



УКРАЇНА

(19) UA (11) 41897 (13) C2

(51) 7 A61K9/107, A61K31/522,
A61P17/00МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІОПИС
ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД**(54) АНТИВІРУСНО-АКТИВНА ФАРМАЦЕВТИЧНА ЕМУЛЬСІЯ ТИПУ МАСЛО-У-ВОДІ, ЩО МІСТИТЬ 9-[(2-ГІДРОКСІЕТОКСИ)МЕТИЛ]ГУАНІН (АЦИКЛОВІР) АБО ЙОГО СІЛЬ АБО ЕФІР**

(21) 95038210

(22) 09 09 1993

(24) 15 10 2001

(31) 1113/92

(32) 09 09 1992

(33) DK

(86) PCT/DK93/00288, 09 09 1993

(46) 15 10 2001, Бюл. № 10, 2001 р

(72) Гебхар-Хансен Кнуд Ерік, DK, Педерсен Серен Болс, DK, Бьернотттор Карен, DK, Лиссау Бодіп Гюллембург, DK, Алхедс Берге Інгар Фріск, DK

(73) А/С ГЕА ФАРМАСЬОТІСК ФАБРІК, DK

(56) EP, 0,044,543, A1, МПК 3 А 61 К 9/10, А 61 К 31/52, 17 07 1981

(57) 1 Антивирусно-активная фармацевтическая эмульсия типа масло-в-воде, содержащая 9-[(2-гидроксиэтокс)метил]гуанин (ацикловир) или его соль или эфир в качестве активного ингредиента в непрерывной водной фазе, при этом названная фаза помимо названного активного ингредиента и диспергированной масляной фазы содержит смешивающийся с водой органический растворитель, в котором составной частью может являться многоатомный спирт, отличающаяся тем, что эмульсия содержит от 1% до 10% по весу ацикловира или его соли или эфира, от 20% до 50% по весу органического растворителя, содержащего от 5% до 50% по весу глицеринформалья и от 20% до 40% по весу воды, при этом названные проценты относятся к общему весу эмульсии

2 Эмульсия по п 1, отличающаяся тем, что она содержит от 2% до 5% по весу ацикловира или его соли или эфира, от 30% до 45% по весу растворителя и от 15% до 35% по весу воды

3 Эмульсия по п 1, отличающаяся тем, что органический растворитель содержит до 29% по весу многоатомного спирта

4 Эмульсия по п 2, отличающаяся тем, что она содержит 5% по весу ацикловира или его соли или эфира, 40% по весу глицеринформалья и от 15% до 30% по весу воды

5 Эмульсия по п 2, отличающаяся тем, что она содержит 5% по весу ацикловира или его соли или эфира, 20% по весу глицеринформалья, 20% по весу многоатомного спирта и от 20% до 25% по весу воды

6 Эмульсия по п 2, отличающаяся тем, что она содержит 5% по весу ацикловира или его соли или эфира, 11% по весу глицеринформалья, 29% по весу многоатомного спирта и от 20% до 25% по весу воды

7 Эмульсия по любому из предшествующих пунктов, отличающаяся тем, что в ней многоатомный спирт представляет собой пропиленгликоль

8 Эмульсия по любому из предшествующих пунктов, отличающаяся тем, что она представляет собой крем, в котором масляная фаза включает белый вазелин, жидкий парафин (парафиновое масло), моностеарат глицерина и стеариновую кислоту

Данное изобретение относится к активной антивирусной фармацевтической эмульсии типа масло - в воде, содержащей 9-[(2-гидроксиэтокс)метил]гуанин (ацикловир) или его соль или эфир в качестве активного ингредиента в непрерывной водной фазе, при этом названная фаза помимо названного активного ингредиента и диспергированной масляной фазы содержит смешивающийся с водой органический растворитель, в котором составной частью может являться многоатомный спирт

Патент Великобритании № 1 523 865 описывает, что ацикловир и его фармацевтически приемлемые соли и эфиры характеризуются ан-

тивирусной активностью против вирусов классов ДНК и вирусов РНК как в опытах *in vitro*, так и *in vivo*. В частности, соединение является активным против вируса герпеса, который вызывает герпетический кератит у кроликов, герпетический энцефалит у мышей и кожный герпес у морских свинок

Ацикловир имеет низкую растворимость в воде и почти полностью нерастворим в гидрофобных растворяющих системах, что является причиной трудности создания лекарственного средства, содержащего такую высокую концентрацию ацикловира, которая позволила бы полностью проявить его действие. Таким образом,

трудно получить оптимальное проникновение названного соединения в кожу

Помимо достижения достаточной концентрации фармацевтически активного соединения, которое, помимо прочего, в достаточной степени зависит от растворимости активного соединения в выбранном растворителе, важно, чтобы лекарственные средства, содержащие фармацевтически активное соединение, были стабильны, и, таким образом, не теряли своей эффективности при хранении в течение длительного периода времени, или не обесцвечивались или не вызывали бы чрезмерного раздражения кожи или слизистой оболочки после их применения

Пример 26 названного патента Великобритании относится к крему типа масло- в воде, содержащему 5% по весу ацикловира и 5% по весу пропиленгликоля. В этом примере функция пропиленгликоля состоит в его действии в качестве смачивающего агента, т.е. увлажняющего ингредиента, который улучшает косметическое восприятие при использовании крема и, кроме того, ограничивает дегидратацию в процессе хранения. Испытания, проведенные на животных с использованием этого крема и другого водного крема ВР (Британская фармация), содержащего ацикловир, не выявили достаточно быстрого излечения, возможно, из-за недостаточного количества растворенного активного ингредиента и, следовательно, слабого проникновения ацикловира в кожу

Из-за липидной природы кожной поверхности и особенно роговического слоя, долгое время полагали, что для достижения благоприятного трансдермального проникновения в кожу активный ингредиент в эмульсии должен быть помещен в масляную фазу, так, чтобы он мог размещаться в липидных компонентах кожи

Однако, было установлено, что для того, чтобы получить оптимальное выделение ацикловира из местных лекарственных средств, внешняя фаза и, следовательно, водная фаза эмульсии типа масло - в воде должна содержать максимальную концентрацию солюбилизированного лекарственного препарата. Европейская патентная заявка А1-О 044 543, таким образом, раскрывает, что при использовании более высоких, чем 5% по весу концентраций многоатомного спирта, как это известно из названного патента Великобритании, т.е. по крайней мере при 50% по объему от водной фазы, могут быть получены повышенная концентрация солюбилизированного ацикловира и, следовательно, повышенная активность и эффективность эмульсионного лекарственного средства

Было найдено, что местные лекарственные препараты ацикловира, содержащие такую повышенную концентрацию многоатомного спирта в качестве соразтворителя в водной фазе, характеризуются соответствующей стабильностью и не вызывают чрезмерного раздражения кожи или слизистой оболочки. По сравнению с предшествующим образом препарата, содержащим 5% по весу ацикловира и только 5% по весу пропиленгликоля, препараты, опубликованные в Европ патентной заявке А1-О 0 044 проникают в кожу более эффективно и с более вы-

сокой концентрацией ацикловира, при этом наблюдается более высокая скорость лечения рассматриваемой инфекции. Эти преимущества получаются при содержании в лекарственном препарате от 1% до 10% по весу ацикловира или его соли или эфира, от 30% до 50% многоатомного спирта и от 20% до 40% по весу воды, при этом названные проценты относятся к общему весу лекарственного препарата

Итак, неожиданно было установлено, что значительно повышенная концентрация растворенного ацикловира и, таким образом, повышенное проникновение ацикловира в кожу может быть достигнуто при использовании эмульсии типа масло - в воде при применении в качестве органического растворителя глицеринформаль в непрерывной водной фазе вместо многоатомного спирта или заменой части многоатомного спирта глицеринформалем, и фармацевтическая антивирусная активность эмульсии типа масло-в воде, в соответствии с изобретением, таким образом, характеризуется тем, что эмульсия содержит от 1% до 10% по весу ацикловира или его соли или эфира, от 20% до 50% по весу органического растворителя, содержащего от 5% до 50% по весу глицеринформаль и от 0% до 29% по весу многоатомного спирта, и от 20% до 40% по весу воды, при этом названные проценты относятся к общему весу лекарственного препарата

В соответствии с предпочтительным осуществлением получения эмульсии изобретения она включает от 2% до 5% по весу ацикловира или его соли или эфира, от 30% до 45% по весу растворителя и от 15% до 35% по весу воды, более предпочтительно 5% по весу ацикловира или его соли или эфира, 40% по весу глицеринформаль и от 15% до 30% по весу воды

Было установлено, что эмульсия, соответствующая данному изобретению, характеризуется существенно повышенным проникновением активного ингредиента, ацикловира, в кожу, при этом повышенное воздействие обусловлено использованием глицеринформаль в качестве органического растворителя в эмульсии или в качестве значительной составной части растворителя

Повышенная растворимость ацикловира, полученная при использовании глицеринформаль вместо пропиленгликоля, или в качестве заместителя части пропиленгликоля, содержащегося в эмульсии типа масло- в воде, включающей смешивающийся с водой органический растворитель, видна из следующего далее испытания растворимости

Растворимость ацикловира в смесях глицеринформаль/вода и в смесях глицеринформаль/пропиленгликоль/вода

Излишек ацикловира добавляется к смесям глицеринформаль/вода и к смесям глицеринформаль/пропиленгликоль/вода при комнатной температуре, затем смеси перемешивались в течение 2 часов и фильтровались. После соответствующего разбавления раствором 0.1N NaOH растворы подвергались спектрофотометрическим измерениям при 260 нм против 0.1N NaOH. В качестве стандарта используется 0.01N раствор ацикловира в 0.1N NaOH

Таблица 1

Растворимость ацикловира в смесях глицеринформаль и воды

Проценты по объему глицеринформаль в воде	Растворимость ацикловира в мг/мл
0	1 17
10	1 63
25	2 64
50	4 37
60	4 67
75	4 15
90	2 97
100	3 27

Как явствует из таблицы 1, ацикловир неожиданно является более растворимым в смеси глицеринформаль и вода, чем в глицеринформале и воде соответственно, и максимальная раст-

воримость получается при соотношении приблизительно 60% по объему глицеринформаль и 40% по объему воды

Таблица 2

Растворимость ацикловира в смесях глицеринформаль, пропиленгликоль и воды

Глицеринформаль /пропиленгликоль/вода г/г/мл	Растворимость ацикловира в мг/мл
0/40/20	3 44
11/29/20	4 71
20/20/20	4 60
30/10/20	5 20
40/0/20	5 73

Из таблицы 2 видно, что ацикловир растворяется все больше и больше при замене пропиленгликоля глицеринформалем в смесях глицеринформаль, пропиленгликоль и воды

Испытания по проникновению в кожу

Был осуществлен ряд опытов *in vitro* по проникновению в кожу человека с тем, чтобы показать увеличение проникновения в кожу при использовании эмульсии типа масло-в воде, соответствующей изобретению, по сравнению с соответствующим проникновением, полученным при использовании эмульсионного лекарственного препарата, известного из патента DK № 149 191

Для оценки эмульсионных препаратов в виде кремов с различными составами были использованы так называемые диффузионные ячейки Franz, состоящие из стеклянных камер, окруженных термостатически регулируемой водной рубашкой. Куски кожи (от пластических хирургических операций) фиксируются в верхней части камер с обращенным вверх слоем роговицы и внутрь камер наливается физиологическая жидкость (п-

риемная жидкость) Подлежащий исследованию крем наносится на кожу, и через соответствующие интервалы образцы приемной жидкости берутся для анализа активного вещества (ацикловира) Для того, чтобы свести до минимума изменение между граничными свойствами индивидуальных кусков кожи прежде всего осуществляются измерения водопроницаемости каждого куска кожи. Кусок кожи исключается в случае слишком высокого или слишком низкого значения этого показателя Из-за возможности внутрииндивидуальных изменений важно подбирать куски кожи таким образом, чтобы кремы, которые подлежат сравнению, наносились на кожу от одного и того же донора и на одну и ту же поверхность кожи. Внутрииндивидуальные изменения приводят к тому, что показатели от различных испытаний не могут непосредственно сравниваться

Кремы, используемые для испытаний на проникновение в кожу, все содержали 5% по весу ацикловира со следующим соотношением пропиленгликоль/глицеринформаль

Весовой процент глицеринформаль		Весовой процент пропиленгликоля	Весовой процент воды
1*	40	0	21 32
2*	30	0	31 18
3*	20	20	21 32
4*	11	29	21 32
5*	0	40	21 20
6**	0	40	30 00
7***	0	40	

* Кремы в основном одного и того же состава за исключением соотношения глицеринформаль/пропиленгликоль, однако, крем № 2 дополнительно содержит приблизительно 10 весов % воды, таким образом, все пять кремов содержат приблизительно 61% по весу водной фазы

** Состав, соответствующий патенту ДК № 149 191

*** Крем Lovirax®

Точный состав упомянутых семи кремов является из следующей таблицы 3

Таблица 3

Состав в весовом отношении

	1*	2*	3*	4*	5*	6**	7***
					Патент ДК № 149191		Lovirax®
Ацикловир	5	5	5	5	5	5	
Белый вазелин	12 65	12 65	12 65	12 65	12 65	12 5	
Жидкий парафин	11 4	11 4	11 4	11 4	11 4	5 0	
(парафиновое масло)							
Кетостеариловый спирт						6 75	
Моностеарат глицерина	5 25	5 25	5 25	5 25	5 25		
Стеариновая кислота	2 75	2 75	2 75	2 75	2/75		
Натрий лаурил сульфат						0 75	
Триэтаноламин	1 4	1 4	1 4	1 4	1 4		
Пропиленгликоль	0	0	20	29	40	40	
Глицеринформаль	40	30 0	20	11	0	0	
Очищенная вода	21 32	31 18	21 32	21 32	21 2	30 00	
Мет - п гидроксибензоат	0 15	0 1	0 15	0 15	0 1		
Проп-п гидроксибензоат	0 08	0	0 08	0 08	8		
	100 0	100 0	100 0	100 0	100 0	100 0	100 0

Для названных семи кремов осуществлялись следующие три испытания

1 Крем № 4 сравнивался с кремом № 7, количество ацикловира, растворенного в приемной жидкости, определялось спустя 24, 48, 72, 96, 120, 144 и 168 часов, следующие после нанесения крема на кусок кожи

2 Кремы № 1, № 3 и № 4 сравнивались между собой, количество ацикловира, растворенного в приемной жидкости определялось спустя 24, 48, 72 и 96 часов, следующие после нанесения крема на кусок кожи

3 Кремы № 1, № 2 и № 5 сравнивались с кремом № 6 измерением количества ацикловира, растворенного в приемной жидкости спустя 24, 48, 72 и 96 часов соответственно, следующие за нанесением крема на кусок кожи

Результаты, полученные из испытаний, приводятся на рисунках, на которых

Рис 1 показывает аккумулированное количество ацикловира в приемной жидкости из крема № 4 и крема № 7 в течение семи дней, и распределение результатов

Рис 2 и 4 показывают аккумулированное количество ацикловира в приемной жидкости из кремов № 1, 3 и 4 в течение четырех дней. Рис 4 кроме того показывает распределение результатов ($N=5$ или 4) и

Рис 3 и 5 показывают аккумулированное количество ацикловира в приемной жидкости из кремов № 1, 2, 5 и 6 в течение четырех дней. Рис 5, кроме того, показывает распределение результатов ($N=8$)

Из Рис 1 видно, что показатели для крема Lovirax® значительно ниже, чем показатели для крема, содержащего 11% по весу глицеринформала и 29% по весу пропиленгликоля. Многофакторный анализ отклонений показывает, что различия являются значительными для измерений, соответствующих всем временам (p менее, чем 0,05 на день 1, 4, 5, 6 и 7, p менее, чем 0,01 на день 2 и 3)

Таким образом, испытание 1 показывает, что при использовании крема № 4, содержащего 11% по весу глицеринформала и 29% по весу пропиленгликоля, наблюдается повышенное проникновение ацикловира через кожу, вследствие чего использование крема № 4 приводит к более быстрому результату, чем использование крема Lovirax®, так как достаточная концентрация ацикловира на участке инфекции достигается быстрее

Рис 2 и 4 показывают, что увеличение концентрации глицеринформала с 11% по весу до 20% по весу и 40% по весу и одновременное снижение концентрации пропиленгликоля с 29% по весу до 20% по весу и 0% по весу приводит к возрастанию концентраций растворенного ацикловира и, таким образом, повышает кожную проницаемость ацикловира. Многофакторный анализ отклонений (значения p , показанные на Рис 4) показывает, что кремы, содержащие 40% по весу глицеринформала /0% по весу пропиленгликоля и 11% по весу глицеринформала /29% по весу пропиленгликоля соответственно, существенно различаются в отношении проницаемости ацикловира спустя 48, 72 и 96 часов,

Рис 3 и 5 показывают, что кремы, содержащие или 40% по весу или 30% по весу глицеринформала и не содержащие пропиленгликоля характеризуются повышенной проницаемостью ацикловира по сравнению с кремами, содержащими 40% по весу пропиленгликоля и не содержащими глицеринформала. Многофакторный анализ отклонений (значения p , показанные на Рис 5) показывает, что крем, содержащий 40% по весу глицеринформала значительно отличается от крема, содержащего 40% по весу пропиленгликоля, в отношении проницаемости ацикловира спустя 24, 48, 72 и 96 часов

В результате, три испытания показывают, что использование глицеринформала в качестве растворителя в эмульсии типа масло-в-воде в виде ацикловирового крема приводит к повышению проницаемости ацикловира в кожу по сравнению с использованием пропиленгликоля

Такое неожиданное воздействие особенно важно для случая лечения герпеса (губного), когда важно, чтобы активное лекарственное соединение быстро и в достаточном количестве достигало инфицированного участка

В наиболее благоприятных воплощениях эмульсии, соответствующей данному изобретению, названная эмульсия содержит 5% по весу ацикловира или его соли или эфира и 20% по весу глицеринформала и 20% по весу многоатомного спирта или 11% по весу глицеринформала и 25% по весу многоатомного спирта, соответственно, и от 20 до 25% по весу воды

Многоатомный спирт предпочтительно представляет собой пропиленгликоль

Наиболее благоприятным видом эмульсии является крем, в котором масляная фаза содержит белый вазелин, жидкий парафин (парафиновое масло), моностеарат глицерина и стеариновую кислоту

Крем № 4 в таблице 3, соответствующий изобретению, подвергался испытанию в опытах с животными и таким образом сравнивался с кремом Lovirax®, содержащим 40% по весу пропиленгликоля

Испытание на животных 1

Действие на вирусную инфекцию кожного герпеса у морских свинок,

Вирус HSV-1 был принят на эпидермис кожи спины 30 животных, при этом на каждом животном прививка была сделана в шести местах. Спустя сорок часов после прививки на местах прививки заметны были оэдема и эритема, и было назначено лечение. Животные подвергались лечению дважды в день в течение шести дней с момента прививки при использовании 0,05 мл крема на место. Лечение осуществлялось беспорядочно и вслепую. Лечение животного № 1 в шести инфицированных местах может быть иллюстрировано следующим образом

Крем Placebo □ □ Ацикловировый крем, соответствующий изобретению

Крем Lovirax® □ □ Крем Placebo

Крем Lovirax® □ □ Ацикловировый крем, соответствующий изобретению

Животные ежедневно обследовались до тех пор, пока инфицированные язвы на коже не заживались полностью (день 20) и язвы оценивались в соответствии со стадией их улучшения и регрессии посредством использования произвольной шкалы от 0 до 3

После окончания испытаний эффективность каждого лечения была оценена следующим образом

- 1) Число дней, необходимое для заживания язвы, и
- 2) совокупная оценка язв спустя двадцать дней

Результаты

Число дней для окончания лечения (геометрически найденное значение) является следующим

Лечение	Дни	Коэффициент отклонения
Ацикловировый крем, соответствующий изобретению	6 9	0 38
Крем Zovirax®	8 5	0,31
Крем Placebo	10 5	0 21

Было найдено статистическое значение разницы между тремя лечением (p < 0 00001). Места, обработанные ацикловировым кремом, соответствующим изобретению, выявили наиболее быструю регрессию язв, затем следовали места,

обработанные кремом Lovirax®, за которыми распространялись места, подвергшиеся лечению кремом Placebo

Совокупная оценка язв через двадцать дней (средние значения) была следующей

Лечение	Оценка	95% надежности для интервала
Ацикловировый крем, соответствующий изобретению	7 1	6 09 до 8 12
Крем Zovirax®	9 0	8 01 до 10 0
Крем Placebo	16 3	15 29 до 17 25

Было установлено статистическое значение разницы между тремя кремами для лечения - (p<0 00001). Ацикловировый крем, соответствующий изобретению, выявил наиболее низкую оценку, за ним следовал крем Lovirax®, затем шел крем Placebo

Заключение по результатам изучения воздействия кремов на инфекционный вирус кожного герпеса у морских свинок состоит в том, что проведенные исследования четко демонстрируют влияние ацикловирового крема на инфекционный вирус кожного герпеса у морских свинок. Что касается приведенных выше исследований по проницаемости кожи, то изучение показало кроме того корреляцию между результатами испытаний in vitro на человеческой коже и испытаниями in vivo на морских свинках, в которых ацикловировый

крем, соответствующий изобретению, выявляет более быстрое проникновение в кожу in vitro и лучшее лечебное действие in vivo по сравнению с кремом Lovirax®

Испытание на животных 2

Изучение совокупного четырнадцатидневного кожного раздражения у кроликов

Шесть кроликов в течение 14 дней обрабатывались ацикловировым кремом, соответствующим изобретению, кремом Lovirax® и 2% карбамидным кремом, которые наносились на выбритые спинки. Величины дозы соответствовали 0 05 мл на обработку в день. Кожная эритема оценивалась произвольно один раз в день с использованием следующей оценочной системы. Производилось также измерение толщины кожи ежедневно с использованием толщиномера

Образование эритемы и струпа язвы	Оценка
Эритема отсутствует	0
Очень слабая эритема (едва ощутимая)	1
Хорошо определяемая эритема	2
От средней до сильной эритемы	3
Сильная эритема (свекольная краснота), вплоть до образования струпа (поражение по глубине)	4

Градации при отсутствии эритемы была отнесена к оценке 1

Результаты

Совокупный показатель лечения оценивался в отношении эритемы. Максимальный получаемый показатель составлял 40. Полученные результаты являются из следующей далее таблицы 4

В трех случаях в местах, обработанных кремом Lovirax®, наблюдалось образование чешуйчатой кожи

Лечение кремом Lovirax®, приводит к значительно более высокому показателю разра-

жимости кожи по сравнению с ацикловировым кремом, соответствующим изобретению, и с 2% карбамидным кремом (p = 0 0002)

Оценивался показатель раздражимости при лечении по отношению к изменению толщины кожи (вначале оценка осуществлялась для скопления жидкости). На основании этой оценки не был достигнут максимально возможный показатель. Результаты показаны в следующей далее таблице 4. Не было установлено значительных различий, касающихся изменений толщины кожи (p>0 05)

Таблица 4

Показатель раздражимости в отношении эритемы и изменения толщины кожи

Препарат	Эритема	Изменение в толщине кожи
5% ацикловировый крем, соответствующий изобретению	15 0	0 148
5% крем Lovirax®	23 2	0 198
2% карбамидный крем	12 5	0 157

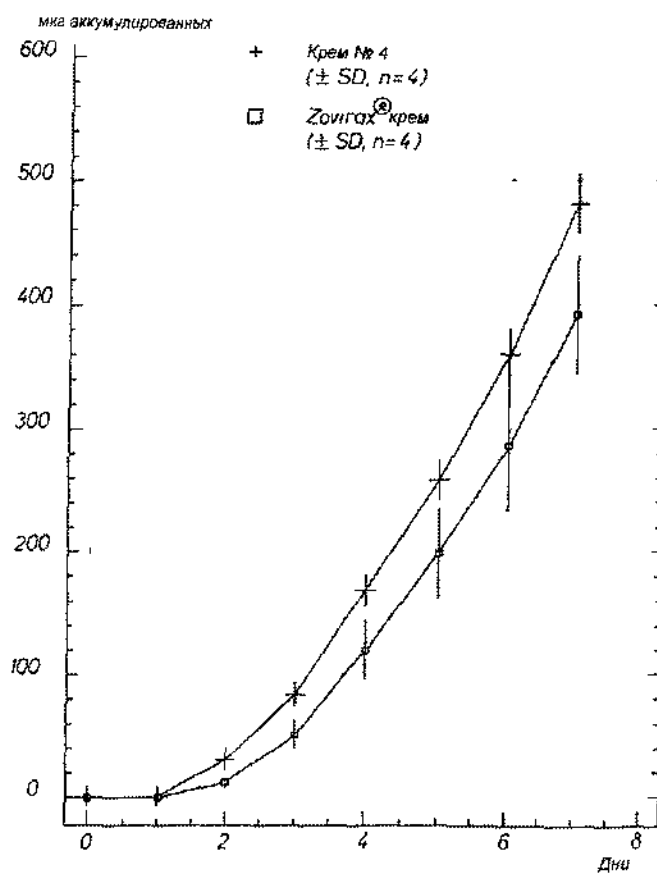
Изучение кожной раздражимости при использовании названных выше ацикловирсодержащих кремов, показывает, что крем, соответствующий изобретению, является значительно менее раздражающим по отношению к коже кролика по сравнению с кремом Lovirax®. Однако, оба крема вызывают заметную кожную эритему, по сравнению с карбамидным кремом, используемым как эталон, при этом карбамидный крем обычно использует мягчитель. Наиболее высокой оценкой для эритемы, полученной при изучении, была оценка 3, которая соответствует от средней до сильной эритемы. Так как кожа кролика характеризуется приблизительно четырехкратной проницаемостью по сравнению с проницаемостью человеческой кожи и не сравнима с покрытой человеческой кожей, в человеческой коже не происходит серьезных изменений.

Ацикловировый крем, соответствующий изобретению, может быть получен простым способом растворением веществ (консервантов), расположенных в разделе I следующей далее таблицы 5, в очищенной воде (II) при нагревании до 80°C, после чего добавляется органический растворитель, содержащий глицеринформаль и, возможно, пропиленгликоль и триэтаноламин (III). Затем в смеси диспергируется ацикловир (V) и температура поддерживается в интервале между 57°C и 63°C. Вещества, помещенные в разделе IV сплавляются вместе и смешиваются при названной температуре, после чего осуществляется эмульгирование с получением устойчивой эмульсии типа масло- в воде. Заключительная эмульсия охлаждается до комнатной температуры при непрерывном перемешивании.

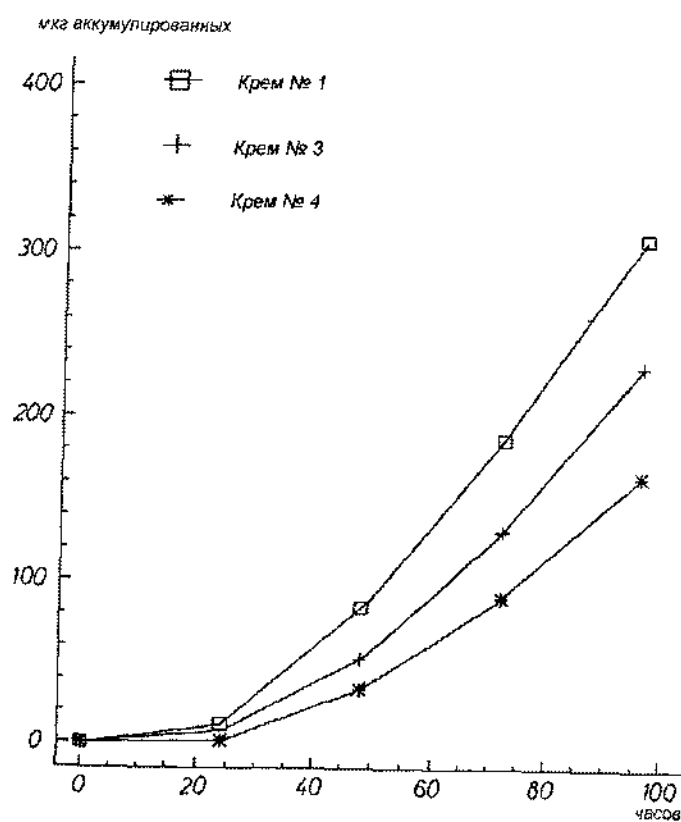
Таблица 5

Составы кремы в % по весу

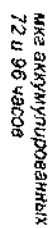
Ацикловир	5	5	5	5	V
Белый вазелин	12 65	12 65	12 65	15	
Жидкий парафин (парафиновое масло)	11 4	11 4	11 4	6	
Cetomacrogol 1000				1 8	IV
Цетостеариловый спирт				7 2	
Моностеарат глицерина	5 25	5 25	5 25		
Стеариновая кислота	2 75	2 75	2 75		
Триэтаноламин	1 4	1 4	1 4		
Пропиленгликоль	29	20	0		III
Глицеринформаль	11	20	40	40	
Очищенная вода	21 32	21 32	21 32	24 77	II
Мет -п -гидроксibenzoат	0 15	0 16	0 15	0 15	
Проп -п -гидроксibenzoат	0 08	0 08	0 08	0 08	I
	100 0g	100 0g	100 0g	100 0g	






Фиг. 1



Фиг. 2



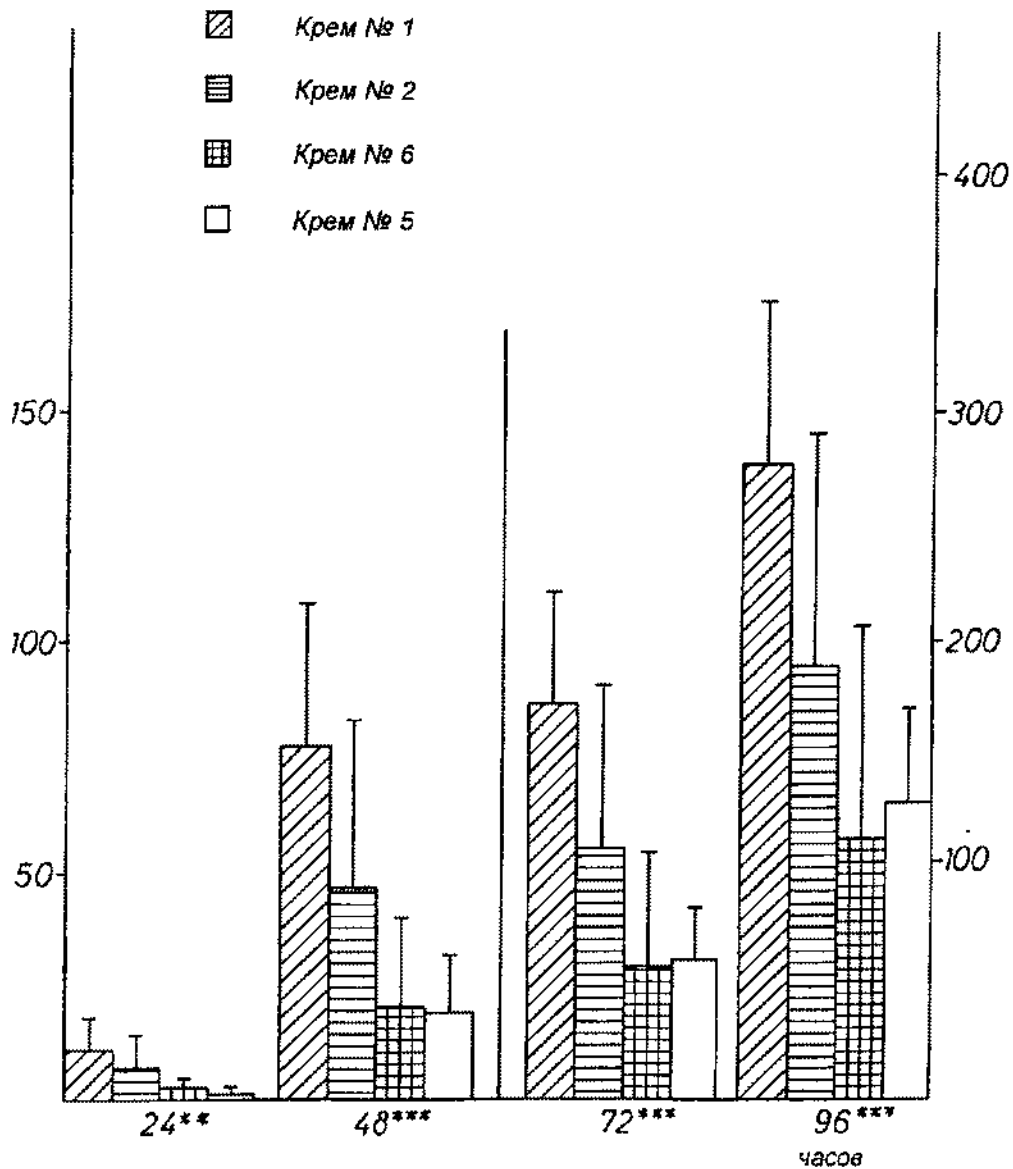
		
Крем № 1	Крем № 3	Крем № 4



6

мкг аккумулярованных
24 и 48 часов

мкг аккумулярованных
72 и 96 часов



Фиг. 5

Тираж 50 экз

Відкрите акціонерне товариство «Патент»
Україна, 88000, м. Ужгород, вул. Гагаріна, 101
(03122) 3 – 72 – 89 (03122) 2 – 57 – 03