(19) OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 393 602**

(21) Número de solicitud: 201100655

(51) Int. Cl.:

A61L 27/10 (2006.01)
A61L 27/54 (2006.01)
A61L 27/58 (2006.01)
A61F 2/28 (2006.01)
C01B 37/00 (2006.01)
A61P 19/00 (2006.01)

(12) SOLICITUD DE PATENTE A1

(22) Fecha de presentación:

09.06.2011

(43) Fecha de publicación de la solicitud:

26.12.2012

(43) Fecha de publicación del folleto de la solicitud:

26.12.2012

(71) Solicitantes:

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID (50.0%)
AVDA SÉNECA 2
28040 MADRID, ES y
FUNDACIÓN JIMÉNEZ DÍAZ (50.0%)

(72) Inventor/es:

VALLET REGÍ, María;
MANZANO GARCÍA, Miguel;
ESTEBAN MORENO , Jaime;
MOLINA MANSO, Diana y
GÓMEZ BARRENA, Enrique

(74) Agente/Representante:

ACEBAL SARABIA, Carmen

(54) Título: **MATERIALES BIOCERÁMICOS PARA EL TRATAMIENTO DE LA OSTEOMIELITIS.**

(57) Resumen:

Materiales biocerámicos para el tratamiento de la osteomielitis.

La presente invención describe la preparación de materiales mesoporosos ordenados de sílice, con capacidad para promover el desarrollo óseo, y su utilización como sistema de liberación de una combinación de antibióticos para tratar de una forma local y efectiva las infecciones óseas.

De esta forma, la presente invención propone el uso de estos materiales para el tratamiento de la osteomielitis, puesto que su alta porosidad y elevada superficie específica permite adsorber una gran cantidad de antibióticos para luego liberarlos de una forma modulada, en función de los requerimientos del paciente. En la presente invención se propone el empleo de la biocerámica SBA- 15 para la adsorción de una combinación de tres antibióticos cuya actividad antimicrobiana ha sido ampliamente reconocida: vancomicina, linezolid y rifampicina.

ES 2 393 602 A1

DESCRIPCIÓN

Materiales biocerámicos para el tratamiento de la osteomielitis

SECTOR DE LA TÉCNICA

La presente invención se encuadra dentro del campo técnico de fabricación de materiales para implantes óseos con liberación controlada de agentes bioactivos. De forma más concreta, la invención se refiere a la fabricación de materiales mesosoporosos ordenados de sílice que promueven el desarrollo óseo a la vez que liberan antibióticos para tratar una infección ósea. Así, estos nuevos materiales podrán ser empleados en casos clínicos de infección ósea de forma que la liberación local de una combinación de antibióticos permita mitigar la dosis sistémica de antibióticos tradicionalmente empleada en el tratamiento de estas enfermedades.

ESTADO DEL ARTE

La osteomielitis es una infección de tejido óseo causada por diversos microorganismos, fundamentalmente bacterias. A pesar de que es una enfermedad conocida desde hace mucho tiempo, la infección ósea sigue siendo todo un reto para la medicina moderna debido a los grandes problemas que presenta no sólo a los pacientes que la padecen, sino a todo el sistema sanitario. La osteomielitis es una infección inflamatoria y destructiva que da lugar a la aparición de una cavidad encapsulada denominada secuestro, en cuyo interior quedan muestras de tejido óseo desvitalizado y un contenido purulento formado por células inflamatorias y microorganismos.

Hay muchos tipos de osteomielitis dependiendo de la duración, mecanismo de infección, porción del hueso afectado y otros factores, pero en todos ellos los microbios más comúnmente responsables de la osteomielitis son: *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pyogenes*, *Mycobacterium tuberculosis* y bacterias Gram-negativas (particularmente *Enterobacteriaceae*, incluyendo *Salmonella sp.* y *Pseudomonas aeruginosa*). Para combatirlos, los agentes antimicrobianos que se suelen emplear son fluoroquinolonas, clindamicina, rifampicina y cotrimoxazol por su

mejor penetración en el hueso. Los Beta-lactámicos, glucopéptidos y aminoglucósidos difunden < 20% por lo que sus dosis deben ser altas. También suele resultar eficaz la combinación de varios antibióticos para prevenir resistencia y para tratar infecciones mixtas.

El tratamiento convencional de este cuadro clínico incluye una doble aproximación médico-quirúrgica con el suministro de antibióticos durante periodos prolongados de tratamiento y extirpación de tejido óseo desvitalizado utilizando un material de relleno que estimule el crecimiento de nuevo tejido óseo. La extirpación del tejido necrosado es un procedimiento imprescindible, pero el suministro de antibióticos, por vía intravenosa y/o oral, durante 4 a 6 semanas presenta el inconveniente de distribuir los antibióticos por todo el cuerpo del paciente. Esto unido a la necesidad de dosis elevadas debido a la dificultad de que el antibiótico llegue al hueso, hace que los potenciales efectos secundarios sean más probables. Todo esto supone no sólo una molestia para el paciente sino un elevado coste económico.

Por todo ello, actualmente sigue siendo un reto plantear estrategias alternativas para el tratamiento de la osteomielitis. La liberación local y controlada de fármacos es una nueva modalidad terapéutica que se ha venido estudiando en los últimos años al permitir dosificar concentraciones elevadas de antibióticos en el punto de la infección evitando la toxicidad sistémica (S.K. Nandi et al. "Local Antibiotic delivery systems for the treatment of osteomyelitis – A review", *Materials Science and Engineering C* **29** (2009) 2478-2485). Como portadores de los antibióticos se han utilizado tanto materiales no-biodegradables como biodegradables.

Dentro de los materiales no-biodegradables, el más utilizado es el polimetilmetacrilato, PMMA, (H. van de Belt et al. "Infection of orthopaedic implants and use of antibiotic-loaded bone cements" *Acta Orthop Scand* **72** (2001) 557-571) en el que se han introducido antibióticos como gentamicina (K. Klemm "The use of antibiotic-containing bead chains in the treatment of chronic bone infections", *Clinical Microbiology and Infectious Diseases* **7** (2001) 28-31) o vancomicina (K. Shinsako et al. "Effects of bead size and polymerization in PMMA

bone cement on vancomycin release" *Bio-Medical Materials and Engineering* **18** (2008) 377-385). Aunque la combinación PMMA – antibiótico para el tratamiento de la osteomielitis resulta eficaz, su no-biodegradabilidad hace que estos sistemas deban ser retirados en un segundo procedimiento quirúrgico, con los inconvenientes que esto plantea tanto para el paciente como para el sistema sanitario.

En cambio, los materiales biodegradables, además de permitir concentraciones elevadas de agentes antibióticos en el sitio del implante, no requieren de una segunda intervención para ser retirados. Adicionalmente, y como valor añadido, el implante biodegradable puede ser utilizado como un material de relleno que ocupe la zona donde estaba el tejido óseo necrosado, y a medida que se vaya degradando, vaya surgiendo la formación de nuevo tejido óseo y guiando la reparación. Para conseguir este efecto, el material utilizado para el implante debe presentar capacidad regenerativa. Esta aproximación es a lo que tiende la investigación clínica actual, en lo que se viene llamando medicina regenerativa. Dentro de los materiales biodegradables, se han utilizado diversos materiales como esponjas de colágeno impregnadas con gentamicina (T. Ipsen "Gentamicin-collagen sponge for local applications" *Acta Orthop Scand* **62**(6) (1991) 592-594), polímeros derivados del ácido láctico con quinolonas fluoradas como pefloxacina (K.Kaellakopoulou "Treatment of experimental osteomyelitis caused by methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* with a biodegradable lactic acid polymer releasing pefloxacin" *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* **46** (200) 311-314), biocerámicas como cementos de hidroxiapatita, cementos de brushita o xerogel de apatita donde se introduce vancomicina (P.J. Ping et al. "Comparing the efficacy of three bioceramic matrices for the release of Vancomycin hydrochloride" *Journal of Biomedical Materials Research Part B-Applied Biomaterials* **93B***(1)* (2010) 51-58) o biovidrios también con vancomicina (US 7,223,414). El documento EP1671661 describe un material sustitutivo óseo constituido por una mezcla compuesta de gránulos de sulfato de calcio dihidratado y carbonato de calcio que contiene uno o varios antibióticos eficaces contra la osteomielitis que se liberan retardadamente durante un periodo de varios días hasta dos semanas.

Muchos de los materiales que se utilizan como portadores para liberación controlada de fármacos se pueden utilizar como implantes óseos porque son biodegradables y biocompatibles pero algunos no tienen resistencia mecánica suficiente y sólo tienen propiedades osteoconductivas (actúan como soporte estructural en la formación y crecimiento de nuevo hueso) pero no tienen propiedades osteoinductivas (no promueven la fijación de las células específicas del tejido óseo) ni osteogénicas.

Por todo ello, con el fin de prevenir y/o tratar una posible infección ósea sería deseable obtener un material de relleno óseo que fuera biodegradable, biocompatible, con propiedades osteoconductivas, osteoinductivas y osteogénicas a la vez que permitiera la liberación controlada de agentes antimicrobianos.

Los materiales mesoporosos ordenados de base silícea han suscitado gran interés como sistemas de liberación de fármacos desde que se emplearon por primera vez con este fin en el año 2001 (Vallet et al. "A new property of MCM-41. Drug delivery system" *Chemistry of materials* **13**(2) (2001), 308-311). Las razones de tal interés son sus propiedades estructurales y químicas: (1) alto volumen de poro, que permite el confinamiento de una gran cantidad de fármaco o agente bioactivo; (2) elevada área superficial, que implica un alto potencial para adsorción del fármaco; (3) distribución de poro ordenada, que favorece la homogeneidad y la reproducibilidad de la adsorción del fármaco y posterior liberación: y (4) alta densidad de grupos silanol en su superficie, que permite posibilidad de modificar químicamente de forma sencilla los poros de la pared permitiendo un mayor control de la liberación de fármacos (Vallet-Regí *et al.* "Mesoporous Materials for Drug Delivery" *Angewandte Chemie, Int. Ed.* **46** (2007) 7548-7558), (Manzano *et al.*, "Drug delivery from ordered mesoporous matrices" *Expert Opin. Drug Deliv.* **6**(12) (2009) 1383-1400), (Manzano and Vallet-Regí, "New developments in ordered mesoporous materials for drug delivery" *J. Mater. Chem.*, **20** (2010) 5593-5604). Además, estos materiales pueden actuar como matrices celulares donde se pueden incorporar fácilmente proteínas, péptidos o factores de crecimiento que posteriormente se pueden liberar promoviendo la proliferación y diferenciación celular (Vallet-Regí et al., "Osteostatin-loaded bioceramics stimulate osteoblastic growth and differentiation", *Acta Biomaterialia* **6**

(2010) 797-803), (Vallet-Regí *et al.*, "The osteoinductive properties of mesoporous silicate coated with osteostatin in a rabbit femur cavity defect model" *Biomaterials* **31** (2010) 8564-8573). La combinación de estas características (estructurales, químicas y bioactivas) los convierte en materiales de gran interés biomédico, como demuestra más de un centenar de publicaciones.

Actualmente, con el objeto de conseguir un materiales mesoporosos capaces de liberar fármacos a la vez que regenerar tejido óseo se sigue trabajando en tres direcciones: (1) funcionalización de su superficie a través de grupos orgánicos para realizar de forma controlada la adsorción y posterior liberación de fármacos, (2) su macroporosidad para permitir a las células fijarse en el interior de los andamios y (3) la modificación química de su superficie para posibilitar uniones covalentes de péptidos y proteínas que favorezcan la regeneración ósea en la superficie externa del andamio (Manzano et al. "New developments in ordered mesoporous materials for drug delivery" *J. Mater. Chem.*, **20** (2010) 5593-5604).

La presente invención se refiere a biocerámicas capaces de tratar una infección ósea mediante la liberación local de agentes antibacterianos al mismo tiempo que regeneran tejido óseo una vez implantadas.

DESCRIPCIÓN DE LA INVENCIÓN

Breve descripción de la invención

En la presente invención se propone el empleo de materiales mesoporosos ordenados de sílice que, debido a su alta porosidad y elevada superficie específica, pueden adsorber y posteriormente liberar antibióticos para el tratamiento de la osteomielitis de forma modulada empleando determinados grupos funcionales anclados a la pared de la sílice mesoporosa mediante un sencillo procedimiento químico. Así, se pueden obtener liberaciones más rápidas o más prolongadas en el tiempo, de una forma local en la zona afectada sin afectar zonas sanas del cuerpo del paciente. Incluso podrá ser posible diseñar con las matrices mesoporosas un transportador capaz de responder a

estímulos externos, de forma que se produzca la liberación de los fármacos cuando se desee, en lo que ha venido a llamarse *Smart Drug Delivery Systems*. Por los datos obtenidos hasta ahora, gracias al empleo de estos materiales se puede conseguir la liberación de altas concentraciones antibióticos a un tiempo corto y siempre por encima del "breakpoint", lo que significa que desde el primer momento de la implantación, el sistema estará trabajando para eliminar la infección de una manera rápida y eficaz. Adicionalmente, como demuestra esta invención, se puede incluir cualquier combinación de antibiótico dentro de los poros del material, lo que permitirá el desarrollo de vectores de liberación "a la carta", donde se pueda seleccionar de forma individualizada en función del paciente y/o tipo de infección el tipo de antibióticos con el que trabajar. Esta tecnología va en la línea de la empleada por las grandes compañías farmacéuticas en la actualidad, donde las terapias individualizadas y los tratamientos se ajustan cada vez más a las características del paciente. Como valor añadido, dentro de los poros, y en combinación con los antibióticos, se puede añadir un péptido inhibidor del *quorum sensing* bacteriano denominado RIP (*RNA Inhibiting Peptide*), que es capaz de interferir en la creación de la biopelícula que las bacterias desarrollan a su alrededor para protegerse, y de esta forma hacer más eficaces los tratamientos antibacterianos.

De esta forma se consigue un material de relleno que, además de luchar contra la infección de una forma rápida y eficaz, va a estimular el crecimiento de nuevo tejido óseo que puede ser modulado en función de los grupos funcionales con los que se cubra la biocerámica. Esta tecnología permitirá practicar la resección de la zona necrosada e implantación de un material que favorezca la regeneración de hueso, por lo que entraría dentro de la tecnología que ha venido a llamarse Biomedicina Regenerativa, y que está adquiriendo muchísimo interés en los últimos años dentro de la biomedicina.

Descripción detallada de la invención

La presente invención se refiere al empleo de ciertas biocerámicas para el tratamiento de la infección de tejido óseo. Concretamente se propone la utilización de materiales mesoporosos ordenados de base silícea, que han sido el foco de numerosas

investigaciones para su empleo de sistemas de liberación controlada de fármacos debido a sus magníficas propiedades físico-químicas. Concretamente, sus propiedades texturales tales como el alto volumen de poro, elevada superficie específica y la distribución ordenada de esa red de poros, han potenciado su empleo en el diseño de sistemas de liberación de fármacos. Adicionalmente, la alta concentración de grupos silanol en la superficie de estos materiales permite el rápido y sencillo anclaje de distintos grupos funcionales, como ha sido ampliamente descrito en la bibliografía (M. Froba *et al.*, Angew. Chem. Int. Ed., 2006, 45, 3216-3251), para tener un mayor control en la liberación de los fármacos y en la cinética de regeneración ósea.

De esta forma, la presente invención propone el uso de estos materiales para el tratamiento de la osteomielitis, puesto que su alta porosidad y elevada superficie específica permite adsorber una gran cantidad de antibióticos para luego liberarlos de una forma modulada, en función de los requerimientos del paciente. En la presente invención se propone el empleo de la biocerámica SBA 15 para la adsorción de una combinación de tres antibióticos cuya actividad antimicrobiana ha sido ampliamente reconocida: vancomicina, linezolid y rifampicina.

De esta forma, cuando se requiera tratar un paciente con infección ósea, y tras la resección practicada por el cirujano del tejido desvitalizado, se propone implantar la biocerámica previamente mencionada cargada con la combinación de los tres antibióticos, de forma que se producirá una liberación de estos agentes farmacéuticos justo en el lugar de la infección, evitando los efectos secundarios de una administración sistémica durante un largo período de tiempo. Así, se conseguirán altas concentraciones de estos antibióticos en el lugar de la infección, por lo que desde el inicio de la implantación, las biocerámicas estarán luchando contra la infección de una forma rápida y eficaz.

Adicionalmente, y como valor añadido de este tipo de biocerámicas, se va a estimular el crecimiento de nuevo tejido óseo, produciéndose en un primer momento el relleno del hueco producido por la eliminación del hueso infectado, para después ir regenerándose el tejido óseo de una forma progresiva, como ha sido demostrado

recientemente por los inventores al recubrir sílice mesoporosa con osteostatina (Trejo *et al.*, Biomaterials, 2010, 31, 8564-8573). Así, al final del tratamiento, se espera tener tejido óseo neoformado con ausencia total de infección.

Breve descripción de las figuras

La Figura 1 describe la liberación de antibióticos (linezolid, rifampicina y vancomicina) desde una biocerámica porosa SBA-15 en función del tiempo.

La Figura 2 representa la actividad biológica de los tres antibióticos liberados desde la biocerámica porosa SBA-15 medida mediante método biológico: (a) rifampicina, (b) vancomicina y (c) linezolid.

Modo de realización de la invención

La invención se ilustra mediante el siguiente ejemplo, el cual no es limitativo de su alcance.

Ejemplo

*Preparación del material mesoporoso ordenado*A modo de ejemplo representativo, se puede preparar la biocerámica porosa SBA 15, que tiene una distribución ordenada hexagonal de poros con tamaños en entre los 6 y 8 nm, y superficies específicas entre 600 y 800 cm^2/g. La síntesis de este tipo de biocerámicas sigue el método descrito por Zhao *et al.* (J. Am. Chem. Soc., 1998, 120, 6024-6036) y está basada en el empleo de un surfactante que actuará a modo de plantilla y sobre el que se producirá la policondensación de la fuente de sílice. Concretamente se disuelve el surfactante Pluronic P123 (4 g) en 138 mL de agua y 10,3 mL de ácido clorhídrico. Se deja al aire a una temperatura de 35°C y con agitación continua hasta que el surfactante se disuelve completamente. A continuación, se añaden 8,2 mL de tetraetilortosilicato (TEOS), obteniendo así una composición molar de 1,0 TEOS: 0,017 P123: 208 H_2O: 3,4 HCl. Pasados unos minutos, se tapa y se deja reaccionar durante 24 horas a 35°C en un recipiente de teflón sellado. Después de este tiempo se introduce en una estufa a 100°C durante otras 24 horas. El material resultante se filtra y se deja secar 24 horas a

60°C. La eliminación del surfactante se lleva a cabo mediante un método de extracción ampliamente descrito, en el que por cada gramo de muestra a extraer se preparan 100 mL de una disolución de etanol absoluto acidificado con HCl. Se pone en contacto la disolución con el material y se mantuvo a reflujo a 80°C durante 5 horas. Pasado ese tiempo se filtra y se repite el proceso otras cinco veces para eliminar la mayor cantidad de surfactante posible.

Carga de los antibióticos en el material mesoporoso

Una vez seco el material, se procede a la carga con tres antibióticos distintos: linezolid, rifampicina y vancomicina. Para ello, los antibióticos se cargan en pastillas de 150 mg de SBA 15 mediante la introducción de cada una de las pastillas en una solución compuesta por 1/3 vol. de la solución "stock" del antibiótico y 2/3 vol. de una solución estéril tamponada con tampón fosfato (PBS, Sigma-Aldrich). Las disoluciones stock de cada uno de los antibióticos es de una concentración de 1 mg/mL. Para la combinación de dos antibióticos, la solución de carga se prepara con 1/3 vol. de cada uno de los antibióticos y 1/3 vol. de PBS. Y para la combinación de todos los antibióticos, las piezas de 150 mg de SBA 15 se sumergen en una solución compuesta de 1/3 vol. de disolución stock de cada uno de los antibióticos. En todos los casos, las piezas incluidas en la disolución de carga son incubadas a 4°C bajo agitación. Tras 24 horas, las piezas se transfieren a una nueva placa y secadas a 4°C. Tras esto, las piezas se conservan a 4°C hasta que se lleva a cabo la liberación.

Liberación de antibióticos in vitro

La liberación de los tres antibióticos *in vitro* se muestra en la Figura 1, observándose que se libera una gran cantidad de antibióticos en un corto espacio de tiempo, lo que producirá un choque presumiblemente muy efectivo contra la infección bacteriana. De hecho, la concentración de los antibióticos instantes después del comienzo de los estudios de liberación está siempre por encima del "breakpoint" para cada uno de los antibióticos, lo que quiere decir que desde el inicio, los fármacos son efectivos y comienzan a eliminar las bacterias causantes de la infección.

Asimismo, al evaluar la actividad de los antibióticos liberados mediante el método biológico, resulta evidente que los antibióticos liberados son eficaces *in vitro* (Figura 2).

REIVINDICACIONES

1. Material biocerámico que contiene antibiótico con liberación controlada de agentes bioactivos caracterizado porque comprende un material mesoporoso ordenado de sílice, uno o varios antibióticos indicados para el tratamiento de la osteomielitis y, de forma opcional, un péptido inhibidor del *quórum sensing* bacteriano.

2. Material biocerámico que contiene antibiótico con liberación controlada de agentes bioactivos, según reivindicación 1, donde le material ordenado de sílice es SBA-15.

3. Material biocerámico que contiene antibiótico con liberación controlada de agentes bioactivos, según reivindicaciones anteriores, donde el antibiótico es rifampicina, vancomicina, linezolid o una combinación de ellos.

4. Material biocerámico que contiene antibiótico con liberación controlada de agentes bioactivos donde el péptido inhibidor es RIP (*RNA Inhibiting Peptide*).

5. Uso del material biocerámico definido en las reivindicaciones 1-4 en la elaboración de un implante óseo para el tratamiento de la osteomielitis.

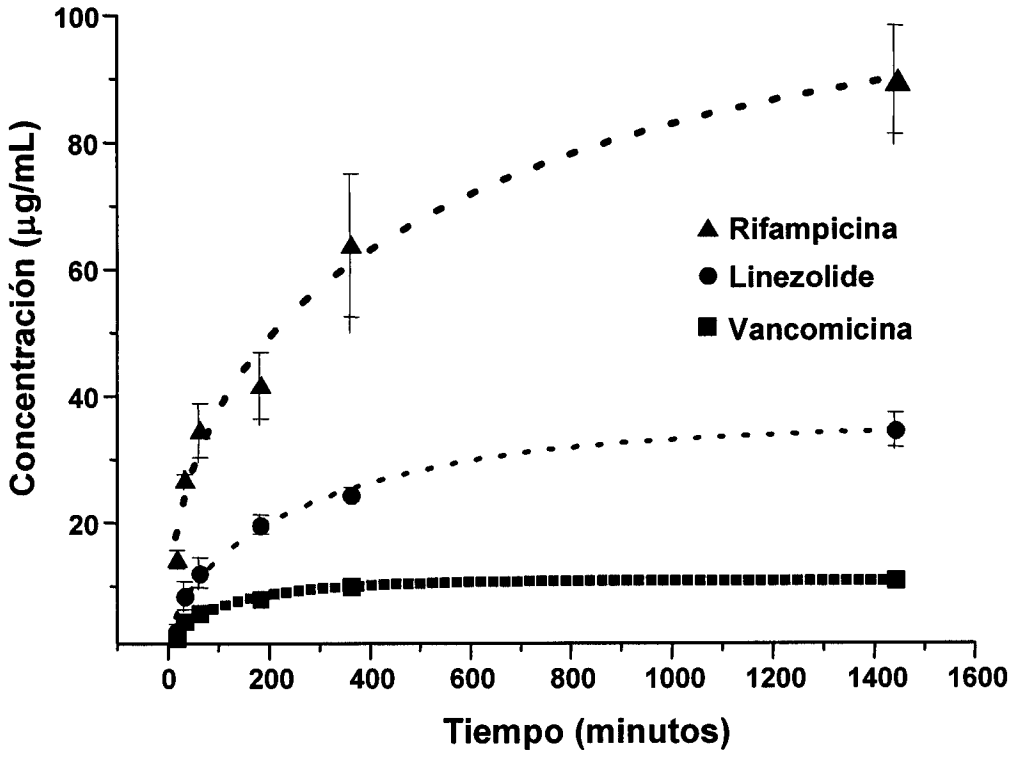
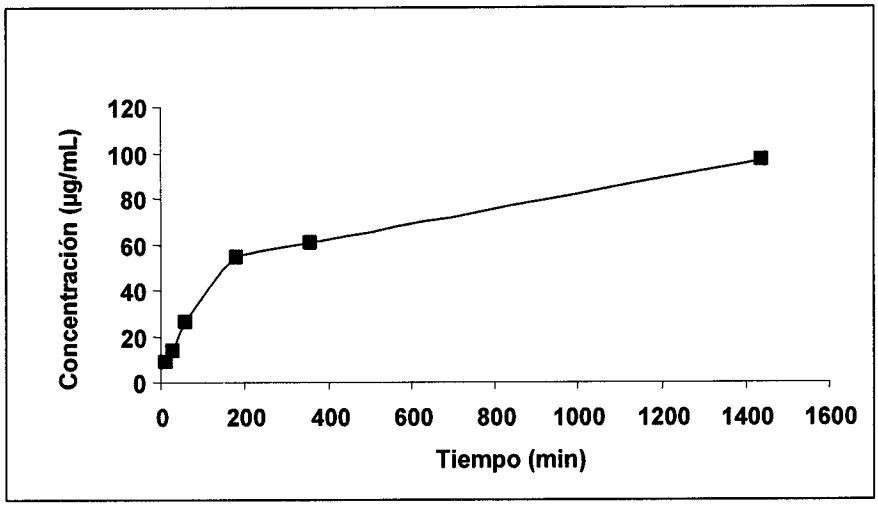
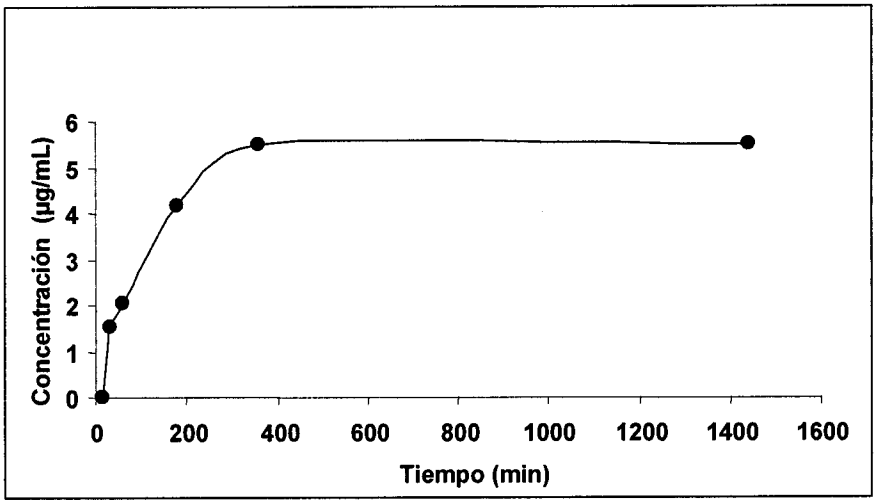

100
80
60
40
20
Concentración (µg/mL)
0
200
400
600
800
1000
1200
1400
1600
Tiempo (minutos)
Rifampicina
Linezolide
Vancomicina

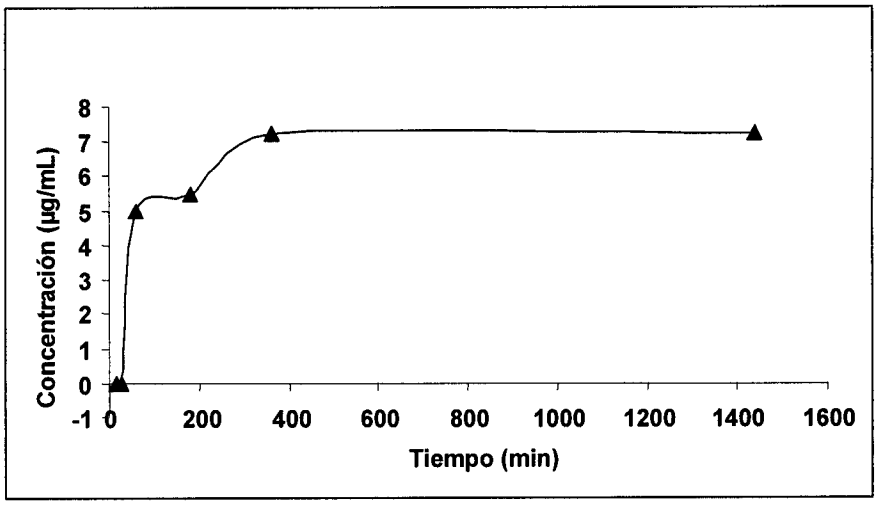
FIGURA 1


Concentración (µg/mL)
120
100
80
60
40
20
0
0
200
400
600
800
1000
1200
1400
1600
Tiempo (min)

(a)


Concentración (µg/mL)
6
5
4
3
2
1
0
0
200
400
600
800
1000
1200
1400
1600
Tiempo (min)

(b)


Concentración (µg/mL)
8
7
6
5
4
3
2
1
0
-1
0
200
400
600
800
1000
1200
1400
1600
Tiempo (min)

(c)

FIGURA 2

OFICINA ESPAÑOLA
DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(21) N.º solicitud: 201100655

(22) Fecha de presentación de la solicitud: 09.06.2011

(32) Fecha de prioridad:

INFORME SOBRE EL ESTADO DE LA TECNICA

(51) **Int. Cl. :** Ver Hoja Adicional

DOCUMENTOS RELEVANTES

Categoría	**(56) Documentos citados**	**Reivindicaciones afectadas**
X	MANZANO M. & VALLET-REGÍ M. New Developments in ordered mesoporous materials for drug delivery. Journal of Materials Chemistry. 2010. Vol. 20, páginas: 5593-5604, todo el documento.	1,2,5
Y		3,4
Y	DOADRIO AL. et al. A rational explanation of the vancomycin release from SBA-15 and its derivative by molecular modelling. Microporous and Mesoporous Materials. 2010. Vol. 132, páginas: 559-566, página 1, columna 1 – página 2, columna 2.	3
Y	GIACOMETTI A. et al. RNAIII-inhibiting peptide improves efficacy of clinically used antibiotics in a murine model of staphylococcal sepsis. Peptides. 2005. Vol. 26, páginas: 69-175, todo el documento.	4
X	WANG S. Ordered mesoporous materials for drug delivery. Microporous and Mesoporous Materials. 2009. Vol. 117, páginas: 1-9, página 2, columna 1 – página 3, columna 2; página 7, columnas 1-2.	1,2

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	**Examinador**	**Página**
21.02.2012	M. D. García Grávalos	1/5

CLASIFICACIÓN OBJETO DE LA SOLICITUD

A61L27/10 (2006.01)
A61L27/54 (2006.01)
A61L27/58 (2006.01)
A61F2/28 (2006.01)
C01B37/00 (2006.01)
A61P19/00 (2006.01)

Documentación mínima buscada (sistema de clasificación seguido de los símbolos de clasificación)

A61L, A61F, C01B, A61P

Bases de datos electrónicas consultadas durante la búsqueda (nombre de la base de datos y, si es posible, términos de búsqueda utilizados)

INVENES, EPODOC, WPI, BIOSIS, MEDLINE, EMBASE, USPTO PATENT DATABASE, GOOGLE ACADEMICO.

Fecha de Realización de la Opinión Escrita: 21.02.2012

Declaración

Novedad (Art. 6.1 LP 11/1986)	Reivindicaciones	3, 4	**SI**
	Reivindicaciones	1, 2, 5	**NO**
Actividad inventiva (Art. 8.1 LP11/1986)	Reivindicaciones		**SI**
	Reivindicaciones	1-5	**NO**

Se considera que la solicitud cumple con el requisito de aplicación industrial. Este requisito fue evaluado durante la fase de examen formal y técnico de la solicitud (Artículo 31.2 Ley 11/1986).

Base de la Opinión.-

La presente opinión se ha realizado sobre la base de la solicitud de patente tal y como se publica.

Consideraciones:

1. Documentos considerados.-

A continuación se relacionan los documentos pertenecientes al estado de la técnica tomados en consideración para la realización de esta opinión.

Documento	Número Publicación o Identificación	Fecha Publicación
D01	MANZANO M. & VALLET-REGÍ M. Journal of Materials Chemistry. 2010. Vol. 20, páginas: 5593-5604.	2010
D02	DOADRIO AL. et al. Microporous and Mesoporous Materials. 2010. Vol. 132, páginas: 559-566.	2010
D03	GIACOMETTI A. et al. Peptides. 2005. Vol. 26, páginas: 69-175.	2005
D04	WANG S. Microporous and Mesoporous Materials. 2009. Vol. 117, páginas: 1-9.	2009

2. Declaración motivada según los artículos 29.6 y 29.7 del Reglamento de ejecución de la Ley 11/1986, de 20 de marzo, de Patentes sobre la novedad y la actividad inventiva; citas y explicaciones en apoyo de esta declaración

La presente solicitud divulga un material biocerámico con capacidad para promover el desarrollo óseo mediante liberación controlada de agentes bioactivos. Está formado por un material mesoporoso, ordenado de sílice, preferentemente SBA-15, uno o varios antibióticos, preferentemente rifampicina, vancomicina y/o linezolid; y, de forma opcional, puede contener un péptido inhibidor del *quórum sensing* bacteriano (reivindicaciones 1-4). Se refiere también al uso de dicho material en la elaboración de un implante óseo para tratamiento de la osteomielitis (reivindicación 5).

El documento D01 divulga unos progresos realizados en el desarrollo de nuevos materiales mesoporosos ordenados de sílice, entre los que se encuentra el SBA-15, para su uso en liberación controlada de fármacos, en lugares específicos, así como a su empleo para tratamiento de infecciones óseas. Estos materiales, debido a su alta porosidad permiten incorporar al tiempo además de varios antibióticos, otras moléculas, como péptidos que permiten la regeneración ósea (ver todo el documento).

El documento D02 divulga un estudio sobre la liberación controlada de vancomicina, del material mesoporoso ordenado de sílice SBA-15, material capaz de regenerar el tejido óseo (ver página 1, columna 1 - página 2, columna 2).

El documento D03 divulga un péptido inhibidor del *quórum sensing* bacteriano *RNAIII-inhibiting peptide* que mejora la eficacia de antibióticos de uso clínico, como vancomicina, en modelos de sepsis producidas en ratones por infecciones con *Staphilococcus aureus* (ver todo el documento).

El documento D04 divulga una revisión sobre los materiales mesoporosos ordenados de sílice, comparando las propiedades texturales y estructurales de algunos de ellos entre los que se encuentra el material mesoporoso ordenado de sílice SBA-15 (ver página 2, columna 1 - página 3, columna 2; página 7, columnas 1-2).

1. NOVEDAD (Art. 6.1 LP 11/1986)

La presente solicitud divulga un material biocerámico, mesoporoso, ordenado de sílice, con capacidad de liberación controlada de uno o varios antibióticos y, de forma opcional, de un péptido inhibidor del *quórum sensing* bacteriano; así como el uso de dicho material en la elaboración de un implante óseo para tratamiento de la osteomielitis

1.1. REIVINDICACIONES 1-5

El documento D01 se considera el más cercano al estado de la técnica, ya que anticipa el material biocerámico, mesoporoso, ordenado de sílice, SBA-15, con capacidad de liberación controlada de uno o varios antibióticos u otras moléculas y su uso en implantes para tratamiento de infecciones óseas. El documento D04 también anticipa este material y su capacidad de liberación controlada de uno o varios antibióticos. Sin embargo, en estos documentos no se citan los antibióticos rifampicina, vancomicina y/o linezolid, ni un péptido inhibidor del *quórum sensing* bacteriano.

Según los documentos D01 y D04, las reivindicaciones 1, 2 y 5 no cumplen con el requisito de novedad (Art. 6.1 LP 11/1986).

Las reivindicaciones 3, 4 si cumplen con el requisito de novedad (Art. 6.1 LP 11/1986)

2. ACTIVIDAD INVENTIVA (Art. 8.1 LP 11/1986)

2.1. REIVINDICACIONES 3, 4.

La diferencia entre los documentos citados y las reivindicaciones 3 y 4 de la presente solicitud está en el uso de los antibióticos rifampicina, vancomicina y/o linezolid, y en el empleo de un péptido inhibidor del *quórum sensing* bacteriano.

El documento D02 anticipa el uso y liberación controlada de vancomicina del material mesoporoso ordenado de sílice SBA-15 en infecciones óseas.

El documento D03 divulga un péptido inhibidor del *quórum sensing* bacteriano *RNAIII-inhibiting peptide* que mejora la eficacia de antibióticos de uso clínico, como vancomicina.

Según lo divulgado en los documentos D02 y D04, se considera que el uso de vancomicina u otro de los antibióticos citados, así como la adición de un péptido inhibidor del *quórum sensing* bacteriano para aumentar la eficacia de los antibióticos, resulta evidente para un experto en la materia.

En consecuencia, la invención tal y como se recoge en las reivindicaciones 3 y 4 carece de actividad inventiva (Art. 8.1 LP 11/1986)