



(19) **UA** ⁽¹¹⁾ **73 344** ⁽¹³⁾ **C2**
(51)МПК ⁷ **A 61K 9/56, A 61L 27/50, A 61K 9/22**

МИНИСТЕРСТВО ОБРАЗОВАНИЯ И НАУКИ
УКРАИНЫ

ГОСУДАРСТВЕННЫЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ УКРАИНЫ

(21), (22) Заявка: 2002087051, 28.08.2002

(24) Дата начала действия патента: 15.07.2005

(30) Приоритет: 31.08.2001 DE 101 42 464.7
01.02.2002 DE 102 04 308.6

(46) Дата публикации: 15.07.2005

(72) Изобретатель:

Фогт Себастьян, DE,
Шнабельраух Матиас, DE,
Кюн Клаус-Дитер, DE

(73) Патентовладелец:

ХЕРЕУС КУЛЬЦЕР ГМБХ & КО. КГ, DE

(54) СПОСОБ НАНЕСЕНИЯ АНТИБИОТИКОВОГО ПОКРЫТИЯ НА ИЗДЕЛИЯ С СООБЩАЮЩИМИСЯ МЕЖДУ СОБОЙ МИКРОПОЛОСТЯМИ, ИЗДЕЛИЕ

(57) Реферат:

Изобретение касается способа нанесения антибиотикового покрытия на изделия с сообщающимися между собой микрополостями. Способ заключается в том, что в микрополости вводят водный раствор 1, который содержит, по крайней мере, один легкорастворимый в воде компонент из группы аминогликозидных антибиотиков, тетрациклиновых антибиотиков, линкозамидных антибиотиков, 4-хинолоновых антибиотиков и хлоргексидина, и водный раствор 2, который содержит, по крайней мере, один растворимый в воде амфифильный компонент из группы алкилсульфатов, алкилсульфонатов, алкиларилсульфатов, диалкиларилсульфатов, алкиларилсульфонатов,

диалкиларилсульфонатов, циклоалкилсульфатов, циклоалкилсульфонатов, алкилциклоалкилсульфатов. Между введением растворов 1 и 2 воду практически полностью удаляют, и в микрополостях из компонентов растворов 1 и 2 образуется покрытие, состоящее из малорастворимого в воде осадка. Описаны также изделия, полученные указанным способом.

Официальный бюлетень "Промышленная собственность". Книга 1 "Изобретения, полезные модели, топографии интегральных микросхем", 2005, N 7, 15.07.2005. Государственный департамент интеллектуальной собственности Министерства образования и науки Украины.

У А 7 3 3 4 4 С 2

У А 7 3 3 4 4 С 2



(19) **UA** ⁽¹¹⁾ **73 344** ⁽¹³⁾ **C2**
 (51) Int. Cl.⁷ **A 61K 9/56, A 61L 27/50, A 61K 9/22**

MINISTRY OF EDUCATION AND SCIENCE OF
 UKRAINE

STATE DEPARTMENT OF INTELLECTUAL
 PROPERTY

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

(21), (22) Application: 2002087051, 28.08.2002
 (24) Effective date for property rights: 15.07.2005
 (30) Priority: 31.08.2001 DE 101 42 464.7
 01.02.2002 DE 102 04 308.6
 (46) Publication date: 15.07.2005

(72) Inventor:
 Vogt Sebastian, DE,
 Schnabelrauch Matthias, DE,
 Kuehn Klaus-Dieter, DE
 (73) Proprietor:
 HERAEUS KULZER GMBH & CO. KG, DE

(54) **METHOD FOR COATING ARTICLES CONTAINING INTERCONNECTED MICROCAVITIES WITH LAYER OF ANTIBIOTIC, ARTICLE**

(57) Abstract:

The invention relates to the method for coating the articles containing the interconnected microcavities with the layer of antibiotic. The aqueous solutions 1 and 2 are administered into the microcavities. The aqueous solution 1 contains at least one readily water-soluble components selected among aminoglycoside antibiotics, tetracyclins, lincosamides, 4-quinolones, and chlorohexidin. The aqueous solution 2 contains at least one water-soluble amphiphilic component selected among alkyl sulfate, alkyl sulfonates, alkyl arylsulfonates, alkylaryl sulfates, dialkylaryl sulfates, alkylaryl sulfonates, dialkylaryl

sulfonates, cycloalkyl sulfates, cycloalkyl sulfonates, alkyl cycloalkyl sulfates. Upon the solution 1 is administered (and prior to administration of solution 2), the water is totally removed. As a result, in the microcavities the components of the solution react yielding the coating representing low soluble deposit. The articles obtained with the aid of the method are also described.

Official bulletin "Industrial property". Book 1 "Inventions, utility models, topographies of integrated circuits", 2005, N 7, 15.07.2005. State Department of Intellectual Property of the Ministry of Education and Science of Ukraine.

U A 7 3 3 4 4 C 2

U A 7 3 3 4 4 C 2



(19) **UA** ⁽¹¹⁾ **73 344** ⁽¹³⁾ **C2**
(51)МПК ⁷ **A 61K 9/56, A 61L 27/50, A 61K 9/22**

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ І НАУКИ УКРАЇНИ

ДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ ВЛАСНОСТІ

(12) ОПИС ВИНАХОДУ ДО ПАТЕНТУ УКРАЇНИ

(21), (22) Дані стосовно заявки:
2002087051, 28.08.2002

(24) Дата набуття чинності: 15.07.2005

(30) Дані стосовно пріоритету відповідно до Паризької конвенції : 31.08.2001 DE 101 42 464.7
01.02.2002 DE 102 04 308.6

(46) Публікація відомостей про видачу патенту (деклараційного патенту): 15.07.2005

(72) Винахідник(и):

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

(73) Власник(и):

ХЕРЕУС КУЛЬЦЕР ГМБХ & КО. КГ, DE

(54) СПОСІБ НАНЕСЕННЯ АНТИБІОТИКОВОГО ПОКРИТТЯ НА ВИРОБИ ЗІ СПОЛУЧЕНИМИ МІЖ СОБОЮ МІКРОПОРОЖНИНАМИ, ВИРІБ

(57) Реферат:

Винахід стосується способу нанесення антибіотикового покриття на вироби зі сполученими між собою мікропорожнинками, який полягає у тому що у мікропорожнинки вводять водний розчин 1, який містить принаймні один легкорозчинний у воді компонент із групи аміноглікозидних антибіотиків, тетрациклінових антибіотиків, лінкозамідних антибіотиків, 4-хінолонових антибіотиків та хлоргексидину, і водний розчин 2, що містить принаймні один

розчинний у воді амфільний компонент із групи алкілсульфатів, алкілсульфонатів, алкіларилсульфатів, діалкіларилсульфатів, алкіларилсульфонатів, діалкіларилсульфонатів, циклоалкілсульфатів, циклоалкілсульфонатів, алкілциклоалкілсульфатів, причому між введенням розчинів 1 та 2 воду практично повністю видаляють, і в мікропорожнинках із компонентів розчинів 1 та 2 утворюється покриття, що складається із малорозчинного у воді осаду, та виробу, одержаного за вказаним способом.

U A 7 3 3 4 4 C 2

U A 7 3 3 4 4 C 2

Опис винаходу

Винахід стосується способу нанесення антибіотикового покриття на вироби зі сполученими між собою мікропорожнинами шляхом обробки 2-компонентною системою, такого виробу та його застосування.

Кісткові дефекти мають місце у медицині та ветеринарії відносно часто і спричиняються зокрема кістковими фістулами, уламковими переломами та пухлинами. При відкритих уламкових переломах додатково спостерігаються різноманітні інфекції кісткових тканин. Лікування кісткових дефектів може бути здійснене шляхом заповнення відповідними імплантатами. За останні роки особливе зацікавлення викликали пористі вrostання оточуючої кісткової тканини. Лікування кісткових дефектів завжди пов'язане з проблемами, якщо мають місце додаткові мікробні інфекції кісткових тканин. Ці інфекції кісткових тканин можна лікувати за допомогою системних або локальних аплікацій відповідного антибіотика. Системне застосування антибіотика є проблематичним внаслідок досить значної токсичності антибіотика. Однак локальна аплікація безпосередньо в інфіковані тканини або покрай них надає перевагу, яка полягає у досягненні високих локальних концентрацій антибіотика при уникненні шкідливої концентрації у всьому організмі. Завдяки цим високим локальним концентраціям антибіотика в місцях бактеріальної інфекції можливим є майже повне знищення мікроорганізмів, внаслідок чого бактеріальні інфекції лікуються дуже ефективно. Особливо вигідно, коли у місці бактеріальної інфекції ефективна концентрація антибіотика підтримується протягом часу від кількох днів до кількох тижнів, щоб антибіотик міг якомога глибше проникнути в інфіковані тканини і таким чином знищувати навіть важкодоступні зародки. Бактеріально інфіковані ушкодження м'яких тканин також часто мають місце у медицині та ветеринарії Тому для лікування цих інфекцій локальне застосування антибіотиків також має значення.

Досі малорозчинні у воді солі аміноглікозидних антибіотиків користувались малою увагою при виготовленні „депо“-препаратів та імплантантів з антибіотичною дією. Синтез важкорозчинних солей або хелатів антибіотиків типу тетрацикліну відомі вже кілька десятиліть. Так, Фольх Васкес описує виготовлення додецилсульфату тетрацикліну шляхом заміщення гідрохлориду тетрацикліну додецилсульфатом натрію у воді (С. Folch Vazquez: Tetracycline lauryl sulfate. 08.02.1966, ES 3309402; С. Folch Vazquez: Tetracycline derivates. 09.01.1967, NL 6609490).

Стосовно аміноглікозидних антибіотиків також відомим є цілий ряд малорозчинних солей. Так, з приводу гентаміцину була публікація про малорозчинні солі на основі вищих жирних кислот та арилалкільних карбонових кислот, алкілсульфатів та алкілсульфонатів (G. M. Luedermann, M. J. Weinsten "Gentamicyn and method of producton"16.07.1962, US 3 091 572). Прикладом можуть служити гентаміцинові солі лауринової кислоти, стеаринової кислоти, пальмітинової кислоти, олеїнової кислоти, фенілмасляної кислоти, нафтален-1-карбонової кислоти. Синтез додецилсульфату гентаміцину у водному або водно-метанольному розчині описали Журадо Солер та ін. у джерелі "Нові похідні гентаміцину, спосіб їх виготовлення та сполука з антибіотичною дією, що їх містить" (Jurado Soler, J. A. Ortiz Hernandez, C. Ciuro Bertran: Neue Gentamicyndervate, Verfahren zur Herstellung derselben und diese enthaltende antibiotisch wirksame Zusammensetzung. 30.09.1974, DE 24 46 640). Ці солі, однак, показали себе як несприятливі, оскільки являють собою воскоподібні, гідрофобні субстанції, що заважає галеновому застосуванню Крім того, солі жирних кислот та аліфатичні сульфати гентаміцину та етаміцину були синтезовані із вільної основи або її солей у воді при 50 - 80°C (H. Voege, P. Stadler, H. J. Zeiler, S Samaan, K. G. Metzger: Schwerlösliche Salze von Aminoglykosiden sowie diese enthaltende Formulierungen mit verzierter Wirkstoff-Freigabe - Важкорозчинні солі аміноглікозидів та сполуки з уповільненим вивільненням ефективною речовини, що їх містять. 28.12.1982, DE 32 48 328). Такі антибіотичні солі жирних кислот можуть бути застосовані як препарати для ін'єкцій. Подальший крок становлять важкорозчинні аміноглікозид-флавоноід-фосфати (H. Wahlig, E. Dingeldein, R. Kirchlechner, D. Orth, W. Rogalski: Flavonoid phosphate salts of aminoglycoside antibiotics. 13.10.1986, US 4 617 293). Тут описані солі фосфорнокислого моноетеру похідних гідроксифлавану, гідроксифлавену, гідроксифлаванону, гідроксилфлавану та гідроксифлавілію. При цьому особливою перевагою користуються похідні флаванону та флавану. Ці важкорозчинні солі можуть бути застосовані як „депо“- препарати. Так, наприклад, ці солі вводять у колагенові волокна (H. Wahlig, E. Dingeldein, D. Braun: Medicinally useful, shaped mass of collagen resorable in the body. 22.09.1081, US 4 291 013). Крім того, цими важкорозчинними гентаміциновими солями, гентаміцин-кробефатом були імпрегновані штучні серцеві клапани (V.Cimbollek, B. Nies, R. Wenz, J. Kreuter: Antibiotic-impregnated heartvalve sewing rings for treatment and prophylaxis of bacterial endocarditis. Antimicrob. Agents Chemother. 40(6) (1996) 1432 - 1437).

Утворення простих депо антибіотика/антибіотиків у системах пористих тіл шляхом просочування пористих тіл водними розчинами антибіотика є загальновідомим (R. Reiner, W. Kiyling, H. Dqring, K. Küster, H. Heide: Implantierbares Pharmaka-Depot. -Фармакологічні депо, що підлягають імплантації -20.02.1978, DE 28 07 132). При цьому досягають уповільненого вивільнення ефективною речовини легкорозчинних у воді антибіотиків шляхом процесів адсорбції або дифузії, що залежить від застосованого матеріалу, об'єму пор та пористості.

Крім цього, можна розчиняти малорозчинні у воді солі антибіотиків у відповідних органічних розчинниках і просочувати цими розчинами формовані вироби. Завдяки цьому у формованих виробках виникають депо, що виявляють уповільнене вивільнення ефективною речовини. Прикладом може служити описаний Цімболеком та Нізом метод розчинення малорозчинної у воді гентаміцинової солі та її використання для покриття (M. Cimbolek, B. Nies: Solvent for a sparingly soluble getamicin salt. 04.05.1994, US 5 697 646). Однак цю гентаміцинову сіль на основі 3-п-метоксибезиліден-6-гідрокси-4'-метоксифлаванон-6-фосфату перед нанесенням треба

5 синтезувати. Автор Куртц описав дуже цікавий варіант, при якому малорозчинні у воді солі антибіотика були утворені на поглинаючій підложці, наприклад перев'язочному матеріалі, шляхом послідовного просочування розчином основної гентаміцинової солі або поліміцинової солі та кислій пеніцилінової або цефалоспоринової солі при осадженні (L. D. Kurtz: Wasserunlösliche biocide Antibiotiksalze. 13.11.1073, DE 23 01 633). Залишки пеніциліну та цефалоспоринової солі утворюють аніонні компоненти солей, а залишки аміноглікозиду-катионні компоненти.

10 До цієї цікавої концепції пізніше не поверталися і не перевіряли її придатність для інших малорозчинних у воді солей аміноглікозидних антибіотиків, тетрациклінових антибіотиків, лінкозамідних антибіотиків та 4-хінолонових антибіотиків. Досі ніякі подібні способи імпрегуювання не були застосовані для створення депо антибіотика в пористих виробках при використанні аніонних залишків із групи органічних сульфатів та сульфонатів.

Здатність малорозчинних у воді солей антибіотиків на основі органічних сульфатів та сульфонатів утворювати покриття також досі не розглядалися.

15 Можна зробити висновок, що досі не був відомим спосіб, при якому на поверхню систем сполучених між собою пор наносять антибіотикові покриття, що складаються із малорозчинних у воді солей аміноглікозидних антибіотиків, тетрациклінових антибіотиків, лінкозамідних антибіотиків та 4-хінолонових антибіотиків і синтезуються безпосередньо у мікропорожнинах на основі розчинних у воді антибіотиків та розчинних у воді органічних сульфатів або сульфонатів.

20 Перед даним винаходом стоїть завдання створити нескладний і недорогий спосіб нанесення антибіотикового покриття на виробі з системами сполучених між собою мікропорожнин. Такі забезпечені антибіотиком виробі зі сполученими між собою мікропорожнинками можуть бути застосовані як імплантанти для лікування дефектів кісток та м'яких тканин у медицині та ветеринарії. При цьому метою є безперервне, протягом від кількох днів до кількох тижнів, вивільнення антибіотика із антибіотикового покриття, яке знаходиться на внутрішній поверхні сполучених між собою мікропорожнин, щоб можна було ефективно зменшувати або перемагати мікробну інфекцію у ділянці оброблюваного кісткового дефекту або ушкодження м'яких тканин.

25 Задача полягає у тому, щоб простим чином, уникаючи токсичних розчинників та полімерних зв'язуючих засобів створити антибіотикові покриття, які б дозволяли вивільнення антибіотика протягом багатьох днів. Крім того, метою є створити спосіб, придатний для багатьох типів антибіотиків. При цьому перевагою є, якщо антибіотикове покриття добре тримається на внутрішній поверхні виробів зі сполученими між собою мікропорожнинками, не створюючи загрози закупорки сполучених між собою мікропорожнин.

30 Задачу вирішують за допомогою ознак незалежних пунктів. Кращі варіанти представлені у залежних пунктах.

35 В основі винаходу лежить несподіваний висновок про те, що стійкі антибіотикові покриття з уповільненим вивільненням активної речовини у мікропорожнинах виробів утворюються у тому випадку, коли спочатку вводять водний розчин 1, який містить принаймні один легко розчинний компонент із групи аміноглікозидних антибіотиків, тетрациклінових антибіотиків, лінкозамідних антибіотиків, 4-хінолонових антибіотиків та хлоргексидину, а потім після випаровування і/або звітнення води вводять водний розчин 2, що містить принаймні один розчинний у воді амфифільний компонент із групи алкілсульфатів, алкілсульфонатів, алкіларилсульфатів, диалкіларилсульфатів, алкіларилсульфонатів, диалкіларилсульфонатів, циклоалкілсульфатів, циклоалкілсульфонатів, алкілциклоалкілсульфатів, виконуючи це відповідним чином, наприклад шляхом занурення, обприскування або крапування.

40 Також антибіотикові покриття утворюються, коли у мікропорожнини спочатку вводять водний розчин 2, а потім, після видалення води, вводять водний розчин 1 шляхом занурення, обприскування або крапування.

45 У цьому контексті сполучені між собою мікропорожнини означають, що пори та нерівномірно утворені порожнини сполучені між собою каналами, а не являють собою різновид пінистого матеріалу зі замкнутими порожнинками. Перевагу слід віддати таким неорганічним матеріалам як пористе скло або пориста кераміка.

50 Згідно з винаходом відбувається так, що у системах сполучених між собою мікропорожнин твердих виробів синтезують малорозчинний у воді преципітат однієї або кількох антибіотичних субстанцій із групи аміноглікозидних антибіотиків, тетрациклінових антибіотиків, лінкозамідних антибіотиків, 4-хінолонових антибіотиків та хлоргексидину шляхом зворотного обміну солями між принаймні однією водорозчинною сіллю із групи аміноглікозидних антибіотиків, тетрациклінових антибіотиків, лінкозамідних антибіотиків, 4-хінолонових антибіотиків та хлоргексидину та принаймні однієї водорозчинної солі із групи алкілсульфатів, алкілсульфонатів, алкіларилсульфатів, диалкіларилсульфатів, алкіларилсульфонатів, диалкіларилсульфонатів, циклоалкілсульфатів, циклоалкілсульфонатів, алкілциклоалкілсульфатів, і утворюють антибіотикові покриття

55 Утворені в мікропорожнинах антибіотикові покриття виявляють у водному середовищі уповільнене вивільнення активної речовини протягом багатьох днів та тижнів. Зокрема антибіотичні осади алкілсульфатів та алкілсульфонатів випадають із водного розчину при їхньому синтезі як воскоподібні некристалічні субстанції, які при висиханні мають певні характеристики і відкладаються на поверхнях у вигляді шару. Вони несподівано добре тримаються на поверхнях зі скла, кераміки та штучних матеріалів.

60 В рамках винаходу можливим є застосування алкілсульфатів, алкілсульфонатів, алкіларил сульфатів, диалкіларилсульфатів, алкіларилсульфонатів, диалкіларилсульфонатів, циклоалкілсульфатів, циклоалкілсульфонатів, алкілциклоалкілсульфатів у формі кислоти замість солей.

65 Особлива перевага способу згідно з винаходом полягає у тому, що малорозчинні у воді антибіотичні преципітати (осади) виникають у сполучених між собою мікропорожнинах лише в зазначених умовах і не повинні бути окремо синтезованими заздалегідь. За допомогою цього способу можна створити недороге і нескладне антибіотикове покриття внутрішньої поверхні пористих виробів із різноманітних матеріалів. Малорозчинні у воді

осади тримаються поверхні пор і механічно захищені у мікропорожнинах. Таким чином можна відмовитися від додаткових полімерних зв'язуючих засобів, що служать для механічної стабілізації покриття. Після розчинення малорозчинних у воді осадів у мікропорожнинах не залишається ніяких небажаних допоміжних речовин. Спосіб також придатний зокрема для створення антибіотикових покриттів у мікропористих системах.

Згідно з винаходом у водному розчині 1 в якості антибіотичних компонентів перевагу слід надавати алломіцину, аміцетину, амікацину, апраміцину, беканаміцину, бетаміцину, бутирозіну, дестроміцину, дібекацину, дигідрострептоміцину, фламбаміцину, фортиміцину А, фортиміцину В, фраміцетину, гентаміцину, гікізіміцину, гомоміцину, гібриміцину, гігроміцину В, канаміцину, казухаміцину, лівідоміцину, мінозаміноуцину, неоміцину, нетіміцину, паромоміцину, парвуломіцину, пуроміцину А, рібостаміцину, рімоцидину, рістозаміну, рістоміцину, загаміцину, сісоміцину, сорбістину, спектіноміцину, стрептоміцину, тобраміцину, тунікаміцину, вердаміцину із групи аміноглікозидних антибіотиків.

Кліндоміцин та лінкоміцин є найкращими із групи лінкозамідних антибіотиків для застосування у якості антибіотичних компонентів у водному розчині 1.

Тетрациклін, хлортетрациклін, окситетрациклін, деметилхлортетрациклін, метациклін, доксициклін, ролітетрациклін та моноциклін є найкращими із групи тетрациклінових антибіотиків для застосування у якості антибіотичних компонентів у водному розчині 1.

Ципрофлоксацин, моксифлоксацин та енфлоксацин є найкращими із групи 4-хінолонових антибіотиків для застосування у якості антибіотикових компонентів у водному розчині 1.

Із групи хлоргексидинів слід віддавати перевагу хлоргексидин-дихлориду, хлоргексидин-діацетату та хлоргексидин-диглюконату для застосування у якості антибіотикових компонентів у водному розчині 1.

Краще, коли водний розчин 1 містить від 0,1 до 60 ваг.% легкорозчинних у воді антибіотикових компонентів із групи аміноглікозидних антибіотиків, лінкозамідних антибіотиків, тетрациклінових антибіотиків, 4-хінолонових антибіотиків та хлоргексидинів

Краще, коли водний розчин 2 містить від 0,1 до 60 ваг.% легкорозчинних у воді амфіфільних компонентів із групи алкілсульфатів, алкілсульфонатів, алкіларилсульфатів, діалкіларилсульфатів, алкіларилсульфонатів, діалкіларилсульфонатів, циклоалкілсульфатів, циклоалкілсульфонатів, алкілциклоалкілсульфатів.

Доцільне співвідношення кількості легкорозчинних у воді антибіотичних компонентів водного розчину 1 та кількості розчинних у воді амфіфільних компонентів водного розчину 2 становить від 1 : 1 до 6 : 1.

Краще, коли у водному розчині 1 антибіотичні компоненти представлені у формі протонованої солі, причому перевагу слід віддавати таким протиіонам, як іони хлориду, іони броміду, іони гідросульфату, іони дигідрофосфату, іони гідрофосфату, іони фосфату, іони ацетату, іони сукцинату та іони лактату.

Для введення водних розчинів 1 та 2 у мікропорожнини успішно застосовують капілярну дію, тобто це може відбуватися, наприклад, шляхом повного або часткового занурення, шляхом обприскування або крапування.

У випадку гентаміцину доцільно спочатку вводити в мікропорожнини водний розчин, наприклад, сульфату гентаміцину, шляхом занурення або обприскування або крапування, потім просувати з метою видалення води із пор, після чого вводити водний розчин додецилсульфату натрію і/або водного розчину додецилсульфонату натрію шляхом занурення або обприскування або крапування.

У випадку ципрофлоксацину спочатку відбувається введення в пори водного розчину гідрохлориду ципрофлоксацину шляхом занурення або обприскування або крапування, потім просушування з метою видалення води із пор і наступне введення водного розчину додецилбензилсульфонату натрію шляхом занурення або обприскування або крапування.

У випадку тетрацикліну доцільно діяти, наприклад, так, щоб спочатку відбувалось введення в пори водного розчину гідрохлориду тетрацикліну і/або гідрохлориду хлортетрацикліну і/або гідрохлориду доксицикліну шляхом занурення або обприскування або крапування, після того просушування з метою видалення води із пор і потім введення додецилсульфату натрію і/або водного розчину додецилсульфонату натрію шляхом занурення або обприскування або крапування.

Доцільно, коли після введення першого розчину воду видаляють якомога ретельніше. Це може відбуватися, наприклад, шляхом сушіння у газовому потоці або шляхом застосування вакууму або термічним шляхом.

Можливим є також сушіння замороженням, воно придатне для чутливих антибіотиків. Режим сушіння (температура та тиск) можуть також впливати на властивості антибіотикового покриття. Режим сушіння може бути узгодженим із такими системами сполучених між собою мікропорожнин, як волокнисті мати, войлок та тканини.

Воду можна повністю або частково видалити після введення першого водного розчину при нормальному тиску або у вакуумі при температурі від -20° до 120°С.

Після утворення малорозчинних у воді осадів формовані вироби можуть бути просушені при нормальному тиску або у вакуумі при температурі від -20° до 120°С. Тут під вакуумом слід розуміти звичайний низький тиск, що зазвичай застосовується для видалення води.

Особливо вигідними у якості водорозчинних амфіфільних компонентів водного розчину 2 виявились додецилсульфат натрію, додецилсульфонат натрію, тетрадецилсульфат натрію, тетрадодецилсульфонат натрію, гексадецилсульфат натрію, гексадецилсульфонат натрію, октадецилсульфат натрію, октадецилсульфонат натрію та додецилбензилсульфонат натрію.

Вироби зі сполученими між собою мікропорожнинками можуть бути виготовлені із неорганічних або органічних або полімерних органічних матеріалів, або являти собою неорганічно-органічні композитні матеріали.

У першому випадку вони складаються переважно із гідроксилапатиту, фосфату кальцію, карбонату кальцію, сульфату кальцію, здатного до резорбції скла, здатної до резорбції склокераміки або із суміші цих матеріалів.

У другому випадку вони складаються із полімерів, наприклад на основі L-молочної кислоти і/або D-молочної кислоти і/або гліколевої кислоти і/або 2-гідроксиетил-оксицтової кислоти. Такі полімерні системи виробляє, наприклад, фірма Бьорінгер Інгельхайм під торговою назвою Резомер^R.

Вироби зі сполученими між собою мікропорожнинками можуть бути виготовлені також із металу або металевих сплавів, зокрема титану, сплавів титану або високоякісної сталі. Під металевими виробами зі сполученими між собою мікропорожнинками слід розуміти такі металеві вироби, які на своїй поверхні мають мікропорожнини, сполучені між собою, і до них можна віднести такі металеві вироби, поверхня яких зроблена шорсткою таким чином, що на металевій поверхні виникають відкриті мікропорожнини, сполучені між собою.

Крім того, згідно з винаходом можна, щоб вироби з системами сполучених між собою мікропорожнин мали форму волокнистих матів, войлоку, тканин або трикотажу.

Крім того, згідно з винаходом можна, щоб антибіотикові покриття не повністю заповнювали весь об'єм сполучених між собою мікропорожнин твердих виробів.

Може бути вигідним з метою підвищення розчинності додавати до водного розчину 1 або 2 органічні, змішувані з водою розчинники, такі як метанол, етанол, ізопропанол, N,N-диметилформамід і/або диметилсульфоксид у якості співрозчинника.

У рамках винаходу є застосування виробів зі сполученими порами, покритих антибіотиком, у якості імплантантів.

Також у рамках винаходу є введення розчину 2 у вироби зі сполученими між собою мікропорами, видалення води і наступне застосування оброблених таким чином виробів зі сполученими між собою мікропорами в якості імплантантного матеріалу, в який лише перед самою імплантацією вводять розчин 1. Це дає можливість наносити покриття із найбільш придатних для даних мікроорганізмів антибіотиків після проведеної заздалегідь антибіограми.

Також у рамках винаходу є введення у вироби зі сполученими між собою мікропорожнинками розчину 2, який містить амфіфільні компоненти із групи солей триалкіламонію, діалкіламонію, діалкілаариламонію, алкілариламонію, діариламонію та триариламонію, а після видалення води застосування оброблених таким чином виробів зі сполученими мікропорожнинками у якості імплантантного матеріалу, у який безпосередньо перед імплантацією вводять водний розчин кислого антибіотику, що містить карбоксильні або сульфатні групи.

Наступні приклади 1 - 8 пояснюють винахід більш детально, не обмежуючи його.

Приклади

У якості виробів із сполученими між собою мікропорожнинками для прикладів 1 - 8 використовували прямокутники із здатного до резорбції фосфатного скла з розмірами 20 X 20 X 10 мм Його загальна пористість становила 65 об. %.

Загальний спосіб дії при проведенні прикладів 1 - 5 наступний.

50 - 100мг сульфату гентаміцину розчиняли у 1 г двічі перегнаної води (розчин 1). Окремо 50-150 мг додецилсульфату натрію розчиняли у 1 г води (розчин 2) У пори прямокутників із здатного до резорбції фосфатного скла спочатку накапували заздалегідь приготовані розчини сульфату гентаміцину. Зразки всотували розчини сульфату гентаміцину. Після цього воду, що містилася у порах, видаляли шляхом сушіння над зневодненим хлоридом кальцію. Потім у пори висушених фосфатних скелець накрупували підготовані розчини додецилсульфату натрію Сушіння проб знову відбувалося над зневодненим хлоридом кальцію, поки не досягали постійної маси.

Склад розчину 1 та розчину 2, а також вага проб з покриттями за прикладами 1-5					
Приклад №.	Склад розчину 1	Склад розчину 2	Маса проб перед покриттям (мг)	Маса проб після покриття (мг)	Маса покриття (мг)
1	50 мг GS 1000 мг H ₂ O	50 мг SDS 1000мг H ₂ O	3643	3734	91
2	50 мг GS 1000мг H ₂ O	100мг SDS 1000мг H ₂ O	4186	4323	137
3	50 мг GS 1000 мг H ₂ O	150мг SDS 1000 мг H ₂ O	3244	3430	186
4	100мгGS 1000мг H ₂ O	100мг SDS 1000мг H ₂ O	3384	3581	197
5	100мг GS 1000мг H ₂ O	200 мг SDS 1000 мг H ₂ O	3335	3615	280

GS= сульфат гентаміцину (AK=628)

SDS= додецилсульфат натрію

Вивільнення антибіотику із проб за прикладами 1-5:

Виготовлені в прикладах 1 та 2 формовані вироби вводили у 20 мл фізіологічного розчину солі І тримали там протягом 28 днів при температурі 37 °C Взяття проб здійснювали після 1-го, 2-го, 3-го, 6-го, 12-го, 15-го, 21-го та 28-го дня витримування. Після кожного взяття проби рідину, де відбувалося вивільнення, замінювали свіжою. Оцінку антибіотику здійснювали за допомогою тесту з дифузиею агару при використанні Bacillus subtilis ATCC 6633 як зародку Результати, наведені у табл 2, свідчать, що проби з покриттям безперервно вивільнювали гентаміцин протягом 28 днів. Після 28-го дня дослідження припинили.

Таким чином, формовані вироби з покриттям являють собою форми накопичення гентаміцину, які згідно з задачею винаходу вивільнюють гентаміцин у оточуюче водне середовище протягом чотирьох тижнів.

Результати мікробіологічного аналізу вивільнення гентаміцину із зразків з покриттям за прикладами 1-5 залежно від тривалості витримування зразків у фізіологічному розчині солі при температурі 37 °C

Приклад №	Вивільнення гентаміцину (у вигляді сульфату гентаміцину АК=628) (мг)								
	Тривалість вивільнення [д]								
	1	2	3	6	9	12	15	21	28
1	8.8	10.5	12.1	13.8	15.2	16.4	17.5	18.6	19.4
2	1.2	1.5	1.8	2.1	2.4	3.0	3.8	4.7	5.5
3	1.2	1.4	1.6	1.8	2.0	2.2	2.5	2.7	3.1
4	27.5	30.4	32.8	35.3	36.8	38.2	39.2	40.4	41.4
5	3.0	3.2	3.6	3.8	4.0	4.2	5.0	5.3	5.7

Загальний спосіб дій при виготовленні за прикладами 6 - 8:

Спосіб дій аналогічний здійсненому за прикладами 1 - 5. Лише розчини 2 нагрівалися до 80 - 90°C перед їх накрупуванням на зразки. Дослідження вивільнення гентаміцину здійснювали таким же чином, як у прикладах 1 - 5.

Таблиця 3					
Склад розчину 1 та розчину 2 а також вага зразків з покриттям та без покриттів за прикладами 6-8					
Приклад №	Склад розчину 1	Склад розчину 2	Маса зразків перед покриттям	Маса зразків після покриття	Маса покриття
			[мг]	[мг]	[мг]
6	50мг GS	50мг SDS	3945	4041	96
	1000 мг H ₂ O	1000мг H ₂ O			
7	100мг GS	100мг SDS	4249	4447	198
	1000мг H ₂ O	1000мг H ₂ O			
8	50мг GS	150мг SDS	3378	3575	197
	1000мг H ₂ O	1000мг H ₂ O			

GS= сульфат гентаміцину (АК=628) SDS= додецилсульфонат натрію

Вивільнення антибіотика із зразків за прикладами 6-8.

Вивільнення антибіотика здійснювали так само, як у прикладах 1 - 5, а оцінка гентаміцину відбувалася аналогічно мікробіологічним шляхом за допомогою *Vacillus subtilis* ATCC 6633 як зародку. Результати досліджень вивільнення наведені у табл. 4. Ці результати свідчать, що зразки, забезпечені покриттям за допомогою водного розчину сульфату гентаміцину та водного розчину додецилсульфонату натрію, також показують уповільнене вивільнення гентаміцину протягом 28 днів. Через 28 днів досліди були припинені. Порівняння маси застосованого сульфату гентаміцину з масою вивільненого гентаміцину свідчить, що після 28 днів у покритті ще знаходиться помітна частка гентаміцину. Приклад 8 явно демонструє, що внаслідок підвищеного вмісту у покритті додецилсульфонату вивільнення гентаміцину може бути суттєво зниженим протягом перших днів.

Таблиця 4									
Результати мікробіологічного аналізу вивільнення гентаміцину із зразків з покриттям за прикладами 6-8 залежно від тривалості витримки зразків у фізіологічному розчині солі при температурі 37°C									
Приклад №	Вивільнення гентаміцину (сульфат гентаміцину АК=628) [мг]								
	Тривалість вивільнення [д]								
	1	2	3	6	9	12	15	21	28
6	16.9	20.8	23.4	24.9	26.4	27.6	28.2	29.5	31.0
7	19.1	24.4	29.5	33.7	35.8	37.9	39.9	42.1	43.5
8	2.7	4.4	5.2	5.7	6.2	6.6	7.0	7.6	8.2

Формула винаходу

1. Спосіб нанесення антибіотикового покриття на вироби зі сполученими між собою мікропорожнини, який відрізняється тим, що у мікропорожнини вводять водний розчин 1, який містить принаймні один легкорозчинний у воді компонент із групи аміноглікозидних антибіотиків, тетрациклінових антибіотиків, лінкозамідних антибіотиків, 4-хінолонових антибіотиків та хлоргексидину, і водний розчин 2, що містить принаймні один розчинний у воді амфіфільний компонент із групи алкілсульфатів, алкілсульфонатів, алкіларилсульфатів, діалкіларилсульфатів, алкіларилсульфонатів, діалкіларилсульфонатів, циклоалкілсульфатів, циклоалкілсульфонатів, алкілциклоалкілсульфатів, причому між введенням розчинів 1 та 2 воду практично повністю видаляють, і причому в мікропорожнини із компонентів розчинів 1 та 2 утворюється покриття, що складається із малорозчинного у воді осаду.

2. Спосіб за п. 1, який відрізняється тим, що у мікропорожнини спочатку вводять водний розчин 1, а потім, після видалення води, водний розчин 2.

3. Спосіб за п. 1, який відрізняється тим, що у мікропорожнини спочатку вводять водний розчин 2, а потім, після видалення води, водний розчин 1.

4. Спосіб за п. 1, який відрізняється тим, що у розчині 1 застосовують принаймні одну антибіотичну

5 субстанцію, вибрану із групи, що містить аломіцин, аміцетин, амікацин, апраміцин, беканаміцин, бетаміцин, бутирозин, дестроміцин, дибекацин, дигідрострептоміцин, фламбаміцин, фортиміцин А, фортиміцин В, фраміцетин, гентаміцин, гікізіміцин, гомоміцин, гібриміцин, гігроміцин В, канаміцин, казухаміцин, лівідоміцин, мінозаміноуцин, неоміцин, нетиміцин, паромоміцин, парвуломіцин, пуроміцин А, рибостаміцин, римоцидин, ристозамін, ристоміцин, загаміцин, сисоміцин, сорбістин, спектиноміцин, стрептоміцин, тобраміцин, тунікаміцин, вердаміцин, кліндаміцин та лінкоміцин, тетрациклін, хлортетрациклін, окситетрациклін, диметилхлортетрацилін, метациклін, доксициклін, ролітетрациклін, міноциклін, ципрофлоксацин, енфлоксацин, моксифлоксацин, хлоргексидин дигідрохлорид, хлоргексидин діацетат та хлоргексидин диглюконат.

10 5. Спосіб за п. 1, який відрізняється тим, що легкорозчинні у воді антибіотичні компоненти становлять до 0,1-60 ваг. % розчину 1.

6. Спосіб за одним із пунктів 1-5, який відрізняється тим, що водорозчинні амфифільні компоненти становлять до 0,1-60 ваг. % розчину 2.

15 7. Спосіб за одним із пунктів 1-6, який відрізняється тим, що співвідношення кількості речовини легкорозчинних у воді антибіотичних компонентів водного розчину 1 та кількості речовини водорозчинних амфифільних компонентів водного розчину 2 становить від 1 : 1 до 6 : 1.

8. Спосіб за одним із пунктів 1-7, який відрізняється тим, що антибіотичні компоненти у водному розчині 1 присутні у формі протонованої солі.

20 9. Спосіб за п. 8, який відрізняється тим, що як протиіони застосовують іони хлориду, іони броміду, іони гідросульфату, іони дигідрофосфату, іони гідрофосфату, іони фосфату, іони ацетату, іони сукцинату та іони лактату.

10. Спосіб за одним із пунктів 1-9, який відрізняється тим, що розчини 1 і/або 2 вводять у мікропорожнини шляхом занурення, обприскування або крапування.

25 11. Спосіб за одним із пунктів 1-10, який відрізняється тим, що відбувається введення водного розчину сульфату гентаміцину в системи пор шляхом занурення або обприскування, або крапування, наступне висушування з метою видалення води із мікропорожнин та наступне введення водного розчину додецилсульфату натрію і/або водного розчину додецилсульфонату натрію шляхом занурення або обприскування, або крапування, або введення водного розчину гідрохлориду ципрофлоксацину у мікропорожнини відбувається шляхом занурення або обприскування, або крапування, наступне висушування з метою видалення води із мікропорожнин та наступне введення у мікропорожнини водного розчину додецилбензилсульфонату натрію відбувається шляхом занурення або обприскування, або крапування, або введення у мікропорожнини водного розчину гідрохлориду тетрацикліну і/або гідрохлориду хлортетрацикліну, і/або гідрохлориду міноцикліну, і/або гідрохлориду доксицикліну відбувається шляхом занурення або обприскування, або крапування, потім відбувається сушіння з метою видалення води із мікропорожнин та наступне введення водного розчину додецилсульфату натрію і/або водного розчину додецилсульфонату натрію відбувається шляхом занурення або обприскування, або крапування.

30 12. Спосіб за одним із пунктів 1-11, який відрізняється тим, що після введення першого водного розчину у мікропорожнини воду частково або повністю видаляють шляхом сушіння при нормальному тиску або у вакуумі при температурах від -20° до 120°С.

40 13. Спосіб за одним із пунктів 1-12, який відрізняється тим, що після утворення водорозчинного преципітату формовані вироби підлягають сушінню при нормальному тиску або у вакуумі при температурах від -20° до 120°С.

45 14. Спосіб за одним із пп. 1-13, який відрізняється тим, що як водорозчинні амфифільні компоненти водного розчину 2 застосовують принаймні одну речовину із групи, що включає додецилсульфат натрію, додецилсульфонат натрію, тетрадецилсульфат натрію, тетрадецилсульфонат натрію, гексадецилсульфат натрію, гексадецилсульфонат натрію, октадецилсульфат натрію, октадецилсульфонат натрію та додецилбензилсульфонат натрію.

15. Спосіб за одним із пп. 1-14, який відрізняється тим, що мікропорожнини виконані як пори.

50 16. Спосіб за одним із пп. 1-15, який відрізняється тим, що вироби з системами сполучених між собою мікропорожнин виготовлені із гідроксилалатиту, фосфату кальцію, карбонату кальцію, сульфату кальцію, здатного до резорбції скла або здатної до резорбції склокераміки.

17. Спосіб за одним із пп. 1-15, який відрізняється тим, що вироби з системами сполучених між собою мікропорожнин виготовлені із полімерів на основі L-молочної кислоти і/або D-молочної кислоти, і/або гліколевої кислоти, і/або 2-гідроксіетилноксіоцтової кислоти.

55 18. Спосіб за п. 17, який відрізняється тим, що застосовують вироби зі сполученими між собою мікропорожнинними у формі губок, спінених тіл, волокнистих мат, повсті, тканин та трикотажу.

19. Спосіб за одним із пунктів 1-15, який відрізняється тим, що вироби виготовлено із титану, сплавів титану або високоякісної сталі.

20. Спосіб за одним із пп. 1-19, який відрізняється тим, що антибіотикове покриття, виготовлене, згідно з винаходом, не повністю заповнює об'єм сполучених між собою мікропорожнин.

60 21. Спосіб за одним із п. 1-20, який відрізняється тим, що як співрозчинник до водного розчину 1 і/або до водного розчину 2 додають метанол, етанол, ізопропанол, N,N-диметилформамід і/або диметилсульфоксид.

22. Спосіб за одним із пп. 1-21, який відрізняється тим, що вироби з антибіотиковим покриттям застосовують як імплантанти.

65 23. Спосіб за одним із пп. 1-22, який відрізняється тим, що розчин 2 вводять у вироби з системами сполучених між собою мікропорожнин, а після видалення води оброблені таким чином вироби з системами сполучених між собою мікропорожнин застосовують як імплантанти, в які безпосередньо перед імплантацією

вводять розчин 1.

24. Виріб з системами сполучених між собою мікропорожнин, який відрізняється тим, що на поверхні мікропорожнин утворено шар принаймні із однієї солі або одного комплексу, причому шар містить принаймні один катіонний елемент, утворений одним або кількома представниками аміноглікозидних антибіотиків, лінкозамідних антибіотиків, 4-хінолонових антибіотиків та хлоргексидину, і принаймні один аніонний компонент, утворений одним або кількома представниками із групи алкілсульфатів, алкілсульфонатів, алкіларилсульфатів, діалкілсульфатів, алкіларилсульфонатів, циклоалкілсульфатів, циклоалкілсульфонатів, алкілциклоалкілсульфатів.

25. Виріб за п. 24, який відрізняється тим, що мікропорожнини виконані як пори.

Офіційний бюлетень "Промислова власність". Книга 1 "Винаходи, корисні моделі, топографії інтегральних мікросхем", 2005, N 7, 15.07.2005. Державний департамент інтелектуальної власності Міністерства освіти і науки України.

U A

7 3 3 4 4

7 3 3 4 4

7 3 3 4 4

7 3 3 4 4

C 2

C 2

C 2

7 3 3 4 4

7 3 3 4 4

7 3 3 4 4

U A