

(19) HU

MAGYAR
NÉPKÖZTÁRSASÁG



ORSZÁGOS
TALÁLMÁNYI
HIVATAL

SZABADALMI LEÍRÁS

B

(11) 185 936

A bejelentés napja: (22) 81. 07. 17.

(21) 2097/81

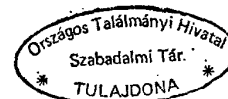
A bejelentés elsőbbsége: (33) GB: (32) 80. 07. 18. (31) (8 023 645),
80. 10. 15. (8 033 218)

A közzététel napja: (41) (42) 1983. 09. 28.

Megjelent: (45) 1988. 04. 29.

Nemzetközi
osztályjelzet:
(51) NSZO₄

A 61 K 47/00;
A 61 K 31/52



Feltaláló(k): (72)

JONES Trevor Mervyn, Sanderstead, Surrey, WHITE Alan Robert,
Vigo Village, GB

Szabadalmaz: (73)

The Wellcome Foundation Ltd., London, GB

(54) ELJÁRÁS A BŐR- ÉS NYÁLKAHÁRTYÁK VÍRUSFERTŐZÉSEINEK LOKÁLIS KEZELÉSÉRE
ALKALMAS GYÓGYSZERKÉSZÍTMÉNY ELŐÁLLÍTÁSÁRA

(57) KIVONAT

A találmány tárgya eljárás 9-(2-hidroxi-etoxi-metil)-guanint vagy gyógyászati lag elfogadható sóját hatóanyagként egy olaj-a-vízben típusú emulzió vizes fázisában tartalmazó helyileg alkalmazható, 15-20 súly%, előnyösen nagymolekulájú egyenes vagy elágazó láncú egy- vagy kétbázisú alkilésztert és/vagy lipidet, előnyösen paraffint és adott esetben a készítmény súlyára számított 5-10 súly% egy vagy több emulgeátort, előnyösen nagymolekulájú alkoholokat vagy észtereit tartalmazó olajos fázisból és 70-80 súly% folyamatos vizes fázisból álló gyógyszerkészítmény előállítására oly módon, hogy 1-10 súly% hatóanyagot 30-50 súly% vízzel elegendő többlettékű alkoholt és 20-40 súly% vizet tartalmazó vizes fázisban eloszlatnak, és a vizes fázist a fenti összetételű olajos fázissal ismert módon gyógyszerkészítménnyé alakítják.

A találmány eljárás a bőr- és nyálkahártyák vírusfertőzéseinek lokális (helyi) kezelésére alkalmas gyógyszerkészítmény előállítására. A találmány elsősorban olyan, lokálisan alkalmazható készítményekre vonatkozik, amelyek 9-(2-hidroxi-etoxi-metil)-guanint, más néven acyclovirt tartalmaznak. Az alábbiakban ez utóbbi nevet használjuk.

Ismeretes, hogy az acyclovir és gyógyászati lag felhasználható sói és észterei a DNS és RNS vírusok különböző osztályaival szemben mind in vitro, mind in vivo vírusellenes (antivirális) hatásúak (1 523 865 sz. nagy-britanniai szabadalmi leírás). Az acyclovir különösen hatékony a herpes simplex vírussal szemben, amely nyulakon herpeses szaruhártyagyulladás, egereken herpeses agyvelőgyulladást, tengerimalacokon bőrherpest idéz elő.

Az acyclovir hátránya, hogy vízben csak kevésbé oldódik, hidrofób oldószerszerekben pedig majdnem teljesen oldhatatlan. Ennek megfelelően nehéz létrehozni olyan, lokálisan alkalmazható készítményt, mely a hatóanyagot oldott állapotban elegendően magas koncentrációban tartalmazza ahhoz, hogy hatását teljesen kifejthesse, és legkedvezőbbé tegye a hatóanyagnak bőrbe való behatolását. A felszabadulás megkönnyítésén kívül az is lényeges, hogy a gyógyászati lag hatásos anyag bármely formulázása hosszú időn át stabilis legyen, hatékonyságát el ne veszítse, el ne színeződjék, oldhatatlan anyagokat vagy komplexeket ne képezzen, és ne ingerelje a bőrt vagy a nyálkahártyát.

Az 1 523 865 sz. nagy-britanniai szabadalmi leírás 26. példája felsorolja egy 5 súly% acyclovirt tartalmazó olaj/víz típusú krém alkotórészeit, melyek egyike 5 súly% propilénlikol. A 26. példa szerinti formulázásban a propilénlikol a nedvesítőszert, azaz a higroszkópos vívő anyag, melynek javítása kell a készítmény kozmetikai küllemét, és csökkentenie a tárolás során fellépő hidratációt. Állatkísérletekben ez a formulázás, továbbá egy Angol Gyógyszerkönyv (British Pharmacopeia) (B. P.) szerinti, acyclovirt tartalmazó vizes krém nem segítette elő a különösen gyors gyógyulást, valószínűleg azért, mert a hatóanyagnak nem volt elegendő mennyisége oldatban, és csak kevésbé hatolt a bőrbe.

Tekintettel arra, hogy a bőrfelület, különösen a szaruréteg lipidjellegű, régebben úgy vélték, hogy a bőrbe való kedvező behatolás céljából az emulgeált hatóanyagnak az olajos fázisban kell lennie, hogy megoszlás útján a bőr lipidalkotórészei közé juthasson.

Úgy találtuk, hogy az acyclovir lokálisan alkalmazható készítményekből való felszabadulása céljából a hatóanyag maximális, oldatban lévő koncentrációjának egy olaj/víz típusú emulziós készítmény külső fázisában, tehát a vizes fázisban kell lennie. Úgy találtuk továbbá, hogy ha a vizes fázisban társoldószerként magas koncentrációban, így pl. 50 térfogat% mennyiségben (arra a fázisra számítva) többértékű alkoholt használunk, akkor az oldatba lépő (szolubilizált) acyclovir koncentrációja növelhető, tehát az ilyen készítmények hatékonysága nagyobb. A többértékű alkoholnak ilyen magas koncentrációja egyszersmind feleslegessé teszi

azt is, hogy a készítményhez további alkotórészként tartósítószerrel kelljen adnunk.

Az ilyen, lokálisan alkalmazható készítmények kielégítik továbbá a megkívánt stabilitási követelményeket is, megtartják hatásosságukat, nem ingerlik a bőrt vagy nyálkahártyát, és a régebbi készítményekkel szemben az az előnyük, hogy hatóanyaguk hatékonyabban és nagyobb koncentrációban hatol a bőrbe. Ennek eredményeként elérhető a fertőzés gyors és teljes gyógyulása.

A találmányi eljárás ennek megfelelően olyan, lokálisan alkalmazható, olaj/víz típusú gyógyszerkészítmények előállítására vonatkozik, amelyek emulsiók vírusos megbetegedéseinek kezelésére használhatók, s amelyek diszpergált olajos fázist, folyamatos vizes fázist, a vizes fázisban (a készítmény súlyára számítva) legalább 30 súly% többértékű alkoholt, és oldott állapotban lévő (szolubilizált) acyclovirt tartalmaznak. Egy ilyen készítmény előnyösen legfeljebb 50% vizet tartalmaz.

Egy ilyen, lokálisan alkalmazható készítmény tartalmazhat 0,075–10 súly% acyclovirt vagy ennek sóját, 30–60 súly% vizet és egy olajos fázist. A továbbiakban az acyclovir megnevezésen ennek gyógyászati lag felhasználható sóit is értjük, kivéve ha a szövegben ettől eltérő, világos utalást teszünk.

A készítmény egy előnyös formája 1–10 súly% acyclovirt, 30–50 súly% többértékű alkoholt, 20–40 súly% vizet és olajos fázist tartalmaz. A készítmény legelőnyösebb formája 2–5 súly% acyclovirt, 35–45 súly% többértékű alkoholt, 25–40 súly% vizet és olajos fázist tartalmaz. A készítmény előnyösen 40 súly% többértékű alkoholt tartalmaz.

Többértékűnek nevezzük az olyan alkoholt, melynek molekulája két vagy több hidroxilcsoportot tartalmaz. A találmány szerinti eljárásban alkalmazható többértékű alkoholok a glikolok és makrogolok, így pl. a propilénlikol, 1,3-butándiol, polietilénlikol és glicerín. Előnyösen alkalmazható a propilénlikol.

Ha a találmány szerinti készítmény vizes fázisában legalább 50 térfogat% többértékű alkoholt használunk, akkor az acyclovir szobahőmérsékleten beálló maximális koncentrációja 0,15 súly%-ról, mely az acyclovir vízben való oldhatóságának maximuma, 0,3 súly%-ra emelkedik. Így tehát, ha a készítmény vizes fázisában az acyclovir 0,3 súly%-nál több, akkor a 0,3%-ot meghaladó hatóanyagmennyiség szuszpenzióban van, és gyógyszerrezervoárként viselkedik. Az acyclovir készítményben jelenlévő mennyiségnek egyrészt elegendőnek kell lennie a vírusellenes hatáshoz, másrészt nem szabad toxikusnak lennie. A készítményhez használt víz előnyösen tisztított víz, melynek meg kell felelnie az Angol Gyógyszerkönyv előírásainak.

A találmány szerinti emulziók olajos fázisát ismert alkotórészekből, ismert módon hozhatjuk létre. Jóllehet ez a fázis állhat csupán egy emulgensből, kívánatos, hogy tartalmazza legalább egy emulgensnek egy zsírral vagy olajjal, vagy mind zsírral, mind olajjal alkotott keverékét. Az alábbiakban részletesen kifejítjük, hogy előnyös a hidrofil emulgensnek lipofil emulgenssel való társítása, mely utóbbi stabilizálószerként szerepel. Előnyös tovább-

bá e két szert mind egy olajjal, mind egy zsírral egybefoglalni. Az emulgensek a stabilizálószerrel (stabilizálószerrel) együttesen vagy azok nélkül alkotják az ún. emulgeáló viaszt, és a viasz az olajjal és/vagy zsírral együttesen alkotja az ún. emulgeáló kenőcsalapanyagot, amely az emulzió diszpergált, olajos fázisát képviseli.

A lokálisan alkalmazható olaj/víz típusú készítmények több módon formulázhatók, és ezek mindegyike elsősorban az emulgenstől és az olaj/víz felületen elhelyezkedő, emulzióstabilizáló szertől függ, amelynek apoláros, azaz lipofil csoportjai az olajos fázis, poláros, azaz hidrophil vagy lipofil csoportjai pedig a vizes, azaz folyamatos fázis felé irányulnak. Ezért a polárosabb jellegű hidrophil emulgensek olaj/víz emulziókat eredményeznek. Ezt az elvet rendszereztek a „hidrophil-lipofil egyensúly” (H. L. B.) megfogalmazásában [J. Soc. Cos. Met. Chem., 5, 249 (1954)]. Ennek értelmében a különböző emulgenseket H. L. B. számokkal látták el, amelyekből megísolható viselkedésük a vizes olajos fázisok alkatrészeivel szemben (amelyekre az elméletileg megkívánt H. L. B. számokat alkalmaz-

zak). Az olaj/víz emulzió formulázásának jól bevált elmélete, hogy egy lipofil emulgensnek azonos kémiai típusú hidrophil emulgenssel való kombinációja különböző arányokban alkalmazva a kívánt H. L. B. értékhez vezet. A többértékű alkoholnak olyan magas koncentrációja esetében, amely a találmány szerinti készítményből az acyclovir maximális mértékű felszabadulásához szükséges, a kívánt H. L. B. érték 3,5–10,0, előnyösen 4,0–8,0, legelőnyösebben kb. 5,5, összehasonlítva az ásványolaj/víz emulziókra elfogadott 8–18 H. L. B. értéktartókkal.

A találmány szerinti készítmények formulázásához alkalmas emulgensek és emulzióstabilizáló szerek a polioxietilén-szorbitán-monostearát (poliszorbát 60), a szorbitán-monostearát, szorbitán-monoleát, ketostearilalkohol, mirisztilalkohol, gliceril-monostearát és nátrium-laurilszulfát. Az emulgensek egyik előnyös kombinációja ketostearilalkoholból és nátrium-laurilszulfátból áll, melyek aránya 3:1-től 30:1-ig, előnyösen 6:1-től 20:1-ig, legelőnyösebben 9:1-től 15:1-ig terjed.

A készítmény a fentiekben kívül adott esetben más emulgenseket is tartalmazhat, így pl. poloxamereket 0,1–3 súly%, előnyösen 0,3–2 súly%, legelőnyösebben kb. 1 súly% mennyiségben a készítmény súlyára számítva.

A formulázás céljára alkalmas olajokat vagy zsírokat úgy választjuk meg, hogy az igényelt kozmetikai sajátosságokat elérjük, mivel az acyclovir oldhatósága a gyógyászati célra szolgáló emulziókban valószínűleg alkalmazásra kerülő olajokban igen csekély. Előnyös tehát, ha a krém nem zsíros, nincsen elszínező hatása, lemosható, és konzisztenciája megfelelő arra, hogy tubusokból vagy más edényekből ne szivároгjon. Alkalmazhatók egyenes vagy elágazó szénláncú, egy- vagy kétfázisú alkilészterek, így pl. diizoadipátok, stearinsav izocetilészter, a kakaóvaj-zsírsavak propilenglikol-diészterei, mirisztinsav izopropilészter, olajsav decilészter, palmitinsav izopropilészter, stearinsav butilészter,

palmitinsav, palmitinsav 2-etilhexilészter, továbbá a 2-etilhexánsav cetilalkohollal és stearylalkohollal alkotott észterének keveréke, mely Crodamol CAP néven ismert. Előnyösen alkalmazható az utóbbi három észter. Ezek az észterek alkalmazhatók önmagukban vagy kombinálva, a megkívánt sajátosságoktól függően. Alkalmazhatunk továbbá magasabb olvadáspontú lipideket, így pl. fehér lágyparaffint és/vagy paraffinolajat vagy egyéb ásványi olajokat.

A találmány továbbá a fentiekben meghatározott, lokálisan alkalmazható készítmények előállítására módszert ad meg, mely acyclovir, többértékű alkohol és víz olajos fázissal való kombinálásából áll.

Az emulzió készítési módja természetesen változik az alkatrészek természetének és mennyiségének megfelelően, azonban követi az emulziók technológiájának ismert módszereit (The Pharmaceutical Codes, London, The Pharmaceutical Press, 1979). Eljárhatunk pl. úgy, hogy az acyclovirt előbb teljes egészében a vizes részbe visszük, ahol oldatot vagy oldat és szuszpenzió keverékét képezheti, és ezt emulgeálhatjuk a kenőcsalapanyaggal. Ha az acyclovirt magas koncentrációban alkalmazzuk, akkor eljárhatunk úgy, hogy a vizes fázis egy részét emulzióvá alakítjuk, hozzáadjuk a víz, többértékű alkohol és acyclovir egyensúlyban lévő keverékét, és diszpergálás útján emulziót képzünk. Eljárhatunk továbbá úgy is, hogy az acyclovirt a vizes fázissal való emulgeálás előtt az emulgeáló kenőcsbe foglaljuk. Ezen eljárások alkalmazása során előnyösen a vizes fázist és a kenőcsalapanyagot kb. 40–80 °C, előnyösen 50–70 °C hőmérsékletre melegítjük az emulgeálás előtt, mely elérhető erélyes keveréssel, így pl. egy szokványos laboratóriumi keverőberendezés segítségével. Az olajos fázis finomabb diszpergálását végezhetjük úgy, hogy kolloidmalomban homogenizálunk, illetve őrlünk.

A találmány szerinti, lokálisan alkalmazható készítményt felhasználhatjuk pl. Herpes zoster, Herpes varicella, továbbá 1 és 2 típusú Herpes simplex okozta vírusfertőzések kezelésére vagy megelőzésére. E kórokozók idézik elő az övsömört, bárányhimlőt, ajaksömört és a nemi szerveken megjelenő sömört. A készítményt a bőr érintett területén naponta 2–6 alkalommal kell használni. Előnyösen naponta 3–4-szer alkalmazzuk.

A találmány szerinti eljárást az alábbi kiviteli példákban részletesen ismertetjük.

1. Példa

- 2 súly%-os vizes krém
- Vizes krémet a következő alkatrészekből készítünk:
- | | |
|-----------------------------------|-------------------------|
| 1. Acyclovir | 20,0 g |
| 2. Ketostearilalkohol, B. P. | 67,5 g |
| 3. Nátrium-laurilszulfát, B. P. | 7,5 g |
| 4. Fehér lágyparaffin, B. P. | 125,0 g |
| 5. Paraffinolaj, B. P. | 50,0 g |
| 6. Propilenglikol, B. P. | 400,0 g |
| 7. Tisztított víz, B. P., amennyi | 1000,0 g-hoz szükséges. |
- Az acyclovir egy részét (2 g) vízben és propilén-

glikolban oldjuk szobahőmérsékleten. A paraffinolaj (4. és 5.) és emulgenseket (2. és 3.) összekeverjük, 60 °C hőmérsékletre hevítjük, és 60 °C hőmérsékleten, percenkénti 8000 fordulatszámú laboratóriumi keverőberendezés segítségével emulgeáljuk a vizes oldattal. Ezután hozzáadjuk a többi acyclovirt, a keveréket diszpergáljuk, lehűlni hagyjuk, és lakkozott alumíniumtubusokba töltjük.

2. Példa

5 súly%-os vizes krém
A fentebb leírt módon 5 súly% acyclovirt tartalmazó vizes krémet készítünk.

3. Példa

0,2 súly%-os vizes krém	
1. Acyclovir	2,0 g
2. Mirisztinsav izopropilészter, B. P.	100,0 g
3. Palmitinsav 2-ethylhexilészter	50,0 g
4. Könnyű paraffinolaj, B. P.	50,0 g
5. Ketostearilalkohol, B. P.	30,0 g
6. Gliceril-monostearát, B. P.	16,0 g
7. Poliszorbát 60, B. P.	4,0 g
8. Propilenglikol, B. P.	400,0 g
9. Tisztított víz, B. P., amennyi	1000,0 g-hoz szükséges.

Ezt a krémet az 1. példában leírt módon készítjük, kivéve azt, hogy az acyclovir teljes mennyiségét oldjuk a propilenglikolban és vízben (8. és 9.).

4. Példa

2 súly%-os vizes krém	
Vizes krémet készítünk az alábbi alkatrészekből az 1. példában leírt módon.	
1. Acyclovir	20,0 g
2. Ketostearilalkohol, B. P.	67,5 g
3. Nátrium-laurilszulfát, B. P.	7,5 g
4. Fehér lágyparaffin, B. P.	125,0 g
5. Paraffinolaj, B. P.	50,0 g
6. 1,3-butándiol, B. P.	400,0 g
7. Tisztított víz, B. P., amennyi	1000,0 g-hoz szükséges.

Hatástani vizsgálatok

A találmány szerinti eljárással előállított acyclovir-tartalmú gyógyszerkészítmény gyógyhatását egy hagyományos eljárással készült gyógyszerkészítménnyel összehasonlítva vizsgáltuk. A vizsgálatoknál az alábbi összetételű két kenőcskészítményt használtuk.

1) Találmány szerinti eljárással előállított kenőcs (jele PDL/BMR/409)

Összetétel:	Mennyiség
	10 kg-os tételhez
Acyclovir, mikronizált	500,0 g
Ketostearilalkohol B. P.	675,0 g
Nátrium-laurilszulfát B. P.	75,0 g
Fehér lágyparaffin B. P.	1250,0 g

Paraffinolaj B. P.	500,0 g
Propilenglikol B. P.	4000,0 g
Tisztított víz B. P.	3000,0 g

Elkészítés módja:

- 5 A) A fenti mennyiségű acyclovirt bemérjük.
- B) Rozsdamentes acéledényben üvegbottal keverve elkészítjük a propilenglikol/víz keveréket.
- C) A hatóanyagot gyors fordulatú keverő alkalmazásával diszpergáljuk a propilenglikol/víz keverék egy részében.
- 10 D) A maradék keveréket vízfürdőn 70 °C-ra melegítjük.

E) A ketostearilalkoholt, a nátrium-laurilszulfátot, a fehér lágyparaffint és a paraffinolajat együtt felolvasztjuk, és rozsdamentes edényben vízfürdő segítségével 70 °C-ra melegítjük.

F) D-t és E-t összekeverjük és emulgeáljuk gyorsfordulatú keverő alkalmazásával.

G) A keveréket lehűtjük 45–50 °C-ra.

- 20 H) Hozzáadjuk a C) szerinti hatóanyag-szuszenziót, alaposan elkeverjük, jégfürdőn gyorsan lehűtjük és a szobahőmérséklet eléréseig keverjük.

2) Hagományos eljárással előállított 5% acyclovir-tartalmú kenőcs (jele: GEW/1/144)

25 Összetétel:	Mennyiség
	1 kg-os tételhez:
Acyclovir, mikronizált	50,0 g
Vízmentes lanolin B. P.	200,0 g
30 Poliszorbát 60 B. P.	40,0 g
Szorbitán-monopalmitát	20,0 g
Paraffinolaj	40,0 g
Propilenglikol	50,0 g
Metil-hidroxi-benzoát B. P.	1,0 g
35 Tisztított víz B. P.	599,0 g

Elkészítés módja:

- A) Az acyclovirt 100 ml vízben diszpergáljuk.
- B) A maradék vizet és a propilenglikolt összekeverjük, 60 °C-ra melegítjük és a metil-hidroxi-benzoátot feloldjuk benne.

C) A vízmentes lanolint, a poliszorbát 60-at, a szorbitán-monopalmitátot és a paraffinolajat együtt feloldjuk és 60 °C-ra melegítjük.

- 45 D) B-t és C-t összekeverjük, emulgeáljuk, a súlyt vízzel 850 g-ra egészítjük ki, 45 °C-ra lehűtjük és a hatóanyag-szuszenziót diszpergáljuk benne.

E) Keverés közben szobahőmérsékletre hűtjük.

A fenti kenőcskészítmények vizsgálatát 12–14 hetes, 600–700 g súlyú nőstény albinó tengerimalacokon (Porcellus Animal Breeding Ltd., Heathfield, Sussex, U. K.) végeztük. Az állatokat egyedül vagy párosával tartottuk és F. D. I-vel (Frant Diet No. 1, Oxoid Labs., H. C. Styles, Bewdley Ltd., Bewdley, Worcs., U. K.) és vízzel tápláltuk.

55 A tengerimalacok lágyékát gondosan leborotváltuk és a maradék szőrzetet alkalmas depillátor krémmel (Immac.) még eltávolítottuk, a bőrfelületet megmostuk és megszáritottuk. Ezután a bőrfelületet 8 helyen bevágtuk és a vágott helyeket Herpes simplex vírussal (1 típus, H 31 törzs, torokkettéből kitenyésztve, St. Mary's Hospital Paddington, London; 10⁶ pfu/ml-tartalmú, pfu = plaque forming units) megfertőztük. A törzs által okozott fertőzés nem halálos, önkorlátozó.

65 A kenőcsökkel való kezelést a fertőzés után 18

órával kezdtük meg, amikor apró kiütések és eritema kezdett már látszani. Mindkét kenőcsöt a kísérleti állatok jobb lágyékán alkalmaztuk, a bal lágyék kontrollterületként szolgált. A kezelést 3 napon át végeztük. A hatást naponta vizsgáltuk, a kiütések elterjedésének és számának, az eritema kiterjedésének és kifejlődésének mértékének, valamint a varasodás és ezt követően a var leesésének vizsgálatával.

Eredmények

A fenti Herpes simplex vírussal való fertőzés önkorlátozó, tartama kb. 12–14 nap. 24 órával a fertőzés után apró kiütések jelennek meg, és helyi eritema kezd kialakulni, majd további 24 óra elteltével a kiütések gennyesedni kezdenek, majd a számuk és méretük növekedésével végül összefolynak. A gennyes kiütések körülbelül a negyedik nap után varasodásnak indulnak, 7–8 nap eltelté után a fertőzött terület egészen bevarasodik, majd 12–14 nap eltelté után kezd leválni, bizonyítva a fertőzés önkorlátozó természetét.

A fertőzés megfigyelését naponta végeztük kezdve az első kezelés után 24 órával, a teljes gyógyulás befejezéséig. A megfigyeléseket pontoztuk, az alábbiak szerint:

	Pontok:
A) Eritema kialakulása a fertőzött terület körül	0–1–2–3
B) A fertőzött terület megkeményedése	0–1–2
10 C) Gennyesedés – méret, szám, egybefolyás	0–1–2–3
D) Varasodás	0–1–2
E) A fertőzött területen kívüli fertőzés	0–1–2
15 A pontokat végül összegeztük, lásd a következő 1. és 2. táblázatokon.	
A táblázat pontszámai a nyolc fertőzött hely pontszámainak összegéből adódnak.	

1. Táblázat

PDL/BMR/409 jelű (találmány szerinti) kenőcs vizsgálati eredményeinek összesítése

Kísérleti állatok sorszáma	Kezelés megkezdése utáni napok száma									
	0		1		2		3		6	
	Kez.	Kontr.	Kez.	Kontr.	Kez.	Kontr.	Kez.	Kontr.	Kez.	Kontr.
1	17	19	23	42	10	52	6	60	2	44
2	20	20	32	43	15	54	12	59	2	44
3	18	19	28	40	16	50	8	59	3	44
4	20	25	31	45	15	53	9	60	1	39
5	19	20	16	40	8	46	3	56	0	38
6	19	19	24	41	13	46	10	57	2	40
7	16	17	41	40	16	46	7	55	1	41
8	25	24	27	41	19	47	13	56	3	38
9	17	19	23	43	19	45	12	61	1	39
10	18	18	26	43	10	49	9	59	2	43
Átlag	18,9	20,0	27,1	41,8	14,1	48,8	8,9	58,2	1,8	41,0

2. Táblázat

GEW/1/144 jelű (hagyományos) kenőcs vizsgálati eredményeinek összesítése

Kísérleti állatok sorszáma	Kezelés megkezdése utáni napok száma									
	0		1		2		3		6	
	Kez.	Kontr.	Kez.	Kontr.	Kez.	Kontr.	Kez.	Kontr.	Kez.	Kontr.
1	18	18	18	34	11	44	21	58	14	61
2	16	16	26	35	19	44	16	57	28	62
Átlag	17	17	22	34,5	15	44	18,5	57,5	21	61,5

A pontok átlagértékeit grafikusán is ábrázoltuk (lásd 1. ábra). Az 1. ábrán alkalmazott jelölések:

- = PDL/BMR/409 jelű készítmény,
- = ennek kontrollja,
- ▲ = GEW/1/144 jelű készítmény,
- △ = ennek kontrollja.

A kapott eredmények alapján megállapítottuk, hogy a hagyományos, GEW/1/144 jelű készítménnyel való kezelés után a fertőzés jelentős mértékben csökkent a kontroll területéhez viszonyítva, de a kezelt területen fertőzött helyek még láthatók vol-

55 tak. Ezzel szemben a találmány szerinti PDL/BMR/409 jelű készítménnyel kezelt területen fertőzés egyáltalán nem, csupán némi eritema látható.

60 6 nappal a kezelés megkezdése után a hagyományos készítménynél aktív fertőzés nem volt látható, a gyógyulási folyamat megindult, varasodás megkezdődött. A találmány szerinti készítménynél 6 nap után a gyógyulási folyamat befejeződött, fertőzés, var nem látható.

65 A fentiek alapján megállapítható, hogy bár mindkét készítmény rendelkezik vírusölő hatással,

a találmány szerinti eljárással előállított készítmény hatása jelentős mértékben gyorsabban érvényesül.

Szabadalmi igénypontok

1. Eljárás 9-(2-hidroxi-etoxi-metil)-guanint vagy gyógyászatiilag elfogadható sóját hatóanyagként egy olaj-a-vízben típusú emulzió vizes fázisában tartalmazó, helyileg alkalmazható, 15–20 súly%, előnyösen nagymolekulájú egyenes vagy elágazóláncú, egy- vagy kétbázisú alkilésztert és/vagy lipidet, előnyösen paraffint és adott esetben a készítmény súlyára számított 5–10 súly% egy vagy több emulgeátort, előnyösen nagymolekulájú alkoholokat vagy észtereit tartalmazó olajos fázisból és 70–80 súly% folyamatos vizes fázisból álló gyógyszerkészítmény előállítására, *azzal jellemezve*, hogy 1–10 súly% hatóanyagot 30–50 súly% vízzel elegyedő többértékű alkoholt és 20–40 súly% vizet tartalmazó vizes fázisban eloszlatunk és ezt a vizes fázist a fenti összetételű olajos fázissal ismert módon gyógyszerkészítménnyé alakítjuk. (Elsőbbsége: 1980. október 15.)

2. Az 1. igénypont szerinti eljárás foganatosítási módja, *azzal jellemezve*, hogy emulgeálás előtt a vizes fázist és az olajos fázist egyaránt 40 °C és 80 °C közötti hőmérsékletre melegítjük. (Elsőbbsége: 1980. október 15.)

3. Az 1–2. igénypontok bármelyike szerinti eljárás foganatosítási módja, *azzal jellemezve*, hogy 2–5 súly% 9-(2-hidroxi-etoxi-metil)-guanint vagy egy sóját eloszlatjuk 35–45 súly% többértékű alko-

holban és 25–40 súly% vízben. (Elsőbbsége: 1980. október 15.)

4. Az 1–3. igénypontok bármelyike szerinti eljárás foganatosítási módja, *azzal jellemezve*, hogy többértékű alkoholként egy glikolt vagy egy nagymolekulájú, többértékű alkoholt használunk. (Elsőbbsége: 1980. október 15.)

5. A 4. igénypont szerinti eljárás foganatosítási módja, *azzal jellemezve*, hogy glikolként vagy nagymolekulájú, többértékű alkoholként poli(etilén-glikol)-t, bután-1,3-diolt vagy glicerint használunk. (Elsőbbsége: 1980. október 15.)

6. Az 1. igénypont szerinti eljárás foganatosítási módja, *azzal jellemezve*, hogy emulgeátorként ke-tostearilalkoholt, mirisztül-alkoholt, gliceril-mono-stearátot, nátrium-lauril-szulfátot, poli(oxi-etilén)-szorbitán-monostearátot, szorbitán-monostearátot vagy szorbitán-monooleátot használunk. (Elsőbbsége: 1980. október 15.)

7. Az 1. igénypont szerinti eljárás foganatosítási módja, *azzal jellemezve*, hogy zsírként és/vagy olajként diizoadipátot, izocetil-stearátot, kókuszdió-zsír-sav-propilén-glikol-diésztert, izopropil-mirisztátot, decil-oleátot, izopropil-palmitátot, butil-stearátot, 2-etil-hexil-palmitátot, fehér lágyparaffint, folyékony paraffint, ásványi olajokat vagy a 2-etil-hexánsav és cetil- és stearyl-alkoholok elegyének egyes észterét alkalmazzuk. (Elsőbbsége: 1980. október 15.)

8. Az 1. igénypont szerinti eljárás foganatosítási módja, *azzal jellemezve*, hogy többértékű alkoholként propilén-glikolt használunk. (Elsőbbsége: 1980. július 18.)

1 db ábra

185 936

NSZO₄: A 61 K 47/00
A 61 K 31/52

