol, Elcatonin, Etidronsäure, Ipriflavon, Pamidronsäure, Parathyroidhormon, Teriparatidacetat etc.

[0042] Es sollte hier verstanden werden, dass mit dem Begriff aktives Mittel beabsichtigt ist, einen einzelnen Wirkstoff oder eine Mischung von mehr als einem Wirkstoff zu bezeichnen.

[0043] Die Menge des systemischen und/oder topischen aktiven Mittels, welches in der Formulierung enthalten ist, ist abhängig von dem Ausmaß, bis zu dem eine Penetrationserhöhung erreicht wird.

[0044] In den bevorzugten Ausführungsformen sind die aktiven Mittel: Amlodipin oder Amlodipinbesylat, welche in den Zusammensetzungen zwischen ungefähr 0,05 und ungefähr 5,0 Gew.-%, vorzugsweise zwischen ungefähr 0,2 und 3,0 Gew.-% und besonders bevorzugt zwischen 0,5 und 2,0 Gew.-% enthalten sind.

2. Einen ternären Trägerverbund zusammengesetzt aus einem C₂-C₄-Alkanol, wie beispielsweise Ethanol, Isopropanol, n-Propanol, Butanol, vorzugsweise Ethanol, aus einem Polyalkohol oder Glykol, wie beispielsweise Propylenglykol, Butylenglykol, Hexylenglykol, Ethylenglykol, vorzugsweise Propylenglykol, sowie schließlich aus gereinigtem Wasser. Die Zusammensetzungen gemäß der vorliegenden Erfindung enthalten einen Alkohol, vorzugsweise Ethanol, in einer Menge zwischen ungefähr 5,0 und 75,0 Gew.-%, vorzugsweise zwischen ungefähr 15,0 Gew.-% und ungefähr 65,0 Gew.-% und besonders bevorzugt zwischen 20,0 und 55,0 Gew.-%. Des Weiteren enthalten die Zusammensetzungen gemäß der vorliegenden Erfindung einen Glykol, vorzugsweise Propylenglykol in einer Menge zwischen ungefähr 0,5 und ungefähr 50,0 Gew.-%, vorzugsweise zwischen ungefähr 3,0 und 20,0 Gew.-% und besonders bevorzugt zwischen 4,0 und 10,0 Gew.-%.

3. Ein Permeationsverstärkersystem enthaltend einen ersten Bestandteil, welcher ein gesättigter Fettalkohol wiedergegeben durch die Formel CH₃-(CH₂)_n-CH₂OH ist, worin n eine ganze Zahl zwischen 8 und 12 und am meisten bevorzugt von 10 ist, und ebenfalls einen zweiten Bestandteil, welcher ein Monoalkylether von Diethylenglykol, vorzugsweise Diethylenglykolmonoethylether oder Diethylenglykolmonomethyl, ist. Die Zusammensetzungen gemäß der vorliegenden Erfindung enthalten einen Fettalkohol, vorzugsweise Laurylalkohol oder Dodekanol, in einer Menge zwischen ungefähr 0,1 und ungefähr 20,0 Gew.-% bezogen auf die Gesamtzusammensetzung, vorzugsweise zwischen ungefähr 0,4 und 10,0 Gew.-% und besonders bevorzugt zwischen ungefähr 0,2 und 3,0 Gew.-%, sowie optional einen Diethylenglykolmonoalkylether in einer Menge von bis zu 40 Gew.-%, vorzugsweise zwischen ungefähr 0,2 und 25,0 Gew.-% und besonders bevorzugt zwischen 2,0 und 8,0 Gew.-%.

4. Ein Gelierungsmittel oder Viskositätsmittel, beispielsweise Carbomer, Carboxyethylen oder Polyacrylsäure, wie beispielsweise Carbopol 980 oder 940 NF, 981 oder 941 NF, 1382 oder 1342 NF, 5984 oder 934 NF, ETD 2020, 2050, 934P NF, 971P NF, 974P NF, Noveon AA-1 USP etc., Cellulosederivate, wie beispielsweise Ethylcellulose, Hydroxypropylmethylcellulose (HPMC), Ethylhydroxyethylcellulose (EHEC), Carboxymethylcellulose (CMC), Hydroxypropylcellulose (HPC) (unterschiedliche Klucel-Grade), Hydroxyethylcellulose (HEC) (Natrosol-Grade), HPMCP 55, Methocel-Grade etc., natürlich Gummis, wie beispielsweise arabische, Xanthan-, Guarum, Alginate etc., Polyvinylpyrrolidonederivate, wie beispielsweise Kollidon-grade, Polyoxyethylenpolyoxypropylencopolymere, wie beispielsweise Lutrol F-Grade 68, 127, etc., andere, wie beispielsweise Chitosan, Polyvinylalkohole, Pektine, Veegun-Grade etc. In der vorliegenden Erfindung sind Lutrol F-Grade und Carbopol-Grade bevorzugt. Fachleute auf dem vorliegenden technischen Gebiet sollten andere Gelierungsmittel oder Viskositätsmittel kennen, welche zur Ausführung der vorliegenden Erfindung geeignet sind. Geeignete Gelierungsmittel, welche in der vorliegenden Erfindung eingesetzt werden können, schließen ein, sind aber nicht beschränkt auf Carbopol 980 NF, Lutrol F 127, Lutrol F 68 und Noveon AA-1 USP. Das Gelierungsmittel ist, abhängig von der Art des Polymers, in einer Menge zwischen ungefähr 0,2 und ungefähr 30,0 Gew.-% enthalten.

5. Einen pH-Regulator, normalerweise ein Neutralisierungsmittel, welches optional Quervernetzungsfunktion aufweisen kann, beispielsweise ein ternäres Amin, wie beispielsweise Triethanolamin, Tromethamin, Tetrahydroxypropylethylendiamin etc., NaOH-Lösung etc. Der pH-Regulator ist in den Formulierungen in einer Menge zwischen ungefähr 0,05 und ungefähr 2,0 Gew.-% vorhanden.

6. Andere Bestandteile können optional enthalten sein, beispielsweise Konservierungsmittel und/oder Antioxidationsmittel, wie beispielsweise Butylhydroxytoluol, Butylhydroxyanisol, Ethylendiamintetraessigsäure und ihre Natriumsalze, DL-alpha-Tocopherol, Antioxidationsmittelkomplexe etc., Kolosemittel oder Solutabilisierungsmittel, wie beispielsweise Glycerin, Polyethylenglykole, Polyethylenglykolderivate, Polyethylenglykol 660-Hydroxystearat (Solutol HS15 von BASF), Butylenglykol, Hexylenglykol etc.

[0045] Die Formulierungen, in die die vorliegende Erfindung zugegeben werden kann, nehmen eine Vielzahl von Dosierungsformen an. Beispiele sind Gele, Cremes, Lotionen, Sprays, Salben, Aerosole, Pflaster, Buccal- und Sublingual-Tabletten, Suppositorien, Vaginaldosierungsformen und andere passive und/oder aktive transdermale Vorrichtungen für die Absorption durch die Haut oder die Schleimhaut.

[0046] Gemäß einem anderen Aspekt betrifft die vorliegende Erfindung als solches ein Verfahren zur Verabreichung eines topisch oder systemisch aktiven Mittels oder von topisch oder systemisch aktiven Mitteln enthaltend: 1. Ein aktives Mittel oder aktive Mittel, wie zuvor definiert, 2. einen ternären Trägerverbund (zusammengesetzt aus einem C₁-C₄-Alkanol, einem Glykol und Wasser), 3. eine Penetrationsverstärkermischung (Fettalkohol und Diethylenglykolmonoethylether), 4. ein Gelierungsmittel und 5. einen pH-Regulator.

[0047] Es ist herausgefunden worden, dass eine transdermalen Formulierung enthaltend unterschiedliche Gruppen von Arzneimitteln als aktive Mittel, wie zuvor definiert, Laurylalkohol und Diethylenglykolmonoethylether als Penetrationsverstärker in einem ternären Trägerverbund zusammengesetzt aus Ethanol, Propylenglykol und gereinigtem Wasser unter Verwendung eines Polymers oder eines Copolymers von Acrylsäure, vorzugsweise eines Carbomers, als Gelierungsmittel, eine therapeutisch wirksame Serumkonzentration jedes aktiven Mittels über wenigstens eine 24 Stunden Zeitspanne liefert, wie dies geschlossen werden kann, wenn eine Bioverfügbarkeitsstudie der zuvor genannten Formulierungen bei freiwilligen Personen durchgeführt wird.

[0048] Das durch die vorliegende Erfindung verfolgte Hauptziel ist es, durch die sorgfältige Kombination von Permeationsverstärkern und Trägern schnell eine hohe Konzentration des/der Arzneimittel in Kontakt mit der Haut oder der Schleimhaut zu erzeugen.

[0049] Es ist den Fachleuten auf diesem Fachgebiet gut bekannt, dass ein summarischer oder ein synergistischer Effekt erwartet werden könnte, wenn zwei oder mehr Penetrationsverstärker miteinander vermischt werden und in eine Formulierung zugegeben werden. Es ist allerdings auf keinen Fall naheliegend, dass durch lediglich einmal tägliche Verabreichung der Formulierung ein angemessener Penetrationsverstärkungsfaktor sowie ein ausgedehnter Fluss des/der aktiven Mittels) erreicht wird und therapeutisch wirksame Spiegel, welche sowohl gesteuert als auch ausgedehnt sind, erhalten werden.

[0050] Dementsprechend kann postuliert werden, dass das Verhalten der vorliegenden Formulierung auf die Summe von mehreren Phänomenen, insbesondere auf das Stratum Corneum, zurückzuführen war.

[0051] Obwohl der Mechanismus eines solchen Stratum Corneum-Effektes in der vorliegenden Erfindung durch das Fachwissen bisher nicht vollständig klar ist, kann dieser wie folgt verstanden werden: Der Fettalkohol wird wegen seiner Lipophilie hauptsächlich zu dem Stratum Corneum verteilt und interagiert mit den Stratum-Corneum-Lipiden. Der Diethylenglykolmonoethylether löst sowohl ein hydrophiles als auch ein lipophiles aktives Mittel darin und erleichtert die Penetration der aktiven Mittel durch die Haut.

[0052] Ein Alkanol, wie beispielsweise Ethanol, weist ebenfalls die Funktion auf, die Stratum Corneum-Flüssigkeitsfluidität zu erhöhen, oder die Funktion, Lipide aus dem Stratum Corneum zu extrahieren.

[0053] Propylenglykol, ein weit verbreiteter pharmazeutischer Träger, agiert als ein Kolosemittel der Arzneimittel und erhöht folglich die Solubilität des aktiven Mittels in der Formulierung und solvatiert das intrazelluläre Keratin des Stratum Corneum und erhöht folglich die Arzneimittelmobilität und die Hauthydratation.

[0054] Wasser dient dazu, die Löslichkeit eines hydrophilen aktiven Mittels in der Formulierung zu erhöhen und beschleunigt die Freisetzung eines lipophilen aktiven Mittels aus einer Formulierung.

[0055] Ein Polymer oder ein Copolymer von Acrylsäure, wie beispielsweise ein Carbomer, agiert als ein Gelierungsmittel und erleichtert die Freisetzung von lipophilen aktiven Mitteln und Penetrationsverstärkern.

[0056] Ein tertiäres Amin, wie beispielsweise Triethanolamin oder Trolamin, weist die Funktion auf, das System zu verdicken und zu neutralisieren.

[0057] In der bevorzugten Ausführungsform der vorliegenden Erfindung sind die aktiven Mittel und die Verbindungen, welche ihre Penetrationsgeschwindigkeit erhöhen (Laurylalkohol und Diethylenglykolmonoethylether), in einem ternären Trägerverbund zusammengesetzt aus einem Alkanol mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, vorzugsweise Ethanol, aus einem Polyalkohol, vorzugsweise Propylenglykol, und aus gereinigtem Wasser gelöst.

[0058] Die vorliegende Erfindung betrifft eine neue Zusammensetzung zur transdermalen oder transmukosalen Verabreichung für Menschen in einer optimalen Dosierungsform sowie Verfahren zum Bereitstellen einer gesteuerten und ausgedehnten Verabreichung verschiedener zuvor definierter Arzneimittel hieraus.

DEFINITION DER BEGRIFFE

[0059] "Penetrationsverstärkung" oder "Permeationsverstärkung", wie hier verwendet, bezieht sich auf eine Erhöhung der Permeabilität von Haut gegenüber einem pharmakologisch wirksamen Mittel, d.h. um so die Geschwindigkeit zu erhöhen, mit welcher das Arzneimittel durch die Haut wandert und in den Blutstrom eintritt. Die durch die Verwendung solcher Verstärker und insbesondere durch die Verwendung der Verstärkungszusammensetzung gemäß der vorliegenden Erfindung bewirkte erhöhte Permeation kann durch Messen der Diffusionsgeschwindigkeit des Arzneimittels durch die Tier- oder die menschliche Haut unter Verwendung eines in den nachfolgenden Beispielen beschriebenen Diffusionszellgerätes beobachtet werden.

[0060] Ein "effektiver" oder "geeigneter" Permeationsverstärker, wie hier verwendet, bezeichnet einen Permeationsverstärker, welcher die gewünschte Erhöhung der Hautdurchlässigkeit und folglich die gewünschte Penetrationstiefe, Darreichungsgeschwindigkeit und Menge an zugeführtem Arzneimittel bewirkt.

[0061] Durch den Begriff "Transdermal"-Zuführung beabsichtigt die Anmelderin, sowohl transdermale (oder "perkutane") als auch transmukosale Verabreichung, d.h. die Zuführung durch Passage eines Arzneimittels durch die Haut oder das Schleimhautgewebe und in den Blutstrom, einzuschließen.

[0062] "Träger" oder "Vehikel", wie hier verwendet, bezeichnen Trägermaterialien, welche für die transdermale Arzneimittelverabreichung geeignet sind, und schließen alle solchen in dem Stand der Technik bekannten Materialien ein, wie beispielsweise jede Flüssigkeit, jedes Gel, jedes Lösemittel, jeden Flüssigkeitsverdünner, jedes Solubilisierungsmittel oder dergleichen, welches nicht toxisch ist, und welches nicht mit anderen Bestandteilen der Zusammensetzung in einer schädlichen Weise wechselwirkt. Beispiele für geeignete Vehikel zur Verwendung hier schließen Wasser, Alkohole, Polyalkohole und Glykole ein.

[0063] Mit "gesteuert" ist gemeint, normalerweise in einigen Verabreichungsrouten eines pharmakologisch aktiven Mittels vorhandene Peaks und Täler zu verringern oder zu minimieren.

[0064] Mit "ausgedehnt" ist eine ausgedehnte Aufrechterhaltung eines konstanten Plasmaspiegels gemeint.

[0065] Mit "therapeutisch wirksamer" Menge eines pharmakologisch aktiven Mittels ist eine ausreichende Menge einer Verbindung gemeint, um den gewünschten therapeutischen Effekt zu erreicht, hohe oder niedrige Plasmaspiegel zu vermeiden und daher plasmatische Spiegel an aktiven Mitteln innerhalb des therapeutischen Fensters zu erhalten.

BEISPIELE

[0066] Um die vorliegende Erfindung und deren Vorteile weiter zu illustrieren, werden die nachfolgenden speziellen Beispiele wiedergegeben. Es sollte beachtet werden, dass die hier offenbarten Beispiele lediglich dazu beabsichtigt sind, die vorliegende Erfindung zu illustrieren, und nicht dazu, die vorliegende Erfindung zu beschränken.

[0067] Alle Beispiele wurden im Wesentlichen wie folgt präpariert: es wurden getrennt voneinander eine wässrige Phase (Dispersion des Carbomers in Wasser) sowie eine alkoholische Phase (Lösung enthaltend die aktiven Arzneimittel, Laurylalkohol, Diethylenglykolmonoethylether (Transcutol P) sowie Ethylalkohol, oder einige dieser gemäß der Formulierung) hergestellt. Das Propylenglykol und das Dinatrium-EDTA wurden nach der Carbomerdispersion zu der wässrigen Phase hinzugegeben. Schließlich wurden die wässrige und alkoholische Phase vermischt und Triethanolamin wurde zugegeben, um das Carbomer zu neutralisieren, und, um das Gel zu bilden. Die Mischung waren Hydroxypropylcellulose enthaltende Gele, welche durch Dispergieren der Hydroxypropylcellulose in der wässrig alkoholischen Lösung enthaltend den Rest der Bestandteile hergestellt wurde.

[0068] Die Lösungen wurden durch Auflösen der aktiven Arzneimittel in dem Rest der Hilfsstoffe und durch Schütteln bis zur vollständigen Auflösung hergestellt.

[0069] Die in den in den Beispielen eingesetzten oder die in den in den Tabellen und in den Figuren in Bezug

genommenen unterschiedlichen Formulierungen eingesetzten aktiven Verbindungen sind durch die nachfolgende Liste von Initialen definiert:

LNEg	= Levonorgestrel + Östradiol-Gel
Tg	= Testosteron-Gel
NEg	= Norethindronacetat und Östradiol-Gel
Pg	= Progesteron-Gel
EELNg	= Ethynilöstradiol + Levonorgestrol-Gel
Alg	= Alprazolam-Gel
T4s	= L-Thyroxin-Lösung
T4g	= L-Thyroxin-Gel
Alps	= Alprazolam-Lösung
TEg	= Testosteron + Östradiol-Gel
Ams	= Amlodipin-Lösung
AmBss	= Amlodipinbesylat-Lösung.

[0070] Dann folgt den Initialen eine Nummerierung, welche unterschiedliche Formulierungen mit dem/den selben aktiven Arzneimittel(n) und derselben Dosierungsform wiedergibt.

Beispiel 36 (Ams001-01)

[0071] Gemäß dem hier beschriebenen Herstellungsverfahren wurde eine aus 1,00 Gew.-% Amlodipinbase und 99,00 Gew.-% Propylenglykol zusammengesetzte Lösung hergestellt.

Beispiel 37 (AmBss001-01)

[0072] Gemäß dem hier beschriebenen Herstellungsverfahren wurde eine aus 1,00 Gew.-% Amlodipinbesylat und 99,00 Gew.-% Propylenglykol zusammengesetzte Lösung hergestellt.

Beispiel 38 (Ams002-01)

[0073] Gemäß dem hier beschriebenen Herstellungsverfahren wurde eine aus 1,00 Gew.-% Amlodipinbase, 2,06 Gew.-% Laurylalkohol, 5,15 Gew.-% Diethylenglykolmonoethylether (Transcutol P) und 91,79 Gew.-% Propylenglykol zusammengesetzte Lösung hergestellt.

Beispiel 39 (AmBss002-01)

[0074] Gemäß dem hier beschriebenen Herstellungsverfahren wurde eine aus 1,00 Gew.-% Amlodipinbesylat, 2,07 Gew.-% Laurylalkohol, 5,15 Gew.-% Diethylenglykolmonoethylether (Transcutol P) und 91,78 Gew.-% Propylenglykol zusammengesetzte Lösung hergestellt.

IN VITRO ARZNEIMITTELPERMEATIONSSTUDIEN UND IN VIVO BIOERHÄLTLICHKEITSSTUDIEN

[0075] Unter Verwendung der Diffusionskammer wurden in vitro Arzneimittelpermeationsexperimente durch abdominale Guineaschweinshaut durchgeführt, wobei die eingesetzte Diffusionskammer schematisch in der [Fig. 1](#) (Franz Vertical Diffusion Cell) dargestellt ist.

[0076] Die abdominale Haut weiblicher Guineaschweine mit einem Alter von 8 bis 16 Monaten wurde 72 Stunden vor ihrem Töten durch Genickbruch rasiert. Es wurden lediglich Tiere eingesetzt, welche keine Wunden aufwiesen. Ein Abschnitt der Abdominalhaut über die gesamte Dicke wurde chirurgisch ausgeschnitten und zwischen die Abschnitte einer vertikalen Diffusionszelle mit einer Oberfläche von 1,77 cm² mit der epidermalen Seite nach oben aufgebracht. Eine vorgegebene Menge der zuvor erläuterten transdermalen Vorrichtungen (10, 25, 50 oder 400 mg oder 2, 3 ml) wurden über der epidermalen Schicht während des Dermalschichtkontaktes mit der Rezeptorlösung aufgebracht: 2,0 % (Gew./Vol.) Polyoxyethylen-20-Oleyolether (Oleth 20) mit oder ohne PBS, pH 7,4. Die Rezeptorkammer wurde bei 35 °C belassen und die Untersuchungen wurden unter okklusiven oder nicht okklusiven Bedingungen und mit einer Rührgeschwindigkeit von 600 UpM durchgeführt. Zu gegebenen Zeitpunkten wurden die Proben aus der Rezeptorlösung herausgenommen und die Rezeptorkammer wurde unmittelbar mit frischer Lösung wiederbefüllt. Alle Proben wurden unter Verwendung des Hochleistungsflüssigkeitschromatographie (HPLC)-Verfahrens analysiert.

[0077] Flussbestimmung: Transdermaler Fluss ($\text{mcg}/\text{cm}^2/\text{Std.}$) wurde aus der Gleichgewichtssteigung des Diagramms der kumulativen Menge des durch die Haut durchgedrungenen Arzneimittels gegenüber der Zeit bestimmt.

[0078] Nachdem ein Gleichgewichtszustand erreicht worden ist, wurde der lineare Teil des Diagramms verwendet, um aus der Steigung den Fluss zu errechnen.

[0079] Um die Verbesserungen der die vorliegende Erfindung anwendenden Permeationsleistung zu demonstrieren, wurden *in vitro* Permeationsuntersuchungen von Beispielen unter Verwenden der erforderlichen Mittel mit Beispielen verglichen, welche ohne die Verwendung der vorliegenden Erfindung (ohne die Zugabe von Permeationsverstärkern) durchgeführt wurden.

[0080] Es war eine Aufgabe, die durch das Anwenden der hier offenbarten Erfindung erhaltenen Ergebnisse zu belegen. In den *in vitro* Arzneimittelpermeationsstudien wurden die Beispiele unter Verwendung der hier beanspruchten Erfindung mit Beispielen verglichen, welche ohne die Verwendung der vorliegenden Erfindung (ohne Zugabe der Permeationsverstärker) durchgeführt wurden. Auch mit einigen aktiven Arzneimitteln der erläuterten Gruppen wurden vergleichende *in vitro* Permeationsstudien gegen ein Referenzprodukt, Combi Gel™ NETA (Östradiol + Norethindronacetat), durchgeführt. Solch ein Produkt ist in mehreren humanen pharmakokinetischen Studien untersucht worden (Proceed. Int'l Symp. Control. Rel. Bioact. Mater., 25, CRS, Inc. Poster # 5513, 5514 und Proceed. Int'l Symp. Control. Rel. Bioact. Mater., 25, CRS, Inc., Poster # 5160). Daher erlauben uns die vergleichenden *in vitro* Ergebnisse, die *in vivo* Plasmaspiegelprofile für andere aktive Mittel übereinstimmend vorherzusagen. Ferner wurden vorläufige Bioverfügbarkeitsstudien für mehrere Formulierungen, welche die vorliegende Erfindung enthielten, durchgeführt. Combi Gel™ ist eine die hier beanspruchte Erfindung umfassende Marke, welche die Kombination von Penetrationsverstärker bedeutet.

[0081] Um die hier beschriebene Erfindung weiter zu erläutern, wurde eine Sortierung in Gruppen aktiver Arzneimittel vorgenommen, was in jedem Fall die relevantesten *in vitro* und *in vivo* Ergebnisse beschreibt, welche die vorliegende Erfindung bestätigen. Es sind die Tabellen und die Graphiken, welche die erhaltenen Ergebnisse illustrieren, sowie die *in vivo* Untersuchungsprotokolle und die erhaltenen entsprechenden Ergebnisse offenbart.

BLUTDRUCK SENKENDE MITTEL/CALCIUMKANALBLOCKER

Combi Gel™ Amlodipin

[0082] A) *In vitro* Permeationsstudien wurden durchgeführt, um den Einfluss der Zugabe der erforderlichen Mittel auf das Amlodipinbesylat- und das Amlodipin (Basenform)-Permeationsprofil zu untersuchen. Folglich wurden Lösungen der aktiven Arzneimittel mit und ohne die Zugabe der erforderlichen Mittel *in vitro* untersucht.

[0083] Untersuchungsbedingungen: Franz Vertical Diffusion Cells (Hanson Research Inc.); als experimentelles Modell wurde vorrasierte Guineaschwein-Abdominalhaut eingesetzt. Die Rezeptorlösung war 2 Gew.-% Polyoxyethylen-20-Oleylether (Oleth 20), PBS 10 mM, pH 7,4. Die Experimente wurden unter okklusiven Bedingungen bei 35 °C und einer Rührgeschwindigkeit von 600 UpM durchgeführt. 3 ml jeder Formulierungen wurden pro Zelle eingeladen. Jede Probe der Rezeptorlösung wurde zu unterschiedlichen Zeitpunkten entnommen.

Ergebnisse

Tabelle XXX

Amlodipin und Amlodipinbesylat in vitro Permeation

Kumulative Mengen ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$), Durchschnitt \pm Standardabweichung

Zeit (Std.)	Beispiel 39 (AmBss002-01) (1)	Beispiel 37 (AmBss001-01) (2)	Beispiel 38 (Ams002-01) (3)	Beispiel 36 (Ams001-01) (4)
0	0,00	0,00	0,00	0,00
24	$44,61 \pm 18,59$	$0,54 \pm 0,10$	$1963,13 \pm 588,62$	$4,35 \pm 1,51$

(1) Enthält 1,00 Gew.-% Amlodipinbesylat mit der Zugabe der Erfindungsmittel

(2) Enthält 1,00 Gew.-% Amlodipinbesylat ohne die Erfindungsmittel

(3) Enthält 1,00 Gew.-% Amlodipin mit der Zugabe der Erfindungsmittel

(4) Enthält 1,00 Gew.-% Amlodipin ohne die Erfindungsmittel

[0084] Die Ergebnisse zeigen klar eine signifikante Erhöhung in der kumulativen Menge, welche von den beiden Amlodipinformen (Base und Besylat) durchdrungen waren, wenn die Erfindung in der Formulierung vorliegt (ungefähr 85-fach für das Besylat und mehr als 450-fach für die Base). Der Verstärkungseffekt ist für die Basenform klar größer.

[0085] Daraus kann geschlossen werden, dass durch Verwenden der vorliegenden Erfindung eine Formulierung zur Verabreichung des Blutdruck senkenden Mittels mit einer angemessenen Permeationsgeschwindigkeit erreicht werden konnte.

Patentansprüche

1. Pharmazeutische Zusammensetzung geeignet für die transdermale oder transmukosale Verabreichung in der Form eines Gels oder einer Lösung enthaltend einen blutdrucksenkenden Wirkstoff und als einen Permeationsverstärker eine Mischung aus:

- a) gesättigtem Fettalkohol der Formel $\text{CH}_3-(\text{CH}_2)_n-\text{CH}_2\text{OH}$, worin n eine ganze Zahl zwischen 8 und 12 und höchst bevorzugt von 10 ist,
- b) einem ternärem Vehikel oder Träger bestehend aus einem $\text{C}_1\text{-}\text{C}_4$ -Alkohol, einem Polyalkohol, insbesondere Propylenglykol, und Wasser, und
- c) einem Monoalkylether von Diethylenglykol.

2. Pharmazeutische Zusammensetzung nach Anspruch 1, wobei:

- die Komponente a) in einer Menge zwischen 0,1 % und 20 Gew.-% (vorzugsweise 0,2 bis 3 %) enthalten ist,
- die Komponente b), bezogen auf die Gesamtzusammensetzung, 5 % bis 75 Gew.-% eines Alkanols und 0,5 % bis 50 % eines Glykols enthält,
- die Komponente c) in einer Menge von bis zu 40 Gew.-% (vorzugsweise 2 bis 8 %) vorliegt.

3. Pharmazeutische Zusammensetzung nach Anspruch 1 oder 2 in der Form eines Gels enthaltend als Geliermittel:

- eine Polyacrylsäure, wie beispielsweise Carbopol,
- ein Cellulosederivat, wie Hydroxypropylmethylcellulose, Carboxymethylcellulose, Ethylhydroxyethylcellulose, Hydroxypropylcellulose, Hydroxyethylcellulose,
- Polyvinylpyrrolidon,
- Polyoxyethylen-/Polyoxypropylen-Copolymere
- Polyvinylalkohol,
- natürliche Gummis, Alginate, Pektine.

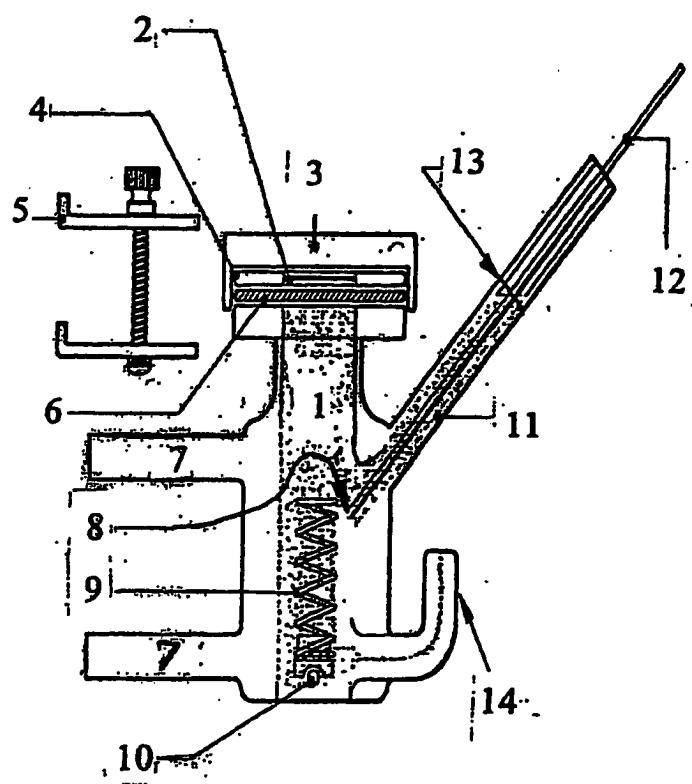
4. Pharmazeutische Zusammensetzung nach Anspruch 3, wobei die Menge des Geliermittels zwischen

DE 601 27 277 T2 2007.11.29

0,2 und 30 Gew.-% beträgt.

Es folgen 2 Blatt Zeichnungen

Anhängende Zeichnungen



Figur 1

Figure 2

Graphik XXI

