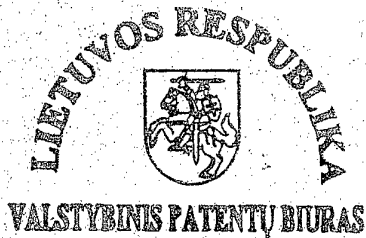


(19)



(10) LT 3063 B

(12) PATENTO APRAŠYMAS

(11) Patento numeris: 3063

(51) Int.Cl.⁵: A61K 31/63,
A61K 31/635,
A61K 31/505,
A61K 9/08,
A61K 45/00,
A61K 45/06,
C07D 309/00

(21) Paraiškos numeris: IP165

(22) Paraiškos padavimo data: 1992 10 12

(41) Paraiškos paskelbimo data: 1994 03 25

(45) Patento paskelbimo data: 1994 10 25

(31,32,33) Prioritetas: 3222/91, 1991 10 11, HU

(72) Išradėjas:

Hedvig Szauder, HU
Margit Nagy, HU
Attila Nagy, HU
Laszlo Puskas, HU
Maria Kovacs, HU
Antal Mosonyi, HU
Katalin Sumeg, HU
Mágdolna Gora, HU
Janos Egri, HU
Katalin Baranek, HU
Theodora Marian, HU
Idiko Clementis, HU

(73) Patento savininkas:

EGIS Gyogyszergyar, 30-36 Kereszturi ut, Budapest H-1106, HU

(74) Patentinis patikėtinis:

Marija Lenkutienė, 6, Patentinių paslaugų centras, UAB, J. Basanavičiaus g. 11/1, 2600 Vilnius, LT

(54) Pavadinimas:

Įviekiamąja veterinarinė kompozicija, neturinti pašalinio toksinio poveikio, ir jos paruošimo būdas

(57) Referatas:

Injekuojama veterinarinė kompozicija, neturinti pašalinio toksinio poveikio, naudojama veterinarinėje terapijoje įvairioms bakterinės kilmės injekcijoms gydyti.

Injekuojama veterinarinė kompoziciją sudaro aktyvios medžiagos - 2,4-diamin-5-/3,4',5'-trimetoksibenzil/-pirimidinas ir 3-/4-aminofenilsulfonamid/5-metilizoksazolas, vienas ar daugiau organinių tirpiklių, besimaišančių su vandeniu, vanduo, vienas ar daugiau tirpinimo agentų, karbamidas, vienas ar daugiau priedų, tokiu komponentų santykiu, svorio dalimis:

2,4-diamin-5-/3',4',5'-trimetoksibenzil/-pirimidinas	0,8-6
3-/4-aminofenilsulfonamid/-5-metilizoksazolas	4-30
vienas ar daugiau organinių tirpiklių, besimaišančių su vandeniu	25-65
vanduo	1-40
vienas ar daugiau tirpimo agentų	3-12
karbamidas	2-10
vienas ar daugiau priedų	0,2-4
Injekuojama veterinarinė kompozicija paruošiama sumaišius šiuos komponentus.	

Šis išradimas susijęs su injekuojamąja veterinarine kompozicija, neturinčia pašalinio toksinio poveikio, kurioje aktyvioji medžiaga susideda iš 2,4-diamin-5-/3',4',5'-trimetoksibenzil/-pirimidino ir 3-/4-aminofenilsulfonamid/-5-metilizoksazolo, ir šios kompozicijos paruošimo būdu.

Išradimo injekuojamoji veterinarinė kompozicija gali būti naudojama veterinarinėje terapijoje įvairioms bakterinės kilmės infekcijoms gydyti.

Yra plačiai žinoma, kad sulfonamidų veikimą skatina 2,4-diamin-5-/3',4',5'-trimetoksibenzil/-pirimidinas (trimetoprimas) (Britanijos patentas Nr. 1176395). Vienas iš dažniausiai naudojamų sulfonamidų yra 3-/4-aminofenilsulfonamid/-5-metilizoksazolas (sulfametoksazolas) bei gana plačiai paplitusios skiriamos vartoti per burną farmacinės kompozicijos, kurių sudėtyje yra trimetoprimas ir sulfametoksazolas.

Veterinarinėje medicinoje, ypač didelio kūno gyvulių, tokių kaip galvijai, kiaulės ir avys gydymui, reikia injekujamų kompozicijų. Pagrindinis reikalavimas yra tas, kad injekuojamoji kompozicija neturėtų pašalinio toksinio poveikio, t.y. kad ji nesukeltų negrįžtamų pokyčių išvirkštimo (injekcijos) vietoje arba jos kaimynystėje.

Ruošiant stabilius tirpalus, kuriuose trimetoprimas ir sulfametoksazolas yra aktyviosios medžiagos, svarbu tai, kad silpna rūgštis (t.y. sulfametoksazolas) būtų maišoma su silpnu šarmu (t.y. trimetoprimu) paprastai kitokiu santykiu, negu to reikalaujama stehiometrijoje. Pagal Britanijos patentą Nr. 1176395, šią problemą bandyta išspręsti, pridedant sulfametoksazolo druskos vandeninio tirpalo į trimetoprino tirpalą organiniame tirpiklyje, pvz., etilo alkoholyje,

polietilenglikolyje arba dimetilcetamide. Tačiau gaunamo tirpalo pH yra nuo 8 iki 11. Tokiu būdu, pavartojus šį žinomą injekcinį tirpalą, yra pažeidžiami audiniai.

5

Jei tirpalo pH yra pakoreguojamas iki mažesnės reikšmės, artimos neutraliai, tai netirpus kompleksinis junginys, susidedantis iš sulfametoksazolo ir trimetoprimo, gali išsiskirti iš tirpalo. Kita vertus, sterilizuojant tirpalą, kurio pH reikšmė šarminė, sulfonamidas, esant aukštai temperatūrai, dažnai oksiduojasi. Norint išvengti tokių trūkumų, pagal Britanijos patentą Nr. 1469521, buvo paruoštas tirpalas, kurio pH nuo 4 iki 6, o pageidautina pH nuo 4,5 iki 5,5. Tuo tikslu aktyvios medžiagos ištirpinamos įvairių organinių tirpiklių mišinyje, esant organinei rūgščiai. Tačiau šitaip gauta injekuojamoji veterinarinė kompozicija taip pat yra toksiška audiniams.

20

Pagal EP Nr. 37501, vandenyje tirpi sulfametoksazolo druska ir trimetoprimas ištirpinami vandenyje kartu su koku nors aldehidu, tokiu kaip formaldehidas. Susidaro kompleksas tirpale, kurio pH yra nuo 8,6 iki 9,6. Šis pH taipogi yra per didelis, nes fiziologiškai priimtina pH reikšmė yra apie 7,4. Panaudojus tokį tirpalą injekcijoms, gyvulių audiniai taip pat yra suerzinami.

25

Pagal Vokietijos patentą Nr. 2538678, liofilizuotas trimetoprimas, prieš pat naudojimą, ištirpinamas sulfametoksazolo organinės rūgšties tirpale, kuriame taip pat yra polivinilpirolidono. Gaunamas tirpalas stabilus tik trumpą laiką. Tokiu būdu, šio tirpalo negalima laikyti ilgiau kaip 12 valandų.

30

35

Pagal Britanijos patentą Nr. 2066068, aktyvios medžiagos ištirpinamos N,N-dimetilacetamide, o iš gauta

tirpalą pridedama polietilenglikolio ir etilo oleato. Nors gauto injekuojamojo tirpalo pH reikšmė nuo 7,5 iki 8 ir gana ilgai tokia išsilaiko dėka etilo oleato, tačiau N,N-dimetilacetamidas, esantis tirpale, yra toksiškas audiniams. Tokiu būdu, injekuojamojo tirpalo panaudojimo vietoje susidaro kraujingas uždegiminis židiny, kuriame vyksta audinių nekrozė arba išsivysto abscesas. Pažeidimą lydi skaidulų skausmas, sumažėja gyvulio augimas ir svorio prieaugis. Be to, raumenų pakenkimas, turi rimtų pasekmių mėsai higieniniu požiūriu.

Šio išradimo tikslas - sukurti ir paruošti neturinčią pašalinio toksinio poveikio injekuojamąją veterinarinę kompoziciją, kurios sudėtyje būtų sulfametoksazolas ir trimetoprimas.

Tikslas buvo pasiektas sukūrus kompoziciją, kurioje komponentų santykis, svorio dalimis toks:

20

2,4-diamin-5-/3',4',5'-trimetoksibenzil/pirimidinas	0,8-6
3-/4-aminofenilsulfonamid/-5-metilizoksazolas	4-30
vienas ar daugiau organinių tirpiklių, besimaišančių su vandeniu	25-65
vanduo	1-40
vienas ar daugiau tirpinimo agentų	3-12
karbamidas	2-10
vienas ar daugiau priedų	0,2-4

Išradimo kompozicijoje organiniu tirpikliu, kuris maišytusi su vandeniu, yra siūlomas etilo alkoholis ir/arba polietilenglikolis. Tirpinimo agentu naudojamas polivinilpirolidonas ir/arba heksametileno tetraminas. Bendru atveju, priedu yra koks nors antioksidantas, toks kaip kalio piro-sulfitas, gliutinationas (gamma-L-gliutamil-L-cisteinil-glicinas) ir t.t. ir/arba kokia nors mono, di- arba trikarboksilinė rūgštis, turinti

nuo 3 iki 6 anglies atomų su hidroksilo arba amino grupe, pvz., pieno, rūgštis, citrinos rūgštis, gliutamino rūgštis, ϵ -aminokaprono rūgštis ir t.t. Išradimo kompozicija taip pat gali turėti daugiau kaip vieną antioksidantą ir daugiau kaip vieną aukščiau paminėtą tokio tipo organinę rūgštį.

Tada išradimo kompozicijoje komponentų santykis svorio dalimis toks:

10

2,4-diamino-5-/3',4',5'-trimetoksibenzil/-pirimidinas	1,5-5,5
3-/4-aminofenilsulfonamid/-5-metilizoksazolas	8-27
etilo alkoholis	8-10
polietilenglikolis	48-55
vanduo	1-40
polivinilpirolidonas	4-10
heksametileno tetraminas	0,7-1,1
karbamidas	3-10
antioksidantas	0,08-0,3
mono-, di- arba trikarboksilinė rūgštis su 3-6 anglies atomais su hidroksilo arba amino grupe	0,4-1,5

Šio išradimo kompozicija paruošiama sumaišant komponentus tokiu būdu: 0,8-6 svorio dalys 2,4-diamino-5-/3',4',5'-trimetoksibenzil/-pirimidino, 4-30 svorio dalių 3-/4-aminofenilsulfonamid/-5-metilizoksazolo, 25-65 svorio dalys vieno ar daugiau organinio tirpiklio, maišomo su vandeniu, 1-4 svorio dalių vandens, 3-12 svorio dalių vieno ar daugiau stabilizuojančių agentų, nuo 2 iki 10 svorio dalių karbamido ir nuo 0,2 iki 4 svorio dalių vieno ar daugiau priedų.

20

Siūloma tirpinimo agentą, pvz., polivinilpirolidoną arba jo dalį, tuo labiau organinę rūgštį, ištirpinti vandenyje.

25

Tada į gautą tirpalą pridedama organinio tirpiklio, arba jo dalis besimaišančio su vandeniu. Trimetoprimas ištirpinamas gautame mišinyje, tada į gautą tirpalą sudedamas atsioksidantas, karbamidas, sulfametoksazolas ir likusi tirpinimo agento dalis. Visiškai medžiagoms ištirpus, tirpalas filtruojamas, o skaidrus filtratas išpilstomas į butelius, kurie užlydomi ir sterilizuojami aukštoje temperatūroje.

10 Kai kurių komponentų pridėjimo tvarka gali būti pakeista, tačiau siūloma pirmiausia ištirpinti trimetoprimą, o sulfametoksazolą sudėti į vandeninį tirpalą, kuriame yra organinis tirpiklis(iai) ir trimetoprimas.

15

Tada siūloma išradimo kompozicija paruošiama sumaišant nuo 1,5 iki 5,5 svorio dalių 2,4-diamin-5-/3',4',5'-trimetoksibenzil/-pirimidino, nuo 8 iki 27 svorio dalių 3-/4-aminofenilsulfonamid/-5-metilizoksazolo, nuo 8 iki 10 svorio dalių etilo alkoholio, nuo 48 iki 55 svorio dalių polietilenglikolio, nuo 1 iki 40 svorio dalių vandens, nuo 4 iki 10 svorio dalių polivinilpirolidono, nuo 0,7 iki 1,1 svorio dalies heksametileno tetramino, nuo 3 iki 10 svorio dalių karbamido, nuo 0,08 iki 0,3

25 svorio dalių antioksidanto ir nuo 0,4 iki 1,5 svorio dalies kokios nors mono-, di- arba trikarboksilinės rūgšties su 3-6 anglies atomais su hidroksilo arba amino grupe, o gauta injekuojamoji veterinarinė kompozicija filtruojama, išpilstoma į butelius arba ampules, kurie užlydomi ir sterilizuojami aukštoje temperatūroje.

Išradimo kompozicijos pH reikšmė yra nuo 6 iki 7. Išradimo injekuojama veterinarinė kompozicija buvo tirta kaip pažeidžia audinius, ir buvo pastebėta, jog susidaro labai nedideli audinių pažeidimai, skirtingai

35

nuo kitų žinomų injekuojamų veterinarinių kompozicijų, kurios sukelia net audinių nekrozę.

5 Tokiu būdu, sveikos, baltamėsės kiaulaitės, turinčios 24-36 kg kūno svorį, buvo gydomos, leidžiant į raumenis išradimo I pavyzdžio kompoziciją. Kontrolinė medžiaga buvo Britanijos patento Nr. 2066068 I pavyzdžio kompozicija, kurioje buvo identiškai aktyvių ingredientų kiekiai. Dozės: po 1 ml į 16 kg kūno svorio buvo išvirkštos į krūtinės ląstos longissimus (išilguosius) raumenis. Gyvuliai buvo stebimi 14 dienų po gydymo, o po to jie numarinti, nuleidžiant visą kraują. Krūtinės ląstos longissimus (išilgieji) raumenys buvo skersai supjaustyti, o ploteliai, turintys pakitimų, 15 histologiškai ištirti.

Suleidus išradimo kompoziciją, po 6 valandų buvo pastebėtas mažas, maždaug lėšio dydžio, pakitimas. Pakitimas nepadidėjo per sekančias dienas. Po 14 dienų, 20 pakitimai visiškai sugijo, palikdami raumenų rando audinį.

Suleidus žinomą kontrolinę kompoziciją, po 6 val. buvo pastebėtas pupos dydžio nekrotizuotas plotelis. Pirmąją 25 dieną nekrotizuotas plotelis didėjo. Per 14 dienų išsivysčiusi raumenų nekrozė nesugijo.

Tokiu būdu, aukščiau paminėti testai aiškiai parodo, kad išradimo injekuojamoji veterinarinė kompozicija 30 praktiškai nepažeidžia audinių injekcijos vietoje ir jos kaimynystėje.

Išradimo injekuojamoji veterinarinė kompozicija pasižymi palyginti prailgintu eliminavimu, t.y. 35 terapinis aktyvumas trunka ilgesnį laiką, tačiau eliminavimas iš organizmo įvyksta per trumpą laiką. Šios išradimo kompozicijos charakteristikos buvo

išbandytos su žindomais veršeliais. I pavyzdžio siūloma kompozicija buvo suleista žindomiems veršeliams į raumenis po 1 ml 10 kg kūno svorio. Kraujo mėginiai buvo imami iš gyvulių nustatytais laiko tarpais. Buvo nustatomas sulfametoksazolo ir trimetoprino kiekiai, o po to apskaičiuojamas aktyvių ingredientų eliminavimo puslaikis ir liekanų kiekis 6-ąją dieną po injekcijos. Ganti duomenys pateikti 1 lentelėje.

10 Aktyviųjų ingredientų liekanos ir eliminavimo puslaikis žindomuose veršeliuose

1 lentelė

Aktyvus ingredi- entas	Eliminavimo pus- laikis, min.	Liekanos 6-tą po injekcijos, mg/kg
Sulfametoksazolas	850	0,1
Trimetoprimas	485	0,05

15

Iš 1 lentelės matoma, kad išradimo veterinarinės kompozicijos injekcijos į raumenis terapiškai veikia palyginti ilgai, kadangi pusė kiekio suleistų aktyvių ingredientų pašalinama iš organizmo atitinkamai per 14 ir 8 valandas. Tuo pačiu, pasibaigus terapiniam veikimui, aktyvūs ingredientai yra greitai pašalinami. Tai matyti iš liekanų kiekio 6-tą dieną, kurios sudaro tik apie vieną šimtąją suleisto kiekio.

20

25 Tokiu būdu, išradimo injekuojamoji veterinarinė kompozicija neturi jokio žymaus ūminio arba lėtinio šalutinio poveikio, nesumažina gyvulių augimo bei svorio prieaugio, mėsą, paskerdus gydytus gyvulius, neturi jokių nepageidaujamų pasekmių higieniniu požiūriu. Išradimo kompoziciją galima paruošti, nenaudojant specialių nešiklių.

30

1 pavyzdys.

- Į 20 g distiliuoto vandens pridedama 5 g polivinilpirolidono, 1,4 g pieno rūgšties ir 10 g 96% etilo alkoholio ir gautame mišinyje ištirpinama 4 g trimetoprino. Į skaidrų tirpalą pridedama 49,8 g polietilenglikolio, kurio polimerizacijos laipsnis 300, 0,15 g redukuoto gliutaciono, 0,05 g kalio piro-sulfito ir 3 g karbamido, o gautame mišinyje ištirpinama 20 g sulfametoksazolo ir 0,75 g heksametileno tetramino. Gautas tirpalas filtruojamas, išpilstomas į butelius arba ampules, kurie hermetizuojami ir sterilizuojami 20 minučių 120°C temperatūroje.
- 15 Taip paruoštos ampulės buvo laikomos kambario temperatūroje dvejus metus. Opalescencijos, nublukimo arba medžiagų iškritimo nuosėdomis, nepastebėta.

2 pavyzdys.

- 20 6 g polivinilpirolidono ir 0,42 g citrinos rūgšties ištirpinama 30 g distiliuoto vandens. Pridedama 8 g 96% etilo alkoholio ir 55 g polietilenglikolio, kurio polimerizacijos laipsnis 200, ir gautame mišinyje ištirpinama 1,6 g trimetoprino. Gautame skaidriame tirpale ištirpinama 4 g karbamido, 0,08 g redukuoto gliutaciono, 0,1 g kalio piro-sulfito, 8 g sulfametoksazolo ir 0,9 g heksametileno tetramino.
- 25
- 30 Toliau seka procedūra, aprašyta 1-ame pavyzdyje.

3 pavyzdys.

- 35 1,4 g pieno rūgšties ištirpinama 4 g distiliuoto vandens, pridedama 4 g polivinilpirolidono, 5,5 g polietilenglikolio, kurio polimerizacijos laipsnis 300, ir 10 g 96% etilo alkoholio, o gautame tirpale

ištirpinama 5,3 g trimetoprino. Į skaidrą tirpalą pridedama 0,05 g kalio piro-sulfito, 6,5 g karbamido, 0,25 g redukuoto gliutatio-
no, 26,5 g sulfametoksazolo ir 1,1 g heksametileno tetramino. Toliau seka
5 procedūra, aprašyta 1-ame pavyzdyje.

4 pavyzdys.

Į 54 g polietilenglikolio, kurio polimerizacijos
10 laipsnis 300, pridedama ϵ -aminokaproninės rūgšties, 6
ml distiliuoto vandens, 8 g polivinilpirolidono ir 10 g
96% etilo alkoholio. Gautame mišinyje ištirpinama 4 g
trimetoprino, o į gautą tirpalą pridedama 0,1 g
redukuoto gliutatio-
no, 10 g karbamido, 0,08 g kalio
15 piro-sulfito, 20 g sulfametoksazolo ir 0,9 g
heksametileno tetramino. Toliau seka procedūra,
aprašyta 1-ame pavyzdyje.

5 pavyzdys.

20

0,8g gliutamininės rūgšties ir 10 g polivinilpirolidono
ištirpinama 12 g distiliuoto vandens ir pridedama 53,1
g polietileno glikolio, kurio polimerizacijos laipsnis
200, ir 10 g 96% etilo alkoholio. Gautame tirpale
25 ištirpinama 4 g trimetoprino, po to pridedama 0,08 g
kalio piro-sulfito, 0,15 redukuoto gliutatio-
no, 3 g karbamido, 20 g sulfametoksazolo ir 1 g heksametileno
tetramino. Toliau seka procedūra, aprašyta 1-ame
pavyzdyje.

30

IŠRADIMO APIBRĖŽTIS

1. Injekuojama veterinarinė kompozicija, neturinti pašalinio toksinio poveikio, kurios sudėtyje aktyvios medžiagos yra 2,4-diamin-5-/3',4',5'-trimetoksibenzil/-pirimidinas ir 3-/4-aminofenilsulfonamid/-5-metilizoksazolas, b e s i s k i r i a n t i tuo, kad papildomai savo sudėtyje turi vieną ar daugiau organinių tirpiklių, besimaišančių su vandeniu, vandenį, vieną ar daugiau tirpinimo agentų, karbamidą ir vieną ar daugiau priedų, tokiu komponentų santykiu, svorio dalimis:
- | | |
|--|-------|
| 2,4-diamin-5-/3',4',5'-trimetoksibenzil/-pirimidinas | 0,8-6 |
| 3-/4-aminofenilsulfonamid/-5-metilizoksazolas | 4-30 |
| vienas ar daugiau organinių tirpiklių, besimaišančių su vandeniu | 25-65 |
| vanduo | 1-40 |
| vienas ar daugiau tirpinimo agentų | 3-12 |
| karbamidas | 2-10 |
| vienas ar daugiau priedų | 0,2-4 |
2. Injekuojama veterinarinė kompozicija pagal 1 punktą, b e s i s k i r i a n t i tuo, kad vienas ar daugiau organinių tirpiklių yra etilo alkoholis ir/arba polietilenglikolis.
3. Injekuojama veterinarinė kompozicija pagal 1 ir 2 punktus, b e s i s k i r i a n t i tuo, kad vienas ar daugiau tirpinimo agentų yra polivinilpirolidonas ir/arba heksametileno tetraminas.
4. Injekuojama veterinarinė kompozicija pagal 1-3 punktus, b e s i s k i r i a n t i tuo, kad priedas yra antioksidantas ir/arba, mono-, di- arba trikarboksilinė rūgštis su 3-6 anglies atomais su hidroksilo arba amino grupe.

5. Injekuojama veterinarinė kompozicija pagal 1-4 punktus, b e s i s k i r i a n t i tuo, kad komponentų santykis svorio dalimis yra:

2,4-diamin-5-/3',4',5'-trimetoksibenzil/pirimidinas	1,5-5,5
3-/4-aminofenilsulfonamid-5-metilizoksazolas	8-27
etilo alkoholis	8-10
poli/etilenglikolis	48-55
vanduo	1-40
poli/vinilpirolidonas	4-10
heksametileno tetraminas	0,7-1,1
karbamidas	3-10
antioksidantas	0,08-0,3
mono-, di- arba trikarboksilinė rūgštis su 3-6 anglies atomaissu hidroksilo arba amino grupe	0,4-1,5

5

6. Injekuojamos veterinarinės kompozicijos, neturinčios pašalinio toksinio poveikio; paruošimo būdas, apimantis aktyvių medžiagų sumaišymą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad sumaišo 0,8-6 svorio dalis 2,4-diamin-5-
10 /3',4',5'-trimetoksibenzil/-pirimidino, 4-30 svorio dalių 3-/4-aminofenilsulfonamid/-5-metilizoksazolo, 25-65 svorio dalis vieno ar daugiau organinių tirpiklių, besimaišančių su vandeniu, 1-40 svorio dalių vandens, 3-12 svorio dalių vieno ar daugiau tirpinimo agentų, 2-
15 10 svorio dalių karbamido ir 0,2-4 svorio dalių vieno ar daugiau priedų, o gautą kompoziciją filtruoja ir sterilizuoja.

7. Paruošimo būdas pagal 6 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad organinis tirpiklis yra etilo alkoholis ir/arba polietilenglikolis.
20

8. Paruošimo būdas pagal 6 ir 7 punktus, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad tirpinimo agentu yra
25 poli/vinilpirolidonas ir/arba heksametileno tetraminas.

9. Paruošimo būdas pagal 6-8 punktus, b e s i s k i-
r i a n t i s tuo, kad priedu yra koks nors
antioksidantas ir/arba mono-, di- arba trikarboksilinė
rūgštis su 3-6 anglies atomais su hidroksilo arba amino
5 grupe.

10. Paruošimo būdas pagal 6-9 punktus, b e s i s k i-
r i a n t i s tuo, kad sumaišo šiuos komponentus: 1,5-
5,5 svorio dalis 2,4-diamin-5-(3',4',5'-trimetoksi-
10 benzil/-pirimidino, 8-27 svorio dalis 3-/4-
aminofenilsulfonamid/-5-metilizoksazolo, 8-10 svorio
dalių etilo alkoholio, 48-55 svorio dalis polietilen-
glikolio, 1-40 svorio dalių vandens, 4-10 svorio dalių
polivinilpirolidono, 0,7-1,1 svorio dalis heksametileno
15 tetramino, 3-10 svorio dalių karbamido, 0,08-0,3 svorio
dalis kokio nors oksidanto ir 0,4-1,5 svorio dalis
mono-, di- arba trikarboksilinės rūgšties su 3-6
anglies atomais su hidroksilo arba amino grupe, o gautą
kompoziciją filtruoja ir sterilizuoja.