



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU

K AUTORSKÉMU OSVĚDČENÍ

240 076

(11)

(B1)

(61)

(23) Výstavní priorita
(22) Přihlášeno 06 06 84
(21) PV 4275-84

(51) Int. Cl.⁴

A 61 K 31/14

(40) Zveřejněno 13 06 85
(45) Vydáno 01 07 87

(75)
Autor vynálezu

KUBEC FRANTIŠEK RNDr.;
KNAP JAROSLAV RNDr.;
JUCHELKA JIŘÍ ing., OPAVA

(54)

Synergický mikrobicidní prostředek

Synergický mikrobicidní přípravek pro široké použití v medicíně, především ve veterinární. Přípravek je širokospektový, mohutně barevný a neiritující při lokálním použití. Skládá se z 0,1 až 1 hmot. % bromidu, respektive chloridu karbethopendecinia, 0,1 až 2 % methylvioleti a 2 až 20 % benzylalkoholu vedle obvyklých pomocných látek používaných v recepturách aerodispersních přípravků. Výhodný poměr účinných látek ve shora uvedeném pořadí je 0,5 : 0,3 : 10 hmotnostně.

Vynález se týká kombinovaného biocidního přípravku pro široké použití v medicíně. Především ve veterinářství k profylaxi infekce u novorozenech zvířat v lokální aplikaci na pupeční pahýl. Desinfekce povrchových ran, zvláště na citlivých místech, desinfekce povrchu těla před chirurgickými zákroky.

Dosud používané prostředky obsahují látky, které nemají dostatečně široké spektrum působení, jsou používány již relativně dlouhou dobu a resistance části mikroorganismů proti nim je zřejmá. Pokud jsou barevné, jsou barveny pomocnými látkami - barvivy.

Podstatou tohoto vynálezu je, že vedle běžných pomocných látek používaných v recepturách aerosolových přípravků, sestává ze směsi tří aktivních látek - a to bromidu karbethopendecinia, methylvioleti a benzylalkoholu, které jsou kompatibilní a vzájemně se potencují, takže je dosahováno vyššího protimikrobiálního účinku, přípravek působí na širší spektrum mikroorganismů. Zároveň je zaručena barvicí mohutnost postačující pro dané účely bez nutnosti přidání barviva a přípravek vykazuje nižší iritační potenciál nežli původní, ve kterém nebyl benzylalkohol obsažen.

Všechny tři aktivní složky předmětu vynálezu jsou známé, široce používané látky v různých aplikacích.

Bromid karbethopendecinia patří mezi nejhojněji používané desinfekční prostředky u nás. Světové obdoby této látky, např. Cetrimid a další kvartérní amoniové báze jsou používány ke stejným /podobným účelům již řadu let. V ČsL 3 je bromid karbethopendecinia uveden jako Carbaethopendecinium bromatum. Převážná většina lékopisů uvádí některou kvartérní amoniovou bázi.

Methylvioleť je hojně užívaná látka vzhledem k bezpečnosti při použití a možnosti snadné kontroly aplikace. Látka je uváděna jako antiseptikum, antimykotikum, desinficiens a anthelminthikum. V ČsL 3 je uvedena jako Methylrosanilinium chloratum. Rovněž je uvedena v lékopisu britském /BP 1973/, japonském /PhJap 1971/, NDR /2.AB-DDR/, severském /PhNord 63/, švýcarském /PhHelv VI/,

rakouském /OeAB IX/ a v lékopise USA /USP XX/.

Benzylalkohol je látka adjuvantní v celé řadě parenterálních přípravků, kde se používá jako součást rozpouštědel pro látky účinné a zároveň jako látka konzervační. Je uveden v celé řadě farmakopejí ČsL 3, PhHelv VI, PhNord 63, OeAB IX, BP 1973, PhJap 1971, Pharm. franc. 1972 a NF XIV. Je to látka antiseptická, desinfekční a mírně anestetická.

Jako rozpouštědla mohou být pro daný účel použity alkoholy, glykoly, ketony, makrogoly /etylalkohol, propanol, isopropanol, etylenglykol, propandiol, metyletylketon, aceton a makrogoly o střední molekulové hmotnosti 200-1000/.

K úpravě adhesivních vlastností přípravku může být použito akrylátového kopolymeru /Akutol^R/, polyvinylalkoholu, polyvinylpyrrolidonu a celé řady derivátů celulozy vhodných pro aplikaci v bezvodém prostředí.

Negativní vliv na kůži z hlediska odtučňovacího účinku se omezuje přidáním tzv. přemašťovacích přísad - isopropylpalmitátu, isopropylmyristátu, hexylester kyseliny laurové, di-n-butyladipát, decylester kyseliny olejové, 2-oktyldodekanol, směs triglyceridů kyseliny kaprylové a kaprinové, isopropylstearátu, etoxylovaného lanolínu, etoxylovaného cholesterolu.

Vytlačení biocidní směsi z nádoby je zajištěno obsahem hnacích plynů /směs trichlormonofluormethanu a dichlordifluormethanu/ ve vhodném poměru a dostatečném množství. Přetlak plynu v balení je při 20°C maximálně 0,4 MPa.

Dále je předmět vynálezu objasněn na příkladu bez toho, že by se na tento výlučně omezoval.

Příklad č. 1

Bromid karbethopendecinie	0,50 % hmotnostních
Metylvioleť	0,30 % hmotnostních
Benzylalkohol	10,00 % hmotnostních
Isopropylester kyseliny palmitové	4,20 % hmotnostních
Akrylátový kopolymer /Akutol ^R /	20,00 % hmotnostních
Isopropylalkohol	14,73 % hmotnostních
Trichlormonofluormethan	30,00 % hmotnostních
Dichlordifluorethan	20,00 % hmotnostních

Příklad č. 1 - Způsob přípravy

240 076

V isopropanolu se rozpustí metylvioleť, bromid karbethopendecinia, isopropylester kyseliny palmitové a akrylátový kopolymer. Roztok se mísí za obvyčejné teploty a poté se filtruje přes tkaninu do zásobníku. Na automatické lince se koncentrát naplní do nádobek které se uzavřou ventilem. Hnací plyny se plní přes ventil jako poslední operace. Proces probíhá v kabině s laminárním prouděním.

Synergistické působení účinných látek bylo potvrzeno v testování "přípravků" s vynecháním vždy některé/některých složek v receptuře.

SCS varianta 01 /vynechán bromid karbethopendecinia/

SCS varianta 02 /vynechána metylvioleť/

SCS varianta 03 /vynechány bromid karbethopendecinia a benzylalkohol/

SCS varianta 04 /vynechány bromid karbethopendecinia a metylvioleť/

SCS varianta 05 /vynechány bromid karbethopendecinia, metylvioleť
a benzylalkohol/

SCS varianta 06 /kompletní složení/

SCS - pracovní ozna-
čení vzorků

Výsledky jsou uvedeny v tabulce č. 1

Testované mikroorganismy

Staphylococcus aureus 771

Staphylococcus epidermidis /kk/

Streptococcus pyogenes sk. B /kk/

Streptococcus faecalis /kk/

Escherichia coli Ec 185/59 SZK CEM-IHE

Proteus mirabilis 7/44

Pseudomonas aeruginosa King/R+/84

Bacillus cereus /kk/

Candida albicans Ca-1

Saccharomyces cerevisiae Sce/83

Corynebacterium pyogenes /kk/

Salmonella typhimurium /kk/

kk - klinický kmen

Testovací půdy

Mueller Hinton Broth Difco pro gramnegativní tyčinky a stafylokoky

Mueller Hinton Broth Difco s 10% králičího séra pro streptokoky a
korynebakteria

Sabouraud Dextrose Broth Oxoid pro kvasinky

240 078

Pracovní postup

V Erlenmyarevých baňkách byl obsah důkladně protřepán a potom připravena různá ředění jednotlivých variant zkoušené šarže. Všechna připravena ředění ve velkých sériích testovaná na sbírkových a klinických kmenech mikroorganismů při inokulu odpovídajícím densitě $3-6 \times 10^6$ /ml živých jedinců. Test inkubován 20 hodin při 37°C a poté hodnocen bakteriostatický účinek za současné kontroly pozitivita a negativita. Vlastní zpracování a vyhodnocení provedeno s pomocí přístrojů fy Dynatech.

Mikrobiologické hodnocení bylo provedeno na - Katedra mikrobiologie Lékařské fakulty hygienické University Karlovy v Praze

Hodnocení dermální dráždivosti - Výzkumný ústav pro biofaktory
a veterinární léčiva Pohoří-
-Chotouň

Anestetická aktivita benzylalkoholu zapříčinila sníženou dráždivost a tedy i z tohoto důvodu je přítomnost této látky v přípravku nutná. Při pokusech kde byl pro srovnání benzylalkohol v přípravku vynechán, byla zjištěna větší iritace a to jak v testech předklinických na laboratorních zvířatech /králíci/, tak v testech klinických na selatech.

Barevná mohutnost přípravku zaručuje spolehlivou kontrolu aplikace a to jak z hlediska seriózní práce ošetřovatelů, tak aplikovaných dávek. Přetrvání zbarvení je v běžných stájových podmínkách zaručeno po dobu 48-72 hodin, označení na hřbetě zvířat i déle.

Antibakteriální účinná ředění šesti variant přípravku SCS (01 - 06)

Bakteriální kmen	Účinné ředění jednotlivých variant přípravku SCS 1 :					
	01	02	03	04	05	06
Staphylococcus aureus 771	30.000	6.144	30.000	32	slabě neřed.	30.000
Staph. epidermidis (kk)	20.480	3.072	30.000	24	slabě neřed.	30.000
Streptococcus pyog.sk.B(kk)	240	384	480	4	slabě neřed.	480
Streptococcus faecalis (kk)	320	384	320	3	slabě neřed.	640
Escherichia coli Ec 185/59	240	192	1.280	48	slabě neřed.	320
Proteus mirabilis 7/44	80	128	240	64	slabě neřed.	240
Ps.aeruginosa King/R+/84	120	120	120	96	neúčinné	30.000
Bacillus cereus (kk)	7.680	6.144	960	32	slabě neřed.	30.000
Saccharomyces cerevisiae	30.000	20.480	30.000	20.480	16	30.000
Candida albicans Ca-1	30.000	20.480	30.000	20.480	16	30.000
Corynebact.pyogenes (kk)	480	240	960	120	4	640
Salmonella typhimurium(kk)	240	192	1.280	64	neúčinné	960

P ř e d m ě t v y n á l e z u

240 076

1. Synergický mikrobicidní prostředek vyznačující se tím, že vedle obvyklých pomocných látek, sestává z 0,1 až 1,0 hmotnostního procenta bromidu, respektive chloridu karbethopendecinia, z 0,1 až 2,0 hmotnostních procent methylvioleti a z 2,0 až 20,0 hmotnostních procent benzylalkoholu.
2. Přípravek podle bodu 1, vyznačující se tím, že hmotnostní poměr účinných látek ve shora uvedeném pořadí je 0,5 : 0,3 : 10.