



(19)
Bundesrepublik Deutschland
Deutsches Patent- und Markenamt

(10) DE 697 38 200 T2 2008.07.10

(12)

Übersetzung der europäischen Patentschrift

(97) EP 0 957 939 B1

(21) Deutsches Aktenzeichen: 697 38 200.1

(86) PCT-Aktenzeichen: PCT/US97/23483

(96) Europäisches Aktenzeichen: 97 953 326.2

(87) PCT-Veröffentlichungs-Nr.: WO 1998/030244

(86) PCT-Anmeldetag: 23.12.1997

(87) Veröffentlichungstag

der PCT-Anmeldung: 16.07.1998

(97) Erstveröffentlichung durch das EPA: 24.11.1999

(97) Veröffentlichungstag

der Patenterteilung beim EPA: 10.10.2007

(47) Veröffentlichungstag im Patentblatt: 10.07.2008

(51) Int Cl.⁸: A61K 47/10 (2006.01)

A61K 47/14 (2006.01)

A61K 47/26 (2006.01)

(30) Unionspriorität:

781097 09.01.1997 US

(84) Benannte Vertragsstaaten:

DE, DK, ES, FR, GB, IT, SE

(73) Patentinhaber:

Minnesota Mining and Manufacturing Company,
St. Paul, Minn., US

(72) Erfinder:

SCHOLZ, Matthew T., Saint Paul, MN 55133-3427,
US; ASMUS, Robert A., Saint Paul, MN 55133-3427,
US; HEDENSTROM, John C., Saint Paul, MN
55133-3427, US

(74) Vertreter:

derzeit kein Vertreter bestellt

(54) Bezeichnung: VERWENDUNG EINES EMULGATORSYSTEMS ZUR ERHÖHUNG DES PENETRATIONSFLUSSES
PHARMAZEUTISCHER WIRKSTOFFE

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

[0001] Die vorliegende Erfindung betrifft die Verwendung eines bestimmten Emulgatorsystems zur Erhöhung des Penetrationsflusses eines pharmazeutischen Wirkstoffs zur Herstellung von Zusammensetzungen, die als Vehikel zur transdermalen Penetration pharmazeutischer Wirkstoffe nützlich sind. Genauer gesagt betrifft die Erfindung hydroalkoholische Zusammensetzungen, die zur Verbesserung der transdermalen Abgabe von pharmazeutischen Wirkstoffen durch die Haut von Menschen und anderen Säugetieren dienen.

[0002] Eine Hauptfunktion der Haut ist das Zurückhalten wichtiger Flüssigkeiten, wobei gleichzeitig Schutz vor schädlichen eindringenden Mitteln geboten wird. Somit kann die Haut eine schwer überwindliche Barriere für die Abgabe zahlreicher pharmazeutischer Wirkstoffe (z. B. Medikamente, Arzneimittel, Prodrugs usw.) sein. In der Literatur sind zahlreiche Zusammensetzungen beschrieben, die die transdermale Penetration bestimmter pharmazeutischer Wirkstoffe verbessern. Zu derartigen Zusammensetzungen gehören üblicherweise chemische Penetrationsverbesserer, wie Alkane, Alkene, Alkohole, Amide, Amine, Aminoxide, Carbonsäuren, Ether, Ester, Halogenkohlenwasserstoffe, Ketone und Sulfoxide.

[0003] Es sind auch chemische Penetrationszusammensetzungen beschrieben, die aus dem einen oder anderen Grund die Verwendung von entweder niederen oder höheren Alkoholen oder gelegentlich von sowohl niederen als auch höheren Alkoholen beinhalten. Siehe z. B. US-Patent Nr. 4,752,612 (Saito et al.) und 5,149,719 (Ferber et al.) und die Internationale Veröffentlichung Nr. WO 93/07903 (Deckner). Die Penetration verbessende Zusammensetzungen, die die Verwendung von sowohl niederen als auch höheren Alkoholen in einem wässrigen (d. h. hydroalkoholischen Systemen) beinhalten, sind beschrieben (siehe z. B. US-Patent Nr. 4,006,218 (Sipos)); derartige Systeme können jedoch recht reizend sein und enthalten häufig zusätzliche Penetrationsverbesserer, die diese Reizung verstärken. Somit besteht weiterhin ein Bedarf nach hydroalkoholischen Zusammensetzungen, die einen pharmazeutischen Wirkstoff enthalten und die den pharmazeutischen Wirkstoff transdermal abgeben.

[0004] In US-A-5,120,716 sind bestimmte perkutane Absorptionsförderungsmittel für einen Arzneimittelbestandteil beschrieben. EP-A-0 745 389 betrifft eine Zusammensetzung für das topische Auftragen, die mindestens ein Tensid mit einem Stickstoffatom in der Einheit und mindestens eine Verbindung, ausgewählt aus Cyclohexan und Derivaten davon, Cyclohexen und Derivaten davon und Cyclohexanon und Derivaten davon, umfasst. WO 94/13354 betrifft ein bestimmtes Verfahren zum Auftragen mehrerer dermatologischer Wirkstoffe auf die Haut aus einem Abgabe- und Applikatorsystem. In US-A-4,719,239 sind bestimmte flüssige, transparente Mehr-Komponenten-Systeme zur Verwendung in pharmazeutischen Produkten für die kutane, perorale, vaginale und parenterale Verabreichung von pharmazeutischen Wirkstoffen beschrieben. In US-A-5,167,950 ist eine Zusammensetzung für eine antimikrobielle Aerosolmousse mit hohem Alkoholgehalt beschrieben, die bestimmte Mengen eines spezifischen Zwischenkonzentrats und eines Treibmittels enthält. In WO 97/00667, die nach dem Prioritätsdatum der vorliegenden Anmeldung veröffentlicht wurde, sind bestimmte hydroalkoholische Zusammensetzungen beschrieben.

[0005] Die vorliegende Erfindung stellt die Verwendung eines Emulgatorsystems bereit, umfassend mindestens zwei Emulgatoren, wobei jeder Emulgator in einer Menge von mindestens etwa 0,05 Gew.-%, bezogen auf das Gesamtgewicht der Zusammensetzung, vorhanden ist; wobei jeder Emulgator die Formel $(R)_a(L)_b$ aufweist, wobei "R" für eine hydrophobe Gruppe steht, "L" für eine hydrophile Gruppe steht und "a" und "b" unabhängig voneinander 1–4 sind; zur Erhöhung des Penetrationsflusses eines pharmazeutischen Wirkstoffs zur Herstellung einer hydroalkoholischen Zusammensetzung zur Abgabe eines pharmazeutischen Wirkstoffs transdermal an einen Patienten, wobei die hydroalkoholische Zusammensetzung umfasst:

- (a) einen Alkohol, ausgewählt aus Ethanol, 2-Propanol und n-Propanol, und Wasser in einem Gewichtsverhältnis von mindestens etwa 20:80;
- (b) den pharmazeutischen Wirkstoff; und
- (c) das Emulgatorsystem; und

wobei jeder Emulgator derart ausgewählt ist, dass die Zusammensetzung, wenn sie keine Hilfsverdicker enthält, bei 23°C und Umgebungsdruck unter Verwendung eines Brookfield LVDV-I⁺-Viskosimeter gemessen, der mit einem Modell D Brookfield Heliopath und T-Spindeln B-F ausgestattet ist, eine Viskosität von mindestens etwa 4000 mPa·s (4000 Centipoise) aufweist. Die Zusammensetzung ist vorzugsweise eine stabile hydroalkoholische Zusammensetzung.

[0006] Derartige Zusammensetzungen lassen sich durch Vereinigen dieser Bestandteile, insbesondere unter Verwendung verschiedener hier beschriebener Verfahren herstellen. Ein solches Verfahren umfasst: Herstel-

len eines Emulgatorsystems, umfassend mindestens zwei Emulgatoren, wobei jeder Emulgator in einer Menge von mindestens etwa 0,05 Gew.-%, bezogen auf das Gesamtgewicht der Zusammensetzung, vorhanden ist; wobei jeder Emulgator die Formel $(R)_a(L)_b$ aufweist, wobei "R" für eine hydrophobe Gruppe steht, "L" für eine hydrophile Gruppe steht und "a" und "b" unabhängig voneinander 1–4 und derart ausgewählt sind, dass die gebildete hydroalkoholische Zusammensetzung ohne Hilfsverdicker bei 23°C eine Viskosität von mindestens etwa 4.000 mPa·s (Centipoise) aufweist; und Vereinigen eines hydroalkoholischen Lösungsmittelsystems mit dem Emulgatorsystem und einem pharmazeutischen Wirkstoff unter Bildung einer hydroalkoholischen Zusammensetzung.

[0007] Ein zweites Verfahren umfasst: Erwärmen eines Emulgatorsystems, umfassend mindestens zwei Emulgatoren, wobei jeder Emulgator in einer Menge von mindestens etwa 0,05 Gew.-%, bezogen auf das Gesamtgewicht der Zusammensetzung, vorhanden ist; wobei jeder Emulgator die Formel $(R)_a(L)_b$ aufweist, wobei "R" für eine hydrophobe Gruppe steht, "L" für eine hydrophile Gruppe steht und "a" und "b" unabhängig voneinander 1–4 und derart ausgewählt sind, dass die gebildete hydroalkoholische Zusammensetzung ohne Hilfsverdicker bei 23°C eine Viskosität von mindestens etwa 4.000 mPa·s (Centipoise) aufweist; Vereinigen des erwärmten Emulgatorsystems mit Wasser; Zugeben eines niederen Alkohols zu dem Wasser-/Emulgatorsystem und Zugeben eines pharmazeutischen Wirkstoffs unter Bildung einer hydroalkoholischen Zusammensetzung.

[0008] In einer bevorzugten Ausführungsform weist ferner mindestens ein Emulgator folgende Formel auf



wobei R_6 eine gerade oder verzweigte Alkyl- oder Alkenylkohlenwasserstoffkette mit mindestens 12 Kohlenstoffatomen ist, $m = 0$ –200, $p = 0$ oder 1, und $r = 0$ –50, und $R_8 = H$ oder $-C(O)-R_{12}$, wobei R_{12} eine gegebenenfalls mit N-, O- oder S-Atomen substituierte Alkylgruppe mit 1–36 Kohlenstoffatomen oder eine Aralkylgruppe mit 6 bis 36 Kohlenstoffatomen ist.

[0009] In einer Ausführungsform liegt die hydroalkoholische Zusammensetzung in einem transdermalen Abgabesystem vor. Derartige Systeme enthalten die vorstehend beschriebene hydroalkoholische Zusammensetzung und Mittel zur Abgabe der Zusammensetzung an die Haut eines Patienten. Derartige Abgabemittel können die Zusammensetzung selbst (d. h. eine Lotion) sein oder es kann eine andere üblicherweise verwendete Abgabevorrichtung sein, wie eine Reservoirvorrichtung.

[0010] "Umgebungstemperatur", wie hier verwendet, bezieht sich auf den Temperaturbereich von etwa 21–25°C.

[0011] "Hilfsverdicker", wie hier verwendet, bezieht sich auf Additive (die von den Emulgatoren, die die Viskosität des nachstehend beschriebenen Systems erheblich erhöhen können), die die Viskosität der Lösungsmittelphase selbst in Abwesenheit des hier beschriebenen Emulgatorsystems erhöhen. Bestimmte Hilfsverdicker können zusammen mit dem Emulgatorsystem eine Synergiewirkung zeigen und so die Viskosität der gebildeten Formulierung erhöhen. Zu Hilfsverdickern gehören, ohne darauf beschränkt zu sein, lösliche und quellbare Polymere (in der Regel mit einem zahlgemittelten Molekulargewicht von deutlich über etwa 4000, häufig über etwa 20.000 und noch häufiger über etwa 100.000) und assoziativkolloidale Verdicker, wie Siliziumoxid, Magnesiumaluminumsilikat und dergleichen.

[0012] "Emolliens", wie hier verwendet, bezieht sich allgemein auf Materialien, die in der Lage sind, den Feuchtigkeitsgehalt, die Elastizität oder das Aussehen der Haut bei wiederholter Verwendung aufrechtzuerhalten oder zu verbessern.

[0013] "Emulgator", wie hier verwendet, ist gleichbedeutend mit "Tensid" und bezieht sich auf Moleküle, die hydrophile (polare) und hydrophobe (nicht polare) Bereiche an demselben Molekül umfassen. Derartige Moleküle haben ein zahlgemitteltes Molekulargewicht von weniger als etwa 4000 und üblicherweise weniger als etwa 2500.

[0014] "Emulgatorsystem", wie hier verwendet, bezieht sich auf mindestens einen Emulgator und vorzugsweise eine Kombination aus mindestens zwei Emulgatoren.

[0015] "Emulsion", wie hier verwendet, bezieht sich auf eine stabile Dispersion einer Flüssigkeit in einer zweiten nicht mischbaren Flüssigkeit. Emulsion bezieht sich auch auf stabile Dispersionen eines Feststoffs in einer nicht mischbaren Flüssigkeit, wobei der Feststoff durch Abkühlen unter den Erstarrungspunkt der festen Zusammensetzung gebildet wurde.

[0016] "Lotion" bedeutet eine Flüssigkeit oder Creme ohne Treibmittel.

[0017] "Schmelztemperatur" (T_m), wie hier verwendet, bezieht sich auf die Temperatur, bei der erfindungsgemäße Zusammensetzungen oder Emulsionen dramatisch an Viskosität verlieren.

[0018] "Penetrationsverbesserer", wie hier verwendet, bezieht sich auf eine Verbindung, die nicht ein niederer Alkohol oder ein Bestandteil des Emulgatorsystems ist und die bei Zugabe zu der Zusammensetzung zu einem erhöhten Fluss des in der Zusammensetzung vorhandenen pharmazeutischen Wirkstoffs führt, was durch das hier beschriebene Prüfverfahren für den kumulativen Fluss bestimmt wird.

[0019] "Pharmazeutischer Wirkstoff", wie hier verwendet, bezieht sich auf eine Verbindung, die transdermal (d. h. durch die Haut in das Kreislaufsystem) an ein Säugetier verabreicht werden soll, um zur Behandlung, Heilung und/oder Verhinderung einer Krankheit oder eines anomalen Zustands eine biologische Funktion zu verändern. Dazu gehören Medikamente, Arzneimittel, Prodrugs usw., aber nicht topische Mittel, die in erster Linie zur Behandlung von Hautzuständen verwendet werden.

[0020] "Lösungsmittel" "Lösungsmittelsystem" oder "hydroalkoholisches Lösungsmittel", wie hier verwendet, bezieht sich auf die erfindungsgemäße Alkohol- und Wasserkombination.

[0021] "Stabil", wie hier verwendet, bezieht sich auf eine Zusammensetzung, die nach 30 Minuten langem Zentrifugieren bei $1545 \times g$ bei Umgebungstemperatur weniger als oder gleich 10 Vol.-% Trennung zeigt.

[0022] "Tensid", wie hier verwendet, ist gleichbedeutend mit "Emulgator", der vorstehend definiert ist.

[0023] [Fig. 1](#) ist eine Querschnittsansicht eines transdermalen Abgabesystems in Form einer Reservoirvorrichtung.

[0024] [Fig. 2](#) ist eine perspektivische Darstellung einer Diffusionszelle zur Bestimmung der transdermalen Penetration.

[0025] Die Verwendung der vorliegenden Erfindung stellt stabile hydroalkoholische Zusammensetzungen bereit, die als Produkte für die Abgabe von pharmazeutischen Wirkstoffen (z. B. Medikamenten) transdermal (d. h. durch die Haut) nützlich sind. Die Zusammensetzungen enthalten einen niederkettigen Alkohol, Wasser und ein Emulgatorsystem und ein pharmazeutisches Mittel.

[0026] Derartige Zusammensetzungen stellen eine transdermale Abgabe eines pharmazeutischen Wirkstoffs bereit, die im Vergleich zu demselben pharmazeutischen Wirkstoff nur in Wasser (ob in Form einer Lösung, Suspension oder Dispersion) verbessert ist. Die transdermale Abgabe kann als kumulativer Fluss des pharmazeutischen Wirkstoffs ermittelt werden. Der kumulative Fluss kann gemäß dem nachstehend beschriebenen Prüfverfahren ermittelt werden. Bevorzugte Zusammensetzungen weisen einen kumulativen Fluss auf, der mindestens etwa dreimal (mehr bevorzugt mindestens etwa zehnmal und am meisten bevorzugt mindestens etwa fünfzigmal) über dem für denselben pharmazeutischen Wirkstoff in Wasser liegt.

[0027] Die Zusammensetzungen bilden vorzugsweise transdermale Abgabevehikel für pharmazeutische Wirkstoffe mit geringer Reizung. Ein weiterer Vorteil von bestimmten bevorzugten Ausführungsformen der vorliegenden Erfindung ist die von den niederkettigen Alkoholen bereitgestellte inhärente antimikrobielle Aktivität. Dies kann zu transdermalen Pflastern mit verlängerter Tragezeit führen, ohne dass Bedenken bezüglich der Vermehrung von Mikroben unter dem Pflaster auftreten. Dies kann bei der Abgabe von Steroiden oder anderen Arzneimitteln, die das Immunsystem schwächen, an immunsupprimierte Patienten besonders vorteilhaft sein.

Hydroalkoholisches Lösungsmittelsystem

[0028] Zu den unter Verwendung der vorliegenden Erfindung erhaltenen Zusammensetzungen gehören ein oder mehrere Alkohole in Kombination mit Wasser, wodurch ein hydroalkoholisches Lösungsmittelsystem geschaffen wird. Der Alkohol in der Zusammensetzung ist Ethanol, 2-Propanol (d. h. Isopropanol) oder n-Propa-

nol. In bevorzugten Ausführungsformen ist der Alkohol Ethanol oder Isopropanol. Isopropanol und Ethanol sind bevorzugte Alkohole, da sie eine außergewöhnliche Verbesserung der Penetration für eine Vielfalt von pharmazeutischen Wirkstoffen bereitstellen. Zudem haben sie für die im Gesundheitsbereich tätigen Personen und Patienten einen annehmbaren Geruch.

[0029] Das Verhältnis von Alkohol zu Wasser in den unter Verwendung der vorliegenden Erfindung erhaltenen Zusammensetzungen beträgt mindestens etwa 20:80, bezogen das Gewicht (d. h., der Alkohol ist in einer Menge von mindestens etwa 20 Gew.-% vorhanden und das Wasser ist in einer Menge von mindestens etwa 80 Gew.-% vorhanden, bezogen auf nur das Gewicht des Wassers und des Alkohols in der Zusammensetzung). Üblicherweise weisen die Zusammensetzungen ein Verhältnis von Alkohol zu Wasser von nicht mehr als etwa 99:1, bezogen auf das Gewicht, auf. Zusammensetzungen mit einem Verhältnis von Alkohol zu Wasser in einem Bereich von etwa 30:70 bis 80:20 bezogen auf das Gewicht (d. h., 30-80 Gew.-% Alkohol und 20-70 Gew.-% Wasser, bezogen auf nur das Gewicht des Wassers und des Alkohols in der Zusammensetzung) gewährleisten eine besonders erfolgreiche transdermale Abgabe. In besonders bevorzugten Ausführungsformen liegt das Verhältnis von Alkohol zu Wasser in einem Bereich von etwa 40:60 bis 70:30. Höhere Verhältnisse von Alkohol zu Wasser werden in bevorzugten Ausführungsformen verwendet, wenn ein verbesselter Fluss und/oder antimikrobielle Aktivität erwünscht ist. Zur Verbesserung der antimikrobiellen Aktivität beträgt das Verhältnis von Alkohol zu Wasser im Allgemeinen etwa 50:50 und in der Regel nicht mehr als etwa 90:10.

Emulgatorsystem

[0030] Das Emulgatorsystem, das in den unter Verwendung der vorliegenden Erfindung erhaltenen Zusammensetzungen nützlich ist, beeinflusst das Fließverhalten und die kosmetischen Merkmale der Endzusammensetzung. In bestimmten herkömmlichen hydroalkoholischen Systemen, wie denjenigen, die in US-Patent Nr. 4,956,170 (Lee) und 5,167,950 (Lins), der Internationalen Veröffentlichung Nr. WO 93/07903 (Deckner et al.) beschrieben sind, werden hoch geladene ionische Systeme, wie Polyacrylsäuren und quaternäre Acrylate, zur Beeinflussung des Fließverhaltens als Verdicker verwendet. Diese hoch geladenen polymeren Verdicker sind jedoch mit zahlreichen pharmazeutischen Wirkstoffen mit entgegengesetzter Ladung nicht verträglich. In anderen hydroalkoholischen Systemen, wie denjenigen, die in den US-Patentanmeldungen mit den Seriennr. 08/493,714 und 08/493,695 (beide eingereicht am 22. Juni 1995 und übertragen auf 3M Company) beschrieben sind, werden nichtionische, anionische, kationische oder zwitterionische Emulgatoren als Verdicker verwendet, ohne dass ein polymerer Verdicker, wie eine Polyacrylsäure, erforderlich ist. Vor der vorliegenden Erfindung war nicht bekannt, dass hydroalkoholische Zusammensetzungen mit derartigen Emulgatoren die transdermale Penetration von pharmazeutischen Wirkstoffen verbessern können.

[0031] Die unter Verwendung der vorliegenden Erfindung erhaltenen Zusammensetzungen haben eine angenehme feuchtigkeitsspendende Lotionkonsistenz, wenn sie als Lotion zum Einreiben verwendet werden. Die Zusammensetzungen sollten bei Umgebungstemperaturen (d. h. 21–25°C) und vorzugsweise bis zu etwa 35°C vorzugsweise eine akzeptable Viskosität (z. B. von mindestens etwa 4000 mPa·s (Centipoise)) behalten. Bevorzugte Zusammensetzungen sind bei Erwärmungs- und Kühlzyklen (Erwärmen auf bis zu 50°C oder mehr und Abkühlen auf Umgebungstemperatur) sowie bei Gefrier-/Auftauzyklen (Abkühlen auf –30°C und Erwärmen auf Umgebungstemperatur) stabil. Alle diese Merkmale werden durch die Typen und Mengen der gewählten Emulgatoren beeinflusst, die das erfindungsgemäße Emulgatorsystem umfasst.

[0032] Überraschenderweise beeinflusst das Emulgatorsystem auch die Penetrationseigenschaften der Zusammensetzungen. Anders ausgedrückt, wird angenommen, dass das Emulgatorsystem in Kombination mit einem hydroalkoholischen Lösungsmittelsystem als ein Penetrationsverbesserer dient, indem es den Fluss eines pharmazeutischen Wirkstoffs in der Zusammensetzung durch die Haut erhöht.

[0033] Geeignete Emulgatorsysteme sollten mit dem vorstehend beschriebenen hydroalkoholischen Lösungsmittelsystem verträglich sein, um geeignete Stabilität, annehmbare Eigenschaften und geeignete Viskosität bereitzustellen. Bei Verwendung in Vorrichtungen, die eine Eindickung verlangen, weisen die erfindungsgemäßen Zusammensetzungen bei 23°C eine Viskosität von mindestens etwa 4.000 mPa·s (Centipoise (cps)), vorzugsweise mindestens etwa 10.000 mPa·s (cps), mehr bevorzugt mindestens etwa 20.000 mPa·s (cps), noch mehr bevorzugt mindestens etwa 50.000 mPa·s (cps) und am meisten bevorzugt mindestens etwa 150.000 mPa·s (cps) (und sogar bis zu etwa 500.000 mPa·s (cps) oder mehr), auf, gemessen unter Verwendung eines Viskosimeters mit sehr niedriger Scherung, wie des Viskosimeters Brookfield LVDV-I+ und T-Spindeln mit einem Heliopath-Adapter.

[0034] Derartige Viskositäten können ohne die Verwendung von Hilfsverdickern, insbesondere herkömmlichen polymeren Verdickern erhalten werden, derartige Polymere können jedoch, falls erwünscht, zusätzlich zu Emulgatoren zu den unter Verwendung der vorliegenden Erfindung erhaltenen Zusammensetzungen gegeben werden. Derartige polymere Verdicker sind dem Fachmann bekannt. Da bestimmte fakultative Bestandteile, wie zusätzliche Penetrationsverbesserer und Emolienzien und andere fakultative Inhaltsstoffe, die Viskosität (entweder positiv oder negativ) beeinflussen können, ist die gemessene Viskosität jene der Endzusammensetzung mit allen diesen zusätzlichen Bestandteilen, die jedoch ohne irgendwelche zugesetzten Hilfsverdicker (z. B. polymere Verdicker oder kolloidale Verdicker).

[0035] Die Viskosität wird erfindungsgemäß durch ein Emulgatorsystem verliehen, das mindestens zwei Emulgatoren und vorzugsweise mindestens zwei Emulgatoren aus verschiedenen Klassen umfasst. In bestimmten Ausführungsformen der vorliegenden Erfindung kann das Emulgatorsystem nur einen im Handel erhältlichen Emulgator enthalten, der eine Mischung aus Emulgatoren ist.

[0036] In bevorzugten Ausführungsformen ist mindestens einer der Emulgatoren bei Umgebungstemperatur fest. Derartige feste Emulgatoren enthalten üblicherweise mindestens eine langkettige Kohlenwasserstoffgruppe aus mindestens 12 Kohlenstoffatomen, vorzugsweise mindestens 16 Kohlenstoffatomen, mehr bevorzugt mindestens 18 Kohlenstoffatomen und am meisten bevorzugt mindestens 22 Kohlenstoffatomen. In Systemen mit einem Verhältnis von Alkohol zu Wasser von mehr als etwa 50:50 weist die langkettige Kohlenwasserstoffgruppe vorzugsweise mindestens 18 Kohlenstoffatome auf. Es wird angenommen, dass die längere Kohlenwasserstoffkette nicht nur die Eindickung bei höheren Alkoholgehalten bereitstellt, sondern auch das Reizungspotenzial der Zusammensetzungen senkt.

[0037] Zahlreiche im Handel erhältliche Emulgatoren sind tatsächlich aus einer Mischung aus Kettenlängen zusammengesetzt. Der Emulgator Behenylalkohol ist beispielsweise in seiner im Handel erhältlichen Form tatsächlich eine Mischung aus Alkoholen und besteht im Wesentlichen aus der C22- und der C20-Fraktion, enthält aber auch nachweisbare Anteile der C24-, C18- und C16-Fraktion. Aus diesem Grund beziehen sich die hier genannten Kettenlängen, sofern nicht anders angegeben (wie vorstehend), auf die zahlgemittelte Kettenlänge. Beispielsweise enthalten feste Emulgatoren vorzugsweise langkettige Kohlenwasserstoffgruppen mit einer zahlgemittelten Kettenlänge von mindestens 14 Kohlenstoffatomen, vorzugsweise mindestens 16 Kohlenstoffatomen, mehr bevorzugt mindestens 18 Kohlenstoffatomen und am meisten bevorzugt mindestens 22 Kohlenstoffatomen.

[0038] Erfindungsgemäß verwendete Emulgatoren sind aus Molekülen mit hydrophilen (polaren) und hydrophoben (nicht polaren) Bereichen auf demselben Molekül zusammengesetzt und entsprechen der allgemeinen Struktur:



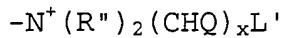
wobei "R" für eine hydrophobe Gruppe steht, "L" für eine hydrophile Gruppe steht und "a" und "b" unabhängig voneinander 1 bis 4 sind.

[0039] In bevorzugten Ausführungsformen der vorliegenden Erfindung steht "R" für eine Alkylgruppe mit mindestens 12 Kohlenstoffatomen, vorzugsweise mindestens 16 Kohlenstoffatomen, mehr bevorzugt mindestens 18 Kohlenstoffatomen und am meisten bevorzugt mindestens 20 Kohlenstoffatomen; eine Alkenylgruppe mit mindestens 12 Kohlenstoffatomen, vorzugsweise mindestens 16 Kohlenstoffatomen und mehr bevorzugt mindestens 20 Kohlenstoffatomen; oder eine Aralkyl- oder Aralkenylgruppe mit mindestens 14 Kohlenstoffatomen, vorzugsweise mindestens 18 Kohlenstoffatomen und mehr bevorzugt vorzugsweise mindestens 20 Kohlenstoffatomen. Wenn das Verhältnis von Alkohol zu Wasser, bezogen auf das Gewicht, größer als etwa 50:50 ist, enthält die Alkylgruppe mindestens 16 Kohlenstoffatome. Bei einem Verhältnis von Alkohol zu Wasser von mehr als etwa 60:40 sollte mindestens ein Emulgator eine hydrophobe Kette ("R" in der vorstehenden Formel) mit einer Länge von mindestens 18 Kohlenstoffatomen aufweisen. In bevorzugten Ausführungsformen ist R nicht verzeigt.

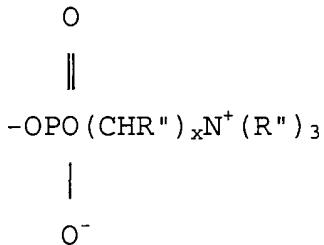
[0040] In der vorstehenden Formel steht "L" für eine hydrophile Gruppe. L kann beispielsweise eine Amidgruppe mit der Struktur $-\text{NHC(O)R}''$ oder $-\text{C(O)NHR}''$ enthalten, wobei R'' Wasserstoff oder eine Alkylgruppe mit 1–10 Kohlenstoffatomen ist, die gegebenenfalls an verfügbaren Positionen mit N-, O- und S-Atomen substituiert ist; eine Estergruppe von kurzkettigen Alkoholen oder Säuren (z. B. $\text{L} = -\text{C(O)OR}'$ oder $-\text{OC(O)R}'$, wobei R' ein verzweigtes oder geradkettiges C1–C4-Alkyl ist, das gegebenenfalls an verfügbaren Positionen mit Hydroxylgruppen substituiert ist); eine Polyglucosidgruppe mit 1–10 Glucoseeinheiten und mehr bevorzugt 1–3

Glucoseeinheiten; eine Polyglycerolestergruppe mit 1–15 Glyceroleinheiten, vorzugsweise 2–12 Glyceroleinheiten und mehr bevorzugt 3–10 Glyceroleinheiten; eine sekundäre Amingruppe, eine tertiäre Amingruppe und eine quaternäre Amingruppe.

[0041] "L" kann auch eine anionische Gruppe, wie eine Sulfat-, Sulfonat-, Phosphat-, Phosphonat- oder Carboxylatgruppe oder eine zwitterionische Gruppe mit folgender Formel enthalten:



oder



wobei jedes R'' unabhängig voneinander Wasserstoff oder eine Alkylgruppe (mit 1–5 Kohlenstoffatomen) oder eine Alkenylgruppe (mit 2–4 Kohlenstoffatomen) ist, wobei die Alkyl- oder Alkenylgruppen gegebenenfalls mit Stickstoff-, Sauerstoff- oder Schwefelatomen substituiert sind, einschließlich Alkyl- oder Alkenylcarboxylgruppen; Q Wasserstoff oder Hydroxyl ist; x 1 bis 4 ist; und L' $-CO_2^-$, $-OP(O)(O^-)(O^-M^+)$, $-(O)P(OR''')(O)(O^-M^+)$ (wobei R''' Wasserstoff oder eine Alkylgruppe mit 1–10 Kohlenstoffatomen ist, die gegebenenfalls an verfügbaren Positionen mit N-, O- oder S-Atomen substituiert ist), $-SO_2O^-$ oder $-OSO_2O^-$ ist, wobei M⁺ ein positiv geladenes Gegenion ist, das in einem Molverhältnis vorliegt, das zum Erreichen einer neutralen Nettoladung des Emulgators erforderlich ist, und das ausgewählt ist aus der Gruppe aus Wasserstoff, Natrium, Kalium, Lithium, Ammonium, Calcium, Magnesium, oder $N^+R''_4$.

[0042] "L" kann auch eine Alkoholgruppe; eine Ethylen-Oxid/Propylenoxid-Copolymergruppe mit 2–150 Mol Ethylenoxid und Propylenoxid pro Mol hydrophobe Gruppe ("R"), die über eine Ether- oder Esterbindung an die hydrophobe Gruppe gebunden ist und gegebenenfalls mit einem C1-C36-Alkyl- oder C6-C36-Alk-ary-lester terminiert ist; eine Ester- oder Ethergruppe eines mehrwertigen Alkohols und deren polyethoxylierte Derivate; einen Ester oder Ether einer Sorbitan- oder polyalkoxylierten Sorbitangruppe sowie Kombinationen dieser Gruppen, z. B. eine polyethoxylierte Polyglucosidgruppe, enthalten. Für den Fachmann ist es somit offensichtlich, dass die Emulgatoren Kombinationen all dieser hier beschriebenen hydrophilen Gruppen "L" enthalten können (z. B. Estergruppen und Amidgruppen in einem Molekül).

[0043] Die hydrophoben und hydrophilen Gruppen von geeigneten Emulgatoren, insbesondere nichtionischen Emulgatoren, sind im Allgemeinen derart ausgewählt, dass sie ein Emulgatoren-System mit einem gewichtsgemittelten hydrophilen-lipophilen Gleichgewicht (HLB) von etwa 2 bis etwa 20, mehr bevorzugt etwa 4 bis etwa 16 und am meisten bevorzugt etwa 6 bis etwa 12 bilden. Ein Emulgatoren-System, das beispielsweise 40 Gew.-% eines Emulgators mit einem HLB von 10 und 60 Gew.-% eines Emulgators mit einem HLB von 15 umfasst, hat ein gewichtsgemitteltes HLB von 13.

[0044] Die Emulgatoren des in der vorliegenden Erfindung verwendeten Emulgatoren-Systems können aus einer einzigen Tensidklasse (z. B. eine Mischung aus Alkylpolyglucosiden unterschiedlicher Kettenlänge) gewählt werden, sind jedoch vorzugsweise eine Mischung aus Tensidklassen. Jeder Emulgator ist in einer Konzentration von mindestens etwa 0,05 Gew.-% und mehr bevorzugt mindestens etwa 0,1 Gew.-% vorhanden, um als ein Bestandteil des Emulgatoren-Systems betrachtet werden zu können. Die Gesamtkonzentration an Emulgatoren, die als ein Emulgatoren-System vorhanden sind, beträgt vorzugsweise mindestens etwa 0,5 Gew.-%, bezogen auf das Gesamtgewicht der Zusammensetzung. Die Gesamtkonzentration an Emulgatoren, die als ein Emulgatoren-System vorhanden sind, beträgt im Allgemeinen weniger als etwa 30 Gew.-%, vorzugsweise weniger als etwa 20 Gew.-%, mehr bevorzugt weniger als 10 Gew.-% und am meisten bevorzugt weniger als 5 Gew.-%, bezogen auf das Gesamtgewicht der Zusammensetzung.

[0045] Wenn unter Verwendung der vorliegenden Erfindung erhaltene Zusammensetzungen im Wesentlichen

keine polymeren Verdickungsmittel aufweisen (üblicherweise solche mit einem zahlengemittelten Molekulargewicht von mehr als 4000, häufig mehr als etwa 20.000 und sogar Hunderttausende), haben sie eine "Schmelztemperatur" (T_m). Falls Zusammensetzungen über diese Schmelztemperatur erhitzt werden, verlieren sie dramatisch ihre Viskosität (d. h., die Viskosität nimmt ab). Die Zusammensetzungen weisen vorzugsweise eine Schmelztemperatur von etwa 25°C auf, um bei Umgebungstemperaturen (d. h. 21–25°C) eine hohe Viskosität (z. B. von mindestens etwa 4000 mPa·s (Centipoise)) aufrechtzuerhalten. Bei bestimmten Zusammensetzungen beträgt die Schmelztemperatur mehr als etwa 35°C, um nach dem Auftragen auf die Haut im Allgemeinen eine hohe Viskosität (z. B. von mindestens etwa 4000 mPa·s (Centipoise)) aufrechtzuerhalten. Es ist anerkannt, dass ein einzigartiges Merkmal vieler unter Verwendung der vorliegenden Erfindung erhaltener Zusammensetzungen deren Fähigkeit ist, beim Auftragen auf die Haut zu schmelzen. Dieser dramatische Viskositätsverlust kann in einigen Abgabevorrichtungen vorteilhaft sein. Einige bevorzugte Zusammensetzungen weisen eine Schmelztemperatur von über etwa 40°C auf, um Transport und Handhabung ohne Kühlung zu ermöglichen.

[0046] Die Emulgatorsysteme beeinflussen die Schmelztemperatur einer gegebenen Zusammensetzung. Um beispielsweise eine Schmelztemperatur von über 25°C (und vorzugsweise etwa 35°C) zu erhalten, enthält das Emulgatorsystem mindestens einen Emulgator, der bei Umgebungstemperatur fest ist (z. B. ein Wachs). Wenn jedoch alle Emulgatoren eines Emulgatorsystems bei Umgebungstemperatur fest sind und/oder Emulgatoren gewählt werden, die jeweils höhere Schmelzpunkte haben, wird die Schmelztemperatur der resultierenden Zusammensetzung dadurch dramatisch erhöht.

[0047] Auch die Struktur der Emulgatoren im Emulgatorsystem beeinflusst die Schmelztemperatur der resultierenden Zusammensetzung. In bevorzugten Ausführungsformen ist ein Emulgator des Emulgatorsystems im Stande, eine kristalline Struktur zu fördern. Kristallinität wird durch lange geradkettige Alkylgruppen gefördert. Daher enthält mindestens ein Emulgator vorzugsweise mindestens eine gesättigte geradkettige Kohlenwasserstoffgruppe mit mindestens 12 Kohlenstoffatomen, vorzugsweise mindestens 14 Kohlenstoffatomen und mehr bevorzugt mindestens 18 Kohlenstoffatomen. In Systemen mit einem Verhältnis von Alkohol zu Wasser von etwa 50:50 oder mehr, bezogen auf das Gewicht, muss die Kettenlänge gegebenenfalls noch länger sein. Es hat sich herausgestellt, dass bestimmte hydrophile Kopfgruppen Assoziation und Kristallinität besonders fördern. Zu geeigneten kristallinen Emulgatoren gehören Alkylalkohole, Alkylpolyglucoside, Polyglycerolalkylester, C1-C4-Ester von Alkylalkoholen, C1-C4-Ester von Alkylcarboxylaten, Alkylamide, Alkylbetaine und Alkylphosphate oder -phospholipide, quaternäre Alkylamine, Alkylaminoxide, polyethoxylierte Alkylalkohole, Alkylester von Polyethylenglycol und Mischungen davon. Jede dieser Verbindungen kann derart modifiziert werden, dass sie eine Vielfalt von Substituenten enthalten kann, so lange die Verbindungen kristallin sind.

[0048] Zusätzlich zu der Beeinflussung der Schmelztemperatur einer Zusammensetzung trägt die Emulgatorkettenlänge auch dazu bei, den Höchstgehalt des Alkohols zu bestimmen, der in der Zusammensetzung verwendet werden kann, ohne eine viskose Zusammensetzung (falls erwünscht) zu verlieren, und die Konzentration der Emulgatoren zu bestimmen, die in dem Emulgatorsystem erforderlich sind. Bei höheren Alkoholgehalten sind beispielsweise längerkettige Emulgatoren erwünscht, um stabile viskose Emulsionen zu bilden. Es wird angenommen, dass die Emulgatoren bei höheren Alkoholgehalten in höherem Ausmaß zur Quellung oder Solubilisierung neigen als bei niedrigeren Gehalten desselben Alkohols. Wenn daher die Alkoholkonzentration zunimmt, nimmt auch die Kettenlänge der Kohlenwasserstoffgruppe in den Emulgatoren des Emulgatorsystems zu, um eine Schmelztemperatur von über 25°C (vorzugsweise über 35°C) zu erhalten.

[0049] Die Menge an Alkohol in dem hydroalkoholischen System kann somit die Wahl des Tensids beeinflussen und umgekehrt. Wenn die Zusammensetzung beispielsweise ein Verhältnis von Alkohol zu Wasser von mehr als etwa 50:50 aufweist, sollte das Verdickersystem mindestens ein Tensid mit einer zahlengemittelten Kettenlänge von mindestens 16 Kohlenstoffatomen enthalten. Wenn die Zusammensetzung ein Verhältnis von Alkohol zu Wasser von mehr als etwa 60:40 aufweist, sollte das Verdickersystem mindestens ein Tensid mit einer zahlengemittelten Kettenlänge von mindestens 18 Kohlenstoffatomen enthalten. Wenn die Zusammensetzung ein Verhältnis von Alkohol zu Wasser von mehr als etwa 64:36 aufweist, sollte das Verdickersystem mindestens ein Tensid mit einer zahlengemittelten Kettenlänge von mindestens 20 Kohlenstoffatomen enthalten.

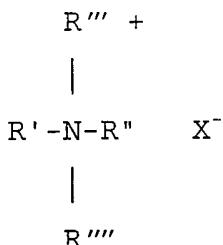
[0050] Genauer gesagt haben Systeme auf der Grundlage eines C16/C18-Alkylpolyglucosids ("MONTANOV 68", erhältlich von Seppic, Inc., Fairfield, New Jersey) in Kombination mit einem C18-Polyethoxylat ("BRIJ 76", erhältlich von ICI, Wilmington, Delaware) in 68:32 Ethanol:Wasser eine Schmelztemperatur von etwa 35°C. Ähnliche Systeme mit C22-Kohlenwasserstoffketten haben Schmelztemperaturen von 45°C oder mehr. Mit zunehmender Kettenlänge des hydrophoben Bestandteils des Emulgatorsystems nimmt darüber hinaus die Men-

ge an Emulgator ab, die zum Erreichen einer bestimmten Viskosität erforderlich. Das Emulgatorsystem "MONTANOV 68" C16/C18-Alkylpolyglucosid/"BRIJ 76" polyethoxylierter C18-Alkohol erfordert beispielsweise ungefähr 5% Gesamtemulgator, um eine lotionähnliche Viskosität zu erreichen. Ein ähnliches System auf der Grundlage von hydrophoben C22-Gruppen erreicht eine solche Viskosität mit nur etwa 2% Gesamtemulgator.

[0051] Die Art und Größe der hydrophilen Kopfgruppen der Emulgatoren sind wichtig und helfen bei der Entscheidung, welches Emulgatorsystems stabile viskose Systeme erzeugt. Bestimmte Kombinationen aus Emulgatoren erzeugen stabile viskose Emulsionen. Ohne an eine Theorie gebunden sein zu wollen, wird angenommen, dass die Größe, die Ladung und das Ausmaß der Wasserstoffbindung wichtige Parameter für die Bestimmung der Wechselwirkungen von Emulgatoren sind.

[0052] Viele bevorzugte Emulgatorsysteme sind im Stande, viskoelastische Zusammensetzungen zu erzeugen, die sehr stabil sind. Durch Variieren des Verhältnisses der Emulgatoren kann der Elastizitätsgrad von einer beinahe rein viskosen Zusammensetzung bis zu einer hoch elastischen und sogar Fäden ziehenden oder gelartigen Zusammensetzung eingestellt werden.

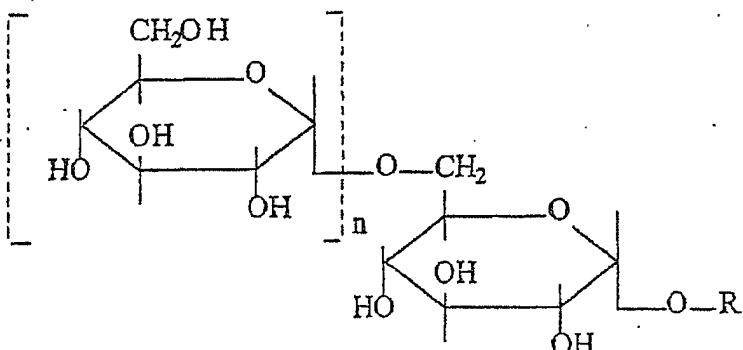
[0053] Eine Erhöhung der Elastizität verleiht dem System zusätzliche Stabilität, um eine vollständige Phasentrennung von nicht mischbaren Emolienzien oder pharmazeutischen Wirkstoffen zu verhindern. Die Zugabe bestimmter Emulgatoren mit mindestens zwei hydrophoben Gruppen pro Molekül kann die Viskoelastizität begrenzen und gewährleistet gleichzeitig stabile viskose Zusammensetzungen. Eine bevorzugte Klasse von Emulgatoren mit mehreren hydrophoben Gruppen pro Molekül sind quaternäre Ammoniumsalze, die im Wesentlichen die folgende Struktur aufweisen:



wobei: R' eine geradkettige Alkyl- oder Alkenylgruppe mit mindestens 12 Kohlenstoffatomen, vorzugsweise mindestens 16 Kohlenstoffatomen, mehr bevorzugt mindestens 18 Kohlenstoffatomen und am meisten bevorzugt mindestens 20 Kohlenstoffatomen ist; R''' eine kurzkettige Alkylgruppe mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, vorzugsweise Methyl oder Ethyl, ist; R'' dasselbe wie R''' oder eine langkettige Alkyl- oder Alkenylgruppe mit mindestens 12 Kohlenstoffatomen, vorzugsweise mindestens 16 Kohlenstoffatomen, mehr bevorzugt mindestens 18 Kohlenstoffatomen und am meisten bevorzugt mindestens 20 Kohlenstoffatomen ist, die gegebenenfalls an verfügbaren Positionen mit N-, O- oder S-Atomen substituiert ist, oder R'' eine Aralkyl- oder Aralkenylgruppe mit mindestens 14 Kohlenstoffatomen, vorzugsweise mindestens 18 Kohlenstoffatomen und mehr bevorzugt mindestens 22 Kohlenstoffatomen ist; R''' entweder R'' oder R''' entspricht und vorzugsweise R''' entspricht; und X ein Halogen, R'''SO₃⁻, R'''SO₄⁻, R'''CO₂⁻ (R''')₂PO₄⁻ oder (R''')PO₄⁻ ist. Zu einigen bevorzugten Strukturen gehören Distearyldimethylammoniumchlorid, Dibehenyldimethylammoniumchlorid und Dibehenyldimethylammoniummethosulfat, wobei Dibehenyldimethylammoniummethosulfat eine mehr bevorzugte Struktur ist. Zu anderen geeigneten mehrfach hydrophoben Emulgatoren gehören Dialkylglycerolester, Trialkylglycerolester, Polyglycerolalkylester, Ethylenglycoldialkylester, Polyethylenglycoldialkylester, Dialkylamide von Diaminen, wie Ethylendiamin, Polyalkylester von Pentaerythritol und (gegebenenfalls ethoxylierten) Dialkylphosphaten und Alkylester von polyethoxylierten Alkylalkoholen.

[0054] Die folgenden Emulgatorklassen werden als nicht einschränkende Beispiele für geeignete Emulgatoren zur Verwendung in der vorliegenden Erfindung gegeben. Für jede Emulgatorklasse werden Beispiele für einige bevorzugte Emulgatoren angegeben. In der vorliegenden Erfindung liegt ein Emulgator zusammen mit mindestens einem Coemulgator vor, um ein Emulgatorsystem bereitzustellen, das stabile viskose Zusammensetzungen erzeugt. Es gibt folgende Emulgatorklassen:

Klasse 1. Alkyl- oder Alkenylpolyglucoside:



wobei R eine geradkettige Alkyl- oder Alkenylgruppe mit mindestens 12 Kohlenstoffatomen, vorzugsweise mindestens 16 Kohlenstoffatomen, mehr bevorzugt mindestens 18 Kohlenstoffatomen und am meisten bevorzugt mindestens 20 Kohlenstoffatomen ist; oder eine Aralkyl- oder Aralkenylgruppe mit mindestens 14 Kohlenstoffatomen, vorzugsweise mindestens 18 Kohlenstoffatomen und mehr bevorzugt mindestens 22 Kohlenstoffatomen ist; und n = 0–10 (wenn n = 0 wird die Wertigkeit des Sauerstoffatoms durch H ergänzt), vorzugsweise 1–5 und mehr bevorzugt 1–3.

[0055] Zu nicht einschränkenden Beispielen für bevorzugte Alkyl- oder Alkenylpolyglucosidemulgatoren gehören Cetearylglucosid, vertrieben als "MONT NOV 68" von Seppic, Inc., Fairfield, New Jersey; Behenylglucosid, versuchsweise erzeugt als "ESSAI 624" MP, ein Alkylpolyglucosid, das mit 92% C22-Alkohol und von Mais abgeleiteten Glucosid von Seppic, Inc. hergestellt wird; und Oleylglucosid.

Klasse 2. Kurzkettige Ester von langkettigen Alkoholen oder Säuren:

[0056]

RC(O)OR' oder ROC(O)R'

wobei R wie vorstehend für die Emulgatorklasse 1 definiert ist und R' eine verzweigte oder geradkettige C1-C4-Alkylgruppe ist, die gegebenenfalls an verfügbaren Positionen mit Hydroxylgruppen substituiert ist.

[0057] Zu einigen bevorzugten kurzkettigen Estern von langkettigen Alkoholen oder Säuren gehören, ohne darauf beschränkt zu sein, Methylbehenat, vertrieben als "KEMESTER 9022" von Witco, Humko Chemical Division, Memphis, Tennessee; Methylstearat, vertrieben als "KEMESTER 4516" von Witco; Methyloleat, vertrieben als "KEMESTER 205", von Witco; Arachidylpropionat, erhältlich als "WAXENOL 801" von Akzo, Sayreville, New Jersey; Behenyllactat, Stearylacetat; und Glycerolmonoerucat, erhältlich von Croda, Inc., Parsippany, New Jersey.

Klasse 3. Alkyl- und Alkenylalkohole:

[0058]

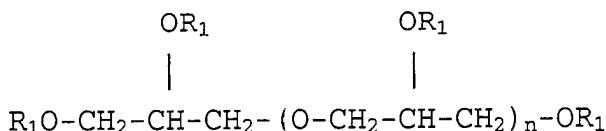
R₆-OH

wobei R₆ eine geradkettige oder verzweigte Alkyl- oder Alkenylgruppe mit mindestens 12 Kohlenstoffatomen, vorzugsweise mindestens 16 Kohlenstoffatomen, mehr bevorzugt mindestens 18 Kohlenstoffatomen und am meisten bevorzugt mindestens 20 Kohlenstoffatomen ist, die gegebenenfalls an verfügbaren Positionen mit N-, O- oder S-Atomen substituiert ist; oder eine Aralkyl- oder Aralkenylgruppe mit mindestens 14 Kohlenstoffatomen, vorzugsweise mindestens 18 Kohlenstoffatomen und mehr bevorzugt mindestens 22 Kohlenstoffatomen ist, die gegebenenfalls an verfügbaren Positionen mit N-, O- oder S-Atomen substituiert ist.

[0059] Zu nicht einschränkenden Beispielen für bevorzugte Alkyl- und Alkenylalkoholemulgatoren, die in dem erfindungsgemäßen Emulgatorsystem nützlich sind, gehören Stearylalkohol, erhältlich als "LANETTE 18" der Division Emery von Henkel, Cincinnati, Ohio; Behenylalkohol, erhältlich als "LANETTE 22", von Henkel; Oleylalkohol, erhältlich als "NOVOL", von Croda Inc.; C24-Alkohol, erhältlich als "UNILILA 350" von Petrolite, Tulsa, Oklahoma; C31-Alkohol, erhältlich als "UNILILA 425" von Petrolite; und Arachidylalkohol, erhältlich als "AR-20"

von M. Michel and Co., New York, New York.

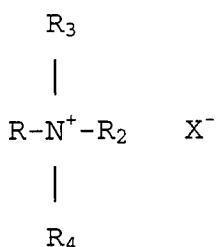
Klasse 4. Polyglycerolester:



wobei jedes R₁ unabhängig voneinander Wasserstoff oder eine geradkettige Alkylgruppe mit mindestens 12 Kohlenstoffatomen, vorzugsweise mindestens 16 Kohlenstoffatomen, mehr bevorzugt mindestens 18 Kohlenstoffatomen und am meisten bevorzugt mindestens 20 Kohlenstoffatomen ist; oder eine Aralkyl- oder Aralkenylgruppe mit mindestens 14 Kohlenstoffatomen, vorzugsweise mindestens 18 Kohlenstoffatomen und mehr bevorzugt mindestens 22 Kohlenstoffatomen ist; und n = 0 bis 15, vorzugsweise 1 bis 12 und mehr bevorzugt 2 bis 10.

[0060] Zu einigen Beispielen für bevorzugte Polyglycerolesteremulgatoren, die in einem erfindungsgemäßen Emulgatorsystem nützlich sind, gehören, ohne darauf beschränkt zu sein, Decaglycerolmonostearat, erhältlich als "POLYALDO 10-1-S" von Lonza Inc., Fairlawn, New Jersey; Tetraglycerolmonostearat, erhältlich als "TETRAGLYN 1-S" von Barnet Products Corporation, Englewood Cliffs, New Jersey; und Decaglyceroltetrahexat.

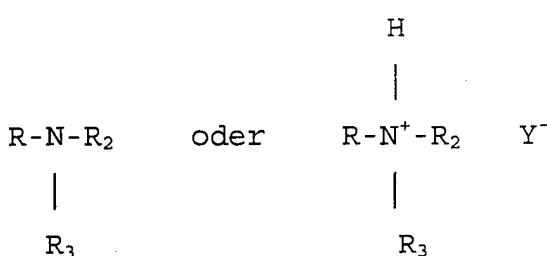
Klasse 5. Quaternäre Amine:



wobei R wie vorstehend für die Emulgatorklasse 1 definiert ist; R₃ eine kurzkettige Alkylgruppe mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, vorzugsweise Methyl oder Ethyl, ist; R₂ dasselbe wie R₃ oder eine langkettige Alkyl- oder Alkenylgruppe mit mindestens 12 Kohlenstoffatomen, vorzugsweise mindestens 16 Kohlenstoffatomen, mehr bevorzugt mindestens 18 Kohlenstoffatomen und am meisten bevorzugt mindestens 20 Kohlenstoffatomen ist, die gegebenenfalls an verfügbaren Positionen mit N-, O- oder S-Atomen substituiert ist, oder R₂ eine Aralkyl- oder Aralkenylgruppe mit mindestens 14 Kohlenstoffatomen, vorzugsweise mindestens 18 Kohlenstoffatomen und mehr bevorzugt mindestens 22 Kohlenstoffatomen ist; R₄ entweder R₂ oder R₃ entspricht und vorzugsweise R₃ entspricht und X ein Halogen, R₅SO₃⁻, R₅SO₄⁻, R₅CO₃⁻, (R₅)₂PO₄⁻ oder (R₅)PO₄⁻ ist (wobei R₅ wie nachstehend für Klasse 6 definiert ist).

[0061] Zu nicht einschränkenden Beispielen für quaternäre Aminemulgatoren gehören Dibehenyldimethylammoniummethosulfat, erhältlich als "INCROQUAT DBM-90" von Croda; Behenyltrimethylammoniumchlorid, erhältlich als "NIKKOL CA2580" von Barnet Products; und Talgtrimethylammoniumchlorid, erhältlich als "AR-QUAD T-27W" von Akzo Chemicals, Inc., Chicago, Illinois.

Klasse 6. Tertiäre Amine und deren protonierten Salze:

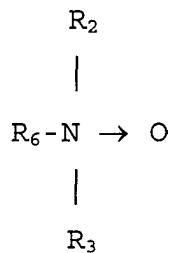


wobei R, R₂ und R₃ wie vorstehend für die Emulgatorklasse 5 definiert sind; ferner können R₂ und R₃ ausge-

wählt sein aus polyethoxylierten oder polypropoxylierten Alkyl- oder Alkenylalkoholketten mit 1–50 Mol Ethylenoxid oder Propylenoxidgruppen pro Mol Emulgator; und Y ein Halogen, $R_5SO_3^-$, $R_5SO_4^-$, $R_5CO_2^-$, $(R_5)_2PO_4^-$ oder $(R_5)PO_4^-$ ist, wobei R_5 eine Alkyl- oder Alkenylgruppe mit 1–22 Kohlenstoffatomen ist, die gegebenenfalls an verfügbaren Positionen mit N-, O- oder S-Atomen substituiert ist.

[0062] Zu einigen Beispielen für Emulgatoren der Klasse der tertiären Amine und deren protonierten Salze, die im erfindungsgemäßen Emulgatorsystem nützlich sind, gehören, ohne darauf beschränkt zu sein, Behenamidpropyldimethylamin, erhältlich als "INCROMINE BB" von Croda; Behenamidpropyldimethylaminol; Talgdimethylamin-Hydrochlorid; Dihydrogen-Talgmethylamin; Stearylidiethanolamin-Hydrochlorid; und polyethoxyliertes Stearylidiethanolamin-Hydrochlorid.

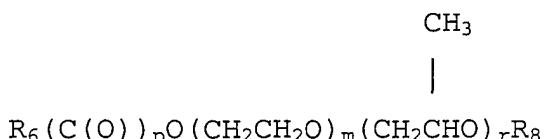
Klasse 7. Aminoxide:



wobei R_2 und R_3 wie vorstehend für die Emulgatorklasse 6 definiert sind und R_6 wie vorstehend für die Emulgatorklasse 3 definiert ist.

[0063] Zu nicht einschränkenden Beispielen für Emulgatoren der Klasse der Aminoxide, die für das erfindungsgemäße Emulgatorsystem geeignet sind, gehören Behenaminoxid (Behenyldimethylaminoxid), erhältlich als "INCROMINE B30P" von Croda; Stearaminioxid, erhältlich als "INCRAMINE OXIDE S" von Croda; Behenamidpropyldimethylaminoxid; und Bis (2-hydroxyethyl)taulgaminoxid, erhältlich als "AROMOX T/12" von Akzo.

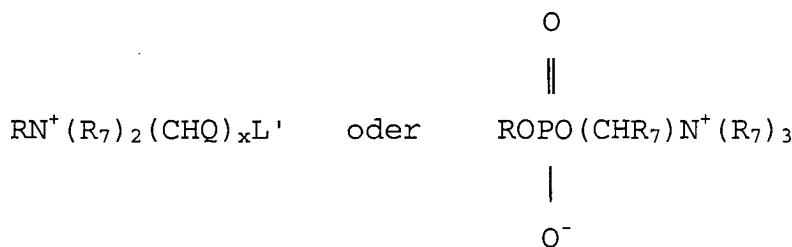
Klasse 8. Polyethoxylierte Alkohole und Ester und Derivate davon:



wobei R_6 wie vorstehend für die Emulgatorklasse 3 definiert ist, $m = 0$ –200, vorzugsweise 2–50, mehr bevorzugt 4–20; $p = 0$ oder 1, $R_8 = H$ oder $-C(O)-R_{12}$, wobei R_{12} eine gegebenenfalls mit N-, O- oder S-Atomen substituierte Alkylgruppe mit 1–36 Kohlenstoffatomen oder eine Aralkylgruppe mit 6 bis 36 Kohlenstoffatomen ist; und $r = 0$ –50.

[0064] Emulgatoren dieser bestimmten Klasse können alleine verwendet werden (d. h. ohne zweiten Emulgator). Zu einigen Beispielen für bevorzugte Emulgatoren der Klasse der polyethoxylierten Alkohole und Ester gehören, ohne darauf beschränkt zu sein, Steareth-2, erhältlich als "BRIJ 72" von ICI Americas Inc., Wilmington, DE; Steareth-10, erhältlich als "BRIJ 76" von ICI; Beheneth-5, erhältlich als "NIKKOL BB-5" von Barnet Products Inc.; Beheneth-10, erhältlich als "NIKKOL BB-10" von Barnet; C31-Alkyl-10EO, erhältlich als "UNITHOX 450" von Petrolite Corp., Tulsa, OK; C31-Alkyl-40EO, erhältlich als "UNITHOX 480" von Petrolite; und ein Beispiel für ein Polyethoxylat mit hydrophober endständiger Gruppe ist der Laurinester "UNITHOX 480", erhältlich von Petrolite als "X-5171".

Klasse 9. Zwitterionische Verbindungen:



wobei R wie vorstehend für die Emulgatorklasse 1 definiert ist; jedes R₇ unabhängig voneinander Wasserstoff oder eine Alkylgruppe (mit 1–5 Kohlenstoffatomen) oder eine Alkenylgruppe (mit 2–4 Kohlenstoffatomen) ist, wobei die Alkyl- oder Alkenylgruppen gegebenenfalls mit Stickstoff-, Sauerstoff- oder Schwefelatomen substituiert sind, einschließlich Alkyl- oder Alkenylcarboxylgruppen; Q Wasserstoff oder Hydroxyl ist; x 1 bis 4 ist; und L' -CO₂⁻, -OP(O)(O⁻)(O⁻M⁺), -(O)P(OR^{'''})(O)(O⁻M⁺) (wobei R^{'''} Wasserstoff oder eine Alkylgruppe mit 1–10 Kohlenstoffatomen ist, die gegebenenfalls an verfügbaren Positionen mit N-, O- oder S-Atomen substituiert ist), -SO₂O⁻ oder -OSO₂O⁻ ist, wobei M⁺ ein positiv geladenes Gegenion ist, das in einem Molverhältnis vorliegt, das zum Erreichen einer neutralen Nettoladung des Emulgators erforderlich ist, und das ausgewählt ist aus der Gruppe aus Wasserstoff, Natrium, Kalium, Lithium, Ammonium, Calcium, Magnesium, oder N⁺R₄⁻, wobei jedes R' unabhängig voneinander eine gegebenenfalls mit N-, O- oder S-Atomen substituierte Alkylgruppe mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen ist.

[0065] Zu nicht einschränkenden Beispielen für die Klasse der Zwitterionen, die in dem erfindungsgemäßen Emulgatorsystem nützlich sind, gehören Stearamidpropyl-IPG-dimmoniumchloridphosphat, erhältlich als "PHOSPHOLIPIDS" von Mona Industries, Paterson, New Jersey; und Behenylbetain, erhältlich als "INCRO-NAM B-40" von Croda.

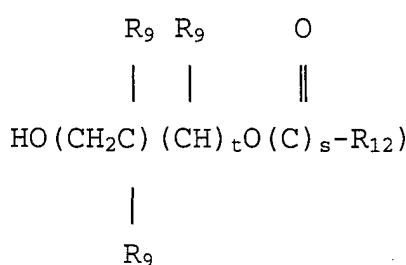
Klasse 10. Alkyl- und Alkenylamide:



wobei R₆, R₇ und R₁₂ wie vorstehend für die Emulgatorklasse 3, 9 bzw. 8 definiert sind.

[0066] Zu Beispielen für einige bevorzugte Emulgatoren der Klasse der Alkyl und Alkenylamide, die in dem erfindungsgemäßen Emulgatorsystem nützlich sind, gehören, ohne darauf beschränkt zu sein, Behenamid, erhältlich als "KEMAMIDE B" von Witco; Behenamidpropyldimethylamin, erhältlich als "INCROMINE BB" von Croda; Stearylidiethanolamid, erhältlich als "LIPAMIDE S" von Lipo Chemicals Inc., Paterson, NJ; und Erucamid, erhältlich als "AR MID E" von Akzo.

Klasse 11. Ester und Ester von mehrwertigen Alkoholen:



wobei t = 0–4; jedes R₉ unabhängig voneinander ausgewählt ist aus H, -CH₂OR₁₀, -OH oder einer Kohlenwasserstoffkette mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, vorzugsweise mit 1 Kohlenstoffatom; s = 0 oder 1; wobei R₁₀ = H oder R₁₂, wobei R₁₂ wie vorstehend für die Emulgatorklasse 8 definiert ist.

[0067] Zu Beispielen für Ester und Ester gehören Glycerolmonobehenat, Pentaerythritoldistearat und Glyceroltribehenat. Ester und Ester von polyethoxylierten mehrwertigen Alkoholen sind ebenfalls nützlich. Hierzu gehören beispielsweise, ohne darauf beschränkt zu sein, polyethoxyliertes Glycerolmonostearat, polyethoxylier-

tes Pentaerythritolbehenat und polyethoxyliertes Propylenglycolmonostearat.

Klasse 12. Anionische Verbindungen:

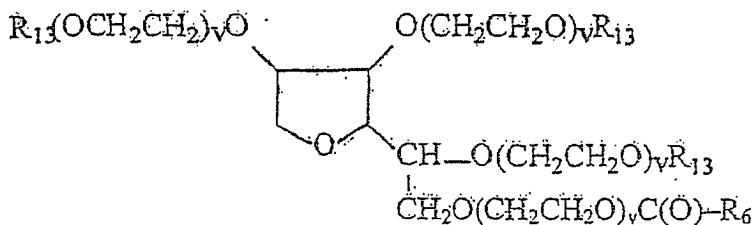
[0068]

$(R_{14})_a L^{-c} d](M^{+b})_e$

wobei R_{14} eine Alkyl-, Alkenyl- oder Aralkylgruppe mit mindestens 12 Kohlenstoffatomen, vorzugsweise mindestens 16 Kohlenstoffatomen, mehr bevorzugt mindestens 18 Kohlenstoffatomen und am meisten bevorzugt mindestens 20 Kohlenstoffatomen, die gegebenenfalls Sauerstoff-, Stickstoff- oder Schwefelatome in der Alkyl- oder Alkenylkette oder daran substituiert umfasst; oder eine polyethoxylierte und/oder polypropoxylierte Alkyl-, Alkenyl- oder Aralkylgruppe, die mindestens 14 Kohlenstoffatome, vorzugsweise mindestens 16 Kohlenstoffatome, mehr bevorzugt mindestens 18 Kohlenstoffatome und am meisten bevorzugt mindestens 20 Kohlenstoffatome umfasst und die gegebenenfalls Sauerstoff-, Stickstoff- oder Schwefelatome in der Alkyl-, Alkenyl- oder Aralkylkette oder daran substituiert umfasst, ist. Wenn R_{14} einen polyethoxylierten und/oder polypropoxylierten Substituenten oder einen copolymeren Substituenten aus Ethylenoxid und Propylenoxid umfasst, sind diese Untereinheiten in Mengen von 1 bis 100 Mol, vorzugsweise 1 bis 20 Mol, pro Mol hydrophobe Gruppe vorhanden; L ist Sulfat ($-OSO_2O^-$), Sulfonat ($-SO_2O^-$), Phosphat ($(-O)_2P(O)O^-$ oder $-OP(O)(O^-)_2$) oder Carboxylat ($-CO_2^-$); M ist Wasserstoff (H^+), Natrium (Na^+), Kalium (K^+), Lithium (Li^+), Ammonium (NH_4^+), Calcium (Ca^{+2}), Magnesium (Mg^{+2}) oder $R''A^+$, wobei R'' Wasserstoff oder eine Alkyl- oder Cycloalkylgruppe mit etwa 1 bis 10 Kohlenstoffatomen ist und A^+ ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus $-N^+(R)_3$ (z. B. kann $R''A^+$ $N^+(CH_3R)_4$, $HN^+(CH_2CH_2OH)_3$, $H_2N^+(CH_2CH_2OH)_2$ oder ein heterocyclisches $-N^+B$ ist, wobei B 3 bis 7 Atome umfasst, ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus Kohlenstoff-, Stickstoff-, Schwefel- und Sauerstoffatom, die den stickstoffhaltigen heterocyclischen Ring vervollständigen und die Wertigkeit des Stickstoffatoms ausgleichen, und wobei R dasselbe wie R'' ist und ebenfalls mit Stickstoff-, Sauerstoff- oder Schwefelatomen substituiert sein kann; "a" und "c" unabhängig voneinander 1 oder 2 sind; "b" und "d" unabhängig voneinander 1, 2 oder 3 sind; und "e" gleich (c mal d)/b ist.

[0069] Zu nicht einschränkenden Beispielen für bevorzugte Emulgatoren der Klasse der anionischen Emulgatoren, die für das erfindungsgemäße Emulgatorsystem geeignet sind, gehören Behensäure, erhältlich als "CROACID B" von Croda, Inc.; Stearylphosphat, erhältlich als "SIPPOSTAT 0018" von Specialty Industrial Products, Inc., Spartanburg, SC; und Natriumstearat, erhältlich als Witco.

Klasse 13. Sorbitanfettsäureester:



R_{13} ist H oder $-C(O)R_6$ (R_6 ist wie vorstehend für die Emulgatorklasse 3 definiert) und jedes v ist unabhängig voneinander 0–30.

[0070] Fettsäureester von Sorbitan und dessen polyethoxylierte Derivate, Polyoxyethylenderivate von einfach und mehrfach ungesättigten Fettsäureestern, sind ebenfalls Beispiele für zusätzliche Emulgatoren, die in der vorliegenden Erfindung nützlich sind.

[0071] Bestimmte Kombinationen der vorstehend aufgeführten Emulgatoren sind in einigen bevorzugten Ausführungsformen zur Bildung von viskosen stabilen Emulgatorsystemen nützlich. Diese bevorzugten Systemen sind nachfolgend aufgeführt.

System Nr.	Emulgator 1 / (Klasse)*	Emulgator 2 / (Klasse)*	Emulgator 3 / (Klasse)*	Emulgator 4 / (Klasse)*
1	Alkylpolyglucosid (1)	Polyethoxylierter Alky1-alkohol (8)	Quaternäres Amin (5)	
2	Alkylpolyglucosid (1)	Polyethoxylierter Alky1-alkohol (8)	Aminoxid (7)	
3	Alkylpolyglucosid (1)	Tertiäres Amin (6)		
4	Alkylpolyglucosid (1)	Quaternäres Amin (5)		
5	Polyglycerester (4)	Polyethoxylierter Alky1-alkohol (8)	Alkylalkohol (3)	
6	Polyglycerester (4)	Polyethoxylierter Alky1-alkohol (8)	Alkylalkohol (3)	Alkylester (2)
7	Polyglycerester (4)	Polyethoxylierter Alky1-alkohol (8)	Quaternäres Amin (5)	
8	Polyglycerester (4)	Alkylester (2)	Quaternäres Amin (5)	
9	Polyglycerester (4)	Aminoxid (7)	Quaternäres Amin (5)	
10	Alkyl-/Alkenylalkohol (3)	Alkylester (2)	Quaternäres Amin (5)	
11	Alkyl-/Alkenylalkohol (3)	Alkylester (2)	Aminoxid (7)	
12	Alkylester (2)	Polyethoxylierter Alky1-alkohol (8)	Quaternäres Amin (5)	
13	Alkylbetain (7)	Polyethoxylierter Alky1-		

		alkohol (8)	
14	Alkylphospholipid (9)	Polyethoxylierter Alkyl-alkohol (8)	
15	Alkyester (2)	Alkylalkohol (3)	Dialkoxydimethicon
16	Hydroxyfunktionalisierter Ester (2)	Polyethoxylierter Alkohol (8)	
17	Hydroxyfunktionalisierter Ester (2)	Alkylalkohol (3)	Quaternäres Amin (5)
18	Hydroxyfunktionalisierter Ester (2)	Quaternäres Amin (5)	
19	Polyglycerester (4)	Polyethoxylierter Alkyl-alkohol (8)	
20	Alkylcarboxylat (12)	Polyethoxylierter Alkyl-alkohol (8)	

[0072] Bestimmte Kombinationen von Emulgatoren können auf einfache Weise getestet werden, um zu be-

* Bezugnahme auf die vorstehend beschriebenen Emulgatorklassen.
Alkyl/Alkenylalkohol polyethoxylierter Alkylalkohol

stimmen, ob sie ein geeignetes stabiles Emulgatorsystem liefern. Die Screening-Methode ist in den Beispielen beschrieben. Die Beispiele veranschaulichen die Bedeutung der Kopfgruppengröße in Bezug auf das Verhältnis der vermischten Emulgatoren in bevorzugten Emulgatorsystemen, die eine stabile verdickte Emulsion erzeugen. Systeme auf der Grundlage eines C16/C18-Alkylpolyglucosids, die mit C18-Polyethoxylaten unterschiedlichen Ethoxylierungsgrads ("BRIJ") vereinigt sind, erzeugen beispielsweise stabile Emulsionen mit einem breiten Spektrum von Verhältnissen.

[0073] Ohne an eine Theorie gebunden sein zu wollen, wird angenommen, dass die physikalische Struktur der unter Verwendung der Erfindung erhaltenen Zusammensetzung die einer Emulsion ist. Eine klassische Definition einer Emulsion ist eine stabile Dispersion einer Flüssigkeit in einer zweiten nicht mischbaren Flüssigkeit. Wie jedoch vorstehend angeführt, wird die vorliegende Zusammensetzung vorzugsweise unter Verwendung mindestens eines Emulgators gebildet, der bei Umgebungstemperatur fest ist (z. B. ein Wachs). Es wird angenommen, dass die unter Verwendung der vorliegenden Erfindung erhaltenen Zusammensetzungen eine stabile viskose Mischung aus einer festen, halbfesten oder flüssigen Phase in einer zweiten flüssigen Phase sind. Es wird angenommen, dass bei Zugabe bestimmter hydrophober Emollienzen zu den Zusammensetzungen hydrophobe Emulgatoren und nicht mischbare Emollienzen ein "Öl" oder eine hydrophobe Phase bilden, die unter Bildung einer "Öl"-in-"Wasser"-Emulsion in der hydroalkoholischen flüssigen Phase dispergiert ist. Die hydroalkoholische Phase wird hier als die "wässrige" Phase bezeichnet. Da zahlreiche bevorzugte Emulsionen etwas viskoelastisch sind, wird angenommen, dass diese Emulsionen flüssige kristalline Emulsionen sind, die unter die Kristallisationstemperaturen der gewählten Emulgatoren abgekühlt wurden, um ein halbkristallines gelähnliches Netzwerk zu bilden. Bestimmte Formulierungen können einfach gequollene kristalline Niederschläge sein, die in der hydroalkoholischen Phase ein Netzwerk mit starken Wechselwirkungen bilden (so genannte Coagel-Phase). Die unter Verwendung der vorliegenden Erfindung erhaltenen Zusammensetzungen können auch als Kombinationen dieser Strukturen vorliegen. Flüssige, kristalline und Coagel-Phasen in wässrigen Systemen sind in "Application of Emulsion Stability Theories to Mobile and Semisolid O/W Emulsions", Cosmetics and Toiletries, Band 101, S. 73–92 (1986), und "Influence of Long Chain Alcohols (or Acids) and Surfactants on the Stability and Consistencies of Cosmetic Lotions and Creams", Cosmetics and Toiletries, Band 92, S. 21–28 (1977), beschrieben. Die genaue Art der vorhandenen molekularen Assoziation ist von zahlreichen Faktoren abhängig, einschließlich der Art, der Größe und des physikalischen und chemischen Zustands des polaren und des Kohlenwasserstoff-Anteils der Emulgatoren, aus denen das Emulgatorsystem zusammengesetzt ist, bei einer bestimmten Temperatur.

[0074] Andere als die in der Zusammensetzung zur Bereitstellung des hier beschriebenen Emulgatorsystems erforderlichen Emulgatoren können auch als Penetrationsverbesserer, Emollienzen oder Stabilisatoren dienen. Bestimmte Emollienzen sind beispielsweise auch aus hydrophoben und hydrophilen Bereichen zusammengesetzt und sind erfundungsgemäß nützlich, da sie vermutlich in das flüssige kristalline Netzwerk eingearbeitet werden. Diese Emollienzen neigen dazu, die Stabilität der Zusammensetzung zu verbessern, wie nachstehend ausführlicher besprochen wird. Zudem können bestimmte Dimethicon-Copolyol-Tenside in der Tat die Stabilität von Formulierungen verbessern, in die Emollienzen eingearbeitet sind. Auch dies wird nachstehend ausführlicher besprochen.

Pharmazeutische Wirkstoffe

[0075] Pharmazeutische Wirkstoffe (z. B. Medikamente), die für die Verwendung in unter Verwendung der vorliegenden Erfindung erhaltenen Zusammensetzungen geeignet sind, sind Verbindungen, die transdermal (d. h. durch die Haut in das Kreislaufsystem) an ein Säugetier verabreicht werden sollen, um zur Behandlung, Heilung und/oder Verhinderung einer Krankheit oder eines anomalen Zustands eine biologische Funktion zu verändern.

[0076] Geeignete pharmazeutische Wirkstoffe zeigen eine optimale Kombination solcher Eigenschaften, wie Löslichkeit in Wasser, Polarität, Struktur und Molekulargewicht. Die Molekulargewichte liegen in der Regel beispielsweise zwischen etwa 100 Dalton und etwa 5000 Dalton und vorzugsweise zwischen etwa 200 Dalton und etwa 1200 Dalton.

[0077] Zu geeigneten pharmazeutischen Wirkstoffen gehören entzündungshemmende Arzneimittel, sowohl steroide (z. B. Prednisolon, Triamcinolon) und nichtsteroide (z. B. Naproxen, Piroxicam); antibakterielle Mittel (z. B. Penicilline, wie Penicillin V, Cephalosporine, wie Cephalexin, Erythromycin, Tetracyclin, Gentamycin, Sulfathiazol, Nitrofurantoin und Chinolone, wie Norfloxacin, Flumequin und Ibafoxacin); Antiprotozoenmittel (z. B. Metronidazol); gefäßweiternde Mittel (z. B. Nitroglycerin); Calciumkanalblocker (z. B. Nifedipin, Diltiazem); Bronchodilatoren (z. B. Theophyllin, Pirbuterol, Salmeterol, Isoproterenol); Enzymhemmer, wie Collagenase-

hemmer, Proteasehemmer, Elastasehemmer, Lipoxygenasehemmer (z. B. A64077) und ACE-Hemmer (z. B. Captopril, Lisinopril); andere Blutdruck senkende Mittel (z. B. Propranolol); Leukotrien-Antagonisten (z. B. ICI204,219) Antizulzerativa, wie H2-Antagonisten; Steroidhormone (z. B. Progesteron, Testosteron, Estradiol, Levonorgestrel); antivirale Mittel und/oder Immunmodulatoren (z. B. 1-Isobutyl-1H-imidazo[4,5-c]chinolin-4-amin, 1-(2-Hydroxyl-2-methylpropyl)-1H-imidazo[4,5-c]chinolin-4-amin, Acyclovir); herzkraftsteigernde Mittel (z. B. Digitalis, Digoxin); Hustenmittel (z. B. Codein, Dextromethorphan); Antihistamine (z. B. Diphenhydramin, Chlorpheniramin, Terfenadine); Narkoanalgetika (z. B. Morphin, Fentanyl); Peptidhormone (z. B. humane oder tierische Wachstumshormone LHRH); herzwirksame Produkte, wie Atriopeptide; proteinhaltige Produkte (z. B. Insulin); Enzyme (z. B. Anti-Plaque-Enzyme, Lysozym, Dextranase), Mittel gegen Übelkeit (z. B. Scopolamin); krampflösende Mittel (z. B. Carbamazepin); Immunsuppressiva (z. B. Cyclosporin); Psychotherapeutika (z. B. Diazepam); Beruhigungsmittel (z. B. Phenobarbital); Antikoagulationsmittel (z. B. Heparin); Analgetika (z. B. Acetaminophen); Antimigränemittel (z. B. Ergotamin, Melatonin, Sumatriptan); Antiarrhythmika (z. B. Flecainid); Mittel gegen Erbrechen (z. B. Metoclopramid, Ondansetron); Mitteln gegen Krebs (z. B. Methotrexat); neurologische Mittel, wie anxiolytische Arzneimittel; Hämostatika; Mittel gegen Adipositas; Nikotin und dergleichen sowie pharmazeutisch verträgliche Salze und Ester davon.

[0078] Der pharmazeutische Wirkstoff ist in einer transdermalen Abgabevorrichtung in einer therapeutisch wirksamen Menge vorhanden, d. h. in einer Menge, die wirksam ist, um bei der Behandlung eines Zustands zu einem erwünschten therapeutischen Ergebnis zu führen. Die Menge, die eine therapeutisch wirksame Menge darstellt, variiert gemäß dem fraglichen pharmazeutischen Wirkstoff, der in die Vorrichtung eingebracht wird, dem behandelten Zustand, jeglichen pharmazeutischen Wirkstoffen, die gemeinsam mit dem gewählten pharmazeutischen Wirkstoff verabreicht werden, der gewünschten Behandlungsdauer, der Hautoberfläche, über der die Vorrichtung angebracht werden soll, der Art der verwendeten Vorrichtung, der Wahl von Hilfsstoffen und anderen Bestandteilen der Vorrichtung.

Transdermale Abgabesysteme

[0079] Die unter Verwendung der vorliegenden Erfindung erhaltenen Zusammensetzungen können in einer Vielfalt von transdermalen Abgabesystemen (z. B. Vorrichtungen) verwendet werden. Eine Vielfalt derartiger Systeme ist beschrieben. Die einfachste ist eine Lotion der unter Verwendung der vorliegenden Erfindung erhaltenen hydroalkoholischen Zusammensetzung, die einen pharmazeutischen Wirkstoff enthält. Bei der Verwendung als Lotion ist es wichtig, wirksame und präzise Mengen abzugeben, da die Zusammensetzung einen pharmazeutischen Wirkstoff enthält. Die unter Verwendung der vorliegenden Erfindung erhaltenen Zusammensetzungen können unter Verwendung der in US-Patent Nr. 5,897,031 und 5,799,841 beschriebenen Spender in getrennten im Wesentlichen einheitlichen Mengen abgegeben werden. Andere schließen Matrixvorrichtungen ein, wobei die den pharmazeutischen Wirkstoff enthaltende unter Verwendung der vorliegenden Erfindung erhaltene hydroalkoholische Zusammensetzung in einem polymeren Material, wie einer Hydrogelschicht oder einem Klebstoff, angeordnet wird; Reservoirvorrichtungen, wobei die den pharmazeutischen Wirkstoff enthaltende hydroalkoholische Zusammensetzung durch eine geschwindigkeitssteuernde Membran an die Haut abgegeben wird; Arzneimittel-in-Klebstoff-Vorrichtungen, in denen die den pharmazeutischen Wirkstoff enthaltende unter Verwendung der vorliegenden Erfindung erhaltene hydroalkoholische Zusammensetzung mit einer Klebstoffzusammensetzung vereinigt wird; und komplexere Multilaminatvorrichtungen, die mehrere unterscheidbare Schichten enthalten (z. B. Schichten zur Aufnahme der den pharmazeutischen Wirkstoff enthaltenden hydroalkoholischen Zusammensetzung, zur Aufnahme von Hilfsstoffen, zur Steuerung der Abgabegeschwindigkeit des pharmazeutischen Wirkstoffs und der Hilfsstoffe und zum Befestigen der Vorrichtung auf der Haut). Jede dieser Vorrichtungen enthält einen Klebstoff, um den Kontakt mit der Haut des Patienten aufrechtzuerhalten, und einen Träger, der die Vorrichtung während der Verwendung vor äußeren Faktoren schützt, wodurch ein Pflaster gebildet wird.

[0080] Eine beispielhafte Reservoirvorrichtung ist in [Fig. 1](#) dargestellt. Die Vorrichtung **10** umfasst einen Träger **12**, eine Matrix **14**, die die unter Verwendung der vorliegenden Erfindung erhaltene Zusammensetzung mit dem pharmazeutischen Wirkstoff darin enthält, eine fakultative Membran **15** (nicht dargestellt) zur Steuerung der Geschwindigkeit, mit der der pharmazeutische Wirkstoff an die Haut abgegeben wird, eine Klebeschicht **16** und eine Antihaftauflage **18**.

Fakultative Inhaltsstoffe

[0081] Neben Alkohol, Wasser, dem Emulgatorsystem und dem pharmazeutischen Wirkstoff können die unter Verwendung der vorliegenden Erfindung erhaltenen Zusammensetzungen gegebenenfalls Inhaltsstoffe, wie Penetrationsverbesserer, Salze, Emollientien, Stabilisatoren, antimikrobielle Mittel, Duftstoffe und Treibmittel

enthalten.

Penetrationsverbesserer

[0082] Es können auch weitere Verbindungen, die von dem Alkohol oder den Bestandteilen des Emulgator-systems verschieden sind, in der Zusammensetzung vorhanden sein, um das Eindringen eines bestimmten pharmazeutischen Wirkstoffs weiter zu verstärken. Diese Penetrationsverbesserer können vorwiegend in entweder der ölartigen Phase der Emulsion oder der hydroalkoholischen Phase vorhanden sein. Zu nicht einschränkenden Beispielen für weitere Penetrationsverbesserer gehören C₈-C₂₂-Fettsäuren, wie Isostearinsäure, Octansäure und Ölsäure; C₈-C₂₂-Fettalkohole, wie Oleylalkohol und Laurylalkohol; niedere Alkylester von C₈-C₂₂-Fettsäuren, wie Ethyloleat, Isopropylmyristat, Butylstearat und Methyllaurat; (niedere) Dialkylester von C₆-C₈-Disäuren, wie Diisopropyladipat; Monoglyceride von C₈-C₂₂-Fettsäuren, wie Glycerylmonolaurat; Tetrahydrofurfurylalkohol-Polyethylenglycolether; Polyethylenglycol, Propylenglycol; 2-(2-Ethoxyethoxy)ethanol; Diethylenglycolmonomethylether; Alkylarylether von Polyethylenoxid; Polyethylenoxidmonomethylether; Polyethylenoxiddimethylether; Dimethylsulfoxid; Glycerin; Ethylacetat; Acetoessigester; N-Alkylpyrrolidon und Terpene. Bestimmte Emulgatorsysteme können den Fluss bestimmter pharmazeutischer Wirkstoffe auch signifikant erhöhen. Dies kann insbesondere auf Emulgatoren zutreffen, die bei Hauttemperatur in reinem Zustand Flüssigkeiten sind, wie jene mit kürzerkettigen hydrophoben Gruppen (z. B. Methyllaurat), ungesättigten hydrophoben Gruppen (Methyloleat, Ölsäure, Oleylalkohol, Glycerinmonooleat) und verzweigten hydrophoben Kohlenwasserstoffketten (Isostearylalkohol).

Salze

[0083] Die Schmelztemperatur und Stabilität der unter Verwendung der vorliegenden Erfindung erhaltenen Zusammensetzungen kann durch Zugabe von Salzen beeinflusst werden. Die Zugabe von Salz kann auch die Stabilität und die Penetrationsgeschwindigkeit bestimmter pharmazeutischer Wirkstoffe beeinflussen. Mit zunehmender Salzkonzentration ist häufig eine Änderung des Verhältnisses der Emulgatoren erforderlich, um eine stabile Zusammensetzung aufrechtzuerhalten. Es ist wichtig, Salze zu wählen, die kein instabiles System erzeugen und mit den in dem System vorhandenen pharmazeutischen Wirkstoffen verträglich sind. Bestimmte quaternäre Verbindungen können beispielsweise in Gegenwart von Halogenidsalzen schnell ausfallen. Wenn somit ein System ionische Verbindungen enthält, wird das Salz vorzugsweise derart ausgewählt, dass es mit dem pharmazeutischen Wirkstoff und dem Emulgatorsystem verträglich ist. Die Wahl eines Salzes mit demselben oder einem ähnlichen Gegenion kann beispielsweise gute Ergebnisse zeigen.

Stabilisatoren

[0084] Eine stabile Zusammensetzung trennt sich zu nicht mehr als 10 Vol.-% nach 30 Minuten langem Zentrifugieren eines Zentrifugenröhrcchens, Ø 17 mm, Länge 119 mm, mit 1545 × g, gemessen am Mittelpunkt in Längsrichtung des 15 ml-Probenröhrcchens. Es ist auch bekannt, dass die Stabilität infolge der Kristallisation von in dem System vorhandenen Emulgatoren und/oder Emollientien, Koaleszenz von Emollientien, Emulgatoren und dergleichen zeitabhängig sein kann. Bevorzugte Zusammensetzungen zeigen daher keine Trennung von mehr als 10% nach Stehenlassen für 6 Monate bei Umgebungsbedingungen.

[0085] Erfindungsgemäß sind zwei Typen von Stabilisatoren nützlich. Hierzu gehören (1) jene Stabilisatoren, die mit hydrophilen Kopfgruppen des Emulgators komplexieren, und (2) jene, die mit den hydrophoben Schwänzen des Emulgators assoziieren. Bestimmte Stabilisatoren können beide Funktionen bieten. Emulgatoren, die 1,2-Diol enthaltende Kopfgruppen umfassen, wie Alkylpolyglucoside, Monoalkylglyceride und Polyglycerinalkylester, können beispielsweise durch Zugabe von Boration "stabilisiert" werden. Ohne an eine Theorie gebunden sein zu wollen, wird angenommen, dass Borationen mit benachbarten Kopfgruppen komplexieren, wodurch die Assoziation hydrophober Schwänze erhöht werden kann, indem sie in enger Nähe gehalten werden. Natürliche oder synthetische Polymere, die aus seitenständigen langkettigen Alkylgruppen (mit mehr als 12 und vorzugsweise mehr als 16 Kohlenstoffatomen) zusammengesetzt sind, wie mit Stearyl modifizierte Cellulosederivate, mit Stearyl modifizierte Proteine, wie Weizenprotein, mit Stearyl modifiziertes Collagen, Polymere, die Stearylmethacrylat umfassen, und dergleichen können die unter Verwendung der vorliegenden Erfindung erhaltenen Zusammensetzungen stabilisieren. Solche zugesetzten Bestandteile können auch die Schmelztemperatur der Zusammensetzungen erhöhen. Es wird angenommen, dass die seitenständigen Alkylgruppen in diesen Polymeren durch Van-der-Waals-Wechselwirkungen mit den hydrophoben Gruppen eines Emulgatorsystems assoziieren, wodurch die Stabilität der kristallinen Struktur erhöht wird.

[0086] Polymere Verdicker, die keine assoziativen seitenständigen Alkylketten aufweisen, können die

Schmelztemperatur auch erhöhen, vermutlich durch Erhöhung der Viskosität der kontinuierlichen Phase. Ein nicht einschränkendes Beispiel für solche Verdicker sind quaternäre Cellulosen, wie "CELQUAT 230M", erhältlich von National Starch, Bridgewater, New Jersey. In einer bevorzugten Ausführungsform wird Stearylmoniumhydroxypropylcellulose, die im Handel als "CRODACEL QS" von Croda Inc., Parsippany, New Jersey, erhältlich ist, als Stabilisator zugesetzt.

Emollientien

[0087] Emollientien können den Zusammensetzungen zugegeben werden, um eine gesunde Haut zu fördern. Emollientien werden ausgehend von ihrer Funktion im Allgemeinen in zwei große Klassen unterteilt. Die erste Klasse von Emollientien wirkt durch Bildung einer okklusiven Barriere zur Verhinderung des Verdampfens von Wasser aus dem Stratum corneum. Die zweite Klasse von Emollientien dringt in das Stratum corneum ein und bindet physikalisch Wasser, um Verdampfen zu verhindern. Die erste Klasse von Emollientien unterteilt sich in Verbindungen, die bei Raumtemperatur Wachs sind, und Verbindungen, die flüssige Öle sind. Die zweite Klasse von Emollientien schließt jene ein, die wasserlöslich sind und oft als Feuchthaltemittel bezeichnet werden.

[0088] Für die erfindungsgemäßen Zwecke wird das Emulgatorsystem als getrennt und unterscheidbar von jeglichen Emollientien angesehen, die zugesetzt werden können, obwohl bekannt ist, dass die Emulgatoren als okklusive Emollientien wirken und zum Erhalt oder zur Verbesserung des Hautzustands beitragen können. Falls Emollientien enthalten sind, umfassen sie vorzugsweise etwa 0,5 Gew.-% bis etwa 30 Gew.-%, mehr bevorzugt etwa 2 Gew.-% bis etwa 20 Gew.-% und am meisten bevorzugt etwa 4 Gew.-% bis etwa 16 Gew.-% der Formulierung.

[0089] Bei Zusammensetzungen, die in die Haut eingerieben werden, ist es wichtig, wie sich das Produkt anfühlt. In diesen Ausführungsformen liegt das Verhältnis von Wachs zu flüssigen Emollientien (Ölen und Feuchthaltemitteln) in einer bevorzugten Ausführungsform der Erfindung im Bereich von etwa 5:1 bis etwa 1:5 und mehr bevorzugt etwa 1:3 bis etwa 3:1. Emollientien können aus jeder beliebigen der in der Technik bekannten Klassen ausgewählt werden. Eine allgemeine Liste nützlicher Emollientien findet sich in US-A-4,478,853 (Chaussee), der EPA-Patentveröffentlichung Nr. 0 522 624 A1 (Dunphy et al.) und im CTFA Cosmetic Ingredient Handbook, veröffentlicht von The Cosmetic, Toiletry, and Fragrance Association, Wash. D.C. (1992) unter den Überschriften "Skip Conditioning agents", "emollients", "humectants", "miscellaneous" und "occlusive".

[0090] In bevorzugten Emollientien enthaltenden Ausführungsformen sind Emollientien aus der folgenden nicht einschränkenden Liste allgemeiner Emollientien, okklusiver Emollientien und Feuchthaltemitteln ausgewählt. Zu Beispielen für allgemeine Emollientien gehören kurzkettige Alkyl- oder Arylester (C1-C6) von langkettigen geradkettigen oder verzweigten Alkyl- oder Alkenylalkoholen oder -säuren (C8-C36) und ihre polyethoxylierten Derivate; kurzkettige Alkyl- oder Arylester (C1-C6) von C4-C12-Disäuren oder Diolen, die gegebenenfalls in verfügbaren Positionen mit -OH substituiert sind; C1-C9-Alkyl- oder Arylester von Glycerin, Pentaerythritol, Ethylenglycol, Propylenglycol sowie polyethoxylierte Derivate von diesen und Polyethylenglycol; C12-C22-Alkylester oder -ether von Polypropylenglycol; C12-C22-Alkylester oder -ether von Polypropylenglycol/Polyethylenglycol-Copolymer sowie Polyetherpolysiloxan-Copolymere. Neben zahlreichen Emulgatoren der bevorzugten Emulgatorsysteme gehören cyclische Dimethicone, Polydialkylsiloxane, Polyaryl-/alkylsiloxane, langkettige (C8-C36) Alkyl- und Alkenylester von langkettigen oder verzweigten Alkyl- oder Alkenylalkoholen oder Säuren; langkettige (C8-C36) Alkyl- und Alkenylamide von langen geradkettigen oder verzweigten (C8-C36) Alkyl- oder Alkenylaminen oder Säuren; Kohlenwasserstoffe, einschließlich geradkettiger und verzweigter Alkane und Alkene, wie Squalen, Squalan und Mineralöl; Polysiloxan/Polyalkylen-Copolymere, Dialkoxymethylpolysiloxane, kurzkettige Alkyl- oder Arylester (C1-C6) von C12-C22-Disäuren oder -Diolen, die gegebenenfalls an verfügbaren Positionen mit OH substituiert sind; und C12-C22-Alkyl- und Alkenylalkohole zu weiteren Beispielen für okklusive Emollientien. Zu nicht einschränkenden Beispielen für bevorzugte Emollientien vom FeuchthalteTyp gehören Glycerin, Propylenglycol, Dipropylenglycol, Polypropylenglycol, Polyethylenglycol, Sorbitol, Pantothenol, Gluconsäuresalze und dergleichen.

[0091] Für die Stabilität und Gesamtkonsistenz der unter Verwendung der vorliegenden Erfindung erhaltenen Zusammensetzungen ist zwar ein Emulgatorsystem verantwortlich, Emollientien können jedoch auch die Viskosität, Stabilität und Schmelztemperatur einer Zusammensetzung beeinflussen. Es wird erwartet, dass den unter Verwendung der vorliegenden Erfindung erhaltenen Zusammensetzungen ein einziges Emolliens oder zwei oder mehr Emollientien zugesetzt werden können. Erfindungsgemäßen Formulierungen kann ein breites Spektrum an Emollientien zugesetzt werden. Für Zusammensetzungen zum Einreiben werden vorzugsweise

Emolienzien vom Wachs- und Öltyp zusammen mit wasserlöslichen Emolienzien verwendet. In einer bevorzugten Ausführungsform zum Einreiben sind Emolienssysteme neben okklusiven Wachs- und Öl-Emolienzien aus Feuchthaltemitteln in Konzentrationen zusammengesetzt, die eine Feuchtigkeitsspendende, jedoch nicht fettige Zusammensetzung ergeben, die den Handzustand bei wiederholtem Gebrauch erhält und verbessert. Emolienzien sind idealerweise nicht komedogen und werden so gewählt, dass gewährleistet ist, dass keine hautreizende oder sensibilisierende Reaktion auftritt. Dies ist besonders kritisch, da die unter Verwendung der vorliegenden Erfindung erhaltenen Zusammensetzungen in einer okklusiven Vorrichtung, wie einem Reservoirpflaster, auf der Haut vorhanden sind. Es sollten außerdem Emolienzien gewählt werden, die die Integrität des Vorrichtungsmaterials nicht beeinträchtigen. So können beispielsweise zahlreiche hydrophobe Emolienzien, wie Mineralöl und Vaseline und bestimmte Ester, gegenüber polymeren oder klebenden Bestandteilen als Weichmacher wirken.

[0092] Ohne an eine Theorie gebunden oder dadurch eingeschränkt sein zu wollen, wird angenommen, dass pharmazeutische Wirkstoffe und Emolienzien (falls vorhanden) in den Zusammensetzungen in vier eindeutigen Bereichen vorliegen können. Sie können (1) als lösliche Spezies in der Lösungsmittelphase, (2) als emulierte Tröpfchen in der Mizelle oder dem kristallinen Gelnetzwerk mit gemischten Emulgatoren dispergiert, (3) in die Mizelle oder das kristalline Gelnetzwerk mit gemischten Emulgatoren eingearbeitet oder (4) als separate und unterscheidbare Emulsion vorliegen. Emolienzien und/oder pharmazeutische Wirkstoffe können, wie vorstehend gesagt, die Schmelztemperatur einer Zusammensetzung beeinflussen. Jene Emolienzien und/oder pharmazeutische Wirkstoffe, die in der Lösungsmittelphase löslich oder dispergierbar sind, neigen dazu, wenig oder keine Wirkung auf die Schmelztemperatur zu haben und sind daher bevorzugt. Zu diesen Emolienzien gehören die Feuchthaltemittel und allgemeine Emolienzien. Für Systeme, die eine hohe Schmelztemperatur brauchen, sind die am meisten bevorzugten allgemeinen Emolienzien jene, die in Wasser im Wesentlichen unlöslich sind, jedoch in dem hydroalkoholischen System löslich sind. Diese Emolienzien sind auch bevorzugt, da sie sogar oberhalb der Schmelztemperatur löslich und gleichmäßig dispergiert bleiben, sodass nach Abkühlen auf Raumtemperatur eine einheitliche Zusammensetzung resultiert. Solche allgemeinen Emolienzien haben in der Regel keine Alkyl- oder Alkenylketten mit mehr als etwa 14, vorzugsweise nicht mehr als 12 und am meisten bevorzugt nicht mehr als etwa 9 Kohlenstoffatome.

[0093] Jene pharmazeutischen Wirkstoffe und/oder Emolienzien, die in dem hydroalkoholischen Lösungsmittel unlöslich sind, können mit den Emulgatoren des Emulgatorsystems assoziieren und/oder in die Mizelle oder das kristalline Gelnetzwerk eingearbeitet werden. In Systemen, die eine hohe Schmelztemperatur verlangen, sind bevorzugt Emolienzien dieser Klasse jene, die sehr hydrophob sind. Hexadecan kann beispielsweise die Viskoelastizität bestimmter Emulgatorsysteme erhöhen. Jene Emolienzien, die mit den Emulgatoren des Emulgatorsystems assoziieren und diese trennen können, neigen dazu, die Schmelztemperatur herabzusetzen und können die Stabilität der Zusammensetzung beeinflussen. Es hat sich herausgestellt, dass bestimmte verzweigte Alkylester mit mehr als 12 Kohlenstoffatomen pro hydrophobe Gruppe bei der Herabsetzung der Schmelztemperatur besonders wirksam sind. So hat es sich beispielsweise herausgestellt, dass Trioctyldodecylcitrat die Schmelztemperatur einiger Systeme wesentlich senkt.

[0094] Emolienzien, die sich in das Emulgatorsystem einarbeiten, neigen dazu, die Schmelztemperatur zu senken. Es scheint, dass sich Laureth-4 ("BRIJ 30") in das Emulgatorsystem einarbeitet; bei Konzentrationen von weniger als 1 Gew.-% verlässt es die Phase beim Erwärmen auf über die Schmelztemperatur nicht (d. h. Phasentrennung). Laureth-4 neigt auch dazu, die Schmelztemperatur der Zusammensetzung zu senken.

[0095] Bestimmte Emolienzien, die in dem hydroalkoholischen Lösungsmittel unlöslich sind, können in einer vermutlich getrennten und unterscheidbaren Emulsion emulgiert werden. Diese Emolienzien beeinflussen die Schmelztemperatur der Zusammensetzung nur geringfügig. Bestimmte cyclische Silicone, Polysiloxane und Dialkoxypolysiloxane können beispielsweise in hydroalkoholischen Lösungsmitteln unter Verwendung von Polyether/Polysiloxan-Copolymertensiden emulgiert werden. Cyclische Silicone, wie "DC344" (erhältlich von Dow Corning, Midland, Michigan), können in Gegenwart von bestimmten Polyether/Polysiloxan-Copolymeren, wie "AGIL 388183", erhältlich von Goldschmidt Chemical Corp., Hopewell, VA, eine wärmestabile Emulsion bilden, sodass die Zusammensetzungen sowohl oberhalb als auch unterhalb der Schmelztemperatur einheitlich bleiben. Es hat sich in der Tat herausgestellt, dass die Kombination eines langkettigen Dialkoxypolysiloxans und eines Polyether/Polysiloxan-Copolymers tatsächlich die Stabilität bestimmter Emulgatorsysteme verbessert. Es wird angenommen, dass das Dialkoxypolysiloxan mit dem Emulgatorsystem und dem Polyether/Polysiloxan-Copolymer in Wechselwirkung tritt. Diese Verbindungen haben die folgenden Strukturen:

Dialkoxydimethicone:

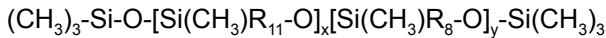
[0096]



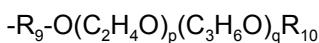
wobei R eine geradkettige Alkylgruppe mit 12–50 Kohlenstoffatomen, vorzugsweise 16–24 Kohlenstoffatomen, ist und z = 5–300.

Polyether/Polysiloxan-Copolymere (Dimethicon Copolyole):

[0097]



wobei x + y = 5–400 und vorzugsweise 15–200; R₈ ein mit Polyether substituierte Alkylgruppe mit folgender Struktur ist:



wobei p = 2–300 und vorzugsweise 8–100; q = 0–100; R₉ eine Alkylgruppe mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen ist; R₁₀ Wasserstoff oder eine Alkylgruppe mit 1–22 Kohlenstoffatomen ist; und R₁₁ eine Alkylgruppe mit 1 bis 22 Kohlenstoffatomen oder Phenyl ist.

[0098] Es sei bemerkt, dass auch verzweigtkettige Polysiloxane denkbar sind, die wie anhand der vorstehenden zwei Strukturen gezeigt modifiziert sind.

[0099] Es folgen nicht einschränkende Beispiele für Emulgator/Emolliens-Bestandteile, die die Verdickung/Stabilität von unter Verwendung der vorliegenden Erfindung erhaltenen Zusammensetzungen verbessern:

- Es hat sich herausgestellt, dass bestimmte Wachsemulgatoren/Emollienzien besonders nützlich sind, und dazu gehören feste wachsartige Ester wie: Myristylmyristat, Cetylpalmitat, Myristylstearat, Stearylbehenat, Behenylisostearat, Isostearylbehenat, Behenylbehenat, Laurylbehenat, Behenylerucat. Diese haben die folgende Formel: R₁-CO₂-R₂, wobei: R₁ eine Alkyl- oder Alkenylgruppe mit mindestens 14 Kohlenstoffatomen ist; und R₂ eine Alkyl- oder Alkenylgruppe mit mindestens 4 Kohlenstoffatomen ist.
- Langkettige Kohlenwasserstoffdiester oder -triester mehrwertiger Alkohole mit einem Schmelzpunkt von über 23°C, einschließlich fester Ester, wie Glycerintribehenat und Sorbitantristearat.
- Reine Lanoline und Lanolinderivate (z. B. hydriertes Lanolin), die hervorragende Emollienswirkung bereitstellen, jedoch auch die Stabilität der Emulsion verbessern können, wenn sie in Kombination mit Öl-Emollienzien verwendet werden.
- Vaselinen, die Mischungen öriger und wachsartiger langkettiger Kohlenwasserstoffe sind, hervorragende Emollienswirkung bereitstellen und die Stabilität der Emulsion auch verbessern können, wenn sie in Kombination mit Öl-Emollienzien verwendet werden.
- Mikrokristalline Wachse und verzweigte Kohlenwasserstoffwachse mit einem Schmelzpunkt von über 50°C und einem Molekulargewicht von größer als 400. Zu Beispielen hierfür gehören, ohne darauf beschränkt zu sein, "VYBAR 103", ein verzweigter Kohlenwasserstoff mit einem zahlengemittelten Molekulargewicht von 2800, und "ULTRAFLEX", ein mikrokristallines Wachs, beide erhältlich von Petrolite Corp., Tulsa, Oklahoma.
- Oxidierte Wachse und modifizierte Kohlenwasserstoffwachse, die aus durch Oxidation modifizierten Wachsen hergestellt sind; Salze oxidierter Wachse, Maleinsäureanhydridaddukte von Polyolefinen und Urethanderivate oxidierter synthetischer oder Petrolwachse. Verwendbare Wachse können Cardis oder Petronauba, mikrokristalline und oxidierte Produkte auf Polyethylenbasis, Polymekon (Salze) und Ceramer (Anhydridaddukte) von Petrolite umfassen.
- Vollständig gesättigte Homopolymere von Polyethylen oder Copolymeren verschiedener Alkenmonomere mit einem Molekulargewicht von oder unter 3.000 mit einem Schmelzpunkt von unter 130°C und niedrigen Schmelzviskositäten. Verwendbare Wachse können "POLYWAX" umfassen, erhältlich von Petrolite Corp.

Duftstoffe

[0100] Die unter Verwendung der vorliegenden Erfindung erhaltenen Zusammensetzungen können auch ei-

nen Duftstoff umfassen. Falls Duftstoffe enthalten sind, müssen die Duftstoffe sorgfältig ausgewählt werden, da einige Duftstoffe bekanntermaßen zu Hautreizung und/oder Sensibilisierungsreaktionen führen.

Antimikrobielle Mittel

[0101] Zusätzlich zu den Alkoholen, die in den unter Verwendung der vorliegenden Erfindung erhaltenen Zusammensetzungen vorhanden sind, können andere antimikrobielle Mittel zugesetzt werden, um die antimikrobielle Wirkung der erfundungsgemäßen Zusammensetzungen zu erhöhen. Zu geeigneten zusätzlichen antimikrobiellen Mitteln gehören Iod und seine komplexierten Formen, wie Povidon/Iod, Chlorhexidinsalze, wie Chlorhexidindigluconat (CHG), para-Chlor-meta-xylenol (PCMX), Hexachlorophen, Phenole, Tenside, die eine langkettige hydrophobe Gruppe (C12-C22) und eine quaternäre Gruppe umfassen, Triclosan, "LAURICIDIN" Glycerinmonolaurat, quaternäre Silane, Wasserstoffperoxid, Phenole, Silber, Silbersalze wie Silberchlorid, Silberoxid und Silbersulfadiazin und dergleichen. Um die Wahrscheinlichkeit von Reizungen herabzusetzen und dennoch die Wirksamkeit aufrechtzuerhalten, sollte der Gehalt an antimikrobiellem Mittel auf den Mindestgehalt eingestellt werden, der 6 und am meisten bevorzugt 12 Stunden nach der Anwendung eine niedrige Bakterienzahl aufrechterhält.

[0102] Das am meisten bevorzugte zusätzliche antimikrobielle Mittel ist Chlorhexidin, da es langfristige antimikrobielle Wirksamkeit gewährleisten kann. Falls Chlorhexidin der vorliegenden Erfindung zugesetzt wird, liegt es vorzugsweise als lösliches Salz vor. Bevorzugt sind die Diacetat- und Digluconatsalze. Das am meisten bevorzugte antimikrobielle Mittel ist Chlorhexidindigluconat (CHG). CHG ist vorzugsweise in einer Konzentration von etwa 0,05–5,0 Gew.-%, mehr bevorzugt etwa 0,1–3 Gew.-% und am meisten bevorzugt etwa 0,25–2 Gew.-%, bezogen auf das Gesamtgewicht der Zusammensetzung, vorhanden. Chlorhexidin ist ein Bis(diguanid) und daher sehr basisch und kann mehrere ionische Bindungen mit anionischen Materialien bilden. Aus diesem Grund basieren chlorhexidinhaltige Verdickersysteme vorzugsweise auf nicht ausfällenden Emulgatoren und Polymeren. Hierzu gehören bestimmte Alkylphosphat- und Alkylsarcosinatemulgatoren in Kombination mit aminofunktionellen Polymeren. Zudem können auch bestimmte zwitterionische und kationische nicht ausfällende Emulgatoren nützlich sein.

Treibmittel

[0103] Die unter Verwendung der vorliegenden Erfindung erhaltenen Zusammensetzungen können durch Zugebung eines geeigneten Treibmittels auch zu einem Aerosolschaum oder einer Aerosolmousse formuliert werden. Das Treibmittel muss so gewählt werden, dass eine ordnungsgemäße Abgabe aus dem Behälter gewährleistet ist, um das Verstopfen des Ventils zu verhindern. Das Treibmittel kann aus Fluorchlorkohlenwasserstoffen (FCKWs), Hydrofluorchlorkohlenwasserstoffen (H-FCKWs), Hydrofluorkohlenwasserstoffen (H-FKWs), perfluorierten Alkanen und niederen Alkanen (C1-C5) sowie Lachgas, Dimethylether und anderen lösungsmittellöslichen Treibmitteln gewählt werden. Bevorzugte Treibmittel sind niedere Alkane, wie Propan, Butan und Isobutan, da diese zu einem dramatischen Viskositätsverlust führen, was die Formulierung leicht abgebar macht. Eine 70:30-Mischung aus Propan/Isobutan ist eine besonders bevorzugte Ausführungsform. Um eine Aerosolzusammensetzung zu erzeugen, wird die antimikrobielle Lotion zuerst formuliert und in einen geeigneten druckfesten Behälter eingebracht. Die Formulierung kann, falls zweckmäßig, auf über die Schmelztemperatur erhitzt werden, um das Befüllen zu erleichtern. Das Treibmittel wird dann unter Druck auf ungefähr 2–30 Vol.-%, vorzugsweise 3–20 Vol.-% zugefügt. Das Treibmittel kann eine separate Phase bilden oder in der Zusammensetzung emulgiert bleiben.

Herstellungsverfahren

[0104] Die hier beschriebenen Zusammensetzungen können mithilfe einer Vielfalt von Techniken hergestellt werden. Das Verfahren kann beispielsweise oft so einfach wie Zugeben des Emulgatorsystems zu dem hydroalkoholischen Lösungsmittel bei einer Temperatur über dem Schmelzpunkt der Emulgatoren, kurzes Mischen und Abkühlen sein, obwohl ein Erwärmungsschritt möglicherweise nicht erforderlich ist. Um eine Zusammensetzung mit maximaler Stabilität zu gewährleisten, werden die Komponenten, ob mit oder ohne Erwärmung, vorzugsweise für einen begrenzten Zeitraum hoher Scherung ausgesetzt (z. B. homogenisiert). Die Homogenisierung wird vorzugsweise oberhalb des Schmelzpunkts des Emulgatorsystems durchgeführt, gefolgt von Mischen mit niedriger Scherung oder keiner Mischung während des Abkühlens. Das System sollte ausreichend lange unter hoher Scherung gemischt werden, um eine sehr kleine "Tröpfchengröße" zu gewährleisten, Mischen mit übermäßig hoher Scherung kann jedoch zu verminderter Viskosität und Stabilität führen.

[0105] Je nach dem jeweiligen Emulgatorsystem kann die Abkühlgeschwindigkeit von Bedeutung sein. Be-

stimmte Emulgatorsysteme können homogenisiert und dann langsam abkühlen gelassen werden, bei den meisten Systemen scheint jedoch rasches Abkühlen vorteilhaft zu sein.

[0106] Auch die Reihenfolge der Zugabe der Bestandteile kann die Stabilität und Viskosität des Systems beeinflussen. Im Allgemeinen funktioniert es gut, die gemischten Emulgatoren mit wasserunlöslichen Emolienzien zusammen in einem Gefäß zu schmelzen. Das hydroalkoholische Lösungsmittel und jegliche mit Wasser mischbare Emolienzien werden in einem zweiten Gefäß gemischt. Beide Bestandteile werden über die Schmelztemperatur des Emulgatorsystems erhitzt. Die heißen flüssigen Bestandteile werden rasch miteinander vermischt und anschließend wird bei typischen Chargen unter 500 Gramm ungefähr 1 bis 5 Minuten homogenisiert. Das System wird mit mäßiger Bewegung gerührt und gekühlt, solange es noch eine niedrige Viskosität hat. Es ist auch möglich, das geschmolzene Emulgatorsystem zusammen mit jeglichen in Lösungsmittel unlöslichen Emolienzien in heißes Wasser (d. h. Wasser mit einer Temperatur oberhalb der Schmelztemperatur) zu geben, gefolgt von Mischen mit hoher Scherung und anschließender Verdünnung mit Alkohol. In einem besonders bevorzugten Verfahren wird der Alkohol nach dem Abkühlen der wässrigen Emulsion auf unter etwa 30°C zugegeben. Die Verarbeitungsvariablen, einschließlich der Menge und der Intensität des Mischens mit hoher Scherung, der Abkühlgeschwindigkeit und der Zugabereihenfolge werden ohne weiteres durch den Fachmann bestimmt.

[0107] Der pharmazeutische Wirkstoff bzw. die pharmazeutischen Wirkstoffe können der Emulgatorphase, der wässrigen oder hydroalkoholischen Phase oder der hydroalkoholischen Emulsion zugesetzt werden. Bei Zugabe zur hydroalkoholischen Emulsion kann der pharmazeutische Wirkstoff oberhalb oder unterhalb der Schmelztemperatur des Emulgatorsystems zugegeben werden. In einem bevorzugten Verfahren wird der pharmazeutische Wirkstoff nach dem Abkühlen des Systems zugegeben.

[0108] Falls der pharmazeutische Wirkstoff jedoch nur in Öl löslich ist, kann es erforderlich sein, diesen zu dem Emulgator und/oder dem Lösungsmittel zu geben und die Kombination zu erwärmen.

PRÜFVERFAHREN

Viskosität

[0109] In den folgenden Beispielen (außer wenn angegeben) wurde die Viskosität bei 23°C bei Umgebungsdruck mit einem Brookfield LVDV-I+ Viskosimeter gemessen, das mit einem Brookfield Heliopath Modell D und T-Spindeln B-F ausgestattet war. Die Spindel und die Geschwindigkeit wurden für jede spezielle Probe so gewählt, dass das Viskosimeter in der Mitte seines Bereichs arbeitete.

[0110] Alle Proben wurden vor der Messung 24 Stunden lang bei 23°C zum Einstellen eines Gleichgewichts stehen gelassen. Die Viskosität wurde vorzugsweise bei der niedrigstmöglichen Geschwindigkeit gemessen, während man im Bereich 20–80% des Viskosimeters und insbesondere im Bereich 30–70% blieb. In allen Fällen wurden die Probengröße und die Behältergeometrie so gewählt, dass gewährleistet war, dass es keine Wandeffekte gab. Mit "Wandeffekte" ist gemeint, dass der Viskositätswert nicht durch den Behälter beeinflusst wird und im Wesentlichen der Viskosität entspricht, die in einem unendlich großen Behälter gemessen wurde. Aus diesem Grund brauchten Proben mit niedrigerer Viskosität eine größere Probengröße, um sich den größeren Spindeln anzupassen. Die folgende Tabelle gibt die bevorzugte Spindeln für verschiedene Probenviskositäten an.

Probenviskosität	Zu verwendende T-Spindel
1.000–100.000	B
10.000–200.000	C
50.000–500.000	D
100.000–1.250.000	E
500.000–3.000.000	F

[0111] Die Viskosität jeder Probe wurde als die höchste relativ stabile Ablesung genommen, die auf dem ersten Weg erreicht wurde, den die Spindel unter Verwendung des Heliopath-Adapters zurücklegte.

Stabilität

[0112] Die Stabilität der Proben wurde 24 Stunden nach Konditionieren unter Umgebungsbedingungen gemessen, indem 12 ml einer Formulierung, die eine Lotion/Creme bildete, in ein 15-ml-Messzentrifugenröhrenchen, 0 17 mm, Länge 119 mm, gegeben wurden. Das Röhrchen wurde dann in einer Labofuge B (Heraeus Sepatech GmbH, Modell 2650, Rotor 2150 und Becher Nr. 2101) mit 3000 Umdr./min (1545 × g, gemessen am Mittelpunkt in Längsrichtung des Probenröhrtchens) 30 Minuten lang bei 23°C zentrifugiert. Die Stabilität ist in den nachfolgenden Beispielen als Volumenprozent Trennung aufgezeichnet.

Schmelztemperatur

[0113] Die Schmelztemperatur wurde gemessen, indem ungefähr 15 Gramm Probe in ein versiegeltes 25-cc-Glasfläschchen gegeben und das Fläschchen in ein Wasserbad gestellt wurde. Die Temperatur des Bades wurde periodisch in Einzelschritten erhöht und der Inhalt nach ungefähr 1 Stunde bei einer gegebenen Temperatur überprüft. Die Schmelztemperatur wurde als die Temperatur genommen, bei der die Mischung eine sehr niedrige Viskosität annahm.

Prüfverfahren für den kumulativen Fluss

[0114] In dem spezifischen hier verwendeten Prüfverfahren wurde Haut von menschlichen Leichen in einer vertikalen Diffusionszelle verwendet, die denjenigen nachempfunden war, die in der Literatur beschrieben sind (z. B. Cohen et al., J. Invest. Derm., 62, 507 (1974), und Stoughton, Arch. Derm., 99, 753 (1964)). Wie aus **Fig. 2** hervorgeht, wurde die menschliche Haut **20** mit der Epidermis nach oben zwischen dem oberen und dem unter Teil der Zelle **21** und **22** eingespannt, die mithilfe einer Einspannvorrichtung mit Gelenk **23** zusammengehalten wurde. Die Zelle unter der Haut wurde mit 30% N-Methyl-2-pyrrolidon in Wasser gefüllt, das als "Akzeptorflüssigkeit" diente, wodurch ein angemessener "Auffangrezeptor" erhalten wurde. Die Akzeptorflüssigkeit wurde mit einem Magnetrührstab **24** und einem Magnetrührer (nicht dargestellt) gerührt. Die Probenahmeöffnung **25** war verschlossen, wenn sie nicht in Gebrauch war.

[0115] Eine bekannte Menge einer zu beurteilenden Zusammensetzung wurde in einer gleichmäßigen Schicht auf der (nach oben weisenden) Epidermisseite der Haut aufgebracht. Dann wurde die Zelle in eine Kammer mit gleichbleibender Temperatur (31–33°C) und gleichbleibender Feuchtigkeit (die im Allgemeinen auf einer Feuchtigkeit von etwa 40–50% gehalten wurde) gestellt und dort während des Versuchs aufbewahrt. Die Kammer verwendete einen Wärmetauscher, der an ein Temperierbad angeschlossen war, wobei ein Ventilator die Luft zirkulierte. Zur Aufrechterhaltung der Feuchtigkeit wurde eine gesättigte Calciumnitratlösung verwendet. Die Akzeptorflüssigkeit wurde während des gesamten Versuchs mit einem Magnetrührstab gerührt, um eine einheitliche Probe und eine geringe wässrige Diffusionsschicht auf der dermalen Seite der Haut sicherzustellen. Die Akzeptorflüssigkeit wurde in vorgegebenen Zeitabständen entfernt und sofort neue Flüssigkeit zugegeben, um die entfernte Flüssigkeit zu ersetzen. Die abgezogenen Aliquoten wurden mithilfe herkömmlicher Hochleistungs-Flüssigkeits-Chromatographie auf den Gehalt an pharmazeutischem Wirkstoff untersucht und die kumulative Menge des pharmazeutischen Wirkstoffs wurde bestimmt.

BEISPIELE

[0116] Die nachfolgenden Beispiele dienen der Veranschaulichung der Erfindung und sind nicht als Einschränkung des Schutzmfangs der Erfindung gedacht.

Beispiel 1: Transdermale Abgabe von Testosteron in einem Abgabeemulsionssystem aus Alkylpolyglucosid/polyethoxyliertem Alkohol

[0117] Ein Alkylpolyglucosid-Emulgator mit einer Alkylkette mit 16 bis 18 Kohlenstoffen wurde als "MONTANOV 68" von Seppic Inc., Fairfield, New Jersey, erhalten. Dieser hochkristalline Emulgator wurde in verschiedenen Verhältnissen mit Steareth-10 ("Brij 76", von ICI Chemicals) in einem Ethanol/Wasser-Lösungsmittel-System, wie in der nachstehenden Tabelle dargestellt, vereinigt:

	Formulierung Nr.					
	A	B	C	D	E	F
Bestandteil	[Gew. (g)]					
"MONTA-NOV 68"	1,5	1,17	1,33	1,00	1,5	1,33
"BRIJ 76"	1,5	1,17	1,33	1,50	1,5	1,33
Ethanol	15	15	25,7	36,3	36,0	46,7
Wasser	82	82,7	71,7	61,3	61,0	50,7

[0118] Jede Zusammensetzung wurde unter Verwendung des folgenden Verfahrens hergestellt:

1. Die Emulgatoren wurden über ihren Schmelzpunkt auf 75°C erwärmt.
2. Das hydroalkoholische Lösungsmittel wurde in einem versiegelten Gefäß auf 75°C erwärmt.
3. Das heiße hydroalkoholische Lösungsmittel wurde rasch zu den geschmolzenen Emulgatoren gegeben.
4. Die Mischung wurde bei Höchstgeschwindigkeit 4 Minuten lang unter Verwendung eines Homogenisators Silverson L4R, erhältlich von Silverson Machines, Waterside, Großbritannien, homogenisiert.
5. Das Gefäß wurde dann unter mäßigem Rühren mit einem oben liegenden Blattrührer 20 Minuten lang in 15–20°C warmes Wasser eingetaucht.

[0119] Alle Formulierungen ergaben eine stabile viskose Emulsion. Die resultierende Viskosität, die aus der nachstehenden Tabelle hervorgeht, wurde gemäß dem vorstehend beschriebenen Prüfverfahren für die Viskosität ermittelt. Mehrere Tage nach dem Abkühlen wurde Testosteron zugegeben, indem Testosteron im Überschuss (Sigma Chemical, St. Louis, MO) mit milder Ultraschallbehandlung in einem Ultraschallbad in jeder Zusammensetzung dispergiert wurde, um eine Konzentration von etwa 30 mg/ml zu erreichen. Die Zusammensetzungen wurden dann gemäß dem vorstehend beschriebenen Prüfverfahren für den kumulativen Fluss geprüft. Die Ergebnisse gehen aus der nachstehenden Tabelle hervor:

Formulierung	T _m (°C)	Viskosität (mPa·s (cps))	Kumulativer Fluss nach 24 Stunden (Mikrogramm/cm ²)
A	> 39	53000	56
B	> 39	31000	53
C	> 39	62000	58
D	38	31000	71
E	39	58000	90
F	35	36000	174

[0120] Wenn Testosteron aus einem wässrigen Vehikel heraus ohne Verwendung einer Penetrationsverbesserung (z. B. Emulgatoren, Penetrationsverbesserer usw.) aufgetragen wird, wird ein Fluss von schätzungsweise 0,3–2,4 Mikrogramm/cm²/24 Stunden erreicht. Die Ergebnisse zeigen, dass durch Verwendung der erfundungsgemäßen hydroalkoholischen Emulsionen ein wesentlich höherer Fluss erreichbar ist. Es sei bemerkt, dass der höhere Ethanolgehalt in Formel F einen dramatischen Anstieg der Flussgeschwindigkeit ergab. Noch höhere Alkoholgehalte sollten noch höhere Flussgeschwindigkeiten ergeben. Ein Anteil von Formel F wurde auf die intakte Haut einer freiwilligen Person aufgetragen und unter Verwendung eines Trägers aus offenzelligem Schaum mit undurchlässiger Unterlage mit einem Umfangsring aus Klebstoff okklidiert. Nach 24 Stunden wurde nur eine leichte Rötung festgestellt. Dies zeigt, dass diese Formulierungen eine Zusammensetzung mit geringer Reizung bereitstellen, die eine sehr gute Penetrationsverbesserung zeigt.

Beispiel 2: Transdermale Abgabe von Testosteron in einem Abgabeemulsionssystem aus Alkylalkohol/polyethoxyliertem Alkohol

[0121] Steareth-10 ("BRIJ-76", von ICI Chemicals) wurde in verschiedenen Verhältnissen mit Stearylalkohol in einem Ethanol/Wasser-Lösungsmittelsystem, wie in der nachstehenden Tabelle dargestellt, vereinigt:

	Formulierung Nr.					
	A	B	C	D	E	F
Bestandteil	[Gew. (g)]					
Stearylalkohol	0,5	1,5	0,83	1,33	0,5	1,5
Steareth-10	1,5	0,5	1,33	0,83	1,5	0,5
Ethanol	15	15	25,7	25,7	36,5	36,31
Wasser	83	83	72,2	72,2	61,5	61,3

[0122] Die Emulsionen wurden gemäß dem Verfahren in Beispiel 1 hergestellt. Alle Formulierungen ergaben eine stabile viskose Emulsion. Die resultierende Viskosität, die aus der nachstehenden Tabelle hervorgeht, wurde gemäß dem vorstehend beschriebenen Prüfverfahren für die Viskosität ermittelt. Mehrere Tage nach dem Abkühlen wurde Testosteron wie in Beispiel 1 beschrieben zugegeben, um eine Konzentration von etwa 30 mg/ml zu erreichen. Die Zusammensetzungen wurden dann gemäß dem vorstehend beschriebenen Prüfverfahren für den kumulativen Fluss geprüft. Die Ergebnisse gehen aus der nachstehenden Tabelle hervor:

Formulierung	T _m (°C)	Viskosität (mPa·s (cps))	Kumulativer Fluss nach 24 Stunden (Mikrogramm/cm ²)
A	42–43	31000	44
B	42–43	290000	59
C	42–43	59000	73
D	42–43	97000	111
E	41	12000	89
F	42–43	17000	60

[0123] Wenn Testosteron aus einem wässrigen Vehikel heraus ohne Verwendung einer Penetrationsverbesserung aufgetragen wird, wird ein Fluss von schätzungsweise 0,3–2,4 Mikrogramm/cm²/24 Stunden erreicht. Die Ergebnisse zeigen, dass durch Verwendung der erfindungsgemäßen hydroalkoholischen Emulsionen ein wesentlich höherer Fluss erreichbar ist. Ein Anteil von Formel C wurde auf die intakte Haut einer freiwilligen Person aufgetragen und unter Verwendung eines Trägers aus offenzelligem Schaum mit undurchlässiger Unterlage mit einem Umfangsring aus Klebstoff okkludiert. Nach 24 Stunden wurde nur eine leichte Rötung festgestellt. Dies zeigt, dass diese Formulierungen eine Zusammensetzung mit geringer Reizung bereitstellen, die eine sehr gute Penetrationsverbesserung zeigt.

Patentansprüche

1. Verwendung eines Emulgatorsystems, umfassend mindestens zwei Emulgatoren, wobei jeder Emulgator in einer Menge von mindestens etwa 0,05 Gew.-%, bezogen auf das Gesamtgewicht der Zusammensetzung, vorhanden ist; wobei jeder Emulgator die Formel (R)_a(L)_b aufweist, wobei "R" für eine hydrophobe Gruppe steht, "L" für eine hydrophile Gruppe steht und "a" und "b" unabhängig voneinander 1–4 sind; zur Erhöhung des Penetrationsflusses eines pharmazeutischen Wirkstoffs zur Herstellung einer hydroalkoholischen Zusammensetzung zur Abgabe eines pharmazeutischen Wirkstoffs transdermal an einen Patienten, wobei die hydroalkoholische Zusammensetzung umfasst:

(a) einen Alkohol, ausgewählt aus Ethanol, 2-Propanol und n-Propanol, und Wasser in einem Gewichtsverhältnis von mindestens etwa 20:80;

(b) den pharmazeutischen Wirkstoff; und

(c) das Emulgatorsystem; und

wobei jeder Emulgator derart ausgewählt ist, dass die Zusammensetzung, wenn sie keine Hilfsverdicker enthält, bei 23°C und Umgebungsdruck unter Verwendung eines Brookfield LVDV-I⁺-Viskosimeter gemessen, der mit einem Modell D Brookfield Heliopath und T-Spindeln B-F ausgestattet ist, eine Viskosität von mindestens etwa 4000 mPa·s (4000 Centipoise) aufweist.

2. Verwendung nach Anspruch 1, wobei der pharmazeutische Wirkstoff ausgewählt ist aus der Gruppe, bestehend aus entzündungshemmenden Arzneimitteln; antibakteriellen Mitteln; Antiprotozoenmitteln; gefäßweiternden Mitteln; Calciumkanalblockern; Bronchodilatoren; Enzymhemmern; Blutdruck senkenden Mitteln;

Leukotrien-Antagonisten; Antiulzerativa; Steroidhormonen; antiviralen Mitteln; Immunmodulatoren; herzkraftsteigernden Mitteln; Hustenmitteln; Antihistaminen; Narkoanalgetika; Peptidhormonen; herzwirksamen Produkten; proteinhaltigen Produkten; Enzymen; Mitteln gegen Übelkeit; krampflösenden Mitteln; Immunsuppressiva; Psychotherapeutika; Beruhigungsmittel; Antikoagulationsmitteln; Analgetika; Antimigränemitteln; Antiarrhythmika; Mitteln gegen Erbrechen; Mitteln gegen Krebs; neurologischen Mitteln; Hämostatika; Mittel gegen Adipositas; Nikotin sowie pharmazeutisch verträglichen Salzen und Estern davon.

3. Verwendung nach Anspruch 1, wobei die hydrophobe Gruppe jedes Emulgators eine Alkylgruppe mit mindestens 12 Kohlenstoffatomen; eine Alkenylgruppe mit mindestens 12 Kohlenstoffatomen; oder eine Aralkyl- oder eine Aralkenylgruppe mit mindestens 14 Kohlenstoffatomen umfasst.

4. Verwendung nach Anspruch 3, wobei mindestens einer der Emulgatoren mindestens eine Alkylgruppe mit mindestens 18 Kohlenstoffatomen aufweist.

5. Verwendung nach Anspruch 1, wobei mindestens einer der Emulgatoren eine durchschnittliche Alkylkettenlänge von mindestens 18 Kohlenstoffatomen aufweist, wenn das Gewichtsverhältnis von Alkohol zu Wasser größer als etwa 50:50 ist.

6. Verwendung nach Anspruch 1, wobei mindestens einer der Emulgatoren bei Umgebungstemperatur fest ist.

7. Verwendung nach Anspruch 6, wobei die hydrophobe Gruppe des festen Emulgators eine gesättigte geradkettige Kohlenwasserstoffgruppe mit mindestens 14 Kohlenstoffatomen enthält.

8. Verwendung nach Anspruch 7, wobei der Emulgator, der eine gesättigte geradkettige aus Kohlenwasserstoffgruppe mit mindestens 14 Kohlenstoffatomen enthält, ausgewählt ist aus der Gruppe, bestehend aus einem Alkylalkohol, einem Alkylpolyglucosid, einem Polyglycerolalkylester, einem C1-C4-Ester eines Alkylalkohols, einem C1-C4-Ester eines Alkylcarboxylats, einem Alkylamid, einem Alkylbetain, einem Alkylphosphat oder -phospholipid, einem quaternären Alkylamin, einem Alkylaminoxid, einem polyethoxylierten Alkylalkohol, einem Alkylester von Polyethylenglykol und Mischungen davon.

9. Verwendung nach Anspruch 1, wobei die hydrophile Gruppe umfasst:

(a) eine Amidgruppe mit der Struktur $-\text{NHC(O)R}''$ oder $-\text{C(O)NHR}''$, wobei R'' Wasserstoff oder eine Alkylgruppe mit 1–10 Kohlenstoffatomen ist, die gegebenenfalls an verfügbaren Positionen mit N-, O- und S-Atomen substituiert ist;

(b) eine Estergruppe von kurzkettigen Alkoholen oder Säuren;

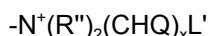
(c) eine Polyglucosidgruppe mit 1–10 Glucoseeinheiten;

(d) eine Polyglycerolestergruppe mit 1–15 Glyceroleinheiten;

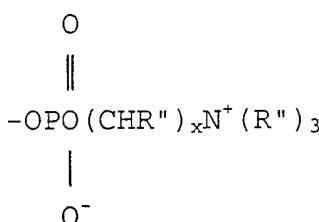
(e) eine sekundäre Amingruppe, eine tertiäre Amingruppe oder eine quaternäre Amingruppe;

(f) eine anionische Gruppe;

(g) eine zwitterionische Gruppe der Formel



oder



wobei jedes R'' unabhängig voneinander Wasserstoff oder eine Alkylgruppe mit 1–4 Kohlenstoffatomen oder eine Alkenylgruppe mit 2–4 Kohlenstoffatomen ist, wobei die Alkyl- oder Alkenylgruppen gegebenenfalls mit Stickstoff-, Sauerstoff- oder Schwefelatomen substituiert sind, einschließlich Alkyl- oder Alkenylcarboxylgruppen; Q Wasserstoff oder Hydroxyl ist; x 1 bis 4 ist; und L' $-\text{CO}_2^-$, $-\text{OP(O)(O}^-\text{)(O}^-\text{M}^+$, $-\text{O}^-\text{P(OR}''\text{)(O}^-\text{M}^+$ ist, wobei R'' Wasserstoff oder eine Alkylgruppe mit 1–10 Kohlenstoffatomen, die gegebenenfalls an verfügbaren Positionen mit N-, O- oder S-Atomen substituiert ist, $-\text{SO}_2\text{O}^-$ oder $-\text{OSO}_2\text{O}^-$ ist, wobei M^+ ein positiv geladenes Gegenion ist, das in einem Molverhältnis vorliegt, das zum Erreichen einer neutralen Nettoladung des Emul-

gators erforderlich ist, und das ausgewählt ist aus der Gruppe aus Wasserstoff, Natrium, Kalium, Lithium, Ammonium, Calcium, Magnesium, oder $N^+R'_4$, wobei jedes R' unabhängig voneinander eine gegebenenfalls mit N-, O- oder S-Atomen substituierte Alkylgruppe mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen ist;

(h) eine Alkoholgruppe;

(i) eine Ethylenoxid/Propylenoxid-Copolymergruppe mit 2–150 Mol Ethylenoxid und Propylenoxid pro Mol hydrophobe Gruppe ("R"), die über eine Ether- oder Esterbindung an die hydrophobe Gruppe gebunden ist und gegebenenfalls mit einem C1-C36-Alkyl- oder C6-C36-Alkarylester terminiert ist;

(j) eine Ester- oder Ethergruppe eines mehrwertigen Alkohols und deren polyethoxylierte Derivate;

(k) einen Ester oder Ether einer Sorbitan- oder polyethoxylierten Sorbitangruppe; und

(l) Kombinationen dieser Gruppen.

10. Verwendung nach Anspruch 1, wobei das Emulgatorsystem mindestens einen nichtionischen Emulgator umfasst und ein gewichtsgemitteltes hydrophilophiles Gleichgewicht von etwa 2 bis etwa 20 aufweist.

11. Verwendung nach Anspruch 1, wobei die Zusammensetzung eine Viskosität der mindestens etwa 50.000 mPa·s (50.000 Centipoise) aufweist.

12. Verwendung nach Anspruch 1, wobei die Zusammensetzung ferner ein polymeres Verdickungsmittel umfasst.

13. Verwendung nach Anspruch 1 wobei die Zusammensetzung einen kumulativen Fluss aufweist, der mindestens dreimal so hoch ist wie der desselben pharmazeutischen Wirkstoffs in Wasser.

14. Verwendung nach Anspruch 1, wobei die Zusammensetzung nach 30 Minuten Zentrifugieren bei 1545 × g sich nicht mehr als etwa 10 Vol.-% trennt.

15. Verwendung nach Anspruch 1, wobei mindestens ein Emulgator ferner folgende Formel aufweist:



worin R_6 eine gerade oder verzweigte Alkyl- oder Alkenylkohlenwasserstoffkette mit mindestens 12 Kohlenstoffatomen ist, $m = 0-200$, $p = 0$ oder 1 , und $r = 0-50$, und $R_8 = H$ oder $-C(O)-R_{12}$ ist, wobei R_{12} eine gegebenenfalls mit N-, O- oder S substituierte Alkylgruppe mit 1–36 Kohlenstoffatomen oder eine Aralkylgruppe mit 6 bis 36 Kohlenstoffatomen ist.

16. Verwendung nach Anspruch 1, wobei die hydroalkoholische Zusammensetzung in einem transdermalen Abgabesystem vorliegt, umfassend:

(a) die hydroalkoholische Zusammensetzung; und

(b) Mittel zur Abgabe der Zusammensetzung an die Haut eines Patienten.

17. Verwendung nach Anspruch 16, wobei das Mittel zur Abgabe die Zusammensetzung selbst in Form einer Lotion ist.

18. Verwendung nach Anspruch 17, wobei das Mittel zur Abgabe der Zusammensetzung eine Reservoirvorrichtung umfasst.

Es folgt ein Blatt Zeichnungen

Anhängende Zeichnungen

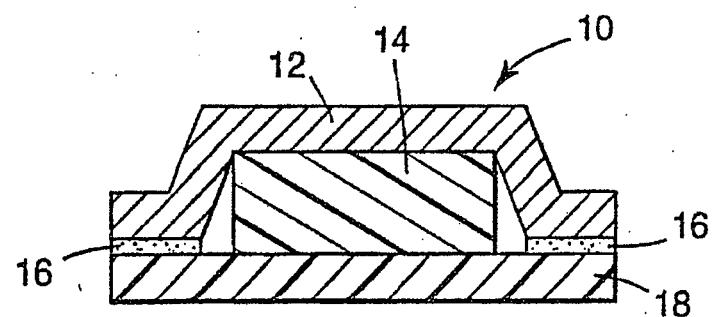


Fig.1

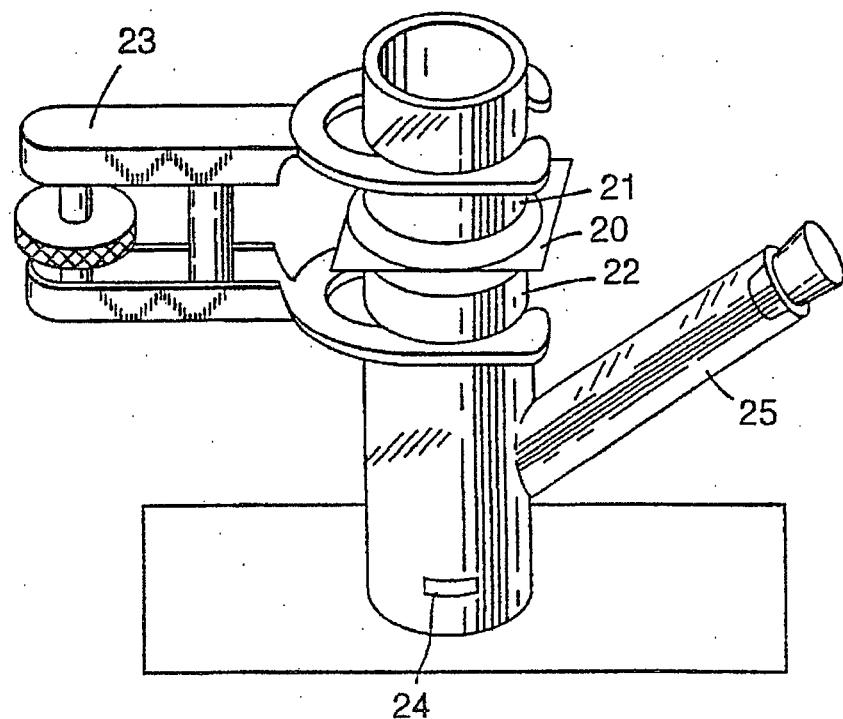


Fig.2