



MD 2517 B2 2004.08.31

REPUBLICA MOLDOVA



(19) Agenția de Stat
pentru Protecția Proprietății Industriale

(11) 2517 (13) B2
(51) Int. Cl.⁷: A 61 K 31/7008, 31/65,
9/22, 47/02, 47/48;
A 61 J 3/00, 3/06;
A 61 F 2/28

(12) BREVET DE INVENȚIE

Hotărârea de acordare a brevetului de invenție poate fi revocată în termen de 6 luni de la data publicării	
<p>(21) Nr. depozit: a 2002 0074 (22) Data depozit: 2002.02.13 (31) Nr.: 101 14 364.8 (32) Data: 2001.03.22 (33) Țara: DE (41) Data publicării cererii: 2002.11.30, BOPI nr. 11/2002</p>	<p>(45) Data publicării hotărârii de acordare a brevetului: 2004.08.31, BOPI nr. 8/2004</p>
<p>(71) Solicitant: HERAEUS KULZER GmbH & Co. KG, DE (72) Inventatori: VOGT Sebastian, DE; SCHNABELRAUCH Matthias, DE; KUHN Klaus-Dieter, DE (73) Titular: HERAEUS KULZER GmbH & Co. KG, DE (74) Rezentant: SIMANENKOVA Tatiana, MD</p>	

(54) Procedeu de producere a compozitelor antibiotice și utilizarea lor
(57) Rezumat:

1
Invenția se referă la un procedeu de producere a compozitelor antibiotice, care pot fi utilizate ca implanturi în medicină și în medicina veterinară pentru tratamentul infecțiilor microbiene locale din țesuturile tari sau moi.

Procedeu constă în aceea că fixarea componentelor anorganice și/sau organice ale compozitelor și respectiv modelarea compozitelor la amestecarea cu apă se efectuează cu un liant, care

2
5 reprezintă o sare deformabilă plastic constituită din cel puțin un component cationic al unui antibiotic protonat din grupa de aminoglicozide, lincosamide și tetraciline și cel puțin un component anionic din grupa de sulfați organici și/sau sulfonați organici și/sau esteri ai acizilor grași, în special prin presare, extruziune, vâlțuire, calandrare.
10 Revendicări: 21

MD 2517 B2 2004.08.31

MD 2517 B2 2004.08.31

3

Descriere:

Prezenta invenție se referă la un procedeu de producere a compozitelor antibiotice, care pot fi utilizate ca implanturi în medicina umană și veterinară pentru tratamentul infecțiilor microbiene locale din țesuturile tari sau moi.

5 Este cunoscut că aplicarea sistemică a antibioticelor este asociată cu un șir de probleme. Aplicarea sistemică deseori implică utilizarea unor doze mari de antibiotice pentru a avea concentrație de antibiotice eficientă în tratamentul antibacterian al țesutului infectat. Aceasta conduce la efecte negative severe asupra organismului uman, în special în cazul în care se utilizează antibiotice aminoglicozide și antibiotice tetracicline, rezultat al caracterului lor nefrototoxic și ototoxic. De aceea, ideea de utilizare a 10 antibioticelor în sisteme aplicabile local și/sau transformarea lor în forme potrivite de administrare a fost cercetată timp de zeci de ani. În cazul tratamentului infecțiilor microbiene locale din țesuturile moi și tari în medicina umană și veterinară este deosebit de important ca după administrarea unei doze mari de antibiotice să fie asigurată administrarea unor cantități mai mici de antibiotice pe o durată de la câteva zile până la câteva săptămâni pentru o eradicare posibilă cât mai rapidă a microorganismelor. 15 Acest moment este de o importanță majoră în cazul combaterii infecțiilor din țesutul osos. În acest context, un interes deosebit îl prezintă compozitele, care, adițional la efectul antibiotic, sunt osteoconductorii eficienți, fapt ce se datorează compoziției și structurii lor chimice.

Pentru aplicarea medicală a sistemelor de livrare a antibioticelor este necesară o formulare potrivită a antibioticelor în produse farmaceutice sau implanturi, care ar putea fi ușor administrate și păstrate 20 utilizând anumiți adjuvanți. Aceste produse farmaceutice și implanturi reprezintă sisteme de compozite, care constau dintr-o substanță activă respectivă și adjuvantul necesar pentru această formulare.

Formulările pot fi în formă lichidă sau solidă. Formulările solide ca corpuri modelate, tablete, granule și prafuri necesită o anumită stabilitate mecanică. Pentru a obține această stabilitate este necesar de a combina într-un mod mecanic stabil substanța activă cu adjuvanții. Aceasta se poate obține, prim, 25 prin procedee de tratare chimică a adjuvanților sau, secund, prin procedee de presare a adjuvanților, care fiind expuși unor deformări plastice sub presiune formează un compozit.

Sistemele de depozitare a antibioticului pentru tratamentul infecțiilor locale constituie obiectul numeroaselor publicații și brevete, la care în acest context, în calitate de exemplu, se poate face referință doar într-o măsură limitată.

30 Fixarea fizică a antibioticelor utilizând polimeri neresorbabili reprezintă conținutul numeroaselor brevete, dintre care doar câteva sunt indicate în continuare. De exemplu, Klemm (K. Klemm, Surgical synthetic resin material and method of treating osteomyelitis. May 13, 1975, US 3 882 858) sugerează tratamentul osteomielitei cu particule plastice, realizate din polimetacrilat, poliacrilat, precum și copolimerii lor, impregnați cu gentamicină sau 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), 35 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 eliberează gentamicina. Heuser și Dingeldein descriu o compoziție pe bază de antibiotice și polimetil metacrilat sau poliacrilat, la care aminoacizii sunt adionați ca componente adiționale (D. Heuser, E. Dingeldein: Synthetic resin-base, 40 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 cementul osos (A. Gross, R. Schaefer, S. Reiss: Bone cement compositions containing gentamycin. November 22, 1977, 45 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).

Formarea depozitelor de antibiotice cu ajutorul polimerilor resorbabili, în special al poliesterilor acizilor α -hidroxycarboxilici, de asemenea a constituit obiectul unui șir de publicații, care aici vor fi 50 indicate selectiv pentru exemplificare. 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). În funcție de cantitatea de gentamicină utilizată, acest sistem manifestă o întârziere considerabilă 55 a eliberării substanței active. Într-un sistem similar, poli-D,L-lactid se utilizează 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 microparticule de polilactid acoperite cu collagen/sulfat de gentamicină (W. Fries, M. Schlapp: Advanced implants for local delivery 60 of gentamicin. Sixth World Biomaterials Congress Transactions (2000) 1488). Aceste microsfer

MD 2517 B2 2004.08.31

4

acoperite manifestă însă o tendință foarte neînsemnată de reținere a eliberării gentamicinei. Elementele modelate resorbabile cu conținut de gentamicină au fost propuse 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 gentamicină/poli-D,L-lactid-coglicolid. Depo-preparatele eliberează circa nouăzeci procente de antibiotic timp de douăzeci și patru de ore.

În plus, la sistemele bazate pe polimeri este descris un anumit număr de sisteme anorganice cu efect de întârziere. În referințele de mai jos sunt descrise câteva sisteme bazate pe 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 pelete 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 de 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 amican (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 și antibiotice lincosamide au atras puțină atenție în ceea ce privește obținerea depo-preparatelor. Formarea sărurilor cu solubilitate redusă sau chelatorilor de antibiotice de tipul tetraciclinei este bine cunoscută în domeniu de mulți ani. Așa, Folch Vazquez descrie obținerea dodecil sulfatului de tetraciclină cu sodiu dodecil sulfat în apă (C. Folch Vazquez: Tetracycline lauril sulfate. February 8, 1966, ES 3 309 402; C. Folch Vazquez: Tetracycline derivatives. January 9, 1967, NL 6 609 490). Ca alternativă procedeul de obținere se poate realiza din tetraciclină și acid dodecil sulfuric (C. Folch Vazquez: Tetracycline lauril sulfate. February 8, 1966, ES 322 771). În plus, se propune utilizarea sulfamatelor de tetraciclină pentru terapia cu antibiotice [1]; Anonymus: 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 fundamentale 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 de acestea includ sărurile de gentamicină ale acizilor lauric, stearic, palmitic, oleic, fenil butiric, naftalen-1-carboxilic, lauril sulfuric și dodecilbenzensulfonic. Aceste săruri prezintă numeroase dezavantaje, deoarece ele reprezintă rășini, substanțe hidrofobe, care împiedică utilizarea Galenică. În pofida la aceasta, 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. December 28, 1982, DE 3 248 328) [2]. Se presupune că aceste săruri ale unui acid gras-antibiotic sunt potrivite în calitate de preparate injectabile. Este de asemenea descrisă obținerea dodecil sulfatului de gentamicină și utilizarea lui în unguente sau creme (C. Folch Vazquez: Gentamicin derivatives. October 29, 1974, BE 821 600). Aminoglicozid flavonoid fosfații slab solubili reprezintă un eveniment mai recent (H. Wahlig, E. Dingeldein, R. Kirchlechner, D. Orth, W. Rogalski: Flavonoid phosphate salts of aminoglycoside antibiotics. October 13, 1986, US 4 617 293). Sunt descrise săruri ale semiesterilor acidului fosforic cu derivați de hidroxi flavane, hidroxi flavone, 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 depo-preparate. Aceste săruri se introduc, de exemplu, în mase formulate de collagen (H. Wahlig, E. Dingeldein, D. Braun: Medicinally useful, shaped mass of collagen resorbable in the body. September 22, 1981, US 4,291,013). Adicional, chiar și valvele cardiace artificiale se impregnează cu aceste săruri de gentamicină puțin solubile, crobefat 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 crobefat 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 crobefatului de gentamicină cu o solubilitate relativ redusă devine posibilă eliberarea gentamicinei pentru o perioadă îndelungată de timp.

MD 2517 B2 2004.08.31

5

Obiectivul prezentei invenții îl constituie elaborarea unui procedeu de producere a compozitelor antibiotice, care să nu prezinte dificultăți de realizare, să fie ieftine de produs, fără a necesita agenți de legătură neantibiotici organici sau anorganici. Aceste compozite antibiotice trebuie să poată fi utilizate ca implanturi în medicina umană și veterinară pentru tratamentul infecțiilor microbiene locale din țesutul osos sau moale. În plus, procedeu respectiv trebuie să poată fi aplicat nu doar pentru un anumit antibiotic, ci să fie potrivit pentru un număr mai mare de antibiotice cu o structură similară.

5 Invenția se bazează pe descoperirea surprinzătoare că următorii compuși bine cunoscuți, cum ar fi sulfații organici, sulfonații organici și carboxilații alifatici din antibioticele aminoglicozide, lincosamide și tetraciline, care în caz general reprezintă substanțe rășinoase hidrofobe, pot fi expuși deformărilor
10 plastice, având proprietăți de liant. S-a constatat că aceste săruri, care pot fi expuse deformărilor plastice, formează la presiune înaltă compozite puternice cu adjuvanții. Aceasta face posibilă utilizarea sărurilor antibioticelor menționate ca lianți pentru producerea compozitelor antibiotice din materiale anorganice și, posibil, din materiale organice. Pentru a asigura stabilitatea formei compozitului nu sunt necesari lianți adiționali. Astfel, costul poate fi redus și nu apar probleme în ceea ce ține de
15 biocompatibilitatea sau resorbabilitatea lianților anorganici și/sau organici adiționali. Un avantaj deosebit al liantului inventat pentru producerea compozitelor antibiotice pentru controlul infecțiilor locale constă în aceea că după introducerea compozitului inventat într-un mediu apos agentul se dizolvă pe măsura eliberării antibioticului și descompunerea simultană a compozitului evoluează concomitent cu dizolvarea liantului. Aceasta înseamnă că concomitent cu intensificarea eliberării antibioticului se amplifică și descompunerea compozitului.

În plus, invenția se bazează pe faptul că următorii compuși bine cunoscuți, cum ar fi sulfații organici și sulfonații organici din antibioticele aminoglicozide, lincosamide și tetraciline se formează în prezența unor componente anorganice ale compozitului, dar care pot fi și organice, prin acțiunea apei în procesul formării corpului modelat din cel convențional, a formelor de săruri de antibiotice solubile în apă, cum ar fi sulfații, prin conversia sulfaților și sulfonaților organici solubili în apă. Această formare *in situ* a sărurilor, care pot fi expuse unei deformări plastice, face inutilă sinteza separată a sărurilor. Astfel sunt eliminate etapele costisitoare de sinteză și de purificare ulterioară.

Conform prezentei invenții, sarea, care poate fi expusă deformării plastice și constă din cel puțin un component cationic al unei baze antibiotice protonice din grupele de antibiotice aminoglicozide, lincosamide și tetraciline și cel puțin un component anionic din grupa constituită din carboxilați alifatici, alchil sulfați, aril sulfați, alchilaril sulfați, cicloalchil sulfați, alchilcicloalchil 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 se utilizează ca liant pentru fixarea componentelor anorganice ale compozitului și/sau componentelor organice posibile ale compozitului și, posibil, pentru modelarea compozitului la adăția apei, în special prin presare, extruziune, rostogolire, calandrare și triturare.

Realizările care urmează au fost demonstrate în practică.
40 În plus, în calitate de component anionic, conform prezentei invenții, se utilizează compuși din grupa alchil sulfaților, în special dodecil sulfat, tetradecil sulfat, hexadecil sulfat, octadecil sulfonat și docosanol sulfat.

În calitate de component anionic, conform invenției, se utilizează compuși din grupa alchil sulfonaților, potriviți fiind alchil sulfonații, dodecil sulfonații, hexadecil sulfonații și octadecil sulfonații.

45 De asemenea în calitate de component anionic, conform prezentei invenții, se utilizează carboxilații alifatici cu 12 la 30 atomi de carbon.

În calitate de component anionic, conform invenției, se utilizează un compus din grupa palmitat, stearat și behenilat carboxilaților alifatici.

50 Sintetizarea sării, care poate fi expusă deformării plastice, conform invenției, precede procesul de modelare.

Sarea, care poate fi expusă unei deformări plastice, conform prezentei invenții, se formează în procesul de modelare a compozitului la adăția apei în amestecul care constă din componente anorganice ale compozitului, posibil componente organice ale compozitului, unul sau mai mulți reprezentanți din grupa antibioticelor aminoglicozide și/sau antibioticelor lincosamide și/sau antibioticelor tetraciline, care există în formă de sulfat, hidrociorură, hidrobromură și fosfat, și unul sau mai mulți reprezentanți din grupa constând din alchil sulfați, aril sulfați, alchilaril sulfați, cicloalchil sulfați, alchilcicloalchil 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, care sunt prezenți în formă

MD 2517 B2 2004.08.31

6

de sare de sodiu și/sau sare de potasiu și/sau sare de amoniu și/sau sare de trialchil amoniu și/sau sare de dialchil amoniu și/sau sare de monoalchil amoniu și/sau sare de triaril amoniu și/sau sare de diaril amoniu și/sau sare de aril amoniu și/sau sare de alchil diaril amoniu și/sau sare de dialchil aril amoniu și/sau sare de tricicloalchil amoniu și/sau sare de dicicloalchil amoniu și/sau sare de monocicloalchil amoniu și/sau sare de alchil dicicloalchil amoniu și/sau sare de dialchil cicloalchil amoniu.

Alchil sulfații, aril sulfații, alchilaril sulfații, cicloalchil sulfații și alchil cicloalchil sulfații, conform prezentei invenții, reprezintă semiesteri ai acidului sulfuric.

Reprezentativi pentru alchil sulfații potriviți, conform prezentei invenții, sunt: dodecil sulfatul de sodiu, tetradecil sulfatul de sodiu, hexadecil sulfatul de sodiu și octadecil sulfatul de sodiu.

Reprezentativi pentru alchil sulfonații, conform invenției, sunt: în special, dodecil sulfonatul de sodiu, hexadecil sulfonatul de sodiu și octadecil sulfonatul de sodiu.

În plus, alchilaril sulfonatul mai potrivit, conform prezentei invenții, reprezintă în special dodecil benzil sulfonat de sodiu.

Antibioticele potrivite, conform prezentei invenții, sunt antibioticele aminoglicozide, cum ar fi alomicina, amicitina, amicacina, apramicina, becanamicina, betamicina, butirozina, destomicina, dibecacina, distreptomina, flambamicina, fortimicina A, fortimicina B, canamicina, casuamicina, lividomicina, minosaminomicina, neomicina, netilmicina, paromomicina, parvulomicina, puromicina A, ribostamicina, rimocidina, ristosamina, ristomicina, sagamicina, sisomicina, sorbistina, spectinomina, streptomina, tobramicina, tunicamicina, verdamicina.

Din grupa antibioticelor lincosamide, conform prezentei invenții, mai potrivite sunt clindamicina și lincomicina.

Din grupa antibioticelor tetraciline, conform invenției, mai potrivite sunt tetraciclina, clortetraciclina, oxitetraciclina, dimetil-clor-tetraciclina, metaciclina, doxiciclina, rolitetraciclina și minociclina.

În calitate de componente anorganice ale compozitului, conform prezentei invenții, se utilizează carbonat de calciu, carbonat de magneziu, hidroxid de calciu, hidroxid de magneziu, oxid de magneziu, sulfat de calciu, hemihidrat sulfat de calciu, dihidrat sulfat de calciu, fosfat de tricalciu, fosfat de tetraalciu, hidrogen fosfat de calciu, hidrogen fosfat dihidrat de calciu, hidroxilapatită, fluorapatită, sticlă resorbabilă, sticlă ceramică resorbabilă și amestecurile lor.

Componentele anorganice ale compozitului, conform invenției, se utilizează în formă de praf și/sau granule.

Componentele organice potrivite ale compozitului, conform invenției, reprezintă amidon, celuloză, chitină, chitosan, gelatină, collagen, ester al acidului polimetilacrilic, ester al acidului poliacrilic, alcool polivinilic, clorură de polivinil și politetrafluoretilenă și amestecurile lor.

Conform acestei invenții, în calitate de componente organice ale compozitului se utilizează antibiotice solubile în apă.

De asemenea procentul masei de sare care poate fi expusă deformărilor plastice în compozitele, conform invenției, constituie de la 0,1 la 98% din masă.

Compozitul, conform prezentei invenții, este realizat în formă de corpuri modelate, granule și prafuri.

Compozitul, conform prezentei invenții, poate fi expus deformării plastice.

De asemenea compozitul, conform invenției, este preferat în formă de paste. Aceasta face posibilă fracționarea compozitului și modelarea lui pentru umplerea defectelor țesutului tare infectat.

Compozitele, conform prezentei invenții, se aplică ca învelișuri pe implanturile resorbabile și neresorbabile.

Obiectul invenției va fi explicat mai detaliat prin exemplele 1 și 2 expuse în continuare.

Producerea preparatelor antibiotice

Exemplul 1

Un amestec din 25 mg de sulfat de gentamicină (700 U/mg, Fluka), 50 mg de gentamicină pentakis dodecil sulfat și 1,425 mg sulfat dihidrat de calciu (Fluka) se prepară prin triturare. 200 mg de acest amestec se presează timp de 2 minute cu o presiune de 5 tone în formă de discuri, corpuri modelate stabile, diametrul interior constituind 13 mm.

Exemplul 2

Un amestec de 25 mg de sulfat de gentamicină (700 U/mg, Fluka), 50 mg de gentamicină pentakis dodecil sulfat și 1,425 mg hidrogen fosfat de calciu (Fluka) se prepară prin triturare. 200 mg de acest amestec se presează la o presiune de 5 tone timp de 2 minute în forme de discuri, corpuri modelate stabile, diametrul interior constituind 13 mm.

Experiențele cu eliberarea antibioticului

Corpurile modelate obținute în exemplele 1 și 2 s-au introdus într-o soluție fiziologică și s-au menținut în ea la temperatura de 37°C timp de 12 zile pentru a determina eliberarea întârziată a

MD 2517 B2 2004.08.31

7

antibioticelor. Probele s-au colectat în ziua 1, 3, 6, 9 și 12. 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).

- 5 Eliberarea cumulativă a gentamicinei din corpurile testate din Exemplele 1 și 2 în funcție de timpul de depozitare în soluția fiziologică la 37°C

Exemple	Eliberarea cumulativă a gentamicinei (Ma%)				
	Perioada de depozitare (zile)				
	1	3	6	9	12
1	73	84	90	95	100
2	55	76	87	97	100

10 (57) Revendicări:

1. Procedeu de obținere a compozitelor antibiotice, **caracterizat prin aceea că** fixarea componentelor anorganice și/sau organice ale compozitului și respectiv modelarea compozitului la amestecarea cu apă se realizează cu un liant, care reprezintă o sare antibiotică, deformabilă plastic, constituită din cel puțin un component cationic al unei baze antibiotice protonate selectată din grupa constituită din aminoglicozide, lincosamide și tetraciline și cel puțin un component anionic din grupa constituită din carboxilați alifatici, alchilsulfați, arilsulfați, alchilarilsulfați, cicloalchilsulfați, alchilcicloalchilsulfați, alchilsulfamați, cicloalchilsulfamați, alchilcicloalchilsulfamați, arilsulfamați, alchilarilsulfamați, alchilsulfonați, acizi grași 2-sulfonați, arilsulfonați, alchilarilsulfonați, cicloalchilsulfonați, alchilcicloalchilsulfonați, alchildisulfați, cicloalchildisulfați, alchildisulfonați, cicloalchildisulfonați, arildisulfonați, alchilarildisulfonați, ariltrisulfonați și alchilariltrisulfonați.

2. Procedeu, conform revendicării 1, **caracterizat prin aceea că** modelarea se realizează prin presare și/sau extruziune și/sau vălțuire și/sau calandrare.

3. Procedeu, conform uneia din revendicările 1-2, **caracterizat prin aceea că** în calitate de component anionic se utilizează compuși din grupa alchilsulfaților, în special dodecilsulfat, tetradecilsulfat, hexadecilsulfat, octadecilsulfonat și docosanolsulfat.

4. Procedeu, conform uneia din revendicările 1-2, **caracterizat prin aceea că** în calitate de componente anionice se utilizează compuși din grupa alchilsulfonaților, cum ar fi dodecilsulfonat, hexadecilsulfonat și octadecilsulfonat.

5. Procedeu, conform uneia din revendicările 1-2, **caracterizat prin aceea că** în calitate de componente anionice se utilizează carboxilați alifatici care conțin 12...30 atomi de carbon.

6. Procedeu, conform uneia din revendicările 1-2, **caracterizat prin aceea că** în calitate de componente anionice se utilizează compuși din grupa carboxilaților alifatici, care reprezintă palmitat, stearat și behenilat.

7. Procedeu, conform uneia din revendicările 1-6, **caracterizat prin aceea că** sarea, deformabilă plastic, se sintetizează înainte de procesul de modelare.

8. Procedeu, conform revendicării 1, **caracterizat prin aceea că** sarea, deformabilă plastic, se obține în timpul procesului de modelare a compozitului la adăugarea apei într-un amestec format din componente anorganice ale compozitului, eventual, componente organice ale compozitului, unul sau mai mulți reprezentanți ai antibioticelor aminoglicozide și/sau antibioticelor lincosamide și/sau antibioticelor tetraciline sub formă de sulfați, hidroclorură, hidrobromură și fosfați, și unul sau mai mulți reprezentanți din grupa constând din alchilsulfați, arilsulfați, alchilarilsulfați, cicloalchilsulfați, alchilcicloalchilsulfați, alchilsulfamați, cicloalchilsulfamați, alchilcicloalchilsulfamați, arilsulfamați, alchilarilsulfamați, alchilsulfonați, 2-sulfonați ai acizilor grași, arilsulfonați, alchilarilsulfonați, cicloalchilsulfonați, alchilcicloalchilsulfonați, alchildisulfați, cicloalchildisulfați, alchildisulfonați, cicloalchildisulfonați, arildisulfonați, alchilarildisulfonați, ariltrisulfonați și alchilariltrisulfonați, care sunt prezenți în formă de sare de sodiu și/sau sare de potasiu și/sau sare de amoniu și/sau sare de trialchilamoniu și/sau sare de dialchilamoniu și/sau sare de monoalchilamoniu și/sau sare de triarilamoniu și/sau sare de diarilamoniu și/sau sare de arilamoniu și/sau sare de alchildiarilamoniu și/sau sare de dialchilarilamoniu și/sau sare de tricicloalchilamoniu și/sau sare de dicicloalchilamoniu și/sau sare de monocicloalchilamoniu și/sau sare de alchilcicloalchilamoniu și/sau sare de dialchilcicloalchilamoniu.

9. Procedeu, conform uneia din revendicările 1-2 sau 8, **caracterizat prin aceea că** alchilsulfații, arilsulfați, alchilarilsulfați, cicloalchilsulfați și alchilcicloalchilsulfați reprezintă semiesteri ai acidului sulfuric.

MD 2517 B2 2004.08.31

8

10. Procedeu, conform uneia din revendicările 1, 2, 8 sau 9, **caracterizat prin aceea că** în calitate de alchilsulfatați se utilizează dodecilsulfatul de sodiu, tetradecilsulfatul de sodiu, hexadecilsulfatul de sodiu și octadecilsulfatul de sodiu.
- 5 11. Procedeu, conform uneia din revendicările 1-2 sau 8, **caracterizat prin aceea că** în calitate de alchilsulfonați se utilizează dodecilsulfonatul de sodiu, hexadecilsulfonatul de sodiu și octadecilsulfonatul de sodiu.
12. Procedeu, conform uneia din revendicările 1-2 sau 8, **caracterizat prin aceea că** în calitate de alchilarilsulfonat se utilizează, de preferință, dodecilbenzilsulfonatul de sodiu.
- 10 13. Procedeu, conform uneia din revendicările 1-12, **caracterizat prin aceea că** în calitate de componente anorganice ale compozitului se utilizează carbonat de calciu, carbonat de magneziu, hidroxid de calciu, hidroxid de magneziu, oxid de magneziu, sulfat de calciu, sulfat de calciu hemihidrat, sulfat de calciu dihidrat, fosfat de tricalciu, fosfat de tetracalcium, hidrogenfosfat de calciu, hidrogenfosfatdihidrat de calciu, hidroxilapatită, fluorapatită, sticlă resorbabilă, sticlă ceramică resorbabilă și amestecurile lor.
- 15 14. Procedeu, conform uneia din revendicările 1-13, **caracterizat prin aceea că** componentele anorganice ale compozitului reprezintă prafuri și/sau granule.
15. Procedeu, conform uneia din revendicările 1-14, **caracterizat prin aceea că** componentele organice ale compozitului reprezintă, de preferință, amidon, celuloză, chitină, chitosan, gelatină, colagen, esterul acidului polimetilacrilic, esterul acidului poli-acrilic, alcool polivinilic, clorură de polivinil și de poliviniliden, politetrafluoretilenă, ceară de albine, ceară de Carnauba, trigliceride și amestecurile lor.
- 20 16. Procedeu, conform uneia din revendicările 1-15, **caracterizat prin aceea că** componentele organice ale compozitului reprezintă antibiotice ușor solubile în apă.
17. Procedeu, conform uneia din revendicările 1-16, **caracterizat prin aceea că** conținutul sării deformabile plastic în compozite constituie 0,1...98% mas.
- 25 18. Procedeu, conform uneia din revendicările 1-17, **caracterizat prin aceea că** compozitele se formulează în corpuri modelate, granule și prafuri.
19. Procedeu, conform uneia din revendicările 1-18, **caracterizat prin aceea că** compozitele posedă proprietăți plastice.
- 30 20. Procedeu, conform uneia din revendicările 1-17 sau 19, **caracterizat prin aceea că** compozitele se produc sub formă de paste.
21. Utilizare a compozitelor antibiotice, obținute conform revendicărilor 1-20, ca acoperire pe implanturile resorbabile și/sau neresorbabile.
- 35

(56) Referințe bibliografice:

1. US 3 536 759 A 1970.10.27
2. DE 3 248 328 A 1984.06.28

**Director-adjunct
Departament:**

JOVMIR Tudor

Examinator:

EGOROVA Tamara

Redactor:

CANȚER Svetlana

RAPORT DE DOCUMENTARE

(21) Nr. depozit: a 2002 0074		
(22) Data depozit: 2002.02.13		
<p>Prioritatea invocată :</p> <p>(31) nr.: 101 14 364.8 (32) data : 2001.03.22 (33) țara : DE</p> <p>(51)⁷ : A 61 K 31/7008, 31/65, 9/22, 47/02, 47/48; A 61 J 3/00, 3/06; A 61 F 2/28</p> <p>Alți indici de clasificare:</p> <p>(54) Titlul : Procedeu de producere a compozitelor antibiotice si utilizarea lor</p> <p>(71) Solicitantul : HERAEUS KULZER GmbH & Co. KG, DE</p> <p>Termeni caracteristici :</p> <p>a) limba română: Procedeu de producere a compozitelor antibiotice si utilizarea lor</p> <p>b) limba engleză: Method for producing antibiotic composites</p>		
I. Minimul de documente consultate (sistema clasificării și indici de clasificare Int. Cl.- 7)		
Int. Cl. ⁷ A 61 K 31/7008, 31/65, 9/22, 47/02, 47/48; A 61 J 3/00, 3/06; A 61 F 2/28 MD 1994-2001 baza de date EA 1995-2002-buletine oficiale SU 1970-2001 certificat de autor		
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)		
BD FIBS (RU) Oficial European de Brevete (ep.espacenet.com) SUA (www.uspto.gov) Romania (www.osom.ro) CD-rom (Rusia, SUA)		
IV. Documente considerate ca relevante		
Categoria*	Date de identificare ale documentelor citate si indicarea pasajelor pertinente	Numărul revendicării vizate
A	US 3 536 759 A 1970.10.27	1
A	DE 3 248 328 A 1984.06.28	1
<input type="checkbox"/> Documentele următoare sunt indicate în rubrica IV		<input type="checkbox"/> 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		2004.06.21
Examinatorul		EGOROVA Tamara