



(12) Ausschließungspatent

Erteilt gemäß § 17 Absatz 1 Patentgesetz

(19) **DD** (11) **266 506 A5**4(51) **A 61 L 15/03**  
**A 61 K 31/54****AMT FÜR ERFINDUNGS- UND PATENTWESEN**

In der vom Anmelder eingereichten Fassung veröffentlicht

(21)	AP A 61 L / 311 129 0	(22)	23.12.87	(44)	04.04.89
(31)	61-306392	(32)	24.12.86	(33)	JP

(71) siehe (73)  
 (72) Maeda, Minoru; Nakamura, Takashi, JP  
 (73) PFIZER INC. New York, N. Y. 10017, US  
 (74) Internationales Patentbüro Berlin, Wallstraße 23/24, Berlin, 1020, DD

**(54) Verfahren zur Herstellung einer pharmazeutischen Band-Zusammensetzung**

(55) pharmazeutische Zusammensetzung, piroxicamhaltig, Bandform, topisch, entzündungshemmend, analgetisch, gute Aufbringbarkeit, gute Hautpermeabilität

(57) Die Erfindung betrifft eine pharmazeutische Zusammensetzung in Band-Form. Topische entzündungshemmende/analgetische pharmazeutische Zusammensetzungen zur Verwendung in Bandform, die Piroxicam als wesentlichen aktiven Bestandteil darin enthalten, werden bereitgestellt. Diese Zusammensetzungen umfassen den aktiven Bestandteil in einer wässrigen Dispersion mit oder ohne ein organisches Lösungsmittel in einem alkalischen Mittel in Verbindung mit einer wässrigen Klebstoffgrundlage, wobei die Zusammensetzungen einen pH-Wert von etwa 4,0 bis etwa 9,0 haben. Diese neuen Formulierungen sind durch eine ausgezeichnete Aufbringbarkeit auf die Haut, gute Hautpermeabilität und gute Stabilität gekennzeichnet. Eine bevorzugte Ausführungsform beinhaltet eine Acrylsäureester-harzemulsion als wässrige Klebstoffgrundlage, ein A kanolamin oder Ammoniumhydroxid als alkalisches Mittel und Benzylalkohol, Propylenglykol oder Crotamiton als löslichmachendes Mittel.

PATENTANSPRÜCHE

1.- Ein Verfahren zur Herstellung einer topischen entzündungshemmenden/analgetischen pharmazeutischen Zusammensetzung zur Verwendung in Bandform in einer wässrigen Dispersion mit oder ohne ein organisches Lösungsmittel, gekennzeichnet durch die Sture des Einmischens von Piroxicam in eine wässrige Klebstoffgrundlage, die ein alkalisches Mittel und gegebenenfalls ein organisches löslichmachendes Mittel enthält, wobei das alkalische Mittel ein niederes Alkanolamin oder Ammoniumhydroxid ist und das löslichmachende Mittel ein pharmazeutisch annehmbares polares protisches oder aprotisches organisches Lösungsmittel ist, worauf die erhaltene wässrige organische Mischung einer ständigen Bewegung zur Bildung einer homogenen pharmazeutischen, zur Verwendung in Bandform geeigneten Zusammensetzung unterworfen wird, wobei die Mengen der Bestandteile so bemessen sind, daß sie in der so gebildeten topischen pharmazeutischen Zusammensetzung von etwa 0,1 bis etwa 2,0 Gew.-% Piroxicam, von etwa 0,5 bis etwa 10 Gew.-Teile alkalisches Mittel pro Gew.-Teil Piroxicam, von etwa 0 bis etwa 20 Gew.-Teile löslichmachendes Mittel pro Gew.-Teil Piroxicam und eine wässrige Klebstoffgrundlage in ausreichender Menge auf insgesamt 100 % ergeben, wobei die Zusammensetzung einen pH im Bereich von etwa 4,0 bis etwa 9,0 aufweist.

2.- Ein Verfahren nach Anspruch 1, gekennzeichnet dadurch, daß das niedere Alkanolamin ein Monoalkanolamin mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, ein Dialkanolamin mit 2 bis 8 Kohlenstoffatomen oder ein Trialkanolamin mit 3 bis 12 Kohlenstoffatomen ist.

3.- Ein Verfahren nach Anspruch 2, gekennzeichnet dadurch, daß das Dialkanolamin Diisopropanolamin ist und das Trialkanolamin Triethanolamin ist.

4.- Ein Verfahren nach Anspruch 1, gekennzeichnet dadurch, daß das polare protische organische Lösungsmittel Benzylalkohol oder ein niederes Alkylenglykol mit 2 bis 6 Kohlenstoffatomen ist.

5.- Ein Verfahren nach Anspruch 4, gekennzeichnet dadurch, daß das niedere Alkylenglykol Propylenglykol ist.

- 6.- Ein Verfahren nach Anspruch 1, gekennzeichnet dadurch, daß das aprotische organische Lösungsmittel Crotamiton ist.
- 7.- Ein Verfahren nach Anspruch 1, gekennzeichnet dadurch, daß die wässrige Klebstoffgrundlage ein Acrylharz in Form einer Emulsion ist.
- 8.- Ein Verfahren nach Anspruch 7, gekennzeichnet dadurch, daß das Acrylharz ein Polymer oder Copolymer eines Acrylsäureesters ist.
- 9.- Ein Verfahren nach Anspruch 8, gekennzeichnet dadurch, daß das Acrylsäureester-copolymer ein Copolymer aus Methylacrylat und 2-Ethylhexylacrylat ist.
- 10.- Ein Verfahren nach Anspruch 8, gekennzeichnet dadurch, daß das Acrylsäureester-copolymer ein Copolymer aus Methylacrylat und Itaconsäure ist.

## PHARMAZEUTISCHE BAND-ZUSAMMENSETZUNGEN

### ANWENDUNGSGEBIET DER ERFINDUNG

Diese Erfindung bezieht sich auf neue und zweckmäßige entzündungshemmende/analgetische pharmazeutische Zusammensetzungen zur Verwendung in Band-Form, die Piroxicam als wesentlichen aktiven Bestandteil darin enthalten. Sie betrifft insbesondere neue topische entzündungshemmende/analgetische pharmazeutische Zusammensetzungen zur äußerlichen Anwendung in Band-Form, die Piroxicam in einer wässrigen Dispersion mit oder ohne ein organisches Lösungsmittel in einem alkalischen Mittel in Verbindung mit einer wässrigen Klebstoffgrundlage umfassen.

### HINTERGRUND DER ERFINDUNG

Piroxicam, d.h. 4-Hydroxy-2-methyl-N-(2-pyridinyl)-2H-1,2-benzothiazin-3-carboxamid-1,1-dioxid, ist ein bekanntes nicht-steroidales entzündungshemmendes Mittel, das von J.G.Lombardino in US PS 3 591 584 beschrieben und beansprucht ist. Es besitzt ausgezeichnete entzündungshemmende und analgetische Eigenschaften. Nicht-steroidale entzündungshemmende Mittel zeigen jedoch alle im allgemeinen verschiedene Nebenwirkungen einschließlich gastrointestinaler Störungen. Wenn daher die Entzündungssymptome nachlassen, ist es oft wünschenswert, Piroxicam topisch aufzubringen. Außerdem ist die topische Verabreichung auch der zweckmäßigste Weg, Piroxicam bei solchen Patienten anzuwenden, die an lokalisierten Läsionen leiden.

Eine Salbe oder Creme ist gewöhnlich die bequemste Form zur topischen Verabreichung. Im Fall piroxicamhaltiger Produkte ist die aufzubringende Menge jedoch oft unsicher, und die Gesamtformulierung ist klebrig und mühsam aufzubringen. Weiterhin haftet das klebrige Produkt nach seiner Aufbringung oft an der Kleidung, was zu einem Verlust an aktivem Bestandteil führt.

#### ZIEL DER ERFINDUNG

Daher ist es ein Ziel der vorliegenden Erfindung, eine neue und zweckmäßigere Zusammensetzung zur topischen Verabreichung von Piroxicam bereitzustellen. Ein weiteres Ziel der Erfindung ist es, die Absorbierbarkeit von Piroxicam durch die Haut zu erhöhen.

In diesem Zusammenhang sollte beachtet werden, daß es bei einem üblichen (heißen) Breiumschlag, der Piroxicam mit einer wässrigen Klebstoffgrundlage von 20 bis 80 % Wassergehalt beinhaltet, keine starke Piroxicamfreisetzung aus dem Dispergierungsmittel gibt, so daß es ziemlich schwierig ist, die Blutkonzentrationsspiegel des aktiven Bestandteils zu erreichen, die zur Erzielung des gewünschten pharmakologischen Effektes notwendig sind. Weiterhin ist Piroxicam nur mäßig in Wasser und den meisten üblichen organischen Lösungsmitteln löslich. Obgleich einige organische Lösungsmittel bekannt sind, in welchen Piroxicam stark löslich ist, können diese im Hinblick auf ihre Flüchtigkeit nicht für die vorliegenden Zwecke der Aufbringung auf die Haut verwendet werden. Außerdem ist die Verwendung von Suspensionen oder Mikropulvern (bzw. -pudern) zur topischen Piroxicamverabreichung auf die Haut ziemlich begrenzt, da alle diese Formulierungen den Nachteil haben, keine ausreichende Absorption des Piroxicamarzneimittels durch die Haut zuzulassen, um den gewünschten pharmakologischen Effekt zu erzielen.

In der US PS 4 678 666 von S.Nozawa et al wird ein piroxicamhaltiges Produkt in Gelsalbenform beschrieben und beansprucht, das einige der oben genannten Nachteile überwinden soll.

Erfindungsgemäß sind nun die obigen Ziele erreicht und die oben genannten Nachteile weitgehend überwunden worden, und zwar durch die Entwicklung einer neuen entzündungshemmenden/analgetischen pharmazeutischen Zusammensetzung zur äußerlichen Verwendung in Bandform, die Piroxicam als wesentlichen aktiven Bestandteil darin enthält. Auf diese Weise wird das Arzneimittel schnell durch die Haut absorbiert, und der pharmazeutische Effekt des Piroxicam-medikamentes wird über eine lange Zeitdauer aufrechtgehalten.

Zum ersten Mal wird nun insbesondere eine topische entzündungshemmende/analgetische pharmazeutische Zusammensetzung zur Verwendung in Bandform bereitgestellt, die in einer wässrigen Dispersion mit oder ohne ein organisches Lösungsmittel eine therapeutisch wirksame entzündungshemmende Menge an Piroxicam, ein alkalisches Mittel, vorzugsweise in Verbindung mit einem organischen löslichmachenden Mittel, und eine wässrige Klebstoffgrundlage in ausreichender Menge auf insgesamt 100 % umfaßt, wobei die Zusammensetzung einen pH-Bereich von etwa 4,0 bis etwa 9,0 hat. Diese neuen Formulierungen sind bei Verwendung in Bandform durch eine ausgezeichnete Aufbringbarkeit auf die Haut, gute Hautpermeabilität und gute Stabilität gekennzeichnet.

Von der vorliegenden Erfindung mitumfaßt wird das Bandprodukt, erhalten durch Auftragen der oben beschriebenen topischen entzündungshemmenden/analgetischen pharmazeutischen Zusammensetzung als Grundsicht auf einen Kunststoffträger oder einen nicht gewebten Stoffträger. Dies erreicht man, indem man entweder die Zusammensetzung (Grundsicht) auf eine Abziehunderlage aufbringt, trocknet und dann über einen Filmträger aus Polyvinylchlorid (PVC) zieht, oder indem man zuerst die Grundsicht auf den PVC-Filmträger aufbringt, trocknen läßt und dann eine frische Abziehunderlage über den so behandelten Träger zieht.

Gemäß einer detaillierteren Betrachtungsweise der vorliegenden Erfindung muß die wässrige Klebstoffgrundlage in trockenem Zustand gute Klebstoffeigenschaften haben. Geeignete Klebstoffgrundlagen für diese Zwecke umfassen (1) Acrylharze, die Polymere oder Co-

polymere von Acrylsäureestern sind, z.B. Copolymere aus Methylacrylat entweder mit 2-Ethylhexylacrylat oder mit Itaconsäure; (2) elastische Grundlagen, wie natürlicher Kautschuk oder Copolymere aus Styrol und Butadien, und synthetische Kautschuke, wie Siliciumkautschuk; (3) Harze, wie Petroleumharz, Kolophonium, hydrierte Terpentinharze und Estergummis; und (4) Aufweichmittel höherer Ester, wie Polybuten, flüssiges Paraffin und Isopropylmyristat. Bevorzugte wässrige Klebstoffgrundlagen umfassen Acrylharze in Form einer Emulsion, insbesondere, wenn dieses Acrylharz ein Copolymer aus einem Acrylsäureester, wie oben beschrieben, ist. In der Praxis macht die wässrige Klebstoffgrundlage immer den Hauptanteil der topischen entzündungshemmenden/analgetischen pharmazeutischen Zusammensetzung der vorliegenden Erfindung aus und ist in ausreichender Menge auf insgesamt 100 Gew.-% der Zusammensetzung nach Zugabe aller anderen Bestandteile anwesend.

Bezüglich der Piroxicamkomponente der erfindungsgemäßen topischen entzündungshemmenden/analgetischen pharmazeutischen Zusammensetzung ist es nur notwendig, daß Piroxicam in einer solchen Konzentration anwesend ist, die eine wirksame entzündungshemmende Menge darstellt, ansonsten gibt es keine Beschränkungen bezüglich der Piroxicammenge in der Zusammensetzung. Die bevorzugte Konzentration liegt gewöhnlich im Bereich von etwa 0,1 bis etwa 2,0 Gew.-% der gesamten Zusammensetzung. Mergen unterhalb der unteren Grenze ergeben gewöhnlich einen weniger als zufriedenstellenden entzündungshemmenden Effekt, während die Verwendung von Konzentrationen über der oberen Grenze aus wirtschaftlichen Gründen nicht empfohlen wird.

Die Absorption von Piroxicam durch die Haut kann erheblich verstärkt werden, indem man das in den erfindungsgemäßen neuen Zusammensetzungen anwesende Piroxicam mit einem alkalischen Mittel, das in der wässrigen Klebstoffgrundlage enthalten ist, mischt. Geeignete alkalische Mittel für diese Zwecke umfassen Ammoniakwasser, d.h. Ammoniumhydroxid, organische Amine, wie die niederen Alkanolamine, basische Aminosäuren, z.B. L-Arginin und L-Lysin, sowie Alkalimetallhydroxide, wie Natriumhydroxid und Kalium-

hydroxid, usw. Die bevorzugten alkalischen Mittel für diese Zwecke sind die niederen Alkanolamine und Ammoniumhydroxid. Bevorzugte niedere Alkanolamine umfassen Monoalkanolamine mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, Dialkanolamine mit 2 bis 8 Kohlenstoffatomen und Trialkanolamine mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen. Spezifische Beispiele solcher Mittel umfassen Monoalkanolamine, wie Monoethanolamin, Dialkanolamine, wie Diisopropanolamin, und Trialkanolamine, wie Triethanolamin, usw. Im allgemeinen liegt die in der endgültigen pharmazeutischen Zusammensetzung der Erfindung anwesende Alkanolaminmenge zweckmäßig irgendwo im Bereich zwischen etwa 0,5 bis etwa 10 Gew.-Teilen Alkanolamin pro Gew.-Teil Piroxicam, um die gewünschten pharmazeutischen Effekte zu erzielen.

#### DARLEGUNG DES WESENS DER ERFINDUNG

Gemäß einer bevorzugten Ausführungsform der vorliegenden Erfindung kann die Mischung, die nach Zugabe des alkalischen Mittels erhalten worden ist, anschließend gegebenenfalls in einem löslichmachenden Mittel, z.B. einem pharmazeutisch annehmbaren polaren protischen oder aprotischen organischen Lösungsmittel, weiter gelöst und dispergiert werden. Geeignete polare protische organische Lösungsmittel (oder löslichmachende Mittel) für diese Zwecke umfassen Crotonol (d.h. N-Ethyl-o-crotonoluidin oder Crotonyl-N-ethyl-o-toluidin) und Pfefferminzöl. Die bevorzugten Lösungsmittel (oder löslichmachende Mittel) für diese Zwecke sind Benzylalkohol, die niederen Alkylenglykole und Crotonol. Bevorzugte niedere Alkylenglykole umfassen solche mit 2 bis 6 Kohlenstoffatomen, wie Ethylenglykol, Propylenglykol und Butylenglykol, usw. Im allgemeinen liegt die in der erfindungsgemäßen neuen pharmazeutischen Zusammensetzung anwesende Menge dieses Lösungsmittels zweckmäßig im Bereich von einer löslichmachenden Menge bis zu etwa 20 Gew.-Teilen an löslichmachendem Mittel pro Gew.-Teil Piroxicam. Eine bevorzugte untere Grenze für das löslichmachende Mittel wären etwa 2 Gew.-Teile pro Gew.-Teil Piroxicam.

Neben den oben genannten Bestandteilen können verschiedene andere Bestandteile ebenfalls in die topischen entzündungshemmenden/analgetischen pharmazeutischen Zusammensetzungen der vorliegenden

Erfindung einverleibt werden, um ihre therapeutische Wirksamkeit und Stabilität zu verbessern usw. Diese umfassen oberflächenaktive Mittel, wie Polyoxyethylensorbitan-monostearat, und geeignete, die Haut durchdringende Mittel, wie Diisopropyladipat und Diethylsebacat, usw., die dem Fachmann wohlbekannt sind.

Der gewünschte pH-Bereich für die neuen topischen entzündungshemmenden/analgetischen pharmazeutischen Zusammensetzungen der vorliegenden Erfindung beträgt im allgemeinen von etwa 4,0 bis etwa 9,0. Auf diese Weise wird jeglicher Irritationseffekt auf der Haut vermieden, und die chemische Stabilität von Piroxicam wird auf leichte Art aufrechterhalten.

Bei der Durchführung des erfindungsgemäßen Verfahrens wird Piroxicam zuerst vorzugsweise in einer wässrigen Lösung des alkalischen Mittels gelöst, dann folgt die Zugabe des löslichmachenden Mittels (falls gewünscht), und die Mischung wird anschließend unter Rühren unter Bedingungen einer konstanten Bewegung in die wässrige Klebstoffgrundlage eingemischt, um eine homogene pharmazeutische Zusammensetzung zu bilden, die zur Verwendung in Bandform geeignet ist. Die letztgenannte Stufe erfolgt vorzugsweise, indem man das endgültige Produkt auf eine Abziehunterlage aufträgt, es dann trocknet und über einen Polyvinylchlorid(PVC)-film zieht, wie oben beschrieben.

Die so hergestellten topischen entzündungshemmenden/analgetischen pharmazeutischen Zusammensetzungen der vorliegenden Erfindung und die daraus resultierenden Bandprodukte besitzen zahlreiche deutliche Vorteile, wie oben angegeben, nämlich: (1) das Band ist sehr leicht zu verwenden und aufzubringen; (2) das Endprodukt klebt nicht an der Kleidung; (3) es ist leicht, die aufzubringende Arzneimittelmenge zu regeln; (4) die Wirksamkeit des Arzneimittels wird über eine lange Zeitdauer aufrechtgehalten; (5) eine gute Hautpermeabilität des aktiven Bestandteils wird schnell erzielt; und (6) die notwendigen Blutkonzentrationsspiegel für den gewünschten pharmakologischen Effekt werden leicht erhalten.

Zusammenfassend beinhaltet eine bevorzugte pharmazeutische Zusammensetzung der vorliegenden Erfindung daher eine topische entzündungshemmende/analgetische Zusammensetzung zur Verwendung in Bandform, die in einer wässrigen Dispersion mit oder ohne ein organisches Lösungsmittel von etwa 0,1 bis etwa 2,0 Gew.-% Piroxicam, von etwa 0,5 bis etwa 10 Gew.-Teile eines alkalischen Mittels pro Gew.-Teil Piroxicam, von etwa 0 bis etwa 20 Gew.-Teile eines löslichmachenden Mittels pro Gew.-Teil Piroxicam, wobei dieses löslichmachende Mittel ein pharmazeutisch annehmbares polares protisches oder aprotisches organisches Lösungsmittel ist, und eine wässrige Klebstoffgrundlage in ausreichende Menge auf insgesamt 100 % umfaßt, wobei die Zusammensetzung einen pH-Bereich von etwa 4,0 bis etwa 9,0 hat.

Eine besonders bevorzugte Zusammensetzung in diesem Zusammenhang beinhaltet eine topische entzündungshemmende/analgetische pharmazeutische Zusammensetzung zur Verwendung in Bandform, die in einer wässrigen Dispersion von etwa 0,1 bis etwa 2,0 Gew.-% Piroxicam, von etwa 0,5 bis etwa 10 Gew.-Teile eines alkalischen Mittels pro Gew.-Teil Piroxicam, wobei das alkalische Mittel ein niederes Alkanolamin oder Ammoniumhydroxid ist, bis zu etwa 20 Gew.-Teile eines löslichmachenden Mittels pro Gew.-Teil Piroxicam, wobei das löslichmachende Mittel ein pharmazeutisch annehmbares polares protisches oder aprotisches organisches Lösungsmittel ist, und ein Acrylsäureester-copolymerharz in Form einer Emulsion als wässrige Klebstoffgrundlage in ausreichender Menge auf insgesamt 100 % umfaßt, wobei die Zusammensetzung einen pH-Bereich von etwa 4,0 bis etwa 9,0 hat.

#### BEISPIELE

##### Beispiel 1

Eine topische entzündungshemmende/analgetische pharmazeutische Zusammensetzung zur Verwendung in Bandform wurde hergestellt, indem man die folgenden Bestandteile in den unten angegebenen Gewichtsverhältnissen homogen zusammen mischte:

- 8 -

Piroxicam	0,5 g
Diisopropanolamin	1,0 g
Propylenglykol	2,0 g
Diisopropyladipat	1,0 g
Acrylharzemulsion A <sup>1</sup>	<u>159,2 g</u>
insgesamt	163,7 g

(bezogen auf 100,0 g Feststoffe)

<sup>1</sup> = Emulsion aus Methylacrylat- und 2-Ethylhexylacrylat-copolymerharz (Feststoffe 60 %)

Dann wurde die so erhaltene Mischung auf eine Abziehunterlage aufgetragen, getrocknet und das erhaltene Material über einen Polyvinylchlorid(PVC)-film gezogen, um das Endprodukt in Bandform zu ergeben.

#### Beispiel 2

Eine topische entzündungshemmende/analgetische pharmazeutische Zusammensetzung, zur Verwendung in Bandform wurde hergestellt, indem man die folgenden Bestandteile in den unten angegebenen Gewichtsverhältnissen homogen zusammen mischte:

Piroxicam	0,5 g
Diisopropanolamin	1,0 g
Crotamiton	1,0 g
Diisopropyladipat	1,0 g
Acrylharzemulsion A <sup>1</sup>	<u>160,8 g</u>
insgesamt	164,3 g

(bezogen auf 100,0 g Feststoffe)

<sup>1</sup> = Emulsion aus Methylmethacrylat- und 2-Ethylhexylacrylat-copolymerharz (Feststoffe 60 %)

Dann wurde die so erhaltene Mischung auf eine Abziehunterlage aufgetragen, getrocknet und das erhaltene Material über einen Polyvinylchlorid(PVC)-film gezogen, um das Endprodukt in Bandform zu ergeben.

Beispiel 3

Eine topische entzündungshemmende/analgetische pharmazeutische Zusammensetzung zur Verwendung in Bandform wurde hergestellt, indem man die folgenden Bestandteile in den unten angegebenen Gewichtsverhältnissen homogen zusammen mischte:

Piroxicam	0,5 g
starkes Ammoniakwasser	1,0 g
Benzylalkohol	1,0 g
Diisopropyladipat	1,0 g
Polysorbate 60 <sup>2</sup>	1,0 g
Acrylharzemulsion B <sup>3</sup>	<u>166,4 g</u>
insgesamt	170,9 g

(bezogen auf 100,0 g Feststoffe)

<sup>2</sup> = Polyoxyethylensorbitan-monostearat

<sup>3</sup> = Emulsion aus Methylacrylat- und Itaconsäure-copolymerharz (Feststoffe 60 %)

Dann wurde die so erhaltene Mischung auf eine Abziehunterlage aufgetragen, getrocknet und das erhaltene Material über einen Polyvinylchlorid(PVC)-film gezogen, um das Endprodukt in Bandform zu ergeben.

Beispiel 4

Eine topische entzündungshemmende/analgetische pharmazeutische Zusammensetzung zur Verwendung in Bandform wurde hergestellt, indem man die folgenden Bestandteile in den unten angegebenen Gewichtsverhältnissen homogen zusammen mischte:

Piroxicam	0,5 g
starkes Ammoniakwasser	1,0 g
Klebstoff C <sup>4</sup>	360,0 g
Polybuten	4,0 g
flüssiges Paraffin	<u>23,0 g</u>
insgesamt	388,5 g

(bezogen auf 100,0 g Feststoffe)

<sup>4</sup> = natürlicher Kautschuk als Feststoffe 32,0 g

synthetischer Kautschuk als Feststoffe 8,0 g

Estergummi HP als Feststoffe 32,0 g

(Pentaerythritester des hydrierten Kolophoniums)

Dann wurde die so erhaltene Mischung auf eine Abziehunterlage aufgetragen, getrocknet und das erhaltene Material über einen Polyvinylchlorid(PVC)-film gezogen, um das Endprodukt in Bandform zu ergeben.

#### Beispiel 5

Eine topische entzündungshemmende/analgetische pharmazeutische Zusammensetzung zur Verwendung in Bandform wurde hergestellt, indem man die folgenden Bestandteile in den unten angegebenen Gewichtsverhältnissen homogen zusammen mischte:

Piroxicam	0,3 g
Triethanolamin	1,6 g
Siliciumkautschuk	58,0 g
hydriertes Terpentinharz	28,0 g
leichtes flüssiges Paraffin	5,2 g
Stearinsäure	6,9 g
Wasser	<u>66,0 g</u>
insgesamt	166,0 g

(bezogen auf 100,0 g Feststoffe)

Dann wurde die so erhaltene Mischung auf eine Abziehunterlage aufgetragen, getrocknet und das erhaltene Material über einen Polyvinylchlorid(PVC)-film gezogen, um das Endprodukt in Bandform zu ergeben.

#### Beispiel 6

##### Hautabsorptionstest

Das Abdominalhaar einer männlichen Wistar-Ratte von etwa 200 g Gewicht wurde mit einem elektrischen Varican-Apparat rasiert, und das Bandprodukt von Beispiel 1 wurde am folgenden Tag auf das rasierte Gebiet aufgebracht. Nach Verstreichen einer bestimmten Zeitdauer, nämlich in Abständen von 6, 9, 12 und 16 h nach der topischen Verabreichung, wurden Blutproben aus der Bauchschlagader entnommen, und die Konzentration an aktivem Bestandteil (d.h. Piroxicam) im Serum wurde mittels Hochdruck-Flüssigkeitschromatographie (HPLC) gemessen. Die auf diese Weise erhaltenen Ergebnisse sind in der folgenden Tabelle 1 gezeigt, ebenso wie die Ergebnisse, die mit einer üblichen Brei-umschlagsgrundlage der folgenden Zusammensetzung erhalten wurden:

- 11 -

Piroxicam	0,5 g
Diisopropanolamin	2,0 g
Pfefferminzöl	1,0 g
Propylenglykol	15,0 g
Polyvinylalkohol	2,0 g
Natriumpolyacrylat	5,0 g
Gelatine	7,0 g
Natriumcarboxymethylcellulose	3,0 g
Kaolin	15,0 g
Zinkoxid	3,0 g
konz. Glycerin	15,0 g
dest. Wasser	31,5 g
insgesamt	100,0 g

Tabelle 1

Konzentration im Blut

Zeit	Band von Beispiel 1		übliche Breiumschlag- zusammensetzung	
	n <sup>1</sup>	ng/ml (Durch- schnitt $\pm$ SI <sup>2</sup> )	n	ng/ml (Durch- schnitt $\pm$ SI)
6 h	5	1862.6 $\pm$ 325.4	17	122.3 $\pm$ 13.2
9 h	5	917.2 $\pm$ 170.0	12	102.9 $\pm$ 10.3
12 h	10	1257.5 $\pm$ 272.0	16	149.5 $\pm$ 14.9
16 h	5	906.8 $\pm$ 213.9	12	154.3 $\pm$ 20.9

<sup>1</sup>n = Anzahl der Tests<sup>2</sup>SI = Standard-IrrtumBeispiel 7Entzündungshemmungstest

Dieser Test basiert auf der Unterdrückung eines roten Fleckens, der auf der Haut durch Belichtung mit UV-Licht hervorgerufen wird. Zur Durchführung dieses Tests wurden 5 männliche Hamster (von je etwa 250 bis 300 g Gewicht) verwendet. Das Abdominalhaar wurde rasiert, und das Piroxicam-Bandprodukt von Beispiel 1 wurde am folgenden Tag auf das rasierte Abdominalgebiet aufgebracht und dann mit einer elastischen Schutzbinde bedeckt. Nach einer Dauer von 1 h wurde das Abdominalgebiet durch übliche Mittel einer UV-Strahlung ausgesetzt. Dann wurde die Entwicklung eines roten Fleckens in Abständen von 2 und 5 h nach Bestrahlung entsprechend

einer dreiteiligen, in folgender Weise definierten Skala ausgewertet: 1,0 Punkt bedeutet ein bestrahltes (gerötetes) Gebiet mit gut definierter Begrenzung; 0,5 Punkt zeigt einen roten Flecken mit schlecht definierter Begrenzung; und 0 Punkt bedeutet, daß praktisch kein roter Fleck sichtbar ist. Die in dieser Weise erhaltenen Ergebnisse werden in der folgenden Tabelle (Tabelle 2) zusammengefaßt, in der ein Vergleich mit der Kontrolle (kein Band) durchgeführt ist.

Tabelle 2

Unterdrückung eines durch UV-Licht verursachten roten Fleckens

		<u>Bewertung (Summe der Punkte)</u>	
		<u>2 h</u>	<u>5 h</u>
	<u>Ratte No.</u>		
Band von	1	0	0
Beispiel 1	2	0	0
	3	0	0
	4	0	0
	5	0	0
<hr/>			
Kontrolle	1	3	3
(kein Band)	2	3	3
	3	3	3
	4	3	3
	5	3	3