



**ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ**

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(21)(22) Заявка: 2009110476/15, 23.08.2007

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:
23.08.2007

Приоритет(ы):

(30) Конвенционный приоритет:
24.08.2006 EP 06291352.0
24.08.2006 US 60/839,697

(43) Дата публикации заявки: 27.09.2010 Бюл. № 27

(45) Опубликовано: 27.09.2013 Бюл. № 27

(56) Список документов, цитированных в отчете о поиске: EP 1405851 A1, 07.04.2004. WO 2006060145 A2, 08.06.2006. KR 20020004025 A, 16.01.2002. US 6206957 B1, 27.03.2001. RU 2066180 C1, 10.09.1996. RU 2272612 C2, 27.03.2006. **ТОРБЕК В.Э., ПАВЛОВА И.Г. Гистология и эмбриология органов полости рта. Учебное пособие/ Под общей ред. Д.И. Медведева. - М.: Изд-во РУДН, 2001, 68 с., ил. Найдено в Google.ru: <http://web-local.rudn.ru/web-local/uem/med/4/Html3/Doc/doc1.pdf>.**

(85) Дата начала рассмотрения заявки РСТ на национальной фазе: 24.03.2009

(86) Заявка РСТ:
IB 2007/002422 (23.08.2007)(87) Публикация заявки РСТ:
WO 2008/023254 (28.02.2008)

Адрес для переписки:

103735, Москва, ул. Ильинка, 5/2, ООО
"Союзпатент", пат.пов. О.И. Воль, рег.
№ 1101

(72) Автор(ы):

**КАИРУН Ибрахим (FR),
ВАЙС Пьер (FR),
БУЛЕ Жан-Мишель (FR)**

(73) Патентообладатель(и):

**ГРАФТИС (FR),
ЮНИВЕРСИТЕ ДЕ НАНТ (FR)****(54) КРУПНОПОРИСТЫЙ И ХОРОШО РАССАСЫВАЕМЫЙ АПАТИТОВЫЙ КАЛЬЦИЙ-ФОСФАТНЫЙ ЦЕМЕНТ**

(57) Реферат:

Настоящее изобретение направлено на улучшенный цементный порошок, полезный в качестве костного цемента, включающий органический компонент, состоящий из одного

или нескольких биологически совместимых и биорассасываемых полимеров, и неорганический компонент, состоящий из одного или нескольких кальций-фосфатных соединений, в котором указанные кальций-

фосфатные соединения включают по меньшей мере около 70% α -ТСР. Биологически совместимые и биорассасываемые полимеры выбраны из группы, состоящей из полисахаридов и их солей, в форме микрочастиц. Изобретение имеет отношение к апатитовому кальций-фосфатному цементу (СРС), получаемому в результате смешивания указанного цементного порошка с жидкой

фазой и отверждения. Изобретение также относится к применению инжецируемого СРС для изготовления лекарственного средства для лечения костных дефектов, в качестве каркаса для инженерии тканей, для изготовления зубного или костного имплантатов, состоящих из отливки из СРС. 6 н. и 13 з.п. ф-лы, 6 табл., 11 пр., 6 ил.

RU 2 4 9 3 8 7 9 C 2

RU 2 4 9 3 8 7 9 C 2



FEDERAL SERVICE
FOR INTELLECTUAL PROPERTY

(51) Int. Cl.
A61L 24/00 (2006.01)
A61L 27/40 (2006.01)

(12) ABSTRACT OF INVENTION

(21)(22) Application: **2009110476/15, 23.08.2007**

(24) Effective date for property rights:
23.08.2007

Priority:

(30) Convention priority:
24.08.2006 EP 06291352.0
24.08.2006 US 60/839,697

(43) Application published: **27.09.2010 Bull. 27**

(45) Date of publication: **27.09.2013 Bull. 27**

(85) Commencement of national phase: **24.03.2009**

(86) PCT application:
IB 2007/002422 (23.08.2007)

(87) PCT publication:
WO 2008/023254 (28.02.2008)

Mail address:

103735, Moskva, ul. Il'inka, 5/2, OOO
"Sojuzpatent", pat.pov. O.I. Vol', reg. № 1101

(72) Inventor(s):

KAIRUN Ibrakhim (FR),
VAJS P'er (FR),
BULE Zhan-Mishel' (FR)

(73) Proprietor(s):

GRAFTIS (FR),
JuNIVERSITE DE NANT (FR)

(54) COARSE-PORE AND WELL RESORBABLE APATITE CALCIUM-PHOSPHATE CEMENT

(57) Abstract:

FIELD: medicine, pharmaceuticals.
SUBSTANCE: present invention aims at improved cement flour effective as a bone cement containing an organic ingredient consisting of one or more biologically acceptable and bioresorptive polymers, and an inorganic ingredient consisting of one or more calcium-phosphate compounds wherein the above calcium-phosphate compounds contains at least approximately 70% α -TCP. The biologically acceptable and bioresorptive polymers are specified

in a group consisting of polysaccharides and salts thereof in the form of microparticles. The invention is related to the apatite calcium-phosphate cement (CPC) prepared by mixing the above cement flour with a liquid phase and curing. The invention also refers to using the injectable CPC for preparing the medical agent for treating bone defects as a tissue engineering frame, for making dental or bone implants consisting of a CPC cast.

EFFECT: preparing the improved cement flour.
19 cl, 6 tbl, 11 ex, 6 dwg

Область техники, к которой относится изобретение

Изобретение относится к крупнопористому и хорошо рассасываемому апатитовому кальций-фосфатному цементу с высокой прочностью на сжатие, полезному в качестве костного цемента.

5 Уровень техники

Кость представляет собой смесь биополимеров, главным образом коллагена, и неорганического компонента, идентифицированного как карбонатгидроксиапатит, который выражают приблизительной формулой

10 $(Ca, Mg, Na, M)_{10}(PO_4, CO_3, HPO_4)_6(OH, Cl)_2$.

До настоящего времени для того, чтобы заживлять, восстанавливать и наращивать кость, применяли широкий спектр имплантируемых материалов. Наиболее часто применяемые имплантаты включают аутологическую кость, синтетические полимеры и инертные металлы. Протоколы, в которых применяют эти материалы, характеризуются значительными недостатками, которые могут включать боль у пациента, риск инфекции во время операций, недостаточную биологическую совместимость, стоимость и риск того, что вставленные металлоконструкции могут дополнительно повреждать кость. Таким образом, главная цель ученых, изучающих биоматериалы, состояла в усовершенствовании современных заменителей кости, которые могут быть применены в качестве альтернатив для этих общепринятых методов восстановления скелета.

Костные цементы, такие как цементы на основе полиметилметакрилата (РММА), обеспечивают определенные преимущества, заключающиеся в отказе от твердых имплантатов, но они также имеют некоторые недостатки. Метакрилаты и метакриловая кислота представляют собой хорошо известные вещества, раздражающие живые ткани, и если цементы на основе РММА отверждают *in vivo*, происходит образование свободных радикалов, которые повреждают окружающие ткани. Кроме того, реакция полимеризации этих материалов чрезвычайно экзотермична, и нагревание, происходящее во время отверждения, может повредить ткани.

Идея и перспективные преимущества апатитового или кальций-фосфатного цемента (СРС) как возможного восстанавливающего материала были впервые предложены LeGeros et al в 1982 ("Apatitic Calcium Phosphates: Possible Restorative Materials", J Dent Res 61 (Spec Iss):343).

В настоящее время существует несколько коммерческих продуктов СРС. СРС обладают следующими преимуществами: эластичностью, позволяющей им адаптироваться к участку повреждения, и формой. Внедрение инъеклируемых кальций-фосфатных цементов в значительной степени улучшило манипулирование и доставку цементов и открыло области нового применения СРС.

Системы СРС состоят из порошкообразного и жидкого компонента. Порошкообразный компонент обычно делают из одного или нескольких кальций-фосфатных соединений с добавлением или без добавления кальциевых солей. Другие добавки включают в небольших количествах, чтобы отрегулировать время отверждения, улучшить впрыскиваемость, снизить время сцепления или набухания и/или привести макропористость.

50 Жидкий компонент может состоять из одного или нескольких веществ: солевого раствора, деионизованной воды, разведенной фосфорной кислоты, разведенных органических кислот (уксусной, лимонной, янтарной кислоты), натрия фосфата (щелочного или нейтрального), натрия карбоната или бикарбоната, натрия альгината,

натрия бикарбоната, натрия цитрата и/или натрия хондроитинсульфата.

Доступные в настоящее время в продаже коммерческие СРС имеют некоторые недостатки, такие как отсутствие крупнопористости, медленная скорость биорезорбции и хрупкость при сжатии. Это приводит к опасным усталостным переломам.

Крупнопористость очень важна при регенерации костей, так как она облегчает заселение в материал клеток кости, ангиогенез, прорастание тканей внутрь и реабсорбцию материала. Раскрыто несколько способов привнесения крупнопористости в СРС.

Один из них состоит в высвобождении CO_2 во время реакции кислоты и NaHCO_3 в предоставляемой кислоте (лимонная кислота) и NaHCO_3 или в добавлении кислого раствора натрия фосфата (NaH_2PO_4) к NaHCO_3 . Были предложены другие способы, например введение рассасываемых волокон, например полигалактина; добавление растворимых солей (например, кальция хлорида и гидроокиси натрия или калия; добавление порообразующих веществ (например, сахара, NaHCO_3 , солей кальция); применение частиц замороженного раствора натрия фосфата (NaH_2PO_4). В патенте WO 2006030054 предлагают вспенивание кальций-фосфатного цемента с добавкой поверхностно-активных веществ и его механическое взбивание или перемешивание для образования пузырьков, обеспечивающих крупнопористость.

Раскрытие изобретения

Кратко, настоящее изобретение направлено на новый цементный порошок, включающий органический компонент, состоящий из одного или нескольких биологически совместимых и биорассасываемых полимеров, и неорганический компонент, состоящий из одного или нескольких кальций-фосфатных соединений. Предпочтительно после смешивания с жидкой фазой и отверждения этот цемент переходит в апатитовый кальций-фосфатный цемент с крупнопористостью, составляющей величину выше 100 мкм, и прочностью на сжатие, составляющей величину выше 10 МПа. Порошок цемента в соответствии с изобретением полезен в качестве костного цемента.

Неорганический компонент после растворения в жидкой фазе откладывается в дефицитный по кальцию апатит. Этот апатит, полученный таким образом, разрушается с помощью химических и клеточных процессов, чему способствует крупнопористость.

Полимеры органического компонента набухают при контакте с жидкой фазой. После отверждения полимеры оказываются интегрированными в минеральную часть. Они действуют как связующее средство между минеральными частицами и придают биомеханические реологические и эластичные свойства СРС. Их дальнейшее разрушение приводит к образованию каналов и к взаимосвязи между макропорами. Взаимосвязанные макропоры в апатитовом цементе обеспечивают его пассивную резорбцию путем растворения с помощью биологических жидкостей и его активную резорбцию путем заселения макропор остеокластами.

Изобретение также относится к апатитовому СРС, получаемому в результате смешивания указанного цементного порошка с жидкой фазой и отверждения. Такой СРС в соответствии с изобретением обладает крупнопористостью, которая отсутствует у раскрытых к настоящему моменту апатитовых СРС, и высокой прочностью на сжатие. Эти свойства наделяют особенными преимуществами, например высокой скоростью рассасывания и эластичностью, которые очень сходны со свойствами природных костей.

СРС в соответствии с изобретением можно использовать для применения в стоматологии и медицине, относящегося к заживлению, аугментации, восстановлению, регенерации костей и к лечению остеопороза, а также к доставке лекарственных средств и в качестве каркаса при инженерии тканей. Есть и другие возможные применения в стоматологии: заживление периодонтальных дефектов, аугментация пазухи, челюстно-лицевая реконструкция, материалы для пульпарной прокладки, заживление расщепленного неба и вспомогательные средства для дентальных имплантатов. Дополнительные применения в медицине включают заживление больших костных дефектов, заживление переломов костей, вызванных травмой или связанных с остеопорозом; для спондилодеза, хирургического вмешательства и для восстановления костей, имеющего отношение к лечению рака.

Определения

Термин «биологически совместимый», используемый в этом документе, означает: хорошо переносимый организмом хозяина, не вызывающий реакции отторжения, токсической реакции, вредных повреждений или пагубного эффекта на его биологические функции.

Применяемый в этом документе термин «биорассасываемый полимер» представляет собой полимер, продукты распада которого метаболизируются *in vivo* или выводятся из организма естественным путем.

«Цемент» представляет собой результат отверждения пасты, получаемой из смеси порошкообразной твердой фазы и жидкой фазы.

«Отверждение» цемента означает самопроизвольное отверждение при комнатной температуре или при температуре тела пасты, полученной из смеси твердой фазы и жидкой фазы.

«Иньецируемый цемент» представляет собой цементную пасту, достаточно текучую для того, чтобы протекать через иглу с диаметром в несколько миллиметров, предпочтительно в диапазоне от 1 до 5 мм.

«Кальций-фосфатный цемент» представляет собой цемент, в котором порошкообразную твердую фазу делают из кальций-фосфатного соединения или смеси соединений кальция и/или фосфата.

«Апатитовый» кальций-фосфатный цемент кристаллизуется в гексагональную систему, имеющую формулу $Ca_5x(PO_4)_3x(OH,Cl,F)_x$ с $x \geq 1$.

Кальций-фосфат называют «аморфным», если в нем отсутствует кристаллическая структура.

«Макропора» представляет собой пору с диаметром свыше 100 мкм.

«Крупнопористость» - это состояние цемента, в котором он содержит макропоры с диаметром свыше 100 мкм, предпочтительно в диапазоне от 100 до 300 мкм.

«Крупнопористость свыше 200» означает, что макропоры цемента имеют средний диаметр свыше 200 мкм.

«Прочность на сжатие» представляет собой максимальное давление сжатия, которое выдерживает образец цемента до момента разрушения. Она выражается в МПа [MH/m^2].

«Микрочастица» имеет диаметр менее 1 мм.

«Микросфера» полимера представляет собой микрочастицу, образованную гомогенным полимерным матриксом с диаметром менее 1 мм, предпочтительно в диапазоне от 100 до 300 мкм, предпочтительно от 150 до 250 мкм, более предпочтительно в диапазоне от 80 до 200 мкм.

«Микрокапсула» полимера представляет собой полую микросферу, образованную

полимерной оболочкой, окружающей резервуар с диаметром менее чем 1 мм, предпочтительно в диапазоне от 100 до 300 мкм, предпочтительно от 150 до 250 мкм.

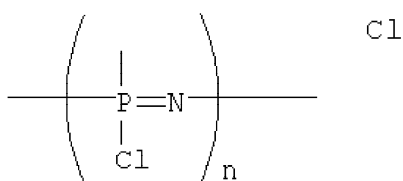
«Имплантат» представляет собой объект, который вводят в тело, чтобы заменить, частично или полностью, зуб, сустав, кость или хрящ.

«Минимально инвазивная хирургическая операция» означает технологию хирургической операции, которая не требует большого разреза, для которой требуется разрез в несколько сантиметров, предпочтительно разрез <5 см.

Дендримеры представляют собой крупные древовидные (дендритные) полимеры, полученные с помощью повторяющихся процессов из одной молекулы, по меньшей мере, с тремя реактивными центрами.

Полисахариды представляют собой класс углеводов, например, крахмал и целлюлозу, состоящий из некоторого количества моносахаридов, соединенных между собой гликозидными связями.

Полифосфазены имеют общую формулу с $n > 1$.



Осуществление изобретения

Первая цель в соответствии с изобретением заключается в цементном порошке, включающем органический компонент, состоящий из одного или нескольких биологически совместимых и биорассасываемых полимеров, и неорганический компонент, состоящий из одного или нескольких кальций-фосфатных соединений. Этот порошкообразный цемент с помощью жидкой фазы затвердевает в апатитовый кальций-фосфатный цемент с крупнопористостью, составляющей величину свыше 100 мкм, предпочтительно в диапазоне от 100 до 300 мкм, наиболее предпочтительно в диапазоне от 200 до 300 мкм, и прочностью на сжатие, составляющей величину свыше примерно 10 МПа, предпочтительно свыше примерно 20 МПа, наиболее предпочтительно свыше примерно 25 МПа.

Предпочтительно эту прочность на сжатие достигают с помощью такого количества полимера в цементном порошке, которое составляет диапазон примерно от 0,1 до примерно 30%, предпочтительно примерно от 0,5 до примерно 30%, более предпочтительно примерно от 1 до примерно 10%, наиболее предпочтительно от примерно 1 до примерно 5%.

Эту крупнопористость достигают с помощью разрушения полимерных микрочастиц, погруженных в минеральную часть после отверждения. Предпочтительно подходящий диаметр полимерных микрочастиц составляет диапазон от 20 до 300 мкм, предпочтительно от 50 до 250 мкм, более предпочтительно от 80 до 200 мкм, наиболее предпочтительно от 100 до 200 мкм.

Биологически совместимые и биорассасываемые полимеры, полезные в изобретении, включают, например, полимер из семейства линейных сложных полиэфиров, таких как полимолочные кислоты, полигликолевые кислоты или поли(ε)капролактон и относящиеся к нему сополимеры, например поли(лактид-ко-гликолид) при всех соотношениях лактид/гликолид, и как L-лактид, так и D,L-лактид; коллаген, полифосфазены, дендримеры и полисахариды; сложный полиортоэфир, полиангидрид, полидиоксанон, гиалуроновую кислоту и полигидроксибутират и его

соли и их смеси.

В качестве органического компонента цементного порошка в соответствии с изобретением предпочитают полифосфазены, дендримеры, полисахариды, поли(ε)капролактон и его соли и их смеси. В дополнение к их физическим свойствам и хорошей прочности на сжатие, их можно получать с подходящей скоростью резорбции, гидрофильными свойствами и растворимостью. Кроме того, это позволяет контролировать их рассасываемость и управляемую резорбцию-замещение СРС.

Полифосфазены, которые можно применять в соответствии с изобретением, предпочтительно выбирают из группы, состоящей из поли(этилоксибензоат)фосфазена (PN-ЕОВ), поли(пропилоксибензоат)фосфазена (PN-РОВ), поли[бис(натрия карбоксилатфеноксифосфазена)] (Na-PCPP), поли[бис(калия карбоксилатфеноксифосфазена)] (K-PCPP), поли[бис(этилаланат)фосфазена] (PAlaP), поли[бис(карбоксилатфеноксифосфазена)] (кислота-PCPP) и их солей и их смесей.

Полисахариды и их соли и их смеси представляют собой более предпочтительные полимеры, которые применяют в органическом компоненте цементного порошка в соответствии с изобретением. Предпочтительными полисахаридами, применяемыми в органическом компоненте цементного порошка в соответствии с изобретением, являются сложные эфиры целлюлозы и их смеси, более предпочтительно выбираемые из группы, состоящей из гидроксипропилметилцеллюлозы (HPMC), карбоксиметилцеллюлозы (СМС).

Биологически совместимые и биорассасываемые полимеры в соответствии с изобретением можно применять в виде тонкоизмельченных порошков, волокон или микрочастиц.

Микрочастицы полимера могут быть микросферами или микрокапсулами, предпочтительно инкапсулирующими один или несколько эксипиентов, таких как сахароза, глюкоза, вода, газ, например, воздух, или одно или несколько фармацевтически активных веществ, таких как антибиотик, противовоспалительное лекарственное средство, противораковое лекарственное средство, лекарственное средство против остеопороза, фактор роста или их смесь. Методы инкапсуляции хорошо известны специалистам в этой области техники.

Предпочтительно указанные микрочастицы полимеров представляют собой микросферы поли(ε)капролактона.

В соответствии с изобретением количество органического компонента изменяется в диапазоне примерно от 0,1 до 30%, предпочтительно в диапазоне примерно от 0,5 до 30%, более предпочтительно в диапазоне примерно от 1 до 10%, наиболее предпочтительно в диапазоне примерно от 1 до 5% по массе от общего количества цементного порошка. В соответствии с изобретением содержание простых эфиров целлюлозы предпочтительно изменяется в диапазоне примерно от 0,1 до 5, предпочтительно в диапазоне примерно от 1 до 3%, более предпочтительно в диапазоне примерно от 1 до 2% по массе от общего количества цементного порошка.

Кальций-фосфатные соединения, полезные в изобретении, включают гидроксипатит (НА) $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$; аморфный кальций-фосфат (АСР), $\text{Ca}_x(\text{PO}_4)_y \cdot \text{H}_2\text{O}$; моногидрат монокальция фосфата (МСРН), $\text{CaH}_4(\text{PO}_4)_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$; дигидрат дикальция фосфата (ДСРД), $\text{Ca}_2\text{H}_2\text{P}_2\text{O}_7 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$, также называемый брушитом; безводный дикальция фосфат (ДСРА), CaHPO_4 ; преципитированный или дефицитный по кальцию апатит (СДА), $(\text{Ca}, \text{Na})_{10}(\text{PO}_4, \text{HPO}_4)_6(\text{OH})_2$; альфа- или бета- трикальция фосфат (α-ТСР, β-ТСР), $\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$; и тетракальция фосфат (ТТСР), $\text{Ca}_4\text{P}_2\text{O}_9$.

Предпочтительными являются легко рассасываемые кальций-фосфатные

соединения.

Предпочтительным является неорганический компонент, состоящий из одного или нескольких кальций-фосфатных соединений, выбираемых из группы, состоящей из α -ТСР, β -ТСР, АСР, МСРН, ДСРА и их смесей.

5 Более предпочтительным является неорганический компонент состоящий из одного или нескольких кальций-фосфатных соединений, выбираемых из группы, состоящей из α -ТСР, МСРН, ДСРД и их смесей.

10 Более предпочтительным является неорганический компонент, включающий α -ТСР. α -ТСР имеет формулу α -Ca₃(PO₄)₂. В водном растворе α -ТСР легко превращается в дефицитный по кальцию гидроксипатит (СДА). Это свойство применяют для того, чтобы сформировать апатитовые СРС.

15 В предпочтительном воплощении цементный порошок в соответствии с изобретением включает, по меньшей мере, около 40%, предпочтительно около 50%, более предпочтительно около 60%, еще более предпочтительно около 70%, наиболее предпочтительно около 80% α -ТСР.

20 В одном воплощении неорганический компонент включает α -ТСР и АСР. АСР является наиболее растворимым в группе кальций-фосфатных соединений, применяемых во многих СРС. АСР можно сделать более или менее стабильным (например, более или менее растворимым или более или менее подверженным к переходу в другие кальций-фосфаты) в зависимости от ионов, включенных него. (LeGeros et al. (1973), «Amorphous calcium phosphates: synthetic and biological).

25 Предпочтительным является неорганический компонент, состоящий из α -ТСР и ДСРД, или α -ТСР и МСРМ, или α -ТСР и ДСРД и МСРМ.

30 Наиболее предпочтительный цементный порошок в соответствии с изобретением включает неорганический компонент, состоящий из α -ТСР и ДСРД, или α -ТСР и МСРМ, или α -ТСР и ДСРД и МСРМ, и органический компонент, состоящий из НРМС или СМС, или поли(ε)капролактон или их смесь.

35 Неорганический компонент также может включать ионы стронция (Sr), магния (Mg), галлия или сульфатов. Например, применяют стронция нитрат Sr(NO₃)₂. Добавление этих ионов позволяет лучше контролировать отверждение и улучшить разложение конечного продукта.

40 Вторая цель в соответствии с изобретением - апатитовый кальций-фосфатный цемент как конечный продукт, получаемый в результате смешивания цементного порошка в соответствии с изобретением, который включает органический компонент, состоящий из одного или нескольких биологически совместимых и биорассасываемых полимеров, и неорганический компонент, состоящий из одного или нескольких кальций-фосфатных соединений, и жидкой фазы; и отверждения. СРС в соответствии с изобретением обладает крупнопористостью, составляющей величину свыше 100 мкм, предпочтительно в диапазоне от 100 до 300 мкм, наиболее предпочтительно в диапазоне от 200 до 300 мкм, и прочностью на сжатие свыше примерно 10 МПа, предпочтительно свыше примерно 20 МПа, наиболее предпочтительно свыше примерно 25 МПа.

50 Неорганический компонент СРС обеспечивает тесную связь с нативной костью и остеогенные свойства. Органический компонент обеспечивает крупные поры, связанные между собой в минеральном матриксе, и улучшает сцепление, эластичность, реологические свойства и введение цемента с помощью инъекции.

Подходящая жидкая фаза включает одно или несколько из приведенных веществ: солевой раствор, деионизованную воду, разведенную фосфорную кислоту,

разведенные органические кислоты (уксусная, лимонная, янтарная кислота), натрия фосфат, натрия карбонат или бикарбонат, натрия альгинат, натрия бикарбонат, натрия хондроитинсульфат, водный раствор Na_2HPO_4 и/или водный раствор $\text{Na}_2\text{HPO}_4/\text{NaH}_2\text{PO}_4$.

Предпочтительными являются вода, водный раствор $\text{Na}_2\text{HPO}_4/\text{NaH}_2\text{PO}_4$, водный раствор Na_2HPO_4 , раствор NaCl или раствор натрия цитрата. Например, можно применять 2-3%-ный по массе раствор Na_2HPO_4 в дистиллированной воде или 0,9%-ный раствор NaCl .

Значение pH жидкой фазой должно находиться в диапазоне от 5 до 10, предпочтительно в диапазоне от 5 до 9, наиболее предпочтительно в диапазоне от 5 до 7. Предпочтительно соотношение жидкая фаза/твердая фаза (L/S) находится в диапазоне примерно от 0,25 до 0,7 мл/г, более предпочтительно в диапазоне примерно от 0,3 до 0,6 мл/г, наиболее предпочтительно оно составляет примерно 0,4 мл/г или примерно 0,5 мл/г.

Время отверждения, которое может находиться в примерном диапазоне от 10 до 60 мин, предпочтительно примерно от 10 до 30 мин, зависит от состава порошка и жидких компонентов, соотношения порошок-жидкость, пропорции кальций-фосфатных компонентов и размера частиц порошкообразных компонентов. Время отверждения цемента является важным свойством цемента. Если время отверждения слишком мало, то хирург не располагает достаточным временем для того, чтобы применить цемент до того, как он станет твердым. Если время отверждения слишком велико, хирург должен ждать до того момента, когда он/она сможет закрыть рану. В предпочтительном воплощении, по меньшей мере, один из компонентов включает регулятор отверждения, усилитель отверждения или замедлитель отверждения или и тот, и другой.

Очень эффективным способом ускорить отверждение является применение высоких концентраций ионов фосфата в растворе для смешивания. Это может происходить двумя путями: (i) в состав цемента добавляют растворимую фосфатную соль в виде порошка. После контакта с раствором для смешивания фосфатная соль растворяется и, в результате, фосфат ускоряет химическую реакцию (принцип Ле-Шателье); (ii) растворимую фосфатную соль предварительно растворяют в жидкой фазе для смешивания. Примеры растворимых фосфатных солей включают Na_2HPO_4 , NaH_2PO_4 , K_2HPO_4 , KH_2PO_4 , $\text{NH}_4\text{H}_2\text{PO}_4$. Обычная область концентраций в жидкой фазе для смешивания составляет от 0,05 до 1,00 М. Другой способ ускорить реакцию отверждения состоит в добавлении зародышей роста кристаллов апатита, так как стадия образования центров кристаллизации в реакции отверждения является лимитирующим фактором. Обычно можно применять кристаллы апатита, предпочтительно порошок дефицитного по кальцию гидроксиапатита или обычного гидроксиапатита. Чтобы значительно снизить время отверждения, достаточно небольших количеств (несколько массовых процентов).

Если время отверждения слишком мало, то можно вносить различные добавки для отверждения, чтобы увеличить время отверждения. Типичные примеры - соединения, которые замедляют образование центров кристаллизации и/или рост кристаллов апатита. Обычные примеры представляют собой ионы пирофосфата, цитрата или магния. Одним из соединений, представляющий особый интерес, является кальция карбонат. Специалист в этой области техники будет в состоянии достигнуть подходящее время отверждения с помощью общепринятых методов анализа.

Предпочтительно СРС в соответствии с изобретением является инъекцируемым.

Действительно, в последние годы количество случаев переломов в результате остеопороза существенно возросло. Принимая во внимание отсутствие адекватного способа лечения и увеличение числа пожилых людей, ожидают, что эта тенденция будет продолжаться. Остеопорозные нарушения часто бывают трудными для восстановления, так как кость сильно ослаблена. Поэтому невозможно вставлять винты для поддержки пластинок для остеосинтеза. Способом решения этой проблемы является инъекция СРС в остеопорозную кость для того, чтобы укрепить ее. Инъекция СРС в остеопорозную кость возможна только в том случае, если цемент является хорошо инъецируемым.

Чтобы предотвратить всякое просачивание цемента в ткани, окружающие кость, очень важно визуализировать цемент. Самый легкий путь для этого - увеличить рентгеноконтрастность цемента, например, с помощью контрастирующих веществ. Например, можно использовать металлические порошки тантала, титана или вольфрама. Может быть предпочтительным использовать в частично биорассасываемых цементах жидкие вещества, такие как соединения иода, например иопамидол, иогексол и иотролан. Предпочтительно применяют бария сульфат.

Достаточно часто дефекты костей не связаны с травматическим случаем, а происходят из-за болезни, например рака костей, инфекции и т.д. В этих случаях представляет интерес включать в цемент лекарственные средства, в частности фармацевтически или физиологически активные вещества, предпочтительно антибиотики, противовоспалительные лекарственные средства, противораковые лекарственные средства, лекарства против остеопороза, пептиды и белки, такие как факторы роста. Благодаря своей структуре и своей способности к разложению, кальций-фосфатные цементы способны медленно высвобождать активные ингредиенты в окружающую среду в течение нескольких дней после имплантации. Эти активные ингредиенты в соответствии с изобретением также могут быть инкапсулированы в микрокапсулы биологически совместимого и биорассасываемого полимера органического компонента СРС.

Другой целью изобретения является применение СРС в соответствии с изобретением *in vivo*, *in vitro* или *ex vivo* в качестве каркаса для инженерии тканей.

СРС в соответствии с изобретением также можно применять *in vivo*, *in vitro* или *ex vivo* для получения зубных или костных имплантатов.

Следующей целью изобретения является зубной или костный имплантат, состоящий из формованной отливки из СРС в соответствии с изобретением.

Следующей целью изобретения является применение инъецируемого СРС в соответствии с изобретением для заполнения костного дефекта или перелома, вызванного травмой или ассоциированного с остеопорозом. Применение включает хирургическое вмешательство, но инъецируемые СРС в соответствии с изобретением могут достигать недоступные части тела и подходят для минимально инвазивных хирургических процедур, которые предназначены для того, чтобы уменьшить повреждение и боль и в то же время ускорить восстановление функции. Этот способ лечения включает введение в костный дефект или перелом инъецируемого СРС с помощью иглы в соответствии с изобретением.

Следующей целью изобретения является применение инъецируемого СРС в соответствии с изобретением для изготовления лекарственного средства для лечения костного дефекта или перелома, вызванного травмой или ассоциированного с остеопорозом.

Например, их можно применять при чрескожной вертебропластике. Она состоит из

метода чрескожного прокалывания для стабилизации и выправления вертебрального коллапса грудного и поясничного отдела позвоночника, наиболее часто возникающего в результате остеопороза.

5 При развитии остеопороза в области грудного отдела (TSC) и поясничного отдела (LSC) позвоночника в результате сниженной устойчивости скелета под нагрузкой может возникать очень болезненный вертебральный коллапс. Это приводит к более или менее отчетливо выраженной деформации позвоночника и даже к вертебральному коллапсу. Оба случая легко выявляют с помощью рентгена.
10 Возможны даже полный вертебральный коллапс и отчетливо выраженная деформация всего позвоночника.

При местной анестезии или, при необходимости, под общим наркозом в позвоночник вводят тонкую пункционную иглу, например, под контролем рентгена. В определенном участке позвоночника (в так называемой малой ножке позвонка) кость
15 можно без риска проткнуть с помощью иглы. После этого с помощью пункционной иглы в позвоночник делают инъекцию жидкого костного цемента; после того как цемент затвердеет, позвоночник стабилизируется (вертебропластика). Если позвоночник деформирован значительно (например, в случае клиновидного
20 образования), перед инъекцией цемента деформированный позвоночник выпрямляют. При этом с помощью пункционной иглы в позвоночник вводят баллонное устройство и под высоким давлением накачивают жидкость. После успешного выпрямления баллонное устройство удаляют и образованную полость заполняют костным цементом (баллонная кифопластика).

25 Перечень фигур

Фигура 1: Сканирующая электронная микроскопия (SEM) после отверждения в течение 24 часов СРС, полученного из цементного порошка, состоящего из α -ТСР (79%), DCPD (10%), МСРН (10%) и НМРС, показывающая наличие макропор с
30 основным диаметром около 150 мкм.

Фигура 2: Спектр дифракции рентгеновских лучей конечного продукта реакции СРС, полученного из цементного порошка, состоящего из α -ТСР (79%), DCPD (10%), МСРН (10%) и НМРС.

Фигура 3: Сканирующая электронная микроскопия (SEM) после отверждения в течение 24 часов СРС, полученного из цементного порошка, состоящего из α -ТСР (88%), НРМС (%) и DCPD (10%) (фиг.3а) или МСРН (10%) (фиг.2b).

Фигура 4: Сканирующая электронная микроскопия (SEM) дефекта бедренной кости кролика через 3 недели после имплантации СРС, полученного из цементного порошка,
40 состоящего из α -ТСР (62%), СаНРО₄ (26%), СаСО₃ (8%) и НРМС (К15М) (4%).

Фигура 5: Сканирующая электронная микроскопия (SEM) дефекта бедренной кости кролика через 3 недели после имплантации СРС, полученного из цементного порошка, состоящего из α -ТСР (51%), СаНРО₄ (20%), СаСО₃ (4%) и микросфер поли(ε)капролактона (25%).

45 Фигура 6: Сканирующая электронная микроскопия (SEM) дефекта бедренной кости кролика через 6 недель после имплантации СРС, полученного из цементного порошка, состоящего из α -ТСР (88%), DCPD (5%), МСРН (5%) и Е4М (2%).

Приведенные ниже примеры иллюстрируют и описывают предпочтительные воплощения изобретения.
50

Примеры

Пример 1: получение микросфер поли(ε-капролактона)

1 г поли(ε-капролактона) (Tone® P787, Union Carbide SA, France) растворяли в 15 мл

дихлорметана (Recaptur dichloromethane, Prolabo, France). Этот раствор эмульгировали в водном растворе (1 л) метилцеллюлозы (Methocel® A15LV premium EP, Colorcon, France) (0,75 г) при 4°C при постоянном встряхивании (550 об/мин) в течение 90 мин.

5 Полученную эмульсию добавляли к 1 литру дистиллированной воды. Полученную суспензию затем фильтровали при пониженном давлении. Затем микросферы промывали 1 литром дистиллированной воды и высушивали при комнатной температуре в течение 24 часов.

10 **Пример 2: Получение микрокапсул поли(ε-капролактона), инкапсулирующих воду**
Для получения микрокапсул поли(ε-капролактона), инкапсулирующих воду, применяют тот же самый способ, что и в примере 1, за исключением того, что перед эмульгированием в полимер добавляют воду.

Пример 3: Получение и характеристика апатитовых кальций-фосфатных цементов в соответствии с изобретением

15 Неорганический компонент состоит из α-ТСП.

Органический компонент состоит из микросфер или микрокапсул поли(ε-капролактона), инкапсулирующих воду.

В качестве жидкой фазы используют водный раствор Na₂HPO₄ (3%).

20 Были получены различные цементы с различными соотношениями жидкость/порошок (L/P) (0,32 мл/г < L/P < 0,40 мл/г) и различным процентным содержанием микрочастиц поли(ε-капролактона), составляющим от 0 до 10%.

25 Неорганический и органический компоненты смешивают с жидкой фазой и смесь помещают в цилиндрическую форму для отливки. Через 15 мин форму для отливки помещают в 0,9%-ный раствор NaCl при 37°C. Эти условия моделируют условия *in vivo*. Солевой раствор меняют каждые 3 дня. Время инкубации составляет одну неделю или один месяц.

По окончании времени инкубации цилиндры вынимают из форм и анализируют.

30 В таблице 1 суммированы различные условия.

№	L/P (мл/г)	Масса α-ТСП (г)	Объем жидкой фазы (мл)	Микрочастицы (%)	Масса микрочастиц (г)	Время инкубации
1	0,32	6,25	2	0	0	1 неделя
2	0,40	5,00	2	0	0	1 неделя
3	0,32	6,25	2	0	0	1 неделя
4	0,40	5,00	2	0	0	1 неделя
5	0,32	2,94	2	5	0,31	1 неделя
6	0,40	7,13	3	5	0,38	1 неделя
7	0,32	5,94	2	5	0,31	1 месяц
8	0,40	6,75	3	10	0,75	1 месяц
9	0,32	5,63	2	10	0,63	1 месяц
10	0,32	2,87	1	10 (инкапсулирующая вода)	0,32	1 неделя

45 Образцы анализировали с помощью ртутной порометрии и результаты суммированы в таблице 2.

№	Пористость (%)	Плотность (г/мл)	Средний диаметр (мкм)
1	27	1,85	0,018
2	36	2,5	0,011
5	27	2,20	0,011
6	37	1,98	0,012
7	27	2,34	0,011

8	37	2,10	0,012
9	28	2,19	0,011
10	45	2,74	0,0154

5 Пример 4: Получение α -трикальция фосфата

Получение α -трикальция фосфата (α -ТСР) проводили с помощью реакции в твердой фазе стехиометрической смеси (молярное соотношение = 2:1) CaHPO_4 и CaCO_3 с последующим охлаждением (остановка реакции) на воздухе до комнатной температуры.

10 Полученный продукт реакции был α -ТСР, содержащим примеси β -ТСР из-за остановки реакции. После дробления и измельчения α -ТСР отбирали просеянную фракцию с диаметром частиц от 0,1 до 80 мкм, в которой около 60% частиц имели усредненный размер 15 мкм.

15 Этот порошок α -ТСР применяли в качестве основы неорганической твердой фазы СРС, полученных во всех последующих экспериментах.

Пример 5: Материалы и способы получения СРС на основе α -ТСР, проанализированные в следующих примерах

В порошкообразные кальций-фосфатные цементы на основе α -ТСР вводили следующие полимеры: гидроксипропилметилцеллюлозу (НРМС), карбоксиметилцеллюлозу (СМС), натрия альгинат и поли(ϵ)капролактон.

Использовали коммерческие препараты НРМС и СМС (Colorcon, Inc.). Применяли три типа НРМС (Е4М, F4М и K15М). Они имеют идентичную химическую структуру, но различаются по содержанию в них гидроксипропила, гидроксипропила или метоксила и степени замещения (таблица 3). K15М имеет более высокую молекулярную массу по сравнению с Е4М и F4М, оба из которых имеют слегка различающиеся молекулярные массы.

Таблица 3

30 Различные НРМС, применяемые в виде порошков

НРМС	DS метоксил	Метоксил, %	MS гидроксипропил	Гидроксипропил
МЕТНОСЕЛ E (Е4М)	1,9	29	0,23	8,5
МЕТНОСЕЛ F (F4М)	1,8	28	0,13	5,0
МЕТНОСЕЛ K (K15М)	1,4	22	0,21	8,1

40 Поли(ϵ)капролактон получали по методу LeRay AM et al (Biomaterials. 2001 Oct; 22(20):2785-94), в качестве микросфер использовали просеянную фракцию с размерами 80-200 мкм.

Использовали коммерческий препарат натрия альгината.

45 Соотношение жидкости и порошка (L/P), использованное в экспериментах, составляло 0,40 и 0,50 мл/г. В качестве жидких фаз для цементов использовали следующие жидкости: 3%-ный раствор Na_2HPO_4 в дистиллированной воде, 3%-ный раствор $\text{Na}_2\text{HPO}_4/\text{NaH}_2\text{PO}_4$ (pH 7,4) в дистиллированной воде и солевой раствор (0,9%-ный NaCl).

50 Различные СРС формовали в цилиндры высотой 12 мм и диаметром 6 мм, которые хранили в течение 24 ч и 36 ч в солевом растворе при 37°C. Перед измерениями прочности на сжатие и пористости затвердевшие цилиндры вынимали из форм.

Начальное и конечное время отверждения определяли при комнатной температуре ($20^\circ\text{C} \pm 1$) в соответствии со стандартом ASTM C266-8 с помощью игл

Гилмора.

Прочность на сжатие определяли с помощью анализатора Texture Analyser.

Конечный продукт реакции определяли с помощью рентгенодифрактометрии.

Изучение процесса изменения морфологии кристаллических структур, образуемых в процессе отверждения цемента, проводили путем обследования поверхностей перелома образцов с помощью сканирующей электронной микроскопии.

Пример 6: Сравнение различных жидких фаз и различных концентраций НРМС

Неорганический компонент цементных порошков состоял из α -ТСР (79%), дигидрата дикальция фосфата (DCPD; $\text{CaHPO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$) (10%) и моногидрата монокальция фосфата (МСРН; $\text{Ca}(\text{H}_2\text{PO}_4) \cdot \text{H}_2\text{O}$) (10%). Были проанализированы различные комбинации с НМРС (Е4М) и жидкими фазами. Чтобы получить образцы цемента, цементный порошок смешивали с жидкой фазой в течение 30 секунд при соотношении L/P, равном 0,40 мл/г. В представленной ниже таблице суммированы результаты исследования времени отверждения, прочности на сжатие и морфологии отвердевших образцов.

α -ТСР (%)	DCPD (%)	МСРН (%)	НРМС (%)	Жидкая фаза	Начальное время отверждения (мин)	Прочность на сжатие (МПа)
79	10	10	Е4М 1%	$\text{Na}_2\text{HPO}_4/\text{NaH}_2\text{PO}_4$	34	12
				NaCl (0,9%)	25	11
				Na_2HPO_4	16	11
78	10	10	Е4М 2%	$\text{Na}_2\text{HPO}_4/\text{NaH}_2\text{PO}_4$	45	10
				NaCl (0,9%)	28	12
				Na_2HPO_4	25	10

Природа жидкой фазы и концентрация полимера влияет на время отверждения цемента, тогда как прочность на сжатие только слабо зависит от этих параметров.

Сканирующая электронная микроскопия (SEM) после 24 часов отверждения демонстрирует разреженную морфологию (фиг.1) и наличие крупнопористости с макропорами с основным диаметром около 150 мкм.

Конечным продуктом реакции был дефицитный по кальцию апатит, что было определено с помощью рентгенодифракции (фиг.2).

Пример 7: Сравнение различных типов НРМС

Образцы цементного порошка получали из α -ТСР (84%), DCPD (5%) и МСРН (10%), смешанными с различными образцами НРМС (Е4М, F4М и K15М) в количестве 1% по массе.

Цементные пасты получали с помощью 3%-ного раствора $\text{Na}_2\text{HPO}_4/\text{NaH}_2\text{PO}_4$ (рН 7,4) и при соотношении L/P, равном 0,40 мл/г.

После смешивания жидкой фазы и цементного порошка в течение 30 секунд в ступке полученные пасты имели время начального отверждения 17 мин, 25 мин и 27 мин для цементов, полученных из K15М, F4М и Е4М соответственно.

Результаты показывают, что содержание метоксидов в НРМС является параметром, который влияет на время реакции отверждения. В противоположность этому, молекулярная масса и содержание гидроксипропилов оказывает меньшее воздействие на время отверждения.

Конечным продуктом реакции отверждения для всех образцов был дефицитный по кальцию апатит.

Пример 8: Сравнение комбинации α -ТСР/DCPD/НРМС с комбинацией α -ТСР/МСРН/НРМС

Образцы цементного порошка получали из α -ТСР (88%) и DCPD (10%) или МСРН (10%), смешанными с НРМС (Е4М) в количестве 2% по массе.

Цементные пасты получали с помощью различных жидких фаз: 3%-ного раствора $\text{Na}_2\text{HPO}_4/\text{NaH}_2\text{PO}_4$ (рН 7,4) в дистиллированной воде, или 3%-ного раствора Na_2HPO_4 в дистиллированной воде, или 0,9%-ного раствора NaCl . Соотношение L/P было равно 0,40 мл/г.

После смешивания жидкой фазы и цементного порошка в течение 30 секунд в ступке полученные пасты демонстрировали следующие результаты (таблица 5).

Образцы, полученные из α -ТСР и DCPD, демонстрировали более длительное время отверждения по сравнению с образцами, полученными из α -ТСР и МСРН.

После отверждения конечным продуктом реакции был дефицитный по кальцию апатит, а отчетливую крупнопористость наблюдали после 24 часов отверждения для всех образцов.

Поры, образованные с помощью комбинации α -ТСР (88%), DCPD (10%) (фиг.3а), были больше, чем поры, образованные с помощью комбинации α -ТСР (88%), МСРН (10%) (фиг.3b).

α -ТСР (%)	DCPD (%)	МСРН (%)	НРМС (%)	Жидкость	Начальное время отверждения (мин)	Прочность на сжатие (МПа)
88	10	0	Е4М 2%	$\text{Na}_2\text{HPO}_4/\text{NaH}_2\text{PO}_4$	>60	-
				NaCl (0,9%)	>60	-
				Na_2HPO_4	>60	14
88	0	10	Е4М 2%	$\text{Na}_2\text{HPO}_4/\text{NaH}_2\text{PO}_4$	33	-
				NaCl (0,9%)	28	-
				Na_2HPO_4	20	8

Пример 9: Получение СРС из СМС и натрия альгината

Образцы цементного порошка получали из α -ТСР (86%) и DCPD (10%), смешанных с натрия альгинатом или СМС в количестве 4% по массе.

Цементы получали с помощью жидкой фазы NaCl (0,9%) и при соотношении L/P, равном 0,40 мл/г.

После смешивания жидкой фазы и цементного порошка в течение 30 секунд в ступке полученные пасты демонстрировали следующие результаты (таблица 6).

Образцы, полученные с помощью натрия альгината, демонстрировали значительно сниженное время отверждения (>120 минут). После 24 ч отверждения присутствие DCPD было все еще выраженным, гидратация α -ТСР и его преципитация в апатит были неполными.

Образцы цемента, полученные с помощью СМС, демонстрировали выраженную разреженную структуру с крупнопористостью. СМС обеспечивает переход α -ТСР в дефицитный по кальцию апатит.

α -ТСР (%)	DCPD (%)	Полимер (%)	Жидкость	Прочность на сжатие (МПа)
86	10	Натрия альгинат (4%)	NaCl (0,9%)	4 (24 ч)
				6 (36 ч)
86	10	СМС (Blanose 7HXF) (4%)	NaCl (0,9%)	10(24 ч)
				13 (36 ч)

Пример 10: Имплантация СРС на основе α -ТСР in vivo с микросферами НРМС или поли(ε)капролактона в течение 3 недель

Две композиции цементного порошка анализировали в опытах на животных: (а) α -ТСР (62%), СаНРО₄ (26%), СаСО₃ (8%) и НРМС (К15М) (4%), и (b) α -ТСР (51%), СаНРО₄ (20%), СаСО₃ (4%) и микросферы поли(ε)капролактона (25%).

Цементные пасты получали смешиванием стерилизованного цементного порошка и стерилизованного раствора NaCl (0,9%). Соотношение L/P составляло 0,40 мл/г. Оба цемента после 48 ч отверждения демонстрировали прочность на сжатие, равную 25 МПа. Цементные пасты инъецировали в созданный хирургическим путем костный дефект (диаметр 6 мм) в бедренной кости кролика. Имплантации проводили под

общей анестезией. Кроликов умерщвляли после 3 недель имплантации. Результаты показали, что новая кость, образованная с помощью композиции (а), обладала высоким качеством и была сравнима с костью хозяина. Непосредственно в контакте с имплантатом обнаружили новую кость без промежуточного слоя. Спустя 3 недели в затвердевшем цементе наблюдали разреженную структуру и крупнопористость (фиг.4).

Композиция (b) демонстрировала хорошее распределение микросфер поли(ε)капролактона в цементном матриксе. После разрушения они обеспечивали образование разреженной структуры с макропорами в диапазоне от 80 до 200 мкм (фиг.5).

Пример 11: Имплантация СРС на основе α -ТСР с НРМС in vivo в течение 6 недель. Композицию α -ТСР (88%), DCPD (5%), МСРМ (5%) и Е4М (2%) анализировали в опытах на животных в течение 6 недель. Цементные пасты получали смешиванием стерилизованного цементного порошка и жидкой фазы. Соотношение L/P составляло 0,50 мл/г. Жидкой фазой был 3%-ный раствор Na₂НРО₄/NaH₂РО₄ (рН 7,4) в дистиллированной воде.

Цементные пасты инъецировали в созданный хирургическим путем костный дефект (диаметр 6 мм) в бедренной кости кролика. Имплантации проводили под общей анестезией. Кроликов умерщвляли после 6 недель имплантации. Непосредственно в контакте с имплантатом обнаружили новую кость без промежуточного слоя. Спустя 6 недель была сформирована новая кость, окружающая имплантат, и рост кости начинался со значительного растворения имплантата от периферии (контакт с костью хозяина) к ядру имплантата (фиг.6).

Формула изобретения

1. Цементный порошок, полезный в качестве костного цемента, включающий органический компонент, состоящий из одного или нескольких биологически совместимых и биорассасываемых полимеров, которые выбраны из группы, состоящей из полисахаридов и их солей, в форме микрочастиц, и неорганический компонент, состоящий из одного или нескольких кальций-фосфатных соединений, в котором указанные кальций-фосфатные соединения включают по меньшей мере около 70% α -ТСР.

2. Цементный порошок по п.1, в котором указанные полисахариды представляют собой простые эфиры целлюлозы.

3. Цементный порошок по п.2, в котором указанные простые эфиры целлюлозы выбраны из группы, состоящей из гидроксипропилметилцеллюлозы (НРМС) и карбоксиметилцеллюлозы (СМС).

4. Цементный порошок по п.1, в котором указанные микрочастицы имеют диаметр в диапазоне от 20 до 300 мкм.

5. Цементный порошок по п.1, в котором указанные микрочастицы представляют

собой микросферы или микрокапсулы, предпочтительно инкапсулирующие сахарозу, глюкозу, воду, газ, например, воздух, антибиотик, противовоспалительное лекарственное средство, противораковое лекарственное средство, лекарственное средство против остеопороза, фактор роста или их смесь.

5 6. Цементный порошок по п.1, в котором указанные кальций-фосфатные соединения выбраны из группы, состоящей из НА, АСР, МСРН, DCPD, DCPA, CDA, α -ТСР, β -ТСР, ТТСР и их смесей.

7. Цементный порошок по п.6, в котором указанные кальций-фосфатные
10 соединения выбраны из группы, состоящей из α -ТСР, МСРН, DCPD и их смесей.

8. Цементный порошок по п.1, в котором неорганический компонент состоит из α -ТСР и DCPD.

9. Цементный порошок по п.1, в котором количество полимера находится в
15 диапазоне примерно от 1 до примерно 5% от общего количества порошка.

10. Цементный порошок по п.1, состоящий из смеси α -ТСР, DCPD и НРМС.

11. Апатитовый кальций-фосфатный цемент, полученный в результате смешивания
цементного порошка по п.1 и жидкой фазы и отверждения.

12. Апатитовый кальций-фосфатный цемент по п.11, в котором жидкая фаза
20 представляет собой раствор NaCl, водный раствор Na_2HPO_4 или водный раствор $\text{Na}_2\text{HPO}_4/\text{NaH}_2\text{PO}_4$.

13. Апатитовый кальций-фосфатный цемент по п.11, в котором соотношение
жидкая фаза/цементный порошок (L/S) находится в диапазоне от примерно 0,3 до
25 примерно 0,6 мл/г, предпочтительно составляет около 0,4 мл/г.

14. Апатитовый кальций-фосфатный цемент по п.11, который является
инъецируемым.

15. Апатитовый кальций-фосфатный цемент по п.11, дополнительно включающий
30 один или более ингредиентов, выбираемых из группы антибиотиков, противовоспалительных лекарственных средств, противораковых лекарственных средств, лекарственных средств против остеопороза, факторов роста.

16. Применение инъецируемого СРС по п.11 для изготовления лекарственного
средства для лечения костного дефекта или перелома, вызванного травмой или
35 ассоциированного с остеопорозом.

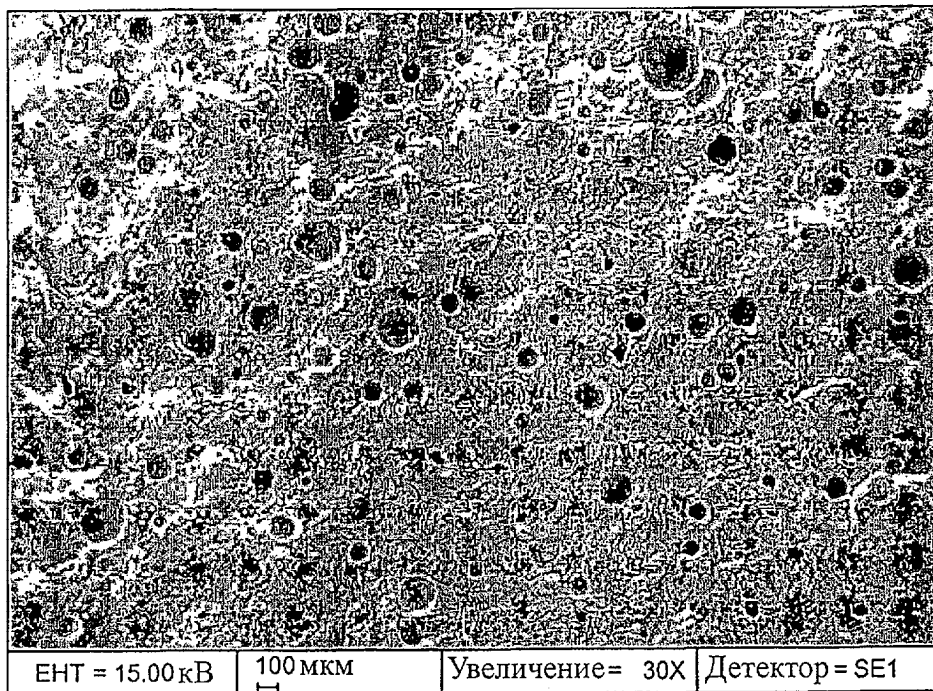
17. Применение *in vitro* или *ex vivo* СРС по п.11 в качестве каркаса для инженерии
тканей.

18. Применение *in vitro* или *ex vivo* СРС по п.11 для изготовления зубного или
костного имплантата.

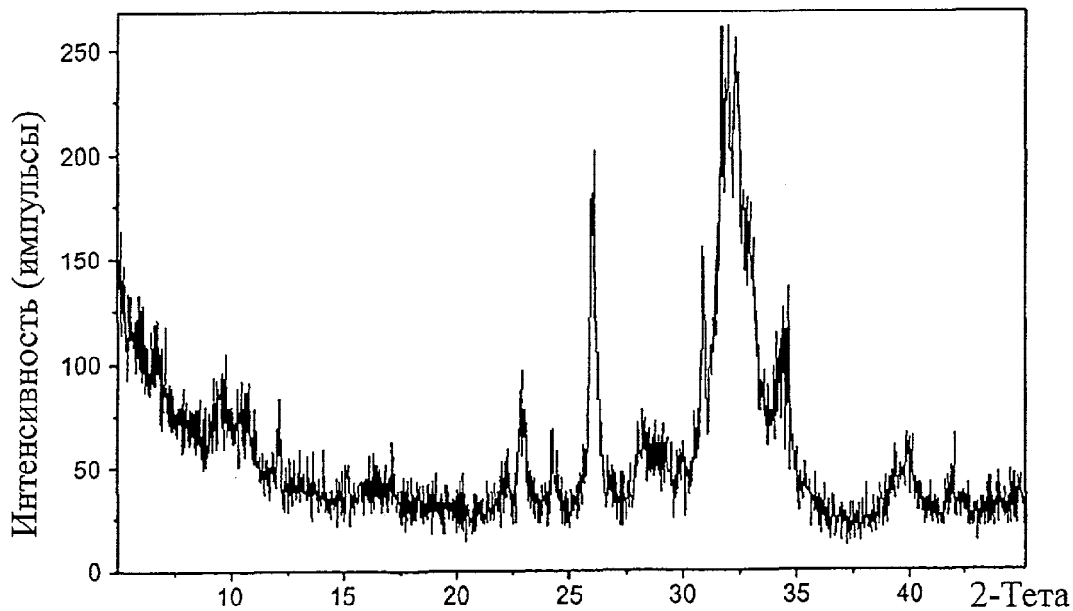
40 19. Зубной или костный имплантат, состоящий из отливки из СРС по п.11.

45

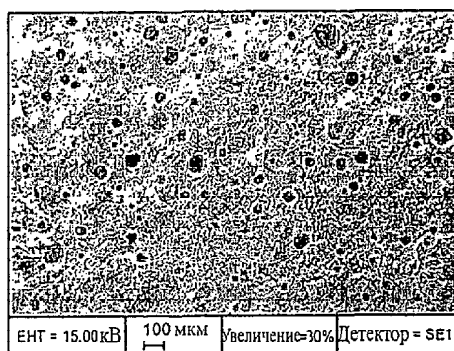
50



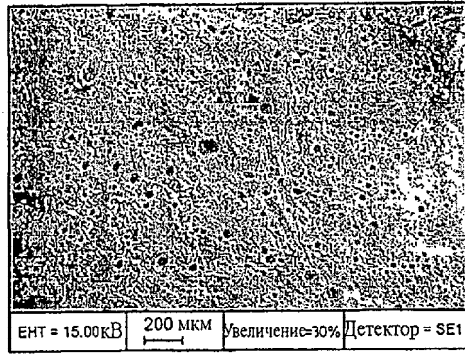
Фиг. 1



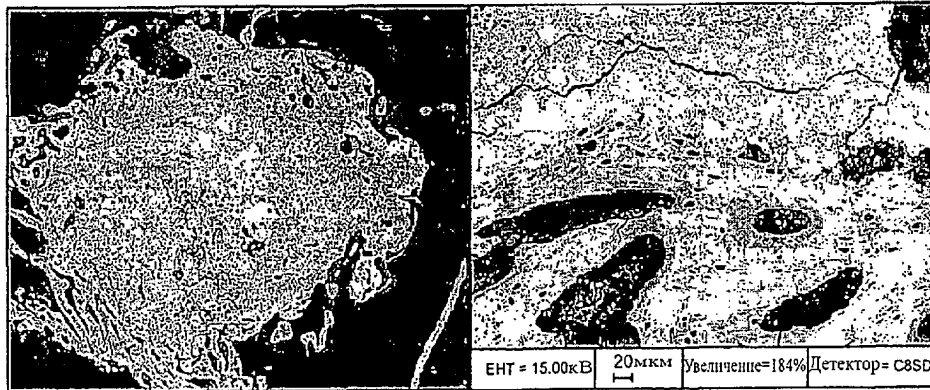
Фиг. 2



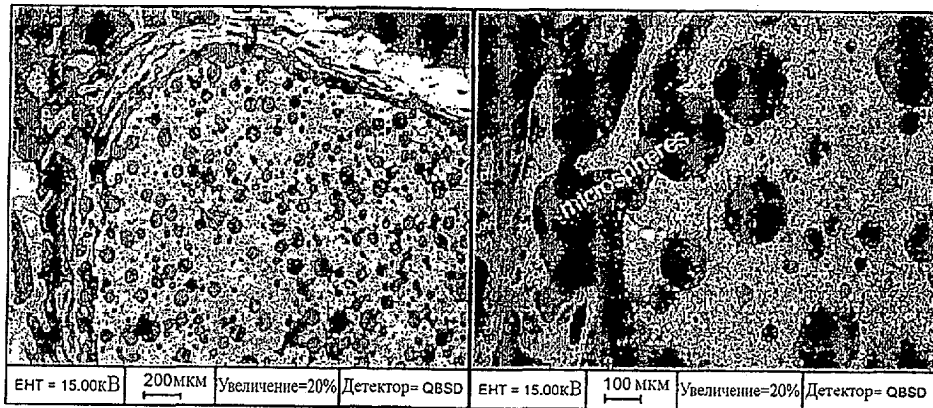
Фиг. 3А



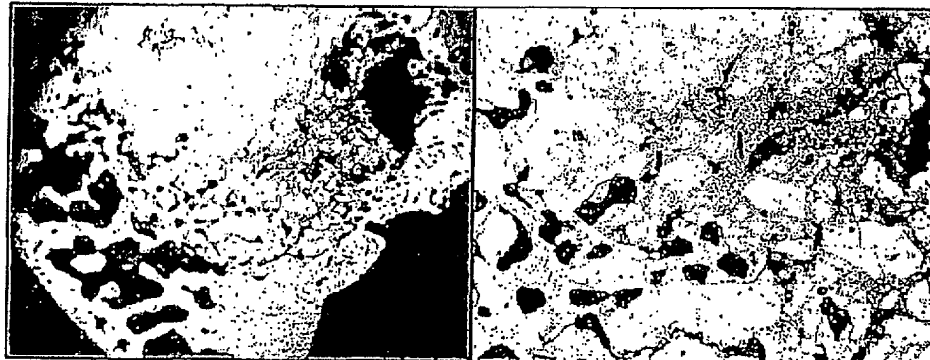
Фиг. 3В



Фиг. 4



Фиг. 5



Фиг. 6