

(19)



URZĄD  
PATENTOWY  
RZECZYPOSPOLITEJ  
POLSKIEJ

(10) **PL 246054 B1**

(12)

## Opis patentowy

(21) Numer zgłoszenia: **438501**

(22) Data zgłoszenia: **2021.07.16**

(43) Data publikacji o zgłoszeniu: **2023.01.23 BUP 04/2023**

(45) Data publikacji o udzieleniu patentu: **2024.11.25 WUP 48/2024**

(51) MKP:

**A61K 31/4164** (2006.01)

**A61K 9/10** (2006.01)

**A61K 9/107** (2006.01)

**A61K 47/10** (2017.01)

**A61K 47/26** (2006.01)

**A61K 47/36** (2006.01)

**A61K 47/44** (2017.01)

**A61P 15/02** (2006.01)

**A61P 31/10** (2006.01)

(73) Uprawniony z patentu:

**UNIWERSYTET MEDYCZNY IM. PIASTÓW  
ŚLĄSKICH WE WROCŁAWIU, Wrocław, PL**

(72) Twórca(-y) wynalazku:

**KATARZYNA MAŁOLEPSZA-JARMOŁOWSKA,  
Wrocław, PL  
MICHAŁ SMOLEŃSKI, Wrocław, PL**

(74) Pełnomocnik:

**rzecz. pat. Krystian Żygadło, Wrocław, PL**

(54) Tytuł:

**Kompozycja farmaceutyczna w postaci nanoemulsji na bazie oleju roślinnego, kompozycja farmaceutyczna wielofazowa oraz sposób wytwarzania tych kompozycji farmaceutycznych**

**PL 246054 B1**

## Opis wynalazku

Przedmiotem wynalazku jest kompozycja farmaceutyczna na bazie oleju rzepakowego i poloxameru 188, kompozycja farmaceutyczna wielofazowa oraz sposoby wytwarzania tych kompozycji. Kompozycje farmaceutyczne są przeznaczone do stosowania miejscowego w ginekologii i położnictwie, jako środek przeciwbakteryjny, przeciwgrzybiczy i przeciwpierwotniakowy. Dodatkowo może być nośnikiem dopochwowego podawania leków o działaniu systemowym (z pominięciem efektu przejścia przez krążenie wątrobowe).

Kobiece narządy rodne ze względu na pełnione funkcje fizjologiczne narażone są na infekcje bakteryjne, grzybicze i pasożytnicze. Naturalnym mechanizmem obronnym układu rozrodczego jest flora zasiedlająca wewnętrzne środowisko pochwy. Najliczniejszą grupę stanowią bakterie z rodzaju *Lactobacillus spp.* oraz grzyby z gatunku *Candida albicans*. Równowaga pomiędzy florą bakteryjną i grzybiczą zapewnia homeostazę. Rodzaj *Lactobacillus spp.* chroni biocenozę pochwy przed przerośnięciem innych składników obecnych w warunkach fizjologicznych w pochwie takich, jak: *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus agalactiae* (grupy B), *Enterococcus species*, *Gardnerella vaginalis*, *Escherichia coli*, *Bacteroides fragilis* i *Mobiluncus*. W wyniku zaburzenia równowagi pomiędzy florą bakteryjną i grzybiczą dochodzi do infekcji, stanów zapalnych bakteryjnych lub grzybiczych. Szeroki wachlarz leków dostępnych na rynku nie zawsze skutecznie działa na infekcje o złożonej etiologii. Dodatkową trudność w prowadzonych terapiach stanowią uwarunkowania anatomiczno-fizjologiczne kobiecej pochwy. Lek utrzymuje się w pochwie wyłącznie w pozycji leżącej pacjentki. Dodatkowo przyczepność leku jest utrudniana przez obecność wydzieliny pochwowej znajdującej się w tym organie w zróżnicowanej objętości w zależności od okresu cyklu menstruacyjnego kobiety, a także faz równowagi hormonalnej.

Należy też zwrócić uwagę na inną grupę pacjentów, którą stanowią pacjentki pediatryczne. Obecne na rynku tradycyjne postaci leku dopochwowego to tabletki, globulki i kapsułki w rozmiarach dostosowanych dla pacjentek, które osiągnęły dojrzałość płciową. Postaci te nie są przystosowane do zaaplikowania małym dziewczynkom. Ponadto tabletki dopochwowe (nierzadko o ostrych krawędziach) nie są łatwe do podzielenia, aby uzyskać część zawierającą odpowiednią dawkę. Globulki podobnie jak tabletki stanowią problem podczas dzielenia, krusząc się i uniemożliwiając aplikację.

W polskim zgłoszeniu patentowym P.383267 ujawniono kompozycję zawierającą kwas mlekowy oraz dobrany polimer zasadowy lub mieszaninę takich polimerów, w stosunku stechiometrycznym w granicach od 1 : 1 do 8 : 1, zaś nośnikiem wymienionych substancji jest zmikronizowany Poloxamer 407 w ilości od 90 do 95 części masowych, liczonej w stosunku do sumy składników, bądź wodny roztwór Poloxameru 407 o stężeniu od 15 do 35 części masowych, w ilości liczonej do sumy składników. Zarówno w postaci sproszkowanej, jak w postaci półpłynnej jest korzystne, gdy kompozycja zawiera dodatkowo znane środki przeciwzapalne, przeciwbakteryjne, przeciwgrzybicze i przeciwpierwotniakowe.

Z innego polskiego opisu patentowego PAT.210178B1 znany jest sposób wytwarzania układów mikroemulsyjnych typu olej w wodzie (o/w) i woda w oleju (w/o), opartych na oleju parafinowym oraz oleju rzepakowym, stabilizowanych wybranymi surfaktantami, przeznaczonych do stosowania w przemyśle agrochemicznym, farmaceutycznym i kosmetycznym. Polega on na zmieszaniu czterech składników: surfaktantu, kosurfaktantu, oleju i wody, w wyniku czego otrzymuje się nowe transparentne układy mikroemulsyjne typu olej-w-wodzie (o/w) lub woda-w-oleju (w/o). Zgodnie z wynalazkiem surfaktant wybrany z grupy obejmującej monooleinian polioksyetylenosorbitanu, polioksyetylenowany (30) 2, 4, 7, 9-tetrametylo-5-dekyno-4,7-diol, polioksyetylenowany olej rycynowy lub etoksylogowany alkohol tłuszczowy 17-węglowy miesza się z kosurfaktantem w postaci alkoholu n-butyłowego lub izopropylowego w stosunku wagowym 1:4 lub 4:1 lub 8:1 aż do otrzymania klarownej, jednorodnej mieszaniny a następnie do tak otrzymanego emulgatora, użytego w proporcji od 1 do 98% wagowych, dodaje się od 1 do 65% wagowych oleju rzepakowego lub parafinowego, stanowiących fazę olejową oraz od 1 do 98% wagowych wody zdemineralizowanej i wszystkie składniki miesza się aż do uzyskania jednorodnej mieszaniny.

Z publikacji KR20040028336 znany jest termiczny żel przeciwbakteryjny podawany dopochwowo, zawierający 30–35% wagowych poloxameru, 0,2–1% wagowych polikarbofilu oraz 0,9–1,1% wagowych clotrimazolu, gdzie poloxamer jest mieszaniną Poloxameru 188 i Poloxameru 407 w stosunku masowym 1:1–1,5.

Problemem technicznym stawianym przed wynalazkiem jest dostarczenie nanorozmiarowego płynnego nośnika klotrimazolu, który mógłby stanowić samodzielną formułę farmaceutyczną do stosowania w ginekologii oraz nadawałby się także do stosowania go w celu otrzymania innych postaci leku, żelu. Nośnik taki powinien również umożliwić wprowadzanie innych substancji czynnych o różnym powinowactwie do nośnika, tj. lipofilowych lub hydrofilowych. Natomiast żel, otrzymany na bazie rzeźzonej emulsji powinien się charakteryzować zwiększoną adhezją do ścian pochwy. Nośnik, stosowany samodzielnie, czy jako żel nie powinien także prowadzić do stanów zapalnych i mieć pH neutralne dla środowiska pochwy oraz nadawać się do stosowania u pacjentów pediatrycznych. Innym problemem stawianym przed wynalazkiem jest sposób otrzymywania nośnika czyjego postaci żelowej.

Pierwszym przedmiotem wynalazku jest kompozycja farmaceutyczna w postaci nanoemulsji na bazie oleju roślinnego, charakteryzująca się tym, że zawiera olej roślinny, który stanowi olej rzepakowy, w ilości od 10 do 60 części masowych oleju rzepakowego, od 12 do 20 części masowych kopolimeru blokowego tlenku etylenu (poloksamer 188), od 40 do 60 części masowych wody oczyszczonej, od 1 do 12 części masowych monooleinianu sorbitanu (Span 80), od 5 do 20 części masowych polioliu, od 0,10 do 0,50 części masowych kwasu mlekowego, od 0,5 do 5,0 części masowych klotrimazolu, przy czym krople fazy olejowej mają średnicę hydrodynamiczną od 50 nm do 70 nm. Nanoemulsja stanowi nośnik dla substancji czynnej – klotrimazolu. Formuły charakteryzujące się wielkością nośnika poniżej 500 nm umożliwiają skuteczniejsze przenoszenie substancji aktywnej przez warstwy wydzieliny pochwowej i błony śluzowej pochwy i zwiększają skuteczność terapii. Pozwala to na uzyskanie wyższej skuteczności terapii przy jednoczesnym zastosowaniu mniejszych dawek substancji aktywnych w porównaniu do konwencjonalnych postaci o wielkości nośnika powyżej 1  $\mu\text{m}$ . Dodatkowo, pozwalają na podawanie leków wywierających działanie nie tylko miejscowe (jak konwencjonalne emulsje), ale również systemowe. Ponadto, nanoemulsje wykazują kinetykę przedłużonego uwalniania substancji czynnych, co pozwala na zmniejszenie częstotliwości podawania leku.

W korzystnej realizacji wynalazku kompozycja zawiera olej rzepakowy w ilości 20 części masowych, od 15 do 20 części masowych kopolimeru blokowego tlenku etylenu (poloksamer 188), od 45 do 55 części masowych wody oczyszczonej, od 1 do 5 części masowych monooleinianu sorbitanu (Span 80), od 5 do 10 części masowych polioliu, od 0,40 do 0,50 części masowych kwasu mlekowego, od 0,5 do 2,0 części masowych klotrimazolu, przy czym krople fazy olejowej mają średnicę hydrodynamiczną od 55 nm do 65 nm.

W następnej korzystnej realizacji wynalazku kompozycja zawiera olej rzepakowy w ilości 20 części masowych, od 18 części masowych kopolimeru blokowego tlenku etylenu (poloksamer 188), 51,83 części masowe wody oczyszczonej, 4 części masowe monooleinianu sorbitanu (Span 80), od 5 do 7 części masowych polioliu, 0,50 części masowej kwasu mlekowego, od 0,5 części masowej klotrimazolu, przy czym krople fazy olejowej mają średnicę hydrodynamiczną od 58 nm do 64 nm.

W kolejnej korzystnej realizacji wynalazku kompozycja zawiera polioliol w ilości 6,67 części masowej kompozycji, przy czym polioliol jest wybrany z grupy zawierającej: glikol 1,2-propylenowy albo glikol polioksyetylenowy-200 (PEG-200).

W innej korzystnej realizacji wynalazku indeks polidispersyjności kropele fazy olejowej wynosi od 0,148 do 0,175.

Drugim przedmiotem wynalazku jest kompozycja wielofazowa na bazie nanoemulsji oleju roślinnego wg pierwszego przedmiotu wynalazku, charakteryzująca się tym, że zawiera fazę polisacharydową w ilości od 10 do 50 części masowych i nanoemulsję wg pierwszego przedmiotu wynalazku w ilości od 50 do 90 części masowych, przy czym kompozycja wielofazowa ma postać nanoemulżelu, przy czym kompozycja wielofazowa ma lepkość dynamiczną od 220 mPa·s do 580 mPa·s, przy czym fazę polisacharydową stanowi faza żelowa z polisacharydem albo polisacharyd.

W korzystnej realizacji wynalazku kompozycja wielofazowa zawiera nanoemulsję w ilości 85 i polisacharyd w ilości 15 części masowych.

W następnej korzystnej realizacji wynalazku kompozycja wielofazowa zawiera nanoemulsję w ilości od 50 do 80 części masowych i fazę polisacharydową w ilości od 20 do 50 części masowych, jeśli fazę polisacharydową stanowi faza żelowa zawierająca polisacharyd, korzystnie stosunek nanoemulsji do fazy żelowej zawierającej polisacharyd wynosi 50 części masowych nanoemulsji do 50 części masowych fazy żelowej zawierającej polisacharyd.

W kolejnej korzystnej realizacji wynalazku faza żelowa zawierająca polisacharyd obejmuje polisacharyd w ilości od 0,1 do 10 do części masowych, korzystnie od 2 do 10 części masowych.

W jeszcze kolejnej korzystnej realizacji wynalazku faza żelowa zawierająca polisacharyd obejmuje polisacharyd w ilości 2 części masowych i wodę w ilości 98 części masowych.

W następnej korzystnej realizacji wynalazku kompozycja wielofazowa zawiera nanoemulsję w ilości od 50 do 80 części masowych i fazę polisacharydową w ilości od 20 do 50 części masowych, jeśli fazę polisacharydową stanowi faza żelowa zawierająca polisacharyd i zawierająca opcjonalnie substancje hydrofilizujące, korzystnie stosunek nanoemulsji do fazy żelowej zawierającej polisacharyd wynosi 80 części masowych nanoemulsji do 20 części masowych fazy żelowej zawierającej polisacharyd i opcjonalnie substancje hydrofilizujące.

W jeszcze innej korzystnej realizacji wynalazku faza żelowa zawierająca polisacharyd obejmuje polisacharyd w ilości 10 części masowych i wodę do 100 części masowych, przy czym opcjonalnie faza żelowa zawierająca polisacharyd obejmuje substancje hydrofilizujące w ilości od 5–30 części masowych, korzystnie 30 części masowych.

W jeszcze następnej korzystnej realizacji wynalazku substancje hydrofilizujące są wybrane z grupy obejmującej: glicerol, glikol propylenowy-1,2 albo glikol polioksyetylenowy-200.

Innym przedmiotem wynalazku jest sposób otrzymywania kompozycji w postaci nanoemulsji na bazie oleju roślinnego obejmujący etapy:

- a) sporządzenie fazy lipofilowej,
- b) wprowadzenie substancji czynnej,
- c) przygotowanie fazy hydrofilowej,
- d) przygotowanie makroemulsji,
- e) homogenizacja szybkoobrotowa,
- f) homogenizacja wysokociśnieniowa,

charakteryzujący się tym, że w fazie a) miesza się od 10 do 60 części masowych oleju rzepakowego z od 5 do 20 częściami masowymi polioliu i od 1 do 12 częściami masowymi monooleinianu sorbitanu (Span 80) w czasie 60 minut, i w etapie b) do fazy lipofilowej z etapu a) wprowadza się substancję czynną w ilości 0,5 do 5,0 części masowych, korzystnie klotrimazol, i chłodzi się mieszaninę w czasie 20 godzin, i w etapie c) przygotowuje się fazę hydrofilową przez rozpuszczenie od 0,10 do 0,50 części masowych kwasu mlekowego w wodzie oczyszczonej w ilości od 45 do 55 części masowych i następnie dodaje się od 12 do 20 części masowych kopolimeru blokowego tlenku etylenu (poloksamer 188) i pozostawia się mieszaninę do ustabilizowania w czasie 30 min, dalej w etapie d) mieszając fazę lipofilową wprowadza się kroplowo fazę hydrofilową i pozostawia się emulsję przy ciągłym mieszaniu do ustabilizowania w czasie 20 godzin, następnie w etapie e) emulsję homogenizuje się w czasie 10 minut przy prędkości obrotowej 13 500 rpm i chłodzi się do temperatury pokojowej, kolejno homogenizuje się mieszaninę wysokociśnieniowo w etapie f) w czasie 60 sekund i pod ciśnieniem od 1200 bar do 1300 bar, przy czym etap f) przeprowadza się dwukrotnie.

W korzystnej realizacji wynalazku w etapie a) mieszanie prowadzi się przy obciążeniu mieszadła rzędu 20% jego mocy.

W następnej korzystnej realizacji wynalazku w etapie b) mieszanie prowadzi przy obciążeniu mieszadła rzędu 15% jego mocy.

W innej korzystnej realizacji wynalazku w etapie b) mieszaninę ogrzewa się w czasie 30 minut do całkowitego rozpuszczenia substancji czynnej.

W jeszcze następnej korzystnej realizacji wynalazku w etapie d) fazę hydrofilową wprowadza się do fazy lipofilowej mieszanej z prędkością obrotową od 400 rpm do 1000 rpm.

W kolejnej korzystnej realizacji wynalazku etap f) przeprowadza się dwukrotnie.

Kolejnym przedmiotem wynalazku jest sposób otrzymywania kompozycji wielofazowej na bazie nanoemulsji oleju roślinnego wg pierwszego przedmiotu wynalazku, charakteryzujący się tym, że nanoemulsję wg pierwszego przedmiotu wynalazku w ilości od 50 do 90 części masowych łączy się z fazą polisacharydową w ilości od 10 do 50 części masowych, przy czym fazę polisacharydową stanowi faza żelowa z polisacharydem albo polisacharyd.

W korzystnej realizacji wynalazku nanoemulsję w ilości 90 części masowych łączy się z polisacharydem w ilości 10 części masowych.

W następnej korzystnej realizacji wynalazku nanoemulsję w ilości od 50 do 80 części masowych łączy się z fazą polisacharydową w ilości od 20 do 50 części masowych, jeśli fazę polisacharydową stanowi faza żelowa zawierająca polisacharyd, korzystnie stosunek nanoemulsji do fazy żelowej obejmującej polisacharyd wynosi 50 części masowych emulsji do 50 części masowych fazy żelowej obejmującej polisacharyd.

W kolejnej korzystnej realizacji wynalazku faza żelowa obejmująca polisacharyd zawiera polisacharyd w ilości od 0,1 do 10 do części masowych, korzystnie od 2 do 10 części masowych.

W jeszcze kolejnej korzystnej realizacji wynalazku faza żelowa obejmująca polisacharyd zawiera polisacharyd w ilości 2 części masowych i wodę w ilości 98 części masowych.

W następnej korzystnej realizacji wynalazku kompozycja wielofazowa obejmuje nanoemulsję w ilości od 50 do 80 części masowych i fazę polisacharydową w ilości od 20 do 50 części masowych, jeśli fazę polisacharydową stanowi faza żelowa zawierająca polisacharyd i obejmująca opcjonalnie substancje hydrofilizujące, korzystnie stosunek nanoemulsji do fazy żelowej obejmującej polisacharyd wynosi 80 części masowych nanoemulsji do 20 części masowych fazy żelowej obejmującej polisacharyd i opcjonalnie substancje hydrofilizujące.

W jeszcze innej korzystnej realizacji wynalazku faza żelowa zawierająca polisacharyd zawiera polisacharyd w ilości 10 części masowych i wodę do 100 części masowych, przy czym opcjonalnie faza żelowa obejmująca polisacharyd zawiera substancje hydrofilizujące w ilości od 5–30 części masowych, korzystnie 30 części masowych.

W jeszcze następnej korzystnej realizacji wynalazku substancje hydrofilizujące są wybrane z grupy zawierającej: glicerol, glikol propylenowy-1,2 albo glikol polioksyetylenowy-200.

W odniesieniu do wynalazku przez fazę polisacharydową należy rozumieć składnik emulżelu, pozwalający na otrzymanie kompozycji wielofazowej w postaci żelu. Takim składnikiem może być czysty polisacharyd (czynnik żelujący) dodawany bezpośrednio do nanoemulsji, np. guma Gellan, lub mieszanina go zawierająca (żel), która to mieszanina jest uprzednio przygotowywana (faza żelowa) i łączona z nośnikiem. Faza żelowa może stanowić prostą mieszaninę, np. czynnik żelujący i rozpuszczalnik, jak też mieszaninę wieloskładnikową, tj. zawierającą więcej niż dwa składniki. Stąd też fazą polisacharydową w rozumieniu niniejszego wynalazku jest polisacharyd albo faza żelowa zawierająca polisacharyd.

Wynalazek dotyczy kompozycji farmaceutycznej mającej na celu leczenie stanów zapalnych za pomocą wielofazowej postaci leku (na bazie nanotechnologii). Wielofazowość ma na celu stworzenie możliwości wprowadzenia substancji leczniczych o różnych właściwościach fizykochemicznych. Wielofazowa kompozycja o charakterze hydrofilowo-lipofilowym daje możliwość wprowadzania leków o właściwościach hydrofilowych i lipofilowych w jednej postaci leku. Ponadto nanoemulsja umożliwia wprowadzenie substancji przechodzących przez błonę śluzową pochwy, w celu uzyskania działania ogólnego. Wielofazowa postać skonstruowana jest na bazie polisacharydu, mającego właściwości adhezyjne w stosunku do błony śluzowej pochwy. Adhezyjność tej postaci leku umożliwia pozostawanie na błonie śluzowej pochwy dłużej niż zapewniają to tradycyjne sposoby terapii. Przedstawiona postać leku charakteryzuje się pH mieszczącym się w zakresie fizjologicznym dla środowiska pochwy (3,5–4,5), warunkującym rozwój fizjologicznej flory bakteryjnej, zapobiegającej stanom zapalnym pochwy. Dodatkową zaletą tej postaci leku jest możliwość zastosowania jej u pacjentek pediatrycznych. Nanoemulżele wg wynalazku zapewniają łatwą aplikację nie powodując podrażnienia błon śluzowych. Nanoemulżel może mieć postać czopków lub globulek. Daje to możliwość sporządzenia kolejnych postaci jednodawkowych. Postaci czopków i globulek mają konsystencję żelową i są łatwe do aplikacji oraz możliwe do podzielenia na mniejsze porcje, np.: przez krojenie. Miękka konsystencja żelowych czopków i globulek nie podrażnia błon śluzowych podczas aplikacji.

Postać nanoemulżelu (wg wynalazku) posiada następujące właściwości (w nawiasie informacja, z której postaci wynikają właściwości):

- wysoką adhezyjność do błony śluzowej (żel),
- przedłużone uwalnianie substancji czynnej (nanoemulsja, żel),
- lepsze przenikanie przez warstwy wydzieliny pochwowej i błonę śluzową (nanoemulsja),
- większą odporność na wymywanie z miejsca podania (żel),
- większa stabilność w czasie (nanoemulsja, żel).

Na rynku farmaceutycznym brakuje leków ginekologicznych w postaciach dopochwowych dla dziewczynek. Ważną zaletą proponowanych kompozycji farmaceutycznych zawierających nanoemulsje i nanoemulżele są składniki, stosowane w produktach leczniczych oraz produktach spożywczych. Zastosowane w przedstawionych kompozycjach farmaceutycznych substancje pomocnicze, są zatwierdzone do użytku w przemyśle farmaceutycznym i przemyśle spożywczym. Sporządzanie kompozycji farmaceutycznych z wyżej wymienionych substancji, warunkuje bezpieczeństwo ich stosowania.

**Przedmiot wynalazku jest przedstawiony w przykładach wykonania**

**Przykład I. Skład kompozycji:**

Olej rzepakowy	20,0 części masowych,
Poloksamer 188	18,0 części masowych,
Kwas mlekowy	0,5 części masowych,
PEG-200	6,67 części masowych,
Woda oczyszczona	51,83 części masowych,
Span 80	2,0 części masowych,
Klotrimazol	1,0 części masowych.

W pierwszym etapie wytwarzania kompozycji do oleju rzepakowego dodaje się Span 80 i PEG-200. Następnie, wcześniej otrzymaną fazę olejową poddaje się mieszaniu za pomocą mieszadła magnetycznego przy 20% mocy w ciągu 60 minut. Do ogrzanej mieszaniny fazy lipofilowej przy ciągłym mieszaniu wprowadzono substancję czynną. Ogrzewanie utrzymywano przez 30 minut do całkowitego rozpuszczenia substancji czynnej. Roztwór pozostawiono do ochłodzenia i utrzymując ciągłe mieszanie przy 15% mocy w ciągu 20 godzin. Do odważonej ilości wody destylowanej wg FP XII dodano kwas mlekowy. Uzyskany roztwór wodny kwasu mlekowego poddano mieszaniu za pomocą mieszadła magnetycznego przy 18% mocy. Następnie dodano Poloksamer 188 w postaci płatków przy ciągłym mieszaniu. Po uzyskaniu całkowitego rozpuszczenia polimeru, roztwór pozostawiono do ustabilizowania przy ciągłym mieszaniu o 12% mocy w ciągu 30 minut. Następnie wprowadzono fazę hydrofilową do fazy lipofilowej i pozostawiono do ustabilizowania przy ciągłym mieszaniu 1000 rpm w ciągu 20 godzin. Kolejno zastosowano homogenizację szybkoobrotową i homogenizację wysokociśnieniową, chłodząc za każdym razem mieszaninę do temperatury pokojowej. Uzyskana postać ma charakter nanoemulsji.

Uzyskane parametry nanoemulsji przedstawionej w przykładzie I to: średnia wielkość hydrodynamiczna kropli fazy olejowej = 63,50 nm (mierzona metodą *Dynamic Light Scattering*, DLS, Malvern Zetasizer), PDI (*PolyDispersity Index*, indeks polidispersyjności) = 0,175, Zeta potencjał = +17,4 mV, pH = 4,18

**Przykład II. Skład kompozycji:**

Olej rzepakowy	20,0 części masowych,
Poloksamer 188	16,0 części masowych,
Kwas mlekowy	0,5 części masowych,
Glikol propylenowy-1,2	6,67 części masowych,
Woda oczyszczona	51,83 części masowych,
Span 80	4,0 części masowych,
Klotrimazol	1,0 części masowych.

W pierwszym etapie wytwarzania kompozycji do oleju rzepakowego dodaje się Span 80 i glikol propylenowy-1,2. Następnie wcześniej otrzymaną fazę olejową poddaje się mieszaniu za pomocą mieszadła magnetycznego przy 20% mocy w ciągu 60 minut. Do ogrzanej mieszaniny fazy lipofilowej przy ciągłym mieszaniu wprowadzono substancję czynną. Ogrzewanie utrzymywano przez 30 minut do całkowitego rozpuszczenia substancji czynnej. Roztwór pozostawiono do ochłodzenia i utrzymując ciągłe mieszanie przy 15% mocy w ciągu 20 godzin. Do odważonej ilości wody destylowanej wg Farmakopea XII dodano kwas mlekowy. Uzyskany roztwór wodny kwasu mlekowego poddano mieszaniu za pomocą mieszadła magnetycznego przy 18% mocy. Następnie dodano Poloksamer 188 w postaci płatków przy ciągłym mieszaniu. Po uzyskaniu całkowitego rozpuszczenia polimeru, roztwór pozostawiono do ustabilizowania przy ciągłym mieszaniu o 12% mocy w ciągu 30 minut. Następnie wprowadzono fazę hydrofilową do fazy lipofilowej i pozostawiono do ustabilizowania przy ciągłym mieszaniu 1000 rpm w ciągu 20 godzin. Kolejno zastosowano homogenizację szybkoobrotową i homogenizację wysokociśnieniową, chłodząc za każdym razem mieszaninę do temperatury pokojowej. Uzyskana postać ma charakter nanoemulsji.

Uzyskane parametry nanoemulsji przedstawionej w przykładzie II to: średnia wielkość hydrodynamiczna kropli fazy olejowej = 58,14 nm (mierzona metodą *Dynamic Light Scattering*, DLS), PDI (indeks polidispersyjności) = 0,148, Zeta potencjał = +16,1 mV, pH = 4,06

**Przykład III. Skład kompozycji:**

Kompozycję wielofazową wytwarza się, jak w przykładzie I lub II. Następnie przygotowuje się żel (fazę żelową):

Guma Gellan	2,0 części masowych,
Woda oczyszczona	98,0 części masowych.

Gumę Gellan łączy się z wodą oczyszczoną o temperaturze 90 stopni C. Następnie mieszaninę poddaje się mieszaniu za pomocą mieszadła magnetycznego przy 40% mocy, przez okres 80 minut do uzyskania jednorodnego żelu. Uzyskany żel poddaje się schładzaniu do temperatury pokojowej.

Kompozycję wykonaną wg przykładu I lub II łączy się z uzyskanym żelem za pomocą homogenizatora szybkoobrotowego w temperaturze pokojowej, uzyskując kompozycję składającą się z 20 do 50 części masowych żelu i 50 do 80 części masowych nanoemulsji. Korzystnie jest połączyć nanoemulsję w ilości 50 części masowych z 50 częściami masowymi uzyskanego żelu. Uzyskując formułację o lepkości dynamicznej od 220 mPa·s do 260 mPa·s.

W dalszych etapach projektowanego rozwoju wynalazku, planowane jest wprowadzanie do uzyskanych postaci leku różnorodnych substancji leczniczych o działaniu: przeciwbakteryjnym, przeciwgrzybiczym, przeciw pasożytniczym. Dodatkowo wprowadzana będzie substancja białkowa, mająca korzystny wpływ na biocenozę pochwy, działająca synergistycznie w stosunku do antybiotyków.

Jako substancję modelową w badaniach zastosowano klotrimazol – substancja o działaniu przeciwgrzybiczym. Wyniki badań laboratoryjnych przyniosły bardzo korzystne rezultaty. Zarówno wielkość cząsteczek nanoemulsji zawierającej substancję leczniczą, jak i pozostałe parametry charakteryzujące tę postać leku okazały się spełniać wysokie wymagania dotyczące aplikacji i terapii.

Uzyskana nanoemulsja w połączeniu z gumą Gellan przechodzi w emulżel (nanoemulżel). W dalszych etapach dodawania substancji żelującej, a następnie wylania masy do foremek, po zastygnięciu otrzymuje się dawkowane postaci leku: czopki, globulki.

Ze względu na to, że emulsja może być nośnikiem substancji leczniczych o różnorodnym działaniu np.: przeciwzapalnym, przeciwbólowym i in. może być zastosowana do innych jam ciała pokrytych błoną śluzową. Zastosowanie dojelitowe – stany zapalne jelita grubego. Można je zastosować doodbytniczo: wlewki czy lewatywy doodbytnicze tzw. Enemy, w postaci czopków podobnie jak zastosowanie dopochwowe. Przedstawione nanoemulsję mogą znaleźć zastosowanie w laryngologii jako preparaty donosowe, do płukania zatok, do ucha. Mogą również mieć zastosowanie jako krople oczne w postaci nanoemulsji.

#### **Przykład IV. Sposób wykonania wielofazowej (nano) kompozycji farmaceutycznej do stosowania dopochwowego**

Kompozycja sporządzona jest z oleju rzepakowego, wody, poloksameru 188, PEG-200 lub glikolu propylenowego-1,2, kwasu mlekowego, klotrimazolu z dodatkiem Spanu 80.

##### **a) Sporządzenie fazy lipofilowej**

Odważony olej rzepakowy miesza się ze Spanem 80 i PEG-200 lub glikolem 1,2-propylenowym. Następnie fazę olejową poddaje się mieszaniu za pomocą mieszadła magnetycznego przy 20% mocy w ciągu 60 minut.

##### **b) Wprowadzenie substancji czynnej (jeżeli tak przepisano)**

Odważono substancję czynną z dokładnością do 0,001 g (klotrimazol). Przygotowaną wcześniej fazę lipofilową wstępnie ogrzano (jeżeli istnieje taka konieczność) do 50 stopni C. Wprowadzono substancję czynną do ogrzanej mieszaniny przy ciągłym mieszaniu. Ogrzewanie utrzymywano przez 30 minut do całkowitego rozpuszczenia substancji czynnej. Roztwór pozostawiono do ochłodzenia i utrzymując ciągłe mieszanie przy 15% mocy w ciągu 20 godzin.

##### **c) Przygotowanie fazy hydrofilowej**

Do odważonej ilości wody destylowanej wg Farmakopea XII dodano roztwór kwasu mlekowego z dokładnością do 5,0 mg (wynikającą z wprowadzania roztworu kwasu kroplami). Uzyskany roztwór wodny kwasu mlekowego poddano mieszaniu za pomocą mieszadła magnetycznego przy 18% mocy. Następnie dodano odważony z dokładnością do 0,01 g Poloksamer 188 w postaci płatków przy ciągłym mieszaniu. Po uzyskaniu całkowitego rozpuszczenia polimeru, roztwór pozostawiono do ustabilizowania przy ciągłym mieszaniu o 12% mocy w ciągu 30 minut, w celu zapobieżenia spienianiu się fazy hydrofilowej.

##### **d) Przygotowanie makroemulsji**

Otrzymaną wcześniej fazę lipofilową poddano mieszaniu za pomocą mieszadła magnetycznego przy prędkości 1000 rpm. Przygotowaną wcześniej fazę hydrofilową wprowadzano do fazy lipofilowej kroplami, utrzymując możliwie maksymalną prędkość mieszania w zakresie 400–1000 rpm (zmiana prędkości mieszania wynikała ze zmiany lepkości otrzymywanego układu). Po zakończeniu procesu wprowadzania fazy hydrofilowej do fazy lipofilowej, makroemulsję pozostawiono do ustabilizowania układu przy ciągłym mieszaniu 1000 rpm przez 20 godzin.

e) Homogenizacja szybkoobrotowa

Uzyskaną makroemulsję poddano mieszaniu w homogenizatorze szybkoobrotowym w ciągu 10 minut przy prędkości 13 500 rpm. Następnie emulsję schłodzono do temperatury pokojowej.

f) Homogenizacja wysokociśnieniowa

Formulacje uzyskane w procesie homogenizacji szybkoobrotowej poddano procesowi homogenizacji wysokociśnieniowej w homogenizatorze GEA Niro Soavi Panda Plus. W pojedynczym cyklu emulsję homogenizowano pod ciśnieniem 1200–1300 barów przez 60 sekund. Homogenizację przeprowadzono dwukrotnie. Następnie próbkę poddawano chłodzeniu do temperatury pokojowej. Dla każdej emulsji przeprowadzono dwa cykle homogenizacji. Po zakończeniu dwuetapowego procesu homogenizacji wysokociśnieniowej otrzymana kompozycja ma charakter nanoemulsji.

Uzyskanie tej postaci daje możliwość umieszczania w fazie hydrofilowej środków leczniczych o charakterze hydrofilowym, a w fazie lipofilowej zawarcie substancji leczniczych o charakterze lipofilowym.

Kompozycja ta może stanowić samodzielną postać o charakterze nanoemulsji farmaceutycznej do użytku dopochwowego.

**Przykład V. Sposób wykonania wielofazowej nanokompozycji farmaceutycznej na bazie polisacharydu do stosowania dopochwowego.**

Istota wynalazku polega na możliwości dodatkowego wzbogacenia kompozycji o charakterze nanoemulsyjnym w polisacharyd tworzący nanożel hydrofilowy.

Połączenie nanoemulsji farmaceutycznej z żelem (fazą żelową zawierającą polisacharyd) na bazie polisacharydu (guma Gellan) tworzy nową postać – nanoemulżel. Nowa postać posiada właściwość wysokiej adhezji do błony śluzowej, wpływającą na dłuższe utrzymywanie się tej postaci leku w pochwie.

Kompozycję wielofazową sporządza się tak, jak podano wg przykładu IV. Następnie przygotowuje się postać żelu.

Polisacharyd, gumę Gellan, łączy się z wodą oczyszczoną wg Farmakopea XII w temperaturze pokojowej z dodatkiem substancji hydrofilizujących takich, jak: glicerol, glikol propylenowy-1,2 lub glikol polioksyetylenowy-200, uzyskując następujące proporcje: od 0,1 do 10 części polisacharydu, korzystnie 10 części, 5–30 części substancji hydrofilizujących, korzystnie 30 części masowych, uzupełnienie wodą. Woda stanowi składnik uzupełniający do 100 części masowych i jej zawartość zależna jest od zawartości polioli. Następnie mieszaninę poddaje się mieszaniu za pomocą mieszadła magnetycznego przy 30–40% mocy, przez okres 60–80 minut do uzyskania jednorodnego żelu.

Nanoemulsję otrzymaną wg przykładu I, II albo otrzymaną wg sposobu z przykładu IV w ilości od 50 do 80 części masowych łączy się z żelem uzyskanym wg tego przykładu w ilości od 20 do 50 części uzyskanego żelu za pomocą homogenizatora szybkoobrotowego do uzyskania homogennego nanoemulżelu. Najkorzystniejsze właściwości uzyskuje się gdy stosunek ten wynosi 80:20, uzyskując formuację o lepkości dynamicznej od 480 mPa·s do 510 mPa·s. Postać emulżelu zwiększa stabilność emulsji i nie wpływa w dużym stopniu na właściwości optyczne formuacji, zatem nie powinna mieć znaczącego wpływu na wielkość kropli oleju.

**Przykład VI. Sposób wykonania wielofazowej (nano) kompozycji farmaceutycznej na bazie polisacharydu do stosowania dopochwowego.**

Kompozycję wielofazową sporządza się tak, jak podano w przykładzie IV. Następnie nanoemulsję przeprowadza się w nanoemulżel dodając bezpośrednio do niej polisacharyd (fazę polisacharydową), korzystnie gumę Gellan.

Do otrzymanej według przykładu I, II lub IV nanoemulsji bezpośrednio dodaje się polisacharyd – gumę Gellan w stosunku wagowym 85–90 cz. nanoemulsji do 10–15 cz. gumy Gellan. Mieszaninę poddaje się mieszaniu za pomocą mieszadła magnetycznego/mieszadła mechanicznego przez okres 60–120 minut. Uzyskany nanoemulżel poddaje się schładzaniu do temperatury pokojowej. Uzyskując formuację o lepkości dynamicznej od 550 mPa·s do 580 mPa·s.

## Piśmiennictwo:

1. Hussain, A.; Ahsan, F. The vagina as a route for systemic drug delivery. *J. Control. Release* **2005**, *103*, 301–313, doi:10.1016/j.jconrel.2004.11.034.
2. Katz, D.F.; Yuan, A.; Gao, Y. Vaginal drug distribution modeling. *Adv. Drug Deliv. Rev.* **2015**, *92*, 2–13, doi:10.1016/j.addr.2015.04.017.
3. Valea, F.A. Reproductive Anatomy Gross and Microscopic, Clinical Correlations. In *Comprehensive Gynecology*; Lobo, R.A., Gershenson, D.M., Lentz, G.M., Valea, F.A., Eds.; Elsevier: Philadelphia, 2017; pp. 48-77 ISBN 978-0-323-32287-4.
4. Kamińska, D.; Gajecka, M. Is the role of human female reproductive tract microbiota underestimated? *Benef. Microbes* **2017**, *8*, 327–343, doi:10.3920/BM2015.0174.
5. Romero, R.; Hassan, S.S.; Gajer, P.; Tarca, A.L.; Fadrosh, D.W.; Nikita, L.; Galuppi, M.; Lamont, R.F.; Chaemsaihong, P.; Miranda, J.; et al. Correction to : The composition and stability of the vaginal microbiota of normal pregnant women is different from that of non-pregnant women [Microbiome, 2, (2014), 10]. *Microbiome* **2014**, *2*, 1–19, doi:10.1186/2049-2618-2-10.
6. Koedooder, R.; Mackens, S.; Budding, A.; Fares, D.; Blockeel, C.; Laven, J.; Schoenmakers, S. Identification and evaluation of the microbiome in the female and male reproductive tracts. *Hum. Reprod. Update* **2019**, *25*, 298–325, doi:10.1093/humupd/dmy048.
7. Miller, E.A.; Beasley, D.A.E.; Dunn, R.R.; Archie, E.A. Lactobacilli dominance and vaginal pH: Why is the human vaginal microbiome unique? *Front. Microbiol.* **2016**, *7*, 1–13, doi:10.3389/fmicb.2016.01936.
8. Banerjee, K.; Curtis, E.; De San Lazaro, C.; Graham, J.C. Low prevalence of genital candidiasis in children. *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* **2004**, *23*, 696–698, doi:10.1007/s10096-004-1189-2.
9. Shapiro, R.A.; Schubert, C.J.; Siegel, R.M. Neisseria gonorrhoea infections in girls younger than 12 years of age evaluated for vaginitis. *Pediatrics* **1999**, *104*, e72-e72, doi:10.1542/peds.104.6.e72.
10. Giugno, S.; Risso, P.; Ocampo, D.; Rahman, G.; Rubinstein, D.A. nah. V. Vulvovaginitis in a pediatric population: relationship among etiologic agents, age and Tanner staging of breast development. *Arch. Argent. Pediatr.* **2014**, *112*, 65–70, doi:10.1590/S0325-00752014000100012.
11. Randelović, G.; Mladenović V.; Ristić, L.; Otašević, S.; Branković, S.; Mladenović-Antić, S.; Bogdanović, M.; Bogdanović, D. Microbiological aspects of vulvovaginitis in prepubertal girls. *Eur. J. Pediatr.* **2012**, *171*, 1203–1208, doi:10.1007/s00431-012-1705-9.
12. Jones, R. Childhood vulvovaginitis and vaginal discharge in general practice. *Fam. Pract.* **1996**, *13*, 369–372, doi:10.1093/fampra/13.4.369.
13. Cox, R.A. Haemophilus influenzae: An underrated cause of vulvovaginitis in young girls. *J. Clin. Pathol.* **1997**, *50*, 765–768, doi:10.1136/jcp.50.9.765.
14. Bumbuliene, Ž.; Venclavičiute, K.; Ramašauskaite, D.; Arlauskiene, A.; Bumbul, E.; Drasutiene, G. Microbiological findings of vulvovaginitis in prepubertal girls. *Postgrad. Med. J.* **2014**, *90*, 8–12, doi:10.1136/postgradmedj-2013-131959.
15. Yilmaz, A.E.; Celik, N.; Soyly, G.; Donmez, A.; Yuksel, C. Comparison of clinical and microbiological features of vulvovaginitis in prepubertal and pubertal girls. *J. Formos. Med. Assoc.* **2012**, *111*, 392–396, doi:10.1016/j.jfma.2011.05.013.
16. Aroutcheva, A.; Gariti, D.; Simon, M.; Shott, S.; Faro, J.; Simoes, J.A.; Gurguis, A.; Faro, S. Defense factors of vaginal lactobacilli. *Am. J. Obstet. Gynecol.* **2001**, *185*, 375–379, doi:10.1067/mob.2001.115867.
17. Lirio, J.; Giraldo, P.C.; Amaral, R.L.; Sarmiento, A.C.A.; Costa, A.P.F.; Goncalves, A.K. Antifungal (oral and vaginal) therapy for recurrent vulvovaginal candidiasis: A systematic review protocol. *BMJ Open* **2019**, *9*, doi:10.1136/bmjopen-2018-027489.
18. Kendirci, M.; Koç, A.N.; Kurtoglu, S.; Keskin, M.; Kuyucu, T. Vulvovaginal candidiasis in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus. *J. Pediatr. Endocrinol. Metab.* **2004**, *17*, 1545–1549, doi:10.1515/jpem.2004.17.11.1545.
19. Denning, D.W.; Kneale, M.; Sobel, J.D.; Rautemaa-Richardson, R. Global burden of recurrent vulvovaginal candidiasis: a systematic review. *Lancet Infect. Dis.* **2018**, *18*, e339-e347, doi:10.1016/S1473-3099(18)30103-8.

20. Foxman, B.; Muraglia, R.; Dietz, J.P.; Sobel, J.D.; Wagner, J. Prevalence of recurrent vulvovaginal candidiasis in 5 European countries and the United States: Results from an internet panel survey. *J. Low. Genit. Tract Dis.* **2013**, *17*, 340–345, doi:10.1097/LGT.0b013e318273e8cf.
21. Bhesania, A.H.; Narayankhedkar, A. Vulvovaginal Candidosis. *Int. J. Curr. Microbiol. Appl. Sci.* **2017**, *6*, 240–250, doi:10.20546/ijcmas.2017.601.029.
22. Konadu, D.G.; Owusu-Ofori, A.; Yidana, Z.; Boadu, F.; Iddrisu, L.F.; Adu-Gyasi, D.; Dosoo, D.; Awuley, R.L.; Owusu-Agyei, S.; Asante, K.P. Prevalence of vulvovaginal candidiasis, bacterial vaginosis and trichomoniasis in pregnant women attending antenatal clinic in the middle belt of Ghana. *BMC Pregnancy Childbirth* **2019**, *19*, 1–10, doi:10.1186/s12884-019-2488-z.
23. Bachhav, Y.G.; Patravale, V.B. Microemulsion-based vaginal gel of clotrimazole: Formulation, in vitro evaluation, and stability studies. *AAPS PharmSciTech* **2009**, *10*, 476-481, doi:10.1208/s12249-009-9233-2.
24. Soriano-Ruiz, J.L.; Calpena-Capmany, A.C.; Canadas-Enrich, C; Febrer, N.B. de; Suñer-Carbó, J.; Souto, E.B.; Clares-Naveros, B. Biopharmaceutical profile of a clotrimazole nanoemulsion: Evaluation on skin and mucosae as anticandidal agent. *Int. J. Pharm.* **2019**, *554*, 105–115, doi:10.1016/j.ijpharm.2018.11.002.
25. Soriano-Ruiz, J.L.; Suñer-Carbó, J.; Calpena-Campmany, A.C.; Bozal-de Febrer, N.; Halbaut-Bellowa, L; Boix-Montañés, A.; Souto, E.B.; Clares-Naveros, B. Clotrimazole multiple W/O/W emulsion as anticandidal agent: Characterization and evaluation on skin and mucosae. *Colloids Surfaces B Biointerfaces* **2019**, *175*, 166–174, doi:10.1016/j.colsurfb.2018.11.070.

### Zastrzeżenia patentowe

1. Kompozycja farmaceutyczna w postaci nanoemulsji na bazie oleju roślinnego, **znamienna tym**, że zawiera olej roślinny, który stanowi olej rzepakowy, w ilości od 10 do 60 części masowych oleju rzepakowego, od 12 do 20 części masowych kopolimeru blokowego tlenku etylenu (poloksamer 188), od 40 do 60 części masowych wody oczyszczonej, od 1 do 12 części masowych monooleinianu sorbitanu (Span 80), od 5 do 20 części masowych polioliu, od 0,10 do 0,50 części masowych kwasu mlekowego, od 0,5 do 5,0 części masowych klotrimazolu, przy czym krople fazy olejowej mają średnicę hydrodynamiczną od 50 nm do 70 nm.
2. Kompozycja wg zastrz. 1, **znamienna tym**, że zawiera olej rzepakowy w ilości 20 części masowych, od 15 do 20 części masowych kopolimeru blokowego tlenku etylenu (poloksamer 188), od 45 do 55 części masowych wody oczyszczonej, od 1 do 5 części masowych monooleinianu sorbitanu (Span 80), od 5 do 10 części masowych polioliu, od 0,40 do 0,50 części masowych kwasu mlekowego, od 0,5 do 2,0 części masowych klotrimazolu, przy czym krople fazy olejowej mają średnicę hydrodynamiczną od 55 nm do 65 nm.
3. Kompozycja wg zastrz. 1 albo 2, **znamienna tym**, że zawiera olej rzepakowy w ilości 20 części masowych, od 18 części masowych kopolimeru blokowego tlenku etylenu (poloksamer 188), 51,83 części masowe wody oczyszczonej, 4 części masowe monooleinianu sorbitanu (Span 80), od 5 do 7 części masowych polioliu, 0,50 części masowej kwasu mlekowego, od 0,5 części masowej klotrimazolu, przy czym krople fazy olejowej mają średnicę hydrodynamiczną od 58 nm do 64 m.
4. Kompozycja wg zastrz. 1, 2 albo 3, **znamienna tym**, że zawiera polioliol w ilości 6,67 części masowej kompozycji, przy czym polioliol jest wybrany z grupy zawierającej: glikol 1,2-propylenowy albo glikol polioksyetylenowy-200 (PEG-200).
5. Kompozycja wg zastrz. 1, 2 albo 3, **znamienna tym**, że indeks polidispersyjności kropeł fazy olejowej wynosi od 0,148 do 0,175.
6. Kompozycja farmaceutyczna wielofazowa na bazie nanoemulsji oleju roślinnego, **znamienna tym**, że obejmuje fazę polisacharydową w ilości od 10 do 50 części masowych i nanoemulsję wg zastrz. 1 w ilości od 50 do 90 części masowych, przy czym kompozycja wielofazowa ma postać nanoemulżelu, przy czym kompozycja wielofazowa ma lepkość dynamiczną od 220 mPa·s do 580 mPa·s, przy czym fazę polisacharydową stanowi faza żelowa z polisacharydem albo polisacharyd.

7. Kompozycja wielofazowa wg zastrz. 5, **znamienna tym**, że obejmuje nanoemulsję w ilości 85 i polisacharyd w ilości 15 części masowych.
8. Kompozycja wielofazowa wg zastrz. 5, **znamienna tym**, że zawiera nanoemulsję w ilości od 50 do 80 części masowych i fazę polisacharydową w ilości od 20 do 50 części masowych, jeśli fazę polisacharydową stanowi faza żelowa zawierająca polisacharyd, korzystnie stosunek nanoemulsji do fazy żelowej zawierającej polisacharyd wynosi 50 części masowych nanoemulsji do 50 części masowych fazy żelowej zawierającej polisacharyd.
9. Kompozycja wielofazowa wg zastrz. 8, **znamienna tym**, że faza żelowa zawierająca polisacharyd obejmuje polisacharyd w ilości od 0,1 do 10 do części masowych, korzystnie od 2 do 10 części masowych.
10. Kompozycja wielofazowa wg zastrz. od 8 do 9, **znamienna tym**, że faza żelowa zawierająca polisacharyd obejmuje polisacharyd w ilości 2 części masowych i wodę w ilości 98 części masowych.
11. Kompozycja wielofazowa wg zastrz. 5, **znamienna tym**, że zawiera nanoemulsję w ilości od 50 do 80 części masowych i fazę polisacharydową w ilości od 20 do 50 części masowych, jeśli fazę polisacharydową stanowi faza żelowa zawierająca polisacharyd i zawierająca opcjonalnie substancje hydrofilizujące, korzystnie stosunek nanoemulsji do fazy żelowej zawierającej polisacharyd wynosi 80 części masowych nanoemulsji do 20 części masowych fazy żelowej zawierającej polisacharyd i opcjonalnie substancje hydrofilizujące.
12. Kompozycja wielofazowa wg zastrz. 6 albo 11 **znamienna tym**, że faza żelowa zawierająca polisacharyd obejmuje polisacharyd w ilości 10 części masowych i wodę do 100 części masowych, przy czym opcjonalnie faza żelowa zawierająca polisacharyd obejmuje substancje hydrofilizujące w ilości od 5–30 części masowych, korzystnie 30 części masowych.
13. Kompozycja wielofazowa wg zastrz. od 11 do 12, **znamienna tym**, że substancje hydrofilizujące są wybrane z grupy obejmującej: glicerol, glikol propylenowy-1,2 albo glikol polioksyetylenowy-200.
14. Sposób otrzymywania kompozycji farmaceutycznej w postaci nanoemulsji na bazie oleju roślinnego obejmujący etapy:
  - a) sporządzenie fazy lipofilowej,
  - b) wprowadzenie substancji czynnej,
  - c) przygotowanie fazy hydrofilowej,
  - d) przygotowanie makroemulsji,
  - e) homogenizacja szybkoobrotowa,
  - f) homogenizacja wysokociśnieniowa,charakteryzujący się tym, że w fazie a) miesza się od 10 do 60 części masowych oleju rzepakowego z od 5 do 20 częściami masowymi polioliu i od 1 do 12 częściami masowymi monooleinianu sorbitanu (Span 80) w czasie 60 minut, i w etapie b) do fazy lipofilowej z etapu a) wprowadza się substancję czynną w ilości 0,5 do 5,0 części masowych, korzystnie klotrimazol, i chłodzi się mieszaninę w czasie 20 godzin, i w etapie c) przygotowuje się fazę hydrofilową przez rozpuszczenie od 0,10 do 0,50 części masowych kwasu mlekowego w wodzie oczyszczonej w ilości od 45 do 55 części masowych i następnie dodaje się od 12 do 20 części masowych kopolimeru blokowego tlenku etylenu (poloksamer 188) i pozostawia się mieszaninę do ustabilizowania w czasie 30 min, dalej w etapie d) mieszając fazę lipofilową wprowadza się kroplowo fazę hydrofilową i pozostawia się emulsję przy ciągłym mieszaniu do ustabilizowania w czasie 20 godzin, następnie w etapie e) emulsję homogenizuje się w czasie 10 minut przy prędkości obrotowej 13 500 rpm i chłodzi się do temperatury pokojowej, kolejno homogenizuje się mieszaninę wysokociśnieniowo w etapie f) w czasie 60 sekund i pod ciśnieniem od 1200 bar do 1300 bar, przy czym etap f) przeprowadza się dwukrotnie.
15. Sposób wg zastrz. 14, **znamienny tym**, że w etapie a) mieszanie prowadzi się przy obciążeniu mieszadła rzędu 20% jego mocy.
16. Sposób wg zastrz. 14, **znamienny tym**, że w etapie b) mieszanie prowadzi przy obciążeniu mieszadła rzędu 15% jego mocy.
17. Sposób wg zastrz. 14 albo 16, **znamienny tym**, że w etapie b) mieszaninę ogrzewa się w czasie 30 minut do całkowitego rozpuszczenia substancji czynnej.
18. Sposób wg zastrz. 14, **znamienny tym**, że w etapie d) fazę hydrofilową wprowadza się do fazy lipofilowej mieszanej z prędkością obrotową od 400 rpm do 1000 rpm.

19. Sposób otrzymywania kompozycji farmaceutycznej wielofazowej na bazie nanoemulsji oleju roślinnego **znamienny tym**, że nanoemulsję według zastrz. 1 w ilości od 50 do 90 części masowych łączy się z fazą polisacharydową w ilości od 10 do 50 części masowych, przy czym fazę polisacharydową stanowi faza żelowa z polisacharydem albo polisacharyd.
20. Sposób wg zastrz. 20, **znamienny tym**, że nanoemulsję w ilości 90 części masowych łączy się z polisacharydem w ilości 10 części masowych.
21. Sposób wg zastrz. 20, **znamienny tym**, że nanoemulsję w ilości od 50 do 80 części masowych łączy się z fazą polisacharydową w ilości od 20 do 50 części masowych, jeśli fazę polisacharydową stanowi faza żelowa zawierająca polisacharyd, korzystnie stosunek nanoemulsji do fazy żelowej obejmującej polisacharyd wynosi 50 części masowych emulsji do 50 części masowych fazy żelowej obejmującej polisacharyd.
22. Sposób wg zastrz. 20 albo 21, **znamienny tym**, że faza żelowa obejmująca polisacharyd zawiera polisacharyd w ilości od 0,1 do 10 do części masowych, korzystnie od 2 do 10 części masowych.
23. Sposób wg zastrz. od 21 do 23, **znamienny tym**, że faza żelowa obejmująca polisacharyd zawiera polisacharyd w ilości 2 części masowych i wodę w ilości 98 części masowych.
24. Sposób wg zastrz. 20, **znamienny tym**, że kompozycja wielofazowa obejmuje nanoemulsję w ilości od 50 do 80 części masowych i fazę polisacharydową w ilości od 20 do 50 części masowych, jeśli fazę polisacharydową stanowi faza żelowa zawierająca polisacharyd i obejmująca opcjonalnie substancje hydrofilizujące, korzystnie stosunek nanoemulsji do fazy żelowej obejmującej polisacharyd wynosi 80 części masowych nanoemulsji do 20 części masowych fazy żelowej obejmującej polisacharyd i opcjonalnie substancje hydrofilizujące.
25. Sposób wg zastrz. 24, **znamienny tym**, że faza żelowa zawierająca polisacharyd zawiera polisacharyd w ilości 10 części masowych i wodę do 100 części masowych, przy czym opcjonalnie faza żelowa obejmująca polisacharyd zawiera substancje hydrofilizujące w ilości od 5–30 części masowych, korzystnie 30 części masowych.
26. Sposób wg zastrz. od 24 do 25, **znamienny tym**, że substancje hydrofilizujące są wybrane z grupy zawierającej: glicerol, glikol propylenowy-1,2 albo glikol polioksyetylenowy-200 (PEG-200).