[19] **المملكة العربية السعودية SA**
مدينة الملك عبدالعزيز للعلوم والتقنية

[11] رقم البراءة: ٢٠٥٤
[45] تاريخ المنح: ١٤٢٩/٠٧/١٦هـ
الموافق: ٢٠٠٨/٠٧/١٩م

[12] براءة اختراع

[72] **اسم المخترع:** د. سيباستيان فوجت، د. ماتثياز سشنابيلروش، كلاوس- ديتير كوهن

[73] **مالك البراءة :** هيريوس كولزير جي ام بي اتش أند كو. كيه جي
عنوانه: جرونير ويج ١١، هاناو ٦٣٤٥٠، المانيا

[74] **الوكيل:** سليمان ابراهيم العمار

[21] **رقم الطلب:** ٠٢٢٣٠٢٨٩

[22] **تاريخ الإيداع :** ١٤٢٣/٠٦/٢٥ هـ
الموافق : ٢٠٠٢/٠٩/٠٣ م

[30] **بيانات الأسبقية:**
٢٠٠٢/٠٢/٠١م المانيا [DE] ٦-١٠٢٠٤٣٠٨

[51] **التصنيف الدولي[8] :**
Int. Cl.[8]:A61K 9/00

[56] **المراجع:**

براءة أمريكية	٥٦٧٩٦٤٦	١٩٩٧/١٠/٢١م
براءة أمريكية	٤٨٧٩١٣٥	١٩٨٩/١١/٠٧م
براءة أمريكية	٤٣٢٢٣٩٨	١٩٨٢/٠٣/٣٠م

اسم الفاحص: حسن بن محمد فقيهي

[54] **اسم الاختراع:** طريقة لتغليف أجسام ذات تجاويف دقيقه متصلة فيما بينها بمضاد حيوى إلى جانب الأجسام المغلفة وإستخدامها

[57] **الملخص:** يتعلق الإختراع الحالى بطريقه لتغليف أجسام ذات تجاويف دقيقة microcavities متصلة فيما بينها بمضاد حيوى antibiotic إلى جانب أجسام تم تغليفها بهذه الطريقة وإستخدام هذه الأجسام. وتتميز الطريقة التى تم إختراعها بأنه يتم فى التجاويف الدقيقة microcavities للأجسام الغير معدنية non-metallic bodies إدخال محلول مائى ١ ، والذى يحتوى على مكون مضاد حيوى سهل الذوبان فى الماء water-soluble antibiotic component واحد على الأقل من مجموعات المضادات الحيوية aminoglycoside والمضادات الحيوية tetracycline والمضادات الحيوية lincosamide والمضادات الحيوية 4-quinolone، ومحلول مائى ٢ ، والذى يحتوى على الأقل على مكون amphiphilic (مركب يتكون من جزيئات لها مجموعة قطبية تذوب فى الماء متصلة بسلسلة هيدروكربون لاتذوب فى الماء) سهل الذوبان فى الماء من المجموعة المكونة من كبرتيات ألكيل alkyl sulfates و سلفونات ألكيل alkyl sulfonates و كبريتات ألكيل أريل alkylaryl sulfates وسلفونات ألكيل أريل alkylaryl sulfonates و سلفونات ثنائى ألكيل أريل dialkylaryl sulfonates وكبرتيات ألكيل حلقى cycloalkyl sulfates وسلفونات ألكيل حلقى cycloalkyl sulfonates وكبريتات ألكيل ألكيل حلقى alkylcycloalkyl sulfates ، حيث أنه يتم بين إدخال المحلولين ١ و ٢ نزع الماء بشكل أساسى من خلال عملية تبخير و/أو تبخر ، وطبقا لذلك فإنه يتم تكوين راسب من المكونات الخاصة بالمحلولين ١ و ٢ فى التجاويف الدقيقة microcavities والذى يكون قابلا للذوبان فى الماء بقدر ضئيل .

طريقة لتغليف أجسام ذات تجاويف دقيقه متصلة فيما بينها بمضاد حيوى إلى جانب الأجسام المغلفة وإستخدامها

الوصف الكامل

خلفية الاختراع

يتعلق الإختراع الحالى بطريقة لتغليف أجسام ذات تجاويف دقيقة microcavities متصلة فيما بينها بمضاد حيوى عن طريق المعالجة بإستخدام نظام يحتوى على مكونين إلى جانب هذا الجسم وإستخدامه .

تحدث عيوب العظم بشكل متكرر نسبيا فى الطب البشرى والبيطرى وتتم بالتحديد من خلال الناسور العظمى bone fistulas والكسور المفتتة comminuted fractures والأورام tumors .

وفى حالة الكسور المفتته المفتوحة open comminuted fractures ، يتم كثيراً ملاحظة إصابات إضافية لنسيج العظم . ويمكن أن يتم علاج عيوب العظم من خلال عملية حشو بإستخدام رقع مناسبة . وخلال السنوات القليلة الماضية قد إكتسبت الرقع النسيجية المسامية بالتحديد إهتماماً كبيراً ،والتى بسبب تركيبتها الكيمايئية وهيكلها المثقب يكون لها تأثير توصيلى بالنسبة للعظم وتدعم النمو مع نسيج العظم المحيط . ويصبح علاج عيوب العظم بمثابة مشكلة حيث تتم إصابة نسيج العظم بإصابات ميكروبية إضافية ومن الممكن إبطال إصابات نسيج العظم من خلال الإستخدام الجهازى أو الموضعى لمضادات حيوية مناسبة . ويمثل الإستخدام الجهازى للمضادات الحيويه مشكلة بسبب السمية الغير قليلة بشكل جزئى للمضادات الحيوية . ومن الناحية الأخرى فإن الإستخدام الموضعى المباشر فى النسيج المصاب أو علية يتميز بأنه يمكن

الحصول على تركيزات عالية موضعية من الأجسام المضادة بينما يتم تجنب تركيزات المضادات الحيوية الضارة فى الكائن الحى الباقى . وتؤدى هذه التركيزات الموضعية العالية للمضادات الحيوية فى موضع الإصابات البكتيرية إلى قتل الكائنات الحية غالبا بشكل كامل ولهذا فإن الإصابات يمكن معالجتها بكفاءة عالية . ويصبح من المفيد بشكل خاص أن تتم المحافظة على بقاء تركيز مضاد حيوى فعال فى موضع الإصابة البكتيرية طوال الفترة التى تتراوح من عدة أيام إلى عدة أسابيع وذلك للسماح للمضاد الحيوى بالتغلغل داخل النسيج المصاب بتعمق كلما أمكن ذلك وبالتالي يقوم كذلك بالقضاء على الجراثيم والتى يكون الوصول إليها صعباً . ويمكن أيضا أن توجد عيوب فى الأنسجة الرخوة بسبب الإصابات البكتيرية وبشكل متكرر فى الطب البشرى والبيطرى . وبالتالي يتم الإهتمام أيضاً بالعلاج بالمضادات الحيوية الموضعية وذلك بالنسبة لعلاج هذه الأنواع من الإصابات. وحتى الأن ، فإن الأملاح القابلة للذوبان فى الماء بشكل طفيف والخاصة بالمضادات الحيوية aminoglycoside والمضادات الحيوية tetracycline والمضادات الحيوية lincosamide قد لاقت إهتماماً قليلاً نسبيا فى إنتاج عقاقير يمكن التحكم فى تحررها والرقع الفعالة كمضادات حيوية. ويعد تخليق الأملاح أو المركبات المخلابية القابلة للذوبان فى الماء بشكل طفيف والخاصة بالمضادات الحيوية من نوع tetracycline ضمن المعرفة العامة منذ عدة عقود .ويصف Folch Vazquez ، على سبيل المثال إنتاج tetracycline dodecyl sulfate خلال تحويل tetracycline hydrochloride بإستخدام sodium dodecyl sulfate فى ماء :

(C. Folch-Vazquez: Tetracycline lauryl sulfate. 02/08/1966, **ES 3309402**; C. Folch Vazquez: Tetracycline derivatives. 01/09/1967, **NL 6609490**).

ومن بين المضادات الحيوية aminoglycoside ، تعرف أيضا بشكل أساسى سلسلة من الأملاح التى تقبل الذوبان قليلاً. وبالتالى فإنه بالنسبه لـــ gentamicin تم وصف العرض الخاص بأملاح قابلة للذوبان بشكل طفيف مبنيه على أحماض دهنية كبيرة وأحماض ألكيل ألكيل كربوكسيلية وكبريتات ألكيل وسلفونات ألكيل alkyl sulfonates :-

(G. M. Luedemann, M. J. Weinstein: Gentamycin and method of production. ٥
07/16/1962, **US 3,091,572**).

ومن أمثلة ذلك أملاح gentamicin لـــ

lauric acid, stearic acid, palmitic acid, oleic acid, phenyl butyric acid, and naphthalene-1-carboxylic acid

١٠ وتم وصف التخليق الخاص dodecyl sulfates لـــ gentamicin فى محلول مائى أو محلول methanol مائى بواسطة:-

Jurado Soler et al. (A. Jurado Soler, J. A. Ortiz Hernandez, C. Ciuro Bertran: New gentamycin derivatives, method for production of same and antibiotically effective composition containing it. 09/30/1974, **DE 24 46 640**).

١٥ ومن ناحية ثابتة فإن هذه الأملاح ثبت غالبا أنها غير مرغوب فيها لأنها تمثل مواد تشبة الشمع أليفة للماء والتى تتلف الإستخدام الجالينى .وعلاوة على ذلك، تم تخليق أملاح أحماض دهنية و كبريتات أليفاتية aliphatic sulfates للـــ gentamicin و etamycin من القاعدة الحرة أو أملاحها فى ماء عند درجة حرارة تتراوح من ٥٠ درجة مئوية إلى ٨٠ درجة مئوية :-

(H. Voege, P. Stadler, H. J. Zeiler, S. Samaan, K. G. Metzger: Sparingly soluble salts of aminoglycosides as well as formulations containing them with delayed active substance release. 12/28/1982, **DE 32 48 328**).

وتعتبر هذه المضادات الحيوية المتمثلة فى أملاح حمضية دهنية مناسبة كعقاقير تعطى عن طريق الحقن . وتمثل أملاح phosphate الذى أدخل عليها مجموعة Flavonoid للـ aminoglycoside والتى تقبل الذوبان بشكل طفيف ، التطوير الأكثر حداثة :-

(H . Wahlig E . Dingeldein , R . Kirchlechner D. Orth ,W . Rogalski, Flavonoid phosphate salts of aminoglycoside antibiotics . 10/13/1986, US 4 617 293)

ويتم وصف الأملاح الخاصة بإسترات أحادية mono-esters لـ phosphoric acid والخاصة بمشتقات :

hydroxy flavanes, hydroxy flavenes, hydroxy flavanones, hydroxy flavones and hydroxy flavylium

ويتم بصفة خاصة تفضيل المشتقات الخاصة بالـ flavanones و flavones . ومن المفترض أن يتم إستخدام هذه الأملاح التى تقبل الذوبان بشكل ضئيل كعقاقير يمكن التحكم فى تحريرها . على سبيل المثال ، يتم إدخال هذه الأملاح فى كتل مشكلة من collagen

(H. Wahlig, E. Dingeldein, D. Braun: Medicinally useful, shaped mass of collagen resorbable in the body. 09/22/1981, **US 4,291,013**).

. علاوة على ذلك ، يتم أيضا تشريب صمامات قلب صناعية بإستخدام أملاح gentamicin هذه التى تقبل الذوبان بشكل طفيف :-

Gentamicin Crobefat (M . cimbollek , B. Nies , R.Wenz, J. Kreter : Antibiotic – impre ganted heart valve sewing rings for treatment and prophylaxis of bacterial endocarditis , Antitimicrob . Agents Chemother . 40(6)(1996) 1432-1437) .

ويعتبر إنتاج عقاقير مضاد حيوى (مضادات حيوية) يتم التحكم فى تحريرها فى صورة بسيطة فى أنظمة المسام pores والخاصة بأجسام منفذة من خلال تشرب الأجسام المنفذة بإستخدام محاليل مضادات حيوية مائية من أمور المعرفة العامة :-

(R. Reiner, W. Kißing, H. Döring, K. Köster, H. Heide: Implantable controlled-release pharmaceutics drug. 02/20/1978. **DE 28 07 132**).

وهنا يمكن إجراء تحرر طويل المفعول للمكون الفعال بالنسبة للمكون الفعال الذى يذوب فى الماء عن طريق عملية إمتصاص و/ أو عملية انتشار ، والذى يعتمد على المادة التى يتم إستخدامها وحجم المسامية وعلى قيمة المسامية porosity .

وبعيدا عن ذلك ، من الممكن أيضاً إذابة مضادات حيوية قابلة للذوبان فى الماء بشكل طفيف فى مذيبات عضوية مناسبة وكذلك تشرب الأجسام المشكلة بإستخدام هذه المحاليل . وينشأ عن ذلك رواسب من المكونات الفعالة فى الأجسام المشكلة والتى تتميز بإنتشار طويل المفعول بالنسبة للمكون الفعال . ويتمثل أحد الأمثلة فى الطريقة الخاصة بإذابة ملح gentamicin الذى يقبل الذوبان فى الماء شكل طفيف وفى إستخدامه لأغراض التغليف والذى تم وصفة بواسطة:-

Cimbollek and Nies (M. Cimbollek, B. Nies: Solvent for a sparingly soluble gentamicin salt. 05/04/1994, **US 5,679,646**).

ومن ناحية ثانية يجب أن يتم تخليق ملح الـ gentamicin على أساس :

3-p-methoxy bezylidene-6-hydroxy-4'-methoxy flavanone-6-phosphate ، وذلك قبل عملية التغليف. ويصف Kurtz شكل مختلف مشوق جدا ، فيه يتم تشكيل أملاح مضادات حيوية تقبل الذوبان فى الماء بشكل طفيف فى الموقع على طبقة تحتية ماصة مثل مادة ضمادة عن طريق التشرب المتتالى بإستخدام محلول ملح gentamicin قلوى أو ملح polymycin و acid penicillin أو ملح cephalosporin تحت الترسيب:-

(L.D.Kurtz : Water – insoluble biocide antibiotics salts . 11/13/1973 , DE 23 01 633)

وتشكل شقوق penicillin or cephalosporin radicals المكون الأنيونى anionic component للأملاح وتشكل شقوق الكتيونية cationic aminoglucoside radicals المكون الكتيونى cationic component .

ولم يتم عنونة هذا المفهوم المشوق مره أخرى ولم يتم أيضا إختباره للوقوف على ملائمته لأملاح أخرى قابلة للذوبان فى الماء بشكل طفيف بالنسبه للمضادات الحيوية aminoglycoside والمضادات الحيوية tetracycline والمضادات الحيوية lincosamide والمضادات الحيوية 4-quinolone ، وحتى الأن لم تعرف طرق تشرب مماثلة لإنتاج عقاقير مضادات حيوية فى أجسام منفذة اثناء إستخدام شقوق أنيونية anionic radicals من المجموعات الخاصة بالكبريتات العضوية organic sulfates .

وأيضا فإن خواص تشكيل الطبقات لأملاح المضادات الحيوية التى تقبل الذوبان فى الماء بشكل طفيف والمبنيه على كبريتات عضوية organic sulfates وسلفونات عضوية organic sulfonates ، لم تحظى بأى اهتمام حتى الأن .

وبإيجاز، يجب ملاحظة أنه حتى الأن لم يتم معرفة أى طرق يتم فيها إستخدام أغلفة مضادات حيوية على سطح أنظمة مسام pores متصلة فيما بينها ، والتى تتكون من أملاح تقبل الذوبان فى الماء بشكل طفيف خاصة بالمضادات الحيوية aminoglycoside والمضادات الحيوية tetracycline والمضادات الحيوية lincosamide والمضادات الحيوية 4-quinolone ، والتى يتم تخليقها مباشرة فى تجاويف دقيقة والتى تنشأ عن أملاح مضادات حيوية تقبل الذوبان فى الماء و كبريتات أو سلفونات عضوية organic sulfates or sulfonates تقبل الذوبان فى الماء .

وصف عام للاختراع

ويبنى الإختراع الحالى على مهمة تطوير طريقة بسيطة وغير مكلفة لتغليف أجسام بمضادات حيوية ذات أنظمة تجاويف دقيقة متصلة فيما بينها .ويجب أن يتم إستخدام هذه الأجسام المنفذه المتصلة فيما بينها والمجهزة بمضادات حيوية كرقع فى الطب البشرى والطب البيطرى لعلاج عيوب العظم ومن الممكن إستخدامها فى علاج الأنسجة الرخوة . وبهذا الخصوص ، فإن المطلوب هو التحرر المستمر للمضادات الحيوية من غلاف المضاد الحيوى الموضوع على السطح الداخلى للفجوات الدقيقة المتصلة فيما بينها على مدار فترة زمنية تتراوح من عدة أيام إلى عدة أسابيع ، بحيث يتم بشكل فعال تجنب أو إبطال الإصابة الميكروبية فى منطقة العيب العظمى و/أو منطقة عيب النسيج الرخو والتى يتم معالجتها .

ويتمثل احد الأهداف فى إيجاد أغلفة مضاد حيوى والتى تمكن المضادات الحيويه من التحرر فى خلال فترة زمنية تبلغ عدة أيام بطريقة بسيطة بينما يتم تجنب المذيبات السامة وكذلك يتم الإستغناء عن الروابط البوليمرية polymer binders. وعلاوة على ذلك فمن المستهدف إيجاد طريقة مناسبة لأنواع عديدة من المضادات الحيوية . ولعمل ذلك ، يكون من المفيد أن يلتصق

غلاف المضاد الحيوى جيدا بالسطح الداخلى للأجسام ذات التجاويف الدقيقة microcavities المتصلة فيما بينها ومن هنا لاتكون هناك مخاطر فى أن تصبح التجاويف الدقيقة microcavities المتصلة فيما بينها مسدودة .

وتم تحليل المهمة عن طريق المظاهر الخاصة بعناصر الحماية المستقلة .وتم الحصول على نماذج مفيدة من عناصر الحماية المستقلة .

ويبنى الإختراع الحالى على الإكتشاف المذهل المتمثل فى أن أغلفة المضاد الحيوى التى تتميز بخواص لصق جيدة وبتحرر طويل المفعول للمكون الفعال يتم تشكيلها فى التجاويف الدقيقة microcavities المتصلة فيما بينها بواسطة أجسام. إذا تم أولا إدخال محلول مائى رقم (١)، والذى يحتوى على مكون مضاد حيوى قابل للذوبان فى الماء واحد على الأقل من مجموعات المضادات الحيوية aminoglycoside والمضادات الحيوية tetracycline والمضادات الحيوية lincosamide والمضادات الحيوية 4-quinolone و chlorhexidines ومن ثم ، بعد تبخير و/ أو تبخر الماء ، إدخال محلول مائى رقم (٢)، والذى يحتوى على مكون amphiphilic قابل للذوبان فى الماء واحد على الأقل من مجموعة :

alkyl sulfates, the alkyl sulfonates, the alkylaryl sulfates, dialkylaryl sulfates, alkylaryl sulfonates, dialkylaryl sulfonates. cycloalkyl sulfates, cycloalkyl sulfonates, the alkylcycloalkyl sulfates

وذلك بطريقة مناسبة ، على سبيل المثال عن طريق عملية غمس dipping أو عملية رش spraying أو عملية تقطير dripping .

ويتم أيضا تشكيل أغلفه المضاد الحيوى عندما يتم أولا إدخال المحلول المائى رقم (2)ومن ثم بعد نزع الماء يتم إدخال المحلول المائى رقم (١) فى الحيزات المجوفة الدقيقة عن طريق عملية

غمس dipping أو عملية رش spraying أو عملية تقطير dripping وتعنى الفجوات الدقيقة microcavities المتصلة فيما بينها فى هذا السياق أن ثقوب وأيضا تجاويف ذات شكل غير منتظم يتم توصيلها مع بعضها البعض عن طريق قنوات ولاتتواجد بشكل منفصل مثل المادة الخلوية بخلية مغلقة . وتتمثل المواد المفضلة فى مواد غير عضوية مثل الزجاج المنفذ أو الخزف المنفذ .

وطبقاً الإختراع الحالى ، فى نظام الحيزات المجوفة الدقيقة المتصلة فيما بينها ، تقوم الأجسام الصلبه بتخليق مادة مترسبة قابلة للذوبان فى الماء بشكل طفيف لمادة واحدة أو أكثر من مواد المضادات الحيوية من مجموعات المضادات الحيوية aminoglycoside والمضادات الحيوية tetracycline والمضادات الحيوية lincosamide والمضادات الحيوية 4-quinolone وchlorhexidines وملح قابل للذوبان فى الماء واحد على الأقل من مجموعة :

alkyl sulfates, alkyl sulfonates, the alkylaryl sulfates, dialkylaryl sulfates, alkylaryl sulfonates, dialkylaryl sulfonates, the cycloalkyl sulfates, the cycloalkyl sulfonates, the alkylcycloalkyl sulfates

وتكون أغلفة مضاد حيوى . وتظهر أغلفة المضاد الحيوى التى تم إيجادها فى التجاويف الدقيقة microcavities تحرر طويل المفعول للمكون الفعال فى وسط مائى على مدى فترة زمنية تتراوح من عدة أيام إلى عدة أسابيع وبالتحديد ، يتم ترسيب منتجات المضادات الحيوية لـ alkyl sulfates و alkyl sulfonates من المحلول المائى أثناء التخليق بطريقة تحتوى على رقائق مثل مواد غير متبلرة تشبه الشمع ، والتى تظهر أثناء التجفيف مجرى معين ويتم ترسيبها على الأسطح كغلاف. وتلتصق هذه المنتجات جيدا وبشكل مدهش على أسطح الزجاج والخزف وكذلك الأسطح البوليمرية polymer surfaces .

ويقع أيضا الإستخدام الخاص بـــ

alkyl sulfates, the alkyl sulfonates, the alkylaryl sulfates, dialkylaryl sulfonates, alkylaryl sulfonates, dialkylaryl sulfonates. the cycloalkyl sulfates, the cycloalkyl sulfonates and the alkylcycloalkyl sulfates

في صورة حمض بدلا من صورة الملح ، ضمن مجال الإختراع .

وتتمثل الميزة الخاصة لطريقة الإختراع فى أن رواسب المضاد الحيوى القابلة للذوبان فى الماء بشكل طفيف يتم تكوينها فقط تحت الظروف الموجودة فى الموضع الأصلى فى التجاويف الدقيقة microcavities المتصلة فيما بينها وليس من الضرورى التخليق السابق لها بشكل منفصل .وتسمح الطريقة بأنتاج غلاف مضاد حيوى بسيط ورخيص الثمن جدا للسطح الداخلى للأجسام المنفذة بالنسبة لتركيبات المواد الأكثر تنوعا . وتلتصق الرواسب القابلة للذوبان فى الماء بشكل طفيف بسطح المسامية ويتم حمايتها ميكانيكيا فى التجاويف الدقيقة microcavities . وبهذه الطريقة يمكن الإستغناء عن عامل الربط البوليمرى الإضافى الذى يوفر الثبات الميكانيكى للغلاف وبالتالى أثناء إذابة الرواسب القابلة للذوبان فى الماء بشكل طفيف لاتتبقى أى مواد مساعدة غير مرغوب فيها فى داخل التجاويف الدقيقة microcavities . وتكون الطريقة أيضا مناسبة وبشكل خاص فى إنتاج أغلفة مضاد حيوى فى أنظمة منفذة ذات مسام pores دقيقة .

وطبقا للإختراع الحالى ، يفضل من مجموعة المضادات الحيوية aminoglycoside إستخدام :

allomycin, amicetin, amikacin, apramycin, bekanamycin, betamicin, butirosin, destomycin, dibekacin, dihydrostreptomycin, flambamycin, fortimycin A, fortimycin B, framycetin, gentamicin, hikizimycin, homomycin, hybrimycin, hygromycin B, kanamycin, kasuhamycin, lividomycin, minosamino[m]ycin, neomycin, netilmicin,

paromomycin, parvulomycin, puromycin A, ribostamycin, rimocidin, ristosamine, ristomycin, sagamycin, sisomicin, sorbistin, spectinomycin, streptomycin, tobramycin, tunicamycin, verdamycin

وذلك كمكونات مضاد حيوى فى المحلول المائى رقم (١) .

ويفضل إستخدام Clindamycin أو lincomycin من مجموعة المضادات الحيوية lincosamide كمكون مضاد حيوى فى المحلول المائى رقم (١) .

ويفضل إستخدام :

Tetracycline, chlortetracycline, oxytetracyline, demethylchlortetracycline, methacycline, doxycycline, rolitetracycline and minocycline

من مجموعة المضادات الحيوية tetracycline كمكونات مضاد حيوى فى المحلول المائى رقم (١). ويفضل إستخدام Ciprofloxacin و moxifloxacin و enfloxacin من مجموعة المضادات الحيوية 4-quinolone كمكونات مضاد حيوى فى المحلول المائى رقم (١) .

ويفضل إستخدام :

chlorhexidines chlorhexidine-di-chloride, chlorhexidine-di-acetate and chlorhexidine-di-gluconate

من مجموعة chlorhexidines وذلك كمكونات مضاد حيوى فى المحلول المائى رقم (١) .

ومن المفضل أن يحتوى المحلول المائى رقم (١) على نسبة تتراوح من٠,١٪ بالكتلة إلى ٦٠٪بالكتلة من مكون مضاد حيوى يذوب فى الماء بسهولة من مجموعة المضادات الحيوية lincosamide والمضادات الحيوية tetracycline والمضادات الحيوية 4-quinolone و chlorhexidines .

ومن المفضل أن يحتوى المحلول المائى رقم (٢) على نسبة تتراوح من ٠,١٪ بالكتلة إلى ٦٠٪ بالكتلة من مكون amphiphilic يذوب فى الماء من المجموعات التالية :-

alkyl sulfates, the alkyl sulfonates, the alkyl aryl sulfates, dialkylaryl sulfates, alkylaryl sulfonates, dialkylaryl sulfonates, the cycloalkyl sulfates, the cycloalkyl sulfonates, the alkylcycloalkyl sulfates.

وتكون النسبة بين كمية المادة الخاصة بمكون المضاد الحيوى الذى يذوب بسهولة فى الماء الموجودة فى المحلول المائى رقم (١) إلى كمية المادة الخاصة بمكون amphiphilic الذى يذوب فى الماء الموجودة فى المحلول المائى رقم (٢) ، وبشكل مناسب فى الحدود من ١:١ إلى ١:٦. وبشكل مفيد يتواجد مكون المضاد الحيوى فى المحلول المائى رقم (١) فى شكل ملح إكتسب بروتونات ، ووفقا لذلك يتم تفضيل :

chloride ions, bromide ions, hydrogen sulfate ions, sulfate ions, dihydrogen phosphate ions, hydrogen phosphate ions, phosphate ions, acetate ions, succinate ions and lactate ions

وذلك كأيونات مضادة .

عند إدخال كل من المحلول المائى رقم (١) والمحلول المائى رقم (٢) فى التجاويف الدقيقة microcavities ، فمن المفضل إتاحة الفرصة أمام الخاصية الشعرية ، أى على سبيل المثال يمكن أن تحدث من خلال عملية تشرب كاملة أو عملية تشرب جزئية عن طريق الرش spraying أو الغمس dipping أو التقطير dripping .

فى حالة الـ gentamicin ، يتم أولا وبشكل مناسب إدخال محلول مائى من gentamicin sulfate على سبيل المثال فى التجاويف الدقيقة microcavities من خلال عملية غمس

dipping أو رش spraying أو تقطير dripping ، ويلى ذلك عملية تجفيف حتى يتم نزع الماء من المسام pores ،وبعد ذلك يتم إدخال محلول مائى من sodium dodecyl sulfate و/ أو محلول مائى من sodium dodecyl sulfonateعن طريق عملية غمس dipping أو رش spraying أو تقطير dripping .

فى حالة ciprofloxacin ، يتم أولا إدخال محلول مائى من ciprofloxacin hydrochloride فى المسام pores عن طريق عملية غمس dipping أو رش spraying أو تقطير dripping ، ويلى ذلك عملية تجفيف حتى يتم نزع الماء من المسام pores وبعد ذلك يتم إدخال محلول مائى من sodium dodecyl benzyl sulfonate عن طريق عملية غمس dipping أو رش spraying أو تقطير dripping .

فى حالة tetracyclines من الملائم ان يتم إدخال محلول مائى من :

tetracycline hydrochloride and/or chlortetracycline hydrochloride and/or minocycline hydrochloride and/or doxycycline hydrochloride

فى المسام pores عن طريق عملية غمس dipping أو رش spraying أو تقطير dripping ، ويلى ذلك عملية تجفيف لنزع الماء من المسام pores ويتم بعد ذلك إدخال محلول مائى من sodium dodecyl sulfate و/أو محلول مائى من sodium dodecyl sulfonate عن طريق عملية غمس dipping أو رش spraying أو تقطير dripping .

ومن الملائم نزع الماء كلية بشكل أساسى بعد أن يتم إدخال المحلول الأول . ويمكن أن يتم ذلك على سبيل المثال من خلال عملية تجفيف فى تيار من الغاز أو عن طريق عمل تفريغ جزئى أو يمكن التجفيف أيضا بالحرارة .ومن الممكن إجراء تجفيف بالتجميد ويمكن ان يكون ذلك مفيدا فى حالة مواد المضاد الحيوى الفعالة الحساسة. ويمكن أيضا أن يؤثر نوع عملية التجفيف (درجة

حرارة وضغط) على بنية غلاف المضاد الحيوى . ويمكن أن يتم تضبيط نوع عملية التجفيف بالنسبة للأجسام الليفية التى تحتوى على أنظمة حيزات مجوفة دقيقة متصلة فيما بينها ، مثل كتل مشكلة أو لباد أو قماش .

وبعد إدخال المحلول المائى الأول فى المسام pores ، يمكن أن يتم نزع الماء مرة أخرى ، إما جزئيا أوبشكل كلى، عند ضغط عادى أو فى وسط مفرغ عند درجة حرارة تتراوح من - ٢٠درجة مئوية إلى ١٢٠درجة مئوية . وبعد أن يتم تكوين الرواسب التى تذوب فى الماء بشكل طفيف ، يمكن تجفيف الأجسام المشكلة عند ضغط عادى أو فى وسط مفرغ عند درجة حرارة تتراوح من -٢٠درجة مئوية إلى ١٢٠درجة مئوية .ويجب أن يتم تفسير الوسط المفرغ هنا كضغط سالب تقليدى ، والذى يتم بصفة عامة إستخدامة لكى يتم إزالة الماء .

وقد تم بشكل خاص إثبات أن المركبات التالية:-

Sodium dodecyl sulfate, sodium dodecyl sulfonate, sodium tetradecyl sulfate, sodium tetradodecyl sulfonate, sodium hexadecyl sulfate, sodium hexadecyl sulfonate, sodium octadecyl sulfate, sodium octadecyl sulfonate and sodium dodecyl benzyl sulfonate

، تكون مفيدة كمكونات amphiphilic تذوب فى الماء بالنسبة للمحلول المائى رقم (٢).

يمكن أن تتألف الأجسام ذات التجاويف الدقيقة microcavities المتصلة فيما بينها من مواد غير عضوية أومواد عضوية أو مواد عضوية بوليمرية أو يمكن أن تمثل مواد مركبة من مواد غير عضوية وأخرى عضوية.

فى الحالة الأولى ، من المفضل أن تتكون المواد المذكورة من :

hydroxyl apatite أو tricalcium phosphate أو calcium carbonate أو calcium sulfate أو زجاج يتحمل الإمتصاص أو خزف زجاجى يتحمل الإمتصاص أو توليفات من تلك المواد . وفى

الحالة الثانية ، من المفضل أن تتكون المواد المذكورة من ، على سبيل المثال بوليمرات مثل التى تبنى على :

L-lactic acid and/or D-lactic acid and/or glycolic acid and/or 2-hydroxyethyl-oxy acetic acid.

وتكون أنظمة البوليمر هذه متاحة على سبيل المثال تحت إسم العلامة التجارية ® Resomer من Boehringer Ingelheim ويمكن أيضا أن يتم تشكيل الأجسام التى تحتوى على فجوات دقيقة متصلة فيما بينها من معدن أو سبائك معدنية ، وبالتحديد titanium أو سبائك التيتانيوم titanium alloys أو الصلب المقاوم للصدأ stainless steel. ويجب أن تفسر الأجسام المعدنية ذات التجاويف الدقيقة microcavities المتصلة فيما بينها على أنها تلك الأجسام التى تحتوى على سطحها تجاويف دقيقة يتصل كل منها بالآخر وهى تحتوى أيضا على أجسام معدنية تم تخشين سطحها عن طريق السفع بالرمل بالطريقة التى تؤدى إلى إحتواء الأجسام على تجاويف تتصل ببعضها البعض على سطحها المعدنى .

طبقا للإختراع الحالى ، يصبح أيضا من الممكن أن تأخذ الأجسام ذات التجاويف الدقيقة microcavities المتصلة فيما بينها شكل عبارة عن كتل مشكلة ولباد وقماش وعقد .

وعلاوة على ذلك يكون من المكن طبقا للإختراع أن لا تقوم أغلفة المضاد الحيوى بملء الحجم الخاص بالتجاويف الدقيقة microcavities المتصلة فيما بينها الخاصة بالأجسام الصلبة وذلك بشكل كامل .

ويمكن أن يكون من المفضل إضافة المذيبات التى يمكن أن يتم خلطها بالماء ، مثـل :

methanol, ethanol, isopropanol, N,N-dimethyl formamide and/or dimethyl sulfoxide

كمذيبات مشتركة co-solvents إلى المحلول المائى رقم (١)أو المخلوط رقم (٢) وذلك لزيادة قابلية الذوبان .

وطبقا للإختراع الحالى يتم إستخدام الأجسام المنفذة التى تتصل فيما بينها والتى تم تغليفها بمضاد حيوى كرقع .

وأيضا يتضمن مغزى الإختراع الحالى إدخال المحلول رقم (٢) إلى الأجسام ذات نظم التجاويف الدقيقة microcavities المتصلة فيما بينها ، وبعد نزع الماء يتم إستخدام الأجسام المعالجة بهذة الطريقة والمحتوية على نظم حيزات مجوفة دقيقة متصلة فيما بينها كمواد ترقيع ، والتى يتم إدخال المحلول رقم (١) اليها فقط قبل الترقيع مباشرة . بهذه الطريقة يكون من الممكن ، بعد مخطط المضادات الذى تم تنفيذه سابقا ، أن يتم إجراء التغليف بالمضاد الحيوى بإستخدام المضادات الحيوية والتى تكون مناسبة بشكل أفضل للكائنات الحية الدقيقة المناظرة .

وأيضا يتضمن مغزى الإختراع الحالى إدخال المحلول رقم (٢) ، والذى يحتوى على مكون amphiphilic من مجموعات أملاح مثل :

dialkyl ammonium salts, the dialkyl aryl ammonium salts, the alkylaryl ammonium salts, the diarylammonium salts and the triaryl ammonium salts

فى الأجسام التى لها نظم حيزات مجوفة دقيقة متصلة فيما بينها ، وبعد نزع الماء يتم إستخدام الأجسام المعالجة بهذه الطريقة والتى تحتوى على نظم حيزات مجوفة دقيقة متصلة فيما بينها كمواد ترقيع ، والتى يتم فيها إدخال محلول مائى من مضاد حيوى حمضى يحتوى على مجموعة كربوكسيل و/أو مجموعة كبريتات فقط قبل الترقيع مباشرة .

الوصف التفصيلي

وتساعد الأمثلة التالية من مثال رقم (١) وحتى مثال رقم (٨) على توضيح الإختراع ولايكون ذلك على سبيل المثال الحصر .

أمثلة :-

تم إستخدام زجاج فوسفاتى قابل للإمتصاص على شكل متوازى مستطيلات له أبعاد ٢٠ ملى متر× ٢٠ملى متر ×١٠ملى متر كأجسام ذات نظم مسامات متصلة فيما بينها بالنسبه للأمثلة من مثال رقم (١) إلى مثال رقم (٨) .وكان لها مسامية كلية قيمتها ٦٥٪ بالحجم وكان الإجراء العام المتبع فى تحضير الأمثلة من مثال رقم (١) إلى مثال رقم (٥) كما هو موضح فيما يلى :-

تمت إذابة كمية من gentamicin sulfate تتراوح من ٥٠ مليجرام إلى ١٠٠مليجرام فى١ جرام ماء مقطر مرتين (محلول رقم ١) .

وبشكل منفصل تم إدخال كمية من sodium dodecyl sulfate تتراوح من ٥٠ مليجرام إلى ١٥٠ مليجرام فى ١ جرام ماء (محلول رقم ٢) . وتم أولاً تنقيط محاليل gentamicin sulfate المائية التى تم تحضيرها سابقاً داخل مسام pores الزجاج الفوسفاتى phosphate glasses الذى على شكل متوازى مستطيلات . وقامت أجسام العينة بإمتصاص محاليل gentamicin sulfate . وبعد ذلك ، تم نزع الماء الموجود فى المسام pores عن طريق عملية تجفيف بإستخدام calcium chloride غير مائى . ثم تم تنقيط محاليل sodium sulfate المائية التى تم تحضيرها داخل مسام pores الزجاج الفوسفاتى phosphate glasses المجفف . وتم ايضا إجراء عملية تجفيف أجسام العينة بإستخدام calcium chloride لا مائى حتى إستقرار الكتلة.

جدول رقم (١) :-

تركيبات المحلول رقم (١) والمحلول رقم (٢) بالإضافة إلى أوزان أجسام العينة الغير مغلفة والمغلفة الخاصة بالأمثلة من مثال رقم (١) إلى مثال رقم (٥) .

المثال رقم	تركيبة المحلول رقم (١)	تركيبة المحلول رقم (٢)	كتلة أجسام العينة قبل التغليف [مليجرام]	كتلة أجسام العينة بعد التغليف [مليجرام]	كتلة الغلاف مليجرام
١	٥٠ مليجرام GS ١٠٠٠ مليجرام ماء	٥٠ مليجرام ١٠٠٠مليجرام ماء SDS	٣٦٤٣	٣٧٣٤	٩١
٢	٥٠ مليجرام ١٠٠٠مليجرام ماء GS	١٠٠مليجرام ١٠٠٠مليجرام ماء SDS	٤١٨٦	٤٣٢٣	١٣٧
٣	٥٠ مليجرام ١٠٠٠مليجرام ماء GS	١٥٠مليجرام ١٠٠٠مليجرام ماء SDS	٣٢٤٤	٣٤٣٠	١٨٦
٤	١٠٠مليجرام ١٠٠٠مليجرام ماء GS	١٠٠مليجرام ١٠٠٠مليجرام ماء SDS	٣٣٨٤	٣٥٨١	١٩٧
٥	١٠٠مليجرام ١٠٠٠مليجرام ماء GS	٢٠٠مليجرام ١٠٠٠مليجرام ماء SDS	٣٣٣٥	٣٦١٥	٢٨٠

GS= كبريتات gentamicin (AK=628)

SDS= sodium dodecyl sulfate

تحرر المضادات الحيوية من أجسام العينة بالنسبة للامثلة من المثال رقم (١) إلى المثال رقم (٥) :-

تم إدخال الأجسام المشكلة التى نتجت من الأمثلة السابقة من المثال رقم (١) إلى المثال رقم(٥) فى ٢٠ملى لتر من محلول ملحى فسيولوجى وتم تخزينها عند درجة حرارة ٣٧ درجة مئوية على مدار فترة زمنية قيمتها ٢٨ يوم .وتم أخذ العينات بعد مرور يوم واحد ويومين وثلاثة أيام وستة أيام وتسعة أيام وإثنى عشر يوما وخمسة عشر يوما وإحدى و عشرين يوما من زمن

التخزين .وبعد أن يتم أخذ كل عينة تم بالكامل إستبدال وسط التحرر بوسط جديد . وتم تحديد قيمة المضاد الحيوى بإستخدام إختبار إنتشار أجار بينما يتم إستخدام بكتيريا Bacillus subtilis ATCC 6633كميكروبات إختبار .وتم إدراج النتائج فى جدول رقم (٢) والذى يبين بوضوح أن أجسام عينة الغلاف تقوم بتحرير gentamicin عينة الغلاف تقوم بتحرير gentamicin بشكل متصل لمدة ٢٨ يوم . وبعد ٢٨ يوم تم لهدف إيقاف التجربة .وتمثل الأجسام المشكلة المطلية بالتالى أشكال رواسب gentamicin والتى طبقا لهدف الإختراع الحالى تقوم بتحرر gentamicin إلى الوسط المائى المحيط على مدى فترة زمنية تقدر بأربعة أسابيع .

جدول رقم (٢) :-

نتائج التحديد الميكروبى الخاصة بتحرر الـ gentamicin بواسطة أجسام العينة المغلفة من الأمثلة رقم (١) وحتى رقم (٥) بناءاً على زمن التخزين لأجسام العينة فى محلول ملحى فسيولوجى عند درجة حرارة ٣٧ درجة مئوية .

المثال رقم	تحرر gentamicin (تراكمى ، مثل كبريتات gentamicin AK=٦٢٨) مليجرام								
	زمن التحرر [يوم]								
	١	٢	٣	٦	٩	١٢	١٥	٢١	٢٨
١	٨,٨	١٠,٥	١٢,١	١٣,٨	١٥,٢	١٦,٤	١٧,٥	١٦,٨	١٩,٤
٢	١,٢	١,٥	١,٨	٢,١	٢,٤	٣,٠	٣,٨	٤,٧	٥,٥
٣	١,٢	١,٤	١,٦	١,٨	٢,٠	٢,٢	٢,٥	٢,٧	٣,١
٤	٢٧,٥	٣٠,٤	٣٢,٨	٣٥,٣	٣٦,٨	٣٨,٢	٣٩,٢	٤٠,٤	٤١,٤
٥	٣,٠	٣,٢	٣,٦	٣,٨	٤,٠	٤,٢	٥,٠	٥,٣	٥,٧

الإجراء العام المتبع لتحضير الأمثلة من المثال رقم (٦) إلى المثال رقم (٨) :-

يشابه الإجراء المتبع هنا الإجراء الذى تم إتباعه فى تحضير الأمثلة من المثال رقم (١) إلى المثال رقم (٥) .وكان الفرق الوحيد فى هذه الحالة هو ان المحلول رقم (٢) تم تسخينة إلى درجة حرارة تتراوح من ٨٠ درجة مئوية قبل تنقيطة على أجسام العينة . وتم إجراء إختبار تحرر الـ gentamicin بنفس الطريقة كما فى الأمثلة السابقة من مثال رقم (١) إلى مثال رقم (٥)

جدول رقم (٣) :-

تركيبة المحلول رقم (١) وتركيبة المحلول رقم (٢) بالإضافة إلى أوزان أجسام العينة الغير مغلفة والمغلفة بالنسبة للأمثلة من مثال رقم (٦) إلى مثال رقم (٨) :-

المثال رقم	تركيبة المحلول رقم (١)	تركيبة المحلول رقم (٢)	كتلة أجسام العينة قبل التغليف [مليجرام]	كتلة أجسام العينة بعد التغليف [مليجرام]	كتلة الغلاف [مليجرام]
٦	٥٠ مليجرام GS١٠٠مليجرام ماء	٥٠مليجرام SDS١٠٠٠مليجرام ماء	٣٩٤٥	٤٠٤١	٩٦
٧	١٠٠مليجرام GS١٠٠٠مليجرام ماء	١٠٠مليجرام SDS١٠٠٠مليجرام ماء	٤٢٤٩	٤٤٤٧	١٩٨
٨	٥٠مليجرام GS١٠٠٠مليجرام ماء	١٥٠مليجرام SDS١٠٠٠مليجرام ماء	٣٣٧٨	٣٥٧٥	١٩٧

GS= كبريتات gentamicin (AK=628)

SDS= sodium dodecyl sulfate

تحرر المضادات الحيوية من أجسام العينة بالنسبة للأمثلة من مثال رقم (٦) إلى مثال رقم (٨):-

تم إجراء عملية تحرر المضادات الحيوية بنفس الطريقة كما فى الأمثلة السابقة من مثال رقم (١) إلى مثال رقم (٥)وتم تحديد قيمة الـ gentamicin بطريقة مشابهه ميكروبيا بإستخدام بكتيريا Bacillus subtilis ATCC 6633 كميكروب فحص . وتم إدراج نتائج إختبار التحرر فى جدول رقم (٤) .وبينت هذه النتائج أن أجسام العينة المغلقة بمحلول كبريتات gentamicin مائى و بمحلول sodium dodecyl sulfonate مائى بطريقة مماثلة قد أظهرت إنتشار طويل المفعول للـ gentamicin على مدار فترة زمنية مقدارها ٢٨ يوم .وبعد ٢٨ يوم توقفت محاولات التحرر . وبينت المقارنة فيما بين كل من كتلة gentamicin sulfate المستخدمة فى غلاف المضاد الحيوى وكتلة الـ gentamicin المتحرر ، أن جزءاً كبيراً من الـ gentamicin مازال موجودا فى الغلاف بعد إنقضاء فترة الثمانية والعشرين يوما . وبين المثال رقم (٨) بشكل واضح أنه مع زيادة الجزء الخاص بـ dodecyl sulfonate فى الغلاف يمكن أن ينخفض تحرر الـ gentamicin بشكل كبير خلال اليوم الأول.

جدول رقم (٤):-

نتائج االتحديد الميكروبى الخاصة بتحرر الـ gentamicin بإستخدام أجسام العينة المغلفة بالنسبة للأمثلة من مثال رقم (٦) إلى مثال رقم (٨) والتى تعتمد على زمن تخزين أجسام العينة فى محلول ملحى فسيولوجى عند درجة حرارة ٣٧ درجة مئوية .

المثال رقم	تحرر gentamicin (تراكمى ، مثل كبريتات gentamicin AK=٦٢٨) مليجرام								
	زمن التحرر [يوم]								
	١	٢	٣	٦	٩	١٢	١٥	٢١	٢٨
٦	١٦,٩	٢٠,٨	٢٣,٤	٢٤,٩	٢٦,٤	٢٧,٦	٢٨,٢	٢٩,٥	٣١,٠
٧	١٩,١	٢٤,٤	٢٩,٥	٣٣,٧	٣٥,٨	٣٧,٥	٣٩,٥	٤٢,٥	٤٣,٥
٨	٢,٧	٤,٤	٥,٢	٥,٧	٦,٢	٦,٦	٧,٠	٧,٦	٨,٢

عناصر الحماية

١ – طريقة لتغليف أجسام ذات تجاويف دقيقة متصلة فيما بينها بمضاد حيوى ، تتميز
٢ بأن محلول مائى رقم (١) ، والذى يحتوى على مضاد حيوى يذوب فى الماء بسهولة
٣ واحد على الأقل من مجموعات المضادات الحيوية aminoglycoside والمضادات
٤ الحيوية tetracycline والمضادات الحيوية lincosamide والمضادات الحيوية
٥ 4-quinolone وchlorhexidines ، ومحلول مائى رقم (٢) ، والذىيحتوى على مكون
٦ amphiphilic يذوب فى الماء بسهولة واحد على الأقل من مجموعات alkyl sulfates
٧ أو سلفونات ألكيل alkyl sulfonates أو كبريتات ألكيل أريل alkylaryl sulfates أو
٨ كبريتات ثنائى ألكيل أريل dialkylaryl sulfates أو سلفونات ألكيل أريل alkylaryl
٩ sulfonates أو سلفونات ثنائى ألكيل أريل dialkylaryl sulfonates أو كبريتات ألكيل
١٠ حلقى cycloalkyl sulfates أو سلفونات ألكيل حلقى cycloalkyl sulfonates أو
١١ كبريتات ألكيل ألكيل حلقى alkylcycloalkyl sulfates ، يتم إدخالها فى التجاويف الدقيقة
١٢ microcavities ،وفى هذه الطريقة يتم بين إدخال المحلول رقم (١) والمحلول رقم (٢)
١٣ نزع الماء بشكل أساسى وبناءا على ذلك يتم تشكيل غلاف من مكونات المحلول رقم
١٤ (١) والمحلول رقم (٢) فى التجاويف الدقيقة microcavities ، والذى يتكون من مادة
١٥ مترسبة تذوب فى الماء بشكل طفيف .

١ ٢ – طريقة طبقا لعنصر الحماية رقم (١) ، تتميز بأن المحلول المائى رقم (١) يتم
٢ إدخالة فى التجاويف الدقيقة microcavities أولا ويتم بعد ذلك إدخال المحلول المائى
٣ رقم (٢) بعد نزع الماء .

٣- طريقة طبقا لعنصر الحماية رقم (١) ، تتميز بأن المحلول المائى رقم (٢) يتم إدخالة فى التجاويف الدقيقة microcavities أولا ويتم بعد ذلك إدخال المحلول المائى رقم (١) بعد نزع الماء .

٤- طريقة طبقا لعنصر الحماية رقم (١) ، تتميز بأنه فى المحلول رقم (١) يتم إستخدام مادة مضاد حيوى واحدة على الأقل من المجموعة:-

allomycin, amicetin, amikacin, apramycin, bekanamycin, betamicin, butirosin, destomycin, dibekacin, dihydrostreptomycin, flambamycin, fortimcycin A, fortimycin B, framycetin, gentamicin, hikizimycin, homomycin, hybrimicin, hygromycin B, kasuhamycin, lividomycin, minosamino[m]ycin, neomycin, netimicin, paromomycin, parvulomycin, puromycin A, ribostamycin, rimocidin, ristosamine, ristomycin, sagamycin, sisomicin, sorbistin, specinomycin, streptomycin, tobramycin, tunicamycin, verdamycin, clindamycin and lincomycin, tetracyline, chlortetracycline, oxytetracycline, dimethylchlortetracycline, methacycline, doxycycline, rolitetracycline, minocycline, ciproflaxin, enfloxacin, moxifloxacin, chlorhexidine-di-hydrochloride, chlorhexidine-diacetate and chlorhexidine-di-gluconate

٥- طريقة طبقا لعنصر الحماية رقم (١) تتميز بأن مكون المضاد الحيوى الذى يذوب فى الماء بسهولة يتم احتوائة فى المحلول المائى رقم (١) بنسبة تتراوح ٠,١ ٪بالكتلة إلى ٦٠ ٪بالكتلة .

٦- طريقة طبقا لأحد عناصر الحماية من عنصر الحماية رقم (١) إلى عنصر الحماية رقم (٥) ، تتميز بأن مكون amphiphilic الذى يذوب فى الماء يتم إحتوائة فى المحلول المائى رقم (٢) بنسبة تتراوح من ٠,١٪ بالكتلة إلى ٦٠٪ بالكتلة .

٧- طريقة طبقا لأحد عناصر الحماية من عنصر الحماية رقم (١) إلى عنصر الحماية رقم (٦) ، تتميز بأن النسبة بين كمية المادة لمكون المضاد الحيوى الذى يقبل الذوبان بسهولة والموجود فى المحلول المائى رقم (١) وكمية المادة للمكون amphiphilic الذى يقبل الذوبان فى الماء والموجود فى المحلول المائى رقم (٢) ، وتكون فى الحدود من ١:١ إلى ١:٦.

٨- طريقة طبقا لأحد عناصر الحماية من عنصر الحماية رقم (١) إلى عنصر الحماية رقم (٧) ، تتميز بأن مكون المضاد الحيوى الموجود فى المحلول المائى رقم (١) يكون متوفرا فى صورة ملح تم إدخال بروتونات علية .

٩- طريقة طبقا لعنصر الحماية رقم (٨) ، تتميز بأن :

chloride ions, bromide ions, hydrogen sulfate ions, sulfate ions, dihydrogen phosphate ions, hydrogen phosphate ions, phosphate ions, acetate ions, succinate ions and lactate ions

يتم إستخدامها كأيونات مضادة counter-ions.

١٠- طريقة طبقا لأحد عناصر الحماية من عنصر الحماية رقم (١) إلى عنصر الحماية رقم (٩) ، تتميز بأنه يتم إدخال المحلول رقم (١) و/أو المحلول رقم (٢) فى

التجاويف الدقيقة microcavities عن طريق عملية غمس dipping أو عملية رش spraying أو عملية تقطير dripping .

١١- طريقة طبقا لأحد عناصر الحماية من عنصر الحماية رقم (١) إلى عنصر الحماية رقم (١٠) ، تتميز بأن عملية إدخال محلول مائى من gentamicin sulfate فى أنظمة المسام pores تحدث عن طريق عملية غمس dipping أو عملية تقطير dripping وبعد ذلك يتم إجراء تجفيف لإزالة الماء من التجاويف الدقيقة microcavities ومن ثم يتم إدخال محلول مائى من sodium dodecyl sulfate و/أو محلول مائى من sodium dodecyl sulfonate عن طريق عملية غمس dipping أو عملية رش spraying أو عملية تقطير dripping ، أو تتميز الطريقة بأن عملية إدخال محلول مائى من ciprofloxacin hydrochloride فى التجاويف الدقيقة microcavities تحدث عن طريق عملية غمس dipping أو عملية رش spraying أو عملية تقطير dripping وبعد ذلك يتم إجراء عملية تجفيف لإزالة الماء من التجاويف الدقيقة microcavities ومن ثم يتم إدخال محلول مائى من sodium dodecyl benzyl sulfonate عن طريق عملية غمس dipping أو عملية رش spraying أو عملية تقطير dripping ، أو تتميز الطريقة بأن عملية إدخال محلول مائى من tetracycline hydrochloride و/ أو chlortetracycline hydrochloride و/أو minocycline hydrochloride و/أو doxycycline hydrochloride فى التجاويف الدقيقة microcavities تحدث عن طريق عملية غمس dipping أو عملية رش spraying أو عملية تقطير dripping وبعد ذلك يتم إجراء عملية تجفيف لإزالة الماء من التجاويف الدقيقة microcavities ومن ثم يتم إدخال محلول مائى من sodium dodecyl sulfate و/أو محلول مائى من sodium dodecyl sulfonate وذلك عن طريق عملية غمس dipping أو عملية رش spraying.

١٢- طريقة طبقا لعنصر حماية واحد على الأقل من عناصر الحماية رقم(١) وحتى رقم (١١) ، تتميز بأنه عندما يتم إدخال المحلول المائى الأول فى التجاويف الدقيقة microcavities ، يتم نزع الماء بشكل جزئى أو بشكل كلى عن طريق التجفيف عند الضغط العادى أو فى وسط مفرغ عند درجة حرارة تتراوح من -٢٠درجة مئوية إلى ١٢٠ درجة مئوية .

١٣- طريقة طبقا لأحد عناصر الحماية من عنصر الحماية رقم (١) إلى عنصر الحماية رقم (١٢) ، تتميز بأنة عندما يتم تشكيل الرواسب التى تقبل الذوبان فى الماء بشكل طفيف ، يتم تجفيف الأجسام المشكلة عند الضغط العادى أو فى وسط مفرغ عند درجة حرارة تتراوح من -٢٠درجة مئوية إلى ١٢٠درجة مئوية .

١٤- طريقة طبقا لأحد عناصر الحماية من عنصر الحماية رقم (١) إلى عنصر الحماية رقم (١٣) ، تتميز بأن مادة واحدة على الأقل من المجموعة :-

sodium dodecyl sulfate, sodium dodecyl sulfonate, sodium tetradecyl sulfate, sodium tetradodecyl sulfonate, sodium hexadecyl sulfate, sodium hexadecyl sulfonate, sodium octadecyl sulfate, sodium octadecyl sulfonate and sodium dodecyl benzyl sulfonate .

يتم استخدامها كمكون amphiphilic قابل للذوبان فى الماء للمحلول المائى رقم (٢) .

١٥- طريقة طبقا لأحد عناصر الحماية من عنصر الحماية رقم (١) إلى عنصر الحماية رقم (١٤) ، تتميز بأن الفجوات الدقيقة microcavities تكون عبارة عن مسام pores .

١٦- طريقة طبقا لأحد عناصر الحماية من عنصر الحماية رقم (١) إلى عنصر الحماية رقم (١٥) ، تتميز بأن الجسم الذى يحتوى على تجاويف دقيقة متصلة فيما بينها يتألف من :

hydroxyl apatite, tricalcium phosphate, calcium carbonate, calcium sulfate وزجاج قابل للامتصاص resorbable glass وخزف زجاجى قابل للإمتصاص resorbable glass ceramics .

١٧- طريقة طبقا لأحد عناصر الحماية من عنصر الحماية رقم (١) إلى عنصر الحماية رقم (١٥) ، تتميز بأن الأجسام ذات التجاويف الدقيقة microcavities المتصلة فيما بينها تتألف من بوليمرات ، والتى تبنى على :

L-lactic acid and/or D-lactic acid and/or glycolic acid and/or 2-hydroxyethyl-oxy acetic acid.

١٨- طريقة طبقا لعنصر الحماية رقم (١٧) ، تتميز بأن الأجسام المنفذة المتصلة فيما بعضها تكون متوفرة فى صورة إسفنج أو أجسام رغوية أو كتل مشكلة أو لباد أو أقمشة أو عقد .

١٩- طريقة طبقا لأحد عناصر الحماية من عنصر الحماية رقم (١) إلى عنصر الحماية رقم (١٩) ، تتميز بأن الأجسام تتألف من titanium أو سبائك تيتانيوم titanium alloys أو من صلب مقاوم للصدأ stainless steel.

٢٠- طريقة طبقا لأحد عناصر الحماية من عنصر الحماية رقم (١) إلى عنصر الحماية رقم (١٩) ، تتميز بأن غلاف المضاد الحيوى طبقا للإختراع لايشغل الحجم الخاص بالتجاويف الدقيقة microcavities المتصلة فيما بينها بشكل كامل .

٢١- طريقة طبقا لأحد عناصر الحماية من عنصر الحماية رقم (١) إلى عنصر الحماية رقم (٢٠) ، تتميز بأنه يتم إضافة :

methanol, ethanol, isopropanol, N,N-dimethyl formamide and/or dimethyl sulfoxide

كمذيبات مشتركة للمحلول المائى رقم (١) و/أو المحلول المائى رقم (٢) .

٢٢- طريقة طبقاً لأحد عناصر الحماية من عنصر الحماية رقم (١) إلى عنصر الحماية رقم (٢١) ، تتميز بأن الأجسام التى تم تغليفها بالمضاد الحيوى والتى تحتوى على تجاويف دقيقة microcavities متصلة فيما بينها يتم إستخدامها كرقع نسيجية implants.

٢٣- طريقة طبقاً لأحد عناصر الحماية من عنصر الحماية رقم (١) إلى عنصر الحماية رقم (٢٢) ، تتميز بأن المحلول رقم (٢) يتم إدخاله فى الأجسام ذات التجاويف الدقيقة microcavities المتصلة فيما بينها ، وبأنه عندما يتم نزع الماء فإن الأجسام التى تعالج بهذه الطريقه والتى تحتوى على أنظمة حيزات مجوفة دقيقة متصلة فيما بينها ، تستخدم كمواد ترقيع والتى لايتم إدخال المحلول رقم (١) فيها إلا قبل عملية الترقيع أو الغرز مباشرة .