

62.656/DE

A"

A KATÉTERES INFEKCIÓK KIALAKULÁSÁT MEGAKADÁLYOZÓ RAMOPLANIN-
-CSOPORT ANTIBIOTIKUMAIT TARTALMAZÓ CENTRÁLIS VÉNÁS KATÉTEREK

GRUPPO LEPETIT S.p.A., LAINATE (MI), OLASZORSZÁG

A bejelentés napja: 1995. 02. 01.

Elsőbbsége: 1994. 02. 15. (94102280.8),

NAGY-BRITANNIA

A nemzetközi bejelentés száma: PCT/EP95/00355

A nemzetközi közzététel száma: WO 95/21636

KIVONAT

A találmány szerinti, centrális vénás poliuretán katéterek, amelyek a felületükön olyan, vékony hidrofil réteggel rendelkeznek, amely réteg egy, a ramoplanin-csoportba tartozó antibiotikumot vagy antibiotikum-keveréket tartalmaz, igen hatékonyak a betegekbe történő behelyezést követően a bakteriális kolonizáció kialakulásának gátlásában és a katéteres fertőzések megelőzésében.

A találmány magában foglal egy eljárást katéteres fertőzések megelőzésére centrális vénás katéter alkalmazására kényszerülő betegben, amelynek során a betegbe egy olyan katétert helyeznek be, amely katéter a felületein olyan, vékony hidrofil réteggel rendelkezik, amely réteg egy, a ramoplanin-csoportba tartozó antibiotikumot vagy antibiotikum-keveréket tartalmaz.

A találmány kiterjed a katéter előállítási eljárására is.

J. J.

P96022HG

62.656/DE

S.B.G. & K.
Nemzetközi
Szabadalmi Iroda
H-1062 Budapest, Andrásy út 113.
Telefon: 34-24-950, Fax: 34-24-323

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY



A''

A KATÉTERES INFEKCIÓK KIALAKULÁSÁT MEGAKADÁLYOZÓ RAMOPLANIN-
-CSOPORT ANTIBIOTIKUMAIT TARTALMAZÓ CENTRÁLIS VÉNÁS KATÉTEREK

GRUPPO LEPETIT S.p.A., LAINATE (MI), OLASZORSZÁG

Feltalálók: ROMANO' Gabriella, LEGNANO, OLASZORSZÁG
GOLDSTEIN Beth, P., TARRYTOWN, NY,
AMERIKAI EGYESÜLT ÁLLAMOK
WILLIAMS Rosamund, Jean, SARONNO, OLASZORSZÁG,
DENARO Maurizio, CINCINNATI, OH,
AMERIKAI EGYESÜLT ÁLLAMOK

A bejelentés napja: 1995. 02. 01.

Elsőbbsége: 1994. 02. 15. (94102280.8),

NAGY-BRITANNIA

A nemzetközi bejelentés száma: PCT/EP95/00355

A nemzetközi közzététel száma: WO 95/21636

A találmány a ramoplanin-csoportba tartozó antibiotikumot tartalmazó vékony hidrofil bevonattal ellátott centrális vénás poliuretán katéterekre, előállítási eljárásukra, valamint betegekben a katéteres infekciók kialakulásának megelőzésére szolgáló felhasználásukra vonatkozik.

A találmány szerinti katéterek jól alkalmazhatók a baktériumok megtapadásának és telepképzésének (kolonizációjának) megelőzésére, amelynek eredményeként a katéterezett betegekben csökkenthető a vascularis fertőzések veszélye.

A centrális vénás vezetékek által okozott fertőzések a modern orvostudomány megoldandó problémái közé tartoznak (1, 2, 3, 4). Általános vélemény szerint a katéterfertőzések kialakulásának egyik leglényegesebb okát a katéternek a behelyezéskor a bőr flórájával történő szennyeződése jelenti. A leggyakoribb kórokozó organizmusok közé a Gram-pozitív baktériumok, amilyen például a *Staphylococcus aureus*, valamint a koaguláz negatív staphylococcusok (CNS) tartoznak.

A katéterfertőzések súlyos komplikációkat okozhatnak a betegek, amelyek még ha nem is életveszélyesek, meghosszabbíthatják a kórházban töltött időt, valamint jelentősen növelhetik a gyógykezelés költségeit. A legtöbb katéterfertőzés megoldható a katéternek a fertőzés klinikai tüneteinek megjelenésekor történő eltávolításával; a rövid, perifériás vénás vezetékekkel rendelkező betegek esetén ez a szokásos klinikai eljárás.

A nehezen megközelíthető vénák, és különösen a tartós centrális vénás katéterrel kezelt betegek esetén azonban – a fertőzés ellenére – a katéternek a helyén tartása a kívánatos.

Ugyanakkor számos esetben az antibiotikumokkal végzett terápia nem alkalmas a baktériumoknak a katéterből történő eliminálására.

Az antibiotikus terápia eredménytelensége elsősorban egy olyan váladékgát (biofilm) létezésének tudható be, amely megnehezíti az antibiotikumnak a megtapadó bakteriális sejtekbe történő penetrációját, illetve ezeknek a bakteriális sejteknek az elérését.

Számos vizsgálat során megfigyelték, hogy az antibiotikumok MIC- vagy MBC-értékei a biofilmekbe beágyazódott baktériumok esetén lényegesen nagyobbak, mint a szuszpenzióban lévő baktériumok esetén (5, 6, 7).

A katéterfertőzések kezelésének és különösen megelőzésének egy alternatív stratégiája a gyógyászati eszközöknek antimikróbás anyagokkal történő bevonására vagy megtöltésére vonatkozik (8, 9, 10). Az antimikróbás hatóanyagnak (például egy antibiotikumnak) a katéter felületéről vagy belsejéből történő felszabadulása nagy lokális hatóanyag-koncentrációt eredményez, ami elegendően nagy ahhoz, hogy elérje a biofilmekben lévő baktériumok MIC- és MBC-értékeit. Ezen túlmenően, a katéter behelyezését követően rövid időn belül kialakuló lokális antimikróbás hatás esetleg meggátolhatja a baktériumok biofilmtermelését. Az antimikróbás hatóanyagokkal, főleg antibiotikumokkal bevont vagy töltött katéteranyagokkal kapcsolatban a korábbiakban már számos vizsgálatot végeztek (11, 12, 13, 14, 15, 16). Az ismert rendszerek részlegesen jó *in vitro* viselkedést mutatnak; az antimikróbás bevonattal ellátott katéterekkel néhány esetben már

klinikai próbákat is végeztek (11, 17).

Az általánosan alkalmazott antibiotikumokkal szemben például a *Staphylococcus aureus* törzsek esetén kialakuló rezisztencia [M. E. Reverdy et al., "Evolution de la résistance aux antibiotiques et aux antiseptiques de souches hospitalières de *Staphylococcus aureus* isolées de 1980 à 1991", *Pathologia Biologie*, 41 (9), 897-904 (1993)] is olyan tényező, amely tovább nehezíti a kórházi fertőzések eredményes kezelését; az említett rezisztencia miatt előnyben részesítik az olyan antibiotikumokat, amelyeket a korábbiakban még nem alkalmaztak a klinikai gyakorlatban.

A jelen találmány elsődleges tárgyát egy olyan, centrális vénás poliuretán katéter képezi, amely a felületein egy, a ramoplanin-csoportba tartozó antibiotikumot vagy ilyen antibiotikumok keverékét tartalmazó, vékony hidrofil réteggel rendelkezik, amely rétegben az antibiotikum koncentrációja elegendő nagy ahhoz, hogy a betegbe történő behelyezés után meggátolja a katéter bakteriális kolonizációját. A találmány szerinti katéterek a kívánt időtartamig a helyükön tarthatók, anélkül hogy közben súlyos komplikációkat okoznának a katéterezett beteg testében.

A B. Jansen és munkatársai által ismertetett (18) *in vitro* kísérletek során azt találták, hogy bizonyos centrális vénás poliuretán katéterek felületein lévő vékony hidrofil rétegen történő abszorpció szempontjából a teicoplanin megfelelő biológiai és fizikai-kémiai tulajdonságokkal rendelkezik. A hatóanyagnak egy elúciós folyadékban antibakteriálisan aktív kon-

centrációban történő felszabadulása olyan hatást vált ki, amely megakadályozza a katéter bakteriális kolonizációját, és így a betegben a fertőzés kialakulását.

Az említett szerzők által adott általános indikációk alapján úgy tűnik, hogy a katéteres infekciókat megakadályozó centrális vénás katéterek előállítása szempontjából a gliko- vagy lipopeptid antibiotikumok, például a vancomycin, a daptomycin és a ramoplanin, gyenge abszorpciós/deszorpciós tulajdonságaik miatt nem megfelelőek.

Az általunk elvégzett vizsgálatok során meglepő módon azt tapasztaltuk, hogy azok a centrális vénás poliuretán katéterek, amelyek a felületükön olyan, vékony hidrofil réteggel rendelkeznek, amely réteg egy, a ramoplanin-csoportba tartozó antibiotikumot vagy antibiotikum-keveréket tartalmaz, igen hatékonyak a betegekbe történő behelyezést követően a bakteriális kolonizáció kialakulásának gátlásában és a katéteres fertőzések megelőzésében.

A jelen találmány egyik további tárgya eljárás katéteres fertőzések megelőzésére centrális vénás katéter alkalmazására kényszerülő betegben, amelynek során a betegbe egy olyan katétert helyezünk be, amely katéter a felületein olyan, vékony hidrofil réteggel rendelkezik, amely réteg egy, a ramoplanin-csoportba tartozó antibiotikumot vagy antibiotikum-keveréket tartalmaz.

A ramoplanin az eredetileg A/16686 jelzéssel ellátott antibiotikum komplex azonosítására alkalmazott elnevezés (International Non-Proprietary Name).

Az A/16686 antibiotikum egy olyan, az ATCC 33076 *Actinoplanes* sp. által termelt antibiotikum, amely aktív a aerób és az anaerób baktériumokkal, köztük a methicillin-rezisztens *Staphylococcus*okkal, valamint az amipicillinre és az erythromicinre rezisztens baktériumokkal szemben; az antibiotikumot, előállítását és az antibiotikumot tartalmazó gyógyszerkészítményeket a 4 303 646. számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírás ismerteti.

A Cavalleri és munkatársai által végzett előzetes fizikai-kémiai jellemzés (19) arra utalt, hogy az A/16686 antibiotikumot egy olyan peptidmag építi fel, amely két D-mannóz egységet hordoz.

Később azt találták, hogy három, szoros kapcsolatban álló főkomponens izolálható az A/16686 antibiotikumból; ezt a három komponenst A1., A2. és A3. faktorként jelölték meg. Az A2. faktor az, amelyet az izolálás során túlnyomó mennyiségben nyernek, és a biológiai aktivitása is ennek a leglényegesebb. Az A1. és az A3. faktort csak kis mennyiségben izolálják. Ezeket az anyagokat, előállításukat és felhasználásukat a 4 427 656. számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírás ismerteti.

Ugyanakkor azonban lehetőség van arra, hogy az ATCC 33076 *Actinoplanes* sp. mikroorganizmus fermentációja útján kapott komplexben lévő három főkomponens részarányát módosítsuk. A 259 780. számú európai szabadalmi bejelentésben olyan eljárást ismertetnek, amelynek során egy A/16686 termelő kultúrához megfelelő prekursorokat adva szelektíven fokozni tudják az A/16686

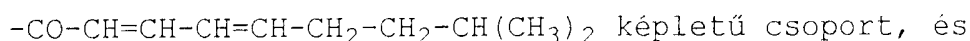
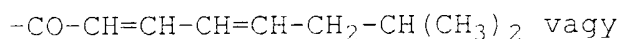
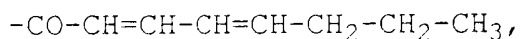
antibiotikum A2. és/vagy A3. faktorának termelését.

Az utóbbi időben végzett vizsgálatok azt mutatták, hogy az említett három faktor egy tizenhét aminosavból és egy dimannozil-egységből felépülő egyszerű ciklikus depszipeptidvázsal rendelkezik. A komplex három komponensét három eltérő telítetlen zsírsav acilcsoport különbözteti meg.

Az olyan antibiotikumokat, amelyekre az jellemző, hogy egyidejűleg depszipeptidvázat, zsírsavakat és cukoregységeket tartalmaznak, a szakirodalom glikolipodepszipeptid antibiotikumokként határozza meg (20).

Az A/16686 antibiotikum három, szoros kapcsolatban álló komponensét az (I) általános képlet írja le, amelyben

R jelentése



R' egy dimannozil-csoportot jelent.

A 318 680. számú európai szabadalmi bejelentés az A/16686 antibiotikum komplexhez közelálló további más vegyületeket ismerteti.

Ezeket a vegyületeket (amelyeket az előbbiekhöz hasonlóan A'1., A'2. és A'3. faktornak neveztek el) megfelelő körülmények között az ATCC 33076 *Actinoplanes* sp. termeli; az A'1., A'2. és A'3. faktor olyan (I) általános képletű A1., A2. és A3. faktornak felel meg, amelyek képletében R' egy mannozilcsoportot jelent.

Az A. és/vagy A'. faktorok vagy keverékeik katalitikus

hidrogénezése a megfelelő, a zsírsavláncrészekben tetrahidrogénezett származékokat eredményezi. A 321 696. számú európai szabadalmi bejelentés az A/16686 komplex számos A. és A'. faktorának tetrahidrogénezett származékait, valamint ezek előállítási eljárásait ismerteti.

A 337 203. számú európai szabadalmi bejelentés az A/16686 antibiotikum komplex komponenseinek és ezek zsírsavláncrészekben hidrogénezett származékainak esetén leírja az aglikon kinyerését. A glikozilcsoport hasítását szelektív hidrolízis útján valószínűsítják meg.

A jelen leírásban és az igénypontosorozatban alkalmazott "a ramoplanin-csoportba tartozó antibiotikum" kifejezés magában foglalja az A/16686 komplex bármely egyedi faktorát, valamint ezeknek a fentiekben említett valamennyi származékát.

A jelen leírásban és az igénypontosorozatban alkalmazott "ezek keverékei" kifejezés kiterjed az A/16686 komplex faktorai és ezek fentiekben említett származékai közül kiválasztott egy vagy több vegyület tetszés szerinti részarányú valamennyi keverékére.

Amennyiben önmagában használjuk, illetve másképpen nem jelezzük, a "ramoplanin" kifejezés szokásosan az a/16686 A2. faktorának azonosítására szolgál, vagy pedig egy olyan preparátumot jelöl, amely az A2. faktort a nagynyomású folyadékkromatográfiás (HPLC) vizsgálat szerint a teljes antibiotikum mennyiségére vonatkoztatva legalább 80 %-os mennyiségben tartalmazza, ami mellett a preparátum további részét lényegében az egyéb A. és A'. faktorok kis mennyiségei alkotják. Az ilyen típusú pre-

parátumokat jelenleg kísérleti vagy félüzemi fermentációval és kinyerési műveletekkel állítják elő.

A találmány szerinti megoldásban előnyösen felhasználható, a felületeiken vékony hidrofil bevonattal ellátott centrális vénás poliuretán katéterek ismertek a szakirodalomban. Például a 4 769 013. számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírás eljárás ismerteti gyógyászti eszközök, köztük katéterek poli(N-vinil-pirrolidon)/poliuretán interpolimérral történő bevonására; az említett eljárás felhasználható olyan, bevont eszköz előállítására, amelyek képesek szabaddá tenni a rajtuk adszorbeált antibakteriális hatóanyagokat.

A 4 950 256. számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírás számos olyan hivatkozást közöl, amelyek bevonattal ellátott gyógyászati eszközök, köztük katéterek előállítási eljárásaira vonatkoznak; az említett eszközök olyan, vékony hidrofil réteggel rendelkeznek, amelyek nedves körülmények között alacsony súrlódásúak és javított vérkompatibilitással rendelkeznek. Ugyanitt leírnak olyan intravasculáris katétereket is, amelyek hidrofil polimer bevonata adszorbeálva a baktériumok növekedésének és a vérrögök kialakulásának gátlásához elegendő mennyiségben tartalmazza a kationos ciklikus polipeptid polymixin antibiotikumot. A polymixin egy, a Gram-negatív baktériumokkal szemben általánosan aktív antibiotikum.

A találmány szerinti megoldásban különösen jól alkalmazhatónak bizonyult katéterek olyan poliuretán katéterek, amelyek külső és belső felületükön egyaránt egy hozzávetőleg 200 µm vastagságú, poli(N-vinil-pirrolidon)/poliuretán interpolimer

alapú, vékony hidrofil bevonattal rendelkeznek; az ilyen katéterek Hydrocath[®] (Viggo-Spectramed, Swindon, Wiltshire, Nagy-Britannia) védjeggyel ellátva kerülnek a kereskedelmi forgalomba.

Ezek a hidrofil centrális vénás katéterek (amelyek egyszeres, kétszeres és háromszoros átmérőtípusokban hozzáférhetőek) a bevonatuk révén 24 órás, szobahőmérsékleten vízben, 1:1 térfogatarányú víz/etanol oldószerkeverékben vagy etanolban végzett inkubáció után – az előbbi sorrendnek megfelelően – 8,0 %-os, 16,1 %-os és 30,5 %-os duzzadást mutatnak.

A találmány szerinti katéter előállítási eljárása során a fentiekben említett, hidrofil filmmel bevont poliuretán katétereket egy, a ramoplanin-csoportba tartozó antibiotikum vagy antibiotikum-keverék 1 mg/ml és 50 mg/ml közötti koncentrációjú, előnyösen 5 mg/ml és 30 mg/ml közötti koncentrációjú vizes oldatában, 10 °C és 60 °C közötti hőmérséklet-tartományban, előnyösen 20 °C és 40 °C közötti hőmérséklet-tartományban, 5 perc és 48 óra közötti időtartamban, előnyösen 10 perc és 30 óra közötti időtartamban inkubáljuk.

A fenti inkubációs periódus ideje alatt a ramoplanin-csoportba tartozó antibiotikum vagy antibiotikum-keverék viszonylag nagy mennyisége képes a katéterhez kötődni.

Tekintettel arra, hogy a fenti paraméterek egymással összefüggésben állnak, a katéterek terhelhetőségére gyakorolt hatásuk elemzése érdekében terhelési sorozatkísérleteket hajtottunk végre, amelyekben változtattuk a ramoplanin-csoportba tartozó antibiotikum vagy antibiotikum-keverék oldatának koncent-

rációját, valamint az inkubációs hőmérséklet értékét és az inkubálás időtartamát.

A találmány szerinti eljárással előállított katéteren megkötődött, a ramoplanin-csoportba tartozó antibiotikum vagy antibiotikum-keverék mennyiségének meghatározását úgy végeztük, hogy az antibiotikumot vagy antibiotikum-keveréket tartalmazó katétert demineralizált vízzel mostuk és egy éjszakán át vákuum alatt szárítottuk, majd szobahőmérsékleten, előre meghatározott ideig 8 M vizes guanidin-hidroklorid-oldatban inkubáltuk. Ezt követően mikrobiológiai vizsgálattal meghatároztuk a guanidin-oldatba eluálódott antibiotikum mennyiségét. A megfelelő inkubációs időt úgy határoztuk meg, hogy a katétert egy második inkubációs időtartamra friss 8 M guanidin-hidroklorid-oldatba helyeztük, majd ezt követő mikrobiológiai vizsgálattal megállapítottuk, hogy történt-e további antibiotikum-felszabadulás vagy sem. A 8 M vizes guanidin-hidroklorid-oldatban végzett inkubációs vizsgálatok azt igazolták, hogy egyórás inkubáció után a friss guanidin-hidroklorid-oldatban a terhelt katéterről nem szabadul fel további antibiotikum.

Amennyiben a fenti terhelési körülményeket alkalmaztuk, az inkubációs 8 M vizes guanidin-hidroklorid-oldatban szabaddá vált antibiotikum mennyisége – a katéter egységnyi hosszára vonatkoztatva – általában 20 $\mu\text{g}/\text{cm}$ és 100 $\mu\text{g}/\text{cm}$ közötti értékű volt.

A ramoplanin-csoportba tartozó antibiotikumot vagy antibiotikum-keveréket tartalmazó centrális vénás katéternek a katéteres infekciók gátlásában mutatott hatékonyságát állatkísérle-

tek útján igazoltuk. Az említett kísérletekben G. Romanò és munkatársai eljárását (21) használtuk fel.

Egy antibiotikumot tartalmazó vagy nem tartalmazó Hydrocath⁽³⁾ katéter 1 cm-es szegmensét 96 órával, 48 órával vagy közvetlenül a fertőzés előtt szubkután módon anesztetizált egerekbe (hím és nőstény CD-1 egerek; Charles-River) inszertáltuk. A katéterszegmens közvetlen közelében szubkután 0,1 ml L1162 *Staphylococcus aureus* bakteriális szuszpenziót injekcióztunk az állatokba. A bakteriális szuszpenziókat 7 %-os juhvér agar lemezekben egy éjszakán át végzett tenyésztéssel, BBL Trypticase szójalevesben állítottuk elő; a szuszpenzió hozzávetőleg 2×10^8 CFU/ml mennyiségben tartalmazta az L1162 *Staphylococcus aureus*-t. A fertőzés után 24 és 48 órával a katétert eltávolítottuk, és külön-külön 5 ml PBS-be helyeztük.

A katéterekről kinyertük a baktériumokat. Valamennyi katétert 5 ml PBS-ben háromszor mostuk, végül egy üvegcsőben 2 ml PBS-sel befedtük. A katéterhez tapadt baktériumokat 90-100 μ A-es ultrahangos kezeléssel távolítottuk el (kétszer 45 másodperces ciklus; mindegyik esetben 3 másodperces átmeneti periódus). Az előzetes kísérletekben azt tapasztaltuk, hogy ez a kezelés eltávolítja az összes megtapadt baktériumot, mivel az ultrahangos kezelés után a Difco Todd-Hewitt agarlemezre helyezett katéter körül nem tapasztaltunk növekedést, noha az ultrahangos kezelés nem gyakorolt káros hatást a baktériumok életképességére. Az életképes baktériumok számának megállapítása érdekében a katéterből eltávolított baktériumokat ezt követően PBS-ben meghígítottuk, majd az alkalmas hígítások 0,1 ml-

es részleteit Difco Todd-Hewitt agarlemezekre permeteztük.

Az I. és a II: Táblázat azoknak a kísérleteknek az eredményeit foglalja össze, amelyekben megvizsgáltuk, hogy a ramoplanint tartalmazó katéterek milyen hatékonyságúak az L1162 *Staphylococcus aureus* kolonizációjának gátlásában; a táblázatok tartalmazzák a teicoplanint tartalmazó katéterekkel végzett összehasonlító vizsgálatok eredményeit is.

I. TÁBLÁZAT

L1162 *Staphylococcus aureus* tapadása az egerekbe a fertőzés előtt 48 és 0 órával inszertált Hydrocath® katétereken

Csoport	Fertőzés (a katéter inszertálása utáni órák száma)	Extrakció (a katéter fertőzése utáni órák száma)	Átlag log ₁₀ CFU/kat. (SD)
Kontroll	0	24	4,4 (1,8)
		48	5,3 (0,9)
	48	24	4,3 (1,2)
		48	5,5 (0,6)
Ramoplanin	0	24	≤ 4,4 (0)
		48	≤ 1,0 (0)
	48	24	1,9 (0,8)
		48	1,8 (1,1)
Teicoplanin	0	24	1,3 (0,4)
		48	1,7 (0,8)
	48	24	2,0 (1,3)
		48	1,6 (0,9)

I. TÁBLÁZAT

L1162 *Staphylococcus aureus* tapadása az egerekbe a fertőzés
előtt 96 és 0 órával inszertált Hydrocath® katétereken

Csoport	Fertőzés (a katéter inszertálása utáni órák száma)	Extrakció (a katéter fertőzése utáni órák száma)	Átlag log ₁₀ CFU/kat. (SD)
Kontroll	0	24	5,1 (0,5)
		48	5,2 (1,2)
	96	24	4,7 (1,1)
		48	4,6 (1,1)
Ramoplanin	0	24	≤ 1,0 (0)
		48	≤ 1,0 (0)
	96	24	2,3 (1,1)
		48	1,8 (0,8)
Teicoplanin	0	24	2,2 (1,2)
		48	1,6 (1,4)
	96	24	2,8 (0,9)
		48	2,0 (1,0)

A fenti kísérletek eredményei azt jelzik, hogy a katéterek ramoplanin bevonata a betegbe történő inszertálás után legalább 144 órán keresztül és a bakteriális fertőzés után legalább 48 órán keresztül képes megakadályozni a katéter *Staphylococcus aureus* általi kolonizációját. Különösen figyelemre méltó volt az a megfigyelés, hogy a ramoplanin bevonat általában hatékonyabb volt, mint a teicoplanin bevonat, különösen abban az esetben, amikor a katéter inszertálását közvetlenül a fertőzés előtt hajtottuk végre.

A ramoplanint tartalmazó katétereket hordozó, nem fertőzött állatokkal végzett további kísérletek során nem tapasztaltunk lokális gyulladásra utaló jeleket, ami azt bizonyítja, hogy a ramoplanint tartalmazó centrális vénás katéterek jól tolerálhatók.

HIVATKOZÁSOK

1. Bender, J. W., Hughes, W. T., "Fatal Staphylococcus epidermidis sepsis following bone marrow transplantation", John Hopkins Med. J., 146, 13-15 (1980);
2. Duma, R. J., Warner, J. F., Dalton, H. P., "Septicemia from intravenous infusions", New Engl. J. Med., 284, 257-260 (1977);
3. Feld., R., Leers, W. D., Curtis, J. E., Bergsagel, D. E., "Intravenous catheter infection study: a prospective trial in patients with neoplastic disease", Med. Ped. Oncol., 1, 175-181 (1975);
4. Sugarman, B., Young, E. J., "Infections associated with prosthetic devices", CRC Press, 1984), Boca Raton;
5. Evans, R. C., Holmes, C. F., "Effect of vancomycin hydrochloride on Staphylococcus epidermidis biofilm associated with silicone elastomer", Antimicrob. Agents Chemother., 31 (6), 889-894 (1987);
6. Gristina, A. G., Jennings, R. A., Naylor, P. T., Myrvik, Q. N., Webb, L. X., "Comparative in vitro antibiotic resistance of surface-colonizing coagulase-negative staphylococci", Antimicrob. Agents Chemother., 33 (6), 813-816 (1989);
7. Sheth, N. K., Franson, T. R., Sohnle, P. G., "Influence of bacterial adherence to intravascular catheters on in-vitro antibiotic susceptibility", Lancet, ii, 1266-1286 (1985);
8. Jansen, B., Schareina, S., Treitz, U., Peters, G., Steinhauser, H., Pulverer, G., "Antibiotic-containing

- polyurethanes for the prevention of foreign-body infections", Polym. Mater. Sci. Eng., 59, 794-797 (1988);
9. Jansen, B., Schumacher-Perdreau, F., Peters, G., Pulverer, G., "New aspects in the pathogenesis and prevention of polymer-associated foreign body infections caused by coagulase-negative staphylococci", J. Investig. Surg., 2, 361-380 (1989);
 10. Jansen, B., Peters, G., "Leading Article: Modern strategies in the prevention of polymer-associated infections", J. Hosp. Infect., 19, 83-88 (1991);
 11. Cheng, H., "Manufacture and clinical employment of an antibiotic silicone rubber catheter", Eur. Urol., 14, 72-74 (1988);
 12. Sakamoto, I., Unemura, U., Nakano, M., Nihira, H., Kitano, T., "Efficacy of an antibiotic-coated indwelling catheter. A preliminary report.", J. Biomed. Mater. Res., 19, 1031-1040 (1985);
 13. Sherertz, R. J., Foreman, D. M., Solomon, D. D., "Efficacy of dicloxacillin-coated polyurethane catheters in preventing subcutaneous S. aureus infections in mice", Antimicrob. Agents Chemother., 33 (8), 1174-1178 (1989);
 14. Trooskin, S. Z., Donetz, A. P., Harvey, R. A., "Prevention of catheter sepsis by antibiotic bonding", Surgery, 97, 547-551 (1985);
 15. Trooskin, S. Z., Donetz, A. P., Baxter, J., Harvey, R. A., Greco, R. S., "Infection resistant continuous peritoneal dialysis catheters", Nephron., 46, 263-267 (1987);

16. Jansen, B., Kristinsson, K. G., Jansen, S., Peters, G., Pulverer, G., "In vitro efficacy of a central venous catheter (Secalon-Hydrocath[®]) complexed with iodine to prevent bacterial colonization", J. Antimicro. Chemother., közlésre elfogadva (1992);
17. Kamal, G. D., Pfaller, M. A., Rempe, L. E., Jebson, P. J. E., "Reduced intravascular catheter infection by antibiotic bonding", JAMA., 265 (18), 2364-2368 (1991);
18. Jansen, B., Jansen, S., Peters, G., Pulverer, G., "In vitro efficacy of a central venous catheter (Hydrocath[®]) loaded with teicoplanin to prevent bacterial colonization", J. Hosp. Infect., 22, 93-107 (1992);
19. Cavalleri, B., Pagani, H., Volpe, G., Selva, E., Parenti, F., "A-16686, A new antibiotic from Actinoplanes. Fermentation, isolation és preliminary physico-chemical characteristics", J. Antibiot., 37, 309-317 (1984);
20. Ciabatti, R., Kettenring, J. K., Winters, G., Tuan, G., Zerilli, L., Cavalleri, B., "Ramoplanin /A/16686, A new glycolipodepsipeptide antibiotic. III Structure elucidation", J. Antibiot., 42, 254-267 (1989);
21. Romanò, G., Berti, M., Goldstein, B. P., and Borghi, A., "Efficacy of central venous catheter (Hydrocath[®]) loaded with teicoplanin in preventing subcutaneous staphylococcal infection in the mouse", Zbl. Bakt., 426-436 (1993).

SZABADALMI IGÉNYPONTOK

1. A felületein vékony hidrofil réteggel ellátott centrális vénás poliuretán katéter, **azzal jellemezve**, hogy egy, a ramoplanin-csoportba tartozó antibiotikumot vagy antibiotikum-keveréket tartalmaz.

2. Az 1. igénypont szerinti centrális vénás katéter, **azzal jellemezve**, hogy a katéter a ramoplanin-csoportba tartozó antibiotikumot vagy antibiotikum-keveréket olyan mennyiségben tartalmazza, amelynek koncentrációja a katéter behelyezését követően elegendő a katéter bakteriális kolonizációjának a megakadályozására.

3. Az 1. vagy 2. igénypont szerinti katéter, **azzal jellemezve**, hogy a katéter az alábbi csoportból kiválasztott, a ramoplanin-csoportba tartozó antibiotikumot tartalmaz: A/16686 antibiotikum A2. faktor, A/16686 antibiotikum A1. faktor, A/16686 antibiotikum A3. faktor, A/16686 antibiotikum A'1. faktor, A/16686 antibiotikum A'2. faktor, A/16686 antibiotikum A'3. faktor, ezeknek a zsrsavlánchban hidrogénezett származékai, aglikonjai, valamint az előbbieik keverékei.

4. Az 1-3. igénypontok bármelyike szerinti katéter, **azzal jellemezve**, hogy a vékony hidrofil réteg lényegében egy poli(N-vinil-pirrolidon)/poliuretán interpolimerből áll.

5. Az 1-4. igénypontok bármelyike szerinti katéter, **azzal jellemezve**, hogy a hidrofil réteg vastagsága hozzávetőleg 200 µm.

6. Az 1-5. igénypontok bármelyike szerinti katéter, **azzal jellemezve**, hogy a benne lévő antibiotikum ramoplanin.

7. A 6. igénypont szerinti katéter, **azzal jellemezve**, hogy egyórás, szobahőmérsékleten 8 M guanidin-hidroklorid-oldatban végzett inkubálás esetén a katéter hosszára vonatkoztatva 20 µg/cm és 100 µg/cm közötti mennyiségben szabadul ki az antibiotikum az oldatba.

8. Az 1-7. igénypontok bármelyike szerinti katéter centrális vénás katéter alkalmazására kényszerülő betegekben a katéteres fertőzések megelőzésére történő felhasználásra.

9. Eljárás a felületein vékony hidrofil réteggel ellátott, egy, a ramoplanin-csoportba tartozó antibiotikumot vagy antibiotikum-keveréket tartalmazó centrális vénás poliuretán katéter előállítására, **azzal jellemezve**, hogy a vékony hidrofil filmmel bevont poliuretán katétert egy, a ramoplanin-csoportba tartozó antibiotikum vagy antibiotikum-keverék 1 mg/ml és 50 mg/ml közötti koncentrációjú, előnyösen 5 mg/ml és 30 mg/ml közötti koncentrációjú vizes oldatában, 10 °C és 60 °C közötti hőmérséklet-tartományban, előnyösen 20 °C és 40 °C közötti hőmérséklet-tartományban, 5 perc és 48 óra közötti időtartamban, előnyösen 10 perc és 30 óra közötti időtartamban inkubáljuk.

10. Egy, a ramoplanin-csoportba tartozó antibiotikum vagy antibiotikum-keverék felhasználása egy, a centrális vénás katétereknek a betegekbe történő inszerciójával összefüggő, bakteriális fertőzések kialakulásának megakadályozására szolgáló, centrális vénás katéter előállítására.

11. A 10. igénypont szerinti felhasználás, **azzal jellemezve**, hogy a ramoplanin-csoportba tartozó antibiotikum vagy antibiotikum-keverék az alábbi csoportból kerül kiválasztásra: A/16686 antibiotikum A2. faktor, A/16686 antibiotikum

A1. faktor, A/16686 antibiotikum A3. faktor, A/16686 antibiotikum A'1. faktor, A/16686 antibiotikum A'2. faktor, A/16686 antibiotikum A'3. faktor, ezeknek a zsrsavláncban hidrogénezett származékai, aglikonjai, valamint az előbbiek keverékei.

12. A 10. igénypont szerinti felhasználás, **azzal jellemezve**, hogy az antibiotikum ramoplanin.

13. Eljárás katéteres fertőzések megelőzésére centrális vénás katéter alkalmazására kényszerülő betegben, **azzal jellemezve**, hogy a betegbe egy olyan katétert inszertálunk, amely katéter a felületein olyan, vékony hidrofil réteggel rendelkezik, amely réteg egy, a ramoplanin-csoportba tartozó antibiotikumnak vagy antibiotikum-keveréknek a bakteriális növekedés gátlásához elegendő mennyiségét tartalmazza.

14. A 13. igénypont szerinti eljárás, **azzal jellemezve**, hogy a ramoplanin-csoportba tartozó antibiotikum vagy antibiotikum-keverék az alábbi csoportból kerül kiválasztásra: A/16686 antibiotikum A2. faktor, A/16686 antibiotikum A1. faktor, A/16686 antibiotikum A3. faktor, A/16686 antibiotikum A'1. faktor, A/16686 antibiotikum A'2. faktor, A/16686 antibiotikum A'3. faktor, ezeknek a zsrsavláncban hidrogénezett származékai, aglikonjai, valamint az előbbiek keverékei.

15. A 13. igénypont szerinti eljárás, **azzal jellemezve**, hogy az antibiotikum ramoplanin.

22.0000

22.0000

A meghatalmazott:

[Handwritten signature]
 Dr. Gyöngyi Katalin
 az Országos Gyógyszerügyi Szolgálat igazgatója
 H-1082 Budapest, Árkád utca 1-3.
 Telefon: 54-44-233, 54-44-234