

(19) Országkód:

HU



**MAGYAR
KÖZTÁRSASÁG
ORSZÁGOS
TALÁLMÁNYI
HIVATAL**

SZABADALMI LEÍRÁS

(11) Lajstromszám:

208 786 B

(21) A bejelentés száma: 4492/88
(22) A bejelentés napja: 1988. 08. 30.
(30) Elsőbbségi adatok:
091 075 1987. 08. 31. US

(51) Int. Cl.⁵

A 61 K 9/22

(40) A közzététel napja: 1989. 06. 28.
(45) A megadás meghirdetésének dátuma a Szabadalmi
Közlönyben: 1994. 01. 28. SZKV 94/01

(72) Feltalálók:

De Leon, Jose L., Canovanas, New York (US)
Ferguson, Thomas Harry, Greenfield, Indiana (US)
jr. Skinner, Daniel Stewart, Indianapolis, Indiana (US)

(73) Szabadalmas:

Eli Lilly and Co., Indianapolis, Indiana (US)

(74) Képviselő:

S.B.G. és K. Ügyvédi és Szabadalmi Iroda,
Budapest

(54) Tetraciklin-típusú antibiotikummal bevont implantátum és eljárás annak előállítására

(57) KIVONAT

A találmány tárgya anabolikus szer szabályozott leadására alkalmas implantátum.

A találmány szerinti implantátum, mely egy szilikon polimer mátrixból, apolimer mátrixban levő anabolikus szerből és mikrobaellenes bevonatból áll – lényege, hogy a bevonat egy szilikon folyadék, és ezzel a folyadékkal érintkező tetraciklin típusú antibiotikum.

A találmány tárgya továbbá eljárás anabolikus szer szabályozott leadására alkalmas implantátum előállítására, melynek során egy anabolikus szert tartalmazó szilikon polimer mátrixot mikrobaellenes bevonattal látunk el. Az eljárás lényege, hogy szilikon folyadékot és a folyadékkal érintkezésbe lépő mikrobaellenes szert tartalmazó bevonatot alkalmazunk.

A találmány tárgya javított implantátum és eljárás annak előállítására. Részletesen a találmány tárgya tetraciklin-típusú antibiotikummal bevont implantátumra és annak előállítására vonatkozik. A találmány szerint alkalmazott bevonatok jobban megmaradnak az implantátum felületén a mechanizált implantátum csomagolási műveletek során, és hatékonyabban előzik meg a fertőzéseket, melyek egyébként a berendezés beültetése után fellépnek.

A 4,191,741 számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírás szabályozott hatóanyag-leadású implantátum alkalmazását ismerteti kórödzök esetén, melynek során ösztradiolt adagolnak.

Ezt az implantátumot úgy állítják elő, hogy egy rúd alakú magot az ösztradiol, térhálósítatlan dimetilsiloxán gumi és térhálósítószer elegyével vonják be, majd a gumit térhálósítják és a rúdanyagot csak ezután darabolják. Az ilyen implantátumok beültetése során a körülmények alapvetően nélkülözik a higiénit, és az így okozott fertőzés az implantátum tönkremenését idézheti elő. A 2 136 688. A számú nagy-britanniai szabadalmi leírás antibiotikus vagy germicid hatású réteg vagy bevonat alkalmazását ismerteti a fenti implantátumok felületén, mellyel a fertőzés csökkenthető, és az implantátum retenciója javítható. Ennek során a fenti implantátumot antibiotikum vagy más germicid feleslegével hintik be vagy borítják, majd rázatással eltávolítják a hatóanyag felesleget. Az antibiotikus hatású bevonat lehetővé teszi az implantátumnak nemsteril körülmények között történő parenterális alkalmazását, ezáltal minimálisra csökkenthető az implantációs tü, az állatokon az implantáció helyének, valamint az implantációs készülék tisztításának igénye minimálisra csökkenthető vagy kiküszöbölhető.

Ismeretes, hogy bizonyos mikrobaellenes készítményekkel az implantátum felülete borítható vagy bevonható, és ezáltal a beültetés helyén a fertőzés veszélye kiküszöbölhető. A technológia gyakorlati alkalmazása során azonban bizonyos nehézségek merültek fel. Úgy találták, hogy a felületre felhordott mikrobaellenes szerek könnyen elválhatnak az implantátum felületéről, egyszerű mechanikus műveletek során, például az automatizált csomagolás során. A mikrobaellenes bevonat hiánya jelentősen csökkenti a fertőzéssel szembeni ellenállást. Ezért eddig csak laboratóriumi intenzív ismételt bevonási módszerekkel és a mikrobaellenes szerrel bevont implantátumok manuális csomagolásával volt elérhető, hogy az adagolás időpontjában az implantátumok hatékony mikrobaellenes bevonattal rendelkezzenek. Még igen gondos kezelés esetén is csak nehezen ellenőrizhető, hogy az implantátum készítése és csomagolása során a bevonat egyenletes legyen.

Az implantátumok gyártása és csomagolása nagyobb hatékonysággal végezhető, ezenkívül a beültetés helyének nagyobb fertőzéssel szembeni ellenállása csak úgy érhető el, hogy az implantátumot egyenletesebb és nagyobb adhézióval rendelkező mikrobaellenes szer-borítással látjuk el. Ezért szükség van olyan, javított implantátum-bevonási módszerre, mely az implantátum felületén egyenletesebb és tartósabb mik-

robaellenes borítást nyújt, mely az előállítás, kezelés és tárolás során jó stabilitást biztosít, beültetés során a mikrobaellenes szer azonnal hozzáférhetővé válik, és amely nem interferál az implantátum hatásával.

5 A találmány szerint egy szilikon folyadékot alkalmazunk a mikrobaellenes szer implantátum felületéhez történő egyenletes adhéziójának elősegítésére. A találmány számos előnyt biztosít a fertőzésnek ellenálló implantátumok előállítására és alkalmazására. A találmány lehetővé teszi az implantátumok előállításának és feldolgozásának nagyobb hatékonyságát. Az implantátum felületéről az adherált mikrobaellenes bevonat nem távolítható el könnyedén, ezáltal lehetővé teszi, hogy az implantátumokat az automatizált csomagolás kíméletlenebb körülményeinek is kitegyük. A találmány kiküszöböli az egyébként szükséges, utólagos beporzások vagy bevonások módszereket. Mivel a találmány alkalmazása a mikrobaellenes szer hatékonyabban és nagyobb dózisban történő alkalmazását, ezáltal a gyártási műveletek során kevesebb minőségellenőrzési és/vagy analitikai idő szükséges. További előnye a találmány szerinti bevonat alkalmazásának, hogy az implantátumok megjelenése és a bevonat konzisztenciája lényegesen javul. A mikrobaellenes szer bevonat felhordását nem befolyásolják még a különleges körülmények sem.

A találmány azon a felismerésen alapul, hogy az implantátum külső felületére olyan szilikon folyadék vihető fel, mely az azután felhordandó mikrobaellenes szer adhézióját javítja. A szilikon folyadék nagy affinitással rendelkezik az implantátum felületével szemben, és szétterjed annak felületén; ily módon egy vékony filmet alkotva. A film az ezután felhordandó mikrobaellenes szerre mátrix-jellegű hordozóként szolgál, különösen, ha a film-adherens por vagy porozószer formában van. A szilikon folyadékréteg a mikrobaellenes szerrel érintkezésbe lépve, azt részben nedvesíti, és ezáltal tartja az implantátum felületén vissza.

A találmány szerinti eljárással egy anabolikus szer nyújtott leadására szolgáló, az anabolikus szert szilikon polimer mátrixban tartalmazó implantátumra adherens tetraciklin-típusú antibiotikumot tartalmazó bevonatot viszünk fel. A szilikon folyadék sem az implantátum biztonságát, sem hatékonyságát nem befolyásolja károsan. Az anabolikus szer az implantátumból történő diffúziójának mértéke gyakorlatilag változatlan marad, a találmány szerinti bevonat alkalmazása esetén.

A találmány szerinti javított implantátum bevonatok az implantátum felületével érintkező szilikon folyadékkal érintkező mikrobaellenes szerből állnak. 50 Az implantátum jellege nem kritikus tényező a találmány szempontjából, azonban a javított bevonatok különösen előnyösek biokompatibilis, szilikon bázisú polimerekből kialakított felülettel rendelkező implantátumok esetén. Az implantátumok a legeltérőbb 55 konstrukciójuk lehetnek, és protetikusan célokat vagy biológiailag aktív anyagok nyújtott leadását biztosító tartályokat vagy mátrixokat egyaránt magukban foglalhatnak. Ezen implantátumok kialakíthatók kizárólag szilikon polimerekből, például húzással, extrudálással, fröccsöntéssel és/vagy gépi kialakítással, vagy 60

úgy is előállíthatók, hogy valamely ismert biokompatibilis implantátum anyagból vagy anyag-kombinációból kialakított implantátum-magot szilikon polimerrel vonnak be.

Az implantátum készítéséhez alkalmas szilikon polimerek például a difenil-polisziloxánok, dimetil-polisziloxánok (dimethicone), fenil-metil-polisziloxánok, trifluor-propil-metil-sziloxánok, polidimetil-sziloxánok, önmagukban vagy polietilén-oxiddal kopolimerizálva, dimetil-polisziloxán-polimetil-metakrilát kopolimerek, és ezek elegyei.

A találmány szerint bevonható, előnyös implantátumokat például a 4,191,741 számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírás ismertetett implantátumok anabolikus szereknek kérődzőkben történő nyújtott leadására szolgálnak. Az ilyen implantátumok anabolikus szerként például ösztradiolt, anabolikus ösztradiol-származékokat, például ösztadiol-dipropanátot, ösztadiol-benzoátot, ösztadiol-valerátot és hasonlókat, trenbolon-acetátot, és bizonyos rezorcin laktonokat, például zearanolt és zeralenont tartalmaznak.

A találmány szerinti javított tulajdonságú tetraciklin-típusú antibiotikumot tartalmazó bevonatokat úgy visszük fel az implantátumok felületére, hogy először egy szilikon folyadékot alkalmazunk, mely az implantátum felületéhez kötődő filmet alkot, és ezután a filmet hordozó implantátum felületet a tetraciklin-típusú antibiotikummal hozzuk érintkezésbe. Előnyösen a mikrobaellenes szer film-adherens por vagy porozószer formában van jelen. A szilikon film az implantátum felületéhez és a mikrobaellenes szerhez egyaránt nagy affinitással rendelkezik, és így módon egy folyékony mátrixként viselkedik, mely nedvesíti és hatékonyan köti a mikrobaellenes szert az implantátum felületéhez. A szilikon folyadéknak az a tulajdonsága, hogy megfelelő alapot biztosít a találmány szerinti mikrobaellenes bevonatok egyenletes adhéziójához, abban áll, hogy mind az implantátum felületéhez, mind a mikrobaellenes szerhez nagy affinitással rendelkezik.

A találmány szerinti bevonatok kialakításához különösen előnyösnek bizonyultak a poli-dimetil-sziloxán folyadékok és a vulkanizálódó poli-dimetil-sziloxán-rendszerek. Ezek a folyadékok kémiaiilag ekvivalensek a szilikon polimerekkel, melyekből előnyösen az implantátumokat készítik. A szilikon folyadék ezért nem befolyásolja, illetve nem rontja az implantátum biztonságát és hatékonyságát. Ugyancsak nem befolyásolja a mikrobaellenes szer hozzáférhetőségét a beültetés helyén.

Általában a dimetil-polisziloxánok kis illékonyságú folyadékok, melyek viszkozitása vékony szilikonolaj bevonatot biztosít szobahőmérsékleten az implantátum felületén. A kereskedelmiileg hozzáférhető néhány előnyös szilikon folyadék például a Dow Corning Corporation által 360 Medical Fluid néven forgalomba hozott, sűrű konzisztenciájú, gyógyszerkönyvi tisztaságú folyadék. A Dow Corning 360 Medical Fluid $0,2 \times 10^{-4}$ – 125×10^{-4} m²/s viszkozitás-határok között kerül forgalomba (23 °C hőmérsékleten mérve). Előnyösen a szilikon folyadék viszkozitása 2×10^{-4} m²/s és 5×10^{-4} m²/s között van. Igen jó eredményeket értünk el a körülbelül $3,5 \times 10^{-4}$ m²/s visz-

kozitási szilikon folyadékkal. Az ilyen szilikonolajok szobahőmérsékleten gyengén illékonyak, és könnyen oszlanak el az implantátum felületén; így módon az implantátum felületével érintkező, vékony folyadékfilmet alkotnak.

Az implantátumok önmagukban ismert módszerekkel, például mártással vagy fújással vonhatók be a polidimetil-sziloxán folyadékkal. Előnyös bevonóserpenyő alkalmazása, abban az esetben, ha nagyobb számú, azonos méretű implantátumot kell borítani ugyanazon fürdőben. A szilikonfolyadékot az implantátum felületére 0,1–0,6 mg/cm² mennyiségben hordjuk fel. A felvitt optimális mennyiség függ az alkalmazott folyadék viszkozitásától és az implantátum felületének természetétől és állapotától. Ha a szilikon folyadék viszkozitása $3,5 \times 10^{-4}$ m²/s körül van, azt az implantátum felületére 0,2–0,5 mg/cm² körüli mennyiségben hordjuk fel. Ha bevonótálcát alkalmazunk, a szilikonfolyadékot az implantátumok, például azonos méretű, hengeres implantátumok halmazához adjuk, és a folyadék igen gyorsan befedi az implantátumok felületét; ezáltal egy vékony szilikon folyadékfilm alakul ki.

Ezután a szilikonfilmet hordozó implantátumokat a szilikonfilmhez affinitással rendelkező tetraciklin-típusú antibiotikummal hozzuk érintkezésbe. Ez utóbbi, előnyösen a mikrobaellenes szer porozószer vagy poralakban van jelen, mely azután érintkezésbe kerül a filmet hordozó implantátum felületével, és a folyadékfilm részlegesen nedvesíti a szert, ezáltal hatékonyan köti az implantátum felületéhez.

A felület kialakításához tetraciklin-típusú antibiotikum mennyisége széles határok között változik, és bizonyos mértékben a bevonási technológiától függően. Például a tetraciklin-típusú antibiotikum mennyisége 0,1 mg/cm² és 2,1 mg/cm² között változhat, az előnyös tartomány azonban 0,2–0,8 mg/cm². Az oxitetraciklin-hidroklorid alkalmazandó mennyisége 0,1–2,1 mg/cm², előnyösen 0,1–1,0 mg/cm², és legelőnyösebben 0,14–0,5 mg/cm².

Előnyösen az antibiotikumot vagy germicidet aprított vagy porított formában alkalmazzuk, melynek szemcseátmérője 45–250 µm, előnyösen 45–75 µm. A kereskedelembe hozzáférhető antibiotikum porokat a kívánt részecskeméretre történő aprításhoz célszerűen malomban őrlhetjük meg.

1. példa

COMPUDOSE® 200 névvel forgalmazott implantátumokat alkalmazzunk a találmány szerinti polidimetil-sziloxán-folyadék bázisú oxitetraciklin-hidroklorid (OTC) bevonat alkalmazásának vizsgálatára. A COMPUDOSE® 200 névvel forgalmazott 3 cm hosszú és 4,76 mm átmérőjű implantátum, mely egy inert magból és 250 m vastagságú, hatóanyagként 24 mg ösztadiolt tartalmazó bevonatból áll. Az implantátum felülete 4,84 cm², és a készülék körülbelül 200 napon át folyamatosan adja le az ösztadiolt. Az implantátumot az Elanco Products Company, az Eli Lilly and Company egyik részlege állítja elő és hozza forgalomba.

A kísérletek eredményeit az I. táblázatban foglaljuk össze. Valamennyi, az implantátumokat drázsírozó üstben 2,5 mg/implantátum mennyiségben OTC-vel poroztuk be. Az előkezelési műveletet a következőképpen végeztük: az első és második kísérletnél nem végez-

tünk előkezelést, a harmadik kezelésnél azt 1% szilícium-dioxiddal (Aerosil) végeztük, míg a negyedik – hatodik kísérletekben Dow Coming 360 Medical Fluidot alkalmaztunk (viszkozitás = $3,5 \times 10^{-4}$ m²/s, 23 °C hőmérsékleten).

I. táblázat

Oxi-tetraciklin-hidroklorid-kötés eredményei

Kísérlet	Előkezelés	OTC bevonat vizuális vizsgálata	OTC átlagos megkötése mg/implantátum	SzD ²
1.	nem volt ³	egyenetlen OTC bevonat	— ¹	—
2.	nem volt ³	egyenetlen OTC bevonat	0,8	0,19
3.	1%-os szilícium-dioxid	egyenetlen OTC bevonat	0,8	0,41
4.	2 mg/implantátum szilikon spray	igen egyenletes OTC bevonat	1,6	0,15
5.	2 mg/implantátum szilikon spray	igen egyenletes OTC bevonat	2,7	0,19
6.	2 mg/implantátum szilikon spray (az üres drázsírozó üstbe adagolva), majd az implantátum betöltése	igen egyenletes OTC bevonat	1,8	0,31

1 = nem volt mérhető

2 = az átlag értéktől való átlagos eltérés

3 = 2136 688 sz. brit szabadalmi leírás szerint.

A fenti kísérletből tisztán látható a találmány, azaz az implantátumoknak az antibiotikummal történő porozása előtti filmképző szilikonfolyadékkal történő kezelésének előnye. Ez a kezelés nemcsak megnöveli az antibiotikumnak az implantátum felületén történő jobb megkötését, hanem egyben elősegíti a bevonat egyenletesebbé tételét is. Ezenkívül, a bevonat szemmel látható egyenletesebb, és lehetővé teszi automatizált csomagoló berendezés alkalmazását is, melynek során rázóátalécakat alkalmaznak az implantátumok elválasztására és a különálló csomagoló mélyedésekbe történő elosztáshoz.

2. példa

Három, különböző sarzs COMPUDOSE 200® névvel forgalmazott implantátumot (egyenként 26 000 implantátum) borítottunk a találmány szerint. A kezelés során az implantátumokat drázsírozó üstbe helyeztük, majd 50 g dimetikon (2 mg dimetikon/implantátum), majd 65 g oxi-tetraciklin-hidrokloridot adtunk hozzá, és a drázsírozást az egyenletesen borított implantátumok keletkezéséig folytattuk. Mindhárom sarzból mintákat vettünk, azokat csomagoltuk, és vizsgálatnak vetettük alá.

Az eredményeket a II. táblázat mutatja.

II. táblázat

OTC kötése a COMPUDOSE 200® implantátumokon

1. sarzs	1,64
2. sarzs	1,61
3. sarzs	1,52

1 = 10 implantátum átlag értéke.

SZABADALMI IGÉNYPONTOK

1. Anabolikus szer szabályozott leadására alkalmas szerkezetből eltávolítható implantátum, mely egy szili-

kon polimer mátrixból, a polimer mátrixban levő anabolikus szerből és mikrobaellenes bevonatból áll, *azzal jellemezve*, hogy a bevonat egy szilikon folyadék, és ezzel a folyadékkal érintkező tetraciklin-típusú antibiotikum.

2. Az 1. igénypont szerinti implantátum, *azzal jellemezve*, hogy az anabolikus szer ösztradiol.

3. Az 1. igénypont szerinti implantátum *azzal jellemezve*, hogy a mikrobaellenes szer oxi-tetraciklin-hidroklorid.

4. Az 1–3. igénypontok bármelyike szerinti implantátum, *azzal jellemezve*, hogy a szilikon polimer mátrix és az anabolikus szer egy biokompatibilis inert magot körülvevő borítást alkot.

5. A 4. igénypont szerinti implantátum, *azzal jellemezve*, hogy az anabolikus szer ösztradiol.

6. Az 1–5. igénypontok bármelyike szerinti implantátum, *azzal jellemezve*, hogy a szilikon folyadék viszkozitása 200 és 500 centistoke között van.

7. Az 1–6. igénypontok bármelyike szerinti implantátum, *azzal jellemezve*, hogy a szilikon folyadék a szilikon polimer mátrix implantátum felületével érintkezik, és a mikrobaellenes szer a szilikon folyadékkal van érintkezésben.

8. Eljárás anabolikus szer szabályozott leadására alkalmas, anabolikus szert tartalmazó szilikon polimer mátrixot és mikrobaellenes bevonatot tartalmazó implantátum előállítására, *azzal jellemezve*, hogy az anabolikus szert ismert módon tartalmazó szilikon polimer mátrixot, szilikon folyadékot és a folyadékkal érintkezésbe lépő tetraciklin-típusú antibiotikumot tartalmazó bevonatot alkalmazunk.

9. A 8. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy a szilikon folyadékkal a szilikon polimer mátrix felületével érintkező szilikon filmet alakítunk ki, majd ezt a filmet tartalmazó felületet hozzuk érintkezésbe a film-adherens poralakú tetraciklin-típusú antibiotikummal.