(19) HU

MAGYAR NÉPKÖZTÁRSASÁG

ORSZÁGOS TALÁLMÁNYI HIVATAL

SZABADALMI LEÍRÁS

SZOLGÁLATI TALÁLMÁNY

B

(11) 187 724

A bejelentés napja: (22) 82. 06. 14. (21) 1911/82

Nemzetközi osztályjelzet: (51) NSZO$_4$ A 61 K 31/58, 31/155

A közzététel napja: (41) (42) 1984. 02. 28

Megjelent: (45) 1988. X. 31.

Országos Találmányi Hivatal Szabadalmi Tár. TULAJDONA

Feltaláló(k): (72)
dr. BORVENDÉG János, orvos, 30%, dr. RÁCZ István, orvos, 7%, dr. TOLDY Lajos, okl. vegyész, 30%, EGGENHOFER Tamásné dr., gyógyszerész, 23%, Budapest, dr. KORITSÁNSZKY Klára, gyógyszerész, 10%, Dunakeszi

Szabadalmas: (73)
Gyógyszerkutató Intézet, Budapest

(54) ELJÁRÁS ANTISZEPTIKUS ÉS FOKOZOTT GYULLADÁSGÁTLÓ HATÁSÚ, KÜLSŐLEGES GYÓGYSZERKÉSZÍTMÉNYEK ELŐÁLLÍTÁSÁRA

(57) KIVONAT

A találmány tárgya eljárás antiszeptikus és fokozott gyulladásgátló hatású gyógyszerkészítmények előállítására, amely abban áll, hogy 9α-fluor-11β,21-dihidroxi-16α,17α-izopropilidéndioxi-pregna-1,4-dién-3,20-diont és 1,6-bisz[5-(4-klórfenil)-biguanido]-hexán dihidrokloridot vagy -diglükonátot 1 : 1 és 1 : 50 közötti súlyarányban összekevernek, és a gyógyszerkészítésben általánosan használt segéd- és/vagy vivőanyagok felhasználásával, a gyógyszerkészítésben szokásos módon, hatóanyagként 0,05–0,25 súly% 9α-fluor-11β,21-dihidroxi-16α,17α-izopropiléndioxi-pregna-1,4-dién-3,20-diont és 0,25–2,5 súly% 1,6-bisz[5-(4-klórfenil)-biguanido]-hexán-dihidrokloridot illetve -diglükonátot tartalmazó, külsőleges gyógyászati célokat szolgáló gyógyszerkészítménnyé alakítanak.

A találmány szerinti eljárással előállított gyógyszerkészítmények kitűnően alkalmazhatók elsődlegesen vagy másodlagosan fertőzött, külső gyulladással járó, főként bőrbetegségek gyógykezelésére.

A találmány tárgya eljárás antiszeptikus és fokozott gyulladásgátló, tehát kettőshatású, stabil, külsőleges gyógyászati készítmények előállítására, amelyek alkalmasak elsődlegesen vagy másodlagosan fertőzött, külső gyulladással járó, főként bőrbetegségek gyógykezelésére.

A különböző bőrfertőzések gyógykezelésére széles körben alkalmaznak olyan készítményeket pl. kenőcsöket, amelyek antibakteriális szerként antibiotikumokat (pl. klóramfenikol, oxitetraciklin, neomicin, gentamicin stb.) vagy antiszeptikumokat – pl. vioform (5-klór-8-hidroxi-7-jód-kinolin), hexaklorofen (2,2′-dihidroxi-3,3′, 5,5′,6,6′-hexaklór-difenil-metán) stb. – tartalmaznak. Azonban e készítmények csak a fertőzést kiváltó kórokozókra hatnak, a fertőzést kísérő gyulladást közvetlenül nem befolyásolják.

A gyulladással járó bőrbetegségek, különösen krónikus folyamatok gyógykezelésére az antibakteriális kezelés mellett gyakran alkalmaznak gyulladásgátló – elsősorban kortikoszteroid-tartalmú – kenőcsöket.

A gyulladásos és egyéb bőrbetegségek, ekcémák kezelésében haladást jelentett az antibakteriális vegyületet és kortikoszteroidot tartalmazó kombinált kenőcsök – pl. Chlorocid-H) antibakteriális komponens: kloramfenikol, kortikoszteroid komponens: hidrokortizon), Tetran-hydrocortison) antibakteriális komponens: oxitetraciklin, kortikoszteroid komponens: hidrokortizon), Prednisolon-J (antibakteriális komponens: 5-klór-8-hidroxi-7-jód-kinolin, kortikoszteroid komponens: prednizolon) – illetve antimikotikumot és kortikoszteroidot tartalmazó kombinált kenőcsök – pl. Pimafucort (antimikotikus komponens: pimaricin, kortikoszteroid komponens: hidrokortizon), Micosolon (antimikotikus komponens: 1-[2,4-diklór-β-(2,4-diklór-benziloxi)-fenetil]-imidazol, kortikoszteroid komponens: 21-dezoxi-21-(4-metil-piperazino)-prednizolon-hidroklorid stb. – alkalmazása, bár e kettős támadáspontú készítmények sem oldották meg azokat a problémákat, amelyek az egyes komponensek önmagában való alkalmazásakor jelentkeztek.

E problémák az alábbiakban foglalhatók össze:

A készítményekben szereplő antibiotikumok antibakteriális spektruma relatíve szűk. Így például a Tetran-hydrocortisonban lévő oxitetraciklin kevésbé hat a Gram-negatív kórokozók közül a Pseudomonas, a Proteus és a Klebsiella, a Gram-pozitív kórokozók közül a Staphylococcus aureus és Streptococcus törzsek ellen. A Chlorocid-H kenőcsben lévő kloramfenikol a Gram-negatív mikroorganizmusok közül a Pseudomonas és a Proteus, a Gram-pozitív kórokozók közül a Staphylococcus aureus és a Streptococcus törzsek ellen kevésbé hatásos.

Valamennyi antibiotikumot tartalmazó bőrgyógyászati készítmény alkalmazásánál további problémát jelent az a körülmény, hogy az antibiotikumokkal szemben relatíve gyorsan alakul ki rezisztencia. Ez nemcsak azzal a veszéllyel jár, hogy az adott betegnél a kezelés eredménytelenné válik, hanem rezisztens kórokozók elterjedését is eredményezheti (Antibiotics and Chemotherapy, Churchill Livingstone kiadó, London, 1981. 306. oldal).

Meg kell továbbá jegyezni, hogy a készítmények gombás fertőzések ellen kevésbé hatásosak, sőt alkalmazásuk során egyes esetekben a bőrgombák fokozott elszaporodásával is számolni kell (Útmutató a gyógyszerkészítmények rendelésére, Medicina kiadó, Budapest, *1980*, 479. oldal). A fenti készítmények alkalmazása során gyakran jelentkezik bőrallergia.

Az aminoglükozid-antibiotikumok (pl. neomicin, gentamicin) antibakteriális spektruma ugyan relatíve szélesebb, azonban az előbbiekben említett vegyületeknél lényegesen toxikusabbak, vese- és halláskárosodást okoznak, amely károsodás a bőrfelületről történő nagyobb mennyiség felszívódása esetén is jelentkezhet.

A bőrgyógyászatban alkalmazott antiszeptikumok közül az 5-klór-8-hidroxi-7-jód-kinolin (vioform) bár széles spektrumban hatásos készítmény, alkalmazását azonban gyakran megakadályozza az a körülmény, hogy jódtartalmánál fogva bőrirritációt, allergiát okoz, illetve jódérzékeny betegeknél nem alkalmazható [Martindale: Extra Pharmacopoea 27., 72. és 823. oldal, The Pharmaceutical Press, London. 1977, JAMA *201*. 1009 (1967); JAMA *202* 710 (1967), Arch. Derm. *106*. 335 (1972)]. További hátránya, hogy a ruhát, fehérneműt illetve a bőrfelületet elszínezi. Nem elhanyagolható az a szempont sem, hogy az antiszeptikumok jelentős hányada toxikus, és a bőrön felszívódva súlyos mellékhatásokat okozhat. Az utóbbi időben vált ismeretessé, hogy a hexaklorofen súlyos idegrendszeri károsodásokat idézhet elő [JAMA *240*, 513 (1978), J. Clin. Pathol. *34*. 25 (1981), Lancet 1982/I 87, 91]. További nehézséget jelent, hogy az antibiotikumok, valamint más antibakteriális szerek – így például a hexaklorofen, jód, higanyvegyületek – gyakran allergizáló hatásuk miatt mellékhatásként bőrgyulladást okoznak. Ennek a veszélyét az a körülmény is fokozza, hogy a mikróbás ekcémás betegségekben szenvedők amúgy is hajlamosabbak allergiás gyulladásokra (poliszenzibilizáció).

Az antimikotikumot tartalmazó kenőcsök – mind önmagukban, mind kombinációban kiszerelve (Pimafucort, Micosolon stb.) – általában gyenge antibakteriális hatást mutatnak, így hatásspektrumuk szűkebb, biztonsággal csak előzetes – a gombás fertőzés bizonyítását célzó – laboratóriumi vizsgálatok után alkalmazhatók.

A bőrgyógyászati kenőcsök gyulladásgátló komponensei leggyakrabban kortikoszteroidok. E gyógyszerek a bőrfelületen alkalmazva kitűnő terápiás hatást biztosítanak, azonban csökkentik a bőr ellenállóképességét baktérium-, gomba- és vírusfertőzéssel szemben. E készítmények gyulladt bőrfelületen történő alkalmazása során – elősegítve a másodlagos fertőződést – szövődményként gyakran okoznak pustulozus, gennyesedéssel járó folyamatokat. További hátrányuk, hogy viszonylag magas kortikoszteroid-tartalmuk miatt a szintetikus szteroidokra jellemző szisztémás mellékhatást okozhatnak.

A felsorolt összes kombinációs bőrgyógyászati készítmény azért nem tartható korszerűnek, mert nagy többségükben olyan gyulladásgátló szteroidokat tartalmaznak, amelyek hatáserősségükben

nem érik el az újabban előállított vegyületek hatáserősségét, másrészt alkalmazásuk csak a kórokozó identifikálása után indokolt. Miután a bőrgyógyászati kezelés általában a területi ellátás feladata, a kórokozók kitenyésztésére ritkán kerül sor. Ennek megfelelően e készítmények hatásosságát biztonsággal megjósolni nem lehet. A felsorolt készítményekre egyaránt vonatkozik, hogy helyi túlérzékenység esetén viszketést, urticariát, bőrizgalmat, bőrégést, illetve maculopapulosus bőrkiütést (Chlorocid-H) okozhatnak (Útmutató a gyógyszerkészítmények rendelésére, Medicina kiadó, Budapest, *1980*, 128. old.).

Találmányunk célitűzése tehát olyan, antiszeptikus és gyulladásgátló hatású külsőleges gyógyászati készítmény kidolgozása volt, amely mentes a fenti kombinációs készítmények hátrányaitól, továbbá stabil, és amelyben a két hatóanyagkomponens – az antiszeptikum és a gyulladásgátló – az additív hatáson túlmenően többlet gyógyászati hatékonyságot mutat.

Azt találtuk, hogy a 0,05–0,25 súly% 9α-fluor-11β,21-dihidroxi-16α,17α-izopropilidéndioxi-pregna-1,4-dién-3,20-diont (triamcinolon-acetonid) és 0,25–2,5 súly% 1,6-bisz[5-(4-klórfenil)-biguanido]-hexán-dihidrokloridot vagy -diglükonátot (chlorhexidin-dihidroklorid, illetve -diglükonát) tartalmazó külsőleges gyógyászati készítmény antiszeptikus és gyulladásgátló hatása lényegesen jobb az ismert kombinációkénál, és kiválóan alkalmazható elsődlegesen vagy másodlagosan fertőzött, gyulladással járó bőrbetegségek, mint ekzema nummulare, mikrobiale, mycoticum cruris, impetiginosum, dyshidrosis, intertrigo, pemphigus vulgaris és felülfertőzött contact dermatitis-ek gyógykezelésére.

A megfelelő klórhexidin-só és a triamcinolon-acetonid fenti koncentrációban történő kombinációjával olyan új, külsőleges gyógyászati készítményeket sikerült előállítani, amelyek a korábbi készítményeknél hatásosabbak, alkalmazásuk biztonságosabb és egyszerűbb. A készítmények széles antibakteriális spektruma miatt rezisztenciával vagy rezisztencia kialakulásával a kezelés során számolnunk nem kell. Amennyiben a más, hasonló indikációjú készítményeknél esetlegesen megjelenő mellékhatásokat vesszük figyelembe, a találmány szerinti kombinációs készítmények a jelenleg alkalmazott készítményeket nagymértékben felülmúlják.

A triamcinolon-acetonid és a megfelelő klórhexidin-só találmány szerinti kombinációja azzal a nem várt eredménnyel járt – a klinikai vizsgálatok tanúsága szerint –, hogy a készítmény olyan betegek bőrgyógyászati kezelésében is hatásos volt, akik az előzőekben alkalmazott kezelésre nem, vagy nem kielégítő módon reagáltak. Ez azt jelenti, hogy a klórhexidin a bőrfelület csíraszámát csökkentve másodlagos módon maga is gyulladásgátló effektust biztosított, azaz megakadályozta, hogy a krónikus bőrgyulladás bakteriális eredetű gyulladással párosuljon, s ezáltal kedvezőbb lehetőséget teremtett arra, hogy a triamcinolon az ekcémás bőrfelületen gyulladásgátló hatását kifejtse.

A találmány szerinti kombinációs készítmények hatékonyságát a 0,1% triamcinolon-acetonidot és 1% klórhexidin- dihidrokloridot tartalmazó kenőcskészítmény klinikai kipróbálása során kapott eredményekkel szemléltetjük.

1. Klinikai vizsgálat

1.1. Nyílt, tájékozódó vizsgálat.

Betegek száma: 17
Diagnózis: ekzema dyshidrosiforme (11 eset)
pemhigus vulgaris (6 eset)

A betegek az előzőekben alkalmazott, szokásos gyógykezelésre nem reagáltak megfelelően.

Vélemény: Refrakter eset nem volt, a javulás látványosan, gyorsan kezdődött, és folyamatosan haladt a teljes tünetmentességig.

Mellékhatást a vizsgálók nem észleltek.

1.2. Kettős vak, irányított klinikai vizsgálat:

A referens, összehasonlításul szolgáló készítmény csak triamcinolon-acetonidot (0,1 súly%) tartalmazott. Mind a klórhexidin-dihidrokloridot + triamcinolon-acetonidot tartalmazó kombinált kenőcs, mind a csak triamcinolon-acetonidot tartalmazó kenőcs ugyanazon kenőcsalapanyaggal készült és kódjellel volt ellátva, így a vizsgálat során sem a beteg, sem az orvos nem tudta, melyik készítményt használja. A kód felbontása csak a vizsgálat befejezése után történt. A készítményeket a vizsgálók szimmetrikusan jelentkező bőrelváltozások gyógykezelésére alkalmazták.

Sorsolással döntötték el, hogy melyik oldalon jelentkező elváltozás kezelésére melyik készítményt használják.

Betegek száma: 30

Diagnózis:		
	ekzema nummulare	1 eset
	ekzema mykoticum	3 eset
	ekzema impetiginosum	3 eset
	dyshidrosis	5 eset

A vizsgálat során nyert adataikat szegmentális módszerrel analizálták. Az eredmény a kombinált készítmény javára szignifikáns ($p = 0,05$).

Mellékhatást nem észleltek.

Vélemény: mind a nyílt, mind a vak vizsgálat során igazolódott, hogy a klórhexidin-dihidrokloridot + triamcinolon-acetonidot tartalmazó kenőcs rendkívül előnyös terápiás effektussal rendelkezik olyan bőrbetegségekben is, amelyek az előző gyógykezelésre nem reagáltak megfelelően. Mellékhatást, allergiás szövődményt egyetlen esetben sem észleltek.

A vizsgálók megfigyelése szerint a készítmény indikációs területe: mindazon ekcémák, melyekben bakteriális vagy mikotikus tényező elsődleges vagy másodlagos módon szerepet játszik, így ekzema nummulare, mikrobiale, mykoticum crusis, impetiginosum, dysidrosis, intertrigo, pemphigus vulgaris. A hasonló indikációs területű készítményeknél – Prednisolon J, Tetran-Hydrocortison, Chlorocid H, Mycosolon – a fenti kombinált kenőcs korszerűbb és előnyösebb.

2. Klinikai vizsgálat

A találmány szerinti kombinált kenőcs további bőrgyógyászati vizsgálata összesen 71 betegen történt.

A betegek diagnózis szerinti megoszlása:

ekzema bacteriale	18
ekzema mykoticum	13
ekzema contactum	6
ekzema endogenes	1
ekzema ronicosum	2
balanoposthitis candida	3
ulcus crusis	5
acne pustulosa	7
dyshydrosis mani	7
dyshydrosis pedis	8
dermatitis intertriginosa	1

71 esetből 20 alkalommal végeztek tenyésztést ill. mikroszkópos gombavizsgálatot. A következő kórokozókat találták: Staph. aureus, Klebsiella, Pseud. aeruginosa, Proteus mirabilis, E. coli, Candida albicans, Epidermophyta gomba.

A 71 beteg közül 53-nál (74,6%) az előzőekben alkalmazott kezelés nem hozott kielégítő eredményt.

Az 1. táblázat a találmány szerinti készítmény alkalmazását megelőző terápia eredményeit foglalja össze:

1. táblázat

Előzőekben alkalmazott terápia		Esetek száma
Fajtája	Eredményessége	
Kenőcsök: Ung. borosal., Ung. antisepticum, Ung. Tetran, Ung. Diachylon salic., Ung. Alum. acet. tart., Mycosolon, Ftorocort, Tetran-Hydrocortison, bórcink kenőcs, Fenistil gél		
Oldatok: Sol. Castellani, Sol. tricolor., Fungifen oldat, Mercurochrom-old.	hatástalan	31/58,49 = 31/0,53%
Egyéb gyógyszerformák: Antihisztamin tabl., Prednisolon tabl., Trypsin-por, Oxycort spray		
Kenőcsök: Lorinden, Lorinden A, Mycosolon, Pimafucin, Ichtiol, bórcink kenőcs, Ung. antisepticum, Ung. salic. 10%	gyenge ill. közepes hatás	8 (15,09%)
Egyéb gyógyszerformák: Sol. Castellani, Mercurochrom-oldat, Pulvis Tetran		
Kenőcsök: Ung. Diachylon salic., Ung. Alum. acet. tart., Canesten, Ftorocort, Lorinden A, Chlorocid-H, bórcink kenőcs		
Oldatok: Sol. Castellani, Spir, salic., Sol. tricolor., Fungifen oldat	közepes hatás	11 (20,75%)
Flucinar-N kenőcs	rosszabbodás	2 (3,78%)
Mező-oldat Ung. borosalic. kenőcs	nem kielégítő hatás	1 (1,88%)

A találmány szerinti kenőcs-készítménnyel végzett kezelés eredményességének értékelése:

A tünetek erősségét (pörk-képződés, nedvezés, vérbőség, fájdalom, viszketés, újabb acnés beszűrődés) a következő – a súlyosság fokára utaló – jelző számokkal értékelték: 1 = nincs tünet; 2 = enyhe-, 3 = közepes-, 4 = súlyos tünet. Az ellenőrző vizsgálatok a kezelés megkezdése előtt, alatt, majd befejezéskor történtek.

A 2. táblázat a kezelés előtti, alatti ill. a befejezéskor végzett vizsgálatok alkalmával észlelt, jelzőszámokkal súlyozott tünetek %-os előfordulását ill. változását szemlélteti.

Tünetek	Megfigyelés időpontja	A tünetek megoszlása %-ban súlyos (4)	közepes (3)	enyhe (2)	nincs (1)
Pörk-képződés	kezelés előtt	23,7%	51,5%	22,2%	2,6%
	I. kontroll	4,6%	45,8%	39,7%	9,9%
	kezelés befejezésekor	2,9%	1,5%	4,4%	91,2%
Nedvedzés	kezelés előtt	38,2%	39,7%	19,2%	2,9%
	I. kontroll	7,6%	47,9%	29,8%	14,7%
	kezelés befejezésekor	1,5%	1,5%	11,8%	85,2%
Vérbőség	kezelés előtt	38,4%	51,4%	7,3%	2,9%
	I. kontroll	14,7%	54,1%	28,2%	3,0%
	kezelés befejezésekor	2,9%	4,4%	17,6%	75,1%
Fájdalom	kezelés előtt	19,5%	32,3%	20,3%	27,9%
	I. kontroll	5,2%	34,4%	28,2%	32,2%
	kezelés befejezésekor	–	4,4%	1,5%	94,1%
Viszketés	kezelés előtt	29,5	38,2%	29,4%	2,9%
	I. kontroll	14,3%	32,1%	28,2%	25,4
	kezelés befejezésekor	1,4%	2,9%	3,4%	92,3%

Mint látható, az 5 kiemelt tünet (pörkképződés, nedvedzés, vérbőség, fájdalom, viszketés) a betegek döntő többségénél jelentősen javult a kezelés hatására.

Mellékhatást csupán 3 betegnél észleltek. 2 betegnél enyhe bőrszárazságot, 1 betegnél pustulaképződést.

A készítmény hatásosságának értékelésénél külön figyelembe kell venni azt a tényt, hogy e vizsgálatokban a betegek döntő többsége (74,6%) már az előzőekben alkalmazott terápiára egyáltalán nem, vagy nem kielégítően reagált.

A fentiek alapján a találmány tárgya eljárás antiszeptikus és fokozott gyulladásgátló hatású, stabil, külsőleges gyógyászati készítmények előállítására, amely abban áll, hogy 9α-fluor-11β,21-dihidroxi-16α,17α-izopropilidéndioxid-pregna-1,4-dián-3,20-diont és 1,6-bisz[5-(4-klórfenil)-biguanido]-hexán-dihidrokloridot vagy -diglükonátot 1 : 1 és 1 : 50 közötti súlyarányban összekeverünk, és a gyógyszerkészítésben általánosan használt segéd- és/vagy vivőanyagok felhasználásával, a gyógyszerkészítésben szokásos módon, hatóanyagként 0,05–0,25 súly% 9α-fluor-11β,21-dihidroxi-16α,17α-izopropilidéndioxi-pregna-1,4-dién-3,20-diont és 0,25–2,5 súly% 1,6-bisz[5-(4-klórfenil)-biguanido]-hexán-dihidrokloridot vagy -diglükonátot tartalmazó, külsőleges gyógyászati célokat szolgáló gyógyszerkészítménnyé – mint például kenőcs, spray, hüvelytabletta és egyéb gyógyszerformák – alakítjuk.

A találmány szerinti eljárással gyógyászati kenőcsöt például úgy állíthatunk elő, hogy a 9α-fluor-11β,21-dihidroxi-16α,17α-izopropilidéndioxi-pregna-1,4-dién-3,20-diont és az 1,6-bisz[5-(4-klórfenil)-biguanido]-hexán-dihidrokloridot vagy -diglükonátot 1 : 1 és 1 : 50 közötti súlyarányban a gyógyszerkészítésben általánosan használt segéd és/vagy vivőanyagok felhasználásával készült olaj-víz-típusú emulziós alapkenőcsbe keverünk.

9α-fluor-11β,21-dihidroxi-16α,17α-izopropilidéndioxi-pregna-1,4-dién-3,20-diont és 1,6-bisz[5-(4-klórfenil)-biguanido]-hexán-dihidrokloridot tartalmazó gyógyászati kenőcsöt a találmány értelmében előnyösen úgy állíthatunk elő, hogy a kenőcs súlyára vonatkoztatva 0,05–0,25%, célszerűen 0,05–0,15% mennyiségű, mikronizált por alakban lévő 9α-fluor-11β,21-dihidroxi-16α,17α-izopropilidéndioxi-pregna-1,4-dién-3,20-diont 0,25–2,5%, célszerűen 0,5–2,0% mennyiségű, 230 mesh szitafinomságú 1,6-bisz[5-(4-klórfenil)-biguanido]-hexán-dihidrokloriddal homogenizálunk, majd e hatóanyagkeverékhez kevergetés közben részletekben hozzáadagoljuk a külön elkészített olaj-víz-típusú emulziós alapkenőcsöt és azzal egyneművé keverjük.

Az olaj-víz-típusú emulziós alapkenőcsöt előnyösen úgy állíthatjuk elő, hogy a gyógyászati kenőcs súlyára számított mintegy 10% mennyiségű, legalább 100 mPa · s viszkozitású paraffinolajat mintegy 25% mennyiségű – cetilsztearilalkoholból és polietilénglikol – 1000 – monocetiléterből álló cetomacrogol emulgeáló viasszal olvadásig melegítünk, majd a kapott olvadékot állandó keverés közben mintegy 60–65% mennyiségű, célszerűen 60 °C-ra melegített vízhez adagoljuk. A keverést a képződött alapkenőcs szobahőfokra való lehűléséig folytatjuk.

Az alapkenőcsöt lehűlés után a gyógyászati kenőcs súlyára számított mintegy 1%-nyi mennyiségű konzerváló oldattal homogenizáljuk. Tartósítószerként előnyösen alkalmazhatók különböző benzoesav-származékok, pl. p-hidroxi-benzoesav-metilészter, p-hidroxi-benzoesav-propilészter.

9α-fluor-11β,21-dihidroxi-16α,17α-izopropilidéndioxi-pregna-1,4-dién-3,20-diont és 1,6-bisz[5-(4-klórfenil)-biguanido]-hexán-diglükonátot tartalmazó gyógyászati kenőcs előállításához a találmány szerinti eljárás egy további előnyös kiviteli módja szerint eljárhatunk úgy is, hogy az 1,6-bisz-[5-(4-klórfenil)-biguanido]-hexán-diglükonátot vizes oldat – célszerűen a kereskedelemből beszerezhető 20%-os vizes oldat – formájában adjuk a kenőcskészítéshez szükséges mennyiségű, 60 °C körüli hőmérsékletű vízhez, majd ezen vizes oldathoz adagoljuk állandó keverés közben a fentiek szerint készített és megolvasztott zsiradék-fázist. Az így

előállított és lehűtött alapkenőcsöt konzerválószerrel való homogenizálás után a megfelelő mennyiségű mikronizált 9α-fluor-11β,21-dihidroxi-16α,17α-izopropilidéndioxi-pregna-1,4-dién-3,20-dionhoz adagolva, azzal egynemű kenőccsé keverjük.

A találmány szerinti eljárást – az oltalmi kör korlátozása nélkül – az alábbi kiviteli példákkal szemléltetjük.

1. példa
Gyógyászati kenőcs előállítása

1,6-bisz[5-(4-klórfenil)-biguanido]-hexán-dihidroklorid 1,0 g
9α-fluor-11β,21-dihidroxi-16α,17α-izopropilidéndioxi-pregna-1,4-dién-3,20-dion 0,1 g
paraffinolaj (legalább 100 mPa · s viszkozitású) 10,0 g
Cetomacrogol emulgeáló viasz* (B. P. 1973. 91. old.) 25,0 g
konzerváló oldat (Ph. Hg. VI. 1314. old.) 1,0 g
desztillált víz 62,9 g
*Cetomacrogol emulgeáló viasz összetétele:
Cetilsztearilalkohol 20,0 g
polietilénglikol-1000-monocetiléter 5,0 g

A fenti anyagok felhasználásával a következőképpen készítünk kenőcsöt:

10 g paraffinolajat és 25 g cetomacrogol emulgeáló viaszt vízfürdőn 60 °C-ra melegítünk, majd a kapott olvadékot állandó keverés közben, vékony sugárban 62,9 g, előzetesen 60 °C-ra melegített vízhez adagoljuk. A keverést mindaddig folytatjuk, amíg a kapott olaj–víz-típusú emulziós alapkenőcs szobahőmérsékletre nem hűl.

A lehűlt alapkenőccsel homogenizáljuk az 1 g-nyi konzerváló oldatot, majd 24 órai állás után háromhengerművön engedjük át. Ezt követően ismét átkeverjük. 1 g 1,6-bisz[5-(4-klórfenil)-biguanido]-hexán-dihidrokloridot 230 mesh szitafinomságúra őrlünk, majd 0,1 g mikronizált 9α-fluor-11β,21-dihidroxi-16 a,17α-izopropilidéndioxid-pregna-1,4-dién-3,20-dionnal gondosan összekeverjük, végül a fenti módon készült kenőcsalapanyagot részletenként hozzáadagolva egynemű kenőccsé keverjük.

2. példa
Gyógyászati kenőcs előállítása

1,6-bisz[5-(4-klórfenil)-biguanido]-hexán-dihidroklorid 2,0 g
9α-fluor-11β,21-dihidroxi-16α,17α-izopropilidéndioxi-pregna-1,4-dién-3,20-dion 0,05 g
paraffinolaj (legalább 100 mPa · s viszkozitású) 10,0 g
Cetomacrogol emulgeáló viasz (B. P. 1973. 91. o.) 25,0 g
konzerváló oldat (Ph. Hg. VI. 1314 o.) 1,0 g
desztillált víz 61,95 g

A fenti anyagok felhasználásával, az 1. példában leírt módon készítünk kenőcsöt.

3. példa
Gyógyászati kenőcs előállítása

1,6-bisz[5-(4-klórfenil)-biguanido]-hexán-dihidroklorid 1,50 g
9α-fluor-11β,21-dihidroxi-16α,17α-izopropilidéndioxi-pregna-1,4-dién-3,20-dion 0,15 g
paraffinolaj (legalább 100 mPa · s viszkozitású) 10,0 g
Cetomacrogol emulgeáló viasz (B. P. 1973. 91. o.) 25,0 g
konzerváló oldat (Ph. Hg. VI. 1314 o.) 1,0 g
desztillált víz 62,35 g

A fenti anyagok felhasználásával az 1. példában leírt módon készítünk kenőcsöt.

4. példa
Gyógyászati kenőcs előállítása

1,6-bisz[5-(4-klórfenil)-biguanido]-hexán-dihidroklorid 0,50 g
9α-fluor-11β,21-dihidroxi-16α,17α-izopropilidéndioxi-pregna-1,4-dién-3,20-dion 0,20 g
paraffinolaj (legalább 100 mPa · s viszkozitású) 10,0 g
Cetomacrogol emulgeáló viasz (B. P. 1973. 91. o.) 25,0 g
konzerváló oldat (Ph. Hg. VI. 1314. o.) 1,0 g
desztillált víz 63,3 g

A fenti anyagok felhasználásával az 1. példában leírt módon készítünk kenőcsöt.

5. példa
Gyógyászati kenőcs előállítása

1,6-bisz[5-(4-klórfenil)-biguanido]-hexán-diglükonát 20%-os vizes oldata 5 ml
9α-fluor-11β,21-dihidroxi-16α,17α-izopropilidén-dioxi-pregna-1,4-dién-3,20-dion 0,1 g
paraffinolaj (legalább 100 mPa · s viszkozitású) 10,0 g
Cetomacrogol emulgeáló viasz (B. P. 1973. 91. o.) 25,0 g
konzerváló oldat (Ph. Hg. 1314. old.) 1,0 g
desztillált víz 58,9 g

A fenti anyagok felhasználásával a következőképpen készítünk kenőcsöt:

Előzetesen 60 °C-ra felmelegített, 58,90 g desztillált vízhez hozzáadjuk az 5 ml klórhexidin-diglükonát-oldatot. A zsírfázist alkotó 10 g folyékony paraffint és 25 g Cetomacrogol emulgeáló viaszt vízfürdőn ugyancsak 60 °C-ra melegítjük fel, majd vékony sugárban, állandó keverés közben adjuk a klórhexidin-diglükonátot tartalmazó vizes fázishoz. A keverést a készítmény kihűléséig folytatjuk. A kapott kenőccsel homogenizáljuk az 1 g konzerváló oldatot, majd az előírt mennyiségű mikronizált triamcinolon-acetonidhoz részletenként adagolva azzal egyneművé keverjük.

24 órai állás után háromhengerművön engedjük át a fenti módon előállított gyógyászati kenőcskészítményt.

Szabadalmi igénypontok

1. Eljárás antiszeptikus és fokozott gyulladásgátló hatású, stabil, külsőleges gyógyászati készítmények előállítására, *azzal jellemezve*, hogy 9α-fluor-11β,21-dihidroxi-16α,17α-izopropilidéndioxi-pregna-1,4-dién-3,20-diont és 1,6-bisz[5-(4-klórfenil)-biguanido]-hexán-dihidrokloridot vagy -diglükonátot 1 : 1 és 1 : 50 közötti súlyarányban összekeverünk, és a gyógyszerkészítésben általánosan használt segéd- és/vagy vivőanyagok felhasználásával, a gyógyszerkészítésben szokásos módon, hatóanyagként 0,05–0,25 súly% 9α-fluor-11β,21-dihidroxi-16α,17α-izopropilidéndioxi-pregna-1,4-dién-3,20-diont és 0,25–2,5 súly% 1,6-bisz[5-(4-klórfenil)-biguanido]-hexán-dihidrokloridot illetve -diglükonátot tartalmazó külsőleges gyógyászati célokra szolgáló gyógyszerkészítménnyé alakítunk.

2. Az 1. igénypont szerinti eljárás foganatosítási módja gyógyászati kenőcs előállítására, *azzal jellemezve*, hogy a 9α-fluor-11β,21-dihidroxi-16α,17α-izopropilidéndioxi-pregna-1,4-dién-3,20-diont és az 1,6-bisz[5-(4-klórfenil)-biguanido]-hexán-dihidrokloridot vagy -diglükonátot a gyógyászati kenőcs készítésben általánosan használt segéd és/vagy vivőanyagok felhasználásával készült olaj–víz-típusú emulziós alapkenőcsbe keverjük.

3. A 2. igénypont szerinti eljárás foganatosítási módja, *azzal jellemezve*, hogy a kenőcskészítés során a 9α-fluor-11β,21-dihidroxi-16α,17α-izopropilidéndioxi-pregna-1,4-diént mikronizált por formájában alkalmazzuk.

4. A 2. igénypont szerinti eljárás foganatosítási módja, *azzal jellemezve*, hogy a kenőcskészítés során az 1,6-bisz[5-(4-klórfenil)-biguanido]-hexán-dihidrokloridot 230 mesh szitafinomságú por formájában, az 1,6-bisz[5-(4-klórfenil)-biguanido]-hexán-diglükonátot pedig vizes oldat formájában alkalmazzuk.

Rajz nélkül

7

Kiadja az Országos Találmányi Hivatal
A kiadásért felel: Himer Zoltán osztályvezető
Szedte a Nyomdaipari Fényszedő Üzem (877677/09)
88-2106 — Dabasi Nyomda, Budapest — Dabas
Felelős vezető: Bálint Csaba igazgató