

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 425 583**

51 Int. Cl.:

**A61L 24/00** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **14.04.2008 E 08007307 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **05.06.2013 EP 1985317**

54 Título: **Cemento óseo espaciador de poli(metacrilato de metilo)**

30 Prioridad:

**24.04.2007 DE 102007019593**  
**21.06.2007 DE 102007029098**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**16.10.2013**

73 Titular/es:

**HERAEUS KULZER GMBH (100.0%)**  
**GRÜNER WEG 11**  
**63450 HANAU, DE**

72 Inventor/es:

**VOGT, DR. SEBASTIAN;**  
**BÜCHNER, DR. HUBERT;**  
**KÜHN, DR. KLAUS-DIETER;**  
**GOPP, DR. UDO y**  
**THOMSEN, PROFESSOR DR. MARC**

74 Agente/Representante:

**CARPINTERO LÓPEZ, Mario**

**ES 2 425 583 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 espaciador de poli(metacrilato de metilo)

Es objeto de la invención un cemento óseo espaciador de poli(metacrilato de metilo) que es adecuado para la fabricación de separadores temporales para la revisión en dos etapas de endoprótesis articulares.

5 Las endoprótesis articulares tienen actualmente una vida útil de varios años, por ejemplo en prótesis de articulación de cadera cementadas, de media de más de 10-15 años. Sin embargo, hay aflojamientos indeseados de las endoprótesis articulares que aparecen antes de alcanzar la vida útil habitual. Se diferencian a este respecto los aflojamientos sépticos y asépticos. En el aflojamiento aséptico, no se han podido detectar hasta ahora gérmenes microbianos. Las causas de los aflojamientos asépticos pueden ser variadas. Frecuentemente, los aflojamientos  
10 asépticos se atribuyen a la fricción de las superficies deslizantes de las endoprótesis articulares. En el aflojamiento séptico, el proceso de aflojamiento está causado por gérmenes microbianos. Se diferencia a este respecto dependiendo de la aparición temporal entre infecciones tempranas y tardías. El aflojamiento séptico es una enfermedad muy grave para los pacientes, que además está asociada a muy altos costes. Tanto en el aflojamiento aséptico como el séptico, se realiza habitualmente una revisión. Se diferencia a este respecto entre la revisión en  
15 una etapa y en dos etapas.

En la revisión en dos etapas, se utiliza en general un separador, el denominado espaciador. Este espaciador ocupa durante algunas semanas el espacio de la endoprótesis anteriormente revisada hasta que se extingue la infección presente. Esta función separadora es muy importante para impedir eficazmente la contracción de la musculatura en este tiempo y conseguir una estabilización de la situación de resección. Además, mediante espaciadores articulables se obtiene la movilidad del miembro afectado. Es por tanto posible movilizar tempranamente el paciente.  
20

Los espaciadores los fabrican habitualmente los mismos cirujanos a partir de cementos óseos de PMMA convencionales aprovechando moldes adecuados. A este respecto, se mezclan uno o varios antibióticos con el polvo de cemento óseo de PMMA antes de la fabricación del espaciador de manera correspondiente a los gérmenes microbianos encontrados en las punciones observadas y después de realizado el antibiograma. La selección de  
25 antibiótico se adapta especialmente a los gérmenes microbianos presentes. Este procedimiento es muy ventajoso particularmente por la aparición de gérmenes multiresistentes o en infecciones mixtas con distintos gérmenes.

El desarrollo de espaciadores se remonta originalmente a Hovelius y Josefsson (Hovelius L, Josefsson G (1979), "An alternative method for exchange operation of infected arthroplasty". Acta Orthop Scand 50: 93-96). Otros trabajos tempranos sobre espaciadores proceden de Younger (Younger AS, Duncan CP, Masri BA, McGraw RW (1997), "The outcome of two-stage arthroplasty using a custom-made interval spacer to treat the infected hip". J. Arthroplasty 12: 615-623), Jones (Jones WA, Wroblewski BM (1989) "Salvage of failed total knee arthroplasty: the 'beefburger' procedure". J. Bone Joint Surg. Br. 71: 856-857) y Cohen (Cohen JC, Hozack WJ, Cuckler JM, Booth RE Jr (1988), "Two-stage reimplantation of septic total knee arthroplasty. Report of three cases using an antibiotic-PMMA spacer block". J. Arthroplasty 3: 369-377). Proviene de McPherson el concepto de fabricar espaciadores exclusivamente de  
30 cemento óseo y de omitir el reimplante de las piezas protésicas originales (McPherson EJ, Lewonowski K, Dorr LD (1995), "Techniques in arthroplasty. Use of an articulated PMMA spacer in the infected total knee arthroplasty". J. Arthroplasty 10: 87-89).

Es problemático en los espaciadores utilizados hasta ahora que muestran una cierta abrasión por las partículas opacas a rayos X muy duras básicas contenidas en este cemento óseo de PMMA, como dióxido de circonio y sulfato de bario. La aparición de abrasión es muy crítica de observar, particularmente en espaciadores articulables en superficies deslizantes. Se discute actualmente si dado el caso en el empleo de espaciadores la fricción generada puede causar un aflojamiento aséptico de las endoprótesis en revisión en la revisión en dos etapas.  
40

Un problema adicional de los espaciadores utilizados hasta ahora consiste en que las partículas de antibióticos encerradas en el cemento óseo de PMMA se desprenden solo superficialmente por la acción de fluidos corporales. Para conseguir una liberación inicial alta, se añaden por tanto habitualmente cantidades muy grandes de  
45 antibióticos, que no son comunes en los cementos óseos de PMA normales para una fijación duradera de las endoprótesis articulares totales. Se aspira a una liberación de grandes cantidades de antibióticos durante un periodo de varios días a algunas semanas.

Se ha dado a conocer en el documento DE 2905878 que, mediante la adición de sal común u otros halógenos alcalinos solubles, puede aumentarse la liberación de antibióticos de cementos óseos de PMMA. Como alternativa a esto, se ha propuesto en el documento US 4233287 incorporar aminoácidos hidrosolubles a cementos de PMMA para la mejora de la liberación de principio activo. La desventaja esencial de ambos procedimientos consiste en que, con el uso de grandes cantidades de halógenos alcalinos hidrosolubles o aminoácidos en cementos óseos de PMMA, pueden generarse soluciones hipertónicas locales, que son no fisiológicas, por la acción de secreciones de  
50 heridas o la sangre sobre el cemento óseo endurecido mediante desprendimiento de estos aditivos.

Sencan *et al.* examinaron la adherencia bacteriana a cemento óseo de PMMA que contenía teicoplanina y sulfato de calcio (I. Sencan, I. Sahn, T. Tuzuner, D. Özdemir, M. Yildirim, H. Leblebicioglu: "In vitro bacterial adherence to teicoplanin and calcium sulfat-soaked bone cement". J. Chemother. 17 (2005) 174-178). Encontraron la liberación de

grandes cantidades de teicoplanina en medio acuoso en los primeros tres días, y después una liberación de cantidades menores de teicoplanina hasta los 33 días.

5 Tuzuner *et al.* ("Elution characteristics and mechanical properties of calcium sulfate-loaded bone cement containing teicoplanin". *J. Orthop. Sci.* 12 (2007) 170-177) describen también un cemento óseo de PMMA que comprende sulfato de calcio dihidratado y teicoplanina que encuentra aplicación en la revisión quirúrgica de endoprótesis articulares (por ejemplo, prótesis articulares de cadera). Mediante la adición de sulfato de calcio dihidratado, se aumenta la liberación de antibióticos del cemento óseo de PMMA.

10 La invención se basa en el objetivo de desarrollar un cemento óseo de poli(metacrilato de metilo) para la fabricación de separadores temporales que por un lado no pueda liberar grandes cantidades de partículas de fricción duras y por otro lado que muestre una alta liberación de antibiótico/antibióticos por la acción de medios acuosos, como secreciones de heridas o sangre. El cemento óseo de poli(metacrilato de metilo) para desarrollar debe procurar así que puedan desprenderse también los antibióticos de las zonas más profundas del cemento óseo por la acción de fluidos corporales acuosos.

15 Se ha conseguido el objetivo según la invención mediante un cemento óseo de poli(metacrilato de metilo) que se caracteriza porque contiene una sustancia opaca a rayos X, degradable hidrolíticamente, con una dureza Mohs menor o igual a 3 y una solubilidad en agua a temperatura ambiente de menos de 4 g/l, en el que la sustancia opaca a rayos X degradable hidrolíticamente se selecciona del grupo compuesto por carbonato de calcio, carbonato de magnesio y mezclas de los mismos.

20 La sustancia opaca a rayos X degradable hidrolíticamente es preferiblemente microporosa y contiene dado el caso un coadyuvante farmacéutico.

Además de la sustancia opaca a rayos X degradable hidrolíticamente, pueden estar contenidos dióxido de circonio, sulfato de bario o tantalio.

25 La cantidad total de sustancia opaca a rayos X asciende preferiblemente al 5-25 % en peso. La sustancia opaca a rayos X, degradable hidrolíticamente, con una dureza de Mohs menor o igual a 3 y una solubilidad en agua a temperatura ambiente menor de 4 g/l está presente preferiblemente del 3 al 12 %.

30 Son sustancias opacas a rayos X degradables hidrolíticamente carbonato de calcio, carbonato de magnesio y mezclas de los mismos. El carbonato de calcio (calcita) tiene una dureza de Mohs de 3 y por tanto es una sustancia opaca a rayos X muy blanda. Es especialmente ventajoso que el carbonato de calcio no contenga habitualmente agua cristalina, que dado el caso en la esterilización habitual del cemento óseo de PMMA con óxido de etileno puede conllevar una reacción secundaria con formación de etilenglicol. El carbonato de calcio se disuelve en presencia de soluciones acuosas saturadas con dióxido de carbono, como se presentan en el organismo humano, por ejemplo en la sangre, mediante la acción de hidrogenocarbonato.

El carbonato de calcio puede contener cantidades menores de sales de estroncio y sales de magnesio fisiológicamente inocuas como, por ejemplo, sulfato de estroncio, carbonato de estroncio y carbonato de magnesio.

35 La invención se refiere también al uso del cemento óseo de poli(metacrilato de metilo) descrito como separador temporal.

40 El cemento óseo de poli(metacrilato de metilo) descrito puede usarse también para la fijación duradera de endoprótesis articulares. El cemento óseo es principalmente adecuado para la implantación en articulaciones de cadera, rodilla y hombro habituales. Además, también es posible fabricar implantes planos a partir del cemento óseo según la invención que pueden encontrar uso en la reconstrucción de defectos óseos en la zona del cráneo y los huesos faciales. Es igualmente posible básicamente utilizar el cemento óseo para vertebroplastia y cifoplastia.

La invención se ilustra detalladamente mediante los siguientes ejemplos, sin limitar sin embargo la invención.

#### Ejemplos

45 Se fabrican en primer lugar 17 polvos de cemento mediante molienda. La composición se da en la siguiente tabla. Los ejemplos 1-9 sirven como referencia.

ES 2 425 583 T3

Nº de ejemplo	Composición del polvo de cemento				
	Peróxido de dibenzoilo	Poli(metacrilato de metilo)-co-acrilato de metilo	ZrO <sub>2</sub>	Sustancia opaca CaSO <sub>4</sub> x 2 H <sub>2</sub> O	Sulfato de gentamicina (AK600)
1	0,4 g	33,7 g	5,9 g	-	1,66 g (corresponde a 1,00 g de base de gentamicina)
2	0,4 g	33,7 g	5,9 g	-	3,33 g (corresponde a 2,00 g de base de gentamicina)
3	0,4 g	33,7 g	5,9 g	-	6,66 g (corresponde a 4,00 g de base de gentamicina)
4	0,4 g	33,7 g	4,0 g	1,9 g	1,66 g (corresponde a 1,00 g de base de gentamicina)
5	0,4 g	33,7 g	4,0 g	1,9 g	3,33 g (corresponde a 2,00 g de base de gentamicina)
6	0,4 g	33,7 g	4,0 g	1,9 g	6,66 g (corresponde a 4,00 g de base de gentamicina)
7	0,4 g	33,7 g	2,0 g	3,9 g	1,66 g (corresponde a 1,00 g de base de gentamicina)
8	0,4 g	33,7 g	2,0 g	3,9 g	3,33 g (corresponde a 2,00 g de base de gentamicina)
9	0,4 g	33,7 g	2,0 g	3,9 g	6,66 g (corresponde a 4,00 g de base de gentamicina)
10	0,4 g	33,6 g	4,0 g	2,0 g de CaCO <sub>3</sub>	3,33 g (corresponde a 2,00 g de base de gentamicina)
11	0,4 g	33,6 g	4,0 g	2,0 g de MgCO <sub>3</sub>	3,33 g (corresponde a 2,00 g de base de gentamicina)
12	0,4 g	33,6 g	4,0 g	1,0 g de CaSO <sub>4</sub> x 2 H <sub>2</sub> O + 1,0 g de CaCO <sub>3</sub>	3,33 g (corresponde a 2,00 g de base de gentamicina)
13	0,4 g	33,6 g	4,0 g	1,0 g de CaSO <sub>4</sub> x 2 H <sub>2</sub> O + 1,0 g de MgCO <sub>3</sub>	3,33 g (corresponde a 2,00 g de base de gentamicina)
14	0,4 g	33,6 g	2,0 g	4,0 g de CaCO <sub>3</sub>	3,33 g (corresponde a 2,00 g de base de gentamicina)
15	0,4 g	33,7 g	2,0 g	4,0 g de MgCO <sub>3</sub>	3,33 g (corresponde a 2,00 g de base de gentamicina)

## ES 2 425 583 T3

Nº de ejemplo	Composición del polvo de cemento				
	Peróxido de dibenzoilo	Poli(metacrilato metilo)-co-acrilato metilo	ZrO <sub>2</sub>	Sustancia opaca CaSO <sub>4</sub> x 2 H <sub>2</sub> O	Sulfato de gentamicina (AK600)
16	0,4 g	33,7 g	2,0 g	2,0 g de CaSO <sub>4</sub> x 2 H <sub>2</sub> O + 2,0 g de CaCO <sub>3</sub>	3,33 g (corresponde a 2,00 g de base de gentamicina)
17	0,4 g	33,7 g	2,0 g	2,0 g de CaSO <sub>4</sub> x 2 H <sub>2</sub> O + 2,0 g de MgCO <sub>3</sub>	3,33 g (corresponde a 2,00 g de base de gentamicina)

Después, se mezclan respectivamente 40 g de polvo de cemento con 20 ml de metacrilato de metilo en que se ha disuelto dimetil-p-toluidina al 1,0 % Ma. Se forma una pasta que se recubre en moldes huecos y se endurece allí después de pocos minutos. Las probetas en forma de cilindro generadas tienen una altura de 1 cm y un diámetro de 2,5 cm. Se fabrican respectivamente 5 probetas por variante de cemento. Las probetas se almacenan separadamente en 20 ml de agua destilada a 37 °C respectivamente. Se extrae completamente cada día el medio de liberación y se determina allí la cantidad de gentamicina liberada. Se almacenan entonces de nuevo las probetas en 20 ml de agua destilada reciente a 37 °C respectivamente. La determinación del contenido de gentamicina en el eluido se realiza con un analizador TDX de la compañía Abbott. Se da la masa liberada respectivamente de base de gentamicina por probeta en la siguiente tabla, dependiendo del tiempo de almacenamiento de la cubeta en el medio de liberación.

Nº de muestra	Liberación de gentamicina por probeta [µg/probeta]		
	1 d	3 d	5 d
1	1.806	74	45
2	4.568	191	141
3	14.386	1.507	888
4	1.979	99	122
5	4.672	370	293
6	18.887	2.545	1.529
7	2.476	134	75
8	6.073	497	286
9	22.602	2.565	1.659
10	4.818	367	325
11	5.169	420	460
12	5.294	391	353
13	6.665	515	598
14	6.344	836	593
15	6.877	693	478
16	5.202	415	442
17	6.166	391	323

Se fabrican adicionalmente placas con los cementos de los ejemplos 1-17 y se cortan de ellas tiras. Se determinan a continuación en estas tiras la resistencia a la flexión en 4 puntos y el módulo E. Se representan los resultados en la

5 tabla siguiente. Los cementos óseos de PMMA utilizados habitualmente para la fijación de endoprótesis articulares deberían tener al menos una resistencia a la flexión en el ensayo de flexión de 4 puntos  $\geq 50$  MPa y un módulo E  $\geq 1800$  MPa. Los resultados muestran que los requisitos mínimos de resistencia a la flexión y módulo E de todos los cementos se satisfacían hasta el cemento de la muestra nº 9. El cemento del ejemplo 9 constituía una excepción en la que la resistencia a la flexión estaba por debajo de aprox. 5 MPa. También este hallazgo es completamente aceptable para un cemento óseo de PMMA espaciador, porque el cemento óseo de PMMA espaciador se implanta solo temporalmente y no debe presentar una resistencia duradera.

Nº de muestra	Flexión en 4 puntos	
	Resistencia a la flexión [MPa]	Módulo E [MPa]
1	60,9	2.516
2	60,8	2.651
3	55,4	2.657
4	61,3	2.722
5	53,9	2.654
6	51,2	2.826
7	52,1	2.768
8	54,9	2.728
9	45,3	2.671
10	61,5	2.686
11	58,9	2.859
12	61,2	2.867
13	56,7	2.773
14	60,7	2.859
15	55,6	2.917
16	59,7	2.923
17	53,8	2.863

10 Se fabricaron además tres cementos sin antibiótico y se determinó su resistencia a la flexión y módulo de flexión. El Ejemplo 20 sirve a este respecto como referencia.

Nº de ejemplo	Peróxido de dibenzoilo	Poli(metacrilato de metilo)-co-acrilato de metilo	Sustancia opaca
18	0,4 g	33,6 g	6,0 g de $\text{CaCO}_3$
19	0,4 g	33,6 g	6,0 g de $\text{MgCO}_3$
20	0,4 g	33,6 g	6,0 g de $\text{CaSO}_4 \times 2 \text{H}_2\text{O}$
Nº de muestra	Flexión en 4 puntos		
	Resistencia a la flexión [MPa]	Módulo E [MPa]	

ES 2 425 583 T3

18	58,5	2.820
19	58,9	2.702
20	60,0	2.619

5 Se fabricaron a continuación también cementos óseos de PMMA de espaciador con sulfato de bario y con tantalio como sustancias opacas a los rayos X adicionales. Se utilizaron a este respecto sulfato de bario pulverizado y polvo de tantalio. Los cementos de los ejemplos 21 y 24 pudieron mezclarse sin problemas y mostraron una liberación de principio activo comparable a las probetas del Ejemplo 7. Los ejemplos 21 y 22 sirvieron a este respecto como referencia.

Nº de ejemplo	Composición del polvo de cemento				
	Peróxido de dibenzoilo	Poli(metacrilato de metilo)-co-acrilato de metilo	Sustancia opaca	Sustancia opaca degradable	Sulfato de gentamicina (AK600)
21	0,4 g	33,7 g	2,0 g de sulfato de bario	3,9 g de CaSO <sub>4</sub> x 2 H <sub>2</sub> O	1,66 g (corresponde a 1,0 g de base de gentamicina)
22	0,4 g	33,7 g	2,0 g de tantalio en polvo	3,9 g de CaSO <sub>4</sub> x 2 H <sub>2</sub> O	1,66 g (corresponde a 1,0 g de base de gentamicina)
23	0,4 g	33,7 g	2,0 g de sulfato de bario	3,9 g de CaCO <sub>3</sub>	1,66 g (corresponde a 1,0 g de base de gentamicina)
24	0,4 g	33,7 g	2,0 g de tantalio en polvo	3,9 g de MgCO <sub>3</sub>	1,66 g (corresponde a 1,0 g de base de gentamicina)

**REIVINDICACIONES**

- 5 1. Cemento óseo de poli(metacrilato de metilo) caracterizado porque contiene una sustancia opaca a rayos X, degradable hidrolíticamente, con una dureza de Mohs de 3 o menos y una solubilidad en agua a temperatura ambiente de menos de 4 g/l, en el que la sustancia opaca a rayos X degradable hidrolíticamente se selecciona del grupo de carbonato de calcio, carbonato de magnesio y mezclas de los mismos.
2. Cemento óseo de poli(metacrilato de metilo) según la reivindicación 1, caracterizado porque la sustancia opaca a rayos X degradable hidrolíticamente es microporosa y contiene dado el caso un coadyuvante farmacéutico.
3. Cemento óseo de poli(metacrilato de metilo) según la reivindicación 1 o 2, caracterizado porque contiene, además de la sustancia opaca a rayos X degradable hidrolíticamente, dióxido de circonio, sulfato de bario o tantalio.
- 10 4. Cemento óseo de poli(metacrilato de metilo) según al menos una de las reivindicaciones anteriores, caracterizado porque la sustancia opaca a rayos X está presente en total del 5-20 % en peso.
5. Procedimiento para la fabricación de un separador temporal, caracterizado porque se usa un cemento óseo de poli(metacrilato de metilo) según una de las reivindicaciones anteriores.