

РОССИЙСКАЯ ФЕДЕРАЦИЯ



(19) RU⁽¹¹⁾ 2 532 385⁽¹³⁾ C2

(51) МПК
A61L 27/34 (2006.01)
A61L 27/36 (2006.01)
A61F 2/28 (2006.01)

ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(21)(22) Заявка: 2011126095/15, 15.12.2009

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:
15.12.2009

Приоритет(ы):

(30) Конвенционный приоритет:
19.12.2008 CH 01997/08

(43) Дата публикации заявки: 27.01.2013 Бюл. № 3

(45) Опубликовано: 10.11.2014 Бюл. № 31

(56) Список документов, цитированных в отчете о
поиске: WO 97/46178 A1, 11.12.1997 . WO 2004/
098456 A2, 18.11.2004 . WO 2008/0088117 A1,
24.07.2008 . RU 2322955 C2, 27.04.2008

(85) Дата начала рассмотрения заявки РСТ на
национальной фазе: 19.07.2011

(86) Заявка РСТ:
IB 2009/007759 (15.12.2009)

(87) Публикация заявки РСТ:
WO 2010/070416 (24.06.2010)

Адрес для переписки:
197046, Санкт-Петербург, Каменноостровский
пр., д. 1-3, офис 30, ООО "Юридическая фирма
Городисский и Партнеры", Капустиной Ю.В.

(72) Автор(ы):
ПЕРТИЧИ Джанни (CH)

(73) Патентообладатель(и):
ИНДУСТРИ БИОМЕДИШЕ ИНСУБРИ
С/А (CH)

R
U
2
5
3
2
3
8
5
C
2
5
3
2
3
8
5
C
2

(54) МАТРИКС ДЛЯ КОСТНОГО ИМПЛАНТАТА И СПОСОБ ЕГО ПОЛУЧЕНИЯ

(57) Реферат:

Группа изобретений относится к медицине, конкретно к матриксу для костного имплантата, в состав которого входит матриксная основа, обработанная или нуждающаяся в обработке укрепляющей смесью, состоящей по меньшей мере из одного полимера и по меньшей мере из одного дополнительного компонента. Матрикс для костного имплантата в особенности подходит для использования в области восстановительной

костной хирургии, в ортопедии и, в частности, в челюстно-лицевой хирургии, в челюстно-лицевой и зубной имплантологии. Описан способ получения матрикса для костного имплантата. Матриксная основа и полимер укрепляющей смеси способствуют росту новой кости, интегрируемой в окружающие ткани. 3 н. и 20 з.п. ф-лы, 5 ил., 3 пр.

RUSSIAN FEDERATION



(19) RU⁽¹¹⁾ 2 532 385⁽¹³⁾ C2

(51) Int. Cl.
A61L 27/34 (2006.01)
A61L 27/36 (2006.01)
A61F 2/28 (2006.01)

FEDERAL SERVICE
FOR INTELLECTUAL PROPERTY

(12) ABSTRACT OF INVENTION

(21)(22) Application: 2011126095/15, 15.12.2009

(24) Effective date for property rights:
15.12.2009

Priority:

(30) Convention priority:
19.12.2008 CH 01997/08

(43) Application published: 27.01.2013 Bull. № 3

(45) Date of publication: 10.11.2014 Bull. № 31

(85) Commencement of national phase: 19.07.2011

(86) PCT application:
IB 2009/007759 (15.12.2009)

(87) PCT publication:
WO 2010/070416 (24.06.2010)

Mail address:

197046, Sankt-Peterburg, Kamennoostrovskij pr.,
d. 1-3, ofis 30, OOO "Juridicheskaja firma
Gorodisskij i Partnery", Kapustinoj Ju.V.

(72) Inventor(s):
PERTICHI Dzhanni (CH)

(73) Proprietor(s):
INDUSTRI BIOMEDISHE INSUBRI S/A (CH)

R
U
2
5
3
2
3
8
5
C
2

(54) BONE IMPLANT MATRIX AND METHOD FOR PREPARING IT

(57) Abstract:

FIELD: medicine.

SUBSTANCE: group of inventions refers to a bone implant matrix, which contains the matrix base treated or needed to be treated with a reinforcing mixture consisting of a polymer and an additional ingredient. The bone implant matrix is in particular applicable for plastic orthopaedic surgery, orthopaedics, and specifically in maxillofacial surgery, maxillofacial and

dental implantology. What is described is a method for preparing the bone implant matrix.

EFFECT: matrix base and polymer, which are the ingredients of the reinforcing mixture, promote the growth of a new bone integrated into surrounding tissues.

23 cl, 5 dwg, 3 ex

R
U

Область техники, к которой относится изобретение

Настоящее изобретение относится к матриксам имплантатов для широкого использования в области восстановительной костной хирургии, в ортопедии и, в частности, в челюстно-лицевой хирургии, в челюстно-лицевой и зубной имплантологии.

5 Уровень техники

Хрупкость костей - состояние, широко известное всем хирургам в области ортопедии, в частности в челюстно-лицевой и зубной ее областях. Причины могут быть разные, но они достаточно известны и изучены. Что касается имеющихся средств для улучшения состояния костей и их укрепления, можно сказать, что предложено множество способов

10 решения данной проблемы. Действительно, в данной области техники существует значительное количество способов, которые можно схематически разделить на следующие типы: а) введение в заданную кость цементирующих веществ или других смесей; б) укрепление костей искусственными опорами, установленными снаружи кости, причем упомянутые опоры - металлические, или полимерные, или керамические; с)

15 использование аутологичных (аутотрансплантаты) или гетерологичных костей человека или животных, обычно быков, прошедших деминерализацию (также именуемых деминерализованный костный матрикс, DBM) или обесклечивание (также именуемых костный трансплантат, например производимые Geistlich SA, Швейцария и RTIBiologics, США и т.д.); д) тканевая инженерия - способ, в котором используют трансплантаты,

20 изготовленные из остеокондуктивных и остеоиндуктивных материалов, например, таких как биостекло; е) восстановительная медицина, в которой с целью размещения и доставки живых клеток в заданную область используют искусственные или частично искусственные матриксы, тем самым ускоряя развитие новой прочной кости.

Разработка новых материалов для имплантатов дала толчок значительному развитию

25 костной восстановительной и реконструктивной хирургии в последние десятилетия.

Выбор материала для имплантата основан на свойствах остеогенеза, остеоиндукции и остеокондукции вышеуказанного материала.

30 Наиболее эффективным решением из существующих в настоящее время является использование аутологичной кости в качестве имплантируемого материала, что, однако, имеет некоторые недостатки и риски.

Количество материала, из которого возможно получить имплантат, ограничено, а кроме того, пациента подвергают двойному хирургическому вмешательству, первому - для забора аутокости и второму - для последующей имплантации.

35 В соответствии с существующими в настоящее время способами альтернативным способом представляется использование гомологичных тканей, а именно использование деминерализованного костного матрикса (DBM).

DBM можно получать от живых доноров или трупов. Однако человеческий кортикальный DBM обладает тем же недостатком, что и аутокость, а именно ограниченным количеством материала. Также существует риск, связанный с возможным *40* внесением инфекций, в частности вирусных, и с проблемами совместимости, так как имплантируемый материал имеет гетерологичное происхождение. Кроме того, для реципиента имеет немаловажное критическое значение и психологический аспект, прежде всего, если материал получен из трупных костей.

Как известно в данной области техники, в качестве альтернативного варианта DBM *45* может быть и животного происхождения, в частности из костей быков. В последнем случае, однако, микроскопическое исследование может показать, что пористость DBM быка выше, чем пористость человеческого кортикального DBM, что приводит к плохой совместимости и снижению предрасположенности к приживаемости клеток и росту

новой интегрированной функциональной ткани.

Заявитель выявил, что повышенная пористость и химическая структура бычьего DBM приводят к более низкой механической прочности, а следовательно, и к большей хрупкости. Такая хрупкость очень неблагоприятна как на этапе пред-имплантации,

5 так как приданье матриксу формы с желаемой точностью в соответствии с формой внутренней полости, которая должна полностью вмещать матрикс, - это непросто, так и на этапе установки имплантата *in situ* из-за недостаточной прочности самого матрикса, что часто способствует образованию хрупкого перелома в процессе фиксации.

Кроме того, именно из-за хрупкости материала процесс установки и фиксации

10 зажимов (например, винтов) в таком матриксе сложен и недостаточно точен и, как сказано выше, часто приводит к повреждению матрикса.

Более того, на этапе придания формы существующим в настоящее время в данной области техники видам матрикса, таким как деминерализованный костный матрикс (DBM), обесклеченные костные имплантаты, биостекло, биокерамика и т.д., в качестве 15 неблагоприятного побочного явления образуется пылевидная фракция. Например, в стоматологии этап придания формы происходит непосредственно перед имплантацией и образующаяся пыль оседает также и на имплантируемом матриксе.

Другое предлагаемое решение - это композитный остеоимплантат, описанный в US 2008/0063684. В состав такого остеоимплантата входят полимер и полученные из костной 20 ткани частицы. Композит предназначен и разработан таким образом, чтобы ему можно было придавать форму во время или непосредственно перед имплантацией и чтобы его можно было устанавливать после окончательного хирургического размещения.

В US 7.270.813 описан способ получения композитов на основе костной ткани, причем перед введением в биосовместимую полимерную матрицу минеральную составляющую 25 кости обрабатывают связующим агентом. Образующийся композит можно использовать сам по себе или подвергнуть дальнейшим преобразованиям до получения остеоимплантата.

Таким образом, в области восстановительной костной хирургии существует необходимость изыскания новых матриксов для костных имплантатов, которые 30 обладали бы удовлетворительными характеристиками механической прочности и легкостью трехмерной обработки.

Раскрытие изобретения

Задача настоящего изобретения состоит в создании матрикса для костного имплантата, состоящего из матриксной основы, обработанной или нуждающейся в 35 обработке смесью, содержащей, по меньшей мере, один полимер.

Предпочтительные варианты осуществления изобретения - матрикса для костного имплантата - описаны в пунктах 2-17 формулы изобретения.

Матрикс для костного имплантата настоящего изобретения подходит для использования в области восстановительной костной хирургии в целом, в ортопедии 40 и, в частности, в челюстно-лицевой хирургии, в челюстно-лицевой и зубной имплантологии.

Дополнительная задача настоящего изобретения - использование матрикса для костного имплантата в соответствии с пунктом 18 формулы изобретения и частными вариантами его осуществления согласно пунктам 19-21 формулы изобретения.

45 Дополнительная задача настоящего изобретения - способ получения матрикса для костного имплантата в соответствии с пунктом 22 формулы изобретения и его вариант осуществления согласно пункту 23 формулы изобретения.

Краткое описание чертежей

Конкретные варианты осуществления изобретения подробно описаны ниже в данном документе в виде примеров и приложенных к ним иллюстраций и не ограничивают его применение, при этом:

Фиг.1 - оптико-микроскопическое изображение кортикального слоя кости человека,

5 Фиг.2 - оптико-микроскопическое изображение очищенной кости быка,

Фиг.3 - оптико-микроскопическое изображение кости быка, укрепленной в соответствии с предпочтительным вариантом осуществления изобретения,

Фиг.4 - полученное при помощи сканирующего электронного микроскопа (СЭМ) изображение части матрикса для костного имплантата, изготовленного согласно

10 предпочтительному варианту осуществления изобретения, в который в дальнейшем подсадили клетки типа хондроцитов по методике микроподсадки. Изображение было получено на третий день после подсадки.

Фиг.5 иллюстрирует график прочности на механическое сжатие по одной оси для бычьего обесклеченного матрикса (необработанного) и аналогичного матрикса,

15 обработанного согласно примеру настоящего изобретения.

Осуществление изобретения

Согласно варианту осуществления изобретения в состав матрикса для костного имплантата входят:

а) матриксная основа, обработанная или нуждающаяся в обработке

20 б) укрепляющей смесью, состоящей, по меньшей мере, из одного полимера.

Под термином «матриксная основа» понимается достаточно плотный трехмерный объект, обычно пористый, предназначенный для имплантации в костные полости после обработки по описанному ниже в данном документе способу.

Матриксная основа может быть из синтетических или натуральных материалов.

25 Синтетические матриксные основы могут быть, например, полимерными,

металлическими, керамическими, из биокерамики, биостекла. В то же время натуральные матриксные основы могут быть выбраны, например, из деминерализованных костей, недеминерализованных костей, обесклеченных костей, из натуральных полимеров, минеральных матриксов. Как известно, обесклеченные костные матриксы - это

30 недеминерализованные матриксы, полностью (или в значительной степени) лишенные клеточного материала донора.

Среди натуральных матриксных основ, которые могут использоваться для осуществления настоящего изобретения, предпочтительны костные матриксы, полученные из костей трупов людей, а также особое применение находят

35 деминерализованные, недеминерализованные, обесклеченные костные матриксы животного происхождения, в частности преимущественно из костей быков.

Кроме того, предпочтительны полимерные синтетические матриксные основы, в частности из биосовместимых полимеров.

Матриксы для костных имплантатов могут различаться по форме и размерам, чтобы

40 иметь возможность подобрать их в соответствии с формой и размерами костных полостей, куда они могут быть имплантированы.

Например, такие костные матриксы могут иметь форму параллелепипеда и, в частности, куба.

Размеры матриксов для костных имплантатов могут варьироваться от нескольких

45 миллиметров до максимального значения в несколько дециметров. Матриксные основы обычно пористые.

Предпочтительно, чтобы матриксная основа и полимер(ы) укрепляющей смеси были биосовместимы.

Кроме того, предпочтительно, чтобы матричная основа и/или полимер укрепляющей смеси были биоинтегрируемыми, чтобы способствовать росту новой кости, интергированной в окружающие ткани.

Также под термином «укрепляющая смесь» понимается смесь, состоящая, по меньшей

5 мере, из одного полимера, т.е. смеси только из одного полимера или же

многополимерные, т.е. содержащие в составе одновременно более одного полимера.

В частности, под термином «укрепляющая смесь» понимается смесь, в которой тонко диспергированы синтетические или натуральные и желательно биосовместимые полимер или полимеры.

10 В особенности предпочтительна укрепляющая смесь, полученная из двух растворов, каждый из которых состоит из растворимого полимера и средства, усиливающего приживление, рост и пролиферацию клеток и интеграцию ткани, соответственно, которые не смешиваются друг с другом, но частично смешиваются при добавлении спирта или другого подходящего растворителя к каждому из них; с целью получения тонкой и
15 гомогенной молекулярной дисперсии компонентов, которая на этапе испарения растворителя образует гомогенное и тонкодиспергированное покрытие на всей поверхности пористого костного матрикса, т.е. покрывая и внутренние полости, но не закрывая их.

Полимеры для укрепляющей смеси выбирают из группы, в состав которой входят, 20 например, биоразлагаемые полимеры, бионеразлагаемые полимеры, сополимеры биоразлагаемых полимеров, сополимеры бионеразлагаемых полимеров, сополимеры биоразлагаемых и бионеразлагаемых полимеров.

25 В частности, биоразлагаемые полимеры выбирают из полиарилатов, полиакрилатов, полиангидридов, полигидроксикислот, полиэфиров, полиортэфиров, поликарбонатов, полипропиленфумаратов, полиамидоэфиров, полиамидкарбонатов, полиамидов, полиаминокислот, полиацеталей, полилактидов, полигликоловидов, полидиоксанонов, полигидроксибутиратов, полигидроксивалератов, поливинилпирролидона, полицианакрилатов, полиуретанов, полиалкиленоксидов, полиаминокарбонатов, 30 полиэфирамидов, полиэфиримидов, полиарилатов аминокислот, поликарбонатов аминокислот, полисахаридов, полиэтиленгликолей и полимеров на основе тирозина, включая полиарилаты, полиакрилаты и поликарбонаты.

Среди группы биоразлагаемых полимеров предпочтение отдают полиэфирам, в частности полимолочной кислоте (PLA), полигликоловой кислоте (PGA), поликапролактону (PCL) и их сополимерам, таким как, например, сополимер 35 поликапролактон-полилактат (PLA/PCL), сополимер поли(L-лактид-со-ε-капролактон).

Что касается бионеразлагаемых полимеров, их выбирают из полипиррола, 40 полианилинов, политиофена и их производных, полистирола, полиуретанов, полимочевин, полиэтиленвинилацетата, полипропилена, полиметакрилата, полиэтилена, полиэтиленоксида. Кроме того, полимер можно выбрать из группы, в состав которой входят крахмал, поликапролактоны, поли-L-лактид, поли(D,L-лактид-со-гликолид), поли(L-лактид-со-D,L-лактид), их энантиомеры, их сополимеры и их смеси.

Согласно другому варианту осуществления изобретения помимо полимера или полимеров укрепляющая смесь может включать, по меньшей мере, один дополнительный компонент, который выбирают среди клеточных нутриентов, активаторов роста клеток, 45 стимуляторов адгезии клетки, остеоиндукторов, остеоинтеграторов, «имеющих средство к клетке».

Под термином «имеющий средство к клетке» понимается вещество, способное улучшать приживаемость клетки и ее рост за счет стимуляции пролиферации клеток и

интеграции в ткань.

В соответствии с предпочтительным вариантом осуществления изобретения вещества, «имеющие сродство к клетке», выбирают из группы, в состав которой входят гликозаминогликаны; полисахариды, включая агарозу, декстран, хитозан; фибрин,

- 5 фибриноген и их производные; коллаген любого вида и его производные; гиалуроновая кислота и ее производные; витамины, такие как витамин D; изофлавоны сои, включая генистеин; лекарственные вещества, замедляющие разрушение кости и стимулирующие ее восстановление, например лекарственные вещества, которые используют при лечении остеопороза, включая стронция ранелат, а также используют желатин, в особенности
- 10 гидролизованный, т.к. особо предпочтительно использовать вещества, «имеющие сродство к клетке». Наличие в составе, по меньшей мере, одного вещества, «имеющего сродство к клетке», способствует приживаемости и росту клеток, поскольку это стимулирует пролиферацию клеток и интеграцию их в ткань, что является важным преимуществом согласно уровню техники.

- 15 Используемые для приготовления укрепляющей смеси растворители широко известны в данной области техники, ими могут быть, например, дихлорметан, тетрагидрофуран, изопропанол и т.д., их конкретное применение определяется типом используемого полимера/ов согласно широко известным законам химии.

Особенно предпочтительный вариант осуществления матрикса для костного

- 20 имплантата включает матриксную основу - деминерализованный матрикс костей быка, обработанный укрепляющей смесью, включающей в состав такой биоразлагаемый полиэфирный сополимер как, например, сополимер поликапролактона-полилактата (PLA/PCL) и, предпочтительно гидролизованный, желатин.

- 25 Согласно другому особенно предпочтительному варианту осуществления изобретения матрикс для костного имплантата включает матриксную основу - бычий деминерализованный костный матрикс, обработанный укрепляющей смесью, состоящей из такого биоразлагаемого полиэфирного сополимера как, например, поли(L-лактид-со-ε-капролактон), и, предпочтительно гидролизованный, желатин.

- 30 В другом предпочтительном варианте осуществления изобретения укрепляющая смесь содержит, по меньшей мере, один биоразлагаемый полиэфир и, по меньшей мере, одно вещество из группы «имеющих сродство к клетке».

- 35 Согласно предпочтительному варианту осуществления изобретения также можно составлять набор, включающий укрепляющую смесь в соответствующей отдельной емкости и матриксную основу для ее последующей обработки.

- 40 Описанный матрикс для костного имплантата можно применять в челюстно-лицевой хирургии, восстановительной костной хирургии и имплантологии.

- 45 Упомянутые матриксы для костных имплантатов особенно подходят для применения в челюстно-лицевой хирургии, в челюстно-лицевой и зубной восстановительной хирургии, в частности для восстановления и укрепления костных структур перед установкой зубных имплантатов.

- 50 Согласно предпочтительному варианту использования упомянутые матриксы для костных имплантатов особенно подходят для применения в восстановительной костной хирургии после снижения массы костей пациентов с остеопорозом.

- Кроме того, упомянутые матриксы для костных имплантатов также можно использовать в челюстно-лицевой и зубной сферах применения, в стоматологии, в виде костных стружек, в качестве вспомогательных матриксов для размещения клеток и в клеточной терапии.

Матриксы для костных имплантатов могут использоваться как для терапии людей,

так в ветеринарии.

Способ получения матриков для костных имплантатов описан ниже в данном документе и включает следующие этапы:

- 5 а) получение раствора укрепляющей смеси, содержащей по крайней мере один полимер,
- 10 б) погружение матриксной основы в укрепляющую смесь, полученную в соответствии с пунктом а),
- 15 в) сушка и дегазация матрикса, полученного в соответствии с пунктом б), как правило, в вакуум-сушилке при 37°C ($\pm 2^{\circ}\text{C}$) в течение 24 часов, с целью удаления возможных остатков растворителей (например, на воздухе или, как правило, в вакуум-сушилке).

Сушку и дегазацию матрикса для костного имплантата обычно проводят одновременно.

Такой способ в некоторых случаях может сопровождаться этапом последующей обработки, который включает, например, нагревание, выдерживание матриков для 15 костных имплантатов в инертной атмосфере и дегазацию для полного удаления возможных остатков растворителей, использованных в процессе получения.

Кроме того, после процесса получения матрикса для костного имплантата может сопровождаться процессом упаковки, который включает следующие этапы:

- 20 д) упаковка в стерильной и инертной атмосфере,
- е) стерилизация (предпочтительно методом гамма-лучевого или бета-лучевого облучения).

Матриксы, известные в данной области техники и обычно используемые в ортопедической хирургии, обладают плохими характеристиками механической прочности, фиксационной прочности, хрупкостью и низкой пластичностью.

25 Заявитель неожиданно обнаружил, что после обработки матриксной основы, как описано выше, укрепляющей смесью, содержащей, по меньшей мере, один полимер, можно получить матриксы для костных имплантатов, которые обладают такой пластичностью, которая на этапе пред-имплантации позволяет легче и с требуемой точностью придавать матриксу для костного имплантата форму костной полости, куда 30 этот матрикс будет помещен. Кроме того, механическая прочность матриков для костных имплантатов, достигаемая в описанных вариантах осуществления изобретения, приводит к снижению тенденции к хрупкому перелому самих матриков, что является особым преимуществом на этапе установки имплантатов *in situ* и при установке и фиксации зажимов (например, винтов) для таких матриков.

35 На Фиг.5 приводятся два графика прочности на механическое сжатие по одной оси: кривая «необработанная» относится к бычьему обесклеченному матриксу, кривая «обработанная» относится к аналогичному обесклеченному матриксу, обработанному укрепляющей смесью, содержащей не менее одного полимера, согласно приведенной ранее информации. При чистом сравнении заметно, как ранее описанная обработка 40 усиливает жесткость матрикса (увеличение модуля упругости, модуля Юнга) и увеличивает нагрузочное сопротивление (максимальное усилие, МПа).

На этапе пред-имплантации в матриксы для костных имплантатов можно подсаживать клетки.

Клетки подсаживают по известным в данной области техники методикам, используют, 45 как правило, способ микроподсадки после доведения матриков до 37°C (как правило, в инкубаторе). Затем матрикс для костного имплантата с подсаженными клетками покрывают подходящей для их культивирования средой и помещают в инкубатор согласно методике, обычно рекомендуемой для данного типа используемых клеток.

Оптимальное количество клеток, подсаживаемых на каждый сантиметр матрикса для костного имплантата, составляет около 300000-500000 клеток/см³.

На Фиг.4 видно, как благодаря своей характеристике пористости, выраженной в размерах и наличии пространств, матрикс для костного имплантата согласно осуществлению настоящего изобретения способствует приживаемости клеток.

Действительно, отмечено наличие решетчатой структуры, образованной хондроцитами внутри пористого пространства матрикса.

Следующие примеры описывают, но не ограничивают, варианты осуществления изобретения.

ПРИМЕР ОСУЩЕСТВЛЕНИЯ ИЗОБРЕТЕНИЯ №1

Способ получения матрикса для костного имплантата

В раствор вносят 1 г полимера в 20 мл дихлорметана.

Готовят 20 мл 1,5% раствора гидролизованного свиного желатина.

К приготовленному раствору полимера добавляют 10 мл изопропанола.

Полученный раствор полимера перемешивают в течение 15 минут.

К раствору полимера добавляют ранее приготовленный раствор желатина.

Полученный таким образом раствор полимера тщательно перемешивают в течение не менее 5 минут.

Матриксную основу погружают в раствор полимера и оставляют, по меньшей мере, на 30 минут.

В конце продукт сушат на воздухе в течение не менее 24 часов.

В некоторых случаях в дальнейшем высушивают в сушилке для удаления возможных остатков растворителей из матрикса для костного имплантата (T<40°C).

ПРИМЕР ОСУЩЕСТВЛЕНИЯ ИЗОБРЕТЕНИЯ №2А

Способ получения матрикса для костного имплантата

Растворяют 1 г сopolимера PLA/PCL в 20 мл дихлорметана. Перемешивают на магнитной мешалке в течение не менее 45 минут при комнатной температуре при скорости перемешивания 100 об/мин.

Готовят 20 мл 1,5% раствора гидролизованного свиного желатина. Заливают водой (предпочтительно для инъекций) и при аккуратном перемешивании добавляют гидролизованный свиной желатин. Перемешивают, по меньшей мере, в течение 1 часа при 37°C (±2°C) при скорости перемешивания около 100 об/мин.

В ранее приготовленный раствор сopolимера PLA/PCL в дихлорметане добавляют 10 мл изопропанола.

Полученный таким образом раствор полимера перемешивают в течение 20 минут.

К раствору сopolимера добавляют ранее приготовленный раствор желатина.

Полученный таким образом раствор полимера тщательно перемешивают в течение 10 минут при комнатной температуре и скорости перемешивания около 180 об/мин.

Деминерализованный костный матрикс погружают в раствор полимера и выдерживают в погруженном виде при перемешивании, по меньшей мере, 30 минут (около 200 об/мин).

В конце продукт помещают в вакуум-сушилку, по меньшей мере, на 24 часа при 37°C (±2°C).

ПРИМЕР ОСУЩЕСТВЛЕНИЯ ИЗОБРЕТЕНИЯ №2В

Способ получения матрикса для костного имплантата

Растворяют 1 г сopolимера PLA/PCL в 20 мл дихлорметана. Перемешивают в течение не менее 45 минут при комнатной температуре для получения раствора с высокой степенью гомогенности дисперсионной среды.

Готовят 20 мл 1,5% раствора гидролизованного свиного желатина. Заливают водой (предпочтительно для инъекций) и при аккуратном перемешивании добавляют гидролизованный свиной желатин. Перемешивают, по меньшей мере, в течение 1 часа при 37°C ($\pm 2^{\circ}\text{C}$) для получения раствора с высокой степенью гомогенности

5 дисперсионной среды.

В ранее приготовленный раствор сополимера PLA/PCL в дихлорметане добавляют 10 мл изопропанола.

Полученный таким образом раствор сополимера перемешивают в течение 20 минут.

К раствору сополимера добавляют ранее приготовленный раствор желатина.

10 Полученный таким образом раствор полимера тщательно перемешивают в течение 10 минут при комнатной температуре для получения стабильного в достаточной степени гомогенного и нанодисперсного раствора всех используемых компонентов.

Бычий недеминерализованный обесклеченный костный матрикс погружают в раствор полимера и выдерживают в погруженном виде при перемешивании, по меньшей мере, 15 30 минут.

В конце продукт помещают в вакуум-сушилку, по меньшей мере, на 24 часа при 37°C ($\pm 2^{\circ}\text{C}$) для удаления растворителей.

ПРИМЕР ОСУЩЕСТВЛЕНИЯ ИЗОБРЕТЕНИЯ №2С

Способ получения матрикса для костного имплантата

20 Растворяют 1 г сополимера P(L, DL)LA в 20 мл дихлорметана. Перемешивают в течение не менее 45 минут при комнатной температуре для получения раствора с высокой степенью гомогенности дисперсионной среды.

Бычий костный матрикс погружают в раствор полимера и выдерживают в погруженном виде при перемешивании, по меньшей мере, 30 минут.

25 Продукт помещают в вакуум-сушилку на 24 часа при 37°C ($\pm 2^{\circ}\text{C}$) для удаления растворителей.

Снова погружают ранее обработанный матрикс в раствор полимера и выдерживают в погруженном виде при перемешивании, по меньшей мере, 30 минут.

30 Продукт помещают в вакуум-сушилку на 24 часа при 37°C ($\pm 2^{\circ}\text{C}$) для удаления растворителей.

Готовят 20 мл 1,5% раствора гидролизованного свиного желатина. Заливают водой (предпочтительно для инъекций) и при аккуратном перемешивании добавляют гидролизованный свиной желатин. Перемешивают, по меньшей мере, в течение 1 часа при 37°C ($\pm 2^{\circ}\text{C}$) для получения раствора с высокой степенью гомогенности

35 дисперсионной среды.

В ранее приготовленный раствор сополимера P(L, DL)LA в дихлорметане добавляют 10 мл изопропанола.

Полученный таким образом раствор сополимера перемешивают в течение 20 минут.

К раствору сополимера добавляют ранее приготовленный раствор желатина.

40 Полученный таким образом раствор полимера тщательно перемешивают в течение 10 минут при комнатной температуре для получения стабильного в достаточной степени гомогенного и нанодисперсного раствора всех используемых компонентов.

45 Уже дважды обработанный бычий недеминерализованный обесклеченный костный матрикс погружают в последний раствор полимера и выдерживают в погруженном виде при перемешивании, по меньшей мере, 30 минут.

В конце продукт помещают в вакуум-сушилку, по меньшей мере, на 24 часа при 37°C ($\pm 2^{\circ}\text{C}$) для удаления растворителей.

ПРИМЕР ОСУЩЕСТВЛЕНИЯ ИЗОБРЕТЕНИЯ №3

Экспериментальная проверка

При использовании ESEM system Evo 50 EP производства Zeiss-Cambridge Instruments (Германия) проведено оптико-микроскопическое исследование нескольких образцов.

Все изображения получены при одном и том же увеличении: 30Х.

⁵ При этом все изображения приведены в одном и том же масштабе.

На Фиг.1 приведено изображение, полученное при оптико-микроскопическом исследовании кортикального слоя кости человека, на котором представлены желаемые характеристики пористости и механической прочности.

На Фиг.2 приведено изображение, полученное при оптико-микроскопическом

¹⁰ исследовании деминерализованного костного матрикса быка. Можно отметить существенные отличия в микроскопической структуре по сравнению с кортикальным слоем кости человека (Фиг.1), в частности в отношении пористости. Как видно, пористость его гораздо выше и поэтому плохо способствует приживаемости клеток.

Деминерализованный костный матрикс быка на Фиг.2, на котором представлена

¹⁵ «матриксная основа» в соответствии с вариантом осуществления изобретения, обработан укрепляющей смесью, состоящей, по меньшей мере, из одного полимера, в частности сополимера поликапролактон-полилактата (PLA/PCL) и гидролизованного желатина.

Изображение укрепленного деминерализованного костного матрикса быка, полученное с использованием оптического микроскопа, представлено на Фиг.3.

²⁰ При сравнении Фиг.1 и Фиг.3 можно отметить сильное сходство микроскопической структуры матрикса для костного имплантата Фиг.3, полученного согласно варианту осуществления изобретения, с кортикальным слоем кости человека. В частности, пористость полностью сопоставима по показателям измерений и наличию пространств для приживления клеток.

²⁵ Результаты предварительных механических и пред-имплантационных испытаний подтвердили пригодность матриков, представленных на Фиг.3, для использования в имплантологии у людей, свойства такого матрикса особенно удовлетворительны в сравнении с кортикальным слоем кости человека.

³⁰ Формула изобретения

1. Матрикс для костного имплантата, содержащий:

а) матриксную основу, обработанную

б) укрепляющей смесью в качестве гомогенного покрытия, тонко диспергированного по всей поверхности матрикса, причем упомянутая укрепляющая смесь содержит по меньшей мере один полимер и по меньшей мере один дополнительный компонент, выбранный из группы, состоящей из клеточных нутриентов, активаторов роста клеток, стимуляторов адгезии клетки, остеоиндукторов, остеоинтеграторов, «имеющих средство к клетке» - вещества, способного улучшать приживаемость клетки и ее рост за счет стимуляции пролиферации клеток и интеграции в ткань,

⁴⁰ причем упомянутая укрепляющая смесь получена начиная с двух растворов, каждый из которых состоит из растворимого полимера и дополнительного компонента, соответственно, которые являются не смешиваемыми друг с другом, но становятся частично смешиваемыми при добавлении спирта или другого надлежащего растворителя к каждому из них, для получения тонкой и гомогенной молекулярной дисперсии компонентов.

⁴⁵ 2. Матрикс для костного имплантата по п.1, в котором матриксная основа является синтетической, выбранной из группы, состоящей из полимеров, металлов, керамики, биокерамики и биостекла, или натуральной, выбранной из группы, состоящей из

деминерализованных костных матриксов, недеминерализованных костных матриксов, обесклеченных костных матриксов, натуральных полимерных матриксов, минеральных матриксов.

3. Матрикс для костного имплантата по п.1, в котором матриксная основа и/или

⁵ полимер укрепляющей смеси являются биointегрируемыми.

4. Матрикс для костного имплантата по п.2, в котором матриксная основа представляет собой деминерализованный, или недеминерализованный, или обесклеченный костный матрикс, полученный из костей животного, в частности быка, или трупа человека.

10 5. Матрикс для костного имплантата по п.2, в котором матриксная основа является полимерной, полученной из биосовместимых полимеров.

6. Матрикс для костного имплантата по п.1, в котором полимер укрепляющей смеси выбран из группы, состоящей из биоразлагаемых полимеров, бионеразлагаемых полимеров, сополимеров биоразлагаемых полимеров, сополимеров бионеразлагаемых ¹⁵ полимеров, сополимеров биоразлагаемых и бионеразлагаемых полимеров.

7. Матрикс для костного имплантата по п.6, в котором биоразлагаемый полимер выбран из группы, состоящей из полиарилатов, полиакрилатов, полиангидридов, полигидроксикислот, полиэфиров, полиортогифиров, поликарбонатов, полипропиленфумаратов, полиамидоэфиров, полиамидкарбонатов, полиамидов,

²⁰ полиаминокислот, полиацеталей, полилактидов, полигликолидов, полидиоксанонов, полигидроксибутиратов, полигидроксивалератов, поливинилпирролидона, полицианакрилатов, полиуретанов, полиалкиленоксидов, полиаминокарбонатов, полизэфиралидов, полизэфиримидов, полиарилатов аминокислот, поликарбонатов аминокислот, полисахаридов, полиэтиленгликоля и полимеров на основе тирозина,

²⁵ содержащих полиарилаты, полиакрилаты и поликарбонаты.

8. Матрикс для костного имплантата по п.7, в котором биоразлагаемый полиэфир выбран из группы, состоящей из полимолочной кислоты (PLA), полигликоловой кислоты (PGA), поликапролактона (PCL) и их сополимеров, содержащих сополимеры поликапролактон-полилактата (PLA/PCL), сополимеры поли(L-лактид-ко-ε-

³⁰ капролактона).

9. Матрикс для костного имплантата по п.6, в котором бионеразлагаемый полимер выбран из группы, состоящей из полипиррола, полианилина, политиофена и их производных, полистирола, полиуретанов, полимочевин, полизтиленвинилацетата, полипропиlena, полиметакрилата, полиэтилена, полиэтиленоксида.

³⁵ 10. Матрикс для костного имплантата по п.6, в котором полимер выбран из группы, состоящей из крахмала, поликапролактонов, поли-L-лактида, поли(D,L-лактид-ко-гликолида), поли(L-лактид-ко-D,L-лактида), их энантиомеров, сополимеров и смесей.

11. Матрикс для костного имплантата по п.11, в котором вещества, «имеющие сродство к клетке», выбраны из группы, состоящей из желатина, гидролизованного

⁴⁰ желатина, гликозаминогликанов, полисахаридов, агарозы, декстрана, хитозана, фибрина, фибриногена и их производных; коллагена любого вида и его производных, гиалуроновой кислоты и ее производных, витаминов, содержащих витамин D, изофлавонов сои, содержащих генистин, лекарственных веществ, замедляющих разрушение кости и стимулирующих восстановление кости, содержащих стронция ⁴⁵ ранелат.

12. Матрикс для костного имплантата по п.1, в котором укрепляющая смесь содержит по меньшей мере один биоразлагаемый полиэфир и по меньшей мере одно вещество, «имеющее сродство к клетке» - вещество, способное улучшать приживаемость клетки

и ее рост за счет стимуляции пролиферации клеток и интеграции в ткань.

13. Матрикс для костного имплантата по п.1, в котором в качестве матричной основы используют бычий деминерализованный костный матрикс или бычий обесклеченный костный матрикс, обработанный укрепляющей смесью, в качестве которой используют биоразлагаемый сополимер на основе полиэфира и гидролизованный желатин.

5 14. Матрикс для костного имплантата по п.13, в котором биоразлагаемый сополимер на основе полиэфира представляет собой сополимер поликапролактон-полилактат (PLA/PCL).

15. Матрикс для костного имплантата по п.13, в котором биоразлагаемый сополимер

10 на основе полиэфира представляет собой сополимер поли(L-лактид-со-ε-капролактон).

16. Матрикс для костного имплантата по п.1 для применения по меньшей мере в одной из следующих областей: в восстановительной костной хирургии, в восстановительной челюстно-лицевой хирургии костей, в челюстно-лицевой хирургии, стоматологической хирургии, ортопедической хирургии и имплантологии.

15 17. Матрикс для костного имплантата по п.1 для применения в лечении человека или в ветеринарном лечении.

18. Набор для матрикса костного имплантата, причем упомянутый набор содержит матриксную основу и раствор укрепляющей смеси, содержащий по меньшей мере один полимер и по меньшей мере один дополнительный компонент, выбранный из группы,

20 состоящей из клеточных нутриентов, активаторов роста клеток, стимуляторов адгезии клетки, остеоиндукторов, остеоинтеграторов, «имеющих средство к клетке» - вещества, способного улучшать приживаемость клетки и ее рост за счет стимуляции пролиферации клеток и интеграции в ткань, причем упомянутый раствор укрепляющей смеси в надлежащей отдельной емкости получают из двух растворов, каждый из которых

25 состоит из растворимого полимера и средства, усиливающего приживление, рост и пролиферацию клеток и интеграцию ткани соответственно, которые являются не смешиваемыми друг с другом, но становятся частично смешиваемыми при добавлении спирта или другого надлежащего растворителя к каждому из них; для получения тонкой и гомогенной молекулярной дисперсии компонентов.

30 19. Набор по п.18, в котором матриксная основа является синтетической, выбранной из группы, состоящей из полимеров, металлов, керамики, биокерамики и биостекла, или натуральной, выбранной из группы, состоящей из деминерализованных костных матриков, недеминерализованных костных матриков, обесклеченных костных матриков, натуральных полимерных матриков, минеральных матриков.

35 20. Набор по п.18, в котором полимер укрепляющей смеси выбран из группы, состоящей из биоразлагаемых полимеров, бионеразлагаемых полимеров, сополимеров биоразлагаемых полимеров, сополимеров бионеразлагаемых полимеров, сополимеров биоразлагаемых и бионеразлагаемых полимеров.

21. Набор по п.18, в котором вещества, «имеющие средство к клетке», выбраны из 40 группы, состоящей из желатина, гидролизованного желатина, гликозаминогликанов, полисахаридов, агарозы, декстрана, хитозана, фиброна, фибриногена и их производных; коллагена любого вида и его производных, гиалуроновой кислоты и ее производных, витаминов, содержащих витамин D, изофлавонов сои, содержащих генистин, лекарственных веществ, замедляющих разрушение кости и стимулирующих восстановление кости, содержащих стронция ранелат.

45 22. Способ приготовления матрикса для костного имплантата, содержащий этапы, на которых:

а) готовят раствор укрепляющей смеси, содержащей по меньшей мере один полимер

и по меньшей мере один дополнительный компонент, выбранный из группы, состоящей из клеточных нутриентов, активаторов роста клеток, стимуляторов адгезии клетки, остеоиндукторов, остеоинтеграторов, «имеющих сродство к клетке» - вещества, способного улучшать приживаемость клетки и ее рост за счет стимуляции пролиферации

⁵ клеток и интеграции в ткань, начиная с двух растворов, каждый из которых состоит из растворимого полимера и средства, усиливающего приживление, рост и пролиферацию клеток и интеграцию ткани соответственно, которые являются не смешиваемыми друг с другом, но становятся частично смешиваемыми при добавлении спирта или другого надлежащего растворителя к каждому из них; для получения тонкой и гомогенной

¹⁰ молекулярной дисперсии компонентов,

b) погружают матриксную основу в упомянутый раствор укрепляющей смеси,

c) высушивают и при необходимости производят дегазацию матрикса с целью удаления возможных остатков растворителей.

23. Способ по п.22, в котором растворители, используемые для приготовления ¹⁵ укрепляющей смеси, выбраны из дихлорметана, тетрагидрофурана, изопропанола или воды.

20

25

30

35

40

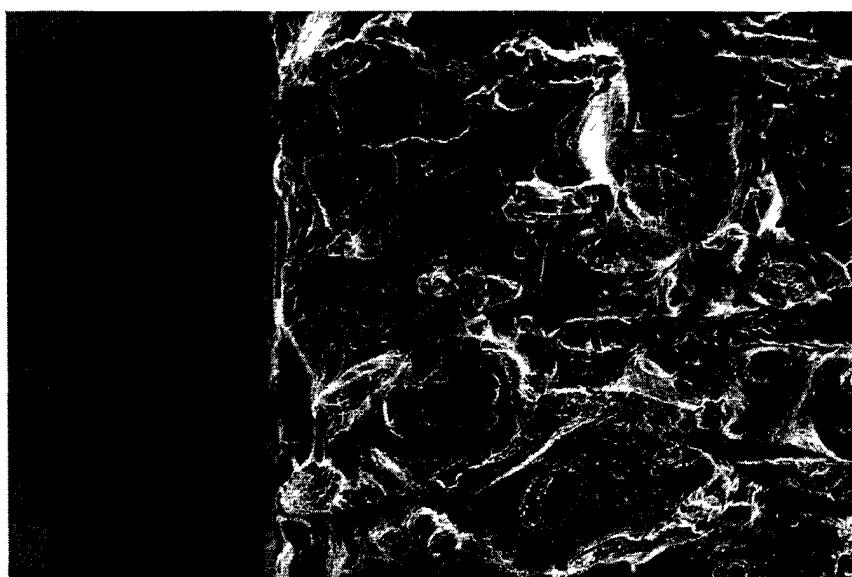
45



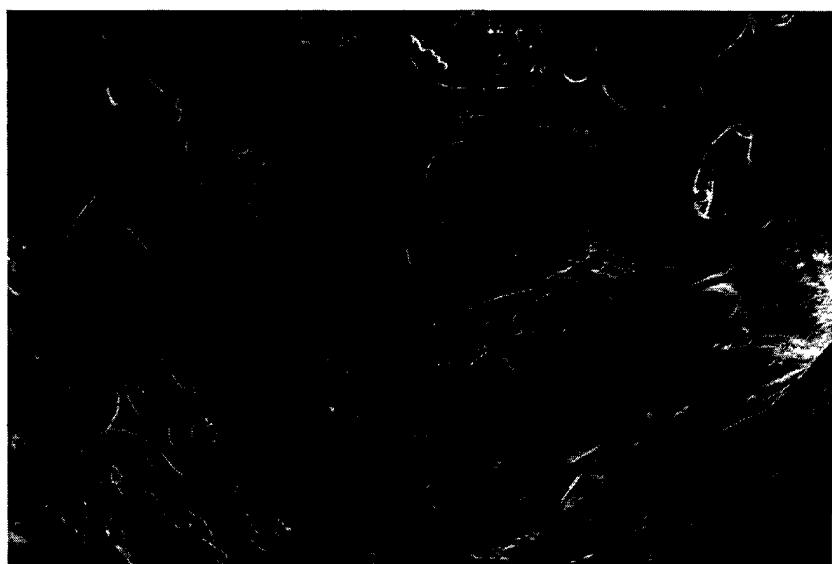
Фиг. 1



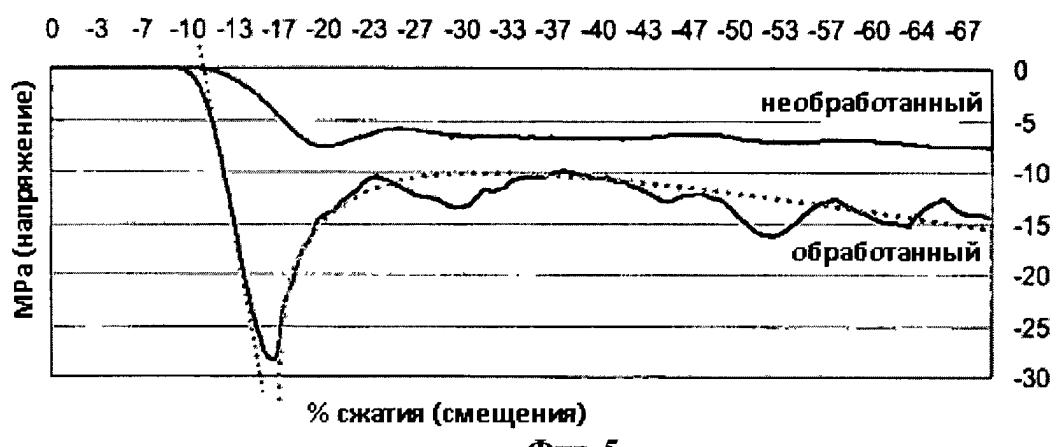
Фиг. 2



Фиг. 3



Фиг. 4



Фиг. 5