



УКРАЇНА

(19) UA (11) 71030 (13) C2

(51) 7 A61K9/22,A61K31/65,

A61K31/726,A61K47/20,

A61L27/54,A61P31/00

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ  
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІОПИС  
ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

(54) КОМПОЗИЦІЯ З ПРОЛОНГОВАНИМ ВИВІЛЬНЕННЯМ АНТИБІОТИКА(ІВ) ТА СПОСІБ ВИГОТОВЛЕННЯ ІМПЛАНТАНТА ЗА ЇЇ ДОПОМОГОЮ

1

(21) 2002032263

(22) 21.03.2002

(24) 15.11.2004

(31) 101 14 244.7

(32) 22.03.2001

(33) DE

(46) 15.11.2004, Бюл. № 11, 2004 р.

(72) Фогт Себастьян, DE, Шнабельраух Маттіас, DE, Кюн Клаус-Дітер, DE

(73) ХЕРЕУС КУЛЬЦЕР ГМБХ &amp; КО. КГ, DE

(56) SU, A3, 1 834 658, 30.08.1988

RU, C1, 2 128 499, 23.12.1993

US, A, 4 291 013, 09.10.1979

US, A, 5 670 142, 23.09.1997

GB, A, 1 478 240, 23.06.1975

WO, A, 92/07554, 14.05.1992

US, A, 4 250 169, 10.02.1981

(57) 1. Композиція антибіотика/антибіотиків, яка відрізняється тим, що містить суміш, яка складається із принаймні одного амфіфільного компонента як представника алкілсульфатів, арилсульфатів, алкіларилсульфатів, циклоалкілсульфатів, алкілциклоалкілсульфатів, алкілсульфаматів, циклоалкілсульфаматів, алкілциклоалкілсульфаматів, арилсульфаматів, алкіларилсульфаматів, алкілсульфонатів, сульфонатів-2-жирних кислот, арилсульфонатів, алкіларилсульфонатів, циклоалкілсульфонатів, алкілциклоалкілсульфонатів, алкілдисульфонатів, циклоалкілдисульфонатів, алкілдисульфонатів, алкіларилдисульфонатів, арилтрисульфонатів та алкіларилтрисульфонатів, а також принаймні одного антибіотикового компонента з групи аміноглікозидних антибіотиків, лінкозамідних антибіотиків, 4-хінолонових антибіотиків та тетрациклінових антибіотиків.

2. Композиція антибіотика/антибіотиків за п. 1, яка відрізняється тим, що вона містить принаймні один зневоднений органічний допоміжний компонент, гідролітично розщеплювані етерні сполуки карбонової кислоти і/або гідролітично розщеплювані амідні сполуки карбонової кислоти, і/або гідролітично розщеплювані ангідридні сполуки карбонової кислоти, і/або гідролітично розщеплювані етерні сполуки фосфорної кислоти, і/або гідролітично розщеплювані амідні сполуки фосфорної кис-

2

лоти, і/або ензиматично розщеплювані етерні сполуки карбонової кислоти, і/або ензиматично розщеплювані амідні сполуки карбонової кислоти, і/або ензиматично розщеплювані ангідридні сполуки карбонової кислоти, і/або ензиматично розщеплювані етерні сполуки фосфорної кислоти, і/або ензиматично розщеплювані амідні сполуки фосфорної кислоти.

3. Композиція антибіотика/антибіотиків за одним із пп. 1 та 2, яка відрізняється тим, що вона містить, принаймні, один неорганічний допоміжний компонент з групи, що містить гідрофосфат кальцію, дигідрат гідрофосфату кальцію, гідроксилапатит, фторапатит, поліфосфат кальцію, трикальційфосфат, тетракальційфосфат, сульфат кальцію, гемігидрат сульфату кальцію, дигідрат сульфату кальцію, лактат кальцію, гідрокарбонат натрію, карбонат кальцію, карбонат магнію, гідроксид кальцію, гідроксид магнію, оксид магнію, що перебувають у формі крупнодисперсних і/або високодисперсних порошків, а також здатне до резорбції скло, нездатне до резорбції скло, здатну до резорбції склокераміку, нездатну до резорбції склокераміку, здатну до резорбції кераміку та нездатну до резорбції кераміку.

4. Композиція антибіотика/антибіотиків за одним із пп. 1 - 3, яка відрізняється тим, що вона містить, принаймні, один біологічно активний допоміжний компонент з групи пеніцилінових антибіотиків, цефалоспоринових антибіотиків, 4-хінолонових антибіотиків та макролідних антибіотиків або, при необхідності, один або кілька представників сульфонамід-хемотерапевтичних речовин, анальгетиків та антифлогістиків.

5. Композиція антибіотика/антибіотиків за одним із пп. 1 - 4, яка відрізняється тим, що антибіотиковий компонент містить принаймні одну аміногрупу.

6. Композиція антибіотика/антибіотиків за одним із пп. 1 - 5, яка відрізняється тим, що антибіотикові компоненти присутні у формі протонованої солі, причому у вигляді протийонів краще за все застосувати йони хлориду, йони броміду, йони гідро-сульфату, йони сульфату, йони дигідрофосфату, йони гідрофосфату, йони фосфату, йони ацетату, йони сукцинату та йони лактату.

(13) C2

(11) 71030

(19) UA

7. Композиція антибіотика/антибіотиків за одним із пп. 1-6, яка **відрізняється** тим, що має вигляд формованих виробів, гранулятів, плівок, порошків, джгутів, волокон або ниток, виготовлених шляхом пресування і/або профільного пресування, і/або перемелювання, і/або каландрування, і/або лиття, і/або прядіння, і/або спікання.
8. Композиція антибіотика/антибіотиків за одним із пп. 1 - 7, яка **відрізняється** тим, що компоненти та антибіотикові компоненти суспендовані в зневоднених органічних допоміжних компонентах і утворюють суспензію, здатну до ініціювання.
9. Композиція антибіотика/антибіотиків за одним із пп. 1 - 8 як імплантант.
10. Композиція антибіотика/антибіотиків за одним із пп. 1 - 9 як суспензія, здатна до ініціювання.
11. Композиція антибіотика/антибіотиків за п. 9, у вигляді формованих виробів, гранулятів, порошків, джгутів, плівок, волокон та ниток.
12. Композиція антибіотика/антибіотиків за одним із пп. 1 - 8, яка відрізняється тим, що вказані формовані вироби, грануляти, порошки, шланги, плівки, волокна та нитки можуть підлягати пластичному формувальню та моделюванню.
13. Композиція антибіотика/антибіотиків за одним із пп. 1 - 8, у вигляді покриття на пористому склі, що не здатне до резорбції, і на пористому склі, що не

здатне до резорбції, на пористій склокераміці, що здатна до резорбції, на пористій склокераміці, що не здатна до резорбції, на пористій кераміці, що здатна до резорбції, і на пористій кераміці, що не здатна до резорбції.

14. Композиція антибіотика/антибіотиків за одним із пп. 1 - 8, у вигляді покриття на синтетичних імплантантах, що здатні до резорбції, на синтетичних імплантантах, що не здатні до резорбції, і на металевих імплантантах.

15. Композиція антибіотика/антибіотиків за одним із пп. 1-8, яка **відрізняється** тим, що частка антибіотикового компонента з пролонгованим вивільненням у загальній кількості антибіотикового компонента задана співвідношенням між кількістю амфіфільного компонента та кількістю антибіотикового компонента.

16. Спосіб виготовлення імплантантів, що містять композицію антибіотика/антибіотиків за одним із пп. 1-8, який **відрізняється** тим, що на імплантанти у вигляді формованих виробів, гранулятів, порошків, джгутів, плівок, волокон та ниток наносять покриття з композиції антибіотика/антибіотиків згідно з пп. 1 - 15 шляхом пресування і/або занурювання, і/або оприскування, і/або каландрування, і/або фасонного пресування, і/або спікання, і/або наплавлення.

Винахід стосується композиції антибіотика/антибіотиків та її застосувань.

Лікування локальних мікробних інфекцій м'яких та твердих тканин у медицині та ветеринарії вимагає високих концентрацій антибіотиків у інфікованих ділянках тканин. Здавна відомо, що систематичне застосування антибіотиків пов'язане з цілим рядом проблем. При систематичному застосуванні часто потрібні бувають дуже високі дози антибіотиків, щоб досягти у інфікованих тканинах ефективних у антимікробному відношенні концентрацій антибіотика. Тому зокрема у випадку аміноглікозидних антибіотиків та антибіотиків типу тетрацикліну може виникнути тяжке пошкодження організму на підставі їх нефро- та ототоксичності, з цієї причини виникла думка застосовувати антибіотики у локально застосовуваних системах вивільнення, тобто перевести їх у форму відповідних накопичень.

Накопичувальні системи для пролонгованого вивільнення антибіотиків з метою лікування локальних інфекцій є предметом багатьох публікацій та патентів. Загалом їх можна розділити за двома основоположними механізмами пролонгації. Один принцип дії полягає у фізичній фіксації антибіотиків шляхом адсорбції на матриці або шляхом включення у матрицю, яка здатна або не здатна до резорбції. Інший принцип хімічної пролонгації полягає у застосуванні важкорозчинних солей антибіотиків, які після належного введення розчиняються у організмі людини або тварини, вивільняючи активну речовину.

Фізична фіксація антибіотиків з використанням синтетичних речовин, що не здатні до резорбції,

була предметом цілого ряду патентів, із яких тут наведені лише кілька для прикладу. Так, Клемм (K. Klemm: Surgical synthetic-resin material and method of treating osteomyelitis. 13.05.1975, US 3882858) пропонує лікування остеомієліту часточками синтетичної речовини із поліметакрилату, поліакрилату та їх компонентів, заряджених гентаміцином або іншими антибіотиками. Клемм описує застосування септопалу (K. Klemm: Septopal - a new way of local antibiotic therapy. In T.J. Van Rens, F.H. Kayser (Eds.), Local antibiotic Treatment in Osteomyelitis and Soft-Tissue Infections, Excerpta Medica, Amsterdam (1981) 24-31, K. Klemm: Antibiotic beat chains. Clin. Orthop. Relat. Res. 295 (1993) 63-76). Тут йдеться про комерційно існуючі ланцюги із поліметакрилату, що вивільняють гентаміцин. Хойзер та Дінгельдайн описують композицію на основі антибіотиків та поліметакрилату або поліакрилату, до якої у вигляді додаткових компонентів додають амінокислоти (D. Heuser, E. Dingeldein: Synthetic resin-base, antibiotic compositions containing amino acids. 04.04.1980, US 4 191 740; D. Heuser, E. Dingeldein: Synthetic resin-base, antibiotic compositions containing amino acids, 11.11.1980, US 4233287). Крім того, антибіотики, зокрема аміноглікозиди, інтегрують також у кістковий цемент (A. Gross, R. Schaefer, S. Reiss: Bone cement compositions containing gentamicin. 22.11.1977, US 4059684; A. Welch: Antibiotics in acrylic bone cement. In vitro studies. J. Biomed. Mater. Res. 12 (1978) 679; R.A. Elson, A.E. Jepohott, D.B. McGechie, D. Vereitas: Antibiotic-loaded acrylic cement. J. Bone Joint Surg. 59B (1977) 200-205).

Фізична фіксація антибіотиків за допомогою

синтетичних речовин, що здатні до резорбції, зокрема поліетерів  $\alpha$ -гідроксикарбонових кислот, також була предметом цілого ряду публікацій, із яких тут також наведені лише деякі для прикладу. Сампат та ін. пропонують систему з вивільненням гентаміцину, що складається із полі-L-лактиду та гентаміцину і була виготовлена шляхом формування мікрокапсул із полі-L-лактиду/гентаміцину (S.S. Sampath, K. Garvin, D.H. Robinson: Preparation and characterization of biodegradable poly(L-lactic acid) gentamicin delivery systems. *Int. J. Pharmaceutics* 78 (1992) 165-174). Ця система залежно від застосованої кількості гентаміцину виявляє помітну пролонгацію вивільнення активної речовини. При подібній системі полі-D, L-лактид використовують для виготовлення мікросфер, що містять активну речовину (R. Bodmeier, J.W. McGinity: The Preparation and evaluation of drug-containing poly(D, L-lactide) microspheres formed by solvent evaporation method. *Pharm. Res.* 4 (1987) 465-471). Фріз та Шлапп також описали мікрочастки із полілактиду, покриті колагеном/сульфатом гентаміцину (W. Friess, M. Schlapp: Advanced implants for local delivery of gentamicin. *Sixth World Biomaterials Congress Transaction* (2000) 1488). Такі мікросфери з покриттям виявляли лише незначну тенденцію до пролонгації вивільнення гентаміцину. Шмідт та ін. пропонували здатні до резорбції формовані вироби, що містять гентаміцин (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). Такі вироби були виготовлені шляхом пресування сумішей із сульфату гентаміцину/полі-L-лактиду, сульфату гентаміцину/полі-D,L-лактиду та сульфату гентаміцину/полі-D,L-лактиду-співгліколіду. Такі препарати пролонгованої дії вивільняють близько 90% антибіотиків протягом 24 годин.

Поряд з фізичною фіксацією антибіотиків з використанням синтетичних речовин описані також численні неорганічні системи з пролонгованим ефектом. У подальшому будуть коротко охарактеризовані лише деякі із систем, утворених із сульфатом кальцію. Так, Рандольф та ін. описують пролонговану систему, що ґрунтується на включенні активних речовин у матрицю із сульфату кальцію (D.A. Randolph, J.L. Negri, T.R. Devine, S. Gitelis: Calcium sulfate controlled release matrix. 15.09.1998, US 5807567). Виготовлення таких гранул із сульфату кальцію здійснюють на основі суміші із  $\alpha$ -сульфату кальцію-гемігідрату,  $\beta$ -сульфату кальцію-гемігідрату, добавки та води. Тверднення здійснюють шляхом утворення дигідрату сульфату кальцію. Тернер та ін. описують таблетки із сульфату кальцію, що містять тобраміцин і можуть бути застосовані для лікування медулярних дефектів (T.M. Turner, R.M. Urban, S. Gitelis, A.M. Lawrence-Smith, D.J. Hall: Delivery of tobramycin using calcium sulfate tablets to graft a large medullary defect: Local and systemic effects. *Sixth World Biomaterials Congress Transactions* (2000) 767). Подібні системи вивільнення із сульфату кальцію, але з амікацин-сульфатом, також були описані (D.W. Petersen, W.O. Haggard, L.H. Morris, K.C. Richelsoph, J.E.

Parr: Elution of amikacin from calcium sulfate pellets: An in vitro study. *Sixth World Biomaterials Congress Transactions* (2000) 767).

Досі важкорозчинні солі аміноглікозидних антибіотиків, тетрациклінових антибіотиків та лінкозамідних антибіотиків знаходили незначне застосування при виготовленні препаратів пролонгованої дії. Утворення важкорозчинних солей або хелатів антибіотиків тетрациклінового типу є звичним рівнем техніки вже протягом десятиліть. Так, Фольх Васкес описує виготовлення тетрацикліндодецилсульфату шляхом заміщення тетрациклінгідрохлориду додецилсульфатом натрію у воді (C. Folch Vazquez: Tetracycline lauryl sulfate. 08.02.1966, ES 3309402; C. Folch Vazquez: Tetracycline derivatives. 09.01.1967, NL 6609490). Альтернативно виготовлення можна здійснювати на основі тетрацикліну та додецилсірчаної кислоти (C. Folch Vazquez: Tetracycline lauryl sulfate. 08.02.1966, ES 322 771). Далі було запропоновано застосування сульфаматів тетрацикліну у лікуванні антибіотиками (A. Jurando, J.M. Puigmarti: Antibiotic tetracycline sulfamate and its derivatives. 27.10.1970, US 3536759; Anonym: Antibiotic tetracycline alkylsulfamates. 16.10.1969, ES 354173; C. Ciuro, A. Jurado: Stability of a tetracycline derivative. *Afinidad* 28 (292) 1971, 1333-5). Серед аміноглікозидних антибіотиків також у принципі відомий цілий ряд важкорозчинних солей. Так, для гентаміцину описане одержання важкорозчинних солей на основі вищих жирних кислот, алкіларилових карбонових кислот, алкілсульфатів та алкілсульфонатів (G.M. Luedemann, M.J. Weinstein: Gentamycin and method of production. 16.07.1962, US 3091572). Прикладом можуть служити гентаміцинові солі лауринової кислоти, пальмітинової кислоти, олеїнової кислоти, фенілмасляної кислоти, нафталін-1-карбонової кислоти, лауринсірчаної кислоти та додецилбензолсульфонової кислоти. Ці солі виявили себе як здебільшого невідповідні, оскільки вони є воскоподібними гідрофобними субстанціями, що заважають галеновому застосуванню. Крім того, солі жирних кислот і гентаміцину та етаміцину синтезують із вільної основи або її солей у воді при 50-80°C (H. Voegelé, P. Stadler, H.J. Zeiler, S. Samaan, K.G. Metzger: Sparinglysoluble salts of aminoglycoside and formations containing them with inhibited substance release. 28.12.1982, DE 3248328). Ці антибіотикові солі жирних кислот можуть бути використані як препарати для ін'єкцій. Виготовлення додецилсульфату гентаміцину та його використання у кремах, мазях також було описане (C. Folch Vazquez: Gentamicin derivatives. 29.10.1974, BE 821600). Нову розробку становлять важкорозчинні аміноглікозид-флавоноїд-фосфати (H. Wahlig, E. Dingeldein, R. Kirchlechner, D. Orth, W. Rogalski: Flavonoid phosphate salts of aminoglycoside antibiotics. 13.10.1986, US 4617293). Були описані солі моноестерів фосфорної кислоти і похідних гідроксифлавану, гідроксифлавену, гідроксифлаванону, гідроксифлавану та гідроксифлавілю. Особливу перевагу слід надавати похідним флаванону та флавону. Ці важкорозчинні солі можуть бути застосовані як препарати пролонгованої дії. Так, наприклад, ці солі вводять у колаге-

нові волокна (H. Wahlig, E. Dingeldein, D. Braun: Medicinally useful, shaped mass of collagen resorbable in the body. 22.09.1981, US 4291013). Крім того, цими важкорозчинними гентаміциновими солями, Gentamicin-Crocefate, можна також імпрегнували штучні серцеві клапани (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). Особливо цікавим у цьому патенті є те, що застосовують суміш із легкокорозчинного сульфату гентаміцину та важкорозчинного Gentamicin-Crocefate. При цьому мета полягала у тому, щоб, з одного боку, після введення кілець серцевого клапану в організм або в модельну рідину досягти високих початкових концентрацій гентаміцину за допомогою легкокорозчинного сульфату гентаміцину, а з іншого боку, за допомогою відносно важкорозчинного Gentamicin-Crocefate зробити можливим вивільнення гентаміцину протягом довшого проміжку часу. Це означає, що залежне від часу вивільнення гентаміцину регулюють співвідношенням легкокорозчинного сульфату гентаміцину та важкорозчинного Gentamicin-Crocefate. Тому для цілеспрямованого визначення режиму вивільнення необхідно вводити обидві гентаміцинові солі у галенові композиції у кількісних співвідношеннях. Такий метод створення депо шляхом комбінації легкокорозчинної антибіотикової солі з важкорозчинною антибіотиковою сіллю вимагає наявності чистої важкорозчинної форми антибіотика у вигляді солі.

Загалом можна зробити висновок, що відомі системи утворення депо антибіотиків з фізично спричиненою пролонгацією вивільнення антибіотиків значною мірою залежать від складу та структури застосованої матриці. Не останній вплив на режим вивільнення має також процес виготовлення цих систем антибіотиків. Недолік систем з важкорозчинними солями полягає у тому, що для кожного застосованого антибіотика треба синтезувати перед виготовленням пролонгованих препаратів спеціальну форму солі.

Перед даним винаходом стоїть задача створення способу одержання композиції антибіотика/антибіотиків з пролонгованим вивільненням активної речовини для застосування в медицині та ветеринарії для лікування локальних мікробіологічних інфекцій у твердих та м'яких тканинах, який був би позбавлений недоліків відомих антибіотикових композицій з уповільненою дією. Метою є композиція антибіотика/антибіотиків, яка б дозволяла контрольоване вивільнення антибіотиків протягом приблизно трьох тижнів. Механізм прологованого вивільнення активної речовини мусить бути досить незалежним від матеріалу носіїв і не ґрунтуватися на адсорбційних ефектах на поверхні матеріалу носіїв. Метою є композиція антибіотика/антибіотиків, яка може бути перетворена в імплантат при умові збереження пролонгованого вивільнення активної речовини при використанні допоміжних матеріалів різної структури, які здатні до резорбції, а також і таких, що не здатні до резорбції. Крім того, вид та спосіб дії композиції антибіотика/антибіотиків мусить бути придатним не лише для одного певного антибіотика, а для цілого

ряду антибіотиків подібної структури.

Згідно з винаходом цю проблему вирішують за допомогою композиції антибіотиків за п.1, шляхом застосування за пп. 9, 10, 13, 14 та 15 та за способом за п.16.

У основі винаходу лежить несподіваний висновок про те, що суміш, яка складається принаймні із одного амфіфільного компонента одного представника алкілсульфатів, арилсульфатів, алкіларилсульфатів, циклоалкілсульфатів, алкілциклоалкілсульфатів, алкілсульфаматів, циклоалкілсульфаматів, алкілциклоалкілсульфаматів, алкіларилсульфаматів, алкілсульфонатів, сульфонатів-2-жирних кислот, арилсульфонатів, алкіларилсульфонатів, циклоалкілсульфонатів, алкілциклоалкілсульфонатів, алкілдисульфатів, циклоалкілдисульфатів, алкілдисульфонатів, циклоалкілдисульфонатів, арилдисульфонатів, алкіларилдисульфонатів, арилтрисульфонатів та алкіларилтрисульфонатів, а також принаймні одного антибіотикового компонента із групи аміноглікозидних антибіотиків, лінкозамідних антибіотиків та тетрациклінових антибіотиків, виявляє пролонговане вивільнення активної речовини протягом часу від кількох днів до кількох тижнів у водному середовищі.

Викладені нижче особливо вигідні форми виконання були перевірені на практиці.

Перша перевага полягає у тому, що композиція антибіотиків включає принаймні один безводний органічний допоміжний компонент, гідролітично розщеплювані етерні сполуки карбонової кислоти і/або гідролітично розщеплювані амідні сполуки карбонової кислоти і/або гідролітично розщеплювані ангідридні сполуки карбонової кислоти і/або гідролітично розщеплювані етерні сполуки фосфорної кислоти і/або гідролітично розщеплювані амідні сполуки фосфорної кислоти і/або ензиматично розщеплювані етерні сполуки вугільної кислоти і/або ензиматично розщеплювані амідні сполуки вугільної кислоти і/або ензиматично розщеплювані ангідридні сполуки карбонової кислоти і/або ензиматично розщеплювані етерні сполуки фосфорної кислоти і/або ензиматично розщеплювані амідні сполуки фосфорної кислоти.

Інша перевага полягає у тому, що композиція антибіотиків містить принаймні один неорганічний допоміжний компонент із групи, що включає гідрофосфат кальцію, дигідрат гідрофосфату кальцію, гідроксилапатит, фторапатит, поліфосфат кальцію, трикальційфосфат, тетракальційфосфат, сульфат кальцію, гемігідрат сульфату кальцію, дигідрат сульфату кальцію, лактат кальцію, гідрокарбонат натрію, карбонат кальцію, карбонат магнію, гідроксид кальцію, гідроксид магнію, оксид магнію - зазначені речовини у формі крупнодисперсних і/або високодисперсних порошків, а також здатне до резорбції скло, не здатне до резорбції скло, здатне до резорбції склокераміка, не здатна до резорбції склокераміка, здатна до резорбції кераміка та нездатна до резорбції кераміка. Крім того, згідно з винаходом вигідно, щоб композиція антибіотиків містила принаймні один біологічно активний допоміжний компонент із групи пеніцилінових антибіотиків, цефалоспоринових антибіотиків, 4-хінолонових антибіотиків та макролідних ан-

тибіотиків або принагідно один або кілька представників сульфонамід-хемотерапевтичних речовин, анальгетиків та антифлогістиків.

Згідно з винаходом вигідним є, коли амфіфільний компонент із групи алкілсульфатів, арилсульфатів, алкіларилсульфатів, циклоалкілсульфатів та алкілциклоалкілсульфатів виступає як моноестер у формі натрієвої солі і/або солі калію і/або солі амонію і/або солі триалкіламонію і/або солі діалкіламонію і/або солі моноалкіламонію і/або солі триариламонію і/або солі діариламонію і/або солі ариламонію і/або солі алкілдіариламонію і/або діалкілариламонію і/або трициклоалкіламонію і/або дициклоалкіламонію і/або моноциклоалкіламонію і/або алкілдициклоалкіламонію і/або діалкілциклоалкіламонію і/або у формі кислоти і/або у формі ангідриду.

Згідно з винаходом вигідним є, коли амфіфільний компонент із групи алкілсульфонатів, 2-сульфонатів жирних кислот, алкілсульфаматів, циклоалкілсульфаматів, арилсульфаматів, алкіларилсульфаматів, арилсульфонатів, алкіларилсульфонатів, циклоалкілсульфонатів, алкілциклоалкілсульфонатів, алкілдисульфатів, циклоалкілдисульфатів, алкілдисульфонатів, циклоалкілдисульфонатів, арилдисульфонатів, алкіларилдисульфонатів, арилсульфонатів та алкіларилтрисульфонатів виступає у формі солі натрію і/або солі калію і/або солі амонію і/або солі триалкіламонію і/або солі діалкіламонію і/або моноалкіламонію і/або триариламонію і/або діариламонію і/або ариламонію і/або алкілдіариламонію і/або діалкілариламонію і/або трициклоалкіламонію і/або дициклоалкіламонію і/або моноциклоалкіламонію і/або алкілдициклоалкіламонію і/або діалкілциклоалкіламонію і/або у формі сульфонової кислоти і/або ангідриду сульфонової кислоти.

Далі згідно з винаходом вигідним є, коли амфіфільний компонент із групи алкілсульфонатів, 2-сульфонатів жирних кислот, алкілсульфаматів, циклоалкілсульфаматів, арилсульфаматів, алкіларилсульфаматів, арилсульфонатів, алкіларилсульфонатів, циклоалкілсульфонатів, алкілциклоалкілсульфонатів, алкілдисульфатів, циклоалкілдисульфатів, алкілдисульфонатів, циклоалкілдисульфонатів, арилдисульфонатів, алкіларилдисульфонатів, арилсульфонатів та алкіларилтрисульфонатів виступає у формі солі натрію і/або солі калію і/або солі амонію і/або солі триалкіламонію і/або солі діалкіламонію і/або моноалкіламонію і/або триариламонію і/або діариламонію і/або ариламонію і/або алкілдіариламонію і/або діалкілариламонію і/або трициклоалкіламонію і/або дициклоалкіламонію і/або моноциклоалкіламонію і/або алкілдициклоалкіламонію і/або діалкілциклоалкіламонію і/або у формі сульфонової кислоти і/або ангідриду сульфонової кислоти.

Згідно з винаходом вигідно також, щоб антибіотикові компоненти містили принаймні одну аміногрупу.

Крім того, згідно з винаходом вигідно, щоб як амфіфільні компоненти була застосована принаймні одна сполука із групи алкілсульфатів, циклоалкілсульфатів, циклоалкіларилсульфатів, арилсульфатів, алкіларилсульфатів, алкілсульфаматів, циклоалкілсульфаматів, алкілциклоалкілсульфаматів,

арилсульфаматів, алкілсульфонатів, сульфонатів-2-жирної кислоти, циклоалкілсульфонатів, арилсульфонатів та алкіларилсульфонатів, кожна з 6-30 атомами вуглецю.

Згідно з винаходом вигідно, щоб побудовані із моноциклічних, дициклічних, трициклічних, тетрациклічних, пентациклічних, гексациклічних, гептациклічних та октациклічних ароматичних кільцевих систем арилсульфати, алкіларилсульфати, арилсульфамати, алкіларилсульфамати, арилдисульфонати, алкіларилдисульфонати, арилсульфонати та алкіларилтрисульфонати були застосовані як амфіфільні компоненти.

Згідно з винаходом вигідно, щоб додецилсульфат натрію, тетрадецилсульфат натрію, гексадецилсульфат натрію, октадецилсульфат натрію, докозанілсульфат натрію, додецилсульфонат натрію, тетрадецилсульфонат натрію, гексадецилсульфонат натрію, октадецилсульфонат натрію, додецилбензилсульфонат натрію та холестеролсульфат натрію були застосовані як амфіфільні компоненти.

Крім того, згідно з винаходом вигідно, щоб як антибіотикові компоненти переважно були застосовані алломіцин, аміцетин, апраміцин, амікацин, беканаміцин, бетаміцин, бутірозин, дестроміцин, дибекацин, дигідрострептоміцин, фламбаміцин, фортиміцин А, фортиміцин В, фраміцетин, гентаміцин, пікзіміцин, гомоміцин, пібриміцин, пігріміцин В, канаміцин, казухаміцин, лівідоміцин, мінозаміноцин, неоміцин, нетільміцин, пароміцин, парвуломіцин, пуроміцин А, рибостаміцин, римоніцин, ристозамін, ристоміцин, загаміцин, сісоміцин, сорбістин, спектіноміцин, стрептоміцин, тобраміцин, туніцаміцин, ванкоміцин, вердаміцин із групи аміноглікозидних антибіотиків.

Згідно з винаходом вигідно застосовувати як антибіотикові компоненти кліндаміцин та ліноміцин із групи лінкозамідних антибіотиків.

Далі вигідно застосовувати як антибіотикові компоненти цiproфлаксин або моксифлоксацин із групи 4-хінолонових антибіотиків.

Згідно з винаходом у вигляді антибіотикових компонентів застосовують тетрациклін, хлортетрациклін, окситетрациклін, деметилхлортетрациклін, метациклін, доксициклін, ролітетрациклін та моноциклін із групи тетрациклінових антибіотиків. Згідно з винаходом антибіотикові компоненти присутні у формі протонірованої солі, причому у вигляді протийонів краще за все застосувати йони хлориду, йони броміду, йони гідросульфату, йони сульфату, йони дигідрофосфату, йони гідрофосфату, йони фосфату, йони ацетату, йони сукцинату та йони лактату.

Далі згідно з винаходом вигідно, щоб переважно 0,01-10 молярних кількостей амфіфільних компонентів були перемішані із однією молярною кількістю антибіотикового компонента.

Згідно з винаходом вигідно, щоб за допомогою співвідношення кількості речовини амфіфільного компонента та кількості речовини антибіотикового компонента можна було визначати частку антибіотикових компонентів з пролонгованим вивільненням у загальній кількості антибіотикового компонента.

Згідно з винаходом вигідно, щоб принаймні

одна сполука із групи, що містить олігоестер та поліестер L-молочної кислоти і/або D-молочної кислоти і/або 2-гідроксиетанової кислоти і/або 2-гідроксидоксиетанової кислоти і/або 3-гідроксибутанової кислоти і/або 4-гідроксибутанової кислоти і/або 4-гідроксигексанової кислоти і/або 6-гідроксигексанової кислоти і, при необхідності, співолігоестер і/або співполіестер і, при необхідності, теролігоестер і/або терполіестер цих гідроксикарбонових кислот, були застосовані як зневоднені органічні допоміжні компоненти.

Згідно з винаходом застосовують олігоаміди і/або поліаміди у якості зневоднених органічних допоміжних компонентів, які містять як складові частини амінокислоти. Згідно з винаходом вигідно, щоб амінокислоти гліцин і/або L-аланін і/або L-валін і/або D-валін і/або L-треонін і/або D-треонін і/або L-аспарагінова кислота і/або D-аспарагінова кислота і/або L-аспарагін і/або D-аспарагін і/або L-глутамінова кислота і/або D-глутамінова кислота і/або L-глутамін і/або D-глутамін і/або L-орнітин і/або D-орнітин і/або L-лізін і/або D-лізін і/або 3-амінопропанова кислота і/або R-2-амінобутанова кислота та S-2-амінобутанова кислота і/або 3-амінобутанова кислота і/або 4-амінобутанова кислота і/або R-2-амінопентанова кислота і/або S-2-амінобутанова кислота і/або 3-амінопентанова кислота і/або 4-амінопентанова кислота і/або 5-амінопентанова кислота і/або R-2-аміногексанова кислота і/або S-2-аміногексанова кислота і/або 3-аміногексанова кислота і/або 4-аміногексанова кислота і/або 5-аміногексанова кислота і/або R-2-аміногептанова кислота і/або S-2-аміногептанова кислота і/або 3-аміногептанова кислота і/або 4-аміногептанова кислота і/або 5-аміногептанова кислота і/або 6-аміногептанова кислота і/або 7-аміногептанова кислота і/або R-2-амінооктанова кислота і/або S-амінооктанова кислота і/або 3-амінооктанова кислота і/або 4-амінооктанова кислота і/або 5-амінооктанова кислота і/або 6-амінооктанова кислота і/або 7-амінооктанова кислота і/або 8-амінооктанова кислота і/або R-2-амінононанова кислота і/або S-2-амінононанова кислота і/або 3-амінононанова кислота і/або 4-амінононанова кислота і/або 5-амінононанова кислота і/або 6-амінононанова кислота і/або 7-амінононанова кислота і/або 8-амінононанова кислота і/або 9-амінононанова кислота і/або R-2-амінодеканова кислота і/або S-2-амінодеканова кислота і/або 3-амінодеканова кислота і/або 4-амінодеканова кислота і/або 5-амінодеканова кислота і/або 6-амінодеканова кислота і/або 7-амінодеканова кислота і/або 8-амінодеканова кислота і/або 9-амінодеканова кислота і/або 10-амінодеканова кислота і/або 11-аміоундеканова кислота і/або L-фенілаланін і/або D-фенілаланін і/або L-тірозин і/або D-гістидин і/або L-гістидин і/або L-тріптофан і/або D-тріптофан були застосовані як структурні елементи для олігоамідів та поліамідів.

Згідно з винаходом вигідно, щоб аліфатичні спирти з числом атомів вуглецю від 12 до 30 були застосовані як зневоднені органічні допоміжні компоненти.

Згідно з винаходом також вигідно, щоб триглі-

цериди жирних кислот, дигліцериди жирних кислот та моногліцериди жирних кислот були застосовані як зневоднені органічні допоміжні компоненти, причому залишки жирної кислоти місять 14-22 атомів вуглецю. Згідно з винаходом вигідно, щоб n-алкани і/або ізо-алкани з 6-30 атомами вуглецю були застосовані як зневоднені органічні допоміжні компоненти.

Згідно з винаходом вигідно, щоб поліетиленгліколь і/або поліпропіленгліколь з молярною масою в діапазоні від 200 до 35000 були застосовані як зневоднені органічні допоміжні компоненти.

Згідно з винаходом вигідно, щоб поліетиленоксид і/або поліпропіленоксид з молярною масою від 35000 до 1000000 були застосовані як зневоднені органічні допоміжні компоненти.

Згідно з винаходом вигідно, щоб як зневоднені органічні допоміжні компоненти були застосовані желатин, колаген, целюлоза, карбоксиметилцелюлоза, метилцелюлоза, етилцелюлоза, гідроксипропілцелюлоза, пропілцелюлоза, гідроксипропілцелюлоза, бутилцелюлоза, крохмаль, карбоксиметилловий крохмаль, метиловий крохмаль, етиловий крохмаль, гідроксипропіловий крохмаль, пропіловий крохмаль, гідроксипропіловий крохмаль, бутиловий крохмаль, хітин, карбоксиметилхітин, хітозан, карбоксиметилхітозан, глікоген, карбоксиметилглікоген, альгінова кислота, метиловий естер альгінової кислоти, гіалуронова кислота, карбоксиметилгіалуронова кислота, ацетат целюлози, пропіонат целюлози, бутират целюлози, фталат целюлози, сульфат целюлози, фосфат целюлози, ацетат крохмалю, пропіонат крохмалю, бутират крохмалю, фталат крохмалю, сульфат крохмалю, фосфат крохмалю, окислена целюлоза, окислений крохмаль, пуллан, арабан, ксантан та гуарова смола.

Згідно з винаходом вигідно, щоб у якості обезводнених органічних допоміжних компонентів були застосовані карнаубський віск, бджолиний віск, бензойна смола, колофоніум та копал.

Згідно з винаходом вигідно, щоб як зневоднені органічні допоміжні компоненти були застосовані поліетилен, поліпропілен, полібутадієн, поліізопрен, поліхлорбутадієн, поліметилметакрилат, полі-2-гідроксипропілметакрилат, поліметилакрилат, полістирол, полівінілацетат, полівініловий спирт, полівінілхлорид, полівініліденхлорид, полівінілфторид, полівінілпіролідон, політетрафторетилен, полікарбонат, полісульфон, полісілоксан та суміші цих полімерів.

Згідно з винаходом як зневоднені органічні допоміжні компоненти застосовують принаймні сполуку із групи, що містить акриловий естер, амід акрилової кислоти, естер метакрилової кислоти, амід метакрилової кислоти, естер ітаконової кислоти, малеїніміди та їх суміші. Згідно з винаходом вигідно, щоб зневоднені органічні допоміжні компоненти були застосовані у твердому і/або рідкому агрегатному стані.

Також згідно з винаходом вигідно, щоб арилсульфати, арилсульфонати, арилсульфамати та алкіларилсульфонати були складовою частиною нествердненого і/або ствердненого полімеру, причому перевага надається полімерам із групи полістиролів, поліметакрилатів, поліакрилатів, полі-

амідів, полікарбонатів і/або їх сополімерів і/або їх терполімерів. Крім того, вигідно, коли антибіотикова композиція має вигляд формованих виробів, гранулятів, плівок, порошків, джгутів, волокон або ниток, виготовлених шляхом пресування і/або профільного пресування і/або перемелювання і/або каландрування і/або лиття і/або прядіння і/або спікання.

Крім того, вигідно, коли солеподібні компоненти та антибіотикові компоненти суспендовані у зневоднених органічних допоміжних компонентах і утворюють суспензію, здатну до ініціювання.

Нарешті, особливе значення має те, що антибіотикова композиція згідно з винаходом може бути застосована як імплантант у вигляді формованих виробів, гранулятів, порошків, джгутів, плівок, волокон та ниток, зокрема, якщо вони здатні до пластичного формування та моделювання. Це стосується також можливих покриттів на пористому склі, що здатне до резорбції, і на пористому склі, що не здатне до резорбції, на пористій скло-кераміці, що здатна до резорбції, на пористій скло-кераміці, що не здатна до резорбції, на пористій кераміці, що здатна до резорбції, і на пористій кераміці, що не здатна до резорбції, а також інклузивних синтетичних імплантантів, що здатні до резорбції, синтетичних імплантантів, що не здатні до резорбції, та металевих імплантантів.

За співвідношенням кількості речовини амфільних компонентів та кількості речовини антибіотикових компонентів можна визначати частку антибіотикового компоненту з пролонгованим вивільненням у загальній кількості антибіотикового компоненту.

Предмет даного винаходу детальніше пояснюють наступні приклади 1-6.

Виготовлення композицій антибіотика/антибіотиків.

Приклад 1:

Виготовляють суміш із 51мг сульфату гентаміцину (700од/мг, Fluka), 51мг додецилсульфату натрію (Aldrich), 280мг полі-L-лактиду (молярна маса -  $10.000\text{г/моль}^{-1}$ ) та 1118мг гідрофосфату кальцію (Fluka). По 200мг цієї суміші пресують за допомогою пресу під тиском 5 тон протягом двох хвилин до отримання дископодібних формованих виробів з діаметром 13мм.

Приклад 2:

Виготовляють суміш із 51мг сульфату гентаміцину (700од/мг, Fluka), 51мг додецилсульфату натрію (Aldrich), 280мг полі-L-лактиду (молярна

маса -  $10.000\text{г/моль}^{-1}$ ) та 1118мг дигідрату гідрофосфату кальцію (Fluka). По 200мг цієї суміші пресують за допомогою пресу під тиском 5 тон протягом двох хвилин до отримання дископодібних формованих виробів з діаметром 13мм.

Приклад 3

Виготовляють суміш із 51мг сульфату гентаміцину (700од/мг, Fluka), 51мг додецилсульфату натрію (Aldrich), 280мг полі-L-лактиду (молярна маса -  $10.000\text{г/моль}^{-1}$ ) та 1118мг дигідрату сульфату кальцію (Fluka). По 200мг цієї суміші пресують за допомогою пресу під тиском 5 тон протягом двох хвилин до отримання дископодібних формованих виробів з діаметром 13мм.

Приклад 4

Виготовляють суміш із 51мг сульфату гентаміцину (700од/мг, Fluka), 51мг додецилсульфату натрію (Aldrich), 280мг карнаубського воску (Aldrich) та 1118мг гідрофосфату кальцію (Fluka). По 200мг цієї суміші пресують за допомогою пресу під тиском 5 тон протягом двох хвилин до отримання дископодібних формованих виробів з діаметром 13мм.

Приклад 5:

Виготовляють суміш із 51мг сульфату гентаміцину (700од/мг, Fluka), 51мг додецилсульфонату натрію (Fluka), 280мг полі-лактиду (молярна маса приблизно  $10.000\text{г/моль}^{-1}$ ) та 1118мг гідрогенсульфату кальцію (Fluka). По 200мг цієї суміші пресують за допомогою пресу під тиском 5 тон протягом двох хвилин, до отримання дископодібних формованих виробів з діаметром 13мм.

Приклад 6:

Виготовляють суміш із 51мг сульфату гентаміцину (700од/мг, Fluka), 51мг додецилбензилсульфонату натрію (Aldrich), 280мг полілактиду (молярна маса приблизно  $10.000\text{г/моль}^{-1}$ ) та 1118мг гідросульфату кальцію (Fluka). По 200мг цієї суміші пресують за допомогою пресу під тиском 5 тон протягом двох хвилин, до отримання дископодібних формованих виробів з діаметром 13мм.

Досліди по вивільненню антибіотика

Виготовлені у прикладах 1-6 формовані вироби занурювали у фізіологічний розчин кухонної солі і витримували їх при  $37^{\circ}\text{C}$  протягом чотирьох тижнів, щоб визначити пролонговане вивільнення антибіотика. Відбір проб здійснювали після 1, 3, 6, 9, 12, 14 та 21 днів витримки. Величини антибіотика визначали за допомогою тесту з дифузією агару при використанні *Bacillus subtilis* ATCC 6633 як зародку (результати див. у табл.).

Таблиця

Вивільнення накопиченого гентаміцину із проб за прикладами 1-6 в залежності від тривалості витримки у фізіологічному розчині кухонної солі при 37°C

Приклади	Вивільнення накопиченого гентаміцину [мас.%]							
	Тривалість витримки [дні]:							
	1	3	6	9	12	14	21	51
1	32	54	67	72	77	83	94	100
2	45	54	63	71	77	82	88	100
3	48	57	64	78	84	91	100	100
4	43	51	58	71	81	93	100	100
5	50	69	85	95	99	100	100	100
6	77	82	86	90	94	97	100	100