

ITALIAN PATENT OFFICE

Document No.

102009901749275A1

Publication Date

20110110

Applicant

POLITECNICO DI TORINO

Title

CEMENTI OSSEI COMPOSITI A MATRICE DI PMMA, CONTENENTI VETRI E
VETROCERAMICI BIOATTIVI ED ANTIBATTERICI

DESCRIZIONE dell'invenzione industriale dal titolo:
"Cementi ossei compositi a matrice di PMMA, contenenti vetri e vetroceramici bioattivi ed antibatterici"

Di: POLITECNICO DI TORINO, nazionalità italiana,
Corso Duca degli Abruzzi, 24, 10129 TORINO

UNIVERSITA' DEGLI STUDI DI TORINO, nazionalità italiana,
Via Verdi, 8, 10124 TORINO

Inventori designati: Enrica VERNE', Marta MIOLA,
Sara FERRARIS, Alessandro MASSE', Alessandro BISTOLFI,
Maurizio CROVA, Giovanni MAINA

Depositata il: 10 Luglio 2009

DESCRIZIONE

La presente invenzione si riferisce a cementi ossei a base di polimeri acrilici in grado di promuovere l'osteointegrazione e prevenire contemporaneamente l'insorgenza di infezioni post-operatorie.

Nella pratica clinica, la fissazione cementata di protesi ortopediche (anca, ginocchio) prevede l'applicazione di cementi acrilici, tipicamente a base di polimetilmetacrilato (PMMA) polimerizzati in situ.

I cementi di PMMA sono tipicamente preparati da due componenti: un liquido ed una polvere. Il li-

quido include monomeri di metilmetacrilato (MMA), un acceleratore e/o un inibitore. La polvere include microsfele di PMMA, un iniziatore di polimerizzazione e/o un radio-opacizzante. Tali cementi favoriscono la stabilità della protesi, sia a breve sia a lungo termine, tramite un ancoraggio meccanico, ma non si integrano completamente con il tessuto osseo e presentano basse proprietà meccaniche. Il cemento a base di PMMA è anche utilizzato per la realizzazione di dispositivi protesici temporanei in caso di revisione.

Un ulteriore uso di questo materiale è la chirurgia spinale nel caso di frattura delle vertebre, dove il PMMA viene iniettato nella vertebra fratturata allo scopo di consolidarla.

Un significativo problema della chirurgia implantologica è il possibile sviluppo di infezioni. I dispositivi protesici temporanei sono utilizzati spesso proprio durante la fase di trattamento dell'infezione tramite somministrazione sistemica o localizzata di antibiotici.

Negli anni sono stati introdotti diversi accorgimenti per prevenire l'insorgenza delle infezioni periprotetiche; tuttavia, pur essendo diminuito il tasso di infezioni, il problema non è del tutto ri-

solto. Fin dagli anni Settanta, è nota la possibilità di introdurre gli antibiotici direttamente nel cemento osseo utilizzato per fissare la protesi, in modo da prevenire l'insediamento di germi all'interfaccia tessuto osseo-cemento-protesi. Da allora molte indagini sono state portate avanti per dimostrare l'efficacia di tale metodo, utilizzando diversi antibiotici e diversi cementi ossei.

Inoltre, è attualmente oggetto di discussione quale sia la modalità migliore per introdurre gli antibiotici nel cemento; infatti, la polvere del farmaco può essere addizionata a quella del polimero manualmente in sede di intervento, oppure la mescola può essere realizzata direttamente in sede di produzione, con tecniche industriali.

In particolare, l'utilizzo di cementi antibiotati commercialmente si è affermato principalmente nei paesi europei; per contro, negli Stati Uniti si preferisce introdurre l'antibiotico necessario manualmente, al momento dell'intervento.

Nonostante il gran numero di dati presenti in letteratura, pochi studi paragonano effettivamente cementi antibiotati prodotti commercialmente e cementi addizionati in situ con antibiotici. A tutt'oggi non esistono dati sufficienti ed esau-

rienti che comprovino l'efficacia dei cementi addizionati con antibiotici.

Sono anche noti cementi ossei bioattivi, contenenti PMMA, un vetro bioattivo preparato da SiO_2 - CaO - P_2O_5 e antibiotici. I vetri bioattivi descritti da L. L. Hench in *Bioceramics*, J. Am. Ceram. Soc. 81 [7] (1998), 1705-1728 si caratterizzano per il fatto di essere in grado di indurre un effettivo legame chimico con i tessuti ossei, grazie alla loro capacità di interagire con i fluidi biologici formando sulla loro superficie uno strato di idrossiapatite.

Se da un lato il loro impiego può migliorare le caratteristiche di osteointegrazione, resta aperto il problema relativo al conferimento al cemento osseo di adeguate e durevoli proprietà antibatteriche.

In questi cementi, il principio attivo antibiotico è normalmente miscelato con la fase polimerica e costituisce una terza fase nella composizione di cemento.

E' stato inoltre proposto l'impiego di cementi ossei di PMMA contenenti sali di metalli ad azione antibatterica; WO82/01990 descrive un cemento osseo per la cementazione di protesi che contiene polime-

tilmetacrilato, una carica di particelle di fibre di vetro o di quarzo ed un materiale atto a rilasciare ioni argento in forma di sale di argento colloidale. Anche in questo caso si tratta di una composizione trifasica, in cui risulta difficile regolare un rilascio prolungato degli ioni metallici ad azione antibatterica.

Uno scopo della presente invenzione è quello di fornire una nuova composizione di cemento osseo, particolarmente per l'impiego nella fissazione di protesi ortopediche, per chirurgia spinale o per la realizzazione di protesi temporanee, a base di polimeri acrilici che sia nel contempo idonea a promuovere il legame con il tessuto con il quale viene a contatto, e quindi l'integrazione del dispositivo protesico, ed idonea ad esplicare un'azione antibatterica prolungata.

In vista di tale scopo, costituisce oggetto dell'invenzione un cemento osseo avente le caratteristiche definite nelle rivendicazioni che seguono.

Nel cemento osseo oggetto dell'invenzione, il polimero acrilico è tipicamente polimetilmetacrilato (PMMA), ma può altresì essere costituito da un copolimero di metilmetacrilato e metilacrilato, oppure da un polimero di bisfenolo- α -glicidilmeta-

crilato (bis-GMA) o da loro miscele.

Il componente di vetro/vetroceramico è introdotto sotto forma di polvere nel componente polimerico del cemento osseo. La miscela così ottenuta è successivamente sottoposta a polimerizzazione in situ mediante mescolamento con il monomero liquido e l'attivatore. Tipicamente, in conformità con la tecnica convenzionale, la miscela di componente polimerico e componente di vetro/vetroceramico contiene preferibilmente un opacizzante ai raggi X in polvere, ad esempio biossido di zirconio e/o solfato di bario.

La frazione liquida contiene il monomero, tipicamente metilmetacrilato, in cui è disciolto un attivatore radicalico come ad esempio N-N-dimetil-p-toluidina. Si intende tuttavia che l'invenzione non è limitata alla scelta di specifici iniziatori e/o attivatori radicalici.

Nel cemento osseo polimerizzato, la percentuale di componente di vetro/vetroceramico è generalmente minore dell'80% in peso riferito al peso totale del cemento osseo ed è preferibilmente inferiore al 50% in peso, per consentire un'ottima omogeneizzazione con il componente polimerico acrilico. Sono preferite percentuali di componente di vetro/vetrocera-

mico da 10% a 50% in peso.

La granulometria delle polveri di vetro intesa come dimensione massima di granuli è tipicamente inferiore a 80 μm e preferibilmente inferiore a 20 μm .

Il componente di vetro/vetroceramico bioattivo contiene almeno i seguenti ossidi: SiO_2 , CaO , Na_2O , nonché almeno un ossido di argento, zinco e/o rame o loro miscele. Preferibilmente, il componente di vetro/vetroceramico comprende:

- SiO_2 : 40-60% in moli;
- CaO : 15-45% in moli;
- Na_2O : 5-25% in moli;
- Ag_2O : 0,1-10% in moli, preferibilmente 0,1-1% in moli; e/o
- ZnO : 0,1-20% in moli, preferibilmente 0,1-10% in moli; e/o
- CuO : 0,1-10% in moli; la quantità totale di ossidi di metallo ad azione antibatterica essendo preferibilmente non superiore a 20% molare.

Possono essere addizionati ulteriori ossidi, quali P_2O_5 , K_2O , MgO , Li_2O_3 , Al_2O_3 e B_2O_3 , singolarmente o come miscele di due o più degli ossidi citati. A titolo di esempio, ciascuno dei suddetti ossidi può essere utilizzato nella composizione di vetro

in accordo con le seguenti concentrazioni molari:

- P_2O_5 : 0-10% in moli, preferibilmente 1-5% in moli;
- K_2O : 0-10% in moli, preferibilmente 1-10%;
- MgO : 0-10% in moli, preferibilmente 1-8%;
- Al_2O_3 : 0-3% in moli, preferibilmente 1-3%;
- B_2O_3 : 0-3% in moli, preferibilmente 1-3%;
- CaF_2 : 0-10% in moli, preferibilmente 1-9%;

Il componente di vetro/vetroceramico può essere ottenuto mediante processo di fusione di precursori degli ossidi sopra citati, tipicamente carbonati. Alternativamente, il componente di vetro/vetroceramico può essere ottenuto mediante il processo sol-gel.

Il procedimento di sintesi sol-gel di per sé noto è attuato mediante miscelazione di alcossidi dei metalli in soluzione, seguito da idrolisi, gelatinizzazione e cottura.

L'elemento antibatterico può essere inserito nella composizione come ossido al momento della sintesi del vetro (o vetroceramico) oppure in forma ionica, in seguito alla sintesi, attraverso processi di scambio ionico da soluzioni, ad esempio secondo il procedimento descritto in ns brevetto EU: EP 1 819 372.

Ulteriori vantaggi e caratteristiche del cemento osseo secondo l'invenzione risulteranno dagli esempi che seguono.

Nei disegni annessi:

- la fig. 1 illustra micrografie SEM ed un'analisi EDS di un cemento composito preparato secondo l'esempio 4b;
- la fig. 2 illustra l'alone di inibizione di cementi compositi preparati secondo l'esempio 3;
- la fig. 3 illustra l'alone di inibizione di cementi compositi preparati secondo l'esempio 4b; e
- la fig. 4 è un diagramma che illustra il trend di rilascio di ione argento da cementi compositi preparati secondo l'esempio 3.

Esempio 1 - Preparazione del componente di vetro bioattivo

E' stato preparato un vetro bioattivo avente la seguente composizione:

- SiO_2 : 57% in moli
- CaO : 34% in moli
- Na_2O : 6% in moli
- Al_2O_3 : 3% in moli

Il vetro è stato preparato utilizzando, come precursori degli ossidi, SiO_2 , CaCO_3 , Na_2CO_3 Al_2O_3 .

Il processo di fusione è stato condotto a tem-

peratura di circa 1400°C-1550°C ed il fuso è stato versato in acqua per l'ottenimento di polveri.

La polvere così ottenuta è stata macinata e sottoposta a setacciatura ad una dimensione inferiore a 20 µm. Le polveri sono state addizionate di ioni argento per sostituzione di ioni sodio tramite scambio ionico in soluzioni acquose di nitrato di argento, ottenendo una composizione finale del vetro pari a:

- SiO₂: 57% in moli
- CaO: 34% in moli
- Na₂O: 5,9% in moli
- Al₂O₃: 3% in moli
- Ag₂O: 0,1% in moli

ESEMPIO 2 - Preparazione del componente di vetro bioattivo

Si è proceduto alla sintesi come nell'esempio 1, includendo però l'ossido di argento come Ag₂CO₃ direttamente fra i precursori, con ottenimento di un vetro avente la seguente composizione molare:

- SiO₂: 50% in moli
- CaO: 24% in moli
- Na₂O: 22,2 % in moli
- Al₂O₃: 0,7 % in moli
- P₂O₅: 1,4 % in moli

- B_2O_3 : 1,4 % in moli
- Ag_2O : 0,3 % in moli

Esempio 3 - Preparazione del cemento

La polvere ottenuta nell'esempio 1 è stata miscelata con un componente polimerico di polimetilmetacrilato secondo le seguenti proporzioni:

- PMMA: 50% in peso
- componenti di vetro: 50% in peso

ESEMPIO 4 - Preparazione del cemento

La polvere ottenuta nell'esempio 2 è stata miscelata con un componente polimerico di polimetilmetacrilato secondo le seguenti proporzioni:

Esempio 4a

- PMMA: 70 % in peso
- componenti di vetro: 30 % in peso

Esempio 4b

- PMMA: 50% in peso
- componenti di vetro: 50% in peso

Le prove effettuate hanno dimostrato che i vetri/vetroceramici bioattivi, anche quando inclusi nella composizione polimerica acrilica, sono in grado di promuovere la formazione di uno strato di idrossiapatite sulla loro superficie a seguito della reazione con i fluidi fisiologici simulati.

Si riporta a titolo di esempio una micrografia

della superficie di un cemento composito preparato secondo l'esempio 4b dove si osserva la formazione di idrossiapatite dopo immersione in soluzione fisiologica simulata per 28 giorni (fig. 1).

La presenza di una fase bioattiva che risulta esposta sulla superficie del cemento fa sì che questa struttura promuova, in vivo, il legame con il tessuto con il quale viene a contatto e quindi l'integrazione della protesi così cementata. La presenza del componente di vetro/vetroceramico ha anche il vantaggio di diminuire l'aumento locale della temperatura, dovuto all'esotermicità della reazione di polimerizzazione, con indiscussi vantaggi a carico dell'osso a diretto contatto con il cemento.

Inoltre, l'aggiunta della seconda fase vetro-sa/vetroceramica non altera le proprietà di lavorabilità e di indurimento del materiale.

La presenza della fase inorganica nel cemento osseo contribuisce inoltre ad aumentare le proprietà meccaniche del cemento.

Variando opportunamente la composizione del vetro ed i parametri di introduzione dell'ossido antibatterico è possibile modulare il grado di bioattività del cemento, la cinetica di rilascio degli

ioni metallici e le proprietà meccaniche del materiale composito a seconda delle particolari esigenze applicative.

I test di antibattericità del cemento osseo sono state eseguiti utilizzando entrambe le tipologie di cementi citati negli esempi 3 e 4.

L'effetto antibatterico dei cementi compositi è stato valutato tramite il test dell'alone di inibizione secondo gli standard NCCLS (National Committee for Clinical Laboratory). Tale prova prevede la preparazione di una soluzione a concentrazione batterica nota e lo spargimento di un'aliquota di tale soluzione su piastre Mueller Hinton, che permettono una veloce proliferazione batterica. I campioni vengono posizionati sulle piastre contenenti i batteri e incubati a 35°C per 24 ore. Al termine dell'incubazione si va ad osservare e misurare la zona all'interno della quale i batteri non sono cresciuti.

I test antibatterici sono stati eseguiti utilizzando un ceppo standard di *Staphylococcus Aureus*, uno dei ceppi batterici maggiormente coinvolto nello sviluppo di infezioni.

La fig. 2 mostra il confronto fra il cemento osseo realizzato in conformità con l'esempio 3 e un

cemento caricato con polveri dello stesso vetro bioattivo privo di ossido di argento.

La fig. 3 evidenzia l'effetto antibatterico ottenuto con i cementi descritti nell'esempio 4b.

I risultati delle prove dimostrano inoltre che il cemento osseo secondo l'invenzione consente di ottenere un rilascio prolungato di ioni del metallo ad attività antibatterica con un'attività che si estende per periodi da circa 7 giorni a maggiore di un mese e che risulta perciò vantaggiosa, rispetto ai tempi limitati di attività antibatterica di cementi ossei caricati con antibiotici.

RIVENDICAZIONI

1. Cemento osseo comprendente un componente polimerico acrilico ed un componente inorganico comprendente un vetro o vetroceramico bioattivo, caratterizzato dal fatto che il componente inorganico comprende almeno un ossido di metallo ad azione antibatterica, ove detto componente di vetro o vetroceramico è suscettibile di rilasciare ioni di detto metallo a contatto con fluidi fisiologici.

2. Cemento osseo secondo la rivendicazione 1, caratterizzato dal fatto che comprende:

- da 10% a 80% in peso di componente vetroso vetroceramico e
- da 20% a 90% in peso di componente polimerico acrilico, riferito al peso totale di detti componenti.

3. Cemento osseo secondo le rivendicazioni 1 o 2, caratterizzato dal fatto che il componente di vetro o vetroceramico comprende:

- SiO_2 : da 40 a 60% in moli;
- CaO : da 15 a 45% in moli;
- Na_2O : da 5 a 25% in moli;

ed almeno un ossido metallico scelto tra ossidi argento, ossido di zinco ed ossido di rame e loro miscele.

4. Cemento osseo secondo la rivendicazione 3, caratterizzato dal fatto che comprende uno o più dei seguenti ossidi metallici:

- Ag_2O : da 0,1 a 10% in moli, preferibilmente da 0,1 a 1% in moli;
- ZnO : da 0,1 a 20% in moli, preferibilmente da 0,1 a 10% in moli;
- CuO : da 0,1 a 10% in moli, preferibilmente da 0,1 a 1% in moli;

o miscele dei suddetti ossidi, la quantità di ossidi metallo antibatterico essendo non superiore a 20% in moli.

5. Cemento osseo secondo la rivendicazioni 3 o 4, caratterizzato dal fatto che comprende inoltre uno o più dei seguenti ossidi metallici o loro miscele

- P_2O_5 : da 0 a 10% in moli, preferibilmente da 1 a 5;
- K_2O : 0-10% in moli, preferibilmente da 1 a 10%;
- MgO : 0-10% in moli, preferibilmente da 1 a 8%;
- Al_2O_3 : 0-3% in moli, preferibilmente da 1% a 3%;
- B_2O_3 : 0-3% in moli, preferibilmente da 1 a 3%;
- CaF_2 : 0-10% in moli, preferibilmente da 1 a 9%.

6. Cemento osseo secondo una qualsiasi delle rivendicazioni precedenti caratterizzato dal fatto

che il componente polimerico comprende polimetilmetacrilato e/o copolimeri di metilmetacrilato e metilacrilato o polimero di bisfenolo-alfa-glicidilmetacrilato.

7. Composizione per la produzione di un cemento osseo comprendente:

- una fase in polvere includente un componente di polimero acrilico ed un componente di vetro o vetroceramico secondo una qualsiasi delle rivendicazioni 3 a 5 ed opzionalmente includente un iniziatore di polimerizzazione e/o un agente radio-opacizzante; e
- una fase liquida includente un monomero acrilico ed opzionalmente un acceleratore e/o un inibitore di polimerizzazione.

8. Composizione secondo la rivendicazione 7, caratterizzata dal fatto che detta fase in polvere comprende:

- da 10% a 80% in peso di componente di vetro o vetroceramico; e
- da 20% a 90% in peso di componente polimerico acrilico, riferito al peso totale di detti componenti.

9. Composizione secondo la rivendicazione 8, caratterizzata dal fatto che detto componente di ve-

tro o vetroceramico comprende da 10% a 50% in peso riferito al peso totale di detta fase in polvere.

10. Cemento osseo secondo una qualsiasi delle rivendicazioni precedenti, per l'impiego nella fissazione di protesi ortopediche.

11. Cemento osseo secondo una qualsiasi delle rivendicazioni 1 a 9, per l'impiego come materiale di consolidamento cementante in chirurgia spinale.

12. Cemento osseo secondo una qualsiasi delle rivendicazioni 1 a 9, per l'impiego nella produzione di protesi temporanee.

CLAIMS

1. A bone cement comprising an acrylic polymeric component and an inorganic component comprising a bioactive glass or glass-ceramics, characterised in that the inorganic component comprises at least a metal oxide having an anti-bacterial activity, wherein said glass or glass-ceramics is adapted to release ions of said metal in contact with physiological fluids.

2. A bone cement according to claim 1, characterised in that it comprises:

- from 10% to 80% by wt. of the glass or glass-ceramics component and
- from 20% to 90% by wt. of acrylic polymeric component, referred to the weight of said components.

3. A bone cement according to claims 1 or 2, characterised in that the glass or glass-ceramic component comprises:

- SiO_2 : from 40% to 60% by moles;
- CaO : from 15% to 45% by moles
- Na_2O : from 5% to 25% by moles;

and at least a metal oxide selected from silver oxides, zinc oxide and copper oxide and mixtures thereof.

4. A bone cement according to claim 3, characterised in that it comprises one or more of the following metal oxides:

- Ag_2O : from 0.1% to 10% by moles, preferably from 0.1% to 1% by moles;
- ZnO : from 0.1% to 20% by moles, preferably from 0.1% to 10% moles;
- CuO : from 0.1% to 10% by moles, preferably from 0.1% to 1% by moles;

or mixtures of said oxides, the amount of anti-bacterial metal oxide being not higher than 20% by moles.

5. A bone cement according to claims 3 or 4, characterised in that it further comprises one or more of the following metal oxides or mixtures thereof:

- P_2O_5 : from 0% to 10% by moles, preferably from 1% to 5%;
- K_2O : 0-10% by moles, preferably from 1% to 10%;
- MgO : 0-10% by moles, preferably from 1% to 8%;
- Al_2O_3 : 0-3% by moles, preferably from 1% to 3%;
- B_2O_3 : 0-3% by moles, preferably from 1% to 3%;
- CaF_2 : 0-10% by moles, preferably from 1% to 9%.

6. A bone cement according to any of the preceding claims, characterised in that the polymeric component comprises polymethylmethacrylate and/or me-

thylmethacrylate and methylacrylate copolymers or a polymer of bisphenol-alpha-glycidylmethacrylate.

7. A composition for the production of a bone cement comprising:

- a powder phase including an acrylic polymer component and a glass or glass-ceramic component according to any of claims 3 to 5 and optionally including a polymerisation initiator and/or a radio-opacifying agent; and
- a liquid phase including an acrylic monomer and optionally a polymerisation accelerator and/or inhibitor.

8. A composition according to claim 7, characterised in that said powder phase comprises:

- from 10% to 80% by wt. of glass or glass-ceramic component; and
- from 20% to 90% by wt. of acrylic polymeric component, referred to the total weight of said components.

9. A composition according to claim 8, characterised in that said glass or glass-ceramic component comprises from 10% to 50% by wt. referred to the total weight of said powder phase.

10. A bone cement according to any of the preceding claims, for use in the fixation of orthopaedic

prostheses.

11. A bone cement according to any of claims 1 to 9, for use as reinforcement cementing material in spinal surgery.

12. A bone cement according to any of claims 1 to 9, for use in the production of temporary prostheses.

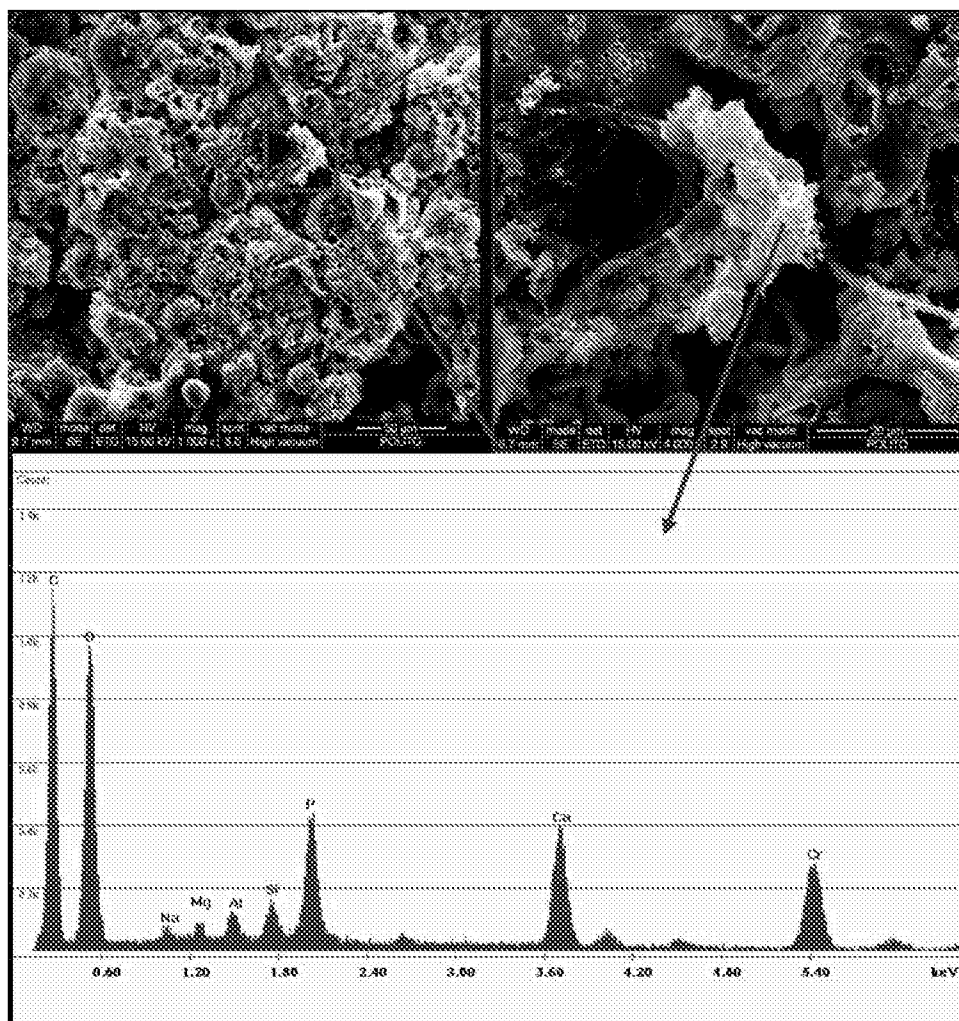


FIG. 1

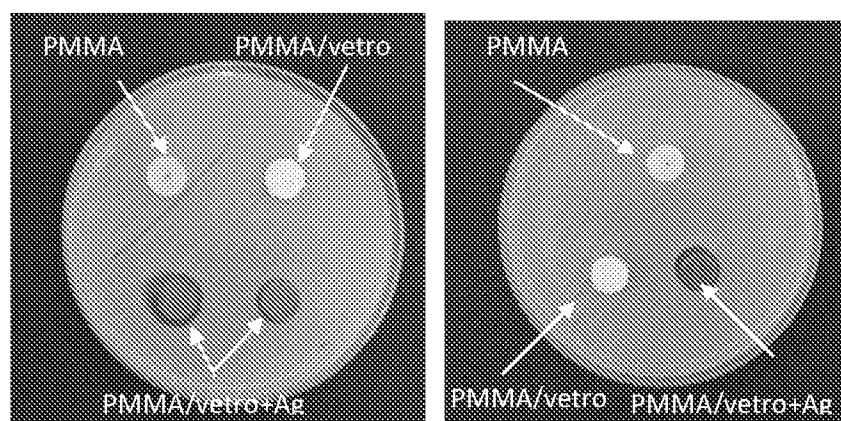


FIG. 2

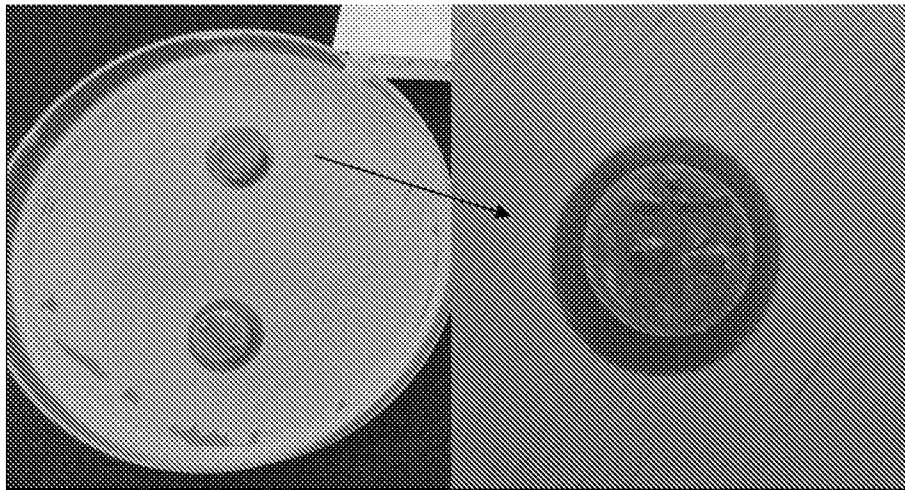


FIG. 3

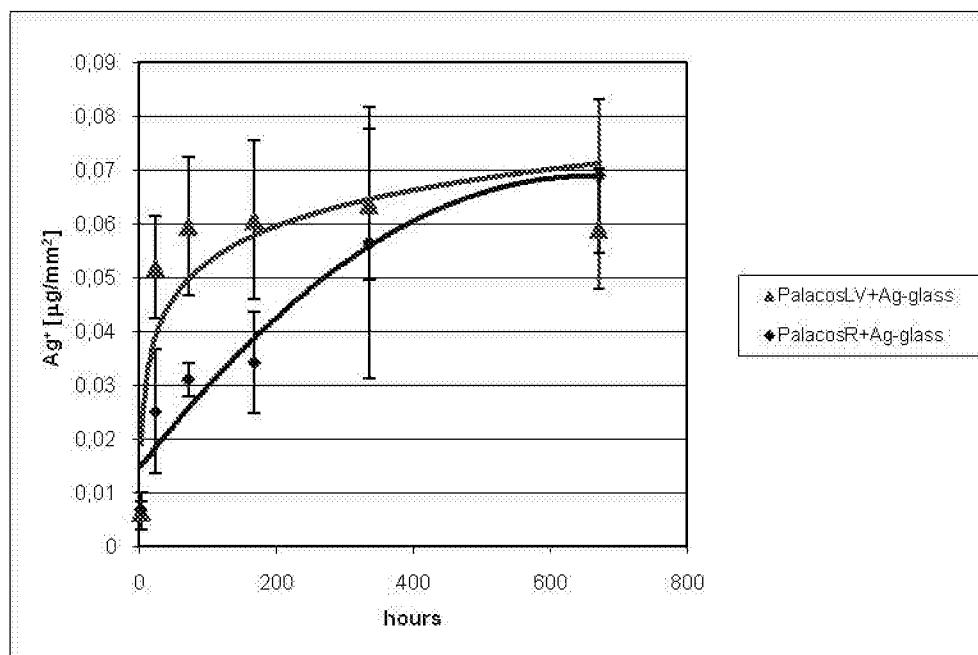


FIG. 4