

(19)



URZĄD  
PATENTOWY  
RZECZYPOSPOLITEJ  
POLSKIEJ

(10) **PL 245211 B1**

(12)

## Opis patentowy

(21) Numer zgłoszenia: **434459**

(22) Data zgłoszenia: **2020.06.25**

(43) Data publikacji o zgłoszeniu: **2021.12.27 BUP 39/2021**

(45) Data publikacji o udzieleniu patentu: **2024.06.03 WUP 23/2024**

(51) MKP:

**A61K 9/06** (2006.01)

**A61K 31/155** (2006.01)

**A61K 47/14** (2017.01)

**A61K 47/44** (2017.01)

**A61K 47/02** (2006.01)

**A61P 1/02** (2006.01)

**A61L 2/18** (2006.01)

**A01N 25/04** (2006.01)

**A01N 47/44** (2006.01)

**A01P 1/00** (2006.01)

(73) Uprawniony z patentu:

**UNIWERSYTET MEDYCZNY W ŁODZI, Łódź, PL**

(72) Twórca(-y) wynalazku:

**IZA RUTKOWSKA, Gąbin, PL**

**KLAUDIA SZYMCZAK, Rusiec, PL**

**MICHAŁ KOŁODZIEJCZYK, Końskie, PL**

**MICHAŁ NACHAJSKI, Łódź, PL**

(74) Pełnomocnik:

**rzecz. pat. Wojciech Marciniak, Warszawa, PL**

(54) Tytuł:

**Oleożelowa kompozycja farmaceutyczna zawierająca chlorheksydynę lub jej sole oraz jej zastosowanie**

**PL 245211 B1**

## Opis wynalazku

Przedmiotem wynalazku jest kompozycja farmaceutyczna w postaci zawierającego chlorheksydynę i jej sole oleożelu oraz jej zastosowanie jako środka przeciwbakteryjnego i odkażającego, w tym do poudojowej dezynfekcji strzyków u krów i odkażania skóry rąk bądź ran, oraz w leczeniu objawowym schorzeń jamy ustnej, w szczególności w leczeniu zapalenia dziąseł, leczeniu przewlekłych aft, leczeniu uszkodzeń błony śluzowej jamy ustnej prowadzących do zapalenia oraz wspomagająco w leczeniu chorób przyzębia, takich jak zapalenie przyzębia, ropnie przyzębne, wrzodziejące zapalenie dziąseł.

Zasadniczo produkty na bazie żelu można sklasyfikować jako hydrożele, emulżele i organożele lub oleożele, w zależności od polarności składnika ciekłego (fazy ciekłej). Hydrożele zawierają wodę jako ośrodek dyspersyjny żelowany odpowiednim hydrofitowym środkiem żelującym, podczas gdy organożele lub oleożele wykorzystują niepolarnie środowisko dyspersyjne (takie jak olej stały, olej mineralny, rozpuszczalniki organiczne) żelowane środkiem żelującym zwanym organożelatorem (Balasubramanian R., Sughir A.A., Damodar G. Oleogel: A promising base for transdermal formulations. *Asian Journal of Pharmaceuticals* 2012, 6(1): 15–23).

Do popularnie stosowanych substancji żelujących należą amygdaliny, węglowodory (np. trechaloza), dipeptydy, sole organiczne przygotowane z dicykloheksyloaminy i podstawione niepodstawionym kwasem cyanomonowym (np. 4-chlorocyanonian dicykloheksyloamoniowy, 3-chlorocyanonian, 4-bromocyanian, 3-bromocyanian, 4-metylocyanonian), lecytyna sojowa. Ponadto ciecz niepolarna, takie jak oleje roślinne, ciekła parafina lub mirystynian izopropylu, można przekształcić w żel do smarowania z koloidalnym dwutlenkiem krzemu (Balasubramanian R., Sughir A.A., Damodar G. Oleogel: A promising base for transdermal formulations. *Asian Journal of Pharmaceuticals* 2012, 6(1): 15–23).

W stanie techniki znane są różne preparaty w postaci żelu zawierające chlorheksydynę.

WO2019025599A1 dotyczy kompozycji żelowej zawierającej chlorheksydynę i / lub jej farmaceutycznie dopuszczalną sól; kwas hialuronowy i / lub jego farmaceutycznie dopuszczalną sól; i matrycę żelującą, przy czym matryca żelująca zawiera wodę i pochodne celulozy. Wynalazek dotyczy także sposobu wytwarzania żeli i szczególnych zastosowań żeli w dziedzinie kosmetyków do jamy ustnej, higieny, zapobiegania chorobom jamy ustnej i leczenia tych chorób.

WO2019199100A1 dotyczy kompozycji farmaceutycznej zawierającej żel na bazie fosforanu glinu, wodorotlenek magnezu, simetikon, chlorowodorek DL-karnityny i sól chlorheksydyny. Opisana kompozycja farmaceutyczna posiada doskonałą zdolność konserwującą, dzięki czemu można ją skutecznie wykorzystać jako kompozycję farmaceutyczną.

Znane w stanie techniki rozwiązania żelu zawierającego chlorheksydynę, choć zapewniają stabilne i stosunkowo trwałe kompozycje żelowe, to często jednak ich skład jest stosunkowo złożony, a ewentualna zawartość wody w fazie ciekłej, jeśli nie stosuje się substancji konserwujących, zapewnia środowisko dogodne dla rozwoju bakterii. Złożoność składu takich preparatów znacząco podwyższa ryzyko wystąpienia reakcji alergicznych, zaś obecność hydrożelu powoduje konieczność stosowania środków konserwujących, co dodatkowo wzmacnia ryzyko wystąpienia reakcji alergicznych. Istnieje zatem duża potrzeba zapewnienia prostego w składzie, stabilnego i niezawierającego konserwantów preparatu chlorheksydyny w postaci żelu do stosowania lokalnego.

Celem wynalazku było zapewnienie nowej postaci bakteriobójczej i wirusobójczej kompozycji w postaci żelu do zastosowania jako środek odkażający, gdzie żel cechuje trwałość przy braku konieczności stosowania konserwantów.

Przedmiotem wynalazku jest kompozycja farmaceutyczna w postaci oleożelu do stosowania miejscowego, zawierająca w ilości skutecznej chlorheksydynę lub jej sole, co najmniej jeden olej stanowiący fazę ciekłą, krzemionkę koloidalną jako związek żelujący, charakteryzująca się tym, że wymieniony co najmniej jeden olej stanowiący fazę ciekłą jest wybrany z grupy olei półsyntetycznych, krzemionkę koloidalną stanowi hydrofilowa krzemionka płomieniowa o powierzchni właściwej 200 m<sup>2</sup>/g, która stanowi od 3% wag. do 15% wag. kompozycji, przy czym kompozycja nie zawiera wody.

Korzystnie, hydrofilowa krzemionka płomieniowa o powierzchni właściwej 200 m<sup>2</sup>/g stanowi 7% wag. kompozycji.

Korzystnie, wymieniony olej stanowi olej MCT.

Korzystnie, olej zawarty jest w kompozycji w ilości stanowiącej 81% wag. – 96,9% wag. kompozycji.

Korzystnie, kompozycja zawiera co najmniej jedną farmaceutycznie dopuszczalną zaróbkę.

Korzystnie, co najmniej jedną farmaceutycznie dopuszczalną zaróbkę stanowi przeciwutleniacz. Korzystnie, przeciwutleniacz jest zawarty w kompozycji w ilości stanowiącej 0,001% wag. – 2,0% wag. kompozycji, korzystniej jest zawarty w ilości stanowiącej 1% wag. kompozycji.

Korzystnie, przeciwutleniacz wybrany jest z grupy obejmującej witaminę E, tokoferol, palmitynian askorbylu, BHA, BHT, NDGA, progaliny, lub stanowi ich mieszaninę.

Korzystnie, kompozycja zawiera chlorheksydynę lub jej sól w ilości od 0,1% wag. do 4% wag. kompozycji.

Przedmiotem wynalazku jest również kompozycja farmaceutyczna określona powyżej do zastosowania w leczeniu schorzeń jamy ustnej.

Korzystnie, wymienione leczenie dotyczy leczenia zapalenia dziąseł, leczenia przewlekłych aft, leczenia uszkodzeń błony śluzowej jamy ustnej prowadzących do zapalenia, wspomagającego leczenia chorób przyzębia, w tym zapalenia przyzębia, ropni przyzębnych, wrzodziejącego zapalenie dziąseł.

Korzystnie, w kompozycji farmaceutycznej do zastosowania określonego powyżej wymieniony olej zawarty jest w ilości 92% wag, chlorheksydyna lub jej sól jest zawarta w kompozycji w ilości 1% wag., zaś hydrofilowa krzemionka płomieniowa o powierzchni właściwej 200 m<sup>2</sup>/g stanowi 7% wag. kompozycji.

Wynalazek dotyczy również zastosowania kompozycji farmaceutycznej określonej powyżej jako środka do dezynfekcji.

Korzystnie, w powyższym zastosowaniu, wymieniony środek do dezynfekcji stosuje się miejscowo do odkażania obszarów skóry narażonej na infekcje, w tym skóry rąk oraz do odkażania ran.

Korzystnie, w powyższym zastosowaniu, wymieniony olej zawarty jest w ilości 92% wag, chlorheksydyna lub jej sól jest zawarta w kompozycji w ilości 1% wag., zaś hydrofilowa krzemionka płomieniowa o powierzchni właściwej 200 m<sup>2</sup>/g stanowi 7% wag. kompozycji.

Korzystnie, środek do dezynfekcji stosuje się miejscowo do poudojowej dezynfekcji strzyków u krów, korzystniej kompozycja zawiera 92,5% wag. wymienionego oleju, 0,5% wag. chlorheksydyny oraz 7% wag. krzemionki płomieniowa o powierzchni właściwej 200 m<sup>2</sup>/g.

Hydrofilowa krzemionka płomieniowa o powierzchni właściwej 200 m<sup>2</sup>/g w rozumieniu wynalazku jest znanym i dostępnym komercyjnie preparatem, którego przykładem może być preparat Aerosil 200 (producent Evonik). W składzie kompozycji według wynalazku wymieniona hydrofilowa krzemionka płomieniowa o powierzchni właściwej 200 m<sup>2</sup>/g zawarta jest w ilości od 3% wag. do 15% wag. kompozycji.

Jako substancję czynną zawartą w kompozycji według wynalazku stosuje się w skutecznej ilości pochodną biguanidu – chlorheksydynę. Chlorheksydyna to znany syntetyczny antyseptyk, którego skuteczna ilość w formulacji zależy od jej składu i zastosowania, a dobór skutecznej ilości antyseptyka nie wykracza poza rutynową działalność fachowca w dziedzinie. Korzystnie w kompozycji według wynalazku chlorheksydynę lub jej sól stosuje się w zakresie od 0,1% wag. do 4% wag. w odniesieniu do całkowitej masy kompozycji. Znane i korzystne w kontekście niniejszego wynalazku sole chlorheksydyny obejmują w sposób nieograniczający glukonian chlorheksydyny, chlorowodorek chlorheksydyny octan chlorheksydyny (dioctan chlorheksydyny) lub ich mieszaniny.

Zawierającą chlorheksydynę lub jej sól kompozycję według wynalazku stosuje się w leczeniu schorzeń, które dają odpowiedź na podanie skutecznej ilości chlorheksydyny, w szczególności stosuje się do leczenia schorzeń jamy ustnej, takiego jak leczenie zapalenia dziąseł, leczenie przewlekłych aft, leczenie uszkodzeń błony śluzowej jamy ustnej prowadzących do zapalenia, oraz wspomagająco do leczenia chorób przyzębia, takich jak zapalenie przyzębia, ropnie przyzębne, wrzodziejące zapalenie dziąseł.

Zastosowanie chlorheksydyny w oleożelowym podłożu pozwala na jednoczesną dezynfekcję oraz natłuszczenie, a co za tym idzie pielęgnację miejsc narażonych na infekcje, przy czym oleożelowe rozwiązanie według wynalazku nie powoduje nadmiernego przesuszenia, tak jak dostępne na rynku preparaty na bazie wody i etanolu. Oleożel natłuszcza eliminując ucieczkę wody z warstwy rogowej – jednocześnie uzyskuje się wzrost nawilżenia skóry. Jest to szczególnie ważne w przypadku odkażania ran u ludzi oraz w poudojowej dezynfekcji strzyków u krów, gdyż są to miejsca wysoce wrażliwe na podrażnienia. Dzięki dużej lepkości, możliwa jest wygodna aplikacja oraz przedłużony kontakt preparatu ze skórą, który tworzy jednocześnie barierę ochronną przeciw drobnoustrojom. W zastosowaniu do poudojowej dezynfekcji strzyków – kompozycja oleożelowa według wynalazku stanowi rodzaj dippingu barierowego – brud przykleja się na warstwie olejowej, a nie na skórze, dzięki czemu znacznie łatwiej go usunąć przy następnym doju.

Korzystny olej stanowiący fazę płynną w kompozycji według wynalazku to olej półsyntetyczny MCT (ang. (Medium Chain Triglicerydes). Oleje półsyntetyczne są to mieszaniny zawierające średniołańcuchowe kwasy tłuszczowe o dość krótkich łańcuchach węglowych (6–10 atomów węgla): w 95% są to triglicerydy kwasu kaprylowego i kaprynowego. Wykazują one większą trwałość od olejów naturalnych. Olej MCT zapewnia stabilność chlorheksydyny w preparacie. Dzięki jego zastosowaniu otrzymano kompozycję o wysokiej lepkości, co pozwala na przedłużony kontakt ze skórą, co z kolei jest bardzo istotne dla skuteczności preparatów odkażających. MCT, dzięki zawartości kwasu laurynowego, dodatkowo może wykazywać działanie przeciwwzapalne i bakteriobójcze i tym samym jednocześnie wspomagać odkażające właściwości oleożelu.

Kompozycja według wynalazku cechuje się prostym składem obejmującym jedynie substancję czynną, fazę olejową oraz środek żelujący, które razem stanowią podłoże oleożelowe dla zastosowanej substancji czynnej. Już tak prosty skład jakościowy zawarty w kompozycji w opisanym powyżej stosunku ilościowym zapewnia trwałą, dogodną w podaniu na skórę, postać żelową. Oleożelowa kompozycja według wynalazku pozwala na zwiększoną penetrację i transport substancji leczniczych przez skórę ze względu na lipofilowy charakter skóry oraz oleożelu, co przyczynia się do lepszego efektu terapeutycznego w porównaniu do hydrożeli przy zastosowaniu takiej samej dawki substancji czynnej. Brak wody w składzie kompozycji według wynalazku uniemożliwia rozwój zanieczyszczeń mikrobiologicznych, co przyczynia się do dłuższego terminu przydatności bez konieczności dodawania konserwantów powszechnie stosowanych w hydrożelach. Co szczególnie korzystne, prostota składu oraz zasadniczo naturalne składniki matrycy żelowej sprawiają, iż tak sformułowana kompozycja niesie zminimalizowane ryzyko wywołania alergii związanych z podaniem leku i wpisuje się w trend wytwarzania prostych i niealergizujących formułacji typu „clean-label”.

W korzystnych wariantach rozwiązania według wynalazku, kompozycja w razie potrzeby może dodatkowo zawierać korzystne farmaceutycznie dopuszczalne zarobki. Takie korzystne farmaceutycznie dopuszczalne zarobki są dobrze znane w stanie techniki (jak np. opisano w Handbook of Pharmaceutical Excipients, Reymond C Rowe et al., 2009). W korzystnym przykładzie wykonania wynalazku jako zaróbkę stosuje się przeciwutleniacz, pojedynczo lub w mieszaninie, taki jak witamina E, tokoferol, palmitynian askorbylu, BHA, BHT, NDGA, progaliny.

Kompozycja według wynalazku dostarcza następujących korzyści:

- Nie zawiera wody i nie tworzy hydrożelu. Nie wymaga zatem stosowania konserwantów, ponieważ fazę ciekłą stanowią oleje, które zastąpiły wodę tj. środowisko dogodne dla rozwoju bakterii i wymagające dodatku konserwantów, będących powodem alergii;
- Nie zawiera konserwantów, które mogą wywoływać niepożądane reakcje alergiczne;
- Zawiera minimalną ilość substancji pomocniczych, co ogranicza koszty wytworzenia produktu oraz zmniejsza ryzyko wystąpienia działań niepożądanych (alergie i podrażnienia);
- Ze względu na postać (oleożel) kompozycja wykazuje wyższą trwałość (przekładając się na wydłużony okres stosowania) w porównaniu do hydrożeli oraz oleożeli zawierających składnik hydrożelowy;
- Dzięki lipidowemu charakterowi (brak hydrożelu), kompozycja według wynalazku może służyć jako nośnik dla leków trudno rozpuszczalnych w wodzie oraz lepiej wchłaniać się; zapewniając skuteczne działanie zastosowanej w kompozycji pochodnej biguanidu;
- Zastosowane stężenie krzemionki koloidalnej zapewnia konsystencję żelu umożliwiającą jego dogodną aplikację. Zastosowanie hydrofitowej krzemionki płomieniowej o powierzchni właściwej 200 m<sup>2</sup>/g w stężeniu od 3% wag. do 15% wag. kompozycji, korzystnie w 7% wag. kompozycji umożliwiło uzyskanie zadowalającej konsystencji preparatu i trwałej struktury żelowej;
- Użycie oleju MCT w fazie olejowej kompozycji zapewnia dodatkową korzyść poprzez potencjalne wspomaganie działania przeciwbakteryjne i przeciwgrzybicze preparatu. Olej ten też nie wykazuje także niezgodności z substancją czynną, zapewniając trwałość preparatu.

Wynalazek został przedstawiony w poniższych nieograniczających przykładach wykonania, przy czym wszystkie opisane poniżej procedury doświadczalne przeprowadzono z zastosowaniem komercyjnie dostępnych odczynników i aparatury, postępując zgodnie z zaleceniami producentów stosowanych zestawów, odczynników i aparatury, o ile nie wskazano wyraźnie inaczej. Wszelkie parametry testowe mierzono z zastosowaniem standardowych, powszechnie znanych metod stosowanych w dzie-

dzinie, do której należy niniejszy wynalazek. Ilości składników w kompozycji podano w % wag. w odniesieniu do całkowitej masy kompozycji, a używane w niniejszym opisie określenie „% wag. kompozycji” oznacza % wag. danego składnika kompozycji w odniesieniu do całkowitej masy kompozycji.

Cechy kompozycji w przykładach wykonania według wynalazku zilustrowano na rysunku, na którym fig. 1 oznacza krzywą płynięcia dla oleożelu zawierającego 7% wag. Aerosilu 200 przy zawartości chlorheksydyny na poziomie 1% wag. i ilości MCT na poziomie 92% wag. kompozycji, fig. 2 oznacza krzywą płynięcia dla oleożelu zawierającego 5% wag. Aerosilu 200 przy zawartości chlorheksydyny na poziomie 1% wag. i ilości MCT na poziomie 94% wag. kompozycji, fig. 3 oznacza krzywą płynięcia dla oleożelu zawierającego 3% wag. Aerosilu 200, przy zawartości chlorheksydyny na poziomie 1% wag. i ilości MCT na poziomie 96% wag. kompozycji.

Składy kompozycji określone w poniższych przykładach 2–15 podano w przeliczeniu na 100 g. kompozycji.

### Przykład 1

Sposób wykonania kompozycji według wynalazku.

Do wykonania opracowanych formułacji wykorzystano mieszadło magnetyczne prod. Phoenix Instrument oraz homogenizator prod. Pol-EkoAparatura.

Sposób wykonania obejmował następujące etapy:

- do gorącego oleju (o temperaturze około 50–80°C) wprowadzano wybraną substancję czynną (tj. chlorheksydynę lub jej sole), mieszając na mieszadle magnetycznym przy obrotach ok. 200/min.;
- kolejno porcjami dodawano hydrofitową krzemionkę płomieniową o powierzchni właściwej 200 m<sup>2</sup>/g (np. Aerosil 200), zwiększając obroty do 300/minutę;
- mieszano na mieszadle magnetycznym do całkowitego rozproszenia wspomnianej krzemionki, wstrząsając zlewką co jakiś czas;
- pod koniec procesu zwiększano prędkość mieszania do 350–500/min i cały czas utrzymywano podwyższoną temperaturę (w zakresie 50–80°C); w przypadku problemów z mieszaniem mieszadło magnetyczne można zastąpić mieszadłem mechanicznym;
- następnie homogenizowano przez ok. 15–60 s przy obrotach 16 000/min., jednocześnie chłodząc do temperatury pokojowej.

Parametry ustalono dla 100 g produktu.

### Przykład 2

W tym przykładzie wykonania kompozycja farmaceutyczna otrzymana zgodnie z opisem według przykładu 1 w postaci oleożelu do stosowania miejscowego, zawiera:

Substancja	Ilość [g]
Chlorheksydyna	1 g
Aerosil 200	7 g
Olej MCT	92 g

W tym nieograniczającym przykładzie wykonania jako olej stosowany jest olej MCT, ale też inne mieszaniny olejów półsyntetycznych tj. różniących się pomiędzy sobą zawartością procentową poszczególnych średniołańcuchowych kwasów tłuszczowych, np. kaprylowego, kaprynowego z powodzeniem mogą posłużyć do przygotowania preparatu. Podobnie, jako hydrofitową krzemionkę płomieniową o powierzchni właściwej 200 m<sup>2</sup>/g w tym, oraz pozostałych przykładach wykonania zastosowano Aerosil 200. Dla fachowca w dziedzinie jasne jest, że Aerosil 200 można zastąpić innymi dostępnymi na rynku preparatami hydrofitowej krzemionki płomieniowej o powierzchni właściwej 200 m<sup>2</sup>/g.

Powyższy skład okazał się najbardziej korzystny do zastosowania u ludzi – 1% wag. chlorheksydyny jest dawką zapewniającą wysokie właściwości odkażające i przeciwzapalne, a użycie 7% wag.

Aerosilu 200 pozwala na otrzymanie optymalnej struktury żelowej oraz lepkości, a co za tym idzie łatwości stosowania preparatu.

### Przykład 3

W tym przykładzie wykonania kompozycja farmaceutyczna otrzymana zgodnie z opisem według przykładu 1 w postaci oleożelu do stosowania miejscowego, zawiera:

Substancja	Ilość [g]
Chlorheksydyna	0,5 g
Aerosil 200	7 g
Olej MCT	92,5 g

Powyższy skład okazał się najbardziej korzystny do zastosowania w poudojowej dezynfekcji strzyków – 0,5% wag. chlorheksydyny jest najwyższą dopuszczalną dawką do zastosowania w weterynarii, a 7% wag. Aerosilu 200 zapewnia optymalną strukturę żelową oraz lepkość, a co za tym idzie łatwość stosowania preparatu.

### Przykład 4

W tym przykładzie wykonania kompozycja farmaceutyczna otrzymana zgodnie z opisem według przykładu 1 w postaci oleożelu do stosowania miejscowego, zawiera:

Substancja	Ilość [g]
Chlorheksydyny dioctan	1 g
Aerosil 200	5 g
Olej MCT	94 g

### Przykład 5

W tym przykładzie wykonania kompozycja farmaceutyczna otrzymana zgodnie z opisem według przykładu 1 w postaci oleożelu do stosowania miejscowego, zawiera:

Substancja	Ilość [g]
Chlorheksydyna	0,5 g
Aerosil 200	5 g
Olej MCT	94,5 g

### Przykład 6

W tym przykładzie wykonania kompozycja farmaceutyczna otrzymana zgodnie z opisem według przykładu 1 w postaci oleożelu do stosowania miejscowego, zawiera:

<b>Substancja</b>	<b>Ilość [g]</b>
Chlorheksydyna	1 g
Aerosil 200	3 g
Olej MCT	96 g

**Przykład 7**

W tym przykładzie wykonania kompozycja farmaceutyczna otrzymana zgodnie z opisem według przykładu 1 w postaci oleożelu do stosowania miejscowego, zawiera:

<b>Substancja</b>	<b>Ilość [g]</b>
Chlorheksydyny glukonian	0,5 g
Aerosil 200	3 g
Olej MCT	96,5 g

**Przykład 8**

W tym przykładzie wykonania kompozycja farmaceutyczna otrzymana zgodnie z opisem według przykładu 1 w postaci oleożelu do stosowania miejscowego, zawiera:

<b>Substancja</b>	<b>Ilość [g]</b>
Chlorheksydyna	0,5 g
Aerosil 200	7 g
Olej MCT	91,5 g
Witamina E	1 g

Jedynymi substancjami pomocniczymi niezbędnymi do wykonania preparatu jest krzemionka koloidalna pełniąca rolę żelującą oraz olej stanowiący fazę ciekłą. Opcjonalnie możliwe jest użycie witaminy E lub tokoferolu jako przeciwutleniacza. Jednak nie jest to konieczne w przypadku przechowywania w niskiej temperaturze, bez dostępu światła.

Jak wskazano w powyższej tabeli, w tym przykładzie wykonania jako przeciwutleniacz zastosowano witaminę E, przy czym witaminę E dodano po homogenizacji w przedstawionym w przykładzie 1 etapie sposobu otrzymania kompozycji. Natomiast można stosować inne znane ze stanu techniki przeciwutleniacze (np. tokoferol).

**Przykład 9**

W tym przykładzie wykonania kompozycja farmaceutyczna otrzymana zgodnie z opisem według przykładu 1 w postaci oleożelu do stosowania miejscowego, zawiera:

<b>Substancja</b>	<b>Ilość [g]</b>
Chlorheksydyna	4 g
Aerosil 200	7 g
Olej MCT	89 g

**Przykład 10**

W tym przykładzie wykonania kompozycja farmaceutyczna otrzymana zgodnie z opisem według przykładu 1 w postaci oleożelu do stosowania miejscowego, zawiera:

<b>Substancja</b>	<b>Ilość [g]</b>
Chlorheksydyna	0,1 g
Aerosil 200	10 g
Olej MCT	89,9 g

**Przykład 11**

W tym przykładzie wykonania kompozycja farmaceutyczna otrzymana zgodnie z opisem według przykładu 1 w postaci oleożelu do stosowania miejscowego, zawiera:

<b>Substancja</b>	<b>Ilość [g]</b>
Chlorheksydyna	0,5 g
Aerosil 200	3 g
Olej MCT	95,5 g
Tokoferol	1 g

Jak wskazano w powyższej tabeli, w tym przykładzie wykonania jako przeciwutleniacz zastosowano tokoferol.

**Przykład 12**

W tym przykładzie wykonania kompozycja farmaceutyczna otrzymana zgodnie z opisem według przykładu 1 w postaci oleożelu do stosowania miejscowego, zawiera:

<b>Substancja</b>	<b>Ilość [g]</b>
Chlorheksydyna	0,1 g
Aerosil 200	3 g
Olej MCT	96,9 g

**Przykład 13**

W tym przykładzie wykonania kompozycja farmaceutyczna otrzymana zgodnie z opisem według przykładu 1 w postaci oleożelu do stosowania miejscowego, zawiera:

<b>Substancja</b>	<b>Ilość [g]</b>
Chlorheksydyna	4 g
Aerosil 200	15 g
Olej MCT	81 g

**Przykład 14**

W tym przykładzie wykonania kompozycja farmaceutyczna otrzymana zgodnie z opisem według przykładu 1 w postaci oleożelu do stosowania miejscowego, zawiera:

<b>Substancja</b>	<b>Ilość [g]</b>
Chlorheksydyna	1 g
Aerosil 200	3 g
Olej MCT	95,999 g
Tokoferol	0,001 g

**Przykład 15**

W tym przykładzie wykonania kompozycja farmaceutyczna otrzymana zgodnie z opisem według przykładu 1 w postaci oleożelu do stosowania miejscowego, zawiera:

Substancja	Ilość [g]
Chlorheksydyna	1 g
Aerosil 200	7 g
Olej MCT	90 g
Tokoferol	2 g

### Przykład 16

#### Porównanie różnych rodzajów krzemionki oraz jej stężeń w odniesieniu do składu podłoża oleożelowego w kompozycji według wynalazku.

W wyniku szeregu doświadczeń porównano parametry różnych podłoży oleożelowych względem podłoża o składzie według wynalazku.

W tym przykładzie wykonania przeprowadzono próby przygotowania podłoża oleożelowego przy użyciu następujących komercyjnie dostępnych substancji żelujących:

- żelu krzemionkowego Silica Gel 60 HF 254+366 prod. Merck,
- żelu krzemionkowego Silica Gel 0,15–0,30 mm prod. Macherey-Nagel,
- krzemionki koloidalnej Aerosil 200 prod. Evonik,
- krzemionki koloidalnej Aerosil 300 prod. Evonik,
- krzemionki koloidalnej Aerosil R 972 prod. Evonik.

Za pomocą powyższych substancji próbowano użelować różne rodzaje olejów. Do badań wykorzystano wymiennie: oliwę z oliwek/ olej słonecznikowy/ olej rzepakowy/ olej MCT/ olej lniany/ olej kopny/ parafinę ciekłą.

Dla porównania parametrów różnych podłoży oleożelowych przygotowywano preparaty zgodnie z opisem według przykładu 1, ale bez użycia substancji leczniczej. Otrzymywano 100 g podłoża oleożelowego, przy czym substancje żelujące łączono z frakcją olejową w następujących proporcjach:

Silica Gel, Aerosil R972 – wykonywano podłoża ze wzrastającym stężeniem żelatora: 1% wag., 3% wag., 5% wag., 7% wag., 10% wag., 15% wag., 20% wag., 30% wag., przy czym zawartość oleju uzgadniano do uzyskania 100% wag.

W przypadku Silica Gel dopiero przy 30% wag. substancji żelującej zaobserwowano strukturę żelową, która ulegała zniszczeniu podczas chłodzenia (cząstki żelu krzemionkowego szybko opadały na dno zlewki). W przypadku Aerosil R972 uzyskano żele o niezadowalającej konsystencji, które ulegały upłynieniu podczas przeprowadzania procesu lub podczas przechowywania.

Aerosil 200 – wykonywano podłoża ze wzrastającym stężeniem żelatora: 1% wag., 3% wag., 5% wag., 7% wag., 10% wag., 15% wag., 20% wag., przy czym zawartość oleju uzgadniano do uzyskania 100% wag.

Uzyskanie formułacji żelowej przy wykorzystaniu Aerosilu 200 okazało się możliwe w stężeniach od 3% wag. do 15% wag. Za optymalne pod względem konsystencji stężenie uznano 7% wag. Pozwalało ono na uzyskanie trwałego preparatu, nie ulegającego negatywnym zmianom podczas przechowywania. Niska procentowa zawartość Aerosilu 200 (tj. poniżej 3% wag.) powodowała upłynnienie formułacji na etapie przygotowywania bądź podczas wyciskania z tub. Wysokie stężenia krzemionki (tj. powyżej 15% wag.) uznano za niekorzystne ze względu na wywoływanie uczucia ściągnięcia i suchości na skórze. Ponadto stwarzały one problemy technologiczne na etapie mieszania.

Aerosil 300 – wykonywano podłoża ze wzrastającym stężeniem żelatora: 1% wag., 3% wag., 5% wag., 7% wag., 10% wag., 15% wag., 20% wag. przy czym zawartość oleju uzgadniano do uzyskania 100% wag. Uzyskanie formułacji żelowej przy wykorzystaniu Aerosilu 200 okazało się możliwe w stężeniach od 7% wag. do 20% wag. Za optymalne pod względem konsystencji stężenie uznano 10% wag. Preparaty na bazie Aerosilu 300 odznaczały się jednak brakiem pożądanej stabilności (np. ulegały

upłynnianiu podczas przeprowadzania procesu lub podczas przechowywania konsystencja żelowa ulegała zniszczeniu).

Przeprowadzono następujące analizy:

a) próby z Silica Gel

Używając Silica Gel 0,15–0,30 mm oraz Silica Gel 60 HF 254+366 nie udało się otrzymać podłoża oleożelowego, ponieważ cząstki żelu krzemionkowego szybko opadały na dno zlewki. Silica Gel nie sprawdził się jako żelator.

b) Próby z Aerosil R 972

Produkt Aerosil R972 jest krzemionką płomieniową traktowaną dimetylodichlorosilanem (DDS) o powierzchni właściwej 90–130 m<sup>2</sup>/g.

Podobnie używając Aerosilu R 972 nie udało się otrzymać podłoża oleożelowego o zadowalającej konsystencji. Procentowe zwiększanie zawartości substancji żelującej w formulacji oraz zmiana warunków prowadzenia procesu, nie przyniosły oczekiwanych rezultatów. Oleożel zawierający niższe stężenia Aerosil R972 był ciekły i płynący, jednak w okolicach 15% zawartości przechodził w postać bardzo lepkiego, galaretowatego żelu. Żadna z otrzymanych postaci nie nadawała się do użycia jako baza dla substancji leczniczych – odczucia sensoryczne podczas smarowania były negatywne. Ponadto można się spodziewać problemów na etapie wyciskania z tub. Dobór stężenia, przy którym żel charakteryzował się optymalną konsystencją, okazał się problematyczny, gdyż nie zaobserwowano powtarzalności podczas wykonywania prób. Aerosil R 972 nie sprawdził się jako żelator.

Następnie przetestowano inne typy krzemionek, tj. Aerosil 200 oraz Aerosil 300.

c) Próby z Aerosil 200

Produkt Aerosil 200 jest przykładem hydrofitowej krzemionki płomieniowej o powierzchni właściwej 200 m<sup>2</sup>/g.

Uzyskanie formulacji żelowej zapewniającej stabilne podłoże żelowe okazało się możliwe przy wykorzystaniu Aerosilu 200 w stężeniach od 3% wag. do 15% wag. Stężenia umożliwiające uzyskanie zadowalającej konsystencji różniły się nieznacznie w zależności od rodzaju użytej fazy ciekłej, jednak dla wszystkich testowanych olejów mieściły się w granicach 3% wag. – 15% wag. Za optymalne pod względem konsystencji stężenie uznano 7% wag. Pozwalało ono na uzyskanie trwałego preparatu, nie ulegającego negatywnym zmianom podczas przechowywania. Niska procentowa zawartość Aerosilu 200 (tj. poniżej 3% wag.) powodowała upłynnianie formulacji na etapie przygotowywania bądź podczas wyciskania z tub. Wysokie stężenia krzemionki (tj. powyżej 15% wag.) uznano za niekorzystne ze względu na wywoływanie uczucia ściągnięcia i suchości na skórze. Ponadto stwarzały one problemy technologiczne na etapie mieszania.

Zastosowanie krzemionki Aerosil 200 w stężeniu 7% wag. umożliwiło uzyskanie najkorzystniejszej konsystencji preparatu i trwałej struktury żelowej.

d) Próby z Aerosil 300

Produkt Aerosil 300 jest hydrofitową krzemionką płomieniową o powierzchni właściwej 300 m<sup>2</sup>/g.

Przy użyciu Aerosil 300 możliwe było uzyskanie żelu, jednak w porównaniu do Aerosil 200, należałoby użyć większej ilości substancji żelującej dla uzyskania podobnych efektów (przynajmniej 10%). Ponadto preparaty na bazie Aerosilu 300 odznaczały się mniejszą stabilnością (czasami ulegały upłynnianiu podczas przechowywania, a także podczas przeprowadzania procesu, konsystencja żelowa ulegała zniszczeniu), czego nie obserwowano dla Aerosilu 200. Nie zaobserwowano powtarzalności podczas wykonywania prób. Istnieje także ryzyko zniszczenia struktury żelowej podczas wyciskania z tuby.

e) Kompozycje oleożelu zawierające substancje czynne (API)

Podłoże oleożelowe zawierające hydrofitową krzemionkę płomieniową o powierzchni właściwej 200 m<sup>2</sup>/g (Aerosil 200), zastosowano do przygotowywania według opisu z Przykładu 1 oleożeli zawierających chlorheksydynę lub jej sól (w proporcjach wskazanych w przykładach 2–15). Próby zawierające substancję leczniczą potwierdziły obserwacje poczynione podczas doświadczeń bez API.

Przeprowadzona analiza wykazała, że najlepszą substancją żelującą dla przygotowywania stabilnych i trwałych oleożeli okazała się krzemionka koloidalna Aerosil 200, która pozwoliła na otrzymanie trwałej struktury żelowej. Przeprowadzenie ciekłego oleju w postać żelu było możliwe w stężeniach 3% wag. – 15% wag. dla różnych rodzajów olejów. Za stężenie zapewniające najbardziej korzystne właściwości preparatu uznano 7% wag. Aerosil R 972 oraz żele krzemionkowe nie sprawdziły się jako środki

żelujące. Aerosil 300 umożliwił wytworzenie preparatu, jednak zdecydowanie mniej trwałego i mniej zadowalającego organoleptycznie niż w przypadku użycia Aerosilu 200.

Przygotowano zgodnie z przykładem 1 kompozycje z Aerosil 300 o składzie:

- Chlorheksydyna 1% wag. + Aerosil 300 7% wag. + olej MCT 92% wag.
- Chlorheksydyna 1% wag. + Aerosil 300 10% wag. + olej MCT 89% wag.

Próby z API były niezadowalające. Poczyniono takie same obserwacje jak w przypadku prób bez API – odznaczały się mniejszą stabilnością (czasami ulegały upłynnieniu podczas przeprowadzania procesu lub podczas przechowywania, konsystencja żelowa ulegała zniszczeniu).

#### Przykład 17

Analiza uzyskanych właściwości fizykochemicznych (badania teksturometryczne: kohezyjność, adhezyjność, twardość oraz reologia) kompozycji według wynalazku.

W tym przykładzie wykonania do przeprowadzenia badań teksturometrycznych (kohezyjność, adhezyjność, twardość) użyto analizatora tekstury prod. Shimadzu EZ-SX 500N z odpowiednią przystawką pomiarową – sondą o cylindrycznym kształcie ustawioną prostopadle do powierzchni badanego materiału. W celu wykonania pomiaru próbkę żelu umieszczono w szklanym pojemniku, zwracając uwagę, aby w każdym pomiarze użyć takiej samej ilości preparatu oraz dokładnie wypełnić pojemnik, by nie zawierał on pęcherzy powietrza. Pojemnik z próbką służącą do pomiaru umieszczono na platformie teksturometru i zabezpieczono śrubami przed przesuwaniem podczas badania.

Badanie przeprowadzono w następujących warunkach:

- ciśnienie: ok. 1013 hPa,
- temperatura: ok. 25°C,
- szybkość poruszania się sondy: 1 mm/s,
- czas jednego pomiaru: 90 s.

Wykonano 9 pomiarów (3 serie po 3 próby) każdego z trzech oleożeli (F1, F2, F3) różniących się stężeniem Aerosilu 200. Składy formułacji użytych do pomiarów teksturometrycznych przedstawiono w poniższej tabeli:

Skład w przeliczeniu na 100 g preparatu	F1	F2	F3
Chlorheksydyna (g)	1	1	1
Aerosil 200 (g)	7	5	3
Olej MCT (g)	92	94	96

Uzyskane uśrednione wyniki przedstawiono w poniższej tabeli:

Kod formułacji	Twardość (mN)	Kohezyjność (mJ)	Adhezyjność (mJ)
F1	972,7160	0,8206	5,6400
F2	500,8500	0,7922	3,1603
F3	51,3406	0,9122	0,1470

Na podstawie wartości średniej z 9 pomiarów (3 serie po 3 próby) oceniono, że największą twardość oraz adhezyjność posiada oleożel zawierający 7% wag. Aerosilu 200, a najmniejszą – 3% wag. Aerosilu 200. Największą kohezyjność wykazuje oleożel zawierający 3% wag. Aerosilu 200, a najmniejszą zawierający 5% wag. Aerosilu 200. Reszta formułacji posiada pośrednie wartości zmierzonych parametrów teksturometrycznych. Dodatek Aerosilu zwiększa twardość oraz adhezyjność formułacji.

- **Badania reologiczne**

Do przeprowadzenia pomiarów (test polegający na zbadaniu zmian lepkości przy zmianie prędkości obrotowej) użyto lepkościomierza prod. Brookfield CAS 2000+. Na platformę aparatu nanoszono za pomocą strzykawkki ze ściętą górną częścią niewielką, za każdym razem jednakową ilość badanego żelu. Następnie przy użyciu dźwigni dociskano rotor do podłoża.

Badanie przeprowadzono w temperaturze ciała ludzkiego 37°C w zakresie od 1 do 10 obrotów/min z precyzją co 1 obrót/min.

Ocenie poddano trzy serie badawcze, tj. F1, F2, F3. Składy formulacji użytych do pomiarów reologicznych przedstawiono w poniższej tabeli:

Skład w przeliczeniu na 100 g preparatu	F1	F2	F3
<b>Chlorheksydyna (g)</b>	1	1	1
<b>Aerosil 200 (g)</b>	7	5	3
<b>Olej MCT (g)</b>	92	94	96

Do opracowania wyników wykorzystano dwa modele – Bingham i Cassona. Ze względu na wyższy poziom dopasowania w % ostatecznie użyto modelu Cassona. Uzyskane wyniki przedstawiono w tabeli poniżej:

Kod formulacji	Lepkość plastyczna (mPa·s)	Granica płynięcia (N/m <sup>2</sup> )	Poziom ufności dopasowania (%)
<b>F1</b>	152,0	1342,0	88,3
<b>F2</b>	15,2	442,0	97,3
<b>F3</b>	13,5	26,5	86,0

Oleożele F1, F2 i F3 to preparaty posiadające granicę płynięcia. Najniższą granicę płynięcia wykazuje oleożel zawierający 3% wag. Aerosilu 200, a najwyższą – zawierający 7% wag. Aerosilu 200. Ponieważ żele z niską granicą płynięcia łatwo rozsmarować na skórze, najłatwiej rozsmarowywany powinien być oleożel F3.

Najwyższą lepkość plastyczną posiada oleożel zawierający 7% wag. Aerosilu 200, a najniższą zawierający 3% wag. Aerosilu 200. Im większa zawartość krzemionki w oleożelu, tym większa lepkość plastyczna formulacji. Uzyskane wyniki dowodzą, że wszystkie sporządzone i przebadane formulacje posiadają akceptowalne parametry dla stosowania na skórę.

#### **Przykład 18**

Powszechnie wiadomo, iż hydrożel, do którego nie dodano konserwantów ulega zepsuciu w krótkim czasie przechowywania, nawet w niskiej temperaturze, ze względu na obecność wody w składzie, która stanowi dogodne środowisko dla wzrostu drobnoustrojów.

W kompozycji według wynalazku, jedynymi obok substancji czynnej substancjami pomocniczymi niezbędnymi do wykonania kompozycji jest krzemionka koloidalna pełniąca rolę żelującą oraz olej stanowiący fazę ciekłą. Opcjonalnie możliwe jest użycie przeciwutleniacza, np. witaminy E lub tokoferolu

jako lub innych przeciwutleniaczy znanych fachowcowi w dziedzinie ze stosowania w olejach. Jednak nie jest to konieczne w przypadku przechowywania w niskiej temperaturze, bez dostępu światła.

W tym przykładzie wykonania porównano trwałość hydrożelu pozbawionego konserwantów o składzie woda, hypromeloza 7% wag. oraz substancja czynna chlorheksydyna 1% wag. oraz kompozycji według wynalazku w składzie: olej MCT 92% wag., Aerosil 200 7% wag. oraz chlorheksydyna 1% wag.

Doświadczalnie sprawdzono i potwierdzono, że po ok. 2 tygodniach niezakonserwowane hydrożele ulegają pleśnieniu. Dla porównania przeprowadzona analiza makroskopowa oleożeli dowodzi, że preparaty te nie uległy negatywnym zmianom po około 1,5-letnim okresie przechowywania w lodówce, mimo braku w swoim składzie substancji konserwujących. Brak konieczności stosowania konserwantów stanowi niewątpliwie dużą korzyść dla preparatu – kompozycji według wynalazku, szczególnie przy miejscowym stosowaniu w wymienionych wskazaniach, ponieważ substancje konserwujące często są przyczyną alergii i podrażnień.

### Zastrzeżenia patentowe

1. Kompozycja farmaceutyczna w postaci oleożelu do stosowania miejscowego, zawierająca w ilości skutecznej chlorheksydynę lub jej sole, co najmniej jeden olej stanowiący fazę ciekłą, krzemionkę koloidalną jako związek żelujący, **znamienna tym**, że wymieniony co najmniej jeden olej stanowiący fazę ciekłą jest wybrany z grupy olei półsyntetycznych, krzemionkę koloidalną stanowi hydrofilowa krzemionka płomieniowa o powierzchni właściwej 200 m<sup>2</sup>/g, która stanowi od 3% wag. do 15% wag. kompozycji, przy czym kompozycja nie zawiera wody.
2. Kompozycja według zastrz. 1, **znamienna tym**, że hydrofilowa krzemionka płomieniowa o powierzchni właściwej 200 m<sup>2</sup>/g stanowi 7% wag. kompozycji.
3. Kompozycja według zastrz. 1 albo 2, **znamienna tym**, że wymieniony olej stanowi olej MCT.
4. Kompozycja według dowolnego z zastrzeżeń 1–3, **znamienna tym**, że olej zawarty jest w kompozycji w ilości stanowiącej 81% wag. – 96,9% wag. kompozycji.
5. Kompozycja według dowolnego z zastrzeżeń 1–4, **znamienna tym**, że kompozycja zawiera co najmniej jedną farmaceutycznie dopuszczalną zaróbkę.
6. Kompozycja według zastrz. 5, **znamienna tym**, że co najmniej jedną farmaceutycznie dopuszczalną zaróbkę stanowi przeciwutleniacz.
7. Kompozycja według zastrz. 6, **znamienna tym**, że przeciwutleniacz jest zawarty w kompozycji w ilości stanowiącej 0,001% wag. – 2,0% wag. kompozycji, korzystnie jest zawarty w ilości stanowiącej 1% wag. kompozycji.
8. Kompozycja według zastrz. 6–7, **znamienna tym**, że przeciwutleniacz wybrany jest z grupy obejmującej witaminę E, tokoferol, palmitynian askorbylu, BHA, BHT, NDGA, progaliny, lub stanowi ich mieszaninę.
9. Kompozycja według dowolnego z zastrzeżeń 1–8, **znamienna tym**, że, kompozycja zawiera chlorheksydynę lub jej sól w ilości od 0,1% wag. do 4% wag. kompozycji.
10. Kompozycja farmaceutyczna określona w jednym z zastrzeżeń 1–9 do zastosowania w leczeniu schorzeń jamy ustnej.
11. Kompozycja farmaceutyczna do zastosowania według zastrz. 10, w której wymienione leczenie dotyczy leczenia zapalenia dziąseł, leczenia przewlekłych aft, leczenia uszkodzeń błony śluzowej jamy ustnej prowadzących do zapalenia, wspomagającego leczenia chorób przyzębia, w tym zapalenia przyzębia, ropni przyzębnych, wrzodziejącego zapalenie dziąseł.
12. Kompozycja farmaceutyczna do zastosowania według zastrz. 10–11, w której wymieniony olej zawarty jest w ilości 92% wag, chlorheksydyna lub jej sól jest zawarta w kompozycji w ilości 1% wag., zaś hydrofilowa krzemionka płomieniowa o powierzchni właściwej 200 m<sup>2</sup>/g stanowi 7% wag. kompozycji.
13. Zastosowanie kompozycji farmaceutycznej określonej w jednym z zastrzeżeń 1–9 jako środka do dezynfekcji.
14. Zastosowanie według zastrz. 13, w którym wymieniony środek do dezynfekcji stosuje się miejscowo do odkażania obszarów skóry narażonej na infekcje, w tym skóry rąk oraz do odkażania ran.

15. Zastosowanie według zastrz. 14, w którym wymieniony olej zawarty jest w ilości 92% wag, chlorheksydyna lub jej sól jest zawarta w kompozycji w ilości 1% wag., zaś hydrofilowa krzemionka płomieniowa o powierzchni właściwej 200 m<sup>2</sup>/g stanowi 7% wag. kompozycji.
16. Zastosowanie według zastrz. 13, w którym wymieniony środek do dezynfekcji stosuje się miejscowo do poudojowej dezynfekcji strzyków u krów.
17. Zastosowanie według zastrz. 16, w którym kompozycja zawiera 92,5% wag. wymienionego oleju, 0,5% wag. chlorheksydyny oraz 7% wag. krzemionki płomieniowa o powierzchni właściwej 200 m<sup>2</sup>/g.

## Rysunki

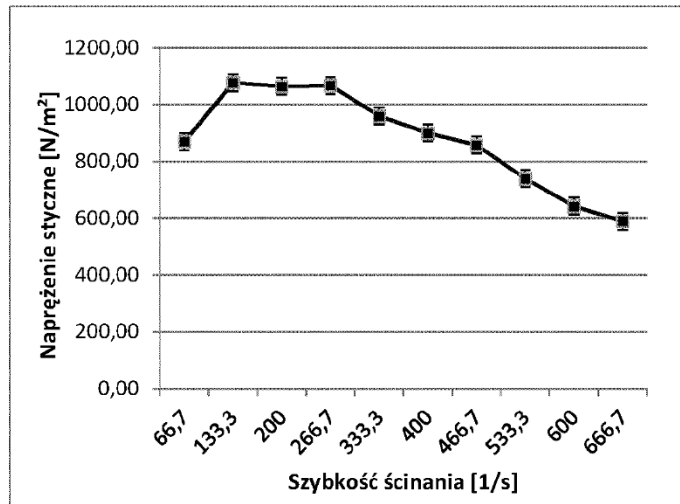


Fig. 1

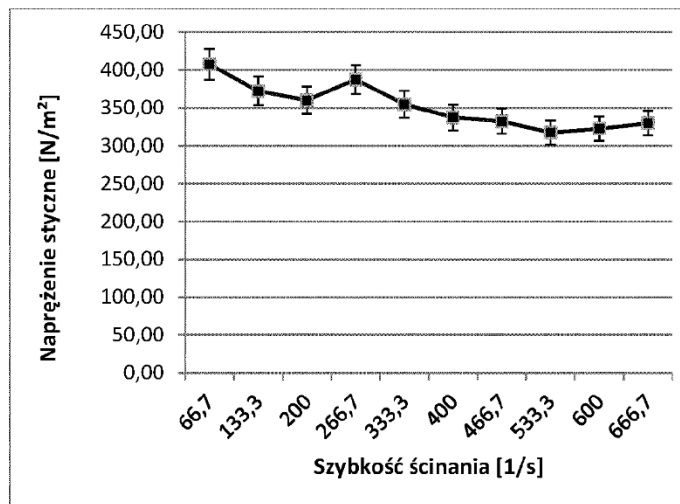


Fig. 2

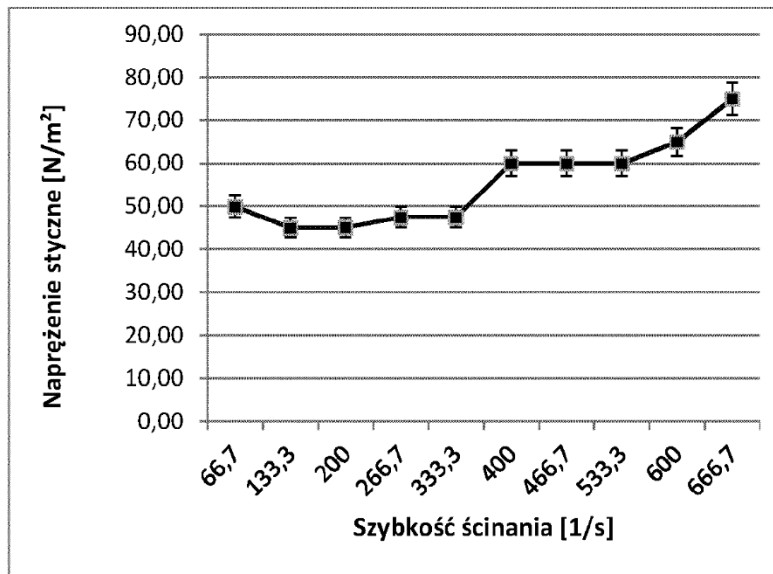


Fig. 3