20001 A1

P0201045

(74.313/SZE)

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

Antibiotikum- és antibiotikus készítmény késleltetett hatással

KIVONAT

A találmány antibiotikum-/antibiotikus készítményre vonatkozik, mely a humán- és állat-gyógyászatban a szilárd- és lágyszövetek helyi mikrobiális fertőzéseinek kezeléséhez reszorbeáló és nem reszorbeáló implantátumokat biztosít. A találmány szerinti az antibiotikum-/antibiotikus készítmény keverék, mely legalább egy, a következők közül választott amfifil vegyületből áll: alkilszulfátok, arilszulfátok, alkilarilszulfátok, cikloalkilszulfátok, alkilcikloalkilszulfátok, alkilszulfamátok, cikloalkilszulfamát, alkilcikloalkilszulfamátok, arilszulfamátok, alkilarilszulfamátok, alkilszulfonátok, zsírsav-2-szulfonátok, arilszulfonátok, alkilarilszulfonátok, cikloalkilszulfonátok, alkilcikloalkilszulfonátok, alkildiszulfátok, cikloalkildiszulfátok, alkildiszulfonátok, cikloalkildiszulfonátok, arildiszulfonátok, alkilarildiszulfonátok, ariltriszulfonátok és alkilariltriszulfonátok, valamint legalább egy antibiotikumot adunk hozzá, melyet a következő csoportokból választunk ki: aminoglükozid antibiotikumok, lincosamid és tetraciklin antibiotikumok, és amely adott esetben legalább egy vízmentes szerves segédanyag komponenst, és adott esetben legalább egy szervetlen segédanyag komponenst, adott esetben legalább egy biológiailag aktív segédanyag komponenst

tartalmaz. A találmány szerinti az antibiotikum-/antibiotikus készítmény késleltetett felszabadítású hatást biztosít.

P0201045

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

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

74.313/SZE

Antibiotikum- és antibiotikus készítmény késleltetett hatással

A jelen találmány antibiotikumok és antibiotikus készítményekkel és további felhasználásokkal foglalkozik.

A szilárd és lágyszövetek helyi mikrobiális fertőzésének kezelése a humán- és állat-gyógyászatban, a fertőzött szövetkörnyezetben, nagy helyi antibiotikum koncentrációt igényel. 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 aminoglüközid 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 formába átalakítják.

A helyi fertőzések kezeléséhez az antibiotikumok megnyújtott felszabadulású raktárrendszerei számos szabadalmi bejelentésben és szabadalomban szerepelnek. Ezek két alapvető általános visszatartási mechanizmusba sorolhatók. Az egyik hatásának alapelve az antibiotikum fizikai rögzítése egy mátrixra adszorbeálás révén, illetve egy nem reszorbálható vagy reszorbeáló mátrix-

ba építés. A második elv a kémiai lassítás, mely nehezen oldódó antibiotikum sókon alapul, melynél a megfelelő beadás után az emberi vagy állati szervezetben a hatóanyag felszabadulása oldódással megy végbe.

A nem abszorbeálódó műanyagokon az antibiotikumok fizikai rögzítése számos szabadalmi bejelentés tárgya, amelyek közül itt csak néhány példát emelünk ki. Klemm javasolta, hogy az oszteomielitis 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 polimetakrilából, 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 aminoglükozid 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: Antiobiotic-loaded acrylic cement. J. Bone Joint Surg. 59B, 200-205 (1997)].

Az antibiotikumok fizikai rögzítése reszorbeáló műanyagok segítségével, különösen az α-hidroxikarbonsavak poliészereivel, 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 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 polilaktidból készített mikrorészecskéket írt 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-koglikoid keverékekből nyomáson állították elő. Ezek a raktározásra alkalmas készítmények huszonnégy óráig az antibiotikum körülbelül 90 %-át engedték felszabadulni.

Az antibiotikumok fizikai rögzítése mellett, műanyagok felhasználásával számos késleltetett hatású szervetlen rendszert írtak le. A következőkben csak a kalcium-szulfáttal előállított néhány rendszerre hivatkozunk. Így a Randolph és munkatársai 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, ß-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)]. Hasonló kalcium-szulfátból készült felszabadító rendszert, de amikacin-szulfáttal, szintén leírtak [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 aminoglükozid 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 vízben való előállítását 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-szulfamátok 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 aminoglükozid antibiotikumoknál számos nehezen oldódó só ismeretes. A gentamicin előállítása így a magasabb rendű zsírsavakra, arilalkilkarbonsavakra, alkilszulfátokra 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 [Voege és mtsai: Sparingly-soluble salts of aminoglycosides and formations containing them with inhibite substance-release, DE 3 248 328 számú szabadalmi bejelentés (1982)]. Ezeknek az antibiotikum-zsírsavsóknak injekció készítményekhez alkalmasnak kell lenniük. A gentamicin-dodecilszulfát előállítását és ezek kenőcseinek és krémjeinek felhasználását a szakirodalomban szintén leírták [Folch Vazquez: Gentamicin derivates, 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 hidroxiflavilium foszforsav-félészter származékainak sóit. Különösen előnyben részesítették a flavanon és a flavon származékokat. Ezeknek a nehezen oldódó sóknak raktározására alkalmas formái alkalmazását meg kell találni. Így például ezeket a sókat beépítették a kollagén szövedékébe [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-Crobefat, impregrálják [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-Crobefat-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 érjék el, másrészt a viszonylag nehezen oldódó gentamicin-coberat-tal a gentamicin felszabadulást a lehető leghosszabb ideig biztosítsák. Ez azt jelenti, hogy a gentamicinek időfüggő felszabadulását a könnyen oldódó gentamincin-szulfát és a nehezen oldódó gentamicin-

Crobefat viszonya határozza meg. A felszabadulási viszony olyan megcélzott beállítása szükséges, melynél mindkét gentamicin sót a gyógyszerészeti kiszerelésbe meghatározott arányban vonják be. A raktárképzés ezen eljárása az egyes könnyen oldódó antibiotikum sók és az egyes nehezen oldódó antibiotikum sók kombinációjával az antibiotikumok nehezen oldódó sóformáinak sorozatát feltételezi.

Összefoglalóan megállapítható, hogy az antibiotikum szabaddá válása a fizikailag okozott késleltetéssel az ismert antibiotikum raktár-rendszereknél nagymértékben az alkalmazott mátrix összetételétől és struktúrájától függ. Továbbá a fenti antibiotikum-rendszerek előállítási folyamata nem jelentéktelen mértékben a felszabadulási aránytól függ. A nehezen oldódó antibiotikum sók rendszerének hátránya abban áll, hogy mindegyik, az aminoglükozid, lincoseamid és tetraciklin antibiotikum csoportokba tartozó felhasznált antibiotikumnál a raktározási készítmény előállításához speciális sóformák szintézise szükséges.

A jelen találmány előtt az a feladat állt, hogy a humán és állatgyógyászati alkalmazásokhoz a csontokban és a lágyszövetekben a helyi mikrobiális fertőzések kezeléséhez késleltetett hatóanyag felszabadulású antibiotikum-/antibiotikus-készítmény előállításához olyan eljárást biztosítson, mely a késleltetett antibiotikum kiszerelések ismert hátrányait áthúzza. A célkitűzés egy antibiotikum-/antibiotikus-készítmény, mellyel egy ideig, hozzávetőleg három hétig, szabályozott antibiotikum kibocsátás lehet-

séges. Továbbá a késleltetett felszabadítás hatásmechanizmusának a hordozó anyagtól függetlenek kell lennie, és a hordozó felszínén adszorpciós hatások nem uralkodhatnak. A célkitűzés egy antibiotikum-/antibiotikus-készítmény, mely megtartva a hatóanyag késleltetését, valamint a reszorbeálódó és a nem reszorbeálódó segédanyagokat, többféle felépítésű implantátum kialakítását teszi lehetővé. Továbbá a szakirodalomnak megfelelően az antibiotikum-/antibiotikus-készítmény nemcsak egy specifikus antibiotikum számára alkalmazható, hanem a hasonló felépítésű antibiotikumok sokaságánál.

Ezek a problémák az 1. eljárás alapján előállított antibiotikum-/antibiotikus készítménnyel és a 9., 10., 13., 14. és 15. igénypontokban leírt alkalmazásokkal és a 16. igénypont alapján megoldottnak tekinthetők.

Meglepetésünkre azt találtuk, hogy több nap és több hét időtartamon keresztül, vizes körülmények között, a következőkből álló keverékek az antibiotikum késleltetett felszabadulását eredményezték: legalább egy következő amfifil 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, ariltriszulfonátok és alkilariltriszulfonátok;

valamint legalább egy antibiotikum komponens, melyet a következő csoportokból választunk ki: aminoglükozid antibiotikumok, lincosamid és tetraciklin antibiotikumok.

A következő megvalósítási formák a gyakorlatban különösen előnyösnek bizonyultak.

Először is előnyös, hogy az antibiotikum-/antibiotikus készítmény legalább egy vízmentes szerves segédanyagot tartalmazzon, mely hidrolítikusan hasítható karbonsavészter-kötéseket, és/vagy hidrolítikusan hasítható karbonsavamid-kötéseket és/vagy hidrolítikusan hasítható karbonsavanhidrid-kötéseket és/vagy hidrolítikusan hasítható foszforsavészter-kötéseket és/vagy hidrolítikusan hasítható foszforsavamid-kötéseket és/vagy enzimatikusan hasítható karbonsavészter-kötéseket és/vagy enzimatikusan hasítható karbonsavamid-kötéseket és/vagy enzimatikusan hasítható karbonavanhidrid-kötéseket és/vagy enzimatikusan hasítható foszforsavészter-kötéseket és/vagy enzimatikusan hasítható foszforsavamid-kötéseket tartalmaz.

Továbbá előnyös, hogy az antibiotikum-/antibiotikus készítmény legalább egy szervetlen segédanyagot tartalmazzon, melyet a következő csoportból választunk ki: kalcium-hidrogénfoszfát, kalcium-hidrogénfoszfát-dihidrát, hidroxilapatit, fluorapatit, kalcium-polifoszfát, trikalcium-foszfát, tetrakalcium-foszfát, kalcium-szulfát, kalcium-szulfát-hemihidrát, kalcium-szulfát-dihidrát, kalcium-laktát, nátrium-hidrogénkarbonát, kalcium-karbonát, magnézium-karbonát, kalcium-hidroxid,

magnézium-hidroxid, magnézium-oxid – ahol ezek a vegyületek nagyméretű diszperz (0,5-2 mm) és/vagy igen erősen diszperz formában vannak - reszorbeáló üveg, nem reszorbeáló üveg, reszorbeáló üvegkerámia, nem reszorbeáló üvegkerámia, reszorbeáló kerámia, nem reszorbeáló kerámia.

Ehhez előnyös, hogy az antibiotikum-/antibiotikus készítmény legalább egy biológiailag aktív segédanyagot tartalmazzon, amelyet a következő antibiotikum csoportokba tartozó antibiotikumok közül választunk ki: penicillin antibiotikumok, cephalosporin antibiotikumok, 4-kinolon antibiotikumok és makrolid antibiotikumok, vagy adott esetben a szulfonamid kemoterápiás szerek az analgetikumok és antiflogisztikumok egy vagy több képviselőjét választjuk.

A találmány szerint előnyös, hogy az amfifil komponenst a következő csoportból választjuk ki: félészterként alkilszulfát, arilszulfát, alkilarilszulfát, cikloalkilszulfát és alkilcikloalkilszulfát; 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, és/vagy savformában és/vagy anhidrid formában.

Továbbá, a találmány szerint előnyös, hogy az amfifil komponenst a következő csoportból válasszuk ki: alkilszulfonát, zsírsav-2-szulfonát, alkilszulfamát, cikloalkilszulfamát, arilszulfamát, alkilarilszulfamát, arilszulfonát, alkilarilszulfonát, cikloalkilszulfonát, alkilcikloalilszulfonát, alkildiszulfát, cikloalkildiszulfát, alkildiszulfonát, cikloalkildiszulfonát, arildiszulfonát, alkilarildiszulfonát, ariltriszulfonát és alkilariltriszulfonát 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 és/vagy szulfonsav és/vagy szulfonsavanhidrid formában.

A találmány szerint előnyös, hogy a komponens legalább egy aminocsoportot tartalmaz.

Továbbá, a találmány szerint előnyös, ha az amififil komponens alkilszulfát, cikloalkilszulfát, cikloalkilalkilszulfát, arilszulfát, alkilarilszulfát, alkilszulfamát, cikloalkilszulfamát, alkilcikloalkilszulfamát, arilszulfamát, alkilarilszulfamát, alkilszulfonát, zsírsav-2-szulfonát, cikloalkilszulfonát, cikloalkilalkilszulfonát, arilszulfonát és alkilarilszulfonát, melyek előnyösen 6-30 szénatomot tartalmaznak.

A találmány szerint előnyösek a következő amfifil komponensek: monociklikus, diciklikus, triciklikus, tetraciklikus, pentaciklikus, hexaciklikus, heptaciklikus és oktaciklikus aromás rendszerből felépülő arilszulfátok, alkilarilszulfátok, arilszulfamátok, alkilarilszulfamátok, arildiszulfonátok, alkilarildiszulfonátok, ariltriszulfonátok és alkilariltriszulfonátok.

A találmány szerint előnyösek a következő amfifil komponensek: monociklikus, diciklikus, triciklikus, tetraciklikus, pentaciklikus, hexaciklikus, heptaciklikus és oktaciklikus telített rendszerből felépülő cikloalkilszulfátok, alkilcikloalkilszulfátok, cikloalkilszulfonátok, alkilcikloalkilszulfonátok, cikloalkilszulfamátok és alkilcikloalkilszulfamátok.

A találmány amfifil komponensként különösen előnyben részesíti a következő vegyületeket: nátrium-dodecilszulfát, nátrium-tetradecilszulfát, nátrium-hexadecilszulfát, nárium-oktadecilszulfát, nátrium-dokozanilszulfát, nátrium-dodecilszulfonát, nátrium-tetradecilszulfonát, nátrium-hexadecilszulfonát, nátrium-oktadecilszulfonát, nátrium-dodecilbenzilszulfonát és nátrium-koleszterinszulfát.

Továbbá a találmány szerint előnyös, ha az antibiotikus komponens az aminoglükozid antibiotikumok csoportjából 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.

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

Továbbá a találmány szerint előnyös, ha az antibiotikus komponens a 4-kinolon antibiotikumok csoportjából a következő: Ciprofloxacin és Moxifloxacin.

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

A találmány szerint az is előnyös, ha az antibiotikus komponens protonált sóformában fordul elő, ahol az előnyös ellenionok a következők: kloridion, bromidion, hidrogénszulfát-ion, szulfátion, dihidrogénfoszfát ion, hidrogénfoszfát ion, foszfátion, acetátion, szukcinátion és laktátion.

A találmány szerint továbbá az is előnyös, ha az amfifil komponens előnyösen 0,01-10 arányban antibiotikus komponenssel kevert.

A találmány szerint előnyös, ha az amfifil komponens mennyiségi arányát az antibiotikus hatású komponens mennyi-

ségéhez képest a késleltetett felszabadulású antibiotikus komponens teljes mennyisége határozza meg.

A találmány szerint az is előnyös, ha a vízmentes, szerves segédanyagok hidroxikarbonsavait, mint például az L-tejsav és/vagy a D-tejsav és/vagy a 2-hidroxietánsav és/vagy a 2-hidroxietoxietánsav és/vagy a 3-hidroxibutánsav és/vagy a 4-hidroxibutánsav és/vagy a 4-hidroxihexánsav és/vagy a 6-hidroxihexánsav, oligoészterként és poliészterként alkalmazzuk és adott esetben a kooligoésztert és/vagy adott esetben kopoliésztert és adott esetben teroligoésztert és/vagy terpoliésztert használunk.

A találmány szerint előnyös, ha vízmentes, szerves segédanyag komponensként oligoamidokat és/vagy poliamidokat alkalmazzunk, melyek aminosav alkotórészt tartalmaznak.

A találmány szerint előnyös az oligoamidok és poliamidok részeként a következő aminosavak alkalmazása: glicin és/vagy L-alanin és/vagy D-alanin és/vagy L-valin és/vagy D-valin és/vagy L-treonin és/vagy D-treonin és/vagy L-aszparaginsav és/vagy D-aszparaginsav és/vagy L-aszparagin és/vagy D-aszparagin és/vagy L-glutaminsav és/vagy D-glutaminsav és/vagy L-glutamin és/vagy D-glutamin és/vagy L-ornitin és/vagy D-ornitin és/vagy L-lizin és/vagy D-lizin és/vagy 3-aminopropánsav és/vagy R-2-aminobutánsav és S-2-aminobutánsav és/vagy 3-aminobutánsav és/vagy 4-aminobutánsav és/vagy R-2-aminopentánsav és/vagy S-2-aminobutánsav és/vagy 3-aminopentánsav és/vagy 4-aminopentánsav és/vagy 5-aminopentánsav és/vagy R-2-aminohexánsav és/vagy S-2-aminohexánsav

és/vagy 3-aminohexánsav és/vagy 4-aminohexánsav és/vagy 5-aminohexánsav és/vagy 6-aminohexánsav és/vagy R-2-aminoheptánsav és/vagy S-2-aminoheptánsav és/vagy 3-aminoheptánsav és/vagy 4-aminoheptánsav és/vagy 5-aminoheptánsav és/vagy 6-aminoheptánsav és/vagy 7-aminoheptánsav és/vagy R-2-aminooktánsav és/vagy S-aminooktánsav és/vagy 3-aminooktánsav és/vagy 4-aminooktánsav és/vagy 5-aminooktánsav és/vagy 6-aminooktánsav és/vagy 7-aminooktánsav és/vagy 8-aminooktánsav és/vagy R-2-aminononánsav és/vagy S-2-aminononánsav és/vagy 3-aminononánsav és/vagy 4-aminononánsav és/vagy 5-aminononánsav és/vagy 6-aminononánsav és/vagy 7-aminononánsav és/vagy 8-aminononánsav és/vagy 9-aminononánsav és/vagy R-2-aminodekánsav és/vagy S-2-aminodekánsav és/vagy 3-aminodekánsav és/vagy 4-aminodekánsav és/vagy 5-aminodekánsav és/vagy 6-aminodekánsav és/vagy 7-aminodekánsav és/vagy 8-aminodekánsav és/vagy 9-aminodekánsav és/vagy 10-aminodekánsav és/vagy 11-aminoundekánav és/vagy L-fenilalanin és/vagy D-fenilalanin és/vagy L-tirozin és/vagy D-tirozin és/vagy L-hisztidin és/vagy D-hisztidin és/vagy L-triptofán és/vagy D-triptofán.

A találmány szerint előnyös, ha vízmentes, szerves segédanyag komponensként 12-30 szénatomot tartalmazó alifás alkoholt alkalmazunk.

Továbbá a találmány szerint előnyös, ha vízmentes, szerves segédanyag komponensként 12-30 szénatomot tartalmazó zsírsavat alkalmazunk.

A találmány szerint az is előnyös, ha vízmentes, szerves segédanyag komponensként glicerintrizsírsavésztert, glicerindizsírsavésztert és glicerinmonozsírsavésztert alkalmazunk, ahol a zsírsavcsoport 14-22 szénatomot tartalmaz.

A találmány szerint előnyös, ha vízmentes, szerves segédanyag komponensként 6-30 szénatomot tartalmazó n-alkán és/vagy izoalkánt alkalmazunk.

A találmány szerint előnyös, ha vízmentes, szerves segédanyag komponensként 200-35000 átlag molekulatömegű polietilénglikolt és/vagy polipropilénglikolt alkalmazunk.

A találmány szerint előnyös, ha vízmentes, szerves segédanyag komponensként 35000-1000000 átlag molekulatömegű polietilénoxidot és/vagy polipropilénoxidot alkalmazzunk.

A találmány szerint vízmentes, szerves segédanyag komponensként a következők előnyösek: zselatin, kollagén, cellulóz, karboximetil-cellulóz, metil-cellulóz, etil-cellulóz, hidroxietil-cellulóz, propil-cellulóz, hidroxipropil-cellulóz, butil-cellulóz, keményítő, karboximetil-keményítő, metil-keményítő, etil-keményítő, hidroxietil-keményítő, propil-keményítő, hidroxipropil-keményítő, butil-keményítő, kitin, karboximetil-kitin, kitozán, karboximetil-kitozán, glikogén, karboximetil-glikogén, alginsav, alginsav-metiléter, hialuronsav, karboximetil-hialuronsav, cellulóz-acetát, cellulóz-propionát, cellulóz-butirát, cellulóz-szulfát, cellulóz-foszfát, keményítő-acetát, keményítő-propionát, keményítő-butirát, keményítő-foszfát, oxidált cellulóz, oxidált keményítő, pullulán, arabán, xantán és Guar Gum.

A találmány szerint vízmentes, szerves segédanyag komponensként a következők előnyösek: Carnauba viasz, méhviasz, benzoé gyanta, kollofónium és kopal gyanta.

A találmány szerint vízmentes, szerves segédanyag komponensként a következők előnyösek: polietilén, polipropilén, polibutadién, poliizoprén, poliklórbutadién, polimetilmetakrilát, poli-2-hidroximetil-metakrilát, polimetil-akrilát, polisztirol, poli(vinil-acetát), polivinilalkohol, poli(vinil-klorid), poli(vinilidén-klorid), poli(vinil-fluorid), polivinil-pirrolidon, politetrafluor-etilén, polikarbonát, poliszulfon, polisziloxán és e polimerek keverékei.

A találmány szerint vízmentes, szerves segédanyag komponensként a következők előnyösek: akrilsavészter, akrilsavamid, metakrilsavészter, metakrilsavamid, itakonsavészter, maleinimid és ezek keverékei.

A találmány szerint előnyös, ha a vízmentes, szerves segédanyag szilárd és/vagy folyékony aggregátum állapotban fordul elő.

A találmány szerint az is előnyös, ha az arilszulfát, arilszulfonát, arilszulfamát és alkilarilszulfonát alkotók nem hálózatos és/vagy hálózatos polimerben vannak, ahol a polimert a következő csoportból választjuk: polisztirol, polimetakrilát, poliakrilát, poliamid, polikarbonát és/vagy ezek kopolimerei, és/vagy ezek terpolimerei.

Ehhez előnyös, ha az antibiotikum készítményt préssel, és/vagy szalagpréssel és/vagy malommal és/vagy kalanderezéssel és/vagy öntéssel és/vagy fonással és/vagy szinterezéssel for-

matestként, szemcseként, porként, tömlőként, fóliaként, szövedékként és szálként állítjuk elő.

Ehhez előnyös, hogy a sókomponens és az antibiotikus komponens a vízmentes, szerves segédanyagban szuszpenzió legyen, vagy injektálható szuszpenziót képezzen.

Végül különös jelentőségű, hogy a találmány szerint az antibiotikus készítmény formatest, szemcse, por, tömlő, fólia, szövedék, szál és fonál formában felhasználható, különösen, amikor plasztikusan formálható és modellezhető. Ez érvényes a reszorbeáló pórusos üvegre, a nem reszorbeáló pórusos üvegre, a reszorbeáló pórusos kerámiaüvegre, a nem reszorbeáló pórusos kerámiaüvegre, a reszorbeáló kerámiára, a nem reszorbeáló kerámiára való felrétegzéskor, beleértve a reszorbeáló műanyag implantátumot, a nem reszorbeáló műanyag implantátumot és a fémből készült implantátumot.

Az amfifil komponens mennyiségi arányát az antibiotikus hatású komponens mennyiségéhez képest a késleltetett felszabadulású antibiotikus komponens teljes mennyisége határozza meg.

A jelen találmányt a következő 1-6. példákon keresztül részletesebben megmagyarázzuk.

Az antibiotikum-/antibiotikus készítmény előállítása:

1. Példa

A következőket tartalmazó összetételt állítjuk elő: 51 mg gentamicin-szulfát (700 egység/mg, Fluka), 51 mg nátrium-dode-

cilszulfát (Aldrich), 280 mg poli-L-laktid (molekulatömege: ~ 10000), 1118 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.

2. Példa

A következőket tartalmazó összetételt állítjuk elő: 51 mg gentamicin-szulfát (700 egység/mg, Fluka), 51 mg nátrium-dodecilszulfát (Aldrich), 280 mg poli-L-laktid (molekulatömege: ~ 10000), 1118 mg kalcium-dihidrogénfoszfát-dihidrát (Fluka). Egy alkalommal ebből a keverékből 200 mg-onként 5 tonna nyomáson két percenként korong alakú stabilis formatesteket nyomunk, melynek átmérője 13 mm.

3. Példa

A következőket tartalmazó összetételt állítjuk elő: 51 mg gentamicin-szulfát (700 egység/mg, Fluka), 51 mg nátrium-dodecilszulfát (Aldrich), 280 mg poli-L-laktid (molekulatömege: ~ 10000), 1118 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.

4. Példa

20301

A következőket tartalmazó összetételt állítjuk elő: 51 mg gentamicin-szulfát (700 egység/mg, Fluka), 51 mg nátrium-dodecilszulfát (Aldrich), 280 mg poli-L-laktid (molekulatömege: ~ 10000), 1118 mg kalcium-hidrogénfoszfát (Fluka). Egy alkalommal ebből a keverékből 200 mg-onként 5 tonna nyomáson két percenként korong alakú stabilis formatesteket nyomunk, melynek átmérője 13 mm.

5. Példa

A következőket tartalmazó összetételt állítjuk elő: 51 mg gentamicin-szulfát (700 egység/mg, Fluka), 51 mg nátrium-dodecilszulfonát (Aldrich), 280 mg poli-L-laktid (molekulatömege: ~ 10000), 1118 mg kalcium-hidrogénfoszfát (Fluka). Egy allkalommal ebből a keverékből 200 mg-onként 5 tonna nyomáson két percenként korong alakú stabilis formatesteket nyomunk, melynek átmérője 13 mm.

6. Példa

A következőket tartalmazó összetételt állítjuk elő: 51 mg gentamicin-szulfát (700 egység/mg, Fluka), 51 mg nátrium-dodecilbelzilszulfonát (Aldrich), 280 mg poli-L-laktid (molekulatömege: ~ 10000), 1118 mg kalcium-hidrogénfoszfát (Fluka). Egy alkalommal ebből a keverékből 200 mg-onként 5 tonna nyomáson két percenként korong alakú stabilis formatesteket nyomunk, melynek átmérője 13 mm.

2030 1

Az antibiotikum felszabadulásának vizsgálata:

A késleltetett antibiotikum felszabadulás meghatározásához az 1-6. példában előállított formatesteket fiziológiás konyhasó oldatba helyezzük és 37 °C-on 12 napig így tároljuk. A mintákat az 1., 3., 6., 9., 12., 14. és 21. tárolási nap után vesszük. Az antibiotikum értékek meghatározása agardiffúziós vizsgálattal történik, amihez vizsgálati alanyként *Bacillus subtilis* ATCC 6633 törzset alkalmazunk (az eredményeket az 1. táblázatban foglaltuk össze).

1. táblázat

Az 1-6. példában kialakított vizsgálti formatestekből a gentamicin kumulált felszabadulása fiziológiás konyhasó oldatba 37 °C-on a tárolási idő függvényében

Példa	Kumulált gentamicin felszabadulás (Ma%)							
	1	3	6	9	12	14	21	51
1	32	54	67	72	77	83	94	100
2	45	54	63	71	77	82	88	100
3	48	57	64	78	84	91	100	100
4	43	51	58	71	81	93	100	100
5	50	69	85	95	99	100	100	100
6	77	82	86	90	94	97	100	100

SZABADALMI IGÉNYPONTOK

1. Antibiotikum-/antibiotikus készítmény, mely a következők közül legalább egy amfifil vegyületet tartalmaz: alkilszulfátok, arilszulfátok, alkilarilszulfátok, cikloalkilszulfátok, alkilcikloalkilszulfátok, alkilszulfamátok, cikloalkilszulfamát, alkilcikloalkilszulfamátok, arilszulfamátok, alkilarilszulfamátok, alkilszulfonátok, zsírsav-2-szulfonátok, arilszulfonátok, alkilarilszulfonátok, cikloalkilszulfonátok, alkilcikloalkilszulfonátok, alkildiszulfátok, cikloalkildiszulfátok, alkildiszulfonátok, cikloalkildiszulfonátok, arildiszulfonátok, alkilarildiszulfonátok, ariltriszulfonátok és alkilariltriszulfonátok; valamint legalább egy antibiotikum komponenst, melyet a következő csoportokból választunk ki: aminoglükozid antibiotikumok, lincosamid és tetraciklin antibiotikumok.

2. Az 1. igénypont szerinti antibiotikum-/antibiotikus készítmény, mely legalább egy vízmentes, szerves segédanyag komponenst tartalmaz, mely hidrolítikusan hasítható karbonsavészter-kötéseket, és/vagy hidrolítikusan hasítható karbonsavamid-kötéseket és/vagy hidrolítikusan hasítható karbonsavanhidrid-kötéseket és/vagy hidrolítikusan hasítható foszforsavészter-kötéseket és/vagy hidrolítikusan hasítható foszforsavamid-kötéseket és/vagy enzimatikusan hasítható karbonsavészter-kötéseket és/vagy enzimatikusan hasítható karbonsavamid-kötéseket és/vagy enzimatikusan hasítható karbonavanhidrid-kötéseket és/vagy enzimatikusan hasítható foszforsavészter-kötéseket

és/vagy enzimatikusan hasítható foszforsavamid-kötéseket tartalmaz.

3. Az 1. és a 2. igénypont szerinti antibiotikum-/antibiotikus készítmény, mely legalább egy szervetlen segédanyag komponenst tartalmaz, melyet a következő csoportból választunk ki: kalcium-hidrogénfoszfát, kalcium-hidrogénfoszfát-dihidrát, hidroxilapatit, fluorapatit, kalcium-polifoszfát, trikalcium-foszfát, tetrakalcium-foszfát, kalcium-szulfát, kalcium-szulfát-hemihidrát, kalcium-szulfát-dihidrát, kalcium-laktát, nátrium-hidrogénkarbonát, kalcium-karbonát, magnézium-karbonát, kalcium-hidroxid, magnézium-hidroxid, magnézium-oxid – ahol ezek a vegyületek nagyméretű diszperz és/vagy igen erősen diszperz formában vannak, reszorbeáló üveg, nem reszorbeáló üveg, reszorbeáló üvegkerámia, nem reszorbeáló üvegkerámia, reszorbeáló kerámia, nem reszorbeáló kerámia.

4. Az 1-3. igénypontok bármelyike szerinti antibiotikum-/antibiotikus készítmény, mely legalább egy biológiailag aktív segédanyagot tartalmaz, amelyet a következő antibiotikumok közül választunk ki: penicillin antibiotikumok, cephalosporin antibiotikumok, 4-kinolon antibiotikumok és makrolid antibiotikumok, vagy adott esetben a szulfonamid kemoterápiás szerek vagy az analgetikumok és antiflogisztimumok egy vagy több képviselőjét választjuk.

5. Az 1-4. igénypontok bármelyike szerinti antibiotikum-/antibiotikus készítmény, ahol az antibiotikus komponens legalább egy aminocsoportot tartalmaz.

6. Az 1-5. igénypontok bármelyike szerinti antibiotikum-/antibiotikus készítmény, ahol az antibiotikus komponens protonált sóformában fordul elő, ahol az előnyös ellenionok a következők: kloridion, bromidion, hidrogénszulfát-ion, szulfátion, dihidrogénfoszfát ion, hidrogénfoszfát ion, foszfátion, acetátion, szukcinátion és laktátion.

7. Az 1-6. igénypontok bármelyike szerinti antibiotikum-/antibiotikus készítmény, ahol ezeket préssel, és/vagy szalagpréssel és/vagy malommal és/vagy kalanderezéssel és/vagy öntéssel és/vagy fonással és/vagy szinterezéssel formatestként, szemcseként, porként, tömlőként, fóliaként, szövedékként és szálként állítjuk elő.

8. Az 1-7. igénypontok bármelyike szerinti antibiotikum-/antibiotikus készítmény, ahol az amfifil komponens és az antibiotikus komponens a vízmentes, szerves segédanyag komponensben szuszpendált, vagy injektálható szuszpenziót képez.

9. Az 1-8. igénypontok bármelyike szerinti antibiotikum-/antibiotikus készítmény felhasználása implantátumként.

10. Az 1-9. igénypontok bármelyike szerinti antibiotikum-/antibiotikus készítmény felhasználása injektálható szuszpenzióként.

11. A 9. igénypont szerinti antibiotikum-/antibiotikus készítmény felhasználása implantátumként a következő formákban: formatestként, szemcseként, porként, tömlőként, fóliaként, szövedékként és szálként.

12. A 11. igénypont szerinti alkalmazás, amiben az antibiotikum-/antibiotikus készítmény formatest, szemcse, por, tömlő, fólia, szövedék, szál és fonál formában plasztikusan formálható és modellezhető.

13. Az 1-8. igénypontok bármelyike szerinti antibiotikum-/antibiotikus készítmény alkalmazása rétegként reszorbeáló pórusos üvegre, nem reszorbeáló pórusos üvegre, reszorbeáló pórusos kerámiaüvegre, nem reszorbeáló pórusos kerámiaüvegre, reszorbeáló kerámiára, nem reszorbeáló kerámiára.

14. Az 1-8. igénypontok bármelyike szerinti antibiotikum-/antibiotikus készítmény alkalmazása rétegként reszorbeáló műanyag implantátumra, nem reszorbeáló műanyag implantátumra, és fémből készült implantátumra.

15. Az 1-8. igénypontok bármelyike szerinti alkalmazás, amiben az amfifil komponens mennyiségi arányát az antibiotikus hatású komponens mennyiségéhez képest a késleltetett felszabadulású antibiotikus komponens teljes mennyisége határozza meg.

16. Eljárás az 1-8. igénypontok bármelyike szerinti antibiotikum-/antibiotikus készítmény implantátumként történő előállítására, azzal jellemezve, hogy az implantátum az 1-13. igénypont szerinti antibiotikum-/antibiotikus készítménnyel formatest, szemcse, por, tömlő, fólia, fonadék, szál formából nyomással és/vagy merítéssel és/vagy porlasztással és/vagy

20301

kalanderezéssel és/vagy szalagpréssel és/vagy szinterezéssel és/vagy ráolvasztással bevonható.

2002 Nov 13.

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