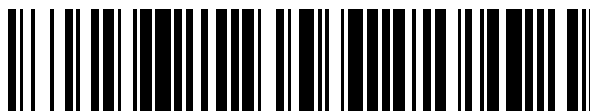


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 373 975**

51 Int. Cl.:
A61L 24/06 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 96 Número de solicitud europea: **06780252 .0**
96 Fecha de presentación: **31.07.2006**
97 Número de publicación de la solicitud: **1919530**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **14.05.2008**

54 Título: **CEMENTO ÓSEO Y PROCEDIMIENTO PARA SU USO.**

30 Prioridad:
31.07.2005 WO PCT/IL2005/000812 22.02.2006 WO
PCT/IL2006/000239 22.02.2006 US 360251 16.03.2006
IL 17434706 25.10.2005 US 729505 P 22.11.2005 US
738556 P 26.01.2006 US 762789 P 02.02.2006 US
765484 P

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
10.02.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
10.02.2012

73 Titular/es:
DEPUY SPINE, INC.
325 PARAMOUNT DRIVE
RAYNHAM, MA 02767, US

72 Inventor/es:
BEYAR, Mordechay y
GLOBERMAN, Oren

74 Agente: **Carpintero López, Mario**

ES 2 373 975 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

Cemento óseo y procedimientos para su uso

Campo técnico

La presente invención se refiere a materiales de cemento óseo.

5 Antecedentes de la invención

Resulta común el empleo de cemento para reparar huesos en una variedad de escenarios clínicos.

10 Por ejemplo, las fracturas de compresión de las vértebras, que son de ocurrencia frecuente en personas mayores, causan dolor y/o un acortamiento (u otra alteración) de la estatura. En un procedimiento conocido como vertebroplastia se inyecta cemento en el interior de la vértebra fracturada. La vertebroplastia estabiliza y reduce el dolor, aunque no restaura la vértebra ni devuelve a la persona su altura original. En vertebroplastia, típicamente el cemento se inyecta en fase líquido de manera que la resistencia a la inyección no es demasiado grande. De manera no intencionada, el cemento líquido se puede inyectar fuera de la vértebra y/o puede migrar fuera de las fisuras de la vértebra.

15 En otro procedimiento, conocido como cifoplastia, se reduce la fractura expandiendo un dispositivo, tal como un globo en el interior de la vértebra y posteriormente inyectando un material de fijación y/o un implante. La cifoplastia reduce el problema de la pérdida de cemento permitiendo el uso de una presión menor para la inyección del cemento.

20 En general, los cementos poliméricos se vuelven más viscosos a medida que la cadena de polímero crece por medio de reacción directa con el doble enlace del monómero. La polimerización comienza por medio del "mecanismo de adición" en el que el monómero se vuelve inestable mediante reacción con un iniciador, una molécula volátil que de la manera más común es un radical (moléculas que contienen un electrón desapareado sencillo). Los radicales se unen con los monómeros, formando radicales de monómero que pueden atacar el doble enlace del siguiente monómero para propagar la cadena de polímero. Debido a que los radicales son también transitorios, con frecuencia se añaden iniciadores en forma de peróxido no reactivo que es estable en solución. Se forman radicales cuando el calor o la luz penetran en la molécula de peróxido. Para aplicaciones en las que las temperaturas no resultan prácticas (tales como el uso de cemento óseo in vivo), típicamente se producen la penetración del peróxido mediante la adición de un activador químico tal como N,N-dimetil-p-toluidina. (Nussbaum DA et al: "The Chemical of Acrylic Bone Cement and Implication for Clinical Use in Image-guided Therapy". J Vase Interv Radiol (2004); 1%: 121-126).

30 Los ejemplos de cementos óseos viscosos disponibles comercialmente incluyen, pero no se limitan a, CMW® Nos. 1, 2 y 3 (DePuy Orthopaedics Inc.; Warsaw, IN; EE.UU.) y Simplex(TM)-P y -RO (Stryker Orthopaedics; Mahwah, NJ, EE.UU). Estos cementos se caracterizan por una fase líquida después de mezclar y antes de conseguir una viscosidad de 500 Pascal-segundo. En un escenario de uso típico, se vierten estos cementos previamente disponibles, mientras que se encuentran en una fase líquida, en el interior de un dispositivo de suministro.

35 También se han llevado a cabo intentos para reducir la pérdida de cemento mediante la inyección de cemento más viscoso, por ejemplo, durante el tiempo de formación de pasta y el comienzo de la polimerización. No obstante, los materiales viscosos, tal como el endurecimiento de PMMA, típicamente se endurecen muy rápidamente una que vez que alcanzan una viscosidad elevada. De manera general, esto puede evitar la inyección de materiales viscosos en procedimientos ortopédicos.

40 Algunos materiales de fijación ósea, tales como poli(metacrilato de metilo) (PMMA), emiten calor y posiblemente materiales tóxicos mientras se produce la sedimentación por gravedad.

Las patentes y publicaciones de EE.UU. 4.969.8889, 5,108.404, 6.383.188, 2003/0109883, 2002/0068974, 6.348.055, 6.383.190, 4.494.535, 4.653.489 y 4.653.487 describen varias herramientas y procedimientos para el tratamiento óseo.

45 La publicación de patente de EE.UU. 2004/0260303 muestra un aparato para el suministro de cemento óseo al interior de una vértebra.

Pascual, B., et al., "New Aspects of the Effect of Size and Size Distribution on the Setting Parameters and Mechanical Properties of Acrylic Bone Cements" Biomaterials, 17(5): 509-516 (1996) considera el efecto del tamaño de perla de PMMA en los parámetros de sedimentación por gravedad del cemento.

50 Hernandez, et al., (2005) "Influence of Powder Particle Size Distribution on Complex Viscosity and Other Properties of Acrylic Bone Cement for Vertebroplasty and Kyphoplasty" Wiley International Science D01:10:1002/jbm.b. 30409 (páginas 98-103) consideran el efecto de la distribución de tamaño de las perlas de PMMA sobre los parámetros de sedimentación del cemento. Hernandez sugiere que resulta ventajoso formular el cemento con una fase líquida para facilitar la inyección.

El documento de EE.UU. 5.276.070 de Arroyo divulga el uso de polímeros acrílicos con un peso molecular dentro del intervalo de 0,5 a 1,5 millones de Daltons en la formulación de cemento óseo.

El documento de EE.UU. 5.336.699 de Cooke divulga el uso de polímeros acrílicos con un peso molecular de aproximadamente cien mil Daltons de la formulación de cemento óseo.

- 5 El documento "Properties of Acrylic Bone Cement: State of the Art Review" de Lewis (Journal of Biomedical Materials Research, Vol. 38, 1997, páginas 155-182) describe detalles de materiales de cemento óseo de polímero de acrilato disponibles comercialmente, detalles que incluyen la viscosidad de los materiales durante la mezcla de los componentes de líquido y de polvo. Se afirma que el cemento mostraría un bajo valor de viscosidad dinámica y una invariancia práctica de la viscosidad con el tiempo durante el período de trabajo (típicamente de 3 a 6 minutos después del comienzo de la mezcla) seguido de un tiempo muy corto para la polimerización completa.

10 El documento "Toward Standardisation of Methods of Determination of Fracture Properties of Acrylic Bone Cement and Statistical Analysis of Test Results" de Lewis y Nyman (Journal of Biomedical Materials Research, Vol. 53, 2000, páginas 748-768) es una revisión de los procedimientos de medición de la fatiga y de las características de comportamiento relacionadas de materiales de cemento óseo de polímero de acrilato.

- 15 El documento WO-A-2004/019810 divulga un material de sustitución de cemento óseo que comprende sulfato de bario, perlas de 65 µm de un copolímero de PMMA-estireno y perlas de 750 µm de PMMA. Este componente de polvo se mezcla con un líquido que comprende un monómero de metacrilato de metilo, dimetil-p-toluidina e hidroquinona. La mezcla alcanza su estado de pasta a los tres minutos después de la homogeneización. Adopta su estado polimerizado final a los nueve minutos después de la homogeneización.

- 20 El documento WO-A-99/18894 divulga una composición implantable basada en PMMA que está formada por una suspensión de PMMA, polvo de sulfato de bario y un copolímero de metacrilato-estireno, con partículas añadidas de sulfato de bario y de manera opcional tungsteno. El polvo se mezcla con un monómero de metacrilato que contiene una fase líquida, N,N-dimetil-p-toluidina e hidroquinona.

- 25 El documento FR-2638972 divulga un material de cemento óseo formando mezclando un componente sólido que contiene un polímero de metacrilato de metilo, un peróxido orgánico tal como peróxido de benzoilo y dióxido de circonio con un componente líquido que contiene metacrilato de metilo, metacrilato de N-butilo y N,N-dimetil-p-toluidina.

- 30 El documento WO-A-2004/071543 divulga un sustituto de material óseo que está formado mezclando un componente sólido que comprende PMMA y peróxido de benzoilo con un componente líquido que comprende un monómero de metacrilato de metilo y N,N-dimetil-p-toluidina. El material también incluye un agente de contraste de rayos-X tal como iopromidío en una solución acuosa de ácido hialurónico. La viscosidad de la mezcla puede estar dentro del intervalo de 200.000 a 300.000 centipoise después de 4 minutos transcurridos tras la mezcla de los componentes.

- 35 El documento EP-A-177781 divulga un procedimiento para preparar un material de cemento óseo en el que se rompen las perlas de un polímero de acrilato de un polímero de metacrilato por medio de tratamiento mecánico y/o químico con el fin de incrementar el área superficial de las perlas. Posteriormente, las perlas tratadas se hacen reaccionar con ácido acrílico y/o derivados de ácido metacrílico y un catalizador de polimerización.

Sumario de la invención

La invención proporciona un cemento óseo como el que se define en la reivindicación 1.

- 40 El cemento óseo de la invención experimenta una transición rápida desde un monómero líquido separado y componentes poliméricos en forma de polvo hasta una fase sencilla caracterizada por una elevada viscosidad cuando se mezclan los componentes sin que tenga lugar una intervención considerable de fase líquida alguna.

- 45 Se considera que la mezcla es completa cuando 95-100 % de las perlas de polímero son humedecidas por el polímero. En una realización ejemplar de la invención, la mezcla es completa en 60, de manera opcional en 45, de manera opcional en 30 segundos.

- 50 En una realización ejemplar de la invención, el cemento se caracteriza por una ventana de trabajo de varios minutos durante la cual la viscosidad permanece elevada antes de que se produzca el endurecimiento del cemento. De manera opcional, durante la ventana de trabajo, la viscosidad no varía hasta un grado en el que se produzca una influencia significativa sobre los parámetros de inyección. En una realización ejemplar de la invención, la viscosidad aumenta menos que 10 % durante una sub-ventana de al menos 2 minutos durante la ventana de trabajo. De manera opcional, durante la ventana de trabajo, la viscosidad no supera 500, de manera opcional 1000, de manera opcional 1500, de manera opcional 2000 Pascal-segundo o menos o más o valores intermedios. En una realización ejemplar de la invención, la ventana de trabajo dura 6, de manera opcional 8, de manera opcional 10, de manera opcional 15 minutos o menos o más o tiempos intermedios. De manera opcional, la temperatura ambiente ejerce una
- 55 influencia sobre la duración de la ventana de trabajo. En una realización ejemplar de la invención, se puede enfriar el

cemento o se puede calentar con el fin de ejercer influencia sobre la duración de la ventana de trabajo.

Un aspecto de algunas realizaciones de la invención se refiere a formulaciones de cemento óseo que se basan en tres o más, sub-poblaciones de perlas poliméricas que se mezclan con el monómero líquido.

5 De acuerdo con las realizaciones ejemplares de la invención, las sub-poblaciones se pueden caracterizar por un tamaño físico y/o geometría y/o densidad. En una realización ejemplar de la invención, las sub-poblaciones basadas en el tamaño y basadas en MW se definen de forma independiente. En una realización ejemplar de la invención, se escogen las sub-poblaciones para producir la caracterización de la viscosidad y/o la cinética de polimerización deseadas. Las perlas poliméricas comprenden poli(metacrilato de metilo) (PMMA) y/o un copolímero de PMMA o de estireno y MMA. De manera opcional, se emplea PMMA junto con un monómero de metacrilato de metilo (MMA).

10 Una sub-población de elevado peso molecular contribuye a una rápida transición hasta una viscosidad elevada sin considerablemente fase líquida. Una sub-población de bajo peso molecular contribuye a una ventana de trabajo más larga.

15 De manera opcional, una sub-población con un tamaño pequeño contribuye a una rápida humectación de las perlas de polímero con la solución de monómero. En una realización ejemplar de la invención, una rápida humectación contribuye a una transición directa hasta un cemento viscoso sin considerablemente fase líquida.

En algunos casos, es posible que un pequeño porcentaje de perlas no pertenezca a ninguna sub-población relevante. Por ejemplo, el pequeño porcentaje puede ser de 1 %, 1,5 %, 2 %, 3 %, 4 %, 5 % o porcentajes menores, mayores o intermedios.

20 En una realización ejemplar de la invención, se puede caracterizar una primera sub-población que comprende de 95 a 97 % (peso/peso) de las perlas totales de PMMA mediante un MW medio de 270.000-300.000 Dalton; se puede caracterizar una segunda sub-población (2-3 % peso/peso) por medio de un MW medio de 3.500.000-4.000.000 Dalton; y se puede caracterizar una tercera sub-población (0-3 % peso/peso) por medio de un MW medio de 10.000-15.000 Dalton.

25 En una realización ejemplar de la invención, las perlas de polímero se caracterizan por una elevada área superficial por unidad de peso. De manera opcional, las perlas presentan un área superficial de 0,5 a 1, de manera opcional de 0,5 a 0,8 de manera opcional de aproximadamente 0,66 m²/gramo o valores intermedios o menores o mayores. De manera opcional, la elevada proporción de área superficial/peso mejora las propiedades de humectación y/o acorta los tiempos de polimerización, por ejemplo mediante la contribución al contacto del monómero polimérico.

30 En una realización ejemplar de la invención, se inyecta un cemento caracterizado por una transición inmediata hasta viscosidad elevada, durante la ventana de trabajo, en un procedimiento de vertebroplastia o cifoplastia. De manera opcional, la inyección tiene lugar bajo la suficiente presión para mover el hueso fracturado, tal como los discos vertebrales de la vértebra colapsada. De manera opcional, la inyección del cemento viscoso a presión elevada contribuye a la reducción de la fractura y/o a la restauración de la altura de la vértebra.

35 En una realización ejemplar de la invención, el material (por ejemplo, cemento óseo) incluye hueso procesado (de origen humano o animal) y/o hueso sintético. De manera opcional, del cemento presenta un comportamiento osteoconductor y/o osteoinductor. De manera opcional, se pueden añadir aditivos adicionales como los comúnmente usados en la preparación de cemento óseo. Estos aditivos incluye, pero no se limitan a, sulfato de bario y peróxido de benzoilo.

40 De acuerdo con algunas realizaciones de la invención, se determina una longitud de ventana de trabajo por medio de la interacción entre un efecto inmediato y un efecto tardío. En una realización ejemplar de la invención, el efecto inmediato incluye la solvatación de MMA y/o el encapsulado de las perlas poliméricas de PMMA. El efecto inmediato contribuye a la viscosidad elevada de la mezcla inicial que resulta de la solvatación y/o de la fricción entre las perlas. El efecto tardío consiste en el MW medio creciente del polímero a medida que se disuelven las perlas y que transcurre la reacción de polimerización. El MW medio creciente del polímero mantiene la viscosidad elevada durante toda la ventana de trabajo.

45 En una realización ejemplar de la invención, se usa un conjunto de parámetros de viscosidad para ajustar la formulación de cemento con el fin de producir un cemento que se caracteriza por una ventana de trabajo deseada a la viscosidad deseada.

50 De manera opcional, la viscosidad de la mezcla permanece entre 500 y 2000 Pascal-segundo durante una ventana de trabajo de al menos 5 minutos después del período inicial.

De manera opcional, la ventana de trabajo es de una duración de al menos 8 minutos.

De manera opcional, la mezcla incluye sulfato de bario.

De manera opcional, el PMMA es proporcionado en forma de copolímero de PMMA/estireno.

De manera opcional, el PMMA es proporcionado como población de perlas dividida en al menos dos sub-poblaciones, estando cada una de las sub-poblaciones caracterizadas por un peso molecular medio.

De manera opcional, la sub-población más grande de perlas de PMMA se caracteriza por un MW de 150.000 Dalton hasta 300.000 Dalton.

- 5 De manera opcional, la sub-población más grande de perlas de PMMA incluye 90-98 %(peso/peso) de las perlas.

De manera opcional, una sub-población de perlas de PMMA de alto peso molecular se caracteriza por un MW medio de al menos 3.000.000 Dalton.

De manera opcional, una sub-población de perlas de PMMA de alto peso molecular incluye de 2 a 3 % (peso/peso) de perlas.

- 10 De manera opcional, una sub-población de perlas de PMMA de bajo peso molecular se caracteriza por un MW medio de menos que 15.000 Dalton.

De manera opcional, una sub-población de perlas de PMMA de bajo peso molecular incluye de 0,75 a 1,5 % (peso/peso) de perlas.

- 15 De manera opcional, se proporciona el PMMA como población de perlas dividida en al menos dos sub-poblaciones, caracterizándose cada sub-población por un diámetro de perla medio.

De manera opcional, al menos una sub-población de perla que se caracteriza por un diámetro medio se divide más en al menos dos sub-poblaciones, caracterizándose cada sub-población por un peso molecular medio.

De manera opcional, el PMMA se proporciona como población de perlas dividida en al menos tres sub-poblaciones, caracterizándose cada sub-población por un diámetro de perla medio.

- 20 De manera opcional, el cemento además incluye hueso procesado y/o hueso sintético.

De manera opcional, el cemento se caracteriza por que el cemento consigue una viscosidad de al menos 500 Pascal-segundo cuando el 100 % del componente polimérico es humectado por el componente de monómero.

De manera opcional, la viscosidad es de al menos 800 Pascal-segundo.

De manera opcional, la viscosidad es de al menos 1500 Pascal-segundo.

- 25 De manera opcional, la viscosidad se consigue en 2 minutos.

De manera opcional, la viscosidad se consigue en 1 minuto.

De manera opcional, la viscosidad se consigue en 45 segundos.

En una realización ejemplar de la invención, se proporciona un cemento óseo que comprende:

- 30 un componente polimérico; y
un componente de monómero,
en el que, la puesta en contacto del componente polimérico y el componente de monómero produce una mezcla que presenta una viscosidad mayor que 200 Pascal-segundo en 1 minuto desde el comienzo de la mezcla y permanece por debajo de 2000 Pascal-segundo hasta al menos 6 minutos desde el comienzo de la mezcla.

- 35 De manera opcional, el componente de polímero comprende un polímero acrílico.

En una realización ejemplar de la invención, se proporciona una mezcla en forma de partículas formulada para la preparación de un cemento óseo, comprendiendo la mezcla:

- 40 (a) de 60 a 80 % de perlas de polímero que comprende una sub-población principal que se caracteriza por un MW de 150.000 Dalton a 300.000 Dalton y una sub-población de alto peso molecular que se caracteriza por un MW de 3.000.000 a 4.000.000 Dalton; y
(b) de 20 a 40 % de un material que no es transparente con respecto a los rayos-X.

De manera opcional, las perlas de polímero comprenden una tercera sub-población que se caracteriza por un MW de 10.000 Dalton a 15.000 Dalton.

- 45 En esta divulgación, también se proporciona un procedimiento para preparar un cemento óseo polimérico, comprendiendo el procedimiento:

(a) definir un perfil de viscosidad que incluye una transición rápida hasta una ventana de trabajo que se

caracteriza por una elevada viscosidad;

(b) escoger un componente de polímero y un componente de monómero para producir un cemento que confirma el perfil de viscosidad; y

5 (c) mezclar el componente de polímero y el componente de monómero para producir un cemento que conforme el perfil de viscosidad.

Breve descripción de los dibujos

Las realizaciones ejemplares no limitantes de la invención se describen con referencia a la siguiente descripción de las realizaciones junto con las figuras: estructuras idénticas, elementos o partes que aparecen en más que una figura generalmente se marcan con el mismo número o similar en todas las figuras en las que aparecen, en las que:

10 La Figura 1 es un diagrama de flujo que ilustra un procedimiento 100 ejemplar de preparación y el comportamiento de cementos ejemplares de acuerdo con la invención;

La Figura 2 es una gráfica de los perfiles de viscosidad que muestran la viscosidad (Pascal-segundo) en función del tiempo (minutos) para un cemento ejemplar de acuerdo con la invención y un cemento ejemplar de la técnica anterior; y

15 Las Figuras 3 y 4 son gráficos que indican la viscosidad en Newtons de fuerza aplicada por unidad de desplazamiento (mm) bajo condiciones definidas para cementos ejemplares de acuerdo con la invención e ilustran la ventana de tiempo para inyección que por un lado es temprana y por otro larga.

Descripción detallada de las realizaciones ejemplares

Revisión de la preparación de cemento óseo ejemplar.

20 La Figura 1 es un diagrama de flujo que ilustra la preparación y el comportamiento de cementos ejemplares de acuerdo con algunas realizaciones de la presente invención.

En una realización ejemplar de la invención, se combinan un monómero líquido y un componente polimérico en forma de polvo de un cemento óseo 110. De manera opcional, el monómero líquido se vierte sobre el polímero en forma de polvo.

25 De acuerdo con varias realizaciones de la invención, el peso molecular medio del polímero y/o la distribución de peso molecular del polímero y/o el tamaño de perlas del polímero se controlan de forma precisa, con el fin de ejercer influencia sobre la cinética de polimerización y/o sobre la viscosidad del cemento. De manera alternativa o adicional, los componentes de polímero y/o monómero pueden contener ingredientes que no se ven implicados de forma directa en la reacción de polimerización.

30 En una realización ejemplar de la divulgación, el peso molecular medio del polímero acrílico en todas las perlas se encuentran dentro del intervalo de aproximadamente 300.000 a 400.000, de manera opcional de aproximadamente 373.000 Dalton. Se determinó este MW medio para todas las perlas de forma experimental para un lote de perlas que produjo un cemento con un perfil de polimerización deseado.

35 De manera opcional, se proporcionan las perlas de polímero como parte de una mezcla de polímero acrílico, por ejemplo una mezcla que incluye sulfato de bario. En 112, los componentes se mezclan hasta que el polímero es humedecido por el monómero. De manera opcional, cuando la humectación es de 95 a 100 % completa, la mezcla ha conseguido la viscosidad deseada, por ejemplo de 500 Pascal-segundo o más. De manera opcional, la mezcla 112 es completa en 1, 5, 10, 15, 30, 60, 90, 120 ó 180 segundos. En una instalación médica de módem, puede resultar ventajoso acortar el tiempo de mezcla con el fin de reducir la demanda de instalaciones físicas y/o personal médico. Un ahorro de aproximadamente 1 ó 2 minutos con respecto a las alternativas previamente disponibles puede ser importante. En una realización ejemplar de la invención, la mezcla 112 se lleva a cabo en un aparato de mezcla del tipo divulgado en el documento de US-A-2008/212405.

40 Una vez que la mezcla 112 es completa, tiene lugar una ventana de trabajo 114 durante la cual el cemento permanece viscoso pero no se endurece por completo. De acuerdo con varias realizaciones ejemplares de la invención, la ventana de trabajo 114 puede ser de aproximadamente 2, 5, 8, 10, 15 ó 20 minutos o tiempos intermedios o mayores. La duración de la ventana de trabajo puede variar con la formulación de cemento exacta y/o con las condiciones ambientales (por ejemplo, temperatura y/o humedad). Las consideraciones de la formulación incluyen, pero no se limitan a, MW del polímero (media y/o distribución), tamaño de perlas del polímero, concentraciones de ingrediente no polimerizante y proporción de polímero:monómero.

45 Una vez que la mezcla 112 es completa, tiene lugar una ventana de trabajo 114 durante la cual el cemento permanece viscoso pero no se endurece por completo. De acuerdo con varias realizaciones ejemplares de la invención, la ventana de trabajo 114 puede ser de aproximadamente 2, 5, 8, 10, 15 ó 20 minutos o tiempos intermedios o mayores. La duración de la ventana de trabajo puede variar con la formulación de cemento exacta y/o con las condiciones ambientales (por ejemplo, temperatura y/o humedad). Las consideraciones de la formulación incluyen, pero no se limitan a, MW del polímero (media y/o distribución), tamaño de perlas del polímero, concentraciones de ingrediente no polimerizante y proporción de polímero:monómero.

50 La ventana de trabajo 114 otorga al profesional médico el tiempo suficiente para cargar un dispositivo de inyección a alta presión e inyectar 120 el cemento en el interior de una ubicación deseada. De manera opcional, se inserta una aguja de inyección o cánula en el interior del cuerpo antes de o de manera concurrente con la mezcla 112 de manera que únicamente es necesario que la ventana 114 sea lo suficientemente larga como para la carga y la inyección 120. Sistemas ejemplares se divulgan en el documento US-A-2007/027230.

55 En una realización ejemplar de la inyección, el endurecimiento 116 hasta alcanzar una condición endurecida tiene

lugar tras la ventana de trabajo 114. El cemento se endurece 116 incluso cuando no ha sido inyectado.

Ventajas con respecto a los procedimientos médicos relevantes

5 En una realización ejemplar de la invención, el cemento con un perfil de viscosidad como el que se ha descrito anteriormente resulta útil en la reparación de vértebras, por ejemplo en los procedimientos de vertebroplastia y/o cifoplastia.

10 De manera opcional, el uso de cemento que es viscoso en el momento de la inyección reduce el riesgo fuga del material y/o de que tenga lugar la infiltración en el interior del hueso trabecular intravertebral (interdigitación) y/o reduce la fractura [véase G Baroud et al, Injection biomechanics of bone cements used in vertebroplasty, Bio-Medical Materials and Engineering 00 (2004) 1-18]. De manera opcional, una menor fuga contribuye a una mayor probabilidad de respuesta clínica positiva.

15 En una realización ejemplar de la invención, la viscosidad del cemento óseo es de 500, de manera opcional de 1.000, de manera opcional de 1.500, 2.000 Pascal-segundo o valores menores o mayores o intermedios en el momento de comienzo de la inyección, de manera opcional 3, 2 ó 1 minuto o en tiempos menores o intermedios después de comenzar la mezcla 112. De manera opcional, la viscosidad no supera 2.000 Pascal-segundo durante la ventana de trabajo 114. En una realización ejemplar de la invención, se logra esta viscosidad considerablemente pronto cuando 95-100 % de las perlas de polímero han sido humectadas por el monómero.

De manera opcional, se puede manipular cemento que se caracteriza por una elevada viscosidad como se ha descrito anteriormente.

20 En una realización ejemplar de la invención, el cemento es suficientemente viscoso para moverse alrededor del tejido a medida que es inyectado. De manera opcional, el movimiento de alrededor del tejido contribuye a la reducción de la fractura y/o a la restauración de la altura vertebral.

25 El volumen inyectado de cemento puede variar, dependiendo del tipo y/o número de procedimientos ortopédicos a desarrollar. El volumen inyectado puede ser, por ejemplo, de 2-5 cm³ para una reparación de vértebra típica y de una altura de 8-12 cm³ o mayor para reparaciones de otros tipos de huesos. Otros volúmenes pueden resultar apropiados, dependiendo por ejemplo, del volumen de espacio y del efecto deseado de la inyección. En algunos casos, se carga un gran volumen de cemento viscoso en el interior de un dispositivo de suministro y se reparan varias vértebras en un único procedimiento médico. De manera opcional, se emplean una o más cánulas o agujas para llevar a cabo procedimientos múltiples.

30 Los cementos viscosos de acuerdo con realizaciones ejemplares de la invención se pueden suministrar con el caudal deseado a través de cánulas ortopédicas estándar mediante la aplicación de presión suficiente. Las tasas de inyección medias ejemplares pueden estar en el intervalo de 0,01 a 0,5 ml/s, de manera opcional aproximadamente 0,05, aproximadamente 0,075 o 0,1 ml/s o caudales menores o intermedios o mayores. De manera opcional, el caudal varía de manera importante durante el período de inyección (por ejemplo, inyecciones con pulso). De manera opcional, el caudal se controla de forma manual o usando un circuito electrónico o mecánico. En una realización ejemplar de la invención; el personal médico observa el cemento a medida que éste es inyectado (por ejemplo, vía fluoroscopia) y ajusta el caudal y/o el volumen de suministro en base a los resultados observados. De manera opcional, el caudal se ajusta y/o se controla para permitir que el profesional médico evalúe el progreso del procedimiento en base a las imágenes médicas (por ejemplo, fluoroscopia) adquiridas durante el procedimiento. En una realización ejemplar de la invención, el cemento es suficientemente viscoso para avanzar en el interior del cuerpo cuando se aplica presión por encima de un valor límite y dejar de avanzar cuando se reduce la presión por debajo de un valor límite. De manera opcional, el valor límite varía con uno o más de viscosidad de cemento, diámetro de cánula y longitud de cánula.

Comparación de formulaciones ejemplares de acuerdo con algunas realizaciones de la invención con respecto a formulaciones previamente disponibles

45 Aunque se ha usado ampliamente PMMA en la preparación de cemento óseo, típicamente los cementos de PMMA previamente disponibles se caracterizaban por un estado líquido persistente tras la mezcla de los componentes.

50 En claro contraste, los cementos de acuerdo con algunas realizaciones ejemplares de la invención se caracterizan por no presentar básicamente estado líquido. De manera opcional, la transición directa desde los componentes separados de polímero y monómero hasta un estado altamente viscoso procede de la presencia de de dos o más sub-poblaciones de perlas de polímero.

Como resultado de las formulaciones basadas en sub-poblaciones de perlas, el perfil de viscosidad del cemento de acuerdo con una realización ejemplar de la invención es considerablemente diferente del perfil de viscosidad de un cemento basado en un polímero previamente disponible (por ejemplo PMMA) con peso molecular medio similar.

55 Debido a que el perfil de viscosidad de los cementos de PMMA previamente disponibles se caracteriza típicamente por una rápida transición desde una viscosidad elevada hasta un estado completamente endurecido, típicamente

estos cementos se inyectan en el interior del hueso en fase líquida de manera que no se produzca el endurecimiento durante la inyección.

5 En claro contraste, los cementos ejemplares de acuerdo con la invención permanecen altamente viscosos durante una larga ventana de trabajo 114 antes de endurecer. Esta larga ventana de trabajo permite el desarrollo de un procedimiento médico de varios minutos de duración y confiere al procedimiento las ventajas de un material de elevada viscosidad.

10 Debe notarse que mientras que se describen ejemplos específicos, con frecuencia la formulación varía para conseguir las propiedades mecánicas deseadas particulares. Por ejemplo, diagnósticos diferentes pueden sugerir viscosidades de material diferentes que, a su vez, pueden conducir al ajuste de uno o más de MW (medio y/o distribución), tamaño de las perlas y área superficial de las perlas.

En una realización ejemplar de la invención, se mezcla el cemento 112 y alcanza una viscosidad elevada fuera del cuerpo. De manera opcional, se mezclan los materiales a vacío o se ventilan. De este modo, es posible mezclar algunos materiales con sub-productos potencialmente peligrosos y posteriormente usarlos en el cuerpo.

15 En una realización ejemplar de la invención, se formula el cemento de manera que sus propiedades mecánicas se adapten al hueso en el que se inyecta/implanta. En una realización ejemplar de la invención, se formula el cemento para que se ajuste mecánicamente al huso (esponjoso) trabecular osteoporótico o sano. De manera opcional, se miden las propiedades mecánicas del hueso durante el acceso, por ejemplo, en base a la resistencia al avance o mediante el uso de sensores provistos a través de una cánula o mediante la toma de muestras, o en base a mediciones de densitometría por medio de rayos-X. En una realización ejemplar de la invención, la resistencia del cemento varía como función de uno o más de tamaño de la sub-población de elevado MW y/o relación entre el tamaño de las perlas y el MW de las perlas.

20 En general, el PMMA es más fuerte y presente un módulo de Young más elevado que el hueso trabecular. Por ejemplo, el hueso trabecular sano puede presentar una resistencia de entre 1,5-8,0 mega Pascal y un módulo de Young de 60-500 mega Pascal. Por ejemplo, el hueso cortical presenta valores de resistencia de 65-160 mega Pascal y un módulo de Young de 12-40 giga Pascal. Típicamente, PMMA presenta valores de la mitad del hueso cortical (70-120 mega Pascal de resistencia).

30 La Figura 2 es un diagrama de la viscosidad en función del tiempo para un cemento óseo ejemplar de acuerdo con la presente invención. La figura no está dibujada a escala y se proporciona para ilustrar los principios de las realizaciones ejemplares de la invención. El final de un procedimiento de mezcla se denota como el tiempo 0. Se pretende que la mezcla termine cuando 95-100 % de las perlas de polímero acrílicas haya sido humectada con el monómero. La gráfica ilustra un cemento óseo ejemplar que introduce una fase plástica de alta viscosidad tras la mezcla de manera que no presenta considerablemente fase líquida.

35 La Figura 2 muestra que una vez que se ha logrado la viscosidad elevada, la viscosidad permanece relativamente estable durante 2, de manera opcional 5, de manera opcional 8 minutos o más. En una realización ejemplar de la invención, este intervalo de viscosidad estable proporciona una ventana de trabajo 114 (indicada en el presente documento como Δt_1) para el funcionamiento del procedimiento médico. En una realización ejemplar de la invención, la viscosidad estable significa que la viscosidad del cemento varía en menos que 200 Pascal-segundo durante una ventana de al menos 2 minutos, de manera opcional de al menos 4 minutos después de que la mezcla sea completa. De manera opcional, la ventana comienza 1, 2, 3, 4 ó 5 minutos después de la mezcla o en tiempos intermedios o menores. En una realización ejemplar de la invención, la viscosidad del cemento permanece por debajo de 1500, de manera opcional 2000 Pascal-segundo durante al menos 4, de manera opcional al menos 6, de manera opcional al menos 8, de manera opcional al menos 10 minutos o tiempos intermedios o mayores desde el comienzo de la mezcla.

45 Con fines de comparación, la gráfica ilustra que un cemento de la técnica anterior alcanza una viscosidad comparable a la que se consigue por medio de un cemento ejemplar de acuerdo con la invención en el tiempo cero en un tiempo de aproximadamente 10,5 minutos después de la mezcla y se fija completamente en aproximadamente 15,5 minutos (Δt_2).

50 La ventana de trabajo 114 durante la cual la viscosidad se encuentra entre 400 y 2000 Pascal-segundo para un cemento ejemplar de acuerdo con algunas realizaciones de la invención (Δt_1) es por un lado más larga y por otro más temprana que una ventana comparable para un cemento ejemplar de la técnica anterior (Δt_2). De manera opcional (Δt_1) comienza considerablemente tan pronto como al mezcla se ha completado.

Formulaciones de cemento ejemplares

55 De acuerdo con varias realizaciones ejemplares de la invención, los cambios en las proporciones entre un componente de polímero en forma de polvo y un componente de monómero líquido puede afectar a la duración de la ventana de trabajo 114 y/o la viscosidad del cemento durante dicha ventana. De manera opcional, estas proporciones se ajustan para conseguir los resultados deseados.

En una realización ejemplar de la invención, el componente de polímero en forma de polvo contiene PMMA (69,3 % peso/peso); sulfato de bario (30,07 % peso/peso) y peróxido de benzoilo (0,54 % peso/peso).

En una realización ejemplar de la invención, el componente de monómero líquido contiene MMA (98,5 % volumen/volumen); N,N-dimetil-toluidina (DMPT) (1,5 % volumen/volumen) e hidroquinona (20 ppm).

- 5 En una primera realización ejemplar de la invención, se combinan $20 \pm 0,3$ gramos de polvo de polímero y $9 \pm 0,3$ gramos de monómero líquido (proporción en peso de $\approx 2,2:1$).

En una segunda realización ejemplar de la invención, se combinan $20 \pm 0,3$ gramos de polvo de polímero y $8 \pm 0,3$ gramos de líquido (proporción en peso de 2,5:1).

- 10 Bajo la misma proporción en peso de la segunda realización ejemplar (2,5:1), una tercera realización ejemplar puede incluir una combinación de $22,5 \pm 0,3$ gramos de polvo de polímero y $9 \pm 0,3$ gramos de líquido.

En general, el aumento de la proporción en peso de polímero con respecto a monómero produce un cemento que alcanzar una mayor viscosidad en menos tiempo. No obstante, existe un límite más allá del cual no hay suficiente monómero para humectar todas las perlas de polímero.

- 15 De manera opcional, el componente de polímero en forma de polvo puede variar en cuanto a composición y puede contener PMMA (67-77 %, de manera opcional 67,5-71,5 % peso /peso); sulfato de bario (25-35 %; de manera opcional 28-32 % peso/peso) y peróxido de benzoilo (0,4-0,6 % peso/peso) y todavía presentar un comportamiento como la receta de componente en forma de polvo explicada anteriormente.

- 20 De manera opcional, el componente de monómero líquido puede variar en cuanto a composición y contener hidroquinona (1-30 ppm; de manera opcional 20-25 ppm) y todavía comportarse considerablemente como la receta de componente líquido explicada anteriormente.

Mediciones de viscosidad con el tiempo para cementos ejemplares

- 25 Con el fin de evaluar el perfil de viscosidad de diferentes lotes ejemplares de cemento de acuerdo con algunas realizaciones de la invención, se coloca un volumen de cemento óseo pre-mezclado en el interior de un cuerpo inyector de acero inoxidable. Krause et al describen un procedimiento para calcular la viscosidad en términos de la fuerza aplicada ("The viscosity of acrylic bone cements", Journal of Biomedical Materials Research", (1982): 16:219-243).

- 30 En el aparato experimental el diámetro interno del cuerpo del inyector es de aproximadamente 18 mm. La salida cilíndrica distal presenta un diámetro interno de aproximadamente 3 mm y una longitud de más que 4 mm. Esta configuración simula una conexión con cánula de suministro de cemento óseo estándar/aguja de acceso óseo. Un pistón aplica fuerza (F), provocando de este modo que el cemento óseo fluya a través de la salida. El pistón se ajusta para que se mueva con velocidad constante de aproximadamente 3 mm/min. Como resultado de ello, la deflexión del pistón es indicativa del tiempo de transcurrido.

- 35 El procedimiento experimental sirve como un tipo de reómetro de extrusión capilar. El reómetro mide la diferencia de presión de un extremo a otro extremo del tubo capilar. El dispositivo está formado por un depósito cilíndrico de 18 mm y un pistón. El extremo distal del depósito consta de un orificio de 4 mm de longitud y 3 mm diámetro. Este procedimiento emplea una aguja de pequeño diámetro y presión elevada. Asumiendo un flujo estacionario, condiciones isotermas e incompresibilidad del material sometido a ensayo, la fuerza viscosa que se opone al movimiento del fluido en el capilar es igual a la fuerza aplicada que actúa sobre el pistón medida por medio de una célula de carga y fricción. Los resultados se presentan como fuerza vs desplazamiento. Debido a que la tasa de desplazamiento fue constante y se establece en 3 mm/min, la tasa de cizalladura también resultó constante. Con el fin de medir el tiempo que transcurre desde el comienzo del ensayo, la tasa de desplazamiento se divide por 3 (velocidad de sacudida).

- 45 La Figura 3 indica un perfil de viscosidad de un primer lote ejemplar de cemento de acuerdo con la invención como fuerza (Newtons) vs desplazamiento (mm). El cemento usado en este experimento incluía un componente líquido y un componente en forma de polvo como se ha descrito en "Exemplary cement formulations".

En este ensayo (temperatura media: 22,3 °C; humedad relativa: aproximadamente 48 %) se mezcló el cemento durante 30-60 segundos, posteriormente se manipuló a mano y se colocó en el interior del inyector. Se aplicó fuerza por medio del pistón aproximadamente 150 segundos después de concluir la mezcla, y se tomaron mediciones de fuerza y deflexión del pistón.

- 50 En un tiempo de 2,5 minutos después de la mezcla (0 mm de deflexión) la fuerza aplicada fue mayor que 30 N.

En un tiempo de 6,5 minutos después de la mezcla (12 mm de deflexión) la fuerza aplicada fue de aproximadamente 150 N.

En un tiempo de 7,5 minutos después de la mezcla (15 mm de deflexión) la fuerza aplicada fue de aproximadamente

200 N.

En un tiempo de 8,5 minutos después de la mezcla (18 mm de deflexión) la fuerza aplicada fue de aproximadamente 500 N.

5 En un tiempo de 9,17 minutos después de la mezcla (20 mm de deflexión) la fuerza aplicada fue de aproximadamente 1300 N.

10 La Figura 4 indica un perfil de viscosidad de un lote ejemplar adicional de cemento de acuerdo con la invención como fuerza (Newtons) vs desplazamiento (mm). En este ensayo, se preparó el cemento de acuerdo con la misma fórmula descrita para el experimento de la Figura 3. En este ensayo (Media 21,1 °C; Humedad Relativa: aproximadamente 43 %) se mezcló el cemento durante aproximadamente 45 segundos, posteriormente se manipuló a mano y se colocó en el interior del inyector. Se aplicó fuerza por medio del pistón aproximadamente 150 segundos después de concluir la mezcla, y se tomaron mediciones de fuerza y deflexión del pistón. En un tiempo de 2,25 minutos después de la mezcla (0 mm de deflexión) la fuerza aplicada fue mayor que 30 N.

En un tiempo de 8,25 minutos después de la mezcla (18 mm de deflexión) la fuerza aplicada fue de aproximadamente 90 N.

15 En un tiempo de 10,3 minutos después de la mezcla (25 mm de deflexión) la fuerza aplicada fue de aproximadamente 150 N.

En un tiempo de 11,4 minutos después de la mezcla (28,5 mm de deflexión) la fuerza aplicada fue de aproximadamente 500 N.

20 En un tiempo de 12,25 minutos después de la mezcla (30 mm de deflexión) la fuerza aplicada fue de aproximadamente 800 N. Los resultados de las Figuras 3 y 4 recogidos posteriormente ilustran que los cementos óseos ejemplares de acuerdo con algunas realizaciones de la invención consiguen una viscosidad elevada en 2,25 minutos o menos después de que la mezcla se haya completado. De manera alternativa o adicional, estos cementos se caracterizan por un tiempo de mezcla corto (es decir, una transición hasta una fase plástica altamente viscosa de 30 a 60 segundos). Los cementos ejemplares proporcionan una "ventana de trabajo" para inyección de 4,5 a 6,3 minutos, de manera opcional más larga si se aplica más presión y/o si la temperatura ambiente es menor. Estos tiempos corresponden a volúmenes de suministro de 14,9 y 20,8 ml respectivamente (la vertebroplastia de una vértebra sencilla típicamente requiere aproximadamente 5 ml de cemento). Estos volúmenes son suficientes para la mayoría de los procedimientos de reparación de vértebras. Estos resultados cumplen con las características deseadas descritas en la Figura 3. Las diferencias entre los dos experimentos pueden reflejar la influencia de la temperatura y de la humedad sobre la cinética de reacción.

Distribución de peso molecular

El peso molecular medio (MW) se hace asimétrico por la presencia de una o más sub-poblaciones pequeñas de perlas con un peso molecular que es considerablemente diferente de la sub-población principal de las perlas de polímero.

35 La presencia de incluso una sub-población relativamente pequeña de perlas de polímero con un MW considerablemente por encima del MW medio provoca que el cemento logre una elevada viscosidad en un tiempo corto tras humectación de las perlas del polímero con la solución de monómero. De manera opcional, el aumento del tamaño de la sub-población de MW elevado aumenta la viscosidad lograda. De manera alternativa o adicional, el aumento de MW medio de la sub-población de MW elevado aumenta la viscosidad lograda y/o disminuye el tiempo para alcanzar la viscosidad elevada. De manera opcional, se proporciona una o más sub-población pequeña en la formulación en la que, el peso molecular medio de PMMA de todas las perlas es de manera opcional de 160.000, de manera opcional de 180.000, de manera opcional de 250.000, de manera opcional de 325.000, de manera opcional de 375.000, de manera opcional de 40.000, de manera opcional de 500.000 Dalton o valores intermedios o mayores o menores. En otra realización ejemplar de la invención, el peso molecular medio del polímero acrílico en las perlas se encuentra dentro del intervalo de aproximadamente 150.000 a 170.000, de manera opcional de aproximadamente 160.000 Dalton.

50 La sub-población principal de perlas de PMMA presenta un MW de 150.000 Dalton a 500.000 Dalton, de manera opcional de aproximadamente 250.000 Dalton a aproximadamente 300.00 Dalton, de manera opcional de aproximadamente 275.000 Dalton a aproximadamente 280.000 Dalton. De manera opcional, aproximadamente 90-98 % [peso/peso], de manera opcional de aproximadamente 93 % a 98 %, de manera opcional de aproximadamente 95 % a 97 % de las perlas pertenece a la sub-población principal.

55 La segunda sub-población de MW elevado de perlas de PMMA presenta un MW de 600.000 Dalton a 5,00.000 Dalton, de manera opcional de aproximadamente 3.000.000 Dalton a aproximadamente 4.000.000 Dalton, de manera opcional de 3.500.000 Dalton a aproximadamente 3.900.000 Dalton. De manera opcional, de aproximadamente 0,25 % a 5 % [peso/peso], de manera opcional de aproximadamente 1 % a 4 %, de manera opcional de aproximadamente 2 % a 3 % de las perlas pertenece a la sub-población de alto MW. De manera

opcional, esta sub-población de alto peso molecular comprende un copolímero de estireno. En una realización ejemplar de la invención, un peso molecular más elevado de esta sub-población de perlas contribuye a una viscosidad elevada en 2, de manera opcional en 1, de manera opcional en 0,5 minutos o menos desde la humectación de las perlas del polímero con la solución de monómero.

5 En una realización ejemplar de la invención, una tercera sub-población de MW de perlas de PMMA presenta un MW dentro del intervalo de aproximadamente 1.000 Dalton a aproximadamente 75.000 Dalton, de manera opcional de aproximadamente 10.000 Dalton a aproximadamente 15.000 Dalton, de manera opcional de aproximadamente 11.000 Dalton a aproximadamente 13.000 Dalton. De manera opcional, de aproximadamente 0,5 a 2,0 % [peso/peso], de manera opcional de aproximadamente 1 % de las perlas pertenece a esta sub-población.

10 De manera opcional, las sub-poblaciones de MW son distintas unas de otras. Esto puede provocar huecos entre las sub-poblaciones en cuanto a uno o más parámetros. En una realización ejemplar de la invención, las sub-poblaciones están representadas como picos distintos en un procedimiento de separación cromatográfica. De manera opcional, los picos se separan por medio de retorno a la línea base. Dependiendo de la sensibilidad de detección, puede estar presente un nivel de ruido de la línea base. De manera opcional, se miden los huecos con respecto al nivel de ruido.

De manera opcional, las sub-poblaciones empalman unas con otras de manera que no existan huecos aparentes. En una realización ejemplar de la invención, las sub-poblaciones están representadas como picos que se superponen en un procedimiento de separación cromatográfico. En este caso, no existe retorno a la línea base entre los picos.

20 **Análisis experimental de un lote ejemplar de cemento**

Se identificaron y cuantificaron sub-poblaciones caracterizadas por un peso molecular medio usando técnicas cromatográficas conocidas en la técnica. Los resultados ejemplares descritos en el presente documento están basados en análisis GPC. Cada pico del análisis GPC se considera una sub-población. Se pueden llevar a cabo análisis similares por medio de HPLC. La Tabla 1 recoge los resultados.

25 Tabla I: distribución de MW de perlas de polímero basada en análisis GPC de un cemento óseo de acuerdo con el componente de polímero en forma de polvo descrito en Formulaciones de Cemento Ejemplares anteriormente

Fracción	% del total	PDI ¹	MW ²	Mn ³
1	96,5	1,957	278.986	142.547
2	2,5	1,048	3.781.414	3.608.941
3	1,0	1,009	12.357	12.245
	100,0	2,955	373.046	126.248

¹ Índice de polidispersidad (PDI), es una medición de la distribución de pesos moleculares en una muestra de polímero dada y es igual a MW/Mn.

² MW es el peso molecular medio expresado en peso en Daltons

³ Mn es el peso molecular medio expresado en número en Daltons

La Tabla I ilustra una realización ejemplar de la invención con tres sub-poblaciones de perlas de polímero acrílico.

30 La sub-población principal (fracción 1) de perlas de PMMA presenta un peso molecular (MW) de 278.986 Dalton. Aproximadamente 96,5 % de las perlas pertenece a esta sub-población.

La segunda sub-población (fracción 2) de perlas de PMMA presenta un MW de 3.781.414 Dalton. Aproximadamente 2,5 % de las perlas pertenece a esta sub-población.

La tercera sub-población (fracción 3) de perlas de PMMA presenta un MW de 12.357 Dalton. Aproximadamente 1 % de las perlas pertenece a esta sub-población.

35 En una realización ejemplar de la invención, el cemento que comprende estas tres sub-poblaciones se caracteriza por un tiempo de mezcla corto y/o consigue una viscosidad de 500 a 900 Pascal-segundo en 0,5 a 3, de manera opcional de 0,5 a 1,5 minutos desde el comienzo de la mezcla y/o que permanece por debajo de 2000 Pascal-segundo durante al menos 6 a 10 minutos después de la mezcla. Se considera que un tiempo de mezcla corto seguido de una ventana de trabajo larga es ventajoso en procedimientos ortopédicos en los que la disponibilidad de espacio de operación y la plantilla médica son considerados una mejora.

40

Distribución de tamaño

En una realización ejemplar de la invención, el cemento óseo se caracteriza por perlas con una distribución de tamaño que incluye al menos dos sub-poblaciones de perlas de polímero.

5 En una realización ejemplar de la invención, el diámetro de perla de polímero se encuentra dentro del intervalo de 10-250 micrómetros, con un valor medio de aproximadamente 25, 30, 40, 50, 60 micrómetros o un diámetro menor o mayor o intermedio. En una realización ejemplar de la invención, las sub-poblaciones de perlas están definidas por su tamaño.

10 De manera opcional, una sub-población principal de perlas de polímero (por ejemplo PMMA) se caracteriza por un diámetro de aproximadamente 20 a aproximadamente 150, de manera opcional de aproximadamente 25 a aproximadamente 35, de manera opcional una media de aproximadamente 30 micrómetros. De manera opcional, las perlas de esta sub-población principal son más pequeñas que las perlas de tamaño más pequeños empleadas por Hernández et al. (2005; según se ha citado anteriormente). La presencia de perlas pequeñas puede contribuir a un rápido aumento de la viscosidad después de la humectación con el monómero.

15 De manera opcional, la segunda sub-población de perlas de polímero grandes se caracteriza por un diámetro de aproximadamente 150 micrómetros o más. La presencia de perlas grandes puede ralentizar la reacción de polimerización y evitar el endurecimiento, contribuyendo a una ventana de trabajo larga.

20 De manera opcional, las perlas restantes se caracterizan por un diámetro medio muy pequeño, por ejemplo menor que 20, de manera opcional menor que 15, de manera opcional menor que 10 micrómetros o menos. La presencia de perlas muy pequeñas puede facilitar una humectación rápida con el líquido de monómero durante la mezcla y contribuir a una transición rápida hasta un estado viscoso sin considerablemente fase líquida.

El análisis microscópico indica que las perlas son típicamente esféricas o esferoidales.

25 Hernández et al (2005; según se ha citado anteriormente) examinaron la posibilidad de ajustar el tamaño medio de las perlas de polímero combinando dos tipos de perlas con tamaños medios de 118,4 μ (Colacry) y 69,7 μ (Plexigum) juntas en diferentes proporciones. No obstante, el objetivo de Hernandez fue una formulación que fuera "líquida suficiente para ser inyectada". Todas las formulaciones descritas por Hernández se caracterizan por un incremento de la viscosidad desde 500 Pascal-segundo hasta 2000 Pascal-segundo en aproximadamente dos minutos o menos (que corresponde a una ventana 114). Hernández no se refiere indirectamente o sugiere que exista necesidad alguna o ventaja en cuanto al aumento del tamaño de esta ventana.

30 El análisis microscópico también indicó que las partículas de sulfato de bario se encuentran presentes en forma de masas amorfas alargadas con una longitud de aproximadamente 1 micrómetro. En algunos casos se observaron agregados de hasta 70 micrómetros de tamaño. En algunos casos, las partículas de sulfato de bario y las perlas de polímero se agregaron juntas. De manera opcional, los agregados de sulfato de bario y perlas de polímero pueden retrasar la humectación de las perlas de polímero por parte del monómero.

35 En una realización ejemplar de la invención, MMA solvata y/o encapsula las perlas de polímero de PMMA y la viscosidad de la mezcla inicial resulta elevada debido a la solvatación y/o a la fricción entre las perlas. A medida que las perlas se disuelven la viscosidad permanece elevada debido a la polimerización que aumenta el MW medio del polímero.

El tamaño y MW son variables independientes

40 En una realización ejemplar de la invención, se determinan las sub-poblaciones basadas en el tamaño y en MW de forma independiente. Por ejemplo, se puede determinar MW de manera cromatográfica y se puede determinar el tamaño por medio de análisis microscópico. Como resultado de ello, las perlas clasificadas en una sub-población de tamaño sencillo se pueden clasificar en sub-poblaciones de dos o más MW y/o perlas clasificadas en una sub-población de MW sencillo se pueden clasificar en sub-poblaciones de dos o más tamaños.

Agentes de incremento de la viscosidad mecánica

45 En una realización ejemplar de la invención, el cemento incluye partículas que se caracterizan por un área superficial que no participa en la reacción de polimerización. Las partículas con gran área superficial pueden conferir viscosidad añadida a la mezcla de cemento independiente de la polimerización. De manera opcional, la viscosidad añadida procede de la fricción de las partículas unas con otras en el cemento.

50 Ejemplos de materiales que no participan en la reacción de polimerización pero que aumentan la viscosidad incluyen, pero no se limitan a, circonio, polímero acrílico endurecido, sulfato de bario y hueso.

De manera opcional, los materiales que no participan en la reacción de polimerización pero que aumentan la viscosidad pueden sustituir, al menos parcialmente, a los polímeros de elevado MW en cuanto a la influencia en el perfil de viscosidad.

Cinética de reacción de polimerización deseada

5 En una realización ejemplar de la invención, la mezcla de polímero y monómero produce una mezcla de elevada viscosidad sin intervención considerable de fase líquida en 180, de manera opcional en 120, de manera opcional en 100, de manera opcional en 60, de manera opcional en 30, de manera opcional en 15 segundos o en tiempos mayores o intermedios desde el comienzo de la mezcla.

10 En una realización ejemplar de la invención, una vez que se ha conseguido la viscosidad, ésta permanece estable durante 5 minutos, de manera opcional durante 8 minutos, de manera opcional durante 10 minutos o tiempos menores o intermedios o mayores. De manera opcional, la viscosidad estable indica un cambio de 10 % o menos en dos minutos y/o un cambio de 20 % o menos en 8 minutos. El tiempo durante el cual la viscosidad permanece estable proporciona una ventana de trabajo para el funcionamiento del procedimiento médico.

Estas cinéticas de reacción deseadas se pueden conseguir ajustan uno o más de MW medio del polímero, distribución de MW del polímero, proporción de polímero con respecto a monómero y tamaño de perla del polímero y/o distribución de tamaño.

Consideraciones generales

15 En una realización ejemplar de la invención, se proporciona el componente de polímero en forma de polvo y el componente de monómero líquido en forma de estuche. De manera opcional, el estuche incluye instrucciones de uso. De manera opcional, las instrucciones de uso especifican diferentes proporciones de polvo y líquido para diferentes cinéticas de reacción de polimerización deseadas.

20 En una realización ejemplar de la invención, se proporciona un estuche de cemento óseo que incluye al menos dos, de manera opcional tres o más sub-poblaciones de perlas envasadas por separado y un monómero líquido. De manera opcional, el estuche incluye una tabla que proporciona formulaciones basadas en combinaciones de diferentes cantidades de las sub-poblaciones de perlas y monómero para conseguir las propiedades deseadas.

25 Es una práctica común en la formulación de cementos de polímero acrílico incluir un iniciador (por ejemplo, peróxido de benzoilo; BPO) en el componente de polímero en forma de polvo y/o un activador químico (por ejemplo DMPT) en el interior del componente de monómero líquido. Estos componentes se pueden añadir a las formulaciones de acuerdo con realizaciones ejemplares de la invención sin renunciar a las propiedades deseadas del cemento.

De manera opcional, se añade una molécula fácilmente oxidada (por ejemplo hidroquinona) al componente líquido para evitar la polimerización espontánea durante el almacenamiento (estabilizador). La hidroquinona se puede oxidar durante el almacenamiento.

30 De manera opcional, el cemento se puede producir radio-opaco, por ejemplo mediante la adición de un material radio-opaco tal como sulfato de bario y/o compuestos de circonio y/o hueso (por ejemplo, trozos o polvo) al polvo y/o componente líquido.

35 Mientras que la discusión se han centrado en la columna vertebral, también se pueden tratar otros tejidos, por ejemplo, placa tibial compacta y otros hueso con fracturas de compresión así como para la fijación de implantes, por ejemplo, implantes ilíacos u implantes de otro huesos que se hayan perdido, o durante el implante. De manera opcional, para la sujeción de un implante existente, se perfora un pequeño orificio en el punto en el que existe una cavidad en el hueso y se somete el material a extrusión en el interior de la cavidad.

40 Debe notarse que mientras se describe el uso del material descrito como cemento óseo, también se puede tratar de manera opcional tejido no óseo. Por ejemplo, se puede inyectar una mezcla polimérica de alta viscosidad en cartílago o en tejido blando que precise sujeción. De manera opcional, el material incluye un producto farmacéutico encapsulado y se usa como matriz de liberación lenta del producto farmacéutico con el tiempo. De manera opcional, se usa como medio para proporcionar fármacos anti-artríticos a una articulación, mediante la formación de una cavidad y implantando un material eluyente cerca de la articulación.

45 De manera opcional, al menos algunas de las perlas incluyen estireno. En una realización ejemplar de la invención, se añade estireno a perlas de MMA en una proporción volumétrica de 5-25 %. De manera opcional, la adición de estireno aumenta la resistencia a la deformación plástica. De acuerdo con varias realizaciones de la invención, se inyecta un cemento óseo de acuerdo con la invención en el interior de una cavidad ósea como terapia de prevención y/o como tratamiento de una fractura, deformación, deficiencia o cualquier otra anomalía. De manera opcional, el hueso es un cuerpo de una vértebra y/o un hueso largo. En una realización ejemplar de la invención, se inserta el
50 cemento en el interior del canal medular de un hueso largo. De manera opcional, se moldea el cemento en un rodillo antes de o durante la colocación en el interior del hueso. En una realización ejemplar de la invención, el rodillo sirve como clavo intra-medular.

Herramientas de caracterización ejemplares

Se pueden analizar los resultados de peso molecular y polidispersidad, por ejemplo por medio de un sistema de

cromatografía de permeabilidad de gel (GPC) (por ejemplo, una bomba HPLC isocrática Waters 1515 con un detector de índice de refracción Waters 2410 y una válvula de inyección Rhedoyne (Coatati, CA) con un bucle de 20 µl (Waters Ma)). La elución de las muestras con CHC13 a través de una columna Ultrastyrigel (Waters; tamaño de poro de 500-A) con un caudal de 1 ml/min proporciona resultados satisfactorios.

- 5 Se apreciará que ciertas compensaciones resultan deseables, por ejemplo, entre fuerza de inyección disponible, viscosidad, grado de resistencia y fuerzas que se pueden soportar (por ejemplo, por parte del hueso o las herramientas de inyección). Además, se ha descrito una multiplicidad de características diferentes, tanto del procedimiento como de la formulación de cemento. Debe apreciarse que se pueden combinar varias características diferentes de diferente manera. En particular, no todas las características mostradas anteriormente en una realización particular resultan necesarias en cada realización ejemplar similar de la invención. Además, se considera que las combinaciones de las características anteriores también se encuentran dentro del alcance de algunas de las realizaciones ejemplares de la invención. Además, algunas de las características descritas en el presente documento se pueden adaptar para su uso con los dispositivos de la técnica anterior, de acuerdo con otras realizaciones ejemplares de la invención.
- 10
- 15 Los encabezamientos de sección se proporcionan para ayudar en el avance de la solicitud y no deben entenderse como necesariamente limitantes de los contenidos descritos en una sección determinada, sobre dicha sección.
- Se proporcionan las mediciones para servir únicamente como mediciones ejemplares para casos particulares, las mediciones exactas aplicadas varían dependiendo de la aplicación. Cuando se usan en las siguientes reivindicaciones, los términos “comprende” “comprender”, “incluye”, “incluir” o similares significan “que incluyen pero no se limitan a”.
- 20

REIVINDICACIONES

- 5 1. Un cemento óseo que comprende una mezcla de polímero acrílico, logrando el cemento una viscosidad de al menos 500 Pa·s en 180 segundos después del comienzo de la mezcla del componente de monómero polimerizable y componente de polímero en forma de polvo con el que se incluye un iniciador de reacción, y presentando el cemento la suficiente bio-compatibilidad para permitir el uso *in vivo*, en el que el componente de polímero comprende (i) una sub-población principal de perlas de PMMA que tiene un peso molecular (MW) dentro del intervalo de entre 150.000 Dalton y 500.000 Dalton y (ii) una sub-población de perlas de PMMA de alto peso molecular que tiene un peso molecular dentro del intervalo entre 600.000 Dalton y 5.000.000 Dalton.
- 10 2. El cemento óseo de acuerdo con la reivindicación 1, en el que PMMA se proporciona como copolímero de PMMA/estireno.
3. El cemento óseo de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que la mezcla incluye sulfato de bario.
4. El cemento óseo de acuerdo con la reivindicación 1, en el que la sub-población principal de perlas presenta un peso molecular medio de 150.000 Dalton a 300.000 Dalton.
- 15 5. El cemento óseo de acuerdo con la reivindicación 4, en el que la sub-población principal de perlas incluye 90-98 % (peso/peso) de perlas.
6. El cemento óseo de acuerdo con la reivindicación 1, en el que la sub-población de perlas de alto peso molecular presenta un peso molecular medio de al menos 3.000.000 Dalton.
- 20 7. El cemento óseo de acuerdo con la reivindicación 1, en el que la sub-población de perlas de alto peso molecular incluye de 2 a 3 % (peso/peso) de perlas.
8. El cemento óseo de acuerdo con la reivindicación 1, que incluye una tercera sub-población de perlas de PMMA de bajo peso molecular que tiene un peso molecular medio menor que 15.000 Dalton.
9. El cemento óseo de acuerdo con la reivindicación 8, en el que la tercera sub-población de perlas de PMMA bajo peso molecular de incluye de 0,75 a 1,5 % (peso/peso) de perlas.
- 25 10. El cemento óseo de acuerdo con la reivindicación 1, en el que al menos una sub-población de perlas que presenta un diámetro medio se encuentra dividida en al menos dos sub-poblaciones, presentando cada sub-población un peso molecular medio.
- 30 11. El cemento óseo de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el componente de polímero se proporciona como una población de perlas dividida en al menos tres sub-poblaciones, presentando cada sub-población un diámetro medio de perla.
- 35 12. El cemento óseo de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que además comprende hueso procesado y/o hueso sintético.
13. El cemento óseo de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que el cemento consigue una viscosidad de al menos 500 Pa·s cuando 100 % del componente de polímero ha sido humectado por parte del componente de monómero.
- 40 14. El cemento óseo de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que consigue una viscosidad de al menos 800 Pa·s en 180 segundos después del comienzo de la mezcla de componente de monómero y el componente de polímero.
15. El cemento óseo de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que logra una viscosidad de al menos 1500 Pa·s en 180 segundos después del comienzo de la mezcla de componente de monómero y el componente de polímero.
- 45 16. El cemento óseo de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que logra una viscosidad de al menos 500 Pa·s en dos minutos después del comienzo de la mezcla de componente de monómero y el componente de polímero.
17. El cemento óseo de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que logra una viscosidad de al menos 500 Pa·s en un minuto después del comienzo de la mezcla de componente de monómero y el componente de polímero.
- 50 18. El cemento óseo de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que logra una viscosidad de al menos 500 Pa·s en 45 segundos después del comienzo de la mezcla de componente de monómero y el componente de polímero.

19. El cemento óseo de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que la etapa de mezcla del componente de polímero y el componente de monómero produce una mezcla que consigue una viscosidad mayor que 200 Pa·s en 1 minuto desde el comienzo de la mezcla y que permanece por debajo de 2000 Pa·s hasta al menos 6 minutos desde el comienzo de la mezcla.
- 5 20. El cemento óseo de acuerdo con la reivindicación 19, en el que el componente de polímero comprende un polímero acrílico.
21. El cemento óseo de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que el componente de polímero comprende:
- 10 (a) de 60 a 80 % de perlas de polímero que comprenden una sub-población principal que presenta un peso molecular de 150.000 Dalton a 300.000 Dalton y una sub-población de alto peso molecular que presenta un peso molecular de 3.000.000 a 4.000.000 Dalton; y
(b) de 20 a 40 % de un material que no es transparente con respecto a los rayos-X.
22. El cemento óseo de acuerdo con la reivindicación 21, en el que las perlas de polímero comprenden una tercera sub-población que presenta un peso molecular de 10.000 Dalton a 15.000 Dalton.
- 15

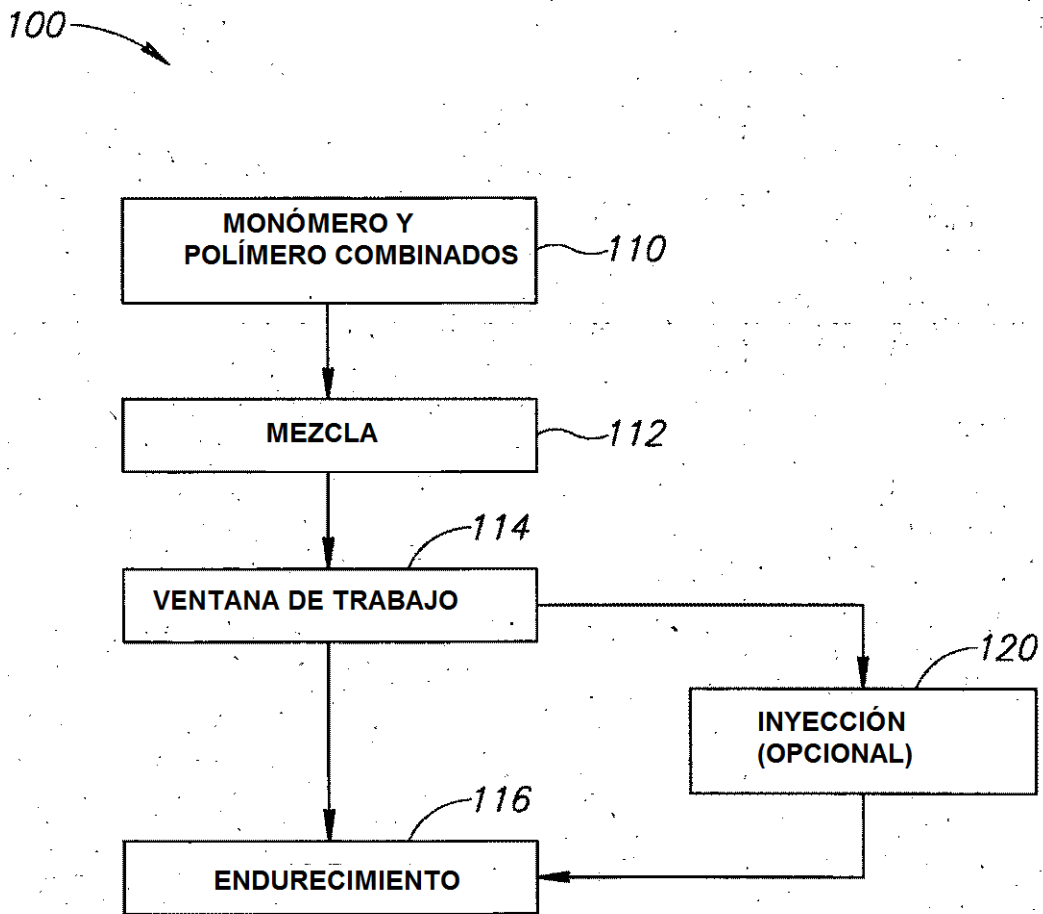


FIG.1

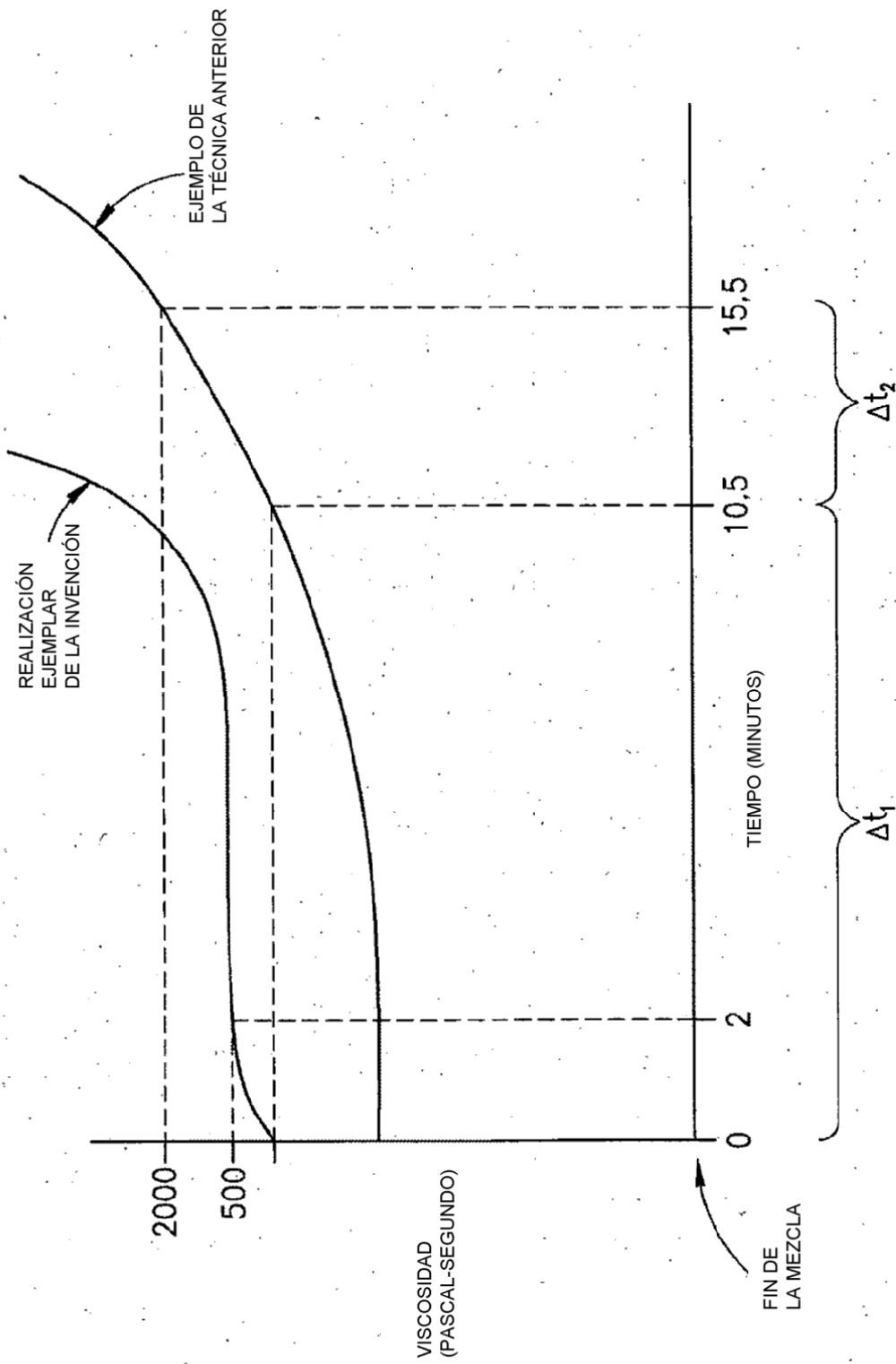


FIG.2

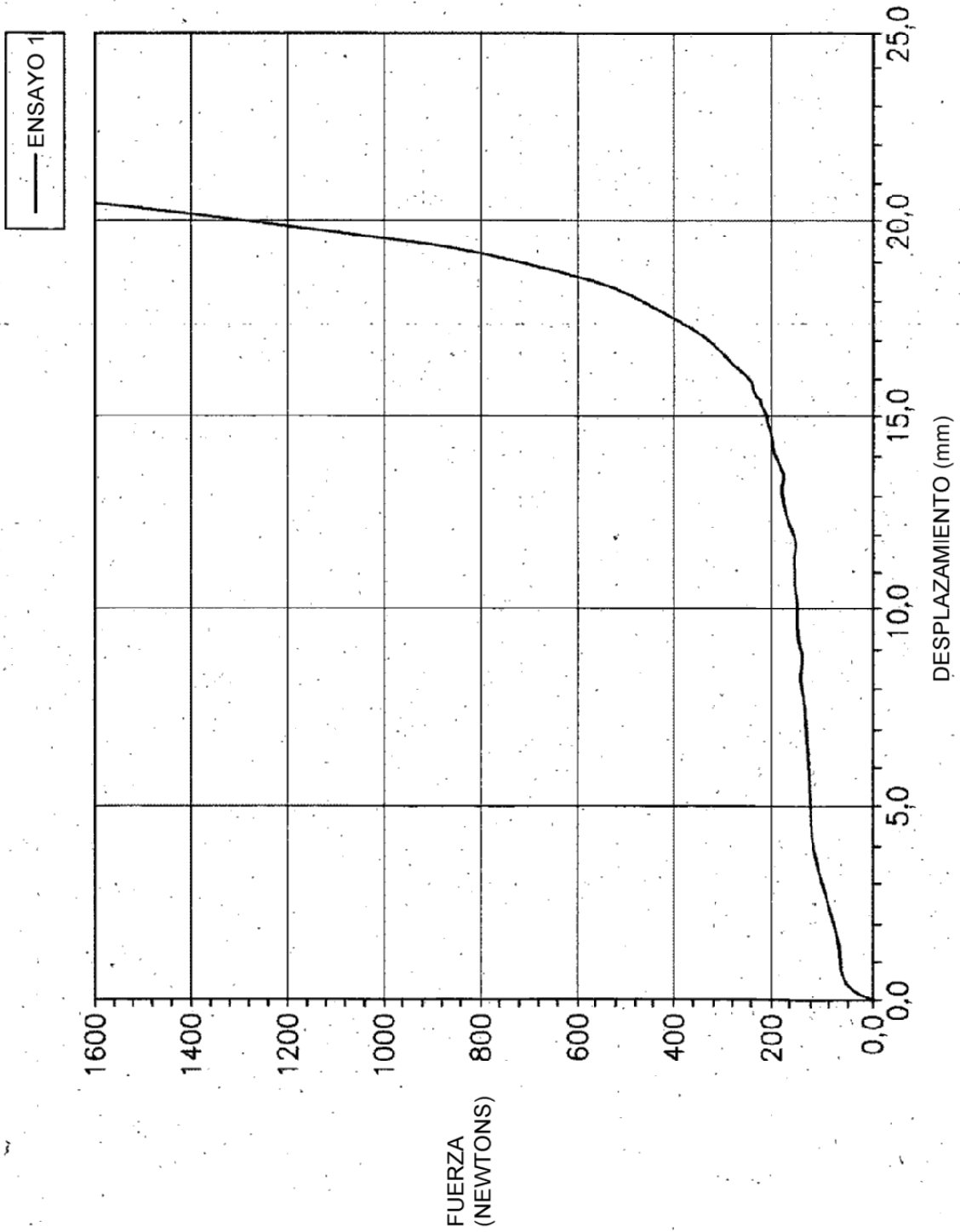


FIG.3

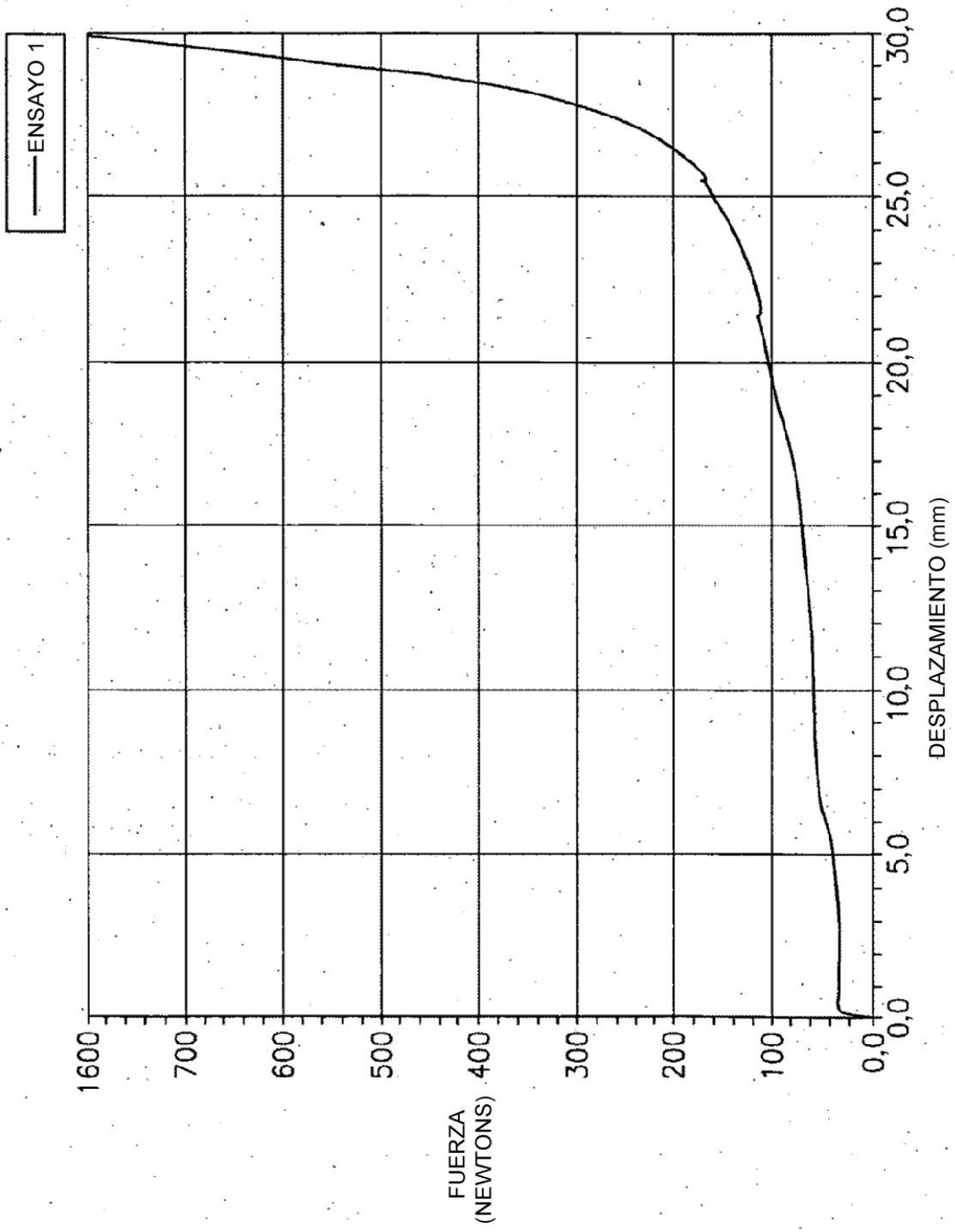


FIG.4