

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 420 861**

51 Int. Cl.:

A61L 27/16 (2006.01)

A61L 27/48 (2006.01)

A61L 27/50 (2006.01)

A61L 24/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **05.03.2010 E 10715298 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **17.04.2013 EP 2403545**

54 Título: **Cemento para rellenar huesos**

30 Prioridad:

05.03.2009 FR 0951388

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

27.08.2013

73 Titular/es:

**TEKNIMED (100.0%)
8 rue du Corps Franc Pommies
65502 Vic-en-Bigorre Cedex, FR**

72 Inventor/es:

**LEONARD, ALAIN;
LAVERGNE, CLAUDINE;
SENDER, CYRIL y
DONAZZON, BENOÎT**

74 Agente/Representante:

MANRESA VAL, Manuel

ES 2 420 861 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 para rellenar huesos.

5 La presente invención se refiere al campo de los cementos poliméricos, en particular, a los cementos acrílicos utilizados en la reparación de traumatismos óseos y articulares.

10 El objetivo de la presente invención es proporcionar un cemento fluido para uso médico que presente unas propiedades mecánicas aptas para llenar el tejido óseo esponjoso, así como una composición binaria destinada a la preparación de dicho cemento.

15 Los cementos óseos se han utilizado durante muchos años para facilitar la fijación de los implantes artificiales en el esqueleto. El cemento que se utiliza como punto de unión entre el hueso y el implante debe satisfacer diversos requisitos. En particular, debe ser atóxico y biocompatible. Incluso se han estudiado algunos cementos por sus propiedades bioactivas, es decir, por su acción facilitadora de la adherencia y el crecimiento celular en el implante.

20 Desde mediados de la década de 1980, la utilización de cementos se ha extendido a la reparación ósea y, en primer lugar, a la vertebroplastia percutánea. Esta técnica mínimamente invasiva permite inyectar un cemento a través de un trócar en una vértebra fracturada para proporcionar volumen óseo y garantizar la estabilización. La primera vertebroplastia percutánea se realizó en 1984 y ha experimentado un éxito creciente, abriendo el camino a la reparación plástica de otros tipos de hueso.

25 En los Estados Unidos, se producen cada año entre 400.000 y 500.000 fracturas vertebrales osteoporóticas clínicas. Aproximadamente un tercio de dichos pacientes desarrolla un dolor debilitante crónico que no responde al tratamiento conservador. Para muchas personas, ello marca el fin de un modo de vida independiente. Dichos pacientes se pueden tratar eficazmente mediante la inyección percutánea de cemento óseo en el cuerpo vertebral fracturado. En esta técnica, se inyecta cuidadosamente una pasta de cemento quirúrgico por vía percutánea, mediante una cánula larga, directamente en el hueso esponjoso del cuerpo vertebral fracturado. La principal ventaja de dicha técnica radica en que hasta el 90% de los pacientes experimentan un alivio del dolor antes de 24 horas. (Jensen, M. E. *et al.* (1997). *Am.J. Neuroradiol.* 18, 1897-1904).

35 Los cementos utilizados hasta ahora son polímeros orgánicos, realizados a partir de una mezcla de un prepolímero, generalmente PMMA (polimetacrilato de metilo) y un monómero, generalmente MMA (metacrilato de metilo), que reaccionan en presencia de un activador de la polimerización.

40 La mayoría de los cementos disponibles comercialmente se presentan en forma de dos componentes separados: un polvo que comprende principalmente microesferas de prepolímero y un líquido que contiene principalmente el monómero. El iniciador, por ejemplo peróxido de benzoilo (BPO), se incorpora generalmente en el polvo, mientras que el líquido contiene un activador químico (catalizador), tal como la dimetilparatoluidina (DMPT), iniciándose la reacción de polimerización cuando los dos componentes se mezclan entre sí. Para evitar una polimerización espontánea que se podría producir durante el almacenamiento, se incorpora además un estabilizador en el componente líquido, habitualmente hidroquinona. Se introducen el activador y el iniciador en una cantidad comprendida entre el 0,2 y el 2,5% en el componente correspondiente, actuando el estabilizador con unas pocas decenas de ppm.

45 Para visualizar el cemento durante y después de la intervención con medios radiológicos, se puede añadir una sustancia radiopaca al polvo de microesferas de prepolímero, generalmente sulfato de bario (BaSO₄) o dióxido de circonio (ZrO₂).

50 Dichas composiciones binarias para la preparación de cementos óseos, desarrolladas originalmente para la fijación de implantes y el sellado de las prótesis, responden a los criterios mecánicos de resistencia a la flexión y a la compresión, neutralidad química y biocompatibilidad. Están homologados para uso médico y se han demostrado sus propiedades a largo plazo cuando el esqueleto se somete a esfuerzos considerables y repetidos. Es por este motivo que los cementos óseos para la fijación de los implantes se han considerado materiales preferidos en la cirugía reparadora del hueso y, en particular, en la vertebroplastia o cifoplastia.

55 Aunque esta técnica se emplea cada vez más, preocupan los riesgos asociados y, en particular, las fracturas de las vértebras adyacentes a los cuerpos vertebrales cementados. Esta es una de las complicaciones habituales más graves, que implica un nuevo procedimiento de vertebroplastia. Además del volumen y la distribución del cemento inyectado, que desempeñan un papel importante en el restablecimiento de las propiedades mecánicas de los cuerpos vertebrales fracturados (Liebschner M. A., *et al.* (2001) *Spine* 26, 1547-54), la elevada rigidez de los cementos en comparación con el hueso trabecular vertebral se considera como uno de los principales factores de riesgo de fractura en los niveles adyacentes a los cuerpos cementados (Zoarski G. H., *et al.* (2002) *J. Vasc. Interv. Radiol.* 13, 139-148, Baroud G. *et al.* (2006) *JointBoneSpine* 73, 144-150).

65

La cementación de una vértebra fracturada tiene como resultado una redistribución del campo de esfuerzos dentro de la vértebra tratada y en los cuerpos vertebrales adyacentes, que es el origen de las fracturas posteriores [Fribourg D., *et al.* (2004) *Spine* 29, 2270-76, Liebschner M. A., *et al.* (2001) *Spine* 26, 1547-54, Baroud G., *et al.* (2003) *Comp.MethodsBiomech.Biomed.Eng.* 6, 133-39, Polikeit A., *et al.* (2003) *Spine*, 28(10), 991-96]. La presencia de una vértebra cementada en una unidad funcional vertebral (dos cuerpos vertebrales adyacentes y un disco intervertebral) reduce significativamente la resistencia de la misma a la fractura en 19% de media, produciéndose la fractura sistemáticamente en un cuerpo vertebral no cementado (Berlemann U., *et al.* (2002) *J. BoneJointSurg.Br.* 84, 748-52).

Este resultado apoya otros estudios biomecánicos que han demostrado que la inyección de cementos acrílicos en una vértebra aislada y no fracturada aumenta la resistencia de la misma a la compresión y su rigidez ante la compresión (Liebschner M. A., *et al.* (2001) *Spine* 26, 1547-54, Belkoff S. M., *et al.* (1999) *Bone* 25, 23S-26S, Wilson D. R., *et al.* (2000) *Spine* 25, 158-65, Belkoff S. M., *et al.* (2000) *Spine* 25, 1061-64, Heini P. F., *et al.* (2001) *Eur. Spine J.* 10, 164-71]. La modelización de elementos finitos ha demostrado un aumento en la rigidez ante la compresión de los cuerpos vertebrales adyacentes comprendida entre el 13 y el 18%, y en la presión hidrostática dentro de los discos intervertebrales de aproximadamente el 11% tras la simulación de una intervención de vertebroplastia con un cemento acrílico (Baroud G., *et al.* (2003) *Comp.MethodsBiomech.Biomed.Eng.* 6, 133-39, Polikeit A., *et al.* (2003) *Spine*, 28(10), 991-96, Baroud G., *et al.* (2003) *Eur.Spine J.* 12, 421-26).

Se ha puesto de manifiesto un aumento de la presión discal (Ananthkrishnan D., *et al.* (2003) *Annualmeeting of the American Academy of OrthopaedicSurgeons, New Orleans*, 472) y puede explicarse por una deformación de la curvatura y una disminución de la acomodación de las placas vertebrales de las vértebras aumentadas (Baroud G., *et al.* (2003) *Comp.MethodsBiomech.Biomed.Eng.* 6, 133-39). Un estudio biomecánico sobre la evolución de las propiedades mecánicas de las unidades vertebrales funcionales constituidas por tres vértebras y dos discos, ha demostrado que las placas vertebrales de las vértebras cementadas se fracturan sistemáticamente, a diferencia de las unidades funcionales de control (Moore S., *et al.* (2008) *Griboi 2008, Montreal, Canadá*, p. 22).

Los cementos acrílicos actuales permiten unas propiedades mecánicas que satisfacen los requisitos reglamentarios en vigor. Sin embargo, dichos requisitos se han establecido para los cementos cuyas indicaciones específicas son la fijación de implantes o el sellado de prótesis, y para los que los criterios en lo que se refiere a las propiedades mecánicas no son aptos para la vertebroplastia, la cifoplastia o la cementoplastia. El módulo de elasticidad y la resistencia mecánica de los cementos basados en las resinas acrílicas, requeridos por las normativas, son muy elevados en comparación con las propiedades mecánicas del hueso esponjoso humano. Dicha diferencia en la impedancia mecánica se ha identificado como un factor de riesgo que aumenta la aparición de fracturas de las vértebras adyacentes a los cuerpos vertebrales cementados.

Se puede relacionar la rigidez de una estructura con su módulo de elasticidad o módulo de Young, un valor físico determinado fácilmente por los expertos en la materia. Unas mediciones de compresión estática sobre el hueso esponjoso vertebral humano han permitido determinar un módulo de Young comprendido entre 100 y 800 MPa, un valor que depende de la densidad ósea, la orientación de las trabéculas, la preparación de la muestra, etc., mientras que los cementos convencionales de vertebroplastia presentan unos valores comprendidos entre 1.800 y 2.500 MPa. El módulo de elasticidad y la resistencia mecánica a la compresión del hueso esponjoso vertebral humano son, respectivamente, 20 y 36 veces inferiores de media en comparación con los cementos acrílicos inyectados actualmente en la vertebroplastia o la cifoplastia (Hou F. J., *et al.* (1998) *J. Biomech.* 31, 1009-15, Fyhrie D. P. *et al.* (2000) *Bone* 26(2), 169-73, Banse X., *et al.* (2002) *J. Bone & Mineral Res.* 17(9), 1621-28, Shim V. P. W., *et al.* (2005) *Int.J. ImpactEng.* 32, 525-540).

Para eliminar dicha disparidad mecánica, las propiedades mecánicas de los cementos de PMMA deben ajustarse a las del hueso esponjoso vertebral. Se obtendría de este modo una mejor distribución de las tensiones y, por lo tanto, una reducción notable del riesgo de fracturas adyacentes.

Las condiciones de aplicación de los cementos en la cirugía percutánea implican que se satisfagan los criterios de inyectabilidad del cemento óseo, ya que de lo contrario se podrían producir accidentes, cuyos efectos pueden resultar dramáticos para el paciente, tales como la paraplejía. Por este motivo, el médico debe disponer de un cemento suficientemente fluido para que pueda fluir a través de un trocar de unos pocos milímetros de diámetro y conserve dicha fluidez suficientemente para que el médico disponga de tiempo para realizar la intervención con seguridad.

Además, el cemento inyectado, incluso en pequeñas cantidades, debe poder visualizarse permanentemente durante la intervención por radioscopia.

Otro inconveniente importante radica en que la reacción de polimerización de los cementos óseos acrílicos es exotérmica, pudiendo superar la temperatura los 80 °C en el núcleo del cemento en el cuerpo vertebral. En efecto, mientras que en la artroplastia el espesor del cemento acrílico que forma la unión entre el hueso y la prótesis no supera unos pocos milímetros, lo que favorece la disipación del calor generado por la reacción de polimerización, en la vertebroplastia puede ser superior a un centímetro. Como consecuencia de esta configuración se limita la

disipación de las calorías generadas y se contribuye de este modo a un aumento considerable de la temperatura en el núcleo del cemento. Esta temperatura excesiva provoca una necrosis de los tejidos circundantes. Se prefiere una temperatura que no supere los 50 a 60 °C para la inyección de cementos quirúrgicos.

5 Por lo tanto, los cementos conocidos actualmente, aunque resultan eficaces en la estabilización de las fracturas de los cuerpos vertebrales osteoporóticos por vía percutánea, no tienen en cuenta las especificidades biomecánicas que originan el fenómeno de las fracturas adyacentes.

10 La técnica anterior ha puesto de manifiesto la existencia de una composición que pretende en parte hacer frente a este problema. Se trata de una mezcla inyectable convencional que comprende dos componentes en polvo / líquido de cemento óseo, un tercer componente constituido por un líquido hidrófilo no miscible con el cemento y un medio de contraste a los rayos X de tipo orgánico, preferentemente en forma de una disolución acuosa que puede sustituir completamente el tercer componente líquido no miscible con el cemento (EP1592463B1).

15 El componente líquido no miscible es apto para salir en el lavado de dicha mezcla, obteniéndose un material de porosidad interconectada para restitución ósea. La porosidad resultante provoca la disminución de la rigidez de la mezcla polimerizada en un nivel comparable al del hueso esponjoso.

20 La elección de los autores de no utilizar un medio de contraste sólido inorgánico hidrófilo tal como el sulfato de bario ($BaSO_4$) o el óxido de circonio (ZrO_2) se explica por la utilización de un tercer componente líquido acuoso y por la obtención de una porosidad interconectada según la invención de los mismos. En efecto, una acumulación selectiva de dichos medios de contraste en la fase acuosa provocaría, tras el lavado, la liberación de partículas de ZrO_2 o $BaSO_4$ en el organismo, con un nivel elevado de toxicidad. Este fenómeno se ve favorecido por la interconectividad de los poros, lo que permite una eliminación fácil de las partículas presentes dentro de la mezcla inyectable hacia el organismo mediante la libre circulación de los fluidos fisiológicos. En lo que se refiere a la biocompatibilidad, la disminución de la rigidez de la mezcla polimerizada al crear una porosidad abierta e interconectada mediante un tercer componente líquido hidrófilo no se puede concebir, por lo tanto, en presencia de un medio de contraste sólido pulverulento. Por este motivo se pretende utilizar un agente de contraste orgánico en una disolución acuosa basada en el yodo y que alcance un 20% en peso de la mezcla inyectable. Sin embargo, los expertos en la materia podrán reconocer fácilmente que el contenido máximo del medio de contraste yodado que se describe en la patente EP1592463B1 no permite obtener un contraste tan elevado como cuando se utilizan medios de contraste sólidos tales como $BaSO_4$ o ZrO_2 , que pueden constituir actualmente hasta el 60% en peso de los cementos quirúrgicos en vertebroplastia o cifoplastia.

35 Además, para que el cemento polimerizado sea siempre radiopaco tras el lavado del medio de contraste contenido en el componente líquido no miscible con el cemento, se indica que se puede añadir un agente de contraste lipófilo miscible en la fase de PMMA. La adición de un cuarto componente a dicha formulación únicamente hace que su preparación resulte más difícil.

40 Por lo tanto, en la invención de la patente EP1592463B1 no se resuelven completamente ciertos requisitos relacionados con la utilización de un cemento acrílico para llenar el tejido óseo en lo que se refiere a la visualización radioscópica del cemento durante la intervención quirúrgica y durante el seguimiento de los pacientes, la facilidad de preparación y la eficacia de la tercera fase introducida en el cemento para promover la creación de una estructura porosa controlada (control del tamaño y de la dispersión de los poros formados).

45 El objetivo de la presente invención es un cemento óseo apto para utilizar en la cirugía reparadora del hueso, en particular para llenar un cuerpo vertebral, lo que permite satisfacer los requisitos mencionados anteriormente que no se cumplen al crear una estructura compuesta de restitución ósea, compuesto por una matriz de composición idéntica a un cemento óseo radiopaco y por una dispersión homogénea con zonas de densidad inferior y unas dimensiones controladas. Dicha estructura de material compuesto permite alcanzar una rigidez equivalente o ligeramente superior a la del hueso esponjoso vertebral humano.

50 Las características del cemento según la presente invención son las siguientes:

- 55
- inyectabilidad,
 - tiempo de endurecimiento superior o igual a 15 minutos,
 - radioscopia opaca durante y después de la inyección,
 - exotermia reducida (temperatura de polimerización por debajo de 60 °C),
 - módulo de Young en compresión inferior 1.500 MPa.

60 La expresión "tiempo de endurecimiento" se refiere al tiempo definido según la normativa ISO 5833, Anexo C.

Dicho cemento debe ser compatible con un uso médico desde el punto de vista de su toxicidad y su biocompatibilidad.

65

En la presente invención, se ha descubierto que es posible formular un cemento óseo con una rigidez equivalente o ligeramente superior a la del hueso esponjoso vertebral humano a partir de un cemento acrílico basado en el polimetacrilato de metilo y el monómero de metacrilato de metilo que satisfaga las especificaciones anteriores, introduciendo en dicho cemento acrílico una dispersión homogénea de las zonas de dimensiones controladas y densidad inferior al cemento acrílico, conservando al mismo tiempo las propiedades requeridas en lo que se refiere a la biocompatibilidad, la inyectabilidad, el tiempo de endurecimiento, la exotermia y la radiopacidad en la cirugía intervencionista.

En el cemento de la presente invención, las zonas de dimensiones controladas y de densidad inferior a la del cemento acrílico están constituidas por partículas sólidas flexibles hidrófilas y calibradas de gelatina, poli(sebacato de glicerol) o una mezcla de los mismos. La gelatina es una sustancia de origen animal utilizada en la composición de los productos sanitarios disponibles en el mercado, el poli(sebacato de glicerol), o PGS, es un elastómero sintético, biocompatible, bioabsorbible e hidrófilo que presenta unas propiedades mecánicas similares a los productos sanitarios que contienen gelatina, tales como el obturador diafisario CEMSTOP®. El PGS es un elastómero flexible a la temperatura fisiológica humana. Las partículas de gelatina o PGS presentan la ventaja de reducir el módulo de elasticidad de los cementos sin modificar la facilidad de inyección y las características de radiopacidad de los cementos acrílicos en la vertebroplastia. En efecto, las partículas de gelatina y/o PGS dispersas en el cemento permiten crear un material compuesto flexible, cuyas propiedades mecánicas imitan las del hueso esponjoso vertebral, a diferencia de los productos actualmente en el mercado que permiten unas propiedades mecánicas muy superiores. La biocompatibilidad conocida de tanto los cementos como de la gelatina o el PGS proporciona a la mezcla de los mismos una biocompatibilidad garantizada.

Más específicamente, el objetivo de la presente invención es un cemento óseo inyectable para el llenado de huesos con unas propiedades mecánicas equivalentes a las del hueso esponjoso vertebral que comprende entre el 70% y el 99% en peso de un polímero acrílico combinado con un compuesto radiopaco de tipo inorgánico y que comprende entre el 1% y el 30% en peso de partículas sólidas flexibles hidrófilas calibradas que pueden absorber los líquidos fisiológicos sin crear porosidad interconectada. El cemento óseo según la presente invención es de calidad médica y encuentra aplicaciones particularmente ventajosas en la vertebroplastia, la cifoplastia o cementoplastia.

Las partículas sólidas hidrófilas flexibles de gelatina y/o PGS se añaden en proporciones comprendidas entre el 1% y el 30% en peso total de cemento. Preferentemente, se elige una cantidad comprendida entre el 10% y el 20% en peso total de cemento.

Las partículas sólidas flexibles hidrófilas que resultan particularmente aptas para la preparación del cemento óseo según la presente invención presentan una forma sustancialmente esférica, con diámetro medio comprendido entre 50 y 1000 μm . Preferentemente, el diámetro medio de las partículas es superior a 300 μm . En efecto, el solicitante de la presente invención ha demostrado que hasta 300 μm , cuanto menores sean las dimensiones de las partículas sólidas flexibles hidrófilas (cuanto mayor sea la superficie específica), mayor será la cantidad de monómero líquido adsorbido por estas últimas durante la preparación del cemento, menor será la cantidad de monómero disponible para la disolución parcial de las microesferas del prepolímero de polimetacrilato de metilo y más difícil resultará obtener un cemento fluido. Esta dificultad se puede superar mediante una mayor provisión de monómero líquido, pero ello aumentaría el contenido residual de monómero en el cemento endurecido, por lo tanto, la velocidad de liberación del monómero en el organismo y, por consiguiente, el nivel de toxicidad del cemento. Constituyen asimismo objetivos de la presente invención las partículas hidrófilas en forma acicular o de escama.

Inesperadamente, se ha descubierto que las partículas sólidas flexibles hidrófilas calibradas desempeñan otra función particularmente interesante en el cemento según la presente invención. En efecto, se ha observado que la presencia de partículas sólidas hidrófilas calibradas provoca una disminución de la temperatura máxima alcanzada durante la polimerización del cemento. Dicho efecto es más importante cuando las dimensiones de las partículas sólidas hidrófilas son pequeñas y la cantidad de las mismas en el peso total del cemento es elevada. Sin entrar en consideraciones teóricas, se supone que las partículas sólidas hidrófilas calibradas actúan como disipadoras de calor. Dicha disminución de la temperatura de polimerización, que puede alcanzar varias decenas de grados Celsius en comparación con los cementos acrílicos conocidos de la técnica anterior, provoca una reducción o incluso la ausencia de necrosis de los tejidos biológicos que se encuentran en contacto con el cemento.

El presente solicitante ha demostrado que la presencia de partículas sólidas flexibles hidrófilas calibradas dispersadas homogéneamente en el cemento acrílico reduce progresivamente la rigidez de la mezcla endurecida según la presente invención. La difusión progresiva de los líquidos fisiológicos en el cemento acrílico polimerizado y la absorción consecutiva de los mismos por parte de las partículas sólidas flexibles hidrófilas provoca una disminución progresiva y controlada, seguida por una estabilización de su rigidez en un nivel idéntico o ligeramente superior al del hueso esponjoso vertebral en el que se inyecta. La evolución con el tiempo de las propiedades mecánicas de la mezcla según la presente invención está relacionada con la disminución de la densidad de las zonas ocupadas por las partículas sólidas después que han absorbido los líquidos fisiológicos y no con la creación progresiva de una porosidad interconectada.

5 Ello tiene como resultado una porosidad de tipo abierto y no interconectada en el interior del cemento según la presente invención, es decir, que comprende poros aislados entre sí constituidos las partículas sólidas hidrófilas flexibles, algunas de las cuales salen a la superficie y se "limpian" con los fluidos fisiológicos que entran en contacto con la superficie del cemento, creando una porosidad abierta. Dichos poros que alojan las partículas sólidas hidrófilas flexibles no se encuentran unidos entre sí en el interior del cemento según la presente invención, no forman una microrred de canales interconectados, lo que evita que se debilite todo el cemento y permite obtener unas propiedades mecánicas más próximas a las del hueso esponjoso.

10 Al respecto la patente EP1592463B1 describe una porosidad abierta e interconectada en la que los poros se encuentran unidos entre sí en una microrred de canales interiores y que sale a la superficie, obteniéndose una estructura de restitución ósea cuya rigidez es inmediatamente estable en el tiempo tras la inyección del cemento y la limpieza del componente fluido. La utilización de partículas sólidas flexibles hidrófilas según la presente invención permite disminuir la rigidez de los cementos acrílicos de un modo progresivo y controlado. La rigidez del cemento justo después de la inyección del mismo es idéntica a la de los cementos óseos conocidos actualmente utilizados en la vertebroplastia, lo que garantiza una estabilización de la fractura y un efecto analgésico inmediato. La rigidez final estabilizada es idéntica a la del hueso esponjoso vertebral humano y contribuye a reducir el riesgo de fractura de las vértebras adyacentes a las vértebras cementadas.

20 Algunos autores han descrito cementos basados en un polímero de metacrilato que comprende hidroxiapatita unida a un polvo de quitosana para mejorar las propiedades de biodegradabilidad y de resistencia mecánica del cemento (SeokBong Kim *et al.* *The characteristics of a hydroxyapatite-chitosan -PMMA bone cement* I Noviembre 2004). De nuevo, la porosidad obtenida es de tipo abierto e interconectado, con las desventajas de fragilidad correspondientes a dichas estructuras interiores mencionadas anteriormente y asimismo en lo que se refiere al riesgo de liberación del monómero de MMA sin reaccionar y de las partículas sólidas. Los poros formados en dicho tipo de cemento están vacíos tras la disolución de la quitosana por parte de los fluidos fisiológicos, a diferencia de la presente invención, en la que partículas sólidas flexibles hidrófilas permanecen atrapadas en el interior del cemento, lo que contribuye a una mejor resistencia del cemento que es más próxima a la del hueso esponjoso.

30 Otra ventaja de la presente invención es la de proporcionar a los cementos quirúrgicos una rigidez equivalente a la del hueso esponjoso vertebral mediante la utilización de una fracción de volumen con menos partículas flexibles hidrófilas calibradas en comparación con el tercer componente líquido reivindicado en la patente EP1592463B1. En efecto, con un índice de volumen idéntico, las partículas de gelatina disminuyen más la rigidez de los cementos acrílicos sin crear porosidad interconectada, lo que aumenta además la superficie específica de los implantes acrílicos y, por consiguiente, el riesgo de producción y difusión de residuos del implante o de liberación de componentes del cemento en cantidades tóxicas en el organismo.

40 Aunque la biocompatibilidad o el reconocimiento de los cementos acrílicos por parte de las células óseas se han mejorado mediante la introducción en las formulaciones de partículas osteoconductoras tales como los fosfatos de calcio, nunca se ha observado una biointegración mecánica. Una característica ventajosa de la presente invención es la creación de porosidad en la superficie del cemento que se encuentra en contacto con el hueso porosidad abierta. Dicha porosidad de la superficie debida a la biodegradación de las partículas sólidas flexibles hidrófilas calibradas presentes en la superficie del cemento según la presente invención y que entran en contacto con los fluidos fisiológicos y los tejidos calcificados permitiría un nuevo crecimiento óseo en los poros creados de este modo y garantizaría la biointegración mecánica del cemento dentro del cuerpo vertebral.

50 El polímero acrílico según la presente invención comprende por lo menos un prepolímero de polimetacrilato de metilo (o PMMA) y por lo menos un monómero de metacrilato de metilo (o MMA) utilizados habitualmente en la preparación de cementos acrílicos. Pueden entrar asimismo en el alcance de la presente invención los copolímeros basados en el metacrilato de metilo - estireno. Los polvos de prepolímero se proporcionan en forma de microesferas. La masa molar de dichos polvos se encuentra comprendida entre 150.000 y 1.500.000 g/mol. El diámetro medio de las partículas se encuentra comprendido entre 30 μm y 150 μm . El monómero es el éster metílico del ácido metacrílico. Se encuentran disponibles comercialmente para uso médico monómeros y prepolímeros, tales como el MMA, el PMMA y los copolímeros de MMA - estireno.

55 Según una característica preferida de la presente solicitud, el compuesto radiopaco inorgánico se encuentra presente en el cemento acrílico y, por lo tanto, presente durante toda la vida del implante. Ello permite realizar el seguimiento visual de la inyección de cemento para evitar cualquier riesgo de fuga de extraósea y permite realizar la supervisión médica postoperatoria. El compuesto radiopaco se puede seleccionar de entre los compuestos conocidos y compatibles con un uso médico. Preferentemente, se selecciona de entre el grupo que comprende el sulfato de bario y el dióxido de circonio. El sulfato de bario (BaSO_4) es un radiopacificador utilizado comúnmente en los cementos para la fijación de implantes, cuya inocuidad es reconocida. Por lo general, se presenta en forma de polvo, cuyas partículas presentan un diámetro medio comprendido entre 1 y 10 μm . Alternativamente se puede utilizar dióxido de circonio (ZrO_2). Se introduce en forma de polvo, cuyas partículas presentan un diámetro medio de 20 μm .

Para aplicaciones en vertebroplastia o cifoplastia, la composición radiopaca representa una fracción importante del cemento. Su finalidad es poder inyectar el cemento bajo control radioscópico continuo. Puede estar constituida por un compuesto radiopaco puro o como mezcla con otros ingredientes. Se puede utilizar ventajosamente un fosfato de calcio, en particular una hidroxiapatita fosfocálcica de fórmula $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$. La introducción de fosfato de calcio en la composición proporciona un efecto beneficioso doble, por una parte mejorando la homogeneidad del cemento y posteriormente su maleabilidad, y por otra parte aumentando su biocompatibilidad. En efecto, se conoce que la hidroxiapatita favorece el crecimiento óseo al estimular la actividad biológica de los osteoblastos y la multiplicación de los mismos. Se ha estudiado en este sentido, aunque sin aprovechar sus propiedades mecánicas. Alternativamente, la hidroxiapatita puede sustituirse en la presente invención por un fosfato tricálcico (TCP). Ventajosamente, la composición radiopaca presentes en el cemento según la presente invención comprende un compuesto radiopaco y fosfato cálcico.

El cemento según la presente invención puede comprender por último diversos reactivos que favorezcan el control de la polimerización. En particular, puede comprender, además de los ingredientes mencionados anteriormente, una cantidad eficaz de uno o más de los reactivos siguientes: un activador químico de la polimerización, un iniciador de la polimerización, un estabilizador. Los expertos en la materia conocen dichos reactivos y el mejor modo de utilizarlos.

Se puede seleccionar ventajosamente un iniciador de la reacción de entre catalizadores de la polimerización tales como el peróxido de benzoílo (BPO). El activador o acelerador de la reacción de polimerización es preferentemente la N,N-dimetilparatoluidina (DMPT). Se puede añadir el estabilizador, preferentemente la hidroquinona, para evitar una polimerización prematura del monómero debido a la exposición al calor o la luz. Dichos reactivos son eficaces a concentraciones muy bajas, que los expertos en la materia conocen cómo ajustar en función de la cinética requerida.

La introducción de partículas sólidas flexibles hidrófilas calibradas en el cemento afecta a las características físicas y químicas del mismo, en particular a su inyectabilidad, a su cinética de polimerización, así como a sus propiedades mecánicas. El cemento óseo según la presente invención presenta, en particular, un módulo de Young inferior a 1500 MPa. Para obtener unas propiedades funcionales óptimas, se deben respetar las proporciones de los ingredientes según la definición de la presente solicitud.

La presente invención descrita de este modo es apta para un uso médico en el contexto del llenado huesos en distintas partes del cuerpo humano. Sin embargo, a causa de sus propiedades mecánicas, encuentra una aplicación particularmente ventajosa en el caso de las vertebroplastias percutáneas o las cifoplastias en las que se inyecta el cemento a través de un trócar en un cuerpo vertebral fracturado.

El cemento según la presente invención presenta una buena fluidez en los minutos siguientes a que los ingredientes se hayan puesto en contacto y puede trabajarse hasta 15 minutos o incluso más tras su preparación. La reacción de polimerización entre el polimetacrilato de metilo y el monómero provoca la solidificación del cemento. La temperatura en el cuerpo vertebral durante la polimerización es inferior a 60 °C. En la presente solicitud, el término "cemento" o "cemento fluido" corresponde al cemento tal como aparece tras mezclar los ingredientes. La composición del cemento se considerará como cemento fluido listo para utilizar, antes de la solidificación.

Un cemento óseo según la presente invención se puede obtener mediante la preparación de una composición binaria resultante de la mezcla de una fase en polvo P que comprende principalmente polimetacrilato de metilo con una fase líquida L que comprende principalmente monómero de metacrilato de metilo con una proporción P/L comprendida entre 3 y 4,6. Preferentemente, P/L se encuentra comprendida entre 3,4 y 4.

Las partículas sólidas flexibles calibradas se incorporan indistintamente en una u otra de las dos fases P o L. Preferentemente, se incorporan en la fase en polvo P.

El polvo de prepolímero de polimetacrilato de metilo, el monómero de metacrilato de metilo y la composición radiopaca, por una parte, y las partículas sólidas flexibles hidrófilas, por otra parte, se proporcionan ventajosamente en una proporción en peso comprendida entre 2 y 100. Preferentemente, dicha relación se encuentra comprendida entre 4 y 9. Por lo tanto, se ha determinado que la formulación óptima es aquella cuya proporción de cemento es inferior y para la que las propiedades mecánicas son inferiores, adaptada a las del hueso esponjoso vertebral.

La composición binaria según la presente invención comprende preferentemente una cantidad eficaz de uno o más de los reactivos siguientes:

- en el componente líquido L, un activador de la polimerización química y un estabilizador;
- en el componente en polvo P, un iniciador de la polimerización.

Por ejemplo, el componente líquido L puede comprender entre el 0,7% y el 2,5% de DMPT y 20 ppm de hidroquinona. El componente en polvo P puede comprender entre el 0,2% y el 2% de peróxido de benzoílo. Preferentemente, el componente líquido L comprende un 1% de DMPT, mientras que el componente P en polvo comprende entre el 0,3% y el 0,35% de peróxido de benzoílo.

5 Cuando se utilizan en el quirófano, los dos componentes, en polvo y líquido, se mezclan entre sí. En este momento, la fase en polvo se disuelve parcialmente en la fase líquida, proporcionando de este modo una mezcla que debe ser suficientemente fluida para poder inyectarse en un cuerpo vertebral. Durante la mezcla, el activador y el iniciador reaccionan para producir radicales libres. Dichos radicales inician la reacción de polimerización, lo que provoca el endurecimiento progresivo del cemento, según la cinética pretendida.

10 Una vez listo, el cemento según la presente invención reaccionará para formar una masa sólida en un período de tiempo relativamente corto (entre algunos minutos a varias decenas de minutos), endureciéndose la formulación reivindicada en la presente memoria en no menos de 15 minutos. Resulta evidente que los ingredientes que reaccionan entre sí deben mezclarse únicamente en el momento de su utilización. Por este motivo, es útil utilizar una composición binaria constituida de dos mezclas preliminares de ingredientes que simplemente deben combinarse para preparar el cemento según la presente invención. Dichas mezclas preliminares, una en forma de polvo P comprendiendo principalmente el prepolímero de polimetacrilato de metilo, la otra en forma líquida L comprendiendo principalmente el monómero de metacrilato de metilo, constituyen los dos componentes de dicha composición binaria.

20 El dispositivo según la presente invención se puede utilizar ventajosamente en la preparación de un cemento fluido de uso médico para llenar cuerpos vertebrales.

Según una variante ventajosa, el componente en polvo P comprende entre el 1% y el 36% de partículas flexibles, preferentemente entre el 13% y el 25% en peso con respecto al peso del polvo.

25 Los ejemplos siguientes permitirán comprender mejor la presente invención, pero sin limitar su ámbito de aplicación.

Se utilizan las abreviaturas siguientes:

30 PMMA:
polimetacrilato de metilo
MMA:
metacrilato de metilo
BPO:
peróxido de benzoílo
35 BaSO₄:
sulfato de bario
ZrO₂:
dióxido de circonio
HAP:
hidroxiapatitafosfocálcica
40 DMTP:
dimetilparatoluidina
HQ:
hidroquinona
P/L:
45 proporción fase en polvo / fase líquida, en peso.

EJEMPLO 1: composición binaria con un 13% en peso de gelatina con respecto al peso del polvo, (10% en peso de gelatina, con respecto al peso del cemento)

50 Fase en polvo (% en peso)

	PMMA	43
	BPO	0,4
	ZrO ₂	39,2
55	HAP	4,4
	Gelatina	13

Fase líquida (% en peso)

60	MMA	99
	DMPT	1
	HQ	20 ppm

65 en la que P/L = 3,4
Módulo de Young final = 1000 MPa

EJEMPLO 2: composición binaria con un 25% en peso de gelatina con respecto al peso del polvo, (20% en peso de gelatina, con respecto al peso del cemento)

Fase en polvo (% en peso)

5		PMMA	37,1	
		BPO	0,4	
		ZrO ₂	33,7	
		HAP	3,8	
10		Gelatina	25	

Fase líquida (% en peso)

15		MMA	99
		DMPT	1
		HQ	20 ppm

en la que P/L = 4

Módulo de Young final = 500 MPa

20

EJEMPLO 3: procedimiento de preparación de un cemento óseo con una rigidez apta

- **Componente en polvo:**

25 La fase en polvo se obtiene mezclando los diversos ingredientes.

- **Componente líquido:**

30 La fase líquida se prepara mediante la disolución de la hidroquinona en el monómero de metacrilato de metilo. Se mantiene en agitación hasta una disolución completa. A continuación se añade DMPT.

Las dos fases se envasan por separado en recipientes aptos para la conservación de las mismas. Los kits de preparación instantánea comprenden un recipiente que contiene la fase líquida y un recipiente que contiene la fase en polvo.

35

- **Composición binaria**

40 Durante su utilización en el quirófano, se abren los recipientes y se mezclan entre sí los contenidos de los mismos. El polvo se disuelve rápidamente en la fase líquida, proporcionando una mezcla fluida que se inyecta en el cuerpo vertebral del paciente a través de los tubos adecuados. El iniciador BPO y el activador DMPT reaccionan para formar radicales libres que inician la reacción de polimerización del cemento. A continuación, el cirujano dispone de por lo menos aproximadamente quince minutos para intervenir, controlando continuamente el procedimiento por radioscopia.

45 **EJEMPLO 4: ensayos según la normativa ISO 5833**

50 La normativa ISO 5833, titulada "Implantes quirúrgicos, cementos basados en la resina acrílica" define las características requeridas por los reglamentos y los ensayos estándar que permiten cuantificar dichas características. Las composiciones descritas en los ejemplos anteriores 1 y 2 se analizaron para determinar el tiempo de endurecimiento de las mismas y la temperatura máxima alcanzada durante la polimerización.

Los resultados obtenidos para las dos composiciones de los ejemplos 1 y 2, así como para la composición de control sin gelatina, se muestran en la Tabla 1.

55 Todos los procedimientos se describen en detalle en la normativa ISO 5833.

Tabla 1		
Composición	Tiempo de endurecimiento (min)	Temperatura máxima (°C)
Ejemplo 1	20,26 ± 0,44	52,0 ± 3,2
Ejemplo 2	19,96 ± 0,43	47,2 ± 2,0
Control	18,24 ± 0,24	69,3 ± 2,1

Se debe indicar que sus características satisfacen las especificaciones definidas anteriormente para cementos óseos utilizados en la vertebroplastia percutánea (tiempo de endurecimiento superior a 15 minutos, opacidad a la radioscopia).

5

EJEMPLO 5: Propiedades mecánicas

Una segunda serie de ensayos se refiere a las propiedades mecánicas del cemento dispuesto, es decir, a su módulo de Young en compresión. Dicho parámetro se ha determinado a intervalos regulares (4, 24 horas, 3, 8 y 14 días) en probetas acondicionadas según la normativa ISO 5833 y dispuestas en agua destilada a 37 °C en agitación lenta. Los resultados obtenidos con las composiciones mencionadas en el ejemplo 1 y 2, y el cemento de control sin gelatina se muestran en la figura 1. Para la comparación, se recordará que el módulo de Young en compresión del hueso esponjoso vertebral humana está comprendido entre 100 y 800 MPa.

10

Reivindicaciones

- 5 1. Cemento óseo inyectable para el llenado óseo con unas propiedades mecánicas equivalentes a las del hueso esponjoso vertebral, **caracterizado porque** comprende: entre el 70% y el 99% en peso de un polímero acrílico combinado con un compuesto radiopaco de tipo inorgánico y entre el 1% y el 30% en peso de partículas sólidas flexibles hidrófilas calibradas que pueden absorber los líquidos fisiológicos sin crear una porosidad interconectada.
- 10 2. Cemento según la reivindicación anterior, **caracterizado porque** las partículas sólidas flexibles hidrófilas calibradas se seleccionan de entre la gelatina, el poli(sebacato de glicerol) o una mezcla de los mismos.
- 15 3. Cemento según cualquiera de las reivindicaciones 1 o 2, **caracterizado porque** las partículas sólidas flexibles hidrófilas calibradas presentan un diámetro medio comprendido entre 50 y 1000 μm .
- 20 4. Cemento según la reivindicación anterior, **caracterizado porque** las partículas sólidas flexibles hidrófilas calibradas presentan un diámetro medio comprendido entre 300 y 1000 μm .
- 25 5. Cemento según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, **caracterizado porque** comprende entre el 10% y el 20% en peso de partículas sólidas flexibles hidrófilas calibradas.
- 30 6. Cemento según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, **caracterizado porque** el polímero acrílico comprende por lo menos un prepolímero de polimetacrilato de metilo y por lo menos un monómero de metacrilato de metilo.
- 35 7. Cemento según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, **caracterizado porque** el compuesto radiopaco inorgánico es sulfato de bario o dióxido de circonio.
- 40 8. Cemento según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, **caracterizado porque** el compuesto radiopaco inorgánico se combina con fosfato de calcio.
- 45 9. Cemento según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, **caracterizado porque** comprende uno o más de los reactivos siguientes: un activador químico de la polimerización, preferentemente dimetilparatoluidina, un iniciador de la polimerización, preferentemente peróxido de benzoílo, un estabilizador, preferentemente la hidroquinona.
- 50 10. Cemento según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, **caracterizado porque** presenta un módulo de Young inferior a 1500 MPa.
- 55 11. Cemento según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, obtenido a partir de una composición binaria que comprende una fase en polvo P que comprende un polimetacrilato de metilo y una fase líquida L que comprende un metacrilato de metilo, **caracterizado porque** la relación P/L está comprendida entre 3 y 4,6.
12. Cemento según la reivindicación anterior, **caracterizado porque** la relación P/L se encuentra comprendida preferentemente entre 3,4 y 4.
13. Cemento según la reivindicación 11, **caracterizado porque** las partículas sólidas flexibles hidrófilas calibradas se incorporan en la fase en polvo P.
14. Cemento según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, **caracterizado porque** el polvo de prepolímero de polimetacrilato de metilo, el monómero de metacrilato de metilo y la composición radiopaca, por una parte, y las partículas sólidas flexibles hidrófilas, por otra parte, se proporcionan en una proporción en peso comprendida entre 2 y 100.
15. Cemento según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, **caracterizado porque** el polvo de prepolímero de polimetacrilato de metilo, el monómero de metacrilato de metilo y la composición radiopaca, por una parte, y las partículas sólidas flexibles hidrófilas, por otra parte, se proporcionan en una proporción en peso comprendida entre 4 y 9.

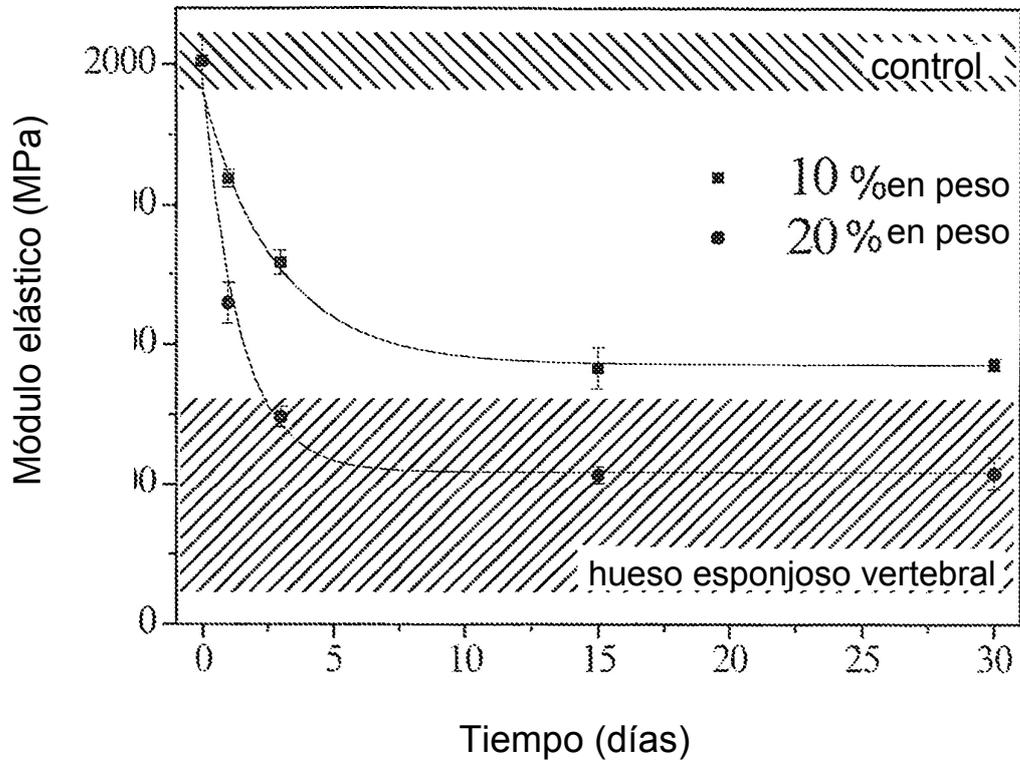


FIGURA 1