



MD 2633 B2 2004.12.31

REPUBLICA MOLDOVA



(19) Agenția de Stat
pentru Proprietatea Intelectuală

(11) **2633** ⁽¹³⁾ **B2**
(51) Int. Cl.⁷: A 61 F 2/28;
A 61 K 31/00;
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 0153 (22) Data depozit: 2002.06.03 (31) Nr.: 10142465.5; 10204307.8 (32) Data: 2001.08.31; 2002.02.01 (33) Țara: DE; DE (41) Data publicării cererii: 2003.03.31, BOPI nr. 3/2003	(45) Data publicării hotărârii de acordare a brevetului: 2004.12.31, BOPI nr. 12/2004
(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 învelișului antibiotic pe corpuri cu microcavități interconexe (variante), corp cu microcavități interconexe cu înveliș antibiotic (variante) și utilizarea acestuia**

(57) Rezumat:

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

Procedeu de aplicare a unui înveliș antibiotic
pe corpurile cu microcavități interconexe include
introducerea în microcavități prin impregnare,
pulverizare sau picurare a unei soluții de pen-
takisdodecilsulfat de gentamicină; de tetrakiso-
decilsulfat de gentamicină; de pentakisdodecil-
sulfonat de gentamicină sau tetrakisdodecilsulfonat
de gentamicină. În calitate de solvent se utilizează
metanol și/sau etanol, și/sau N,N-dimetilforma-

2
midă, și/sau dimetilsulfoxid, după care solventul
organic se elimină, iar pe suprafața microcavităților
se formează un strat de pentakisdodecilsulfat de
gentamicină, tetrakisdodecilsulfat de gentamicină,
pentakisdodecilsulfonat de gentamicină, tetrakiso-
decilsulfonat de gentamicină.

5
10
Corpurile cu înveliș antibiotic, realizate din
colagen sau gelatină, sau poliesteri, sau fosfat
tricalcic, sau hidroxilapatit, sau titan, sau aliaje de
titan, sau oțel de înaltă calitate, se utilizează în
calitate de implanturi.

15
Revendicări: 24

Descriere:

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

5 Aceste corpuri cu înveliș antibiotic și microcavități interconexe își vor găsi aplicare ca implanturi în medicina umană și veterinară pentru tratamentul defectelor oaselor și, în caz de necesitate, pentru tratamentul deteriorărilor țesuturilor moi. Aici se preconizează obținerea unei eliberări continue a antibioticului din învelișul antibiotic aplicat pe suprafața internă a microcavităților interconexe timp de câteva zile, pentru a putea preveni sau combate o infecție microbiană în regiunea de tratament a defectului și/sau a defectului țesuturilor moi.

10 Defectele osului sunt frecvente în medicina umană și veterinară, și în special sunt cauzate de fistula osoasă, fracturile multiple și de tumori. Infecțiile concomitente ale țesutului osos sunt frecvente în cazul fracturilor multiple deschise ale oaselor. Tratamentul defectelor oaselor se poate face prin umplerea cu implantul potrivit. Un interes deosebit prezintă implanturile poroase, care au acțiune osteo-conductivă, favorizând creșterea țesutului osos din conținutul compoziției chimice și
15 porozității lor. Tratamentul defectelor oaselor totdeauna devine problematic, în cazul în care este prezentă o infecție bacteriană a țesutului osos. Aceste infecții pot fi combătute prin administrarea sistematică sau locală a unor antibiotice potrivite. Administrarea sistematică a antibioticelor prezintă anumite probleme ce țin de toxicitatea lor ocazională, care nu poate fi neglijată. Aplicarea locală
20 directă în/sau pe țesutul infectat, din contra, oferă avantajul de a folosi antibioticul în concentrații locale mari, fără a afecta întregul organism. Utilizarea antibioticului în concentrații locale mari în locul infecției bacteriene face posibilă distrugerea eficientă. Este deosebit de avantajos cazul în care concentrația eficientă de antibiotic este menținută în locul infecției bacteriene pentru o perioadă de la câteva zile până la câteva săptămâni, pentru o penetrare cât mai profundă în țesutul infectat,
25 eliminând de asemenea și germenii greu accesibili. Leziunile țesuturilor moi, cauzate de infecții bacteriene, de asemenea sunt frecvent întâlnite în medicina umană și veterinară. De aceea, în cazul acestor infecții prezintă interes și tratamentul local cu antibiotice.

Anterior, relativ puțin, la producerea depo-preparatelor și implanturilor antibiotic active s-au folosit sărurile de antibiotice aminoglicozide solubile în apă. Este cunoscută o serie de săruri ușor
30 solubile. Astfel, a fost publicată obținerea sărurilor ușor solubile, bazate pe acizi grași superiori și acizi arilalchilcarboxilici cu gentamicină. (US 3,091,572 1962.07.16). De exemplu, sărurile de gentamicină cu acid lauric, acid palmitic, acid oleic, acid fenilbutiric și acid naftalen-1-carboxilic. Sinteza dodecilsulfatului de gentamicină în soluție diluată sau diluată cu metanol este descrisă (DE 24 46 640 1974.09.30). Aceste săruri, totuși, s-au dovedit a fi dezavatajoase din mai multe puncte de
35 vedere, deoarece ele reprezintă substanțe cerate, hidrofoabe care nu permit utilizarea galenică. Jurado Soleret al. au determinat că pentakisdodecilsulfatul de gentamicină este solubil în așa solvenți, cum ar fi metanolul, etanolul și dimetilsulfoxidul. Pentakisdodecilsulfatul de gentamicină a fost folosit pentru obținerea preparatelor injectabile, unguentelor și cremelor. Alte utilizări posibile ale pentakisdodecil-
40 sulfatului de gentamicină nu au fost examinate. Sărurile acizilor grași și sulfații alifatici de gentamicină și etamicină au fost sintetizați din baze libere sau din sărurile acestora, în apă, la temperatura de 50...80°C (DE 32 48 328 1982.12.28). Aceste săruri antibiotice ale acizilor grași trebuie să fie potrivite ca substanțe injectabile. O cercetare mai recentă o constituie fosfații falvonoizi ai aminoglicozidelor puțin solubili (US 4,617,293 1986.10.13). Sunt descrise sărurile monoesterului
45 acidului fosforic cu derivați de hidroxiflavane, hidroxiflavone, hidroxiflavanone, hidroxiflavone și hidroxiflavilium. În acest context, deosebit de potriviți sunt derivații flavanonei și flavonelor. Aceste săruri puțin solubile în apă se pare că-și vor găsi aplicare în preparate. Astfel, aceste săruri pot fi introduse, de exemplu, într-o masă moale de collagen (US 4,291,013 1981.09.22).

Este cunoscută metoda de creare a unor depozite simple de antibiotic(e) în sistemul de pori ai unui corp poros prin impregnarea corpului poros cu soluție diluată de antibiotic [1]. În acest caz,
50 eliberarea retardă a ingredientului activ al unui antibiotic ușor solubil în apă poate fi obținută prin adsorbție și/sau difuziune, aceasta depinde de materialul utilizat, volumul porilor și porozitate. Totodată, este posibil de a dizolva puțin sărurile de antibiotic ușor solubile în apă, într-un solvent organic potrivit și apoi de a impregna corpurile modelate cu aceste soluții. Astfel, depozitele de ingredient activ din corpurile modelate cresc, ceea ce conduce la o eliberare întârziată a ingredientului
55 activ. Un exemplu este metoda descrisă de Cimbollek și Nies pe baza unei soluții de sare de gentamicină solubilă în apă și utilizarea ei pentru acoperire (US 5,679,646 1994.05.04). Această sare de gentamicină a fost sintetizată pe bază de 3-p-metoxi benziliden-6-hidroxi-4'-metoxi flavanon-6-fosfat. Kurtz descrie un proces foarte interesant în care sărurile de antibiotic solubile în apă obținute din gentamicină sau polimicină și penicilină sau cefalosporină sunt dizolvate într-un solvent organic

MD 2633 B2 2004.12.31

4

și cu aceste soluții este impregnat corpul pentru care nu sunt specificate detaliile (DE 23 01 633 1973.11.13). Radicalii de penicilină sau cefalosporină formează componentele anionice ale sărurilor, iar radicalii aminoglicozidelor – componentele cationice.

5 În concluzie, se poate afirma că până în prezent nu a fost cunoscut un procedeu care să permită aplicarea pe suprafața microcavităților interconexe a componentelor antibiotice constând din săruri de gentamicină ușor solubile în apă ce conțin un radical anionic din grupa alchilsulfatilor și/sau alchilsulfonaților. Proprietățile de formare a unui strat, posedate de sărurile de antibiotic pe bază de sulfat și sulfonați organici ușor solubile în apă, nu au fost consemnate până în prezent.

10 Scopul acestei invenții este de a obține corpuri cu înveliș antibiotic îmbunătățit și, de asemenea, un procedeu simplu și ieftin de producere a corpurilor cu microcavități interconexe cu înveliș antibiotic. Aceste corpuri cu microcavități interconexe și cu înveliș antibiotic se pot folosi ca implanturi pentru tratamentul leziunilor țesuturilor osoase și moi în medicina umană și veterinară. Prin acest procedeu, fără a utiliza lanți polimeri, învelișurile antibiotice ar putea fi obținute simplu, fiind posibilă doar eliberarea antibioticelor timp de câteva zile. Învelișul antibiotic trebuie să adere

15 bine la suprafața internă a corpurilor cu microcavități interconexe, fără a produce ocluzia acestor microcavități.

Scopul este atins prin caracteristicile din revendicările independente. În revendicările dependente sunt prezentate configurațiile avantajoase.

20 La baza acestei invenții se află faptul că învelișurile antibiotice cu eliberare întârziată a ingredientului activ în microcavitățile unui corp cu microcavități interconexe se formează, în special, prin introducerea în microcavități a unei soluții de pentakisododecilsulfat de gentamicină sau pentakisododecilsulfonat de gentamicină într-un solvent organic potrivit (de exemplu, din grupa alcoolilor) prin una din metodele potrivite, cum ar fi impregnare, pulverizare sau picurare, și printr-un strat de pentakisododecilsulfat de gentamicină sau pentakisododecilsulfonat de gentamicină restant pe

25 suprafața microcavităților după eliminarea solventului organic (prin evaporare sau vaporizare). Microcavitățile pot fi construite ca pori. Corpurile pot fi de natură organică sau anorganică, sau pot reprezenta compuși de material organic. Ele sunt realizate, de exemplu, din collagen, gelatină, poliesteri, titan, aliaje de titan, oțel de calitate superioară, carbonat de calciu, sulfat de calciu, fosfat tricalcic sau hidroxiapatit. Prin corpuri metalice cu microcavități interconexe se subînțelege, în

30 particular, corpurile care au pe suprafața lor microcavități interconexe, de asemenea, corpurile metalice, suprafața cărora este atât de mult deteriorată cu nisip, încât are microcavități conectate între ele. Este evident, că solventii utilizați trebuie să fie cât mai omogeni. Mai mult decât atât, se presupune că sunt utilizați alcooli inferiori, cum ar fi N,N-dimetilformamidă (DMF) sau dimetilsulfoxid (DMSO). Solvenți preferați sunt metanolul și etanolul.

35 Pentakisododecilsulfatul de gentamicină, tetrakisododecilsulfatul de gentamicină, tetrakisododecilsulfonat de gentamicină, de asemenea pentakisododecilsulfonat de gentamicină sunt substanțe necristaline, cerate, care se manifestă anumit, în funcție de evaporarea sau vaporizarea solventului organic, depozitându-se astfel pe suprafețe sub formă de strat. Ele aderă chiar și la suprafețele de sticlă, ceramică sau plastic.

40 Un alt fapt semnificativ este că dodecilsulfatul de clindamicină, dodecilsulfonat de clindamicină, dodecilsulfat de lincosamină, dodecilsulfonat de lincosamină pot fi dizolvați în metanol, etanol, dimetilsulfoxid și N,N-dimetilformamidă. Deci, aceste substanțe pot fi adăugate fără probleme la soluțiile de gentamicină. De asemenea, este posibilă adăugarea la soluții a dodecilsulfatilor de tetraciclină sau dodecilsulfonaților de tetraciclină. Dodecilsulfatul de tetraciclină poate fi substituit cu

45 dodecilsulfat sau dodecilsulfonat de clortetraciclină, oxitetraciclină, dimetilclortetraciclină, metaciclina, doxiciclina, rolitetraciclină și minociclina. Se poate adăuga de asemenea și dodecilbenzilsulfonat de ciprofloxacina. Respectiv, învelișurile conținând componente cu gentamicină și cel puțin unul dintre componentele antibiotice adiționale menționate aderă la suprafețele microcavităților. Obținerea unor învelișuri antibiotice doar cu dodecilsulfat, dodecilsulfonat și dodecilbenzilsulfonat antibiotice enumerate mai sus, fără component antibiotic cu conținut de gentamicină, este

50 de asemenea asigurată de prezenta invenție.

Alte antibiotice, de asemenea pot fi în mod mecanic fixate în straturi de pentakisododecilsulfat de gentamicină sau tetrakisododecilsulfat de gentamicină și pentakisododecilsulfonat de gentamicină, sau tetrakisododecilsulfonat de gentamicină prin incluziune sau suprapunere. De aceea, este posibilă

55 introducerea prin cufundare, pulverizare sau picurare, pentru început a unei soluții diluate care conține cel puțin un component antibiotic ușor solubil în apă din grupa antibioticelor aminoglicozide, tetraciline, lincosamide și 4-quinolone, apoi, după evaporarea și/sau vaporizarea apei, a unei soluții care constă din pentakisododecilsulfat de gentamicină și/sau tetrakisododecilsulfat de gentamicină, și/sau tetrakisododecilsulfat de gentamicină, și/sau pentakisododecilsulfonat de gentamicină, și/sau

60 tetrakisododecilsulfonat de gentamicină, și solventul care este metanol, etanol, dimetilsulfoxid sau N,N-dimetilformamidă. În final, obținem un strat dublu. În procesul de utilizare a acestor implanturi,

MD 2633 B2 2004.12.31

5

în cazul în care stratul de gentamicină este cel puțin parțial dizolvat, cel de al doilea antibiotic este eliberat primul. În această formă structurală a invenției, sulfatul de gentamicină, hidroclorura de clindamicină, dihidrogensulfatul de clindamicină, hidroclorura de lincosamină, sulfatul de canamicină, sulfatul de ampicilină, sulfatul de tobramicină, hidroclorura de tetraciclină, hidroclorura de clortetraciclină, hidroclorura de oxitetraciclină, hidroclorura de dimetilclortetraciclină, hidroclorura de metacilină, hidroclorura de doxiciclină, hidroclorura de rolitetraciclină, hidroclorura de minociclină și/sau hidroclorura de ciprofloxacina, și/sau hidroclorura de moxifloxacina sunt utilizate de preferință în formă de componente antibiotice ușor solubile în apă.

5 Invenția se referă de asemenea la un procedeu de aplicare a unui înveliș antibiotic pe corpuri cu microcavități interconexe, în care se introduce o soluție conținând una sau mai multe substanțe din grupa dodecilsulfonat de moxifloxacina și/sau dodecilsulfonat de moxifloxacina, și/sau dodecilsulfonat de moxifloxacina, și/sau dodecilsulfonat de moxifloxacina, și/sau dodecilsulfat, și/sau dodecilsulfonații de clindamicină, tetraciclină, lincosamină, clortetraciclină, oxitetraciclină, dimetilclortetraciclină, metacilină, doxiciclină, rolitetraciclină și minociclină; și, după evaporarea sau vaporizarea solventului, pe suprafețele microcavităților rămâne un strat de aceste substanțe.

15 Totodată, conform prezentei invenții, pentru aplicarea învelișurilor sunt preferate: lână, țesătură de fetru, tricotată și împletită din poliester, collagen sau gelatină.

Concentrația potrivită de dodecilsulfatul sau sulfonatul respectiv este de 0,1 la 20,0 % de masă în raport cu solventul.

20 De asemenea, conform invenției, este potrivită aplicarea învelișului pe corpuri poroase modelate din poliesteri, carbonat de calciu, sulfat de calciu, fosfat tricalcic, hidroxiapatit și sticlă resorbabilă.

Corpurile cu înveliș antibiotic cu microcavități interconexe, conform acestei invenții, sunt folosite ca implanturi.

Exemplele ce urmează sunt prezentate pentru a exemplifica invenția fără a o restrânge.

25 Exemple

Exemplele 1 și 2 de mai jos sunt prezentate pentru a explica invenția.

În exemplele 1 și 2 în calitate de corpuri cu microcavități interconexe s-au utilizat bucăți pătrate de sticlă fosfat resorbabilă cu dimensiuni de 20 x 20 x 10 mm. Ele au o porozitate totală de 65% din volum.

30 Preparatele din exemplele 1 și 2.

În exemple se utilizează pentakisdodecilsulfat de gentamicină, obținut conform metodei lui Jurado Soler et al. (DE 24 46 6410 1974.09.30). 135 mg sau 270 mg de pentakisdodecilsulfat de gentamicină se dizolvă în 1 g de metanol. Soluția de metanol pregătită anterior s-a picurat în porii fiecărei bucăți pătrate de sticlă fosfat. Corpurile au absorbit soluția, apoi au fost uscate la temperatura camerei până s-a obținut o masă constantă.

Tabelul 1

Compoziția soluțiilor utilizate și rezultatele cântăririi corpurilor fără înveliș și cu înveliș din exemplele 1 și 2

Exemplul nr.	Compoziția soluției	Masa corpurilor până la aplicarea învelișului (mg)	Masa corpurilor după aplicarea învelișului (mg)	Masa învelișului (mg)
1	135 mg DPSG 1000 mg metanol	3949	4087	130
2	270 mg DPSG 1000 mg metanol	3992	4257	265

40

DPSG: pentakisdodecilsulfat de gentamicină

Eliberarea antibioticelor din corpurile din exemplele 1 și 2.

45 Corpurile modelate obținute în exemplele 1 și 2 au fost introduse în 20 ml de ser fiziologic și păstrate la 37°C pentru 28 de zile. Ele au fost examinate după 1, 2, 3, 6, 9, 13, 15, 21 și 28 de zile. După fiecare examinare, mediul de eliberare era înlocuit complet cu unul proaspăt. Antibioticele s-au determinat cu un test de difuziune pe geloză, utilizând *Bacillus subtilis* ATCC 6633 în calitate de germen-test. Rezultatele sunt prezentate în tabelul 2.

MD 2633 B2 2004.12.31

6

Tabelul 2

Rezultatele determinării microbiene a eliberării gentamicinei de mostrele corpurilor cu învelișuri din exemplele 1 și 2, în funcție de durata păstrării corpurilor în ser fiziologic la 37°C.

5 Eliberarea gentamicinei (cumulativă, ca sulfat de gentamicină AK=628) [mg], perioada eliberării (zile)

Exemplul nr.	1	2	3	6	9	13	15	21	28
1	1,2	1,9	2,7	3,8	4,9	5,8	6,9	8,1	9,2
2	1,5	3,1	4,3	5,4	6,7	7,9	8,8	10,1	11,4

10

(57) Revendicări:

1. Procedeu de aplicare a învelișului antibiotic pe corpuri cu microcavități interconexe, **caracterizat prin aceea că** o soluție conținând dodecilsulfat de gentamicină cu 1 la 5 grupe sulfat de dodecil la o moleculă de gentamicină și/sau dodecilsulfonat de gentamicină cu 1 la 5 grupe sulfonat de dodecil pentru o moleculă de gentamicină se introduce în microcavități, se elimină solvenții cu formarea unui strat de dodecilsulfat de gentamicină sau dodecilsulfonat de gentamicină pe suprafața microcavităților.

2. Procedeu conform revendicării 1, **caracterizat prin aceea că** se utilizează pentakisododecilsulfat de gentamicină sau tetrakisododecilsulfat de gentamicină și/sau pentakisododecilsulfonat de gentamicină și/sau tetrakisododecilsulfonat de gentamicină.

3. Procedeu, conform revendicării 1 sau 2, **caracterizat prin aceea că** în calitate de solvent se utilizează cel puțin un solvent organic.

4. Procedeu, conform revendicării 3, **caracterizat prin aceea că** se utilizează unul dintre solvenții: metanol, etanol, N,N-dimetilformamidă și dimetilsulfoxid.

5. Procedeu, conform uneia din revendicările 1...4, **caracterizat prin aceea că** introducerea se face prin impregnare sau pulverizare, sau picurare.

6. Procedeu, conform uneia din revendicările 1...5, **caracterizat prin aceea că** corpurile se realizează din collagen, gelatină sau poliester, carbonat de calciu, sulfat de calciu, fosfat tricalcic sau hidroxiapatit.

7. Procedeu, conform uneia din revendicările 1...6, **caracterizat prin aceea că** la soluție se adaugă una sau mai multe substanțe, cum ar fi: dodecilbenzilsulfonat de ciprofloxacina și/sau dodecilsulfat și/sau dodecilsulfonați de clindamicină, tetraciclină, lincosamină, clortetraciclină, oxitetraclină, dimetilclortetraciclină, metacilină, doxiciclină, rolitetracilină și minociclină.

8. Procedeu, conform uneia din revendicările 1...7, **caracterizat prin aceea că**, pentru început, în microcavitățile interconexe se introduce o soluție diluată care conține cel puțin un component antibiotic ușor solubil în apă, din grupa antibioticelor aminoglicozide, tetraciline, lincosamide și 4-quinolone, apoi, după evaporarea și/sau vaporizarea apei, o soluție de dodecilsulfat de gentamicină și/sau dodecilsulfonat de gentamicină, în special, pentakisododecilsulfat de gentamicină și/sau tetrakisododecilsulfat de gentamicină, și/sau pentakisododecilsulfonat de gentamicină, și/sau tetrakisododecilsulfonat de gentamicină se introduce în metanol, etanol, N,N-dimetilformamidă și/sau dimetilsulfoxid prin impregnare, pulverizare sau picurare.

9. Procedeu, conform revendicării 8, **caracterizat prin aceea că** în calitate de componente antibiotice, care sunt ușor solubile în apă, se utilizează sulfat de gentamicină, hidroclorură de clindamicină, dihidrogenfosfat de clindamicină, hidroclorură de lincosamină, sulfat de canamicină, sulfat de ampicilină, sulfat de tobramicină, hidroclorură de tetraciclină, hidroclorură de clortetraciclină, hidroclorură de oxitetracilină, hidroclorură de dimetilclortetraciclină, hidroclorură de metacilină, hidroclorură de doxiciclină, hidroclorură de rolitetracilină, hidroclorură de minociclină și/sau hidroclorură de ciprofloxacina și/sau hidroclorură de moxifloxacina.

10. Procedeu, conform uneia din revendicările 1...9, **caracterizat prin aceea că** se introduc 0,1...20,0 % mas. de dodecilsulfat sau sulfonat în raport cu solvenții.

11. Procedeu, conform uneia din revendicările 1...10, **caracterizat prin aceea că** corpurile reprezintă o structură fibroasă, țesătură de fetru, tricată sau împletită din poliester, collagen sau gelatină.

12. Procedeu, conform uneia din revendicările 1...10, **caracterizat prin aceea că** învelișul se aplică pe corpuri poroase modelate din poliesteri, carbonat de calciu, sulfat de calciu, fosfat tricalcic, hidroxiapatit și sticlă resorbabilă.

MD 2633 B2 2004.12.31

7

13. Procedeu, conform uneia din revendicările 1...10, **caracterizat prin aceea că** învelișul se aplică pe corpuri metalice modelate din titan, aliaje de titan sau oțel de înaltă calitate.

14. Procedeu de aplicare a învelișului antibiotic pe corpuri cu microcavități interconexe, **caracterizat prin aceea că** în microcavități se introduce o soluție ce conține una sau mai multe substanțe din grupa ce include dodecilbenzilsulfonat de ciprofloxacina și/sau dodecilsulfat de moxifloxacina, și/sau dodecilbenzilsulfonat de moxifloxacina, și/sau dodecilsulfonat de moxifloxacina, și/sau dodecilsulfat și/sau dodecilsulfonați de clindamicina, tetraciclina, lincosamina, clortetraciclina, oxitetraciclina, dimetilclortetraciclina, metaciclina, doxiciclina, rolitetraciclina și minociclina și după evaporarea sau vaporizarea soluției, un strat de aceste substanțe se formează pe suprafața microcavităților.

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

16. Corp cu microcavități interconexe cu înveliș antibiotic, **caracterizat prin aceea că** pe suprafața microcavităților este format un strat ce conține dodecilsulfat de gentamicina cu 1...5 grupe de dodecilsulfat la o moleculă de gentamicina sau dodecilsulfonat de gentamicina cu 1...5 grupe de dodecilsulfonat la o moleculă de gentamicina.

17. Corp, conform revendicării 16, **caracterizat prin aceea că** stratul conține pentakisododecilsulfat de gentamicina și/sau tetrakisododecilsulfat de gentamicina sau pentakisododecilsulfonat de gentamicina și/sau tetrakisododecilsulfonat de gentamicina.

18. Corp cu microcavități interconexe cu înveliș antibiotic, **caracterizat prin aceea că** pe suprafața microcavităților este format un strat ce conține una sau mai multe substanțe din grupa dodecilbenzilsulfonat de ciprofloxacina și/sau dodecilsulfat și/sau dodecilsulfonați de clindamicina, tetraciclina, lincosamina, clortetraciclina, oxitetraciclina, dimetilclortetraciclina, metaciclina, doxiciclina, rolitetraciclina și minociclina.

19. Corp, conform revendicării 16 sau 18, **caracterizat prin aceea că** este realizat din collagen, gelatină sau poliesteri, carbonat de calciu, sulfat de calciu, fosfat tricalcic sau hidroxiapatit.

20. Corp, conform revendicării 16 sau 18, **caracterizat prin aceea că** este realizat dintr-o structură fibroasă, țesătură de fetru, tricotată sau împletită din poliester, collagen sau gelatină.

21. Corp, conform revendicării 16 sau 18, **caracterizat prin aceea că** este realizat ca un corp poros modelat din poliester, carbonat de calciu, sulfat de calciu, fosfat tricalcic, hidroxiapatit sau sticlă resorbabilă.

22. Corp, conform revendicării 16 sau 18, **caracterizat prin aceea că** este realizat din titan, aliaje de titan sau oțel de înaltă calitate.

23. Corp, conform revendicării 16 sau 18, **caracterizat prin aceea că** microcavitățile sunt realizate în formă de pori.

24. Utilizarea corpului cu microcavități interconexe cu înveliș antibiotic, conform uneia din revendicările 16... 23, în calitate de implant.

(56) Referințe bibliografice:

1. DE 2807132 A1 1979.08.23

Șef Secție:

GUȘAN Ala

Examinator:

BANTAȘ Valentina

Redactor:

UNGUREANU Mihail

RAPORT DE DOCUMENTARE

(21) Nr. depozit: a 2002 0153		(85) Data fazei naționale PCT:
(22) Data depozit: 2002.06.03		(86) Cerere internațională PCT:
Prioritatea invocată : (31) nr.: 10142465.5; 10204307.8 (32) data : 31.08.2001; 01.02.2002 (33) țara : DE; DE (51)⁷ : A 61 F 2/28; A 61 K 31/00; A 61 L 27/28, 27/56 Alți indici de clasificare: (54) Titlul : Procedeu de aplicare a unui înveliș antibiotic pe corpurile cu microcavitati interconexe, corp cu înveliș aplicat prin acest procedeu și utilizarea acestuia (71) Solicitantul : HERAEUS KULZER GmbH & Co. KG, DE Termeni caracteristici : a) limba română: procedeu de aplicare înveliș antibiotic pe corpurile cu microcavități interconexe b) limba engleză: process for application of an antibiotic coating into the bodies with interconnected microcavities c) limba rusă: способ нанесения антибиотического покрытия на тела с взаимосвязанными микрополостями		
I. Minimul de documente consultate (sistema clasificării și indici de clasificare Int. Cl.- 7)		
Int. Cl. ⁷ A 61 F 2/28; A 61 K 31/00; A 61 L 27/28, 27/56 MD 1994-2003 EA 1996-2003 SU fond BRIT		
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 ВИНИТИ Биология 1981-2004 ESPASEnet		
IV. Documente considerate ca relevante		
Categoria *	Date de identificare ale documentelor citate si indicarea pasajelor pertinente	Numărul revendicării vizate
A	DE 2301633 A1 1973.11.08	1-24
A	DE 2446640 A1 1975.12.11	1-13; 16,17
A	DE 4314871 A1 1994.11.10	1-24
A	DE 2807132 A1 1979.08.23	1-13; 16,17
☐ 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 general	T - document publicat după data depozitului sau a priorității invocate, care nu aparține stadiului pertinent al tehnicii, dar care este citat pentru a pune în evidență 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 2004.10.19	
Examinatorul Bantaș Valentina	