

Настоящее изобретение относится к фармацевтической мази, не оказывающей раздражающего воздействия на кожу и содержащей от 0,5 до 10 весовых процентов пироксикама, от 15 до 30 весовых процентов гидрофобного носителя (носителей), от 60 до 75 весовых процентов гидрофильного носителя (носителей), от 0,1 до 10 весовых процентов добавок и эмульгаторов, а также к способу получения этой мази. Мазь, являющаяся предметом настоящего изобретения, обладает исключительно высокой местной противовоспалительной активностью.

Пироксикам представляет собой международное непатентованное наименование N-(2-пиридил)-2-метил-2Н-1,2-бензотиазин-3-карбоксамид-1,1-диоксида, обладающего сильным противовоспалительным действием [1]. Пироксикам можно эффективно использовать для локального лечения ревматизма в виде фармацевтической мази.

Такие препараты известны. В соответствии с [2] пироксикам растворяют в смеси воды, этанола и полиоля (полиолов), а консистенцию, напоминающую мазь, получают с использованием карбоксиметилцеллюлозного полимера, используемого в качестве гелеобразующего агента. Известный препарат напоминает скорее гель, чем мазь, и его использование оказывает весьма неблагоприятное воздействие на поверхность кожи. Она имеет величину pH в области от 6,5 до 9,0, и таким образом, в некоторых случаях pH известного препарата значительно выше, чем естественное значение pH кожи (а именно, от 4 до 6). Как указано в примерах, известный препарат содержит от 25 до 40 массовых процентов этанола, растворяющего жиры ороговевшего слоя кожи. Таким образом, при использовании известного препарата поверхность кожи становится хрупкой. Поэтому, если, в общем случае, поверхность кожи обрабатывали систематически в течение более длительного времени противовоспалительным препаратом с целью предотвращения ревматического состояния, часто возникают кожные раздражения из-за высокого содержания этанола и неблагоприятной pH-области.

Известен крем [3], в котором активный агент содержится в смеси воды, полиоля и спирта с более высоким содержанием атомов углерода, а стабильность композиции обеспечивают включением от 10 до 25 весовых процентов эмульгатора. При длительном лечении высокое содержание эмульгатора вызывает аналогичный "высушивающий" эффект на поверхности кожи, что и при использовании препарата [2] с высоким содержанием этанола. Еще один недостаток известного кремового препарата заключается в том, что первоначально белый крем становится желтым за короткое время при хранении при комнатной температуре. Такое свойство местных композиций, содержащих пироксикам, было уже отмечено [2]. Изменение цвета объясняется образованием гидрата пироксикама в присутствии влаги. Этот гидрат имеет желтую окраску и он уменьшает поглощение пироксикама через кожу.

Кроме того, пациенты отказываются доверять фармацевтическим композициям, которые изменяют окраску во время лечения.

В основу настоящего изобретения поставлена

задача повышения стабильности фармацевтической мази, содержащей пироксикам в качестве активного агента, причем вышеупомянутая мазь обладает улучшенной стабильностью (а именно, она не становится желтой при хранении при общих условиях) и она не представляет опасности для кожи даже при длительном применении.

Поставленная задача достигается при использовании фармацевтической мази, содержащей от 0,5 до 10 весовых процентов пироксикама, от 15 до 30 весовых процентов гидрофобного носителя (носителей), от 60 до 75 весовых процентов гидрофильного носителя (носителей), от 0,1 до 10 весовых процентов добавки (добавок) и от 2 до 5 весовых процентов эмульгаторов, состоящих из поли(этиленгликоль) алкилового или алкенилового простого эфира или сложного эфира сорбитана жирной кислоты или олеиновой кислоты в весовом отношении от 3 : 1 до 1 : 3.

Гидрофобными носителями являются известные носители, имеющие гидрофобный характер, для фармацевтических мазей, такие как углеводороды, например, жидкий парафин или вазелин; силиконы, например, жидкий поли(диметилсилоксан); насыщенные или ненасыщенные алканоли с длинной цепью, например, цетиловый спирт, лауриловый спирт, миристиловый спирт, стеариловый спирт или олеиловый спирт; жирные кислоты, например, лауриловая кислота, миристиловая кислота, пальмитиновая кислота или стеариновая кислота; сложные эфиры, например, изопропил мирицилат, изопропил пальмитат или растительные масла; простые эфиры, например, поли(пропиленгликоль); ланолин и т.д., или их смеси.

Предпочтительными гидрофобными носителями являются следующие: жидкий парафин, вазелин, жирные кислоты, такие как стеариновая кислота, жирные спирты, такие как стеариловый цетиловый спирт и т.д.

Гидрофильными носителями являются известные носители гидрофильного характера для фармацевтических мазей, такие как вода или органические растворители, смешивающиеся с водой, например, спирты, предпочтительно полиоли, такие как глицерин, сорбит, пропиленгликоль, жидкий поли(этиленгликоль) и т.д., или их смеси.

В фармацевтической мази, являющейся предметом настоящего изобретения, предпочтительным гидрофильным носителем является вода.

Добавками являются известные добавки для фармацевтических мазей, такие как агенты, образующие структурную матрицу, например, твердый парафин, церезин, полиэтилен, силикаты, например, коллоидный силикат алюминия или коллоидный магний силикат алюминия, холестерин, воск или пальмовый воск; агенты, увеличивающие вязкость, например, коллоидная двуокись кремния, агар, метилцеллюлоза, карбоксиметилцеллюлоза, микрокристаллическая целлюлоза или карбоксиметилцеллюлозные полимеры; консервирующие агенты, например, алкид параоксибензоат, бутилокситолуол, бутилоксианизол, бензиловый спирт, фенилэтанол, сорбиновая кислота, лимонная

кислота или металлическая соль перечисленных кислот; антиоксиданты, например, витамин Е; буферы; парфюмерные агенты и т.д.

Система эмульгаторов настоящего изобретения представляет собой смесь двух составляющих в весовом соотношении от 3 : 1 до 1 : 3. Одной из них является поли(этиленгликолевый) алкиловый или алкениловый простой эфир, в предпочтительном варианте - поли(этиленгликоль) (C₁₀-C₂₀ алкиловый или алкениловый) простой эфир, в котором поли(этиленгликолевый) остаток состоит, в общем случае, из 2 - 23 оксиэтиленовых групп. Эмульгаторы такого типа известны под торговым наименованием, например, Brij^(R); предпочтительными материалами для фармацевтической мази, являющейся предметом настоящего изобретения, являются следующие:

Brij^(R) 56: поли(этиленгликоль) цетиловый простой эфир (степень полимеризации: 10) и/или Brij^(R) 78: пол(этиленгликоль) стеариловый простой эфир (степень полимеризации: 20) и/или Brij^(R) 58: поли(этиленгликоль) цетиловый простой эфир (степень полимеризации: 20) и/или Brij^(R) 72: поли(этиленгликоль) стеариловый простой эфир (степень полимеризации: 2) и/или, Brij^(R) 35: поли(этиленгликоль) лауриловый простой эфир (степень полимеризации: 23) и/или Brij^(R) 92: поли(этиленгликоль) олеиловый простой эфир (степень полимеризации) и/или Brij^(R) 96: поли(этиленгликоль) олеиловый простой эфир (степень полимеризации: 10) и/или Brij^(R) 98: поли(этиленгликоль) олеиловый простой эфир (степень полимеризации: 20).

Другой составляющей смеси эмульгаторов в соответствии с настоящим изобретением является сложный эфир сорбитана жирной кислоты или олеиновой кислоты, в предпочтительном варианте - сложный моно- или триэфир сорбитана. Эмульгаторы этого типа известны под торговым наименованием, например, Span^(R); предпочтительными материалами в соответствии с настоящим изобретением для предлагаемой фармацевтической мази являются следующие:

Span^(R) 20: монолаурат сорбитана, и/или Span^(R) 40 : монопальмитат сорбитана, и/или Span^(R) 60: моностеарат сорбитана, и/или Span^(R) 65: тристеарат сорбитана, и/или Span^(R) 80: моноолеат сорбитана, и/или Span^(R) 85: триолеат сорбитана.

Фармацевтическую мазь настоящего изобретения получают при помощи смешения, сначала гидрофобного носителя (носителей), гидрофильного носителя (носителей), добавки (добавок) и эмульгаторов, затем перемешивают пироксикам с полученной смесью. В предпочтительном варианте пироксикам используют в микронизированном виде.

В предпочтительном варианте поступают следующим образом.

а) на отдельной стадии, гидрофобный носитель (носители), сложный эфир сорбитана и добавки, растворенные только в жирной фазе, перемешивают при нагревании до температуры, не превышающей 80°C;

б) другие добавки, если таковые имеются, и поли(этиленгликолевый) простой эфир растворяют в гидрофильном носителе (носителях) при нагревании до температуры, которая в общем

случае не превышает 90°C, а полученный раствор смешивают с жирной фазой;

в) смесь медленно охлаждают при одновременном добавлении пироксикама, затем мазь, полученную в результате, охлаждают до комнатной температуры и ею заполняют соответствующие контейнеры, такие как тубики.

Составляющая поли(этиленгликолевого) простого эфира системы эмульгаторов в соответствии с настоящим изобретением может быть смешана с гидрофобным носителем (носителями) также вместе со сложным эфиром сорбитана.

Неожиданным является тот факт, что система эмульгаторов в соответствии с настоящим изобретением является достаточной в количестве от 2 до 5 весовых процентов, чтобы обеспечить стабильную мазь, ввиду того, что в соответствии с [3] необходимо присутствие не менее 10 весовых процентов эмульгатора, чтобы избежать разделения составляющих мази.

Стабильность мазей, являющихся предметом настоящего изобретения, соответствующих примерам 1 - 6, анализировали при помощи выдерживания их при температуре 40°C в течение 12 недель. (Такое испытание получило название "ускоренный тест на стабильность", так как на практике фармацевтические композиции не содержат при температуре примерно 40°C). Не было отмечено какого-либо обесцвечивания или изменения консистенции образцов мази. Все количество мази, извлеченное из тубиков, оставалось белым, не было отмечено разделения составляющих, т.е. мазь сохраняет свою однородность.

Фармацевтическую мазь, являющуюся предметом настоящего изобретения, соответствующую примерам 1 - 6, хранили при комнатной температуре в течение более одного года без снижения стабильности.

Неожиданным также оказался тот факт, что фармацевтическая мазь настоящего изобретения не раздражает кожу при длительном лечении, так как было установлено, что близкие образцы, имеющие по существу идентичный состав, но содержащие частично другие эмульгаторы, сильно раздражают кожу при каждом испытании на раздражение.

В этом испытании использовали взрослых самцов и самок кроликов из Новой Зеландии. В начале испытания масса тела животных составляла 2500г ± 20 процентов. Кроликов содержали отдельно в клетках для кроликов при температуре 20 ± 3°C и относительной влажности 50 - 70 процентов. Животных кормили стандартным кормом для кроликов и поили водопроводной водой без ограничения. Перед началом испытания за животными наблюдали в течение недели: массу тела определяли и наблюдали за их поведением. Для испытания отбирали только здоровых животных, не имеющих патологических клинических симптомов. За день до начала обработки, дорсальную поверхность кожи кролика депилировали на 3 области, каждая из которых имеет размеры 2,5см г 3см. На следующий день животных обрабатывали следующим образом.

У каждого испытываемого животного одну из депилированных областей дорсальной поверхности кожи использовали в качестве

необработанного контрольного образца; другую депилированную область покрывали 100мг испытываемой мази; третью депилированную область покрывали 100мг контрольной мази, не содержащей активного материала, т.е. пироксикама. (Последняя контрольная мазь содержала воду вместо пироксикама). Одну и ту же композицию испытывали на 6 кроликах. Обработанные площади кожи покрывали антисептическими кусками марли, которые фиксировали водозащитным пластырем. Спустя 4ч марлевые куски удаляли и с обработанных площадей смывали любые остатки испытываемой мази при помощи физиологического соляного раствора. Такую обработку осуществляли 14 раз, каждый день, один раз в день, используя следующие композиции:

- а) мазь по примеру 1;
- б) мазь по примеру 4;
- в) мазь по примеру 5;
- г) мазь по примеру 6.

Мази, используемые для сравнения: Их состав соответствовал составу примера 1 с той разницей, что вместо 1 : 1 смеси поли(этиленгликоль) цетилового простого эфира и моностеарата сорбитана система эмульгатора состояла из:

д) 2 весовых процента поли(этиленгликоль) стеарата (степень полимеризации: 3) (Myl^(R)) и 2 весовых процентов моностеарата сорбитана (Span^(R) 60);

е) 2 весовых процентов поли(этиленгликоль) стеарата (степень полимеризации: 3) (Myl^(R)) 52) и 2 весовых процентов триолеата сорбитана (Span^(R) 85);

ж) 2 весовых процентов поли(этиленгликоль) стеарата (степень полимеризации: 4) (Myl^(R) 53) и 2 весовых процентов моностеарата сорбитана (Span^(R) 60);

з) 2 весовых процентов поли(этиленгликоль) сорбитана монолаурата (Tween^(R) 20) и

2 весовых процентов моностеарата сорбитана (Span^(R) 60);

и) 1 весового процента поли(этиленгликоль) стеарата (степень полимеризации: 3) (Myl^(R) 52),

1,5 весовых процентов поли(этиленгликоль) цетилового простого эфира (Brij^(R) 58) и 1,5 весовых процентов моностеарата сорбитана (Span^(R) 60).

Изменения на дорсальной поверхности кожи животных или отсутствие изменений приведены в таблице.

Испытываемая мазь

Мазь в соответствии с настоящим изобретением

- а)
- б)
- в)
- г)

Мазь, используемая для сравнения

д)

е)

ж)

з)

и)

На 3 де
На 5 де
На 7 де
На 3 де
На 5 де
На 7 де
На 3 де
На 6 де
На 9 де
На 3 де
На 4 де
На 6 де
На 4 де
На 7 де
На 12 де

Примечания. Никаких изменений кожи не было установлено для контрольных мазей, которые соответствуют мазям а), б) и в), но не содержали пироксикама.

В случае контрольных мазей, которые соответствуют мазям г) - з), используемым для сравнения, но не содержат пироксикама, симптомы воспаления можно было обнаружить на 1 или 2 дня скорее, чем в случае применения самих сравниваемых препаратов.

Никаких изменений на поверхности кожи не было отмечено на областях, которые являются контрольными и не подлежали обработке.

Из таблицы можно видеть, что если эмульгаторы испытываемых фармацевтических мазей состоят из системы эмульгатора в соответствии с настоящим изобретением, то никакого раздражения кожи нельзя обнаружить в течение периода обработки в 14 дней. Однако, если используемые эмульгаторы отличаются от системы эмульгатора, используемой в соответствии с настоящим изобретением, то можно обнаружить серьезное раздражение кожи. Это кожное раздражение не может быть приписано присутствию пироксикама, так как в случае контрольных мазей, используемых для сравнения, раздражение начинается в более ранние сроки.

Таким образом, фармацевтическая мазь, являющаяся предметом настоящего изобретения, не оказывает никакого раздражающего воздействия на кожу и остается стабильной в течение длительного времени.

Пример 1. Получали фармацевтическую мазь, имеющую следующий состав, г:

Пироксикам (микроинизированный)	1,0
Метил пара-оксибензоат	0,1
Brij ^(R) 58 [поли(этиленгликоль)	
цетиловый простой эфир	2,0
Вода (дистиллированная)	71,9
Стеариновая кислота	3,0
Парафин (жидкий)	12,0
Цетиловый стеариловый спирт	3,0
Вазелин (белый)	5,0
Span ^(R) 60 (моностеарат сорбитана)	2,0
	100,0

Белый вазелин, жидкий парафин, моностеарат сорбитана и цетиловый стеариловый спирт переносили в соответствующий тигель и плавил при температуре 80°C, чтобы получить жирную фазу. Метил пара-оксибензоат и

поли(этиленгликоль) цетиловый простой эфир растворяли в дистиллированной воде при 90°C, чтобы получить водную фазу. Водную фазу добавляли несколькими порциями в жирную фазу при постоянном перемешивании, затем эту смесь медленно охлаждали при перемешивании, одновременно порциями добавляя микронизированный пироксикам. После суспендирования всего количества пироксикама полученную мазь охлаждали до 25°C и ею заполняли тубы.

Значение pH воды, которую встряхивали вместе с образцом мази, полученной в результате, эквивалентно 4,43.

Пример 2.

Получали фармацевтическую мазь, имеющую следующий состав, г:

Пироксикам (микронизированный)	1,0
Метил пара-оксибензоат	0,1
Brij ^(R) 78 [поли(этиленгликоль) стеариловый простой эфир]	2,4
Вода (дистиллированная)	71,9
Стеариновая кислота	3,0
Парафин (жидкий)	12,0
Цетиловый стеариловый спирт	3,0
Вазелин (белый)	5,0
Span ^(R) 85 (триолеат сорбитана)	1,6

Составляющие смешивали так, как это описано в примере 1 с той разницей, что только метил пара-оксибензоат растворяли в дистиллированной воде, поли(этиленгликоль) стеариловый простой эфир добавляли непосредственно в составляющие жирной фазы перед плавлением.

Значение pH воды, которую встряхивали с образцом полученной мази, эквивалентно 5,36.

Пример 3. Фармацевтическую мазь, имеющую следующий состав, получали, как это описано в примере 1, г:

Пироксикам (микронизированный)	1,0
Метил пара-оксибензоат	0,1
Brij ^(R) 98 [поли(этиленгликоль) олеиловый простой эфир]	2,1
Вода (дистиллированная)	72,9
Стеариновая кислота	3,0
Парафин (жидкий)	12,0
Цетиловый стеариловый спирт	3,0
Вазелин (белый)	5,0
Span ^(R) 65 (моностеарат сорбитана)	0,9
	100,0

Значение pH воды, которую встряхивали с образцом полученной мази, эквивалентно 4,91.

Пример 4. Фармацевтическую мазь, имеющую следующий состав, получали, как это описано в примере 1, г:

Пироксикам (микронизированный)	10,0
Пропил пара-оксибензоат	0,1
Brij ^(R) 58 [поли(этиленгликоль) лауриловый простой эфир]	1,5
Вода (дистиллированная)	62,1
Стеариновая кислота	3,0
Парафин (жидкий)	12,0
Цетиловый стеариловый спирт	3,0
Вазелин (белый)	5,0
Span ^(R) 20 (монолаурат сорбитана)	3,3
	100,0

Значение pH воды, которую встряхивали с образцом полученной мази, эквивалентно 5,13.

Пример 5. Фармацевтическую мазь, имеющую следующий состав, получали, как это описано в

примере 1, г:

Пироксикам (микронизированный)	5,0
Метил пара-оксибензоат	0,2
Brij ^(R) 96 [поли(этиленгликоль) олеиловый простой эфир]	1,0
Вода (дистиллированная)	69,8
Стеариновая кислота	3,0
Парафин (жидкий)	12,0
Цетиловый стеариловый спирт	3,0
Вазелин (белый)	5,0
Span ^(R) 40 (монопальмитат сорбитана)	1,0
	100,0

Значение pH воды, которую встряхивали с образцом полученной мази, эквивалентно 4,36.

Пример 6. Фармацевтическую мазь, имеющую следующий состав, получали, как это описано в примере 1, г:

Пироксикам (микронизированный)	1,0
Метил пара-оксибензоат	0,1
Brij ^(R) 56 [поли(этиленгликоль) цетиловый простой эфир]	3,0
Вода (дистиллированная)	71,5
Стеариновая кислота	3,0
Парафин (жидкий)	12,0
Цетиловый стеариловый спирт	3,0
Вазелин (белый)	5,0
Span ^(R) 80 (моностеарат сорбитана)	1,3
	100,0

Значение pH воды, которую встряхивали с образцом полученной мази, эквивалентно 5,12.