



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



⑪ Número de publicación: **2 181 593**

⑫ Número de solicitud: 200101386

⑤① Int. Cl.⁷: **A61L 27/12**
A61L 27/54

⑫

PATENTE DE INVENCION CON EXAMEN PREVIO

B2

⑫② Fecha de presentación: **14.06.2001**

⑫③ Fecha de publicación de la solicitud: **16.02.2003**

Fecha de la concesión: **12.03.2004**

Fecha de modificación de las reivindicaciones:
1-3 16.07.2003
4 18.02.2004

⑫⑤ Fecha de anuncio de la concesión: **16.04.2004**

⑫⑤ Fecha de publicación del folleto de la patente:
16.04.2004

⑦③ Titular/es:
UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID
Rectorado. Avenida de Séneca, nº2
28040 Madrid, ES

⑦② Inventor/es: **Vallet Regí, María;**
Ragel Prudencio, Carmen Victoria;
Arcos Navarrete, Daniel;
Clavel Sáinz, Manuel y
Meseguer Olmo, Luis

⑦④ Agente: **No consta**

⑤④ Título: **Método para la obtención de implantes bioactivos útiles como sistemas de liberación controlada de antibióticos.**

⑤⑦ Resumen:

Método para la obtención de implantes bioactivos útiles como sistemas de liberación controlada de antibióticos.

La invención consiste en un método en el que se lleva a cabo el control del tamaño de grano de un vidrio bioactivo, la mezcla de dicho vidrio con un antibiótico, el conformado de la mezcla aplicando presión de tipo uniaxial y posterior prensado isostático. Se obtienen piezas compactas para ser implantadas en el tejido óseo capaces de proporcionar dosis efectivas de antibiótico a nivel local. Los implantes presentan capacidad para promover la regeneración ósea.

De aplicación en cirugía ortopédica para relleno de defectos óseos de cualquier etiología y en la prevención y tratamiento de infecciones óseas de origen bacteriano.

ES 2 181 593 B2

Aviso: Se puede realizar consulta prevista por el art. 37.3.8 LP.

DESCRIPCIÓN

Método para la obtención de implantes bioactivos útiles como sistemas de liberación controlada de antibióticos.

Objeto de la invención

La presente invención se encuadra dentro del campo técnico de fabricación de implantes para cirugía ortopédica. De forma más concreta, la invención se refiere a la obtención de piezas compuestas de vidrio bioactivo y de un antibiótico, que actúen como sistemas de liberación controlada del antibiótico a nivel local. Estos implantes además presentan la capacidad de promover la regeneración del tejido óseo.

Antecedentes

La utilización de transportadores o vectores para la liberación local de antibióticos es un aspecto muy interesante tanto en terapéutica como en el campo de la cirugía ortopédica, debido a que la meticulosidad y precisión quirúrgica han demostrado no ser suficientes para el tratamiento de situaciones clínicas donde se ha detectado la presencia de microorganismos infecciosos.

En la bibliografía científica se describe una amplia variedad de sistemas de liberación controlada de fármacos, generalmente constituidos por una matriz polimérica (véase por ejemplo *M.F. Yagmurcu et al., J Biomed Mater Res 1999, 46:494-503*) o por diversos sustratos a los que se les añade el fármaco por impregnación (*K. Kawanabe et al., J Bone Joint Surg 1998, 80:52 7-530*).

En el campo de la cirugía ortopédica, las formas más habituales de administrar el antibiótico son mezclar el fármaco con el cemento de fijación, en el caso de las prótesis cementadas (*M. Takechi et al., J Biomed Mater Res 1998, 39:308-316*) o bien introducir cuentas de bolas de polimetil metacrilato (PMMA) impregnadas del antibiótico (*H. Wahlig et al., J Bone Joint Surg Br 1978; 60:270-275; V Vecsei et al., Clin Orthop 1981; 159: 201-207*). En ambos casos, tanto la problemática de alcanzar dosis eficaces durante periodos prolongados como la cantidad de fármaco que permanece retenido está sin resolver en la actualidad. Además, en el caso de las cuentas de PMMA, se requiere de una nueva intervención quirúrgica para retirarlas, lo que implica riesgos y molestias adicionales a los pacientes.

Otros sistemas de liberación controlada implican procedimientos complicados de impregnación (*P.B. van Wachem et al., J Biomed Mater Res 1997, 35:217-232*). Estos consisten en preparar disoluciones saturadas del medicamento en las que se sumergen los sustratos. De este modo, un porcentaje elevado del fármaco queda adsorbido en la superficie del sustrato, lo que conduce en muchos casos a la rápida liberación del fármaco cuando se implanta en el organismo.

Por otra parte, entre los materiales utilizados para relleno y sustitución ósea, los vidrios bioactivos han mostrado poseer excelentes propiedades respecto a su biocompatibilidad y bioactividad, es decir, son capaces de unirse íntimamente al hueso sin interposición de tejido fibroso, promoviendo de este modo la regeneración del mismo (*M. Vallet-Regí, J Chem Soc, Dalton Trans. 2001, 97-108; J Zhong, D. C. Greenspan US Pat. No 6,171,986*). Estos vidrios suelen aplicarse en forma de granulados, lo que en ocasiones dificulta la labor del cirujano por diseminación del material durante la intervención quirúrgica.

Se pueden preparar piezas con estos vidrios y con antibióticos para su liberación controlada si se combinan con polímeros bioestables (*CV Ragel et al., J Biomed Mater Res 2000, 51: 424-429; D. Arcos et al., Biomaterials 2001, 22: 701-708*), pero presentan el inconveniente que el componente polimérico tiene que permanecer en el organismo.

La idea de incorporar un fármaco en el seno de un vidrio bioactivo ha sido propuesta por P. Ducheyne *et al* (US pat. No 5,874,109). En dicha patente se describe la incorporación del compuesto farmacológicamente activo en un vidrio obtenido por el método sol-gel. El fármaco se adiciona durante la mezcla de los precursores del sol. Sin embargo, este método no permite la estabilización del gel ya que para ello se requieren temperaturas entre 600-800°C; dicho tratamiento térmico es inviable cuando se incorporan la mayoría de las sustancias farmacológicamente activas.

Con el fin de superar los inconvenientes mencionados, la presente invención proporciona un método para obtener piezas constituidas exclusivamente por un vidrio bioactivo y un antibiótico, sin presencia de componentes poliméricos. Dichas piezas permiten una liberación controlada de un antibiótico a nivel local durante periodos prolongados, estimulan la regeneración del tejido óseo y no requieren de su posterior retirada, ya que todos sus componentes son reabsorbibles a medio plazo.

Explicación de la invención

La presente invención se refiere a un procedimiento para la obtención de sistemas de liberación controlada de antibióticos a nivel local en el tejido óseo, que a su vez promueve la regeneración de dicho tejido. El implante obtenido es una pieza compacta que evita las complicaciones técnicas por dispersión del material durante su implantación quirúrgica, garantiza una concentración superior a la concentración mínima inhibitorio (CMI) en el hueso, para la mayoría de microorganismos causantes de la osteomielitis y no requiere de posterior retirada por ser bioactivo y reabsorbible a medio plazo.

El método de obtención comprende las siguientes etapas:

- A) Molienda del vidrio bioactivo hasta obtener un granulado. Se recomienda llevar a cabo la molienda en un molino de bolas rotatorio. El tiempo de molienda será de 1 a 3 horas dependiendo de la fragilidad del material.
- B) Tamización del vidrio recogiendo la fracción de grano comprendida entre 10 μm y 100 μm .
- C) Mezclado por vía seca del vidrio tamizado con la dosis de antibiótico que se desea incluir. A modo de ejemplo sin carácter limitativo, para el caso del sulfato de gentamicina la proporción en peso vidrio/ antibiótico estará comprendida entre 20/1 y 40/1.
- D) Conformado de la mezcla en forma de pieza, aplicando una presión entre 50 MPa y 100 MPa y ejercida uniaxialmente sobre el granulado introducido en un troquel de tamaño y forma variable. La dimensión final de la pieza depende de las dimensiones del troquel utilizado, de la masa de mezcla introducida y de la presión ejercida en este paso. A modo de ejemplo sin carácter limitativo, para la obtención de pequeños

implantes cilíndricos de 6 mm de diámetro por 6 mm de altura, se requieren 200 mg de mezcla y presión de 50 MPa.

- E) Protección de la pieza envolviéndola al vacío con látex.
- F) Prensado isostático de la pieza protegida por el látex. Para ello se introduce la pieza en un fluido sobre el que se aplica la presión mediante una prensa isostática, Las presiones aplicadas estarán comprendidas entre 100 MPa y 500 MPa.

Descripción de las figuras

Con el fin de facilitar la explicación de la invención y formando parte integrante de la memoria descriptiva, se acompañan una serie de figuras. Con carácter ilustrativo y no limitativo se ha representado lo siguiente:

La figura 1 muestra esquemáticamente los pasos a seguir para la obtención del vidrio granulado y su mezcla con el antibiótico.

En dicha figura se representa con 1 el vidrio bioactivo, con 2 el vidrio granulado tras el proceso de molienda, con 3 el vidrio con tamaño de grano entre 10-100 μm tras la tamización, con 5 la mezcla de vidrio con el antibiótico (4), con 6 la pieza resultante de compactar la mezcla (5) por prensado uniaxial, con 8 la pieza envuelta en látex (7) y al vacío, con 9 el producto final tras someter (8) a presión isostática.

La figura 2 esquematiza los dos métodos de presión utilizados para el conformado del material. En la figura 2a se representan el pistón (10) y el troquel (11) de la prensa uniaxial en la que se introduce la mezcla (5). En la figura 2b se muestra, además de los componentes 10 (pistón) y 11 (troquel), la mezcla aceite/agua (12) en la que se sumerge el material (8) para el prensado isostático.

La figura 3a esquematiza el defecto óseo (13) en diferentes localizaciones del hueso (14) antes de la aplicación quirúrgica del implante (9). La figura 3b esquematiza el hueso (14) después de la inserción del implante (9).

La figura 4 muestra las radiografías obtenidas de fémur de conejo tras diferentes periodos de tiempo de implantación (1, 4, 8 y 12 semanas) de las piezas en el defecto óseo.

La figura 5 muestra un corte histológico de la zona del implante al cabo de una semana en la región próxima al hueso trabecular.

La figura 6 muestra un corte histológico de la zona del implante al cabo de una semana en la región próxima a la médula ósea trabecular.

La figura 7 muestra un corte histológico de la zona del implante al cabo de 4 semanas de implantación.

La figura 8 muestra un corte histológico de la zona del implante al cabo de 8 semanas de implantación.

La figura 9 representa los niveles de gentamicina encontrados en diferentes órganos en función del tiempo de implantación.

Explicación de un modo de realización

La presente invención, método para la obtención de implantes bioactivos útiles como sistemas de liberación controlada de antibióticos, se ilustra adicionalmente mediante un ejemplo de aplicación con carácter ilustrativo y no limitativo.

La metodología a seguir para la obtención de este tipo de implantes, toma como punto de partida un

vidrio bioactivo, como se muestra en la figura 1.

A continuación:

- Molienda del vidrio. Se recomienda utilizar para ello un molino de bolas rotatorio así como períodos de molienda de entre 30 minutos y tres horas, sin que esto implique una limitación en el rango de aplicación de la invención.
- Tamizado del granulado, utilizando para ello tamices con luz de malla entre 1 μm y 200 μm recogiendo la fracción comprendida entre 10-100 μm .
- Mezclado con el antibiótico. Se recomienda para esta etapa la utilización de molinos vibratorios de bola, a baja amplitud de vibración durante 1 hora, sin que esto implique una limitación en el rango de aplicación de la invención. A modo de ejemplo ilustrativo y no limitativo, la composición de una mezcla de vidrio con sulfato de gentamicina deberá tener una relación vidrio/antibiótico comprendida entre 20/1 y 40/1.
- Prensado uniaxial de la mezcla, utilizando troqueles con capacidad y forma variable para obtener la geometría deseada (cilíndrica, cúbica, paralelepípeda, etc). A modo de ejemplo ilustrativo y no limitativo, para la obtención de implantes cilíndricos de 6 mm de altura se requieren 200 mg de mezcla sobre las que se aplican 70 MPa de presión uniaxial de la forma esquematizada en la figura 2.a, dando lugar a una pieza como la representada en la figura 1 por 5.
- Impermeabilización de la pieza. A modo de ejemplo ilustrativo y no limitativo, puede emplearse una envoltura de látex. Se recomienda que dicho recubrimiento se lleve a cabo al vacío sin que esto implique una limitación en el rango de aplicación de la invención.
- Prensado isostático de la pieza impermeabilizada. La pieza impermeabilizada se sumerge en un fluido sobre el que se ejerce la presión. El fluido comprime a la pieza isostáticamente sobre toda la superficie aplicando una presión comprendida entre 100 MPa y 500 MPa. A modo de ejemplo, la pieza cilíndrica impermeabilizada que se representa en la figura 1 con 8, se presiona a 355 MPa tras ser sumergida en una mezcla agua/aceite en proporción 20/1, sin que esto implique una limitación en el rango de aplicación.

La pieza resultante está diseñada para su aplicación en cirugía ortopédica como relleno de defectos óseos de cualquier etiología y en el tratamiento de infecciones óseas por microorganismos sensibles, aplicación esquematizada de modo ilustrativo y no limitativo en la figura 3.

A modo de ejemplos ilustrativos y no limitativos, en las figuras 4-8 se muestran las respuestas biológicas obtenidas a los implantes descritos introducidos en fémur de conejos de Nueva Zelanda, durante 1, 4, 8 y 12 semanas.

La respuesta del hueso al implante es de perfecta osteointegración, crecimiento de tejido óseo cortical y esponjoso que restaura el defecto, disposición de dicho tejido sobre la superficie del implante sin in-

terposición de tejido fibroso y reabsorción parcial del implante a medio plazo (figura 4).

En la primera semana hay reacción inflamatorio en torno al implante con presencia de células gigantes multinucleadas y proliferación fibroblástica en tomo al implante (figuras 5 y 6). Al cabo de 4 semanas hay actividad osteogénica manifiesta, caracterizada por la presencia de trabéculas óseas neoformadas con revestimiento continuo de células osteoblásticas (figura 7). Al cabo de 8 semanas el tejido óseo coloniza el implante sin interposición de tejido fibroso (figura 8).

La figura 9 muestra los niveles de gentamicina detectados en diversos órganos así como en hueso distal y proximal al área de implantación frente al tiempo de implantación. Los niveles locales de gentamicina detectados en tejido óseo son superiores a la concen-

tración mínima inhibitoria (CMI) para la gentamicina y son suficientemente efectivos pues se considerarían tóxicos incluso para la mayor parte de microorganismos resistentes. El descenso progresivo de los valores de gentamicina en tejido óseo con el transcurso del tiempo no impide que se mantengan superiores a la CMI hasta el final del ensayo, lo que proporciona un área local amplia suficiente para inhibir el crecimiento de microorganismos sensibles al antibiótico.

La circulación local a nivel del defecto queda, al menos en parte, restablecida durante la primera semana tal como lo demuestra la presencia de altas concentraciones de antibiótico en órganos como el riñón. La circulación intraósea mejora a partir del segundo mes, cuando se observa una mayor concentración de gentamicina en el hueso distal.

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65

REIVINDICACIONES

1. Método para la obtención de implantes bioactivos útiles como sistemas de liberación controlada de antibióticos, **caracterizado** por combinar exclusivamente vidrio bioactivo con un antibiótico y cuyo proceso tiene lugar en 6 etapas fundamentales (A a F) en las que se lleva a cabo:

- A) Molienda del vidrio bioactivo hasta conseguir un material en forma de granulado
- B) Tamización del vidrio granulado recogiendo la fracción comprendida entre 10 y 100 μm .
- C) Mezclado por vía sólida del vidrio con el antibiótico hasta total homogeneización.
- D) Conformado de la mezcla utilizando una presión uniaxial comprendida entre 50 MPa y 100 MPa y ejercida sobre la mezcla en polvo.

E) Impermeabilización de la pieza resultante mediante una o varias envolturas de látex.

F) Prensado de la pieza resultante en (D) utilizando una presión isostática comprendida entre 100 MPa y 500 MPa.

2. Método para la obtención de implantes bioactivos útiles como sistemas de liberación controlada de antibióticos según reivindicación 1, **caracterizado** por combinar vidrio bioactivo con un antibiótico del tipo sulfato de gentamicina.

3. Método para la obtención de implantes bioactivos útiles como sistemas de liberación controlada de antibióticos, según reivindicaciones anteriores, **caracterizado** por obtener implantes en forma de piezas compactas.

4. Uso del implante bioactivo, según reivindicaciones anteriores, para la liberación controlada de antibióticos.

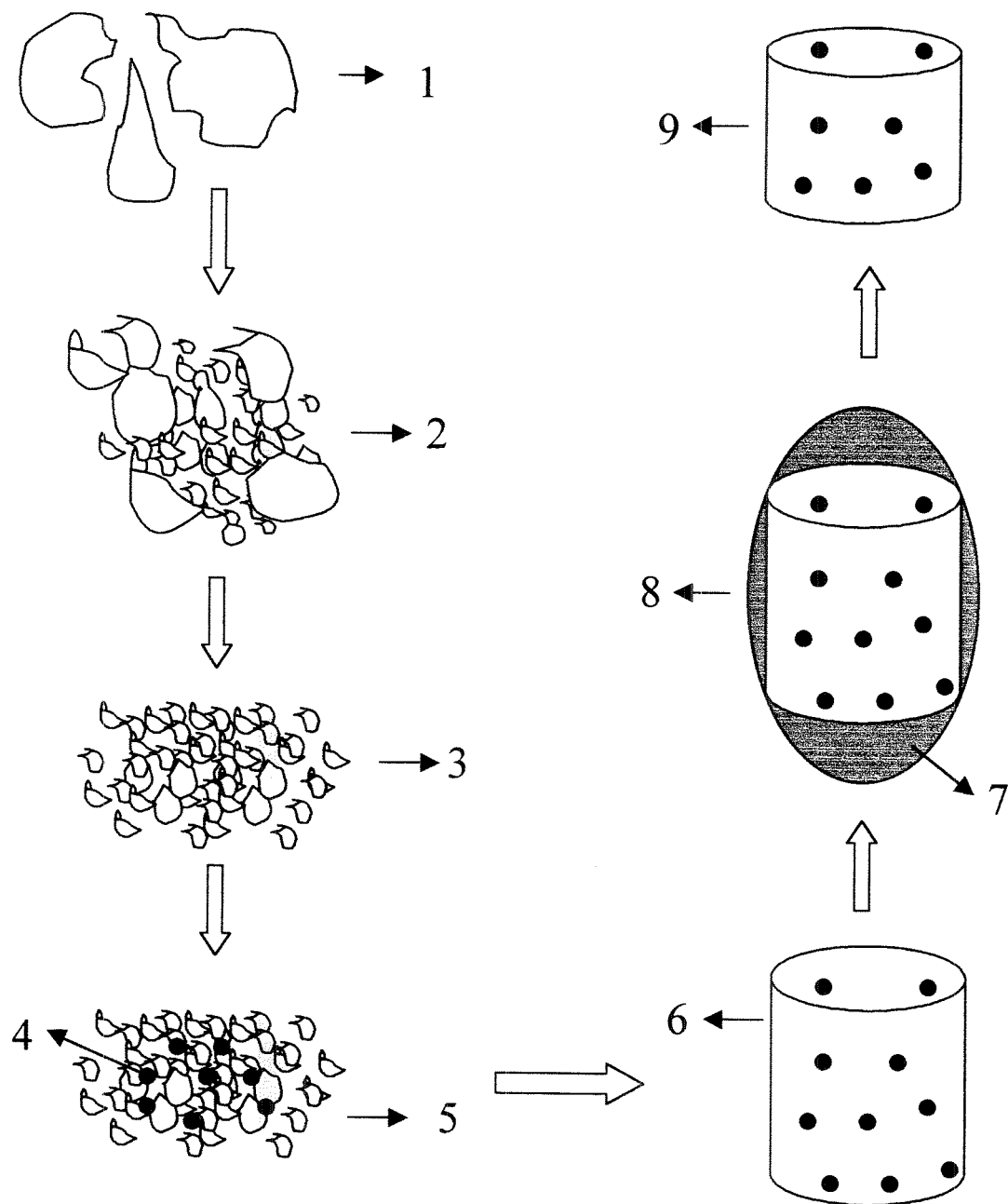


Figura 1

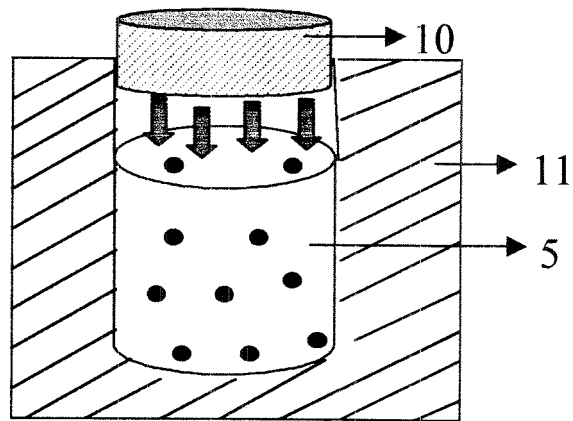


Figura 2a

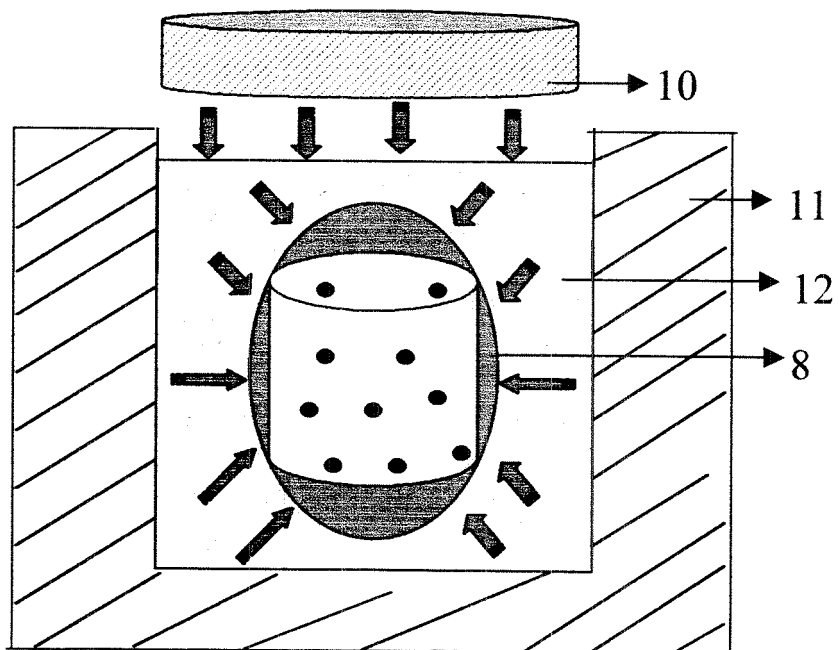


Figura 2b

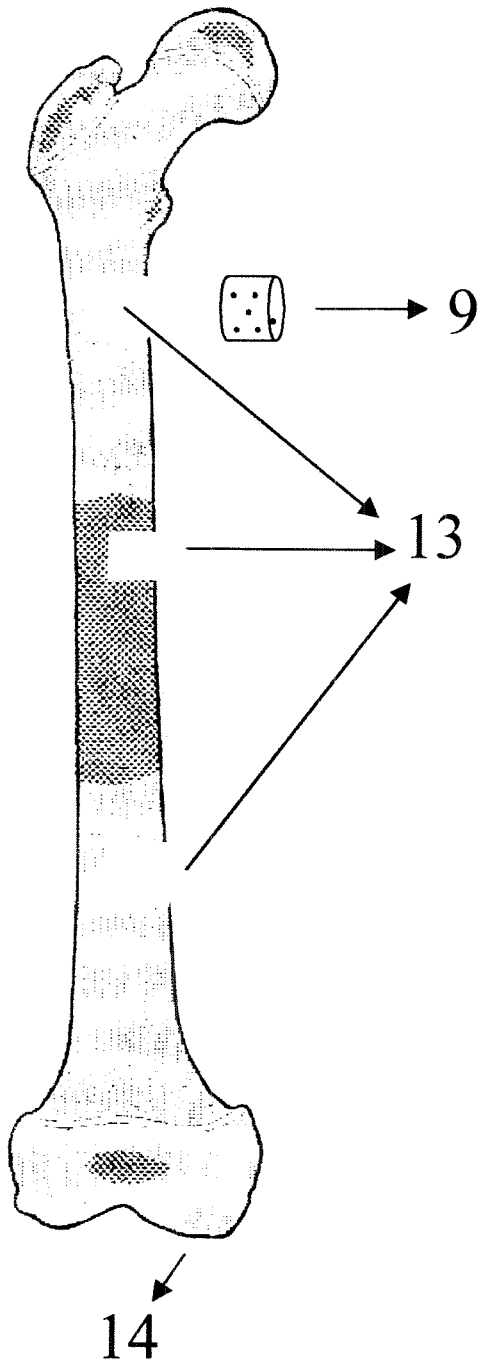


Figura.3a

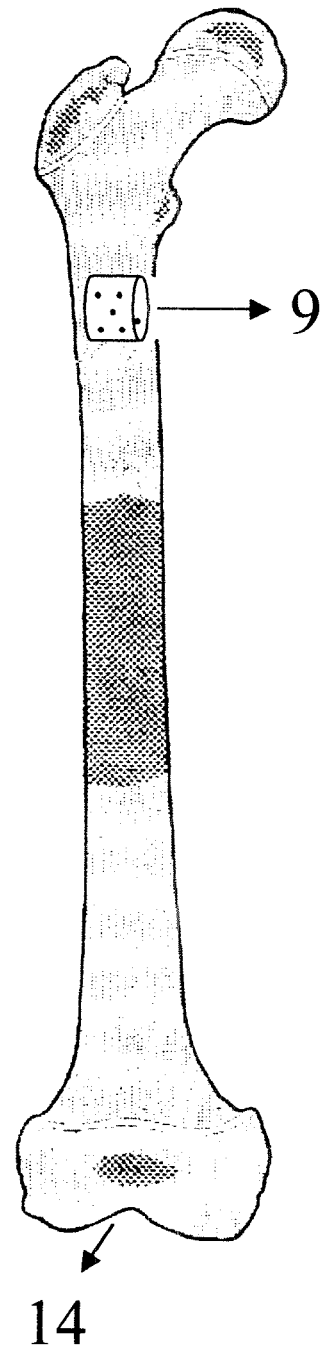


Figura 3 b

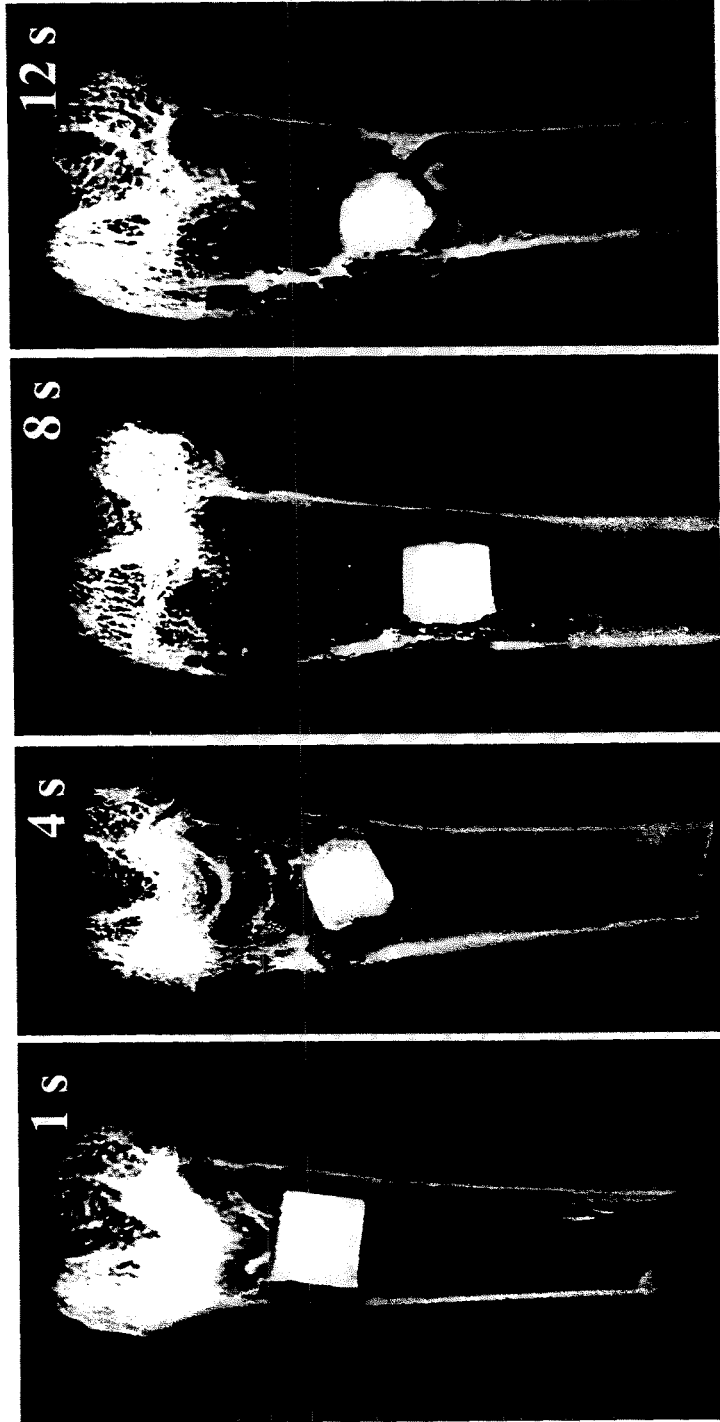


Figura 4

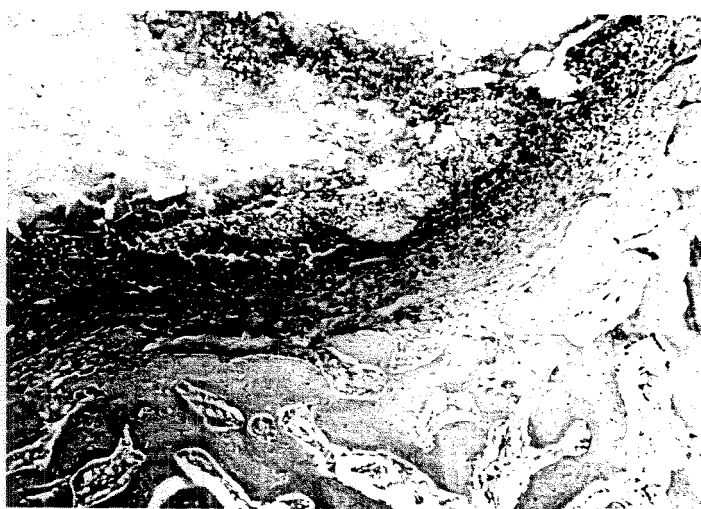


Figura 5

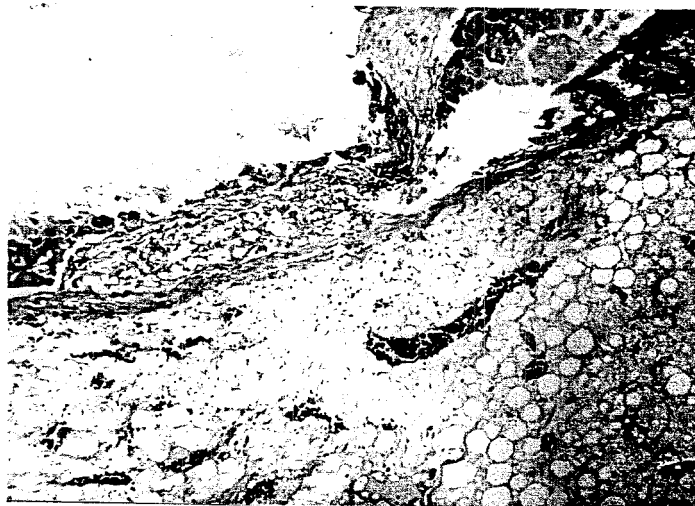


Figura 6



Figura 7



Figura 8

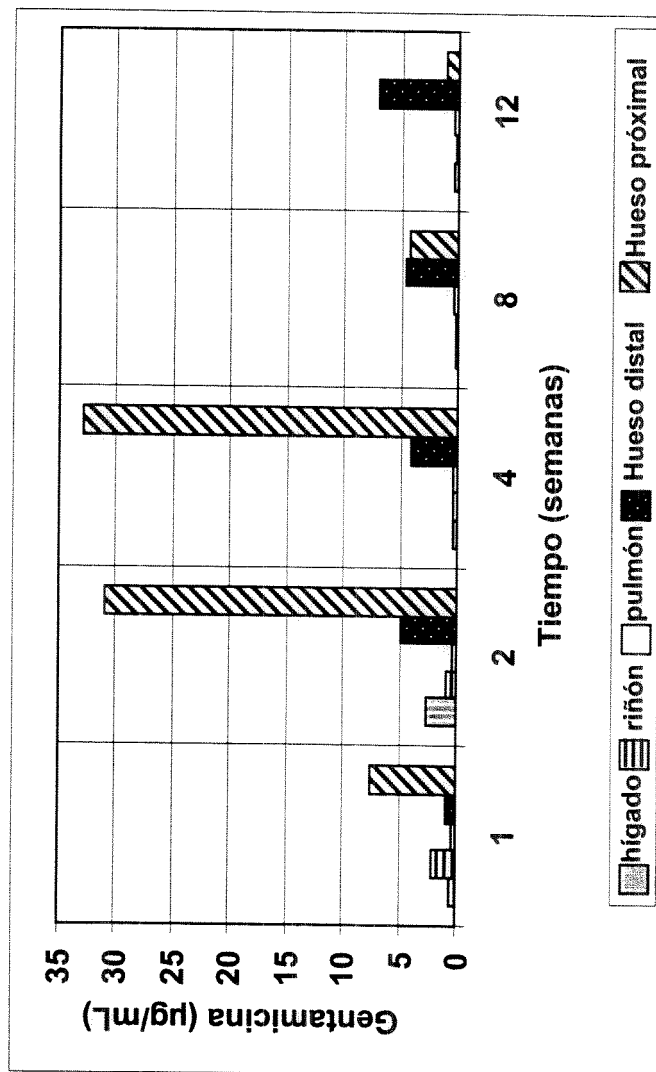


Figura 9



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

⑪ ES 2 181 593

⑫ Nº de solicitud: 200101386

⑬ Fecha de presentación de la solicitud: 14.06.2001

⑭ Fecha de prioridad:

INFORME SOBRE EL ESTADO DE LA TÉCNICA

⑮ Int. Cl.⁷: A61L 27/12, 27/54

DOCUMENTOS RELEVANTES

Categoría	Documentos citados	Reivindicaciones afectadas
X	ARCOS et al. "Bioactivity in glass/PMMA composites used as drug delivery system", Biomaterials, abril 2001, volumen 2, nº 7, páginas 701-708, ISSN 0142-9612.	1,3,5
X	RAGEL et al. "In vitro bioactivity and gentamicine release from glass-polymer-antibiotics composites", J. Biomed. Mat. Res., septiembre 2000, volumen 51, nº 3, páginas 424-429, ISSN 0021-9304.	1,3,5
X	US 5874109 A (DUCHEYNE et al.) 23.02.1999, columna 10, líneas 28-31; reivindicaciones 1,6-8.	1,3,5
X	WO 9811853 A1 (US BIOMATERIALS CORP.) 26.03.1998, reivindicaciones 1,6-8.	1,3,5
X	WO 9840113 A1 (UNIV. OF FLORIDA) 17.09.1998, reivindicaciones 1-6,12.	1,5

Categoría de los documentos citados

X: de particular relevancia

Y: de particular relevancia combinado con otro/s de la misma categoría

A: refleja el estado de la técnica

O: referido a divulgación no escrita

P: publicado entre la fecha de prioridad y la de presentación de la solicitud

E: documento anterior, pero publicado después de la fecha de presentación de la solicitud

El presente informe ha sido realizado

☒ para todas las reivindicaciones

☐ para las reivindicaciones nº:

Fecha de realización del informe

20.01.2003

Examinador

Fco. J. Haering Pérez

Página

1/1