

(19) DANMARK



(12) FREMLÆGGELSESSKRIFT

(11) 164474 B

Patentdirektoratet  
TAASTRUP

(21) Patentansøgning nr.: 1324/86

(51) Int.Cl.5

A 61 F 2/02

(22) Indleveringsdag: 21 mar 1986

(24) Løbedag: 22 jul 1985

(41) Alm. tilgængelig: 21 mar 1986

(44) Fremlagt: 06 jul 1992

(86) International ansøgning nr.: PCT/US85/01403

(86) International indleveringsdag: 22 jul 1985

(85) Videreførelsesdag: 21 mar 1986

(30) Prioritet: 23 jul 1984 US 633615

(71) Ansøger: \*UNIVERSITY OF MEDICINE AND DENTISTRY OF NEW JERSEY; 100 Bergen Street; Newark; New Jersey 07103, US

(72) Opfinder: Ralph S. \*Greco; US, Richard \*Harvey; US, Stanley Z. \*Trooskin; US

(74) Fuldmægtig: Firmaet Chas. Hude

(54) Forbedret antibiotikabundet protese, og fremgangsmåde til dens fremstilling

(56) Fremdragne publikationer

US pat. nr. 4442133

(57) Sammendrag:

1324-86

Der beskrives en forbedret protese, som er belagt henholdsvis med et kationisk overfladeaktivt middel, en antibiotikumforbindelse og behandlet med en immobiliserende kationbytterforbindelse til fjernelse af kationisk overfladeaktivt middel, som ikke er bundet af antibiotikum.

DK 164474 B

Den foreliggende opfindelse angår en protese til brug ved in vivo kirurgi, som har en belægning henholdsvis af et kationisk overfladeaktivt stof og en antibiotikumforbindelse samt en fremgangsmåde til fremstilling af en sådan protese, hvor protesen bringes i kontakt med et kationisk overfladeaktivt stof til belægning af protesen med det kationiske overfladeaktive stof, hvorefter protesen bringes i kontakt med en opløsning af en antibiotikumforbindelse.

Den foreliggende opfindelse angår således forbedrede antibiotikabundne kirurgiske implantater, der har forlænget antibiotisk virkning, reduceret trombogenicitet, og en fremgangsmåde til deres fremstilling.

I et sammendrag forelagt i november 1979 for the Association for Academic Surgery er beskrevet binding af oxacillin til en polytetrafluorethylenoverflade belagt med benzalkoniumchlorid til beskyttelse mod infektion med organet som følge af kirurgisk implantation.

I US-patent nr. 4.442.133 er beskrevet en fremgangsmåde til belægning af karproteser med et kationisk overfladeaktivt middel såsom tridodecylmethylammoniumchlorid for at forøge steder for antibiotikabinding, og derefter før anvendelsen bliver de således belagte karproteser anbragt i en antibiotikaopløsning for at binde antibiotikummet dertil. Sådanne antibiotikabundne karproteser udviser modstandsevne mod infektion.

Formålet med den foreliggende opfindelse er at tilvejebringe forbedrede implanterbare organer, der har et antibiotikum bundet dertil.

Et andet formål med opfindelsen er at angive et forbedret implanterbart organ, som har et antibiotikum bundet på en sådan måde, at trombose af implantatet i det væsentlige elimineres.

Et andet formål med opfindelsen er at tilvejebringe et forbedret implanterbart organ, som har et antibiotikum bundet dertil

med forbedrede frigørelsestider.

Disse og andre formål med opfindelsen opnås med en protese,  
der er belagt henholdsvis med et kationisk overfladeaktivt  
5 stof og et antibiotikum, og som derefter er behandlet med en  
immobiliserende kationbytterforbindelse, for at fjerne katio-  
nisk overfladeaktivt stof, som ikke er antibiotikumbundet.

Protesen ifølge opfindelsen er således ejendommelig ved, at  
10 protesen er behandlet med en immobiliserende kationbytterfor-  
bindelse.

Opfindelsen angår også en fremgangsmåde af den i indledningen  
angivne art, hvilken fremgangsmåde er ejendommelig ved det i  
15 krav 6's kendetegnende del anførte.

For at lette forståelsen af den foreliggende opfindelse vil  
den blive beskrevet under henvisning til behandling af en kar-  
protese fremstillet af termoplastiske substrater, såsom poly-  
20 tetraflourethylen, dacron, polyethylen, silastik og lignende,  
men det vil forstås af fagfolk, at den foreliggende opfindelse  
angår behandling af ethvert implanterbart organ dannet af så-  
danne materialer, f.eks. katetere, hjerteventiler, ortopædiske  
implantater, suturer, profussionspumper osv.

25 Ifølge den foreliggende opfindelse bliver transplantationer af  
de termoplastiske substrater såsom polytetraflourethylen eller  
dacron skåret i 0,5 cm stykker, og anbragt i en opløsning af et  
kationiske overfladeaktivt middel, såsom en 5% ethanolopløsning  
30 af tridodecylmethylammoniumchlorid (TDMAC) i en periode fra 5  
til 120 minutter, fortrinsvis ca. 30 minutter, ved en tempera-  
tur fra 0 til 55°C, fortrinsvis ved omgivelsernes temperatur.  
Transplantationerne lufttørres og vaskes grundigt i destille-  
ret vand for at fjerne overskud af TDMAC.

35 Transplantationerne der har en absorberet belægning af TDMAC  
anbringes så i en opløsning af en negativt ladet antibiotikum-

forbindelse såsom penicillin, oxacillin, ticarcillin, carbenicillin, cephalosporinerne eller cefoxitiner i en periode fra 5 til 120 minutter, fortrinsvis 60 minutter ved en temperatur fra 0 til 35°C, fortrinsvis 25°C. De således behandlede transplantationer vaskes så grundigt, fortrinsvis i destilleret vand, for at fjerne ubundet antibiotikummateriale, idet det vil forstås, at ikke alt det ubunde antibiotikummateriale fjernes fra de således behandlede transplantationer.

10 Transplantationerne, der har TDMAC/antibiotikumforbindelse bundet dertil, neddykkes i en opslæmning af en partikelformet immobiliserende kationbytterforbindelse såsom sepharose-CM, tværbundet agarose som har carboxylmethylgrupper (CH<sup>-</sup>-COO<sup>-</sup>) bundet dertil i en periode fra 6 til 72 timer, fortrinsvis 20  
15 timer, ved en temperatur fra 0 til 35°C, fortrinsvis 25°C. Den immobiliserende kationbytterforbindelse er i form af perler, der har en partikelstørrelsefordeling fra 5 til 40 micron, og fås i handlen med denne partikelstørrelsefordeling. De således behandlede transplantationer vaskes så grundigt i destilleret  
20 vand.

Implanterbare organer eller proteser behandlet ifølge opfindelsen forbedrer det molære forhold mellem binding af antibiotikumforbindelse pr. TDMAC-molekyle op til 0,5, dvs. et molekyle antibiotikumforbindelse til 2 molekyler kationiskoverfladeaktivt middel.

Ansøgningen er ikke bundet til nogen teori for opfindelsen, men det ser ud til, at den immobiliserende kationbytterforbindelse har en høj affinitet til bundne TDMAC-molekyler, som ikke er afskærmet af et bundet antibiotikumkøle, og reducerer således eventuelle trombosevirkninger af TDMAC. Endvidere er overfladen af protesen på mikroskopisk niveau filamentøs med kanter og dybe furer. Molekylerne af TDMAC og antibiotikumforbindelse er forholdvis små, og bindes formodentlig ensartet på de blotlagte kanter af mellemrummene i proteseoverfladen.

Partiklerne af den immobiliserende kationbytterforbindelse, såsom sepharose-CM er sterisk ude af stand til at trænge ind i de dybe dale og overflader i protesen. TDMAC og antibiotikum-molekyler forbliver derfor bundne i sådanne fordybninger i længere tid. Det har foreløbigt vist sig at den mængde antibiotikumforbindelse, der bliver tilbage efter udsættelse for plasma frigøres langsommere ( $t_{\frac{1}{2}} = 12$  timer) end med en protese, der ikke er behandlet med en immobiliserende kationbytterforbindelse ( $t_{\frac{1}{2}} = 2$  timer). Den foreliggende opfindelse giver således en overflade, som er mindre trombogen, men alligevel indeholder et kompleksbundet reservoir af en antibiotikumforbindelse, og udviser en nedsat tendens til at forårsage blodpladeaggregation.

Som ovenfor nævnt har perlerne af immobiliserende kationisk overfladeaktivt middel (der findes i handlen) en partikelstørrelsefordeling fra 5 til 40 micron. Det antages, at endnu mere forbedrede resultater kunne opnås, hvis partikelstørrelsesfordelingen af perlerne lå nærmere ved diameteren af blodpladerne, dvs. ca. 2 micron. Perlerne af en sådan størrelse af den kationbyttende forbindelse kunne således bevæge sig tættere ind i fordybningen af et behandlet organ til fjernelse af mere af TDMAC-molekylerne, der ikke er bundet af antibiotikum.

Foruden sepharose-CM indbefatter effektive kationbytterforbindelser sulphopropylcellulose (SP-sephadex) osv.

P a t e n t k r a v .

-----

30

1. Protese til brug ved in vivo kirurgi, som har en belægning henholdsvis af et kationisk overfladeaktivt stof og en antibiotikumforbindelse, k e n d e t e g n e t ved, at protesen er behandlet med en immobiliserende kationbytterforbindelse.

35

2. Protese ifølge krav 1, k e n d e t e g n e t ved, at antibiotikumforbindelsen er valgt af gruppen bestående af peni-

cillin, oxacillin, ticarcillin, carbenicillin, en cephalosporin og en cefoxitin.

3. Protese ifølge krav 1, k e n d e t e g n e t ved, at det  
5 kationiske overfladeaktive middel er tridodecylmethyllumoniumchlorid.

4. Protese ifølge krav 1, k e n d e t e g n e t ved, at den immobiliserende kationbytterforbindelse er sepharose-CM.

10

5. Protese ifølge krav 1, k e n d e t e g n e t ved, at protesen er en kartransplantation.

15

6. Fremgangsmåde til fremstilling af en protese til brug ved in vivo kirurgi, hvor

a) protesen bringes i kontakt med et kationisk overfladeaktivt stof til belægning af protesen med det kationiske overfladeaktive stof,

20

b) protesen fra trin a) bringes i kontakt med en opløsning af en antibiotikumforbindelse, k e n d e t e g n e t ved,

c) at protesen fra trin b) bringes i kontakt med en immobiliserende kationbytterforbindelse til fjernelse af det kationiske overfladeaktive stof, der ikke er bundet af antibiotikum.

25

7. Fremgangsmåde ifølge krav 6, k e n d e t e g n e t ved, at protesen fra trin a) vaskes til fjernelse af overskud af kationisk overfladeaktivt stof før trin b).

30

8. Fremgangsmåde ifølge krav 6 og 7, k e n d e t e g n e t ved, at protesen fra trin b) vaskes for at fjerne ubundet antibiotikumforbindelse før trin c).

9. Fremgangsmåde ifølge krav 6, k e n d e t e g n e t ved, at kationbytterforbindelsen er partikelformet.

35

10. Fremgangsmåde ifølge krav 6, k e n d e t e g n e t ved, at kationbytterforbindelsen er valgt af gruppen bestående af sepharose-CM og SP-sephadex.