

P0201042

00007

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

A1

74.314/SZE

Antibiotikum/antibiotikus polimer kombinációk

KIVONAT

A találmány antibiotikum/antibiotikus polimer kombinációkra vonatkozik, melyek fiziológias körülmények között napokig folyamatos antibiotikum felszabadulást garantálnak, és a humán- és az állatgyógyászatban alkalmazhatók. A találmány szerinti antibiotikum/antibiotikus polimer kombináció azzal jellemezhető, hogy egy homogén polimer keverék, mely egy vagy több hidrofób polimerből, melyet a következők közül választunk ki: poli(metakrilsavészter), poli(akrilsavészter) és poli(metakrilsavészter-ko-akrilsavészter) és egy vagy több a poliéter csoportba tartozó, hidrofil polimerből áll, melybe egy vagy több vízben nehezen oldódó, következő csoportokba tartozó antibiotikumot: aminoglükozid, lincosamid, tetraciklin és kinolon típusok, adott esetben vízben könnyen oldódó, következő csoportokba tartozó antibiotikumot: aminoglükozid, lincosamid, tetraciklin és kinolon típusok, valamint, amelybe adott esetben egy vagy több szerves segédanyagot szuszpendálunk, és ez a szuszpenzió kompozitot alakít ki.

Jell. d. n. s. -

2002 NOV 13

74.314/SZE

Antibiotikum/antibiotikus polimer kombinációk

A jelen találmány antibiotikum/antibiotikus polimer kombinációkra vonatkozik, melyek fiziológiás körülmények között az antibiotikum folyamatos felszabadulását több napos időtartamon keresztül garantálják, és amelyek a humán- és az állatgyógyászatban beadhatók.

A humán- és az állatgyógyászatban műanyagokból csővezetékek, katéter, fedőfólia és háló formákban készített, a szekrénumok leszívásához, öblítéshez, fedéshez és rögzítéshez ideiglenesen vagy tartósan implantátumokat helyeznek el. Ezeknél, különösen a csővezetékek és a katéterek esetében, problémát okoz, hogy, az ilyen műanyag tömlők mentén a szervezetbe mikroorganizmusok vándorolhatnak be, és így helyi fertőzést okozhatnak, ami kezelés nélkül a szervezetben tovább terjedhet. Hasonló probléma lép fel rögzített bevezető nyílások alkalmazásánál. Ahol a mikroorganizmusok hasonló módon a csapok mentén a szervezetbe behatolnak. Az implantátumok felülete a fogimplantátumoknál is ismert fertőzési problémát jelent. Itt meg kell jegyeznünk, hogy az ilyen implantátumok orvosi használatakor a fertőzés megelőzését eredményezik, illetve a fertőzés ellen fellépnek. A fertőzés ilyen elnyomása alapvetően szisztémásan vagy helyileg alkalmazott megfelelő antibiotikum adásával történhet. Az antibiotikumok szisztémás alkalmazása számos problémát vet fel. Az antimikrobiálisan ható



antibiotikum-koncentráció szisztémás eléréséhez viszonylag magas antibiotikum dózis szükséges. Különösen az aminoglükozid és a tetraciklin típusú antibiotikumoknál a nem kívánt károsító hatásokat, így vese- illetve ototoxicitást, figyelembe kell venni. Ezért a fertőzés elnyomására ésszerű az antibiotikumok helyi alkalmazása, mivel eközben a hatásos helyi antibiotikum koncentráció elérhető, a magas szisztémás antibiotikum koncentráció így elkerülhető.

Az antibiotikus polimer kompozitok előállítása és alkalmazása évek óta intenzív kutatások tárgya, mely számos szabadalmi bejelentéshez vezetett. Így Shepherd és Gould olyan katétereket tettek közzé, melyeket hidrofil polimetakrilátokkal és poliakrilátokkal vontak be, ahol a fertőzés kezelését közelebb meg nem határozott antibiotikummal végezték [Shepherd és Gould: Catheter, 3,566,874 számú Amerikai Egyesült Államok-beli szabadalmi bejelentés (1971)]. Ugyancsak Shepherd és Gould 1970-ben leírtak egy késleltetési rendszert, mely a hidrofil hidroxialkilakriláton és hidroximetilakriláton alapul, és ahol az antibiotikumot a forma- testbe polimerizálták [Shepherd és Gould: Dry hydrophilic acrylate or methacrylate polymer prolonged release drug implants, 3,857,932 számú Amerikai Egyesült Államok-beli szabadalmi bejelentés (1974)]. Klemm az oszteomyelitis kezeléséhez polimetilakrilátból felépülő műanyag részecskéket írt le [Klemm: Surgical synthetic-resin material and method of treating osteomyelitis, 3,882,858 számú Amerikai Egyesült Államok-beli szabadalmi bejelentés (1975)]. Ezeket a műanyag részecskéket

gentamicinnel vagy más antibiotikummal impregnálta. Gross és munkatársai fejlesztési javaslatot tettek csontcement előállítására, mely gentamicint tartalmaz [Gross és mtsai: Bone cement compositions containing gentamycin, 4,059,684 számú Amerikai Egyesült Államok-beli szabadalmi bejelentés (1977)]. Ehhez segédanyagként vízben könnyen oldódó sókat, mint például nátrium-kloridot, kálium-kloridot, nátrium-bromidot, kálium-bromidot, valamint porrá alakított metilmetakrilát és metilakrilát kopolimert, metilmetakrilátot és/vagy gentamicin-hidrokloridot és/vagy gentamicin-szulfátot adtak. Ezt az elegyet peroxiddal polimerizálták. A vízben könnyen oldódó sók a csontcement fiziológiás környezetében feloldódtak, és belső tereket hagytak hátra. Batich és munkatársai kopolimereken alapuló új felszabadulási rendszereket írtak le, melyeknél gyenge savakkal monomerek képződnek, és 8,5-ös pH-ig duzzadnak, majd így a bezárt gyógyszerészeti hatóanyag felszabadulása lehetővé válik. [Batich és mtsai: Compositions and devices for controlled release of active ingredients, 5,554,147 számú Amerikai Egyesült Államok-beli szabadalmi bejelentés (1996)].

A további munkák egy sorozatának tárgyköre a gyógyászati termékek antimikrobiális bevonására irányult antibiotikus polimerrendszerek segítségével. Így Conway és munkatársai szilikonból polimer mátrixot fejlesztettek ki, melynél a vízben oldódó hatóanyag a nitrofurán alapon finom eloszlásban bezáródott [Conway és mtsai: Sustained release bactericidal cannula, 5,261,896 számú Amerikai Egyesült Államok-beli

szabadalmi bejelentés (1993)]. Közzétették a poliuretánok, a szilikonok és a biológiailag lebomló polimerek csoportjaiba tartozó mátrixképző polimerek alkalmazását, melyekbe ezüstsóból és a klórhexidinből álló keveréket szuszpendálnak, a fertőzéssel szemben ellenálló gyógyászati termékek előállításához [Fox és mtsai: Infection-resistant compositions, medical devices and surfaces and methods for preparing and using same. US 5,019,096 számú Amerikai Egyesült Államok-beli szabadalmi bejelentés (1999)]. Solomon, Byron és Parke hasonlóan hatásos rendszert javasoltak, mely poliuretánon alapul, és amelyben diszpergált klórhexidin található [Solomon, Byron: Anti-infective and antithrombogenic medical articles and method for their preparation, 5,451,424 számú Amerikai Egyesült Államok-beli szabadalmi bejelentés (1995); Soloman és Parke: Anti-infective and antithrombogenic medical articles and method for their preparation, 5,707,366 számú Amerikai Egyesült Államok-beli szabadalmi bejelentés (1998); Soloman és Parke: Anti-infective and antithrombogenic medical articles and method for their preparation, US 5,165,952 számú Amerikai Egyesült Államok-beli szabadalmi bejelentés (1998)]. E rendszerek zománcanyagból kiindulva extrudálással formatesté dolgozhatók fel. Egy hasonló antibiotikus összetételt, mely oligodinamikusan ható metalfenből és polimerekből képződik, szintén közzétettek [Laurin és Stupar: Antimicrobial compositions, 4,603,152 számú Amerikai Egyesült Államok-beli szabadalmi bejelentés (1984)]. Polimerként a következőket javasolták: akrilnitril-butadién-sztirol-kopolimer, poli(vi-

nil-klorid), poliészter, poliuretán, sztírol-blokk-kopolimer és gumi, melybe a fertőzés elnyomására oligodinamikusan ható fémet adtak. Az elasztomerek is antibiotikussá tehetők. Így Allen bemutatta, hogy gumi mesterszoksokba (Gummi-Masterbatchs), elasztomer hatóanyag kombinációk keverhetők illetve dolgozhatók be. [Allen: Elastomeric composition containing therapeutic agents and articles manufactured therefrom, 5,019,378 számú Amerikai Egyesült Államok-beli szabadalmi bejelentés (1991)]. A mesterszoksok gumiból, csillámból és titán-oxidból alakíthatók ki. Az antibiotikus réteg rifampin és minocyclin keverékéből áll, melyhez polimert diszpergáltak, ahogy azt a szakirodalomban javasolták [Raad és Darouiche: Antibacterial coated medical implants, 5,217,493 számú Amerikai Egyesült Államok-beli szabadalmi bejelentés (1993)]. A polimer anyagát itt közelebbről nem határozták meg. De Leon és munkatársai az implantátumok antibiotikus bevonási eljárását közzétették, melynél először a bevonásra kerülő felszínt szilikonolajjal bevonták [De Leon és mtsai: Method of making antimicrobial coated implants, 4,952,419 számú Amerikai Egyesült Államok-beli szabadalmi bejelentés (1990)]. A szilikonolaj rétegre egy második lépésben por alakban oxitetraciklin hatóanyagot hordtak fel. Hasonló szilikonolaj és poli(metakrilátészter) alapra történő rétegzést Takigawa is leírt, ahol az előállítás terpentin olajban, N-dekánban, tetraklórmetánban, bután-2-onban, 1,4-dioxánban és toluolban lévő szilikonolaj és poli(metakrilátészter) oldatból indul ki [Takigawa: Coating solution containing silicone oil and

polimethacrylate, 5,721,301 számú Amerikai Egyesült Államok-beli szabadalmi bejelentés (1998)]. Mustacich és munkatársai antimikrobiális polimer kombinációt írtak le, melynél a zsírsavakat és a zsírsavsókat mint biocid reagenst gyógyászatilag felhasználható polimerbe építették be [Mustacich és mtsai: Antimicrobial polymer compositions, 4,479,795 számú Amerikai Egyesült Államok-beli szabadalmi bejelentés(1984)].

A szakirodalomban egy érdekes réteggént alkalmazott összetételt tettek közzé, melynél a kvaterner ammónium vegyületeket antimikrobiális reagensként vízben oldhatatlan polimerbe, mint például cellulózészterbe dolgozták be [Whitbourne és Mangan: Coating compositions comprising pharmaceutical agents, 5,525,348 számú Amerikai Egyesült Államok-beli szabadalmi bejelentés (1996)]. Friedmann és munkatársainak több szabadalmából ismertek a foglakkok előállítási eljárásai [Friedmann és mtsai: Sustained-release pharmaceutical compositions, 5,023,082 számú Amerikai Egyesült Államok-beli szabadalmi bejelentés (1991); Friedman és Sintov: Liquid polymer composition, and method of use, 5,160,737 számú Amerikai Egyesült Államok-beli szabadalmi bejelentés (1992); Friedman és Sintov: Dental varnish composition, and method of use, 5,330,746 számú Amerikai Egyesült Államok-beli szabadalmi bejelentés (1994); Friedman és Sintov: Dental varnish composition and method of use, 5,648,399 számú Amerikai Egyesült Államok-beli szabadalmi bejelentés (1997); Friedman és Sintov: Dental varnish

composition, and method of use, 5,639,795 számú Amerikai Egyesült Államok-beli szabadalmi bejelentés (1997)]. Ezek a szabadalmak egymáshoz közel állnak és antimikrobiális szerként főleg kvaterner ammóniumsókat tartalmaznak. A szabadalmakban lakkok és polimeroldatok előállítása is megtalálható, melyek főleg a következő komponensekből állnak: metakrilsavból és metakrilsavészterekből felépített kopolimerek szabad karbonsav-csoportokkal, metakrilsavból és metakrilsav-metilészterből felépített kopolimerek szabad karbonsav-csoportokkal, dimetilaminoetilakrilátból és etilmetakrilátból felépített kopolimerek, és metakrilátból és klórtrimetil-ammóniummetil-metakrilátból felépített kopolimerek. Az egyik szabadalmi bejelentésnél érdekes, hogy a hatóanyag felszabadulását befolyásoló vegyületeket a következő hálózatos anyagokat tartalmazó csoportból választják: poliszacharidok, lipidek, polihidroxi vegyületek, polikarbonsavak, kétértékű kationok, citromsav, nátrium-citrát, nátrium-dokazát, fehérjék, polioxietilén-szorbitán-monooleát és aminosavak polimer kombinációi [5,648,399 számú Amerikai Egyesült Államok-beli szabadalmi bejelentés].

Bayston és Grove érdekes javaslatot tett közzé az antimikrobiális gyógyászati termékek előállítására [Bayston és Grove: Antimicrobial device and method, 4,997,686 számú Amerikai Egyesült Államok-beli szabadalmi bejelentés (1990)]. Ennél az antibiotikus anyagot egy alkalmas szerves oldószerben oldják fel. Ezt az oldatot hagyják, hogy a polimer felszínt módosítsa. Az oldószer a polimert megduzzasztja, és így a hatóanyag a felső

rétegbe behatolhat. A katéterek és más gyógyászati implantátumok antimikrobiális impregnálásához Darouiche és Raad alapján hasonló módszert javasolt, melynél ugyancsak az antimikrobiális hatóanyagot egy szerves oldószerben oldották, [Darouche és Raad: Antimicrobial impregnated catheters and other medical implants and method for impregnating catheters and other medical implants with an antimicrobial agent, 5,624,704 számú Amerikai Egyesült Államok-beli szabadalmi bejelentés (1997)]. A felszínre felvitt oldatot ezek után hagyják, hogy hatását kifejtse, így a hatóanyag behatol és ott raktározódik.

A korábban leírt rendszerek alternatívájaként Lee eljárást írt le a felszín kationos antibiotikummal való bevonásához [Lee: Coating medical devices with cationic antibiotics, 4,895,566 számú Amerikai Egyesült Államok-beli szabadalmi bejelentés (1990)]. Ennél az eljárásnál a bevonásra váró felszínre először a negatívan töltött heparin réteget viszik fel, és miután keményedni hagyják, kationos antibiotikum réteget alakítanak ki. Egy hasonló megoldást javasoltak Greco és munkatársai, ahol a bevonandó felszínre először anionos felületaktív anyagok oldatát viszik fel, és hagyják, hogy azok hatásukat kifejtsék [Greco és mtsai: Drug bonded prosthesis and process for producing same, 4,879,135 számú Amerikai Egyesült Államok-beli szabadalmi bejelentés (1989)]. Így az anionos molekulák a felszínen adszorbeálódnak. Majd ezek után a kationos anyagot, mint például gentamicint, elektrosztatikusan kötik. A két utóbbi

eljárásnál figyelemmel kell lenni arra, hogy felszíni egységenként az antibiotikum terhelés vastagsága igen behatárolt, és hogy e rétegzés tapadószilárdsága kritikus.

A jelen találmány feladata olyan flexibilis antibiotikum/antibiotikus polimer kombináció kifejlesztése, mely fiziológiás körülmények között több napos időtartamtól több hetes időtartamig az antibiotikum folyamatos szabadon bocsátását teszi lehetővé és a humán- és az állatgyógyászatban alkalmazható. Ezek az antibiotikum/antibiotikus polimer kombinációk legegyszerűbb módon a gyógyászati műanyag és fém implantátumok felszínére való tapadást biztosítónan hordhatók fel. Ennél különösen fontos, hogy a rétegzés flexibilis és elasztikus legyen és toxikus komponenst ne tartalmazzon. Továbbá fontos, hogy a flexibilis antibiotikum/antibiotikus polimer kombináció fonalakból, fóliákból és formatestekből előállítható legyen.

A találmány azon a meglepő felfedezésen alapul, hogy homogén polimer keverékek, melyek egy vagy több hidrofób polimerből állnak, melyeket a következő csoportból választunk ki: poli(metakrilsavészter), poli(akrilsavészter), poli(metakrilsavészter-ko-akrilsavészter), és egy vagy több további hidrofil poliéter csoportba tartozó polimert foglalnak magukban, melyhez a vízben kevésbé oldódó antibiotikumot a következő antibiotikum csoportok közül választjuk ki: aminoglükozid antibiotikumok, lincosamid antibiotikumok, tetraciklin antibiotikumok és kinolon antibiotikumok,

szuszpendálva stabilis kompozitot képeznek, melyek vizes környezetben az antibiotikum felszabadulását napokig biztosítják. A következő magyarázat a követendő folyamat lehetséges lefolyását írja le. Miután a kompozitot a vizes környezetbe helyeztük, a hidrofil poliéter feloldódik, és a hidrofób vízben nem oldódó polimer visszamarad. Ezzel a megmaradó polimer mátrixában egymással kapcsolódó mikropórusos terek jönnek létre. Ez azt jelenti, hogy az egymással kapcsolódó térrészek kialakulása először a vizes, illetve a fiziológiás környezet hatására, az *in situ* mikropórusok képzésének feltételével, megy végbe. Ebbe a megmaradó hidrofób polimer mátrixba a vízben nehezen oldódó antibiotikus részecskék fizikailag vannak bezárva. A kialakuló térrészekkel a vizes környezet, először, miután létrejött, a vízben nehezen oldódó antibiotikumhoz jut. Így az antibiotikum felszabadulása a poliéter kilúgozódása után vagy alatt kezdődik meg.

Ezen hidrofil polimerek toxikológiailag nem aggályosak, és egyes képviselői az európai gyógyszerkönyvben szerepelnek. A fenti antibiotikum/antibiotikus polimer kombinációk különös előnye, hogy a homogén polimer keverékben szuszpendált antibiotikum a vizes, fiziológiás környezetbe történő bekerülése előtt kémiai és mechanikai behatásoktól, például abráziótól védett. Először az *in situ* mikropórusok, egymással kapcsolatban lévő térrészek kiépülésével az antibiotikum/antibiotikus polimer kombináció az antibiotikum számára megnyílik. A vízben nehezen oldódó antibiotikumok alkalmazásával ezekből az

egymással kapcsolatos térrészekből csak lassan oldódnak ki. Meglepetésünkre, a homogén polimer keverék hidrophil poliéter része az antibiotikum felszabadulási sebességét képes befolyásolni.

A találmány feladata úgy oldódott meg, hogy a homogén polimer keverékek, melyek egy vagy több, a következő csoportokba tartozó hidrophil polimert: poli(metakrilsavészter), poli(akrilsavészter) és poli(metakrilsavészter-ko-akrilsavészter); és egy vagy több további hidrophil poliéter csoportba tartozó polimert; valamint vízben kevésbé oldódó antibiotikumot, melyet a következő antibiotikum csoportok közül választjuk ki: aminoglükozid antibiotikumok, lincosamid antibiotikumok, tetraciklin antibiotikumok és kinolon antibiotikumok; adott esetben vízben könnyen oldódó antibiotikumot, melyet a következő antibiotikum csoportok közül választjuk ki: aminoglükozid antibiotikumok, lincosamid antibiotikumok, β -laktám antibiotikumok és tetraciklin antibiotikumok; és adott esetben egy vagy több szerves segédanyagot tartalmaznak, szuszpendálva stabilis kompozitot képeznek.

A következő megvalósítási formák a gyakorlatra várnak.

A találmány szerint a folyadék állapotú kompozit szuszpenziót, mely propán-2-onból és/vagy bután-2-onból és egy vagy több hidrophób polimerből, melyet a következők közül választunk ki: poli(metakrilsavészter), poli(akrilsavészter) és poli(metakrilsavészter-ko-akrilsavészter) és egy vagy több a poliéter csoportba tartozó, hidrophil polimerből álló homogén keverék, melybe egy vagy több vízben nehezen oldódó, következő csoportokba tartozó

antibiotikumot: aminoglükózid, lincosamid, tetraciklin és kinolon típusok, adott esetben vízben könnyen oldódó, következő csoportokba tartozó antibiotikumot: aminoglükózid, lincosamid, tetraciklin és kinolon típusok, valamint, amelybe adott esetben egy vagy több szerves segédanyagot szuszpendálunk, a propán-2-on és/vagy a bután-2-on elpárologtatásával kialakítjuk.

Ugyancsak a találmány szerinti kompozit bevonatot képez, mely egy vagy több hidrofób polimerből, melyet a következők közül választunk ki: poli(metakrilsavészter), poli(akrilsavészter) és poli(metakrilsavészter-ko-akrilsavészter) és egy vagy több a poliéter csoportba tartozó, hidrofil polimerből álló homogén keverék, melybe egy vagy több vízben nehezen oldódó, következő csoportokba tartozó antibiotikumot: aminoglükózid, lincosamid, tetraciklin és kinolon típusok, adott esetben vízben könnyen oldódó, következő csoportokba tartozó antibiotikumot: aminoglükózid, lincosamid, tetraciklin és kinolon típusok, valamint, amelybe adott esetben egy vagy több szerves segédanyagot szuszpendálunk.

Továbbá a találmány szerint a homogén polimer keverékben a hidrofil polimer tartalom 0,1-60 tömeg% között található.

A találmány szerint poliéterként az átlag 120 - 35000 g/mol relatív molekulatömeg tartományba eső polietilénlikolt előnyben részesítjük.



Ugyancsak a találmány szerint poliéterként az átlag 200-35000 g/mol relatív molekulatömeg tartományba eső polietilén-glikolt előnyben részesítjük.

A találmány szerint poliéterként az átlag 200-600 g/mol relatív molekulatömeg tartományba eső polietilén-glikolt különösen előnyben részesítjük.

A találmány szerint hidrofób polimerként az átlag 20000-1000000 g/mol relatív molekulatömeg tartományba eső, következő vegyületeket előnyben részesítjük: poli(metakrilsav-metilészter), poli(metakrilsav-etilészter), poli(metakrilsav-propilészter), poli(metakrilsav-n-butilészter), poli(metakrilsav-n-hexilészter), poli(metakrilsav-ciklohexilészter), poli(akrilsav-metilészter), poli(akrilsav-etilészter), poli(akrilsav-propilészter), poli(akrilsav-butilészter) és poli(akrilsav-ciklohexilészter).

A találmány szerint hidrofób polimerként az átlag 20000-100000 g/mol relatív molekulatömegű kopolimereket és terpolimereket szintén előnyben részesítjük, amelyeket a következőkből állítjuk elő: akrilsav-metilészter, akrilsav-etilészter, akrilsav-propilészter, akrilsav-n-hexilészter, akrilsav-ciklohexilészter, metakrilsav-metilészter, metakrilsav-etilészter, metakrilsav-propilészter, metakrilsav-butilészter, metakrilsav-n-hexilészter és metakrilsav-ciklohexilészter.

A találmány szerint szerves segédanyagként szulfonamid és/vagy gyulladáscsökkentők és/vagy anasztetikumok és/vagy vankomicin előnyös.



A találmány szerint a folyékony szuszpenzió a propán-2-on és/vagy a bután-2-on centrifugálásával, bepárlással szálak kompozitot alakít ki.

A találmány szerint a folyékony szuszpenzió a propán-2-on és/vagy a bután-2-on bepárlása után öntéssel fólia kompozitot alakít ki.

A találmány szerint a folyékony szuszpenzió a propán-2-on és/vagy a bután-2-on bepárlása után szórással por alakú vagy szemcsés kompozitot alakít ki.

A találmány szerinti kompozit nyomással, szalagpréssel és hengerléssel formatestekké vagy fóliává formálható.

A találmány szerinti kompozittal bevont műanyagcső, műanyagszál, műanyagfólia, golyó alakú műanyagtest, henger alakú műanyagtest és fonalas műanyagtest gyógyászati implantátumként alkalmazható.

A találmány szerinti kompozittal a katéterek, a trachea kanyulók és az intraperitoneális tápláláshoz használt csövek bevonhatók.

A találmány szerinti kompozittal a fém-lemezek, fém-szegek, fém-csavarok bevonhatók.

Továbbá a találmány szellemében a kompozit a gyógyászatban alkalmazott műanyag formatestek, fóliák, szálak, fém lemezek, csövek, ragasztásához alkalmazható.

A találmány szerinti kompozit a műanyag szemcsékből, porokból, reszorbeáló üvegpороkból, nem reszorbeáló üvegpороkból,



és kvarc-porokból készület antibiotikus formatest előállításához kötőanyagaként felhasználható.

A találmány szerint a folyékony szuszpenzió merítéssel, porlasztással, kenéssel, keféléssel és hengereléssel a műanyag és/vagy a fém felszínére felhordható, és a propán-2-on és/vagy a bután-2-on bepárlásával kompozit bevonattá alakítható.

A találmány szerinti kompozit a gyógyászatban alkalmazható műanyag szálakra, fóliákra, csövekre, zacskókra és flaskákra réteggként felhordható.

A találmány szerinti kompozit a műanyagból és/vagy fémből álló golyó alakú formatestre, a henger alakú formatestre és fonalas formatestre bevonatként felhordható.

Továbbá a találmány szerinti kompozit a poli(metakrilsav-metilészter), poli(akrilsav-etilészter), poli(metakrilsav-ko-propilészter), poli(metakrilsav-n-butilészter), poli(metakrilsav-n-akrilsavészter), poli(vinil-klorid), poli(vinilidén-klorid), szilikon, polisztirol és polikarbonát polimerekből készült formatestekre, fóliákra és szálakra réteggként felhordható.

Ugyancsak a találmány szerinti kompozit az antibiotikum rétegek előállításához kötőanyagként felhasználható.

Továbbá a találmány szerinti kompozit szinterezéssel a fém és/vagy a műanyagok felszínére réteggként felhordható.

A találmányt három példával részletesebben bemutatjuk.

1. Példa



A következő összetételű oldatot állítjuk elő: 1,5 g poli(metilmetakrilát), 120 mg polietilén-glikol 600 és 5 ml acetont. Ebbe az oldatba 300 mg finoman eloszlatott gentamicin-pentakisz-hexadecilszulfonát port és 300 mg gentamicin-szulfátot szuszpendálunk. A fenti szuszpenziót üveglemezre öntjük. Az acetont hagyjuk elpárologni. Így félig áttetsző, elasztikus fóliát kapunk, mely az üveglemezről lehúzható.

2. Példa

A következő összetételű oldatot állítjuk elő: 1,5 g poli(metilmetakrilát), 120 mg polietilén-glikol 600 és 5 ml acetont. Ebbe az oldatba 300 mg finoman eloszlatott gentamicin-pentakisz-hexadecilszulfonát port és 300 mg gentamicin-szulfátot szuszpendálunk. Ebbe a szuszpenzióba 3 cm hosszú poli(vinil-klorid) csövet mártunk (a cső átmérője 4 mm). Majd a poli(vinil-klorid) csövet szobahőmérsékleten hagyjuk megszáradni. Így a poli(vinil-klorid) csövön elasztikus, erősen tapadó réteget kapunk.

3. Példa

A következő összetételű mázt (150 °C) állítjuk össze: 2 g poli(metakrilsav-ko-akrilsavmetilészter és 200 mg polietilén-glikol 600, melyhez 200 mg finom por alakú gentamicin-pentakisz-dodecilszulfátot adunk, és ezután egyenlő mértékben felosztjuk. Miután a mázt lehűtöttük tej-zavaros szilárd kompozitot kapunk.

SZABADALMI IGÉNYPONTOK

1. Antibiotikum/antibiotikus polimer kombináció, mely egy homogén polimer keverék, ami egy vagy több hidrofób polimerből, melyet a következők közül választunk ki: poli(metakrilsavészter), poli(akrilsavészter) és poli(metakrilsavészter-ko-akrilsavészter) és egy vagy több a poliéter csoportba tartozó, hidrofil polimerből áll, melybe egy vagy több vízben nehezen oldódó, következő csoportokba tartozó antibiotikumot: aminoglükózid, lincosamid, tetraciklin és kinolon típusok, adott esetben vízben könnyen oldódó, következő csoportokba tartozó antibiotikumot: aminoglükózid, lincosamid, tetraciklin és kinolon típusok, valamint, amelybe adott esetben egy vagy több szerves segédanyagot szuszpendálunk, és ez a szuszpenzió kompozitot alakít ki.

2. Az 1. igénypont szerinti antibiotikum/antibiotikus polimer kombináció, mely folyadék állapotú szuszpenzióból készülő kompozit, mely a következőkből álló homogén keverék: propán-2-on és/vagy bután-2-on és egy vagy több hidrofób polimer, melyet a következők közül választunk ki: poli(metakrilsavészter), poli(akrilsavészter) és poli(metakrilsavészter-ko-akrilsavészter) és egy vagy több, a poliéter csoportba tartozó, hidrofil polimer, melybe egy vagy több, vízben nehezen oldódó, következő csoportokba tartozó antibiotikumot: aminoglükózid, lincosamid, tetraciklin és kinolon típusok, adott esetben vízben könnyen oldódó, következő csoportokba tartozó antibiotikumot: aminoglükózid, lincosamid, tetraciklin és kinolon típusok, valamint, amelybe adott esetben

egy vagy több szerves segédanyagot szuszpendálunk, majd a propán-2-on és/vagy a bután-2-on elpárologtatásával kialakítjuk.

3. Az 1. igénypont szerinti antibiotikum/antibiotikus polimer kombináció, mely kompozit bevonatot képez, mely egy vagy több hidrofób polimerből, melyet a következők közül választunk ki: poli(metakrilsavészter), poli(akrilsavészter) és poli(metakrilsavészter-ko-akrilsavészter) és egy vagy több a poliéter csoportba tartozó, hidrofil polimerből álló homogén keverék, melybe egy vagy több vízben nehezen oldódó, következő csoportokba tartozó antibiotikumot: aminoglükozid, lincosamid, tetraciklin és kinolon típusok, adott esetben vízben könnyen oldódó, következő csoportokba tartozó antibiotikumot: aminoglükozid, lincosamid, tetraciklin és kinolon típusok, valamint, amelybe adott esetben egy vagy több szerves segédanyagot szuszpendálunk.

4. Az 1-3. igénypontok bármelyike szerinti antibiotikum/antibiotikus polimer kombináció, melynek hidrofil polimer tartalma 0,1-60 tömeg% között található.

5. Az 1-4. igénypontok bármelyike szerinti antibiotikum/antibiotikus polimer kombináció, melyhez poliéterként átlagban 120-35000 g/mol relatív molekulatömegű polietilénlikolt alkalmazunk.

6. Az 1-3. igénypontok bármelyike szerinti antibiotikum/antibiotikus polimer kombináció, melyhez poliéterként átlagban 200-35000 g/mol relatív molekulatömegű polietilénlikolt alkalmazunk.

7. Az 1-5. igénypontok bármelyike szerinti antibiotikum/antibiotikus polimer kombináció, melyhez poliéterként átlagban 120-600 g/mol relatív molekulatömegű polietilénlikolt alkalmazunk.

8. Az 1-7. igénypontok bármelyike szerinti antibiotikum/antibiotikus polimer kombináció, melyhez hidrofób polimerként a 20000 g/mol-1000000 g/mol relatív molekulatömeg tartományba eső, következő vegyületeket alkalmazunk: poli(metakrilsav-metilészter), poli(metakrilsav-etilészter), poli(metakrilsav-propilészter), poli(metakrilsav-n-butilészter), poli(metakrilsav-n-hexilészter), poli(metakrilsav-ciklohexilészter), poli(akrilsav-metilészter), poli(akrilsav-etilészter), poli(akrilsav-propilészter), poli(akrilsav-butilészter) és poli(akrilsav-ciklohexilészter).

9. Az 1-7. igénypontok bármelyike szerinti antibiotikum/antibiotikus polimer kombináció, melyhez kopolimerként és terpolimerként a 20000 g/mol-1000000 g/mol átlag relatív molekulatömeg tartományba eső következő vegyületeket alkalmazunk: akrilsav-metilészter, akrilsav-etilészter, akrilsav-propilészter, akrilsav-n-hexilészter, akrilsav-ciklohexilészter, metakrilsav-metilészter, metakrilsav-etilészter, metakrilsav-propilészter, metakrilsav-butilészter, metakrilsav-n-hexilészter és metakrilsav-ciklohexilészter.

10. Az 1-7. igénypontok bármelyike szerinti antibiotikum/antibiotikus polimer kombináció, melyhez szerves segéd-

anyagként szulfonamidot és/vagy gyulladáscsökkentőt és/vagy anasztetikumot és/vagy vankomicint alkalmazunk.

11. A 2. vagy a 4-10. igénypontok bármelyike szerinti antibiotikum/antibiotikus polimer kombináció, melynél a folyékony szuszpenzió a propán-2-on és/vagy a bután-2-on centrifugálásával, bepárlással szálas kompozitot alakít ki.

12. A 2. vagy a 4-10. igénypontok bármelyike szerinti antibiotikum/antibiotikus polimer kombináció, melynél a folyékony szuszpenzió öntéssel, majd a propán-2-on és/vagy a bután-2-on elpárologtatásával fólia kompozitot alakít ki.

13. A 2. vagy a 4-10. igénypontok bármelyike szerinti antibiotikum/antibiotikus polimer kombináció, melynél a folyékony szuszpenzió a propán-2-on és/vagy a bután-2-on bepárlása után szórással por alakú vagy szemcsés kompozitot alakít ki.

14. Az 1-13. igénypontok bármelyike szerinti antibiotikum/antibiotikus polimer kombináció, melynél a kompozit nyomással, szalagpréssel és hengerléssel formatestekké vagy fóliává formálható.

15. Az 1-14. igénypontok bármelyike szerinti antibiotikum/antibiotikus polimer kombináció, melynél a kompozittal bevont műanyagcső, műanyagszál, műanyagfólia, golyó alakú műanyagtest, henger alakú műanyagtest és fonalas műanyagtest gyógyászati implantátumként alkalmazható.

16. Az 1-14. igénypontok bármelyike szerinti antibiotikum/antibiotikus polimer kombináció, melynél a katéterek,

trachea kanülök és intraperitoneális tápláláshoz használt csövek kompozittal bevonhatók.

17. Az 1-14. igénypontok bármelyike szerinti antibiotikum/antibiotikus polimer kombináció, melynél az implantálható fém-lemezek, fém-szegek, fém-csavarok kompozittal bevonhatók.

18. Az 1-10. igénypontok bármelyike szerinti antibiotikum/antibiotikus polimer kombináció, melynél a kompozit a gyógyászatban alkalmazott műanyag formatestek, fóliák, szálak, fém lemezei, csövek, ragasztásához alkalmazható.

19. Az 1-10. igénypontok bármelyike szerinti antibiotikum/antibiotikus polimer kombináció, melynél a kompozit az antibiotikus formatestek előállításához, melyek műanyag szemcsékből, műanyag porokból, reszorbeáló üvegpороkból, nem reszorbeáló üvegpороkból, és kvarc-pороkból készülnek, kötőanyagként felhasználható.

20. Az 1-10. igénypontok bármelyike szerinti antibiotikum/antibiotikus polimer kombináció, melynél a kompozit kötőanyagként az antibiotikus rétegek előállításához alkalmazhatók.

21. A 2. vagy a 4-10. igénypontok bármelyike szerinti antibiotikum/antibiotikus polimer kombináció alkalmazása, azzal jellemezve, hogy a folyékony szuszpenzió merítéssel, porlasztással, kenéssel, keféléssel és hengereléssel a műanyag és/vagy a fém felszínére felhordható, és a propán-2-on és/vagy a bután-2-on bepárlásával kompozit bevonattá alakítható.

22. Az 1-10. igénypontok bármelyike szerinti antibiotikum/antibiotikus polimer kombináció alkalmazása, azzal jelle-

mezve, hogy a kompozit a gyógyászatban alkalmazható műanyag szálakra, fóliákra, csövekre, zacskókra és flaskákra réteggként felhordható.

23. Az 1-10. igénypontok bármelyike szerinti antibiotikum/antibiotikus polimer kombináció alkalmazása, azzal jellemezve, hogy a kompozit a műanyagból és/vagy fémből álló golyó alakú formatestre, a henger alakú formatestre és fonalas formatestre bevonatként felhordható.

24. Az 1-10. igénypontok bármelyike szerinti antibiotikum/antibiotikus polimer kombináció alkalmazása, azzal jellemezve, hogy a kompozit poli(metakrilsav-metilészter), poli(akrilsav-etilészter), poli(metakrilsav-ko-propilészter), poli(metakrilsav-n-butilészter), poli(metakrilsav-n-akrilsavészter, poli(vinil-klorid), poli(vinilidén-klorid), szilikon, polisztirol és polikarbonát polimerekből készült formatestekre, fóliákra és szálakra réteggként felhordható.

25. Az 1. vagy a 3 igénypont szerinti antibiotikum/antibiotikus polimer kombináció alkalmazása, azzal jellemezve, hogy a kompozit szinterezéssel a fém és/vagy a műanyagok felszínére réteggként felhordható.

Regiz. sz. 1111

ifj. Szentpéteri Ádám
szabadalmi ügyvivő
az S.B.G. & K. Szabadalmi Ügyvívő Iroda
tagja
H-1062 Budapest, Andrássy út 113.
Telefon: 461-1000 Fax: 461-1099

2002 NOV 13.