

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 643 698**

51 Int. Cl.:

A61L 24/06 (2006.01)

A61L 27/16 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **07.12.2012** **PCT/FR2012/052847**

87 Fecha y número de publicación internacional: **13.06.2013** **WO13083935**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **07.12.2012** **E 12810380 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **12.07.2017** **EP 2788039**

54 Título: **Polímeros cemento para la fijación de prótesis, la reparación ósea y la vertebroplastia, obtenidos a partir de formulaciones monofásicas líquidas**

30 Prioridad:

09.12.2011 FR 1161395

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
23.11.2017

73 Titular/es:

POLYMEREXPERT SA (100.0%)
1 allée du Doyen Georges Brus
33600 Pessac, FR

72 Inventor/es:

DOLATKHANI, MARC y
HUPIN, CHRISTOPHE

74 Agente/Representante:

ELZABURU, S.L.P

ES 2 643 698 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

Polímeros cemento para la fijación de prótesis, la reparación ósea y la vertebroplastia, obtenidos a partir de formulaciones monofásicas líquidas

5 La invención se refiere a un proceso de preparación de Polímeros cemento para la cirugía reparadora o de reconstrucción ósea, en particular para la fijación de prótesis, la reparación ósea o la vertebroplastia, a partir de formulaciones monofásicas líquidas, así como a los cementos preparados a partir de estas formulaciones monofásicas. Se refiere igualmente a un dispositivo para la inyección de estas formulaciones en el lugar de tratamiento, así como a un proceso de utilización por activación/inyección de dichas preparaciones monofásicas líquidas.

10 Los Polímeros cemento se utilizan ampliamente en cirugía reparadora para la fijación de prótesis, la reparación ósea y la vertebroplastia. Los primeros cementos para reparación y relleno óseo aparecieron en los años 1960 siguiendo el trabajo de J. Chamley (J. Bone Joint Surg, 1960, 42B:28), sobre la utilización de pastas termocurables a base de monómeros acrílicos, más particularmente de metacrilato de metilo (MMA), para fijar una prótesis sobre un fémur.

15 Esta técnica se ha reconocido rápidamente como el procedimiento convencional de fijación de prótesis. Posteriormente, se han proporcionado mejoras al plan de formulación de estos cementos, en particular por la adición de cargas radioopacificantes que permiten la visualización del cemento durante y después de la intervención, o incluso por la adición de antibióticos que el cemento libera progresivamente, reduciendo así los riesgos de infección.

20 En la actualidad existen aproximadamente treinta marcas comerciales de formulaciones de cementos para fijación de prótesis y reparación ósea aprobadas por la Agencia Francesa de Seguridad Sanitaria de productos de la salud y la Administración de Alimentos y Medicamentos (Lewis G., J Biomed Mater Res B: Appl. Biomater. 2008, 84B:301).

25 Se pueden distinguir dos tipos principales de formulaciones para cementos acrílicos: las formulaciones para cementos de alta viscosidad para las cuales el cirujano mezcla y modela la pasta con la mano, y las formulaciones para cementos de baja o media viscosidad destinadas a ser inyectadas mediante una jeringa o un trocar, y que se utilizan en particular en relleno óseo y vertebroplastia. Lewis G., J. Biomed. Mater Res B, 2006, Appl Biomater, 76B: 456-468. Todas las formulaciones para Polímeros cemento son a base de preparaciones bi- o polifásicas, que el profesional debe mezclar manualmente justo antes de su utilización. El término "fase" se aplica aquí para cualquier formulación líquida o sólida contenida y conservada independientemente en un depósito, tal como una disolución líquida, una mezcla líquida o sólida, homogénea o de aspecto homogéneo a nivel macroscópico (suspensión estable, mezcla de polvos,...).

30 Así, por "formulación bi- o polifásica" o "preparación bi- o polifásica", se entiende que los diferentes componentes que participan en la preparación de los Polímeros cemento; en concreto, monómeros, polímeros, agente radioopacificante, iniciador, activador, así como cualquier otro aditivo, están repartidos en varias fases conservadas en depósitos separados (al menos dos), mezclándose las fases contenidas en los diferentes depósitos para iniciar el fraguado del cemento, justo antes o durante la operación de inyección. Estas formulaciones bi- o polifásicas tienen como objetivo evitar que los monómeros entren en contacto con el iniciador o, peor aún, que los monómeros entren en contacto simultáneamente con el iniciador y el agente de activación, evitando así el comienzo de la reacción de polimerización y un fraguado en masa rápido y excluyente de las formulaciones.

35 Una revisión del campo indica que, aún en la actualidad, casi la totalidad de los cementos comerciales se presenta en forma de una fase sólida en polvo y de una fase líquida con la que debe mezclarse (Osteopal-V®, Osteo-Firm®, Vertébroplastie®, Simplex®, Cranioplastic®, Palacos®, CMV®, KyphX HV-R® para los principales).

40 La fase sólida contiene principalmente bolas de poli(metacrilato de metilo) (PMMA) o de copolímeros de PMMA (co-PMMA), un iniciador (compuesto de inicio) de polimerización por radicales, en general de peróxido de benzoilo (BPO), y una carga radioopacificante, tal como sulfato de bario (BaSO₄) o dióxido de zirconio (ZrO₂). La fase líquida está compuesta de monómeros, tales como, por ejemplo, metacrilato de metilo (MMA), opcionalmente mezclado con co-monómeros, y un activador por radicales, en general de N,N-dimetil-p-toluidina (DMPT), cuando se utiliza BPO en la fase sólida (Mc Graw JK et al. 2003, J Vase Interv Radiol;14:S311-5).

En estas formulaciones bi-fásicas, los monómeros, por lo tanto, no están en contacto con el iniciador (o compuesto de inicio), ni con la asociación iniciador/activador durante la fase de almacenamiento, realizándose la mezcla en el momento de la aplicación.

50 Estas formulaciones bifásicas, constituidas por una fase líquida y una fase sólida que se mezclan para generar el cemento justo antes de su inyección, se denominan en el presente documento "formulación convencional".

55 La aplicación de estos cementos, concebidos primeramente para la fijación de prótesis, a la vertebroplastia, se realizó por primera vez en 1985 (Galibert P et al., 1987, Neurocirugía, 33:166). El principio pretende introducir en una vértebra dañada la preparación de cemento que, endureciéndose *in situ*, constituirá un refuerzo mecánico que llena la cavidad. Las indicaciones para esta intervención son, en particular, los hemangiomas vertebrales, la metástasis espinal que conduce a fracturas vertebrales y los colapsos osteoporóticos, que afectan particularmente a mujeres y

hombres de edad avanzada.

Con el envejecimiento de la población, la vertebroplastia está en pleno apogeo. El número de intervenciones se estima en 2 millones por año para un mercado de 3 millardos de dólares. Sólo en Estados Unidos y en Europa, se detectan 700.000 y 450.000 casos clínicos de fractura vertebral por año, respectivamente.

- 5 La técnica de cirugía propiamente dicha consiste en inyectar por vía percutánea y bajo control radiológico, un polímero cemento de baja o media viscosidad en una vértebra patológica para obtener una consolidación de esta vértebra. Para esta intervención, el profesional opera generalmente con anestesia local perforando el cuerpo vertebral con ayuda de un trocar y sigue la intervención por escopia. Una vez colocado idealmente el trocar, se prepara un cemento acrílico radioopaco, del mismo tipo que aquellos utilizados para las operaciones de cadera o de rodilla, mezclando los diferentes componentes, y después se inyecta de manera que llene el cuerpo vertebral. El cemento, endureciéndose por polimerización, refuerza así la vértebra.

- 15 En el caso de la mayor parte de los cementos comerciales, para poder realizar la vertebroplastia, el profesional debe proceder, en una primera fase manual, a la mezcla de las diferentes formulaciones que contienen los componentes del cemento con agitación vigorosa, hasta el comienzo del fraguado del cemento, caracterizado por un aumento rápido de su viscosidad y de su temperatura. Esta fase preliminar, por una parte, expone a los profesionales a los vapores tóxicos de monómero y de agente activador (DMPT) y, por otra parte, constituye, debido a su carácter manual, una causa probada de falta de homogeneidad en las propiedades de los cementos obtenidos, en particular debido a la inclusión de burbujas de aire formadas por agitación. Estas burbujas provocarán, después de la polimerización, la aparición de poros, de tamaño heterogéneo, y conducirán a zonas de fragilidad en el material.

- 20 La duración de esta fase inicial de polimerización depende de la composición de las formulaciones, de la temperatura ambiente, aunque igualmente del modo de agitación y de mezcla de las diferentes fases que varían con cada manipulador. Esta etapa preliminar, realizada en presencia del oxígeno del aire es igualmente susceptible de provocar una desactivación parcial más o menos importante de los radicales que inician la reacción de polimerización. Los acontecimientos relacionados con esta fase de mezcla manual al aire se han reducido gracias al método que consiste en centrifugar/mezclar mecánicamente, a un vacío moderado la mezcla polvo-líquido, pero esta vía requiere un equipo especial en la sala de operaciones (Wixson, R.L. et al. J. of Arthroplasty, 1987, Vol 2, Issue 2, 141-149).

- El fin de esta fase inicial se define empíricamente como el momento en el que el cemento no se pega a los guantes del profesional. El tiempo "de trabajo" durante el cual el cemento es utilizable entonces, es decir, introducido en la jeringa y después inyectado a través del trocar, está limitado a algunos minutos (típicamente de 8 a 15 minutos). Un cemento cuyo fraguado está demasiado avanzado supone un riesgo de bloquear el trocar, mientras que un cemento demasiado fluido (que contiene una fracción importante de monómero tóxico, aún no polimerizado) presenta el riesgo de fluir fuera de la vértebra, causando complicaciones post-operatorias importantes (compresión venosa, fuga epidural, hipotensión arterial,...). Estos riesgos pueden reducirse haciendo pasar de antemano por la vértebra un globo que se inflará *in situ* para enderezar la vértebra y crear una cavidad más estanca en la que se introduce el cemento. Se habla entonces de cifoplastia, pero esto hace que la intervención sea más compleja, más pesada y más costosa.

Se han propuesto otros enfoques con el fin de mejorar los procedimientos y reducir los riesgos operatorios.

- 40 La solicitud de patente WO2010/005442 se refiere a preparaciones de cementos "multi-disoluciones" o incluso multi-fásicas líquido/líquido constituidas por dos formulaciones (fases) líquidas. Las formulaciones líquidas descritas están constituidas por disoluciones (o más precisamente por suspensiones, en numerosos casos), a base de monómero (MMA) que contiene cadenas de polímero (PMMA) en diversas formas (lineales, partículas reticuladas, peines), un agente radioopacificante; conteniendo una de las formulaciones además el iniciador (BPO) y la otra el activador (DMPT). Estas dos formulaciones están dispuestas cada una en una cámara de un inyector de dos cámaras, equipado en la salida con un mezclador en el que las dos formulaciones líquidas se ponen en contacto y se mezclan en el momento de la operación de inyección. El comienzo de la polimerización del MMA que sigue resulta de la acción combinada del BPO y de la DMPT sobre el(los) monómero(s).

- Un inconveniente principal de este método consiste en la estabilidad reducida de la disolución de MMA que contiene el BPO, cuya descomposición en radicales iniciadores interviene de manera lenta pero continua, incluso a temperaturas de 10°C, inclusive a temperaturas inferiores, como se informa en Sivaram, S. et al., Polymer Bulletin, 1980, 3, 1-2, 27-35. Esto limita la conservación y la utilización en el tiempo de estas formulaciones líquidas cuya viscosidad aumenta incluso mientras se las conserva en frigorífico (4°C). Por otro lado, es bien sabido que la inyección con ayuda de una jeringa bi-compartimento de dos fases que poseen viscosidades diferentes es difícilmente manejable, y presenta riesgos de falta de homogeneidad en el reparto de los componentes de las dos fases durante la mezcla, falta de homogeneidad que repercute sobre las propiedades finales de los cementos.

Con el mismo objetivo, en concreto, automatizar el proceso y reducir las operaciones manuales, la solicitud US 2007/0027230 describe dispositivos que permiten la preparación, el mezclado y la inyección en la vértebra del paciente de cementos de alta viscosidad (típicamente superior a 500 Pa.s y que podría alcanzar 2000 Pa.s) después

un periodo desde unos pocos minutos hasta una decena de minutos). Los dispositivos de inyección descritos tienen la capacidad de aplicar presiones muy elevadas que permiten preparar e introducir los cementos de alta viscosidad a la vértebra que se va a tratar. Se reivindican composiciones bifásicas o monofásicas para cementos de alta viscosidad que tienen velocidades de curado y características de dureza diversas.

- 5 Respecto a los cementos constituidos a partir de dos fases distintas, la una líquida que contiene monómero, activador y diversos aditivos, la otra sólida que contiene polímero, iniciador y otros aditivos, corresponden a formulaciones "convencionales" porque conducen a cementos de alta viscosidad.

10 Las formulaciones monofásicas descritas en la solicitud US 2007/0027230 están constituidas por una fase única que contiene uno o más polímeros sin ningún componente monómero. Los cementos de "alta viscosidad" correspondientes no utilizan ninguna etapa de polimerización y su "curado" se apoya únicamente en el cambio de las propiedades termomecánicas de los polímeros con la temperatura. Estas formulaciones "todo polímero" están constituidas por un polímero o por una mezcla de polímeros que tienen temperaturas de reblandecimiento (T_g) ligeramente superiores a la temperatura corporal. Se inyectan a una temperatura superior a la temperatura de reblandecimiento con ayuda de un dispositivo que permite aplicar fuertes presiones. Estos cementos de muy alta viscosidad se denominan "no curables".

15 Esta estrategia, basada en la concepción de dispositivos de inyección a "alta presión" integrando o no las etapas de preparación/mezcla de cementos de "alta viscosidad", permite la ausencia o la utilización de una cantidad reducida de monómero tóxico, lo que limita los riesgos inherentes a su introducción en el cuerpo del paciente. Este enfoque permite igualmente una limitación o una supresión del pico de temperatura que caracteriza la fase de polimerización ($T_{pico} > 80^\circ\text{C}$ en determinados procesos), evitando los riesgos de necrosis de tejidos en los alrededores. Sin embargo, esta vía necesita la aplicación de presiones muy elevadas (200 atmósferas, o incluso superiores), lo que constituye un riesgo importante de daño y/o de rotura de las vértebras o de los huesos que se quiere consolidar, que están en un estado fragilizado.

20 Otro problema, encontrado en particular en la reparación ósea y en la vertebroplastia, se refiere a la dureza demasiado elevada y la baja compresibilidad y flexibilidad de los cementos comerciales actuales, lo que puede conducir a nuevas fracturas óseas por transmisión de tensiones mecánicas. Esto es relativamente frecuente al nivel de la vértebra reparada, pero igualmente al nivel de las vértebras contiguas, sobre las cuales se transfieren directamente las tensiones sin amortiguación. Así, Grados et al. (Rheumatology 2000; 39: 1410-4) han informado de que, en un seguimiento medio de cuatro años, el riesgo relativo de fractura vertebral en los alrededores de una vértebra comprimida pasaba de 1,44 a 2,27 después de una vertebroplastia.

25 En un mismo orden de ideas, Cyteval et al. (AJR 1999; 173: 1685-90) han destacado nuevas fracturas vertebrales en un 25% de los casos al cabo de seis meses después de las fracturas tratadas. Para intentar solucionar este problema, se han desarrollado cementos que presentan características de dureza y de compresibilidad apropiadas para las propiedades de la vértebra o de cualquier otro elemento que se vaya a tratar.

30 Así, la solicitud US2007/0027230 anteriormente citada, aunque igualmente las solicitudes WO2010/115138, WO2011/004355 y US2010/0228358 proponen formulaciones particulares de cementos que integran, respectivamente, bien polímeros particulares, tales como PMMA modificados que aportan porosidad, o bien partículas de polímeros reticuladas hidrófilas, o incluso partículas de vidrio o de cerámicos, con el fin de modular las propiedades de dureza y de compresibilidad de los cementos. Con alguna excepción, la preparación de estos cementos se realiza por mezclado manual de una fase líquida y de una fase sólida.

35 Por lo tanto, no existen, actualmente, métodos totalmente satisfactorios de preparación y de implementación de formulaciones que conduzcan a cementos acrílicos que presentan propiedades óptimas para la vertebroplastia. No existe, en particular, ningún proceso basado en la simple implementación de preparaciones monofásicas para Polímeros cemento que excluya toda operación compleja de mezclado entre fases.

40 Las innovaciones tales como las aportadas por la invención, permiten simplificar y dominar las etapas de preparación y de inyección de los Polímeros cemento.

45 Así, la invención implica la utilización de una formulación monofásica a base de monómero(s) que contiene el o los polímeros o (co)polímero(s) disuelto(s) y/o en suspensión, un agente activador de polimerización y, opcionalmente, al menos un agente radioopacificante y otros diversos aditivos.

50 Por "formulación monofásica", se entiende que esta formulación, que contiene varios componentes (en disolución o en suspensión), está contenida en un depósito único.

55 Por "líquido", se entiende que esta formulación puede estar en forma de una disolución o de una suspensión que tenga una viscosidad tal que pueda inyectarse por medio de un dispositivo de inyección, por ejemplo, de tipo jeringa, utilizado de manera habitual en el campo de la vertebroplastia, sin necesitar la aplicación de una presión importante susceptible de dañar la vértebra o el hueso.

La formulación monofásica líquida según la invención se conserva en el depósito de un dispositivo de inyección

estanco y la polimerización se activa durante la operación de inyección por el paso sobre una capa delgada o una película del iniciador depositada sobre un elemento del dispositivo. Además de su facilidad de aplicación, dicha formulación, una vez que ha pasado sobre la película de iniciador, no requiere ningún tiempo de espera particular antes de la inyección en la vértebra o el hueso, solubilizándose la película de polímero que contiene el iniciador inmediatamente tras el paso de la formulación monofásica. Esto representa una gran ventaja en comparación con los procesos bi- o multifásicos en los cuales el polímero en forma de partículas sólidas debe mezclarse con la fase de monómero y después solubilizarse, lo que implica un tiempo de espera más o menos largo, a discreción del profesional, antes de su inyección.

Además, la estabilidad en el tiempo de la formulación monofásica líquida según la invención, conservada en ausencia del iniciador, es igualmente una ventaja importante con respecto a las formulaciones líquido/líquido en las que una de las fases que contiene el monómero está en contacto con el iniciador, lo que induce un riesgo importante de polimerización.

Comparada con las formulaciones monofásicas no curables, basadas en la inyección, a alta temperatura y a presiones elevadas, de composiciones en estado fundido (documento US 2007/0027230), las formulaciones según la invención presentan la ventaja de una implementación a temperatura ambiente y a presiones que no presentan riesgo de daño de las vértebras.

Finalmente, la invención se refiere a la utilización de sistemas de (co)polímeros particulares que conducen a cementos que poseen una fase flexible elastomérica dispersada en una matriz de polímero más rígida, presentando los cementos así obtenidos propiedades de resistencia mecánica y de compresibilidad apropiadas a la zona que se va a consolidar y que permiten limitar los riesgos de propagación de tensiones elevadas y de roturas óseas.

Los beneficios aportados por este nuevo proceso para la fijación de prótesis, la reparación ósea y la vertebroplastia son muy esperados por los profesionales, y mejorarán los tratamientos de los pacientes.

La presente invención se refiere a un proceso de preparación de Polímeros cemento para la cirugía reparadora o de reconstrucción ósea, en particular para la fijación de prótesis, la reparación ósea y la vertebroplastia, a partir de formulaciones monofásicas líquidas particulares.

Estos cementos pueden utilizarse en los campos de la cirugía reparadora o de reconstrucción, o en cirugía estética, en cirugía humana o veterinaria.

La invención se refiere igualmente a cementos particulares obtenidos por este proceso, así como a un proceso de activación/inyección específico de estas formulaciones y a un dispositivo de aplicación especializado.

Las formulaciones monofásicas líquidas comprenden disoluciones o suspensiones de polímeros o de copolímeros, de activador(es) de polimerización, de agente(s) radioopacificante(s), según el caso y, opcionalmente, de aditivos (antibiótico, inhibidor...) en los monómeros, preferiblemente monómeros acrílicos.

El dispositivo de inyección, que es igualmente un objeto de la invención, comprende un inyector mono-compartimento (que contiene la formulación monofásica) equipado en la salida con un elemento de soporte, tal como, por ejemplo, un mezclador estático, sobre el cual se ha depositado una capa delgada o una película que contiene el iniciador de polimerización, o incluso una aguja o una cánula en el interior de la cual se ha depositado una capa delgada o una película que contiene el iniciador de polimerización. Durante la operación de inyección, la formulación monofásica líquida se pone en contacto con el iniciador al pasar sobre la película que contiene el iniciador, conduciendo así a su solubilización y poniéndola en contacto con el activador y el(los) monómero(s), lo que induce el comienzo de la polimerización. Un trocar fijado al extremo del mezclador estático permite introducir la formulación directamente en la cavidad ósea o debe fijarse a la prótesis o en el hueso o la vértebra que se va a consolidar, evitando cualquier mezclado manual, cualquier operación de citorreducción y cualquier contacto de la formulación con el entorno exterior y los riesgos asociados.

La invención se refiere, por lo tanto, a un proceso de preparación y de implementación de cementos biomédicos inyectables basado en la utilización de formulaciones monofásicas, así como a los cementos particulares que se derivan de ellas, y al dispositivo que permite su inyección.

Dicho proceso comprende la puesta en contacto de una formulación monofásica líquida, comprendiendo dicha formulación una fase líquida que contiene, al menos, un polímero o copolímero en disolución o en suspensión en al menos un monómero, y al menos un activador de polimerización por radicales, con un iniciador de polimerización por radicales depositado en forma de capa delgada o de película sobre un soporte.

Preferiblemente, dicha formulación monofásica líquida contiene igualmente al menos un agente radioopacificante.

Ventajosamente, la puesta en contacto de dicha formulación monofásica líquida, con un iniciador de polimerización por radicales depositado en forma de capa delgada o de película sobre un soporte, permite la solubilización de dicha capa delgada o película que contiene el iniciador, la puesta en contacto del iniciador y del activador de polimerización y el inicio de la polimerización del monómero o monómeros.

En particular, dicha puesta en contacto se efectúa por el paso de dicha formulación monofásica líquida sobre un elemento que comprende un soporte sobre el cual se ha depositado una capa delgada o una película que contiene un iniciador de polimerización por radicales.

5 Así, la capa delgada o la película que contiene el iniciador de polimerización por radicales se solubiliza tras el paso de la formulación monofásica, y permite la disolución rápida del iniciador de polimerización por radicales así como su distribución en el seno de la formulación monofásica líquida.

De manera ventajosa, la puesta en contacto de dicha formulación monofásica líquida, con un iniciador de polimerización por radicales depositado en forma de capa delgada o de película sobre un soporte tiene lugar en el momento de la intervención quirúrgica.

10 Ventajosamente, dicha puesta en contacto de la formulación monofásica líquida con la capa delgada o la película que contiene el iniciador se realiza en un dispositivo de inyección en el que dicha formulación monofásica líquida está contenida en el depósito único del dispositivo de inyección (inyector mono-compartimento) equipado en la salida con un elemento que comprende un soporte sobre el cual se ha depositado una capa delgada o una película del iniciador de polimerización. Durante la operación de inyección, la formulación monofásica líquida se pone en
15 contacto con el iniciador al pasar sobre la película que contiene el iniciador.

Según una alternativa, el proceso según la invención comprende una etapa de pre-polimerización de la formulación monofásica en un elemento de un dispositivo de inyección que comprende un soporte sobre el cual se ha depositado una capa delgada (o película) que contiene un iniciador de polimerización, realizada por activación del iniciador de polimerización por el activador contenido en la formulación monofásica. Según la invención, las formulaciones
20 monofásicas pueden comprender disoluciones o suspensiones líquidas de monómeros acrílicos, que contienen polímeros o copolímeros, uno o varios agente(s) radioopacificante(s), uno o varios activador(es) de polimerización por radicales y, opcionalmente, uno o varios aditivo(s) (antibiótico, inhibidor de radicales libres,...), constituyendo el conjunto la monofase.

25 Ventajosamente, la formulación monofásica líquida según la invención contiene al menos un monómero acrílico, preferiblemente (met)acrílico, uno o varios polímeros o copolímeros, al menos un activador de polimerización por radicales, al menos un agente radioopacificante y al menos un aditivo.

Preferiblemente, dichas formulaciones están constituidas por las disoluciones o suspensiones definidas anteriormente.

30 Ventajosamente, estas formulaciones líquidas monofásicas presentan una buena estabilidad en el tiempo, y no sufren ninguna alteración notable hasta que el proceso de polimerización de los monómeros que contienen sea activado deliberadamente por el profesional en el momento de la operación quirúrgica que necesita la inyección del cemento. Esto implica, en particular, que no haya polimerización espontánea de los monómeros en el seno de la formulación. Esto se realiza evitando cualquier contacto entre el(los) monómero(s) presente(s) y cualquier compuesto generador de radicales iniciador, o bloqueando los radicales que podrían formarse, por ejemplo, por
35 adición de una cantidad apropiada de un agente inhibidor.

El monómero en forma líquida en el que los polímeros o copolímeros se ponen en disolución -o en suspensión- para formar la formulación monofásica puede ser un derivado acrílico, tal como metacrilato de metilo (MMA) puro o una mezcla de monómeros como MMA con comonómeros de tipo acrilatos o metacrilatos, por ejemplo, (met)acrilato de butilo (MABu) o cualquier otro monómero acrílico o metacrílico, por ejemplo, (met)acrilato de etilo o (met)acrilato de
40 2-etil hexilo o incluso un monómero no acrílico que presente una o varias insaturaciones susceptibles de polimerizarse por vía radicalaria.

El ajuste de la razón cantidad de monómero / cantidad de polímeros permite optimizar la viscosidad de la formulación asegurando una inyección a presiones sin riesgo de daño para las vértebras o el hueso.

Preferiblemente, esta razón másica está comprendida entre 20 y 75%.

45 La incorporación de co-monómeros en las cadenas de PMMA en formación permite modular las propiedades físicas de los polímeros (temperatura de transición vítrea (Tg)) y optimizar así las propiedades mecánicas de los cementos (compresión, tracción, cizalladura,...) con el fin de adaptarlas mejor a la intervención médica y evitar los posibles problemas mecánicos post-operatorios. La introducción de restos acrílicos como los acrilatos de alquilo (por ejemplo, en C₂ a C₁₀ como acrilato de butilo o acrilato de etil-2 hexilo) permite bajar así la Tg del polímero mientras que la
50 presencia de unidades metacrilato más rígidas (isobornilo, tulipalino, por ejemplo) conduce a un aumento de la Tg de la cadena de polímero.

De manera ventajosa, la presencia de secuencias de baja Tg en los polímeros tiene como consecuencia modificar las propiedades mecánicas de los cementos cerca de la temperatura corporal y, en particular, aportar un carácter amortiguante del cemento frente a una tensión aplicada (compresión, tracción, cizalladura).

55 En un aspecto preferido, con el fin de reforzar la cohesión en el seno del cemento procedente de estas

formulaciones monofásicas, puede realizarse igualmente la introducción de una cierta tasa, preferiblemente entre 0,1 y 10 por ciento molar, de monómeros difuncionales. Se utilizará, por ejemplo, dimetacrilato de etilenglicol o cualquier otro monómero difuncional polimerizable por vía radicalaria.

5 Los polímeros que se ponen en disolución -o en suspensión- en los monómeros líquidos pueden ser polímeros o copolímeros de tipo estadístico o de tipo de bloques, en particular PMMA o copolímeros estadísticos o copolímeros de bloques a base de MMA y de co-monómeros tales como acrilatos, metacrilatos o tales como monómeros no acrílicos (estireno, por ejemplo). Las cadenas de polímeros o de copolímeros pueden presentar una estructura lineal o ramificada o formar incluso partículas constituidas por un conjunto de cadenas reticuladas entre ellas o no reticuladas.

10 Según un aspecto de la invención, los polímeros puestos en disolución o en suspensión en el monómero se seleccionan entre aquellos que tienen una Tg baja, y que tienen una naturaleza diferente de los monómeros. Por ejemplo, los polímeros de acrilatos de alquilo pueden ponerse en disolución en MMA de manera que se obtenga, después de la polimerización, un cemento compuesto constituido por dos tipos de microdominios, teniendo uno de ellos una Tg elevada, teniendo el otro una Tg baja, lo que confiere al material propiedades amortiguantes.

15 Según una alternativa, los polímeros puestos en disolución o en suspensión en el monómero pueden pre-tratarse térmicamente a 120°C durante varias horas, en particular de 2 a 96 horas, antes de introducirlos en la formulación. Este pre-tratamiento térmico permite descomponer el iniciador residual contenido en los polímeros utilizados y evitar una polimerización potencial durante la fase de almacenamiento en presencia de la mezcla de monómeros.

20 La ventaja principal de la utilización de los copolímeros estadísticos consiste en poder modular las propiedades físicas y mecánicas de los cementos obtenidos, como ya se ha explicado anteriormente. Una ventaja de la utilización de estructuras ramificadas o de partículas es la de obtener formulaciones de más baja viscosidad que en presencia de un (co)polímero lineal de la misma masa molar.

25 En otra composición de formulación monofásica particular, el empleo de copolímeros de tipo de bloques constituidos por bloques no compatibles rígidos/flexibles es otra posibilidad ventajosa de la presente invención. El empleo de copolímeros de bloques en los que al menos un bloque no es compatible con la matriz de polímero formada por polimerización de los monómeros de la fase líquida permite igualmente generar en la matriz micro-dominios constituidos por ensamblaje de los bloques no miscibles, asegurando los bloques miscibles, por sí mismos, la cohesión con la matriz. Esta estrategia permite introducir, en particular, micro-dominios constituidos por bloques que tienen una temperatura de transición vítrea baja, por ejemplo, inferior a 35°C, en particular inferior a la temperatura corporal, y por lo tanto, relativamente flexibles, que reforzarán la resistencia al choque y la tenacidad de los cementos implantados. El ejemplo más conocido de tales materiales "de choque" basado en esta estrategia es el poliestireno "de choque", constituido por micro-dominios de polibutadieno dispersados en la matriz de poliestireno. Esta morfología permite absorber los choques y las tensiones, y limitar la propagación de fracturas en el material.

35 A modo de ejemplo, en el caso de las formulaciones monofásicas, los bloques flexibles que tienen una baja Tg pueden estar constituidos por diversos restos acrilato de alquilo cuyas temperaturas de transición vítrea varían entre +35°C y -70°C, mientras que el bloque compuesto de restos metacrilato miscible asegura la cohesión con la matriz, aportando los caracteres de rigidez y de resistencia a compresión.

40 En otra formulación monofásica según la invención, puede obtenerse un resultado relativamente similar a partir de mezclas de PMMA con polímeros o copolímeros no miscibles que tengan una baja Tg, inferior a 35 °C, en particular inferior a la temperatura corporal, en los monómeros líquidos. A modo de ejemplos, pueden citarse como polímeros que tienen una baja Tg: poliácrlatos, polibutadieno, polibutadienos hidrogenados, poliisobuteno, polipropileno amorfo etc.

45 Por otro lado, para mantener las características de las preparaciones precedentes, la utilización de dispersiones constituidas por partículas de polímeros o por partículas de copolímeros, no solubles en los monómeros líquidos, permite obtener formulaciones de más baja viscosidad. Puede ser preferible, en el caso de estas preparaciones, realizar antes de su utilización una homogeneización de la formulación por agitación.

50 En un objetivo de reforzamiento de la cohesión en el seno del cemento procedente de estas formulaciones monofásicas, puede realizarse ventajosamente la introducción sobre las cadenas de polímeros de grupos funcionales reactivos. Permitiendo el acoplamiento químico entre cadenas, incluso su reticulación, estos grupos funcionales refuerzan la cohesión entre las diferentes fases del material durante el fraguado del cemento. La funcionalidad media de estas formulaciones se selecciona, preferiblemente, en un dominio que permita el avance de la polimerización hasta tasas elevadas que permiten su inyección antes de acercarse al punto de gelificación, caracterizado por un aumento importante de la viscosidad. Para ello, la funcionalidad media de estas formulaciones está comprendida entre 2 y 3 y preferiblemente entre 2 y 2,3, lo que corresponde en este último caso a un punto de gelificación más allá del 85% de conversión.

55 A estas disoluciones o dispersiones de monómero/polímero se les pueden añadir uno o varios agente(s) radioopacificante(s) y uno o varios activador(es) de polimerización por radicales. El agente radioopacificante puede introducirse en la formulación en proporciones másicas comprendidas entre 30 y 60% másico y preferiblemente

entre 40 y 50% másico. El agente radioopacificante puede seleccionarse, por ejemplo, entre sulfato de bario u óxido de zirconio, introducido en forma de partículas. Preferiblemente, el diámetro medio de dichas partículas es inferior a 1 mm y preferiblemente inferior a 1 μm .

El activador de polimerización puede seleccionarse entre los activadores de polimerización por radicales. En el caso donde el iniciador es el peróxido de benzoilo (BPO), se utiliza, preferiblemente, N,N-dimetil-p-toluidina (DMPT), que facilita la descomposición del iniciador desde temperatura ambiente, alrededor de 20°C. Pueden utilizarse igualmente otras parejas iniciador/activador habituales en el campo, tales como, por ejemplo, BPO/Leuco-Violeta Cristal, peróxido de dicumilo/DMPT, en función de las características buscadas para la cinética de polimerización.

Puede realizarse igualmente la adición de aditivos específicos a estas formulaciones monofásicas con el fin de aportar una característica o mejora particular a la formulación o al cemento final. Se citará, a modo de ejemplo no limitativo, la adición de antibiótico que permite limitar el riesgo de infección post-operatoria.

En ciertas formulaciones, la adición de un agente inhibidor de radicales, susceptible de bloquear en particular la acción de los radicales formados *in situ* por vía térmica o foto-química puede efectuarse para aumentar la longevidad de las formulaciones monofásicas. En este caso, se utilizan, preferiblemente, derivados fenólicos, como la hidroquinona (HQ) y sus derivados en particular. Estos se añaden en cantidades de 0 a 1000 ppm, preferiblemente entre 100 y 300 ppm, en comparación con el conjunto de los monómeros.

Según la invención, el polímero cemento se prepara por un proceso que comprende la puesta en contacto de una formulación monofásica, tal como la descrita anteriormente, con un iniciador radicalario en forma de capa delgada (o película) depositada sobre un soporte. La puesta en contacto de la formulación monofásica líquida con la capa delgada (o película) que contiene el iniciador solubiliza dicho iniciador y le pone en contacto con el(los) activador(es) y el(los) monómero(s) presentes en dicha formulación líquida, lo que induce el comienzo de la polimerización.

Ventajosamente, dicha puesta en contacto interfacial (paso de la formulación sobre el soporte revestido) solubiliza la película que contiene el iniciador, lo que permite, por una parte, un reparto homogéneo del iniciador en la formulación y, por otra parte, evita al profesional cualquier espera en el momento de la intervención. Esto supone una gran ventaja en comparación con las formulaciones bifásicas sólido/líquido para las que se impone una fase de espera correspondiente a la solubilización del polímero en el monómero.

La capa delgada (o película) que contiene el iniciador puede realizarse por depósito sobre el soporte de disoluciones que contienen el iniciador, tal como, por ejemplo, BPO, en un disolvente orgánico, que después se elimina por evaporación. El disolvente se selecciona, preferiblemente, entre los compuestos orgánicos volátiles no tóxicos, por ejemplo, acetona o sus homólogos superiores, tales como, por ejemplo, butanona, dimetilcetona o dietilcetona. Por "capa delgada", se entiende una capa de aproximadamente 5 a 500 μm ; la cantidad de iniciador necesario, así como la superficie específica del soporte acondicionan el espesor de la capa.

Alternativamente, el iniciador puede estar solubilizado con un polímero formador de película tal como, por ejemplo, PMMA o uno de sus copolímeros, de manera que se obtenga, después de depositarlo sobre el soporte y la evaporación del disolvente, una película de polímero que contiene el iniciador. Las características y la proporción del polímero, tal como, por ejemplo, PMMA o uno de sus copolímeros, permiten regular la cantidad de iniciador depositado y su velocidad de solubilización en la formulación monofásica.

La invención se refiere, igualmente, a un dispositivo para la inyección de un polímero cemento para la cirugía reparadora o la reconstrucción ósea, en particular para la fijación de prótesis, la reparación ósea y la vertebroplastia, que comprende

- un sistema de inyección con un compartimento, tal como una jeringa monocompartimento, que contiene la formulación monofásica líquida descrita anteriormente,

- un elemento que comprende un soporte sobre el cual se ha depositado una capa delgada (o película) que contiene un iniciador de polimerización, tal como por ejemplo, un mezclador estático o bien un soporte cuya superficie específica sea suficiente para depositar una capa delgada (o película) que contiene el iniciador.

Tal soporte puede ser, por ejemplo, un mezclador estático con paletas.

Este dispositivo puede estar conectado, en el momento de la utilización, a un sistema inyector que permite inyectar directamente la formulación pre-polimerizada, durante el transcurso del fraguado, en el lugar de tratamiento, en particular en la cavidad ósea o la vértebra, tal como un conector simple, una cánula o un trocar, según la utilización prevista.

El sistema de inyección tiene un compartimento que contiene la formulación monofásica líquida y el elemento que comprende un soporte sobre el cual se ha depositado una capa delgada (o película) que contiene un iniciador de polimerización, por ejemplo, un sistema de mezcla estático, y, de manera opcional, el sistema inyector, que pueden acondicionarse por separado, en particular en el seno de un mismo embalaje.

La invención se refiere, igualmente, a la utilización de dicho dispositivo para la inyección de un polímero cemento para la cirugía reparadora o la reconstrucción ósea, en particular para la fijación de prótesis, la reparación ósea y la vertebroplastia, directamente en el lugar de tratamiento, en particular en la cavidad ósea o la vértebra. Este dispositivo permite evitar cualquier mezclado manual y cualquier contacto de la preparación con el entorno exterior, y reduce significativamente los riesgos correspondientes. Permite igualmente realizar la inyección sin periodo de espera correspondiente a la solubilización/dispersión de una primera fase en una segunda fase.

La invención se refiere, igualmente, a un proceso de inyección de un polímero cemento para la cirugía reparadora o la reconstrucción ósea, preparándose dicho cemento mediante la puesta en contacto de una formulación monofásica líquida, comprendiendo dicha formulación una fase líquida que contiene al menos un polímero o copolímero en disolución o en suspensión en al menos un monómero, al menos un activador de polimerización por radicales y, opcionalmente, al menos un agente radioopacificante, tal como se ha descrito más arriba, con un iniciador de polimerización por radicales depositado en forma de capa delgada o de película sobre un soporte, tal como se ha descrito más arriba.

La invención se refiere, igualmente, a un proceso de inyección de un polímero cemento para la cirugía reparadora o la reconstrucción ósea, en el que se utiliza un dispositivo tal como se ha descrito más arriba para la inyección de un polímero cemento para la cirugía reparadora o la reconstrucción ósea, en particular para la fijación de prótesis, la reparación ósea y la vertebroplastia.

El conjunto que comprende un sistema de inyección tiene un compartimento que contiene la formulación líquida monofásica descrita anteriormente, y un elemento que comprende un soporte sobre el cual se ha depositado la capa delgada (o película) que contiene el iniciador (y, de manera opcional, el sistema inyector) puede conservarse en un blíster, protegido de la luz a baja temperatura, hasta su utilización. Cada elemento del conjunto (sistema de inyección con un compartimento que contiene la formulación líquida monofásica, sistema de mezcla estático que comprende un soporte sobre el cual está depositada la capa delgada (o película) que contiene el iniciador, inyector) puede acondicionarse por separado, en vista de una utilización conjunta, pudiendo ensamblarse dichos elementos en el momento de la inyección.

Almacenado a 20°C en la oscuridad, la película que contiene un iniciador radicalario, en particular BPO, puede depositarse sobre las paredes de un elemento del dispositivo, por ejemplo, un mezclador estático, en particular un mezclador estático de paletas, y puede conservar su actividad durante más de dos años.

Las Figuras 1 y 2 representan de forma no limitativa dispositivos según la invención.

En la Figura 1-A se representa un dispositivo según la invención, a modo de ejemplo no limitativo, en el que está representada una jeringa (1) monocompartimento (en posición bloqueada) que contiene una formulación (2) monofásica, un elemento (3) que comprende un soporte sobre el cual está depositada una película que contiene el iniciador, estando conectado dicho elemento a un conector (4). El elemento (3) puede ser un mezclador estático. A modo de ejemplo, en la Figura 1-A se presenta un mezclador estático de paletas, estando revestidas dichas paletas de una película de iniciador representada por rayas. El mezclador estático, igualmente, puede ser de un tipo diferente.

El volumen de la formulación monofásica conservado en el compartimento del sistema de inyección se selecciona de tal manera que sea superior al volumen necesario ($V_{\text{útil}}$) para fijar la prótesis o para realizar el relleno óseo, sumado a los volúmenes del elemento que contiene el iniciador (V_m) y el inyector (conector simple, cánula o trocar) (V_i), en concreto:

$$\text{Volumen de la formulación monofásica} > (V_{\text{útil}} + V_m + V_i),$$

La pre-polimerización del cemento se activa durante la etapa de activación/maduración de las formulaciones monofásicas por su puesta en contacto con la película que contiene el iniciador depositado sobre las paredes de un elemento del dispositivo. La película de iniciador se solubiliza rápidamente en la formulación. Los radicales primarios iniciadores se generan rápidamente por acción del activador contenido en las formulaciones monofásicas que inician la polimerización desde la temperatura ambiente. La concentración de iniciador, así como las características del polímero formador de película, típicamente PMMA o uno de sus copolímeros, determinan la velocidad de disolución del iniciador así como la cantidad y la distribución de los radicales en el seno de la formulación. La polimerización por radicales se efectúa entonces según una cinética y una liberación de calor similares a aquellas de los sistemas comerciales bi- o multifásicos. Según la proporción de iniciador y de activador, se puede ajustar el tiempo de maduración/prepolimerización, después de lo cual puede realizarse directamente la inyección del sistema prepolimerizado en la cavidad ósea o en la vértebra a través del inyector conectado. El fraguado final del cemento, correspondiente al fin de la fase de polimerización, va acompañado durante aproximadamente 2 a 5 minutos de una exotermia de polimerización que conduce a temperaturas máximas de 70 a 90°C en el seno de los cementos y en los tejidos biológicos situados en la cercanía inmediata, después de lo cual la temperatura disminuye con la finalización de la polimerización. Las tasas residuales de monómero medidas en los cementos son inferiores a 1% másico.

En las Figuras 1-B y 1-C se ilustran el proceso de activación/polimerización de las formulaciones monofásicas

líquidas y su modo de inyección durante la intervención quirúrgica.

La Figura 1-B representa la etapa de mezclado/activación y de prepolimerización, durante el transcurso de la cual la formulación monofásica líquida se pone en contacto con el iniciador, que se solubiliza así (5)

5 La Figura 1-C representa la etapa de inyección, durante el transcurso de la cual el cemento pre-polimerizado (6) se inyecta en la cavidad ósea (7).

10 La invención se refiere, igualmente, a un proceso de inyección de Polímeros cemento para la cirugía reparadora o de reconstrucción ósea, en particular para la fijación de prótesis, la reparación ósea o la vertebroplastia, preparándose dicho cemento a partir de una formulación monofásica líquida tal como la descrita anteriormente, en el que la activación de la formulación monofásica se realiza durante la operación de inyección sin necesitar una operación de mezclado manual.

15 Los cementos obtenidos a partir de estas formulaciones monofásicas, que son igualmente un objeto de la invención, tienen propiedades físicas modulables en función de su composición y, en particular, de la naturaleza de los monómeros y polímeros utilizados. Puede modularse así la rigidez de los cementos y, más precisamente, bajarla bien copolimerizando el o los monómero(s) de la disolución o suspensión con comonómeros de tipo acrilato (acrilato de butilo, acrilato de 2-butilhexilo, por ejemplo), o bien introduciendo copolímeros de tipo MMA con acrilatos o incluso con polímeros de baja Tg. Según la composición de las formulaciones multifásicas, y por comparación con los ensayos realizados con un cemento comercial bifásico de referencia (Biomet®), se puede bajar el módulo de Young (rigidez) de los cementos de un factor 2 a 10 y acercarse así a los valores de módulo de Young cerca del hueso y, en particular, del hueso esponjoso vertebral humano.

20 Una alternativa para modular las propiedades mecánicas de los cementos procedentes de composiciones monofásicas consiste en utilizar polímeros o (co)polímeros de más baja masa molar o mezclas de polímeros o (co)polímeros de diferentes masas molares.

25 Otra vía para modular las características de los cementos consiste en generar, a partir de otra formulación monofásica, un material de morfología bifásica por incorporación de un copolímero de bloques que tenga un bloque de baja Tg no miscible en la matriz de polímero rígida. Uno de los copolímeros más apropiados es un copolímero de bloques que tenga un bloque de MMA o que sea rico en MMA y un bloque a base de monómeros acrilato (alquil acrilatos). Estos cementos presentan comportamientos mecánicos que permiten absorber los choques y limitar la propagación de fracturas.

30 El proceso de preparación de Polímeros cemento a partir de formulaciones monofásicas líquidas, tal como el descrito anteriormente, así como el dispositivo y el proceso de aplicación por activación/inyección y los cementos preparados a partir de estas formulaciones monofásicas, según la invención, aportan mejoras sustanciales a la par en la preparación y en las condiciones de conservación durante tiempos largos (3 años) de formulaciones monofásicas para Polímeros cemento para aplicaciones en cirugía reparadora.

35 La presente invención permite evitar, en particular, los riesgos relacionados con la descomposición en radicales potencialmente iniciadores, que limita la conservación y la utilización en el tiempo de estas disoluciones cuya viscosidad aumenta incluso cuando estas se conservan en el frigorífico (4°C), así como aquellos relacionados con el difícil dominio de la inyección de dos disoluciones que poseen viscosidades diferentes con ayuda de una jeringa bi-compartimento. Además, es de una aplicación mucho más fácil para el profesional.

40 Las formulaciones monofásicas líquidas según la invención pueden conservarse en un dispositivo que comprende un sistema de inyección de un compartimento y un elemento de puesta en contacto que comprende un soporte sobre el cual está depositada la capa delgada (o película) que contiene el iniciador, para ser inyectadas directamente en la cavidad ósea o la vértebra del paciente. La implementación del cemento, en concreto, la activación de la formulación monofásica durante la operación de inyección se realiza, en condición estanca, en el dispositivo, sin necesitar una operación de mezclado manual.

45 Por comparación con los procesos existentes, la invención aporta disoluciones nuevas y simplificadas en el proceso de mezclado/activación/inyección de estas formulaciones monofásicas. Además, los cementos procedentes de las formulaciones monofásicas líquidas descritas anteriormente presentan propiedades de compresión, flexión, cizalladura que permiten reducir los riesgos de fractura de las piezas óseas y de las vértebras tratadas y/o contiguas.

50 Los siguientes ejemplos permiten explicar la invención respecto a la preparación de formulaciones monofásicas y su proceso de activación/inyección como cementos para las cirugías reparadoras, de reconstrucción, o estética. Estos ejemplos se presentan a título ilustrativo, i) del proceso de preparación de las formulaciones monofásicas líquidas, ii) de las características mecánicas de los cementos obtenidos por el proceso y iii) de las aplicaciones del proceso en el campo biomédico, pero no exclusivamente ni de manera limitativa.

55 Ejemplo 1: Preparación de formulaciones monofásicas según la invención que contienen un monómero y un activador (DMPT) así como un polímero y un agente radioopacificante

Las formulaciones 1-a) a 1-e) se han preparado como se ha descrito anteriormente. La evolución de su viscosidad se ha medido con el tiempo por reometría.

Formulación 1-a)

- 5 Se solubilizan 31 g de copolímero estadístico PMMA-MABu, (Degalan LP6311, masa molar 30000 g/mol) en 10 g de MMA. Después de la solubilización, se añaden entonces con agitación 22 g de óxido de zirconio (Minchen UK DKK Japón) y 0,145 g de N,N-dimetil, *para*-toluidina.

La formulación 1-a), una vez homogeneizada, se pone en la oscuridad a 20°C y se mide la evolución de su viscosidad con el tiempo por reometría. La viscosidad varía de 100 Pa.s a 1300Pa.s al cabo de unas pocas semanas.

- 10 Formulación 1-b)

Se añaden 200 ppm de hidroquinona, como aceptores de radicales libres iniciadores, a la formulación a), y se sigue la evolución de la viscosidad de la formulación con el tiempo (conservada a 20°C en la oscuridad) por reometría. La viscosidad varía de 100 Pa.s a 800 Pa.s al cabo de tres meses.

Formulación 1-c)

- 15 En la formulación 1-a), el PMMA, (Degalan LP6311, masa molar 30 000 g/mol) se trata previamente a 120°C durante 24 h antes de solubilizarla en MMA. La formulación correspondiente c) obtenida, una vez homogeneizada, se pone en la oscuridad a 20°C y se mide la evolución de su viscosidad con el tiempo por reometría. La viscosidad varía de 100 Pa.s a 400 Pa.s al cabo de un año.

Formulación 1-d)

- 20 En la formulación 1-a), el PMMA, (Degalan LP6311, masa molar 30 000 g/mol) se trata previamente a 120°C durante 24 h antes de solubilizarla en MMA. Se añaden igualmente 200 ppm de hidroquinona, como aceptores de radicales libres. La formulación 1-d), una vez homogeneizada, se pone en la oscuridad a 20°C y se mide la evolución de su viscosidad con el tiempo por reometría. La viscosidad varía de 100 Pa.s a 300 Pa.s al cabo de 3 años.

- 25 La activación y la implementación de las formulaciones correspondientes según el protocolo operativo de la invención muestran que, después de diferentes tiempos de almacenamiento, las cinéticas de polimerización y las características mecánicas de los cementos no han experimentado ninguna modificación significativa y presentan los criterios requeridos.

Formulación 1-e)

- 30 El polímero PMMA, 14 g, (Degalan 6606F, masa molar 300000 g/mol) se ha tratado previamente durante 24 h a 120°C antes de solubilizarlo en 42 g de MMA. Después de la solubilización, se añaden entonces con agitación 44 g de óxido de zirconio (Minchen UK DKK Japón) y 100 ppm de un aceptor de radicales libres, hidroquinona. La formulación una vez homogeneizada se pone en la oscuridad a 20°C.

Ejemplo 2 comparativo: disoluciones que contienen el monómero y el iniciador (correspondiente al proceso denominado multi-disoluciones)

- 35 Este ejemplo ilustra la evolución con el tiempo, a 20°C, de la viscosidad de una disolución que contiene a la vez el monómero (MMA), el iniciador (BPO) así como un polímero, un agente radioopacificante y, opcionalmente, un aceptor de radicales libres. El copolímero estadístico PMMA-MABu, 31 g, (Degalan LP6311, masa molar 30000 g/mol) se ha tratado previamente durante 24 h a 120°C antes de solubilizarlo en 10 g de MMA. Después de la solubilización, se añaden entonces con agitación 31 g de óxido de zirconio (Minchen UK DKK Japón), 0,25 g de peróxido de benzoilo (BPO), y 200 ppm de un aceptor de radicales libres, hidroquinona. La formulación una vez homogeneizada se pone en la oscuridad a 20°C y se mide la evolución de su viscosidad con el tiempo por reometría. La viscosidad varía de 100 Pa.s a 30000 Pa.s al cabo de 7 meses.

- 45 Este ejemplo muestra que las formulaciones monofásicas según la invención presentan propiedades ventajosas de conservación en el tiempo, al contrario que las formulaciones "multi-disoluciones", cuya viscosidad aumenta de manera importante con el tiempo.

Ejemplo 3: Preparación de formulaciones monofásicas según la invención

3.1) Formulación a base de PMMA y de MMA.

- 50 Se solubilizan 10 g de polimetacrilato de metilo (PMMA, Degalan M825, de masa molar 80000 g/mol), pretratado a 120°C, en 10 g de MMA. Se añaden entonces a la mezcla 16,02 g de óxido de zirconio (Minchen UK DKK Japón) de granulometría 0,53 μ m, 0,145 g de N,N-dimetil, *para*-toluidina, y finalmente 200 ppm de hidroquinona. La formulación monofásica presenta una viscosidad inicial, determinada por reometría, del orden de 1000 Pa.s, a 20°C.

3.2) Formulaci3n a base de un cop3l3mero de bloques PMMA-b-MABu y de MMA.

Se solubilizan 31 g de un cop3l3mero de bloques de poli(metacrilato de metilo-bloque-metacrilato de butilo) (PMMA-b-MaBu, preparado por polimerizaci3n por radicales controlada, de masa molar aparente 30000 g/mol) y pretratado a 120°C, en 10 g de MMA. Se a~aden entonces a la mezcla 22 g de 3xido de zirconio (Minchen UK DKK Jap3n) de granulometr3a 0,53 μm , 0,145 g de N,N-dimetil,*para*-toluidina, y finalmente 200 ppm de hidroquinona. La formulaci3n monof3sica presenta una viscosidad inicial del orden de 100 Pa.s, a 20°C.

Ejemplo 4: Preparaci3n y aplicaci3n de Pol3meros cemento (activaci3n/inyecci3n)

4.1) Revestimiento de un elemento del dispositivo mediante una pel3cula de iniciador: ejemplo con un mezclador de paletas

Las paletas internas de un mezclador est3tico se sumergen en una disoluci3n de acetona y de BPO purificado (50% m3sico), con el fin de revestir su superficie. El disolvente se elimina entonces por evaporaci3n y secado a vac3o, dejando una pel3cula homog3nea de BPO sobre las paredes de las paletas del mezclador. La cantidad de BPO depositada, determinada por el aumento de la masa del mezclador, puede ajustarse centr3ndose en la concentraci3n de la disoluci3n. Estas contienen, t3picamente, entre 30 y 70% de BPO.

Una alternativa consiste en utilizar una disoluci3n de acetona y de iniciador con un pol3mero o un cop3l3mero formador de pel3cula. Pueden utilizarse, por ejemplo, cop3l3meros p(MMA-MABu) de composici3n parecida a la utilizada en las formulaciones monof3sicas. As3, en el caso de una disoluci3n al 50% m3sico de cop3l3mero p(MMA-MaBu) (Degalan LP6311, masa molar 30 000 g/mol) y de BPO (proporci3n m3sica pol3mero:iniciador 1:2) en acetona, la cantidad de BPO depositada es del orden de 200 mg, cantidad m3s que suficiente para obtener cin3ticas r3pidas de polimerizaci3n.

4.2) Activaci3n/pre-polimerizaci3n

Se utiliza un dispositivo tal como el representado en la Figura 1.

Se inyectan lentamente 10 cm³ de la formulaci3n monof3sica (formulaciones 1-a) a 1-e) del ejemplo 1) contenida en la c3mara de la jeringa (Figura 1-A) en un elemento del dispositivo constituido por un mezclador est3tico equipado con paletas sobre las paredes del cual se ha depositado una pel3cula que contiene 200 mg de iniciador (Figura 1-B). Durante el llenado del mezclador con la formulaci3n monof3sica y de su puesta en contacto con la pel3cula de BPO depositada, esta se solubiliza r3pidamente (2 min), lo que permite la interacci3n entre el BPO y la N,N dimetilamino *para* toluidina y el comienzo r3pido, desde temperatura ambiente, de la polimerizaci3n de los mon3meros acrilicos. Esto se desarrolla entonces seg3n una cin3tica similar a la observada en el caso de las formulaciones bi- o polif3sicas. En funci3n de la proporci3n de iniciador y de activador introducido, el m3ximo de la exotermia de polimerizaci3n var3a de 65 a 85°C. Esto se logra entre 10 a 15 min despu3s de la puesta en contacto de la formulaci3n con la pel3cula de iniciador.

En la Figura 2 se representa la curva del aumento de la temperatura en funci3n del tiempo, observado despu3s de la inyecci3n de la formulaci3n 1-b) del ejemplo 1.

4.3) Inyecci3n

La formulaci3n activada al pasar sobre la pel3cula de pol3mero que contiene el iniciador se inyecta directamente a trav3s de un conector simple, de una c3nula, o de un trocar, en la cavidad 3sea o debe fijarse a la pr3tesis (en el hueso o la v3rtebra que se va a reparar o a reconstruir).

4.4) Propiedades mec3nicas

Los cementos obtenidos con las formulaciones ensayadas pueden presentar bien m3dulos m3s parecidos a aquellos de los huesos esponjosos vertebrales humanos o bien m3dulos equivalentes a los m3dulos de los cementos obtenidos con productos comerciales.

Las propiedades mec3nicas de las formulaciones seg3n la invenci3n se han medido seg3n la norma ISO 5833.

Los resultados se muestran en la tabla 1 a continuaci3n:

Tabla 1

Formulación utilizada	Razón másica BPO/PMMA	Masa de BPO depositada (mg)	n	σ_{moy} (desviación 2%) MPa	E_{moy} (MPa)
Formulaciones 1-a) a 1-d) del ejemplo 1	4	200	20	$21,9 \pm 4,0$	910 ± 80
Formulación 1-e) del ejemplo 1	4	200	6	$80 \pm 5,0$	1870 ± 352
Hueso esponjoso vertebral humano	Datos bibliográficos		/	$2,1 \pm 1,8$	187 ± 143
Cemento óseo comercial (tipo Biomet Bone Cement V)	Ensayos realizados en condiciones idénticas		15	$72 \pm 4,2$	1665 ± 327

n = número de ensayos realizados

σ_{moy} = resistencia media a la compresión

E_{moy} = módulo de flexión

Los resultados muestran que las propiedades mecánicas de las formulaciones 1-a) a 1-d) están particularmente adaptadas a la vertebroplastia, mientras que la formulación 1-e), que cumple la norma ISO5833, puede utilizarse sin restricción en el campo de las intervenciones ortopédicas (cadera, rodilla, etc....).

REIVINDICACIONES

1. Proceso de preparación de Polímeros cemento para la cirugía reparadora o de reconstrucción ósea, que comprende la puesta en contacto de una formulación monofásica líquida, comprendiendo dicha formulación una fase líquida que contiene, al menos, un polímero o copolímero en disolución o en suspensión en al menos un monómero, y al menos un activador de polimerización, con un iniciador de polimerización por radicales depositado en forma de capa delgada o de película sobre un soporte.
2. Proceso según la reivindicación 1, caracterizado por que la puesta en contacto de dicha formulación monofásica líquida con un iniciador de polimerización por radicales depositado en forma de capa delgada o de película sobre un soporte, permite la solubilización de dicha capa delgada o película que contiene el iniciador, la puesta en contacto del iniciador y del activador de polimerización por radicales y el inicio de la polimerización del monómero o monómeros.
3. Proceso según la reivindicación 1 o 2, caracterizado por que la puesta en contacto de dicha formulación monofásica líquida con al menos un iniciador de polimerización por radicales se efectúa por el paso de dicha formulación monofásica líquida sobre un elemento que comprende un soporte sobre el cual se ha depositado una capa delgada o una película que contiene un iniciador de polimerización por radicales.
4. Proceso según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, caracterizado por que la puesta en contacto de dicha formulación monofásica líquida con al menos un iniciador de polimerización por radicales se realiza en un dispositivo de inyección en el que dicha formulación monofásica líquida está contenida en el depósito único de un dispositivo de inyección equipado en la salida con un elemento que comprende un soporte sobre el cual se ha depositado una capa delgada o una película que contiene el iniciador de polimerización.
5. Proceso según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, caracterizado por que la puesta en contacto de dicha formulación monofásica líquida, con un iniciador de polimerización por radicales depositado en forma de capa delgada o de película sobre un soporte, tiene lugar en el momento de la intervención quirúrgica.
6. Proceso según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, caracterizado por que dicha formulación monofásica líquida contiene al menos un agente radioopacificante.
7. Proceso según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, caracterizado por que la formulación monofásica líquida contiene al menos un monómero acrílico, preferiblemente (met)acrílico, uno o varios polímeros o copolímeros, al menos un activador de polimerización por radicales, al menos un agente radioopacificante y al menos un aditivo.
8. Proceso según una de las reivindicaciones 1 a 7, caracterizado por que dicho aditivo se selecciona entre inhibidores de radicales libres y antibióticos.
9. Proceso según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, caracterizado por que el(los) polímero(s) o el(los) copolímero(s) se selecciona(n) entre poli(metacrilato de metilo) y el(los) copolímero(s) estadístico(s) o de bloques de metacrilato de metilo con un monómero de tipo acrilato o metacrilato.
10. Proceso según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, caracterizado por que las cadenas de polímero o de copolímero tienen una estructura lineal, ramificada o hiper-ramificada, o incluso forman partículas constituidas por un conjunto de cadenas reticuladas o no reticuladas.
11. Proceso según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, caracterizado por que el polímero o el copolímero es de tipo bloques y posee al menos un bloque no miscible con los otros polímeros y copolímeros, y donde dicho bloque no miscible tiene una temperatura de transición vítrea inferior a 35°C.
12. Proceso según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, caracterizado por que el polímero o el copolímero se ha tratado térmicamente a 120°C durante varias horas antes de introducirlo en la formulación.
13. Proceso según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, caracterizado por que la película depositada sobre el soporte y que contiene el iniciador de polimerización por radicales está constituida por una mezcla del iniciador y un polímero o copolímero formador de película.
14. Proceso según una de las reivindicaciones 1 a 13, caracterizado por que comprende una etapa de pre-polimerización de la formulación monofásica en un elemento de un dispositivo de inyección que comprende un soporte sobre el cual se ha depositado una capa delgada (o película) que contiene un iniciador de polimerización, realizada por activación del iniciador de polimerización por el activador contenido en la formulación monofásica.
15. Polímeros cemento para la cirugía reparadora o de reconstrucción ósea a base de formulaciones monofásicas líquidas cuya rigidez está modulada bien por la utilización de copolímeros de baja masa molar o de mezclas de (co)polímeros de diferentes masas, o bien por la incorporación de un copolímero de bloques que contiene un bloque que tiene una baja Tg no miscible en la matriz de polímero rígida.

16. Dispositivo para la inyección de un polímero cemento para la cirugía reparadora o de reconstrucción ósea, que comprende

5 - un sistema de inyección de un compartimento que contiene la formulación monofásica líquida que comprende una fase líquida que contiene al menos un polímero o copolímero en disolución o en suspensión en al menos un monómero, y al menos un activador de polimerización por radicales, descrito en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12,

- un elemento que comprende un soporte sobre el cual se ha depositado una capa delgada o una película que contiene un iniciador de polimerización.

10 17. Dispositivo según la reivindicación 16, caracterizado por que está conectado a un sistema inyector que permite inyectar directamente el cemento pre-polimerizado, durante el transcurso del fraguado, al lugar de tratamiento.

18. Dispositivo según las reivindicaciones 16 o 17, caracterizado por que el sistema de inyección tiene un compartimento que contiene la formulación monofásica líquida, un elemento que comprende un soporte sobre el cual se ha depositado una capa delgada o una película que contiene un iniciador de polimerización y, de manera opcional, el sistema inyector, se acondicionan por separado, en vista de una utilización conjunta.

15

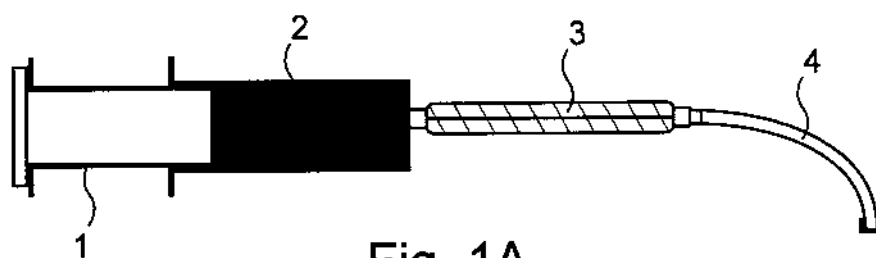


Fig. 1A

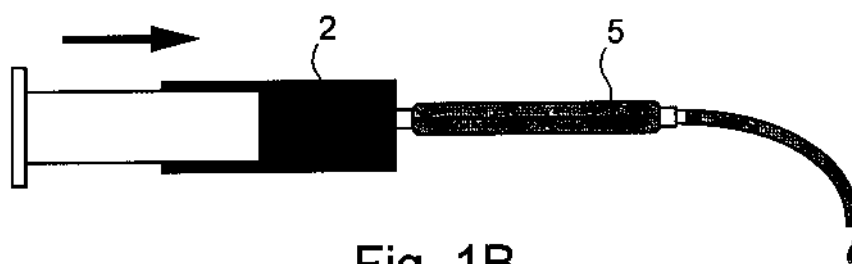


Fig. 1B

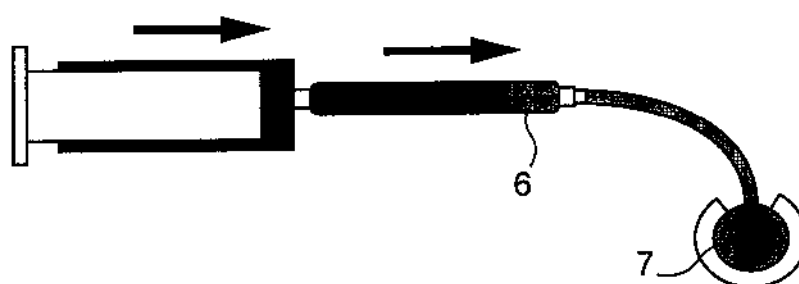


Fig. 1C

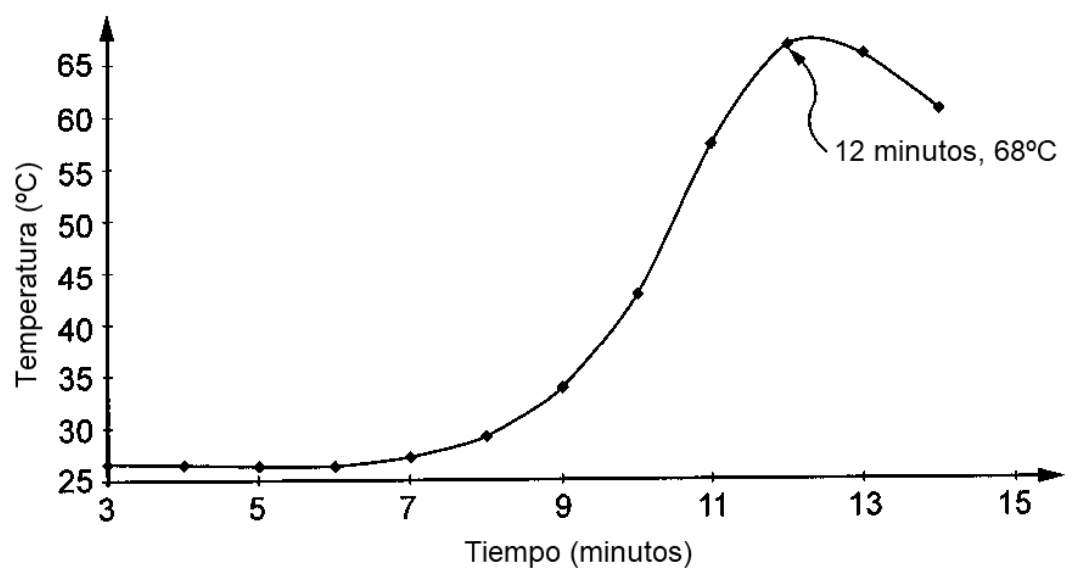


Fig. 2