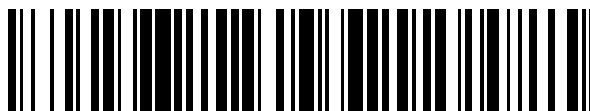


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 374 976**

51 Int. Cl.:
A61K 9/20 (2006.01)
A61K 31/7036 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 96 Número de solicitud europea: **07001576 .3**
96 Fecha de presentación: **25.01.2007**
97 Número de publicación de la solicitud: **1820496**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **22.08.2007**

54 Título: **PROCEDIMIENTO PARA LA FABRICACIÓN DE UN DISPOSITIVO MÉDICO PARA IMPLANTE.**

30 Prioridad:
15.02.2006 DE 102006007245

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
23.02.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
23.02.2012

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

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

74 Agente: **Carpintero López, Mario**

ES 2 374 976 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

Procedimiento para la fabricación de un dispositivo médico para implante

Es objeto de la invención un procedimiento para la fabricación de un dispositivo médico biodegradable para implante, que está determinado como parche de antibiótico local en el marco del tratamiento de la osteomielitis crónica.

5 Uno de los desafíos más difíciles de la cirugía ósea lo representa también en la actualidad el tratamiento de la osteomielitis. La osteomielitis puede generarse hematogénica, post-traumática o post-operatoriamente. Es especialmente difícil de tratar la forma crónica de la osteomielitis, que puede conducir en el caso más grave a la pérdida de extremidades e incluso una septicemia. Es habitual en el tratamiento de la osteomielitis crónica el saneamiento quirúrgico mediante desbridamiento radical. A este respecto se desgasta en gran medida el hueso infectado o necrótico. A continuación se rellena la cavidad del hueso con un soporte de antibiótico local o se trata con un drenaje de lavado por succión. Mediante la liberación local de grandes cantidades de antibióticos desde un soporte de antibiótico se puede combatir de forma efectiva con uso de un antibiótico bactericida muy habitual para los huesos, como sulfato de gentamicina, también los gérmenes bacterianos que quedan en las zonas óseas adyacentes.

15 Klaus Klemm (documento DE 23 20 373) describió por primera vez, en 1975, los sistemas de liberación de principio activo locales y aproximadamente en forma de esferas que están constituidos por poli(metacrilato de metilo), dióxido de circonio y un antibiótico convencional soluble en agua como sulfato de gentamicina. Este concepto se evidenció como exitoso, pero desventajoso, en tanto solo se liberó una pequeña parte del principio activo que estaba contenido en las esferas.

20 En el perfeccionamiento de estos soportes de principios activos en 1978 Heuser y Dingeldein propusieron añadir glicina u otros aminoácidos para la mejora de la liberación de antibiótico (documento DE 26 51 441). Los aminoácidos incorporados se disuelven tras contacto con la sangre o con secreciones de heridas y forman sistemas de poros, desde los cuales puede difundir el principio activo. De este modo se consiguió una mejor liberación del principio activo. Según este principio se encuentran en el mercado actualmente soportes de principio activo compuestos como cadenas de Septopal® en forma de cuerda de perlas. A este respecto se pulverizan los soportes de principio activo sobre un alambre de acero polifilo. La liberación retardada se basa en la difusión del principio activo desde la matriz polimérica. La desventaja esencial de estas cadenas de Septopal® consiste en que las cadenas se deben retirar por lo general después de aproximadamente 10 días. Para ello es necesaria una segunda intervención que supone una carga adicional para el paciente y además provoca costes adicionales.

25 Se pretendió a continuación proporcionar un sistema de liberación de principio activo local completamente biodegradable, en forma de cuerda de perlas, para evitar una segunda intervención para la retirada del sistema de liberación de principio activo.

De este modo se describió en el documento DE 30 37 270 un soporte de principio activo que se compone esencialmente de un filamento biodegradable, que están dispuestos sobre el cuerpo de moldeo de fibrina. En los cuerpos de moldeo de fibrina se incorpora un antibiótico.

35 En el documento US 5.756.127 se propuso un vehículo de principio activo en forma de cuerda de perlas, en el que los cuerpos de moldeo de sulfato de calcio están fijados a un filamento biodegradable. El sulfato de calcio sirve a este respecto como matriz para el principio activo. De forma crítica se debe señalar sin embargo que en el implante de mayores cantidades de sulfato de calcio se observó una formación de suero.

40 El documento DE 102 27 935 describe únicamente cuerpos porosos recubiertos con sales de antibiótico-ácido graso. En el documento DE 101 14 244 A1 aparecen mezclas constituidas por sales de antibióticos fácilmente solubles en agua y sales de compuestos anfífilos (como, por ejemplo sulfonatos de alquilo), que se conforman junto con coadyuvantes dando cuerpos de moldeo y que pueden servir directamente como implantes de efecto antibiótico. Es esencial a este respecto que sólo al contacto con agua o bien con líquido corporal dentro de los implantes in situ se formen sales de antibióticos poco solubles en agua mediante un intercambio de sales recíproco.

45 El documento DE 101 14 364 A1 describe el uso de sales de antibióticos-ácido graso, antibióticos-sulfatos orgánicos o antibióticos-sulfonatos orgánicos como aglutinantes para la fabricación de cuerpos de moldeo, que contienen coadyuvantes orgánicos o inorgánicos.

50 Se puede comprobar de forma resumida que la idea base de los sistemas de liberación de principio activo propuestos en las patentes DE 23 20 373, DE 26 51 441, DE 30 37 270 y US 5.756.127 consiste en que el principio activo está incorporado en una matriz, desde la que se desprende el principio activo lentamente a consecuencia de la acción de la sangre o de la secreción de la herida. Es desventajoso en los sistemas de liberación de principio activo citados que siempre esté presente una matriz que se puede fabricar solo de forma costosa o que puede provocar efectos secundarios no deseados debido a su composición en la resorción y los productos de degradación relacionados necesariamente con esta.

El documento EP 0 676 408 A1 da a conocer cuerpos de moldeo con antibióticos engarzados sobre filamentos que pueden contener cargas como hidroxilapatito/ ZrO_2 (columna 3). Los cuerpos de moldeo se preparan según la columna 1 bien mediante cristalización dando una torta y a continuación trituración o directamente mediante cristalización en recipientes de cristalización conformados de forma predeterminada.

5 La invención tiene como objetivo proporcionar un dispositivo implantable, que sea adecuado como parche de antibiótico de uso local para el tratamiento de la osteomielitis. A este respecto se deben superar las desventajas de los sistemas conocidos de liberación de principio activo en forma de cuerda de perla que contienen gentamicina.

El objetivo de la invención se consigue con un procedimiento para la fabricación de un dispositivo médico para implante, en el que se disponen cuerpos de moldeo, que se componen de al menos una sal de antibiótico, que se
 10 selecciona del grupo de miristato de gentamicina, palmitato de gentamicina, estearato de gentamicina, miristato de tobramicina, palmitato de tobramicina, estearato de tobramicina, miristato de amikacina, palmitato de amikacina, estearato de amikacina, palmitato de vancomicina, estearato de vancomicina, palmitato de ramoplanina, estearato de ramoplanina, palmitato de levofloxacina, estearato de levofloxacina, palmitato de ofloxacina, estearato de ofloxacina, palmitato de moxifloxacina, estearato de moxifloxacina, palmitato de clindamicina y estearato de clindamicina, sobre un
 15 filamento biodegradable a una distancia de 1 mm a 25 mm, caracterizado porque la citada al menos una sal de antibiótico se prensa sobre el filamento biodegradable y a continuación se acondiciona térmicamente de 50 a 70 °C.

Con los términos palmitato, estearato y miristato se entienden las sales de antibióticos de ácido palmítico, de ácido esteárico y de ácido mirístico. A este respecto la relación de cantidades de sustancia preferidas de grupo amino protonado a anión de ácido graso es igual a 1. Sin embargo también es posible que solo una parte de los grupos amino
 20 protonados posean aniones de ácido graso como contraiones. De este modo se pueden usar por ejemplo pentaquispalmitato de gentamicina, tetraquispalmitato de gentamicina o también tripalmitato de gentamicina como sales de antibióticos poco solubles en agua.

Se prefiere la fabricación de un dispositivo médico de este tipo en el que a lo largo del eje de filamento 10, 20 ó 30 se apliquen cuerpos de moldeo. Para los filamentos son adecuados principalmente cualquier material de filamento que se pueda reabsorber. Es sorprendente que con las sales de antibióticos poco solubles en agua citadas sin uso adicional de formadores de matriz se puedan producir cuerpos de moldeo suficientemente estables. Si bien es posible proveer coadyuvantes no se requieren coadyuvantes formadores de matriz inorgánicos u orgánicos convencionales. Tales coadyuvantes serían, por ejemplo, ácido palmítico, ácido mirístico, ácido esteárico, tripalmitato de glicerina, trimiristato de glicerina o triestearato de glicerina, pudiendo alcanzar el contenido en coadyuvantes habitualmente hasta el 90 por
 25 ciento en peso.
 30

Especialmente da buen resultado el procedimiento para la fabricación de cuerpos de moldeo en forma de esfera de palmitato de gentamicina (coeficiente de actividad 251) con una masa respectivamente de 30 mg (que corresponde a 7,5 mg de base de gentamicina por cuerpo de moldeo), que están dispuestos para prevenir una sobredosificación a intervalos respectivamente de 10 mm a lo largo del eje del filamento. La ventaja especial de este material de implante
 35 consiste en que los cuerpos de moldeo que se componen de una o varias sales de antibióticos poco solubles en agua se diluyen paralelamente para la liberación de principio activo y porque los cuerpos de moldeo individuales se mantienen unos respecto a otros distanciados por los filamentos. Esto dificulta notablemente una posible sobredosificación. La disposición en forma de cuerda de perlas permite un relleno de mayores cavidades de huesos con una cantidad relativamente pequeña de cuerpos de moldeo. Una ventaja esencial del material de implante producido de acuerdo con la invención consiste en que no son necesarios formadores de matriz. De este modo se excluyen los problemas anteriores a la invención con eventuales productos de degradación. Una ventaja más consiste en el uso de sales de antibióticos, que contienen ácidos grasos lineales. Los ácidos grasos lineales como ácido palmítico y ácido esteárico son componentes naturales del organismo humano y se metabolizan mediante oxidación β sin problemas.

45 El filamento biodegradable se encuentra preferiblemente trenzado. Los cuerpos de moldeo se adhieren especialmente bien a filamentos de poliglicolida trenzados.

Si bien es posible añadir a los cuerpos de moldeo antibióticos fácilmente solubles en agua, estos no están contenidos preferiblemente de acuerdo con la invención. Antibióticos fácilmente solubles son, por ejemplo, sulfato de gentamicina, sulfato de tobramicina, sulfato de amikacina, clorhidrato de levofloxacina, clorhidrato de ofloxacina, clorhidrato de moxifloxacina y clorhidrato de clindamicina. La incorporación de antibióticos fácilmente solubles en agua comporta habitualmente la ventaja de una liberación de principio activo inicial elevada en las primeras horas tras la incorporación del material de implante en un medio acuoso. Para el mismo fin es posible añadir otros agentes anti-infección solubles en agua.

Según la invención se encuentra disponible un material de implante en forma de cuerda de perlas, sin uso de una
 55 matriz.

ES 2 374 976 T3

La invención se aclara más detalladamente con los siguientes ejemplos:

Ejemplo 1

- 5 Se preparan cuerpos de moldeo oblongos de una masa de 35 mg (que corresponde a 8,8 mg de base de gentamicina) con una máquina de comprimidos convencional a partir de polvo de palmitato de gentamicina (coeficiente de actividad 251). Se recogen dos cuerpos de moldeo para la determinación de la liberación de gentamicina y se conservan en 20 ml de tampón fosfato pH 7,4 a 37 °C. Diariamente se recogen 15 ml de medio de liberación para la determinación del contenido en gentamicina y se reemplaza con 15 ml de tampón de fosfato fresco. La determinación del contenido en gentamicina se realiza con un analizador TDK de la compañía Abbott. Los resultados se representan en la tabla 1.

Ejemplo 2

- 10 Se prensan cuerpos de moldeo oblongos de una masa de 30 mg (que corresponde a 7,5 mg de base de gentamicina) con una máquina de comprimidos de fabricación especial a partir de polvo de palmitato de gentamicina (coeficiente de actividad 251) sobre un filamento de políglicolida trenzado a una distancia respectivamente de 10 a 11 mm. Se recortan dos cuerpos de moldeo para la determinación de la liberación de gentamicina y se conservan en 20 ml de tampón fosfato pH 7,4 a 37 °C. Diariamente se recogen 15 ml de medio de liberación para la determinación del contenido en gentamicina y se reemplaza con 15 ml de tampón de fosfato fresco. La determinación del contenido en gentamicina se realiza con un analizador TDK de la compañía Abbott. Los resultados se representan en la tabla 1.

Tiempo [d]	Liberación de base de gentamicina acumulada [μ g/cuerpo de moldeo]							
	1	2	3	4	7	8	9	10
Cuerpo de moldeo ejemplo 1	1192	1759	2375	3641	3974	4294	4550	4773
Cuerpo de moldeo ejemplo 2	1101	1696	2316	3581	3920	4255	4504	4760

REIVINDICACIONES

1. Procedimiento para la fabricación de un dispositivo médico para implante, en el que se disponen cuerpos de moldeo, que se componen de al menos una sal de antibiótico, que se selecciona del grupo de miristato de gentamicina, palmitato de gentamicina, estearato de gentamicina, miristato de tobramicina, palmitato de tobramicina, estearato de tobramicina, miristato de amikacina, palmitato de amikacina, estearato de amikacina, palmitato de vancomicina, estearato de vancomicina, palmitato de ramoplanina, estearato de ramoplanina, palmitato de levofloxacina, estearato de levofloxacina, palmitato de ofloxacina, estearato de ofloxacina, palmitato de moxifloxacina, estearato de moxifloxacina, palmitato de clindamicina y estearato de clindamicina, en un filamento biodegradable a una distancia de 1 mm a 25 mm, caracterizado porque esta al menos una sal de antibiótico se prensa sobre el filamento biodegradable y a continuación se acondiciona térmicamente a 50 - 70 °C.
2. Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque el filamento está trenzado.
3. Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque los cuerpos de moldeo están conformados irregularmente.
4. Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque los cuerpos de moldeo presentan una forma rotacionalmente simétrica.