

Винахід стосується одержання та застосування композиції антибіотика/антибіотиків з уповільненим вивільненням активної речовини для застосування в медицині та ветеринарії з метою лікування локальних мікробіологічних інфекцій у твердих та м'яких тканинах.

Для лікування локальних мікробіологічних інфекцій у твердих та м'яких тканинах в медицині та ветеринарії необхідними є локальні концентрації антибіотиків в інфікованих тканинах. Здавна відомо, що системне застосування антибіотиків пов'язане з цілим рядом проблем. При системному застосуванні часто необхідним є використання дуже високих доз антибіотиків, щоб досягти у інфікованих тканинах ефективних у антимікробному відношенні концентрацій. Тому зокрема у випадку аміноглікозидних антибіотиків та антибіотиків типу тетрацикліну може виникнути тяжке пошкодження організму на підставі їх нефро- та ототоксичності. Тому виникла думка застосовувати антибіотики у системах локального вивільнення, тобто перевести їх у форму відповідних накопичень.

Накопичувальні системи для уповільненого вивільнення антибіотиків з метою лікування локальних інфекцій є предметом багатьох публікацій та патентів. Загалом їх можна розділити за двома основоположними механізмами затримки. 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 хімічного уповільнення 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 багатьох 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 наявні на ринку ланцюги із поліметакрилату, що; вивільняють гентаміцин. Хойзер та Дінгельдайн описують композицію на основі антибіотиків та поліметиметакрилату 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 4191740; D. Heuser, E. Dingeldein: й Synthetic resin-base, antibiotic compositions containing amino acids, 11.11.1980, US 42331287). Крім того, антибіотики, зокрема аміноглікозиди, інтерують 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. Jephcott, 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 α -гідроксикарбонових кислот, також була предметом цілого ряду публікацій, із яких тут також наведені лише деякі для прикладу. Сампат та ін. пропонують систему вивільнення 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 помітне уповільнення 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 уповільнення 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-ко-гліколіду. Такі накопичувальні препарати вивільняють близько 90% антибіотиків протягом 24 годин.

Поряд з фізичною фіксацією антибіотиків з використанням синтетичних речовин описані також численні неорганічні системи з уповільнюючим ефектом. У подальшому будуть коротко охарактеризовані лише деякі із систем, утворених із сульфатом кальцію. Так, Рандольф та ін. описують уповільнюючу 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 котунів із сульфату кальцію здійснюють на основі суміші із α -сульфату кальцію-гемігідрату, β -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. S. Morris, K. C. Richeisoph, 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 та лінкозамідних антибіотиків знаходили незначне застосування при виготовленні накопичувальних препаратів. 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 додецилсирчаної кислоти (C. Folch Vazquez: Tetracycline lauryl sulfate. 08.02.1966, ES 322771). Далі було запропоновано застосування сульфаматів тетрацикліну у терапії антибіотиками (A. Jurando, J. M. Puigmarth: 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, алкіларілових 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, нафтален-1-карбонової кислоти, лаурінсирчаної кислоти та додецилбензенсульфонової кислоти. Ці солі виявили себе як здебільшого невідповідні, оскільки вони є воскоподібними гідрофобними субстанціями, що заважають галенному застосуванню. Незважаючи на це солі жирних кислот від 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: Sparingly soluble 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 кислот складних етерів фосфорної кислоти від похідних гідроксифлавану, гідроксифлавену, гідроксифлаванону, гідроксифлавану та гідроксифлавіліуму. Особливу перевагу слід надавати похідним флаванону та флавану. Ці важкорозчинні солі можуть бути застосовані як накопичувальні препарати. Так, наприклад, ці солі вводять у колагенові 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, 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 легко розчинного сульфату гентаміцину та важкорозчинного Gentamicin-Crocefate. При цьому мета полягала у тому, щоб, з одного боку, після введення кільцевого клапана в організм або в модельну рідину досягти високих початкових концентрацій гентаміцину за допомогою легко розчинного сульфату гентаміцину, а з іншого боку, за допомогою відносно важкорозчинних Gentamicin-Crocefate зробити можливим вивільнення гентаміцину протягом довшого проміжку часу. Це означає, що залежно від часу вивільнення гентаміцину регулюють співвідношенням легко розчинного сульфату гентаміцину та важкорозчинного Gentamicin-Crocefate. Тому для цілеспрямованого визначення режиму вивільнення необхідно вводити обидві гентаміцинові солі у кількісних співвідношеннях у галенові композиції. Такий метод утворення накопичень шляхом комбінації легко розчинної антибіотикової солі з важкорозчинною антибіотиковою сіллю вимагає наявності чистої важкорозчинної форми антибіотика у вигляді солі.

Загалом можна зробити висновок, що відомі системи накопичення антибіотиків з фізично спричиненим уповільненням вивільнення антибіотиків значною мірою залежать від складу та структури застосованої матриці. Не останній вплив на режим вивільнення має процес виготовлення цих систем антибіотиків. Як здається, застосування важкорозчинних антибіотикових солей надає принципову можливість створювати уповільнено діючі системи, які не залежать від матриці, як це видно із патента US 4617293. Відомий досі недолік цих систем полягає у тому, що для кожного застосованого антибіотика із групи аміноглікозидних антибіотиків, лінкозамідних антибіотиків та тетрациклінових антибіотиків треба синтезувати спеціальну форму виготовлення накопичуваних препаратів. Перед даним винаходом стоїть задача створення способу одержання композиції антибіотика/антибіотиків з уповільненим 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 уповільненого 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 уповільненого вивільнення активної речовини при використанні допоміжних матеріалів різної структури, що 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.

У основі винаходу лежить несподіваний висновок про те, що суміш, яка складається із води, амфіфільних компонентів одного представника алкілсульфатів, арилсульфатів, алкіларілсульфатів, циклоалкіларілсульфатів, алкілциклоалкіларілсульфатів, арилсульфаматів, алкіларілсульфаматів, алкілсульфонатів, сульфонатів-2-жирних кислот, арилсульфонатів, алкіларілсульфонатів, циклоалкілсульфонатів, алкілциклоалкілсульфонатів, алкілдісульфатів, циклоалкілдісульфатів, алкілдісульфонатів, циклоалкілдісульфонатів, арилдісульфонатів, алкіларілдісульфонатів, арилтрісульфонатів та алкіларілтрісульфонатів, а також принаймні одного антибіотикового компонента із групи аміноглікозидних антибіотиків, лінкозамідних антибіотиків та тетрациклінових антибіотиків, органічних і/або неорганічних допоміжних компонентів і принагідно принаймні одного біологічно активного допоміжного компонента утворює композицію активної речовини, яка може бути перероблена у формовані вироби і/або грануляти і/або порошки і/або плівки і/або волокна і/або нитки переважно шляхом пресування і/або профільного пресування і/або перемелювання і/або каландрування і/або

лиття і/або прядіння і/або спікання. Дивовижно, що ці формовані вироби та покриття після введення у водне середовище виявляють уповільнене вивільнення антибіотиків протягом часу від кількох днів до кількох тижнів. Викладені нижче вигідні форми виконання були перевірені на практиці.

Згідно з винаходом вигідним є, коли амфіфільний компонент із групи алкілсульфатів, арілсульфатів, алкіларілсульфатів, циклоалкілсульфатів та алкілциклоалкілсульфатів виступає як кислий складний етер 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 триаріламонію і/або солі діаріламонію і/або солі аріламонію і/або солі алкілдіаріламонію і/або діалкіларіламонію і/або трициклоалкіламонію і/або дициклоалкіламонію і/або моноциклоалкіламонію і/або алкілдіциклоалкіламонію і/або діалкілциклоалкіламонію і/або у формі кислоти і/або у формі ангідриду.

Крім того, згідно з винаходом вигідно, щоб компоненти із групи алкілсульфанатів, сульфонатів-2-жирної кислоти, алкілсульфаматів, циклоалкілсульфаматів, арілсульфаматів, алкіларілсульфаматів, арілсульфонатів, циклоалкілсульфонатів, алкілциклоалкілсульфонатів, алкілдісульфатів, циклоалкілдісульфатів, алкілдісульфонатів, циклоалкілдісульфонатів, арілдісульфонатів, алкіларілдісульфонатів, арілтрисульфатів та алкіларілтрисульфатів виступали у формі солі натрію і/або солі калію і/або солі амонію і/або солі триалкіламонію і/або солі діалкіламонію і/або солі моноалкіламонію і/або солі триаріламонію і/або солі діаріламонію і/або солі аріламонію і/або солі алкілдіаріламонію і/або солі діалкіларіламонію і/або трициклоалкіламонію і/або дициклоалкіламонію і/або моноциклоалкіламонію і/або алкілдициклоалкіламонію і/або солі діалкілциклоалкіламонію і/або у формі сульфокислоти і/або ангідриду сульфокислоти.

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

Крім того, згідно з винаходом вигідно, щоб як амфіфільні компоненти краще всього були застосовані алкілсульфати, циклоалкілсульфати, циклоалкілалкілсульфати, арілсульфати, алкіларілсульфати, алкілсульфамати, циклоалкілсульфамати, алкілциклоалкілсульфамати, арілсульфамати, алкілсульфонати, сульфанати-2-жирної кислоти, циклоалкілсульфонати, арілсульфонати та алкіларілсульфонати з 6-30 атомами вуглецю.

Згідно з винаходом вигідно, щоб побудовані із моноциклічних, дициклічних, трициклічних, тетрациклічних, пентациклічних, гексациклічних, гептациклічних та октациклічних ароматичних кільцевих систем арілсульфати, алкіларілсульфати, арілсульфамати, алкіларілсульфамати, арілдісульфонати, алкіларілдісульфонати, арілсульфонати та алкіларілтрисульфонати були застосовані як амфіфільні компоненти. Згідно з винаходом вигідно, щоб побудовані із моноциклічних, дициклічних, трициклічних, тетрациклічних, пентациклічних, гексациклічних, гептациклічних та октациклічних насичених кільцевих систем циклоалкілсульфати, алкілциклоалкілсульфати, циклоалкілсульфонати, алкілциклоалкілсульфонати, циклоалкілсульфамати та алкілциклоалкілсульфамати були застосовані як амфіфільні компоненти. Згідно з винаходом вигідно, щоб додецилсульфат натрію, тетрадецилсульфат натрію, гексадецилсульфат натрію, октадецилсульфат натрію, докосанілсульфат натрію, додесилсульфонат натрію, тетрадесилсульфонат 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, дібекацин, дігідрострептоміцин, фортіміцин А, фортіміцин В, фрамецетин, гентаміцин, гікізіміцин, гомоміцин, гебріміцин, гігріміцин В, канаміцин, казухаміцин, лівідоміцин, мінозаміноцин, неоміцин, нетільміцин, пароміцин, парвуломіцин, пуроміцин А, рібостаміцин, рімоцидін, рістосамін, загаміцин, сісоміцин, сорбістін, спектіноміцин, стрептоміцин, тобраміцин, туніциміцин, вердаміцин із групи аміноглікозидних антибіотиків. Згідно з винаходом вигідно, щоб як антибіотикові компоненти переважно були застосовані кліндаміцин та лінкоміцин із групи лінкозамідних антибіотиків.

Згідно з винаходом вигідно, щоб як антибіотикові компоненти переважно були застосовані тетрациклін, хлортетрациклін, окситетрациклін, деметилхлортетрациклін, метациклін, доксіциклін, ролітетрациклін та міноциклін із групи тетрациклінових антибіотиків.

Згідно з винаходом вигідно, щоб антибіотикові компоненти були застосовані у формі протонірованої солі, причому у вигляді протийонів краще за все застосувати йони хлориду, йони броміду, йони гідрогенсульфату, йони сульфату, йони дигідрогенфосфату, йони гідрогенфосфату, йони фосфату, йони ацетату, йони сукцинату та йони лактату. Крім того, згідно з винаходом вигідно, щоб переважно 0,01-10 частин речовини амфіфільних компонентів були перемішані з однією частиною речовини антибіотикових компонентів.

Згідно з винаходом вигідно, щоб за допомогою співвідношення кількості речовини амфіфільних компонентів та кількості речовини антибіотикових компонентів була визначена частка уповільнено вивільнених антибіотикових компонентів у загальній кількості антибіотикових компонентів.

Згідно з винаходом вигідно, щоб обезводнений органічний допоміжний компонент мав гідролітично розщиплювані етерні сполуки карбонової кислоти і/або гідролітично розщиплювані амідні сполуки карбонової кислоти і/або гідролітично розщиплювані ангідридні сполуки карбонової кислоти і/або гідролітично розщиплювані етерні сполуки фосфорної кислоти і/або гідролітично розщиплювані амідні сполуки фосфорної кислоти і/або ензиматично розщиплювані етерні сполуки вугільної кислоти і/або ензиматично розщиплювані амідні сполуки вугільної кислоти і/або ензиматично розщиплювані ангідридні сполуки карбонової кислоти і/або ензиматично розщиплювані етерні сполуки фосфорної кислоти і/або ензиматично розщиплювані амідні сполуки фосфорної кислоти. Згідно з винаходом вигідно, щоб олігоетер та поліетер L-молочної кислоти і/або D-молочної кислоти і/або 2-гідроксипропанової кислоти і/або 2-гідроксипропаноксіетанової кислоти і/або 3-гідроксибутанової кислоти і/або 4-гідроксибутанової кислоти і/або 4-гідроксигексанової кислоти і/або 6-гідроксигексанової кислоти і/або принагідно соолігоетер і/або кополіетер і/або принагідно теролігоетер і/або терполіетер цих гідроксикарбонових кислот були застосовані як обезводнені органічні допоміжні компоненти. 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-аспарінова кислота і/або D-аспарінова кислота і/або L-аспаргін і/або D-аспаргін

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 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 6-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-аміноундеканова кислота і/або L-фенілаланін і/або D-фенілаланін і/або L-тірозин і/або D-тістин 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 обезводнені органічні допоміжні компоненти. Крім того, згідно з винаходом вигідно, щоб жирні кислоти з числом атомів вуглецю від 12 до 30 були застосовані як обезводнені органічні допоміжні компоненти.

Згідно з винаходом також вигідно, щоб тригліцериди жирних кислот, диґліцериди жирних кислот та моноґліцериди жирних кислот були застосовані як обезводнені органічні допоміжні компоненти, причому залишки жирної кислоти містять 14-22 атомів вуглецю.

Згідно з винаходом вигідно, щоб n-алкани і/або iso-алкани з 6-30 атомами вуглецю були застосовані як обезводнені органічні допоміжні компоненти.

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

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

Згідно з винаходом вигідно, щоб у якості обезводнених органічних допоміжних компонентів були застосовані желатин, колаген, целюлоза, карбоксиметилцелюлоза, метилцелюлоза, етилцелюлоза, гідрокси етилцелюлоза, пропілцелюлоза, гідроксипропілцелюлоза, бутилцелюлоза, крохмаль, карбоксиметилловий крохмаль, метиловий крохмаль, етиловий крохмаль, гідроксиетиловий крохмаль, пропіловий крохмаль, гідроксипропіловий крохмаль, бутиловий крохмаль, хітін карбоксиметилхітін, хітозан, карбоксиметилхітозан, глікоген, карбоксиметилглікоген, альгінова кислота, метиловий етер альгінової кислоти, гіалуринова кислота, карбоксиметилгіалуринова кислота, ацетат целюлози, пропіонат целюлози, бутірат целюлози, сульфат целюлози, фосфат целюлози, ацетат крохмалю, пропіонат крохмалю, бутірат крохмалю, сульфат крохмалю, фосфат крохмалю, окислена целюлоза, окислений крохмаль, пулулан, 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 обезводнені органічні допоміжні компоненти були застосовані поліетилен, поліпропілен, полібутадієн, полізорпен, поліхлорбутадієн, поліметилметакрилат, полі-2-гідроксиетилметакрилат, поліметилакрилат, полістирол, полівінілацетат, полівініловий спирт, полівінілхлорид, полівініліденхлорид, полівінілфторид, полівінілпіролідон, політетрафторетилєн, полікарбонат, полісульфон, полісілоксан та суміші цих полімерів.

Згідно з винаходом вигідно, щоб як обезводнені органічні допоміжні компоненти були застосовані етери акрилової кислоти, аміді акрилової кислоти, етери метакрилової кислоти, аміді метакрилової кислоти, аміді метакрилової кислоти, етери ітаконової кислоти, малеїніміди та їх суміші.

Згідно з винаходом вигідно, щоб обезводнені органічні допоміжні компоненти були застосовані у твердому і/або рідкому агрегатному стані.

Також згідно з винаходом вигідно, щоб арілсульфати, арілсульфонати, арілсульфамати та алкіларілсульфонати були складовою частиною нестверднілого і/або стверднілого полімеру, причому перевага надається полімерам із групи полістиролів, поліметакрилатів, поліакрилатів, поліамідів, полікарбонатів і/або їх сополімерів і/або їх терполімерів. Згідно з винаходом вигідно, щоб як неорганічні допоміжні компоненти були застосовані гідрогенфосфат кальцію, гідрогенфосфатдігидрат кальцію, гідрокілапатит, фторапатит, поліфосфат кальцію, трикальційфосфат, тетракальційфосфат, сульфат кальцію, гемігидрат сульфату кальцію, дигидрат сульфату кальцію, лактат кальцію, гідрогенкарбонат натрію, карбонат кальцію, карбонат магнію, гідроксид кальцію, гідроксид магнію, оксид магнію та суміші цих речовин у формі крупнодисперсних (0,5-2мм) і/або високдисперсних порошоків.

Згідно з винаходом вигідно, щоб як неорганічні допоміжні компоненти було застосоване здатне до резорбції скло, не здатне до резорбції скло, здатна до резорбції склокераміка, не здатна до резорбції склокераміка, здатна до резорбції кераміка та не здатна до резорбції кераміка.

Згідно з винаходом вигідно, щоб принаймні один антибіотик із групи пеніцилінів, цефалоспоринів, 4-хінолонів та макролідів або принаймні один представник сульфонамідної хемотерапії були застосовані як біологічно активні допоміжні компоненти.

Згідно з винаходом вигідно, щоб принагідно як біологічно активні допоміжні компоненти були застосовані замісники анальгетиків і/або антифлогістиків.

Згідно з винаходом вигідно, щоб солеподібні компоненти та антибіотикові компоненти були суспендовані в

обезводнених органічних допоміжних компонентах і утворювали здатну до ініціювання суспензію.

Згідно з винаходом вигідно, щоб композиція антибіотика/антибіотиків, зокрема здатна до ініціювання суспензії, були застосовані як здатний до резорбції імплантант і/або такий імплантант, що не здатний до резорбції.

Далі згідно з винаходом вигідно, щоб виготовлені із композиції антибіотика/антибіотиків формовані вироби, грануляти, порошки, канати, плівки, волокна та нитки були застосовані як здатні до резорбції імплантанти і/або такі імплантанти, що не здатні до резорбції.

Згідно з винаходом, виготовлені із композиції антибіотика/антибіотиків формовані вироби, грануляти та порошки можуть бути пластично формованими або модельованими.

Згідно з винаходом, здатні до резорбції імплантанти та не здатні до резорбції імплантанти, зокрема у вигляді формованих виробів, гранулятів, порошків, канатів, плівок, волокон та ниток з композицією антибіотика/антибіотиків отримують покриття, зокрема шляхом пресування і/або занурювання і/або напругування і/або каландрування і/або профільного пресування і/або спікання.

Згідно з винаходом, композицію антибіотика/антибіотиків наносять як покриття на здатне до резорбції пористе скло, на не здатне до резорбції скло, на здатну до резорбції склокераміку, на не здатну до резорбції склокераміку, на здатну до резорбції пористу кераміку та не здатну до резорбції пористу кераміку.

Нарешті, згідно з винаходом композицію антибіотика/антибіотиків наносять як покриття на здатні до резорбції синтетичні імплантанти, на не здатні до резорбції синтетичні імплантанти та на металеві імплантанти.

Предмет винаходу пояснюють більш детально наступні приклади 1-2.

Виготовлення композицій антибіотика/антибіотиків

Приклад 1:

Виготовляють суміш із 51мг сульфату гентаміцину (700U/мг, Fluka), 51мг додецилсульфату натрію, 280мг карнаубського воску, 1118мг дигідрат-сульфату кальцію (Fluka), та 1мл води і після перемішування висушують над хлоридом кальцію. Потім суміш мелють. По 200мг цієї суміші пресують під тиском 5 тон протягом двох хвилин, отримуючи дископодібні, стабільні формовані вироби, з діаметром 13мм.

Приклад 2:

Виготовляють суміш із 51мг сульфату гентаміцину (700U/мг, Fluka), 51мг додецилсульфату натрію, 140мг бджолиного воску, 1258мг дигідрат-сульфату кальцію (Fluka), та 1мл води і після перемішування висушують над хлоридом кальцію. Потім суміш мелють. По 200мг цієї суміші пресують під тиском 5 тон протягом двох хвилин, отримуючи дископодібні, стабільні формовані вироби, з діаметром 13мм.

Досліди по вивільненню антибіотика

Виготовлені згідно з прикладами 1 та 2 формовані вироби поміщають у фізіологічний розчин кухонної солі і витримують протягом 12 днів при температурі 37°C, щоб визначити уповільнення вивільнення антибіотика. Відбір проб здійснювали після 1, 3, 6, 9 та 12 днів витримки. Визначення величин антибіотика проводили за допомогою тесту з дифузією агару при використанні *Bacillus subtilis* ATCC 6633 як зародку (результати див. у таблиці 1)

Таблиця 1

Кумульоване вивільнення гентаміцину із виробів за прикладами 1 та 2 в залежності від тривалості витримки у фізіологічному розчині кухонної солі при 37°C.

Приклади	Кумульоване вивільнення гентаміцину (Ма %)				
	Тривалість витримки (дні)				
	1	3	6	9	12
1	58	73	84	92	100
2	51	64	80	92	100