

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(21) **202292429** (13) **A1**

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2023.04.28

(22) Дата подачи заявки
2022.09.23

(51) Int. Cl. *A61K 9/06* (2006.01)
A61K 31/165 (2006.01)
A61K 31/19 (2006.01)
A61K 31/455 (2006.01)
A61K 47/10 (2006.01)
A61K 47/14 (2006.01)
A61K 47/26 (2006.01)
B01F 21/00 (2006.01)
B01F 23/00 (2006.01)
A61P 29/00 (2006.01)

(54) СОСТАВ ДЛЯ НАРУЖНОГО ПРИМЕНЕНИЯ

(31) **102021125624.0**

(32) **2021.10.04**

(33) **DE**

(71) Заявитель:
**ДР. ТАЙСС НАТУРВАРЕН ГМБХ
(DE)**

(72) Изобретатель:
Нарди Джузеппе (DE)

(74) Представитель:
Медведев В.Н. (RU)

(57) Изобретение относится к составу для наружного применения с эффективным количеством ибупрофена, а также со следующими дополнительными компонентами: среднецепочечным триглицеридом, моностеаратом глицерина, поли(оксиэтилен)-30-стеаратом, поли(оксиэтилен)-100-стеаратом, водой, метил-4-гидроксibenзоатом натрия, 1,2-пропандиолом, ксантановой камедью, причем состав, кроме того, содержит бензилникотинат или капсаицин. Кроме того, изобретение относится к способу получения такого состава, предпочтительно в форме крема.

A1

202292429

202292429

A1

ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

2420-575804EA/022

СОСТАВ ДЛЯ НАРУЖНОГО ПРИМЕНЕНИЯ

Настоящее изобретение относится к составу для наружного применения с эффективным количеством ибупрофена.

Ибупрофен представляет собой часто применяемый и часто прописываемый нестероидный противоревматический препарат (NSAID) с известным профилем эффективности и безопасности. Лекарственные средства для местного применения, которые содержат ибупрофен, относятся к фармако-терапевтической группе нестероидных противоревматических препаратов, производных пропионовой кислоты (АТС-код M02AA13).

Например, крем с 5% ибупрофена известен из патентного документа EP 0 087 062 A2, и используется в качестве состава для местного применения, например, для применения при следующих OTC-условиях (продажи без посредников), причем так называемые OTC (продаваемые без рецепта) лекарственные средства подразумевают свободно продаваемые лекарственные препараты, которые, например, могут быть в продаже в аптеках или других торговых точках без назначения врача, то есть, без рецепта, в случае:

- OA (остеоартрита), в частности, коленного, лучезапястного и голеностопного суставов;
- припухлостей или воспалений соседних с суставом мягких тканей;
- инсерционного тендинита, в том числе лучевого эпикондилита плечевой кости («теннисный локоть»), эпикондилита лучевой кости (болезненное раздражение локтя);
- синдрома «замороженного плеча», боли в нижней части спины, прострела;
- спортивных и обусловленных несчастным случаем травм, таких как ушибы, вывихи и растяжения,
- симптоматического местного лечения болей от беспокоящих до умеренных.

Из патентного документа DE 296 80 194 U1 известен гель, который в качестве действующего препарата может содержать ибупрофен и бензилникотинат. Кроме того, в патентном документе EP 2 061 432 B1 описана микроэмульсия с ибупрофеном и капсаицином.

В основу изобретения положена задача создания состава для наружного применения упомянутого вначале типа, который, в частности, в виде действующего крема может быть особенно стабильным и стойким при хранении. Кроме того, в основу изобретения положена задача разработки способа получения вышеуказанного состава.

Эти задачи согласно изобретению решены, с одной стороны, посредством состава с признаками согласно пункту 1 формулы изобретения, и, с другой стороны, посредством способа с признаками согласно пункту 6 формулы изобретения. Предпочтительные варианты осуществления в каждом случае приведены в зависимых пунктах формулы изобретения.

Состав для наружного применения содержит эффективное количество ибупрофена,

а также следующие дополнительные компоненты:

среднецепочечный триглицерид,
моностеарат глицерина,
поли(оксиэтилен)-30-стеарат,
поли(оксиэтилен)-100-стеарат,
воду,
метил-4-гидроксibenзоат натрия,
1,2-пропандиол,
ксантановую камедь,

причем состав, кроме того, содержит бензилникотинат или капсаицин. В отличие от вышеупомянутого патентного документа EP 0 087 062 A2, соответствующий изобретению состав, во-первых, не содержит сложный эфир полиоксиэтилена и жирной кислоты, и, во-вторых, стеарат полиоксиэтилена как составная часть присутствует согласно изобретению в двух компонентах, а именно, поли(оксиэтилен)-30-стеарата и поли(оксиэтилен)-100-стеарата. Тем самым ибупрофен как действующий агент особенно хорошо растворяется, и, в конечном счете, состав мог быть так приготовлен, что он может существовать особенно стабильно и долговечно также в форме крема. Кроме того, применение трех эмульгаторов, а именно, моностеарата глицерина, поли(оксиэтилен)-30-стеарата, поли(оксиэтилен)-100-стеарата, позволяет сделать возможной дополнительную стадию гомогенизации, и тем самым обеспечить достаточную стабильность состава также в виде крема. Бензилникотинат проявляет улучшающие кровоснабжение и согревающие свойства. К областям применения содержащих бензилникотинат составов относятся: ревматические недомогания, фибромиалгия, мучительные, воспалительные, дегенеративные заболевания скелетно-мышечной системы и опорно-двигательного аппарата, мышц, сухожилий, связок, суставов и позвоночника. Вследствие того, что бензилникотинат оказывает согревающее действие и может открывать, соответственно, расширять поры, ибупрофен как действующий компонент быстрее и непосредственно попадает в места ощущаемой боли. Согревающие свойства проявляются как снимающие напряжение, и содействуют сокращению болевой чувствительности. Наконец, действующий агент тем самым может быть усвоен легче и быстрее. Подобные свойства также имеет капсаицин как действующее вещество. Он обеспечивает возможность эффективного переноса действующих веществ, прежде всего противовоспалительных средств, а также устраняющих зуд препаратов.

Согласно одному предпочтительному варианту осуществления изобретения, компоненты присутствуют в следующих количествах:

от 2 до 12 вес.%, предпочтительно от 3 до 8 вес.%, особенно предпочтительно 5,0 вес.% ибупрофена,

от 30 до 50 вес.%, предпочтительно от 35 до 45 вес.%, особенно предпочтительно 41,69 вес.% среднецепочечного триглицерида,

от 4 до 10 вес.%, предпочтительно от 5 до 8 вес.%, особенно предпочтительно 7

вес.% моностеарата глицерина,

от 1 до 5 вес.%, предпочтительно от 2 до 3 вес.%, особенно предпочтительно 2,4 вес.% поли(оксиэтилен)-30-стеарата,

от 2 до 8 вес.%, предпочтительно от 3 до 5 вес.%, особенно предпочтительно 4,2 вес.% поли(оксиэтилен)-100-стеарата,

остальное вода (очищенная),

от 0,05 до 0,4 вес.%, предпочтительно от 0,1 до 0,2 вес.%, особенно предпочтительно 0,15 вес.% метил-4-гидроксibenзоата натрия,

от 2 до 10 вес.%, предпочтительно от 3 до 6 вес.%, особенно предпочтительно 5,0 вес.% 1,2-пропандиола,

от 0,1 до 1 вес.%, предпочтительно от 0,2 до 0,8 вес.%, особенно предпочтительно 0,54 вес.% ксантановой камеди,

от 0,1 до 2,5 вес.%, предпочтительно от 0,3 до 1,5 вес.%, особенно предпочтительно от 0,5 до 1,0 вес.% бензилникотината или капсаицина. Такой состав, во-первых, в состоянии быстро и целенаправленно доставлять действующий агент в место действия, во-вторых, действующий агент стабильно и устойчиво связан в составе, благодаря чему сокращается опасность выкристаллизации. Тем самым обеспечивается хорошее всасывание действующего агента.

Согласно другому варианту осуществления, состав содержит в качестве дополнительного компонента отдушку, предпочтительно лавандовое масло и масло из цветков померанца, причем состав предпочтительно содержит от 0,05 до 0,18 вес.%, предпочтительно от 0,08 до 0,15 вес.%, особенно предпочтительно 0,11 вес.% лавандового масла, и от 0,01 до 0,12 вес.%, предпочтительно от 0,04 до 0,08 вес.%, особенно предпочтительно 0,06 вес.% масла из цветков померанца. Благодаря этому состав получает свой специфический аромат.

Согласно одному особенно предпочтительному варианту осуществления, состав представлен в форме крема. Это позволяет целенаправленно наносить действующий агент и растирать, соответственно, втирать его в заданную область вблизи места действия. В этом отношении действующий агент при местном применении может непосредственно достигать целевого органа. Тем самым можно уменьшать недостатки, обусловленные оральным или ректальным введением. Как ранее было упомянуто, введение трех эмульгаторов, а именно, моностеарата глицерина, поли(оксиэтилен)-30-стеарата, поли(оксиэтилен)-100-стеарата, позволяет обеспечить стабильность крема благодаря дополнительной стадии гомогенизации. Тем самым может быть надежно предотвращено разделение крема на различные фазы.

Соответствующий изобретению способ получения состава для наружного применения описанного ранее типа включает следующие стадии:

(а) получения от 30 до 50 вес.% среднецепочечного триглицерида;

(b) добавления от 4 до 10 вес.% моностеарата глицерина, от 1 до 5 вес.% поли(оксиэтилен)-30-стеарата, от 2 до 8 вес.% поли(оксиэтилен)-100-стеарата, и от 2 до 12

вес.% ибупрофена при перемешивании к веществу согласно пункту (а),

с последующим нагреванием смеси при перемешивании до температуры от 60 до 75°C;

(с) растворения от 0,05 до 2 вес.% метил-4-гидроксibenзоата натрия и от 1 до 5 вес.% 1,2-пропандиола в количестве от 10 до 50 вес.% очищенной воды при температуре от 60 до 75°C;

(d) добавления водного раствора согласно пункту (с) к раствору согласно пункту (b) при перемешивании для получения эмульсии;

(е) суспендирования от 0,1 до 1 вес.% ксантановой камеди, от 1 до 5 вес.% 1,2-пропандиола и от 0,1 до 2,5 вес.% бензилникотината или капсаицина;

(f) добавления суспензии согласно пункту (е) к эмульсии согласно пункту (d) при перемешивании;

(g) гомогенизации эмульсии согласно пункту (f), охлаждения эмульсии при перемешивании. Наконец, введение трех эмульгаторов и введение вещества 1,2-пропандиола в каждом случае наполовину, то есть, до 50%, для получения водного раствора согласно пункту (с) и суспензии согласно пункту (е) позволяет в конечном итоге получить стабильный и долговременно устойчивый состав, в частности, также в виде крема.

Согласно одному предпочтительному варианту осуществления, в стадии (с) проводят следующие подстадии:

(с1) растворения от 0,05 до 2 вес.% метил-4-гидроксibenзоата натрия в количестве от 1 до 5 вес.% воды;

(с2) нагревания от 9 до 45 весовых процентов воды до температуры от 60 до 75°C;

(с3) добавления от 1 до 5 вес.% 1,2-пропандиола в воду согласно пункту (с2);

(с4) смешения растворов согласно пунктам (с1) и (с3).

В результате получают особенно однородный раствор, который гораздо меньше склонен к коагуляции.

Согласно одному особенно предпочтительному варианту осуществления изобретения, в стадии (d) проводят первую гомогенизацию в течение периода времени от 18 до 23 минут, затем охлаждение эмульсии до 50°C, с последующей второй гомогенизацией в течение периода времени 7,5 минут, и затем охлаждение эмульсии до 42°C. Как уже было ранее указано, эти обе стадии гомогенизации содействуют тому, чтобы состав, в частности, в форме крема, был стабильным и долговечным. Осаждения отдельных веществ тем самым, как правило, происходят редко, или могут быть почти полностью предотвращены.

Согласно другому варианту осуществления, в стадии (g) первую гомогенизацию проводят на протяжении периода времени 1 минуты, и вторую гомогенизацию в течение периода времени 5 минут, и охлаждение до 34°C. Тем самым может быть получен эффективный, стабильно действующий и долговечный состав, в частности, в форме крема.

Благоприятным образом способ исполняют в вакууме, предпочтительно при

разрежении от 0,4 до 0,7 бар (0,04-0,07 МПа). В этом варианте осуществления отдельные технологические стадии могут быть выполнены, с одной стороны, равномерно и быстро, так как один или многие компоненты могут быть обработаны в более простом оборудовании, будучи просто засасываемыми в данный резервуар. С другой стороны, тем самым может быть ограничено и даже вообще исключено применение подающих насосов. Тем самым технологический процесс существенно упрощается, что может благоприятным образом сказаться на затратах для получения соответствующего изобретению состава, в частности, в форме крема.

Примеры осуществления предмета изобретения далее подробнее разъяснены также посредством чертежа, причем все описанные и/или изобразительно представленные признаки сами по себе или в любой комбинации составляют предмет настоящего изобретения, независимо от их обобщения в пунктах формулы изобретения или их взаимосвязи. В единственной фигуре показана

технологическая схема способа получения состава для наружного применения.

Состав для наружного применения с эффективным количеством ибупрофена содержит в целом по меньшей мере один растворитель, по меньшей мере один эмульгатор, по меньшей мере два действующих агента, по меньшей мере один консервант, и по меньшей мере один загуститель/стабилизатор. Кроме того, состав может дополнительно содержать по меньшей мере одну отдушку, предпочтительно по меньшей мере одно парфюмерное масло.

Более конкретно, состав для наружного применения с эффективным количеством ибупрофена содержит следующие дополнительные компоненты:

среднецепочечный триглицерид в качестве растворителя,

моностеарат глицерина в качестве эмульгатора,

поли(оксиэтилен)-30-стеарат в качестве эмульгатора,

поли(оксиэтилен)-100-стеарат в качестве эмульгатора,

воду в качестве растворителя,

метил-4-гидроксibenзоат натрия в качестве консерванта,

1,2-пропандиол в качестве растворителя,

ксантановую камедь в качестве загустителя/стабилизатора,

предпочтительно состав, кроме того, содержит бензилникотинат или капсаицин. В качестве действующего агента состав содержит, наряду с ибупрофеном, также вещество бензилникотинат или капсаицин.

Однозначность фармацевтических исходных веществ обеспечена CAS-номером (Chemical Abstracts Service, подразделение Американского химического общества), международным стандартом номенклатуры для химических/фармацевтических веществ. Качество этих материалов обеспечено со ссылкой на фармакопеи, например, европейскую Pharm Eurora, BP (Британскую фармакопею), USP (Американскую фармакопею) или швейцарскую Pharm Helvetia.

Далее приведены вышеуказанные компоненты с соответствующими CAS-

номерами:

ибупрофен (CAS № 15687-27-1),
среднецепочечный триглицерид (CAS № 73398-61-5),
моностеарат глицерина (CAS № 85251-77-0, торговое наименование Tegin 4100),
поли(оксиэтилен)-30-стеарат, или Macrogolstearat 1500 (CAS № 9004-99-3, торговое наименование Tego Acid S30),
поли(оксиэтилен)-100-стеарат, или Macrogolstearat 5000 (CAS № 9004-99-3, торговое наименование Tego Acid S100),
метил-4-гидроксibenзоат натрия (CAS № 5026-62-0),
1,2-пропандиол (CAS № 57-55-6),
ксантановая камедь (CAS № 11138-66-2),
бензилникотинат (CAS № 94-44-0).

Более подробная информация относительно бензилникотината как действующего агента приведена следующим образом:

Бензилникотинат, Art.-Nr. 00620890 RNAM, Proben-Nr. 2020-P-92402-1, Ch.B. 158220, F-Ch 19000599, поставщик Caelo.

Капсаицин как действующий агент содержится в используемом для состава сгущенном экстракте кайенского перца, и указан следующим образом:

сгущенный экстракт кайенского перца (4-7:1); экстрагент: этанол, 80%-ный (объем/объем) 6,627-18,292 мг на 1 г крема=капсаицин (0,53 мг на 1 г крема).

Содержание капсаицина как действующего агента в соответствующем изобретению составе предпочтительно составляет от 0,2 до 1,2 вес.%.

Согласно одному предпочтительному варианту осуществления изобретения, компоненты в составе находятся в следующих количествах:

от 2 до 12 вес.%, предпочтительно от 3 до 8 вес.%, особенно предпочтительно 5,0 вес.% ибупрофена,

от 30 до 50 вес.%, предпочтительно от 35 до 45 вес.%, особенно предпочтительно 41,69 вес.% среднецепочечного триглицерида,

от 4 до 10 вес.%, предпочтительно от 5 до 8 вес.%, особенно предпочтительно 7 вес.% моностеарата глицерина,

от 1 до 5 вес.%, предпочтительно от 2 до 3 вес.%, особенно предпочтительно 2,4 вес.% поли(оксиэтилен)-30-стеарата,

от 2 до 8 вес.%, предпочтительно от 3 до 5 вес.%, особенно предпочтительно 4,2 вес.% поли(оксиэтилен)-100-стеарата,

от 10 до 50 вес.%, предпочтительно от 20 до 40 вес.%, особенно предпочтительно от 32,85 до 33,35 вес.% воды (очищенной),

от 0,05 до 0,4 вес.%, предпочтительно от 0,1 до 0,2 вес.%, особенно предпочтительно 0,15 вес.% метил-4-гидроксibenзоата натрия,

от 2 до 10 вес.%, предпочтительно от 3 до 6 вес.%, особенно предпочтительно 5,0 вес.% 1,2-пропандиола,

от 0,1 до 1 вес.%, предпочтительно от 0,2 до 0,8 вес.%, особенно предпочтительно 0,54 вес.% ксантановой камеди,

от 0,05 до 2,5 вес.%, предпочтительно от 0,3 до 1,5 вес.%, особенно предпочтительно от 0,5 до 1,0 вес.% бензилникотината или капсаицина.

Согласно особенно предпочтительному варианту осуществления, состав содержит дополнительный компонент в виде отдушки, предпочтительно лавандовое масло и масло из цветков померанца. Состав предпочтительно содержит от 0,05 до 0,18 вес.%, предпочтительно от 0,08 до 0,15 вес.%, особенно предпочтительно 0,11 вес.% лавандового масла, и от 0,01 до 0,12 вес.%, предпочтительно от 0,04 до 0,08 вес.%, особенно предпочтительно 0,06 вес.% масла из цветков померанца.

Состав для наружного применения особенно предпочтительно находится в форме крема.

Соответствующий изобретению способ получения состава для наружного применения, в частности, в форме крема, включает следующие стадии:

(а) получения от 30 до 50 вес.% среднецепочечного триглицерида;

(b) добавления от 4 до 10 вес.% моностеарата глицерина, от 1 до 5 вес.% поли(оксиэтилен)-30-стеарата, от 2 до 8 вес.% поли(оксиэтилен)-100-стеарата, и от 2 до 12 вес.% ибупрофена при перемешивании к веществу согласно пункту (а),

С последующим нагреванием смеси при перемешивании до температуры от 60 до 75°C;

(с) растворения от 0,05 до 2 вес.% метил-4-гидроксibenзоата натрия и от 1 до 5 вес.% 1,2-пропандиола в количестве от 10 до 50 вес.% очищенной воды при температуре от 60 до 75°C;

(d) добавления водного раствора согласно пункту (с) к раствору согласно пункту (b) при перемешивании для получения эмульсии;

(е) суспендирования от 0,1 до 1 вес.% ксантановой камеди, от 1 до 5 вес.% 1,2-пропандиола и от 0,1 до 2,5 вес.% бензилникотината или капсаицина;

(f) добавления суспензии согласно пункту (е) к эмульсии согласно пункту (d) при перемешивании;

(g) гомогенизации эмульсии согласно пункту (f), охлаждения эмульсии при перемешивании.

Как упоминалось ранее, согласно предпочтительному варианту осуществления изобретения, в стадии (с) проводят следующие подстадии:

(с1) растворения от 0,05 до 2 вес.% метил-4-гидроксibenзоата натрия в количестве от 1 до 5 вес.% воды;

(с2) нагревания от 9 до 45 весовых процентов воды до температуры от 60 до 75°C;

(с3) добавления от 1 до 5 вес.% 1,2-пропандиола в воду согласно пункту (с2);

(с4) смешения растворов согласно пунктам (с1) и (с3).

Согласно особенно предпочтительному технологическому варианту осуществления, в стадии (d) проводят первую гомогенизацию в течение периода времени

от 18 до 23 минут, затем охлаждение эмульсии до 50°C, с последующей второй гомогенизацией в течение периода времени 7,5 минут, и затем охлаждение эмульсии до 42°C.

Согласно дополнительному, особенно предпочтительному технологическому варианту осуществления, в стадии (g) первую гомогенизацию проводят на протяжении периода времени 1 минуты, и вторую гомогенизацию в течение периода времени 5 минут, и охлаждение до 34°C.

Как уже было указано ранее, применением в конечном счете трех эмульгаторов используют дополнительную стадию гомогенизации, чтобы обеспечить повышение стабильности крема. Согласно изобретению, дополнительную гомогенизацию проводят иначе, чем обычно, не при 70°C, а только, как упомянуто выше, при 50°C. Тем самым может быть достигнуто также сокращение расхода энергии.

В прилагаемой фигуре схематически представлена технологическая схема предпочтительного варианта осуществления изобретения в отношении бензилникотината как действующего агента. Как упомянуто выше, вместо бензилникотината как действующего агента также может быть использован действующий агент капсаицин. В технологической схеме исходят из того, что соответствующий изобретению способ в плане технологического оборудования исполняют в вакууме, предпочтительно при разрежении от 0,4 до 0,7 бар (0,04-0,07 МПа).

Сначала согласно стадии (a) получают от 30 до 50 вес.%, особенно предпочтительно 41,69 вес.%, среднецепочечного триглицерида, например, Miglyol 812, и засасывают в не показанную более подробно вакуумированную и гомогенизирующую установку.

В стадии (b) при перемешивании в установку согласно стадии (a) засасывают от 4 до 10 вес.%, особенно предпочтительно 7 вес.% моностеарата глицерина, от 1 до 5 вес.%, особенно предпочтительно 2,4 вес.% поли(оксиэтилен)-30-стеарата, от 2 до 8 вес.%, особенно предпочтительно 4,2 вес.% поли(оксиэтилен)-100-стеарата, и от 2 до 12 вес.%, особенно предпочтительно 5 вес.% ибупрофена. Затем проводят нагревание смеси при перемешивании до температуры от 60 до 75°C. Перемешивание, как правило, выполняют, например, при скорости 20 оборотов/минуту.

В стадии (c) весь раствор, состоящий из количества от 0,05 до 2 вес.%, особенно предпочтительно 1,5 вес.% метил-4-гидроксibenзоата натрия, в количестве от 1 до 5 вес.%, предпочтительно 3 вес.% воды, который был нагрет до температуры от 60 до 75°C, растворяют, и вводят в смесь, состоящую из 9-45 вес.%, предпочтительно 32,7 вес.% воды, которая была нагрета до температуры от 60 до 75°C, добавляют от 1 до 5 вес.%, особенно предпочтительно 2,5 вес.% 1,2-пропандиола. Полученный в стадии (c) общий раствор может быть назван раствором консерванта.

В стадии (d) раствор согласно стадии (c) засасывают в установку согласно стадии (b) для образования эмульсии. После этого проводят при перемешивании первую гомогенизацию на протяжении периода времени от 18 до 23 минут, затем охлаждение до

50°C, затем вторую гомогенизацию в течение периода времени 7,5 минут (450 секунд), и затем охлаждение эмульсии до 42°C.

В стадии (e) суспендируют от 0,1 до 1 вес.%, особенно предпочтительно 0,54 вес.% ксантановой камеди в смеси, состоящей из от 1 до 5 вес.%, особенно предпочтительно 2,5 вес.% 1,2-пропандиола и от 0,1 до 2,5 вес.%, особенно предпочтительно 0,5 или 1 вес.% бензилникотината.

В стадии (f) засасывают суспензию согласно стадии (e) в установку, в которой находится эмульсия согласно стадии (d) при перемешивании.

В стадии (g) при перемешивании фазу согласно стадии (f) гомогенизируют сначала в первой стадии гомогенизации в течение периода времени 1 минуты (60 секунд), затем проводят вторую гомогенизацию (вторую стадию гомогенизации) в течение периода времени 5 минут (300 секунд), и охлаждение фазы до 34°C.

Получают однородный, белого кремового цвета, с характеристическим запахом мягкий крем. Затем кремом заполняют с помощью сжатого воздуха при перемешивании, например, полиэтиленовый вкладыш.

Тем самым создают состав для наружного применения, который, в частности, в виде эффективного крема может быть особенно стабильным и долговечным. Кроме того, приведен способ получения вышеуказанного состава.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Состав для наружного применения с эффективным количеством ибупрофена, а также следующими дополнительными компонентами:

среднецепочечным триглицеридом,
моностеаратом глицерина,
поли(оксиэтилен)-30-стеаратом,
поли(оксиэтилен)-100-стеаратом,
водой,

метил-4-гидроксibenзоатом натрия,

1,2-пропандиолом,

ксантановой камедью,

причем состав, кроме того, содержит бензилникотинат или капсаицин.

2. Состав по п. 1, **отличающийся тем**, что присутствуют следующие компоненты:

от 2 до 12 вес.%, предпочтительно от 3 до 8 вес.%, особенно предпочтительно 5,0 вес.% ибупрофена,

от 30 до 50 вес.%, предпочтительно от 35 до 45 вес.%, особенно предпочтительно 41,69 вес.% среднецепочечного триглицерида,

от 4 до 10 вес.%, предпочтительно от 5 до 8 вес.%, особенно предпочтительно 7 вес.% моностеарата глицерина,

от 1 до 5 вес.%, предпочтительно от 2 до 3 вес.%, особенно предпочтительно 2,4 вес.% поли(оксиэтилен)-30-стеарата,

от 2 до 8 вес.%, предпочтительно от 3 до 5 вес.%, особенно предпочтительно 4,2 вес.% поли(оксиэтилен)-100-стеарата,

от 10 до 50 вес.%, предпочтительно от 20 до 40 вес.%, особенно предпочтительно от 32,85 до 33,35 воды (очищенной),

от 0,05 до 0,4 вес.%, предпочтительно от 0,1 до 0,2 вес.%, особенно предпочтительно 0,15 вес.% метил-4-гидроксibenзоата натрия,

от 2 до 10 вес.%, предпочтительно от 3 до 6 вес.%, особенно предпочтительно 5,0 вес.% 1,2-пропандиола,

от 0,1 до 1 вес.%, предпочтительно от 0,2 до 0,8 вес.%, особенно предпочтительно 0,54 вес.% ксантановой камеди,

от 0,1 до 2,5 вес.%, предпочтительно от 0,3 до 1,5 вес.%, особенно предпочтительно от 0,5 до 1,0 вес.% бензилникотината или капсаицина.

3. Состав по п. 1 или 2, **отличающийся тем, что** дополнительно содержит компонент отдушки, предпочтительно лавандового масла и масла из цветков померанца.

4. Состав по п. 3, **отличающийся тем**, что состав содержит от 0,05 до 0,18 вес.%, предпочтительно от 0,08 до 0,15 вес.%, особенно предпочтительно 0,11 вес.% лавандового масла, и от 0,01 до 0,12 вес.%, предпочтительно от 0,04 до 0,08 вес.%, особенно предпочтительно 0,06 вес.% масла из цветков померанца.

5. Состав по одному из предшествующих пунктов, **отличающийся тем**, что состав

находится в форме крема.

6. Способ получения состава для наружного применения по одному из предшествующих пунктов, **отличающийся** следующими стадиями:

(а) получения от 30 до 50 вес.% среднецепочечного триглицерида;

(b) добавления от 4 до 10 вес.% моностеарата глицерина, от 1 до 5 вес.% поли(оксиэтилен)-30-стеарата, от 2 до 8 вес.% поли(оксиэтилен)-100-стеарата, и от 2 до 12 вес.% ибупрофена при перемешивании к веществу согласно пункту (а),

с последующим нагреванием смеси при перемешивании до температуры от 60 до 75°C;

(с) растворения от 0,05 до 2 вес.% метил-4-гидроксibenзоата натрия и от 1 до 5 вес.% 1,2-пропандиола в количестве от 10 до 50 вес.% очищенной воды при температуре от 60 до 75°C;

(d) добавления водного раствора согласно пункту (с) к раствору согласно пункту (b) при перемешивании для получения эмульсии;

(е) суспендирования от 0,1 до 1 вес.% ксантановой камеди, от 1 до 5 вес.% 1,2-пропандиола и от 0,1 до 2,5 вес.% бензилникотината или капсаицина;

(f) добавления суспензии согласно пункту (е) к эмульсии согласно пункту (d) при перемешивании;

(g) гомогенизации эмульсии согласно пункту (f), охлаждения эмульсии при перемешивании.

7. Способ по п. 6, **отличающийся тем**, что на стадии (с) проводят следующие подстадии:

(с1) растворения от 0,05 до 2 вес.% метил-4-гидроксibenзоата натрия в количестве от 1 до 5 вес.% воды;

(с2) нагревания от 9 до 45 весовых процентов воды до температуры от 60 до 75°C;

(с3) добавления от 1 до 5 вес.% 1,2-пропандиола в воду согласно пункту (с2);

(с4) смешения растворов согласно пунктам (с1) и (с3).

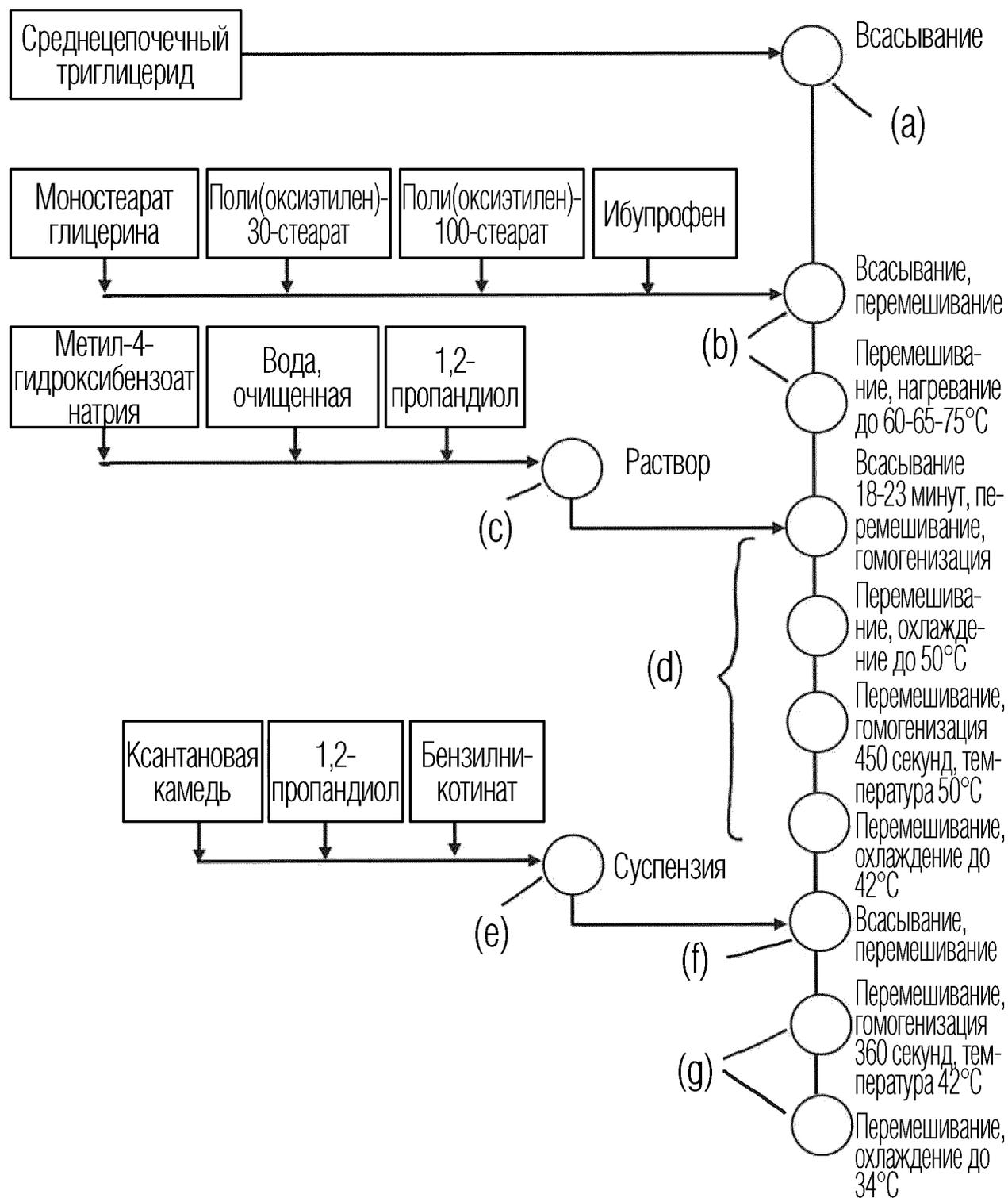
8. Способ по п. 6 или 7, **отличающийся тем**, что на стадии (d) проводят первую гомогенизацию в течение периода времени от 18 до 23 минут, затем охлаждение эмульсии до 50°C,

затем вторую гомогенизацию в течение периода времени 7,5 минут, и затем охлаждение эмульсии до 42°C.

9. Способ по одному из п.п. 6-8, **отличающийся тем**, что на стадии (g) первую гомогенизацию проводят на протяжении периода времени 1 минуты, и вторую гомогенизацию в течение периода времени 5 минут, и охлаждение до 34°C.

10. Способ по одному из п.п. 6-9, **отличающийся тем**, что его исполняют в вакууме, предпочтительно при разрежении от 0,4 до 0,7 бар (0,04-0,07 МПа).

По доверенности



ФИГ. 1

ОТЧЕТ О ПАТЕНТНОМ ПОИСКЕ

(статья 15(3) ЕАПК и правило 42 Патентной инструкции к ЕАПК)

Номер евразийской заявки:

202292429

А. КЛАССИФИКАЦИЯ ПРЕДМЕТА ИЗОБРЕТЕНИЯ:
См. дополнительный лист

Согласно Международной патентной классификации (МПК)

Б. ОБЛАСТЬ ПОИСКА:

Просмотренная документация (система классификации и индексы МПК)

A61K 9/06, 31/165, 31/19, 31/455, 47/10, 47/14, 47/26, A61P 29/00, B01F 21/00, 23/00

Электронная база данных, использовавшаяся при поиске (название базы и, если, возможно, используемые поисковые термины)
Espacenet, ЕАПАТИС, EPOQUE Net, Reaxys, Google

В. ДОКУМЕНТЫ, СЧИТАЮЩИЕСЯ РЕЛЕВАНТНЫМИ

Категория*	Ссылки на документы с указанием, где это возможно, релевантных частей	Относится к пункту №
Y A	Регистр лекарственных средств России РЛС Доктор. Неврология и психиатрия, 22-й вып., под ред. Г.Л. Вышковского. Москва, ВЕДАНТА, 2018, 720 с., страница 250	1-5 6-10
Y A	US 6368618 B1 (THE UNIVERSITY OF GEORGIA RESEARCH FOUNDATION, INC) 09.04.2002, пункты 1, 8 формулы	1-5 6-10
Y A	US 4849418 A (DOLORGIET BETEILIGUNGS-GMBH) 18.07.1989, пункты 1, 7 формулы, пример 23	1-5 6-10
Y A	US 4555524 A (DOLORGIET GMBH & CO KG) 26.11.1985, пункты 1-3 формулы, пример 1	2 6-10
Y	US 2012/0004305 A1 (KOWA CO., LTD) 05.01.2012, пункты 1, 3, 8, 10 формулы, параграфы [0029], [0030]	4

 последующие документы указаны в продолжении

* Особые категории ссылочных документов:

«А» - документ, определяющий общий уровень техники

«D» - документ, приведенный в евразийской заявке

«Е» - более ранний документ, но опубликованный на дату подачи евразийской заявки или после нее

«О» - документ, относящийся к устному раскрытию, экспонированию и т.д.

"P" - документ, опубликованный до даты подачи евразийской заявки, но после даты испрашиваемого приоритета"

«Т» - более поздний документ, опубликованный после даты приоритета и приведенный для понимания изобретения

«Х» - документ, имеющий наиболее близкое отношение к предмету поиска, порочащий новизну или изобретательский уровень, взятый в отдельности

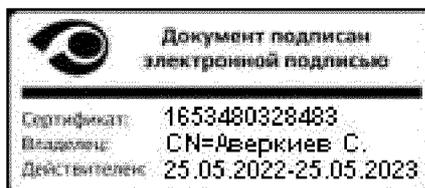
«У» - документ, имеющий наиболее близкое отношение к предмету поиска, порочащий изобретательский уровень в сочетании с другими документами той же категории

«&» - документ, являющийся патентом-аналогом

«L» - документ, приведенный в других целях

Дата проведения патентного поиска: 13 февраля 2023 (13.02.2023)

Уполномоченное лицо:
Начальник Управления экспертизы



С.Е. Аверкиев

ОТЧЕТ О ПАТЕНТНОМ ПОИСКЕ
(дополнительный лист)

Номер евразийской заявки:

202292429

КЛАССИФИКАЦИЯ ПРЕДМЕТА ИЗОБРЕТЕНИЯ (продолжение графы А)

A61K 9/06 (2006.01)
A61K 31/165 (2006.01)
A61K 31/19 (2006.01)
A61K 31/455 (2006.01)
A61K 47/10 (2017.01)
A61K 47/14 (2017.01)
A61K 47/26 (2006.01)
B01F 21/00 (2022.01)
B01F 23/00 (2022.01)
A61P 29/00 (2006.01)