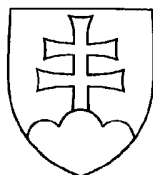


SLOVENSKÁ REPUBLIKA

(19) **SK**



ÚRAD
PRIEMYSELNÉHO
VLASTNÍCTVA
SLOVENSKEJ REPUBLIKY

PATENTOVÝ SPIS

- (21) Číslo prihlášky: **1491-92**
(22) Dátum podania prihlášky: **18. 5. 1992**
(24) Dátum nadobudnutia účinkov patentu: **10. 5. 2001**
Vestník ÚPV SR č.: **05/2001**
(31) Číslo prioritnej prihlášky: **9110884, 9111477**
(32) Dátum podania prioritnej prihlášky: **20. 5. 1991, 29. 5. 1991**
(33) Krajina alebo regionálna organizácia priority: **GB, GB**
(40) Dátum zverejnenia prihlášky: **16. 12. 1992**
Vestník ÚPV SR č.: **12/92**
(47) Dátum udelenia a sprístupnenia patentu verejnosti: **20. 2. 2001**
(62) Číslo pôvodnej prihlášky v prípade vylúčenej prihlášky:
(86) Číslo podania medzinárodnej prihlášky podľa PCT:
(87) Číslo zverejnenia medzinárodnej prihlášky podľa PCT:

(11) Číslo dokumentu:

281 615

(13) Druh dokumentu: **B6**

(51) Int. Cl.⁷:

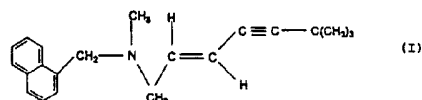
A61K 31/13
A61K 9/10

- (73) Majiteľ: **NOVARTIS AG, Basel, CH;**
(72) Pôvodca: **Richter Friedrich, Dr., Schönbühl, CH;**
Steiger Michel, Dr., Bern, CH;
(74) Zástupca: **Čechvalová Dagmar, Bratislava, SK;**

(54) Názov: **Topická farmaceutická kompozícia**

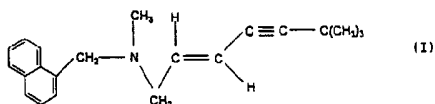
(57) Anotácia:

Opisuje sa topická farmaceutická kompozícia vo forme spreja, gélu alebo fluidného gélu, obsahujúca ako účinnú látku zlúčeninu vzorca (I) v množstve 0,1 až 5 % hmotn., vzťahujúce sa na celkovú hmotnosť kompozície, neiónové povrchovo aktívne činidlo ako jediné povrchovo aktívne činidlo, 50 až 85 % hmotn. vody a 5 až 35 % hmotn. alkanolu obsahujúceho 1 až 4 uhlíkové atómy, pričom hmotnostný pomer zlúčeniny vzorca (I) k neiónovému povrchovo aktívnemu činidlu predstavuje 1 : 0,5 až 1 : 15.



Oblasť techniky

Vynález sa týka topickej farmaceutickej kompozície na liečenie fungálnych infekcií, ktorá ako účinnú látku obsahuje zlúčeninu vzorca (I)



Doterajší stav techniky

Zlúčenina vzorca (I) je známa napríklad z patentových spisov BE-PS-853976 a EP-A-24587. Zlúčenina patrí do skupiny antimykoticky účinných alylamínov. Má generický názov terbinafín a je komerčne dostupná pod označením Lamisil. Akokoľvek je uvedený terbinafín účinný pri topickom a perorálnom podaní, zistilo sa, že zatiaľ jediná topická formulácia na všestranné použitie, ktorou je krém, v ktorom je účinná látka rozpustená v organickej fáze, spĺňa požiadavky pacienta len čiastočne a je vhodná len na špeciálne kožné ochorenia a iba na niektoré typy pokožky.

Vzhľadom na uvedené je žiaduce nájsť topickú kompozíciu, ktorá by v porovnaní s klasickými topickými formuláciami, akými sú krémy, poskytovala pri aplikácii niektoré výhody, medzi ktoré najmä patrí napríklad to, že:

- rýchlejšie a kompletnejšie uvoľňuje účinnú látku z vehikula do pokožky a je teda takto účinnejšia,
- po jej aplikácii nie je na koži prítomná masť, ani iný nežiaduci zvyšok, preto je zvlášť vhodná na aplikáciu na pokožku pokrytú vlasmi,
- je lepšie rozštieplateľná na pokožke a vzhľadom na to je tak tiež vhodná na aplikáciu na väčšie plochy pokožky, a
- pri aplikácii chladí a vzhľadom na to je taktiež vhodná na aplikáciu na seboreickú (mazotokovú) pokožku.

Príprava topických kompozícií poskytujúcich uvedené výhody je však ťažká vzhľadom na to, že zlúčenina vzorca (I) má vzhľadom na svoju malú rozpustnosť vo vodných systémoch v prípade, že je použitá vo forme adičnej soli s kyselinou alebo vo forme emulzného gélu alebo lotionu na báze oleja, tendenciu oddeľovať sa z kompozície ako voľná zásada vo forme kvapôčok alebo dokonca v kryštalickej forme, lebo sa zistilo, že voľná zásada je menej rozpustná vo vode ako zodpovedajúca adičná soľ s kyselinou, a že účinná látka má tendenciu vstupovať do interakcie s aniónovými pomocnými látkami. Použitie zlúčeniny vzorca (I) vo forme adičnej soli s kyselinou je teda žiaduce a predstavuje tiež výhodné uskutočnenie vynálezu, nakoľko sa tým môže dosiahnuť zlepšenie rozpustnosti účinnej látky vo vodných systémoch. Nakoľko odlučovanie voľnej zásady z rovnovážneho stavu vytvoreného v kompozíciách podľa vynálezu, predstavuje vážny problém s ohľadom na reprodukovateľnosť farmaceutického účinku a na trvanlivosť takejto kompozície.

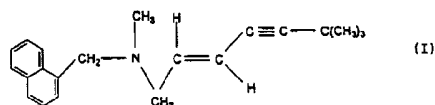
Uvedené ťažkosti sú ešte prehĺbené v prípade, keď majú byť pripravené jednofázové formulácie, akými sú fluidné gély a gély obsahujúce zlúčeninu vzorca (I) vo forme voľnej zásady alebo vo forme adičnej soli s kyselinou v jednej a tej istej fáze v kombinácii s klasickými karbomérnymi zahusťovadlami (deriváty kyseliny polyakrylovej), ktoré sú typickými pomocnými látkami na gély. Teraz sa zistilo, že tu dochádza k interakcii zložiek, majúcej za následok vytvorenie nerozpustného komplexu alebo kryštalizácie zásady. Existuje potreba zlepšených topických foriem tohto typu, napríklad fluidných gélov a gélov.

Ako už bolo naznačené v predchádzajúcej časti opisu tento problém sa môže vyriešiť formulovaním emulzného systému, v ktorom je voľná zásada rozpustená v olejovej fáze. Ale takéto systémy nemusia byť vhodné na niektoré druhy pokožky a na niektoré typy kožných ochorení, lebo v mnohých prípadoch sú výhodné formulácie, ktoré sú v podstate bez tukov, akými sú masťné kyseliny, estery masťných kyselín a masťné alkoholy, napríklad polyetylénstearáty alebo palmináty, cetylstearáty alebo palmináty, stearyl- alebo cetylalkoholy. Tiež vysoko žiaduca je topická formulácia tvorená čírym roztokom. Existuje teda dopyt po zlepšených formuláciách uvedeného typu na báze vody, ktoré neobsahujú oleje alebo tuky, a v ktorých voľná zásada prítomná v rovnovážnom stave zostáva v roztoku.

Podstata vynálezu

V rámci predloženého vynálezu sa zistilo, že vylučovanie voľnej zásady z roztokov na báze vody môže byť napríklad v topických roztokoch zabránené pridaním vhodných solubilizačných činidiel vo formuláciách, ktoré sú neiónové, t. j. v ktorých nie je napríklad prítomné žiadne aniónové povrchovo aktívne činidlo.

Predmetom vynálezu je topická farmaceutická kompozícia, najmä vo forme spreja, gélu alebo tekutého gélu, obsahujúca ako účinnú látku zlúčeninu vzorca (I),



ktorej podstata spočíva v tom, že obsahuje zlúčeninu vzorca (I) v množstve 0,1 až 5 % hmotn., vzťahujúce sa na celkovú hmotnosť kompozície, neiónové povrchovo aktívne činidlo ako jediné povrchovo aktívne činidlo, 50 až 85 % hmotn. vody a 5 až 35 % hmotn. alkanolu obsahujúceho 1 až 4 uhlíkové atómy, pričom hmotnostný pomer zlúčeniny vzorca (I) k neiónovému povrchovo aktívnemu činidlu predstavuje 1 : 0,5 až 1 : 15.

Topická farmaceutická kompozícia podľa vynálezu ďalej výhodne obsahuje olejovú fázu a prípadne ďalšie pomocné látky. Ako alkohol výhodne obsahuje etanol. Ako neiónové povrchovo aktívne činidlo obsahuje polyoxyetylénstearyléter, polyoxyetylénoleyléter alebo polyoxyetylén-cetyléter. Ako olejovú fázu výhodne obsahuje izopropylmyristát. Hmotnostný pomer zlúčeniny vzorca (I) k olejovej fáze predstavuje výhodne 1 : 5 až 1 : 40.

Solubilizačné činidlá tvorené neiónovými povrchovo aktívnymi činidlami by mali byť dobre tolerované pokožkou.

Ďalším požadovaným znakom solubilizačného činidla vhodného pre topické kompozície podľa vynálezu je jeho účinok zvyšujúci schopnosť účinnej látky penetrovať do pokožky bez toho, aby pritom došlo k podráždeniu pokožky.

Príklady vhodných solubilizačných činidiel pre uvedené topické roztoky sú:

- a) reakčné produkty prírodného alebo hydrogenovaného ricínového oleja a etylénoxidu. Takéto reakčné produkty môžu sa získať známym spôsobom, napríklad reakciou prírodného alebo hydrogenovaného ricínového oleja s etylénoxidom.

dom, napríklad v molárnom pomere od asi 1:35 do asi 1:60, s prípadným odstránením polyetylén glykolovej zložky z produktu, napríklad použitím postupu opísaného v patentových spisoch 1 182 388 a 1 518 819. Zvlášť vhodné sú rôzne tenzidy dostupné pod obchodným označením Cremophor. Zvlášť vhodné sú nasledujúce produkty:

- Cremophor RH 40, majúci číslo zmydelnenia asi 50 až 60, číslo kyslosti menšie ako 1, jódové číslo menšie ako 1, obsah vody (Fischer) nižší ako 2 %, n_D^{60} rovné asi 1,453 až 1,457 a hodnotu hydrofóbne-lipofilnej rovnováhy rovnajúcu sa asi 14 až 16;
- Cremophor RH 60, majúci číslo zmydelnenia asi 40 až 50, číslo kyslosti menšie ako 1, jódové číslo menšie ako 1, obsah vody (Fischer) 4,5 až 5,5 %, n_D^{25} rovnajúce sa asi 1,453 až 1,457 a hodnotu hydrofóbne-lipofilnej rovnováhy rovnajúcu sa asi 15 až 17 ; a
- Cremophor EL, majúci molekulovú hmotnosť (stanovenú parnou osmometriou) asi 1630, číslo zmydelnenia asi 65 až 70, číslo kyslosti rovné asi 2, jódové číslo rovnajúce sa asi 28 až 32 a n_D^{25} rovnajúce sa asi 1,471.

Na použitie v tejto kategórii látok sú tiež vhodné rôzne tenzidy, ktoré sú komerčne dostupné pod označením Nikkol, napríklad Nikkol HCO-60. Nikkol HCO-60 je reakčným produktom hydrogenovaného ricínového oleja a etylénoxidu, ktorý má nasledujúce fyzikálne charakteristiky: číslo kyslosti 0,3, číslo zmydelnenia 47,4, hydroxylové číslo 42,5, pH (5 %) 4,6, zafarbenie APHA = 40, teplotu topenia 36,0 °C, teplota tuhnutia 32,4 °C, obsah vody (% KF) = 0,03;

b) estery polyoxyetylén sorbitolu a mastných kyselín alebo polysorbity, napríklad tie, ktoré sú známe a komerčne dostupné pod obchodným označením Tween (Fiedler 2, str. 1300-1304) a Armotan (Fiedler 1, str. 172) vrátane nasledujúcich produktov:

- Tween 20 (polyoxyetylén(20)sorbitanmonolaurát),
- Tween 40 (polyoxyetylén(20)sorbitanmonopalmitát),
- Tween 60 (polyoxyetylén(20)sorbitanmonostearát),
- Tween 65 (polyoxyetylén(20)sorbitantristearát),
- Tween 80 (polyoxyetylén(20)sorbitanmonooleát),
- Tween 85 (polyoxyetylén(20)sorbitantrioléat),
- Tween 21 (polyoxyetylén(4)sorbitanmonolaurát),
- Tween 61 (polyoxyetylén(4)sorbitanmonostearát) a
- Tween 81 (polyoxyetylén(5)sorbitanmonooleát);

c) estery polyoxyetylén-mastných kyselín, napríklad estery kyseliny polyoxyetylén-stearovej, ktoré sú známe a komerčne dostupné pod označením Myrj (Fiedler 2, str. 834-835), ako aj estery polyoxyetylén-mastných kyselín, ktoré sú známe a komerčne dostupné pod označením Cetiol HE (Fiedler 1, str. 283-284);

d) kopolyméry polyoxyetylénu a polyoxypropylénu, napríklad kopolyméry, ktoré sú známe a komerčne dostupné pod označením Pluronic a Emkalyx (Fiedler 2, str. 956-958);

e) étery polyoxyetylén-mastných alkoholov, napríklad polyoxyetylénstearyléter, oleyléter alebo cetyletér, ktoré sú napríklad známe pod obchodným označením Brij (Fiedler 1, str. 222-224), napríklad Brij 78 a 96 a Cetomacrogol 1000 (Fiedler 1, str. 284).

Výhodnými solubilizačnými činidlami sú solubilizačné činidlá uvedené v odstavcoch a), b), c) a e), najmä Cetomacrogol 1000, Cremophor RH 40 a Tween 20. Zvlášť výhodným solubilizačným činidlom je Cetomacrogol 1000.

V topickej roztokovej kompozícii sú zlučénina vzorca (I) a solubilizačné činidlo výhodne prítomné v hmotnostnom pomere od asi 1 : 0,5 do asi 1 : 15, výhodnejšie v hmotnostnom pomere od asi 1 : 1 do asi 1 : 10. Zlučénina vzorca I je výhodne v kompozícii obsiahnutá v množstve predstavujúcom asi 0,1 až asi 5 % hmotn. výhodnejšie asi

0,5 až asi 2 % hmotn., vzťahujúce sa na celkovú hmotnosť kompozície.

Vo svojej najjednoduchšej forme obsahujú topicke roztoky podľa vynálezu iba účinnú látku, solubilizačné činidlo, nižší alkanol a vodu.

Roztoky sa môžu potom plniť do konvenčných sklenených fľaštičiek vybavených kvapkadlami, alebo do komplexnejších zásobníkov, akými sú napríklad plastické nádoby, ktoré sú prípadne vybavené rozprašovacími zariadením.

Vzhľadom na ľahšiu aplikáciu zahusteného roztoku, ktorým je napríklad fluidný gél alebo transparentný gél, môžu byť formulácie tohto typu zvlášť žiadanými formuláciami. Takáto formulácia sa môže získať tým, že sa k opísaným roztokom pridajú konvenčné zahusťovadlá. Vhodné komponenty tohto typu zahŕňajú napríklad:

- polymetylakrylátové živice, napríklad živice, ktoré sú známe a komerčne dostupné pod označením Eudispart (Fiedler 1, str. 485-486),
- celulózové deriváty, zahŕňajúce napríklad etylcelulózu, propylcelulózu, metylcelulózu a hydroxypropylcelulózu,
- polyvinylové živice, ktoré napríklad zahŕňajú polyvinylalkoholy a polyvinylpyrrolidóny, ako aj ostatné polymérne materiály vrátane želatíny, alginátov, pektínov, tragantu, arabskej gúmy a xantánovej gúmy, a
- látky ako silikagél, bentonit a hliníkokremičitan horečnatý.

V prípade, že sú tieto komponenty v kompozícii podľa vynálezu prítomné, potom sú výhodne prítomné v množstve až do 20 %, výhodnejšie v množstve až do 10 %, vzťahujúce sa na celkovú hmotnosť kompozície. Najvýhodnejšie sú tieto komponenty prítomné v množstve od asi 0,5 do asi 15 %, napríklad v množstve od asi 1,0 do asi 3,0 %, vzťahujúce sa na celkovú hmotnosť kompozície.

Topicke roztokové kompozície podľa vynálezu sa môžu získať postupom, ktorý spočíva v tom, že sa zlučénina I vo forme voľnej zásady alebo vo forme adičnej soli s kyselinou rozpustí spoločne so solubilizačným činidlom vo vhodnom vehikule, potom sa k takto získanému roztoku pridajú podľa potreby ďalšie vhodné pomocné látky. Ak je žiaduce pripraviť zahustený roztok alebo gél, potom sa do uvedeného systému konvenčným spôsobom pridá zahusťovadlo. Tento spôsob podľa vynálezu sa môže uskutočniť konvenčným spôsobom.

Ďalším predmetom vynálezu sú stabilné emulzné gély a lotiony. V prípade, že je žiaduce získať emulzný gél alebo lotion na báze karbomérového zahusťovadla s cieľom podať zlučéninu vzorca (I) na pokožku, potom tu dochádza k problémom vyplývajúcim z interakcie voľnej zásady s aniónovým polymérom, ktoré sú v podstate rovnaké ako problémy opísané pri uvedených roztokoch. Zistilo sa, že týmito interakciám sa môže zabrániť, a že sa môžu získať stabilné emulzné gély a lotiony prípade, že sa k zlučénine vzorca (I), výhodne vo forme voľnej zásady a karbomérovému zahusťovadlu, pridá olejová fáza, ako je izopropylmyristát. To má za následok vytvorenie stabilného emulzného gélu a lotionu, ktoré majú všetky dobré vlastnosti gélu, pričom sa tak zabráni nežiaducej interakcii účinnej látky s karbomérovým zahusťovadlom.

V emulzných géloch a lotionoch podľa vynálezu sú zlučénina vzorca (I) a olejová fáza prítomné v hmotnostnom pomere od asi 1 : 5 do asi 1 : 40, výhodne od asi 1 : 7 do asi 1 : 20. Olejovou fázou je výhodne izopropylmyristát. Táto fáza je výhodne prítomná v koncentrácii 10 % hmotn.

Zlučénina vzorca (I) tvorí asi 0,1 až asi 5 %, výhodnejšie asi 0,5 až asi 3 % hmotn. z celkovej hmotnosti kompozície. Výhodné množstvo nižšieho alkanolu, vody a prípadne prítomnej olejovej fázy predstavuje asi 83 až asi 96 %

hmotn. z celkovej hmotnosti kompozície. Ďalšími konvenčnými pomocnými látkami sú najmä zahusťovadlá, akými sú napríklad karbomérové zahusťovadlá (deriváty polyakrylovej kyseliny), ktoré sú známe a komerčne dostupné pod označením Carbopol (Fiedler 1, str. 206-207), napríklad Carbopol 934 P alebo Carbopol 1342. Ďalšími pomocnými látkami sú napríklad emulgátory, akými sú sorbitanmonolaurát (Span 20) a polysorbát 20 (Tween 20). Vzhľadom na to, že sa pozorovalo, že karboméry stabilizujú emulziu so zlúčeninou vzorca I dostatočnou mierou, je na dosiahnutie stabilného emulzného gélu alebo lotionu, najmä v prípade použitia karbomérového zahusťovadla tvoreného Carbopolom 1342, potrebné iba malé množstvo emulgátora alebo tento emulgátor nie je vôbec potrebný.

Rezultujúce emulzné gély a lotiony majú zlepšené kozmetické vlastnosti, spočívajúce najmä v tom, že sa ľahšie rozotierajú po koži a po sebe nezanechávajú na koži masť; vzhľadom na znížený obsah alebo neprítomnosť konvenčných emulgátorov, majú tieto emulzné gély alebo lotiony lepšie farmakologické vlastnosti, najmä lepšiu znášanlivosť s pokožkou, najmä v prípade, keď sú aplikované na infikovanú alebo zapálenú pokožku. Ďalšou výhodou, ktorá sa dosiahne vynálezom je to, že vzhľad a konzistencia finálnej formulácie sa môžu ľahko a v širokej miere regulovať obsahom zahusťovadla (karbomér) vo formulácii.

Emulzné gély a lotiony podľa vynálezu sa môžu získať spôsobom, ktorý spočíva v tom, že sa zlúčeniny vzorca I vo forme voľnej zásady alebo vo forme adičnej soli s kyselinou a prípadne ďalšej pomocnej látky rozpustia napríklad vo vhodnej olejovej fáze, ako je izopropylmýstát.

Olejová fáza môže byť emulgovaná vo vhodnej vodnej fáze a potom zabudovaná do vopred pripraveného gélového koncentráту obsahujúceho karbomér a ďalšie prípadné pomocné látky. Týmto spôsobom prípravy sa zabráni interakcii medzi zlúčeninou vzorca (I) a karbomérom v priebehu prípravy emulzných gélov a lotionov. Výhodne sa karbomér pred zmiešaním neutralizuje olejovou fázou.

Uvedené prísady môžu obsahovať ďalšie prísady, napríklad

- komplexotvorné činidlá, napríklad etyléndiamintetraacetát (dvojsodná soľ),
- aromatizačné prísady a
- farbivé prísady.

Kompozície podľa vynálezu môžu tiež obsahovať konvenčné prísady na nastavenie pH na hodnotu, ktorá je prijateľná na ošetrovanie pokožky. Môže sa to dosiahnuť pridaním farmaceuticky prijateľnej zásady alebo kyseliny a nastavením hodnoty pH alebo pridaním farmaceuticky prijateľného pufovacieho systému ku kompozícii. Okrem toho môžu tieto kompozície obsahovať konzervačné činidlá a/alebo antioxidačné prísady, napríklad askorbylpalmitát, dvojsiričitan sodný, butylhydroxyanizol (BHA), butylhydroxytoluén (BHT), tokoferoly, napríklad α -tokoferol (vitamín E), benzylalkohol a propyl- alebo metyl-p-hydroxybenzoát, pričom množstvo týchto prísad sa napríklad pohybuje od 0,05 do 1 %, vzťahujúce sa na celkovú hmotnosť kompozície.

Kompozície podľa vynálezu sú indikované na rovnaké typy ochorení, na ktoré sa používajú aj ostatné topické kompozície, napríklad na liečenie fungálnych infekcií, a sú používané v dávkach, ktoré boli napríklad stanovené štandardnými klinickými testami. Typické dávkovanie sa dosiahne v prípade, keď koncentrácia účinnej látky na ošetrovanej koži sa pohybuje v rozsahu 10 až 10 000 ng na centimeter štvorcový pokožky. Výhodné koncentrácie účinnej látky na pokožke sa pohybuje v rozsahu 500 až 2000 ng na centimeter štvorcový pokožky, napríklad 1000 ng účinnej

látky na centimeter štvorcový pokožky. Účinné môžu byť aj vyššie alebo nižšie dávky účinnej látky, ktoré sa môžu stanoviť štandardnými testami. Napríklad účinná koncentrácia účinnej látky v ošetrovanej pokožke sa môže dosiahnuť v prípade, keď sa na infikovanú pokožku aplikuje zlúčenina vzorca (I), napríklad vo forme 1 % kompozície, napríklad v množstve 5 mg účinnej látky za deň a na plochu pokožky rovnú asi 100 centimetrov štvorcových.

Príklady uskutočnenia vynálezu

V nasledujúcej časti opisu bude vynález bližšie objasnený pomocou konkrétnych príkladov jeho uskutočnenia, pričom tieto príklady majú iba ilustratívny význam a nijako neobmedzujú rozsah vynálezu, ktorý je jednoznačne vymedzený formuláciou patentových nárokov.

Príklad 1

1 % Topický roztok (1 % sprej)

Zložka	Obsah (g/100 g)
Zlúčenina vzorca (I) vo forme hydrochloridu	1,0
Polyetoxy-20-cetylstearyléter (napríklad Cetomacrogol 1000)	2,0
Propylénglykol	5,0
94 % Etanol (hmotn./hmotn.)	25,0
Demineralizovaná voda	67,0

Príklad 2

1 % Gél

Zložka	Obsah (g/100 g)
Zlúčenina vzorca (I) vo forme hydrochloridu	1,00
Edetátdihydrát disodný (napríklad Komplexon III)	0,02
Polysorbit 20 (napríklad Tween 20)	2,0
Dvojsiričitan sodný	0,02
Propylénglykol	0,70
Hydroxypropylcelulóza (napríklad Klucel HF)	1,50
94 % Etanol (hmotn./hmotn.)	35,00
Demineralizovaná voda	59,76

Príklad 3

1 % Fluidný gél

Zložka	Obsah (g/100 g)
Zlúčenina vzorca (I) vo forme hydrochloridu	1,00
Edetátdihydrát disodný (napríklad Komplexon III)	0,02
Dvojsiričitan sodný	0,02
Polyetoxy-40-hydrogenovaný ricínový olej (napríklad Cremophor RH 40)	1,00
Hydroxypropylcelulóza (napríklad Klucel GF)	2,00
94 % Etanol (hmotn./hmotn.)	35,00
Demineralizovaná voda	60,96

Príklad 4

1 % Emulzný gél

Zložka	Obsah (g/100 g)
A. Zlúčenina vzorca (I) vo forme voľnej zásady	1,00
C. Butylhydroxytoluén	0,02
I. Sedimenty hydroxidu sodného	0,10
D. Benzylalkohol	1,00
G. Carbomer 934 (napríklad Carbopol 934 P)	1,00
E. Sorbitanmonolaurát (napr. Span 20)	1,00
F. Polysorbit 20 (napr. Tween 20)	5,00
H. 94 % Etanol (hmotn./hmotn.)	10,00
B. Izopropylmyristát	10,00
Demineralizovaná voda	70,88

Emulzný farmaceuticky prijateľný gél sa pripraví z uvedených zložiek nasledujúcim spôsobom:

I) zložky A, B, C, D, E a F sa zlúčia a miešajú pri miernom zahrievaní až do okamihu, keď sa rozpustia všetky pevné častice;

II) asi polovica z celkového množstva vody sa zohreje vo vhodnej nádobe vybavenej miešadlom a homogenizérom na teplotu 60 až 70 °C;

III) I sa pomaly pridá k II pri miešaní a homogenizácii až do okamihu, kedy sa získa homogénna emulzia s vhodnou veľkosťou emulgovaných kvapôčok; táto koncentrovaná emulzia sa potom ochladí na laboratórnu teplotu;

IV) v separátnej nádobe sa pripraví základný karbomérový gél dispergovaním uvedeného karbomérového zahusťovadla v komponente H a v druhej polovici vody a neutralizáciou komponentu I;

V) základná emulzia III sa pridá k základnému gélu a získaná zmes sa mieša pri laboratórnej teplote až do okamihu, keď sa získa homogénny emulzný gél.

Príklad 5

1 % Emulzný gél

Zložka	Obsah (g/100 g)
A. Zlúčenina vzorca (I) vo forme voľnej zásady	1,00
C. Butylhydroxytoluén	0,02
I. Sedimenty hydroxidu sodného	0,10
D. Benzylalkohol	0,50
G. Carbomer 934 (napr. Carbopol 934 P)	1,00
E. Sorbitanmonolaurát (napr. Span 20)	1,00
F. Polysorbit 20 (napr. Tween 20)	5,00
H. 94 % Etanol (hmotn./hmotn.)	10,00
B. Izopropylmyristát	10,00
Demineralizovaná voda	71,33

Z uvedených zložiek sa pripraví farmaceuticky prijateľný emulzný gél nasledujúcim spôsobom:

I) zložky A, B, C, D, E a F sa zlúčia a miešajú pri miernom zahrievaní až do okamihu, keď sa rozpustia všetky pevné častice;

II) asi polovica z celkového množstva vody sa zohreje vo vhodnej nádobe vybavenej miešadlom a homogenizérom na teplotu 60 až 70 °C;

III) I sa pomaly pridá k II pri miešaní a homogenizácii až do okamihu, keď sa získa homogénna emulzia s vhodnou

veľkosťou emulgovaných kvapôčok; táto koncentrovaná emulzia sa potom ochladí na laboratórnu teplotu;

IV) v separátnej nádobe sa pripraví základný karbomérový gél dispergovaním uvedeného karbomérového zahusťovadla v zložke H a v druhej polovici vody a neutralizáciou zložky I;

V) základná emulzia III sa pridá k základnému gélu a získaná zmes sa mieša pri laboratórnej teplote až do okamihu, keď sa získa homogénny emulzný gél.

Príklad 6

1 % Lotion

Zložka	Obsah (g/100 g)
A. Zlúčenina vzorca (I) vo forme voľnej zásady	1,00
C. Propyl-p-hydroxybenzoát	0,03
D. Metyl-p-hydroxybenzoát	0,10
G. 25 % roztok amoniaku (hmotn./hmotn.)	0,36
F. Carbomer (napríklad Carbopol 1342)	0,60
B. Izopropylmyristát	5,00
H. 94 % Etanol (hmotn./hmotn.)	10,00
E. Demineralizovaná voda	82,91

Farmaceuticky prijateľný lotion sa pripraví z uvedených zložiek nasledujúcim spôsobom:

I) zložka A sa rozpustí v zložke B pri laboratórnej teplote;

II) vo vhodnej nádobe vybavenej miešadlom a účinným homogenizérom sa zložky C a D rozpustia v zložke E pri zahrievaní až na teplotu 90 °C; získaný roztok sa potom ochladí na teplotu asi 30 až 40 °C;

III) zložka F sa disperguje v roztoku získanom v stupni II; homogénna disperzia sa potom neutralizuje zložkou G, čím sa získa opaleskujúci zahustený roztok;

IV) organický roztok zo stupňa I sa potom emulguje v zahustenom roztoku zo stupňa III miešaním a homogenizáciou až do okamihu, keď sa získa lotion s príslušnou veľkosťou emulgovaných kvapôčok;

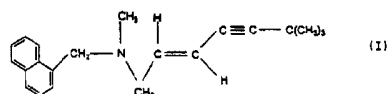
V) nakoniec sa k lotionu zo stupňa IV pridá zložka H a získaná zmes sa mieša do okamihu, keď sa získa finálny produkt.

Príklady 7 až 12

Prípravajú sa topické farmaceutické kompozície, ktoré sú analogické s kompozíciami pripravenými v príkladoch 1 až 6 a ktoré sú od týchto kompozícií rozdielne tým, že pri ich príprave sa namiesto etanolu použije izopropanol.

PATENTOVÉ NÁROKY

1. Topická farmaceutická kompozícia, najmä vo forme spreja, gélu alebo fluidného gélu, obsahujúca ako účinnú látku zlúčeninu vzorca (I)



v y z n a č u j ú c a s a t ý m, že obsahuje zlúčeninu vzorca I v množstve 0,1 až 5 % hmotn., vzťahujúce sa na celkovú hmotnosť kompozície, neiónové povrchovo aktív-

ne činidlo ako jediné povrchovo aktívne činidlo, 50 až 85 % hmotn. vody a 5 až 35 % hmotn. alkanolu obsahujúceho 1 až 4 uhlíkové atómy, pričom hmotnostný pomer zlúčeniny vzorca (I) k neiónovému povrchovo aktívnemu činidlu predstavuje 1 : 0,5 až 1 : 15.

2. Topická farmaceutická kompozícia podľa nároku 1, **v y z n a č u j ú c a s a t ý m**, že obsahuje olejovú fázu a prípadne ďalšie pomocné látky.

3. Topická farmaceutická kompozícia podľa nároku 1, **v y z n a č u j ú c a s a t ý m**, že ako alkanol obsahuje etanol.

4. Topická farmaceutická kompozícia podľa nárokov 1 až 3, **v y z n a č u j ú c a s a t ý m**, že ako neiónové povrchovo aktívne činidlo obsahuje polyoxyetylénstearyléter, polyoxyetylénoleyléter alebo polyoxyetylénacetyléter.

5. Topická farmaceutická kompozícia podľa nárokov 2 až 4, **v y z n a č u j ú c a s a t ý m**, že ako olejovú fázu obsahuje izopropylmyristát.

6. Topická farmaceutická kompozícia podľa nárokov 2 až 5, **v y z n a č u j ú c a s a t ý m**, že hmotnostný pomer zlúčeniny vzorca I k olejovej fáze predstavuje 1 : 5 až 1 : 40.

Koniec dokumentu
