



República Federativa do Brasil
Ministério da Economia
Instituto Nacional da Propriedade Industrial

(21) PI 1013668-1 A2



(22) Data do Depósito: 05/03/2010

(43) Data da Publicação Nacional: 11/08/2020

(54) Título: CIMENTO PREENCHIMENTO ÓSSEO

(51) Int. Cl.: A61L 24/00.

(30) Prioridade Unionista: 05/03/2009 FR 0951388.

(71) Depositante(es): TEKNIMED.

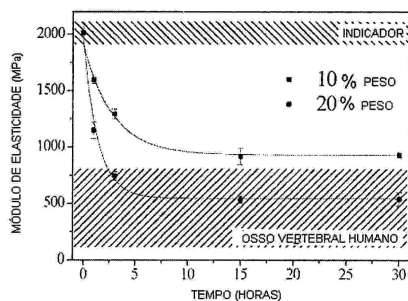
(72) Inventor(es): ALAIN LEONARD; CLAUDINE LAVERGNE; CYRIL SENDER; BENOÎT DONAZZON.

(86) Pedido PCT: PCT FR2010050375 de 05/03/2010

(87) Publicação PCT: WO 2010/100382 de 10/09/2010

(85) Data da Fase Nacional: 05/09/2011

(57) Resumo: CIMENTO PARA PREENCHIMENTO ÓSSEO. A presente invenção está relacionada a um cimento ósseo injetável para o preenchimento de ossos com propriedades mecânicas equivalentes àquelas do osso vertebral esponjoso que compreende 70 a 99 % de pó de um polímero acrílico combinado com um composto radiopaco do tipo inorgânico e 1 a 30 % de pó de partículas sólidas flexíveis hidrofílicas calibradas, as referidas partículas sólidas flexíveis hidrofílicas calibradas sendo escolhidas de gelatina, poli (sebacato de glicerol), ou uma mistura destes. Um cimento ósseo de acordo com a invenção é particularmente destinado à vertebroplastia, cifoplastia ou cimentoplastia.



CIMENTO PARA PREENCHIMENTO ÓSSEO

A presente invenção está relacionada ao campo de cimentos poliméricos, em particular cimentos acrílicos, usados para reparar traumatismos ósseos e articulares.

5 O objetivo da invenção é fornecer um cimento fluido para uso médico que possui propriedades mecânicas adequadas ao preenchimento de tecido ósseo esponjoso, bem como uma composição binária destinada à preparação de um cimento desse tipo.

10 Cimentos ósseos têm sido usados por muitos anos para promover a fixação de implantes artificiais ao esqueleto. O cimento usado como junção entre o osso e o implante deve atender a diversas exigências. Em particular, ele deve ser atóxico e biocompatível. Alguns cimentos até mesmo foram
15 estudados quanto às suas propriedades bioativas, em outras palavras, sua ação na promoção de adesão e crescimento celular no implante.

Desde a metade dos anos 80, o uso de cimentos se estendeu ao reparo ósseo e, acima de tudo, à
20 vertebroplastia percutânea. Essa técnica minimamente invasiva permite que um cimento seja injetado através de um trocar em uma vértebra fraturada para fornecer volume e estabilização ósseos. A primeira vertebroplastia percutânea foi realizada em 1984 e desde então tem tido sucesso
25 progressivo, abrindo as portas para o reparo plástico de outros tipos de ossos.

Nos Estados Unidos, entre 400.000 e 500.000 fraturas vertebrais clínicas osteoporóticas ocorrem a cada ano. Aproximadamente um terço desses pacientes desenvolve uma
30 dor crônica debilitante que não responde ao tratamento

conservador. Para muitas pessoas, isso marca o final de uma forma de vida independente. Esses pacientes podem ser tratados com sucesso por meio da injeção percutânea de cimento ósseo no corpo vertebral fraturado. Nessa técnica, 5 uma pasta de cimento cirúrgico é cuidadosamente injetada por via percutânea, por meio de uma cânula longa, diretamente no osso esponjoso do corpo vertebral fraturado. O principal benefício dessa técnica se baseia no fato de que até 90% dos pacientes sentem um alívio da dor em até 24 10 horas (Jensen, M.E. e cols. (1997). *Am. J. Neuroradiol.* 18, 1897-1904).

Os cimentos usados até agora eram polímeros orgânicos, formados por uma mistura de um pré-polímero, geralmente PMMA (poli(metil metacrilato)), e um monômero, geralmente 15 MMA (metil metacrilato), que reagem na presença de um ativador de polimerização.

A maioria dos cimentos disponíveis comercialmente é embalada na forma de dois componentes separados: um pó que compreende principalmente glóbulos de pré-polímero, e um 20 líquido que contém principalmente o monômero. O iniciador, por exemplo, peróxido de benzoíla (BPO), é geralmente incorporado no pó, enquanto o líquido contém um ativador químico (catalisador) como, por exemplo, dimetil-paratoluidina (DMPT), a reação de polimerização começando 25 quando os dois componentes são misturados juntos. Além disso, a fim de evitar qualquer polimerização espontânea que poderia ocorrer durante armazenamento, um estabilizador, normalmente hidroquinona, é incorporado no componente líquido. O ativador e o iniciador são 30 introduzidos em uma quantidade de 0,2 a 2,5% no componente

correspondente; o estabilizador, por seu lado, sendo eficaz em poucas dezenas de ppm.

A fim de visualizar o cimento durante e depois da operação por meio radiológico, a substância radiopaca pode ser adicionada ao pó de glóbulos de pré-polímero, normalmente sulfato de bário (BaSO_4) ou dióxido de zircônio (ZrO_2).

Essas composições binárias para a preparação de cimentos ósseos, originalmente desenvolvidas para a fixação de implantes e a vedação de próteses, obedecem aos critérios mecânicos de resistência à flexão e compressão, neutralidade química e biocompatibilidade. Elas são aprovadas para uso médico e provaram suas propriedades de longo prazo quando o esqueleto é submetido a estresses consideráveis e repetidos. É por essa razão que os cimentos ósseos para a fixação de implantes foram considerados como materiais preferidos para cirurgia óssea reconstrutora e, em particular, em vertebroplastia ou cifoplastia.

Embora essa técnica seja empregada mais e mais amplamente, surgiram questões em relação aos riscos associados e, particularmente, fraturas de vértebras adjacentes aos corpos vertebrais cimentados. Essa é uma das complicações comuns mais sérias, exigindo um novo procedimento de vertebroplastia. Além do volume e da distribuição do cimento injetado, que tem papéis importantes no reestabelecimento das propriedades mecânicas dos corpos vertebrais fraturados (Liebschner M.A., e cols. (2001) *Spine* 26, 1.547-54), a rigidez elevada de cimentos comparada com o osso vertebral trabecular é considerada como um dos principais fatores de risco em níveis de

fratura adjacentes aos corpos cimentados (Zoarski G.H., e cols. (2002) *J. Vasc. Interv. Radiol.* 13, 139-148, Baroud G. e cols. (2006) *Joint Bone Spine* 73, 144-150).

A cimentação de uma vértebra fraturada resulta em uma redistribuição do campo de estresse dentro da vértebra tratada e corpos vertebrais adjacentes, que está na origem de fraturas subseqüentes [Fribourg D., e cols. (2004) *Spine* 29, 2270-76, Liebschner M.A., e cols. (2001) *Spine* 26, 1.547-54, Baroud G., e cols. (2003) *Comp. Methods Biomech. Biomed. Eng.* 6, 133-39, Polikeit A., e cols. (2003) *Spine*, 28(10), 991-96]. A presença de uma vértebra cimentada em uma unidade vertebral funcional (dois corpos vertebrais adjacentes e um disco intervertebral) possui o efeito de reduzir significativamente sua resistência à fratura por 19% na média, com a fratura ocorrendo sistematicamente em um corpo vertebral não cimentado (Berlemann U., e cols. (2002) *J. Bone Joint Surg. Br.* 84, 748-52).

Esse resultado apóia outros estudos biomecânicos que demonstraram que a injeção de cimentos acrílicos em uma vértebra isolada e não fraturada aumenta sua resistência à compressão e sua rigidez à compressão [Liebschner M.A., e cols. (2001) *Spine* 26, 1.547-54, Belkoff S.M., e cols. (1999) *Bone* 25, 23S-26S, Wilson D.R., e cols. (2000) *Spine* 25, 158-65, Belkoff S.M., e cols. (2000) *Spine* 25, 1.061-64, Heini P.F., e cols. (2001) *Eur. Spine J.* 10, 164-71]. A modelagem finita de elementos demonstrou um aumento na rigidez à compressão de corpos vertebrais adjacentes que varia entre 13 e 18%, e na pressão hidrostática dentro de discos intervertebrais de cerca de 11% após simulação de uma operação de vertebroplastia com um cimento acrílico

(Baroud G., e cols. (2003) *Comp. Methods Biomech. Biomed. Eng.* 6, 133-39, Polikeit A., e cols. (2003) *Spine*, 28(10), 991-96, Baroud G., e cols. (2003) *Eur. Spine J.* 12, 421-26).

5 Foi evidenciado um aumento na pressão discal (Ananthakrishnan D., e cols. (2003) *Annual Meeting of the American Academy of Orthopaedic Surgeons*, Nova Orleans, 472) que pode ser explicado por uma deformação da curvatura e uma redução na complacência das placas vertebrais
10 terminais das vértebras aumentadas (Baroud G., e cols. (2003) *Comp. Methods Biomech. Biomed. Eng.* 6, 133-39). Um estudo biomecânico recente relacionado à evolução das propriedades mecânicas de unidades vertebrais funcionais constituídas de três vértebras e dois discos demonstrou que
15 as placas vertebrais terminais de vértebras cimentadas se fraturam sistematicamente, diferentemente de unidades funcionais de controle (Moore S., e cols. (2008) *Griboi 2008*, Montreal, Canadá, p 22).

Os cimentos acrílicos existentes permitem propriedades
20 mecânicas que obedecem às exigências regulatórias prevalentes. No entanto, essas exigências foram estabelecidas para cimentos para os quais as indicações específicas são a fixação de implantes ou a vedação de próteses e para as quais os critérios em termos de
25 propriedades mecânicas não são adequados à vertebroplastia, cifoplastia ou cimentoplastia. O módulo de elasticidade e a resistência mecânica de cimentos à base de resinas acrílicas exigidos pelos padrões são muito elevados, comparadas com as propriedades mecânicas do osso esponjoso
30 humano. Essa diferença na impedância mecânica foi

identificada como um fator de risco que aumenta a ocorrência de fraturas de vértebras adjacentes aos corpos vertebrais cimentados.

A rigidez de uma estrutura pode estar ligada ao seu
5 módulo de elasticidade ou módulo de Young, um valor físico facilmente determinado por aqueles habilitados na técnica. Medições estáticas de compressão no osso vertebral esponjoso humano tornaram possível determinar um módulo de Young entre 100 e 800 MPa, o valor sendo dependente da
10 densidade óssea, da orientação das trabéculas, da preparação da amostra etc., enquanto cimentos para vertebroplastia convencionais possuem valores entre 1.800 e 2.500 MPa. O módulo de elasticidade e a resistência à compressão mecânica do osso vertebral esponjoso humano são
15 respectivamente 20 e 36 vezes menores na média, comparados com os cimentos acrílicos atualmente injetados em vertebroplastia ou cifoplastia (Hou F.J., e cols. (1998) *J. Biomech.* 31, 1.009-15, Fyhrie D.P. e cols. (2000) *Bone* 26(2), 169-73, Banse X., e cols. (2002) *J. Bone & Mineral Res.* 17(9), 1.621-28, Shim V.P.W., e cols. (2005) *Int. J. Impact Eng.* 32, 525-540).

A fim de eliminar essa disparidade mecânica, as propriedades mecânicas de cimentos de PMMA devem ser ajustadas para aquelas do osso vertebral esponjoso. O
25 resultado seria então uma melhor distribuição de estresses e, dessa forma, uma redução notável no risco de fraturas adjacentes.

As condições de implementação de cimentos em cirurgia percutânea implicam em que os critérios de injetabilidade
30 do cimento ósseo devem ser obedecidos sob risco de

acidentes, cujos efeitos podem ser dramáticos para o paciente como, por exemplo, paraplegia. Por essa razão, o profissional precisa ter um cimento suficientemente fluido para que seja capaz de fluir através de um trocar de poucos
5 milímetros de diâmetro e para que ele retenha essa fluidez por tempo suficiente para que o profissional tenha o tempo para operar com tranqüilidade.

Além disso, o cimento injetado, mesmo em pequenas quantidades, deve ser capaz de ser visualizado
10 permanentemente durante a operação por fluoroscopia.

Outra desvantagem séria se baseia no fato de que a reação de polimerização de cimentos ósseos acrílicos é exotérmica, a temperatura provavelmente excedendo 80°C no núcleo do cimento no corpo vertebral. Na verdade, enquanto
15 na artroplastia a espessura do cimento acrílico que forma a junção entre o osso e a prótese não excede poucos milímetros, o que aumenta a dissipação do calor gerado pela reação de polimerização, na vertebroplastia ela pode ser de mais de um centímetro. Essa configuração possui a
20 consequência de limitação da dissipação das calorias geradas e, dessa forma, contribuição para uma elevação considerável na temperatura no núcleo do cimento. Essa temperatura excessiva leva a uma necrose dos tecidos vizinhos. Uma temperatura que não exceda 50 a 60°C é
25 preferível para a injeção de cimentos cirúrgicos.

Dessa forma, os cimentos atualmente conhecidos, embora sejam eficientes para a estabilização de fraturas de corpos vertebrais osteoporóticos por via percutânea, não levam em
30 conta as especificidades biomecânicas por trás do fenômeno de fraturas adjacentes.

A técnica estabelecida demonstrou a existência de uma composição que tenta parcialmente solucionar esse problema. Ela envolve uma mistura injetável que compreende um cimento ósseo em pó/líquido convencional de dois componentes, um
5 terceiro componente que compreende um líquido hidrofílico, não miscível com o cimento, e um agente de contraste de raios X do tipo orgânico preferivelmente na forma de uma solução aquosa que pode substituir completamente o referido terceiro componente líquido não miscível com o cimento (EP
10 1592463 B1).

O componente líquido não miscível é adaptado para sair na lavagem da referida mistura, resultando em um material de substituição de osso poroso interconectado. A porosidade resultante possui o efeito de reduzir a rigidez da mistura
15 polimerizada até um nível comparável com aquele do osso esponjoso.

A escolha dos autores em não usar um agente de contraste inorgânico sólido hidrofílico como, por exemplo, sulfato de bário ($BaSO_4$) ou zircônio óxido (ZrO_2), é
20 explicada pelo uso de um terceiro componente líquido aquoso e para obter uma porosidade interconectada de acordo com sua invenção. Na verdade, um acúmulo seletivo desses agentes de contraste na fase aquosa resultaria, após lavagem, na liberação de partículas de $BaSO_4$ ou ZrO_2 no
25 corpo em um nível elevado de toxicidade. Esse fenômeno é favorecido pela interconectividade dos poros, o que permite uma eliminação fácil das partículas presentes dentro da mistura injetável em direção ao corpo por meio da circulação livre de fluidos fisiológicos. Em termos de
30 biocompatibilidade, a redução na rigidez da mistura

polimerizada pela criação de uma porosidade aberta e interconectada por meio de um terceiro componente líquido hidrofílico não pode, portanto, ser concebida na presença de um agente de contraste sólido em pó. É por essa razão
5 que se reivindica o uso de um agente de contraste orgânico em solução aquosa à base de iodo e que alcança 20% por peso da mistura injetável. No entanto, aqueles habilitados na técnica podem facilmente reconhecer que o teor máximo de agente de contraste iodado revelado na Patente EP 1592463
10 B1 não torna possível obter um contraste tão elevado quanto por meio do uso de agentes de contraste sólidos como, por exemplo, BaSO_4 ou ZrO_2 , que podem atualmente ser usados até 60% por peso de cimentos cirúrgicos em vertebroplastia ou cifoplastia.

15 Além disso, a fim de que o cimento polimerizado seja sempre radiopaco após lavagem do agente de contraste contido no componente líquido não miscível com o cimento, é revelado que um agente de contraste lipofílico miscível na fase de PMMA pode ser adicionado. A adição de um quarto
20 componente a essa formulação só torna sua preparação mais difícil.

Dessa forma, algumas exigências ligadas ao uso de um cimento acrílico para o preenchimento de tecido ósseo em termos de visualização fluoroscópica do cimento durante a
25 operação cirúrgica e durante monitoração do pacientes, facilidade de preparação e eficácia da terceira fase introduzida no cimento para promover a criação de uma estrutura porosa controlada (controle do tamanho e da dispersão dos poros formados) não são totalmente atendidas
30 pela invenção da Patente EP 1592463 B1.

O objetivo da presente invenção é um cimento ósseo adequado para uso em cirurgia de reconstrução óssea, especialmente para o preenchimento de um corpo vertebral, que torna possível atender às exigências mencionadas acima
5 que não são preenchidas pela criação de uma estrutura composta de substituição óssea formada por uma matriz de composição idêntica a um cimento ósseo radiopaco e com uma dispersão homogênea de zonas de densidade menor e dimensões controladas. Essa estrutura composta permite uma rigidez
10 equivalente ou ligeiramente maior do que a do osso vertebral esponjoso humano.

A especificação do cimento ósseo de acordo com a invenção é a seguinte:

- Injetabilidade,
- 15 - Tempo de endurecimento maior ou igual a 15 minutos,
- Fluoroscopia opaca durante e após injeção,
- Baixa exotermia (temperatura de polimerização abaixo de 60°C),
- Módulo de compressão de Young menor do que 1.500
20 MPa.

A expressão "tempo de endurecimento" refere-se ao tempo definido no Padrão ISO 5833, Anexo C.

Um cimento desse tipo deve ser compatível com uso médico do ponto de vista de sua toxicidade e sua
25 biocompatibilidade.

Na presente invenção, foi constatado que é possível formular um cimento ósseo com rigidez equivalente ou ligeiramente maior do que aquela do osso vertebral esponjoso humano de um cimento acrílico à base de monômero
30 de poli(metil metacrilato) e metil metacrilato que atende

às especificações acima, por introdução no referido cimento acrílico de uma dispersão homogênea de zonas de dimensões controladas e densidade menor do que a do cimento acrílico, mantendo, ao mesmo tempo, as propriedades necessárias em termos de biocompatibilidade, injetabilidade, tempo de endurecimento, exotermia, opacidade à radiação em cirurgia intervencionista.

No cimento da presente invenção, as zonas de dimensões controladas e de densidade menor do que a do cimento acrílico são constituídas por partículas sólidas flexíveis hidrofílicas calibradas de gelatina, poli(sebacato de glicerol), ou uma mistura destes. A gelatina é uma substância de origem animal usada na composição de dispositivos médicos disponíveis no mercado; poli(sebacato de glicerol), ou PGS, é um elastômero sintético, biocompatível, biorreabsorvível e hidrofílico que possui propriedades mecânicas similares às dos dispositivos médicos que contêm gelatina como, por exemplo, o obturador diafisário CEMSTOP®. PGS é um elastômero flexível na temperatura fisiológica humana. As partículas de gelatina ou PGS possuem a vantagem de redução do módulo de elasticidade de cimentos, sem modificar a facilidade de injeção e a opacidade à radiação características de cimentos acrílicos em vertebroplastia. Na verdade, as partículas de gelatina e/ou PGS dispersas no cimento permitem criar um material composto flexível, cujas propriedades mecânicas mimetizam aquelas do osso vertebral esponjoso, ao contrário dos produtos atualmente no mercado que permitem propriedades mecânicas bem superiores. A biocompatibilidade conhecida dos cimentos, por um lado, e a

gelatina ou PGS, por outro lado, transmitem à sua mistura uma biocompatibilidade garantida.

Mais especificamente, o objetivo da presente invenção é um cimento ósseo injetável para o preenchimento de ossos com propriedades mecânicas equivalentes àquelas do osso vertebral esponjoso que compreende 70 a 99% por peso de um polímero acrílico combinado com um composto radiopaco do tipo inorgânico e 1 a 30% por peso de partículas sólidas flexíveis hidrofílicas calibradas. O cimento ósseo de acordo com a presente invenção é de grau médico e encontra aplicações particularmente vantajosas em vertebroplastia, cifoplastia ou cimentoplastia.

As partículas sólidas flexíveis hidrofílicas de gelatina e/ou PGS são adicionadas em proporções que variam de 1 a 30% por peso total de cimento. De preferência, uma quantidade entre 10 e 20% por peso total de cimento é escolhida.

Partículas sólidas flexíveis hidrofílicas particularmente adequadas à preparação do cimento ósseo de acordo com a presente invenção são de formato substancialmente esférico, de diâmetro médio entre 50 e 1.000 μm . De preferência, o diâmetro médio das partículas é maior do que 300 μm . Na verdade, o requerente da presente invenção demonstrou que, até 300 μm , quanto menores as dimensões das partículas sólidas flexíveis hidrofílicas (maior a superfície específica), maior a quantidade de monômero líquido adsorvida pelas referidas partículas durante a preparação do cimento, menor a quantidade de monômero disponível para a dissolução parcial dos glóbulos de pré-polímero de poli(metil metacrilato), e mais difícil

é a obtenção de um cimento fluido. Essa dificuldade poderia ser superada por um fornecimento maior de monômero líquido, mas isso aumentaria o teor residual de monômero no cimento endurecido e, dessa forma, a taxa de liberação de monômero no corpo e, conseqüentemente, o nível de toxicidade do cimento. Partículas hidrofílicas em formato de agulha ou de canudos são objetivos adicionais da presente invenção.

Inesperadamente, foi constatado que as partículas sólidas flexíveis hidrofílicas calibradas preenchem outra função particularmente interessante no Cimento, de acordo com a invenção. Na verdade, foi observado que a presença de partículas sólidas hidrofílicas calibradas produz uma redução na temperatura máxima alcançada durante a polimerização do cimento. Quanto menores as dimensões das partículas sólidas hidrofílicas e quanto maior a quantidade por peso total de cimento, maior seu efeito. Sem entrar em estudos teóricos, presume-se que as partículas sólidas hidrofílicas calibradas atuem como dissipadores de calor. O resultado dessa redução na temperatura de polimerização, que pode alcançar várias dezenas de graus Celsius, comparado com cimentos acrílicos conhecidos pela técnica estabelecida, é uma redução ou até mesmo uma ausência de necrose dos tecidos biológicos em contato com o cimento.

O requerente demonstrou que a presença de partículas sólidas flexíveis hidrofílicas calibradas dispersas homogeneamente no cimento acrílico reduz progressivamente a rigidez da mistura endurecida de acordo com a invenção. A difusão progressiva de líquidos fisiológicos dentro do cimento polimerizado acrílico e sua absorção consecutiva pelas partículas sólidas flexíveis hidrofílicas levam a uma

redução progressiva e controlada, seguida por uma estabilização de sua rigidez em um nível idêntico ou ligeiramente maior do que aquele do osso vertebral esponjoso no qual é injetado. A evolução ao longo do tempo
5 das propriedades mecânicas da mistura de acordo com a presente invenção está ligada à redução na densidade das zonas ocupadas pelas partículas sólidas que absorveram os líquidos fisiológicos, e não à criação progressiva de uma porosidade interconectada.

10 Uma porosidade descrita como aberta e não interconectada resulta do Cimento, de acordo com a invenção, ou seja, que compreende poros isolados uns dos outros, feito de partículas sólidas flexíveis hidrofílicas, algumas das quais emergem na superfície e são "limpas" por
15 fluidos fisiológicos que entram em contato com a superfície do cimento, criando uma porosidade aberta. Esses poros que contêm as partículas sólidas flexíveis hidrofílicas não estão ligados uns aos outros dentro do Cimento, de acordo com a invenção, e não criam uma microrrede de canais
20 interconectados, o que evita o enfraquecimento de todo o cimento e permite a obtenção de propriedades mecânicas mais próximas daquelas do osso esponjoso.

Quanto à Patente EP 1592463 B1, ela descreve uma porosidade aberta e interconectada na qual os poros estão
25 ligados uns aos outros em uma microrrede de canais internos que emergem até a superfície, finalizando com uma estrutura de substituição óssea, cuja rigidez é imediatamente estável ao longo do tempo após injeção do cimento e lavagem do componente fluido. O uso de partículas sólidas flexíveis
30 hidrofílicas como revelado de acordo com a presente

invenção torna possível reduzir a rigidez de cimentos acrílicos de forma progressiva e controlada. A rigidez do cimento logo após sua injeção é idêntica aos cimentos ósseos atualmente conhecidos em vertebroplastia, assegurando uma estabilização da fratura e um efeito antálgico imediato. A rigidez estabilizada final é idêntica àquela do osso vertebral esponjoso humano e contribui para a redução do risco de fratura de vértebras adjacentes às vértebras cimentadas.

10 Alguns autores descreveram cimentos feitos de polímeros de metacrilato que compreendem uma hidroxiapatita associada a um pó de quitosana a fim de aumentar as propriedades de biodegradabilidade e a resistência mecânica do cimento (Seok Bong Kim e cols. "The characteristics of a
15 hydroxyapatite-chitosan-PMMA bone cement", 1º de novembro de 2004). Mais uma vez, a porosidade obtida é do tipo aberta e interconectada, com as desvantagens da fragilidade ligada a essas estruturas internas, como mencionado acima, mas também com o risco de liberação de monômero de MMA não reagido e de partículas sólidas. Os poros formados nesse
20 tipo de cimento estão vazios após dissolução da quitosana pelos fluidos fisiológicos, ao contrário da presente invenção, em que as partículas sólidas flexíveis hidrofílicas permanecem capturadas dentro do cimento, o que
25 contribui para uma melhor resistência do osso que está mais próxima daquela do osso esponjoso.

Outra vantagem da presente invenção é transmitir aos cimentos cirúrgicos uma rigidez equivalente àquela do osso vertebral esponjoso pela utilização de uma fração de volume
30 menor de partículas hidrofílicas flexíveis calibradas, em

comparação com o terceiro componente líquido reivindicado na Patente EP 1592463 B1. Na verdade, em uma fração de volume idêntica, as partículas de gelatina reduzem mais a rigidez de cimentos acrílicos, sem a criação de porosidade interconectada, o que aumenta ainda mais a superfície específica de implantes acrílicos e, conseqüentemente, os riscos de geração e disseminação de restos do implante ou de liberação de componentes do cimento em quantidades tóxicas no corpo.

10 Embora a biocompatibilidade ou o reconhecimento de cimentos acrílicos por células ósseas tenha sido aprimorada pela introdução em formulações de partículas osteocondutoras como, por exemplo, fosfatos de cálcio, uma biointegração mecânica nunca foi observada. Uma
15 característica vantajosa da invenção é a criação de uma porosidade na superfície do cimento em contato com o osso ou porosidade aberta. Essa porosidade de superfície em função da biodegradação de partículas sólidas flexíveis hidrofílicas calibradas presentes na superfície do Cimento,
20 de acordo com a invenção e que entram em contato com os fluidos fisiológicos e os tecidos calcificados permitiria o recrescimento ósseo nos poros assim criados e asseguraria a biointegração mecânica do cimento dentro do corpo vertebral.

25 O polímero acrílico de acordo com a invenção é composto por pelo menos um pré-polímero de poli(metil metacrilato) (ou PMMA) e pelo menos um monômero de metil metacrilato (ou MMA) comumente usado para a preparação de cimentos acrílicos. Os copolímeros à base de metil
30 metacrilato-estireno também podem ser englobados dentro do

escopo da presente invenção. Os pós de pré-polímero são fornecidos como glóbulos. A massa molar desses pós varia entre 150.000 e 1.500.000 g/mol. O diâmetro médio das partículas varia entre 30 μm e 150 μm . O monômero é o éster metílico de ácido metacrílico. Monômeros e pré-polímeros como, por exemplo, MMA, PMMA e copolímeros de MMA-estireno para uso médico, são comercialmente disponíveis.

De acordo com uma característica preferida do presente pedido, o composto radiopaco inorgânico está presente no cimento acrílico e, dessa forma, presente por toda a vida do implante. Isso permite monitorar visualmente a injeção do cimento para evitar qualquer risco de extravasamento extra-ósseo, e torna possível efetuar o monitoramento médico pós-operatório. O composto radiopaco pode ser escolhido de compostos conhecidos compatíveis com uso médico. De preferência, ele é escolhido do grupo composto por sulfato de bário e dióxido de zircônio. Sulfato de bário (BaSO_4) é um agente radiopaco comumente usado em cimentos para a fixação de implantes, cujo caráter inócuo é reconhecido. Ele geralmente vem em forma de pó, no qual as partículas possuem um diâmetro médio de 1 a 10 μm . Dióxido de zircônio (ZrO_2) pode ser usado como uma alternativa. Ele é introduzido em forma de pó, no qual as partículas possuem um diâmetro médio de 20 μm .

Para aplicações em vertebroplastia ou cifoplastia, a composição radiopaca representa uma fração importante do cimento. Sua finalidade é injetar o cimento sob controle fluoroscópico contínuo. Ele pode ser constituído por um composto radiopaco, puro ou como uma mistura com outros ingredientes. Um fosfato de cálcio, em particular uma

hidroxiapatita fosfocálcica de fórmula $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$, pode ser usado vantajosamente. A introdução de fosfato de cálcio na composição fornece um efeito benéfico duplo, primeiramente por aumento da homogeneidade do cimento e
5 mais tarde por sua maleabilidade, e em segundo lugar pelo aumento de sua biocompatibilidade. Na verdade, sabe-se que a hidroxiapatita favorece o recrescimento ósseo por estimulação da atividade biológica de osteoblastos e sua proliferação. Ela foi estudada a esse respeito, embora sem
10 que suas propriedades mecânicas tenham sido empregadas proveitosamente. Alternativamente, na presente invenção, a hidroxiapatita pode ser substituída por um fosfato tricálcico (TCP). Vantajosamente, a composição radiopaca presente no Cimento, de acordo com a invenção compreende um
15 composto radiopaco e fosfato de cálcio.

O Cimento, de acordo com a invenção pode finalmente conter diversos reagentes que favorecem o controle da polimerização. Em particular, ele pode compreender, além dos ingredientes citados acima, uma quantidade eficaz de um
20 ou vários dos seguintes reagentes: um ativador químico da polimerização, um iniciador da polimerização, um estabilizador. Aqueles habilitados na técnica conhecem esses reagentes e como melhor utilizá-los.

Um iniciador de reação pode vantajosamente ser
25 escolhido de catalisadores da polimerização como, por exemplo, peróxido de benzoíla (BPO). O ativador ou acelerador da reação de polimerização é preferivelmente N,N-dimetil-para-toluidina (DMPT). O estabilizador, preferivelmente hidroquinona, pode ser adicionado para
30 evitar a polimerização prematura do monômero em função de

exposição ao calor ou à luz. Esses reagentes são eficientes em concentrações muito baixas, as quais aqueles habilitados na técnica sabem como ajustar em função da cinética necessária.

5 A introdução de partículas sólidas flexíveis hidrofílicas calibradas no cimento possui efeitos conseqüenciais sobre suas características físicas e químicas, particularmente sua injetabilidade, sua cinética de polimerização, bem como suas propriedades mecânicas. O
10 cimento ósseo de acordo com a invenção possui, em particular, um módulo de Young menor do que 1.500 MPa. Para a obtenção de propriedades funcionais ótimas, as proporções de ingredientes definidas pelo presente pedido devem ser repetidas.

15 A presente invenção assim revelada é adequada para uso médico dentro do contexto de preenchimento de ossos em várias partes do corpo humano. No entanto, devido a suas propriedades mecânicas, ela encontra uma aplicação particularmente vantajosa no caso de vertebroplastias ou
20 cifoplastias percutâneas, nas quais o cimento é injetado através de um trocar em um corpo vertebral fraturado.

 O Cimento, de acordo com a invenção possui boa fluidez nos minutos após os ingredientes terem sido colocados em contato e podem ser trabalhados por até 15 minutos ou até
25 mais após sua preparação. A reação de polimerização entre poli(metil metacrilato) e o monômero provoca a solidificação do cimento. A temperatura no corpo vertebral durante polimerização é de menos de 60°C. No presente pedido, o termo "cimento" ou "cimento fluido" corresponde
30 ao cimento como ele aparece após mistura dos ingredientes.

A composição do cimento será considerada como aquela do cimento fluido pronto para uso, antes da solidificação.

Um cimento ósseo de acordo com a invenção pode ser obtido pela preparação de uma composição binária que resulta da mistura de uma fase em pó P, que compreende principalmente poli(metil metacrilato), com uma fase líquida L, que compreende principalmente monômero de metil metacrilato em uma proporção P/L entre 3 e 4,6. De preferência, P/L está entre 3,4 e 4.

10 As partículas sólidas flexíveis calibradas são igualmente bem incorporadas em uma ou outra das duas fases P ou L. De preferência, elas são incorporadas na fase em pó P.

O pó de pré-polímero de poli(metil metacrilato), o monômero de metil metacrilato e a composição radiopaca, por um lado, e as partículas sólidas flexíveis hidrofílicas, por outro lado, são vantajosamente fornecidos em uma proporção de peso entre 2 e 100. De preferência, a referida proporção está entre 4 e 9. Dessa forma, foi determinado que a formulação ótima é aquela na qual a proporção de cimento é mínima e para a qual as propriedades mecânicas são as menores, adaptadas àquelas do osso vertebral esponjoso.

A Composição binária, de acordo com a invenção preferivelmente compreende uma quantidade eficaz de um ou vários dos seguintes reagentes:

- no componente líquido L, um ativador químico da polimerização e um estabilizador;
- no componente em pó P, um iniciador da polimerização.

Por exemplo, o componente líquido L pode compreender de 0,7% a 2,5% de DMPT e 20 ppm de hidroquinona. O componente em pó P pode compreender de 0,2% a 2% de peróxido de benzoíla. De preferência, o componente líquido
5 L contém 1% de DMPT, enquanto o componente em pó P contém entre 0,3% e 0,35% de peróxido de benzoíla.

Quando usados no teatro de operações, os dois componentes, em pó e líquido, são misturados juntos. Nesse momento, a fase em pó se dissolve parcialmente na fase
10 líquida, gerando, dessa forma, uma mistura que deve ser suficientemente fluida para ser capaz de ser injetada em um corpo vertebral. Durante a mistura, o ativador e o iniciador reagem para produzir radicais livres. Esses radicais iniciam a reação de polimerização, levando ao
15 endurecimento progressivo do cimento, de acordo com a cinética necessária.

Uma vez pronto, o Cimento, de acordo com a invenção reagirá para formar uma massa sólida em um intervalo de tempo relativamente curto (de vários minutos a várias
20 dezenas de minutos), com a formulação aqui reivindicada endurecendo em no mínimo 15 minutos. É óbvio que os ingredientes que reagem em conjunto devem ser misturados apenas no momento de uso. Por essa razão é útil se beneficiar de uma composição binária constituída por duas
25 pré-misturas de ingredientes que simplesmente precisam ser combinadas para preparar o Cimento, de acordo com a invenção. Essas pré-misturas, uma em forma de pó P, que contém principalmente o pré-polímero de poli(metil metacrilato), a outra em forma líquida L, que contém
30 principalmente o monômero de metil metacrilato, constituem

os dois componentes da referida composição binária.

O dispositivo de acordo com a invenção pode vantajosamente ser usado para a preparação de um cimento fluido para uso médico para o preenchimento do corpo 5 vertebral.

De acordo com uma modalidade alternativa vantajosa, o componente em pó P compreende 1% a 36% de partículas flexíveis, preferivelmente entre 13% e 25% por peso em relação ao peso de pó.

10 Os exemplos seguintes facilitarão a compreensão da invenção, sem, no entanto, limitar seu escopo.

As seguintes abreviações são usadas:

	PMMA:	poli(metil metacrilato)
	MMA:	metil metacrilato
15	BPO:	peróxido de benzoíla
	BaSO ₄ :	sulfato de bário
	ZrO ₂ :	dióxido de zircônio
	HAP:	hidroxiapatita fosfocálcica
	DMTP:	dimetil-para-toluidina
20	HQ:	hidroquinona
	P/L:	proporção fase em pó / fase líquida, por peso.

EXEMPLO 1: Composição binária com 13% por peso de gelatina em relação ao peso de pó (10% por peso de gelatina, em 25 relação ao peso de cimento)

Fase em pó (% de pó)	
PMMA	43
BPO	0,4
ZrO ₂	39,2
30 HAP	4,4

Gelatina 13

Fase líquida (% de pó)

MMA 99

DMPT 1

5 HQ 20 ppm

em que $P/L = 3,4$

Módulo de Young final = 1.000 MPa

EXEMPLO 2: Composição binária com 25% por peso de gelatina em relação ao peso de pó, (20% por peso de gelatina, em
 10 **relação ao peso de cimento)**

Fase em pó (% de pó)

PMMA 37,1

BPO 0,4

ZrO₂ 33,7

15 HAP 3,8

Gelatina 25

Fase líquida (% de pó)

MMA 99

DMPT 1

20 HQ 20 ppm

em que $P/L = 4$

Módulo de Young final = 500 MPa

EXEMPLO 3: Método de preparação de um cimento ósseo com rigidez adequada

25 **- Componente em pó**

A fase em pó é obtida por mistura dos vários ingredientes.

- Componente líquido:

A fase líquida é preparada por dissolução de
 30 hidroquinona no monômero de metil metacrilato. A agitação é

mantida até a dissolução completa. DMPT é então adicionado.

As duas fases são embaladas separadamente em recipientes adequados à sua conservação. Os kits de preparação instantânea compreendem um recipiente que contém
5 a fase líquida e um recipiente que contém a fase em pó.

- Composição binária

Durante uso no teatro de operações, os recipientes são abertos e seus conteúdos são misturados juntos. O pó se dissolve rapidamente na fase líquida, gerando uma mistura
10 fluida que é injetada no corpo vertebral do paciente através de uma tubulação adequada. O iniciador de BPO e o ativador de DMPT reagem para formar radicais livres que iniciam a reação de polimerização do cimento. O cirurgião então possui pelo menos quinze minutos ou tanto para
15 operar, controlando continuamente o procedimento por fluoroscopia.

EXEMPLO 4: Testes de adequabilidade ao Padrão ISO 5833

O Padrão ISO 5833, intitulado "Implants for Surgery - Acrylic Resin Cements", define as características
20 necessárias por regulamentações e os testes-padrão que permitem que essas características sejam quantificadas. As composições descritas nos exemplos 1 e 2 mencionados acima foram testadas para determinar seu tempo de endurecimento e a temperatura máxima alcançada durante a polimerização.

25 Os resultados obtidos para as duas composições dos exemplos 1 e 2, bem como para a composição de controle sem gelatina, são mostrados na Tabela 1.

Todos os procedimentos são descritos em detalhe no Padrão ISO 5833.

30 Tabela 1

Composição	Tempo de endurecimento (min)	Temperatura máxima (°C)
Exemplo 1	20,26 ± 0,44	52,0 ± 3,2
Exemplo 2	19,96 ± 0,43	47,2 ± 2,0
Controle	18,24 ± 0,24	69,3 ± 2,1

Deve ser observado que suas características atendem às especificações definidas previamente para cimentos ósseos usados em vertebroplastia percutânea (tempo de endurecimento maior do que 15 minutos, fluoroscopia opaca).

5 EXEMPLO 5: Propriedades mecânicas

Uma segunda série de testes está relacionada às propriedades mecânicas do cimento instalado, em outras palavras, seu módulo de compressão de Young. Esse parâmetro foi determinado em intervalos regulares (4, 24 horas, 3, 8 e 14 dias) em amostras de teste condicionadas de acordo com o Padrão ISO 5833 e colocadas em água destilada a 37°C sob agitação lenta. Os resultados obtidos com as composições citadas nos exemplos 1 e 2 e com o cimento de controle sem gelatina são mostrados na Figura 1. Para comparação, será lembrado que o módulo de compressão de Young do osso vertebral esponjoso humano está entre 100 e 800 Mpa.

REIVINDICAÇÕES

1. Cimento ósseo injetável para o preenchimento de ossos com propriedades mecânicas equivalentes àquelas do osso vertebral esponjoso, caracterizado por compreender: 70
5 a 99% por peso de um polímero acrílico combinado com um composto radiopaco do tipo inorgânico e 1 a 30% por peso de partículas sólidas flexíveis hidrofílicas calibradas capazes de absorver fluidos fisiológicos, sem criar uma porosidade interconectada.

10 2. Cimento, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que as partículas sólidas flexíveis hidrofílicas calibradas são escolhidas de gelatina, poli(sebacato de glicerol), ou uma mistura destes.

15 3. Cimento, de acordo com a reivindicação 1 ou 2, caracterizado pelo fato de que as partículas sólidas flexíveis hidrofílicas calibradas possuem um diâmetro médio entre 50 e 1.000 μm .

20 4. Cimento, de acordo com a reivindicação 3, caracterizado pelo fato de que as partículas sólidas flexíveis hidrofílicas calibradas possuem um diâmetro médio entre 300 e 1.000 μm .

25 5. Cimento, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1, 2, 3 ou 4, caracterizado por compreender 10 a 20% por peso de partículas sólidas flexíveis hidrofílicas calibradas.

30 6. Cimento, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1, 2, 3, 4 ou 5, caracterizado pelo fato de que o polímero acrílico compreende pelo menos um pré-polímero de poli(metil metacrilato) e pelo menos um

monômero de metil metacrilato.

7. Cimento, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1, 2, 3, 4, 5 ou 6, caracterizado pelo fato de que o composto radiopaco inorgânico é sulfato de bário ou dióxido de zircônio.

8. Cimento, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1, 2, 3, 4, 5, 6 ou 7, caracterizado pelo fato de que o composto radiopaco inorgânico é combinado com um fosfato de cálcio.

9. Cimento, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 ou 8, caracterizado por compreender um ou mais dos seguintes reagentes: um ativador químico da polimerização, preferivelmente dimetil-para toluidina, um iniciador da polimerização, preferivelmente peróxido de benzoíla, um estabilizador, preferivelmente hidroquinona.

10. Cimento, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 ou 9, caracterizado por possuir um módulo de Young menor do que 1.500 MPa.

11. Composição binária para a preparação de um cimento ósseo de acordo com qualquer uma das reivindicações precedentes, caracterizada por compreender uma fase em pó P que compreende um poli(metil metacrilato) e uma fase líquida L que compreende um metil metacrilato, em que a proporção P/L está entre 3 e 4,6.

12. Composição binária, de acordo com com a reivindicação 11, caracterizada pelo fato de que a proporção P/L está preferivelmente entre 3,4 e 4.

13. Composição binária, de acordo com com a reivindicação 11, caracterizada pelo fato de que as

partículas sólidas flexíveis hidrofílicas calibradas estão incluídas na fase em pó P.

14. Composição binária, de acordo com com qualquer uma das reivindicações 11, 12 ou 13, caracterizada pelo fato de que o pó de pré-polímero de poli(metil metacrilato), o monômero de metil metacrilato e a composição radiopaca, por um lado, e as partículas sólidas flexíveis hidrofílicas, por outro lado, são fornecidos em uma proporção de peso entre 2 e 100.

15. Composição binária, de acordo com com a reivindicação 14, caracterizada pelo fato de que o pó de pré-polímero de poli(metil metacrilato), o monômero de metil metacrilato e a composição radiopaca, por um lado, e as partículas sólidas flexíveis hidrofílicas, por outro lado, são fornecidos em uma proporção de peso entre 4 e 9.

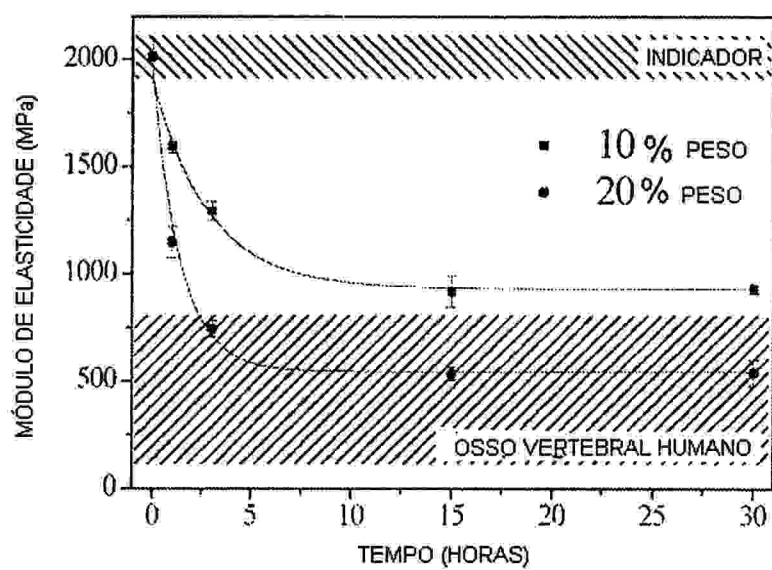


FIG 1

RESUMO**CIMENTO PARA PREENCHIMENTO ÓSSEO**

A presente invenção está relacionada a um cimento ósseo injetável para o preenchimento de ossos com 5 propriedades mecânicas equivalentes àquelas do osso vertebral esponjoso que compreende 70 a 99 % de pó de um polímero acrílico combinado com um composto radiopaco do tipo inorgânico e 1 a 30 % de pó de partículas sólidas flexíveis hidrofílicas calibradas, as referidas partículas 10 sólidas flexíveis hidrofílicas calibradas sendo escolhidas de gelatina, poli(sebacato de glicerol), ou uma mistura destes. Um cimento ósseo de acordo com a invenção é particularmente destinado à vertebroplastia, cifoplastia ou cimentoplastia.