



УКРАЇНА

(19) UA

(11) 89500

(13) C2

(51) МПК (2009)

A61K 47/10

A61K 47/14

A61K 47/16

A61P 17/00

A61P 31/10 (2009.01)

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІОПИС
ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

(54) ОРГАНОГЕЛЬ ДЛЯ ТЕРАПЕВТИЧНОГО ЗАСТОСУВАННЯ

1

2

(21) a200701001

(22) 11.10.2005

(24) 10.02.2010

(86) PCT/US2005/036064, 11.10.2005

(31) 10/960,516

(32) 08.10.2004

(33) US

(31) 11/066,485

(32) 28.02.2005

(33) US

(31) 11/150,254

(32) 13.06.2005

(33) US

(46) 10.02.2010, Бюл.№ 3, 2010 р.

(72) ДЕЧОУ ФРЕДЕРІК, US

(73) МЕДІКВЕСТ ТЕРАПЕУТИКС, ІНК., US

(56) US 6 316 428 B1, 13.11.2001

US 6 538 017 B2, 05.03.2003

US 5 750 141 A, 12.05.1998

US 6 042 845 A, 28.03.2000

US 6 172 261 A, 09.01.2001

US 5 385 911 A, 31.01.1995

US 5 591 774 A, 07.01.1997

(57) 1. Композиція, придатна для введення принаймні одного косметичного агента або фармацевтичного агента, або обох через шкіру або нігті ссавців, що включає два біосумісних органічних розчинники, полярний ліпід, принаймні одну або більше поверхнево-активних речовин, де зазначена поверхнево-активна речовина включає докузат, приблизно 40-65мас. % води, сечовину й згущувач; при цьому органічний розчинник включає складний ефір і двоатомний спирт та/або багатоатомний спирт; при цьому композиція включає близько 2-30% складного ефіру та близько 0,5-20% двоатомного спирту та/або багатоатомний спирт, причому зазначений складний ефір є складним ефіром ізопропілу жирної кислоти, що має від 4 до 22 атомів вуглецю.

2. Композиція за п.1, яка відрізняється тим, що складний ефір є ізопропіловим ефіром, таким як ізопропілміристат або ізопропілпальмітат.

3. Композиція за п.1, яка відрізняється тим, що двоатомний або багатоатомний спирт є алкановим спиртом і містить 3-8 атомів вуглецю, переважно пропіленгліколь або гліцерин, а більш переважно є пропіленгліколем.

4. Композиція за п.1, яка відрізняється тим, що полярний ліпід є принаймні лецитином або фосфалідилхоліном.

5. Композиція за п.1, яка відрізняється тим, що принаймні одна поверхнево-активна речовина вибрана з групи, яка складається з докузату натрію, бензоатдокузату натрію чи докузату кальцію.

6. Композиція за п.1, яка відрізняється тим, що згущувач вибраний з групи, що містить поліетиле-нгліколь, метилцелюлозу та карбомер.

7. Композиція за п.1, яка відрізняється тим, що вміст полярного ліпиду складає від приблизно 6 до приблизно 30мас. %; кількість поверхнево активної речовини складає від приблизно 0,5мас. % до приблизно 19мас. %, кількість сечовини становить від приблизно 1мас. % до приблизно 15мас. % та кількість згущувача складає від приблизно 0,05мас. % до приблизно 5мас. %.

8. Композиція за п.1, яка відрізняється тим, що також містить принаймні один косметичний агент або фармацевтичний агент або те й інше.

9. Композиція за п.8, яка відрізняється тим, що кількість косметичного агента або фармацевтичного агента або того й іншого складає від приблизно 0,001 мас. % до приблизно 30мас. %.

10. Композиція за п.9, яка відрізняється тим, що має рН приблизно від 5,5 до 7,5, переважно рН складає від 6 до 7.

11. Композиція за п.1, яка відрізняється тим, що додатково містить щонайменше 0,2-1,8% судинорозширюючого агента, такого як тринітрат гліцерилу.

12. Композиція за п.1, яка відрізняється тим, що додатково містить від приблизно 1мас. % до приблизно 12 мас. % антимікробного агента.

13. Композиція за п.12, яка відрізняється тим, що антимікробний агент вибрано з групи, що складається з циклопіроксу, міконазолу, ітраконазолу,

(13) C2

(11) 89500

(19) UA

метронідазолу, аліламіну, а також їхніх сумішей та фармацевтично прийнятих солей.

14. Композиція за п.1, яка **відрізняється** тим, що додатково містить від приблизно 0,001% до приблизно 10,0% інгібітора росту клітин або проліферації, такого як 2-дезоксид-D-глюкоза.

15. Композиція за п.1, яка **відрізняється** тим, що також містить від приблизно 0,001 до приблизно 5,0% інгібітора транспортування поліаміну або 0,005-5,0% інгібітора синтезу поліаміну.

16. Композиція за п.1, яка **відрізняється** тим, що додатково містить від приблизно 0,001% до приблизно 5,0% індуктора антизиму.

17. Композиція за п.1, яка **відрізняється** тим, що додатково містить від приблизно 0,5 до приблизно 10% агента, що декальцифікує шкіру, такого як молочна кислота.

18. Композиція за п.1, яка **відрізняється** тим, що додатково містить ефективну кількість одного чи кількох агентів, що лікують псоріаз, таких як бетаметазону дипропіонат або метотрексат.

19. Композиція за п.18, яка **відрізняється** тим, що додатково містить міконазол.

20. Композиція за п.1, яка **відрізняється** тим, що додатково містить принаймні два активні інгредієнти.

21. Спосіб введення активного агента в тканину епідермісу людини чи тварини або через зазначену тканину, що включає локальне застосування композиції за п.8.

22. Спосіб лікування пацієнтів, що страждають від мікозу нігтів, який включає локальне нанесення сполуки за п.13 до інфікованого грибок нігтя пацієнта.

23. Спосіб приготування композиції за п.1, придатної для підшкірного введення, що включає:

а) розчинення полярного ліпиду, принаймні в двох біологічно активних органічних розчинниках, що містять принаймні один складний ефір, причому

зазначений складний ефір є складним ефіром ізопропілу жирної кислоти, що має від 4 до 22 атомів вуглецю, та щонайменше один одноатомний чи багатоатомний спирт;

б) додавання до суміші кроку (а) однієї чи більше поверхнево-активних речовин, причому зазначена поверхнево-активна речовина містить докузат;

с) розчинення фармацевтично активної сполуки у отриманій за кроком (б) суміші розчинників полярного ліпиду та поверхнево-активних речовин;

д) додавання сечовини та згущувача(ів) у воду; та

є) змішування сумішей з кроків (с) та (д) і доведення рН до приблизно 5,5-7,5, якщо необхідно.

24. Композиція, приготована способом за п.23.

25. Спосіб приготування композиції за п.1, придатної для шкірного введення, що включає:

а) розчинення полярного ліпиду, принаймні в двох біологічно активних органічних розчинниках, що містять принаймні один складний ефір, причому зазначений складний ефір є складним ефіром ізопропілу жирної кислоти, що має від 4 до 22 атомів вуглецю, та щонайменше один одноатомний чи багатоатомний спирт;

б) додавання до суміші кроку (а) однієї чи більше поверхнево-активної речовини, причому зазначена поверхнево-активна речовина включає докузат,

с) додавання сечовини та згущувача(ів) у воду;

д) розчинення фармацевтично активної сполуки у водному розчині згущувача і сечовини, та

є) змішування сумішей з кроків (б) та (д) і доведення рН до приблизно 5,5-7,5, якщо необхідно.

26. Композиція, приготована способом за п.25.

27. Спосіб лікування пацієнтів, які страждають від псоріазу нігтів, що включає місцеве застосування до нігтя(ів) пацієнта композиції за п.18 або п.19.

28. Спосіб лікування пацієнтів від інфекцій, що включає місцеве застосування пацієнтами композиції за п.1, яка додатково містить ефективну кількість антибіотичного агента.

Винахід стосується композиції та локального введення косметичних або фармацевтичних компонентів у шкіру і нігті. Ця композиція робить можливим швидко всмоктування сполуки з компонентом(ами) через шкіру, нігті, забезпечуючи приємне відчуття та нежирний, не маслянистий вигляд.

Шкіра - найбільший орган тіла, що виконує життєво важливі функції. Вона є бар'єром для різноманітних хвороботворних організмів і токсичних речовин. Шкіра складається з двох шарів: епідермісу - першого шару, і дерми - шару, який знаходиться під епідермісом.

При цьому, оскільки шкіра повинна слугувати бар'єром для хвороботворних організмів і токсичних речовин, виводити фізіологічні рідини, вона є дуже щільною. Шкіра повинна бути щільною щоб зберегти власну цілісність, в той же самий час підтримувати водно-сольовий баланс організму. Шкіра повинна виконувати функцію стримування хвороб; окрім того, слугувати бар'єром від мікробів, хімічного впливу, випромінювання й теплового впливу.

Значною мірою, щільність є результатом нормального розвитку та фізіологічних змін дуже тонкого шару шкіри. Клітини після формування у базовому шарі починають переміщатися до поверхні шкіри, до тих пір, поки не будуть злушені. При такому переміщенні вони поступово зневоднюються та роговіють. При досягненні поверхні, перед злушенням вони формують тонкий, приблизно десять мікрон (10-15 клітин), шар із щільно розташованих метаболічно неактивних клітин. Цей шар називають роговим або "зроговілим шаром". У результаті високого ступеня зроговіння клітин, які складають роговий шар, утворюється важко проникний бар'єр. Проникнення через неполярний маршрут, тобто, поперек мембрани цих клітин, є найбільш складним.

Завдання ще більше ускладнюється при спробі введення фармацевтичних компонентів крізь нігті, мозолісті шкірні бляшки на дорсальній поверхні дистального кінця останньої фаланги пальців рук чи ніг (нігті рук та нігті ніг). Вони складаються із згладжених епітеліальних лусочок, що розвинулися зі спеціалізованих епітеліальних клітин, які на-

зиваються матрицею. При використанні даних сполук такі характерні ознаки нігтів як товщина та міцність практично унеможливають доступ крізь них а також до області під ними. Предмет представленого винаходу має перевагу у здатності доставляти фармацевтичні компоненти крізь нігті до мінімально доступних хворих місць.

Для використання переваг цього способу введення та подолання природних бар'єрів, якими є шкіра та нігті, в межах способу використовуються спеціально вибрані носії і наповнювачі, у які включено фармацевтично активну речовину так, щоб носій або наповнювач проникав, або, принаймні, не впливав негативно на проникнення обраного активного компонента. У межах винаходу визнається, що проникнення через шкіру фармацевтично активної речовини може бути істотно зменшене при виборі неправильного носія.

Концепція введення фармацевтично активних агентів через шкіру довго була перспективною через легкість доступу, динаміку застосування, велику площу поверхні, значний контакт з циркуляторною та лімфатичною системою та неінвазивну природу лікування. Це твердження є істинним незалежно від того, яку природу мають необхідні біологічно активні препарати, чи то зовнішню, чи внутрішню, регіональну, чи місцеву.

Переваги цієї форми введення включають, але не обмежені наступним: запобіганням ризиків пов'язаних з парентеральним лікуванням; усуненням незручностей парентерального лікування; запобіганням коливання рівня всмоктування та метаболізму властивого при оральному лікуванні; збільшенням тривалості введення ліків шляхом введення препаратів з коротким біологічним періодом напіввиведення; а також усуненням шлунково-кишкового подразнення, що є результатом впливу фармацевтично активних речовин, консервантів, таблетованих препаратів і т.п. на шлунково-кишковий тракт. Найбільш важливим є те, що локальне введення має потенціал для створення умов для ефективного лікування, яке за своєю природою є локальним (чи має локальні прояви), внутрішнього так само як і локального при дотриманні того самого режиму лікування. Таким чином, ефективні композиції для введення фармацевтичних компонентів є дуже поширеними.

Не дивлячись на те, що було запропоновано різні композиції для підшкірного введення деяких фармацевтично активних компонентів, все ще існує потреба в покращеному способі введення косметичних і фармацевтичних препаратів у шкіру з метою місцевого лікування патологічних станів та захворювань. Зокрема, композиція повинна бути простою для зовнішнього застосування у необхідному об'ємі та кількості, швидко проникати у шкіру і доносити активні компоненти у місця, де це необхідно, мати приємний запах та вигляд і не потребувати очищення, щоб видалити компонент.

Комбінацію цих бажаних характеристик досить важко досягти.

Представлений винахід відноситься до композиції для локального введення принаймні одного косметичного або фармацевтичного компонента чи обох. Композиція включає принаймні два біоло-

гічно сумісних органічних розчинники, полярний ліпід, принаймні одну поверхнево-активну речовину, воду, сечовину й згущувач. Органічні розчинники включають складний ефір і двоатомний або багатоатомний спирт. Композиція включає приблизно від 2 до приблизно 30% від маси складного ефіру й приблизно від 0.5 до приблизно 20% від маси двоатомного або багатоатомного спирту.

Представлений винахід також стосується способу доставки активного компонента в і через епідерму або нігтьову тканину людини або тварини, який включає місцеве застосування на шкірі або нігті людини чи тварини композиції, що включає косметичний та/або фармацевтично активний компонент і описану вище композицію.

Інший аспект дійсного винаходу стосується композиції, що включає вище описане введення композиції й косметичного та/або фармацевтично активного компонента. рН композиції, що містить активний компонент, звичайно має показник приблизно від 5.5 до 7.5.

Наступний аспект представленого винаходу стосується способу приготування композиції, придатної для введення косметичного засобу або фармацевтично активного компонента через шкіру, що включає:

а. Розпад полярного ліпиду принаймні у двох біологічно сумісних органічних розчинниках, що включають принаймні один складний ефір і принаймні один двоатомний або багатоатомний спирт;

б. Додавання однієї або більше поверхнево активної речовини до композиції кроку (а);

с. Розчинення косметичної фармацевтичної та/або активної сполуки в суміші полярного ліпиду і поверхнево активної речовини кроку (б);

д. Додавання сечовини й принаймні одного згущувача до води;

е. Сполучення композицій з кроку с і д та доведення рівня рН до приблизно від 5.5 до 7.5, при необхідності.

Представлений винахід далі відноситься до композиції, що виготовлена за описаним вище способом.

Інші переваги та недоліки дійсного винаходу стануть очевидними для спеціалістів цієї галузі з викладеного далі детального опису, у якому приведено та описано тільки найкращі варіанти виконання за допомогою ілюстрації кращого способу, розглянутого виконання винаходу. Винахід охоплює і інші варіанти виконання, при цьому очевидно, що також можуть змінюватися відповідно і певні деталі, не виходячи за межі винаходу. Відповідно опис має розцінюватись як ілюстративний і не обмежувачий.

Під терміном "місцеве застосування", що використовується тут, слід розуміти безпосереднє накладання або намазування на епідермальну поверхню чи нігтьову, особливо зовнішні покрови шкіри, нігтя, або мембрани включаючи шкіру чи мембрани ротової, ректальної чи вагінальної порожнини.

Під "ефективною та безпечною кількістю", що використовується тут, слід розуміти достатню кількість сполуки для забезпечення бажаної локальної

терапевтичної активності та дії за прийнятним співвідношенням перевага/ризик, що супроводжує будь-яке медичне лікування. У межах точного медичного рішення, кількість використовуваного може змінюватися у відповідності до визначених умов лікування, ступеня важкості патологічного стану тривалості лікування, використання специфічних активних компонентів, стану пацієнта паралельних курсів лікування та інших факторів у межах специфічних знань та аналізу пацієнта лікарем-ординатором.

Під терміном "токсикологічно чи фармакологічно прийнятним" тут слід розуміти фармацевтично активні речовини, сумісні ліки, медикаменти або інертні компоненти, і є придатними для контактного використання щодо зовнішніх покривів людини та нижчих тварин без вираженого токсичного впливу, подразнення, алергічної реакції, і т.п., що можуть бути співвіднесені із прийнятним відношенням переваги/ризiku.

Під терміном "включає" тут слід розуміти, що різноманітні сумісні косметичні препарати, ліки та медикаменти, а також інертні компоненти, оклюзійні компоненти, та косметичні носії можуть одночасно використовуватися в композиціях і способах цього винаходу при використанні критичного бінарного носія розширення та косметичних чи фармацевтичних компонентів. Таким чином, термін "включає" охоплює та враховує більш обмежуючі терміни такі, як "складається з" та "складається по суті з", що характеризують використання основних складових компонентів описаним тут чином.

Під "ураженими ділянками" тут слід розуміти локалізовану область патології, дискомфорту, інфекції, запалення або ушкодження, і безпосередньо прилеглу область.

Під "ділянками впливу" тут слід розуміти придатну для застосування механічних пристроїв чи пов'язок ділянку тіла, наприклад, за вухом, на руці, на спині, на стопі, і т.д.

Під "збільшенням проникності" тут слід розуміти, що бінарні носії збільшення проникності забезпечують трансепідермальне введення інкорпорованого активного компоненту, або через нігті, або перкутанно, у порівнянні з іншими сполуками при однаковому хімічному потенціалі. Цей вид є важливим, оскільки перемінна розчинність косметичних чи лікарських препаратів у різних носіях обов'язково впливатиме на транспортування через шкіру чи нігті. Таким чином, наприклад, якщо лікарський препарат розчиняється у носії А до 24%, а у носії В - до 4%, де порівнювані сполуки при однаковій процентній концентрації кращі ніж при однаковому хімічному потенціалі, то носій з нижчою розчинністю покаже в шість разів менший потенціал транспортування ніж більш розчинний носій. Найпростіший шлях забезпечення однакового хімічного потенціалу для оцінки рівня проникності полягає у використанні насичених розчинів чи розчинів з однаковими процентними показниками насичення фармакологічно активними компонентами у різних носіях.

Під терміном "вільним по суті" тут слід розуміти композиції для збільшення проникності дійсного винаходу, які містять менше ніж приблизно 10%,

бажано менше ніж 3,5%, та найкраще - менше ніж приблизно 0,5% будь-якої специфічної сполуки чи члена групи сполук.

Всі процентні відношення та пропорції тут слід розуміти як пропорції від маси загальної композиції, окрім випадків, коли це окремо вказано.

Терміни "препарат", "фармацевтичний препарат", "фармакологічний препарат", "фармацевтичний засіб", "фармакологічний засіб", "фармацевтично чи фармакологічно активний засіб" тут є взаємно замінюваними.

Композиції цього винаходу містять косметичний засіб та/або фармацевтично активний засіб, здатний створювати та утримувати локальну активність у бінарному носії чи основі. Носій чи основа включає полярний ліпід, типу лецитину або фосфотидилхоліну, два біологічно сумісних органічних розчинники, один з яких обраний з групи складних ефірів, а один - з групи рідких двоатомних чи багатоатомних спиртів, консервант, воду, згущувач й сечовину, при рН між приблизно 5.5 й 7.5 і переважно між 6.0 й 7.0. Композиції цього винаходу можуть додатково містити інші факультативні компоненти, які зменшують подразнення шкіри, або підвищують косметичну привабливість або сприйнятність, наприклад, пігменти, ароматичні композиції, ароматизуючі речовини і т.п.

Типові використовувані полярні ліпіди - лецитин й фосфотидилхолін. Переважно, лецитин або фосфатидилхолін має високу фармацевтичну якість. Відповідний лецитин і фосфатидилхолін, можливо отриманий як комерційно доступний соєвий лецитин або фосфатидилхолін сої. Переважно соєвий лецитин використовується в композиції цього винаходу.

Біологічно сумісні органічні розчинники складного ефіру можуть бути будь-яким нетоксичним складним ефіром у якому є розчинними полярний ліпід, косметичний препарат або фармацевтично активна сполука і сечовина, і він служить основою-розчинником для перенесення косметичного препарату чи фармацевтично активних сполук у шкірі ссавців.

Звичайно складні ефіри - складні жирні моно-ефіри, що мають структуру, яку отримують шляхом заміщення активного водного жирної кислоти, що має від 4 до 22 атомів вуглецю, більш типово - від 8 до 18 атомів вуглецю по алкільній групі одноатомного спирту, у зазначеному прикладі 12 атомів вуглецю. Жирна кислота може бути як насиченою так і ненасиченою, але переважно насиченою. Одноатомний спирт звичайно містить від 2 до 8 атомів вуглецю, більш типово - від 2 до 5 атомів вуглецю, у зазначеному прикладі 3 атоми вуглецю.

Прийнятні складні ефіри включають, але не обмежуються ізопропіловими складними ефірами. Переважно, складний ефір - ізопропілміристат або ізопропілпальмітат, переважно, з ізопропілміристатом.

Біологічно сумісний органічний розчинник двоатомний і багатоатомний спирт може бути будь-яким нетоксичним ди- або поліспиртом, у якому полярний ліпід й активна сполука є розчинними, і який допомагає як розчинний носій переносити активні сполуки крізь шкіру ссавців. Прийнятний

двоатомний і поліспирти для цього включають, але не обмежуються алканами ди- та триетилового спирту. Зазвичай спирти містять від 3 до 8 атомів вуглецю, більш типово - від 3 до 5 атомів вуглецю та є насиченими спиртами. Переважно, полі спирт - це пропіленгліколь або гліцерин, переважно з пропіленгліколем.

Композиції представленого винаходу звичайно містять приблизно від 2 до 30% від маси, більш типово від 4 до 10% від маси складного ефіру й приблизно від 0.5 до 20% від маси, більш типово від 1 до приблизно 20% маси, і навіть більш типово від 1 до приблизно 10% від маси спирту. Велика кількість композицій містить приблизно від 2 до 20% від маси, або від 2 до приблизно 10% від маси спирту. Композиції, відповідно до дійсного винаходу, проявляють понижене подразнення шкіри.

При підготовці композиції цього винаходу, полярний ліпід звичайно розчиняють у органічному розчиннику складного ефіру й розчиннику ди- або поліспирту у співвідношенні мас від приблизно 5:1:1 до приблизно 1:5:5. Бажано щоб полярний ліпід і органічний розчинник складного ефіру й розчинник поліспирту вводилися в суміш в рівних частинах мас. Так, в одному варіанті втілення винаходу соєвий лецитин, ізопропілмірістат, і пропіленгліколь вводяться в суміш у рівних частинах мас і перемішуються до рівномірного розподілення лецитину. Це відноситься до суміші розчинник-полярний ліпід.

Залежно від природи косметичного препарату або фармацевтично активної сполуки й бажаних характеристик кінцевої сполуки, поверхнево активна речовина може бути включена в сполуку при концентрації між приблизно 1-20% маси кінцевої композиції. У сполуці, яка містить багатокатіонний активний компонент, було виявлено, що у відповідності до цього винаходу бажаними є неіонні та катіонні поверхнево активні речовини. При використанні інших активних інгредієнтів, аніонні, катіонні або неіонні поверхнево активні речовини є прийнятними. Переважно, поверхнево активна речовина - це така речовина, що може суміщатися з введенням *in vivo* без небажаних побічних проявів. Одне з бажаних поверхнево активних речовин є докузат натрію і його більш розчинна у воді форма, бензоат докузата натрію. Інші відповідні іонні або неіонні поверхнево активні речовини, такі як полісорбат 80, Твін 80, докузат кальцію, бромід тетрадецилтриметиламонію, ефір монододецил пентаоксидетиленгліколю, або триетаноламінлауретсульфат. Як тільки поверхнево активна речовина повністю розчинена в суміші розчинник-полярний ліпід, можна додавати і розчиняти косметичний препарат або фармацевтично активну сполуку.

Дозування косметичного або фармацевтичного компонента, звичайно, зміниться в залежності від відомих факторів, таких як характеристики косметичних та фармацевтичних препаратів, вік, здоров'я й вага пацієнта, природа й ступінь важкості симптомів, вид паралельного лікування, частотність лікування і бажаний результат. Щоденне дозування активного інгредієнта може бути приблизно від 0.001 до 1000 міліграмів (мг) на кіло-

грам (кг) маси тіла, більш типова доза становить від 0.1 до приблизно 30мг/кг.

Активна речовина звичайно представлена у кількості приблизно від 0.001 до приблизно 30%, більш типово приблизно від 0.001 до приблизно 20%, і навіть більш типово приблизно від 0.5 до 12% від маси, і залежить від неї, системи доставки та активності речовини. Для твердих активних речовин, її найлегше отримати шляхом нагрівання аліквоти суміші поверхнево активної речовини, розчинника та полярного ліпиду і додавання, основуючись на масі, кількості активної сполуки, рівної приблизно від 0.01 до 30% маси поверхнево активного розчинника полярних ліпідів, та змішування до повного розчинення. Таким чином, наприклад, близько 1-20 грамів ніфедипіну у порошкоподібній формі додані до приблизно 100 грамів нагрітого 1:0.5:0.5 соєвого лецитину:ізопропіл мірістату:пропіленгліколю та розчиняються шляхом перемішування.

Деякі типові активні речовини включають судинорозширюючі компоненти типу тринітрату гліцерилу й ніфедипіну; антимікробні або протигрибкові компоненти типу циклопіроксу, ітраконазолу, метронідазолу, міконазолу й алилами́ни наприклад, нафтіфін і тербінафін та їхні солі; інгібітори клітинного росту або проліферації такі, як 2-деокси-D-глюкоза; інгібітори транспортування поліаміну; інгібітори синтезу поліаміну; індуктори антиферменту; препарати декальцинування шкіри, наприклад молочна кислота; протизапальні компоненти, наприклад ібупрофен і кетопрофен; місцеві безпечні засоби, наприклад лідокаїн; стероїдні протизапальні композиції, наприклад кортизон; пептиди, білки, або гормони, наприклад збільшувачі кількості тромбоцитів 4; речовини Р антагоністи, наприклад капсаїцин; міорелаксанти, наприклад циклобензаприн; протизапальні анальгетики, такі як диклофенак натрію та інгібітори фосфодіестерази, такі як суденфіл.

При використанні летких або білкових активних компонентів, зазвичай є небажаним додавання до відносно теплого розчину полярних ліпідів і розчинників поверхнево активної речовини, оскільки це може призвести до зменшення кількості активного компоненту в кінцевій сполуці.

В типових прикладах, при активному нітрогліцерині, активна речовина доступна у 10% концентрації у пропіленгліколі, що може додаватися безпосередньо до суміші полярного ліпиду і розчинника поверхнево активної речовини.

Кількість судинорозширювального препарату для лікування периферійних артеріальних хвороб, включаючи хворобу Рейно, діабетичну парестезію, і нічні спазми ніг, зазвичай складає від приблизно 0.2 до приблизно 1.8% композиції.

Кількість протимікробного компоненту або протигрибкового компоненту для лікування інфекційних хвороб шкіри і нігтів, включаючи оніхомікоз, грибові захворювання ніг, червоні вугрі, і вагіномікоз, зазвичай складає від приблизно 0.5 до приблизно 12% від маси.

Кількість інгібітору росту клітин або проліферації для лікування актинічного кератозу зазвичай

складає від приблизно 0.001 до приблизно 10% маси.

Кількість інгібітору транспортування поліаміну зазвичай складає від приблизно 0.001 до приблизно 5% від маси. Кількість інгібітору синтезу поліаміну для лікування автоімунного захворювання, включаючи люпоїдний туберкульоз шкіри, кропивницю, псоріаз, і атопічні дерматози, зазвичай складає від приблизно 0.001 до приблизно 5% від маси.

Кількість препаратів декальцинування шкіри, наприклад молочної кислоти, для лікування захворювань сухої шкіри, включаючи ксероз, склеродермію та іхтіоз, зазвичай складає від приблизно 0.5 до приблизно 10% від маси.

Далі стає зрозумілим, що два типи різних активних компонентів, або більше, можна використати для одночасного лікування більш як одного захворювання. Наприклад, два або більше активних компоненти можуть використовуватися для одночасного лікування запалення, автоімунного захворювання та інфекційного захворювання сухої шкіри.

Після додавання косметичного препарату або фармацевтично активного компоненту, певна кількість сечовини, переважно у формі згущеного водного розчину, може бути додана до суміші полярного ліпиду і розчинника поверхнево активної речовини. Сечовина звичайно додається у такій кількості, щоб її концентрація складала від приблизно 1% до приблизно 15% і більш бажано від приблизно 5% до 10% маси кінцевої композиції.

Згущувач обраний з загального Національного Зведення загущуючих компонентів, включаючи, але не обмежуючись масою відповідних полімерів поліетиленгліколя, полівінілпіролідона, карбомера та метилцелюлози. Кількість згущувача зазвичай складає від приблизно 0.05 до приблизно 5% від маси.

Так у типовому прикладі, приблизно 5 грамів 10% водного розчину сечовини, що містить 0.7% Карбомеру 934, додані до приблизно 100 грамів суміші полярного ліпиду і розчинника поверхнево активної речовини з розчищеною фармацевтично активною сполукою. У деяких випадках фармацевтично активний компонент краще розчинятиметься якщо його додано після введення водного розчину сечовини, в інших - перед додаванням водного розчину сечовини. У будь-якому разі це залишається за вибором спеціалістів у цій галузі, які ознайомлені з дійсним винаходом, в залежності від визначеної підготовлюваної композиції й розчинюваності певного косметичного препарату або фармацевтично активного компонента. Якщо активним компонентом є білок, то необхідно перевірити збереження його біологічної активності під впливом визначеної концентрації сечовини, що використовується в цій композиції, оскільки, як відомо, завдяки хаотропічним властивостям сечовини, деякі білки денатуруються. Така умова може бути легко реалізована фахівцями у цій галузі.

При приготуванні вище описаної композиції з косметичним препаратом або фармацевтично активним компонентом, рН відрегульовано до типового і складає від приблизно 5.5 до приблизно 7.5 і

більш звичайно до від 6.0 до 7.0. Це може бути здійснено, наприклад, додаванням основи типу водного гідроксиду натрію й троалміну, оскільки композиції спочатку мають кислотний рН. Однак, якщо фармацевтично активний компонент має тенденцію до утворення високолузних розчинів, то для зменшення рН бажано додати кислоту. Ця умова може бути реалізована шляхом додавання кислоти, наприклад, лимонної або біологічного буфера, наприклад, карбонату натрію або фосфорокислого калію. В композиції з показником рН приблизно від 5.5 до 7.5, сполука загущується й утворює однорідний, густий гель, придатний для місцевого застосування.

В одному варіанті виконання винаходу композиція приготовлена з судинорозширюючим препаратом, таким як тринітрат гліцерилу. Така сполука швидко поглинається крізь шкіру і забезпечує місцевий судинорозширюючий ефект, покращуючи кровообіг і відновлюючи нормальну температуру кінцівок з низьким кровообігом. В іншому варіанті виконання винаходу, композиція приготовлена із протиінфекційним засобом. Така сполука швидко поглинається крізь шкіру, трохи повільніше крізь нігті, та забезпечує локальне введення і знищує мікроорганізми, що вторглися, наприклад гриби або бактерії.

У стандартному експерименті, використовуючи зазначені елементи композиції, фахівці даної галузі, ознайомлені з дійсним винаходом, зможуть виготовити специфічні гелі з базових активних компонентів або їхньої комбінації для широкого спектра застосувань. Крім того, зрозумілим є те, що композиції можуть містити допоміжні компоненти, включаючи попередньо відомі та/або використані у цьому винаході, але не обмежуючись ними, консерванти та віддушки.

Для простоти підготовки, спочатку зручніше виготовити першу композицію гелю, згадану тут як "MQX-ГЕЛЬ", що може додаватися до інших компонентів при приготуванні кінцевої композиції для місцевого застосування. Є кілька можливих рецептур MQX-ГЕЛЮ. Наприклад, MQX-ГЕЛЬ може бути виготовлений шляхом змішування органогелю лецитину (О.Л.) у вигляді суміші лецитину, ізопропілмірестату й пропіленгліколю у співвідношенні 1:1:1 (м/м/м) з маслом ЛІД (1:1 [м/м] суміш О.Л. і докузату натрію), розчинення додаткової поверхнево активної речовини або порошку докузата натрію в цій суміші, та додавання після цього згущеної водної сечовини.

В одному варіанті приготування MQX-ГЕЛЯ, кінцеві концентрації такі: О.Л.=30%; докузат натрію=9%; сечовина=5%; згущувач=1% і вода=55%. Ці співвідношення легко можуть змінюватися, так щоб кінцева кількість кожного компоненту складала: О.Л.=15-50%; докузат натрію або інша поверхнево активна речовина=3-15%; сечовина=1-15%; згущувач=0.5-5%; і вода=40-65%. Активні інгредієнти, що підвищують розчинність, потім можуть бути додані до MQX-ГЕЛЮ. Наповнювачі, які можуть бути корисні в підвищенні розчинності активного компонента, включають О.Л., пропіленгліколь, ізопропілмірестат, масло м'яти перцевої, гліцерин або поліетиленгліколь. Однорідна суміш утворює

ється завдяки ретельному змішуванню компонентів.

Використання сполуки для застосування в ушкоджених зонах, де бажано застосування активного компонента на шкірі, є простим, якщо сполуку описану вище вже виготовлено. Так, при хворобі Рейно, сполуки, що містять тринітрат гліцерилу, втираються в ушкоджену зону, наприклад пальці або руки. Лікування повторюється коли симптоми з'являються знову, або в профілактичних цілях, для попередження проявів і симптомів. При використанні приготованої у відповідності до дійсного винаходу сполуки, у пацієнтів з хворобою Рейно нормальний кровообіг у пальцях відновлювався за п'ять хвилин після застосування препарату.

В іншому варіанті цього винаходу, виготовляється фунгіцидна антимікробна сполука для застосування щодо інфікованих грибком нігтів пальців ніг. Протягом дев'ятимісячного лікування лікарі та пацієнти по всій країні підтвердили майже повне пригнічення грибової інфекції. На відміну від результатів, що спостерігалися при застосуванні комерційної сполуки з тими самими активними компонентами, які забезпечували дуже незначне пригнічення грибової інфекції у той самий проміжок часу.

Подальші показання сполуки органогелю дійсного винаходу стосуються лікування псоріазу нігтів. Для такого показання, активні компоненти, що використовуються повинні включати одну або більше сполуку для лікування псоріазу звичайно в кількості від приблизно 0.0005% до 10%, залежно від типу компонента, наприклад, кортикостероїди (Клобетазол пропіонат - від приблизно 0.005 до приблизно 0.05%, Бетаметазон діпропіонат - від приблизно 0.005 до приблизно 0.05%, Діфлоразон діацетат - від приблизно 0.005 до приблизно 0.05%, Халцинонід - від приблизно 0.01 до приблизно 0.1%, Дезоксиметазон - від приблизно 0.005 до приблизно 0.5%, Тріамцинолон ацетоні - від приблизно 0.01 до приблизно 0.5%), компоненти антипроліферації раку (флюорурацил, метотрексат, синтез поліаміну і інгібітори транспортування, індуктори антиферменту, кожен - від приблизно 0.05 до приблизно 5.0%), ретиноїди (тазаротен, ацетретин), аналоги вітаміну D (кальцитрієн); комбінації цих компонентів і також комбінація із протигрибковим компонентом (наприклад міконазол, циклопірокс, тербінафін, - кожний від приблизно 0.5 до приблизно 10%).

В іншому варіанті цього винаходу композиція, що включає бактерицидний засіб, виготовлена, наприклад, за додаванням бацитрацину або іншого відповідного антибіотика. Це забезпечує проникнення бактерицидного засобу до осередків інфекції у викликаній пункцією рані.

Композиції цього винаходу виготовляють з концентрацією між приблизно 0.001% і 30% від маси активної сполуки. Крім того, композиції, що включають більше одного активного компоненту використовуються у межах цього винаходу і можуть використовуватися реципієнтом, що потребує більше як одне активне лікування відносно одного локалізованого осередку. Так, наприклад, композиція, що включає судинорозширюючий і проти-

грибовий компоненти, забезпечуватиме як лікування грибової інфекції так і тривале полегшення шляхом відновлення кровотоку й потоку поживних речовин до ушкодженої зони.

Передбачається, що композиції цього винаходу можуть застосовуватися зовнішньо так часто, як потрібно, поки не викликать негативних місцевих реакцій або токсичного ефекту до активного компоненту. Так, наприклад, потрібен більший суворий нагляд при лікуванні, якщо після застосування легкозасвоюваної нетоксичної сполуки, наприклад кетопрофену, вводиться протипухлинна сполука. В останньому випадку, людині, що потребує такого лікування бажано застосовувати зовнішню цю композицію з необхідною частотою для полегшення місцевого болю або запалення.

У той час як попередній опис взагалі описує процес виготовлення та застосування композиції і сполуки винаходу, наступні приклади відображають більш конкретно технологію винаходу. Однак, слід розуміти, що суть цього винаходу, як визначено у формулі винаходу, не повинна обмежуватися особливостями наведених нижче прикладів. Слід розуміти, що в описаних нижче і заявлених специфічних композиціях відсоток активних речовин та інших компонентів може бути в межах принаймні, що на 10% різниться, але все ж таки досягає величини еквівалентної описаним композиціям.

Наведені нижче приклади не обмежують, а ілюструють представлений винахід:

Приклад 1 Приготування MQX-ГЕЛЮ

	500	гм
ЛІД масло*	50	гм
Органогель Лецитину**	100	гм
Порошок докузата натрію	50	гм
Сечовина	50	гм
Згущувач	5	гм
Дистильована вода	245	мл

*масло ЛІД - суміш органогелю лецитину і докузата натрію у співвідношенні 1:1 за масою.

* * О.Л. суміш лецитину, ізопропілміристату й пропіленгліколя у співвідношенні 1:1:1.

1. ЛІД додавали до О.Л. і нагрівали.
2. Додавали порошок докузата натрію і суміш розмішували до однорідної консистенції.
3. Згущувач і сечовину, повністю розчинені у воді, спочатку нагрівали, а потім додавали до кроку 2 з перемішуванням.
4. pH відрегулювали до показника, що складає від 6.5 до 6.9.

MQX-ГЕЛЬ може також легко бути виготовлений у такий спосіб:

	1000	гм
ЛІД	250	гм
Порошок докузата натрію	150	гм
Сечовина	100	гм
Згущувач	10	гм
Дистильована вода	490	мл

О.Л. нагрівали і потім до нього додавали з постійним помішування порошок бензоату натрію до утворення однорідного розчину. У підігрійтій воді розчиняли згущувач і сечовину, потім ретельно перемішували згущений розчин сечовини з докузатом натрію, який містив розчин О.Л. В результаті отримували густий прозорий гель янтарного кольору з рН приблизно 6.0.

Наступний спосіб приготування MQX-ГЕЛЮ:

	1000	гм
О.Л.	100	гм
лід	300	гм
Сечовина	100	гм
Згущувач	10	гм
Дистильована вода	490	гм

ЛІД й О.Л. ретельно перемішували, до розчину ЛІД-О.Л. додавали підігрійтий розчин води, згущувача та сечовини. В результаті отримували густий прозорий гель янтарного кольору з рН приблизно 6.0.

Приклад 2 Приготування 1.2% Гелю Тринітрату Гліцерилу

	500	гм
Тринітрат Гліцерилу (у формі 10% активного компонента у пропіленгліколі або 54.0гм пропіленгліколю)	6.0	гм
Органогель Лецитину (О.Л.)	90.0	гм
Докузат натрію	22.6	гм
Сечовина	25.1	гм
Карбомер 934	3.5	гм
Метилцелюлоза	4.4	гм
Вода, дистильована	294.4	гм

1. Докузат натрію додавали до О.Л. і розмішували для отримання прозорого розчину.

2. Тринітрат Гліцерилу (у формі 10% активного компонента у пропіленгліколі) додавали до розчину кроку 1.

3. Сечовину додавали до дистильованої води, нагрівали і перемішували для отримання однорідного розчину.

4. Карбомер 934 і Метилцелюлозу додавали з метою загущення сечовини і води кроку 3.

5. Органогель лецитину з активним компонентом кроку 2 змішували зі згущеною водною сечовиною кроку 4 для формування однорідної суміші.

6. рН відрегулювали до 6.5 розведеним водним NaOH для формування простого густого гелю.

Приклад 3 Приготування 0.5% Гелю Тринітрату Гліцерилу

	500	гм
Тринітрат Гліцерилу (у формі 10% активного компонента у пропіленгліколі або 22.5гм пропіленгліколю)	2.5	гм
Органогель Лецитину (О.Л.)	125.0	гм
Докузат натрію	22.6	гм
Сечовина	25.1	гм
Карбомер 934	3.5	гм

Метилцелюлоза	4.4	гм
Вода, дистильована	294.4	гм

Використовували той самий спосіб компонування інгредієнтів, що і в прикладі 2.

MQX-ГЕЛЬ може також бути приготований з іншими співвідношеннями трьох складових органогелю лецитину. У наступному прикладі співвідношення органогелю лецитину (О.Л. №2) складає 1:0.9:0.1 (м/м/м) суміш лецитину, ізопропілміристату й пропіленгліколю, з ЛІД (1:1 [м/м] суміш О.Л. №2 і докузата натрію), розчиняючи додаткову поверхнево активну речовину або порошок докузата натрію в цю суміш, і потім додаючи згущену водну сечовину.

У цьому варіанті сполуки MQX-ГЕЛЯ, кінцеві концентрації складають: О.Л. №2=25%; докузат натрію=10%; сечовина=10%; згущувач=1%; і вода=54%. Ці відношення також можуть бути легко змінені, кінцеві кількості кожного компонента наступні: О.Л. №2=15-50%; докузат натрію та/або інша поверхнево активна речовина=3-15%; сечовина=1-15%; згущувач=0.5-5%; і вода=40-65%. Розчинені активні компоненти можуть бути додані до MQX-ГЕЛЮ. Наповнювачі, які можуть бути корисні в розчиненні активного компонента, включають О.Л. №2, пропіленгліколь, ізопропілміристат, масло м'яти перцевої, гліцерин та/або поліетиленгліколь. Однорідну суміш отримують шляхом ретельного змішування різних компонентів.

Приклад 4 Приготування іншого 1.2% Гелю Тринітрату Гліцерилу

	500	гм
Тринітрат Гліцерилу (у формі 10% активного компоненту у пропіленгліколі або 54.0гм пропіленгліколю)	6.0	гм
О.Л. №2	115.0	гм
Докузат натрію	45.0	гм
Сечовина	45.0	гм
Карбомер 934	3.5	гм
Метилцелюлоза	4.4	гм
Вода, дистильована	227.1	гм

Використовували той самий спосіб компонування інгредієнтів, що і в прикладі 2.

Приклад 5 Приготування 0.5% Гелю Тринітрату Гліцерилу

	500	гм
Тринітрат Гліцерилу (у формі 10% активного компоненту у пропіленгліколі або 22.5гм пропіленгліколю)	2.5	гм
О.Л. №2	150.0	гм
Докузат натрію	45.0	гм
Сечовина	45.0	гм
Карбомер 934	3.5	гм
Метилцелюлоза	4.4	гм
Вода, дистильована	227.1	гм

Використовували той самий спосіб приготування, що і в попередньому прикладі.

Приклад 6 Приготування 8.0% Гелю Циклопіроксу

	500	гм
Циклопірокс	40.0	гм
О.Л. №2	128.9	гм
Докузат натрію	45.0	гм
Сечовина	45.0	гм
Карбомер 934	2.6	гм
Метилцелюлоза	1.5	гм
Вода, дистильована	237.0	гм

1. Докузат натрію додавали до О.Л. №2 і розмішували для отримання прозорого розчину.

2. Циклопірокс додавали до розчину кроку 1

3. Сечовину додавали до дистильованої води, нагрівали і перемішували для отримання однорідного розчину.

4. Карбомер 934 і Метилцелюлозу додавали для загущення сечовини і води кроку 3.

5. Органогель лецитину з активним компонентом кроку 2 змішували зі згущеною водною сечовиною кроку 4 для утворення однорідної суміші.

6. pH відрегулювали до 6.5 розведеним водним NaOH для утворення простого густого гелю.

Приклад 7 Приготування 15.0% Гелю Молочної кислоти

	500	гм
Молочна кислота	70	гм
О.Л. №2	118.9	гм
Докузат натрію	30.0	гм
Сечовина	45.0	гм
Карбомер 934	2.6	гм
Метилцелюлоза	1.5	гм
Вода, дистильована	232.0	гм

Використовували той самий спосіб приготування, що і у прикладі 6.

Приклад 8 Приготування 8% Циклопіроксу, 1% Гелю Тринітрату Гліцерилу

	500	гм
Тринітрат Гліцерилу (у формі 10% активного компонента у пропіленгліколі або 45.0гм пропіленгліколю)	5.0	гм
Циклопірокс	40.0	гм
О.Л. №2	115.0	гм
Докузат натрію	35.0	гм
Сечовина	35.0	гм
Карбомер 934	2.8	гм
Метилцелюлоза	1.7	гм
Вода, дистильована	220.5	гм

1. Докузат натрію додавали до О.Л. №2 і розмішували для отримання прозорого розчину.

2. Циклопірокс і тринітрат Гліцерилу, у формі 10% розчину у пропіленгліколі, додавали до розчину кроку 1.

3. Сечовину додавали до дистильованої води, нагріли і перемішували для отримання однорідного розчину.

4. Карбомер 934 і Метилцелюлозу додавали для загущення сечовини і води кроку 3.

5. Органогель лецитину з активними компонентами кроку 2 змішували зі згущеною водною сечовиною кроку 4 для отримання однорідної суміші.

6. pH відрегулювали до 6.5 розчиненим водним NaOH для утворення простого густого гелю.

Приклад 9 Приготування 10% Ібупрофену, 0.5% Гелю Тринітрату Гліцерилу

	500	гм
Тринітрат Гліцерилу (у формі 10% активного компонента у пропіленгліколі або 22.5гм пропіленгліколю)	2.5	гм
Ібупрофен	50.0	гм
О.Л. №2	135.0	гм
Докузат натрію	15.0	гм
Сечовина	35.0	гм
Карбомер 934	2.8	гм
Метилцелюлоза	1.7	гм
Вода, дистильована	220.5	гм

1. Докузат натрію та ібупрофен додавали до О.Л. №2 і розмішували для отримання прозорого розчину.

2. Тринітрат Гліцерилу, у формі 10% розчину у пропіленгліколі додавали до розчину кроку 1.

3. Сечовину додавали до дистильованої води, нагріли і перемішували для отримання однорідного розчину.

4. Карбомер 934 і Метилцелюлозу додавали для загущення сечовини і води кроку 3.

5. Органогель лецитину з активними компонентами кроку 2 змішували зі згущеною водною сечовиною кроку 4 для отримання однорідної суміші.

6. pH відрегулювали до 6.5 розчиненим водним NaOH для утворення простого густого гелю.

Приклад 10 Приготування 5.0% Гелю 2-Деокси-D-Глюкози

	500	гм
2-Деокси-D-Глюкоза	25.0	гм
О.Л. №2	128.9	гм
Докузат натрію	45.0	гм
Сечовина	45.0	гм
Карбомер 934	2.6	гм
Метилцелюлоза	1.5	гм
Вода, дистильована	252.0	гм

1. Докузат натрію додавали до О.Л. №2 і розмішували для отримання прозорого розчину.

2. 2-Деокси-D-Глюкоза додавали до розчину кроку 1.

3. Сечовину додавали до дистильованої води, нагріли і перемішували для отримання однорідного розчину.

4. Карбомер 934 і Метилцелюлозу додавали для загущення сечовини і води кроку 3.

5. Органогель лецитину з активним компонентом кроку 2 змішували зі згущеною водною сечовиною кроку 4 для отримання однорідної суміші.

6. pH відрегулювали до 6.5 розчиненим водним NaOH для отримання простого густого гелю.

Нижче наведено додаткові сполуки для лікування оніхомікозу, що можуть бути приготовані за Прикладом 6.

Приклад 11 Приготування 2% Гелю міконазолу

Сполука готується за Прикладом 6 і містить 2% міконазолнітрату, 48.5% дистильованої води, 10% сечовини, 0.45% карбополу, 8.8% ізопропілміристату, 9.8% лецитину, 19.1% докузата натрію, 0.4% полісорбату 80, 1.0% пропіленгліколю, 0.8% троламіну й 0.12% 1.0N NaOH.

Приклад 12 Приготування 2% Гелю Нафтіфіну

Сполука готується за Прикладом 6 і містить 2% хлоргідрату нафтіфіну, 48.5% дистильованої води, 10% сечовини, 0.45% карбополу, 8.8% ізопропілміристату, 9.8% лецитину, 19.1% докузата натрію, 0.4% полісорбату 80, 1.0% пропіленгліколю, 0.8% троламіну й 0.12% 1.0N NaOH.

Приклад 13 Приготування 5% Гелю Тербінафіну

Сполука готується за Прикладом 6 і містить 5% хлоргідрату тербінафіну, 45.5% дистильованої води, 9.75% сечовини, 0.7% карбополу, 8.8% ізопропілміристату, 9.8% лецитину, 19.1% докузата натрію, 0.4% полісорбату 80, 1.0% пропіленгліколю, 0.8% троламіну й 0.12% 1.0N NaOH.

Приклад 14 Приготування 2% Гелю Циклопіроксу

Сполука готується за Прикладом 6 і містить 2% циклопіроксу оламіну, 48.5% дистильованої води, 10% сечовини, 0.45% карбополу, 8.8% ізопропілміристату, 9.8% лецитину, 19.1% докузата натрію, 0.4% полісорбату 80, 1.0% пропіленгліколю, 0.8% троламіну й 0.12% 1.0N NaOH.

Приклад 15 Приготування 4% Гелю Циклопіроксу

Сполука готується за Прикладом 6 і містить 4% циклопіроксу оламіну, 46.5% дистильованої води, 10% сечовини, 0.45% карбополу, 8.8% ізопропілміристату, 9.8% лецитину, 19.1% докузата натрію, 0.4% полісорбату 80, 1.0% пропіленгліколю, 0.8% троламіну й 0.12% 1.0N NaOH.

Приклад 16 Приготування 0.001% діпропіонату бетаметазону й 2.5% метотрексату для лікування псоріазу нігтів.

Сполука за прикладом 11 може бути виготовлена шляхом заміщення 2% міконазолу 0.001% діпропіонатом бетаметазону й 2.5% метотрексатом.

Приклад 17 Приготування 0.001% діпропіонату бетаметазону, 2.5% метотрексату, і 2% міконазолу для лікування псоріазу нігтів.

Сполука за прикладом 11 може бути виготовлена шляхом заміщення 2% міконазолу 0.001% діпропіонатом бетаметазону, 2.5% метотрексату і 2% міконазолу.

Попередній опис ілюструє й описує представлений винахід. Крім того, винахід розкриває і описує тільки переважні варіанти виконання винаходу, але, як згадано вище, слід розуміти, що можна також змінювати та модифікувати винахід в межах висвітленої тут концепції, що відповідає викладеним вище принципам та/або навикам чи знанням дійсного винаходу. Описані вище варіанти виконання мають на меті пояснити найкращі способи реалізації винаходу для надання можливості спеціалістам даної галузі використовувати таким чином чином варіанти виконання винаходу, ті їхні різноманітні модифікації для певного застосування чи використання, що розкрито тут. Відповідно, опис не має на меті обмеження винаходу розкритою тут формою. Також передбачається, що прикладена формула включає альтернативні варіанти виконання.

Всі публікації, патенти та патентні заявки, що приведені у цьому описі, використовуються тут як посилання, для кожної окремо і всіх загалом цілей, так само як і для кожної окремої публікації, патенту чи патентної заявки вони були специфічними і індивідуальними, що використовувалися як посилання. У випадку протиріч дійсний опис матиме перевагу.