

*A Szegedi Orvostudományi Egyetem Szemklinikája
(igazgató: Kahán Ágost egyetemi tanár) közleménye*

A rifampicin szemcsepről

KAHÁNNÉ, LÁSZLÓ ILONA, HAMMER HELGA

Az 1961 óta minden év nyarán 3-as típusú adenovírus által kiváltott és járványszerűen fellépő pharyngoconjunctivális láz olyan lokálisan alkalmazható antibiotikum alkalmazását tette kívánatossá, mely nemcsak a társfertőzéseket küzdi le, hanem antivirális hatású, és melynek stabilis magas koncentrációjú, semleges kémhatású oldata viszonylag olcsón állítható elő.

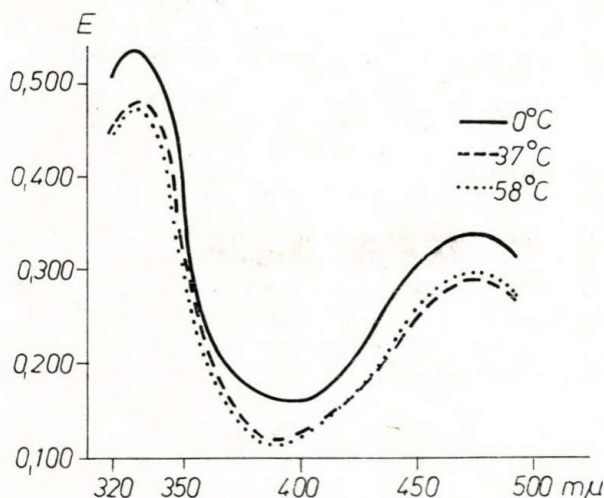
Az 1957-ben a Lepetit cég által izolált rifamycin nevű antibiotikum származékának a rifampicinnek adenovírus és a trachoma és inclusiós conjunctivitis kórokozója, a TRIC agent elleni hatékonyságát 1969-ben írták le [1, 2, 4]. A rifampicin ansa típusú molekula, mólsúlya 822, a rifampicin a rifamycin SV. hidrazonja, ez a rifamycin molekulához kapcsolódó gyök felelős az antivirális hatásért [5, 9].

Anyagok és módszerek

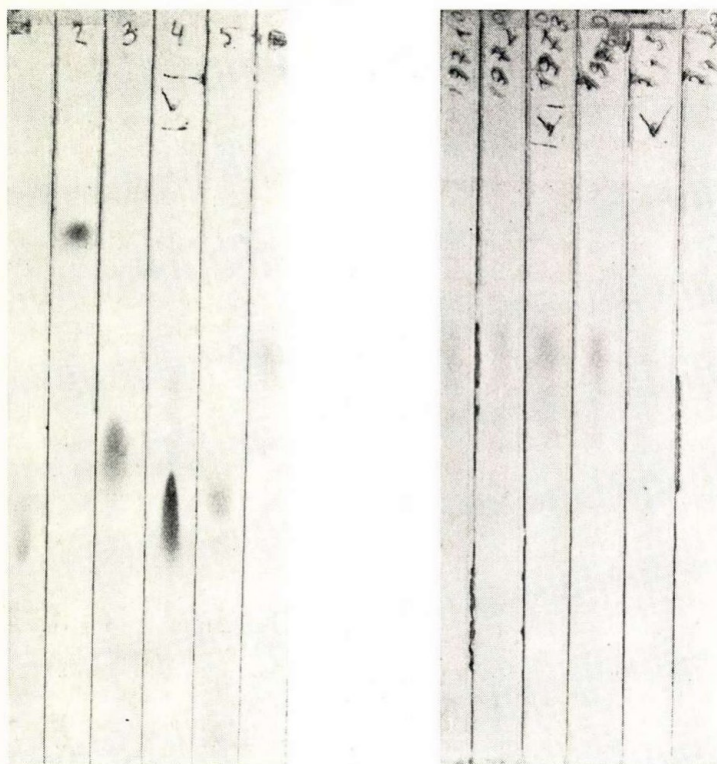
Rimactan (CIBA) kapszulából 1,5 mg/ml rifampicint tartalmazó oldatot készítettünk és nitrogen gáz alatt ampulláztuk. Az oldatok stabilitását spektroszkóposan, mikrobiológiailag és vékonyréteg kromatográfiával vizsgáltuk. A minták egy részénégyors stabilitási vizsgálatot is végeztünk. Egy-egy ampullát 37- és 58 °C-on tartva tároltunk, majd az oldatok kémhatását, az abszorpciós maximumnál az extinctio változását és antibiotikus aktivitását határoztuk meg Staphylococcus aureus 8357 NCTO 42 és Bac. proteus-t használva teszt-mikroorganizmusként.

Eredmények

A rifampicin szemcseppet 10 napig 37 °C-on ill. 58 °C-on tárolva az abszorpciós maximum helye nem változik, tehát jelentős mértékben bomlástermék nem keletkezik és 37 °C-on tárolva az abszorpciós maximum helyén az extinctio csak kb. 10—11%-kal alacsonyabb, mint a 0 °C-on tartott anyagé, az 58 °C-on



1. ábra. 10 napig különböző hőfokon tárolt rifampicin szemcsepp abszorpciós görbéje



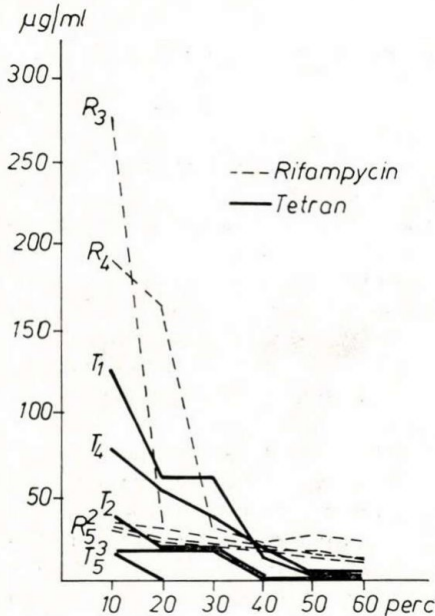
2. ábra. 1. Rifamycin SV, 2. Rifampicin quinon, 3. Desacetyl-rifampicin, 4. N-Demetyl-rifampicin, 5. 3-formyl-rifamycin SV, 6. Rifampicin (Lepetit) 1971., 1972., 1973., 1974-ben készült szemcsepp 37- és 58 °C-on tárolva. Vékonyrétegekromatogramm (250 μ Kieselgel G lap), szolvens : Kloroform-metanol (2 : 1)

tartotté pedig alig különbözik a 37 °C-on tartottétól (1. ábra). Bomlásterméket kromatográfiásan sem tudtunk kimutatni az évekig 0 °C-on tartott szemcseppekben és a 2 hónapig 37 °C, illetve 58 °C-on tartott szemcseppekben sem, ilyenek sem az évekig tárolt, sem pedig a különböző hőfokon tartott oldatokban nem voltak kimutathatók (2. ábra). A szemcsepp eltartóságára vonatkozó számszerű adatok az I. sz. táblázatban láthatók. A különböző ideig tárolt anyagok antibiotikum tartalmát az eredeti oldatnak százalékában fejeztük ki. A táblázatból látható, hogy a szemcsepp nitrogén alatt ampullázva 0 °C-on évekig eltartható. A gyógyszerészeti technológiában szokásos különböző hőfokon történő tárolás tájékoztatást ad a hosszabb ideig szobahőn történt tárolás hatására vonatkozólag. Az 58 °C-on 4 hétig történő tárolás a kb. 4 évig szobahőn történt tárolásnak felel meg. A 2 hónapig 58 °C-on történő tárolás kb. 10 év szobahőn való tárolásnak felel meg, mikoris még mindig az eredeti rifampicin-hatás 56 százaléka megmaradt.

5 beteg esetében összehasonlítottuk Tetrant és rifampicin szemcsepp adása után az antibiotikumnak a conjunctivalis zsákból történő eliminációs idejét. Ezért a betegek egyik szemébe rifampicint, a másik szemébe a rifampicinnel azonos koncentrációjú Tetrant cseppentettünk, majd 10 percenként 6 mm átmérőjű papírkoronggal könny mintát vettünk. Ennek antibiotikum tartalmát ágar diffúziós módszerrel határoztuk meg. Feltűnő, hogy 20–40 perc között a könnyminták antibiotikum tartalmának rifampicin esetében kisebb a szórása,

A rifampicin szemcsepp antibiotikum tartalma tárolás után az eredeti oldat antibiotikum tartalmának százalékában

A szemcsepp készítésének időpontja	pH	Tárolás		Antibiotikum-tartalom		
		hőfoka, °C	időtartama	spektroszkópos vizsgálat	mikrobiológiai vizsgálat	
					Staphylococcus aureus 8357 NCTO 42	Bac. proteus
1971	6,85	0	4 év	100	—	—
1972	6,38	0	1 év	100	100	100
1972	6,38	58	42 nap	90	50	50
1973	7,07	0	10 nap	100	100	—
1973	7,07	37	10 nap	100	90	—
1973	7,07	37	60 nap	—	93	—
		58	10 nap	82	74	—
		58	60 nap	—	77	—
1974	7,20	0	10 nap	100	100	—
1974	7,20	37	10 nap	89	84	—
			60 nap	—	77	—
1974	7,19	58	10 nap	87	78	—
			60 nap	—	56	—



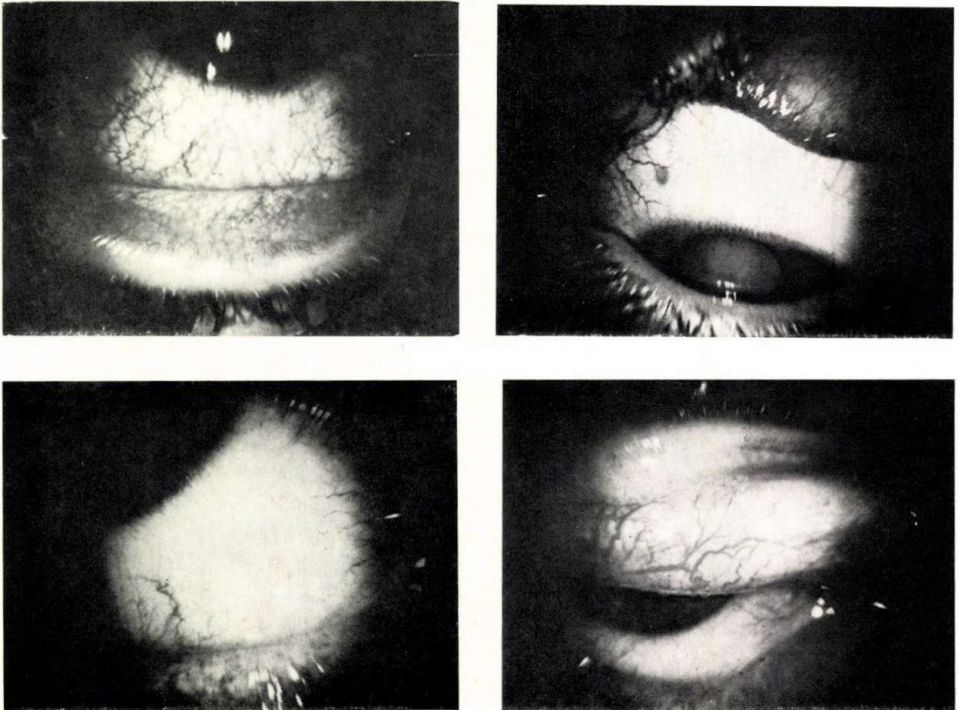
3. ábra. Rifampicin és Tetran szemcseppel kezelt betegek könnyének antibiotikum tartalma

mint Tetran esetében és az első 30 perc után gyakorlatilag állandó szinten marad legalább a 60-ik percig, míg Tetran esetében 50 perc után minden esetben 0-ra csökken (3. ábra).

1971 óta használjuk a Szegedi Szemklinikán a rifampicin szemcseppet. A II. sz. táblázatban az 1972—1974 években ápolott azon betegek diagnózisát tüntettük fel, akik rifampicin kezelésben részesültek. Legnagyobb számban

II. táblázat
1972—74 években a SzOTE Szemklinikán
rifampicinnel kezelt betegek

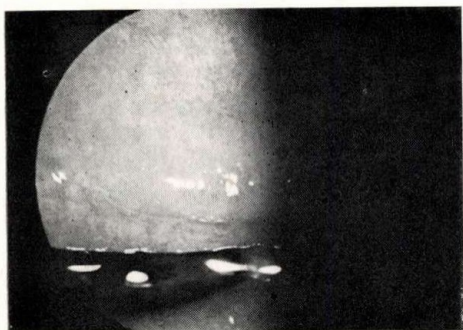
Diagnózis	Eset- szám
3 t-Adenovírus conj.	128
Trachoma	62
Záradék blenorrhoea	1
Conj. follicularis	19
Conj. acuta	39
Conj. chr.	32
Ulcus corneae	2
Blepharitis ulcerosa	3
Vaccinia-keratitis	1
Stevens—Johnson syndr.	1
Egyéb	14
Összesen	302



4. ábra. Adenovírus kötőhártyagyulladásban szenvedő beteg; kezelés előtt (a, b) és kezelés után (c, d)

adenovírus conjunctivitisben megbetegedetteket kezeltünk rifampicinnel. A 4a ábrán egy nőbeteg alsó szemhéja látható, a kötőhártya vérbő, duzzadt, kissé csomós, a vele szomszédos szemtekei kötőhártya igen vérbő kezelés előtt. A felső szemhéji kötőhártya is vérbő, de kevésbé, mint az alsó, a felső szemhéj kifordítására pettyes vérzés jelent meg (4b ábra). 5 napos kezelés után az alsó szemhéji kötőhártya vérbősége csökkent (4c ábra), a szemtekei kötőhártya alsó fele már alig vérbő. A felső szemhéji kötőhártyán csak néhány tágult ér látszik (4d ábra).

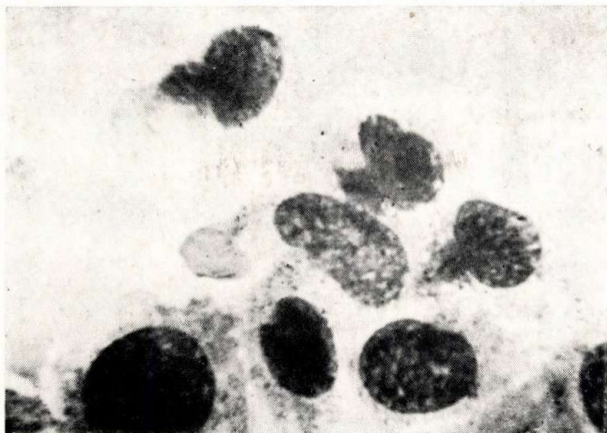
A 30 trachomás súlyosabban megbetegedett szemé, óránként rifampicin



5. ábra. Trachomában szenvedő beteg kezelés előtt (a) és kezelés után (b)

cseppel, a másikat $4 \times$ Tetran kenőccsel kezeltük. Szembetűnő volt, hogy a rifampicinnel kezelt szem 6 héten belül tünetmentessé vált (5a, b ábra). A Tetrannal kezelt szem trachomás tünetei 6 hét alatt alig változtak, és csak az első ellenőrző vizsgálat alkalmával, 3 hónap múlva kezdtek csökkenni. 32 beteg mindkét szemét csak rifampicinnel kezeltük, teljes gyógyulást érve el.

5 napos csecsemő, kit a Női Klinikáról hoztak jobb szemének szemhéja és a kötőhártya vizenyősen duzzadt volt, a szemrésből gennyos váladék ürült, melyben sem *Neisseria gonorrhoeae*, sem tenyésztéssel más baktérium nem volt, de a kötőhártya hámsajtjeinek nagyobb részében Halberstädter Prowazek zárványok voltak találhatóak, mint az a záradék-blenorrhoea eseteiben lenni szokott (6. ábra). Percenként, majd óránként adott rifampicin cseppre 1 nap alatt gyógyult.



6. ábra. Zárványtestek záradék blenorrhoeában szenvedő csecsemő kötőhártya-hámsajtjeiben

Rendkívül hatásosnak bizonyult a rifampicin kezelés vaccinia keratitis, valamint Stevens-Johnson syndroma esetében is, valamint oly bakteriális eredetű szemhéji kötőhártya és szaruhártya folyamatok eseteiben, melyek kórokozói más rendelkezésre álló antibiotikumokra rezisztenseknek bizonyultak.

Megbeszélés

Vizsgálataink szerint a Maggi és mtsai [8] munkája alapján készített 1000—1500 $\mu\text{g/ml}$ rifampicin tartalmú oldatunk lényeges koncentráció csökkenés nélkül eltartható. Becker és mtsai [3], valamint mások [6, 9] szövettanilag vizsgálták, hogy már 100—150 $\mu\text{g/ml}$ rifampicin alkalmas a TRIC agens, az adenovírusok, a Poxvírusok szaporodásának megállítására [4], sőt majom kísérletes trachomájának meggyógyítására. Ismertetett eredményeink szerint a rifampicin szemcsepp az emberi adenovírus kötőhártyagyulladás, valamint a trachoma záradék-blenorrhoea gyógykezelésére alkalmasnak bizonyult, annak ellenére, hogy a 100—150 $\mu\text{g/ml}$ koncentráció a kötőhártyaszakban csak viszonylag rövid ideig biztosítható. Ezért szükséges rövid időközökben: óránként cseppenteni.

A TRIC agens szaporodása persze számos antibiotikummal, így a tetraciklinekkel is gátolható. A rifampicinnel azonban először jutottunk oly antibiotikum birtokába, mely az adenovírus-kórképek leküzdésére alkalmas.

Köszönetet mondunk a Lepetit (Milano) cégnek a rifampicin szubsztancia és a rifampicinnel rokon vegyületek rendelkezésre bocsátásáért.

Összefoglalás

1500 $\mu\text{g/ml}$ rifampicint tartalmazó szemcseppet készítettünk mely N_2 alatt ampullázva évekig tárolható. 3 típusú adenovírus-kötőhártyagyulladás, trachoma, záradék-blenorrhoea, valamint különféle conjunctivitisek ellen eredménnyel alkalmaztuk.

IRODALOM: 1. Becker, Y., Zakay—Rones, Z.: Nature, 222, 851 (1969). — 2. Becker, Y., Ascher, Y., Himmel, N., Zakay—Rones, Z.: Nature, 224, 33 (1969). — 3. Becker, Y., Asher, Y., Himmel, N., Zakay—Rones, Z.: Nature, 225, 454 (1970). — 4. Ben-Ishai, Z., Heller, E., Goldblum, N., Becker, Y.: Nature, 224, 29 (1969). — 5. Bergamini, N., Fowst, G.: Arzneimittelforschung, 15, 951 (1965). — 6. Binda, G., Domenichini, E., Gottardi, A., Orlandini, B., Ortelli, E., Pacini, B., Fowst, G.: Arzneimittelforschung, 21, 1907 (1971). — 7. Follett, E. A. C., Pennington, T. H.: Nature, 230, 117 (1971). — 8. Maggi, N., Pasqualucci, C. R., Ballotta, R., Sensi, P.: Chemotherapie, 11, 825 (1966). — 9. Wehrli, W., Staehelin, M.: Bacteriological Reviews, 35, 290 (1971).

Каханне-Ласло, И., Хаммер, Х.: О рифампициновых глазных каплях
Глазные капли, содержащие 150 мкг/мл рифампицина, и запаянные в ампулы при N_2 , могут храниться годами. Мы пользовались ими с хорошим эффектом при следующих заболеваниях: аденовирусное воспаление конъюнктивы 3 типов, трахома, бленноррея, а также различные конъюнктивиты.

K a h á n—L á s z l ó, I. and H a m m e r, H.: About the Rifampycin eye-drops
Eye-drops containing 150 $\mu\text{g/ml}$ Rifampycin was made by the authors which can be stored for years ampoulezed under N_2 . It was succesfully applied against the adenovirus conjunctivitis of 3 type, trachoma, blenorrhoea-chlamodozoica and different kinds of conjunctivitis.

Frau K a h á n-I. L á s z l ó und H. H a m m e r: Über die Rifampicin-Augen tropfen

Es wurden 150 $\mu\text{g/ml}$ Rifampicin enthaltende Augentropfen bereitet, die unter N_2 in Ampullen gefüllt jahrelang aufbewahrt werden können. In 3 Typen von Adenovirus-Bindehautentzündungen, im Falle von Trachom, Einschluss-Blenorrhoe sowie unterschiedlicher Bindehautentzündungen wurden die Tropfen erfolgreich angewendet.