



19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 357 172**

51 Int. Cl.:  
**A61L 31/14** (2006.01)  
**A61F 2/30** (2006.01)  
**C08G 63/12** (2006.01)  
**C08G 63/20** (2006.01)  
**B29C 67/24** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **08352013 .0**  
96 Fecha de presentación : **13.06.2008**  
97 Número de publicación de la solicitud: **2011527**  
97 Fecha de publicación de la solicitud: **07.01.2009**

54 Título: **Procedimiento de preparación de un producto biodegradable macizo para uso médico.**

30 Prioridad: **02.07.2007 FR 07 04752**  
**02.07.2007 US 772336**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**19.04.2011**

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
**19.04.2011**

73 Titular/es: **TEKNIMED SAS**  
**8, rue du Corps Franc Pommies**  
**65500 Vic en Bigorre, FR**

72 Inventor/es: **Leonard, Alain y**  
**Sender, Cyril**

74 Agente: **Manresa Val, Manuel**

ES 2 357 172 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

## DESCRIPCIÓN

La presente invención se refiere al campo de los dispositivos médicos utilizados en cirugía ósea y, en particular, a los sistemas de obturación del canal medular utilizados durante el cierre de una prótesis. Tiene como objetivo un procedimiento de preparación de un producto biodegradable de uso médico, tal como un obturador de diáfisis, en el que el poli (sebacato de glicerol) se forma en moldes elásticos con una superficie completamente lisa.

Las prótesis totales (de la articulación coxofemoral, rodilla...) permiten sustituir una articulación deteriorada y de este modo aliviar el dolor y mejorar la movilidad del paciente. Las principales indicaciones para disponer dicho tipo de implantes son los deterioros articulares y determinadas fracturas.

En una artroplastia total de la articulación coxofemoral cementada, se introduce una prótesis en la cavidad medular y se fija con la ayuda de un cemento acrílico, realizada habitualmente de PMMA (polimetilmetacrilato de metilo). La reacción de polimerización del monómero se produce en pocos minutos. La colocación de una prótesis total de la articulación coxofemoral cementada requiere una buena preparación de las superficies óseas y un llenado homogéneo y total del canal proximal con cemento acrílico. La introducción de la prótesis en la cavidad medular llena de cemento provoca que se presione este último y tienda a salir de la zona de la prótesis por el orificio proximal o a entrar en contacto con la médula ósea. Estos huecos son responsables de los fenómenos de concentraciones de tensiones y de puntos de fractura. Para evitar dichos fenómenos, resulta necesaria la utilización de un obturador diafisario dispuesto en la cavidad medular, en la parte inferior de la zona implantada. La función principal del obturador es evitar la formación de dichas zonas sin cemento alrededor de la prótesis limitando al avance del cemento en la parte distal. Ello permite no únicamente evitar la propagación del PMMA y de su monómero en la médula ósea, sino aumentar asimismo la presión intramedular con la implantación de la prótesis y favorecer de este modo una buena estabilidad de la prótesis por interpenetración del cemento en el tejido óseo circundante.

El interés de la oclusión de la diáfisis femoral durante una artroplastia total de la articulación coxofemoral cementada está, hoy en día, plenamente establecido. El obturador tiene que ser estéril, biocompatible y suficientemente flexible para adaptarse a las irregularidades de la forma del canal diafisario. La obturación se realizó con distintos tipos de taponos descritos en la técnica:

- tapón de cemento acrílico,
- tapón de polietileno (PE), silicona, tereftalato de polietileno (PET) o poliéter éter cetona (PEEK)
- tapón de hueso esponjoso, extraído de la pieza de osteotomía o perforado en la parte superior de la cavidad medular,
- tapón de material biorreabsorbible basado en la gelatina, el ácido poliláctico o un copolímero de PEGT/PBT (Polyactive™).

En función de su naturaleza, dichos obturadores adolecen de inconvenientes. Algunos son demasiado rígidos y no se adaptan suficientemente a la forma del conducto femoral para evitar fugas de cemento. Dicha rigidez considerable proporciona asimismo a dichos sistemas una tendencia a la migración distal durante la implantación de la prótesis. En su mayoría no son biodegradables, lo que dificulta la intervención quirúrgica durante una posible intervención posterior. De hecho, dicha extracción se debe realizar sin que se originen residuos responsables de los fenómenos bien conocidos de osteólisis y se alargue la duración de la intervención.

Los obturadores de ácido poliláctico biorreabsorbibles pueden provocar respuestas inflamatorias en determinados pacientes y no se permite la utilización de hueso esponjoso ya que se observa con frecuencia la formación de un puente óseo difícil de eliminar.

Los taponos basados en la gelatina no adolecen de dicho tipo de inconvenientes y actualmente se utilizan ampliamente. Sin embargo, al estar constituidos en su mayor parte por gelatina de origen porcino, se pueden considerar como vehículos potenciales de elementos patológicos (priones...) y para algunos pacientes son de naturaleza alérgica. Los requisitos de seguridad sanitaria obligan a partir de ahora a que los dispositivos médicos no presenten duda alguna en lo que se refiere a su inocuidad, de conformidad con el principio de precaución. Por último, su utilización en pacientes de religión judía o musulmana puede ser mal interpretado. La limitación o prohibición de este tipo de producto se ha de evitar mediante el desarrollo de un nuevo obturador.

El obturador obtenido según el procedimiento de la presente invención presenta todas las propiedades físico-químicas y mecánicas necesarias para su función, careciendo totalmente de cualquier sustancia que pueda suponer un riesgo para la salud del paciente. El procedimiento según la presente invención permite de este modo obtener un polímero alternativo a la formulación basada en la gelatina porcina utilizada actualmente. Tras realizar unas pruebas preliminares de laboratorio en distintos sistemas, se ha descubierto que el polímero denominado PGS (poli (sebacato de glicerol)) cumple con todos los criterios de las especificaciones definidas anteriormente, siempre que su producción se realice en unas condiciones bien definidas para obtener unos objetos macizos compactos y homogéneos, que carecen de defectos estructurales. Este nuevo material es totalmente sintético, biorreabsorbible y presenta unas propiedades elásticas parecidas a las del producto actual.

De este modo, el PGS realizado se obtiene por policondensación directa del glicerol y el ácido sebácico. Se

conoce y se utiliza en el campo de la ingeniería de tejidos como portador de cultivos. Sin embargo, su aplicación se encuentra limitada en forma de películas delgadas con nerviaciones para guiar la formación de tejidos. Se utiliza asimismo en forma de hilo, partículas, tubo, fibras, tramas tejidas. Mediante el procedimiento de polimerización descrito hasta la fecha en el estado de la técnica (WO 03/064496) se obtienen únicamente objetos muy delgados.

5 Dicho procedimiento consiste en condensar una mezcla de glicerol y ácido sebácico a 120 °C siguiendo un ciclo de presión en dos etapas en los moldes rígidos de politetrafluoroetileno (PTFE) en el que se recomienda una sustancia de desmoldeo hidrosoluble. Sin embargo, en el caso de objetos macizos de dimensiones centimétricas y con una forma geométrica compleja, se han de utilizar habitualmente moldes compuestos de varias partes. No obstante, cuando la mezcla alcanza el punto de gel y si bien es todavía viscosa y sin estabilidad mecánica, la presencia de burbujas favorecida por las condiciones de temperatura y de presión en el nivel de, o en los planos de, la unión en la zona de juntura de las distintas partes del molde deforman el objeto moldeado con lo que se obtiene una masa heterogénea provista de defectos de volumen y superficie que debilitan el objeto y reducen sus propiedades de resistencia mecánica. El término "punto de gel", indica el instante en el que la masa molar media del polímero así como su viscosidad aumentan drásticamente hasta el infinito.

15 No ha resultado por lo tanto hasta ahora posible producir obturadores diafisarios biocompatibles, reabsorbibles y totalmente sintéticos, que sean macizos y homogéneos, sin defectos estructurales y cuyas propiedades mecánicas sean parecidas a las de los productos actuales con una base de gelatina. La presente invención soluciona dichos problemas mediante un procedimiento de realización de un polímero con una base de PGS, cuyas condiciones de funcionamiento permitan obtener un objeto macizo que sea asimismo complejo, compacto y homogéneo. Se ha puesto de manifiesto en particular que era esencial impedir la formación de burbujas durante el vaciado de la mezcla de monómeros en los moldes y que la elección de los moldes fuese de suma importancia.

25 El término compacto indica el carácter de un objeto de estructura tridimensional maciza completa en contraste con una estructura porosa o lacunar, o en forma de película o filamentosa. La homogeneidad indica que el carácter compacto es uniforme en toda la masa del objeto en cuestión. De dichos dos caracteres se puede deducir una estructura carente de defectos estructurales internos o superficiales, sin presentar una zona de menor resistencia o de menor elasticidad susceptible de favorecer la rotura por desgarró.

Con mayor exactitud, constituye el objetivo de la presente invención un procedimiento de preparación de un producto biodegradable macizo de uso médico que comprende las etapas de:

- 30 a) preparar una mezcla que comprenda glicerina y ácido sebácico, sin utilizar disolvente alguno,
- b) verter dicha mezcla en un molde constituido por una sola pieza (con independencia de la complejidad dimensional del objeto a moldear), de material elástico,
- c) disponer el molde que contiene dicha mezcla sobre un soporte de material termoconductor,
- 35 d) disponer el soporte en el que se apoya el molde y que contiene dicha mezcla en una cámara de vacío con placas calefactoras a una temperatura comprendida entre 80 y 150 °C, bajo una presión comprendida entre 5 y 500 mbar, hasta obtener un polímero con una consistencia adaptada a su función (similar a la del obturador diafisario CEMSTOP® con una base de gelatina),
- e) retirar el soporte de la cámara y dejar enfriar a temperatura ambiente, y
- 40 f) proceder a la extracción del producto obtenido de este modo mediante la abertura (eventualmente la rotura) y desprendimiento de la pared elástica del molde en contacto con el objeto moldeado.

45 La policondensación directa del glicerol y el ácido sebácico, es decir, de un triol y un diácido carboxílico lineal, respectivamente, tiene como resultado la formación de un copolímero termoendurecible. A temperatura ambiente, el ácido sebácico se presenta en forma pulverulenta (su temperatura de fusión es de 130 °C). El glicerol es de por sí un líquido viscoso. La mezcla de dos monómeros se puede realizar al disponer el ácido sebácico en estado líquido y mezclarlo con glicerina. Dicho procedimiento presenta la ventaja de no implicar disolventes alguno cuyos restos podrían provocar la liberación de sustancias nocivas o tóxicas en el organismo tras la implantación del obturador. La relación molar glicerol / ácido sebácico es inferior a 1. Según una característica preferida de la presente invención, la mezcla de glicerina y ácido sebácico se obtiene mediante la licuefacción del segundo en el primero a 150 °C. Esta etapa se puede realizar en una atmósfera inerte para evitar cualquier oxidación de los monómeros y prevenir la coloración amarillenta de la mezcla.

50 Una ventaja de la presente invención radica en el hecho de que todo el procedimiento se puede realizar sin disolvente.

Preferentemente, las etapas a), d) y e) del procedimiento según la presente invención se pueden realizar en una atmósfera inerte.

55 La mezcla líquida de monómeros se vierte en un molde (en la práctica, en las condiciones industriales, en una serie de moldes) que presenta la característica de estar realizado de un material resistente y de una sola pieza. La principal ventaja en comparación con los moldes tradicionales rígidos formados por dos o más piezas, es que

5 carece de plano de junta, que por fino que sea, origina una discontinuidad en la unión de las dos piezas. Se ha demostrado que discontinuidad es la causa de la formación de burbujas que no permiten obtener un objeto compacto y homogéneo durante la polimerización a una presión reducida. El plano de junta visible en el objeto moldeado constituye una zona de menor resistencia que puede provocar el debilitamiento del objeto sometido a una tensión mecánica importante. La utilización de un molde con la superficie interior perfectamente liso y sin plano de junta resuelve dicho problema. La elasticidad de los moldes permite desarrollar objetos con una forma geométrica compleja y facilita su separación del molde sin que se dañen. Para este tipo de aplicación, ha de ser además de una calidad de uso médica o alimentario.

10 Las figuras 1 y 2 representan dos moldes de silicona que permiten obtener obturadores de un diámetro comprendido entre 8 y 18 mm según el procedimiento de la presente invención.

En una característica preferida de la presente invención, el molde comprende un depósito (1) con un reborde superior (2) apto para soportar dicho molde apoyado en su soporte. Se elige el espesor de la pared en función de la resistencia a la rotura del material que constituye el molde.

15 Según una característica ventajosa del procedimiento según la presente invención, el molde introducido en su soporte de unas dimensiones ligeramente superiores (como máximo unos pocos milímetros) en el diámetro exterior superior de la cavidad del molde permite obtener productos polimerizados de un modo muy homogéneo. Se puede detectar un grado de polimerización uniforme en toda la altura de los productos, a diferencia de cuando se utilizan cavidades de molde de aluminio o de politetrafluoroetileno. Este fenómeno se atribuye al poco espacio entre el molde y su soporte que favorece el intercambio térmico radial y, por lo tanto, una distribución homogénea del calor transferido a la mezcla reactiva.

20 Preferentemente, el molde utilizado en el procedimiento de la presente invención presenta su sección más elevada en el nivel de la abertura superior del depósito (1). El soporte del molde es un material termoconductor y la forma geométrica interior se adapta completamente al contorno global exterior de los moldes.

25 Según una característica preferida, la polimerización del PGS se realiza bajo una presión reducida de aire o de un gas inerte para eliminar gradualmente el agua producida por la reacción de polimerización. Ello permite acelerar la cinética de la reacción y disminuir el tiempo y los costes de producción. El nivel de presión es inferior a 500 mbar.

30 La temperatura de polimerización tiene que ser lo suficientemente elevada para que el ácido sebácico no se solidifique en la mezcla de monómeros y no puede ser demasiado elevada para provocar la formación de burbujas en el espacio de la mezcla. Las temperaturas mínima y máxima del procedimiento según la presente invención se han analizado a 80 y 150 °C, respectivamente. Según la presente invención, la temperatura de trabajo se puede escoger en función de la cinética de la reacción de polimerización, siendo más rápida a una temperatura elevada.

35 Cuando la polimerización ha alcanzado un nivel de desarrollo que proporciona al objeto moldeado la consistencia pretendida, la reacción se detiene volviendo a la temperatura ambiente. El producto obtenido es estable, de tal modo que se puede retirar del molde inmediatamente o almacenarlo en este estado. La extracción se ha de realizar sin dañar el producto obtenido. Se aprovecha la elasticidad del molde y de baja resistencia a la rotura para retirar la misma con cuidado. Los expertos en la materia podrán determinar dicho parámetro mediante algunas pruebas simples con el material elegido. El objeto polimerizado, aunque elástico, se puede endurecer enfriándolo previamente a entre -15 y -25 °C en un congelador para facilitar dicha etapa.

40 El procedimiento que se acaba de describir se puede aplicar a la fabricación de cualquier producto macizo de PGS, en particular productos biodegradables de uso médico. Encuentra una aplicación particularmente apta en la fabricación de un obturador diafisario.

## EJEMPLO

45 El siguiente ejemplo pretende ilustrar una forma de realización de la presente invención sin limitar su ámbito de aplicación.

Síntesis de un producto macizo y compacto de PGS

### 1. Preparación de la mezcla de monómeros

50 Se introducen glicerol y ácido sebácico en una caldera a 150 °C y se trata la superficie con una corriente de nitrógeno gaseoso a fin de evitar la oxidación de los monómeros por el contacto con el aire. Se garantiza la agitación mediante una hélice a baja velocidad para evitar la introducción de burbujas en la mezcla. La mezcla se mantiene agitándose hasta la disolución completa del ácido en el glicerol.

### 2. Vertido de la mezcla

55 La mezcla de monómeros se vierte a 150 °C en los moldes dispuestos en sus soportes mediante la abertura de una válvula en la base de la caldera. El volumen de mezcla se determina en función del tamaño del objeto a realizar. La elasticidad de los moldes permite una deformación fácil y la extracción manual de eventuales

burbujas de aire que queden atrapadas en las asperezas de la cavidad del molde. Los moldes son de silicona de calidad alimentaria o médica, de una sola pieza y no presentan discontinuidad o rugosidad alguna en la superficie interior asociadas a realización.

### 3. Polimerización

5            Los moldes llenos y posicionados sobre su soporte se disponen en una cámara de vacío con placas calefactoras. Dicho dispositivo permite controlar a la vez la temperatura, el nivel de vacío de la cámara y el mantenimiento de una atmósfera inerte evitando el amarilleo del PGS. La temperatura se fija a 130 °C y la presión a 200 milibares. La atmósfera inerte se obtiene mediante sucesivas purgas de la cámara tras 2 a 3 ciclos de vaciado y  
10            llenado con la ayuda de una bomba de vacío y una reserva de gas inerte asociados a la cámara. El agua producida mediante la reacción de policondensación de monómeros se elimina por evaporación en la interfase del medio de reacción con el gas circundante. El período de polimerización se encuentra comprendido entre 2 y 3 días para un volumen de 1 ml de PGS.

15            El producto obtenido es un elastómero que presenta unas propiedades elásticas similares a las de la gelatina porcina utilizada actualmente en la fabricación de obturadores diafisarios (tipo CEMSTOP®). Los productos moldeados no presentan defecto alguno en su superficie ni inclusiones gaseosas que podrían perjudicar a su buena calidad, en particular en lo que se refiere a la resistencia a la rotura.

## REIVINDICACIONES

1. Procedimiento de preparación de un producto biodegradable macizo para uso médico **caracterizado porque** comprende las etapas de:
- 5 a) preparar una mezcla que comprende glicerina y ácido sebácico;
- b) verter dicha mezcla en un molde constituido por una sola pieza de material elástico;
- c) disponer dicho molde que contiene dicha mezcla en un soporte;
- d) disponer el soporte en una cámara a una temperatura y un nivel de vacío controlados hasta obtener un polímero con la consistencia pretendida;
- 10 e) retirar el soporte de la cámara y dejar enfriar hasta la temperatura ambiente;
- f) proceder a retirar del molde el producto obtenido de este modo.
2. Procedimiento según la reivindicación anterior, **caracterizado porque** la relación molar glicerol / ácido sebácico es inferior a 1.
3. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 o 2, **caracterizado porque** el conjunto del procedimiento se realiza sin disolvente.
- 15 4. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, **caracterizado porque** las etapas a), d) y e) se realizan en una atmósfera inerte.
5. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, **caracterizado porque** la etapa d) se realiza a una temperatura comprendida entre 80 y 150 °C.
- 20 6. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, **caracterizado porque** la etapa d) se realiza a un nivel de presión comprendido entre 5 y 500 mbar.
7. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones anteriores **caracterizado porque** la separación del molde del producto se realiza mediante la abertura y el desprendimiento de la pared elástica del molde en contacto con el objeto moldeado.
- 25 8. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, **caracterizado porque**, antes de la separación del molde y el producto moldeado, el molde y el producto que contiene se enfrían a una temperatura comprendida entre -15 y -25 °C.
9. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, **caracterizado porque** el molde comprende un reborde superior (2) apto para soportar dicho molde que se apoya sobre su soporte.
- 30 10. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, **caracterizado porque** el molde presenta su sección más elevada en el nivel de la abertura superior del depósito (1).
11. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones anteriores **caracterizado porque** el soporte de los moldes está realizado de un material termoconductor y la forma geométrica interior se adapta completamente al contorno global exterior de los moldes.

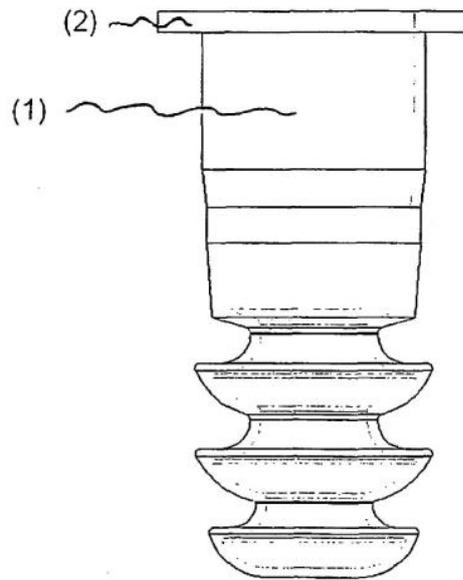


FIGURA 1

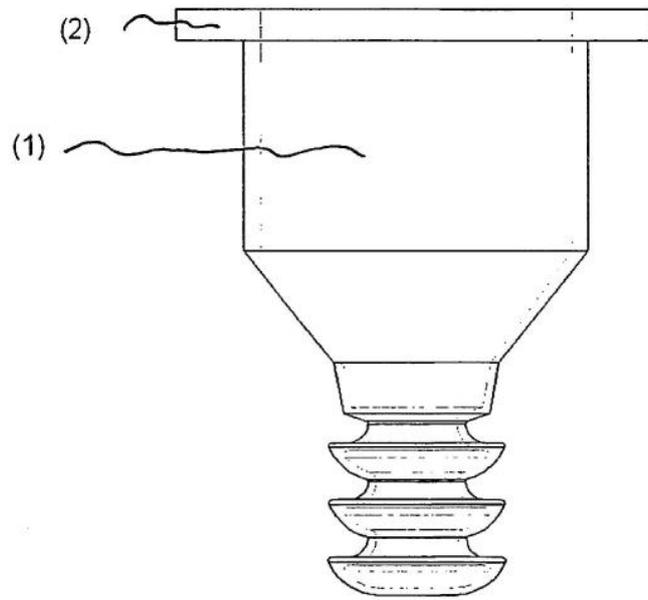


FIGURA 2