

PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

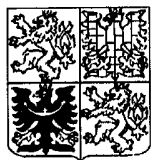
zveřejněná podle § 31 zákona č. 527/1990 Sb.

(21) Číslo dokumentu:

1074-99

(19)

ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLVÉHO
VLASTNICTVÍ

(22) Přihlášeno: **16. 09. 97**

(32) Datum podání prioritní přihlášky: 27.09.96

(31) Číslo prioritní přihlášky: 96/19639817

(33) Země priority: DE

(40) Datum zveřejnění přihlášky vynálezu: **14. 07. 99**
(Věstník č. 7/99)

(86) PCT číslo: **PCT/EP97/05069**

(87) PCT číslo zveřejnění: **WO 98/13043**

(13) Druh dokumentu: **A3**

(51) Int. Cl.⁶:

A 61 K 31/44

(71) Přihlášovatel:

HOECHST AKTIENGESSELLSCHAFT,
Frankfurt am Main, DE;

(72) Původce:

Bohn Manfred, Hofheim, DE;
Kraemer Karl Theodor, Langen, DE;
Markus Astrid, Liederbach, DE;

(74) Zástupce:

Kubát Jan Ing., Přístavní 24, Praha 7,
17000;

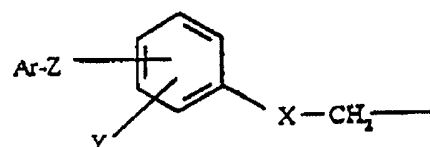
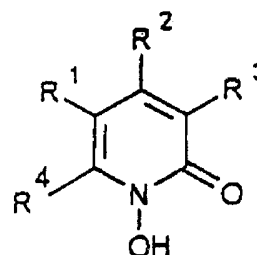
(54) Název přihlášky vynálezu:

**Použití 1-hydroxy-2-pyridonů k přípravě
léčiva k léčení kožních infekcí**

(57) Anotace:

Popisuje se použití 1-hydroxy-2-pyridonu obecného vzorce I, kde R^1 , R^2 a R^3 , které jsou stejné nebo rozdílné, jsou vždy vodík nebo /C₁₋₄/-alkyl, a R^4 je nasycený uhlovodíkový zbytek se 6 až 9 atomy uhlíku nebo zbytek obecného vzorce II, kde X je síra nebo kyslík, Y je vodík nebo až 2 atomy halogenů, Z je jednoduchá vazba nebo dvou vazný zbytek -O-, -S- či -CR₂-, kde R je vodík nebo /C₁₋₄/-alkyl, nebo jiný dvou vazný zbytek se 2 až 10 v řetězci navázanými atomy uhlíku a popřípadě atomy kyslíku nebo/a síry, přičemž pokud tento zbytek obsahuje 2 nebo více atomů kyslíku nebo/a síry, musí být tyto atomy od sebe odděleny nejméně 2 atomy uhlíku a přičemž 2 sousedící atomy uhlíku mohou být na sebe navázány rovněž dvojnou vazbou a na volné valence atomů uhlíku jsou navázány atomy vodíku nebo/a /C₁₋₄/-alkylové skupiny, a Ar znamená aromatický kruhový systém s až dvěma kruhy, který může být popřípadě substituovaný, k přípravě léčiva k léčení

kožních infekcí, které jsou způsobeny bakteriemi rezistentními vůči antibiotikům.



CZ 1074-99 A3

25.03.99

1044-99

Použití 1-hydroxy-2-pyridonů k přípravě léčiva k léčení kožních infekcí

Oblast techniky

Vynález se týká léčiv obsahujících 1-hydroxy-2-pyridony k léčení kožních infekcí.

Dosavadní stav techniky

Infekce kůže jsou vyvolávány převážně bakteriemi nebo houbami, které jsou kožními patogeny. Jejich léčení se provádí, v závislosti na konkrétním původci, buď antibakteriálními nebo antimykotickými prostředky.

Příčinou bakteriálních infekcí kůže jsou ze zhruba 70 % všech případů stafylokoky a streptokoky. Jako další významné původce bakteriálních infekcí kůže je třeba jmenovat bakterie *Proteus* sp.. Další aerobně a anaerobně rostoucí bakterie, jako enterokoky, *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa* a *Klebsiella* sp., přicházejí působí jako původci kožních infekcí mnohem méně často.

Naproti tomu kvasinky získaly jako původci kožních infekcí v dřívější době na významu, zejména u imunosuprimovaných, kdy může představovat terapeutický problém mukokutánní a systémové šíření kvasinek.

Jelikož bakterie zpravidla nevykazují významnější keratinasovou aktivitu, která je potřebná pro vstup infekce, stojí často na počátku vzniku bakteriálních sekundárních infekcí houbové infekce.

Vynález se tudíž týká látek, které jsou vhodné k místnímu (topickému) léčení (ošetření) jak houbových infekcí tak rovněž bakteriálních infekcí kůže. Místní širokospektré antiinfekční prostředky podle vynálezu nebyly dosud jako

monopreparáty k léčení kožních infekcí k dispozici.

Při výběru prostředků k antibakteriální terapii je nutné přihlížet mimo jiné zejména ke vzniku rezistencí. Především při delším ošetřování je třeba pomocí stěrů rány určovat spektrum původců onemocnění a sledovat jeho chování k používaným prostředkům. Dále je třeba dávat pozor na kontaktní sensibilizace a nesnášenlivé reakce. Především u neomycinu a gentamycinu, jenž jsou po mnoho let používány při léčení kožních infekcí, je vysoké nebezpečí vzniku alergií.

Při příliš častých stafylokokových infekcích kůže se často vedle gentamycinu používají rovněž erythromycin a clindamycin. Tyto látky se používají jak lokálně, hlavně při léčení akné, tak rovněž systémově.

V důsledku po mnoho let využívaného systémového používání se však ve velké míře vyvinuly jak proti gentamycinu tak rovněž proti erythromycinu a clindamycinu - ba i proti moderním gyrasovým inhibitorům, jako například ofloxacinu - kmeny bakterií rezistentní vůči terapii. V retrospektivní studii kterou vypracovali Th. Forssman a kol. (H + G svazek 69, sešit 12, 1994, str. 828 - 832) byla analyzována rezistence *Propionibacterium acnes* a *Staphylococcus epidermis* vůči antibiotikům u pacientů trpících akné, kteří byli léčeni antibiotiky.

Výzkumem bylo zjištěno, že pokud jde o *Propionibacterium*, byla nalezena rezistence vůči erythromycinu ve 36 %, a vůči clindamycinu v 11 % případů. U *Staphylococcus epidermidis* byla stanovena rezistence vůči erythromycinu v 90 %, a vůči clindamycinu ve 40 % případů.

Důvod k úvahám dává rovněž stoupající počet rezistencí enterokoků vůči gentamycinu (až 50 % v izolátech různých center), zvláště když jsou stejné kmeny rezistentní rovněž vůči mnohým jiným látkám, včetně vancomycinu (Martindale 30.

vydání, 1993, str. 171,2).

Stejný problém vzniká u kmenů *Staphylococcus aureus* rezistentních vůči gentamycinu, které zpravidla nejsou citlivé rovněž vůči methicillinu a ofloxacinu (Martindale 30. vydání, 1993, str. 171,2; vlastní výzkumy).

Z literatury je dále známo, že se při používání obvyklých antibiotik ve zvyšující se míře vytvářejí křížové rezistence. Tak bylo mimo jiné u pacientů, kteří byli léčeni pouze erythromycinem, ve 20 % případů pozorována rovněž rezistence vůči clindamycinu.

Z výše uvedených důvodů dnes již neplatí za terapeutický standard používat antibiotika, používaná systémově, rovněž místně.

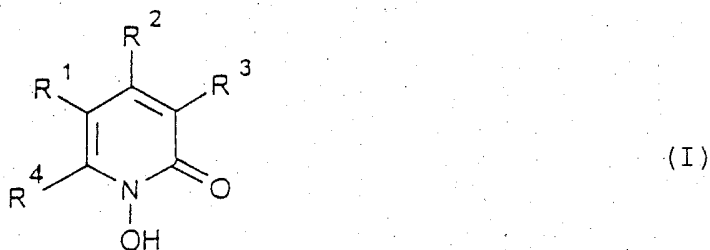
Podstata vynálezu

Při hledání nového terapeutického standardu pro místně používané antibioticky účinné látky bylo nyní s překvapením zjištěno, že jsou látky ze skupiny 1-hydroxy-2-pyridonů, které dosud nacházely v terapii použití výhradně jako antimykotika, velmi vhodné rovněž k místnímu ošetření bakteriálních kožních infekcí.

V nejnovějších pokusech bylo totiž možné prokázat, že 1-hydroxy-2-pyridony vykazují proti druhům bakterií, které se vyskytují při kožních infekcích, zejména rovněž proti kmenům rezistentním vůči antibiotikům, úplné spektrum účinnosti. V kombinaci s dosud známými antimykotickými vlastnostmi 1-hydroxy-2-pyridonů je toto zjištění mimořádně důležité pro úspěšné léčení kožních infekcí, jelikož dosud obligátní identifikace bakterií s následným zkoušením rezistence při léčení látkami podle vynálezu již není potřebná, což vposledku vede mimo jiné rovněž k podstatnému snížení nákladů léčení.

25.03.99

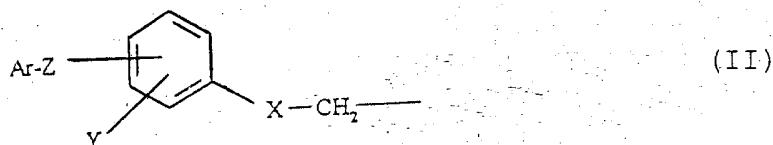
Vynález se tudíž týká použití 1-hydroxy-2-pyridonů obecného vzorce I



ve kterém

symboly R^1 , R^2 a R^3 , které jsou stejné nebo rozdílné, představují vždy atom vodíku nebo alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, a

R^4 znamená nasycený uhlovodíkový zbytek se 6 až 9 atomy uhlíku nebo zbytek obecného vzorce II



kde

X představuje atom síry nebo atom kyslíku,

Y znamená atom vodíku nebo až 2 atomy halogenů, jako je chlor nebo/a brom,

Z představuje jednoduchou vazbu nebo dvou vazný zbytek -O-, -S- či -CR₂- (kde R znamená atom vodíku nebo alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku), nebo jiný dvou vazný zbytek se 2 až 10 v řetězci navázanými atomy uhlíku a popřípadě atomy kyslíku nebo/a síry, přičemž pokud tento zbytek obsahuje 2 nebo více atomů kyslíku nebo/a síry, musí být tyto atomy od sebe odděleny nejméně 2 atomy uhlíku a přičemž 2 sousedící atomy uhlíku mohou být na sebe navázány rovněž dvojnou vazbou a na volné valence atomů uhlíku jsou navázány atomy vodíku nebo/a alkylové skupiny s 1 až 4 atomy uhlíku, a

Ar znamená aromatický kruhový systém s až dvěma kruhy, který může být substituován až třemi substituenty

vybranými ze skupiny zahrnující fluor, chlor, brom, methoxyskupinu, alkylové skupiny s 1 až 4 atomy uhlíku, trifluormethylovou skupinu a trifluormethoxyskupinu, ve volné formě nebo ve formě soli, k přípravě léčiva k místnímu léčení kožních infekcí, které jsou způsobeny houbami a bakteriemi.

Ve zbytcích ve významu symbolu "Z" jsou uhlíkatými členy řetězce zejména skupiny CH_2 . Pokud jsou tyto skupiny CH_2 substituovány alkylovými skupinami s 1 až 4 atomy uhlíku, jsou výhodnými substituenty skupiny CH_3 a C_2H_5 .

Jako příklady zbytků "Z" lze uvést:

$-\text{O}-$, $-\text{S}-$, $-\text{CH}_2-$, $-(\text{CH}_2)_m-$ ($m = 2 - 10$), $-\text{C}(\text{CH}_3)_2-$, $-\text{CH}_2\text{O}-$, $-\text{OCH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{S}-$, $-\text{SCH}_2-$, $-\text{SCH}(\text{C}_2\text{H}_5)-$, $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2\text{O}-$, $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2\text{O}-$, $-\text{OCH}_2-\text{CH}_2\text{O}-$, $-\text{OCH}_2-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}-$, $-\text{SCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{S}-$, $-\text{SCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}-$, $-\text{SCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}-$, $-\text{SCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{S}-$ nebo $-\text{S}-\text{CH}_2-\text{C}(\text{CH}_3)_2-\text{CH}_2-\text{S}-$.

Symbol "S" zde označuje atom síry, symbol "O" atom kyslíku.

Symbol "Ar" označuje fenylovou skupinu nebo kondenzované systémy jako naftylovou, tetrahydronaftylovou a indenylovou skupinu, jakož i izolované systémy, jako jsou systémy odvozené od bifenyly, difenylalkanů, difenyletherů a difenylthioetherů.

V obecném vzorci I je uhlovodíkovým zbytkem ve významu symbolu R^4 alkylový nebo cyklohexylový zbytek, který může být na pyridonový kruh navázán rovněž přes methylenovou nebo ethylenovou skupinu nebo může obsahovat koncovou methylovou skupinu. R^4 může rovněž představovat aromatický zbytek, který je však výhodně navázán na pyridonový zbytek přes nejméně jeden alifatický atom uhlíku.

Významnými zástupci skupiny sloučenin charakterizo-

vaných obecným vzorcem I jsou:

6-[4-(4-chlorfenoxy) fenoxymethyl] -1-hydroxy-4-methyl-
-2-pyridon, 6-[4-(2,4-dichlorfenoxy) fenoxymethyl] -1-hydroxy-
-4-methyl-2-pyridon, 6-(bifenyl-4-oxymethyl)-1-hydroxy-
-4-methyl-2-pyridon, 6-(4-benzylfenoxymethyl)-1-hydroxy-
-4-methyl-2-pyridon, 6-[4-(2,4-dichlorbenzyloxy) fenoxymet-
hyl] -1-hydroxy-4-methyl-2-pyridon, 6-[4-(4-chlorfenoxy) fe-
noxymethyl] -1-hydroxy-3,4-dimethyl-2-pyridon, 6-[4-(2,4-di-
chlorbenzyl) fenoxymethyl] -1-hydroxy-3,4-dimethyl-2-pyridon,
6-[4-(cinnamyloxy) fenoxymethyl] -1-hydroxy-4-methyl-2-pyridon,
1-hydroxy-4-methyl-6-[4-(4-trifluormethylfenoxy) fenoxymet-
hyl] -2-pyridon, 1-hydroxy-4-methyl-6-cyklohexyl-2-pyridon,
1-hydroxy-4-methyl-6-(2,4,4-trimethylpentyl)-2-pyridon,
1-hydroxy-4-methyl-6-n-hexyl-, -6-isoheptyl-, -6-n-heptyl-
nebo -6-isoheptyl-2-pyridon, 1-hydroxy-4-methyl-6-oktyl- nebo
-6-iso-oktyl-2-pyridon, a zejména 1-hydroxy-4-methyl-
-6-cyklohexylmethyl- nebo -6-cyklohexylethyl-2-pyridon,
přičemž cyklohexylový zbytek může vždy rovněž nést methylový
zbytek, 1-hydroxy-4-methyl-6-(2-bicyklo[2,2,1] heptyl)-2-pyri-
don, 1-hydroxy-3,4-dimethyl-6-benzyl- nebo -6-dimethylbenzyl-
-2-pyridon nebo 1-hydroxy-4-methyl-6-(β -fenylethyl)-2-pyri-
don.

Termín "nasycený" zde označuje takové zbytky, které neobsahují žádné alifatické několikanásobné vazby, tedy žádné ethylenické nebo acetylenické vazby. Výrazem "místní" se rozumí lokální působení na kůži. Výraz "houba" označuje všechny buňky neobsahující chlorofyl, které mají celulosu nebo chitin v buněčných stěnách a které obsahují v buněčném jádru chromosomy. Mezi houby patří zejména kvasinky, plísňe, kožní houby, vlasové houby a pučící houby (Sproßpilze). Výraz "bakterie" označuje mikroorganismy s heterotrofním nebo autotrofním metabolismem, které neobsahují žádné jádro s chromosomy. Mezi bakterie patří grampozitivní a gramnegativní mikroorganismy, zejména takové, které mohou růst na povrchu

kůže lidí nebo zvířat, například bakterie, které jsou kožními patogeny, z rodů *Staphylococcus*, *Streptococcus*, *Corynebacterium*, *Propionibacterium* a *Proteus*, jakož i další aerobně a anaerobně rostoucí bakterie jako *Enterococcus*, *Escherichia coli*, *Pseudomonas* a *Klebsiella*. Výraz "rezistence vůči antibiotikům" označuje vlastnost mikroorganismů být necitlivé vůči terapeuticky dosažitelným koncentracím účinné látky.

Výše uvedené sloučeniny obecného vzorce I lze použít jak ve volné formě tak rovněž ve formě solí, přičemž výhodné je použití ve volné formě.

Pro vytváření solí lze použít organické báze, výhodně málo těkavé báze, například nízkomolekulární alkanolaminy, jako ethanolamin, diethanolamin, N-ethylethanolamin, N-methyldiethanolamin, triethanolamin, diethylaminoethanol, 2-amino-2-methyl-n-propanol, dimethylaminopropanol, 2-amino-2-methylpropandiol či triisopropanolamin. Jako další hůře těkavé báze lze uvést například ethylendiamin, hexamethylen-diamin, morfolin, piperidin, piperazin, cyklohexylamin, tributylamin, dodecylamin, N,N-dimethyldodecylamin, stearylamin, oleylamin, benzylamin, dibenzylamin, N-ethylbenzylamin, dimethylstearylamin, N-methylmorfolin, N-methylpiperazin, 4-methylcyklohexylamin a N-hydroxyethylmorfolin. Dále lze použít rovněž soli s kvarterními amoniovými hydroxidy, jako s trimethylbenzylamoniumhydroxidem, tetramethylamoniumhydroxidem nebo tetraethylamoniumhydroxidem, a dále soli s guanidinem a jeho deriváty, zejména jeho alkylačními produkty. Je však rovněž možné použít jako činidla tvořící soli například nízkomolekulární alkylaminy, jako methylamin, ethylamin nebo triethylamin. U sloučenin používaných podle vynálezu přicházejí v úvahu rovněž soli s anorganickými kationty, například soli s alkalickými kovy, zejména sodné a draselné soli, amonné soli, soli s kovy alkalických zemin, jako zejména hořečnaté nebo vápenaté soli, jakož i soli se dvou-, až čtyřmocnými kationty, například soli se zinkem,

hliníkem nebo zirkoniem.

Sloučeniny obecného vzorce I používané v přípravcích jako účinné látky lze připravit například postupem podle ÚS 2 540 218.

Pro použití výše uvedených sloučenin podle vynálezu přicházejí v úvahu kapalně až polotuhé farmaceutické přípravky, zejména roztoky, krémové, mastové a gelové přípravky, přičemž výhodně se používají poslední uvedené přípravky, z toho důvodu, že u nich dochází ke zvýšenému uvolňování účinné látky. Příprava těchto přípravků se provádí o sobě známým způsobem za přidání účinné látky používané podle vynálezu. Přípravky podle vynálezu mohou obsahovat jednu sloučeninu z výše uvedených 1-hydroxy-2-pyridonů, nebo rovněž více těchto sloučenin v kombinaci.

Do přípravků podle vynálezu se účinná látka zapracovává v množstvích, které se obvykle pohybují mezi asi 0,1 a asi 5 %, zejména mezi 0,5 a 1 %.

Pomocí léčiv podle vynálezu lze při místním ošetření infekcí kůže dosáhnout pronikavého hojení. Prostředky podle vynálezu lze použít rovněž k léčení akné, rosacey - onemocnění dosud neobjasněné etiologie - a erythrasmatu, pseudomykosa kůže vyvolané *Corynebacterium minutissimum*.

Následující příklady blíže ilustrují vynález, v žádném směru však neomezují jeho rozsah.

Příklady provedení vynálezu

Příklad 1

Přípravek podle vynálezu má následující složení:

1-hydroxy-4-methyl-6-(2,4,4-trimethylpentyl)-	
-2(1H)pyridon	0,50 %
hydroxyethylcelulosa	1,50 %

polyethylenglykol (7) glycerylkokoát	5,00 %
1,2-propylenglykol	10,00 %
isopropylalkohol	20,00 %
demineralizovaná voda	63,00 %

Příklad 2

Přípravek podle vynálezu má následující složení:

1-hydroxy-4-methyl-6-cyklohexyl-2(1H)pyridon	1,00 %
polymer na bázi polyakrylové kyseliny (například Carbomer 934 P)	0,70 %
hydroxid sodný	0,20 %
natriumdioktylsulfosukcinát	0,05 %
2-oktyldodekanol	7,50 %
isopropylalkohol	25,00 %
demineralizovaná voda	65,55 %

Příklad 3

Přípravek podle vynálezu má následující složení:

1-hydroxy-4-methyl-6-cyklohexyl-2(1H)pyridon	0,50 %
polymer na bázi polyakrylové kyseliny (například Carbomer 940)	0,50 %
hydroxid sodný	0,20 %
polyoxyethylen (20) sorbitanmonostearát	3,50 %
isopropylmyristát	10,00 %
ethanol	20,00 %
demineralizovaná voda	65,30 %

Příklad 4

Přípravek podle vynálezu má následující složení:

1-hydroxy-4-methyl-6-(2,4,4-trimethylpentyl)- -2(1H)pyridon	1,00 %
hydroxypropylcelulosa	1,00 %

1,2-propylenglykol	2,50 %
ethanol	20,00 %
demineralizovaná voda	75,50 %

Příklad 5

Přípravek podle vynálezu má následující složení:

1-hydroxy-4-methyl-6-cyklohexyl-2(1H)pyridon	1,00 %
isopropylalkohol	25,00 %
polyethylenglykol 400	5,00 %
demineralizovaná voda	69,00 %

Příklad 6

Přípravek podle vynálezu má následující složení:

1-hydroxy-4-methyl-6-(trimethylpentyl)- -2(1H)pyridon	1,00 %
2-oktyldocenol	5,00 %
parafinový olej	5,00 %
cetylalkohol	5,00 %
stearylalkohol	5,00 %
myristylalkohol	5,00 %
polyoxyethylen(20)sorbitanmonostearát	3,00 %
sorbitan-monostearát	2,00 %
demineralizovaná voda	69,00 %

Příklad 7

Testování účinnosti

Stanovení antibakteriální účinnosti 1-hydroxy-4-methyl-6-cyklohexyl-2(1H)pyridonu vůči grampozitivním a gramnegativním aerobním bakteriím, které jsou kožními patogeny

Stanovení minimální inhibující koncentrace (MIK) bylo provedeno pomocí testu ředění v agaru na agaru Mueller-Hinton. Účinná látka byla nejprve rozpuštěna v 10%

koncentraci v dimethylsulfoxidu, a poté bylo ve stejných stupních prováděno ředění agarem vždy na polovinu, takže v konečném důsledku byly získány koncentrace mezi 128 µg/ml a 1 µg/ml. Přes noc kultivované kultury bakteriálních kmenů, které měly být testovány, byly naředěny kapalným médiem a použity jako inokulum. Suspenze bakterií obsahující 1×10^5 cfu/ml (cfu = jednotka tvořící kolonii) byly naneseny na povrch agarových desek obsahujících účinnou látku. S výjimkou kmenů *Staphylococcus aureus* (MRSA) a *Staphylococcus epidermidis* rezistentních vůči methicillinu (MRSE) bylo stanovení minimální inhibující koncentrace provedeno po 24 hodinách při 37° C. (U *Staphylococcus aureus* a *Staphylococcus epidermidis* rezistentních vůči methicillinu bylo stanovení provedeno po 48 hodinách při 30° C).

Jako minimální inhibující koncentrace byla označena nejnižší koncentrace, při které nebylo možné pozorovat žádný růst.

Zkoumané bakterie rezistentní vůči antibiotikům je možné izolovat známými způsoby z pacientů nebo z nemocnic, kde byla zaznamenána rezistence vůči antibiotikům. Další uvedené druhy bakterií může odborník snadno izolovat na základ jejich rodového a druhového jména, nebo je lze získat ze sbírky kultur.

Výsledky:

Účinnost 1-hydroxy-4-methyl-6-cyklohexyl-2(1H)pyridonu
proti aerobním bakteriím in vitro

grampozitivní kmeny	n	MIK (µg/ml) (n)
<i>Staphylococcus aureus</i>	20	64
<i>S. aureus</i> , rezistentní vůči methicillinu, MRSA	19	64
<i>S. aureus</i> , rezistentní vůči ofloxacinu, OFX ^r	16	64 ₍₈₎ , 128 ₍₈₎

25.03.99

- 12 -

grampozitivní kmeny	n	MIK (µg/ml) (n)
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	20	128
<i>S. epidermidis</i> , rezist. vůči methicillinu, MRSE	2	64
<i>S. epidermidis</i> , rezist. vůči ofloxacinu, OFX ^r	4	64
<i>Streptococcus pyogenes</i>	20	64
<i>Strept. faecalis</i>	3	64 ₍₁₎ , 128 ₍₂₎
<i>Strept. faecium</i>	1	128
<i>Strept. faecium</i> , rezist. vůči vancomycinu, VAN ^r	1	32
<i>Strept. durans</i>	10	64 ₍₄₎ , 128 ₍₆₎
<i>Strept. equisimilis</i>	1	128
<i>Strept. agalactiae</i>	9	128
gramnegativní kmeny		
<i>Proteus vulgaris</i>	3	32 ₍₁₎ , 64 ₍₂₎
<i>Enterobacter aerogenes</i>	1	128
<i>Enterobacter cloacae</i>	1	128
<i>Escherichia coli</i>	3	64
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	2	64 ₍₁₎ , 128 ₍₁₎
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	5	128

Legenda k tabulce:

n = počet zkoumaných kmenů; čísla uváděná v závorkách u hodnot minimální inhibující koncentrace (MIK) udávají počet kmenů, u kterých byla zjištěna uvedená MIK

25.03.99

- 13 -

Účinnost 1-hydroxy-4-methyl-6-cyklohexyl-2(1H)pyridonu
proti anaerobním bakteriím in vitro

(Testování bylo prováděno pomocí testu ředění v agaru na
agaru Wilkins-Chalgren (Oxoid))

jméno bakterie	kmen	MIK (µg/ml)
Propionibacterium acnes	kmen 6919	32,0
Propionibacterium acnes	kmen 6922	32,0
Propionibacterium acnes	kmen 15549	32,0
Propionibacterium acnes	kmen DSM 20458	32,0

Všechny testované kmeny bakterií byly - bez výjimky -
inhibovány v růstu 1-hydroxy-2-pyridony ve velmi úzkém
koncentračním rozsahu. To platí rovněž pro kmeny, které jsou
terapeuticky rezistentní vůči antibiotikům jako je
methicillin, ofloxacin a vancomycin.

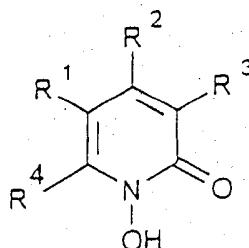
25.03.99

- 14 -

1044-99

P A T E N T O V É N Á R O K Y

1. Použití 1-hydroxy-2-pyridonu obecného vzorce I

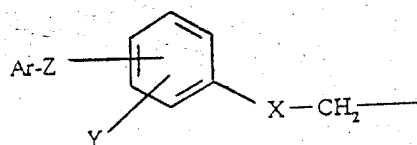


(I)

ve kterém

symboly R^1 , R^2 a R^3 , které jsou stejné nebo rozdílné, představují vždy atom vodíku nebo alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, a

R^4 znamená nasycený uhlovodíkový zbytek se 6 až 9 atomy uhlíku nebo zbytek obecného vzorce II



(II)

kde

X představuje atom síry nebo atom kyslíku,

Y znamená atom vodíku nebo až 2 atomy halogenů, jako je chlor nebo/a brom,

Z představuje jednoduchou vazbu nebo dvouvazný zbytek -O-, -S- či -CR₂-, kde R znamená atom vodíku nebo alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, nebo jiný dvouvazný zbytek se 2 až 10 v řetězci navázanými atomy uhlíku a popřípadě atomy kyslíku nebo/a síry, přičemž pokud tento zbytek obsahuje 2 nebo více atomů kyslíku nebo/a síry, musí být tyto atomy od sebe odděleny nejméně 2 atomy uhlíku a přičemž 2 sousedící atomy uhlíku mohou být na sebe navázány rovněž dvojnou vazbou a na volné valence atomů uhlíku jsou navázány atomy vodíku nebo/a alkylové skupiny s 1 až 4 atomy uhlíku, a

Ar znamená aromatický kruhový systém s až dvěma kruhy,

25.03.99

který může být substituován až třemi substituenty vybranými ze skupiny zahrnující fluor, chlor, brom, methoxyskupinu, alkylové skupiny s 1 až 4 atomy uhlíku, trifluormethylovou skupinu a trifluormethoxyskupinu, k přípravě léčiva k léčení kožních infekcí, které jsou způsobeny bakteriemi rezistentními vůči antibiotikům.

2. Použití podle nároku 1, kde ve sloučenině obecného vzorce I symbol Ar představuje bicyklický systém odvozený od bifenyly, difenylalkanů nebo difenyletherů.

3. Použití podle nároku 1 nebo 2, kde ve sloučenině obecného vzorce I symbol R^4 představuje cyklohexylový zbytek.

4. Použití podle jednoho nebo více z nároků 1 až 3, kde ve sloučenině obecného vzorce I symbol R^4 znamená oktylový zbytek vzorce $-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{CH}_2-\text{C}(\text{CH}_3)_3$.

5. Použití podle nároku 1, kde se použije 1-hydroxy-4-methyl-6-[4-(4-chlorfenoxy)fenoxy-methyl]-2(1H)pyridon, 1-hydroxy-4-methyl-6-cyklohexyl-2(1H)pyridon nebo 1-hydroxy-4-methyl-6-(2,4,4-trimethylpentyl)-2(1H)pyridon.

6. Použití podle jednoho nebo více z nároků 1 až 5, k přípravě léčiva k léčení kožních infekcí, které jsou způsobeny bakteriemi rezistentními vůči antibiotikům, určeného k místní aplikaci.

7. Použití podle nároku 6, k přípravě léčiva, určeného k místní aplikaci, k léčení kožních infekcí, které jsou způsobeny bakteriemi rezistentními vůči antibiotikům pocházejícími ze skupiny grampozitivních nebo/a gramnegativních mikroorganismů, zejména takových, které mohou růst na povrchu kůže lidí nebo zvířat.

25.03.99

- 16 -

8. Použití podle nároku 7 k přípravě léčiva k místnímu léčení kožních infekcí způsobených bakteriemi, které jsou kožními patogeny, patřícími do jednoho nebo více z rodů *Staphylococcus*, *Streptococcus*, *Proteus*, *Corynebacterium* a *Propionibacterium* nebo jinými aerobně nebo anaerobně rostoucími bakteriemi jako *Escherichia coli*, *Enterococcus*, *Pseudomonas* nebo *Klebsiella*.

9. Použití podle jednoho nebo více z nároků 1 až 8, k přípravě léčiva k léčení akné, rosacey nebo erythrasmatu.