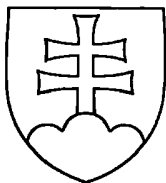


SLOVENSKÁ REPUBLIKA

(19) SK



ÚRAD
PRIEMYSELNÉHO
VLASTNÍCTVA
SLOVENSKEJ REPUBLIKY

**ZVEREJNENÁ PRIHLÁŠKA
VYNÁLEZU**

(21) Číslo dokumentu:

1144-95

(13) Druh dokumentu: **A3**

(51) Int. Cl.⁶ :

A 61L 25/00

(22) Dátum podania: 13.09.95
(31) Číslo prioritnej prihlášky: P 44 33 201.7
(32) Dátum priority: 17.09.94
(33) Krajina priority: DE
(43) Dátum zverejnenia: 03.04.1996
(86) Číslo PCT:

(71) Prihlasovateľ: Merck Patent Gesellschaft mit beschränkter Haftung, Darmstadt, DE;

(72) Pôvodca vynálezu: Nies Berhold Dr., Darmstadt, DE;
Franz Hans-Werner, Darmstadt, DE;

(54) Názov prihlášky vynálezu: **Spôsob výroby kostných cementov s obsahom účinných látok**

(57) Anotácia:

Kostný cement s obsahom účinných látok pre kostné náhrady alebo pre implantovateľné farmaceutické prostriedky sa skladá z 50 až 75 % hmotn. pevnej zložky, ktorú tvorí jemný polymerizát esterov kyseliny akrylovej a/alebo metakrylovej, prípadne ďalšie prísady, ako sú katalyzátory polymerizácie, röntgenové kontrastné činidlá, plnivá a farbivá a z 25 až 50 % hmotn. kvapalnej zložky, ktorú tvoria monoméne estery kyseliny akrylovej a/alebo metakrylovej, prípadne ďalšie prísady, ako sú urýchľovače polymerizácie a stabilizátory. Vyrába sa tak, že sa účinná látka rozpúšťa v organickom rozpúšťadle, ktorého podiel nepresahuje hmotnostne 50 % vzťahnutých na kvapalnú zložku a tento roztok sa zmiešava s kvapalnou zložkou alebo s pevnou zložkou. Účinnou látkou môžu byť cytostatiká, antibiotiká, anti-septiká alebo látka podporujúca rast kostí.

Spôsob výroby kostných cementov s obsahom účinných látok

Oblasť techniky

Vynález sa týka spôsobu výroby kostných cementov s obsahom účinných látok i kostných náhrad alebo implantovateľných farmakologických depozitov, z nich vyrobených.

Doterajší stav techniky

Už dlho sú známe kostné cementy, materiály kostných náhrad a implantovateľné kostné depozity na báze akrylátových plastov. Polymérne materiály na báze esterov kyseliny akrylovej a metakrylovej sa pre svoju biokompatibilitu, vynikajúce pevnostné vlastnosti, priaznivé vlastnosti pri uvoľňovaní včlenených farmakologických účinných látok a v neposlednom rade vzhľadom na svoju spracovateľnosť osvedčili.

Bežné kostné cementy sa skladajú hmotnostne približne z 50 až 75 % pevnej zložky, zostávajúcej z jemného polyméru esteru akrylovej a/alebo metakrylovej kyseliny, prípadne z ďalších prísad, ako sú katalyzátory polymerizácie, röntgenové kontrastné činidlá, plnidlá a farbivá a približne z 25 až 50 % tekutej zložky zostávajúcej z monomérnych esterov kyseliny akrylovej a/alebo metakrylovej, prípadne z ďalších prísad, ako sú urýchľovače polymerizácie a stabilizátory. Pre použitie sa pevná zložka a tekutá zložka zmiešajú na tekutú až polotekutú pastu, ta sa vnesie do požadovanej formy a použije sa pre zacementovanie protézy v mieste implantácie. K vytvrdeniu hmoty dôjde behom polymerizácie reakciou vyvolanou zmiešaním zložiek.

Veľmi používaný je napríklad kostný cement, ktorý obsahuje v normálnom balení dva sáčky po približne 40 g prášku polyméru a dve ampulky po 20 ml kvapalného monoméru. Práškom je jemnozrnný polymér metylesteru kyseliny metakrylovej s kopolymérnym podielom

metylesteru kyseliny akrylovej. Ako katalyzátor je do prášku pridaný približne hmotnostne 0,5 % dimetylbenzoylperoxid. Pre označenie materiálu sú pri výrobe vpolymérovane malé množstvá chlorofylu. Prídavne obsahuje prášok obyčajne röntgenové kontrastné činidlo, ako je napríklad oxid zirkoničitý. Príslušná kvapalina sa skladá z monoméneho metylesteru kyseliny metakrylovej, do ktorého je pridaný ako urýchľovač polymerizácie približne 0,7 % dimetyl-p-toluidín a ako stabilizátor nepatrné množstvo hydrochinónu. Tiež táto kvapalina je pre označenie spravidla ofarbená malým množstvom chlorofylu. Prášok v polyetylénovom sáčku je sterilizovaný etylénoxidom. Kvapalina sa sterilizuje a plní sa do sklenených ampuliek.

Pri zmiešaní dvoch hmotnostných dielov prášku s jedným hmotnostným dielom kvapaliny reaguje dibenzoylperoxid s dimetyl-p-toluidínom v kvapaline, čím je vyvolaná radikálová polymerizácia. Zmes sa volí tak, že už po približne jednej minúte sa dá použiť ako cestovitá pasta. Tato pasta zostane tvárna po niekoľko minút a potom sa začne vytvrdzovať za vývoja tepla. Po približne 5 až 10 minútach je polymerizácia v podstate ukončená. V priebehu polymerizácie, pokiaľ je pasta tvárna, môže byť uvedená do požiadovaného tvaru, teda napríklad k vyplneniu kostových dutín alebo k zacementovaniu protéz priamo v tele alebo k výrobe tvaroviek, ktoré sa vytvrdia mimo telo a potom sa môžu použiť v ľubovoľnom mieste v tele.

Pri početných indikáciách je žiadúce, aby kostný cement obsahoval farmakologicky účinné látky. Tak je možné aplikovať kostné cementy obsahujúce cytostatiká pri liečbe kostových defektov po odstránení kostových nádorov. Pri cementovaní protéz a pri osteosyntéze sú výhodné kostné cementy obsahujúce antibiotiká, antiseptiká, prípadne látky podporujúce rast kostí. Tvarovky z kostných cementov, obsahujúcich účinné látky, môžu byť implantované do mäkkých tkanív ako miestne deponované účinné látky s ich oneskoreným uvoľňovaním.

V patentovom spise číslo EP 0 202445 A1 je napríklad opísaný kostný cement obsahujúci cytostatiká a z nej vyrobený deponovateľný farmakologický prostriedok s osobitne vhodnými uvoľňovacími vlastnosťami. Z uvedeného patentového spisu vyplýva, že príslušná účinná látka sa k základnému materiálu kostného cementu, teda k predpolymérom alebo k monomérom, primieša vo forme jemného prášku, takže je potom vo vzniknutom polyméru rovnomerne rozložená.

V praxi sa však ukázalo, že príprava zložiek kostných cementov v prefabrikovanej forme, kde buď jedna zo zložiek, s výhodou polymerizát, už obsahuje farmakologicky účinnú látku, alebo je účinná látka balená oddelene, aby mohla byť pridaná pri zmiešavaní, nezodpovedá požiadavkám, ktoré musia byť kladené na liečebný výrobok určený k implantácii do tela. V prípade takého kostného cementu, obsahujúceho účinnú látku, prípadne jeho zložiek nie je totiž možné vykonať potrebnú a pri zodpovedajúcich produktoch bez účinnej látky, bezproblémovú sterilizáciu obvyklými spôsobmi, ako ožiareníím gama-lúčmi alebo zaplynovaním etylénoxidom. Početné, do úvahy pripadajúce farmakologicky účinné látky sú citlivé na gama-žiarenie alebo na etylénoxid. To sa týka predovšetkým cytostatik, ako s výhodou používannej účinnej látky Methotrexát. Sterilná filtrácia tekutej monomérskej zložky, do ktorej sa pridala účinná látka vo forme jemného prášku, vedie nakoniec k oddeleniu v monoméru v podstate nerozpustnej účinnej látky. Príprava všetkých týchto troch zložiek kostného cementu by podľa toho vyžadovala dostupnosť farmaceuticky účinnej látky zo sterilnej výrobnjej linky. Výroba farmaceuticky účinnej látky za prieběžne sterilných podmienok by z dôvodov, ktoré sú jasné, bola veľmi nákladná.

Je teda úlohou vynálezu vyvinúť spôsob, ktorým by bolo možné pripravovať kostné cementy obsahujúce účinné látky, prípadne ich polotovary a tiež následné výrobky jednoduchým spôsobom v sterilnej forme.

Teraz sa s prekvapením zistilo, že kostný cement, skladajúci sa z pevnej polymérnej zložky, z kvapalnej monomérskej zložky a z roztoku farmaceuticky účinnej látky v organickom rozpúšťadle, ktorej podiel nepresahuje hmotnostne 50 % vzťahnuté na kvapalnú zložku, nevykazuje prakticky žiadne zmeny z hľadiska spracovateľnosti, vytvrdzovania a mechanickej pevnosti. Pri tomto zložení a postupu je možné podrobiť roztok účinnej látky sterilnej filtrácii pred zmiešaním s monomérskou zložkou alebo so zložkou pevnej látky, takže všetky tieto tri zložky kostného cementu môžu byť k dispozícii v sterilnej forme.

Podstata vynálezu

Spôsob výroby kostných cementov s obsahom účinnej látky, ako i materiálov kostných náhrad, z nich vyrobených, alebo implantovateľných farmakologických prostriedkov, pričom kostný cement sa skladá hmotnostne približne z 50 až 75 % pevnej zložky, zostávajúcej z jemného polymerizátu esterov kyseliny akrylovej a/alebo metakrylovej a prípadne z ďalších prísad, ako sú katalyzátory polymerizácie, röntgenové kontrastné činidlá, plnidlá a farbivá a približne z 25 až 50 % kvapalnej zložky, zostávajúcej z monomérsnych esterov kyseliny akrylovej a/alebo metakrylovej, ako i prípadne z ďalších prísad, ako sú urýchľovače polymerizácie a stabilizátory, ktoré sa miešajú na tekutú alebo polotekutú pastu, prípadne sa vpravujú do požadovanej formy a potom sa vytvrdzujú, spočíva podľa vynálezu v tom, že sa účinná látka rozpustí v organickom rozpúšťadle, ktorého podiel nepresahuje hmotnostne 50 %, vzťahnuté na kvapalnú zložku, a tento roztok sa zmieša s tekutou zložkou alebo s pevnou zložkou.

Pri spôsobe podľa vynálezu je možné použiť všetky bežné kostné cementy na akrylát/metakrylátovej báze prípadne pre ne používané východiskové látky. Kostné cementy tohto druhu sú obchodne dostupné. Ich zloženie a spôsob ich spracovania sú pracovníkom v odbore známe.

Podľa vynálezu sa pri výrobe kostného cementu s obsahom účinnej látky rozpustí napred účinná látka v organickom rozpúšťadle a potom sa tento roztok účinnej látky zmieša s tekutou monomérou zložkou alebo s jemnozrnnou polymérou pevnou zložkou kostného cementu. Roztok účinnej látky je možné bez problémov sterilizovať sterilnou filtráciou, takže tým sú všetky zložky kostného cementu s obsahom účinnej látky, teda tiež roztok účinnej látky, sterilizované a sú v sterilnej pohotovostnej forme udržiavané a môžu byť za sterilných podmienok spracované na kostný cement hotový k použitiu.

K príprave roztoku účinnej látky sa hodia v podstate všetky obvyklé organické rozpúšťadlá. Účelne sa volia také organické rozpúšťadlá, v ktorých je vybrané liečivo dobre rozpustné, takže sa dá pripraviť podľa možnosti vysoko koncentrovaný roztok s ktorým sa tekutá monomérou zložka dá dobre zmiešať na homogénnu fázu. Množstvo rozpúšťadla sa volí tak, aby neprekročilo hmotnostne 50 %, vzťahnuté na kvapalnú monomérou zložku. Tým je zaručené, že sa nezmení vytvrdzovacia charakteristika a mechanická pevnosť vytvrdeného kostného cementu. S výhodou sa volí také množstvo rozpúšťadiel, že ich podiel je hmotnostne 5 až 25 % a najmä 10 až 15 %, vzťahnuté na kvapalnú zložku.

Množstvo farmaceuticky účinnej látky, ktoré sa uplatní, závisí od jeho špecifickej účinnosti, lekárskej indikácii a od príslušného profilu požiadaviek na kostný cement, prípadne závisí od materiálu kostných náhrad, ktoré z neho majú byť vyrobené alebo od deponovaného prostriedku. Spravidla postačí podiel farmaceuticky účinnej látky hmotnostne 0,1 až 5 %, vzťahnuté na hmotnosť kostného cementu ako celku; v jednotlivých prípadoch, najmä pri výrobe implantovateľných farmaceutických deponátov, môže byť podiel účinnej látky i vyšší, hmotnostne približne do 40 %.

Podľa vynálezu môžu byť do kostných cementov zapracované všetky farmaceuticky účinné látky, ktoré sú v závislosti od svojho profilu pôsobnosti užitočné v kostných cementoch, v kostných náhradách a v implantovateľných depozitoch liečiv a sú dostatočne odolné voči zložkám kostných cementov a voči teplotám pri vytvrdzovaní. Ako účinné látky prichádzajú do úvahy s výhodou cytostatiká, ako sú napríklad Methotrexat, Cisplatin, Cyklofosamid, Fluoruracil, Doxorubicin; ďalej antibiotiká, ako sú napríklad Gentamicin, Clindamycin, Vancomycin, Teicoplanin; a ďalej antiseptiká, ako tiež látky podporujúce rast kostí. Spôsob podľa vynálezu sa hodí osobitne pre výrobu kostných cementov, ktoré obsahujú cytostatiká a pre ktoré podľa súčasných spôsobov nie je možná konečná sterilizácia. Ako obzvlášť vhodný a výhodný sa spôsob podľa vynálezu osvedčil pre cytostatikum Methotrexat.

S prekvapením sa zistilo, že charakteristika uvoľňovania kostného cementu obsahujúceho Methotrexat, ktorý bol vyrobený spôsobom podľa vynálezu, je značne lepší, ako keď je Methotrexat, čo bolo dosiaľ bežné, primiešavaný do zložiek kostného cementu len vo forme jemnej pevnej látky. Charakteristika uvoľňovania zodpovedá približne charakteristike uvoľňovania kostného cementu obsahujúceho Methotrexat, do ktorého boli pre zlepšené uvoľňovanie účinnej látky pridané prísady, ako aminokyseliny, osobitne ako je to opísané v európskom patentovom spise číslo EP 0 202445 A1, pridané v tvare obzvlášť jemných častíc. U kostných cementov vyrobených spôsobom podľa vynálezu je možné také prísady pominúť, bez toho, aby to bolo na úkor charakteristiky uvoľňovania.

Ako vhodné rozpúšťadlá pre Methotrexat sa dobre osvedčili 2-pyrolidón, N-metylpyrolidón, dimetylsulfoxid (DMSO), tetrahydrofurán, dioxán, etylén, glykol, propándiol alebo ich zmesi. Osobitne vhodný je 2-pyrolidón a N-metylpyrolidón, ako i zmes 1 : 1 dimetylsulfoxidu a propándiolu.

Methotrexat je možné použiť vo forme dvojsodnej soli alebo tiež vo forme voľných kyselín. Rozpustnosť účinnej látky v hore uvedených rozpúšťadlách je taká, že pre obvyčajne používané množstvo Methotrexatu, totiž hmotnostne 0,1 až 4 % vzťahnuté na kostný cement ako celok, môže byť množstvo rozpúšťadla napríklad desatina množstva monoméru.

Pri prisadzovaní a zmiešaní roztoku Methotrexatu s tekutým monomérom dochádza k vyzrážaniu účinnej látky zo zmesi kvapalín vo forme jemne disperznej pevnej látky. Predpokladá sa, že prítomnosť účinnej látky v kostnom cemente v tejto jemne dispergovanej forme zodpovedá za zlepšenie charakteristiku uvoľňovania, v porovnaní s obvyklým primiešaním.

Samozrejme môže byť uvoľňovanie účinnej látky ovplyvnené a prípadne ešte zlepšené známymi obvyklými prísadami. Ako také prísady pripadajú do úvahy aminokyseliny, ako je arginín, i hydroxylapatit alebo hydrogenuhlíčan sodný vo forme podľa možnosti jemných častíc pod 100 μm . Týmito prísadami sa dá regulovať počiatková koncentrácia uvoľňovania účinnej látky.

Zložka pevnej látky, ktorou je obvyčajne perlový polymerizát metakrylátového metylakrylátového kopolyméru s veľkosťou častíc 5 až 250 μm , obsahuje polymeračný katalyzátor, ako napríklad dibenzoylperoxid. Ďalej môže obsahovať röntgenové kontrastné činidlá, ako napríklad oxid zirkoničitý, farbivá k značeniu, ako napríklad chlorofyl a plnidlá a prípadne ďalšie prísady. Bežnými plnidlami sú napríklad osteoinduktívne prípadne osteokonduktívne pôsobiace fosfáty vápenaté, ako najmä hydroxylapatit a trikalciumpfosfát. Podiel všetkých týchto prísad môže kolísať v širokom rozmedzí a závisí od príslušného profilu požiadaviek na kostný cement, prípadne od zodpovedajúcich následných výrobkov. Spravidla neprekračuje hmotnostne 30 % vzťahnutých na pevnú látku. Kvaplná monoména zložka, metylmetakrylát, obsahuje spravidla urýchľovač polymerizácie, ako dimetyl-p-toluidín a hydrochinón ako stabilizátor v obvyklých množstvách. Ďalej môžu byť obsiahnuté

farbivá a iné účelné prísady. Pevnú zložku je možné bez problémov sterilizovať gama-lúčmi alebo etylénoxidom. Kvapalná zložka a roztok účinnej látky môžu byť podrobené vždy sterilizácii. Obidve zložky je možné plniť oddelene a sterilne do zodpovedajúcich obalov.

Kostný cement s obsahom účinnej látky sa pripravuje účelne vo forme súprav skladajúcich sa z troch oddelených balíčkov. Zložka (a) obsahuje pevný podiel zostávajúci z jemného polymerizátu esterov kyseliny akrylovej a/alebo metakrylovej i prípadne z ďalších prísad, ako sú polymeračné katalyzátory, röntgenové kontrastné činidlá, plnidlá a farbivá, ktorých podiel je hmotnostne 50 až 75 %, vzťahnuté na kostný cement ako celok. Zložka (b) obsahuje kvapalnú zložku zostávajúcu z monomérnych esterov kyseliny akrylovej a/alebo metakrylovej, prípadne z ďalších prísad, ako je urýchľovač polymerizácie a stabilizátor, ktorých podiel je hmotnostne približne 25 až 50 %, vzťahnuté na kostný cement ako celok. Zložka (c) obsahuje roztok účinnej látky v organickom rozpúšťadle, ktorého podiel nepresahuje hmotnostne 50 %, vzťahnuté na kvapalnú zložku.

S výhodou sú množstvá zložiek navzájom tak odmerané, že sa zmieša celý obsah troch balíčkov. Odmeriavanie množstiev sa riadi podľa určeného zámeru použitia a podľa toho, či je požadovaný cement s nízkou, strednou alebo s vysokou viskozitou. Zložka pevnej látky je pri tom podrobená konečnej sterilizácii gama-žiarením alebo etylénoxidom, kvapalná monomérna tekutá látka a roztok účinnej látky sú podrobené sterilnej filtrácii a sterilne sa plnia do vhodných obalov.

Účelné je doplnenie tejto súpravy zariadením pre zmiešavanie a/alebo nanášanie kostného cementu. Zodpovedajúce zariadenia sú známe a bežne používané. S výhodou umožňujú príslušné zariadenia zmiešavanie kostného cementu vo vakuu i kombinované vytlačovanie kostného cementu pomocou trysky.

Výroba kostného cementu s obsahom účinných látok pre priame použitie a jeho ďalšie spracovanie je úplne podobné ako pri systémoch kostných cementov, známych zo stavu techniky len s tým rozdielom, že sa napred uvádzajú do styku roztok účinnej látky a kvapalná monoména zložka a navzájom sa zmieša a potom sa k tejto zmesi pridá práškový polymér. Rovnako je možné napred zmiešať práškový polymér s roztokom účinnej látky a potom pridať monomér. Po dôkladnom premiešaní zložiek začne vplyvom obsiahnutého polymeračného katalyzátoru polymerizácie; počas niekoľkých minút zostáva hmota tekutá až plasticky tvárna; potom vznikne vytvrdený konečný výrobok.

Kostný cement s obsahom účinnej látky je možné použiť obyčajne v tekutom, prípadne v plastickom stave k implantácii kostných náhrad. Chirurg môže hmotu tiež spracovať do hocijakého tvaru a veľkosti a potom ju implantovať po vytvrdení ako miestne deponovanú účinnú látku do ošetrovaných miest v tele. Také implantovateľné depozity liečiv je možné ponúkať tiež ako prefabrikáty.

Vynález bližšie objasňuje príklad praktického rozpracovania, ktorý však vynález v žiadnom ohľade neobmedzuje.

Príklad uskutočnenia vynálezu

V 0,5 litru pyrolidónu sa rozpustí 125 g kyseliny metotrexatovej a sterilne sa filtruje cez teflónový filter 0,2 μm a sterilne sa plní do 1 ml hnedých injekčných ampuliek a sterilne sa uzavrie.

Sterilnou injekčnou striekačkou sa roztok Methotrexátu z ampulky nasaje a zmieša sa s 10 ml metylmetakrylátu. Methotrexat sa pri tom vyzráža vo forme jemnej disperzie.

Do suspenzie sa pridá prášok kostného cementu so zložením 15,5 PMMA/PMA-kopolyméru (94/6), 3 g prášku hydroxylapatitu (2 až 5 μm) a 2 g práškového oxidu zirkoničitého.

Monomér a polymér obsahujú obvyklý štartovací systém z dime-tylparatoluidínu a dibenzoylperoxidu. Po dôkladnom premiešaní je cement pripravený k aplikácii.

Priemyslová využiteľnosť

Kostný cement s obsahom účinných látok prípadne pre kostné náhrady alebo pre implantovateľné farmaceutické depozity sa skladá z pevnej zložky a z kvapalnej zložky a vyrába sa tak, že sa účinná látka rozpúšťa v organickom rozpúšťadle, ktorého podiel nepresahuje hmotnostne 50 % vzťahnutých na tekutú zložku a tento roztok sa zmiešava s tekutou zložkou alebo s pevnou zložkou.

P A T E N T O V É N Á R O K Y

1. Spôsob výroby kostných cementov s obsahom účinnej látky, ako i materiálov kostných náhrad, z nich vyrobených, alebo implantovateľných farmakologických prostriedkov, pričom kostný cement sa skladá hmotnostne približne z 50 až 75 % pevnej zložky, zostávajúcej z jemného polymerizátu esterov kyseliny akrylovej a/alebo metakrylovej a prípadne z ďalších prísad, ako sú katalyzátory polymerizácie, röntgenové kontrastné činidlá, plnidlá a farbivá a približne z 25 až 50 % kvapalnej zložky, zostávajúcej z monomérnych esterov kyseliny akrylovej a/alebo metakrylovej, ako i prípadne z ďalších prísad, ako sú urýchľovače polymerizácie a stabilizátory, ktoré sa miešajú na tekutú alebo polotekutú pastu, prípadne sa vpraví do požadovanej formy a potom sa vytvrdzujú, v y z n a č u j ú c i s a t ý m , že sa účinná látka rozpustí v organickom rozpúšťadle, ktorého podiel nepresahuje hmotnostne 50 %, vzťahnuté na kvapalnú zložku, a tento roztok sa zmieša s tekutou zložkou alebo s pevnou zložkou.
2. Spôsob podľa nároku 1, v y z n a č u j ú c i s a t ý m , že podiel rozpúšťadla je hmotnostne 5 až 25 %, s výhodou 10 až 15 %, vzťahnuté na tekutú zložku.
3. Spôsob podľa nároku 1 alebo 2, v y z n a č u j ú c i s a t ý m , že sa pevná zložka podrobuje konečnej sterilizácii žiarením a/alebo etylénoxidom a kvapalná zložka a roztok účinnej látky sa sterilizačne filtrujú.
4. Spôsob podľa nároku 1 až 3, v y z n a č u j ú c i s a t ý m , že účinnými látkami sú cytostatiká, antibiotiká, anti-septiká alebo látka podporujúca rast kostí.
5. Spôsob podľa nároku 4, v y z n a č u j ú c i s a t ý m , že sa ako účinná látka používa Methotrexát.

6. Spôsob podľa nároku 1 až 5, v y z n a č u j ú c i s a t ý m , že sa ako rozpúšťadlo používa 2-pyrolidón, N-metylpyrolidón, dimetylsulfoxid, tetrahydrofurán, dioxán, etylén-glykol, propándiol alebo ich zmesi.

7. Súprava k príprave kostného cementu s obsahom účinných látok, v y z n a č u j ú c i s a t ý m , že sa skladá z oddelených balení

(a) pevného podielu zostávajúceho z jemného polymerarizátu esterov kyseliny akrylovej a/alebo metakrylovej a prípadne z ďalších prísad, ako sú polymeračné katalyzátory, röntgenové kontrastné činidlá, plnidlá a farbivá, ktorých podiel je hmotnostne 50 až 75 %, vzťahnuté na kostný cement ako celok,

(b) tekutej zložky zostávajúcej z monomérnych esterov kyseliny akrylovej a/alebo metakrylovej a prípadne z ďalších prísad, ako sú urýchľovač polymerizácie a stabilizátor, ktorých podiel je hmotnostne 25 až 50 %, vzťahnuté na kostný cement,

(c) roztoku účinnej látky v organickom rozpúšťadle, ktorého podiel nepresahuje hmotnostne 50 %, vzťahnuté na kvapalnú zložku,

prípadne zariadenie pre zmiešavanie a/alebo vyprázdňovanie kostného cementu.

8. Súprava k príprave kostného cementu s obsahom účinných látok podľa nároku 7, v y z n a č u j ú c i s a t ý m , že podiel (a) sa podrobuje konečnej sterilizácii ožiarением a/alebo etylénoxidom a podiely (b) a (c) sa sterilizujú filtráciou.

9. Súprava k príprave kostného cementu s obsahom účinných látok podľa nároku 7, v y z n a č u j ú c i s a t ý m , že podiel (c) ako účinnú látku obsahuje Methotrexat.