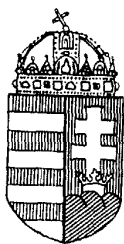


(19) Országkód:

HU



MAGYAR
KÖZTÁRSASÁG
ORSZÁGOS
TALÁLMÁNYI
HIVATAL

SZABADALMI LEÍRÁS

(11) Lajstromszám:

203 045 B

(22) Bejelentés napja: 1988.09.16.

(21) 4894/88

(33) DE

(32) 1987.09.17.

(31) 37 31 255.3

(51) Int Cl⁵

A 61 K 37/02

(41) (42) Közzététel napja: 1989.03.28.

(45) Megadás meghirdetésének dátuma

a Szabadalmi Közlönyben: 1991.05.28. SZKV/1991.05.

(72) Feltalálók:

dr. Mundorf Traute,
dr. Schnecker Kurt, Bécs (AT)

(73) Szabadalmas:

Boehringer Ingelheim International GmbH,
Ingelheim/Rhein (DE)

(54) ELJÁRÁS GYÓGYÁSZATILAG HATÁSOS PROTEINEK STABILIZÁLÁSÁRA HIDROGÉLEKBEN

(57) KIVONAT

A találmány gyógyászatilag hatásos emberi és állati proteinek tartalmazó, helyileg alkalmazható, stabil hidrogélek előállítására vonatkozik. Az eljárás

lényege, hogy a készítményhez a szokásos segéd-, hordozó- és/vagy adalékanyagok mellett 0,1-3,0 tömeg% hidrofób anyagot is adnak.

A leírás terjedelme: 6 oldal, 3 ábra

HU 203 045 B

A találmány tárgyát helyileg alkalmazható hidrogélek új stabilizálási eljárása képezi, amelyek egy vagy több gyógyászati hatóanyagot tartalmaznak, és a készítményeket hidrofób anyag hozzáadásával stabilizáljuk.

A gyógyászati hatóanyagok helyi alkalmazásánál az egyik leglényegesebb követelmény ezek stabilizálása a gyógyszerkészítményekben. A stabilitást megfelelő hosszú időtartamon át biztosítani kell, mint a tárolás alatt hűtőszekrényben vagy szobahőmérsékleten, mind teshőmérsékleten, ezenkívül több órán át in situ. Tekintettel ezekre a követelményekre, tökéletesen kielégítő megoldást ezideig nem sikerült találni. Különböző anyagokat javasoltak már interferonok stabilizálására, amikor például hidroxetil-cellulózt használtak mint hordozóanyagot interferontartalmú gélek vagy kenőcsök előállítására. Ennél azonban a felhasználási körülmények között az interferonok hatáscsökkenése lépett fel, ami csak egy proteáz-inhibitor hozzáadásával volt csökkenthető (EP-A-142 345. számú európai szabadalmi bejelentés).

Interferonok stabilizálására gélekben, kenőcsökben és hasonlóban javasoltak különböző cukoralkoholokat is, adott esetben cukorsavakkal vagy ezek sóival, enyhe redukálószerrel, anionos tenzidikkel vagy ezen anyagok kombinációival együtt (EP-A-80879. számú európai szabadalmi bejelentés).

Proteinek és polipeptidok, így interferonok, elsősorban az IFN-gamma stabilizálására parenterális beadási formákban javasolták egy fizikailag és kémiai módosított zselatin felhasználást, mindenekelelt a humán szérumalbumin helyettesítése szempontjából (EP-A-162 332. számú európai szabadalmi bejelentés).

A JP-A-61-277 633. számú nyilvánosságra hozott japán szabadalmi bejelentés interferonok stabilizálását ismerteti oldatban, bizonyos felületaktív anyagokkal.

Az EP-A-135 171. számú európai szabadalmi bejelentésben olajvíz mikroemulziókhoz a humán szérumalbumint javasolták megfelelő stabilizátorként.

Az IFN-béta/9-(1,3-dihidroxi-2-propoxi-metil)-guanin (DHPG) szinergikus kombináció helyi alkalmazásához kenőcs alakjában az US-PS-4 606 917. számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírás szerint stabilizátorként albumint, dextrózt és pufferanyagokat javasoltak.

A gyógyászati hatóanyagok stabilizálására eddig javasolt anyagokkal stabilizáló hatást -- elsősorban hidrogélekben -- a szükséges mértékben nem tudtak elérni.

A találmány feladata gyógyászati hatóanyagok helyileg alkalmazandó hidrogélekben, olyan stabilizátort rendelkezésre bocsátani, amely fiziológiás elviselhetősége mellett megfelel az összes követelményeknek, amelyeket az ilyen készítményektől elvárunk, mindenekelelt a hatóanyag optimális felhasználhatóságát és aktivitásának meghatározását, valamint a lehetőség szerint kiméletes előállítási módot tekintve, amely a proteinek nyírőerők elleni érzékenységét számításba veszi.

Ebből a feladatból kiindulva az anyagok különböző osztályait vizsgáltuk meg, hogy mennyire alkalmasak ennek a feladatnak a megoldására.

Meglepő módon azt találtuk, hogy hidrofób anyagok mint adalékanyagok a legfinomabb eloszlásban, elsősorban paraffinolajok, már igen kis mennyiségben stabilizáló hatást fejtenek ki a különböző, gyógyászati hatóanyagok proteinekre, s ez a hatás az eddig javasolt anyagok hatását felülmúlja. Ez az eredmény annál meglepőbb, mivel a technika állásához tartozó, helyileg alkalmazható gyógyszerkészítmények, így a kenőcsök, amelyekben a hidrofób anyagok mint hordozók megfelelő nagy arányban vannak bekeverve, a stabilizátorok külön hozzáadását igénylik.

A találmány a feladatot úgy oldja meg, hogy a helyi alkalmazásra szolgáló hidrogélekben, a gyógyászati hatóanyagok proteinek stabilizálására fiziológiásan elviselhető hidrofób anyagokat, elsősorban paraffinolajokat használ. A stabilizáló mennyiségben alkalmazott, finomeloszlású formában lévő hidrofób anyagok hozzáadásával olyan gyógyszerkészítményeket kapunk, amelyek a felhasználási körülmények között a hatóanyagot hosszú időtartamon át aktív formában tartják. A találmány szerint előállított gyógyszerkészítményekben, 4-8 °C-on tárolva, a proteinek aktivitása legalább 12 hónap időtartamon át lényegileg változatlan marad. A találmány egy további előnye az, hogy az ilyen készítményeknél kisebbek a követelmények a pH-érték pontos betartását illetően, mivel hidrofób anyagok stabilizáló hozzáadása a proteinek érzékenységét a pH-érték ingadozásai iránt csökkenti. Ez az előny mindenekelelt akkor jön számításba, ha olyan alkalmazások vannak előírva, amelyek alacsonyabb pH-értéket igényelnek, például vagina területén történő alkalmazások.

A találmány szerinti gyógyszerkészítmények -- ha hidrogél formájában vannak jelen -- még azt az előnyt is biztosítják, hogy alkalmazásuk igen kellemes. A hidrofób anyagok jelenléte által ugyanis a felhordott réteg a gél beszáradása után is megtartja simulékonyágát, ami mindenekelelt az a jak területén kíváltképpen előnyös.

A hidrofób anyagok előnyös stabilizáló hatása a proteinekre valószínűleg a hidrofób kölcsönhatásra vezethető vissza, amire eddig nem vagy túlságosan kis mértékben ügyeltek. A proteinek stabilizálásánál a technika állása szerint nyilvánvalóan a két következő funkció elv alkalmazásából indultak ki: a) az anyag stabilizálása a proteinen komplex kötéssel, és ezáltal a proteinmolekula szterikus rögzítése; b) a szabad víz (Bulkwasser) megkötése poláris anyagokkal, és így a protein stabilizálása hidrátburkának befolyásolásával. A jelen találmánynál valószínűleg számításba jövő hidrofób kölcsönhatások -- ahogyan ezek a micelláris szerkezeteknél is fellépnek -- ellenben feltehetően úgy fejtenek ki stabilizáló hatást, hogy a protein hidrofób részeit -- amelyek a hidrofób és hidrofil aminosavcsoportok térbeli eloszlása alapján létrejönnek -- az olajvíz fázisátár-felületen fixálják úgy, hogy a hidrofób tartományok az olajcseppekbe, a hidrofil részek pedig a poláris fázisba kerülnek.

A találmány tárgyát tehát a bevezetésben emlí-

tett gyógyszerkészítmények képezik, amelyek egy vagy több fiziológiásan elviselhető hidrofób anyagot, elsősorban paraffinolajat, a proteint stabilizáló mennyiségben, finom eloszlásban tartalmaznak. Hidrofób anyagokként az előnyösen használt paraffinolajak mellett számításba vehetők még a nagyobb molekulájú zsírsavak, így a linolsav és palmitinsav, nagyobb molekulájú alkoholok, így a mirisztilalkohol vagy zsírsavészterek, így trigliceridek vagy módosított, például polioxietilénezett és glikozilált gliceridek (Labrafil^R), egyenként vagy keverékben. A paraffinolajok közül megfelelnek a folyékony, a hígán folyó és a sűrűn folyó paraffinolajok (Ph. Eur. és USP) vagy ezek keverékei. A készítmény a hidrofób anyagokat 0,1–3,0% mennyiségben tartalmazza.

Abból a célból, hogy a stabilizátorok finom eloszlásának kialakítását és ennek az eloszlásnak az állandóságát biztosítsuk, a készítményekhez emulgeátorokat adhatunk. Ezek mennyisége mindeneke-lőtt a stabilizátor fajtájától és mennyiségétől, a hordozótól, valamint a hidrogélek esetében ezek viszkozitásától függ, általában legfeljebb 1%. Emulgeátorokként mindeneke-lőtt a nem-ions emulgeátorok, így poliszorbátok (polioxietilén-szorbitán-monolaurát, például Tween^R 20), nonoxijol (polioxietilén-nonil-feniléter, például Triton^R N101, Triton^R N111), poloxamer (polietilén-polipropilén-glikol, Pluronic^R F68) jönnek számításba. Ha a gyógyszerkészítmény hidrogélként van jelen, akkor az emulgeátorok a stabilizátor finom eloszlása mellett még a gél fedőképességét is javítják.

A találmány szerinti gyógyszerkészítmények az alábbi emberi és állati proteinek alkalmazására felelnek meg, beleértve ezek szerkezetileg hasonló bioaktív ekvivalenseit (az ilyen ekvivalensek alatt azokat a proteineket értjük, amelyek eltérő aminosavszekvencia mellett lényegileg azonos biológiai hatást mutatnak): citokinek, például interferonok, így a huIFN-alfa, huIFN-béta, huIFN-gamma, huIFN-omega, hibridinterferonok, állati interferonok, így az EqIFN-béta, EqIFN-gamma vagy limfokinek, így az interleukin-2, TNF-béta vagy monokinek, így az interleukin-1, TNF-alfa, növekedési faktorok, például epidermális növekedési faktorok (EGF); anti-koagulánsok, például vaszkulárisan anti-koaguláló proteinek (például VAC-alfa, VAC-béta), anti-trombinok, fibrinoldó anyagok, például tPA, urakinnáz; allergia elleni proteinek, például az IgE-kötési faktor; gyógyászati határos enzimek, például a lizozim és szuperoxid-dizmutázok.

Az alkalmazásra kerülő proteinek természetes eredetűek vagy rekombináns úton előállítottak lehetnek. Az indikáció-spektrumot az alkalmazandó protein biológiai aktivitása szabja meg; a mindenkori protein specifikus spektrumán belül valamennyi alkalmazás lehetséges, amely a hatóanyag helyi felhasználását igényli. A gyógyszerkészítmény gyógyászati határos proteintartalmát természetes a protein hatóereje, a mindenkori indikáció követelményei, valamint az alkalmazási formák szabják meg. Ez széles mennyiségi tartományt foglalhat magába.

A segédanyagok felhasználását a mindenkori választott alkalmazási forma szabja meg, emellett

ügyelni kell arra, hogy ezek fajtája és mennyisége a protein stabilitását ne befolyásolja károsan.

Adalékanyagokként a találmány szerinti gyógyszerkészítmények tartalmazhatnak konzerválószerkeket, így p-hidroxibenzoosav-észtereket (nipa-észter, metilparaben), szorbinsavat, klórhexidin-diglükonátot, benzalkonium-kloridot és hexadecil-trimetil-ammónium-bromidot.

A hatóanyag bőrön át való felvételének meggyorsítása céljából a gyógyszerkészítményekhez permeációs gyorsítókat, így dimetil-szulfoxidot vagy taurolgikolsavat adhatunk.

Mint hidrogélképzők megfelelnek többek között a zselatin és a cellulóz-származékok, így a metil-cellulóz, hidroxipropil-cellulóz és kiváltképpen előnyösek a hidroxietil-cellulóz, továbbá a szintetikus polimerek, így a polivinilalkoholok. Az alkalmazott hidrogélképzőknek, illetve ezek keverékeinek fajtáját és mennyiségét a mindenkori megkívánt viszkozitás szabja meg. A stabilizátor finom eloszlását tekintve, ebben az összefüggésben ügyelni kell arra, hogy a gél nagyobb viszkozitásánál az emulzió tartósságát bizonyos körülmények között már a hidrogélképző-tartalom kielégítő mértékben biztosítja, és így egy emulgeátor hozzáadását szükségtelenné teszi.

Az alkalmazott pufferrendszereket a mindenkori proteinhez megfelelő optimális pH-értéktől függően, a mindenkori alkalmazással összehangolva kell megválasztani, számításba vehetők szerves és szervetlen pufferok, például szukcinát-, acetát- és foszfát-pufferok.

A használt hordozóanyagot az alkalmazási forma szabja meg, ha a gyógyszerkészítmény hidrogél, akkor a hordozó víz.

Az adott esetben alkalmazott adalékanyagokhoz tartoznak még a nedvesen tartó anyagok, így glicerin, sorbit, 1,2-propilén-glikol, butilén-glikol, valamint a poliolo-

A hidrogél formájú találmány szerinti készítmények az alacsony olajtartalom miatt úgynevezett „alacsonyoltésú” emulziók, amelyek ismert módon könnyen megbomlanak. Az ilyen emulziók tartósságát tekintve tehát ezek előállításuk különleges jelentőséggel bír.

Abból a célból, hogy egy stabil emulzió, amelyben a stabilizátor finom eloszlásának tartóssága és ezzel a hatása hosszú időtartamon át adva van, lehetőleg kíméletes, viszonylag csekély technikai ráfordítással járó előállításuk biztosítsuk, a találmány szerinti készítmények, elsősorban a hidrogélek előállításánál előnyösen két műveletes eljárást alkalmazunk.

Az első műveletben a víz (stabilizátor) adott esetben emulgeátor rendszerben fázisváltást hajtunk végre egy víz/olaj emulzióból olaj/víz emulzióba, és az így kapott finom előemulziót a vizes fázis főtömegével egyesítjük.

Kiváltképpen előnyösen járunk el a következőképpen: először az ún. „kontinentális” módszerrel előemulziót készítünk: az emulgeátort a paraffinolajban elosztatjuk és lassan vizet adunk hozzá, amíg igen durva víz/olaj emulzió képződik. Ebben a stádiumban — amit tapasztalat szerint körülbelül 20–40% vízmennyiségnél érünk el — a keverést le-

állítjuk és az emulziót rövid ideig ülepedni hagyjuk. Ezután az emulziót újra keverjük és körülbelül 50% vízmennyiség eléréséig vizet adunk hozzá, ekkor az emulzió finom olaj/víz emulzióba vált át. A második eljárási művelet során az így kapott előemulziót a pufferoldatba bekeverjük és diszpergáljuk, majd hozzáadjuk a hidrogélképzőt és duzzadni hagyjuk. A protein-oldat hozzáadásának időpontja nem kritikus, ezt előnyösen utolsó műveletként végezzük. A találmány szerinti előnyös eljárással igen stabil emulziókat kapunk, amelyek szobahőmérsékleten fél évig tárolva sem hajlamosak a krémesedésre.

Kisebb tételeknél, valamint ha műszakilag jobb homogenizátorok, így porlasztó-homogenizátorok állnak rendelkezésre, akkor egy olaj/víz emulzió előállítását előemulzió készítése nélkül, egyetlen műveletben is elvégezhetjük, a találmány szerinti előnyös eljárás az emulzió stabilitása mellett egyszerű, csekély energetikai és műszaki ráfordítást igénylő és egyidejűleg kíméletes előállítást tesz lehetővé.

Az alábbi példák a találmányt gyógyászatiilag hatásos proteineként IFN-alfa, IFN-gamma és TNF-alfa proteinnel készített hidrogél-készítmények alapján szemléltetik.

1. példa

Gél előállítás

100 g gél tartalmaz:

IFN-gamma	0,1 g
metil-paraben	0,2 g
nátrium-dihidrogén-foszfát-monohidrát	0,05 g
dikálium-hidrogén-foszfát-trihidrát	0,04 g
Natrosol 250HX (hidroxil-etil-cellulóz)	1,75 g
Polisorbat 20	0,1 g
paraffinolaj, hígán folyó	1,0 g
víz, ionmentesített 100 g-ra	96,76 g

A hidrogén előállítását az előnyös, kétműveletes eljárással végezzük a következőképpen:

a) Az előemulzió előállítás

80 °C hőmérsékletű vízben (az össz mennyiség kb. 90%-a) keverés közben feloldjuk a foszfátokat és a metil-paraben konzerválószeret, és ezután az oldatot szobahőmérsékletre lehűtjük. A polisorbat 20 emulgeátort a paraffinolajban gyorsforgású homogenizátorral eloszlatjuk, és lassan, keverés közben annyi vizet adunk hozzá, amíg körülbelül 30%-os durva víz/olaj emulziót kapunk. Ezt az emulziót rövid ideig állni hagyjuk, ekkor szétválik. Ekkor a keverőt újra bekapcsolva az emulzió nál fázisváltást idézünk elő, s így igen finom eloszlású olaj/víz emulziót kapunk.

b) a hidrogél előállítás

A sterilen szűrt pufferoldatba bekeverjük a paraffinolaj-emulziót és abban finoman eloszlatjuk. Ezután az emulzióba mikrobiológiailag tiszta hidroxil-etil-cellulózt szórunk és keveréssel eloszlatjuk. Abból a célból, hogy tökéletes duzzadást érjünk el, a gél 10-15 órán át lamináris áramlással duzzadni hagyjuk. Végül lassan bekeverjük a 4 mg/ml-re beállított IFN-gamma-oldatot. A keveréket lamináris-levegő-áramlási körülmények között steril tubusok-

ba töltjük.

A tárolási kísérletek lefolyását az 1. ábra szemlélteti. Amint az a diagramból látható, a paraffinolaj hozzáadása biztosítja az IFN-gamma aktivitásának megmaradását, amit az ELISA-tesztel mérünk (az ELISA-tesztben használt antitestek megkötik azokat a biológiailag aktív proteineket, amelyekre specifikusak); a diagramban látható csekély csökkenés a teszt szórását tekintve nem szignifikáns.

A 2. ábra ábra 0,5% zselatinnal, mint egy hidrogél-készítmény komponensével végzett összehasonlító kísérletet szemléltet, az 1. példa szerinti összetételben, de stabilizátor külön hozzáadása nélkül, amiből a zselatinnak az IFN-gammára kifejtett jelentős destabilizáló hatása kitűnik. Ha a zselatint hidrogélképzőként használjuk, akkor ezek szerint feltétlenül szükséges hatásos stabilizátort hozzáadni.

A 3. ábra a stabilitás alakulását szemlélteti 15 hónap időtartamon át (ezen az ábrán, valamint a 4., 5. és 6. ábrákon is, az ordinátára a gyógyászatiilag hatásos protein koncentrációjának természetes logaritmusát vittük fel).

2. példa

Gél előállítás

100 g gél tartalmaz:

IFN-gamma	0,1 g
metilparaben	0,2 g
nátrium-dihidrogén-foszfát-monohidrát	0,05 g
dikálium-hidrogén-foszfát-trihidrát	0,04 g
Natrosol 250HX (hidroxil-etil-cellulóz)	1,75 g
Pluronic F68	0,1 g
paraffinolaj, hígán folyó	1,0 g
víz, ionmentesített 100 g-ra	96,76 g

A foszfátokat, a metilparaben konzerválószeret és a Pluronic F68 emulgeátort 80 °C hőmérsékletű vízben feloldjuk, majd az oldatot szobahőmérsékletre lehűtjük és sterilen szűrjük. Ezután a keverékhez adjuk a paraffinolajat és homogenizátorral eloszlatjuk, majd vákuumban, keverés közben hozzáadjuk a hidroxil-etil-cellulózt és végül a 4 mg/ml-re beállított IFN-gamma-oldatot. A gél letöltését az 1. példa szerint végezzük.

3. példa

Gél előállítás

100 g gél tartalmaz:

TNF-alfa	0,1 g
metilparaben	0,213 g
nátrium-dihidrogén-foszfát-monohidrát	0,053 g
dikálium-hidrogén-foszfát-trihidrát	0,0427 g
Natrosol 250HX (hidroxil-etil-cellulóz)	1,87 g
Polysorbat 20	0,107 g
paraffinolaj, hígán folyó	1,07 g
víz, ionmentesített 100 g-ra	96,5443 g

A hidrogél előállítását az 1. példában megadott

módon végezzük.

4. példa

Gél előállítása

100 g gél tartalmaz:

IFN-alfa	0,0005 g
metilparaben	0,2 g
nátrium-dihidrogén- -foszfát-monohidrát	0,5 g
dikálium-hidrogén- -foszfát-trihidrát	0,04 g
Natrosol 250HX (hidroxi-etil-cellulóz)	1,75 g
Polysorbat 20	0,1 g
paraffinolaj, hígán folyó	1,0 g
víz, ionmentesített 100 g-ra	96,8595 g

A hidrogél előállítását az 1. példában megadott módon végezzük.

5. példa

Gél előállítása

100 g gél tartalmaz:

IFN-gamma	0,100 g
metilparaben	0,2 g
nátrium-dihidrogén- -foszfát-monohidrát	0,05 g
dikálium-hidrogén- -foszfát-trihidrát	0,04 g
tauroglükolsav	0,01 g
Natrosol 250HX (hidroxi-etil-cellulóz)	1,75 g
Polysorbat 20	0,1 g
paraffinolaj, hígán folyó	1,0 g
víz, ionmentesített 100 g-ra	96,75 g

A hidrogél előállítását az 1. példa szerint végezzük, de emellett a pufferoldatba bekeverjük a permeációt gyorsító tauroglükolsavat.

6. példa

Gél előállítása

100 g gél tartalmaz:

IFN-gamma	0,05 g
metilparaben	0,2 g
nátrium-dihidrogén- -foszfát-monohidrát	0,05 g
dikálium-hidrogén- -foszfát-trihidrát	0,04 g
Natrosol 250HX (hidroxi-etil-cellulóz)	1,75 g
Polysorbat 20	0,1 g
paraffinolaj, hígán folyó	0,6 g
paraffinolaj, sűrűn folyó	0,4 g
víz, ionmentesített 100 g-ra	96,81 g

A hidrogél előállítását az 1. példa szerint végezzük.

7. példa

Gél előállítása

100 g gél tartalmaz:

IFN-gamma	0,05 g
metilparaben	0,2 g
nátrium-dihidrogén- -foszfát-monohidrát	0,05 g
dikálium-hidrogén- -foszfát-trihidrát	0,04 g

Natrosol 250HX

(hidroxi-etil-cellulóz)

1,75 g

mirisztilalkohol

1,0 g

víz, ionmentesített 100 g-ra

96,91 g

5

A hidrogél előállítását a 2. példa szerint végezzük. A mirisztilalkoholt a körülbelül 60 °C-ra felmelegített, sterilen szűrt pufferoldatban eloszlatjuk. A pufferoldatot lehűtjük, és a továbbiakban a 2. példában megadott módon járunk el.

8. példa

Gél előállítása

100 g gél tartalmaz:

IFN-gamma	0,005 g
metilparaben	0,20 g
szukcinátpuffer, pH=6,00	0,0191 g
nátrium-klorid	0,1435 g
Natrosol 250HX (hidroxi-etil-cellulóz)	1,75 g
Polysorbat 20	0,0952 g
paraffinolaj, hígán folyó	0,952 g
víz, ionmentesített	100 g-ra

A hidrogél előállítását az 1. példában megadott módon végezzük. A stabilitás alakulását a 4. ábra szemlélteti. Az 5. ábra egy összehasonlító kísérlet lefolyását szemlélteti, amelynél paraffinolaj hozzáadása nélkül ugyanazt a készítményt használtuk. Az összehasonlító kísérlet szerint a stabilitás már rövid idővel az előállítás után csökken.

9. példa

Gél előállítása

100 gél tartalmaz:

IFN-gamma	0,025 g
metilparaben	0,20 g
szukcinátpuffer, pH=6,2	0,2362 g
nátrium-klorid	0,8766 g
Natrosol 250HX (hidroxi-etil-cellulóz)	1,75 g
Polysorbat 20	0,1 g
LABRAFIL 1944 CS (anionos polioxietilén- -glikolizált glicerid)	1,0 g
víz, ionmentesített	100 g-ra

A hidrogél előállítását az 1. példában megadott módon végezzük.

10. példa

Gél előállítása

100 g gél tartalmaz:

IFN-gamma	0,025 g
metilparaben	0,20 g
szukcinátpuffer, pH= 6,2	0,2362 g
nátrium-klorid	0,8766 g
Natrosol 250HX (hidroxi-etil-cellulóz) 1,75 g	
Polysorbat 20	0,1 g
LABRAFIL 2735 CS (nemionos polioxietilén- -glikolizált glicerid)	1,0 g
víz, ionmentesített	100 g-ra.

A hidrogél előállítását az 1. példában megadott módon végezzük.

11. példa
Gél előállítás

100 g gél tartalmaz:

IFN-gamma	0,025 g
metilparaben	0,20 g
szukcinátpuffer, pH= 6,2	0,2362 g
nátrium-klorid	0,90 g
Natrosol 250 HX	
(hidroxi-etil-cellulóz)	1,75 g
Polysorbat 20	0,1 g
mirisztilalkohol	1,0 g
víz, ionmentesített	100,0 g-ra.

A hidrogél előállítását a következőképpen végezzük: a mirisztilalkoholt 50–60 °C hőmérsékleten megolvasztjuk, és elkészítjük az előemulziót az 1. példa szerint, de 50–60 °C-on. A továbbiakban az 1. példa szerint járunk el. A stabilitás alakulását a 6. ábra szemlélteti.

12. példa
Gél előállítás

100 g gél tartalmaz:

TFN-béta	0,05 g
metilparaben	0,2 g
nátrium-dihidrogén- -foszfát-monohidrát	0,05 g
dikálium-hidrogén- -foszfát-trihidrát	0,04 g
Natrosol 250HX	
(hidroxi-etil-cellulóz)	1,75 g
Polysorbat 20	0,2 g
paraffinolaj, higan folyó	2,0 g
víz, ionmentesített	100,0 g-ra

A hidrogél előállítását az 1. példában megadott módon végezzük.

13. példa
Gél előállítás

100 g gél tartalmaz:

lizozim	2,4 egység (Mio)
metilparaben	0,2 g
nátrium-dihidrogén- -foszfát-monohidrát	0,05 g
dikálium-hidrogén- -foszfát-trihidrát	0,04 g
Natrosol 250HX	
(hidroxi-etil-cellulóz)	1,75 g
Polysorbat 20	0,2 g
paraffinolaj, higan folyó	2,0 g
víz, ionmentesített	100 g-ra

A hidrogél előállítását az 1. példában megadott módon végezzük.

14. példa
Gél előállítás

100 g gél tartalmaz:

VAC-alfa	0,03 g
metilparaben	0,2 g
nátrium-dihidrogén- -foszfát-monohidrát	0,05 g
dikálium-hidrogén-	

-foszfát-trihidrát	0,04 g
Natrosol 250HX	
(hidroxi-etil-cellulóz)	1,75 g
Polysorbat 20	0,1 g
paraffinolaj, higan folyó	1,0 g
víz, ionmentesített	100 g-ra

A hidrogél előállítását az 1. példában megadott módon végezzük.

SZABADALMI IGÉNYPONTOK

1. Eljárás a citokinek, limfokinek, monokinek, növekedési faktorok, antikoagulánsok, fibrinolitikumok és enzimek csoportjába tartozó, gyógyszer-tilag hatásos emberi és állati proteinek — beleértve biológiailag aktív szerkezeti ekvivalenseiket — hatóanyagként tartalmazó, helyileg alkalmazható, stabil hidrogélek előállítására a hatóanyagok hidrogélképzővel, pufferral és adott esetben emulgeátorral, konzerválószerrel, nedvesítőszerezrel, permeációs gyorsítóval víz jelenlétében való összekeverésével, *azzal jellemezve*, hogy a készítményt 0,1–3,0 tömeg% hidrofób anyag hozzákeverésével stabilizáljuk.

2. Az 1. igénypont szerint eljárás, *azzal jellemezve*, hogy hidrofób anyagként paraffinolajat vagy paraffinolajjelegyet alkalmazunk.

3. Az 1. vagy 2. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy a hidrofób anyag finom eloszlására szolgáló emulgeátort, előnyösen nemionos emulgeátort alkalmazunk.

4. Az 1–3. igénypontok bármelyike szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy hidrogélképzőként cellulózszármazékot alkalmazunk.

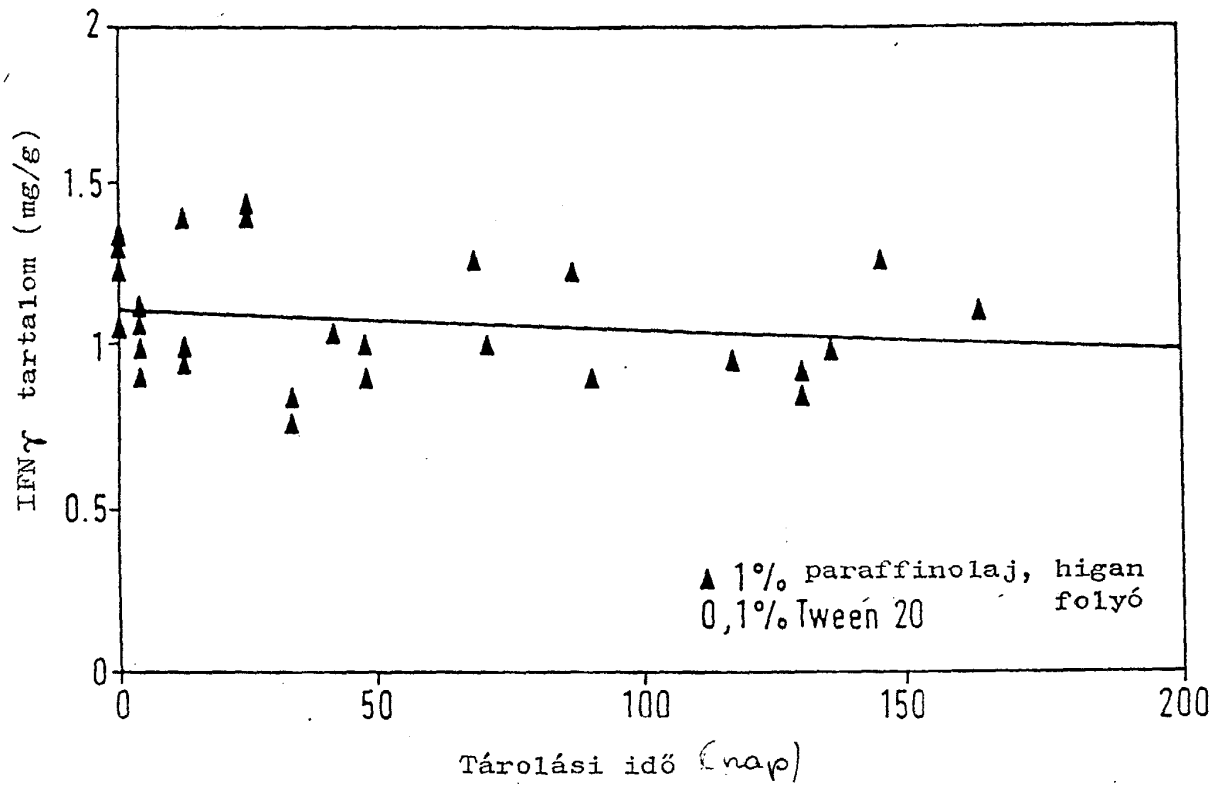
5. A 4. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy cellulóz-származékként hidroxi-etil-cellulózt alkalmazunk.

6. Az 1–5. igénypontok bármelyike szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy fiziológiásan elviselhető konzerválószerrel, előnyösen p-hidroxi-benzoésztert alkalmazunk.

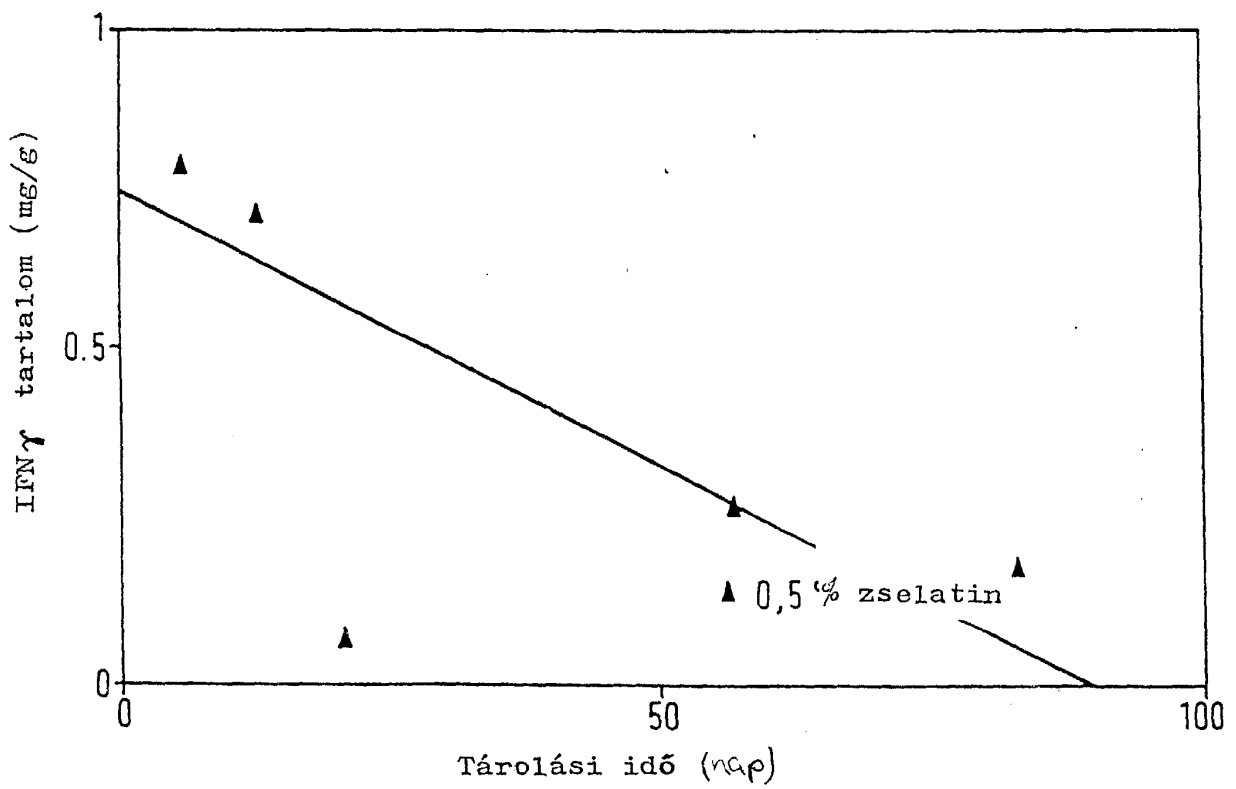
7. Az 1–6. igénypontok bármelyike szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy a hidrofób anyagból és vízből és adott esetben emulgeátorból keveréssel víz/olaj emulziót képzünk, ezt fázisváltással olaj/víz emulzióvá alakítjuk, és a kapott emulziót a többi alkotórészt tartalmazó vizes oldathoz keverjük.

8. A 7. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy hidrofób anyaghoz és az abban adott esetben jelenlévő finomeloszlású emulgeátorhoz keverés közben vizet adunk, a keverést a képződött durva víz/olaj emulzió ülepedéséig megszakítjuk, majd további keveréssel és körülbelül 50%-ig víz további hozzáadásával fázisváltással finom olaj/víz emulziót képzünk, ezt az előemulziót az adott esetben konzerválószerrel és további adalékanyagokat tartalmazó pufferoldatban finoman elosztatjuk, a hidrogélképzőt belekeverjük, és a gél duzzadni hagyjuk, végül a proteint hozzáadjuk.

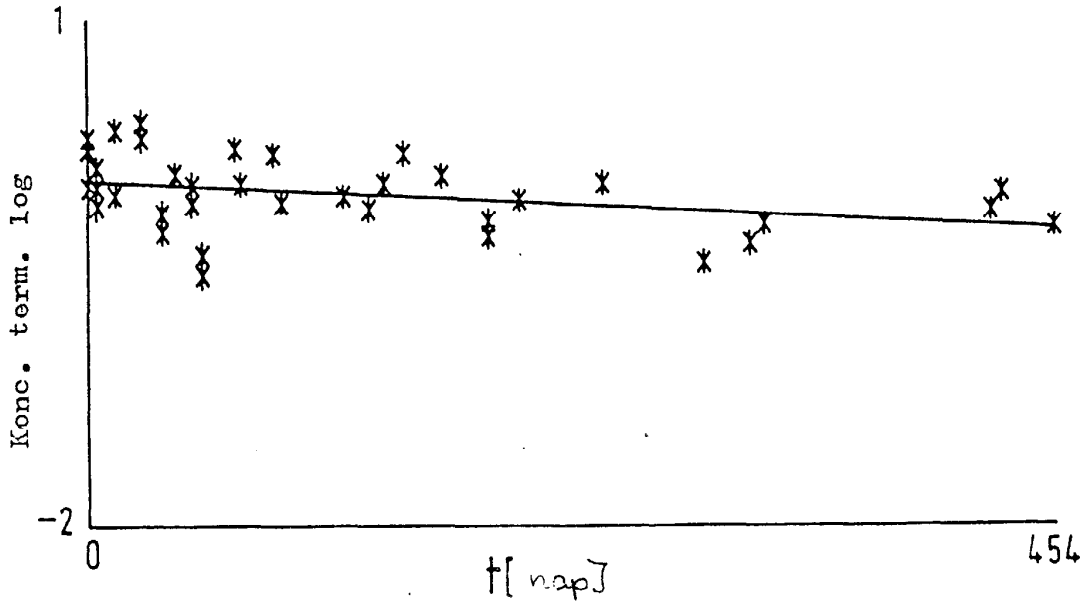
1. ábra



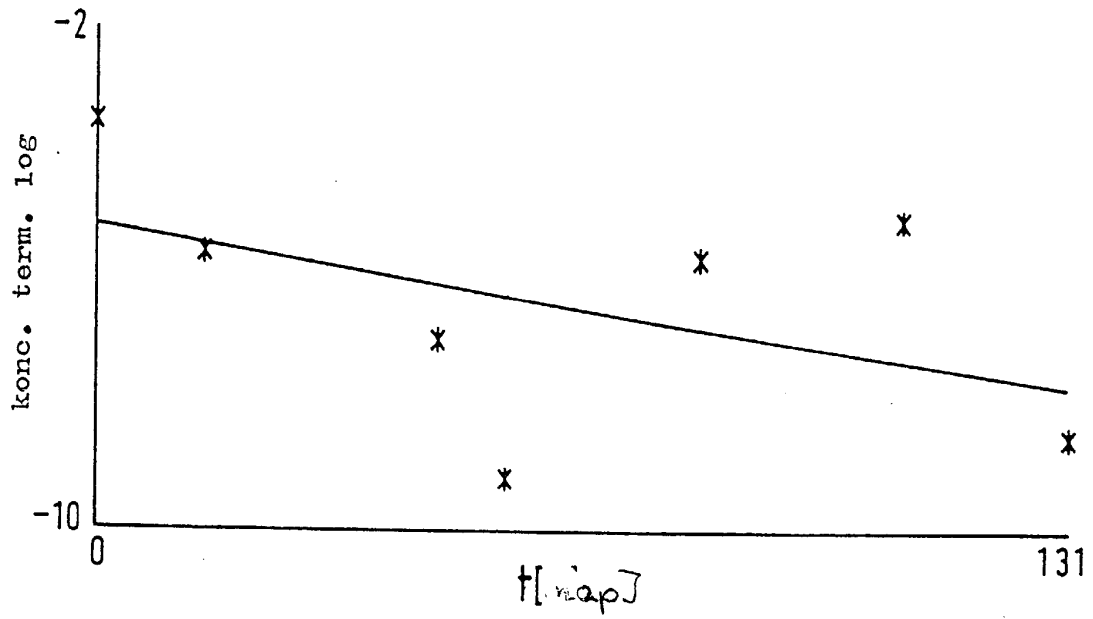
2. ábra



3. ábra



5. ábra



6. ábra

