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

(11) **PI 0504593-2 B1**

BRPI0504593B1

(22) Data do Depósito: 06/10/2005

(45) Data de Concessão: 23/08/2016

(54) Título: CIMENTO ÓSSEO DE PMMA CONTENDO ANTIBIÓTICO/ANTIBIÓTICOS

(51) Int.Cl.: A61L 24/04

(30) Prioridade Unionista: 07/10/2004 DE 10 2004 049 121.6

(73) Titular(es): HERAEUS MEDICAL GMBH

(72) Inventor(es): KLAUS-DIETER KÜHN, SEBASTIAN VOGT

Relatório Descritivo da Patente de Invenção para **"CIMENTO ÓSSEO DE PMMA CONTENDO ANTIBIÓTICO/ANTIBIÓTICOS".**

A presente invenção refere-se a um cimento ósseo de PMMA contendo antibiótico/antibióticos com um componente em pó e um componente líquido

Cimentos ósseos de PMMA contendo antibióticos (cimento ósseo de metacrilato de polimetila) são conhecidos desde os anos sessenta do século vinte das obras 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. Chirug 41 (1970) 511-515). Estes cimentos de PMMA encontraram uma ampla aceitação e são empregados em grande extensão para a endodontia: uma comparação atual das propriedades físicas e químicas de cimentos de PMMA usuais comercialmente. Springer-Verlag Berlin Heidelberg Nova York, 2001). O antibiótico integrado ao cimento ósseo de PMMA é liberado localmente após a implantação de forma mais ou menos rápida na superfície limite do cimento ósseo/osso e deve impedir ali a colonização bacteriana. É ambicionada a maior liberação inicial possível, de modo que a menor concentração bactericida (MBK) do antibiótico aplicado em comparação com os germes clinicamente mais relevantes seja obtida e ultrapassada com segurança na superfície limite do cimento ósseo/osso. O antibiótico mais freqüentemente empregado até agora em cimentos ósseos de PMMA é a gentamicina de ampla eficácia.

O objeto da invenção baseia-se em desenvolver um cimento ósseo de PMMA, que mostra uma liberação de antibiótico/antibióticos inicial muito boa. O antibiótico deve ser liberado em altas quantidades do cimento ósseo dentro das primeiras 24 horas após o endurecimento do cimento ósseo.

O objetivo é resolvido pelo objeto da reivindicação 1. Concretizações vantajosas são indicadas nas subreivindicações. O cimento ósseo de

PMMA é caracterizado pelo fato de que no componente em pó estão contidos 0,1 - 5,0 % em massa, de grânulos de antibiótico/antibióticos vítreos, solúveis em água com um diâmetro de partículas na faixa de 50-1000 µm, de preferência, 63 - 900 µm, que são formados a partir de partículas primárias de antibiótico/antibióticos vítreos, ligados uns com os outros, as quais têm um diâmetro de partículas na faixa de 1 - 70 µm.

Entende-se pelo componente em pó do cimento ósseo de PMMA, uma mistura de pelo menos um metacrilato de polimetila pulverulento ou um copolímero, que é formado de metacrilato de metila e acrilato de metila, um radiopaco, tal como dióxido de zircônio e/ou sulfato de bário e um iniciador radical, tal como peróxido de dibenzoíla. Eventualmente os ingredientes do componente em pó são tingidos com um corante farmaceuticamente aceitável. O componente em pó fornece, após a mistura com o componente líquido, que consiste em metacrilato de metila (MMA), no qual está dissolvido um ativador radical, tal como N,N-dimetil-p-toluidina, uma massa moldável plasticamente, que após poucos minutos endurece automaticamente mediante a polimerização radical do metacrilato de metila iniciada.

Entende-se pelo conceito de grânulos de antibiótico/antibióticos vítreos, os grânulos de um ou vários antibióticos, que não apresentam uma estrutura cristalina reconhecível fotomicroscopicamente e que parecem transparentes e/ou opacos. Os grânulos de antibiótico/antibióticos têm uma aparência vítrea. Além disso, os grânulos de antibiótico/antibióticos têm um diâmetro de partículas de cerca de 50-1000 µm e são formados de partículas primárias de antibiótico/antibióticos vítreas, solidamente ligadas umas com as outras. Pelo conceito de partículas primárias de antibiótico/antibióticos vítreas, solidamente ligadas umas com as outras, entende-se que os grânulos formados com as partículas primárias ligadas umas com as outras são tão estáveis, que eles podem ser moídos sem problemas com radiopacos do componente em pó de efeito abrasivo, tal como dióxido de zircônio e sulfato de bário ou podem ser misturados com dispositivos adequados, sem que ocorra uma decomposição significativa dos grânulos na partícula primária. Vítreo significa neste contexto igualmente, que fotomicroscopicamente nas

partículas primárias não são reconhecíveis cristais e que as próprias partículas primárias não representam cristais. Além disso, o termo vítreo significa, que as partículas primárias são transparentes e/ou parecem opacas.

O cimento ósseo de PMMA preparado de acordo com a invenção, mostrou uma liberação de antibiótico muito alta sob condições in vitro a 37°C.

É vantajoso, que os limites das partículas das partículas primárias vítreas sejam reconhecíveis apenas na superfície dos grânulos de antibiótico/antibióticos. Isto significa, que fotomicroscopicamente a partir da qualidade superficial dos grânulos pode concluir-se aproximadamente o tamanho das partículas primárias de antibiótico/antibióticos.

É conveniente que os grânulos de antibiótico/antibióticos consistam em pelo menos um representante de pelo menos um dos grupos dos antibióticos aminoglicosídicos, dos antibióticos de lincosamida, dos antibióticos de fluorquinolona, dos antibióticos de glicopeptídeos e dos nitroimidazóis. Os quimioterápicos de eficácia antimicrobiana do grupo dos nitroimidazóis são entendidos simplesmente também como antibióticos. Estes quimioterápicos atuam principalmente como bactericidas contra germes anaeróbios.

É conveniente, que os grânulos de antibiótico/antibióticos consistam em preferência, de 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, metronidazol, tinidazol ou omidazol ou de suas misturas. Além desses sais de antibióticos e antibióticos hidrossolúveis também podem integrar-se adicionalmente às partículas de antibiótico/antibióticos formas salinas dos antibióticos pouco solúveis em água, tais como por exemplo, palmitatos, miristatos e lauratos. Além disso, também é possível co-integrar aos grânulos antibióticos do grupo das oxazolidonas, tal como linezolida.

Além disso, é vantajoso que os grânulos de antibiótico/antibióticos contenham eventualmente como substâncias auxiliares adi-

cionalmente polivinilpirrolidona e/ou polietilenoglicol e/ou óxido de polietileno e/ou maltose e/ou sorbitol e/ou manitol. Os grânulos de antibiótico/antibióticos podem ser estabilizados através dessas substâncias auxiliares. No âmbito da invenção está igualmente, que os grânulos de antibiótico/antibióticos são estabilizados por outros polímeros toxicologicamente aceitáveis, tais como gelatina, colágeno e dextrano. No outro sentido da invenção, a partir dos grânulos de antibiótico/antibióticos de acordo com a invenção, podem ser desviados aqueles grânulos, que são formados de cristais de antibiótico/antibióticos, que foram colados ou engessados com substâncias auxiliares adesivas para formar grânulos de antibiótico/antibióticos com tamanhos de partículas na faixa de 50-1000 µm, de preferência, 63-900 µm.

A invenção é elucidada por dois exemplos sem, no entanto, limitar a invenção.

Exemplo 1:

Na figura 1 são ilustrados grânulos de antibiótico típicos de acordo com a invenção de sulfato de gentamicina da fração peneirada 125 - 250 µm, sendo que as partículas primárias são nitidamente reconhecíveis na estrutura superficial.

Exemplo 2:

Para examinar o cimento ósseo de PMMA de acordo com a invenção, realizaram-se ensaios de liberação em corpos de prova. A preparação dos corpos de prova foi efetuada de maneira tal, que inicialmente misturaram-se em cada caso 40,0 g do componente em pó do cimento ósseo Palacos ® (Heraeus Kulzer) com

variante a) 0,8 g de sulfato de gentamicina da fração peneirada < 63 µm

variante b) 0,8 g do granulado de sulfato de gentamicina vítreo, constituído em partículas primárias da fração peneirada de 63 - 250 µm. Depois estes componentes em pó modificados foram misturados em cada caso com 20,0 g do componente do monômero. Formou-se uma massa verde, que foi aplicado em formas ocas tendo endurecido ali após poucos minutos.

Os corpos de prova cilíndricos formados tinham uma altura de 1 cm e um diâmetro de 2,5 cm. Para cada variante de cimento foram preparados em cada caso 5 corpos de prova. Os corpos de prova foram armazenados separados respectivamente em 20 ml de água destilada a 37°C. Diariamente o meio de liberação foi completamente removido e neste determinou-se a quantidade de gentamicina liberada. Os corpos de prova foram depois novamente armazenados em respectivamente 20 ml de água destilada fresca a 37°C. A determinação da gentamicina liberada foi efetuada com um analisador TDX da Firma Abott. A massa da base de gentamicina respectivamente liberada foi indicada por grama de corpo de prova na tabela abaixo com base no tempo de armazenagem dos corpos de prova no meio de Liberação.

	Massa da base de gentamicina liberada [µg/g]			
tempo de armazenamento [d]	1	2	3	4
variante a)	113	6	4	0
variante b)	217	33	17	11

REIVINDICAÇÕES

1. Cimento ósseo de PMMA contendo antibiótico/antibióticos com um componente em pó e um componente líquido, caracterizado pelo fato de que, no componente em pó, estão contidos 0,1 - 5,0 % em massa, de grânulos de antibiótico/antibióticos vítreos, hidrossolúveis, que apresentam diâmetros de partículas na faixa de 63 - 250 µm e que consistem em partículas primárias de antibiótico/antibióticos vítreos, ligados uns com os outros, as quais apresentam um diâmetro de partículas na faixa de 1 - 63 µm.

2. Cimento ósseo de PMMA, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que os grânulos de antibiótico/antibióticos são formados de pelo menos um representante de um dos grupos dos antibióticos aminoglicosídicos, dos antibióticos de lincosamida, dos antibióticos de fluorquinolona, dos antibióticos de glicopeptídeos ou dos nitroimidazóis.

3. Cimento ósseo de PMMA, de acordo com a reivindicação 1 ou 2, caracterizado pelo fato de que os grânulos de antibiótico/antibióticos são formados de 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, metronidazol, tinidazol ou omidazol ou de suas misturas.

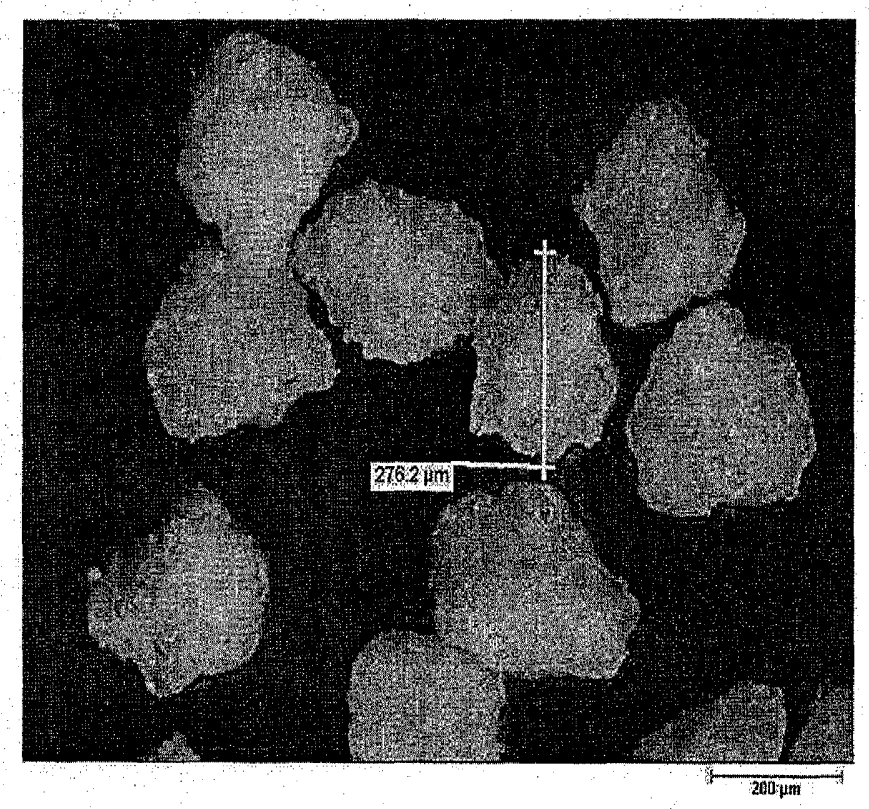


Fig.1