

(19) Országkód:

**HU**



**MAGYAR  
KÖZTÁRSASÁG  
ORSZÁGOS  
TALÁLMÁNYI  
HIVATAL**

**SZABADALMI  
LEÍRÁS  
SZOLGÁLATI TALÁLMÁNY**

(21) A bejelentés száma: 808/90  
(22) A bejelentés napja: 1990. 02. 15.

(40) A közzététel napja: 1991. 11. 28.  
(45) A megadás meghirdetésének dátuma a Szabadalmi  
Közlönyben: 1993. 03. 29. SZKV 93/03

(11) Lajstromszám:

**207 222 B**

(51) Int. Cl.<sup>5</sup>  
**A 61 K 31/70**

(72) Feltalálók:

Z. Szabó Anna 31%, Budapest (HU)  
dr. Sárközi Péter 15%, Budapest (HU)  
dr. Virágné Szász Zsuzsanna 10%, Budapest (HU)  
dr. Sebestyén Gyula 9%, Budapest (HU)  
dr. Miholics Gizella 9%, Budapest (HU)  
dr. Kovács Márta 9%, Budapest (HU)  
dr. Tóth Antal 8%, Budapest (HU)  
Gulyás Éva 5%, Budapest (HU)  
dr. Szücs Zsuzsanna 4%, Budapest (HU)

(73) Szabadalmas:

CHINOIN Gyógyszer és Vegyészeti Termékek  
Gyára Rt., Budapest (HU)

(54)

**Eljárás primicint tartalmazó szemcsepp előállítására**

(57) KIVONAT

A találmány tárgya eljárás primicint tartalmazó szem-  
csepp előállítására, oly módon, hogy

0,02–0,1 t% primicint 70–95 °C-on  
15–25 t% pirrolidon-2-ben oldunk, az ol-  
dathoz melegen

12–25 t% 70 t% 12-hidroxisztearinsav-poliglikol-  
észtert és

30 t% polietilén-glikolt tartalmazó polietilén-  
glikol-660-12-hidroxisztearátot és  
1–5 t% polivinil-pirrolidont-t és keverés mellett  
100 t%-hoz szükséges mennyiségben  
desztillált vizet adunk, majd az oldatot  
keverés mellett szobahőfokra hűtjük.

A találmány tárgya eljárás hatóanyagként primicint tartalmazó stabil vizes oldat előállítására.

Találmányunk tárgyát képezik továbbá a stabil vizes oldatból készíthető gyógyászati készítmények is.

A primicin makrolid antibiotikum, amelyet az irodalom (J. Chem. Soc., Perkin I. 1974, 816 p) egyetlen képlettel jellemez:

[5-(18) $\alpha$ -D-arabinofuranoziloxi]-2-butyl-1,3,7,11,15,19,21,23,25,27-nonahidrox-4,16,32,34-tetrametil-1-oxo-oxaciklohexatriakonta-16,32-dién-35-il]-4-hidroxihexil/guanidínium-szulfát.

Bár a szakirodalom egyetlen képlettel írja le a szerkezetét, ismert, hogy több komponensből álló antibiotikum-komplex (195 514 és 196 425 magyar szabadalmi leírások).

A primicin a *Thermopolyspora galeriensis* gombatorzs tenyésztéséből származó természetes antibiotikum, fermentációs úton történő előállítását a 153 593. sz. magyar szabadalmi leírás ismerteti. A primicin széles spektrumú, elsősorban Gram-pozitív baktériumok ellen hatékony antibiotikum, amely a polirezisztens humánpatogén törzsekre is hatásos.

A primicin hámszöveti sérülések kezelésére, az urológiában, sebészetben, nőgyógyászatban, bőrgyógyászatban, háztartási sérüléseknél, illetve égési sérülések ellátásánál eredményesen alkalmazható.

Használata során ezideig sem rezisztenciát, sem allergiás reakciókat nem tapasztaltak.

Ismertek továbbá a primicin más antibiotikumokkal való kombinációi (158 241 sz. magyar szabadalmi leírás.)

A primicin önmagában vízben nem oldható, ez terápiás felhasználását rendkívül megnehezíti.

A 173 708 sz. magyar szabadalmi leírás heterokolloidális primicint tartalmazó gyógyszerkészítményeket ismertet. Ezen készítmények hátránya, hogy primicin tartalmuk alacsony (0,2–1%), a heterokolloid oldat előállításához alkalmazott etanol szem és egyes esetekben bőr irritáló hatását, valamint amennyiben a kezelt felületről az alkohol elpárolog, a felvitt primicin egy része biológiai hasznosulás nélkül a felületről leperreg.

A 194 493 sz. magyar szabadalmi leírás primicint és N-metil-pirrolidont tartalmazó alapgél és abból előállítható gyógyászati készítményeket, így gél, kenőcsöt ismertet. Az alapgél, illetve abból előállított készítmények értelemszerűen szemcseppként nem alkalmazhatók.

A 201 876 sz. magyar szabadalmi leírás 0,5–1,75 tömeg/tf% primicint, 2,5–9 tömeg%/tf% pirroglutaminsavat vagy sóját és 40–60 tf% izopropil-alkoholt tartalmazó stabil vizes oldatokat ismertet. Az izopropil-alkohol tartalom miatt az oldat szemcseppként nem alkalmazható.

Célul tűztük ki primicin hatóanyagtartalmú stabil, vizes oldat előállítását, amely alkoholmentes, nem tartalmaz szem-irritáló anyagokat és ezáltal alkalmas szemcsepp előállítására.

Fentieknél megfelelően a találmány tárgya olyan szemcsepp előállítása, amely

0,02– 0,1 t% primicint,  
15 –25,0 t% pirrolidon-2-t,

12– 25,0 t% 70 t% 12-hidroxisztearinsav-poligl-  
kol-észtert és  
30 t% poetilenglikolt tartalmazó po-  
lioxietilén-660-12-hidroxisztearátot,  
polivinil-pirrolidont és  
szükséges mennyiségben desztillált  
vizet tartalmaz.

A találmány szerinti szemcseppet oly módon állítjuk elő, hogy a primicint közvetlen hőfokszabályozóval ellátott fűthető keverőberendezésben melegítéssel 70–95 °C-on oldjuk a pirrolidon-2-ben (Soluphor P, gyártó: BASF), majd melegen hozzáadjuk a polietilenglikol-660-12-hidroxisztearátot (Solutol HS 15, gyártó: BASF) (dermedési pont: 25–30 °C, szappanosítási szám: 53–63, hidroxiszám: 90–100) és a polivinil-pirrolidont. A desztillált vizet gyors keverés mellett adjuk a rendszerhez, majd az oldatot keverés mellett szobahőmérsékletre hűtjük.

A találmány szerinti szemcseppek a primicin mellett egyéb, ismert antimikrobás hatóanyagot, mint norfloxacin, pefloxacin, ciprofloxacint is tartalmazhatnak.

A találmány szerinti készítményeket az alábbi példák illusztráljuk anélkül, hogy a találmányt a példákra korlátoznánk.

#### 1. példa

A leírásban megadott módon az alábbi összetételű készítményt állítjuk elő:

|                      |         |
|----------------------|---------|
| primicin             | 0,05 t% |
| Soluphor P           | 20 t%   |
| Solutol HS           | 15 t%   |
| polivinil-pirrolidon | 3 t%    |
| deszt. víz. ad.      | 100 t%  |

A készítmény új-zélandi nyúlón 14 napon át történő kezeléssel szemirritációt nem okozott. A készítmény stabilitására vonatkozó adatokat az 1. táblázat tartalmazza.

#### 2. példa

A leírásban megadott módon az alábbi összetételű készítményt állítjuk elő:

|                      |           |
|----------------------|-----------|
| primicin             | 0,10 t%   |
| Soluphor P           | 25,00 t%  |
| Solutol HS           | 25,00 t%  |
| polivinil-pirrolidon | 5,00 t%   |
| deszt. víz. ad.      | 100,00 t% |

A készítmény új-zélandi nyúlón 14 napon át történő kezeléssel szemirritációt nem okozott.

#### 1. táblázat

1. példa szerinti 0,05 t% hatóanyagot tartalmazó készítmény stabilitása biológiai értékméréssel

| Tárolás   | Biológiai érték |       | pH  | Szín                                  |
|-----------|-----------------|-------|-----|---------------------------------------|
|           | g/100 ml        | %     |     |                                       |
| Hűtő 5 °C |                 |       |     |                                       |
| Szobahő   | 0,0375          | 100,0 | 5,3 | S <sub>2</sub>                        |
| 40 °C     | 0,0362          | 96,5  | 5,0 | S <sub>2</sub> –S <sub>3</sub> között |
| 50 °C     | 0,0353          | 94,1  | 5,0 | S <sub>2</sub> –S <sub>3</sub> között |
| 60 °C     | 0,0363          | 96,8  | 5,0 | S <sub>3</sub>                        |

Gyártás: 1990. okt. 25.

Induló érték: pH 5,2; Biol: 0,0369; Szín: S<sub>2</sub>

Szobahőn tárolva (1 év 3 hónapos): 0,0362

Organeleptikus változás nem tapasztalható.

#### SZABADALMI IGÉNYPONTOK

1. Eljárás primicint tartalmazó szemcsepp előállítására, *azzal jellemezve*, hogy hogy

0,02–0,1 t% primicint 70–95 °C-on  
15–25 t% pirrolidon-2-ben oldunk, az oldathoz melegen

12–25 t% 70 t% 12-hidroxisztearinsav-poliglikol-észtert és  
30 t% polietilénlikolt tartalmazó polietilénlikol-660-12-hidroxisztearátot és

1– 5 t% polivinil-pirrolidont-t és keverés mellett

100 t%-hoz szükséges mennyiségben desztillált vizet adunk, majd az oldatot keverés mellett szobahőfokra hűtjük.

5 2. Az 1. igénypont szerinti szemcsepp, *azzal jellemezve*, hogy

0,5 t% primicint

20,0 t% pirrolidon-2-t

10 15,0 t% 70 t% 12-hidroxisztearinsav-poliglikol-észtert

30 t% polietilénlikolt tartalmazó polietilénlikol-660-12-hidroxisztearátot

15 3,0 t% polivinil-pirrolidont és

a 100 t%-hoz szükséges mennyiségű desztillált vizet alkalmazunk.