



SCHWEIZERISCHE EIDGENOSSENSCHAFT
BUNDESAMT FÜR GEISTIGES EIGENTUM

① CH 657 531 A5

⑤ Int. Cl.4: A 61 K 47/00

Erfindungspatent für die Schweiz und Liechtenstein
Schweizerisch-liechtensteinischer Patentschutzvertrag vom 22. Dezember 1978

⑫ PATENTSCHRIFT A5

<p>⑳ Gesuchsnummer: 2459/84</p> <p>㉒ Anmeldungsdatum: 18.05.1984</p> <p>③① Priorität(en): 20.05.1983 US 496732</p> <p>㉔ Patent erteilt: 15.09.1986</p> <p>④⑤ Patentschrift veröffentlicht: 15.09.1986</p>	<p>⑦③ Inhaber: Nitto Electric Industrial Co., Ltd., Ibaraki-shi/Osaka (JP)</p> <p>⑦② Erfinder: Heller, Jounge, Woodside/CA (US) Skinner, Wilfred A., Portola Valley/CA (US) Saito, Kenichiro, Menlo Park/CA (US) Satoh, Susumu, Ibaraki/Osaka (JP) Takakura, Yumiko, Ibaraki/Osaka (JP) Itoh, Yoshiaki, Ibaraki/Osaka (JP)</p> <p>⑦④ Vertreter: Bovard AG, Bern 25</p>
---	--

⑤④ **Pharmazeutische Zusammensetzung zur perkutanen Verabreichung.**

⑤⑦ Die pharmazeutische Zusammensetzung enthält einen physiologisch aktiven Wirkstoff in einem Trägersystem, welches mindestens ein Adjuvant und mindestens ein Lösungsmittel enthält. Die Adjuvanten sind als Komponenten A und die Lösungsmittel sind als Komponenten B im Anspruch 1 definiert. Die Zusammensetzungen dienen zur perkutanen Verabreichung von physiologisch aktiven Wirkstoffen über die Haut von Warmblütlern.

Die ungeprüfte JP-PA 52—148 614, Yonemushi, beschreibt ohne stützende Daten oder Erklärungen von Substanzen die Verwendung von Sulfonen, die als Nebenprodukte bei der Raffinierung von Petroleum anfallen, «als Lösungsmittel zur Verbesserung der Wirksamkeit von Mitteln für Hauterkrankungen» und «als Drogenpenetrationsverbesserer».

Die US-PS 4 202 888, Eckert et al. beschreibt absorbierbare pharmazeutische Zusammensetzungen, welche mindestens ein kardiales Glykosid enthalten, in einem Vehikulum, welches einen absorptionsverbessernden Anteil von mindestens eines partiellen Glycerids einer Fettsäure mittlerer Kettenlänge enthält.

Die US-PS 3 472 931, Stoughton, bezieht sich auf perkutane Absorption unter Verwendung von Niederalkylamiden und beschreibt binäre Systeme, welche Dimethylacetamid und Ethanol, Dimethylacetamid und Isopropanol, sowie Dimethylacetamid und Isopropylpalmitat enthalten. Eine Kombination von Dimethylacetamid mit Alkoholen oder Estern mit höheren Molekulargewichten wird von Stoughton weder durch Beispiele belegt noch offenbart.

Die US-PS 4 017 641, DiGiulio, befasst sich mit hautbenetzenden Zusammensetzungen, welche 2-Pyrrolidone enthalten, und welche mit geeigneten Ölen und Wachsen, die aliphatische geradkettige Fettsäuren und Alkohole mit 10—20 C-Atomen enthalten, verwendet werden können. Diese Patentschrift befasst sich jedoch nicht mit perkutaner Verabreichung von physiologisch aktiven Wirkstoffen.

Die EP-PA 0 043 738 offenbart binäre perkutane Verabreichungssysteme, welche ein Monoglycerid, ein Diol oder ein Diolether in Kombination mit einer zweiten Komponente, wie einem Alkoholester oder Amid umfasst.

Die vorliegende Erfindung umfasst Mehrkomponenten-Trägersysteme für die perkutane Verabreichung von physiologisch aktiven Wirkstoffen, welche von den bisher aus dem obengenannten Stand der Technik bekannten Systemen verschieden sind.

Es war Aufgabe der vorliegenden Erfindung, Mehrkomponenten-Trägersysteme zur Verfügung zu stellen, welche eine verbesserte perkutane Verabreichung von physiologisch aktiven Mitteln ermöglichen.

Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind die im Anspruch 1 definierten pharmazeutischen Zusammensetzungen zur perkutanen Verabreichung.

Die erfindungsgemässen Zusammensetzungen können erhalten werden, indem ein physiologisch aktiver Wirkstoff, der perkutan verabreicht werden kann, mit einer Kombination der Komponenten A und B vermischt wird. Die erfindungsgemässen Zusammensetzungen dienen als Basis für Mittel, welche äusserlich anzuwenden sind.

Die Kombinationen der Komponenten A und B werden als perkutane adsorptionsverbessernde Kombinationen (nachstehend oft abgekürzt als PAEC) bezeichnet. Diese Kombinationen verbessern, wenn sie medizinischen Zubereitungen zugesetzt werden, die Permeabilität der Wirkstoffe durch die Haut und die perkutane Absorption derselben.

Die erfindungsgemässen Zusammensetzungen ermöglichen ein schnelles transepidermales Eindringen von physiologisch aktiven Wirkstoffen bei Mensch und Tier. Bei der therapeutischen Anwendung der erfindungsgemässen Zusammensetzungen wird erreicht, dass der Blutspiegel im therapeutisch wirksamen Bereich liegt. Mit dem transepidermalen Eindringen wird erreicht, dass ein verhältnismässig konstanter therapeutischer Blutspiegel aufrecht erhalten werden kann, und dass Nebenwirkungen und verminderte therapeutische Effekte, die von grossen zeitlichen Schwankungen des Blutspiegels herrühren, vermieden werden können.

Kurze Beschreibung der Zeichnung:

Die Figur zeigt den transdermalen Eindringungsgrad eines Wirkstoffes in Zusammensetzungen mit veränderten Verhältnissen der Komponenten A und B (Vergleiche Beispiel 24).

Beispiele der Komponente A umfassen folgende Verbindungen:

(1) Gerade, verzweigte oder cyclische aliphatische Kohlenwasserstoffe mit 5—24 C-Atomen, welche gegebenenfalls mit einem oder mehreren Halogenatomen substituiert sein können.

Als Halogensubstituenten werden Brom und Chlor bevorzugt.

Es können gerade oder verzweigte Kohlenwasserstoffe mit 5—24 (vorzugsweise 6—18) C-Atome eingesetzt werden, welche gesättigt oder ungesättigt sein können, mit vorzugsweise einer oder zwei ungesättigten Bindungen. Im Falle von cyclischen Kohlenwasserstoffen werden 6- bis 10-gliedrige monocyclische oder 10- bis 12-gliedrige dicyclische Kohlenwasserstoffe bevorzugt, die gegebenenfalls mit gesättigten oder ungesättigten Alkylgruppen mit 1—4 C-Atomen, wie Methyl, Butyl oder Isopropenyl, substituiert sind.

Spezifische Beispiele umfassen n-Pentan, n-Hexan, n-Heptan, n-Octan, n-Nonan, n-Decan, n-Undecan, n-Dodecan, n-Tetradecan, n-Hexadecan, n-Octadecan, 2-Methylpentan, 2-Methylhexan, 2,3-Dimethylhexan, 2-Methylnonan, 2,6-Dimethyloctan, 2,2,4,4,6,8,8-Heptamethylnonan, Pristan, Limonen, hydriertes Limonen-Dimer, Cyclohexan, 1,3-Dimethylcyclohexan, Cyclooctan, Isobutyl-cyclohexan, Cyclododecan, Methyldecalin, Decalin, Octyl-chlorid, Decyl-chlorid, Dodecyl-chlorid, Hexadecyl-chlorid, Dodecyl-bromid oder Dichlordodecan.

(2) Alkoholester von aliphatischen Carbonsäuren mit einer gesamten Anzahl von C-Atomen von 7—18, vorzugsweise 7—17.

Als Alkoholrest kommen einwertige Alkohole mit 1—6 C-Atomen, wie Methanol, Ethanol, n-Propanol, Isopropanol, n-Butanol, Isobutanol, 2-Butanol, t-Butanol, n-Amylalkohol, Isoamylalkohol, n-Hexanol usw. vorzugsweise in Frage. Bevorzugte Carbonsäurereste sind die Reste von Fettsäuren mit 6—16 C-Atomen und besonders bevorzugt sind Reste von Fettsäuren mit 8—14 C-Atomen. Spezifische Beispiele solcher Ester umfassen Methylaurat, Ethyllaurat, Butyllaurat oder Isopropylmyristat.

(3) Mono- oder Di-ether mit 10—18 C-Atomen.

Es handelt sich insbesondere um Alkylmonoether, wie Dihexylether, Dioctylether, Methoxydodecan oder Ethoxydodecan, Ether mit alicyclischen Gruppen, wie 1,8-Cineol, Alkyldiether, wie Ethylenglykoldibutylether oder Ethylenglykoldioctylether.

(4) Ketone mit 11—15 C-Atomen.

Bevorzugt werden aliphatische Ketone wie z. B. 2-Undecanon, 3-Undecanon, 4-Undecanon, 5-Undecanon, 6-Undecanon, 2-Dodecanon, 4-Dodecanon, 5-Dodecanon, 2-Tridecanon, 3-Tridecanon, oder 7-Tridecanon, 8-Pentadecanon.

Beispiele der Komponente B umfassen die folgenden Verbindungen:

(1) Thioglycerine.

Es können sämtliche Mono-, Di- und Trithioglycerine verwendet werden, wie z. B. α -Monothioglycerin.

(2) Milchsäure und Ester davon.

Als Alkoholreste in den Estern kommen vorzugsweise aliphatische Alkohole mit 1—4 C-Atomen in Frage. Spezifische Beispiele der Milchsäureester umfassen Methylactat, Ethyllactat oder Butyllactat.

(3) Cyclische Harnstoffe.

5- oder 6-gliedrige Ringe werden bevorzugt, spezifische

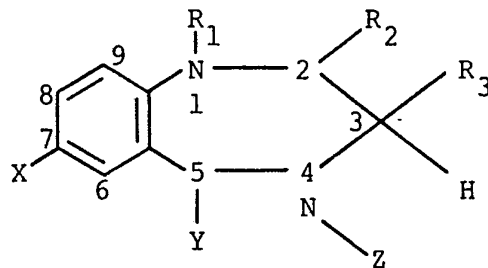
Die erfindungsgemässen pharmazeutischen Zusammensetzungen für die topische Applikation können hergestellt werden, indem die Wirkstoffe mit den vorstehend beschriebenen Grundzusammensetzungen vermischt werden. Bezüglich der Wirkstoffe besteht keine besondere Grenze; sie können eingesetzt werden solange die Wirkstoffe systemisch aktiv sind und perkutan verabreicht werden können.

Spezifische Beispiele von Wirkstoffen umfassen Benzodiazepin, z. B. Diazepam, Nitrazepam, Flunitrazepam, Lorazepam, Fluidazepam, Clonazepam, diuretische Mittel, z. B. Thiazide (z. B. Bendroflumethiazid, Polythiazid, Methyclothiazid, Trichloromethiazid, Cyclopentthiazid, Bentlyhydrochlorothiazid, Hydrochlorothiazid, Bumetanid), antihypertensive Mittel, z. B. Clonidin, antihistamische Mittel, z. B. Aminoether (z. B. Diphenhydramin, Carbinoxamin, Diphenylpyralin), Ethylendiamine, (z. B. Fenbenzamin), Monoamine, (z. B. Chlorophenylamin), nicht-steroidale antiinflammatorische Mittel, z. B. Indomethacin, Ibuprofen, Ibufenac, Alclofenac, Diclofenac, Mefenamsäure, Flurbiprofen, Flufenamsäure, Ketoprofen, Antitumormittel, z. B. 5-Fluorouracil, 1-(2-Tetrahydrofuryl)-5-fluorouracil, Cytarabin, Floxuridin. Steroid-antiinflammatorische Mittel, z. B. Cortison, Hydrocortison, Prednisolon, Predonison,

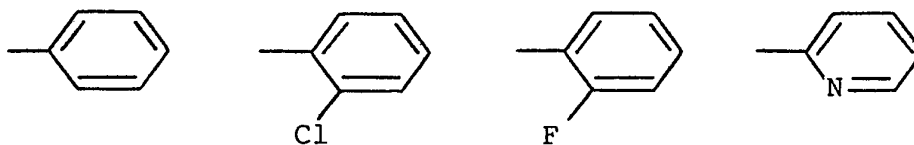
Triamcinolon, Dexamethason, Betamethason, antiepileptische Mittel, z. B. Ethosuximid, antiarrhythmische Mittel, z. B. Ajmalin, Purajmalin, Pindolol, Propanolol, Quinidin, psychotrope Mittel, z. B. Clofluperol, Trifluperidol, Haloperidol, Moperon; Scopolamine, z. B. Methyl-scopolamin, Butylscopolamin; Metoclopramid; Chlorpromazin; Atropine, z. B. Methyl-atropin-bromid, Methylanisotropin-bromid, gefässerweiternde Mittel, z. B. Isosorbid-di-nitrat, Nitroglycerin, Pentaerythrit, Tetranitrat, Propanyl nitrat, Dipyridamol; Antibiotika, z. B. Tetracycline (z. B. Tetracyclin, Oxytetracyclin, Metacyclin, Doxycyclin, Minocyclin), Chloramphenicol; Erythromycin usw.

Als Wirkstoffe für die erfindungsgemässen Zusammensetzungen kommen ebenfalls Peptide, wie LH-RH, Insulin und ähnliche in Frage. Es versteht sich von selbst, dass ebenfalls pharmazeutisch annehmbare Salze, wie Hydrochloride, Natriumchloride, Kaliumhydrogenbromide usw., eingesetzt werden können.

Da als Wirkstoffe für die vorliegende Erfindung die Benzodiazepinverbindungen von besonderem Interesse sind, werden sie nachstehend im einzelnen diskutiert. Besonders bevorzugte Benzodiazepinverbindungen sind diejenigen, welche durch das Benzodiazepingerüst der folgenden Formel



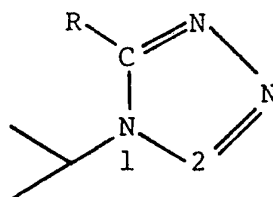
charakterisiert sind und worin X Chlor, Brom oder NO₂ bedeutet und Y



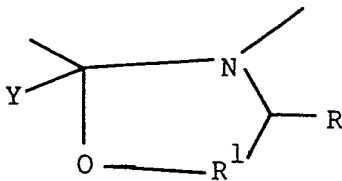
ist, mit verschiedenen Ungesättigtheitsgraden und Substitutionsgraden in den Stellungen 1, 2, 3, 4 und 5, wie nachstehend angeführt:

a) 1, 2, 4 und 5 sind ungesättigt: R₁ und R₃ sind H; R₂ bedeutet N^R_R (R ist Wasserstoff oder Methyl) und N-Z bedeutet N → O.

b) 1 und 2 sind gesättigt und 4 und 5 sind ungesättigt: R₃ ist H oder OH; -R₂ ist -H oder =O oder =N*; R₁ ist N^R_R (R ist H, CH₃ oder CH₂-), oder CH₂-CH₂-N(C₂H₅)₂ oder R₁ ist C(R)=N* (R ist H oder CH₃) und ist mit R₂ über «*» folgendermassen verbunden (Einfachbindung):



c) 1, 2, 4 und 5 sind gesättigt: R_1 ist H; $-R_2$ ist =O; R_3 ist H und die Stellungen 4 und 5 stellen folgendes zweites Ringsystem dar:



worin R und R^1 Wasserstoff und Methyl darstellen.

Spezifische Beispiele von Benzodiazepinen, welche als Bestandteile der erfindungsgemässen pharmazeutischen Zusammensetzungen perkutan verabreicht werden können, sind folgende:

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

10-Chlor-2,3,5,6,7,11b-hexahydro-2-methyl-11b-phenylbenzo(6,7)-1,4-diazepino(5,4-b)-oxazol-6-on

s) Cloxazolam;

10-Chlor-11b-(o-chlorphenyl)-2,3,5,6,7,11b-hexahydrobenzo(6,7)-1,4-diazepino(5,4-b)-oxazol-6-on

t) Haloxazolam;

10-Brom-11b-(o-fluorphenyl)-2,3,7,11b-tetrahydrooxazolo(3,2,-d)-(1,4)-benzodiazepin-6(5H)-on

Besonders bevorzugt sind die Benzodiazepine b), e), i),

10 k), l), n) und o).

Der Anteil des zugemischten Wirkstoffes ist genügend, wenn er wirksam ist für die Erzielung des gewünschten pharmazeutischen Effektes, welcher verschieden ist, je nach der Art des Wirkstoffes, des Körpergewichtes des Patienten, des Symptoms usw. Der eingesetzte Anteil kann somit passend ausgefällt werden, abhängig von diesen Bedingungen. Im allgemeinen beträgt er vorzugsweise 0,01 – 50 Gew.%, vorzugsweise 0,05 – 10 Gew.% bezüglich des gesamten Anteils von PAEC einschliesslich der Komponenten A und B.

Die Dosis des zu verabreichenden Wirkstoffes kann kontrolliert werden durch Vergrösserung oder Verkleinerung des Bereiches auf der Haut, auf welche die pharmazeutische Zusammensetzung appliziert wird. Folglich ist der Anteil des Wirkstoffes nicht notwendigerweise auf die oben angegebenen Werte begrenzt.

Wie für den Fachmann ersichtlich ist, wächst mit der Zunahme der Konzentrationen des Wirkstoffes ebenfalls der Anteil des Wirkstoffes, welcher durch den Organismus absorbiert wird. Die folgende Diskussion beruht auf den Blutspiegeln der Drogen (ng/ml Plasma), welche abhängig sind von der totalen Fläche der dermalen Applikation, wobei eine im wesentlichen lineare Zunahme des Anteils an absorbiertem Wirkstoff mit der Vergrösserung der Fläche beobachtet wurde.

Für eine konstante Applikationsfläche und einen konstanten absoluten Anteil an Adjuvant, ist der Blutspiegel des Wirkstoffes jederzeit eine Funktion der Konzentration des Wirkstoffes in der Zusammensetzung. Das heisst mit zunehmender Konzentration des Wirkstoffes in der Formulierung resultiert eine schnellere Eindringung des Wirkstoffes und ein höherer Blutspiegel.

Ein weiterer Faktor, welcher berücksichtigt werden muss ist der, dass der Anteil an absorbiertem Wirkstoff abhängig ist von der Stelle der Applikation, beispielsweise Kopfhaut, ventraler Vorderarm, hinter dem Ohr, Brust usw. Typischerweise wird eine Fläche ausgewählt, die reich an Blutgefässen ist.

Für die meisten Applikationen beträgt die Konzentration des Wirkstoffes im PAEC im allgemeinen in der Grössenordnung von 0,01 – 50%, der Anteil des verabreichten PAEC beträgt 0,1 – 100 mg/cm² und die gesamte Fläche der Applikation beträgt 0,5 – 10 cm² und ergibt therapeutische Blutspiegel des gewünschten Wirkstoffes.

Diese Bereiche sind jedoch nicht als begrenzend zu betrachten.

Im allgemeinen nähert sich der Grad der transepidermalen Absorption des Wirkstoffes dem Grad der oralen Absorption in Abhängigkeit der vorstehend diskutierten Faktoren (Natur und Anteil des PAEC, Konzentration des Wirkstoffes in der Formulierung und Grösse der Oberfläche der behandelten Haut). Somit können die Spitzenblutspiegel des Wirkstoffes langsamer oder etwa gleich schnell wie bei der oralen Verabreichung erzielt werden, wobei etwa der gleiche Wert erreicht wird. Die Blutspiegel des Wirkstoffes, die durch eine einzelne oral verabreichte Dosis erzielt werden, können auch während einer längeren Periode aufrecht erhalten werden, indem anschliessend der Wirkstoff perkutan verabreicht wird. Im letztgenannten Fall kann die ursprüngliche

orale Dosis kleiner sein als eine normale therapeutische orale Dosis, so dass Nebenwirkungen, die mit einem höher als minimalen therapeutischen Blutspiegel verbunden sind und die durch eine verminderte orale Dosis hervorgerufen werden, durch die anschließende transepidermale Verabreichung in massvollen Grenzen gehalten werden können.

Therapeutische orale Dosen von Diazepam im Menschen erzeugen Blutspiegel von ungefähr 100 ng/ml Plasma (S. A. Kaplan, M. L. Jack, K. Alexander und R. E. Weinfeld, «J. Pharm. Sci.», 62, 1789–1796 (1973)). Solche Blutspiegel sind leicht erzielbar durch perkutane Verabreichung der Wirkstoffe in Form der erfindungsgemässen pharmazeutischen Zusammensetzungen und erzeugen pharmakologische Zeichen (Betragen) von therapeutischer Wirksamkeit in zweckmässigen Tiermodellen für den Menschen, beispielsweise beim Rhesus-Affen.

Die erfindungsgemässen pharmazeutischen Zusammensetzungen können an Warmblütler verabreicht werden, insbesondere an Menschen und Haustieren, wie Kühe, Schafe, Pferde, Hunde, Katzen und dgl.

Die erfindungsgemässe pharmazeutische Zusammensetzung wird äusserlich auf die Haut aufgetragen in Form einer einfachen Mischung oder als medizinisches Präparat durch Zugabe bekannter pharmazeutisch annehmbarer dritter Komponenten in Form von Lösungen, Salben (pastenhaltige Cremes und Gele), Hautlotionen, Klebebänder, Pflaster usw.

Lösungen können beispielsweise darin bestehen, dass der Wirkstoff im PAEC zusammen mit allfälligen anderen Komponenten, wie beispielsweise Glycerin, gelöst ist und die Lösungen können in Adsorbensien, wie beispielsweise eine Gaze oder eine poröse Membrane, einverleibt werden.

Salben, Gele oder Cremes können übliche Ingredienzien enthalten (z. B. Polyethylenglykol und Hydroxypropylcellulose), und sie können auf eine Unterlage aufgetragen werden, beispielsweise auf einen Kunststoffilm.

Auf ähnliche Weise können Pflaster oder Klebebänder den Wirkstoff und PAEC in einem haftenden Material enthalten, beispielsweise in Acrylcopolymeren oder anderen synthetischen Gummimaterialien.

PAEC kann in einer solchen Zusammensetzung in verschiedenen gewünschten Anteilen enthalten sein, im allgemeinen von 10–99 Gew. %.

Bei der Entwicklung der vorliegenden Erfindung haben wir sowohl die Diffusionszellen wie auch ein Tiermodell eingesetzt. Die Diffusionszellen-Methoden stellen eine qualitative Abschätzung zur Verfügung für den Wirkstoff/PEAC-Effekt bei der perkutanen Absorption und der Tiermodelltest (Rhesus-Affe) stellt das annehmbarste pharmakokinetische Modell für den Menschen dar, wie angegeben in «J. Soc. Cosmet. Chem.», 30, 297–307, Sept./Okt. 1979 und «Toxicol. Appl. Pharmacol.», 32, 394–398, 1975.

In vitro-Hauteindringungsversuche mit der Diffusionszellentechnik

In den nachstehend beschriebenen beiden Diffusionszellenverfahren wurden Rattenhäute in der gesamten Dicke verwendet.

Die Haut wurde aus dem rasierten abdominalen Teil von männlichen Albino-Ratten mit einem Gewicht von 250/300 g ausgeschnitten und mit normaler Salzlösung gewaschen, nachdem das subkutane Fett mit einer Schere sorgfältig entfernt wurde.

In den Beispielen 1–34 und 37 wurde die begrenzte Dosierungstechnik nach «Franz, Curr. Probl. Dermatol.», Bd. 7, S. 58/68 (Karger, Basel, 1978) angewendet. Die Rattenhaut wurde horizontal in einen Diffusionszellenapparat

montiert; die ausgesetzte Fläche der Haut betrug ungefähr 0,7 cm².

Die Wirkstoff/PEAC-Lösung von bekannter Konzentration wurde in den oberen Teil der Zelle gegeben, welcher der Epithelseite der Haut ausgesetzt war und eine normale Salzlösung wurde in den unteren Teil der Zelle gegeben. Der Eindringungsgrad wurde in einem thermostatisierten Bad bei 30 °C studiert. In zweckmässigen Intervallen wurden aus dem oberen Teil der Zelle Proben entnommen, wobei anschliessend die Wirkstoffkonzentration durch analytische Standardmethoden bestimmt wurden.

In den Beispielen 35 und 36 wurden die Wirkungen der transdermalen Eindringen gemäss der Methode von «Michaels, AIChE Journal», 21, (5), 985–996 (1975) analysiert. Die Rattenhaut wurde in vertikaler Position in die Diffusionszelle zwischen den beiden Teilen der Zelle montiert; die ausgesetzte Fläche der Haut beträgt etwa 4,15 cm².

Die Wirkstoff/PEAC-Lösung mit bekannter Konzentration wurde in denjenigen Teil der Zelle gebracht, der auf der Epithelseite der ausgesetzten Haut lag und eine normale Salzlösung wurde in den anderen Teil der Zelle gegeben.

In vivo-Tests an Rhesus-Affen

Als Versuchstiere wurden männliche Rhesus-Affen mit einem Körpergewicht von 10–14 kg verwendet. 24 h vor der Drogenapplikation wurde eine zweckmässige Hautfläche auf der Brust der Affen rasiert.

Auf eine bestimmte Fläche der Brust wurden Drogenformulierungen appliziert, die PEAC enthielten, wie in den entsprechenden Beispielen angegeben. Der Affe wurde auf einem Stuhl zurückgehalten, um zu vermeiden, dass er seine Brust berührte.

Nach der Applikation wurden in zweckmässigen Intervallen Blutproben genommen. Das heparinisierte Blut wurde zentrifugiert und das Plasma wurde entfernt und bei –20 °C bis zur Analyse aufbewahrt.

Im Plasma wurde Diazepam gemäss der GLC-Methode von «Aingales, J. Chromatog.», 75, 55–78 1973, analysiert.

Die Resultate sind durch die folgenden Beispiele dargestellt.

Die nachstehenden Beispiele erläutern die erfindungsgemässen pharmazeutischen Zusammensetzungen.

Beispiele 1–23

(Basis-Formulierung)

(1) Diazepam	3 g
(2) Komponente B	72 g
(3) Komponente A	25 g

Flüssige Zusammensetzungen mit den oben beschriebenen Basisformulierungen wurden unter Verwendung der Komponenten (2) und (3) gemäss Tabelle 1 hergestellt, indem zuerst (3) mit (2) gemischt wurde, und die erhaltene Mischung dann mit (1) verdünnt wurde. Falls Komponente B bei Zimmertemperatur ein Feststoff ist oder mit Komponente A nicht homogen gemischt war, wurden 20 Gew. % Ethylenglykol-monobutylether, bezogen auf das Gewicht der Komponenten A und B, als Lösungsmittel eingesetzt (solche Fälle wurden in der Tabelle 1 mit einem Stern versehen).

Kontrollformulierung 1

(1) Diazepam	3 g
(2) Komponente B	97 g

Die 23 erhaltenen Beispiele der Kontrollformulierung 1 wurden eingesetzt, um die Q-Werte wie nachstehend beschrieben, zu berechnen.

Die Zusammensetzungen wurden erhalten unter alleiniger Verwendung von Komponente B gemäss Tabelle 1, bzw.

durch Auflösen von (1) in (2), wobei die Komponente A in diesen Beispielen nicht anwesend war.

Vergleichsbeispiele 1 und 2

- (1) Diazepam 3 g
- (2) polare Verbindung 72 g
- (3) Komponente A 25 g

Die oben beschriebenen Zusammensetzungen wurden hergestellt unter Verwendung der Komponente A und einer Verbindung (Vergleiche Tabelle 2) ausserhalb der vorliegenden Erfindung, in Übereinstimmung mit dem Verfahren gemäss den Beispielen 1–23.

Vergleichsbeispiele 3 und 4

- (1) Diazepam 3 g
- (2) Komponente B 72 g
- (3) nichtpolare Verbindung 25 g

Die oben beschriebenen Zusammensetzungen wurden erhalten unter Verwendung einer Komponente B und einer

Komponente (Vergleiche Tabelle 3) ausserhalb der vorliegenden Erfindung, in Übereinstimmung mit den Verfahren der Beispiele 1–23.

Das Ausmass des Transportes des Wirkstoffes in den Zusammensetzungen, erhalten gemäss Beispielen 1–23, Kontrollformulierung 1 und Vergleichsbeispiele 1–4 durch die Rattenhaut, wurde gemessen wie vorher beschrieben. Die Resultate sind in den Tabellen 1–3 dargestellt.

In den Tabellen 1–3 hat der Q-Wert folgende Bedeutung:

$$\frac{C}{D} = Q$$

C: Transport des Wirkstoffes durch die Haut in den Beispielen und den Vergleichsbeispielen.

D: Permeationsgrad des Wirkstoffes durch die Haut in der Kontrollformulierung 1.

Tabelle 1

Beispiel Nr.	Komponente B	Komponente A	Q-Wert
1*	Methyl-lactat	Hexan	3,4
2*	Methyl-lactat	Dodecan	4,0
3*	Methyl-lactat	Dodecyl-bromid	22,0
4	Methyl-lactat	Isopropyl-myristat	4,8
5*	Methyl-lactat	Dihexyl-ether	12,4
6	Methyl-lactat	2-Dodecanon	2,6
7*	Ethyl-lactat	Dodecan	2,9
8	Ethyl-lactat	Isopropyl-myristat	4,9
9	Butyl-lactat	Dodecan	2,2
10*	α-Thioglycerin	Isopropyl-myristat	9,0
11	N,N-Dimethyl-ethylenharnstoff	Dodecan	5,3
12	N,N'-Dimethyl-ethylenharnstoff	Isopropyl-myristat	8,5
13*	Propylenharnstoff	Isopropylmyristat	4,7
14*	1,3-Dimethylharnstoff	Isopropyl-myristat	4,2
15	1,1,3,3-Tetramethylharnstoff	Isopropyl-myristat	10,7
16*	2-Pyrrolidon	Isopropyl-myristat	9,2
17	N-Methyl-2-pyrrolidon	Isopropyl-myristat	14,2
18	N-Methyl-2-piperidon	Isopropyl-myristat	13,2
19	N-Methyl-ε-caprolactam	Isopropyl-myristat	11,5
20	N,N-Dimethyl-acetamid	Isopropyl-myristat	13,8
21	N,N-Diethyl-acetamid	Isopropyl-myristat	12,2
22	N,N-Dimethyl-propionamid	Isopropyl-myristat	12,9
23	γ-Butyrolacton	Isopropyl-myristat	4,9

Tabelle 2

Vergleichsbeispiel Nr.	Komponente B (falsche)	Komponente A	Q-Wert
1	Glycerintriacetat	Isopropyl-myristat	0,6
2	N,N-Diethyltoluamid	Isopropyl-myristat	1,4

Tabelle 3

Vergleichsbeispiel Nr.	Komponente B	Komponente A (falsche)	Q-Wert
3	N-Methyl-2-pyrrolidon	Tetraethylenglykol	0,9
4	N-Methyl-2-pyrrolidon	Ethanol	1,1

Beispiel 24

- (1) Diazepam 3%
- (2) Komponente B 0–100 g
- (3) Komponente A 100–0 g

Es wurden Zusammensetzungen hergestellt, indem 3 g Diazepam in 100 g Mischungen von Komponente B und Komponente A aufgelöst wurden, wobei das Mischungsverhältnis (Gewichtsverhältnis) von 100:0 bis 0:100 variiert wurde. Mit den entsprechenden, so erhaltenen Zusammensetzungen wurde der Hautdurchdringungsgrad von Diazepam während 8 h gemessen und die Resultate wurden in Tabelle 1 dargestellt. In Fig. 1 gibt die Y-Axe relative Werte des Durchdringungsgrades jeder der Zusammensetzungen zum Durchdringungsgrad des Wirkstoffes mit der Zusammensetzung, welche Komponente B allein enthielt, und die X-Axe gibt die Gewichtsprocente an von Komponente B zum gesamten Gewicht von Komponenten A und B. Komponente B war N,N,N',N'-Tetramethylharnstoff und die Komponente A war Isopropylmyristat.

Beispiele 25–34
(Basis-Zusammensetzung A)

(1) Wirkstoff	3 g
(2) 25 Volumen-% Isopropylmyristat in Dimethylpropionamid (basierend auf dem gesamten Volumen)	97 g

(Vergleichszusammensetzung B)

(1) Wirkstoff	3 g
(2) Dimethylpropionamid	97 g

(Vergleichszusammensetzung C)

(1) Wirkstoff	3 g
(2) Aceton	97 g

Es wurden die obengenannten Zusammensetzungen gemäss Tabelle 4 hergestellt und die Flussgeschwindigkeit des Wirkstoffes wurde gemessen. Die Resultate sind in Tabelle 4 dargestellt.

Tabelle 4

Beispiel Nr.	Wirkstoff	Zusammensetzung Fluss ($\mu\text{g}/\text{cm}^2/24\text{h}$)		
		A	B	C
25	Tetracyclin	2157	355	0
26	Chloramphenicol	272	182	8
27	Scopolamin (freie Base)	3039	1596	685
28	Haloperidol	327	357	22
29	Bendroflumethiazid	92	26	0
30	Chlorpheniraminmaleat	1091	329	348
31	Ibuprofen	1085	835	242
32	Dichlofenacnatrium	829	588	28
33	Flufenamsäure	598	311	26
34	Indomethacin	394	150	30

Anmerkung: Im Falle der Formulierung C war der obere Teil der Diffusionszelle zur Luft offen und das Aceton wurde abgedampft.

Weiter werden in den folgenden Beispielen die untenstehenden Abkürzungen gebraucht:

EtOH	– Ethanol
C ₁₂ Cl	– Dodecyl-chlorid
iPrM	– Isopropyl-myristat
DMAc	– Dimethyl-acetamid
MP	– Methyl-pyrrolidon

Wenn nicht anders angegeben, ist der Wirkstoff der folgenden Beispiele Diazepam, der Diazepamfluss wird in $\mu\text{g}/\text{cm}^2/8\text{h}$ angegeben, wobei 25 Volumen-% Komponente B bezüglich des Volumens von Komponente A und Komponente B verwendet wurden und in der Zusammensetzung 2,5 Gew.-% Diazepam verwendet wurde. Zu Vergleichszwecken sind in gewissen Fällen die Resultate der Lösungsmittel allein und der Adjuvanten allein angegeben.

Beispiel 35

Dieses Beispiel zeigt die Verwendung eines Alkylhalogenides als Komponente A in Kombination mit einem Pyrrolidon oder einem Amid als Komponente B.

Alle Resultate beziehen sich auf eine Diazepam-Flussgeschwindigkeit während 8 h durch die Haut.

Die Flusswerte für 8 h sind in Tabelle 5 angegeben.

Tabelle 5

Komponente B	Komponente A	Diazepam-Fluss ($\mu\text{g}/\text{cm}^2/8\text{h}$)
5 N-Methyl-2-pyrrolidon	–	94
N,N-Dimethyl-acetamid	–	139
–	1-Chlordodecan	40
10 N-Methyl-2-pyrrolidon	1-Chlordodecan	849
N,N-Dimethyl-acetamid	1-Chlordodecan	887

Beispiel 36

15 Dieses Beispiel zeigt die Verwendung von Pyrrolidonem als Komponente B und eines Fettsäureesters als Komponente A.

Mit Isopropyl-myristat allein war der Diazepam-Fluss 29. Mit N-Methylpyrrolidon allein war der Fluss 94. Für 20 25% iPrM in MP war der Fluss 530.

Auch hier ist der synergistische Effekt von PAEC leicht ersichtlich.

Ebenfalls für Nitrazepam, einem Benzodiazepintyp, wie auch das Diazepam ist, wurde ein Fluss von 524 mit 25% 25 iPrM in MP erhalten.

Die Tabelle 6 zeigt den relativen Diazepam-Fluss mit niederen Konzentrationen von iPrM in MP verglichen mit dem Fluss mit 25% iPrM in MP. Tabelle 6 zeigt ebenfalls einen wesentlich grösseren Fluss für ein höheres N-Alkylderivat 30 von einem 2 Pyrrolidon, dem N-Ethyl-2-pyrrolidon, im Gegensatz zu N-Methyl-2-pyrrolidon.

Tabelle 6

	Relativer Fluss
35 25% iPrM in MP	als 1
10% iPrM in MP	1,0
5% iPrM in MP	1,0
40 1% iPrM in MP	0,5
25% iPrM in N-Ethyl-2-pyrrolidon	1,5

Beispiel 37

45 Dieses Beispiel zeigt die Verwendung von Fettsäureestern als Komponente A und Amiden als Komponente B.

Für 25% iPrM in DMAc betrug der Diazepam-Fluss 749.

Die Tabelle 7 zeigt den relativen Fluss von 25% verschiedener Fettsäureestern in verschiedenen Amiden zu 25% iPrM in DMAc. Ebenfalls als Vergleich, ist in der Tabelle 7 der relative Fluss von Kombinationen angegeben, mindestens von einer, welche ausserhalb dieser Erfindung liegt, zu 25% iPrM in DMAc.

55 Diese Beispiele zeigen in vivo Plasmadiazepam-Spiegel und der Verwendung einer topischen Diazepam-Formulierung mit einer Kombination von Komponenten A und B, und welche einem erfindungsgemässen Mittel entspricht.

150 mg Diazepam wurden in 6 ml 25% C₁₂Cl in MP aufgelöst. Zu dieser Lösung wurden 1,2 g Polyvinylpyrrolidon (Aldrich Chemical Co.; Cat. 85, 647–9; approximatives Molekulargewicht 36 000) gegeben. Es wurde eine viskose Lösung erhalten.

0,5 ml der Lösung wurde in einen Polyesterbecher mit 65 4 cm² Durchmesser, 2 mm Tiefe und einem Volumen von 0,5 ml gegeben. Die Lösung im Becher wurde auf die Brust des Affen gebracht und dort mit Klebstoff befestigt. Als Vergleich wurde eine 10 mg Diazepam-Tablette (Valium; Ro-

Tabelle 7

Formulierungen	Relativer Fluss
25% Methyl-caprylat in DMAc	1,0
25% Methyl-laurat in DMAc	1,4
25% Isopropyl-myristat in DMAc	als 1,0
25% Ethyl-palmitat in DMAc	0,50
25% (Isopropyl-palmitat) in DMAc	0,35
25% (Ethyl-stearat) in DMAc	0,15
25% Isopropyl-myristat in Diethylformamid	1,1
25% Isopropyl-myristat in DMAc	als 1,0
25% Isopropyl-myristat in Diethylacetamid	0,90
25% Isopropyl-myristat in Dimethylpropionamid	0,95
25% Isopropyl-myristat in (Dimethylformamid)	0,60
25% Isopropyl-myristat in (Methylacetamid)	0,10

Anmerkung: Verbindungen in Klammern sind ausserhalb dieser Erfindung.

che) oral dem gleichen Affen gegeben. Die Resultate sind in Tabelle 8 dargestellt.

Tabelle 8

Formulierung	Diazepam-Plasmaspiegel (ng/ml Plasma) h			
	1	3	5	7
Topische Formulierung	34	42	37	30
Orale Verabreichung	50	—	34	—

Beispiel 39

Dieses Beispiel zeigt in vivo Plasma-Diazepam-Spiegel, erzielt mit einer topischen Gelformulierung.

150 mg Diazepam wurden in 6 ml 25% iPrM in N,N'-Dimethylethylenharnstoff aufgelöst. Zu dieser Lösung wurden 120 mg «Klucel» (vernetzte Hydroxypropylcellulose Typ HF, Hercules Inc.) gegeben und das ganze wurde sorgfältig gerührt, bis ein einheitliches Gel erhalten wurde.

1,0 ml des Gels wurde auf 49 cm² der Brustfläche des Affen gegeben; während der Dauer des Experimentes wurde die applizierte Fläche zur Luft offengelassen. Das Resultat ist in Tabelle 9 angegeben.

Tabelle 9

Formulierung	Diazepam-Plasmaspiegel (ng/ml Plasma) h				
	1	2	3	5	7
Gel	215	181	147	132	128

Figur 1

