



MD 2550 B2 2004.09.30

REPUBLICA MOLDOVA



(19) Agenția de Stat
pentru Protecția Proprietății Industriale

(11) 2550 (13) B2
(51) Int. Cl.⁷: A 61 K 31/7008, 31/47,
31/65, 47/02, 47/08, 9/22;
A 61 J 3/00, 3/06;
A 61 F 2/28; A 61 P 31/00

(12) BREVET DE INVENȚIE

Hotărârea de acordare a brevetului de invenție poate fi revocată în termen de 6 luni de la data publicării	
<p>(21) Nr. depozit: a 2002 0075 (22) Data depozit: 2002.02.13 (31) Nr.: 10114244.7 (32) Data: 2001.03.22 (33) Țara: DE (41) Data publicării cererii: 2002.11.30, BOPI nr. 11/2002</p>	<p>(45) Data publicării hotărârii de acordare a brevetului: 2004.09.30, BOPI nr. 9/2004</p>
<p>(71) Solicitant: HERAEUS KULZER GmbH & Co. KG, DE (72) Inventatori: VOGT Sebastian, DE; SCHNABELRAUCH Matthias, DE; KÜHN Klaus-Dieter, DE (73) Titular: HERAEUS KULZER GmbH & Co. KG, DE (74) Reprezentant: SIMANENKOVA Tatiana, MD</p>	

(54) Preparat antibiotic cu eliberare lenta a ingredientului activ și utilizare a acestuia

(57) Rezumat:

1
Invenția se referă la preparate antibiotice utilizate pentru implanturi în medicină și medicina veterinară pentru tratamentul infecțiilor microbiene locale în țesuturile tari și moi.

Preparatul revendicat prezintă un amestec constând din cel puțin un component amfifilic, care este reprezentat de sulfati, sulfamați sau sulfonați, precum și din cel puțin un component antibiotic din grupa aminoglicozidelor, lincosamidelor, 4-chino-

2
lonelor sau tetraciclinelor și, eventual, din cel puțin un component auxiliar organic anhidru și/sau anorganic și un component biologic activ.

5
Preparatul revendicat posedă o acțiune de eliberare încetinită a componentului biologic activ.

10
Revendicări: 14

MD 2550 B2 2004.09.30

MD 2550 B2 2004.09.30

3

Descriere:

Invenția se referă la preparate antibiotice utilizate pentru implanturi în medicină și medicina veterinară pentru tratamentul infecțiilor microbiene locale în țesuturile tari și moi.

5 Tratamentul infecțiilor microbiene ale țesuturilor tari și moi în medicina umană și veterinară cere concentrații locale înalte de antibiotice în regiunea țesutului infectat. Se cunoaște de mai mult timp, că aplicarea sistemică a antibioticelor este însoțită de o serie de probleme. În cazul în care se utilizează sistemic, este necesară utilizarea unor doze foarte înalte de antibiotice pentru ca concentrațiile antimicrobiene eficiente să ajungă în țesutul infectat. În această modalitate o deteriorare severă a organismului poate fi cauzată, în particular, de antibioticele aminoglicozide și de antibioticele de tip tetraciclină, ca manifestare a nefrotoxicității și ototoxicității lor. Astfel a apărut ideea utilizării antibioticelor în sisteme eliberate aplicabile local sau transferate în depo-forme adecvate.

10 Depo-sistemele (sau: livrarea) pentru eliberare întârziată a antibioticelor pentru tratamentul infecțiilor locale constituie obiectul unui număr mare de publicații și brevete. Acestea pot fi, în general, clasificate conform celor două mecanisme fundamentale de întârziere. Primul principiu al acțiunii constă în fixarea fiziologică a antibioticelor prin adsorbția pe o matrice sau prin incluzia într-o matrice neresorbabilă sau resorbabilă. Principiul secund al întârzierii chimice constă în utilizarea sărurilor de antibiotic puțin solubile (sau cu solubilitate foarte redusă) care dizolvă lent următoarea aplicație potrivită administrată organismului uman sau animal în timp ce se eliberează ingredientele active.

15 Depo-sistemele (sau: livrarea) pentru eliberare întârziată a antibioticelor pentru tratamentul infecțiilor locale constituie obiectul unui număr mare de publicații și brevete. Acestea pot fi, în general, clasificate conform celor două mecanisme fundamentale de întârziere. Primul principiu al acțiunii constă în fixarea fiziologică a antibioticelor prin adsorbția pe o matrice sau prin incluzia într-o matrice neresorbabilă sau resorbabilă. Principiul secund al întârzierii chimice constă în utilizarea sărurilor de antibiotic puțin solubile (sau cu solubilitate foarte redusă) care dizolvă lent următoarea aplicație potrivită administrată organismului uman sau animal în timp ce se eliberează ingredientele active.

20 Fixarea fizică a antibioticelor în cazul în care se utilizează materiale plastice neresorbabile constituie conținutul unei serii de brevete, unul sau câteva fiind prezentate ca exemple. Așa Klemm (K. Klemm, Surgical synthetic resin material and method of treating osteomyelitis. Maz 13, 1975, US 3882858) propune tratarea osteomielitelor cu particule plastice de polimetacrilat, poliacrilat sau cu copolimerii acestora, care se impregnează cu gentamicină (sau: gentamicină) sau cu alte antibiotice.

25 Klemm descrie utilizarea septopalului (K. Klemm: Septopal - a new way of local antibiotic therapy. In T. J. G. Van Rens, F. H. Kazser, (eds), Local Antibiotic treatment in Osteomyelitis and Soft Tissue Infections, Excerpta Medica, Amsterdam (1981) 24-31; K. Klemm: Antibiotic beat chains. Clin. Orthop. Relat. Res. 295 (1993) 63-76). Acesta include catene de polimetacrilat, comercial disponibile, care eliberează gentamicina. Heuser și Dingeldein descriu o compoziție pe bază de antibiotice și polimetil metacrilat sau poliacrilat la care aminoacizii sunt adăugați ca componente adiționale (D. Heuser, E. Dingeldein: Synthetic resin-base, antibiotic compounds containing amino acids. April 4, 1980, US 4191740; D. Heuser, E. Dingeldein: Synthetic resin-base antibiotic compositions containing amino acids. November 11, 1980, US 4233287). În plus, antibioticele, în special antibioticele aminoglicozide, se încorporează în cementul osos (A. Gross, R. Schaefer, S. Reiss: Bone cement compositions containing gentamycin. November 22, 1977, US 4059684; A. Welch: Antibiotics in acrylic bone cement. In vitro studies. J. Biomed. Mater. Res. 12 (1978) 679; R. A. Elson, A. E. Jephott, D. B. McGeachie, D. Vereitas: Antibiotic-loaded acrylic cement. J. Bone Joint Surg. 59B (1977) 200-205).

30 Polimetil metacrilat sau poliacrilat la care aminoacizii sunt adăugați ca componente adiționale (D. Heuser, E. Dingeldein: Synthetic resin-base, antibiotic compounds containing amino acids. April 4, 1980, US 4191740; D. Heuser, E. Dingeldein: Synthetic resin-base antibiotic compositions containing amino acids. November 11, 1980, US 4233287). În plus, antibioticele, în special antibioticele aminoglicozide, se încorporează în cementul osos (A. Gross, R. Schaefer, S. Reiss: Bone cement compositions containing gentamycin. November 22, 1977, US 4059684; A. Welch: Antibiotics in acrylic bone cement. In vitro studies. J. Biomed. Mater. Res. 12 (1978) 679; R. A. Elson, A. E. Jephott, D. B. McGeachie, D. Vereitas: Antibiotic-loaded acrylic cement. J. Bone Joint Surg. 59B (1977) 200-205).

35 Fixarea fizică a antibioticelor cu ajutorul materialelor plastice resorbabile, în special al poliesterilor acizilor α -hidroxi carboxilici de asemenea constituie obiectul unei serii de publicații, una sau câteva din ele fiind raportate aici ca modalitate a exemplului. Sampath ș.a. propune un sistem ce eliberează gentamicină constând din poli-L-lactid și gentamicină care se obține prin presarea microcapsulelor de poli-L-lactid/gentamicină (S. S. Sampath, K. Garvin, D. H. Robinson: Preparation and characterization of biodegradable poly(L-lactic acid) gentamycin delivery systems. Int.J. Pharmaceutics 78 (1992) 165-174). Acest sistem arată că o funcție a unei cantități de gentamicină utilizate este întârzierea considerabilă a eliberării substanței active. Într-un sistem similar, poli-L-lactid se utilizează pentru obținerea microsferelor cu conținut de ingredient activ (R. Bodmeier, J. W. McGintz: The preparation and evolution of drug-containing poly(D,L-lactide) microspheres formed by solvent evaporation method. Pharm. Res. 4 (1987) 465-471). Fries și Schlapp descriu de asemenea microparticule de poli lactid acoperite cu collagen/sulfat de gentamicină (W. Fries, M. Schlapp: Advanced implants for local delivery of gentamicin. Sixth World Biomaterials Congress Transactions (2000) 1488). Aceste microsferă acoperite manifestă însă o tendință foarte neînsemnată de reținere a eliberării gentamicinei. Elementele modelate resorbabile cu conținut de gentamicină au fost propuse de Schmidt ș.a. (C. Schmidt, R. Wenz, B. Nies, F. Moll: Antibiotic in vivo/in vitro release, histocompatibility and biodegradation of gentamicin implants based on lactic acid polymers and copolymers. J. Control. Release 37 (1995) 83-94). Aceste elemente se prepară prin presarea amestecurilor de sulfat de gentamicină/poli-L-lactid, sulfat de gentamicină/poli-D,L-lactid și sulfat de gentamicină/poli-D,L-lactid-coglicolid. Depo-preparatele eliberează circa nouăzeci procente de antibiotic timp de douăzeci și patru de ore.

MD 2550 B2 2004.09.30

4

Adițional la fixarea fizică a antibioticelor, utilizând materialele plastice, sunt descrise numeroase sisteme anorganice cu acțiune întârziată. În continuare prin intermediul unui exemplu vor fi prezentate doar câteva sisteme obținute cu sulfat de calciu. Un astfel de sistem cu eliberare lentă este descris de Randolph ș.a. și se bazează pe incluziunea ingredientelor active într-o matrice de sulfat de calciu (D. A. Randolph, J. L. Negri, T. R. Devine, S. Gitelis: Calcium sulfates controlled release matrix. September 15, 1998, US 5807567). Aceste pelete se obțin dintr-un amestec de α -sulfat de calciu hemihidrat, β -sulfat de calciu hemihidrat, un aditiv și apă. Solidificarea se realizează prin formarea dihidratului de sulfat de calciu. Turner ș.a. descriu tablete de sulfat de calciu cu conținut de tobramicină și care se pot utiliza în tratamentul defectelor medulare (T. M. Turner, R. M. Urban, S. Gitelis, A. M. Lawrence-Smith, D. J. Hall: Delivery of tobramycin using calcium sulfate tablets to graft a large medullary defect: Local and systemic effects. Sixth World Biomaterials Congress Transactions (2000) 767). Sunt cunoscute de asemenea sisteme similare celor cu sulfat de calciu, însă cu sulfat de amikacină (D.W. Peterson, W.O. Haggaard, L. H. Morris, K. C. Richelsoph, J. E. Parr: Elution of amikacin from calcium sulfate pellets: An in vitro study. Sixth World Biomaterials Congress Transactions (2000) 767).

La început sărurile puțin solubile de antibiotice aminoglicozide, antibiotice tetraciline și antibiotice lincosamide au atras puțină atenție în ceea ce privește obținerea depo-preparatelor. Formarea sărurilor cu o solubilitate redusă sau chelatelor de antibiotice de tipul tetracilinei este bine cunoscută în domeniu de mulți ani.

Așa, Folch Vazquez descrie obținerea dodecil sulfatului de tetracilină cu sodiu dodecil sulfat în apă (C. Folch Vazquez: Tetracycline lauryl sulfates. February 8, 1966, ES 3309402; C. Folch Vazquez: Tetracycline derivatives. January 9, 1967, NL 6609490). Ca alternativă procedeul de obținere se poate realiza din tetracilină și acid dodecil sulfuric (C. Folch Vazquez: Tetracycline lauryl sulfates. February 8, 1966, ES 322771).

În plus, se propune utilizarea sulfamaților de tetracilină pentru terapia cu antibiotice (A. Jurando, J. M. Puigmarti: Antibiotic tetracycline sulfamates and its derivatives. October 27, 1970, US 3536759; Anonymous: Antibiotic tetracycline alkylsulfamates. October 16, 1969, ES 354173; C. Ciuro, A. Jurado: Stability of a tetracycline derivative. *Afinidad* 28 (292) 1971, 1333-5). O serie de săruri puțin solubile sunt fundamental cunoscute în legătură cu antibioticele aminoglicozide. Astfel, este descrisă sinteza sărurilor cu solubilitate redusă bazate pe acizi grași superiori, acizi aril alchil carboxilici, alchil sulfati și alchil sulfonați cu gentamicină (G. M. Luedemann, M. J. Weinstein: Gentamycin and method of production. July 16, 1962, US 3091572). Exemplele includ sărurile de gentamicină ale acidului lauric, acidului stearic, acidului palmitic, acidului oleic, acidului fenil butiric, acidului naftalen-1-carboxilic, acidului lauril sulfuric și acidului dodecilbensensulfonic. Aceste săruri prezintă numeroase dezavantaje, deoarece ele sunt în formă de ceară (sau rășini), reprezintă substanțe hidrofobe, care împiedică utilizarea Galenică. Totuși, sărurile acizilor grași cu gentamicină și etamicină se sintetizează din baze libere sau sărurile acestora în apă la 50-80°C (H. Voegel, P. Stadler, H. J. Zeiler, S. Samann, K. G. Metzger: Sparingly-soluble salts of aminoglycosides and formations containing them with inhibited substance release. December 28, 1982, DE 3248328). Se presupune că aceste săruri ale unui acid gras-antibiotic ar fi potrivite în calitate de preparate injectabile. Este de asemenea descrisă obținerea dodecil sulfatului de gentamicină și utilizarea lui în alifii (sau unguente), creme (C. Folch Vazquez: Gentamicin derivatives. October 29, 1974, BE 821600). La același nivel cu antibioticele lincosamide se mai cunosc săruri puțin solubile, cum ar fi, de exemplu, palmitat de glindamicină (M. Cimbolek, B. Nies, R. Wenz, J. Kreuter: Antibiotic-impregnated heart valve sewing rings for treatment and prophylaxis of bacterial endocarditis. *Antimicrob. Agents Chemother.* 40(6) (1996) 1432-1437). Aminoglicozid flavonoid fosfații slab solubili reprezintă un eveniment mai recent [1]. Sunt descrise săruri ale semiesterilor acidului fosfonic cu derivați de hidroxi flavane, hidroxi flavene, hidroxi flavanone și hidroxi flavilium. Mai potriviți sunt derivații de flavanone și flavone. Se presupune că sărurile slab solubile pot fi utilizate în calitate de depo-preparate. Așa, de exemplu, se utilizează săruri în forme de collagen [2]. Adițional, chiar și valvele cardiace artificiale se impregnează cu aceste săruri de gentamicină puțin solubile, crobefat de gentamicină (M. Cimbolek, B. Nies, R. Wenz, J. Kreuter: Antibiotic-impregnated heart valve sewing rings for treatment and prophylaxis of bacterial endocarditis. *Antimicrob. Agents Chemother.* 40(6) (1996) 1432-1437). Este interesant, că pentru acești pacienți, în particular, se utilizează un amestec de sulfat de gentamicină ușor solubil și crobefat de gentamicină cu solubilitate redusă. Scopul constă în aceea că, prim, după introducerea inelului valvei cardiace în organism sau într-un model fluid, concentrația înaltă inițială de gentamicină este asigurată de sulfatul de gentamicină ușor solubil, iar secund, datorită crobefatului de gentamicină cu o solubilitate relativ redusă, devine posibilă eliberarea gentamicinei pentru o perioadă îndelungată de timp. Modul de eliberare dependentă de timp a gentamicinei este determinat de raportul sulfatului de gentamicină ușor solubil către crobefatul de gentamicină cu solubilitate redusă. Astfel, pentru ajustarea selectivă a regimului de eliberare este necesară utilizarea a două săruri de

MD 2550 B2 2004.09.30

5

gentamicină în proporții definite ale ingredientelor în formulări Galenice. Această metodă de formare a unui depozit prin combinarea unei sări de antibiotic ușor solubile cu o sare de antibiotic cu o solubilitate redusă presupune posibilitatea obținerii unei forme pure de sare de antibiotic cu o solubilitate redusă.

5 În esență, se poate constata că depo-sistemele de antibiotice cunoscute cu reținerea eliberării antibioticului cauzată fizic depind în mare măsură de compoziția matricei utilizate. Adicional, procedeul de obținere a acestor sisteme cu antibiotice influențează considerabil asupra procesului de eliberare. Dezavantajul sistemelor cu săruri de antibiotic cu o solubilitate redusă constă în aceea că pentru fiecare antibiotic utilizat anterior obținerii depo-preparatului poate fi sintetizată o formă
10 specială de sare.

În baza prezentei invenții stă problema elaborării unui preparat antibiotic cu eliberare întârziată a ingredientului activ ca implanturi resorbabile sau neresorbabile utilizate în medicina umană și veterinară pentru tratamentul infecțiilor microbiene locale în oase și țesuturile moi, înlăturând dezavantajele formulărilor de antibiotice cu eliminare întârziată cunoscute. A fost cercetat un preparat antibiotic care permite o eliberare controlată a antibioticelor pentru o perioadă de timp de circa trei săptămâni. Mecanismul eliberării întârziate a ingredientului activ ar trebui să fie în esență independent de materialul de suport și să nu se bazeze pe efectele absorbției pe suprafețele materialelor de suport. Este cercetat un preparat antibiotic care poate fi introdus în implanturi, reținerea ingredientului activ a cărora se realizează cu materiale auxiliare resorbabile, precum și neresorbabile cu o structură foarte variată. În plus, metoda de obținere a preparatului antibiotic nu trebuie să fie unica aplicabilă pentru un antibiotic specific, ci trebuie să fie potrivită pentru o serie de antibiotice cu o structură similară.

20 Această problemă este rezolvată de prezenta invenție prin asigurarea preparatelor antibiotice, conform revendicării 1, utilizate conform revendicărilor 9, 10, 13, 14 și 15 și prin metoda, conform revendicării 16.

În cadrul cercetărilor s-a determinat surprinzător, că amestecul de cel puțin un component amfifilic reprezentativ pentru alchil sulfatați, aril sulfatați, alchilaril sulfatați, cicloalchil sulfatați, alchilcicloalchil sulfatați, alchil sulfamați, cicloalchil sulfamați, alchilcicloalchil sulfamați, aril sulfamați, alchilaril sulfamați, alchil sulfonați, acid gras 2-sulfonați, aril sulfonați, alchilaril sulfonați, cicloalchil sulfonați, alchilcicloalchil sulfonați, alchil disulfatați, cicloalchil disulfatați, alchil disulfonați, cicloalchil disulfonați, aril disulfonați, alchilaril disulfonați, aril trisulfonați și alchilaril trisulfonați, precum și cel puțin un component antibiotic din grupa antibioticelor aminoglicozide, antibiotice lincosamide și antibiotice tetraciclone într-un mediu de apă manifestă o eliberare întârziată a ingredientului activ de la câteva zile până la câteva săptămâni.

35 Următoarele realizări sunt deosebit de avantajoase în practică.

În primul rând, sunt avantajoase preparatele antibiotice având cel puțin un component auxiliar organic anhidru, cum ar fi compuși ai esterului acidului carboxilic care pot fi scindați hidrolitic și/sau compuși ai amidei acidului carboxilic care pot fi scindați hidrolitic și/sau compuși ai anhidridei acidului carboxilic care pot fi scindați hidrolitic și/sau compuși ai esterului acidului fosforic care pot fi scindați hidrolitic și/sau compuși ai amidei acidului fosforic care pot fi scindați hidrolitic și/sau compuși ai esterului acidului carboxilic care pot fi scindați enzimic și/sau compuși ai amidei acidului carboxilic care pot fi scindați enzimic și/sau compuși ai anhidridei acidului carboxilic care pot fi scindați enzimic și/sau compuși ai amidei acidului fosforic care pot fi scindați enzimic și/sau compuși ai amidei acidului fosforic care pot fi scindați enzimic.

45 În plus, sunt avantajoase preparatele antibiotice care conțin cel puțin un component auxiliar anorganic din grupa ce include hidrogen fosfat de calciu, hidrogen fosfat dihidrat de calciu, hidroxil apatitic, fluorapatită, polifosfat de calciu, fosfat de tricalciu, fosfat de tetracalciu, sulfat de calciu, hemihidrat sulfat de calciu, dihidrasulfat de calciu, lactat de calciu, hidrogen carbonat de sodiu, carbonat de calciu, carbonat de magneziu, hidroxid de calciu, hidroxid de magneziu, oxid de magneziu – substanțele de mai sus în formă de praf dispersat macrogranular și/sau înalt dispersat – sticle resorbabile, sticle neresorbabile, sticlă ceramică resorbabilă, sticlă ceramică neresorbabilă, ceramică resorbabilă și ceramică neresorbabilă

În plus, sunt avantajoase preparatele antibiotice cu conținut de cel puțin un component auxiliar biologic activ, cum ar fi antibioticele penicilinice, cefalosporinele, antibioticele 4-chinolone și grupa antibioticelor macrolide și în caz de necesitate unul sau mai mulți reprezentanți din grupa agenților chimioterapeutici sulfamidici, analgezicelor și antiflogisticelor.

Conform prezentei invenții, este potrivită utilizarea unor așa componente amfifilice, cum ar fi grupele de alchil sulfatați, aril sulfatați, alchilaril sulfatați, cicloalchil sulfatați, alchilcicloalchil sulfatați ca semi-esteri prezenți în formă de sare de sodiu și/sau de potasiu și/sau de amoniu și/sau de dialchil amoniu și/sau de dialchil amoniu și/sau de monoalchil amoniu și/sau de triaril amoniu și/sau de diaril amoniu și/sau de aril amoniu și/sau de alchildiaril amoniu și/sau de dialchilaril amoniu și/sau de

MD 2550 B2 2004.09.30

6

tricycloalchil amoniu și/sau de dicycloalchil amoniu și/sau de monocicloalchil amoniu și/sau de alchildicycloalchil amoniu și/sau de dialchilicycloalchil amoniu și/sau în formă de acid sau anhidridă.

Adițional, este potrivită, conform prezentei invenții, utilizarea unor așa componente amfilice, cum ar fi grupele de alchil sulfonați, acizi grași 2-sulfonați, alchil sulfamați, cicloalchil sulfamați, aril sulfamați, aril sulfonați, alchilaril sulfonați, cicloalchil sulfonați, alchilicycloalchil sulfonați, alchil disulfatați, cicloalchil disulfatați, alchil disulfonați, cicloalchil disulfonați, aril disulfonați, alchilaril disulfonați, aril trisulfonați și alchilaril trisulfonați prezenți în formă de sare de sodiu și/sau de potasiu și/sau de amoniu și/sau de trialchil amoniu și/sau de dialchil amoniu și/sau de monoalchil amoniu și/sau de triaril amoniu și/sau de diaril amoniu și/sau de aril amoniu și/sau de alchildiaril amoniu și/sau dialchilaril amoniu și/sau de aril amoniu și/sau alchildiaril amoniu și/sau de dialchilaril amoniu și/sau de tricycloalchil amoniu și/sau de alchildicyclo amoniu și/sau monocicloalchil amoniu și/sau alchildicycloalchil amoniu și/sau de dialchilicycloalchil amoniu și/sau în formă de acid sulfonic și/sau în formă de anhidridă a acidului sulfonic.

Conform prezentei invenții, este potrivită utilizarea componentului antibiotic care conține cel puțin o grupă amino.

În plus, conform prezentei invenții, este avantajos ca cel puțin un compus din alchil sulfatați, cicloalchil sulfatați, cicloalchilalchil sulfatați, aril sulfatați, alchilaril sulfatați, alchil sulfamați, cicloalchil sulfamați, alchilicycloalchil sulfamați, aril sulfamați, alchilaril sulfamați, alchil sulfonați, acid gras al 2-sulfonaților, cicloalchil sulfonați, cicloalchilalchil sulfonați, aril sulfonați și alchilaril sulfonați cu 6 la 30 atomi de carbon să fie preferat în fiecare caz ca componente amfilice.

Conform prezentei invenții, în calitate de componente amfilice sunt preferați aril sulfatați, alchilaril sulfatați, aril sulfamații, alchilaril sulfamații, aril disulfonații, alchilaril disulfonații, aril trisulfonații și alchilaril trisulfonații configurați pe bază de sisteme de inele aromatice monociclice, diciclice, triciclice, tetraciclice, pentaciclice, hexaciclice, heptaciclice și octociclice.

Conform prezentei invenții, în calitate de componente amfilice sunt preferați cicloalchil sulfatați, alchilicycloalchil sulfatați, cicloalchil sulfonați, alchilicycloalchil sulfatați, cicloalchil sulfonați, alchilicycloalchil sulfonați configurați pe bază de sisteme de inele saturate monociclice, diciclice, triciclice, tetraciclice, pentaciclice, hexaciclice, heptaciclice și octociclice.

Conform prezentei invenții, în calitate de componente amfilice este preferat, în special, dodecil sulfat de sodiu, tetradecil sulfat de sodiu, hexadecil sulfat de sodiu, octadecil sulfat de sodiu, docosanil sulfat, dodecil sulfonat de sodiu, tetradecil sulfonat de sodiu, hexadecil sulfonat de sodiu, octadecil sulfonat de sodiu, dodecilbenzil sulfonat de sodiu și colesterol sulfat de sodiu.

Conform prezentei invenții, în calitate de componente antibiotice din grupa antibioticelor aminoglicozide este preferată alomicina, amicetina, amicacina, amramicina, becanamicina, betamicina, butirosina, destomicina, dibecacina, dihidrostreptomicina, flambamicina, fortimicina A, fortimicina B, framicitina, gentamicina, hichizimicina, homomicina, hibrimicina, higromicina B, canamicina, casuhamicina, lividomicina, minosamicina, neomicina, netilmicina, paromomicina, parvulomicina, puromicina A, ribostamicina, rimocidina, ristosamina, sagamicina, sisomicina, sorbistina, spectinomicina, streptomicina, tobramicina, tunicamicina, vancomicina, verdamicina.

Conform prezentei invenții, în calitate de componente antibiotice din grupa antibioticelor lincosamide este preferată clindamicina și lincomicina.

În plus, conform prezentei invenții, în calitate de componente antibiotice din grupa antibioticelor 4-chinolone este preferată ciprofloxacina și moxifloxacina.

În plus, conform prezentei invenții, în calitate de componente antibiotice din grupa antibioticelor tetracicline este preferată tetraciclina, clortetraciclina, oxitetraciclina, dimetil clortetraciclina, metaciclina, doxiciclina, rolitetraciclina și minociclina.

De asemenea este avantajos ca componentul antibiotic să fie prezent într-o formă de sare protonizată cu ioni de clorură, ioni de bromură, ioni de hidrogen sulfat, ioni de sulfat, ioni de dihidrogen sulfat, ioni de hidrogen fosfat, ioni de fosfat, ioni de acetat, ioni de succinat și ioni de lactat, preferați ca contra-ioni.

Conform prezentei invenții, este potrivit amestecul de 0,01 la 10 părți molare constituite de componente amfilice la o parte molară de componente antibiotice.

Este esențial că prin rația cantității de componente amfilice la cantitatea de componente antibiotice se poate determina proporția componentelor antibiotice cu eliberare întârziată în cantitatea totală de componente antibiotice.

Este de asemenea avantajosă, conform prezentei invenții, utilizarea a cel puțin unui compus din grupa oligoesterului și poliesterului acidului L-lactic și/sau D-lactic și/sau acidului 2-hidroxi etanolic și/sau acidului 2-hidroxi etanolic și/sau acidului 3-hidroxi butiric și/sau acidului 4-hidroxi butiric și/sau acidului 4-hidroxi hexanoic și acidului 6-hidroxi hexanoic și, în caz de necesitate, a co-oligoesterului și/sau co-poliesterului și, în caz de necesitate, a ter-oligoesterului acidului hidroxi carboxilic în calitate de componente auxiliare organice anhidre.

MD 2550 B2 2004.09.30

7

Conform prezentei invenții, în calitate de componente auxiliare organice anhidre se utilizează oligoamidele și/sau poliamidele cu conținut de aminoacizi.

Conform prezentei invenții, ca blocuri componente ale oligoamidelor și poliamidelor se utilizează aminoacizii glicina și/sau L-alanina și/sau D-alanina și/sau L-valina și/sau D-valina și/sau L-treonina și/sau D-treonina și/sau acidul L-aspartic și/sau D-aspartic și/sau L-asparagina și/sau D-asparagina și/sau acidul L-glutamic și/sau acidul D-glutamic și/sau L-glutamina și/sau D-glutamina și/sau L-ornitina și/sau L-lizina și/sau D-lizina și/sau acidul 3-amino propanoic și/sau acidul R-2-amino butiric și acidul S-2-amino butiric și/sau acidul 3-amino butiric și/sau acidul 4-amino butiric și/sau acidul R-2-amino pentanoic și/sau acidul S-2-amino butiric și/sau acidul 3-amino pentanoic și/sau acidul 4-amino pentanoic și/sau acidul 5-amino pentanoic și/sau acidul R-2-amino hexanoic și/sau acidul amino S-2-amino hexanoic și/sau acidul 3-amino hexanoic și/sau acidul 4-amino hexanoic și/sau acidul 5-amino hexanoic și/sau acidul 6-amino hexanoic și/sau acidul R-2-amino heptanoic și/sau acidul S-2-heptanoic și/sau acidul 3-amino heptanoic și/sau R-2-amino heptanoic și/sau acidul S-2-heptanoic și/sau acidul 3-amino-heptanoic și/sau acidul 4-amino-heptanoic și/sau acidul 5-amino-heptanoic și/sau acidul 6-amino-heptanoic și/sau acidul 7-amino-heptanoic și/sau acidul R-2-amino octanoic și/sau acidul S-[2]-octanoic și/sau acidul 3-amino octanoic și/sau acidul 4-amino octanoic și/sau acidul 5-amino octanoic și/sau acidul 6-amino octanoic și/sau acidul 7-amino octanoic și/sau acidul 8-amino octanoic și/sau acidul R-2-amino nonanoic și/sau S-2-amino nonanoic și/sau acidul 3-amino nonanoic și/sau acidul 4-amino nonanoic și/sau acidul 5-amino nonanoic și/sau acidul 6-amino nonanoic și/sau acidul 7-amino nonanoic și/sau acidul 8-amino nonanoic și/sau acidul 9-amino nonanoic și/sau R-2-amino decanoic și/sau S-2-amino decanoic și/sau acidul 3-amino decanoic și/sau acidul 4-amino decanoic și/sau acidul 5-amino decanoic și/sau acidul 6-amino decanoic și/sau acidul 7-amino decanoic și/sau acidul 8-amino decanoic și/sau acidul 9-amino decanoic și/sau acidul 10-amino decanoic și/sau acidul 11-amino undecanoic și/sau L-fenilalanina și/sau D-fenilalanina și/sau L-tirozina și/sau D-tirozina și/sau L-histidina și/sau D-histidina și/sau L-triptofanul și/sau D-triptofanul.

În calitate de componente auxiliare organice anhidre, conform prezentei invenții, este potrivită utilizarea alcoolilor alifatici cu un număr de 12 la 30 atomi de carbon.

În plus, în calitate de componente auxiliare anhidre, conform prezentei invenții, este potrivită utilizarea acizilor grași cu un număr de 12 la 30 atomi de carbon.

În calitate de componente auxiliare organice anhidre, conform prezentei invenții, este potrivită utilizarea esterilor acizilor tri-grași, esterilor glicerinei cu un acid di-gras și esterilor glicerinei cu un acid mono-gras, ai căror radicali de acid gras conțin în fiecare caz 14 la 22 atomi de carbon.

În calitate de componente auxiliare organice anhidre, conform prezentei invenții, este potrivită utilizarea n-alcanelor și izo-alcanelor cu 6 la 30 atomi de carbon.

În calitate de componente auxiliare organice anhidre, conform prezentei invenții, este potrivită utilizarea polietilenglicolului și/sau propilenglicolului cu masa molară în limitele de la 200 la 35000.

În calitate de componente auxiliare organice, conform prezentei invenții, este potrivită utilizarea oxidului de polietilenă și/sau oxidului de propilenă cu masa molară în limitele de la 35000 la 1000000.

În calitate de componente auxiliare organice anhidre, conform prezentei invenții, este potrivită utilizarea a cel puțin unui compus din grupa constând din gelatină, collagen, celuloză, carboxi metil celuloză, metil celuloză, etil celuloză, hidroxi etil celuloză, propil celuloză, hidroxi propil celuloză, butil celuloză, amidon, carboxi metil amidon, metil amidon, etil amidon, hidroxi etil amidon, propil amidon, hidroxi propil amidon, butil amidon, chitină, carboxi metil chitină, chitosan, carboxi metil chitosan, glicogen, carboxi metil glicogen, acid alginic, esterul metilic al acidului alginic, acid hialuronic, acid carboximetil hialuronic, acetat de celuloză, propionat de celuloză, butirat de celuloză, ftalat de celuloză, sulfat de celuloză, fosfat de celuloză, acetat de amidon, propionat de amidon, butirat de amidon, ftalat de amidon, sulfat de amidon, fosfat de amidon, celuloză oxidată, amidon oxidat, pululan, araban, xantan, gumă de guar.

Conform prezentei invenții, este potrivită utilizarea unor așa componente auxiliare organice anhidre, cum ar fi ceara de Carnauba, ceara de albine, rășina benzoică, colofoniul și copalul.

În calitate de componente auxiliare organice anhidre, conform prezentei invenții, este potrivită utilizarea a cel puțin unui compus din grupa constând din polietilenă, polipropilenă, polibutadienă, polisopren, policlorbutadienă, polimetil metacrilat, poli-2-hidroxi metil metacrilat, polimetacrilat, polistiren, acetat de polivinil, alcool polivinilic, clorură de polivinil, clorură de polivinilidenă, fluorură de polivinil, polivinil pirolidonă, politetrafluoretilenă, policarbonat, polisulfon, polisiloxan și amestecurile acestor polimeri.

În calitate de componente auxiliare organice anhidre, conform prezentei invenții, este potrivită utilizarea a cel puțin unui compus din grupa constând din ester al acidului acrilic, amidă a acidului

MD 2550 B2 2004.09.30

8

acrilic, ester al acidului metacrilic, amidă a acidului metacrilic, ester al acidului itaconic, maleimidă și amestecurile acestora.

Componentul auxiliar organic anhidru, conform prezentei invenții, de preferință este prezent în stare solidă și/sau lichidă.

5 De asemenea, conform prezentei invenții, aril sulfatul, aril sulfonatul, aril sulfamatul și alchilaril sulfonatul, în caz de necesitate, sunt componente ale unui polimer lipsit de legături transversale și/sau ale unui polimer cu legături transversale cu polimerii potriviți din grupa constând din polistiren, polimetacrilat, poliacrilati, poliamide sau policarbonați și/sau co-polimerii lor și/sau ter-polimerii lor.

10 Adicional, compoziția de antibiotice de preferință este prezentă ca elemente modelate, granulate, prafuri, foite, tuburi, mase configurate sau filamente preparate prin presare și/sau extruziune și/sau triturare și/sau calandrare și/sau turnare și/sau răsucire și/sau sinterizare.

În plus, este potrivită suspensionarea componentului similar sării și a componentului antibiotic în componentul auxiliar organic anhidru și formarea unei suspensii injectabile.

15 În sfârșit, de o semnificație deosebită este posibilitatea utilizării preparatelor antibiotice, conform prezentei invenții, ca implanturi în formă de elemente modelate, granulate, prafuri, tuburi, foite, mase configurate și filamente, în special când acestea au o flexibilitate plastică și sunt modelabile. Acestea se aplică de asemenea pentru o posibilă acoperire a sticlelor poroase resorbabile, sticlelor neresorbabile, sticlei ceramice poroase resorbabile, ceramicii poroase resorbabile și ceramicii poroase neresorbabile, incluzând implanturi plastice resorbabile, implanturi plastice neresorbabile și implanturi metalice.

Prin proporția cantității molare de componente amfilice la cantitatea molară de component antibiotic poate fi determinată proporția de component antibiotic cu eliberare întârziată în cantitatea totală de component antibiotic.

Obiectul prezentei invenții este explicat mai detaliat în baza exemplurilor 1-6 ce urmează.

25 Obținerea preparatului antibiotic

Exemplul 1

Se prepară un amestec din 51 mg de sulfat de gentamicină (700 U/mg, Fluka), 51 mg de dodecil sulfat de sodiu (Aldrich), 280 mg de poli L-lactid (masa molară $\sim 10000 \text{ g mol}^{-1}$) și 1118 mg de hidrogen fosfat de calciu (Fluka). În fiecare caz, 200 mg de acest amestec se presează cu o presă, presiunea fiind de 5 tone, timp de două minute, se obțin elemente modelate de formă similară unui disc cu diametrul interior de 13 mm.

Exemplul 2

35 Se prepară un amestec din 51 mg de sulfat de gentamicină (700 U/mg, Fluka), 51 mg de dodecil sulfat de sodiu (Aldrich), 280 mg de poli L-lactid (masa molară $\sim 10000 \text{ g mol}^{-1}$) și 1118 mg de hidrogen fosfat dihidrat de calciu (Fluka). În fiecare caz, 200 mg de acest amestec se presează cu o presă, presiunea fiind de 5 tone, timp de două minute și se obțin elemente modelate de formă similară unui disc cu diametrul interior de 13 mm.

Exemplul 3

40 Se prepară un amestec din 51 mg de sulfat de gentamicină (700 U/mg, Fluka), 51 mg de dodecil sulfat de sodiu (Aldrich), 280 mg de poli L-lactid (masa molară $\sim 10000 \text{ g mol}^{-1}$) și 1118 mg de dihidrat sulfat de calciu (Fluka). În fiecare caz, 200 mg de acest amestec se presează cu o presă, presiunea fiind de 5 tone, timp de două minute, se obțin elemente modelate de formă similară unui disc cu diametrul interior de 13 mm.

Exemplul 4

45 Se prepară un amestec din 51 mg de sulfat de gentamicină (700 U/mg, Fluka), 51 mg de dodecil sulfat de sodiu (Aldrich), 280 mg de ceară de Carnauba (Aldrich) și 1118 mg de hidrogen fosfat de calciu (Fluka). În fiecare caz, 200 mg de acest amestec se presează cu o presă, presiunea fiind de 5 tone, timp de două minute, se obțin elemente modelate de formă similară unui disc cu diametrul interior de 13 mm.

Exemplul 5

50 Se prepară un amestec din 51 mg de sulfat de gentamicină (700 U/mg, Fluka), 51 mg de dodecil sulfonat de sodiu (Aldrich), 280 mg de poli L-lactid (masa molară $\sim 10000 \text{ g mol}^{-1}$) și 1118 mg de hidrogen fosfat de calciu (Fluka). În fiecare caz, 200 mg de acest amestec se presează cu o presă, presiunea fiind de 5 tone, timp de două minute, se obțin elemente modelate de formă similară unui disc cu diametrul interior de 13 mm.

Exemplul 6

60 Se prepară un amestec din 51 mg de sulfat de gentamicină (700 U/mg, Fluka), 51 mg de dodecil benzil sulfonat de sodiu (Aldrich), 280 mg de poli L-lactid (masa molară $\sim 10000 \text{ g mol}^{-1}$) și 1118 mg de hidrogen fosfat de calciu (Fluka). În fiecare caz, 200 mg de acest amestec se presează cu o presă, presiunea fiind de 5 tone, timp de două minute, se obțin elemente modelate de formă similară unui disc cu diametrul interior de 13 mm.

MD 2550 B2 2004.09.30

9

Experiențele cu eliberarea antibioticului

Elementele modelate, preparate în exemplele 1-6, se introduc într-o soluție salină fiziologică și se lasă la 37°C pentru o perioadă de patru săptămâni pentru a determina reținerea eliberării antibioticului. Se colectează mostrele după 1, 3, 6, 9, 12, 14 și 21 zile de depozitare. Determinarea cantității de antibiotice s-a efectuat în testul cu difuzie pe agar utilizând *Bacillus subtilis* ATCC 6633 ca test germe (rezultatele sunt prezentate în tabel).

Eliberarea cumulativă a gentamicinei din elementele mostre din exemplele 1-6 în funcție de timpul de depozitare într-o soluție salină fiziologică la 37°C

Exemplele	Eliberarea cumulativă a gentamicinei (Ma%)							
	Perioada de depozitare (zile)							
	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

15

(57) Revendicări:

1 Preparat antibiotic cu eliberare lentă a ingredientului activ, **caracterizat prin aceea că** prezintă un amestec din cel puțin un component amfifilic selectat din grupa de alchilsulfati, arilsulfati, alchilarilsulfati, cicloalchilsulfati, alchilcicloalchilsulfati, alchilsulfamați, cicloalchilsulfamați, alchilcicloalchilsulfamați, arilsulfamați, alchilarilsulfamați, alchilsulfonați, acizi grași 2-sulfonați, arilsulfonați, alchilarilsulfonați, cicloalchilsulfonați, alchilcicloalchilsulfonați, alchilidisulfati, cicloalchilidisulfati, alchilidisulfonați, cicloalchilidisulfonați, arildisulfonați, alchilarildisulfonați, ariltrisulfonați și alchilariltrisulfonați, precum și cel puțin un component antibiotic din grupa de aminoglicozide, lincosamide, 4-chinolone și tetraciline și eventual conține componente auxiliari.

2. Preparat antibiotic, conform revendicării 1, **caracterizat prin aceea că** conține cel puțin un component auxiliar organic anhidru, care poate fi scindat hidrolitic și/sau enzimic, selectat din grupa reprezentată de compuși ai esterului acidului carboxilic, ai amidei acidului carboxilic, ai anhidridei acidului carboxilic, ai esterului acidului fosforic și ai amidei acidului fosforic.

3. Preparat antibiotic, conform uneia din revendicările 1-2, **caracterizat prin aceea că** conține cel puțin un component auxiliar anorganic din grupa ce include calciu hidrogenfosfat, calciu hidrogenfosfat dihidrat, hidroxilapatită, fluorapatită, polifosfat de calciu, tricalciu fosfat, tetracalcium fosfat, sulfat de calciu, sulfat de calciu hemihidrat, sulfat de calciu dihidrat, lactat de calciu, hidrogen-carbonat de sodiu, carbonat de calciu, carbonat de magneziu, hidroxid de calciu, hidroxid de magneziu, oxid de magneziu – substanțele de mai sus fiind reprezentate în formă de praf dispersat macrogranular și/sau înalt dispersat – sticle resorbabile și neresorbabile, sticlă ceramică resorbabilă și sticlă ceramică neresorbabilă, ceramică resorbabilă și ceramică neresorbabilă.

4. Preparat antibiotic, conform uneia din revendicările 1-3, **caracterizat prin aceea că** conține cel puțin un component auxiliar biologic activ din grupa antibioticelor penicilinice, cefalosporinelor, 4-chinolonei și macrolidelor și eventual unul sau mai mulți reprezentanți din grupa agenților chimioterapeutici sulfonamidici, analgezicelor și antiflogisticelor.

5. Preparat antibiotic, conform uneia din revendicările 1-4, **caracterizat prin aceea că** componentul antibiotic conține cel puțin o grupă amino.

6. Preparat antibiotic, conform uneia din revendicările 1-5, **caracterizat prin aceea că** componentul antibiotic este prezent în formă de sare protonizată cu contraioni de clorură, bromură, hidrogenulfat, sulfat, dihidrogenfosfat, hidrogenfosfat, fosfat, acetat, succinat și lactat.

7. Preparat antibiotic, conform uneia din revendicările 1-6, **caracterizat prin aceea că** este prezentat ca elemente modelate, granulate, pulbere, foițe, tuburi, mase configurate sau filamente care sunt preparate prin presare și/sau extruziune și/sau triturare și/sau calandrare și/sau turnare și/sau răsucire și/sau sinterizare.

MD 2550 B2 2004.09.30

10

8. Preparat antibiotic, conform uneia din revendicările 1-6, **caracterizat prin aceea că** componentul amfifilic și componentul antibiotic sunt suspensionate în componentul auxiliar organic anhidru, formând o suspensie injectabilă.

5 9. Utilizare a preparatului antibiotic, definit în revendicările 1-8, în calitate de implant.

10. Utilizare conform revendicării 9, sub formă de suspensie injectabilă.

11. Utilizare a preparatului antibiotic, conform revendicării 9, sub formă de elemente modelate, granulate, pulbere, tuburi, foițe, mase configurate și filamente.

10 12. Utilizare conform revendicării 11, **caracterizată prin aceea că** elementele modelate, granulate, prafulurile, tuburile, foițele, masele configurate și filamentele sunt fasonate și modelate prin deformare plastică.

13. Utilizare a preparatului antibiotic, definit în revendicările 1-8, ca înveliș pe sticlele poroase resorbabile, pe sticlele neresorbabile, pe sticla ceramică poroasă resorbabilă, pe sticla ceramică poroasă neresorbabilă, pe ceramicile poroase resorbabile și pe ceramicile poroase neresorbabile.

15 14. Utilizare a preparatului antibiotic, definit în revendicările 1-8, ca înveliș pe implanturile plastice resorbabile, plastice neresorbabile și metalice.

20

(56) Referințe bibliografice:

1. US 4 617 293 A 1986.10.13
2. US 4 291 013 A 1981.09.22

Director-adjunct
Departament:

JOVMIR Tudor

Examinator:

EGOROVA Tamara

Redactor:

CANȚER Svetlana

RAPORT DE DOCUMENTARE

(21) Nr. depozit: a 2002 0075		
(22) Data depozit: 2002.02.13		
<p>Prioritatea invocată :</p> <p>(31) nr.: 10114244.7 (32) data : 2001.03.22 (33) țara : DE</p> <p>(51)⁷ : A 61 K 31/7008, 31/47, 31/65, 47/02, 47/08, 9/22; A 61 J 3/00, 3/06; A 61 F 2/28; A 61 P 31/00</p> <p>Alți indici de clasificare:</p> <p>(54) Titlul : Preparat antibiotic cu eliberare lentă a ingredientului activ și utilizare a acestuia</p> <p>(71) Solicitantul : HERAEUS KULZER GmbH & Co. KG, DE</p> <p>Termeni caracteristici :</p> <p>a) limba română: Preparat antibiotic cu eliberare lentă a ingredientului activ și utilizare a acestuia</p> <p>b) limba engleză: Preparat antibiotic</p>		
I. Minimul de documente consultate (sistemul clasificării și indici de clasificare Int. Cl. - 7)		
Int. Cl. ⁷ A 61 K 31/7008, 31/47, 31/65, 47/02, 47/08, 9/22; A 61 J 3/00, 3/06; A 61 F 2/28; A 61 P 31/00 MD 1994-2002 baza de date EA 1995-2002 buletine oficiale SU 1970-2002 certificat de autor		
II. Literatura tehnico-științifică consultată adăugător la minim de documentație (autori, titluri, editura, țara și data publicării)		
III. Baze de date electronice consultate (denumirea BD și termen de documentare)		
BD FIBS (RU) Oficial European de Brevete (ep. espacenet.com) SUA (www.uspto.gov) Romania (www.osim.ro) CD-rom (Rusia, SUA)		
IV. Documente considerate ca relevante		
Categoria*	Date de identificare ale documentelor citate și indicarea pasajelor pertinente	Numărul revendicării vizate
A	US 4 291 013 1981.09.22	
A	US 4 617 293 1986.10.13	
<input type="checkbox"/> Documentele următoare sunt indicate în rubrica IV		<input type="checkbox"/> Informația referitoare la brevete paralele se anexează
* categoriile speciale ale documentelor consultate:		P - document publicat înainte de data depozit, dar după data priorității invocate
A - document care definește stadiul anterior general		T - document publicat după data depozitului sau a priorității invocate, care nu aparține stadiului pertinent al tehnicii, dar care este citat pentru a pune în evidența principiul sau teoria pe care se bazează invenția
E - document anterior dar publicat la data depozit național reglementar sau după aceasta data		X - document de relevanță deosebită: invenția revendicată nu poate fi considerată nouă sau implicând activitate inventivă când documentul este luat de unul singur
L - document care poate pune în discuție data priorității invocate sau poate contribui la determinarea datei publicării altor divulgări sau pentru un motiv expres (se va indica motivul)		Y - document de relevanță deosebită: invenția revendicată nu poate fi considerată ca implicând activitate inventivă când documentul este asociat cu unul sau mai multe alte documente de aceeași natură, aceasta combinație fiind evidentă pentru o persoană de specialitate
O - document referitor la o divulgare orală, un act de folosire, la o expunere sau orice altă divulgare		& - document care face parte din aceeași familie de documente
Data finalizării documentării		2004.07.09
Examinatorul		EGOROVA Tamara