



(51) МПК

A61K 33/30 (2006.01)*A61K 33/34* (2006.01)*A61K 33/38* (2006.01)*A61K 9/00* (2006.01)*A61F 2/44* (2006.01)*A61C 13/003* (2006.01)*A61C 13/08* (2006.01)**(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ**

(21)(22) Заявка: 2011144020/15, 30.03.2010

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:
30.03.2010

Приоритет(ы):

(30) Конвенционный приоритет:

01.04.2009 US 61/211,569;

01.03.2010 US 61/309,143

(43) Дата публикации заявки: 10.05.2013 Бюл. № 13

(45) Опубликовано: 27.09.2014 Бюл. № 27

(56) Список документов, цитированных в отчете о поиске: US 20080033572 A1, 07.02.2008. Keeting PE et al. Zeolite A increases proliferation, differentiation, and transforming growth factor beta production in normal adult human osteoblast-like cells in vitro // J Bone Miner Res. 1992. Vol.7, No.11. p. 1281-1289. US 20080063671 A1, 13.03.2008. Silver-Copper Zeolite Data Review. US Environmental Protection Agency. 1994. RU 2313370 C2, 27.12.2007

(85) Дата начала рассмотрения заявки РСТ на национальной фазе: 01.11.2011

(86) Заявка РСТ:
US 2010/029180 (30.03.2010)(87) Публикация заявки РСТ:
WO 2010/114827 (07.10.2010)

Адрес для переписки:

129090, Москва, ул. Б. Спасская, 25, строение 3,
ООО "Юридическая фирма Городиский и
Партнеры"

(72) Автор(ы):

ДЖОНС Деррик (US),

ГЕК Мэттью (US),

ВАНГ Питер (US),

ХАФИЗ Джамии (US)

(73) Патентообладатель(и):

ДИФЬЮЖН ТЕКНОЛОДЖИЗ, ИНК. (US)

(54) РЕГУЛИРОВАНИЕ РОСТА КОСТИ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ЦЕОЛИТА В КОМБИНАЦИИ С ЗАМЕНИТЕЛЯМИ КОСТНОГО ТРАНСПЛАНТАТА

(57) Реферат:

Изобретение относится к химико-фармацевтической промышленности и представляет собой заменитель костного трансплантата, содержащий остеогенный агент и цеолит, содержащий частицы, содержащие

ионообменные катионы металлов, присутствующие в количестве, эффективном для стимуляции остеогенеза у нуждающегося в этом пациента, в котором вышеуказанные катионы металлов выбраны из группы, состоящей из ионов

цинка, ионов серебра, ионов меди и их комбинаций. Изобретение обеспечивает оптимальную доставку катионов в участок

повреждения с образованием в итоге здоровой костной ткани. 4 н. и 13 з.п. ф-лы.

R U 2 5 2 9 7 9 1 1 6 7 9 1 C 2

R U 2 5 2 9 7 9 1 C 2



FEDERAL SERVICE
FOR INTELLECTUAL PROPERTY

(51) Int. Cl.

A61K 33/30 (2006.01)*A61K 33/34* (2006.01)*A61K 33/38* (2006.01)*A61K 9/00* (2006.01)*A61F 2/44* (2006.01)*A61C 13/003* (2006.01)*A61C 13/08* (2006.01)(12) **ABSTRACT OF INVENTION**(21)(22) Application: **2011144020/15, 30.03.2010**(24) Effective date for property rights:
30.03.2010

Priority:

(30) Convention priority:

01.04.2009 US 61/211,569;**01.03.2010 US 61/309,143**(43) Application published: **10.05.2013** Bull. № 13(45) Date of publication: **27.09.2014** Bull. № 27(85) Commencement of national phase: **01.11.2011**

(86) PCT application:

US 2010/029180 (30.03.2010)

(87) PCT publication:

WO 2010/114827 (07.10.2010)

Mail address:

**129090, Moskva, ul. B. Spasskaja, 25, stroenie 3,
OOO "Juridicheskaja firma Gorodisskij i Partnery"**

(72) Inventor(s):

DZhONS Derrik (US),**GEK Mehtt'ju (US),****VANG Piter (US),****KhAFIZ Dzhami (US)**

(73) Proprietor(s):

DIF'JuZhN TEKNOLODZhIZ, INK. (US)(54) **REGULATION OF BONE GROWTH WITH APPLICATION OF ZEOLITE IN COMBINATION WITH BONE TRANSPLANT SUBSTITUTES**

(57) Abstract:

FIELD: medicine, pharmaceuticals.

SUBSTANCE: invention relates to chemical-pharmaceutical industry and represents substitute of bone transplant, containing osteogenic agent and zeolite, which contains particles, containing ion-exchange cations of metals, present in quantity, effective for stimulation of osteogenesis in patient who needs it, in

which said metal cations are selected from the group, consisting of zinc ions, silver ions, copper ions and their combinations.

EFFECT: invention provides optimal delivery of cations into injured region with resulting formation of healthy bone tissue.

17 cl

транскрипционными и трансляционными механизмами. Костные морфогенетические белки принадлежат семейству факторов роста, которые способствуют процессам, связанным с развитием, таким как формирование структур и специализация ткани; в дополнение к индукции формирования кости и хряща, эти белки также регулируют клеточную пролиферацию, миграцию, дифференцировку и апоптоз во многих тканях и органах. Костные морфогенетические белки (BMPs), как было показано, также стимулируют процессы излечения ран и репаративные процессы в тканях взрослых индивидуумов. Ряд морфогенетических белков кости были идентифицированы у людей и других животных, включая BMP-2, BMP-3 (остеогенин), BMP-3b (GDF-10), BMP-4 (BMP-2b), BMP-5, BMP-6, BMP-7 (остеогенный белок 1 или OP-1), BMP-8 (OP-2), BMP-8B (OP-3), BMP-9 (GDF-2), BMP-10, BMP-11 (GDF-11), BMP-12 (GDF-7), BMP-13 (GDF-6, CDMP-2), BMP-15 (GDF-9), BMP-16, GDF-1, GDF-3, GDF-5 (CDMP-1), и GDF-8 (миостатин). Позже, некоторые рекомбинантные человеческие морфогенетические белки кости были одобрены Управлением по контролю за продуктами и лекарствами США для ограниченного клинического применения. Например, INFUSE® является коммерчески доступным продуктом, который доставляет рекомбинантный человеческий морфогенетический белок кости (rhBMP-2) в рассасывающейся коллагеновой губке, которая может быть помещена в титановые вставки для интеркорпорального спондилодеза в поясничном отделе позвоночника.

Факторы роста, которые модулируют транскрипцию и последующую трансляцию морфогенетических белков кости, строго регулируются сложными биохимическими путями. В то время как остеогенез может быть ускорен непосредственным применением морфогенетических белков кости, эта стратегия оказалась дорогой и не без осложнений, таких как эрозия кости, воспалительная серома и другие неблагоприятные последствия.

Катион цинка (Zn) является важным компонентом, вовлеченным в процесс роста кости. Этот процесс по меньшей мере частично опосредуется цинковыми пальцами, которые являются цинк-активируемыми белками, играющими существенную роль в ДНК-узнавании так же как стимуляции, регулировании и экспрессии морфогенетических белков кости (BMPs) и других факторов, которые регулируют рост кости, заживление и сращивание. Цинковые пальцы являются одними из самых часто встречающихся ДНК-связывающих мотивов, которые содержат ДНК-связывающий белок, который напоминает палец с основанием, содержащим преимущественно аминокислоты цистеин и гистидин, которые связываются с ионом цинка. Эти белки могут содержать больше чем один палец в единственной цепи; каждая структура состоит из 2 антипараллельных бета-складок в соединении с альфа-спиралью. Единичный цинковый ион тетраэдрически координирован консервативными остатками гистидина и цистеина, что стабилизирует мотив. Ион цинка играет критическую роль в стабильности белка цинкового пальца, потому что в отсутствие этого минерала гидрофобное ядро становится слишком маленьким, и биологически активный домен теряет структуру.

Есть достоверные свидетельства, что цинк работает, стимулируя формирование кости, которое опосредовано белками «цинковых пальцев», которые имеют множественные эффекты в регуляции как выше, так и ниже костных морфогенетических белков (BMPs).

Ранее было задокументировано, что увеличение уровня цинка в животной модели приводит к увеличенному остеогенезу, характеризующемуся ростом кости, залечиванию и реконструкции. Таким образом, на основе этих результатов становится понятным, что было бы желательно иметь имплантат и систему доставки, способную к регулированию оптимальных концентраций цинка и других ионов, которые

присутствуют в среде (например, в ложе артродеза позвонков), для стимуляции остеогенеза в этой особой области интереса.

СУЩНОСТЬ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Проблемы известного уровня техники преодолеваются с помощью раскрытых в настоящем изобретении различных примеров осуществления, которые представляют устройства, такие как лечебные имплантаты, которые содержат заменители костного трансплантата, включающие один или более катионов, которые доставляются в локальное окружение для стимуляции остеогенеза. В частных вариантах осуществления абсолютные и относительные концентрации катионов, таких как цинк, медь и/или серебро, могут быть точно отрегулированы в нужном месте изменением относительных концентраций металлов в матрице цеолита, инкорпорированной в имплантат или примененной к имплантату так же как изменением уровня цеолита в имплантате. Эта гибкость позволяет оптимизировать концентрации ионов для сдерживания микробной инфекции и образования биопленки, что улучшает регенерацию кости, и например, способствует эффективному исцелению раны/ткани. Цеолит в комбинации с имплантатом, таким как заменитель костного трансплантата может использоваться в теле хозяина, чтобы регулировать транскрипцию и трансляцию белка. Эта терапевтическая стратегия значительно повлияет на такие области как ортопедия, операции на позвоночнике, челюстно-лицевая хирургия, черепная и нейрохирургия и другие сферы применения.

В своих методических аспектах примеры осуществления, раскрытые в настоящем изобретении, касаются стимуляции остеогенеза у нуждающегося в этом пациента. В частных примерах осуществления раскрываются способы для модуляции формирования кости и минерализации, включающие имплантацию в организм лечебного имплантата, содержащего источник катионов, таких как ионообменные катионы. В частных примерах осуществления медицинский имплантат является биологически активным. В частных примерах осуществления источником катионов являются ионообменные катионы, содержащиеся в цеолите. В частных примерах осуществления раскрываются способы регулирования экспрессии гена костного морфогенетического белка (ВМР) в клетках кости у пациента, посредством контроля доставки некоторых катионов посредством ионного обмена через цеолит, инкорпорированный в имплантат, такой как заменитель костной ткани, введенный в пациента. В соответствии с частными примерами осуществления, селективная экспрессия гена костного морфогенетического белка (ВМР) может быть повышена (увеличенная экспрессия гена) или понижена (ингибирование или предотвращение экспрессии гена).

В частных примерах осуществления имплантаты являются зубными имплантатами. Обычной проблемой с некоторыми зубными имплантатами является отсутствие адгезии клеток десны, что приводит к "обводнению". Это вызывает формирование незаполненных карманов в пространстве вокруг имплантата, где размножаются бактерии, что приводит к повреждению имплантата. Изготовители имплантатов, как правило, сосредотачиваются на прикреплении клеток кости, но редко на клетках десны (фибробластах периодонтальных связок и гингивальных фибробластах). Костные морфогенетические белки (ВМР) могут привести к пролиферации всех клеток, в то же самое время катионы металлов могут уменьшить или устранить вредных микробов.

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ

Примеры осуществления, раскрытые в настоящем изобретении, касаются применения цеолита в качестве источника катионов в комбинации с интракорпоральными устройствами, особенно лечебными имплантатами, такими как заменители роста костей,

для правильной доставки и дозирования одного или более катионов, таких как цинк, серебро и/или медь в качестве инструмента, чтобы управлять фармакокинетикой этих катионов в локальном окружении, для стимуляции остеогенеза. Результатом является уникальный контроль дозирования этих катионов для достижения благоприятного
5 воздействия, которое часто требует надлежаще длительно высвобождаемой дозы в течение многих дней или недель, избегая местной цитотоксичности посредством контролируемого высвобождения.

Биологически активный белок «цинковый палец» является в своей основе нестабильной структурой, поскольку его спираль ДНК зависит от центрального иона
10 цинка для обеспечения ее стабильности. Путем инфузии ионов цинка локально в район, в котором желательно образование кости, может быть стабилизирован цинковый палец, который способен повлиять на физиологическую транскрипцию гена и повышение уровня костных морфогенетических белков (BMPs) (например, BMP-2) и других остеогенных факторов роста.

Подходящие носители в качестве источника катионов включают биосовместимые матрицы, такие как деминерализованный костный матрикс, синтетические полимерные матрицы или белковые матрицы, такие как коллаген. Было бы предпочтительно, чтобы носитель представлял собой некоторый тип заменителя костной ткани или
15 остеостимулирующие (материалы, которые способствуют образованию кости de novo) агенты, которые бы стимулировали формирование новых костей через их остеоиндуктивные и/или остеокондуктивные свойства. Типичные остеокондуктивные агенты включают матрикс на основе коллагена, такие как Healos (полимер-керамический композит, состоящий из коллагеновых волокон, покрытых гидроксиапатитом и показанных для артродеза позвонков); матриксы на основе стекла; матриксы на основе
20 силиката; заменители на основе керамики; заменители на основе полимера, аллотрансплантаты; фосфаты кальция такие как гидроксиапатит, трикальцийфосфат или фторапатит; сульфат кальция; деминерализованный костный матрикс; или любая их комбинация. Типичные остеоиндуктивные агенты включают костные морфогенетические белки, деминерализованный костный матрикс, различные факторы
25 роста, которые, как известно, являются остеоиндуктивными (например, трансформирующий фактор роста-бета, ростовой и ростовой дифференцирующий фактор), стволовые клетки или стволовые клетки с остебластным потенциалом и т.д. Другие подходящие заменители костного трансплантата известны специалистам в данной области техники, как проиллюстрировано Хелмом и др. Helm et al. "Bone Graft
35 Substitutes for the Promotion of Spinal Arthrodesis", Neurosurg Focus, 10(4) (2001), раскрытие которого настоящим включено ссылкой. В частных воплощениях костные трансплантаты конфигурируются для использования в спондилосиндесе (артродез), например для стабилизации нестабильного позвоночника из-за структурной деформации, травмы, дегенерации и т.д. Сращивание является хирургической методикой, в которой
40 один или больше позвонков позвоночника соединяются вместе ("сращенные"), чтобы уменьшить или устранить относительное движение между ними или зафиксировать пространственные соотношения между ними. Спинальные сращивания включают заднелатеральное сращивание, заднепоясничный межпозвоночный артродез, переднепоясничный межпозвоночный артродез, передне-/заднеспинальный артродез грудного
45 отдела позвоночника и межслойный артродез. В частных примерах осуществления костные трансплантаты являются вставками в межпозвоночном пространстве между соседними позвонками.

В частных примерах осуществления место сращивания устанавливается между

соседними позвонками, костный трансплантат имплантируется на указанном месте, и источник катионов металла присутствует на месте сращивания в количестве, эффективном для того, чтобы стимулировать остеогенез. В частных примерах осуществления имплантат представляет собой спинальный межпозвонковый матрикс, содержащий кассеты, содержащие титан, углеродистые волокна, биологически совместимые материалы, такие как полиэфирэфиркетон (ПЕЭК), полиэфиркетонкетон (ПЕЭК) или другие синтетические вещества. В частных примерах осуществления ионы металлов инкорпорированы в смолу, используемую для производства имплантата. Например, частицы цеолита, загруженные ионами цинка, серебра и/или меди инкорпорированы внутрь межпозвонкового матрикса из ПЕЭК (полиэфиркетонкетон). В частных примерах осуществления матрикс загружен остеокондуктивными и/или остеоиндуктивными агентами, такими как раскрытые выше, чтобы стимулировать сращивание.

В частных примерах осуществления интракорпоральные устройства включают зубные имплантаты, приспособления (например, ортодонтические приспособления) штифты, штыри, наконечники, коронки, мосты и арматуру мостов, которые включают один или более катионов, которые доставляются в локальное окружение для стимуляции остеогенеза и/или исцеления раневой ткани, и/или усиления регенерации кости; и/или ингибирования микробной инфекции, и/или формирования биопленки. В частных примерах осуществления абсолютные и относительные концентрации катионов, таких как цинк, медь и/или серебро на месте, куда помещены имплантат, приспособление, штифт, штырь, наконечник, коронка, мост или арматура моста, могут точно регулироваться путем изменения относительных концентраций металлов в матрице цеолита, инкорпорированного в, или нанесенного на имплантат, приспособление, штифт, штырь, наконечник, коронку, мост или арматуру моста, так же как изменяя уровень цеолита в этом месте. Цеолит в комбинации с таким устройством может использоваться в теле пациента, чтобы регулировать транскрипцию и трансляцию белка.

Такие зубные устройства могут быть сделаны из титана или более предпочтительно полимера, пригодного для использования в медицине, такого как полиэфирэфиркетон (например, ПЕЭК (полиэфиркетонкетон), коммерчески доступный как ПЕЭК-ОПТИМА от фирмы InVivo), который предлагает сочетание широкой биологической совместимости, высокой прочности, жесткости, ударной вязкости и хорошей эстетики. Полимер ПЕЭК (полиэфиркетонкетон) показывает почти такую же комбинацию прочности и биологической совместимости, присущих металлическим частицам, но без отрицательных эффектов. Модуль ПЕЭК (полиэфиркетонкетона) может быть присоединен к кости, поддерживая натуральную ткань или натуральные зубы во рту, и таким образом может использоваться для разработки безметаллических зубных протезов, которые не ограничивают ощущения откусывания или жевания. Дополнительно, полимер легко может быть покрытым и поверхность модифицирована для ускорения роста кости и остеоинтеграции в соответствии с примерами осуществления, раскрытыми в настоящем изобретении. Полимер устранит электрическую проводимость, связанную с титановыми имплантатами, и так как полимер имеет превосходную устойчивость к коррозии и кислотостойкость, он идеален для длительного использования в особой среде ротовой полости. Для приготовления цеолитов, используемых в примерах осуществления, раскрытых в настоящем изобретении, могут быть использованы либо природные цеолиты, либо синтетические цеолиты. "Цеолит" представляет собой алюмосиликат, имеющий трехмерную скелетную

структуру, которая представлена формулой: $XM_{2/n}O \cdot Al_2O_3 \cdot YSiO_2 \cdot ZH_2O$, где M представляет собой ионообменный ион, обычно одновалентный или двухвалентный ион металла, n представляет атомную валентность иона (металла), X и Y представляют коэффициенты оксидов металла и кремния соответственно, и Z представляет число молекул кристаллизационной воды. Примеры таких цеолитов включают цеолиты А-типа, цеолиты Х-типа, цеолиты Y-типа, цеолиты Т-типа, высококремнеземистые цеолиты, содалит, морденит, анальцит, клиноптилолит, шабазит и эрионит. Цеолит может быть приготовлен путем замены некоторых или всех ионообменных ионов в цеолите (например, ионы натрия, ионы кальция, ионы калия, ионы железа) на ионы аммония и цинка, на ионы серебра и/или меди, так, как это раскрыто в патентах США № 4939958 и 4911898, полное раскрытие которых включено в настоящее описание путем ссылки. Количество ионов цинка, серебра и/или меди в цеолите должно быть достаточным для того, чтобы они присутствовали в количестве, эффективном для стимуляции остеогенеза в течение периода времени, требуемого для замещения кости при комбинировании с одним или более костеобразующими агентами и имплантировании в тело. Типичное количество включает приблизительно от 50 ppb приблизительно до 1000 ppb ионов цинка, и/или от 20 ppb приблизительно до 200 ppb ионов меди и/или серебра. Предпочтительно, чтобы цинк был в большей степени представлен чем медь, обычно приблизительно в четыре раза больше концентрации меди. В конкретных примерах осуществления катион металла присутствует на уровне ниже ионообменной емкости по меньшей мере в части цеолитных частиц.

Для того чтобы сформировать цеолит с соответствующим количеством ионов в конкретных примерах осуществления, ионы инкорпорируются в раствор путем суспендирования, например, 50 масс.% порошка цеолита типа А в воде. Нитрат серебра, нитрат меди и нитрат цинка с азотной кислотой добавляют в воду. Типичные концентрации солей металлов находятся в интервале между 1 и 10%.

Растворы металлических ионов выливают в сосуд для смешения и суспензию цеолита быстро добавляют в сосуд при интенсивном перемешивании и температуре приблизительно 75°C.

Суспензия подвергается ионному обмену в течение от 1 до 24 часов. Она фильтруется и промывается дистиллированной водой. Суспензия высушивается при подходящей температуре до 200°C. После высушивания суспензия растирается до частиц соответствующего размера.

Относительные концентрации металлов в растворе будут определять их соотношение при загрузке. Концентрация, температура и время обмена будут определять полную загрузку металлов. Способы, раскрытые в патенте США № 5256390, раскрытие которого в настоящее описание включено посредством ссылки, также являются подходящими.

Цеолиты могут быть получены в маточной смеси гранул полиэтилена низкой плотности, полипропилена, полиэтилена сверхвысокой молекулярной массы или полистирола, содержащих подходящее количество частиц цеолита, обычно 20 масс.% частиц цеолита. При условии существования в этой форме, гранулы смолы, содержащей частицы цеолита, могут быть легко смешаны со смолами, используемыми для производства имплантатов, или используемыми для производства покрытия, которые будут применены к имплантатам, как указано в патенте США № 6582715, раскрытие которого включено в настоящее описание посредством ссылки. Типичное количество частиц цеолита, инкорпорированных в смолу для имплантации, находится в диапазоне от 0,01 до 10 масс.%, более предпочтительно от 0,01 до 8,0 масс.%, наиболее предпочтительно от 0,1 до 5,0 масс.%. Способ, используемый для покрытия имплантата,

ничем особенным не ограничен и может включать напыление, окраску или погружение. При компаундировании в РЕЕК (полиэфиркетонкетон), например, РЕЕК (полиэфиркетонкетон) должен быть защищен от источников влаги и загрязнения. Компаундирование может быть проведено перемешиванием.

5

Формула изобретения

1. Заменитель костного трансплантата, содержащий остеогенный агент и цеолит, содержащий частицы, содержащие ионообменные катионы металлов, присутствующие в количестве, эффективном для стимуляции остеогенеза у нуждающегося в этом
10 пациента, в котором вышеуказанные катионы металлов выбраны из группы, состоящей из ионов цинка, ионов серебра, ионов меди и их комбинаций.

2. Заменитель костного трансплантата по п.1, в котором вышеуказанным катионом металла является цинк.

3. Заменитель костного трансплантата по п.1, в котором вышеуказанный остеогенный агент выбран из группы, состоящей из остеоиндуктивных агентов, остеокондуктивных агентов и их комбинаций.
15

4. Заменитель костного трансплантата по п.3, в котором вышеуказанный остеоиндуктивный агент выбран из группы, состоящей из костного морфогенетического белка, деминерализованного костного матрикса, остеоиндуктивного фактора роста, остеобласта и стволовой клетки.
20

5. Заменитель костного трансплантата по п.3, в котором вышеуказанный остеокондуктивный агент выбран из группы, состоящей из матрикса на основе коллагена, матрикса на основе стекла, матрикса на основе силиката, заменителя на основе керамики, заменителя на основе полимера, аллотрансплантатов, фосфатов
25 кальция, трикальций фосфата, фторapatита, сульфата кальция, деминерализованного костного матрикса и их комбинаций.

6. Имплантат, содержащий костеобразующий агент и цеолит, содержащий частицы, содержащие ионообменные катионы металлов, присутствующие в количестве, эффективном для того, чтобы стимулировать остеогенез у нуждающегося в этом
30 пациента, в котором вышеуказанные катионы выбраны из группы, состоящей из ионов цинка, ионов серебра, ионов меди и их комбинаций.

7. Имплантат по п.6, в котором вышеуказанным катионом металла является цинк.

8. Имплантат по п.6, в котором вышеуказанный остеогенный агент выбран из группы, состоящей из остеоиндуктивных агентов, остеокондуктивных агентов и их комбинаций.

9. Имплантат по п.6, в котором вышеуказанный имплантат содержит синтетическую кость.
35

10. Имплантат по п.6, где вышеуказанным имплантатом является интеркорпоральный спинальный резервуар.

11. Способ для модулирования формирования кости и минерализации, включающий имплантацию субъекту биоактивного имплантата, содержащего эффективное количество агента, модулирующего костный морфогенетический белок, и ионообменные катионы металлов, присутствующие в количестве, эффективном для того, чтобы стимулировать остеогенез у вышеуказанного субъекта, в котором вышеуказанные катионы металлов
40 выбраны из группы, состоящей из ионов цинка, ионов серебра, ионов меди и их комбинаций.

12. Способ по п.11, в котором вышеуказанным катионом металла является цинк.

13. Способ по п.11, в котором вышеуказанный остеогенный агент выбран из группы, состоящей из остеоиндуктивных агентов, остеокондуктивных агентов и их комбинаций.

14. Интракорпоральное устройство, содержащее костеобразующий агент и цеолит, содержащий частицы, содержащие ионообменные катионы металлов, присутствующие в количестве, эффективном для того, чтобы стимулировать остеогенез у нуждающегося в этом пациента, в котором вышеуказанные катионы металлов выбраны из группы, состоящей из ионов цинка, ионов серебра, ионов меди и их комбинаций.

15. Интракорпоральное устройство по п.14, в котором вышеуказанным катионом является цинк.

16. Интракорпоральное устройство по п.14, в котором вышеуказанный остеогенный агент выбран из группы, состоящей из остеоиндуктивных агентов, остеокондуктивных агентов и их комбинаций.

17. Интракорпоральное устройство по п.14, в котором вышеуказанным устройством является устройство, выбранное из группы, состоящей из зубного имплантата, приспособления, штифта, штыря, наконечника, коронки, моста и арматуры моста.

15

20

25

30

35

40

45