

Oleożelowa kompozycja farmaceutyczna pochodnej nitroimidazolu oraz jej zastosowanie w leczeniu schorzeń skórnych, stomatologicznych i ginekologicznych o charakterze infekcji bakteryjnych i pierwotniakowych

Przedmiotem wynalazku jest kompozycja farmaceutyczna w postaci zawierającego pochodną nitroimidazolu oleożelu oraz jej zastosowanie w leczeniu schorzeń skórnych, stomatologicznych i ginekologicznych o charakterze infekcji bakteryjnych i pierwotniakowych, w szczególności trądziku różowatego, trądziku różowatego posteroïdowego, wyprysku łojotokowego, mieszanych zakażeń bakteryjnych skóry twarzy, zapalenia skóry wokół ust, pomocniczo w zapaleniu przyzębia, leczeniu ropni przyzębnych, wrzodziejącym zapaleniu dziąseł, rzęsistkowicy i bakteryjnych zakażeń pochwy.

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 zżelowany odpowiednim hydrofilowym środkiem żelującym, podczas gdy organożele lub oleożele wykorzystują niepolarne środowisko dyspersyjne (takie jak olej stały, olej mineralny, rozpuszczalniki organiczne) zżelowane 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 cynamonowym (np. 4-chlorocynamonian dicykloheksyloamoniowy, 3-chlorocynamonian, 4-bromocynamian, 3-bromocynamian, 4-metylocynamonian), lecytyna sojowa. Ponadto ciecze niepolarne, 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 metronidazol.

WO2010047831A1 ujawnia trwałe wodne kompozycje żelowe zawierające metronidazol, alkohol benzyłowy jako rozpuszczalnik, wodę i kwas poliakrylowy lub celulozowy środek żelujący, przy czym alkohol benzyłowy jest obecny w ilości skutecznej do utrzymania fizycznej stabilności wodnej kompozycji żelowej przez co najmniej siedem dni w temperaturze 5 ° C.

CN104127372A ujawnia natomiast nadającą się do rozpylania kompozycję żelową metronidazolu. Kompozycja zawiera metronidazol, wodę, mieszający się z wodą rozpuszczalnik, karboksymetylocelulozę, gamma-karageninę i PEG12000-20000. Kompozycja żelowa ma wysoką stabilność fizyczną, zwiększoną odporność na sól i jest wygodna w użyciu.

CN10576975A ujawnia natomiast żel metronidazolowy niezawierający konserwantów, który składa się z metronidazolu, karbomeru, hydroksypropylometylocelulozy, trietanolaminy, wodorofosforanu sodu, diwodorofosforanu sodu, gliceryny i wody. W porównaniu ze stanem techniki, ujawniony żel wykazuje niewielki wpływ na metronidazol i jest stosunkowo stabilny; a ponieważ nie zawiera żadnego środka konserwującego, żel metronidazolu jest stosunkowo bezpieczny, gdy jest stosowany przez pacjenta.

Znane w stanie techniki rozwiązania żelu metronidazolowego, choć zapewniają stabilne i stosunkowo trwałe kompozycje żelowe, to jednak ich skład jest stosunkowo złożony, a 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 wzmacnia ryzyko wystąpienia reakcji alergicznych. Istnieje zatem duża potrzeba zapewnienia prostej w składzie, stabilnej i

niezawierającej konserwantów kompozycji pochodnych nitroimidazolu w postaci żelu do stosowania lokalnego.

Celem wynalazku było zapewnienie nowej bakteriobójczej i pierwotniakobójczej kompozycji w postaci trwałego żelu o prostym składzie i niewymagającego stosowania konserwantów, przy czym kompozycję można zastosować w leczeniu schorzeń skórnych, stomatologicznych i ginekologicznych o charakterze infekcji bakteryjnych i pierwotniakowych.

Istotą wynalazku jest kompozycja farmaceutyczna w postaci oleożelu do stosowania miejscowego, zawierająca terapeutycznie skuteczną ilość substancji czynnej stanowiącej pochodną nitroimidazolu, co najmniej jeden olej stanowiący fazę ciekłą oraz krzemionkę koloidalną jako związek żelujący, charakteryzująca się według wynalazku tym, że wymieniony olej jest wybrany z grupy olei roślinnych i/lub olei półsyntetycznych, zaś krzemionkę koloidalną stanowi hydrofilowa krzemionka płomieniowa o powierzchni właściwej $200 \text{ m}^2/\text{g}$, która stanowi od 3 % wag. do 15% wag. kompozycji, przy czym kompozycja nie zawiera wody.

Korzystnie substancję czynną stanowiącą pochodną nitroimidazolu jest metronidazol, tynidazol, ornidazol, nimorazol, najkorzystniej jest nią metronidazol.

Korzystnie hydrofilowa krzemionka płomieniowa o powierzchni właściwej $200 \text{ m}^2/\text{g}$ stanowi 7% wag. kompozycji.

Korzystnie olej zawarty jest w kompozycji w ilości stanowiącej 83 % wag.- 96,9% wag. kompozycji.

Korzystnie olej roślinny jest wybrany z grupy obejmującej olej słonecznikowy, oliwę z oliwek, wymieniony olej półsyntetyczny stanowi MCT, a w korzystnym aspekcie wymieniony olej stanowiący fazę ciekłą kompozycji stanowi mieszanina co najmniej dwóch spośród wymienionych olei.

Korzystnie kompozycja zawiera co najmniej jedną farmaceutycznie dopuszczalną zaróbkę.

Korzystnie co najmniej jedną farmaceutycznie dopuszczalną zaróbkę stanowi przeciwutleniacz.

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

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

Korzystnie kompozycja zawiera wymienioną pochodną nitroimidazolu w ilości od 0,1% wag. do 2% wag. kompozycji.

Przedmiotem wynalazku jest również kompozycja farmaceutyczna w postaci oleożelu do stosowania miejscowego, zawierająca terapeutycznie skuteczną ilość substancji czynnej stanowiącej pochodną nitroimidazolu, co najmniej jeden olej stanowiący fazę ciekłą oraz krzemionkę koloidalną jako związek żelujący, przy czym krzemionkę koloidalną stanowi hydrofilowa krzemionka płomieniowa o powierzchni właściwej $200 \text{ m}^2/\text{g}$, która stanowi od 3 % wag. do 15% wag. kompozycji, zaś kompozycja nie zawiera wody, charakteryzująca się według wynalazku tym, że jest do zastosowania w leczeniu schorzeń skórnych o charakterze infekcji bakteryjnych i pierwotniakowych.

Korzystnie, wymieniona kompozycja jest do zastosowania w leczeniu chorób skórnych wybranych z grupy obejmującej trądzik różowaty, trądzik różowaty posteroიდowy, wyprysk łojotokowy, mieszane zakażenia bakteryjne skóry twarzy, zapalenie skóry wokół ust.

Korzystnie, w kompozycji do zastosowania według wynalazku pochodną nitroimidazolu stanowi metronidazol, tynidazol, ornidazol, nimorazol, najkorzystniej jest nią metronidazol.

Korzystnie, w kompozycji do zastosowania według wynalazku hydrofilowa krzemionka płomieniowa o powierzchni właściwej 200 m²/g stanowi 7% wag. kompozycji.

Korzystnie olej zawarty jest w kompozycji do zastosowania według wynalazku w ilości stanowiącej 83 % wag.-96,9% wag. kompozycji.

Korzystnie, w kompozycji do zastosowania według wynalazku wymieniony olej roślinny jest wybrany z grupy obejmującej olej słonecznikowy, oliwę z oliwek, wymieniony olej półsyntetyczny stanowi MCT, a w korzystnym aspekcie wymieniony olej stanowiący fazę ciekłą kompozycji stanowi mieszaninę co najmniej dwóch spośród wymienionych olei.

Korzystnie, w kompozycji do zastosowania według wynalazku kompozycja zawiera co najmniej jedną farmaceutycznie dopuszczalną zaróbkę.

Korzystnie, w kompozycji do zastosowania według wynalazku co najmniej jedną farmaceutycznie dopuszczalną zaróbkę stanowi przeciwutleniacz.

Korzystnie, w kompozycji do zastosowania według wynalazku przeciwutleniacz wybrany jest z grupy obejmującej witaminę E, tokoferol, , palmitynian askorbylu, BHA, BHT, NDGA, progaliny, lub stanowi ich mieszaninę.

Korzystnie, w kompozycji do zastosowania według wynalazku co najmniej jedną farmaceutycznie dopuszczalną zaróbkę stanowi przeciwutleniacz zawarty w kompozycji w ilości stanowiącej 0,001 % wag.-2,0% wag. kompozycji.

Korzystnie, w kompozycji do zastosowania według wynalazku kompozycja zawiera wymienioną pochodną nitroimidazolu w ilości od 0,1% wag. do 2% wag. kompozycji.

Przedmiotem wynalazku jest również kompozycja farmaceutyczna w postaci oleożelu do stosowania miejscowego, zawierająca terapeutycznie skuteczną ilość substancji czynnej stanowiącej pochodną nitroimidazolu, co najmniej jeden olej stanowiący fazę ciekłą oraz krzemionkę koloidalną jako związek żelujący, przy

czym krzemionkę koloidalną stanowi hydrofilowa krzemionka płomieniowa o powierzchni właściwej 200 m²/g, która stanowi od 3 % wag. do 15% wag. kompozycji, zaś kompozycja nie zawiera wody, do zastosowania w leczeniu schorzeń ginekologicznych o charakterze infekcji bakteryjnych i pierwotniakowych.

Korzystnie, wymieniona kompozycja jest do zastosowania w leczeniu chorób ginekologicznych wybranych z grupy obejmującej rzesistkowicę i bakteryjne zakażenia pochwy.

Korzystnie, w kompozycji do zastosowania według wynalazku pochodną nitroimidazolu stanowi metronidazol, tynidazol, ornidazol, nimorazol, najkorzystniej jest nią metronidazol.

Korzystnie, w kompozycji do zastosowania według wynalazku hydrofilowa krzemionka płomieniowa o powierzchni właściwej 200 m²/g stanowi 7% wag. kompozycji.

Korzystnie olej zawarty jest w kompozycji do zastosowania według wynalazku w ilości stanowiącej 83 % wag.-96,9% wag. kompozycji.

Korzystnie w kompozycji do zastosowania według wynalazku wymieniony olej roślinny jest wybrany z grupy obejmującej olej słonecznikowy, oliwę z oliwek, wymieniony olej półsyntetyczny stanowi MCT, a w korzystnym wariantcie wymieniony olej stanowiący fazę ciekłą kompozycji stanowi mieszaninę co najmniej dwóch spośród wymienionych olei.

Korzystnie, w kompozycji do zastosowania według wynalazku kompozycja zawiera co najmniej jedną farmaceutycznie dopuszczalną zaróbkę.

Korzystnie, w kompozycji do zastosowania według wynalazku co najmniej jedną farmaceutycznie dopuszczalną zaróbkę stanowi przeciwutleniacz.

Korzystnie, w kompozycji do zastosowania według wynalazku przeciwutleniacz wybrany jest z grupy obejmującej witaminę E, tokoferol, palmitynian askorbylu, BHA, BHT, NDGA, progaliny, lub stanowi ich mieszaninę.

Korzystnie, w kompozycji do zastosowania według wynalazku co najmniej jedną farmaceutycznie dopuszczalną zióbkę stanowi przeciwutleniacz zawarty w kompozycji w ilości stanowiącej 0,001 % wag.-2,0% wag. kompozycji .

Korzystnie, w kompozycji do zastosowania według wynalazku kompozycja zawiera wymienioną pochodną nitroimidazolu w ilości od 0,1% wag. do 2% wag. kompozycji.

Przedmiotem wynalazku jest również kompozycja farmaceutyczna w postaci oleozelu do stosowania miejscowego, zawierająca terapeutycznie skuteczną ilość substancji czynnej stanowiącej pochodną nitroimidazolu, co najmniej jeden olej stanowiący fazę ciekłą oraz krzemionkę koloidalną jako związek żelujący, przy czym krzemionkę koloidalną stanowi hydrofilowa krzemionka płomieniowa o powierzchni właściwej 200 m²/g, która stanowi od 3 % wag. do 15% wag. kompozycji, zaś kompozycja nie zawiera wody, charakteryzująca się według wynalazku tym, że jest do zastosowania w leczeniu schorzeń stomatologicznych.

Korzystnie, wymieniona kompozycja jest do zastosowania pomocniczo w leczeniu chorób stomatologicznych wybranych z grupy obejmującej zapalenie przyzębia, ropnie przyzębne, wrzodziejące zapalenie dziąseł.

Korzystnie, w kompozycji do zastosowania według wynalazku pochodną nitroimidazolu stanowi metronidazol, tynidazol, ornidazol, nimorazol, najkorzystniej jest nią metronidazol.

Korzystnie, w kompozycji do zastosowania według wynalazku hydrofilowa krzemionka płomieniowa o powierzchni właściwej 200 m²/g stanowi 7% wag. kompozycji.

Korzystnie olej zawarty jest w kompozycji do zastosowania według wynalazku w ilości stanowiącej 83 % wag.-96,9% wag. kompozycji.

Korzystnie w kompozycji do zastosowania wymieniony olej roślinny jest wybrany z grupy obejmującej olej słonecznikowy, oliwę z oliwek, wymieniony olej półsyntetyczny stanowi MCT, a w korzystnym wariantcie wymieniony olej stanowiący fazę ciekłą kompozycji stanowi mieszaninę co najmniej dwóch spośród wymienionych olei.

Korzystnie, w kompozycji do zastosowania według wynalazku kompozycja zawiera co najmniej jedną farmaceutycznie dopuszczalną zaróbkę.

Korzystnie, w kompozycji do zastosowania według wynalazku co najmniej jedną farmaceutycznie dopuszczalną zaróbkę stanowi przeciwutleniacz.

Korzystnie, w kompozycji do zastosowania według wynalazku przeciwutleniacz wybrany jest z grupy obejmującej witaminę E, tokoferol, palmitynian askorbylu, BHA, BHT, NDGA, progaliny, lub stanowi ich mieszaninę.

Korzystnie, w kompozycji do zastosowania według wynalazku co najmniej jedną farmaceutycznie dopuszczalną zaróbkę stanowi przeciwutleniacz zawarty w kompozycji w ilości stanowiącej 0,001 % wag.-2,0%.

Korzystnie, w kompozycji do zastosowania według wynalazku kompozycja zawiera wymienioną pochodną nitroimidazolu w ilości od 0,1% wag. do 2% wag. kompozycji.

Hydrofilowa krzemionka płomieniowa o powierzchni właściwej 200 m²/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 m²/g zawarta jest w ilości od 3 % wag. do 15% wag. kompozycji.

W rozumieniu wynalazku olejem stanowiącym fazę ciekłą kompozycji, który obok wymienionej krzemionki stanowi drugi istotny składnik kompozycji, jest olej wybrany z grupy olejów półsyntetycznych, taki jak olej MCT (Miglyol) i/lub olejów roślinnych takich jak olej słonecznikowy, oliwa z oliwek. Oleje

pólsyntetyczne 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 (ang (Medium Chain Triglicerydes) dzięki zawartości kwasu laurynowego, może dodatkowo wykazywać działanie przeciwzapalne i przeciwbakteryjne, a tym samym może jednocześnie wspomagać działanie substancji czynnej.

W korzystnym przykładzie wykonania wynalazku dopuszczalne jest również stosowanie jako fazy olejowej mieszanki olejów takiej jak: olej MCT w połączeniu z olejem słonecznikowym, olej MCT w połączeniu z oliwą z oliwek, olej słonecznikowy w połączeniu z oliwą z oliwek, olej MCT w połączeniu z olejem słonecznikowym i oliwą z oliwek. Oleje można łączyć w dowolnej proporcji, z zastrzeżeniem, że łączna ilość takiej mieszanki olejów w kompozycji według wynalazku zawiera się w przedziale 83 % wag. -96.9% % wag. kompozycji).

Jako substancję czynną zawartą w kompozycji według wynalazku stosuje się pochodną nitroimidazolu w terapeutycznie skutecznej ilości, a kompozycja według wynalazku ma zastosowanie w leczeniu schorzeń dających odpowiedź na leczenie pochodnymi nitroimidazolu w terapeutycznie skutecznej ilości. Terapeutycznie skuteczna ilość pochodnej nitroimidazolu zależna jest od konkretnej sytuacji klinicznej pacjenta oraz celu podania leku, a jej dobór nie wykracza poza rutynową działalność fachowca w dziedzinie. Korzystnie pochodną nitroimidazolu stosuje się w zakresie od 0,1% wag. do 2% wag. w odniesieniu do całkowitej masy kompozycji. W kontekście wynalazku pochodnymi nitroimidazolu są metronidazol, tynidazol, ornidazol, nimorazol, przy czym najkorzystniejszą pochodną nitroimidazolu w kompozycji według wynalazku jest metronidazol. Metronidazol jest znaną pochodną nitroimidazolu, która wykazuje silne działanie przeciwbakteryjne i przeciwprzywrotniakowe. Metronidazol wykazuje wysoką skuteczność w terapii trądziku różowatego, trądziku różowatego posteroïdowego, wyprysku łojotokowego, mieszanych

zakażeń bakteryjnych skóry twarzy, zapaleń skóry wokół ust, zapaleń przyzębia, ropni przyzębnych, wrzodziejących zapaleń dziąseł, rzesistkowicy i bakteryjnych zakażeń pochwy. Metronidazol stosowany ogólnie przez dłuższy czas i w dużych dawkach powoduje działania niepożądane takie jak neuropatie obwodowe, drgawki, arytmie. Podawanie go miejscowo w postaci żelu lub kremu jest bezpieczną, efektywną i dobrze tolerowaną metodą leczenia.

Kompozycja według wynalazku cechuje się prostym składem obejmującym jedynie substancję czynną oraz fazę olejową i środek żelujący, które razem tworzą podłoże oleożelowe. Kompozycja według wynalazku pozwala na zwiększoną penetrację i transport leków trudno rozpuszczalnych w wodzie o charakterze lipofilowym, co przyczynia się do lepszego efektu terapeutycznego w porównaniu do hydrożeli przy zastosowaniu takiej samej dawki substancji czynnej we wszystkich podanych wskazaniach. Już tak prosty skład jakościowy zawarty w kompozycji w opisanym powyżej stosunku ilościowym zapewnia trwałą, dogodną w podaniu, postać żelową. W przypadku podania dopochwowego forma żelu jest korzystniejsza od dostępnych na rynku tabletek dopochwowych oraz globulek, które wykazują tendencję do wypadania z docelowego miejsca aplikacji. Dodatkowo tabletki dopochwowe i globulki nierzadko nie ulegają rozpadowi przez co nie zostaje uwalniana substancja czynna, co skutkuje niepowodzeniem terapii. Wadą podłoży hydrofilowych jest powodowanie podrażnień pochwy. Brak wody w składzie oleożeli pozwala na uniknięcie wymienionych wad formulacji ze stanu techniki, ale też uniemożliwia rozwój zanieczyszczeń mikrobiologicznych, co przyczynia się do dłuższego terminu przydatności bez konieczności dodawania konserwantów powszechnie stosowanych w hydrożelach. Co szczególnie korzystne, prostota składu, brak konserwantów oraz zasadniczo naturalne składniki matrycy żelowej sprawiają, iż tak sformułowany lek niesie zminimalizowane ryzyko wywołania alergii i podrażnień związanych z podaniem leku i wpisuje się w trend wytwarzania prostych nie-alergizujących formulacji typu „clean-label”.

W korzystnych wariantach rozwiązania według wynalazku, kompozycja w razie potrzeby może dodatkowo zawierać korzystne farmaceutycznie dopuszczalne zaróbki. Takie korzystne farmaceutycznie dopuszczalne zaróbki są dobrze znane w stanie techniki (jak np. opisano w Handbook of Pharmaceutical Excipients, Raymond 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 (przekładającą 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 o charakterze lipofilowym oraz lepiej wchłaniać się; zapewniając skuteczne działanie zastosowanej w kompozycji pochodnej nitroimidazolu.
- Zastosowane stężenie krzemionki koloidalnej zapewnia konsystencję żelu umożliwiającą jego dogodną aplikację. Zastosowanie hydrofilowej krzemionki płomieniowej o powierzchni właściwej 200 m²/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 przeciwbakteryjnego i przeciwgrzybiczego 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 dziedzinie, do której należy niniejszy wynalazek. Ilości składników kompozycji podano w % wag. w odniesieniu do całkowitej masy kompozycji, a używane w niniejszym opisie określenie „% wag. kompozycji” oznacza ilość danego składnika kompozycji wyrażoną w % wag. w odniesieniu do całkowitej masy kompozycji.

Cechy kompozycji w przykładach wykonania według wynalazku zilustrowano na rysunku, na którym fig. 1 oznacza krzywą tiksotropową dla oleożelu na bazie oleju MCT (92%) zawierającego 1% wag. metronidazolu oraz 7% wag. Aerosilu 200, fig. 2 oznacza krzywą tiksotropową dla oleożelu na bazie oleju słonecznikowego w ilości 92% wag. zawierającego 1% wag. metronidazolu oraz 7% wag. Aerosilu 200, fig. 3 oznacza krzywą tiksotropową dla oleożelu na bazie oliwy z oliwek (92% wag.) zawierającego 1% wag. metronidazolu oraz 7% wag. Aerosilu 200, natomiast fig. 4 oznacza krzywą tiksotropową dla oleożelu na bazie oleju MCT i oleju słonecznikowego (odpowiednio 46% wag. i 46% wag.) zawierającego 1% wag. metronidazolu oraz 7% wag. Aerosilu 200, a fig. 5 oznacza krzywą tiksotropową dla oleożelu na bazie oleju MCT i oliwy z oliwek (odpowiednio 46% wag. i 46% wag.) zawierającego 1% wag. metronidazolu oraz 7% wag. Aerosilu 200.

Składy kompozycji określone w poniższych przykładach w gramach 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:

- a) do gorącego oleju (o temperaturze około 50 – 80 °C) wprowadzano wybraną substancję czynną (tj. metronidazol lub inne pochodne nitroimidazolu), mieszając na mieszadle magnetycznym przy obrotach ok. 200/min.;
- b) kolejno porcjami dodawano hydrofilową krzemionkę płomieniową o powierzchni właściwej 200 m²/g (np. Aerosil 200), zwiększając obroty do 300/minutę;
- c) mieszano na mieszadle magnetycznym do całkowitego rozproszenia wspomnianej krzemionki, wstrząsając zlewką co jakiś czas;
- d) 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.
- e) 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]
Metronidazol	1 g
Aerosil 200	7 g
Olej MCT	92 g

W tym nieograniczającym przykładzie wykonania jako olej stosowany jest olej MCT, ale inne, dowolnie wybrane oleje roślinne i półsyntetyczne, bądź ich mieszaniny, także z olejem MCT, z powodzeniem mogą posłużyć do przygotowania preparatu. Podobnie, w tym nieograniczającym przykładzie wykonania jako hydrofilową krzemionkę płomieniową o powierzchni właściwej 200 m²/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 hydrofilowej krzemionki płomieniowej o powierzchni właściwej 200 m²/g.

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]
Metronidazol	1 g
Aerosil 200	7 g
Olej słonecznikowy	92 g

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]
Metronidazol	1 g
Aerosil 200	7 g
Oliwa z oliwek	92 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]
Metronidazol	1 g
Aerosil 200	7 g
Olej MCT	46 g
Olej słonecznikowy	46 g

Przykład 6

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

Substancja	Ilość [g]
Metronidazol	1 g

Aerosil 200	7 g
Olej MCT	46 g
Oliwa z oliwek	46 g

Przykład 7

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

Substancja	Ilość [g]
Metronidazol	0,1 g
Aerosil 200	7 g
Olej słonecznikowy	92,9 g

Przykład 8

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

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

Przykład 9

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

Substancja	Ilość [g]
Metronidazol	0,5 g
Aerosil 200	10 g
Olej MCT	44,75 g
Olej słonecznikowy	44,75 g

Przykład 10

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

Substancja	Ilość [g]
Metronidazol	1 g
Aerosil 200	7 g
Oliwa z oliwek	91 g
Witamina E	1 g

Jak wskazano w powyższej tabeli, w tym nieograniczającym przykładzie wykonania kompozycja według wynalazku zawiera dodatkowo witaminę E, która stanowi przeciwutleniacz. W tym miejscu należy zaznaczyć, że choć dodatek przeciwutleniacza jest korzystny, to jedynymi substancjami pomocniczymi niezbędnymi do wykonania preparatu jest krzemionka koloidalna spełniająca

funkcję żelującą oraz olej stanowiący fazę ciekłą. Dodatek przeciwutleniacza jest korzystny, natomiast nie jest konieczny w przypadku przechowywania kompozycji w niskiej temperaturze, bez dostępu światła.

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

Przykład 11

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

Substancja	Ilość [g]
Metronidazol	1 g
Aerosil 200	7 g
Olej MCT	45,75 g
Olej słonecznikowy	45,75 g
Tokoferol	0,5 g

Jak wskazano w powyższej tabeli, w tym przykładzie wykonania jako przeciwutleniacz zastosowano tokoferol, przy czym przeciwutleniacz dodano po homogenizacji w przedstawionym w przykładzie 1 etapie sposobu otrzymania kompozycji.

Przykład 12

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

Substancja	Ilość [g]
Metronidazol	1 g
Aerosil 200	7 g
Olej MCT	30,67 g
Olej słonecznikowy	30,67 g
Oliwa z oliwek	30,66 g

Przykład 13

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

Substancja	Ilość [g]
Metronidazol	0,1 g
Aerosil 200	3 g
Olej słonecznikowy	96,9 g

Przykład 14

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

Substancja	Ilość [g]
Metronidazol	2 g
Aerosil 200	15 g
Olej słonecznikowy	83 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]
Metronidazol	1 g
Aerosil 200	7 g
Oliwa z oliwek	91,999 g
Witamina E	0,001 g

Przykład 16

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

Substancja	Ilość [g]
Metronidazol	1 g
Aerosil 200	7 g

Olej MCT	90 g
Witamina E	2 g

Przykład 17

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

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

Przykład 18

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

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

Przykład 19

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

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

Przykład 20

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 konopny/ 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).

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 upłynnianie 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

pożądaney stabilności (np. ulegały upłynnieniu podczas przeprowadzania procesu lub podczas przechowywania, a 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 m²/g.

Używając Aerosilu R 972, uzyskano żele o niezadowalającej konsystencji, które ulegały upłynnieniu podczas przeprowadzania procesu lub podczas przechowywania..

Procentowe zwiększanie zawartości substancji żelującej w formułacji oraz zmiana warunków prowadzenia procesu, nie przyniosły oczekiwanych rezultatów. Oleożel zawierający niższe stężenia Aerosil R972 był ciekły i płynący, jednak w okolicach 15% wag. zawartości przechodził w postać bardzo lepkiego, galaretowatego żelu. Żadna z otrzymanych postaci nie nadawała się do użycia jako podłoże dla substancji leczniczych – odczucia sensoryczne podczas smarowania były negatywne. Ponadto można się spodziewać problemów na etapie wyciskania z tub. Dobór stężenia, przy którym żel charakteryzowałby się optymalną konsystencją, okazał się problematyczny, gdyż nie zaobserwowano powtarzalności podczas wykonywania prób. Aerosil R 272 nie sprawdził się jako żelator.

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

c) Próby z Aerosil 200 (podłoże o składzie według wynalazku)

Produkt Aerosil 200 jest przykładem hydrofilowej krzemionki płomieniowej o powierzchni właściwej 200 m²/g.

Uzyskanie formułacji 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 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.

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 hydrofilową krzemionką płomieniową o powierzchni właściwej 300 m²/g.

Choć przy użyciu Aerosil 300 możliwe było uzyskanie żelu, to jednak w porównaniu do Aerosil 200, nie tylko należałoby użyć znacznie większej ilości substancji żelującej dla uzyskania podobnych efektów jak w podłożu z Aerosil 200 (przynajmniej 10% wag.), ale też uzyskane preparaty na bazie Aerosilu 300 odznaczały się mniejszą stabilnością (czasami ulegały upłynnianiu podczas przeprowadzania procesu lub przechowywania, 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.

Porównanie właściwości podłoży oleożelowych zawierających różne żelatory w środowisku olejów potwierdziły, iż najlepsze parametry oleożelu zapewnia kompozycja, w której żelatorem dla wszystkich testowanych olejów była hydrofilowa krzemionka płomieniowa o powierzchni właściwej 200 m²/g, stosowana w granicach około 3 % wag. – 15 % wag., zaś za najbardziej optymalne stężenie hydrofilowej krzemionki płomieniowej o powierzchni właściwej 200 m²/g uznano 7% wag.

e) Kompozycje oleożelu zawierające substancje czynne (API)

Podłoże oleożelowe zawierające hydrofilową krzemionkę płomieniową o powierzchni właściwej 200 m²/g (Aerosil 200), zastosowano do przygotowywania według opisu z Przykładu 1 oleożeli zawierających jako API metronidazol (w proporcjach wskazanych w przykładach 2-19). Próby z metronidazolem potwierdziły korzystne parametry podłoża oleożelowego ustalone podczas doświadczeń bez API.

Przeprowadzona analiza potwierdziła optymalne działanie hydrofilowej krzemionki płomieniowej o powierzchni właściwej 200 m²/g (Aerosil 200) jako substancji żelującej dla przygotowywanie stabilnych i trwałych oleożeli. Przygotowane jak opisano w przykładach 1-19 kompozycje cechowała trwała struktura żelowa, przy czym przeprowadzenie ciekłego oleju w postać żelu było możliwe w stężeniach Aerosil 200 w zakresie 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:

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

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

Przykład 21

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

Przeprowadzono badania obrazujące różnice właściwości fizykochemicznych kompozycji według wynalazku w zależności od typu użytych w niej olejów i wpływ oleju MCT na właściwości fizykochemiczne. Do pomiarów użyto oleożeli na bazie następujących olejów - MCT, słonecznikowy, oliwa z oliwek, MCT + słonecznikowy, MCT + oliwa z oliwek. W tym przykładzie wykonania do doświadczeń użyto oleożeli o składzie: 1% wag. metronidazol, 7% wag. Aerosil 200, które różniły się rodzajem zastosowanych w nich olejów.

Wykonano badania teksturometryczne – kohezijność, adhezijność, twardość za pomocą analizatora tekstury prod. Shimadzu EZ–SX 500N oraz badania reologiczne przy użyciu lepkościomierza prod. Brookfield CAS 2000+.

- Badania teksturometryczne

W tym przykładzie wykonania do przeprowadzenia badań teksturometrycznych (kohezijność, adhezijność, 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 tekstuometru 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 pięciu oleozeli (F1, F2, F3, F4, F5) różniących się rodzajem zastosowanych olejów. Składy formułacji użytych do pomiarów tekstuometrycznych przedstawiono w poniższej tabeli:

Skład w przeliczeniu na 100 g preparatu	F1	F2	F3	F4	F5
Metronidazol (g)	1	1	1	1	1
Aerosil 200 (g)	7	7	7	7	7
Oliwa z oliwek (g)	0	0	92	0	46
Olej MCT (g)	92	0	0	46	46
Olej słonecznikowy (g)	0	92	0	46	0

Uzyskane uśrednione wyniki przedstawiono w poniższej tabeli:

Kod formułacji	Twardość (mN)	Kohezyjność (mJ)	Adhezyjność (mJ)
F1	931,7080	0,9091	5,8078
F2	653,3690	1,0249	4,4088
F3	843,6540	0,9790	5,2473

F4	915,4510	0,9007	5,5149
F5	933,8730	0,9392	5,8233

Na podstawie wartości średniej z 9 pomiarów (3 serie po 3 próby) oceniono, że największą twardość oraz adhezyjność posiada oleożel na bazie mieszaniny oliwy z oliwek i oleju MCT, a najmniejszą – oleju słonecznikowego. Największą kohezyjność wykazuje oleożel z oleju słonecznikowego, a najmniejszą na bazie oleju MCT i słonecznikowego. Reszta formułacji posiada pośrednie wartości zmierzonych parametrów teksturometrycznych.

Wykazano, że spośród oleożeli sporządzonych na bazie pojedynczych olejów, największą twardość i adhezyjność oraz najmniejszą kohezyjność wykazuje oleożel na bazie oleju MCT. Największą kohezyjnością, a najmniejszą twardością i adhezyjnością charakteryzuje się żel z olejem słonecznikowym. Oleożel wykonany z użyciem oliwy z oliwek posiada pośrednie wartości dla wszystkich zmierzonych parametrów.

Dodatek oleju MCT do poszczególnych olejów roślinnych, zwiększa twardość i adhezyjność oleożeli, jednocześnie zmniejszając ich kohezyjność.

- **Badania reologiczne**

Do przeprowadzenia pomiarów (test polegający na jakościowym zbadaniu tiksotropii i zmierzeniu zmian lepkości najpierw ze wzrostem prędkości obrotowej lepkościomierza, a następnie z jej spadkiem) użyto lepkościomierza prod. Brookfield CAS 2000+. Na platformę aparatu nanoszono za pomocą strzykawki 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 pięć serii badawczych, tj. F1, F2, F3, F4 oraz F5. Składy formułacji użytych do pomiarów reologicznych przedstawiono w poniższej tabeli:

Skład w przeliczeniu na 100 g preparatu	F1	F2	F3	F4	F5
Metronidazol (g)	1	1	1	1	1
Aerosil 200 (g)	7	7	7	7	7
Oliwa z oliwek (g)	0	0	92	0	46
Olej MCT (g)	92	0	0	46	46
Olej słonecznikowy (g)	0	92	0	46	0

Do opracowania wyników wykorzystano dwa modele – Bingham'a 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/m²)	Poziom ufności dopasowania (%)
F1	288,0	998,0	84,2
F2	14,3	642,0	93,0
F3	4,3	831,0	84,6
F4	19,9	830,0	86,8
F5	40,5	793,0	90,1

Oleożele F1, F2, F3, F4 i F5 to preparaty posiadające granicę płynięcia. Najniższą granicę płynięcia wykazuje oleożel przygotowany na oleju słonecznikowym, a najwyższą – na oleju MCT. Ponieważ żele z niską granicą płynięcia łatwo rozsmarować na skórze, najłatwiej rozsmarowywany powinien być oleożel F2.

Przedstawione reogramy obrazujące płynięcie plastyczne pod wpływem wzrastającego, a następnie malejącego naprężenia ścinającego pięciu oleożeli (fig. 1-5) dowodzą, że oleożele wykazują tiksotropię. Najwyższą lepkość plastyczną posiada oleożel na bazie oleju MCT, a najniższą na oliwie z oliwek. Dodatek oleju MCT do naturalnych olejów roślinnych powoduje wzrost lepkości plastycznej. Uzyskane wyniki dowodzą, że wszystkie sporządzone i przebadane formułacje posiadają akceptowalne parametry dla stosowania na skórę.

Przykład 22

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 metronidazol 1% wag. oraz kompozycji według wynalazku w składzie olej MCT 92% wag., Aerosil 200 7% wag. oraz metronidazol 1% wag. (skład wg. przykład 2).

Doświadczalnie sprawdzono i potwierdzono, że po ok. 2 tygodniach niezakonserwowane hydrozele ulegają pleśnieniu. Dla porównania przeprowadzona analiza makroskopowa oleożeli dowodzi, że preparaty te nie

uległy negatywnym zmianom po około 1,5 – rocznym 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.