

# WIĄZANIE JONOWE CYPROFLOKSACYNY NA RÓŻNYCH TYPACH PROTEZ NACZYNIOWYCH

MONIKA OSIŃSKA-JAROSZUK<sup>1\*</sup>, GRAŻYNA GINALSKA<sup>2</sup>

<sup>1</sup> UNIWERSYTET M. CURIE-SKŁODOWSKIEJ, ZAKŁAD BIOCHEMII,  
20-031 LUBLIN, POLSKA

<sup>2</sup> UNIWERSYTET MEDYCZNY, KATEDRA I ZAKŁAD BIOCHEMII,  
LUBLIN, POLSKA

\* E-MAIL: MONIOSI@POCZTA.ONET.PL

[Inżynieria Biomateriałów, 77-80, (2008), 23-24]

Stosowane w chirurgii naczyniowej syntetyczne protezy naczyniowe wykonane z biomateriałów poliestrowych są szczególnie podatne na pooperacyjne zakażenia bakteryjne. Tego typu infekcje stanowią istotne zagrożenia dla życia pacjenta ze śmiertelnością sięgającą od 25 do 75%. Obecnie, w celu uniknięcia problemu zakażeń naczyniowych stosuje się systemową antybiotykoterapię lub wymienia się zakażoną protezę na biomateriały wzbogacone solami srebra, Triclosanem® lub nasączane roztworami antybiotyków. Modyfikowane antybiotykiem implanty charakteryzują się jednak brakiem stabilności wiązania leku i w związku z tym krótkotrwałym efektem leczniczym [1-3].

Głównym celem pracy była ocena możliwości immobilizacji cyprofloksacyny oraz wstępna optymalizacja warunków tego procesu na materiałach poliestrowych stosowanych do produkcji syntetycznych protez naczyniowych.

Cyprofloksacynę wiązano jonowo z wybranymi biomateriałami wykonanymi z poliestru i dodatkowo powlekanymi żelatyną. Ilość chinolonu związanego do poszczególnych typów biomateriałów oraz wydajność procesu immobilizacji określono metodą spektrofotometryczną w opracowaniu własnym. Uzyskane wyniki przedstawia TABELA 1.

**TABELA 1. Rezultaty jonowego wiązania cyprofloksacyny na poliestrowych protezach naczyniowych.**  
**TABLE 1. Results of ionic ciprofloxacin binding to polyester vascular prostheses.**

Rodzaj protezy Kind of prosthesis	Stężenie leku przed immobilizacją Concentration of ciprofloxacin before immobilization (mg/ml)	Wydajność immobilizacji Immobilization yield (%)	Cyprofloksacyna związana z protezą Ciprofloxacin bound to prosthesis (mg/g)
Tricogel® (Tricomed)	1,98	49,5	24,9
Gelsoft™ (Vascutek)	1,98	95,1	33,8
Uni-Graft® DV straight (Braun)	2,00	85,3	31,2

Stwierdzono możliwość wiązania cyprofloksacyny do wszystkich badanych protez naczyniowych, przy czym spośród wybranych do badań biomateriałów najlepsze rezultaty wiązania jonowego zaobserwowano w przypadku protezy Gelsoft™. Następnie dokonano doboru odpowiedniego rodzaju i pH środowiska jonowej reakcji wiązania cyprofloksacyny do biomateriałów poliestrowych (TABELA 2). Najlepsze rezultaty wiązania uzyskano po zastosowaniu 0,1M buforu octanowego o pH=3,6 tylko w przypadku protezy Tricogel® optymalne warunki reakcji otrzymano po użyciu 0,05M buforu glicynowego o pH=3,6.

# IONIC CIPROFLOXACIN BINDING TO DIFFERENT TYPES OF VASCULAR PROSTHESES

MONIKA OSIŃSKA-JAROSZUK<sup>1\*</sup>, GRAŻYNA GINALSKA<sup>2</sup>

<sup>1</sup> MARIA CURIE-SKŁODOWSKA UNIVERSITY,  
DEPARTMENT OF BIOCHEMISTRY, 20-031 LUBLIN, POLAND

<sup>2</sup> MEDICAL UNIVERSITY OF LUBLIN,  
CHAIR AND DEPARTMENT OF BIOCHEMISTRY,  
20-093 LUBLIN, POLAND

\* E-MAIL: MONIOSI@POCZTA.ONET.PL

[Engineering of Biomaterials, 77-80, (2008), 23-24]

Synthetic vascular prostheses made of polyester biomaterials, used in vascular surgery, are specially susceptible to post-operative bacterial infections. The infections of this kind are of significant risk for a patients, with mortality ranging from 25 to 75% of all cases. At present, to avoid this problem, the surgeons apply systemic antibiotic therapy or replace the infected prosthesis by a new one, enriched with silver salts, Triclosan® or soaked with antibiotic solutions. However, the antibiotics-modified implants reveal only low drug-binding stability and therefore they show short-time healing effect [1-3].

Main aim of this research was the evaluation of possibilities of ciprofloxacin binding to polyester materials used for synthetic vascular prostheses production and pilot optimization of conditions of this process.

Ciprofloxacin was ionically bound to selected biomaterials made of polyester and additionally sealed with gelatin. Amount of quinolone bound to particular biomaterials and drug immobilization yield was estimated according to spectrophotometric method in our own modification. The results are presented in TABLE 1.

Ciprofloxacin was found to be immobilized on all tested vascular prostheses; however, the highest capacity of ionic drug binding were observed for Gelsoft™ prosthesis. In further step, the type of solvent and pH for drug immobilization process via ionic interactions were optimized (TABLE 2). The best results were obtained using 0.1M acetate buffer pH 3.6. Only in case of Tricogel® prosthesis, the optimal reaction results were found for 0.05M glycine buffer pH 3.6.

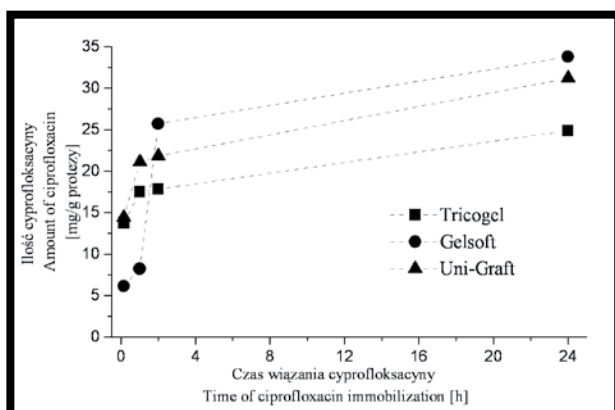
**TABELA 2. Dobór optymalnego typu buforu do wiązania jonowego cyprofloksacyny.**  
**TABLE 2. Results of ionic ciprofloxacin binding to polyester vascular prostheses.**

Rodzaj buforu Kind of buffer	Cyprofloksacyna związana z protezą Ciprofloxacin bound with prosthesis [mg/g]		
	Tricogel®	Gelsoft™	Uni-Graft®
0,05 M bufor cytrynianowy, pH=3,6	24,3	33,1	27,5
0,05 M bufor glicynowy, pH=3,6	24,9	29,6	30,5
0,1 M bufor octanowy, pH=3,6	22,5	33,8	31,2

Next, the time of ciprofloxacin binding to particular types of tested biomaterials was optimized. The results are presented on FIGURE 1.

In case of all tested prostheses, the optimal results of ciprofloxacin binding were obtained due to 24h immobilization reaction.

W kolejnym eksperymencie określono optymalne czasy procesu wiązania cyprofloksacyny do poszczególnych typów badanych biomateriałów. Uzyskane wyniki przedstawiono na RYSUNKU 1.



**RYS. 1. Zależność ilości związanej cyprofloksacyny od czasu reakcji.**  
**FIG. 1. Amount of bound ciprofloxacin in relation to reaction time.**

W przypadku wszystkich badanych biomateriałów optymalnym czasem wiązania cyprofloksacyny okazał się czas 24 godzin.

W następnym etapie badań sprawdzono działanie bakteriobójcze cyprofloksacyny związanej jonowo z wybranymi protezami naczyniowymi. Na podstawie otrzymanych wyników (TABELA 3, RYS. 2) stwierdzono zahamowanie wzrostu testowanych szczepów bakterii (*E. coli*, *S. aureus* i *P. aeruginosa*) wobec wszystkich biomateriałów modyfikowanych lekiem.

Reasumując: wykazano możliwość wiązania jonowego cyprofloksacyny do biomateriałów naczyniowych. Określono optymalne warunki wiązania cyprofloksacyny w celu uzyskania najbardziej efektywnego wiązania leku z protezami naczyniowymi. Ustalono między innymi: optymalne środowisko reakcji (0,1M bufor octanowy, pH=3,6) oraz czas wiązania chinolonu (24h). Ponadto wykazano, iż biomateriały zawierające związaną cyprofloksacynę wykazywały skuteczną ochronę przeciwbakteryjną.

## Podziękowania

Praca wykonana w ramach projektu badawczego Nr T09B05229 (2005), finansowanego przez Ministra Nauki i Szkolnictwa Wyższego.

## Piśmiennictwo

- [1] F. Sardelic, P.Y. Ao, D.A. Taylor, J.P. Fletcher, Prophylaxis against *Staphylococcus epidermidis* vascular graft infection with rifampicin-soaked, gelatin-sealed Dacron, *Cardiovasc. Surgery* 4 (1996) 389-392.
- [2] M. Batt. J.L. Magne, P. Alric, A. Muzj, C. Ruotolo, K.G. Ljungstrom, R. Garcia-Casas, M. Simms In situ revascularization with silver-coated polyester grafts to treat aortic infection: early and midterm results, *J. Vasc. Surg.* 38 (2003). 983-989.
- [3] T. Hernández-Richter, H.M. Schardey, F. Wittmann, S. Mayr, M. Schmidt-Sody, S. Blasenbren, M.M. Heiss, C. Gabka, M.K. Angele, Rifampin and Triclosan but not silver is effective in preventing bacterial infection of vascular dacron graft material. *Eur. J. Vasc. Endovasc. Surg.* 26 (2003) 550-557.

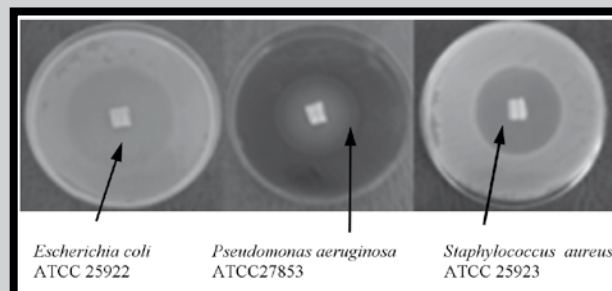
## References

Bactericidal activity of ciprofloxacin bound ionically to different types of prostheses was estimated in the next step of research. It was found on a base of obtained results (TABLE 3, FIG. 2) that growth of all tested bacterial strains (*E. coli*, *S. aureus* and *P. aeruginosa*) was inhibited in a presence of all drug-modified biomaterials.

**TABELA 3. Strefy zahamowania wzrostu wyznaczone dla cyprofloksacyny związanej jonowo do różnych typów protez naczyniowych.**

**TABLE 3. Zones of inhibition of bacterial growth for ciprofloxacin bound ionically to different types of vascular prostheses.**

Szczep bakteryjny Strain	Strefy zahamowania wzrostu (mm) Zones of bacterial growth inhibition		
	Tricogel®	Gelsoft™	Uni-Graft®
<i>Escherichia coli</i> ATCC 25922, MIC < 5µg	46	44	45
<i>Staphylococcus aureus</i> ATCC 25923, MIC < 5µg	32	34	33
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> ATCC27853, MIC 5-10µg	38	34	33



**RYS. 2. Zdjęcie ilustrujące strefy zahamowania wzrostu *E. coli*, *P. aeruginosa* i *S. aureus* na podłożu Mueller-Hinton w obecności protez Tricogel® zmodyfikowanych cyprofloksacyną.**

**FIG. 2. Illustration of zones of bacterial growth inhibition observed for *E. coli*, *P. aeruginosa* and *S. aureus* cultured on Mueller-Hinton agar broth in presence of Tricogel® vascular prostheses ionically modified with ciprofloxacin.**

In summary: The possibility of ionic ciprofloxacin immobilization to vascular biomaterials was shown. The optimal parameters of ciprofloxacin immobilization reaction were estimated for the most effective drug binding to vascular prostheses, as, for example: optimal reaction buffer (0.1M acetate buffer pH 3.6) and binding time (24h). Moreover, it was shown that biomaterials modified with ionically bound ciprofloxacin revealed the effective antibacterial properties.

## Acknowledgements

The work was supported by Polish scientific grant no T09B05229 (2005) financed by Ministry of Science and Higher Education.