



MD 2353 B2 2004.01.31

REPUBLICA MOLDOVA



(19) Agenția de Stat
pentru Protecția Proprietății Industriale

(11) **2353** ⁽¹³⁾ **B2**
(51) Int. Cl.⁷: A 61 K 31/65, 31/726,
9/10, 9/22, 47/02, 47/06;
A 61 J 3/00

(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 0073 (22) Data depozit: 2002.02.13 (31) Nr.: 10114245.5 (32) Data: 2001.03.22 (33) Țara: DE (41) Data publicării cererii: 2002.11.30, BOPI nr. 11/2002	(45) Data publicării hotărârii de acordare a brevetului: 2004.01.31, BOPI nr. 1/2004
(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) Preparat antibiotic, procedeu de obținere și utilizările acestuia

(57) Rezumat:

1
Invenția se referă la un preparat antibiotic, la un procedeu de obținere a lui, care poate fi utilizat în medicină și medicina veterinară pentru tratamentul infecțiilor microbiene locale în țesuturile tari și în cele moi.

Esența procedurii constă în aceea că se amestecă cu apă un component amfifilic dintre sulfați, sulfamați sau sulfonați, unul sau mai multe

2
5 antibiotice din grupa aminoglicozidelor, lincosamidelor sau tetraciclinelor, un component auxiliar organic și/sau anorganic și, eventual, cel puțin un component biologic activ.

10 Preparatul obținut poate fi utilizat ca implant resorbabil sau neresorbabil.

Revendicări: 16

MD 2353 B2 2004.01.31

Descriere:

Prezenta invenție se referă la un procedeu de producere a preparatului antibiotic cu eliberare întârziată a ingredientului activ și utilizarea lui în medicina umană și veterinară pentru tratamentul infecțiilor microbiene locale ale țesuturilor tari și moi.

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

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

25 Fixarea fizică a antibioticelor în cazul în care se utilizează materiale plastice neresorbabile constituie conținutul unei serii de brevete, unul sau câteva fiind prezentate ca exemple. Așa, Klemm (K. Klemm, Surgical synthetic resin material and method of treating osteomyelitis. Maz 13, 1975, US 3,882,858) propune tratarea osteomielitelor cu particule plastice de polimetacrilat, poli-acrilat sau cu copolimerii acestora, care se impregnează cu gentamicină sau cu alte antibiotice. Klemm descrie utilizarea septopalului (K. Klemm: Septopal-a new way of local antibiotic therapy. In T. J. G. Van Rens, F. H. Kazser, (eds), Local Antibiotic treatment in Osteomyelitis and Soft Tissue Infections, Excerpta Medica, Amsterdam (1981) 24-31; K. Klemm: Antibiotic beat chains. Clin. Orthop. Relat. Res. 295 (1993) 63-76). Acesta include catene de polimetacrilat, comercial disponibile, care
30 eliberează gentamicina. Heuser și Dingeldein descriu o compoziție pe bază de antibiotice și polimetil metacrilat sau poli-acrilat, la care aminoacizii sunt adăunați ca componente adționale (D. Heuser, E. Dingeldein: Synthetic resin-base, antibiotic compounds containing amino acids. April 4, 1980, US 4,191,740; D. Heuser, E. Dingeldein: Synthetic resin-base antibiotic compositions containing amino acids. November 11, 1980, US 4,233,287). În plus, antibioticele, în special antibioticele aminoglicozide, se încorporează în cimentul osos (A. Gross, R. Schaefer, S. Reiss: Bone cement compositions containing gentamycin. November 22, 1977, US 4,059,684; A. Welch: Antibiotics in acrylic bone cement. In vitro studies. J. Biomed. Mater. Res. 12 (1978) 679; R. A. Elson, A. E. Jephott, D. B. McGeachie, D. Vereitas: Antibiotic-loaded acrylic cement. J. Bone Joint Surg. 59B (1977) 200-205).

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

MD 2353 B2 2004.01.31

4

gentamicină/poli-D,L-lactid-coglicolid. Preparatele-depozit eliberează circa 90% de antibiotic timp de 24 ore.

Adițional la fixarea fizică a antibioticelor, utilizând materialele plastice, sunt descrise numeroase sisteme anorganice cu acțiune întârziată. În continuare, prin intermediul unui exemplu vor fi prezentate doar câteva sisteme obținute cu sulfat de calciu. Un astfel de sistem cu eliberare lentă este descris de Randolph ș.a. și se bazează pe incluziunea ingredientelor active într-o matrice de sulfat de calciu (D. A. Randolph, J. L. Negri, T. R. Devine, S. Gitelis: Calcium sulfate controlled release matrix. September 15, 1998, US 5,807,567). Aceste pilule se obțin dintr-un amestec de α -sulfat de calciu hemihidrat, β -sulfat de calciu hemihidrat, un aditiv și apă. Solidificarea se realizează prin formarea dihidratului sulfat de calciu. Turner ș.a. descriu tablete de sulfat de calciu cu conținut de tobramicină și care se pot utiliza în tratamentul defectelor medulare (T. M. Turner, R. M. Urban, S. Gitelis, A. M. Lawrence-Smith, D. J. Hall: Delivery of tobramycin using calcium sulfate tablets to graft a large medullary defect: Local and systemic effects. Sixth World Biomaterials Congress Transactions (2000) 767). Sunt cunoscute de asemenea sisteme similare celor cu sulfat de calciu, însă cu sulfat de ampicilină (D.W.Peterson, W.O. Haggard, L. H. Morris, K. C. Richelsoph, J. E. Parr: Elution of amikacin from calcium sulfate pellets: An in vitro study. Sixth World Biomaterials Congress Transactions (2000) 767).

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

Astfel, Folch Vazquez descrie obținerea dodecil sulfatului de tetracilină cu sodiu dodecil sulfat în apă (C. Folch Vazquez: Tetracycline lauryl sulfate. February 8, 1966, ES 3,309,402; C. Folch Vazquez: Tetracycline derivatives. January 9, 1967, NL 6609490). Ca alternativă procedeul de producere se poate realiza din tetracilină și acid dodecil sulfuric (C. Folch Vazquez: Tetracycline lauryl sulfate. February 8, 1966, ES 322,771).

În plus, se propune utilizarea sulfamaților de tetracilină pentru terapia cu antibiotice (A. Jurando, J. M. Puigmarti: Antibiotic tetracycline sulfamate and its derivatives. October 27, 1970, US 3,536,759; Anonymous: Antibiotic tetracycline alkylsulfamates. October 16, 1969, ES 354,173; C. Ciuro, A. Jurado: Stability of a tetracycline derivative. Afinidad 28 (292) 1971, 1333-5). O serie de săruri puțin solubile sunt fundamental cunoscute în legătură cu antibioticele aminoglicozide. Astfel, este descrisă sinteza sărurilor cu solubilitate redusă bazate pe acizi grași superiori, acizi aril alchil carboxilici, alchil sulfați și alchil sulfonați cu gentamicină (G. M. Luedemann, M. J. Weinstein: Gentamycin and method of production. July 16, 1962, US 3,091,572). Exemplele includ sărurile de gentamicină ale acizilor lauric, stearic, palmitic, oleic, fenil butiric, naftalen-1-carboxilic, lauryl sulfuric și dodecilbenzensulfonic. Aceste săruri prezintă numeroase dezavantaje, deoarece ele sunt în formă de ceară (sau rășini), reprezintă substanțe hidrofobe, care împiedică utilizarea Galenică. În pofida acestui lucru, sărurile acizilor grași cu gentamicină și etamicină se sintetizează din baze libere sau sărurile acestora în apă la 50-80°C (H. Voegelé, P. Stadler, H. J. Zeiler, S. Samann, K. G. Metzger: Sparingly-soluble salts of aminoglycosides and formations containing them with inhibited substance release [1]. Se presupune că aceste săruri ale unui acid gras-antibiotic ar fi potrivite în calitate de preparate injectabile. Este de asemenea descrisă obținerea dodecil sulfatului de gentamicină și utilizarea lui în alifii (sau unguente), creme (C. Folch Vazquez: Gentamicin derivatives [2]. Aminoglicozid flavonoid fosfați slab solubili reprezintă un eveniment mai recent (H. Wahlig, E. Dingeldein, R. Kirchlechner, D. Orth, W. Rogalski: Flavonoid phosphate salts of aminoglycoside antibiotics [3]. Sunt descrise săruri ale semiesterilor acidului fosforic cu derivați de hidroxi flavane, hidroxi flavene, hidroxi flavanone, hidroxi flavone și hidroxi flavilium. Mai potriviți sunt derivații de flavanone și flavone. Se presupune că sărurile slab solubile pot fi utilizate în calitate de preparate-depozit. Așa, de exemplu, sărurile se utilizează în mase formulate de collagen (H. Wahlig, E. Dingeldein, D. Braun: Medicinally useful, shaped mass of collagen resorbable in the body [4]. Adițional, chiar și valvele cardiace artificiale se impregnează cu aceste săruri de gentamicină puțin solubile, croșetate de gentamicină (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 interesant, că la acești pacienți, în particular, se utilizează un amestec de sulfat de gentamicină ușor solubil și croșetate de gentamicină cu solubilitate redusă.

Scopul constă în aceea că: prim, după introducerea inelului valvei cardiace în organism sau într-un model fluid, concentrația înaltă inițială de gentamicină este asigurată de sulfatul de gentamicină ușor solubil, iar secund, datorită croșetării de gentamicină cu o solubilitate relativ redusă devine posibilă eliberarea gentamicinei pentru o perioadă îndelungată de timp. Modul de eliberare în funcție de timp a gentamicinei este controlat prin raportul sulfatului de gentamicină ușor solubil către

MD 2353 B2 2004.01.31

5

crobefatul de gentamicină cu solubilitate redusă. Astfel, pentru ajustarea selectivă a regimului de eliberare este necesară utilizarea a două săruri de gentamicină în proporții definite ale ingredientelor în formulări Galenice. Această metodă de formare a unui depozit prin combinarea unei sări de antibiotic ușor solubile cu o sare de antibiotic cu o solubilitate redusă presupune posibilitatea obținerii unei forme pure de sare de antibiotic cu o solubilitate redusă.

În esență, se poate constata că sistemele-depozit de antibiotice cunoscute cu reținerea eliberării antibioticului cauzată fizic depind în mare măsură de compoziția matricei utilizate. Adicional, procedeul de obținere a acestor sisteme cu antibiotice influențează considerabil asupra procesului de eliberare. Brevetul US 4,617,293 vine să confirme că utilizarea unor săruri de antibiotic cu o solubilitate redusă se pare a deschide, în special, posibilitatea creării unui număr mare de sisteme-matrice. Dezavantajul acestor sisteme constă în aceea că pentru fiecare antibiotic din grupa de antibiotice aminoglicozide, antibiotice lincosamide și de antibiotice tetraciline utilizate, anterior obținerii preparatului-depozit trebuie sintetizată o formă specială de sare.

Problema pe care o rezolvă invenția este elaborarea unui nou procedeu de producere a unui preparat antibiotic cu eliberare întârziată a ingredientului activ pentru tratamentul infecțiilor microbiene locale în oase și țesutul moale, util în medicina umană și veterinară și care va înlătura dezavantajele formulărilor de antibiotice cu eliberare întârziată cunoscute. A fost cercetat un preparat antibiotic care permite o eliberare controlată a antibioticelor pentru o perioadă de timp de circa trei săptămâni. Mecanismul eliberării întârziate a ingredientului activ ar trebui să fie în esență independent de materialul de suport și să nu se bazeze pe efectele absorbției pe suprafețele materialelor de suport. Este cercetat un preparat antibiotic care poate fi introdus în implanturi, reținerea ingredientului activ al cărora se realizează cu materiale auxiliare resorbabile, precum și neresorbabile cu o structură foarte variată. În plus, metoda de producere a preparatului antibiotic nu trebuie să fie unica aplicabilă pentru un antibiotic specific, ci trebuie să fie potrivită pentru o serie de antibiotice cu o structură similară.

În cadrul cercetărilor surprinzător s-a determinat că amestecul cu apă a cel puțin unui component amfifilic reprezentativ pentru alchil sulfați, aril sulfați, alchilaril sulfați, cicloalchil sulfați, alchil-cicloalchil sulfați, alchil sulfamați, cicloalchil sulfamați, alchilcicloalchil sulfamați, aril sulfamați, alchilaril sulfamați, alchil sulfonați, acizi grași 2-sulfonați, aril sulfonați, alchilaril sulfonați, cicloalchil sulfonați, alchilcicloalchil sulfonați, alchil disulfați, cicloalchil disulfați, alchil disulfonați, cicloalchil disulfonați, aril disulfonați, alchilaril disulfonați, aril trisulfonați și alchilaril trisulfonați, precum și cel puțin unui component antibiotic din grupa antibioticelor aminoglicozide, antibioticelor lincosamide și antibioticelor tetraciline, un component (sau adjuvant) auxiliar organic și/sau anorganic și, în caz de necesitate, a cel puțin unui component auxiliar activ biologic în cantitatea totală de formulare de ingredient activ, se poate formula în formă de elemente modelate și/sau granulate și/sau prafuri și/sau foite și/sau mase configurate și/sau filamente, modalitățile preferate fiind presarea și/sau extruziunea și/sau triturarea și/sau calanderizarea și/sau turnarea și/sau răsucirea și/sau sinterizarea. Surprinzător a fost că aceste elemente modelate și învelișuri, fiind introduse în mediu apos, manifestă o eliberare întârziată a ingredientului activ, aceasta constituind de la câteva zile până la câteva săptămâni.

Următoarele realizări sunt deosebit de avantajoase în practică.

În primul rând, conform prezentei invenții, este avantajos ca componentele amfifilice din grupa ce include alchil sulfați, aril sulfați, alchilaril sulfați, cicloalchil sulfați și alchilcicloalchil sulfați ca semi-esteri să fie prezente în formă de sare de sodiu și/sau de potasiu și/sau de amoniu și/sau de trialchil amoniu și/sau de dialchil amoniu și/sau de monoalchil amoniu și/sau de triaril amoniu și/sau de diaril amoniu și/sau de aril amoniu și/sau de alchildiaril amoniu și/sau de dialchilaril amoniu și/sau tricloalchil amoniu și/sau dicicloalchil amoniu și/sau monocicloalchil amoniu și/sau alchildicloalchil amoniu și/sau dialchilcicloalchil amoniu și sau în formă de acid sau anhidridă.

În plus, conform prezentei invenții, este avantajos ca componentele amfifilice din grupa ce include alchil sulfonați, acizi grași 2-sulfonați, alchil sulfamați, cicloalchil sulfamați, aril sulfamați, alchilaril sulfamați, aril sulfonați, alchilaril sulfonați, cicloalchil sulfonați, alchilcicloalchil sulfonați, alchil disulfați, cicloalchil disulfați, alchil disulfonați, cicloalchil disulfonați, aril disulfonați, alchilaril disulfonați, aril trisulfonați și alchilaril trisulfonați să fie prezente în formă de sare de sodiu și/sau de potasiu și/sau de amoniu și/sau de trialchil amoniu și/sau de dialchil amoniu și/sau de monoalchil amoniu și/sau de triaril amoniu și/sau de diaril amoniu și/sau de aril amoniu și/sau de alchildiaril amoniu și/sau dialchilaril amoniu și/sau tricloalchil amoniu și/sau dicicloalchil amoniu și/sau monocicloalchil amoniu și/sau alchildicloalchil amoniu și/sau de dialchilcicloalchil amoniu și/sau în formă de acid sulfonic și/sau în formă de anhidridă a acidului sulfonic.

Componentul antibiotic, conform prezentei invenții, conține de preferință cel puțin o grupă amino.

În plus, conform prezentei invenții, este avantajos ca cel puțin un compus din alchil sulfați, cicloalchil sulfați, cicloalchilalchil sulfați, aril sulfați, alchilaril sulfați, alchil sulfamați, cicloalchil

MD 2353 B2 2004.01.31

6

sulfamați, alchilcicloalchil sulfamați, aril sulfamați, alchilaril sulfamați, alchil sulfonați, acid gras 2-sulfonați, cicloalchilalchil sulfonați, aril sulfonați și alchilaril sulfonați cu 6...30 atomi de carbon să fie preferat în fiecare caz ca componentă amfifilică.

5 În calitate de componente amfifilice, conform prezentei invenții, sunt preferați aril sulfații, alchilaril sulfații, aril sulfamații, alchilaril sulfamații, aril disulfonații, alchilaril disulfonații, aril trisulfonații și alchilaril trisulfonații configurați pe bază de sisteme de inele aromatice monociclice, diciclice, triciclice, tetraciclice, pentaciclice, hexaciclice, heptaciclice și octociclice.

10 În calitate de componente amfifilice, conform prezentei invenții, sunt preferați cicloalchil sulfați, alchilcicloalchil sulfați, cicloalchil sulfonați, alchilcicloalchil sulfați, cicloalchil sulfonați, alchilcicloalchil sulfamați și alchilcicloalchil sulfamați configurați pe bază de sisteme de inele saturate monociclice, diciclice, triciclice, tetraciclice, pentaciclice, hexaciclice, heptaciclice și octociclice.

15 În calitate de component amfifilic, conform prezentei invenții, este potrivit în special dodecil sulfat de sodiu, tetradecil sulfat de sodiu, hexadecil sulfat de sodiu, octadecil sulfat de sodiu, docosanil sulfat de sodiu, dodecil sulfonat de sodiu, tetradecil sulfonat de sodiu, hexadecil sulfonat de sodiu, octadecil sulfonat de sodiu, dodecilbenzil sulfonat de sodiu și colesterol sulfat de sodiu.

20 Conform prezentei invenții, în calitate de component antibiotic din grupa antibioticelor aminoglicoside este preferată alomicina, amicetina, amicacina, amramicina, becanamicina, betamicina, butirosina, destomicina, dibecacina, dihidrostreptomicina, flambamicina, fortimicina A, fortimicina B, framiketina, gentamicina, hichizimicina, homomicina, hibrimicina, higromicina B, canamicina, casuhamicina, lividomicina, minosamicina, neomicina, netilmicina, paromomicina, parvulomicina, puromicina A, ribostamicina, rimocidina, ristosamina, sagamicina, sisomicina, sorbistina, spectinomina, streptomina, tobramicina, tunicamicina, vancomicina, verdamicina.

25 În calitate de component antibiotic din grupa antibioticelor lincosamide, conform prezentei invenții, este preferată clindamicina și lincomicina.

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

30 De asemenea este avantajoasă prezența componentului antibiotic într-o formă de sare protonizată cu ioni de clorură, ioni de bromură, ioni de hidrogen sulfat, ioni de sulfat, ioni de dihidrogen fosfat, ioni de hidrogen fosfat, ioni de fosfat, ioni de acetat, ioni de succinat și ioni de lactat, preferați ca contra-ioni.

Conform prezentei invenții, de preferință 0,01 la 10 părți constitutive molare de componente amfifilice se amestecă cu o parte molară de componente antibiotice.

35 Este avantajos, conform prezentei invenții, ca proporția componentelor antibiotice cu eliberare întârziată la cantitatea totală de componente antibiotice să se determine prin rația cantității de părți constitutive amfifilice la cantitatea de părți constitutive de antibiotic.

40 Componentele auxiliare organice anhidre, conform prezentei invenții, conțin compuși ai esterului acidului carboxilic care pot fi scindați hidrolitic și/sau compuși ai amidei acidului carboxilic care pot fi scindați hidrolitic și/sau compuși ai anhidridei acidului carboxilic care pot fi scindați hidrolitic și/sau compuși ai esterului acidului fosforic care pot fi scindați hidrolitic și/sau compuși ai amidei acidului fosforic care pot fi scindați hidrolitic și/sau compuși ai esterului acidului carboxilic care pot fi scindați enzimic și/sau compuși ai amidei acidului carboxilic care pot fi scindați enzimic și/sau compuși ai anhidridei acidului carboxilic care pot fi scindați enzimic și/sau compuși ai esterului acidului fosforic care pot fi scindați enzimic și/sau compuși ai amidei acidului fosforic care pot fi scindați enzimic.

45 Este de asemenea avantajoasă, conform prezentei invenții, utilizarea în calitate de componente auxiliare organice anhidre a oligoesterului și poliesterului acidului L-lactic și/sau D-lactic și/sau acidului 2-hidroxi etanolic și/sau acidului 2-hidroxi etoxietanolic și/sau acidului 3-hidroxi butiric și/sau acidului 4-hidroxi butiric și/sau acidului 4-hidroxi hexanoic și acidului 6-hidroxi hexanoic și, în caz de necesitate, a co-oligoesterului și/sau co-poliesterului și, în caz de necesitate, a ter-oligoesterului acidului hidroxi carboxilic.

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

55 Ca blocuri de construire a oligoamidelor și poliamidelor, conform prezentei invenții, se utilizează aminoacizii glicina și/sau L-alanina și/sau D-alanina și/sau L-valina și/sau D-valina și/sau L-treonina și/sau D-treonina și/sau acidul L-aspartic și/sau D-aspartic și/sau L-asparagina și/sau D-asparagina și/sau acidul L-glutamic și/sau acidul D-glutamic și/sau L-glutamina și/sau D-glutamina și/sau L-ornitina și/sau L-lizina și/sau D-lizina și/sau acidul 3-amino propanoic și/sau acidul R-2-amino butiric și/sau acidul S-2-amino butiric și/sau acidul 3-amino butiric și/sau acidul 4-amino butiric și/sau acidul R-2-amino pentanoic și/sau acidul S-2-amino butiric și/sau acidul 3-amino pentanoic și/sau acidul 4-

MD 2353 B2 2004.01.31

7

amino pentanoic și/sau acidul 5-amino pentanoic și/sau acidul R-2-amino hexanoic și/sau acidul amino S-2-amino hexanoic și/sau acidul 3-amino hexanoic și/sau acidul 4-amino hexanoic și/sau acidul 5-amino hexanoic și/sau acidul 6-amino hexanoic și/sau acidul R-2-amino heptanoic și/sau acidul S-2-heptanoic și/sau acidul 3-amino heptanoic și/sau R-2-amino heptanoic și/sau acidul S-2-heptanoic și/sau acidul 3-amino-heptanoic și/sau acidul 4-amino-heptanoic și/sau acidul 5-amino-heptanoic și/sau acidul 6-amino-heptanoic și/sau acidul 7-amino-heptanoic și/sau acidul R-2-amino octanoic și/sau acidul S-[2]-octanoic și/sau acidul 3-amino octanoic și/sau acidul 4-amino octanoic și/sau acidul 5-amino octanoic și/sau acidul 6-amino octanoic și/sau acidul 7-amino octanoic și/sau acidul 8-amino octanoic și/sau acidul R-2-amino nonanoic și/sau S-2-amino nonanoic și/sau acidul 3-amino nonanoic și/sau acidul 4-amino nonanoic și/sau acidul 5-amino nonanoic și/sau acidul 6-amino nonanoic și/sau acidul 7-amino nonanoic și/sau acidul 8-amino nonanoic și/sau acidul 9-amino nonanoic și/sau R-2-amino decanoic și/sau S-2-amino decanoic și/sau acidul 3-amino decanoic și/sau acidul 4-amino decanoic și/sau acidul 5-amino decanoic și/sau acidul 6-amino decanoic și/sau acidul 7-amino decanoic și/sau acidul 8-amino decanoic și/sau acidul 9-amino decanoic și/sau acidul 10-amino decanoic și/sau acidul 11-amino undecanoic și/sau L-fenilalanina și/sau D-fenilalanina și/sau L-tirozina și/sau D-tirozina și/sau L-histidina și/sau D-histidina și/sau L-triptofanul și/sau D-triptofanul.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

În calitate de componente auxiliare organice anhidre, conform prezentei invenții, este potrivită utilizarea a cel puțin unui compus din grupa constând din ester al acidului acrilic, amidă a acidului acrilic, ester al acidului metacrilic, amidă a acidului metacrilic, ester al acidului itaconic, maleimidă și amestecurile acestora.

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

De asemenea, conform prezentei invenții, aril sulfatul, aril sulfonatul, aril sulfamatul și alchilarii sulfonatul sunt componente ale unui polimer lipsit de legături transversale și/sau ale unui polimer cu legături transversale cu polimerii potriviți din grupa constând din polistiren, polimetacrilat, poli acrilat, poliamidă sau policarbonat și/sau co-polimerii lor și/sau ter-polimerii lor.

În plus, sunt avantajoase componentele auxiliare anorganice din grupa ce include hidrogen fosfat de calciu, hidrogen fosfat dihidrat de calciu, hidroxil apatitic, fluorapatită, polifosfat de calciu, fosfat de tricalciu, fosfat de tetracalcium, sulfat de calciu, hemihidrat sulfat de calciu, dihidrat sulfat de calciu, lactat de calciu, hidrogen carbonat de sodiu, carbonat de calciu, carbonat de magneziu, hidroxid de

MD 2353 B2 2004.01.31

8

calciu, hidroxid de magneziu, oxid de magneziu sau amestecurile acestor substanțe utilizate în formă de praf dispersat macrogranular (0,5...2 nm) și/sau microgranular.

În calitate de componente auxiliare anorganice, conform prezentei invenții, este potrivită utilizarea sticlei resorbabile și neresorbabile, sticlei ceramice resorbabile și neresorbabile și ceramicei resorbabile și neresorbabile.

În plus, conform prezentei invenții, este potrivită utilizarea a cel puțin unui antibiotic din grupa constând din antibiotice penicilinice, cefalosporine, antibiotice 4-chinolone și antibiotice macrolide sau a cel puțin unui reprezentant din grupa agenților chimioterapeutici sulfonamidici ca componente auxiliare biologice active.

În caz de necesitate, în calitate de componente auxiliare biologice active, conform invenției, se utilizează reprezentanți ai analgezicelor și agenților antiflogistici.

Este potrivită, conform prezentei invenții, suspensionarea componentului similar sării și a componentului antibiotic în componentele auxiliare organice anhidre și formarea unei suspensii injectabile.

Preparatul antibiotic, conform prezentei invenții, în special suspensiile injectabile se utilizează ca implanturi resorbabile și/sau implanturi neresorbabile.

În calitate de implanturi resorbabile și/sau implanturi neresorbabile, conform invenției, este potrivită utilizarea elementelor modelate, granulate, prafurilor, tuburilor, foițelor, maselor configurate și filamentelor

Adițional, elementele modelate, granulate și pulverulente, conform invenției, obținute în baza preparatului antibiotic au flexibilitate plastică și sunt modelabile.

Implanturile resorbabile și implanturile neresorbabile, în special în formă de elemente modelate, granulate, prafuri, foițe, tuburi, mase configurate sau filamente, conform prezentei invenții, se acoperă cu preparatul antibiotic, în special prin presare și/sau extruziune și/sau triturare și/sau calandrare și/sau turnare și/sau răsucire și/sau sinterizare și/sau topire.

Preparatul antibiotic, conform invenției, se aplică ca înveliș pe sticle poroase resorbabile, sticle poroase neresorbabile, sticlă ceramică poroasă resorbabilă, sticlă ceramică poroasă neresorbabilă, ceramică poroasă resorbabilă și ceramică poroasă neresorbabilă.

În sfârșit, preparatul antibiotic, conform prezentei invenții, se aplică ca înveliș pe implanturile plastice resorbabile, implanturile plastice neresorbabile și pe implanturile metalice.

Obiectul prezentei invenții este explicat mai detaliat în baza exemplelor 1-2 ce urmează.

Producerea preparatului antibiotic

Exemplul 1

Se prepară un amestec din 51 mg de sulfat de gentamicină (700 U/mg, Fluka), 51 mg de dodecil sulfat de sodiu, 280 mg de ceară de Carnauba, 1118 mg de dihidrat sulfat de calciu (Fluka) și 1 ml de apă și se usucă după amestecare deasupra clorurii de calciu. Ulterior amestecul se triturează. În fiecare caz, 200 mg de acest amestec se presează cu o presă, presiunea din interior fiind de 5 tone timp de două minute, obținându-se elemente modelate de formă similară unui disc cu diametrul de 13 mm.

Exemplul 2

Se prepară un amestec din 51 mg de sulfat de gentamicină (700 U/mg, Fluka), 51 mg de dodecil sulfat de sodiu, 140 mg de ceară de albine, 1258 mg de dihidrat sulfat de calciu (Fluka) și 1 ml de apă și se usucă după amestecare deasupra clorurii de calciu. Ulterior amestecul se triturează. În fiecare caz, 200 mg de acest amestec se presează cu o presă, presiunea fiind de 5 tone, timp de două minute, se obțin elemente modelate de formă similară unui disc cu diametrul interior de 13 mm.

Experiențele cu eliberarea antibioticului

Elementele modelate, preparate în exemplele 1 și 2, se introduc într-o soluție salină fiziologică și se lasă la 37°C pentru o perioadă de douăsprezece zile pentru a determina reținerea eliberării antibioticului. Se colectează mostrele după 1, 3, 6, 9 și 12 zile de depozitare. Determinarea valorii antibioticelor s-a efectuat în testul cu difuzie pe agar utilizând *Bacillus subtilis* ATCC 6633 ca test germe (rezultatele sunt prezentate în tabel).

Eliberarea cumulativă a gentamicinei în elementele mostre din exemplele 1 și 2 în funcție de timpul de depozitare într-o soluție salină fiziologică la 37°C

Exemple	Eliberarea cumulativă a gentamicinei (Ma%)				
	Perioada de depozitare (d)				
	1	3	6	9	12
1	58	73	84	92	100
2	51	64	80	92	100

MD 2353 B2 2004.01.31

9

(57) Revendicări:

- 5 1. Procedeu de obținere a unui preparat antibiotic, **caracterizat prin aceea că** se amestecă împreună apa, un component amfifilic reprezentativ pentru alchil sulfatați, aril sulfatați, alchilaril sulfatați, cicloalchil sulfatați, alchilcicloalchil sulfatați, alchil sulfamați, cicloalchil sulfamați, alchilcicloalchil sulfamați, aril sulfamați, alchilaril sulfamați, alchil sulfonați, acid gras 2-sulfonați, aril sulfonați, alchilaril sulfonați, cicloalchil sulfonați, alchilcicloalchil sulfonați, alchil disulfatați, cicloalchil disulfatați, alchil disulfonați, cicloalchil disulfonați, aril disulfonați, alchilaril disulfonați, aril trisulfonați și alchilaril trisulfonați, precum și cel puțin un antibiotic din grupa de aminoglicozide, lincosamide și tetraciclone, un component auxiliar organic și/sau un component auxiliar anorganic și, opțional, cel puțin un component auxiliar biologic activ și, opțional, se formulează în elemente modelate și/sau granulate și/sau prafuri și/sau foite și/sau mase configurate și/sau filamente.
- 10 2. Procedeu, conform revendicării 1, **caracterizat prin aceea că** formularea se realizează prin presare și/sau extruziune și/sau triturare și/sau calandrare și/sau turnare și/sau răscire și/sau sinterizare.
- 15 3. Procedeu, conform uneia din revendicările 1 și 2, **caracterizat prin aceea că** antibioticul conține cel puțin o grupă amino.
- 20 4. Procedeu, conform uneia din revendicările 1-3, **caracterizat prin aceea că** antibioticul este prezent în formă protonizată de sare, în care ionii de clorură, de bromură, de hidrogen sulfat, de sulfat, de dihidrogen fosfat, de hidrogen fosfat, de fosfat, de acetat, de succinat și de lactat se utilizează ca contra-ioni.
- 25 5. Procedeu, conform uneia din revendicările 1-4, **caracterizat prin aceea că** raportul cantităților de component amfifilic și antibiotic constituie 0,01:10.
- 30 6. Procedeu, conform uneia din revendicările 1-5, **caracterizat prin aceea că** componentul auxiliar organic conține compuși ai esterului acidului carboxilic care pot fi scindați hidrolitic și/sau compuși ai amidei acidului carboxilic care pot fi scindați hidrolitic și/sau compuși ai anhidridei acidului carboxilic care pot fi scindați hidrolitic și/sau compuși ai esterului acidului fosforic care pot fi scindați hidrolitic și/sau compuși ai amidei acidului fosforic care pot fi scindați hidrolitic și/sau compuși ai esterului acidului carboxilic care pot fi scindați enzimic și/sau compuși ai amidei acidului carboxilic care pot fi scindați enzimic și/sau compuși ai anhidridei acidului carboxilic care pot fi scindați enzimic și/sau compuși ai amidei acidului fosforic care pot fi scindați enzimic.
- 35 7. Procedeu, conform uneia din revendicările 1-6, **caracterizat prin aceea că** componentul auxiliar organic este prezent în stare solidă și/sau lichidă.
- 40 8. Procedeu, conform uneia din revendicările 1-7, **caracterizat prin aceea că** aril sulfatați, aril sulfonați, aril sulfamați și alchilaril sulfonați utilizați reprezintă componente ale unui polimer lipsit de legături transversale și/sau ale unui polimer cu legături transversale cu polimerii din grupa constând din polistiren, polimetacrilat, poliacrilat, poliamidă sau policarbonat și/sau co-polimerii lor și/sau ter-polimerii lor.
- 45 9. Preparat antibiotic, produs prin procedeul, definit conform uneia din revendicările 1-8.
10. Preparat, conform revendicării 9, **caracterizat prin aceea că** preparatul antibiotic reprezintă o suspensie injectabilă.
11. Utilizare a preparatului antibiotic produs conform uneia din revendicările 1-8 ca implant resorbabil sau neresorbabil.
12. Utilizare a elementelor modelate, granulate, prafurilor, foitelor, filamentelor și maselor configurate preparate în baza preparatului antibiotic produs conform uneia din revendicările 1-8 ca implant resorbabil și/sau implant neresorbabil.
- 50 13. Utilizare conform revendicării 12, **caracterizată prin aceea că** elementele modelate, granulate și prafurile preparate în baza preparatului antibiotic posedă flexibilitate plastică și sunt modelabile.

MD 2353 B2 2004.01.31

10

14. Utilizare a preparatului antibiotic produs conform uneia din revendicările 1-8 pentru acoperirea implanturilor resorbabile sau neresorbabile.

5 15. Utilizare a preparatului antibiotic produs conform uneia din revendicările 1-8, **caracterizată prin aceea că** preparatul antibiotic se aplică ca înveliș pe sticlele poroase resorbabile, sticlele poroase neresorbabile, sticlele ceramice poroase resorbabile, sticlele ceramice poroase neresorbabile, ceramicele poroase resorbabile și pe ceramicele poroase neresorbabile.

10 16. Utilizare a preparatului antibiotic produs conform uneia din revendicările 1-8, **caracterizată prin aceea că** preparatul antibiotic se aplică ca înveliș pe implanturile plastice resorbabile, pe implanturile plastice neresorbabile și pe implanturile metalice.

15

(56) Referințe bibliografice:

1. DE 3 248 328 1982.12.28
2. BE 821 600 1974.10.29
3. US 4 617 293 1986.10.13
4. US 4 291 013 1981.09.22

**Director-adjunct
Departament Invenții:**

JOVMIR Tudor

Examinator:

EGOROVA Tamara

Redactor:

CANȚER Svetlana

RAPORT DE DOCUMENTARE

(21) Nr. depozit: a 2002 0073		
(22) Data depozit: 2002.02.13		
Prioritatea invocată : (31) nr.: 10114245.5 (32) data : 2001.03.22 (33) țara : DE (51) ⁷ : A 61 K 31/65, 31/726, 9/10, 9/22, 47/02, 47/06; A 61 J 3/00 Alți indici de clasificare: (54) Titlul : Preparat antibiotic, procedeu de obtinere si utilizările acestuia (71) Solicitantul : HERAEUS KULZER GmbH & Co. KG, DE Termeni caracteristici : a) limba română: Preparat antibiotic, procedeu de obtinere si utilizările acestuia b) limba engleză: antibiotic, aminoglycoside, tetracycline, manufacture, use		
I. Minimul de documente consultate (sistemul clasificării și indici de clasificare Int. Cl.- 7)		
Int. Cl. A 61 K 31/65, 31/726, 9/10, 9/22, 47/02, 47/06; A 61 J 3/00 MD baza de date 1994-2001 EA Buletine Oficial 1995-2001 SU Colecția de certificate de autor 1970-1991		
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)		
1. Bazele de date internaționale: 2. BD FIBS(RU) 3. Oficiul European de Brevete(ep. espacenet. Com) 4. SUA(www.osim.ro) 5. 2. CD-rom(Rusia, SUA)		
IV. Documente considerate ca relevante		
Categoria*	Date de identificare ale documentelor citate si indicarea pasajelor pertinente	Numărul revendicării vizate
A	DE 3 248 328 1982.12.28	1
A	BE 821 600 1974.10.29	1
A	US 4 617 293 1986.10.13	1
A	US 4 291 013 1981.09.22	1
☐ Documentele următoare sunt indicate în 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		2003.11.10
Examinatorul		EGOROVA Tamara