



⑫ A **Terinzagelegging** ⑪ **8401422**

Nederland

⑲ NL

---

- ⑤4 **Geneesmiddeldrager, deze drager bevattende farmaceutische preparaten, werkwijze voor het bereiden van een en ander alsmede methode voor percutane therapeutische behandeling met voornoemde farmaceutische preparaten.**
- ⑤1 Int.Cl.<sup>3</sup>: A61K 47/00, A61K 9/06.
- ⑦1 Aanvrager: Nitto Electric Industrial Co., Ltd. te Ibaraki, Japan.
- ⑦4 Gem.: Ir. L.W. Kooy c.s.  
Octroobureau Vriesendorp & Gaade  
Dr. Kuiperstraat 6  
2514 BB 's-Gravenhage.

- 
- ②1 Aanvraag Nr. 8401422.
- ②2 Ingediend 4 mei 1984.
- ③2 Voorrang vanaf 20 mei 1983.
- ③3 Land van voorrang: Ver. St. v. Am. (US).
- ③1 Nummer van de voorrangsaanvraag: 496732 .
- ⑥2 --

- 
- ④3 Ter inzage gelegd 17 december 1984.

De aan dit blad gehechte stukken zijn een afdruk van de oorspronkelijk ingediende beschrijving met conclusie(s) en eventuele tekening(en).

---

Geneesmiddeldrager, deze drager bevattende farmaceutische preparaten, werkwijze voor het bereiden van een en ander alsmede methode voor percutane therapeutische behandeling met voornoemde farmaceutische preparaten.

Systemisch werkzame therapeutica, waaronder hier worden verstaan fysiologisch werkzame middelen in het bijzonder geneesmiddelen, worden gewoonlijk oraal of door injectie toegediend. De laatste tijd is echter getracht deze toedienings-  
5 route voor systemische therapeutica te vervangen door een percutane (topisch of lokaal). Dit heeft het voordeel dat het therapeuticum niet voortijdig in de maag wordt ontleed en dat de inwendige organen zoals de lever en maag niet worden aangestast zoals het geval is met bijvoorbeeld indomethacine bij  
10 orale toediening. Bovendien kan de gewenste bloedspiegel aan het therapeuticum gemakkelijker worden bereikt en gehandhaafd zodat de duur van de therapeutische behandeling gemakkelijker kan worden geregeld en bijwerkingen tengevolge van overdoses kunnen worden vermeden.

15 Maar omdat de huid en slijmvliezen normaal ondoordringbaar zijn voor de meeste therapeutica, kan niet worden volstaan met topische toediening zonder meer. Daarom moet de percutane absorptie van het therapeuticum worden bevorderd met behulp van een adjuvans.

20 Een van de meest bekende adjuvantia om de penetratie van therapeutica in huidweefsel te verhogen, is dimethylsulfoxyde. Volgens het Amerikaans octrooischrift 3.551.554 is dimethylsulfoxyde een geschikt penetratie adjuvans voor psychofarmaca zoals benzodiazepinen.

25 In het Brits octrooischrift 1.504.302 zijn als penetratieadjuvantia voor sedativa voor dieren koolwaterstoffen zoals

8401422

alkanen en aromaten, gehalogeneerde alifatische koolwaterstoffen bijvoorbeeld tetrachloorkoolstof, ketonen, esters, ethers, alcoholen, amiden bijvoorbeeld dimethylformamide, en sulfonen aangegeven.

5           In de Japanse octrooiaanvraag 52-148.614 is voorgesteld om als penetratie adjuvans voor geneesmiddelen sulfonen gevormd bij de raffinage van petroleum te gebruiken.

10           In het Amerikaans octrooischrift 4.202.888 zijn percutaan absorbeerbare farmaceutische preparaten beschreven die een glycoside met cardiale werking in een drager bestaande uit een absorptie verhogende hoeveelheid van tenminste een partieel glyceride van een vetzuur met gemiddelde ketenlengte bevatten.

15           Volgens het Amerikaans octrooischrift 3.472.931 wordt percutane absorptie van therapeutica verhoogd door lage alkylamiden bevattende mengsels hetgeen is geïllustreerd met binaire mengsels van dimethylacetamide en ethanol, dimethylacetamide en isopropanol, en dimethylacetamide en isopropylpalmitaat. Combinaties van dimethylacetamide met hoog moleculaire alcoholen of hoog moleculaire esters zijn niet  
20           beschreven.

          Uit het Amerikaans octrooischrift 4.017.641 zijn preparaten die de huid bevochtigen, bekend. Deze bevatten 2-pyrrolidonen en combinaties daarvan met oliën en wassen waaronder alifatische vetzuren met rechte keten en alcoholen  
25           met ongeveer 10 - 20 koolstofatomen. Van percutane toediening van therapeutica is echter geen sprake.

          In de Europese octrooiaanvraag 0043738 tenslotte zijn binaire percutane preparaten beschreven die een combinatie bevatten van een monoglyceride, diol of diolether met een  
30           alcohol, ester, amide of dergelijke verbinding.

          Gevonden is dat mengsels van bepaalde verbindingen de percutane absorptie van therapeutica verhogen. Deze mengsels worden in het vervolg geneesmiddeldragers of dragers genoemd.

          De geneesmiddeldragers volgens de uitvinding bestaan  
35           uit tenminste één adjuvans (component A) en tenminste één

8401422

oplosmiddel (component B), waarbij het adjuvans is gekozen uit al dan niet gehalogeneerde alifatische koolwaterstoffen, alcohol-  
esters van alifatische carbonzuren, mono- of di-ethers, ketonen  
en mengsels daarvan, en het oplosmiddel uit thioglycerolen,  
5 melkzuur of esters daarvan, cyclische ureumverbindingen,  
verbindingen met de formule 1 op het formuleblad waarin  $R_1$ ,  $R_2$ ,  
 $R_3$  en  $R_4$  de later aangegeven betekenis hebben, verbindingen van  
het pyrrolidontype, amiden, lactonen of mengsels daarvan.

De uitvinding heeft verder betrekking op percutane  
10 farmaceutische preparaten die een therapeuticum in de drager  
volgens de uitvinding bevatten.

Bij voorkeur bestaat de drager volgens de uitvinding  
uit een alkylhalogenide, vetzourester, koolwaterstof of  
mengsel daarvan als component A (adjuvans) en een verbinding  
15 van het pyrrolidontype, amide of mengsel daarvan als  
component B (oplosmiddel).

De dragers volgens de uitvinding waarborgen een snelle  
transepidermale afgifte van een systemisch werkzaam therapeuti-  
cum bij mens en dier. De bereikbare transepidermale afgifte  
20 van het therapeuticum en opname daarvan in het bloed ligt  
binnen het normale therapeutische behandelingstraject voor het  
betreffende geneesmiddel. De concentratie geneesmiddel in het  
bloed blijft betrekkelijk constant. Bijwerkingen treden niet op  
evenmin als vermindering van therapeutische werkingen tengevolge  
25 van schommelingen in de bloedspiegel.

De transdermale penetratiesnelheid van een therapeuticum  
in preparaten met verschillende verhoudingen component A en  
component B (zie onderstaand voorbeeld XXIV) is grafisch weer-  
gegeven in de figuur.

30 Voorbeelden van component A omvatten de volgende ver-  
bindingen:

1) Rechte, vertakte of cyclische alifatische koolwater-  
stoffen met 5 - 24 koolstofatomen die eventueel door een of  
meer halogeenaatomen gesubstitueerd kunnen zijn. Voorkeurs-  
35 halogeensubstituenten zijn chloor en broom.

8401422

De rechte en vertakte koolwaterstoffen met 5 - 24 en bij voorkeur 6 - 18 koolstofatomen kunnen verzadigd zijn of onverzadigd in welk geval zij bij voorkeur 1 of 2 onverzadigde bindingen bevatten. Van de cyclische koolwaterstoffen hebben 6 - 10 ledige mono- of 10 - 12 ledige di-cyclische koolwaterstoffen de voorkeur en deze kunnen gesubstitueerd zijn door al dan niet verzadigde alkylgroepen met 1 - 4 koolstofatomen zoals methyl, butyl en isopropenyl.

Als voorbeelden kunnen in het bijzonder worden genoemd n-pentaaan, n-hexaaan, n-heptaaan, n-octaaan, n-nonaan, n-decaan, n-undecaaan, n-dodecaan, n-tetradecaaan, n-hexadecaaan, n-octadecaaan, 2-methylpentaan, 2-methylhexaaan, 2,3-dimethylhexaaan, 2-methylnonaan, 2,6-dimethyloctaaan, 2,2,4,4,6,8,8-heptamethylnonaan, pristaan, limoneen, gehydrogeneerd limoneendimeer, cyclohexaaan, 1,3-dimethylcyclohexaaan, cyclo-octaaan, isobutylcyclohexaaan, cyclododecaan, methyldecaline, decaline, octylchloride, decylchloride, dodecylchloride, hexadecylchloride, dodecylbromide en dichloordodecaan.

2) Alcholesters van alifatische carbonzuren met in totaal 7 - 18 en bij voorkeur 7 - 17 koolstofatomen.

De alchoolrest is bij voorkeur afgeleid van eenwaardige alcoholen met 1 - 6 koolstofatomen zoals methanol, ethanol, n-propanol, isopropanol, n-butanol, isobutanol, sec.butanol, tert.butanol, n-amylalcohol, iso-amylalcohol of n-hexanol. De carbonzuurrest is bij voorkeur afgeleid van vetzuren met 6 - 16 en meer bij voorkeur 8 - 14 koolstofatomen. Als voorbeelden van dergelijke esters kunnen in het bijzonder worden genoemd methyllauraat, ethyllauraat, butyllauraat en isopropylmyristaat.

3) Mono- of di-ethers met 10 - 18 koolstofatomen, in het bijzonder alkylmonoethers bijvoorbeeld dihexylether, dioctylether, methoxydodecaan en ethoxydodecaan, alicyclische ethers bijvoorbeeld 1,8-cineool, en alkyl-diethers bijvoorbeeld ethyleenglycoldibutylether en ethyleenglycoldioctylether.

4) Ketonen met 10 - 18 koolstofatomen, bij voorkeur

8401422

alifatische ketonen waarvan als voorbeelden kunnen worden genoemd 2-undecanon, 3-undecanon, 4-undecanon, 5-undecanon, 6-undecanon, 2-dodecanon, 4-dodecanon, 5-dodecanon, 2-tridecanon, 3-tridecanon, 7-tridecanon en 8-pentadecanon.

5 Voorbeelden van component B omvatten de volgende verbindingen:

1) Thioglycerolen zoals mono-, di- en tri-thioglycerolen bijvoorbeeld  $\alpha$ -monothioglycerol.

2) Melkzuur en melkzuuresters.

10 De alcoholrest in de melkzuuresters is bij voorkeur afgeleid van eenwaardige alifatische alcoholen met 1-4 koolstofatomen. Voorbeelden van de onder 2) aangegeven verbindingen omvatten melkzuur, methyllactaat, ethyllactaat en butyllactaat.

15 3) Cyclische ureumverbindingen met bij voorkeur 5 of 6 ringatomen, bijvoorbeeld N,N'-dimethyleen/<sup>ureum</sup> N,N'-diethylethyleenureum en de overeenkomstige propyleenureumverbindingen.

20 4) Verbindingen met de formule 1 waarin  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$  en  $R_4$  elk een waterstofatoom, alkylgroep met 1 - 4 koolstofatomen (bijvoorbeeld methyl, ethyl, n-propyl, isopropyl of n-butyl) of een acylgroep met 1 of 2 koolstofatomen voorstellen. Voorbeelden daarvan omvatten ureum, N-methylureum, N-ethylureum, N-butylureum, 1,1-dimethylureum, 1,3-dimethylureum, 1,1,3,3-tetramethylureum en N-acetyl-N'-methylureum.

25 5) Verbindingen met de formule 2 waarin  $R_5$  een waterstofatoom of alkylgroep met 1 - 4 koolstofatomen (bijvoorbeeld methyl, ethyl, n-propyl en isopropyl) voorstelt en n 3, 4 of 5 is. Voorbeelden daarvan zijn 2-pyrrolidon, N-methylpyrrolidon, N-methylpiperidon, caprolactam en N-methylcaprolactam.

30 6) Verbindingen met de formule 3 waarin  $R_6$  een waterstofatoom of alkylgroep met 1 - 3 koolstofatomen (methyl, ethyl en n-propyl) voorstelt en  $R_7$  en  $R_8$  elk een alkylgroep met 1 - 3 koolstofatomen voorstellen, waarbij het totaal aantal koolstofatomen in de groepen  $R_6$ ,  $R_7$  en  $R_8$  tenminste 3 bedraagt.

35 Als voorbeelden kunnen worden genoemd N,N-diethyl-

8401422

formamide, N,N-dimethylacetamide, N,N-diethylacetamide, N,N-dimethylpropionamide en N,N-diethylpropionamide.

7) Lactonen met 4 - 6 koolstofatomen, bijvoorbeeld  $\gamma$ -butyrolacton en  $\delta$ -valerolacton.

5           Gebleken is dat de componenten A en B elkaar versterken in hun werking (synergistisch effect). Aangenomen wordt dat het oplosmiddel het therapeuticum transporteert en dat het adjuvans het stratum corneum opent. De termen "adjuvans" en "oplosmiddel" dienen niet letterlijk te worden opgevat maar  
10 meer als een onderscheid tussen de twee componenten.

Zoals reeds vermeld wordt het adjuvans bij voorkeur gekozen uit alkylhalogeniden, vetzuuresters, koolwaterstoffen en mengsels daarvan.

15           De alkylhalogeniden bevatten bij voorkeur 8 - 16 koolstofatomen en als halogeenatoom bij voorkeur chloor maar fluor is ook geschikt. Alkylbromiden en alkyljodiden komen ook in aanmerking maar kunnen instabiel zijn. De alkylrest kan recht, vertakt, alifatisch, cycloalifatisch of onverzadigd zijn, en is geschikt afgeleid van alkanen en alkenen.

20           De koolwaterstoffen bevatten bij voorkeur 10 - 18 koolstofatomen en kunnen eveneens recht, vertakt, alifatisch, cycloalifatisch of onverzadigd zijn. Geschikt zijn alkanen en alkenen.

25           De vetzuuresters bevatten bij voorkeur 10 - 17 koolstofatomen in de carbonzurrest en alcoholrest samen. Deze resten kunnen recht, vertakt, verzadigd, ethenisch onverzadigd of aromatisch zijn.

Het oplosmiddel wordt zoals reeds vermeld bij voorkeur gekozen uit verbindingen van het pyrrolidontype en amidan.

30           De pyrrolidonen zijn bij voorkeur alkylpyrrolidonen met de formule 4 waarin  $R_1$  een alkylgroep met tot 4 koolstofatomen voorstelt en n 3, 4 of 5 is.

35           De amidan hebben bij voorkeur de formule 5 waarin  $R_2$  een waterstofatoom of alkylgroep met 1 - 3 koolstofatomen voorstelt en  $R_3$  en  $R_4$  elk een alifatische groep met 1 - 3 kool-

8401422

stofatomen voorstellen.

De drager volgens de uitvinding kan worden bereid door de component A homogeen op te lossen in de component B. De hoeveelheid waarin de component A wordt toegepast, bedraagt in  
 5 het algemeen 0,1 - 80 en bij voorkeur 0,5 - 50 gew.% berekend op beide componenten samen. Farmaceutisch aanvaardbare toevoegingen zoals water kunnen in de drager worden opgenomen.

Farmaceutische preparaten volgens de uitvinding voor topische toepassing kunnen worden bereid door een therapeuticum  
 10 met de drager te mengen. De aard van het therapeuticum is aan geen enkele beperking onderhevig mits het systemisch werkzaam is en percutaan toepasbaar.

Voorbeelden van therapeutica omvatten benzodiazepinen (bijvoorbeeld Diazepam, Nitrazepam, Flunitrazepam, Lorazepam,  
 15 Fludiazepam, Clonazepam), diurectica zoals thiaziden (bijvoorbeeld Bendroflumethiazide, Polythiazide, Methyclothiazide, Trichloromethiazide, Cyclopentiazide, Benztylhydrochlorothiazide, Hydrochlorothiazide, Bumetanide), antihypertensiva (bijvoorbeeld Clonidine), antihistaminica zoals aminoethers  
 20 (bijvoorbeeld Difenhydramine, Carbinoxamine, Difenylpyraline), ethyleendiaminen (bijvoorbeeld Fenbenzamine) of monoaminen (bijvoorbeeld chloorfenylaminen), niet-steroïdale anti-inflammatoire middelen (bijvoorbeeld Indomethacine, Ibuprofen, Ibufenac, Alclofenac, Diclofenac, Mefenaminezuur, Flurbiprofen,  
 25 Flufenaminezuur, Ketoprofen), anti-tumormiddelen (bijvoorbeeld 5-fluoruracil, 1-(2-tetrahydrofuryl)-5-fluoruracil, Cytarabine, Floxuridine), steroïdale anti-inflammatoire middelen (bijvoorbeeld Cortison, Hydrocortison, Prednisolon, Predonison, Triamcinolon, Dexamethason, Betamethason), anti-epileptica  
 30 (bijvoorbeeld Ethosuximide), anti-arrythmische middelen (bijvoorbeeld Ajmalin, Purajmalin, Pindolol, Propranolol, Chinidine), psychotrope middelen (bijvoorbeeld Clofluperol, Trifluperidol, Haloperidol, Moperon), scopolaminen (bijvoorbeeld Methylscopolamine, Butylscopolamine), Metoclopramide,  
 35 Chloorpromazine, atropinen (bijvoorbeeld methylatropinebromide,

8401422



methylanisotropinebromide), vaatverwijdende middelen (bijvoorbeeld isosorbidedinitraat, nitroglycerine, pentaerythritol-tetranitraat, propanylnitraat, dipyridamool), en antibiotica zoals tetracyclinen (bijvoorbeeld Tetracycline, Oxytetracycline, 5 Metacycline, Doxycycline, Minocycline), chloramphenicolen en erythromycinen). En verder percutaan toedienbare peptiden zoals LH-RH en insuline.

De therapeutica kunnen als zodanig of als farmaceutisch  
aanvaardbare zouten zoals het hydrochloride, natriumchloride,  
10 kaliumchloride, hydrobromide etc. worden toegepast.

De uitvinding is in het bijzonder van toepassing op  
benzodiazepinen en zeer in het bijzonder op benzodiazepinen  
met de formule 6 waarin X een chloor- of broomatoom of  
nitrogroep voorstelt en Y een groep met de formule 6a, 6b, 6c  
15 of 6d, met verschillende mogelijkheden voor onverzadiging en  
substitutie op de plaatsen 1, 2, 3, 4 en 5:

a) de plaatsen 1, 2 en 4, 5 zijn onverzadigd:  $R_1$  en  $R_3$  zijn  
H;  $R_2$  is  $-N \begin{matrix} R \\ \diagup \\ R \end{matrix}$  (R is H of  $CH_3$ ) en N-Z is  $N \rightarrow 0$ .

b) de plaatsen 1, 2 zijn verzadigd en de plaatsen 4,5  
20 onverzadigd:  $R_3$  is H of OH;  $-R_2$  is  $-H$ ,  $=0$  of  $=N^*$ ;  $R_1$  is  $-N \begin{matrix} R \\ \diagup \\ R \end{matrix}$   
(R is H,  $CH_3$ ,  $CH_2-$ ) of  $CH_2-CH_2-N(C_2H_5)_2$ , of  $R_1$  is  $C(R)=N^*$   
(R is H of  $CH_3$ ) en vormt met  $R_2$  via "\*" (een enkelvoudige binding)  
een groep met de formule 7;

c) de plaatsen 1, 2 en 4,5 zijn verzadigd:  $R_1$  is H;  $-R_2$   
25 is  $=0$ ;  $R_3$  is H en de plaatsen 4 en 5 vormen een tweede ring-  
systeem met de formule 8 waarin R en  $R_1$ , elk H of  $CH_3$  zijn.

Voorbeelden van benzodiazepinen die samen met het  
penetratieadjuvans volgens de uitvinding percutaan kunnen  
worden toegediend, zijn in het bijzonder:

- 30 a) Chloordiazepoxyde; 7-chloor-2-methylamino-5-fenyl-3H-1,  
4-benzodiazepine-4-oxyde  
b) Diazepam; 7-chloor-1,3-dihydro-1-methyl-5-fenyl-2H-1,  
4-benzodiazepine-2-on  
c) Oxazepam; 7-chloor-1,3-dihydro-3-hydroxy-5-fenyl-  
2H-1,4-benzodiazepine-2-on

8401422

- 5
- d) Temazepam; 7-chloor-1,3-dihydro-3-hydroxy-1-methyl-5-2H-1,4-benzodiazepine-2-on
- e) Lorazepam; 7-chloor-5-(o-chloorfenyl)-1,3-dihydro-3-hydroxy-2H-1,4-benzodiazepine-2-on
- f) Prazepam; 7-chloor-1-cyclopropylmethyl-1,3-dihydro-5-fenyl-2H-1,4-benzodiazepine-2-on
- g) Fludiazepam; 7-chloor-1,3-dihydro-5-(2-fluorfenyl)-1-methyl-2H-1,4-benzodiazepine-2-on
- h) Flurazepam; 7-chloor-1-(2-(dimethylamino)ethyl)-5-(o-fluorfenyl)-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazepine-2-on
- 10
- i) Medazepam; 7-chloor-2,3-dihydro-1-methyl-5-fenyl-1H-5,4-benzodiazepine
- j) Bromazepam; 7-broom-5-(2-pyridyl)-3H-1,4-benzodiazepine-2(1H)-on
- k) Nitrazepam; 1,3-dihydro-7-nitro-5-fenyl-2H-1,4-benzodiazepine-2-on
- 15
- l) Nimetazepam; 1-methyl-7-nitro-5-fenyl-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazepine-2-on
- m) Clonazepam; 5-(o-chloorfenyl)-7-nitro-1H-1,4-benzodiazepine-2(3H)-on
- n) Flunitrazepam; 5-(o-fluorfenyl)-1,3-dihydro-1-methyl-7-nitro-2H-1,4-benzodiazepine-2-on
- 20
- o) Estazolam; 8-chloor-1,6-fenyl-4H-s-triazolo(4,3-)(1,4)-benzodiazepine
- p) Triazolam; 8-chloor-6-(o-chloorfenyl)-1-methyl-4H-s-triazolo(4,3-)(1,4)-benzodiazepine
- q) Alprazolam; 8-chloor-1-methyl-6-fenyl-4H-s-triazolo(4,3-)(1,4)-benzodiazepine
- 25
- r) Oxazolam; 10-chloor-2,3,5,6,7,11b-hexahydro-2-methyl-11b-fenylbenzo(6,7)-1,4-diazepino(5,4-b)oxazool-6-on
- s) Cloxazolam; 10-chloor-11b-(o-chloorfenyl)-2,3,5,6,7,11b-hexahydrobenzo(6,7)-1,4-diazepino(5,4-b)oxazool-6-on
- 30
- t) Haloxazolam; 10-broom-11b-(o-fluorfenyl)-2,3,7,11b-tetrahydro-oxazool(3,2,-d)(1,4)benzodiazepine-6(5H)-on

Bijzondere voorkeur hebben de benzodiazepinen b), e), i), k), l), n) en o).

35 De concentratie therapeutikum in de drager bedraagt in het algemeen 0,01 - 50 en bij voorkeur 0,05 - 10 gew.% berekend

8401422

op de beide dragercomponenten A en B.

De dosering van het therapeuticum is afhankelijk van onder meer de aard daarvan, het beoogde therapeutisch effect, en het lichaamsgewicht en de toestand van de patiënt, 5  
maar in het bijzonder van het oppervlak van de plaats waarop het preparaat wordt aangebracht. De mate waarin het therapeuticum wordt geabsorbeerd is nagenoeg lineair evenredig met het oppervlak van de plaats van aanbrengen. Voor de meeste toepassingen wordt bij een concentratie therapeuticum 10  
in de drager van 0,01 - 50 gew.% de drager aangebracht in een hoeveelheid van 0,1 - 100 mg/cm<sup>2</sup> bij een totaal oppervlak van ongeveer 0,5 - 10 cm<sup>2</sup> om de gewenste bloedspiegel aan het therapeuticum te bereiken. Deze grenzen zijn echter niet 15  
limitatief evenmin als die voor de concentratie therapeuticum in de drager. Verder is de dosering zeer afhankelijk van de plaats van aanbrengen zoals de hoofdhuid, ventrale voorarm, achter het oor, de borst etc.. Meestal zijn het bloedrijke weefsels waarop het preparaat wordt aangebracht.

Voor een bepaald oppervlak van aanbrengen en een bepaalde hoeveelheid drager geldt dat de penetratie van het 20  
therapeuticum sneller is naarmate de concentratie in de drager groter is. De transepidermale absorptiesnelheid benadert in het algemeen die van de orale absorptie (afhankelijk van de aard en hoeveelheid drager, concentratie 25  
therapeuticum in de drager en de plaats en het oppervlak van aanbrengen). Daarmee kan de maximale bloedspiegel aan therapeuticum in ongeveer dezelfde tijd worden bereikt als bij orale toediening. Orale en percutane toediening kunnen 30  
worden gecombineerd om bij orale toediening van een enkele dosis door daarop volgende percutane toediening een langdurige bloedspiegel aan therapeuticum in stand te houden. Daardoor kan de beginosis bij orale toediening lager zijn dan normaal zodat ongewenste bijwerkingen tengevolge van hogere 35  
dan voor het bereiken van de therapeutische bloedspiegel vereiste minimale doses, vermeden worden.

8401422

Diazepam oraal toegediend aan de mens resulteert in een  
bloedspiegel van ongeveer 100 mg/ml plasma (zie S.A.Kaplan,  
M.L.Jack, K.Alexander en R.E.Weinfield: J.Pharm. Sci., 62,  
1789-1796 (1973)). Een dergelijke bloedspiegel kan gemakke-  
5 lijk worden bereikt door percutane toediening van een preparaat  
volgens de uitvinding. Het therapeutisch effect is aantoonbaar  
bij modeldierproeven voor de mens zoals aan de rhesusaap.

De farmaceutische preparaten volgens de uitvinding  
zijn geschikt voor het behandelen van mens en dier zoals  
10 koeien, schapen, paarden, honden en katten. Zij kunnen in de  
voor topische toepassing gebruikelijke vorm verkeren zoals  
zalven, pasta's, crème's, gellen en lotions of geïmpregneerde  
materialen.

Zalven, gellen en crème's kunnen gebruikelijke toe-  
15 voegingen bevatten zoals polyethyleenglycol en hydroxypropyl-  
cellulose, en als zodanig worden aangebracht of uitgesmeerd  
op een drager bijvoorbeeld een kunststoffilm.

Geïmpregneerde materialen zoals gaasjes en poreuze  
membranen kunnen worden verkregen door het absorberend  
20 materiaal te impregneren met een oplossing van het  
therapeuticum in de drager waaraan hulpstoffen zoals glycerol  
toegevoegd kunnen zijn.

Bij pleisters is een oplossing van het therapeuticum  
in de drager aangebracht in een hechtlaag van bijvoorbeeld  
25 acrylcopolymeren.

De hoeveelheid drager in dergelijke preparaatvormen  
bedraagt in het algemeen 10 - 99 gew.%.

In de onderstaande voorbeelden is het effect van de  
drager volgens de uitvinding op de penetratie van therapeutica  
30 in de huid geïllustreerd aan de hand van twee onderzoeksmetho-  
den, te weten de diffusiecelmethode en de Rhesusaaptest. De  
diffusiecelmethode is een kwalitatieve bepaling van de  
adjuvanswerking van de drager op de percutane absorptie van  
een systemisch werkzaam therapeuticum, en de Rhesusaaptest  
35 geeft een aanvaardbaar farmacokinetisch model voor de mens zoals

8401422

beschreven in J.Soc.Cosmet. Chem., 30, 297-307 van Sept./Oct. 1979 en Toxicol. Appl.Pharmacol., 32, 394-398, 1975.

De onderzoeksmethoden werden als volgt uitgevoerd:

In vitro huidpenetratie volgens de diffusiecelmethode

5 Bij mannelijke albinoratten met een gewicht van 250-300g werd uit de geschoren abdominale huid een stukje uitgesneden, met schaar-tjes zorgvuldig van onderhuidsvet ontdaan, en gewassen met een normale zoutoplossing.

10 In de voorbeelden I - XXXIV en XXXVII is de finale doseringstechniek volgens Franz, Curr. Probl. Dermatol., vol.7, blz. 58-68 (Karger, Basel, 1978) gevolgd. Daarbij werd de ratte-huid horizontaal in een diffusiecelapparaat gespannen. Het vrije huidoppervlak bedroeg ongeveer  $0,7 \text{ cm}^2$ .

15 In het bovenste compartiment van de cel werd een oplossing van therapeuticum in de drager van bekende concentratie gebracht die daarin met de epitheliale kant van de huid in aanraking verkeerde, en in het onderste celcompartiment een normale zoutoplossing.

20 De penetratiesnelheid werd bepaald in een bad dat met een thermostaat op  $30^\circ\text{C}$  werd gehouden. Op gezette tijden werd uit het onderste celcompartiment een monster getrokken dat volgens standaardanalytische methoden op de concentratie therapeuticum werd onderzocht.

25 In de voorbeelden XXXV en XXXVI werd de transdermale penetratie onderzocht volgens de methode van Michaels, AlChE Journal, 21 (5), 985-996, 1975. Daarbij werd de ratte-huid in de diffusiecel vertikaal tussen de bovenste en onderste compartimenten gespannen. Het aan de oplossing van therapeuticum in de drager blootgestelde huidoppervlak bedroeg hier 30 ongeveer  $4,15 \text{ cm}^2$ . De oplossing van therapeuticum in de drager van bekende concentratie in het bovenste compartiment verkeerde weer met de epitheliale kant van de huid in aanraking. Het onderste celcompartiment bevatte weer een normale zoutoplossing.

8401422

In vivo Rhesusaaptest

De borst van mannelijke Rhesusapen met elk een gewicht van 10-14 kg werd geschoren en 24 uren later werd op een borstoppervlak van de in elk voorbeeld aangegeven grootte een oplossing van therapeuticum in de drager aangebracht. Om te voorkomen dat de aap zijn borst zou aanraken, was hij in een stoel vastgebonden.

Op gezette tijden werden bloedmonsters afgenomen. Het gehepariniseerde bloed werd gecentrifugeerd en het plasma werd verwijderd en bij -20°C bewaard totdat het werd onderzocht op therapeuticum, hier Diazepam volgens de gasvloeistofchromatografische methode van Aingales, J.Chromatog., 75, 55-78, 1973.

De resultaten zijn in de hierna volgende voorbeelden vermeld.

Voorbeeld I - XXIII

Samenstelling van de oplossing:

Diazepam	3 g
Component B	72 g
Component A	25 g

De componenten B en A zijn in de onderstaande tabel A nader aangegeven. De oplossingen werden bereid door Diazepam in een mengsel van beide componenten op te lossen. Wanneer component B bij omgevingstemperatuur vast was of zich niet homogeen liet mengen met component A, werd 20 gew.% ethyleenglycolmonobutylether berekend op beide componenten toegevoegd om het oplossen te bevorderen. Dit is in de onderstaande tabel A met een \* aangegeven.

Samenstelling van een vergelijkingsoplossing

Diazepam	3 g
Component B	97 g

De vergelijkingsoplossing diende om de waarde van Q te berekenen zoals hieronder beschreven. Hij werd bereid door Diazepam op te lossen in component B onder achterwegelating van component A.

8401422

Vergelijkingsvoorbeelden 1 en 2

Samenstelling:

	Diazepam	3 g
	Polaire verbinding	72 g
5	Component A	25 g

Deze oplossingen werden bereid door Diazepam op te lossen in een mengsel van component A en een verbinding niet volgens de uitvinding en die in de onderstaande tabel B is aangegeven.

10 Vergelijkingsvoorbeelden 3 en 4

Samenstelling:

	Diazepam	3 g
	Niet-polaire verbinding	25 g
	Component B	72 g

15 Deze oplossingen werden bereid door Diazepam op te lossen in een mengsel van component B en een niet-polaire verbinding niet volgens de uitvinding en die in de onderstaande tabel C is aangegeven.

20 De snelheid waarmee het Diazepam vanuit de respectievelijke oplossingen door de rattehdid werd getransporteerd, werd bepaald zoals boven beschreven en de resultaten zijn in de onderstaande tabellen A, B en C vermeld. Daarin is  $Q = \frac{C}{D}$  waarin C de transportsnelheid van Diazepam vanuit de oplossingen uit voorbeeld I - XXIII en vergelijkingsvoorbeelden  
25 door de rattehdid is, en D de transportsnelheid van Diazepam vanuit de vergelijkingsoplossing door de rattehdid.

Tabel A

	<u>Voorbeeld</u>	<u>Component B</u>	<u>Component A</u>	<u>Q</u>
	I*	methyllactaat	hexaan	3,4
30	II*	methyllactaat	dodecaan	4,0
	III*	methyllactaat	dodecylbromide	22,0
	IV	methyllactaat	isopropylmyristaat	4,8
	V*	methyllactaat	dihexylether	12,4
	VI	methyllactaat	2-dodecanon	2,6
35	VII*	ethyllactaat	dodecaan	2,9

8401422

vervolg Tabel A

	<u>Voorbeeld</u>	<u>Component B</u>	<u>Component A</u>	<u>Q</u>
	VIII	ethylactaat	isopropylmyristaat	4,9
	IX	butyllactaat	dodecaan	2,2
5	X*	$\alpha$ -thioglycerol	isopropylmyristaat	9,0
	XI	N,N-dimethyl- ethyleenureum	dodecaan	5,3
	XII	N,N'-dimethyl- ethyleenureum	isopropylmyristaat	8,5
	XIII*	propyleenureum	isopropylmyristaat	4,7
10	XIV	1,3-dimethylureum	isopropylmyristaat	4,2
	XV	1,1,3,3-tetramethyl- ureum	isopropylmyristaat	10,7
	XVI*	2-pyrrolidon	isopropylmyristaat	9,2
	XVII	N-methyl-2- pyrrolidon	isopropylmyristaat	14,2
15	XVIII	N-methyl-2- piperidon	isopropylmyristaat	13,2
	XIX	N-methyl- $\epsilon$ -caprolactam	isopropylmyristaat	11,5
	XX	N,N-dimethyl- acetamide	isopropylmyristaat	13,8
20	XXI	N,N-diethyl- acetamide	isopropylmyristaat	12,2
	XXII	N,N-dimethyl- propionamide	isopropylmyristaat	12,9
	XXIII	$\gamma$ -butyrolacton	isopropylmyristaat	4,9

Tabel B

	<u>Vergelijkings- voorbeelden</u>	<u>Component B (polaire verbinding)</u>	<u>Component A</u>	<u>Q</u>
	1	glyceroltriacetaat	isopropylmyristaat	0,6
30	2	N,N-diethyltoluamide	isopropylmyristaat	1,4

Tabel C

	<u>Vergelijkings- voorbeelden</u>	<u>Component B</u>	<u>Component A (niet-polaire ver- binding)</u>	<u>Q</u>
35	3	N-methyl-2- pyrrolidon	tetraethyleenglycol	0,9
	4	N-methyl-2- pyrrolidon	ethanol	1,1

8401422



Voorbeeld XXIV

Samenstelling

	Diazepam	3 %
	Component B	0 - 100 g
5	Component A	100 - 0 g

Oplossingen werden bereid door 3g Diazepam op te lossen in 100g mengsels van component B en component A met verschillende gewichtsverhoudingen variërend van 100 : 0 tot 0 : 100. Aan elk van de oplossingen werd de permeatiesnelheid van Diazepam door rattehd gedurende 8 uren bepaald en de resultaten zijn grafisch weergegeven in de figuur. Daarin is op de y-as de waarde van de permeatiesnelheid voor elke oplossing ten opzichte van een overeenkomstige oplossing maar zonder component A aangegeven en op de x-as het gewichtspercentage component B berekend op beide componenten A en B. Component B was N,N,N',N'-tetramethylureum en component A isopropylmyristaat.

Voorbeeld XXV - XXXIV

Samenstelling van de oplossing

	therapeuticum	3 g
20	25 vol.% isopropylmyristaat in dimethylpropionamide (berekend op het totale volume)	97 g

Vergelijkingsoplossing B

	therapeuticum	3 g
	dimethylpropionamide	97 g

25 Vergelijkingsoplossing C

	therapeuticum	3 g
	aceton	97 g

Het therapeuticum in elke oplossing is in de onderstaande tabel D aangegeven. Aan elke oplossing werd de fluxsnelheid therapeuticum bepaald. De resultaten waren als volgt:

8401422

Tabel D

	Voorbeeld	Therapeuticum	Samenstelling		
			A	B	C
			Flux ( $\mu\text{g}/\text{cm}^2/24$ uren)		
5	XXV	Tetracycline	2157	355	0
	XXVI	Chlooramfenicol	272	182	8
	XXVII	Scopolamine (vrije base)	3039	1596	685
	XXVIII	Haloperidol	327	357	22
10	XXIX	Bendroflumethiazide	92	26	0
	XXX	Chloorfeniraminemaleaat	1091	329	348
	XXXI	Ibuprofen	1085	835	242
	XXXII	Dichlofenacnatrium	829	588	28
	XXXIII	Flufenaminezuur	598	311	26
15	XXXIV	Indomethacine	394	150	30

N.B. Bij de bepaling van de fluxsnelheid aan de vergelijkingsoplossing C stond het bovenste compartiment van de diffusiecel open aan de lucht en verdampte de aceton.

In de hiernavolgende voorbeelden bevatten de oplossingen steeds 25 vol.% component B berekend op beide componenten A en B en 2,5 gew.% Diazepam tenzij anders aangegeven. De dimensie voor de flux is steeds  $\mu\text{g}/\text{cm}^2/8$  uren en is soms voor alleen component A of alleen component B aangegeven om de synergistische werking tussen beide componenten aan te tonen.

25 Voorbeeld XXXV

Aan oplossingen van Diazepam in mengsels van een alkylhalogenide als component A en een pyrrolidon of amide als component B werd de fluxsnelheid voor Diazepam gedurende 8 uren door rattehdid bepaald. De resultaten zijn in de onderstaande tabel E vermeld.

8401422

Tabel E

Component B	Component A	Diazepam flux ( $\mu\text{g}/\text{cm}^2/8$ uren)
N-methyl-2-pyrrolidon	-	94
N,N-dimethylacetamide	-	139
5           -	1-chloordodecaan	40
N-methyl-2-pyrrolidon	1-chloordodecaan	849
N,N-dimethylacetamide	1-chloordodecaan	887

Uit de resultaten blijkt de synergistische werking tussen de componenten A en B.

10           Voorbeeld XXXVI

Aan een oplossing van Diazepam in een mengsel van N-methylpyrrolidon als component B en isopropylmyristaat als component A alsook aan oplossingen van Diazepam in beide componenten afzonderlijk werd de fluxsnelheid voor Diazepam  
15           bepaald.

Voor een oplossing van Diazepam in alleen isopropylmyristaat bedroeg de fluxsnelheid 29, voor een oplossing van Diazepam in alleen N-methylpyrrolidon 94, en voor een oplossing van Diazepam in een 25 vol.% isopropylmyristaat bevattend  
20           mengsel 530. Hieruit blijkt weer de synergistische werking tussen beide componenten.

De fluxsnelheid werd ook bepaald aan een oplossing van Nitrazepam in een 25 vol.% isopropylmyristaat bevattend mengsel van isopropylmyristaat en N-methylpyrrolidon en daar-  
25           voor werd een waarde gevonden van 524.

Verder werd de fluxsnelheid voor Diazepam bepaald aan mengsels van isopropylmyristaat en N-methylpyrrolidon met concentraties isopropylmyristaat beneden 25 vol.% alsook aan een oplossing in een mengsel van isopropylmyristaat en een  
30           hoger alkylpyrrolidon dan N-methyl-2-pyrrolidon, te weten N-ethyl-2-pyrrolidon. De resultaten daarvan zijn in onderstaande tabel F vermeld. Daarin staat iPrM voor isopropylmyristaat en MP voor N-methyl-2-pyrrolidon.

8401422

Tabel F

	<u>Relatieve flux</u>
25% iPrM in MP	op 1,0 gesteld
10% iPrM in MP	1,0
5% iPrM in MP	1,0
5 1% iPrM in MP	0,5
25% iPrM in N-ethyl-2-pyrrolidon	1,5

Voorbeeld XXXVII

De fluxsnelheid voor Diazepam in mengsels van een vetzuurester als component A en een amide als component B werd bepaald. Voor een mengsel van 25 vol.% isopropylmyristaat in dimethylaceetamide werd een waarde voor de Diazepamflux van 749 gevonden.

Verder werd de fluxsnelheid voor Diazepam in mengsels van andere vetzuuresters en dimethylaceetamide ten opzichte van die in voornoemd mengsel bepaald. En ter vergelijking ook nog aan dragercombinaties die niet volgens de uitvinding zijn. De resultaten zijn allen vermeld in de onderstaande tabel G. Daarin staat DMAc voor dimethylaceetamide. De component in een combinatie die niet volgens de uitvinding is, is met \* aangegeven.

Tabel G

	<u>Samenstelling</u>	<u>Relatieve flux</u>
	25% methylcaprylaat in DMAc	op 1,0 gesteld
	25% methyllauraat in DMAc	1,4
25	25% isopropylmyristaat in DMAc	op 1,0 gesteld
	25% ethylpalmitaat in DMAc	0,50
	25% isopropylpalmitaat* in DMAc	0,35
	25% ethylstearaat* in DMAc	0,15
30	25% isopropylmyristaat in diethylformamide	1,1
	25% isopropylmyristaat in DMAc	op 1,0 gesteld
	25% isopropylmyristaat in diethylaceetamide	0,90
	25% isopropylmyristaat in dimethylpropionamide	0,95

8401422

vervolg tabel G

	<u>Samenstelling</u>	<u>Relatieve flux</u>
	25% isopropylmyristaat in dimethylformamide*	0,60
5	25% isopropylmyristaat in methylaceetamide*	0,10

Voorbeeld XXXVIII

In vivo Rhesusaaptest

10 150 mg Diazepam werd opgelost in 6 ml van een mengsel van N-methyl-2-pyrrolidon (component B) en 25 vol.% 1-chloordecaan (component A). Aan de oplossing werd 1,2g polyvinylpyrrolidon met een moleculair gewicht van ongeveer 36000 (afkomstig van Aldrich Chemical Co, Cat. 85, 647-9) toegevoegd om de viscositeit te verhogen.

15 Van de oplossing werd 0,5 ml in een 0,5 ml polyesterbakje met een dwarsdoorsnedeoppervlak van 4 cm<sup>2</sup> en een diepte van 2 mm gebracht. Het bakje werd met een kleefmiddel op de borst van de aap bevestigd.

20 Ter vergelijking kreeg dezelfde aap ook een 10 mg Diazepam tablet (Valium van Roche) oraal toegediend. De plasmaspiegel aan Diazepam werd na 1, 3, 5 en 7 uren bepaald. De resultaten zijn in de onderstaande tabel H vermeld.

Tabel H

<u>Preparaatvorm</u>	<u>Diazepam plasmaspiegel (ng/ml) na</u>			
	<u>1</u>	<u>3</u>	<u>5</u>	<u>7 uren</u>
25 Topisch preparaat	34	42	37	30
Oraal preparaat	50	-	34	-

Voorbeeld XXXIX

In vivo Rhesusaaptest

30 150 mg Diazepam werd opgelost in 6 ml van een mengsel van N,N'-dimethylethyleenureum (component B) en 25 vol.% isopropylmyristaat (component A). Aan de oplossing werd 120 mg Klucel (dwars verknoopt hydroxypropylcellulose type HF van Hercules Inc.) en het mengsel werd geroerd tot een gelijkmatige gel.

35 Van de gel werd 1,0 ml aangebracht op 49 cm<sup>2</sup> borst-

8401422

oppervlak van de aap en niet afgedekt. Na 1, 2, 3, 5 en 7 uren werd de plasmaspiegel aan Diazepam bepaald. De resultaten zijn in de onderstaande tabel I vermeld.

Tabel I

5	Diazepam plasmaspiegel (ng/ml) na				
	<u>1</u>	<u>2</u>	<u>3</u>	<u>5</u>	<u>7uren</u>
Gel	215	181	147	132	128

8401422

C o n c l u s i e s

1. Drager voor percutane toepassing van een genees-  
middel met systemische werking, met het kenmerk, dat de  
drager tenminste een

5 component A bestaande uit een rechte, vertakte of  
cyclische alifatische koolwaterstof met 5 - 24 koolstofatomen  
en die eventueel is gesubstitueerd door een of meer halogeen-  
atomen, een alifatische carbonzuurester met in totaal 7 - 18  
koolstofatomen, een mono- of di-ether met 10 - 18 koolstof-  
atomen, een keton met 11 - 15 koolstofatomen of mengsels  
10 daarvan, en een

component B bestaande uit een thioglycerol, melkzuur  
of een melkzuurester, een cyclische ureumverbinding, een lacton, een  
verbinding met de formule 1 op het formuleblad waarin  $R_1$ ,  $R_2$ ,  
 $R_3$  en  $R_4$  elk een waterstofatoom, alkylgroep met 1 - 4 kool-  
15 stofatomen of acylgroep met 1 of 2 koolstofatomen voorstellen,  
een verbinding met de formule 2 waarin  $R_5$  een waterstofatoom  
of alkylgroep met 1 - 4 koolstofatomen voorstelt en n 3, 4 of  
5 is, een verbinding met de formule 3 waarin  $R_6$  een water-  
stofatoom of alkylgroep met 1 - 3 koolstofatomen en  $R_7$  en  $R_8$   
20 elk een alkylgroep met 1 - 3 koolstofatomen voorstellen waarbij  
het totaal aantal koolstofatomen in de groepen  $R_6$ ,  $R_7$  en  $R_8$   
tenminste 3 bedraagt, of mengsels daarvan bevat

2. Drager volgens conclusie 1, met het kenmerk, dat  
component A bestaat uit een alkylhalogenide met 8 - 18  
25 koolstofatomen, een alifatische koolwaterstof met 10 - 18  
koolstofatomen, een vetzuurester met in totaal 10 - 17 kool-  
stofatomen of mengsels daarvan, en component B uit een  
pyrrolidon met de formule 4 waarin  $R_1$  een alkylgroep met 1 - 4  
koolstofatomen voorstelt en n 3, 4 of 5 is, een amide met de  
30 formule 5 waarin  $R_2$  een waterstofatoom of alkylgroep met  
1 - 3 koolstofatomen en  $R_3$  en  $R_4$  elk een alkylgroep met 1 - 3  
koolstofatomen voorstellen waarbij het totaal aantal koolstof-  
atomen in  $R_2$ ,  $R_3$ , en  $R_4$  tenminste 3 bedraagt, of mengsels  
daarvan.

8401422

3. Farmaceutisch preparaat voor percutane toepassing dat een systemisch werkzaam therapeuticum bevat, met het kenmerk, dat het preparaat een drager volgens conclusie 1 of 2 bevat.

5           4. Werkwijze voor het bereiden van een drager volgens conclusies 1 en 2, met het kenmerk dat, de drager wordt bereid op een voor het bereiden van mengsels gebruikelijke wijze.

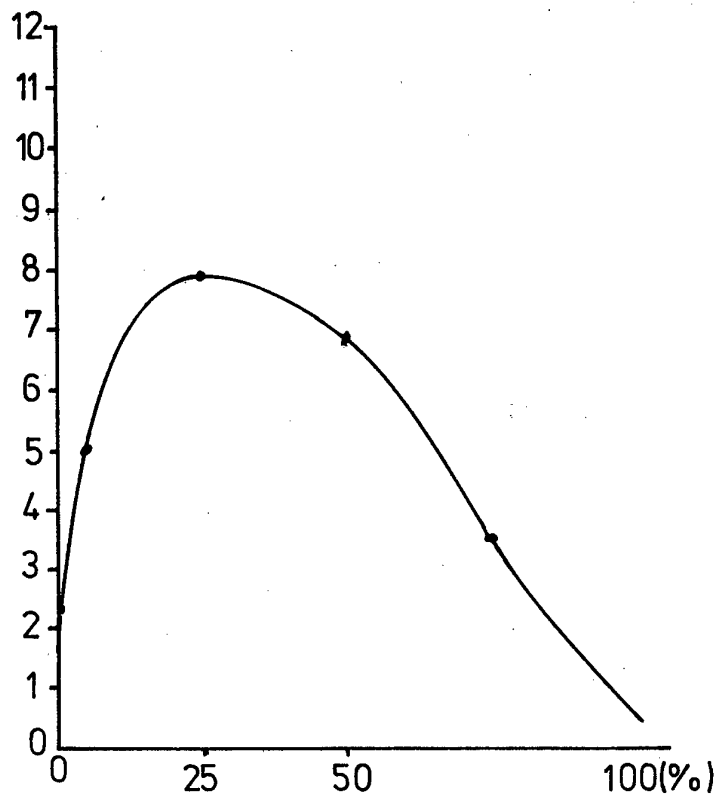
10           5. Werkwijze voor het bereiden van een farmaceutisch preparaat volgens conclusie 3, met het kenmerk dat, een systemisch werkzaam therapeuticum wordt opgenomen in een drager volgens conclusie 1 of 2 c.q. bereid met de werkwijze volgens conclusie 4.

15           6. Methode voor percutane toediening van een systemisch werkzaam therapeuticum, met het kenmerk, dat het therapeuticum op de huid wordt aangebracht in een drager volgens conclusie 1 of 2 c.q. bereid met de werkwijze volgens conclusie 4, of als een farmaceutisch preparaat volgens conclusie 3 c.q. bereid met de werkwijze volgens conclusie 5.

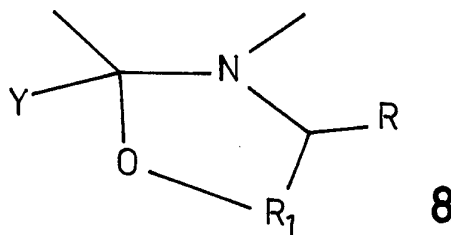
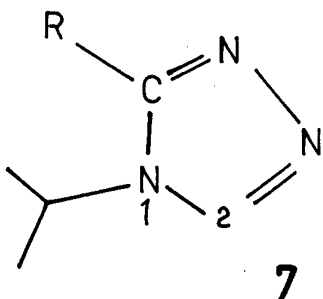
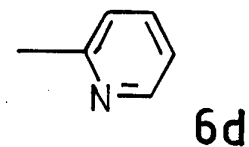
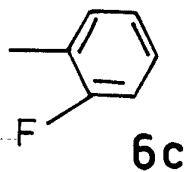
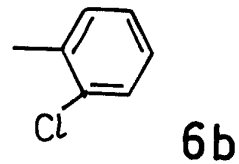
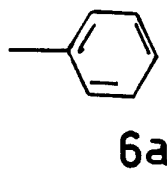
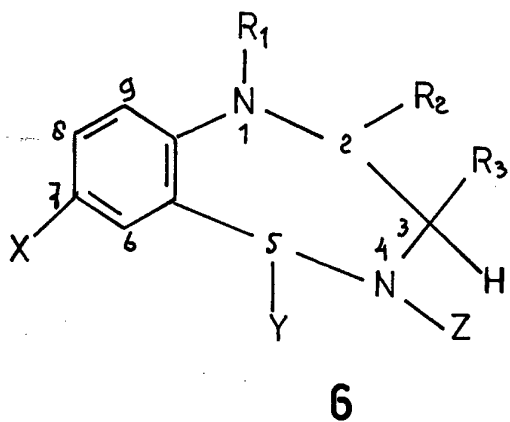
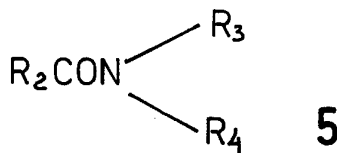
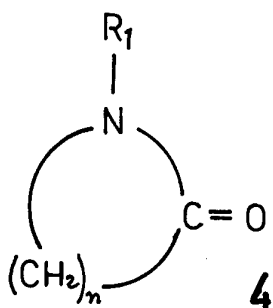
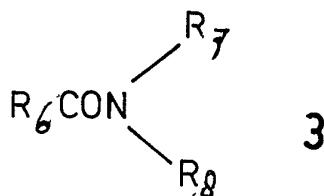
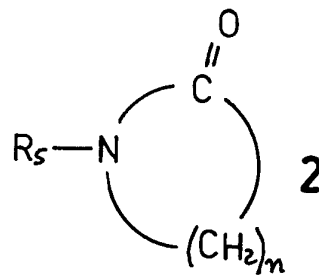
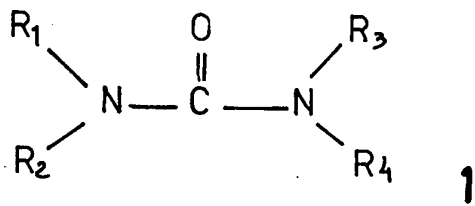
20           7. Draggers, farmaceutische preparaten, werkwijzen voor het bereiden van een en ander alsmede methoden voor percutane toepassing van een systemisch werkzaam therapeuticum zoals beschreven in de beschrijving en voorbeelden.

8401422





8401422



8401422