

RZECZPOSPOLITA
POLSKA



Urząd Patentowy
Rzeczypospolitej Polskiej

(12) **OPIS PATENTOWY** (19) **PL** (11) **234378**
(13) **B1**

(21) Numer zgłoszenia: **413385**

(22) Data zgłoszenia: **31.07.2015**

(51) Int.Cl.

A61K 9/107 (2006.01)

A61K 31/546 (2006.01)

A61K 47/44 (2017.01)

A61P 17/06 (2006.01)

(54) **Kompozycja emulsyjna cefazoliny o działaniu przeciwluszczycowym**

(43) Zgłoszenie ogłoszono:

13.02.2017 BUP 04/17

(45) O udzieleniu patentu ogłoszono:

28.02.2020 WUP 02/20

(73) Uprawniony z patentu:

**WARSZAWSKI UNIWERSYTET MEDYCZNY,
Warszawa, PL**

(72) Twórca(y) wynalazku:

**OLIWIA ZEGROCKA-STENDEL, Łomianki, PL
GRZEGORZ HUSZCZA, Warszawa, PL
EDYTA PESTA, Warszawa, PL
KATARZYNA SMĘDRA, Warszawa, PL
KATARZYNA KOZIAK, Warszawa, PL**

(74) Pełnomocnik:

rzecz. pat. Marek Łazewski

PL 234378 B1

Opis wynalazku

Dziedzina wynalazku

Wynalazek dotyczy kompozycji emulsyjnej o działaniu przeciwłuszczycowym zawierającej cefazolinę. Kompozycja emulsyjna cefazoliny ma postać kremu do stosowania na skórę z nadmiernym złuszczeniem i rogowaceniem, zwłaszcza na skórę ze zmianami charakterystycznymi dla łuszczycy, egzemy i atopowego zapalenia skóry.

Tło wynalazku

Łuszczyca jest przewlekłą, zapalną chorobą skóry, o nieznannej etiologii, w której patogenezie istotną rolę odgrywają czynniki genetyczne i immunologiczne. Łuszczyca zwykła charakteryzuje się infiltracją neutrofili i limfocytów i nieprawidłową proliferacją naskórka (M. Abe, *Journal of Dermatology* 2006, 2: 108–111). Choroba objawia się występowaniem rozległych zmian skórnych przybierających postać grudek lub wypukłych ognisk, złuszczeniem naskórka, a także często towarzyszącym im świądem.

Dostępne obecnie metody leczenia łuszczycy obejmują leczenie zewnętrzne, leczenie ogólne, leczenie fizykalne i metody mieszane. Do klasycznych metod leczenia zewnętrznego należy stosowanie leków złuszczących, takich jak maści salicylowe czy maści i kremy mocznikowe, a także leków redukujących podział naskórka – przede wszystkim antraliny (Cygnolina) i dziegciu, oraz cytostatyków. Nowszą generację leków p/łuszczycowych stosowanych zewnętrznie stanowią kortykosteroidy, retinoidy i analogi witaminy D₃. Leczenie ogólne obejmuje doustne podawanie retinoidów, leków immunomodulujących, jak cyklosporyna A lub takrolimus i cytostatyków, jak metotreksat i hydroksymocznik. Nowe podejście do leczenia tej choroby i towarzyszących jej powikłań oferuje stosowanie leków biologicznych o działaniu immunosupresyjnym, takich jak przeciwciała monoklonalne efalizumab i inflixymab, alefacept i rekombinowane białko receptorowe etanercept, wskazane w łuszczycowym zapaleniu stawów.

Niektóre z metod leczenia okazują się nieskuteczne lub uciążliwe dla pacjentów. Podawanie leków ogólnoustrojowych powoduje ryzyko wystąpienia poważnych działań niepożądanych. Nie zawsze mogą być one stosowane ze względu na współistniejące schorzenia. Problemy te powodują konieczność stosowania tzw. klasycznych metod leczenia łuszczycy w sposób naprzemienny lub przerywany, co może skutkować częstymi nawrotami choroby i znaczącym pogorszeniem jakości życia pacjentów z łuszczyką (J. Szepietowski, *Dermatologia Kliniczna* 2009, 11 (3)).

W ciągu ostatniej dekady terapią pierwszego wyboru w rutynowym leczeniu łuszczycy stało się miejscowe stosowanie analogów witaminy D₃. Badania kliniczne potwierdziły skuteczność i bezpieczeństwo takalcytolu w leczeniu łuszczycy i brak działania ogólnego na homeostazę wapnia w dawkach terapeutycznych (P.C.M. van de Kerkhof, *British Journal of Dermatology* 2002: 146, 414–422).

Ponieważ łuszczyca jest chorobą uporczywą i nawracającą, pacjenci często wymagają długotrwałego leczenia, korzystnie o niskim potencjale skumulowanej toksyczności. Optymalna terapia powinna zachowywać skuteczność przez długi czas bez długotrwałych działań ubocznych i musi być dobrze tolerowana i akceptowana przez pacjentów, aby zapewnić właściwe stosowanie się do zaleceń lekarzy.

W dalszym ciągu istnieje zatem potrzeba poszukiwania udoskonalonych terapii przeciwłuszczycowych, które spełniałyby powyższe wymagania.

W zgłoszeniu patentowym WO 2015/044762 opisane zostały badania screeningowe, które doprowadziły do zidentyfikowania substancji, która poprzez swoiste wiązanie i blokowanie swojego dla IL-15 receptora IL-15R α i jednocześnie blokowanie wspólnych dla IL-15 i IL-2 podjednostek receptora IL-2R β i IL-2R γ może skutecznie hamować aktywność biologiczną obu tych cytokin.

Interleukina 15 (IL-15) jest cytokiną o pleiotropowym działaniu oddziałującą zarówno na komórki układu immunologicznego, jak i szereg innych typów komórek. Szerokie spektrum aktywności IL-15 powoduje, że coraz częściej umieszcza się ją na szczycie kaskady cytokin prozapalnych. Zaburzenie mechanizmów regulujących ekspresję IL-15 prowadzące do jej nadprodukcji bezpośrednio przyczynia się do rozwoju procesów zapalnych, autoimmunologicznych, zakaźnych i nowotworowych. IL-15 pełni kluczową rolę między innymi w etiologii łuszczycy (Villadsen L.S. i wsp., *J. Clin. Invest.* 112, 1571–80 (2003)).

Istotny udział IL-15 w patogenezie tego zaburzenia sugeruje możliwość interwencji terapeutycznej polegającej na blokowaniu aktywności biologicznej tej cytokiny. Słuszność tej koncepcji potwierdzają przeprowadzone dotychczas próby. Hamowanie efektów biologicznych IL-15 poprzez za-

stosowanie rozpuszczalnego receptora IL-15R α (Liew F.Y., McInnes I.B., Ann. Rheum. Dis. 61 Supl. 2, ii100–2 (2002); Ruchatz H. i wsp., J. Immunol. 160, 5664–60 (1998); Smith X.G. i wsp., J. Immunol. 165, 3444–50 (2000); Wei X. i wsp., J. Immunol. 167, 277–82 (2001)), przeciwciał blokujących receptor IL-2/IL-15R β (Morris J.C., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 103, 401–6 (2001); Tinubu S.A. i wsp., J. Immunol. 153, 4330–8 (1994), przeciwciał blokujących IL-15 (Villadsen L.S. i wsp. J. Clin. Invest. 112, 1571–80 (2003) lub zmutowanej cząsteczki IL-15 wykazującej właściwości kompetycyjnego antagonisty (Ferrari-Lacraz S. i wsp., J. Immunol. 173, 5818–26 (2004); Kim Y.S. i wsp., J. Immunol. 160, 5742–8 (1998)) prowadziło do złagodzenia przebiegu chorób zależnych od tej cytokiny. W efekcie tych eksperymentalnych terapii obserwowane było złagodzenie przebiegu łuszczycy w mysim modelu tej choroby (Villadsen L.S. i wsp. J. Clin. Invest. 112, 1571–80 (2003)). Wszystkie stosowane dotychczas strategie blokowania IL-15 wydają się równie skuteczne, ale do dziś większość z nich wykorzystywana jest tylko w warunkach doświadczalnych.

Jak potwierdziły badania *in vitro*, substancją, która oprócz szerokiego spektrum działania bakteriobójczego skutecznie blokuje odpowiedź biologiczną indukowaną zarówno przez IL-15, jak i IL-2, jest cefazolina (kwas (6*R*,7*R*)-7-[[2-amino-2-fenylacetylo]amino]-3-metylo-8-okso-5-tia-1-azabicyklo[4.2.0]okt-2-eno-2-karboksylowy) – cefalosporyna I generacji o ugruntowanej pozycji leczniczej.

Aktywności biologicznej cefazoliny dowiodły badania *in vitro*, które potwierdziły jej skuteczność w hamowaniu proliferacji komórek indukowanej przez IL-15 oraz w blokowaniu wywołanej przez IL-15 produkcji TNF- α i IL-17. Ten sam efekt obserwowano w przypadku stymulacji komórek przez IL-2.

Dzięki temu cefazolina może znaleźć zastosowanie w hamowaniu nadmiernej odpowiedzi komórkowej wywołanej działaniem zarówno IL-15, jak i IL-2, poprzez blokowanie specyficznego dla IL-15 receptora IL-15R α oraz wspólnych dla obu cytokin receptorów IL-2R β i IL-2R γ .

Mimo korzystnego działania, skuteczne zastosowanie cefazoliny w leczeniu jest ograniczone niedogodnościami wynikającymi z faktu, że cefazolina słabo ulega wchłanianiu z przewodu pokarmowego. Dobrze przenika do jamy opłucnej, jamy otrzewnej, płynu stawowego, żółci, kości, moczu; nie przenika do płynu mózgowo-rdzeniowego. Aktualnie dostępne preparaty cefazoliny przeznaczone są do podawania pozajelitowego, *i.m.* lub *i.v.*

W przypadku chorób skóry, takich jak łuszczyca, podawanie miejscowe preparatów leczniczych jest zwykle bardziej skuteczne od podawania doustnego, iniekcji i innych ogólnoustrojowych sposobów podawania, z uwagi zarówno na biodostępność, jak i uniknięcie działań niepożądanych, takich jak przenikanie substancji czynnej do krwi.

Do postaci leków wykorzystywanych do miejscowego stosowania na skórę należą maści, kremy, lotiony, plastry, okłady, proszki, aerozole i inne. Najbardziej dogodną postać dawkowania w przypadku chorób skóry takich jak łuszczyca stanowią maści i kremy.

W związku z powyższym, podjęto próby opracowania preparatów cefazoliny o działaniu miejscowym na skórę, które oprócz właściwości leczniczych charakteryzowałyby się wysokimi walorami użytkowymi.

Preparaty cefazoliny o działaniu miejscowym są przedmiotem jedynie nielicznych zgłoszeń i patentów, w których nie są zamieszczone żadne konkretne dane na temat trwałości preparatów. Nie wielka ilość doniesień na temat tego typu preparatów wynika prawdopodobnie z trudności z uzyskaniem produktów leczniczych zachowujących trwałość w dłuższych okresach czasu wymaganych od preparatów aptecznych, co wynika z natury samej cefazoliny, konkretnie z niestabilności substancji w środowisku zawierającym wodę, nawet w temperaturze około 4–5°C.

Badania trwałości cefazoliny w wodnych roztworach kropli do oczu były przedmiotem prac opublikowanych między innymi w J. Clin. Pharm. and Therapy (1998), 23, 41–47 oraz Acta Pol. Pharm., t. 69, nr 1, 95–105 (2012).

W publikacji J. Clin. Pharm. and Therapy, badano stężenia soli sodowej cefazoliny, pH i osmolarność preparatów w postaci 1% wodnych roztworów kropli do oczu zawierających substancję konserwującą i bez konserwantu, przechowywanych w temperaturze 4°C i temperaturze pokojowej. Krople przechowywane w temperaturze 4°C były stabilne przez 42 dni, podczas gdy krople przechowywane w temperaturze pokojowej były stabilne tylko przez kilka dni, obserwowano wzrost pH i osmolarności.

Autorzy publikacji Acta Pol. Pharm. badali trwałość 1% i 5% wodnych roztworów kropli do oczu z cefazoliną w temperaturach 4°C i 20°C w zależności od rodzaju zastosowanego buforu. Stosowano bufor octanowy pH 4,5 i 4,7, bufor fosforanowy pH 7,5, roztwory chlorku sodu i glicerol. Stabilność cefazoliny w roztworach wodnych zależała głównie od pH i temperatury i była najwyższa w roztworach o odczynie kwasowym.

Niska trwałość cefazoliny w roztworach wodnych powoduje, że krople do oczu nie są dostępne handlowo, a jedynie mogą być sporządzane bezpośrednio przed podaniem przez farmaceutów w szpitalnych oddziałach okulistycznych.

W zgłoszeniu CA 502542 A opisany jest sposób wytwarzania maści z antybiotykiem o szerokim spektrum działania, obejmujący mieszanie środka dyspergującego, lanoliny, wazeliny, wosku, oleju mineralnego i antybiotyku, w proporcjach takich, że temperatura topnienia maści wynosi od 33 do 44°C. Ujawniony jest skład maści zawierającej 1 do 10% środka dyspergującego, monoestru glicerolu i długołańcuchowego kwasu tłuszczowego lub estru cholesterolu, 5 do 20% lanoliny, 10 do 30% wazeliny, 5 do 20% wosku wybranego spośród wosku cerezynowego, parafinowego i pszczelego, 30 do 60% ciekłej parafiny oraz 0,1–10% antybiotyku.

Opis patentu EP 0043738 B1 dotyczy kompozycji miejscowej o zwiększonej zdolności przenikania przez skórę, zawierającej a) 0,01% do 35% substancji aktywnej wybranej spośród antybiotyków, b) 0 do 70% etanolu lub izopropanolu, c) od 0,01 do 99% nośnika zwiększającego penetrację skóry złożonego z odpowiedniego diolu i substancji zaburzającej struktury otoczek komórkowych, wybranej spośród estrów kwasu mirystynowego i laurylowego.

Zgłoszenie EP 0103911 A1 ujawnia kompozycję przeznaczoną do stosowania miejscowego zawierającą emolient. Zastrzeżenia patentowe obejmują kompozycję emulsji zawierającą 9–89% wazeliny, 0,25–10% emulgatora (monooleinian glicerylu, monolinoleinian glicerylu lub ich mieszaniny), 10–90% wody i 0,01–25% substancji leczniczej, np. antybiotyku. W przykładzie IV ujawniono, że w skład kompozycji może wchodzić cefazolina.

Patent EP 0455396 B1 dotyczy sposobu otrzymywania wodnej kompozycji o zrównoważonej osmolarności, która jest płynna w temp. pokojowej lub poniżej i przyjmuje postać żelu w temperaturze ciała człowieka, przeznaczonej do zastosowania miejscowego, zawierającej m.in. kopolimer blokowy polioksyalkilenu, surfaktant, polieter i substancję leczniczą. W opisie ujawniono, że substancją leczniczą jest cefazolina.

W zgłoszeniu US 5409917 A opisano kompozycje do leczenia trądziku w postaci kremu, zawierające antybiotyk z grupy cefalosporyn, w tym cefazolinę, oraz etoksylogowany alkohol cetylostearylowy, alkohol i ester kwasu tłuszczowego oraz fazę wodną zawierającą mieszaninę się z wodą alkohol, np. etanol, izopropanol, glikol propylenowy.

Opis WO 01/01960 A1 ujawnia kompozycję w postaci np. maści zawierającej trójgliceryd, dwa surfaktanty, w tym jeden hydrofilowy i substancję leczniczą rozpuszczalną w triglicerydzie, przy czym ilości trójglicerydu i surfaktantów są tak dobrane, aby po zmieszaniu z wodą utworzyła się klarowna dyspersja.

Zgłoszenie WO 01/12155 A1 dotyczy kompozycji o zwiększonej absorpcji hydrofilowej substancji leczniczej, m.in. soli sodowej cefazoliny, zawierającej dwa surfaktanty, w tym jeden hydrofilowy.

Zgłoszenie WO 2007/103555 dotyczy kompozycji o pH od 3,0 do 7,4, przeznaczonej do stosowania miejscowego na skórę, zawierającej działające synergicznie dwie substancje penetrujące wybrane spośród np. krótkołańcuchowych alkilodiolu, kwasów tłuszczowych C₁₀–C₂₀ i ich estrów, podstawionych i niepodstawionych alkoholi C₄–C₂₀ i podobnych, oraz substancję leczniczą, np. cefazolinę.

Zgłoszenie US 2013184242 A1 dotyczy kompozycji farmaceutycznej przeznaczonej m.in. do stosowania miejscowego, o właściwościach reologicznych, które nadają jej postać półstałą w stanie spoczynku i płynną przy nakładaniu pod wpływem działania sił ścinających. W skład kompozycji wchodzi podłoże farmaceutyczne zawierające 75 do 99% rozpuszczalnika hydrofobowego, np. oleju z oliwy, rzepakowego, sojowego, itp. i 1 do 25% alkoholu tłuszczowego jako substancji zestalającej, oraz substancja biologicznie czynna, np. antybiotyk.

W publikacji zgłoszenia WO 2013/163734 A1 opisana jest niewodna, niezłuszczająca formuła do stosowania miejscowego zawierająca rozpuszczalnik organiczny łatwo wnikający w tkanki, np. C₁–C₁₀ alkilosulfotlenek, organiczny współrozpuszczalnik, np. glikol, poliglikol, alkohol, substancję błonotwórczą oraz substancję leczniczą, np. antybiotyk, m.in. cefazolinę.

Do sporządzania preparatów w postaci kremów stosuje się najczęściej podłoża emulsyjne typu woda w oleju lub olej w wodzie, składające się z części węglowodorowej lub tłuszczowej, wody i emulgatora, umożliwiającego uzyskanie odpowiedniego rodzaju emulsji i jej stabilizację. Typowe podłoża zawierają składniki fazy tłuszczowej, takie jak wazelina, parafina ciekła i/lub ciekłe oleje będące mieszaninami trójglicerydów, zemulgowane w fazie wodnej zawierającej substancje rozpuszczalne w wodzie i pełniące funkcje buforujące, chelatujące i konserwujące. Emulsje z reguły zawierają także

substancje zapewniające nawilżanie skóry, ułatwiające penetrację i wchłanianie, posiadające właściwości zmiękczenia skóry i przeciwutleniające, a także nadające emulsji właściwą lepkość i stabilizujące układ emulsyjny.

Preparaty do leczenia łuszczycy o działaniu miejscowym oprócz odpowiedniej udowodnionej aktywności farmakologicznej i bezpieczeństwa stosowania na skórę, na przykład skórę głowy pacjenta, powinny charakteryzować się także wystarczającą stabilnością w typowych warunkach przechowywania i użytkowania leku. Istotne jest także, aby preparaty, zwłaszcza w postaci płynnej emulsji lub półstałego kremu, miały odpowiedni wygląd i własności użytkowe, łatwość nakładania, nie przylepiały się do włosów i miały optymalną konsystencję nie powodującą ich łatwego spływania.

Istotny problem przy sporządzaniu tego typu preparatów stanowi stabilność fizyczna i chemiczna, gdyż emulsje są układami wrażliwymi na działanie temperatury i czynników mechanicznych. Nawet niewielkie zmiany wzajemnych proporcji składników lub dodatek składnika nie wykazującego zgodności z pozostałymi mogą powodować zniszczenie struktury emulsji, objawiające się jej rozwarstwianiem lub zmianą konsystencji na etapie sporządzania formułacji bądź jej przechowywania.

Próby sporządzenia stabilnej emulsji cefazoliny podjęte przez Twórców obecnego wynalazku potwierdziły opisane wyżej problemy formułacyjne związane z nietrwałością substancji w środowisku wodnym. Mimo prób zastosowania różnych układów buforujących, przedstawionych w przykładzie 1, okazało się, że w większości układów następuje szybkie żółknięcie fazy wodnej zawierającej cefazolinę, świadczące o rozkładzie substancji.

Problemy z nietrwałością cefazoliny skłoniły obecnych Twórców do podjęcia prób nad modyfikacją składu podłoża emulsji poprzez odpowiedni dobór składników olejowych, emulgatora i układu buforującego. Jednym z kierunków prac preformulacyjnych było opracowanie emulsji zawierających emulgator niejonowy – polioksyetylenowany eter alkoholu stearylowego zawierający 21 jednostek tlenu etylenu (INCI Steareth-21), stosowany często do produkcji emulsji kosmetycznych typu olej w wodzie. Emulsje z udziałem tego składnika zachowywały wprawdzie stabilność fizyczną, ale nie spełniały podstawowego kryterium wymaganego od produktów leczniczych, jakim jest trwałość w dłuższych okresach przechowywania w temperaturze pokojowej.

Uzyskanie przez Twórców obecnego wynalazku obiecujących rezultatów w wyniku połączenia odpowiedniego układu buforującego z prostym składem fazy olejowej obejmującym parafinę ciekłą lub wazelinę, alkohol węglowodorowy i niejonowy emulgator, można uznać za niespodziewane w świetle dotychczasowego stanu wiedzy.

Zastosowanie nowego podejścia w pracach technologicznych nad połączeniem tych znanych składników umożliwia wytwarzanie stabilnej emulsji o odpowiedniej konsystencji i walorach użytkowych, zachowującej trwałość co najmniej w warunkach temperatury 4–5°C.

Ujawnienie wynalazku

Istotę wynalazku stanowi kompozycja emulsyjna o działaniu przeciwluszczykowym zawierająca terapeutycznie skuteczną ilość cefazoliny, składniki fazy olejowej i składniki fazy wodnej, charakteryzująca się tym, że

- (i) składniki fazy olejowej obejmują:
 - parafinę ciekłą lub wazelinę białą,
 - eter stearylowy polioksyetylenowy (21), i
 - alkohol cetylostearylowy;
- (ii) składniki fazy wodnej obejmujące układ buforujący zapewniający pH wyjściowe kompozycji w zakresie od 5 do 9, szczególnie korzystnie 6–8;
- (iii) opcjonalnie dodatkowy amfifilowy emulgator niejonowy;
oraz inne substancje pomocnicze rozpuszczalne/mieszające się z wodą,
przy czym woda stanowi od 50 do 80% wagowych kompozycji.

W korzystnym wykonaniu, kompozycja zawiera dodatkowy emulgator niejonowy, który stanowi polimer kondensacyjny glikolu polioksypropylenowego z glikolem polioksyetylenowym.

Składniki fazy wodnej kompozycji obejmują substancje buforujące, fosforan disodowy dwunastowodny i wodorofosforan sodowy dwuwodny albo trometamol (TRIS) i kwas borowy.

Pozostałe składniki kompozycji obejmują rozpuszczalnik organiczny wybrany z grupy alkoholi, dioli i trioli, korzystnie etanol, izopropanol, glikol propylenowy lub glicerynę; fenoksyetanol i mocznik.

Kompozycja emulsyjna ma postać kremu zawierającego ponad 50% wagowych wody, korzystnie około 55 do 65% wagowych wody.

Alternatywnie, kompozycja ma postać lotionu, zawierającego około 70 do 75% wody.

Szczegółowy opis wynalazku

W trakcie prac preformulacyjnych nad opracowaniem emulsji cefazoliny stwierdzono, że czynnikami istotnie wpływającymi na stabilność fizykochemiczną emulsji są nie tylko skład podłoża emulsji, wpływający na rozproszenie fazy olejowej w wodzie, czyli wielkość cząstek fazy olejowej, ale także odczyn pH fazy wodnej i sposób przygotowania emulsji.

W rozwiązaniu według wynalazku uzyskanie stabilnych fizycznie emulsji o odpowiedniej konsystencji jest możliwe dzięki zastosowaniu fazy olejowej zawierającej parafinę ciekłą lub wazelinę, alkohol cetylostearylowy i eter stearylowy polioksyetyleny (21) jako emulgator niejonowy.

Parafina ciekła, będąca mieszaniną płynnych węglowodorów, stanowi typowy składnik preparatów emulsyjnych stosowanych w farmacji i kosmetyce, ze względu na własność tworzenia na powierzchni skóry bariery okluzyjnej, która hamuje utratę wody do otoczenia zapobiegając jej nadmiernemu przesuszeniu. Zgodnie z wynalazkiem parafina ciekła lub wazelina biała stanowią od 4,0 do 20,0% wag. masy całkowitej kompozycji.

Alkohol stearylowy eteryfikowany 21 molami tlenu etylenu, otrzymywany przez kondensację mieszaniny alkoholu stearylowego z 20 molami tlenu etylenu (INCI: Steareth-21), jest dostępny na przykład pod nazwą handlową Brij™ S721. Ma on charakterystykę emulgatora niejonowego o wysokim współczynniku równowagi hydrofilowo-lipofilowej (HLB 16), wynikającą z połączenia właściwości lipofilowych alkoholu stearylowego z unikalnym rozkładem bloków tlenu etylenu o różnych długościach łańcucha. Może być stosowany w kombinacjach z innymi składnikami w szerokim zakresie pH jako substancja zmniejszająca napięcie powierzchniowe cieczy, dyspergująca i emulgująca.

Optymalna ilość niejonowego środka powierzchniowo czynnego w kompozycji według wynalazku wynosi od 3 do 10% wag., korzystnie od 7 do 9% wag., w przeliczeniu na masę całkowitą kompozycji.

Alkohol cetylostearylowy stanowi mieszaninę stałych alkoholi alifatycznych składających się głównie z alkoholu stearylowego ($C_{18}H_{38}O$) i cetylowego ($C_{16}H_{34}O$), ewentualnie z niewielkim dodatkiem innych alkoholi, na przykład mirystylowego i ma własności emolientu, emulgatora oraz środka zwiększającego lepkość. Zgodnie z wynalazkiem stanowi on od 2,0 do 10,0% wag. masy całkowitej kompozycji.

Kluczową rolę w kompozycjach emulsyjnych cefazoliny odgrywa dobór właściwego układu buforującego. Jak stwierdzono, najlepsze wyniki stabilności kompozycji według wynalazku daje zastosowanie buforu fosforanowego (pH ok. 6,15) i buforu TRIS (trometamol)/kwasu borowego (pH ok. 8,7).

Ilości pozostałych składników kompozycji dobrać można na podstawie wiedzy i doświadczenia znawcy biegłego w dziedzinie farmacji. Odpowiednie substancje pomocnicze opisane są na przykład w kompendium Handbook of Pharmaceutical Excipients, pod red. R.C. Rowe, P.J. Sheskey, S.C. Owen, wyd. 5-te, 2006, American Pharmaceutical Association Waszyngton i The Pharmaceutical Press Londyn.

W skład fazy wodnej oprócz substancji buforujących mogą wchodzić też inne znane z praktyki farmaceutycznej substancje pomocnicze rozpuszczalne w wodzie, jak fenoksyetanol i mocznik.

Fenoksyetanol, jako substancja konserwująca, zapewnia skuteczną ochronę mikrobiologiczną kompozycji emulsyjnej według wynalazku. Ze względu na dużą zawartość wody w kompozycji może być stosowany w ilości co najmniej 0,75%, korzystnie 1,0% wag. masy całkowitej kompozycji. Ilość ta spełnia kryteria monografii 5.1.3 Ph Eur w deklarowanym zakresie zawartości. Skuteczność użytej ilości substancji konserwującej potwierdzają badania wykonane zgodnie z metodyką zalecaną w Farmakopei Europejskiej (Ph Eur.). Wybrana ilość substancji konserwującej nie wpływa na stabilność emulsji.

Mocznik, dwuamid kwasu węglowego stanowiący składnik naturalnego czynnika nawilżającego skóry, znany jest ze swego działania przeciwbakteryjnego i przeciwświądowego. Wykazuje działanie przeciwzapalne, wynikające z aktywności antyproliferacyjnej i przeciwgranulacyjnej. Mocznik jest tradycyjnie stosowany w preparatach kosmetycznych jako substancja pochłaniająca wilgoć (humektant) oraz wykazująca działanie antyseptyczne i złuszczone. W wyższych stężeniach mocznik zmiękcza skórę i zwiększa jej przepuszczalność, co umożliwia penetrację w głąb skóry innym składnikom aktywnym. Stosuje się go również jako składnik złuszczonej skóry. Dzięki temu, że mocznik wiąże wodę staje się ona mniej dostępna dla drobnoustrojów, w związku z czym preparaty kosmetyczne z mocznikiem mogą zawierać mniej konserwantów. Ilość mocznika w kompozycji emulsyjnej wynosi od 3,0 do 7,0% wagowych, korzystnie 5% wagowych w stosunku do masy całkowitej kompozycji.

W skład kompozycji emulsyjnej według wynalazku korzystnie wchodzi też mieszający się z wodą rozpuszczalnik organiczny wybrany z grupy alkoholi, dioli i trioli, który korzystnie stanowi etanol, izopropanol, glikol propylenowy lub gliceryna. Szczególnie korzystny jest glikol propylenowy, którego rolą w kompozycji emulsyjnej jest zatrzymywanie wilgoci i nawilżanie, a także ułatwianie wchłaniania substancji czynnej. Jego zawartość w kompozycji może wynosić od 2,0 do 10,0%.

W jednym wariantcie wykonania wynalazku, kompozycja emulsyjna o działaniu przeciwluszczycowym zawiera 2 g albo 5 g soli sodowej cefazoliny, oraz następujace substancje pomocnicze, w procentach wagowych na 100 g kompozycji:

Składnik	Zawartość (% wag.)
Parafina ciekła	4,0–20,0
Eter stearylowy polioksyetylenu (21)	3,0–10,0
Alkohol cetylostearylowy	2,0–10,0
Rozpuszczalnik organiczny	2,0–10,0
Fenoksyetanol	0,0–1,0
Mocznik	3,0–7,0
Układ buforujący	do pH 5,0–9,0
Woda	w uzupełnieniu do 100%

Kompozycję emulsyjną w tym wykonaniu otrzymuje się w znany z praktyki farmaceutycznej sposób, przygotowując fazę wodną zawierającą rozpuszczalne w wodzie substancje pomocnicze (konserwant, substancje buforujące) i ogrzewając ją do temperatury 70–80°C. Następnie, po dokładnym wymieszaniu i ogrzaniu do temperatury 65–75°C dodaje się uprzednio przygotowaną fazę olejową. Powstały układ miesza się, chłodzi, a następnie homogenizuje w celu utworzenia właściwej struktury emulsji, po czym kontynuuje chłodzenie i wprowadza kolejno rozpuszczalnik organiczny wybranym z grupy alkoholi, dioli i trioli i na koniec substancję czynną – sól sodową cefazoliny rozpuszczoną w drugiej części wody. Układ homogenizuje się w celu uzyskania jednorodnego rozproszenia substancji czynnej. Po ochłodzeniu do temperatury pokojowej produkt wydozowuje się i pakuje w opakowania jednostkowe.

Nieoczekiwanie okazało się jednak, że wprowadzenie do kompozycji emulsyjnej dodatkowego niejonowego emulgatora o strukturze amfifilowej, oraz zastosowanie innej technologii wytwarzania emulsji, umożliwia nie tylko uzyskanie emulsji stabilnych fizycznie, ale także zapobiega zbyt szybkiemu rozkładowi nietrwałej z natury cefazoliny w trakcie przechowywania preparatów.

Tym dodatkowym emulgatorem w kompozycji według wynalazku jest polimer kondensacyjny glikolu polioksypropylenowego z glikolem polioksyetylenowym, korzystnie polimer o nazwie handlowej Poloxamer 188. Ze względu na swą amfifilową strukturę, polimer ten dobrze rozpuszcza się w wodzie, zwiększa wzajemną mieszalność substancji o różnych hydrofobowościach i ma dobre właściwości powierzchniowo czynne.

W tym wariantcie wykonania wynalazku, kompozycja emulsyjna o działaniu przeciwluszczycowym zawiera 2 g albo 5 g soli sodowej cefazoliny, oraz następujace substancje pomocnicze, w procentach wagowych na 100 g kompozycji:

Składnik	Faza	Zawartość (% wag.)
Parafina ciekła	(1)	10,0-20,0
Eter stearylowy polioksyetylenu (21)		5,0-10,0
Alkohol cetylostearylowy		2,0-6,0
Cefazolina	(2)	2,0-5,0
Rozpuszczalnik organiczny		4,0-7,0
Układ buforujący		do pH 5,0-9,0
Polimer glikolu polioksypropylenowego z glikolem polioksyetylenowym	(3)	1,0-2,0
Mocznik		3,0-7,0
Fenoksyetanol		0,0-1,0
Woda, w uzupełnieniu do		100 %

Wprowadzenie dodatkowego emulgatora stwarza możliwość zastosowania innego sposobu otrzymywania emulsji, w którym substancję czynną wprowadza się do kompozycji nie na zakończenie procesu sporządzania emulsji, ale emulgując zawierającą ją pierwszą fazę wodną zawierającą układ buforowy (2) i fazę olejową (1), a następnie doprowadzając do zemulgowania z nimi drugiej fazy wodnej zawierającej dodatkowy emulgator (3) i ewentualnie pozostałe substancje pomocnicze rozpuszczalne/mieszające się z wodą.

Kompozycję emulsyjną w tym wykonaniu otrzymuje się w sposób następujący:

pierwszą fazę wodną (2) zawierającą rozpuszczalne w wodzie substancje pomocnicze (rozpuszczalnik organiczny wybrany z grupy alkoholi, dioli i trioli, składniki układu buforującego) ogrzewa się, mieszając, do temperatury 70–80°C,

w temperaturze około 70°C dodaje się uprzednio przygotowaną fazę olejową (1), całość miesza się i chłodzi do temperatury 50–60°C,

wprowadza się, mieszając, drugą fazę wodną (3), zawierającą dodatkowy amfifilowy emulgator niejonowy i ewentualnie pozostałe substancje pomocnicze rozpuszczalne/mieszające się z wodą,

układ homogenizuje się utrzymując temperaturę około 50°C do uzyskania jednorodnego rozproszenia substancji czynnej,

produkt chłodzi się do temperatury pokojowej, wydozowuje się i pakuje w opakowania jednostkowe.

Sposób wytwarzania emulsji w tym wykonaniu wynalazku nadaje jej strukturę „podwójnej” emulsji. Dzięki zastosowaniu odpowiedniego układu buforującego i zmodyfikowanej technologii wytwarzania emulsji, wrażliwa na warunki pH substancja czynna jest chroniona przed rozkładem pod wpływem wody przez obecność substancji buforujących i otaczającej fazy olejowej.

Kompozycja emulsyjna cefazoliny według wynalazku może mieć postać lotionu lub kremu. Opracowany skład kompozycji emulsyjnej umożliwia uzyskanie żądanej postaci preparatu, od ciekłej do półstałej, bez nadmiernej ingerencji w skład i proporcje składników kompozycji, a polega na użyciu różnych ilości wody, którą kompensuje się składnikami fazy olejowej, bez uszczerbku dla stabilności i własności fizykochemicznych emulsji.

Kompozycja emulsyjna w postaci lotionu zawiera około 70 do 75% wagowych wody.

Kompozycja emulsyjna w postaci kremu zawiera około 55 do 65% wagowych wody.

Skład szczególnie korzystnej kompozycji w postaci kremu jest następujący:

Składnik	Zawartość (% wag.)
Parafina ciekła	14,0
Eter stearylowy polioksyetylenu (21)	8,0
Alkohol cetylostearylowy	8,0
Glikol propylenowy	2,4
Bufor TRIS/kwas borowy	
Trometamol	0,042
Kwas borowy	0,02
Woda I	5,6
Poloxamer 188	1,5
Mocznik	5,0
Woda	Ad. 100%

Stabilność kompozycji emulsyjnych według wynalazku badano w temperaturach 5°C i 25°C/60% RH. Emulsje wykazują dobrą stabilność w temperaturze 5°C, natomiast w temperaturach wyższych obserwuje się rozkład substancji czynnej nawet do 50% już 5 po miesiącu od sporządzenia emulsji.

Połączenie aktywności terapeutycznej substancji farmakologicznie czynnej cefazoliny z łagodzącym, nawilżającym i złuszczałym działaniem, jakie zapewnia skład podłoża kremu lub lotionu stosowanego na miejsca dotknięte zmianami powodowanymi przez chorobę, zapewnia korzystne przeciwłuszczykowe działanie kompozycji według wynalazku.

Kompozycja emulsyjna według wynalazku może być skutecznie stosowana w leczeniu chorób skóry wywołanych nadmierną proliferacją komórek, takich jak łuszczyca pospolita, łuszczyca kropelkowa, erytrodermia łuszczykowa, łuszczyca artretyczna, łuszczyca przewlekła i inne formy choroby.

Wynalazek ilustrują następujące przykłady wykonania.

Przykłady

Przykład 1. Dobór układu buforującego

W celu określenia optymalnego pH preparatu emulsyjnego sporządzono wzorcowe roztwory wodne soli sodowej cefazoliny (2% wag.) z następującymi układami buforującymi:

1. TRIS/ kwas borowy

Skład	mg/ml	pH
Trometamol	0,42	8,7
Kwas borowy	0,2	

2. Fosforanowo-cytrynianowy

Skład	mg/ml	pH
$\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 7 \text{H}_2\text{O}$	22,08	7,19 10
Kwas cytrynowy	1,855	

3. Fosforanowy

Skład	mg/ml	pH
$\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$	1,6	6,15 20
Na_2HPO_4	0,25	

4. HEPES

Skład	mg/ml	pH
HEPES	238	7,43 25
NaOH	do uzyskania pH ok. 7,4	

Ze względu na szybko postępujący rozkład substancji czynnej w buforze cytrynianowo-fosforanowym i buforze HEPES, obserwowany wizualnie jako żółknięcie roztworu, do dalszych prac preformulacyjnych wybrano bufor TRIS/kwas borowy i fosforanowy.

Przykład 2. Emulsja z buforem fosforanowym

Sporządzono preparaty emulsyjne zawierające 2% (CF 2%) lub 5% (CF 5%) soli sodowej cefazoliny z buforem fosforanowym do badań stabilności, o składach:

CF 2%

Lp.	Składnik	Ilość na 100 g [g]
1	Wazelina biała	4
2	Alkohol cetostearylowy	3
3	BRIJ S721	3
4	Mocznik	5
5	$\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$	0,16

6	Na ₂ HPO ₄	0,025
7	Fenoksyetanol	1
8	Woda I + II	71,815 (56,815+15)
9	Glikol propylenowy	10
10	Cefazolina	2
	SUMA	100

CF 5%

Lp.	Składnik	Ilość na 100 g [g]
1	Wazelina biała	4
2	Alkohol cetostearylowy	3
3	BRJ S721	3
4	Mocznik	5
5	NaH ₂ PO ₄ H ₂ O	0,16
6	Na ₂ HPO ₄	0,025
7	Fenoksyetanol	1
8	Woda I + II	68,815 (53,815+15)
9	Glikol propylenowy	10
10	Cefazolina	5
	SUMA	100

Proces wytwarzania**Przygotowanie fazy wodnej**

Do reaktora wprowadzono składniki 4, 5, 6, 7, 9 i wodę 8 (porcja I), mieszano do rozpuszczenia, ogrzewając jednocześnie całość roztworu. Mieszano z pomocą mieszadła kotwicowego przy prędkości obrotowej 40 obr./min do uzyskania temperatury 70°C.

Przygotowanie fazy olejowej

Do szklanej zlewki wprowadzono składniki 1, 2, 3 i mieszano do rozpuszczenia, ogrzewając jednocześnie całość roztworu. Mieszano okresowo do uzyskania temperatury 70°C.

Przygotowywanie roztworu cefazoliny

Do szklanej zlewki umieszczonej na mieszadle magnetycznym wprowadzono wodę 8 (porcja II), a następnie w trakcie mieszania dodano sól sodową cefazoliny (10) i mieszano przy prędkości obrotowej 500±100 obr./min do całkowitego rozpuszczenia.

Łączenie faz

Przy włączonym mieszadle do reaktora z fazą wodną wprowadzono fazę olejową. Mieszano zawartość reaktora w temperaturze 70°C przez 20 minut przy prędkości obrotowej 40 obr./min.

Po wymieszaniu obu faz rozpoczęto chłodzenie mieszaniny przy niskich obrotach. W temperaturze ok. 60°C zmniejszono prędkość obrotową mieszadła i rozpoczęto homogenizację podłoża przy prędkości obrotowej homogenizatora 13 500 obr./min i mieszadła kotwicowego 30 obr./min przez 15 minut. Po upływie wyznaczonego czasu homogenizacji, kontynuowano chłodzenie mieszaniny

do uzyskania temperatury 40°C. Następnie do podłoża wprowadzono glikol propylenowy (9) i mieszało przez 5 minut przy prędkości obrotowej 40 obr./min.

Wprowadzanie roztworu substancji czynnej

Do podłoża wprowadzono roztwór soli sodowej cefazoliny (10). Mieszano przez 10 minut przy prędkości obrotowej homogenizatora 13 500 obr./min i mieszadła kotwicowego 30 obr./min, utrzymując temperaturę około 40°C.

Dozowanie

Po wymaganym czasie homogenizacji wyłączono homogenizator i emulsję ochłodzono do temp. ok. 30°C. Rozdozowano krem do tub aluminiowych.

Badania stabilności emulsji

Do badań stabilności wybrano kompozycje emulsyjne z przykładu 1.

Metoda badania stabilności

Stabilność emulsji oceniano przez oznaczanie zawartości substancji czynnej cefazoliny w kremie w dwóch temperaturach, 5°C oraz 25°C/60% RH oraz pH emulsji po 1 miesiącu przechowywania w tych samych temperaturach.

Oznaczenie zawartości:

Oznaczenie zawartości wykonywano metodą wysokosprawnej chromatografii cieczowej (HPLC), stosując jako fazę ruchomą mieszaninę: acetonitryl/0,1% kwas mrówkowy (45:55 obj./obj.) i kolumnę chromatograficzną firmy Waters o długości 250 mm i średnicy wewnętrznej 4,6 mm i granulacji wypełnienia 5 µm. W celu wyizolowania substancji czynnej, próby emulsji ekstrahowano stosując jako ekstrahent mieszaninę acetonitrylu z wodą w stosunku objętościowym 3:2 (obj./obj.), przy czasie ekstrakcji 30 min (sonikacja).

Mimo powtarzalności metody nie uzyskano zawartości cefazoliny w emulsji wyjściowej na poziomie deklarowanym, tj. 20 mg/g i 50 mg/g. Na chromatogramie próby badanej obserwowano przyrost dodatkowego piku (zanieczyszczenia) w stosunku do dodatkowego piku na chromatogramie roztworu wzorcowego. Obserwowano także spadek pola powierzchni cefazoliny w roztworze wzorcowym przechowywanym w lodówce (temperatura +5°C) przez 48 godzin o 30% oraz w autosamplerze w temperaturze 25°C w ciągu 48 godzin o 60%.

Wyniki badań dla dwóch serii emulsji (2% i 5%): bezpośrednio po wytworzeniu emulsji oraz po 1, 3 i 6 (7) miesiącach przechowywania w warunkach 5°C/60% RH i po 1 miesiącu przechowywania w warunkach 25°C/60% RH, są przedstawione w tabelach.

Temp. 5°C

	Zawartość cefazoliny [mg/g]				
	1	2	3	4	5
SERIA	Zwartość teoretyczna	Czas „0”	1 miesiąc	3 miesiąc	7 miesięcy
CF-2	20	15,88	---	15,83	13,13
CF-5	50	39,29	43,6	38,76	27,95

Temp. 25°C

	Zawartość cefazoliny [mg/g]		
	1	2	3
SERIA	Zwartość teoretyczna	Czas „0”	1 miesiąc
CF-2	20	15,88	7,15
CF-5	50	39,29	17,18

Zawartość substancji czynnej bezpośrednio po przygotowaniu kompozycji emulsyjnej, oznaczana metodą HPLC, mieści się w granicach 75–80% zawartości deklarowanej. Po miesiącu przechowywania emulsji w temp. 25°C obserwuje się bardzo wyraźne spadki zawartości substancji czynnej (do poziomu poniżej 50% wartości wyjściowej). Towarzyszy temu wyraźne żółknięcie kremu.

Próbki przechowywane w temperaturze 5°C zachowują trwałość przez okres 3–6 miesięcy.

Przykład 3. Emulsja z buforem TRIS/kwas borowy

W celu zweryfikowania przydatności buforu TRIS/kwas borowy do sporządzania emulsji wykonano 5 testowych preparatów A–E o zmodyfikowanym składzie i procesie technologicznym. Stosowano gotowy roztwór buforu dodawany w odpowiednich proporcjach do kompozycji:

BUFOR	mg/ml
Trometamol (TRIS)	0,42
Kwas borowy	0,2

KREM A

Składnik	Ilość na 100 g [g]	Faza
Parafina ciekła	14	(1)
Alkohol cetostearylowy	8	
Brij S721	8	
Glikol propylenowy	2,4	(2)
Roztwór buforu TRIS/kwas borowy	5,6	
Cefazolina	2	
Woda	55	(3)
Mocznik	5	

KREM B

Składnik	Ilość na 100 g [g]	Faza
Parafina ciekła	14	(1)
Alkohol cetostearylowy	8	
Brij S721	8	
Roztwór buforu TRIS/kwas borowy	8	(2)
Cefazolina	2	
Woda	55	(3)
Mocznik	5	

KREM C

Składnik	Ilość na 100 g [g]	Faza
Parafina ciekła	14	(1)
Alkohol cetostearylowy	8	
Brij S721	8	
Glikol propylenowy	8	(2)
Cefazolina	2	
Woda	55	(3)
Mocznik	5	

KREM D

Składnik	Ilość na 100 g [g]	Faza
Parafina ciekła	14	(1)
Alkohol cetostearylowy	8	
Brij S721	8	
Glikol propylenowy	2,4	(2)
Roztwór buforu TRIS/kwas borowy	5,6	
Cefazolina	2	
Woda	53,5	(3)
Poloxamer 188	1,5	
Mocznik	5	

KREM E

Składnik	Ilość na 100 g [g]	Faza
Parafina ciekła	14	(1)
Alkohol cetostearylowy	8	
Brij S721	8	
Glikol propylenowy	8	(2)
Cefazolina	2	
Woda	55	(3)
Poloxamer 188	1,5	
Mocznik	5	

W seriach A, B i C badano wpływ roztworu buforu, glikolu oraz buforu z glikolem propylenowym na stabilność substancji czynnej cefazoliny. W seriach D i E wprowadzono dodatkowy emulgator Poloxamer 188 do fazy wodnej (3). Zestawienie składów preparatów emulsyjnych przedstawiono w tabeli zbiorczej.

Składnik	A	B	C	D	E
Parafina ciekła	X	X	X	X	X
Alkohol cetylostearylowy	X	X	X	X	X
Brij S721	X	X	X	X	X
Glikol propylenowy	X	---	X	X	X
Cefazolina	X	X	X	X	X
Roztwór buforu TRIS/kwas borowy	X	X	---	X	---
Woda	X	X	X	X	X
Poloxamer 188	---	---	---	X	X
Mocznik	X	X	X	X	X

Proces wytwarzania**Przygotowanie fazy olejowej (1)**

Składniki fazy (1), parafinę ciekłą, Brij S721 i alkohol cetylostearylowy, stopiono mieszając kotwicznym mieszadłem mechanicznym i ogrzewając do 70–75°C.

Przygotowanie fazy wodnej (2)

Składniki fazy (2), cefazolinę i glikol propylenowy, rozpuszczono w wodnym roztworze buforu, ogrzewając w zlewce na mieszadle magnetycznym do 70°C. W serii C i E roztwór buforu zastąpiono glikolem propylenowym.

Przygotowanie fazy wodnej (3)

Składniki fazy (3), mocznik i Poloxamer 188 (jeśli był w składzie), rozpuszczono w wodzie w zlewce na mieszadle magnetycznym, ogrzewając do 50°C.

Łączenie faz

Fazy (1) i (2) mieszano kotwiczowym mieszadłem mechanicznym i homogenizowano przez 10 min przy prędkości obrotowej homogenizatora w zakresie ok. 13 500 obr./min, utrzymując w temperaturze ok. 70°C. Chłodzono do 50–60°C i wprowadzono fazę (3), mieszano kotwiczowym mieszadłem mechanicznym i homogenizowano przez 10 min przy szybkości obrotowej homogenizatora ok. 9500 obr./min, utrzymując temperaturę ok. 50°C. Chłodzono do 30–40°C i rozdozowano do pojemników PE.

Zawartość cefazoliny oraz pH emulsji po 1 miesiącu przechowywania przedstawiono w tabelach.

SERIA	Zawartość cefazoliny [mg/g]	
	1	2
	1 miesiąc 5°C	1 miesiąc 25°C
A	14,35	5,43
B	11,72	5,08
C	15,44	5,15
D	19,56	5,63
E	13,68	4,82

Zastrzeżenia patentowe

- Kompozycja emulsyjna o działaniu przeciwluszczykowym zawierająca terapeutycznie skuteczną ilość cefazoliny, składniki fazy olejowej i składniki fazy wodnej, **znamienna tym**, że
 - składniki fazy olejowej obejmują:
 - parafinę ciekłą lub wazelinę białą,
 - eter stearylowy polioksyetylen (21), i
 - alkohol cetylostearylowy;
 - składniki fazy wodnej obejmujące układ buforujący zapewniający pH wyjściowe kompozycji w zakresie od 5,0 do 9,0, korzystnie 6,0–8,0;
 - opcjonalnie dodatkowy amfifilowy emulgator niejonowy;
 oraz inne substancje pomocnicze rozpuszczalne/mieszające się z wodą, przy czym woda stanowi od 50 do 80% wagowych kompozycji.
- Kompozycja emulsyjna według zastrz. 1, **znamienna tym**, że układ buforujący zawiera fosforan disodowy dwunastowodny i wodorofosforan sodowy dwuwodny.
- Kompozycja emulsyjna według zastrz. 1, **znamienna tym**, że układ buforujący zawiera tro-metamol (TRIS) i kwas borowy.
- Kompozycja emulsyjna według zastrz. 1, **znamienna tym**, że substancje pomocnicze rozpuszczalne/mieszające się z wodą obejmują rozpuszczalnik organiczny wybrany z grupy alkoholi, dioli i trioli i/lub fenoksyetanol i/lub mocznik.
- Kompozycja emulsyjna według zastrz. 4, **znamienna tym**, że rozpuszczalnik organiczny stanowi etanol, izopropanol, glikol propylenowy lub gliceryna.
- Kompozycja emulsyjna według zastrz. 5, **znamienna tym**, że rozpuszczalnik organiczny stanowi glikol propylenowy.

7. Kompozycja emulsyjna według dowolnego z zastrzeżeń 1–6, **znamienna tym**, że ma postać kremu zawierającego od około 55 do 65% wag. wody.
8. Kompozycja emulsyjna według zastrz. 7, **znamienna tym**, że ma postać kremu zawierającego następujące substancje pomocnicze w % wagowych w przeliczeniu na masę całkowitą kompozycji:

Składnik	Zawartość (% wag.)
Parafina ciekła	4,0-20,0
Eter stearylowy polioksyetylen (21)	3,0-10,0
Alkohol cetylostearylowy	2,0-10,0
Rozpuszczalnik organiczny	2,0-10,0
Fenoksyetanol	0,0-1,0
Mocznik	3,0-7,0
Układ buforujący	do pH 6,0-8,0
Woda	w uzupełnieniu do 100

9. Kompozycja emulsyjna według zastrz. 7, **znamienna tym**, że ma postać kremu zawierającego następujące substancje pomocnicze w % wagowych w przeliczeniu na masę całkowitą kompozycji:

Składnik	Faza	Zawartość (% wag.)
Parafina ciekła		10,0-20,0
Eter stearylowy polioksyetylen (21)	(1)	5,0-10,0
Alkohol cetylostearylowy		2,0-6,0
Cefazolina		2,0-5,0
Rozpuszczalnik organiczny	(2)	4,0-7,0
Układ buforujący		do pH 6,0 – 8,0
Polimer glikolu polioksypropylenowego z glikolem polioksyetylenowym	(3)	1,0-2,0
Mocznik		3,0-7,0
Fenoksyetanol		0,0-1,0
Woda, w uzupełnieniu do		100 %

10. Sposób wytwarzania kompozycji emulsyjnej według zastrzeżenia 9, **znamienny tym**, że pierwszą fazę wodną (2) zawierającą rozpuszczalne w wodzie substancje pomocnicze (rozpuszczalnik organiczny wybrany z grupy alkoholi, dioli i trioli, składniki układu buforującego) ogrzewa się, mieszając, do temperatury 70–80°C, w temperaturze około 70°C dodaje się uprzednio przygotowaną fazę olejową (1), całość miesza się i chłodzi do temperatury 50–60°C,

wprowadza się, mieszając, drugą fazę wodną (3), zawierającą dodatkowy amfifilowy emulgator niejonowy i ewentualnie pozostałe substancje pomocnicze rozpuszczalne/mieszające się z wodą,

układ homogenizuje się utrzymując temperaturę około 50°C do uzyskania jednorodnego rozproszenia substancji czynnej,

produkt chłodzi się do temperatury pokojowej, wydozowuje się i pakuje w opakowania jednostkowe.

11. Kompozycja emulsyjna otrzymana sposobem według zastrz. 10, **znamienna tym**, że zawiera następujące substancje pomocnicze w % wagowych w przeliczeniu na masę całkowitą kompozycji:

Składnik	Zawartość (% wag.)
Parafina ciekła	14,0
Eter stearylowy polioksyetyleny (21)	8,0
Alkohol cetylostearylowy	8,0
Glikol propylenowy	2,4
Bufor TRIS/kwas borowy	
Trometamol	0,042
Kwas borowy	0,02
Woda I	5,6
Poloxamer 188	1,5
Mocznik	5,0
Woda	Ad. 100%
