



República Federativa do Brasil
Ministério da Indústria, Comércio Exterior
e Serviços
Instituto Nacional da Propriedade Industrial

(11) PI 0800183-9 B1

(22) Data do Depósito: 24/01/2008

(45) Data de Concessão: 08/05/2018



(54) Título: CIMENTO ÓSSEO DE REVISÃO À BASE DE POLIMETILMETACRILATO (PMMA)

(51) Int.Cl.: A61L 24/04; A61K 31/496; A61K 31/545; A61K 31/7034; A61K 31/7028

(30) Prioridade Unionista: 26/01/2007 DE 10 2007 004 968.6

(73) Titular(es): HERAEUS MEDICAL GMBH

(72) Inventor(es): KLAUS-DIETER KÜHN; SEBASTIAN VOGT; HUBERT BÜCHNER

Relatório Descritivo da Patente de Invenção para "**CIMENTO ÓSSEO DE REVISÃO À BASE DE POLIMETILMETACRILATO (PMMA)**".

[001] A presente invenção se refere a um cimento ósseo de revisão à base de polimetilmetacrilato (cimento ósseo de revisão à base de PMMA).

[002] Endopróteses articulares têm presentemente uma duração de vários anos, por exemplo, no caso das próteses cimentadas de articulação dos quadris, em média, 10-15 anos. No entanto, há afrouxamentos indesejáveis das endopróteses articulares, que ocorrem antes de alcançar a duração usual. Nesse caso, diferenciam-se o afrouxamento séptico e o asséptico. No afrouxamento asséptico, não se comprovam germes microbianos. A origem dos afrouxamentos assépticos podem ser vários. Frequentemente, os afrouxamentos assépticos são atribuídos à abrasão nas superfícies deslizantes das endopróteses articulares. No afrouxamento séptico o processo de afrouxamento é provocado por germes microbianos. Nesse caso, dependendo da ocorrência temporal, diferenciam-se as infecções prematuras e tardias. O afrouxamento séptico é uma doença muito séria para o paciente, que adicionalmente está ligada com custos muito altos. Tanto no afrouxamento asséptico como também no séptico, realiza-se usualmente uma revisão. Distingue-se então entre a revisão em uma etapa ou em duas etapas. Nos afrouxamentos sépticos, além de próteses de revisão livres de cimento, também podem ser utilizadas próteses de revisão cimentadas junto com cimentos ósseos à base de PMMA tanto na revisão em uma etapa como também na de duas etapas. Neste caso, esses cimentos ósseos à base de PMMA, após a realização de detecção da presença de germes e após a realização de um antibiograma, deveriam ser dotados de antibióticos adequados. Nesse caso, é comum o uso de combinações de dois ou três antibióticos diferentes, que de-

veriam apresentar mecanismos de ação os mais diferentes possíveis contra os determinados microorganismos. Esses antibióticos são misturados na clínica pelos cirurgiões ou pelos farmacêuticos aos cimentos ósseos à base de PMMA convencionais em condições amplamente assépticas (H. Breihaupt: Lokale Antibiotikatherapie. In: Septische Knochenchirurgie. Fabricante R. Schnettler, H.-U. Steinau, Georg Thieme Verlag Stuttgart Nova York, 2004). Com isso, é desejável, que seja obtida uma liberação inicial dos antibióticos a mais alta possível do cimento ósseo à base de PMMA após a implantação na superfície limite do cimento ósseo/osso.

[003] Cimentos ósseos à base de PMMA modificados por antibióticos (cimentos ósseos à base de polimetilmetacrilato) são conhecidos desde os anos sessenta do vigésimo século com base nos trabalhos de H. W. Buchholz e da firma Kulzer (W. Ege, K.-D. Kühn: Industrial development of bone cement – 25 years of experience. In: Bone Cement and Cementing Technique. Eds. G. H. I. M. Walenkamp, D. W. Murray, Springer Verlag Heidelberg, 2001, in press; H. W. Buchholz, E. Engelbrecht: Über die Depotwirkung einiger Antibiotika beim Vermischen mit dem Kunstharz Palacos. Chirurg 41 (1970) 511-515). Esses cimentos de PMMA encontraram ampla aceitação e são usados em grande extensão para a fixação de endopróteses (K. D. Kühn: Knochenzemente für die Endoprothetik: ein aktueller Vergleich der physikalischen und chemischen Eigenschaften handelsüblicher PMMA-Zemente. Springer-Verlag Berlin Heidelberg New York, 2001). O antibiótico integrado aos cimentos ósseos à base de PMMA usuais é liberado localmente após a implantação de maneira mais ou menos rápida na superfície limite do cimento ósseo/osso e deve impedir ali a colonização bacteriana. É visada uma liberação inicial a mais alta possível, de maneira que a concentração inibidora mínima (MHK) do antibiótico usado contra os germes clinicamente relevantes na superfície limite do

cimento ósseo/osso seja obtida e ultrapassada com segurança. Com isso, a superfície limite entre o osso e o cimento ósseo à base de PMMA pode ser protegida contra a colonização microbiana durante um espaço de tempo de alguns dias após a implantação.

[004] Na DE102004049121 (A1) é proposto um cimento ósseo à base de PMMA, que é caracterizado pelo fato, de que no componente em pó estão contidos 0,1-5,0 % em massa, de grânulos vítreos de antibiótico/antibióticos hidrossolúveis com um diâmetro de partícula na faixa de 63-900 μm , que são formados de partículas primárias vítreas de antibiótico/antibióticos unidas entre si, as quais têm um diâmetro de partícula na faixa de 1-70 μm .

[005] O objetivo da invenção consiste em desenvolver um cimento ósseo de revisão à base de PMMA, dotado de dois ou mais antibióticos, que após a implantação assegura uma alta liberação inicial de todos os antibióticos contidos no cimento.

[006] A invenção se baseia no resultado surpreendente, que cimentos ósseos à base de PMMA, que contêm dois ou mais antibióticos granulares, mostram uma alta liberação inicial de antibióticos, quando a distribuição do tamanho do grão dos antibióticos usados é aproximadamente igual. Pelo termo antibióticos granulares entendem-se, a seguir, grânulos de antibióticos presentes em estado agregado sólido à temperatura ambiente, que são moldados de maneira regular ou irregular. Os grânulos de antibióticos podem ser tanto cristalinos, como também amorfos. Também é possível, que os grânulos de antibióticos sejam parcialmente cristalinos.

[007] O objetivo foi resolvido através do desenvolvimento de um cimento ósseo de revisão à base de PMMA. Nesse cimento ósseo de revisão à base de PMMA com componente em pó e líquido, estão contidos dois ou mais antibióticos granulares no componente em pó, que estão de acordo quanto a distribuição do tamanho do grão pelo fato,

de que em cada caso a fração principal da peneira dos antibióticos individuais se encontra em uma e na mesma faixa de tamanho do grão.

[008] Preferencialmente, a respectiva fração principal da peneira dos antibióticos abrange em cada caso pelo menos 50 % em peso, do respectivo antibiótico.

[009] A faixa de tamanho do grão da fração principal da peneira dos antibióticos individuais perfaz especialmente 100 até 250 μm ou 150 até 250 μm .

[0010] A distribuição de tamanho do grão concorda, quando as frações da peneira dos antibióticos individuais são aproximadamente iguais. Mas basta que as frações principais de peneira dos antibióticos tenham o mesmo tamanho do grão. Frações principais de peneira são especialmente. As frações principais de peneira possuem cada uma, em particular, pelo menos 50% em peso de cada antibiótico.

[0011] Pelo componente em pó do cimento ósseo à base de PMMA entende-se uma mistura de pelo menos um polimetilmetacrilato pulverulento ou de um copolímero, que é formado de metacrilato de metila e acrilato de metila, de um contraste radiológico pulverulento, tal como dióxido de zircônio e/ou sulfato de bário e de um iniciador radical, tal com peróxido de dibenzoila. Eventualmente os componentes do componente em pó são tingidos com um corante farmacologicamente aceitável. O componente em pó, após a mistura com o componente líquido, que é formado de metacrilato de metila (MMA), no qual está dissolvido um ativador radical, tal como N,N-dimetil-p-toluidina, resulta em uma massa modelável plasticamente, que após poucos minutos endurece independentemente através da polimerização radical iniciada do metacrilato de metila.

[0012] O cimento ósseo à base de PMMA produzido de acordo com a invenção, mostrou em condições in vitro a 37°C, uma liberação muito alta de antibiótico.

[0013] Os antibióticos granulares constam, por exemplo, de pelo menos um representante dos grupos dos antibióticos aminoglicosídeo, dos antibióticos lincosamida, dos antibióticos fluorquinolona, dos antibióticos glicopeptídeos e dos nitroimidazóis. Os quimioterápicos com eficácia antimicrobiana do grupo dos nitroimidazóis são entendidos simplificados, também, como antibióticos. Esses quimioterápicos atuam principalmente como bactericidas contra germes anaeróbios e contra protozoários.

[0014] No âmbito da invenção é preferível, que os antibióticos granulares consistam em sulfato de gentamicina, cloridrato de gentamicina, sulfato de amicacina, cloridrato de amicacina, sulfato de tobramicina, cloridrato de tobramicina, cloridrato de clindamicina, cloridrato de lincosamina, moxifloxacina, ciprofloxacina, teicoplanina, vancomicina, ramoplanina, dalbavancina, daptomicina, tigeciclina, metronidazol, tinidazol e omidazol. Além desses sais de antibióticos solúveis em água e antibióticos, também podem ser usadas ou contidas adicionalmente formas salinas dos antibióticos pouco solúveis em água, tais como, por exemplo, fosfatos de flavona, palmitatos, miristatos e lauratos. Além disso, também é possível, usar ou acrescentar antibióticos do grupo das oxazolidonas, tal como linezolida.

[0015] Além disso, é vantajoso, que os antibióticos granulares contenham eventualmente como coadjuvantes, adicionalmente polivinilpirrolidona e/ou polietilenoglicol e/ou óxido de polietileno e/ou maltose e/ou sorbitol e/ou manitol. Do mesmo modo, está no âmbito da invenção, que os antibióticos granulares sejam estabilizados por outros polímeros toxicologicamente aceitáveis, tais como gelatina, colágeno e dextrano. No outro sentido da invenção, também podem estar contidos antibióticos granulares, que foram colados ou cimentados com coadjuvantes adesivos para grânulos de antibióticos com tamanhos de partícula na faixa de 63-900 µm, tal como descrito na DE 102004049121

A1.

[0016] A invenção é detalhadamente esclarecida com base no seguinte exemplo, sem no entanto, limitar a invenção. Partes e dados de porcentagem referem-se, tal como na descrição restante, ao peso, desde que não seja indicado de outro modo.

EXEMPLO 1:

[0017] Para testar o cimento ósseo à base de PMMA de acordo com a invenção, foram efetuadas pesquisas de liberação em corpos de prova. A preparação dos corpos de prova foi efetuada de maneira tal, que inicialmente, em cada caso, 40,0 g do componente em pó do cimento ósseo Polacos R com variante a) 0,80 g de sulfato de gentamicina (corresponde a 0,50 g de base de gentamicina; frações de peneira: 2 % < 63 µm; 3 % 63-100 µm; 93 % 100-250 µm; 2 % > 250 µm)

[0018] + 2,17 g de cloridrato de vancomicina (correspondem a 2,00 g de base de vancomicina; frações de peneira: 43 % < 63 µm; 62 % 63-100 µm; 5 % 100-250 µm; 0 % > µm) variante b) 0,80 g de sulfato de gentamicina (corresponde a 0,50 g de base de gentamicina; frações de peneira: 2 % < 63 µm; 3 % 63-100 µm; 93 % 100-250 µm; 2 % > 250 µm)

[0019] + 2,17 g de cloridrato de vancomicina (correspondem a 2,00 g de base de vancomicina; frações de peneira: 3 % < 63 µm; 25 % 63-100 µm; 55 % 100-250 µm; 19 % > 250 µm) foram misturados. Após isto, os componentes em pó modificados são misturados a 20,0 g de monômeros. Forma-se assim uma massa de farinha esverdeada, a qual foi aplicada em formas ocas e ali endureceu após poucos minutos. Os corpos de prova cilíndricos formados tinham uma altura de 1 cm e um diâmetro de 2,5 cm. Foram produzidos, em cada caso, 5 corpos de prova por variante de cimento. Em cada caso, os corpos de prova foram armazenados separadamente em 20 ml de água destilada a 37°C. Diariamente, o meio de liberação foi inteiramente retirado e

neste, determinada a quantidade de gentamicina liberada. Os corpos de prova foram armazenados, depois, novamente em cada caso, em 20 ml de água destilada fresca a 37°C. A determinação da gentamicina liberada e da vancomicina liberada foi efetuada com um analisador TDX da Firma Abbott. A massa de base da gentamicina e de base da vancomicina liberada em cada caso, foi indicada por grama de corpo de prova na seguinte tabela em função do tempo de armazenamento dos corpos de prova no meio de liberação.

tempo de armazenamento [dias]	Antibióticos liberados			
		1 dia	3 dias	5 dias
variante 1	gentamicina	197 µg/g	14 µg/g	7 µm/g
	vancomicina	366 µg/g	12 µg/g	6 µg/g
variante 2	gentamicina	276 µg/g	11 µg/g	14 µg/g
	vancomicina	630 µg/g	26 µg/g	19 µg/g

REIVINDICAÇÕES

1. Cimento ósseo de revisão à base de polimetilmetacrilato (PMMA), caracterizado pelo fato de que apresenta componentes em pó e líquidos,

em que o componente em pó compreende dois ou mais antibióticos granulares individuais, cuja distribuição de tamanho do grão é igual, sendo assim, a fração principal da peneira de cada um dos antibióticos individuais encontra-se na mesma faixa de tamanho do grão,

em que a fração principal de peneira dos antibióticos compreende em cada caso pelo menos 50% em peso de cada antibiótico, e

em que a faixa de tamanho do grão da fração principal de peneira dos antibióticos individuais é 100-250 µm.

2. Cimento ósseo de revisão à base de PMMA, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que a faixa de tamanho do grão da fração principal de peneira dos antibióticos individuais é 150-250 µm.

3. Cimento ósseo de revisão à base de PMMA, de acordo com a reivindicação 1 ou 2, caracterizado pelo fato de que os antibióticos granulares consistem em um ou mais participantes do grupo sulfato de gentamicina, cloridrato de gentamicina, sulfato de amicacina, cloridrato de amicacina, sulfato de tobramicina, cloridrato de tobramicina, cloridrato de clindamicina, cloridrato de lincosamina, moxifloxacina, ciprofloxacina, teicoplanina, vancomicina, ramoplanina, dalbavancina, daptomicina, tigeciclina, metronidazol, tinidazol e omidazol.

4. Cimento ósseo de revisão à base de PMMA, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 3, caracterizado pelo fato de que se utilizam como antibióticos granulares, formas salinas de antibióticos pouco solúveis em água do grupo dos antibióticos fosfatos de flavona, antibióticos palmitatos, antibióticos miristatos e antibióticos

lauratos.

5. Cimento ósseo de revisão à base de PMMA, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 4, caracterizado pelo fato de que se utilizam como antibióticos granulados aqueles do grupo das oxazolidonas.

6. Cimento ósseo de revisão à base de PMMA, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 5, caracterizado pelo fato de que o componente dos antibióticos granulares contém adicionalmente pelo menos um coadjuvante do grupo polivinilpirrolidona, polietilenoglicol, óxido de polietileno, maltose, sorbitol e manitol.

7. Cimento ósseo de revisão à base de PMMA, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 6, caracterizado pelo fato de que o componente dos antibióticos granulares contém adicionalmente pelo menos um coadjuvante do grupo dos polímeros toxicologicamente aceitáveis gelatina, colágeno e dextrano.

8. Cimento ósseo de revisão à base de PMMA, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 7, caracterizado pelo fato de que uma parte dos antibióticos granulares são colados ou cimentados com coadjuvantes adesivos para granulados de antibióticos com tamanhos de partículas na faixa de 63-900 μm .