



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA



100
VGF

Organización y
Digitalización CSA Ltd.

PCT

Delegatura de Propiedad Industrial
División de Nuevas Creaciones



SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

09-105285

21. EXPEDIENTE No.

54. TÍTULO

MATERIAL PARA IMPLANTES CON BASE EN UN SISTEMA DE
POLIMEROS Y EL USO DEL MISMO

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL

71. SOLICITANTE

INNO TERE GMBH

DOMICILIO

DRESDEN, ALEMANIA

74. APODERADO

LUZ CLEMENCIA DE PAEZ
C.C. 85.456.344 de Usaquén

22. BOGOTÁ, D.C.,

**Industria y Comercio**

SUPERINTENDENCIA

PETITORIO

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 09-105285- -00000-0000

Fecha: 2009-09-25 16:23:21 Dep. 2020 NUECREACIONE
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 122**FORMULARIO UNICO DE SOLICITUD DE PATENTE
PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL****SOLICITUD DE:**

1

☒ Patente de Invención.☐ Patente de Modelo de Utilidad.☒ Capítulo I.☐ Capítulo II.

2

**SOLICITANTE
(71)**Nombre: INNO TERE GMBH
Sociedad constituida y existente bajo las
leyes de Alemania.Dirección: Tatzberg 47/49,
01307 Dresden,
AlemaniaDomicilio: Dresden,
Alemania**IDENTIFICACIÓN**C.C. ☐ NIT ☐C.E. ☐ Otro ☐

Cual _____

Número _____

3

**REPRESENTANTE
O APODERADO**

Nombre: LUZ CLEMENCIA DE PAEZ

Dirección: Carrera 4ª. No. 72-35

Teléfono: 347 36 11

Fax: 211 86 50

E-mail: clientes@cavelier.com

Domicilio: Bogotá, Colombia.

IDENTIFICACIÓNC.C. ☒ NIT ☐C.E. ☐ Otro ☐

Cual _____

Número 35.456.344 T.P 23.555

4

**INVENTOR (ES)
(72)**1. Berhold NIES
Bahnhofstr. 27,
64407 Fränkisch-Crumbach,
Alemania

5

PCT (86)Solicitud Internacional No. PCT/EP2008/053640Fecha: 27 de marzo de 2008Publicación Internacional No. WO 2008/116905 A2Fecha: 02 de octubre de 2008

6

Título (54)**MATERIAL PARA IMPLANTES CON BASE EN UN SISTEMA DE POLÍMEROS Y EL
USO DEL MISMO**

7

Clasificación Internacional (51) A61L 024/000

8

Prioridad

(33) País de Origen

(32) Fecha

(31) Número de Solicitud

SI ☒ NO ☐DE27 de marzo de 200710 2007 015 698.9

9

Comprobante de pago No.: 09-66,502Fecha: 07 de septiembre de 2009Comprobante de pago No.: 09-68,571Fecha: 14 de septiembre de 2009Comprobante de pago No.: 09-68,583Fecha: 14 de septiembre de 2009Comprobante de pago No.: 09-68,584Fecha: 14 de septiembre de 2009

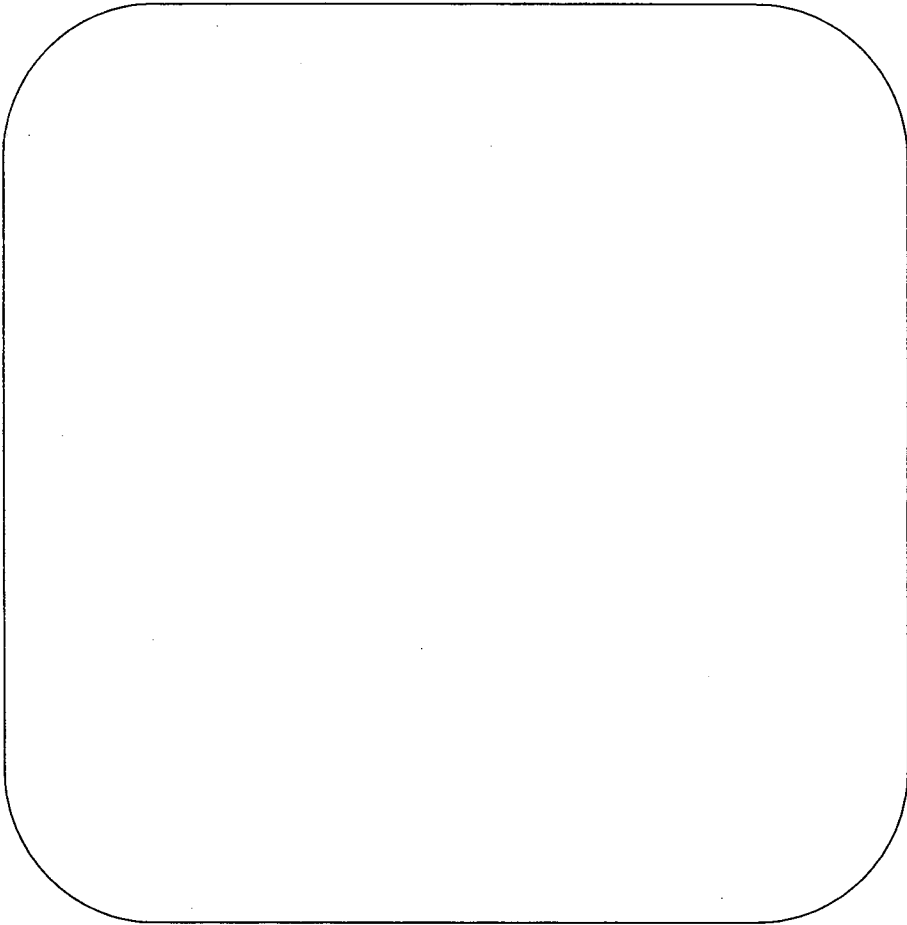
10

Anexos:

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud por \$ 540.000.00.
- ☒ Comprobante de pago por 8 reivindicaciones adicionales después de la decimoquinta reivindicación por \$200.000.00.
- ☐ Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.
- ☐ Poderes, si fuere el caso.
- ☐ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.
- ☐ Declaraciones.
- ☒ Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☒ Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☐ Copia del examen preliminar efectuado por la IPEA.
- ☐ Traducción del examen preliminar efectuado por la IPEA.
- ☐ De ser el caso, copia del contrato de acceso.
- ☐ De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.
- ☐ De ser el caso, certificado de depósito del material biológico.
- ☐ Arte final 12x12
- ☐ De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.
- ☒ Otros: VER HOJA DE DOCUMENTOS ANEXOS

11

FIGURA CARACTERÍSTICA



12

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: LUZ CLEMENCIA DE PAEZ

FIRMA : Luz Clemencia Sobres
C.C. 35.456.344 de Usaquén T.P. 23.555

SCT

DOCUMENTOS ANEXOS

1. ☒ Publicación Internacional WO 2008/116905 A2

Descripción:

Páginas 34 en el idioma original

Páginas 63 en español

Reivindicaciones: Número (s) 23

Figuras: Número (s)

2. ☒ Forma PCT/ISA/210. Informe de Búsqueda Internacional.

3. ☒ Extracto de publicación.

**NO SE REALIZARON MODIFICACIONES EN LA FASE
INTERNACIONAL**

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
2. Oktober 2008 (02.10.2008)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 2008/116905 A2

(51) Internationale Patentklassifikation:

A61L 24/00 (2006.01) A61L 27/56 (2006.01)
A61L 27/44 (2006.01) A61L 27/58 (2006.01)

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP2008/053640

(22) Internationales Anmeldedatum:
27. März 2008 (27.03.2008)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:
10 2007 015 698.9 27. März 2007 (27.03.2007) DE

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von
US): InnoTERE GmbH [—/DE]; Tatzberg 47/49, 01307
Dresden (DE).

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): NIES, Berthold
[DE/DE]; Bahnhofstr. 27, 64407 Fränkisch-Crumbach
(DE).

(74) Anwalt: KAILUWEIT & UHLEMANN; Bamberger Str.
49, 01187 Dresden (DE).

(81) Bestimmungsstaaten (soweit nicht anders angegeben, für
jede verfügbare nationale Schutzrechtsart): AE, AG, AL,
AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY,
BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO,
DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN,
HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ,
LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK,
MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG,
PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM,
SV, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC,
VN, ZA, ZM, ZW.

(84) Bestimmungsstaaten (soweit nicht anders angegeben, für
jede verfügbare regionale Schutzrechtsart): ARIPO (BW,
GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG,
ZM, ZW), eurasisches (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU,
TJ, TM), europäisches (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK,
EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV,
MC, MT, NL, NO, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF,
BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN,
TD, TG).

Veröffentlicht:

— ohne internationalen Recherchenbericht und erneut zu ver-
öffentlichen nach Erhalt des Berichts

(54) Title: IMPLANT MATERIAL BASED ON A POLYMER SYSTEM AND THE USE THEREOF

(54) Bezeichnung: IMPLANTATMATERIAL AUF BASIS EINES POLYMERSYSTEMS UND DESSEN VERWENDUNG

(57) Abstract: The invention relates to an implant material based on a polymer system composed of at least two components and the use thereof as a bone cement, bone replacement material, or active ingredient carrier. The implant material according to the invention is based on a polymer system and composed of at least two components that react with one another upon mixing and form a polymer-based solid, wherein the first component of the polymer system is a paste comprising at least one biocompatible polymer powder and a starter component for the initiation of a polymerization reaction upon mixing, wherein the paste is formed with the aid of a carrier liquid, wherein, under normal conditions, the polymer powder does not dissolve or significantly swell in the carrier liquid and the starter component remains stable until being mixed with the second component of the polymer system, and wherein the second component of the polymer system comprises at least one reactive organic liquid or a solution or a suspension of a reactive organic liquid and a polymer.

(57) Zusammenfassung: Die Erfindung betrifft ein Implantatmaterial auf Basis eines Polymersystems aus mindestens 2 Komponenten und dessen Verwendung als Knochenzement, Knochenersatzmaterial oder Wirkstoffträger. Das erfindungsgemäße Implantatmaterial auf Basis eines Polymersystems ist aus mindestens 2 Komponenten, die bei Vermischung miteinander reagieren und einen polymerbasierten Feststoff bilden, zusammengesetzt, wobei die erste Komponente des Polymersystems eine Paste ist, die mindestens ein bioverträgliches Polymerpulver und eine Starterkomponente zur Auslösung einer Polymerisationsreaktion bei Vermischung enthält, wobei die Paste mit Hilfe einer Trägerflüssigkeit gebildet ist, wobei sich unter Normalbedingungen in der Trägerflüssigkeit das Polymerpulver nicht auflöst oder signifikant quillt und die Starterkomponente bis zur Vermischung mit der zweiten Komponente des Polymersystems stabil bleibt und wobei die zweite Komponente des Polymersystems mindestens eine reaktive organische Flüssigkeit oder eine Lösung oder eine Suspension einer reaktiven organischen Flüssigkeit und eines Polymers enthält.

WO 2008/116905 A2

Implant Material Based On A Polymer System And The Use Thereof

The invention concerns an implant material based on a polymer system of at least two components and its use as a bone cement, bone adhesive, bone replacement material or active ingredient carrier.

Polymer-based bone cements are clinically used primarily for attachment of joint implants. They have been established for approximately 50 years in clinical practice and today are used worldwide in approximately 5 million cases. The chemical composition of the bone cements has practically remained unchanged during this time. It is comprised substantially of a powder component that contains one or several polymers, primarily comprised of acrylates, methacrylates, and styrene, or copolymers of these monomers or mixtures of the corresponding homopolymers and/or copolymers (referred to summarily as PMMA). Further components of the powder component are in general an x-ray contrast agent and a radical starter. As an x-ray contrast agent preferably barium sulfate or zirconium dioxide are used. As a radical starter in all commercially available bone cements dibenzoyl peroxide (BPO) is used. The second bone cement component is a reactive organic liquid that is quite predominantly comprised of the monomer methyl acrylate (MMA) and, in rare cases, also contains other esters of acrylic acid or methacrylic acid. Further components are a co-starter (also referred to as activator or co-initiator) and a stabilizer or inhibitor. As a co-starter in almost all commercial bone cements dimethyl-p-toluidine (DMPT) is used, very rarely another tertiary amine. As inhibitor primarily hydroquinone or one of its derivatives is employed.

In addition, bone cements can also contain further substances (antibiotics, coloring agents) that in the present context will however initially not be considered.

When in a conventional bone cement powder and liquid are mixed with one another, the initiator (BPO) and co-starter (DMPT) react with one another under formation of radicals that, in turn, attack the double bonds of the monomer molecules and trigger a polymerization (chain) reaction until the predominant portion of the monomer has reacted to polymer chains. Parallel to this, the monomer solubilizes or dissolves a portion of the polymer which initially may lead to a fast increase of viscosity of the cement material and which causes an intimate connection of powder and polymerizing liquid. The complete curing reaction from the mixture to the full loading capacity is completed in conventional PMMA bone cement in approximately 10-30 minutes. PMMA bone cements, despite the long experience and the wide use, have a series of disadvantages:

7

- Mixing: the cement powder is a mixture of very fine powders that, in turn, have very different properties (particle size, density differences of 1.18 for PMMA and 5.85 for ZrO_2) and therefore are difficult to be homogeneously mixed and therefore require corresponding manufacturing expenditure. Mixing of the cement powder with the monomer liquid also constitutes a problem because the viscosity of the liquid increases very quickly and then a homogenous mixing is made difficult. A substantially pore-free cement material is practically achieved only by using complex and expensive mixing systems.
- Shrinkage: during the polymerization reaction the density upon passing from pure monomer to polymer increases by more than 20 % and the volume decreases correspondingly. Since the bone cement largely contains already polymerized material (PMMA proportion), in this system the shrinkage is significantly lower and is indicated to be approximately 2-5 % (Kühn, Bone Cements, Springer Verlag, 2000, ISBN 3-540-67207-9). Aside from the high polymerization heat, the shrinkage can be considered a significant clinically relevant disadvantage of conventional bone cements that limits the application possibilities with respect to important clinical indications. In case of required great layer thicknesses (as, for example, when replacing a prosthesis) the shrinkage can cause the formation of a distinct gap between cement and bone so that a physiological force transmission is no longer possible.
- Polymerization heat: the polymerization reaction of MMA to PMMA is greatly exothermic. The obtained peak temperatures according to ISO 5833 are at approximately 80°C and depend quite considerably on the quantity ratio of monomer to total cement weight and to a lesser degree on the polymerization kinetics. Clinically relevant is the high polymerization heat in particular for large quantities of cement to be applied when the surrounding tissue cannot remove fast enough the generated heat in order to avoid tissue necrosis.
- Mechanics: for most of the applications customary today PMMA bone cement has satisfactory mechanical properties. For some new applications - in particular, vertebroplastics or generally stiffening of spongy bone - the high stiffness is however often considered a disadvantage. A reduced stiffness may provide clinical advantages in many fields of application, even the traditional ones.
- Active ingredient release: the majority of bone cement applications is focused today in many countries on the antibiotics-containing versions for prophylaxis of foreign body-associated infections. In order to achieve satisfactory release, very high doses must be mixed into the cement of which the predominant part is

released over a very long period of time in very low concentrations (or not at all). This fact is often linked with the development and spread of resistant bacteria strains. Obtaining satisfactory effective levels at much lower dosages that may be released completely over a shorter period of time is therefore desirable.

- 5 - Tissue compatibility: PMMA is tissue-compatible to a satisfactory extent and fulfills the standardized requirements with respect to biocompatibility of implant materials. PMMA however is not integrated into the bone but is encapsulated by scar tissue. This has biochemical causes as well as structural reasons. Solid bone cement provides to the surrounding bone no possibility to grow into an
- 10 external pore system and to thus achieve a secondary interlocking as is the case in modern uncemented permanent metal implants.

WO 2005/009481 A1 discloses a bone cement containing a surface-active agent and comprised of a liquid component and a solid component. The powder component is

15 unchanged relative to conventional bone cement; only the liquid component contains in addition to the monomer a surface-active ingredient and an accelerator. Immediately before use the components are mixed. The goal of WO 2005/009481 A1 is to impart to a conventional bone cement an improved release of antibiotic agents.

- 20 WO 2004/071543 A1 discloses an injectable bone replacement mixture of a) a two-component powder liquid bone cement, b) a further component that is not miscible with the cement paste, and c) an x-ray contrast agent. After mixing the components a self-curing porous bone replacement material is said to be formed in which component b after curing can be washed out. The teaching of WO 2004/071543 A1 is limited to a
- 25 conventional powder liquid system to which, only after mixing the conventional components has been done, an immiscible liquid for pore formation is added.

- DE 32 45 956 A1 concerns a surgical material on the basis of liquid monomer and powdery polymer acrylic acid esters and/or methacrylic acid esters, catalysts,
- 30 accelerators, and optionally additives, in which the liquid component is not an aqueous emulsion but a solution with special organic liquids that do not participate in the polymerization reaction and that lead to a reduced heat development upon mixture and incorporation of the surgical material.

- 35 U.S. 4,093,576 discloses a bone cement mixture of a polymer powder and a highly viscous water-soluble gel of more than 200,000 centipoise that is compatible therewith. Upon mixing these components a porous bone replacement material is produced.

The object of DE 10 2004 049 A1 is an antibiotic-containing or antibiotics-containing PMMA bone cement with a powder component and a liquid component. In this connection, as a result of the specific composition of the added antibiotics their release is said to be significantly increased.

5

Cement-type compositions that are comprised of two pastes and are offered in double chamber syringes and are combined and reacted by means of static mixers have been known primarily from dental practice for quite some time. A product derived therefrom (Cortoss of the Orthovita company) has been developed in recent years also for the field of orthopedics. The dental filling materials as well as the product Cortoss differ significantly from the conventional bone cements as a result of their proportion of glass-ceramic filler materials in the first paste. As a starter system BPO/DMPT is employed wherein DMPT is contained in the first paste and BPO is present in dissolved form in the second paste and is stable with regard to storage only by cooling. A satisfactory storage stability is ensured for this product only for continuous cooling and the mineral fillers that are added in high concentration have the tendency, despite the high viscosities, to form sediments. The implant material according to the present invention is significantly distinguished from the products such as Cortoss and dental filling materials in that the materials according to the present invention always contain a suspension of polymer powders in carrier liquids in which they are neither soluble nor swellable to a significant extent. Furthermore, there is a significant material differentiation in that the products such as Cortoss in both cement components contain as monomers primarily macromers with more than one double bond while the monomer liquid in the materials according to the present invention predominantly are comprised of the monovalent MMA and polymers dissolved therein.

10

15

20

25

30

35

In recent years publications in regard to two-paste PMMA cements have also been published in scientific literature which are based on conventional bone cements (Li et al., Bioactive and osteoporotic bone cement, US 6,593,394 B1; Gilbert JL, Hasenwinkel JM, Wixson RL, Lautenschlager EP, J. Biomed, Mater. Res. 2000 Oct. 52(1):210-218).

These cases concern exclusively highly viscous solutions of PMMA copolymers in MMA with high contents of mineral filler materials in which one paste contains the BPO and the other one the DMPT. These compositions have thus the same technological disadvantages as Cortoss with regard to storage stability and sedimentation. Also disadvantageous in this connection is the very high heat development during polymerization that is caused by the necessary high MMA contents for the paste preparation.

In the early '80s of the 20th century the company Beiersdorf developed a bone cement and introduced it into the market which bone cement contains in the powder component a conventional composition but as a monomer liquid contains an emulsion of approximately 10 % water in MMA. The goal was primarily lowering of the polymerization temperature. With the exception of use of emulsifying agents and aqueous components in the overall formulation there are no principal commonalities with the composition according to the present invention.

Inspired by clinical problems in connection with demands on bone cements for vertebroplastics, in recent years a series of tests for blending bone cements with aqueous polymer solutions, in particular hyaluronic acid, have been performed in order to reduce the stiffness of the cements.

According to Boger A., Verrier S., Böhner M., Heini P., Schneider E. - Injizierbarer poröser Knochenzement für die Vertebroplastik mit physiologisch angepassten mechanischen Eigenschaften (Injectable porous bone cement for vertebroplastics with physiologically matched mechanical properties), Bern; DGU, 2005 - conventional bone cements were first mixed and subsequently hyaluronic acid was admixed. This procedure leads in contrast to the method according to the invention to results that are hardly reproducible and causes dramatic strength losses already for relatively low quantities of hyaluronic acid. The fundamental reason for the unsatisfactory results is linked to the practically unachievable uniform dispersion of aqueous solutions in an already premixed bone cement paste under conditions in the operating room and with means that are available therein. The obtained cement materials are correspondingly inhomogeneous so that this method is impractical for clinical use. The cited works are therefore in no way an anticipation of the actual invention since neither the concrete teaching is disclosed nor the obtained results are achieved.

As a whole, the aforementioned works shows that there is an acute interest in an improvement of conventional bone cements and that the solutions that have been presented in the past are still far removed from a satisfactory solution.

The present invention ties in with the weak points of conventional PMMA bone cements in that it follows a new approach for preparation and material composition of bone cements while it is still based on the established starting materials. In this way, implant materials, in particular for bone cements, for vertebroplastics and filling of bone defects in the context of prosthesis revision and for the augmentation of osteoporotic bones are to be provided but also materials for non-medical fields of applications are to be

developed.

According to the present invention, the object is solved by an implant material with the features according to claim 1. Further embodiments and applications of this implant material are contained in claims 2 to 22.

The implant material according to the present invention on the basis of a biocompatible polymer system is comprised of at least two components that upon being mixed with one another react with one another and form a polymer-based solid wherein at least the first component of the polymer system is a paste of at least one biocompatible polymer and a starter component or a starter for initiating a polymer reaction upon mixing.

According to the invention the first component of the polymer system is a storage-stable paste of at least one biocompatible polymer powder and a starter component or a starter and a carrier liquid wherein the carrier liquid is selected such that under normal conditions the polymer powder will not dissolve or swell significantly and the starter component remains stable up to the point of mixing the components of the polymer system.

The second component of the polymer system contains at least one reactive organic liquid or a solution or a suspension of a reactive organic liquid and a polymer.

According to the invention the first component of the polymer system is embodied as a paste wherein the composition of this paste preferably is rooted in the composition of the powder component of conventional bone cements, i.e., contains polymer powder and radical starter (preferably BPO) and optionally x-ray contrast agents and optionally active ingredients. These components are combined with the carrier liquid such that the polymer powder and the starter component do not dissolve in the carrier liquid but are suspended therein. The suspension in the inventive form is present as a paste. Pastes are by definition suspensions of solids in liquids with a high solid contents. Pastes are usually not flowable but easily deformable. In the context of this invention the term paste is used as a descriptive term because an exact limitation based on viscosities is not available. Accordingly, pastes are to be understood as semi-solid materials that approximately cover the ranges that are also conventional with respect to toothpaste.

The term paste however is to be understood to serve solely for differentiating the first component of the polymer system from the powdery, granular or other solid materials.

The gist of the invention is the novel formulation of the powder component of bone

cements that are composed substantially of conventional materials as they are disclosed e.g. in Kühn, Bone Cements, Springer Verlag, 2000. For this purpose, the conventional powder components, polymer powder, x-ray contrast agent (if contained) and starter components and optionally further additives are formulated as a paste or suspension in a carrier liquid in which these components (in particular the starter component) are stable under normal conditions. Normal conditions are defined as 25°C and 101,3 kPa.

The biocompatible polymer powder of the first component of the polymer system is selected from homopolymers or copolymers of acrylic acid esters, methacrylic acid esters, styrene derivatives, vinyl derivatives or their mixtures.

The implant material according to the invention on the basis of a self-curing/cold curing polymer system is based in a preferred embodiment on commercially available bone cements and their product specifications in order to tie into the long-standing experiences with these materials. A comprehensive overview of this product group is disclosed in the monograph Bone Cement (Kühn, Springer Verlag, 2000, ISBN 3-540-67207-9). The technology according to the invention makes available for the first time the possibility to go beyond the boundaries of prior bone cements with respect to composition and the property spectrum that can be achieved by the powder/liquid systems.

The selection of suitable polymers is exclusively based on their compatibility with the monomers systems to be used in accordance with the invention. The compatibility of polymers with one another is greatly influenced and limited by their chemical structure. This fact impairs, on the one hand, the selection possibilities for development and production of polymer blends but, on the other hand, it is also used in a targeted fashion in order to influence by separation processes and targeted incorporation of inhomogeneities the mechanical properties, the breaking behavior, tribological properties or other surface properties. Even when in the present invention with respect to the preferred use of the materials as a bone cement polymer systems on the basis of homopolymers or copolymers of acrylic acid esters and/or methacrylic acid esters, styrene derivatives, vinyl derivatives and/or their mixtures are the primary focus, in this context expressly all polymers are suitable and claimed that can be solubilized or dissolved in the polymerizable monomers and macromers or that can be fixedly bonded in a matrix of polymerizable monomers or monomer solutions.

For producing the first component as a paste at least one polymer (powder) and one

starter (that may already be contained in the polymer) are suspended in a carrier liquid. The carrier liquid is preferably water or an aqueous solution (however, as mentioned above, in principle all other liquids can be taken into consideration that neither serve as a solvent for the starter nor the polymer). With respect to the preferred application as a bone cement biocompatible liquids that are established as pharmaceutical adjuvants are particularly preferred, in particular in addition to water and aqueous solutions, glycerin, glycerin ester, propane diol, low-molecular PEG, PEG-PPG-copolymers, DMSO, methyl pyrrolidone, biocompatible oils, their mixtures with one another and with other substances.

As a starter component or starter preferably a peroxide, preferably BPO, is used. The use of BPO in conventional bone cements has been established practice for decades. In these cases the BPO is present in the powder component and is phlegmatized with water (in special cases, the BPO is polymerized into the polymer component which also effects phlegmatization). In phlegmatized form the BPO is storage-stable for an extended period of time - commercially available bone cements have a storage stability of up to 5 years.

In commercially available two-component paste systems (Cortoss or other filler materials) the BPO is present in one of the components in dissolved form. In this form, the BPO is not phlegmatized and decomposes spontaneously as a function of temperature. The stability of BPO limits therefore the storage stability of this product. For increasing the storage stability the corresponding products must therefore be cooled which is undesirable for reasons of logistics.

In the implant material according to the invention the starter component in the carrier liquid is present in undissolved form. When using peroxide, the peroxide is preferably BPO as in conventional bone cements, preferably phlegmatized with water. Therefore, there are no disadvantageous effects with respect to storage stability.

As a carrier liquid all biocompatible liquids are possible in which the starter component is stable and in which the polymer powder will not dissolve or will not swell significantly (< 5 %). Especially preferred are water and aqueous solutions, glycerin, glycerin esters, propane diol, low-molecular PEG, PEG-PPG copolymer, DMSO, methyl pyrrolidone, biocompatible oils, their mixtures with one another and with other substances. The carrier liquid can have mixed in various substances that have the function, on the one hand, to suspend the powder components effectively in the liquid and, on the other hand, to influence the biological, mechanical, and structural properties of the bone

cement.

The second component of the polymer system contains at least one reactive organic liquid or a solution or a suspension of a reactive organic liquid and a polymer. The reactive organic liquid is selected in this connection from methyl methacrylate or homologue esters of methacrylic acid or their mixtures.

The second component of the polymer system according to the invention is less strongly modified relative to conventional bone cements. Modifications relate here substantially to measures for affecting the viscosity and the wetting behavior so that both components are matched to one another and can be mixed with one another easily in the desired way.

The goal of this adjustment may reside, on the one hand, in that both components can be homogeneously mixed with one another and, on the other hand, in that during mixing predetermined and controlled inhomogeneities will occur. In the first case, the - modified - monomer liquid and the carrier liquid of the paste or of the powder suspension can be mixed with one another so that a molecular distribution without formation of phase boundaries between the employed liquids will result. In this case, the type and manner of polymerization corresponds to a solvent polymerization in which the solvent after completion of polymerization either remains permanently in the cement material or is later on partially or completely released into the surrounding medium.

In the second and preferred case the first and second components of the polymer system (paste or powder suspension and - modified - monomer liquid) upon mixing form a physical mixture in the sense of an emulsion in which the carrier liquid of the paste and the monomer liquid form separate phases. These physical mixtures are favored by the use of suitable emulsifying agents/surface-active agents or their mixtures and, if required, are assisted by stabilizers and are stabilized at least for the duration of the mixing step up to the termination of the polymerization reaction. In this case, the type and manner of polymerization corresponds to a suspension or emulsion polymerization in which, after intimate mixing of the two components, the - modified - monomer liquid and components of the powder paste form the continuous phase, while the suspended phase is substantially formed of the carrier liquid of the original powder paste. The actual polymerization takes place in this case practically exclusively in the continuous phase. Both components can be matched to one another such that the suspended phase forms isolated droplets or liquid-filled pores in the polymerized continuous phase or that the suspended phase forms an interpenetrating network with the continuous phase, i.e., a substantially interconnected pore system communicating with the external

19

medium.

Experiments have surprisingly shown that from the powder component of conventional bone cements (e.g. Palacos® of the companies Biomet-Merck or Heraus Medical), an aqueous polymer solution (e.g. carboxy methyl starch), and a suitable biocompatible surface-active agent (e.g. Tween® 80) storage-stable pastes can be produced. These pastes can be mixed excellently with a conventional monomer solution (e.g. MMA solution for Palacos® of the company Biomet-Merck or Heraus Medical) in which minimal quantities of PMMA-PMA copolymer (e.g. Degacryl® of the company Degussa) are dissolved, wherein upon complete mixing within a short period of time a macroscopic, homogenous emulsion is formed that also within a short period of time (< 10 min.) spontaneously polymerizes and forms a solid porous cement material.

The predetermined selection whether during the course of the curing reaction a solid or porous structure is formed, can be achieved in particular by selection of the carrier liquid of the first component of the polymer system. When the carrier liquid of the first component is miscible with the monomer liquid of the second component of the polymer system, one obtains primarily a solid material while the use of a carrier liquid that is not miscible with the monomer liquid produces a porous solid. In differentiating both cases, the term of miscibility is important. For complete miscibility or chemical mixtures the mixed substances are present in molecular distribution, i.e., the mixtures are homogenous up to molecular range and there are no phase boundaries between the mixed substances. Examples are solutions of substances within one another. In the present case, this applies to propane diol as a carrier liquid that is miscible with the MMA monomer. The polymerization then forms a solid material that is almost pore-free. The introduced propane diol after polymerization is (molecularly) distributed in the polymer matrix.

When no or no complete miscibility of the substance is present, phase boundaries between the substances are formed in that the suspensions (solid in liquid) or emulsions (liquid in liquid) can form. In the present case this applies when the carrier liquid of the first component of the polymer system and the monomer liquid are not completely miscible with one another. The preferred case is the use of an aqueous solution as a carrier liquid of the first component of the polymer system and a PMMA copolymer solution in MMA as a second component of the polymer system. MMA is only slightly soluble in water and therefore upon mixing of the two components no homogenous chemical mixture can be formed. The surface tension of the two liquids and their polarity differences effect a separation that however can be controlled by use of suitable

surface-active substances (surfactants). Mixing of the two components of the polymer system has in this case the result that the suspended polymer powder of the first component - because of the similar polarity - will combine with the MMA liquid and the BPO (also suspended in the first component) also passes into the MMA because of its excellent solubility in MMA. In the MMA phase the polymerization can then take place because now BPO and DMPT are both present in the same phase and can react with one another. The presence of the polymer powder and of the surface-active agents combined with the increased viscosity of both components prevents a complete coalescence of the two phases and leads to formation of a contiguous pore system in which the aqueous solution of the carrier liquid fills the pore system.

In this context the following items are particularly surprising:

- Mixing of conventional bone cement powder, an aqueous polymer solution, and biocompatible surface-active agents provides a storage-stable paste with macroscopic homogeneity and excellent handling properties, e.g., very high solid contents can be adjusted while at the same time extrudability by means of commercially available syringes is maintained. Sedimentation of components of the powder component, in particular of zirconium dioxide, was not observed.
- The paste can be easily mixed with a conventional monomer that is matched with regard to viscosity in a simple mixing cup or in a generally known double chamber syringe (in the present case of the company Mixpac®, Switzerland) so that a macroscopically homogeneous cement material results. Even without special measures for open mixing no macropores are introduced into the cement material as is the case regularly in powder/liquid mixtures.
- In the mixture according to the invention the polymerization reaction of the formulation that is based on the formulation of conventional bone cement (Palacos®) is significantly faster than in the comparable formulation in powder/liquid mixtures.
- Especially surprising is the broad spectrum of mixing ratios between both components of the formulation according to the invention within which cement reactions with promising properties will occur. In particular, the powder pastes can be mixed with very much smaller quantities of monomer liquid than can be achieved with the powder/liquid mixtures.
- The exothermicity can be reduced significantly as a function of the monomer quantity.
- Despite the microporous structures of the cured cement surprisingly high strengths can be achieved.

- The micropores form depending on the adjustment of the cement formulation according to the present invention an interconnected pore system. This property could not be obtained up to now for any self-curing implant material that has an appreciable structural strength.

5

Characteristic for the present invention is the realization of a self-curing polymer system that is comprised of at least two components wherein a first component contains a dispersion or suspension of polymer in a carrier liquid and this carrier liquid cannot dissolve the polymer nor can it cause a significant swelling of the polymer in the carrier liquid. In this connection, as a carrier liquid practically all liquids can be considered in which polymers that are suitable for producing self-curing plastic systems are stable. A further characteristic and prerequisite is that the starter system is compatible with the carrier liquid. In this regard, the invention differs fundamentally from known two-paste systems that throughout contain either multi-valent cross-linkable macromers or solutions of polymers in low-molecular, usually mono-valent, monomers. Starter and co-starter or initiator each are dissolved in one of the separated pastes and are reacted upon mixing the pastes so that the polymerization is initiated. Usually, these two-paste systems also contain various non-reactive fillers.

10

15

20

25

30

Important components of the carrier liquid are substances that improve the dispersibility of the polymer. Of great importance are moreover substances that can be used for adjusting the viscosity of the carrier liquid. These include in particular polymers which are dissolvable in the carrier liquid and/or viscous liquids that are miscible with the carrier liquid. Moreover, substances are included that can modify as very fine dispersions the viscosity and rheology of liquids, as in particular highly dispersed silicates and phosphates. Especially preferred polymers for adjusting the viscosity or generally the consistency of the first paste are biocompatible water-soluble polymers such as soluble starch and starch derivatives, cellulose derivatives, collagen, gelatin, PEG or PEO (polyethylene oxide), PEG-PPG-copolymers, water soluble modified polyacrylates/polymethacrylates, PVP, PVA etc..

in particular in the case of water-based polymer pastes the addition of suitable surface-active substances is advantageous.

35

Further additives of the first component depend on the desired field of application and comprise in particular the x-ray contrast agents disclosed for bone cements, antibiotics, other active ingredients, coloring agents, and filler materials.

The second component is comprised in a simple case of the (bone cement) monomer as a reactive organic liquid, a co-starter or initiator and an inhibitor for preventing premature polymerization. The co-starter can optionally also be provided in the first component.

Since in the context of the present invention any liquid suitable for polymerization is suitable as a reactive organic liquid, substances are also included that are already used presently in two-paste systems (e.g. dental filler materials), i.e., usually multi-valent macromers such as bis-GMA and (di-, tri-, ..., poly-) ethylene glycol dimethacrylate, multi-branched PEG-n-(meth-)acrylates and analog acrylates and methacrylates and their mixtures. These macromers have already a relatively high viscosity or can be adjusted by targeted mixing of the macromers to the desired viscosity. Further adjusting possibilities result by mixing with inorganic and organic fillers as they are known from the technology of dental molding and filling materials. For the application as bone cements, as fillers in particular those with bioactive properties are suitable, i.e., in particular calcium and/or phosphate-containing compounds.

In view of the preferred use of the materials according to the invention as bone cement the second component contains preferably the low-molecular monomer methyl methacrylate (MMA). Since MMA has a very low viscosity, a preferred embodiment of the invention resides in that the second paste contains a polymer dissolved in MMA and, by means of the type and quantity of dissolved polymer, the viscosity of the second paste is adjusted to the desired values. Even though basically all polymers soluble in MMA are conceivable, those of the type of polyacrylic acid ester, poly methacrylic acid ester, polystyrene, and their copolymers are preferred. Especially preferred are the polymers, respectively, that in a two-paste system are substantially the same as (or identical to) the respective chemical composition of the dispersed polymers of the first paste and - if at all - differ only in regard to the copolymer contents and/or molecular weight.

The second component of the polymer system can also be present as a paste but also as a liquid (solution) with a viscosity of preferably < 200 Pa*s.

According to a preferred embodiment of the invention, the starter - possible is also to provide starter and co-starter together - is also in a form in the carrier liquid in which it is stable. Typically, it is present as a dispersion in the carrier liquid or it is contained in the dispersed polymer. The radical starter BPO that is contained in all commercially available bone cements is employed in these two forms and the technology according to the invention in both cases can be realized in the same way. The stability of the radical starter - such as BPO - in aqueous dispersion is technologically a great advantage

relative to known two-paste systems that work with dissolved BPO because BPO, like other conventional peroxides in dissolved form, has the tendency to spontaneously decompose and is therefore only storage-stable to a limited extent. Corresponding bone cements such as Cortoss® by Orthovita must therefore be stored with cooling in order to limit the premature decomposition of BPO. In the present invention, preferably an aqueous solution as a carrier liquid is employed and dispersed BPO is storage-stable therein to an unlimited extent. The same holds true also for other relevant peroxides.

According to an advantageous embodiment according to claim 6 the components of the polymer system contain a starter system of a two-component radical starter with a starter component and a co-starter, polymerization accelerator or initiator as a second radical starter component. In this connection, the starter component is present in the first component of the polymer system in undissolved form and the second radical starter component is contained in the second component of the polymer system.

Preferably, the starter component is a peroxide and the second radical starter component is a tertiary amine. The respective components of the starter system are substantially stable and storable in the respective component of the polymer system at normal conditions until components are mixed.

Inasmuch as the polymer system requires for reaction a co-starter or initiator, the co-starter or initiator is present preferably in dissolved form in the second component but can also be a suspended or dissolved component of the first component inasmuch as both components of the starter system in the carrier liquid of the first component of the polymer system cannot react with one another because e.g. one or both components of the starter system are insoluble in the carrier liquid. As a co-starter tertiary amines are preferred as they are used currently in commercially available bone cements. Basically, all co-starters are however suitable in this context which are practical in medical and technical polymerizations systems. The selection of the starter system depends on the application purpose of the polymer system according to the invention.

The polymer system according to the invention contains the starter in finely divided form in the carrier liquid (wherein it can be present in freely dispersed form as well contained in the polymer or adsorbed to the polymer surface). Additionally, also the co-starter can already be contained in the carrier liquid inasmuch as it is ensured that both substances, e.g., because of lack of solubility in the carrier liquid, are stable in this environment and neither decompose prematurely nor react with one another. In the polymer system according to the invention both components and the starter components contained

therein therefore are stable until they are mixed with one another. This holds true also for conventional two-paste polymer systems; however here only the reaction speed of the starter is lowered in order to achieve by a precisely matched ratio of starter to inhibitor (in combination with storage under cooling) an acceptable storage capability for practical use. An important aspect of the present invention is therefore that the starter is dispersed in a carrier medium (carrier liquid of the first component) in which it is storage-stable to a satisfactory degree. Upon mixing first and second components a transfer of the starter from the first into the second component takes place with dissolving of the starter component. As soon as the starter is dissolved in the second component of the polymer systems, it reacts spontaneously with the co-starter (if required) and initiates the polymerization of the monomer or macromer. According to the present invention the employed starter is thus insoluble in the first component and soluble in the second component and mixing of both pastes leads to dissolving of the starter and co-starter in the same phase so that both substances can react with one another (if dissolving of the starter in the reactive monomer solution alone does not lead to a satisfactory reactivity).

The implant material according to the invention of two components can be formulated such that the carrier liquid of the first component and the monomer solution of the second component are partially or completely dissolvable in one another so that both liquids form solutions or mixtures in the chemical sense. This is, for example, the case when organic liquids such as propane diol are used as carrier liquid for the first paste and the monomer solution of the second paste is based on MMA. Advantages in this embodiment primarily are based on a different mechanical behavior because in this case a homogenous matrix is formed and no pore system. Another important aspect is present when the inventive implant material is to be used as an active ingredient carrier. In this case, by means of such a dense matrix that in regard to its density can be very well adjusted the active ingredient release can be matched to the requirements within wide ranges.

A particularly preferred embodiment of the invention resides in that the carrier liquid of the first component and the monomer solution of the second component in the chemical sense are not miscible and/or not soluble or only minimally soluble in one another and that therefore upon mixing of the components substantially a physical mixture with formation of at least two separate phases results. This situation is particularly present and in particular preferred when the carrier liquid of the first component is an aqueous solution and when the second component is based on a monomer solution wherein the employed monomers have a minimal solubility in water. The latter is particularly present when as a monomer MMA or other non-polar esters of acrylic acid or methacrylic acid

(e.g. butyl methacrylate) or styrene or their mixtures are used. In this connection it is expressly underscored that the non-miscibility or minimal solubility is related only to the carrier liquid and the monomer liquids and that the substances that are dissolved in both liquids or in particular suspended therein can still dissolve in the other liquid, respectively.

The polymer system according to the present invention contains in general one or several substances that are present in suspended form in the respective carrier liquids and whose surface properties may counteract a stable dispersion. This is true, for example, for non-polar polymer powders that are suspended in aqueous solution or polar substances that are suspended in the monomer liquid. It is therefore an aspect of the invention that these dispersions by suitable surface-active substances are enhanced and stabilized. In the case of the application as a bone cement or generally as an implant material biocompatible surface-active agents are used for this purpose and in particular those that are approved and/or successful as pharmaceutical adjuvants.

Moreover, a preferred aspect of the present invention is the targeted addition of surface-active substances to one or both (or all) components of the polymer system according to the invention which in case of components whose liquids are not miscible in the chemical sense with one another or only have a minimal solubility in one another, assist in the formation of a physical mixture of the two pastes and stabilize this mixtures at least until polymerization has advanced to such an extent that no longer a significant or disadvantageous separation of the components can occur. As surface-active substances in principle all substances are to be taken into consideration that for the respective application of the polymer system according to the present invention are suitable and approved, in particular - in the case of use as implant material - all biocompatible surfactants that are currently also employed already in pharmaceuticals, cosmetics, foodstuffs or medical products and/or are approved for such applications. For technical applications the same holds true.

It is known in pharmaceutical technology and in cosmetics that in many cases the combination of several surfactants for obtaining the desired effect are required or that by combination of different surface-active agents effects can be achieved that cannot be realized with a single substance. It is therefore a preferred aspect of the present invention that at least one or all components of the polymer system contain at least one biocompatible surface-active agent that assists in the formation of a physical mixture of the components.

Preferred among the plurality of possible surfactant additives are primarily biocompatible anionic and non-ionic surface-active agents. On the one hand, these two groups in principle are considered to be better compatible and, on the other hand, they encompass almost any number of homologue derivatives with which a targeted adjustment of property spectra is possible. Especially preferred in case of implant materials are formulations in which at least one component contains a bio-compatible anionic surface-active agent that contains at least one carboxyl group, sulfate group or phosphate group because these surface-active agents at the same time may serve as crystallization seeds for bone minerals.

Also particularly preferred is the use of anionic surface-active agents of the type of soap, i.e., fatty acids and their alkali salts or alkaline earth salts. Among these, especially preferred is the use of oleic acid and its sodium, potassium, ammonium, calcium, zinc and magnesium salts.

Especially preferred are furthermore formulations that contain more than one surface-active agent wherein at least one of the surface-active agents is anionic and at least one second surface-active agent is non-ionic. In this context, also such surface-active substances are to be understood as a non-ionic surface-active agent that in the technological terminology are referred to as co-surfactants and, for example, comprise aliphatic alcohols. Especially preferred are those surface-active agent combinations which assist the components of the polymer system according to the invention to form (spontaneously) microemulsions upon mixing. Microemulsions have the great advantage that they can form spontaneously, have a reproducible structure, and are thermodynamically stable. Their formation therefore leads to a particularly homogenous matrix of the polymerized monomer solution.

According to a preferred embodiment of the invention at least one component of the polymer system contains at least one biocompatible non-ionic surface-active agent of the group of polyoxyethylene fatty alcohol ethers (Brij types), polyoxyethylene sorbitan fatty acid esters (Tween types), alkyl aryl polyether alcohols (Triton types), polyoxyethylene polyoxypropylene polymers (random or block; Pluronic types). According to a further preferred embodiment at least one component of the polymer system contains at least one biocompatible anionic surface-active agent of the group of fatty alcohol sulfates, fatty alcohol sulfonates, their ethoxylates, their respective alkali salts, the group of fatty alcohol phosphates (amphisol types), fatty alcohol phosphonates, their ethoxylates and/or their alkali salts.

According to claim 13, in a further embodiment of the invention the carrier liquid or the

monomer solution contains water-soluble monomers or macromers that during or after polymerization of polymer system are also polymerized. These water-soluble monomers or macromers polymerize preferably at the boundary surface to the polymer matrix or directly in the aqueous solution. They generate thus in the aqueous phase a hydrogel that either is deposited on the polymer matrix or that fills the aqueous phase more or less homogeneously. In this way, composition, diffusion behavior, swelling behavior etc. of the aqueous phase can be affected additionally. Examples of suitable water-soluble monomers are methacrylic acid, HEMA, HPMA, HEMA phosphate, sulfopropyl methacrylate, their homologues, and their mixtures. Examples of water-soluble macromers are PEG-mono-methacrylate, PEG-di-methacrylate, branched PEG-n-methacrylates, their homologues and their mixtures. These listings have only exemplary character; comprised are all polymerizable water-soluble monomers whose polymerization may result in hydrogels.

The quality of the implant material according to the invention depends in special applications quite fundamentally on the fine adjustment of the two components. The embodiments show that with relatively simple polymer systems already very good results can be obtained. However, the requirements in regard to the polymer system depending on the field of application can be very different. As already mentioned above, it may be expedient to provide a polymer systems that form a pore system by phase separation or immiscibility of two phases. As a bone implant it can be desirable furthermore that such a pore system largely or completely is interconnected so that the surrounding bone can grow in. This object places great demands on the composition of the two components so that by means of viscosity, structural viscosity, surface-active substances, particle size of the suspended polymers, and auxiliary agents and polarity of liquids the formation of the pore system can be controlled. Methods and auxiliary substances for a targeted manipulation of the behavior of powder/liquid mixtures and emulsions are primarily known from pharmaceutical technology and cosmetics. In the present invention these technologies are used for the first time in order to realize a novel implant material. Especially claimed are therefore embodiments of the polymer systems according to the invention in which the respective components are adjusted with respect to their viscosity by polymers contained and dissolved therein or finely divided suspended organic, inorganic or organo-mineral components and by means of which mixing and separating behavior before and during polymerization can be affected. Such substances are, for example, water-soluble polymers such as soluble starch and starch derivatives, cellulose derivatives, collagen, gelatin, PEG, PEG-PPG copolymers, water-soluble modified polyacrylates/polymethacrylates, PVP, PVA etc. that may be present dissolved in the aqueous phase as well as dissolved in the organic phase (monomer) or

suspended. For adjusting the viscosity of the organic phase all polymers are suitable that are soluble in the respective monomer solution and that are compatible with the polymer components. This holds true in particular for the respectively selected polymers of the first component which however may differ from the employed particulate polymers in particular with respect to molecular weight. These polymers can also be used directly as a solution in the monomer or as a particularly finely dispersed powder in the water-based first component so that these particularly finely dispersed particles in contact with the monomer solution will dissolve very quickly and effect a fast viscosity increase in the monomer solution. In addition to the dissolved or soluble substances, additives are conceivable that in both components or phases are insoluble and that primarily affect the structural viscosity of the components or stabilize the phase boundaries, such as finely divided silicates and phosphates that optionally can be modified additionally.

An important aspect of the present invention is the excellent miscibility and the minimally invasive administration of the two components of the polymer system. Tests have shown that for manual mixing, in particular however mixing in a two-chamber system and static mixers, the viscosity of the two components during mixing may not be too high and advantageously should further increase significantly only after the mixing step. The viscosity of the components of the polymer system (before mixing) is therefore advantageously at a value of $< 200 \text{ Pa}\cdot\text{s}$. At higher viscosities a thorough mixing of the components is made more difficult or extrusion by a static mixer is impaired.

In particular in case of use of the polymer system according to the invention as bone implant materials microcrystalline, nanocrystalline or amorphous calcium phosphates are preferably used as mineral additives. They can have, on the one hand, the function, as mentioned above, to modify the viscosity of the pastes and/or to stabilize the phase boundaries between the aqueous phase and the organic phase. Moreover, they can have additionally or primarily a biological function in that they increase the bioactivity of the implant material and advance growing of bone into an optionally present pore system.

The bioactivity of the polymer system according to the invention as an implant material for applications in the bone area is advanced particular preferred in that at least one of the components contains substances which after introduction of the material at an implant site enhance the mineralization of the surface of the implant material. Methods for bioactivation of bone cements are disclosed in DE 10 2005 023 094 A1.

A preferred variant resides in that the polymers suspended in the first component of the

polymer system are comprised entirely or partially of copolymers that contain anionic groups or can dissociate or hydrolyze to form such groups.

Especially preferred are those copolymers that contain phosphate, carboxyl, sulfate, or silicate groups. Also particularly preferred are compositions that aside from such anionic copolymers contain calcium salts and/or buffer substances that have a high buffering capacity in the alkaline range. The calcium salts and the buffering substances may be contained in any of the components. Especially preferred are also compositions that contain anionic monomers in the second component of the polymer system and/or in which anionic copolymers are dissolved or suspended in the second component of the polymer system.

The method described in DE 10 2005 023 094 A1 is used in the present case for the first time on the implant material according to the invention and has in this case the special effect that the bone not only can grow in on the surface of the implanted bone cement but also can grow into a pore system that is being formed. It is therefore particularly preferred that the polymer systems according to the invention - inasmuch as they are to be used as bone implant material - contain substances e.g. ethylene glycol methacrylate phosphate or methacrylic acid that may serve as mineralization seeds for deposition of bone-analogue minerals. In addition to the mineralization seeds themselves at least one component may contain additives in particular soluble calcium salts and buffering substances that may advance mineralization. The buffering substances are able to adjust or keep in the direct vicinity of the implant material the pH value in the adjoining aqueous medium at a neutral to alkaline range, preferably pH 7.4 or above.

Advantageously, at least one component contains at least one biocompatible substance that under biological conditions and in particular under conditions as they are present in the bone serve as crystallization seeds for mineral depositions and/or advance the formation of such mineral depositions. In particular polymer substances are provided for this purpose with at least one carboxyl, sulfate and/or phosphate group or a siloxane group as a substituent.

The implant material according to the present invention and the method for producing bone implant materials comprised thereof enable a targeted influence on the components of the phases that are being formed. In particular, during the course of mixing of the two components and the subsequent polymerization two phases can be formed whose composition can be controlled in a targeted fashion. The water-based phase can be understood as a pore system within the continuous polymerized organic

phase wherein, with appropriate selection of the composition of the polymer system and the processing parameters, the water-based phase can also form a continuum and thus form an interconnected pore system. For the biological behavior the composition of the water-based phase is of particular importance. In addition to the essential components of the aqueous solution that serves as a carrier liquid of the polymer suspension of the first component, it can contain various auxiliary agents and active ingredients which, on the one hand, affect the cell activity in the surrounding tissue and, on the other hand, can contain active ingredients that are to be released from this pore system into the surroundings of the implant material and whose release kinetics can be effectively controlled by means of the auxiliary agents contained in the aqueous phase. An important example in this connection is the combination of a large proportion of the conventional bone cements with antibiotics that, as mentioned above, are released only very slowly and in very minimal quantity from the cement matrix. In the case of the inventive polymer system, the antibiotics (and/or other suitable agents) can be added to one or both pastes depending on whether a quick or slow release is desired (as a result of the large surface area the release action in any case will be much faster than in all conventional bone cements). The predominantly relevant water-soluble active ingredients - such as antibiotics - are preferably added to the first water-based paste and after polymerization of the implant material are practically exclusively present in the aqueous solution that fills the pore system. When the pore system is substantially interconnected, the active ingredients can be released quickly by diffusion out of the pore system. In this way, the active ingredients can be added to the bone cement in much lower dosage in comparison to dosage used currently in conventional bone cements. In addition, the risk of developing resistance as a result of sub-inhibitory antibiotic concentrations is eliminated, which risk, in the case of conventional antibiotic-containing bone cements, has not yet been eliminated and represents a significant approval hurdle.

The release of the active ingredients can moreover be controlled in wide ranges in that by selection of suitable salts the solubility of the active ingredients can be affected, e.g., the solubility of cationic antibiotics that are primarily used in bone cements, such as amino glycosides (gentamycin, tobramycin) and glycopeptides (vancomycin), can be reduced significantly by lipophilic and amphiphilic anions and a prolonged release can be achieved in this way. A further very effective control of the release results by use of auxiliary agents in the aqueous phase that impair free diffusion of dissolved active ingredients, i.e. practically plug the pore system. These agents can be in particular the same auxiliary agents that as water-soluble polymers such as soluble starch and starch derivatives, cellulose derivatives, collagen, gelatin, PEG, PEG-PPG copolymers, water-

soluble modified polyacrylates / polymethacrylates, PVP, PVA, etc., effect the viscosity of the aqueous phase but also particulate and optionally swellable substances such as starch derivatives, insoluble collagen, gelatin (insoluble) or mineral particles such as silicates or calcium phosphates that also can adsorb and release with delay optionally added active ingredients.

Especially preferred are components that form a pore system that is interconnected predominantly or completely. This provides decisive advantages for the biological behavior in that the surrounding tissue thus has the possibility to grow deeply into the pore system. Further advantages result in connection with the active ingredient release.

In certain applications and in certain formulations - that are not limited to the use as implant materials - there result also biochemical or technological advantages.

Biochemical advantages are provided inasmuch as an interconnected pore system can function in an elastic polymer matrix as an effective hydrodynamic system that reacts in a damping fashion in that the liquid is forced out of the pore system and flows back upon load relief. In comparison to materials available up to now, such a material can better mimic in the bone area primarily the biomechanical function of the spongy bone of the joint-near areas and of the spine.

The formation of a pore system in the implant material according to the invention occurs automatically when as a carrier liquid for the first component a substance is used which is not miscible with the monomer liquid. In many applications the minimization of porosity is desirable for mechanical reasons as is attempted also in conventional bone cements.

Especially in the field of application of osteoporotic bone however also a reduced stiffness of bone cement is desirable for biomechanical reasons. For such applications formulations with an increased porosity are desired. Examinations have shown that in particular for higher porosities the compression strength of the samples is significantly reduced but is still at a level that in particular for filling osteoporotic bone is viewed to be particularly beneficial (see: Boger A., Verrier S., Böhner M., Heini P., Schneider E. -

Injizierbarer poröser Knochenzement für die Vertebroplastik mit physiologisch angepassten mechanischen Eigenschaften (Injectable porous bone cement for vertebroplastics with physiologically matched mechanical properties), Bern; DGU, 2005). The examples show also that the goals mentioned in the cited work can be achieved with the implant material according to the invention in an excellent and reliable way.

Preferred are therefore compositions of the implant material according to the invention that result in a porosity (i.e., they thus comprise immiscible combinations of carrier liquid and monomer liquid). Particularly preferred are compositions that result in a porosity of > 10 percent by volume in the cured implant material and especially preferred are

compositions that result in a porosity of > 15 percent by volume.

The combination of implant materials according to the invention with pharmacologically active ingredients or other substances that serve an additional function has already been explained at various locations. At this point this claim will be summarized and particularly underscored because of its relevance for the present invention. Claimed are all active ingredients that are essential for the function of the polymer system according to the invention, that may assist in its intended application as a medical product or technical product or may expand its use to further fields of applications. The already mentioned and the following examples are not to be understood in any way as limiting.

For the use of the implant materials according to the invention as bone implant materials, the combination with substances that generally facilitate imaging diagnostics or make it possible at all is of particular importance. These substances include the classic x-ray contrast agent of bone cements (BaSO_4 , ZrO_2) as well as often experimentally employed metal powders (Ta, W, Fe, Co or alloys of these elements). Furthermore, the combination with non-ionic x-ray contrast materials (usually organic iodine compounds) or the use of iodine-containing monomers or polymers is included as well as diagnostic active ingredients that are important for imaging methods other than x-ray (Tc, Gd).

Antimicrobial active ingredients have been established as an additive to bone cements for many years - their advantageous use or the advantages of the invention for the combination with active ingredients for the local application are already apparent from the discussions above. For the polymer system according to the invention all combinations with microbial active ingredients are claimed, in particular with antibiotics and their combinations, antiseptic substances, antimicrobial peptides and proteins, bacteriophages, salts - in particular of silver or bismuth, finest divided metallic silver, and antimicrobially acting combinations of these active ingredients with one another and other active ingredients. Claimed is also the combination with anti-proliferative, cytostatic, immunosuppressive or anti-inflammatory substances.

Especially preferred is moreover the combination with active ingredients that can affect specifically or non-specifically the bone metabolism. These include many vitamins, in particular vitamin D, moreover substances that have an inhibiting action on osteoclasts and in general on inflammation cells or inhibit specific metabolism reactions of the osteoclasts and inflammation cells such as in particular their production and secretion of

acid (for example, proton pump inhibitors, bisphosphonates). In particular included are also active ingredients that stimulate a differentiation of osteoblasts from precursor cells such as the growth factors of the TGF β family, in particular BMP 2 and BMP 7, other growth and differentiation factors as well as active ingredients that generally may increase locally the metabolism performance (such as PTH, PTH fragments, IGF, and other anabolic hormones) and those that enhance the formation of blood vessels in the implant surroundings (such as FGF or VEGF).

Many of the aforementioned active ingredients - and additional ones relevant for the bone - are not combinable in a meaningful way in prior art bone cements because they cannot withstand the polymerization conditions, may not be released or not released in a sufficient quantity, have risky long-term effects or, because the predominant part of active ingredient is not released, are not suitable for economic reasons for combining with conventional bone cement. Many of these active ingredients are combinable for the first time in combination with the polymer system according to the invention in a pharmacologically expedient way with an implant material and/or a bone cement.

The implant materials according to the invention can be produced in a simple way. The mixing step is already possible in a simple mixing cup with excellent results. In the context of a simple mixing action and reproducible quality of the mixing result, the processing of the polymer system in a pre-filled and pre-packaged container and mixing system is a particularly preferred administration form. In this connection, there is also a great advantage relative to conventional bone cements that cannot be processed in such simple mixing systems that are usually embodied as double-chamber syringes. Suitable double-chamber syringes for the polymer system according to the invention are obtainable e.g. from the company Mixpac®. The claim is however not limited to these brands but also encompasses all systems, including those that are mechanically driven and e.g. customarily employed by dentists or dental technicians and are used in this connection for mixing highly viscous pastes (e.g. for impression materials). The customary mixing ratios range from 1:1 through 1:2, 1:4 to 1:10, but can also be adjusted to other ratios. For the polymer systems according to the invention mixing ratios of 1:1, 1:2, and 1:4 are in particular suitable and preferred.

The field of bone implant materials is a preferred field of application of the implant materials according to the invention in which the principal advantages of the implant material according to the invention are particularly apparent and particularly pronounced. As already mentioned before, the conventional bone cements, despite their wide use, have severe weaknesses in some aspects that can be at least partially overcome with

the polymer systems according to the invention. They will be summarized briefly in the following:

- In contrast to the complex mixing of powders in conventional bone cements the pastes can be prepared in a simple way and in inexpensive machines (e.g. planetary mixer). The risk of separation of powders of different density and grain size is not present. The pastes can be mixed with one another without problem without the risk of admixture of air bubbles. No macro defects result which in conventional bone cements present a significant problem for the mechanical performance.
- The shrinkage that is known from conventional bone cements and that is particularly disadvantageous occurs for the bone cements according to the present invention to a significantly reduced extent and, depending on the formulation, can be almost completely suppressed. Since in conventional bone cements the shrinkage is a function of the monomer contents and the polymer system according to the invention employs a much reduced amount of monomers, the shrinkage is in this case also significantly lower.
- Like shrinkage the exothermicity is also a function of the monomer contents and accordingly it is also reduced in the same way. Moreover, in the water-based pastes the introduced water enhances with its high heat capacity as an effective means the temperature increase during polymerization to an acceptable level.
- The polymer systems according to the invention in many cases do not achieve the absolute mechanical values of the conventional bone cements for compression strength and bending strength but they are in many cases (depending on the formulation) above the standard values. On the other hand, the polymer systems according to the present invention have such a mechanical behavior - and for this reason they are primarily proposed herein - that they are predestined in particular for filling spongy bone defects. In particular, their stiffness is significantly reduced so that as an implant they will damage the adjoining bone to a lesser degree. Moreover, special formulations exhibit pronounced damping properties. Surprisingly, however some of the tested formulation also have static strength values which are comparable to those of the best conventional bone cements. Applicability for fixation of joint implants is thus also provided.
- The superior release of active ingredients has already been mentioned in detail.
- The bioactivity is superior in the polymer systems according to the present invention with respect to several aspects. On the one hand, by the variety of combination possibilities with bioactive ingredients, secondly by the reduced

hardness that enhances biomechanical induction of bone healing, thirdly by the possible introduction of bioactive minerals and combination with mineralization seeds, and fourthly by the possible realization of an interconnected pore system that enables growing in of bone and blood vessels deeply into the cement matrix.

5

As a result of these advantages, the use of the polymer systems according to the invention for producing bone replacement material, bone cements, bone adhesives, and implantable active ingredient carriers is particularly preferred. Bone cements are configured in accordance with the implant material of the present invention and are matched to the specific applications. Bone replacement materials are formulations based on the implant material according to the invention, for example, for filling bone defects. In this case, it can be advantageous that the bone replacement material is shaped in the form of a cured solid workpiece from the implant material according to the present invention before implantation into the body and subsequently is introduced/implanted into the bone defect.

10

15

20

25

30

35

Bone adhesives are formulations of the implant material according to the present invention, for example, for bonding and securing bone fragments after bone fractures or for attachment of, for example, metallic or ceramic or other polymer implant materials on or in the bone. In this function, the bone adhesives contain in addition to the implant material according to the invention adhesion-enhancing substances that are known from the dental field as adhesion promoters and/or substances such as polyacrylate, anionic monomers, and polymers and/or copolymers produced therefrom. These substances are used in the dental field inter alia for improvement of depletion of filler materials on the tooth substance (which is very similar to bone substance). They are combinable particularly advantageously and versatily with the implant material according to the invention because they can be combined with the first component of the polymers system as well as with the second component of the polymer system in wide concentration ranges. This differentiates the implant materials according to the invention from conventional formulations because the charged or strongly polar adhesion promoters that in this respect are particularly effective have no or only minimal solubility in conventional bone cements (or their monomer solutions). Particular preferred is the combination with polyacrylic acid, copolymers of acrylic acid and/or methacrylic acid, in particular copolymers with maleic acid and their salts. Also particularly preferred in this respect are combinations with phosphate group-containing (ethylene-unsaturated) monomers and/or polymers or copolymers produced therefrom. Especially preferred are admixtures of the aforementioned adhesion promoters in a concentration of 0.1 to 50 % relative to the total weight of the implant material. The

addition of adhesion promoters effects a stronger adhesion of the implant material on the bone tissue.

Active ingredient carriers are formulations of implant materials according to the invention that contain pharmacologically active ingredients in concentrations that effect a therapeutic function in the human or animal organism. These active ingredients are released from the implant material after implantation. Preferred is therefore the combination with active ingredients that develop a direct local action and thus directly act on the tissue in the surroundings of the implant material. Preferred is the combination with active ingredients that stimulate the bone metabolism and counteract local inflammations. Especially preferred are active ingredient carriers on the basis of the implant materials according to the invention that contain antimicrobial active ingredients such as antibiotics.

An especially preferred application of the polymer systems according to the invention is the filling of bone defects and the augmentation of osteoporotic bone. In the predominant number of cases this application is done by minimally invasive operation technique.

A typical example for this are the various methods of vertebroplastics which in recent years have become more and more popular and whose clinical effectiveness has been documented increasingly better. It is therefore to be assumed that these treatment techniques will be further developed and the number of treated cases will increase significantly. The further development of methods of vertebroplastics (including the so-called kyphoplastics) are particularly dependent on the availability of improved augmentation materials. The currently available bone cements are only suitable to a limited extent; even though some products are offered specifically for vertebroplastics they are still only conventional bone cements with slightly modified viscosity, curing kinetics and increased contents of x-ray contrast material. The polymer systems according to the invention are superior in principle in these applications because they are much simpler with regard to handling, exhibit reduced shrinkage, reduced heat development, higher bioactivity and improved biomechanical compatibility with the bone.

For clinically successful application they must be combined with suitable application systems for introduction of the polymer system into the bone. For this purpose, in the simplest case simple syringe systems can be employed as they are used today in connection with vertebroplastics. Expedient is however a mixing action of the polymer system in a double chamber syringe and a static mixer and the combination with an

injection cannula or a suitable tube that extends to the site of implantation.

Advantageous is in particular that the polymer system is mixed only upon extrusion i.e., in a simple way by means of a cement cartridge several injections can be made and no temporally matched preparation is required because the polymer system is dispensed already application-ready from the syringe.

An especially preferred application is the method known as kyphoplastics in which first the osteoporotic bone of the vertebra body is expanded by a balloon and compressed in the surroundings and subsequently a bone cement is applied into the produced cavity.

Especially in this application the combination of the application instrumentation with the polymer system according to the invention is particularly advantageous because in this case an advantageous application system can be combined with an advantageous filler material. Therefore, all combinations of the polymer system according to the invention with application systems are claimed that are suitable to introduce in a minimally invasive way the polymer system according to the invention into bone defects, fracture gaps, osteoporotic bone, bone tumors or bone structures that in any other way are rarefied. Also, all attachments are claimed that can be attached to a mixing system of the type of the aforementioned double chamber syringes or can be connected with such a system for the purpose of applying with their aid the polymer system according to the invention to the target location.

The implant materials according to the invention can be handled in a particularly advantageous way intraoperatively i.e., can be prepared for the introduction into the body. This differentiates them fundamentally from conventional bone cements that are mixed from powder and liquid. At the same time, the material properties enable the simple and reliable minimally invasive application by means of a cannula. The free combinability of the first and the second components of the polymer system in a very broad mixing ratio (e.g. 1:1, 1:2, 1:4) enables also the use of the compositions according to the invention for the production of bone adhesives, bone replacement materials, and implantable active ingredient carriers in addition to the application as bone cements.

Based on the following examples the invention will be explained in more detail.

Example 1

Example for the principal composition of the polymer system according to the invention:

- a) component 1: 30 g polymer powder Degacryl® 6658 F (copolymer of

PMMA and PMA (94:6) containing 1.5 % BPO, particle size approximately 45 :m); 15 ml water (demineralized); 0.45 g surface-active agent (Twenn 80); 0.3 g carboxymethyl starch (type PO);

b) component 2: 10 ml methylmethacrylate (MMA) containing 0.5 % DMPT.

5

Example 1 shows in a simple experiment the functional principle of the polymer system according to the invention. As a first component a commercially available polymer known from dental technology and supplied by the company Degussa (Degacryl® 6658 F) is used. This polymer is mixed with the aqueous solution of a surface-active agent -
10 for improved miscibility of the polymer powder with the aqueous solution and subsequent mixture of the paste with the monomer liquid - and a polymer (carboxymethyl starch) - for increasing the viscosity - to a macroscopic homogenous paste. The thus obtained paste shows excellent storage properties in that it exhibits no noticeable changes after storage in a closed glass vessel under normal conditions for
15 two months. The second component is comprised in this example of conventional bone cement monomer. The starter system is comprised of BPO/DMPT and is distributed, as in conventional bone cement, onto both components.

20

Mixing of the components 1 and 2 is realized in a mixing cup with a spatula. After a mixing duration of one minute a homogenous mixture is obtained which in approximately five minutes cures with heat development. Cylindrical shaped bodies of this mixture with dimensions of 10 mm diameter and 20 mm height achieve after incubation over night in simulated bone liquid at 37EC a compression strength of 35-50 MPa.

25

The results showed that upon mixing of the water-based paste of polymer powder with a monomer liquid that are derived each of the composition of conventional bone cements, a polymerization reaction is initiated that allows the conclusion that the polymer powder suspended in water bonds with the monomer solution, that the polymer powder partially is solubilized or dissolved, that the BPO contained in the polymer powder is extracted
30 from it and is dissolved in the monomer, that in the monomer solution by the encounter of the two starter components a polymerization reaction is initiated, and that by polymerization an intimate bonding between polymer powder and polymerized monomer is formed. The obtained solid achieves a high compression strength that is less than that of conventional bone cements but in this connection it must be taken into account
35 that the obtained solid has a porosity of > 30 % (see also example 3).

Surprisingly, the described formulation cures significantly faster than a comparable

32

formulation of powdery Degacryl® 6658 F that is mixed with the same monomer and requires approximately 12 minutes until cured.

Example 2

Example for producing a bone cement according to the invention on the basis of Palacos (Heraeus-Kulzer)

Component 1: 40 g powder of the bone cement Palacos® R of the company Heraeus-Kulzer containing a mixture of PMMA/PMA copolymers, x-ray contrast agent (zirconium dioxide), and benzoyl peroxide (BPO) are mixed with 15 ml of an aqueous solution containing 2.5 % surface-active agent (Tween® 80) and 2 % carboxymethyl starch (type PO) to a paste. The paste is macroscopically homogeneous and will not separate under normal conditions.

Component 2: 10 ml methylmethacrylate (MMA) containing 0.5 % DMPT.

Mixing of components 1 and 2 in a mixing cup. After short mixing duration with a spatula a homogeneous mixture is obtained that cures in approximately five minutes with heat development. Cylindrical shaped bodies of this mixture with the dimensions 10 mm diameter and 20 mm height achieve after incubation over night in simulated body liquid at 37°C a compression strength of > 50 MPa.

Example 2 shows that the results of example 1 can also be transferred onto a formulation of a commercially available conventional bone cement. Surprisingly, this formulation also cures significantly faster than comparable formulation of the powdery bone cement Palacos® that is mixed with the same monomer and requires approximately 13 minutes until cured.

Example 3

Implant material that after curing results in a solid with interconnected pore system:

- a) component 1: 30 g polymer powder Degacryl® 6658 F (copolymer of PMMA and PMA (94:6) containing 1.5 % BPO, particle size approximately 45 µm); 15 ml water (demineralized); 0.45 g surface-active agent (Tween 80); 0.3 g carboxymethyl starch (type PO).

b) component 2: 7 ml methylmethacrylate (MMA) containing 0.5 % DMPT.

Mixing of components 1 and 2 is done in a mixing cup with a spatula. After a mixing duration of one minute a homogeneous mixture is obtained that cures in approximately five minutes with heat development. Cylindrical shaped bodies of this mixture with the dimensions 10 mm diameter and 20 mm height achieve after incubation over night in simulated body liquid at 37EC a compression strength of 30-40 MPa.

Spherical shaped bodies of this mixture of 20 mm diameter after complete curing over night in simulated body liquid are dried in a drying cabinet at 37EC and show a weight loss of approximately 35 % which corresponds to the calculated porosity. After subsequent renewed incubation in simulated body liquid for 24 hours the shaped bodies absorb again the same amount of liquid. This results prove the interconnected porosity. Figure 1 shows in this connection an image made by scanning electron microscope.

Example 4

Application kit

The application kit is comprised of a double chamber syringe of the company Mixpac® and two components according to Example 1.

20 ml of the component 1 according to example 1 is filled into the larger chamber of a double chamber cartridge (4:1) of the company Mixpac and is closed, free of air bubbles, with a plunger. Subsequently, the smaller chamber is filled completely by means of a syringe with a monomer, in which prior to this 5 % of a PMMA polymer (MW 230,000) has been dissolved homogeneously, after the plunger has been moved to the same position as in the larger chamber. The double chamber cartridge is subsequently closed off by closure plug. For the purpose of mixing and dispensing the cartridge is introduced into a dispensing device and the closure plug is removed and exchanged for a static mixer. Subsequently, the plungers of the chambers are uniformly forced by the dispensing device forwardly and the paste as well as the monomer solution are pressed through the static mixer whereby an intimate mixing is performed. The first milliliter of extruded material is disposed of as being insufficiently homogeneously mixed and the further extruded material is homogeneously mixed and cures like the manually mixed material in approximately 5 minutes. By means of the double chamber syringe the material can be applied easily.

Example 5

Implant material that after curing forms a solid with interconnected pore system as a function of selected mixing ratios of the first and second components of the polymer system and preparation in a two-chamber mixing system.

- c) component 1: 20 g polymer powder Degacryl® 6658 F (copolymer of PMMA and PMA (94:6) containing 1.5 % BPO, particle size approximately 45 :m); 5 g x-ray contrast agent (zirconium dioxide); 11 ml water (demineralized) containing 2.5 % surface-active agent (0.275 g Tween 80); 0.4 g polyethylene oxide (Polyox 574); 0.4 g sodium oleate; 0.5 g calcium chloride.
- d) component 2: methylmethacrylate (MMA) containing 0.5 % DMPT with 20 % Degacryl M546 and 2 % emulsifying agent (oleic acid).

Mixing of the components 1 and 2 is done in a two chamber mixing system wherein the indicated mixing ratio represents the ratio of component 1 to component 2. Mixing and dispensing of the components in the two chamber mixing system is realized as desired by means of a dispenser or by means of a plunger by hand. By ejecting the paste material through a static mixer a homogeneous mixture is obtained that cures in approximately 5 minutes with heat development. Cylindrical shaped bodies of this mixture with dimensions of 6 mm diameter and 12 mm height achieve after incubation over night in simulated body liquid at 37E C a compression strength of approximately 30-50 MPa, depending on the mixing ratio, respectively.

mixing system 4: 1, dispenser	mixing system 2: 1, dispenser	mixing system 1: 1, manual plunger
10 ml double chamber cartridge, mixing attachment diameter 3.2 mm x length 16 mm	25 ml double chamber cartridge, mixing attachment diameter 4.2 mm x length 12 mm	5 ml double chamber cartridge, mixing attachment diameter 2.5 mm x length 16 mm

compression strength: 28.92 +/- 1.24 MPa	compression strength: 38.83 +/- 1.19 MPa	compression strength: 48.47 +/- 1.89 MPa
porosity: approximately 23 %	porosity: approximately 19 %	porosity: approximately 16 %
processing: - excellent extrusion behavior - complete cartridge emptying possible - homogeneously mixed cement paste - paste viscosity immediately after mixing: !	processing: - excellent extrusion behavior - complete cartridge emptying possible - homogeneously mixed cement paste - paste viscosity immediately after mixing: □	processing: - excellent extrusion behavior - complete cartridge emptying possible - homogeneously mixed cement paste - paste viscosity immediately after mixing: "

Legend re description of paste viscosity:

- paste viscosity !: high viscosity of the cement mixture, shape stability of the extruded cement mixture - bead of the cement mixture maintains shape after extrusion
- paste viscosity □: average viscosity of the cement mixture, bead of the cement mixture runs easily, bead shape still recognizable
- paste viscosity ": minimal viscosity of the cement mixer, bead of the cement mixture runs, individual beads combine

Mechanical parameters after a sample preparation in mixing cup:

mixing ratio 4:1	mixing ratio 2:1	mixing ratio 1:1
compression strength: 34.17 +/- 1.55 MPa	compression strength: 47.17 +/- 4.84 MPa	compression strength: 53.78 +/- 3.26 MPa

Abbreviations:

- bis-GMA bisphenol A dyglycidyl ether methacrylate (bis-GMA)
- BMP bone morphogenetic protein
- BPO di-benzoyl peroxide

	DMPT	dimethyl-p-toluidine
	DMSO	dimethyl sulfoxide
	FGF	fibroblast growth factor
	HEMA	hydroxyethyl methacrylate
5	HPMA	hydroxypropyl methacrylate
	IGF	insulin-like growth factor
	MMA	methylmethacrylate
	PEG	polyethylene glycol
	PEO	polyethylene oxide
10	PPG	polypropylene glycol
	PVA	polyvinyl alcohol
	PVP	polyvinyl pyrrolidone
	PMMA	polymethylmethacrylate
	PTH	parathyroid hormone
15	TGF	transforming growth factor
	VEGF	vascular endothelial growth factor

Claims

1. Implant material on the basis of a polymer system of at least two components that upon mixing react with one another and form a polymer-based solid, wherein the first component of the polymer system is a paste that contains at least one biocompatible polymer powder and a starter component for initiating a polymerization reaction upon mixing, wherein the paste is formed with the aid of a carrier liquid, wherein under normal conditions in the carrier liquid the polymer powder does not dissolved or significantly swell and the starter component remains stable until mixing with the second component of the polymer system, and wherein the second component of the polymer system contains at least one reactive organic liquid or a solution or a suspension of a reactive organic liquid and a polymer.
2. Implant material according to claim 1, characterized in that the biocompatible polymer component is selected from homopolymers or copolymers of acrylic acid esters, methacrylic acid esters, styrene derivatives, vinyl derivatives or their mixtures.
3. Implant material according to claim 1, characterized in that the carrier liquid is selected from water, aqueous solutions, glycerin, glycerin esters, propane diol, low-molecular PEG, PEG-PPG copolymers, DMSO, methyl pyrrolidone, biocompatible oils, or their mixtures with one another or their mixtures with one another with other substances.
4. Implant material according to one of the claims 1 to 3, characterized in that the second component contains as a reactive organic liquid methylmethacrylate or homologue esters of methacrylic acid or their mixtures.
5. Implant material according to one of claims 1 to 4, characterized in that the polymer of the second component is a polyacrylic acid ester or a polymethacrylic acid ester or a polystyrene or their copolymer.
6. Implant material according to one of claims 1 to 5, characterized in that the components of the polymer system contain a starter system of a two-component radical starter, comprising a starter component and a second radical starter component with a co-starter, polymerization accelerator or initiator, wherein the starter component is present in the first component of the polymer system in

monomers are selected from methacrylic acid, HEMA, HPMA, HEMA phosphate, sulfopropyl methacrylate, their homologues or their mixtures.

15. Implant material according to claim 13, characterized in that the water-soluble macromers are selected from PEG-mono-acrylate, PEG-di- methacrylate, branched PEG-n-methacrylates, their homologues or their mixtures.
16. Implant material according to one of the claims 1 to 15, characterized in that the components of the polymer system contain dissolved polymers or finely divided suspended organic, inorganic or organo-mineral components for adjusting the viscosity of the components of the polymer system and in that the viscosity of the components of the polymer system does not surpass the value of 200 Pa*s.
17. Implant material according to one of the claims 1-16, wherein at least one of the components of the polymer system contains microcrystalline, nanocrystalline or amorphous bone minerals or synthetic bone-analog minerals.
18. Implant material according to one of the claims 1-17, characterized in that at least one component of the polymer system contains at least one biocompatible substance that serves as a crystallization seed for mineral depositions and/or can enhance the formation of such mineral depositions and in that these substances contain at least one carboxyl, sulfate, and/or phosphate group and/or a siloxane group.
19. Implant material according to one of the claims 1-18, characterized in that the solid that is being formed in the course of polymerization has a porosity of more than 10 %.
20. Implant material according to claim 19, characterized in that the solid that is being formed in the course of polymerization has an interconnected pore system.
21. Application kit comprising an implant material according to one of the claims 1 to 20, comprising a double chamber syringe and a forced mixer/static mixer or components that can be connected to form a double chamber syringe and can be combined with a forced mixer/static mixer.
22. Use of an implant material according to one of the claims 1 to 20 for producing bone cements, bone replacement materials, bone adhesives and/or implantable

active ingredient carriers.

23. Use of an implant material according to one of the claims 1 to 20 in combination with application systems for augmentation of osteoporotic or other pathologically changed bone areas and for filling bone defects of any kind.

5

**MATERIAL PARA IMPLANTES CON BASE EN UN SISTEMA DE POLÍMEROS Y
EL USO DEL MISMO**

La invención tiene que ver con un material para implantes con
5 base en un sistema de polímeros de por lo menos dos componentes
y su uso como cemento óseo, adhesivo óseo, material para
reemplazo óseo o portador de ingrediente activo.

Los cementos óseos con base en polímero se usan clínicamente,
principalmente, para adherir implantes de articulaciones. Se
10 han establecido por cerca de 50 años en la práctica clínica y
hoy se usan mundialmente en cerca de cinco millones de casos.

La composición química de los cementos óseos ha permanecido
prácticamente constante durante este tiempo. Se compone
sustancialmente de un componente en polvo que contiene uno o
15 varios polímeros, principalmente compuestos de acrilatos,
metacrilatos y estireno o copolímeros de estos monómeros o
mezclas de los correspondientes homopolímeros y/o copolímeros
(referidos brevemente como PMMA). Los componentes adicionales

del componente en polvo son en general un agente de contraste
20 para rayos X y un radical iniciador. Como agente de contraste
para rayos X se usa preferiblemente un sulfato de bario o
dióxido de zirconio. Como radical iniciador en todos los
cementos óseos disponibles comercialmente se usa peróxido de
dibenzoilo (BPO). El segundo componente del cemento óseo es un

25 líquido orgánico reactivo que se compone predominantemente del
monómero acrilato de metilo (MMA) y, en raras ocasiones,
también contiene otros ésteres de ácido acrílico o ácido
metacrílico. Los componentes adicionales son un co-iniciador

(también referido como activador o co-iniciador) y un estabilizador o inhibidor. Como co-iniciador en casi todos los cementos óseos comerciales se usa dimetil-p-toluidina (DMPT), muy poco frecuentemente otra amina terciaria. Como inhibidor se

5 emplea primariamente hidroquinona o uno de sus derivados.

Además, los cementos óseos pueden contener también sustancias adicionales (antibióticos, agentes colorantes) que en el presente contexto no serán, sin embargo, inicialmente considerados.

10 Cuando en un cemento óseo convencional se mezclan polvo y líquido uno con otro, el iniciador (BPO) y el co-iniciador (DMPT) reaccionan entre sí bajo la formación de radicales que, a su vez, atacan los enlaces dobles de las moléculas del monómero y disparan una reacción (en cadena) de polimerización

15 hasta la reacción de la porción predominante del monómero a cadenas de polímero. Paralelo a esto, el monómero solubiliza o disuelve una porción del polímero el cual inicialmente puede conducir a un incremento rápido de la viscosidad del material del cemento y lo cual causa una conexión íntima del polvo y el

20 líquido de polimerización. La reacción de curado completa a partir de la mezcla hasta la capacidad de carga total se completa en cemento óseo PMMA convencional aproximadamente en 10-30 minutos. Los cementos óseos PMMA, a pesar de la larga experiencia y el amplio uso, tienen una serie de desventajas:

25 Mezclado: El cemento en polvo es una mezcla de polvos muy finos que, a su vez, tienen propiedades muy diferentes (tamaño de la partícula, diferencias en densidad de 1,18 para el PMMA y 5,85 para el ZrO_2) y por eso es difícil que se mezclen

homogéneamente y por ello requieren gastos de manufactura correspondientes. La mezcla del polvo de cemento con el monómero líquido también constituye un problema porque la viscosidad del líquido aumenta muy rápidamente y luego se
5 dificulta la mezcla homogénea. Un material de cemento sustancialmente libre de poros es logrado prácticamente solo mediante el uso de sistemas de mezclado complejos y costosos.

- Contracción: durante la reacción de polimerización la densidad, en el paso de monómero puro a polímero, aumenta por más de 20 % y el volumen decrece de manera similar. Como el cemento óseo contiene en su mayor parte material ya polimerizado (porción PMMA), en este sistema la contracción es significativamente más baja y se señala que es aproximadamente del 2,5 % (Kühn, Bone Cements, Springer Verlag, 2000, ISBN 3-540-67207-9). Aparte del alto calor de polimerización, la contracción puede ser considerada una desventaja relevante clínicamente significativa de los cementos óseos convencionales que limita las posibilidades de aplicación con respecto a indicaciones clínicas importantes. En caso de requerirse un gran espesor de capa (como, por ejemplo, en el reemplazo de prótesis) la contracción puede ocasionar la formación de una fisura distinguible entre el cemento y el hueso, de tal manera que ya no sea posible la transmisión de una fuerza fisiológica.
10
15
20
25

- Calor de polimerización: la reacción de polimerización del MMA a PMMA es muy exotérmica. Las temperaturas pico obtenidas de acuerdo a ISO 5833 son de aproximadamente

80°C y dependen muy considerablemente en la relación de la cantidad del monómero al peso total del cemento y en un menor grado en la cinética de la polimerización. De relevancia clínica es el alto calor de polimerización, en particular para la aplicación de grandes cantidades de cemento cuando el tejido circundante no puede remover con la rapidez suficiente el calor generado con el objeto de evitar la necrosis del tejido.

- Mecánica: para la mayoría de las aplicaciones habituales de hoy, el cemento óseo PMMA tiene propiedades mecánicas satisfactorias. Para algunas aplicaciones nuevas - en particular, vertebroplastias o generalmente para hacer rígidos los huesos esponjosos - la alta rigidez, sin embargo, a menudo es considerada una desventaja. La rigidez reducida puede proporcionar ventajas clínicas en gran número de campos de aplicación, aun en los más tradicionales.

- Liberación del ingrediente activo: la mayoría de las aplicaciones del cemento óseo se enfocan hoy en día en muchos países en las versiones que contienen antibióticos para profilaxis de las infecciones asociadas con cuerpos extraños. Con el objeto de lograr una liberación satisfactoria, se deben mezclar dosis muy altas en el cemento del cual la parte predominante es liberada en un período largo de tiempo en concentraciones muy bajas (o ninguna). Este hecho está a menudo ligado con el desarrollo y difusión de cepas de bacterias resistentes. Por tanto es deseable obtener niveles efectivos

satisfactorios a dosis mucho más bajas que pueden ser liberadas completamente en un periodo de tiempo más corto.

- Compatibilidad del tejido: el PMMA es compatible con los tejidos en una medida satisfactoria y cumple los requerimientos de estandarización con respecto a la biocompatibilidad de materiales para implantes. El PMMA sin embargo no es integrado al hueso sino que es encapsulado por el tejido de cicatrización. Esto tiene causas bioquímicas así como razones estructurales. El cemento óseo sólido obstaculiza al hueso circundante el crecimiento en un sistema de poros externo y por lo tanto logra un entrelazamiento secundario como es el caso de los modernos implantes metálicos permanentes no cementados.

La WO 2005/009481 A1 divulga un cemento óseo que contiene un agente tensoactivo y comprende de un componente líquido y un componente sólido. El componente en polvo es inalterado en relación al cemento óseo convencional; solo el componente líquido contiene, en adición al monómero, un ingrediente tensoactivo y un acelerador. Inmediatamente antes de usarse son mezclados los componentes. El objetivo de la WO 2005/009481 A1 es impartir a un cemento óseo convencional una liberación mejorada de agentes antibióticos

La WO 2004/071543 A1 divulga una mezcla de reemplazo óseo inyectable de a) un cemento óseo de dos componentes, líquido polvo, b) un componente adicional que no es miscible con la pasta de cemento, y c) un agente de contraste para rayos X. Después de mezclar los componentes se dice que se forma un material de reemplazo de hueso poroso auto curado en el cual el

componente b puede ser lavado después de curado. La presentación de la WO 2004/071543 A1 está limitada a un sistema convencional líquido polvo al cual, sólo después de haber sido hecha la mezcla de los componentes convencionales, se le

5 adiciona un líquido inmiscible para la formación de poros.

La DE 32 45 956 A1 se refiere a un material quirúrgico con base en un monómero líquido y un polímero en polvo de ésteres del ácido acrílico y/o ésteres del ácido metacrílico, catalizadores, aceleradores y aditivos opcionales, en los

10 cuales el componente líquido no es una emulsión acuosa sino una solución con líquidos orgánicos especiales que no participan en la reacción de polimerización y que llevan a una producción reducida de calor en la mezcla y a la incorporación del material quirúrgico.

15 La U.S. 4,093,576 divulga una mezcla de cemento óseo de un polímero en polvo y una gel de alta viscosidad soluble en agua de más de 200,000 centipoises que es compatible con la misma. Una vez mezclados estos componentes se produce un material de reemplazo de huesos porosos.

20 El objetivo de la DE 10 2004 049 A1 es un cemento óseo de PMMA que contiene antibiótico o que contiene antibióticos con un componente en polvo y un componente líquido. En este sentido, como resultado de la composición específica de los componentes añadidos se dice que su liberación es aumentada

25 significativamente.

Las composiciones tipo cemento que están compuestas de dos pastas y se ofrecen en jeringas de doble cámara y son combinadas y se hacen reaccionar por medio de mezcladores

estáticos se han conocido ante todo en la práctica odontológica hace ya algún tiempo. Un producto derivado de ello (Cortoss de la compañía Orthovita) ha sido desarrollado en años recientes también para el campo de la ortopedia. Los materiales de relleno dental así como el producto Cortoss difieren significativamente de los cementos óseos convencionales como resultado de las proporciones de sus materiales de relleno cerámica-vidrio en la primera pasta. Como sistema iniciador se emplea el BPO/DMPT en donde el DMPT está contenido en la primera pasta y el BPO está presente en forma disuelta en la segunda pasta y con respecto al almacenamiento es estable sólo con enfriamiento. Se asegura una estabilidad de almacenamiento satisfactoria para este producto solo con enfriamiento continuo y los rellenos de mineral que son añadidos en alta concentración tienen la tendencia, no obstante las altas viscosidades, a formar sedimentos. El material para implantes, de acuerdo a la presente invención, se distingue de forma significativa de los productos tales como Cortoss y de los materiales de relleno dental, en que los materiales, de acuerdo a la presente invención, siempre contienen una suspensión de polímero en polvo en líquidos portadores en la cual ni son solubles ni expandibles en gran medida. Más aun, hay una significativa diferenciación del material en la que productos tales como Cortoss en ambos componentes de cemento contienen como monómeros principalmente macrómeros con más de una enlace doble mientras que el monómero líquido en los materiales de acuerdo a la presente invención se componen predominantemente del MMA monovalente y los polímeros disueltos en el mismo.

Publicaciones en años recientes con relación a los cementos de PMMA de dos pastas, han sido también publicados en literatura científica con base en los cementos óseos convencionales (Li et al Bioactive and osteoporotic bone cement, US 6,593,394 B1, Gilbert JL, Hasenwinkel JM, Wixson RL, Lautenschlager EP, J. Biomed, Mater. Res. 2000 Oct. 52 (1):210-218). Estos casos le competen exclusivamente a soluciones altamente viscosas de copolímeros de PMMA en MMA con altos contenidos de materiales de relleno minerales en los cuales una pasta contiene el BPO y la otra el DMPT. Estas composiciones tienen, por ello, las mismas desventajas tecnológicas como Cortoss con respecto a la estabilidad en el almacenaje y la sedimentación. Es también desventajoso en este sentido el desarrollo de un calor muy alto durante la polimerización que es causado por los altos contenidos de MMA necesarios para la preparación de la pasta.

A principios de los años 80 del siglo 20 la compañía Beiersdorf desarrolló un cemento óseo y lo introdujo al mercado, el cual cemento óseo contiene en el componente en polvo una composición convencional pero como monómero líquido contiene una emulsión de aproximadamente 10 % de agua en MMA. La meta fue principalmente bajar la temperatura de polimerización. Con la excepción del uso de agentes emulsificantes y componentes acuosos en la formulación global no hay una composición principal común de acuerdo con la presente invención.

Inspirados por los problemas clínicos en relación con las demandas en cementos óseos para vertebroplastias, en años recientes se ha llevado a cabo, con el objeto de reducir la

rigidez de los cementos, una serie de pruebas para combinar los cementos óseos con soluciones de polímero acuoso.

De acuerdo con Boger A., Verrier S., Bohner M., Heini P.,

Schneider E. - Injizierbarer poröser Knochenzement für die

5 Vertebroplastik mit physiologisch angepassten mechanischen

Eigenschaften (Cemento óseo poroso inyectable para

vertebroplastias con propiedades mecánicas adaptadas

fisiológicamente), Bern; DGU, 2005 - los cementos óseos

convencionales fueron mezclados primero y con posterioridad fue

10 dosificado el ácido hialurónico. Este procedimiento conduce, en

contraste al método según la invención, a resultados que son

difícilmente reproducibles y ocasiona pérdidas de consistencia

dramáticas para cantidades ya relativamente bajas de ácido

hialurónico. La razón fundamental para los resultados

15 insatisfactorios está ligada a la prácticamente inalcanzable

dispersión uniforme de las soluciones acuosas en una pasta de

cemento óseo ya premezclada bajo condiciones ambientales en que

se opera y con medios que están disponibles en el lugar. Los

materiales de cemento obtenidos son no homogéneos como

20 corresponde, de manera que este método es impráctico para uso

clínico. Los trabajos citados no son, por tanto, de ninguna

manera, una anticipación de la invención actual ya que ni se

divulga la instrucción concreta ni se logran los resultados

obtenidos.

25 En conjunto, los trabajos antes mencionados muestran que hay un

agudo interés en un mejoramiento de los cementos óseos

convencionales y que las soluciones que han sido presentadas en

el pasado han sido eliminadas de las soluciones satisfactorias.

La presente invención se relaciona con los puntos débiles de los cementos óseos convencionales de PMMA en que sigue una metodología nueva para la preparación y composición del material de los cementos óseos al mismo tiempo que aún está
5 basada en los materiales de inicio establecidos. De esta manera, se van a suministrar materiales para implantes, en particular para cementos óseos, vertebroplastias y relleno de defectos óseos en el contexto de la revisión de las prótesis y para el aumento en huesos con osteoporosis, pero también se van a desarrollar los materiales para campos de aplicaciones no
10 médicas.

De acuerdo a la invención presente, el propósito es resuelto con un material para implantes con las características expuestas en la reivindicación 1. Se incluyen en las
15 reivindicaciones 2 a 22 las modalidades y aplicaciones adicionales de este material para implantes.

El material para implantes de acuerdo a la presente invención con base en un sistema de polímeros biocompatible está compuesto por al menos dos componentes que una vez mezclados
20 mutuamente, reaccionan entre si y forman un sólido con base polimérica en donde por lo menos el primer componente del sistema de polímeros es una pasta de por lo menos un polímero biocompatible y un componente iniciador o un iniciador para iniciar una reacción de polímeros una vez mezclados.

25 De acuerdo a la invención el primer componente del sistema de polímeros es una pasta estable en almacenamiento de por lo menos un biocompatible polímero en polvo y un componente de iniciación o un iniciador y un líquido portador en donde el

líquido portador se selecciona de tal manera que bajo condiciones normales el polímero en polvo significativamente no se disolverá o expandirá y el componente iniciador permanece estable hasta el punto de mezcla de los componentes del sistema de polímeros.

El segundo componente del sistema de polímeros contiene por lo menos un líquido orgánico reactivo o una solución o una suspensión de un líquido orgánico reactivo y un polímero.

De acuerdo a la invención el primer componente del sistema de polímeros está incorporado como una pasta en donde la composición de esta pasta tiene su origen preferiblemente en la composición del componente en polvo de los cementos óseos convencionales, i.e., contiene un polímero en polvo y un radical iniciador (preferiblemente BPO) y opcionalmente agentes de contrate de rayos X y opcionalmente ingredientes activos. Estos componentes son combinados con el líquido portador tal que el polímero en polvo y el componente iniciador no se disuelven en el líquido portador sino que están suspendidos en el mismo. La suspensión en la forma de la invención está presente como una pasta. Las pastas son por definición suspensiones de sólidos en líquidos con unos altos contenidos de sólidos. Las pastas generalmente no pueden fluir pero son deformables fácilmente. En el contexto de esta invención el término pasta se usa como término descriptivo porque no está disponible una limitación exacta fundamentada en las viscosidades. En consecuencia, se debe entender que las pastas son materiales semisólidos que aproximadamente cubren los rangos que también son convencionales con respecto a la crema

dental. El término pasta sin embargo se debe entender que sirve únicamente para diferenciar el primer componente del sistema de polímeros de los materiales en polvo, granulares u otros sólidos.

- 5 La quintaesencia de la invención es la formulación novedosa del componente en polvo de los cementos óseos que están compuestos sustancialmente de materiales convencionales como son divulgados e.g. in Kühn, Bone Cements, Springer Verlag, 2000. Para este propósito, los componentes en polvo convencionales, polímero en polvo, agente de contraste para rayos X (si contienen) y los componentes iniciadores y opcionalmente los aditivos adicionales son formulados como pasta o suspensión en un líquido portador en la cual estos componentes (en particular el componente iniciador) son estables bajo condiciones
- 15 normales. Las condiciones normales están definidas como 25°C y 101,3 kPa.

El polímero en polvo biocompatible del primer componente del sistema de polímeros es seleccionado de homopolímeros o copolímeros de ésteres de ácido acrílico, ésteres de ácido metacrílico, derivados de estireno, derivados de vinilo o sus mezclas.

20

El material para implantes de acuerdo a la invención con base en un sistema de polímeros de auto curado/curado en frío está basado en una modalidad preferida en cementos óseos disponibles

25 comercialmente y sus especificaciones de producto con el fin de vincularlas a las antiguas experiencias con estos materiales. Un vistazo general integral de este grupo de productos es divulgado en la monografía Bone Cement (Kühn, Springer Verlag,

2000, ISBN 3-540-67207-9). La tecnología, de acuerdo a la invención, hace disponible por primera vez la posibilidad de ir más allá de las fronteras de los cementos óseos anteriores con respecto a la composición y a la gama de propiedades que pueden ser logradas por los sistemas polvo/líquido.

La selección de polímeros adecuados está basada exclusivamente en su compatibilidad con los sistemas de monómeros a ser usados de acuerdo con la invención. La compatibilidad de los polímeros entre si es altamente influenciada y limitada por su estructura química. Este hecho perjudica, por un lado, las posibilidades de selección para el desarrollo y producción de mezclas de polímeros pero, por otro lado, también se usa de una manera enfocada con el fin de influenciar las propiedades mecánicas, el comportamiento en la ruptura, las propiedades tribológicas u otras propiedades de la superficie con procesos de separación e incorporación focalizada de inhomogeneidades. Aun cuando en la presente invención en consideración al uso preferido de los materiales como en los sistemas de polímeros para cemento óseo con fundamento en homopolímeros o copolímeros de ésteres del ácido acrílico y/o ésteres del ácido metacrílico, derivados de estireno, derivados de vinilo y/o sus mezclas son el principal foco, en este contexto expresamente todos los polímeros son adecuados y se afirma que pueden ser solubilizados o disueltos en los monómeros polimerizables o macrómeros o que pueden ser firmemente adheridos en una matriz de monómeros polimerizables o de soluciones de monómeros.

Para producir el primer componente como una pasta por lo menos un polímero (en polvo) y un iniciador (que puede ya estar

contenido en el polímero) están suspendidos en un líquido portador. El líquido portador es preferentemente agua o una solución acuosa (sin embargo, como se mencionó antes, en principio se debe tener en cuenta que todos los otros líquidos no servirán como solvente para el iniciador como tampoco el polímero). Con respecto a las aplicaciones preferidas como un cemento óseo biocompatible los líquidos que son admitidos como adyuvantes son particularmente preferidos, en particular en adición al agua y a las soluciones acuosas, glicerina, éster de glicerina, propanodiol, PEG molecular-bajo, copolímeros de PEG-PPG, DMSO, metil pirrolidona, aceites biocompatibles, sus mezclas entre sí y con otras sustancias.

Se usa como componente iniciador o iniciador preferiblemente un peróxido, con preferencia BPO. El uso de BPO en cementos óseos convencionales ha sido una práctica establecida por décadas. En estos casos el BPO está presente en el componente en polvo y es empobrecido con el agua (en casos especiales, el BPO es polimerizado dentro del componente polímero el cual también efectúa el empobrecimiento). Cuando está en forma empobrecida el BPO es almacenado establemente por un periodo prolongado - los cementos óseos disponibles comercialmente tienen estabilidad de almacenaje de hasta 5 años.

En los sistemas de pastas disponibles comercialmente (Cortoss u otros materiales de relleno) el BPO está presente en forma disuelta en uno de los componentes. En esta forma, el BPO no es empobrecido y se descompone espontáneamente en función de la temperatura. La estabilidad limita por consiguiente la estabilidad de almacenaje de este producto. Para aumentar la

estabilidad de almacenaje los productos correspondientes deben, por lo tanto, ser enfriados lo cual no es deseable por razones de logística.

5 En el material para implantes de acuerdo con la invención, el componente iniciador en el líquido portador está presente en forma no disuelta. Cuando se usa peróxido, el peróxido es preferentemente BPO como en los cementos óseos convencionales, preferiblemente empobrecido con agua. Por consiguiente, no hay efectos desventajosos con respecto a la estabilidad de
10 almacenaje.

Como líquido portador son posibles todos los líquidos biocompatibles en los cuales el componente iniciador es estable y en los cuales el polímero en polvo no se disolverá o no se expandirá significativamente (<5 %). Especialmente preferidas
15 son el agua y las soluciones acuosas, la glicerina, ésteres de glicerina, propanodiol, PEG molecular bajo, copolímero de PEG-PPG, DMSO, metil pirrolidona, aceites biocompatibles, sus mezclas entre ellos y con otras sustancias. El líquido portador puede tener en mezcla varias sustancias que tienen la función,
20 por un lado, de suspender los componentes en polvo efectivamente en el líquido y, por otro lado, para influenciar las propiedades biológicas, mecánicas y estructurales del cemento óseo.

El segundo componente del sistema de polímeros contiene por lo
25 menos un líquido orgánico reactivo o una solución o suspensión de un líquido orgánico reactivo y un polímero. El líquido orgánico reactivo es seleccionado, en este sentido, del

metacrilato de metilo o de ésteres homólogos del ácido metacrílico o sus mezclas.

El segundo componente del sistema de polímeros de acuerdo a la invención es menos vigorosamente modificado en relación a los cementos óseos convencionales. Las modificaciones se refieren aquí sustancialmente a las medidas que afectan la viscosidad y el comportamiento al mojarse de modo que ambos componentes se acoplan entre sí y pueden mezclarse fácilmente entre sí en la forma deseada.

La meta de este ajuste puede residir, de un lado, en que ambos componentes pueden ser mezclados homogéneamente entre sí, y de otro lado, en que durante el mezclado ocurrirán inhomogeneidades controladas y predeterminadas. En el primer caso, el monómero líquido -modificado- y el líquido portador de la pasta o de la suspensión del polvo pueden ser mezclados entre sí de tal forma que se tendrá por resultado una distribución molecular sin formación de límites de fase entre los líquidos empleados. En este caso, el tipo y forma de polimerización corresponde a una polimerización del solvente en la cual el solvente después de finalizada la polimerización o se queda permanentemente en el material de cemento o es más tarde, parcial o completamente, liberado en el medio circundante.

En el segundo y preferido caso el primero y segundo componentes del sistema de polímeros (pasta o polvo en suspensión y líquido monómero-modificado) al mezclarse forman una mezcla física hasta cierto punto como una emulsión en la cual el líquido portador de la pasta y el monómero líquido forman fases

separadas. Estas mezclas físicas son favorecidas por el uso de agentes emulsificantes/agentes tensoactivos apropiados o sus mezclas y, si se requiere, son asistidos por estabilizadores y son estabilizados al menos por la duración de la etapa de mezclado hasta la terminación de la reacción de polimerización. En este caso, el tipo y la forma de la polimerización corresponde a una polimerización de la suspensión o la emulsión en la cual, luego de la mezcla íntima de los dos componentes, el monómero líquido -modificado- y los componentes de la pasta en polvo forman la fase continua, mientras la fase suspendida es formada sustancialmente del portador líquido de la pasta en polvo original. La actual polimerización tiene lugar en este caso práctica y exclusivamente en la fase continua. Ambos componentes pueden ser acoplados entre sí de tal manera que la fase suspendida forma pequeñas gotas aisladas o poros llenos de líquido en la fase continua polimerizada o que la fase suspendida forma una red interconectada con la fase continua, i.e., un sistema de poro interconectado sustancialmente en comunicación con el medio externo.

Los experimentos han mostrado sorprendentemente que a partir del componente en polvo de los cementos óseos convencionales (e.g. Palacos® de las compañías Biomet-Merck o Heraus Medical), una solución de polímero acuosa (e.g. carboximetil almidón), y un agente tensoactivo biocompatible apropiado (e.g. Tween® 80) pueden ser producidas pastas estables en almacenamiento. Estas pastas pueden ser mezcladas excelentemente con una solución de monómero convencional (e.g. solución MMA para Palacos® de las compañías Biomet-Merck o Heraus Medical) en la cual cantidades

mínimas del copolímero de PMMA-PMA (e.g. Degacryl® de la compañía Degussa) son disueltas, en donde al completarse la mezcla dentro de un corto período de tiempo es formada una emulsión homogénea macroscópica que también dentro de un corto período de tiempo (< 10 min.) espontáneamente polimeriza y forma un material sólido de cemento poroso.

La selección predeterminada ya sea durante el curso de la reacción de curado o de la formación de un sólido o estructura porosa, puede ser alcanzada en particular por selección del líquido portador del primer componente del sistema de polímeros. Cuando el líquido portador del primer componente es miscible con el monómero líquido del segundo componente del sistema de polímeros, se obtiene principalmente un material sólido mientras que el uso de un líquido portador que no es miscible con el monómero líquido produce un sólido poroso. Diferenciando ambos casos, el término miscible es importante. Para miscibilidad completa o mezcla química las sustancias mezcladas están presentes en distribución molecular, i.e., las mezclas son homogéneas hasta un rango molecular y no hay límites de fase entre las sustancias mezcladas. Los ejemplos son soluciones de sustancias entre sí. En el caso presente, aplica para el propanodiol como un líquido portador que es miscible con el monómero de MMA. La polimerización forma entonces un material sólido que es casi libre de poro. El propanodiol insertado es (molecularmente) distribuido en la matriz del polímero luego de la polimerización.

Cuando no hay miscibilidad o hay miscibilidad incompleta de la sustancia, se forman límites de fase entre las sustancias en

los que se pueden formar suspensiones (sólido en líquido) o emulsiones (líquido en líquido). En el presente caso esto aplica cuando el líquido portador del primer componente del sistema de polímeros y el monómero líquido no están completamente mezclados entre sí. El caso preferente es el uso de una solución acuosa como líquido portador del primer componente del sistema de polímeros y una solución de copolímero de PMMA en el MMA como un segundo componente del sistema de polímeros. El MMA es solo ligeramente soluble en agua y por lo tanto en la mezcla de los dos componentes puede formar una mezcla química no homogénea. La tensión superficial de dos líquidos y sus diferencias de polaridad efectúan una separación que sin embargo puede ser controlada usando una sustancias tensoactivas adecuadas (surfactantes). La mezcla de los dos componentes del sistema de polímeros tiene en éste caso el resultado de que el polímero en polvo suspendido del primer componente- por la polaridad similar - se combinará con el MMA líquido y el BPO (también suspendido en el primer componente) también pasa dentro del MMA por su excelente solubilidad en el MMA. En la fase del MMA la polimerización puede entonces tener lugar porque ahora el BPO y el DMPT están ambos presentes en la misma fase y pueden reaccionar entre sí. La presencia del polímero en polvo y de los agentes tensoactivos combinados con la viscosidad incrementada de ambos componentes previenen una completa fusión de las dos fases y llevan a formar un sistema poroso continuo en el cual la solución acuosa del líquido portador llena el sistema poroso.

En este contexto los siguientes ítems son particularmente sorprendentes:

- La mezcla del cemento óseo convencional en polvo, una solución de polímero acuoso, y agentes tensoactivos biocompatibles proporcionan una pasta estable en almacenamiento con homogeneidad macroscópica y propiedades de manejo excelentes, e.g., contenidos de sólidos muy altos pueden ser ajustados mientras al mismo tiempo se mantiene la capacidad de ser extruida por medio de jeringas disponibles comercialmente. No fue observada la sedimentación de los componentes del componente en polvo, en particular del dióxido de zirconio.
- La pasta puede ser fácilmente mezclada con un monómero convencional que es adaptada en relación con la viscosidad en una sencilla copa de mezclado o en la generalmente conocida como jeringa de doble cámara (en el presente caso de la compañía Mixpac®, Switzerland) así que resulta un material de cemento macroscópicamente homogéneo. Aún sin medidas especiales durante una mezcla abierta no son introducidos macro poros en del material de cemento como lo son habitualmente en el caso de mezclas polvo/líquido.
- En la mezcla de acuerdo a la invención la reacción de polimerización de la formulación que está basada en la formulación del cemento óseo convencional (Palacos®) es significativamente más rápida que en la formulación comparable de las mezclas polvo/líquido.
- Especialmente sorprendente es el amplio espectro de proporciones de mezcla entre ambos componentes de la

formulación de acuerdo a la invención dentro de la cual ocurrirán reacciones del cemento con propiedades prometedoras. En particular, las pastas del polvo pueden ser mezcladas con muy pequeñas cantidades del monómero líquido que puede ser obtenido con las mezclas polvo/líquido.

- La capacidad exotérmica puede ser reducida significativamente como una función de la cantidad de monómero.

A pesar de las estructuras microporosas del cemento curado, sorprendentemente, pueden ser obtenidas altas resistencias.

- Los microporos forman, dependiendo del ajuste de la formulación del cemento de acuerdo a la presente invención, un sistema interconectado de poros. Esta propiedad no pudo ser obtenida hasta ahora por ningún material para implantes, con auto-curado, que tenga una resistencia estructural apreciable.

Una característica de la presente invención es la ejecución de un sistema de polímeros de auto-curado que comprende al menos dos componentes donde un primer componente contiene un polímero en dispersión o en suspensión en un líquido portador y éste líquido portador no puede disolver el polímero ni puede causar una expansión significativa del polímero en el líquido portador. En este sentido, como líquido portador, prácticamente todos los líquidos pueden ser tenidos en cuenta en cuyos polímeros que son apropiados para producir sistemas plásticos con auto-curado son estables. Una característica adicional y un prerrequisito es que el sistema iniciador es compatible con el líquido

portador. Respecto a esto, la invención difiere fundamentalmente de conocidos sistemas de dos pastas que contienen de parte a parte o macrómeros multivalentes con capacidad para formar enlaces cruzados o soluciones de polímeros en monómeros de bajo peso molecular, usualmente monovalentes. Iniciador y co-iniciador o activador cada uno están disueltos en una de las pastas separadas y reaccionan al mezclar las pastas, de manera que se inicia la polimerización. Usualmente, estos sistemas de dos-pastas también contienen distintos rellenos no-reactivos. Componentes importantes del líquido portador son sustancias que mejoran la calidad de dispersión del polímero. De gran importancia son además las sustancias que pueden ser usadas para ajustar la viscosidad del líquido portador. Estas incluyen en particular polímeros que son solubles en el líquido portador y/o líquidos viscosos que son miscibles con el líquido portador. Además, las sustancias que son incluidas pueden modificar, como dispersiones muy finas, la viscosidad y la reología de líquidos, como en particular los silicatos y fosfatos altamente dispersos. Los polímeros especialmente preferidos, para ajustar la viscosidad o generalmente la consistencia de la primera pasta, son polímeros biocompatibles solubles en agua tales como almidón soluble y derivados de almidón, derivados de celulosa, colágeno, gelatina, PEG o PEO (óxido polietileno), PEG-PPG-copolímeros, poliacrilatos/polimetacrilatos modificados solubles en agua, PVP, PVA etc. en particular en el caso de pastas de polímero con base en agua es ventajosa la adición de sustancias tensoactivas apropiadas.

Aditivos adicionales del primer componente dependen del campo deseado de aplicación y comprenden en particular los agentes de contraste para rayos-x divulgados para los cementos óseos, antibióticos, otros ingredientes activos, agentes colorantes, y

5 materiales de relleno.

El segundo componente es contenido en un estuche sencillo del monómero (cemento óseo) como un líquido orgánico reactivo, co-iniciador o iniciador y un inhibidor para prevenir la polimerización prematura. El co-iniciador puede opcionalmente

10 también ser suministrado en el primer componente. Desde que en el contexto de la presente invención cualquier líquido idóneo para polimerización es idóneo como un líquido orgánico reactivo, también son incluidas las sustancias que están siendo usadas actualmente en el sistema de dos-pastas (e.g. materiales

15 de relleno dental), i.e., usualmente macrómeros multivalentes tales como bis-GMA y (di-,tri-,...,poli-) etilen glicol dimetacrilato, PEG-n-(meta-)acrilato de ramificación múltiple y análogos de acrilatos y metacrilatos y sus mezclas. Estos macrómeros ya tienen una relativa alta viscosidad o pueden

20 estar ajustados por una mezcla específica de macrómeros a una viscosidad deseada. Otras posibilidades de ajustes resultan al mezclar rellenos inorgánicos y orgánicos, los cuales se conocen a partir de la tecnología de los moldes dentales y de materiales de relleno. Para la aplicación como cementos óseos,

25 como los rellenos, son óptimos en particular aquellos que tienen propiedades bio-activas, i.e. en particular los compuestos que contienen calcio y/o fosfato.

En vista del uso preferido de los materiales, de acuerdo con la invención, como cemento óseo, el segundo componente contiene preferiblemente el monómero de bajo peso molecular metil metacrilato (MMA). Como el MMA posee una viscosidad muy baja, una modalidad preferida de la invención reside en que la segunda pasta contiene un polímero disuelto en MMA y, por medio del tipo y la cantidad del polímero disuelto, la viscosidad de la segunda pasta se ajusta a los valores deseados. Aún cuando básicamente todos los polímeros solubles en MMA son concebibles, son preferibles aquellos del tipo éster del ácido poliacrílico, éster del ácido polimetacrílico, poliestireno y sus co-polímeros. En especial son preferibles los polímeros, de forma respectiva, que en un sistema de dos pastas sean sustancialmente el igual (o idéntico a) a la respectiva composición química de los polímeros dispersos de la primera pasta y, si sucede, sólo difieren respecto al contenido del co-polímero y/o al peso molecular.

El segundo componente del sistema de polímeros también puede estar presente como una pasta, pero también como un líquido (solución), preferiblemente con una viscosidad menor a 200 200Pa*s (Pascales por segundo).

Según una modalidad preferible de la invención, el iniciador, aunque también es posible proporcionar juntos al iniciador y al co-iniciador, también está en el líquido portador en una forma que es estable. De forma típica está presente como dispersión en el líquido portador o está contenido en el polímero dispersado. El radical iniciador BPO que está contenido en todos los cementos óseos disponibles comercialmente se emplea

en estas dos formas y la tecnología, según la invención, en ambos casos se puede realizar de la misma forma. La estabilidad del radical iniciador, como el BPO, en dispersión acuosa es tecnológicamente una gran ventaja, con relación a los sistemas conocidos de dos pastas que funcionan con BPO disuelto, porque el BPO, como otros peróxidos convencionales en forma disuelta, tiene la tendencia a descomponerse espontáneamente, por consiguiente sólo puede almacenarse de forma estable por tiempo limitado. Los cementos óseos correspondientes, como el Cortoss®, de Orthovita, por consiguiente se deben almacenar en frío con el fin de limitar la descomposición prematura del BPO. En la presente invención se emplea preferiblemente una solución acuosa como líquido portador y el BPO disperso es estable en almacenamiento por tiempo ilimitado. Lo mismo también es cierto para otros peróxidos relevantes.

Según una modalidad ventajosa, de acuerdo con la reivindicación 6, los componentes del sistema de polímeros contienen un sistema de inicio con un radical iniciador de dos componentes, con un componente iniciador y un co-iniciador, un acelerador de polimerización o iniciador, como segundo componente radical iniciador. En esta configuración, el componente iniciador está presente en el primer componente del sistema de polímero de forma no disuelta y el segundo componente radical iniciador está contenido en el segundo componente del sistema de polímeros.

De forma preferible, el componente iniciador es un peróxido y el segundo componente radical iniciador es una amina terciaria. Los componentes respectivos del sistema iniciador son

sustancialmente estables y almacenables en el componente respectivo del sistema de polímeros en condiciones normales, hasta que los componentes se mezclen.

Como el sistema de polímero requiere para reaccionar un co-
5 arrancador o iniciador, preferiblemente este está presente en forma disuelta en el segundo componente, pero también puede ser un componente suspendido o disuelto del primer componente, ya que ambos componentes del sistema iniciador en el líquido portador del primer componente del sistema de polímeros no
10 puede reaccionar con otro porque, por ejemplo, uno o ambos componentes del sistema iniciador son insolubles en el líquido portador. Como co-iniciadores, las aminas terciarias son preferibles, ya que se usan comúnmente en los cementos óseos disponibles en el comercio. Sin embargo, básicamente, todos los
15 co-iniciadores son apropiados en este contexto. Porque son prácticos en los sistemas de polimerizaciones, tanto médicos como técnicos. La selección del sistema iniciador depende del propósito de la aplicación del polímero, de acuerdo con la invención.

20 Según la invención, el sistema de polímeros contiene el iniciador de forma finamente dividida en el líquido portador (donde puede estar presente en forma dispersa libremente, o también contenido en el polímero o puede ser absorbido por la superficie del polímero). Adicionalmente, el co-iniciador
25 también puede estar ya contenido en el líquido portador, siempre y cuando se asegure que ambas sustancias, por ejemplo debido a la ausencia de solubilidad en el líquido portador, sean estables en este ambiente y que no se descompongan de

forma prematura ni reaccionen entre sí. De acuerdo con la invención, en el sistema de polímeros, ambos componentes y los componentes iniciadores contenidos por consiguiente son estables hasta que se mezclan entre sí. Esto también es cierto para los sistemas de polímeros de dos pastas; sin embargo, aquí sólo la velocidad de la reacción del iniciador se disminuye con el fin de obtener una precisa relación de acoplamiento del iniciador al inhibidor (en combinación con almacenamiento en frío), una capacidad de almacenamiento aceptable para su uso práctico. Un aspecto importante de la presente invención es, por consiguiente, que el iniciador está disperso en un medio portador (el líquido portador del primer componente), en el cual es estable para su almacenamiento en un nivel satisfactorio. Sobre la mezcla del primero y segundo componentes, una transferencia del iniciador, del primero al segundo componente, se lleva a cabo con la disolución del componente iniciador. Tan pronto como el iniciador se disuelve en el segundo componente del sistema de polímeros, reacciona de forma espontánea con el co-iniciador (si se requiere) e inicia la polimerización del monómero o el macrómero. De acuerdo con la presente invención, el iniciador empleado es, por consiguiente, insoluble en el primer componente y soluble en el segundo componente, y la mezcla de ambas pastas conduce a la disolución del iniciador y el co-iniciador en la misma fase, de modo que ambas sustancias pueden reaccionar entre sí (si la disolución del iniciador en la solución de monómero reactivo por sí sola no conduce a una reactividad satisfactoria).

f 2

El material para implantes, según la invención de dos componentes, se puede formular de manera que el líquido portador del primer componente y la solución de monómero del segundo componente sean parcialmente o completamente solubles entre sí, de manera que ambos líquidos formen soluciones o mezclas en el sentido químico. Este es el caso, por ejemplo, cuando líquidos orgánicos como el propano diol se usan como líquido portador para la primera pasta y la solución de monómero de la segunda pasta está basada en MMA. Las ventajas de esta modalidad están basadas primordialmente en un comportamiento mecánico diferente, porque en este caso se forma una matriz homogénea y no un sistema de poros. Otro aspecto importante está presente cuando el material para implantes de la invención se use como un ingrediente portador activo. En este caso, mediante una matriz tan densa que, con respecto a su densidad puede ser muy bien ajustada, el ingrediente activo liberado se puede adaptar a los requerimientos dentro de rangos amplios.

Una modalidad particularmente preferida de la invención reside en que el líquido portador del primer componente y la solución de monómero del segundo componente en el sentido químico, no son miscibles y/o no son solubles, o mínimamente solubles entre sí y en que, por consiguiente, a partir de la mezcla de los componentes resulta una mezcla sustancialmente física con formación de por lo menos dos fases separadas. Esta situación está particularmente presente y es particularmente preferida cuando el líquido portador del primer componente es una solución acuosa y cuando el segundo componente está basado en

una solución de monómero, donde los monómeros empleados tienen una mínima solubilidad en el agua. Lo último está particularmente presente cuando se usa un monómero MMA u otros esterres no polares del ácido acrílico o del ácido metacrílico (por ejemplo el butil metacrilato) o el estireno y sus mezclas. En esta configuración está expresamente subrayado que la inmiscibilidad o la solubilidad mínima está relacionada sólo con el líquido portador y los monómeros líquidos, y que las sustancias que están disueltas en ambos líquidos, o en especial suspendidas en uno de ellos, se puedan disolver en el otro líquido respectivamente.

El sistema de polímeros, según la presente invención, contiene en general una o varias sustancias que están presentes de forma suspendida en los respectivos líquidos portadores y cuyas propiedades superficiales podrían contrarrestar una dispersión estable. Esto es cierto, por ejemplo, para los polvos de polímeros no polares que están suspendidos en una solución acuosa o para las sustancias polares que están suspendidas en el monómero líquido. Por consiguiente, un aspecto de la invención es que esas dispersiones sean reforzadas y estabilizadas mediante las sustancias tensoactivas apropiadas. En el caso de la aplicación como cemento óseo, o en general como un material para implantes biocompatible, los agentes tensoactivos se usan para este propósito y, en particular, aquellos que están aprobados y/o que han tenido éxito como coadyuvantes farmacéuticos.

Además, un aspecto preferido de la presente invención es la adición específica de sustancias tensoactivas a uno o a ambos

(o a todos) los componentes del sistema de polímeros, de acuerdo con la invención, los cuales, en el caso de los componentes cuyos líquidos no sean miscibles en el sentido químico entre sí o que sólo tengan una mínima solubilidad entre sí, ayuden en la formación de una mezcla física de las dos pastas y estabilicen estas mezclas, al menos hasta que la polimerización haya avanzado hasta el punto en que ya no pueda ocurrir una separación significativa o desventajosa de los componentes. Como sustancias tensoactivas, en principio todas las sustancias deben tenerse en consideración por la respectiva aplicación del sistema de polímeros que, según la presente invención son apropiadas y aprobadas, en particular -en el caso del uso como material para implantes- todos los surfactantes biocompatibles que también se empleen comúnmente en farmacéutica, en cosmética, en productos alimenticios o en productos médicos y/o que estén aprobados para tales aplicaciones. Lo mismo es cierto para las aplicaciones técnicas.

Se sabe en la tecnología farmacéutica y en la cosmética que en muchos casos se requiere la combinación de varios surfactantes para obtener el efecto deseado, o que mediante la combinación de diferentes agentes tensoactivos se pueden conseguir efectos que no se pueden lograr con una sola sustancia. Por consiguiente es un aspecto preferido de la presente invención que por lo menos uno o todos los componentes del sistema de polímeros contengan al menos un agente tensoactivo biocompatible que ayude en la formación de la mezcla física de los componentes.

Entre la pluralidad de aditivos surfactantes posibles son preferidos los agentes tensoactivos biocompatibles aniónicos y no-iónicos. Por una parte, en principio se considera que estos dos grupos son más compatibles y, por otra parte, que ellos abarcan casi cualquier número de derivados homólogos con los cuales es posible un ajuste específico del espectro de propiedades. Se prefieren, especialmente en el caso de los materiales para implantes, las formulaciones en las cuales al menos uno de los componentes contiene un agente tensoactivo aniónico biocompatible, que contenga por lo menos un grupo carboxilo, un grupo sulfato o un grupo fosfato, porque estos agentes tensoactivos al mismo tiempo pueden servir como semillas de cristalización para los minerales óseos.

También es particularmente preferido el uso de agentes tensoactivos aniónicos del tipo de jabón; i.e., los ácidos grasos y sus sales alcalinas o sus sales alcalino térreas. Entre estas, es especialmente preferido el uso del ácido oléico y sus sales de sodio, potasio, amonio, calcio, zinc y magnesio.

Especialmente preferidas son las formulaciones que contienen más de un agente tensoactivo, en las que al menos uno de los agentes tensoactivos es aniónico, y al menos un segundo agente tensoactivo es no-iónico. En este contexto, también tales sustancias tensoactivas deben entenderse como agentes tensoactivos no-iónicos que, en la terminología tecnológica son referidos como co-surfactantes y que, por ejemplo, comprenden los alcoholes alifáticos.

Especialmente preferidas son aquellas combinaciones de agentes tensoactivos que ayudan a los componentes del sistema de

polímeros, según la invención, a formar (espontáneamente) microemulsiones en la mezcla. Las microemulsiones tienen la gran ventaja de que pueden formarse de forma espontánea, poseen una estructura reproducible y son termodinámicamente estables.

5 Su formación conduce por consiguiente a una matriz particularmente homogénea de la solución de monómero polimerizado.

De acuerdo con una modalidad preferida de la invención, al menos uno de los componentes del sistema de polímeros contiene por lo menos un agente tensoactivo no-iónico biocompatible del grupo de los éteres alcohol graso polioxietilenos (Del tipo Brij), esteres ácidos grasos sorbitan polioxietilenos (tipo Tween), alcoholes polieter alquil aril (tipo Tritón), polímeros polioxietilenos polioxipropilenos (aleatorios o en bloque, tipo

15 Pluronic). De acuerdo con una modalidad posterior preferida, al menos uno de los componentes del sistema de polímeros contiene por lo menos un agente tensoactivo aniónico biocompatible del grupo de los sulfatos de alcohol graso, de sulfonatos de alcohol graso, sus etoxilatos, sus respectivas sales álcali, del grupo de los fosfatos de alcohol graso (del tipo amfisol),
20 de los fosfonatos de alcohol graso, de sus etoxilatos y/o de sus sales alcalinas.

De acuerdo con la reivindicación 13, en una posterior modalidad de la invención, el líquido portador, o la solución de
25 monómero, contiene monómeros solubles en agua o macrómeros que, durante o después de la polimerización del sistema de polímeros también son polimerizados. Estos monómeros o macrómeros solubles en agua se polimerizan preferiblemente en los límites

de la superficie de la matriz del polímero o directamente en la solución acuosa. De este modo, estos generan en la fase acuosa un hidrogel que o puede depositarse en la matriz del polímero o que llena la fase acuosa de manera más o menos homogénea. De esta forma, la composición, el comportamiento en difusión, el comportamiento en expansión, etc. de la fase acuosa puede ser afectada de forma adicional. Algunos ejemplos de monómeros adecuados solubles en agua son el ácido metacrílico, HEMA, HPMA, HEMA fosfato, sulfopropil metacrilato, sus homólogos y sus mezclas. Algunos ejemplos de macrómeros solubles en agua son los PEG-mono-metacrilato, PEG-di-metacrilato, los PEG-n-metacrilatos ramificados, sus homólogos y sus mezclas. Estos listados sólo tienen el propósito de dar ejemplos, están comprendidos todos los monómeros polimerizables solubles en agua, cuya polimerización puede producir hidrogeles.

De acuerdo con la invención, la calidad del material para implantes depende fundamentalmente, en aplicaciones especiales, del ajuste preciso de los dos componentes.

Las modalidades muestran que con sistemas de polímeros relativamente sencillos ya pueden obtenerse muy buenos resultados. Sin embargo, los requerimientos respecto al sistema de polímeros, dependiendo del campo de aplicación, pueden ser muy diferentes. Como ya se mencionó antes, puede ser conveniente para proporcionar un sistema de polímeros que formen un sistema de poros mediante la separación de fases o la inmiscibilidad de las dos fases. Como implante óseo puede resultar deseable que dicho sistema de poros esté interconectado en gran parte o por completo, de manera que el

hueso circundante pueda crecer adentro. Este propósito exige grandes demandas en la composición de los dos componentes, de manera que por medio de la viscosidad, la viscosidad estructural, las sustancias tensoactivas, el tamaño de las partículas de los polímeros suspendidos, los agentes auxiliares y la polaridad de los líquidos, la formación del sistema de poros se pueda controlar. Los métodos y las sustancias auxiliares para una manipulación específica del comportamiento de las mezclas de polvo/líquido y de las emulsiones se conocen principalmente a partir de la tecnología farmacéutica y de la cosmética. En la presente invención, estas tecnologías se usan por primera vez con el fin de producir un nuevo material para implantes. Algunas modalidades de los sistemas de polímeros son especialmente reivindicadas, de acuerdo con la invención, en las cuales los respectivos componentes se ajustan con respecto a su viscosidad, por los polímeros contenidos y disueltos en ellos, o por los componentes orgánicos, inorgánicos u órgano-minerales que están finamente suspendidos, y por medio de los cuales el comportamiento de la mezcla y la separación, antes y durante la polimerización, puede ser afectada. Tales sustancias son, por ejemplo, los polímeros solubles en agua, como el almidón soluble y los derivados del almidón, los derivados de la celulosa, el colágeno, la gelatina, PEG, los copolímeros de PEG-PPG, los poliacrilatos/polimetacrilatos modificados solubles en agua, PVP, PVA, etc., que pueden estar presentes disueltos en la fase acuosa, así como disueltos en la fase orgánica (monómero), o suspendidos. Para ajustar la viscosidad de la fase orgánica son adecuados todos los polímeros que sean solubles en la respectiva solución de monómero y que sean

compatibles con los componentes del polímero. Esto es cierto, en particular para los polímeros respectivamente seleccionados del primer componente el cual, sin embargo, puede diferir de los polímeros particulados empleados, en particular con respecto a su peso molecular. Estos polímeros también se pueden usar de forma directa como una solución en el monómero o como un polvo finamente disperso en el primer componente basado en agua, de manera que esas partículas finamente dispersas que están en contacto con la solución de monómero se disolverán muy rápido y producirán un incremento rápido en la viscosidad en la solución de monómero. Además de las sustancias disueltas o solubles, es concebible que los aditivos en ambos componentes o fases sean insolubles y que afecten principalmente la viscosidad estructural de los componentes, o que estabilicen los límites de la fase, como los silicatos finamente divididos y los fosfatos, que pueden ser modificados adicionalmente de forma opcional.

Un aspecto importante de la presente invención es la excelente miscibilidad y la administración mínimamente invasiva de los dos componentes del sistema de polímeros. Las pruebas han demostrado que para la mezcla manual, en particular, aunque se mezcla en un sistema de dos cámaras y con mezcladores estáticos, la viscosidad de los dos componentes durante la mezcla no es muy alta y que, de forma ventajosa, sólo se incrementará significativamente después del paso de mezclado. La viscosidad de los componentes del sistema de polímeros (antes de la mezcla) es por lo tanto ventajosa, con un valor de $<200 \text{ Pa}\cdot\text{s}$. A viscosidades más altas, una mezcla más rigurosa de

los componentes se hace más difícil o la extrusión por medio de una mezcladora estática se perjudica.

En particular, en el caso del uso del sistema de polímeros de acuerdo con la invención se usan preferiblemente como aditivos

5 minerales en los materiales para implantes óseos los fosfatos de calcio microcristalino, nanocristalino o amorfo. Estos pueden tener, por una parte, la función como se mencionó antes, de modificar la viscosidad de las pastas y/o de estabilizar los límites de fase entre la fase acuosa y la fase orgánica. 10 Además, pueden tener adicionalmente o primordialmente una función biológica en la que incrementen la bioactividad del material para implantes y hagan avanzar el crecimiento de hueso en un sistema de poros presente de forma opcional.

La bioactividad del sistema de polímeros como material para 15 implantes para aplicaciones en el área ósea, según la invención es particularmente preferida porque al menos uno de los componentes contiene sustancias que, después de la introducción del material en el sitio del implante, mejora la mineralización de la superficie del material para implantes. Los métodos para 20 la bioactivación de los cementos óseos se divulgan en la patente DE 10 2005 023 094 A1.

Una variante preferida radica en que los polímeros suspendidos en el primer componente del sistema de polímeros están compuestos entera o parcialmente de copolímeros que contienen 25 grupos aniónicos o que se pueden disociar o hidrolizar para formar dichos grupos.

Aquellos copolímeros que contienen fosfato, carboxilo, sulfato o grupos de silicato son especialmente preferidos. También son

preferidas particularmente las composiciones que, aparte de dichos copolímeros aniónicos, contienen sales de calcio y/o sustancias tampón que poseen una alta capacidad de amortiguamiento en el rango alcalino. Las sales de calcio y las sustancias tampón pueden estar contenidas en cualquiera de los componentes. También son especialmente preferidas las composiciones que contienen monómeros aniónicos en el segundo componente del sistema de polímeros y/o en aquellas donde los copolímeros aniónicos están disueltos o suspendidos en el segundo componente del sistema de polímeros.

El método descrito en DE 10 2005 023 094 A1 se usa en el presente caso por primera vez en el material para implantes de acuerdo con la invención, y produce en este caso el efecto especial de que el hueso no sólo puede crecer sobre la superficie del cemento óseo implantado, sino que también puede crecer en un sistema de poros en formación. Por esto es particularmente preferible que los sistemas de polímeros, según la invención, dado que serán usados como material para implantes óseo, contengan sustancias como por ejemplo: etilenglicol metacrilato fosfato o ácido metacrílico que puedan servir como semillas de mineralización para la precipitación de minerales análogos del hueso. Además de las semillas de mineralización, por lo menos un componente puede contener aditivos en particular sales de sodio solubles y sustancias tampón que pueden hacer avanzar la mineralización. Las sustancias tampón pueden ajustar o mantener en la vecindad directa del material para implantes el valor del pH en el medio

acuoso contiguo en un rango de neutro a alcalino, preferiblemente un pH 7,4 o superior.

De forma ventajosa, al menos un componente contiene por lo menos una sustancia biocompatible que, bajo condiciones biológicas y en particular bajo las condiciones en las que está presente en el hueso, sirve como semilla de cristalización para los deposiciones minerales y/o hace avanzar la formación de dichos deposiciones minerales. Para este propósito en particular, se suministran sustancias poliméricas con al menos un carboxilo, un grupo sulfato y/o fosfato, o un grupo siloxano como sustituyente.

El material para implantes, de acuerdo con la presente invención, y el método para producir materiales para implantes óseos comprendidos aquí, permiten una influencia específica en los componentes de las fases que están siendo formadas. En particular, durante el curso de la mezcla de los dos componentes y la posterior polimerización, se pueden formar dos fases cuya composición puede ser controlada de forma específica. La fase basada en agua se puede entender como un sistema de poros dentro de la fase orgánica continua polimerizada en donde, con la apropiada selección de la composición del sistema de polímeros y los parámetros de procesamiento, la fase basada en agua también puede formar un continuum y, por lo tanto puede formar un sistema interconectado de poros. Para el comportamiento biológico la composición de la fase basada en agua es de particular importancia. Además de los componentes esenciales de la solución acuosa que sirve como líquido portador de la

suspensión de polímeros del primer componente, esta puede contener varios agentes auxiliares e ingredientes activos que, por una parte, afectan la actividad celular en el tejido circundante y que, por otra parte, pueden contener ingredientes activos que serán liberados desde este sistema de poros en las áreas circundantes del material para implantes y cuya cinética de liberación puede ser controlada de forma efectiva mediante los agentes auxiliares contenidos en la fase acuosa. Un ejemplo importante de esta configuración es la combinación de una gran proporción de los cementos óseos convencionales con antibióticos que, como se mencionó antes, son liberados de forma muy lenta y en mínimas cantidades a desde la matriz del cemento. En el caso del sistema de polímeros de la invención, los antibióticos (y/o otros agentes apropiados) se pueden añadir a una o ambas pastas, dependiendo de si se desea una liberación lenta o rápida (como resultado de la gran área de superficie, la acción de liberación en cualquier caso será mucho más rápida que en todos los cementos óseos convencionales). Los ingredientes activos solubles en agua predominantemente relevantes, como los antibióticos, son añadidos preferiblemente a la primera pasta basada en agua y, después de la polimerización del material para implantes, estarán presentes prácticamente de forma exclusiva en la solución acuosa que llena el sistema de poros. Cuando el sistema de poros está sustancialmente interconectado, los ingredientes activos se pueden liberar fuera del sistema de poros rápidamente por difusión. De esta manera, los ingredientes activos se pueden añadir al cemento óseo en dosis mucho más bajas en comparación a las usadas comúnmente en los

5 cementos óseos convencionales. Además, se elimina el riesgo de desarrollar resistencia como resultado de las concentraciones antibióticas sub inhibitorias; dicho riesgo, en el caso de los cementos óseos convencionales que contienen antibióticos no ha sido eliminado y representa un obstáculo significativo para su aprobación.

10 La liberación de los ingredientes activos puede además ser controlada en rangos amplios, ya que por la selección de las sales apropiadas, la solubilidad de los ingredientes activos puede afectarse; por ejemplo, la solubilidad de los antibióticos catiónicos que se usan principalmente en los cementos óseos, como los amino-glucósidos (gentamicina, tobramicina) y los glucopéptidos (vancomicina), se pueden reducir de forma significativa por los aniones lipofílicos y
15 ampifílicos, y también se puede lograr una liberación prolongada de esta forma. Un control muy efectivo de la liberación se produce mediante el uso de agentes auxiliares en la fase acuosa que afecta la difusión libre de los ingredientes activos disueltos, por ejemplo, prácticamente taponan el
20 sistema de poros.

Estos agentes pueden ser particularmente los mismos agentes auxiliares que están en los polímeros solubles en agua, como el almidón soluble y los derivados del almidón, los derivados de la celulosa, colágenos, gelatina, copolímeros PEG y PEG-PPG,
25 poliacrilatos modificados solubles en agua, polimetacrilatos, PVP, PVA, etc., que afectan la viscosidad de la fase acuosa pero también sustancias particuladas y opcionalmente expandibles como los derivados de almidón, el colágeno

insoluble, la gelatina (insoluble) o partículas minerales como silicatos o fosfatos de calcio, que también pueden absorber y liberar con retardo los ingredientes activos añadidos opcionalmente.

5 Son especialmente preferidos los componentes que forman un sistema de poros que está interconectado de forma predominante o completa. Esto proporciona ventajas decisivas para el comportamiento biológico porque el tejido circundante tiene la posibilidad de crecer profundamente en el sistema de poros.

10 Surgen ventajas adicionales con relación a la liberación del ingrediente activo. En ciertas aplicaciones y en ciertas formulaciones, que no están limitadas al uso como materiales para implantes, también se producen ventajas bioquímicas o tecnológicas. Se proporcionan ventajas bioquímicas ya que un

15 sistema de poros interconectados puede funcionar en una matriz elástica de polímero como un sistema hidrodinámico efectivo que reacciona de forma amortiguadora, de modo que el líquido es forzado a salir del sistema de poros y fluye de regreso al aliviarse la carga. En comparación con los materiales
20 disponibles hasta ahora, tal material puede imitar mejor en el área ósea ante todo la función biomecánica del hueso esponjoso de las áreas cercanas a las articulaciones y de la columna vertebral.

La formación de un sistema de poros en el material para
25 implantes, según la invención, ocurre automáticamente cuando se usa como líquido portador para el primer componente una sustancia que no es miscible con el monómero líquido. En muchas aplicaciones, la minimización de la porosidad es deseable por

razones mecánicas, como se intenta también en los cementos óseos convencionales. Especialmente en el campo de aplicación de hueso con osteoporosis, también es deseable una rigidez reducida del cemento óseo por razones biomédicas. Para tales aplicaciones, son deseables las formulaciones con una porosidad incrementada. Los exámenes han demostrado que en particular para las altas porosidades, la fuerza de compresión de las muestras se reduce de forma significativa, pero aún conserva un nivel que, particularmente para el relleno del hueso con osteoporosis, se aprecia como benéfico (ver: Boger A., Verrier S., Bohner M., Heini P., Schneider E. - Injizierbarer poröser Knochenzement für die Vertebroplastik mit physiologisch angepassten mechanischen Eigenschaften (Injectable porous bone cement for vertebroplastics with physiologically matched mechanical properties - Cemento óseo poroso inyectable para vertebroplastias con propiedades mecánicas adaptadas fisiológicamente), Berna; DGU, 2005). Los ejemplos también muestran que los objetivos mencionados en el citado trabajo pueden lograrse con el material para implantes, según la invención, de forma excelente y confiable. Por lo tanto son preferibles las composiciones del material para implantes que, según la invención, resulten con porosidad (por ejemplo, por lo tanto estas comprenden combinaciones inmiscibles de líquido portador y líquido monómero). Particularmente preferibles son las composiciones que dan como resultado una porosidad mayor de 10% en volumen en el material para implantes curado; y son especialmente preferibles las composiciones que den como resultado una porosidad superior al 15% en volumen.

La combinación de materiales para implantes, de acuerdo con la invención, con ingredientes farmacológicamente activos u otras sustancias que cumplan una función adicional, ya han sido explicadas en varias partes. En este punto, esta reivindicación
5 será resumida y particularmente subrayada debido a su relevancia para la presente invención. Son reivindicados todos los ingredientes activos esenciales para la función del sistema de polímeros, de acuerdo con la invención, que puedan ayudar en su aplicación deseada como producto médico o producto técnico,
10 o que puedan expandir su uso en otros campos o aplicaciones. Los ejemplos ya mencionados y los siguientes no deben entenderse de ninguna manera como limitantes.

Para el uso de los materiales para implantes, según la invención, como los materiales para implantes óseos, la
15 combinación con sustancias que facilitan generalmente la toma de imágenes diagnósticas, o que las hacen posibles, es de particular importancia. Dichas sustancias incluyen el clásico agente de contraste de los cementos óseos para rayos X (BaSO_4 , ZrO_2), así como también los polvos de metal que se emplean a
20 menudo de forma experimental (Ta, W, Fe, Co, o aleaciones de estos elementos). Además, la combinación con materiales de contraste de rayos X no iónicos (por lo general compuestos orgánicos de yodo), o el uso de monómeros que contengan yodo o polímeros están incluidos, así como los ingredientes activos
25 para diagnóstico que son importantes para métodos de imágenes distintos a los rayos X, (Tc, Gd).

Los ingredientes activos antimicrobianos han sido establecidos como un aditivo para los cementos óseos durante muchos años, su

uso ventajoso o las ventajas de la invención para su combinación con ingredientes activos para la aplicación local ya son evidentes, a partir de las discusiones anteriores. De acuerdo con la invención, para el sistema de polímeros todas las combinaciones con ingredientes microbianos activos son reivindicadas, en particular con los antibióticos y sus combinaciones, con las sustancias antisépticas, los péptidos antimicrobianos y las proteínas, bacteriófagos, sales, en particular las de plata y bismuto, plata metálica finamente dividida, así como las combinaciones de estos ingredientes activos que actúan de forma antimicrobiana entre sí y con otros ingredientes activos. También se reivindica la combinación con sustancias antiproliferativas, citostáticas, inmunosupresoras o antiinflamatorias.

Además es especialmente preferida la combinación con ingredientes activos que pueden afectar el metabolismo del hueso específicamente o, no-específicamente. Estos incluyen muchas vitaminas, en particular la vitamina D, además las sustancias que tienen una acción inhibitoria sobre los osteoclastos y en general en las células inflamadas, o que inhiben reacciones específicas del metabolismo de los osteoclastos y las células inflamadas, en particular su producción y secreción de ácido (por ejemplo, inhibidores de bomba de protón, bisfosfonatos). En particular también están incluidos los ingredientes activos que estimulan una diferenciación de los osteoblastos de las células precursoras, como las de los factores del crecimiento de la familia TGFB, en particular BMP 2 y BMP 7, otros factores de crecimiento y

diferenciación, así como los ingredientes activos que generalmente pueden incrementar de forma local el desempeño del metabolismo (como PTH, fragmentos de PTH, IGF y otras hormonas anabólicas), así como aquellos que aumentan la formación de vasos sanguíneos en los contornos del implante (como FGF o VEGF).

Muchos de los ingredientes activos mencionados, y otros adicionales que son relevantes para el hueso, no son combinables de forma significativa en cementos óseos anteriores porque estos no podían soportar las condiciones de polimerización, no podían ser liberados o no eran liberados en cantidades suficientes, tenían efectos riesgosos a largo plazo o, debido a que la parte predominante del ingrediente activo no era liberada, por razones económicas no eran apropiados para ser combinados con cementos óseos convencionales. Muchos de estos ingredientes activos son combinables por primera vez, en combinación con el sistema de polímeros, de acuerdo con la invención, en forma conveniente farmacológica con un material para implantes y/o un cemento óseo.

Los materiales para implantes, de acuerdo con la invención se pueden producir de forma sencilla. El paso de la mezcla ya es posible con una cubeta para mezcla y se obtienen excelentes resultados. En el contexto de una simple acción de mezcla y de una calidad reproducible del resultado de la misma, el procesamiento del sistema de polímeros en un envase pre-lleno y pre-empacado, junto con un sistema de mezclado, es una forma preferible de administración. En esta configuración también hay una gran ventaja con respecto a los cementos óseos

convencionales, y es que estos no pueden ser procesados en sistemas de mezcla tan sencillos que generalmente son incorporados en jeringas de doble cámara. Dichas jeringas de doble cámara apropiadas para el sistema de polímeros, según la invención, se pueden obtener, por ejemplo, de la compañía Mixpac®. Sin embargo, la reivindicación no está limitada a estas marcas, también abarca todos los sistemas, incluyendo aquellos que son operados de forma mecánica, por ejemplo, los dispositivos usados por los dentistas o técnicos dentales y que se usan en esta conexión para mezclar pastas altamente viscosas (por ejemplo los materiales para impresiones dentales). Las proporciones ajustables de mezcla van desde un rango de 1:1 hasta 1:2, de 1:4 a 1:10, pero también se pueden ajustar para otras proporciones. Para los sistemas de polímeros, de acuerdo con la invención, las proporciones de mezcla de 1:1, 1:2 y 1:4 son particularmente apropiadas y preferibles.

El campo de los materiales para implantes óseos es un campo de aplicación preferido de los materiales para implantes, de acuerdo con la invención, en el cual las principales ventajas del material para implantes, según la invención, son particularmente evidentes y son particularmente manifiestas. Como ya se mencionó antes, los cementos óseos convencionales, a pesar de su uso extendido, tienen severas debilidades en algunos aspectos que pueden ser, al menos parcialmente, superadas con los sistemas de polímeros de acuerdo con la invención. Estas serán resumidas brevemente a continuación.

- En contraste con la compleja mezcla de polvos en los cementos óseos convencionales, las pastas se pueden

preparar de forma sencilla y en máquinas de bajo costo (por ejemplo una mezcladora planetaria). El riesgo de separación de los polvos de diferente densidad y tamaño de grano no está presente. Las pastas se pueden mezclar con otras sin problemas y sin el riesgo de adicionar a la mezcla burbujas de aire. No se producen macro defectos, lo cual, en los cementos óseos convencionales representan un problema significativo para el desempeño mecánico.

5 - La contracción conocida en los cementos óseos convencionales, y que es particularmente desventajosa, se da en los cementos óseos según la presente invención, de forma significativamente reducida y, según la formulación, dicha contracción puede ser suprimida casi por completo. Como en los cementos óseos convencionales la contracción es una función del contenido del monómero, y el sistema de polímeros, según la invención, emplea una cantidad mucho más reducida de monómeros, la contracción en este caso es también significativamente más baja.

15 - Así como la contracción, la capacidad exotérmica también es una función del contenido del monómero y, en concordancia, también se reduce de la misma forma. Por otra parte, en las pastas con base en agua, el agua introducida refuerza, con su gran capacidad calorífica como un medio efectivo, el incremento de la temperatura durante la polimerización a un aceptable nivel. Los sistemas de polímeros de acuerdo con la invención en muchos casos no alcanzan los valores mecánicos absolutos de los cementos óseos convencionales para resistencia a la

compresión y resistencia a la flexión, pero están en muchos casos (dependiendo de la formulación) por encima de los valores estándar. Por otra parte los sistemas de polímeros de acuerdo con la presente invención tienen un comportamiento mecánico tal - y por esta razón son propuestos primeramente aquí- que son predestinados en particular para rellenar defectos de los huesos esponjosos. En particular, su rigidez está significativamente reducida de manera que como un implante dañará el hueso adyacente en un menor grado. Además, las formulaciones especiales exhiben pronunciadas propiedades de amortiguación. Inesperadamente, sin embargo algunas formulaciones ensayadas también tienen valores de esfuerzo estático que son comparables con aquellos de los mejores cementos óseos convencionales. Así, se dispone también de la aplicabilidad en la fijación de implantes de articulaciones.

- La superior liberación de los ingredientes activos ya ha sido mencionada en detalle.
- La actividad biológica es superior en los sistemas de polímeros de acuerdo con la presente invención en relación a varios aspectos. Por una parte, por la variedad de posibilidades de combinación con ingredientes bioactivos, en segundo lugar por la dureza reducida que incrementa la inducción biomecánica de la sanación del hueso, en tercer lugar por la posible introducción de minerales bioactivos y la combinación con semillas para la mineralización y en cuarto lugar por la posible producción de un sistema de

poros interconectados que capacita el crecimiento del hueso y los vasos sanguíneos profundamente dentro de la matriz del cemento.

Como resultado de esas ventajas, tiene particular preferencia el uso de sistemas de polímeros de acuerdo a la presente invención para producir material para reemplazo óseo, cementos óseos, adhesivos óseos, y portadores de ingredientes activos para implantar. Los cementos óseos están configurados de acuerdo con el material para implantes de la presente invención y son adaptados a las aplicaciones específicas. Los materiales para reemplazo óseo son formulaciones con base en el material para implantes de acuerdo con la invención, por ejemplo, para relleno de defectos óseos. En este caso, puede ser ventajoso que el material para reemplazo óseo sea tallado en la forma de una sólida pieza de trabajo curada del material para implantes de acuerdo con la presente invención antes del implante en el cuerpo y subsecuentemente sea introducida / implantada en el defecto óseo.

Los adhesivos óseos son formulaciones del material para implantes de acuerdo con la presente invención, por ejemplo para pegar y asegurar fragmentos de hueso después de fracturas óseas o para la fijación de, por ejemplo, materiales para implantes metálicos o cerámicos o de otros polímero sobre o dentro del hueso. En esta función los adhesivos óseos contienen, adicionalmente a los materiales para implantes de acuerdo a la presente invención, sustancias que incrementan la adhesión que son conocidas en el campo odontológico como promotores de la adhesión y/o sustancias tales como

poliacrilato, monómeros aniónicos, y polímeros y/o copolímeros producidos de los mismos. Esas sustancias son usadas en el campo odontológico inter alia para mejorar el vaciamiento de materiales de relleno sobre la sustancia del diente (la cual es muy similar a la sustancia ósea). Son combinables, particularmente ventajosos y versátiles con el material para implantes de acuerdo con la invención porque se pueden combinar con el primer componente del sistema de polímeros tanto como con el segundo componente del sistema de polímeros en amplios rangos de concentración. Esto diferencia los materiales para implantes de acuerdo con la presente invención de las formulaciones convencionales porque los promotores de la adhesión fuertemente polar o cargada que en este respecto son particularmente efectivos no tienen, o tienen solamente una mínima, solubilidad en los cementos óseos convencionales (o sus soluciones del monómero). De particular preferencia es la combinación con ácido poliacrílico, copolímeros de ácido acrílico y/o ácido metacrílico, en particular copolímeros con ácido maleico y sus sales. También son particularmente preferidas, en este respecto, las combinaciones con monómeros (etileno-insaturado) que contienen grupos fosfato y/o polímeros o copolímeros producidos de los mismos. Son especialmente preferidas las mezclas de los anteriormente mencionados promotores de la adhesión en una concentración de 0,1 a 50% relativo al peso total del material para implantes. La adición de los promotores de adhesión efectúan una adhesión más fuerte del material para implantes sobre el tejido del hueso.

Los portadores del ingrediente activo son formulaciones del

material para implantes de acuerdo con la invención que contienen ingredientes farmacológicamente activos en concentraciones que efectúan una función terapéutica en el organismo humano o animal. Estos ingredientes activos son liberados desde el material para implantes después del implante. Por lo tanto se prefiere la combinación con ingredientes activos que desarrollan una acción local directa y de éste modo actúan directamente sobre el tejido en los alrededores del material para implantes. Se prefiere la combinación con ingredientes activos que estimulan el metabolismo del hueso y contrarrestan inflamaciones locales. Son especialmente preferidos los portadores de los ingredientes activos con base en los materiales para implantes de acuerdo con la invención que contienen ingredientes activos antimicrobianos tales como antibióticos.

Una aplicación especialmente preferida de los sistemas de polímeros de acuerdo con la invención es el relleno de defectos óseos y el aumento de los huesos con osteoporosis. En un número predominante de casos esta aplicación se hace por una técnica de operación mínimamente invasiva.

Un ejemplo típico de esto son los varios métodos para vertebroplastia que en los años recientes han llegado a ser más y más populares y cuya efectividad clínica ha sido documentada cada vez mejor. Por lo tanto ha de asumirse que esas técnicas de tratamiento tendrán nuevos desarrollos y el número de casos tratados se incrementará significativamente. El desarrollo ulterior de los métodos de vertebroplastia (incluyendo la llamada cifoplastia) depende particularmente de la

disponibilidad de materiales mejorados para los aumentos. Los cementos óseos comúnmente disponibles solamente son apropiados en una extensión limitada; aunque algunos productos se ofrecen específicamente para vertebroplastia, aún son solamente

5 cementos óseos convencionales con ligeras modificaciones en la viscosidad y la cinética de curación y aumento del contenido de material de contraste de rayos X. Los sistemas de polímeros de acuerdo con la invención son superiores en principio en estas aplicaciones porque son mucho más sencillas con relación al

10 manejo, exhiben contracción reducida, desarrollo reducido de calor, más alta bioactividad y compatibilidad biomecánica mejorada con los huesos.

Para una aplicación clínica exitosa se deben combinar con sistemas de aplicación apropiados para la introducción del

15 sistema de polímeros dentro el hueso. Para este propósito en el caso de máxima sencillez se pueden emplear sistemas de jeringas sencillas como las que se usan hoy en día en conexión con la vertebroplastia. Es ventajosa sin embargo una acción de mezclado del sistema de polímeros en una jeringa de doble

20 cámara y un mezclador estático y la combinación con una cánula para inyección o un tubo apropiado que se extienda al sitio del implante.

Es en particular ventajoso que el sistema de polímeros se mezcle solamente por extrusión e.g. en una forma sencilla por

25 medio de un cartucho de cemento pueden hacerse varias inyecciones y no se requiere una preparación adaptada temporalmente porque el sistema de polímeros se dispensa desde la jeringa ya con la aplicación lista.

Una aplicación especialmente preferida es el método conocido como cifoplastia en la cual el hueso con osteoporosis del cuerpo vertebral se expande con un globo y se comprime en los alrededores y subsecuentemente un cemento óseo se aplica dentro de la cavidad producida. En esta aplicación especialmente la combinación de la instrumentación de la aplicación con el sistema de polímeros de acuerdo con la invención es particularmente ventajosa porque en este caso un sistema de aplicación ventajoso puede ser combinado con un material de relleno ventajoso. Por lo tanto, todas las combinaciones del sistema de polímeros de acuerdo con la invención con sistemas de aplicación son reivindicados como apropiados para introducir, de una manera mínimamente invasiva, el sistema de polímeros de acuerdo con la invención en defectos óseos, la separación de las fracturas, el hueso con osteoporosis, los tumores óseos o las estructuras óseas que de cualquier otra forma se han enrarecido. También se reivindican todos los aditamentos que puedan ser anexados a un sistema de mezcla del tipo antes mencionado de jeringa de doble cámara o pueda ser conectado con un sistema tal para el propósito de aplicar con su ayuda el sistema de polímeros de acuerdo con la invención en la ubicación específica.

Los materiales para implantes de acuerdo con la invención pueden ser manejados intraoperativamente en una forma particularmente ventajosa e.g. puede ser preparado para la introducción dentro del cuerpo. Esto los diferencia fundamentalmente de los cementos óseos convencionales que son mezclados de polvo y líquido. Al mismo tiempo, las propiedades

del material permiten la aplicación mínimamente invasiva, sencilla y confiable por medio de una cánula. La capacidad de libre combinación del primer y el segundo componentes del sistema de polímeros en una muy amplia proporción de mezcla (e.g. 1:1, 1:2, 1:4) facilita también el uso de composiciones de acuerdo con la invención para la producción de adhesivos óseos, materiales para reemplazos óseos, y portadores de ingredientes activos implantables además de la aplicación como cementos óseos.

Con base en los siguientes ejemplos la invención será explicada en más detalle.

Ejemplo 1

Ejemplo para la principal composición del sistema de polímeros de acuerdo con la invención:

- 15 a) Componente 1: 30 g de polímero en polvo Degacril®6658 F (copolímero de PMMA y PMA (94:6) que contiene 1,5% BPO tamaño de partícula aproximadamente 45:μm); 15 ml de agua (desmineralizada); 0,45 g de agente tensoactivo (Twenn 80); 0,3 g de carboximetil almidón (tipo PO);
- 20 b) componente 2: 10 ml de metilmetacrilato (MMA) que contiene 0,5% de DMPT.

El ejemplo 1 presenta en un experimento sencillo el principio funcional del sistema de polímeros de acuerdo con la invención. Como primer componente se usa un polímero adquirible comercialmente conocido por la tecnología odontológica y suministrado por la compañía Degussa (Degacril® 6658 F). Este polímero se mezcla con la solución acuosa del agente

tensoactivo para mejorar la miscibilidad del polímero en polvo con la solución acuosa y la subsecuente mezcla de la pasta con el monómero líquido - y un polímero (carboximetil almidón)- para incrementar la viscosidad- a una pasta macroscópicamente homogénea. La pasta así obtenida presenta excelentes propiedades de almacenamiento ya que no presenta cambios notables después del almacenamiento en un recipiente de vidrio bajo condiciones normales por dos meses. El segundo componente está compuesto en este ejemplo del monómero convencional del cemento óseo. El sistema inicial está compuesto de BPO/DMPT y se distribuye, como en el cemento óseo convencional, en los dos componentes.

La mezcla de los componentes 1 y 2 se realiza en una cubeta para mezclas con una espátula. Después de mezclar durante un minuto se obtiene una mezcla homogénea la cual se cura con generación de calor en aproximadamente cinco minutos. Cuerpos cilíndricos, formados con esta mezcla, con dimensiones de 10 mm de diámetro y 20 mm de altura, adquieren una resistencia a la compresión de 35-50 MPa después de la incubación durante la noche en líquido óseo simulado a 37°C.

Los resultados mostraron que en la mezcla de la pasta con base en agua del polímero en polvo con el monómero líquido que son derivados ambos de la composición de los cementos óseos convencionales, se inicia una reacción de polimerización que permite la conclusión de que el polímero en polvo suspendido en agua se une con la solución del monómero; que polímero en polvo se disuelve o suspende parcialmente; que el BPO contenido en polímero en polvo es extraído de él y se disuelto en el

monómero; que en la solución del monómero al encontrarse los dos componentes iniciales se inicia una reacción de polimerización y que por esa polimerización se forma una unión íntima entre el polímero en polvo y el monómero polimerizado.

- 5 El sólido obtenido adquiere un alta resistencia a la compresión que es menor que la de los cementos óseos convencionales pero en esta conexión se debe tomar en cuenta que el sólido obtenido tiene una porosidad de $> 30\%$ (también véase el ejemplo 3). Sorprendentemente, la formulación descrita cura significativamente más rápido que la formulación comparable del Degacril® 6658 F en polvo que se mezcla con el mismo monómero y se requieren aproximadamente 12 minutos hasta que cura.

Ejemplo 2

- 15 Ejemplo para producir un cemento óseo de acuerdo con la invención sobre la base de Palacos (Heraeus-Kulzer)

Componente 1: 40 g del cemento en polvo óseo Palacos® R de la compañía Heraeus-Kulzer que contiene una mezcla de de copolímeros de PMMA/PMA, agente de contraste de rayos X (dióxido de zirconio) y peróxido de benzoilo (BPO) se mezclan con 15 ml de solución acuosa que contiene 2,5% de agente tensoactivo (Twenn 80) y 2% de carboximetil almidón (tipo PO) hasta formar una pasta. La pasta es macroscópicamente homogénea y no se separará bajo condiciones normales.

- 20 Componente 2: 10 ml de metilmetacrilato (MMA) que contiene 0,5% de DMPT.

Los componentes 1 y 2 se mezclan en una cubeta para mezclar. Después de un corto tiempo de mezclado con una espátula se obtiene una mezcla homogénea que cura en aproximadamente cinco

minutos con generación de calor. Cuerpos cilíndricos formados con esta mezcla, con dimensiones de 10 mm de diámetro y 20 mm de altura, adquieren una resistencia a compresión $>$ de 50 MPa después de la incubación durante la noche en líquido óseo simulado a 37°C.

El ejemplo 2 muestra que los resultados del ejemplo 1 también pueden ser transferidos a una formulación de un cemento óseo convencional adquirible comercialmente. Sorprendentemente esta formulación también se cura significativamente más rápido que formulaciones comparables del cemento óseo en polvo Palacos® que se mezcla con el mismo monómero y se requieren aproximadamente 13 minutos hasta que cura.

Ejemplo 3

Material para implantes que después de curado da por resultado un sólido con un sistema de poros interconectados.

a) Componente 1: 30g de polímero en polvo Degacril® 6658 F (copolímero de PMMA y PMA (94:6) que contiene 1,5% BPO tamaño de la partícula aproximadamente 45 μ m); 15 ml de agua (desmineralizada); 0,45 g de agente tensoactivo (Twenn 80); 0,3 g carboximetil almidón (tipo PO).

b) Componente 2: 7 ml de metilmetacrilato (MMA) que contiene 0,5% DMPT.

La mezcla de los componentes se hace en una cubeta para mezclar con una espátula. Después de una duración del mezclado de un minuto se obtiene una mezcla homogénea que se cura en aproximadamente cinco minutos con producción de calor. Cuerpos con forma cilíndrica de esta mezcla con dimensiones de 10 mm de

diámetro y 20 mm de altura adquieren una resistencia a la compresión de 30-40 MPa después de la incubación durante la noche en líquido óseo simulado a 37°C.

- 5 Cuerpos con forma esférica de esta mezcla con dimensiones de 20 mm de diámetro después de una cura completa durante la noche en líquido corporal simulado son secados en un gabinete de secado a 37°C y muestran una pérdida de peso aproximadamente de 35% la cual corresponde a la porosidad calculada. Después de la subsecuente renovada incubación en líquido corporal simulado por 24 horas los cuerpos conformados absorben de nuevo la misma cantidad de líquido. Estos resultados prueban la porosidad interconectada. La figura 1 muestra una imagen de esta conexión hecha con un microscopio electrónico de barrido.

15 Ejemplo 4

Equipo para aplicación

El equipo para aplicación está compuesto de una jeringa de cámara doble de la compañía Mixpac® y dos componentes de acuerdo con el ejemplo 1.

- 20 20 ml del componente 1 de acuerdo con el ejemplo 1 se pusieron en la cámara más grande de un cartucho de cámara doble (4:1) de la compañía Mixpac y se cerró, libre de burbujas de aire, con un émbolo. Subsecuentemente, la cámara más pequeña se llenó completamente por medio de una jeringa con un monómero en el
- 25 cual antes de esto se ha disuelto homogéneamente el 5% de un polímero de PMMA (MW 230,000), después, el émbolo se ha movido a la misma posición que en la cámara mas grande. El cartucho de

cámara doble es cerrado subsecuentemente por un tapón para cierre. Para el propósito de mezclar y dispensar, el cartucho se introduce dentro de un dispositivo dispensador y el tapón de cierre se remueve y se cambia por un mezclador estático.

- 5 Subsecuentemente, los tapones de las cámaras son forzados uniformemente por el dispositivo dispensador hacia adelante y la pasta así como la solución del monómero se presionan a través del mezclador estático por el cual se realiza una mezcla íntima. El primer milímetro del material extruido es eliminado por ser una mezcla insuficientemente homogénea y el posterior material extruido está mezclado homogéneamente y cura, al igual que el material mezclado manualmente, en aproximadamente 5 minutos. Por medio de la jeringa de cámara doble el material puede ser aplicado fácilmente.

15 Ejemplo 5

Material para implantes que después de curar forma un sólido con un sistema de poros interconectados en función de las proporciones seleccionadas para la mezcla del primer y del segundo componente del sistema de polímeros y la preparación en un sistema de mezcla de dos cámaras.

- 20 c) componente 1: 20 g de polímero en polvo Degacril® 6658 F (copolímero de PMMA y PMA (94:6) que contiene 1,5% BPO tamaño de la partícula aproximadamente 45 :m); 5 g de agente de contraste de rayos X (dióxido de zirconio); 11 ml de agua
- 25 (desmineralizada) que contiene 2,5% de agente tensoactivo (0,275 g de Twenn 80); 0,4 g de óxido de polietileno (Polyox 574); 0,4 oleato de sodio; 0,5 de cloruro de calcio.

- d) componente 2: metilmetacrilato (MMA) que contiene 0,5% de DMPT

con 20% de Degacril M546 y 2% de agente emulsificante (ácido oleico).

La mezcla de los componentes 1 y 2 se hizo en un sistema para mezclado de dos cámaras en donde la relación de mezcla indicada representa la relación del componente 1 al componente 2. La mezcla y la dispensación de los componentes en el sistema de las dos cámaras como se desee por medio de un dispensador o por medio de un tapón manualmente. Al eyectar el material de la pasta a través de un mezclador estático se obtiene una mezcla homogénea que se cura en aproximadamente en 5 minutos con producción de calor. Cuerpos con forma cilíndrica de esta mezcla con dimensiones de 6 mm de diámetro y 12 mm de altura adquieren después de la incubación durante la noche en líquido óseo simulado a 37°C una resistencia a la compresión aproximadamente de 30-50 MPa, dependiendo de la relación de la mezcla, respectivamente.

Dispensador del sistema de mezcla 4:1	Dispensador del sistema de mezcla 2:1	Tapón manual sistema de mezcla 1:1
Cartucho de doble cámara de 10 ml, diámetro del accesorio de mezcla 3,2 mm x 16 mm de longitud	Cartucho de doble cámara de 25 ml, diámetro del accesorio de mezcla 4,2 mm x 12 mm de longitud	Cartucho de doble cámara de 5 ml, diámetro del accesorio de mezcla 2,5 mm x 16 mm de longitud
Resistencia a la	Resistencia a la	Resistencia a la

Dispensador del sistema de mezcla 4:1	Dispensador del sistema de mezcla 2:1	Tapón manual sistema de mezcla 1:1
compresión: 28,92 ± 1,24 MPa	compresión: 38,83 ± 1,19 MPa	compresión: 48,47 ± 1,89 MPa
Porosidad: aproximadamente 23%	Porosidad: aproximadamente 19%	Porosidad: aproximadamente 16%
Proceso: -comportamiento de extrusión excelente - posibilidad de vaciado completo del cartucho - pasta de cemento mezclada homogéneamente -viscosidad de la pasta inmediatamente después de mezclada: !	Proceso: -comportamiento de extrusión excelente - posibilidad de vaciado completo del cartucho - pasta de cemento mezclada homogéneamente -viscosidad de la pasta inmediatamente después de mezclada: □	Proceso: -comportamiento de extrusión excelente - posibilidad de vaciado completo del cartucho - pasta de cemento mezclada homogéneamente -viscosidad de la pasta inmediatamente después de mezclada: "

Descripción de la leyenda de la viscosidad de la pasta:

- viscosidad de la pasta ! : alta viscosidad de la mezcla de cemento, forma estable de la mezcla de cemento extruida - la perla de la mezcla de cemento mantiene la forma después de la extrusión

- Viscosidad de la pasta □ : viscosidad promedio de la mezcla de cemento, la perla de la mezcla de cemento corre fácilmente, la forma de la perla es reconocible todavía

5 - Viscosidad de la mezcla " : Viscosidad mínima de la mezcla de cemento, la perla de la mezcla de cemento corre, las perlas individuales se combinan.

Parámetros mecánicos después de la preparación de la muestra en la cubeta para mezclar

Proporción de la mezcla 4:1	Proporción de la mezcla 2:1	Proporción de la mezcla 1:1
Resistencia a la compresión: 34,17 ± 1,55 MPa	Resistencia a la compresión: 47,17 ± 4,84 MPa	Resistencia a la compresión: 53,78 ± 3,26 MPa

Abreviaciones

10 bis-GMA bisfenol A diglicidil éter metacrilato (bis-GMA)

BMP proteína morfogenética ósea

BPO peróxido de di-benzoilo

DMPT dimetil-p-toluidina

DMSO dimetil sulfóxido

15 FGF factor de crecimiento de fibroblastos

HEMA hidroxietil metacrilato

HPMA hidroxipropil metacrilato

IGF factor de crecimiento análogo a la insulina

MMA metilmetacrilato

20 PEG polietilen glicol

PEO óxido de polietileno

PPG polipropilen glicol

PVA polivinil alcohol

PVP polivinil pirrolidona

5 PMMA polimetilmetacrilato

PTH hormona paratiroidea

TGF factor de crecimiento de transformante

VEGF factor de crecimiento endotelial vascular

REIVINDICACIONES

1. El material para implantes sobre la base de un sistema de polímeros de por lo menos dos componentes que al mezclarse reaccionan uno con otro y forman un sólido basado en polímeros, en donde el primer componente del sistema de polímeros es una pasta que contiene por lo menos un polímero en polvo biocompatible y un componente iniciador para iniciar la reacción de polimerización al mezclarse, en donde la pasta se forma con la ayuda de un portador líquido, en donde bajo condiciones normales el polímero en polvo no se disuelve o se expande significativamente en el líquido portador y el componente iniciador permanece estable hasta que se mezcla con el segundo componente del sistema de polímeros y en donde el segundo componente del sistema de polímeros contiene por lo menos un líquido orgánico reactivo, o una solución, o una suspensión de un líquido orgánico reactivo y un polímero.

2. El material para implantes de acuerdo a la reivindicación 1, caracterizado en que el componente del polímero biocompatible se selecciona entre: homopolímeros o copolímeros de los ésteres del ácido acrílico, ésteres del ácido metacrílico, derivados de estireno, derivados de vinilo o sus mezclas.

3. El material para implantes de acuerdo a la reivindicación 1, caracterizado en que el portador líquido se selecciona entre: agua, soluciones acuosas, glicerina, ésteres de glicerina, propano diol, PEG de bajo peso molecular, copolímeros de PEG-PPG, DMSO, metil pirrolidona, aceites

biocompatibles, o sus mezclas entre sí, o sus mezclas entre sí con otras sustancias.

4. El material para implantes de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 3, caracterizado en que el segundo componente contiene, como líquido orgánico reactivo, metilmetacrilato, o esteres homólogos del ácido metacrílico, o sus mezclas.

5. El material para implantes de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 4, caracterizado en que el polímero del segundo componente es un éster de ácido poliacrílico, o un éster de ácido polimetacrílico, o un poliestireno, o sus copolímeros.

6. El material para implantes de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 5, caracterizado en que los componentes del sistema de polímeros contienen un sistema iniciador de radical iniciador de dos componentes que comprende un componente iniciador y un segundo componente con radical iniciador, con un co-iniciador, acelerador de polimerización o iniciador, en donde el componente iniciador está presente en el primer componente del sistema de polímeros en forma no disuelta y el segundo componente con radical iniciador está contenido en el segundo componente del sistema de polímeros.

7. El material para implantes de acuerdo con la reivindicación 6, caracterizado en que el componente iniciador es un peróxido y el segundo componente con radical iniciador es una amina terciaria.

8. El material para implantes de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 7, caracterizado en que el primero, o el segundo, o ambos componentes del sistema de polímeros contienen agentes auxiliares y/o ingredientes activos.

5 9. El material para implantes de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 8, caracterizado en que, en sentido químico, el líquido portador del primer componente del sistema de polímeros y el líquido orgánico reactivo del segundo componente del sistema de polímeros son inmiscibles entre sí, o no son solubles entre ellos, o solo son mínimamente solubles, y en que al mezclar esos componentes resulta, sustancialmente, una mezcla física.

10. El material para implantes de acuerdo con la reivindicación 9, caracterizado en que por lo menos uno o todos los componentes del sistema de polímeros contienen por lo menos un agente tensoactivo biocompatible que presta ayuda en la formación de la mezcla física de los componentes.

15 11. El material para implantes de acuerdo con la reivindicación 9 o 10, caracterizado en que al menos un componente del sistema de polímeros contiene por lo menos un agente biocompatible tensoactivo aniónico y/o no iónico.

20 12. El material para implantes de acuerdo con una de las reivindicaciones 9 a 11, caracterizado en que por lo menos un componente del sistema de polímeros contiene por lo menos un agente tensoactivo aniónico biocompatible y por

25

lo menos un componente del sistema de polímeros contiene un agente tensoactivo no iónico o un cosurfactante.

5 13. El material para implantes de acuerdo con una de las reivindicaciones 9 a 11, caracterizado en que el líquido portador del primer componente del sistema de polímeros y/o el líquido orgánico reactivo del segundo componente del sistema de polímeros contiene monómeros solubles en agua o macrómeros que pueden polimerizar durante o después de la polimerización del sistema de polímeros dentro de la fase acuosa del sólido que está en formación.

10 14. El material para implantes de acuerdo con la reivindicación 13, caracterizado en que los monómeros solubles en agua son seleccionados entre ácido metacrílico, HEMA, HPMA, fosfato de HEMA, sulfopropil metacrilato, sus homólogos, o sus mezclas.

15 15. El material para implantes de acuerdo con la reivindicación 13, caracterizado en que los macrómeros solubles en agua son seleccionados entre PEG-monoacrilato, PEG-di-metacrilato, PEG-n-metacrilatos ramificados, sus homólogos, o sus mezclas.

20 16. El material para implantes de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 15, caracterizado en que los componentes del sistema de polímeros contienen polímeros disueltos o componentes orgánicos, inorgánicos u órgano-minerales finamente divididos en suspensión, para ajustar la viscosidad de los componentes del sistema de polímeros y para que la viscosidad de los componentes del sistema de polímeros no sobrepase el valor de 200 Pa*s.

17. El material para implantes de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 16, en donde por lo menos uno de los componentes del sistema de polímeros contiene minerales óseos microcristalinos, nanocristalinos o amorfos o minerales sintéticos análogos a los óseos.

18. El material para implantes de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 17, caracterizado en que por lo menos uno de los componentes del sistema de polímeros contiene al menos una sustancia biocompatible que sirve como semilla de cristalización para la deposición de minerales y/o puede incrementar la formación de tales deposiciones de minerales y en que estas sustancias contienen por lo menos un grupo carboxilo, sulfato y/o fosfato y /o un grupo siloxano.

19. El material para implantes de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 18, caracterizado en que el sólido que se forma en el curso de la polimerización tiene una porosidad de más del 10%.

20. El material para implantes de acuerdo con la reivindicación 19, caracterizado porque el sólido que se forma en el curso de la polimerización tiene un sistema de poros interconectados.

21. Un equipo de aplicación que comprende un material para implantes de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 20, que comprende una jeringa de doble cámara y un mezclador forzado/mezclador estático, o componentes que pueden ser conectados para formar una jeringa de doble

cámara y pueden ser combinados con un mezclador forzado/mezclador estático.

22. El uso de un material para implantes de acuerdo a una de las reivindicaciones 1 a 20 para producir cementos óseos, materiales para reemplazos óseos, adhesivos óseos y/o portadores de ingredientes activos implantables.

23. El uso de material para implantes de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 20 en combinación con sistemas de aplicación para aumentos en huesos con osteoporosis u otras áreas óseas con cambios patológicos y para el relleno de defectos óseos de cualquier clase.

113

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2008/053640

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER INV. A61L24/00 A61L24/04 A61L27/44 A61L27/14		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) A61L		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used) EPO-Internal, WPI Data		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 5 797 873 A (FRANZ HANS-WERNER [DE] ET AL) 25 August 1998 (1998-08-25) column 2, lines 54-60 column 3, lines 26-31 column 4, line 5 - column 6, line 13 claims 1-6	1-12, 16-23
A	WO 98/24398 A (UNIV NORTHWESTERN [US]; LAUTENSCHLAGER EUGENE P [US]; GILBERT JEREMY L) 11 June 1998 (1998-06-11) page 3, lines 10-32 page 5, line 30 - page 7, line 10	1-23
P, X	US 2008/039586 A1 (HASENWINKEL JULIE M [US] ET AL) 14 February 2008 (2008-02-14) page 2, paragraph 30 - page 3, paragraph 35 claims 1-22	1, 2, 4-8, 19-23
-/-		
☒ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☒ See patent family annex.		
* Special categories of cited documents : "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier document but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance: the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance: the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art. "&" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 8 Jul 2009		Date of mailing of the international search report 14/07/2009
Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer Van den Bulcke, H

514

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2008/053640

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
E	EP 2 052 748 A (HERAEUS MEDICAL GMBH [DE]) 29 April 2009 (2009-04-29) page 3, paragraphs 9, 15, 16 page 4, paragraph 19-27 claims 1-20 -----	1, 2, 4-8, 13, 14, 16-18, 21-23

JPZ

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/EP2008/053640

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

See attached page - PCT ISA/210
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.
- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

126.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/EP2008/053640

Continuation of Box II.1

Although claim 23 relates to a method for treatment of the human or animal body, the search was carried out and was based on the stated effects of the compound or composition.

Continuation of Box II.1

Claims --

PCT Rule 39.1(iv) - method for treatment of the human or animal body by surgery.

PCT Rule 39.1(iv) - method for treatment of the human or animal body by therapy.

117

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No
PCT/EP2008/053640

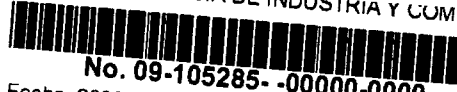
Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 5797873	A	25-08-1998	NONE	
WO 9824398	A	11-06-1998	AT 288286 T	15-02-2005
			CA 2284925 A1	11-06-1998
			DE 69732431 D1	10-03-2005
			DE 69732431 T2	12-01-2006
			EP 0971677 A1	19-01-2000
			ES 2237804 T3	01-08-2005
			PT 971677 E	29-04-2005
			US 5902839 A	11-05-1999
US 2008039586	A1	14-02-2008	NONE	
EP 2052748	A	29-04-2009	AU 2008227053 A1	07-05-2009
			DE 102007050762 B3	07-05-2009
			JP 2009101159 A	14-05-2009
			US 2009105366 A1	23-04-2009

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 09 - 66,502
FECHA : SEPTIEMBRE 7 DE 2009

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 09-105285-00000-0000

Fecha: 2009-09-25 16:23:21 Dep. 2020 NUECREACIONE
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 122

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

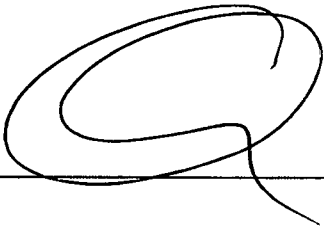
***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
CAVELIER ABOGADOS	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	17854583	07/09/2009	52,455,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT. RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1 50005-01-09 OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD I	21 CERTIFICACIONES	12,000.00
	TOTAL :	\$ 12,000.00

SON: DOCE MIL PESOS

RESPONSABLE : 

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

0010:17258-841-001-6

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 09 - 68,571
FECHA : SEPTIEMBRE 14 DE 2009



No. 09-105285- -00000-0000

Fecha: 2009-09-25 16:23:21 Dep. 2020 NUECREACIONE
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 122

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
CAVELIER ABOGADOS	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	17854546	14/09/2009	33,365,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01	SOLICITUDES	
		3 PROC. REGISTRO DE MARCAS Y LEMAS	688,000.00
		TOTAL :	\$ 688,000.00

SUN: SEISCIENTOS OCHENTA Y OCHO MIL PESOS

RESPONSABLE :

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

0010: 7258-841-001-6

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 09 - 68,583
FECHA : SEPTIEMBRE 14 DE 2009

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 09-105285-00000-0000

Fecha: 2009-09-25 16:23:21 Dep. 2020 NUECREACIONE
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 122

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	Vr. PAGO
CAVELIER ABOGADOS	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	17854546	14/09/2009	33,365,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-09	OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD I	54 INFORMACION DETALLADA DE UN TRAMI
			TOTAL : \$ 25,000.00

SON: VEINTICINCO MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

0000-17258-841-001-6

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 09-105285- -00000-0000

Fecha: 2009-09-25 16:23:21 Dep. 2020 NUECREACION
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONAL
Act. 411 PRESENTACION Folios: 122

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 09 - 68,584
FECHA : SEPTIEMBRE 14 DE 2009

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
CAVELIER ABOGADOS	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	17854546	14/09/2009	33,365,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-09	OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD I	
		54 INFORMACION DETALLADA DE UN TRAMI	25,000.00
		TOTAL :	\$ 25,000.00

SDN: VEINTICINCO MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

0010-17288-841-001-6.

122



No. 09-105285-00000-0000

Fecha: 2009-09-25 16:23:21

Dep. 2020 NUECREACIONE

Tra. 11 PATENTEIYII

Eve: 378 FASENACIONALI

Act. 411 PRESENTACION

Folios: 122

REQUISITOS MINIMOS PARA ADMISION A TRAMITE
PCT

PATENTE DE INVENCION

☒

MODELO DE UTILIDAD ☐

- ◆ Indicación de que se solicita la concesión de una patente ☐
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud ☐
- ◆ Descripción de la invención ☐
- ◆ Dibujos de ser estos pertinentes ☐
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas ☐

COMPLETA ☐

INCOMPLETA ☐

DISEÑO INDUSTRIAL ☐

- ◆ Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial ☐
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud ☐
- ◆ Representación gráfica y fotográfica del Diseño Industrial o muestra del material que incorpora el diseño ☐
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas ☐

COMPLETA ☐

INCOMPLETA ☐

ESQUEMA DE TRAZADO ☐

- ◆ Indicación de que se solicita el registro de un Esquema de Trazado ☐
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud ☐
- ◆ Representación gráfica del esquema trazado ☐
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas ☐

COMPLETA ☐

INCOMPLETA ☐

Firma Responsable

Fecha

Carrera 13 No. 27-00 Piso 5, 7 y 10

Conmutador: 3 82 08 40

Fax: 350 52 20

E-mail: info@sic.gov.co

www.sic.gov.co

Bogotá, D.C., Colombia



Bogotá,
2020

Doctor(a)
SUAREZ DE PAEZ LUZ CLEMENCIA

REFERENCIA	Radicación No.	9 105285
	Solicitud internacional	PCT/EP2008/053640
	Fecha inicio fase nacional	27/10/2009
	Trámite	11
	Evento	378
	Actuación	430
	Oficio No.	235

Como resultado del examen de forma, realizado con fundamento en el artículo 38 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, artículo 27 del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), regla 51 bis del Reglamento y Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, se le comunica que:

1. La solicitud no contiene el poder debidamente otorgado, con el lleno de los requisitos exigidos por los artículos 63 y subsiguientes del Código de Procedimiento Civil. Adicionalmente, deberá presentar el documento que acredita la existencia y representación legal de la sociedad solicitante, cuando ésta fuere persona jurídica.

2. La solicitud no contiene la copia del documento en que consta la cesión del derecho a la patente del inventor al solicitante o a su causante, conforme a lo establecido por el artículo 26 literal k) de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina. Cuando se trate de documentos otorgados en el extranjero, estos deberán legalizarse de conformidad con lo dispuesto por los artículos 259 y 260 del Código de Procedimiento Civil. Cuando se trate de las declaraciones a que hace referencia la Regla 4.17 ii) del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes PCT., el alcance de las tales declaraciones se determinará según indiquen claramente una cesión de derechos del inventor al solicitante o su causante, de conformidad con lo dispuesto en el numeral 5.2.15 del Capítulo Quinto, Título X de la Circular Única de Superintendencia de Industria y Comercio.

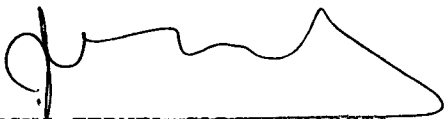
En cumplimiento de lo dispuesto por el artículo 39 de la Decisión 486, se le requiere para que dentro del término de dos meses siguientes a la fecha de notificación del presente oficio, complete los requisitos anteriormente enunciados. En caso de no dar cumplimiento al presente requerimiento, la solicitud se considerará abandonada y perderá su prelación.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Única No.10 de 2001.

Continúa en la página siguiente...



Radicación No.: 9 105285



JESUS FERNEL GARCIA GARCIA

Director de Nuevas Creaciones (E)

El anterior requerimiento **22 ENE 2010** fue notificado por fijación en lista de
fecha _____
adpall