



(51) МПК

*A61K 9/08* (2006.01)*A61K 31/726* (2006.01)*A61K 31/727* (2006.01)*A61K 31/728* (2006.01)*A61L 27/28* (2006.01)

**ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА  
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ**

**(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ**(21)(22) Заявка: **2012148738/15**, 16.11.2012(24) Дата начала отсчета срока действия патента:  
**16.11.2012**

Приоритет(ы):

(22) Дата подачи заявки: **16.11.2012**(45) Опубликовано: **20.03.2014** Бюл. № 8(56) Список документов, цитированных в отчете о  
поиске: **RU 2142257 C1**, 10.12.1999. **RU 2453630 C1**,  
**20.06.2012**. **RU 2461622 C2**, 20.09.2012.

Адрес для переписки:

**109456, Москва, Рязанский пр-кт, 75, корп.4,  
1-я башня, 7 этаж, КГ "Вайзэдвайс", ООО  
"Правовая поддержка", пат.пов. Е.В.  
Купцовой, рег.№ 1264**

(72) Автор(ы):

**Ларионов Евгений Викторович (RU),  
Анисимов Сергей Игоревич (RU),  
МЕЙЕ Генри (FR),  
Иванов Сергей Юрьевич (RU),  
Мураев Александр Александрович (RU)**

(73) Патентообладатель(и):

**Ларионов Евгений Викторович (RU),  
Анисимов Сергей Игоревич (RU),  
Иванов Сергей Юрьевич (RU),  
"НОВА ТЕРМА САРЛ" (FR)**

**(54) РАСТВОР ДЛЯ ПОЛУЧЕНИЯ ПОКРЫТИЯ НА ИМПЛАНТАТАХ И БИОМАТЕРИАЛАХ**

(57) Реферат:

Изобретение относится к медицине, конкретно к хирургической стоматологии, травматологии и ортопедии, и может быть использовано в качестве раствора для получения покрытия для защиты и фиксации (иммобилизации) биологически активных веществ на дентальных имплантатах, биоматериалах, помещаемых в костные дефекты, для фиксации биологически активных веществ на металлических конструкциях для остеосинтеза, применяемых в травматологии и ортопедии. Техническим результатом является получение раствора для создания покрытия с выраженным барьерно-протективным эффектом за счет введения в композицию вязкоэластического компонента смеси гиалуроновой кислоты, хондроитин сульфата и

связывающего вещества - гепарина, а в качестве растворителя - раствора натрия хлорида (физиологического раствора), а также развитие процессов индукции восстановления костной ткани, сокращение сроков лечения и реабилитации. Технический результат достигается за счет использования раствора для получения покрытия на имплантатах и биоматериалах, который содержит раствор вязкого биополимера в виде смеси гиалуроновой кислоты, хондроитин сульфата и гепарина в растворе хлорида натрия при следующем соотношении компонентов, масс. %: гиалуроновая кислота - 1,0-4,0, хондроитин сульфат - 1,0-4,0, гепарин - 0,1-0,5, натрия хлорид - 0,85-0,9, вода очищенная - остальное.  
3 пр.



FEDERAL SERVICE  
FOR INTELLECTUAL PROPERTY

(51) Int. Cl.  
*A61K 9/08* (2006.01)  
*A61K 31/726* (2006.01)  
*A61K 31/727* (2006.01)  
*A61K 31/728* (2006.01)  
*A61L 27/28* (2006.01)

(12) **ABSTRACT OF INVENTION**

(21)(22) Application: **2012148738/15, 16.11.2012**

(24) Effective date for property rights:  
**16.11.2012**

Priority:

(22) Date of filing: **16.11.2012**

(45) Date of publication: **20.03.2014 Bull. 8**

Mail address:

**109456, Moskva, Rjazanskij pr-kt, 75, korp.4, 1-ja bashnja, 7 ehtazh, KG "Vajzhdvajs", OOO "Pravovaja podderzhka", pat.pov. E.V. Kuptsovoj, reg.№ 1264**

(72) Inventor(s):

- **(RU)**,  
- **(RU)**,  
**Henri Mehier (FR)**,  
- **(RU)**,  
- **(RU)**

(73) Proprietor(s):

- **(RU)**,  
- **(RU)**,  
- **(RU)**,  
**France NOVA THERMA SARL (FR)**

(54) **IMPLANT AND BIOMATERIAL COATING SOLUTION**

(57) Abstract:

FIELD: medicine.

SUBSTANCE: invention refers to medicine, particularly to surgical dentistry, traumatology and orthopaedics, and can be used as a coating solution for protecting and fixing (immobilising) biologically active substances on dental implants, biomaterials placed into bone defects, for fixing the biologically active substances on metal structures for osteosynthesis used in traumatology and orthopaedics. The technical effect is achieved by using the implant and biomaterial coating solution that contains a viscous biopolymer solution in the

form of a mixture of hyaluronic acid, chondroitin sulphate and heparin in normal saline in the following ratio, wt %: hyaluronic acid - 1.0-4.0, chondroitin sulphate - 1.0-4.0, heparin - 0.1-0.5, normal saline - 0.85-0.9, purified water - the rest.

EFFECT: preparing the coating solution having the evident the barrier protective effect ensured by adding the viscoelastic ingredient hyaluronic acid, chondroitin sulphate, and the binding agent heparin, the solvent normal saline to the composition, as well as developing the bone neogenesis induction processes, shortening the treatment and rehabilitation.

3 ex

RU 2 509 554 C1

RU 2 509 554 C1

Изобретение относится к медицине, а более конкретно к стоматологии, травматологии и ортопедии, и может быть использовано в качестве раствора для получения покрытия для защиты и фиксации (иммобилизации) биологически активных веществ на дентальных имплантатах, биоматериалах, помещаемых в костные  
5 дефекты, для фиксации биологически активных веществ, на металлических конструкциях для остеосинтеза, применяемых в травматологии и ортопедии.

Известно, что при использовании дентальных имплантатов и биоматериалов стремятся придать им свойства, влияющие на процессы костного заживления или  
10 остеоинтеграции, при этом биоактивные вещества наносят в виде покрытия непосредственно на имплантаты в виде микрокапсул из желатина и дополнительно погружают имплантат в раствор биополимеров (например, в 0,5% раствор желатина), для большей адгезии капсулированного материала (Федорова М.З. и соавт.  
15 «Экспериментальная оценка композиционного материала на основе белково-минеральных компонентов и рекомбинантного костного морфогенетического белка-2 в качестве покрытия титановых имплантатов». Травматология и ортопедия России. 2011-2 (60), стр.101-106).

Известно применение покрытия для биоматериалов, включающего вязкий  
20 биополимер на основе коллагена, которое наносится непосредственно на биоматериал в смеси с биоактивным веществом - костным рекомбинантным белком (Посохова В.Ф. Оценка биосовместимости и биорезорбции кальций-фосфатного материала для восстановления дефектов костной ткани «Клипдент-цем». Институт стоматологии, 2012-2, стр.96-97).

Кроме этого известен раствор для покрытий в виде вязкого высокомолекулярного  
25 биополимера и хондроитин сульфата, который после нанесения на имплантат превращается в твердое покрытие (RU 2453630, опубликован 20.06.2012). Особенностью известного решения является то, что в качестве биополимера  
30 используют водный раствор желатина - гидролизат коллагена и хондроитин сульфат.

Недостатком указанных растворов является то, что желатин и коллаген быстро  
разрушаются под действием протеолитических ферментов, что особенно  
нежелательно на ранних сроках функционирования покрытия как барьера, тем более  
35 в присутствии биоактивных веществ белковой природы, таких, например, как морфогенетические белки или факторы роста, которые начинают проявлять свое специфическое действие на более поздних сроках. Кроме этого в указанном растворе  
отсутствуют вещества, специфически фиксирующие активные биомолекулы на  
поверхности имплантата или биоматериала при помещении их в дефекты костной  
40 ткани. При этом большая часть основного действующего вещества (например, гидроксиапатита) практически не влияет на процессы восстановления костной ткани, так как является биоинертным. Применение одного сульфатированного гликозаминогликана - хондроитин сульфата также является недостаточным для  
45 создания покрытия и влияния на остеоиндуктивность, особенно, в присутствии фосфатов кальция, которые снижают его активность.

Наиболее близким аналогом к патентуемому решению является раствор для  
50 обработки имплантатов, содержащий, так же как и заявленный, гликозаминогликаны в растворе хлорида натрия.

Как показали проведенные испытания, недостатком известного раствора является  
невозможность образования покрытия на имплантатах. Кроме этого указанный  
раствор имеет весьма узкую область применения - офтальмология.

Задачей изобретения является создание раствора для покрытия, которое обладает

барьерными и стимулирующими свойствами, создает на поверхности имплантатов и биоматериалов медленно резорбируемое покрытие, которое нормализует процесс репарации тканей, а также которое способно высвободить активные компоненты, по мере рассасывания и таким образом обеспечивать пролонгированное действие  
 5 основных действующих компонентов путем применения смеси гиалуроновой кислоты, хондроитин сульфата и связывающего компонента - гепарина за счет своих адгезивных и вязкоэластических свойств; применение солевого раствора позволяет обеспечить нормальное протекание процесса заживления в физиологические условия  
 10 сохранности поверхности окружающей ткани, прилегающей к имплантату или к биоматериалу.

Техническим результатом, достигаемым при использовании изобретения, является получение раствора для создания покрытия с выраженным барьерно-протективным эффектом за счет введения в композицию вязкоэластического компонента смеси  
 15 гиалуроновой кислоты, хондроитин сульфата и связывающего вещества - гепарина, а в качестве растворителя - раствора натрия хлорида (физиологического раствора). Также техническим результатом является стимулирование процессов индукции восстановления костной ткани, сокращение сроков лечения и реабилитации.

Технический результат достигается тем, что раствор для получения покрытия на имплантатах и биоматериалах содержит раствор вязкого биополимера в виде смеси гиалуроновой кислоты, хондроитин сульфата и гепарина в растворе хлорида натрия при следующем соотношении компонентов, масс. %:

Гиалуроновая кислота	1,0-4,0
Хондроитин сульфат	1,0-4,0
Гепарин	0,1-0,5
Натрия хлорид	0,85-0,9
Вода очищенная	остальное

Согласно изобретению в состав раствора входит гиалуроновая кислота, придающая композиции вязкоэластические свойства, которая взята в высокомолекулярной форме с М.в. 550000-800000 Da, с биохимической позиции является важнейшим несulfатированным гликозаминогликаном соединительной  
 30 ткани, и костной ткани в частности.

К основным свойствам гиалуроновой кислоты следует отнести ее биоинертность и биосовместимость, она входит в состав зрелой и развивающейся соединительной ткани, где играет роль межучного вещества, способного удерживать эффективный  
 40 объем за счет связывания большого количества воды.

При растворении гиалуроновая кислота образует вязкий раствор, способный эффективно обволакивать биологически активные вещества, которые необходимо защищать от агрессивного воздействия протеолитических ферментов особенно в первые 7-14 суток после травматического воздействия на ткани или на зону костного  
 45 дефекта. В особенности, это является актуальным при необходимости введения в композицию биоактивных молекул, таких как костные морфогенетические белки, факторы роста или фармакологические средства, действие которых должно быть отсрочено по времени.

При высушивании гиалуроновая кислота формирует на поверхности плотное, медленно резорбируемое эластичное покрытие, которое образует барьер «ткань - материал».

В состав раствора гиалуроновая кислота входит в концентрации от 1,0 до 4,0 г

на 100 г композиции. Снижение концентрации гиалуроновой кислоты ниже 1,0 г на 100 г раствора оказывается недостаточной для создания покрытия вследствие ее раскручивания на отдельные цепи, что будет делать покрытие фрагментарным.

Повышение концентрации гиалуроновой кислоты выше 4,0 г на 100 г раствора приводит к значительному увеличению вязкости, делает раствор слишком вязким и что, таким образом, затрудняет его равномерное перемешивание с другими компонентами раствора, а при введении в раствор биологически активных веществ затрудняет распределение по объему раствора, создает неравномерность толщины при нанесении на имплантаты и биоматериалы. Для получения раствора использовали коммерческую гиалуроновую кислоту фирмы Biobiberica (Испания), что не исключает использование гиалуроновой кислоты от других производителей при условии сохранения технических параметров, удовлетворяющих условия производства покрытия.

Согласно изобретению в состав раствора для покрытий имплантатов и биоматериалов входит хондроитин сульфат.

Хондроитин сульфат является сложным полисахаридом и входит в состав протеогликанов костной ткани человека и животных. Полисахариды, входящие в их состав, это линейные полимеры, построенные из разных дисахаридных субъединиц, образованных уроновыми кислотами (глюкуроновой, галактуроновой и идуроновой), N-ацетилгексозаминами (N-ацетилглюкозамин, N-ацетилгалактозамин) и нейтральными сахарами (галактозой, маннозой и ксилозой). Введение в состав раствора хондроитин сульфата обусловлено его свойством стабилизировать вязкие растворы полимеров, изменяя их реологические и вязкостные характеристики за счет формирования связей с молекулами гиалуроновой кислоты и гепарина. Другим действием хондроитин сульфата является его свойство стимулировать процессы репарации костной ткани, а также тормозить процесс фиброобразования и развития фиброза вокруг имплантата или биоматериала.

Раствор согласно изобретению содержит хондроитин сульфат в количестве от 1,0 до 4,0 г на 100 г раствора, что является оптимальным для стабилизации раствора и проявления противовоспалительного, репарационного и противоотечного эффекта, а также для надежного протективного эффекта на ткани, окружающие имплантат или биоматериал.

Концентрация хондроитин сульфата менее 1,0 г не оказывает стабилизирующего действия на раствор для покрытий, а концентрация более 4,0 г делает раствор излишне вязким, что затрудняет равномерное распределение по объему других компонентов, а также может вызывать аллергическую реакцию.

В работе использовали коммерческий хондроитин сульфат Biobiberica (Испания), что не исключает использование хондроитин сульфата от других производителей.

Согласно изобретению в состав раствора входит гепарин, который широко применяется в медицинских изделиях благодаря своим антикоагулянтным свойствам, например, для "гепаринизации" катетеров и стентов, с целью предотвращения тромбообразования.

Известна способность гепарина аффинно связывать различные биомолекулы, такие, например, как коллаген типа I, костный морфогенетический протеин и различные факторы роста (Capila I, Linhardt RJ. Heparin - Protein interactions. Angew Chem-Int Edit. 2002; 41:39 1-412; Ono K. Structural features in heparin that interact with VEGF165 and modulate its biological activity. Glycobiology vol.9 no.7 pp.705-711, 1999).

При фиксации гепарина на поверхности имплантата или биоматериала достигается

синергичное с хондроитин сульфатом воздействие этих веществ на адгезию всех компонентов раствора.

Основным свойством гепарина в случае применения его в данном растворе является его способность эффективно и активно связывать биологически активные молекулы на поверхности имплантатов и биоматериалов в случаях их введения в состав покрытия.

При медленной резорбции покрытия гепарин служит экзогенным фактором для активации и связывания факторов роста, костных морфогенетических белков, агрегации тромбоцитов, остеобластов и остеокластов вблизи барьера ткань-материал, что способствует ремоделированию костной ткани и стимуляции репарации мягких тканей и костного дефекта.

В изобретении использовали коммерческий гепарин (Сигма США) с активностью не менее 150 ЕД, что не исключает использования гепарина от других производителей с той же активностью.

Согласно изобретению в качестве растворителя компонентов раствора для получения покрытия имплантатов и биоматериалов используют солевой раствор натрия хлорида, что необходимо для поддержания изотоничности и осмолярности при добавлении других веществ.

В работе использовали стандартный коммерческий раствор натрия хлорида - 0,85% физиологический раствор.

Технология приготовления раствора для получения покрытия для имплантатов и биоматериалов.

К 100,0 воды очищенной добавляют 8,5-0,9 г хлорида натрия, размешивают и добавляют к нему 1,0 г гиалуроновой кислоты, 1,0 г хондроитин сульфата и 0,1 г гепарина, раствор тщательно перемешивают не менее 20-25 минут до полного растворения и оставляют раствор на 5-10 часов.

После отстоя раствор наносят на имплантаты или биоматериал или путем погружения в раствор с последующим высушиванием, или напыляют под давлением и высушивают. Раствор наносят на имплантаты или биоматериалы не менее чем в 1 слой.

Контроль качества покрытия определяют биохимическими и физическими методами.

После прохождения контроля имплантаты или биоматериалы фасуют и стерилизуют.

Безопасность и эффективность покрытия на коммерческих дентальных имплантатах и биоматериалах для замещения костной ткани оценивали экспериментально методом имплантации под кожу и в мышечную ткань экспериментальных животных по правилам ISO 10993 и устойчивости к биологическим тканям и жидкостям в растворе кровезаменителя в непрерывном режиме. Для чего экспериментальным животным - кроликам породы Шиншилла (всего 10 животных) под местной инфильтрационной анестезией в бедренную кость устанавливали микроимплантаты и микровинты с покрытием, изготовленным из раствора для имплантатов и биоматериалов, а контрольным животным по способу описанному в прототипе.

Другой группе экспериментальных животных - крысам породы Вистар под кожу и в мышцы имплантировали материал с покрытием полученный по предлагаемой прописи в виде крошки из недеминерализованного костного коллагена.

Всех животных разделили на группы - животные опытной группы (всего 15),

которым имплантировали материал с покрытием, полученным по предлагаемому способу, и животные, которым имплантировали крошку из недеминерализованного костного коллагена и по способу, описанному в прототипе (контрольные животные, всего 15).

5 Через 1,5-2 мес всех животных выводили из эксперимента (по правилам и требованиям МЗ РФ) и делали гистологические срезы, которые изучали на микроскопе «Motic» Испания.

10 Проведенные экспериментальные исследования показали, что на препаратах опытных образцов вокруг имплантатов формируется незначительная фиброзная капсула, а биоматериал фрагментирован, явления воспаления и отторжения отсутствуют.

15 В контрольных образцах у нескольких животных в зоне имплантации биоматериала и имплантатов на 7-14 сутки после операции отмечалась гиперемия и отечность. Гистологические исследования выявили развитие воспаления в зоне имплантата со скоплением клеток воспалительного ряда вблизи частиц разрушающегося гидролизата коллагена.

20 К 1,5- и 2-месячному сроку на контрольных препаратах животных определяли наличие значительной фиброзной капсулы в отличие от опытных животных, у которых фиброзные изменения тканей на этот срок наблюдения отсутствовали.

Для лучшего понимания сущности изобретение поясняется примерами конкретного исполнения.

#### Пример 1

25 Кроликам породы Шиншилла (опыт) устанавливали имплантаты и микровинты на лучевой кости под внутривенным наркозом (раствор каллипсола) с покрытием, полученным из раствора для получения покрытий на имплантатах и биоматериалах, следующего состава, масс. %:

30	Гиалуроновая кислота (Biobiberica Испания)	1,0
	Хондроитин сульфат (Biobiberica Испания)	1,0
	Гепарин (Сигма, США Cat. №С3884К)	0,1
	Натрия хлорид (РФ)	0,85-0,9
35	Вода очищенная (Гос. Фармакопея XI)	до 100,0

Контрольным животным устанавливали микроимплантаты по прототипу.

40 Послеоперационный период у всех животных протекал гладко без осложнений. Через 2 месяца животных выводили из эксперимента, вырезали фрагмент костной ткани с зоной имплантации и делали рутинные гистологические срезы. Результаты исследований опытных образцов показали, что в зоне установленного микроимплантата и винта с покрытием идет активная перестройка костной ткани и замещение ее вновь образованной костной тканью. У контрольных животных в зоне вблизи микроимплантатов сформирована фиброзная капсула, но процессы

45 костеобразования были менее выраженными.

Раствор согласно изобретению применяется для получения покрытия имплантатов и микровинтов для создания барьера с целью нормализации и оптимизации процессов заживления костной ткани вокруг имплантированного изделия, а также для

50 повышения биосовместимости и эффективности.

#### Пример 2

Кроликам породы Шиншилла (опыт) делали модельную остеотомию лучевой кости под внутривенным наркозом (раствор каллипсола). Долотом удаляли сегмент лучевой

кости и имплантировали материал для замещения костных дефектов - костный недеминерализованный коллаген в виде крошки с покрытием, полученным с помощью раствора для покрытия имплантатов и биоматериалов, следующего состава, масс. %:

5

Гиалуроновая кислота	2,0
Хондроитин сульфат	2,0
Гепарин	0,25
Натрия хлорид	0,85-0,9
Вода очищенная	до 100,0

10

Контрольным животным в дефект имплантировали материал по прототипу.

Послеоперационный период у всех животных протекал гладко без осложнений.

15

Через 2 месяца животных выводили из эксперимента, вырезали фрагмент костной ткани с зоной имплантации и делали рутинные гистологические срезы. Результаты исследований опытных образцов показали, что в зоне дефекта материал частично заменен новой костной тканью. У контрольных животных процесс костеобразования был менее выраженным.

20

Раствор согласно изобретению применяется для получения покрытия на биоматериале для создания барьера с целью нормализации и оптимизации процессов заживления костной ткани вокруг и внутри имплантированного биоматериала, а также для повышения биосовместимости и эффективности.

Пример 3

25

Кроликам породы Шиншилла (опыт) устанавливали имплантаты и микровинты на лучевой кости под внутривенным наркозом (раствор каллипсола) с покрытием, полученным из раствора для получения покрытий на имплантатах и биоматериалах, следующего состава, масс. %

30

Гиалуроновая кислота	4,0
Хондроитин сульфат	4,0
Гепарин	0,5
Натрия хлорид	0,85-0,9
Вода очищенная	до 100,0

35

Контрольным животным устанавливали микроимплантаты по прототипу.

Послеоперационный период у всех животных протекал гладко без осложнений.

40

Через 2 месяца животных выводили из эксперимента, вырезали фрагмент костной ткани с зоной имплантации и делали рутинные гистологические срезы. Результаты исследований опытных образцов показали, что в зоне установленного микроимплантата и винта с покрытием идет активная перестройка костной ткани и замещение ее вновь образованной костной тканью. У контрольных животных в зоне вблизи микроимплантатов сформирована фиброзная капсула, но процессы костеобразования были менее выраженными.

45

Раствор согласно изобретению применяется для получения покрытия имплантатов и микровинтов для создания барьера с целью нормализации и оптимизации процессов заживления костной ткани вокруг имплантированного изделия, а также для повышения биосовместимости и эффективности.

50

#### Формула изобретения

Раствор для получения покрытий на имплантатах и биоматериалах, содержащий раствор вязкого биополимера и хондроитин сульфата, отличающийся тем, что в



качестве вязкого биополимера используют гиалуроновую кислоту в смеси с хондроитин сульфатом и гепарином в растворе хлорида натрия при следующем соотношении компонентов, масс. %:

5	Гиалуроновая кислота	1,0-4,0
	Хондроитин сульфат	1,0-4,0
	Гепарин	0,1-0,5
	Натрия хлорид	0,85-0,9
	Вода очищенная	остальное

10

15

20

25

30

35

40

45

50