

РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ

(19) **BG**

(11) **65499 B1**



ОПИСАНИЕ КЪМ ПАТЕНТ

ЗА

ИЗОБРЕТЕНИЕ

ПАТЕНТНО ВЕДОМСТВО

(51) Int.Cl.

A 61 K 9/06 (2006.01)
A 61 K 9/14 (2006.01)
A 61 K 9/16 (2006.01)
A 61 K 9/20 (2006.01)
A 61 K 9/22 (2006.01)
A 61 K 31/00 (2006.01)
A 61 K 31/65 (2006.01)
A 61 K 31/7036 (2006.01)
A 61 K 31/7056 (2006.01)
A 61 K 47/02 (2006.01)
A 61 K 47/12 (2006.01)
A 61 K 47/20 (2006.01)
A 61 K 47/32 (2006.01)
A 61 K 47/42 (2006.01)
A 61 P 31/04 (2006.01)
B 01 J 2/22 (2006.01)
B 01 J 2/28 (2006.01)

- (21) Заявителски № 106457
(22) Заявено на 27.02.2002
(24) Начало на действие
на патента от:

Приоритетни данни

(31) 10114364.8 (32) 22.03.2001 (33) DE

- (41) Публикувана заявка в
бюлетин № 10 на 31.10.2002
(45) Отпечатано на 31.10.2008
(46) Публикувано в бюлетин № 10
на 31.10.2008
(56) Информационни източници:
US 3883858; US 4059684; US 5807567;
ES 3309402; NL 6609490; ES 322771;
US 3536759; ES 354173; US 3091572;
DE 3248328; BE 821600
(62) Разделена заявка от рег. №

(73) Патентоприитежател(и):
HERAEUS KULZER GMBH & CO.KG, 63450
HANAU, GRUENER WEG 11 (DE)

(72) Изобретател(и):
Sebastian Vogt
Matthias Schnabelrauch
07749 Jena
Klaus-Dieter Kuehn
35041 Marburg (DE)

(74) Представител по индустриална
собственост:
Емилия Александрова Новакова,
1505 София, ул. "Буная" 31 А

(86) № и дата на PCT заявка:

(87) № и дата на PCT публикация:

(54) МЕТОД ЗА ПОЛУЧАВАНЕ НА АНТИБИОТИЧНИ СМЕСИ

(57) По метода се получава антибиотична смес, включваща сол, която може да бъде подложена на пластична деформация, съдържаща поне един катионен компонент от протонизирана антибиотична база от групите на аминокликозидните, линкозамидните и тетрациклиновите антибиотици и поне един анионен компонент от групата на органичните сулфати и/или органични сулфонати, и/или мастно-кисели естери. Тя се използва като свързващ агент за фиксиране на неорганични компоненти и/или на възможни органични компоненти на сместа и за формуването ѝ по време на добавяне на вода, поспециално чрез пресоване, екструзия, валцоване, календроване и процес на изглаждане.

21 претенции

BG 65499 B1

(54) МЕТОД ЗА ПОЛУЧАВАНЕ НА АНТИ-БИОТИЧНИ СМЕСИ**Област на техниката**

Настоящото изобретение се отнася до получаване на антибиотични смеси, които могат да се използват в хуманната и ветеринарна медицина за лечение на микробиални инфекции в твърди и меки тъкани.

Предшестващо състояние на техниката

Отдавна е известно, че системното прилагане на антибиотици е свързано с много проблеми. Системното прилагане често води до използване на много високи антибиотични дози, за да може да се достигне антиминобробно ефективна концентрация на антибиотика в инфектираният тъкан. По-специално при лечение с аминогликозидни антибиотици и тетрациклинови антибиотици, това може да доведе до сериозно увреждане на организма, свързано с техния нефротоксичен и отоксичен характер. Освен това идеята за използване на антибиотици в системи за локално освобождаване и/или превръщането им в подходящи преносни форми продължава да се обсъжда вече десетилетие. За лечението на локални микробиални инфекции на меки и твърди тъкани в хуманната и ветеринарна медицина, в частност е важно, че след започването с висока антибиотична доза, освобождаването на по-ниски количества антибиотик, за период от няколко дни до няколко седмици, гарантира достигане на възможно най-обхватното елиминиране на микроорганизми. Това е изключително важно, специално за инфекции на костна тъкан, за да бъде възможно успешното спиране на инфекцията. От практически интерес в този контекст са такива смеси, които независимо от антибиотичния ефект също проявяват костнопроводима ефективност, свързана с техния химически състав и структура.

При медицинското приложение на антибиотични преносни системи е необходимо да се включат подходящи антибиотици във фармацевтични препарати или импланти, които могат лесно да бъдат използвани и съхранявани чрез използване на подходящи помощни вещества. Такива фармацевтични препарати и импланти

са системите-смеси, съставени от съответна активна субстанция и помощно вещество, което е необходимо за формулирането им.

Такива фармацевтични препарати могат да бъдат в течно или твърдо състояние. Твърдите състояния под формата на матрични тела, таблетки, гранули и прахообразни изискват значителна механична стабилност. За да се постигне това е необходимо да се комбинират активната субстанция и помощните вещества в механично стабилна смес. Това може да се постигне, от една страна, чрез химическо въздействащ процес на помощните вещества и, от друга страна, чрез коригиране на помощното вещество, което може да бъде подложено на пластична деформация и да образува смес под налягане.

Антибиотични депо-системи за лечение на локални инфекции са обект на различни публикации и патенти, за които справки са направени тук само за ограничен брой, при представяне на примери.

Физическото фиксиране на антибиотици чрез използване на нерезорбируеми полимери е обект на серия патенти, от които само няколко са посочени тук. Например Klemm (K. Klemm: Хирургични синтетични смолни материали и методи за лечение на остеомиелит, 05/13/1975, US 3,883,858) предлага лечение на остеомиелит с пластични пластири, получени от полиметакрилат, полиакрилат, както и други кополимери, които могат да бъдат импрегнирани с гентамицин или други антибиотици. K. Klemm описва използването на септопал (K. Klemm: Septopal - a new way of local antibiotic therapy; in T. J. G. Van Rens, F. H. Kayser (Eds.), Локално антибиотично лечение на остеомиелит и меки тъканни инфекции; Excerpta Medico, Amsterdam (1981) 24-31; K. Klemm: Антибиотични вериги, Clin. Orthop. Relat. Res. 295(1993)63-76). Описанието включва търговско достъпни гентамицин-освобождаващи вериги на полиметакрилат. Heuser and Dingeldein описват състав на базата на антибиотици и полиметилметакрилат или полиакрилат, в който са представени аминокиселини, като добавен компонент. Освен това антибиотици, по-специално аминогликозидни антибиотици, също са интегрирани в костен цемент (A. Gross, R. Schaefer, S. Reiss: Костно цементни състави, включващи гентамицин, 11/22/1977, US 4,059,684; A. Welch: Антибиотици

в акрилен костен цимент. Ин витро изследване. *J. Biomed. Mater. Res.* 12(1978)679; R. A. Elson. A. E. Jephott, D. B. McGechie, D. Vereitas: Антибиотично насочен акрилен цимент. *J. Bone Jointt. Surg.* 59B(1977)200-205). Свързващи агенти, използвани в този процес са полимери, които са създадени чрез втвърдяване на цимента.

Лекарствената форма на антибиотици съхранява с помощта на резорбируеми полимери, по-специално полиестери на алфа хидрокси карбоксилни киселини, също е обект на серия публикации, които също са отразени тук да ограничат обхвата на примерите. Sampath et al. предлага гентамицин-освобождаваща система, съдържаща поли-L-лактид и гентамицин, която е получена чрез едновременно пресоване на поли-L-лактид и гентамицин микрокапсули (S. S. Sampath, K. Garvin, D. H. Robinson: Получаване и характеризирание на биоразграждащи се поли (L-млечна киселина) гентамицин-преносни системи. *Int. J. Pharmaceutics* 78(1992) 165-174). Тази система показва твърде важно забавяне в освобождаването на активната субстанция, в зависимост от количеството на гентамицина, който се използва. В подобна система поли-D,L-лактид се използва за получаване на микросфери, съдържащи активни субстанции (R. Bodmeier, J. W. McGinity: Получаването и измерването на лекарство-съдържащи поли(D,L-лактид) микросфери, получени чрез метод на изпаряване на разтворител. *Pharm. Res.* 4(1987)465-471). Friess and Schlapp също описват микрочастички, направени от полилактид, който е обвит с колаген/гентамицин сулфат (W. Friess, M. Schlapp: Предварителни интанти за локален пренос на гентамицин. *Sixth World Biomaterials Congress Transactions* (2000) 1488). Тези обвити микросфери имат само много слаба тенденция за забавяне освобождаването на гентамицин. Schmidt et al. предлагат резорбиращи се матрични тела, съдържащи гентамицин (C. Schmidt, R. Wenz, B. Nies, F. Moll: Антибиотично ин виво/ин витро освобождаване, тъканна съвместимост и биоразграждане на гентамицинови импланти, базирани на млечнокисели полимери и кополимери. *J. Control. Release* 37(1995)83-94). Тези продукти са произведени чрез едновременно пресоване на гентамицин-сулфат/поли-L-лактид, гентамицин-сулфат/поли-D,L-

лактид и гентамицин-сулфат/поли-D,L-лактид-когликоolid. Тези пренасящи препарати освобождават около 90% от антибиотика за 24 h.

5 Описани са част от полимер-базираните системи, както и също много неорганични системи със забавен ефект. По-нататък са показани само няколко системи с калциев сулфат. Randolph et. al например описват забавящи системи, които се базират на включване на активната субстанция в калциев сулфатна матрица (D. A. Randolph, J. L. Negri, T. R. Devine, S. Gitelis: Калциев сулфатна матрица с контролирано освобождаване, 09/15/1998, US 5,807,567). Тези калциев сулфатни пелети се получават от смес от алфа-калциев сулфат хемихидрат, бета-калциев сулфат хемихидрат, добавка и вода. Втвърдяването се получава по време на образуването на калциев сулфат дихидрат. Turner et al. описват таблетки, направени от калциев сулфат, който включва тобрамицин и предполага да бъде използван за лечение на мозъчни нарушения (T. M. Turner, R. M. Urban, S. Gitelis, A. M. Lawrence-Smith, D. J. Hall: Пренасяне на тобрамицин чрез калциев сулфатни таблетки при главно мозъчни нарушения при присаждане: Локални и системни ефекти. *Sixth World Biomaterials Congress Transactions* (2000) 767). Подобни преносни системи, направени от калциев сулфат, но с амикацин сулфат са описани също. (D. W. Peterson, W. O. Haggard, L. H. Morris, K. C. RicheiSoph, J. E. Parr: Отделяне на амикацин от калциев сулфатни пелети: Ин витро изследване. *Sixth World Biomaterials Congress Transactions* (2000) 767).

35 Така, че слабо разтворими соли на аминокликозидните антибиотици и линкозамидните антибиотици са малко различни при получаването на препарати с депо действие. Форми на слабо разтворими соли или хелати на тетрациклинови антибиотици са основно знание през последното десетилетие. Folch Vazques например описва получаването на тетрациклинов додецил сулфат чрез превръщане на тетрациклин хидрохлорид с натриев додецил сулфат във вода (C. Folch Vazques: Тетрациклин лаурил сулфат, 02/08/1966, ES 3 309 402; C. Folch Vazques: Тетрациклинови производни, 01/09/1967NL 6609490). Алтернативно получаването може да се извърши от тетрациклин и додецил сярна киселина (C. Folch Vazques: Тетрациклин лаурил сулфат, 02/

08/1966, ES 322 771) Освен това е предложено използването на тетрациклинови сулфамати за антибиотична терапия (A. Jurando, J. M. Pulmarti: Антибиотичен тетрациклинов сулфамат и негови производни, 10/27/1970, US 3,536,759; 5
 Анонимно: Антибиотични тетрациклинови алкил сулфамати, 10/16/1969, ES 354 173; C. Ciuro, A. Jugado: Стабилност на тетрациклинови производни. *Afinidad* 28(292) 1971, 1333-5).
 Между аминокликозидните антибиотици е 10
 известна серия от разтворими соли, на базата на високомолекулни мастни киселини. За гентамицин, например е описано съществуването на трудно разтворими соли, базирани на високомолекулни мастни киселини, арил алкил 15
 карбоксилни киселини, алкил сулфати и алкил сулфонати (G. M. Luedemann, M. J. Weinstein: Гентамицин и метод за получаване, 07/16/1962, US 3,091,572). Примери на такива гентамицинови соли на лауринова киселина, стеаринова 20
 киселина, палмитинова киселина, олеинова киселина, фенил бутирова киселина, нафтален-1-карбоксилна киселина, лаурил сярна киселина и додецил бензен сярна киселина. Тези соли често доказват, че са неподходящи, защото те са 25
 смолообразни, хидрофобни субстанции, които не се използват в галениката. Въпреки това, соли на мастни киселини на гентамицин и етамуцин са синтезирани от свободни бази на такива соли 30
 във вода при 50-80°C (H. Voegel, P. Stadler, H. J. Zeiler, S. Samaan, K. G. Metzger: Слабо разтворими соли на аминокликозиди и съдържащи ги форми, с инхибирано освобождаване на субстанцията, 12/28/1982, DE 3 248 328). Тези соли на 35
 антибиотици с мастни киселини се предполага да бъдат подходящи за инжекционни препарати. Получаването на гентамицин додецил сулфат и неговата употреба в унгвенти и кремове е описано също (C. Folch Vazques: Гентамицинови 40
 производни 10/29/1974, BE 821 600). По-ново развитие е представено при трудно разтворими аминокликозидни флавоноидни фосфати (H. Wahling, E. Dingeldein, R. Kirchlehner, D. Orth, W. Rogalski: Флавоноидни фосфатни соли на 45
 аминокликозидни антибиотици, 10/13/1986, US 4,617,293). Описани са солите на фосфорната киселина, полуестери от производните на хидрокси флавани, хидрокси флавени, хидрокси флаванони, хидрокси флавонови и хидрокси флавилиум. В частност за предпочитане са производните на 50

флавононите и флавононите. Тези трудно разтворими соли могат да бъдат използвани в препарати с депо действие. Тези соли са представени например в колаген формувана маса (H. Wahling, E. Dingeldein, D. Braun: Медицинска формувана маса на колаген, резорбируем в тялото, 09/22/1981, US 4,291,013). Освен това изкуствени сърдечни клапи са импрегнирани с тези слабо разтворими гентамицинови соли, гентамицин кробефат (M. Cimbollek, B. Nies, R. Wenz, Z. Kreuter: Антибиотик-импрегнирани зашиващи пръстени на сърдечна клапа за лечение и профилактика на бактериален ендокардит. *Antimicrob. Agents Chemother.* 40(6)(1996) 1432-1437). Интересен аспект на тази публикация е в частност, че се използва смес от лесно разтворим гентамицин сулфат и слабо разтворим гентамицин кробефат. Целта е, от една страна, да се достигне висока начална концентрация на гентамицин чрез лесно разтворимия гентамицин сулфат, непосредствено след поставяне на пръстени на сърдечните клапи в организма или в течен модел, и от друга страна да се освобождава гентамицин за продължителен период от време посредством съответно неразтворим гентамицин кробефат.

Техническа същност на изобретението

Настоящото изобретение се базира на усъвършенстване на метод за получаване на антибиотични смеси, което позволява нескъпо производство на смеси без изискване неорганични или органични, неантибиотични свързващи агенти. Тези антибиотични смеси могат да бъдат използвани като импланти в хуманната и ветеринарна медицина за лечение на локални микробиални инфекции в кости и меки тъкани. Освен това методът, който се предполага, че е усъвършенстван може да бъде прилаган не само за отделен антибиотик, но често може да бъде подходящ за много антибиотици с подобна структура.

Изобретението се основава на неочакваното откритие, че близки органични сулфати, органични сулфонати и алифатни карбоксилати на аминокликозидни, линкозамидни и тетрациклинови типове антибиотици, които най-общо са хидрофобни смолисти субстанции, могат да бъдат подложени на пластична деформация и имат свързващи свойства. Това води до твърде-

нието, че тези соли, които могат да бъдат подложени на пластична деформация образуват здрави композити с помощните вещества под налягане. Това прави възможно да се използват тези антибиотични соли като свързващи агенти при получаването на антибиотичните смеси от неорганични материали и възможно органични материали. Допълнителни свързващи агенти да осигурят образуване на стабилност на сместа не са препоръчани. По този начин може да се намали цената и не би имало проблеми с биосъвместимостта и резорбцията на допълнителни неорганични и/или органични агенти. Частично преимущество на изобретения свързващ агент за получаване на антибиотични смеси, което би могло да се използва при контрола на локални инфекции е, че след въвеждане на изобретената смес във водна среда, свързващият агент се разтваря, докато освобождава антибиотиците, като едновременно разграждане на състава позволява по-пълно разтваряне на свързващия агент. Това означава, че с нарастващото освобождаване на антибиотиците се увеличава разграждането на състава.

Изобретението по-нататък се базира на неочакваното откритие, че близки органични сулфати и органични сулфонати на аминокликозиди, линкозамиди и тетрациклинови типове антибиотици се образуват в присъствие на неорганични съставни компоненти и възможни органични съставни компоненти чрез въздействието на вода, по време на формувания процес на матричното тяло, от конвенционални водоразтворими форми на антибиотични соли, като сулфати, чрез конверсия на водоразтворими органични сулфати и сулфонати. По този начин *in situ* образуването на солите, които могат да бъдат подложени на деформация, нямат нужда от отделна синтеза.

Съгласно изобретението сол, която може да бъде подложена на пластична деформация, и която съдържа поне един катионен компонент на протонизирани антибиотични бази от групите на аминокликозидните антибиотици, линкозамидните антибиотици и тетрациклиновите антибиотици и поне един анионен компонент от групата на алифатните карбоксилати, алкил сулфати, арил сулфати, алкил арил сулфати, циклоалкил сулфати, алкил циклоалкил сулфани, алкил сулфамати, циклоалкил сулфамати, алкил

циклоалкил сулфамати, арил сулфамати, алкил арил сулфамати, алкил сулфонати, мастно кисели-2-сулфонати, арил сулфонати, алкил арил сулфонати, циклоалкил сулфонати, алкил циклоалкил сулфонати, алкил-дисулфати, циклоалкил дисулфати, алкил дисулфонати, циклоалкил дисулфонати, арил дисулфонати, алкил арил дисулфонати, арил трисулфонати, алкил арил трисулфонати, може да бъде използвана като свързващ агент за фиксиране на неорганични компоненти на сместа и/или възможни органични компоненти на сместа за формиране на сместа, докато се добавя вода, по-специално по време на процесите на пресуване, екструзия, въртене, календроване и шлифоване.

Изпълненията са доказани в практиката.

Освен това съгласно изобретението, от групата на алкил сулфати, по-специално додецил сулфат, тетрадецил сулфат, хексадецил сулфат, октадецил сулфонат и докозанол сулфат се използват като анионни компоненти.

Съгласно изобретението от групата на алкил сулфонатите, додецил сулфонат, хексадецил сулфонат и октадецил сулфонат са предпочитани като анионни компоненти.

Освен това, съгласно изобретението като анионни компоненти се използват алифатни карбоксилати, които съдържат от 12 до 30 въглеродни атоми.

Съгласно изобретението от групата на алифатните карбоксилати се използват палмитат, стеарат и бехенилат като анионни компоненти.

Съгласно изобретението, солта, която може да се подложи на пластична деформация се синтезира преди процеса на формуване.

Съгласно изобретението, солта, която може да се подложи на пластична деформация се образува по време на процеса на формуване на сместа, докато се включва вода в сместа, съдържаща неорганични компоненти, с възможност на органични компоненти, един или повече представители на аминокликозидните антибиотици и/или линкозамидните антибиотици, и/или тетрациклиновите антибиотици, които са под формата на сулфати, хидрохлориди, хидробромиди и фосфатни и един или повече представители на алкил сулфати, арил сулфати, алкил арил сулфати, циклоалкил сулфати, алкил циклоалкил сулфани, алкил сулфамати, циклоалкил сулфамати, алкил циклоалкил сулфамати, арил

сулфамати, алкил арил сулфамати, алкил сулфонати, мастно кисели-2-сулфонати, арил сулфонати, алкил арил сулфонати, циклоалкил сулфонати, алкил циклоалкил сулфонати, алкил-ди-сулфати, циклоалкил дисулфати, алкил дисулфонати, циклоалкил дисулфонати, арил дисулфонати, алкил арил дисулфонати, арил трисулфонати, алкил арил трисулфонати, които са под формата на натриева сол и/или калиева сол, и/или амониева сол, и/или триарил амониева сол о диалкил арил амониева сол, и/или трициклоалкил амониева сол, и/или дициклоалкил амониева сол и моноциклоалкил амониева сол, и/или алкил дициклоалкил амониева сол, и/или диалкил циклоалкил амониева сол.

Съгласно изобретението алкил сулфатите, алкил арил сулфатите, циклоалкил сулфатите и алкил циклоалкил сулфатите са сернокисели полуестери. Също съгласно изобретението, тези натриев додецил сулфат, натриев тетрадецил сулфат, натриев хексадецил сулфат и натриев октадецил сулфат са предпочитани като алкил сулфати.

Съгласно изобретението, по-специално натриев додецил сулфонат, натриев хексадецил сулфонат и натриев октадецил сулфонат са предпочитани като алкил сулфонати.

Освен това съгласно изобретението, по-специално натриев додецил бензил сулфонат е предпочитан като алкил арил сулфонат.

Съгласно изобретението аломицин, амицетин, амикацин, арамицин, бекамицин, бетамицин, бутирозин, дестомицин, дибекацин, дихидрострептомицин, фламбамицин, фортомицин А, фортомицин В, фрамицитин, гентамицин, хикизимицин, хомомицин, хибрицицин, хигромицин, хигромицин В, канамицин, касухамицин, ливидомицин, минозаминомицин, неомицин, нетилмицин, паромицин, парвуломицин, Пуромицин А, рибостамицин, римоцидин, ристозамин, ристомицин, сагамицин, сизомицин, сорбистин, спектиномицин, стрептомицин, тобрамицин, туникамицин, вердамицин от групата на аминокликозидните антибиотици са предпочитани.

Съгласно изобретението са предпочитани клиндамицин и линкомицин от групата на линкозамидните антибиотици.

Съгласно изобретението са предпочитани тетрациклин, хлортетрациклин, окситетрациклин,

диметилхлортетрациклин, метациклин, доксициклин, ролитетрациклин и миноциклин от групата на тетрациклиновите антибиотици.

Също съгласно изобретението калциев карбонат, магнезиев карбонат, калциев хидроксид, магнезиев хидроксид, магнезиев оксид, калциев сулфат, калциев сулфат хемихидрат, калциев сулфат дихидрат, трикалциев фосфат, тетракалциев фосфат, калциев водороден фосфат дихидрат, хидроксилапатит, флуорапатит, резорбируема стъклена керамика и техни производни се използват, като неорганични компоненти на сместа.

Освен това съгласно изобретението неорганичните компоненти на сместа се използват под формата на пудри и гранулати.

Освен това съгласно изобретението, за предпочитане като органични компоненти на сместа производни се използват нишесте, целулоза, хитин, хитозан, желатин, колаген, полиметакрилно киселинен естер, поливинил алкохол, поливинил хлорид, поливинилиден хлорид и политетрафлуороетилен и техни.

Съгласно изобретението лесно водноразтворими антибиотици се използват като органични компоненти на сместа.

Също съгласно изобретението масовият процент на солта, която се подлага на пластична деформация, в сместа е между 0.1 и 98.0 мас. %.

Съгласно изобретението сместа се разделя на матрични тела, гранулати и пудри.

Съгласно изобретението сместа може да бъде подложена на пластична деформация.

Освен това съгласно изобретението е предпочитана сместа под формата на паста. Това прави възможно сместа да се разполага и да се формува в инфектираните твърдо тъканни дефекти.

Също, съгласно изобретението сместа се прилага върху резорбируеми импланти и нерезорбируеми импланти като обвивка.

Обектът на изобретението ще бъде разяснен по-детайлно със следващите примери 1 и 2.

Примерни изпълнения на изобретението

Производство на антибиотични препарати
Пример 1.

Смес от 25 mg гентамицин сулфат (700 U/mg, Fluka), 50 mg гентамицин пентакис

додецил сулфат и 1,425 mg калциев сулфат (Fluka) се приготвя при Грингинг процес. 200 mg от тази смес се пресова, като при всеки даден случай на пресоване при налягане от 5 t в дископодобни стабилни матрични тела с вътрешен диаметър от 13 mm за 2 min.

Пример 2.

Смес от 25 mg гентамицин сулфат (700 U/mg, Fluka), 48 mg гентамицин пентакис додещил сулфат и 1,427 mg калциев сулфат (Fluka) се приготвя при процес на шлифоване. 200 mg от тази смес се пресова, като при всеки даден случай на пресоване при налягане от 5 t в дископодобни стабилни матрични тела с вътрешен диаметър от 13 mm за 2 min.

Експерименти на пренасяне на антибиотици

Матричните тела, получени в примери 1 и 2 се въвеждат във физиологичен разтвор и се съхраняват в този разтвор при 37°C за период от 12 дни, за да се определи забавеното освобождаване на антибиотици. Примерите са наблюдавани на 1, 3, 6, 9 и 12 ден от съхранението. Определянето на антибиотичното ниво се извършва с агар дифузионен тест, докато, произвеждащ *Bacillus subtilis* ATCC 6633 като тест микроорганизъм (за резултатите таблица 1).

Таблица 1. Кумулативно гентамициново освобождаване от примерни тела, съгласно примери 1 и 2, като функция на времето на съхранение във физиологичен разтвор при 37°C.

Кумулативно гентамициново освобождаване [Ma %]

Време на съхранение [d]

Пример	1	3	6	9	12
1	73	84	90	95	100
2	55	76	87	97	100

Патентни претенции

1. Метод за получаване на антибиотични смеси, характеризиращ се с това, че сол, която може да бъде подложена на пластична деформация и която съдържа поне един катионен компонент на протонизирана антибиотична база от групата, състояща се от аминогликозидните антибиотици, линкозамидните антибиотици и тетрациклиновите антибиотици, и поне един анионен компонент от групата на алифатните карбоксилати, алкил сулфати, арил сулфати, алкиларил сулфати, циклоалкил сулфати, алкилциклоалкил сулфати, алкил сулфамати, циклоалкил сулфамати, алкилциклоалкил сулфамати, арил сулфамати, алкиларил сулфамати, алкил сулфонати, мастно-кисели 2-сулфонати, арил сулфонати, алкиларил сулфонати, циклоалкил сулфонати, алкилциклоалкил сулфонати, алкил дисулфати, циклоалкил дисулфати, алкил дисулфонати, циклоалкил дисулфонати, арил дисулфонати, алкиларил дисулфонати, арил трисулфонати, и алкиларил трисулфонати се използва като свързващо средство за фиксиране на неорганичните допълнителни компоненти и/или

органичните допълнителни компоненти, по желание при смесване с вода и получената смес по желание се формова.

2. Метод за получаване на антибиотични смеси, съгласно претенция 1, характеризиращ се с това, че етапът на формоване се осъществява посредством пресоване и/или екструзия, и/или валцоване, и/или каландриране, и/или изтегляне.

3. Метод за получаване на антибиотични смеси, съгласно една от претенции 1 и 2, характеризиращ се с това, че от групата на алкил сулфатите като анионен компонент се използват додещил сулфат, тетрадецил сулфат, хексадецил сулфат, октадецил сулфат и докозанил сулфат.

4. Метод за получаване на антибиотични смеси, съгласно една от претенции 1 и 2, характеризиращ се с това, че от групата на алкил сулфонатите като анионен компонент се използват додещил сулфонат, хексадецил сулфонат и октадецил сулфонат.

5. Метод за получаване на антибиотични смеси, съгласно една от претенции 1 и 2, характеризиращ се с това, че като анионен компонент се използват алифатни карбоксилати, съдържащи 12 до 30 въглеродни атома.

6. Метод за получаване на антибиотични смеси, съгласно една от претенции 1 и 2, характеризиращ се с това, че от групата на алифатните карбоксилати, като анионен компонент се използват палмитат, стеарат и бехенилат.

7. Метод за получаване на антибиотични смеси, съгласно една от претенции 1 и 6, характеризиращ се с това, че солта, която може да се подложи на пластична деформация се синтезира преди процеса на формоване.

8. Метод за получаване на антибиотични смеси, съгласно претенция 1, характеризиращ се с това, че солта, която може да се подложи на пластична деформация се синтезира по време на процеса на формоване на съставите чрез внасяне на вода в смес, съдържаща неорганичните компоненти на сместа, по желание органичните компоненти на сместа, един или повече представители на аминокликозидните антибиотици и/или линкозамидните антибиотици, и/или тетрациклиновите антибиотици, които присъстват под формата на сулфат, хидрохлорид, хидробромид и фосфат, и един или повече представители на алкил сулфати, арил сулфати, алкиларил сулфати, циклоалкил сулфати, алкилциклоалкил сулфати, алкил сулфамати, циклоалкил сулфамати, алкилциклоалкил сулфамати, арил сулфамати, алкиларил сулфамати, алкил сулфонати, мастно кисели-2-сулфонати, арил сулфонати, алкил арил сулфонати, циклоалкил сулфонати, алкил циклоалкил сулфонати, алкил-ди-сулфати, циклоалкил дисулфати, алкил дисулфонати, циклоалкил дисулфонати, арил дисулфонати, алкил арил дисулфонати, арил трисулфонати, алкил арил трисулфонати, които присъстват под формата на натриева сол и/или калиева сол, и/или амониева сол, и/или триалкил амониева сол, и/или диалкил амониева сол, и/или моноалкил амониева сол, и/или триарил амониева сол, и/или диарил амониева сол, и/или арил амониева сол, и/или алкил диарил амониева сол, и/или диалкил арил амониева сол, и/или трициклоалкил амониева сол, и/или дициклоалкил амониева сол, и/или моноциклоалкил амониева сол, и/или алкил дициклоалкил амониева сол, и/или диалкил циклоалкил амониева сол.

9. Метод за получаване на антибиотични смеси съгласно една от претенции 1, 2 или 8, характеризиращ се с това, че алкил сулфатите, арил сулфатите, алкил арил сулфатите, циклоалкил сулфатите и алкил циклоалкил сулфатите са

сернокисели полуестери.

10. Метод за получаване на антибиотични смеси съгласно една от претенции 1, 2, 8 или 9, характеризиращ се с това, че натриев додецил сулфат, натриев тетрадецил сулфат, натриев хексадецил сулфат и натриев октадецил сулфат се използват като алкил сулфати.

11. Метод за получаване на антибиотични смеси съгласно една от претенции 1, 2 или 8, характеризиращ се с това, че натриев додецил сулфонат, натриев хексадецил сулфонат и натриев октадецил сулфонат се използват като алкил сулфонати.

12. Метод за получаване на антибиотични смеси съгласно една от претенции 1, 2 или 8, характеризиращ се с това, че натриев додецил бензил сулфонат се използва като алкил арил сулфонат.

13. Метод за получаване на антибиотични смеси съгласно една от претенции от 1 до 12, характеризиращ се с това, че калциев карбонат, магнезиев карбонат, калциев хидроксид, магнезиев хидроксид, магнезиев оксид, калциев сулфат, калциев сулфат хемихидрат, калциев сулфат дихидрат, трикалциев фосфат, тетракалциев фосфат, калциев водороден фосфат дихидрат, хидроксилпатит, флуорпатит, резорбируема стъклена керамика и техни смеси се използват като неорганични компоненти на сместа.

14. Метод за получаване на антибиотични смеси съгласно една от претенции от 1 до 13, характеризиращ се с това, че неорганичните компоненти на сместа се използват под формата на пудри и/или гранулати.

15. Метод за получаване на антибиотични смеси съгласно една от претенции от 1 до 14, характеризиращ се с това, че нишесте, целулоза, хитин, хитозан, желатин, колаген, полиметакрилно киселинен естер, полиакрилно киселинен естер, поливинил алкохол, поливинил хлорид, поливинилиден хлорид, политетрафлуороетилен, пчелен восък, карнаубски восък, триглицерид и техни производни се използват като органични компоненти на сместа.

16. Метод за получаване на антибиотични смеси съгласно една от претенции от 1 до 15, характеризиращ се с това, че възможно лесно водноразтворими антибиотици се използват като органични компоненти на сместа.

17. Метод за получаване на антибиотични

65499 В1

смеси съгласно една от претенции от 1 до 16, характеризиращ се с това, че масовият процент на сол, която може да бъде подложена на пластична деформация е между 0.1 и 98 мас. %.

18. Метод за получаване на антибиотични смеси съгласно една от претенции от 1 до 17, характеризиращ се с това, че смесите се разпределят в матрични тела, гранулати и пудри.

19. Метод за получаване на антибиотични смеси съгласно една от претенции от 1 до 18,

характеризиращ се с това, че смесите могат да бъдат подложени на пластична деформация.

20. Метод за получаване на антибиотични смеси съгласно една от претенции от 1 до 17 или 19, характеризиращ се с това, че смесите за предпочитане са под формата на пасти.

21. Метод за получаване на антибиотични смеси съгласно една от претенции от 1 до 20, характеризиращ се с това, че смесите се прилагат върху резорбируеми импланти и нерезорбируеми импланти.

**Издание на Патентното ведомство на Република България
1797 София, бул. "Д-р Г. М. Димитров" 52-Б**

Експерт: Р. Йовович

Пор. № 65271

Тираж: 40 СР