



MD 2670 B2 2005.01.31

REPUBLICA MOLDOVA



(19) Agenția de Stat
pentru Proprietatea Intelectuală

(11) 2670 (13) B2
(51) Int. Cl.⁷: A 61 K 31/00;
A 61 F 2/28;
A 61 L 27/28, 27/56

(12) BREVET DE INVENȚIE

Hotărârea de acordare a brevetului de invenție poate fi revocată în termen de 6 luni de la data publicării	
(21) Nr. depozit: a 2002 0154 (22) Data depozit: 2002.06.03 (31) Nr.: 10142464.7; 10204308.6 (32) Data: 2001.08.31; 2002.02.01 (33) Țara: DE; DE (41) Data publicării cererii: 2003.04.30, BOPI nr. 4/2003	(45) Data publicării hotărârii de acordare a brevetului: 2005.01.31, BOPI nr. 1/2005
(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	

(54) Procedeu de aplicare a unui înveliș antibiotic pe corpurile cu microcavități
interconexe, corp cu înveliș antibiotic și utilizarea acestuia

(57) Rezumat:

1 Invenția se referă la medicina umană și
veterinară, în particular la un procedeu de aplicare
a unui înveliș antibiotic pe corpurile cu micro-
cavități interconexe, la un corp cu înveliș antibiotic
și la utilizarea acestuia.

Procedeul de aplicare a unui înveliș antibiotic
pe corpurile cu microcavități interconexe include
introducerea în microcavități prin impregnare,
pulverizare sau picurare a soluției apoase 1, care
conține cel puțin un component antibiotic ușor
solubil în apă din grupa aminoglicozidelor, tetraciclinelor,
lincosamidelor, 4-chinolonei și clorhexidinei, și a soluției apoase 2, care conține cel puțin un component amfifilic ușor solubil în apă din grupa alchilsulfatilor, alchilsulfonaților, alchilarilsulfatilor, dialchilarilsulfatilor, alchilarilsulfonaților, dialchilarilsulfonaților, cicloalchilsulfatilor, cicloalchilsulfonaților, alchilcicloalchilsulfatilor, totodată în intervalul de timp dintre introducerea soluțiilor 1 și 2 apa, de regulă, se

2
elimină cu formarea în microcavități din compo-
nentele soluțiilor 1 și 2 a unui reziduu puțin solubil
în apă.

5 Corpurile propuse sunt executate în așa fel
încât pe suprafața microcavităților se formează un
înveliș din cel puțin o sare sau un complex, acesta
conținând cel puțin un component cationic, format
din unul sau mai mulți reprezentanți ai antibio-
ticelor aminoglicozide, tetraciclone, lincosamide, 4-
10 chinolone și clorhexidine, și cel puțin un
component anionic, format din unul sau mai mulți
reprezentanți ai grupei alchilsulfatilor, alchilsulfo-
naților, alchilarilsulfatilor, dialchilsulfatilor, alchil-
15 arilsulfonaților, dialchilarilsulfonaților, cicloalchil-
sulfatilor, cicloalchilsulfonaților, alchilcicloalchil-
sulfatilor.

Corpurile cu înveliș antibiotic aplicat pot fi
utilizate în calitate de implanturi.

Revendicări: 25

MD 2670 B2 2005.01.31

MD 2670 B2 2005.01.31

3

Descriere:

Invenția se referă la medicina umană și veterinară, în particular la un procedeu de aplicare a unui înveliș antibiotic pe corpurile cu microcavități interconexe, un corp cu înveliș aplicat prin acest procedeu și utilizarea acestuia.

5 În medicina umană și veterinară sunt frecvente defectele oaselor cauzate de fistule osoase, fracturi multiple și tumori. În cazul fracturilor multiple deschise adțional frecvent apar infecții bacteriene ale țesutului osos. Tratamentul defectelor oaselor se poate realiza printr-un procedeu de umplere cu implanturi potrivite. Pe parcursul ultimilor ani un interes deosebit prezintă implanturile poroase, care datorită compoziției chimice și structurii poroase exercită un efect osteo-conductiv și favorizează
10 regenerarea țesutului osos. Tratamentul defectelor osoase devine problematic în cazul în care există o infecție bacteriană adțională a țesutului osos. Infecțiile țesutului osos pot fi contracarate prin administrarea sistemică sau aplicarea locală a unor antibiotice potrivite. Administrarea sistemică de antibiotice este problematică din cauza toxicității unora din ele, efect ce nu poate fi neglijat. Aplicarea locală directă în sau pe țesutul infectat, din contra, oferă avantajul administrării antibioticului în concentrații mari fără a afecta întregul organism. Utilizarea antibioticului în concentrații mari în locul
15 infecției bacteriene face posibilă distrugerea aproape completă a tuturor microorganismelor, infecția bacteriană fiind astfel tratată în mod eficient. Deosebit de avantajos este cazul în care concentrația eficientă de antibiotic se menține în locul infecției bacteriene pentru o perioadă de la câteva zile la câteva săptămâni, astfel încât să se asigure penetrarea cât mai profundă în țesutul infectat pentru
20 eliminarea germenilor greu accesibili. Leziunile țesuturilor moi cauzate de infecțiile bacteriene de asemenea sunt frecvent întâlnite în medicina umană și veterinară. În cazul acestor infecții prezintă interes și tratamentul local cu antibiotice.

Până în prezent, sărurile puțin solubile de antibiotice aminoglicozide, tetraciclina și lincosamide nu prezentau interes în ceea ce privește producerea medicamentelor cu eliberare controlată și a
25 implanturilor antibiotic eficiente. Sintetizarea sărurilor puțin solubile sau a chelatelor de antibiotice de tipul tetraciclina este cunoscută de zeci de ani. Folch-Vazquez, de exemplu, descrie producerea dodecilsulfatului de tetraciclina prin conversia hidroclorurii de tetraciclina cu dodecilsulfat de sodiu în apă (ES 3309402 02.08.1966; NL 6609490 01.09.1967).

În general, este cunoscută o serie de săruri puțin solubile de antibiotice aminoglicozide. Totuși,
30 pentru gentamicină au fost descrise săruri puțin solubile bazate pe acizi grași superiori, acizi arilalchilcarboxilici, alchilsulfati și alchilsulfonați (US 3091572 07.16.1962). Drept exemplu pot fi menționate sărurile gentamicinei cu acid lauric, acid stearic, acid palmitic, acid oleic, acid fenilbutiric și acid naftalen-1-carboxilic. Sintetizarea dodecilsulfatilor de gentamicină într-o soluție apoasă sau de apă-metanol este descrisă de către Jurado Soler et. al. (DE 24 46 640 09.30.1974). Aceste săruri s-au
35 dovedit a fi dezavantajoase din mai multe puncte de vedere, ele reprezentând niște substanțe ceroase, hidrofobe care nu permit utilizarea galenică. Mai mult decât atât, sărurile acizilor grași și sulfati alifatici de gentamicină și etamicină au fost sintetizați din baze libere sau din sărurile acestora în apă la temperatura de la 50 la 80°C (DE 32 48 328 28.12.1982). Aceste săruri de antibiotice ale acizilor grași trebuie să fie potrivite ca substanțe injectabile. O cercetare mai recentă o constituie fosfații flavonoizi ai aminoglicozidelor puțin solubile (US 4 617 293 13.10.1986). Sunt descrise sărurile
40 monoesterului acidului fosforic cu derivați de hidroxiflavane, hidroxiflavene, hidroxiflavone și hidroxiflavilium. În acest context deosebit de potriviți sunt derivații flavanonelor și flavonelor. Aceste săruri puțin solubile în apă este posibil să-și găsească aplicare în depo-preparate, de exemplu, ele pot fi introduse într-o masă moale de collagen (US 4 291 013 22.09.1981). Valvele cardiace artificiale de
45 asemenea au fost impregnate cu aceste săruri de gentamicină puțin solubile, Gentamicin Crobefat (M. Cimbollek, 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 cunoscut un procedeu de producere a medicamentelor antibiotice cu eliberare controlată în
50 sistemul de pori al corpurilor poroase prin impregnarea corpurilor poroase cu soluție apoasă de antibiotic [1]. În acest caz eliberarea cu întârziere a ingredientului activ solubil în apă poate fi obținută printr-un proces de absorbție și/sau de difuziune, în funcție de materialul utilizat, volumul porilor și porozitate.

Totodată, este posibilă dizolvarea sărurilor de antibiotice puțin solubile în apă într-un solvent
55 organic potrivit și apoi impregnarea corpurilor modelate cu aceste soluții. Aceasta permite crearea unor depozite de ingrediente active în corpurile modelate, din care apoi se produce o eliberare întârziată a ingredientului activ. Un exemplu, în acest context este dizolvarea unei sări de gentamicină puțin solubilă în apă și folosirea ei pentru formarea unui înveliș, procedeu descris de Cimbollek și
60 Nies (US 5 679 646 04.05.1994). Însă, sintetizarea sării de gentamicină pe bază de 3-p-metoxibenzilden-6-hidroxi-4'-metoxiflavanon-6-fosfat trebuie realizată înainte de aplicarea înveli-

MD 2670 B2 2005.01.31

4

sului. Kurtz descrie o variantă foarte interesantă a acestui proces, în care sărurile de antibiotic puțin solubile în apă sunt obținute *in situ* pe un substrat absorbant, cum ar fi pansamentul, prin impregnare consecutivă cu o soluție de sare alcalină de gentamicină sau polimicină și acid de penicilină sau sare de cefalosporină după precipitare (DE 23 01 633 13.10.1973). Radicalii de penicilină sau cefalosporină formează componentul anionic al sărurilor, iar radicalii aminoglicozidei – componentul cationic.

La acest concept interesant nu s-a mai revenit ulterior și nici nu a fost verificat dacă este posibil în cazul altor săruri puțin solubile în apă de antibiotice aminoglicozide, tetraciclone, lincosamide și 4-chinolone. Până în prezent nu se cunosc procedee similare de impregnare pentru producerea medicamentelor antibiotice în corpuri poroase utilizând radicali anionici din grupa sulfatilor și sulfonaților organici.

Proprietatea sărurilor de antibiotice puțin solubile în apă pe bază de sulfati și sulfonați organici de a forma straturi nu a fost examinată până acum.

În concluzie, trebuie de notat că până în prezent nu este cunoscut nici un procedeu prin care pe suprafața unui sistem de microcavități interconexe să se aplice un înveliș antibiotic din săruri puțin solubile în apă de antibiotice aminoglicozide, tetraciclone, lincosamide și 4-chinolone, și care să fie sintetizate direct în microcavități, pornind de la săruri de antibiotice puțin solubile în apă și sulfati și sulfonați organici solubili în apă.

Problema pe care o rezolvă invenția propusă constă în crearea unui procedeu de aplicare a unui înveliș antibiotic pe corpurile cu un sistem de microcavități interconexe mai puțin complicat și economic. Aceste corpuri cu microcavități interconexe echipate cu antibiotic vor fi folosite ca implanturi în medicina umană și veterinară pentru tratamentul defectelor oaselor și, posibil, pentru tratamentul leziunilor țesuturilor moi. Respectiv se asigură o eliberare continuă a antibioticului din învelișul antibiotic de pe suprafața internă a microcavităților interconexe pentru o perioadă de la câteva zile la câteva săptămâni, astfel încât poate fi prevenită sau tratată o infecție bacteriană în regiunea defectului osului sau a țesutului moale care trebuie tratat.

Unul dintre obiective este de a obține învelișuri antibiotice care activează eliberarea antibioticului pentru o perioadă de câteva zile într-un mod simplu, fără utilizarea unor solvenți toxici și fără liante polimerice. Un alt obiectiv este asigurarea unui procedeu care să fie potrivit pentru câteva tipuri de antibiotice. În acest context, este benefică aderența învelișurilor antibiotice la suprafața internă a corpurilor cu microcavități interconexe fără pericolul ocuziei acestor microcavități.

Procedeu, conform invenției, include introducerea în microcavități prin impregnare, pulverizare sau picurare a soluției apoase 1, care conține cel puțin un component antibiotic ușor solubil în apă din grupa aminoglicozidelor, tetraciclinelor, lincosamidelor, 4-chinolonei și clorhexidinei, și a soluției apoase 2, care conține cel puțin un component amfifilic ușor solubil în apă din grupa alchilsulfatilor, alchilsulfonaților, alchilarilsulfatilor, alchilarilsulfonaților, dialchilarilsulfatilor, dialchilarilsulfonaților, cicloalchilsulfatilor, cicloalchilsulfonaților, alchilcicloalchilsulfatilor, totodată în intervalul de timp dintre introducerea soluțiilor 1 și 2 apa, de regulă, se elimină cu formarea în microcavități din componentele soluțiilor 1 și 2 a unui reziduu puțin solubil în apă.

Corpurile propuse sunt executate în așa fel încât pe suprafața microcavităților se formează un înveliș din cel puțin o sare sau un complex, acesta conținând cel puțin un component cationic, format din unul sau mai mulți reprezentanți ai antibioticelor aminoglicozide, tetraciclone, lincosamide, 4-chinolone și clorhexidine, și cel puțin un component anionic, format din unul sau mai mulți reprezentanți ai grupei alchilsulfatilor, alchilsulfonaților, alchilarilsulfatilor, dialchilsulfatilor, alchilarilsulfonaților, dialchilarilsulfonaților, cicloalchilsulfatilor, cicloalchilsulfonaților, alchilcicloalchilsulfatilor, alchilcicloalchilsulfonaților.

Corpurile cu înveliș antibiotic aplicat pot fi utilizate în calitate de implanturi.

Învelișurile antibiotice se formează de asemenea când inițial soluția apoasă 2, apoi, după înlăturarea apei, și soluția apoasă 1 sunt introduse în microcavități prin impregnare, pulverizare sau picurare.

Microcavitățile interconexe reprezintă niște pori sau cavități de formă neregulată conexe prin canale și care nu există separat, asemenea unui material celular cu celule închise. Materialele preferate sunt, de regulă, anorganice, cum ar fi sticla poroasă sau ceramica poroasă.

Conform prezentei invenții, în sistemul de microcavități interconexe corpurile solide sintetizează un depozit solubil în apă de una sau mai multe substanțe antibiotice din grupa aminoglicozidelor, tetraciclinelor, lincosamidelor, 4-chinolonei și clorhexidinei prin schimbul salin reciproc între cel puțin o sare ușor solubilă în apă din grupa aminoglicozidelor, tetraciclinelor, lincosamidelor, 4-chinolonei și clorhexidinei și cel puțin o sare solubilă în apă din grupa alchilsulfatilor, alchilsulfonaților, alchilarilsulfatilor, dialchilarilsulfatilor, alchilarilsulfonaților, dialchilarilsulfonaților, cicloalchilsulfatilor, cicloalchilsulfonaților, alchilcicloalchilsulfatilor cu formarea unui înveliș antibiotic. Învelișurile antibiotice formate în microcavități într-un mediu apos manifestă o eliberare

MD 2670 B2 2005.01.31

5

întârziată a ingredientului activ de la câteva zile la câteva săptămâni. În special, produsele antibiotice obținute la precipitarea alchilsulfatilor și alchilsulfonaților dintr-o soluție apoasă în procesul de sintetizare prin floculare sub formă de substanțe ceroase, necristaline, în timpul uscării manifestă un comportament specific și se depozitează pe suprafață ca un înveliș. Ele aderă foarte bine la suprafețe din sticlă, ceramică și polimer.

Utilizarea alchilsulfatilor, alchilsulfonaților, alchilarilsulfatilor, dialchilarilsulfatilor, alchilarilsulfonaților, dialchilarilsulfonaților, cicloalchilsulfatilor, cicloalchilsulfonaților și alchilcicloalchilsulfatilor în formă de acid, în loc de sare, de asemenea face parte din scopul acestei invenții.

Un avantaj special al procedurii propus este că depozitele de antibiotic puțin solubil în apă se creează numai *in situ* în microcavitățile interconexe și nu necesită sintetizare separată preliminară. Procedul permite realizarea unei aplicări simple și economicoase a învelișului antibiotic pe suprafața internă a corpurilor poroase din cele mai variate materiale. Depozitele puțin solubile în apă aderă la suprafața porilor și sunt protejate mecanic în microcavități. Astfel, nu este necesar un liant polimeric adițional pentru stabilizarea mecanică a învelișului. Deci, după dizolvarea depozitelor puțin solubile în apă, în microcavități nu rămân adjuvanți indezirabili. Procedul este potrivit de asemenea pentru producerea învelișurilor antibiotice în microporii sistemelor poroase.

În calitate de componente antibiotice în soluția apoasă 1, conform prezentei invenții, sunt potrivite alomicina, amicitina, amicacina, apramicina, becanamicina, betamicina, butirosina, destomicina, dibecacina, dihidrostreptomycină, flambamicina, fortimicina A, fortimicina B, framicitina, gentamicina, hichizimicina, homomicina, hibrimicina, higromicina B, canamicina, casuamicina, lividomicina, minosaminomicina, neomicina, netilmicina, paromomicina, parvulomicina, puromicina A, ribostamicina, rimocidina, ristosamina, ristomicina, sagamicina, sisomicina, sorbistina, spectomicina, streptomycină, tobramicina, tunicamicina, verdamicina din grupa antibioticelor aminoglicozide.

Din grupa antibioticelor lincosamide, în calitate de component antibiotic în soluția apoasă 1, sunt potrivite clindamicina și lincomicina.

Din grupa antibioticelor tetraciline, în calitate de component antibiotic în soluția apoasă 1, sunt potrivite tetraciclina, clortetraciclina, oxitetraciclina, dimetilclortetraciclina, metaciclina, doxiciclina, rolitetraciclina și minociclina.

Din grupa antibioticelor 4-chinolone în calitate de component antibiotic în soluția apoasă 1, sunt potrivite ciprofloxacina, moxifloxacina și enfloxacina.

Din grupa clorhexidinelor în calitate de component antibiotic în soluția apoasă 1, sunt potrivite diclorura de clorhexidină, diacetat de clorhexidină și digluconat de clorhexidină.

Soluția apoasă 1, conform prezentei invenții, conține 0,1...60,0% de masă de component antibiotic ușor solubil în apă din grupa antibioticelor aminoglicozide, tetraciline, lincosamide, 4-chinolone și clorhexidine.

Soluția apoasă 2, conform prezentei invenții, conține 0,1...60,0% de masă de component amfifilic solubil în apă din grupa alchilsulfatilor, alchilsulfonaților, alchilarilsulfatilor, dialchilarilsulfatilor, alchilarilsulfonaților, dialchilarilsulfonaților, cicloalchilsulfatilor, cicloalchilsulfonaților, alchilcicloalchilsulfatilor.

Raportul cantitativ dintre componentul antibiotic ușor solubil în apă în soluția apoasă 1 și componentul amfifilic solubil în apă în soluția apoasă 2 este de 1:(1...6).

În soluția apoasă 1 componentul antibiotic există în formă de sare protonizată, în care în calitate de contraioni sunt preferați ionii de clorură, ionii de bromură, ionii de sulfat de hidrogen, ioni de sulfat, ionii de dihidrogen fosfat, ionii de hidrogen fosfat, ionii de fosfat, ionii de acetat, ionii de succinat și ionii de lactat.

Soluțiile apoase 1 și 2 se introduc în microcavități prin pulverizare, picurare sau impregnare.

În cazul în care se folosește gentamicina, la început în microcavități se introduce o soluție apoasă de sulfat de gentamicină, de exemplu, prin impregnare, după care prin uscare se elimină apa din pori, apoi se introduce o soluție apoasă de dodecilsulfat de sodiu și/sau de dodecilsulfonat de sodiu prin impregnare sau pulverizare, sau picurare.

În cazul în care se utilizează ciprofloxacina, la început în microcavități se introduce o soluție apoasă de hidroclozură de ciprofloxacina prin impregnare sau pulverizare, sau picurare, după care prin uscare se elimină apa din pori și apoi se introduce o soluție apoasă de dodecylbenzilsulfonat de sodiu prin impregnare sau pulverizare, sau picurare.

În cazul în care se utilizează tetraciclina la început în microcavități se introduce o soluție apoasă de hidroclozură de tetraciclina și/sau hidroclozură de clortetraciclina și/sau hidroclozură de mico-ciclina și/sau hidroclozură de doxiciclina prin impregnare sau pulverizare, sau picurare, după care prin uscare se elimină apa din pori și apoi se introduce o soluție apoasă de dodecilsulfat de sodiu și/sau o soluție apoasă de dodecilsulfonat de sodiu prin impregnare sau pulverizare, sau picurare.

MD 2670 B2 2005.01.31

6

După introducerea primei soluții eliminarea parțială sau completă a apei se realizează, de exemplu, prin uscare cu un flux de gaz sau în vacuum la temperatura de $-20...120^{\circ}\text{C}$. În cazul substanțelor antibiotice active sensibile este posibilă și uscarea prin congelare. Tipul uscării (la temperatură și presiune) poate influența structura învelișului antibiotic. Tipul uscării poate fi ajustat pentru corpuri fibroase cu un sistem de microcavități interconexe, cum ar fi masele modelate, fetru și țesăturile.

După introducerea primei soluții apoase în pori, apa poate fi eliminată parțial sau complet la o presiune normală sau în vacuum la temperatura de $-20...120^{\circ}\text{C}$.

După formarea depozitelor solubile în apă, corpurile modelate pot fi uscate la presiune normală sau în vacuum la temperatura de $-20...120^{\circ}\text{C}$. Aici vacuumul poate fi interpretat drept o presiune negativă convențională, care se aplică în general pentru eliminarea apei.

Deosebit de utile în calitate de componente amfilice solubile în apă din soluția apoasă 2, conform prezentei invenții, s-au dovedit a fi dodecilsulfatul de sodiu, dodecilsulfonatul de sodiu, tetradecilsulfatul de sodiu, tetradecilsulfonatul de sodiu, hexadecilsulfatul de sodiu, hexadecilsulfonatul de sodiu, octadecilsulfatul de sodiu, octadecilsulfonatul de sodiu și dodecilbenzilsulfonatul de sodiu.

Corpurile cu microcavități interconexe pot fi obținute din materiale organice sau neorganice sau din polimeri organici, sau reprezintă materiale compozit organice-neorganice.

În primul caz ele, de preferință, constau din hidroxiapatit, fosfat de tricalciu, carbonat de calciu, sulfat de calciu, sticlă resorbabilă, sticlă ceramică resorbabilă sau combinații ale acestor materiale.

În cazul secund ele sunt realizate, de exemplu din polimeri, cum ar fi cei în bază de acid L-lactic și/sau acid D-lactic, și/sau acid glicolic, și/sau acid 2-hidroxiethylxiacetic. Astfel de sisteme de polimeri sunt furnizate, de exemplu cu marca Resomer® de către Boehringer Ingelheim.

Corpurile cu microcavități interconexe mai pot fi obținute din metal sau aliaje de metale, în special din titan, aliaje de titan sau oțel inoxidabil. Corpurile metalice utilizabile în procedeul dat au pe suprafața microcavități interconexe, incluzând de asemenea corpurile metalice suprafața cărora a fost înăspriată prin deteriorare cu nisip astfel încât pe suprafața metalului să se formeze cavități deschise interconexe.

Corpurile cu microcavități interconexe, conform acestei invenții, pot fi executate în formă de mase modelate, țesătură de fetru, țesătură sau tricotaj.

Totodată, conform invenției, este posibil ca învelișurile antibiotice să nu umplă complet volumul microcavităților interconexe ale corpurilor solide.

Pentru creșterea solubilității soluțiilor 1 și 2, conform prezentei invenții, se adaugă metanol, etanol, izopropanol, N,N-dimetilformamidă și/sau dimetilsulfoxid.

Invenția prevede utilizarea corpurilor poroase interconexe cu înveliș antibiotic în calitate de implanturi.

O altă realizare a acestei invenții prevede introducerea soluției 2 în corpurile cu sisteme de microcavități interconexe și folosirea, după eliminarea apei, a corpurilor astfel tratate ca materiale pentru implanturi, în care soluția 1 se introduce nemijlocit înainte de implantare. Astfel, după antibiograma făcută în prealabil, se poate aplica acel antibiotic, care este cel mai potrivit pentru microorganismul respectiv.

De asemenea se poate introduce soluția 2, care conține un component amfifilic din grupa sărurilor de trialchilamoniu, dialchilamoniu, dialchilarilamoniu, alchilarilamoniu, diarilamoniu și de triarilamoniu, în corpurile cu sisteme de microcavități interconexe și, după eliminarea apei, corpurile astfel tratate se utilizează ca materiale de implant, în care se introduce nemijlocit înainte de implantare o soluție apoasă de acid de antibiotic ce conține grupe de carboxil și/sau de sulfat.

Exemple de realizare a invenției

În calitate de corpuri cu microcavități interconexe pentru exemplele 1...8 au fost utilizate pătrate de sticlă fosfată resorbabilă cu dimensiunile de $20 \times 20 \times 10$ mm. Gradul total de porozitate constituia 65% din volum.

Procedura generală de pregătire a exemplilor 1...5 este următoarea.

Se dizolvă 50 sau 100 mg sulfat de gentamicină în 1 g apă bidistilată (soluția 1). Separat se introduc 50, 150 sau 200 mg de dodecilsulfat de sodiu în 1 g de apă (soluția 2). Mai întâi, soluția apoasă de sulfat de gentamicină pregătită în prealabil se impregnează în porii pătratelor de sticlă fosfată. Corpurile absorb soluția de sulfat de gentamicină. Apoi se elimină apa din pori prin uscare cu clorură de calciu anhidră. După aceasta prin sticle fosfate uscate se impregnează cu soluția apoasă de dodecilsulfat de sodiu pregătită. Uscarea corpurilor se face cu clorură de calciu anhidră până se atinge o masă constantă.

60

MD 2670 B2 2005.01.31

7

Tabelul 1

5 Compoziția soluției 1 și 2 și masa mostrelor corpurilor fără și cu înveliș, exemplele 1...5

Exemplul nr.	Compoziția soluției 1	Compoziția soluției 2	Masa corpurilor până la acoperire, mg	Masa corpurilor după acoperire, mg	Masa învelișului, mg
1	50 mg SG 1000 mg H ₂ O	50 mg DSS 1000 mg H ₂ O	3643	3734	91
2	50 mg SG 1000 mg H ₂ O	100 mg DSS 1000 mg H ₂ O	4186	4323	137
3	50 mg SG 1000 mg H ₂ O	150 mg DSS 1000 mg H ₂ O	3244	3430	186
4	100 mg SG 1000 mg H ₂ O	100 mg DSS 1000 mg H ₂ O	3384	3581	197
5	100 mg SG 1000 mg H ₂ O	200 mg DSS 1000 mg H ₂ O	3335	3615	280

SG: sulfat de gentamicină (AK=628),

DSS: dodecilsulfat de sodiu.

10 Eliberarea antibioticelor din mostrele corpurilor, exemplele 1...5.

Corpurile modelate, exemplele 1...5, se introduc în 20 ml de soluție fiziologică salină și se păstrează la temperatura de 37°C timp de 28 zile. Mostrele s-au examinat după 1, 2, 3, 6, 9, 12, 15, 21 și 28 zile de păstrare. După fiecare examinare, mediul de eliberare se înlocuia cu un mediu complet nou. Cantitatea de antibiotic s-a determinat cu ajutorul testului de difuziune pe geloză, utilizând *Bacillus subtilis* ATCC 6633 în calitate de germen-test. Rezultatele sunt prezentate în tabelul 2, analiza cărora atestă evident că corpurile cu înveliș antibiotic au eliberat gentamicină timp de 28 de zile. După 28 de zile experimentul a fost sistat. Corpurile modelate cu învelișul antibiotic respectiv reprezintă depo-forme de gentamicină, care, conform prezentei invenții, eliberează gentamicină timp de 4 săptămâni în mediul apos în care se află.

20

Tabelul 2

Rezultatele determinării microbiene a eliberării gentamicinei de către mostrele corpurilor cu înveliș antibiotic din exemplele 1...5 în funcție de timpul păstrării lor în soluție fiziologică salină la 37°C

Exemplul nr.	Cantitatea de gentamicină eliberată (cumulativ, ca sulfat de gentamicină AK=628), mg								
	Timpul eliberării, zile								
	1	2	3	6	9	12	15	21	28
1	8,8	10,5	12,1	13,8	15,2	16,4	17,5	18,6	19,4
2	1,2	1,5	1,8	2,1	2,4	3,0	3,8	4,7	5,5
3	1,2	1,4	1,6	1,8	2,0	2,2	2,5	2,7	3,1
4	27,5	30,4	32,8	35,3	36,8	38,2	39,2	40,4	41,4
5	3,0	3,2	3,6	3,8	4,0	4,2	5,0	5,3	5,7

25

Procedura generală de pregătire a exemplelor 6...8 este echivalentă celei pentru exemplele 1...5. Unica diferență este că în acest caz soluția 2, până la impregnarea corpurilor, se încălzește la o temperatură de 80...90°C. Examinarea eliberării gentamicinei se realizează la fel ca și în exemplele 1...5.

MD 2670 B2 2005.01.31

8

Tabelul 3

Compoziția soluțiilor 1 și 2 și masa mostrelor corpurilor fără
și cu înveliș, exemplele 6...8

Exemplul nr.	Compoziția soluției 1	Compoziția soluției 2	Masa corpurilor până la acoperire, mg	Masa corpurilor după acoperire, mg	Masa învelișului, mg
6	50 mg SG 1000 mg H ₂ O	50 mg DSS 1000 mg H ₂ O	3945	4041	96
7	100 mg SG 1000 mg H ₂ O	100 mg DSS 1000 mg H ₂ O	4249	4447	198
8	50 mg SG 1000 mg H ₂ O	150 mg DSS 1000 mg H ₂ O	3378	3575	197

5

SG: sulfat de gentamicină (AK=628);

DSS: dodecilsulfonat de sodiu.

10 Eliberarea antibioticelor mostrelor corpurilor din exemplele 6...8 se face la fel ca și în exemplele 1...5 și determinarea cantității de gentamicină se face analogic cu testul microbian cu *Bacillus subtilis* ATCC 6633 în calitate de germen-test. Rezultatele sunt prezentate în tabelul 4. Aceste rezultate atestă că mostrele corpurilor acoperite cu soluție apoasă de sulfat de gentamicină și cu soluție apoasă de dodecilsulfonat de sodiu manifestă la fel o eliberare întârziată a gentamicinei timp de 28 de zile. După 28 de zile experimentul a fost sistat. Compararea masei sulfatului de gentamicină utilizat pentru formarea învelișului antibiotic cu masa de gentamicină eliberată indică prezența în înveliș după 28 de zile a unei cantități considerabile de gentamicină. Exemplul nr. 8 arată în mod evident că prezența în înveliș a unei cantități sporite de dodecilsulfonat reduce considerabil din prima zi eliberarea gentamicinei.

Tabelul 4

20 Rezultatele determinării microbiene a eliberării gentamicinei de către mostrele corpurilor cu înveliș antibiotic din exemplele 6...8 în funcție de timpul păstrării lor în soluție fiziologică salină la 37°C

Exemplul nr.	Cantitatea de gentamicină eliberată (cumulativ, ca sulfat de gentamicină AK=628), mg								
	Timpul eliberării, zile								
	1	2	3	6	9	12	15	21	28
6	16,9	20,8	23,4	24,9	26,4	27,6	28,2	29,5	31,0
7	19,1	24,4	29,5	33,7	35,8	37,9	39,9	42,1	43,5
8	2,7	4,4	5,2	5,7	6,2	6,6	7,0	7,6	8,2

25

(57) Revendicări:

1. Procedeu de aplicare a unui înveliș antibiotic pe corpuri cu microcavități interconexe, **caracterizat prin aceea că** în microcavitățile corpurilor se introduce soluția apoasă 1, care conține cel puțin un component antibiotic ușor solubil în apă din grupa aminoglicozidelor, tetraciclinelor, lincosamidelor, 4-chinolonele și clorhexidine, și soluția apoasă 2, care conține cel puțin un component amfifilic ușor solubil în apă din grupa alchilsulfatilor, alchilsulfonaților, alchilarilsulfatilor, dialchilarilsulfatilor, alchilarilsulfonaților, dialchilarilsulfonaților, cicloalchilsulfatilor, cicloalchilsulfonaților, alchilcicloalchilsulfatilor, totodată în intervalul de timp dintre introducerea soluțiilor 1 și 2 apa, de regulă, se elimină cu formarea în microcavități din componentele soluțiilor 1 și 2 a unui reziduu puțin solubil în apă.
2. Procedeu conform revendicării 1, **caracterizat prin aceea că** inițial în microcavități se introduce soluția apoasă 1, apoi, după eliminarea apei, se introduce soluția apoasă 2.
3. Procedeu conform revendicării 1, **caracterizat prin aceea că** inițial în microcavități se introduce soluția apoasă 2, apoi, după eliminarea apei, se introduce soluția apoasă 1.
4. Procedeu conform revendicării 1, **caracterizat prin aceea că** în soluția 1 se utilizează cel puțin un component antibiotic din grupa ce include: alomicină, amicetină, amicacină, apramicină, becanamicină, betamicină, butirosină, destomicină, dibecacină, dihidrostreptomycină, flambamicină, fortimicină A, fortimicină B, framicetină, gentamicină, hichizimicină, homomicină, hibrimicină, higromicină B, canamicină, casuhamicină, lividomicină, minosaminomicină, neomicină, netilmicină, paromomicină, parvulomicină, puromicină A, ribostamicină, rimocidină, ristosamină, ristomicină, sagamicină, sisomicină, sorbistină, spectomicină, streptomycină, tobramicină, tunicamicină, verdamicină, clindamicină, lincomycină, tetracilină, clortetracilină, oxitetracilină, dimetilclortetracilină, metacilină, doxiciclină, rolitetracilină, minociclină, cirpofloxacină, enfloxacina, moxifloxacină, diroclorură de clorhexidină, diacetat de clorhexidină și digluconat de clorhexidină.
5. Procedeu conform revendicării 1, **caracterizat prin aceea că** conținutul componentului antibiotic ușor solubil în apă în soluția apoasă 1 constituie 0,1...60,0 % de masă.
6. Procedeu conform uneia din revendicările de la 1 la 5, **caracterizat prin aceea că** conținutul componentului amfifilic solubil în apă în soluția apoasă 2 constituie 0,1...60,0 % de masă.
7. Procedeu conform uneia din revendicările de la 1 la 6, **caracterizat prin aceea că** raportul cantitativ dintre componentul antibiotic ușor solubil în apă în soluția apoasă 1 și componentul amfifilic solubil în apă în soluția apoasă 2 este de 1:(1... 6).
8. Procedeu conform uneia din revendicările de la 1 la 7, **caracterizat prin aceea că** componentul antibiotic în soluția apoasă 1 este disponibil în formă de sare protonizată.
9. Procedeu conform revendicării 8, **caracterizat prin aceea că** în calitate de contraioni se utilizează ioni de clorură, de bromură, de hidrogen sulfat, de sulfat, de dihidrogen fosfat, de hidrogen fosfat, de fosfat, de acetat, de succinat și de lactat.
10. Procedeu conform uneia din revendicările de la 1 la 9, **caracterizat prin aceea că** soluțiile 1 și/sau 2 se introduc în microcavități prin impregnare, pulverizare sau picurare.
11. Procedeu conform uneia din revendicările de la 1 la 10, **caracterizat prin aceea că** soluția apoasă de sulfat de gentamicină se introduce în microcavități prin impregnare sau pulverizare, sau picurare, după care microcavitățile se usucă pentru eliminarea apei și ulterior se introduce soluția apoasă de dodecilsulfat de sodiu și/sau de dodecilsulfonat de sodiu prin impregnare sau pulverizare, sau picurare; sau în microcavități se introduce o soluție apoasă de hidroclorură de ciprofloxacina prin impregnare sau pulverizare, sau picurare, urmată de uscare pentru eliminarea apei din microcavități și introducerea ulterioară a soluției apoase de dodecilbenzilsulfonat de sodiu prin impregnare sau pulverizare, sau picurare; sau în microcavități se introduce soluția apoasă de hidroclorură de tetracilină și/sau hidroclorură de clortetracilină și/sau hidroclorură de minociclină și/sau hidroclorură de doxicilină prin impregnare sau pulverizare, sau picurare, urmată de uscare pentru eliminarea apei din microcavități și introducerea ulterioară a soluției apoase de dodecilsulfat de sodiu și/sau de dodecilsulfonat de sodiu prin impregnare sau pulverizare.
12. Procedeu conform uneia din revendicările de la 1 la 11, **caracterizat prin aceea că** la introducerea în microcavități a primei soluții apoase, apa se elimină parțial sau complet prin uscare la presiune normală sau în vacuum la temperatura de -20... 120°C.
13. Procedeu conform uneia din revendicările de la 1 la 12, **caracterizat prin aceea că** la formarea reziduiului puțin solubil în apă, corpurile modelate se usucă la presiune normală sau în vacuum la temperatura de -20... 120°C.
14. Procedeu conform uneia din revendicările de la 1 la 13, **caracterizat prin aceea că** în calitate de component amfifilic solubil în apă în soluția apoasă 2 se utilizează cel puțin una dintre substanțele din grupa ce include dodecilsulfat de sodiu, dodecilsulfonat de sodiu, tetradecilsulfat de sodiu, tetradecilsulfonat de sodiu, hexadecilsulfat de sodiu, hexadecilsulfonat de sodiu, octadecilsulfat de sodiu, octadecilsulfonat de sodiu și dodecilbenzilsulfonat de sodiu.

MD 2670 B2 2005.01.31

10

15. Procedeu conform uneia din revendicările de la 1 la 14, **caracterizat prin aceea că** microcavitățile reprezintă niște pori.

16. Procedeu conform uneia din revendicările de la 1 la 15, **caracterizat prin aceea că** corpul cu microcavități interconexe constă din hidroxilapatit, fosfat de tricalciu, carbonat de calciu, sulfat de calciu, sticlă resorbabilă și sticlă ceramică resorbabilă.

17. Procedeu conform uneia din revendicările de la 1 la 15, **caracterizat prin aceea că** corpurile cu microcavități interconexe constau din polimeri bazați pe acid L-lactic și/sau acid D-lactic și/sau acid glicolic și/sau acid 2-hidroxietil-oxiacetic.

18. Procedeu conform revendicării 17, **caracterizat prin aceea că** corpurile poroase interconexe sunt executate în formă de burete, de corpuri spumoase, de mase modelate, fetru, țesături sau tricotaje.

19. Procedeu conform uneia din revendicările de la 1 la 18, **caracterizat prin aceea că** corpurile constau din titan, aliaje de titan sau oțel inoxidabil.

20. Procedeu conform uneia din revendicările de la 1 la 19, **caracterizat prin aceea că** învelișul antibiotic nu umple complet volumul microcavităților interconexe.

21. Procedeu conform uneia din revendicările de la 1 la 20, **caracterizat prin aceea că** în soluția apoasă 1 și/sau soluția apoasă 2 în calitate de solvenți suplimentari se adaugă metanol, etanol, izopropanol, N,N-dimetilformamidă și/sau dimetilsulfoxid.

22. Procedeu conform uneia din revendicările de la 1 la 21, **caracterizat prin aceea că** în corpurile cu microcavități interconexe se introduce soluția 2, se elimină apa, iar soluția 1 se introduce nemijlocit înainte de implantare.

23. Corp cu microcavități interconexe cu înveliș antibiotic, **caracterizat prin aceea că** corpul are pe suprafața microcavităților un înveliș format din cel puțin o sare sau un complex, acesta conținând cel puțin un component cationic, format din unul sau mai mulți reprezentanți ai antibioticelor aminoglicozide, tetraciclone, lincosamide, 4-chinolone și clorhexidine, și cel puțin un component anionic, care constă din unul sau mai mulți reprezentanți ai grupelei ce include alchilsulfăți, alchilsulfonați, alchilarilsulfăți, dialchilsulfăți, alchilarilsulfonați, dialchilarilsulfonați, cicloalchilsulfăți, cicloalchilsulfonați, alchilcicloalchilsulfăți.

24. Corp conform revendicării 23, **caracterizat prin aceea că** microcavitățile sunt executate în formă de pori.

25. Utilizare a unui corp conform uneia din revendicările 23 sau 24 în calitate de implant.

(56) Referințe bibliografice:

1. DE 2807132 A1 1979.08.23

Șef Secție:

GUȘAN Ala

Examinator:

BANTAȘ Valentina

Redactor:

LOZOVANU Maria

RAPORT DE DOCUMENTARE

(21) Nr. depozit: a 2002 0154	(85) Data fazei naționale PCT:	
(22) Data depozit: 2002.06.03	(86) Cerere internațională PCT:	
Prioritatea invocată : (31) nr.: 10142464.7; 10204308.6 (32) data : 31.08.2001; 01.02.2002 (33) țara : DE; DE (51) ⁷ : A 61 K 31/00; A 61 F 2/28; A 61 L 27/28, 27/56 Alți indici de clasificare: (54) Titlul : Procedeu de aplicare a unui înveliș antibiotic pe corpurile cu microcavități interconexe, corp cu înveliș aplicat prin acest procedeu și utilizarea acestuia (71) Solicitantul : HERAEUS KULZER GmbH & Co. KG, DE Termeni caracteristici : a) limba română: înveliș antibiotic, corpurile cu microcavități interconexe, implant b) limba engleză: an antibiotic coating, bodies with interconnected microcavities, implant c) limba rusă: антибиотическое покрытие, тела с взаимосвязанными микропустотами, имплантант		
I. Minimul de documente consultate (sistema clasificării și indici de clasificare Int. Cl.- 7)		
Int. Cl. ⁷ A 61 K 31/00; A 61 F 2/28; A 61 L 27/28, 27/56 MD 1994-2003 EA 1996-2003 SU fond BRITȘ		
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)		
RU 1994-2004 ВИНТИ Биология 1981-2004 ESPASenet		
IV. Documente considerate ca relevante		
Categori a*	Date de identificare ale documentelor citate si indicarea pasajelor pertinente	Numărul revendicării vizate
A	EP 0191789 A1 1986.08.27	1-25
A	EP 0623349 A1 1994.11.09	1-25
A	DE 2807132 A1 1979.08.23	1,2,4, 8,9,10,12,13,15,16,18, 23,24,25
☐ Documentele următoare sunt indicate in rubrica IV		☐ 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		T - document publicat după data depozitului sau

general	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	2004.11.15
Examinatorul	Bantaș Valentina