



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU K AUTORSKÉMU OSVĚDČENÍ

230828

(11) (B1)

(22) Přihlášeno 20 05 82
(21) (PV 3728-82)

(44) Zveřejněno 13 01 84

(45) Vydáno 15 06 86

(51) Int. Cl.³
A 61 K 9/06

(75)
Autor vynálezu

NOVÁK VLADIMÍR ing., MAIRYCH MICHAL ing.,
VLTAVSKÝ ZDENĚK RNDr. PhMr., PRAHA

(54) Neutrální emulzní mastový základ

Vynález se týká neutrálního emulzního mastového základu s obsahem mastné fáze na bázi tekutého parafinu, tekutého purcelinu, vyšších mastných alkoholů, zejména cetylstearylalkoholu a popřípadě bílého vosku, a vodné fáze na bázi vody, propylenglykolu a karboxyvinylpolymeru neutralizovaného organickým terciárním hydroxyaminem, jenž ve formě 1% vodné disperze má při 20 °C viskozitu 60 až 70 Pa.s, s přísadou alespoň jednoho neionogenního emulgátoru.

Tento základ obsahuje 20 až 35 % hmot. mastné fáze, ve které hmotnostní podíl tekuté složky činí 1/8 až 1/4, dále 4 až 6 % hmot. propylenglykolu, 2,0 až 4,0 hmot. procent neionogenních emulgátorů s hodnotou HLB 4 až 10, resp. 8 až 16, ve hmotnostním poměru 1,0:1,5 až 2,0, respektive 3,0:2,0 a do 100 % hmot. vodu s neutralizovaným karboxyvinylpolymerem.

V tomto základu je hmotnostní poměr vyššího mastného alkoholu k purcelinu a propylenglykolu 1:1:1.

Základ podle vynálezu je určen jednak jako neutrální dermatologikum, jednak jako součást léčivých a/nebo kosmetických přípravků.

Vynález se týká neutrálního emulzního masťového základu, určeného pro průmyslovou výrobu farmaceutických, popřípadě i kosmetických přípravků.

Jak je známo, jsou emulzní dermálně aplikované přípravky pro své příznivé vlastnosti v široké míře používány. Výhoda velké většiny přípravků tohoto druhu spočívá především v dobré resorpci účinných látek jednotlivými vrstvami pokožky, příjemném subjektivním pocitu po aplikaci a snadné smývatelnosti vodou. Přednostně se u nich sleduje stabilita, dermální snášenlivost a mikrobiální nezávadnost.

Na základě nejnovějších poznatků dermatologů jsou zvláště žádoucí takové základy, které obsahují co nejméně emulgátorů, jejichž kvalita musí být co nejvyšší a přesně definovatelná.

V odborné literatuře se problematikou neutrálních emulzních masťových základů a jejich vlastnostmi, zejména stabilitou, zabývá řada autorů. Tak například E. L. Roche studoval způsoby zjišťování stability emulzí (Soap, Perfumery and Cosmetics 45, 343, 1972). Vliv emulgačních činidel na vlastnosti emulzních masťů sledoval R. Goldenberg (Drug Cosmet. Ind. 104, 54, 1969).

Zkoušením různých typů emulgátorů, hodnocením vztahů mezi velikostí částic a stabilitou, významem hydrofilně lipofilní rovnováhy (HLB) a vlastnostmi emulgátorů se zabýval R. Kreuter (Seifen, Öle, Fette und Wachse 97, 22, str. 847, 1971).

Souhrn dosavadních znalostí a zkušeností z tohoto oboru, jakož i požadavky dermatologů podnítily širší zájem o takový neutrální emulzní masťový základ, který by umožňoval inkorporaci velkého počtu účinných látek různého charakteru, tj. lipofilních i hydrofilních a který by byl nenáročný na suroviny, výrobní technologii a zařízení.

Úkolem vynálezu bylo tedy najít takovou recepturu dermálního emulzního základu, jež by obsahovala co nejnižší množství emulgátorů, ale vysoké kvality a přitom zajišťovala dobrou stabilitu po dostatečně dlouhou dobu, co nejlepši dermální snášenlivost a bakteriologickou nezávadnost. Dalším požadavkem bylo, aby základ byl vysoce farmakologicky hodnotný již sám o sobě, i bez přísady účinných látek.

Uvedeným požadavkům vyhovuje neutrální emulzní masťový základ s obsahem mastné fáze na bázi tekutého parafinu, tekutého purcelinu, vyšších mastných alkoholů, zejména cetylsterylalkoholu a popřípadě bílého vosku, a vodné fáze na bázi vody, propylenglykolu a karboxyvinylpolymeru neutralizovaného organickým terciárním hydroxyaminem, například trietanolaminem, jenž ve formě 1% vodné disperze má při 20 °C viskozitu 60 až 70 Pa.s, s přísadou alespoň jednoho neionogenního emulgátoru, podle vynálezu.

Jeho podstata spočívá v tom, že obsahuje 20 až 35 % hmot. mastné fáze, ve které hmotnostní podíl tekuté složky činí 1/8 až 1/4, dále 4 až 6 % hmot., s výhodou 5 % hmot. propylenglykolu, 2,0 až 4,0 % hmot. neionogenních emulgátorů na bázi kondenzačních produktů polyetylenoxidu s estery vyšších mastných kyselin a/nebo se sorbitanmonocoleátem, například sorbitanmonostearátu, sorbitanmonostearát-polyetylenoxidu nebo esteru vyšších mastných kyselin s polyetylenoxidem, z nichž jeden emulgátor má hodnotu hydrofilně lipofilní rovnováhy 4 až 10 a druhý 8 až 16, a jejich vzájemný hmotnostní poměr je od 1,0:1,5 až 2,0 až do 3,0:2,0, a demineralizovanou nebo destilovanou vodu, tvořící s přísadou karboxyvinylpolymeru neutralizovaného trietanolaminem zbytek do 100 % hmot., přičemž hmotnostní poměr vyššího mastného alkoholu k tekutému purcelinu a propylenglykolu činí 1:1:1.

Je-li to žádoucí, může uvedený základ obsahovat 3 až 5 % hmot., s výhodou 4 % hmot. bílého vosku, jako vyšší mastný alkohol cetylsterylalkohol a navíc ještě přísadu parfému a/nebo konzervační látky a/nebo stabilizátoru a/nebo barviva.

Neutrální emulzní masťový základ podle vynálezu je výsledkem systematického sledování vlastností velkého množství vzorků, u nichž bylo použito různých neionogenních emulgátorů. U vzorků byla hodnocena především stabilita pomocí teplotních šoků, aplikovaných po dobu 3 měsíců při teplotách 5, 25 a 35 °C za normální relativní vlhkosti vzduchu, dále při teplotách 25 a 35 °C a při 95% relativní vlhkosti vzduchu, střídavě po 24 h. Základ podle vynálezu zůstal po popsanych zkouškách nezměněn.

Dále byla hodnocena dermální dráždivost na králících podle ČSN 66 4055 a mikrobiální nezávadnost podle kritérií uvedených v ČsL 3. Základ podle vynálezu všem požadavkům vyhověl.

Klinické hodnocení bylo uskutečněno na 550 pacientech; u případů s normální zdravou pokožkou se nevyskytly žádné nepříznivé reakce nebo známky přecitlivělosti. U pacientů trpících chronickou alergií se vyskytly nepříznivé reakce pouze u 2 % případů.

Suroviny používané k výrobě neutrálního emulzního masťového základu jsou ve farmaceutickém i kosmetickém průmyslu běžné a svou kvalitou odpovídají kritériím uvedeným v lékopisech nebo v podobných kvalitativních normách.

V následujících příkladech provedení je ilustrováno několik možností přípravků na bázi neutrálního emulzního masťového základu podle vynálezu, včetně výrobní technologie.

P ř í k l a d 1

Kortikosteroidní masť (složení v g):

Parafin tekutý	8,00
Bílý vosk	4,00
Cetylstearylalkohol	5,00
Purcelin tekutý	5,00
Sorbitanmonostearát (Arlacel 60)	1,00
Sorbitanmonostearát-polyetylenoxid	1,70
Demineralizovaná sterilizovaná voda	68,82
Propylenglykol	5,00
Karboxyvinylpolymer	0,10
Trietanolamin	0,13
Propylparaben	0,05
Metylparaben	0,20
Hydrokortisonacetát	1,00

Příprava: tuková složka, tj. směs tekutého parafinu, bílého vosku, cetylstearylalkoholu a purcelinu se sterilizuje při teplotě 130 °C po dobu 30 minut. Potom se do směsi přidá metyl- a propylparaben. Po vychladnutí směsi na 90 °C se přidají emulgátory (sorbitanmonostearát a sorbitanmonostearát-polyetylenoxid). Při teplotě 70 °C se přidáním vodné fáze (voda, propylenglykol a karboxyvinylpolymer) vytvoří emulze, do které se přidá trietanolamin. Při teplotě 40 °C se do vzniklé emulze vpraví hydrokortisonacetát, předem pečlivě zhomogenizovaný s malým množstvím emulze a homogenní emulze se nechá vychladnout na teplotu místnosti.

P ř í k l a d 2

Antimykotická masť (složení v g):

Parafin tekutý	8,00
Bílý vosk	4,00
Cetylstearylalkohol	5,00
Purcelin tekutý	5,00

Sorbitanmonostearát (Arlacel 60)	1,00
Sorbitanmonostearát-polyetylenoxid	1,70
Demineralizovaná sterilizovaná voda	69,32
Propylenglykol	5,00
Karboxyvinylpolymer	0,10
Trietanolamin	0,13
Propylparaben	0,05
Metylparaben	0,20
2-metylthio-5-/3-jodpropargyloxy/pyrimidin	0,50

Příprava: postup jako v příkladu 1, účinná látka, tj. 2-metylthio-5-/3-jodpropargyloxy/pyrimidin, se suspenduje do hotového základu při teplotě 40 °C.

P ř í k l a d 3

Mast s extraktem z aloe (složení v g):

Parafin tekutý	8,00
Bílý vosk	4,00
Cetylstearylalkohol	5,00
Purcelin tekutý	5,00
Sorbitanmonostearát (Arlacel 60)	1,00
Sorbitanmonostearát-polyetylenoxid	1,70
Demineralizovaná sterilizovaná voda	68,32
Propylenglykol	5,00
Karboxyvinylpolymer	0,10
Trietanolamin	0,13
Propylparaben	0,05
Metylparaben	0,20
Parfém	0,50
Extrakt z aloe	1,00

Příprava: postup jako v příkladu 1, parfém a extrakt se přidají do hotového základu při teplotě 40 °C.

P ř í k l a d 4

Mast s bisabololem (složení v g):

Parafin tekutý	20,00
Cetylstearylalkohol	5,00
Purcelin tekutý	5,00
Ester mastných kyselin s polyetylenoxidem (Arlaton 983)	2,10
Sorbitanmonostearát-polyetylenoxid	1,40
Demineralizovaná sterilizovaná voda	60,52
Propylenglykol	5,00
Karboxyvinylpolymer	0,10
Trietanolamin	0,13
Propylparaben	0,05
Metylparaben	0,20
Bisabolol	0,50

Příprava: postup jako v příkladu 1, bisabolol se přidá do hotové emulze při teplotě 40 °C.

P ř í k l a d 5

Mast s kysličníkem zinečnatým (složení v g):

Parafin tekutý	20,00
Cetylstearylalkohol	5,00
Purcelin tekutý	5,00
Ester mastných kyselin s polyetylenoxidem (Arlaton 983)	2,10
Sorbitanmonostearát-polyetylenoxid	1,40
Demineralizovaná sterilizovaná voda	56,02
Propylenglykol	5,00
Karboxyvinylpomyer	0,10
Trietanolamin	0,13
Propylparaben	0,05
Metylparaben	0,20
Kysličník zinečnatý	5,00

Příprava: postup práce jako v příkladu 1, kysličník zinečnatý se suspenduje v hotové emulzi při teplotě 60 °C.

P ř í k l a d 6

Mast s arnikou (složení v g):

Parafin tekutý	20,00
Cetylstearylalkohol	5,00
Purcelin tekutý	5,00
Ester mastných kyselin s polyetylenoxidem (Arlaton 983)	2,10
Sorbitanmonostearát-polyetylenoxid	1,40
Demineralizovaná sterilizovaná voda	60,02
Propylenglykol	5,00
Karboxyvinylpolymer	0,10
Trietanolamin	0,13
Propylparaben	0,05
Metylparaben	0,20
Parfém	0,50
Destilát z arniky	0,50

Příprava: postup jako v příkladu 1, parfém a destilát z arniky se přidají do hotového základu při teplotě 40 °C.

P ř í k l a d 7

Neutrální dermální základ I (složení v g):

Parafin tekutý	8,00
Bílý vosk	4,00
Cetylstearylalkohol	5,00
Purcelin tekutý	5,00
Sorbitanmonostearát (Arlacel 60)	1,00
Sorbitanmonostearát-polyetylenoxid	1,70
Demineralizovaná sterilizovaná voda	69,82
Propylenglykol	5,00
Karboxyvinylpolymer	0,10
Trietanolamin	0,13

Propylparaben	0,05
Metylparaben	0,20

Příprava: postup jako v příkladu 1.

P ř í k l a d 8

Neutrální dermální základ II (složení v g):

Parafin tekutý	20,00
Cetylstearylalkohol	5,00
Purcelin tekutý	5,00
Ester mastných kyselin s polyetylenoxidem (Arlaton 983)	2,10
Sorbitanmonostearát-polyetylenoxid	1,40
Demineralizovaná sterilizovaná voda	61,02
Propylenglykol	5,00
Karboxyvinylpolymer	0,10
Trietanolamin	0,13
Propylparaben	0,05
Metylparaben	0,20

Příprava: postup jako v příkladu 1.

Vysvětlivky ke všem příkladům provedení:

- Purcelin tekutý - směs esterů vyšších mastných kyselin se 2 alkylskupinami
 Metylparaben - metylester kyseliny 4-hydroxybenzoové
 Propylparaben - propylester kyseliny 4-hydroxybenzoové
 Bisabolol - chemické individuum, farmakologicky nejúčinnější sloučenina izolovaná z květů heřmánku. Obsažen v surovině dragosantol, která se skládá z nejméně 85 % bisabololu a z nejméně 78 % D,L-alfa-bisabololu.

P Ř E D M Ě T V Y N Á L E Z U

1. Neutrální emulzní masťový základ s obsahem mastné fáze na bázi tekutého parafinu, tekutého purcelinu, vyšších mastných alkoholů, zejména cetylstearylalkoholu a popřípadě bílého vosku, a vodné fáze na bázi vody, propylenglykolu a karboxyvinylpolymeru neutralizovaného organickým terciárním hydroxyaminem, například trietanolaminem, jenž ve formě 1% vodné disperze má při 20 °C viskozitu 60 až 70 Pa.s, s přísadou alespoň jednoho neionogenního emulgátoru, vyznačující se tím, že obsahuje 20 až 35 % hmot. mastné fáze, ve které hmotnostní podíl tekuté složky činí 1/8 až 1/4, dále 4 až 6 % hmot., s výhodou 5 % hmot., propylenglykolu, 2,0 až 4,0 % hmot. neionogenních emulgátorů na bázi kondenzačních produktů polyetylenoxidu s estery vyšších mastných kyselin a/nebo se sorbitanmonooleátem, například sorbitanmonostearátu, sorbitanmonostearát-polyetylenoxidu nebo esteru vyšších mastných kyselin s polyetylenoxidem, z nichž jeden emulgátor má hodnotu hydrofilně lipofilní rovnováhy 4 až 10 a druhý 8 až 16, a jejich vzájemný hmotnostní poměr je od 1,0:1,5 až 2,0 až do 3,0:2,0, a demineralizovanou nebo destilovanou vodu, tvořící s přísadou karboxyvinylpolymeru neutralizovaného trietanolaminem zbytek do 100 % hmot., přičemž hmotnostní poměr vyššího mastného alkoholu k tekutému purcelinu a propylenglykolu činí 1:1:1.

2. Neutrální emulzní masťový základ podle bodu 1, vyznačující se tím, že obsahuje 3 až 5 % hmot., s výhodou 4 % hmot., bílého vosku.

3. Neutrální emulzní masťový základ podle bodu 1 nebo 2, vyznačující se tím, že jako vyšší mastný alkohol obsahuje cetylstearylalkohol.

4. Neutrální emulzní masťový základ podle bodu 1, 2 nebo 3, vyznačující se tím, že obsahuje přísadu parfému a/nebo konzervační látky a/nebo stabilizátoru a/nebo barviva.