

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 567 413**

51 Int. Cl.:

A61L 24/06 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **16.05.2012 E 12003855 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **03.02.2016 EP 2664349**

54 Título: **Cemento óseo en forma de pasta**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
22.04.2016

73 Titular/es:

**HERAEUS MEDICAL GMBH (100.0%)
Philipp-Reis-Strasse 8/13
61273 Wehrheim, DE**

72 Inventor/es:

VOGT, SEBASTIAN, DR.

74 Agente/Representante:

VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro

ES 2 567 413 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 en forma de pasta

5 La presente invención se refiere a un kit, al uso de un kit para la preparación de una pasta para la fijación mecánica de prótesis articulares, para la cubrición de defectos craneales, para el relleno de cavidades óseas, para la femuroplastia, para la vertebroplastia, para la cifoplastia, para la preparación de espaciadores o para la preparación de materiales de vehículos para la terapia local con antibióticos así como a un cuerpo moldeado.

10 Los cementos óseos de poli(metacrilato de metilo) (cementos óseos de PMMA) convencionales se conocen desde hace décadas y tienen su origen en los trabajos fundamentales de Sir Charnley (Chamley, J.: "Anchorage of the femoral head prosthesis of the shaft of the femur"; J. Bone Joint Surg. 42 (1960) 28-30). La estructura básica de los cementos óseos de PMMA ha permanecido igual en principio desde entonces. Los cementos óseos de PMMA están
 15 constituidos por un componente monomérico líquido y un componente de polvo. El componente monomérico contiene generalmente (i) el monómero metacrilato de metilo y (ii) un activador disuelto en el mismo (por ejemplo N,N-dimetil-p-toluidina). El componente de polvo comprende (i) uno o varios polímeros que están preparados a base de metacrilato de metilo y comonómeros, tales como estireno, acrilato de metilo o monómeros similares mediante
 20 polimerización, preferentemente mediante polimerización en suspensión, (ii) un medio radiopaco y (iii) un iniciador (por ejemplo) de peróxido de dibenzoilo. En el mezclado del componente de polvo con el componente monomérico se produce, mediante hinchamiento de los polímeros del componente de polvo en el metacrilato de metilo del
 25 componente monomérico una pasta plásticamente deformable. Al mismo tiempo reacciona el activador N,N-dimetil-p-toluidina con peróxido de dibenzoilo, que se descompone con formación de radicales. Los radicales formados inician la polimerización por radicales del metacrilato de metilo. Con la polimerización progresiva del metacrilato de metilo se eleva la viscosidad de la pasta de cemento hasta que se haya solidificado la pasta de cemento y se haya curado con esto.

El inconveniente esencial de los cementos óseos de PMMA previos para el usuario médico consiste en que el usuario debe mezclar el componente monomérico líquido con el componente de polvo inmediatamente antes de la
 30 aplicación del cemento en un sistema de mezclado o en crisoles. A este respecto pueden aparecer fácilmente fallos de mezcla que influyen negativamente en la calidad del cemento. Además debe realizarse el mezclado de los componentes rápidamente. A este respecto, esto depende de que todo el polvo de cemento se mezcle con el componente monomérico sin formación de grumos y de que durante el proceso de mezclado se evite la entrada de burbujas de aire. Con el uso de sistemas de mezclado a vacío se impide en gran parte, a diferencia del mezclado a
 35 mano, la formación de burbujas de aire en la pasta de cemento. Ejemplos de sistemas de mezclado se divulgan en los documentos US 4.015.945, EP-A-0 674 888 y JP 2003-181270. Los sistemas de mezclado a vacío hacen necesario sin embargo una bomba de vacío adicional y son por tanto relativamente caros. Tras el mezclado del componente monomérico con el componente de polvo debe esperarse además, dependiendo del tipo de cemento, un cierto tiempo hasta que la pasta de cemento sea no adhesiva y pueda aplicarse. Debido a las múltiples
 40 posibilidades de defectos durante el mezclado de cementos óseos de PMMA convencionales se requiere además personal correspondientemente cualificado. Las correspondientes formaciones están unidas a un considerable gasto económico. Además, durante el mezclado del componente monomérico líquido con el componente de polvo se produce una carga del usuario mediante vapores de monómero y mediante la liberación de partículas de cemento en forma de polvo.

45 Como alternativa a los cementos óseos de poli(metacrilato de metilo) de polvo-líquido convencionales se describieron cementos óseos de poli(metacrilato de metilo) en forma de pasta en los documentos publicados DE-A-10 2007 052 116, DE-A-10 2007 050 762, DE-A-10 2007 050 763 y DE101020055759. A este respecto se ponen a disposición para el usuario los cementos óseos como pastas mezcladas previamente, estables en almacenamiento. Estas pastas contienen en cada caso un monómero de metacrilato que puede polimerizarse por radicales, un
 50 polímero soluble en este monómero de metacrilato y un polímero particulado insoluble en este monómero de metacrilato (dado que ambas pastas comprenden un polímero particulado insoluble, se designan tales sistemas como "simétricos"). En una de estas pastas está contenido además un iniciador de la polimerización por radicales, mientras que la otra pasta presenta un activador de la polimerización. El cemento óseo preparado a partir de estas pastas presenta como consecuencia de la composición seleccionada una viscosidad y cohesión suficientemente
 55 altas para resistir la presión de exudación hasta el curado. Durante el mezclado de las dos pastas reacciona el iniciador de la polimerización con el acelerador con formación de radicales que inicia la polimerización por radicales de los monómeros de metacrilato.

60 En los documentos expuestos se proponen como sistemas de iniciador barbituratos en combinación con iones de metales pesados e iones haluros. Además se menciona el sistema de iniciador redox de peróxido de dibenzoilo/amina aromática terciaria.

65 En el documento EP 0 659 859 A1 se divulga un adhesivo que contiene en un primer componente además de monómeros un hidroperóxido y en un segundo componente además de monómeros una sal de metal pesado y una sulfimida. El uso de aminas terciarias como co-aceleradores no se menciona.

Una composición de adhesivo de dos partes se divulga también en el documento DE 33 20 918 A1. Una parte del adhesivo contiene un acrilato o metacrilato que puede polimerizarse, un peróxido, eventualmente una sulfimida y eventualmente un derivado de hidrazina. La segunda parte del adhesivo contiene además de un acrilato o metacrilato que puede polimerizarse, una sal de metal de transición y eventualmente una amina como co-acelerador.

5 Ensayos propios mostraron que mezclas compuestas de monómero de metacrilato (dimetacrilato de etilenglicol), hidroperóxido de cumeno y sacarina (sulfimida) a temperatura elevada (50 °C) en el intervalo de pocos días durante su mezclado con mezclas, almacenadas a temperatura ambiente, compuestas de monómero de metacrilato, 2-etilhexanoato de cobre(II) disuelto en esto y N,N-dimetil-p-toluidina se reducen en cuanto al inicio de la polimerización exotérmica. Este efecto se debe evidentemente a una descomposición oxidativa de la sacarina

10 mediante acción del hidroperóxido de cumeno.

En el documento DE 195 01 933 A1 se describe un adhesivo que puede curarse de manera aeróbica a base de monómeros de metacrilato con un punto de ebullición superior a 120 °C. Este adhesivo de 2 componentes contiene en una pasta un hidroperóxido y en la segunda pasta al menos un compuesto de metal pesado. Como acelerador se proponen sulfimidias, aminas terciarias y derivados de hidrazina. La ventaja especial de estos adhesivos debe consistir en que debido al uso de monómeros de metacrilato con un punto de ebullición superior a 120 °C no se obtiene en la superficie límite con respecto al aire ninguna capa adhesiva (capa de dispersión). La capa de dispersión se forma mediante la alteración de la polimerización como consecuencia de la acción del oxígeno del aire y contiene además de oligómeros y polímeros también monómeros que no han reaccionado. Debido a ello, las

15 capas de dispersión pueden originar problemas de compatibilidad durante el contacto con tejido humano.

La presente invención se basaba en el objetivo de superar los inconvenientes que resultan del estado de la técnica en relación con sistemas de cemento óseo que se basan en al menos dos pastas.

25 En particular, la presente invención se basaba en el objetivo de proporcionar un kit de cemento óseo de poli(metacrilato de metilo) a base de dos pastas que pueden polimerizarse por radicales, caracterizándose las pastas, en tanto que existan de manera separada entre sí, por una estabilidad frente a la polimerización a ser posible alta (o sea que no tienden a ser posible a la polimerización espontánea). Tras el mezclado de las dos pastas debe producirse una pasta que cura en el intervalo de pocos minutos por sí sola mediante polimerización por radicales. La velocidad con la que se realiza la polimerización por radicales tras el mezclado de las dos pastas debe ser, a este respecto, a ser posible constante y en particular independiente de cuánto tiempo se han almacenado las pastas previamente separadas entre sí.

30

La presente invención se basaba también en el objetivo de proporcionar un kit de cemento óseo de poli(metacrilato de metilo) a base de dos pastas que pueden polimerizarse por radicales que curan tras el mezclado en el intervalo de pocos minutos por sí solas mediante polimerización por radicales y obtención de un polímero que no presenta sobre su superficie a ser posible ninguna capa de dispersión notablemente pegajosa.

35

Una contribución a la consecución de los objetivos mencionados anteriormente la produce un kit de cemento óseo que presenta una pasta A y una pasta B,

40 en el que

(a) la pasta A comprende

45 (a1) al menos un monómero que puede polimerizarse por radicales con un punto de ebullición inferior a 120 °C con una presión de 1.013 mbar,

(a2) como iniciador de la polimerización al menos un peróxido y

50 (a3) como acelerador de la co-polimerización al menos una amina terciaria, al menos una amidina o una mezcla compuesta de al menos una amina terciaria y al menos una amidina y

(b) la pasta B comprende

55 (b1) al menos un monómero que puede polimerizarse por radicales con un punto de ebullición inferior a 120 °C con una presión de 1.013 mbar,

(b2) como acelerador de la polimerización al menos un compuesto de metal pesado y

60 (b3) como acelerador de la co-polimerización al menos una sulfimida, al menos una imida de ácido dicarboxílico o una mezcla compuesta de al menos una sulfimida y una imida de ácido dicarboxílico,

comprendiendo al menos una de las pastas A y B como componente (a4) o (b4) al menos una carga insoluble en (a1) o (b1).

65

La invención se basa entre otras cosas en el sorprendente resultado de que pueden prepararse polímeros no adhesivos en la superficie compuestos de pastas con el sistema de iniciador peróxido/sulfimida/amina terciaria también con el uso de monómeros de metacrilato con un punto de ebullición inferior a 120 °C, a diferencia de la enseñanza del documento DE 195 01 933 A2. Debido a ello son compatibles estos polímeros con el uso de monómeros adecuados también en el contacto con tejido humano.

De acuerdo con la invención se entiende por un "kit" un sistema constituido por al menos dos componentes. Aunque a continuación se habla de dos componentes (es decir pasta A y pasta B) puede contener el kit en caso necesario también más de dos componentes, por ejemplo tres, cuatro, cinco o más de cinco componentes. Los componentes del kit individuales se encuentran preferentemente envasados de manera separada entre sí, de modo que las sustancias constituyentes de un componente del kit no se encuentren en contacto con las sustancias constituyentes de otro componente del kit. Por ejemplo es posible envasar los respectivos componentes del kit de manera separada entre sí y guardarlos conjuntamente en un recipiente.

La pasta A comprende como componente (a1) un monómero que puede polimerizarse por radicales con un punto de ebullición inferior a 120 °C con una presión de 1.013 mbar, tratándose preferentemente de un monómero, que es líquido a una temperatura de 25 °C y una presión de 1.013 mbar.

El monómero que puede polimerizarse por radicales (a1) es preferentemente un monómero de metacrilato, en particular un éster de ácido metacrílico. Preferentemente se trata en el caso del éster de ácido metacrílico (a1) de un éster de ácido metacrílico monofuncional. Éste es preferentemente hidrófobo. Mediante el uso de ésteres de ácido metacrílico monofuncionales hidrófobos (a1) puede impedirse un aumento del volumen posterior del cemento óseo como consecuencia de la absorción de agua y con ello un daño del hueso. De acuerdo con una forma de realización preferente es hidrófobo el éster de ácido metacrílico monofuncional cuando éste no contiene además del grupo éster ningún otro grupo polar. Preferentemente, el éster de ácido metacrílico hidrófobo monofuncional no presenta grupos carboxilo, grupos hidroxilo, grupos amida, grupos ácido sulfónico, grupos sulfato, grupos fosfato o grupos fosfonato.

En el caso de los ésteres se trata preferentemente de ésteres alquílicos. En los ésteres alquílicos se encuentran de acuerdo con la invención también ésteres cicloalquílicos. Los ésteres alquílicos son de acuerdo con una forma de realización preferente ésteres de ácido metacrílico con alcoholes que presentan de 1 a 20 átomos de carbono, más preferentemente de 1 a 10 átomos de carbono, aún más preferentemente de 1 a 6 átomos de carbono y de manera muy especialmente preferente de 1 a 4 átomos de carbono. Los alcoholes pueden estar sustituidos o no sustituidos y están preferentemente no sustituidos. Los alcoholes pueden ser además saturados o insaturados y son preferentemente saturados.

De acuerdo con una forma de realización especialmente preferente se trata en el caso del monómero que puede polimerizarse por radicales (a1) de metacrilato de metilo, metacrilato de etilo o de una mezcla de estos dos monómeros.

El monómero que puede polimerizarse por radicales (a1) usado de acuerdo con la invención presenta preferentemente una masa molar inferior a 1.000 g/mol. Por esto están comprendidos también monómeros que pueden polimerizarse por radicales que son parte constituyente de una mezcla de monómeros, presentando al menos uno de los monómeros que pueden polimerizarse por radicales de la mezcla de monómeros una estructura definida con una masa molar inferior a 1.000 g/mol.

El monómero que puede polimerizarse por radicales (a1) se caracteriza preferentemente por que una solución acuosa del monómero que puede polimerizarse por radicales (a1) presenta un valor de pH en el intervalo de 5 a 9, preferentemente en el intervalo de 5,5 a 8,5, aún más preferentemente en el intervalo de 6 a 8 y de manera muy especialmente preferente en el intervalo de 6,5 a 7,5.

La pasta A contiene preferentemente del 15 % al 85 % en peso, más preferentemente del 20 % al 70 % en peso, aún más preferentemente del 25 % al 60 % en peso y de manera especialmente preferente del 25 % al 50 % en peso, en cada caso con respecto al peso total de la pasta A, del al menos un monómero que puede polimerizarse por radicales (a1).

La pasta A comprende adicionalmente como componente (a2) al menos un peróxido, que tiene preferentemente una semivida > 10 horas, de manera especialmente preferente > 24 horas y aún más preferentemente > 48 horas, en cada caso medida a 70 °C. En la determinación de la semivida se determina el contenido en peróxido mediante titulación con yodo, en la que se oxidan iones yoduro mediante el peróxido para dar yodo.

De manera especialmente preferente se selecciona el peróxido (a2) del grupo que está constituido por hidroperóxido de cumeno, hidroperóxido de 1,1,3,3-tetrametilbutilo, hidroperóxido de t-butilo, hidroperóxido de t-amilo, mono-hidroperóxido de di-isopropilbenceno, peróxido de di-t-butilo, peróxido de dicumilo y peróxido de t-butilcumilo.

La pasta A comprende el al menos un peróxido (a2) preferentemente en una cantidad en un intervalo del 0,01 % al 10 % en peso, más preferentemente en un intervalo del 0,1 % al 8 % en peso y aún más preferentemente en un

intervalo del 1 % al 5 % en peso, en cada caso con respecto al peso total de la pasta A.

La pasta A comprende adicionalmente como componente (a3) al menos una amina terciaria, al menos una amidina o una mezcla compuesta de al menos una amina terciaria y al menos una amidina como acelerador de la co-

En el caso de la amina terciaria se trata preferentemente de una amina seleccionada del grupo que está constituido por tributilamina, trietanolamina, N,N-dimetil-p-toluidina, N,N-bis(2-hidroxi-etil)-p-toluidina y N,N-dimetilanilina. Es especialmente ventajosa la combinación de N,N-dimetil-p-toluidina y N,N-bis(2-hidroxietil)-p-toluidina. Con esta combinación puede controlarse muy bien el comportamiento de curado de la pasta mezclada C mediante variación de las proporciones de N,N-dimetil-p-toluidina con respecto a N,N-bis(2-hidroxietil)-p-toluidina.

En lugar de la amina terciaria (o en combinación con la amina terciaria) puede usarse también una amidina como base. A este respecto se prefieren especialmente 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (DBU) y 1,5-diazabicyclo(4.3.0)non-5-eno (DBN).

La pasta A comprende el acelerador de co-polimerización (a3) preferentemente en una cantidad en un intervalo del 0,1 % al 20 % en peso, más preferentemente en un intervalo del 0,5 % al 10 % en peso y aún más preferentemente en un intervalo del 1 % al 5 % en peso, en cada caso con respecto al peso total de la pasta A.

La pasta B comprende como componente (b1) igualmente un monómero que puede polimerizarse por radicales con un punto de ebullición inferior a 120 °C con una presión de 1.013 mbar, tratándose preferentemente de un monómero que es líquido a una temperatura de 25 °C y una presión de 1.013 mbar. El monómero que puede polimerizarse por radicales (b1) puede ser en un kit idéntico al monómero que puede polimerizarse por radicales (a1) o puede ser distinto de éste, prefiriéndose que el monómero que puede polimerizarse por radicales (a1) y el monómero que puede polimerizarse por radicales (b1) sean idénticos.

El monómero que puede polimerizarse por radicales (b1) es preferentemente un monómero de metacrilato, en particular un éster de ácido metacrílico. Preferentemente se trata en el caso del éster de ácido metacrílico (b1) de un éster de ácido metacrílico monofuncional. Éste es preferentemente hidrófobo.

Mediante el uso de ésteres de ácido metacrílico monofuncionales hidrófobos (b1) puede impedirse un aumento del volumen posterior del cemento óseo como consecuencia de la absorción de agua y con ello un daño del hueso. De acuerdo con una forma de realización preferente es hidrófobo el éster de ácido metacrílico monofuncional cuando éste no contiene además del grupo éster ningún otro grupo polar. Preferentemente, el éster de ácido metacrílico monofuncional hidrófobo no presenta grupos carboxilo, grupos hidroxilo, grupos amida, grupos ácido sulfónico, grupos sulfato, grupos fosfato o grupos fosfonato.

En el caso de los ésteres se trata preferentemente de ésteres alquílicos. En los ésteres alquílicos se encuentran de acuerdo con la invención también ésteres cicloalquílicos. Los ésteres alquílicos son de acuerdo con una forma de realización preferente ésteres de ácido metacrílico con alcoholes que presentan de 1 a 20 átomos de carbono, más preferentemente de 1 a 10 átomos de carbono, aún más preferentemente de 1 a 6 átomos de carbono y de manera muy especialmente preferente de 1 a 4 átomos de carbono. Los alcoholes pueden estar sustituidos o no sustituidos y están preferentemente no sustituidos. Los alcoholes pueden ser además saturados o insaturados y son preferentemente saturados.

De acuerdo con una forma de realización especialmente preferente se trata en el caso del monómero que puede polimerizarse por radicales (b1) de metacrilato de metilo, metacrilato de etilo o de una mezcla de estos dos monómeros.

De acuerdo con otra forma de realización preferente, en el caso del monómero que puede polimerizarse por radicales (b1) no se trata de un éster de ácido metacrílico derivado de bisfenol A.

El monómero que puede polimerizarse por radicales (b1) usado de acuerdo con la invención presenta preferentemente una masa molar inferior a 1.000 g/mol. Por esto están comprendidos también monómeros que pueden polimerizarse por radicales que son parte constituyente de una mezcla de monómeros, presentando al menos uno de los monómeros que pueden polimerizarse por radicales de la mezcla de monómeros una estructura definida con una masa molar inferior a 1.000 g/mol.

El monómero que puede polimerizarse por radicales (b1) se caracteriza preferentemente por que una solución acuosa del monómero que puede polimerizarse por radicales (b1) presenta un valor de pH en el intervalo de 5 a 9, preferentemente en el intervalo de 5,5 a 8,5, aún más preferentemente en el intervalo de 6 a 8 y de manera muy especialmente preferente en el intervalo de 6,5 a 7,5.

La pasta B contiene preferentemente del 15 % al 85 % en peso, más preferentemente del 20 % al 70 % en peso, aún más preferentemente del 25 % al 60 % en peso y de manera especialmente preferente del 25 % al 50 % en

peso, en cada caso con respecto al peso total de la pasta B, del al menos un monómero que puede polimerizarse por radicales (b1).

5 La pasta B comprende adicionalmente como componente (b2) al menos un compuesto de metal pesado como acelerador de la polimerización, pudiendo ser el compuesto de metal pesado una sal de metal pesado o un complejo de metal pesado. De acuerdo con una forma de realización especialmente preferente se trata en el caso de los compuestos de metal pesado (b2) de compuestos de metales que pueden cambiar su estado de oxidación. En este contexto de acuerdo con la invención se prefieren compuestos de cobre(II), hierro(II), hierro(III), manganeso(II), manganeso(III), cobalto(II) y cobalto(III), prefiriéndose muy especialmente compuestos de cobre(II). En este contexto, los compuestos de metal pesado (b2) especialmente preferentes se seleccionan del grupo que está constituido por hidróxido de cobre(II), metacrilato de cobre(II), acetilacetato de cobre(II), 2-etil-hexanoato de cobre(II), hidróxido de cobalto(II), 2-etil-hexanoato de cobalto(II) y carbonato de cobre(II) básico.

15 La pasta B comprende el compuesto de metal pesado (b2) preferentemente en una cantidad en un intervalo del 0,0005 % al 0,5 % en peso, más preferentemente en un intervalo del 0,001 % al 0,05 % en peso y de manera muy especialmente preferente en un intervalo del 0,001 % al 0,01 % en peso, en cada caso con respecto al peso total de la pasta B.

20 La pasta B comprende adicionalmente como componente (b3) al menos una sulfimida, al menos una imida de ácido dicarboxílico o una mezcla compuesta de al menos una sulfimida y al menos una imida de ácido dicarboxílico como acelerador de la co-polimerización, siendo sacarina una sulfimida especialmente preferente y siendo ftalimida, maleimida y succinimida imidas de ácido dicarboxílico especialmente preferentes. Además se prefiere también el uso de diimidias de ácido tetracarboxílico tales como diimida de ácido piromelítico.

25 La pasta B comprende los aceleradores de la co-polimerización (b3) preferentemente en una cantidad en un intervalo del 0,1 % al 10 % en peso, más preferentemente en un intervalo del 0,5 % al 8 % en peso y de manera muy especialmente preferente en un intervalo del 1 % al 5 % en peso, en cada caso con respecto al peso total de la pasta B.

30 El kit de acuerdo con la invención está caracterizado adicionalmente por que al menos una de las pastas A y B comprende como componente (a4) o (b4) al menos una carga insoluble en (a1) o (b1). Siempre que una de las dos pastas comprenda una carga insoluble y la otra pasta no comprenda en absoluto ninguna carga insoluble o comprenda una carga insoluble en una cantidad que puede pasarse por alto en comparación con la cantidad en la otra pasta, entonces se trata de un denominado kit "asimétrico". Si por el contrario la carga insoluble se encuentra en las dos pastas en cantidad aproximadamente comparable, entonces se trata de un denominado kit "simétrico".

35 En el caso de la carga (a4) (en el caso de la pasta A) o (b4) (en el caso de la pasta B) se trata de una sustancia sólida a temperatura ambiente que puede elevar la viscosidad de la mezcla compuesta de las otras partes constituyentes contenidas en la pasta A o la pasta B. La carga (a4) o (b4) debe ser biocompatible.

40 De acuerdo con una forma de realización preferente se selecciona la carga (a4) o (b4) de polímeros, sales inorgánicas, óxidos inorgánicos, metales y aleaciones de metales.

45 La carga (a4) o (b4) está preferentemente particulada. De acuerdo con una forma de realización especialmente preferente presenta la carga (a4) o (b4) un tamaño de partícula promedio en el intervalo de 10 nm a 100 μ m y de manera especialmente preferente en el intervalo de 100 nm a 10 μ m. Por tamaño de partícula promedio se entiende en cuestión un intervalo de tamaño que se adopta por al menos el 90 por ciento de las partículas.

50 En el contexto de la invención se engloban por el término polímeros tanto homopolímeros como copolímeros.

55 En el caso del polímero que puede usarse como carga (a4) o (b4) se trata preferentemente de un polímero con una masa molar promediada en peso de al menos 150.000 g/mol. El dato de la masa molar se refiere en el presente documento a la masa molar determinada de manera viscosimétrica. Por ejemplo, en el caso del polímero puede tratarse de un polímero o copolímero de un éster de ácido metacrílico. De acuerdo con una forma de realización especialmente preferente se selecciona el al menos un polímero del grupo que está constituido por poli(metacrilato de metilo) (PMMA), poli(metacrilato de etilo) (PMAE), poli(metacrilato de propilo) (PMAP), poli(metacrilato de isopropilo), poli(metacrilato de metilo-co-acrilato de metilo) y poli(estireno-co-metacrilato de metilo). Sin embargo, el polímero puede seleccionarse igualmente del grupo que está constituido por polietileno, polipropileno o polibutadieno. El polímero puede estar además reticulado o no reticulado, prefiriéndose especialmente polímeros reticulados. La reticulación se realiza a este respecto preferentemente con un compuesto difuncional. El compuesto difuncional puede seleccionarse por ejemplo del grupo que está constituido por dimetacrilatos de alquilenglicol. Como reticuladores ha dado buen resultado por ejemplo dimetacrilato de etilenglicol.

65 La sal inorgánica que puede usarse como carga (a4) o (b4) puede ser una sal soluble o insoluble en el monómero que puede polimerizarse por radicales (a1) o (b1). Preferentemente se trata en el caso de la sal inorgánica de una sal de un elemento que se selecciona del 2º grupo principal del sistema periódico de los elementos. De acuerdo con

una forma de realización preferente es la sal inorgánica una sal de calcio, estroncio o bario. De acuerdo con una forma de realización especialmente preferente es la sal inorgánica sulfato de calcio, sulfato de bario o carbonato de calcio.

5 En el caso del óxido inorgánico que puede usarse como carga (a4) o (b4) puede tratarse preferentemente de un óxido de metal. De acuerdo con una forma de realización preferente es el óxido inorgánico un óxido de los metales de transición. De acuerdo con una forma de realización especialmente preferente se trata en el caso del óxido inorgánico de dióxido de titanio o dióxido de zirconio.

10 En el caso del metal que puede usarse como carga (a4) o (b4) puede tratarse por ejemplo de un metal de transición. De acuerdo con una forma de realización preferente, el metal es tántalo o wolframio.

La aleación de metal que puede usarse como carga (a4) o (b4) es una aleación de al menos dos metales. Preferentemente, la aleación contiene al menos un metal de transición. De acuerdo con una forma de realización especialmente preferente, la aleación presenta al menos tántalo o wolframio. En el caso de la aleación puede tratarse también de una aleación de tántalo y wolframio.

La carga (a4) o (b4) es insoluble en el monómero que puede polimerizarse por radicales (a1) o (b1). De acuerdo con la invención, la carga (a4) o (b4) es insoluble en el monómero que puede polimerizarse por radicales (a1) o (b1) cuando la carga (a4) o (b4) presenta a una temperatura de 25 °C una solubilidad en el monómero que puede polimerizarse por radicales (a1) o (b1) inferior a 50 g/l, preferentemente inferior a 25 g/l, más preferentemente inferior a 10 g/l y aún más preferentemente inferior a 5 g/l.

De acuerdo con la invención se prefiere especialmente que el al menos un polímero insoluble en (a1) o (b1) se seleccione del grupo que está constituido por poli(metacrilato de metilo-co-acrilato de metilo) reticulado, poli(metacrilato de metilo) reticulado y una mezcla de estos dos polímeros.

Adicionalmente puede comprender de acuerdo con la invención la pasta A, la pasta B o la pasta A y la pasta B, de manera especialmente preferente sin embargo la pasta A y la pasta B, un polímero (a5) o (b5) soluble en (a1) o (b1). Este polímero (a5) o (b5) es soluble de acuerdo con la invención en el monómero que puede polimerizarse, que está contenido en la pasta en la que está contenido también el polímero soluble, cuando se disuelve el polímero en este monómero que puede polimerizarse en al menos 10 g/l, preferentemente en al menos 25 g/l, más preferentemente en al menos 50 g/l y de manera muy especialmente preferente en al menos 100 g/l. El polímero (a5) o (b5) soluble en el monómero que puede polimerizarse (a1) o (b1) puede ser un homopolímero o un copolímero. En el caso de este polímero (a5) o (b5) se trata preferentemente de un polímero con una masa molar promediada en peso de al menos 150.000 g/mol. Por ejemplo puede tratarse en el caso del polímero (a5) o (b5) de un polímero o copolímero de un éster de ácido metacrílico. De acuerdo con una forma de realización especialmente preferente, el al menos un polímero (a5) o (b5) se selecciona del grupo que está constituido por poli(metacrilato de metilo) (PMMA), poli(metacrilato de etilo) (PMAE), poli(metacrilato de propilo) (PMAP), poli(metacrilato de isopropilo), poli(metacrilato de metilo-co-acrilato de metilo) y poli(estireno-co-metacrilato de metilo).

La cantidad del polímero (a5) o (b5) soluble en el monómero que puede polimerizarse por radicales (a1) o (b1) en la pasta que contiene este polímero depende de si la correspondiente pasta contiene una carga (a4) o (b4) insoluble en el monómero que puede polimerizarse por radicales (a1) o (b1). Habitualmente se encuentra la cantidad del polímero (a5) o (b5) soluble en el monómero que puede polimerizarse por radicales (a1) o (b1) en la pasta que contiene este polímero en un intervalo del 1 % al 85 % en peso, con respecto al peso total de la pasta que contiene este polímero soluble.

Además de las partes constituyentes explicadas anteriormente pueden presentar las pastas A y B otras partes constituyentes. Estas otras partes constituyentes pueden estar contenidas en cada caso o bien en la pasta A, en la pasta B o en la pasta A y en la pasta B.

De acuerdo con una forma de realización preferente está contenido en al menos una de las pastas A y B al menos un agente radiopaco. En caso del agente radiopaco puede tratarse de un agente radiopaco habitual en la técnica. Los agentes radiopacos adecuados pueden ser solubles o insolubles en el monómero que puede polimerizarse por radicales (a1) o el monómero que puede polimerizarse por radicales (b1). El agente radiopaco se selecciona preferentemente del grupo que está constituido por óxidos de metal (tal como por ejemplo dióxido de zirconio), sulfato de bario, partículas de metales pesados toxicológicamente inocuos (tales como por ejemplo tántalo), ferrita, magnetita (eventualmente también magnetita supermagnética) y sales de calcio biocompatibles. Estos agentes radiopacos presentan preferentemente un diámetro de partícula promedio en el intervalo de 10 nm a 500 µm. Como agentes radiopacos se tienen en consideración además también ésteres del ácido 3,5-bis(acetamido)-2,4,6-triyodobenzoico, compuestos de gadolinio, tales como quelato de gadolinio con los ésteres del ácido 1,4,7,10-tetraazaciclododecan-1,4,7,10-tetraacético (DOTA).

De acuerdo con otra forma de realización preferente está contenido en al menos una de las pastas A y B al menos un colorante. El colorante puede ser un colorante habitual en la técnica y preferentemente un colorante alimenticio.

Además, el colorante puede ser soluble o insoluble en el al menos un monómero que puede polimerizarse por radicales (a1) o en el al menos un monómero que puede polimerizarse por radicales (a2). De acuerdo con una forma de realización especialmente preferente se selecciona el colorante del grupo que está constituido por E101, E104, E132, E141 (clorofilina), E142, riboflavina y verde lissamina. En el término colorante se encuentran de acuerdo con la invención también lacas de color, tal como por ejemplo laca de color verde, la sal de aluminio de una mezcla de E104 y E132.

De acuerdo con otra forma de realización preferente está contenido en al menos una de las pastas A y B al menos un principio activo farmacéutico. El al menos un principio activo puede estar contenido en al menos una de las pastas A y B en forma disuelta o suspendida.

El principio activo farmacéutico puede seleccionarse preferentemente del grupo que está constituido por antibióticos, antiflogísticos, esteroides, hormonas, factores de crecimiento, bisfosfonatos, citostáticos y vectores génicos. De acuerdo con una forma de realización especialmente preferente se trata en el caso del al menos un principio activo farmacéutico de un antibiótico.

El al menos un antibiótico se selecciona preferentemente del grupo que está constituido por antibióticos de aminoglicósido, antibióticos de glicopéptido, antibióticos de lincosamida, inhibidores de girasa, carbapenemos, lipopéptidos cíclicos, gliciliclinas, oxazolidonas y antibióticos de polipéptido.

De acuerdo con una forma de realización especialmente preferente se trata en el caso del al menos un antibiótico de un miembro que se selecciona del grupo que está constituido por gentamicina, tobramicina, amicacina, vancomicina, teicoplanina, dalbavancina, lincosamina, clindamicina, moxifloxacina, levofloxacina, ofloxacina, ciprofloxacina, doripenem, meropenem, tigeciclina, linezolid, eperezolid, ramoplanina, metronidazol, tinidazol, omidazol y colistina así como sales y ésteres de los mismos.

Según esto puede seleccionarse el al menos un antibiótico del grupo que está constituido por sulfato de gentamicina, clorhidrato de gentamicina, sulfato de amicacina, clorhidrato de amicacina, sulfato de tobramicina, clorhidrato de tobramicina, clorhidrato de clindamicina, clorhidrato de lincosamina y moxifloxacina.

El al menos un antiflogístico se selecciona preferentemente del grupo que está constituido por antiflogísticos no esteroideos y glucocorticoides. De acuerdo con una forma de realización especialmente preferente se selecciona el al menos un antiflogístico del grupo que está constituido por ácido acetilsalicílico, ibuprofeno, diclofenaco, cetoprofeno, dexametasona, prednisona, hidrocortisona, acetato de hidrocortisona y fluticasona.

La al menos una hormona se selecciona preferentemente del grupo que está constituido por serotonina, somatotropina, testosterona y estrógeno.

El al menos un factor de crecimiento se selecciona preferentemente del grupo que está constituido por el factor de crecimiento de fibroblastos, *Fibroblast Growth Factor* (FGF), el factor de crecimiento transformante, *Transforming Growth Factor* (TGF), el factor de crecimiento derivado de plaquetas, *Platelet Derived Growth Factor* (PDGF), el factor de crecimiento epidérmico (EGF), el factor de crecimiento endotelial vascular, *Vascular Endothelial Growth Factor* (VEGF), factores de crecimiento similares a insulina (IGF), el factor de crecimiento de hepatocitos, *Hepatocyte Growth Factor* (HGF), la proteína morfogenética ósea, *Bone Morphogenetic Protein* (BMP), interleucina-1B, interleucina 8 y el factor de crecimiento nervioso.

El al menos un citostático se selecciona preferentemente del grupo que está constituido por agentes alquilantes, análogos de platino, agentes intercalantes, inhibidores de la mitosis, taxanos, inhibidores de la topoisomerasa y antimetabolitos.

El al menos un bisfosfonato se selecciona preferentemente del grupo que está constituido por zoledronato y alendronato.

De acuerdo con otra forma de realización preferente está contenido en al menos una de las pastas A y B al menos un elastómero biocompatible. El elastómero biocompatible está preferentemente particulado. Preferentemente es soluble el elastómero biocompatible en el al menos un monómero que puede polimerizarse por radicales (a1) o en el al menos un monómero que puede polimerizarse por radicales (b1). Ha resultado especialmente adecuado el uso de polibutadieno como elastómero biocompatible.

De acuerdo con otra forma de realización preferente contiene al menos una de las pastas A y B al menos un monómero con grupos adhesivos. En el caso del grupo adhesivo puede tratarse por ejemplo de un grupo amida. El monómero con grupo adhesivo puede ser por tanto por ejemplo amida de ácido metacrílico. Mediante el uso de al menos un monómero con grupos adhesivos puede influirse de manera dirigida en la conexión del cemento óseo en prótesis articulares.

De acuerdo con otra forma de realización preferente está contenido en al menos una de las pastas A y B al menos un estabilizador. El estabilizador debe ser adecuado para impedir una polimerización espontánea de los monómeros que pueden polimerizarse por radicales (a1) o (b1) contenidos en las pastas A y B. Además, el estabilizador no debe mostrar interacciones perturbadoras con las otras partes constituyentes contenidas en las pastas. Los estabilizadores de este tipo se conocen por el estado de la técnica. De acuerdo con una forma de realización preferente se trata en el caso del estabilizador de 2,6-di-terc-butil-4-metilfenol y/o 2,6-di-terc-butil-fenol.

De acuerdo con una primera configuración especial del kit de acuerdo con la invención se trata en el caso del kit de un kit "asimétrico". En este contexto se prefiere que la pasta A contenga del 20 % al 70 % en peso, de manera especialmente preferente del 25 % al 60 % en peso, aún más preferentemente del 30 % al 55 % en peso y lo más preferentemente del 34 % al 47 % en peso, en cada caso con respecto al peso total de la pasta A, de la carga (a4) insoluble en (a1) y pasta B contenga menos del 5 % en peso, de manera especialmente preferente menos del 1 % en peso, aún más preferentemente menos del 0,1 % en peso y además preferentemente menos del 0,01 % en peso, en cada caso con respecto al peso total de la pasta B, de la carga (b4) insoluble en (b1), siendo lo más preferente que la pasta B no contenga en absoluto ninguna carga (b4) insoluble en (b1).

Además, en relación con esta primera configuración especial del kit de acuerdo con la invención se prefiere que la pasta A comprenda un polímero (a5) soluble en (a1) en una cantidad en un intervalo del 1 % al 25 % en peso, de manera especialmente preferente en un intervalo del 2 % al 20 % en peso, aún más preferentemente en un intervalo del 2 % al 18 % en peso y lo más preferentemente en un intervalo del 3 % al 16 % en peso, en cada caso con respecto al peso total de la pasta A, y la pasta B comprenda un polímero (b5) soluble en (b1) en una cantidad en un intervalo del 25 % al 85 % en peso, de manera especialmente preferente en un intervalo del 35 % al 85 % en peso, aún más preferentemente en un intervalo del 40 % al 80 % en peso y lo más preferentemente en un intervalo del 50 % al 75 % en peso, en cada caso con respecto al peso total de la pasta B.

Además, en relación con esta primera configuración especial del kit de acuerdo con la invención se prefiere que la proporción en peso de la carga (b4) insoluble en (b1) con respecto al al menos un polímero (b5) soluble en (b1) ascienda a como máximo 0,2, de manera especialmente preferente a como máximo 0,15, aún más preferentemente a como máximo 0,1, aún más preferentemente a como máximo 0,05, de manera especialmente preferente a como máximo 0,02 y de manera muy especialmente preferente a 0.

De acuerdo con una segunda configuración especial del kit de acuerdo con la invención se trata en el caso del kit de un kit "simétrico". En este contexto se prefiere que la pasta A comprenda del 15 % al 85 % en peso, de manera especialmente preferente del 15 % al 80 % en peso y aún más preferentemente del 20 % al 75 % en peso, en cada caso con respecto al peso total de la pasta A, de la carga (a4) insoluble en (a1) y la pasta B comprenda del 15 % al 85 % en peso, de manera especialmente preferente del 15 % al 80 % en peso y aún más preferentemente del 20 % al 75 % en peso, en cada caso con respecto al peso total de la pasta B, de la carga (b4) insoluble en (b1).

Además, en relación con esta segunda configuración especial del kit de acuerdo con la invención se prefiere que la pasta A comprenda un polímero (a5) soluble en (a1) en una cantidad en un intervalo del 5 % al 50 % en peso, de manera especialmente preferente en un intervalo del 10 % al 40 % en peso y aún más preferentemente en un intervalo del 20 % al 30 % en peso, en cada caso con respecto al peso total de la pasta A, y/o la pasta B comprenda un polímero (b5) soluble en (b1) en una cantidad en un intervalo del 5 % al 50 % en peso, de manera especialmente preferente en un intervalo del 10 % al 40 % en peso y aún más preferentemente en un intervalo del 20 % al 30 % en peso, con respecto al peso total de la pasta B.

De acuerdo con la invención, el kit que contiene al menos las pastas A y B sirve para la preparación de cemento óseo.

Para ello se mezclan entre sí las al menos dos pastas A y B, obteniéndose de nuevo una pasta, la pasta C.

La proporción de mezcla asciende preferentemente a de 0,5 a 1,5 partes en peso de pasta A y de 0,5 a 1,5 partes en peso de pasta B. De acuerdo con una forma de realización especialmente preferente asciende la proporción de la pasta A a del 30 % al 70 % en peso y la proporción de la pasta B del 30 % al 70 % en peso, en cada caso con respecto al peso total de las pastas A y B.

El mezclado puede realizarse con aparatos de mezclado habituales, por ejemplo una mezcladora estática o una mezcladora dinámica.

El mezclado puede realizarse a vacío. El uso del sistema de iniciador de acuerdo con la invención permite sin embargo también el mezclado sin vacío de la pasta A y B sin alteración de las propiedades del cemento óseo.

Tras el mezclado de las pastas del kit, la pasta C obtenida en último lugar es no adhesiva según la norma ISO 5833 y puede procesarse inmediatamente.

El cemento óseo producido a partir de la pasta C mediante curado alcanza una alta resistencia aproximadamente de 3 a 15 minutos tras el mezclado de las pastas contenidas en el kit.

5 El kit de acuerdo con la invención puede usarse de acuerdo con una forma de realización preferente para la fijación mecánica de prótesis articulares, para la cubrición de defectos craneales, para el relleno de cavidades óseas, para la femuroplastia, para la vertebroplastia, para la cifoplastia, para la preparación de espaciadores y para la preparación de materiales de vehículos para la terapia local con antibióticos.

10 Por el término "espaciador" se entiende a este respecto de acuerdo con la invención implantes que se usan temporalmente en el contexto del cambio de prótesis bilateral en revisiones sépticas como medio fijador de posiciones.

15 Los materiales de vehículo para la terapia local con antibióticos pueden estar configurados como esferas o cuerpos similares a esfera o cuerpos en forma de alubia. Además es también posible fabricar materiales de vehículo en forma de barra o en forma de disco, que obtienen el cemento óseo preparado a partir del kit de acuerdo con la invención. Además, los materiales de vehículo pueden estar engarzados también sobre material de hilo reabsorbible o no reabsorbible en forma de cordón de perlas.

20 Los usos del cemento óseo de acuerdo con la invención descritos anteriormente se conocen por la bibliografía y se describen allí de manera múltiple.

25 De acuerdo con la invención se usa el kit para los usos descritos anteriormente, preparándose preferentemente a partir de las pastas contenidas en el kit mediante mezclado una pasta que se usa de manera análoga a las pastas conocidas por el estado de la técnica para los usos descritos.

30 Una contribución a la solución de los objetivos mencionados anteriormente la produce también un cuerpo moldeado, obtenido mediante la polimerización de la composición que puede polimerizarse de acuerdo con la invención o mediante la polimerización de una pasta, que puede obtenerse mediante el mezclado de la pasta A y de la pasta B del kit de acuerdo con la invención. Los cuerpos moldeados en el sentido de la presente invención pueden ser cuerpos tridimensionales cualesquiera, en particular los "espaciadores" descritos anteriormente.

La invención se explica mediante los ejemplos descritos a continuación.

35 Ejemplos

Las pastas A de los ejemplos A1-21 se prepararon mediante mezclado sencillo de los componentes. Las pastas formadas se almacenaron entonces durante la noche a temperatura ambiente.

40 Pasta A

| N.º de ejemplo | Composición de las pastas A | | | | | | | | |
|----------------|-----------------------------|--------|--------|--------|---------|----------|---------|----------------------|-----------|
| | CH [g] | BH [g] | EG [g] | MA [g] | MMA [g] | PL 1 [g] | PL2 [g] | ZrO ₂ [g] | Stab [mg] |
| A1 | 0,50 | 0,8 | 0,1 | 0,4 | 17,7 | 5,6 | 15,5 | 4,8 | 20 |
| A2 | 0,50 | 1,0 | 0,1 | 0,4 | 17,7 | 5,6 | 15,5 | 4,8 | 20 |
| A3 | 0,50 | 1,2 | 0,4 | 0,4 | 17,7 | 5,6 | 15,5 | 4,8 | 20 |
| A4 | 0,10 | 1,2 | 0,4 | 0,4 | 17,7 | 5,6 | 15,5 | 4,8 | 20 |
| A5 | 0,10 | 1,2 | 0,7 | 0,4 | 17,7 | 5,6 | 15,5 | 4,8 | 20 |
| A6 | 0,10 | 1,2 | 1,0 | 0,4 | 17,7 | 5,6 | 15,5 | 4,8 | 20 |
| A7 | 0,10 | 1,2 | 1,0 | 0,4 | 17,7 | 5,6 | 15,5 | 4,8 | 20 |
| A8 | 0,05 | 1,2 | 0,1 | 0,4 | 17,7 | 5,6 | 15,5 | 4,8 | 20 |
| A9 | 0,05 | 2,0 | 0,1 | 0,4 | 17,7 | 5,6 | 15,5 | 4,8 | 20 |
| A10 | 0,10 | 2,0 | 0,1 | 0,4 | 17,7 | 5,6 | 15,5 | 4,8 | 20 |
| A11 | 0,05 | 1,2 | 0,7 | 0,4 | 17,7 | 5,6 | 15,5 | 4,8 | 20 |
| A12 | 0,05 | 0,6 | 0,7 | 0,4 | 17,7 | 5,6 | 15,5 | 4,8 | 20 |
| A13 | 0,05 | 1,2 | 1,3 | 0,4 | 17,7 | 5,6 | 15,5 | 4,8 | 20 |
| A14 | 0,20 | 2,0 | 0,1 | 0,4 | 17,7 | 5,6 | 15,5 | 4,8 | 20 |

CH: hidroperóxido de cumeno
 BH: N,N-bis-(2-hidroxietyl)-p-toluidina
 EG: dimetacrilato de etilenglicol

MA: metacrilamida
 MMA: metacrilato de metilo
 PL1: poli(metacrilato de metilo-co-acrilato de metilo) lineal, Mw < 500.000 g/mol
 PL2: poli(metacrilato de metilo) reticulado, insoluble, particulado
 ZrO₂: dióxido de zirconio
 Stab: 2,6-di-t-butil-4-metil-fenol

Pasta A

| n.º de ejemplo | CH [g] | BH [g] | DM [g] | EG [g] | MA [g] | MMA [g] | PL1 [g] | PL2 [g] | ZrO ₂ [g] | Stab [mg] |
|----------------|--------|--------|--------|--------|--------|---------|---------|---------|----------------------|-----------|
| A15 | 0,05 | 1,6 | 0,4 | 0,1 | 0,4 | 17,7 | 5,6 | 15,5 | 4,8 | 20 |
| A16 | 0,05 | 0,8 | 0,4 | 0,1 | 0,4 | 17,7 | 5,6 | 15,5 | 4,8 | 20 |
| A17 | 0,10 | 1,6 | 0,4 | 0,1 | 0,4 | 17,7 | 5,6 | 15,5 | 4,8 | 20 |
| A18 | 0,05 | 1,4 | 0,6 | 0,1 | 0,4 | 17,7 | 5,6 | 15,5 | 4,8 | 20 |
| A19 | 0,05 | 1,2 | 0,8 | 0,1 | 0,4 | 17,7 | 5,6 | 15,5 | 4,8 | 20 |
| A20 | 0,05 | 1,4 | 0,6 | 0,1 | 0,4 | 17,7 | 5,6 | 15,5 | 4,8 | 20 |
| A21 | 0,05 | 1,4 | 0,6 | 0,1 | 0,4 | 17,7 | 5,6 | 15,5 | 4,8 | 20 |

CH: hidroperóxido de cumeno
 BH: N,N-bis-(2-hidroxietil)-p-toluidina
 DM: N,N-dimetil-p-toluidina
 EG: dimetacrilato de etilenglicol
 MA: metacrilamida
 MMA: metacrilato de metilo
 PL1: poli(metacrilato de metilo-co-acrilato de metilo) lineal, Mw < 500.000 g/mol
 PL2: poli(metacrilato de metilo) reticulado, insoluble, particulado
 ZrO₂: dióxido de zirconio
 Stab: 2,6-di-t-butil-4-metil-fenol

Las pastas B de los ejemplos B1-21 se prepararon igualmente mediante mezclado sencillo de los componentes. Las pastas formadas se almacenaron entonces durante la noche a temperatura ambiente.

Pasta B

| Composición de las pastas B | | | | | | |
|-----------------------------|---------|------------|---------|---------|----------------------------|-----------|
| N.º de ejemplo | SAC [g] | CuOct [mg] | MMA [g] | PL1 [g] | Sulfato de gentamicina [g] | Stab [mg] |
| B1 | 1,0 | 25 | 21,2 | 17,5 | - | 35 |
| B2 | 1,0 | 25 | 21,2 | 17,5 | - | 35 |
| B3 | 1,0 | 40 | 21,2 | 17,5 | - | 35 |
| B4 | 1,0 | 40 | 21,2 | 17,5 | - | 35 |
| B5 | 1,0 | 45 | 21,2 | 17,5 | - | 35 |
| B6 | 1,0 | 45 | 21,2 | 17,5 | - | 35 |
| B7 | 1,0 | 45 | 21,2 | 17,5 | - | 35 |
| B8-B19 | 1,0 | 55 | 21,2 | 17,5 | -- | 35 |
| B20 | 1,0 | 55 | 21,2 | 17,5 | 1,2 | 35 |
| B21 | 1,0 | 55 | 21,2 | 17,5 | 2,4 | 35 |

SAC: sacarina
 CuOct: 2-etilhexanoato de cobre(II)
 MMA: metacrilato de metilo
 PL1: poli(metacrilato de metilo-co-acrilato de metilo) lineal, Mw < 500.000 g/mol
 Stab: 2,6-di-t-butil-4-metil-fenol

Las pastas A y B de los ejemplos A1-21 y B1-21 se mezclaron entre sí en la proporción en peso de 1:1. Se produjeron inmediatamente pastas C no adhesivas, que se curaron tras 4-15 minutos.

Con las pastas C mezcladas preparadas a partir de las pastas A y B de los ejemplos 1-21 (proporción en peso de 1 con respecto a 1 de pasta A con respecto a pasta B) se fabricaron probetas en forma de banda con las dimensiones (75 mm x 10 mm x 3,3 mm) para la determinación de la resistencia a la flexión y el módulo de flexión y se fabricaron cuerpos moldeados cilíndricos (diámetro 6 mm, altura 12 mm) para la determinación de la resistencia a la presión.

ES 2 567 413 T3

Las probetas se almacenaron entonces durante 24 horas a 23 ± 1 °C en el aire. Después se determinaron la resistencia a la flexión de 4 puntos, el módulo de flexión y la resistencia a la presión de las probetas con una máquina de prueba universal Zwick.

| Pastas C | Pastas C | Composición de las pastas C | Resistencia a la flexión de 4 puntos [MPa] | Módulo de flexión [MPa] | Resistencia a la presión [MPa] |
|----------|----------|-----------------------------|--|-------------------------|--------------------------------|
| P1225 | C1 | A1 + B1 | 60,1 ± 3,7 | 2346 ± 183 | 81,2 ± 6,0 |
| P1227 | C2 | A2 + B2 | 60,9 ± 3,5 | 2409 ± 113 | 92,4 ± 3,7 |
| P1232 | C3 | A3 + B3 | 62,8 ± 2,2 | 2484 ± 26 | 88,2 ± 4,0 |
| P1233 | C4 | A4 + B4 | 62,9 ± 2,6 | 2509 ± 86 | 89,7 ± 3,7 |
| P1234 | C5 | A5 + B5 | 64,7 ± 1,3 | 2593 ± 74 | 93,6 ± 3,2 |
| P1235 | C6 | A6 + B6 | 64,6 ± 1,5 | 2533 ± 25 | 94,3 ± 2,3 |
| P1236 | C7 | A7 + B7 | 60,9 ± 3,7 | 2362 ± 96 | 95,1 ± 2,0 |
| P1238 | C8 | A8 + B8 | 60,4 ± 1,5 | 2380 ± 52 | 91,5 ± 2,3 |
| P1240 | C9 | A9 + B9 | 60,2 ± 0,6 | 2407 ± 27 | 86,7 ± 4,0 |
| P1242 | C10 | A10 + B10 | 64,3 ± 1,1 | 2667 ± 103 | 100,8 ± 3,4 |
| P1244 | C11 | A11 + B11 | 60,2 ± 1,8 | 2470 ± 43 | 89,2 ± 2,9 |
| P1245 | C12 | A12 + B12 | 58,7 ± 1,3 | 2382 ± 38 | 78,1 ± 3,7 |
| P1246 | C13 | A13 + B13 | 55,0 ± 1,8 | 2186 ± 96 | 89,1 ± 4,1 |
| P1248 | C14 | A14 + B14 | 63,5 ± 0,8 | 2473 ± 26 | 88,8 ± 5,8 |
| P1249 | C15 | A15 + B15 | 57,6 ± 1,9 | 2229 ± 100 | 85,0 ± 3,0 |
| P1250 | C16 | A16 + B16 | 67,8 ± 2,6 | 2618 ± 94 | 97,6 ± 4,0 |
| P1251 | C17 | A17 + B17 | 67,1 ± 3,0 | 2969 ± 131 | 92,6 ± 3,1 |
| P1252 | C18 | A18 + B18 | 65,0 ± 1,7 | 2462 ± 67 | 91,7 ± 1,3 |
| P1253 | C19 | A19 + B19 | 67,1 ± 2,6 | 2569 ± 100 | 85,1 ± 2,6 |
| P1254 | C20 | A20 + B20 | 58,1 ± 2,2 | 2278 ± 93 | 80,1 ± 2,8 |
| P1255 | C21 | A21 + B21 | 54,4 ± 2,5 | 2272 ± 68 | 80,4 ± 1,7 |

5 Además se prepararon otras pastas B de manera análoga a la pasta B20, sin embargo con clorhidrato de vancomicina, clorhidrato de clindamicina, daptomicina y diclorhidrato de octenidina en lugar de sulfato de gentamicina. Tras mezclado de estas pastas B con la pasta A20 en la proporción en peso de 1 con respecto a 1 mostraron las pastas mezcladas C un comportamiento de curado similar a la combinación de la pasta A20 con la pasta B20 en la proporción en peso de 1 con respecto a 1.

Adicionalmente se prepararon también pastas usando el sulfato de bario en lugar de dióxido de zirconio. Estas pastas tenían un comportamiento de curado similar a las pastas C preparadas a partir de las pastas A1-21 y B1-21.

15 Se prepararon adicionalmente también pastas A de manera análoga al ejemplo A1 usando hidroperóxido de t-butilo, hidroperóxido de t-amilo y peróxido de dicumilo en lugar de hidroperóxido de cumeno. Tras el mezclado de estas pastas A con la pasta B1 en la proporción en peso de 1 con respecto a 1 mostraron las pastas mezcladas un comportamiento similar a la combinación de las pastas A1 con la pasta B1.

REIVINDICACIONES

1. Kit de cemento óseo, que presenta una pasta A y una pasta B,
en el que
- 5 (a) la pasta A contiene
- (a1) al menos un monómero que puede polimerizarse por radicales con un punto de ebullición inferior a
120 °C con una presión de 1.013 mbar,
- 10 (a2) como iniciador de la polimerización al menos un peróxido y
(a3) como acelerador de la co-polimerización al menos una amina terciaria, al menos una amidina o una
mezcla de al menos una amina terciaria y al menos una amidina y
- (b) la pasta B contiene
- 15 (b1) al menos un monómero que puede polimerizarse por radicales con un punto de ebullición inferior a
120 °C con una presión de 1.013 mbar,
(b2) como acelerador de la polimerización al menos un compuesto de metal pesado y
(b3) como acelerador de la co-polimerización al menos una sulfimida, al menos una imida de ácido
20 dicarboxílico o una mezcla de al menos una sulfimida y al menos una imida de ácido dicarboxílico,
- conteniendo al menos una de las pastas A y B como componente (a4) o (b4) al menos una carga insoluble en (a1) o
(b1).
- 25 2. Kit según la reivindicación 1, en el que el al menos un monómero que puede polimerizarse por radicales (a1) o
(b1) es un monómero de metacrilato.
3. Kit según las reivindicaciones 1 o 2, en el que la pasta A y la pasta B contienen el al menos un monómero que
puede polimerizarse por radicales (a1) o (b1) en una cantidad en un intervalo del 15 al 85 % en peso, en cada caso
30 con respecto al peso total de la pasta A o de la pasta B.
4. Kit según una de las reivindicaciones anteriores, en el que el al menos un peróxido (a2) tiene una semivida > 10
horas a 70 °C.
- 35 5. Kit según la reivindicación 4, en el que el al menos un peróxido (a2) se selecciona del grupo que está constituido
por hidroperóxido de cumeno, hidroperóxido de 1,1,3,3-tetrametilbutilo, hidroperóxido de t-butilo, hidroperóxido de t-
amilo, mono-hidroperóxido de di-isopropilbenceno, peróxido de di-t-butilo, peróxido de dicumilo y peróxido de t-
butilcumilo.
- 40 6. Kit según una de las reivindicaciones anteriores, en el que la pasta A contiene el al menos un peróxido (a2) en
una cantidad en un intervalo del 0,01 al 10 % en peso, en cada caso con respecto al peso total de la pasta A.
7. Kit según una de las reivindicaciones anteriores, en el que la al menos una amina terciaria (a3) se selecciona del
grupo que está constituido por tributilamina, trietanolamina, N,N-dimetil-p-toluidina, N,N-bis(2-hidroxi-etil)-p-toluidina
45 y N,N-dimetilanilina.
8. Kit según una de las reivindicaciones anteriores, en el que la al menos una amidina (a3) se selecciona del grupo
de 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno y 1,5-diazabicyclo(4.3.0)non-5-eno.
- 50 9. Kit según una de las reivindicaciones anteriores, en el que la pasta A comprende el acelerador de co-
polimerización (a3) en una cantidad en un intervalo del 0,1 al 20 % en peso, en cada caso con respecto al peso total
de la pasta A.
10. Kit según una de las reivindicaciones anteriores, en el que el al menos un compuesto de metal pesado (b2) se
55 selecciona del grupo que está constituido por hidróxido de cobre(II), metacrilato de cobre(II), acetilacetato de
cobre(II), 2-etilhexanoato de cobre(II), hidróxido de cobalto(II), 2-etil-hexanoato de cobalto(II) y carbonato de
cobre(II) básico.
11. Kit según una de las reivindicaciones anteriores, en el que la pasta B comprende el al menos un compuesto de
60 metal pesado (b2) en una cantidad en un intervalo del 0,0005 al 0,5 % en peso, con respecto al peso total de la
pasta B.
12. Kit según una de las reivindicaciones anteriores, en el que la al menos una sulfimida (b3) es sacarina.
- 65 13. Kit según una de las reivindicaciones anteriores, en el que la al menos una imida de ácido dicarboxílico (b3) es
ftalimida, maleimida o succinimida.

14. Kit según una de las reivindicaciones anteriores, en el que la pasta B contiene el acelerador de co-polimerización (b3) en una cantidad en un intervalo del 0,1 al 10 % en peso, con respecto al peso total de B.
- 5 15. Kit según una de las reivindicaciones anteriores, en el que la al menos una carga (a4) o (b4) insoluble en (a1) o (b1) es un polímero particulado.
- 10 16. Kit según una de las reivindicaciones anteriores, en el que la al menos una carga (a4) o (b4) insoluble en (a1) o (b1) es un polímero insoluble seleccionado del grupo que está constituido por poli(metacrilato de metilo-co-acrilato de metilo) reticulado, poli(metacrilato de metilo) reticulado y una mezcla de estos dos polímeros.
- 15 17. Kit según una de las reivindicaciones anteriores, en el que la pasta A, la pasta B o la pasta A y la pasta B contienen un polímero (a5) o (b5) soluble en (a1) o (b1).
- 20 18. Kit según una de las reivindicaciones anteriores, en el que el polímero (a5) o (b5) soluble en (a1) o (b1) se selecciona del grupo que está constituido por poli(éster de metilo de ácido metacrílico), poli(éster de etilo de ácido metacrílico), poli(éster de propilo de ácido metilmetacrílico), poli(éster de isopropilo de ácido metacrílico), poli(metacrilato de metilo-co-acrilato de metilo) y poli(estireno-co-metacrilato de metilo).
- 25 19. Uso de un kit según una de las reivindicaciones anteriores para la preparación de una pasta de cemento óseo para la fijación mecánica de prótesis articulares, para la cubrición de defectos craneales, para el relleno de cavidades óseas, para la femuroplastia, para la vertebroplastia, para la cifoplastia, para la producción de espaciadores o para la preparación de materiales de vehículo para la terapia local con antibióticos.
20. Cuerpo moldeado, obtenido mediante la polimerización de una pasta que puede obtenerse mediante el mezclado de la pasta A y de la pasta B del kit de cemento óseo, tal como se define en una de las reivindicaciones 1 a 18.