



**URZĄD
PATENTOWY
PRL**

Patent dodatkowy
do patentu nr ———

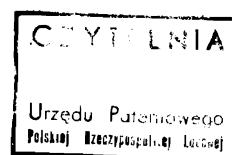
Int. Cl.³ A61K 31/715
C08B 15/00

Zgłoszono: 04.05.79 (P. 215395)

Pierwszeństwo ———

Zgłoszenie ogłoszono: 01.12.80

Opis patentowy opublikowano: 30.11.1983



Twórcy wynalazku: Roman Witek, Alfons Kubis, Andrzej Nespiak,
Eugeniusz Baran, Serafin Krupa

Uprawniony z patentu: Akademia Medyczna, Wrocław (Polska)

Sposób wytwarzania kompleksu etanoloaminy z pochodnymi celulozy

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania kompleksu etanoloaminy z pochodnymi celulozy o wzorze ogólnym przedstawionym na rysunku, w którym R oznacza grupę metylową, karboksymetylową lub hydroksymetylową. Kompleks ten wykazuje działanie grzybobójcze na grzyby chorobotwórcze wywołujące schorzenia skóry, błon śluzowych, przewodu pokarmowego, oddechowego i zewnętrznych dróg rodnych.

Znanym środkiem grzybobójczym stosowanym w dermatologii jest Mycochlorin składający się z 1% wag. pentachlorofenolu, 5% wag. kwasu undecyloвого, 5% wag. kwasu propionowego, 3% wag. lub kwasu salicylowego i spirytusu 85%. Preparat ten przyrządza się przez rozpuszczenie wymienionych substancji w spirytusie i zmieszanie.

Efekt leczniczy uzyskuje się po naniesieniu preparatu na skórę, przy czym po odparowaniu spirytusu następuje wzrost stężenia składników, które działają na skórę keratolitycznie. Leczenie tym preparatem prowadzi zawsze do uszkodzeń warstwy naskórka. Wraz ze złuszcżającym się naskórkiem usuwane są grzyby chorobotwórcze.

Innym znanym środkiem stosowanym do leczenia grzybic skóry, błon śluzowych, przewodu pokarmowego lub zewnętrznych dróg rodnych jest mieszanina antybiotyków tetraenowych wytwarzanych przez *Streptomyces nourosi* — znana pod nazwą nystatyny, stosowanej pod postacią zasypki, drażetek lub globulek. Nystatyna jest antybiotykiem i ma działanie grzybobójcze. Z powodu słabej rozpuszczalności nie wchłania się z przewodu pokarmowego, wobec czego działanie jej sprowadza się do działania miejscowego, co ogranicza jej zakres stosowania. Poza tym, jak każdy antybiotyk, nystatyna ma ograniczoną skuteczność działania ze względu na powstawanie szczepów opornych.

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania kompleksu etanoloaminy z pochodnymi celulozy o wzorze ogólnym przedstawionym na rysunku, w którym R oznacza grupę metylową, karboksymetylową, lub hydroksymetylową. Istota wynalazku polega na tym, że metylocelulozę, karboksymetylocelulozę, lub hydroksymetylocelulozę zawiesza się najpierw w wodzie, a następnie miesza bez dopuszczenia do absorpcji powietrza, po czym do tak wytworzonego żelu dodaje się etanoloaminę i utrzymuje żel w temperaturze około 18°C, przy ciągłym mieszaniu aż do wytworzenia mieszaniny homogennej. Korzystne efekty terapeutyczne, bez szkodliwych działań ubocznych, uzyskuje się stosując 0,1 do 5% wag. pochodnych celulozy i 5 do 30% wag. etanoloaminy.

Etanoloamina stosowana była dotychczas w syntezie chemicznej np. tworzyw sztucznych, lakierów, mydeł, środków leczniczych i kosmetycznych, jako środek pomocniczy, przede wszystkim jako emulgator z kwasami tłuszczowymi. Podczas badań nad grzybami chorobotwórczymi nieoczekiwanie okazało się, że etanoloamina wykazuje aktywność fungistatyczną i fungicydną. W połączeniu z pochodnymi celulozy poddany hydratacji tworzy związek kompleksowy na zasadzie wiązań wodorowych. Kompleks ten charakteryzuje się szczególnie dobrą przyswajalnością w stosunku do grzybów. Uwalnianie etanoloaminy z tak otrzymanego kompleksu przebiega z szybkością określoną zgodnie z procesem kinetycznym pierwszego rzędu. Dzięki temu działanie leku jest ciągłe, a wchłanianie przebiega z określoną szybkością, co zapobiega ewentualnemu działaniu drażniącemu leku.

Czynnikiem sterującym szybkością uwalniania etanoloaminy jest stała trwałość kompleksu. Wprowadzenie kompleksu na skórę lub błony śluzowe powoduje korzystne działanie terapeutyczne w schorzeniach wywołanych grzybami chorobotwórczymi, zmniejszane się obszary zaatakowanych procesem chorobowym, aż do całkowitego wyleczenia, przy równoczesnym całkowitym braku działania drażniącego, keratolitycznego i toksycznego w stosunku do organizmów ludzkich i zwierzęcych.

Działanie grzybobójcze i grzybobójcze kompleksu wytwarzanego sposobem według wynalazku wykazane zostało w testach biologicznych w badaniach *in vitro* i *in vivo*. Kompleks ten w badaniach *in vitro* wykazuje aktywność fungistatyczną i fungicydną przeciw grzybom z rodzajów *Candida*, *Geotrichum*, *Rhodotorula*, *Trichophyton*, *Epidermophyton*, *Nicrosporum*, *Aspergillus*. W badaniach *in vivo* kompleks ten pod postacią maści okazał się np. skuteczny w doświadczalnej grzybiczy skóry u świnek morskich. Nie obserwowano przy tym drażniących działań na skórę zdrową i chorą. Zastosowana maść z kompleksem wytwarzanym sposobem według wynalazku do leczenia grzybiczy strzygającej powierzchownej i głębokiej skóry gładkiej u ludzi powoduje w krótkim czasie znikanie grzybów z ogniska chorobowego i pełne wyleczenie. Podobne działanie uzyskuje się w grzybicach błon śluzowych przewodu pokarmowego, oddechowego i zewnętrznych dróg rodnych.

Przedmiot wynalazku jest przedstawiony w pięciu przykładach wykonania.

Przykład I. 3 g karboksymetylocelulozy miesza się z 87 g wody i otrzymuje się zawiesinę karboksymetylocelulozy w wodzie, którą następnie ogrzewa się do temperatury 28–30°C. Zachodzi wtedy hydratacja polarnych grup karboksymetylocelulozy. W wyniku hydratacji powstaje żel o niejednorodnej konsystencji, który miesza się mieszadłem magnetycznym w naczyniu zwięzającym się ku górze, przestrzegając aby nie następowała absorpcja powietrza. Mieszanie prowadzi się aż do uzyskania żelu o jednorodnej lepkości. Tak uzyskany żel o jednorodnej konsystencji schładza się do temperatury 18–20°C, a następnie dodaje do niego 10 g etanoloaminy i miesza mieszadłem magnetycznym w takim samym naczyniu, ciągle zwracając uwagę na to, aby nie następowała absorpcja powietrza. Mieszanie przerywa się w momencie uzyskania homogennego roztworu etanoloaminy w żelu z karboksymetylocelulozą. Tak otrzymany kompleks stosuje się bezpośrednio na skórę, dopochwowo, doodbytniczo oraz do jam grzybiczych płuc.

Przykład II. Postępując jak w przykładzie I wytwarza się kompleks z 1 g metylocelulozy, 84 g wody i 15 g etanoloaminy. Metylocelulozę miesza się z wodą dla otrzymania zawiesiny i schładza do temperatury 6–8°C, dla wywołania hydratacji grup polarnych metylocelulozy i wytworzenia żelu. Dla uzyskania żelu jednorodnego postępuje się jak w przykładzie I, ogrzewa się do 18–20°C i dodaje etanoloaminę, mieszając analogicznie jak w przykładzie I. Wytwarza się kompleks metylocelulozy z etanoloaminą. Kompleks ten w postaci żelu stosuje się doustnie lub doodbytniczo jako wlew, w ilości określonej dawką etanoloaminy.

Przykład III. 0,25 g hydroksymetylocelulozy miesza się z 94,75 g wody celem otrzymania zawiesiny hydroksymetylocelulozy w wodzie. Mieszanie ogrzewa się do temp. 40–45°C. W warunkach tych następuje hydratacja grup polarnych hydroksymetylocelulozy i powstaje żel o konsystencji niejednorodnej. Otrzymany żel miesza się mieszadłem magnetycznym w taki sposób, aby nie następowała absorpcja powietrza dla otrzymania żelu o jednakowej lepkości. Otrzymany żel o jednorodnej konsystencji ochładza się do temp. 18–20°C, a następnie dodaje się 5 g etanoloaminy i miesza w taki sposób jak uprzednio. Powstaje kompleks etanoloaminy i hydroksymetylocelulozy. Mieszanie przerywa się w momencie otrzymania homogennego kompleksu. Kompleks ten w postaci żelu stosuje się do inhalacji, przy leczeniu grzybic górnych dróg oddechowych.

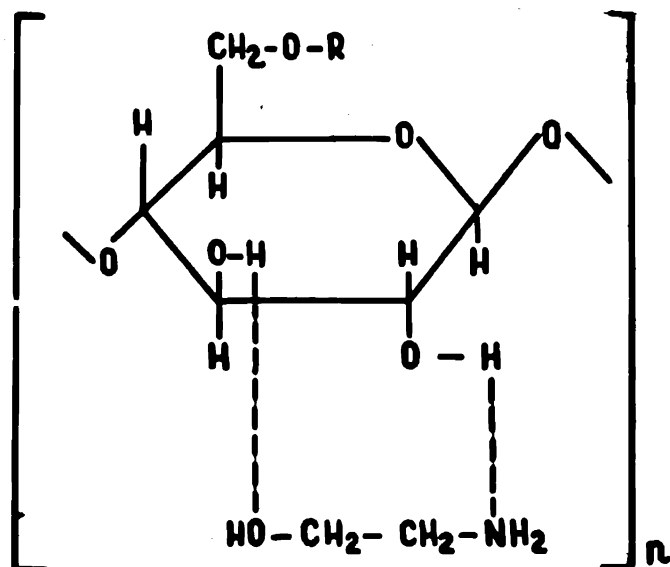
Przykład IV. Analogicznie jak w przykładzie I wytwarza się kompleks z 4 g karboksymetylocelulozy, 66 g wody i 30 g etanoloaminy. Otrzymany żel emulguje się w obecności emulgatora np. 1% lonoliny z lipofilowymi podstawami maściowymi jak np. wazelina biała, wazelina żółta, smalec wieprzowy itp. Otrzymaną maść natłuszczającą stosuje się do leczenia grzybic skóry.

Przykład V. Postępując jak w przykładzie II wytwarza się kompleks z 5 g metylocelulozy, 65 g wody i 30 etanoloaminy. Uzyskany żel poddaje się granulacji ze skrobią lub sacharozą, suszy i tabletkuje. Otrzymane tabletki w dobranych dawkach stosuje się do podawania doustnego przy leczeniu np. grzybic przewodu pokarmowego.

Zastrzeżenia patentowe

1. Sposób wytwarzania kompleksu etanoloaminy z pochodnymi celulozy o wzorze ogólnym przedstawionym na rysunku, w którym R oznacza grupę metylową, karboksymetylową lub hydroksymetylową, **znamienny tym**, że metylocelulozę, karboksymetylocelulozę lub hydroksymetylocelulozę zawiesza się najpierw w wodzie, a następnie miesza bez dopuszczenia do absorpcji powietrza, po czym do tak wytworzonego żelu dodaje się etanoloaminę i utrzymuje żel w temperaturze około 18°C, przy ciągłym mieszaniu, aż do wytworzenia mieszaniny homogennej.

2. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że stosuje się 5–30% etanoloaminy i 0,1–5% wag. pochodnych celulozy.



Gdzie: $R = -CH_3$

$-CH_2-COONa$

$-CH_2-OH$