



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU 200 341

K AUTORSKÉMU OSVĚDČENÍ

(61)

(23) Výstavní priorita

(22) Přihlášeno 09 08 77

(21) PV 5266 - 77

(32)(31)(33) Právo přednosti od 13 08 76

(33997) Bulharská lidová republika

(11)

(B1)

(51) Int. Cl.

A 61 K 31/46

A 61 K 31/44

A 61 K 31/135

(40) Zveřejněno 31 12 79

(45) Vydáno 30 11 83

(75)
Autor vynálezu

MAŠKOVA DONKA TRIPONOVA dr., Sofia /BLR/

KOTEV GEORGI MIKOLOV dr., Sofia/BLR/

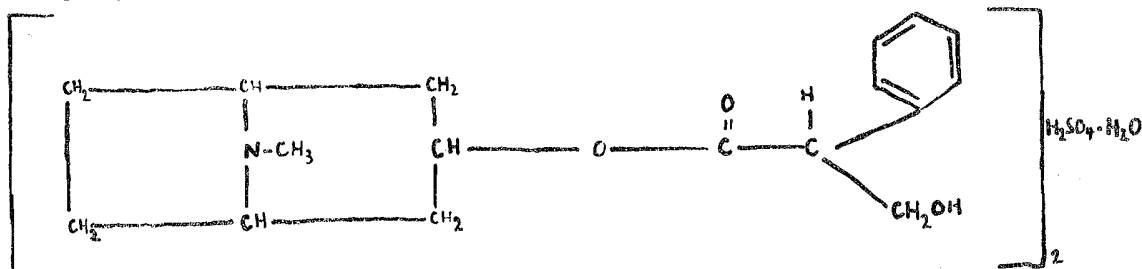
(54) Farmaceutický přípravek proti otravě organofosforečnými pesticidy

1

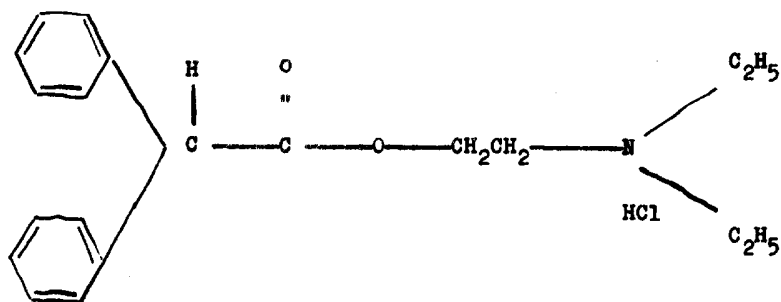
Vynález se týká farmaceutického přípravku pro léčení otravy způsobené organofosforečnými pesticidy.

Je obecně známo, že při léčení otravy způsobené organofosforečnými pesticidy se otrávenému pacientovi podávají chinolitika :

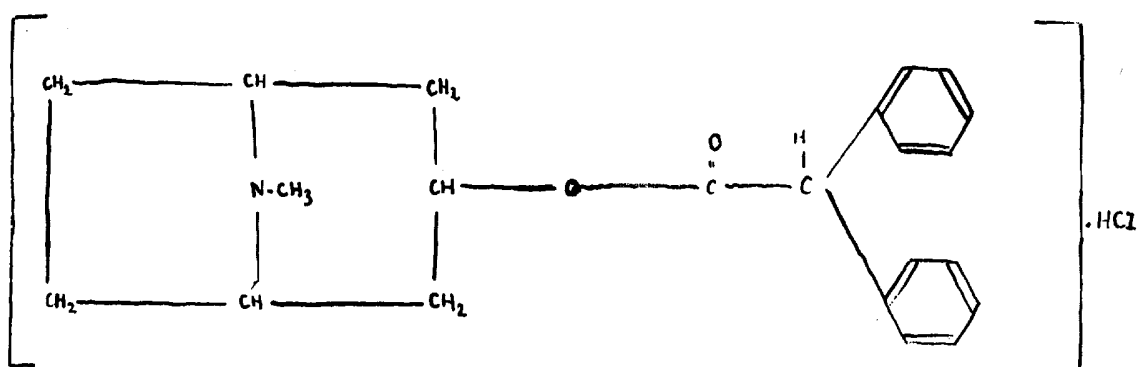
a) atropinhydrosulfát



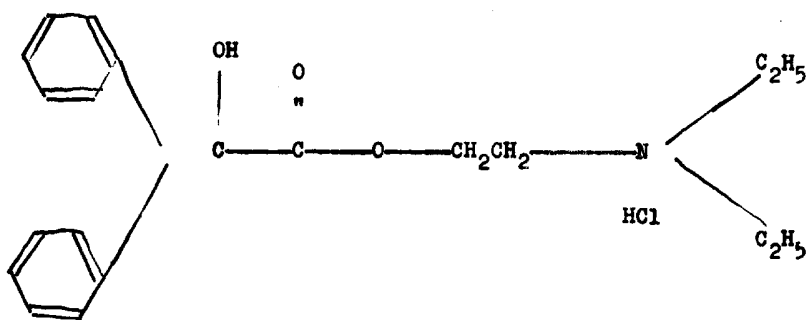
b) spasmolytinhydrochlorid (beta-diethylaminoethylester kyseliny difenyloctové)



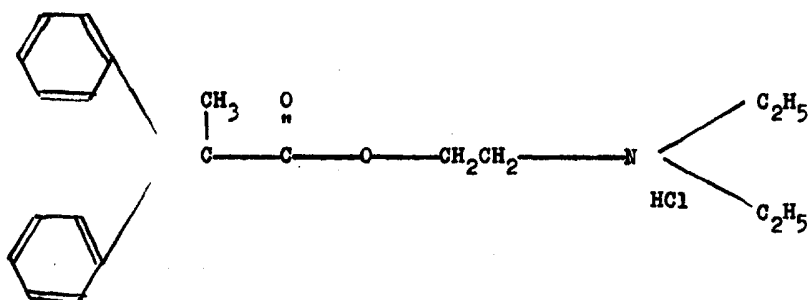
c) tropacín (hydrochlorid tropinesteru kyseliny difenyloctové)



d) benactizín (hydrochlorid diethylaminoethylesteru kyseliny benzilové)

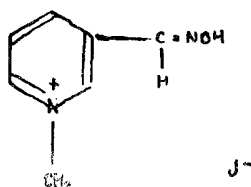


e) aprofen (hydrochlorid beta-diethylaminoethylesteru kyseliny difenylpropionové)

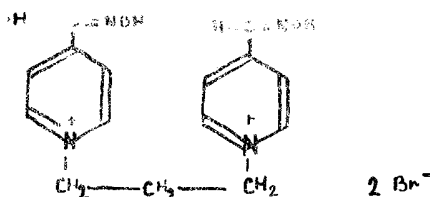


a podobně a následující reaktivátory cholinesterázy :

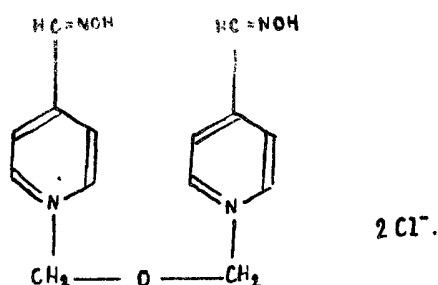
f) 2-PAM (pyridinium-2-aldoximethyljodid)



g) TMB-4 (1,3-bis(pyridinium-4-aldoxin) propandibromid)



h) toxogonin (bis(4-oximinomethylpyridinium/1-) methylesterdichlorid)



V současné době však není k dispozici spolehlivý a účinný komplexní farmaceutický přípravek pro léčení lidí postižených akutní otravou organofosforečnými pesticidy. Nedostatky dosud známých farmaceutických prostředků spočívají v tom, že tyto prostředky neeliminují celkový toxický účinek organofosforečných pesticidů a nedosáhne se tedy jejich aplikací úplného vyléčení akutní otravy uvedenými pesticidy, popřípadě následků a případných komplikací této otravy. Kromě toho je třeba v zájmu dosažení alespoň částečného léčebného účinku podávat dosud známé farmaceutické přípravky (zejména atropin) opakovanou injekcí v krátkých intervalech (24 hodin).

Isolované léčení těžkých otrav způsobených organofosforečnými pesticidy pouze aplikací chinolitik navíc nezabrání propuknutí dlouhodobých komplikací (psychoneurotické poruchy, paralýza a podobně).

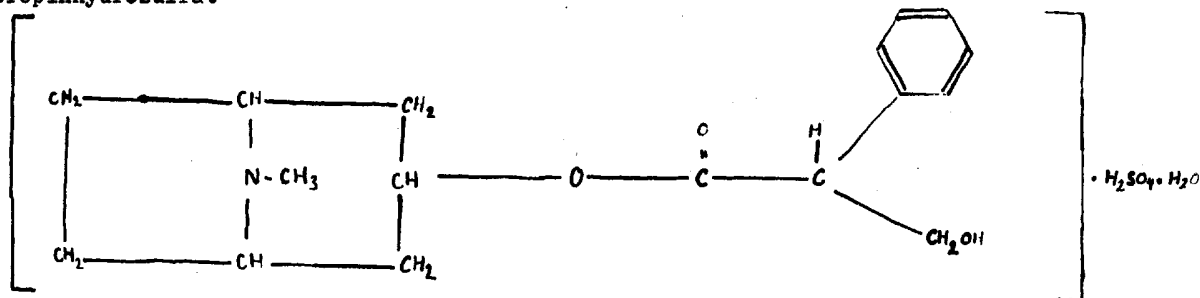
Cílem vynálezu je tedy nalézt účinný farmaceutický přípravek pro léčení otrav způsobených organofosforečnými pesticidy, který by měl vícesložkovou strukturu a který by eliminoval toxický účinek organofosforečných pesticidů v centrálním a periferním M- a N- cholinergickém biochemickém systému organismu a vyvolal odblokovací účinek v periferních myoneurálních strukturách otráveného organismu. Takový farmaceutický přípravek jednak eliminu-

je příznaky akutní otravy organofosforečnými pesticidy, jednak zabrání vzniku dlouhodobých komplikací uvedené otravy.

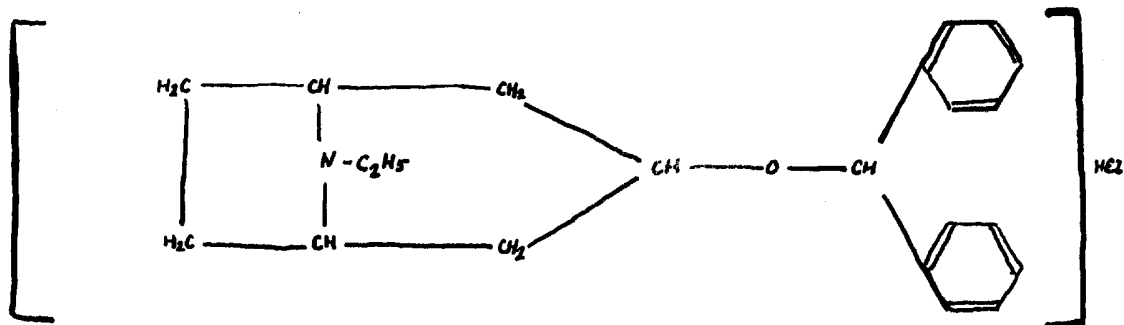
Předmětem vynálezu je farmaceutický přípravek proti otravě organofosforečnými pesticidy obsahující atropinhydrosulfát, jehož podstata spočívá v tom, že obsahuje 1 až 6 mg atropinhydrosulfátu, 5 až 12 mg etylbenzentropinu, 100 až 250 mg bis- 4-hydroxyiminomethylpyridinium-(1)-methyl éterdichloridu a 5 až 15 mg 1-fenyl-2-methylaminopropanolu.

Uvedené složky mají následující vzorce :

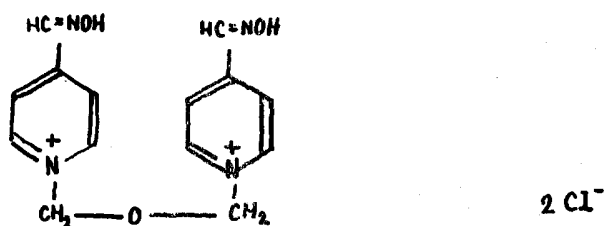
a) atropinhydrosulfát



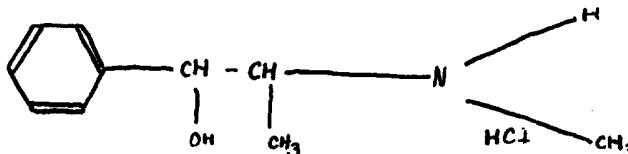
b) ethylbenzatropinhydrochlorid



c) Bis- 4-hydroxyiminomethylpyridinium-1-methyl éterdichlorid (toxogonin)



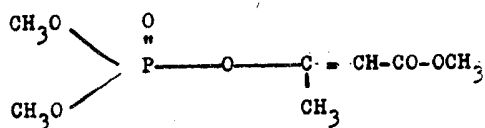
d) 1-fenyl-2-methylaminopropanol-hydrochlorid (efedrin, efedrinhydrochlorid)



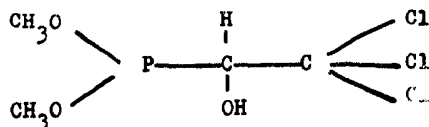
Vynález přináší následující výhody oproti známému stavu techniky :

- a) farmaceutický přípravek podle vynálezu výše uvedeného složení eliminuje v celém rozsahu toxický účinek organofosforečných pesticidů, jakými jsou

fosdrin (mevinfos): 2-karbomethoxy-1-methylvinyl-dimethylfosfát



nevugon (dipterex): O,O-dimethyl-2,2,2-trichlor-1-oxyethylfosfát



a

tinox: 2-methylthioethyl-dimethylfosfothionát, a veškeré toxické symptomy funkčních poruch centrálního a periferního M- a N-cholinergického systému organismu ;

b) farmaceutický přípravek podle vynálezu při intramuskulární aplikaci rychle a účinně eliminuje všechny příznaky akutní otravy organofosforečnými pesticidy a zajišťuje 100%ní přežití osob otrávených absolutně smrtelnými dávkami organofosforečnými pesticidy (1 až 1,5 LD₁₀₀); léčivý účinek se dostaví ihned v prvních okamžicích po injekci;

c) aplikací farmaceutického přípravku podle vynálezu se dosáhne úplného vyléčení otrávených osob i při jediné neopakované injekci (pouze v některých případech je třeba tuto aplikaci opakovat);

d) aplikací farmaceutického přípravku podle vynálezu se zabrání vzniku dlouhodobých komplikací po otravě organofosforečnými pesticidy;

e) kapalný farmaceutický prostředek obsahující výše uvedené složky je stabilní při sterilizaci a skladování.

Uvedený kapalný farmaceutický přípravek se plní do ampulí, popřípadě do nádržek injekčních stříkaček pro jedno použití, a aplikuje se hlavně intramuskulárně.

V následující části popisu bude uvedeno několik příkladů provedení farmaceutických přípravků podle vynálezu.

Příklad 1

Složení farmaceutického přípravku :

atropinhydrosulfát	1 mg
ethylbenztropinhydrochlorid	5 mg
bis- [4-hydroxyiminomethylpyridinium-1-methyl] éterdichlorid	100 mg
1-fenyl-2-methylaminopropanol	5 mg

Doporučuje se použít tento přípravek pro léčení lehčí anebo počáteční formy otravy.

Kapalný přípravek (1,5 až 2 ml) se injikuje intramuskulárně injekční stříkačkou pro jedno použití.

Příklad 2

Složení farmaceutického přípravku :

atropinhydrosulfát	3 mg
ethylbenztropinhydrochlorid	8 mg
bis [4-hydroxyiminomethylpyridinium-1-methyl] eterdichlorid	150 mg
1- fenyl- 2- methylaminopropanol	10 mg

Doporučuje se použít farmaceutický přípravek výše uvedeného složení pro léčení středního nebo těžkého stádia otravy. Kapalný přípravek (x 2ml), uchovávaný ve skleněné ampuli s ochranně zbarveným sklem, injikuje intramuskulárně lékařský personál.

Příklad 3

Složení farmaceutického přípravku :

atropinhydrosulfát	6 mg
ethylbenztropinhydrochlorid	12 mg
bis- [4-hydroxyiminomethylpyridinium-1-methyl] -eterochlorid	250 mg
1-fenyl-2-methylaminopropanol	15 mg

Doporučuje se použít přípravek výše uvedeného složení při léčení obzvláště konvulsivního stádia otravy organofosforečnými pesticidy. Kapalný přípravek (x 5 ml), uchovávaný ve skleněné ampuli z ochranně zbarveného skla, aplikuje intramuskulárně nebo intravenosně nemocniční personál.

V následující části popisu budou uvedeny výsledky farmakologicko-toxikologických, klinikoterapeutických a elektrofysiologických studií, získané při aplikaci farmaceutického přípravku podle vynálezu.

V následující tabulce 1 jsou uvedeny hodnoty terapeutického indexu, získané při aplikaci farmaceutického přípravku podle vynálezu na bílé krysy s akutní otravou nevugonem a fosdrinem.

Tabulka 1

Typ organofosforečného pesticidu	LD ₅₀ v mg/kg(nebyl aplikován přípravek podle vynálezu	LD ₅₀ v mg/kg(po aplikaci přípravku dle vynálezu	Terapeutický index (TI)
Nevugon	370	1320	3,57
Fosdrin	0,42	4,8	11,42

V tabulce 2 je ilustrována účinnost farmaceutického přípravku podle vynálezu aplikovaného na bílé krysy otrávené stoupajícím počtem letálních dávek fosdrinu (fosdrin byl injikován intramuskulárně). Přípravek podle vynálezu byl injikován intramuskulárně 15 minut před intoxikací krys. Z výsledků je zřejmé, že přípravek neutralizuje 114 LD₅₀ fosdrinu.

Tabulka 2

Dávka přípravku podle výsledku	Dávka fosdrinu vyjádřená v LD ₅₀	Počet testovaných zvířat	Z nich	
			přežilo	zemřelo
0,2 ml/100 g	60	10	10	0
0,2 ml/100 g	80	10	10	0
0,2 ml/100 g	100	10	6	4
0,2 ml/100 g	120	10	6	4
0,2 ml/100 g	140	10	0	10
0,2 ml/100 g	160	10	0	10

V následující tabulce 3 je ilustrována účinnost farmaceutického přípravku podle výsledku aplikovaného na bílé krysy s akutní otravou stoupajícími dávkami nevugonu (který byl injikován intramuskulárně). Přípravek byl injikován intramuskulárně 15 minut před intoxikací krys. Z výsledků je zřejmé, že přípravek neutralizuje 9,4 LD₅₀ nevugonu.

Tabulka 3

Dávka přípravku podle výsledku	Dávka nevugonu vyjádřená v LD ₅₀	Počet testovaných zvířat	Z toho	
			přežilo	zemřelo
0,2 ml/100 g	2	10	10	0
0,2 ml/100 g	4	10	10	0
0,2 ml/100 g	6	10	10	0
0,2 ml/100 g	8	10	8	2
0,2 ml/100 g	10	10	4	6
0,2 ml/100 g	12	10	0	10

Následující tabulka 4 ilustruje léčivý účinek přípravku podle výsledku (0,5 ml/kg při intramuskulární injekci) při léčbě akutní otravy psů LD₁₀₀ fosdrinu (1,2 mg/kg při intramuskulární aplikaci).

Tabulka 4

Číslo testovaného zvířete	Symptomy po otravě			Symptomy po podání přípr.dle výsledku	
	třes, miofibrilace (min,sek)	Nadměrná tvorba slin (min/sek)	Konvulze (min,sek)	Konvulze mizí (min,sek)	Zvíře stojí na vlastních nohou (min,sek)
1	1'00"	5'00"	7'00"	1'30"	3'10"
2	5'00"	7'00"	7'00"	2'00"	7'00"
3	3'00"	5'15"	5'15"	2'00"	4'40"
4	3'00"	4'00"	5'30"	2'10"	4'00"
5	3'30"	5'00"	7'00"	1'35"	4'00"
Prům.hodnota	3'00"	5'15"	6'21"	1'45"	4'34"

Následující tabulka 5 ilustruje léčivou účinnost farmaceutického přípravku podle vynálezu (0,5 ml/kg při intramuskulární injekci) při léčení akutní otravy psů 1,5 LD₁₀₀ nevugenu (300 mg/kg intramuskulárně).

Tabulka 5

Číslo testovaného zvířete	Symptomy po otravě			symptomy po podání přípr. dle vynálezu	
	Třes, mio-fibrilace (min, sek)	Nadměrná tvorba slin (min, sek)	Konvulze (min, sek)	Konvulze mizí (min, sek)	Zvíře stojí na svých nohou (min, sek)
1	18'00"	19'00"	29'00"	2'00"	4'00"
2	18'00"	18'00"	30'00"	2'30"	5'00"
3	17'00"	17'00"	30'00"	1'30"	3'00"
4	25'00"	20'00"	25'00"	1'30"	3'00"
5	20'00"	20'00"	25'00"	1'50"	5'00"
Prům.hodnota	19'36"	19'00"	27'48"	1'52	4'00"

Následující tabulka 6 uvádí srovnání léčivé účinnosti farmaceutického přípravku podle vynálezu s účinností kombinace atropinu a oximových reaktivátorů cholinesterázy 2PAM (pralidoxim) a TMB-4 (dipyroxim) aplikovaných intramuskulární injekcí při akutní otravě fosdriem.

Tabulka 6

Typ a dávka jedu	Typ a dávka protilátky	Počet testovaných zvířat	Z toho		Úmrtnost(%)
			přežilo	zemřelo	
Fosdrin 2 LD ₅₀	-	10	0	10	100
Fosdrin 2 LD ₅₀	Atropin(9 mg/kg) 2-PAM(30 mg/kg)	10	2	8	80
Fosdrin 2 LD ₅₀	Atropin(9 mg/kg) TMB-4(30 mg/kg)	10	4	6	60
Fosdrin 2 LD ₅₀	Dolin (0,2 ml/100 g)	10	10	0	0
Fosdrin 10 LD ₅₀	Dolin (0,2 ml/100 g)	10	10	0	0

Následující tabulka 7 ilustruje léčivou účinnost atropinu a farmaceutického přípravku podle vynálezu při léčení akutní otravy nevugonem.

Tabulka 7

Č.	Dávka jedu (mg/kg)	Typ protilátky	Dávka proti- látky(ml/100g)	Počet test. zvířat	Z toho		Úmrtnost (%)
					přežilo	zemřelo	
1	500	-	-	10	0	10	100
2	500	Atropin	0,15	10	7	3	30
3	500	Podle vynálezu	0,15	10	10	0	0
4	700	Atropin	0,15	10	4	6	60
5	700	Podle vynálezu	0,15	10	10	0	0

PŘEDMĚT VYNÁLEZU

Farmaceutický přípravek proti otravě organofosforečnými pesticidy, obsahující atropin-hydrosulfát, vyznačený tím, že obsahuje 1 až 6 mg hydrosulfátu, 5 až 12 mg etylbenztropinu, 100 až 250 mg bis- [4-hydroxyiminometyl-pyridinium-(1)-metyl] -éter-dichloridu a 5 až 15 mg 1-fenyl-2-methylaminopropanolu.