

POPIS VYNÁLEZU K AUTORSKÉMU OSVEDČENIU

260795
(11) (B1)



ÚRAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

(22) Prihlásené 18 08 86
(21) (PV 6054-86.D)

(51) Int. Cl.⁴
A 61 K 31/14

(40) Zverejnené 15 06 88

(45) Vydané 15 05 89

(75)

Autor vynálezu

HAJDENOVÁ BOHUMILA PhMr., VALÁŠIK TIBOR ing., HLOHOVEC

(54) Dezinfekčná tinktúra s dimetylbenzylaurylamónium bromidom

1

2

Riešenie sa týka tekutej liekovej formy s aplikáciou ako povrchové antiseptikum a dezinficiens. Rieši zloženie dezinfekčnej tinktúry s obsahom 0,9 až 1,1 % hmot. dimetylbenzylaurylamónium bromidu, ktorého podstata spočíva v použití etanolu v množstve 5 až 7 % hmot. a alkylarylpolyglykoléteri v množstve až 3 % hmot. Zloženie zabezpečuje nehorľavosť pri operáciách za použitia elektrického noža, odstráni značnú úrazovosť spôsobenú popáleninami a vyšší ekonomický účinok v znížení materiálových nákladov, pričom prípravok z farmaceutického hľadiska vyhovuje predpísaným skúškam.

Vynález sa týka zloženia dezinfekčnej tinktúry s dimetylbenzylaurylamónium bromidom, ktorá sa používa ako vonkajšie anti-septikum a dezinficiens.

Známe zloženie tinktúr s najrôznejšími účinnými látkami používajú vysoký obsah etanolu s obsahom minimálne 50 % hmot. [ČsL 3, USP XXI]. Všeobecne možno konštatovať, že prítomnosť etanolu v tinktúrach má dezinfekčný účinok, ktorý sa najvýhodnejšie prejavuje v koncentrácii 50- až 70 %-nom etanolu (Ticháček B.: Teoretické a metodické základy dezinfekcie, Státní zdravotnícké nakladateľství, str. 60 až 61, Praha 1968). Tu sa tiež cituje, že bakteriostaticky pôsobí alkohol i v koncentráciách predstavujúcich zlomky percenta.

Domagk navrhol použiť ako dezinficiensiu vodné roztoky alkyldimetylbenzylamónium chloridov a jeho zásluhou sa zaviedol do praxe dimetylbenzylaurylamónium bromid (Zephirol) ako prvá látka tohto typu (Domagk G.: Deut. med. Voehschr. 61, 829/1935). Potom boli do praxe zavedené jeho obdoby, ktoré svetové liekopisy uvádzajú pod názvom Benzalkónium bromid.

Nevýhodou spôsobov prípravy dimetylbenzylaurylamónium bromidu (čs. patent č. 87 359, poľský pat. spis č. 62 185) bolo, že vodné roztoky pripravené z produktu boli nestabilné, čo sa prejavovalo zákalom, farebnosťou, vylučovaním produktu alebo nezreagovaných východných látok.

Túto nevýhodu v dezinfekčnej praxi odstránila v ČSSR dezinfekčná tinktúra (Ajatin tinktúra), ktorá obsahuje až 52 % hmot. etanolu, destilovanú vodu, farbivo tartrazín/citrónová žlt C 201) a emulgátor polyoxietylén(2)- sorbitan monooleát (Twen 80).

Nevýhodou tohto zloženia je, že v rôznych zdravotníckych zariadeniach došlo k ťažkým popáleninám pri operáciách za použitia elektrického noža po príprave operačného poľa dezinfekčnou tinktúrou o vysokom obsahu etanolu. Vysoký obsah etanolu a použitie ekonomicky menej výhodného emulgátora značne zťažuje výrobu po ekonomickej stránke.

Uvedené nevýhodné vlastnosti dezinfekčnej tinktúry, obsahujúcej 0,9 až 1,1 % hmot. dimetylbenzylaurylamónium bromidu, asi 52 % hmot. etanolu, vodu, farbivo a emulgátor, odstraňuje dezinfekčná tinktúra podľa vynálezu obsahujúca 0,9 až 1,1 % hmot. dimetylbenzylaurylamónium bromidu, etanol, vodu a farbivo, ktorého podstata je v tom, že obsahuje 5 až 7 % hmot. etanolu a prípadne ako emulgátor až 3 % hmot. alkylarylpolyglykoléteri.

Toto zloženie dezinfekčného roztoku zvyšuje bezpečnosť práce pri výrobe, preprave a aplikácii v zdravotníckom teréne, pretože je nehorľavé. Zistilo sa, že dezinfekčný roz-

tok s obsahom 10 % hmot. a 20 % hmot. etanolu sa v zmysle ČSN 65 0201 zaraďuje do II. triedy nebezpečnosti, kým koncentrácia 30 až 50 % hmot. etanolu zaraďujú tinktúru až do I. triedy nebezpečnosti. Znížením etanolu (jeho obsahu) sa dezinfekčný účinok nemení. Použitie emulgátora, ktorý je po chemickej stránke alkylarylpolyglykoléter (Slovafool X) v množstve až 3 % hmot., má tú výhodu, že udržiava stabilitu dezinfekčnej tinktúry.

Účinná látka dimetylbenzylaurylamónium bromid sa pripravuje v koncentrácii 80 % hmot. v prítomnosti 20 % vody (čs. AO číslo 175 712). Z tohto produktu možno pripraviť kryštalický produkt (čs. AO č. 127 909), alebo ho možno po príprave riediť destilovanou vodou na koncentráciu 9 až 11 % hmot. dimetylbenzylaurylamónium bromidu (Ajatin sol.).

Z uvedených produktov sa pripraví dezinfekčná tinktúra so zložením podľa vynálezu. Skúškami sa zistilo, že nové zloženie dezinfekčnej tinktúry s dimetylbenzylaurylamónium bromidom má aj tú výhodu, že na jej výrobu pri zrovnateľnej antimikrobiálnej účinnosti, dermálnej dráždivosti, fyzikálno-chemickej stabilite a menšej toxicite sa podstatne znižujú materiálové náklady.

Ďalej sa zistilo, že emulgátor možno z preceptúry vynechať, ak produkt dimetylbenzylaurylamónium bromid, ktorý sa použije na prípravu dezinfekčného roztoku, neobsahuje sprievodné látky (laurylbromid, benzylidimetylamin). Stabilita sa zachová. Vynález vysvetľujú, ale neobmedzujú nasledovné príklady prevedenia.

Príklad 1

	hmot. %
Voda destilovaná	79,95
Etanol 96 % hmot.	7,00
Vodný roztok dimetylbenzylaurylamónium bromidu o obsahu 9,5 % hmot.	10,00
Tartrazín (citrónová žlt C 201)	0,05
Alkylarylpolyglykoléter (Slovafool X)	3,00

Farbivo tartrazín (citrónová žlt C 201) v množstve 0,05 g sa rozpustí v 14,95 g destilovanej vody. Do takto pripraveného roztoku sa za miešania postupne pridáva 10 g vodného roztoku dimetylbenzylaurylamónium bromidu s obsahom 9,5 % hmot., 65 g destilovanej vody a nakoniec roztok 3 g alkylarylpolyglykoléteri (Slovafool X) v 7 g etanolu 96 % hmot. Po dôkladnom premiešaní počas 10 minút sa roztok nechá ustáť 60 min., prefiltruje sa a je pripravený pre plnenie do liekoviek. Dezinfekčná tinktúra obsahuje 0,95 % hmot. účinnej látky.

Príklad 2

hmot. %

	hmot. %
Voda destilovaná	82,95
Etanol 96 % hmot.	5,50
Vodný roztok dimetylbenzyl- laurylamónium bromidu s obsahom 11 % hmot.	10,00
Tartrazín (citrónová žlt C 201)	0,05
Slovafol X	1,50

Pri úprave sa postupuje podľa príkladu 1. Vznikne dezinfekčná tinktúra o obsahu 1,1 percenta účinnej látky.

Príklad 3

	hmot. %
Voda destilovaná	93,25
Etanol 96 % hmot.	5,60

Dezinfekčná tinktúra

	Vyrábaná v súčasnej dobe	Vyrábaná podľa vynálezu
Teplota vzplanutia (PM)	21 °C	52 °C
Teplota vzplanutia (C)	32 °C	90 °C
Teplota horenia	32 °C	nemá
Trieda nebezpečnosti	I. trieda	nie je horľavina

Pri hodnotení akútnej toxicity bolo zistené, že dezinfekčná tinktúra vyrábaná v sú-

Kryštalický produkt o obsahu 94 % hmot. dimetylbenzyl-laurylamónium bromidu 1,10
Citrónová žlt C 201 0,05

Postupuje sa podľa príkladu 1. Vznikne dezinfekčná tinktúra o obsahu 1,03 % hmot. účinnej látky.

Skúšanie produktov pripravených podľa vyššie uvedených príkladov sme vyžiadali u oprávnených organizácií. Boli prevedené skúšky horľavosti, akútnej toxicity, dermálnej dráždivosti, mikrobiologickej účinnosti a stability.

Pri skúškach horľavosti sa zistilo, že dezinfekčný roztok podľa vynálezu nie je horľavá kvapalina v zmysle ČSN 65 0201 — na rozdiel od dezinfekčnej tinktúry vyrábanej v súčasnosti, ako uvádza tabuľka:

časnosti je toxickejšia pri oboch aplikačných cestách, ako ukazuje tabuľka:

Akútna toxicita v ml/10 g telesnej hmotnosti:

Dezinfekčná tinktúra

	Vyrábaná v súčasnosti	Vyrábaná podľa vynálezu
Aplikačná cesta — s. c.	0,05 až 0,2 ml	0,05 až 0,3 ml
Aplikačná cesta — i. p.	0,02 až 0,03 ml	0,02 až 0,04 ml

V tabuľke sú uvedené rozsahy objemov vzoriek na 10 g hmotnosti myši, v ktorých sa nachádza stredná letálna dávka LD₅₀. Vzhľadom k tomu, že sa skúšané aplikačné prostriedky budú používať dermálne, ich s. c. a i. p. toxicita nepredstavuje nebezpečenstvo pri zachovaní zásad správneho postupu pri používaní.

Hodnotenie na kožnú dráždivosť bolo prevedené podľa ČSN 66 4055. Na koži pokusných zvierat v mieste aplikácie bolo u dezinfekčnej tinktúry v súčasnosti vyrábanej

aj podľa vynálezu na 5. deň po aplikácii vzniknuté podráždenie I. stupňa v každej pokusnej skupine u jedného zvierata (skúšanie vždy na 3 zvieratách).

Prípravky na základe tohto hodnotenia považovala oprávnená organizácia za vyhovujúce.

Hodnotenie na antimikrobiálnu účinnosť minimálnou inhibičnou koncentráciou a minimálnou baktericídnou koncentráciou sa robilo dilučnou metódou s výsledkami ako ukazuje tabuľka:

Minimálna inhibičná koncentrácia

Minimálna baktericídna koncentrácia

dezinfekčná tinktúra

Mikróbne kmene	v súčasnosti vyrábaná	podľa vynálezu	v súčasnosti vyrábaná	podľa vynálezu
S. aureus	2 mg/ml	4 mg/ml	2 mg/ml	4 mg/ml
E. coli	60 mg/ml	70 mg/ml	60 mg/ml	70 mg/ml
A. niger	7 mg/ml	7 mg/ml	∅	∅
C. albicans	10 mg/ml	5 mg/ml	20 mg/ml	10 mg/ml

Z tabuľky vyplýva, že pri zmene zloženia dezinfekčnej tinktúry neprišlo k podstatným zmenám v jej antimikrobiálnej aktivite.

Výsledky stabilných testov dezinfekčnej

tinktúry podľa vynálezu sú zrovnateľné s výsledkami dezinfekčnej tinktúry vyrábanej v súčasnosti. Na základe toho sa prípravok považuje za vyhovujúci.

PREDMET VYNÁLEZU

1. Dezinfekčná tinktúra obsahujúca 0,9 až 1,1 % hmot. dimetylbenzylaurylamónium bromidu, etanol, vodu a farbivo, vyznačujúca sa tým, že obsahuje 5 až 7 % hmot. etanolu.

2. Dezinfekčná tinktúra podľa bodu 1, vy-

značujúca sa tým, že obsahuje navyše emulgátor.

3. Dezinfekčná tinktúra podľa bodu 2, vyznačujúca sa tým, že obsahuje ako emulgátor až 3 % hmot. alkylarylpolyglykoléru.