



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU K AUTORSKÉMU OSVEDČENÍU

210041

(11) (B1)

/22/ Prihlášené 24 09 79
/21/ /PV 6412-79/

(40) Zverejnené 31 12 80

(45) Vydané 15 07 82

(51) Int. Cl.³
A 61 K 31/30//
C 07 F 1/08

(75)

Autor vynálezu

MELNÍK MILAN RNDr. CSc., MARTANOVÁ HELENA MUDr.
a KAPALA JÚLIUS RNDr., BRATISLAVA

(54) Prípravok na liečenie kožných onemocnení

1

Vynález sa týka prípravku na liečenie kožných onemocnení v humánnej medicíne najmä: Pyodermie - Impetigo vulgaris, Dermatomykozy, Scabies a v menšej miere na Acne vulgaris, Ulcus cruris a Exséma microbiále.

Pri liečbe Pyodermie - Impetigo vulgaris pri celkovej i lokálnej sa používajú antibiotika: chloramphenicol ung., tetracyklin ung. a framykoin ung. Okrem antibiotík sa používajú aj sulfonamidy. Nevýhody vyššie spomínaných liečivých prípravkov je vyvolávanie alergizácii a rezistenciu daných mikroorganizmov.

Pri liečbe celkovej dermatomykozy sa používajú gricín /griseofulvin//NDR/, ktorý má tiež nežiaduce vedľajšie účinky, vyvoláva okrem iných aj neurologické a alergické prejavy. Pri lokálnej dermatomykoze sa používa salifungin /5-bromsalicyl-4-chloranilidum 0,5 g, triaetyl glycol q. s. v 25 ml roztoku/ /Galena/; mykoseptin /acidum undecylenicum 5 g, zincum undecylenicum 20 g v 100 g masti/ /Léčiva/; myco-polycid krém /chlorimidazol hydrochloricum 5 %/ /Grunenthal, NSR/; mycosolon ung. /21-/desoxy-N-methyl-N'-piperazinyl/-prednisolonum hydrochloricum 0,25 %, miconazolom 2 % v masťovom základe/ /Richter, MLR/ a iné. Nevýhody, niektoré z nich vyvolávajú precitlivosť, iritačne dermatitis, niekedy erytém a pod.

Acne vulgaris, pri liečbe tohto onemocnenia prakticky neexistuje preparát, ktorý by nevyvolával dráždivosť. Väčšinou sa používajú prípravky ako pri liečbe pyodermie /najmä hydrokortizonové masti s prísadami antibakteriálnymi, alebo antibiotikami/.

Pri liečbe Ulcus cruris - pri hodne zne-

2

čistených spodín vredov - Lavage /obklady/, pri ambulantných ošetrovaniach nevhodné. Okrem toho sa často aplikujú antibiotické masti, ktorých nevýhodou je, že po dlhšom používaní vyvolávajú precitlivosť a rezistenciu.

Scabies - na jeho liečbu sa používa Scabitol /phenylum salicylicum 4,6 g, benzylum benzoicum 9,2 g v 100 ml roztoku/ /Galena/, Scabilan a pod. Nevýhody - vyvolávajú precitlivosť.

Exséma microbiále - ide o alergické ochorenie. Aplikujú sa najčastejšie antibiotické masti, masti z rady sulfonamidov. Nevýhody - alergizácie. PIX pasty - nevýhodne pre zápach, farбивosť a dráždivosť pokožky.

Podstatou vynálezu je prípravok na liečenie kožných onemocnení, kde účinnou látkou je monohalogénocetan mednatý vzorca $Cu/XCH_2COO/2$, kde X znamená fluór, chlór, bróm, alebo jód, alebo jeho hydrát, alebo adukt s 1-fenyl-2,3-dimetyl-5-pyrazolom /antipyrin/ a masťový základ.

Monojódocetan mednatý, zloženia $Cu/ICH_2COO/2$, bol pripravený /M. Melník, Acta Chem. Scand., 25 /1971/1977/, reakciou zásaditého uhličitanu mednatého a koncentrovaného vodného roztoku kyseliny monojódctovej v molárnom pomere 1:2 v prospech kyseliny. Vzniknutý modro-zelený produkt, bol filtráciou oddelený, na filtru premývaný destilovanou vodou a voľne sušený na vzduchu.

Zloženie izolovaného produktu sa určil na základe výsledkov analýzy medi, uhlíka a vodíka. Rozborom infračervených spektier

v Nujol suspenzii meraných, sa zistili, že obidva atómy kyslíka karboxylových skupín sa viažu systémom syn-syn na atómy meďi. Spektra elektrónovej paramagnetickej rezonancie, merané pri laboratornej teplote, sú typické pre komplexy Cu(II) s hodnotou efektívneho spinu, $S = 1$. Elektrónové spektra tohto komplexu, merané taktiež v Nujol suspenzii, vykazovali dva charakteristické pásy, odpovedajúce prítomnosti dvojjadrových molekúl v štruktúre tohto komplexu. Z hľadiska magnetického, patrí tento komplex medzi magneticky nezriedené mednaté komplexy. Priebeh magnetickej susceptibilitý v závislosti na teplote, je veľmi charakteristický pre komplex s dvojjadrovou štruktúrou.

Na základe výsledkov spektier a magnetických meraní sa usudzuje, že monojódoctan mednatý je dvojjadrová štruktúra typu octanu mednatého /J. N. van Niekerk a F. R. L. Schoening, Acta Crystallogr., 6 /1953/ 227/.

Ostatné zlúčeniny všeobecného vzorca $\text{Cu}/\text{XCH}_2\text{COO}/2$, kde X znamená fluór, chlór, bróm, alebo jód a L znamená vodu, alebo 1-fenyl-2,3-dimetyl-5-pyrazolon; boli pripravené analogicky ako monojódoctan mednatý /K. S. Patel a J. A. Faniran, J. Inorg. Nucl. Chem., 39 /1977/ 1149; M. Melník, Finn. Chem. Lett., /1974/ 142 a lit. tam citovaná/.

Adukty s 1-fenyl-2,3-dimetyl-5-pyrazolonom boli pripravené reakciou základných komplexov zloženia $\text{Cu}/\text{XCH}_2\text{COO}/2$ s 1-fenyl-2,3-dimetyl-5-pyrazolonom v prostredí metanolu v molárnom pomere 1:1 /M. Melník, Finn. Chem. Lett., /1974/ 142/.

Spektrálne a magnetické vlastnosti týchto aduktov sú analogické monojódoctanu mednatému, čo dovoľuje predpokladať analogickú štruktúru typu octanu mednatého.

Tento prípravok je možno aplikovať ambulantne, nie je riziko alergizácie, rezistencie, nezapácha, nedráždi, nefarbí, jednoduchá príprava a v neposlednom rade ekonomicky výhodné.

Mastové základy sú rôzne, vybrali sa:

Ambiderman /n. p. Léčiva, Praha/ zloženia:

metylparaben	0,20 g
propylparaben	0,05 g
tekutý parafín	31,50 g
izopropylpalmitát	8,00 g
biely vosk	8,00 g
cetylalkohol	3,00 g
solvasol A 100 %	4,00 g
polynol 0	1,00 g
propylenglykol dest.	5,00 g
carbopol 940	0,10 g
triethanolamin	0,73 g
dimeneralizovaná voda ster.	32,02 g

Synderman CH /n. p. Léčiva, Praha/ zloženia:

Alcoholia lanæ	6,00 g
cera japonica	0,50 g
cera alba	1,00 g
Mon C /glycerylmonostearan/	0,50 g
ceresium	8,00 g
paraffinum solidum	6,00 g
paraffinum liquidum	36,00 g
metylparaben	0,20 g
tocoferylium aceticum 100 %	0,02 g
vaselinum flavum	41,78 g

Protegin /výrobok Th. Goldschmidt AG, NSR/ zloženia:

- 1 % kyselina boritá, kyselina citrónová a kyselina octová,
- 1 % cholesterin

- 1 % gáfor
- 20 % siry
- 3 % tanín
- 10 % oxichlorid bismutitý
- 10 % oxid zinočnatý

Komplexné zlúčeniny všeobecného vzorca $\text{Cu}/\text{XCH}_2\text{COO}/2$, kde X znamená fluór, chlór, bróm, alebo jód, ako aj ich adukty s vodou, či 1-fenyl-2,3-dimetyl-5-pyrazolon, boli skúšané na baktériách týchto druhov: Staphylococcus aureus MAV 43/60, Escherichia coli 324/70 a Pseudomonas aeruginosa 79/70. Antifungálna aktivita zasa na: Trichophyton mantagrophytes var. interdigitale, Trichophyton mantagrophytes var. granulosa, Microsporium gypseum a Epidermophyton floccosum.

Stanovenie minimálnej inhibičnej koncentrácie /MIC/ sa robilo v tekutom médiu, pre Staphylococcus aureus v Mueller-Hintonovom bujone /výrobca Imuna, Šarišské Michaľany/. Pre Escherichia coli minimálnu pôdu zloženia: /L. Drobnica, Habilitačná práca, ČSTF, SVŠT, Bratislava, 1962/

K_2HPO_4	7 g
KH_2PO_4	3 g
citrán sodný	0,5 g
$\text{MgSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$	0,1 g
močovina	0,45 g
glukóza	2,0 g
dest. voda	1 000 cm ³ .

Pre Pseudomonas aeruginosa minimálnu pôdu podľa /Eagon, R. G. a P. V. Philbs, Can. J. Biochem., 49 /1971/ 103/, zloženia:

glukóza	5,4 g
K_2HPO_4	7,0 g
KH_2PO_4	3,0 g
$\text{NH}_4/2\text{SO}_4$	0,9 g
MgSO_4 resp. $\text{MgSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$	0,6 g resp. 1,2 g
pH = 7	

Pri testovaní antimikrobiálneho účinku sa použila suspenzia o hustote $10^8/\text{ml}$ mikrobiálnych jedincov. Suspenzia sa pripravila z 20 hodinových kultúr v príslušných živných roztokoch. Pracovalo sa s koncentráciou Cu(II) komplexov 100, 250, 500 a 1 000 $\mu\text{g}/\text{ml}$. Uvedené množstvo komplexu sa rozpustilo v 0,01 ml dimetylsulfoxidu a po pridaní príslušnej živnej pôdy pridala bakteriálna suspenzia v množstve 0,1 ml. Inkubácia prebiehala v termostate 48 hod pri teplote 37 °C. Po inkubácii vzorky boli vyočkované na pevnú pôdu /krvný agar/ a po 24 hod odčítali sa výsledky. Odčítaním rastu, alebo zábrany sa takto zistil koeficient inhibície.

Dermatofyty sa kultivovali na šikmom Sabourandovom agare /výrobca Imuna, Šarišské Michaľany/ 21 dní. Pri testovaní sa použili tie isté koncentrácie ako pri baktériách. Inkubácia prebiehala pri izbovej teplote /18-22 °C/. Odčítanie rastu resp. koeficientu inhibície sa robilo po 7, 14 a 21 dňoch. Každý pokus sa doplnil kontrolným testom.

MIC pre testované komplexy Cu(II) sa znižovala v rade $\text{Cu}/\text{ICH}_2\text{COO}/2 > \text{Cu}/\text{BrCH}_2\text{COO}/2 > \text{Cu}/\text{ClCH}_2\text{COO}/2 > \text{Cu}/\text{FCH}_2\text{COO}/2$. V prípade monojódoctanu mednatého bola najvýraznejšia a pohybovala sa okolo 100 $\mu\text{g}/\text{ml}$. Je zaujímavé, že hydráty, ako aj ich adukty s 1-fenyl-2,3-dimetyl-5-pyrazolon, vykazovali prakticky tie isté hodnoty MIC.

Pre testovanie v humánnej medicíne, bol vybraný monojódoctan mednatý, ktorý vykazoval v laboratórnych skúškach na spomínané baktérie, ako aj dermatofyty, najvyšší účinok. V humánnej medicíne boli robené kli-

nické skúšky pre tieto onemocnenia:
Pyodermie - Impetigo vulgaris, Dermatomyko-
zy, Acne vulgaris, Ulcus cruris, Scabies a
Exséma microbiálne. Monojódactan mednatý sa
použil v koncentráciách 0,5, 1, 2 a 3 %.

V klinickom obraze sa sledoval: zápal,

mokvanie, olupovanie, impetiginizácia a
lichenifikácia. Zo subjektívnych obtiaží:
svrbenie, pálenie a bolestivosť. Pred a po
začatí liečby sa robila kultivácia. Liečba
trvala v priemere od 5 do 14 dní.

Výsledky testovania sú uvedené v tabuľke:

Tabuľka 1

Diagnóza	Lokalizácia	Počet pacientov	A	B	C
Pyodermie-Impetigo vulgaris	celé telo	30	26	-	4
Dermatitis herpetiformis	krk, lopatky	3	-	2	1
Duhring					
Dermatomykozy	končatiny	10	9	-	1
Ulcus cruris	predkolenie	5	-	3	2
Acne vulgaris	tvár, hrudník	5	4	-	1
Scabies	celé telo	15	12	3	-
Exséma microbiálne	celé telo	16	10	2	4
		84	61	10	13

A - vyliečených, B - zlepšených, C - nevyliečených. Pojem celé telo je potrebné chápať lokalizáciu na ktorejkoľvek časti tela.

Ako je z výsledkov uvedených v tab. 1
vidieť, najvýraznejšie účinky sa pozorovali
pri liečbe Pyodermie, Dermatomykozy a Sca-
bies.

P r í k l a d 1

Účinná látka monojódactan mednatý bola
prípravená, ako bolo uvedené vyššie /M. Mel-
ník, Acta Chem. Scand., 25 /1971/ /1777/.

P r í k l a d 2

Monojódactan mednatý v príslušnej naváž-
ke 0,5, 1, 2, resp. 3 g sa pridal do 99,5,
99, 98, resp. 97 g syndermanu. Zmes sa dô-
kladne zhomogenizovala na vodnom kúpeli a
po vychladnutí aplikovala.

P r í k l a d 3

Monojódactan mednatý v navážke 0,5, 1,
2, resp. 3 g sa pridal do 99,5, 99, 98, resp.
97 ambidermanu. Zmes sa dôkladne zhomogeni-
zovala za tepla /na vodnom kúpeli/ a po
vychladnutí aplikovala.

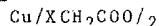
P r í k l a d 4

Monojódactan mednatý v navážke 0,5, 1,
2, resp. 3 g sa pridal do 99,5, 99, 98, resp.
97 proteginu. Zmes sa dôkladne zhomogeni-
zovala za tepla /na vodnom kúpeli/ a po
vychladnutí aplikovala.

Ako je z uvedeného vidieť, monojódactan
mednatý má možnosti využitia v každom le-
kárstve.

P R E D M E T V Y N Á L E Z U

1. Prípravok na liečenie kožných onemoc-
není vyznačujúci sa tým, že pozostáva
z masťového základu a ako účinnú látku ob-
sahuje komplexnú zlúčeninu monohalogénoc-
tan mednatý vzorca



kde X znamená fluór, chlór, bróm, alebo jód;

alebo jeho hydrát, alebo adukt s 1-fenyl-
2,3-dimetyl-5-pyrazolonom.

2. Prípravok na liečenie kožných onemoc-
není podľa bodu 1, vyznačujúci sa tým, že
koncentrácia účinnej látky v prípravku je
0,5 až 3 %.