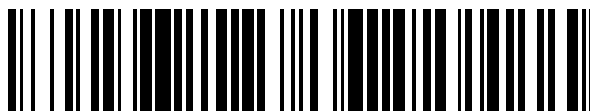


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 375 725**

51 Int. Cl.:

A61L 24/06 (2006.01)

A61L 27/16 (2006.01)

A61L 27/50 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **06010459 .3**

96 Fecha de presentación: **20.05.2006**

97 Número de publicación de la solicitud: **1741455**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **10.01.2007**

54 Título: **CEMENTO ÓSEO DE POLI(METACRILATO DE METILO) COLOREADO Y PROCEDIMIENTO PARA SU PREPARACIÓN.**

30 Prioridad:
07.07.2005 DE 102005032110

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
05.03.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
05.03.2012

73 Titular/es:
**HERAEUS KULZER GMBH
GRÜNER WEG 11
63450 HANAU, DE**

72 Inventor/es:
**Kühn, Klaus-Dieter y
Vogt, Sebastian**

74 Agente/Representante:
Carpintero López, Mario

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).

ES 2 375 725 T3

DESCRIPCIÓN

Cemento óseo de poli(metacrilato de metilo) coloreado y procedimiento para su preparación

El objeto de la invención es un cemento óseo de poli(metacrilato de metilo) coloreado.

Los cementos óseos de poli(metacrilato de metilo) (cementos óseos de PMMA) son de amplio uso desde decenios en la medicina para la para la consolidación de endoprótesis en huesos (Klaus-Dieter Kühn: Knochenzemente für die Endoprothetik: ein aktueller Vergleich der physikalischen und chemischen Eigenschaften handelsüblicher PMMA-Zemente. Editorial Springer Berlin Heidelberg Nueva York, 2001). Los cementos óseos de poli(metacrilato de metilo) están constituidos por lo general de un componente monomérico líquido y un componente de polvo. El componente monomérico líquido se compone de metacrilato de metilo y un activador. Como activador se usa preferiblemente N,N-dimetil-p-toluidina. El componente de polvo se compone por lo general de poli(metacrilato de metilo o poli(metacrilato de metilo)-co-acrilato de metilo, de un agente de contraste para rayos X y de un iniciador por radicales. Como agentes de contraste para rayos X son habituales dióxido de circonio y sulfato de bario. El peróxido de dibenzoilo se usa preferiblemente como iniciador por radicales. Tras la mezcla del componente monomérico y del componente de polvo se endurece el cemento óseo mediante polimerización por radicales del monómero en el periodo de pocos minutos.

Cementos óseos de poli(metacrilato de metilo) habituales se presentan tras la mezcla como masas pastosas de blancas a ligeramente amarillentas. De este modo es problemática a veces una diferenciación óptica en los huesos entre el cemento óseo y el tejido óseo en la incorporación del cemento óseo mezclado. Sin embargo es deseable que el cemento óseo se pueda llegar a diferenciar visualmente sin problemas del tejido óseo que lo rodea.

Por este motivo los cementos óseos de poli(metacrilato de metilo) producidos desde aproximadamente hace 30 años por parte de la compañía Heraeus Kulzer GmbH presentan un color verde. Este color se obtiene mediante un componente monomérico verde y un componente de polvo verde. En ambos componentes está contenido como colorante clorofilina.

La clorofilina se disuelve en los cementos óseos de poli(metacrilato de metilo) de la compañía Heraeus Kulzer GmbH con ayuda de aceite de cacahuete refinado (Biskin®) como facilitador de la solubilidad, en el componente monomérico líquido. Además del componente monomérico coloreado los cementos óseos de poli(metacrilato de metilo) pueden contener también un componente de polvo coloreado. Un procedimiento conocido para la coloración del componente de polvo del cemento óseo de poli(metacrilato de metilo) consiste en el uso de partículas de poli(metacrilato de metilo) o poli(metacrilato de metilo)-co-acrilato de metilo. Estas se pueden combinar para influir en las propiedades de los cementos óseos de poli(metacrilato de metilo) con un segundo polímero no coloreado. Un problema que aparece a este respecto consiste en reproducir de forma segura los colores, la impresión de colores, del componente de polvo también con distintas relaciones de mezcla del polímero coloreado al polímero no coloreado.

En el artículo de C. Lee et al., Lasers in Surgery and Medicine 20, 280-289 (1997), se describe un cemento óseo de poli(metacrilato de metilo) con un colorante azul o rojo en el componente de polvo.

La síntesis de partículas de poli(metacrilato de metilo) o de poli(metacrilato de metilo)-co-acrilato de metilo coloreadas, en las que el colorante se incluye durante la polimerización en perlas en las perlas de polímero que se genera, es muy complicada y costosa en condiciones industriales. Un motivo esencial para ello es la poca estabilidad a veces de colorantes frente a los iniciadores por radicales usados en las polimerizaciones en perlas y frente a los radicales que aparecen en la polimerización. De forma particular los iniciadores pueden provocar procesos de oxidación y con ello decolorar al colorante.

La consistencia constante del color de los cementos óseos de poli(metacrilato de metilo) es un factor esencial y por tanto es de gran importancia económica para la aceptación de los cementos óseos en clientes.

La invención se basa por tanto en el objetivo de desarrollar un cemento óseo de poli(metacrilato de metilo) que supere los problemas conocidos de los cementos óseos de poli(metacrilato de metilo) habituales hasta ahora. El componente de polvo del cemento óseo de poli(metacrilato de metilo) debe proporcionarse de modo que se pueda reproducir de forma segura los colores. Debe ser posible poder usar polímeros no coloreados de bajo coste como poli(metacrilato de metilo) o poli(metacrilato de metilo)-co-acrilato de metilo o poli(metacrilato de metilo)-co-estireno así como copolímeros o terpolímeros de constitución similar para la producción de cementos óseos de poli(metacrilato de metilo) coloreados. A este respecto es importante que la impresión de color del cemento óseo sea uniforme en el componente de polvo. Esto significa que el color del componente de polvo deba ser reconocido visualmente como homogéneo. Adicionalmente es importante que el componente de polvo no se diferencie en su capacidad de fluencia de la capacidad de fluencia y el comportamiento de hinchamiento de los cementos óseos de poli(metacrilato de metilo).

El objetivo se consiguió de acuerdo con la invención mediante un cemento óseo de poli(metacrilato de metilo) coloreado, en el que al menos la superficie de las partículas de polímero del componente de polvo esté recubierta parcial o completamente con una mezcla de uno o varios colorantes y un agente adherente orgánico, hidrófobo y de

bajo peso molecular u oligomérico, estando presente una cantidad tal de agente adherente que las partículas de polímero no se reconozcan hinchadas visualmente. Mediante el uso de un agente adherente hidrófobo es posible aplicar uniformemente pequeñas cantidades de colorante sobre las partículas de polímero que se adhieren fuertemente a las partículas de polímero. De este modo se fija el colorante o los colorantes a la superficie de las partículas. Es importante a este respecto que solo se encuentren presentes pequeñas cantidades de agente adherente. Mayores cantidades de agente adherente podrían hinchar o desprender las partículas de polímero y de este modo aglutinarlas. El comportamiento de fluencia y con él también la capacidad de hinchamiento del componente de polvo se modificó claramente frente a un cemento óseo de poli(metacrilato de metilo) no coloreado.

Dado el caso puede también estar recubierta parcial o completamente la superficie de los agentes de contraste para rayos X, sulfato de bario y/o óxido de circonio, o dado el caso la superficie de todos los componentes del componente de polvo con una mezcla de uno o varios colorantes y un agente adherente orgánico, hidrófobo y de bajo peso molecular u oligomérico. Preferiblemente el o los colorantes son solubles en el agente adherente orgánico, hidrófobo y de bajo peso molecular u oligomérico, o están suspendidos en este. De este modo se disuelve, por ejemplo, clorofilina (E141) en bisquina o en éster etílico de ácido oleico. Con el término "suspendido" se entiende que las partículas de colorante presentan tamaños de partícula menores de 1 µm y están distribuidas homogéneamente en el agente adherente.

Adicionalmente se prefieren ésteres de ácido oleico y/o ésteres de ácido elaidico y/o ésteres de ácido linólico y/o éster de ácido linolénico de alcoholes alifáticos con 1 a 22 átomos de carbono u oligómeros de estos ésteres como agentes adherentes.

Adicionalmente se prefieren ésteres de ácido metacrílico o ésteres de ácido acrílico de alcoholes alifáticos con 4 a 16 átomos de carbono u oligómeros de estos ésteres de ácido metacrílico o ésteres de ácido acrílico con una masa molar menor de 3000 g/mol como agentes adherentes. Es también posible usar oligómeros de esta estructura con masas molares mayores de 3000 g/mol como agentes adherentes, en tanto estos sean pastosos o espesos a temperatura ambiente.

Son especialmente preferidos ácido oleico, ácido elaidico, ácido linoleico, trioleato de glicerina, elaidinato de glicerina, trilinolenato de glicerina, dioleinato de etilenglicol, dielaidinato de etilenglicol, trilinolenato de etilenglicol y sus oligómeros como agentes adherentes. Estos oligómeros pueden prepararse mediante acción de aire a temperatura elevada como el denominado petróleo sin fracciones ligeras o también mediante calentamiento en ausencia de oxígeno del aire como los denominados aceites de linaza cocidos. Se pueden usar también ésteres mixtos de glicerina, de etilenglicol, de sorbitol, de manitol, de xilitol, de eritrol, de 1,1,1-trimetilolpropano con los ácidos grasos insaturados ácido oleico, ácido elaidico, ácido linoleico y el ácido araquidónico así como los oligómeros derivados de estos como agentes adherentes.

En una forma de realización se prefieren agentes adherentes que se preparan sintéticamente o de forma parcialmente sintética y no contienen proteínas o productos de degradación de proteínas. Esta característica es especialmente importante ya que con el uso de agentes adherentes libres de proteínas se minimiza el riesgo de presencia de alergias.

Pero también se puede usar aceite de cacahuete refinado, aceite de linaza endurecido, aceite de colza endurecido y aceite de girasol como agentes adherentes. También es posible el uso de otras grasas y aceites vegetales habituales en la alimentación humana.

El agente adherente debería contener normalmente enlaces dobles polimerizables por radicales. De este modo el agente adherente puede participar en el endurecimiento del cemento óseo en la polimerización y se integra sólidamente en el cemento óseo.

Adicionalmente es conveniente que mezclas del agente adherente y el colorante o los colorantes sean solubles en el metacrilato de metilo o también mezclas de metacrilato de metilo con otros ésteres de ácido metacrílico como éster etílico de ácido metacrílico, éster isobornílico de ácido metacrílico y éster 2-etil-hexílico de ácido metacrílico y ésteres de ácido acrílico como éster metílico del ácido acrílico. En la mezcla del componente de polvo con el componente monomérico líquido puede disolverse la mezcla del colorante o de los colorantes y el agente adherente en el componente monomérico líquido y también colorear estos. Esto significa que el recubrimiento se desprende al menos parcialmente mediante acción del monómero y forma con el monómero una solución. De este modo se consigue una impresión de color uniforme del cemento óseo de poli(metacrilato de metilo) en el endurecimiento, ya que también el monómero que se polimeriza por radicales contiene el colorante disuelto y con ello se polimeriza durante el endurecimiento hasta dar un polímero de apariencia coloreada.

Son colorantes especialmente preferidos clorofilina, clorofilina (E141), indigo, verde de malaquita, violeta cristal, azul brillante, verde brillante, ftalocianina de cobre, ftalocianina de cobalto, carotina, vitamina B12 y derivados de estos.

Un procedimiento de acuerdo con la invención para la coloración del componente de polvo señalado consiste

esencialmente en que se recubren las partículas de polímero o mezclas de las partículas de polímero y del agente de contraste para rayos X o mezclas de las partículas de polímero, del agente de contraste para rayos X y del iniciador con una mezcla líquida o pastosa del colorante o de los colorantes y del agente adherente mediante mezcla en el intervalo de temperaturas de 0 °C a 50 °C en presencia de aire o gas inerte, de modo que el grosor de capa de la mezcla sobre las partículas recubiertas sea menor de 2 µm y las partículas recubiertas no se adhieren entre sí. A este respecto es especialmente ventajoso configurar el proceso de mezcla de modo que el punto de transición vítrea de las partículas de polímero no se vea superado. Una superación del punto de transición vítrea conduce a la adhesión de las partículas de polímero y con ello a la formación de aglomerados. El proceso de mezcla puede ejecutarse de forma ventajosa en mezcladores industriales habituales tales como mezcladores de agitador o mezcladoras de caída libre (Röhrnrad). Se puede realizar de forma ventajosa el recubrimiento a temperaturas de 40 °C, ya que la viscosidad del agente adherente calentado es menor que la viscosidad del agente adherente a temperatura ambiente. De este modo es más fácilmente posible una distribución uniforme del agente adherente.

La invención se debe aclarar mediante los siguientes ejemplos sin que no obstante se vea limitada la invención:

Ejemplo 1:

Se disuelven en una botella de plástico con cierre de rosca 33,2 g de un poli-(metacrilato de metilo-co-acrilato de metilo) (masa molecular aproximadamente 600.000 g/mol, tamaño de partícula de 4 a 50 µm) con 4,0 mg de una mezcla, en la que están disueltos 1,0 mg de clorofila en 3,0 mg de éster etílico del ácido oleico, en un mezclador Tubula-Taumel durante 24 horas a temperatura ambiente. Después de 24 horas el polímero previamente incoloro adquiere una coloración verdosa. Las partículas de polímero no se hinchan y tampoco se pegan unas con otras. A continuación se añaden 6,3 g de dióxido de circonio y 0,84 g de peróxido de dibenzoilo (estabilizado con agua al 25 %) al polímero coloreado y se mezcla durante 10 minutos a temperatura ambiente con ayuda del mezclador de Turbula-Taumel. La mezcla que se genera, de apariencia visualmente homogénea, susceptible de fluir se usa como componente de polvo de un cemento óseo de poli(metacrilato de metilo).

Ejemplo 2:

Se disuelven en una botella de plástico con cierre de rosca 33,2 g de un poli-(metacrilato de metilo-co-acrilato de metilo) (masa molecular aproximadamente 600.000 g/mol, tamaño de partícula de 5 a 40 µm) con 6,3 g de dióxido de circonio con 3,0 mg de una mezcla, en la que están disueltos 1,0 mg de clorofila en 2,0 mg de éster etílico del ácido oleico, en un mezclador Tubula-Taumel durante 24 horas a temperatura ambiente. Después de 24 horas el polímero previamente incoloro adquiere una coloración verdosa. A continuación se añaden 0,84 g de peróxido de dibenzoilo (estabilizado con agua al 25 %) a la mezcla coloreada y se mezcla durante 10 minutos a temperatura ambiente con ayuda del mezclador de Turbula-Taumel. La mezcla que se genera, de apariencia visualmente homogénea se usa como componente de polvo de un cemento óseo de poli(metacrilato de metilo).

Ejemplo 3:

Se prepara de forma análoga al ejemplo 1 el componente de polvo de un cemento óseo de poli(metacrilato de metilo), usándose sin embargo 4,0 mg de una mezcla que se compone de 1,0 mg de clorofila y 3,0 mg de trioleinato de glicerina.

Ejemplo 4:

Se prepara de forma análoga al ejemplo 1 el componente de polvo de un cemento óseo de poli(metacrilato de metilo), usándose sin embargo 4,0 mg de una mezcla que se compone de 1,0 mg de azul brillante y 3,0 mg de ácido oleico.

Ejemplo 5:

Se prepara un componente monomérico líquido a partir de 18,40 g de metacrilato de metilo y 0,38 g de N,N-dimetil-p-toluidina mediante mezcla. Esta mezcla representa el componente monomérico del cemento subsiguiente.

Se combinan respectivamente 39,00 g del componente de polvo de los ejemplos 1 a 4 respectivamente con 18,00 g del componente monomérico. En la mezcla del componente de polvo con el componente monomérico líquido se genera a temperatura ambiente después de 1 minuto una masa verde, de conformación plástica. Esta se procesa durante 3 minutos y se endurece después. Se forma un cuerpo sólido verde.

Ejemplo 6:

Se prepara un componente monomérico líquido a partir de 18,40 g de metacrilato de metilo y 0,38 g de N,N-dimetil-p-toluidina y 1,0 mg de clorofila, que está disuelta en 2,0 mg de éster etílico del ácido oleico, mediante mezcla. Esta mezcla verde representa el componente monomérico del cemento subsiguiente.

Se combinan respectivamente 39,00 g del componente de polvo de los ejemplos 1 a 4 respectivamente con 18,00 g del

componente monomérico. En la mezcla del componente de polvo con el componente monomérico líquido se genera a temperatura ambiente después de 1 minuto una masa verde, de conformación plástica. Esta se procesa durante 3 minutos y se endurece después dando un cuerpo sólido verde.

REIVINDICACIONES

1. Cemento óseo de poli(metacrilato de metilo) coloreado de un componente líquido y uno en polvo, caracterizado porque al menos la superficie de las partículas de polímero del componente de polvo está recubierta parcial o completamente con una mezcla de uno o varios colorantes y un agente adherente orgánico, hidrófobo y de bajo peso molecular u oligomérico, estando presente una cantidad de agente adherente tal que no se reconozcan visualmente partículas de polímero hinchadas.
2. Cemento óseo de poli(metacrilato de metilo) coloreado según la reivindicación 1 que contiene adicionalmente en el componente de polvo sulfato de bario y/u óxido de circonio, caracterizado porque también la superficie del agente de contraste para rayos X, sulfato de bario y/u óxido de circonio, o la superficie de todos los componentes del componente de polvo está recubierta parcial o completamente con una mezcla de uno o varios colorantes y un agente adherente orgánico, hidrófobo y de bajo peso molecular u oligomérico,.
3. Cemento óseo de poli(metacrilato de metilo) coloreado según una de las reivindicaciones 1 y 2, caracterizado porque el o los colorantes están disueltos en el agente adherente orgánico, hidrófobo y de bajo peso molecular u oligomérico, o están suspendidos en este.
4. Cemento óseo de poli(metacrilato de metilo) coloreado según una de las reivindicaciones 1 a 3, caracterizado porque la relación en masa entre colorante/colorantes y agente adherente orgánico, hidrófobo y de bajo peso molecular u oligomérico es de 1,0 a 0,1 hasta 1,0 a 10,0.
5. Cemento óseo de poli(metacrilato de metilo) coloreado según una de las reivindicaciones 1 a 4, caracterizado porque están presentes ésteres de ácido oleico y/o ésteres de ácido elaidínico y/o ésteres de ácido linólico y/o ésteres de ácido linoleico de alcoholes alifáticos con 1 a 22 átomos de carbono u oligómeros de estos ésteres como agentes adherentes.
6. Cemento óseo de poli(metacrilato de metilo) coloreado según una de las reivindicaciones 1 a 5, caracterizado porque están presentes ésteres de ácido metacrílico o ésteres de ácido acrílico de alcoholes alifáticos con 4 a 16 átomos de carbono u oligómeros de estos ésteres de ácido metacrílico o ésteres de ácido acrílico con una masa molar menor de 3000 g/mol como agentes adherentes.
7. Cemento óseo de poli(metacrilato de metilo) coloreado según una de las reivindicaciones 1 a 6, caracterizado porque están presentes ácido oleico, ácido eláidico, ácido linoleico, trioleato de glicerina, laidinato de glicerina, trilinolenato de glicerina, dioleinato de etilenglicol, dielaidinato de etilenglicol, trilinolenato de etilenglicol y sus oligómeros como agentes adherentes.
8. Cemento óseo de poli(metacrilato de metilo) coloreado según una de las reivindicaciones 1 a 7, caracterizado porque se encuentran presentes agentes adherentes que son producidos sintéticamente o de manera parcialmente sintética y que no contienen proteínas o productos de degradación de proteínas.
9. Cemento óseo de poli(metacrilato de metilo) coloreado según una de las reivindicaciones 1 a 7, caracterizado porque se encuentran presentes como agentes adherentes aceite de cacahuete refinado, aceite de linaza endurecido, aceite de colza endurecido y aceite de girasol.
10. Cemento óseo de poli(metacrilato de metilo) coloreado según una de las reivindicaciones 1 a 9, caracterizado porque el agente adherente contiene enlaces dobles polimerizables por radicales.
11. Cemento óseo de poli(metacrilato de metilo) coloreado según una de las reivindicaciones 1 a 10, caracterizado porque mezclas del agente adherente y del colorante o de los colorantes son solubles en el metacrilato de metilo.
12. Cemento óseo de poli(metacrilato de metilo) coloreado según una de las reivindicaciones 1 a 11, caracterizado porque como colorantes están presentes clorofila, clorofilina, indigo, verde de malaquita, violeta cristal, azul brillante, verde brillante, ftalocianina de cobre, ftalocianina de cobalto, carotina, vitamina B12 y derivados de los mismos.
13. Procedimiento para la coloración de partículas de polímero del componente en polvo de cemento óseo de PMMA, caracterizado porque las partícula de polímero o mezclas de las partículas de polímero y el agente de contraste para rayos X o mezclas de las partículas de polímero, el agente de contraste para rayos X y el iniciador con una mezcla líquida o pastosa del colorante o de los colorantes y el agente adherente se recubren mediante mezcla en el intervalo de temperatura de 0 °C a 50 °C en presencia de aire o de gas inerte, de modo que el grosor de capa de la mezcla sobre las partículas recubiertas es menor de 2 µm y que las partículas recubiertas no se pegan entre sí.