



(19) **UA** ⁽¹¹⁾ **71 992** ⁽¹³⁾ **C2**
(51)МПК ⁷ **A 61K 9/22, 31/65, 31/7036,**
31/01, 33/00, A 61P 31/00

МИНИСТЕРСТВО ОБРАЗОВАНИЯ И НАУКИ
УКРАИНЫ

ГОСУДАРСТВЕННЫЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ УКРАИНЫ

(21), (22) Заявка: 2002032261, 21.03.2002

(24) Дата начала действия патента: 17.01.2005

(30) Приоритет: 22.03.2001 DE 101 14 364.8

(46) Дата публикации: 15.01.2005

(72) Изобретатель:

Фогт Себастьян, DE,
Шнабельрах Маттиас, DE,
Кюн Клаус-Дитер, DE

(73) Патентовладелец:

ХЕРЕУС КУЛЬЦЕР ГМБХ & КО. КГ, DE

(54) СПОСОБ ИЗГОТОВЛЕНИЯ АНТИБИОТИЧЕСКИХ КОМПОЗИТОВ

(57) Реферат:

Изобретение относится к способу изготовления антибиотических композитов, который отличается тем, что для фиксации неорганических составляющих композита и/или органических составляющих композита используют в качестве связующего компонента соль, образованную, как минимум, одним протонированным основанием антибиотиков из групп аминогликозидов, линкозамидов и тетрациклинов и, как минимум, одной анионной составляющей из группы алифатических карбоксилатов, алкилсульфатов, арилсульфатов, алкиларилсульфатов, циклоалкилсульфатов, алкилциклоалкилсульфатов, алкилсульфаматов, циклоалкилсульфаматов, алкилциклоалкилсульфаматов, арилсульфаматов, алкиларилсульфаматов, алкилсульфонатов, 2-сульфонатов жирных кислот, арилсульфонатов,

алкиларилсульфонатов, циклоалкилсульфонатов, алкилциклоалкилсульфонатов, алкилдисульфатов, циклоалкилдисульфатов, алкилдисульфатов, циклоалкилдисульфатов, арилдисульфатов, алкиларилдисульфатов, арилтрисульфатов и алкиларилтрисульфатов. При этом такая соль должна обладать способностью подвергаться пластической деформации. При необходимости для формообразования композита добавляют воду. Композит изготавливают методом прессования, экструзии, вальцевания, каландрирования с последующим измельчением.

Официальный бюлетень "Промышленная собственность". Книга 1 "Изобретения, полезные модели, топографии интегральных микросхем", 2005, N 1, 15.01.2005. Государственный департамент интеллектуальной собственности Министерства образования и науки Украины.

У А 7 1 9 9 2 С 2

У А 7 1 9 9 2 С 2



(19) **UA** ⁽¹¹⁾ **71 992** ⁽¹³⁾ **C2**
 (51) Int. Cl.⁷ **A 61K 9/22, 31/65, 31/7036,**
31/01, 33/00, A 61P 31/00

MINISTRY OF EDUCATION AND SCIENCE OF
 UKRAINE

STATE DEPARTMENT OF INTELLECTUAL
 PROPERTY

(12) **DESCRIPTION OF PATENT OF UKRAINE FOR INVENTION**

(21), (22) Application: 2002032261, 21.03.2002
 (24) Effective date for property rights: 17.01.2005
 (30) Priority: 22.03.2001 DE 101 14 364.8
 (46) Publication date: 15.01.2005

(72) Inventor:
 Vogt Sebastian, DE,
 Schnabelrauch Matthias, DE,
 Kun Claus-Dieter, DE
 (73) Proprietor:
 HERAEUS KULZER GMBX & CO. KG (DE), DE

(54) **METHOD FOR PRODUCING ANTIBIOTIC COMPOSITES**

(57) Abstract:

A method for producing antibiotic composites is described, which is characterized in that a salt, which can be subjected to plastic deformation and which consists of at least one cationic component of a protonated antibiotics base from the groups of aminoglycoside antibiotics, the lincosamide antibiotics and the tetracycline antibiotics and of at least one anionic components from the group of organic sulfates and/or organic sulfonates and/or fatty acid esters selected from aliphatic carboxylates, alkyl sulfates, aryl sulfates, alkylaryl sulfates, cycloalkyl sulfates, alkyl cycloalkyl sulfates, alkyl sulfamates, cycloalkyl sulfamates, alkyl cycloalkyl sulfamates, aryl sulfamates, alkylaryl sulfamates, alkyl sulfonates, 2-sulfonates of fatty acids, aryl

sulfonates, alkylaryl sulfonates, cycloalkyl sulfonates, alkyl cycloalkyl sulfonates, alkyl disulfates, cycloalkyl disulfates, alkyl disulfonates, alkylaryl disulfonates, aryl trisulfonates, and alkylaryl trisulfonates is used as a binding agent for the fixation of inorganic composite components and/or possibly organic composite components and possibly for the molding of the composites while adding water, especially through pressing, extrusion, rolling, calendaring and grinding processes.

Official bulletin "Industrial property". Book 1 "Inventions, utility models, topographies of integrated circuits", 2005, N 1, 15.01.2005. State Department of Intellectual Property of the Ministry of Education and Science of Ukraine.

U A 7 1 9 9 2 C 2

U A 7 1 9 9 2 C 2



(19) **UA** ⁽¹¹⁾ **71 992** ⁽¹³⁾ **C2**
(51)МПК ⁷ **A 61K 9/22, 31/65, 31/7036,**
31/01, 33/00, A 61P 31/00

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ І НАУКИ УКРАЇНИ

ДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ ВЛАСНОСТІ

(12) ОПИС ВІНАХОДУ ДО ПАТЕНТУ УКРАЇНИ

(21), (22) Дані стосовно заявки:
2002032261, 21.03.2002

(24) Дата набуття чинності: 17.01.2005

(30) Дані стосовно пріоритету відповідно до Паризької конвенції : 22.03.2001 DE 101 14 364.8

(46) Публікація відомостей про видачу патенту (деклараційного патенту): 15.01.2005

(72) Винахідник(и):

Фогт Себастьян , DE,
Шнабельраух Маттіас , DE,
Кюн Клаус-Дітер , DE

(73) Власник(и):

ХЕРЕУС КУЛЬЦЕР ГМБХ & КО. КГ, DE

(54) СПОСІБ ВИГОТОВЛЕННЯ АНТИБІОТИЧНИХ КОМПОЗИТІВ

(57) Реферат:

Винахід стосується способу виготовлення антибіотичних композитів, який відрізняється тим, що здатну до пластичної деформації сіль, утворену із щонайменше однієї катіонної складової - протонованої антибіотичної основи із груп аміноглікозидів, лінкосамідів і тетрациклінів і із щонайменше однієї аніонної складової із групи аліфатичних карбоксилатів, алкілсульфатів, арилсульфатів, алкіларилсульфатів, циклоалкілсульфатів, алкілциклоалкілсульфатів, алкілсульфаматів, циклоалкілсульфаматів, алкілциклоалкілсульфаматів, арилсульфаматів, алкіларилсульфаматів, алкілсульфонатів,

2-сульфонатів жирних кислот, арилсульфонатів, алкіларилсульфонатів, циклоалкілсульфонатів, алкілциклоалкілсульфонатів, алкілдисульфатів, циклоалкілдисульфатів, алкілдисульфатів, алкіларилдисульфатів, арилдисульфатів, алкіларилдисульфатів, арилтрисульфатів і алкіларилтрисульфатів, використовують як в'язучий засіб для фіксування неорганічних складових композиту і/або органічних складових композиту і, при необхідності, з домішуванням води для формоутворення композиту, зокрема шляхом пресування, штранг-пресування, вальцювання, каландрування і подрібнення.

U A 7 1 9 9 2 C 2

U A 7 1 9 9 2 C 2

Опис винаходу

Винахід стосується способу виготовлення антибіотичних композитів, які можуть бути використані у медицині та у ветеринарії як імплантати для лікування локальних інфекційних захворювань у твердих і м'яких тканинах.

Здавна відомо, що системне застосування антибіотиків пов'язане з рядом проблем. При системному застосуванні дуже часто для досягнення ефективної концентрації антибіотиків у інфікованій тканині доводиться вводити дуже високі дози антибіотиків. Особливо у разі аміноглікозидів і антибіотиків типу тетрациклін внаслідок їх високої нефро- і ототоксичності це може призвести до тяжких уражень організму. Тому вже десятки років виношується ідея використання антибіотиків у локально застосовуваних системах вивільнення або переведення їх у придатні форми депонування. Для лікування локальних мікробних інфекцій твердої і м'якої тканини у медицині і у ветеринарії особливо важливо після початкової високої дози антибіотиків забезпечити вивільнення незначних кількостей антибіотиків в інтервалі часу від кількох днів до кількох тижнів, щоб досягти якомога тривалішого впливу на мікроорганізми. Це має вирішальне значення особливо для успішного подолання інфекції кісткової тканини. При цьому особливий інтерес становлять такі композити, які поряд із антибіотичною дією завдяки своєму хімічному складу і структурі мають також остеокондуктивну дію.

Для медичного застосування антибіотичних систем депонування необхідно відповідні антибіотики з придатними допоміжними речовинами перевести у зручні в користуванні і придатні для зберігання фармацевтичні засоби або імплантати. Ці фармацевтичні засоби і імплантати представляють собою композитні системи із відповідної активної речовини і необхідних для отримання бажаної препаративної форми допоміжних речовин. Ці препаративні форми можуть перебувати як у рідкому, так і у твердому агрегатному стані. Тверді препаративні форми, такі як таблетки, гранули і порошки потребують достатньої механічної стабільності. Для цього необхідно активні речовини і допоміжні речовини з'єднати між собою механічно стабільно. Це може бути здійснено, з одного боку, шляхом використання процесу хімічного тверднення допоміжних речовин, а, з іншого боку, шляхом спресовування придатних до пластичної деформації допоміжних речовин, які під дією тиску утворюють тверді структури.

Антибіотичні системи депонування для лікування локальних інфекцій є предметом великої кількості публікацій і патентів, з яких лише деякі наведені нижче реферативно.

Фізичне фіксування антибіотиків із застосування не здатних до ресорбції синтетичних матеріалів було змістом ряду патентів, з яких тут наведено лише деякі. Так, Клемм (K.Klemm: Surgical synthetic-resin material and method of treating osteomyelitis. 13.05.1975 US 3,882,858) запропонував спосіб лікування остеомієліту за допомогою синтетичних частинок із поліметакрилату, поліакрилату, а також їх співполімерів, просочених гентаміцином або іншими антибіотиками. Клемм описав застосування септопалу (K.Klemm: Septopal - a new way of local antibiotic therapy. В Т. J.G.Van Rens, F.H.Kayser (Eds.), Local antibiotic Treatment in Osteomyelitis and Soft-Tissue Infections, Excerpta Medica, Amsterdam (1981) 24-31; K. Klemm: Antibiotic beat chains, *din. Orthop. Relat. Res*, 295 (1993) 63-76.). При цьому йшлося про наявні у продажу здатні виділяти гентаміцин ланцюги із поліметакрилату. Хойзер і Дінгельдайн описали композицію на основі антибіотиків і поліметилметакрилату або поліакрилату, до якої як додаткова складова введені амінокислоти (D.Heuser, E.Dingeldein: Synthetic resin-base, antibiotic compositions containing amino acids. 04.04.1980, US 4,191,740; D. Heuser, E. Dingeldein: Synthetic resin-base, antibiotic compositions containing amino acids. 11.11.1980, US 4,233,287). Крім того, антибіотики, зокрема аміноглікозиди, були інтегровані в цемент для кісток (A Gross, R.Schaefer, S.Reiss: Bone cement compositions containing gentamicin. 22.11.1977, US 4,059,684; A. Welch: Antibiotics in acrylic bone cement. *In vitro studies*. *J.Biomed. Mater. Rss*. 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). При цьому як в'язучі засоби діяли полімери, що утворювалися під час тверднення цементу.

Депонування антибіотиків за допомогою здатних до ресорбції синтетичних матеріалів, зокрема поліестерів А-гідроксикарбонових кислот, було також предметом ряду публікацій, з яких тут для прикладу наведені лише деякі. Сампат та інші запропонували систему вивільнення гентаміцину, виготовлену шляхом спресовування мікрокапсул, що містять полі-L-лактид і гентаміцин (S.S.Sampath, K.Garvin, D.H.Robinson: Preparation and characterization of biodegradable poly(-L-lactic acid) gentamicin delivery systems. *Int. J.Pharmaceutics* 78 (1992) 165-174). Ця система - в залежності від використаної кількості гентаміцину - забезпечує значну затримку вивільнення активної речовини. В аналогічній системі для виготовлення мікрокульок, що містять активну речовину, був використаний лолі-D,L-лактид (R.Bodmeier, J.W.McGinity: The preparation and evaluation of drug-containing poly(D,L-lactide) microspheres formed by solvent evaporation method. *Pharm. Res*. 4 (1987) 465-471). Фріссом і Шлаппом були описані мікрочастинки із полілактиду, покриті комбінацією колаген/гентаміцинсульфат (W.Friess, M.Schlapp: Advanced implants for local delivery of gentamicin. *Sixth World Biomaterials Congress Transactions* (2000) 1488). Покриті таким чином мікрокульки виявили лише незначну тенденцію до затримки вивільнення гентаміцину. Шмідт та інші запропонували здатні до ресорбції формовані вироби, що містять гентаміцин (C.Schmidt, R.Wenz, B.Nies, F.Moll: Antibiotic in vivo/in vitro release, *hstocompatibility and biodegradation of gentamicin implants based on lactic acid polymers and copolymers*. *J.Control. Release* 37 (1995) 83-94). Ці вироби були виготовлені шляхом спресовування сумішей гентаміцинсульфат/лолі-L-лактид, гентаміцинсульфат/полі-D,L-лактид, і гентаміцинсульфат/співполімер D,L-лактиду і гліколізу. Ці депонувальні препарати вивільняють близько 90% антибіотика протягом 24 годин.

Поряд із системами на основі синтетичних матеріалів були описані також численні неорганічні системи із затримувальною дією. Нижче коротко описані деякі з них, виготовлені з використанням сульфату кальцію. Так,

Рандольф та інші описали затримувальну систему, в якій активні речовини введені в матрицю із сульфату кальцію (D.A.Randolph, J.L.Negri, T.R.Devine, S.Gitelis: Calcium sulfate controlled release matrix. 15.09.1998, US 5,807,567). При виготовленні цих пилюль із сульфату кальцію використовували суміш, що містить гемігідрат А-сульфату кальцію, гемігідрат В-сульфату кальцію, домішку і воду. Отверднення здійснювали шляхом утворення дигідрату сульфату кальцію. Турнер та інші описали таблетки із сульфату кальцію, що містять тобраміцин і можуть бути використані для лікування медулярних дефектів (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.) Були описані також аналогічні системи вивільнення із сульфату кальцію, але з амікацин-сульфатом (D.W.Petersen, 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).

Досі важкорозчинні солі таких антибіотиків, як аміноглікозид і лінкосамід, привертали мало уваги при виготовленні депонувальних препаратів. Утворення важкорозчинних ролей і хелатів антибіотиків типу тетрацикліну загальновідоме уже десятки років. Так, Фольх Васкес описав виготовлення додецилсульфату тетрацикліну шляхом перетворення гідрохлориду тетрацикліну додецилсульфатом натрію у воді (C.Folch Vazquez: tetracycline lauryl sulfate. 08.02.1966, ES 3 309 402; C.Folch Vazquez: Tetracycline derivatives. 09.01.1967, NL 6609490). Альтернативно виготовлення може починатися від тетрацикліну і додецилсірчаної кислоти (C.Folch Vazquez: Tetracycline lauryl sulfate. 08.02.1966, ES 322 771). Крім того, для антибіотичної терапії були також запропоновані тртрациклін-сульфамати (A.Jurando, J.M.Puigmarti: Antibiotic tetracycline sulfamate and its derivatives. 27.10.1970, US 3,536,759; Anonym: Antibiotic tetracycline alkylsulfamates. 16.10.1969, ES 354 173; C.Ciuro, A.Jurado: Stability of a tetracycline derivative. Afinidad 28 (292) 1971, 1333-5.). В принципі відомий також ряд важкорозчинних солей аміноглікозиду. Так, стосовно гентаміцину було описано утворення важкорозчинних солей на основі вищих жирних кислот, арилалкілкарбонових кислот, алкілсульфатів і алкілсульфонатів (G.M.Luedemann, M.J.Weinstein: Gentamycin and method of production. 16.07.1962, US 3,091,572). Прикладами є гентаміцинові солі лауринової кислоти, стеаринової кислоти, пальмітинової кислоти, масляної кислоти, фенілмеаляної кислоти, нафтален-1-карбонової кислоти, лаурилсірчаної кислоти і додецилбензенсульфонової кислоти. Ці солі виявилися невдалими, оскільки вони є воскоподібними, гідрофобними речовинами, які перешкоджають галеновому застосуванню. Незважаючи на це, були синтезовані солі жирних кислот гентаміцину і етаміцину із вільних основ або із їх солей у воді при температурі 50-80°C (H. Voegel, P.Stadier, H.J.Zeiler, S.Samaan, K.G.Metzger: Sparingly soluble salts of aminoglycosides and formations containing them with inhibited substance-release. 28.12.1982 DE 3 248 328). Ці солі жирних кислот антибіотиків мають бути придатними для використання як ін'єкційний препарат. Було також описано виготовлення гентаміциндоддецилсульфату та його використання в мазях і кремах (C.Folch Vazquez: Gentamicin derivates. 29.10.1974, BE 821 600). Новими розробками є аміноглікозид-флавоноід-фосфати (H.Wahlig, E.Dingeldein, R.Kirchlechner, D.Orth, W.Eogalski: Flavonoid phosphate salts of aminoglycoside antibiotics. 13.10.1986, US 4,617,293). Були описані також солі напівестеру фосфорної кислоти похідних гідроксифлаванів, гірроксифлаванів, гідроксифлавонів і гідроксифлавілію. Особливу перевагу мають похідні флаванону і флавону. Ці важкорозчинні солі мають знайти застосування як депонувальні препарати. Так, наприклад, ці солі були введені у колагенову волокнисту масу (H.Wahlig, E.Dingeldein, D.Braun: Medicinally useful, shaped mass of collagen resorbable in the body. 22.09.1981, US 4,291,013). Крім того, синтетичні клапани серця були просочені цими важкорозчинними солями гентаміцину, гентаміцин-кробефатом (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). В цій публікації особливо цікавим є те, що тут була використана суміш із легкорозчинного гентаміцин-сульфату і важкорозчинного гентаміцин-кробефату. Це було зроблено для і того, щоб, з одного боку, після введення кільця клапана серця в організм чи в модельний розчин досягти високої початкової концентрації гентаміцину завдяки легкорозчинному гентаміцин-сульфату, а, з іншого боку, завдяки порівняно важкорозчинному гентаміци-кробефату забезпечити вивільнення гентаміцину протягом більш тривалого періоду часу. В основу винаходу покладена задача розробки способу виготовлення антибіотичних композитів, який забезпечує просте і дешеве виготовлення композитів без використання неорганічних чи органічних неантибіотичних зв'язуючих засобів. Ці антибіотичні композити мають бути використані як імплантати в медицині та у ветеринарії для лікування локальних мікробних інфекцій у кісткових і м'яких тканинах. Крім того, розроблений метод має бути застосовуваним не лише для певного антибіотика, але і для ряду інших антибіотиків аналогічної структури.

В основі винаходу лежить несподіваний висновок про те, що відомі самі по собі органічні сульфати, органічні сульфонати і аліфатичні карбоксилати антибіотиків типу аміноглікозиду, лінкосаміду і тетрацикліну, які у загальному вигляді є гідрофобними, воскоподібними речовинами, здатні до пластичного деформування і мають властивості в'язучих засобів. Виявилось, що ці здатні до пластичного деформування солі під дією тиску утворюють з допоміжними речовинами тверді композиції. Завдяки цьому є можливість використання цих здатних до пластичного деформування солей антибіотиків як в'язучих засобів при виготовленні антибіотичних композицій із органічних і при необхідності неорганічних матеріалів. Додаткові в'язучі засоби для забезпечення стабільності форми композитів більше не потрібні. Завдяки цьому можуть бути зекономлені витрати на виготовлення і усуваються можливі проблеми із біосумісністю і здатністю до ресорбції додаткових неорганічних і/або органічних в'язучих засобів. Особлива перевага відповідного винаходу в'язучого засобу для виготовлення антибіотичних композитів, що можуть знайти застосування для локального подолання інфекцій, полягає в тому, що після введення виготовлених відповідно до винаходу композитів у водне

середовище відбувається розчинення в'язучого засобу з вивільненням антибіотика, причому в міру розчинення в'язучого засобу відбувається розклад композиту. Це означає, що одночасно із вивільненням антибіотика відбувається також розклад композиту.

Крім того, в основі винаходу лежить також несподіваний висновок про те, що відомі самі по собі органічні сульфати і органічні сульфонати антибіотиків типу амінолікозидів, лінкосамідів і тетрациклінів у присутності неорганічних і органічних складових композитів під дією води під час утворення формованих виробів із наявних у торгівлі, розчинних у воді антибіотиків у формі солей, таких, наприклад, як сульфати, внаслідок перетворення у воді утворюють розчинні органічні сульфати і сульфонати. Завдяки цьому *in situ* утворенню здатних до пластичної деформації солей стає непотрібним окрема операція синтезу солей. Тому можуть бути зекономлені кошти на дорогих операціях синтезу і очищення.

Відповідно до винаходу здатну до пластичної деформації сіль, утворену із щонайменше однієї катіонної складової - протонованої антибіотичної основи із груп аміноглікозидів, лінкосамідів і терациклінів і із щонайменше однієї аніонної складової із групи аліфатичних карбоксилатів, алкілсульфатів, арилсульфатів, алкіларилсульфатів, циклоалкілсульфатів, алкілциклоалкілсульфатів, алкілсульфаматів, циклоалкіл-сульфаматів, алкілциклоалкілсульфаматів, арилсульфаматів, алкіларилсульфаматів, алкілсульфонатів, 2-сульфонатів жирних кислот, арилсульфонатів, алкіларилсульфонатів, циклоалкілсульфонатів, алкілциклоалкілсульфонатів, алкілдисульфатів, циклоалкіл-дисульфатів, алкілдисульфонатів, циклоалкілдисульфонатів, арилдисульфонатів, алкіларилдисульфонатів, арилтрисульфонатів і алкіларилтрисульфонатів, використовують як в'язучий засіб для фіксування неорганічних складових композиту і/або при необхідності органічних складових композиту і при необхідності з домішуванням води для формоутворення композиту, зокрема шляхом пресування, штранг-пресування, вальцювання, каландрування і подрібнення.

Наведені нижче форми виконання винаходу були перевірені на практиці. Відповідно до винаходу як аніонну складову із групи алкілсульфатів використовують зокрема додецилсульфат, тетрадецилсульфат, гексадецилсульфат, октадецилсульфонат і докосанолсульфат.

Відповідно до винаходу як аніонну складову із групи алкілсульфатів використовують додецилсульфонат, гексадецилсульфонат і октадецилсульфонат.

Також відповідно до винаходу як аніонну складову використовують аліфатичні карбоксилати, що містять від 12 до 30 атомів вуглецю.

Відповідно до винаходу як аніонну складову використовують аліфатичні карбоксилати пальмітат, стеарат і бегенілат.

Відповідно до винаходу здатну до пластичної деформації сіль синтезують перед процесом формоутворення.

Відповідно до винаходу здатну до пластичної деформації сіль утворюють під час формоутворення композиту шляхом додавання води до суміші, що складається із неорганічних складових композиту, при необхідності органічних складових композиту, одного чи кількох представників антибіотиків типу аміноглікозидів і/або лінкосамідів і/або тетрациклінів, що перебувають у формі сульфату, гідрохлориду, гідроброміду і фосфату, і одного чи кількох представників алкілсульфатів, арилсульфатів, алкіларилсульфатів, циклоалкілсульфатів, алкілциклоалкілсульфатів, алкілсульфаматів, циклоалкіл-сульфаматів, алкілциклоалкілсульфаматів, арилсульфаматів, алкіларилсульфаматів, алкілсульфонатів, 2-сульфонатів жирних кислот, арил-сульфонатів, алкіларилсульфонатів, циклоалкілсульфонатів, алкілциклоалкілсульфонатів, алкіл-дисульфатів, циклоалкілдисульфатів, алкілдисульфонатів, циклоалкіл-дисульфонатів, арилдисульфонатів, алкіларилдисульфонатів, арилтрисульфонатів і алкіларил-трисульфонатів, які перебувають у формі натрієвої солі і/або у формі калієвої солі і/або у формі амонієвої солі і/або у формі триалкіламонієвої солі і/або у формі діалкіламонієвої солі і/або у формі моноалкіламонієвої солі і/або у формі триариламонієвої солі і/або у формі діариламонієвої солі і/або у формі ариламонієвої солі і/або у формі алкілдіариламонієвої солі і/або у формі діалкілариламонієвої солі і/або у формі трициклоалкіламонієвої солі і/або у формі дициклоалкіламонієвої солі і/або у формі моноциклоалкіламонієвої солі і/або у формі алкілдициклоалкіламонієвої солі і/або у формі діалкілциклоалкіламонієвої солі.

Відповідно до винаходу алкілсульфати, арилсульфати, алкіларилсульфати, циклоалкілсульфати і алкілциклоалкілсульфати є напівестерами сірчаної кислоти.

Також відповідно до винаходу як алкілсульфати використовують додецилсульфат натрію, тетрадецилсульфат натрію, гексадецилсульфат натрію і октадецилсульфат натрію.

Відповідно до винаходу як алкілсульфонати використовують додецилсульфонат натрію, гексадецилсульфонат натрію і октадецилсульфонат натрію.

Відповідно до винаходу як алкіларилсульфонати використовують зокрема додецилбензилсульфонат натрію.

Відповідно до винаходу перевагу мають алломіцин, аміцетин, амікоцин, апраміцин, беканаміцин, бетаміцин, бутирозин, дестоміцин, дибекацин, дигідрострептоміцин, фламбацін, фортиміцин А, фортиміцин В, гентаміцин, гізіміцин, гомоміцин, гібриміцин, гігроміцин В, канаміцин, касугаміцин, лівідоміцин, міносаміноїцин, неоміцин, нетилміцин, паромоміцин, парвуломіцин, пуроміцин А, рибостаміцин, римоцидин, ристосамін, ристоміцин, сагаміцин, сисоміцин, сорбістин, спектиноміцин, стрептоміцин, тобраміцин, тунікаміцин, вердаміцин із групи антибіотиків типу аміноглікозидів.

Відповідно до винаходу перевагу мають клндаміцин і лінкоміцин із групи лінкосамідів.

Відповідно до винаходу перевагу мають тетрациклін, хлортетрациклін, окситетрациклін, диметилхлортетрациклін, метациклін, доксициклін, ролітетрациклін і міноциклін із групи антибіотиків типу тетрацикліну.

Відповідно до винаходу як неорганічні складові композиту використовують карбонат кальцію, карбонат магнію, гідроксид кальцію, гідроксид магнію, оксид магнію, сульфат кальцію, гемігідрат сульфату кальцію, дигідрат сульфату кальцію, трикальційфосфат, тетракальційфосфат, гідрофосфат кальцію, дигідрат гідрофосфату кальцію, гідроксилапатит, фторapatит, здатне до ресорбції скло, здатну до ресорбції склокераміку та їх суміші.

Відповідно до винаходу використовують неорганічні складові композиту у формі порошків і/або гранул.

Відповідно до винаходу як органічні складові композиту використовують крохмаль, целюлозу, хітин, хітозан, желатин, колаген, естер поліметакрилової кислоти, естер лоліакрилової кислоти, полівініловий спирт, полівінілхлорид, полівініліденхлорид і політетрафторетилен та їх суміші.

Відповідно до винаходу як органічні складові композиту використовують легко розчинні у воді антибіотики.

Відповідно до винаходу в композитах масова частка здатної до пластичної деформації солі становить від 0,1 до 98мас.%.
Відповідно до винаходу композити виготовляють у вигляді формованих виробів, гранул і порошків.

Відповідно до винаходу композити здатні до пластичної деформації.

В смислі винаходу доцільним є виконання композитів у формі паст. Завдяки цьому композити можна замішувати і вводити в інфіковані дефекти твердих тканин.

Крім того, композити як покриття наносять на здатні до ресорбції імплантати і на не здатні до ресорбції імплантати.

Виготовлення антибіотичних препаратів

Приклад 1:

Шляхом подрібнення готували суміш із 25мг сульфату гентаміцину (700од./мг, Вика), 50мг пентакіс-додецилсульфату гентаміцину і 1425мг сульфат-дигідрату кальцію (Fluka), Порції по 200мг цієї суміші спресовували за допомогою пресу із зусиллям 5 тон протягом 2 хвилин у дископодібні, стабільні формовані вироби діаметром 13мм.

Приклад 2:

Шляхом подрібнення готували суміш із 25мг сульфату гентаміцину (700од./мг, Fluka), 48мг пентакіс-додецилсульфонату гентаміцину і 1427мг гідрофосфату кальцію (Fluka). Порції по 200мг цієї суміші спресовували за допомогою пресу із зусиллям 5 тон протягом 2 хвилин у дископодібні, стабільні формовані вироби діаметром 13мм.

Досліди з визначення вивільнення антибіотиків

Для визначення затримки вивільнення антибіотиків формовані вироби, виготовлені за прикладами 1 і 2, поміщали у фізіологічний розчин і при температурі 37°C витримували протягом 12 днів. Взяття проб здійснювали після 1, 3, 6, 9 і 12 днів. Вміст антибіотиків визначали за допомогою тесту дифузії в агар із використанням *Bacillus subtilis* ATCC 6633 як тестових мікроорганізмів (результати див. у табл.1).

Приклад	Кумульоване вивільнення гентаміцину [мас. %]				
	Час витримки [д]				
	1	3	6	9	12
1	73	84	90	95	100
2	55	76	87	97	100

Формула винаходу

1. Спосіб виготовлення антибіотичних композитів, який відрізняється тим, що здатну до пластичної деформації сіль, утворену із щонайменше однієї катіонної складової - протонованої антибіотичної основи із груп аміноглікозидів, лінкосамідів і тетрациклінів і із щонайменше однієї аніонної складової із групи аліфатичних карбоксилатів, алкілсульфатів, арилсульфатів, алкіларилсульфатів, циклоалкілсульфатів, алкілциклоалкілсульфатів, алкілсульфаматів, циклоалкілсульфаматів, алкілциклоалкілсульфаматів, арилсульфаматів, алкіларилсульфаматів, алкілсульфонатів, 2-сульфонатів жирних кислот, арилсульфонатів, алкіларилсульфонатів, циклоалкілсульфонатів, алкілциклоалкілсульфонатів, алкілдисульфатів, циклоалкілдисульфатів, алкілдисульфонатів, циклоалкілдисульфонатів, арилдисульфонатів, алкіларилдисульфонатів, арилтрисульфонатів і алкіларилтрисульфонатів, використовують як в'язучий засіб для фіксування неорганічних складових композиту і/або органічних складових композиту і, при необхідності, з домішуванням води для формоутворення композиту.

2. Спосіб виготовлення антибіотичних композитів за п. 1, який відрізняється тим, що формоутворення композиту здійснюють шляхом пресування і/або штранг-пресування, і/або вальцювання, і/або каландрування, і/або подрібнення.

3. Спосіб виготовлення антибіотичних композитів за будь-яким з пп. 1, 2, який відрізняється тим, що як аніонну складову із групи алкілсульфатів використовують, зокрема, додецилсульфат, тетрадецилсульфат, гексадецилсульфат, октадецилсульфонат або докосанолсульфат.

4. Спосіб виготовлення антибіотичних композитів за будь-яким з пп. 1, 2, який відрізняється тим, що як аніонну складову із групи алкілсульфонатів використовують додецилсульфонат, гексадецилсульфонат або октадецилсульфонат.

5. Спосіб виготовлення антибіотичних композитів за будь-яким з пп. 1, 2, який відрізняється тим, що як аніонну складову використовують, зокрема, аліфатичний карбоксилат, що містить від 12 до 30 атомів вуглецю.

6. Спосіб виготовлення антибіотичних композитів за будь-яким з пп. 1, 2, який відрізняється тим, що як аніонну складову використовують аліфатичні карбоксилати, зокрема пальмітат, стеарат або бегенілат.

7. Спосіб виготовлення антибіотичних композитів за будь-яким з пп. 1-6, який відрізняється тим, що здатну до пластичної деформації сіль синтезують перед процесом формоутворення.

8. Спосіб виготовлення антибіотичних композитів за п. 1, який відрізняється тим, що здатну до пластичної деформації сіль утворюють під час формоутворення композиту шляхом додавання води до суміші, що складається із неорганічних складових композиту, при необхідності, органічних складових композиту, одного чи кількох представників антибіотиків типу аміноглікозидів і/або лінкосамідів, і/або тетрациклінів, що перебувають у формі сульфату, гідрохлориду, гідроброміду і фосфату, і одного чи кількох представників алкілсульфатів, арилсульфатів, алкіларилсульфатів, циклоалкілсульфатів, алкілциклоалкілсульфатів, алкілсульфаматів, циклоалкілсульфаматів, алкілциклоалкілсульфаматів, арилсульфаматів, алкіларилсульфаматів, алкілсульфонатів, 2-сульфонатів жирних кислот, арилсульфонатів, алкіларилсульфонатів, циклоалкілсульфонатів, алкілциклоалкілсульфонатів, алкілдисульфатів, циклоалкілдисульфатів, алкілдисульфатів, циклоалкілдисульфатів, арилдисульфатів, алкіларилдисульфатів, арилтрисульфатів і алкіларилтрисульфатів, які перебувають у формі натрієвої солі і/або у формі калієвої солі, і/або у формі амонієвої солі, і/або у формі триалкіламонієвої солі, і/або у формі діалкіламонієвої солі, і/або у формі моноалкіламонієвої солі, і/або у формі триариламонієвої солі, і/або у формі діариламонієвої солі, і/або у формі ариламонієвої солі, і/або у формі алкілдіариламонієвої солі, і/або у формі діалкілариламонієвої солі, і/або у формі трициклоалкіламонієвої солі, і/або у формі дициклоалкіламонієвої солі, і/або у формі моноциклоалкіламонієвої солі, і/або у формі алкілдициклоалкіламонієвої солі, і/або у формі діалкілциклоалкіламонієвої солі.

9. Спосіб виготовлення антибіотичних композитів за будь-яким з пп. 1, 2 або 8, який відрізняється тим, що алкілсульфати, арилсульфати, алкіларилсульфати, циклоалкілсульфати і алкілциклоалкілсульфати є напівестерами сірчаної кислоти.

10. Спосіб виготовлення антибіотичних композитів за будь-яким з пп. 1, 2, 8 або 9, який відрізняється тим, що як алкілсульфати використовують додецилсульфат натрію, тетрадецилсульфат натрію, гексадецилсульфат натрію або октадецилсульфат натрію.

11. Спосіб виготовлення антибіотичних композитів за будь-яким з пп. 1, 2 або 8, який відрізняється тим, що як алкілсульфонати використовують додецилсульфонат натрію, гексадецилсульфонат натрію або октадецилсульфонат натрію.

12. Спосіб виготовлення антибіотичних композитів за будь-яким з пп. 1, 2 або 8, який відрізняється тим, що як алкіларилсульфонат використовують зокрема додецилбензилсульфонат натрію.

13. Спосіб виготовлення антибіотичних композитів за будь-яким з пп. 1-12, який відрізняється тим, що як неорганічні складові композиту використовують карбонат кальцію, карбонат магнію, гідроксид кальцію, гідроксид магнію, оксид магнію, сульфат кальцію, гемігідрат сульфату кальцію, дигідрат сульфату кальцію, трикальційфосфат, тетракальційфосфат, гідрофосфат кальцію, дигідрат гідрофосфату кальцію, гідроксилапатит, фторопатит, здатне до ресорбції скло, здатну до ресорбції склокераміку та їх суміші.

14. Спосіб виготовлення антибіотичних композитів за будь-яким з пп. 1-13, який відрізняється тим, що використовують неорганічні складові композиту у формі порошків і/або гранул.

15. Спосіб виготовлення антибіотичних композитів за будь-яким з пп. 1-14, який відрізняється тим, що як органічні складові композиту використовують крохмаль, целюлозу, хітин, хітозан, желатин, колаген, естер поліметакрилової кислоти, естер поліакрилової кислоти, полівініловий спирт, полівінілхлорид, полівініліденхлорид, політетрафторетилен, бджолиний віск, віск карнауби, тригліцериди та їх суміші.

16. Спосіб виготовлення антибіотичних композитів за будь-яким з пп. 1-15, який відрізняється тим, що як органічні складові композиту використовують легкорозчинні у воді антибіотики.

17. Спосіб виготовлення антибіотичних композитів за будь-яким з пп. 1-16, який відрізняється тим, що в композитах масова частка, здатної до пластичної деформації солі, становить від 0,1 до 98 мас. %.

18. Спосіб виготовлення антибіотичних композитів за будь-яким з пп. 1-17, який відрізняється тим, що композити виготовляють у вигляді формованих виробів, гранул і порошків.

19. Спосіб виготовлення антибіотичних композитів за будь-яким з пп. 1-18, який відрізняється тим, що композити здатні до пластичної деформації.

20. Спосіб виготовлення антибіотичних композитів за будь-яким з пп. 1-17 або 19, який відрізняється тим, що композити виготовляють у формі паст.

21. Спосіб виготовлення антибіотичних композитів за будь-яким з пп. 1, 20, який відрізняється тим, що композити як покриття наносять на здатні до ресорбції імплантати і на не здатні до ресорбції імплантати.

Офіційний бюлетень "Промислова власність". Книга 1 "Винаходи, корисні моделі, топографії інтегральних мікросхем", 2005, N 1, 15.01.2005. Державний департамент інтелектуальної власності Міністерства освіти і науки України.