



(10) **LT 4910 B**

(12) **PATENTO APRAŠYMAS**

- (11) Patent numeris: **4910**
- (21) Paraiškos numeris: **2001 079**
- (22) Paraiškos padavimo data: **2001 07 26**
- (41) Paraiškos paskelbimo data: **2002 02 25**
- (45) Patent paskelbimo data: **2002 04 25**
- (62) Paraiškos, iš kurios dokumentas išskirtas, numeris: —
- (86) Tarptautinės paraiškos numeris: **PCT/SK99/00017**
- (86) Tarptautinės paraiškos padavimo data: **1999 12 28**
- (85) Nacionalinio PCT lygio procedūros pradžios data: **2001 07 26**
- (30) Prioritetas: **PV 0288-99, 1999 03 03, SK**
- (72) Išradėjas:
Olga SAKOVA, SK
Ruzena SOCHOROVA, SK
Ivan VARGA, SK
Luboslav RAZUS, SK
- (73) Patent savininkas:
SLOVAKOFARMA, A.S., Železnica 12, 920 27 Hlohovec, SK
- (74) Patentinis patikėtinis:
Rita LAURINAVIČIŪTĖ, UAB "Metida", Pilies g. 8/1-2, 2600 MTP Vilnius, LT
- (51) Int. Cl.⁷: **A61K 7/00**
A61K 7/48
A61K 7/42
A61K 9/127
A61K 33/24
A61K 31/415
A61K 31/19
/(A61K 33/24, 31:09)
(A61K 31/41, 31:09)
(A61K 31/19, 31:17)
(A61K 31/19, 31:09)

- (54) Pavadinimas:
Skystakristalinio tirpiklio turinti dermatologinė kompozicija ir jos pagaminimo būdas
- (57) Referatas:

Dermatologinės vietinės kompozicijos skystakristalinio tirpiklio pagrindu, kaip veikliąsias medžiagas turinčios karbamido, bifonazolo, natrio laktato, organinių ir neorganinių filtrų, natrio gliukonato, dezinfekuojančios medžiagos ir adjuvantų, ir jų pagaminimo būdas, apimantis sudarymą skystakristalinės sistemos alyva-vandenyje emulsijoje su anizotropine lameline faze taip, kad vandeninės fazės ir alyvos sluoksnis yra atskirtas kitu vandeniniu sluoksniu, kuris yra įterptas emulsuotos sistemos fazių riboje, tokiu būdu susidarant lamelei. Originalumą sudaro skystųjų kristalų lamelinės fazės, kaip tirpiklio dermatologinėse kompozicijose, panaudojant jų fizikines ir chemines savybes šiame tirpiklyje esančių veikliųjų medžiagų veikimo pagerinimui, pagaminimo būdas ir pritaikymas.

Techninė sritis

Šis išradimas yra susijęs su dermatologinių kompozicijų pagaminimo, naudojant liotropinės fazės skystuosius kristalus, sritimi.

Išradimo kilmė

Poreikis išlaikyti epiderminių bisluoksnių skystą formą, kad džiuvimo metu būtų išvengiama kristalizacijos, padidino susidomėjimą hidratacijos pagerinimu ir vandens išlaikymo odoje padidinimu.

Todėl pastarajame dešimtmetyje padidėjo susidomėjimas skystųjų kristalų panaudojimu vietinėse kompozicijose, ypač tokiose, kuriose veikliųjų medžiagų išsiskyrimas ir odos drėkinimas yra laipsniškas, kontroliuojamas.

Odos paviršinio sluoksnio viduląstelinė medžiaga epidermio raginiame sluoksnyje yra išdėstyta lameliniu būdu ir taip pat kartais yra priskiriama skystakristalinei struktūrai.

Anksčiau buvo naudojami makrogeliniai tirpikliai (polietilenglikoliai), pagrindiniai tada, kai pacientai yra alergiški kitiems tirpikliams. Šių tirpiklių higroskopinis ir osmotinis aktyvumas sukelia vandens atėmimą iš odos, kuris yra nepageidaujamas, nes kontroliuojamas veikliųjų medžiagų išsiskyrimas iš tirpiklių ir jų perkėlimas į odą reikalauja pusiausvyros tarp tirpiklio ir vandens, kuris yra atimtas iš epiderminių ląstelių, susidarymo. Technologinis trūkumas yra didelė jų klampumo priklausomybė nuo temperatūros.

Buvo plačiai naudojami tirpikliai, susidedantys iš emulguojančio cetilstearilo alkoholio, skysto parafino ir baltojo vazelino, bet jie turi didelį trūkumą dėl anijoninio emulsiklio nesuderinamumo su joninės prigimties junginiais. Cheminėje reakcijoje gali pasigaminti netirpūs veikliosios medžiagos junginiai arba druskos, kurie pažeistų solvatuojantį apvalkalą, o po to suirtų emulsija. Tokie tirpikliai taip pat apima ir tirpiklius, turinčius nejoninių

emulsiklių (Milan Chalabala et al.: Technologie lékù, Galén®, 1997). Kai kurie gamintojai naudoja šio tipo tirpiklius karbamidą turinčioms kompozicijoms.

Kremai ir losjonai dažnai yra sudėtingos sistemos, į kurias įeina keletas įvairių paviršinio aktyvumo medžiagų, turinčių didesnę hidrofilinio-lipofilinio balanso (HLB) reikšmę, ir riebaliniai amfifiliniai junginiai. Riebaliniai amfifilai, tokie kaip ilgos grandinės alkoholiai, rūgštys, monogliceridai, kai kurie kiti riebalų rūgščių esteriai ir pan., dažnai yra vyraujantys emulsikliai, bet jie yra per daug lipofiliniai, kad stabilizuotų alyva-vandenyje emulsijas.

Skystieji kristalai gali pasitarnauti kontroliuojamam veikliųjų medžiagų išsiskyrimui, trukdydami emulsijos alyvos fazėje ištirpusio vaisto greitam išsiskyrimui (Tyle P., Dissertation University Microfilms International, 1985). Skystakristalinėje emulsijoje išsiskyrimas buvo 1000 kartų mažesnis nei kitose emulsijose (Friberg S., J. Soc. Cosmet. Chem., 1979).

Suzuki T., Takei H., ir Yamazaki S., J. Colloid Interface Sci., 1989, parodė *in vivo*, kad skystųjų kristalų panaudojimas padidina odos drėkinimo trukmę tris kartus, lyginant su emulsijomis be skystųjų kristalų.

Ankstesnių dermatologinių kompozicijų skystųjų kristalų pagrindu gavimo būdų trūkumas yra tai, kad technologiškai yra sunku pagaminti patį skystakristalinį tirpiklį ir jo lamelinę fazę.

Išradimo aprašymas

Šiame išradime yra pateikiamos skystakristalinio tirpiklio turinčios dermatologinės kompozicijos ir jų pagaminimo būdas. Skystųjų kristalų lamelinės fazės panaudojimas tirpikliu pagerina veikliosios medžiagos išsiskyrimą iš tirpiklio ir tuo pačiu metu yra panaudojamas šio tirpiklio drėkinantis poveikis, tokiu būdu pagerinant ne tik subjektyvų odos pojūtį, bet taip pat ir objektyvų odos suminkštėjimą ir išsilyginimą.

Skystųjų kristalų lamelinė fazė susideda iš bisluoksnių, sudarytų iš paviršinio aktyvumo medžiagos, kur angliavandenilių grandinės yra netvarkingoje būsenoje, panašioje į skystos būsenos parafiną. Bisluoksnius skiria vandeniniai sluoksniai. Tokia fazė yra santykinai skysta net ir esant didelėms paviršinio aktyvumo medžiagos koncentracijoms, taip kad lamelės gali lengvai slidinėti viena ant kitos.

Kremai ir losjonai dažnai yra kompleksinės sistemos, į kurias įeina keletas skirtingų aukštesnio HLB paviršinio aktyvumo medžiagų ir riebaliniai amfifiliniai junginiai. Riebaliniai amfifilai, tokie kaip ilgos grandinės alkoholiai, rūgštys, monogliceridai, kai kurie kiti riebalų rūgščių esteriai ir pan., dažnai yra vyraujantys emulsikliai, bet jie yra per daug lipofiliniai, kad stabilizuotų alyva-vandenyje emulsijas. Kai riebaliniai amfifilai yra disperguojami vandenyje esant aukštesnį HLB turinčiai paviršinio aktyvumo medžiagai, yra gaunama lamelinė fazė.

Kai temperatūros yra artimos angliavandenilio grandinės lydymosi temperatūrai, paviršinio aktyvumo medžiaga įsiskverbia į amfifilinės medžiagos sluoksnius ir sukelia brinkimą. Šiuo būdu yra gaunamos išbrinkusios lamelinės kristalinės fazės ir tarp lamelių įsiterpia dideli kiekiai vandens. Žeminant temperatūrą, susidaro gelinė retikulinė fazė. Sugebėjimas įterpti didelius kiekius vandens tarp lamelių skiria gelio ir skystakristalines fazes nuo sutvarkytos, lamelinės fazės (žr. Fig.1, kur a) dalis rodo molekulių orientaciją kristale, b) dalis rodo lamelinės mezofazės susidarymą, o c) dalis rodo gelio fazės susidarymą).

Lamelinė skystakristalinė fazė yra gaunama pagal šio išradimo būdą specifiškai sumaišant riebalines amfifilines medžiagas ir paviršinio aktyvumo medžiagas, kurios sudaro labai mažų koncentracijų micelinius tirpalus.

Skystųjų kristalų, kaip tirpiklio, panaudojimas turi privalumą, nes yra padidintas emulsijos stabilumas. Daug sluoksnių apie alyvos lašelius veikia kaip reologinis barjeras prieš koalescenciją. Be to, Van der Valso traukos jėgos tarp dviejų alyvos lašelių pasidaro ypatingai mažos.

Lamelinės skystakristalinės fazės turi savyje padidėjusius vandeninius sluoksnius. Šiose struktūrose gali būti surišta 50 % alyvos-vandenyje emulsijos bendro vandens kiekio. Šis vanduo tada yra mažiau atsiskleidęs išgaravimui, ne taip greitai išgaruoja ir duoda ilgalaikį efektą.

Šio išradimo dermatologinės kompozicijos yra sudarytos iš veikliosios medžiagos ir organinių bei neorganinių filtrų, kurių kiekis yra nuo 0,5 iki 25 masės %, dezinfekuojančios medžiagos, kurios kiekis yra 0,3 masės % ir adjuvantų. Specifiniame šio išradimo būde adjuvantai įvedami į skystakristalinę sistemą alyva-vandenyje emulsijoje su anizotropine lameline faze taip, kad vandeninė fazė ir alyvos sluoksnis yra atskirti kitu vandens

sluoksniu, kuris yra įterptas emulsuotos sistemos fazių riboje, ir tokiu būdu susidaro lamelė. Dėl savo struktūros susidarę skystieji kristalai gali būti tikrinami panašiai kaip tikrieji kristalai, panaudojant Rentgeno spindulių difrakcijos poliarizuotos šviesos mikroskopiją (žr. fig.2).

Šio išradimo dermatologinės kompozicijos yra svarbios tuo, kad panaudojant pradinės medžiagas ir išradimo būdą yra gaunamos kompozicijos, kuriose galima koordinuoti kontroliuojamą drėgmės ir veikliųjų medžiagų padavimą į odą.

Šis išradimas išsprendžia tirpiklio - skystųjų kristalų - pagaminimo būdo problemą ir po to pačių dermatologinių kompozicijų pagaminimo būdo problemą.

Technologinis pagaminimo būdas kompozicijų, kuriose veikliosiomis medžiagomis yra karbamidas ir natrio laktatas, atveju

Šiame būde adjuvantai yra sudedami į sterilizavimo katilą ir nepertraukiamai maišant sterilizavimo katilo turinys yra pašildomas iki 80 ± 5 °C temperatūros. Į gautą emulsuotą skystį pridedama paruošta dezinfekuojanti medžiaga. Į homogenizatorių įpilamas reikiamas kiekis vandens. Nepertraukiamai maišant, pridedama propilenglikolio, ir homogenizatoriaus turinys pašildomas 70 ± 5 °C temperatūroje, o po to pridedama veiklioji medžiaga. Šioje temperatūroje emulguojama vandeninė fazė su emulsuotu skysčiu, prieš tai labai lėtai pašildytu iki 80 ± 5 °C temperatūros, 20-30 minučių, naudojant mažo greičio maišyklę, priklausomą nuo naudojamo homogenizatoriaus.

Technologinis pagaminimo būdas kompozicijų, kuriose veikliosiomis medžiagomis yra bifonazolas, organiniai ir neorganiniai filtrai, atveju

Šiame būde adjuvantai yra sudedami į sterilizavimo katilą ir nepertraukiamai maišant sterilizavimo katilo turinys yra pašildomas iki 75-95 °C temperatūros. Į gautą emulsuotą skystį sudedamos veikliosios medžiagos ir paruošta dezinfekuojanti medžiaga. Į homogenizatorių įpilamas reikiamas kiekis vandens. Nepertraukiamai maišant, pridedama propilenglikolio ir natrio

gliukonato. Homogenizatoriaus turinys šildomas 70 ± 5 °C temperatūroje. Šioje temperatūroje emulguojama vandeninė fazė su emulsuotu skysčiu, prieš tai labai lėtai pašildytu iki 80 ± 5 °C temperatūros, 20-30 minučių, naudojant mažo greičio maišyklę, priklausomą nuo naudojamo homogenizatoriaus.

Po emulgavimo homogenizatoriaus turinys yra homogenizuojamas lygiai 1 minutę.

Paleidžiamos veikti inkaro ir spiralinio tipo maišyklės arba inkaro tipo maišyklė ir tirpintuvas ir tuo pačiu metu sustabdomas homogenizatoriaus šildymas. Po homogenizavimo, veikiant maišyklėms, pradedama šaldyti, ir mišinys atšaldomas iki 27-28 °C temperatūros. Šis būdas duoda dermatologinę kompoziciją skystųjų kristalų pagrindu alyva-vandenyje emulsijoje su anizotropine lameline faze, kuriai būdingas didesnis drėgmės padavimo aktyvumas, odos reikalavimais paremta didėjanti veikliųjų medžiagų difuzija, prolanguotas aktyvumas, kuris padidina bioprieinamumą.

Priklausomai nuo veikliosios medžiagos tipo, šio išradimo dermatologinės kompozicijos gali būti skirtos naudoti kaip minkštinančios ir apsaugančios, priešgrybelinės kompozicijos arba apsauginiai kremai su UV filtru.

Toliau duodami pavyzdžiai yra pasiūlyti pailiustravimui, bet ne išradimo apibrėžties apribojimui.

1 pavyzdys

Veiklusis ingredientas:

Karbamidas 5,00-10,0 masės %

Dezinfekuojant medžiaga:

Triklosanas 0,3 masės %

Adjuvantai:

Stearetas-21 2,0 masės %

Stearetas-2 3,0 masės %

PPG-15 stearilo eteris 5,0 masės %

Izoheksadekanas 4,0 masės %

Cetilstearilo alkoholis 1,0 masės %

Stearino rūgštis 1,5 masės %

Dimetikonas 1,0 masės %

Baltasis vaškas 0,5 masės %

Propilenglikolis 4,0 masės %

Distiliuotas vanduo iki 100,0 masės %

1 pavyzdys – Pagaminimo būdas

Adjuvantai - stearetas-21, stearetas-2, PPG-15 stearilo eteris ir izoheksadekanas - sudedami į sterilizavimo katilą, po to sudedamas cetilstearilo alkoholis, stearino rūgštis ir baltasis vaškas. Nepertraukiamai maišant, sterilizavimo katilo turinys yra pašildomas iki 80 ± 5 °C temperatūros. Klasės 17 konteineryje dezinfekuojanti medžiaga ištrinama dimetikone ir sudedama į emulsuotą skystį sterilizavimo katile. Į gaubtinį homogenizatorių vakumo pagalba įsiurbiamas numatytas kiekis vandens. Nepertraukiamai maišant, per homogenizatoriaus angą, skirtą skystų medžiagų įsiurbimui, sudedamas propilenglikolis. Homogenizatoriaus turinys šildomas 70 ± 5 °C temperatūroje. Šioje temperatūroje, nepertraukiamai maišant, per homogenizatoriaus angą, skirtą miltelių pavidalo medžiagų įsiurbimui, sudedama veiklioji medžiaga. 70 ± 5 °C temperatūroje vandeninė fazė su veikliąja medžiaga yra emulguojama su emulsuotu skysčiu, prieš tai labai lėtai pašildytu iki 80 ± 5 °C temperatūros, 20-30 minučių, naudojant mažo greičio maišyklę, priklausomą nuo naudojamo homogenizatoriaus. Po emulgavimo homogenizatoriaus turinys yra homogenizuojamas lygiai 1 minutę. Paleidžiamos inkaro ir spiralinio tipo maišyklės (500 aps./min homogenizatorius) arba inkaro tipo maišyklė ir tirpintuvas (Fryma) ir 2900-3000 aps./min homogenizatorius ir tuo pačiu metu sustabdomas homogenizatoriaus šildymas.

Po homogenizavimo, įjungiamos mažo greičio maišyklės, atitinkančios naudojamo homogenizatoriaus tipą, pradedama šaldyti, ir mišinys šaldomas iki 27 °C temperatūros.

2 pavyzdys

Veiklusis ingredientas:

Bifonazolas

0,5-10,0 masės %

Dezinfekuojant medžiaga:

Triklosanas

0,3 masės %

Adjuvantai:

Stearetas-21

2,0 masės %

Stearetas-2

3,0 masės %

PPG-15 stearilo eteris

5,0 masės %

Izoheksadekanas

4,0 masės %

Cetilstearilo alkoholis

1,5 masės %

Stearino rūgštis

1,5 masės %

Dimetikonas	1,0 masės %
Baltasis vaškas	0,5 masės %
Propilenglikolis	4,0 masės %
Distiliuotas vanduo	iki 100,0 masės %

Pagaminimo būdas yra toks pats, kaip ir 1 pavyzdyje, išskyrus tai, kad veikioji medžiaga yra emulsuoto skysčio, kuris yra pašildomas iki 75-85 °C temperatūros, dalis. Vandeninės fazės temperatūra yra 75±5 °C.

3 pavyzdys

Veiklusis ingredientas:

Karbamidas	5,00-10,0 masės %
Natrio laktatas	2,0-10,0 masės %
Gama-linoleno rūgštis	0,5-5,0 masės %

Dezinfekuojant medžiaga:

Triklosanas	0,3 masės %
-------------	-------------

Adjuvantai:

Stearetas-21	2,0 masės %
Stearetas-2	3,0 masės %
PPG-15 stearilo eteris	5,0 masės %
Izoheksadekanas	4,0 masės %
Cetilstearilo alkoholis	1,0 masės %
Stearino rūgštis	1,5 masės %
Dimetikonas	1,0 masės %
Baltasis vaškas	0,5 masės %
Propilenglikolis	4,0 masės %
Distiliuotas vanduo	iki 100,0 masės %

Pagaminimo būdas yra toks pats, kaip ir 1 pavyzdyje.

4 pavyzdys

Veiklusis ingredientas:

Titano dioksidas	1,0-5,0 masės %
Natrio gliukonatas	1,0-5,0 masės %
4-Metilbenzilidenkamparas	1,0-4,0 masės %
Butilmetoksidibenzoilmetanas	1,0-4,0 masės %

Dezinfekuojant medžiaga:

Triklosanas	0,3 masės %
-------------	-------------

Adjuvantai:

Stearetas-21	2,0 masės %
Stearetas-2	3,0 masės %
PPG-15 stearilo eteris	5,0 masės %
Izoheksadekanas	4,0 masės %
Cetilstearilo alkoholis	1,0 masės %
Stearino rūgštis	1,5 masės %

Dimetikonas	1,0 masės %
Cetildimetikonas	0,5 masės %
Propilenglikolis	4,0 masės %
Distiliuotas vanduo	iki 100,0 masės %

Pagaminimo būdas yra toks pats, kaip ir 2 pavyzdyje. Natrio gliukonatas yra vandeninės fazės dalis.

Galimybės pritaikyti pramonėje

Šis išradimas yra tinkamas naudoti farmacijos pramonėje dermatologinių ir kosmetinių kompozicijų bei apsauginių darbinių kremų, kuriuose jis leidžia koordinuoti kontroliuojamą drėgmės ir veikliųjų medžiagų pateikimą, gamyboje.

Išradimo apibrėžtis

1. Skystakristalinio tirpiklio turinčios dermatologinės vietinės kompozicijos, besiskiriančios tuo, kad susideda iš:

- veikliosios medžiagos, pasirinktos iš karbamido, bifonazolo, natrio laktato ir/arba organinių ir neorganinių filtrų, kurios kiekis yra 0,5-25 masės %,
- dezinfekuojančios medžiagos, kurios kiekis yra 0,3 masės %,
- balansą iki 100 masės % sudaro adjuvantai, kurie yra aukštesnį HLB turinčių paviršinio aktyvumo medžiagų ir riebalinių amfifilinių junginių mišinys, ir išgrynintas vanduo.

2. Kompozicija pagal 1 punktą, besiskirianti tuo, kad susideda iš:

- veikliosios medžiagos, pasirinktos iš karbamido, bifonazolo, natrio laktato ir/arba organinių ir neorganinių filtrų, kurios kiekis yra 0,5-25 masės %,
- dezinfekuojančios medžiagos, kurios kiekis yra 0,3 masės %,
- adjuvantais yra stearetas-21, kurio kiekis yra apie 2 masės %, stearetas-2, kurio kiekis yra apie 3 masės %, PPG-15 stearilo eteris, kurio kiekis yra apie 5 masės %, izoheksadekanas, kurio kiekis yra apie 4 masės %, cetilstearilo alkoholis, kurio kiekis yra apie 1-1,5 masės %, stearino rūgštis, kurios kiekis yra apie 1,5 masės %, dimetikonas, kurio kiekis yra apie 1 masės %, baltasis vaškas arba cetildimetikonas, kurių kiekis yra apie 0,5 masės %, propilenglikolis, kurio kiekis yra apie 4 masės %, ir
- balansą iki 100 masės % sudaro išgrynintas vanduo.

3. Kompozicija pagal 1 arba 2 punktą, besiskirianti tuo, kad šio tirpiklio nešiklio dalis yra oleosomų tipo skystieji kristalai.

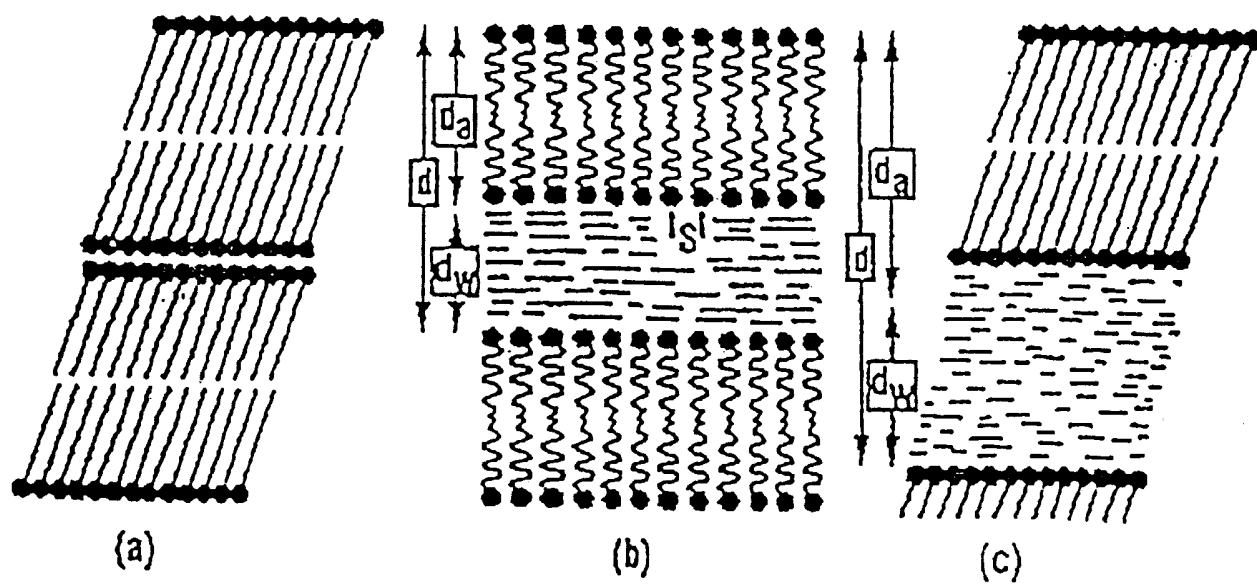
4. Dermatologinių vietinių kompozicijų pagal 1, 2 arba 3 punktą pagaminimo būdas, besiskiriantis tuo, kad apima bent vienos didesnį HLB turinčios paviršinio aktyvumo medžiagos sterilizavimą, po kurio eina bent vieno riebalinio amfifilinio junginio pridėjimas, tokiu būdu gauto mišinio šildymą 80 ± 5 °C temperatūroje nepertraukiamai maišant, dezinfekuojančios medžiagos pridėjimą į gautą emulsuotą skystį, išgryninto vandens pridėjimą ir po to propilenglikolio pridėjimą nepertraukiamai maišant, vandeninės fazės su veikliąja medžiaga emulgavimą 70 ± 5 °C temperatūroje su emulsuotu skysčiu, labai lėtai pašildytu iki 80-90 °C temperatūros, 20-30 minučių, po to mišinio homogenizavimą nepertraukiamai maišant, kur po to šis mišinys, kai

sustabdomas šildymas ir užbaigiamas homogenizavimas, maišant yra atšaldomas iki maždaug 27 °C, į kurį veiklioji medžiaga yra pridedama su dezinfekuojančia medžiaga arba su propilenglikoliu.

5. Dermatologinių vietinių kompozicijų, turinčių karbamido ir/arba natrio laktato, pagaminimo būdas pagal 4 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad tirpiklio nešiklio dalis yra oleosomų tipo skystieji kristalai, kurie yra gaunami būdu, apimančiu steareto-21, steareto-2, PPG-15 stearilo eterio ir izoheksadekano, kaip adjuvantų, įdėjimą į sterilizavimo katilą, po to cetilstearilo alkoholio, stearino rūgšties ir baltojo vaško pridėjimą, tokiu būdu gauto mišinio šildymą 80±5 °C temperatūroje nepertraukiamai maišant, paruoštos sutrintos dimetikone dezinfekuojančios medžiagos pridėjimą į gautą emulsuotą skystį, išgryninto vandens įsiurbimą vakuumu į gaubtinį homogenizatorių, propilenglikolio ir veikliosios medžiagos pridėjimą nepertraukiamai maišant, vandeninės fazės su veikliąja medžiaga emulgavimą 70±5 °C temperatūroje su emulsuotu skysčiu, labai lėtai pašildytu iki 80-90 °C, 20-30 minučių, po to homogenizatoriaus turinio homogenizavimą nepertraukiamai maišant, kur po to šis mišinys, kai sustabdomas šildymas ir užbaigiamas homogenizavimas, maišant yra atšaldomas iki maždaug 27 °C.

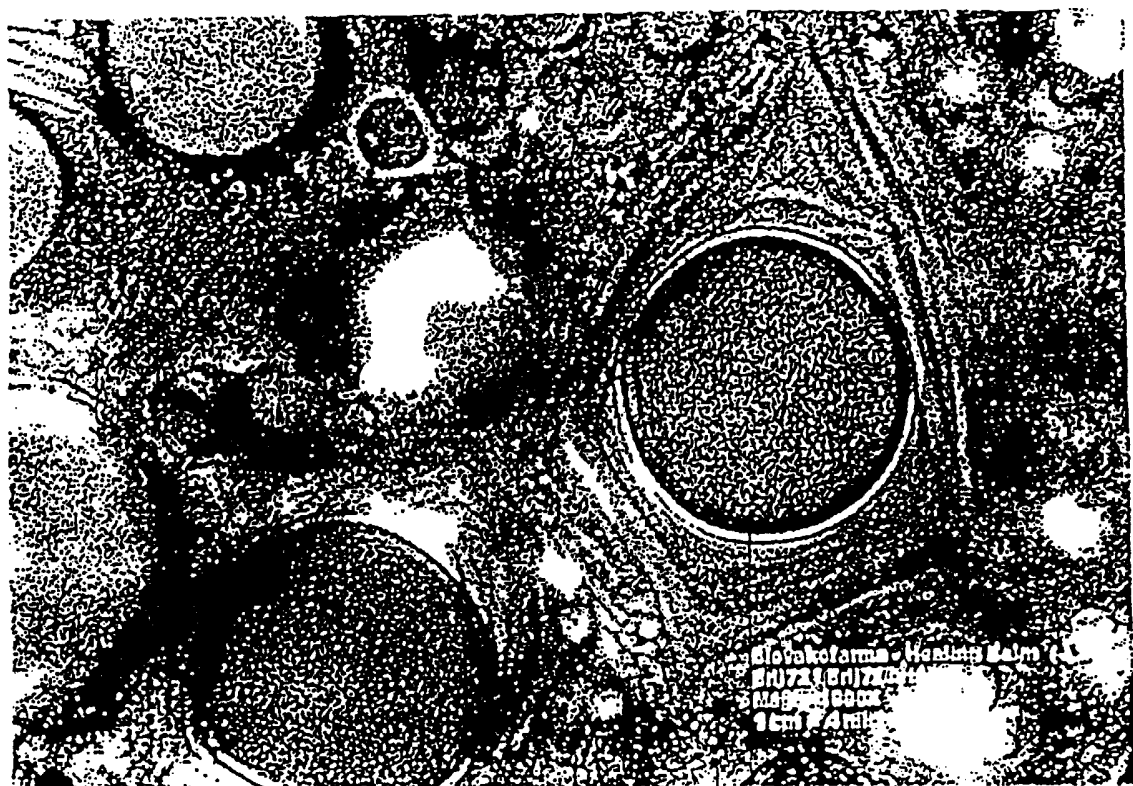
6. Dermatologinių vietinių kompozicijų, turinčių bifonazolio ir/arba organinių ir/arba neorganinių filtrų, pagaminimo būdas pagal 4 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad tirpiklio nešiklio dalis yra oleosomų tipo skystieji kristalai, kurie yra gaunami būdu, apimančiu steareto-21, steareto-2, PPG-15 stearilo eterio ir izoheksadekano, kaip adjuvantų, įdėjimą į sterilizavimo katilą, po to cetilstearilo alkoholio, stearino rūgšties ir baltojo vaško pridėjimą, tokiu būdu gauto mišinio šildymą nuo 80 iki 90±5 °C temperatūroje nepertraukiamai maišant, paruoštų sutrintų dimetikone veikliųjų medžiagų ir dezinfekuojančios medžiagos pridėjimą į gautą emulsuotą skystį, išgryninto vandens įsiurbimą vakuumu į gaubtinį homogenizatorių, propilenglikolio pridėjimą nepertraukiamai maišant, vandeninės fazės su veikliąja medžiaga emulgavimą 70±5 °C temperatūroje su emulsuotu skysčiu, labai lėtai pašildytu iki 80-90 °C, 20-30 minučių, po to homogenizatoriaus turinio homogenizavimą nepertraukiamai maišant, kur po to šis mišinys, kai sustabdomas šildymas ir užbaigiamas homogenizavimas, maišant yra atšaldomas iki maždaug 27 °C.

7. Būdas pagal 4, 5 arba 6 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad vandeninė fazė su veikliąja medžiaga yra emulguojama su emulsuotu skysčiu, naudojant mažo greičio maišyklės, priklausančias nuo naudojamo homogenizatoriaus, ir po emulgavimo homogenizatoriaus turinys yra homogenizuojamas tiksliai 1 minutę, paleidžiamos inkaro ir spiralinio tipo maišyklės 500 aps./min. homogenizatoriaus atveju arba inkaro tipo maišyklė ir tirpintuvas Fryma įtaiso atveju, o homogenizatorius veikia esant 2900-3000 aps./min., tuo pačiu metu yra sustabdomas homogenizatoriaus šildymas ir po homogenizavimo įjungiamos homogenizatoriaus tipą atitinkančios maišyklės ir pradedama šaldyti.



Kristalas $\xrightarrow[T > T_k]{+ \text{ vanduo}}$ lamelinė mezofazė $\xrightarrow[T < T_k]$ gelio fazė

Fig. 1



skystasis kristalas

alyvos lašas

Fig. 2