

(19)



(10) **LT 3156 B**

(12) **PATENTO APRAŠYMAS**

(11) Patent numeris: **3156**

(51) Int.Cl.⁵: **A61K 9/06**

(21) Paraiškos numeris: **IP1667**

(22) Paraiškos padavimo data: **1993 12 23**

(41) Paraiškos paskelbimo data: **1994 07 15**

(45) Patent paskelbimo data: **1995 01 31**

(31,32,33) Prioritetas: **9204104, 1992 12 23, HU**

(72) Išradėjas:

Margit Nagy-nee-Kricsfalussy, HU

Maria Hoor, HU

Marla Szeli-nee-Seger, HU

Janos Egri, HU

Rita Balazs, HU

Marta Kovacs, HU

Gyula Sebestyen, HU

Antal Mosonyi, HU

(73) Patent savininkas:

EGIS Gyogyszergar Rt., 30-38 Kereszturi ut, Budapest, H-1106, HU

(74) Patentinis patikėtinis:

Liudmila Gerasimovič, 9, J.Basanavičiaus g. 16/5-41, 2009 Vilnius, LT

(54) Pavadinimas:

Odos neerzinantis farmacinis tepalas ir jo gaminimo būdas

(57) Referatas:

Išradime aprašomas neerzinantis odos farmacinis tepalas.

Šio išradimo tepalo sudėtyje yra 0,5-10 masės % piroksikamo, 15-30 masės % hidrofobinių nešėjų, 60-75 masės % hidrofilinių nešėjų, 0,1-10 masės % priedų ir 2-5 masės % emulgatorių, sudarytų iš polietilenglikolio alkilo arba alkenilo eterio ir riebios rūgšties arba oleino rūgšties sorbitano esterio masės santykiu nuo 3:1 iki 1:3.

Išradime aprašomas odos nedirginantis farmacinis tepalas, kurio sudėtyje yra 0,5-10 masės % piroksikamo, 15-30 masės % hidrofobinio nešėjo arba nešėjų, 60-75 % hidrofilinio nešėjo arba nešėjų, 0,1-10 masės % priedų ir emulgatorių, o taip pat šio tepalo gaminimo būdas. Išradime aprašomas tepalas pasižymi puikiu vietiniu priešuždegiminiu aktyvumu.

Piroksikamas - tai tarptautinis neapgintas junginio - N-(2-piridin)-2-metil-4-hidroksi-2H-1,2-benzotiazin-3-karboksamid-1,1-dioksido, pasižyminančio stipriu priešuždegiminiu veikimu - pavadinimas (JAV patentas Nr.3,591,584). Piroksikamas gali būti sėkmingai naudojamas kaip farmacinis tepalas vietiniam reumatizmo gydymui.

Tokia vaistinė forma yra žinoma iš publikuotos Europatento paraiškos Nr. 101 178, pagal kurią piroksikamas tirpinamas vandens, etanolio ir poliolio(ų) mišinyje, o tepalo konsistenciją mišiniui suteikia karboksivinilo polimeras, kuris naudojamas kaip gelį sudarantis agentas. Žinoma kompozicija pasižymi gelio, o ne tepalo savybėmis, ir jos naudojimas kenkia odai. Jo pH yra 6,5-9,0 - taigi tam tikrais atvejais šios kompozicijos pH reikšmė yra žymiai didesnė už odos natūralią pH reikšmę (4-6). Kaip matyti iš pavyzdžių, žinomoje kompozicijoje yra 25-40 masės % etanolio, kuris skirtas tirpinti suragėjusią odos sluoksnį. Todėl, naudojant šią kompoziciją, odos paviršius tampa trapus. Kadangi gydant reumatizmą paprastai odos paviršius priešuždegimine kompozicija pakartotinai veikiamas ilgesnį laiką, siekiant odą dažnai erzina didelė etanolio koncentracija ir kenksmingos pH reikšmės.

Iš paraiškos Europatentui Nr. 481 725 yra žinomas kremas, kurio sudėtyje esanti veiklioji medžiaga yra

vandens, poliolio ir aukštesniojo alkoholio mišinys, o kompozicijos stabilumą užtikrina 10-25 masės % emulgatoriaus. Gydant ilgesnį laiką didelė emulgatoriaus koncentracija džioviną odos paviršių panašiai kaip ir etanolis kompozicijoje, kuri žinoma iš publikuotos paraiškos Europatentui Nr. 101 178. Kitas žinomos kompozicijos trūkumas tas, kad pradžioje baltas kremas, laikant jį kambario temperatūroje, per trumpą laiką pagelsta. Spalvos atsiradimas siejamas su piroksikamo hidrato susidarymu veikiant drėgmei. Šis hidratas yra geltonos spalvos ir sumažina piroksikamo absorbciją per odą.

Be to, pacientai įtariai žiūri į farmacines kompozicijas, kurios vartojimo metu keičia spalvą.

Šio išradimo tikslas yra sukurti tokį farmacinį tepalą, turintį savo sudėtyje piroksikamą kaip veiklią medžiagą, kuris pasižymėtų pagerintu stabilumu (pvz., nepagelstų laikant normaliomis sąlygomis) ir nekenktų odai net ir ilgą laiką vartojant.

Buvo nustatyta, kad tokius aukščiau išdėstytus reikalavimus atitinka šio išradimo farmacinis tepalas, kuriame yra 0,5-10 masės % hidrofobinių nešėjų, 15-30 masės % hidrofilinių nešėjų, 0,1-10 masės % priedų ir 2-5 masės % emulgatorių, kurie sudaryti iš (i) polietilenglikolio alkilo arba alkenilo eterių ir (ii) riebiosios arba oleino rūgšties esterio, kurių tarpusavio santykis nuo 3:1 iki 1:3.

Hidrofobiniai nešėjai - tai standartiniai nešėjai, pasižymintys hidrofobinėmis savybėmis ir naudojami farmaciniuose tepaluose, pavyzdžiui, angliavandeniliai (tarp jų skystas parafinas arba vazelinai); silikonai (tarp jų skystas polidimetilsiloksikanas); ilgagrandžiai sotūs arba nesotūs alkanoliai, pavyzdžiui, cetilo

alkoholis, laurilo alkoholis, miristilo alkoholis, stearilo alkoholis arba oleilo alkoholis; riebiosios rūgštys, pavyzdžiui, laurino rūgštis, miristino rūgštis, palmitino rūgštis arba stearino rūgštis; esteriai, pavyzdžiui, izopropilo miristatas, izopropilo palmitatas arba augaliniai aliejai; eteriai, pavyzdžiui, poli(propilenglikolis); lanolinas ir pan. arba jų mišiniai.

10 Labiau tinka šie hidrofobiniai nešėjai: skystas parafinas, vazelinas, riebiosios rūgštys, pavyzdžiui, stearino rūgštis, riebus alkoholiai, pavyzdžiui, cetilo alkoholis, stearilo alkoholis ir pan.

15 Hidrofiliniai nešėjai - tai standartiniai nešėjai, pasižymintys hidrofilinėmis savybėmis ir naudojami farmaciniuose tepaluose, pavyzdžiui, vanduo arba organiniai tirpikliai, besimaišantys su vandeniu, pavyzdžiui, alkoholiai, labiau tinka polioliai, pavyzdžiui, glicerinas, sorbitas, propilenglikolis, 20 skystas poli(etilenglikolis) ir pan. bei jų mišiniai.

Šio išradimo farmaciniame tirpale labiausiai tinkamas hidrofilinis nešėjas yra vanduo.

25 Priedai - tai standartiniai farmacinių tepalų priedai, pavyzdžiui, agentai, formuojantys struktūrinę matricą, tokie kaip kietas parafinas, cerezinas, polietilenas, silikatai, pavyzdžiui, koloidinis aliuminio silikatas arba koloidinis magnio aliuminio silikatas, cholesterinas, bičių vaškas arba karnaubos vaškas; klampumą didinantys agentai, pavyzdžiui, koloidinis silikagelis, agaras, metilceliuliozė, karboksimetilceliuliozė, mikrokristalinė celiuliozė arba karboksivinilpolimerai; 30 konservantai, pavyzdžiui, alkil-p-hidroksibenzoatas, butilhidroksitoluolas, butilhidroksianizolas, benzilo alkoholis, feniletanolis, sorbino rūgštis, citrinos

rūgštis arba šių rūgščių metalo druska; antioksidantai, pavyzdžiui vitaminas E; buferiai; kvapniosios medžiagos ir pan.

5 Išradime naudojama emulgatorių sistema yra dviejų komponentų mišinys, kurių masių santykis yra nuo 3:1 iki 1:3. Vienas iš jų poli(etilenglikolio) alkilo arba alkenilo eteris, labiau tinka poli(etilenglikolio) (C₁₀-₂₀ alkilo arba alkenilo) eteris, kai poli(etilenglikolio) liekanoje paprastai yra 2-23 oksietileno grupės. Šio tipo emulgatorių prekės ženklas yra Brij^(R); šio išradimo farmaciniuose tepaluose labiau tinka tokie emulgatoriai:

15 Brij^(R) 56: polietilenglikolio cetilo eteris (polimerizacijos laipsnis: 10) ir/arba

Brij^(R) 78: polietilenglikolio stearilo eteris (polimerizacijos laipsnis: 20) ir/arba

20 Brij^(R) 58: polietilenglikolio cetilo eteris (polimerizacijos laipsnis: 20) ir/arba

Brij^(R) 72: polietilenglikolio stearilo eteris (polimerizacijos laipsnis: 2) ir/arba

25 Brij^(R) 35: polietilenglikolio laurilo eteris (polimerizacijos laipsnis: 23) ir/arba

30 Brij^(R) 92: polietilenglikolio oleilo eteris (polimerizacijos laipsnis: 2) ir/arba

Brij^(R) 96: polietilenglikolio oleilo eteris (polimerizacijos laipsnis: 10) ir/arba

35 Brij^(R) 98: polietilenglikolio oleilo eteris (polimerizacijos laipsnis: 20) ir/arba.

Kitas šio išradimo emulgatorių mišinio komponentas yra riebiosios rūgšties arba oleino rūgšties sorbitano esteris, labiau tinka sorbitano mono- arba triesteris. Šio tipo emulgatorių prekės ženklas yra Span^(R); šio išradimo farmaciniuose tepaluose labiau tinka tokie junginiai:

- Span^(R) 20: sorbitano monolauratas ir/arba
- Span^(R) 40: sorbitano monopalmitatas ir/arba
- Span^(R) 60: sorbitano monostearatas ir/arba
- Span^(R) 65: sorbitano tristearatas ir/arba
- Span^(R) 80: sorbitano monooleatas ir/arba
- Span^(R) 85: sorbitano trioleatas.

Šio išradimo tepalai yra gaminami sumaišant iš pradžių hidrofobinius nešėjus, hidrofilinius nešėjus, priedus ir emulgatorius, o po to į gautą mišinį pridedant piroksikamą.

Labiau tinkamas gamybos būdas yra toks:

- a) hidrofobiniai nešėjai, sorbitano esteriai ir priedai, tirpstantys ne tik nevandeninėje fazėje, maišomi šildant iki 80°C;
- b) kiti priedai (jei jų yra), ir polietilenglikolio eteris tirpinami su hidrofiliniu nešėju šildant parastai iki 90°C, gautas tirpalas sumaišomas su nevandenine faze;

c) mišinys lėtai ataušinamas, pridedant piroksikamą, ir fasuojamas į tinkamus konteinerius, pavyzdžiui, tūbeles.

- 5 Šio išradimo emulgatorių sistemos komponentas - polietilenglikolio eteris - gali būti maišomas kartu su sorbitano eteriu ir hidrofobiniais nešėjais.

10 Pažymėtina, kad šio išradimo emulgatorių sistemos kiekis 2-5 % yra pakankamas norint gauti stabilų tepalą, remiantis gi publikuota paraiška Europatentui Nr. 481 725, reikia mažiausiai 10 masės % emulgatoriaus, siekiant išvengti komponentų atsiskyrimo tepale.

15 Šio išradimo tepalų pagal Pav. 1-6 stabilumas buvo tiriamas laikant juos 12 savaičių esant 40°C. (Šis testas vadinamas "pagreitinamas stabilumo testas", nes paprastai farmacinės kompozicijos nelaikomos 40°C temperatūroje). Nebuvo pastebėta jokių spalvos ir konsistencijos pakitimų. Visas tepalas, išspaustas iš tūbelės, buvo baltas, neatsiskyrė sluoksniais, t.y. tepalas liko homogeniškas.

- 25 Šio išradimo farmacinis tepalas pagal Pav. 1-6 buvo laikomas kambario temperatūroje ilgiau nei vienerius metus, tačiau jo stabilumas nepakito.

30 Pažymėtina ir tai, kad šio išradimo farmacinis tepalas neerzina odos, ilgai ją vartojant, tuo tarpu beveik tokios pačios sudėties lyginamieji pavyzdžiai, turintys tik šiek tiek kitus emulgatorius, odą erzina labai stipriai, kaip rodo specialūs testai.

- 35 Šiuo testu buvo tiriami suaugę abiejų lyčių triušiai iš Naujosios Zelandijos. Gyvūnų svoris bandymo pradžioje buvo $2500 \pm 20\%$. Triušiai buvo laikomi po vieną

narveliuose esant $20 \pm 3^{\circ}\text{C}$ ir 50-70% santykinės drėgmės. Gyvūnai buvo šeriami standartiniu supresuotu triušių maistu ir galėjo gerti iki soties vandentiekio vandens. Prieš pradėdant bandymą triušiai buvo stebimi
 5 vieną savaitę - buvo nustatytas kūno svoris ir aprašytas elgesys. Bandymui buvo atrinkti triušiai, neturintys patologinių klinikinių simptomų. Dieną prieš pradėdant bandymą triušių nugaroje išskutami plaukai trijose vietose ($2.5 \times 3 \text{ cm}$). Kitą dieną su gyvūnais
 10 atliekamas toks bandymas:

Viena kiekvieno bandomojo gyvūno išskusta vieta skiriama kontrolei, kita - užtepama 100 mg bandomo tepalo, trečia išskusta vieta padengiama 100 mg
 15 kontrolinio tepalo, kuriame nėra veikliosios medžiagos, t.y. piroksikamo. (Pastarajame kontroliniame tirpale vietoje piroksikamo įdėta vandens). Ta pati kompozicija išbandyta su 6 triušiais. Paveikti odos lopinėliai buvo uždengti antiseptiniu marlės tamponu, kuris buvo
 20 pritvirtintas vandeniui nelaidžiu lipniu pleistru. Po 4 valandų marlės tamponas nuimamas ir tepalo liekana nuplaunama nuo odos fiziologiniu druskos tirpalu. Tas pats bandymas kartojamas 14 kartų per dieną, kartą per dieną naudojant tokias kompozicijas:

- 25 a) tepalas iš Pav. 1;
- b) tepalas iš Pav. 4;
- 30 c) tepalas iš Pav. 5;
- d) tepalas iš Pav. 6.

Kontrolei buvo naudojami tokie tepalai, kurių sudėtis
 35 atitinka Pav. 1 nurodytą sudėtį, tik vietoj 1:1 polietilenglikolio cetilo eterio ir sorbitano monostearato mišinio, emulgatoriaus sudėtis buvo tokia:

- 5 e) 2 masės % polietilenglikolio stearato
(polimerizacijos laipsnis: 3) (Myrj^(R)) ir
- 2 masės % sorbitano monostearato (Span^(R) 60);
- 10 f) 2 masės % polietilenglikolio stearato
(polimerizacijos laipsnis: 3) (Myrj^(R) 52) ir
- 2 masės % sorbitano trioleato (Span^(R) 85);
- 15 g) 2 masės % polietilenglikolio stearato
(polimerizacijos laipsnis: 4) (Myrj^(R) 53) ir
- 2 masės % sorbitano monostearato (Span^(R) 60);
- 20 h) 2 masės % polietilenglikolio sorbitano
monolaurato (Tween^(R) 20) ir
- 2 masės % sorbitano monostearato (Span^(R) 60);
- 25 i) 1 masės % polietilenglikolio stearato
(polimerizacijos laipsnis: 3) (Myrj^(R) 52) ir
- 1,5 masės % polietilenglikolio cetilo eterio (Brij^(R)
58) ir
- 2 masės % sorbitano monostearato (Span^(R) 60).
- 30 Gyvūnų odos pakitimai apibendrinti Lentelėje 1.

Lentelė 1

Odos suerzinimas (bandymai ant triušių)

Bandomasis tepalas	Stebėjimų rezultatai
Šio išradimo tepalas	
a)	oda be pakitimų
b)	oda be pakitimų
c)	oda be pakitimų
s)	oda be pakitimų
palyginamasis tepalas	
e)	3-ia diena: lengva eritema 5-ta diena: stiprus uždegimas 7-ta diena: edema;
f)	3-ia diena: lengva eritema 5-ta diena: stiprus uždegimas 7-ta diena: edema;
g)	3-ia diena: lengva eritema 6-ta diena: stiprus uždegimas 9-ta diena: edema;
h)	3-ia diena: lengva eritema 4-ta diena: stiprus uždegimas 6-ta diena: edema;
i)	4-ta diena: lengva eritema 7-ta diena: stiprus uždegimas 12-ta diena: edema;

5

Pastabos dėl Lentelės 1:

10 Odos pakitimai neužfiksuoti a, b ir c kontrolinių bandymų atvejais, tačiau šiuose tepaluose nėra piroksikamo. Vartojant kontrolinius tepalus, atitinkančius palyginamuosius tepalu d-h, kuriuose nėra piroksikamo, uždegimo simptomai aptinkami viena dviem dienom anksčiau nei palyginamųjų preparatų atveju.

Neužfiksuoti jokie pakitimai tose odos paviršiaus vietose, kurios nebuvo veikiamos.

5 Iš Lentelėje 1 pateiktų duomenų matyti, kad tuo atveju, kai farmaciniam tirpale naudojama šio išradimo emulgatorių sistema, po 14 tepalo vartojimo dienų nėra jokių odos suerzinimo požymių. Tačiau tuomet, kai naudojami emulgatoriai skiriasi nuo išradime aprašytos sistemos, konstatuojamas stiprus odos suerzinimas. Šis 10 odos suerzinimas negali būti piroksikamo poveikio rezultatas, nes, naudojant lyginamuosius kontrolės tepalus, odos suerzinimo požymiai atsiranda anksčiau. Taigi šio išradimo farmacinis tepalas nedirgina odos ir ilgai išlieka stabilus.

15

Toliau išradimą detalizuoja pateikiami pavyzdžiai.

Pavyzdys 1.

20 Paruoštas farmacinis tepalas, turintis tokią sudėtį:

Piroksikamas (mikronizuotas)	1,0 g
Metil-p-hidroksibenzoatas	0,1 g
Brij ^(R) 58 (polietilenglikolio cetilo eteris)	2,0 g
Vanduo (distiliuotas)	71,9 g
Stearino rūgštis	3,0 g
Parafinas (skystas)	12,0 g
Cetilstearilo alkoholis	3,0 g
Vazelinai (baltas)	5,0 g
Span ^(R) 60 (sorbitano monostearatas)	2,0 g
	100,0 g

25 Baltas vazelinai, skystas parafinas, sorbitano monostearatas ir cetilstearilo alkoholis sudedami į tinkamą lydymui indą ir šildomi esant 80°C iki homogeninės riebiosios fazės. Metil-p-hidroksibenzoatas ir polietilenglikolio cetilo eteris ištirpinami

distiliuotame vandenyje esany 90°C iki homogeninės vandeninės fazės. Vandeninė fazė dalimis sudedama visą laiką maišant į riebiają fazę, po to, maišant, masė lėtai ataušinama ir dalimis pridedamas mikronizuotas piroksikamas. Suspendavus visą piroksikamo kiekį, gautas tepalas ataušinamas iki 25°C ir išfasuojamas į tūbeles.

Vandens, papurtyto su tepalo mėginiu, pH reikšmė yra 4,43.

Pavyzdys 2.

Paruoštas farmacinis tepalas, turintis tokią sudėtį:

Piroksikamas (mikronizuotas)	1,0 g
Metil-p-hidroksibenzoatas	0,1 g
Brij ^(R) 78 (polietilenglikolio stearilo eteris)	2,4 g
Vanduo (distiliuotas)	71,9 g
Stearino rūgštis	3,0 g
Parafinas (skystas)	12,0 g
Cetilstearilo alkoholis	3,0 g
Vazelinas (baltas)	5,0 g
Span ^(R) 85 (sorbitano trioleatas)	1,6 g

Komponentai sumaišomi kaip tai aprašyta Pav. 1, išskyrus tai, kad metil-p-hidroksibenzoatas yra tirpinamas distiliuotame vandenyje, o polietilenglikolio stearilo eteris pridedamas tiesiai į riebiają fazę prieš pradedant lydymą.

Vandens, papurtyto su tepalo mėginiu, pH reikšmė yra 5,36.

Pavyzdys 3.

Pagal metodiką, aprašytą Pav. 1, paruoštas farmacinis tepalas, turintis tokią sudėtį:

Piroksikamas (mikronizuotas)	1,0 g
Metil-p-hidroksibenzoatas	0,1 g
Brij ^(R) 98 (polietilenglikolio oleilo eteris)	2,1 g
Vanduo (distiliuotas)	72,9 g
Stearino rūgštis	3,0 g
Parafinas (skystas)	12,0 g
Cetilstearilo alkoholis	3,0 g
Vazelinas (baltas)	5,0 g
Span ^(R) 65 (sorbitano monostearatas)	0,9 g
	100,0 g

- 5 Vandens, papurtyto su tepalo mėginiu, pH reikšmė yra 4,91.

Pavyzdys 4.

- 10 Pagal metodiką, aprašytą Pav. 1, paruoštas farmacinis tepalas, turintis tokią sudėtį:

Piroksikamas (mikronizuotas)	1,0 g
Propil-p-hidroksibenzoatas	0,1 g
Brij ^(R) 58 (polietilenglikolio laurilo eteris)	1,5 g
Vanduo (distiliuotas)	62,1 g
Stearino rūgštis	3,0 g
Parafinas (skystas)	12,0 g
Cetilstearilo alkoholis	3,0 g
Vazelinas (baltas)	5,0 g
Span ^(R) 20 (sorbitano monolauratas)	3,3 g
	100,0 g

- 15 Vandens, papurtyto su tepalo mėginiu, pH reikšmė yra 5,13.

Pavyzdys 5.

Pagal metodiką, aprašytą Pav. 1, paruoštas farmacinis tepalas, turintis tokią sudėtį:

5

Piroksikamas (mikronizuotas)	5,0 g
Metil-p-hidroksibenzoatas	0,2 g
Brij ^(R) 96 (polietilenglikolio oleilo eteris)	1,0 g
Vanduo (distiliuotas)	69,8 g
Stearino rūgštis	3,0 g
Parafinas (skystas)	12,0 g
Cetilstearilo alkoholis	3,0 g
Vazelinas (baltas)	5,0 g
Span ^(R) 20 (sorbitano monopalmitas)	1,0 g
	100,0 g

Vandens, papurtyto su tepalo mėginiu, pH reikšmė yra 4,36.

10 Pavyzdys 6.

Pagal metodiką, aprašytą Pav. 1, paruoštas farmacinis tepalas, turintis tokią sudėtį:

Piroksikamas (mikronizuotas)	1,0 g
Metil-p-hidroksibenzoatas	0,1 g
Brij ^(R) 96 (polietilenglikolio oleilo eteris)	1,0 g
Vanduo (distiliuotas)	71,5 g
Stearino rūgštis	3,0 g
Parafinas (skystas)	12,0 g
Cetilstearilo alkoholis	3,0 g
Vazelinas (baltas)	5,0 g
Span ^(R) 80 (sorbitano monostearatas)	1,3 g
	100,0 g

15

Vandens, papurtyto su tepalo mėginiu, pH reikšmė yra 5,12.

IŠRADIMO APIBRĖŽTIS

1. Odos neerzinantis farmacinis tepalas, kurio sudėtyje yra 0,5-10 masės % piroksikamo, 15-30 masės %
5 hidrofobinių nešėjų, 60-75 masės % hidrofilinių nešėjų, 0,1-10 masės % priedų ir emulgatorių, b e s i s k i -
r i a n t i s tuo, kad jo sudėtyje yra 2-5 masės %
emulgatorių, sudarytų iš polietilenglikolio alkilo arba
alkenilo eterio ir riebios rūgšties arba oleino
10 rūgšties sorbitano esterio masės santykiu nuo 3:1 iki 1:3.
2. Farmacinis tepalas pagal 1 punktą, b e s i s k i -
r i a n t i s tuo, kad polietilenglikolio alkilo arba
15 alkenilo eteris turi nuo 10 iki 20 anglies atomų alkilo
arba alkenilo grandinėje ir nuo 2 iki 23 oksietileno
grupių.
3. Farmacinis tepalas pagal 2 punktą, b e s i s k i -
20 r i a n t i s tuo, kad alkilo eteris yra cetilo,
stearilo arba laurilo eteris.
4. Farmacinis tepalas pagal 2 punktą, b e s i s k i -
25 r i a n t i s tuo, kad alkenilo eteris yra oleilo
eteris.
5. Farmacinis tepalas pagal 1 punktą, b e s i s k i -
r i a n t i s tuo, kad riebioji rūgštis yra stearino
arba palmitino rūgštis.
30
6. Farmacinio odos neerzinančio tepalo pagal 1 punktą
gamybos būdas, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad
sumaišo 15-30 masės % hidrofobinių nešėjų, 60-75
masės % hidrofilinių nešėjų, 0,1-10 masės % priedų ir
35 2-5 masės % emulgatorių, sudarytų iš polietilen-
glikolio alkilo arba alkenilo eterio ir riebios
rūgšties sorbitano esterio masės santykiu nuo 3:1 iki

1:3, o į gautą mišinį pridedama 0,5-10 masės % piroksikamo.