



(51) МПК
A61L 27/30 (2006.01)
A61L 27/32 (2006.01)
A61L 27/54 (2006.01)
A61F 2/28 (2006.01)

ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
 ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(21)(22) Заявка: 2013156482/15, 30.05.2012

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:
 30.05.2012

Приоритет(ы):

(30) Конвенционный приоритет:
 03.06.2011 EP 11168635.8

(43) Дата публикации заявки: 20.07.2015 Бюл. № 20

(45) Опубликовано: 20.02.2016 Бюл. № 5

(56) Список документов, цитированных в отчете о
 поиске: US 2004/131754 A1, 08.07.2004. EP
 0395187 A2, 31.10.1990. RU 2348744 C1,
 10.03.2009.

(85) Дата начала рассмотрения заявки РСТ на
 национальной фазе: 09.01.2014

(86) Заявка РСТ:
 EP 2012/060110 (30.05.2012)

(87) Публикация заявки РСТ:
 WO 2012/163950 (06.12.2012)

Адрес для переписки:

129090, Москва, Проспект Мира, д. 6, ППФ
 "ЮС", С.В.Ловцову

(72) Автор(ы):

ЛИНК Хелмут Д. (DE)

(73) Патентообладатель(и):

ДЕРУ ГМБХ (DE)

(54) СПОСОБ ПОЛУЧЕНИЯ ПОКРЫТИЯ НА ИМПЛАНТЕ И СООТВЕТСТВУЮЩИЙ ИМПЛАНТ

(57) Реферат:

Группа изобретений относится к медицине, конкретно к медицинскому импланту, имеющему, по меньшей мере на части его поверхности, покрытие, имеющее остеоиндуктивный и/или остеокондуктивный покрывающий слой на основе фосфата кальция, где антибиотический ингредиент, который слабо или плохо растворим в водной среде, покрывает остеоиндуктивный и/

или остеокондуктивный покрывающий слой участками с пространствами между ними, оставленными свободными, на остеоиндуктивном и/или остеокондуктивном покрывающем слое. Медицинские импланты устанавливаются в тело практически без инфекции и с образованием плотного соединения с костью. 3 н. и 13 з.п. ф-лы.

RU 2 575 573 C2

RU 2 575 573 C2



FEDERAL SERVICE
FOR INTELLECTUAL PROPERTY

(51) Int. Cl.
A61L 27/30 (2006.01)
A61L 27/32 (2006.01)
A61L 27/54 (2006.01)
A61F 2/28 (2006.01)

(12) **ABSTRACT OF INVENTION**

(21)(22) Application: **2013156482/15, 30.05.2012**

(24) Effective date for property rights:
30.05.2012

Priority:

(30) Convention priority:
03.06.2011 EP 11168635.8

(43) Application published: **20.07.2015** Bull. № 20

(45) Date of publication: **20.02.2016** Bull. № 5

(85) Commencement of national phase: **09.01.2014**

(86) PCT application:
EP 2012/060110 (30.05.2012)

(87) PCT publication:
WO 2012/163950 (06.12.2012)

Mail address:

**129090, Moskva, Prospekt Mira, d. 6, PPF "JuS",
S.V.Lovtsovu**

(72) Inventor(s):

LINK Helmut D. (DE)

(73) Proprietor(s):

DERU GMBH (DE)

(54) **METHOD FOR PRODUCING IMPLANT COATING AND RELATED IMPLANT**

(57) Abstract:

FIELD: medicine.

SUBSTANCE: group of inventions refers to medicine, more specifically to a medical implant coated at least partially with an osteoinductive and/or osteoconductive coating layer of calcium phosphate, wherein an antibiotic ingredient, which is slowly or poorly soluble in an aqueous medium, covers the

osteoinductive and/or osteoconductive coating layer in sections with in-between free gaps, on the osteoinductive and/or osteoconductive coating layer.

EFFECT: medical implants are installed in the body almost without any infection and with forming a tight connection to the bone.

16 cl

C 2
3
7
5
5
7
5
2
R U

R U
2
5
7
5
5
7
3
C 2

Изобретение относится к способу получения покрытия на импланте и к соответствующему импланту. Импланты предназначены для использования в медицине и ветеринарии для лечения дефектов костей и включают в себя как временные, так и постоянные импланты. Имплант может быть, например, протезом, который остается в теле, известным как эндопротез.

Каждый медицинский имплант является инородным телом для того, кому его устанавливают, и поэтому вызывает сложное биологическое взаимодействие на очень многих разных уровнях. Одной из наиболее важных реакций организма является привлечение остеобластов на поверхность импланта, известное как остеокондукция. В ходе этого процесса на первом этапе поверхность импланта абсорбирует фибриноген, к которому прикрепляются тромбоциты, которые, в свою очередь, высвобождают остеогенные факторы роста при активации и индуцируют миграцию остеобластов на имплант, конкретно на поверхность импланта. Остеобласты секретируют органический костный матрикс, который минерализируется путем отложения фосфата кальция. В идеальном случае имплант плотно соединяется с костью после завершения остеокондукции, которая придает первичную стабильность, и остеоинтеграции, которая придает вторичную стабильность.

Известно, что шероховатость поверхности импланта влияет на процесс остеокондукции, причем повышенная шероховатость, получаемая, например, путем покрытия импланта тонким слоем фосфата кальция, связана с улучшенной остеоинтеграцией. Первые результаты экспериментов на животных показывают улучшенную остеоинтеграцию имплантов с покрытием из фосфата кальция по сравнению с контрольными имплантами без покрытия (Юнкер и др. (Junker et al.), "Влияния покрытий и состава поверхности имплантов на интеграцию кости: системный обзор", *Clinical Oral Implants Research*, Volume 20 Issue Supplement 4: стр. 185-206, сентябрь 2009 г.). Очевидно, что фосфат кальция действует как остеокондуктивно, так и остеоиндуктивно, т.е., он, во-первых, служит в качестве опорной структуры для остеобластов и, во-вторых, способствует формированию новой кости, т.е., приживлению импланта на кости. Кроме того, покрытие из фосфата кальция маскирует искусственный имплант, и он более не распознается как инородное тело.

Из клинической практики также известно, что любой имплант является предпочтительным субстратом для образования колоний бактерий. Определенные бактерии, такие как золотистый стафилококк (*Staphylococcus aureus*) способны формировать на импланте биологическую пленку, состоящую из внеклеточной слизи, в которой микроколонии бактерий образуются и размножаются до тех пор, пока эта биологическая пленка не покроет весь имплант. С увеличением бактериальной инфекции, которая может длиться годы и часто связана с ослаблением импланта, системное лечение антибиотиками приводит к успеху в очень редких случаях, поскольку биологическая пленка образует "защитную стенку" для колоний бактерий, и за этой стенкой терапевтически эффективные концентрации антибиотиков не возникают даже в случае системного назначения антибиотиков в высоких дозах. Кроме того, системно назначаемые антибиотики редко достигают окружения импланта, поскольку ткань на импланте часто зарубцована и, таким образом, плохо снабжается кровью. В результате, должно быть применено хирургическое восстановление, т.е., имплант необходимо удалить и бактериальную инфекцию обработать локально.

Для обеспечения высокоэффективных уровней антибиотиков на импланте, которые бы препятствовали образованию колоний бактерий и, более конкретно, образованию биологической пленки, и чтобы обеспечить противодействие возможной последующей

бактериальной инфекции, полезно покрыть имплант антибиотиками. Из уровня техники известно нанесение антибиотиков посредством связующего или введение их в органический матрикс на пористой поверхности импланта как слой, причем имплант имеет покрытие на всей поверхности (Московиц и др. (Moskowitz et al.), "Эффективность контролируемого высвобождения гентамицина из нескольких слоев полиэлектrolита при лечении инфекции *Staphylococcus aureus* на модели кости кролика", *Biomaterials* (2010) volume 31, issue 23:6019-6030, август 2010 г.; Вестер и др. (Vester et al.), "Определение *in vivo* и *in vitro* характеристик доставки гентамицина из покрытия из поли-D,L-лактида (PDLLA) на металлических имплантах для локальной профилактики связанного с имплантом остеомиелита", *Injury* 2010:1053-1059; DE 102005002703).

Цель настоящего изобретения заключается в том, чтобы предложить медицинские импланты, которые устанавливаются в тело практически без инфекции и с образованием плотного соединения с костью.

Более конкретно, цель настоящего изобретения заключается в том, чтобы разработать антибиотическое покрытие для импланта, который, во-первых, высвобождает эффективные количества антибиотиков локально, на поверхности раздела между имплантом и тканью, из соответствующего антибиотического покрытия (цель 1), а во-вторых, не запрещает доступ к покрываемому слою на основе фосфата кальция и/или карбоната кальция, который расположен под антибиотическим покрытием и действует остеоиндуктивно и остеокондуктивно (цель 2).

Этот конфликт между целями, который на первый взгляд нельзя разрешить, решен, неожиданно, решением согласно изобретению, имеющим признаки независимых пунктов формулы изобретения. В зависимых пунктах формулы определены другие предпочтительные и подходящие варианты осуществления.

Предложены способ получения покрытия на медицинском импланте и соответствующий имплант, имеющий покрытие на поверхности с остеоиндуктивным и/или остеокондуктивным покрывающим слоем на основе фосфата кальция и/или карбоната кальция, причем, согласно изобретению, предусмотрено, что активный антибиотический ингредиент, который растворим в водной среде, покрывает остеоиндуктивный и/или остеокондуктивный слой таким образом, что участки этого покрытия со свободными пространствами формируются на остеоиндуктивном и/или остеокондуктивном покрываемом слое.

Способ согласно изобретению и имплант, полученный упомянутым способом, дают возможность избежать вышеуказанного конфликта между целями и полностью объединить преимущества антибиотического слоя с преимуществами остеоиндуктивного и/или остеокондуктивного покрываемого слоя на основе фосфата кальция и/или карбоната кальция, приводя, в результате, к свободному от инфекции введению импланта в тело с формированием плотного соединения между имплантом и костью.

В контексте настоящего изобретения покрытие участками остеоиндуктивного и/или остеокондуктивного покрываемого слоя означает, что покрывающий слой имеет участки, на которые нанесен активный антибиотический ингредиент или слой или матрикс с активным ингредиентом. Соответственно, в разрывах между участками активного антибиотического ингредиента нет. Для целей изобретения покрытие состоит из группы отдельных участков или разрывов разных размеров и форм. Предпочтительно, участки, содержащие активный антибиотический ингредиент, покрывают от 1% до 95%, предпочтительно от 5% до 90%, более предпочтительно от 10% до 85%, более предпочтительно от 15% до 80%, более предпочтительно от 20% до 75%, более предпочтительно от 25% до 75%, более предпочтительно от 30% до 70%, более

предпочтительно от 35% до 65%, более предпочтительно от 40% до 60%, более предпочтительно от 45% до 55%, более предпочтительно приблизительно 50% остеоиндуктивного и/или остеокондуктивного покрывающего слоя, лежащего ниже.

Размер участков может быть разным, причем капельное воздействие на остеоиндуктивный и/или остеокондуктивный покрывающий слой предпочтительно создает участки, имеющие диаметр 0,5-20 мм, 0,5-15 мм, 0,5-10 мм, 0,5-5 мм, 0,5-4 мм, 0,5-3 мм, 0,5-2 мм, 0,5-1 мм, 1-20 мм, 1-15 мм, 1-10 мм, 1-5 мм, 1-4 мм, 1-3 мм, 1-2 мм. Средний диаметр участка может составлять 0,75-20 мм, 1-20 мм, 2-15 мм, 3-10 мм и 4-5 мм. Вышеуказанные параметры покрытия поверхности и размеров участков могут быть объединены друг с другом.

В одном предпочтительном варианте осуществления изобретения остеоиндуктивный и/или остеокондуктивный покрывающий слой на основе фосфата кальция может содержать гидроксилapatит. Гидроксилapatит является рассасываемым биоматериалом, который уже часто применяется на практике в качестве замещающего кость материала и в этой связи используется в качестве материала покрытия как имеющий преимущества в отношении его остеоиндуктивного и остеокондуктивного действия. Однако также можно использовать слои другого фосфата кальция, например α - и/или β -трифосфата кальция, тетрафосфата кальция или смесей этих веществ, по выбору с добавками оксида кальция.

В принципе, любой активный антибиотический ингредиент, который оказывает антибактериальное действие в условиях *in vivo*, т.е., особенно при температуре тела и в водной среде, возможен в контексте настоящего изобретения. В медицинской практике борьба с бактериальными инфекциями оказалась успешной при применении антибиотиков группы аминогликозидов, предпочтительно гентамицина и амикацина, но также апрамицина, генетицина (G418), канамицина, нетилмицина, неомицина, паромомицина, спектиномицина, стрептомицина, тобрамицина; антибиотиков группы линкозамидов, предпочтительно клиндамицина, линкомицина; антибиотиков группы цефалоспоринов, предпочтительно цефуроксима и цефоперазона; антибиотиков группы фторхинолонов, предпочтительно офлоксацина; антибиотиков группы гликопептидов, предпочтительно ванкомицина; бета-лактамовых антибиотиков, предпочтительно ампициллина и их соответствующих солей.

Особую практическую важность имеет аминогликозидный антибиотик гентамицин, который противодействует штаммам *Staphylococcus aureus*, которые особенно значащие для инфекций и которые также значительно вовлечены в формирование биологической пленки "защитной стенки", как уже было сказано выше. Однако, поскольку даже спектр антибиотической активности гентамицина имеет пробелы и существует риск приобретенной устойчивости к гентамицину, предпочтительно дополнять гентамицин другими антибиотиками. Устойчивость к часто используемым антибиотикам регулярно встречается особенно в больничном секторе, и с ней можно успешно бороться во многих случаях только при объединении нескольких антибиотиков, имеющих разные механизмы действия. Например, гентамицин может быть объединен с линкозамидным антибиотиком клиндамицином, что оказывать совместное действие на стафилококки, стрептококки и пропионибактерии. Похожий спектр деятельности проявляет сочетание гентамицина и цефалоспоринового антибиотика цефуроксима. Для профилактики инфекций *Pseudomonas* можно использовать сочетание гентамицина, фторхинолоновых антибиотиков офлоксацина или цефоперазона и другого аминогликозидного антибиотика амикацина. Особую важность в клинической практике также имеют стойкие к метициллину штаммы *Staphylococcus aureus* (MRSA) и *Staphylococcus epidermidis* (MRSE),

которые все больше возникают в больницах и с которыми можно бороться с шансом на успех, используя сочетание гентамицина, гликопептидного антибиотика ванкомицина и фторхинолонового антибиотика офлоксацина. В случае инфекции *Enterococcus* и для борьбы с устойчивостью к ванкомицину полезным оказывается сочетание ванкомицина, гентамицина и бета-лактаманного антибиотика ампициллина. Независимо от использования антибиотиков на импланте согласно изобретению также может быть предпочтительным проведение сопутствующей системной антибиотической терапии профилактически и/или после установки импланта.

В одном предпочтительном варианте осуществления изобретения антибиотика или их соли присоединяются сами или через подложку, предпочтительно формирова- тель (например, полимерный) слоя, или путем встраивания в матрикс в остеоиндуктивный и/или остеокондуктивный слой. Формирователи подложки или матрикса могут быть синтезированы, например, из стеариновой кислоты, пальмитиновой кислоты, миристиновой кислоты, бегеновой кислоты, миристилпальмитата, цетилпальмитата или церилпальмитата, которые хорошо присоединяются к металлическим и пластиковым поверхностям.

В контексте изобретения возможны все соли антибиотиков, включая растворимые в воде соли гентамицина, сизомицина, нетилмицина, стрептомицина, тобрамицина, спектиномицина, ванкомицина, ципрофлоксацина, моксифлоксацина, клиндамицина, линкомицина, тетрациклина, хлортетрациклина, окситетрациклина и ролитетрациклина, причем предпочтение отдается гентамициновым солям пальмитиновой кислоты, лауриновой кислоты, стеариновой кислоты, олеиновой кислоты, фенилбутировой кислоты, нафталин-1-карбоновой кислоты или сульфатам гентамицина.

Может быть предпочтительным обеспечить желательное замедленное высвобождение активного ингредиента посредством плохой или слабой растворимости активного антибиотического ингредиента в водной среде, например, путем использования солей антибиотиков, которые слабо или плохо растворимы в водной среде. Примеры включают соли антибиотиков из группы: лаурат нетилмицина, додецилсульфат нетилмицина, миристат нетилмицина, лаурат сизомицина, миристат сизомицина, додецилсульфат сизомицина, лаурат гентамицина, миристат гентамицина, лаурат клиндамицина, лаурат амикацина, миристат амикацина, додецилсульфат амикацина, лаурат канамицина, миристат канамицина, додецилсульфат канамицина, лаурат ванкомицина, додецилсульфат ванкомицина, миристат ванкомицина, ванкомицин-тейкопланина, лаурат тобрамицина, миристат тобрамицина, додецилсульфат тобрамицина, лаурат ципрофлоксацина, миристат ципрофлоксацина, клиндамицин-тейкопланина, фузидовая кислота-гентамицин, фузидовая кислота-сизомицин, фузидовая кислота-нетилмицин, фузидовая кислота-стрептомицин, фузидовая кислота-тобрамицин, фузидовая кислота-спектиномицин, фузидовая кислота-ванкомицин, фузидовая кислота-ципрофлоксацин, фузидовая кислота-моксифлоксацин, фузидовая кислота-клиндамицин, фузидовая кислота-линкомицин, фузидовая кислота-тетрациклин, фузидовая кислота-хлортетрациклин, фузидовая кислота-окситетрациклин и фузидовая кислота-ролитетрациклин. Плохо растворимые соли могут быть растворены в подходящих органических растворителях и применяться с этими растворителями, по выбору с добавлением формирователя слоя или вводящего матрикса, для остеоиндуктивного и/или остеокондуктивного покрывающего слоя.

Формула изобретения

1. Медицинский имплант, имеющий, по меньшей мере на части его поверхности,

покрытие, имеющее остеоиндуктивный и/или остеокондуктивный покрывающий слой на основе фосфата кальция, выбранный из группы, включающей гидроксилapatит, α -трифосфат кальция, β -трифосфат кальция, тетрафосфат кальция или смеси этих веществ, отличающийся тем, что активный антибиотический ингредиент, который слабо или плохо растворим в водной среде, покрывает остеоиндуктивный и/или остеокондуктивный покрывающий слой участками с пространствами между ними, оставленными свободными, на остеоиндуктивном и/или остеокондуктивном покрывающем слое.

2. Медицинский имплант по п. 1, отличающийся тем, что активный антибиотический ингредиент содержит по меньшей мере один антибиотик, выбираемый из группы, состоящей из:

- антибиотиков группы аминогликозидов, предпочтительно гентамицина и амикацина;
- антибиотиков группы линкозамидов, предпочтительно клиндамицина, линкомицина;
- антибиотиков группы цефалоспоринов, предпочтительно цефуроксима и цефоперазона;
- антибиотиков группы фторхинолонов, предпочтительно офлоксацина,
- антибиотиков группы гликопептидов, предпочтительно ванкомицина,
- бета-лактамных антибиотиков, предпочтительно ампициллина, или их солей.

3. Медицинский имплант по п. 2, отличающийся тем, что антибиотик или его соли присоединяются непосредственно или через подложку, предпочтительно полимерный формирова́тель слоя, к остеоиндуктивному и/или остеокондуктивному слою.

4. Медицинский имплант по п. 2, отличающийся тем, что солями антибиотиков являются гентамициновые соли пальмитиновой кислоты, лауриновой кислоты, стеариновой кислоты, олеиновой кислоты, фенилбутировой кислоты, нафталин-1-карбоновой кислоты или сульфаты гентамицина.

5. Медицинский имплант по п. 3, отличающийся тем, что солями антибиотиков являются гентамициновые соли пальмитиновой кислоты, лауриновой кислоты, стеариновой кислоты, олеиновой кислоты, фенилбутировой кислоты, нафталин-1-карбоновой кислоты или сульфаты гентамицина.

6. Медицинский имплант по любому из пп. 1, 2 и 3, отличающийся тем, что активный антибиотический ингредиент, который слабо или плохо растворим в водной среде, является солью антибиотиков из группы лаурат нетилмицина, додецилсульфат нетилмицина, миристат нетилмицина, лаурат сизомицина, миристат сизомицина, додецилсульфат сизомицина, лаурат гентамицина, миристат гентамицина, лаурат клиндамицина, лаурат амикацина, миристат амикацина, додецилсульфат амикацина, лаурат канамицина, миристат канамицина, додецилсульфат канамицина, лаурат ванкомицина, додецилсульфат ванкомицина, миристат ванкомицина, ванкомицин-тейкопланина, лаурат тобрамицина, миристат тобрамицина, додецилсульфат тобрамицина, лаурат ципрофлоксацина, миристат ципрофлоксацина, клиндамицин-тейкопланина, фузидовая кислота-гентамицин, фузидовая кислота-сизомицин, фузидовая кислота-нетилмицин, фузидовая кислота-стрептомицин, фузидовая кислота-тобрамицин, фузидовая кислота-спектиномицин, фузидовая кислота-ванкомицин, фузидовая кислота-ципрофлоксацин, фузидовая кислота-моксифлоксацин, фузидовая кислота-клиндамицин, фузидовая кислота-линкомицин, фузидовая кислота-тетрациклин, фузидовая кислота-хлортетрациклин, фузидовая кислота-окситетрациклин и фузидовая кислота-ролитетрациклин.

7. Медицинский имплант по п. 1, отличающийся тем, что покрытие остеоиндуктивного

и/или остеокондуктивного слоя участками активного антибиотического ингредиента, который слабо или плохо растворим в водной среде, достигается путем местного нанесения участков с оставленными свободными пространствами на остеоиндуктивный и/или остеокондуктивный слой, предпочтительно посредством распыления, капельного нанесения или пипетирования раствора или суспензии, содержащей активный антибиотический ингредиент.

8. Способ получения покрытия на медицинском импланте, включающий следующие этапы:

- нанесение, по меньшей мере на часть поверхности медицинского импланта, остеоиндуктивного и/или остеокондуктивного покрывающего слоя на основе фосфата кальция, выбранного из группы, включающей гидроксилapatит, α -трифосфат кальция, β -трифосфат кальция, тетрафосфат кальция или смеси этих веществ,

- использование активного антибиотического ингредиента, который слабо или плохо растворим в водной среде, для покрытия остеоиндуктивного и/или остеокондуктивного слоя таким образом, чтобы сформировать участки с оставленными между ними свободными пространствами на остеоиндуктивном и/или остеокондуктивном покрывающем слое.

9. Способ по п. 8, отличающийся тем, что остеоиндуктивный и/или остеокондуктивный покрывающий слой на основе фосфата кальция содержит гидроксилapatит.

10. Способ по п. 8, отличающийся тем, что активный антибиотический ингредиент содержит по меньшей мере один антибиотик, выбираемый из группы, состоящей из:

- антибиотиков группы аминогликозидов, предпочтительно гентамицина и амикацина;
- антибиотиков группы линкозамидов, предпочтительно клиндамицина, линкомицина;
- антибиотиков группы цефалоспоринов, предпочтительно цефуроксима и цефоперазона;
- антибиотиков группы фторхинолонов, предпочтительно офлоксацина,
- антибиотиков группы гликопептидов, предпочтительно ванкомицина,
- бета-лактамных антибиотиков, предпочтительно ампициллина, или их солей.

11. Способ по п. 10, отличающийся тем, что антибиотик или его соли присоединяются непосредственно или через подложку, предпочтительно полимерный формирователь слоя, к остеоиндуктивному и/или остеокондуктивному слою.

12. Способ по п. 10, отличающийся тем, что солями антибиотиков являются гентамициновые соли пальмитиновой кислоты, лауриновой кислоты, стеариновой кислоты, олеиновой кислоты, фенилбутировой кислоты, нафталин-1-карбоновой кислоты или сульфаты гентамицина.

13. Способ по п. 11, отличающийся тем, что солями антибиотиков являются гентамициновые соли пальмитиновой кислоты, лауриновой кислоты, стеариновой кислоты, олеиновой кислоты, фенилбутировой кислоты, нафталин-1-карбоновой кислоты или сульфаты гентамицина.

14. Способ по любому из пп. 8, 10 и 11, отличающийся тем, что активный антибиотический ингредиент, который слабо или плохо растворим в водной среде, является солью антибиотиков из группы лаурат нетилмицина, додецилсульфат нетилмицина, миристант нетилмицина, лаурат сизомицина, миристант сизомицина, додецилсульфат сизомицина, лаурат гентамицина, миристант гентамицина, лаурат клиндамицина, лаурат амикацина, миристант амикацина, додецилсульфат амикацина, лаурат канамицина, миристант канамицина, додецилсульфат канамицина, лаурат ванкомицина, додецилсульфат ванкомицина, миристант ванкомицина, ванкомицин-

тейкопланина, лаурат тобрамицина, миристан тобрамицина, додецилсульфат тобрамицина, лаурат ципрофлоксацина, миристан ципрофлоксацина, клиндамицин-тейкопланина, фузидовая кислота-гентамицин, фузидовая кислота-сизомицин, фузидовая кислота-нетилмицин, фузидовая кислота-стрептомицин, фузидовая кислота-тобрамицин, фузидовая кислота-спектиномицин, фузидовая кислота-ванкомицин, фузидовая кислота-ципрофлоксацин, фузидовая кислота-моксифлоксацин, фузидовая кислота-клиндамицин, фузидовая кислота-линкомицин, фузидовая кислота-тетрациклин, фузидовая кислота-хлортетрациклин, фузидовая кислота-окситетрациклин и фузидовая кислота-ролитетрациклин.

10 15. Способ по п. 8, отличающийся тем, что покрытие остеоиндуктивного и/или
остеокондуктивного слоя участками активного антибиотического ингредиента, который
слабо или плохо растворим в водной среде, достигается путем местного нанесения с
пространствами, оставленными свободными между участками на остеоиндуктивном
и/или остеокондуктивном слое, предпочтительно посредством распыления, капельного
15 нанесения или пипетирования раствора или суспензии с активным антибиотическим
ингредиентом.

16. Медицинский имплант, получаемый способом по любому из пп. 8-13 и 15.

20

25

30

35

40

45