

P0201044

(74.312/SZE)

20097

A1

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

Antibiotikus kompozitok előállítása (eljárása)

KIVONAT

A találmány tárgya eljárás antibiotikus kompozitok előállítására, azzal jellemezve, hogy a plasztikusan alakítható só legalább egy protonált antibiotikum bázis kationos komponenséből, melyet az aminoglükózid, lincosamid és tetraciklin típusú antibiotikumok közül választanak ki, és legalább egy anionos komponensből épül fel, melyet a szerves szulfátok és/vagy szerves szulfonátok és/vagy zsírsavészterek csoportjából választanak ki, ahol a szervesetlen kompozit alkotók és/vagy a szerves kompozit alkotók rögzítéséhez kötőanyagként, és adott esetben vízzel keverés után a kompozitok alakjának kialakításához használják fel, ami főleg préssel, szalagpréssel, hengerezéssel, kalanderezéssel és őrléssel történik.

Jelt. sz. : —

2002 NOV 13

P0201044

S. B. G. & K.
Szabadalmi Ügyvivői Iroda
H-1062 Budapest, Andrásy út 113.
Telefon: 461-1000, Fax: 461-1099



74.312/SZE

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

Antibiotikus kompozitok előállítása eljárása

A jelen találmány antibiotikus kompozitok előállítási eljárásával foglalkozik, melyek a humán- és állat-gyógyászatban a szilárd és lágyszövetek helyi mikrobiális fertőzéseinél implantátumként alkalmazhatók.

Hosszú ideje ismeretes, hogy az antibiotikumok szisztémás alkalmazása számos problémát vet fel. A szisztémás felhasználásnál gyakran megkívánt az igen magas antibiotikum dózisok beadása, ezzel a fertőzött szövetben az antibiotikus hatást az antibiotikum nagy koncentrációjával érjük el. Ezzel különösen az aminoglükozid antibiotikumoknál és a tetraciklin típusú antibiotikumoknál a vesében és a hallószervben fellépő toxicitás miatt a szervezetet súlyos károsodás éri. Ezért már hosszú ideje arra gondolnak, hogy az antibiotikumot helyileg alkalmazható felszabadulási rendszerekben adják be, illetve alkalmas raktározási formává átalakítják. A szilárd és lágyszövetek helyi mikrobiális fertőzésének kezelésénél a humán- és állat-gyógyászatban különösen fontos, hogy a kezdeti nagy antibiotikum koncentráció után több naptól több hetes időtartamon keresztül az antibiotikum felszabadulását kis mennyiségben biztosítsuk, hogy ezzel a mikroorganizmusok lehető leghosszabb ideig történő pusztítását érjük el. A fertőzések sikeres leküzdése érdekében ennek különösen a csontszövetek

fertőzéseinél van különös jelentősége. Így különösen azok a kompozitok érdekesek, melyek az antibiotikus hatáson kívül, kémiai összetételük és felépítésük miatt, oszteokonduktív hatást mutatnak.

Az antibiotikus raktárrendszerek orvosi alkalmazása akkor sikeres, ha a megfelelő antibiotikumot a megfelelő segédanyagokkal könnyen kézben tartható, tároló gyógyászati készítményként ill. implantátumként szereljük ki. Ezek a gyógyászati készítmények és implantátumok a mindenkori hatóanyagból és a kiszerelésükhöz szükséges segédanyagokból felépülő kompozit rendszerek. Ezek a kiszerelések mind folyékony, mind szilárd aggregált formában lehetnek. A szilárd kiszerelési formáknak elegendő mechanikai stabilitással kell rendelkezniük, ilyen formák a következők lehetnek: tabletták, szemcsék és porok. Ehhez érdemes a hatóanyagot és a segédanyagot egymással mechanikusan stabil kapcsolatba hozni. Ez egyrészt a segédanyagok kémiai keményítési eljárásával érhető el, másrészt a plasztikusan alakítható segédanyag préselésével, mely eredményeként kapcsolatok alakulnak ki.

A helyi fertőzések kezeléséhez az antibiotikumok raktárrendszerei számos szabadalmi bejelentésben és szabadalomban szerepelnek, melyek közül csak néhányra hivatkozunk.

A nem abszorbeálódó műanyagokon az antibiotikumok fizikai rögzítése számos szabadalmi bejelentés tárgya, amelyek közül itt csak néhány példát emelünk ki. Klemm javasolta, hogy az oszteomiélitis kezeléséhez polimetakrilátból, poliakrilátból,

valamint ezek kopolimereiből álló műanyag részecskéket alkalmazzanak [Klemm: Surgical synthetic-resin material and method of treating osteomyelitis, 3,882,858 számú Amerikai Egyesült Államok-beli szabadalmi bejelentés (1975)], amelyeket gentamicinnel vagy más antibiotikummal töltenek. Klemm a Septopal felhasználását is leírta [Klemm: Septopal - a new way of local antibiotic therapy, szerkesztők: Van Rens és mtsai, Local antibiotic Treatment in Osteomyelitis and Soft-Tissue Infections, Excerpta Medica, Amsterdam, 24-31(1981); Klemm: Antibiotic beat chains, Clin. Orthop. Relat. Res., 295, 63-76(1993)]. Ehhez a kereskedelemben kapható polimetakrilátból készült gentamicint kibocsátó láncokat használt fel. Heuser és Dingeldein antibiotikumból és polimetakrilátból, illetve poliakrilátból felépülő összetételt írtak le, melyhez kiegészítésként aminosav komponenseket adtak [Heuser és Dingeldein: Synthetic resin-base, antibiotic compositions containing amino acids, 4,191,740 számú Amerikai Egyesült Államok-beli szabadalmi bejelentés (1980); Heuser és Dingeldein: Synthetic resin-base, antibiotic compositions containing amino acids, 4,233,287 számú Amerikai Egyesült Államok-beli szabadalmi bejelentés (1980)]. Ezen kívül elsődlegesen aminoglükózid antibiotikumokat csontcementbe integráltak [Gross és mtsai: Bone cement compositions containing gentamicin, 4,059,684 számú Amerikai Egyesült Államok-beli szabadalmi bejelentés (1977); Welch: Antibiotics in acrylic bone cement, In vitro studies. J. Biomed. Mater. Res., 12, 679(1978); Elson és mtsai:

Antibiotic-loaded acrylic cement. *J. Bone Joint Surg.* 59B, 200-205(1997)]. Kötőanyagként itt a cementkeményedésnél keletkező polimer szolgál.

Az antibiotikumok raktározási rendszerinek fizikai rögzítése reszorbeáló műanyagok segítségével, különösen az α -hidroxikarbonsavak poliésztereivel, szintén számos szabadalmi bejelentés tárgyát képezte, melyek közül itt csak néhányra hivatkozunk. Sampath és mtsai gentamicint felszabadító rendszert javasoltak, melyek poli-L-laktidból és gentamicinből álltak, amelyeket nyomáson poli-L-laktid/gentamicin mikrokapszulákként állítottak elő [Sampath és mtsai: Preparation and characterization of biodegradable poly(-L-lactic acid) gentamicin delivery systems, *Int. J. Pharmaceutics*, 78, 165-174 (1992)]. Ez a rendszer a gentamicin beépített mennyiségtől függően a hatóanyag felszabadulás nem jelentéktelen késleltetését mutatta. Egy hasonló rendszernél a hatóanyagot tartalmazó mikrogömbök előállításához poli-D,L-laktidot használtak fel. [Bodmeier és McGinity: The preparation and evaluation of drug-containing poly(D,L-lactide) microspheres formed by solvent evaporation method, *Pharm. Res.*, 4, 465-471 (1987)]. Von Fries és Schlapp hasonlóan poli-laktidból készített mikrorészecskéket írtak le, amit kollagén/gentamicin-szulfáttal vontak be [Friess és Schlapp: Advanced implants for local delivery of gentamicin, *Sixth World Biomaterials Congress Transactions*, 1488(2000)]. A leírt mikrogömbök csak igen kismértékben mutatták a gentamicin felszabadítás késleltetését. Von Schmidt és munkatársai gentamicint



tartalmazó formatesteket javasoltak [Schmidt és mtsai: Antibiotic in vivo/in vitro release, histocompatibility and biodegradation of gentamicin implants based on lactic acid polymers and copolymers. *J. Control. Release*, 37, 83-94(1995)]. Ezeket a formatesteket gentamicin-szulfát/poli-L-laktid, gentamicin-szulfát/poli-D,L-laktid és gentamicin-szulfát/poli-D,L-laktid-ko-glikozid keverékekből nyomáson állították elő. Ezek a raktározási készítmények huszonnégy óráig az antibiotikum körülbelül 90 %-át engedték felszabadulni.

Az antibiotikumok műanyagokon alapuló fizikai rögzítése mellett, számos késleltetett hatású szervesetlen rendszert leírtak. A következőkben csak a kalcium-szulfáttal előállított néhány rendszerre hivatkozunk. Így Randolph és mtsai. által leírt késleltetett rendszert említjük, melynél a hatóanyag bezárása kalcium-szulfát mátrixba történik [Randolph és mtsai: Calcium sulfate controlled release matrix, 5,807,567 számú Amerikai Egyesült Államok-beli szabadalmi bejelentés (1998)]. Az ilyen kalcium-szulfát pelletek előállítása α -kalcium-szulfát-hemihidrátot, β -kalcium-szulfát-hemihidrátot, adalékanyagot és vizet tartalmazó keverékből történik. A megszilárdulás a kalcium-szulfát-dihidrát kialakulásával megy végbe. Turner és munkatársai kalcium-szulfátból álló tablettákat írtak le, amelyeket medulláris defektusok kezeléséhez használtak fel [Turner és mtsai: Delivery of tobramycin using calcium sulfate tablets to graft a large medullary defect: Local and systemic effects. *Sixth World Biomaterials Congress Transactions*, 767(2000)]. Leírtak hasonló,

kalcium-szulfátból készült felszabadító rendszert is, de amikacin-szulfáttal [Petersen és mtsai: Elution of amikacin from calcium sulfate pellets: An in vitro study, Sixth World Biomaterials Congress Transactions, 767(2000)].

Korábban azt találták, hogy az aminoglükózid és a lincosamid antibiotikumok nehezen oldódó sóiból viszonylag egyszerűen raktározást biztosító készítmények állíthatók elő. A tetraciklin típusú antibiotikumok nehezen oldódó sóinak, illetve kelátjainak képzése már évtizedek óta általánosan ismert. Így például Folch Vazquez leírta a tetraciklin-dodecil-szulfát előállítását vízben tetraciklin-hidrokloridból nátrium-dodecil-szulfáttal [Folch Vazquez: Tetracycline lauryl sulfate, ES 3 309 402 számú szabadalmi bejelentés (1966); Folch Vazquez: Tetracycline derivatives, NL 6609490 számú (1967)]. Alternatívaként az előállítás tetraciklinből és dodecil-kénsavból is kiindulhat. [Folch Vazquez: Tetracycline lauryl sulfate, ES 322 771 számú szabadalmi bejelentés (1966)]. Továbbá az antibiotikus kezeléshez a tetraciklin-sulfamátok alkalmazását szintén javasolták [Jurando és Puigmarti: Antibiotic tetracycline sulfamate and its derivatives, 3,536,759 számú Amerikai Egyesült Államok-beli szabadalmi bejelentés (1970); Anonym: Antibiotic tetracycline alkylsulfamates, ES 354 173 számú (1969); Ciuro és Jurado: Stability of a tetracycline derivative, *Afinidad*, 28(292), 1333-1335(1971)]. Hasonlóan az aminoglükózid antibiotikumoknál számos nehezen oldódó só ismeretes. A gentamicin előállítása így a magasabb rendű zsírsavakra, arilalkilkarbonsavakra, alkilszul-

fátokra és alkilszulfonátokra alapul [Luedemann és Weinstein: Gentamycin and method of production, 3,091,572 számú Amerikai Egyesült Államok-beli szabadalmi bejelentés (1962)]. Erre példák a gentamicin laurilsav, sztearinsav, palmitinsav, olajsav, fenilvajsav, naftalén-1-karbonsav, laurilkénsav és dodecilbenzolszulfonsav sói. Ezek a sók sok esetben előnytelenek, mivel viasszerű hidrofób anyagok, melyek gyógyszerészeti alkalmazása akadályozott. Éppen ezért a gentamicin és az etamicin zsírsavsóit szabad bázisokból illetve azok sóiból vízben 50-80 °C-on szintetizálják [Voegelé és mtsai: Sparingly-soluble salts of aminoglycosides and formations containing them with inhibited substance-release, DE 3 248 328 számú szabadalmi bejelentés (1982)]. Ezeknek az antibiotikum-zsírsavsóknak injekció készítményekhez alkalmasnak kell lenniük. A gentamicin-dodecilsulfát előállítását és ezek kenőcseinek és krémjeinek felhasználását a szakirodalomban szintén leírták [Folch Vazquez: Gentamicin derivatives, BE 821 600 számú szabadalmi bejelentés (1974)]. Egy új találmány a nehezen oldódó aminoglükozid-flavonoidfoszfát előállításáról számol be [Wahlig és mtsai: Flavonoid phosphate salts of aminoglycoside antibiotics, 4,617,293 számú Amerikai Egyesült Államok-beli szabadalmi bejelentés (1986)]. Leírták a hidroxiflaván, a hidroxiflavén, a hidroxiflavanon, a hidroxiflavon és a hidroxifalvilium foszforsav-félészter származékainak sóit. Különösen előnyben részesítették a flavanon és a flavon származékokat. Ezeknek a nehezen oldódó sóknak raktározására alkalmas formák alkalmazását meg kell találni. Így például ezeket

a sókat beépítették a kollagén szövetébe [Wahlig és mtsai: Medicinally useful, shaped mass of collagen resorbable in the body, 4,291,013 számú Amerikai Egyesült Államok-beli szabadalmi bejelentés (1981)]. Továbbá a mesterséges szívbillentyűket ezekkel a nehezen oldódó gentamicin sókkal, Gentamicin-Crobecat, impregnálják [Cimbollek és mtsai: Antibiotic-impregnated heart valve sewing rings for treatment and prophylaxis of bacterial endocarditis. Antimicrob. Agents Chemother, 40(6), 1432-1437 (1996)]. Ennél a szabadalomnál érdekes, hogy a könnyen oldódó gentamicin-szulfátot és a nehezen oldódó gentamicin-Crobecat-ot alkalmazták. A cél egyrészt az volt, hogy a szívbillentyű-gyűrű szervezetbe történő bejuttatása után a modell-folyadék magas kezdeti gentamicin koncentrációt a könnyen oldódó gentamicinnel érik el, másrészt a viszonylag nehezen oldódó gentamicin-coberat-tal a gentamicin felszabadulást a lehető leghosszabb ideig biztosítják.

A jelen találmány előtt antibiotikus kompozitok előállítási eljárásainak kifejlesztési feladat állt, egyszerű, költségkímélő kompozitok kialakításával, anélkül, hogy szerves vagy szervetlen nem antibiotikus kötőanyagokra szükség lenne. Ezek az antibiotikus kompozitok implantátumként a humán- és állatgyógyászat területein a csontokban és a lágy szövetekben előforduló helyi mikrobiális fertőzések kezeléséhez alkalmazhatók. Továbbá a kifejlesztett eljárások nemcsak az egyes speciális antibiotikumok esetében alkalmazhatók, hanem a hasonló felépítésű antibiotikumok sokaságánál.



Meglepetésünkre azt találtuk, hogy az antibiotikumok, így aminoglükózid, lincosamid és tetraciklin típusúak, önmagukban ismert szerves szulfátjai, szerves szulfonátjai és alifás karboxilátjai általában hidrofób, gyantaszerű anyagok, plasztikusan alakíthatók és kötőanyag sajátosságokat mutatnak. Megmutatkozott, hogy ezek a plasztikusan alakítható sók nyomáson a segédanyagokkal szilárd kapcsolatokat alakítanak ki. Ezzel lehetségessé válik, hogy a plasztikusan alakítható antibiotikum sók szervesetlen anyagból, adott esetben szerves anyagból, kiindulva kötőanyagként az antibiotikus kompozitok előállításában szerepeljenek. Így a kompozit alakjának biztosításához további kötőanyagra nincs szükség. Ezzel költségek takaríthatók meg, és adott esetben biokompatibilitási és a kiegészítő szervesetlen vagy szerves kötőanyagok okozta problémák nem lépnek fel. Az antibiotikum kompozitok előállításához a találmány szerinti kötőanyagok különleges előnye, ami alapján a helyi fertőzések leküzdésében jól használhatók, abban áll, hogy a találmány szerint előállított kompozit alkalmazása vizes környezetben a kötőanyag feloldódását eredményezi, mely eredményeként az antibiotikum kiszabadul, ahol az egymás után feloldódó kötőanyag rétegek miatt a kompozit egyidejű szétesése megy végbe. Ez azt jelenti, hogy egymást követően antibiotikum felszabadulás történik a kompozit szétesésével társultan.

A találmány továbbá azon a meglepő megfigyelésen alapul, hogy az antibiotikumok, így aminoglükózid, lincosamid és tetraciklin típusúak, önmagukban ismert szerves szulfátjai és szerves



szulfonátjai szervesetlen kompozit komponensek, és adott esetben szerves kompozit komponensek, jelenlétében, víz hatására a formatest kialakulásakor a könnyen kezelhető, vízben oldódó antibiotikum sóformákból, mint például azok szulfátjaiból, vízben oldódó szerves szulfátokká és szulfonátokká alakulnak. Ezzel az *in situ* átépüléssel a plasztikusan alakítható sók különálló szintézise továbbiakban nem szükséges. Így a szintézis és a tisztítás során költségeket takaríthatunk meg.

A találmány szerinti plasztikusan alakítható só legalább egy protonált antibiotikum bázis kationos komponenséből, melyet az aminoglükózid, lincosamid és tetraciklin típusú antibiotikumok közül választunk ki, és legalább egy anionos komponensből épül fel, mely utóbbit a következő alifás karboxilátok közül választjuk ki: alkilszulfátok, arilszulfátok, alkilarilszulfátok, cikloalkilszulfátok, alkilcikloalkilszulfátok, alkilsulfamátok, cikloalkilsulfamát, alkilcikloalkilsulfamátok, arilsulfamátok, alkilarilsulfamátok, alkilsulfonátok, zsírsav-2-szulfonátok, arilsulfonátok, alkilarilsulfonátok, cikloalkilsulfonátok, alkilcikloalkilsulfonátok, alkildiszulfátok, cikloalkildiszulfátok, alkildiszulfonátok, cikloalkildiszulfonátok, arildiszulfonátok, alkilarildiszulfonátok, ariltrisulfonátok és alkilariltrisulfonátok, ahol a szervesetlen kompozit alkotók és/vagy a szerves kompozit alkotók rögzítéséhez kötőanyagként, és adott esetben vízzel keverés után a kompozitok alakjának kialakításához, használjuk fel, ami főleg préseléssel, szalagpréseléssel, hengerezéssel, kalanderezéssel és őrléssel történik.



A következő előnyös fejlesztési formák a gyakorlatra várnak.

Továbbá a találmány anionos komponensként különösen előnyben részesíti az alkilszulfátok alkalmazását, különösen a dodecilszulfátot, tetradecilszulfátot, hexadecilszulfátot, oktadecilszulfátot és dokozanilszulfátot.

A találmány anionos komponensként különösen előnyben részesíti az alkilszulfonátok alkalmazását, különösen a dodecilszulfonátot, tetradecilszulfonátot, hexadecilszulfonátot és oktadecilszulfonátot.

Továbbá a találmány szerint anionos komponensként alifás karboxilátot alkalmazunk, mely 12-30 szénatomot tartalmaz.

A találmány szerint anionos komponensként a következő alifás karboxilátok közül választunk: palmitát, sztearát és behenilát.

A találmány szerinti plasztikusan formálható só az alaképzés során szintetizáljuk.

A találmány szerinti plasztikusan alakítható só a víz hozzáadásával a kompozit formatesté formálása során a következőkből álló keverékből alakul ki: szervesetlen kompozit alkotók, adott esetben szerves kompozit alkotók, egy vagy több következő típusokból választott antibiotikum: aminoglükozid, lincosamid és tetraciklin típusok, amelyek szulfát-, hidroklorid-, hidrobromid- és foszfát formában vannak, és a következők közül egy vagy több vegyület: alkilszulfátok, arilszulfátok, alkilarilszulfátok, cikloalkilszulfátok, alkilcikloalkilszulfátok, alkilszulfamátok, ciklo-

alkilszulfamát, alkilcikloalkilszulfamátok, arilszulfamátok, alkilarilszulfamátok, alkilszulfonátok, zsírsav-2-szulfonátok, arilszulfonátok, alkilarilszulfonátok, cikloalkilszulfonátok, alkilcikloalkilszulfonátok, alkildiszulfátok, cikloalkildiszulfátok, alkildiszulfonátok, cikloalkildiszulfonátok, arildiszulfonátok, alkilarildiszulfonátok, ariltrisulfonátok és alkilariltrisulfonátok, melyek nátriumsó és/vagy káliumsó és/vagy ammóniumsó és/vagy trialkilammóniumsó és/vagy dialkilammóniumsó és/vagy monoalkilammóniumsó és/vagy triarilammóniumsó és/vagy diarilammóniumsó és/vagy arilammóniumsó és/vagy alkildiarilammóniumsó és/vagy dialkilarilammóniumsó és/vagy tricikloalkilammóniumsó és/vagy dicikloalkilammóniumsó és/vagy monocikloalkilammóniumsó és/vagy alkildicikloalkilammóniumsó és/vagy dialkilcikloalkilammóniumsó formákban szerepelnek.

A találmány szerint az alkilszulfát, az arilszulfát, az alkilarilszulfát, a cikloalkilszulfát és az alkilcikloalkilszulfát kénsav félészter.

A találmány szerint alkilszulfátként nátrium-dodecilszulfát, nátrium-tetradecilszulfát, és nátrium-oktadecilszulfát is előnyös.

A találmány szerint alkilszulfonátként nátrium-dodecilszulfonát, nátrium-hexadecilszulfonát, és nátrium-oktadecilszulfonát előnyös.

Továbbá a találmány szerinti alkilszulfonátként különösen a nátrium-dodecilbenzilszulfonátot részesítjük előnyben.



A találmány szerint előnyös, ha az antibiotikus komponens a következő: Allomycin, Amicetin, Amikacin, Apramycin, Bekanamycin, Betamicin, Butirosin, Destomycin, Dibekacin, Dihydrostreptomycin, Flambamycin, Fortimycin A, Fortimycin B, Framycetin, Gentamicin, Hikizimycin, Homomycin, Hybrimycin, Hygromycin B, Kanamycin, Kasuhamycin, Lividomycin, Minosaminoycin, Neomycin, Netilmicin, Paromomycin, Parvulomycin, Puromycin A, Ribostamycin, Rimocidin, Ristosamin, Ristomycin, Sagamycin, Sisomicin, Sorbistin, Spectinomycin, Streptomycin, Tobramycin, Tunicamycin, Verdamycin, melyek az aminoglükozid antibiotikumok csoportjába tartoznak.

A találmány szerint előnyös, ha az antibiotikus komponens a lincosamid antibiotikumok csoportjából a következő: Clindamycin és Lincomycin.

A találmány szerint előnyös, ha az antibiotikus komponens a tetraciklin antibiotikumok csoportjából a következő: Tetracyclin, Chlortetracyclin, Oxytetracyclin, Demethylchlortetracyclin, Methacyclin, Doxycyclin, Rolitetracyclin és Minocyclin.

A találmány szerint előnyös, ha a szervesetlen kompozit alkotó: kalcium-hidrogénfoszfát, kalcium-karbonát, magnézium-karbonát, kalcium-hidroxid, magnézium-hidroxid, magnézium-oxid, kalcium-szulfát, kalcium-szulfát-hemihidrát, kalcium-szulfát-dihidrát, trikálcium-foszfát, tetrakalcium-foszfát, kalcium-hidrogénfoszfát, kalcium-hidrogénfoszfát-dihidrát, hidroxilapatit,

fluorapatit, reszorbeáló üveg, reszorbeáló üvegkerámia és ezek keveréke.

Továbbá a találmány szerint a szerves kompozit alkotó por és/vagy szemcse formában alkalmazható.

Továbbá a találmány szerint szerves kompozit alkotóként a következők alkalmazása előnyös: keményítő, cellulóz, kitin, kitozán, zselatin, kollagén, polimetakrilsavészter, poliakrilsavészter, polivinilalkohol, poli(vinil-klorid), poli(vinilidén-klorid) és poli(tetrafluor-etilén) és ezek keverékei.

A találmány szerint szerves kompozit alkotóként vízben könnyen oldódó antibiotikumot alkalmazunk.

A találmány szerint a plasztikusan alakítható só mennyisége a kompozitban 0,1-96 tömeg%.

A találmány szerinti kompozit formatest, szemcse és por formákká alakítható.

A találmány szerinti kompozit plasztikusan alakítható.

A találmány szellemében a kompozit paszta formákban is előnyös. Így lehetővé válik a kompozit gyúrása és a fertőzött szilárd szövetek hibáinak modellezése.

Továbbá a találmány szerinti kompozit a reszorbeáló implantátumokra és a nem reszorbeáló implantátumokra réteggént felhordható.

A jelen találmányt a következő 1-2. példákon keresztül részletesebben megmagyarázzuk.

Az antibiotikum-/antibiotikus készítmény előállítása:

1. Példa

A következőket tartalmazó összetételt őrléssel állítjuk elő: 25 mg gentamicin-szulfát (700 egység/mg, Fluka), 50 mg gentamicin-pentakisz-dodecilszulfát, és 1425 mg kalcium-szulfát-dihidrát (Fluka). Egy alkalommal ebből a keverékből 200 mg-onként 5 tonna nyomáson két percenként korong alakú stabilis formatesteket nyomunk, melynek átmérője 13 mm.

2. Példa

A következőket tartalmazó összetételt őrléssel állítjuk elő: 25 mg gentamicin-szulfát (700 egység/mg, Fluka), 48 mg gentamicin-pentakisz-dodecilszulfonát és 1427 mg kalcium-dihidrogénfoszfát (Fluka). Egy alkalommal ebből a keverékből 200 mg-onként 5 tonna nyomáson két percenként korong alakú stabilis formatesteket nyomunk, melynek átmérője 13 mm.

Az antibiotikum felszabadulásának vizsgálata:

A késleltetett antibiotikum felszabadulás meghatározásához az 1. és a 2. példában előállított formatesteket fiziológiás konyhasó oldatba helyezünk és 37 °C-on 12 napig így tároljuk. A mintákat az 1., 3., 6., 9. és 12. tárolási nap után vesszük. Az antibiotikum értékek meghatározása agar diffúziós vizsgálattal történik, amihez vizsgálati alanyként *Bacillus subtilis* ATCC 6633 törzset alkalmazunk (az eredményeket az 1. táblázatban foglaltuk össze).

1. táblázat

Az 1. és a 2. példában kialakított vizsgáti formatestekből a gentamicin kumulált felszabadulása fiziológias konyhasó oldatba 37 °C-on a tárolási idő függvényében

Példa	Kumulált gentamicin felszabadulás (Ma%)				
	1	3	6	9	12
1	73	84	90	95	100
2	55	76	87	97	100



SZABADALMI IGÉNYPONTOK

1. Eljárás antibiotikus kompozitok előállítására, azzal jellemezve, hogy a plasztikusan alakítható só legalább egy protonált antibiotikum bázis kationos komponenséből, melyet az aminoglükózid, lincosamid és tetraciklin típusú antibiotikumok közül választunk ki, és legalább egy anionos komponensből épül fel, mely utóbbit a következő alifás kaboxilátok közül választjuk ki: alkilsulfátok, arilsulfátok, alkilarilsulfátok, cikloalkilsulfátok, alkilcikloalkilsulfátok, alkilsulfamátok, cikloalkilsulfamát, alkilcikloalkilsulfamátok, arilsulfamátok, alkilarilsulfamátok, alkilsulfonátok, zsírsav-2-sulfonátok, arilsulfonátok, alkilarilsulfonátok, cikloalkilsulfonátok, alkilcikloalkilsulfonátok, alkildisulfátok, cikloalkildisulfátok, alkildisulfonátok, cikloalkildisulfonátok, arildisulfonátok, alkilarildisulfonátok, ariltrisulfonátok és alkilariltrisulfonátok, ahol a szervetlen kompozit alkotók és/vagy a szerves kompozit alkotók rögzítéséhez kötőanyagként, és adott esetben vízzel keverés után a kompozitok alakjának kialakításához, használjuk fel.

2. Az 1. igénypont szerinti eljárás antibiotikus kompozitok előállítására, azzal jellemezve, hogy a kompozitok alakjának kialakítása préseléssel és/vagy szalagpréssel és/vagy hengereléssel és/vagy kalanderezéssel és/vagy őrléssel valósítható meg.



3. Az 1. és a 2. igénypontok bármelyike szerinti eljárás antibiotikus kompozitok előállítására, azzal jellemezve, hogy anionos komponensként az alkilszulfátok alkalmazását előnyben részesítjük, különösen a dodecilszulfátot, tetradecilszulfátot, hexadecilszulfátot, oktadecilszulfátot és dokozanilszulfátot.

4. Az 1. és a 2. igénypontok bármelyike szerinti eljárás antibiotikus kompozitok előállítására, azzal jellemezve, hogy anionos komponensként az alkilszulfonátok csoportjából a következőket részesítjük előnyben: dodecilszulfonát, hexadecilszulfonát és oktadecilszulfonát.

5. Az 1. és a 2. igénypontok bármelyike szerinti eljárás antibiotikus kompozitok előállítására, azzal jellemezve, hogy anionos komponensként elsősorban alifás karboxilátot alkalmazunk, mely 12-30 szénatomot tartalmaz.

6. Az 1. és a 2. igénypontok bármelyike szerinti eljárás antibiotikus kompozitok előállítására, azzal jellemezve, hogy anionos komponensként a következő alifás karboxilátok közül választunk: palmitát, sztearát és behenilát.

7. Az 1-6. igénypontok bármelyike szerinti eljárás antibiotikus kompozitok előállítására, azzal jellemezve, hogy a plasztikusan formálható só az alakképzés során szintetizáljuk.

8. Az 1. igénypont szerinti eljárás antibiotikus kompozitok előállítására, azzal jellemezve, hogy a plasztikusan alakítható só a víz hozzáadásával a kompozit formatesté formálása során a következőkből álló keverékből alakul ki: szervesen kompozit alkotók, adott esetben szerves kompozit alkotók, egy vagy több követ-

kező típusokból választott antibiotikum: aminoglükozid, lincosamid és tetraciklin típusok, amelyek szulfát-, hidroklorid-, hidrobromid- és foszfát formában vannak, és a következők közül egy vagy több vegyület: alkilszulfátok, arilszulfátok, alkilarilszulfátok, cikloalkilszulfátok, alkilcikloalkilszulfátok, alkilszulfamátok, cikloalkilszulfamát, alkilcikloalkilszulfamátok, arilszulfamátok, alkilarilszulfamátok, alkilszulfonátok, zsírsav-2-szulfonátok, arilszulfonátok, alkilarilszulfonátok, cikloalkilszulfonátok, alkilcikloalkilszulfonátok, alkildiszulfátok, cikloalkildiszulfátok, alkildiszulfonátok, cikloalkildiszulfonátok, arildiszulfonátok, alkilarildiszulfonátok, ariltrisulfonátok és alkilariltrisulfonátok, melyek nátriumsó és/vagy káliumsó és/vagy ammóniumsó és/vagy trialkilammóniumsó és/vagy dialkilammóniumsó és/vagy monoalkilammóniumsó és/vagy triarilammóniumsó és/vagy diarilammóniumsó és/vagy arilammóniumsó és/vagy alkildiarilammóniumsó és/vagy dialkilarilammóniumsó és/vagy tricikloalkilammóniumsó és/vagy dicikloalkilammóniumsó és/vagy monocikloalkilammóniumsó és/vagy alkildicikloalkilammóniumsó és/vagy dialkilcikloalkilammóniumsó formákban szerepelnek.

9. Az 1-2. vagy a 8. igénypontok bármelyike szerinti eljárás antibiotikus kompozitok előállítására, azzal jellemezve, hogy az alkilszulfát, az arilszulfát, az alkilarilszulfát, a cikloalkilszulfát és az alkilcikloalkilszulfát kénsav félészter.

10. Az 1., 2., 8. vagy 9. igénypontok bármelyike szerinti eljárás antibiotikus kompozitok előállítására, azzal jellemezve,



hogy alkilszulfátként nátrium-dodecilszulfátot, nátrium-tetradecilszulfátot, és nátrium-oktadecilszulfátot alkalmazunk.

11. Az 1-2. vagy a 8. igénypontok bármelyike szerinti eljárás antibiotikus kompozitok előállítására, azzal jellemezve, hogy alkilszulfonátként nátrium-dodecilszulfonátot, nátrium-hexadecilszulfonátot, és nátrium-oktadecilszulfonátot alkalmazunk.

12. Az 1-2. vagy a 8. igénypontok bármelyike szerinti eljárás antibiotikus kompozitok előállítására, azzal jellemezve, hogy alkilszulfonátként különösen a nátrium-dodecilbenzilszulfonátot részesítjük előnyben.

13. Az 1-12. igénypontok bármelyike szerinti eljárás antibiotikus kompozitok előállítására, azzal jellemezve, hogy szervesetlen kompozit alkotóként a következők közül választunk: kalcium-hidrogénfoszfát, kalcium-karbonát, magnézium-karbonát, kalcium-hidroxid, magnézium-hidroxid, magnézium-oxid, kalcium-szulfát, kalcium-szulfát-hemihidrát, kalcium-szulfát-dihidrát, trikalcium-foszfát, tetrakalcium-foszfát, kalcium-hidrogénfoszfát, kalcium-hidrogénfoszfát-dihidrát, hidroxilapatit, fluorapatit, reszorbeáló üveg, reszorbeáló üvegkerámia és ezek keveréke.

14. Az 1-13. igénypontok bármelyike szerinti eljárás antibiotikus kompozitok előállítására, azzal jellemezve, hogy a szervesetlen kompozit alkotó por és/vagy szemcse formában alkalmazható.

15. Az 1-14. igénypontok bármelyike szerinti eljárás antibiotikus kompozitok előállítására, azzal jellemezve, hogy szerves kompozit alkotóként a következők alkalmazása előnyös: keményítő, cellulóz, kitin, kitozán, zselatin, kollagén, poli-metakrilsavészter, poliakrilsavészter, polivinilalkohol, poli(vinilklorid), poli(vinilidén-klorid) és poli(tetrafluor-etilén) és ezek keverékei.

16. Az 1-15. igénypontok bármelyike szerinti eljárás antibiotikus kompozitok előállítására, azzal jellemezve, hogy szerves kompozit alkotóként vízben könnyen oldódó antibiotikumot alkalmazunk.

17. Az 1-16. igénypontok bármelyike szerinti eljárás antibiotikus kompozitok előállítására, azzal jellemezve, hogy a plasztikusan alakítható só mennyisége a kompozitban 0,1-96 tömeg%.

18. Az 1-17. igénypontok bármelyike szerinti eljárás antibiotikus kompozitok előállítására, azzal jellemezve, hogy a kompozit formatest, szemcse és por formákká alakítható.

19. Az 1-18. igénypontok bármelyike szerinti eljárás antibiotikus kompozitok előállítására, azzal jellemezve, hogy a kompozit plasztikusan alakítható.

20. Az 1-17. vagy a 19. igénypontok bármelyike szerinti eljárás antibiotikus kompozitok előállítására, azzal jellemezve, hogy a kompozit paszta formákban alkalmazható.

21. Az 1-20. igénypontok bármelyike szerinti eljárás antibiotikus kompozitok előállítására, azzal jellemezve, hogy a

kompozit a reszorbeáló implantátumokra és a nem reszorbeáló implantátumokra réteggként felhordható.

Reps nélkül

[Signature]
2002 NOV 13.

ifj. Szentpéteri Ádám
szabadalmi ügyvivő
az S.B.G. & K. Szabadalmi Ügyvivői Iroda
tagja
H-1067 Budapest, Andrássy út 111.
Telefon: 461-1000 Fax: 461-1099