

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 687 692**

51 Int. Cl.:

A61L 24/00 (2006.01)

A61L 24/06 (2006.01)

A61L 27/16 (2006.01)

A61L 27/54 (2006.01)

A61L 27/56 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **30.09.2010 PCT/EP2010/005952**

87 Fecha y número de publicación internacional: **07.04.2011 WO11038906**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **30.09.2010 E 10763618 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **15.08.2018 EP 2482862**

54 Título: **Material de implante y procedimiento para su fabricación**

30 Prioridad:

30.09.2009 DE 102009043551

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

26.10.2018

73 Titular/es:

AAP BIOMATERIALS GMBH (100.0%)

Lagerstrasse 11-15

64807 Dieburg, DE

72 Inventor/es:

BIELENSTEIN, OLIVER;

DEUSSER, STEFAN;

SATTIG, CHRISTOPH y

STIRNAL, VOLKER

74 Agente/Representante:

LEHMANN NOVO, María Isabel

ES 2 687 692 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

Material de implante y procedimiento para su fabricación

5 La invención se refiere a un cemento óseo y a un procedimiento para su fabricación.

Antecedentes de la invención

10 Los materiales de implante poliméricos son conocidos. Así, por ejemplo, se utilizan cementos óseos basados en acrílico. En particular, se utiliza metacrilato de metilo para la formación de un cemento óseo de poli(metacrilato de metilo) (PMMA).

15 Con cementos óseos de este tipo se pueden lograr resistencias mecánicas elevadas, de forma que también pueden utilizarse en ortopedia. No obstante, también pueden utilizarse cementos óseos basados en acrílico en vertebroplastia y cifoplastia.

20 Por lo general se utilizan termoplásticos, es decir materiales que no están reticulados o solo lo están en una medida muy reducida. Sobre los cementos reticulados conocidos en la tecnología médica, existen indicaciones de que poseen una biodisponibilidad esencialmente reducida.

Por lo tanto, generalmente no se utilizan materiales de este tipo.

25 A los cementos óseos conocidos se les añade, por lo general, un agente de contraste de rayos X. Como agente de contraste de rayos X están generalizados en la práctica el óxido de circonio y el óxido de bario. Se ha demostrado que con estos materiales utilizados en forma particulada se producen frecuentemente inclusiones de aire. Además, las partículas metálicas presentes parcialmente en forma submicrométrica pueden dañar los tejidos circundantes debido a su efecto citotóxico. Finalmente, las partículas metálicas pueden producir abrasiones en las superficies de contacto, debido a su efecto abrasivo y, por lo tanto, la formación de partículas libres. Estas afectan, en general, muy negativamente a los tejidos circundantes.

30 El documento EP 1 366 774 muestra una mezcla de cemento óseo con un componente polimérico que contiene un agente de contraste de rayos X. El documento RU 2306115 muestra un implante para cirugía plástica en la región del ojo, que está constituido por una envoltura polimérica que está rellena de un hidrogel que contiene, entre otras cosas, un acrilato de metal alcalino.

Objetivo de la invención

La invención se basa en el objetivo de proporcionar un material de implante con propiedades mejoradas.

Sumario de la invención

El objetivo de la invención se logra mediante un procedimiento para la fabricación de un material de implante, así como mediante un material de implante según una de las reivindicaciones independientes.

45 A partir de las reivindicaciones dependientes correspondientes se pueden extraer formas de realización preferidas y perfeccionamientos de la invención.

50 La invención se refiere a un procedimiento para la fabricación de un material de implante que está diseñado como cemento óseo. El material de implante es un material de implante polimérico, en particular un poliacrilato. Según la invención se reticula parcialmente por medio de una sal metálica parcialmente polimerizable un polímero, en particular un poliacrilato.

55 Los inventores han demostrado que se pueden producir reticulaciones con una biocompatibilidad mejorada mediante sales metálicas polimerizables. Como consecuencia de las reticulaciones puede proporcionarse un material de implante con propiedades mecánicas mejoradas.

60 En particular, mediante la invención, pudo proporcionarse un cemento óseo reticulado que no tiene ningún efecto secundario significativo. Los enfoques conocidos para la fabricación de cementos óseos reticulados a partir de duroplásticos o elastómeros han producido generalmente efectos secundarios no deseados del material de implante.

Además pueden proporcionarse por medio del átomo central metálico funcionalidades adicionales, tales como, por ejemplo, las de un agente de contraste de rayos X.

65 Preferentemente se utiliza para la reticulación un acrilato metálico. Se entiende que para la producción de reticulaciones debe utilizarse un acrilato con por lo menos dos grupos acrilato funcionales. Preferentemente se

utiliza un acrilato con por lo menos tres, de forma particularmente preferida por lo menos cuatro, grupos acrilato.

Pero también es posible la utilización de un oxalato metálico o un (di)maleinato metálico.

5 En el contexto de la invención se considera una sal metálica, también, una sal con un oxición metálico, tal como, por ejemplo ZrO^{2+} .

10 A diferencia de la utilización conocida de óxido de circonio u óxido de barrio como aditivo, el metal está unido al esqueleto polimérico y no está presente, por lo tanto, como óxido particulado, el cual viene acompañado de los efectos desventajosos mencionados.

15 También es concebible la utilización de metales para otras funcionalidades. Así, es posible, por ejemplo, utilizar una sal de magnesio o de calcio, en particular un acetato de magnesio o de calcio, como reticulante, para promover un crecimiento interior. También es concebible la utilización de una cantidad reducida de una sal de plata, por ejemplo la utilización de acetato de plata, para lograr así un efecto bacteriostático o bactericida.

En particular pueden utilizarse los metales siguientes: Ca, Sn, Zr, Fe, Mo, Ag, Mn, Co y/o Ti.

20 La sal metálica polimerizable se disuelve en primer lugar en un monómero, por ejemplo en un (met)acrilato.

25 La disolución en el monómero se realiza en una forma de realización de la invención disolviendo el acrilato inmediatamente después de su preparación en un monómero. Se ha demostrado que, por ejemplo, es muy soluble en MMA un polvo de acrilato de circonio producido a partir de acrilato de circonio y ácido metacrílico. Por el contrario, el acrilato de circonio disponible comercialmente no se disuelve, posiblemente debido a que este material se polimeriza por lo menos parcialmente con el tiempo, de forma que ya no posee solubilidad en MMA.

30 A este respecto, son ventajosas sales de metales polivalentes, en particular tetravalentes, dado que los cuatro grupos acrilato funcionales apantallan el átomo central de tal forma que el acrilato metálico presenta una polaridad tan reducida que se disuelve bien en un monómero o un prepolímero.

35 Preferentemente, en la fabricación se utilizan del 5 al 90, de forma particularmente preferida del 10 al 50% de la sal metálica polimerizable. Estos datos se refieren a la proporción de la sal metálica polimerizable con respecto a los monómeros, polímeros o prepolímeros de otro modo utilizados. Por lo tanto, no se incluyen en este cálculo otros aditivos eventualmente utilizados.

40 En un perfeccionamiento de la invención se producen en primer lugar partículas poliméricas parcialmente reticuladas, que después se disuelven parcialmente o se hinchan en un monómero. A continuación se polimeriza el material de implante a partir del monómero, reticulándose las partículas poliméricas con el polímero restante.

45 Esta forma de realización es adecuada, en particular, para proporcionar cemento óseo. A este respecto se produce en primer lugar, tal como se ha descrito anteriormente, un polímero parcialmente reticulado, por ejemplo en forma de un polímero de perlas. Se entiende que este polímero también puede estar solo parcialmente polimerizado.

Las partículas se reticulan en una segunda etapa, que puede tener lugar por ejemplo in vivo, con un monómero, en la que debido a la disolución o el hinchamiento las partículas se incorporan al esqueleto polimérico que se está formando.

50 Esta forma de realización de la invención tiene, por una parte, la ventaja de que mediante las partículas poliméricas añadidas puede proporcionarse una pasta, que debido a su consistencia es estable de forma y puede procesarse satisfactoriamente, a este respecto, como cemento. Además, una proporción elevada del material de implante está ya antes de su incorporación polimerizada. El endurecimiento del material de implante, debido a la polimerización adicional por medio del monómero, discurre a este respecto más rápidamente y a temperaturas más reducidas.

55 En un perfeccionamiento de la invención se dispone el polímero parcialmente reticulado en un disolvente, disolviéndose componentes no reticulados por lo menos parcialmente y produciéndose de esta forma una estructura porosa. Debido a los componentes de cadena larga, que se disuelven, se produce una estructura de esponja microporosa con estructuras en forma de canal, por lo menos parcialmente de poro abierto.

60 El cuerpo producido de esta forma puede poseer una elasticidad elevada. Además, la estructura porosa puede utilizarse para introducir una sustancia activa, por ejemplo un antibiótico.

65 Los materiales de implante que contienen principios activos habituales tienen a menudo la desventaja de que en el periodo inicial después de su introducción, el principio activo se libera en dosis elevadas, pero después se difunde solo lentamente desde el material de implante. Esta desventaja puede por lo menos reducirse

mediante la forma de realización mencionada anteriormente de la invención.

Preferentemente se disuelve entre el 20 y el 80% del volumen del material de implante.

- 5 En una forma de realización preferida de la invención se añade para la polimerización un iniciador, en particular peróxido de dibenzoilo, y un acelerador, en particular di-metil-p-toluidina.

10 Mediante la adición del iniciador y el acelerador puede acelerarse la polimerización, en particular al utilizar el material de implante como cemento óseo, en el que la polimerización tiene lugar por lo menos parcialmente in vivo, de forma que incluso después de un periodo corto se logra una resistencia mecánica suficiente. Además, la temperatura a partir de la que tiene lugar una polimerización, puede reducirse a una temperatura que no dañe el tejido.

15 La invención se refiere también a un material de implante que puede fabricarse con un procedimiento descrito anteriormente.

20 La invención se refiere a un cemento óseo que comprende un polímero que está reticulado a través de un átomo metálico central. Se ha demostrado que mediante reticulaciones proporcionadas a través de un átomo metálico central no se producen efectos secundarios no deseados.

La invención se refiere también a un cemento óseo que comprende un poliacrilato, que está parcialmente reticulado a través de un grupo acrilato metálico.

25 Mediante grupos acrilato metálico que provocan una reticulación parcial, puede proporcionarse un material de implante con propiedades mejoradas. En particular pueden mejorarse las propiedades mecánicas.

En un perfeccionamiento de la invención se disuelven por lo menos parcialmente componentes no reticulados. El implante presenta una estructura porosa, en particular microporosa.

- 30 En una forma de realización preferida de la invención un átomo metálico por lo menos tetravalente forma el átomo central de las reticulaciones.

35 El peso molecular promedio se encuentra preferentemente entre 1×10^5 y $1,5 \times 10^6$ g/mol. El peso molecular promedio está preferentemente distribuido esencialmente de forma normal.

En particular, está previsto un cemento óseo, en el que está unido como átomo central de las reticulaciones bario, circonio o titanio, y que presenta así un agente de contraste de rayos X unido molecularmente al esqueleto polimérico.

- 40 La invención se explicará a continuación con más detalle por medio de dos ejemplos de realización.

Ejemplo 1

45 Se disuelve en primer lugar un acrilato de circonio en ácido (metil)metacrílico y, se produce, por ejemplo con un aumento de la temperatura, un polímero parcialmente reticulado. El polímero puede molerse después dando un polímero de perlas o producirse directamente en una polimerización en suspensión un polímero de perlas. La proporción de reticulaciones puede controlarse mediante la cantidad de ácido (metil)metacrílico o ácido (metil)acrílico. Así, un exceso de, por ejemplo, ácido metacrílico conduce a una proporción más reducida de reticulaciones.

50 Se entiende que en la polimerización pueden utilizarse además sustancias adicionales, tales como, por ejemplo, iniciadores o aceleradores.

55 Para mezclar un cemento óseo se mezcla el polímero de perlas con metacrilato de metilo con la adición de dimetil-p-toluidina como acelerador y peróxido de dibenzoilo como iniciador para dar una pasta.

La pasta se procesa después como cemento óseo y se introduce, por ejemplo, por medio de una jeringa o manualmente en sitios defectuosos.

- 60 Por medio del metacrilato de metilo se disuelven componentes no reticulados del polímero de perlas y el polímero de perlas se une al esqueleto polimérico.

Debido al circonio unido al esqueleto polimérico, el cemento óseo comprende un agente de contraste de rayos X, de forma que puede renunciarse a las adiciones de óxido metálico particulado.

65

Ejemplo 2

En primer lugar, de forma similar a como se ha descrito anteriormente, se disuelve un acrilato metálico en metacrilato de metilo y después se produce un polímero parcialmente reticulado.

- 5 Por ejemplo, mediante ácido metacrílico como disolvente se disuelven después componentes no reticulados por lo menos parcialmente.

Se produce un cuerpo moldeado poroso.

REIVINDICACIONES

- 5 1. Procedimiento para la fabricación de un material de implante, que está diseñado como cemento óseo, en el que se disuelve un metacrilato polimérico en un monómero y posteriormente se produce un polímero reticulado.
2. Procedimiento para la fabricación de un material de implante según la reivindicación anterior, caracterizado por que se utiliza un acrilato de Ba, Sr, Mg, Zn, Sn, Cu, Zr, Fe, Cr, Mo, Mn, Co y/o Ti.
- 10 3. Procedimiento para la fabricación de un material de implante según una de las reivindicaciones anteriores, caracterizado por que se utiliza un metacrilato con por lo menos un átomo central tetravalente.
4. Procedimiento para la fabricación de un material de implante según una de las reivindicaciones anteriores, caracterizado por que en la fabricación se utiliza del 10 al 50 % del metacrilato polimerizable.
- 15 5. Procedimiento para la fabricación de un material de implante según una de las reivindicaciones anteriores, caracterizado por que en primer lugar se producen partículas poliméricas parcialmente reticuladas, que después se disuelven o se hinchan en un monómero y se polimeriza a partir del monómero el material de implante, reticulándose las partículas poliméricas con el polímero restante.
- 20 6. Procedimiento para la fabricación de un material de implante según una de las reivindicaciones anteriores, caracterizado por que el polímero parcialmente reticulado se dispone en un disolvente, en el que se disuelven por lo menos parcialmente componentes no reticulados y se produce una estructura porosa.
- 25 7. Procedimiento para la fabricación de un implante según la reivindicación anterior, caracterizado por que se disuelve entre el 20 y el 80 % del volumen del implante.
8. Procedimiento para la fabricación de un material de implante según una de las dos reivindicaciones anteriores, caracterizado por que la estructura porosa se utiliza como vehículo para principios activos, en particular para un bactericida.
- 30 9. Procedimiento para la fabricación de un material de implante según una de las reivindicaciones anteriores, caracterizado por que para la polimerización se añade un iniciador, en particular peróxido de dibenzoilo, y un acelerador, en particular dimetil-p-toluidina.
- 35 10. Procedimiento para la fabricación de un material de implante según una de las reivindicaciones anteriores, caracterizado por que la disolución en el monómero se realiza disolviendo el acrilato inmediatamente después de su preparación en el monómero.
- 40 11. Material de implante que puede fabricarse según una de las reivindicaciones anteriores, que comprende un poliacrilato, que está reticulado parcialmente a través de un grupo acrilato metálico.
- 45 12. Material de implante según la reivindicación 11, caracterizado por que se disuelven por lo menos parcialmente componentes no reticulados y/o el implante presenta una estructura porosa, en particular microporosa y/o por que el átomo central de las reticulaciones lo forma Ba, Sr, Mg, Zn, Sn, Zr, Fe, Mo, Mn, Co o Ti o un óxido de los mismos.
13. Material de implante según las reivindicaciones 11-12, caracterizado por que un átomo metálico por lo menos tetravalente forma el átomo central de las reticulaciones.