

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(11) **038147**

(13) **B1**

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

(45) Дата публикации и выдачи патента
2021.07.13

(21) Номер заявки
201790382

(22) Дата подачи заявки
2015.09.27

(51) Int. Cl. *A61K 6/06* (2006.01)
A61K 9/52 (2006.01)
A61K 31/65 (2006.01)
A61P 19/08 (2006.01)

(54) СПОСОБЫ ЛЕЧЕНИЯ ПЕРИИМПЛАНТИТА

(31) 62/059,116

(32) 2014.10.02

(33) US

(43) 2017.08.31

(86) PCT/IB2015/057410

(87) WO 2016/051322 2016.04.07

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
ПОЛИПИД ЛТД. (IL)

(72) Изобретатель:
Эмануэль Ноам (IL)

(74) Представитель:
Нилова М.И. (RU)

(56) WO-A1-2014020610

Emanuel, Noam, et al. "A lipid-and-polymer-based novel local drug delivery system - BonyPid™: From physicochemical aspects to therapy of bacterially infected bones". Journal of Controlled Release 160.2 (2012): 353-361. 04 Apr 2012 (2012/04/04) whole document

WO-A1-2010007623

WO-A2-2010003696

(57) В изобретении предложены способы лечения пациента, страдающего периимплантитом, включающие хирургическое вмешательство в область потери периимплантной костной ткани у пациента; удаление некротических тканей и обеззараживание зубного имплантата; однократное нанесение на область потери периимплантной костной ткани фармацевтической композиции, содержащей биосовместимый материал для наращивания костной ткани, покрытый матричной композицией, причем указанная матричная композиция содержит: (a) биосовместимый полимер, выбранный из группы, состоящей из сложного полиэфира и полиэтиленгликоля; (b) первый липид, выбранный по меньшей мере из одного стерина; (c) второй липид, выбранный по меньшей мере из одного фосфатидилхолина, содержащий фрагменты жирных кислот, содержащие по меньшей мере 14 атомов углерода; и (d) по меньшей мере один антибиотический агент. Также предложен способ ингибирования образования оральной биопленки или эрадикации существующей оральной биопленки в периимплантной области.

B1

038147

038147

B1

Настоящая заявка испрашивает приоритет согласно предварительной заявке на патент США № 62/059116, поданной 2 октября 2015 г. и озаглавленной "Способы лечения заболевания периимплантной ткани", содержание которой включено в настоящую заявку посредством ссылки.

Область техники

В настоящем изобретении предложены способы лечения периимплантита и ингибирования образования оральной биопленки или эрадикации существующей оральной биопленки в периимплантной области.

Уровень техники

Периимплантит характеризуется воспалительным процессом вокруг костного внутричелюстного имплантата, который включает воспаление мягких тканей и прогрессирующую потерю поддерживающей кости [Elemek E., Almas K. Peri-implantitis: etiology, diagnosis and treatment: an update. *The New York state dental journal* 2014; 80 (1):26-32]. По имеющимся сведениям, распространенность периимплантита колеблется от 5 до 47%, в зависимости от пороговых значений для глубины зондирования и радиографической потери костной ткани, используемых для определения заболевания, и состава исследуемых популяций [Mombelli A., Muller N., Cionca N. The epidemiology of peri-implantitis. *Clinical oral implants research* 2012; 23 Suppl 6:67-76]. Прогрессирование периимплантита может привести к потере имплантата.

Периимплантит представляет собой заболевание, связанное с оральной биопленкой, которое характеризуется изменениями уровня гребня альвеолярной кости в сочетании с кровотечением при зондировании (BoP), которое может сопровождаться сопутствующим углублением периимплантных карманов или протекать без него [Lang N.P., Berglundh T. Periimplant diseases: where are we now? Consensus of the Seventh European Workshop on Peri odontology. *Journal of clinical periodontology* 2011; 38 Suppl 11: 178-181, Lee A. and Wang H.L. "biofilm related to dental implants". *Implant Dentistry* 2010; 19(5):387-91].

Доступные в настоящее время способы лечения периимплантита направлены на устранение технических дефектов с помощью хирургического вмешательства и методик обеззараживания и, как было установлено, оказывают лишь ограниченное влияние на клинические признаки периимплантита. Нехирургические способы лечения, включая механические способы лечения по отдельности или в комбинации с применением антисептиков или антибиотиков, могут улучшить клинические показатели в краткосрочной перспективе. Хирургические вмешательства для лечения периимплантита включают доступ через лоскут и удаление некротических тканей, хирургическую резекцию, регенерацию с использованием костных трансплантатов и направленную регенерацию костной ткани (GBR). В течение кратковременного периода последующего врачебного наблюдения указанные способы обеспечивают уменьшение глубины зондирования примерно на 2-3 мм, что составляет 30-50% от начальной глубины зондирования. При использовании регенеративных способов заполнение кости в среднем достигает 2 мм согласно радиографическим данным [Heitz-Mayfield L.J., Mombelli A. The therapy of peri-implantitis: a systematic review. *The International journal of oral & maxillofacial implants* 2014; 29 Suppl:325-345].

Регенеративная периодонтологическая терапия с использованием костных трансплантатов, мембран и факторов роста, направленная на регенерацию нового аппарата для прикрепления и реконструкцию периодонтального блока в ранее существовавшие нормальные физиологические пределы, была использована для лечения периодонтита. Заменители костных трансплантатов, которые коммерчески доступны в настоящее время для использования в стоматологии, включают продукты на керамической основе (например, Bio-Oss®) и разлагаемые полимеры, содержащие антибактериальные лекарственные препараты (например, атридокс (atridox®), который высвобождает доксициклин, арестин (arestin®), который высвобождает миноциклин, и актисит (actisite®) с тетрациклином). Атридокс, арестин и актисит показаны для лечения периодонтита и используются вне зарегистрированных показаний при лечении периимплантитов. В работе Andre Buchter et al. (*British Journal of Oral and Maxillofacial Surgery* (2004) 42, 454-456) представлено исследование единичного случая периимплантита, который лечили с использованием комбинации аутогенного костного трансплантата и atridox®. Однако интенсивный распад atridox® и короткий период высвобождения антибиотического лекарственного препарата в течение менее чем нескольких дней после имплантации существенно ограничивают его антибактериальное действие. Помимо этого, как указано выше, в настоящее время отсутствуют удовлетворительные способы лечения периимплантита.

В международной публикации WO 2010/007623, одним из соавторов которой является один из авторов настоящего изобретения и другие, содержание которой включено в настоящую заявку посредством ссылки, раскрыты композиции для доставки лекарственного препарата для контролируемого высвобождения активного ингредиента, содержащие матрикс на основе липида с биологически разлагаемым полимером.

Указанные композиции для доставки лекарственного препарата позволяют включать большое разнообразие одной или более биологически активных молекул и высвобождать их с заранее заданной скоростью в течение периодов от нескольких дней до нескольких месяцев.

В международной публикации WO 201420961, одним из соавторов которой является автор настоящего изобретения, содержание которой включено в настоящую заявку посредством ссылки, раскрыты композиции, способы и медицинские устройства для лечения открытых переломов костей, включающие

этап внесения в область костной пустоты композиции, содержащей матрикс, которая обеспечивает локальное пролонгированное высвобождение по меньшей мере одного антибиотического агента.

В этой связи желательным является обеспечение улучшенного способа лечения периимплантитов, который способствует процессу заживления инфицированной слизистой оболочки, при этом одновременно усиливает образование периимплантной костной ткани, улучшает выживаемость имплантатов и повышает качество жизни, связанное со здоровьем полости рта.

Краткое описание изобретения

Согласно одному аспекту в настоящем изобретении предложен способ лечения пациента, страдающего периимплантитом, включающий хирургическое вмешательство в область потери периимплантной костной ткани у пациента; удаление некротических тканей и обеззараживание зубного имплантата; однократное нанесение на область потери периимплантной костной ткани дозы в диапазоне 0,1-2 г фармацевтической композиции, содержащей биосовместимый материал для наращивания костной ткани, покрытый матриксной композицией, причем указанная матриксная композиция содержит: (а) биосовместимый полимер, выбранный из группы, состоящей из сложного полиэфира и полиэтиленгликоля; (b) первый липид, выбранный по меньшей мере из одного стерина; (с) второй липид, выбранный по меньшей мере из одного фосфатидилхолина, содержащий фрагменты жирных кислот, содержащие по меньшей мере 14 атомов углерода; и (d) по меньшей мере один антибиотический агент, причем указанный антибиотический агент выбран из доксициклина и доксициклина гиклата в количестве 0,4-2% (мас./мас.) от общей массы фармацевтической композиции, причем указанная матриксная композиция обеспечивает локальное замедленное высвобождение антибиотического агента в периимплантной области потери костной ткани, тем самым уменьшая дефекты периимплантата в области потери периимплантной костной ткани.

Согласно другому аспекту в настоящем изобретении предложен способ ингибирования образования оральной биопленки или эрадикации существующей оральной биопленки в периимплантной области, включающий хирургическое вмешательство в область потери периимплантной костной ткани у пациента; удаление некротических тканей и обеззараживание зубного имплантата; однократное нанесение на область потери периимплантной костной ткани дозы в диапазоне 0,1-2 г фармацевтической композиции, содержащей биосовместимый материал для наращивания костной ткани, покрытый матриксной композицией, содержащей: (а) биосовместимый полимер, выбранный из группы, состоящей из сложного полиэфира и полиэтиленгликоля; (b) первый липид, содержащий по меньшей мере один стерин; (с) второй липид, содержащий по меньшей мере один фосфатидилхолин, содержащий фрагменты жирных кислот, содержащие по меньшей мере 14 атомов углерода; и (d) по меньшей мере один антибиотический агент, причем указанный по меньшей мере один антибиотический агент выбран из доксициклина и доксициклина гиклата в количестве 0,4-2% (мас./мас.) от общей массы фармацевтической композиции, причем указанная матриксная композиция обеспечивает локальное замедленное высвобождение антибиотического агента в периимплантной области.

Согласно некоторым вариантам реализации настоящего изобретения заболевание периимплантной костной ткани характеризуется по меньшей мере одним из: потери периимплантной костной ткани альвеолярного гребня, уровня клинического прикрепления и обширной рецессией слизистой оболочки и/или кровоточивостью при зондировании.

Согласно некоторым вариантам реализации настоящего изобретения биосовместимый материал для наращивания костной ткани выбран из группы, состоящей из аллогенных, ксеногенных, синтетических материалов для наращивания костной ткани или любой их комбинаций, причем предпочтительно указанный материал для наращивания костной ткани содержит частицы β -ортофосфата кальция (β -ТСР).

Согласно некоторым вариантам реализации настоящего изобретения биосовместимый материал для наращивания костной ткани содержит частицы, средний размер которых составляет до приблизительно 500 мкм включительно, при этом предпочтительно указанный материал для наращивания костной ткани содержит частицы, средний размер которых находится в диапазоне от приблизительно 150 до приблизительно 500 мкм.

Согласно некоторым вариантам реализации настоящего изобретения указанный покрытый биосовместимый материал для наращивания костной ткани содержит приблизительно 80-90% (мас./мас.) материала для наращивания костной ткани и приблизительно 10-20% (мас./мас.) матриксной композиции.

Согласно некоторым вариантам реализации настоящего изобретения фармацевтическая композиция дополнительно содержит непокрытый биосовместимый материал для наращивания костной ткани, причем предпочтительно массовое соотношение покрытого материала для наращивания костной ткани и непокрытого материала для наращивания костной ткани находится в диапазоне от приблизительно 1:3 до приблизительно 10:1.

Согласно некоторым вариантам реализации настоящего изобретения непокрытый биосовместимый материал для наращивания костной ткани выбран из группы, состоящей из аллогенных, ксеногенных, синтетических материалов для наращивания костной ткани или любой их комбинации, причем предпочтительно указанный непокрытый материал для наращивания костной ткани содержит частицы β -

ортофосфата кальция (β -TCP).

Согласно некоторым вариантам реализации настоящего изобретения биосовместимый сложный полиэфир выбран из группы, состоящей из полимолочной кислоты (PLA), полигликолевой кислоты (PGA) и сополимера молочной и гликолевой кислоты (PLGA), причем предпочтительно массовая доля указанного биологически разлагаемого полиэфира составляет вплоть до 2% (мас./мас.) от общей массы фармацевтической композиции, и/или при этом указанный стерин включает холестерин, причем предпочтительно массовая доля холестерина составляет вплоть до 0,8% (мас./мас.) от общей массы фармацевтической композиции; и/или указанный второй липид содержит фосфатидилхолин, выбранный из группы, состоящей из димиристоилфосфатидилхолина (DMPC), дипальмитоилфосфатидилхолина (DPPC), 1,2-дистеароил-sn-глицеро-3-фосфохолина (DSPC), диолеоилфосфатидилхолина (DOPC) или любой их комбинации, предпочтительно при этом второй липид содержит комбинацию DPPC и DSPC, причем предпочтительно массовое соотношение DPPC и DSPC составляет от приблизительно 10:1 до 1:1, при этом масса указанной комбинации фосфатидилхолинов составляет по меньшей мере 2,5% (мас./мас.) от общей массы фармацевтической композиции.

Согласно некоторым вариантам реализации настоящего изобретения фармацевтическая композиция дополнительно содержит фармацевтически активный агент, выбранный из группы, состоящей из противогрибкового агента, противовоспалительного агента, антисептического агента или их комбинации, причем предпочтительно указанный фармацевтически активный агент дополнительно содержит противовоспалительный агент, и/или при этом указанная фармацевтическая композиция содержит множество антибиотических агентов, и/или при этом указанный антибиотический агент присутствует в количестве 0,4-0,8% (мас./мас.) от общей массы фармацевтической композиции.

Согласно некоторым вариантам реализации настоящего изобретения фармацевтическая композиция дополнительно содержит дополнительный активный агент, который индуцирует или стимулирует рост костной ткани, причем предпочтительно указанный дополнительный активный агент выбран из остеогенного фактора, фактора роста или их комбинации.

Согласно некоторым вариантам реализации настоящего изобретения фармацевтическая композиция содержит покрытый и непокрытый биосовместимый материал для наращивания костной ткани в соотношении от приблизительно 1:3 до 10:1, причем указанный покрытый материал для наращивания костной ткани содержит приблизительно 80-90% (мас./мас.) материала для наращивания костной ткани, покрытого приблизительно 10-20% (мас./мас.) матричной композицией, которая содержит: (a) 15-25% (мас./мас.) сополимера молочной кислоты и гликолевой кислоты (PLGA); (b) 5-15% (мас./мас.) холестерина; (c) 50-70% (мас./мас.) смеси 1,2-дипальмитоил-sn-глицеро-3-фосфохолина (DPPC) и 1,2-дистеароил-sn-глицеро-3-фосфохолина (DSPC), причем отношение DPPC и DSPC составляет от 5:1 до 2:1; и (d) 7-12% (мас./мас.) доксициклина или доксициклина гиклата.

Согласно некоторым вариантам реализации настоящего изобретения фармацевтическая композиция содержит: (a) 90-95% (мас./мас.) β -TCP; (b) 1,0-2,0% (мас./мас.) PLGA; (c) 0,4-0,8% (мас./мас.) холестерина; (d) 2,0-4,0% (мас./мас.) DPPC; (e) 0,7-1,3% (мас./мас.) DSPC; (f) 0,4-2% (мас./мас.) доксициклина или доксициклина гиклата.

Согласно некоторым вариантам реализации настоящего изобретения фармацевтическую композицию перед применением комбинируют с аутогенным костным трансплантатным материалом.

Согласно некоторым вариантам реализации настоящего изобретения способ подходит по меньшей мере для одного из следующих: усиления образования периимплантной костной ткани, уменьшения глубины кармана при зондировании, уменьшения рецессии слизистой оболочки, уменьшения кровоточивости при зондировании, уменьшения потери уровня клинического прикрепления, улучшения показателей выживаемости имплантатов.

Другие варианты реализации и полный объем области применения настоящего изобретения будут понятны из подробного описания, приведенного ниже. Однако следует понимать, что подробное описание и конкретные примеры, несмотря на то, что они описывают предпочтительные варианты реализации настоящего изобретения, приведены исключительно в качестве иллюстрации, поскольку различные изменения и модификации в пределах сущности и объема настоящего изобретения будут очевидны для специалистов в данной области техники на основании данного подробного описания.

Подробное описание

Настоящее изобретение относится к способам лечения заболеваний периимплантных тканей, в частности заболевания периимплантной ткани, характеризующегося разрушением гребня альвеолярной кости, поддерживающей имплантат. В частности, в настоящем изобретении предложен способ, включающий этап внесения в периимплантную костную ткань, в которой происходит рассасывание альвеолярного гребня, фармацевтической композиции, содержащей биосовместимый материал для наращивания костной ткани, покрытый матричной композицией, которая обеспечивает местное контролируемое и пролонгированное высвобождение по меньшей мере одного фармацевтически активного агента в области потери костной ткани. Фармацевтически активный агент содержит антибиотический агент, противогрибковый агент, противовоспалительный агент, антисептический агент, агент, который индуцирует

или стимулирует рост костной ткани, или их комбинацию. В соответствии с некоторыми предпочтительными вариантами реализации фармацевтически активный агент представляет собой антибиотический агент.

Настоящее изобретение частично основано на том, что биосовместимый материал для наращивания костной ткани, пропитанный или покрытый матричной композицией, содержащей антибиотический агент в соответствии с вариантами реализации настоящего изобретения, эффективно ингибировал образование биопленки в условиях *in vitro* и вызывал полную эрадикацию биопленки, образованной в условиях *in vitro*. Оральная биопленка является легко узнаваемым этиологическим агентом периимплантита.

В настоящей заявке термин "область периимплантной костной ткани с рассасыванием альвеолярного гребня" относится к любому поврежденному участку периимплантной костной ткани, такому как пустота, зазор, пазуха или другой вид неоднородности периимплантной костной ткани. Согласно некоторым вариантам реализации настоящего изобретения область периимплантной костной ткани с признаками рассасывания альвеолярного гребня связана с увеличенной глубиной зондирования периимплантного кармана. Согласно некоторым вариантам реализации настоящего изобретения область периимплантной костной ткани с признаками рассасывания альвеолярного гребня характеризуется потерей костной основы имплантата. Согласно некоторым вариантам реализации настоящего изобретения потеря костной опоры сопровождается воспалением.

В настоящей заявке термин "лечение периимплантита" относится к стимулированию образования периимплантной костной ткани. Согласно некоторым вариантам реализации настоящего изобретения лечение периимплантита связано с уменьшением глубины кармана при зондировании. Согласно некоторым вариантам реализации настоящего изобретения лечение периимплантита связано с уменьшением рецессии слизистой оболочки. Согласно некоторым вариантам реализации настоящего изобретения лечение периимплантита относится к уменьшению кровотечения при зондировании (например, кровоточивости десен или кровотечения из десен). Согласно некоторым вариантам реализации настоящего изобретения лечение периимплантита относится к уменьшению или потенциальному прекращению потери уровня клинического прикрепления. Согласно некоторым вариантам реализации настоящего изобретения лечение периимплантита связано с улучшением выживаемости имплантатов.

Согласно одному аспекту в настоящем изобретении предложен способ лечения пациента, у которого был диагностирован периимплантит, включающий этап имплантации в периимплантную костную ткань биосовместимого материала для наращивания костной ткани, покрытого матричной композицией, которая обеспечивает местное контролируемое высвобождение фармацевтически активного агента, выбранного из группы, включающей антибиотический агент, противогрибковый агент, антисептический агент, противовоспалительный агент, нестероидный противовоспалительный агент, остеоиндуктивный агент или их комбинацию, в область, в которой желателен рост костной ткани. Согласно некоторым вариантам реализации настоящего изобретения заболевание периимплантной ткани связано с потерей периимплантной костной ткани альвеолярного гребня. Согласно конкретному варианту реализации заболевания периимплантной ткани представляет собой периимплантит. Согласно некоторым вариантам реализации настоящего изобретения этап имплантации фармацевтической композиции согласно настоящему изобретению в периимплантную костную ткань следует за этапом удаления некротических тканей и обеззараживания поверхности внутрикостных периимплантных дефектов. Согласно некоторым вариантам реализации настоящего изобретения "имплантация в периимплантную костную ткань" относится к внесению фармацевтической композиции в зазор или пустоту, образованную между периимплантной костной тканью и имплантатом.

Согласно некоторым вариантам реализации настоящего изобретения фармацевтическая композиция, описанная в настоящем документе, предотвращает или ингибирует образование биопленки в полости рта, которая может образоваться на имплантате и около него. Согласно некоторым вариантам реализации настоящего изобретения материал для наращивания костной ткани с лекарственным покрытием, описанный в настоящем документе, способен вызвать гибель существующей биопленки в полости рта. Важным аспектом терапии с использованием имплантатов является снижение уровня бактериальной нагрузки до уровня, совместимого со здоровьем.

Не желая быть связанными соответствием какой-либо теории или механизму действия, авторы настоящего изобретения полагают, что после применения материал для наращивания костной ткани высвобождает фармацевтически активный агент (например, антибиотический лекарственный препарат) в область костной ткани с признаками рассасывания альвеолярного гребня и окружающие ткани в течение заранее заданного, длительного, контролируемого периода времени. Материал для наращивания костной ткани поддерживает остеокондуктивное восстановление костной ткани и образование плотного контакта костной ткани и имплантата, в то время как контролируемое пролонгированное высвобождение лекарственного препарата из покрывающего матрикса эффективно уничтожает или предотвращает инфекцию костной ткани. Антимикробная активность высвобождаемого лекарственного препарата является вспомогательной для остеокондуктивной активности костного наполнителя и предотвращает его потенциальное отторжение или раннее поглощение патогенами, связанными с оральной костной инфекцией.

Следовательно, фармацевтическая композиция согласно настоящему изобретению предпочтительно

сочетает фармацевтическую активность (например, антибактериальную активность) высвобождаемого фармацевтического агента и остеокондуктивную активность материала для наращивания костной ткани. Терапевтические количества фармацевтически активного агента поддерживаются локально в области потери перимплантной костной ткани, при этом в плазме крови поддерживаются низкие или недетектируемые уровни синтетического материала.

Согласно некоторым вариантам реализации настоящего изобретения биологически разлагаемый материал для наращивания костной ткани, используемый в фармацевтических композициях и способах, раскрытых в настоящем изобретении, выбран из аллогенного (т.е. полученного от человека), ксеногенного (т.е. полученного от животных), синтетического материала для наращивания костной ткани или любой их комбинации. Согласно некоторым вариантам реализации настоящего изобретения материал для наращивания костной ткани имеет минеральную основу. Согласно некоторым вариантам реализации настоящего изобретения материал на минеральной основе является синтетическим. Согласно некоторым вариантам реализации настоящего изобретения материал для наращивания костной ткани выбран из группы, состоящей из β -ортофосфата кальция (β -ТСП), тетракальцийфосфата, α -ортофосфата кальция (α -ТСП), аморфного фосфата кальция, гидроортофосфата кальция, гидроксиапатита, фторапатита, оксиапатита, волластонита, стеклокерамики на основе апатита/волластонита, анортита, фторида кальция, сульфата кальция, карбоната кальция, агреллита, девитрита, канасита, флогопита, монетита, брушита, октакальцийфосфата, витлокита, кордиерита, берлинита, комбеита, кристаллов фосфорной кислоты, гидроортофосфата натрия, других видов биокерамики на основе фосфатов или любой их комбинации. Согласно некоторым вариантам реализации настоящего изобретения материал для наращивания костной ткани представляет собой ортофосфат кальция (β -ТСП), гидроксиапатит или комбинацию обоих указанных соединений. Согласно некоторым вариантам реализации настоящего изобретения материал для наращивания костной ткани состоит из частиц, форма которых выбрана из блока, цилиндра, гранулы, клина, трапеции или любой их комбинации. Согласно некоторым вариантам реализации настоящего изобретения материал для наращивания костной ткани состоит из частиц, средний диаметр которых составляет менее 1000 мкм, менее 900 мкм, менее 800 мкм, менее 700 мкм, менее 600 мкм, менее 500 мкм, менее 400 мкм, менее 300 мкм или менее 200 мкм. Согласно некоторым вариантам реализации настоящего изобретения материал для наращивания костной ткани состоит из частиц, средний диаметр которых находится в пределах от приблизительно 30 до приблизительно 800 мкм; в другом варианте средний диаметр частиц находится в пределах от приблизительно 30 мкм до приблизительно 700 мкм; в другом варианте средний диаметр частиц находится в пределах от приблизительно 30 мкм до приблизительно 500 мкм; в другом варианте средний диаметр частиц находится в пределах от приблизительно 50 мкм до приблизительно 500 мкм; в другом варианте средний диаметр частиц находится в пределах от приблизительно 100 мкм до приблизительно 500 мкм. Согласно некоторым предпочтительным в настоящее время вариантам реализации материал для наращивания костной ткани состоит из частиц, средний диаметр которых находится в пределах от приблизительно 150 до приблизительно 500 мкм. В соответствии с некоторыми предпочтительными в настоящее время вариантами реализации материал для наращивания костной ткани состоит из частиц, средний диаметр которых находится в пределах от приблизительно 30 мкм до приблизительно 150 мкм; в другом варианте от приблизительно 50 мкм до приблизительно 100 мкм.

Согласно некоторым вариантам реализации настоящего изобретения биосовместимая матриксная композиция, используемая для покрытия материала для наращивания костной ткани, представляет собой многослойный матрикс, содержащий биологически совместимый полимер и по меньшей мере один липид, причем указанный матрикс насыщен липидами. В частности, матриксная композиция содержит: (a) биосовместимый полимер; (b) первый липид, содержащий стерин; (c) второй липидный компонент, содержащий по меньшей мере один фосфолипид, содержащий фрагменты жирных кислот, содержащие по меньшей мере 14 атомов углерода; и (d) фармацевтически активный агент.

Согласно некоторым вариантам реализации настоящего изобретения биосовместимый полимер содержит сложный полиэфир, выбранный из группы, состоящей из PLA (полимолочной кислоты), PGA (полигликолевой кислоты), PLGA (сополимера молочной кислоты и гликолевой кислоты) и их комбинаций. Согласно другим вариантам реализации биосовместимый полимер представляет собой полиэтиленгликоль, предпочтительно имеющий молекулярную массу вплоть до 10000 Да. Согласно некоторым вариантам реализации настоящего изобретения биосовместимый полимер составляет 5-30% массы матрикса.

Согласно некоторым вариантам реализации настоящего изобретения первый липид содержит по меньшей мере один стерин. Согласно некоторым вариантам реализации настоящего изобретения стерин представляет собой фитостерин. Согласно некоторым вариантам реализации настоящего изобретения стерин представляет собой зоостерин. Согласно конкретным вариантам реализации стерин представляет собой холестерин. Согласно некоторым вариантам реализации настоящего изобретения первый липидный компонент содержит смесь стеринов. Согласно некоторым вариантам реализации настоящего изобретения первый липидный компонент по существу не содержит нестериновых липидов. Согласно некоторым вариантам реализации настоящего изобретения первый липидный компонент составляет 5-40%

(мас./мас.) матрикса. Согласно некоторым предпочтительным вариантам реализации настоящего изобретения стерин представляет собой холестерин и составляет вплоть до 50% (мас./мас.) от общего содержания липидов в указанной матриксной композиции. Согласно конкретным вариантам реализации настоящего изобретения первый липид и полимер связаны нековалентно. Согласно некоторым вариантам реализации настоящего изобретения стерин представляет собой холестерин и составляет 2-30 мольных процентов от общего содержания липидов в указанной матриксной композиции.

Согласно некоторым вариантам реализации настоящего изобретения каждый из фрагментов жирных кислот фосфолипида содержит по меньшей мере 12 атомов углерода. Согласно некоторым вариантам реализации настоящего изобретения каждый из фрагментов жирных кислот фосфолипида содержит не более 18 атомов углерода. Согласно некоторым вариантам реализации настоящего изобретения цепи жирных кислот фосфолипида являются полностью насыщенными. Согласно некоторым вариантам реализации настоящего изобретения по меньшей мере одна из цепей жирных кислот фосфолипида является ненасыщенной (например, содержит по меньшей мере одну двойную связь). Согласно некоторым вариантам реализации настоящего изобретения обе цепи жирных кислот фосфолипида являются ненасыщенными. Согласно некоторым вариантам реализации настоящего изобретения второй липид содержит фосфолипид, выбранный из группы, состоящей из фосфатидилхолина, смеси фосфатидилхолинов, фосфатидилэтаноламина и их комбинаций. Согласно некоторым вариантам реализации настоящего изобретения второй липид содержит смесь фосфатидилхолинов. Согласно некоторым вариантам реализации настоящего изобретения второй липидный компонент дополнительно содержит дополнительный фосфолипид, выбранный из группы, состоящей из фосфатидилсерина, фосфатидилглицерина и фосфатидилинозита. Согласно некоторым вариантам реализации настоящего изобретения второй липидный компонент составляет 30-80% (мас./мас.) матриксной композиции.

Согласно некоторым вариантам реализации настоящего изобретения фармацевтически активный агент составляет 1-20% (мас./мас.) матриксной композиции. Согласно некоторым вариантам реализации настоящего изобретения фармацевтически активный агент составляет приблизительно 5-15% (мас./мас.) матриксной композиции. Согласно некоторым типичным вариантам реализации настоящего изобретения фармацевтически активный агент составляет приблизительно 8-12% (мас./мас.) матриксной композиции.

Согласно некоторым вариантам реализации настоящего изобретения покрытый материал для наращивания костной ткани, используемый для лечения пациента, у которого диагностировано заболевание периимплантной ткани, содержит приблизительно 60-90% (мас./мас.) материала для наращивания костной ткани и 10-40% (мас./мас.) матриксной композиции, описанной в настоящем документе. Согласно некоторым вариантам реализации настоящего изобретения покрытый материал для наращивания костной ткани содержит приблизительно 70-90% (мас./мас.) материала для наращивания костной ткани и 10-30% (мас./мас.) матриксной композиции. Согласно некоторым вариантам реализации настоящего изобретения покрытый материал для наращивания костной ткани содержит приблизительно 80-95% (мас./мас.) материала для наращивания костной ткани и 5-20% (мас./мас.) матриксной композиции. Согласно некоторым вариантам реализации настоящего изобретения покрытый материал для наращивания костной ткани содержит приблизительно 85-90% (мас./мас.) материала для наращивания костной ткани и 10-15% (мас./мас.) матриксной композиции. Предпочтительно материал для наращивания костной ткани состоит из частиц, средний диаметр которых составляет 500 мкм или менее. Согласно конкретным вариантам реализации настоящего изобретения покрытый материал для наращивания костной ткани содержит приблизительно 88% (мас./мас.) частиц β -TCP, средний размер которых составляет 150-500 мкм, покрытых приблизительно 12% (мас./мас.) матриксной композиции, содержащей по существу приблизительно 2,4% PLGA, приблизительно 1,2% холестерина, приблизительно 5,5% DPPC, приблизительно 1,8% DSPC и приблизительно 1,3% доксициклина гиклата.

Согласно некоторым вариантам реализации настоящего изобретения фармацевтически активный агент встроен в матриксную композицию. Согласно некоторым вариантам реализации настоящего изобретения фармацевтически активный агент представляет собой антибиотический агент. Согласно некоторым вариантам реализации настоящего изобретения фармацевтически активный агент представляет собой противогрибковый агент. Согласно некоторым вариантам реализации настоящего изобретения фармацевтически активный агент представляет собой антисептический агент. Согласно некоторым вариантам реализации настоящего изобретения фармацевтически активный агент представляет собой противовоспалительный агент. Согласно некоторым вариантам реализации настоящего изобретения фармацевтически активный агент представляет собой стероид или нестероидный противовоспалительный лекарственный препарат. Согласно некоторым вариантам реализации настоящего изобретения множество фармацевтически активных агентов встраивают в матриксную композицию, например, комбинацию двух или более антибиотических агентов, комбинацию одного или более антибиотических агентов и одного или более нестероидных противовоспалительных лекарственных препаратов (НПВП). Каждый вариант представляет собой отдельный вариант реализации настоящего изобретения.

Согласно некоторым вариантам реализации настоящего изобретения предложена фармацевтическая композиция, содержащая смесь материала для наращивания костной ткани, покрытого матриксной композицией, и непокрытого материала для наращивания костной ткани. Непокрытый материал для наращи-

вания костной ткани, смешанный с материалом для наращивания костной ткани согласно настоящему изобретению, может быть идентичен покрытому материалу для наращивания костной ткани. Например, покрытый и непокрытый материал для наращивания костной ткани может состоять из β -ТСР. В другом варианте непокрытый материал для наращивания костной ткани может отличаться от покрытого материала для наращивания костной ткани. В другом варианте фармацевтическая композиция может содержать смесь непокрытого материала для наращивания костной ткани в дополнение к покрытым частицам. Согласно некоторым вариантам реализации настоящего изобретения фармацевтическая композиция согласно настоящему изобретению может быть смешана с аллогенным костным материалом до его внесения в область костной ткани с признаками рассасывания альвеолярного гребня и около нее. Согласно некоторым вариантам реализации настоящего изобретения массовое соотношение покрытого материала и непокрытого материала для наращивания костной ткани в фармацевтической композиции согласно настоящему изобретению составляет от 1:10 до 10:1. Согласно некоторым вариантам реализации настоящего изобретения массовое соотношение покрытого материала и непокрытого материала для наращивания костной ткани в фармацевтической композиции согласно настоящему изобретению составляет от 1:5 до 5:1, в другом варианте от 1:4 до 2:1. Согласно типичному варианту реализации массовое соотношение покрытого материала и непокрытого материала для наращивания костной ткани составляет 1:1. Согласно некоторым вариантам реализации настоящего изобретения масса непокрытого материала для наращивания костной ткани в фармацевтической композиции согласно настоящему изобретению составляет менее 90% (мас./мас.) от общей массы фармацевтической композиции. Согласно некоторым вариантам реализации настоящего изобретения масса непокрытого материала для наращивания костной ткани в фармацевтической композиции согласно настоящему изобретению составляет менее 80% (мас./мас.) от общей массы фармацевтической композиции. Согласно некоторым вариантам реализации настоящего изобретения масса непокрытого материала для наращивания костной ткани в фармацевтической композиции согласно настоящему изобретению составляет менее 75% (мас./мас.) от общей массы фармацевтической композиции. Согласно некоторым вариантам реализации настоящего изобретения масса непокрытого материала для наращивания костной ткани в фармацевтической композиции согласно настоящему изобретению составляет менее 70% (мас./мас.) от общей массы фармацевтической композиции. Согласно некоторым вариантам реализации настоящего изобретения масса непокрытого материала для наращивания костной ткани в фармацевтической композиции согласно настоящему изобретению составляет менее 60% (мас./мас.) от общей массы фармацевтической композиции. Согласно некоторым вариантам реализации настоящего изобретения масса непокрытого материала для наращивания костной ткани в фармацевтической композиции согласно настоящему изобретению составляет приблизительно 50% (мас./мас.) от общей массы фармацевтической композиции.

Согласно некоторым вариантам реализации настоящего изобретения фармацевтическая композиция согласно настоящему изобретению содержит материал для наращивания костной ткани, пропитанный и/или поверхность которого покрыта, полностью или частично, матричной композицией, содержащей: (а) биологически разлагаемый сложный полиэфир; (b) стерин; (с) фосфатидилхолин, содержащий фрагменты жирных кислот, содержащие по меньшей мере 14 атомов углерода; и (d) антибиотический агент. Согласно другому варианту реализации настоящего изобретения матричная композиция содержит по меньшей мере 50% липидов по массе. Согласно другому варианту реализации настоящего изобретения матричная композиция является гомогенной.

Согласно некоторым конкретным вариантам реализации настоящего изобретения матричная композиция содержит: (а) биологически разлагаемый сложный полиэфир, выбранный из PLA, PGA и PLGA; (b) холестерин; (с) по меньшей мере один фосфолипид, содержащий фрагменты жирных кислот, содержащие 14-18 атомов углерода; и (d) антибиотический агент. Согласно некоторым вариантам реализации настоящего изобретения биосовместимый сложный полиэфир представляет собой PLGA. Согласно некоторым вариантам реализации настоящего изобретения композиция содержит от 10 до 30% (мас./мас.) PLGA. Согласно некоторым вариантам реализации настоящего изобретения фосфолипид представляет собой фосфатидилхолин. Согласно некоторым вариантам реализации настоящего изобретения фосфатидилхолин представляет собой смесь фосфатидилхолинов. Согласно некоторым вариантам реализации настоящего изобретения фосфатидилхолин(ы) содержит фрагменты насыщенных жирных кислот, т.е. цепи жирных кислот не содержат двойных углерод-углеродных связей. Согласно некоторым вариантам реализации настоящего изобретения фосфатидилхолин представляет собой DPPC, DPSC, DPMC или их комбинацию. Согласно некоторым вариантам реализации настоящего изобретения композиция содержит комбинацию DPPC и DPSC. Согласно некоторым вариантам реализации настоящего изобретения массовое соотношение DPPC и DPSC составляет от приблизительно 10:1 до 1:1. Согласно некоторым вариантам реализации настоящего изобретения антибиотический агент представляет собой тетрациклиновый антибиотический агент. Согласно некоторым вариантам реализации настоящего изобретения тетрациклиновый антибиотический агент представляет собой доксициклин, миноциклин или тетрациклин. Согласно некоторым вариантам реализации настоящего изобретения антибиотический агент составляет 1-20% (мас./мас.) матричной композиции.

Согласно некоторым вариантам реализации настоящего изобретения материал для наращивания ко-

стной ткани покрыт матриксной композицией, причем толщина указанного покрытия составляет 50 мкм или менее; в другом варианте толщина указанного покрытия составляет 40 мкм или менее; в другом варианте толщина указанного покрытия составляет 30 мкм или менее; в другом варианте толщина указанного покрытия составляет 20 мкм или менее. Согласно некоторым вариантам реализации настоящего изобретения материал для наращивания костной ткани покрыт биологически разлагаемой матриксной композицией, причем толщина указанного покрытия варьируется от 1 до 50 мкм; в другом варианте толщина указанного покрытия варьируется от 5 до 50 мкм; в другом варианте толщина указанного покрытия варьируется от 5 до 40 мкм; в другом варианте толщина указанного покрытия варьируется от 5 до 30 мкм; в другом варианте толщина указанного покрытия варьируется от 5 до 20 мкм; в другом варианте толщина указанного покрытия варьируется от 10 до 20 мкм.

Согласно некоторым типичным вариантам реализации настоящего изобретения предложен материал для наращивания костной ткани, по меньшей мере часть поверхности которого покрыта матриксной композицией, содержащей: (a) биологически разлагаемый полиэфир, выбранный из PLA, PGA и PLGA; (b) стерин, который нековалентно связан с полиэфиром; (c) по меньшей мере один фосфолипид, содержащий фрагменты жирных кислот, содержащие 14-18 атомов углерода; и (d) антибиотический агент. Согласно некоторым вариантам реализации настоящего изобретения фосфолипид представляет собой фосфатидилхолин. Согласно некоторым вариантам реализации настоящего изобретения фосфатидилхолин представляет собой DPPC, DSPC, DMPC или их комбинацию. Согласно некоторым вариантам реализации настоящего изобретения фрагменты жирных кислот являются насыщенными. Согласно некоторым вариантам реализации настоящего изобретения фосфолипиды содержат жирные кислоты, содержащие 16-18 атомов углерода. Согласно некоторым вариантам реализации настоящего изобретения полиэфир представляет собой PLGA. Согласно некоторым вариантам реализации настоящего изобретения стерин представляет собой холестерин. Согласно некоторым вариантам реализации настоящего изобретения антибиотический агент выбран из доксициклина и рифампицина. Согласно некоторым вариантам реализации настоящего изобретения антибиотический агент представляет собой доксициклина гиклат. Согласно некоторым типичным вариантам реализации настоящего изобретения материал для наращивания костной ткани представляет собой синтетический костный наполнитель, выбранный из группы, состоящей из α -ортофосфата кальция (α -TCP), β -ортофосфата кальция (β -TCP), гидроксиапатита, смеси α -TCP и β -TCP или смеси любых из вышеперечисленных. Согласно некоторым вариантам реализации настоящего изобретения материал для наращивания костной ткани представляет собой β -TCP со средним размером частиц приблизительно 100-500 мкм.

Согласно некоторым конкретным вариантам реализации настоящего изобретения материал для наращивания костной ткани в соответствии с вариантом реализации настоящего изобретения содержит: (a) 83-90% (мас./мас.) β -TCP; (b) 1,5-4,0% (мас./мас.) PLGA; (c) 0,8-2% (мас./мас.) холестерина; (d) 4,0-8,0% (мас./мас.) DPPC; (e) 1,0-3,0% (мас./мас.) DSPC; (f) 0,2-2% (мас./мас.) доксициклина.

Согласно некоторым конкретным вариантам реализации настоящего изобретения предложена фармацевтическая композиция, содержащая смесь частиц β -TCP со средним размером частиц от приблизительно 100 до приблизительно 500 мкм, которые покрыты в соответствии с вариантом реализации настоящего изобретения, и непокрытых частиц β -TCP, предпочтительно со средним размером частиц от приблизительно 100 до 500 мкм, причем указанная фармацевтическая композиция содержит (a) 90-95% (мас./мас.) β -TCP; (b) 1,0-2,0% (мас./мас.) PLGA; (c) 0,4-0,8% (мас./мас.) холецирина; (d) 2,0-4,0% (мас./мас.) DPPC; (e) 0,7-1,3% (мас./мас.) DSPC; (f) 0,2-2% (мас./мас.) доксициклина. Согласно некоторым вариантам реализации настоящего изобретения фармацевтическая композиция предназначена для имплантации в область потери периимплантной костной ткани. Согласно некоторым вариантам реализации настоящего изобретения фармацевтическая композиция содержит комбинацию покрытых и непокрытых частиц β -TCP со средним размером частиц 100-500 мкм в соотношении 1:1.

Согласно дополнительным конкретным вариантам реализации фармацевтической композиции содержит комбинацию покрытых и непокрытых частиц β -TCP в соотношении 1:1, причем общее массовое соотношение между ингредиентами фармацевтической композиции составляет 93-94% (мас./мас.) β -TCP, 1,1-1,5% PLGA, приблизительно 0,6-0,7% холестерина, приблизительно 2,7-3,2% DPPC, приблизительно 0,8-1,1% DSPC и приблизительно 0,4-0,7% доксициклина гиклата. Согласно некоторым конкретным вариантам реализации фармацевтическая композиция содержит комбинацию покрытых и непокрытых частиц β -TCP в соотношении 1:1, причем общее массовое соотношение между ингредиентами фармацевтической композиции составляет 93,5% (мас./мас.) β -TCP, 1,3% PLGA, приблизительно 0,65% холестерина, приблизительно 2,94% DPPC, приблизительно 0,98% DSPC и приблизительно 0,60% доксициклина гиклата. Согласно некоторым вариантам реализации настоящего изобретения средний размер частиц β -TCP составляет 150-500 мкм.

Согласно некоторым вариантам реализации настоящего изобретения каждый 1 г фармацевтической композиции в соответствии с вариантами реализации настоящего изобретения, например, множество покрытых гранул β -TCP или смесь покрытых и непокрытых гранул β -TCP, содержит от приблизительно 0,04 до приблизительно 0,2 г доксициклина. Согласно некоторым вариантам реализации настоящего изобретения

бретения каждый 1 г фармацевтической композиции в соответствии с вариантами реализации настоящего изобретения содержит от приблизительно 0,04 до приблизительно 0,1 г доксицилина. Согласно другим вариантам реализации настоящего изобретения каждый 1 г фармацевтической композиции в соответствии с настоящим изобретением содержит от приблизительно 0,04 до приблизительно 0,08 г доксицилина.

Согласно некоторым вариантам реализации настоящего изобретения некоторое количество материала для наращивания костной ткани обеспечивает локальное пролонгированное высвобождение фармацевтически активного агента в области потери периимплантной костной ткани. Согласно некоторым вариантам реализации настоящего изобретения композицию применяют в дозе 5 г или ниже в расчете на одну область потери периимплантной костной ткани. Согласно некоторым вариантам реализации настоящего изобретения фармацевтическую композицию согласно настоящему изобретению вводят в дозе, которая находится в диапазоне от 0,1 до 5 г в расчете на одну область потери периимплантной костной ткани. Следует понимать, что в зависимости от состояния области потери периимплантной костной ткани (например, в отношении глубины кармана при зондировании, рецессии слизистой оболочки, кровотечения при зондировании и потери уровня клинического прикрепления) можно использовать более высокую или более низкую дозу в расчете на одну область потери периимплантной костной ткани по усмотрению специалиста в данной области техники. После введения или имплантации фармацевтической композиции согласно настоящему изобретению в область потери периимплантной костной ткани покрытый материал для наращивания костной ткани высвобождает лекарственный препарат в полость кости и окружающую среду в течение заданного, длительного, контролируемого периода времени. Остов материала для наращивания костной ткани поддерживает остеокондуктивное восстановление костей путем повторного поглощения и замещения костной тканью во время процесса заживления. Помимо этого его остеокондуктивные свойства улучшают заживление костной ткани, в то время как контролируемое пролонгированное высвобождение антимикробного лекарственного препарата из покрывающего матриксного состава эффективно предотвращает или уничтожает инфекцию костей и десен, окружающих внутричелюстной имплантат. Антимикробная активность высвобождаемого лекарственного препарата является вспомогательной в отношении остеокондуктивной активности материала для наращивания костной ткани, а также предотвращает развитие острых или хронических инфекций костной ткани в результате загрязнения внутричелюстного имплантата или тканей, окружающих внутричелюстной имплантат.

Согласно некоторым вариантам реализации настоящего изобретения фармацевтическую композицию вводят непосредственно в область потери периимплантной костной ткани в виде порошка (например, в гранулированной форме с гранулами, средний диаметр которых составляет приблизительно 500 мкм, предпочтительно 100-500 мкм). Для простоты применения фармацевтическая композиция может быть изготовлена в виде пасты (т.е. коллоидной пасты) до ее внесения в область потери периимплантной костной ткани. Как правило, пасту получают путем гидратации фармацевтической композиции согласно настоящему изобретению водным раствором перед ее применением. Согласно некоторым вариантам реализации настоящего изобретения гидратация должна быть проведена не более чем за 2 ч до внесения полученной пасты в область потери периимплантной костной ткани, предпочтительно не более чем за 30 мин до внесения в область потери периимплантной костной ткани. Согласно некоторым вариантам реализации настоящего изобретения паста может быть получена, если количество водного раствора (например, физиологического раствора), которое смешивают с субстратами с лекарственным покрытием, составляет от 0,1:1 до 1:1 (мас./мас.) соответственно; предпочтительно от 0,3:1 до 0,6:1 (мас./мас.) соответственно. При внесении в область потери периимплантной костной ткани фармацевтическую композицию приводят в контакт с поверхностью имплантата, челюстной костью и окружающими мягкими тканями, где она стимулирует заживление ран вокруг фиксатора имплантата в полости рта, а также стимулирует остеокондуктивное восстановление путем повторного всасывания и замещения костной тканью во время процесса заживления. Согласно некоторым вариантам реализации настоящего изобретения в тех случаях, когда материал для наращивания костной ткани обеспечен в гранулированной форме и средний диаметр гранул составляет приблизительно 150 мкм или менее, предпочтительно 100 или менее, введение или имплантацию фармацевтической композиции в область потери периимплантной костной ткани можно осуществлять путем введения фармацевтической композиции с помощью нехирургического вмешательства или через минимально инвазивный чрескожный путь. Как правило, гранулы будут гидратированы, как описано выше, перед их введением.

В соответствии с дополнительными вариантами реализации водный раствор, используемый для гидратации фармацевтической композиции согласно настоящему изобретению перед ее внесением в периимплантную область костной ткани, представляет собой физиологический раствор. Согласно некоторым вариантам реализации настоящего изобретения водный раствор содержит фармацевтически активный агент (например, антибиотический агент), причем указанный фармацевтически активный агент может быть идентичным или отличаться от другого фармацевтически активного агента в матриксной композиции. Согласно другим вариантам реализации настоящего изобретения водный раствор содержит антибиотический агент или агент, который индуцирует или стимулирует рост костной ткани, такой как ос-

теоиндуктивный фактор, фактор роста или их комбинацию. Согласно другому варианту реализации водный раствор содержит противогрибковый агент, антисептический агент, противовоспалительный агент, нестероидный противовоспалительный агент или их комбинацию. Не желая быть связанными соответствием какой-либо теории или механизму действия, авторы настоящего изобретения полагают, что водный раствор, смешанный с фармацевтической композицией согласно настоящему изобретению, диффундирует или проникает в пористый непокрытый материал для наращивания костной ткани. В том случае, когда водный раствор дополнительно содержит активный агент, такой как, например, антибиотический агент, активный агент, проникший в пористый материал для наращивания костной ткани, высвобождается вскоре после внесения гидратированной фармацевтической композиции в область потери периимплантной костной ткани, обеспечивая тем самым немедленное или краткосрочное высвобождение антибиотического агента. Следовательно, система, в которой сочетается кратковременное высвобождение (например, взрывное высвобождение) и длительное или пролонгированное высвобождение фармацевтически активного антибиотического агента, может быть получена путем смешивания изделия согласно настоящему изобретению с водным раствором, содержащим активный агент.

Согласно некоторым вариантам реализации настоящего изобретения способы согласно настоящему изобретению можно применять в тех случаях, когда область потери периимплантной костной ткани является стерильной, загрязненной или даже инфицированной в момент имплантации фармацевтической композиции.

Согласно некоторым вариантам реализации настоящего изобретения фармацевтическую композицию вносят или имплантируют так, чтобы она соответствовала области потери периимплантной костной ткани у пациента.

Согласно некоторым вариантам реализации настоящего изобретения фармацевтическую композицию согласно настоящему изобретению можно вносить или имплантировать совместно с внутречелюстным имплантатом во время процедуры или хирургического вмешательства по введению внутречелюстного имплантата для предотвращения возникновения заболевания периимплантной ткани. Согласно некоторым вариантам реализации настоящего изобретения заболевание периимплантной ткани представляет собой периимплантит.

Способы согласно настоящему изобретению могут существенно сократить время заживления и реабилитации периимплантной костной ткани и улучшить показатели выживаемости имплантатов. Согласно некоторым вариантам реализации настоящего изобретения способы согласно настоящему изобретению можно применять в комбинации по меньшей мере с одним из стандартных способов лечения периимплантита. Неограничивающие примеры стандартных способов лечения, которые будут использованы в комбинации со способами согласно настоящему изобретению, включают, но не ограничиваются ими, удаление некротических тканей подслизистой оболочки; локальную и/или системную доставку антибиотиков, воздушно-абразивную полировку подслизистой оболочки порошком на основе глицина, лазерную обработку и снятие зубных отложений ультразвуком. Способы согласно настоящему изобретению обладают преимуществом по сравнению с обычными способами лечения периимплантита, поскольку они позволяют усилить образование периимплантной костной ткани при лечении инфильтрата воспалительных клеток в периимплантных поражениях. Следует понимать, что в зависимости от состояния периимплантной костной ткани и, в частности, объема потери периимплантной костной ткани альвеолярного гребня, могут потребоваться дополнительные способы лечения, включающие дополнительное применение фармацевтической композиции согласно настоящему изобретению в области потери периимплантной костной ткани. Например, в зависимости от объема потери периимплантной костной ткани альвеолярного гребня второе применение фармацевтической композиции согласно настоящему изобретению в области потери костной ткани можно осуществлять в любой момент времени после первого этапа лечения, по усмотрению квалифицированного врача.

Фармацевтическую композицию, используемую в способах согласно настоящему изобретению, вносят или имплантируют локально в пустоты зубной кости с помощью шпателя, шприца или любого другого подходящего способа, с использованием мембранного покрытия или без него.

Согласно некоторым вариантам реализации в настоящем изобретении предложены способы лечения заболеваний периимплантных тканей, характеризующихся разрушением гребня альвеолярной кости, поддерживающей имплантат, причем указанный способ включает следующие этапы:

а) смешивание фармацевтической композиции, содержащей смесь биосовместимого материала для наращивания костной ткани, покрытого матриксной композицией, которая обеспечивает локальное контролируемое и пролонгированное высвобождение по меньшей мере одного фармацевтически активного агента, и непокрытого материала для наращивания костной ткани, причем массовое соотношение покрытого и непокрытого материала для наращивания костной ткани составляет от 1:10 до 10:1, с водным раствором, при этом массовое соотношение фармацевтической композиции и водного раствора находится в пределах от 10:1 до 1:1 (мас./мас.);

б) внесение или имплантацию продукта этапа (а) в область потери периимплантной костной ткани.

Настоящее изобретение относится к способам лечения заболеваний периимплантных тканей, в частности заболевания периимплантной ткани, характеризующегося разрушением гребня альвеолярной

кости, поддерживающей имплантат. В частности, в настоящем изобретении предложен способ, включающий этап внесения в периимплантную костную ткань с признаками рассасывания гребня фармацевтической композиции, содержащей биосовместимый материал для наращивания костной ткани, покрытый матричной композицией, которая обеспечивает локальное контролируемое и пролонгированное высвобождение по меньшей мере одного фармацевтически активного агента в области потери костной ткани. Предпочтительно фармацевтически активный агент содержит антибиотический агент, противогрибковый агент, противовоспалительный агент, антисептический агент, агент, который индуцирует или стимулирует рост костной ткани, или их комбинацию.

Термин "контролируемое высвобождение" относится к контролю скорости и/или количества фармацевтически активного агента(ов), который доставляют с помощью матричных композиций согласно настоящему изобретению. Контролируемое высвобождение может быть непрерывным или прерывистым, и/или линейным или нелинейным.

Термин "замедленное высвобождение" означает, что фармацевтически активный агент высвобождается в течение длительного периода времени.

В настоящей заявке термин "биоупленка" определяется в соответствии с его обычным значением в данной области техники как структурированное сообщество микроорганизмов, которые растут, будучи прикрепленными к поверхности, и вырабатывают слизистый слой из внеклеточных полимеров, при этом микробные сообщества встроены в защитную среду. Поверхности, к которым прикреплена биоупленка, могут представлять собой инертные или живые поверхности (например, сам имплантат, периимплантная костная ткань и окружающие мягкие ткани, и некротические клетки). Сообщество биоупленки может включать бактерии, грибы, дрожжи, простейшие и другие микроорганизмы.

Общие характеристики матричной композиции, используемой для покрытия субстрата.

Матричная композиция, используемая для пропитки или нанесения покрытия на материал для наращивания костной ткани в соответствии с некоторыми вариантами реализации настоящего изобретения, содержит: (a) биосовместимый полимер, (b) первый липидный компонент, содержащий по меньшей мере один стерин, который нековалентно связан с биосовместимым полимером, (c) второй липидный компонент, содержащий по меньшей мере один фосфолипид, содержащий фрагменты жирных кислот, содержащие по меньшей мере 12 атомов углерода, и (d) фармацевтически активный агент. Матричные композиции обеспечивают замедленное высвобождение фармацевтически активного агента в область периимплантной костной ткани с признаками рассасывания альвеолярного гребня у субъекта. Согласно некоторым вариантам реализации настоящего изобретения субъект представляет собой индивидуума, пациента, у которого диагностирован периимплантит.

Согласно конкретным вариантам реализации настоящего изобретения полимер и липиды образуют структурно упорядоченную матричную композицию, насыщенную липидами, которая по существу не содержит воды. Согласно некоторым вариантам реализации настоящего изобретения матричная композиция имеет высокоорганизованную многослойную структуру, в которой полимер и липиды организованы в виде нескольких чередующихся слоев. Согласно некоторым вариантам реализации настоящего изобретения биосовместимый покрывающий матрикс содержит по меньшей мере приблизительно 50% общего количества липидов по массе. Согласно некоторым вариантам реализации настоящего изобретения покрывающая матричная композиция содержит по меньшей мере 40% фосфолипидов по массе. Согласно некоторым вариантам реализации настоящего изобретения матричная композиция содержит по меньшей мере 10% полимера по массе. Согласно некоторым вариантам реализации настоящего изобретения матричная композиция содержит по меньшей мере 5% антибиотика по массе.

Согласно некоторым вариантам реализации настоящего изобретения матричная композиция содержит по меньшей мере 10% биосовместимого полимера по массе. Согласно некоторым вариантам реализации настоящего изобретения матричная композиция содержит приблизительно 10-30% полимера по массе. Согласно некоторым вариантам реализации настоящего изобретения матричная композиция содержит приблизительно 15-25% полимера по массе. Согласно некоторым вариантам реализации настоящего изобретения матричная композиция содержит приблизительно 20% полимера по массе. Согласно некоторым вариантам реализации настоящего изобретения биосовместимый полимер составляет по меньшей мере 10% (мас./мас.), по меньшей мере 11% (мас./мас.), по меньшей мере 12% (мас./мас.), по меньшей мере 13% (мас./мас.), по меньшей мере 14% (мас./мас.), по меньшей мере 15% (мас./мас.), по меньшей мере 16% (мас./мас.), по меньшей мере 17% (мас./мас.), по меньшей мере 18% (мас./мас.), по меньшей мере 19% (мас./мас.), по меньшей мере 20% (мас./мас.), по меньшей мере 21% (мас./мас.), по меньшей мере 22% (мас./мас.), по меньшей мере 23% (мас./мас.), по меньшей мере 24% (мас./мас.), по меньшей мере 25% (мас./мас.), по меньшей мере 26% (мас./мас.), по меньшей мере 27% (мас./мас.), по меньшей мере 28% (мас./мас.), по меньшей мере 29% (мас./мас.), или по меньшей мере 30% (мас./мас.) матрикса.

Согласно некоторым вариантам реализации настоящего изобретения полимер представляет собой биологически разлагаемый сложный полиэфир. Согласно некоторым вариантам реализации настоящего изобретения сложный полиэфир выбран из группы, состоящей из PLA (полимолочной кислоты). Термин "PLA" относится к поли-L-лактиду, поли-D-лактиду и поли-DL-лактиду. Согласно другому варианту ре-

ализации полимер представляет собой PGA (полигликолевую кислоту). Согласно другому варианту реализации полимер представляет собой PLGA (сополимер молочной кислоты и гликолевой кислоты). PLA, содержащаяся в PLGA, может представлять собой любую PLA, известную в данной области техники, например, смесь энантиомеров или рацемат. PLGA в соответствии со способами и композициями согласно настоящему изобретению в другом варианте реализации имеет соотношение молочной кислоты/гликолевой кислоты 50:50. Согласно другому варианту реализации соотношение составляет 60:40. Согласно другому варианту реализации соотношение составляет 75:25. Согласно другому варианту реализации соотношение составляет 85:15. Согласно другому варианту реализации соотношение составляет 90:10. Согласно другому варианту реализации соотношение составляет 95:5. Согласно другому варианту реализации соотношение представляет собой другое соотношение, которое пригодно для получения профиля пролонгированного или замедленного высвобождения в условиях *in vivo*. PLGA может представлять собой случайный или блокочный сополимер. Каждая возможность представляет собой отдельный вариант реализации настоящего изобретения. Следует подчеркнуть, что полимер может быть любого размера или длины (т.е. любой молекулярной массы).

Согласно другому варианту реализации настоящего изобретения биологически разлагаемый полиэфир может быть выбран из группы, состоящей из поликапролактона, полигидроксиалканоата, полипропиленфумарата, полиортоэфира, полиангирида и полиалкилцианоакрилата, при условии, что полиэфир содержит фрагмент, являющийся акцептором водородной связи. Согласно другому варианту реализации настоящего изобретения биологически разлагаемый полиэфир представляет собой блок-сополимер, содержащий комбинацию любых двух мономеров, выбранных из группы, состоящей из PLA, PGA, PLGA, поликапролактона, полигидроксиалканоата, полипропиленфумарата, полиортоэфира, полиангирида и полиалкилцианоакрилата. Согласно другому варианту реализации биологически разлагаемый сложный полиэфир представляет собой случайный сополимер, содержащий комбинацию любых двух из перечисленных выше мономеров. Каждая возможность представляет собой отдельный вариант реализации настоящего изобретения.

Термин "биологически разлагаемый" относится к веществу, которое со временем разложится в результате гидролитического действия, под действием ферментов и/или других аналогичных механизмов в человеческом организме. Термин "биологически разлагаемый" дополнительно подразумевает, что вещество может разрушиться или разложиться в организме до нетоксичных компонентов после или в тот период, когда терапевтический агент высвобождался или высвобождается.

Согласно некоторым вариантам реализации настоящего изобретения полимер представляет собой полиэтиленгликоль (ПЭГ), предпочтительно свободный полиэтиленгликоль, имеющий молекулярную массу вплоть до 10000 Да, предпочтительно от 1000 до 8000 Да, более предпочтительно от 1000 до 5000 Да.

Термин "биосовместимый" относится к веществу, которое не будет вызывать существенного раздражения ткани или некроза в ткани-мишени.

Согласно некоторым вариантам реализации настоящего изобретения матриксная композиция содержит вплоть до 40% (мас./мас.) первого липидного компонента, содержащего стерин, который нековалентно связан с биосовместимым полимером. Согласно некоторым вариантам реализации настоящего изобретения стерин составляет приблизительно 30% (мас./мас.) от массы матриксной композиции. Согласно некоторым вариантам реализации настоящего изобретения матриксная композиция содержит приблизительно 5-40% (мас./мас.) первого липидного компонента, содержащего стерин. Согласно некоторым вариантам реализации настоящего изобретения матриксная композиция содержит приблизительно 5-30% (мас./мас.) стерина. Согласно некоторым вариантам реализации настоящего изобретения матриксная композиция содержит приблизительно 5-20% (мас./мас.) стерина. Согласно некоторым вариантам реализации настоящего изобретения матриксная композиция содержит приблизительно 5-15% (мас./мас.) стерина. Согласно некоторым вариантам реализации настоящего изобретения матриксная композиция содержит приблизительно 7-13% (мас./мас.) стерина. Согласно некоторым вариантам реализации настоящего изобретения матриксная композиция содержит приблизительно 9-11% (мас./мас.) стерина. В соответствии с некоторыми типичными вариантами реализации матриксная композиция содержит приблизительно 10% (мас./мас.) стерина. Согласно некоторым вариантам реализации настоящего изобретения стерин составляет по меньшей мере 5% (мас./мас.), по меньшей мере 6% (мас./мас.), по меньшей мере 7% (мас./мас.), по меньшей мере на 8% (мас./мас.), по меньшей мере 9% (мас./мас.), по меньшей мере 10% (мас./мас.), по меньшей мере 11% (мас./мас.), по меньшей мере 12% (мас./мас.), по меньшей мере 13% (мас./мас.), по меньшей мере 14% (мас./мас.), по меньшей мере 15% (мас./мас.), по меньшей мере 16% (мас./мас.), по меньшей мере 17% (мас./мас.), по меньшей мере 18% (мас./мас.), или по меньшей мере 19% (мас./мас.) матрикса. Согласно некоторым вариантам реализации настоящего изобретения стерин составляет не более 20% (мас./мас.), не более 19% (мас./мас.), не более 18% (мас./мас.), не более 17% (мас./мас.), не более 16% (мас./мас.), не более 15% (мас./мас.), не более 14% (мас./мас.), не более 13% (мас./мас.), не более 12% (мас./мас.), не более 11% (мас./мас.), не более 10% (мас./мас.), не более 9% (мас./мас.), не более 8% (мас./мас.), не более 7% (мас./мас.), не более 6% (мас./мас.) или не более 5% (мас./мас.) матрикса. Согласно некоторым предпочтительным вариантам стерин представляет собой хо-

лестерин.

Согласно некоторым вариантам реализации настоящего изобретения матриксная композиция содержит по меньшей мере приблизительно 30% (мас./мас.) второго липидного компонента, содержащего по меньшей мере один фосфолипид, содержащий фрагменты жирных кислот, содержащие по меньшей мере 12 атомов углерода. Согласно некоторым вариантам реализации настоящего изобретения матриксная композиция содержит по меньшей мере приблизительно 40% (мас./мас.) второго липидного компонента, содержащего по меньшей мере один фосфолипид, содержащий фрагменты жирных кислот, содержащие по меньшей мере 12 атомов углерода. Согласно некоторым вариантам реализации настоящего изобретения матриксная композиция содержит приблизительно 40-75% (мас./мас.) второго липидного компонента, содержащего по меньшей мере один фосфолипид, содержащий фрагменты жирных кислот, содержащие по меньшей мере 12 атомов углерода. Согласно некоторым вариантам реализации настоящего изобретения матриксная композиция содержит приблизительно 50-70% (мас./мас.) второго липидного компонента, содержащего по меньшей мере один фосфолипид, содержащий фрагменты жирных кислот, содержащие по меньшей мере 12 атомов углерода. В соответствии с некоторыми типичными вариантами реализации матриксная композиция содержит приблизительно 60% (мас./мас.) второго липидного компонента, содержащего по меньшей мере один фосфолипид, содержащий фрагменты жирных кислот, содержащие по меньшей мере 12 атомов углерода. Согласно некоторым вариантам реализации настоящего изобретения второй липидный компонент, содержащий по меньшей мере один фосфолипид, содержащий фрагменты жирных кислот, содержащие по меньшей мере 12 атомов углерода, составляет по меньшей мере 40% (мас./мас.), по меньшей мере 45% (мас./мас.), по меньшей мере 50% (мас./мас.), по меньшей мере 55% (мас./мас.), по меньшей мере 60% (мас./мас.), по меньшей мере 65% (мас./мас.) или по меньшей мере 70% (мас./мас.) матрикса. Согласно некоторым вариантам реализации настоящего изобретения второй липидный компонент, содержащий по меньшей мере один фосфолипид, содержащий фрагменты жирных кислот, содержащие по меньшей мере 12 атомов углерода, составляет не более 75% (мас./мас.), не более 70% (мас./мас.), не более 65% (мас./мас.) матрикса. Согласно некоторым вариантам реализации настоящего изобретения второй липидный компонент содержит по меньшей мере одну молекулу фосфолипида, содержащего фрагменты жирных кислот, содержащие по меньшей мере 14 атомов углерода. Согласно некоторым вариантам реализации настоящего изобретения второй липидный компонент содержит по меньшей мере одну молекулу фосфатидилхолина, содержащего фрагменты жирных кислот, содержащие по меньшей мере 14 атомов углерода. Согласно некоторым вариантам реализации настоящего изобретения молекулы фосфатидилхолина композиции содержат DMPC. Согласно некоторым вариантам реализации настоящего изобретения молекулы фосфатидилхолина композиции содержат DPPC. Согласно некоторым вариантам реализации настоящего изобретения молекулы фосфатидилхолина композиции содержат DSPC. Согласно некоторым вариантам реализации настоящего изобретения матриксная композиция содержит DOPC. Согласно некоторым вариантам реализации настоящего изобретения матриксная композиция содержит смесь DOPC со вторым фосфолипидом, содержащим фрагменты жирных кислот, содержащие по меньшей мере 14 атомов углерода. Согласно некоторым вариантам реализации настоящего изобретения матриксная композиция содержит смесь DMPC и DPPC. Как правило, соотношение DMPC и DPPC в композиции составляет от приблизительно 10:1 до 1:10. Согласно некоторым вариантам реализации настоящего изобретения матриксная композиция содержит смесь DPPC и DSPC. Как правило, соотношение DPPC и DSPC в составе составляет приблизительно от 10:1 до 1:1; предпочтительно от 5:1 до 2:1; более предпочтительно соотношение между DPPC и DSPC в составе составляет приблизительно 3:1. Согласно некоторым вариантам реализации настоящего изобретения матриксная композиция содержит приблизительно 50-70% (мас./мас.) смеси DMPC и DPPC. Согласно некоторым вариантам реализации настоящего изобретения матриксная композиция содержит приблизительно 50-70% (мас./мас.) смеси DPPC и DSPC.

Согласно некоторым вариантам реализации настоящего изобретения массовое соотношение липид:полимер композиции согласно настоящему изобретению составляет от 1:1 до 9:1, включительно. Согласно другому варианту реализации соотношение составляет от 2:1 до 9:1, включительно. Согласно другому варианту реализации соотношение составляет от 3:1 до 9:1, включительно. Согласно другому варианту реализации соотношение составляет от 4:1 до 9:1, включительно. Согласно другому варианту реализации соотношение составляет от 5:1 до 9:1, включительно. Согласно другому варианту реализации соотношение составляет от 6:1 до 9:1, включительно. Согласно другому варианту реализации соотношение составляет от 7:1 до 9:1, включительно. Согласно другому варианту реализации соотношение составляет от 8:1 до 9:1, включительно. Согласно другому варианту реализации соотношение составляет от 1,5:1 до 9:1, включительно. Каждая возможность представляет собой отдельный вариант реализации настоящего изобретения.

Следует подчеркнуть, что период замедленного высвобождения с использованием композиций согласно настоящему изобретению может быть запрограммирован с учетом биохимических и/или биофизических свойств биополимера и липида. В частности, следует рассматривать скорость разрушения полимера и текучесть липидов. Например, полимер PLGA (85:15) будет разрушаться медленнее, чем полимер PLGA (50:50). Фосфатидилхолин (12:0) более текучий (менее жесткий и менее упорядоченный) при

температуре тела, чем фосфатидилхолин (18:0). Следовательно, например, скорость высвобождения лекарственного препарата, включенного в матриксную композицию, содержащую PLGA (85:15) и фосфатидилхолин (18:0), будет более низкой, чем у лекарственного препарата, включенного в матрикс, состоящий из PLGA (50:50) и фосфатидилхолина (14:0). Другой аспект, который будет определять скорость высвобождения, включает физические характеристики захваченного или встроенного лекарственного препарата. Помимо этого скорость высвобождения лекарственных препаратов можно дополнительно контролировать путем добавления в матриксную композицию других липидов, некоторые из которых описаны ниже.

Согласно некоторым вариантам реализации настоящего изобретения матриксная композиция содержит приблизительно 1-20% (мас./мас.) фармацевтически активного агента. Согласно некоторым вариантам реализации настоящего изобретения матриксная композиция содержит приблизительно 5-15% (мас./мас.) фармацевтически активного агента. Согласно некоторым вариантам реализации настоящего изобретения матриксная композиция содержит приблизительно 8-12% (мас./мас.) фармацевтически активного агента. Согласно некоторым вариантам реализации настоящего изобретения матриксная композиция содержит приблизительно 10% (мас./мас.) фармацевтически активного агента. Согласно некоторым вариантам реализации настоящего изобретения фармацевтически активный агент составляет по меньшей мере 1% (мас./мас.), по меньшей мере 2% (мас./мас.), по меньшей мере 3% (мас./мас.), по меньшей мере 4% (мас./мас.), по меньшей мере 5% (мас./мас.), по меньшей мере 6% (мас./мас.), по меньшей мере 7% (мас./мас.), по меньшей мере 8% (мас./мас.), по меньшей мере 9% (мас./мас.), по меньшей мере 10% (мас./мас.), по меньшей мере 11% (мас./мас.), по меньшей мере 12% (мас./мас.), по меньшей мере 13% (мас./мас.), по меньшей мере 14% (мас./мас.), по меньшей мере 15% (мас./мас.), по меньшей мере 16% (мас./мас.), по меньшей мере 17% (мас./мас.), по меньшей мере 18% (мас./мас.) или по меньшей мере 19% (мас./мас.) матрикса. Согласно некоторым вариантам реализации настоящего изобретения фармацевтически активный агент составляет не более 20% (мас./мас.), не более 19% (мас./мас.), не более 18% (мас./мас.), не более 17% (мас./мас.), не более 16% (мас./мас.), не более 15% (мас./мас.), не более 14% (мас./мас.), не более 13% (мас./мас.), не более 12% (мас./мас.), не более 11% (мас./мас.), не более 10% (мас./мас.), не более 9% (мас./мас.), не более 8% (мас./мас.), не более 7% (мас./мас.), не более 6 (мас./мас.), не более 5% (мас./мас.) матрикса. Согласно некоторым вариантам реализации настоящего изобретения фармацевтически активный агент представляет собой антибиотический агент. Согласно некоторым вариантам реализации настоящего изобретения фармацевтически активный агент представляет собой противогрибковый агент. Согласно некоторым вариантам реализации настоящего изобретения фармацевтически активный агент представляет собой антисептический агент. Согласно некоторым вариантам реализации настоящего изобретения фармацевтически активный агент представляет собой противовоспалительный агент. Согласно некоторым вариантам реализации настоящего изобретения фармацевтически активный агент представляет собой стероидный или нестероидный противовоспалительный препарат. Согласно некоторым вариантам реализации настоящего изобретения множество фармацевтически активных агентов включены в матриксную композицию, например, комбинация двух или более антибиотических агентов, комбинация одного или более антибиотических агентов и одного или более противогрибковых агентов, комбинация одного или более антибиотических агентов и одного или более нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП). Согласно некоторым вариантам реализации настоящего изобретения фармацевтически активный агент входит в состав матриксной композиции. Каждая возможность представляет собой отдельный вариант реализации настоящего изобретения. Согласно некоторым вариантам реализации настоящего изобретения фармацевтически активный агент имеет низкую растворимость в воде. Согласно другому варианту реализации фармацевтически активный агент является гидрофобным. Согласно другому варианту реализации фармацевтически активный агент является амфипатическим.

Термин "гидрофобный" относится к материалу, растворимость которого в дистиллированной воде при температуре окружающей среды составляет менее чем приблизительно 1 г на 100 мл, или менее чем приблизительно 0,5 г на 100 мл, или менее чем приблизительно 0,1 г на 100 мл.

В настоящей заявке фармацевтически активный агент, имеющий низкую растворимость в воде, относится к материалу, растворимость которого в дистиллированной воде при температуре окружающей среды составляет менее чем приблизительно 3 г на 100 мл, или менее чем приблизительно 2 г на 100 мл, или 1-2 г на 100 мл.

В соответствии с некоторыми вариантами реализации настоящего изобретения фармацевтически активный агент, используемый в способах согласно некоторым вариантам реализации настоящего изобретения, представляет собой антибиотический агент, выбранный из группы, состоящей из пенициллиновых антибиотиков, цефалоспориновых антибиотиков, макролидных антибиотиков, тетрациклиновых антибиотиков, глицилциклиновых антибиотиков, фосфомициновых антибиотиков, аминогликозидных антибиотиков и новых хинолоновых антибиотиков. Неограничивающие примеры антибиотиков включают амиксциллин, амксициллин/клавулановую кислоту, ампициллин/сульбактам, пенициллин, метронидазол, клиндамицин, хлортетрациклин, демеклоциклин, окситетрациклин, амикацин, гентамицин, канамицин, неомицин, нетилмицин, стрептомицин, тобрамицин, цефадроксил, цефазолин, цефалексин, це-

фалотин, цефапирин, цефрадин, цефаклор, цефамандол, цефаметазол, цефоницид, цефотетан, цефокситин, цефподоксим, цефпрозил, цефуроксим, цефдинир, цефиксим, цефоперазон, цефотаксим, цефтазидим, цефтибутен, цефтизоксим, цефтриаксон, цефепим, азитромицин, клафоран, кларитромицин, диритромицин, эритромицин, линкомицин, тролеандомицин, бакампициллин, карбенициллин, клоксациллин, диклоксациллин, метициллин, мезлоциллин, нафциллин, оксациллин, пиперациллин, тикарциллин, циноксацин, ципрофлоксацин, энноксацин, грепафлоксацин, левофлоксацин, ломефлоксацин, налидиксовую кислоту, норфлоксацин, офлоксацин, спарфлоксацин, сульфизоксазол, сульфацин, сульфадиазин, сульфаметоксазол, дапсон, азтреонам, бацитрацин, капреомицин, хлорамфеникол, клофазимин, колистиметат, колистин, циклосерин, фосфомицин, фуразолидон, уротропин, нитрофурантоин, пентамидин, рифабутин, рифампин, спектиномицин, тигециклин, триметоприм, триметрексат глюкуронат, ванкомицин, хлоргексидин и карбапенемовые антибиотики, такие как эртапенем. В соответствии с некоторыми вариантами реализации настоящего изобретения антибиотический агент представляет собой пептидный антибиотик. Каждый антибиотик представляет собой отдельный вариант реализации настоящего изобретения.

Согласно некоторым предпочтительным вариантам антибиотический агент в соответствии со способами и композициями согласно настоящему изобретению представляет собой тетрациклин. Согласно одному варианту реализации тетрациклин представляет собой доксициклин. Согласно другому варианту реализации антибиотик представляет собой гидрофобный тетрациклин. Неограничивающие примеры гидрофобных тетрациклинов включают 6-диметил-6-дезокситетрациклин, 6-метилтетрациклин, миноциклин (также известный как 7-диметиламино-6-диметил-6-дезокситетрациклин) и 13-фенилмеркапто- α -6-дезокситетрациклин. Согласно другому варианту реализации антибиотик выбран из группы, состоящей из доксициклина, тетрациклина и миноциклина.

Согласно другому варианту реализации антибиотик представляет собой доксициклин или доксициклина гиклат. Важно отметить, что доксициклин является очень эффективным против *Staphylococcus aureus* (*S. aureus*), наиболее распространенных бактерий, вызывающих периимпантит. Помимо этого бактериологическое тестирование показывает значимую восприимчивость к доксициклину метициллин-резистентного *Staphylococcus aureus* (MRS A). Минимальные ингибирующие концентрации (МИК) доксициклина в отношении распространенных бактерий, а также *Staphylococcus aureus*, являются относительно низкими и могут быть ниже 0,1 мкг/мл (в отношении *Staphylococcus aureus*), что обеспечивает высокую активность в условиях *in vivo* против инфекций, связанных с биопленкой в ротовой полости, таких как периимпантит.

В соответствии с некоторыми вариантами реализации настоящего изобретения фармацевтически активный агент, используемый в способах в соответствии с некоторыми вариантами реализации настоящего изобретения, представляет собой противогрибковый агент, выбранный из группы, состоящей из комплекса амфотерицина В и сульфата холестерина, натамицина, амфотерицина, клотримазола, нистатина, липидного комплекса амфотерицина В, флуконазола, флуцитозина, гризеофульвина, итраконазола, кетоконазола, бензойной кислоты и салициловой кислоты, бетаметазона и клотримазола, бутенафина, карбола-фуксина, циклопирокса, клиохинола, клиохинола и гидрокортизона, клотримазола, эконазола, генцианвиолета, галопрोगина, йодхинола и гидрокортизона, кетоконазола, миконазола, нафтифина, нистатина, нистатина и триамцинолона, оксиконазола, тиосульфата натрия, сулконазола, тербинафина, толнафтата, триацетина, ундециловой кислоты и ее производных, бутконазола, клотримазола, сульфаниламидов, терконазола и тиокконазола.

Согласно некоторым вариантам реализации настоящего изобретения матриксная композиция согласно настоящему изобретению может содержать, в дополнение к антибиотическому агенту и/или противогрибковому агенту, другой фармацевтически активный агент, выбранный из стероидов и/или нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП).

Любой подходящий НПВП может быть включен в матриксную композицию для замедленного и/или контролируемого высвобождения. Неограничивающие примеры НПВП включают ибупрофен, флурбипрофен, аминсалицилат натрия, трисалицилат холина магния, салицилат холина, диклофенак, дифлунизал, этодолак, фенпрофен, индометацин, кетопрофен, кетолак трометамин, салицилат магния, меклофенамат, мефенамовую кислоту, набуметон, напроксен, оксапрозин, оксифенбутазон, пироксикам, салсалат, сулиндак и толметин. Каждый из перечисленных НПВП представляет собой отдельный вариант реализации настоящего изобретения.

Любой подходящий нестероидный противовоспалительный лекарственный препарат может быть включен в матриксную композицию. Неограничивающие примеры стероидных противовоспалительных препаратов (SAID) для применения в составах согласно настоящему изобретению включают, но не ограничиваются ими, кортикостероиды, такие как бетаметазон, бетаметазона валерат, кортизон, дексаметазон, дексаметазона 21-фосфат, флудрокортизон, флуметазон, флуоцинонид, флуоцинонида дезонид, флуоцинолон, флуоцинолона ацетонид, флуокортолон, галцинонид, галопредон, гидрокортизон, гидрокортизона 17-валерат, гидрокортизона 17-бутират, гидрокортизона 21-ацетат, метилпреднизолон, преднизолон, преднизолона 21-фосфат, преднизон, триамцинолон, триамцинолона ацетонид, кортодоксон, фторацетонид, флудрокортизон, дифторзона диацетат, флурандренолона ацетонид, медризон, амцинафел, амцина-

фид, бетаметазон и другие его сложные эфиры, хлоропреднизон, клоркортелон, дезцинолон, дезонид, дихлоризон, дифлупреднат, флуклоронид, флуметазон, флунизолит, флукортолон, фторметалон, флуперолон, флупреднизолон, мепреднизон, метилмепреднизон, параметазон, кортизона ацетат, гидрокортизона циклопентилпропионат, кортодоксон, флуцетонид, флудрокортизона ацетат, флурандренолона ацетонид, медризон, амцинафал, амцинафид, бетаметазон, бетаметазона бензоат, хлоропреднизона ацетат, клокортолона ацетат, дезцинолона ацетонид, дезоксиметазон, дихлоризона ацетат, дифлупреднат, флуклоронид, флуметазона пивалат, флунизолита ацетат, флуперолона ацетат, флупреднизолона валерат, параметазона ацетат, преднизоламат, преднивал, триамцинолона гексацетонид, кортивазол, формокортал и нивазол.

Согласно конкретным вариантам реализации настоящего изобретения матриксная композиция по существу не содержит воды. В настоящей заявке термин "по существу не содержит воды" относится в одном из вариантов реализации к композиции, содержащей менее 5% воды по массе. Согласно другому варианту реализации термин относится к композиции, содержащей менее 4,5% воды по массе. Согласно другому варианту реализации термин относится к композиции, содержащей менее 4,0% воды по массе. Согласно другому варианту реализации термин относится к композиции, содержащей менее 3,5% воды по массе. Согласно другому варианту реализации термин относится к композиции, содержащей менее 3,0% воды по массе. Согласно другому варианту реализации термин относится к композиции, содержащей менее 2,5% воды по массе. Согласно другому варианту реализации термин относится к композиции, содержащей менее 2,0% воды по массе. Согласно другому варианту реализации термин относится к композиции, содержащей менее 1,5% воды по массе. Согласно другому варианту реализации термин относится к композиции, содержащей менее 1,0% воды по массе. Согласно другому варианту реализации термин относится к отсутствию таких количеств воды, которые влияют на водостойкие свойства композиции. Согласно другому варианту реализации термин относится к композиции, изготовленной без использования каких-либо водных растворителей. Согласно другому варианту реализации получение композиции с использованием способа по существу не содержащего воды, описанного в настоящем документе, обеспечивает насыщение липидами. Насыщение липидами обеспечивает способность матриксной композиции противостоять общему разрушению в условиях *in vivo*; следовательно, матриксная композиция способна опосредовать пролонгированное высвобождение в масштабе нескольких дней, недель или месяцев.

Согласно другому варианту реализации матриксная композиция по существу не содержит несвязанной воды. Согласно другому варианту реализации термин относится к композиции, не содержащей детектируемых количеств несвязанной воды. Термин "несвязанная вода" относится к свободной воде, которая не является частью тонкой пленки воды (обычно толщиной в несколько молекул), образующейся на поверхности макромолекул (например, фосфолипидов и полимеров). Общее количество воды в композиции может быть определено любым способом, известным в данной области техники, таким как титрование по Карлу Фишеру и потери при сушке. Соотношение количеств связанной и несвязанной воды может быть определено, например, с помощью дифференциальной сканирующей калориметрии (ДСК).

Технологическая платформа материала для наращивания костной ткани, пропитанного или покрытого, полностью или частично, матриксной композицией, используемой в способах согласно настоящему изобретению.

Согласно некоторым вариантам реализации настоящего изобретения покрывающая матриксная композиция имеет высокоорганизованную многослойную структуру, в которой полимер и связанный холестерин образуют один тип слоя, фосфолипиды образуют второй тип слоя, и два указанных типа слоев организованы в виде множества чередующихся или квази-чередующихся слоев.

Согласно некоторым вариантам реализации настоящего изобретения покрывающая матриксная композиция согласно настоящему изобретению содержит непрерывную структуру, лишенную внутренних зазоров и/или свободного объема. Согласно некоторым вариантам реализации настоящего изобретения покрывающая матриксная композиция насыщена липидами, это указывает на тот факт, что пространство между слоями полимера или полимерным остовом заполнено молекулами липидов в комбинации с фармацевтически активным агентом (например, антибиотическим агентом и/или противогрибковым агентом), в той мере, что дополнительные липидные фрагменты не могут быть включены в матрикс в заметной степени.

Покрывающие матриксные композиции, раскрытые в данном описании, насыщены липидами. В настоящей заявке термин "насыщенный липидами" относится к насыщению полимера матриксной композиции первым липидным компонентом (например, холестерином) и вторым липидным компонентом (например, фосфолипидами) в комбинации с любым фармацевтическим агентом, присутствующим в матриксе, и любыми другими липидами, которые могут присутствовать. Матриксная композиция насыщена любыми присутствующими липидами. Согласно другому варианту реализации "насыщение липидами" относится к заполнению внутренних зазоров (свободный объем) в пределах липидного матрикса, определенного внешней границей полимерного остова. Зазоры заполняются фосфатидилолининами в комбинации с холестерином и возможно другим типом липидов и антибиотическим агентом, присутствующим в матриксе, в той мере, что дополнительные липидные фрагменты уже не могут быть включены в матрикс

в заметной степени. Насыщенные липидами матриксы согласно настоящему изобретению обладают дополнительным преимуществом, которое заключается в том, что они не требуют синтетического эмульгатора или поверхностно-активного вещества, такого как поливиниловый спирт; следовательно, матричные композиции согласно настоящему изобретению, как правило, по существу не содержат поливинилового спирта.

Согласно некоторым вариантам реализации настоящего изобретения покрывающая матричная композиция способна высвобождать по меньшей мере 30% активного агента по кинетике нулевого порядка, когда она поддерживается в водной среде (когда она гидратирована). Согласно некоторым вариантам реализации настоящего изобретения по меньшей мере 40% фармацевтически активного агента высвобождается из матричной композиции по кинетике нулевого порядка, когда она поддерживается в водной среде. Согласно некоторым вариантам реализации настоящего изобретения по меньшей мере 50% фармацевтически активного агента высвобождается из матричной композиции по кинетике нулевого порядка, когда она поддерживается в водной среде. Не ограничиваясь конкретной теорией или механизмом действия, авторы настоящего изобретения полагают, что организованная структура или подструктура матричной композиции согласно настоящему изобретению является одной из основных причин скорости высвобождения по кинетике нулевого порядка лекарственного препарата или препаратов из матричной композиции после ее гидратации. Следовательно, скорость высвобождения по кинетике нулевого порядка можно отнести к медленному и непрерывному "отщеплению" гидратированного поверхностного слоя (слоев) от высокоорганизованных слоев липидов и полимера с сопутствующим высвобождением лекарственного препарата, поскольку компоненты поверхностного слоя удаляются из матрикса. Было выдвинуто предположение, что процесс медленно повторяется, высвобождая лекарственный препарат(ы) с постоянной скоростью в течение дней, недель или даже месяцев, пока матрикс не будет полностью разрушен. Не желая быть связанными соответствием какой-либо теории, авторы настоящего изобретения полагают, что полимер образует первый тип слоя, и что фосфолипид(ы) образует второй тип слоя, и что эти слои чередуются т.е. (полимер) - (фосфолипид) - (полимер) - (фосфолипид); в настоящей заявке термин "квализередование" используется для обозначения ситуации, при которой имеет место чередование более чем одной копии определенного типа слоя, например (полимер) - (фосфолипид) - (фосфолипид) - (полимер) - (фосфолипид) - (фосфолипид) - (полимер). Предполагается, что молекулы холестерина расположены между двумя слоями, полярная головная группа направлена в сторону полимера и гидрофобная часть располагается между фосфолипидными молекулами.

Согласно некоторым вариантам реализации настоящего изобретения матричная композиция содержит множество смешанных слоев полимера и фосфолипида, как описано выше, которые не образуют микросферы, мицеллы, обратные мицеллы или липосомы. Согласно некоторым вариантам реализации настоящего изобретения матричная композиция не содержит мицелл, обратных мицелл или липосом.

В соответствии с некоторыми вариантами реализации настоящего изобретения матрикс согласно настоящему изобретению является водостойким. Таким образом, вода не может легко, или вообще не способна, диффундировать во внутренние слои матрикса и фармацевтически активный агент, захваченный между внутренними слоями, может с трудом, или вообще не способен, диффундировать из матрикса. Более конкретно, предложена композиция, основа которой (например, часть композиции, которая окружена внешней поверхностью, причем указанная внешняя поверхность подвергается воздействию окружающей среды) не подвержена воздействию воды или подвергается воздействию в такой степени, что количество проникающей воды небольшое и недостаточное, чтобы вызвать распад или разрушение матричной основы. Не желая быть связанными соответствием какой-либо теории или механизмам действия, авторы настоящего изобретения полагают, что водостойкие свойства матричной композиции, наряду с ее уникальной многослойной структурой, позволяют матриксу обеспечивать замедленное высвобождение, например придают матриксу способность высвобождать по меньшей мере 30% фармацевтически активного агента (например, антибиотического агента) из композиции по кинетике нулевого порядка в течение нескольких дней, недель и даже месяцев, когда композицию поддерживают в водной среде при физиологической температуре.

Эффективность препарата обычно определяется его локальной концентрацией. Локальная концентрация, в свою очередь, определяется соотношением скорости накопления лекарственного препарата, который высвобождается из продукта, и скорости его выведения путем физического распределения в окружающих тканях, а также путем нейтрализации и/или деградации. Оптимальная система доставки лекарственного препарата должна высвобождать лекарственный препарат в соответствии с биологической потребностью так, чтобы создать эффективную концентрацию в непосредственной близости от мишени и на протяжении достаточного периода времени, необходимого для оказания желаемого биологического эффекта. Это может быть достигнуто путем высвобождения активной формы лекарственного препарата вблизи мишени со скоростью, которая приведет к достижению эффективной концентрации, которая выше минимальной эффективной концентрации, но ниже токсического уровня, и в течение требуемого периода времени, необходимого для оказания эффективного терапевтического действия.

Один из способов более эффективного контроля локального воздействия какого-либо лекарственного препарата заключается в контроле скорости его поступления. Скорость поступления обусловлена 1)

профилем высвобождения лекарственного препарата, 2) скоростью высвобождения и 3) продолжительностью высвобождения. Перечисленные параметры тесно связаны между собой; в то время как скорость высвобождения сильно зависит от конкретного состава, продолжительность высвобождения зависит от двух факторов: скорости высвобождения и размера резервуара лекарственного препарата.

Используемые в настоящее время системы для доставки лекарственных средств, как правило, основаны на применении полимеров или липидов (обычно в форме липосом). Несмотря на то, что система доставки лекарственного препарата на основе полимера характеризуется длительным высвобождением, ее распространенным недостатком является начальное интенсивное взрывное высвобождение. С другой стороны, несмотря на то, что система для доставки лекарственного препарата на основе липосом характеризуется слабым взрывным высвобождением, ее распространенным недостатком является кратковременное высвобождение.

Матриксная композиция согласно настоящему изобретению, содержащая комбинацию конкретных липидов и полимеров, нагруженных лекарственным препаратом, предпочтительно антибиотическим агентом, определяет не только профиль скорости высвобождения лекарственного препарата, но также позволяет контролировать скорость высвобождения в течение пролонгированного этапа высвобождения по кинетике нулевого порядка. Не желая быть связанными соответствием какой-либо теории или механизму действия, авторы настоящего изобретения полагают, что наиболее эффективный профиль высвобождения лекарственного препарата для эрадикации локальной оральной инфекции будет сочетать начальное высвобождение, обеспечивающее эффективную локальную концентрацию лекарственного препарата, с последующим непрерывным высвобождением по кинетике нулевого порядка в течение достаточно продолжительного периода времени, например, вплоть до 2 месяцев, вплоть до 7 недель, вплоть до 6 недель, вплоть до 5 недель, вплоть до 4 недель, вплоть до 3 недель, вплоть до 2 недель, предпочтительно по меньшей мере 3-4 недели, обеспечивая локальную концентрацию лекарственного препарата в периимплантной области, которая по меньшей мере в 5 раз выше МИК лекарственного препарата в отношении конкретного патогена (например, *S. aureus*). Начальный этап высвобождения должен быть ограничен так, чтобы оставить достаточный резервуар для поддержания последующего пролонгированного высвобождения.

Согласно некоторым вариантам реализации настоящего изобретения в тех случаях, когда композицию поддерживают в водной среде, предпочтительно при физиологических температурах, матриксная композиция обеспечивает длительное или пролонгированное высвобождение фармацевтически активного агента в течение нескольких дней, недель или месяцев. Согласно некоторым вариантам реализации настоящего изобретения матриксная композиция обеспечивает пролонгированное высвобождение по меньшей мере 80% фармацевтически активного агента в течение 5 дней; в другом варианте по меньшей мере 80% фармацевтически активного агента высвобождается в течение 10 дней; в другом варианте по меньшей мере 80% фармацевтически активного агента высвобождается в течение 15 дней; в другом варианте по меньшей мере 80% фармацевтически активного агента высвобождается в течение 20 дней; в другом варианте по меньшей мере 80% фармацевтически активного агента высвобождается в течение 25 дней; в другом варианте по меньшей мере 80% фармацевтически активного агента высвобождается в течение 30 дней. Согласно некоторым вариантам реализации настоящего изобретения от 1 до 60% активного агента высвобождается из матриксной композиции к концу первого дня, от 10 до 100% активного агента высвобождается из матриксной композиции к концу первой недели, от 20 до 100% указанного активного агента высвобождается из матриксной композиции к концу первых двух недель и от 30 до 100% указанного активного агента высвобождается к концу первых трех недель. Согласно некоторым вариантам реализации настоящего изобретения в тех случаях, когда указанную матриксную композицию поддерживают в водной среде при физиологических температурах, по меньшей мере 10%, но не более 50% активного агента, высвобождается в конце первой недели, по меньшей мере 20%, но не более 75% активного агента, высвобождается в конце второй недели, и по меньшей мере 30% активного агента высвобождается к концу третьей недели.

Согласно некоторым вариантам реализации настоящего изобретения материал для наращивания костной ткани (например, ортофосфат кальция или поливиниловый спирт), пропитанный/покрытый матриксной композицией, содержащей приблизительно 15-25% (мас./мас.) PLGA, приблизительно 5-15% (мас./мас.) холестерина, приблизительно 50-70% (мас./мас.) смеси DPPC и DSPC, причем соотношение DPPC и DSPC составляет от приблизительно 5:1 до 2:1, и приблизительно 7-12% (мас./мас.) доксициклина, высвобождает в начальных условиях вплоть до 35% захваченного антибиотика и предпочтительно вплоть до 30% захваченного антибиотика. Количество лекарственного препарата, которое высвобождается непосредственно после гидратации, клинически безопасно и оставляет большую часть лекарственного препарата (по меньшей мере 65%) для пролонгированной доставки в течение по меньшей мере 30 дней и может повысить локальную концентрацию доксициклина до 10-50 МИК или более.

Материал для наращивания костной ткани, пропитанный или покрытый, полностью или частично, матриксной композицией, используемой в способах согласно настоящему изобретению, постепенно высвобождает фармацевтически активный агент (например, антибиотический агент) с постоянной скоростью высвобождения (приблизительно 1,5-5% (массовая доля фармацевтического агента, высвобождает

мого за сутки/общая масса фармацевтически активного агента, первоначально инкапсулированного в матриксную композицию)), что обеспечивает локальную концентрацию лекарственного препарата, которая по меньшей мере в 10 раз выше минимальной ингибирующей концентрации (МИК) антибиотика в отношении патогенов, которые являются наиболее распространенными при перимплантатах (например, бактерии *Staphylococcus aureus*), в течение периода вплоть до 5 недель.

Благодаря способности фармацевтических композиций, используемых в способах согласно настоящему изобретению, обеспечивать пролонгированное высвобождение, терапевтические уровни лекарственного препарата могут поддерживаться локально в перимплантной костной ткани с признаками рассасывания альвеолярного гребня, сохраняя при этом низкий системный уровень или не оказывая системного воздействия. Благодаря пролонгированному локальному высвобождению фармацевтического агента низкая и безопасная доза локального фармацевтического агента, которая в некоторых случаях может быть равна однократной дозе, которую обычно вводят внутривенно, может быть высокоэффективной при эрадикации локальных бактериальных инфекций в перимплантной костной ткани с рассасыванием альвеолярного гребня. Например, количество антибиотика (например, доксициклина) в 1 г фармацевтической композиции, содержащей в соотношении 1:1 комбинацию непокрытого и покрытого материала для наращивания костной ткани, пропитанного или покрытого, полностью или частично, матриксной композицией, используемой в способах согласно настоящему изобретению, составляет приблизительно 1/10 от количества антибиотика в однократной дозе, которую обычно вводят внутривенно, или одной пилюле (или таблетке) для приема внутрь.

Помимо этого покрывающая матриксная композиция действует как резервуар, в котором включенный фармацевтический агент защищен. В отличие от стандартных систем доставки на основе полимеров указанное свойство может обеспечить защиту резервуара чувствительных лекарственных препаратов не только от агентов, вызывающих биологическое разрушение, таких как ферменты, но также от химического разрушения вследствие растворимости материалов в условиях *in vivo* и гидратации. Если требуется продолжительное действие, то указанное свойство становится чрезвычайно важным.

Термин "скорость высвобождения нулевого порядка" или "кинетика высвобождения нулевого порядка" означает постоянную, линейную, непрерывную, замедленную и контролируемую скорость высвобождения фармацевтически активного агента из полимерного матрикса, т.е. зависимость количества высвобожденного фармацевтически активного агента от времени является линейной. Согласно некоторым вариантам реализации настоящего изобретения по меньшей мере 30% фармацевтически активного агента высвобождается из матриксной композиции по кинетике нулевого порядка со скоростью приблизительно 1-7%, 1,5-6%, 1,5-5%, 2-4%, 1,5-3% (массовая доля фармацевтически активного агента, высвобождаемого за сутки/общая масса фармацевтически активного агента, первоначально инкапсулированного в композицию). Каждая возможность представляет собой отдельный вариант реализации настоящего изобретения.

Липиды.

"Фосфолипиды" представляют собой фосфоглицериды, содержащие одну фосфатидильную связь на остове глицерина и жирные кислоты в остальных двух положениях. Тем не менее, следует четко понимать, что фосфоглицериды, содержащие углеводородные цепи, отличные от фрагментов жирных кислот, включая алкильные цепи, алкенильные цепи или любую другую углеводородную цепь, содержащую по меньшей мере 12 атомов углерода, или в другом варианте по меньшей мере 14 атомов углерода, включены в объем настоящего изобретения. Связь может представлять собой простую эфирную связь вместо ацильной связи, которая встречается в фосфолипидах.

"Фосфатидилхолин" относится к фосфоглицериду, содержащему головную группу фосфорилхолина. Указанный фосфолипид состоит из головной группы холина и глицерофосфорной кислоты с различными фрагментами жирных кислот. Фрагменты жирных кислот, как правило, являются природными. Согласно некоторым вариантам реализации настоящего изобретения фрагменты жирных кислот являются насыщенными. Согласно некоторым вариантам реализации настоящего изобретения фрагменты жирных кислот являются ненасыщенными. "Насыщенный" относится к отсутствию двойной связи в углеводородной цепи. Согласно другому варианту реализации фрагменты жирных кислот содержат по меньшей мере 12 атомов углерода. Согласно другому варианту реализации фрагменты жирных кислот содержат 14 углеродных атомов. Согласно другому варианту реализации фрагменты жирных кислот содержат 16 атомов углерода. Согласно другому варианту реализации фрагменты жирных кислот содержат 18 атомов углерода. Согласно другому варианту реализации фрагменты жирных кислот содержат 14-18 атомов углерода. Согласно другому варианту реализации фрагменты жирных кислот содержат 14-16 атомов углерода. Согласно другому варианту реализации фрагменты жирных кислот содержат 16-18 атомов углерода. Согласно другому варианту реализации фрагменты жирных кислот выбраны так, что температура перехода гель-жидкость-кристалл полученного матрикса составляет по меньшей мере 40°C. Согласно другому варианту реализации оба фрагмента жирных кислот представляют собой арахидонил. Каждая возможность представляет собой отдельный вариант реализации настоящего изобретения.

Согласно другому варианту реализации настоящего изобретения фосфатидилхолин представляет собой природный или синтетический фосфатидилхолин. В соответствии с одним из вариантов реализа-

ции фосфатидилхолин представляет собой симметричный фосфатидилхолин (т.е. фосфатидилхолин, в котором два фрагмента жирных кислот являются идентичными (например) димиристоилфосфатидилхолин (DMPC), дипальмитоилфосфатидилхолин (DPPC), 1,2-дистеароил-sn-глицеро-3-фосфохолин (DSPC), диолеилфосфатидилхолин (DOPC)). Согласно другому варианту реализации фосфатидилхолин представляет собой асимметричный фосфатидилхолин (например, 1-пальмитоил-2-стеароилфосфатидилхолин (PSPC); 1-пальмитоил-2-олеилфосфатидилхолин (POPC), 1-стеароил-2-арахидонилфосфатидилхолин (SAPC), 2-арахидонил-1-пальмитоил-sn-глицеро-3-фосфохолин (APPC)). Согласно другому варианту реализации настоящего изобретения фосфатидилхолин представляет собой любой другой фосфатидилхолин, известный в данной области техники. Каждый фосфатидилхолин представляет собой отдельный вариант реализации настоящего изобретения.

В соответствии с некоторыми вариантами реализации настоящего изобретения по меньшей мере один фосфатидилхолин в матриксной композиции, пригодной для предотвращения и/или лечения инфекций области хирургического вмешательства, выбран из группы, состоящей из DMPC, DPPC, DSPC, DOPC и любой их комбинации. В другом варианте по меньшей мере один фосфатидилхолин выбран из DMPC, DPPC или их комбинации. В другом варианте по меньшей мере один фосфатидилхолин выбран из DPPC, DSPC или их комбинации. В другом варианте по меньшей мере один фосфатидилхолин выбран из DMPC, DPPC или их комбинации. В другом варианте по меньшей мере один фосфатидилхолин выбран из DMPC, DOPC или их комбинации.

"Фосфатидилэтаноламин" состоит из комбинации глицерина, этерифицированного двумя жирными кислотами и фосфорной кислотой, в то время как фосфатная группа комбинирована с этаноламином. Согласно одному варианту реализации фрагменты жирных кислот могут быть насыщенными или ненасыщенными. Согласно другому варианту реализации фрагменты жирных кислот содержат по меньшей мере 14 атомов углерода. Согласно другому варианту реализации фрагменты жирных кислот содержат по меньшей мере 16 атомов углерода. Согласно другому варианту реализации фрагменты жирных кислот содержат 14 атомов углерода. Согласно другому варианту реализации фрагменты жирных кислот содержат 16 атомов углерода. Согласно другому варианту реализации фрагменты жирных кислот содержат 18 атомов углерода. Согласно другому варианту реализации фрагменты жирных кислот содержат 14-18 атомов углерода. Согласно другому варианту реализации фрагменты жирных кислот содержат 14-16 атомов углерода. Согласно другому варианту реализации фрагменты жирных кислот содержат 16-18 атомов углерода. Согласно другому варианту реализации фрагменты жирных кислот выбраны так, что температура перехода гель-жидкость-кристалл полученного матрикса составляет по меньшей мере 40°C. Две жирные кислоты могут быть одинаковыми или различными и, как правило, присоединены к положениям 1 и 2 фрагмента глицерина. Неограничивающие примеры подходящих фосфатидилэтаноламинов включают диметилдимиристоилфосфатидилэтаноламин (DMPE), дипальмитоилфосфатидилэтаноламин (DPPE), диауроилфосфатидилэтаноламин (DLPE), дистеароилфосфатидилэтаноламин (DSPE), диолеилфосфатидилэтаноламин (DOPE), 1-пальмитоил-2-олеилфосфатидилэтаноламин (POPE), 1-олеил-2-пальмитоилфосфатидилэтаноламин (OPPE) и диэлаидоилфосфатидилэтаноламин (DEPE). Согласно другому варианту реализации фосфатидилэтаноламин представляет собой любой другой фосфатидилэтаноламин, известный в данной области техники. Каждый фосфатидилэтаноламин представляет собой отдельный вариант реализации настоящего изобретения.

"Стерин" в одном из вариантов реализации относится к стероиду, содержащему гидроксильную группу в положении 3 А-кольца. В соответствии с некоторыми вариантами реализации настоящего изобретения стерин составляет вплоть до приблизительно 40% (мас./мас.) от массы матриксной композиции. Согласно другому варианту реализации стерин в соответствии со способами и композициями согласно настоящему изобретению представляет собой зоостерин. Согласно другому варианту реализации стерин представляет собой холестерин.

Согласно другому варианту реализации композиция согласно настоящему изобретению дополнительно содержит липид, отличный от фосфатидилхолина, фосфатидилэтанолamina или стерина. Согласно другому варианту реализации дополнительный липид представляет собой фосфоглицерид. Согласно другому варианту реализации дополнительный липид выбран из группы, состоящей из фосфатидилсерина, фосфатидилглицерина и фосфатидилинозитола. Согласно другому варианту реализации дополнительный липид выбран из группы, состоящей из фосфатидилсерина, фосфатидилглицерина, фосфатидилинозитола и сфингомиелина. Согласно другому варианту реализации дополнительный липид выбран из группы, состоящей из фосфатидилсерина, фосфатидилглицерина, фосфатидилинозитола, сфингомиелина и керамидов. Согласно другому варианту реализации указанная композиция содержит комбинацию любых 2 или более из указанных выше дополнительных липидов. Согласно другому варианту реализации полимер, фосфатидилхолин, фосфатидилэтаноламин, стерин и дополнительный липид(ы) включены в матриксную композицию. Каждая возможность представляет собой отдельный вариант реализации настоящего изобретения.

Дополнительные компоненты.

Согласно другому варианту реализации матриксная композиция в соответствии со способами и композициями согласно настоящему изобретению дополнительно содержит свободные жирные кислоты.

Неограничивающие примеры свободных жирных кислот, которые могут быть включены в покрывающую матриксную композицию согласно настоящему изобретению, выбраны из омега-6 жирных кислот, омега-9 жирных кислот, свободной жирной кислоты, содержащей 14 или более атомов углерода, свободной жирной кислоты, содержащей 16 или более атомов углерода, свободной жирной кислоты, содержащей 16 атомов углерода, свободной жирной кислоты, содержащей 18 атомов углерода, свободной жирной кислоты, содержащей 16-22 атома углерода, свободной жирной кислоты, содержащей 16-20 атомов углерода, свободной жирной кислоты, содержащей 16-18 атомов углерода, свободной жирной кислоты, содержащей 18-22 атома углерода, свободной жирной кислоты, содержащей 18-20 атомов углерода, линолевой кислоты, линоленовой кислоты и олеиновой кислоты. Согласно другому варианту реализации свободная жирная кислота представляет собой другую подходящую свободную жирную кислоту, известную в данной области техники. Согласно другому варианту реализации свободная жирная кислота увеличивает гибкость матриксной композиции. Согласно другому варианту реализации свободная жирная кислота замедляет скорость высвобождения в условиях *in vivo*. Согласно другому варианту реализации свободная жирная кислота улучшает стабильность контролируемого высвобождения в условиях *in vivo*. Жирная кислота может быть насыщенной или ненасыщенной. Согласно другому варианту реализации включение насыщенной жирной кислоты, содержащей по меньшей мере 14 атомов углерода, повышает температуру перехода гель-жидкость полученной матриксной композиции. Каждый тип жирной кислоты представляет собой отдельный вариант реализации настоящего изобретения.

Согласно другому варианту реализации матриксная композиция в соответствии со способами и композициями согласно настоящему изобретению дополнительно содержит токоферол (например, E307 (α -токоферол), β -токоферол, E308 (γ -токоферол), E309 (δ -токоферол)). В соответствии с некоторыми вариантами реализации настоящего изобретения токоферол может быть включен в матрикс, вместо или в дополнение к первому липиду, содержащему полярную группу (например, стерину, холестерину). Каждый вариант представляет собой отдельный вариант реализации настоящего изобретения.

Согласно другому варианту реализации матриксная композиция в соответствии со способами и композициями согласно настоящему изобретению дополнительно содержит физиологически приемлемые буферные соли, которые хорошо известны в данной области техники. Неограничивающие примеры физиологически приемлемых буферных солей включают фосфатные буферы. Типичный фосфатный буфер содержит 40 частей NaCl, 1 часть KCl, 7 частей $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \times 2\text{H}_2\text{O}$ и 1 часть KH_2PO_4 . Согласно другому варианту реализации буферная соль представляет собой любую другую физиологически приемлемую буферную соль, известную в данной области техники. Каждая возможность представляет собой отдельный вариант реализации настоящего изобретения.

Настоящее изобретение относится к фармацевтическим композициям и способам лечения заболеваний периимплантных тканей, в частности заболевания периимплантной ткани, которое характеризуется рассасыванием гребня альвеолярной кости, поддерживающей имплантат. В частности, способ включает этап внесения в периимплантную костную ткань с признаками рассасывания альвеолярного гребня фармацевтической композиции, содержащей биосовместимый материал для наращивания костной ткани, покрытый матриксной композицией, которая обеспечивает локальное контролируемое и пролонгированное высвобождение по меньшей мере одного фармацевтически активного агента в области потери костной ткани. Согласно некоторым вариантам реализации настоящего изобретения матриксная композиция содержит множество фармацевтически активных агентов. Согласно некоторым вариантам реализации настоящего изобретения материал для наращивания костной ткани, покрытый матриксной композицией согласно настоящему изобретению, может быть введен по существу в виде одного ингредиента (который не входит в состав смеси с другими ингредиентами). Согласно другому варианту реализации настоящего изобретения указанную матриксную композицию можно вносить в область потери периимплантной костной ткани в виде комбинации двух или более популяций материалов для наращивания костной ткани, имеющих различное покрытие. Например, способы могут включать этап внесения в область потери периимплантной костной ткани комбинации первой популяции покрытого материала для наращивания костной ткани, содержащего один антибиотический агент, смешанной со второй популяцией покрытого материала для наращивания костной ткани, содержащего другой антибиотический агент. Как было описано выше, количества, соотношения и типы ингредиентов, образующих матриксную композицию согласно настоящему изобретению, можно варьировать так, чтобы скорректировать полимер-липидную основу в соответствии с биофизическими/биохимическими свойствами лекарственного препарата, терапевтически эффективной дозой лекарственного препарата и желаемой скоростью высвобождения и/или продолжительностью высвобождения лекарственного препарата. Способы согласно настоящему изобретению, следовательно, включают этап внесения в область потери периимплантной костной ткани комбинации двух или более популяций покрытых материалов для наращивания костной ткани, каждая из которых способна высвобождать лекарственный препарат с различной скоростью и/или продолжительностью, причем указанный лекарственный препарат в различных популяциях покрытых материалов для наращивания костной ткани может быть идентичным или различным. Не желая быть связанными соответствием какой-либо теории или механизма действия, авторы настоящего изобретения полагают, что

внесение в область потери периимплантной костной ткани комбинации популяций покрытых материалов для наращивания костной ткани, каждый из которых содержит отличающийся лекарственный препарат, которые изготовлены так, чтобы обеспечивать высвобождение с заранее определенной скоростью и/или продолжительностью, обеспечивает клиницисту или специалисту большую гибкость в корректировке протокола лечения в соответствии с медицинской необходимостью. Неограничивающий пример включает комбинацию двух популяций материалов для наращивания костной ткани с лекарственным покрытием, одна из которых содержит первый антибиотический агент, высвобождаемый в течение 3-4 недель, и вторая популяция материалов для наращивания костной ткани с лекарственным покрытием содержит второй антибиотический агент, высвобождаемый в течение 1-2 недель.

Следует подчеркнуть, что материалы для наращивания костной ткани, покрытые/пропитанные матриксной композицией в соответствии с вариантами реализации настоящего изобретения, могут быть обеспечены клиницисту или специалисту в виде предварительно смешанной комбинации двух или более популяций покрытых материалов для наращивания костной ткани или предпочтительно в виде одного ингредиента (который не входит в состав смеси с другими ингредиентами) для смешивания квалифицированным специалистом перед внесением в область потери периимплантной костной ткани.

Способы получения матриксных композиций.

Для получения композиций согласно настоящему изобретению может быть использован любой подходящий способ, который позволит получить однородную дисперсию полимера и липидов в водостойком матриксе. Предпочтительно в соответствии с некоторыми вариантами реализации в способах согласно настоящему изобретению вода не применяется на любом этапе производственного процесса.

Предпочтительно матриксные композиции согласно настоящему изобретению получают способами, которые не включают образование эмульсий и в которых водные среды в целом не применяются. Получение эмульсий, которые затем подвергают сушке, обязательно приводит к образованию везикул или микросфер. Для получения покрытых изделий смесь полимера, липидов и антибиотиков с соответствующими выбранными летучими органическими растворителями будет использована для покрытия желаемой поверхности.

В соответствии с некоторыми вариантами полимер и стерин смешивают с соответствующим выбранным летучим органическим растворителем(ами), и фосфолипиды вместе с активным фармацевтическим агентом смешивают с их соответствующим выбранным растворителем или растворителями перед смешиванием со смесью полимер/стерин.

Согласно некоторым вариантам реализации в настоящем изобретении предложен способ получения матриксной композиции, причем указанный способ включает следующие этапы: (a) смешивание в первом летучем органическом растворителе: (i) биологически разлагаемого сложного полиэфира и (ii) стерина; и (b) смешивание отдельно во втором летучем органическом растворителе: (i) активного агента; (ii) фосфатидилхолина или смеси фосфатидилхолинов и необязательно (iii) дополнительного липидного компонента, такого как, например, фосфатидилэтаноламин; (c) смешивание и гомогенизацию продуктов, полученных на этапах (a) и (b); и (d) приведение субстрата в контакт с гомогенной смесью, полученной на этапе (c).

Согласно другому варианту реализации фосфатидилэтаноламин может быть включен в летучий органический растворитель этапа (a) вместо или в дополнение к фосфатидилэтаноламину, добавленному к летучему органическому растворителю этапа (b). Согласно другому варианту реализации биологически разлагаемый сложный полиэфир выбран из группы, состоящей из PLA, PGA и PLGA. Согласно другому варианту реализации биологически разлагаемый сложный полиэфир представляет собой любой другой подходящий биологически разлагаемый сложный полиэфир, известный в данной области техники. Согласно некоторым вариантам реализации настоящего изобретения полимер представляет собой полиэтиленгликоль, предпочтительно полиэтиленгликоль с молекулярной массой вплоть до 10000 Да. Согласно некоторым вариантам реализации настоящего изобретения первый летучий органический растворитель представляет собой неполярный растворитель. Согласно некоторым вариантам реализации настоящего изобретения второй летучий органический растворитель представляет собой смешивающийся с водой растворитель. В тех случаях, когда активный агент представляет собой белок или пептид, важно выбрать растворители, которые не денатурируют или не снижают активность белка.

Согласно другому варианту реализации настоящего изобретения смесь этапа (a), содержащую летучий органический растворитель, гомогенизируют перед смешиванием с раствором этапа (b). Согласно другому варианту реализации летучий органический растворитель или смесь летучих органических растворителей, используемых на этапе (a), может быть идентична или отличаться от летучего органического растворителя или смеси органических растворителей, используемых на этапе (b). Согласно другому варианту реализации настоящего изобретения смесь этапа (b) гомогенизируют перед смешиванием со смесью этапа (a). Согласно другому варианту реализации полимер в смеси этапа (a) насыщен липидами. Согласно другому варианту реализации матриксная композиция насыщена липидами. В предпочтительном варианте полимер и фосфатидилхолин включены в матриксную композицию. Согласно другому варианту реализации активный агент также включен в матриксную композицию. Согласно другому варианту реализации каждый этап способа получения по существу не включает применение водного раствора. Со-

гласно другому варианту реализации каждый этап по существу не включает применение воды или любого водного раствора.

При смешивании образуется однородная смесь. Материал для наращивания костной ткани, который должен быть покрыт или пропитан матричной композицией, комбинируют с указанной гомогенной смесью.

Способ получения дополнительно включает этап выпаривания растворителя, присутствующего в продукте этапа (d). Выпаривание растворителя обычно осуществляют путем нагревания продукта, полученного на этапе (d). Нагревание продолжают до тех пор, пока растворитель не будет полностью устранен и при обычной температуре в интервале от комнатной температуры до 60°C, предпочтительно при температуре ниже 50°C, более предпочтительно при температуре 45°C или ниже, более предпочтительно при температуре 30°C или ниже. Согласно некоторым вариантам реализации настоящего изобретения на этапах выпаривания растворителя применяют слабый вакуум (например, 300-600 фунтов на кв.дюйм). Согласно другому варианту реализации этап вакуумной сушки проводят после этапа испарения растворителя. Каждая возможность представляет собой отдельный вариант реализации настоящего изобретения.

Нижеследующие примеры представлены для более полной иллюстрации некоторых вариантов реализации настоящего изобретения. Однако представленные примеры не должны быть истолкованы как ограничивающие широкий объем настоящего изобретения. Специалист в данной области техники может легко разработать множество вариантов и модификаций принципов, раскрытых в настоящем документе, не отклоняясь от объема настоящего изобретения.

Примеры

Фармацевтические композиции, содержащие смесь покрытых и непокрытых материалов для наращивания костной ткани, описанных в настоящем документе выше, могут в равной степени упоминаться как "медицинское устройство" или "комбинация медицинских устройств с лекарственным покрытием".

Пример 1. Способ получения материала для наращивания костной ткани, покрытого/пропитанного матричной композицией в соответствии с некоторыми вариантами реализации настоящего изобретения.

Обзор.

Для получения полимерных матриц, насыщенных липидами, создавали две смеси.

1. Биологически разлагаемый полимер и первый липидный компонент (например, стерин) смешивали с летучим органическим растворителем, который смешивали с получением раствора или суспензии полимерного матрикса, насыщенного липидами.

2. Активный агент и второй липидный компонент (например, по меньшей мере один фосфолипид) смешивали со вторым летучим органическим растворителем с получением второго раствора или суспензии.

3. Оба раствора или суспензию объединяли и смешивали до достижения равновесия.

4. Материал для наращивания костной ткани затем смешивали с раствором, полученным на этапе 3.

5. Органические растворители затем выпаривали с получением субстрата, покрытого и/или пропитанного полимерным матриксом, насыщенным липидами и содержащим лекарственный препарат.

Типичный протокол.

Частицы Р-ортофосфата кальция со средним диаметром 150-500 мкм покрывали матричной композицией, пригодной для замедленного высвобождения доксициклина, с помощью следующего способа.

1. Приготовление исходных растворов.

1.1. Исходный раствор PLGA 75:25 (300 мг/мл в этилацетате) - PLGA 75:25 отвешивали в мерную колбу. Этилацетат добавляли до необходимого объема. Раствор перемешивали до полного растворения частиц PLGA.

1.2. Исходный раствор холестерина (30 мг/мл в этилацетате) - холестерин отвешивали в мерную колбу. Этилацетат добавляли до необходимого объема. Раствор перемешивали до полного растворения холестерина.

1.3. Исходный раствор доксициклина (210 мг/мл в метаноле) - доксициклин отвешивали в мерную колбу. Метанол добавляли до необходимого объема. Раствор перемешивали до полного растворения доксициклина.

1.4. Исходный раствор DPPC (206 мг/мл и DSPC 69 мг/мл в смеси метанол/этилацетат (9/14)) - DPPC и DSPC отвешивали в мерную колбу. Метанол/этилацетат (9/14) добавляли до необходимого объема. Раствор инкубировали при 45°C в течение 5 мин и перемешивали до полного растворения фосфолипидов.

2. Приготовление раствора для нанесения покрытия.

Раствор А - 5 объемов исходного раствора холестерина смешивали с 1 объемом исходного раствора PLGA. Смесь содержала 50 мг/мл PLGA и 25 мг/мл холестерина.

Раствор В - 18 объемов раствора доксициклина успешно смешивали с 82 объемами раствора фосфолипидов (см. раздел 1.4). Смесь содержала 225 мг/мл фосфолипидов (56 мг/мл DSPC и 169 мг/мл DPPC) и 37,5 мг/мл доксициклина.

Раствор АВ - 2 объема раствора В смешивали с 3 объемами раствора А, полученный раствор содер-

жал 30 мг/мл PLGA 75/25, 15 мг/мл холестерина, 90 мг/мл фосфолипидов и 15 мг/мл доксициклина.

3. Покрытие субстрата.

1,5 г порошка ортофосфата кальция (частицы диаметром 150-500 мкм) взвешивали в 30 мм стеклянную чашку Петри. В чашку вносили 1,5 мл раствора АВ.

Чашку Петри помещали в вакуумную печь с заданной температурой 45°C и создавали частичный вакуум (~610 мм ртутного столба) до полного испарения растворителей (присутствие растворителей не детектировалось), печь выключали и полный вакуум применяли для удаления любых остаточных растворителей (в течение ночи).

Высушенный покрытый порошок ортофосфата кальция переносили в защищенный от света флакон и хранили при температуре 4°C.

Пример 2. Эрадикация образованной биопленки в присутствии частиц ТСР, покрытых матричной композицией в соответствии с некоторыми вариантами реализации настоящего изобретения.

Эффективность гранул ортофосфата кальция, покрытых матричной композицией в соответствии с вариантами реализации настоящего изобретения, в отношении эрадикации образованной биопленки измеряли с использованием методики для физиологического и генетического количественного исследования МВЕС™ (минимальная концентрация эрадикации биопленки).

Обзор способа исследований МВЕС™.

Способ исследования МВЕС™ позволяет определить рабочие параметры, необходимые для размножения и обработки различных бактериальных биопленок в скрининговом количественном исследовании с высокой пропускной способностью. Устройство для количественного исследования состоит из пластиковой крышки с девятью шестью (96) кольшками и соответствующего принимающего планшета с девятью шестью (96) отдельными лунками, рабочий объем которых не более 200 мкл. Биопленка образуется на кольшках в модели периодической культуры (т.е. в отдельную лунку не вносят питательные вещества и не удаляют их) при осторожном перемешивании. Образованную биопленку переносят на новый принимающий планшет для исследования эффективности дезинфицирующего агента.

Описание образца.

Каждый исследованный набор образцов включал следующие группы, указанные в табл. 1 ниже.

Таблица 1

Код	Образец	Описание	Время контакта	Концентрации
A	β-ТСР	Заместители костного имплантата; β-ортофосфат кальция (β-ТСР)	24 ± 2 часа	0,3%, 1%, 3%, 10% и 30% масс./об. (мг/мкл), следовательно, в 200 мкл содержится 0,6, 2, 6, 20 и 60 мг образца, соотв.
B	Исследуемое изделие	Состав исследуемого изделия: гранулы β-ТСР, покрытые/пропитанные матричной композицией, содержащей доксициклин гиклат	24±2 часа	0,3%, 1%, 3%, 10% и 30% масс./об. (мг/мкл), следовательно, в 200 мкл содержится 0,6, 2, 6, 20 и 60 мг образца, соотв.
C	β-ТСР +доксициклин	Доксициклин гиклат, не входящий в состав композиции β-ортофосфат кальция (β-ТСР) и свободный (не входящий в состав композиции) доксициклин гиклат (растворы 10 мг/мл и 5 мг/мл в дистиллированной воде).	24±2 часа	0,3%, 1%, 3%, 10% и 30% масс./об. (мг/мкл), следовательно, в 200 мкл содержится 0,006 при 3%, 0,06 при 3%, 0,6, 2, 6, 20 и 60 мг ТСР, соотв., который должен быть пропитан 6,72, 22,4, 67,2, 224 и 672 мкг доксициклина, соотв.

Исследуемые организмы: *Staphylococcus aureus* (штаммы, связанные с остеомиелитом); источник: ATCC 29213; разбавление/среда для провокации: 1000×TSB + 10% сыворотки человека, 24 ч.

Культуральная среда/агар: трипсиновый соевый бульон/трипсиновый соевый агар для аэробных условий в течение 24 ч.

Обзор способа исследований: экспериментальный процесс исследования антимикробной чувствительности с высокой пропускной способностью с помощью количественного исследования МВЕС™

P&G с использованием гидроксипатитного покрытия. Указанный стандартный протокол разделяли на несколько мелких этапов, каждый из которых подробно описан в следующих разделах.

1. Получение культуры/посевого материала.

Используя замороженную исходную суспензию (при -70°C) первую субкультуру *Staphylococcus aureus* высевали штрихом на ОСА (организм-специфичный агар).

Планшеты инкубировали в соответствующих условиях размножения в течение 20 ± 2 ч и далее хранили при температуре 4°C .

Вторую субкультуру, отобранную из первой субкультуры, высевали штрихом на ОСА. Планшеты инкубировали в соответствующих условиях размножения в течение 20 ± 2 ч. Отдельную колонию из второй субкультуры асептически отбирали с планшета с ОСА и высевали в 50 мл стерильного жидкого бульона для размножения бактерий, с последующей инкубацией в соответствующих условиях размножения в течение 20 ± 2 ч (при 150 встряхиваниях в минуту).

Посевной материал доводили до приблизительной плотности клеток 10^6 КОЕ/мл путем разбавления в ОСА в соответствии с табл. 1.

Образцы (100 мкл) разбавленного организма использовали для проверки посевого материала путем последовательного разбавления и точечного посева на ОСА в трех повторях.

Подготовка планшета для провокации.

По 150 мкл оставшейся разбавленной суспензии организма помещали в каждую из соответствующих лунок устройства МВЕС™ Р & G, за исключением лунок для контроля стерильности (табл. 5). Устройство помещали на орбитальный шейкер (110 встряхиваний в минуту) в увлажненном инкубаторе при температуре $37\pm 1^{\circ}\text{C}$.

Контроль стерильности образцов: колышки отламывали из лунок BGCh с помощью обожженных плоскогубцев. Каждый колышек помещали в 200 мкл нейтрализатора. Колышки обрабатывали ультразвуком в течение 30 мин. Суспензию для выделения затем последовательно разводили и точно высевали на ОАС. Полученные культуры использовали для проверки размножения биопленки.

По 200 мкл стерильного TSB добавляли в лунки GC и SC-M планшета для провокации, соответственно. Указанные лунки использовали в качестве контроля стерильности (SC) и контроля размножения (GC) в каждом исследовании для каждого организма. BGCh использовали для проверки размножения биопленки. Лунки N - контроль токсичности нейтрализатора и лунки N:50 - контроль эффективности нейтрализатора.

Таблица 2

Планшет для провокации												
	β-ТСП			Исследуемое изделие			β-ТСП + свободный доксициклин			Гентамицин		
	A	A	A	B	B	B	C	C	C	32	32	32
A	30%	30%	30%	30%	30%	30%	30%	30%	30%			
B	10%	10%	10%	10%	10%	10%	10%	10%	10%	16	16	16
C	3,0%	3,0%	3,0%	3,0%	3,0%	3,0%	3,0%	3,0%	3,0%	8,0	8,0	8,0
D	1,0%	1,0%	1,0%	1,0%	1,0%	1,0%	1,0%	1,0%	1,0%	4,0	4,0	4,0
E	0,3%	0,3%	0,3%	0,3%	0,3%	0,3%	0,3%	0,3%	0,3%	2,0	2,0	2,0
F	SC-A	SC-A	SC-A	SC-B	SC-B	SC-B	0,06 мкг Dox	0,06 мкг Dox	0,06 мкг Dox	1,0	1,0	1,0
G	N:50	N:50	N:50	N	N	N	SC-C	SC-C	SC-C	0,006 мкг Dox	0,006 мкг Dox	0,006 мкг Dox
H	BGCh	BGCh	BGCh	SC	SC	SC	GC	GC	GC	GC	GC	GC

Используя стерильный 96-луночный планшет для микротитрования, следующие этапы выполняли в асептических условиях, чтобы подготовить планшеты для провокации, перечисленные в табл. 2.

Контроль нейтрализации: 200 мкл нейтрализатора добавляли к 300 мкг доксициклина в лунках N:50 (конечная концентрация доксициклина в D/E (нейтрализатор) составляет 1,5 мг/мл).

Контроль токсичности нейтрализатора: 200 мкл нейтрализатора добавляли к лункам N.

Контроль стерильности биоцидного агента: 60 мг β -ТСР, исследуемого изделия и β -ТСР + доксициклин вносили в лунки SC A-C.

Антимикробная провокация для образованной биопленки: биопленку, образованную на крышке устройства МВЕС, промывали путем погружения крышки в физиологический раствор (~30 с), чтобы удалить планктонные клетки. Крышку затем помещали поверх планшета для провокации и инкубировали на ротационном шейкере при скорости 110 об/мин при $35\pm 2^\circ\text{C}$ в течение 24 ± 2 ч.

Выделение биопленки.

После инкубации (указанной выше) планктонные клетки смывали с биопленки путем погружения крышки в физиологический раствор (~20-30 с). Крышку затем переносили на планшеты с нейтрализатором/планшеты для выделения и помещали в ультразвуковую баню (~30 мин), чтобы отделить выжившую биопленку.

Определение планктонных МВС.

20 мкл из каждой лунки планшета для провокации отбирали и помещали в соответствующие лунки свежего 96-луночного планшета, содержащего 180 мкл · нейтрализатора DE. Планшет инкубировали при $35\pm 2^\circ\text{C}$ в течение 24 ± 2 ч. Результаты определения МВС визуально оценивали после инкубации.

Уменьшение количества клеток бактерий, \log_{10} .

После обработки ультразвуком 100 мкл из каждой лунки планшета МВЕС™ переносили в первые 12 пустых лунок первого ряда 96-луночного планшета для микротитрования и дополнительно разбавляли в 10 раз и вносили в последующие 8 рядов лунок (разведение 10^0 - 10^7). По 5 мкл из каждой лунки затем использовали для точечного высева на чашки с ОСА. Чашки с агаром инкубировали при $37\pm 1^\circ\text{C}$ и колонии подсчитывали приблизительно через 24-48 ч инкубации. Рассчитывали среднее арифметическое от количества колоний, подсчитанных на чашках.

По 100 мкл стерильного нейтрализатора добавляли в каждую лунку планшета для выделения, чтобы вновь довести объем до 200 мкл. Вновь заполненный планшет инкубировали при $35\pm 2^\circ\text{C}$ в течение 24 ± 2 ч, затем планшеты исследовали с помощью считывающего устройства для планшетов.

Плотность в \log_{10} для одного колышка рассчитывали следующим образом: $\log_{10}(\text{КОЕ}/\text{колышек}) = \log_{10}[(X/V)(D)]$, где: X = среднее количество КОЕ; V = высаженный объем (0,02 мл) и D = разведение.

Общее накопление биопленки определяли путем вычисления среднего значения рассчитанных величин \log_{10} плотности.

Уменьшение количества клеток бактерий (\log_{10}) для каждого разбавления рассчитывали следующим образом: Снижение \log_{10} = среднее значение \log_{10} для контроля размножения - среднее значение \log_{10} для исследуемого образца.

Результаты.

Средние величины \log_{10} КОЕ/колышек представлены в табл. 3.

Средние величины \log_{10} КОЕ/кольшек для выделенных бактерий					
A	1	2	3	Среднее	Стандартное отклонение
30,0%	3,90	3,60	3,60	3,70	0,17
10,0%	3,60	3,90	3,60	3,70	0,17
3,0%	3,60	3,78	3,60	3,66	0,17
1,0%	3,60	3,60	3,60	3,70	0,17
0,3%	3,90	3,90	3,60	3,80	0,17
B	1	2	3	Среднее	Стандартное отклонение
30,0%	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
10,0%	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
3,0%	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
1,0%	1,91	2,45	0,00	1,45	1,29
0,3%	2,08	3,30	3,08	2,82	0,65
C	1	2	3	Среднее	Стандартное отклонение
30,0%	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
10,0%	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
3,0%	2,90	3,20	3,08	3,06	0,15
1,0%	3,60	3,60	3,90	3,70	0,17
0,3%	2,90	3,60	3,56	3,35	0,39
D (мкг)	1	2	3	Среднее	Стандартное отклонение
32	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
16	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
8,0	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
4,0	1,61	2,30	0,00	1,31	1,18
2,0	2,30	0,00	2,78	1,69	1,49
1,0	4,72	2,60	2,30	3,21	1,32
0,5	3,90	2,90	3,64	3,48	0,52

Данные по логарифмическому уменьшению количества клеток бактерий (\log_{10}) представлены в табл. 4.

Логарифмическое уменьшение количества клеток бактерий (\log_{10})				
Уменьшение кол-ва клеток бактерий (\log_{10})	Сравнение (%)	Log R	T-тест	S/NS
А по сравнению с В	30,0%	3,70	0,00	S
	10,0%	3,70	0,00	S
	3,0%	3,66	0,00	S
	1,0%	2,25	0,02	S
	0,3%	0,98	0,03	S
Уменьшение кол-ва клеток бактерий (\log_{10})	Сравнение (%)	Log R	T-тест	S/NS
А по сравнению с С	30,0%	3,70	0,00	S
	10,0%	3,70	0,00	S
	3,0%	0,60	0,00	S
	1,0%	0,00	0,50	NS
	0,3%	0,45	0,07	NS
Уменьшение кол-ва клеток бактерий (\log_{10})	Сравнение (%)	Log R	T-тест	S/NS
GC по сравнению с D	32	4,59	0,00	S
	16	4,59	0,00	S
	8,0	4,59	0,00	S
	4,0	3,29	0,00	S
	2,0	2,90	0,00	S
	1,0	1,38	0,02	S
	0,5	1,11	0,00	S

Результаты визуального определения МВС и МВЕС представлены в табл. 5.

Результаты визуального определения МВС и МВЕС

МВЕС	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
A	+	+	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-
B	+	+	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-
C	+	+	+	-	-	-	+	+	+	-	+	-
D	+	+	+	-	-	-	+	+	+	+	+	+
E	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
F	-	-	-	-	-	-	+	+	+	+	+	+
G	+	+	+	+	+	+	-	-	-	+	+	+
H	-	-	-	-	-	-	+	+	+	+	+	+

МВС	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
A	+	+	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-
B	+	+	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-
C	+	+	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-
D	+	+	+	-	-	-	-	-	-	-	+	+
E	+	+	+	-	-	-	-	-	-	-	+	+
F	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	+	+
G	+	+	+	+	+	+	-	-	-	+	+	+
H	-	-	+	-	-	-	+	+	+	+	+	+

Вывод. Данные по логарифмическому уменьшению количества клеток бактерий (\log_{10}) свидетельствовали о том, что исследуемое изделие (гранулы ТСП, покрытые матричным составом в соответствии с вариантами реализации настоящего изобретения) было способно вызывать гибель заранее образованной биопленки при минимальной концентрации 3,0% и было эффективным даже при 1,0% (процент гибели >99%). Напротив, доксициклин совместно с β -ТСП, при использовании не в виде композиции, был эффективен при концентрациях 10% или выше.

Пример 3. Ингибирование образования биопленки в присутствии частиц ТСП, покрытых матричной композицией в соответствии с некоторыми вариантами реализации настоящего изобретения.

Эффективность гранул ортофосфата кальция, покрытых матричной композицией в соответствии с вариантами реализации настоящего изобретения, в ингибировании образования биопленки оценивали путем расчета значений логарифмического уменьшения количества бактерий с помощью методики физиологического и генетического количественного исследования МВЕС™ (минимальная концентрация эрадикации биопленки) (система описана выше в примере 2).

Получение культуры/инокулята осуществляли в соответствии со способом, описанным выше в примере 1.

Получение планшета для провокации.

Таблица 6

Дизайн получения планшета для провокации: лунки SC использовали для контроля стерильности для каждого эксперимента. GC использовали в качестве контроля размножения. BGCh использовали для контроля образования биопленки. Лунки N использовали для контроля токсичности нейтрализатора. Лунки N:50 использовали для контроля эффективности.

	Staphylococcus aureus								
A	SC-A	SC-A	SC-A	B1	B1	B1	A1	A1	A1
B	SC-B	SC-B	SC-B	B2	B2	B2	A2	A2	A2
C	N:50	N:50	N:50	B3	B3	B3	A3	A3	A3
D	N	N	N	B4	B4	B4	A4	A4	A4
E				B5	B5	B5	A5	A5	A5
F									
G									
H	BGCh	BGCh	BGCh						

Используя стерильный 96-луночный планшет для микротитрования, следующие этапы выполняли в асептических условиях, чтобы получить вышеуказанные планшеты для провокации.

Контроль эффективности: 150 мкл нейтрализатора добавляли к 672 мкг доксициклина в лунках

N:50 (конечная концентрация доксициклина в D/E составила 4,48 мг/мл).

Контроль токсичности нейтрализатора: 150 мкл нейтрализатора добавляли в лунки N.

Контроль стерильности биоцидного агента: 60 мг исследуемого изделия добавляли в лунки SC.

По 60 мг ТСП и исследуемого изделия вносили в соответствии со схемой, представленной в табл. 8 в столбцах 1-9 (n = 3).

По 150 мкл инокулированных сред вносили в каждую лунку 96-луночного планшета для образования биопленки/провокации, за исключением лунок для контроля стерильности.

Антимикробная провокация для ингибирования образования биопленки: крышку переносили на планшет для провокации и инкубировали на ротационном шейкере при 110 об/мин при $35 \pm 2^\circ\text{C}$ в течение 24 ± 2 ч. Планктонные клетки промывали из биопленки, которая образовалась на крышке устройства МВЕС, путем погружения крышки в планшет для ополаскивания (200 мкл физиологического раствора на лунку) в течение 30 с. По истечении указанного времени контакта крышку МВЕС™ переносили на планшет с нейтрализатором (200 мкл нейтрализатора на лунку).

Планшет помещали в соникатор и обрабатывали ультразвуком в течение 30 мин, чтобы отделить выжившую биопленку.

Определение планктонных МВС и величину логарифмического уменьшения определяли, как описано выше в примере 1.

Средняя величина \log_{10} выделения бактериальных клеток представлена в табл. 7, приведенной ниже.

Таблица 7

Средняя величина \log_{10} выделения бактериальных клеток

A	1	2	3	Среднее	Стандартное отклонение
30,0%	4,60	5,38	4,90	4,96	0,39
10,0%	5,30	5,56	5,45	5,43	0,13
3,0%	4,90	5,30	5,08	5,09	0,20
1,0%	5,38	5,51	5,60	5,50	0,11
0,3%	5,60	5,20	5,60	5,47	0,23
B	1	2	3	Среднее	Стандартное отклонение
30,0%	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
10,0%	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
3,0%	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
1,0%	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
0,3%	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00

Данные по логарифмическому уменьшению количества клеток бактерий представлены в табл. 8.

Таблица 8

Логарифмическое уменьшение количества клеток бактерий

Уменьшение количества клеток бактерий (\log_{10})	Сравнение (%)	Log R	T-тест	S/NS
A по сравнению с B	30,0%	4,96	0,00	S
	10,0%	5,43	0,00	S
	3,0%	5,09	0,00	S
	1,0%	5,50	0,00	S
	0,3%	5,47	0,00	S

Результаты визуального определения МВС и МВЕС представлены в табл. 9.

Результаты визуального определения МВС и МВЕС

МВС	1	2	3	4	5	6	7	8	9
A	-	-	-	-	-	-	+	+	+
B	-	-	-	-	-	-	+	+	+
C	-	-	-	-	-	-	+	+	+
D	+	+	+	-	-	-	+	+	+
E	+	+	+	-	-	-	+	+	+
F									
G									
H									
МВЕС	1	2	3	4	5	6	7	8	9
A	-	-	-	-	-	-	+	+	+
B	-	-	-	-	-	-	+	+	+
C	-	-	-	-	-	-	+	+	+
D	+	+	+	-	-	-	+	+	+
E	+	+	+	-	-	-	+	+	+
F									
G									
H	+	+	+						

Выводы. Контрольное соединение А (только ТСП) вызывало нормальное выделение и размножение бактерий на протяжении всего периода провокации и при всех испытанных концентрациях ТСП.

Исследуемое соединение В вызывало полную гибель бактерий, которые высевали в исследуемые лунки, при каждой исследуемой концентрации. Данные МВС указывают на то, что все клетки погибли, а не были подавлены при исследуемых концентрациях.

Пример 4. Доклиническое исследование эффективности фармацевтической композиции в соответствии с некоторыми вариантами реализации настоящего изобретения в лечении периимплантита.

Дизайн исследования.

Исследование включало 2-4 собак.

Каждой собаке имплантировали 6 имплантатов, расположенных на уровне костной ткани.

Периимплантит индуцировали так, чтобы потеря костной ткани составила 4 мм. Характер потери костной ткани должен привести к образованию "блюдечка", которое оставляет по меньшей мере 270° костной ткани вокруг каждого имплантата, с вертикальной потерей вплоть до 2 мм относительно головки имплантата.

Хирургическое лечение включало санацию после применения стандартных протоколов, удаление инфицированной ткани, но не костной ткани, а также наращивание костной ткани в области потери с использованием фармацевтической композиции в соответствии с некоторыми вариантами реализации настоящего изобретения или непокрытых гранул β-ортофосфата кальция.

Исследованные клинические результаты.

1. Макропатологические показатели области потери костной ткани.
2. Рентгенографический внешний вид каждого имплантата.
3. Гистологическое исследование сформированной костной ткани (количество, зрелость, уровень относительно головки имплантата, близость к имплантату и т.д.) и повторная остеоинтеграция в инфицированные поверхности имплантата.

Пример 5. Пилотное, рандомизированное, открытое, контролируемое исследование безопасности и эффективности имплантации фармацевтической композиции в соответствии с некоторыми вариантами реализации настоящего изобретения в двух группах пациентов, страдающих от периимплантных дефектов.

Пилотное, рандомизированное, открытое, контролируемое исследование безопасности и эффективности, направленное на оценку фармацевтической композиции в соответствии с некоторыми вариантами реализации настоящего изобретения, проводили в двух группах пациентов, перенесших хирургическое лечение внутрикостных периимплантных дефектов.

Имплантаты особенно восприимчивы к поверхностной колонизации бактериями. Наличие бактерий в костной ткани стимулирует иммунную систему и вызывает воспалительный процесс. Соответственно, иммунная система стимулирует активность остеокластов, что приводит к рассасыванию костной ткани.

Цель лечения периимплантита заключалась в прекращении прогрессирования потери костной ткани путем контроля бактериальной инфекции и воспаления периимплантной костной ткани.

Фармацевтическая композиция, используемая в настоящем исследовании, представляет собой пористый остов, на котором может происходить образование костной ткани. Помимо этого она покрыта матриксной композицией, предназначенной для локального замедленного высвобождения доксициклина гиклата, который обеспечивает остеокондуктивную активность гранул β -TCP в костной ткани, которые инфицированы, предотвращая раннюю резорбцию костной ткани, индуцируемую воспалительным процессом.

Описание фармацевтической композиции: смесь (в массовом соотношении 1:1) гранул биологически разлагаемого β -ортофосфата кальция (β -TCP), средний размер которых находится в диапазоне 150-500 мкм (Kasios®), и одинаковых гранул, которые покрыты матриксной композицией, содержащей приблизительно 15-25% (мас./мас.) PLGA, приблизительно 5-15% (мас./мас.) холестерина, приблизительно 50-70% (мас./мас.) смеси DPPC и DSPC, причем соотношение DPPC и DSPC составляет от приблизительно 5:1 до 2:1, и приблизительно 7-12% (мас./мас.) доксициклина гиклата. Более конкретно, общее массовое соотношение ингредиентов фармацевтической композиции составляет 93-94% (мас./мас.) β -TCP, 1,1-1,5% PLGA, приблизительно 0,6-0,7% холестерина, приблизительно 2,7-3,2% DPPC, приблизительно 0,8-1,1% DSPC и приблизительно 0,4-0,7% доксициклина гиклата.

Общая доля доксициклина гиклата в указанной смеси, изготовленной в соотношении 1:1, составляет приблизительно 0,65%, что эквивалентно 0,56% доксициклина.

Соединение поставляется в стерильном виде и предназначено для однократного применения.

Доксициклин. Доксициклин является членом группы тетрациклиновых антибиотиков и является эффективным и высокоактивным антибиотиком с широким спектром действия. Его высокая активность и относительно редкие случаи устойчивости к доксициклину *S. aureus* очень полезны в лечении или профилактике костных инфекций. Общий профиль безопасности доксициклина, а также опыт в лечении инфекций, связанных с костной тканью, в клинических условиях, оправдывает использование указанного активного антибиотика в качестве препарата первого выбора в фармацевтической композиции в соответствии с некоторыми вариантами реализации настоящего изобретения.

Антибактериальная активность высвобожденного антибиотика является вспомогательной для остеокондуктивной активности материала для наращивания костной ткани и предотвращает его потенциальное отторжение или раннее поглощение бактериями, связанными с локальной инфекцией костной ткани.

Все субъекты, зачисленные в исследование, будут проходить аналогичные оценки следующим образом.

Визит 1, за 2-6 недель до начала лечения - скрининговый/вводный период.

Субъекты пройдут скрининговые оценки, включая следующие:

подготовительное стандартное лечение, включая механическую санацию зубов и имплантата с использованием ручных инструментов для зубов и имплантата;

стандартные параллельные прикусные рентгенограммы (например, проведенные с использованием держателей Ринн) для оценки соответствия пациентов критериям отбора и, в частности, чтобы выбрать целевой имплантат с радиографическими внутрикостными дефектами, потерей костной ткани >3 мм и не более чем 2 мм костной ткани на вершине имплантата. Уровень костной ткани измеряют на медиальных и дистальных проекциях целевого имплантата (рассчитывается от плеча имплантата);

клинические параметры измеряют в четырех местах имплантата (срединные сечения медиальной, щечной, дистальной и язычной областей). Измерения выполняют с использованием идентичных зондов Nu-Friedy UNCI 5. Сила зондирования изменяется в диапазоне от 0,15 до 0,25 Н.

Регистрация следующих клинических параметров:

а) уровень клинического прикрепления (CAL) - расстояние от плеча имплантата до основания кармана/борозды;

б) кровоточивость при зондировании (BoP) - среднее количество областей с кровотечением вокруг имплантата;

с) глубина кармана при зондировании (PPD) - расстояние от края десны до основания кармана;

д) рецессия слизистой оболочки (REC) - расстояние от плеча имплантата до свободного края десны (CAL-PPD);

е) общий индекс налета (FMPS) - процент областей, в которых присутствует налет, деленный на количество исследованных областей.

Измерения клинических параметров используют для выбора целевого имплантата с PPD, значение которого находится в следующих пределах: 8 мм < PPD > 5 мм, и кровоточивостью при зондировании с нагноением или без него.

Визит 2, 0-й день - день процедуры.

Процедура/оценки, проведенные до операции, включают

прикусную рентгенографию целевого имплантата для измерения начального уровня костной ткани.

Уровень костной ткани измеряют на медиальных и дистальных проекциях целевого имплантата (рассчитывается от плеча имплантата);

измерение клинических параметров в начальных условиях: CAL, BoP, PPD, REC и FMPS. Субъекта, который удовлетворяет критериям включения в исследование, случайным образом распределяют в группу лечения или контрольную группу в соотношении 1:1, следующим образом:

группа лечения: ручная санация и/или обеззараживание поверхности внутрикостных периимплантных дефектов с последующей имплантацией устройства,

контрольная группа: ручная санация и/или обеззараживание поверхности внутрикостного периимплантата.

Только один зубной имплантат для одного субъекта подлежит рандомизации и включен в клиническое исследование. Нецелевые имплантаты рассматривают как контрольную группу, не включая их в исследование.

Хирургическое вмешательство осуществляют после проведения стандартных хирургических процедур в отношении периимплантата, включая ручную санацию и обеззараживание поверхности.

Процедуры после хирургического вмешательства/оценки включают

регистрацию любых локальных или системных нежелательных явлений (НЯ), включая какие-либо изменения медицинского или стоматологического статуса;

регистрацию сопутствующих препаратов, если таковые имеются;

назначение послеоперационных системных антибиотиков в течение 7 дней (амоксциллин или клиндамицин), а также растворов для полоскания полости рта на основе хлоргексидина в течение двух недель.

Визит 3-9, вплоть до 12 месяцев - период врачебного наблюдения.

В период врачебного наблюдения пациент проходит клиническую оценку при удалении шовного материала или через две недели после имплантации (в зависимости от того, какое из событий наступит ранее), а также через 3, 6, 9 и 12 месяцев после имплантации.

После хирургического вмешательства проводят следующие оценки:

через две недели после хирургического вмешательства: удаление шовного материала, регистрация НЯ и сопутствующих лекарственных препаратов;

через 3 месяца после хирургического вмешательства: регистрация CAL, REC, PPD, BoP, FMPS, НЯ и сопутствующих лекарственных препаратов, а также гигиеническая чистка зубов;

через 6 месяцев после хирургического вмешательства: прикусная рентгенограмма целевых имплантатов, регистрация BL, CAL, PPD, REC, BoP, FMPS, НЯ и сопутствующих лекарственных препаратов, а также гигиеническая чистка зубов;

через 9 месяцев после хирургического вмешательства: регистрация НЯ и сопутствующих лекарственных препаратов, а также гигиеническая чистка зубов;

через 12 месяцев после хирургического вмешательства: прикусная рентгенограмма целевых имплантатов, регистрация BL, CAL, PPD, REC, BoP, FMPS, НЯ и сопутствующих лекарственных препаратов, а также гигиеническая чистка зубов.

Критерии включения в исследование

мужчины и женщины в возрасте 18-80 лет на момент скрининга;

минимум один внутрикостный имплантат с периимплантитом;

выбранный имплантат с PPD в следующем диапазоне: 8 мм <PPD> 5 мм;

кровоточивость при зондировании выбранного имплантата с нагноением или без него;

выбранный имплантат с радиографическими

а) внутрикостными дефектами; б) потерей костной ткани >3 мм; в) минимум 2 мм костной ткани на верхушке имплантата.

Критерий исключения из исследования

пациенты с тяжелым активным периодонтитом;

пациенты с ненадлежащей гигиеной полости рта;

выбранный имплантат с рентгенологическими признаками только горизонтальной потери костной массы;

пациенты, страдающие сахарным диабетом;

беременные женщины или женщины, планирующие беременность в течение периода исследования;

кормящие женщины;

пациенты с известной аллергией или противопоказаниями к назначению тетрациклина(ов);

заядлые курильщики (выкуривающие более 1 пачки/день);

субъекты, которые получали пероральные или местные антибактериальные препараты в течение последних 4 недель до начала исследования;

субъекты, которые получали в течение по меньшей мере 2 недель любой лекарственный препарат, который, как известно, влияет на состояние мягких тканей, в течение одного месяца до проведения начального обследования (т.е. фенитоин, циклоспорин, кумадин и НПВП);

наличие активных системных инфекционных заболеваний, таких как гепатит, ВИЧ, туберкулез в

анамнезе;

пациенты, которые имеют клинически значимое или нестабильное медицинское или хирургическое состояние, которое может препятствовать безопасному и полному участию в исследовании, согласно сведениям из истории болезни, на основании заключения исследователя.

Эффективность имплантированной фармацевтической композиции оценивают с помощью

а) клинических и радиографических факторов (глубина кармана, кровоточивость при зондировании и уровни костной ткани), которые оценивают в областях вокруг имплантатов, обработанных фармацевтической композицией, по сравнению с имплантатами, обработанными обычным материалом для наращивания костной ткани (β -ТСР);

б) способности фармацевтической композиции индуцировать повторную остеоинтеграцию в ранее инфицированную поверхность имплантата.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Способ лечения пациента, страдающего периимплантитом, включающий хирургическое вмешательство в область потери периимплантной костной ткани у пациента; удаление некротических тканей и обеззараживание зубного имплантата; однократное нанесение на область потери периимплантной костной ткани дозы в диапазоне 0,1-2 г фармацевтической композиции, содержащей биосовместимый материал для наращивания костной ткани, покрытый матриксной композицией, причем указанная матриксная композиция содержит: (а) биосовместимый полимер, выбранный из группы, состоящей из сложного полиэфира и полиэтиленгликоля; (б) первый липид, выбранный по меньшей мере из одного стерина; (с) второй липид, выбранный по меньшей мере из одного фосфатидилхолина, содержащий фрагменты жирных кислот, содержащие по меньшей мере 14 атомов углерода; и (d) по меньшей мере один антибиотический агент, причем указанный антибиотический агент выбран из доксициклина и доксициклина гиклата в количестве 0,4-2% (мас./мас.) от общей массы фармацевтической композиции, причем указанная матриксная композиция обеспечивает локальное замедленное высвобождение антибиотического агента в периимплантной области потери костной ткани, тем самым уменьшая дефекты периимплантита в области потери периимплантной костной ткани.

2. Способ ингибирования образования оральной биопленки или эрадикации существующей оральной биопленки в периимплантной области, включающий хирургическое вмешательство в область потери периимплантной костной ткани у пациента; удаление некротических тканей и обеззараживание зубного имплантата; однократное нанесение на область потери периимплантной костной ткани дозы в диапазоне 0,1-2 г фармацевтической композиции, содержащей биосовместимый материал для наращивания костной ткани, покрытый матриксной композицией, содержащей: (а) биосовместимый полимер, выбранный из группы, состоящей из сложного полиэфира и полиэтиленгликоля; (б) первый липид, выбранный по меньшей мере из одного стерина; (с) второй липид, выбранный по меньшей мере из одного фосфатидилхолина, содержащий фрагменты жирных кислот, содержащие по меньшей мере 14 атомов углерода; и (d) по меньшей мере один антибиотический агент, причем указанный по меньшей мере один антибиотический агент выбран из доксициклина и доксициклина гиклата в количестве 0,4-2% (мас./мас.) от общей массы фармацевтической композиции, причем указанная матриксная композиция обеспечивает локальное замедленное высвобождение антибиотического агента в периимплантной области.

3. Способ по п.1, отличающийся тем, что периимплантит характеризуется по меньшей мере одним из потери периимплантной костной ткани альвеолярного гребня, уровня клинического прикрепления и обширной рецессией слизистой оболочки и/или кровоточивостью при зондировании.

4. Способ по любому из пп.1-3, отличающийся тем, что указанный биосовместимый материал для наращивания костной ткани выбран из группы, состоящей из аллогенных, ксеногенных, синтетических материалов для наращивания костной ткани или любой их комбинации, причем предпочтительно указанный материал для наращивания костной ткани содержит частицы β -ортофосфата кальция (β -ТСР).

5. Способ по пп.1-4, отличающийся тем, что указанный биосовместимый материал для наращивания костной ткани содержит частицы, средний размер которых составляет до приблизительно 500 мкм включительно, при этом предпочтительно указанный материал для наращивания костной ткани содержит частицы, средний размер которых находится в диапазоне от приблизительно 150 до приблизительно 500 мкм.

6. Способ по любому из пп.1-5, отличающийся тем, что указанный покрытый биосовместимый материал для наращивания костной ткани содержит приблизительно 80-90% (мас./мас.) материала для наращивания костной ткани и приблизительно 10-20% (мас./мас.) матриксной композиции.

7. Способ по любому из пп.1-6, отличающийся тем, что указанная фармацевтическая композиция дополнительно содержит непокрытый биосовместимый материал для наращивания костной ткани, причем предпочтительно массовое соотношение покрытого материала для наращивания костной ткани и непокрытого материала для наращивания костной ткани находится в диапазоне от приблизительно 1:3 до приблизительно 10:1.

8. Способ по любому из предшествующих пунктов, отличающийся тем, что указанный непокрытый

биосовместимый материал для наращивания костной ткани выбран из группы, состоящей из аллогенных, ксеногенных, синтетических материалов для наращивания костной ткани или любой их комбинации, причем предпочтительно указанный непокрытый материал для наращивания костной ткани содержит частицы β -ортофосфата кальция (β -TCP).

9. Способ по любому из предшествующих пунктов, отличающийся тем, что указанный биосовместимый сложный полиэфир выбран из группы, состоящей из полимолочной кислоты (PLA), полигликолевой кислоты (PGA) и сополимера молочной и гликолевой кислоты (PLGA), причем предпочтительно массовая доля указанного биологически разлагаемого полиэфира составляет вплоть до 2% (мас./мас.) от общей массы фармацевтической композиции, и/или при этом указанный стерин включает холестерин, причем предпочтительно массовая доля холестерина составляет вплоть до 0,8% (мас./мас.) от общей массы фармацевтической композиции; и/или указанный второй липид содержит фосфатидилхолин, выбранный из группы, состоящей из димристоилфосфатидилхолина (DMPC), дипальмитоилфосфатидилхолина (DPPC), 1,2-дистеароил-sn-глицеро-3-фосфохолина (DSPC), диолеоилфосфатидилхолина (DOPC) или любой их комбинации, предпочтительно при этом второй липид содержит комбинацию DPPC и DSPC, причем предпочтительно массовое соотношение DPPC и DSPC составляет от приблизительно 10:1 до 1:1, при этом масса указанной комбинации фосфатидилхолинов составляет по меньшей мере 2,5% (мас./мас.) от общей массы фармацевтической композиции.

10. Способ по любому из предшествующих пунктов, где фармацевтическая композиция дополнительно содержит фармацевтически активный агент, выбранный из группы, состоящей из противогрибкового агента, противовоспалительного агента, антисептического агента или их комбинации, причем предпочтительно указанный фармацевтически активный агент дополнительно содержит противовоспалительный агент, и/или при этом указанная фармацевтическая композиция содержит множество антибиотических агентов, и/или при этом указанный антибиотический агент присутствует в количестве 0,4-0,8% (мас./мас.) от общей массы фармацевтической композиции.

11. Способ по любому из пп.1-10, где фармацевтическая композиция дополнительно содержит дополнительный активный агент, который индуцирует или стимулирует рост костной ткани, причем предпочтительно указанный дополнительный активный агент выбран из остеоиндуктивного фактора, фактора роста или их комбинации.

12. Способ лечения периимпланта по п.1, где фармацевтическая композиция содержит покрытый и непокрытый биосовместимый материал для наращивания костной ткани в соотношении от приблизительно 1:3 до 10:1, причем указанный покрытый материал для наращивания костной ткани содержит приблизительно 80-90% (мас./мас.) материала для наращивания костной ткани, покрытого приблизительно 10-20% (мас./мас.) матричной композицией, которая содержит: (a) 15-25% (мас./мас.) сополимера молочной кислоты и гликолевой кислоты (PLGA); (b) 5-15% (мас./мас.) холестерина; (c) 50-70% (мас./мас.) смеси 1,2-дипальмитоил-sn-глицеро-3-фосфохолина (DPPC) и 1,2-дистеароил-sn-глицеро-3-фосфохолина (DSPC), причем отношение DPPC и DSPC составляет от 5:1 до 2:1; и (d) 7-12% (мас./мас.) доксициклина или доксициклина гиклата.

13. Способ лечения периимпланта по п.11, где фармацевтическая композиция содержит: (a) 90-95% (мас./мас.) β -TCP; (b) 1,0-2,0% (мас./мас.) PLGA; (c) 0,4-0,8% (мас./мас.) холестерина; (d) 2,0-4,0% (мас./мас.) DPPC; (e) 0,7-1,3% (мас./мас.) DSPC; (f) 0,4-2% (мас./мас.) доксициклина или доксициклина гиклата.

14. Способ по любому из пп.1-13, отличающийся тем, что указанную фармацевтическую композицию перед применением комбинируют с аутогенным костным трансплантатным материалом.

15. Способ по любому из предшествующих пунктов, подходящий по меньшей мере для одного из следующих: усиления образования периимпланта костной ткани, уменьшения глубины кармана при зондировании, уменьшения рецессии слизистой оболочки, уменьшения кровоточивости при зондировании, уменьшения потери уровня клинического прикрепления, улучшения показателей выживаемости имплантатов.

