



ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА  
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(52) СПК

A61L 27/12 (2018.08); A61L 24/02 (2018.08); C04B 35/447 (2018.08)

(21)(22) Заявка: 2016128222, 12.12.2014

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:  
12.12.2014

Дата регистрации:  
07.12.2018

Приоритет(ы):

(30) Конвенционный приоритет:  
13.12.2013 US 61/915,837;  
31.07.2014 US 62/031,635

(45) Опубликовано: 07.12.2018 Бюл. № 34

(85) Дата начала рассмотрения заявки РСТ на  
национальной фазе: 13.07.2016

(86) Заявка РСТ:  
US 2014/069963 (12.12.2014)

(87) Публикация заявки РСТ:  
WO 2015/089373 (18.06.2015)

Адрес для переписки:  
119019, Москва, Гоголевский б-р, 11, этаж 3,  
"Гоулинг ВЛГ (Интернэшнл) Инк.", Карпенко  
Оксана Юрьевна

(72) Автор(ы):

МОУСЛИ Джон (US),  
МАКДУГАЛЛ Джэйми (US),  
ХАРРИГАН Кэйти (US)

(73) Патентообладатель(и):

АГНОВОС ХЭЛСКЕА, ЭлЭлСи (US)

(56) Список документов, цитированных в отчете  
о поиске: US 2012/061285 A1, 15.03.2012. US  
2007/059281 A1, 15.03.2007. US 2006/292200  
A1, 28.12.2006. RU 2236216 C1, 20.09.2004.

(54) МНОГОФАЗНЫЙ МАТЕРИАЛ-ЗАМЕНИТЕЛЬ КОСТНОГО ТРАНСПЛАНТАТА

(57) Реферат:

Группа изобретений относится к медицине, конкретно к композиции частиц, приспособленной для формирования цемента-заменителя костного трансплантата при смешивании с водным раствором, содержащей: i) порошок полугидрата сульфата кальция, причем полугидрат сульфата кальция присутствует в концентрации по меньшей мере приблизительно 50 массовых процентов от общей массы композиции частиц; ii) порошок моногидрата первичного кислого фосфата

кальция; iii) порошок непористого β-трикальция фосфата и iv) порошок пористого β-трикальция фосфата. Описан цемент-заменитель костного трансплантата и набор для получения заменителя костного трансплантата. Костный цемент-заменитель характеризуется высокой механической прочностью, такой как высокая прочность при сжатии и диаметральной прочности на разрыв. 4 н. и 43 з.п. ф-лы, 7 табл., 5 ил., 2 пр.



FEDERAL SERVICE  
FOR INTELLECTUAL PROPERTY

(51) Int. Cl.  
*A61L 27/12* (2006.01)  
*A61L 24/02* (2006.01)  
*C04B 35/447* (2006.01)

(12) **ABSTRACT OF INVENTION**

(52) CPC

*A61L 27/12 (2018.08); A61L 24/02 (2018.08); C04B 35/447 (2018.08)*(21)(22) Application: **2016128222, 12.12.2014**(24) Effective date for property rights:  
**12.12.2014**Registration date:  
**07.12.2018**

Priority:

(30) Convention priority:  
**13.12.2013 US 61/915,837;**  
**31.07.2014 US 62/031,635**(45) Date of publication: **07.12.2018 Bull. № 34**(85) Commencement of national phase: **13.07.2016**(86) PCT application:  
**US 2014/069963 (12.12.2014)**(87) PCT publication:  
**WO 2015/089373 (18.06.2015)**

Mail address:

**119019, Moskva, Gogolevskij b-r, 11, etazh 3,**  
**"Gouling VLG (Interneshnl) Ink.", Karpenko**  
**Oksana Yurevna**

(72) Inventor(s):

**MOSELEY Jon (US),**  
**MACDOUGALL Jamie (US),**  
**HARRIGAN Katie (US)**

(73) Proprietor(s):

**AGNOVOS HEALTHCARE, LLC (US)**(54) **MULTIPHASIC BONE GRAFT SUBSTITUTE MATERIAL**

(57) Abstract:

FIELD: medicine.

SUBSTANCE: group of inventions relates to medicine, specifically to a composition of particles adapted to form a bone graft substitute cement when mixed with an aqueous solution containing: i) calcium sulphate hemihydrate powder, wherein the calcium sulphate hemihydrate is present at a concentration of at least about 50 weight percent of the total weight of the composition of particles; ii) primary calcium

phosphate monohydrate powder; iii) non-porous  $\beta$ -tricalcium phosphate powder and iv) porous  $\beta$ -tricalcium phosphate powder. Bone graft substitute cement and a bone graft substitute kit are described.

EFFECT: substitute bone cement is characterised by high mechanical strength, such as high compressive strength and diametrical tensile strength.

47 cl, 7 tbl, 5 dwg, 2 ex

## Область техники

Настоящее изобретение относится к композиции частиц, приспособленной для формирования цемента-заменителя костного трансплантата при смешивании с водным раствором, к цементу-заменителю костного трансплантата, полученному из нее, к набору для получения заменителя костного трансплантата, включающему композицию частиц, к способам получения и применения композиции частиц и к изделиям, полученным из цемента-заменителя костного трансплантата.

## Уровень техники

Дефекты в структуре кости возникают в ряде случаев, таких как травма, заболевание и хирургическое вмешательство. Потребность в эффективном устранении дефектов кости существует в различных областях хирургии, в том числе в черепнолицевой, периодонтологии и ортопедии. Для стимуляции заживления на месте дефекта кости используют различные натуральные и синтетические материалы и композиции. Как и в случае композиций, используемых для восстановления других типов тканей, при определении эффективности и пригодности материала в любом конкретном применении решающую роль играют биологические и механические свойства материала для восстановления кости.

После крови кость является вторым наиболее часто трансплантируемым материалом. Аутологическое губчатое вещество кости долгое время рассматривали как наиболее эффективный материал для восстановления кости, поскольку оно является как остеиндуктивным, так и неиммуногенным. Тем не менее, достаточные количества аутологического губчатого вещества кости доступны не во всех случаях, а осложнение и травма на донорском участке являются серьезными недостатками у такого подхода. Применение аллогенной кости позволяет избежать недостатка создания второго операционного поля у пациента, но само по себе страдает от некоторых недостатков. Например, аллогенная кость обычно имеет более низкую остеогенную способность, чем кость аутоотрансплантата, более высокую скорость резорбции, создает меньшую реваскуляризацию на месте дефекта кости и, как правило, приводит к формированию более выраженного иммунного ответа. При применении аллогенных трансплантатов также есть опасность передачи некоторых заболеваний.

Для того, чтобы избежать проблем, связанных с аутоотрансплантатом и аллогенной костью, было проведено серьезное исследование в области синтетических костных материалов-заменителей, которые можно применять вместо естественной кости. Например, были предложены различные композиции и материалы, содержащие деминерализованный костный матрикс, фосфат кальция и сульфат кальция.

Разновидности цемента, содержащие сульфат кальция, имеют длинную историю применения в качестве заменителей костного трансплантата. Современные разновидности хирургического цемента на основе сульфата кальция обеспечивают высокую начальную прочность, хорошую пригодность к обработке и неизменно замещаются костью во многих применениях. Тем не менее, разновидности цемента на основе сульфата кальция характеризуются относительно быстрой резорбцией в организме, что может быть нежелательным при некоторых применениях.

Гидроксиапатит является одним из наиболее широко применяемых форм фосфата кальция в материалах костного трансплантата. Его структура схожа с минеральной фазой кости и характеризуется отличной биосовместимостью. Тем не менее, гидроксиапатит обладает чрезвычайно низкой скоростью резорбции, что может быть непригодным при некоторых применениях. Также в настоящей области применяют другие материалы на основе фосфата кальция, такие как  $\beta$ -трикальция фосфат, который

характеризуется более высокой скоростью резорбции, чем у гидроксиапатита, но меньшей механической прочностью. Также были испытаны некоторые материалы на основе фосфата кальция, которые схватываются *in situ*, такие как смеси тетракальция фосфата и безводного или водного дикальция фосфата, которые вступают в реакцию с образованием гидроксиапатита при смешивании с водным раствором.

Доступные в настоящий момент синтетические материалы для восстановления кости не обладают идеальными функциональными характеристиками для всех областей применений, связанных с костными трансплантатами. Как отмечено выше, некоторые композиции характеризуются скоростью резорбции, которая либо слишком низкая, либо слишком высокая. Кроме того, многие разновидности цемента костных трансплантатов трудно имплантировать, поскольку они не схватываются или их нельзя ввести инъекцией. Другими недостатками являются недостаточная прочность и сложность при добавлении биологически активных веществ для контролируемого высвобождения. Более того, некоторые виды цемента костных трансплантатов, разработанные для преодоления этих проблем, не могут полностью схватиться (затвердеть) в присутствии отдельных добавок. По этим причинам в области техники остается потребность в цементных композициях костного трансплантата, которые сочетают необходимую скорость резорбции с высокой механической прочностью, легкостью в обращении, остеокондуктивностью и подходящим для работы временем схватывания даже в присутствии добавок.

Краткое раскрытие настоящего изобретения

Настоящее изобретение относится к композиции частиц, приспособленной для формирования цемента-заменителя костного трансплантата при смешивании с водным раствором, а также к затвердевшему цементу-заменителю костного трансплантата, который из нее получен. Настоящее изобретение также относится к наборам, включающим такую композицию частиц, и к способам получения и применения такой композиции. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления композиция частиц по настоящему изобретению содержит порошок полугидрата сульфата кальция в комбинации с гранулами фосфата кальция с пористой морфологией и, как правило, также в комбинации с формирующей брушит смесью с фосфатом кальция. При смешивании композиции частиц с водным раствором для смешивания обычно формируется затвердевший трехфазный цемент, содержащий брушит и дигидрат сульфата кальция. Дигидрат сульфата кальция обеспечивает хорошую механическую прочность и, в связи с его относительно высокой скоростью резорбции, быстро заменяется костной тканью в получаемом в результате цементе, при этом брушит предназначен для уменьшения общей скорости резорбции цемента в сравнении с цементной композицией, которая содержит только дигидрат сульфата кальция. Некоторые варианты осуществления костного цемента-заменителя по настоящему изобретению характеризуются высокой механической прочностью, такой как высокая прочность при сжатии и диаметрально-поперечная прочность на разрыв, они схватываются в затвердевшую композицию за приемлемый период времени, облегчают развитие высококачественной кости в участке с дефектом кости и характеризуются приемлемыми эксплуатационными характеристиками. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления костный цемент-заменитель по настоящему изобретению способен затвердевать и схватываться в присутствии биологических добавок.

В соответствии с одним аспектом настоящее изобретение относится к композиции частиц, приспособленной для формирования цемента-заменителя костного трансплантата при смешивании с водным раствором, содержащей: i) порошок

полугидрата сульфата кальция, причем полугидрат сульфата кальция присутствует в концентрации по меньшей мере приблизительно 50 массовых процентов от общей массы композиции частиц; ii) порошок моногидрата первичного кислого фосфата кальция; iii) порошок непористого  $\beta$ -трикальция фосфата и iv) порошок пористого  $\beta$ -трикальция фосфата.

Полугидрат сульфата кальция может представлять собой, например,  $\alpha$ -полугидрат сульфата кальция. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления полугидрат сульфата кальция присутствует в концентрации по меньшей мере приблизительно 70 массовых процентов от общей массы композиции частиц. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления полугидрат сульфата кальция может иметь бимодальное распределение частиц. Полугидрат сульфата кальция может иметь медианный размер частиц, составляющий, например, от приблизительно 5 микрон до приблизительно 20 микрон. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления полугидрат сульфата кальция имеет бимодальное распределение частиц, включающее от приблизительно 30 до приблизительно 60 объемных процентов частиц с модой распределения от приблизительно 1,0 до приблизительно 3,0 микрона и от приблизительно 40 до приблизительно 70 объемных процентов частиц с модой распределения от приблизительно 20 до приблизительно 30 микрон от общего объема порошка полугидрата сульфата кальция.

Порошок пористого  $\beta$ -трикальция фосфата может присутствовать, например, в концентрации от приблизительно 5 до приблизительно 15 массовых процентов. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления порошок пористого  $\beta$ -трикальция фосфата имеет бимодальное распределение размеров частиц. Например, в соответствии с некоторыми вариантами осуществления порошок пористого  $\beta$ -трикальция фосфата содержит менее 50% по массе частиц с размером частиц до приблизительно 63 микрон и более 50% по массе частиц с размером частиц более чем приблизительно 63 микрона. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления порошок пористого  $\beta$ -трикальция фосфата содержит приблизительно 25% по массе частиц с размером частиц до приблизительно 63 микрон и приблизительно 75% по массе частиц с размером частиц более чем приблизительно 63 микрон.

Порошок непористого  $\beta$ -трикальция фосфата может иметь, например, медианный размер частиц менее чем приблизительно 20 микрон. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления порошок непористого  $\beta$ -трикальция фосфата имеет бимодальное распределение размеров частиц, включающее от приблизительно 30 до приблизительно 70 объемных процентов частиц с модой от приблизительно 2,0 до приблизительно 6,0 микрона и от приблизительно 30 до приблизительно 70 объемных процентов частиц с модой от приблизительно 40 до приблизительно 70 микрон от общего объема порошка  $\beta$ -трикальция фосфата. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления порошок  $\beta$ -трикальция фосфата имеет бимодальное распределение размеров частиц, включающее от приблизительно 50 до приблизительно 65 объемных процентов частиц с модой от приблизительно 4,0 до приблизительно 5,5 микрона и от приблизительно 35 до приблизительно 50 объемных процентов частиц с модой от приблизительно 60 до приблизительно 70 микрон от общего объема порошка  $\beta$ -трикальция фосфата.

В описываемые в настоящем документе композиции могут быть включены различные другие компоненты. Например, в соответствии с некоторыми вариантами осуществления композиция частиц может дополнительно содержать гранулы непористого  $\beta$ -трикальция фосфата с медианным размером частиц по меньшей мере приблизительно 75 микрон

(например, с медианным размером частиц от приблизительно 75 до приблизительно 1000 микрон). Гранулы непористого  $\beta$ -трикальция фосфата могут присутствовать, например, в концентрации до приблизительно 20 массовых процентов от общей массы композиции частиц или присутствовать в концентрации до приблизительно 12 массовых

5 процентов от общей массы композиции частиц.  
В соответствии с некоторыми вариантами осуществления композиция частиц может дополнительно содержать ускоритель реакции, приспособленный для ускорения превращения полугидрата сульфата кальция в дигидрат сульфата кальция. Например, ускоритель реакции может быть выбран из группы, состоящей из частиц дигидрата

10 сульфата кальция, частиц сульфата калия и частиц сульфата натрия, причем ускоритель реакции необязательно покрыт сахарозой. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления ускоритель реакции может присутствовать в концентрации до приблизительно 1 массового процента от общей массы композиции частиц.  
В соответствии с одним отдельным вариантом осуществления настоящее изобретение

15 относится к композиции частиц, приспособленной для формирования цемента-заменителя костного трансплантата при смешивании с водным раствором, содержащей:

i) порошок полугидрата сульфата кальция с бимодальным распределением частиц и медианным размером частиц от приблизительно 5 до приблизительно 20 микрон, причем полугидрат сульфата кальция присутствует в концентрации по меньшей мере

20 приблизительно 70 массовых процентов от общей массы композиции частиц; ii) порошок моногидрата первичного кислого фосфата кальция; iii) порошок непористого  $\beta$ -трикальция фосфата с медианным размером частиц менее чем приблизительно 20 микрон, причем порошок моногидрата первичного кислого фосфата кальция и порошок непористого  $\beta$ -трикальция фосфата присутствуют в совместной концентрации от

25 приблизительно 3 до приблизительно 20 массовых процентов от общей массы композиции частиц; iv) гранулы непористого  $\beta$ -трикальция фосфата с медианным размером частиц по меньшей мере приблизительно 75 микрон и в концентрации до приблизительно 20 массовых процентов от общей массы композиции частиц; v) порошок пористого  $\beta$ -трикальция фосфата в количестве до приблизительно 15 массовых

30 процентов от общей массы композиции частиц и vi) ускоритель реакции, приспособленный для ускорения превращения полугидрата сульфата кальция в дигидрат сульфата кальция, причем ускоритель реакции присутствует в концентрации до приблизительно 1 массового процента от общей массы композиции частиц.

В соответствии с другим отдельным вариантом осуществления настоящее изобретение

35 относится к композиции частиц, приспособленной для формирования цемента-заменителя костного трансплантата при смешивании с водным раствором, содержащей:

i) порошок полугидрата сульфата кальция с бимодальным распределением частиц и медианным размером частиц от приблизительно 5 до приблизительно 20 микрон, причем полугидрат сульфата кальция присутствует в концентрации по меньшей мере

40 приблизительно 70 массовых процентов от общей массы композиции частиц, и причем порошок полугидрата сульфата кальция имеет бимодальное распределение частиц, включающее от приблизительно 30 до приблизительно 60 объемных процентов частиц с модой от приблизительно 1,0 до приблизительно 3,0 микрона и от приблизительно 40 до приблизительно 70 объемных процентов частиц с модой от приблизительно 20

45 до приблизительно 30 микрон от общего объема порошка полугидрата сульфата кальция; ii) порошок моногидрата первичного кислого фосфата кальция; iii) порошок  $\beta$ -трикальция фосфата с медианным размером частиц менее чем приблизительно 20 микрон, причем порошок моногидрата первичного кислого фосфата кальция и порошок

β-трикальция фосфата присутствуют в совместной концентрации от приблизительно 3 до приблизительно 20 массовых процентов от общей массы композиции частиц; iv) гранулы β-трикальция фосфата с медианным размером частиц от приблизительно 100 до приблизительно 400 микрон и в концентрации до приблизительно 12 массовых процентов от общей массы композиции частиц; v) порошок пористого β-трикальция фосфата в количестве до приблизительно 15 массовых процентов от общей массы композиции частиц, причем порошок пористого β-трикальция фосфата содержит менее 50% по массе частиц с размером частиц до приблизительно 63 микрон и более 50% по массе частиц с размером частиц более чем приблизительно 63 микрона; и vi) ускоритель реакции, приспособленный для ускорения превращения полугидрата сульфата кальция в дигидрат сульфата кальция, причем ускоритель реакции присутствует в концентрации до приблизительно 1 массового процента от общей массы композиции частиц.

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления описываемые в настоящем документе композиции частиц могут дополнительно содержать биологически активное средство. Иллюстративные биологически активные средства, которые могут быть пригодны в комбинациях, включают без ограничения группу, состоящую из стружки губчатого вещества кости, факторов роста, антибиотиков, пестицидов (например, противогрибковых средств и противопаразитарных средств), химиотерапевтических средств, противовирусных средств, болеутоляющих средств и противовоспалительных средств. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления необязательное биологически активное средство охватывает пунктат костного мозга. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления необязательное биологически активное средство охватывает фактор роста, выбранный из группы, состоящей из факторов роста фибробластов, факторов роста тромбоцитов, костных морфогенетических белков, остеогенных белков, трансформирующих факторов роста, LIM белков минерализации, остеоид-индуцирующих факторов, ангиогенинов, эндотелинов; факторов роста и дифференцировки, ADMP-1, эндотелинов, фактора роста гепатоцитов и фактора роста кератиноцитов, гепарин-связывающих факторов роста, белков hedgehog, интерлейкинов, колониестимулирующих факторов, эпителиальных факторов роста, инсулиноподобных факторов роста, цитокинов, остеопонтина и остеоонектина.

Свойства описываемых в настоящем документе композиций частиц при смешивании с водным раствором могут варьировать. Например, в соответствии с некоторыми вариантами осуществления композиция частиц характеризуется временем схватывания согласно измерениям с иглами Вика при смешивании с водным раствором от приблизительно 3 до приблизительно 8 минут. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления, композиция частиц характеризуется временем схватывания согласно измерениям с иглами Гилмора при смешивании с водным раствором от приблизительно 6 до приблизительно 20 минут.

В соответствии с еще одним аспектом настоящее изобретение относится к цементу-заменителю костного трансплантата, включающему продукт реакции, формирующийся в результате смешивания описываемой в настоящем документе композиции частиц с водным раствором, причем продукт реакции содержит дигидрат сульфата кальция и брусчат. Полученный в результате цемент, в соответствии с некоторыми вариантами осуществления, может представлять собой слепок с predetermined формой (например, включая без ограничения пеллету, гранулу, блок, брикет или диск). Состав водного раствора, с которым смешивают композиции частиц, может варьировать. Например, в соответствии с некоторыми вариантами осуществления водный раствор содержит карбоновую кислоту (например, включая без ограничения

гидроксикарбоновую кислоту, такую как гликолевая кислота). В соответствии с некоторыми вариантами осуществления карбоновая кислота может быть нейтрализована до pH от приблизительно 6,5 до приблизительно 7,5. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления водный раствор дополнительно содержит хлорид натрия.

5 Например, в соответствии с некоторыми вариантами осуществления водный раствор содержит как карбоновую кислоту, так и хлорид натрия.

В соответствии с другим аспектом настоящее изобретение относится к набору для получения заменителя костного трансплантата, включающему одну или несколько емкостей, в которых содержится описываемая в настоящем документе композиция

10 частиц, отдельную емкость, в которой содержится стерильный водный раствор, и набор письменных инструкций, в которых описан способ применения указанного набора. Набор для получения заменителя костного трансплантата необязательно может дополнительно включать смесительное устройство, приспособленное для смешивания композиции частиц и водного раствора. Набор для получения заменителя костного

15 трансплантата необязательно может дополнительно включать устройство доставки, приспособленное для доставки цементной смеси-заменителя костного трансплантата к участку с дефектом кости, такое как игла Джемшиди. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления одна часть композиции частиц содержится в первом шприце, а другая часть композиции частиц содержится во втором шприце, и набор дополнительно

20 включает коннектор для шприцев, приспособленный для соединения первого и второго шприца так, чтобы можно было смешивать содержимое каждого шприца. В соответствии с еще одними следующими вариантами осуществления набор включает по меньшей мере один шприц, содержащий по меньшей мере часть композиции частиц, и адаптер к флакону, приспособленный для соединения шприца с емкостью, в которой содержится

25 стерильный водный раствор.

В соответствии с еще одним дополнительным аспектом настоящее изобретение относится к способу лечения дефекта кости, предусматривающему нанесение описываемого в настоящем документе цемента-заменителя костного трансплантата на участок с дефектом кости.

30 Настоящее изобретение включает без ограничения приведенные далее варианты осуществления.

Вариант осуществления 1: композиция частиц, приспособленная для формирования цемента-заменителя костного трансплантата при смешивании с водным раствором, содержащая:

- 35 i) порошок полугидрата сульфата кальция, причем полугидрат сульфата кальция присутствует в концентрации по меньшей мере приблизительно 50 массовых процентов от общей массы композиции частиц;
- ii) порошок моногидрата первичного кислого фосфата кальция;
- iii) порошок непористого  $\beta$ -трикальция фосфата и
- 40 iv) порошок пористого  $\beta$ -трикальция фосфата.

Вариант осуществления 2: композиция частиц по любому предыдущему или последующему варианту осуществления, причем полугидрат сульфата кальция присутствует в концентрации по меньшей мере приблизительно 70 массовых процентов от общей массы композиции частиц.

45 Вариант осуществления 3: композиция частиц по любому предыдущему или последующему варианту осуществления, причем порошок полугидрата сульфата кальция имеет бимодальное распределение частиц.

Вариант осуществления 4: композиция частиц по любому предыдущему или



последующему варианту осуществления, причем порошок полугидрата сульфата кальция имеет медианный размер частиц от приблизительно 5 до приблизительно 20 микрон.

5      Вариант осуществления 5: композиция частиц по любому предыдущему или последующему варианту осуществления, причем порошок непористого  $\beta$ -трикальция фосфата имеет медианный размер частиц менее чем приблизительно 20 микрон.

Вариант осуществления 6: композиция частиц по любому предыдущему или последующему варианту осуществления, причем порошок пористого  $\beta$ -трикальция фосфата имеет бимодальное распределение размеров частиц.

10      Вариант осуществления 7: композиция частиц по любому предыдущему или последующему варианту осуществления, причем порошок пористого  $\beta$ -трикальция фосфата включает менее 50% по массе частиц с размером частиц до приблизительно 63 микрон и более 50% по массе частиц с размером частиц более чем приблизительно 63 микрона.

15      Вариант осуществления 8: композиция частиц по любому предыдущему или последующему варианту осуществления, причем порошок пористого  $\beta$ -трикальция фосфата включает приблизительно 25% по массе частиц с размером частиц до приблизительно 63 микрон и приблизительно 75% по массе частиц с размером частиц более чем приблизительно 63 микрона.

20      Вариант осуществления 9: композиция частиц по любому предыдущему или последующему варианту осуществления, дополнительно содержащая гранулы непористого  $\beta$ -трикальция фосфата с медианным размером частиц по меньшей мере приблизительно 75 микрон.

25      Вариант осуществления 10: композиция частиц по любому предыдущему или последующему варианту осуществления, причем гранулы непористого  $\beta$ -трикальция фосфата имеют медианный размер частиц от приблизительно 75 до приблизительно 1000 микрон.

30      Вариант осуществления 11: композиция частиц по любому предыдущему или последующему варианту осуществления, причем гранулы непористого  $\beta$ -трикальция фосфата присутствуют концентрации до приблизительно 20 массовых процентов от общей массы композиции частиц.

35      Вариант осуществления 12: композиция частиц по любому предыдущему или последующему варианту осуществления, причем гранулы непористого  $\beta$ -трикальция фосфата присутствуют концентрации до приблизительно 12 массовых процентов от общей массы композиции частиц.

Вариант осуществления 13: композиция частиц по любому предыдущему или последующему варианту осуществления, причем полугидрат сульфата кальция представляет собой  $\alpha$ -полугидрат сульфата кальция.

40      Вариант осуществления 14: композиция частиц по любому предыдущему или последующему варианту осуществления, причем порошок полугидрата сульфата кальция имеет бимодальное распределение частиц, включающее от приблизительно 30 до приблизительно 60 объемных процентов частиц с модой от приблизительно 1,0 до приблизительно 3,0 микрона и от приблизительно 40 до приблизительно 70 объемных процентов частиц с модой от приблизительно 20 до приблизительно 30 микрон от общего объема порошка полугидрата сульфата кальция.

45      Вариант осуществления 15: композиция частиц по любому предыдущему или последующему варианту осуществления, причем порошок пористого  $\beta$ -трикальция фосфата присутствует в концентрации от приблизительно 5 до приблизительно 15

массовых процентов.

Вариант осуществления 16: композиция частиц по любому предыдущему или последующему варианту осуществления, причем порошок непористого  $\beta$ -трикальция фосфата имеет бимодальное распределение размеров частиц, включающее от

5 приблизительно 30 до приблизительно 70 объемных процентов частиц с модой от приблизительно 2,0 до приблизительно 6,0 микрона и от приблизительно 30 до приблизительно 70 объемных процентов частиц с модой от приблизительно 40 до приблизительно 70 микрон от общего объема порошка непористого  $\beta$ -трикальция фосфата.

Вариант осуществления 17: композиция частиц по любому предыдущему или последующему варианту осуществления, причем порошок непористого  $\beta$ -трикальция фосфата имеет бимодальное распределение размеров частиц, включающее от

10 приблизительно 50 до приблизительно 65 объемных процентов частиц с модой от приблизительно 4,0 до приблизительно 5,5 микрона и от приблизительно 35 до

15 приблизительно 50 объемных процентов частиц с модой от приблизительно 60 до приблизительно 70 микрон от общего объема порошка непористого  $\beta$ -трикальция фосфата.

Вариант осуществления 18: композиция частиц по любому предыдущему или последующему варианту осуществления, дополнительно содержащая ускоритель реакции, приспособленный для ускорения превращения полугидрата сульфата кальция в дигидрат сульфата кальция.

Вариант осуществления 19: композиция частиц по любому предыдущему или последующему варианту осуществления, причем ускоритель реакции выбран из группы, состоящей из частиц дигидрата сульфата кальция, частиц сульфата калия и частиц

25 сульфата натрия, причем ускоритель реакции необязательно покрыт сахарозой.

Вариант осуществления 20: композиция частиц по любому предыдущему или последующему варианту осуществления, причем ускоритель реакции присутствует в концентрации до приблизительно 1 массового процента от общей массы композиции частиц.

Вариант осуществления 21: композиция частиц по любому предыдущему или последующему варианту осуществления, содержащая:

i) порошок полугидрата сульфата кальция с бимодальным распределением частиц и медианным размером частиц от приблизительно 5 до приблизительно 20 микрон, причем полугидрат сульфата кальция присутствует в концентрации по меньшей мере

35 приблизительно 70 массовых процентов от общей массы композиции частиц;

ii) порошок моногидрата первичного кислого фосфата кальция;

iii) порошок непористого  $\beta$ -трикальция фосфата с медианным размером частиц менее чем приблизительно 20 микрон, причем порошок моногидрата первичного кислого фосфата кальция и порошок непористого  $\beta$ -трикальция фосфата присутствуют в

40 совместной концентрации от приблизительно 3 до приблизительно 20 массовых процентов от общей массы композиции частиц;

iv) гранулы непористого  $\beta$ -трикальция фосфата с медианным размером частиц по меньшей мере приблизительно 75 микрон и в концентрации до приблизительно 20 массовых процентов от общей массы композиции частиц;

v) порошок пористого  $\beta$ -трикальция фосфата в количестве до приблизительно 15 массовых процентов от общей массы композиции частиц и

vi) ускоритель реакции, приспособленный для ускорения превращения полугидрата сульфата кальция в дигидрат сульфата кальция, причем ускоритель реакции присутствует

в концентрации до приблизительно 1 массового процента от общей массы композиции частиц.

Вариант осуществления 22: композиция частиц по любому предыдущему или последующему варианту осуществления, содержащая:

- 5 i) порошок  $\alpha$ -полугидрата сульфата кальция с бимодальным распределением частиц и медианным размером частиц от приблизительно 5 до приблизительно 20 микрон, причем полугидрат сульфата кальция присутствует в концентрации по меньшей мере приблизительно 70 массовых процентов от общей массы композиции частиц, и причем порошок полугидрата сульфата кальция имеет бимодальное распределение частиц,
- 10 включающее от приблизительно 30 до приблизительно 60 объемных процентов частиц с модой от приблизительно 1,0 до приблизительно 3,0 микрона и от приблизительно 40 до приблизительно 70 объемных процентов частиц с модой от приблизительно 20 до приблизительно 30 микрон от общего объема порошка полугидрата сульфата кальция;
- 15 ii) порошок моногидрата первичного кислого фосфата кальция;
- iii) порошок  $\beta$ -трикальция фосфата с медианным размером частиц менее чем приблизительно 20 микрон, причем порошок моногидрата первичного кислого фосфата кальция и порошок  $\beta$ -трикальция фосфата присутствуют в совместной концентрации от приблизительно 3 до приблизительно 20 массовых процентов от общей массы
- 20 композиции частиц;
- iv) гранулы  $\beta$ -трикальция фосфата с медианным размером частиц от приблизительно 100 до приблизительно 400 микрон и в концентрации до приблизительно 12 массовых процентов от общей массы композиции частиц;
- v) порошок пористого  $\beta$ -трикальция фосфата в количестве до приблизительно 15
- 25 массовых процентов от общей массы композиции частиц, причем порошок пористого  $\beta$ -трикальция фосфата включает менее 50% по массе частиц с размером частиц до приблизительно 63 микрон и более 50% по массе частиц с размером частиц более чем приблизительно 63 микрона; и
- vi) ускоритель реакции, приспособленный для ускорения превращения полугидрата
- 30 сульфата кальция в дигидрат сульфата кальция, причем ускоритель реакции присутствует в концентрации до приблизительно 1 массового процента от общей массы композиции частиц.

Вариант осуществления 23: композиция частиц по любому предыдущему или последующему варианту осуществления, дополнительно содержащая биологически

35 активное средство.

Вариант осуществления 24: композиция частиц по любому предыдущему или последующему варианту осуществления, причем биологически активное средство

выбрано из группы, состоящей из стружки губчатого вещества кости, факторов роста, антибиотиков, пестицидов, химиотерапевтических средств, противовирусных средств,

40 болеутоляющих средств и противовоспалительных средств.

Вариант осуществления 25: композиция частиц по любому предыдущему или последующему варианту осуществления, причем биологически активное средство представляет собой пунктат костного мозга.

Вариант осуществления 26: композиция частиц по любому предыдущему или

45 последующему варианту осуществления, причем биологически активное средство представляет собой фактор роста, выбранный из группы, состоящей из факторов роста фибробластов, факторов роста тромбоцитов, костных морфогенетических белков, остеогенных белков, трансформирующих факторов роста, LIM белков минерализации,

остеоид-индуцирующих факторов, ангиогенинов, эндотелинов; факторов роста и дифференцировки, ADMP-1, эндотелинов, фактора роста гепатоцитов и фактора роста кератиноцитов, гепарин-связывающих факторов роста, белков hedgehog, интерлейкинов, колониестимулирующих факторов, эпителиальных факторов роста, инсулиноподобных факторов роста, цитокинов, остеопонтина и остеоонектина.

Вариант осуществления 27: композиция частиц по любому предыдущему или последующему варианту осуществления, причем композиция частиц характеризуется временем схватывания согласно измерениям с иглами Вика при смешивании с водным раствором от приблизительно 3 до приблизительно 8 минут.

Вариант осуществления 28: композиция частиц по любому предыдущему или последующему варианту осуществления, причем композиция частиц характеризуется временем схватывания согласно измерениям с иглами Гилмора при смешивании с водным раствором от приблизительно 6 до приблизительно 20 минут.

Вариант осуществления 29: композиция частиц по любому предыдущему или последующему варианту осуществления, причем размеры пор у порошка пористого  $\beta$ -трикальция фосфата находятся в диапазоне от приблизительно 100 микрон до приблизительно 400 микрон.

Вариант осуществления 30: композиция частиц по любому предыдущему или последующему варианту осуществления, причем порошок пористого  $\beta$ -трикальция фосфата характеризуется структурой взаимосвязанных, многонаправленных пор.

Вариант осуществления 31: композиция частиц по любому предыдущему или последующему варианту осуществления, причем порошок пористого  $\beta$ -трикальция фосфата имеет общую пористость по меньшей мере приблизительно 50%.

Вариант осуществления 32: цемент-заменитель костного трансплантата, включающий продукт реакции, образующийся в результате смешивания композиции частиц по любому предыдущему или последующему варианту осуществления с водным раствором, причем продукт реакции содержит дигидрат сульфата кальция, брусшит и компонент, представляющий собой пористый  $\beta$ -трикальция фосфат.

Вариант осуществления 33: цемент-заменитель костного трансплантата по любому предыдущему или последующему варианту осуществления, содержащий гранулы непористого  $\beta$ -трикальция фосфата.

Вариант осуществления 34: цемент-заменитель костного трансплантата по любому предыдущему или последующему варианту осуществления, причем указанный цемент представляет собой слепок с predetermined формой.

Вариант осуществления 35: цемент-заменитель костного трансплантата по любому предыдущему или последующему варианту осуществления, причем указанный цемент представляет собой слепок с predetermined формой, выбранной из группы, состоящей из пеллет, гранул, блоков, брикетов и дисков.

Вариант осуществления 36: цемент-заменитель костного трансплантата по любому предыдущему или последующему варианту осуществления, причем водный раствор содержит карбоновую кислоту.

Вариант осуществления 37: цемент-заменитель костного трансплантата по любому предыдущему или последующему варианту осуществления, причем карбоновая кислота представляет собой гидроксикарбоновую кислоту.

Вариант осуществления 38: цемент-заменитель костного трансплантата по любому предыдущему или последующему варианту осуществления, причем гидроксикарбоновая кислота представляет собой гликолевую кислоту.

Вариант осуществления 39: цемент-заменитель костного трансплантата по любому

предыдущему или последующему варианту осуществления, причем карбоновая кислота нейтрализована до pH от приблизительно 6,5 до приблизительно 7,5.

5 Вариант осуществления 40: цемент-заменитель костного трансплантата по любому предыдущему или последующему варианту осуществления, причем водный раствор дополнительно содержит хлорид натрия.

Вариант осуществления 41: способ лечения дефекта кости, предусматривающий нанесение цемента-заменителя костного трансплантата по любому предыдущему или последующему варианту осуществления на участок с дефектом кости.

10 Вариант осуществления 42: набор для получения заменителя костного трансплантата, включающий одну или несколько емкостей, в которых содержится композиция частиц по любому предыдущему или последующему варианту осуществления, отдельную емкость, в которой содержится стерильный водный раствор, и набор письменных инструкций, в которых описан способ применения набора.

15 Вариант осуществления 43: набор для получения заменителя костного трансплантата по любому предыдущему или последующему варианту осуществления, дополнительно включающий смесительное устройство, приспособленное для смешивания композиции частиц и водного раствора.

20 Вариант осуществления 44: набор для получения заменителя костного трансплантата по любому предыдущему или последующему варианту осуществления, дополнительно включающий устройство доставки, приспособленное для доставки цементной смеси-заменителя костного трансплантата к участку с дефектом кости.

Вариант осуществления 45: набор для получения заменителя костного трансплантата по любому предыдущему или последующему варианту осуществления, причем устройство доставки содержит иглу Джамшиди.

25 Вариант осуществления 46: набор для получения заменителя костного трансплантата по любому предыдущему или последующему варианту осуществления, причем одна часть композиции частиц содержится в первом шприце, а другая часть композиции частиц содержится во втором шприце, и причем набор дополнительно включает коннектор для шприцев, приспособленный для соединения первого и второго шприца  
30 так, чтобы можно было смешивать содержимое каждого шприца.

Вариант осуществления 47: набор для получения заменителя костного трансплантата по любому предыдущему или последующему варианту осуществления, дополнительно включающий по меньшей мере один шприц, содержащий по меньшей мере часть композиции частиц, и адаптер к флакону, приспособленный для соединения шприца с  
35 емкостью, в которой содержится стерильный водный раствор.

Эти и другие признаки, аспекты и преимущества настоящего раскрытия станут очевидны из прочтения приведенного далее подробного раскрытия совместно с прилагаемыми чертежами, которые вкратце описаны ниже. Настоящее изобретение относится к любой комбинации из двух, трех, четырех или более из вышеупомянутых  
40 вариантов осуществления, а также к комбинациям из любых двух, трех, четырех или более признаков или элементов, изложенных в настоящем раскрытии, независимо от того, явно ли объединены в комбинацию такие признаки или элементы в изложенном в настоящем документе описании конкретного варианта осуществления. Полагают, что настоящее раскрытие необходимо читать целостно, так чтобы любые разделяемые  
45 признаки или элементы раскрываемого изобретения, в соответствии с любым из его различных аспектов и вариантов осуществления, были рассмотрены как предполагаемые для объединения в комбинации, если контекстом явно не указано иное. Из приведенного далее описания будут очевидны другие аспекты и преимущества настоящего изобретения.

Краткое описание чертежей

Описав, таким образом, настоящее изобретение в общем виде, необходимо перейти к прилагаемым чертежам, на которых:

ФИГ. 1 представляет собой график сравнения прилагаемого для выдавливания усилия для цементной композиции костного трансплантата по настоящему изобретению и контрольной композиции;

ФИГ. 2 представляет собой график сравнения диаметральной прочности на разрыв для цементной композиции костного трансплантата по настоящему изобретению и контрольной композиции;

ФИГ. 3 представляет собой график сравнения свойств ежесуточного ускоренного растворения *in vitro* для цементной композиции костного трансплантата по настоящему изобретению и контрольной композиции;

ФИГ. 4 представляет собой пример набора для получения заменителя костного трансплантата по настоящему изобретению; и

на ФИГ. 5 проиллюстрирован способ получения композиции заменителя костного трансплантата с помощью набора ФИГ. 4.

Подробное раскрытие настоящего изобретения

Далее настоящее изобретение в приведенном описании будет раскрыто более подробно с учетом прилагаемых чертежей. Настоящее изобретение можно реализовать во многих различных формах, и его не следует истолковывать как ограниченное изложенными в настоящем описании вариантами осуществления; напротив, такие варианты осуществления представлены с тем, чтобы настоящее раскрытие удовлетворяло требованиям законодательства. Применяемые в настоящем описании и формуле изобретения формы единственного числа включают объекты в форме множественного числа, если контекстом явно не указано иное.

Настоящее изобретение относится к композиции частиц, пригодной в качестве цемента-заменителя костного трансплантата, который затвердевает или схватывается при смешивании с водным раствором. Предпочтительно, композиция частиц может давать в результате цемент-заменитель костного трансплантата с временем схватывания, которое меньше, чем у некоторых других коммерчески доступных разновидностей цемента-заменителя костного трансплантата. Композиция частиц включает порошок полугидрата сульфата кальция (далее в настоящем документе называемого «CSH»), компонент, представляющий собой пористый  $\beta$ -трикальция фосфат (далее в настоящем документе называемый « $\beta$ -ТСР»), и необязательно формирующую брусчатку смесь с фосфатом кальция, содержащую порошок моногидрата первичного кислого фосфата кальция (далее в настоящем документе называемого «МСРМ») и порошок непористого  $\beta$ -ТСР. Некоторые компоненты, пригодные в соответствии с настоящим изобретением, описаны в патентах США №8025903 и №7754246, Moseley et al., и публикации заявки на выдачу патента США №2007/0128248, Moseley et al., все из которых включены в настоящий документ с помощью ссылки.

В результате применения композиции частиц по настоящему изобретению получают цемент-заменитель костного трансплантата, содержащий дигидрат сульфата кальция (далее в настоящем документе называемый «CSD»), который является продуктом реакции между CSH и водой. CSD-компонент цемента придает цементу хорошую механическую прочность, стимулирует рост кости и обеспечивает относительно высокую скорость резорбции *in vivo*, так что при имплантации в цементе быстро создается пористая структура. Таким образом, CSD-компонент цемента может быстро замещаться костной тканью, врастающей в участок имплантации.

Некоторые предпочтительные компоненты композиции (например, МСРМ, гранулы непористого  $\beta$ -ТСР и/или порошок непористого  $\beta$ -ТСР) при смешивании с водным раствором могут вступать в реакцию, по меньшей мере частично, с образованием брушита. Наличие брушита в цементе замедляет скорость резорбции цемента-заменителя  
 5 костного трансплантата в сравнении с цементом, содержащим только CSD. Таким образом, цемент-заменитель костного трансплантата по настоящему изобретению обеспечивает трехфазную резорбцию, определяемую CSD-компонентом, ТСР-компонентом и брушитным компонентом.

В дополнение к относительно низкой скорости резорбции, варианты осуществления  
 10 композиции частиц по настоящему изобретению могут относиться к цементу-заменителю костного трансплантата, который характеризуется высокой механической прочностью, хорошими эксплуатационными характеристиками и приемлемым временем схватывания, в частности временем схватывания, которое в некоторой степени меньше, чем у некоторых коммерчески доступных разновидностей цемента-заменителя костного  
 15 трансплантата.

Кроме того, в соответствии с некоторыми вариантами осуществления цемент-заменитель костного трансплантата по настоящему изобретению при применении для  
 лечения дефектов кости может обеспечить образование высококачественной кости. Более того, некоторые описываемые в настоящем документе варианты осуществления  
 20 могут схватываться в присутствии биологически активных средств.

Применяемый в настоящем изобретении порошок CSH предпочтительно имеет бимодальное распределение частиц. Как понимают в настоящей области, бимодальное распределение частиц относится к распределению частиц, характеризующемуся двумя  
 пиками на графике размера частиц в зависимости от объемного содержания в процентах  
 25 частиц каждого размера. В соответствии с предпочтительным вариантом осуществления бимодальное распределение частиц порошка CSH характеризуется следующим: от приблизительно 30 до приблизительно 60 объемных процентов частиц с модой от приблизительно 1,0 до приблизительно 3,0 микрона и от приблизительно 40 до  
 30 приблизительно 70 объемных процентов частиц с модой от приблизительно 20 до приблизительно 30 микрон от общего объема порошка CSH. В соответствии с еще одним вариантом осуществления бимодальное распределение частиц представляет собой от приблизительно 40 до приблизительно 60 объемных процентов частиц с модой от приблизительно 1,0 до приблизительно 2,0 микрона и от приблизительно 40 до  
 35 приблизительно 60 объемных процентов частиц с модой от приблизительно 20 до приблизительно 25 микрон. Медианный размер частиц порошка CSH предпочтительно составляет от приблизительно 5 до приблизительно 20 микрон, более предпочтительно от приблизительно 8 до приблизительно 15 микрон и наиболее предпочтительно от  
 40 приблизительно 10 до приблизительно 15 микрон.

В контексте настоящей заявки «медианный размер частиц» относится к размеру  
 40 частиц, который делит совокупность частиц напополам, так что одна половина объема частиц в совокупности имеет размер, превышающий медианный размер, а вторая половина имеет размер, который ниже медианного размера. Медианный размер частиц измеряют с помощью линейной интерполяции данных, получаемых при помощи способа лазерной дифракции с высокой разрешающей способностью. В частности, способ  
 45 лазерной дифракции осуществляют при помощи параллельных пучков световых лучей с постоянной частотой 632,8 нанометра и мощностью 5 милливатт. Результаты измерений лазерной дифракции получают с помощью 32-канальной детекторной матрицы. Доставку частиц в измерительную систему производят при относительно

постоянном массовом расходе с применением оптимальной дисперсионной среды, такой как поток воздуха, создающий манометрическое давление -3,5 бара. Коммерчески доступным устройством для проведения анализа частиц с помощью лазерной дифракции является диспергирующий модуль OASIS (Sympatec; Клаусталь-Целлерфельд, Германия).

5 Систему OASIS применяют в сухом режиме с помощью VIBRI модели HDD200 и RODOS M. Указанную модель VIBRI применяют с 75% расходом и зазором 3,0 мм. Манометрическое давление в -3,5 бара создают с помощью 4 мм нагнетателя. Для измерения размера частиц полугидрата сульфата кальция предпочтительной является линза R2 (0,25/0,45... 87,5 микрона), а для компонента, который представляет собой

10 трикальция фосфат, предпочтительной является линза 4 (0,5/1,8... 350 микрон) (обе также от Sympatec).

Композиция частиц в настоящем изобретении предпочтительно содержит порошок CSH в количестве по меньшей мере приблизительно 50 массовых процентов от общей массы композиции частиц, более предпочтительно по меньшей мере приблизительно

15 60 массовых процентов и наиболее предпочтительно по меньшей мере приблизительно 70 массовых процентов. Как правило, порошок CSH присутствует в количестве от приблизительно 70 массовых процентов до приблизительно 99 массовых процентов, более предпочтительно от приблизительно 70 массовых процентов до приблизительно 90 массовых процентов и наиболее предпочтительно от приблизительно 70 массовых

20 процентов до приблизительно 80 массовых процентов (например, от приблизительно 70 массовых процентов до приблизительно 75 массовых процентов).

CSH предпочтительно представляет собой  $\alpha$ -полугидрат сульфата кальция, который характеризуется более высокой механической прочностью, в сравнении с бета-формой, при схватывании с образованием CSD. Доля CSH в композиции частиц важна для

25 обеспечения механической прочности получаемому в результате цемента-заменителю костного трансплантата, а также для обеспечения способности схватываться или затвердевать за относительно короткий период времени. Как известно из уровня техники, CSH имеет формулу  $\text{CaSO}_4 \cdot \frac{1}{2}\text{H}_2\text{O}$  и будет вступать в реакцию с водой с образованием

30 дигидрата сульфата кальция ( $\text{CaSO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ ). Полагают, что присутствие CSD в цементе-заменителе костного трансплантата по настоящему изобретению способствует быстрой регенерации костной ткани в участке с дефектом кости.

Порошок CSH можно получить путем дегидратации дегидратной формы с помощью нагревания. В зависимости от способа нагревания получают альфа- или бета-форму.

35 Эти две формы характеризуются отличиями в кристаллографических свойствах и морфологии частиц. Предпочтительная альфа-форма, которая имеет более высокую плотность, обычно характеризуется большими, стержнеобразными первичными кристаллами в форме шестигранников, которые являются компактными и имеют правильную форму, образуемую острыми углами.

40 В соответствии с предпочтительным вариантом осуществления порошок CSH получен согласно способу, описанному в патенте США №2616789, полное содержание которого включено в настоящий документ при помощи ссылки. Этот способ предусматривает погружение дигидрата сульфата кальция в раствор воды и органической соли.

Предпочтительные соли включают хлорид магния, хлорид кальция и хлорид натрия.

45 Тем не менее, не выходя за пределы объема настоящего изобретения, можно применять и другие неорганические соли, такие как хлорид аммония, бромид аммония, йодид аммония, нитрат аммония, сульфат аммония, бромид кальция, йодид кальция, нитрат кальция, бромид магния, йодид магния, нитрат магния, бромид натрия, йодид натрия,



нитрат натрия, хлорид калия, бромид калия, йодид калия, нитрат калия, хлорид цезия, нитрат цезия, сульфат цезия, хлорид цинка, бромид цинка, йодид цинка, нитрат цинка, сульфат цинка, хлорид меди, бромид меди, нитрат меди, сульфат меди и их смеси.

Предпочтительными солями являются биосовместимые, и любые соли можно применять в их безводных или гидратных формах. Подразумевают, что отсылка к соли охватывает как безводную, так и гидратные формы. Дигидрат сульфата кальция и раствор нагревают практически до температуры кипения при атмосферном давлении до тех пор, пока существенная доля дигидрата сульфата кальция не превратится в CSH. Получаемый в результате CSH имеет кристаллическую структуру, отличающуюся от таковой у CSH, получаемого с помощью других гидротермальных процессов, и имеет более низкую водоудерживающую способность после размола. В частности, кристаллическая структура CSH, полученного по такому способу, характеризуется плотными, короткими, стержнеобразными кристаллами.

В соответствии с одним вариантом осуществления порошок CSH дополнительно включает ускоритель реакции, который может ускорять превращение CSH в дигидратную форму, что, таким образом, обеспечивает более быстрое схватывание сделанного из него цемента-заменителя костного трансплантата. Не желая привязываться к принципу действия, полагают, что частицы ускорителя реакции играют роль кристаллизационных центров для превращения CSH в дигидрат сульфата кальция. Примеры ускорителей реакции включают дигидрат сульфата кальция, сульфат калия, сульфат натрия или другие ионные соли. Предпочтительным ускорителем реакции являются кристаллы дигидрата сульфата кальция (доступные от U.S. Gypsum), покрытые сахарозой (доступной от VWR Scientific Products). Способ стабилизации кристаллов дигидрата путем покрытия сахарозой описан в патенте США №3573947, который, таким образом, включен в полном объеме с помощью ссылки. Ускоритель реакции обычно присутствует в количестве до приблизительно 1,0 массового процента от общей массы композиции частиц. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления композиция частиц включает от приблизительно 0,001 до приблизительно 0,5 массового процента ускорителя реакции, чаще от приблизительно 0,01 до приблизительно 0,3 массового процента (например, от приблизительно 0,05 до приблизительно 0,15 массового процента). Можно применять смеси из двух или более ускорителей реакции.

Доля непористого фосфата кальция в композиции частиц по настоящему изобретению обычно включает порошок МСРМ ( $\text{Ca}(\text{H}_2\text{PO}_4)_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ ) и порошок непористого  $\beta$ -ТСР ( $\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$ ). Как известно из уровня техники, основным продуктом реакции МСРМ и порошка непористого  $\beta$ -ТСР является брушит, иначе известный как дигидрат дикальция фосфата ( $\text{CaHPO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ )(DCPD). Формирующие брушит материалы также могут участвовать в других реакциях, которые будут приводить к образованию некоторых форм фосфата кальция с большей термодинамической стабильностью, чем у DCPD, таких как гидроксипатит, октакальций фосфат и т.п. В цементе некоторое количество порошка непористого  $\beta$ -ТСР также может остаться непрореагировавшим. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления настоящего изобретения в композицию по настоящему изобретению не включены один или оба формирующие брушит компонента.

Компонент, представляющий собой порошок непористого  $\beta$ -ТСР, предпочтительно имеет медианный размер частиц менее чем приблизительно 35 микрон, и более предпочтительно медианный размер частиц менее чем приблизительно 30 микрон, и наиболее предпочтительно медианный размер частиц менее чем приблизительно 25

микрон. Как правило, порошок непористого  $\beta$ -ТСР будет иметь медианный размер частиц от приблизительно 10 микрон до приблизительно 30 микрон (например, около 20 микрон). На размер порошка непористого  $\beta$ -ТСР может влиять количество брушита, формирующегося в цементе-заменителе костного трансплантата. Полагают, что меньшие

5 размеры частиц непористого  $\beta$ -ТСР будут приводить к повышенной скорости формирования брушита, а большие размеры частиц будут приводить к более низкой скорости формирования брушита. Обычно предпочтительно применение меньших частиц непористого  $\beta$ -ТСР для повышения скорости реакции, в результате которой формируется брушит.

10 Доля порошка непористого  $\beta$ -ТСР в композиции частиц предпочтительно имеет бимодальное распределение размеров частиц, характеризующееся от приблизительно 30 до приблизительно 70 объемными процентами частиц с модой от приблизительно 2,0 до приблизительно 6,0 микрона и от приблизительно 30 до приблизительно 70

15 микрон от общего объема порошка  $\beta$ -трикальция фосфата. В соответствии с одним вариантом осуществления порошок непористого  $\beta$ -ТСР имеет бимодальное распределение размеров частиц, характеризующееся от приблизительно 50 до приблизительно 65 объемными процентами частиц с модой от приблизительно 4,0 до приблизительно 5,5 микрона и от приблизительно 35 до приблизительно 50 объемными

20 процентами частиц с модой от приблизительно 60 до приблизительно 70 микрон от общего объема порошка непористого  $\beta$ -трикальция фосфата.

Порошок МСРМ относительно растворим в воде, что означает, что размер частиц относительно не важен. Как правило, порошок МСРМ будет иметь размер частиц менее чем приблизительно 350 микрон, тем не менее, можно использовать другие

25 размеры частиц без выхода за пределы объема настоящего изобретения. Очевидно, что МСРМ представляет собой гидратную форму первичного кислого фосфата кальция (МСР). В контексте настоящей заявки отсылку к МСРМ подразумевают как охватывающую МСР, который просто является безводной формой МСРМ, высвобождающей такое же число ионов кальция и фосфорной кислоты в растворе. Тем

30 не менее, если вместо МСРМ применяют МСР, то количество воды, применяемой для формирования цемента-заменителя костного трансплантата, нужно будет увеличить для учета отсутствующих в МСР молекул воды (если необходимо получить именно такой же продукт разведения, который формируется при применении МСРМ).

Как отмечалось выше, брушитный компонент цемента-заменителя костного

35 трансплантата по настоящему изобретению предназначен для замедления резорбции *in vivo* цемента-заменителя костного трансплантата по сравнению с цементом на основе сульфата кальция. В свою очередь, более низкая скорость резорбции может позволить цементу-заменителю костного трансплантата обеспечивать структурную опору в

участке с дефектом кости на протяжении более длительных периодов времени, что

40 может способствовать процессу заживления при некоторых применениях. Не привязывая к принципу действия, полагают, что цемент-заменитель костного трансплантата по настоящему изобретению после введения *in vivo* станет высокопористым матриксом из материала на основе фосфата кальция вследствие относительно быстрой резорбции сульфатно-кальциевого компонента в смеси.

45 Оставшийся пористый матрикс из фосфата кальция обеспечивает отличный каркас для растущей кости в ходе естественного процесса заживления.

Количество порошка МСРМ и порошка непористого  $\beta$ -ТСР, присутствующее в композиции частиц, может варьировать и преимущественно зависит от количества

брушита, необходимого в цементе-заменителе костного трансплантата. Формирующая брушит композиция с фосфатом кальция (т.е. объединенное количество порошков МСРМ и непористого  $\beta$ -ТСР) обычно будет присутствовать в концентрации от приблизительно 3 до приблизительно 30 массовых процентов от общей массы композиции частиц, более предпочтительно от приблизительно 5 до приблизительно 10 массовых процентов, наиболее предпочтительно приблизительно 8 массовых процентов. Относительные количества МСРМ и непористого  $\beta$ -ТСР можно подобрать по их эквимольному, стехиометрическому соотношению в реакции, в результате которой формируется брушит. В соответствии с одним вариантом осуществления порошок МСРМ присутствует в концентрации от приблизительно 2 до приблизительно 5 массовых процентов от общей массы композиции частиц, а непористый  $\beta$ -ТСР присутствует в количестве от приблизительно 3 до приблизительно 6 массовых процентов.

Было обнаружено, что порошки МСРМ и непористого  $\beta$ -ТСР могут преждевременно вступать в реакцию при хранении в присутствии остаточной влаги с формированием брушита и/или монетита, нежелательного безводного аналога брушита. Таким образом, хранение формирующих брушит порошков фосфата кальция вместе в однородной смеси может привести к уменьшению количества брушита, получаемого при смешивании композиции частиц с водным раствором для смешивания с формированием цемента-заменителя костного трансплантата, что, в свою очередь, может нежелательным образом изменить свойства цемента-заменителя костного трансплантата. В связи с этим, в соответствии с предпочтительным вариантом осуществления два фосфатно-кальциевых компонента либо упакованы совместно в сухой среде и герметично запечатаны от проникновения влаги при хранении, либо упакованы отдельно при хранении. В соответствии с одним вариантом осуществления два порошка фосфата кальция упакованы отдельно, причем каждый порошок либо упакован отдельно без других компонентов композиции частиц по настоящему изобретению, либо в смеси с одним или несколькими из оставшихся компонентов (например, порошком CSH).

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления композиция частиц по настоящему изобретению также будет включать множество гранул непористого  $\beta$ -ТСР с медианным размером частиц, превышающим медианный размер частиц порошка непористого  $\beta$ -ТСР. Гранулы непористого  $\beta$ -ТСР обычно имеют медианный размер частиц от приблизительно 75 до приблизительно 1000 микрон, более предпочтительно от приблизительно 100 до приблизительно 400 микрон и наиболее предпочтительно от приблизительно 180 до приблизительно 240 микрон. Гранулы предназначены для дополнительного уменьшения скорости резорбции цемента-заменителя костного трансплантата и способствуют формированию каркаса. Гранулы непористого  $\beta$ -ТСР обычно присутствуют в концентрации до приблизительно 20 массовых процентов от общей массы композиции частиц, более предпочтительно до приблизительно 15 массовых процентов от общей массы композиции и наиболее предпочтительно до приблизительно 12 массовых процентов. В соответствии с одним предпочтительным вариантом осуществления гранулы непористого  $\beta$ -ТСР присутствуют в концентрации от приблизительно 8 до приблизительно 12 массовых процентов (например, приблизительно 10 массовых процентов). Гранулы непористого  $\beta$ -ТСР могут обеспечивать относительно инертную третью фазу в конечном цементе, которая характеризуется еще более низкой скоростью резорбции, чем у брушита, сформированного в результате реакции МСРМ и порошка непористого  $\beta$ -ТСР. Таким образом, наличие гранул может дополнительно изменять профиль резорбции получаемого в результате цемента-заменителя костного

трансплантата.

Как гранулы непористого  $\beta$ -ТСП, так и порошок непористого  $\beta$ -ТСП, применяемые в соответствии с настоящим изобретением, могут быть сформированы с применением коммерчески доступного порошка непористого  $\beta$ -ТСП в качестве исходного материала, такого как порошок непористого  $\beta$ -ТСП, доступный от Plasma Biotol Ltd. (Дербишир, Великобритания). В соответствии с одним вариантом осуществления представляющие собой непористый  $\beta$ -ТСП компоненты композиции частиц формируют путем сначала влажного помола коммерчески доступного порошка непористого  $\beta$ -ТСП в шаровой мельнице до медианного размера частиц менее 1,0 микрона, а затем дренирования полученной в результате суспензии через сетчатый фильтр для удаления среды размолла. После этого твердый осадок на фильтре непористого  $\beta$ -ТСП можно отделить от каких-либо оставшихся жидких компонентов с помощью любой из ряда известных в настоящей области техники методик, такой как центрифугирование, гравитационный метод разделения, фильтрование на прессфильтрах, выпаривание и т.п. Сухой остаток на фильтре затем пропускают через ряд сит с целью получения двух отдельных компонентов, представляющих собой непористый  $\beta$ -ТСП с различными медианными размерами частиц. Высушенный осадок на фильтре непористого  $\beta$ -ТСП обычно размалывают для фрагментирования осадка на фильтре либо в ходе просеивания, либо после него. В соответствии с одним предпочтительным вариантом осуществления с помощью системы сит получают компонент, представляющий собой непористый  $\beta$ -ТСП с диапазоном размера частиц от приблизительно 125 до приблизительно 355 микрон в невысушенном (т.е. необоженном) состоянии, и другой компонент, представляющий собой непористый  $\beta$ -ТСП с диапазоном размера частиц от приблизительно 75 до приблизительно 355 микрон в невысушенном состоянии. После этого, два компонента, представляющих собой непористый  $\beta$ -ТСП, спекают и таким образом уплотняют путем термической обработки в печи. В соответствии с одним вариантом осуществления обработка в печи предусматривает нагревание компонентов, представляющих собой порошок непористого  $\beta$ -ТСП, на пластине из алюмооксидной керамики при температуре от приблизительно 1100 до 1200°C в течение приблизительно трех часов. Обычно линейно повышают температуру до необходимой температуры спекания и обратно линейно снижают температуру во время периода охлаждения со скоростью, не превышающей приблизительно 5-6°C в минуту.

После процесса спекания уплотненные гранулы непористого  $\beta$ -ТСП с размером частиц в невысушенном состоянии от приблизительно 125 до приблизительно 355 микрон можно применять в качестве гранулированного компонента композиции частиц. Компонент, представляющий собой спеченный непористый  $\beta$ -ТСП с размером частиц в невысушенном (т.е. необоженном) состоянии от приблизительно 75 до приблизительно 355 микрон, можно подвергнуть сухому помолу в шаровой мельнице в течение примерно одного - четырех часов с целью получения порошка непористого  $\beta$ -ТСП с медианным размером частиц менее чем приблизительно 20 микрон, который затем можно применять в композиции частиц как описано выше.

Компонент, представляющий собой пористый  $\beta$ -ТСП, содержит частицы  $\beta$ -ТСП, которые характеризуются относительно высокой степенью пористости по сравнению с компонентом(ами), представляющим(и) собой непористый  $\beta$ -ТСП. Пористый  $\beta$ -ТСП может иметь различные макроструктуры и микроструктуры. Размер частиц может варьировать, а частицы могут иметь, например, гранулированную или порошковую форму. Также может варьировать общая площадь поверхности частиц, а также могут варьировать формы и размеры пор, присутствующих в частицах  $\beta$ -ТСП. В соответствии

с некоторыми вариантами осуществления компонент, представляющий собой пористый  $\beta$ -ТСР, содержит частицы  $\beta$ -ТСР со структурой взаимосвязанных, многонаправленных пор. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления компонент, представляющий собой пористый  $\beta$ -ТСР, содержит частицы  $\beta$ -ТСР с множеством

5 несообщающихся пор. Размеры пор (например, диаметры) могут находиться в диапазоне, например, от приблизительно 100 микрон до приблизительно 400 микрон.

Следовательно, в соответствии с некоторыми вариантами осуществления частицы пористого  $\beta$ -ТСР могут характеризоваться как микропористые, в соответствии с некоторыми вариантами осуществления пористый  $\beta$ -ТСР может характеризоваться

10 как макропористый и в соответствии с некоторыми вариантами осуществления пористый  $\beta$ -ТСР может характеризоваться как одновременно микропористый и макропористый. Общая пористость может составлять по меньшей мере приблизительно 50%, по меньшей мере приблизительно 60% или по меньшей мере приблизительно 70%. В соответствии с иллюстративными вариантами осуществления общая пористость может находиться

15 в диапазоне, например, от приблизительно 50% до приблизительно 90%, таком как от приблизительно 60% до приблизительно 90% или от приблизительно 70% до приблизительно 90%. Значения общей пористости для заданного материала можно определить, например, путем измерения плотности по массе образца материала. Следует отметить, что описываемый в настоящем документе непористый  $\beta$ -ТСР в соответствии

20 с некоторыми вариантами осуществления может быть описан как имеющий пористость менее чем приблизительно 15% или менее чем приблизительно 10% по результатам определения с помощью изображений сканирующей электронной микроскопии (SEM). Следует отметить, что пористый  $\beta$ -ТСР, включенный в описываемые в настоящем документе композиции, в соответствии с некоторыми вариантами осуществления может

25 содержать некоторый процент альфа-ТСР фазы. Например, в соответствии с некоторыми вариантами осуществления пористый  $\beta$ -ТСР может содержать до приблизительно 40% альфа-ТСР.

В соответствии с одним иллюстративным вариантом осуществления пористый  $\beta$ -ТСР включает CETTPLEX® TCP от Wright Medical Technology, Inc. (Теннесси, США). См.,

30 например, патенты США №№6136029, 6527810 и 6296667, все выданы Johnson et al., все из которых включены в настоящий документ при помощи ссылки в полном их объеме. Другие коммерчески доступные порошки/гранулы пористого  $\beta$ -ТСР включают без ограничения следующие: гранулы TCP Conduit® (DePuy Synthes, Пенсильвания, США), гранулы TCP Ceros® (Thommen Medical, Inc., Швейцария), пористые гранулы P-TCP

35 (Cam BioCeramics, Нидерланды), гранулы  $\beta$ -ТСР Osprolife (Eurocoating, Италия) и пористый TCP BoneSigma™ (SigmaGraft, Inc., Калифорния, США). Пористый  $\beta$ -ТСР также можно получить как описано, например, в патентах США №7390498 и №6949251, Dalai et al.; и публикациях заявок на выдачу патента США №2006/0292200, Delaney; и №2003/0180376, Brevet et al., которые включены в настоящий документ с помощью

40 ссылки в полном их объеме.

Количество пористого  $\beta$ -ТСР в описываемых в настоящем документе композициях может варьировать. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления пористый  $\beta$ -ТСР присутствует в концентрации до приблизительно 20 массовых процентов от общей массы композиции частиц и более предпочтительно до приблизительно 15

45 массовых процентов от общей массы композиции. В соответствии с одним предпочтительным вариантом осуществления пористый  $\beta$ -ТСР присутствует в концентрации от приблизительно 5 до приблизительно 15 массовых процентов (например, приблизительно 10 массовых процентов).

Доля пористого  $\beta$ -ТСР в композиции частиц предпочтительно имеет бимодальное распределение размеров частиц, которое характеризуется меньшинством (т.е. менее чем приблизительно 50%), например приблизительно 25% по массе, пористого  $\beta$ -ТСР с меньшим размером частиц и большинством (т.е. более чем приблизительно 50%), например приблизительно 75%, пористого  $\beta$ -ТСР с большим размером частиц. Размеры частиц могут варьировать; тем не менее, в соответствии с иллюстративным вариантом осуществления меньший размер частиц может составлять до приблизительно 63 мкм (т.е. приблизительно 0-63 мкм), а больший размер частиц может составлять более чем приблизительно 63 мкм (например, от приблизительно 63 мкм до приблизительно 250 мкм). Следовательно, в соответствии с одним конкретным вариантом осуществления композиция костного цемента-заменителя содержит порошок пористого  $\beta$ -ТСР с бимодальным распределением размеров частиц, причем менее чем приблизительно 50% порошка пористого  $\beta$ -ТСР имеет размер частиц от приблизительно 0 микрон до приблизительно 63 микрон, и при этом более чем приблизительно 50% порошка пористого  $\beta$ -ТСР имеет размер частиц от приблизительно 63 микрон до приблизительно 250 микрон.

Водный компонент, который смешивают с композицией частиц по настоящему изобретению, подбирают для обеспечения у композиции необходимой консистенции и времени затвердевания или схватывания. Как правило, водный раствор представлен в количестве, необходимом для достижения массового соотношения жидкости к порошку (1/р) по меньшей мере приблизительно 0,2, более предпочтительно по меньшей мере приблизительно 0,21 и наиболее предпочтительно по меньшей мере приблизительно 0,23. Предпочтительный диапазон соотношения 1/р представляет собой от приблизительно 0,2 до приблизительно 0,3, более предпочтительно от приблизительно 0,2 до приблизительно 0,25.

Примеры подходящих водных компонентов включают воду (например, стерильную воду) и ее растворы, необязательно включающие одну или несколько добавок, выбранных из группы, состоящей из хлорида натрия, хлорида калия, сульфата натрия, сульфата калия, EDTA, сульфата аммония, ацетата аммония и ацетата натрия. В соответствии с одним предпочтительным вариантом осуществления применяемый водный раствор для смешивания представляет собой солевой раствор или фосфатно-солевой буферный раствор. Иллюстративный водный раствор представляет собой солевой раствор 0,9% NaCl, доступный от Baxter International (Дирфилд, Иллинойс) и других.

В соответствии с одним вариантом осуществления водный раствор дополнительно включает одно или несколько соединений, содержащих органический или неорганический катион и остаток карбоновой кислоты (далее в настоящем документе называемых карбоновыми кислотами или соединениями карбоновой кислоты), которые могут содержать или могут не содержать гидроксильную группу на альфа-углероде, необязательно оттитрованную до нейтрального pH с помощью подходящего основания (например, нейтрализованную до pH от приблизительно 6,5 до приблизительно 7,5 с помощью основания щелочного металла, такого как гидроксид натрия или гидроксид калия), которая может изменять потребность в воде, текучесть и/или вязкость цементной композиции заменителя костного трансплантата при смешивании.

Иллюстративные карбоновые кислоты включают гликолевую кислоту и молочную кислоту. Предпочтительные карбоновые кислоты имеют одну карбоксильную группу, от 1 до приблизительно 10 атомов углерода (например, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10 атомов углерода, включая карбонильный углерод) и 0-5 гидроксильных групп

(например, 0, 1, 2, 3, 4 или 5), присоединенных к углеродной цепи. В соответствии с одним предпочтительным вариантом осуществления раствор для смешивания содержит гликолевую кислоту, гидроксид натрия и хлорид натрия в воде. Отсылка к соединению карбоновой кислоты в настоящем документе охватывает как формы свободных кислот, так и солей.

Ранее было обнаружено, как подробно описано в патенте США №7754246, Moseley et al., который включен в настоящий документ с помощью ссылки, что присутствие компонента, представляющего собой карбоновую кислоту, в водном растворе до стерилизации гамма-облучением может привести к появлению несовместимых свойств у цемента-заменителя костного трансплантата, таких как «дрейф» во времени схватывания цемента, в связи с распадом кислоты в результате воздействия облучения. Поэтому, в соответствии с одним предпочтительным вариантом осуществления, соединение карбоновой кислоты, обсуждаемое выше в связи с водным раствором для смешивания, упаковано в виде кристаллического порошка (например, в форме свободной кислоты или соли) с остальными компонентами набора частиц, либо в смеси с одним или несколькими другими порошковыми компонентами, либо в отдельной емкости, но не в растворе. Применение представляющего собой кислоту компонента в форме порошка позволяет избежать распада кислоты при стерилизации композиции гамма-облучением. Альтернативно, представляющий собой карбоновую кислоту компонент добавляют в водный раствор после стерилизации облучением раствора, с тем чтобы карбоновая кислота не подвергалась воздействию стерилизующей радиации в состоянии раствора.

В соответствии с одним вариантом осуществления карбоновую кислоту для применения в настоящем изобретении нейтрализуют до pH от приблизительно 6,5 до приблизительно 7,5 в растворе с помощью, например, основания щелочного металла, как указано выше, а затем выделяют в виде кристаллического порошка путем выпаривания растворителя (например, воды). Кристаллический порошок обычно выделяют в форме соли, такой как форма соли щелочного металла (например, соли лития, натрия или калия). Иллюстративные сухие кристаллические порошки карбоновой кислоты, в форме соли, для применения в настоящем изобретении включают гликолят натрия, гликолят калия, лактат натрия и лактат калия. Порошковую соль карбоновой кислоты можно добавить к любому из других порошковых ингредиентов, которые совместно образуют часть из частиц цемента-заменителя костного трансплантата, такую как CSH-компонент или любой из фосфатно-кальциевых компонентов. Тем не менее, в соответствии с некоторыми вариантами осуществления порошковую карбоновую кислоту хранят в отдельной емкости с тем, чтобы ее можно было ресуспендировать водным раствором перед смешиванием раствора с остальными компонентами композиции частиц.

Несмотря на то, что формирующие брушит компоненты являются предпочтительными в композициях по настоящему изобретению, некоторые варианты осуществления по настоящему изобретению не включают один или оба формирующих брушит компонента. Например, в соответствии с некоторыми вариантами осуществления по настоящему изобретению, композиция включает описываемый в настоящем документе CSH (в любых из указанных в настоящем документе количествах), описываемый в настоящем документе компонент, представляющий собой пористый  $\beta$ -ТСР (в любых из указанных в настоящем документе количествах), и описываемый в настоящем документе компонент, представляющий собой гранулы пористого  $\beta$ -ТСР (в любых из указанных в настоящем документе количествах). Такие варианты

осуществления могут быть дополнены одним из формирующих бруснит компонентов, таким как порошок  $\beta$ -ТСР или порошок МСРМ, которые описаны в настоящем документе (в любых из указанных в настоящем документе количествах).

Цемент-заменитель костного трансплантата по настоящему изобретению может  
 5 дополнительно включать другие известные в настоящей области техники добавки. Добавки могут быть добавлены в виде твердого вещества или в виде жидкости либо в композицию частиц по настоящему изобретению, либо в водный раствор для смешивания. Одним примером добавки для содержащей сульфат кальция композиции является пластификатор, предназначенный для изменения консистенции и времени  
 10 схватывания композиции. Такой пластифицирующий ингредиент может замедлять схватывание разновидностей теста на основе полугидрата сульфата кальция, таким образом увеличивая время, которое необходимо композиции для схватывания после смешивания с водным раствором. Иллюстративные пластификаторы включают глицерин и другие многоатомные спирты, виниловый спирт, стеариновую кислоту, гиалуроновую  
 15 кислоту, производные целлюлозы и их смеси. В качестве ингредиента-пластификатора особенно предпочтительны алкилцеллюлозы. Иллюстративные алкилцеллюлозы включают метилгидроксипропилцеллюлозу, метилцеллюлозу, этилцеллюлозу, гидроксиэтилцеллюлозу, гидроксипропилцеллюлозу, гидроксипропилметилцеллюлозу, карбоксиметилцеллюлозу, ацетобутират целлюлозы и их смеси и соли.

Иллюстративные добавки также включают биологически активные средства. В  
 20 контексте настоящей заявки термин «биологически активное средство» относится к любому средству, лекарственному средству, соединению, композиции химически связанных веществ или смеси, которое обеспечивает некоторый фармакологический эффект, который можно наблюдать *in vivo* или *in vitro*.

Примеры биологически активных средств включают без ограничения пептиды, белки,  
 25 ферменты, низкомолекулярные лекарственные средства, красители, липиды, нуклеозиды, олигонуклеотиды, полинуклеотиды, нуклеиновые кислоты, клетки, вирусы, липосомы, микрочастицы и мицеллы. Оно включает средства, которые производят локальный или системный эффект у пациента.

Особенно предпочтительные классы биологически активных средств включают  
 30 остеоиндуктивные или остеокондуктивные материалы, антибиотики, химиотерапевтические средства, пестициды (например, противогрибковые средства и противопаразитарные средства), противовирусные средства, противовоспалительные средства и болеутоляющие средства. Иллюстративные антибиотики включают  
 35 ципрофлоксацин, тетрациклин, окситетрациклин, хлоротетрациклин, цефалоспорины, аминогликозиды (например, тобрамицин, канамицин, неомицин, эритромицин, ванкомицин, гентамицин и стрептомицин), бацитрацин, рифампицин, N-диметилрифампицин, хлормицетин и их производные. Иллюстративные химиотерапевтические средства включают цисплатин, 5-фторурацил (5-FU), таксол и/  
 40 или таксотер, ифосфамид, метотрексат и доксорубицина гидрохлорид. Иллюстративные болеутоляющие средства включают лидокаина гидрохлорид, бипивакаин и нестероидные противовоспалительные лекарственные средства, такие как кеторолака трометамин. Иллюстративные противовирусные средства включают ганцикловир, зидовудин, амантидин, видарабин, рибаварин, трифлуридин, ацикловир, дидезоксиуридин, антитела  
 45 к вирусным компонентам или генным продуктам, цитокины и интерлейкины. Иллюстративным противопаразитарным средством является пентамидин. Иллюстративные противовоспалительные средства включают  $\alpha$ -1-антитрипсин и  $\alpha$ -1-антихимотрипсин.



Пригодные противогрибковые средства включают дифлюкан, кетаконизол, нистатин, гризеофульвин, микостатин, миконазол и его производные, описанные в патенте США №3717655, полный объем которого включен в настоящий документ с помощью ссыпки; бисдигуаниды, такие как хлоргексидин; и, более конкретно, четвертичные аммониевые соединения, такие как домифен бромид, домифен хлорид, домифен фторид, бензалкония хлорид, цетилпиридиния хлорид, деквалиний хлорид, цис-изомер 1-(3-хлораллил)-3,5,7-триаза-1-азониаадамантиана хлорид (коммерчески доступный от Dow Chemical Company под торговой маркой Dowicil 200) и его аналоги, которые описаны в патенте США №3228828, полный объем которого включен в настоящий документ с помощью ссылки, цетилтриметиламмония бромид, а также бензетония хлорид и метилбензетония хлорид, такие как описанные в патентах США №№2170111, 2115250 и 2229024, полный объем которых включен в настоящий документ с помощью ссылки; карбанилиды и салициланилиды, такие как 3,4,4'-трихлоркарбанилид и 3,4,5-трибромсалициланилид; гидроксидифенилы, такие как дихлорфен, тетрахлорфен, гексахлорфен и 2,4,4'-трихлор-2'-гидроксидифелиовый эфир; и металлорганические и галоген-содержащие антисептики, такие как цинк-пиритион, сульфадiazон серебра, урацил серебра, йод и йодофоры, полученные из неоиногенных поверхностно-активных веществ, как описано в патентах США №2710277 и №2977315, полный объем которых включен в настоящий документ с помощью ссылки, и из поливинилпирролидона, как описано в патентах США №№2706701, 2826532 и 2900305, полный объем которых включен в настоящий документ с помощью ссылки.

В контексте настоящей заявки термин «факторы роста» охватывает любой клеточный продукт, который модулирует рост или дифференцировку других клеток, особенно клеток-предшественников соединительной ткани. Факторы роста, которые можно применять в соответствии с настоящим изобретением, включают без ограничения факторы роста фибробластов (например, FGF-1, FGF-2, FGF-4); фактор роста тромбоцитов (PDGF), в том числе PDGF-AB, PDGF-BB и PDGF-AA; костные морфогенетические белки (BMP), такие как любые из BMP-1 - BMP-18; остеогенные белки (например, OP-1, OP-2 или OP-3); трансформирующий фактор роста- $\alpha$ , трансформирующий фактор роста- $\beta$  (например,  $\beta$ 1,  $\beta$ 2 или  $\beta$ 3); LIM белки минерализации (LMP); остеоид-индуцирующий фактор (OIF); ангиогенин(ы); эндотелины; факторы роста и дифференцировки (GDF); ADMP-1; эндотелины; фактор роста гепатоцитов и фактор роста кератиноцитов; остеогенин (костный морфогенетический белок-3); гепарин-связывающие факторы роста (HBGF), такие как HBGF-1 и HBGF-2; белки семейства hedgehog, в том числе indian, sonic и desert hedgehog; интерлейкины (IL), в том числе IL-1 - -6; колониестимулирующие факторы (CSF), в том числе CSF-1, G-CSF и GM-CSF; эпителиальные факторы роста (EGF); и инсулиноподобные факторы роста (например, IGF-I и -II); деминерализованный костный матрикс (DBM); цитокины; остеопонтин и остеоонектин, в том числе любые изоформы указанных выше белков. Гранулы DBM являются предпочтительной остеоиндуктивной добавкой.

Биологически активное средство также может представлять собой антитело. Подходящие антитела включают, например, STRO-1, SH-2, SH-3, SH-4, SB-10, SB-20 и антитела к щелочной фосфатазе. Такие антитела описаны в работах Haynesworth et al., Bone (1992), 13:69-80; Bruder, S et al., Trans Ortho Res Soc (1996), 21:574; Haynesworth, S.E., et al., Bone (1992), 13:69-80; Stewart, K., et al., J Bone Miner Res (1996), 11(Suppl.):S142; Flemming J.E., et al., in "Embryonic Human Skin. Developmental Dynamics," 212: 119-132, (1998); и Bruder S.P. et al., Bone (1997), 21(3): 225-235, полный объем которых включен в настоящий документ с помощью ссылки.

Другие примеры биологически активных средств включают пунктат костного мозга, тромбоцитарную массу, кровь, аллогенную кость, стружку губчатого вещества кости, синтетически полученную или природного происхождения стружку минералов, таких как фосфат кальция или карбонат кальция, мезенхимальные стволовые клетки и агломераты, куски и/или пеллеты сульфата кальция.

Цемент-заменитель костного трансплантата согласно настоящему изобретению может быть сформирован путем смешивания композиции частиц с водным раствором с помощью методик и устройств ручного или механического смешивания, которые известны в настоящей области техники. Предпочтительно смешивать компоненты цемента при атмосферном или ниже давлении (например, под вакуумом) и при температуре, которая не будет приводить к замораживанию водного компонента смеси или существенному выпариванию. После смешивания однородная композиция обычно имеет тестообразную консистенцию, хотя вязкость и текучесть смеси может варьировать в зависимости от содержащихся в ней добавок. Материал цемента-заменителя костного трансплантата можно перенести в устройство доставки, такое как шприц, и ввести инъекцией в целевой участок, например, для заполнения трещин или пустот дефекта кости. В соответствии с некоторыми вариантами осуществления материал можно ввести при помощи иглы 8-16-го калибра, длиной, например, до 10 см.

Разновидности цемента-заменителя костного трансплантата по настоящему изобретению обычно будут схватываться, по результатам определения с помощью теста падения иглы Вика, который изложен ниже, за от приблизительно 3 до приблизительно 25 минут, более предпочтительно от приблизительно 5 до приблизительно 15 минут (например, от приблизительно 5 до приблизительно 12 минут). Материал цемента-заменителя костного трансплантата по настоящему изобретению, как правило, будет достигать твердости, сравнимой или превышающей твердость кости, за от приблизительно 8 до приблизительно 60 минут или от приблизительно 10 до приблизительно 60 минут (например, со временем схватывания согласно измерениям с иглами Гилмора от приблизительно 8 до приблизительно 30 минут или от приблизительно 12 до приблизительно 30 минут, более предпочтительно от приблизительно 12 до приблизительно 20 минут, например, от приблизительно 14 до приблизительно 17 минут). Схватывание материала может происходить в различных средах, в том числе в воздухе, воде, *in vivo* и во всевозможных условиях *in vitro*. Следует отметить, что присутствие некоторых биологически активных средств в материале может до некоторой степени удлинять время схватывания материала, как более подробно описано ниже.

Не желая ограничиваться теорией, полагают, что в соответствии с некоторыми вариантами осуществления одно или несколько конкретных соотношений порошковых компонентов, применение пористого  $\beta$ -ТСР и/или применение раствора для смешивания, содержащего хлорид натрия в растворе гликолевой кислоты, в этом случае вносят вклад, по меньшей мере частично, в улучшенные свойства схватывания заменителя костного трансплантата. Под «улучшенными свойствами схватывания» понимают, что такие композиции схватываются в присутствии биологически активных средств и схватываются быстрее (с более коротким временем схватывания согласно измерениям с иглами Вика и с иглами Гилмора), чем схожие коммерчески доступные композиции (например, Pro-Dense®, Wright Medical Technology, Inc., Теннесси, США).

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления описываемые в настоящем документе композиции однозначно способны достигать относительно короткого времени схватывания даже в присутствии различных биологически активных средств

(например, включая без ограничения в присутствии пунктата костного мозга или в присутствии факторов роста тромбоцитов). Что интересно, описываемые в настоящем раскрытии композиции могут характеризоваться улучшенными свойствами по сравнению с коммерчески доступной композицией (Pro-Dense®, Wright Medical Technology, Inc.), полученной как описано в заявке на выдачу патента США №7754246, Moseley et al., которая включена в настоящий документ с помощью ссылки в полном ее объеме. При включении биологически активных средств в описываемые в настоящем документе разновидности цемента-заменителя костного трансплантата указанные разновидности указанного цемента могут характеризоваться небольшой задержкой в схватывании по сравнению с идентичными разновидностями цемента-заменителя костного трансплантата, которые не содержат биологически активные средства. Тем не менее, описываемые в настоящем документе композиции однозначно способны схватываться до твердого состояния в присутствии таких различных биологически активных средств. Например, в соответствии с некоторыми вариантами осуществления описываемые в настоящем документе композиции, дополнительно содержащие одно или несколько биологически активных средств, могут характеризоваться временем схватывания согласно измерениям с иглами Вика приблизительно 25 минут или менее, приблизительно 20 минут или менее, приблизительно 15 минут или менее или приблизительно 10 минут или менее (например, от приблизительно 7 до приблизительно 15 минут или от приблизительно 10 до приблизительно 1 минуты). В соответствии с некоторыми вариантами осуществления описываемые в настоящем документе композиции, дополнительно содержащие одно или несколько биологически активных средств, могут характеризоваться временем схватывания согласно измерениям с иглами Гилмора приблизительно 35 минут или менее, приблизительно 30 минут или менее, приблизительно 25 минут или менее или приблизительно 20 минут или менее (например, от приблизительно 10 до приблизительно 20 минут или от приблизительно 15 до приблизительно 20 минут).

Затвердевший цемент-заменитель костного трансплантата предпочтительно характеризуется определенными свойствами механической прочности, которая, в частности, характеризуется диаметральной прочностью на разрыв и прочностью при сжатии. Предпочтительные варианты осуществления цемента характеризуются диаметральной прочностью на разрыв по меньшей мере приблизительно 4 МПа после отверждения в течение одного часа в воздушной окружающей среде после смешивания композиции частиц с водным раствором, более предпочтительно диаметральной прочностью на разрыв по меньшей мере приблизительно 5 МПа, наиболее предпочтительно по меньшей мере приблизительно 6 МПа. Кроме того, предпочтительные варианты осуществления цемента-заменителя костного трансплантата характеризуются диаметральной прочностью на разрыв по меньшей мере приблизительно 8 МПа после отверждения в течение 24 часов в воздушной окружающей среде после смешивания композиции частиц с водным раствором, более предпочтительно диаметральной прочностью на разрыв по меньшей мере приблизительно 9 МПа после отверждения в течение 24 часов и наиболее предпочтительно по меньшей мере приблизительно 10 МПа.

Цемент-заменитель костного трансплантата по настоящему изобретению, как правило, характеризуется скоростью растворения, которая значительно ниже, чем у сравнимого цемента-заменителя костного трансплантата, сделанного практически полностью из сульфата кальция. В соответствии с некоторыми предпочтительными вариантами осуществления цемент по настоящему изобретению характеризуется средней

скоростью растворения, выраженной в среднем проценте потери массы в сутки, которая по меньшей мере приблизительно на 25% ниже, чем средняя скорость растворения цемента, сформированного с помощью композиции частиц, состоящей из сульфата кальция, средней скоростью растворения, измеренной по поглощению на 4,8 мм OD у пеллеты с длиной 3,3 мм в дистиллированной воде при 37°C, как более подробно описано ниже. Более предпочтительно, цемент-заменитель костного трансплантата по настоящему изобретению имеет среднюю скорость растворения, которая по меньшей мере приблизительно на 30% ниже, чем у цемента на основе сульфата кальция, наиболее предпочтительно по меньшей мере приблизительно на 35% ниже и, в соответствии с некоторыми вариантами осуществления, не менее чем на 40% ниже или даже более. Предпочтительный диапазон растворения, выраженный как средний процент потери массы в сутки, измеряемый с помощью процедуры тестирования, которая изложена ниже, представляет собой от приблизительно 5% до приблизительно 15%, более предпочтительно от приблизительно 7% до приблизительно 13%. Приведенные значения средней скорости растворения определены с помощью линейной регрессии % потери массы в сутки с использованием данных на 0, 1, 2, 3 и 4 сутки, полученных с помощью изложенной ниже процедуры.

Настоящее изобретение также относится к набору для получения заменителя костного трансплантата, включающему композицию частиц по настоящему изобретению. Как правило, набор включает одну или несколько емкостей, в которых содержится описываемая выше композиция частиц, и отдельную емкость, в которой содержится стерильный водный раствор. Набор, как правило, будет содержать комплект письменных инструкций, в которых изложено описание способа применения набора. В дополнение к этому, набор для получения заменителя костного трансплантата по настоящему изобретению будет предпочтительно включать устройство для смешивания композиции частиц с водным раствором с целью формирования цемента костного трансплантата, такое как вакуумное смесительное устройство. Дополнительно набор, как правило, будет включать устройство для доставки цемента костного трансплантата в участок с дефектом кости, такое как инъекционное устройство (например, игла и шприц).

Как отмечалось ранее, в соответствии с некоторыми вариантами осуществления набор по настоящему изобретению будет разделен на два фосфатно-кальциевых порошковых компонента в двух различных емкостях во избежание реакции при хранении. Существует ряд схем упаковывания, с помощью которых можно достичь такой цели. Например, в соответствии с одним вариантом осуществления набор включает одну емкость для порошка CSH, одну емкость для порошка  $\beta$ -TCP и одну емкость для порошка MCPM. В соответствии с другим вариантом осуществления набор включает две емкости для композиции частиц, причем одна включает порошок  $\beta$ -TCP и одну часть CSH-компонента, а вторая содержит порошок MCPM и другую часть CSH-компонента. В соответствии с еще одним вариантом осуществления порошок MCPM упакован в отдельной емкости сам по себе, а порошок  $\beta$ -TCP и порошок CSH упакованы совместно. В соответствии со следующим вариантом осуществления порошок  $\beta$ -TCP упакован в отдельной емкости сам по себе, а порошок MCPM и порошок CSH упакованы совместно. В соответствии с любым из приведенных выше вариантов осуществления любая из емкостей с порошком может дополнительно включать кристаллический порошок компонента, представляющего собой соль карбоновой кислоты, и/или гранулы  $\beta$ -TCP, или эти компоненты могут быть упакованы отдельно в своих собственных емкостях. При наличии, ускоритель реакции, приспособленный для ускорения превращения CSH в CSD, как правило присутствует в смеси с порошком

CSH. В соответствии с одним предпочтительным вариантом осуществления набор включает одну емкость, в которой содержится порошок МСРМ, и вторую емкость, в которой содержатся остальные ингредиенты в виде частиц в смеси, такие как один или несколько из порошка CSH, ускорителя реакции CSH, порошка  $\beta$ -ТСР, гранул  $\beta$ -ТСР и кристаллического порошка карбоновой кислоты.

В соответствии с некоторыми вариантами осуществления в набор может быть включена система смешивания на основе двух шприцев. Система на основе двух шприцев может обеспечивать дополнительное средство для разделения компонентов набора, как указано выше. Например, в соответствии с одним вариантом осуществления один шприц может содержать МСРМ-компонент, а второй шприц может содержать остальные порошковые компоненты композиции заменителя костного трансплантата. Жидкий компонент может быть предоставлен, например, во флаконе, таком как флакон с закручивающейся крышкой, который с одного конца может быть присоединен к одному шприцу для подачи жидкости либо в МСРМ-компонент, либо в остальные порошковые компоненты композиции. Два шприца затем можно соединить друг с другом (например, при помощи коннектора для шприцев), а жидкий материал можно пропускать взад и вперед между шприцами для осуществления полного смешивания компонентов. Для инъекции смесь можно втянуть в один из шприцев, удалить коннектор для шприцев и другой шприц и можно установить иглу на конце содержащего смесь шприца.

На ФИГ. 4 проиллюстрирован вариант осуществления набора 100 для получения заменителя костного трансплантата, подходящего для применения согласно настоящему изобретению, а на ФИГ. 5 проиллюстрирован способ получения композиции заменителя костного трансплантата с помощью набора ФИГ. 4. Как показано на ФИГ. 4, набор 100 включает два шприца, которые содержат материал частиц, первый шприц 110 помечен «Часть А», которая содержит большую часть порошковых компонентов набора, а второй шприц 120 помечен «Часть В», которая содержит меньшую часть порошковых компонентов набора. Несмотря на то, что содержимое каждого шприца может варьировать, в соответствии с одним вариантом осуществления шприц с Частью А включает все порошковые/гранулированные компоненты, за исключением МСРМ-компонента, а шприц с Частью В содержит МСРМ-компонент. Набор 100 также содержит содержащий жидкость флакон 130, который содержит раствор для разведения смеси, который может представлять собой, например, солевой раствор, содержащий гликолевую кислоту. Флакон 130, как правило, будет включать крышку, содержащую поддающуюся прокалыванию мембрану. Размеры шприцев 110 и 120, а также флакона 130 будут зависеть от необходимого для получения количества материала заменителя костного трансплантата и, как правило, будут варьировать по размеру согласно необходимости получения композиций заменителя костного трансплантата в количествах, варьирующих в диапазоне от приблизительно  $1\text{ см}^3$  до  $10\text{ см}^3$  (например, от приблизительно  $2\text{ см}^3$  до приблизительно  $4\text{ см}^3$ ).

Проиллюстрированный набор 100 также содержит коннектор 140 для шприцев и адаптер 150 к флакону. Коннектор 140 для шприцев, как правило, включает коннектор на каждом конце для облегчения соединения, такого как резьбовое соединение, коннектора со шприцем и соединительный канал, приспособленный для того, чтобы давать жидкости проходить из одного присоединенного шприца в другой. Адаптер 150 к флакону, как правило, включает коннектор для присоединения к шприцу, например посредством резьбового соединения, соединительный канал, приспособленный для того, чтобы давать жидкости проходить из флакона в шприц, и шип, приспособленный для прокалывания мембраны флакона. Наконец, набор 100 может содержать одну или

более, и предпочтительно множество, игл для доставки композиции заменителя костного трансплантата в нуждающийся в этом участок кости. Проиллюстрированный набор 100 содержит две иглы, 160 и 170, которые показаны преимущественно как иглы типа Джамшиди, причем эти две иглы отличаются по размеру (например, отличаются по  
 5 длине и/или калибру). Как видно, один иллюстративный набор 100 содержит иглу 160 Джамшиди 11-го калибра с первой длиной и иглу 170 Джамшиди 16-го калибра со второй, более короткой длиной. Можно использовать другие размеры и типы игл без выхода за пределы объема настоящего изобретения. Набора также, как правило, будет содержать комплект письменных инструкций, такой как набор инструкций, в которых  
 10 изложен основной способ, показанный на ФИГ. 5 и объясненный в настоящем документе.

Как изложено на ФИГ. 5, один способ применения набора 100 по ФИГ. 4 предусматривает стадию 200 присоединения адаптера 150 к флакону к шприцу 110 с  
 15 Частью А (после удаления любой присутствующей на шприце пробки). Адаптер 150 к флакону может соединяться со шприцем 110 любым образом, как, например, путем резьбового соединения. Соответственно, способ может предусматривать стадию 210 присоединения флакона 130 с раствором для разведения смеси к адаптеру 150 к флакону, что в результате приведет к протыканию мембраны флакона шипом (не показан) адаптера к флакону. Преимущественно, перед присоединением флакона 130 можно  
 20 потянуть поршень шприца 110 с Частью А для нагнетания воздуха в шприц. Затем можно вытянуть в шприц 110 с Частью А содержимое флакона 130 на стадии 220, которой может предшествовать введение во флакон воздуха, необязательно нагнетенного в шприц. Для вытягивания всей жидкости из флакона 130 может быть необходимо множество стадий введения/вытягивания. После этого, флакон 130 и адаптер  
 25 150 к флакону можно удалить со шприца 110 и на стадии 230 присоединить коннектор 140 для шприцев к шприцу 120 с Частью В. После этого на стадии 240 два шприца 110 и 120 можно соединить друг с другом с помощью коннектора 140 для шприцев. Осуществление чередующегося действия с поршнями у двух шприцев на стадии 250 позволит тщательно перемешать материалы в этих двух шприцах. В соответствии с  
 30 некоторыми вариантами осуществления чередующиеся действия с поршнями шприцев можно производить по меньшей мере приблизительно 20 раз, как, например, по меньшей мере приблизительно 30 или по меньшей мере приблизительно 40 раз. Во избежание потери способности проходить через иглу у материала, предпочтительно вводить материал заменителя костного трансплантата в пределах приблизительно 6 минут (как,  
 35 например, в пределах приблизительно 5 минут или в пределах приблизительно 3 минут) с того времени, когда жидкость первый раз была добавлена к порошковому материалу.

После тщательного перемешивания материалов два шприца можно рассоединить на стадии 260 (со всем материалом заменителя костного трансплантата в одном шприце) и можно присоединить иглу для доставки (например, иглу 160 или 170) к шприцу,  
 40 который содержит материал костного трансплантата. Наконец, на стадии 270, материал заменителя костного трансплантата доставляют в необходимый участок кости с помощью устройства шприц/игла.

Перед упаковыванием в набор отдельная композиция и стерильный водный раствор, как правило, будут простерилизованы облучением. В соответствии с одним  
 45 предпочтительным вариантом осуществления порошковая форма карбоновой кислоты упакована отдельно так, чтобы при необходимости ее можно было ресуспендировать в водном растворе перед смешиванием раствора с остальными компонентами частиц. Тем не менее, как отмечено ранее, водный раствор набора также может содержать

компонент, представляющий собой карбоновую кислоту, в форме раствора, если карбоновая кислота добавлена после стерилизации облучением водного компонента набора.

5 Может быть важным использование всего водного раствора, упакованного в наборе, для обеспечения того, чтобы достигалось соответствующее время схватывания. В соответствии с одним вариантом осуществления водный раствор упакован в высокогидрофобную емкость, такую как стеклянный шприц или другая стеклянная емкость, которая меньше склонна удерживать остаточный раствор в таких количествах, которые будут вызывать изменения в функциональных характеристиках цемента-  
10 заменителя костного трансплантата. При смешивании с биологически активным средством в соответствии с некоторыми вариантами осуществления может быть полезным использование указанного соотношения водного раствора к биологически активному средству. Например, в соответствии с одним отдельным вариантом осуществления, требуемых результатов достигают с применением пунктата костного  
15 мозга в соотношении 60:40 раствора к пунктату костного мозга для получения инъектируемого, быстро схватывающегося материала.

Настоящее изобретение также относится к способу лечения дефекта кости. Способ по настоящему изобретению предусматривает нанесение цемента-заменителя костного трансплантата, как описано выше, на участок с дефектом кости. Цемент-заменитель  
20 костного трансплантата можно наносить в жидкотекучей форме после смешивания композиции частиц с водным раствором. Например, способы нанесения предусматривают без ограничения нанесение цемента с помощью инъекционного устройства или укладку пальцами цемента до схватывания композиции. Альтернативно, цемент-заменитель костного трансплантата можно применять в заранее отлитой,  
25 затвердевшей форме, причем цемент представлен в predetermined формах, таких как пеллеты, гранулы, блоки, брикеты или диски, или применять в форме агломератов случайной формы, созданных в результате механического разламывания цементной массы на более мелкие кусочки. В соответствии со следующим вариантом осуществления клинический врач может сформировать цементную смесь костного трансплантата и  
30 перед применением вручную сформовать смесь в необходимую форму, такую как форма, необходимая для заполнения конкретного дефекта кости.

В соответствии с другим вариантом осуществления цемент-заменитель костного трансплантата по настоящему изобретению может быть включен в ортопедический имплантат, такой как любое из ряда устройств, приспособленное для замены сустава.  
35 Цемент-заменитель костного трансплантата, как правило, включают в такие устройства в качестве внешнего покрытия или в качестве материала, заполняющего поры пористого внешнего компонента устройства. В соответствии с таким вариантом осуществления цемент-заменителя костного трансплантата способствует прорастанию кости в области, окружающей имплантированное устройство. Иллюстративные ортопедические  
40 имплантаты включают устройства для протезирования коленного сустава (например, связанные или несвязанные коленные устройства-имплантаты, поворотные коленные устройства, металлические пластинчатые коленные устройства и надколенные устройства), устройства для эндопротезирования тазобедренного сустава (например, вертлюжные компоненты и бедренные компоненты), устройства для протезирования  
45 локтевого сустава (например, связанные, полусвязанные и несвязанные устройства), устройства для протезирования верхней части бедренной кости, устройства для протезирования верхней части плечевой кости, устройства по протезированию лучезапястного сустава (например, полуподвижные суставные устройства из 2- и 3-

частей), плечевые устройства, пассивные сухожильные устройства, позвоночные устройства (например, устройства для фиксации грудного отдела позвоночника, устройства для фиксации шейного отдела позвоночника и кейджи для стабилизации позвоночника), устройства для протезирования пальца руки/ноги и устройства для

лечения переломов диафиза.

Настоящее изобретение будет дополнительно проиллюстрировано с помощью приведенных далее неограничивающих примеров.

Экспериментальная часть

Пример 1

Один иллюстративный вариант осуществления раскрываемой в настоящем документе композиции далее представлен в приведенной ниже Таблице 1.

**Таблица 1. Композиция А по настоящему изобретению**

Компонент	Процент по массе	Диапазон размера частиц
Полугидрат сульфата кальция	71,90%	5 мкм - 10 мкм
Ускоритель реакции	0,10%	≤595 мкм
Гранулы непористого β-ТСР	10%	180 мкм - 240 мкм
Гранулы пористого β-ТСР (0-63 мкм)	2,50%	0 мкм - 63 мкм
Гранулы пористого β-ТСР (63-250 мкм)	7,50%	63 мкм - 250 мкм
Порошок непористого β-ТСР	4,41%	13,3 мкм - 15,7 мкм
МСРМ	3,59%	≤350 мкм
Солевой раствор с гликолевой кислотой	0,25 л/р*	

\* массовое соотношение жидкости к порошку

Порошковые компоненты композиции А по настоящему изобретению, за исключением МСРМ, отвешивали в соответствующем количестве и смешивали при помощи V-образной мешалки в течение минимум десяти минут. Взвешивали компоненты, представляющие собой МСРМ и гликолевую кислоту, и откладывали в сторону. После смешивания в смеситель вносили порошковые компоненты. Затем добавляли МСРМ и порошок с МСРМ перемешивали для объединения в общую смесь. Добавляли солевой раствор с гликолевой кислотой и запускали таймер. Смесь перемешивали со скоростью 50 оборотов за 30 секунд. Полученное тесто затем, как правило, переносили в шприц для немедленного применения.

Для применения в системе на основе двух шприцев, как описано в настоящем документе, смешанные порошковые компоненты размещали в одном шприце, а МСРМ размещали во втором шприце. Солевой раствор с гликолевой кислотой (присутствовавший, например, во флаконе с прокалываемой мембраной) вносили в шприц, который содержал смешанный порошок, путем втягивания шприцем. Затем этот шприц соединяли с шприцем с МСРМ при помощи коннектора и смесь 30 раз перемешивали между шприцами.

Готовили композицию сравнения (коммерчески доступный материал Pro-Dense®,



Wright Medical Technology, Inc., Теннесси, США) как описано в патенте США №7754246, Moseley et al., который включен в настоящий документ при помощи ссылки, с конкретными компонентами и количествами, которые указаны ниже в Таблице 2.

**Таблица 2. Композиция сравнения**

Компонент	Процент по массе	Диапазон размера частиц
Полугидрат сульфата кальция	74,906%	5 мкм - 10 мкм
Ускоритель реакции	0,094%	≤595 мкм
Гранулы непористого β-ТСР	10,000%	180 мкм - 240 мкм
Порошок непористого β-ТСР	8,30%	13,3 мкм - 15,7 мкм
МСРМ	6,700%	≤350 мкм
Раствор гликолевой кислоты	0,25 1/р	

Рабочее время/время схватывания

Композицию А по настоящему изобретению (Таблица 1) сравнивали относительно композиции сравнения (Таблица 2, которая представляла собой стандартную, коммерчески доступную композицию Pro-Dense®). Композиция А по настоящему изобретению характеризовалась рабочим временем (временем инъекции/доставки) 3-5 минут, временем схватывания согласно измерениям с иглами Вика (точка, в которой композицию больше нельзя было деформировать без образования трещины) 8-12 минут и временем схватывания согласно измерениям с иглами Гилмора (точка, в которой достигается схватывание до твердости камня) 14-17 минут. Композиция сравнения характеризовалась рабочим временем 3-5 минут, временем схватывания согласно измерениям с иглами Вика 14-19 минут и временем схватывания согласно измерениям с иглами Гилмора 30+ минут.

Также представлены данные для значений времени схватывания как у композиции А по настоящему изобретению, так и у композиции сравнения в присутствии различных биологически активных средств. В Таблице 3 проиллюстрированы значения времени схватывания для испытаний с обеими композициями, включавшими ацетатно-натриевый буфер и/или рекомбинантный фактор роста тромбоцитов человека (rhPDGF-BB) в буфере. Как указано в таблице, композиция по настоящему изобретению характеризовалась меньшими значениями времени схватывания по сравнению с композицией сравнения в присутствии некоторых биологически активных средств.

**Таблица 3. Данные по времени схватывания для композиции А по настоящему изобретению и композиции сравнения в присутствии биологически активных средств**

Испытание	Материал трансплантата	Порошок трансплантата (г)	Растворитель трансплантата (г)	Ацетат натрия 20 мМ (г) («буфер»)	rhPDGF-BB, 0,3 мг/мл в буфере (г)	Время схватывания с иглами Вика (мин.)	Время схватывания с иглами Гилмора (мин.)
1	Сравнительная композиция с ацетатно-натриевым буфером	22,0	2,2	3,0		23:30	
2	Сравнительная композиция с rhPDGF-BB	22,0	2,2		3,0	23:30	40:00 - 43:00
3	Композиция А по настоящему изобретению с rhPDGF-BB	25,0	3,4		3,0	15:00	< 17:45
4	Композиция А по настоящему изобретению	25,0	6,4			13:00	16:50
5	Композиция А по настоящему изобретению с ацетатно-натриевым буфером	25,0	3,4	3,0		12:30	14:00

В таблицах 4 и 5 проиллюстрированы значения времени схватывания для испытаний с композицией сравнения и различными композициями по настоящему изобретению и другими композициями сравнения, которые включали антибиотики тобрамицин (Таблица 4) или ванкомицин (Таблица 5). Значения времени схватывания шарика, которые показаны в Таблицах 4 и 5, определяли путем приготовления разновидностей теста костного трансплантата (с или без антибиотиков) и впрессовывания разновидностей

теста в формы шариков для формирования шариков одинакового размера. «Время схватывания шарика» относится к количеству времени, которое шарик должен оставаться в форме, так чтобы они не деформировались после их удаления из формы.

**Таблица 4. Данные по времени схватывания для различных композиций в присутствии или отсутствии тобрамицина**

Материал трансплантата	Без антибиотиков			Тобрамицин		
	Время схватывания с иглами Вика (мин.)	Время схватывания с иглами Гилмора (мин.)	Время схватывания шарика (мин.)	Время схватывания с иглами Вика (мин.)	Время схватывания с иглами Гилмора (мин.)	Время схватывания шарика (мин.)
Композиция сравнения	19,5	47	47	38	54	46

Материал трансплантата	Без антибиотиков			Тобрамицин		
	Время схватывания с иглами Вика (мин.)	Время схватывания с иглами Гилмора (мин.)	Время схватывания шарика (мин.)	Время схватывания с иглами Вика (мин.)	Время схватывания с иглами Гилмора (мин.)	Время схватывания шарика (мин.)
Композиция А1 (75% CSH, 25% гранул непористого TCP)	<10,5	<10,5	<10,5	11,5	17	15
Композиция А2 (85% CSH, 10% гранул непористого TCP, 5% брушита (эквимольного порошка TCP и MCPM))	13,25	17	17	13	15	15
Производная от композиции А2 (82% CSH, 10% гранул непористого TCP, 8% брушита (эквимольного порошка TCP и MCPM))	17	21	21	12	16	19
Композиция А3 по настоящему изобретению (75% CSH, 10% гранул непористого TCP, 15% гранул пористого TCP (<1 мМ))	9,5	11,5	11,5	10,5	16	16
Композиция А4 по настоящему изобретению (75% CSH, 15% гранул непористого TCP, 10% гранул пористого TCP (<1 мМ))	7	9,5	8,5	12,5	23	17

Материал трансплантата	Без антибиотиков			Тобрамицин		
	Время схватывания с иглами Вика (мин.)	Время схватывания с иглами Гилмора (мин.)	Время схватывания шарика (мин.)	Время схватывания с иглами Вика (мин.)	Время схватывания с иглами Гилмора (мин.)	Время схватывания шарика (мин.)
Композиция А5 по настоящему изобретению (75% CSH, 14% гранул непористого TCP, 6,6% гранул пористого TCP (<1 мМ), 4,4% MCPM)	16	19	19	13	21	21
Композиция А6 по настоящему изобретению (75% CSH, 10% гранул непористого TCP, 10% гранул пористого TCP (<1 мМ), 5% брусита (эквимольного порошка TCP и MCPM))	11	14,5	14,5	15	19	17
Композиция А по настоящему изобретению (Таблица 1)	13,5	16,5	16,5	23	29	31

**Таблица 5. Данные по времени схватывания для различных композиций в присутствии или отсутствии ванкомицина**

Материал трансплантата	Без антибиотиков			Ванкомицин		
	Время схватывания с иглами Вика (мин.)	Время схватывания с иглами Гилмора (мин.)	Время схватывания шарика (мин.)	Время схватывания с иглами Вика (мин.)	Время схватывания с иглами Гилмора (мин.)	Время схватывания шарика (мин.)
Композиция сравнения	19,5	47	47	25	63	-60

Материал трансплантата	Без антибиотиков			Ванкомицин		
	Время схватывания с иглами Вика (мин.)	Время схватывания с иглами Гилмора (мин.)	Время схватывания шарика (мин.)	Время схватывания с иглами Вика (мин.)	Время схватывания с иглами Гилмора (мин.)	Время схватывания шарика (мин.)
Композиция А1 (75% CSH, 25% гранул непористого TCP)	<10,5	<10,5	<10,5	9,5	14	14
Композиция А2 (85% CSH, 10% гранул непористого TCP, 5% брушита (эквимольного порошка TCP и MCPM))	13,25	17	17	20,8	24,2	23,5
Композиция А2 Denv. (82% CSH, 10% гранул непористого TCP, 8% брушита (эквимольного порошка TCP и MCPM))	17	21	21	24,0	28,0	28
Композиция А3 по настоящему изобретению (75% CSH, 10% гранул непористого TCP, 15% гранул пористого TCP (<1 мМ))	9,5	11,5	11,5	12,5	17	17
Композиция А4 по настоящему изобретению (75% CSH, 15% гранул непористого TCP, 10% гранул пористого TCP (<1 мМ))	7	9,5	8,5	12,75	19	19

Материал трансплантата	Без антибиотиков			Ванкомицин		
	Время схватывания с иглами Вика (мин.)	Время схватывания с иглами Гилмора (мин.)	Время схватывания шарика (мин.)	Время схватывания с иглами Вика (мин.)	Время схватывания с иглами Гилмора (мин.)	Время схватывания шарика (мин.)
Композиция А5 по настоящему изобретению (75% CSH, 14% гранул непористого TCP, 6,6% гранул пористого TCP (<1 мМ), 4,4% MCPM)	16	19	19	27,25	32,5	32,5
Композиция А6 по настоящему изобретению (75% CSH, 10% гранул непористого TCP, 10% гранул пористого TCP (<1 мМ), 5% брусита (эквимольного порошка TCP и MCPM))	11	14,5	14,5	16,75	19	20
Композиция А по настоящему изобретению (Таблица 1)	13,5	16,5	16,5	17,5	21,5	20

Как указано в Таблицах 4 и 5, все тестируемые композиции характеризовались улучшением во времени схватывания в присутствии антибиотиков по сравнению с композицией сравнения (т.е. композицией PRO-DENSE®). Тем не менее, у некоторых из тестируемых композиций, таких как композиция А1, композиция А2 и производная от композиции А2, не были выявлены благоприятные результаты сравнения с композицией PRO-DENSE® в других свойствах, таких как прочность, прилагаемое для выдавливания усилие или скорость растворения.

Композиции по настоящему изобретению, содержащие пористый гранулированный компонент, были особенно преимущественными композициями в отношении ряда физических свойств, при этом композиции А, А5 и А6 по настоящему изобретению давали наилучший общий профиль свойств, таких как время схватывания и диаметрально-поперечная прочность на разрыв (DTS).

Значения времени схватывания

Значения времени схватывания согласно измерениям с иглами Вика, которые описаны

в настоящем документе, измеряли с помощью иглы Вика, диаметр которой составлял 1 мм, длина 5 см, и которая обладала общей массой 300 г, все согласно стандарту ASTM C-472, который включен в настоящий документ с помощью ссылки в полном его объеме. Подлежащий тестированию образец необходимо было смешать таким образом, чтобы  
 5 получилось однородное, свободнотекущее тесто. Размер образца для теста падения иглы Вика составлял от приблизительно 3 см<sup>3</sup> до приблизительно 5 см<sup>3</sup> материала, осажденного в лепешку в примерно 20-мл полиэтиленовом стакане; с образцом обращались так, чтобы материал через 1 минуту после вхождения водного раствора в  
 10 контакт с композицией частиц не подвергался колебаниям, кроме как падения и удаления иглы Вика. Стакан имел такие размеры, чтобы лепешка представляла собой короткий плоский цилиндр с размерами от приблизительно 1/4" до приблизительно 3/8" в высоту.

Время схватывания в соответствии с тестом падения иглы Вика обозначали как количество времени, прошедшее от момента времени, когда водный раствор входил в  
 15 контакт с композицией частиц до момента времени, когда игла Вика не проходила через 50% высоты цементного образца при падении с верхней поверхности образца. Игле позволяли падать под ее собственным весом, только благодаря силе тяготения, по линии, перпендикулярной верхней и нижней части, плоских поверхностей цилиндрической лепешки образца. Иглу бросали каждые 30 секунд после первого  
 20 броска. Иглу не следовало бросать более 6 раз в ходе теста. Если после 6-го раза игла продолжала проходить через более чем 50% высоты образца, то тест необходимо было повторить со свежим материалом, новым чистым стаканом и чистой иглой Вика без остатков материала на ней, особенно тех, которые остались на ней от предыдущих тестов. Стаканы, оборудование для смешивания и оборудование для переноса материала  
 25 нельзя было использовать повторно. Все материалы и оборудование, которые использовали в ходе тестирования, должны были иметь температуру 21-27°C и подвергаться действию внешней среды с относительной влажностью 20-50%.

Значения времени схватывания согласно измерениям с иглами Гилмора, которые описаны в настоящем документе, получали в результате тестирования на основе  
 30 стандарта ASTM C266-08: Стандартная методика тестирования времени схватывания гидравлического цементного теста иглами Гилмора. Аналогично определению времени схватывания согласно измерениям с иглами Вика готовили образец материала и помещали его в небольшой стакан. После определения времени схватывания согласно измерениям с иглами Вика у образца, иглу массой 453,6 грамма с диаметром 1,06 мм  
 35 аккуратно помещали на поверхность образца. Тестирование продолжали с 1-минутными интервалами до тех пор, пока более не оставалось видимого отпечатка, оставляемого иглой на поверхности образца.

Описываемое в настоящем документе рабочее время представляет собой описание количества времени от непосредственного момента после добавления жидкого  
 40 компонента к порошковому компоненту до тех пор, пока материал более нельзя в достаточной степени выдавить из шприца/иглы. Соответственно, применяемое в настоящем документе «рабочее время» включает время смешивания, время до переноса материала в шприц и время, которое необходимо для осуществления выдавливания материала в его конечное местоположение.

45 Прилагаемое для выдавливания усилие

Прилагаемое для выдавливания усилие (измеряемое через 3 минуты после смешивания раствора и порошковых компонентов композиций) как для композиции А по настоящему изобретению (указанной как «FastSet»), так и для композиции сравнения (указанной



как «PRO-DENSE®») представлено на ФИГ. 1. Крайний левый столбец на графике представляет композицию А по настоящему изобретению, вводимую инъекцией через иглу 11-го калибра, средний столбец представляет композицию А по настоящему изобретению, вводимую инъекцией через иглу 8-го калибра, а крайний правый столбец на графике представляет композицию сравнения, вводимую инъекцией через иглу 11-го калибра. На графике видно, что композиция А по настоящему изобретению имела приемлемые значения прилагаемого для выдавливания усилия через иглы 8-го калибра и 11-го калибра.

Диаметральная прочность на разрыв

Тестировали диаметральную прочность на разрыв (DTS) композиции А по настоящему изобретению и проводили сравнение относительно DTS композиции сравнения, результаты чего показаны на ФИГ. 2. Как показано на ФИГ. 2, DTS, спустя 24 часа времени отверждения, была до некоторой степени выше у композиции А по настоящему изобретению (указанной как «FastSet»), чем у композиции сравнения (указанной как «PRO-DENSE®»). Различие DTS между композицией сравнения и композицией А по настоящему изобретению через 24 часа было статистически значимым.

Диаметральную прочность на разрыв определяли с помощью приведенной далее методики тестирования. В качестве формы для образца использовали 1" куб из полиуретановой пены с закрытыми порами, 10 фунтов/фут (доступной под названием Last-A-Foam® от General Plastics Manufacturing Company, Такома, Вашингтон) с цилиндрической полостью с примерно 5/8 дюймовым (15,8 мм) внешним диаметром и распилами для удаления сторон. Цилиндрическую полость с примерно 5/8 дюймовым внешним диаметром создавали путем перпендикулярного просверливания через противоположные стороны куба за одно нажатие сверлильного станка с использованием 5/8 дюймового бурильного сверла. Полость проходила по всей длине куба и была отцентрирована так, чтобы обе противоположные пробуренные поверхности имели один центр, который создавался в них полостями с круглым поперечным сечением, созданными в результате просверливания. Две противоположные стороны из оставшихся четырех полных сторон обозначали как ставшие открытыми сторонами конечного образца; эти стороны удаляли благодаря распилам. Эти стороны распиливали, по два распила на сторону, таким образом, чтобы их можно было удалить сразу после тестирования и не затронуть целостность образца. Распилы проходили по всей длине куба и были разделены таким образом, чтобы при удалении открывалось >50% высоты образца. Обычно распилы создавали с помощью вертикального ленточнопильного станка. Дополнительные детали касательно иллюстративных форм для тестирования прочности на разрыв приведены в патенте США №7754246, Moseley et al., и публикации заявки на выдачу патента США №2007/0059281, Carroll et al., которые включены в настоящий документ с помощью ссылки.

Подлежащий тестированию материал перемешивали до состояния однородного теста и загружали в устройство, пригодное для введения инъекцией теста в цилиндрическую полость с внешним диаметром 16 мм. Обычно для этого использовали 30 см<sup>3</sup> шприц с 1 см отверстием. Форму удерживали рукой при помощи большого и среднего пальцев, размещенных на противоположных распиленных сторонах. Указательный палец руки, используемой для удерживания формы, размещали поверх одного из круглых отверстий. Затем инъекцией вводили материал в полость с противоположной от указательного пальца стороны полости; всю головку шприца с 1-см отверстием слегка проталкивали в круглое отверстие формы. При введении инъекцией материала в форму на указательный палец, закрывающий заднее отверстие,

прилагалось давление от выдавливаемого материала. Указательный палец медленно удаляли, при этом продолжая заполнение, позволяя тесту вытекать из задней части формы в экструдированную деталь с таким же 16-мм внешним диаметром, что и отверстие. Шприц медленно вытягивали из переднего отверстия, при этом осуществляли  
 5 заполнение тестом путем дополнительного выдавливания из шприца до тех пор, пока вся полость не была заполнена, а избыточный материал не оказывался за пределами объема исходного куба из пены. Переднюю и заднюю стороны образца планомерно растирали, выравнивали с передней и задней стороной формы с помощью шпателя. Все подлежащие тестированию образцы нужно было делать за 2 минуты от начала  
 10 перемешивания, которое определялось приведением водного раствора в контакт с композицией частиц.

Образцам давали отверждаться в горизонтальном положении на воздухе в форме, при этом передняя и задняя стороны формы находились на воздухе в комнатных условиях (21-27°C; 20-50% относительная влажность) в течение предопределенного  
 15 количества времени, в норме 1 ч или 24 ч. Такое предопределенное количество времени начиналось в момент времени, когда водный раствор приходил в контакт с композицией частиц в начале процесса перемешивания. Тестирование проводили на механической конструкции для тестирования, которая позволяла контролировать смещение и отслеживать смещение и силу путем снятия данных, производимых с частотой 20 Гц  
 20 или чаще. Стороны формы с образцом удаляли непосредственно перед тестированием; удаляли только стороны между распилами.

Удаление сторон в норме производили при помощи ножа. Верхнюю и нижнюю часть формы удерживали между двумя пальцами с легким нажатием для предупреждения повреждения границы раздела между формой и поверхностью образца. Лезвие ножа  
 25 размещали в один из распилов, а затем прокручивали для освобождения зоны между распилами; то же самое повторяли для другой стороны аналогичным образом. Верхние части и нижнюю часть форм оставляли на месте для удерживания образца и предупреждения касательных напряжений на поверхности. Образец размещали между  
 30 двумя плоскими параллельными плитами; одна из которых могла вращаться для осуществления выравнивания с поездом нагрузок. Вращающаяся плита обеспечивала равно распределенную нагрузку по образцу в точках контакта. Образец нагружали в поперечном направлении с скоростью 5 мм/минуту до его разрушения. Надлежащее разрушение приводило в результате к образованию вертикального излома полностью по всей длине образца. Отмечали максимальную силу в момент разрушения.

Строили кривую нагрузки в виде силы от смещения для определения максимальной силы в момент разрушения, при которой смещение и сила имели положительные значения. На первой части кривой нагрузки видна нагрузка на пену с последующим ее  
 35 сжатием. Сжатие части, которая представляла собой пену, было видно по непрерывному смещению без существенного увеличения силы; это также можно было наблюдать  
 40 визуально во время теста. После полного сжатия пены сила снова начинала возрастать, создавая возрастающую крутизну на кривой нагрузки с последующей постоянной крутизной, поскольку нагрузка переносилась на образец. Возрастающая крутизна обычно известна как «схождение». Разрушение определяли как резкое падение нагрузки, падение крутизны кривой нагрузки после установления постоянной крутизны,  
 45 являющейся результатом нагрузки на образец, и/или силу, зарегистрированную при визуальном разрушении образца в ходе проведения теста.

Затем рассчитывали диаметральною прочностью на разрыв в МПа согласно следующей формуле:  $(2 \cdot P_{\text{макс}}) / (\pi \cdot L \cdot H)$ ; где  $P_{\text{макс}}$  является нагрузкой до разрушения в ньютонах,

к примерно равно 3,14, L является длиной образца в мм (25,4), а Н является высотой образца в мм (16). Образцы признавали не прошедшими тест на показатели диаметральной прочности на разрыв, если происходило одно или несколько из следующих: излом не был вертикальным, излом не полностью проходил по длине образца, длина образца не соответствовала или наблюдали полости в материале на стенках излома у образца.

Значения скорости растворения

Значения скорости растворения для композиции А по настоящему изобретению и композиции сравнения определяли с помощью приведенной далее методики. Образцы отливали в силиконовых формах в виде цилиндров с размерами 4,8 мм внешний диаметр и 3,3 мм высота. В качестве формы использовали лист силикона толщиной 3,3 мм, который содержал цилиндрические полости. Цилиндрические полости имели размер 4,8 мм во внешнем диаметре и 3,3 мм в высоту и были ориентированы таким образом, чтобы круглые стороны полости были параллельны и в одной плоскости, как и поверхности силиконового листа.

На столе раскладывали тонкий лист полиэтилена. Поверх полиэтиленового листа размещали полиэтиленовую сетку; лист и сетка имели одинаковые размеры (за исключением толщины) и были расположены таким образом, чтобы сетка экранировала лист сверху. Затем поверх сетки размещали силиконовую форму меньших размеров (за исключением толщины). С краев сетки или листа не свисала ни одна часть формы.

Затем подлежащий тестированию материал смешивали друг с другом до образования однородного теста. Затем тесто растирали по верхней части формы с помощью шпателя таким образом, чтобы заполнить полости материалом. Сетка позволяла вытеснить воздух из полости по мере заполнения формы. Производили несколько растираний для обеспечения того, чтобы материал полностью проник до дна формы и экструдировался через сетку на нижележащий полиэтиленовый лист. Производили последнее растирание шпателем по поверхности формы для удаления основной части избыточного материала и создания гладких верхних поверхностей у образцов.

Затем поверх формы размещали другой полиэтиленовый лист с такими же размерами, что и у первого, таким образом, чтобы полностью покрыть верхнюю часть формы. Затем этот лист мягко прижимали к форме мягким растирающим движением пальцем. Создавали плотный контакт между верхним полиэтиленовым листом и образцами.

Всю эту систему, лист, сетку, форму и лист, затем поднимали как единое целое и переворачивали таким образом, чтобы изначальная верхняя часть теперь становилась нижней. Систему удерживали рукой и несколько раз шлепали ею об стол таким образом, чтобы воздух, захваченный в формах, заменялся материалом; шлепанье системы не должно было быть избыточным по силе или повторам. После удаления основной части воздуха систему возвращали на стол в перевернутой ориентации, стороной с листом и сеткой кверху. Верхний полиэтиленовый лист, который изначально был нижним, и сетку удаляли и снова использовали шпатель для втирания материала в полости в верхних (ранее нижних) частях образцов, образовавшихся после удаления воздуха. Производили последнее растирание шпателем по поверхности формы для удаления основной части избыточного материала. Лист (без сетки) возвращали на верхнюю часть формы. Затем лист прижимали к форме мягким растирающим движением пальцем. В этот момент был создан плотный контакт между верхним и нижним полиэтиленовым листом и образцами.

После размещения второго полиэтиленового листа в непосредственном контакте с образцом и формой (без сетки) образцы оставляли в форме для отверждения минимум

на 8 ч. По истечении по меньшей мере 8 часов образцы вручную удаляли из формы. Любой потек, оставшийся прикрепленным к поверхностям пеллеты, удаляли путем прокатывания образца между пальцами. Все дефектные образцы исключали из теста и отбрасывали. Дефектный образец определяли как образец, который не характеризовался цилиндрической формой, что могло быть вызвано захваченным воздухом, дефектами, созданными при удалении из формы, и/или физическим повреждением собственно образца.

Все образцы, которые не были дефектными, распределяли в один слой по поддону из нержавеющей стали. Поддон и образцы затем сушили в печи при 40°C в течение минимум 4 часов, а затем вынимали из печи и позволяли остывать на протяжении 30 минут в комнатных условиях (21-27°C, относительная влажность 20-50%).

Из созданных образцов произвольно отбирали пять (5) образцов для использования в тесте на растворение. Формировали пару для каждого выбранного образца с прозрачной цилиндрической экстракционной гильзой из фриттованного стекла со следующими размерами: габаритная высота 90,25 мм, 4 мм основа из фриттованного стекла (поры 40-60 микрон), расположенная на 80 мм от верхушки гильзы, внешний диаметр 25 мм и внутренний диаметр 22 мм. Измеряли и записывали массу каждой экстракционной гильзы (0,01 мг). Измеряли и записывали массу каждого образца (0,01 мг). За каждой парой (образца и гильзы) закрепляли полиэтиленовую бутылку (300 мл). Бутылка имела размеры, которые позволяли легко размещать в бутылке и удалять из нее гильзу и образец, а при заполнении 275 мл водой создавался столбец воды, который был выше гильзы. Бутылку заполняли 275 мл дистиллированной воды комнатной температуры (21-27°C). Помещали образец в соответствующую гильзу и гильзу опускали в бутылку, при этом соблюдали осторожность, чтобы не допустить выскакивания какой-либо части материала из гильзы. Бутылку закрывали крышкой, и помещали в водяную баню с температурой 37°C без помешивания, и отмечали время.

Спустя 24 часа пребывания образца в воде извлекали гильзу, которая содержала образец. Позволяли воде вытечь из гильзы через основу из фриттованного стекла. Гильзу, которая содержала образец, затем сушили в 40°C печи в течение 4 часов или до полного высыхания (определяли гравиметрическим способом). Затем гильзе, которая содержала образец, давали остывать в течение 30 минут в комнатных условиях (21-27°C, относительная влажность 20-50%).

Затем гильзу, которая содержала пеллету, взвешивали с точностью до 0,01 мг. Вычитание известной массы пустой гильзы из массы комбинации давало массу отдельно образца. Вычитание этой массы из изначальной массы образца давало потерю массы из-за растворения. Эту потерю массы можно было разделить на изначальную массу образца и полученное значение умножить на 100, что в результате давало % потери массы в результате растворения.

В этот момент гильзу, которая содержала пеллету, возвращали в бутылку, которая содержала свежую дистиллированную воду (275 мл) комнатной температуры (21-27°C) и бутылку закрывали крышкой и возвращали в водяную баню. Спустя 24 часа повторяли процесс сушки и взвешивания. Такие действия повторяли со свежей водой после каждого 24-часового вымачивания до тех пор, пока не прекращали текст или материал полностью не растворялся. Композиция А по настоящему изобретению (указанная как «FastSet» на ФИГ. 3) обеспечивала слегка более медленное суточное ускоренное растворение, чем композиция сравнения (указанная как «PD» на ФИГ. 3).

## Пример 2

Далее приведен второй иллюстративный вариант осуществления раскрываемой в

настоящем документе композиции, и его разрабатывали специально с целью получения характеристики и оценки композиции А по настоящему изобретению относительно композиции сравнения. Следует отметить, что «порошок композиции А по настоящему изобретению», который приведен в Таблице 6, сопоставим с «композицией А по настоящему изобретению», который приведен в Таблице 1, тем не менее, «порошок композиции А по настоящему изобретению», который приведен в Таблице 6, не включал МСРМ и солевой раствор с гликолевой кислотой «композиции А по настоящему изобретению». В Таблице 7 приведены относительные количества для смешивания порошка композиции А по настоящему изобретению, МСРМ и солевого раствора с гликолевой кислотой для получения «композиции А по настоящему изобретению».

**Таблица 6. Порошок композиции А по настоящему изобретению**

Компонент	Процент по массе	Диапазон размера частиц
Полугидрат сульфата кальция	74,59%	5 мкм - 10 мкм
Ускоритель реакции (сульфат кальция)	0,10%	≤595 мкм
Гранулы непористого β-ТСР	10,37%	180 мкм - 240 мкм
Гранулы пористого β-ТСР (0-63 мкм)	2,59%	0 мкм - 63 мкм
Гранулы пористого β-ТСР (63-250 мкм)	7,78%	63 мкм - 250 мкм
Порошок непористого β-ТСР	4,57%	13,3 мкм - 15,7 мкм

Смешивали компоненты порошка композиции А по настоящему изобретению, которые приведены в Таблице 6. Порошок композиции А по настоящему изобретению, МСРМ и солевой раствор с гликолевой кислотой отдельно стерилизовали гамма-облучением и объединяли в количествах, приведенных ниже в Таблице 7 для указанных в таблице тестов.

**Таблица 7. Состав композиции А по настоящему изобретению для различных тестов**

Тест	Композиция А по настоящему изобретению		
	Порошковая композиция А по настоящему изобретению (г)	МСРМ (г)	Солевой раствор с гликолевой кислотой (г)
FTIR	19,28	0,72	5,00
XRD			
Растворимость			
Максимальная температура экзотермической реакции	24,10	0,90	6,25
Время схватывания с иглами Вика и Гилмора (влажные условия)	33,74	1,26	8,75
Время схватывания с иглами Вика и Гилмора (сухие условия)	33,74	1,26	8,75
рН разведенной суспензии	24,10	0,90	6,25
Плотность	24,10	0,90	6,25
Пористость	24,10	0,90	6,25
DTS (влажные условия)	57,85	2,15	15,00
DTS (сухие условия)	57,85	2,15	15,00
Способность проходить через иглу (выдавливание)	38,56	1,44	10,00

Химическая композиция (FTIR, XRD)

Смешивали порошок композиции А по настоящему изобретению, МСРМ и солевой раствор с гликолевой кислотой, и полученное в результате тесто распределяли по форме для получения пеллеты, и оставляли сохнуть в течение минимум 8 часов при комнатной температуре с получением пеллеты. Затем пеллету сушили в печи при 40°C в течение 5 часов и толкли в порошок с помощью ступки и пестика для анализа.

Для FTIR анализа с помощью способа диффузного отражения применяли FTIR-прибор Thermo Scientific Nicolet i210g. Спектр композиции А по настоящему изобретению характеризовался пиками, которые свидетельствовали о наличии дигидрата сульфата кальция, полугидрата сульфата кальция и трикальция фосфата, коррелирующими со спектром композиции сравнения.

Для XRD анализа применяли рентгеновский спектрометр Rigaku MiniFlex. У композиции А по настоящему изобретению наблюдали почти полное превращение из

формы полугидрата сульфата кальция ( $\text{CaSO}_4 \cdot \frac{1}{2} \text{H}_2\text{O}$ ) в форму дигидрата ( $\text{CaSO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ ). Также выявляли пики трикальция фосфата ( $\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$ ) и брушита ( $\text{CaHPO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ ).

Физические свойства (рН, максимальная температура экзотермической реакции, растворимость, пористость и плотность)

Для определения рН неплотную суспензию из порошковых и жидких компонентов композиции А по настоящему изобретению непрерывно перемешивали в течение пяти минут. По окончании пяти минут регистрировали рН. Готовили три отдельных суспензии и тестировали таким же образом с получением среднего рН 5,52 и среднего квадратичного отклонения 0,02. Определяли, что рН композиции А по настоящему изобретению значимо не отличался от рН композиции сравнения ( $p=0,074$ ), исходя из двухвыборочного t-критерия Стьюдента.

Для определения максимальной температуры экзотермической реакции смешивали друг с другом порошок композиции А по настоящему изобретению и МСРМ, в смеситель добавляли солевой раствор с гликолевой кислотой и материалы интенсивно перемешивали в течение 30 секунд под 22-25" вакуумом с получением композиции А по настоящему изобретению. Тесто переносили в полиэтиленовую форму, которая содержала термопару для записи температуры образца. Температуру записывали непрерывно по мере отверждения материала и определяли максимум (по ASTM F451). Готовили три отдельных образца и тестировали таким же образом с получением средней максимальной температуры экзотермической реакции 30,7 и среднего квадратичного отклонения 0,1. Определяли, что средняя максимальная температура экзотермической реакции композиции А по настоящему изобретению значимо отличалась от таковой у композиции сравнения ( $p=0,000$ ). Небольшое увеличение температуры реакции не было неожиданным в связи с повышенной скоростью реакции у композиции А по настоящему изобретению и всех тестируемых материалов, максимальная температура преимущественно была намного ниже средней температуры тела, равной 37°C.

Для тестирования растворимости порошок композиции смешивали друг с другом порошок композиции А по настоящему изобретению и МСРМ, в смеситель добавляли солевой раствор с гликолевой кислотой и материалы интенсивно перемешивали в течение 30 секунд под 22-25" вакуумом с получением композиции А по настоящему изобретению. Полученное в результате тесто распределяли по форме для получения пеллеты и оставляли сохнуть в течение минимум 8 часов при комнатной температуре с получением пеллеты. Затем пеллету сушили в печи при 40°C в течение 5 часов. Записывали изменения массы пеллеты спустя 96 часов погружения в деионизированную воду. Проводили пять испытаний, и средний процент оставшейся массы у пеллет, содержащих композицию А по настоящему изобретению, составлял 68,03%. Определяли, что средняя растворимость композиции А по настоящему изобретению значимо не отличалась от растворимости композиции сравнения ( $p=0,067$ ), исходя из критерия Манна-Уитни.

Для тестирования пористости порошок композиции смешивали друг с другом порошок композиции А по настоящему изобретению и МСРМ, в смеситель добавляли солевой раствор с гликолевой кислотой и материалы интенсивно перемешивали в течение 30 секунд под 22-25" вакуумом с получением композиции А по настоящему изобретению. Полученное в результате тесто загружали в 10 см<sup>3</sup> шприц и постукивали по шприцу для удаления пузырьков воздуха. Загруженный шприц сушили на воздухе при комнатной температуре, отрезали край шприца и выдавливали образец из шприца. Полученный в результате материал сушили в печи при 40°C в течение 12 часов и

разламывали напополам путем сгибания. Поверхность излома подвергали влажной шлифовке при помощи спирта с получением гладкой поверхности для анализа. Сглаженную поверхность исследовали под микроскопом и оценивали пористость путем исследования поверхности в отношении видимых пор на 7,5х увеличении. Площадь каждой полости измеряли с помощью программного обеспечения, а общую площадь полостей рассчитывали путем суммирования площадей всех полостей. Для определения процента пористости общую площадь полостей среза делили на общую площадь поверхности излома. Определяли, что средний процент пористости композиции А по настоящему изобретению значимо не отличался от процента пористости композиции сравнения ( $p=1,00$ ), исходя из критерия Манна-Уитни.

Для тестирования плотности порошок композиции смешивали друг с другом порошок композиции А по настоящему изобретению и МСРМ, в смеситель добавляли солевой раствор с гликолевой кислотой и материалы интенсивно перемешивали в течение 30 секунд под 22-25" вакуумом с получением композиции А по настоящему изобретению.

Полученное в результате тестов загрузили в 15 см<sup>3</sup> шприц с открытым отверстием и выдавливали в образцы примерно 1,5" длиной и 0,5" шириной. Полученный в результате образец сушили при комнатной температуре в течение 24 часов, а затем сушили в печи при 40°C в течение 12 часов. После сушки образец взвешивали, а затем погружали в 10 см<sup>3</sup> градуированный цилиндр, который содержал 5 мл деионизированной воды, и дегазировали в соникаторе в течение 3 минут. Изменение объема измеряли визуально на градуированном цилиндре, а соотношение рассчитывали путем деления массы в высушенном состоянии на изменение объема. Определяли, что плотность композиции А по настоящему изобретению значимо не отличалась от плотности композиции сравнения ( $p=0,89$ ), исходя из двухвыборочного t-критерия Стьюдента.

Эксплуатационные характеристики (время схватывания согласно измерениям с иглами Вика, время схватывания согласно измерениям с иглами Гилмора, способность проходить через иглу и диаметрально прочност на разрыв)

Для тестирования эксплуатационных характеристик порошок композиции смешивали друг с другом порошок композиции А по настоящему изобретению и МСРМ, в смеситель добавляли солевой раствор с гликолевой кислотой и материалы интенсивно перемешивали в течение 30 секунд под 22-25" вакуумом с получением композиции А по настоящему изобретению.

Для определения времени схватывания согласно измерениям с иглами Вика тестов переносили в небольшой стакан для тестирования и равномерно распределяли для создания материала с одинаковой толщиной. 300 г груз с прикрепленным щупом диаметром 1 мм размещали на образце и образец рассматривали как «установку Вика», если зонд проникал до половины толщины образца или менее (как более подробно описано в Примере 1).

Время схватывания согласно измерениям с иглами Вика определяли как в «сухом» (отвержденном на воздухе), так и во «влажном» (отвержденном в бычьей сыворотке) состояниях. Как в сухой, так и во влажной среде композиция А по настоящему изобретению имела значимо более короткое время схватывания согласно измерениям с иглами Вика, чем композиция сравнения ( $p=0,000$  и  $p=0,005$  соответственно), исходя из двухвыборочного t-критерия Стьюдента.

Средние значения времени схватывания в сухой среде согласно измерениям с иглами Вика у образцов, приготовленных из трех различных партий композиции А по настоящему изобретению (каждую партию использовали для приготовления четырех образцов, а значения времени схватывания согласно измерениям с иглами Вика у таких



четырёх образцов усредняли с получением среднего времени схватывания для партии согласно измерениям с иглами Вика), составляли 12:38 (среднеквадратическое отклонение 01:15), 10:38 (среднеквадратическое отклонение 01:10) и 12:40

(среднеквадратическое отклонение 01:26). Среднее значение времени схватывания в сухой среде согласно измерениям с иглами Вика у образцов, приготовленных из композиции сравнения (готовили четыре образца и значения времени схватывания согласно измерениям с иглами Вика у этих четырёх образцов усредняли с получением среднего времени схватывания согласно измерениям с иглами Вика), составляло 16:50 (среднеквадратическое отклонение 0:46).

Средние значения времени схватывания во влажной среде согласно измерениям с иглами Вика для образцов, приготовленных из трех различных партий композиции А по настоящему изобретению (каждую партию использовали для приготовления трех образцов, а значения времени схватывания согласно измерениям с иглами Вика у таких трех образцов усредняли с получением среднего времени схватывания для партии согласно измерениям с иглами Вика), составляли 13:40 (среднеквадратическое отклонение 00:35), 11:40 (среднеквадратическое отклонение 00:17) и 13:00

(среднеквадратическое отклонение 0:17). Время схватывания во влажной среде согласно измерениям с иглами Вика для второй партии композиции А по настоящему изобретению было значимо более коротким временем схватывания во влажной среде, чем у первой и третьей партии ( $p=0,005$ , дисперсионный анализ); тем не менее, различие в значениях времени схватывания не было большим, и первоначально результаты тестирования схватывания во влажной среде были более подвержены к варьированию внутри выборок. Среднее значение времени схватывания во влажной среде согласно измерениям с иглами Вика у образцов, приготовленных из композиции сравнения (готовили три образца и значения времени схватывания согласно измерениям с иглами Вика у этих трех образцов усредняли с получением среднего времени схватывания согласно измерениям с иглами Вика), составляло 18:15 (среднеквадратическое отклонение 1:09).

Для определения времени схватывания согласно измерениям с иглами Гилмора тесто переносили в небольшой стакан для тестирования и равномерно распределяли для создания материала с одинаковой толщиной. Образец рассматривали как «установку Гилмора», если щуп не оставлял видимого отпечатка на поверхности образца (как более подробно описано в Примере 1). Время схватывания согласно измерениям с иглами Гилмора оценивали непосредственно сразу после времени схватывания согласно измерениям с иглами Вика и определяли как в «сухом» (отвержденном на воздухе), так и во «влажном» (отвержденном в бычьей сыворотке) состояниях. В сухой среде композиция А по настоящему изобретению имела значимо более короткое время схватывания согласно измерениям с иглами Гилмора, чем композиция сравнения ( $p=0,002$ ), исходя из двухвыборочного  $t$ -критерия Стьюдента. Во влажной среде для композиции сравнения данные не доступны, и композицию сравнения, как правило, не используют в таких условиях, поэтому время схватывания согласно измерениям с иглами Гилмора у композиции А по настоящему изобретению во влажной среде нельзя было сравнить относительно композиции сравнения.

Средние значения времени схватывания в сухой среде согласно измерениям с иглами Гилмора для образцов, приготовленных из трех различных партий композиции А по настоящему изобретению (каждую партию использовали для приготовления четырех образцов, а значения времени схватывания согласно измерениям с иглами Вика у таких четырех образцов усредняли с получением среднего времени схватывания для партии согласно измерениям с иглами Гилмора), составляли 16:08 (среднеквадратическое

отклонение 2:25), 13:00 (среднеквадратическое отклонение 1:21) и 14:30

(среднеквадратическое отклонение 2:05). Среднее значение времени схватывания в сухой среде согласно измерениям с иглами Вика у образцов, приготовленных из

композиции сравнения (готовили четыре образца и значения времени схватывания

5 согласно измерениям с иглами Вика у этих четырех образцов усредняли с получением среднего времени схватывания согласно измерениям с иглами Вика), составляло 47:00 (среднеквадратическое отклонение 5:37).

Средние значения времени схватывания во влажной среде согласно измерениям с иглами Вика у образцов, приготовленных из трех различных партий композиции А по

10 настоящему изобретению (каждую партию использовали для приготовления трех образцов, а значения времени схватывания согласно измерениям с иглами Вика у таких

трех образцов усредняли с получением среднего времени схватывания для партии согласно измерениям с иглами Вика), составляли 17:50 (среднеквадратическое

отклонение 0:35), 15:20 (среднеквадратическое отклонение 0:34) и 19:00

15 (среднеквадратическое отклонение 1:30). Время схватывания во влажной среде согласно измерениям с иглами Вика для второй партии композиции А по настоящему изобретению

было значимо более коротким временем схватывания во влажной среде, чем у первой и третьей партии ( $p=0,010$ , дисперсионный анализ); тем не менее, различие в значениях

времени схватывания не было большим, и первоначально результаты тестирования

20 схватывания во влажной среде были более подвержены к варьированию внутри выборок.

Для определения способности проходить через иглу (выдавливания) тесто помещали

в  $20\text{ см}^3$  шприц, оснащенный 6 см иглой Джамшиди 11-го калибра. Прикладывали силу к системе шприц/игла со скоростью 4,4 мм/сек. до тех пор, пока образец не выдавливали

в стакан для тестирования. Спустя 3 минуты после начала смешивания для образца

25 регистрировали сопротивление прилагаемому для выдавливания усилию при 15 мм смещении. Определяли, что способность проходить через иглу композиции А по

настоящему изобретению значимо не отличалась от такой способности у композиции сравнения ( $p=0,098$ ), исходя из двухвыборочного t-критерия Стьюдента.

Для определения диаметральной прочности на разрыв образцы готовили и

30 тестировали в сухих условиях (как более подробно описано в Примере 1). Образцы также готовили и тестировали во влажных условиях (т.е. белковая среда предназначалась

для моделирования условий *in situ*) путем отверждения теста в течение одного часа, погружения образцов в бычью сыворотку и нагревания смеси до  $37^\circ\text{C} \pm 1^\circ\text{C}$ . Проводили

2-часовой тест путем предоставления образцам возможности отверждаться в течение

35 одного часа в бычьей сыворотке перед тестированием, и проводили 24-часовой тест путем предоставления образцам возможности отверждаться в течение 23 часов в бычьей

сыворотке. Затем образцы размещали между пластинами компрессионного вспомогательного пресса, вмонтированного в конструкцию для тестирования, и

спрессовывали с постоянной скоростью 1,5 мм/мин. до образования излома.

40 Определяли, что 2-часовая диаметральная прочность на разрыв у композиции А по настоящему изобретению как в сухих, так и во влажных условиях значимо отличалась (около 20% повышение прочности) от таковой у композиции сравнения ( $p=0,001$  для

сухих условий, исходя из двухвыборочного t-критерия Стьюдента, и  $p=0,003$  для влажных условий, исходя из критерия Крускала-Уоллиса). Более высокая изначальная прочность

45 согласуется со значимо более коротким временем схватывания у композиции А по настоящему изобретению относительно композиции сравнения.

Определяли, что 24-часовая диаметральная прочность на разрыв у композиции А

по настоящему изобретению в сухих условиях значимо не отличалась от таковой у

композиции сравнения ( $p=0,061$ ), исходя из двухвыборочного t-критерия Стьюдента. Определяли, что 24-часовая диаметрально-прочность на разрыв у композиции А по настоящему изобретению во влажных условиях значительно отличалась (причем композиция А по настоящему изобретению была более прочная, чем композиция сравнения) от таковой у композиции сравнения ( $p=0,012$ ), исходя из двухвыборочного t-критерия Стьюдента. Причина такой более высокой прочности не известна, но разница была относительно небольшой (1,9 МПа) и, по-видимому, связана с известным варьированием данных при отверждении материалов во влажной среде.

В целом, композиция А по настоящему изобретению была статистически эквивалента композиции сравнения как с химической, так и с физической точки зрения. Композиция А по настоящему изобретению обеспечивала улучшения эксплуатационных характеристик в результате снижения значений времени схватывания согласно измерениям с иглами Вика и Гилмора, при этом сохраняя прочность и способность проходить через иглу у материала.

Специалисту в области техники, к которой относится настоящее изобретение, будут очевидны многие модификации и другие варианты осуществления изложенного в настоящем документе изобретения, обладающие преимуществом идей, представленных в вышеприведенном описании и связанных чертежах. Поэтому необходимо понимать, что настоящее изобретение не следует ограничивать конкретными раскрытыми вариантами осуществления и что модификации и другие варианты осуществления подразумевают как включенные в объем прилагаемой формулы изобретения. Несмотря на то, что в настоящем документе использованы конкретные термины, их используют лишь в общем и описательном смысле и не с целью ограничения.

#### (57) Формула изобретения

1. Композиция частиц, приспособленная для формирования цемента-заменителя костного трансплантата при смешивании с водным раствором, содержащая:

i) порошок полугидрата сульфата кальция, причем полугидрат сульфата кальция присутствует в концентрации по меньшей мере приблизительно 50 массовых процентов от общей массы композиции частиц;

ii) порошок моногидрата первичного кислого фосфата кальция;

iii) порошок непористого  $\beta$ -трикальция фосфата и

iv) порошок пористого  $\beta$ -трикальция фосфата.

2. Композиция частиц по п. 1, причем полугидрат сульфата кальция присутствует в концентрации по меньшей мере приблизительно 70 массовых процентов от общей массы композиции частиц.

3. Композиция частиц по п. 1, причем порошок полугидрата сульфата кальция имеет бимодальное распределение частиц.

4. Композиция частиц по п. 3, причем порошок полугидрата сульфата кальция имеет медианный размер частиц от приблизительно 5 до приблизительно 20 микрон.

5. Композиция частиц по п. 1, причем порошок непористого  $\beta$ -трикальция фосфата имеет медианный размер частиц менее чем приблизительно 20 микрон.

6. Композиция частиц по п. 1, причем порошок пористого  $\beta$ -трикальция фосфата имеет бимодальное распределение размеров частиц.

7. Композиция частиц по п. 6, причем порошок пористого  $\beta$ -трикальция фосфата включает менее 50% по массе частиц с размером частиц до приблизительно 63 микрон и более 50% по массе частиц с размером частиц более чем приблизительно 63 микрона.

8. Композиция частиц по п. 6, причем порошок пористого  $\beta$ -трикальция фосфата

включает приблизительно 25% по массе частиц с размером частиц до приблизительно 63 микрон и приблизительно 75% по массе частиц с размером частиц более чем приблизительно 63 микрона.

5 9. Композиция частиц по п. 1, дополнительно содержащая гранулы непористого  $\beta$ -трикальция фосфата с медианным размером частиц по меньшей мере приблизительно 75 микрон.

10. Композиция частиц по п. 9, причем гранулы непористого  $\beta$ -трикальция фосфата имеют медианный размер частиц от приблизительно 75 до приблизительно 1000 микрон.

10 11. Композиция частиц по п. 9, причем гранулы непористого  $\beta$ -трикальция фосфата присутствуют концентрации до приблизительно 20 массовых процентов от общей массы композиции частиц.

12. Композиция частиц по п. 9, причем гранулы непористого  $\beta$ -трикальция фосфата присутствуют концентрации до приблизительно 12 массовых процентов от общей массы композиции частиц.

15 13. Композиция частиц по п. 1, причем полугидрат сульфата кальция представляет собой  $\alpha$ -полугидрат сульфата кальция.

14. Композиция частиц по п. 1, причем порошок полугидрата сульфата кальция имеет бимодальное распределение частиц, включающее от приблизительно 30 до приблизительно 60 объемных процентов частиц с модой от приблизительно 1,0 до  
20 приблизительно 3,0 микрона и от приблизительно 40 до приблизительно 70 объемных процентов частиц с модой от приблизительно 20 до приблизительно 30 микрон от общего объема порошка полугидрата сульфата кальция.

15. Композиция частиц по п. 1, причем порошок пористого  $\beta$ -трикальция фосфата присутствует в концентрации от приблизительно 5 до приблизительно 15 массовых  
25 процентов.

16. Композиция частиц по п. 1, причем порошок непористого  $\beta$ -трикальция фосфата имеет бимодальное распределение размеров частиц, включающее от приблизительно 30 до приблизительно 70 объемных процентов частиц с модой от приблизительно 2,0 до приблизительно 6,0 микрона и от приблизительно 30 до приблизительно 70 объемных  
30 процентов частиц с модой от приблизительно 40 до приблизительно 70 микрон от общего объема порошка непористого  $\beta$ -трикальция фосфата.

17. Композиция частиц по п. 1, причем порошок непористого  $\beta$ -трикальция фосфата имеет бимодальное распределение размеров частиц, включающее от приблизительно 50 до приблизительно 65 объемных процентов частиц с модой от приблизительно 4,0 до приблизительно 5,5 микрона и от приблизительно 35 до приблизительно 50 объемных  
35 процентов частиц с модой от приблизительно 60 до приблизительно 70 микрон от общего объема порошка непористого  $\beta$ -трикальция фосфата.

18. Композиция частиц по п. 1, дополнительно содержащая ускоритель реакции, приспособленный для ускорения превращения полугидрата сульфата кальция в дигидрат  
40 сульфата кальция.

19. Композиция частиц по п. 18, причем ускоритель реакции выбран из группы, состоящей из частиц дигидрата сульфата кальция, частиц сульфата калия и частиц сульфата натрия, причем ускоритель реакции необязательно покрыт сахарозой.

20. Композиция частиц по п. 18, причем ускоритель реакции присутствует в  
45 концентрации до приблизительно 1 массового процента от общей массы композиции частиц.

21. Композиция частиц по п. 1, содержащая:

i) порошок полугидрата сульфата кальция с бимодальным распределением частиц

и медианным размером частиц от приблизительно 5 до приблизительно 20 микрон, причем полугидрат сульфата кальция присутствует в концентрации по меньшей мере приблизительно 70 массовых процентов от общей массы композиции частиц;

ii) порошок моногидрата первичного кислого фосфата кальция;

5 iii) порошок непористого  $\beta$ -трикальция фосфата с медианным размером частиц менее чем приблизительно 20 микрон, причем порошок моногидрата первичного кислого фосфата кальция и порошок непористого  $\beta$ -трикальция фосфата присутствуют в совместной концентрации от приблизительно 3 до приблизительно 20 массовых процентов от общей массы композиции частиц;

10 iv) гранулы непористого  $\beta$ -трикальция фосфата с медианным размером частиц по меньшей мере приблизительно 75 микрон и в концентрации до приблизительно 20 массовых процентов от общей массы композиции частиц;

v) порошок пористого  $\beta$ -трикальция фосфата в количестве до приблизительно 15 массовых процентов от общей массы композиции частиц и

15 vi) ускоритель реакции, приспособленный для ускорения превращения полугидрата сульфата кальция в дигидрат сульфата кальция, причем ускоритель реакции присутствует в концентрации до приблизительно 1 массового процента от общей массы композиции частиц.

22. Композиция частиц по п. 1, содержащая:

20 i) порошок  $\alpha$ -полугидрата сульфата кальция с бимодальным распределением частиц и медианным размером частиц от приблизительно 5 до приблизительно 20 микрон, причем полугидрат сульфата кальция присутствует в концентрации по меньшей мере приблизительно 70 массовых процентов от общей массы композиции частиц, и причем порошок полугидрата сульфата кальция имеет бимодальное распределение частиц,

25 включающее от приблизительно 30 до приблизительно 60 объемных процентов частиц с модой от приблизительно 1,0 до приблизительно 3,0 микрона и от приблизительно 40 до приблизительно 70 объемных процентов частиц с модой от приблизительно 20 до приблизительно 30 микрон от общего объема порошка полугидрата сульфата кальция;

30 ii) порошок моногидрата первичного кислого фосфата кальция;

iii) порошок  $\beta$ -трикальция фосфата с медианным размером частиц менее чем приблизительно 20 микрон, причем порошок моногидрата первичного кислого фосфата кальция и порошок  $\beta$ -трикальция фосфата присутствуют в совместной концентрации от приблизительно 3 до приблизительно 20 массовых процентов от общей массы

35 композиции частиц;

iv) гранулы  $\beta$ -трикальция фосфата с медианным размером частиц от приблизительно 100 до приблизительно 400 микрон и в концентрации до приблизительно 12 массовых процентов от общей массы композиции частиц;

40 v) порошок пористого  $\beta$ -трикальция фосфата в количестве до приблизительно 15 массовых процентов от общей массы композиции частиц, причем порошок пористого  $\beta$ -трикальция фосфата включает менее 50% по массе частиц с размером частиц до приблизительно 63 микрон и более 50% по массе частиц с размером частиц более чем приблизительно 63 микрона; и

45 vi) ускоритель реакции, приспособленный для ускорения превращения полугидрата сульфата кальция в дигидрат сульфата кальция, причем ускоритель реакции присутствует в концентрации до приблизительно 1 массового процента от общей массы композиции частиц.

23. Композиция частиц по любому из пп. 1-22, дополнительно содержащая

биологически активное средство.

24. Композиция частиц по п. 23, причем биологически активное средство выбрано из группы, состоящей из стружки губчатого вещества кости, факторов роста, антибиотиков, пестицидов, химиотерапевтических средств, противовирусных средств, 5 болеутоляющих средств и противовоспалительных средств.

25. Композиция частиц по п. 23, причем биологически активное средство представляет собой пунктат костного мозга.

26. Композиция частиц по п. 23, причем биологически активное средство представляет собой фактор роста, выбранный из группы, состоящей из факторов роста фибробластов, 10 факторов роста тромбоцитов, костных морфогенетических белков, остеогенных белков, трансформирующих факторов роста, LIM белков минерализации, остеонид-индуцирующих факторов, ангиогенинов, эндотелинов; факторов роста и дифференцировки, ADMP-1, эндотелинов, фактора роста гепатоцитов и фактора роста кератиноцитов, гепарин-связывающих факторов роста, белков hedgehog, интерлейкинов, колониестимулирующих 15 факторов, эпителиальных факторов роста, инсулиноподобных факторов роста, цитокинов, остеопонтина и остеонектина.

27. Композиция частиц по любому из пп. 1-22, причем композиция частиц характеризуется временем схватывания согласно измерениям с иглами Вика при смешивании с водным раствором от приблизительно 3 до приблизительно 8 минут.

28. Композиция частиц по любому из пп. 1-22, причем композиция частиц характеризуется временем схватывания согласно измерениям с иглами Гилмора при смешивании с водным раствором от приблизительно 6 до приблизительно 20 минут.

29. Композиция частиц по любому из пп. 1-22, причем размеры пор у порошка пористого  $\beta$ -трикальция фосфата находятся в диапазоне от приблизительно 100 микрон 25 до приблизительно 400 микрон.

30. Композиция частиц по любому из пп. 1-22, причем порошок пористого  $\beta$ -трикальция фосфата характеризуется структурой взаимосвязанных, многонаправленных пор.

31. Композиция частиц по любому из пп. 1-22, причем порошок пористого  $\beta$ -трикальция фосфата имеет общую пористость по меньшей мере приблизительно 50%.

32. Цемент-заменитель костного трансплантата, включающий продукт реакции, образующийся в результате смешивания композиции частиц по любому из пп. 1-22 с водным раствором, причем продукт реакции содержит дигидрат сульфата кальция, 30 брусчат и компонент, представляющий собой пористый  $\beta$ -трикальция фосфат.

33. Цемент-заменитель костного трансплантата по п. 32, содержащий гранулы непористого  $\beta$ -трикальция фосфата.

34. Цемент-заменитель костного трансплантата по п. 32, причем указанный цемент представляет собой слепок с predetermined формой.

35. Цемент-заменитель костного трансплантата по п. 34, причем указанная predetermined форма выбрана из группы, состоящей из пеллет, гранул, блоков, 40 брикетов и дисков.

36. Цемент-заменитель костного трансплантата по п. 32, причем водный раствор содержит карбоновую кислоту.

37. Цемент-заменитель костного трансплантата по п. 36, причем карбоновая кислота представляет собой гидроксикарбоновую кислоту.

38. Цемент-заменитель костного трансплантата по п. 37, причем гидроксикарбоновая кислота представляет собой гликолевую кислоту.

39. Цемент-заменитель костного трансплантата по п. 36, причем карбоновая кислота

нейтрализована до pH от приблизительно 6,5 до приблизительно 7,5.

40. Цемент-заменитель костного трансплантата по любому из пп. 36-39, причем водный раствор дополнительно содержит хлорид натрия.

41. Способ лечения дефекта кости, предусматривающий нанесение цемента-заменителя костного трансплантата по п. 32 на участок с дефектом кости.

42. Набор для получения заменителя костного трансплантата, включающий одну или несколько емкостей, в которых содержится композиция частиц по любому из пп. 1-22, отдельную емкость, в которой содержится стерильный водный раствор, и набор письменных инструкций, в которых описан способ применения набора.

43. Набор для получения заменителя костного трансплантата по п. 42, дополнительно включающий смесительное устройство, приспособленное для смешивания композиции частиц и водного раствора.

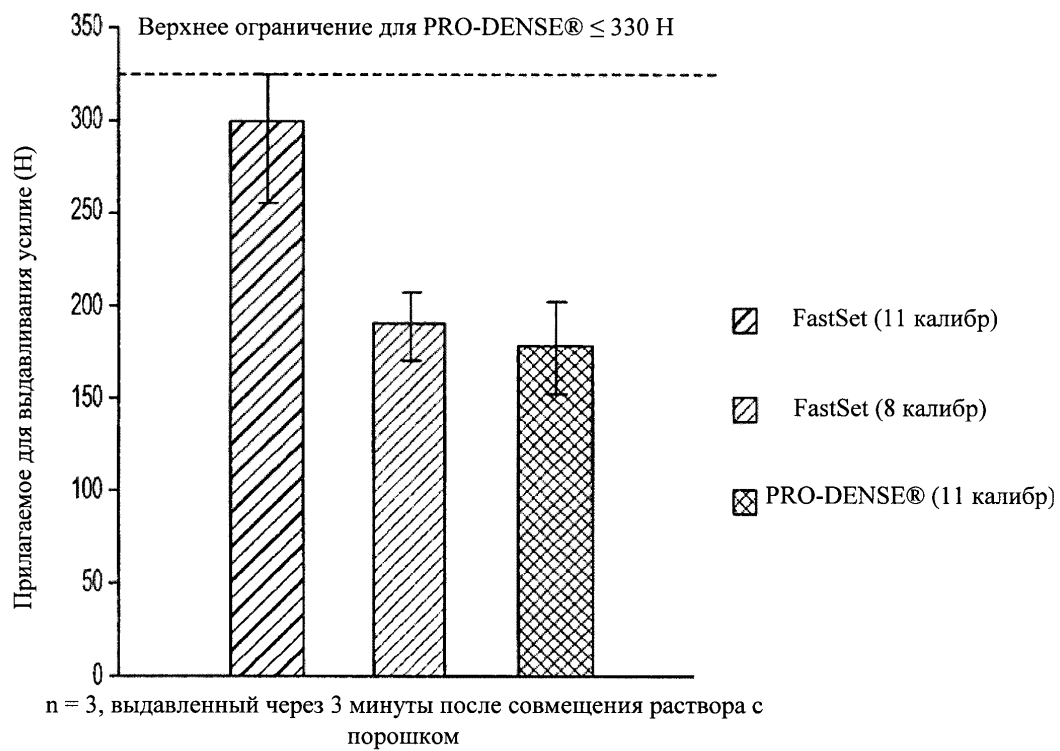
44. Набор для получения заменителя костного трансплантата по п. 43, дополнительно включающий устройство доставки, приспособленное для доставки цементной смеси-заменителя костного трансплантата к участку с дефектом кости.

45. Набор для получения заменителя костного трансплантата по п. 44, причем устройство доставки содержит иглу Джамшиди.

46. Набор для получения заменителя костного трансплантата по п. 42, причем одна часть композиции частиц содержится в первом шприце, а другая часть композиции частиц содержится во втором шприце, и причем набор дополнительно включает коннектор для шприцев, приспособленный для соединения первого и второго шприца так, чтобы можно было смешивать содержимое каждого шприца.

47. Набор для получения заменителя костного трансплантата по п. 42, дополнительно включающий по меньшей мере один шприц, содержащий по меньшей мере часть композиции частиц, и адаптер к флакону, приспособленный для соединения шприца с емкостью, в которой содержится стерильный водный раствор.

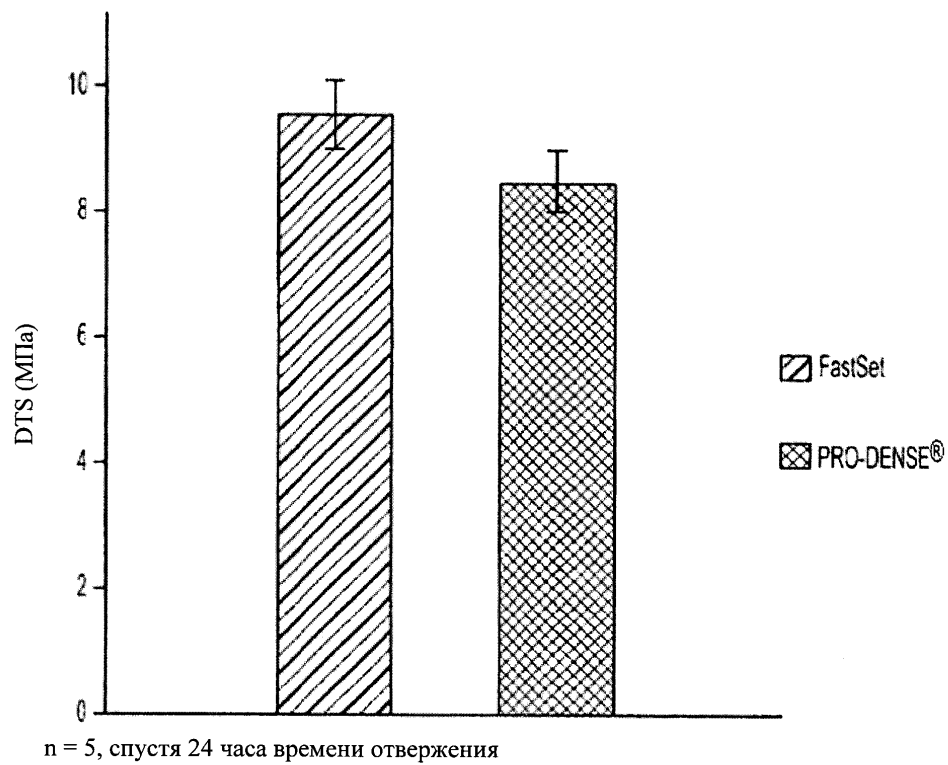
1/5



Фиг. 1

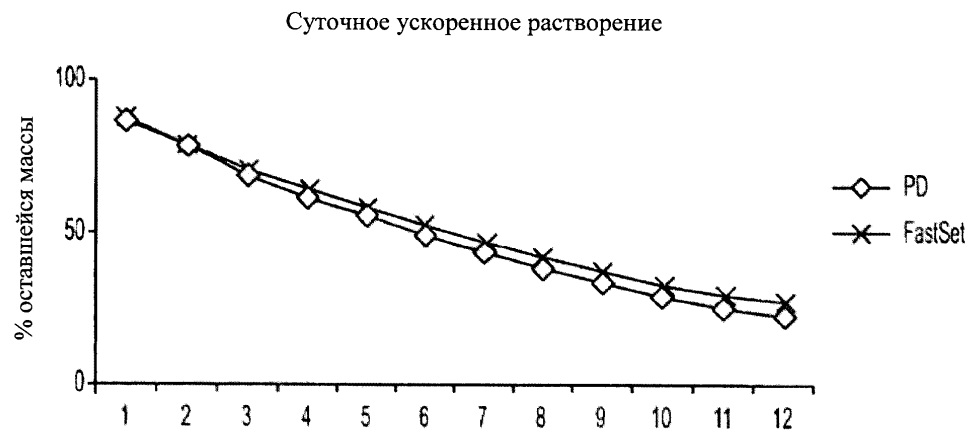


2/5

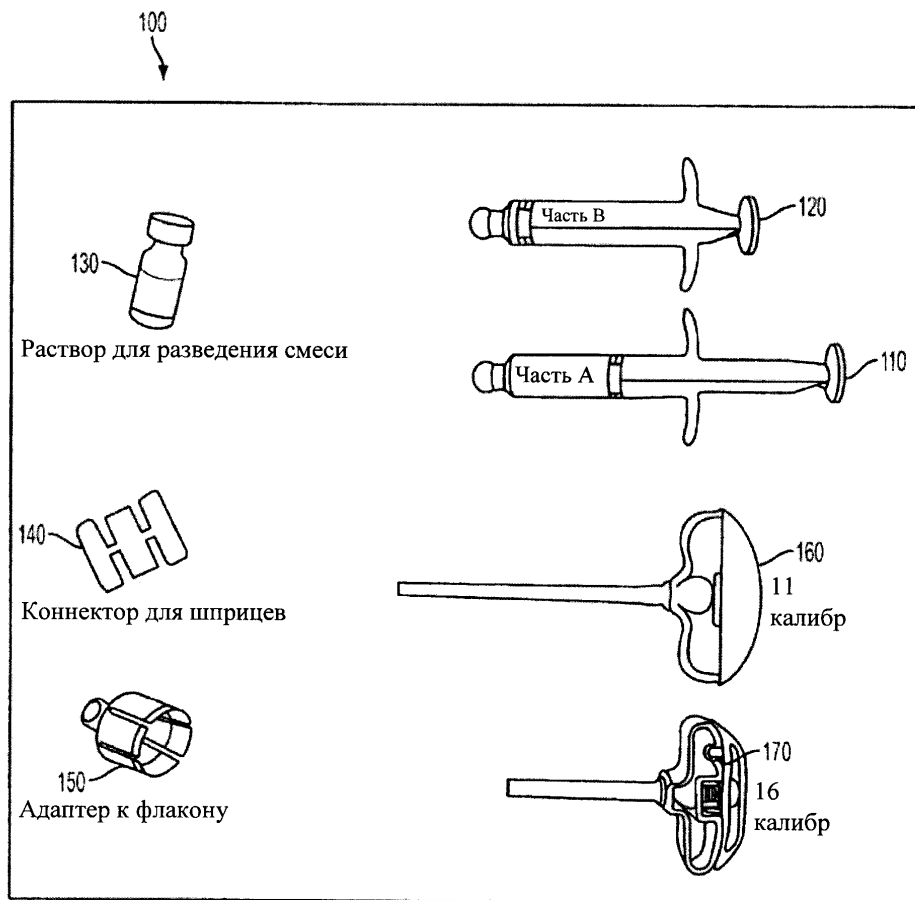


Фиг. 2

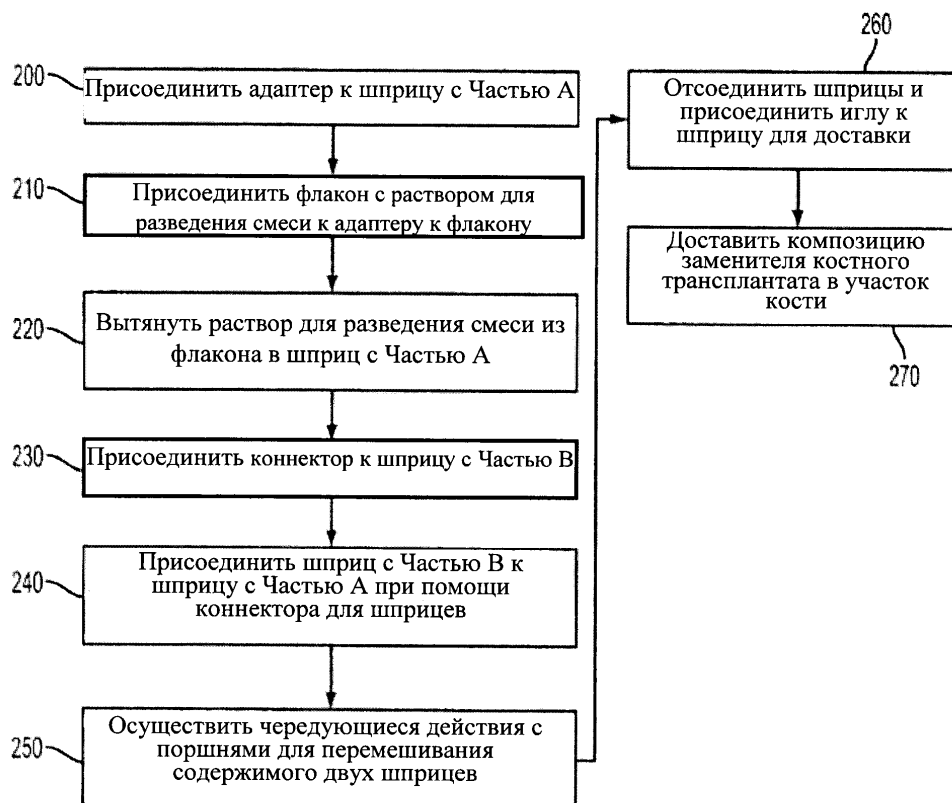
3/5



Фиг. 3



Фиг. 4



Фиг. 5