CH 664 084 A5

(19) CONFEDERAZIONE SVIZZERA
UFFICIO FEDERALE DELLA PROPRIETÀ INTELLETTUALE

(11) CH 664 084 A5

(51) Int. Cl.[4]: A 61 K 31/17

Brevetto d'invenzione rilasciato per la Svizzera ed il Liechtenstein
Trattato sui brevetti, del 22 dicembre 1978, fra la Svizzera ed il Liechtenstein

(12) FASCICOLO DEL BREVETTO A5

(21) Numero della domanda: 2387/85

(22) Data di deposito: 05.06.1985

(30) Priorità: 12.06.1984 JP 59-121586

(24) Brevetto rilasciato il: 15.02.1988

(45) Fascicolo del brevetto pubblicato il: 15.02.1988

(73) Titolare/Titolari:
Yogo Takaoka, Yamashina-ku/Kyoto (JP)

(72) Inventore/Inventori:
Takaoka, Yogo, Yamashina-ku/Kyoto (JP)

(74) Mandatario:
Patentanwälte Racheli & Fiammenghi, Lugano

(54) Medicamento ad uso esterno per il piede d'atleta.

(57) Medicamento per uso esterno per il piede d'atleta, preparato mescolando almeno il 2,4,4'-tricloro-2'-idrossidifeniletere, come agente fungicida, e l'urea, come agente emolliente del materiale calloso, con unguento idrofilo base, alcool, acqua o simili.

RIVENDICAZIONI

1. Medicamento per uso esterno per il piede d'atleta contenente almeno 2,4,4' -tricloro-2' -idrossidifeniletere e urea.

2. Medicamento secondo la rivendicazione 1, nel quale è contenuta una piccola quantità d'acido solforico concentrato.

3. Medicamento secondo la rivendicazione 1 o la rivendicazione 2, in cui dallo 0,2 al 2,0% in peso di 2,4,4' -tricloro-2' --idrossidifeniletere ed il 5-40% in peso d'urea sono mescolati con un unguento base idrofilo.

4. Medicamento secondo la rivendicazione 3, in cui sono contenuti l'1,0% in peso di 2,4,4' -tricloro-2' -idrossidifeniletere ed il 10% in peso d'urea.

5. Medicamento secondo la rivendicazione 1 o la rivendicazione 2, in cui dallo 0,0069 allo 0,0691 mol/l di 2,4,4' -tricloro--2' -idrossidifeniletere e da 0,833 al 6,66 mol/l urea sono disciolti in una soluzione acquosa d'etanolo al 50%.

6. Medicamento secondo la rivendicazione 5, in cui sono contenuti lo 0,0345 mol/l di 2,4,4' -tricloro-2' -idrossidifeniletere e l'1,67 mol/l d'urea.

DESCRIZIONE

Questa invenzione concerne un medicamento per il piede d'atleta (tinea pompholyciformis), che è un tipo di affezione della pelle, e più in particolare, concerne un medicamento ad uso esterno per il piede d'atleta da utilizzare in campo farmaceutico.

Il piede d'atleta è un tipo di affezione della pelle causato dal germe della tricofizia, che vegeta in una zona di uno strato calloso, come la pianta del piede od il palmo della mano.

Finora, sono stati proposti molti tipi di medicamenti ad uso esterno per il piede d'atleta, e quasi tutti, se sottoposti ad un esame di prova in provetta, esplicano un certo effetto di ostacolare la vegetazione del germe della tricofizia, e si può dire non ci sia grande differenza tra tali medicamenti di tipo convenzionale, per quanto riguarda il loro effetto. Il piede d'atleta è, tuttavia, una malattia della pelle piuttosto tenace, che non si arrende completamente ai medicamenti conosciuti, e quando apparentemente è stato sopraffatto una volta, si presenta spesso il caso, che il germe riesca a sopravvivere nella parte più profonda dello strato calloso della pelle per poi propagarsi nuovamente, provocando così una recidiva durante la stagione estiva o dopo aver sospeso l'uso del medicamento. Ciò è dovuto al fatto che il germe della tricofizia vive come parassita nella regione più profonda dello strato calloso, nel quale la penetrazione del medicamento è difficile, ed è anche dovuto al fatto che il germe della dermatomicosi è piuttosto robusto, ossia resistente all'azione del medicamento.

Di conseguenza, si presenta spesso il caso che l'effetto sperimentale del medicamento non sempre porta ad un valore di rimedio clinico, e per questo motivo il piede d'atleta viene, in genere, ritenuto come una delle malattie della pelle ribelli, e quindi difficili da curare completamente. Come miglior tipo di trattamento per la cura di tale malattia ribelle, si raccomanda, in genere, di esaminare o determinare con esattezza il tipo di germe di tricofizia, allo scopo di scegliere il medicamento più efficace per il germe così individuato, e di applicare pazientemente il medicamento prescelto, avendo cura nel contempo di tenere sempre pulita la parte affetta (mano e piede) ed anche le zone tra le dita della mano e del piede.

In questo modo, il medicamento noto per il piede d'atleta non sempre si dimostra efficace nel riguardo della malattia, che dipende dal tipo del germe di tricofizia, e può anche succedere, che sebbene si ottenga un effetto soddisfacente con un medicamento durante la sperimentazione, ciò invece non accade nel trattamento effettivo. Perciò piuttosto spesso la parte affetta, già apparentemente curata una volta, presenta una recidiva della malattia. Inoltre, è necessario, che il paziente abbia una notevole costanza nel continuare il trattamento medico per un lungo periodo.

Di conseguenza, è uno scopo di questa invenzione quello di fornire un medicamento ad uso esterno per il piede d'atleta, tramite il quale si ottenga un favorevole risultato clinico in un breve periodo, indipendentemente dal tipo di germe, cioè, senza bisogno di determinare il tipo di germe, di tricofizia per poter effettuare il trattamento, ed il piede d'atleta viene completamente curato, in modo da prevenire una successiva recidiva.

Secondo questa invenzione, il medicamento ad uso esterno per il piede d'atleta viene preparato mescolando il 2,4,4' -tricloro-2' -idrossidifeniletere, che è un agente fungicida, e l'urea, che è un emolliente, dello strato calloso con unguento base idrofilo, alcool, acqua, ecc.

Altre caratteristiche e vantaggi di questa invenzione diventeranno evidenti nel corso della seguente descrizione delle forme di realizzazione preferite della suddetta invenzione, insieme con i disegni allegati facenti parte della presente domanda, in cui:

la fig. 1 rappresenta una vista in pianta esplicativa di un metodo atto alla determinazione di una proprietà fungicida di un medicamento;

la fig. 2 rappresenta una sezione longitudinale di fig. 1; e

la fig. 3 rappresenta un istogramma di confronto delle proprietà fungicide di diversi medicamenti.

Vengono ora descritte alcune preferite forme di realizzazione dell'invenzione.

Un medicamento ad uso esterno per il piede d'atleta, secondo questa invenzione, contiene almeno il 2,4,4' -tricloro-2' --idrossidifeniletere come agente fungicida e urea come emolliente.

Il suddetto 2,4,4' -tricloro-2' -idrossidifeniletere è un agente fungicida, messo a punto dalla Ciba-Geigy Limited (marchio: Irgasan DP300), che non è assolutamente velenoso nell'uso pratico, ossia, è un agente che non provoca alcuna stimolazione indesiderata della pelle, nè reazione alla prova o test di tossicità per la pelle, adattandosi in modo eccellente alla pelle e largamente utilizzato come fungicida o disinfettante (come mostrato in «Medicine and Drug Journal», pagg. 163-166, 1975, «Japan Medical Journal» No. 2630, pagg. 48-51, ecc.).

Il contenuto preferito del 2,4,4' -tricloro-2' -idrossidifeniletere nel detto medicamento ad uso esterno per il piede d'atleta è dello 0,0069-0,0691 mol/l e, più in particolare, è approssimativamente dello 0,0345 mol/l.

Inoltre il contenuto preferito d'urea, che è un materiale sicuro e a bassa tossicità, che funge da emolliente della sostanza callosa, è dello 0,833-6,66 mol/l urea e più in particolare è approssimativamente dell'1,67 mol/l urea.

Inoltre, ai detti 2,4,4' -tricloro-2' -idrossidifeniletere e urea, si preferisce addizionare una piccola quantità di acido solforico, come stabilizzatore.

Quando l'acido solforico viene addizionato al composto, vengono stabilizzati entrambi i componenti (2,4,4' -tricloro-2' --idrossidifeniletere ed urea), e si ottiene come risultato, che l'effetto del medicamento, applicato sulla parte affetta, continua a lungo.

Secondo il medicamento, ad uso esterno per il piede d'atleta, costituente la presente invenzione, l'urea, che è uno dei componenti, accresce la capacità di ritenzione d'acqua della pelle, cosicchè lo strato calloso risulta ammorbidito in conseguenza del suo rigonfiamento. Per questo motivo, il medicamento riesce a penetrare facilmente nella zona profonda dello strato calloso, e allo stesso tempo la sostanza callosa viene gradualmente disciolta (liquefatta) e separata (staccata), ottenendo come risultato, che lo strato calloso in questione si assottiglia, favorendo l'assorbimento del medicamento attraverso la pelle, ed infine il germe della tricofizia, che vive da parassita nello

strato calloso, viene annientato dal componente fungicida. Perciò, anche nel caso di una presenza di diversi tipi di germi, o di germi resistenti, essi vengono completamente annientati dal 2,4,4′-tricloro-2′-idrossidifeniletere, che ha un eccellente effetto fungicida.

Qui di seguito sono descritti degli esperimenti effettuati per sottoporre a prova la presente invenzione. Lo scopo di questa invenzione, tuttavia, non è limitato da questi esperimenti, com'è ovvio.

Esempio 1

Come prima cosa, con riferimento alla fig. 1 e alla fig. 2, viene descritto un metodo per determinare la efficacia (effetto percentuale) di un medicamento nei confronti di vari tipi di (attivi) funghi (spettro fungicida) ed un indice d'inibizione alla propagazione dei germi effettivo medio (attività fungicida).

In una bacinella (1) viene messo dell'agar, allo scopo di formare un terreno di coltura (2) per il (true) fungo, ed il detto fungo attivo viene inoculato uniformemente nel terreno di coltura (2). Poi, viene fatta assorbire una determinata quantità di medicamento da carta da filtro (3) di 6 mm di diametro e, dopo essere stata fatta asciugare, la carta da filtro (3) viene collocata sulla superficie del terreno di coltura (2). Così facendo, il medicamento contenuto o assorbito nella carta da filtro si diffonde attraverso l'agar, e, se il medicamento possiede una proprietà inibitrice o un effetto che ostacoli la propagazione dei germi, dopo 7-10 giorni di coltura o di incubazione, tra la carta da filtro (3) e l'aria in cui si è propagato il fungo attivo, si ha la formazione di una zona anulare (B), in cui il fungo attivo non si è propagato affatto. In questo esempio, è stata misurata la larghezza (t) di tale zona anulare (B), ed è stata stabilita un'unità effettiva basata sulla tabella 1 mostrata qui di seguito:

TABELLA 1

Larghezza della zona anulare (mm)	0	0-1	1-3	3-5	5-7	7-9	9-11	oltre 11
Unità effettiva	0	+1/2	+1	+2	+3	+4	+5	+6

L'efficacia e l'indice d'inibizione alla propagazione dei germi effettivo medio (qui di seguito riportato come «indice d'inibizione effettivo medio») di ciascun medicamento vengono poi calcolati rispettivamente tramite le seguenti formule:

$$\text{Efficacia (\%)} = \frac{\text{Numero di campioni di prova aventi una unità effettiva compresa tra } +1/2 \text{ e } +6}{\text{Numero totale di campioni di prova}} \times 100\%$$

$$\text{Indice d'inibizione effettivo medio} = \frac{\sum_{i=0}^{6} [(\text{unità effettiva: } +1) \times (\text{numero campioni di prova}) i]}{\text{Numero totale di campioni presi in esame}}$$

I risultati riguardanti l'efficacia (spettro fungicida) e l'indice d'inibizione effettivo medio (attività fungicida) di diversi medicamenti sono indicati in fig. 3 e tabella 2, in cui sono mostrati i risultati, relativi alla presente invenzione, ossia gli effetti fungicidi di due composti, che vengono preparati sciogliendo 1,0 g di 2,4,4′-tricloro-2′-idrossidifeniletere e 5,0 g e 10,0 g d'urea rispettivamente, in 100 ml di soluzione acquosa di etanolo al 50% [in fig. 3 ed in tabella 2 tali composti sono quelli riportati come IR (1,0%) + UR (5%), e rispettivamente IR (1,0%) + UR (10%)]. Inoltre come riferimento vengono indicati gli effetti fungicidi di medicamenti, preparati sciogliendo 0,0345 mol/l, 0,01725 mol/l e 0,008625 mol/l di 2,4,4′-tricloro-2′-idrossidifeniletere in una soluzione acquosa di etanolo al 50% (in fig. 3 e in tabella 2 tali medicamenti sono quelli riportati come IR (1,0%), IR (0,5%) e IR (0,25%) rispettivamente). Inoltre, a scopo di confronto, sono mostrati anche gli effetti fungicidi di 9 tipi di medicamenti, ad uso esterno per il piede d'atleta, disponibili sul mercato.

TABELLA 2

Medicamento	Numero di campioni	Efficacia	Indice d'inibizione effettivo medio
IR(1,0%)	12	100	+1,75
IR(0,5%)	12	100	+1,63

TABELLA 2 (continuazione)

Medicamento	Numero di campioni	Efficacia	Indice d'inibizione effettivo medio
IR(0,25%)	12	100	+1,08
IR(1,0%) + UR(5%)	14	100	+3,50
IR(1,0%) + UR(10%)	43	97,7	+2,60
Med. A sul merc.	68	79,4	+2,29
Med. B »	12	83,3	+3,00
Med. C »	12	66,6	+0,88
Med. D »	68	35,3	+0,43
Med. E »	59	57,6	+1,25
Med. F »	12	66,6	+1,50
Med. G »	15	73,3	+1,20
Med. H »	7	85,7	+1,29
Med. I »	12	33,3	+0,42

Come è evidente in fig. 3 e da tabella 2, in cui sopra, il medicamento secondo questa invenzione presenta un'efficacia molto elevata rispetto a quella dei medicamenti ad uso esterno per il piede d'atleta, disponibili in commercio. In altre parole, il medicamento composto da 2,4,4' -tricloro-2' -idrossidifeniletere e da urea presenta uno spettro fungicida di grande estensione, cosa che evidenzia una superiorità rispetto ai medicamenti in commercio. In più, è stata riscontrata un'elevata attività fungicida, equivalente a quella presentata dai medicamenti A e B, disponibili sul mercato (entrambi sono sostanze a base d'imidazolo). Inoltre, per ciò che concerne l'influenza della densità del 2,4,4' -tricloro-2' -idrossidifeniletere sull'effetto fungicida, è risultato che quando la densità è stata incrementata secondo i valori 0,008625 < 0,01725 < 0,0345 mol/l, l'effetto fungicida è conseguentemente aumentato. Tuttavia, quando la densità assume un valore maggiore di 0,0691, l'effetto fungicida non subisce più variazioni, sebbene ciò non sia mostrato nel disegno e nella tabella. Inoltre è stato riscontrato che l'effetto fungicida è più elevato, quando il 2,4,4' -tricloro-2' -idrossidifeniletere viene utilizzato insieme all'urea, piuttosto che da solo.

Relativamente alla densità dell'urea, non è stato ravvisato alcun significativo particolare riguardo all'effetto di dissolvimento e distacco della sostanza callosa tra i valori 1,67 e 3,34 mol/l urea, ma un confronto tra i valori 0,833 e 1,67 mol/l urea ha evidenziato che quest'ultimo rappresenta il valore ottimale dal punto di vista clinico.

Esempio 2

Poi viene descritto un esempio di stabilizzatore, per stabilizzare, sia il 2,4,4' -tricloro-2' -idrossidifeniletere, che l'urea, contenuti nel medicamento.

È stato effettuato un esperimento, preparando i 4 tipi di soluzioni mostrati in tabella 3 (in cui «soluzione di etanolo al 2% di IR» sta a significare una soluzione di etanolo (99,5%) in cui è presente lo 0,0691 mol/l di 2,4,4' -tricloro-2' -idrossidifeniletere).

TABELLA 3

	Soluzione acquosa d'urea al 20%	Soluzione d'etanolo al 2% di IR	Acido acetico glaciale	Acido solforico concentrato	Soluzione acquosa d'etanolo al 50%	1N soda caustica	Soluzione acquosa d'etanolo al 50%
a	1 ml	1 ml	0,05 ml	—	—	—	0,5 ml
b	1 ml	1 ml	—	0,05 ml	—	—	0,5 ml
c	1 ml	1 ml	—	—	0,05	—	0,5 ml
d	1 ml	1 ml	—	—	—	0,5 ml	0,05 ml

La stabilità del medicamento è stata valutata determinando i gradi di decomposizione dell'urea e del 2,4,4' -trichloro-idrossidifeniletere, dopo aver lasciato 2,55 ml di ciascuna soluzione preparata, per 72 ore a 37°C.

In merito alla stabilità dell'urea, quando essa si decompone, dà luogo alla formazione di ammoniaca, e di conseguenza la sua stabilità è stata determinata misurando la quantità di ammoniaca prodotta.

$$\underset{\text{(urea)}}{CO(NH_2)_2} + \underset{\text{(acqua)}}{H_2O} \quad \underset{\text{(ammoniaca)}}{2NH_3} + \underset{\text{(anidride carbonica)}}{CO_2}$$

in cui, 1 ml di soluzione preparata contiene 0,07843 g d'urea, e quando questa urea si decompone, vengono prodotti 0,04448 g di ammoniaca. In modo corrispondente, la produzione percentuale di ammoniaca è stata calcolata tramite la formula:

$$\frac{\text{quantità d'amminiaca misurata (g)}}{0{,}0448\ \text{g}} \times 100\ (\%).$$

A questo proposito, come metodo di misura dell'ammoniaca, viene impiegato il cosiddetto metodo Fujii-Okuda. Il risultato è quello indicato in tabella 4.

TABELLA 4

Soluzione preparata	Produzione % d'ammoniaca	Decomposizione % di IR
a	0,068	38,6
b	0,051	2,9
c	0,052	22,9
d	0,051	24,8

Com'è evidente dalla tabella di cui sopra, la stabilità dell'urea è superiore o sufficiente, quando alla soluzione preparata viene addizionato acido solforico piuttosto che acido acetico. Questo al posto dell'acido solforico concentrato e dell'acido acetico, viene utilizzato un altro additivo come, per esempio, l'acido piruvico, prodotto dalla reazione di ossido-riduzione dell'acido lattico, dal momento che la decomposizione dell'urea viene favorita da un aumento della concentrazione dell'acido piruvico, esso non è adatto a fungere da stabilizzatore. Inoltre, se si utilizza acido cloridrico, la produzione di sali può facilmente causare una precipitazione di cristalli, e se si utilizza acido citrico, EDTA.2NA, o EDTA.2K, (EDTA = acido-etilen-diamin-tetracetico) ciascuno di essi ha la proprietà di reagire con gli ioni calcio, presenti sulla superficie della pelle per dare luogo a composti chelati. Per questo motivo, i suddetti agenti non sono adatti a fare da stabilizzatori.

Viene ora descritto uno stabilizzatore per il 2,4,4'-tricloro-2'-idrossidifeniletere. A questo proposito, poichè un composto fenolico presenta una reazione di condensazione con 4-ammino-antipirina con produzione di pigmento chinone, è stata effettuata un'analisi quantitativa del 2,4,4'-tricloro-2'-idrossidifeniletere misurandone l'assorbività a 500 nm (o 570 nm), e la decomposizione percentuale è stata calcolata facendo la differenza tra la quantità presente, prima che fosse lasciato per 72 ore a 37°C, e la quantità residua dopo tale operazione. Il risultato è quello mostrato in tabella 4 (in questa tabella il termine «decomposizione % di IR» sta ad indicare la decomposizione percentuale del 2,4,4'-tricloro-2'-idrossidifeniletere).

Come si può vedere in tabella 4, addizionando una piccola quantità di acido solforico alla soluzione preparata, la stabilità risulta del tutto sufficiente.

Poichè l'aggiunta di una piccola quantità di acido solforico non è utile soltanto per stabilizzare l'urea, com'è stato già detto, ma si dimostra efficace anche per stabilizzare il 2,4,4'-tricloro-2'-idrossidifeniletere, si conclude che tale piccola quantità d'acido solforico è un ottimo stabilizzatore per ciascuna delle suddette due sostanze.

(Esempio d'uso)

Riferendoci ora ad un caso d'applicazione pratica del medicamento ad uso esterno per il piede d'atleta oggetto della presente invenzione, 1,0 g di 2,4,4'-tricloro-2'-idrossidifeniletere e 10,0 g d'urea vengono mescolati o impastati con 89-0 d'unguento base idrofilo, ed il medicamento così composto viene applicato sulla parte affetta, una volta al giorno, dopo aver pulito la parte affetta sfregando via lo strato più esterno della pelle con un asciugamano o simili dopo aver fatto il bagno. Il piede d'atleta guarisce, dopo aver ripetuto tale trattamento per 4-5 giorni in caso di affezione leggera, oppure per 2-3 settimane in caso di affezione grave.

Si preferisce anche, come variante, applicare insieme ad una sostanza adesiva sul lato di un nastro, sia l'unguento preparato nel modo sopracitato, sia la soluzione preparata sciogliendo il 2,4,4'-tricloro-2'-idrossidifeniletere in una soluzione acquosa d'etanolo o simili, formando così un nastro adesivo, coprendo con esso la parte affetta. In caso di ricorso a tale metodo d'uso, in confronto col comune metodo d'applicazione esterna dell'unguento sulla parte affetta, si ottiene un risultato medico del tutto soddisfacente, anche quando la concentrazione del medicamento è pari a 1/10 - 1/20 di quella dell'unguento.

Il medicamento per il piede d'atleta secondo la presente invenzione trova utilizzazione non solo per la pelle, ma anche per la tricofizia dell'unghia. In questo caso, si preferisce preparare il medicamento mescolando 1 g di 2,4,4'-tricloro-2'-idrossidifeniletere, 40,0 g d'urea, 24,0 g di lanolina purificata, 25,0 g di vaselina bianca e 10,0 g di cera d'api sbiancata e applicarlo sull'unghia malata.

FIG. 3

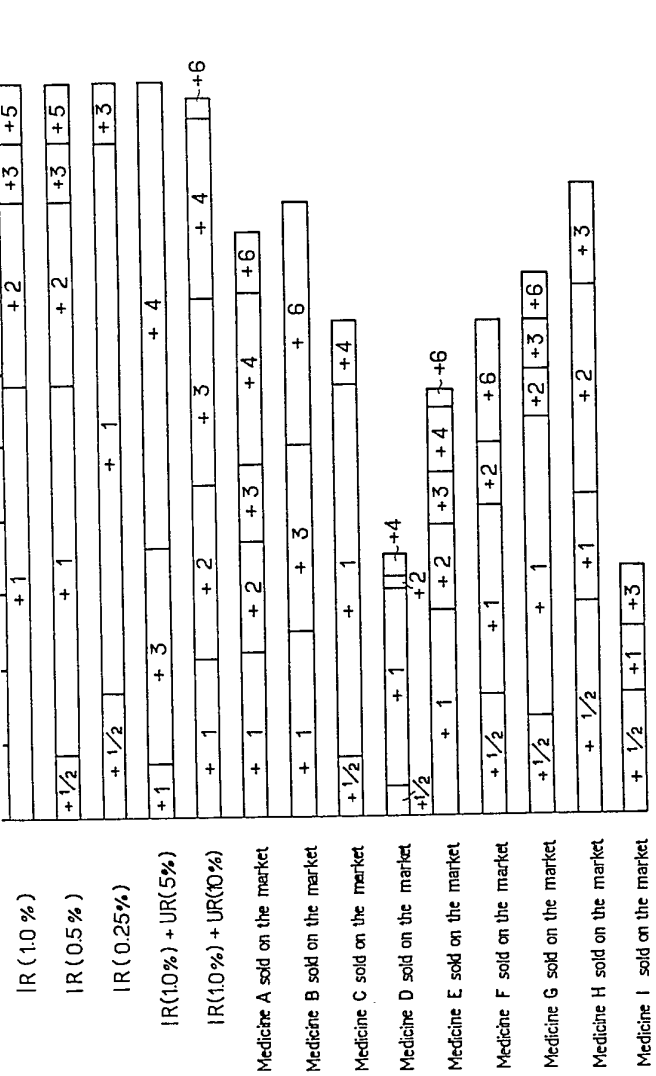

FIG. 1

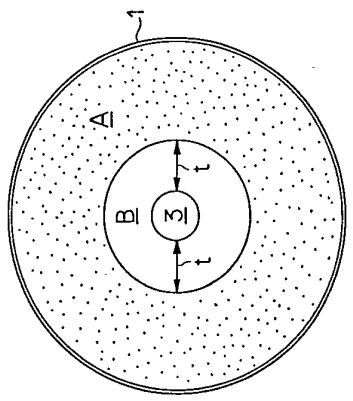

FIG. 2