

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 371 917**

51 Int. Cl.:

**A61L 24/00** (2006.01)

**A61L 27/54** (2006.01)

**A61L 24/06** (2006.01)

**A61L 27/16** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **05020738 .0**

96 Fecha de presentación: **23.09.2005**

97 Número de publicación de la solicitud: **1649874**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **26.04.2006**

54 Título: **CEMENTO ÓSEO DE PMMA QUE CONTIENE ANTIBIOTICO/ANTIBIOTICOS.**

30 Prioridad:  
**07.10.2004 DE 102004049121**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**11.01.2012**

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
**11.01.2012**

73 Titular/es:  
**HERAEUS KULZER GMBH  
GRÜNER WEG 11  
63450 HANAU, DE**

72 Inventor/es:  
**Kühn, Klaus-Dieter, Dr. y  
Vogt, Sebastian, Dr.**

74 Agente: **Carpintero López, Mario**

ES 2 371 917 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

## DESCRIPCIÓN

Cemento óseo de PMMA que contiene antibiótico/antibióticos

Es objeto de la invención un cemento óseo de PMMA que contiene antibiótico/antibióticos con un componente en polvo y un componente líquido.

5 Los cementos óseos de PMMA que contienen antibióticos (cementos óseos de poli(metacrilato de metilo)) se conocen desde los años sesenta del siglo XX en base a los trabajos de H. W. Buchholz y la empresa Kulzer (W. Ege, K.-D. Kühn: Industrial development of bone cement - 25 years of experience. En: bone Cement and Cementing Technique. Eds. G. H. I. M. Walenkamp, D. W. Murray, Springer Verlag Heidelberg 2001, en prensa; H. W. Buchholz, E. Engelbrecht: Über die Depotwirkung einiger Antibiotika beim Vermischen mit dem Kunstharz Palacos. Chirurg 41 (1970) 511-515). Estos cementos de PMMA han encontrado una gran aceptación y se utilizan a gran escala para la fijación de endoprótesis (K.-D. Kühn: Knochenzemente für die Endoprothetik: ein aktueller Vergleich der physikalischen und chemischen Eigenschaften handelsüblicher PMMA-Zemente. Springer-Verlag Berlin Heidelberg, Nueva York, 2001). El antibiótico integrado en el cemento óseo de PMMA se libera localmente más o menos rápido en la superficie de separación cemento óseo/hueso después del implante y allí prevendrá la colonización bacteriana. Se desea una liberación inicial lo más alta posible, de manera que se consiga y se supere de forma segura la concentración bactericida mínima (CBM) del antibiótico utilizado frente a los gérmenes clínicamente relevantes en la superficie de separación cemento óseo/hueso. El antibiótico utilizado más frecuentemente hasta la fecha en los cementos óseos de PMMA es la gentamicina ampliamente eficaz.

20 El documento US 6 160 033, que se considera el estado de la técnica más relevante, da a conocer cementos de PMMA con partículas de antibiótico y propanodiol. En este documento se propone que esté contenido el 0,1-0,5 % en peso de partículas de antibiótico con un diámetro de partícula de 50-1000 micrómetros. No se hace ninguna mención a la estructura de las partículas usadas.

25 El objetivo de la invención se basa en desarrollar un cemento óseo de PMMA que muestre una liberación inicial de antibiótico/antibióticos muy buena. El antibiótico se liberará en altas cantidades del cemento óseo en el transcurso de las primeras 24 horas desde el curado del cemento óseo.

30 El objetivo se alcanza mediante el objeto de la reivindicación 1. Configuraciones ventajosas se especifican en las reivindicaciones dependientes. El cemento óseo de PMMA se caracteriza porque en el componente en polvo está contenido el 0,1 - 5,0 por ciento en masa de gránulos de antibiótico/antibióticos vítreos solubles en agua con un diámetro de partícula en el intervalo de 50 - 1000  $\mu\text{m}$ , preferiblemente de 63 - 900  $\mu\text{m}$ , que están formados por partículas primarias de antibiótico/antibióticos vítreas unidas entre sí que tienen un diámetro de partícula en el intervalo de 1 - 70  $\mu\text{m}$ .

35 Por el componente en polvo del cemento óseo de PMMA se entiende una mezcla de al menos un poli(metacrilato de metilo) pulverulento o un copolímero que está formado por metacrilato de metilo y acrilato de metilo, un opacificante de rayos X pulverulento como dióxido de circonio y/o sulfato de bario y un iniciador por radicales como peróxido de dibenzoílo. Dado el caso, los constituyentes del componente en polvo están teñidos con un colorante farmacéuticamente aceptable. Después de la mezcla con el componente líquido que está formado por metacrilato de metilo (MMA) en el que está disuelto un activador por radicales como N,N-dimetil-p-toluidina, el componente en polvo da una masa plásticamente moldeable que después de algunos minutos se cura por sí misma mediante la polimerización por radicales del metacrilato de metilo que se produce.

40 Por el término gránulos de antibiótico/antibióticos vítreos se entiende gránulos de uno o varios antibióticos que no presentan ninguna estructura cristalina apreciable al microscopio óptico y que aparecen transparentes y/u opacos. Los gránulos de antibiótico/antibióticos tienen un aspecto vítreo. Además, los gránulos de antibiótico/antibióticos tienen un diámetro de partícula de aproximadamente 50 - 1000  $\mu\text{m}$  y están formados por partículas primarias de antibiótico/antibióticos vítreas fuertemente unidas entre sí. Por el término partículas primarias de antibiótico/antibióticos vítreas fuertemente unidas entre sí se entiende que los gránulos formados por partículas primarias unidas entre sí son tan estables que éstas pueden molerse sin problemas con opacificantes de rayos X de acción abrasiva del componente en polvo como dióxido de circonio y sulfato de bario o mezclarse con dispositivos adecuados sin que tenga lugar una descomposición significativa de los gránulos en las partículas primarias. Vítreo también significa en este contexto que no pueden apreciarse cristales al microscopio óptico en las partículas primarias y que incluso las partículas primarias no representan cristales. Además, el término vítreo significa que las partículas primarias aparecen transparentes y/u opacas.

50 El cemento óseo de PMMA preparado según la invención mostró bajo condiciones *in vitro* a 37°C una liberación de antibiótico muy alta.

Es ventajoso que los límites de las partículas de las partículas primarias vítreas sólo pueden apreciarse al microscopio óptico en la superficie de los gránulos de antibiótico/antibióticos. Esto significa que a partir de la naturaleza estructural de los gránulos pueden deducirse conclusiones aproximadas al microscopio óptico sobre el tamaño de las partículas primarias de antibiótico/antibióticos.

5 De manera conveniente, los gránulos de antibiótico/antibióticos están constituidos por al menos un representante de al menos uno de los grupos de los antibióticos de aminoglucósido, de los antibióticos de lincosamida, de los antibióticos de fluoroquinolona, de los antibióticos de glucopéptido y de los antibióticos de nitroimidazol. Los agentes quimioterapéuticos de acción antimicrobiana del grupo de los nitroimidazoles también se tienen de forma simplificada por antibióticos. Estos agentes quimioterapéuticos actúan principalmente de forma bactericida contra gérmenes anaerobios.

10 Resulta apropiado que los gránulos de antibiótico/antibióticos están constituidos preferiblemente por sulfato de gentamicina, clorhidrato de gentamicina, sulfato de amikacina, clorhidrato de amikacina, sulfato de tobramicina, clorhidrato de tobramicina, clorhidrato de clindamicina, clorhidrato de lincosamina, moxifloxacina, ciprofloxacina, teicoplanina, vancomicina, ramoplanina, metronidazol, tinidazol uomidazol o sus mezclas. Además de estas sales de antibióticos y antibióticos solubles en agua, formas de sales poco solubles en agua de los antibióticos como, por ejemplo, palmitatos, miristatos y lauratos, también pueden integrarse adicionalmente en las partículas de antibiótico/antibióticos. Además, también es posible integrar en los gránulos antibióticos del grupo de las oxazolidonas como linezolidina.

20 Además, es ventajoso que los gránulos de antibiótico/antibióticos contengan adicionalmente dado el caso polivinilpirrolidona y/o polietilenglicol y/o poli(óxido de etileno) y/o maltosa y/o sorbitol y/o manitol como coadyuvantes. Los gránulos de antibiótico/antibióticos pueden estabilizarse mediante estos coadyuvantes. También está en el marco de la invención que los gránulos de antibiótico/antibióticos se estabilicen por medio de otros polímeros toxicológicamente aceptables como gelatina, colágeno y dextrano. En otro sentido de la invención, de los gránulos de antibiótico/antibióticos según la invención pueden derivarse aquellos gránulos que están formados por cristales de antibiótico/antibióticos que se pegaron o enmasillaron con coadyuvantes adhesivos dando gránulos de antibiótico/antibióticos con tamaños de partícula en el intervalo de 50 - 1000 µm, preferiblemente de 63 - 900 µm.

La invención se explica en dos ejemplos pero sin limitar la invención.

Ejemplo 1:

30 En la Figura 1 se representan gránulos de antibiótico típicos según la invención de sulfato de gentamicina de la fracción granulométrica 125 - 250 µm, pudiendo apreciarse claramente las partículas primarias en la estructura superficial.

Ejemplo 2:

35 Para ensayar el cemento óseo de PMMA según la invención se realizaron estudios de liberación en probetas de ensayo. La preparación de las probetas de ensayo se realizó de forma que primero se mezclaron respectivamente 40,0 g del componente en polvo del cemento óseo Palacos® (Heraeus Kulzer) con

Variante a) 0,8 g de sulfato de gentamicina de la fracción granulométrica < 63 µm

Variante b) 0,8 g de gránulo de sulfato de gentamicina vítreo formado por partículas primarias de la fracción granulométrica 63 - 250 µm

40 Después, estos componentes en polvo modificados se mezclaron en cada caso con 20,0 g del componente monomérico. Se formó una masa verde que se extendió en moldes huecos y allí se curó después de algunos minutos. Las probetas de ensayo cilíndricas formadas tenían una altura de 1 cm y un diámetro de 2,5 cm. Se prepararon en cada caso 5 probetas de ensayo por variante de cemento. Las probetas de ensayo se almacenaron por separado en respectivamente 20 ml de agua destilada a 37°C. El medio de liberación se extrajo diariamente por completo y en él se determinó la cantidad de gentamicina liberada. Las probetas de ensayo se almacenaron luego de nuevo en respectivamente 20 ml de agua destilada fresca a 37°C. La determinación de la gentamicina liberada se realizó con un analizador TDX de la empresa Abbott. La masa respectivamente liberada de base de gentamicina se especificó por gramo de probeta de ensayo en la siguiente tabla en función del tiempo de almacenamiento de las probetas de ensayo en el medio de liberación.

ES 2 371 917 T3

	Masa liberada de base de gentamicina [ $\mu\text{g/g}$ ]			
Tiempo de almacenamiento [d]	1	2	3	4
Variante a)	113	6	4	0
Variante b)	217	33	17	11

**REIVINDICACIONES**

- 5 1.- Cemento óseo de PMMA que contiene antibiótico/antibióticos con un componente en polvo y un componente líquido, caracterizado porque en el componente en polvo está contenido el 0,1 - 5,0 por ciento en masa de gránulos de antibiótico/antibióticos vítreos solubles en agua, que están formados por partículas primarias de antibiótico/antibióticos vítreas unidas entre sí que presentan un diámetro de partícula en el intervalo de 1 - 70 µm.
- 2.- Cemento óseo de PMMA según la reivindicación 1, caracterizado porque los gránulos de antibiótico/antibióticos presentan diámetros de partícula en el intervalo de 50 - 1000 µm.
- 10 3.- Cemento óseo de PMMA según la reivindicación 1, caracterizado porque los límites de partículas de las partículas primarias de antibiótico/antibióticos vítreas sólo pueden apreciarse al microscopio óptico en la superficie de los gránulos de antibiótico/antibióticos.
- 4.- Cemento óseo de PMMA según la reivindicación 1, 2 ó 3, caracterizado porque los gránulos de antibiótico/antibióticos están constituidos por al menos un representante de uno de los grupos de los antibióticos de aminoglucósido, de los antibióticos de lincosamida, de los antibióticos de fluoroquinolona, de los antibióticos de glucopéptido o de los antibióticos de nitroimidazol.
- 15 5.- Cemento óseo de PMMA según una de las reivindicaciones 1 a 4, caracterizado porque los gránulos de antibiótico/antibióticos están constituidos por sulfato de gentamicina, clorhidrato de gentamicina, sulfato de amikacina, clorhidrato de amikacina, sulfato de tobramicina, clorhidrato de tobramicina, clorhidrato de clindamicina, clorhidrato de lincosamina, moxifloxacina, ciprofloxacina, teicoplanina, vancomicina, ramoplanina, metronidazol, tinidazol u omidazol o sus mezclas.
- 20 6.- Cemento óseo de PMMA según una de las reivindicaciones 1 a 5, caracterizado porque los gránulos de antibiótico/antibióticos contienen adicionalmente como coadyuvantes polivinilpirrolidona y/o polietilenglicol y/o poli(óxido de etileno) y/o maltosa y/o sorbitol y/o manitol.

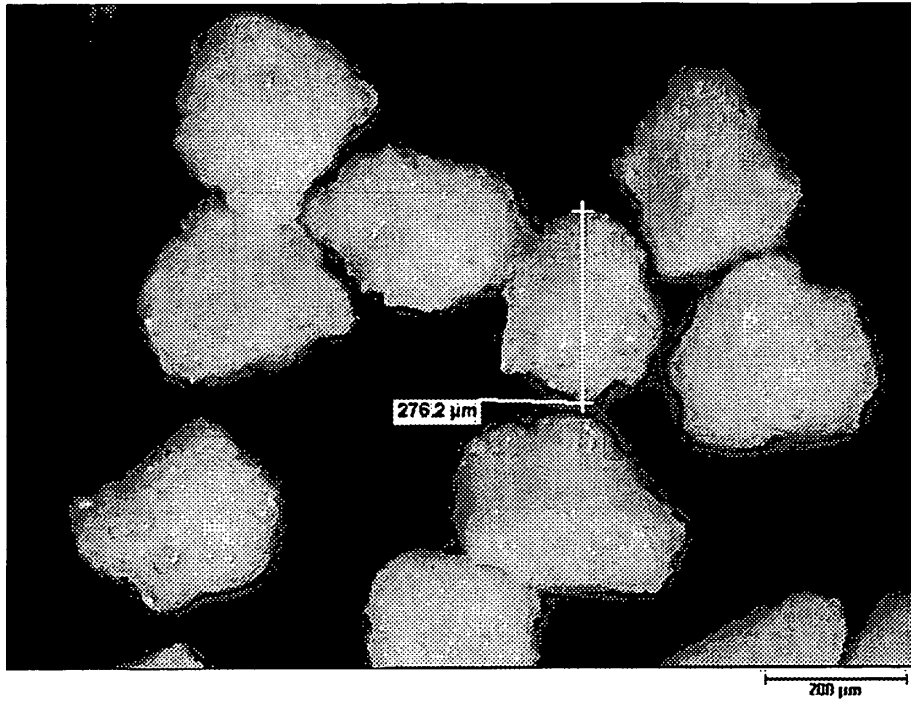


Figura 1