



(19)
Bundesrepublik Deutschland
Deutsches Patent- und Markenamt

(10) DE 697 27 398 T2 2004.11.25

(12)

Übersetzung der europäischen Patentschrift

(97) EP 0 957 900 B1

(51) Int Cl.⁷: A61K 9/06

(21) Deutsches Aktenzeichen: 697 27 398.9

(86) PCT-Aktenzeichen: PCT/US97/15919

(96) Europäisches Aktenzeichen: 97 940 944.8

(87) PCT-Veröffentlichungs-Nr.: WO 98/10746

(86) PCT-Anmeldetag: 10.09.1997

(87) Veröffentlichungstag

der PCT-Anmeldung: 19.03.1998

(97) Erstveröffentlichung durch das EPA: 24.11.1999

(97) Veröffentlichungstag

der Patenterteilung beim EPA: 28.01.2004

(47) Veröffentlichungstag im Patentblatt: 25.11.2004

(30) Unionspriorität:

712454 11.09.1996 US

(84) Benannte Vertragsstaaten:

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

(73) Patentinhaber:

Virotex Corp., Fort Collins, Col., US

(72) Erfinder:

OSBORNE, W., David, Fort Collins, US

(74) Vertreter:

Rechts- und Patentanwälte Lorenz Seidler Gossel,
80538 München

(54) Bezeichnung: ZUSAMMENSETZUNGEN UND VERFAHREN ZUR TOPISCHEN ANWENDUNGEN VON WIRK-STOFFEN

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**FACHGEBIET DER ERFINDUNG**

[0001] Die vorliegende Erfindung betrifft neuartige, für die dermatologische Anwendung adaptierte Zusammensetzungen, die eine gebrauchsfertig optimierte Löslichkeit und die systemischen Wirkstofftransport-Eigenschaften für den Auftrag von Wirkstoffen und therapeutischen Mitteln auf die Haut von Menschen und Tieren aufweisen, als auch die Methoden für ihre Zubereitung und Anwendung.

HINTERGRUND DER ERFINDUNG

[0002] Über lange Zeit wurde die Haut als der bevorzugte Verabreichungsweg für kosmetische Anwendungen und dermatologische Therapien betrachtet, doch hat die Einführung transdermaler Nitroglycerin-Pflaster den Weg über die Haut zur Verabreichung einer systemischen Arzneimitteltherapie eröffnet. Zu drei Arten bekannter Produktanwendungen, welche die Barriereeigenschaften der Haut für den Wirkstofftransport ausnutzen, zählen kosmetische, topische und transdermale Anwendungen. Die optimale Darreichungsstrategie zur Verabreichung von Pharmazeutika über die Haut variiert in Abhängigkeit von den einzelnen Pharmazeutika und den verschiedenen krankhaften Zuständen.

[0003] Bei kosmetischen Anwendungen dringt der Wirkstoff in vernachlässigbarem Maße über die Hornschicht (Stratum corneum) hinaus ein. Folglich wäre jeglicher Träger, der die Durchdringung minimiert oder die Rückhaltung des Wirkstoffträgers innerhalb oder auf der Hornschicht unterstützt, von enormem Vorteil. Für transdermale Anwendungen ist eine langanhaltende (steady state) Wirkstoffverabreichung bevorzugt. Diese langanhaltende Verabreichung erfordert die Verwendung von Raten-kontrollierenden Membranen, die den systemischen Durchbruch der hochpermeablen Wirkstoffe verlangsamen, wie z. B. Nitroglycerin. Diese Art von Kontrolle kann durch Verwendung matrixartiger Pflaster erreicht werden, wie die Transportrate durch Anwendung polymerer Klebstoffe und Lösungsmittel modifizieren. Für die topische Verabreichung ist ein minimaler systemischer Durchbruch in jedem Fall bevorzugt. Um der lebensfähigen Epidermis und Dermis eine angemessene Dosis zuzuführen, müssen jedoch große Mengen an Wirkstoff die intakte Hautbarriere, d. h. die Hornschicht, oder die läsionale Transportbarriere, d. h. den Wundschorf, Plaque etc., durchqueren.

[0004] Einige dermatologische Erkrankungen, z. B. Akne, erfordern multiple Verabreichungsstrategien, da vielfältige Anforderungen an die Darreichung gestellt sind. Bei Akne handelt es sich um eine chronische Entzündung der Talgdrüseneinheit von Gesicht und Rumpf, die gewöhnlich in der Adoleszenz aufgrund komplexer Wechselwirkungen von Androgenen und Bakterien auftritt. Bei Jugendlichen führt im Blutkreislauf befindliches Androgen zu einer beträchtlich erhöhten Talgproduktion. Die Talgdrüsen vergrößern sich enorm und sondern mehr Sebum ab als die unreifen Talgdrüsenkanäle aufnehmen können. Gleichzeitig erhöht sich die Zahl der anaeroben Bakterien (*Propionibacterium acnes*), die sich vom Sebum ernähren, wobei Triglyceride zu Fettsäuren umgewandelt werden, aufgrund einer Volumenzunahme der Nahrungsquelle enorm zu. Die Zunahme der verengten unreifen Kanäle und der bakteriellen Abfallprodukte führt zu verstopften Follikeln und der typischen Akneentzündung. Der Schweregrad der Akne für einen bestimmten anatomischen Ort entspricht der Zahl der Talgdrüsen pro Einheit Haut.

[0005] Bei Akne, die oftmals mit Antibiotika behandelt wird, handelt es sich um einen Zustand, bei dem eine hochspezialisierte topische Wirkstoffverabreichung erforderlich ist. Idealerweise würde ein topisches antimikrobielles Mittel primär in die Talgdrüseneinheit bei lediglich minimaler aktiver Durchquerung der Hautbarriere verabreicht werden. Das obere Drittel der Talgdrüseneinheit ist mit einer intakten Hornschicht ausgekleidet, wobei es sich um dieses obere Drittel der Haarfollikel handelt, in das der Talgdrüsenkanal das Sebum ausscheidet. Daher besteht Bedarf an einer Behandlungsform für Akne, bei welcher die Mengen an antimikrobiellem Wirkstoff im oberen Drittel der Talgdrüseneinheit maximiert werden.

[0006] Außerdem ist es bei Verwendung eines entzündungshemmenden Mittels zur Behandlung von Akne wichtig, die Menge an Wirkstoff zu erhöhen, die die intakte, das obere Drittel der Talgdrüseneinheit auskleidende Hornschicht durchqueren wird. Per Definition handelt es sich bei einer Entzündung um die Reaktion der lebensfähigen Epidermis auf Reizstoffe und Allergene. Um den Umfang der Entzündung zu vermindern, muss die Wirksubstanz die Hornschicht durchqueren und in die Kaskade der entzündlichen Ereignisse eingreifen. Idealerweise erfordert die Verabreichung eines entzündungshemmenden Mittels gegen Akne die Aufrechterhaltung von Konstantmengen. Bis heute wurde kein ideales Transportsystem realisiert, das antimikrobielles Mittel oberhalb der Hornschicht und entzündungshemmende Mittel unter die Hornschicht zuführt.

[0007] Andere dermatologische Erkrankungen, zum Beispiel Herpes-Läsionen, erfordern multiple Transportstrategien, da sich die Barriereeigenschaften der Läsion im Krankheitsverlauf enorm verändern. Beginnend mit dem Frühsyndrom und verlaufend mit der Bildung von kleinen Hautbläschen, weist die Läsion eine intakte Transportbarriere durch die Hornschicht auf, weshalb eine maximale Penetrationsfähigkeit des Wirkstoffs erforderlich ist. Solange vorhanden, verzögert die Hornschicht das Durchdringen zum Zielgewebe und verlängert die Zeitspanne, in der der gelöste Wirkstoff im Zielgewebe verbleibt. Während dieses Stadiums der Läsion durchquert der mikropartikuläre Wirkstoff die intakte Hornschicht nicht wesentlich und zeigt daher keine tatsächliche Wirkung bei der Behandlung der Läsion. Brechen die kleinen Hautbläschen der Herpes-Läsion einmal auf, so ist die Hornschicht nicht länger vorhanden und wird der gelöste Wirkstoff schnell über das Zielgewebe hinaus geschwemmt und erbringt so einen minimalen oder unwesentlichen Nutzen. Vom Zeitpunkt ab, zu dem das Hautbläschen bricht, und durch die komplette Bildung des Wundschorfs hindurch ist der mikropartikuläre Wirkstoff direkt an der Zielfläche angelagert, wo er für einen anhaltenden und signifikanten therapeutischen Nutzen langsam freigesetzt werden kann. Daher müssen zum Zwecke einer geeigneten Dosierung an die lebensfähige Epidermis vom Zeitpunkt des Frühsymptoms bis zur Schorfbildung an der Herpes-Läsion zwei deutlich unterschiedliche Wirkstofftransport-Strategien verfolgt werden.

[0008] Hauterkrankungen wie Akne und Herpes-Läsionen dienen als konzeptuelle Beispiele dafür, dass therapeutische Ansätze enorm unterschiedliche Wirkstofftransport-Profile erfordern können, doch werden alle Hauterkrankungen am besten mittels einer speziellen Wirkstofftransport-Strategie behandelt, die spezifisch auf das Pharmazeutikum und die jeweilige Erkrankung zugeschnitten ist. Einige Erkrankungen werden am besten unter Anwendung einer gepulsten oder gespritzten Verabreichung behandelt, bei der hohe Mengen an Wirkstoff innerhalb eines kurzen Zeitraums verabreicht werden. Diese Art von Behandlung sättigt die Empfängerstellen und schafft eine maximale mikrobielle oder virale Replikationshemmung, wodurch sie die optimale Therapie für bestimmte Erkrankungen bietet. Umgekehrt stellt ein kosmetisches, topisches oder transdermales Produkt, das eine langanhaltende Wirkstoffverabreichung bei gleichzeitiger Minimierung der Zuführung des Arzneimittelträgers bietet, das bevorzugte Transportprofil über die Haut für andere Erkrankungen dar. Folglich ist ein Trägersystem, das zur Optimierung des Transportprofils für die Pharmakologie des Wirkstoffs und die Natur des krankhaften Zustands eingestellt werden kann, erforderlich, um die Wirksamkeit der auf die Haut aufgetragenen pharmazeutischen Produkte zu fördern.

ZUSAMMENFASSUNG DER ERFINDUNG

[0009] Die vorliegende Erfindung betrifft ein pharmazeutisches Trägersystem, welches eine dermatologische Zusammensetzung umfasst, die in einem halbfesten wässrigen Gel besteht, in welchem Gel ein Pharmazeutikum gelöst wird, so dass das Pharmazeutikum die Fähigkeit zum Durchqueren der Hornschicht der Epidermis und zum systemischen Verfügbarwerden aufweist, und wobei die Zusammensetzung außerdem ein Pharmazeutikum in einem mikropartikulären Zustand enthält, das die Hornschicht der Epidermis nicht leicht durchquert. Das Verhältnis von mikropartikulärem Pharmazeutikum zu gelöstem Pharmazeutikum ist einstellbar, doch beträgt vorzugsweise fünf oder weniger. Das mikropartikuläre Pharmazeutikum und das gelöste Pharmazeutikum können derselbe Wirkstoff sein oder können auch verschiedene Wirkstoffe sein.

[0010] Die Verfahren zur Herstellung der Zusammensetzungen der vorliegenden Erfindung werden ebenfalls gezeigt. Darüber hinaus werden Verfahren zur Behandlung dermatologischer Erkrankungen, die den topischen Auftrag der dermatologischen Zusammensetzungen der Erfindung umfassen, gezeigt. Genauer gesagt betrifft die Erfindung die Verwendung der Zusammensetzung in der Herstellung eines Medikaments zur Behandlung dermatologischer Erkrankungen oder Zustände wie Akne, Herpes-Läsionen und Dermatitis. Zur Behandlung von Akne werden antimikrobielle Mittel mit entzündungshemmenden Eigenschaften wie Dapson verwendet. Zur Behandlung von Herpes-Läsionen werden antivirale Mittel oder antivirale Mittel in Kombination mit Lokalanästhetika verwendet, und zur Behandlung von Dermatitis werden entzündungshemmende Mittel eingesetzt.

BESCHREIBUNG DER BEVORZUGTEN AUSFÜHRUNGSFORMEN

[0011] Die vorliegende Erfindung umfasst Zusammensetzungen zur Anwendung auf der Haut, die mikropartikuläre Wirkstoffpräzipitate in einstellbaren Verhältnissen von mikropartikulärem Wirkstoff zu gelöstem Wirkstoff bilden können, Verfahren zur Herstellung der Zusammensetzungen und Verfahren zur Behandlung von Hauterkrankungen unter Verwendung dieser Zusammensetzungen. Die Vorteile der vorliegenden Erfindung erweisen sich in der Behandlung von Hautzuständen oder -erkrankungen unter Verwendung kosmetischer oder topischer Pharmazeutika, als auch in der systemischen Behandlung von Krankheiten unter Verwendung transdermaler Pharmazeutika, als nützlich. Die vorliegende Erfindung ist besonders wirksam bei der Behandlung von Akne mit antimikrobiellen Wirkstoffen, die für entzündungshemmende Eigenschaften bekannt sind,

wie etwa Dapson. Die Erfindung ist außerdem besonders nützlich bei der Behandlung von Herpes-Läsionen und Dermatitis.

[0012] Bei einer Ausführungsform richtet sich die vorliegende Erfindung auf ein neuartiges pharmazeutisches Trägersystem, welches eine dermatologische Zusammensetzung umfasst, die in einem halbfesten wässrigen Gel besteht, wobei die Zusammensetzung ein optimales Gleichgewicht zwischen einem gelösten Pharmazeutikum, welches zum Durchqueren der Hornschicht bereitgestellt wird, um systemisch verfügbar zu werden, und einem mikropartikulären Pharmazeutikum zeigt, das in oder oberhalb der Hornschicht zurückgehalten wird, um als Speicher zu dienen oder eine Wirksamkeit in der oberen Hornschichtzone zu erbringen. Das mikropartikuläre Pharmazeutikum und das gelöste Pharmazeutikum können die gleichen oder verschiedene Wirkstoffe sein.

[0013] Das mikropartikuläre Pharmazeutikum kann einen kristallinen Präzipitanten oder einen amorphen Präzipitanten umfassen.

[0014] Das optimale Gleichgewicht wird mit einem halbfesten Gel-Trägersystem erreicht, in welchem mikropartikuläre pharmazeutische Präzipitate in reproduzierbaren Verhältnissen bezüglich des gelösten Pharmazeutikums gebildet werden. Für einen breiten Anwendungsbereich der Zusammensetzung sollte das Verhältnis von mikropartikulärem zu gelöstem Pharmazeutikum nicht größer als fünf bei therapeutischen Mengen an verwendem Wirkstoff sein.

[0015] Eine Zusammensetzung mit einem Verhältnis von mikropartikulärem zu gelöstem Pharmazeutikum von weniger als zwei kann die größte Menge an Pharmazeutikum bereitstellen, die zur sofortigen Verteilung aus der Hornschicht in die lebensfähige Epidermis zur Verfügung steht. Dies sollte eine minimale Speicherkapazität gewährleisten, doch könnte nicht für eine verzögerte Abgabe oder eine maximale Wirksamkeit in der Supracorneumzone sorgen. Eine Zusammensetzung mit einem Verhältnis von mikropartikulärem zu gelöstem Pharmazeutikum von zwei oder größer könnte die Menge an Wirkstoff, die zur sofortigen Verteilung aus der Hornschicht in die lebensfähige Epidermis verfügbar ist, reduzieren. Dies sorgt für eine maximale Speicherkapazität und gewährleistet eine verzögerte Freisetzung bei maximaler Wirksamkeit in der Supracorneumzone. Bei der vorliegenden Erfindung sollte das Verhältnis von mikropartikulärem Wirkstoff zu gelöstem Wirkstoff nicht größer als 50, vorzugsweise nicht größer als 10 und am bevorzugtesten nicht größer als 5 sein. Die Wirkstoffverabreichung aus der Formulierung aus mikropartikulärem/gelöstem Pharmazeutikum kann zur Bereitstellung höherer Mengen an Wirkstoff an der Supracorneumzone unter Aufrechterhaltung der Menge an Wirkstoff, die aus der Hornschicht heraus und in die lebensfähige Epidermis eintritt, trotz einer 10-fach erhöhten Menge an auf die Haut aufgetragenem Pharmazeutikum, optimiert werden.

[0016] Die Zusammensetzungen der vorliegenden Erfindung umfassen halbfeste und gelartige Vehikel, zu denen ein polymeres Verdickungsmittel, Wasser, Konservierungsstoffe, grenzflächenaktive Mittel oder Emulgatoren, Antioxidanzien, Sonnenschutzmittel und ein Lösungsmittel oder gemischtes Lösungsmittelsystem zählen. Das Lösungsmittel oder gemischte Lösungsmittelsystem ist für den Erhalt des Verhältnisses von mikropartikulärem zu gelöstem Pharmazeutikum wichtig. Die Verwendung von mikropartikulärem Wirkstoff sollte jedoch die Funktionsfähigkeit der polymeren Verdickungsmittel- oder Konservierungsmittelsysteme nicht beeinträchtigen.

[0017] Zu polymeren Verdickungsmitteln, die Verwendung finden können, zählen solche, die den Fachleuten des Gebiets bekannt sind, wie die hydrophilen und hydroalkoholischen Gelbildner, die häufig in der kosmetischen und pharmazeutischen Industrie eingesetzt werden. Vorzugsweise umfasst der hydrophile oder hydroalkoholische Gelbildner "CARBOPOL®" (B. F. Goodrich, Cleveland, OH), "HYPAN®" (Kingston Technologies, Dayton, NJ), "NATROSOL®" (Aqualon, Wilmington, DE), "KLUCEL®" (Aqualon, Wilmington, DE) oder "STABILEZE®" (ISP Technologies, Wayne, NJ). Vorzugsweise umfasst der Gelbildner etwa 0,2 bis etwa 4 Gew.-% der Zusammensetzung. Genauer gesagt liegt der bevorzugte Gewichtsprozentbereich der Zusammensetzung für "CARBOPOL®" bei etwa 0,5 bis etwa 2%, während der bevorzugte Gewichtsprozentbereich für "NATROSOL®" und "KLUCEL®" zwischen etwa 0,5 und etwa 4% beträgt. Der bevorzugte Gewichtsprozentbereich der Zusammensetzung sowohl für "HYPAN®" und "STABILEZE®" liegt bei etwa 0,5 und etwa 4%.

[0018] Bei "CARBOPOL®" handelt es sich um eines der zahlreichen vernetzten Acrylsäurepolymere, die den allgemein übernommenen Namen Carbomer tragen. Diese Polymere sind wasserlöslich und bilden auf die Neutralisation mit einem Ätzmittel wie Natriumhydroxid, Kaliumhydroxid, Triethanolamin oder anderen Aminbasen hin ein klares oder leicht trübes Gel. Bei "KLUCEL®" handelt es sich um ein Cellulosepolymer, das in Wasser dispergiert wird und auf die vollständige Hydrierung hin ein gleichförmiges Gel bilden. Zu weiteren be-

vorzugten gelbildenden Polymeren zählen Hydroxyethylcellulose, Cellulosegummi, MVE/MA-Decadien-Gross-polymer, PVM/MA-Copolymer oder eine Kombination davon.

[0019] Auch Konservierungsmittel können bei dieser Erfindung verwendet werden, die vorzugsweise etwa 0,05 bis 0,5 Gew.-% der gesamten Zusammensetzung ausmachen. Die Verwendung von Konservierungsmitteln gewährleistet, dass bei einer mikrobiellen Verunreinigung des Produkts die Formulierung das Mikroorganismenwachstum verhindert oder vermindert. Zu einigen bei dieser Erfindung nützlichen Konservierungsmitteln zählen Methylparaben, Propylparaben, Butylparaben, Chloroxylenol, Natriumbenzoat, DMDM-Hydantoin, 3-Iod-2-propylbutylcarbamat, Kaliumsorbat, Chlorhexidindigluconat oder eine Kombination davon.

[0020] Als ein Sonnenschutzmittel kann Titandioxid als Prophylaxe gegen eine Photosensibilisierung verwendet werden. Ein alternatives Sonnenschutzmittel ist Methylcinnamat. Darüber hinaus kann BHA als ein Antioxidans als auch zum Schutz des Ethoxydiglycols und/oder Dapsons vor Entfärbung aufgrund von Oxidation verwendet werden. Ein alternatives Antioxidans stellt BHT dar.

[0021] Zu Pharmazeutika zur Anwendung bei allen Ausführungsformen der Erfindung zählen antimikrobielle Mittel, entzündungshemmende Mittel, antivirale Mittel, Lokalanästhetika, Corticosteroide, destruktive Therapeutika, Antimykotika und Antiandrogene. Bei der Behandlung von Akne zählen zu verwendbaren Wirkstoffen antimikrobielle Mittel, insbesondere solche mit entzündungshemmenden Eigenschaften wie Dapson, Erythromycin, Minocyclin, Tetracyclin, Clindamycin und weitere antimikrobielle Mittel. Die bevorzugten Gewichtsprozente für die antimikrobiellen Mittel betragen 0,5 bis 10%. Bei der topischen Behandlung von Herpes-Läsionen zählen zu verwendbaren Wirkstoffen antivirale Mittel und Lokalanästhetika. Bei Nukleosid-Analoga wie Acyclovir, Famciclovir, Penciclovir, Valacyclovir und Ganciclovir ist eine Konzentration von etwa 1,0 bis 10 Gew.-% bevorzugt.

[0022] Zu den Lokalanästhetika zählen Tetracain, Tetracain-Hydrochlorid, Lidocain, Lidocain-Hydrochlorid, Dyclonin, Dyclonin-Hydrochlorid, Dimethisoquin-Hydrochlorid, Dibucain, Dibucain-Hydrochlorid, Butambenpicrat und Pramoxin-Hydrochlorid. Eine bevorzugte Konzentration der Lokalanästhetika beträgt etwa 0,25 bis 5 Gew.-% der Gesamtzusammensetzung. Anästhetika wie Benzocain können ebenfalls bei einer bevorzugten Konzentration von etwa 2 bis etwa 25 Gew.-% verwendet werden.

[0023] Zu verwendbaren Corticosteroiden zählen Betamethasondipropionat, Fluocinolonacetone, Betamethasonvalerat, Triamcinolonacetone, Clobetasolpropionate, Desoximetasone, Diflorasondiacetate, Amcinonide, Flurandrenolid, Hydrocortisonvalerat, Hydrocortisonbutyrate und Desonide, welche bei Konzentrationen von etwa 0,01 bis 1 Gew.-% empfohlen sind. Bevorzugte Konzentrationen für Corticosteroide wie Hydrocortison oder Methylprednisolonacetat betragen etwa 0,2 bis etwa 5,0 Gew.-%.

[0024] Auch destruktive Therapeutika wie Salicylsäure oder Milchsäure können verwendet werden. Eine Konzentration von etwa 2 bis etwa 40 Gew.-% ist bevorzugt. Cantharidin wird vorzugsweise in einer Konzentration von etwa 5 bis etwa 30 Gew.-% verwendet. Zu typischen Antimykotika, die bei dieser Erfindung verwendet werden können und zu ihren bevorzugten Gewichtskonzentrationen zählen: Oxiconazolnitrat (0,1% bis 5,0%), Ciclopiroxolamin (0,1% bis 5,0%), Ketoconazol (0,1% bis 5,0%), Miconazolnitrat (0,1% bis 5,0%) und Butoconazolnitrat (0,1% bis 5,0%). Für die topische Behandlung von seborrhoischer Dermatitis, Hirsutismus, Akne und Alopezie kann der Wirkstoff (active pharmaceutical) ein Antiandrogen wie Flutamid oder Finasterid in bevorzugten Gewichtsanteilen von etwa 0,5% bis 10% enthalten.

[0025] Typischerweise zählen zu Therapieformen unter Verwendung einer Wirkstoffkombination Antibiotika in Kombination mit Lokalanästhetika wie Polymycin-B-Sulfat und Neomycinsulfat in Kombination mit Tetracain für topische antibiotische Gele zur Bereitstellung einer Infektionsprophylaxe und zur Schmerzlinderung. Ein anderes Beispiel besteht in der Verwendung von Minoxidil in Kombination mit einem Corticosteroide wie Betamethasondipropionate für die Behandlung von Alopezie areata. Die Kombination aus einem Entzündungshemmer wie Cortison mit einem Antimykotikum wie Ketoconazol für die Behandlung von Tinea-Infektionen stellt ebenfalls ein Beispiel dar.

[0026] Bei einer Ausführungsform umfasst die Erfindung eine dermatologische Zusammensetzung mit etwa 0,5 bis 4,0% Carbomer und etwa 0,5 bis 10% eines Pharmazeutikums, das sowohl in einem gelösten Zustand als auch einem mikropartikulären Zustand existiert. Das gelöste Pharmazeutikum weist die Fähigkeit zum Durchqueren der Hornschicht auf, das mikropartikuläre Pharmazeutikum dagegen nicht. Die Zugabe einer Aminbase, Kaliumhydroxidlösung oder Natriumhydroxidlösung vervollständigt die Gelherstellung. Genauer gesagt kann das Pharmazeutikum Dapson, ein antimikrobielles Mittel mit entzündungshemmenden Eigenschaf-

ten, enthalten. Ein bevorzugtes Verhältnis von mikropartikulärem zu gelöstem Dapson beträgt fünf oder weniger.

[0027] Bei einer anderen Ausführungsform umfasst die Erfindung etwa 1% Carbomer, etwa 80–90% Wasser, etwa 10% Ethoxydiglycol, etwa 0,2% Methylparaben, etwa 0,3 bis 3,0% Dapson einschließlich sowohl mikropartikulären Dapsons und gelösten Dapsons, und etwa 2% an Ätzmittel. Genauer gesagt kann das Carbomer "CARBOPOL®980" umfassen und das Ätzmittel Natriumhydroxidlösung sein.

[0028] Bei einer bevorzugten Ausführungsform umfasst die Zusammensetzung Dapson und Ethoxydiglycol, was ein optimiertes Verhältnis von mikropartikulärem Wirkstoff zu gelöstem Wirkstoff ermöglicht. Dieses Verhältnis bestimmt die Menge an verabreichtem Wirkstoff im Vergleich zur Menge an in oder über der Hornschicht zur Wirkungsentfaltung in der Supracorneumzone zurückgehaltenem Wirkstoff. Das System aus Dapson und Ethoxydiglycol kann gereinigtes Wasser in Kombination mit "CARBOPOL®"-gelbildendem Polymer, Methylparaben, Propylparaben, Titandioxid, BHA und einem Ätzmittel zur Neutralisation des "CARBOPOL®" enthalten.

[0029] Eine andere bevorzugte Ausführungsform dieser Erfindung betrifft eine Zusammensetzung zur Behandlung von Herpes-Läsionen, welche ein halbfestes wässriges Gel umfasst; ein erstes Pharmazeutikum im Gel, teilweise in einer mikropartikulären Form und teilweise in einer gelösten Form, wodurch eine optimierte Verabreichung für Läsionen im Frühstadium bereitgestellt wird, wenn das Pharmazeutikum gelöst ist, und eine optimierte Verabreichung für Läsionen im späteren Stadium bereitgestellt wird, wenn das Pharmazeutikum in einer mikropartikulären Form vorliegt; und ein zweites, im Gel gelöstes Pharmazeutikum, welches einen Nutzen während der gesamten Fortentwicklung der Läsion bietet. Bei einer bevorzugten Ausführungsform umfasst die Zusammensetzung Acyclovir und 1-Methyl-2-pyrrolidon, was ein optimiertes Verhältnis von mikropartikulärem Wirkstoff zu gelöstem Wirkstoff für die Behandlung von Herpes-Läsionen ermöglicht. Acyclovir kann in gelösten und mikropartikulären Formen vorhanden sein. Das Verhältnis bestimmt die Menge an Wirkstoff, die bis zum Zeitpunkt der Bläschenbildung an der Läsion transportiert wird, im Vergleich zur Menge an Wirkstoff, die zur Einlagerung in die Läsion nach Aufbrechen des Bläschens zur Verfügung steht. Das Wirkstoff-Verabreichungssystem aus Acyclovir und 1-Methyl-2-pyrrolidon kann gereinigtes Wasser in Kombination mit KLUCEL®-Hydroxypropylcellulose-gelbildendem Polymer, Methylparaben und Propylparaben enthalten.

[0030] Bei einer anderen bevorzugten Ausführungsform kann ein Kombinations-Wirkstoffsystem von Acyclovir und Tetracain-HCl mit 1-Methyl-2-pyrrolidon formuliert werden, um sowohl eine antivirale als auch lokalanästhetische Wirkung zu erzielen. Bei Tetracain-HCl handelt es sich um ein Lokalanästhetikum, das die Membranfunktion verändert und Schmerz blockiert. Bei einer bevorzugten Ausführungsform umfasst Acyclovir 5 Gew.-% der Zusammensetzung. Das System aus Acyclovir, Tetracain-HCl und 1-Methyl-2-pyrrolidon kann gereinigtes Wasser, Natriumlaurylsulfat, KLUCEL®-Hydroxypropylcellulose-gelbildendes Polymer, Methylparaben und Propylparaben enthalten. Von der Kombination aus einem Lokalanästhetikum und Natriumlaurylsulfat wurde gezeigt, dass sie eine wirksame Therapie für Herpes-Läsionen darstellt. Die Kombination aus dem Nukleosid-Analogon Acyclovir mit der Kombination aus Tetracain-HCl und Natriumlaurylsulfat als Anästhetikum und antiviralem Mittel für das Spätstadium sollte eine komplette topische Therapie für Herpes-Läsionen bieten.

[0031] Die relativen prozentualen Anteile für jedes der bei der vorliegenden Erfindung verwendeten Reagenzien können in Abhängigkeit von der gewünschten Stärke der Zielformulierung, Gelviskosität und dem gewünschten Verhältnis von mikropartikulärem zu gelöstem Pharmazeutikum variieren. Sofern nicht anders bezeichnet, sind alle oben aufgelisteten Reagenzien den Fachleuten des Gebiets bei üblicher Sachkenntnis herkömmlicherweise bekannt und sind von Vertreibern pharmazeutischer oder kosmetischer Arzneistoffträger kommerziell beziehbar.

[0032] Mit der vorliegenden Erfindung werden außerdem Methoden zur Herstellung der wie oben beschriebenen dermatologischen Zusammensetzungen bereitgestellt. Bei einer allgemeinen Form umfasst das Verfahren zur Herstellung einer dermatologischen Gelzusammensetzung mit Präzipitaten aus gelöstem Wirkstoff und mikropartikulärem Wirkstoff die Schritte des vollständigen Auflösens eines Pharmazeutikums in einem Lösungsmittel oder Lösungsmittelgemisch; des Zugebens und ausreichend Dispergierens eines polymeren Verdickungsmittels in Wasser; und des Kombinierens des gelösten Pharmazeutikums mit dem dispergierten polymeren Verdickungsmittel. Alternativ kann dem gelösten Pharmazeutikum langsam Wasser zugegeben werden, gefolgt von der Zugabe eines polymeren Verdickungsmittels. Ethoxydiglycol und 1-Methyl-2-pyrrolidon stellen die bevorzugten Lösungsmittel zur Verwendung bei dieser Erfindung dar.

[0033] Bei einer bevorzugten Ausführungsform umfasst das Verfahren zur Herstellung einer dermatologi-

schen Zusammensetzung mit gelöstem und mikropartikulärem Pharmazeutikum die Schritte des Erzeugens einer homogenen Dispersion durch ausreichend kräftiges Röhren von gereinigtem Wasser, um einen Wirbel zu erzeugen, und des Siebens von Gelpolymer in den im Wasser entstandenen Wirbel unter kontinuierlichem Röhren; des Herstellens einer pharmazeutischen Komponente durch Lösen von Methylparaben und Propylparaben in Ethoxydiglycol durch Mischen zum Erhalt einer Lösung, und des Vermengens eines aktiven Pharmazeutikums mit der Lösung, bis sich das Pharmazeutikum gelöst hat; des Vermischens der pharmazeutischen Komponente mit der homogenen Dispersion zum Erhalt einer mikropartikulären pharmazeutischen Dispersion; und des Zugebens eines Ätzmittels. Das aktive Pharmazeutikum kann jegliche der oben genannten Arten umfassen. Bei einer bevorzugten Ausführungsform umfasst das aktive Pharmazeutikum Dapson. Bei einer anderen bevorzugten Ausführungsform umfasst das aktive Pharmazeutikum Acyclovir oder Acyclovir in Kombination mit Tetracain oder Tetracain-HCl.

[0034] Die Reihenfolge, in der die Reagenzien kombiniert werden, kann von Bedeutung sein, was von den jeweils für das Zielgemisch erforderlichen speziellen Reagenzien abhängt. Zum Beispiel kann nach Lösen eines Pharmazeutikums wie Dapson in einem Lösungsmittel wie Ethoxydiglycol dem Dapson in der Ethoxydiglycollösung langsam Wasser zugegeben werden, oder es kann das Dapson in der Ethoxydiglycollösung dem Wasser unter Mischen zugegeben werden. Die Zugabe des Dapsone in der Ethoxydiglycollösung zum Wasser kann zu einer geringeren Polydispersität der Mikropartikel-Größen führen als die Zugabe des Wassers zum Dapson in der Ethoxydiglycollösung.

[0035] Das Carbomer wird generell in der Wasserkomponente der Formulierung dispergiert, während die verbliebenen Inhaltsstoffe gelöst oder dispergiert werden in derjenigen der beiden Komponenten, die sich am besten zum Lösen oder Dispergieren des Inhaltsstoffs eignet. Zum Beispiel wird das Lösen von Methylparaben, Propylparaben und BHA in Ethoxydiglycol vorgeschlagen. Nach dem Kombinieren der Ethoxydiglycol-Komponente und der Wasserkomponente wird ein Neutralisationsmittel zur Formulierung des Gels zugegeben.

[0036] Schließlich sind bei einer anderen Ausführungsform der Erfindung die Zusammensetzungen der Erfindung in der Herstellung eines Medikaments zur Behandlung dermatologischer Erkrankungen durch topischen Auftrag der Zusammensetzungen dieser Erfindung nützlich. Dies erweist sich als sinnvoll für die Behandlung von Erkrankungen wie Akne, Herpes-Läsionen, seborrhoische Dermatitis, Hirsutismus und Aloperie. Bei einer bevorzugten Ausführungsform umfasst die Behandlung des dermatologischen Zustandes den topischen Auftrag einer Gelzusammensetzung, welche ein gelöstes Pharmazeutikum umfasst, das die Fähigkeit zum Durchqueren der Hornschicht der Epidermis und zum systemischen Verfügbarwerden aufweist, und ein mikropartikuläres Pharmazeutikum, das eine lediglich minimale Fähigkeit zum Durchqueren der Hornschicht in seinem mikropartikulärem Zustand aufweist. Bei einer Ausführungsform umfasst das gelöste Pharmazeutikum und mikropartikuläre Pharmazeutikum etwa 1,0% bis 10% antivirales Mittel. Bei einer anderen Ausführungsform umfasst das gelöste Pharmazeutikum und mikropartikuläre Pharmazeutikum etwa 0,5% bis 10% Antiandrogen.

[0037] Bei einer bevorzugten Ausführungsform umfasst die Behandlung von Akne den topischen Auftrag einer Gelzusammensetzung, die ein gelöstes entzündungshemmendes Pharmazeutikum und ein mikropartikuläres antimikrobielles Pharmazeutikum umfasst, wobei das gelöste entzündungshemmende Pharmazeutikum die Hornschicht der Epidermis durchquert und in die unteren zwei Drittel der Talgdrüseneinheit absorbiert wird, während das mikropartikuläre antimikrobielle Pharmazeutikum vor allem in das obere Drittel der Talgdrüseneinheit abgegeben wird, indem es die Hornschicht der Epidermis lediglich minimal durchquert. Vorzugsweise umfassen das gelöste Pharmazeutikum und das mikropartikuläre Pharmazeutikum Dapson.

[0038] Bei einer anderen bevorzugten Ausführungsform umfasst die Behandlung von Herpes-Läsionen den topischen Auftrag einer halbfesten Gelzusammensetzung, die ein halbfestes wässriges Gel umfasst; ein erstes Pharmazeutikum in dem Gel, welches teilweise in mikropartikulärer Form und teilweise in gelöster Form vorliegt, um eine optimierte Verabreichung bei Läsionen im Frühstadium im gelösten Zustand zu ermöglichen, und eine optimierte Verabreichung an Läsionen im Spätstadium bei Vorliegen in einer mikropartikulären Form zu ermöglichen; und ein zweites, in dem Gel gelöstes Pharmazeutikum, das einen Nutzen während der gesamten Fortentwicklung der Läsion bietet. Vorzugsweise umfasst das erste Pharmazeutikum ein Nukleosid-Analogon, und umfasst das zweite Pharmazeutikum ein Lokalanästhetikum. Bei einer bevorzugten Ausführungsform umfasst das Nukleosid-Analogon Acyclovir, Penciclovir, Famciclovir, Valacyclovir oder Ganciclovir, und umfasst das Lokalanästhetikum Tetracain, Dyclonin, Dibucain oder ein Salz davon wie Tetracain-HCl, Dyclonin-HCl oder Dibucain-HCl. Bevorzugter macht Acyclovir 5 Gew.-% und Tetracain-HCl 2–5 Gew.-% der Zusammensetzung aus.

[0039] Die folgenden Beispiele werden bereitgestellt, um den Fachleuten des Gebiets bei üblicher Sach-

kenntnis die Umsetzung und Anwendung der Methoden und Zusammensetzungen der Erfindung zu ermöglichen. Diese Beispiele sollen den Rahmen dessen, was die Erfinder als ihre Erfindung betrachten, nicht einschränken. Weitere Vorteile und Abwandlungen werden für Fachleute des Gebiets ohne weiteres erkennbar sein.

[0040] In Beispielen 1 bis 6 sind Verfahren zur Herstellung der Zusammensetzungen der Erfindung beschrieben, welche mikropartikuläres kristallines Dapson, gelöstes Dapson und Kombinationen der beiden enthalten. Die Beispiele bieten Veranschaulichungen der Verfahren, die zur Kontrolle des Verhältnisses von gelösten zu mikropartikulären Pharmazeutika im Endprodukt eingesetzt werden können. Da mikropartikuläre Pharmazeutika oberhalb der Hornschicht bei vernachlässigbarer Durchdringung zurückgehalten und gelöste Pharmazeutika in die Hornschicht eindringen, ist eine Kontrolle des Verhältnisses zwischen den beiden Epidermalbereichen bei der Entwicklung einer Zusammensetzung wichtig, deren Transportweg zur Darreichung der Pharmazeutika über die Haut optimiert ist.

[0041] In Beispiel 7 ist ein Verfahren zur Herstellung von Zusammensetzungen dieser Erfindung unter Verwendung zweier unterschiedlicher Pharmazeutika in Kombination beschrieben, was ein in der Zusammensetzung gelöstes Pharmazeutikum und ein in einem mikropartikulären Zustand vorhandenes Pharmazeutikum ergibt, so dass zwei Epidermalbereiche mit zwei unterschiedlichen Wirkstoffen behandelt werden können. In Beispiel 8 ist ein Verfahren zur Herstellung einer Zusammensetzung mit einem teilweise in einem mikropartikulären Zustand und teilweise in einem gelösten Zustand vorhandenen Pharmazeutikum in Kombination mit einem unterschiedlichen gelösten Pharmazeutikum bereitgestellt. In Beispielen 9 bis 11 werden Auswertungen der Zusammensetzungen und der hierin beschriebenen Verfahren vorgestellt.

BEISPIEL 1

[0042] Im folgenden Beispiel wird ein Verfahren zur Herstellung eines topischen Therapeutikums bereitgestellt, in welchem die pharmazeutische Komponente eine Kombination aus gelöstem und mikrokristallinem Dapson darstellt. Aufgrund der Natur des mikrokristallinen Dapsons im Endprodukt des Beispiels 1 wird mikrokristallines Dapson in oder oberhalb der Hornschicht zurückgehalten und dient damit als ein Speicher oder zur Bereitstellung einer Wirksamkeit in der Supracorneumzone. Das gelöste Dapson durchdringt die Hornschicht. Das Verfahren aus Beispiel 1 kann auch zur Herstellung einer Zusammensetzung dieser Erfindung verwendet werden, die weitere Pharmazeutika, wie etwa die oben beschriebenen, enthält.

[0043] Eine polymere Verdickungskomponente wurde durch Einbringen von 85,7 Gramm gereinigtem Wasser in ein Gefäß, das sich zur Aufnahme von 100 Gramm des fertiggestellten halbfesten Produkts eignet, und langsames Einsieben von einem Gramm "CARBOPOL®980" in den durch schnelles Rühren des gereinigten Wassers gebildeten Wirbel hergestellt. War eine homogene Dispersion von "CARBOPOL®980" und Wasser erreicht, so wurde das Rühren zur Minimierung der Aufnahme von Luft reduziert. Als nächstes wurde eine aktive pharmazeutische Komponente durch Beschicken eines Behälters von geeigneter Größe mit 10,0 g Ethoxydiglycol hergestellt. 0,2 g Methylparaben und 0,1 g Propylparaben wurden dem Ethoxydiglycol zugegeben und vermischt, bis der gesamte kristalline Feststoff gelöst war. 1,0 g Dapson wurden dem Ethoxydiglycol zugegeben und vermischt, bis der Wirkstoff vollständig gelöst war.

[0044] Die polymere Verdickungskomponente wurde der pharmazeutischen Komponente unter Rühren zugegeben, was zur sofortigen Bildung von kristallinen Mikropartikeln führte. Sobald die Dispersion homogen war, wurden 2,0 g einer wässrigen 10% w/w Natriumhydroxidlösung zum Neutralisieren des CARBOPOL®980 und Bilden des Gels zugegeben.

BEISPIEL 2

[0045] Im folgenden Beispiel wird ein anderes topisches Therapeutikum hergestellt, bei welchem es sich bei der pharmazeutischen Komponente um gelöstes Dapson handelt. Das Verfahren aus Beispiel 2 kann auch zur Herstellung einer Zusammensetzung dieser Erfindung, die weitere Pharmazeutika enthält, angewendet werden.

[0046] Zur Herstellung der Zusammensetzung aus Beispiel 2 wurde die Verfahrensweise aus Beispiel 1 unter Verwendung der folgenden spezifischen Gewichtsanteile an Reagenzien befolgt. Das gesamte Dapson wurde im Gel des Endprodukts gelöst, weshalb keine kristallinen Mikropartikel entstanden, als die polymere Verdickungskomponente der pharmazeutischen Komponente zugesetzt wurde. Alle Gewichtsanteile der Reagenzien sind pro 100 Gramm des Produkts angegeben.

Komponente	Gewicht/100 g Produkt
Polymere Verdickungskomponente	
Wasser	86,67 g
"CARBOPOL 980"	1,0 g
Pharmazeutische Wirkkomponente	
Ethoxydiglycol	10,0 g
Methylparaben	0,2 g
Propylparaben	0,1 g
Dapson	0,03 g
Ätzmittel/Aminkomponente	
100% w/w Natriumhydroxid	2,0 g

BEISPIEL 3

[0047] Im folgenden Beispiel wird noch ein weiteres topisches Therapeutikum bereitgestellt, bei dem es sich bei der pharmazeutischen Komponente um gelöstes Dapson handelt. Das Verfahren aus Beispiel 3 kann ebenfalls zur Herstellung einer Zusammensetzung dieser Erfindung angewendet werden, die weitere Pharmazeutika wie die in dieser Anmeldung bezeichneten enthält.

[0048] Die Verfahrensweise aus Beispiel 1 wurde unter Verwendung von Reagenzien in den unten angegebenen Mengen befolgt. Das gesamte Dapson wurde im Gel des Endprodukts gelöst, weshalb sich keine kristallinen Mikropartikel auf die Zugabe der polymeren Verdickungskomponente zur pharmazeutischen Komponente hin bildeten. Alle Gewichtsanteile der Reagenzien sind pro 100 Gramm des Produkts angegeben.

Komponente	Gewicht/100 g Produkt
Polymere Verdickungskomponente	
Wasser	86,6 g
"CARBOPOL 980"	1,0 g
Pharmazeutische Wirkkomponente	
Ethoxydiglycol	10,0 g
Methylparaben	0,2 g
Propylparaben	0,1 g
Dapson	0,1 g
Ätzmittel/Aminkomponente	
100% w/w Natriumhydroxid	2,0 g

BEISPIEL 4

[0049] Im folgenden Beispiel wird noch ein weiteres topisches Therapeutikum bereitgestellt, bei welchem es sich bei der pharmazeutischen Komponente um gelöstes Dapson handelt. Das Verfahren aus Beispiel 4 kann auch zur Herstellung einer Zusammensetzung dieser Erfindung angewendet werden, die weitere Pharmazeutika wie die in dieser Anmeldung bezeichneten enthält.

[0050] Die Verfahrensweise aus Beispiel 1 wurde unter Verwendung von Reagenzien in den unten angegebenen Mengen befolgt. Alle Gewichtsanteile der Reagenzien sind pro 100 Gramm des Produkts angegeben.

Komponente	Gewicht/100 g Produkt
Polymere Verdickungskomponente	
Wasser	86,4 g
"CARBOPOL 980"	1,0 g
Pharmazeutische Wirkkomponente	
Ethoxydiglycol	10,0 g
Methylparaben	0,2 g
Propylparaben	0,1 g
Dapson	0,3 g
Ätzmittel/Aminkomponente	
100% w/w Natriumhydroxid	2,0 g

BEISPIEL 5

[0051] Im folgenden Beispiel wird noch ein weiteres topisches Therapeutikum vorgestellt, bei welchem es sich bei der pharmazeutischen Komponente um eine Kombination aus gelöstem und mikrokristallinem Dapson handelt. Aufgrund der Natur des mikrokristallinen Dapsons im Endprodukt aus Beispiel 5 wird dieses in erster Linie in oder oberhalb der Hornschicht zurückgehalten und dient daher als ein Speicher oder zur Bereitstellung einer Arzneimittelwirksamkeit in der Supracorneumzone. Das Verfahren aus Beispiel 5 kann zur Herstellung einer Zusammensetzung dieser Erfindung angewendet werden, welches weitere Pharmazeutika wie die in dieser Anmeldung bezeichneten enthält.

[0052] Die Verfahrensweise aus Beispiel 1 wurde unter Verwendung der Reagenzien in den nachstehend beschriebenen Mengen befolgt. Alle Gewichtsanteile der Reagenzien sind pro 100 Gramm des Produkts angegeben.

Komponente	Gewicht/100 g Produkt
Polymere Verdickungskomponente	
Wasser	86,2 g
"CARBOPOL 980"	1,0 g
Pharmazeutische Wirkkomponente	
Ethoxydiglycol	10,0 g
Methylparaben	0,2 g
Propylparaben	0,1 g
Dapson	0,5 g
Ätzmittel/Aminkomponente	
100% w/w Natriumhydroxid	2,0 g

BEISPIEL 6

[0053] Im folgenden Beispiel wird noch ein weiteres Verfahren zur Herstellung eines topischen Therapeuktums vorgestellt, bei welchem es sich bei der pharmazeutischen Komponente um eine Kombination aus gelöstem und mikrokristallinem Dapson handelt. Aufgrund der Natur des mikrokristallinen Dapsons im Endprodukt des Beispiels 6 wird dieses in erster Linie in oder oberhalb der Hornschicht zurückgehalten und dient daher als ein Speicher oder zur Bereitstellung einer Arzneimittelwirksamkeit in der Supracorneumzone. Das Verfahren aus Beispiel 6 kann auch zur Herstellung einer Zusammensetzung dieser Erfindung angewendet werden, das weitere Pharmazeutika wie die in dieser Anmeldung bezeichneten enthält.

[0054] Die Verfahrensweise aus Beispiel 1 wurde unter Verwendung der Reagenzien in den nachstehend beschriebenen Mengen befolgt. Alle Gewichtsanteile der Reagenzien sind pro 100 Gramm des Produkts angegeben.

Komponente	Gewicht/100 g Produkt
Polymere Verdickungskomponente	
Wasser	83,7 g
"CARBOPOL 980"	1,0 g
Pharmazeutische Wirkkomponente	
Ethoxydiglycol	10,0 g
Methylparaben	0,2 g
Propylparaben	0,1 g
Dapson	3,0 g
Ätzmittel/Aminkomponente	
100% w/w Natriumhydroxid	2,0 g

BEISPIEL 7

[0055] In Beispiel 7 ist ein Verfahren zur Herstellung einer Zusammensetzung dieser Erfindung beschrieben, die ein mikropartikuläres kristallines Pharmazeutikum, Dapson, in Kombination mit einem unterschiedlichen gelösten Pharmazeutikum, Dyclonin-HCl, enthält. Da mikropartikuläre Pharmazeutika oberhalb der Hornschicht bei vernachlässigbarem Eindringen zurückgehalten werden und gelöste Pharmazeutika in die Hornschicht eindringen, ermöglicht die Verwendung unterschiedlicher Wirkstoffe für die beiden Formen (mikropar-

tikulär und gelöst) die Behandlung zweier Epidermalbereiche mit verschiedenen Arzneimitteln. Dies ermöglicht weitere Optionen zur Entwicklung optimaler Transportwege zur Verabreichung der Pharmazeutika über die Haut.

[0056] Eine aktive pharmazeutische Komponente wurde durch Beschicken eines Behälters von geeigneter Größe mit 15,0 g Ethoxydiglycol hergestellt. 0,3 g Methylparaben und 0,15 g Propylparaben wurden dem Ethoxydiglycol zugesetzt und vermischt, bis der gesamte kristalline Feststoff gelöst war. 1,5 g Dapson wurden dem Ethoxydiglycol zugegeben und vermischt, bis der Wirkstoff komplett gelöst war.

[0057] Eine aktive pharmazeutische Komponente, die gelöst bleiben sollte, wurde durch Beschicken eines Behälters von geeigneter Größe mit 127,8 Gramm gereinigtem Wasser hergestellt. 1,5 Gramm Dyclonin-HCl wurden dem Wasser unter Mischen zugegeben, bis der gesamte Wirkstoff vollständig gelöst war.

[0058] Die Lösungsmittelphase wurde der wässrigen Phase zugegeben, woraufhin sich kristalline Mikropartikel des Dapsone sofort bildeten. 3,75 Gramm "NATROSOL®250 PHARM". wurden zum Erhalt eines topischen Gels zugegeben, das mikrokristallines Dapson und gelöstes Dyclonin-HCl enthielt. Das Vorhandensein des mikrokristallinen Dapsone wurde durch Lichtmikroskopie bestätigt.

BEISPIEL 8

[0059] In Beispiel 8 ist ein Verfahren zur Herstellung einer Zusammensetzung dieser Erfindung beschrieben, das ein teilweise in mikropartikulärer Form vorliegendes Pharmazeutikum und ein teilweise in gelöster Form vorliegendes Pharmazeutikum in Kombination mit einem unterschiedlichen gelösten Pharmazeutikum enthält. Die Zusammensetzung findet speziell Anwendung in der Behandlung von Herpes-Läsionen. Das Pharmazeutikum sowohl in der gelösten als auch der mikropartikulären Form bietet eine optimierte Verabreichung bei Läsionen im Frühstadium in gelöster Form und eine optimierte Verabreichung bei Läsionen im späteren Stadium, in Form einer mikropartikulären Substanz. Das zusätzliche gelöste Pharmazeutikum bietet einen Nutzen während der gesamten Fortentwicklung der Läsion.

[0060] Eine aktive pharmazeutische Komponente wurde durch Beschicken eines Behälters von geeigneter Größe mit 44,0 g an 1-Methyl-2-pyrrolidon hergestellt. 0,16 g Methylparaben und 0,08 g Propylparaben als Konservierungsmittel wurden dem 1-Methyl-2-pyrrolidon zugegeben und vermischt, bis der gesamte kristalline Feststoff gelöst war. 8,0 g an 1 N NaOH wurden mit dem 1-Methyl-2-pyrrolidon und dem Konservierungsmittelgemisch vor der Zugabe von 4,0 g Acyclovir vermischt. Auf die Erhitzung auf etwa 50°C hin wurden alle der zugegebenen Materialien gelöst, was eine klare einphasige Lösung ergab.

[0061] Eine aktive pharmazeutische Komponente, die gelöst bleiben sollte, wurde durch Beschicken eines Behälters von geeigneter Größe mit 17,36 g gereinigtem Wasser hergestellt. 4,0 g Tetracain-HCl und 0,8 g Sodiumlaurylsulfat wurden dem Wasser unter Vermischen zugegeben, bis die gesamten Feststoffe gelöst waren.

[0062] Die Lösungsmittelphase wurde der wässrigen Phase zugegeben, woraufhin sich sofort kristalline Mikropartikel des Acyclovir bildeten. 1,60 g KLUCEL®HF-Hydroxypropylcellulose wurden zum Erhalt eines topischen Gels zugegeben, das mikrokristallines Acyclovir, gelöstes Acyclovir und gelöstes Tetracain-HCl und Sodiumlaurylsulfat enthielt. Das Vorhandensein von mikrokristallinem Acyclovir wurde durch Lichtmikroskopie bestätigt.

BEISPIEL 9 – AUSWERTUNG

[0063] In Beispiel 9 werden die Zusammensetzungen aus Beispielen 1 bis 6 ausgewertet und wird gezeigt, dass eine Erhöhung des Dapsongehalts in der Zusammensetzung dieser Erfindung von 0 auf 0,3% die Menge an Dapson erhöht, die in die Haut eindringt, wohingegen eine weitere Mengenerhöhung an Dapson über 0,3% hinaus ein mikropartikuläres Dapson ergibt, das oberhalb der Hornschicht oder der Supracorneumzone zurückbleibt. Daher nimmt die Menge an Dapson, die in die Haut eindringt, bei Zusammensetzungen mit einer über 0,3% erhöhten Dapsonmenge nicht inkrementell zu.

[0064] In Beispiel 9 wurden Experimente vorgenommen, indem ausgeschnittene menschliche Haut auf eine standardmäßige vertikale Diffusionszelle vom Franz-Typ mit einer Öffnung von 15 mm, einem Volumen von 7,0 ml und ausgestattet mit einem Hanson-Helix-Rührer unter Verwendung eines Phosphat-gepufferten Kochsalzlösung/Ethoxydiglycol-Gemisches als der Rezeptorphase aufgebracht wurde. Eine humane Bauchhaut der vollen Dicke wurde von einem Leichnam innerhalb von 24 Stunden nach Eintritt des Todes entfernt. Das Subku-

tangewebe wurde unter Verwendung eines #22-Skalpellmessers entfernt. Das Gewebe wurde zu Abschnitten von 5×15 cm geschnitten, wobei Vorsicht waltete, um eine Verunreinigung der Hornschicht mit Subkutanfett zu vermeiden. Jeder der 5×15 cm-Abschnitte wurde in einen sterilen Kunststoffbeutel eingebracht und auf Nasseis bis zur Einbringung in die Tiefkühlbox (maximale Transportdauer 2 Stunden) gelagert. Ein einzelner Hautabschnitt von 5×15 cm wurde aus der Tiefkühlbox am Tage der in vitro-Hautpermeations-Studie entnommen. Die Haut wurde aufgetaut, gespült, mit einem Tuch trockengetupft und auf die Franz-Diffusionszelle aufgebracht. Die Proben wurden mit 10 mg der Formulierung, d. h. der endgültigen Dosis, dosiert. Die Rezeptorlösungen wurden mittels Umkehrphasen-HPLC unter Anwendung eines UV-Nachweises untersucht.

[0065] Die kumulative Wirkstoffkonzentration in der Rezeptorlösung wurde über einen Zeitraum von 72 Stunden hinweg überwacht. Die Daten in Tabelle 1 zeigen die mittleren Mengen an Wirkstoff, die in im Quadruplikat vorgenommenen In-vitro-Hautpermeations-Experimenten transportiert wurden, wobei jede Formulierung unter Verwendung derselben Spenderhaut an jedem von vier verschiedenen Tagen ausgewertet wurde. Wie aus Tabelle 1 ersichtlich, nimmt die kumulative Menge an gelöstem Dapson, die durch die Hornschicht transportiert wurde, bis zu der Dapsomenge zu, bei der die Bildung des mikropartikulären Dapsons erreicht war, d. h. bis zu 0,3 Gew.-% Dapson. Bei Konzentrationen von über 0,3% nahm die Menge an gelöstem Wirkstoff nicht zu und blieb die Menge an verabreichtem Wirkstoff dieselbe. Folglich wurde die überschüssige Wirkstoffmenge (oberhalb 0,3 Gew.-%) in der Hornschicht oder Supracorneumzone zurückgehalten.

[0066] Bei diesem Arzneimittel-Verabreichungssystem führte das Verhältnis von mikropartikulärem zu gelöstem Pharmazeutikum von 1,5 bis 15 zu steigenden Mengen an für die antimikrobielle Wirkung in der Supracorneumzone verfügbarem Wirkstoff, wobei eine festgelegte Menge an für die entzündungshemmende Wirkung in der lebensfähigen Epidermis verfügbarem Dapson beibehalten blieb.

Tabelle 1

Dapson-Konzentration in der Rezeptorlösung auf die in vitro-Dosierung von 10 mg topisch aufgetragenem halbfestem Gel hin

halbfeste Dapson-Konzentration (% Gew/Gew)	Beispiel Nummer	µg Dapson/1,77 cm ² nach 72 Stunden	% an aufgetragener Dosis, transportiert nach 72 Stunden
0,03	2	0,35 ± 0,1	11
0,1	3	0,73 ± 0,3	7
0,3	4	2,6 ± 2,2	8
0,5	5	2,2 ± 0,8	4
1,0	1	2,9 ± 1,7	3
3,0	6	3,3 ± 2,5	1

BEISPIEL 10 – AUSWERTUNG

[0067] In Beispiel 10 wird die Wichtigkeit der Anwendung eines optimalen Verhältnisses von mikropartikulärem zu gelöstem Pharmazeutikum gezeigt. Die Ergebnisse in Tabelle 2 zeigen, dass bei derselben Menge an aufgebrachtem Wirkstoff die Menge an Wirkstoff in der Supracorneumzone durch bessere Einstellung des Verhältnisses von mikropartikulärem zu gelöstem Pharmazeutikum optimiert werden kann.

[0068] In Beispiel 10 wurden die Verfahrensweisen aus Beispiel 9 angewandt, einschließlich der Franz-Diffusionszelle und der experimentellen Methode; allerdings wurden Formulierungen mit 1% Dapson verglichen. Formulierung Nummer 1 wurde gemäß dem Beispiel 1 hergestellt und enthielt 1% Dapson und 10% Ethoxydiglycol mit einem Verhältnis von mikropartikulärem Wirkstoff zu gelöstem Wirkstoff von 5. Formulierung Nummer 2 wies folgende Zusammensetzung auf: 1% Dapson, 25% Ethoxydiglycol, 70,7% Wasser, 1% "CARBOPOL 980", 0,2% Methylparaben, 0,1% Propylparaben und 2% Natriumhydroxidlösung (10% w/w). Für Formulierung Nummer 2 wird das gesamte Dapson ohne Vorhandensein von mikropartikulärem Wirkstoff gelöst.

[0069] Etwa 10 mg Produkt wurden in die Haut eingerieben, woraufhin nach 72 Stunden jeglicher Wirkstoff im Supracorneum mit Klebestreifen von der Hautoberfläche abgezogen wurde. Die Haut wurde in kleine Stücke geschnitten und extrahiert, wobei die Rezeptorlösung direkt untersucht wurde. Für Formulierung Nummer 1 (Verhältnis von mikropartikulärem zu gelöstem Wirkstoff gleich 5) verblieben 68 ± 4% der aufgetragenen Dosis in der Supracorneumzone, wohingegen lediglich 52 ± 3% der Formulierung 2 (Verhältnis von mikropartiku-

lärem zu gelöstem Wirkstoff = 0) in der Supracorneumzone verblieben. Jeder Wert stellt den Mittelwert aus Triplikat-Experimenten dar.

Tabelle 2

Verteilung von Dapson in verschiedenen Hautschichten nach 72 Stunden der in vitro-Permeationsstudie

Formulierung	1 % DDS Hydrogel in 10 % DGME (mikrokristalline Form)	1 % DDS Hydrogel in 25 % DGME (lösliche Form)
Rezeptor	0,92 % ± 0,14	1,29 % ± 0,24
Oberflächenrückstand	68,42 % ± 3,84	52,51 % ± 2,88
Hornsicht	15,54 % ± 4,12	32,15 % ± 6,16
Hautschicht	13,59 % ± 2,15	14,06 % ± 7,31
Gesamte Rückgewinnung	60,7 % ± 5,3	53,7 % ± 7,7

BEISPIEL 11 – AUSWERTUNG

[0070] In Beispiel 11 wird gezeigt, dass eine 2% Acyclovirlösung in 1-Methyl-2-pyrrolidon dieselbe durch die intakte Haut verabreichte Menge wie eine 5% Acyclovir-Gelformulierung bereitstellt, die etwa 2% gelöstes Acyclovir und 3% mikropartikuläres Acyclovir enthält. Diese Verabreichungsergebnisse werden mit der standardmäßigen Acyclovir-Verabreichungsformulierung an die intakte Haut (Spruance, 1986 Antimicrobial Agents and Chemotherapy, Band 29, Nr. 5, Seiten 730–732) verglichen, die sich aus 5% Acyclovir, gelöst in 95% Dimethylsulfoxid (DMSO) zusammensetzt. Die 95/5 DMSO/Acyclovir-Standardformulierung ist als 60-mal durchlässiger als die handelsübliche ZOVIRAX®-Salbe (5% Acyclovir in einer Polyethylenglycol-Basis) bekannt.

[0071] In Beispiel 11 wurden die Verfahrensweisen aus Beispiel 9 angewandt, außer dass Dosen der Formulierungen von 50–500 Mikroliter auf dermatomiert menschliche Haut aufgetragen wurden, die bis 48 Stunden nach dem Tode nicht eingefroren worden war. Die Formulierung aus Beispiel 8, welche 5% Acyclovir enthält (wovon etwa 40% in gelöster und 60% in einer mikropartikulären Form vorliegen) wurde zusammen mit 2% Acyclovir in 1-Methyl-2-pyrrolidon getestet. Im direkten Vergleich mit dem 95/5 DMSO/Acyclovir-Hautverabreichungsstandard transportierten sowohl das 5% Acyclovir-Kombinationsgel aus Beispiel 8 als auch die 2% Acyclovir in 1-Methyl-2-pyrrolidon-Lösung 20–25% des Acyclovir-Verabreichungsstandards. Das Vorhandensein von kristallinem mikropartikulärem Wirkstoff erhöht nicht den Transport des Acyclovirs durch die intakte Haut. Der Transport des gelösten Acyclovir wird als optimiert erachtet, da er mehr als das 10-fache des Hauttransports von Acyclovir aus der kommerziellen ZOVIRAX®-Formulierung beträgt.

[0072] Für Fachleute des Gebiets wird erkennbar sein, dass zwar spezifische Ausführungsformen beschrieben und veranschaulicht wurden, doch Abwandlungen und Veränderungen ohne Abweichung vom Rahmen der Erfindung vorgenommen werden können.

Patentansprüche

1. Zusammensetzung, die für die dermatologische Anwendung adaptiert ist, welche umfasst:
ein halbfestes wässriges Gel;
ein in diesem Gel gelöstes Pharmazeutikum, wobei das gelöste Pharmazeutikum die Fähigkeit zum Durchqueren der Hornschicht der Epidermis und zum systemischen Verfügbarwerden aufweist; und
ein in dem Gel dispergiertes mikropartikuläres Pharmazeutikum, wobei das mikropartikuläre Pharmazeutikum die Hornschicht der Epidermis in seinem mikropartikulären Zustand nicht durchquert.
2. Zusammensetzung nach Anspruch 1, wobei das Gel Carbomer, Hydroxyethylcellulose, Hydroxypropylcellulose, Cellulosegummi, MVE/ME-Decadien-Crosspolymer oder PVM/MA-Copolymer umfasst.
3. Zusammensetzung nach Anspruch 1, wobei das Gel ein vernetztes Acrylsäure-Polymerumfasst, das in einer wässrigen Phase und einem ätzenden Material gelöst ist.
4. Zusammensetzung nach Anspruch 1, wobei das mikropartikuläre Pharmazeutikum ein Kristallausfällmittel ist.
5. Zusammensetzung nach Anspruch 1, wobei das mikropartikuläre Pharmazeutikum ein amorphes Aus-

fällmittel ist.

6. Zusammensetzung nach Anspruch 1, worin das gelöste Pharmazeutikum und das mikropartikuläre Pharmazeutikum ein antimikrobielles Mittel, entzündungshemmendes Mittel, antivirales Mittel, Lokalanästhetikum, Corticosteroid, destruktives Therapeutikum, antifungales Mittel oder antiandrogenes Mittel umfasst.

7. Zusammensetzung nach Anspruch 1, wobei das Verhältnis von mikropartikulärem Pharmazeutikum zu gelöstem Pharmazeutikum nicht größer als 5 ist.

8. Zusammensetzung nach Anspruch 1, wobei das mikropartikuläre Pharmazeutikum und das gelöste Pharmazeutikum dasselbe Pharmazeutikum umfassen.

9. Zusammensetzung nach Anspruch 1, wobei das mikropartikuläre Pharmazeutikum und das gelöste Pharmazeutikum unterschiedliche Pharmazeutika umfassen.

10. Dermatologische Zusammensetzung, welche ein halbfestes wässriges Gel mit etwa 0,5% bis 4,0% Carbomer, etwa 0,5% bis 10% Pharmazeutikum, wobei das Pharmazeutikum ein gelöstes Pharmazeutikum mit der Fähigkeit zum Durchqueren der Hornschicht der Epidermis und zum systemischen Verfügbarwerden umfasst und ein mikropartikuläres Pharmazeutikum ohne die Fähigkeit zum Durchqueren der Hornschicht der Epidermis in seinem mikropartikulären Zustand umfasst; und eine Aminbase, Natriumhydroxidlösung oder Kaliumhydroxidlösung umfasst.

11. Dermatologische Zusammensetzung nach Anspruch 10, wobei das Pharmazeutikum Dapson umfasst.

12. Dermatologische Zusammensetzung nach Anspruch 11, wobei das Verhältnis von mikropartikulärem Pharmazeutikum zu gelöstem Pharmazeutikum nicht größer als 5 ist.

13. Zusammensetzung nach Anspruch 10, wobei das Pharmazeutikum ein antimikrobielles Mittel, antivirales Mittel, entzündungshemmendes Mittel, Lokalanästhetikum, Corticosteroid, destruktives Therapeutikum, antifungales Mittel oder antiandrogenes Mittel umfasst.

14. Dermatologische Gelzusammensetzung, einschließlich eines mikropartikulären Pharmazeutikums und gelösten Pharmazeutikums, welches umfasst:

etwa 1% Carbomer;

etwa 83,7 bis 86,4% Wasser;

etwa 10% Ethoxydiglycol;

etwa 0,2% Methylparaben;

bis zu etwa 3% Dapson in einem mikropartikulären und gelösten Zustand; und

etwa 2% Natriumhydroxidlösung.

15. Dermatologische Zusammensetzung nach Anspruch 14, wobei das Verhältnis von mikropartikulärem zu gelöstem Dapson nicht größer als 5 ist.

16. Dermatologische Gelzusammensetzung zur Behandlung von Herpes-Läsionen, welche umfasst: ein halbfestes wässriges Gel;

ein erstes Pharmazeutikum in dem Gel, teils in einer mikropartikulären Form und teils in einer gelösten Form, wobei das erste Pharmazeutikum eine optimierte Darreichungsform für Läsionen im Frühstadium bietet, wenn es gelöst ist, und eine optimierte Darreichungsform für Läsionen im späteren Stadium bietet, wenn es als mikropartikuläre Substanz vorhanden ist; und

ein in diesem Gel gelöstes zweites Pharmazeutikum, wobei das zweite Pharmazeutikum einen Nutzen während der gesamten Fortentwicklung der Läsion bietet.

17. Zusammensetzung nach Anspruch 16, wobei das erste Pharmazeutikum ein Nukleosid-Analogon wie Acyclovir, Penciclovir, Famciclovir, Valacyclovir oder Ganciclovir umfasst, und das zweite Pharmazeutikum ein Lokalanästhetikum wie Tetracain, Tetracain-HCl, Dyclonin, Dyclonin-HCl, Dibucain oder Dibucain-HCl umfasst.

18. Zusammensetzung nach Anspruch 17, wobei das Acyclovir 5 Gew.-% der Zusammensetzung umfasst.

19. Zusammensetzung nach Anspruch 17, wobei das Tetracain-HCl 5 Gew.-% der Zusammensetzung umfasst.

20. Dermatologische Zusammensetzung zur Behandlung von Herpes-Läsionen, welche Acyclovir und 1-Methyl-2-pyrrolidon in einem halbfesten wässrigen Gel umfasst, wobei das Acyclovir in gelösten und mikropartikulären Formen vorhanden ist.

21. Verwendung einer halbfesten Gelzusammensetzung, welche umfasst:
ein halbfestes wässriges Gel;
ein erstes Pharmazeutikum in dem Gel, teils in einer mikropartikulären Form und teils in einer gelösten Form, wobei das erste Pharmazeutikum eine optimierte Darreichungsform für Läsionen im Frühstadium bietet, wenn es gelöst ist, und eine optimierte Darreichungsform für Läsionen im späteren Stadium bietet, wenn es als mikropartikuläre Substanz vorhanden ist; und
ein in diesem Gel gelöstes zweites Pharmazeutikum, wobei das zweite Pharmazeutikum einen Nutzen während der gesamten Fortentwicklung der Läsion bietet,
bei der Herstellung eines Medikaments zur topischen Anwendung in der Behandlung eines dermatologischen Zustandes.

22. Verwendung nach Anspruch 21, wobei das erste Pharmazeutikum ein antimikrobielles Mittel, antivirales Mittel, entzündungshemmendes Mittel, Lokalanästhetikum, Corticosteroid, destruktives Therapeutikum, antifungales Mittel oder antiandrogenes Mittel umfasst.

23. Verwendung nach Anspruch 21, wobei das erste Pharmazeutikum Dapson umfasst.

24. Verwendung einer wässrigen Gelzusammensetzung, welche ein gelöstes Pharmazeutikum, das die Fähigkeit zum Durchqueren der Hornschicht der Epidermis und zum systemischen Verfügbarwerden aufweist, und ein mikropartikuläres Pharmazeutikum umfasst, das lediglich eine minimale Fähigkeit zum Durchqueren der Hornschicht in seinem mikropartikulären Zustand aufweist,
bei der Herstellung eines Medikaments zur topischen Anwendung in der Behandlung von Erkrankungen.

25. Verwendung nach Anspruch 24, wobei das gelöste Pharmazeutikum und das mikropartikuläre Pharmazeutikum etwa 1,0% bis 10% antivirales Mittel umfassen.

26. Verwendung nach Anspruch 24, wobei das gelöste Pharmazeutikum und das mikropartikuläre Pharmazeutikum etwa 0,5 bis 10% Antiandrogen umfassen.

27. Verwendung einer Gelzusammensetzung, welche ein gelöstes entzündungshemmendes Pharmazeutikum und ein mikropartikuläres antimikrobielles Pharmazeutikum umfasst, in der Herstellung eines Medikaments zur topischen Anwendung in der Behandlung von Akne, wobei das gelöste entzündungshemmende Pharmazeutikum die Hornschicht der Epidermis durchquert und in die unteren zwei Drittel der Talgdrüseneinheit absorbiert wird, während das mikropartikuläre antimikrobielle Pharmazeutikum vor allem in das obere Drittel der Talgdrüseneinheit transportiert wird, indem es die Hornschicht der Epidermis lediglich minimal durchquert.

28. Verwendung nach Anspruch 27, wobei das entzündungshemmende Pharmazeutikum und das antimikrobielle Pharmazeutikum Dapson umfassen.

29. Verfahren zur Herstellung einer dermatologischen Gelzusammensetzung, wobei die Zusammensetzung gelöstes und mikropartikuläres Pharmazeutikum enthält, welches die folgenden Schritte umfasst:
Bilden einer homogenen Dispersion durch ausreichend kräftiges Rühren von gereinigtem Wasser, um einen Wirbel zu erzeugen, und Sieben des Gelpolymers in den im Wasser gebildeten Wirbel unter fortgesetztem Rühren;
Bilden einer pharmazeutischen Komponente durch Lösen von Methylparaben und Propylparaben in Ethoxydiglycol durch Mischen zum Erhalt einer Lösung, und Vermengen einer Wirksubstanz mit der Lösung, bis sich dieses Pharmazeutikum löst;
Vermischen der pharmazeutischen Komponente mit der homogenen Dispersion zum Erhalt einer mikropartikulären pharmazeutischen Dispersion; und
Zugeben eines Ätzmittels.

Es folgt kein Blatt Zeichnungen