



УКРАЇНА

(19) UA

(11) 39853

(13) C2

(51) 7 A61K31/135

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

## (54) АНТИМИКОТИЧНА ФАРМАЦЕВТИЧНА КОМПОЗИЦІЯ

(21) 93003146

(22) 18.06.1993

(24) 16.07.2001

(31) 9110884.5, 9111477.7

(32) 20.05.1991, 29.05.1991

(33) GB, GB

(46) 16.07.2001, Бюл. № 6, 2001 р.

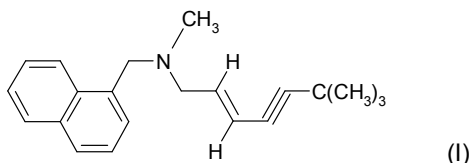
(72) Ріхтер Фрідріх, DE, Штайгер Міхель, CH

(73) НОВАРТИС АГ, CH

(56) EP, 024587, 1981.

US, 4751245, 1988

(57) 1. Антимикотическая фармацевтическая композиция, содержащая в качестве активного начала тербинафин формулы (I)



в виде кислотно-аддитивной соли или свободного основания, носитель и целевые добавки, **отличающаяся** тем, что в качестве целевых добавок она содержит воду, низший спирт и неионогенный поверхностно-активный агент, при массовом соотношении соединения (I) и поверхностно-активного агента 1:0,5 - 15 и следующем содержании компонентов, мас. %:

соединение (I)	0,1 - 5,0
вода	50 - 85
низший спирт	5 - 35
носитель	остальное.

2. Антимикотическая фармацевтическая композиция по п. 1, **отличающаяся** тем, что в качестве низшего спирта она содержит этанол.

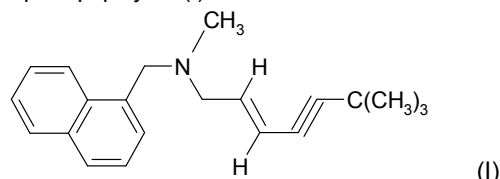
Настоящее изобретение относится к фармацевтическим композициям для местного применения - в виде растворов, гелей, жидких гелей, эмульсионных гелей и примочек, - которые содержат в качестве фармакологически активного агента производные аллиламина общей формулы 1

3. Антимикотическая фармацевтическая композиция по пп. 1, 2, **отличающаяся** тем, что в качестве поверхностно-активного агента она содержит полиоксиэтиленовый эфир жирных спиртов.

4. Антимикотическая фармацевтическая композиция по пп. 1-3, **отличающаяся** тем, что она представляет собой жидкую однофазную систему.

5. Антимикотическая фармацевтическая композиция по п. 4, **отличающаяся** тем, что она представляет собой основу для аэрозольной системы, гель, жидкий гель или лосьон.

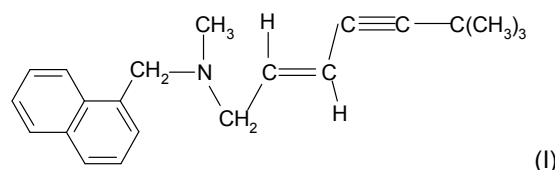
6. Антимикотическая фармацевтическая композиция, содержащая в качестве активного начала тербинафин формулы (I)



в виде кислотно-аддитивной соли или свободного основания и целевые добавки, **отличающаяся** тем, что в качестве целевых добавок она содержит воду, низший спирт и карбомер и она представляет собой эмульсию для местного применения, в которой масляная фаза содержит соединение формулы (I), а водная фаза составляет 83-96 мас. % композиции и массовое соотношение соединения (I) : масляная фаза равно 1:5-40.

7. Антимикотическая фармацевтическая композиция по п. 6, **отличающаяся** тем, что масляная фаза представляет собой соединение формулы (I), распыленное в изопропилмиристате.

8. Антимикотическая фармацевтическая композиция по п. 6 или 7, **отличающаяся** тем, что она дополнительно содержит ПАВ.



и низший алканол.

Такие композиции могут быть, например, нежирными растворами, эмульсионными гелями или

примочками, причем все они являются жидкостями или вязкими веществами,

Кроме того данное изобретение относится к способу получения фармацевтической композиции для местного применения включающий обработку соединения формулы 1, приведенной выше, низшим алканолом при добавке дополнительных наполнителей в должном количестве.

Примерами растворов, предназначенных для местного применения, являются собственно растворы или распыляемые жидкости, гели или жидкие гели.

Вода предпочтительно, присутствует в композициях по данному изобретению преимущественно в концентрациях, диапазон которых по весу находится, например, в пределах (50-85)%.

Соединение формулы 1 может присутствовать, например, в форме свободного основания или в форме кислой соли. Кислая соль может быть приготовлена из свободного основания обычным способом, также может быть осуществлен и обратный процесс.

Примерами кислых солей являются хлоргидрат, лактат и аскорбат.

Соединения формулы 1 известны из описания патента Бельгии № 353976 и заявки в Европатент № 24587. Они относятся к классу противогрибковых аллиламиновых средств. Его родовое название - тербинафин, а в продаже он известен как "LAMISIL". Хотя тербинафин очень активен и при местном, и при пероральном применении, широко распространено на практике только местное применение его, в виде крема, в котором лекарство удерживается растворенным в органической фазе; это лишь частично удовлетворяет потребности пациентов, а технология приготовления крема является традиционной и подходит только для определенных состояний заболевания и определенных типов кожи. Технология местного применения в форме композиции по данному изобретению очень желательна, поскольку она обеспечивает следующие преимущества, например:

более быстрое и более полное выдавливание лекарства из оболочки на кожу и, следовательно, более высокая эффективность;

отсутствие сальности и осадка на аппликации и, следовательно, повышенная пригодность к наложению на кожу, покрытую волосами;

повышение способности кожи к размягчению и вследствие этого - ее лучшая приспособленность к наложению лекарства на более крупные участки, и

эффект охлаждения кожи и, следовательно лучшая приспособленность композиции к наложению на кожу, пораженную себореей.

Тем не менее, способ получения композиций для местного применения с теми преимуществами, которые описаны выше, затруднено, если использовать соединение формулы 1, поскольку такое лекарство плохо растворимо в водных системах, так что оно имеет тенденцию выделяться из вещества лекарства в виде свободного основания, или в виде капелек, или даже в форме кристаллов, когда его используют в форме кислой соли или в форме эмульсионного геля на основе масла или примочки, поскольку, что свободное, основание менее растворимо в воде, чем соответствующая

кислая соль; кроме того, лекарство такого типа имеет тенденцию взаимодействовать с анионными наполнителями. Использование формы кислой соли желательно и является предпочтительным примером осуществления данного изобретения, поскольку при этом можно улучшить растворимость лекарства в водной среде. Тем не менее, выделение свободного основания из равновесных композиций по данному изобретению представляет собой серьезную проблему воспроизводимости фармакологического эффекта и стабильности свойств такого лекарства при хранении.

Описанные выше трудности усугубляются, когда хотят приготовить однофазные составы типа жидких гелей и гелей, содержащих компаунд формулы 1 в форме основания или соли в одной и той же фазе в сочетании с классическими карбомерными загустителями (производными полиакриловой кислоты), являющимися типовыми наполнителями для гелей. Взаимодействие компонентов, сказывающееся в образовании нерастворимого комплекса или в кристаллизации основания. Таким образом, возникает потребность в усовершенствованных формах для местного применения, например - в жидких гелях и гелях.

Согласно предложенному способу по данному изобретению, создают эмульсионную систему, в которой свободное основание растворено в маслянистой фазе. Однако, такие системы не могут быть применены для определенных типов кожи и состояний заболевания, поэтому во многих конкретных ситуациях состав должен быть по существу свободным от жирных материалов - жирных кислот, эфиров жирных кислот и жирных спиртов; например, предпочтительно наличие цетилстеаратов или пальмитатов, стеариновых или цетиловых спиртов. Кроме того, возникает и потребность в наличии воды как основного элемента таких форм и в отсутствии масел жиров, а также в том, чтобы свободное основание находилось в растворе в равновесном состоянии.

Согласно другому аспекту данного изобретения, обнаружено, что можно избежать выделения свободного основания в водных растворах, например - в растворах для местного применения, путем применения подходящих солюбилизаторов, являющихся неионогенными, например - неионогенного поверхностно-активного вещества. В качестве солюбилизаторов преимущественно желательны водорастворимые или водосмешиваемые, совместимые с лекарственным веществом и с дополнительными наполнителями, присутствующими в составе, кроме того, солюбилизаторы должны быть толерантными к коже.

Кроме того, солюбилизаторы должны обладать эффектом улучшенного проникновения лекарственного вещества в кожу при отсутствии какого бы то ни было ее раздражения.

Примерами солюбилизаторов, приемлемых для растворов местного применения, являются:

а) Продукты, реакции натурального или гидрогенизованного касторового масла и этеленоксида. Такие продукты можно получить известным способом, например - путем реакции натурального или гидрогенизованного касторового масла с этиленоксидом, например - при молярном соотношении (1:35) - (1:60), при возможном удалении ком-

понента полиэтиленгликоля из продукта, например - согласно методам, описанным в DOS 1182388 и 1518819.

Особенно пригодными для применения в рассматриваемых целях являются различные тензиды, имеющихся в продаже под торговым наименованием «Cremophor». Конкретно, подходят следующие продукты:

- «Cremophor RH 40», имеющий число омыления около (50-60), кислотное число  $< 1$ , иодное число  $< 1$ , содержание воды (Fisher)  $< 2\%$ ,  $h_d^{50}$  - около 1,453-1,457 и HLB около 14-16;

- «Cremophor RH 60», имеющий число омыления около (40-50), кислотное число  $< 1$ , иодное число  $< 1$ , содержание воды (Fisher) (4,5-5,5) %  $h_d^{25}$  - около 1,453-1,457 и HLB около 15-17; и

- «Cremophor EL», имеющий молекулярную массу (определенную посредством осмометрии пара) порядка 1630, число омыления около 65-70, кислотное число - около 2, иодное число - около 28-32 и  $h_d^{25}$  около 1,471.

Для применения в таком качестве приемлемы также различные тензиды, известные под торговым наименованием «Nikkol», например «Nikkol HCO-60». «Nikkol HCO-60» - это продукт реакции гидрогенизованного касторового масла и этиленоксида, показывающий следующие характеристики: кислотное число - 0,3; число омыления - 47,4; гидроксильное число - 42,5; pH (5 %) - 4,6; показатель окраски, зарегистрированный Американской ассоциацией здравоохранения (APHA), - 40; точка плавления (M. P.) -  $36,0^{\circ}\text{C}$ ; точка замораживания -  $32,4^{\circ}\text{C}$ ; содержание  $\text{H}_2\text{O}$  (%), КР) - 0,03.

b) Полиоксиэтиленовые эфиры сорбита и жирных кислот или полисорбаты, например - того типа, который в коммерческой торговле известен под торговыми названиями «Tween» (Fidler 2, p. 1300 - 1304) и «Arnotah» (Fiedler 1, p. 172), включая такие продукты, как:

- «Tween 20» полиоксиэтилен (20) сорбитанмонолаурат;

- «Tween 40» полиоксиэтилен (20) сорбитанмонопальмитат;

- «Tween 60» полиоксиэтилен (20) сорбитанмоностеарат;

- «Tween 65» полиоксиэтилен (20) сорбитантристеарат;

- «Tween 80» полиоксиэтилен (20) сорбитанмоноолеат;

- «Tween 85» полиоксиэтилен (20) сорбитантриолеат;

- «Tween 21» полиоксиэтилен (4) сорбитанмонолаурат;

- «Tween 61» полиоксиэтилен (4) сорбитанмоностеарат;

- «Tween 81» полиоксиэтилен (5) сорбитанмоноолеат.

c) Полиоксиэтиленовые эфиры жирных кислот, например - полиоксиэтиленовые эфиры стеариновой кислоты того типа, который в коммерческой продаже известен под торговым названием «Myri» (Fiedler 2, p. 834-835), а также полиоксиэтиленовые эфиры жирных кислот, известные в коммерческой торговле под торговым названием «Cetiol HE» (Fiedler 1, p. 283 - 284).

d) Сополимеры полиоксиэтилена и полиоксипропилена, например - того типа, который извест-

тен под торговыми названиями «Flurohic» и «Emkalyx» (Fiedler 2, p. 956-958).

e) Полиоксипропиленовые эфиры жирных спиртов, например - полиоксиэтиленовый эфир стеарила, эфир олеила или эфир цетила, например - того типа, который известен под торговым названием «Brij» (Fiedler 1, p. 222 - 224), например - «Brij 78» и «Brij 96», а также - «Cetomacrogol 1000» (Fidler 1, p. 284).

Предпочтительными солюбилизаторами являются те, которые указаны в п.п. а), b), c) и e), в частности - «Cetomacrogol 1000»<sup>R</sup> и «Tween 20»<sup>R</sup>. Особо предпочтителен «Cetomacrogol 1000»<sup>R</sup>.

Соединения формулы 1 и солюбилизатор преимущественно присутствует в композиции раствора для местного применения при пропорции веса от около 1:0,5 до около 1:15, преимущественно от около 1:1 до около 1:10. Соединения формулы 1 преимущественно составляют по весу всего состава от около 0,5 % до около 2 %.

В простейшей форме растворы местного применения по данному изобретению состоят только из лекарственного вещества и растворителя на основе низшего алканолола. Такой алканольный растворитель преимущественно смешивается с водой, когда используется в композиции по данному изобретению. Растворители на основе низших алканололов по данному изобретению представляют собой физиологически переносимые ( $\text{C}_1\text{-C}_4$ ) - спирты, например - изопропанол или преимущественно этанол. Концентрация алканолола в композиции по весу может колебаться в широком диапазоне, например - от около 5% до около 90%, или от около 5% до около 35%. Типичный диапазон концентраций для жидкой композиции - от около 25% до около 45%, например - (25 - 35)%, а для вязкой композиции - например, геля - от около 5% до около 15%, например - 10%.

Растворы можно упаковывать в традиционные стеклянные пузырьки, оснащенные дозаторами, либо в более сложные средства для упаковки, например - в пластмассовые пузырьки без распыляющих устройств или с распыляющими устройствами.

Ввиду того, что наложение сгущенного раствора более просто, может быть желательно применение жидкого геля или прозрачного геля. Этого можно добиться, применяя в описанных выше растворах обычные добавки загустителей. В состав подходящих для этого компонентов входят, к примеру:

- полиметакрилаты, например - того типа, который в коммерческой продаже известен под торговым наименованием «Eudispr» (Fiedler 1, p. 485-486);

- производные целлюлозы, включая, например, этил-, пролил-, метил- и гидроксипропилметилцеллюлозу;

- поливиниловые смолы, например - этенопласты и поливинилпирролидоны, а также другие полимеры, включая желатин, алгинаты, пектины, трагантовую камедь, аравийскую камедь и ксантановую камедь;

- материалы типа силикагеля, бентонита и магнезиальюмосиликата.

Достаточным количеством этих компонентов является тогда, когда, в процентах общего веса

композиции, оно достигает 20 %, преимущественно - до 10 %. Наиболее приемлемы количества от около 0,5 % до около 15 %, например (по весу всей композиции) от около 1 % до около 3 %.

Составы растворов местного применения по данному изобретению могут быть получены путем производства процесса, включающего растворение соединения формулы 1 в форме свободного основания или в форме кислой соли вместе с солюбилизатором в соответствующей емкости и последующее добавление необходимого количества наполнителей. Если нужно получить густенный раствор или гель, то в систему обычным способом добавляют загуститель.

Также данным изобретением, обеспечиваются стабильные эмульсионные гели и примочки. Когда в качестве наносимого на кожу соединения формулы 1 требуется эмульсионный гель или примочка на основе карбомерного загустителя, возникают те же самые проблемы, связанные со взаимодействием свободного основания и анионогенного полимера, что и описанный выше для водных растворов. Обнаружено, что этих взаимодействий можно избежать и получать стабильные эмульсионные гели и примочки, когда к соединению формулы 1, преимущественно - в форме свободного основания, добавляют маслянистую фазу типа изопропилмиристата и карбомер. В результате получают стабильные эмульсионные гели и примочки, обладающие всеми выгодными свойствами геля и позволяющие избежать взаимодействия лекарства с карбомером.

В эмульсионных гелях и примочках по данному изобретению соотношение весов соединения формулы 1 и маслянистой фазы составляет от около 1:5 до около 1:40, преимущественно - от около 1:7 до около 1:20. Маслянистая фаза - преимущественно изопропилмиристат. Он присутствует преимущественно в концентрации по весу, соответствующей 10 %.

Соединение формулы 1 составляет от около 0,1% до около 5% веса композиции, преимущественно - от около 0,5% до около 3%. Преимущественно, вода, низший алканол и маслянистая фаза (если она вообще имеется) вместе составляют от около 83% до около 96% веса композиции. Традиционными добавками являются в частности загустители типа карбомеров (производных полиакриловой кислоты), которые известны и имеются в продаже под торговым наименованием «Carbopol» (Fiedler 1, p. 206-207), например, «Carbopol 934 P» или «Carbopol 1342». Другими возможными наполнителями являются, например, эмульгаторы типа сорбитанмонолаурата («Span 20»<sup>R</sup>) и полисорбата 20 («Tween 20»<sup>R</sup>), карбомеры стабилизируют эмульсию до нужной кондиции при небольшом содержании эмульгатора или вообще при его отсутствии, давая стабильные эмульсионные гели и примочки, в частности, когда применяется карбомер «Carbopol 1342».

Полученные таким образом эмульсионные гели и примочки обладают улучшенными косметическими свойствами - распределением по коже и отсутствием засаливания; с точки зрения уменьшения или отсутствия традиционных эмульгаторов в составе, такие вещества обнаруживают также и улучшенные фармакологические свойства, в

частности - лучшую толерантность при наложении на инфицированные участки кожи и, зачастую, - на воспаленные участки кожи. Дополнительным преимуществом данного изобретения является то, что внешний вид и консистенция конечного состава могут с легкостью регулироваться путем изменения пропорции загустителя - (карбомера) в составе.

Эмульсионные гели и примочки по данному изобретению можно получать способом, включающим растворение соединения формулы 1 в виде свободного основания или в форме кислой соли и соответствующих дополнительных наполнителей, например, в подходящей маслянистой фазе типа изопропилмиристата.

Маслянистую фазу можно эмульгировать с соответствующей водной фазой, а затем вводить в предварительно подготовленный концентрат геля, содержащий карбомер и дополнительные соответствующие наполнители. При таком режиме изготовления избегают взаимодействия соединения формулы 1 и карбомера во время процесса. Преимущественно, карбомер нейтрализуют перед смешиванием с водной фазой.

Составы могут содержать и дополнительные ингредиенты, например:

- комплексные агенты, например, этилендиаминтетраацетат (динатриевая соль);
- ароматизаторы;
- пигменты.

Композиции по данному изобретению могут также содержать традиционные добавки, предназначенные для регулирования величины pH до приемлемого для лечения кожи значения. Это можно делать, добавляя в композицию фармацевтически переносимые основание или кислоту и регулируя величины pH, или добавляя в композицию фармацевтически переносимую буферную систему. Кроме того, композиции могут содержать консерванты и/или антиоксиданты, например - в количестве, вес которого составляет (0,5 - 1) % веса всей композиции; это могут быть, например, аскорбилпальмитат, пиросульфит натрия, бутилгидрокситолуол (БНТ), бутилгидроксизол (БНЛ), токоферолы - например,  $\alpha$ -токоферол (витамин E), - бензиловый спирт, пропил или метил-гидроксibenзоаты.

Композиции по данному изобретению применяются при тех же показаниях, что и другие композиции местного применения, например - при микозах, и в тех же самых дозах, например - в тех дозах, которые подтверждаются стандартными клиническими испытаниями. Типичные эффективные дозы достигаются тогда, когда концентрация активного агента на тканях обрабатываемой кожи находится в диапазоне (10 - 10000) нг/см<sup>2</sup>. Предпочтительные концентрации на тканях кожи находятся в диапазоне (500 - 2000) нг/см<sup>2</sup>, например - 1000 нг/см<sup>2</sup>, как предписывается стандартными фармакологическими тестами. Тем не менее, в ходе стандартных испытаний могут быть выявлены как более высокие, так и более низкие эффективные дозы. Например, эффективные концентрации лекарства на тканях обрабатываемой кожи могут быть достигнуты. Когда на инфицированный участок кожи накладывают, например, соединение формулы 1 в виде, например, однопроцентной

композиции по данному изобретению при дозировке, например, 5 мг активного агента в сутки на участок кожи площадью около ста квадратных сантиметров.

Следующие далее примеры иллюстрируют изобретение. Все температуры указаны в градусах Цельсия (к.т. = комнатная температура).

#### Пример 1

Раствор местного применения однопроцентный(распыляемый однопроцентный раствор)

Ингредиент	Количество (г/100 г)
Соединение формулы 1 в форме хлоргидрата	1,0
Полиэтокси-20-цетилстеариловый эфир (например – «Cetomacrogol 1000»)	2,0
Пропиленгликоль	5,0
94 % этанол в весовом отношении	25,0
Вода деминерализованная	67,0

#### Пример 2. Гель однопроцентный

Ингредиент	Количество (г/100 г)
Соединение формулы 1 в форме хлоргидрата	1,0
Дигидрат динатрийдетата (например – «Komplexon III»)	0,02
Полисорбат 20 (например – «Tween 20»)	2,0
Пиросульфит натрия	0,02
Пропиленгликоль	0,70
Гидроксипропилцеллюлоза (например «Klucel HF»)	1,50
Этанол, 94 % в весовом отношении	35,00
Вода деминерализованная	59,76

#### Пример 3. Жидкий гель однопроцентный

Ингредиент	Количество (г/100 г)
Соединение формулы 1 в форме хлоргидрата	1,00
Дигидрат динатрийдетата (например – «Komplexon III»)	0,02
Пиросульфит натрия	0,02
Полиэтокси-40-гидрогенизованное касторовое масло (например «Cremophor RH 40»)	1,00
Гидроксипропил целлюлоза (напрмер «Klucel CF»)	2,00
Этанол, 94 % в весовом отношении	35,00
Вода деминерализованная	70,96

#### Пример 4. Эмульсионный гель однопроцентный

Ингредиент	Количество (г/100 г)
A) Соединение формулы 1 в форме свободного основания	1,00
C) Бутилгидрокситолуол	0,02
I) Таблетки гидроокиси натрия	0,10
D) Бензиловый спирт	1,00
G) Карбомер 934 (например «Carbopol 934 P»)	1,00
E) Сорбитанмонолаурат (например «Span 20»)	1,00
F) Полисорбат 20 (например «Tween 20»)	1,00
H) Этанол, 94 % в весовом отношении	10,00
B) Изопропилмиристат	10,00
Вода деминерализованная	70,88

Из указанных выше ингредиентов получается фармацевтически переносимый эмульсионный гель, способ его получения следующий:

1. A,B,C, D, E и F смешивают, немного подогревая до тех пор, пока все твердые частицы не растворятся.

2. В соответствующей емкости или устройстве, оснащенном мешалкой и гомогенизатором,

примерно половину дозы воды нагревают до (60 - 70)°С.

3. Вещество, полученное в результате выполнения этапа 1, медленно добавляют в нагретую на этапе 2 воду, помешивая и гомогенизируя до тех пор, пока не будет получена однородная эмульсия с надлежащим размером капель; концентрированную эмульсию охлаждают до к.т.

4. В отдельной емкости готовят базовый карбомерный гель, диспергируя карбомер в Н и второй половине воды, а затем нейтрализуя с помощью 1.

5. Базовую эмульсию, полученную в результате выполнения этапа 3, добавляют в базовый гель, а затем всю композицию перемешивают при к. т. до тех пор, пока не будет получен гомогенный эмульсионный гель.

Пример 5. Эмульсионный гель однопроцентный

Ингредиент	Количество (г/100 г)
A) Соединение формулы 1 в форме свободного основания	1,00
C) Бутилгидрокситолуол	0,02
I) Таблетки гидроокиси натрия	0,10
D) Бензиловый спирт	0,50
G) Карбомер 934 (например – «Carbopol 934 P»)	1,00
E) Сорбитанмонолаурат (например – «Span 20»)	1,00
F) Полисорбат 20 (например «Tween 20»)	5,00
H) Этанол, 94 % в весовом отношении	10,00
B) Изопропилмиристат	10,00
E) Вода деминерализованная	71,33

Из указанных выше ингредиентов получается фармацевтически переносимый эмульсионный гель, способ его получения следующий:

1. А, В, С, D, Е и F смешивают, немного подогревая до тех пор, пока все твердые частицы не растворятся.

2. В соответствующей емкости или устройстве, оснащенном мешалкой и гомогенизатором, примерно половину дозы воды нагревают до (60 - 70)°C.

3. Вещество, полученное в результате выполнения этапа 1, медленно добавляют в нагретую на этапе 2 воду, помешивая и гомогенизируя до тех

пор, пока не будет получена гомогенная эмульсия с надлежащим размером капель; концентрированную эмульсию охлаждают до к. т.

4. В отдельной емкости готовят базовый карбомерный гель, диспергируя карбомер в Н и во второй половине воды, а затем нейтрализуя с помощью 1.

5. Базовую эмульсию, полученную в результате выполнения этапа 3, добавляют в базовый гель, а затем всю композицию перемешивают при к. т. до тех пор, пока не будет получен готовый эмульсионный гель.

Пример 6. Примочка однопроцентная

Ингредиент	Количество (г/100 г)
A) Соединение формулы 1 в форме свободного основания	1,00
C) Пропил-р-гидроксибензоат	0,03
D) Метил-р- гидроксибензоат	0,10
G) Раствор аммиака, 25 % в весовом отношении	0,36
F) Карбомер (например «Carbopol 1342»)	0,60
B) Изопропилпиристат	5,00
H) Этанол, 94 % в весовом отношении	10,00
E) Деминерализованная вода	82,91

Фармацевтически переносимая примочка получается из указанных выше ингредиентов, следующий образом:

1. А растворяют в В при к.т.

2. В соответствующем устройстве, оснащенном мешалкой и эффективным гомогенизатором, С и D растворяют в Е при одновременном нагреве до 90°C; затем раствор охлаждают до температуры порядка (30 - 40)°C.

3. F диспергируют в растворе, полученном после выполнения этапа 2; гомогенно диспергированный состав затем нейтрализуют с помощью G,

а в результате получается опалесцирующий загущенный раствор.

4. Органический раствор, полученный после выполнения этапа 1, затем эмульгируют в загущенный раствор, полученный после выполнения этапа 3, перемешивая и гомогенизируя до тех пор, пока примочка не будет иметь капли соответствующего размера - (2 - 20) мкм.

5. И наконец, в вещество, полученное после выполнения этапа 4, добавляют H и перемешивают до тех пор, пока не будет получен конечный продукт.

---

ДП "Український інститут промислової власності" (Укрпатент)  
Україна, 01133, Київ-133, бульв. Лесі Українки, 26  
(044) 295-81-42, 295-61-97

---

Підписано до друку \_\_\_\_\_ 2001 р. Формат 60х84 1/8.  
Обсяг \_\_\_\_\_ обл.-вид. арк. Тираж 50 прим. Зам. \_\_\_\_\_

---

УкрІНТЕІ, 03680, Київ-39 МСП, вул. Горького, 180.  
(044) 268-25-22

---