



1140/03

Sebekre és nyálkahártyára alkalmazható fertőtlenítőszer**KIVONAT**

A találmány tárgya egy oktenidin alapú szinergetikus hatóanyag kombináció, amely a nyálkahártya és/vagy sebek antiszeptikus kezelésére alkalmazható. Savként előnyösen glikolsavat, malonsavat, borkősavat, almasavat, borostyánkősavat vagy citromsavat használnak fel. Egy kitűntetett összetétel a következő:

0,05-0,1 tömeg% oktenidin,

2-20 tömeg% etanol és

0,5-2,5 tömeg% dikarbonsav, hidroxidikarbonsav vagy trikarbonsav.

Jellemző képlet: (I)

Hath.



Sebekre és nyálkahártyára alkalmazható fertőtlenítőszer

A találmány tárgya egy oktenidin alapú szinergetikus hatóanyag kombináció a nyálkahártya és/vagy sebek antiszeptikus kezelésére.

Az (I) képletű oktenidin nyálkahártya fertőtlenítőszerként ismert és sebek fertőtlenítésére is használják; a hatékonyság növelésére egyébként ezt a vegyületet rendszerint fenoxi-etanollal kombinálják. Egy ilyen készítmény okteniszept néven a kereskedelemben hozzáférhető és kiterjedten alkalmazásra talál a nőgyógyászat és az andrológia területén. Újabb vizsgálatok arra mutattak, hogy az oktenidin és a fenoxi-etanol kombinációja magas citotoxicitást mutat, így nyílt sebekre való alkalmazását alaposan meg kell fontolni.

A találmány szerinti feladat abban áll, hogy olyan, oktenidin alapú seb- és nyálkahártya fertőtlenítőszerrel dolgozzunk ki, amely stabil és az ismert készítményekhez képest jóval kisebb toxicitást mutat.

A feladat megoldásaként olyan, oktenidint tartalmazó seb- és nyálkahártya fertőtlenítőszerrel javasolhatunk, amely etanolt és egy fiziológiailag elviselhető szerves savat tartalmaz.

Meglepő módon azt találtuk, hogy az oktenidin aránylag kis mennyiségű etanollal való összekeverésével és kis mennyiségű szerves sav hozzáadásával stabil, szinergetikus hatású hatóanyag keverék állítható elő. A keverék előnyösen 0,05-0,1 tömeg% okte-

nidint, 2-10 tömeg% (94%-os) etanolt és kb. 0,5-2 tömeg% szerves savat tartalmaz.

Szerves savként a következők alkalmazhatók:
hidroxi-monokarbonsavak, mint tejsav és glikolsav
dikarbonsavak, mint malonsav vagy borostyánkősav és
telített hidroxi-di- vagy tri-karbonsavak, mint az almasav, bor-
kősav vagy citromsav.

A találmány szerinti fertőtlenítőszer pH-ja a kb. 2,5-3,0 tartományban helyezkedik el és értéke előnyösen 2,6, mivel ez a tartomány bizonyult kedvezőnek a nyálkahártyán vagy sebeken való alkalmazás esetében.

A találmány szerinti keverékek meglepő módon tiszta. szinte-
len stabil oldatok, amelyek mindegyike kiváló tárolási tulajdon-
ságokat mutat; ez az oktenidin nehezen oldható volta alapján nem
volt várható. A nyálkahártyával és a nyílt sebekkel való kompa-
tibilitás ugyancsak kitűnő; ezzel kapcsolatban meg kell még je-
gyeznünk, hogy a hatékonyság egy oktenidin/fenoxi-etanol keve-
rékhez vagy magához az oktenidinhez viszonyítva, vizes oldatban
jóval magasabb és valódi szinergizmuson alapul.

A találmányt a továbbiakban példákkal szemléltetjük.

1. példa

Egy következő összetételű vizes oldatot:

0,1 % oktenidin,

5% 94%-os etanol

1,5 % 80%-os tejsav



egy kvantitatív szuszpenziós teszt szerint vizsgálunk. Ez a keverék 25%-os hígításban már 30 másodpercen belül a *S. aureus* és a *P. aeruginosa* 5 log/egységnél nagyobb mértékű pusztulását okozza. Ugyanezt az eredményt kaptuk *C. albicans* esetében is 10 perces kezelés után. A keverék 90%-os alkalmazási koncentrációja a *C. albicans* csíraszámát már 2,5 percen belül több, mint 5 log/egységgel csökkenti. Jelentős /10%-os/ albumin és vér bevitel esetében a teszt baktériumok számának csökkenése 50%-os töménységben való alkalmazás mellett már 30 másodpercen belül több, mint 4,6 log/egységgel a DKH által megkövetelt 3,0 log/egység értékkel szemben. A *C. albicans* esetében kielégítő mértékű csökkenés következik be már 4 perc alatt, ugyanilyen terhelés mellett, ugyanebben a koncentrációban alkalmazva a keveréket. Még magas - 10 %-os mucin terhelés mellett is 90 %-os alkalmazási koncentrációban 30 percen belül hatásosnak bizonyul a keverék.

A hatóanyag kombináció baktériumokkal és élesztőkkel szemben gyorsan ható termék, amely albumin, vér vagy mucin terhelés mellett is gyorsan hat és rendkívül hatékony.

2. példa

Az explantátum tesztben /A. Kramer et al.: Chirurg. 60, 840-849, 1998/ a szinergetikus hatóanyag keverék jól tolerálhatónak bizonyul. 10 %-os hígításban 80 % explantációs arány érhető el 60 %-os növekedési arány mellett; ehhez képest 10 %-os

okteniszept ugyanilyen - 30 másodperces - reakcióidő esetében mind az explantációt, mind a növekedést teljesen elnyomja.

Ez az eredmény különösen meglepő annak alapján, hogy semmiféle utalás nem található a citotoxicitás megszűnésére az etanolt és egy fiziológiailag elfogadható szerves savat tartalmazó kombináció alkalmazása esetén.

3. példa

Ebben a tesztben humán amnionsejtek /FL sejtek/ adherens tenyészetét 24 órán át 37°C-on a vizsgálandó anyag tetszőleges koncentrációja mellett 5 % FBS-t tartalmazó komplett MEM táptalajban 5 % széndioxidot tartalmazó levegő atmoszférában inkubáljuk. Mivel az élő FL sejtek lizoszómájában a semlegesvörös festék jelenik meg, az eluált vörös festék intenzitása összefüggésben áll az élő sejtek számával. Az intenzitást az 540 nm-en /mérési hullámhossz/ 655 nm referencia hullámhossz arány mellett automatikusan határozzuk meg. Egy kontroll csoporttal való összehasonlítás segítségével - amelyben a vizsgálandó anyag helyett foszfát pufferes sóoldatot /PBS/ alkalmazunk az inkubálás során, következtethetünk a vizsgálandó anyag citotoxikus hatására. Ebben a modellben további, különböző készítmények citotoxicitása vizsgálható meg és hasonlítható össze.

Ebben a vizsgálatban különböző koncentrációjú oktenidin-dihidroklorid^R oldatokat /PBS-ben/ és okteniszept^R oldatokat /amelyek oktenidin-dihidrokloridot és fenoxi-etanolt tartalmaznak/ hasonlítottunk össze egymással és PBS-sé. A koncentráció-adatok

minden esetben az oktenidin-dihidroklorid koncentrációjára vonatkoznak.

Eredmények

Az extinkció értékeket az 1. és 2. ábrán mutatjuk be. Minden mérés 32 egyedi meghatározáson alapszik; az inferencia statisztikához az U tesztet alkalmazzuk. Kitűnik, hogy valamennyi vizsgált koncentráció esetében a tiszta anyag, az oktenidin-dihidroklorid extinkciója az okteniszept^R kész preparátummal szemben jelentősen magasabb. Ez arra mutat, hogy az oktenidin-dihidroklorid citotoxicitása összehasonlítható koncentrációban az okteniszept^R kész gyógyszerben jelentősen kisebb. Ezen additív citotoxikus hatás oka csak az lehet, hogy az oktenidin-dihidroklorid az okteniszept^R-ben más anyagokkal /leginkább fenoxi-etanollal/ kombinálva fordul elő.

Szabadalmi igénypontok

1. Etanolt és egy fiziológiásan elviselhető szerves savat tartalmazó, oktenidin alapú, sebekre és nyálkahártyára alkalmazható fertőtlenítőszer, amely dikarbonsavakat, hidroxidikarbonsavakat vagy trikarbonsavakat tartalmaz.

2. Az 1. igénypont szerinti seb- és nyálkahártya fertőtlenítőszer, amely glikolsavat, malonsavat, borkősavat, almasavat, borostyánkősavat vagy citromsavat tartalmaz.

3. Az 1. vagy 2. igénypont szerinti seb- és nyálkahártya fertőtlenítőszer, amely

0,05-0,1 tömeg% oktenidint,

2-20 tömeg% etanolt és

0,5-2,5 tömeg% dikarbonsavat, hidroxidikarbonsavat vagy trikarbonsavat tartalmaz.

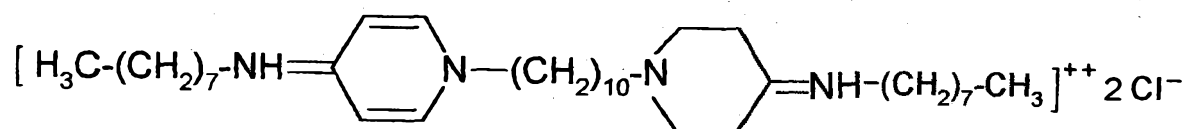
A meghatalmazott: |

Parragy Gábor dr.

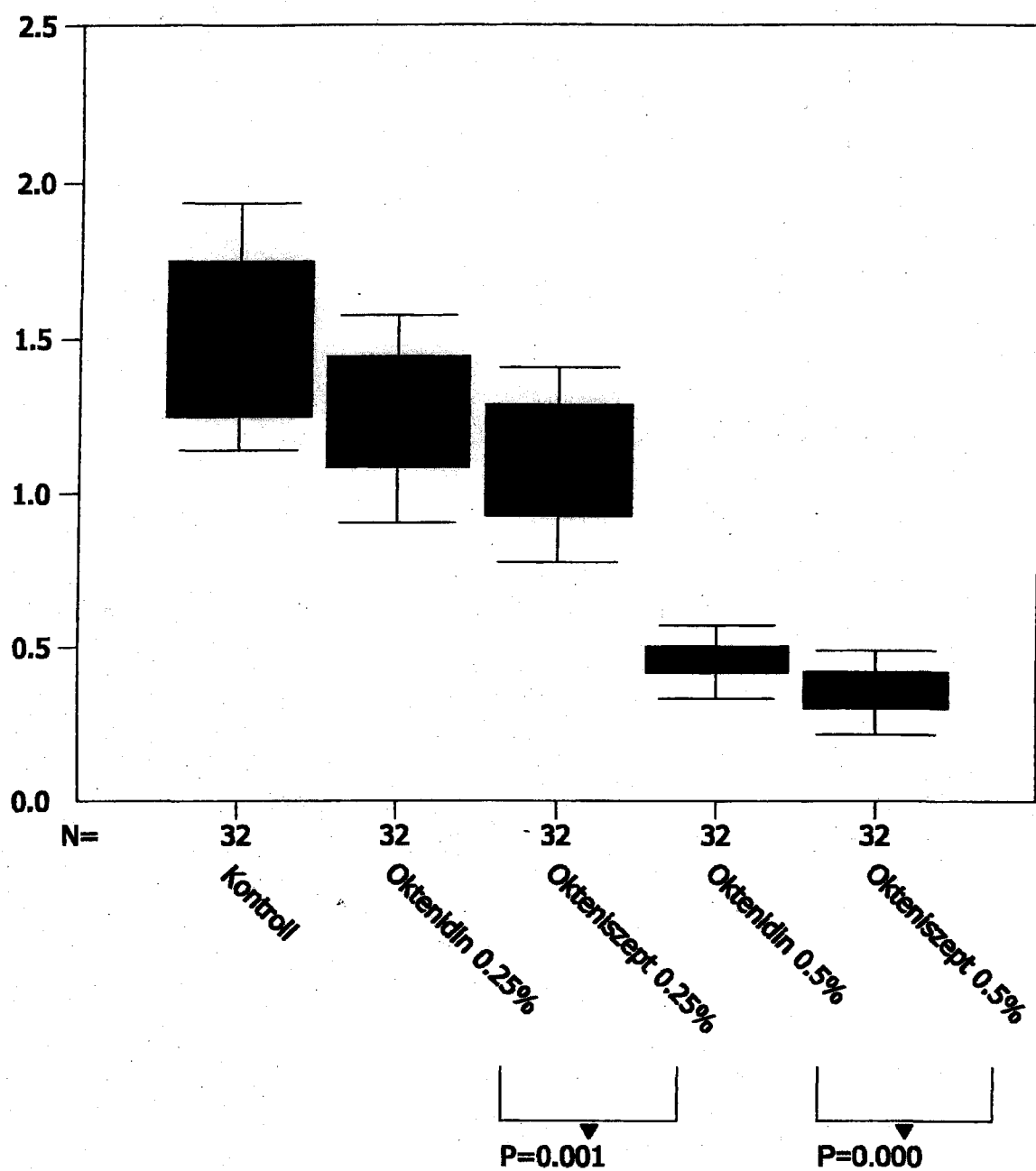
szabadalmi ügyvivő
az S.B.G. & K. Szabadalmi Ügyvivői Iroda
tagja

H-1062 Budapest, Andrássy út 113.
Telefon: 461-1000 Fax: 461-1099

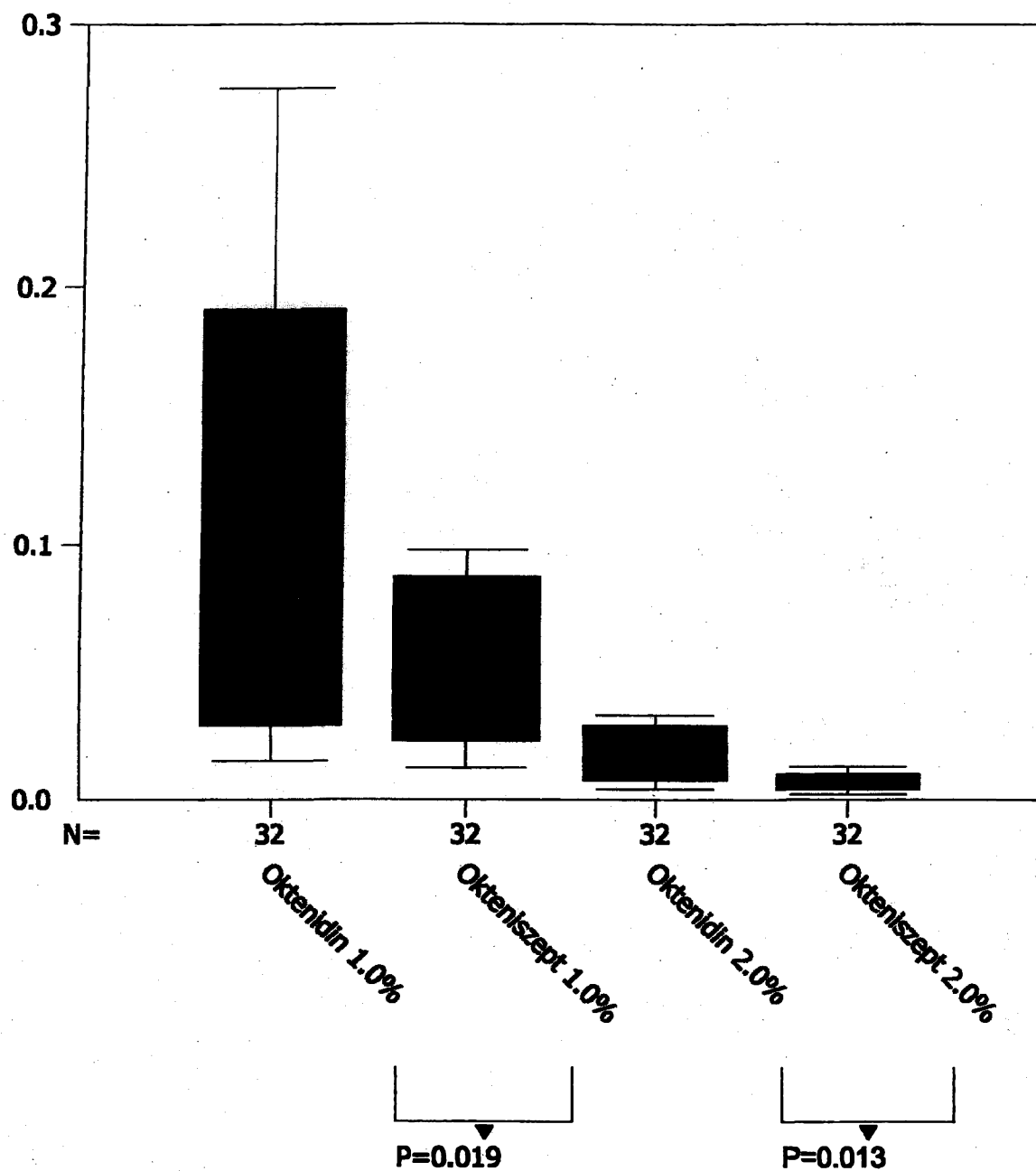
1140/03



(I)



1. ábra: A kontroll csoport (foszfát pufferes konyhasóoldat= PBS) és különböző oktenidin-dihidroklorid koncentrációjú oldatok extrakciója



2. ábra: A kontroll csoport (foszfát pufferes konyhasóoldat= PBS) és különböző oktenidin-dihidroklorid koncentrációjú oldatok extrakciója