



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU K AUTORSKÉMU OSVĚDČENÍ

241372
(11) (B1)

(51) Int. Cl.⁴
A 61 K 33/18
A 61 K 31/395

(22) Přihlášeno 16 12 81
(21) (PV 9356-81)

(40) Zveřejněno 22 08 85

(45) Vydáno 15 09 87

(75)

Autor vynálezu

SLADKÝ JAN ing., NERATOVICE; JEŽEK KAREL dr. CSc., PRAHA

(54) Jód-laktamové činidlo s antimykotickým a antiseptickým účinkem

1

2

Vynález se týká přípravy antimykotického a antiseptického činidla na bázi 6-kaprolaktamu.

Podstatou vynálezu je jód-laktamové činidlo a příslušné skupiny rozpouštědel.

Vynálezu může být využito v oboru kožního lékařství.

Vynález se týká přípravy jód-laktamového činidla s vysokou fungicidní a antiseptickou účinností, uplatňující se zvláště v oblasti léčení houbových onemocnění pokožky a jejich adnex.

Houbové infekce způsobují značnou část kožních onemocnění. Zvláště rozšířena jsou houbová onemocnění nohou, projevující se svěděním kůže, macerací, tvorbou rhagád, někdy bělavým zabarvením kůže. Obávanými jsou hnisavé záněty.

Léčení uvedených nemocí je zdlouhavé. Většinou trvá několik měsíců, někdy i delší dobu. Z nejznámějších léků, které se používají k vnější aplikaci možno uvést preparáty založené na účinnosti kyseliny undecylenové, nebo přípravky obsahující 2-chlorfenyl-1-imidazolylmetan. Z dalších činidel jsou to směsi založené na účinku jódu, kyseliny benzoové, kyseliny salicylové a kafuru v alkoholovém roztoku, nebo na účinku antracinu a dehtů v éter-alkoholových roztocích. Běžně se užívají roztoky manganistanu draselného, nebo vodné alkoholové roztoky s vyšší koncentrací jódu a další.

Uvedené preparáty mají vesměs omezenou účinnost. Léčba je zdlouhavá. Některé, zvláště zastaralé případy jsou terapeuticky neobyčejně rezistentní.

Tyto nevýhody jsou odstraněny způsobem podle vynálezu.

Nyní bylo nalezeno, že kombinací 6-kaprolaktamu a jódu, nebo rozpouštěním 6-kaprolaktamu a jódu v příslušném rozpouštědle lze připravit účinné činidlo proti povrchovým houbovým onemocněním.

Při přípravě činidla podle vynálezu připadá na 1 díl hmot. 6-kaprolaktamu 10^{-4} až 10^1 dílů hmot. jódu, při přípravě činidla ve formě roztoku nebo pasty přidá se ještě 10^{-3} až 10^3 dílů hmot. ředidla, které lze volit ze široké škály rozpouštědel jako například uhlovodíky, alkoholy, étery, estery, ketony, vazelína a jejich halogenderiváty, navíc i s případnou příměsí vody, pokud tato nenaruší vzájemnou rozpustnost složek činidla.

Výhodou činidla podle vynálezu je kromě vysoké účinnosti i možnost přípravy roztoků, pasty a dalších lékových forem v širokém rozmezí koncentrací hlavních komponent. Tyto výhody vyplývají z kombinace a vlastností složek, které samostatně nenalezly doposud zásadního použití v oblasti léčení houbových onemocnění pokožky.

Tak například laktamy řady C_4 až C_{12} , obzvláště 6-kaprolaktam, působí destruktivně na povrchové vrstvy pokožky, má však tlumicí účinky při styku pokožky s jinými chemikáliemi a sám je ideálním rozpouštědlem s dílčími fungicidními účinky. Pozoruhodný je přitom vliv 6-kaprolaktamu na urychlení regenerace pokožky na houbami zasažených místech.

Úměrně se zvyšováním koncentrace 6-kaprolaktamu v činidle lze zvyšovat i koncentraci antiseptika jako například jódu a

tím zvyšovat účinnost činidla bez nepříznivých následků po aplikaci. Tlumicí účinek 6-kaprolaktamu umožňuje použití činidla s relativně vysokou koncentrací pódů bez následného praskání pokožky, nadměrného vysoušení až plošné destrukce všech vrstev pokožky, k čemuž by došlo při použití samotného jódu a rozpouštědla například ve formě jódové tinktury při vyšší koncentraci jódu.

Účinnost činidla je v podstatě ovlivňována volbou základních složek laktam — ředidlo — antiseptická látka a jejich koncentrací.

Základní laktamovou složku lze volit z oblasti laktamů řady C_4 až C_{12} . Z hlediska technické dostupnosti a dlouhodobého sledování vlivu na destrukci a opětovné obnovení pokožky je značně výhodný 6-kaprolaktam. Z hlediska účinnosti je 6-kaprolaktam rovněž nejvýhodnější. Svými vlastnostmi se mu blíží laktamy řady C_4 , zatímco laktamy C_{10} a C_{12} značně zaostávají za 6-kaprolaktamem. Projevuje se to hlavně prodloužením doby léčení, která je běžně nepřímo úměrná hloubkovému pronikání preparátů do pokožky.

Druhou složkou činidla je jód. Vzájemnou neomezenou rozpustností tvoří se 6-kaprolaktamem dokonalou antimykotickou a antiseptickou směs. Výhodnost a možnost aplikace směsi jód-kaprolaktam však je založena na vlastnostech 6-kaprolaktamu, který ve směsi blokuje negativní vlivy jódu na pokožku i při relativně vysokých koncentracích jódu.

Tlumicí účinek 6-kaprolaktamu ve směsích jód-kaprolaktam na pokožku se uplatňuje při povrchové aplikaci zvláště, když část rozpouštědla během aplikace se odpaří a obsah jódu stoupne na 10 až 20 % hm., přičemž vliv směsi se na pokožku negativně neprojevuje.

Třetí, pomocnou složkou činidla je podle potřeby ředidlo. Při přípravě jód-laktamové pasty se přidává ředidlo v malém množství, které se pohybuje v hodnotách až 10^{-3} dílů hmot., vztaženo na 1 díl hmot. 6-kaprolaktamu, zatímco pro přípravu roztoků se množství ředidla pohybuje až v hodnotách 10^3 dílů hmot.

Vzhledem k velmi výhodné rozpustnosti jód-laktamové směsi téměř ve všech rozpouštědlech a mazadlech, lze ředidla volit ze široké škály rozpouštědel a lze je roztrždit podle viskozity, rozpustnosti tuků a olejů a podle mísitelnosti s vodou do několika tříd v závislosti na rychlosti pronikání do pokožky. Při volbě ředidla pro medicínskou aplikaci činidla platí pouze omezení, že nelze použít ředidlo se škodlivými účinky na pokožku, nebo následnými negativními vlivy na organismus. I zde je však možno pozorovat zajímavý úkaz, že například trichloretylén lze v přítomnosti 6-kaprolaktamu dlouhodobě aplikovat bez následných

negativních vlivů. Uvedené omezení neplatí při aplikaci jód-laktamového činidla v technické praxi například při preventivní ochraně dřeva před plísňením.

Při hodnocení vlivu jednotlivých ředidel na rychlost působení jód-laktamového činidla lze rozpouštědla rozdělit do jednotlivých skupin zpomalujících nebo zrychlujících účinek činidla.

Nejmenší rychlost pronikání do pokožky a nejpomalejší účinek lze pozorovat u směsí činidla s vazelinami. Rychlost působení je omezoována vysokou viskozitou činidla a jeho nízkou rozpustností ve vodě.

Částečně rychlejšího působení lze dosáhnout vodnými roztoky činidla. V tomto případě však je nutno použít vysokých koncentrací 6-kaprolaktamu v činidle, aby se dosáhlo zvýšení rozpustnosti tuků a tím snadnějšího pronikání do pokožky.

Postupným snižováním obsahu vody v činidle se dospěje k základnímu dvousložkovému složení činidla jód-kaprolaktam. Krystalická forma činidla však je méně vhodná pro aplikaci.

Vyšší rychlosti působení ve srovnání se základní jód-laktamovou směsí se dosahuje použitím alkoholů jako ředidla. Při použití různých typů alkoholů jako etylalkoholu, propylenglykol, izopropylalkohol nebo glycerin lze pozorovat značné rozdíly mezi rychlostí působení činidla připraveného například v glycerinu, nebo etylalkoholu. Uvedené rozdíly rychlosti působení lze vysvětlit vlivem viskozity ředidla, která se projevuje jako zpomalující faktor. Relativně omezené schopnosti rozpouštění tuků lze běžně kompenzovat u činidla vyšším obsahem 6-kaprolaktamu.

Do další skupiny ředidel lze zařadit uhlovodíky, jejich halogenderiváty, benzín a další, které se vyznačují vysokou rozpustností tuků a olejů, ale jsou jen omezeně mísitelné s vodou. Tím, že ve směsi s 6-kaprolaktamem se zvyšuje částečně i jejich rozpustnost ve vodě, rychlost účinku činidla s uvedenými rozpouštědly je již značně vysoká.

Do poslední skupiny patří rozpouštědla rozpustná ve vodě a rozpouštějící současně tuky a oleje. Do této třídy rozpouštědel lze zařadit aceton, octan etylnatý, acetocetan etylnatý, dietyléter nebo například dimethylsulfoxid a jejich halogenderiváty. Účinek jód-laktamového činidla v acetonu je tak prudký, že ho lze v některých případech použít jen jako indikačního roztoku pro zjištění rozsahu napadení pokožky houbovou infekcí. Zvláště tam, kde vizuální kontrolou nelze určit rozsah houbové afekce, při aplikaci acetonového roztoku lze běžně do tří dnů ohraničit plošný rozsah napadeného místa.

Výhodou jód-laktamového činidla je, že rychlost působení lze měnit vzájemnou kombinací rozpouštědel podle uvedených základních skupin. Tak například prudký

účinek jód-laktamového činidla v acetonu lze zmírnit přísadou vody, která je zařazena do nižší kategorie z hlediska rychlosti působení. Uhlovodíky lze kombinovat s alkoholy nebo estery, nebo lze kombinovat alkoholy o různé viskozitě. Ve všech případech kombinací rozpouštědel je nutno dodržovat podmínku vzájemné rozpustnosti směsi jód-laktam-ředidlo.

Příklad 1

Jód-laktamové činidlo o složení

	díly hmot.
aceton	80
6-kaprolaktam	20
jód	3
voda	5

pro aplikaci na hyperkeratózy, mykotické ekzémy, onychomykózy nebo krátkodobou indikaci tinea pedum v části intertriginózní.

Příklad 2

Jód-laktamové činidlo o složení

	díly hmot.
octan etylnatý (trichloretylén)	80
6-kaprolaktam	20
jód	2
voda	2

pro aplikaci na všechny druhy tinea pedum, tinea inguinalis, povrchové trichofycie a puchýřnaté mykotické afekce.

Příklad 3

Jód-laktamové činidlo o složení

	díly hmot.
vazelina	50
6-kaprolaktam	50
jód	1
acetocetan etylnatý	2

pro aplikaci na keratózy mykotického původu a při doznívání afekce a preventivní ochranně.

Příklad 4

Jód-laktamové činidlo o složení

	díly hmot.
etylalkohol	70
6-kaprolaktam	30
jód	2
voda	4

pro aplikaci na tinea inguinalis, povrchové trichofycie a puchýřnaté mykotické afekce.

Jód-laktamové činidlo představuje vysoce účinnou antimykotickou a antiseptickou látku, která může najít uplatnění kromě mykotických afekcí i u řady jiných kožních nemocí kvasinkového, kokového nebo i virového původu. Rovněž činidlo může být použito k indikaci kožních afekcí, případně k následné kontrole ukončení léčby.

Důležitým faktorem při aplikaci jód-laktamového činidla je nezměnná účinnost činidla i po mnohonásobné aplikaci.

Kromě lékařského uplatnění lze činidlo aplikovat jako antimykotikum například při konzervaci dřeva nebo i v potravinářství při preventivní ochraně proti plísním.

Ve srovnání se současným stavem techniky předčí činidlo podle vynálezu dosud používané antimykotické a antiseptické preparáty jednoduchostí přípravy, vysokou účinností, zkrácením doby léčby, možností volby rychlosti působení činidla, jakož i schopností pronikání do hlubších vrstev napadené pokožky. Pozoruhodným účinkem je rychlé obnovení pokožky na mykózami zasažených místech. Činidlo podle vynálezu má navíc schopnost blokovat nepříznivé vlivy některých rozpouštědel, jako například chlorovaných uhlovodíků, které by jinak vůbec nepřicházely v úvahu k samostatné aplikaci na pokožku.

Ochranný charakter činidla při styku pokožky s organickými rozpouštědly lze vysvětlit změnou koncentrace činidla při průniku do vyživované části pokožky, přičemž nejaktivnější složka činidla, 6-kaprolaktam, vytváří postupně vodní fázi s nízkým obsahem rozpouštědla, která zabraňuje dalšímu průniku jinak škodlivého rozpouštědla. Popsaný jev lze odvodit ze známých vícesložkových systémů 6-kaprolaktam — organické rozpouštědlo — voda s případnými příměsemi anorganických solí nebo organických kyselin a přírodních tuků.

Při dostatečném zředění ve vodní fázi se 6-kaprolaktam stává výživnou látkou pro růst mikroorganismů, jak je známo například z biologických čistíren odpadních vod.

Nevýhodou postupu je dráždivý účinek par jód-laktamových roztoků v acetonu a pálivé působení činidla podle vynálezu při aplikaci na odkrytou spodinu kožní, nebo při hlubokém narušení pokožky. I v tomto případě se dosáhne rychlého obnovení pokožky a vyléčení.

U zvláště těžkých případů, kde vnější aplikace činidla v důsledku narušení pokožky se blíží vnitřní aplikaci, je výhodné volit mírnější, méně účinné složení činidla.

PŘEDMĚT VYNÁLEZU

1. Jód-laktamové činidlo s antimykotickým a antiseptickým účinkem, vyznačené tím, že obsahuje 6-kaprolaktam a jód v poměru $1 : 10^{-4}$ až $1 : 10^1$ dílů hmot.

2. Činidlo podle bodu 1, vyznačené tím, že jako doplňující složky obsahuje na 1 díl hmot. 6-kaprolaktamu 10^{-3} až 10^3 dílů hmot. rozpouštědla mísitelná s vodou a omezeně rozpouštějící tuky a oleje jako je glycerin, propylenglykol, izopropylalkohol, s výhodou etylalkohol, nebo uhlovodíky omezeně mísitelné s vodou a dobře rozpouštějící tuky a oleje jako jsou trichloretylén, chloro-

form, benzin, nebo rozpouštědla mísitelná s vodou, jež zároveň dobře rozpouští tuky a oleje jako jsou aceton, dietyléter, octan etylnatý, acetocetan etylnatý, dimethylsulfoxid či jejich halogenderiváty, nebo vazelinu, přičemž jednotlivé doplňující složky lze vzájemně kombinovat.

3. Činidlo podle bodu 2, vyznačené tím, že rozpouštědlo jako doplňující složka se částečně nahrazuje vodou v množství do poměru 1 díl hmot. vody na 1 díl hmot. rozpouštědla.