

ITALIAN PATENT OFFICE

Document No.

102010901838973A1

Publication Date

20111113

Applicant

POLITECNICO DI TORINO

Title

CEMENTI OSSEI COMPOSITI INIETTABILI, OSTEOINDUTTIVI ED A RILASCIO
DI FARMACI

DESCRIZIONE dell'invenzione industriale dal titolo:

"Cementi ossei compositi iniettabili, osteoinduttivi ed a rilascio di farmaci"

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

Inventori designati: Chiara VITALE BROVARONE, Enrica VERNE', Mauro BERGUI, Barbara ONIDA, Francesco BAINO, Marta MIOLA, Sara FERRARIS, Francesca TALLIA
Depositata il: 13 Maggio 2010

DESCRIZIONE

La presente invenzione si riferisce ad una composizione iniettabile per l'impiego nel riempimento e consolidamento osseo in chirurgia e terapia.

In particolare, l'invenzione si riferisce a cementi ossei iniettabili, sia per il trattamento di fratture indotte da osteoporosi o da traumi, sia per il riempimento di lacune dovute ad esempio alla riduzione della massa ossea per asportazione di tumori o di cisti.

Inoltre, tale invenzione può risultare utile per rinforzare la struttura ossea in vista dell'impianto di viti o protesi.

La richiesta di tali materiali è in continua crescita a causa dell'aumento della durata della

vita media.

I cementi ossei sono spesso preparati sotto forma di paste che possono essere iniettate direttamente nel sito di frattura ed indurendo riempiono il vuoto (o consolidano la frattura) e supportano l'osso circostante. Risulta evidente che tali sostituti ossei devono garantire una buona stabilità in tempi rapidi e prevenire i micromovimenti che possono ritardare o inibire la rigenerazione del tessuto: il materiale iniettato deve, quindi, indurire rapidamente ed essere solidale al tessuto osseo.

La presente invenzione si riferisce a materiali iniettabili da utilizzare in varie situazioni patologiche o traumatiche in chirurgia maxillo-facciale ed ortopedica, e altresì in applicazioni di neurochirurgia quali vertebroplastica e cifoplastica.

Queste tecniche chirurgiche spinali sono utilizzate nel trattamento delle fratture vertebrali da osteoporosi, delle fratture traumatiche e in particolari casi di tumori vertebrali, allo scopo di stabilizzare il più possibile il corpo vertebrale indebolito, per alleviare il dolore dovuto alla frattura, ormai elevato e persistente; inoltre, la

cifoplastica consente anche di ripristinare l'altezza della vertebra ad un livello quanto più possibile vicino a quello fisiologico e correggere eventuali deformità cifotiche causate dalla frattura.

Queste tecniche chirurgiche sono sempre più diffuse poiché spesso, infatti, il dolore provocato da una frattura vertebrale impone un allettamento più o meno prolungato. In pazienti in buone condizioni generali questo è tollerato senza eccessivi problemi, con risoluzione dei sintomi e recupero dell'autonomia in tempi rapidi nella maggior parte dei casi.

In pazienti "critici", invece, l'allettamento rappresenta un importante fattore di rischio per l'insorgenza di co-morbidità severa: si tratta sia di pazienti a prognosi limitata ("grande anziano", malati con tumori solidi e malattia poco controllata), sia di malati con prognosi potenzialmente ottima una volta superata la fase acuta (epatopatici gravi in attesa o nell'immediato post-trapianto, pazienti ematologici in corso di chemioterapia o trapianto di midollo). In questi casi la stabilizzazione percutanea con vertebroplastica o cifoplastica permette una rapida ripresa della stazione

eretta e della deambulazione, evitando la comorbidità legata all'allettamento ed all'uso di analgesici maggiori.

Tali procedure vengono normalmente eseguite iniettando per via percutanea un cemento acrilico (a base di polimetilmetacrilato - PMMA) direttamente all'interno del corpo vertebrale (in caso di vertebroplastica) o all'interno di una cavità creata nel corpo vertebrale attraverso il rigonfiamento di un palloncino (in caso di cifoplastica).

Dopo la fase di iniezione il cemento indurisce attraverso processi di polimerizzazione e/o reticolazione generando un'immediata sensazione di sollievo al paziente diminuendo od annullando il dolore grazie alla stabilizzazione del corpo vertebrale.

Dopo l'iniezione e l'indurimento, il PMMA viene gradualmente inglobato da materiale fibroscicatriziale che lo rende solidale con l'osso ma non viene né riassorbito, né osteointegrato. Ne consegue che l'osso contenente il PMMA ha caratteristiche meccaniche diverse dall'osso adiacente, con possibili conseguenze sulla sua stabilità (nel caso della vertebroplastica/cifoplastica il rischio di fratture secondarie di vertebre adiacenti quella

trattata è ben documentato).

Le complicazioni sono legate soprattutto al possibile stravasamento di cemento al di fuori della vertebra, all'aumento di temperatura localizzato durante l'indurimento dei cementi acrilici e, nel caso di pazienti gravemente immunodepressi, alle infezioni. Le principali caratteristiche che tali cementi devono possedere sono una facile iniettabilità, radio-opacità, proprietà meccaniche dopo l'indurimento simili a quelle di un corpo vertebrale sano.

Idealmente, soprattutto per pazienti con lunga aspettativa di vita, il materiale indurito dovrebbe venire gradualmente degradato nel corso dei fenomeni di osteointegrazione in vivo, con cinetiche compatibili con la ricrescita dell'osso sano.

Infatti, i cementi a base di materiali bioinerti costituiscono un impianto permanente e, dunque, poco indicato in pazienti con lunga aspettativa di vita.

A tale proposito, il solfato di calcio emi-idrato (noto comunemente come "gesso di Parigi"), $\text{CaSO}_4 \cdot 0.5\text{H}_2\text{O}$ è stato uno dei primi materiali studiati per sostituzioni ossee e la sua elevata biocompatibilità, nonché la sua capacità di essere riassorbi-

to sono ampiamente documentate.

Uno scopo della presente invenzione è quello di fornire una nuova composizione iniettabile, utile per gli scopi sopra citati, in particolare una composizione che permetta di conseguire una rapida rigenerazione ossea.

Un altro scopo dell'invenzione è quello di fornire una composizione che consenta di veicolare nel sito di iniezione sostanze biologicamente attive.

In vista di tali scopi, costituisce oggetto dell'invenzione una composizione iniettabile avente le caratteristiche definite nelle rivendicazioni che seguono, nonché il cemento osseo che ne risulta.

La composizione secondo l'invenzione, quando applicata ad un'area affetta di un paziente, forma un cemento osseo composito comprendente una fase fungente da matrice ed almeno una fase dispersa.

La fase fungente da matrice può essere formata da una polvere biocompatibile che, a contatto con un liquido, sia in grado di originare una soluzione dalla quale precipitano una o più fasi cristalline. In alternativa, la matrice può essere formata da un

materiale in polvere biocompatibile che posto a contatto con un opportuno liquido polimerizzabile, sia in grado di dare origine a un materiale solido meccanicamente resistente.

Il materiale di matrice può essere un materiale organico o inorganico; il materiale preferito è il solfato di calcio emi-idrato, preferibilmente α -solfato di calcio emi-idrato, eventualmente includente particelle di solfato di calcio di-idrato allo scopo di migliorare l'iniettabilità della composizione. Il solfato di calcio emi-idrato si converte in di-idrato a contatto con l'acqua, rendendo l'impasto sovrassaturo rispetto al solfato di calcio di-idrato che precipita sotto forma di cristalli aghiformi che si intrecciano tra di loro provocando prima la presa e poi l'indurimento del materiale iniettato.

La matrice a base di solfato di calcio è completamente riassorbibile a contatto con i fluidi fisiologici in un periodo di tempo mediamente poco superiore al mese.

Materiali inorganici di matrice possono comprendere, inoltre, miscele di fosfati di calcio che a contatto con soluzioni acquose danno origine a fasi idrate o miscele di fosfati di calcio e solfa-

to di calcio emi-idrato.

Possono inoltre essere contemplate matrici organiche non bioriassorbibili, come ad esempio polimetilmetacrilato, bisfenolo-glicidilmetacrilato (bis-GMA), acidi grassi di varia composizione in presenza del rispettivo agente attivatore o reticolante e così pure matrici organiche riassorbibili, quali il chitosano, la gelatina, idrogeli e acido polipropilenglicol-co-fumarico reticolato o suscettibile di reticolazione.

Possono essere contemplate miscele dei materiali sopra citati.

La composizione iniettabile oggetto dell'invenzione comprende inoltre almeno una seconda fase che, nel cemento osseo composito, funge da fase dispersa. Tale fase dispersa comprende un materiale a base di silice, contenente eventualmente altri ossidi, quali CaO e P_2O_5 ed è caratterizzata da un'elevata superficie specifica superiore a $100 \text{ m}^2/\text{g}$.

Preferiti sono materiali porosi, con una dimensione dei pori compresa nel campo dei mesopori, ovvero tipicamente da 2 nm a 50 nm.

Particolarmente preferiti sono vetri bioattivi porosi ottenuti mediante il metodo sol-gel e in particolare i vetri bioattivi mesoporosi.

I biovetri mesoporosi sono una particolare classe di nanomateriali a base silice, ossia materiali le cui caratteristiche sono controllabili su scala nanometrica, la cui peculiarità accomunante è la presenza di nanopori ordinati con dimensione compresa nell'intervallo $2 \div 50$ nm.

La produzione dei vetri bioattivi mesoporosi avviene attraverso il metodo sol-gel, che ha il vantaggio di essere economico e semplice ed è utilizzato per realizzare materiali ceramici partendo da precursori in fase liquida. Tale metodo viene coniugato con una strategia di autoassemblaggio sopramolecolare di opportune molecole anfifiliche, ossia di un surfattante organico. In particolare, l'inserimento di questo agente nel tradizionale processo di produzione via sol-gel dei vetri bioattivi consente di sfruttare le proprietà di contemporanea idrofilicità (tendenza a dissolversi in solventi polari) e idrofobicità (tendenza a dissolversi in ambienti apolari) del tensioattivo, il quale si autoassembla in unità sopramolecolari, note come micelle, la cui forma e disposizione nello spazio sono controllabili in base alla scelta del tipo e della concentrazione di tensioattivo.

Quest'ultimo, in particolare, viene rimosso at-

traverso decomposizione termica, permettendo così di ottenere un materiale ceramico con un'elevatissima superficie specifica accessibile (superiore a $100 \text{ m}^2/\text{g}$ e generalmente dell'ordine di $300\text{-}500 \text{ m}^2/\text{g}$). Questa caratteristica, insieme all'effettivo controllo di dimensione, distribuzione e ordine dei pori, permette di agire selettivamente controllando e modulando il comportamento che si desidera attribuire al materiale.

La presenza della struttura mesoporosa all'interno di un vetro bioattivo consente, quindi, di aumentare la superficie esposta al contatto con i fluidi biologici, accelerando così i meccanismi di scambio ionico alla base della bioattività di tali materiali (e.g. la loro capacità di formare un saldo legame chimico con il tessuto osseo circostante attraverso la formazione sulla loro superficie di cristalli submicronici di idrossiapatite). Pertanto, l'impianto in vivo di un biovetro mesoporoso è potenzialmente in grado di stimolare velocemente la rigenerazione ossea, consentendo una riabilitazione più efficace ed attiva del paziente, proprietà particolarmente importante nel caso di pazienti osteoporotici.

Inoltre, un ulteriore vantaggio è rappresentato

dalla possibilità di veicolare all'interno di tali nanoporosità un farmaco o una biomolecola allo scopo di alleviare il dolore del paziente, ridurre l'infiammazione o curare specifiche patologie. In particolare è possibile veicolare specifici fattori di crescita o farmaci antitumorali.

I vetri mesoporosi preferiti, utilizzati nell'ambito dell'invenzione comprendono vetri bioattivi aventi la seguente composizione:

SiO ₂	da 60 a 85% in moli
CaO	da 10 a 25% in moli
P ₂ O ₅	da 2 a 10 % in moli

Superficie specifica: 300-500 m²/g (determinato mediante curva di adsorbimento di azoto ricavata da analisi BET)

Dimensione dei pori preferita: 2-10 nm

I vetri bioattivi mesoporosi, del tipo sopra citato, sono caratterizzati da un'elevata capacità di indurre la nucleazione sulla loro superficie di cristalli sub-micronici di idrossiapatite.

Tali vetri possono essere utilizzati come veicolo per sostanze biologicamente attive, comprendenti farmaci, quali antibiotici, antinfiammatori, antidolorifici e antitumorali, nonché fattori di crescita, quali ad esempio proteine morfogenetiche.

In una forma di attuazione, al materiale di matrice della composizione iniettabile, soprattutto nel caso di materiali di matrici iniettabili bioriassorbibili, può essere addizionata un'ulteriore fase che nella composizione indurita funge da fase dispersa, allo scopo di impartire migliori proprietà meccaniche e garantire un supporto stabilizzante al tessuto fisiologico in fase di generazione.

La fase dispersa può essere in forma di polveri o fibre vetrose bioriassorbibili, preferibilmente non porose, aventi la seguente composizione:

P_2O_5 : tra 40 e 60% molare

CaO: tra 10 e 40% molare (e preferibilmente tra 20 e 30% molare)

e contenente eventualmente anche altri ossidi metallici quali Na_2O , MgO , K_2O e TiO_2 .

L'aggiunta della suddetta ulteriore fase dispersa bioriassorbibile è utile per generare, durante l'integrazione del materiale iniettato, una rete di porosità utile al trasporto di sostanza nutrienti e di scarto e volta anche a favorire il processo di rigenerazione ossea.

Allo scopo di incrementare notevolmente le resistenze meccaniche, soprattutto nel caso di matrici bioriassorbibili, può essere contemplato l'im-

piego di una fase dispersa vetrosa in forma di polveri o fibre, preferibilmente non porose, di dimensioni preferibilmente comprese tra 5 e 100 micron aventi la seguente composizione:

SiO₂ : tra 40 e 65% molare

CaO: tra 10 e 35% mol.

e contenenti eventualmente altri ossidi quali Na₂O, MgO, K₂O, Al₂O₃ e ZrO₂ e TiO₂.

Su tale fase dispersa è possibile condurre, prima della sua addizione alle altre polveri, un trattamento termico allo scopo di indurne una parziale devetrificazione, nucleando una o più fasi cristalline che la rendano più resistente meccanicamente (vetroceramico).

Nelle composizioni che utilizzano una matrice riasorbibile, ad esempio il solfato di calcio emiidrato, l'aggiunta di una o più fasi disperse ha anche l'effetto di rallentare la cinetica di riasorbimento della matrice rendendola più compatibile con la cinetica di rigenerazione del tessuto osseo. Ad esempio, testando in una soluzione fisiologica simulata che mima la composizione inorganica del plasma sanguigno (SBF di KOKUBO (Kokubo, Takadama - Biomaterials 27 (2006) 2907-2915)) diversi cementi costituiti, o solo da solfato di calcio di-idrato,

o da un composito con matrice in solfato di calcio di-idrato e una o più fasi disperse, si ottengono i risultati di seguito riportati.

- Un cemento costituito da sola matrice in solfato di calcio di-idrato perde circa il 25% in peso dopo una settimana di immersione in SBF
- Un materiale composito, ottenuto secondo l'esempio 1 che segue, perde circa l'8% in peso dopo 7 giorni di immersione in SBF;
- Un materiale composito, ottenuto secondo l'esempio 2 che segue, perde circa il 7% in peso dopo 7 giorni di immersione in SBF;
- Un materiale composito, ottenuto secondo l'esempio 3 che segue, perde circa il 5% in peso dopo 7 giorni di immersione in SBF.

Allo scopo di impartire la radio-opacità al composito iniettabile, possono essere addizionate polveri radio-opache, quali ad esempio il BaSO_4 . La radio-opacità può anche essere ottenuta utilizzando fasi disperse contenenti anche ZrO_2 e/o SrO_2 .

Tipicamente, il materiale di matrice costituisce dal 40% al 90% in volume, con riferimento al 100% in volume di materiali di matrice e fase/fasi dispersa/e.

In particolare, il materiale di matrice nel caso di

matrici bioriasorbibili è compreso preferibilmente tra il 50% a 70% in volume e per matrici non riasorbibili tra il 70 e il 90% in volume.

Alla composizione iniettabile con matrice inorganica, comprendente le polveri miscelate di matrice e fasi disperse, viene addizionato un liquido acquoso che ha anche lo scopo di garantire l'iniettabilità del composito. Tale liquido può essere addizionato di un agente radio-opaco ed eventualmente di un componente oleoso che faciliti l'iniezione della composizione.

Tipicamente, il veicolo acquoso è acqua distillata o una soluzione salina bilanciata; il veicolo acquoso è tipicamente addizionato al miscuglio di polveri in quantità compresa tra 0,1 e 1 ml per grammo di polvere complessiva e preferibilmente tra 0.45 e 0.6 ml/g.

Alla composizione iniettabile con matrice organica, comprendente le polveri miscelate di matrice e fasi disperse, viene addizionata una miscela liquida di monomero, catalizzatore ed inibitore che garantiscono l'iniettabilità e il successivo indurimento del composito.

In questo caso la quantità di fase liquida è compresa tra 0.20 e 0.80 ml su grammo complessivo di

polvere e preferibilmente tra 0.3 e 0.6 ml/g.

Qualsiasi sia il materiale di matrice, la fase liquida può essere addizionata di un agente radio-opaco ed eventualmente di un componente oleoso che faciliti l'iniezione della composizione.

La viscosità della composizione iniettabile deve essere idonea a rendere il materiale iniettabile nell'osso entro un tempo dell'ordine di 1-5 minuti a partire dall'inizio della miscelazione dei componenti. Inoltre, è preferibile che la formulazione della composizione e della fase liquida impiegata sia scelta in modo di ottenere tempi di indurimento compresi nel campo tra 5 e 30 minuti dal momento dell'iniezione. Per ottenere l'iniettabilità e i tempi di indurimento sopra citati, è possibile aggiungere un agente ritardante, quale ad esempio un acido carbossilico (e.g. acido citrico, acido succinico, acido malico, acido tartarico), o alla polvere miscelata di matrice e fasi disperse (che rappresenta la composizione oggetto dell'invenzione) o al liquido necessario per renderla iniettabile.

La composizione può essere commercializzata in forma di corredo (kit) contenente quantità dosate

dei singoli componenti, materiale di matrice, fasi disperse, fase liquida nonché accessori per la preparazione e l'iniezione da parte dell'utilizzatore.

Ulteriori caratteristiche e vantaggi della composizione secondo l'invenzione risulteranno evidenti dagli esempi che seguono, anche se non sono da intendersi come limitativi in relazione all'ambito dell'invenzione.

Nei disegni annessi:

- la fig. 1 è una micrografia in cui è visibile uno strato di idrossiapatite precipitato su polveri di biovetro mesoporoso immerse per 24 ore in SBF
- la fig. 2a è una micrografia del materiale composito, ottenuto secondo l'esempio 1 che segue, comprendente solfato di calcio emi-idrato come materiale di matrice e biovetro mesoporoso, dopo 8 ore di immersione in SBF, in cui incominciano ad evidenziarsi piccoli agglomerati di idrossiapatite sulla superficie del composito;
- la fig. 2b riporta un'analisi composizionale EDS relativa a tutta l'area riportata nella figura 2a: in essa si osservano i picchi relativi agli elementi che costituiscono il composito e si osserva un arricchimento in Ca e P rispetto alla compo-

sizione iniziale del biovetro mesoporoso, indicativa della precipitazione di cristalli di idrossiapatite a testimonianza dell'elevata bioattività di tale materiale;

- la fig. 3a è una micrografia che riporta un ingrandimento di alcuni agglomerati di particelle di idrossiapatite nucleata sul composito oggetto dell'esempio 1 dopo un giorno in SBF;

- la fig. 3b riporta analisi composizionale EDS relativa al materiale di figura 3a, in cui risultano evidenti i picchi relativi a Ca e P a conferma del fatto che si tratta effettivamente di cristalli di idrossiapatite;

- la fig. 4 è un'immagine TEM del biovetro mesoporoso utilizzato in tutti gli esempi che seguono nella quale si può osservare la presenza di una nanoporosità ordinata e regolare.

- la fig. 5a è una macrografia che testimonia l'iniettabilità del materiale composito ottenuto secondo quanto descritto negli esempi 2-3 e 4.

- la fig. 5b mostra una macrografia che riporta un esempio di campione cilindrico (diametro = 16 mm; altezza = 10 mm) di materiale composito realizzato secondo gli esempi 2-3 e 4, sia intero che in sezione.

- la fig. 6 è una micrografia della superficie del materiale composito ottenuto secondo l'esempio 2, in cui si evidenziano i cristalli di solfato di calcio di-idrato (precipitati a seguito della miscelazione del solfato di calcio emi-idrato con la fase liquida) tra i quali sono intrappolate e distribuite uniformemente le particelle delle due fasi disperse presenti (biovetro mesoporoso e vetro a base di $\text{SiO}_2\text{-CaO-Na}_2\text{O-Al}_2\text{O}_3$).

- la fig. 7 è una micrografia della superficie del materiale composito ottenuto secondo l'esempio 2 dopo 1 settimana di immersione in SBF. In particolare, si evidenzia l'ingrandimento di alcuni agglomerati di particelle di idrossiapatite nucleata sul composito: è da sottolineare che, nonostante l'elevata bioattività del biovetro mesoporoso presente nel composito, il materiale non risulta essere ricoperto da uno strato uniforme di idrossiapatite poiché essa viene bio-erosa insieme alla matrice.

- la fig. 8a riporta un ingrandimento della polvere residua filtrata dall'SBF in cui è stato immerso il campione osservato in fig. 7: coerentemente con quanto sopra riportato, si osserva un'elevata quantità di agglomerati di particelle di idrossiapatite

distaccate dalla superficie del campione a causa del riassorbimento.

- la fig. 8b riporta un'analisi composizionale EDS relativa ad un'area ristretta del materiale visibile in fig. 8a, in cui risultano evidenti i picchi relativi a Ca e P a conferma del fatto che si tratta effettivamente di micro-cristalli di idrossiapatite depositati su particelle di biovetro mesoporoso, la cui presenza è evidenziata dal picco relativo a Si; inoltre, il picco di S denota la presenza di solfato di calcio di-idrato.

- la fig. 9 è un diagramma che illustra il confronto tra le curve σ - ξ ottenute testando in compressione i due diversi compositi realizzati utilizzando solfato di calcio emi-idrato in polvere aggiunto con biovetro mesoporoso e con una seconda fase dispersa, in conformità con l'esempio 2 (indicato con "CaSO₄/SCNAtq/MBG", in cui la seconda fase è totalmente vetrosa) e con l'esempio 3 (indicato con "CaSO₄/SCNAvc/MBG", in cui la seconda fase è vetro-ceramica). Entrambi i compositi sono stati testati sia in condizioni "umide" (a 24 ore dalla preparazione), che simulano il contatto con i fluidi biologici in vivo, sia in condizioni "secche" (ad 1 settimana dalla preparazione), facendo registrare i

seguenti valori di resistenza a compressione:

CaSO₄/SCNAtq/MBG - Umido : 12,7 MPa;

CaSO₄/SCNAvc/MBG - Umido : 15,1 MPa;

CaSO₄/SCNAtq/MBG - Secco : 17,0 MPa;

CaSO₄/SCNAvc/MBG - Secco : 22,1 MPa.

Coerentemente con le attese teoriche, la presenza di una seconda fase dispersa vetroceramica produce un aumento della resistenza meccanica del composito in cui è inserita rispetto ad analogo materiale ottenuto con seconda fase totalmente amorfa. Inoltre, a seguito della completa evaporazione dell'acqua in eccesso usata per garantire l'iniettabilità dei suddetti materiali compositi, si osserva un aumento della loro resistenza e della loro rigidità.

- la fig. 10a è una macrografia che testimonia l'iniettabilità del materiale composito ottenuto secondo quanto descritto negli esempi 5-6 e 7.

- la fig. 10b mostra una macrografia che riporta un esempio di campione cilindrico (diametro = 12 mm; altezza = 24 mm) di materiale composito realizzato secondo gli esempi 5-6 e 7.

- la figura 11a mostra una micrografia relativa alla superficie del materiale di cui all'esempio 5 dopo 1 giorno di immersione in SBF, in cui si evi-

denzia la formazione di numerosi agglomerati microcristallini di idrossiapatite sia sulle particelle di biovetro mesoporoso emergenti dalla matrice che sulla matrice stessa.

- la fig. 11b riporta un'analisi composizionale relativa all'immagine riportata in figura 11a.

- la fig. 12 è una micrografia relativa alla superficie del materiale di cui all'esempio 5 dopo 3 giorno di immersione in SBF, in cui si evidenzia un aumento della quantità di agglomerati microcristallini di idrossiapatite rispetto a quanto osservato nella fig. 11a, coerentemente con la maggiore durata dell'immersione.

- la fig. 13a è una micrografia relativa alla superficie del materiale di cui all'esempio 5 dopo 7 giorno di immersione in SBF, in cui, come conseguenza dell'ulteriore incremento della durata della prova rispetto a quanto mostrato nelle due figure precedenti, si inizia ad osservare un'omogenea distribuzione degli agglomerati microcristallini di idrossiapatite, disposti in modo da formare uno strato che ricopre completamente sia le particelle di matrice polimerica sia quelle di biovetro mesoporoso da essa emergenti.

- la figura 13b riporta un ingrandimento dei cri-

stalli submicronici di idrossiapatite visibili in fig.13a, che dopo 7 giorni di immersione in SBF ricoprono tutta la superficie del composito di cui all'esempio 5.

- la fig. 14 è un diagramma che illustra il confronto tra le curve σ - ξ ottenute testando in compressione diversi compositi realizzati utilizzando polimetilmetacrilato in polvere addizionato con biovetro mesoporoso, in conformità con l'esempio 5 (indicato con "PMMA/MBG - 70/30%vol"), con l'esempio 6 (indicato con "PMMA/MBG - 80/20%vol") e con l'esempio 7 (indicato con "PMMA/MBG - 90/10%vol"). Nel medesimo diagramma è anche riportata come riferimento la curva σ - ξ ottenuta testando in analoghe condizioni sperimentali un campione di cemento costituito da sola matrice in polimetilmetacrilato (indicato con "PMMA - 100%vol"). Dalle suddette curve si ricavano i seguenti valori di resistenza a compressione:

PMMA - 100%vol : 131 MPa;

PMMA/MBG - 90/10%vol : 102,41 MPa;

PMMA/MBG - 80/20%vol : 75,64 MPa;

PMMA/MBG - 70/30%vol : 58,32 MPa.

Dal diagramma è possibile evincere che l'aggiunta del biovetro mesoporoso come fase dispersa in una

matrice di polimetilmetacrilato, oltre ad impartire una spiccata bioattività al materiale, ne modula le proprietà meccaniche, riducendo la rigidità rispetto alla matrice tal quale, pur mantenendo adeguata resistenza a compressione: ciò costituisce un aspetto decisamente vantaggioso in previsione di un potenziale utilizzo del suddetto materiale come cemento osseo.

Esempio 1

Composizione contenente:

- Matrice:

solfo di calcio emi-idrato: 60% in volume

- biovetro mesoporoso: 40% in volume

- Composizione del biovetro mesoporoso

SiO₂ 80% in moli

CaO 15% in moli

P₂O₅ 5% in moli

Grani con dimensioni inferiori ai 20 micron

Superficie specifica (BET): 307 m²/g

Dimensione media dei pori: 6 nm

(metodo B.J.H.)

La composizione di cemento osseo è stata ottenuta miscelando le polveri e addizionandole con quantità di acqua compresa tra 0,1 e 1 ml per gram-

mo di polvere ed in particolare compresa tra 0.5 e 0.6 ml/g complessiva.

Esempio 2

- Materiale di matrice

α -solfato di calcio emi-idrato: 60% volume

- Prima fase dispersa

biovetro mesoporoso: 20% in volume

- Composizione del biovetro mesoporoso

SiO₂ 80% in moli

CaO 15% in moli

P₂O₅ 5% in moli

Grani con dimensioni inferiori ai 20 micron

Superficie specifica (BET): 307 m²/g

Dimensione media dei pori: 6 nm

(metodo B.J.H.)

- Seconda fase dispersa

Vetro a base di SiO₂-CaO-Na₂O-Al₂O₃ 20% in volume

- Composizione della seconda fase dispersa:

SiO₂: 57% mol.

CaO: 34% mol.

Na₂O : 6% mol.

Al₂O₃ : 3% mol.

Grani con dimensioni inferiori ai 20 micron

Area specifica: qualche m²/g

Porosità praticamente nulla

Rapporto liquido polveri compreso tra 0.5ml/g e 0.6 ml/g

Esempio 3

- Materiale di matrice

α -solfato di calcio emi-idrato: 60% volume

- Prima fase dispersa

biovetro mesoporoso: 20% in volume

- Composizione del biovetro mesoporoso

SiO₂ 80% in moli

CaO 15% in moli

P₂O₅ 5% in moli

Grani con dimensioni inferiori ai 20 micron

Superficie specifica (BET): 307 m²/g

Dimensione media dei pori: 6 nm

(metodo B.J.H.)

- Seconda fase dispersa

Vetroceramico a base di SiO₂-CaO-Na₂O-Al₂O₃ 20% in

volume contenente cristalli di β -wollastonite

Ca(SiO₃)

- Composizione della seconda fase dispersa:

SiO₂: 57% mol.

CaO: 34% mol.

Na₂O : 6% mol.

Al₂O₃ : 3% mol.

Grani con dimensioni inferiori ai 20 micron

Area specifica: qualche m^2/g

Porosità praticamente nulla

Esempio 4

- Materiale di matrice

α -solfato di calcio emi-idrato: 50% volume

- Prima fase dispersa

biovetro mesoporoso: 20% in volume

- Composizione del biovetro mesoporoso

SiO_2 80% in moli

CaO 15% in moli

P_2O_5 5% in moli

Grani con dimensioni inferiori ai 20 micron

Superficie specifica (BET): 307 m^2/g

Dimensione media dei pori: 6 nm

(metodo B.J.H.)

- Seconda fase dispersa

Vetroceramico a base di $\text{SiO}_2\text{-CaO-Na}_2\text{O-Al}_2\text{O}_3$ 30% in

volume contenente cristalli di β -wollastonite

$\text{Ca}(\text{SiO}_3)$

- Composizione della seconda fase dispersa:

SiO_2 : 57% mol.

CaO : 34% mol.

Na_2O : 6% mol.

Al_2O_3 : 3% mol.

Grani con dimensioni inferiori ai 20 micron

Area specifica: qualche m^2/g

Porosità praticamente nulla

Esempio 5

- Materiale di matrice

polimetilmetacrilato: 70 % in volume

- Biovetro mesoporoso: 30% in volume

Composizione del biovetro mesoporoso

SiO_2 80% in moli

CaO 15% in moli

P_2O_5 5% in moli

Grani con dimensioni inferiori ai 20 micron

Superficie specifica (BET): 307 m^2/g

Dimensione media dei pori: 6 nm

(metodo B.J.H.)

- rapporto complessivo fase liquida (monomero, catalizzatori e inibitori)/fase solida (polimetilmetacrilato, iniziatore e biovetro mesoporoso) = 0.4 ml/g

- rapporto fase liquida (monomero, catalizzatori e inibitori)/(polimetilmetacrilato e iniziatore) = 0.57 ml/g

Esempio 6

- Materiale di matrice

polimetilmetacrilato: 80 % in volume

- Biovetro mesoporoso: 20% in volume

Composizione del biovetro mesoporoso

SiO₂ 80% in moli

CaO 15% in moli

P₂O₅ 5% in moli

Grani con dimensioni inferiori ai 20 micron

Superficie specifica (BET): 307 m²/g

Dimensione media dei pori: 6 nm

(metodo B.J.H.)

- rapporto complessivo fase liquida (monomero, catalizzatori e inibitori)/fase solida (polimetilmetacrilato, iniziatore e biovetro mesoporoso)
= 0.4 ml/g

- rapporto fase liquida (monomero, catalizzatori e inibitori)/(polimetilmetacrilato e iniziatore) =
0.5 ml/g

Esempio 7

- Materiale di matrice

polimetilmetacrilato: 90 % in volume

- Biovetro mesoporoso: 10% in volume

Composizione del biovetro mesoporoso

SiO₂ 80% in moli

CaO 15% in moli

P₂O₅ 5% in moli

Grani con dimensioni inferiori ai 20 micron

Superficie specifica (BET): 307 m²/g

Dimensione media dei pori: 6 nm

(metodo B.J.H.)

- rapporto complessivo fase liquida (monomero, catalizzatori e inibitori)/fase solida (polimetilmetacrilato, iniziatore e biovetro mesoporoso) = 0.4 ml/g
- rapporto fase liquida (monomero, catalizzatori e inibitori)/(polimetilmetacrilato e iniziatore) = 0.44 ml/g

RIVENDICAZIONI

1. Composizione iniettabile per il riempimento o consolidamento osseo, in chirurgia o terapia, caratterizzata dal fatto che comprende un materiale in polvere biocompatibile, reticolabile o induribile, un agente di indurimento o di reticolazione per detto materiale e un materiale a base di silice in polvere, poroso, avente una superficie specifica superiore a $100 \text{ m}^2/\text{g}$, detta composizione, quando applicata ad un'area affetta di un paziente, essendo atta a formare un materiale composito in cui detto materiale reticolabile o induribile costituisce una matrice e detto materiale siliceo costituisce una fase dispersa in detta matrice.

2. Composizione secondo la rivendicazione 1, caratterizzata dal fatto che detto materiale siliceo poroso, fungente da fase dispersa è un biovetro mesoporoso.

3. Composizione secondo le rivendicazioni 1 o 2, caratterizzata dal fatto che detto vetro mesoporoso è ottenuto mediante metodo sol-gel, e da una miscela di ossidi comprendente:

SiO_2 da 60 a 85%mol.

CaO da 10 a 25%mol.

P_2O_5 da 2 a 10%mol.

4. Composizione secondo una qualsiasi delle rivendicazioni 1 a 3, comprendente un'ulteriore fase dispersa, di natura vetrosa, in forma di polvere o fibre a base di SiO_2 e CaO , con eventuale aggiunta di uno o più ossidi scelti dal gruppo che consiste di Na_2O , MgO , K_2O , Al_2O_3 , ZrO_2 , SrO_2 e TiO_2 .

5. Composizione secondo una qualsiasi delle rivendicazioni 1 a 4, comprendente inoltre un'ulteriore fase dispersa biorassorbibile in forma di polveri o fibre, a base di P_2O_5 e CaO , contenente uno o più ossidi scelti dal gruppo che consiste di Na_2O , MgO , K_2O , e TiO_2 .

6. Composizione secondo una qualsiasi delle rivendicazioni 1 a 5, caratterizzata dal fatto che il materiale di matrice comprende polveri di α -solfato di calcio emi-idrato.

7. Composizione secondo la rivendicazione 6, caratterizzata dal fatto che comprende inoltre un agente ritardante l'inizio dell'indurimento, quali acidi carbossilici scelti tra acido tartarico, acido citrico, acido succinico e acido malico.

8. Composizione secondo una qualsiasi delle rivendicazioni 1 a 5, caratterizzata dal fatto che comprende, come materiale di matrice, polimetilmetacrilato e relativo iniziatore.

9. Composizione secondo una qualsiasi delle rivendicazioni 1 a 5 e 8, caratterizzata dal fatto che comprende un materiale di matrice di natura organica, scelto dal gruppo che consiste di polimetilmetacrilato, bisfenolo-glicidilmetacrilato, acidi grassi, polimeri biorassorbibili scelti tra chitosano, idrogeli, acido propilenglicol-co-fumarico reticolabile e loro miscele.

10. Composizione secondo una qualsiasi delle rivendicazioni 1 a 5, comprendente come materiale di matrice fosfati di calcio, opzionalmente in combinazione con solfato di calcio emi-idrato.

11. Composizione secondo una qualsiasi delle rivendicazioni precedenti, caratterizzata dal fatto che comprende da 40 a 90% in volume, preferibilmente da 60 a 85% in volume di materiale di matrice, riferito al 100% in volume di materiale di matrice e di fasi disperse.

12. Composizione secondo una qualsiasi delle rivendicazioni precedenti, comprendente un veicolo acquoso scelto tra acqua distillata, soluzione salina bilanciata, eventualmente contenente un agente radiopaco.

13. Composizione secondo la rivendicazione 12, comprendente inoltre un olio organico biocompatibile.

14. Composizione secondo una qualsiasi delle rivendicazioni precedenti, caratterizzata dal fatto che detto materiale siliceo è caricato con sostanze biologicamente attive, scelte tra farmaci antibiotici, antinfiammatori, antidolorifici e antitumorali e fattori di crescita, in particolare, proteine morfogenetiche.

15. Composizione secondo una qualsiasi delle rivendicazioni precedenti, caratterizzata dal fatto che detta fase silicea dispersa porosa presenta un'area specifica compresa tra 300 m²/g e 500 m²/g e una dimensione dei pori compresa tra 2 nm e 10 nm.

CLAIMS

1. An injectable composition for bone filling or strengthening, for use in surgery or therapy, characterised in that it comprises a biocompatible powdery material, which is curable or cross-linkable, a curing or cross-linking agent for said material and a porous silica-based material having a specific surface higher than $100 \text{ m}^2/\text{g}$, said composition, when applied to an affected area of a patient, being adapted to form a composite material wherein said cross-linkable or curable material constitutes a matrix and said silica material constitutes a phase dispersed in said matrix

2. A composition according to claim 1, characterised in that said porous silica material acting as the dispersed phase is a mesoporous bio-glass.

3. A composition according to claims 1 or 2, characterised in that said mesoporous glass is obtained by a sol-gel method from an oxide mixture comprising:

SiO_2 from 60 to 85%mol.

CaO from 10 to 25%mol.

P_2O_5 from 2 to 10%mol.

4. A composition according to any of claims 1 to 3, comprising a further dispersed phase, of glassy

nature, in the form of a powder or fibres based on SiO_2 and CaO , with the optional addition of one or more oxides selected from the group consisting of Na_2O , MgO , K_2O , Al_2O_3 , ZrO_2 , SrO_2 and TiO_2 .

5. A Composition according to any of claims 1 to 4, further comprising an additional bio-absorbable dispersed phase in the form of powders or fibres based on P_2O_5 and CaO , containing one or more oxides selected from the group consisting of Na_2O , MgO , K_2O , and TiO_2 .

6. A composition according to any of claims 1 to 5, characterised in that the matrix material comprises powders of calcium α -sulphate hemi-hydrate.

7. A composition according to claim 6, characterised in that it further comprises an agent delaying the onset of curing, such as carboxylic acids selected from tartaric acid, citric acid, succinic acid and malic acid.

8. A composition according to any of claim 1 to 5, characterised in that it comprises as matrix material, polymethylmetacrylate and an initiator therefor.

9. A composition according to any of claims 1 to 5 and claim 8, characterised in that it comprises a matrix material of an organic nature, selected from

the group consisting of polymethylmetacrylate, bisphenol-glycidyl methacrylate, fatty acids, bio-absorbable polymers selected from chitosan, hydrogels, cross-linkable polypropylene glycol-co-fumaric acid and mixtures thereof.

10. A composition according to any of claims 1 to 5 comprising, as matrix material, calcium phosphates, optionally in combination with calcium sulphate hemi-hydrate.

11. A composition according to any of the preceding claims, characterised in that, it comprises from 40 to 90% by volume, preferably from 60 to 85% by volume of matrix material, referred to 100% by volume of the matrix material and dispersed phases.

12. A composition according to any of the preceding claims, comprising an aqueous carrier selected from distilled water, balanced saline solution, optionally containing a radioopaque agent.

13. A composition according to claim 12, further comprising a bio-compatible organic oil.

14. A composition according to any of the preceding claims, characterised in that said silica material is charged with biologically active substances, selected from antibiotic drugs, anti-inflammatories, anti-pain, antitumoral agents and growth factors,

particularly morphogenetic proteins.

15. A composition according to any of the preceding claims, characterised in that said dispersed porous silica phase has a specific area comprised between 300 m²/g and 500 m²/g and a pore dimension comprised between 2 nm and 10 nm.

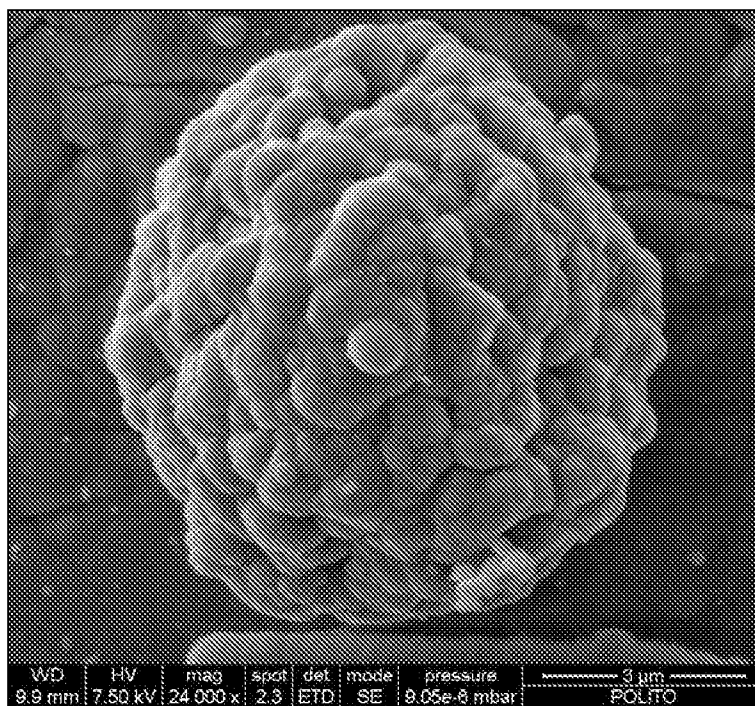


Fig. 1

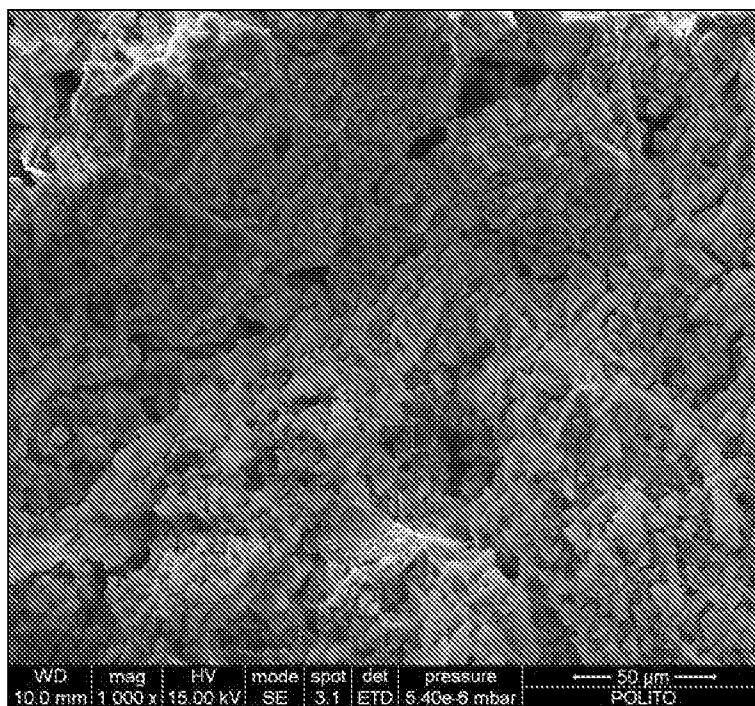


Fig. 2a

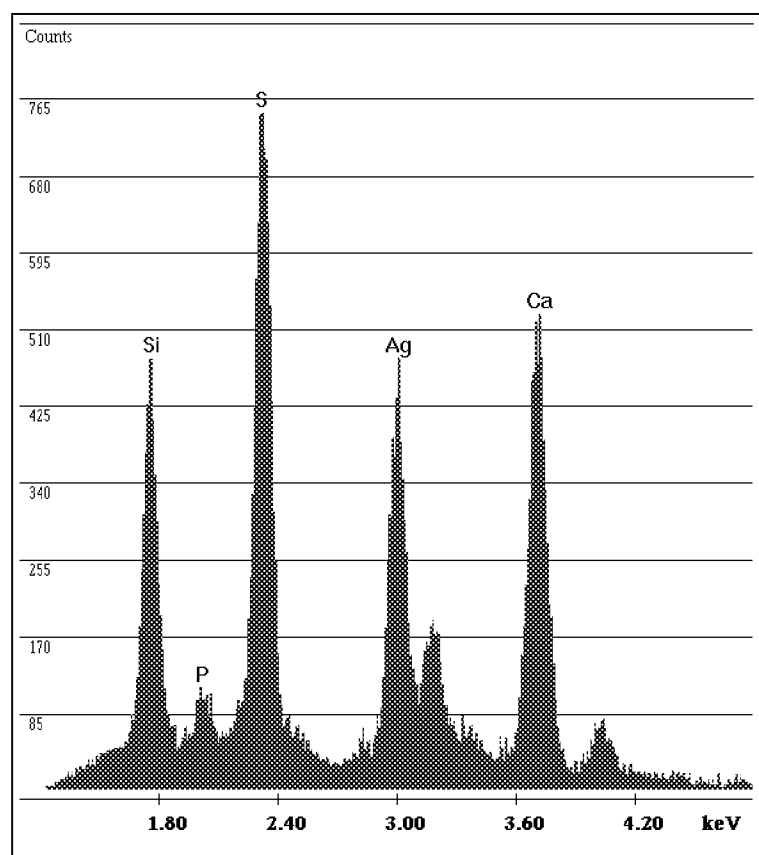


Fig. 2b

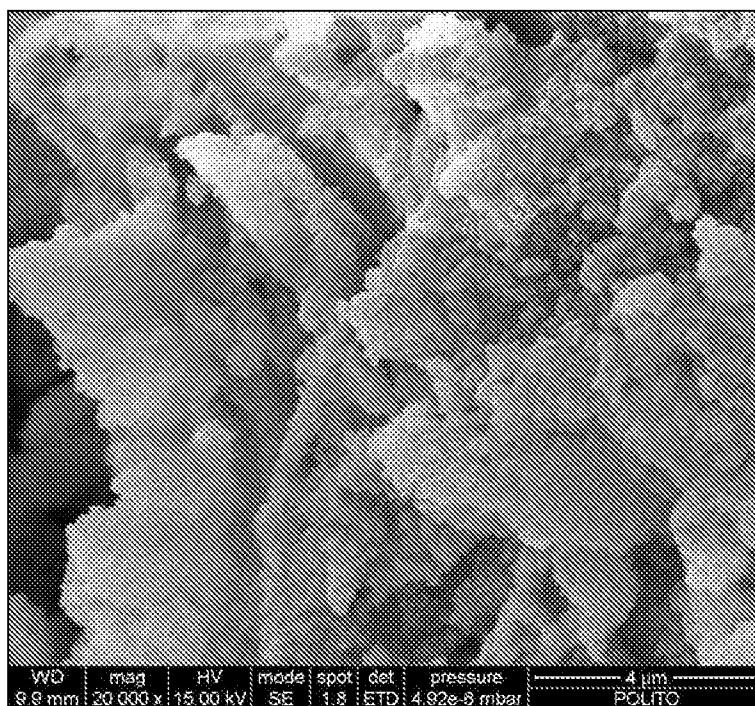


Fig. 3a

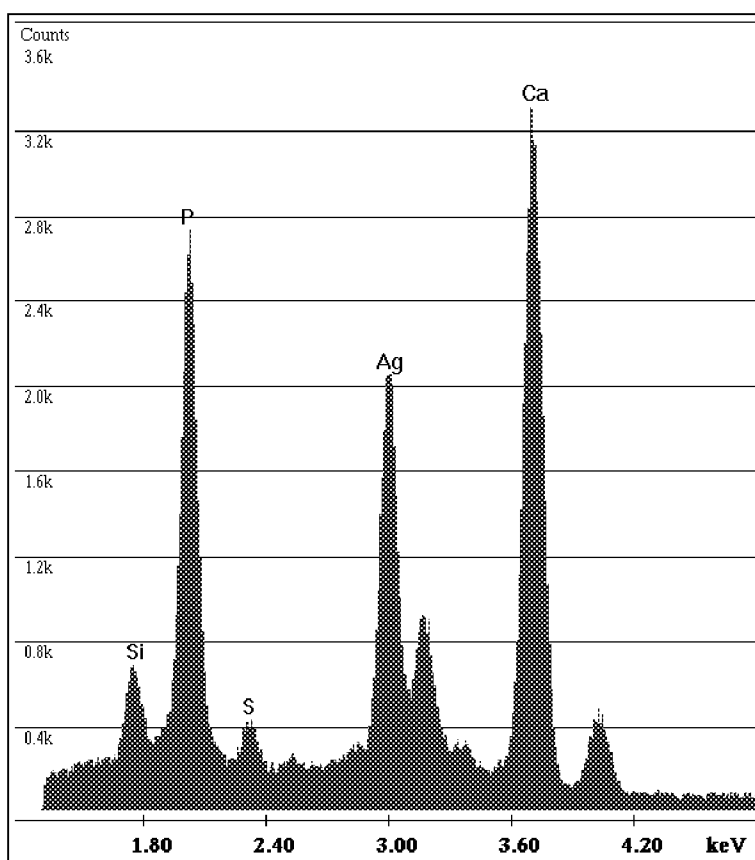


Fig. 3b

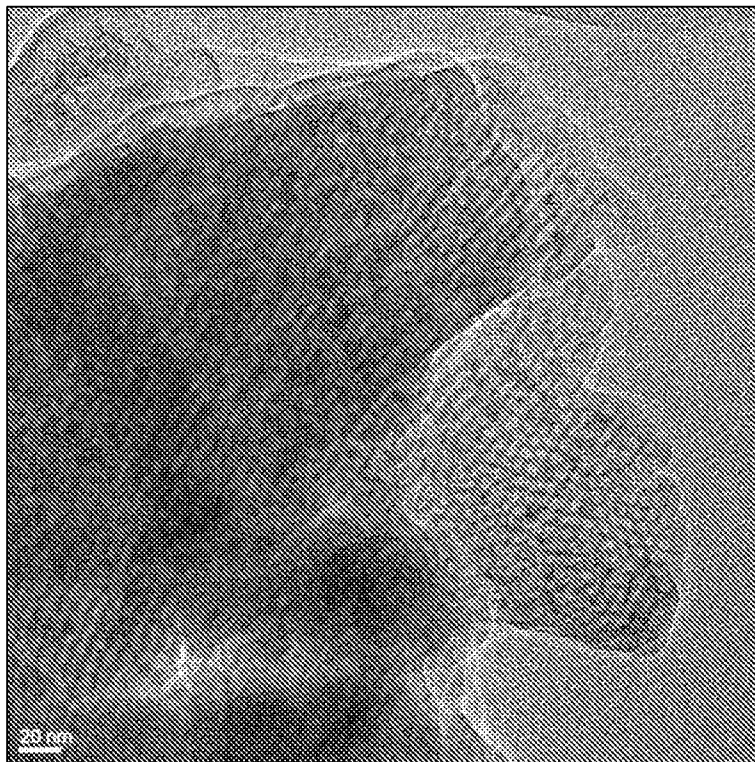


Fig. 4

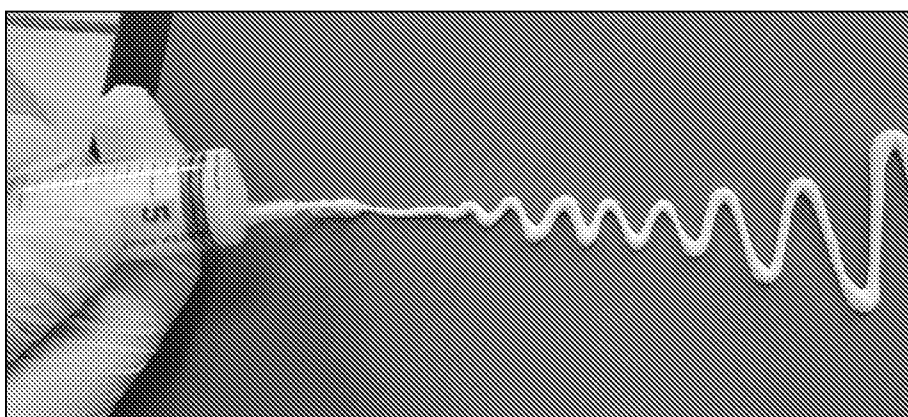


Fig. 5a

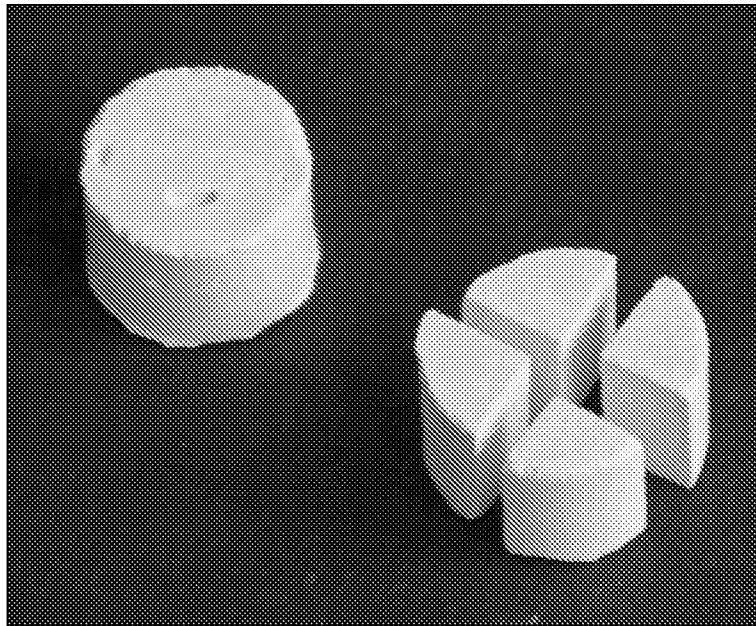


Fig. 5b

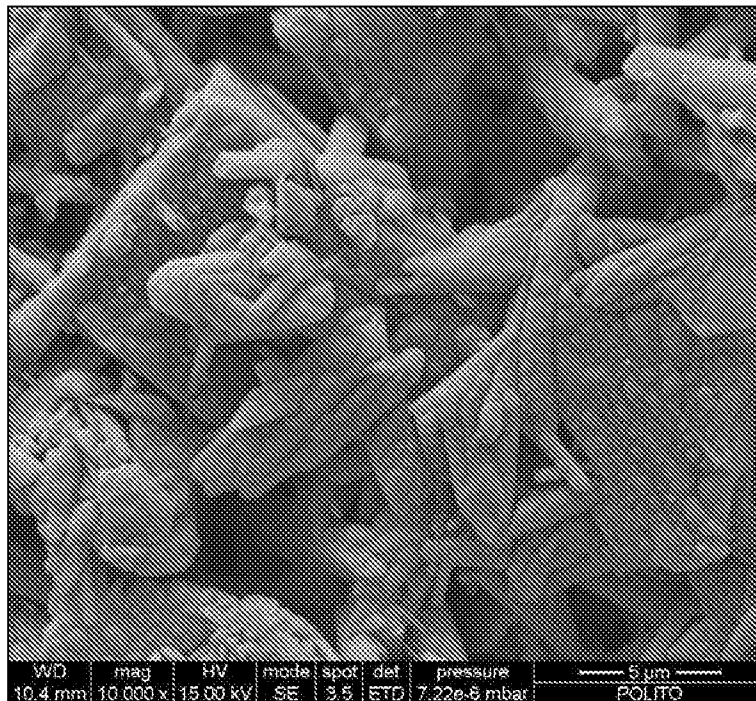


Fig. 6

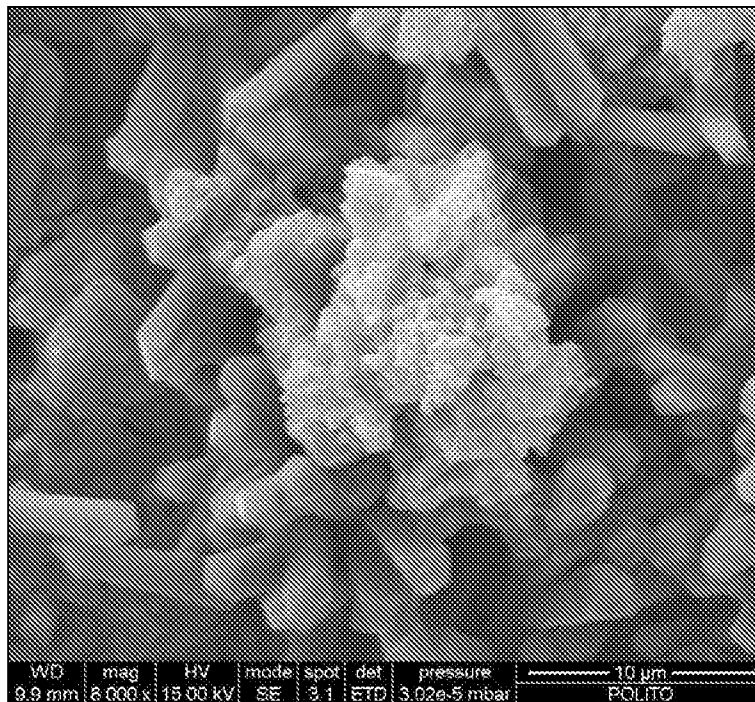


Fig. 7

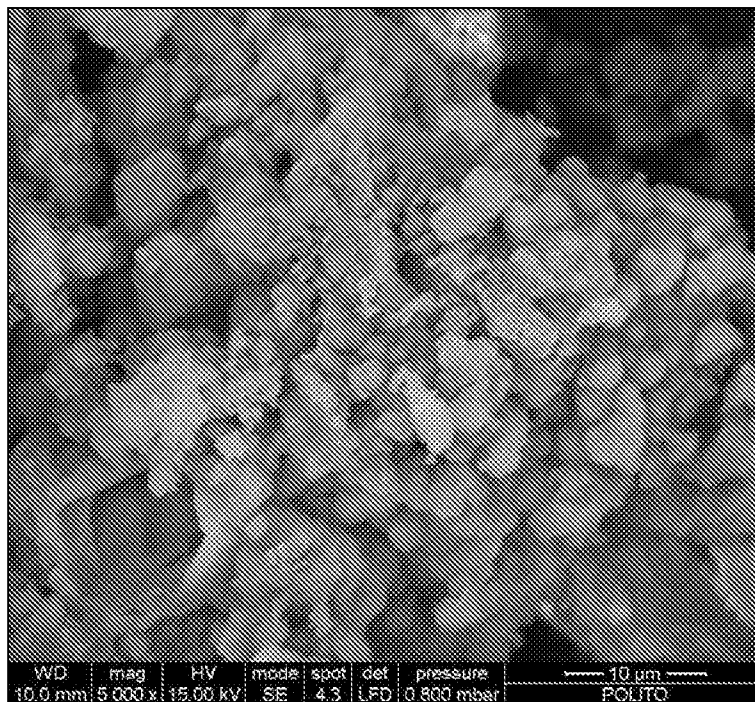


Fig. 8a

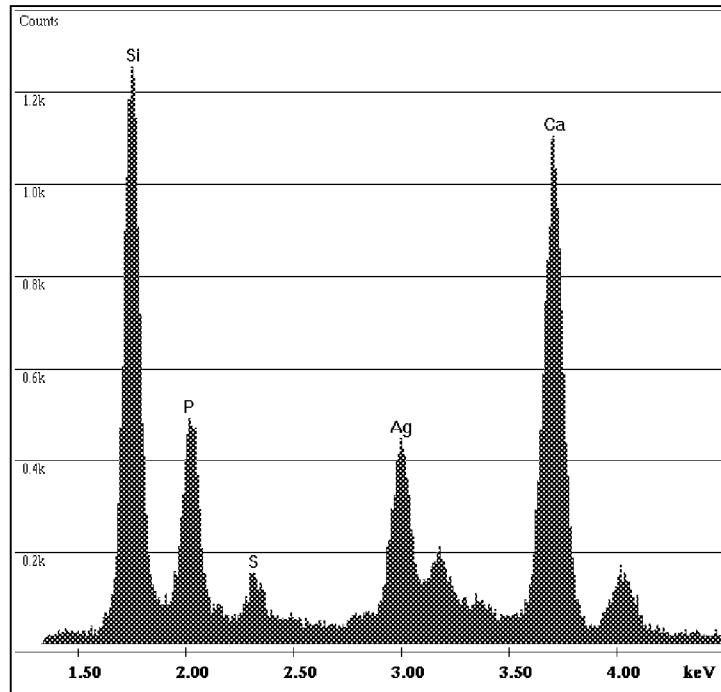


Fig. 8b

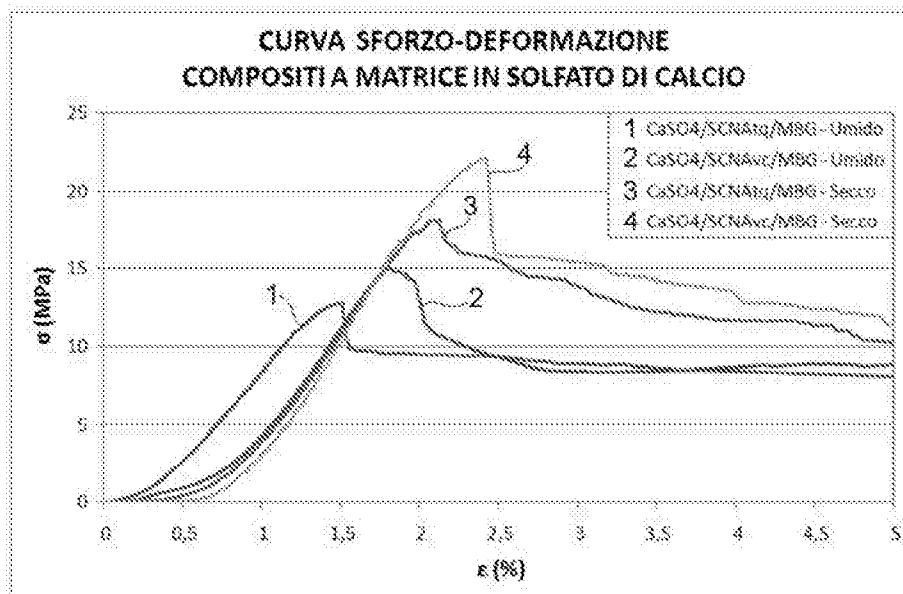


Fig. 9

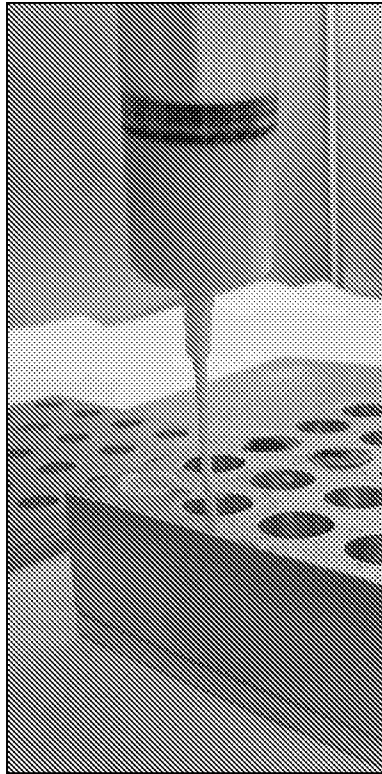


Fig. 10a

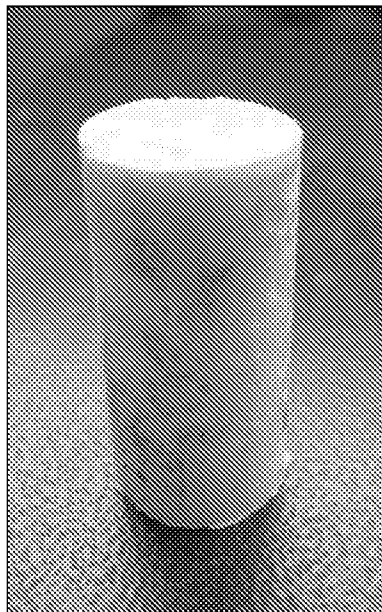


Fig. 10b

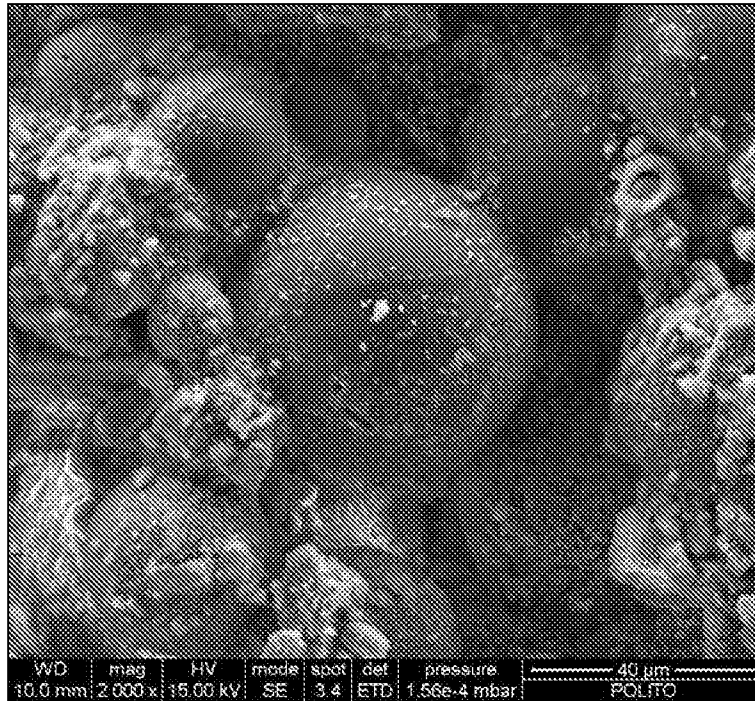


Fig. 11a

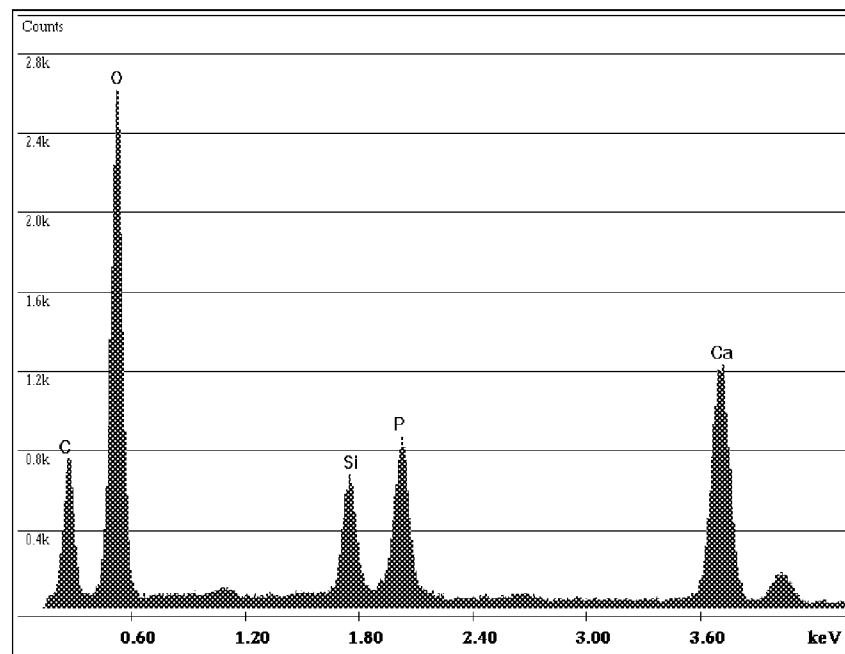


Fig. 11b

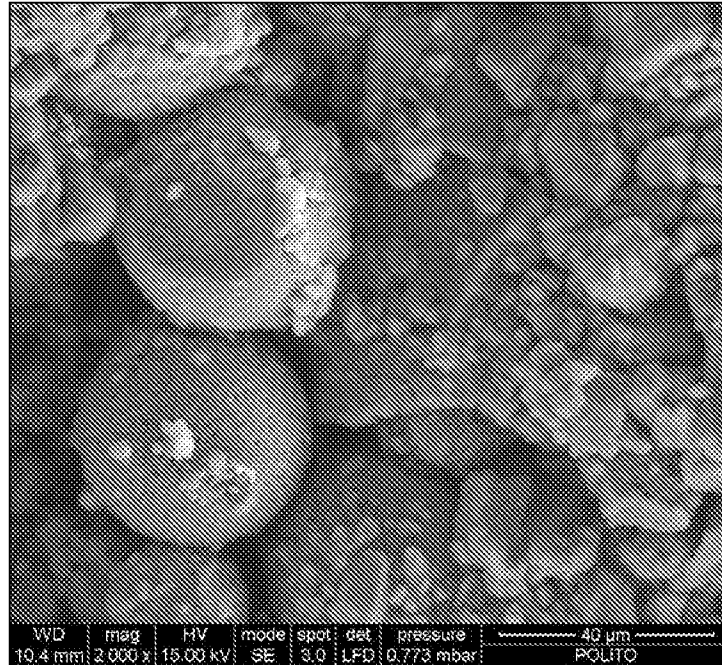


Fig. 12

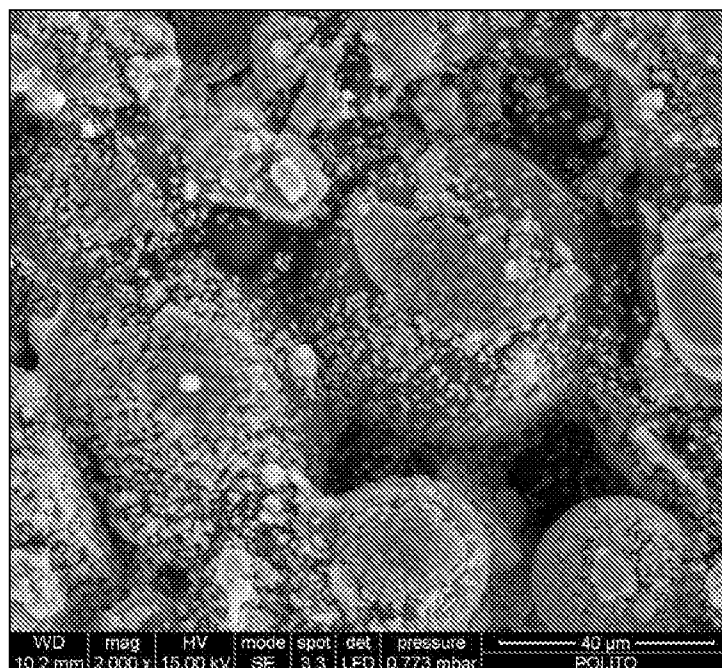


Fig. 13a

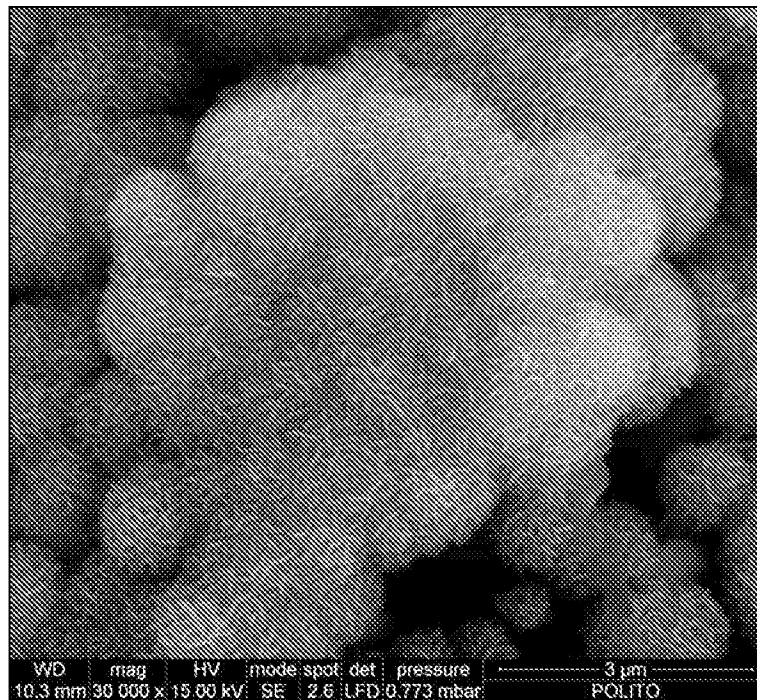


Fig. 13b

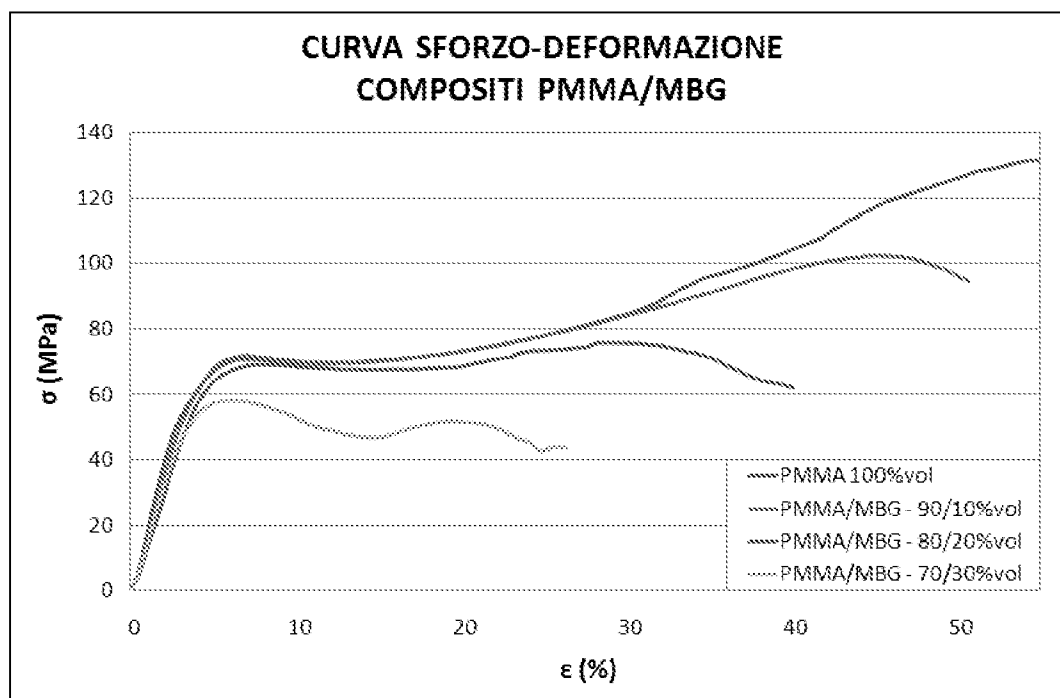


Fig. 14