



MD 2380 B2 2004.02.29

REPUBLICA MOLDOVA



(19) Agenția de Stat
pentru Protecția Proprietății Industriale

(11) 2380⁽¹³⁾ B2
(51) Int. Cl.⁷: A 61 K 31/726, 31/65,
9/10, 9/22, 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 0072 (22) Data depozit: 2002.02.13 (31) Nr.: 10114247.1 (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: 2004.02.29, BOPI nr. 2/2004
(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) Combinație polimeră de antibiotic(e) și utilizarea acesteia

(57) Rezumat:

1
Invenția se referă la o combinație polimeră de antibiotic(e), care în condiții fiziologice asigură eliberarea continuă a antibioticului(ilor) pentru o perioadă de câteva zile și poate fi utilizată în medicină și în medicina veterinară.

Combi-nația polimeră de antibiotic(e) propusă se caracterizează prin aceea că într-un amestec omogen de polimeri, constând din unul sau mai mulți polimeri hidrofobi din grupele de poli(esteri ai acidului metacrilic), poli(esteri ai acidului acrilic) și poli(esteri ai acidului metacrilic - esteri ai acidului acrilic) și unul sau mai mulți polimeri

2
5 hidrofilii din grupa polieterilor, se suspensionează unul sau mai multe antibiotice slab solubile în apă din grupele de aminoglicozide, lincosamide, tetraciclina și chinolone, un antibiotic ușor solubil în apă din grupele de antibiotice aminoglicozide, lincosamide, β-lactame și tetraciclina și unul sau mai mulți adjuvanți organici.

10 Revendicări: 25

15

MD 2380 B2 2004.02.29

MD 2380 B2 2004.02.29

3

Descriere:

Prezenta invenție se referă la o combinație de antibiotic(e)-polimer, care în condiții fiziologice asigură eliberarea continuă a antibioticului(lor) pentru o perioadă de câteva zile și poate fi utilizată în medicina umană și veterinară.

5 În medicina umană și veterinară produsele medicinale confecționate din polimeri se utilizează în formă de drenaje, catetere, foite și tifon de acoperire în calitate de implanturi temporare sau permanente pentru eliminarea secreției, lavaj, învelișuri și fixare. Problema constă în aceea că microorganismele pot migra în organism, în special în cazul aplicării drenajelor și cateterelor, cauzând infecții locale, care nefiind tratate pot să se răspândească ulterior în organism. Probleme similare apar în cazul utilizării dispozitivelor externe de fixare. Microorganismele pot pătrunde în organism în mod similar de-a lungul dispozitivelor de fixare. De asemenea sunt cunoscute infecții pe suprafața pe care s-a realizat grefarea în cazul implanturilor dentare. În aplicațiile medicale a unor astfel de implanturi apare necesitatea realizării unor activități de profilaxie sau control al infecției. Supresia unor așa infecții se poate baza pe aplicarea sistemică sau locală a unui antibiotic potrivit. Aplicarea sistemică a antibioticelor este asociată cu un șir de probleme. Astfel, pentru obținerea unor concentrații eficiente sistemic de antibiotic sunt necesare doze relativ înalte de antibiotice. Aceasta conduce la deteriorări indezirabile, în special în cazul în care se utilizează antibiotice aminoglicozide și antibiotice tetraciline, rezultat al caracterului lor nefrototoxic și ototoxic. Așa, supresia infecției prin aplicarea locală a antibioticelor este mai oportună, deoarece astfel pot fi evitate concentrațiile sistemice înalte de antibiotice. Producerea și utilizarea unor

10 compozite de antibiotic-polimer au constituit obiectul unor cercetări ample timp de mai mulți ani, precum și al unei serii de brevete. De exemplu, Shepherd și Gould au descris un înveliș din polimetacrilati și poliacrilati hidrofilii pentru catetere, în care un antibiotic, care nu este descris detaliat, se introduce pentru tratamentul infecțiilor (T. H. Shepherd, F. E. Gould: Catheter, 03.03.1971, US 3 566 874). De asemenea, Shepherd și Gould în a. 1970 au descris un sistem cu eliberare lentă pe bază de hidroxialchilacrilati și hidroximetacrilati hidrofilii, polimerizați în corpuri modelate cu conținut de antibiotice (T. H. Shepherd, F. E. Gould: Catheter: Dry hydrophilic acrylate or methacrylate polymer prolonged release drugs implants, 31.12.1974, US 3 857 932). Klemm descrie particule de rășini sintetice de polimetacrilati și poliacrilati pentru tratamentul osteomielitei (K. Klemm, Surgical synthetic resin material and method of treating osteomyelitis. 13.05.1975, US 3 882 858). Aceste particule de rășini sintetice se impregnează cu gentamicină sau cu alte antibiotice. A. Gross descrie o modalitate avansată de obținere a cementului osos cu conținut de gentamicină (A. Gross, R. Schaefer, S. Reiss: Bone cement compositions containing gentamicin, 22.11.1977, US 4 059 684). În acest caz sărurile care sunt ușor solubile în apă, cum ar fi clorura de sodiu, clorura de potasiu, bromura de sodiu și bromura de potasiu se adaugă în calitate de adjuvanți la un amestec care constă din copolimeri pulverulenți de metil-metacrilat și metilacrilat, metil-metacrilat, hidroclorură de gentamicină și/sau sulfat de gentamicină. Acest amestec se polimerizează din peroxizi. La introducerea cementului osos într-un mediu fiziologic, aceste săruri sunt dizolvate ușor în apă cu formare de cavități. Batich și coautorii descriu un sistem nou de eliberare pe bază de un copolimer, care se sintetizează utilizând monomeri ai unui acid slab și care se mărește în volum (se umflă) la o valoare a pH ce depășește 8,5 și care, se presupune, permit eliberarea ingredientelor farmaceutice active din conținut (C. D. Batich, M. S. Cohen, K. Forster: Compositions and devices for controlled release of active ingredients, 10.10.1996, US 5 554 147).

Obiectul unei serii de experimente adiționale a fost acoperirea antimicrobiană a produselor medicinale cu un înveliș care conține sisteme antibiotic-polimer. De exemplu, Conway și coautorii descriu o matrice de polimer, confecționată din silicon, în care ingredientele active solubile în apă pe bază de nitrofuran se încapsulează fin dispersate (A. J. Conway, P. J. Conway, R. D. Fryar Jr.: Sustained release bactericidal cannula, 16.11.1993, US 5 261 896). Utilizarea unei matrice formate dintr-un polimer, cum ar fi poliuretana, silicon și grupe de polimer biodegradabile, în care amestecul din sare de argint și clorhexidină este suspensionat, este descrisă pentru obținerea produselor medicinale pentru infecțiile rezistente (C. L. Fox Jr., S. M. Modak, L. A. Sampath: Infection-resistant compositions, medical devices and surfaces and methods for preparing and using same, 28.05.1991, US 5 019 096). Solomon, Byron și Parke sugerează sisteme contra infecției pe bază de poliuretana și clorhexidină dispersate în ele (D. D. Solomon, M. P. Byron: Anti-infective and antitrombogenic medical articles and method for their preparation, 19.09.1995, US 5 451 424; D. D. Solomon, M. P. Parke: Anti-infective and antitrombogenic medical articles and method for their preparation, 13.01.1998, US 5 707 366; D. D. Solomon, M. P. Parke: Anti-infective and antitrombogenic medical articles and method for their preparation, 13.01.1998, US 5 165 952). Aceste sisteme puteau fi formulate din masă topită în corpuri modelate prin extruziune. Se descrie de asemenea o compoziție antibiotică, care constă din metale și polimeri cu acțiune oligodinamică (D. Laurin, J. Stupar:

MD 2380 B2 2004.02.29

4

Antimicrobial compositions, 29.07.1984, US 4 603 152). În calitate de polimeri au fost sugerați copolimerii de acrilnitril-butadien-stirenă, polivinilclorura, poliesterul, poliuretanul, bloc copolimerii stirenei și cauciucul, în care metalele cu acțiune oligodinamică s-au introdus pentru supresia infecției. Elastomerii de asemenea pot fi înzestrați cu antibiotice. De exemplu, Allen a creat compoziții
5 elastomere conținând substanțe active prin adăugarea și încorporarea ingredientelor active în amestecurile inițiale de cauciuc (D. L. Allen: Elastomeric composition containing therapeutic agents and articles manufactured therefrom, 28.05.1991, US 5 019 378). Amestecurile inițiale constau din cauciuc, mică și
10 dioxid de titan. Un înveliș antibiotic, constând dintr-un amestec de rifampicină și minociclină, dispersat într-un polimer este descris de Raad și Darouiche (I. I. Raad, R. O. Darouiche: Antibacterial coated medical implants, 08.06.1993, US 5 217 493). Deși, materialul polimer nu este caracterizat mai detaliat.
De Leon ș.a. au descris o metodă de acoperire a implanturilor cu un înveliș antibiotic, în prima etapă a
căreia pe suprafața pe care urmează a fi aplicat un înveliș, se aplică un înveliș din ulei de silicon (De
15 Leo, T.H. Ferguson, D. S. Skinner Jr.: Method of making antimicrobial coated implants, 28.03.1990, US 4 952 419). În etapa secundă, ingredientul activ fiind pulverizat se aplică pe stratul de ulei de
silicon. În calitate de ingredient activ se utilizează oxitetraciclină. Un înveliș similar pe bază de ulei de
silicon și ester al acidului poli(metacrilic) este descris de Takigawa, și se prepară el din soluție de ulei
de silicon și ester al acidului poli(metacrilic) în ulei de terebentină, N-decan, tetraclorometan, butan-2-
20 onă, 1,4-dioxan, etoxietanol și toluen (B. Takigawa: Coating solution containing silicone oil ant polymethacrylate, 24.01.1998, US 5 721 301). Mustacich ș.a. descriu o combinație de polimer cu efect
antimicrobian, în care ca substanțe biocide pentru uz medical s-au folosit acizii grași și sărurile de acizi
grași (R. V. Mustacich, D. S. Lucas, R. L. Stone: Antimicrobial polymer compositions, 30.10.1984, US
4 479 795).

O compoziție de înveliș interesantă este descrisă de Whitbourne și Mangan, în care compușii cuar-
temari de amoniu, ca agenți antimicrobieni, se încorporează într-un polimer insolubil în apă, cum ar fi
25 esterul celulozic (R. J. Whitbourne, M.A. Mangan: Coating compositions comprising pharmaceutical agents: 11.06.1996, US 5 525 348). Este cunoscută o serie de brevete, în care Friedman descrie
producerea lacurilor dentare (M. Friedman, D. Steiner, A. Soskolne: Sustained release pharmaceutical
compositions, 11.06.1991, US 5 023 082; M. Friedman, A. Sintov: Liquid polymer composition and
method of use, 03.11.1992, US 5 160 737; M. Friedman, A. Sintov: Dental varnish composition and
30 method of use, [1]; M. Friedman, A. Sintov: Dental varnish composition and method of use, [2]; M.
Friedman, A. Sintov: Dental varnish composition and method of use, 17.06.1997, US 5 639 795).
Aceste brevete sunt aproape identice în ceea ce privește conținutul lor și conținutul de săruri cuaternare
de amoniu, ca substanțe antimicrobiene esențiale. În brevete se propun coloranți și soluții de polimeri
35 pentru prepararea acestora, care, în mare măsură, constau din componentele următoare: un copolimer
constând din acid metacrilic și esterii ai acidului metacrilic cu grupe libere de acid carboxilic, un
copolimer constând din acid metacrilic și ester metilic al acidului metacrilic cu grupe libere de acid
carboxilic, un copolimer constând din dimetil aminoetil acrilat cu etil metacrilat și un copolimer
constând din metilmecrilat și clortrimetil amoniu etil metacrilat. Un aspect interesant în US 5 648 399
40 îl constituie reagentul, care influențează asupra eliberării ingredientului activ, din grupa compușilor cu
legături transversale, polizaharidelor, lipidelor, compușilor polihidroxi, acizilor policarboxilici,
cationilor divalenti, acizilor citrici, citratului de sodiu, docusatului de sodiu, proteinelor, sorbitanului
mono-oleat de polioxiolenă și aminoacizilor, care se adaugă la compoziția polimerică. Bayston și
Grove prezintă o sugestie interesantă în ceea ce privește obținerea produselor medicinale
45 antimicrobiene (R. Bayston, N. J. Grove: Antimicrobial device and method, 17.04.1990, US 4 917 686).
În acest brevet substanțele antibiotice se dizolvă într-un solvent organic potrivit. Această soluție
interacționează pe suprafețele polimerice, care urmează a fi modificate. Polimerul se mărește în volum
(se umflă) datorită solventului și ingredientul activ poate penetra în suprafață. Darouiche și Raad
descriu, în general, o metodă identică pentru impregnarea cateterelor și altor implanturi medicale, în
50 care un ingredient activ antimicrobian se dizolvă de asemenea într-un solvent organic (R. Darouiche, I.
Raad: Antimicrobial impregnated catheters and other medical implants and method for impregnating
catheters and other implants with an antimicrobial agent, 29.04.1997, US 5 624 704). Această soluție
interacționează pe suprafața, care urmează a fi tratată, prin care ingredientul activ penetrează în material
și se depozitează acolo.

O metodă de acoperire a suprafețelor cu antibiotice cationice este descrisă de Lee, reprezentând o
55 alternativă a sistemelor descrise până acum (C. C. Lee: Coating medical devices with cationic anti-
biotics, 23.01.1990, US 4 895 566). Prin această metodă primul strat - heparina cu sarcină negativă se
aplică pe suprafața care urmează a fi acoperită și, realizându-se adeziunea ei cu antibioticul cationic, se
depozitează. O soluție similară este propusă de către Greco ș.a., în care, în primul rând, soluția de
substanțe anionice active de suprafață interacționează pe suprafața care urmează a fi acoperită (R. S.
60 Graco, R. A. Harvey, S. Z. Trooskin: Drug bonded prosthesis and process for producing same,
07.11.1989, US 4 879 135). În această metodă moleculele anionice se absorb pe suprafață. Ingredientele

MD 2380 B2 2004.02.29

5

active cationice următoare, cum ar fi gentamicina, sunt atașate electrostatic. În ceea ce privește ultimele două metode menționate, este necesar de notat, că densitatea sarcinii antibioticelor pentru unitate de suprafață este foarte limitată și adeziunea acestor învelișuri trebuie privită cu o rezervă critică.

5 Obiectivul prezentei invenții este asigurarea unei combinații flexibile de antibiotic(e)-polimer, care în condiții fiziologice face posibilă o eliberare continuă a antibioticelor într-o perioadă de câteva săptămâni și poate fi utilizată atât în medicina umană, cât și în cea veterinară. Această combinație de antibiotic(e)-polimer poate fi aplicată pe suprafețele implanturilor plastice medicinale și implanturilor
10 metalice printr-o modalitate simplă și adevzivă. În particular, este important, că învelișurile sunt flexibile și elastice și că se eliberează componente netoxice. În plus, combinația de antibiotic(e)-polimer flexibilă poate fi potrivită pentru obținerea filamentelor, foițelor și corpurilor modelate cu conținut de antibiotic.

Invenția se bazează pe acea descoperire surprinzătoare, că amestecurile de polimer omogene, care constau din unul sau mai mulți polimeri din grupa ce include poli(esteri ai acidului metacrilic), poli(esteri ai acidului acrilic), poli(ester al acidului metacrilic-esteri ai acidului co-acrilic) și unul sau
15 mai mulți polimeri hidrofilii din grupa care include polieteri, în care unul sau mai multe antibiotice slab solubile în apă, cum ar fi antibioticele aminoglicozide, antibioticele lincosamide, antibioticele tetraciclone și antibioticele chinolone se suspensionează în compoziții stabile, iar într-un mediu apos se eliberează timp de câteva zile. Explicarea ulterioară este o interpretare descriptivă a evoluției probabile a procesului. La introducerea compozițiilor într-un mediu apos, polimerul hidrofil se dizolvă, polimerii
20 insolubili în apă hidrofobi rămân ca reziduuri. Astfel în matricea de polimer hidrofob restantă apar cavități microporoase interconectate. Deci, formarea cavităților microporoase interconectate se produce numai grație efectului unui mediu apos și/sau fiziologic în condiții *in situ*. Particulele de antibiotic slab solubile în apă sunt încapsulate fizic în restul matricei de polimer hidrofob. În acest mod, mediul apos poate ajunge la antibioticele slab solubile în apă numai după formarea acestor cavități. Astfel, eliberarea antibioticelor nu se inițiază decât în timpul sau după spălarea polieterilor.

25 Acești polimeri hidrofilii sunt lipsiți de efecte toxicologice și unii reprezentativi ai acestora sunt incluși în Farmacopeea Europeană. Avantajul acestei compoziții de antibiotic(e)-polimer constă în aceea că antibioticele suspensionate în amestecul omogen de polimeri sunt protejate de influențe chimice și mecanice, cum ar fi abraziunea, înainte de a fi introduse într-un mediu fiziologic apos. Numai prin formarea *in situ* a cavităților microporoase interconectate, devine posibilă eliberarea
30 antibioticelor din compoziția de antibiotic(e)-polimer. Utilizând antibiotice slab solubile în apă, ele sunt spălate lent din cavitățile interconectate.

În plus, s-a constatat că procentul de polieteri hidrofilii în amestecul de polimeri omogen poate influența viteza de eliberare a antibioticelor.

35 Obiectivul prezentei invenții se realizează prin aceea că în amestecurile omogene de polimeri, care constau din unul sau mai mulți polimeri din grupa ce include poli(esteri ai acidului metacrilic), poli(esteri ai acidului acrilic) și poli(ester al acidului metacrilic-esteri ai acidului co-acrilic) și unul sau mai mulți polimeri hidrofilii din grupa ce include polieteri se suspensionează unul sau mai multe antibiotice slab solubile în apă, cum ar fi antibioticele aminoglicozide, antibioticele lincosamide, antibioticele tetraciclone și antibioticele chinolone, posibil, un antibiotic ușor solubil în apă din grupa de
40 antibiotice aminoglicozide, antibiotice lincosamide, antibiotice β -lactame și antibiotice tetraciclone și, posibil, unul sau mai mulți adjuvanți organici, și aceste suspensii formează o compoziție.

Realizările care urmează au fost demonstrate în practică.

45 Compozițul, conform prezentei invenții, se formează prin evaporarea propan-2-unei și/sau butan-2-unei dintr-o suspensie fluidă, care constă dintr-un amestec de propan-2-onă și/sau butan-2-onă, unul sau mai mulți polimeri hidrofobi din grupele de poli(esteri ai acidului metacrilic), poli(esteri ai acidului acrilic) și poli(ester al acidului metacrilic-esteri ai acidului co-acrilic) și unul sau mai mulți polimeri hidrofilii din grupa polieterilor, în care se suspensionează unul sau mai multe antibiotice slab solubile în apă din grupa ce constă din antibiotice aminoglicozide, antibiotice lincosamide, antibiotice tetraciclone și antibiotice chinolone, posibil, un antibiotic ușor solubil în apă din grupele de antibiotice
50 aminoglicozide, antibiotice lincosamide, antibiotice β -lactame și antibiotice tetraciclone și, posibil, unul sau mai mulți adjuvanți organici.

55 Compozițul, conform prezentei invenții, se formează pe baza unei mase topite, care constă din unul sau mai mulți polimeri hidrofobi din grupele ce constau din poli(esteri ai acidului metacrilic), poli(esteri ai acidului acrilic) și poli(ester al acidului metacrilic-esteri ai acidului co-acrilic) și unul sau mai mulți polimeri hidrofilii din grupa polieterilor, în care se suspensionează unul sau mai multe antibiotice slab solubile în apă din grupa ce constă din antibiotice aminoglicozide, antibiotice lincosamide, antibiotice tetraciclone și antibiotice chinolone, posibil, un antibiotic ușor solubil în apă din grupele de antibiotice aminoglicozide, antibiotice lincosamide și antibiotice tetraciclone și, posibil, unul sau mai mulți
60 adjuvanți organici.

În plus, combinația, conform prezentei invenții, constă dintr-un polimer hidrofil într-un amestec omogen de polimeri în raport de la 0,1 la 60 procente din masă.

MD 2380 B2 2004.02.29

6

Polieterul potrivit, conform invenției, reprezintă polietilen glicol cu masa molară în limitele de la 120 g mol⁻¹ la 35 000 g mol⁻¹.

De asemenea polieterul potrivit, conform invenției, reprezintă polipropilen glicol cu masa molară în limitele de la 200 g mol⁻¹ la 35 000 g mol⁻¹.

5 Polieterul potrivit, conform invenției, reprezintă polietilen glicol cu masa molară în limitele de la 200 g mol⁻¹ la 600 g mol⁻¹.

10 Polimerii hidrofobi potriviți, conform prezentei invenții, reprezintă poli(metil esteri ai acidului metacrilic), poli(etil esteri ai acidului metacrilic), poli(propil esteri ai acidului metacrilic), poli(n-butyl esteri ai acidului metacrilic), poli(n-hexil esteri ai acidului metacrilic), poli(ciclohexil esteri ai acidului metacrilic), poli(metil esteri ai acidului acrilic), poli(etil esteri ai acidului acrilic), poli(propil esteri ai acidului acrilic), poli(butil esteri ai acidului acrilic), poli(ciclohexil esteri ai acidului acrilic) cu masa molară în limitele de la 20 000 g mol⁻¹ la 1 000 000 g mol⁻¹.

15 Polimerii hidrofobi potriviți, conform prezentei invenții, reprezintă copolimeri și termopolimeri cu masa molară în limitele de la 20 000 g mol⁻¹ la 1 000 000 g mol⁻¹, care se obțin din metil esterul acidului acrilic, etil esterul acidului acrilic, propil esterul acidului acrilic, n-hexil esterul acidului acrilic, ciclohexil esterul acidului acrilic, metil esterul acidului metacrilic, etil esterul acidului metacrilic, propil esterul acidului metacrilic, butil esterul acidului metacrilic, n-hexil esterul acidului metacrilic și ciclohexil esterul acidului metacrilic.

20 Adjuvanții organici potriviți, conform prezentei invenții, reprezintă sulfonamide și/sau agenți antiinflamatori și/sau anestezice și/sau vancomicină.

Compozitele în formă de suspensii fluide, conform prezentei invenții, se modelează în filamente prin răsucire după evaporarea propan-2-unei și/sau butan-2-unei.

Compozitele în formă de suspensii fluide, conform prezentei invenții, se modelează în foite prin tumare după evaporarea propan-2-unei și/sau butan-2-unei.

25 Compozitele în formă de suspensii fluide, conform prezentei invenții, se modelează în prafuri și granule prin atomizare după evaporarea propan-2-unei și/sau butan-2-unei.

Compozitele, conform invenției, se formulează în corpuri modelate și foite prin presare, extruziune și laminare.

30 Ca implanturi medicale, conform invenției, se utilizează tuburile polimere, filamentele polimere, foitele polimere, corpurile sferice polimere, corpurile cilindrice polimere și corpurile polimere în formă de lanțuri, acoperite cu compozitul, conform invenției.

Catetele, canulele traheale și tuburile pentru alimentare intraperitoneală se acoperă cu compozitul, conform prezentei invenții.

35 Protezele metalice implantabile, știfturile metalice și șuruburile metalice se acoperă cu compozitul, conform prezentei invenții.

În plus, compozitul, conform prezentei invenții, se utilizează pentru lipirea corpurilor polimere, foitelor polimere, filamentelor polimere, protezelor metalice și tuburilor metalice pentru uz medical.

40 Compozitul, conform prezentei invenții, se utilizează ca liant pentru producerea corpurilor modelate cu conținut de antibiotic din granule polimere, prafuri polimere, prafuri de sticlă resorbabile, prafuri de sticlă neresorbabile și prafuri de cuarț.

Suspensia fluidă, conform invenției, se aplică pe suprafețele polimerilor și/sau metalelor prin imersiune, pulverizare, vopsire, periere și laminare și combinația în formă de înveliș se formează prin evaporarea propan-2-unei și/sau butan-2-unei.

45 Compozitul, conform prezentei invenții, se aplică ca înveliș pe filamente polimere, foite polimere, tuburi polimere, punji polimere și flacoane pentru uz medical.

Compozitul, conform prezentei invenții, se aplică ca înveliș pe corpurile modelate sferic, pe corpurile modelate cilindric și pe corpurile modelate în formă de lanțuri, care constau din polimeri și/sau metal.

50 În plus, compozitul, conform prezentei invenții, se aplică ca înveliș pe corpurile modelate, foite și ațe, confecționate din poli(ester al acidului metacrilic), poli(ester al acidului acrilic), poli(ester al acidului metacrilic-ester al acidului co-acrilic), clorură de polivinil, clorură de polivinilidenă, silicon, polistiren și policarbonat.

Compozitul, conform prezentei invenții, se utilizează de asemenea în calitate de liant pentru producerea laminatelor de antibiotice.

55 În plus, compozitul, conform prezentei invenții, se aplică ca înveliș pe suprafața metalelor și/sau polimerilor prin sinterizare.

Obiectul invenției va fi explicat mai detaliat prin trei exemple, expuse în continuare.

Exemplul 1

60 Se prepară o soluție constând din 1,5 g de poli(metil metacrilat), 120 g de polietilen glicol 600 și 5 ml de acetona. În această soluție se suspensionază 300 mg de praf fin de pentakis hexadecil sulfonat de gentamicină. Această suspensie se toarnă într-un vas de sticlă. Acetona se concentrează prin evaporare. Se formează o foită elastică semitransparentă, care poate fi scoasă din vasul de sticlă.

MD 2380 B2 2004.02.29

7

Exemplul 2

Se prepară o soluție constând din 1,5 g de poli(metil metacrilat), 120 g de polietilen glicol 600 și 5 ml de acetonă. În această soluție se suspensionază 300 mg de praf fin de pentakis dodecil sulfat de gentamicină și 300 mg de sulfat de gentamicină. În această suspensie se imersează o bucată cu lungimea de 3 cm dintr-un tub de clorură de polivinil (diametrul tubului de 4 mm). Ulterior, tubul de clorură de polivinil acoperit se usucă la temperatura camerei. Astfel, pe tubul de clorură de polivinil se obține un înveliș adeziv elastic.

Exemplul 3

Într-o masă topită (150°C), constând din 2 g de poli(ester al acidului metacrilic-ester al acidului co-acrilic) și 200 g de polietilen glicol 600 se introduc și se distribuie egal 200 mg de praf fin de pentakis hexadecil sulfonat de gentamicină. După răcirea materialului topit, se obține o compoziție solidă lăptoasă turbure.

15

(57) Revendicări:

1. Combinație polimeră de antibiotic(e), **caracterizată prin aceea că** reprezintă un amestec omogen de polimeri, constând din unul sau mai mulți polimeri hidrofobi din grupele de poli(esteri ai acidului metacrilic), poli(esteri ai acidului acrilic) și poli(esteri ai acidului metacrilic - esteri ai acidului co-acrilic) și unul sau câțiva polimeri hidrofilii din grupa polieterilor, în care a fost suspensionat unul sau mai multe antibiotice slab solubile în apă din grupele de aminoglicozide, lincosamide, tetraciline și chinolone, posibil, un antibiotic ușor solubil în apă din grupele de antibiotice aminoglicozide, lincosamide, β -lactame și tetraciline și, posibil, unul sau mai mulți adjuvanți organici, această suspensie formând un compozit.

2. Combinație polimeră de antibiotic(e), conform revendicării 1, **caracterizată prin aceea că** reprezintă produsul obținut după evaporarea propan-2-unei și/sau butan-2-unei dintr-o suspensie fluidă, care constă dintr-un amestec omogen de propan-2-onă și/sau butan-2-onă, unul sau mai mulți polimeri hidrofobi din grupele de poli(esteri ai acidului metacrilic), poli(esteri ai acidului acrilic) și poli(esteri ai acidului metacrilic - esteri ai acidului co-acrilic) și unul sau mai mulți polimeri hidrofilii din grupa polieterilor, în care a fost suspensionat unul sau mai multe antibiotice slab solubile în apă din grupele de antibiotice aminoglicozide, lincosamide, tetraciline și chinolone, posibil, un antibiotic ușor solubil în apă din grupele de antibiotice aminoglicozide, lincosamide, β -lactame și tetraciline și, posibil, unul sau mai mulți adjuvanți organici.

3. Combinație polimeră de antibiotic(e), conform revendicării 1, **caracterizată prin aceea că** reprezintă o masă topită, care constă din unul sau mai mulți polimeri hidrofobi din grupele ce constau din poli(esteri ai acidului metacrilic), poli(esteri ai acidului acrilic) și poli(esteri ai acidului metacrilic - esteri ai acidului co-acrilic) și unul sau mai mulți polimeri hidrofilii din grupa polieterilor, în care a fost suspensionat unul sau mai multe antibiotice slab solubile în apă din grupele de antibiotice aminoglicozide, lincosamide, tetraciline și chinolone, posibil, un antibiotic ușor solubil în apă din grupele de antibiotice aminoglicozide, lincosamide și tetraciline și, posibil, unul sau mai mulți adjuvanți organici.

4. Combinație polimeră de antibiotic(e), conform uneia din revendicările 1-3, **caracterizată prin aceea că** conținutul de polimer hidrofil în amestecul omogen de polimeri constituie 0,1...60 % din masă.

5. Combinație polimeră de antibiotic(e), conform uneia din revendicările 1-4, **caracterizată prin aceea că** în calitate de polieter se utilizează polietilenglicolul cu masa molară în limitele 120...35000 g mol^{-1} .

6. Combinație polimeră de antibiotic(e), conform uneia din revendicările 1-3, **caracterizată prin aceea că** în calitate de polieter se utilizează polipropilenglicolul cu masa molară în limitele 200...35000 g mol^{-1} .

7. Combinație polimeră de antibiotic(e), conform uneia din revendicările 1-5, **caracterizată prin aceea că** în calitate de polieter se utilizează polietilenglicolul cu masa molară în limitele 200...600 g mol^{-1} .

8. Combinație polimeră de antibiotic(e), conform uneia din revendicările 1-7, **caracterizată prin aceea că** în calitate de polimeri hidrofobi se utilizează poli(metil esteri ai acidului metacrilic), poli(etil esteri ai acidului metacrilic), poli(propil esteri ai acidului metacrilic), poli(n-butil esteri ai acidului metacrilic), poli(n-hexil esteri ai acidului metacrilic), poli(ciclohexil esteri ai acidului metacrilic), poli(metil esteri ai acidului acrilic), poli(etil esteri ai acidului acrilic), poli(propil esteri ai

60

MD 2380 B2 2004.02.29

8

acidului acrilic), poli(butil ester) ai acidului acrilic) și poli(ciclohexil ester) ai acidului acrilic) cu masa molară în limitele 20000...1000000 g/mol¹.

5 9. Combinație polimeră de antibiotic(e), conform uneia din revendicările 1-7, **caracterizată prin aceea că** în calitate de polimeri hidrofobi se utilizează copolimeri și termopolimeri cu masa molară în limitele 20000...1000000 g/mol¹, care se obțin din metil esterul acidului acrilic, etil esterul acidului acrilic, propil esterul acidului acrilic, n-hexil esterul acidului acrilic, ciclohexil esterul acidului acrilic, metil esterul acidului metacrilic, etil esterul acidului metacrilic, propil esterul acidului metacrilic, butil esterul acidului metacrilic, n-hexil esterul acidului metacrilic și ciclohexil esterul acidului metacrilic.

10 10. Combinație polimeră de antibiotic(e), conform uneia din revendicările 1-7, **caracterizată prin aceea că** în calitate de adjuvanți organici se utilizează sulfonamide și/sau agenți antiinflamatori și/sau anestezice.

15 11. Combinație polimeră de antibiotic(e), conform uneia din revendicările 2 sau 4-10, **caracterizată prin aceea că** reprezintă compozite în formă de filamente obținute prin răsucire după evaporarea propan-2-unei și/sau butan-2-unei din suspensie fluidă.

12. Combinație polimeră de antibiotic(e), conform uneia din revendicările 2 sau 4-10, **caracterizată prin aceea că** reprezintă compozite în formă de foite obținute prin turnare după evaporarea propan-2-unei și/sau butan-2-unei din suspensie fluidă.

20 13. Combinație polimeră de antibiotic(e), conform uneia din revendicările 2 sau 4-10, **caracterizată prin aceea că** reprezintă compozite în formă de prafuri și granule formate prin atomizare după evaporarea propan-2-unei și/sau butan-2-unei din suspensie fluidă.

14. Combinație polimeră de antibiotic(e), conform uneia din revendicările 1-13, **caracterizată prin aceea că** compozitul se fuzionează în corpuri modelate și foite prin presare, extrudare și laminare.

25 15. Utilizare a combinației polimere de antibiotic(e), definite în revendicările 1-14, **caracterizată prin aceea că** compozitul se aplică în calitate de acoperiri pe implanturile medicale sub formă de tuburi polimere, filamente polimere, foite polimere, corpuri sferice polimere, corpuri cilindrice polimere și corpuri polimere în formă de lanțuri.

30 16. Utilizare a combinației polimere de antibiotic(e), definite în revendicările 1-14, **caracterizată prin aceea că** compozitul se aplică pe cateterele, canulele traheale și tuburile pentru alimentare intraperitoneală.

17. Utilizare a combinației polimere de antibiotic(e), definite în revendicările 1-14, **caracterizată prin aceea că** compozitul se aplică pe protezele metalice implantabile, știfturile metalice și șuruburile metalice.

35 18. Utilizare a combinației polimere de antibiotic(e), definite în revendicările 1-10, **caracterizată prin aceea că** compozitul se aplică pentru lipirea corpurilor polimere, foilor polimere, filamentelor polimere, protezelor metalice și tuburilor metalice pentru uz medical.

40 19. Utilizare a combinației polimere de antibiotic(e), definite în revendicările 1-10, **caracterizată prin aceea că** compozitul se aplică în calitate de liant pentru producerea corpurilor modelate cu conținut de antibiotic din granule polimere, prafuri polimere, prafuri de sticlă resorbabilă, prafuri de sticlă neresorbabilă și prafuri de cuarț.

20. Utilizare a combinației polimere de antibiotic(e), definite în revendicările 1-10, **caracterizată prin aceea că** compozitul se aplică în calitate de liant pentru producerea laminatelor de antibiotice.

45 21. Utilizare a combinației polimere de antibiotic(e), definite în una din revendicările 2 sau 4-10, **caracterizată prin aceea că** suspensia fluidă se aplică pe suprafețele polimerilor și/sau metalelor prin imersiune, pulverizare, vopsire, periere și laminare și compoziția în formă de înveliș obținute prin evaporarea propan-2-unei și/sau butan-2-unei.

22. Utilizare a combinației polimere de antibiotic(e), definite în una din revendicările 1-10, **caracterizată prin aceea că** compozitul se aplică ca înveliș pe filamente polimere, foite polimere, tuburi polimere, punți polimere și flacoane pentru uz medical.

50 23. Utilizare a combinației polimere de antibiotic(e), definite în una din revendicările 1-10, **caracterizată prin aceea că** compozitul se aplică ca înveliș pe corpurile modelate sferice, pe corpurile modelate cilindrice și pe corpurile modelate în formă de lanțuri din polimeri și/sau metal.

55 24. Utilizare a combinației polimere de antibiotic(e), definite în una din revendicările 1-10, **caracterizată prin aceea că** compozitul se aplică ca înveliș pe corpurile modelate, foite și ațe, confecționate din poli(ester al acidului metacrilic), poli(ester al acidului acrilic), poli(ester al acidului metacrilic - ester al acidului co-acrilic), clorură de polivinil, clorură de poliviniliden, silicon, polistiren și policarbonat.

60 25. Utilizare a combinației polimere de antibiotic(e), definite în una din revendicările 1 sau 3, **caracterizată prin aceea că** compozitul se aplică ca înveliș pe suprafața metalelor și/sau polimerilor prin sinterizare.

MD 2380 B2 2004.02.29

9

(56) Referințe bibliografice:

1. US 5 330 746 A 1994. 07.19
2. US 5 648 399 A 1997.07.15

**Director-adjunct
Departament Invenții:**

JOVMIR Tudor

Examinator:

EGOROVA Tamara

Redactor:

CANȚER Svetlana

RAPORT DE DOCUMENTARE

(21) Nr. depozit: a 2002 0072		
(22) Data depozit: 2002.02.13		
<p>Prioritatea invocată :</p> <p>(31) nr.: 10114247.1 (32) data : 2001.03.22 (33) țara : DE</p> <p>(51)⁷ : A 61 K 31/726, 31/65, 9/10, 9/22, 47/06; A 61 J 3/00</p> <p>Alți indici de clasificare:</p> <p>(54) Titlul : Combinație polimeră de antibiotic(e) si utilizarea acesteia</p> <p>(71) Solicitantul : HERAEUS KULZER GmbH & Co. KG, DE</p> <p>Termeni caracteristici :</p> <p>a) limba română: combinație polimeră antibiotice</p> <p>b) limba engleză: antibiotic(s)-polymer combination</p>		
I. Minimul de documente consultate (sistema clasificării și indici de clasificare Int. Cl.- 7)		
Int. Cl. ⁷ A 61 K 31/726, 31/65, 9/10, 9/22, 47/06; A 61 J 3/00 MD baza de date 1994-2002 EA Buletine Oficial 1995-2002 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)		
<p>1. Bazele de date internaționale:</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ BD FIBS (RU) ■ Oficiul European de Brevete (ep. espacenet.com) ■ SUA (www.uspto.gov) ■ Romania (www.osim.ro) <p>2. CD-rom (Rusia, SUA)</p>		
IV. Documente considerate ca relevante		
Categoria*	Date de identificare ale documentelor citate si indicarea pasajelor pertinente	Numărul revendicării vizate
A	US 5 330 746 1994.07.19	1-3
A	US 5 648 399 1997.07.15	1-3
<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 evidența principiul sau teoria pe care se bazează invenția

E - document anterior dar publicat la data depozit național reglementar sau după aceasta data	X - document de relevanță deosebită: invenția revendicată nu poate fi considerată nouă sau implicând activitate inventivă când documentul este luat de unul singur
L - document care poate pune în discuție data priorității invocate sau poate contribui la determinarea datei publicării altor divulgări sau pentru un motiv expres (se va indica motivul)	Y - document de relevanță deosebită: invenția revendicată nu poate fi considerată ca implicând activitate inventivă când documentul este asociat cu unul sau mai multe alte documente de aceeași natură, aceasta combinație fiind evidentă pentru o persoană de specialitate
O - document referitor la o divulgare orală, un act de folosire, la o expunere sau orice altă divulgare	& - document care face parte din aceeași familie de documente
Data finalizării documentării	2003.11.10
Examinatorul	EGOROVA Tamara

RAPORT DE DOCUMENTARE

Informația referitoare la brevete paralele		(21) Nr. depozit:	
Date de identificare ale documentelor citate în raport	Data publicării	Brevete paralele	Data publicării
1	2	3	4