

РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ

(19) BG

(11) 63031 B1



ОПИСАНИЕ КЪМ ПАТЕНТ

ЗА

ИЗОБРЕТЕНИЕ

7(51) A 61 K 31/54

A 61 K 9/06

A 61 K 47/30

ПАТЕНТНО ВЕДОМСТВО

(21) Регистров № 99352

(22) Заявено на 16.01.95

(24) Начало на действие
на патента от:

Приоритетни данни

(31) 181510 (32) 14.01.94 (33) US

(41) Публикувана заявка в
бюлетин № 9 на 29.09.95

(45) Отпечатано на 28.02.2001

(46) Публикувано в бюлетин № 2
на 28.02.2001

(56) Информационни източници:

(62) Разделена заявка от рег. №

(73) Патентоприитежател(и):

BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY
NEW YORK, NY (US)

(72) Изобретател(и):

Chung Teck Shin, Livingston, NJ
Luc Bossuyt, Trumbull, CT (US)

(74) Представител по индустриална
собственост:

Румяна Стефанова Слабова, 1124 София,
ул. "Леонардо да Винчи" 3

(86) № и дата на PCT заявка:

(87) № и дата на PCT публикация:

(54) ПРОТИВОВЪЗПАЛИТЕЛНИ СЪСТАВИ, СЪДЪРЖАЩИ ПИРОКСИКАМ, ЗА ЛОКАЛНО
ПРИЛОЖЕНИЕ

(57) Съставът съдържа в %: от 0,3 до 2 пироксиам, от 2 до 4 тетраhydroксипропилетилендиамин,
от 5 до 20 C₂-C₆-алкиленгликол или негова смес, като това количество е достатъчно да намали
лепливостта и да осигури овлажняване, около 0,2 до около 2 карбомер, около 30 до около 60 C₂-
C₄-алканол и вода до 100. Към състава може да се добави хидроксипропилцелулоза.

15 претенции

BG 63031 B1

(54) ПРОТИВОВЪЗПАЛИТЕЛНИ СЪСТАВИ, СЪДЪРЖАЩИ ПИРОКСИКАМ, ЗА ЛОКАЛНО ПРИЛОЖЕНИЕ

Предшествващо състояние на техниката

Изобретението се отнася до нови и полезни състави, съдържащи ефективна, противовъзпалително действаща концентрация от пироксикам в дерматологично приемлив носител-гел. Могат да се получат прозрачни композиции и те се предпочитат.

Макар че пироксикам е много активен като противовъзпалително лекарство, той е умерено разтворим във вода и не е маслоразтворим. За да се постигне максималната ефикасност, която пироксикам може да осигури, лекарството трябва да е в разтвор.

Когато пироксикам е суспендиран в обичайни дерматологични носители като мехлеми или кремове, той се абсорбира лошо през кожата и не дава максимален терапевтичен ефект. Алкохолните разтвори на пироксикам изглеждат като едно възможно решение. Когато обаче алкохолни разтвори на пироксикам се приложат върху кожата, алкохолът се изпарява, предизвиквайки утаяване на пироксикам върху повърхността на кожата. Утайката от пироксикам не се абсорбира през кожата.

В присъствието на вода пироксикам се превръща в хидрат. Тъй като хидратът е по-малко разтворим от самия пироксикам, той постепенно изкрystalизира. Това не само намалява проникването на пироксикам през кожата, но намалява и стабилността на веществото и неговата способност да образува филм върху кожата.

Подобен проблем възниква, когато гел, съдържащ пироксикам, се приложи директно върху изпотена кожа. Полимерното гелообразуващо вещество се изсолва и предизвиква агломерация на гела върху кожата вместо образуване на непрекъснат филм. От козметична гледна точка това не е издържано. Агломератите предизвикват неприятно усещане. Нещо повече, съдържащият се в такива агломерати пироксикам не се усвоява лесно и ефикасността на веществото е значително намалена.

В US 4 678 666 се съобщава за гел с пироксикам, съдържащ нисш алкохол, вода, карбоксивинилов полимер, полихидратен ал-

кохол, алканоламин и филмообразуващ агент. Притежателите на патента претендират, че техният състав има отлична проникваемост и няма недостатъците, описани по-горе. Те използват алканоламини като моноалканоламин, диалканоламин и триалканоламин за солубилизация (да го направят разтворим) на пироксикам. Патентоприитежателите съобщават също, че хидроксипропилцелулозата не е ефективна в комбинация с техните пироксикаметаноламинови солубилизирани състави.

Въпреки, че в US 4 678 666 се твърди, че алканоламините са високо ефективни за повишаване разтворимостта на пироксикам, настоящият изобретател откри, че не могат да се получат прозрачни гелни формулировки, съдържащи пироксикам, когато за солубилизиране се използва триетаноламин и във формулировката се съдържат по-малко от 30% тегл. вода. Полученият гел става мътен и евентуално образува два слоя. Следователно гелните състави по US 4 678 666, особено този, използващ триетаноламин като солубилизатор, не са добри, когато тези състави съдържат по-малко от 30% тегл. вода.

Настоящият изобретател откри нов солубилизатор за пироксикам. Новият солубилизатор тетрахидроксипропилетилендиамин не е алканоламин, както се смята в US 4 678 666. При това той превъзхожда алканоламините по отношение на цвят, прозрачност и гелообразуване. Употребата му позволява на специалиста в тази област да получи стабилна, прозрачна гелна формулировка, съдържаща по-малко от 30% тегл. вода.

Изненадващо, противно на съобщението на US 4 678 666 за състави, съдържащи пироксикам, солубилизиран с тетрахидроксипропилетилендиамин съгласно изобретението, хидроксипропилцелулозата, която се определя като незадоволителна в US 4 678 666, е не само ефективна, но и предпочитана.

Техническа същност на изобретението

Изобретението предлага нов противовъзпалителен дерматологичен състав под формата на гел, който в предпочитаната му форма има отлична прозрачност. Съставите съгласно изобретението не са лепливи и са приятни за употреба. Изненадващо е открито, че при ком-

бинация на противовъзпалително ефективно количество пироксикам с водоразтворимата алкална основа, тетрахидроксипропилетилендиамин и разтворители, гелообразуващи средства и подходящо количество филмообразуващо средство (особено хидроксипропилцелулоза), може да се получи противовъзпалителен дерматологичен състав под формата на гел с отлична прозрачност, добра стабилност и приятен за употреба. В състава на този пироксикамен гел могат да се включат средства, предизвикващи хиперемия като ментол, евгенол, метилсалицилат и др.

Установи се, че когато гелообразуващи средства като Carbomer 940 или 980 се комбинират със съгъстяващи средства като хидроксипропилцелулоза и с разтворители като различни гликоли и триоли, могат да се приготвят противовъзпалителни гелни състави, съдържащи пироксикам. Такива състави имат добра стабилност, търговски вид и изненадващо не образуват агломерати или не се изсолват, когато гелът се приложи върху изпотена кожа. При това могат да се получат състави с отлична прозрачност.

Трябва да се отбележи, че изобретението не се ограничава от прозрачни гелни системи. След като е солубилизиран във вода с тетрахидроксипропилетилендиамин, пироксикамът може да се включи в емулсионна система масло във вода, емулсионна система вода в масло или гелна система.

Освен това трябва да се отбележи, че в изобретението и претенциите, ако не е посочено друго, процент означава тегловен процент на база на общото тегло на състава.

Както се твърди досега, съставът съгласно изобретението съдържа ефективно противовъзпалително количество пироксикам. Обикновено пироксикамът в състава е в количество от 0,3 до около 2%. Предимно той е в количество от 0,75 до около 1,5%. Като важна компонента съставът съдържа и количество от тетрахидроксипропилетилендиамин, достатъчно да солубилизира пироксикам в състава. Обикновено тетрахидроксипропилетилендиаминът е в количество от 2 до 4%, предпочита се от 2,5 до 3,5%.

Като важна компонента съставът съдържа и C_2 - C_4 -алканол. Предпочита се етанол. Алканолът е в количество от 30 до 60%, пред-

почита се от 35 до 55%. Алкохолът служи за разтваряне на разтворимите в алкохол компоненти, които евентуално могат да се добавят към състава. Друга важна компонента е водата. Тя присъства в количество, достатъчно да доведе състава до 100%. Водата служи за разтваряне на хидроксипропилцелулозата (ако е налична), на карбомера или на други водоразтворими компоненти.

Освен това, като важен компонент сместа съдържа овлажнител – намаляващ лепливостта, от групата на C_2 - C_6 -алкиленгликол или диоли, C_3 - C_6 -алкилентриоли и смеси от тях. Предпочитаният триол е глицерин. Предпочитаните C_2 - C_6 - алкиленгликоли или -диоли включват пропиленгликол, бутиленгликол, хексиленигликол, дипропиленгликол и техни смеси. Предпочита се смес от пропиленгликол, дипропиленгликол и глицерин. Особено се предпочита смес от пропиленгликол, дипропиленгликол и глицерин в съотношение 3:2:2,5. Овлажнителят, намаляващ лепливостта в състава, е в количество, достатъчно да намали лепливостта и да осигури овлажняване на кожата. Обикновено овлажнителят, намаляващ лепливостта, е в количество от около 5 до около 20%, предимно от около 10 до 15%.

За да образува гел, на състава е необходим Carbomer, хомополимер на акрилова киселина, омрежена с алилов етер на захароза или с алилов етер на пропилен. (International Cosmetic ingredient, Dictionary Monographs, 1987, III ed. – Supplemental Copy). Той обикновено е в количество от около 0,2 до около 2%, предимно от около 0,5 до около 1,5%. Предпочита се Carbomer 940 и 980.

Съставите съгласно изобретението могат да съдържат допълнително желиращо средство като карбоксиметилцелулоза. Фактически предпочитани състави съгласно изобретението са тези, които съдържат хидроксипропилцелулоза. Когато присъства, хидроксипропилцелулозата е в количество от 0,25 до 1%, предимно от 0,5 до 0,75%.

Примери за други компоненти, които могат да участват в гелния състав на изобретението, са ментол, евгенол, метилсалицилат и камфор. Консервиращи средства, ароматизатори, оцветители и други компоненти, съдържащи се обикновено в дерматологични формулировки, могат също да се включат. Ако съставът съ-

държа достатъчно алкохол, може да не е необходимо консервиращо средство.

В US 4 678 666 се докладва, че хидроксипропилцелулозата не е ефективна в комбинация с пироксиаметаноламинови солюбилизиращи състави. С други думи, съобщава се, че хидроксипропилцелулозата е неподходяща.

Обратно на това твърдение, настоящият изобретател откри, че със състави, съдържащи пироксиам, солюбилизиран с тетрахидроксипропилетилендиамин, хидроксипропилцелулозата е не само ефективна, но и предпочитана.

Това се вижда ясно от следващите примери, особено от примери 2, 4 и 5, както и от примери 6 и 7. Пример 7 е сравнителен пример, където пироксиам се прави разтворим с триетаноламин, според идеята на US 4 678 666. Пример 6 представлява пример съгласно изобретението, където пироксиам се солюбилизира с тетрахидроксипропилетилендиамин. Всеки от съставите на пример 6 и 7 съдържа 0,5%

хидроксипропилцелулоза. Формулировката по пример 6 е прозрачен гел. Формулировката по пример 7 е мътна и се разслоява.

Примери 6 и 7 показват, че когато се използва солюбилизатор съгласно изобретението, могат да се получат прозрачни, стабилни гелове с пироксиам, съдържащи хидроксипропилцелулоза – вещество, считано от US 4 678 666 за неподходящо.

Изобретението се пояснява със следващите примери. Те илюстрират сферата на изобретението, но не я ограничават. В тези примери, ако не е посочено друго, всички проценти са тегловни (% m/m) и са на база на общото тегло на състава.

Примери за изпълнение на изобретението

Пример 1

Противовъзпалителен прозрачен гел

Състав	%
L-ментол	5.43
евгенол	1.37
метилсалицилат	10.20
алкохол (безводен)	38.50
тетрахидроксипропилетилендиамин	2.00
пироксиам	0.50
Carbomer 940	1.00
вода (пречистена)	31.00
пропиленгликол	6.00
дипропиленгликол	4.00
	100.00

Горната формулировка се получава, както следва:

а) Ментолът, евгенолът и метилсалицилатът се разтварят в 13 части алкохол с миксер Lightnin.

б) Тетрахидроксипропилетилендиаминът се разтваря в еквивалентно тегло вода. След това се добавя половината от разтвора, при-

готвен в етап а).

в) Пироксиамът се добавя към разтвора, приготвен в етап б).

г) В отделен съд се диспергира Carbomer 940 в разтвор, съдържащ пропиленгликол, дипропиленгликол и останалия алкохол и вода. Добавя се останалият тетрахидроксипропилетилендиамин и получената смес се смесва доб-

ре.

д) Разтворът, приготвен в етап в), се смесва с гела, получен в етап г). Добавя се достатъчно количество алкохол, за да се възстанови загубата на тегло, вследствие на изпарение.

Получава се прозрачен гел с вискозитет при стайна температура от 21,750 2000 cps (вискозиметър Brookfield) и pH от 7,0 0,2.

Пример 2

Противовъзпалителен прозрачен гел

Състав	%
L-ментол	5.43
евгенол	1.37
метилсалицилат	10.20
алкохол (безводен)	38.50
тетрахидроксипропилендиамин	2.00
пироксикам	0.50
вода (пречистена)	25.50
глицерин	5.00
пропиленгликол	6.00
дипропиленгликол	4.00
Carbomer 980	1.00
хидроксипропилцелулоза	0.50
	100.00

Горната формулировка е получена съгласно пример 1, с изключение на това, че към хидроалкохолния Carbomer 980 са добавени хидроксипропилцелулоза и глицерин.

Получава се прозрачен гел с вискозитет

при стайна температура от 25,250 2000 cps (вискозиметър Brookfield) и pH от 7,2 0,2.

Пример 3

Противовъзпалителен прозрачен гел

Състав	%
L-ментол	5.43
евгенол	1.37
метилсалицилат	10.20
алкохол (безводен)	37.20
тетрахидроксипропилендиамин	3.00
пироксикам	0.50
вода (пречистена)	25.50
глицерин	5.00
пропиленгликол	6.00

динпропиленглицерол	4.00
Carbomer 980	1.30
хидроксипропилцелулоза	0.50
	100.00

Горната формулировка е получена съгласно пример 1.

Получава се прозрачен гел с вискозитет при стайна температура от 24,900 2,000 cps (вискозиметър Brookfield) и pH от 7,3 0,2.

Следващите примери 4 и 5 сравняват новия солубилизатор – тетрахидроксипропилетилендиамин с алканоламини от US 4678666.

Примери 4 и 5

Противовъзпалителни прозрачни гелове

Състав	%	%
L-ментол	5.43	5.43
евгенол	1.37	1.37
метилсалицилат	10.20	10.20
алкохол (безводен)	37.20	37.20
тетрахидроксипропилетилендиамин	3.00	-
триетаноламин	-	3.00
пироксикам	0.50	0.50
Вода (пречистена)	25.50	25.50
глицерин	5.00	5.00
пропиленглицерол	6.00	6.00
динпропиленглицерол	4.00	4.00
Carbomer 980	1.30	1.30
хидроксипропилцелулоза	0.50	0.50
	100.00	100.00

Горните състави са получени съгласно пример 1.

По пример 4 се получава прозрачен гел с вискозитет при стайна температура от 15,500 $\pm$ 2,000 cps (вискозиметър Brookfield) и pH от 7,2 $\pm$ 0,2.

По пример 5 се получава мътна течност, която се разделя на два слоя с вискозитет при стайна температура от 75 10 cps (вискозиме-

тър Brookfield) и pH от 7,3 0,2.

Пример 5 показва, че когато се използва триетаноламин, за да солубилизира пироксикам, не може да се образува гел, когато съставът съдържа по-малко от 30% тегл. вода или около 37% тегл. алкохол.

Примери 6 и 7

Противовъзпалителни прозрачни гелове

Състав	%	%
алкохол (безводен)	54.20	54.20
тетрахидроксипропилетилендиамин	2.50	-
триетаноламин	-	2.50
пироксикам	0.50	0.50
вода (пречистена)	26.00	26.00
глицерин	5.00	5.00
пропиленгликол	6.00	6.00
дипропиленгликол	4.00	4.00
Carbomer 980	1.30	1.30
хидроксипропилцелулоза	0.50	0.50
	100.00	100.00

Горните състави са получени съгласно пример 1.

По пример 6 се получава прозрачен гел с вискозитет при стайна температура от 27,500 2,000 cps (вискозиметър Brookfield) и pH от 7,3 0,2.

По пример 7 се получава мътна течност, която се разделя на два слоя с вискозитет при стайна температура от 30 cps (вискозиметър Brookfield) и pH от 7,5 0,2.

Сравнителни примери 6 и 7 показват, че когато се използва триетаноламин, за да солюбилизира пироксикам, не може да се образува гел, когато съставът съдържа по-малко от 30% тегл. вода или повече от 54% тегл. алкохол.

Патентни претенции

1. Противовъзпалителен състав, характеризиращ се с това, че съдържа пироксикам в количество от 0,3 до 2%, тетрахидроксипропилетилендиамин от 2 до 4%, C_2-C_6 -алкиленгликол или негова смес от 5 до 20%, карбомер от 0,2 до 2%, C_2-C_4 -алканол от 30 до 60%, в даден случай хидроксипропилцелулоза от 0 до 1%, в даден случай средство за предизвикване на хиперемия от 0 до 16,9% и вода до 100%.

2. Състав съгласно претенция 1, харак-

теризиращ се с това, че хидроксипропилцелулозата е в количество от 0,25 до 1%.

3. Състав съгласно претенция 2, характеризиращ се с това, че хидроксипропилцелулозата е от 0,5 до 0,75.

4. Състав съгласно претенция 1, характеризиращ се с това, че алканолът е от 35 до 55%.

5. Състав съгласно претенция 1, характеризиращ се с това, че C_2-C_6 -алкиленгликолът е пропиленгликол, бутиленгликол, хексиленигликол, дипропиленгликол, глицерин или тяхна смес.

6. Състав съгласно претенция 5, характеризиращ се с това, че C_2-C_6 -алкиленгликоловата смес е от пропиленгликол, дипропиленгликол и глицерин в съотношение 3:2:2,5.

7. Състав съгласно претенция 1, характеризиращ се с това, че алкиленгликолът е от 10 до 15%.

8. Състав съгласно претенция 1, характеризиращ се с това, че карбомерът е от 0,5 до 1,5%.

9. Състав съгласно претенция 1, характеризиращ се с това, че карбомерът е карбомер 940 и карбомер 980.

10. Състав съгласно претенция 1, характеризиращ се с това, че средството за предизвикване на хиперемия е от групата на ментол,

евгенол, метилсалицилат, камфор и техни смеси.

11. Състав съгласно претенция 1, характеризиращ се с това, че е прозрачен гел.

12. Състав, характеризиращ се с това, че съдържа пироксикам и тетраhydroксипропилетилендиамин в количество, достатъчно да се солюбилизира пироксикамът.

13. Метод за солюбилизиране на пироксикам, характеризиращ се с това, че пирокси-

камът се смесва с тетраhydroксипропилетилендиамин в количество, достатъчно да се солюбилизира пироксикамът.

14. Състав съгласно претенция 1, характеризиращ се с това, че пироксикамът е в количество от около 0,75 до около 1,5%.

15. Състав съгласно претенция 1, характеризиращ се с това, че тетраhydroксипропилетилендиаминът е в количество от около 2,5 до около 3,5%.

Издание на Патентното ведомство на Република България
1113 София, бул. "Д-р Г. М. Димитров" 52-Б

Експерт: М.Станкова

Редактор: А.Семерджиева

Пор. № 40471

Тираж: 40 3С