



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU K AUTORSKÉMU OSVĚDČENÍ

203810

(11)

(B1)

/22/ Přihlášeno 07 06 79
/21/ /PV 3934-79/

(51) Int. Cl.³
A 61 K 31/56
A 61 K 31/47
A 61 K 9/06

(40) Zveřejněno 30 06 80

(45) Vydáno 15 11 82

(75)

Autor vynálezu

VYHNÁNEK KAREL RNDr. PhMr. a VLTAVSKÝ ZDENĚK RNDr. PhMr., PRAHA

(54) Léčivo dermatóz, zejména infikovaných a způsob jeho výroby

Vynález se týká léčiva dermatóz, zejména infikovaných, ve formě masti, obsahující acetonid triamcinolonu a dichloroxychinolin.

Vynález se týká rovněž způsobu výroby tohoto léčiva. Triamcinolon acetonid patří dnes mezi nejúčinnější a v terapii nejrozšířenější kortikoidy pro místní aplikaci. U nemocných s běžnou dermatózou však dochází zvláště po delším místním podávání kortikoidů ke snížení obranyschopnosti organismu a vzniku sekundárních bakteriálních a plísňových infekcí. Proto se kortikoidy kombinují s antimikrobiálními látkami jako antibiotiky, kvartérními solemi, halogenovanými oxychinoliny apod. Kombinace antibiotik s kortikoidy přináší však riziko vzniku rezistentních kmenů; kromě toho patří antibiotika mezi časté a velmi ofenzivní alergény /Obrtel, J.: Praktický lékař 46, 761/1966//. Jsou proto vhodnější kvartérní sole nebo halogenované oxychinoliny.

Podle známých způsobů se bezvodé masti s obsahem acetonidu triamcinolonu připravují tak, že se účinná látka v mikronizovaném stavu vmíchá do masťového základu nebo se rozpustí v propylenglykolu a roztok se vemulguje do bezvodého masťového základu. Rovněž dichloroxychinolin se podle známých způsobů vmíchá v mletém stavu do masťového základu. V obou případech se homogenizace provádí při teplotě +35 až +45 °C.

Nevýhodou tohoto postupu je, že dichloroxychinolin se při této teplotě částečně rozpustí v masťovém základu, takže během skladování při normální teplotě dochází k jeho rekrystalizaci ve formě dlouhých jehlicovitých krystalů. Takový přípravek nevyhovuje požadavkům lékopisu a norem na velikost částec pro suspenzní masti.

Bylo námi zjištěno, že dichloroxychinolin se rozpouští ve směsi vosku z ovčí vlny a alkoholů vosku z ovčí vlny při teplotě +95 až +105 °C na 4% roztok, který je po zředění bílou vazelinou na 1% roztok stálý. Bylo námi též zjištěno, že stabilita této 1% molekulární disperze a rychlost její přípravy se zvýší přidávkou směsného esteru vícemocných alkoholů - glycerolu a sorbitolu - s vyššími mastnými kyselinami - laurovou, palmitovou, stearovou a olejovou.

Bylo rovněž námi zjištěno, že v mastech obvykle používaná tříprocentní koncentrace dichloroxychinolinu se může snížit na jednoprocenní, jestliže se tato účinná látka disperguje v masťovém základu v molekulárně disperzní formě. Jak bylo potvrzeno klinickým hodnocením, je účinnost této jednoprocenní masti shodná s účinností masti tříprocentní.

Vysoký přídavek vosku z ovčí vlny snižuje fyzikální stabilitu - zvyšuje odlučivost olejových podílů - bílé vazelíny. Tato okolnost je známá, jakož i to, že tento nepříznivý vliv vosku z ovčí vlny lze částečně omezit použitím např. cerezínu. Jak bylo námi zjištěno, snižuje však odlučivost olejových podílů vazelíny významně 4 až 6% přídavek uvedeného směsného esteru a 4 až 6% přídavek nízkomolekulárního polyetylenu o mol. hmotnosti 1 500-4 900. Kromě toho uvedený směsný ester zvyšuje stupeň disperze propylenglykolového roztoku acetonidu triamcinolonu. Takto připravená mast je stálá: při skladovací teplotě -10 a 15 °C nedochází k rekrystalizaci acetonidu triamcinolonu a dichloroxychinolinu a při +25 °C nebylo zjištěno odlučování olejových podílů.

Předmětem vynálezu je tedy léčivo dermatóz, zejména infikovaných, ve formě masti, obsahující acetonid triamcinolonu a dichloroxychinolin, jehož podstata spočívá v tom, že obsahuje 0,1 % hmot. acetonidu triamcinolonu a 0,8 až 1,2 % hmot. dichloroxychinolinu v bezvodém masťovém základu, sestávajícím ze 17,5 až 22,5 % hmot. vosku z ovčí vlny, 4,0 až 6,0 % hmot. alkoholů vosku z ovčí vlny, 4,0 až 6,0 % hmot. směsného esteru glycerolu a sorbitolu s vyššími mastnými kyselinami, 4,0 až 6,0 % hmot. nízkomolekulárního polyetylenu s molekulovou hmotností 1 500 až 4 900, 45,0 až 52,0 % hmot. bílé vazelíny, 2,5 až 3,5 % hmot. cerezínu a 10,0 až 15,0 % hmot. polypropylenglykolu.

Předmětem vynálezu je rovněž způsob výroby výše uvedeného léčiva dermatóz, jehož podstata spočívá v tom, že se nejprve ve sterilizované tavenině 17,5 až 22,5 % hmot. vosku z ovčí vlny, 4,0 až 6,0 % hmot. alkoholů vosku z ovčí vlny, 4,0 až 6,0 % hmot. směsného esteru glycerolu a sorbitolu s vyššími mastnými kyselinami, 4,0 až 6,0 % hmot. nízkomolekulárního polyetylenu s molekulovou hmotností 1 500 až 4 900, 45,0 až 52,0 % hmot. bílé vazelíny a 2,5 až 3,5 % hmot. cerezínu při teplotě 95 až 105 °C rozpustí 0,8 až 1,2 % hmot. dichloroxychinolinu, načež se vzniklý roztok emulguje při teplotě 60 až 70 °C se sterilizovaným roztokem 0,1 % hmot. acetonidu triamcinolonu v 10,0 až 15,0 hmot. propylenglykolu a homogenizuje za postupného ochlazení na teplotu 20 až 30 °C.

Výhoda způsobu výroby podle vynálezu spočívá v tom, že takto připravená mast je stabilní; nedochází k rekrystalizaci žádné z účinných složek ani při snížené teplotě -10 a +5 °C, nevykazuje po dlouhodobém skladování odlučivost olejových podílů. Další výhodou je klinicky prokázaná shodná účinnost masti s 1 % rozpuštěného dichloroxychinolinu s mastí se 3 % téže látky pouze suspendované. Výsledky klinického zkoušení z dermatovenerologických klinik ukázaly, že mast je velmi účinná a dobře tolerovaná. Rovněž stanovení toxické a alergické dráždivosti pomocí epikutánních testů, provedené u ekzematiků, ukázalo, že u žádného nemocného nebyly pozorovány toxické reakce. Alergická reakce byla pozorována pouze u nemocného jednoho ze 48, a to jak na zkoušenou mast, tak na srovnávací zahraniční přípravek. Snížení možnosti případných alergických reakcí na vyšší množství dichloroxychinolinu u citlivých osob na minimum, představuje další výhodu masti s 1 % rozpuštěného dichloroxychinolinu.

P ř í k l a d p r o v e d e n í :

Složení přípravku:

Triamcinolon acetonid	0,1 g
Dichloroxychinolin	1,0
Vosk z ovčí vlny	17,5-22,5
Alkoholy vosku z ovčí vlny	4,0- 6,0
Směsný ester glycerolu a sorbitolu s vyššími mastn. kyselinami	4,0- 6,0
Nízkomolekulární polyeten o mol. hmotnosti 1 500 až 4 900	4,0- 6,0
Bílá vazelína	45,0-52,0
Ceresin	2,5- 3,5
Propylenglykol	10,0-15,0
Celkem	100,0 g

Výrobní postup:

Směs vosku z ovčí vlny, alkoholu vosku z ovčí vlny, směsného esteru glycerolu a sorbitolu s vyššími mastnými kyselinami, nízkomolekulárního polyetylenu, bílé vazelíny a ceresinu se roztaví a vysterylizuje při teplotě 120 °C po dobu 30 minut. Po ochlazení na 95 až 105 °C se v tavenině rozpustí dichloroxychinolin. Propylenglykol se vysterylizuje při teplotě 120 °C 30 minut. Po ochlazení na 65 až 70 °C se v něm rozpustí acetonid triamcinolonu a roztok se vemulguje při teplotě 60 až 65 °C do tukové fáze masti. Konečná homogenizace se provede běžným způsobem za pomalého míchání a chlazení až do poklesu teploty na 25 až 30 °C.

P Ř E D M Ě T V Y N Á L E Z U

1. Léčivo dermatóz, zejména infikovaných, ve formě masti, obsahující acetonid triamcinolonu a dichloroxychinolin, vyznačující se tím, že obsahuje 0,1 % hmot. acetonidu triamcinolonu a 0,8 až 1,2 % hmot. dichloroxychinolinu v bezvodém masťovém základu, sestávajícím ze 17,5 až 22,5 % hmot. vosku z ovčí vlny, 4,0 až 6,0 % hmot. alkoholu vosku z ovčí vlny, 4,0 až 6,0 % hmot. směsného esteru glycerolu a sorbitolu s vyššími mastnými kyselinami, 4,0 až 6,0 % hmot. nízkomolekulárního polyetylenu s molekulovou hmotností 1 500 až 4 900, 45,0 až 52,0 % hmot. bílé vazelíny, 2,5 až 3,5 % hmot. ceresinu a 10,0 až 15,0 % hmot. propylenglykolu.

2. Způsob výroby léčiva dermatóz, zejména infikovaných, ve formě masti, obsahující acetonid triamcinolonu a dichloroxychinolin, podle bodu 1, vyznačující se tím, že se nejprve ve sterilizované tavenině 17,5 až 22,5 % hmot. vosku z ovčí vlny, 4,0 až 6,0 % hmot. alkoholu vosku z ovčí vlny, 4,0 až 6,0 % hmot. směsného esteru glycerolu a sorbitolu s vyššími mastnými kyselinami, 4,0 až 6,0 % hmot. nízkomolekulárního polyetylenu s molekulovou hmotností 1 500 až 4 900, 45,0 až 52,0 % hmot. bílé vazelíny a 2,5 až 3,5 % hmot. ceresinu při teplotě 95 až 105 °C rozpustí 0,8 až 1,2 % hmot. dichloroxychinolinu, načež se vzniklý roztok emulguje při teplotě 60 až 70 °C se sterilizovaným roztokem 0,1 % hmot. acetonidu triamcinolonu v 10,0 až 15,0 % hmot. propylenglykolu a homogenizuje za postupného ochlazování na teplotu 20 až 30 °C.