



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU K AUTORSKÉMU OSVĚDČENÍ

203846

(11) (B1)

(51) Int. Cl.³

A 61 K 9/06

(22) Přihlášeno 27 07 79

(21) (PV 5244-79)

(40) Zveřejněno 30 06 80

(45) Vydáno 15 11 82

(75)

Autor vynálezu

VLTAŤSKÝ ZDENĚK RNDr. PhDr., KUBÍČKOVÁ KVĚTOSLAVA ing.
a LOBÍKOVÁ JANA PhDr., PRAHA

(54) Hydrofilní masťový základ

Vynález se týká hydrofilního masťového základu na bázi vodou smývatelné emulze typu olej ve vodě, obsahujícího neionogenní emulgátory, určeného zejména pro dermální farmaceutické a/nebo kosmetické přípravky.

V literatuře i v praxi se objevují různé emulzní základy typu olej ve vodě, používané pro přípravu externě aplikovaných preparátů. Rovněž se objevují snahy o sestavení receptury pro takový hydrofilní emulzní masťový základ, který by umožňoval inkorporaci pokud možno velkého počtu účinných látek lipofilních i hydrofilních. Některé práce se zabývají recepturou základů pro pleťové krémy (R. L. Goldenberg, Drug a. cosmet. ind., 104, 1969, č. 1, 54-58), jiné studium vlivu emulgátorů na emulzní systém (E. Nürnberg, Fette, Seifen, Anstrichmittel 71, 5, 386-394, 1969), další podávají přehled o fyzikálněchemických, toxikologických a biofarmaceutických aspektech emulzí (B. R. Guillot, J. Cotte, Emulsions in Pharmacy, Why.).

Dosavadní snahy po sestavení pokud možno univerzálního hydrofilního emulzního základu se převážně nesetkaly s jednoznačným úspěchem. Proto bylo přikročeno k výzkumu masťového základu, který by umožnil zjednodušení technologie a vycházel pokud možno z malého sortimentu dostupných surovin. Systematickým prověřováním vzorků emulzí olej ve vodě, zejména pokud se týká jejich stability a případných interakcí mezi jednotlivými farmakodynamicky inertními složkami navzájem, resp. mezi inertními a účinnými složkami, se podařilo sestavit recepturu hydrofilního masťového základu na bázi vodou smývatelné emulze typu olej ve vodě, obsahujícího neionogenní emulgátory, určeného zejména pro dermální farmaceutické a/nebo kosmetické přípravky, podle vynálezu.

Podstata tohoto základu spočívá v tom, že obsahuje 12 až 22 % hmotn. tukové fáze, ve které hmotnostní poměr kapalné a tuhé složky činí 1 až 3:1,5 až 4, dále 2 až 6% hmotn. směsi alespoň dvou neionogenních emulgátorů s hodnotou hydrofilně-lipofilní rovnováhy 4 až 16, přičemž jeden emulgátor má hodnotu hydrofilně-lipofilní rovnováhy 3 až 5 a druhý 16 až 18,

a hmotnostní poměr emulgátoru s nízkou hodnotou hydrofilně-lipofilní rovnováhy k emulgátoru s vysokou hodnotou hydrofilně-lipofilní rovnováhy činí 2,5 až 6:7,5 až 4, s výhodou 5,5:4,5, přičemž zbytek do 100 % hmotn. tvoří vodná fáze,

Hydrofilní masťový základ podle vynálezu může jako tukovou fázi obsahovat pevný parafín, cetylstearylalkohol, stearin, bílý vosk a tekutý parafín a jako vodnou fázi propylen-glykol a demineralizovanou nebo destilovanou vodu. Jako neionogenní emulgátory jsou vhodné například molekulárně destilovaný monoglycerid vyšších mastných kyselin C₁₆ až C₁₈ a směs etoxylovaných vyšších mastných alkoholů C₁₄ až C₁₈.

Příznivé vlastnosti hydrofilního masťového základu podle vynálezu jsou dány obsahem vyváženého množství neionogenních emulgátorů o značně rozdílné hodnotě hydrofilně-lipofilní rovnováhy (HLB). Vztah mezi tukovou fází, tvořenou parafínem pevným a tekutým, voskem a cetylstearylalkoholem a vodnou fází, tvořenou propylen-glykolem a vodou, je dán výše uvedeným optimálním složením emulgátorů, rovněž tak je dán optimální vztah mezi pevnou a tekutou fází. V případech, kdy je žádoucí úprava hodnoty pH základu a zpevnění stability emulze, je možno přidávat trietanolamin v množství 0,1 až 0,2 % hmotn.

Výrobu hydrofilního masťového základu podle vynálezu lze uskutečnit v běžných homogenizačních kotlích nebo na výkonných kontinuálních emulgačních automatech.

Suroviny, které tvoří součásti hydrofilního masťového základu, jsou netoxické, farmakodynamicky indiferentní a většinou běžně tolerované v lékopisech. Hydrofilní masťový základ podle vynálezu je vhodný pro inkorporaci účinných látek rozpustných jak v tukové, tak i ve vodné fázi nebo suspendovaných v emulzi.

Při klinickém hodnocení dermální dráždivosti heparinové masti (příklad 1), jako reprezentativního vzorku hydrofilního základu a masťových přípravků na jeho bázi, nebyly zjištěny žádné příznaky nepříznivých reakcí.

Stabilita přípravků na bázi hydrofilního masťového základu podle vynálezu byla hodnocena po uložení v klimatologických skříních po dobu 3 měsíců. Výsledky jsou uvedeny v tabulce.

Přípravek	T e p l o t a			rel. vlhkost 95 % +25 °C střídavě +35 °C po 12 hod
	+5 °C	+25 °C	+35 °C	
Heparinová mast	vyhovuje	vyhovuje	vyhovuje	náznak hrudkovitosti
Hydrocorti- sonová mast	vyhovuje	vyhovuje	vyhovuje	náznak hrudkovitosti
Spermicidní vagin. krém	vyhovuje	vyhovuje	vyhovuje	vyhovuje

Bližší podrobnosti o hydrofilním masťovém základu podle vynálezu a o možnostech přípravy různých masťových preparátů jsou uvedeny v následujících příkladech provedení, které vynález toliko ilustrují, ale nijak neomezuji.

Příklady provedení

P ř í k l a d 1

Heparinová mast

Složení (v % hmotn.):

parafín pevný	3,50
cetylstearylalkohol	3,00
stearin	2,00
wosk bílý	1,00
parafín tekutý	9,50
metyl- a propylparaben	0,25
molekulárně destilovaný monoglycerid	

vyšších mastných kyselin C ₁₆ -C ₁₈ (emulgátor A)	1,60
směs etoxylovaných vyšších mastných alkoholů C ₁₄ -C ₁₈ (emulgátor B)	1,40
propylenglykol	5,00
trietanolamin	0,15
demineralizovaná voda	72,40
heparinoid 100 j	0,20

Výrobní postup:

Směs parafínu pevného, tekutého, cetylstearylalkoholu, stearinu a bílého vosku se sterilizuje při 120 °C po dobu 30 minut. V tavenině se rozpustí metyl- a propylparaben. Po ochlazení na 80 °C se přidají emulgátory. Směs se důkladně míchá v homogenizačním kotli a dále ochlazuje. Při teplotě 70 °C se přidá vodná fáze vytvořená smísením propylenglykolu s trietanolaminem a 60 % hmotn. vody. Emulgace směsi nastane při rychlosti emulgátoru 1 400 ot./min. Ve zbytku vody se rozpustí heparinoid. Roztok se zfiltruje a ohřeje na 50 °C. Přidá se do emulze při teplotě 50 °C, přičemž se neustále míchá. V mírném míchání se pokračuje až do vychlazení masti na teplotu místnosti (15 až 25 °C).

Přípravek je možno vyrobit také tzv. studenou emulgací nebo kontinuálně pomocí kompaktní linky.

Při studené emulgaci je postup odchylný od postupu předešlého v tom, že se nasává vodná fáze 20 °C teplá do tukové fáze s teplotou 70 °C pomocí speciální kruhové trysky.

Při kontinuální emulgaci se tuková fáze připraví stejně jako výše. Vodná fáze se připraví smísením propylenglykolu s trietanolaminem a vodou, ve které byl předem rozpuštěn heparinoid a zahřeje se na teplotu 50 °C. Tuková a vodná fáze se odměřují objemovým čerpadlem do kontinuálního stroje, kde se složky homogenizují, emulgují a chladí.

P ř í k l a d 2

Hydrokortisonová mast

Složení (v % hmotn.):

parafín pevný	3,50
cetylstearylalkohol	3,00
stearin	2,00
vosk bílý	1,00
parafín tekutý	9,50
metyl- a propylparaben	0,25
emulgátor A	1,10
emulgátor B	0,90
propylenglykol	5,00
trietanolamin	0,15
demineralizovaná voda	72,60
hydrokortisonacetát	1,00

Výrobní postup:

Je totožný s postupem podle příkladu 1 s tím rozdílem, že se z hydrokortisonacetátu připraví triturnace, a to smísením této látky s připravenou emulzí 45 °C teplou. Směs se zjemní na koloidním mlýnu a vpraví zpět do homogenizačního kotle, kde se zvolna nejméně 45 minut míchá.

P ř í k l a d 3

Spermicidní vaginální krém

Složení (v % hmotn.):

parafín pevný	3,50
cetylalkohol	3,00
stearin	2,00
vosk bílý	1,00
parafín tekutý	4,50
metyl- a propylparaben	0,25
propylenglykol	5,00
fenylboritan rtuťnatý	0,03
parfém	0,03
emulgátor A	1,00
emulgátor B	3,00
kyselina mléčná	0,01
demineralizovaná voda	76,68

Výrobní postup:

Je stejný jako v příkladu 1 s tím rozdílem, že se místo heparinoidu rozpustí ve vodě fenylboritan rtuťnatý.

P ř í k l a d 4

Neutrální suchý krém (pro kosmetické přípravky)

Složení (v % hmotn.):

parafín pevný	3,50
cetylstearylalkohol	3,00
stearin	2,00
vosk bílý	1,00
parafín tekutý	9,50
metyl- a propylparaben	0,25
emulgátor A	1,60
emulgátor B	1,40
propylenglykol	5,00
trietanolamin	0,15
demineralizovaná voda	72,60

Výrobní postup je stejný jako v příkladu 1.

P ř í k l a d 5

Suchý vitamínový krém

Složení (v % hmotn.):

parafín pevný	3,50
cetylstearylalkohol	3,00
stearin	2,00
vosk bílý	1,00
parafín tekutý	9,50
metyl- a propylparaben	0,25
axeroftolacetát	0,05
tokoferolacetát	0,10
tokoferol	0,10
emulgátor A	1,60
emulgátor B	2,40

propylenglykol	5,00
demineralizovaná voda	71,50

Výrobní postup je stejný jako v příkladu 1 s tím rozdílem, že lipofilní vitamíny se rozpustí v tukové fázi při teplotě 70 °C, která se potom zemulguje s vodnou fází.

P ř í k l a d 6

Krém s obsahem purcelinu

Složení (v % hmotn.):

purcelin tekutý (směs esterů mastných kyselin s rozvětvenými alkyly)	2,00
purcelin pevný (směs esterů mastných kyselin s dlouhým řetězcem)	3,50
cetylstearylalkohol	3,00
stearin	2,00
vosk bílý	1,00
parafin tekutý	7,50
metyl- a propylparaben	0,25
emulgátor A	1,60
emulgátor B	2,40
propylenglykol	5,00
demineralizovaná voda	71,75

Výrobní postup je stejný jako v příkladu 1. Purcelin pevný a tekutý se rozpustí v tukové fázi při teplotě 70 °C a zemulguje s vodnou fází.

P Ř E D M Ě T V Y N Á L E Z U

1. Hydrofilní masťový základ na bázi vodou smývatelné emulze typu olej ve vodě, obsahující neionogenní emulgátory, vyznačující se tím, že obsahuje 12 až 22 % hmotn. tukové fáze, ve které hmotnostní poměr kapalné a tuhé složky činí 1 až 3:1,5 až 4, dále 2 až 6 % hmotn. směsi alespoň dvou neionogenních emulgátorů s hodnotou hydrofilně-lipofilní rovnováhy 4 až 16, přičemž jeden emulgátor má hodnotu hydrofilně-lipofilní rovnováhy 3 až 5 a druhý 16 až 18, a hmotnostní poměr emulgátoru s nízkou hodnotou hydrofilně-lipofilní rovnováhy k emulgátoru s vysokou hodnotou hydrofilně-lipofilní rovnováhy činí 2,5 až 6:7,5 až 4, s výhodou 5,5:4,5, přičemž zbytek do 100 % hmotn. tvoří vodná fáze.

2. Hydrofilní masťový základ podle bodu 1, vyznačující se tím, že jako tukovou fázi obsahuje pevný parafin, cetylstearylalkohol, stearin, bílý vosk a tekutý parafin.

3. Hydrofilní masťový základ podle bodu 1, vyznačující se tím, že jako vodnou fázi obsahuje propylenglykol a demineralizovanou nebo destilovanou vodu.

4. Hydrofilní masťový základ podle bodu 1, vyznačující se tím, že jako neionogenní emulgátory obsahuje molekulárně destilovaný monoglycerid vyšších mastných kyselin C₁₆ až C₁₈ a směs etoxylovaných vyšších mastných alkoholů C₁₄ až C₁₈.