

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 566 232**

21 Número de solicitud: 201431484

51 Int. Cl.:

**A61L 27/16** (2006.01)

**A61L 24/06** (2006.01)

**A61F 2/28** (2006.01)

12

PATENTE DE INVENCION CON EXAMEN PREVIO

B2

22 Fecha de presentación:

**09.10.2014**

43 Fecha de publicación de la solicitud:

**11.04.2016**

Fecha de la concesión:

**28.10.2016**

45 Fecha de publicación de la concesión:

**07.11.2016**

73 Titular/es:

**LVD BIOTECH S.L. (100.0%)  
Camí de Can Ubach 11, Pol. Ind. Les Fallulles  
08620 Sant Vicenç dels Horts (Barcelona) ES**

72 Inventor/es:

**DUOCASTELLA CODINA, Luis;  
MOLINA CRISOL, María;  
SAN ROMÁN, Julio;  
VÁZQUEZ, Blanca;  
PARRA RUIZ, Francisco Jesús;  
FERNÁNDEZ, Mar;  
GONZÁLEZ GÓMEZ, Álvaro y  
DE LA TORRE, Basilio**

74 Agente/Representante:

**FORTEA LAGUNA, Juan José**

54 Título: **Formulaciones de cementos óseos con acción antibiótica**

57 Resumen:

La presente invención se refiere a formulaciones novedosas de cemento óseo que comprenden por lo menos un antibiótico de amplio espectro y un agente de efecto sinérgico que se selecciona entre un segundo compuesto antibiótico y/o micropartículas de un polímero biodegradable en medio fisiológico. Estas formulaciones novedosas permiten obtener un mayor efecto terapéutico que formulaciones de cemento óseo convencionales.

ES 2 566 232 B2

## DESCRIPCIÓN

### FORMULACIONES DE CEMENTOS ÓSEOS CON ACCIÓN ANTIBIÓTICA

#### 5 CAMPO TÉCNICO

La presente invención se refiere a formulaciones novedosas de cemento óseo con efecto terapéutico contra un amplio espectro de microorganismos, incluso microorganismos multirresistentes. En particular se trata de formulaciones de cemento óseo que emplean por  
10 lo menos un compuesto antibiótico de amplio espectro.

#### ANTECEDENTES

Con el aumento de la esperanza de vida hay cada vez más personas que necesitan una  
15 prótesis articular. Las prótesis articulares mejoran la calidad de vida y permiten sobre todo a las personas mayores continuar con una vida normal. Sin embargo, las prótesis articulares tienen el problema de que pueden fracasar y requerir la revisión de las mismas. Las causas fundamentales del fracaso son la luxación, el aflojamiento aséptico y la infección. La infección, aunque poco frecuente, es la complicación más grave, ya que ocurre en el 0,8-1,9  
20 % de las artroplastias totales de rodilla y en el 0,3-1,7% de las artroplastias totales de cadera. La frecuencia de la infección aumenta a medida que aumenta el número de artroplastias primarias.

La infección asociada a prótesis articulares está típicamente causada por microorganismos  
25 que crecen en una biocapa o también llamada "biofilm". El biofilm los protege de la respuesta inmune del receptor y de la acción de los antibióticos. La bacteria se envuelve y se protege, con lo que consigue una adhesión fuerte e irreversible a la superficie del implante, sobreviviendo en la misma. Cuando la densidad de microorganismos es elevada, se produce una liberación de moléculas para activar a otros microorganismos para la  
30 fabricación de la biocapa, fenómeno que se conoce como "quorum sensing".

Por tanto, la biocapa resulta en el problema de que la efectividad del tratamiento antibiótico disminuye debido a las características de la propia biocapa. Esta disminución de la eficacia del tratamiento antibiótico está a su vez condicionada por el riesgo de toxicidad sistémica,  
35 que impone un techo en las dosis terapéuticas, y por la biodisponibilidad o la penetración de antibióticos según los tejidos donde se desee que actúe. Otro problema es que, cuando la

infección está ya establecida, el desbridamiento sin retirada de la prótesis con antibioterapia no siempre es efectivo con la biocapa formada. En ocasiones es incluso necesaria la retirada de la prótesis como único tratamiento eficaz. Por lo tanto, una prótesis artificial puede resultar en serios riesgos de salud para el portador.

5

Desde el punto de vista microbiológico, los estafilococos, fundamentalmente *S. Aureus* y los especies de estafilococos coagulasa-negativos, entre los que destaca el *S. Epidermidis*, representan más de la mitad de los casos de infección de prótesis de cadera y de rodilla. El gran problema hoy en día es que muchos de estos microorganismos son resistentes a diferentes antibióticos, y sólo algunas pocas alternativas terapéuticas están disponibles.

10

El objetivo del tratamiento antibiótico en relación con las prótesis artificiales es erradicar la infección conservando la función articular en ausencia de dolor. El problema es que el uso de terapia antimicrobiana aislada, sin intervención quirúrgica, fracasa en la mayoría de los casos. Es por esto que se han tenido que desarrollar diferentes estrategias quirúrgicas para el manejo de las infecciones crónicas. Una de las más utilizadas hoy en día es la revisión protésica en dos tiempos. Esta técnica consiste en la retirada de la prótesis infectada, la colocación de un espaciador de cemento óseo acrílico liberador de antibióticos y la reimplantación de una nueva prótesis, por lo general entre 6 semanas y 3 meses después.

20

La utilización de cemento óseo acrílico de poli(metacrilato de metilo) impregnado de agentes antimicrobianos (inicialmente el antibiótico gentamicina) para su liberación local fue introducida en 1970, utilizándose como profilaxis en pacientes con alto riesgo de infección. Actualmente su uso se ha generalizado en la estrategia del tratamiento de la infección protésica en el primer tiempo quirúrgico del reemplazo protésico junto con la terapia antibiótica sistémica. Se ha demostrado una reducción en la tasa de infección recurrente, probablemente por el hecho de que se alcanzan niveles locales de antibiótico muy superiores a los conseguidos mediante terapia intravenosa u oral sin que ello suponga un importante paso a sangre u orina del antibiótico, con la consiguiente baja toxicidad. Otros antibióticos que se han utilizado frecuentemente desde entonces como parte del cemento acrílico óseo son tobramicina, vancomicina y las cefalosporinas. Como se ha comentado, la mayoría de las infecciones protésicas están causadas por gérmenes Gram+, y la prevalencia de estos organismos cada vez más resistentes (MRSA, *Staphylococcus aureus* resistente a la metilina, según algunos estudios alcanzando incluso un 74 %) es un gran problema y una preocupación importante tanto para lograr el éxito terapéutico como por el hecho de la generación de resistencias cruzadas más amplias. Durante mucho tiempo, la vancomicina ha sido el tratamiento de

35

elección para las infecciones protésicas. Sin embargo, también con la vancomicina se ha observado el problema de una mayor tolerancia y resistencia a la misma, ocasionando un fracaso terapéutico cada vez más elevado. Además, existe el problema de que la liberación de los antibióticos habituales de la formulación del cemento óseo es poco efectiva y muy tardía, de manera que el efecto terapéutico no corresponde a la cantidad de antibiótico empleada en el cemento óseo y requiere grandes cantidades para obtener resultados satisfactorios.

Por lo tanto, existe la necesidad de encontrar nuevas alternativas de tratamiento en relación con las formulaciones de cemento óseo. En particular, para resolver los problemas de los microorganismos multirresistentes existe la necesidad de nuevas formulaciones de cementos óseos acrílicos portadoras de antibióticos de nueva generación y que tengan mayor efecto requiriendo menos cantidad de antibiótico.

El objetivo de la presente invención es proporcionar una formulación de cemento óseo que tenga un efecto antibiótico incluso contra microorganismos multirresistentes. Otro objetivo es proporcionar una formulación de cemento óseo que tenga mayor efecto antibiótico debido a una liberación mejorada del mismo de manera que se pueda reducir la cantidad de antibiótico.

## RESUMEN

La presente invención resuelve algunos o todos los problemas anteriormente descritos mediante la formulación de cemento óseo según la reivindicación independiente 1 y mediante el cemento óseo según la reivindicación independiente 19. Preferiblemente, dicha formulación de cemento óseo contiene por lo menos (B) un compuesto antibiótico de amplio espectro en combinación con un agente de efecto sinérgico que se selecciona del grupo que comprende o consiste en (C) un segundo compuesto antibiótico diferente del compuesto antibiótico de amplio espectro y/o (D) micropartículas de un polímero biodegradable en medio fisiológico.

En otro aspecto preferente, la formulación comprende (B) un compuesto antibiótico de amplio espectro en combinación con (C) un segundo compuesto antibiótico diferente del compuesto antibiótico de amplio espectro. En otro aspecto preferente, la formulación comprende (B) un compuesto antibiótico de amplio espectro en combinación con (D) micropartículas de un polímero biodegradable en medio fisiológico. Y en aún otro aspecto preferente, la formulación comprende (B) un compuesto antibiótico de amplio espectro en combinación con (C) un segundo compuesto antibiótico diferente del compuesto antibiótico de amplio espectro y con (D) micropartículas de un polímero biodegradable en medio fisiológico.

Las realizaciones preferentes se describen en las reivindicaciones dependientes.

## FIGURAS

5

La FIG. 1 muestra las distribuciones de tamaños de partículas de las micropartículas de PLGA (MP PLGA) según un aspecto la invención obtenidas por difracción de rayo láser con la técnica Coulter.

10 Las FIGS. 2A-2C muestran imágenes SEM de las MP PLGA según un aspecto la invención.

La FIG. 3 muestra el perfil de liberación de vancomicina del cemento de la formulación 1 (control) en PBS a pH 7,4 y 37 °C.

15 La FIG. 4 muestra los perfiles de liberación de vancomicina y de daptomicina del cemento de la formulación 2 según la invención en PBS a pH 7,4 y a 37 °C.

La FIG. 5 muestra el perfil de liberación de daptomicina de la formulación 3 según la invención en presencia de MP PLGA en PBS a pH 7,4 y a 37 °C.

20

La FIG. 6 muestra los perfiles de liberación de vancomicina y de daptomicina del cemento de la formulación 4 según la invención en presencia de MP PLGA en PBS a pH 7,4 y a 37 °C.

25 La FIG. 7 muestra los perfiles de liberación de vancomicina y de linezolid del cemento de la formulación 5 según la invención en PBS a pH 7,4 y a 37 °C.

La FIG. 8 muestra el perfil de liberación de linezolid de la formulación 6 según la invención en presencia de MP PLGA en PBS a pH 7,4 y a 37 °C.

30

La FIG. 9 muestra los perfiles de liberación de vancomicina y de linezolid del cemento de la formulación 7 según la invención en presencia de MP PLGA en PBS a pH 7,4 y a 37 °C.

35 La FIG.10 muestra las imágenes SEM de las superficies (izquierda) y secciones transversales (derecha) de los cementos de las formulaciones 1 (a y b), 4 (c y d) y 7 (e y f) después de inmersión en PBS (pH 7,4) a 37°C durante 60 días.

**DESCRIPCIÓN DETALLADA**

Los inventores han encontrado que una formulación de cemento óseo que comprende por lo menos un compuesto antibiótico de amplio espectro en combinación con un agente de efecto sinérgico es capaz de resolver algunos o todos los problemas del estado de la técnica. La formulación según la invención resulta en un efecto terapéutico mayor que una formulación que comprende solamente un compuesto antibiótico sin agente de efecto sinérgico. Dicho agente de efecto sinérgico se puede seleccionar del grupo que comprende o consiste en un segundo compuesto antibiótico diferente del compuesto antibiótico de amplio espectro y/o micropartículas de un polímero biodegradable en medio fisiológico. Si el agente de efecto sinérgico comprende micropartículas de un polímero biodegradable en medio fisiológico, se observa un alto efecto terapéutico debido a una mayor liberación del o de los compuesto(s) antibiótico(s).

En un aspecto de la invención, la formulación comprende (A) una composición de dos componentes acrílicos y por lo menos (B) un compuesto antibiótico de amplio espectro en combinación con al menos un agente de efecto sinérgico que se selecciona del grupo que comprende o consiste en (C) un segundo compuesto antibiótico diferente del compuesto antibiótico de amplio espectro y/o (D) micropartículas de un polímero biodegradable en medio fisiológico. En un aspecto preferente, la formulación comprende (A) una composición de dos componentes acrílicos, por lo menos dos compuestos antibióticos diferentes, teniendo (B) el primer compuesto antibiótico un espectro más amplio que (C) el segundo compuesto antibiótico, y (D) micropartículas de un polímero biodegradable en medio fisiológico.

A continuación se describen en más detalle los posibles componentes de la formulación según la invención.

**(A) COMPOSICIÓN DE CEMENTO ÓSEO DE DOS COMPONENTES ACRÍLICOS**

La composición de cemento óseo de dos componentes acrílicos puede comprender como el primer componente (a1) polímeros acrílicos, polímeros metacrílicos, copolímeros acrílicos, copolímeros metacrílicos o copolímeros de acrílico y metacrílico. El segundo componente (a2) puede ser un monómero basado en ácido acrílico o en ácido metacrílico. Estos dos componentes forman la matriz del cemento óseo.

En particular, la matriz de la formulación del cemento óseo está formada por una composición de dos componentes acrílicos que se selecciona del grupo que comprende una cualquiera de las composiciones habituales y comercialmente disponibles de cementos óseos acrílicos. Los cementos óseos son como un adhesivo de dos componentes.

5 Básicamente, se trata de un polímero de metacrilato, un polímero de acrilato o un copolímero de acrilato y metacrilato que se mezcla con un monómero acrílico correspondiente. Habitualmente se utiliza un polimetacrilato o poliácrlato de metilo con metil acrilato o metil metacrilato. El polímero o copolímero representa la fase sólida (a1), mientras que el monómero representa la fase líquida (a2). Las dos fases se utilizan habitualmente en  
10 una relación sólido:líquido que varía entre aproximadamente 1,8 y aproximadamente 2,2. Si la relación sólido:líquido está dentro de este rango, se obtiene un buen balance entre la viscosidad de la masa polimerizante, el tiempo de curado y la cantidad de monómero residual principalmente.

15 Además, la fase sólida comprende un iniciador de radicales para la polimerización como por ejemplo peróxido de benzoilo (BPO). Por su parte, la fase líquida comprende un inhibidor y/o un estabilizador, como por ejemplo *N,N'*-dimetil-4-toluidina (DMT) u otras aminas terciarias de baja toxicidad. El sistema BPO/DMT es un iniciador de radicales vía rédox que hace que el monómero reaccione en la fase líquida. De esta forma las fases sólida y líquida formarán  
20 un sólido homogéneo después de un breve periodo de curado. En particular, las dos fases se mezclan y empieza la polimerización formando dicho sólido homogéneo. Entonces se introduce este sólido en el sitio de destino y se endurece en menos de 15 minutos.

Otros aditivos en la composición de dos componentes acrílicos pueden ser un radiopaco,  
25 que permite revisar el curado y la distribución del cemento óseo en el cuerpo mediante rayos X, estabilizadores u otras sustancias como por ejemplo la clorofila, que hace que la formulación presente un olor agradable cuando se manipula.

Por ejemplo, en la presente invención se puede utilizar el cemento Palacos® R disponible en  
30 Heraeus Medical (Alemania), que comprende una fase sólida que incluye un copolímero de acrilato y metacrilato y una fase líquida de un monómero de metacrilato. En particular, la fase sólida comprende un copolímero de metacrilato de metilo y acrilato de metilo, mientras que la fase líquida comprende el monómero metacrilato de metilo (MMA). La relación de sólido:líquido varía entre aproximadamente 1,98 y aproximadamente 2,18.

35

En la formulación de la presente invención, la composición de dos componentes acrílicos, es decir la matriz del cemento óseo, representa el 100 % en peso de la formulación al cual se añade una cantidad específica del primer compuesto antibiótico y, en su caso, una cantidad específica del segundo compuesto antibiótico. Al contrario, si se incorporan también en la formulación las micropartículas de un polímero biodegradable en medio fisiológico, estas micropartículas sustituyen una parte de la fase sólida de la composición de dos componentes acrílicos, de manera que la fase sólida y la fase líquida más la cantidad de las micropartículas, es decir la matriz del cemento óseo, representan el 100 % en peso de la formulación al cual se añaden los compuestos antibióticos.

#### (B) COMPUESTO ANTIBIÓTICO DE AMPLIO ESPECTRO

El primer compuesto antibiótico (B) se selecciona del grupo de los antibióticos de amplio espectro como por ejemplo los antibióticos derivados de los lipopéptidos cíclicos, las oxazolidinonas, las estreptograminas u otros antibióticos de amplio espectro a los cuales aún no se han desarrollado resistencias. Ejemplos específicos de los antibióticos de amplio espectro son el linezolid, la daptomicina, la tigeciclina y la combinación de las estreptograminas quinupristina y dalfopristina. Entre los antibióticos de amplio espectro se prefieren particularmente la daptomicina y el linezolid. Se ha demostrado que estos antibióticos juegan un papel muy importante para el efecto terapéutico. El término “antibiótico de amplio espectro” quiere decir que es un antibiótico efectivo contra una mayor variedad de microorganismos y/o que aún no se conocen resistencias que impiden su uso terapéutico.

La daptomicina es un lipopéptido con acción bactericida frente a bacterias Gram+, incluida el MRSA. Este antibiótico penetra en la membrana citoplasmática de la bacteria provocando la muerte celular. Ha demostrado tener mayor actividad in vitro respecto a antibióticos ampliamente utilizados, como vancomicina, frente a Gram+ y con mayor actividad bactericida, incluso con gérmenes multirresistentes. La daptomicina es un antibiótico bien tolerado, con pocos efectos adversos y con bajo riesgo de crear resistencia.

El linezolid es una oxazolidinona que presenta una acción potente frente a la mayoría de bacterias Gram+, incluidos los enterococos resistentes y el MRSA, que resultan patógenas en los humanos. Se ha utilizado satisfactoriamente en el tratamiento de infecciones óseas como osteomielitis e infecciones asociadas a prótesis articulares. El linezolid in vitro tiene una acción bacteriostática y actúa uniéndose a la subunidad 50S del ribosoma procariótico inhibiendo la formación del complejo funcional 70S en la síntesis de proteínas. Por tanto, su



mecanismo de acción es único y genuino, lo que hace que la resistencia cruzada a linezolid de cocos Gram+ sea todavía un fenómeno raro.

El uso de estos antibióticos es novedoso en el cemento óseo acrílico a modo de espaciador, durante el primer tiempo en las revisiones protésicas por infección. Su incorporación en tales espaciadores de cemento abre un amplio campo en el tratamiento de infecciones articulares por gérmenes resistentes a los antibióticos habituales y permite obtener un gran efecto terapéutico.

El compuesto antibiótico de amplio espectro se añade a la formulación de cemento óseo en una cantidad que puede variar entre el 3 y el 15 % en peso en base al 100 % en peso de la matriz del cemento óseo. Preferiblemente, la cantidad varía del 4 al 13 % en peso, más preferiblemente del 5 al 12 % en peso, y aún más preferiblemente del 5 al 10 % en peso. En particular, el compuesto antibiótico de amplio espectro se añade en una cantidad del 5, 6, 7, 8, 9, ó 10 % en peso o en cualquier combinación de las cantidades anteriormente descritas. Con la adición del compuesto antibiótico de amplio espectro en un rango de entre el 3 al 15 % en peso se obtiene un buen balance entre la buena efectividad terapéutica y la poca toxicidad.

Además, se observa un efecto sinérgico por la presencia de un segundo compuesto antibiótico diferente del compuesto antibiótico de amplio espectro y/o con micropartículas de un polímero biodegradable en medio fisiológico, ya que se aumenta la liberación de ambos compuestos antibióticos hasta incluso una liberación total. Estos dos agentes de efecto sinérgico se describen en más detalle a continuación. Por lo tanto, la combinación del compuesto antibiótico de amplio espectro con uno o los dos agentes de efecto sinérgico descritos en esta memoria tiene un efecto terapéutico muy superior al efecto de un solo compuesto antibiótico.

En un aspecto de la invención, el antibiótico de amplio espectro, es decir el primer antibiótico, y el segundo antibiótico se utilizan en una relación primero:segundo de entre 2,0 y 0,5, preferiblemente entre 1,8 y 0,7, más preferiblemente entre 1,5 y 0,75, aún más preferiblemente entre 1,3 y 0,8, incluso más preferiblemente entre 1,15 y 0,85, e incluso más preferiblemente entre 1,1 y 0,9. En el aspecto más preferente de esta invención, la relación primero:segundo del primer antibiótico y el segundo antibiótico es de aproximadamente 1,0.

Una relación en el rango anteriormente descrito resulta en un efecto terapéutico sinérgico de

los dos antibióticos, de modo que desde el cemento óseo se libera más cantidad de ambos antibióticos que desde un cemento óseo que emplea solamente uno de los dos antibióticos.

Por lo tanto, en la presente invención se observa una mayor liberación de antibiótico y por tanto un mayor efecto terapéutico que en las formulaciones actuales existentes en el mercado. Además, los cementos óseos de la presente invención son mucho más eficaces frente a microorganismos multirresistentes por la combinación del compuesto antibiótico de amplio espectro y su mejorada liberación en presencia de un segundo compuesto antibiótico.

#### (C) SEGUNDO COMPUESTO ANTIBIÓTICO

La formulación de cemento óseo puede comprender un segundo compuesto antibiótico (C) añadido a la matriz en base de polímero acrílico diferente del (B) compuesto antibiótico de amplio espectro. El segundo compuesto antibiótico es un agente de efecto sinérgico que aumenta el efecto terapéutico en combinación con el (B) compuesto antibiótico de amplio espectro.

El segundo compuesto antibiótico puede ser un antibiótico convencional que demuestra un efecto terapéutico contra más del 60 % de los microorganismos clínicamente relevantes, pero no contra todos. Es un antibiótico al cual ya se han desarrollado resistencias y puede ser no efectivo en algunos casos. Se selecciona preferiblemente del grupo que comprende los antibióticos derivados de los glicopéptidos, los aminoglucósidos, las cefalosporinas u otros antibióticos convencionales. Preferiblemente, el segundo compuesto antibiótico se selecciona entre los glicopéptidos, los aminoglucósidos o las cefalosporinas.

Ejemplos específicos son la gentamicina, la tobramicina, las cefalosporinas, como por ejemplo cefuroxim, ceftaziclina o cetotaxina, y la vancomicina, entre los cuales la gentamicina y la vancomicina son preferiblemente utilizados en las formulaciones de los cementos óseos.

El segundo compuesto antibiótico se añade a la formulación de cemento óseo en una cantidad que varía entre el 0 y el 15 % en peso en base al 100 % en peso de la matriz del cemento óseo. Preferiblemente, la cantidad varía entre el 3 y el 15 % en peso, más preferiblemente entre el 4 y el 13 % en peso, aún más preferiblemente entre el 5 y el 12 % en peso, e incluso más preferiblemente entre el 5 y el 10 % en peso. En particular, el

segundo compuesto antibiótico se añade en una cantidad del 5, 6, 7, 8, 9, ó 10 % en peso o en cualquier combinación de las cantidades anteriormente descritas. Con la adición del segundo compuesto antibiótico en un rango de entre 3 y 15 % en peso se obtiene un buen balance entre la buena efectividad terapéutica y la poca toxicidad. La adición de entre el 5 y el 10 % en peso de antibiótico proporciona la mejor efectividad terapéutica.

#### (D) MICROPARTÍCULAS DE POLÍMERO BIODEGRADABLE EN MEDIO FISIOLÓGICO

La formulación de cemento óseo también puede comprender (D) micropartículas de polímero biodegradable en medio fisiológico como agente de efecto sinérgico para aumentar el efecto terapéutico por una liberación mejorada de uno o más antibióticos. Las micropartículas se incorporan en la formulación sustituyendo parte de la fase sólida del cemento óseo y forman por tanto parte de la matriz del cemento óseo.

Un polímero biodegradable en medio fisiológico es un polímero que puede ser eliminado en el cuerpo de seres humanos o de animales a través de macrófagos, enzimas o por hidrólisis, dentro de unos días o bien al cabo de pocos años y sin que el propio polímero ni los subproductos de su degradación provoquen intoxicaciones u otras contaminaciones en el cuerpo. Semejantes polímeros se seleccionan del grupo que comprende ésteres de celulosa, poli(ácido láctico), poli(hidroxialcanoato), policaprolactona, poliglicolato y similares. Preferiblemente, el polímero biodegradable se selecciona del grupo que comprende poli(ácido láctico), poli(hidroxialcanoato), policaprolactona, poliglicolato, la mezcla de dos o más de los mismos o de cualquier copolímero de los mismos.

En un aspecto preferente, se utilizan micropartículas preparadas a partir de ácido láctico, de ácido glicólico o de una mezcla de los mismos debido al buen balance de degradación, tiempo de degradación y la liberación consiguiente de los antibióticos en el cemento óseo. Más preferiblemente, se utilizan micropartículas preparadas a partir de ácido láctico y ácido glicólico. Estos dos monómeros forman el copolímero poli(ácido láctico-co-glicólico) (PLGA) que presenta un perfil óptimo en tiempo de la liberación del o de los antibiótico(s) presente(s) en el cemento óseo. Los productos de la degradación de PLGA son justamente el ácido láctico y el ácido glicólico, que se metabolizan bien y no presentan problemas de toxicidad. Además, la degradación de PLGA produce unas cavidades en el cemento óseo endurecido por las que penetra mejor el fluido fisiológico para liberar los antibióticos. Estas cavidades no sólo se producen en la superficie del cemento óseo endurecido según la invención sino también en el interior de los cementos, corroborando que la liberación no sólo

ha tenido lugar a nivel superficial sino también desde el interior de la masa de cemento. Por lo tanto, la liberación del o de los antibiótico(s) es mucho mayor en presencia de las micropartículas de un polímero biodegradable en medio fisiológico, en particular de PLGA, como agente de efecto sinérgico.

5

En el PLGA se pueden emplear D-lactida, L-lactida o D,L-lactida. Preferiblemente, se emplea D,L-lactida por su disponibilidad, su bajo precio y su perfil de degradación. Dado que D,L-lactida es un compuesto amorfo, su degradación es mucho más rápida que la degradación del semicristalino L-lactida, por ejemplo. La relación molar D:L en D,L-lactida puede variar entre 90%:10% y 10%:90%, preferiblemente entre 30%:70% y 70%:30%, más preferiblemente entre 45%:55% y 55%:45% y aún más preferiblemente entre 48%:52% y 52%:48%.

10

La composición molar D,L-lactida:glicolida puede variar entre 10:90 y 90:10, preferiblemente entre 35:65 y 65:35, más preferiblemente entre 40:60 y 60:40, aún más preferiblemente entre 45:55 y 55:45 e incluso más preferiblemente entre 48:52 y 52:48. La viscosidad inherente del PLGA con una composición molar en los rangos anteriormente descritos puede variar entre 0,45 y 0,60 dl/g, medida al 0,1% en cloroformo a 25 °C.

15

Las micropartículas de PLGA según la invención tienen una distribución de tamaño en número con un máximo de entre 0,06 a 0,08  $\mu\text{m}$ , preferiblemente de aproximadamente 0,07  $\mu\text{m}$ , y una distribución de tamaño en volumen multimodal con una mayor proporción de micropartículas de un tamaño promedio de 1,50 a 1,80  $\mu\text{m}$ , preferiblemente de 1,60 a 1,75  $\mu\text{m}$  y más preferiblemente de aproximadamente 1,67  $\mu\text{m}$ . La FIG. 1 muestra las distribuciones de tamaño en volumen y en número de micropartículas de PLGA según un aspecto preferente de la invención y se puede ver claramente la distribución multimodal de tamaño en volumen.

20

25

La FIG. 2 muestra la morfología de las micropartículas a través de imágenes SEM. Su morfología es predominantemente esférica como se muestra en las imágenes SEM tomadas a diferentes aumentos. El análisis SEM confirmó el tamaño de las micropartículas obtenido mediante la técnica Coulter. La morfología predominantemente esférica facilita una distribución homogénea y uniforme del PLGA en la fase sólida del cemento y finalmente en la fase de mezclado de la fase sólida (a1) y la fase líquida (a2), lo que confiere al cemento la propiedad de liberar homogéneamente y desde el interior el/los antibiótico/os, no sólo desde la superficie como ocurre con cementos que no presentan las micropartículas de PLGA.

30

35

Se ha mencionado anteriormente que las micropartículas se incorporan en la formulación sustituyendo una parte de la fase sólida del cemento óseo formando así parte de la matriz del cemento óseo. En un aspecto de esta invención, se sustituye una cantidad de entre el 0 y el 50% en peso de la fase sólida de la composición de dos componentes acrílicos por las micropartículas basado en el 100 % en peso de la fase sólida. Es decir, la fase sólida comprende entre el 50 y el 100 % en peso de un polímero acrílico y entre el 0 y el 50 % en peso de micropartículas de un polímero biodegradable en medio fisiológico. Preferiblemente, la fase sólida comprende entre el 50 y el 70 % en peso de un polímero acrílico y entre el 30 y el 50 % en peso de micropartículas, más preferiblemente entre el 55 y el 65 % en peso de un polímero acrílico y entre el 35 y el 45 % en peso de micropartículas y aún más preferiblemente entre el 55 y el 60 % en peso de un polímero acrílico y entre el 40 y el 45 % en peso de micropartículas. En un aspecto especialmente preferente, la cantidad de las micropartículas es del 45 % en peso. El uso de micropartículas de un polímero biodegradable en medio fisiológico en un rango como el anteriormente descrito proporciona unos óptimos perfiles de liberación del o de los antibióticos y aumenta aún más la cantidad total de antibiótico liberado. Se ha observado que la presencia de las micropartículas provoca otro efecto sinérgico para mejorar aún más la liberación del o de los antibióticos presentes en el cemento óseo. Si se usa al menos el 30% en peso de micropartículas, la liberación puede ser muy rápida con mayor cantidad de antibióticos liberados. Si se usa más del 50 % en peso de micropartículas, existe el problema de una liberación de los antibióticos no controlada.

En total, la incorporación de micropartículas de un copolímero biodegradable en el medio fisiológico en las formulaciones de cemento óseo permite una mayor liberación del o de los antibiótico(s) presente(s) con relación a las que se obtienen con las formulaciones actuales existentes en el mercado.

## LA FORMULACIÓN

En un aspecto, se prepara una formulación de cemento óseo que contiene por lo menos (B) un compuesto antibiótico de amplio espectro en combinación con un agente de efecto sinérgico que se selecciona del grupo que comprende o consiste en (C) un segundo compuesto antibiótico diferente del primer compuesto antibiótico y/o (D) micropartículas de un polímero biodegradable en medio fisiológico. En otro aspecto preferente, la formulación comprende (B) un compuesto antibiótico de amplio espectro en combinación con (C) un

segundo compuesto antibiótico diferente del compuesto antibiótico de amplio espectro. En otro aspecto preferente, la formulación comprende (B) un compuesto antibiótico de amplio espectro en combinación con (D) micropartículas de un polímero biodegradable en medio fisiológico. Con estas formulaciones se obtiene un mejor efecto terapéutico que con las formulaciones actualmente disponibles en el mercado.

Y en aún otro aspecto preferente, la formulación comprende (B) un compuesto antibiótico de amplio espectro en combinación con (C) un segundo compuesto antibiótico diferente del compuesto antibiótico de amplio espectro y con (D) micropartículas de un polímero biodegradable en medio fisiológico. Esta formulación proporciona un efecto terapéutico aún mayor.

Las formulaciones según la invención se preparan a partir de composiciones para cementos óseos normalmente disponibles en el mercado y que comprenden dos componentes acrílicos, siendo (a1) el primer componente acrílico la fase sólida y (a2) el segundo componente acrílico la fase líquida, tal y como se ha descrito anteriormente. A la fase sólida (a1) se añade (B) el compuesto antibiótico de amplio espectro y al menos (C) un agente de efecto sinérgico que se selecciona del grupo que comprende o consiste en (c1) un segundo compuesto antibiótico diferente del compuesto antibiótico de amplio espectro y/o (c2) micropartículas de un polímero biodegradable en medio fisiológico. En el caso de las formulaciones que contienen las micropartículas de un polímero biodegradable en medio fisiológico, estas sustituyen una parte del primer componente acrílico (a1) formando así una fase sólida modificada. Con esta fase sólida modificada se lleva entonces a cabo la mezcla con la fase líquida de un componente acrílico y se prepara el cemento óseo como se ha descrito anteriormente.

Debido a la adición de los compuestos antibióticos y de las micropartículas, la relación sólido:líquido entre la fase sólida y la fase líquida aumenta y varía entre 2,2 y 2,7, preferiblemente entre 2,3 y 2,6 y más preferiblemente entre 2,34 y 2,55. Una formulación con este rango de relación sólido:líquido aún muestra un buen balance entre la viscosidad de la masa polimerizante, el tiempo de curado y la cantidad de monómero residual principalmente.

Los resultados de liberación para diferentes formulaciones se muestran en las figuras 3 a 9. La presencia de un único compuesto antibiótico que es diferente de un compuesto antibiótico de amplio espectro produce una baja liberación de antibiótico del cemento óseo, incluso después de varios días. Sin embargo, la presencia de un compuesto antibiótico de amplio espectro en combinación con un agente de efecto sinérgico según la invención

muestra una liberación alta debido a un efecto sinérgico, ya que la cantidad liberada después de 50 días aumenta considerablemente. El efecto sinérgico se ve incluso en las primeras 3 a 48 horas de la aplicación del cemento óseo. En las formulaciones que usan el primer compuesto antibiótico en combinación con los dos agentes de efecto sinérgico según la invención se puede observar una liberación aún mayor e incluso total de al menos un antibiótico.

Como puede apreciarse en las imágenes a, c y e de la FIG. 10, las superficies de los cementos que contienen las micropartículas presentan una mayor proporción de cavidades en comparación con el cemento formulado con la fase sólida del cemento Palacos® R que sirve como control, como consecuencia de la degradación de las micropartículas del copolímero PLGA. Las imágenes b, d y f de la FIG. 10 muestran además la aparición de cavidades en el interior de los cementos. Esto corrobora que la liberación de antibiótico no sólo ha tenido lugar a nivel superficial sino también desde el interior de la masa de cemento. Cabe destacar que por su degradación las cavidades son mucho más abundantes y de mayor tamaño en los cementos que contienen micropartículas de un polímero biodegradable en medio fisiológico, en particular el PLGA, que en los cementos óseos que carecen de estas micropartículas.

Las formulaciones según la invención están indicadas para el tratamiento de infecciones óseas, como por ejemplo las que se adquieren tras operaciones de reemplazo de artroplastias de cadera y rodilla y tras implantaciones de varillas o placas de metal a través de terapias quirúrgicas, así como de terapias para el tratamiento de infecciones óseas generalizadas como la osteomielitis.

Por lo tanto, las formulaciones de cemento óseo según la invención y los cementos óseos obtenibles a partir de las formulaciones según la invención son mucho más eficaces frente a microorganismos multirresistentes y proporcionan una mayor liberación de los antibióticos presentes en el cemento óseo en comparación con un cemento óseo que contiene solamente un único antibiótico. Además, la incorporación de micropartículas de un copolímero biodegradable en el medio fisiológico en las formulaciones de cemento óseo según la invención aumenta aún más la liberación de los antibióticos presentes de manera que son muy superiores a las formulaciones de cemento óseo actuales existentes en el mercado.

La invención se detallará a título de ejemplo en los siguientes ejemplos experimentales.

Lo que se ha descrito comprende varios aspectos y realizaciones a modo de ejemplo. Como no es posible ni viable describir todas las variaciones de combinaciones y permutaciones del concepto inventivo que darían lugar a un número elevado de realizaciones y de párrafos redundantes, se entiende que el experto en la materia derivaría estas distintas permutaciones y combinaciones posibles de las distintas realizaciones y aspectos descritos después de una lectura directa y objetiva de esta divulgación. Por lo tanto, se han descrito los aspectos y realizaciones principales, entendiendo que comprenden las demás combinaciones, variaciones y modificaciones, siempre y cuando se vean comprendidas dentro del ámbito de protección definido por las reivindicaciones. El experto en la materia entendería que la descripción de los aspectos y realizaciones presentada no limita la invención, ni tampoco lo hacen los dibujos.

## EJEMPLOS

### Preparación de micropartículas de PLGA

El copolímero PLGA empleado ha sido suministrado por la casa comercial PURAC (Resomer®RG504) y tiene una composición molar D,L-lactida:glicolida de 48:52 a 52:48 y una viscosidad inherente: 0,45-0,60 dl/g (0,1% en cloroformo a 25 °C).

Las micropartículas de PLGA se prepararon de acuerdo a la siguiente metodología: se disolvieron 500 mg de PLGA en 30 ml de diclorometano y la disolución se añadió controladamente sobre una disolución de poli(alcohol vinílico) (PVA) al 0,25 % en peso en un baño de hielo/agua a 0 °C, aplicando ultrasonidos y con una agitación de 1000 rpm. Pasada 1 hora, la suspensión de micropartículas se centrifugó a 12000 rpm durante 10 minutos. El sobrenadante se decantó, el sólido se lavó con la misma cantidad de agua destilada y se volvió a centrifugar. La operación se repitió tres veces y finalmente el sólido se liofilizó.

La distribución de tamaños de las micropartículas de PLGA obtenidas se analizó por difracción de rayos láser utilizando un equipo Coulter LS320 (Beckman, Electronics, USA) controlado por un software LS32. Aproximadamente 10 mg de la muestra se dispersaron en 2 ml de agua destilada a temperatura ambiente. Se midieron tres muestras y se promediaron. La distribución de tamaños en número y en volumen se muestra en la FIG.1.



La distribución de tamaños en volumen fue multimodal, con una mayor proporción de micropartículas de un tamaño promedio de 1,67  $\mu\text{m}$ .

- 5 La morfología de las micropartículas se analizó por microscopia electrónica de barrido (SEM) en un equipo Hitachi SU8000 operando con un voltaje de 3,0 keV. Las muestras se prepararon por deposición de una suspensión de las micropartículas sobre discos de vidrio (10 mm diámetro y 0,1 mm de espesor) y evaporación a temperatura ambiente. Finalmente, las muestras se recubrieron con una aleación de oro-paladio para su análisis. Se observó una morfología predominantemente esférica, como se muestra en las imágenes SEM de la
- 10 FIG. 2 tomadas a diferentes aumentos. El análisis SEM confirmó el tamaño de las micropartículas obtenido mediante la técnica Coulter.

#### Preparación de las formulaciones de cementos óseos

- 15 Se han preparado formulaciones de cementos óseos acrílicos basadas en la utilización del cemento comercial Palacos® R cuya composición se presenta en la tabla 1:

Tabla 1. Composición del cemento comercial Palacos® R.

| Fase sólida:                                               | Fase líquida:                         | Relación sólido: |
|------------------------------------------------------------|---------------------------------------|------------------|
| Copolímero: poli(metacrilato de metilo-acrilato de metilo) | Monómero: metacrilato de metilo (MMA) | líquido<br>s:l   |
| 33,55 g de copo límero                                     | 18,4 MMA                              | 2,08             |
| 6,13 g de dióxido de circonio                              | 0,38 g de DMT                         |                  |
| 0,32 g de BPO                                              | 0,4 mg de clorofila                   |                  |
| 1 mg de clorofila                                          |                                       |                  |
| Total = 40,0 g                                             | Total = 19,18 g                       |                  |

- 20 Formulación 1 (control):

La formulación 1 es a base de Palacos® R con vancomicina (10 %-p). Esta formulación 1 es la que se usará como control.

- 25 Las siguientes formulaciones 2 y 4 contienen, además de la vancomicina, el antibiótico daptomicina. Las formulaciones 3 y 4 contienen daptomicina y micropartículas de PLGA en la fase sólida.

Formulación 2:

La formulación 2 se ha preparado mediante la incorporación de daptomicina (10 %-p) junto con vancomicina (10 %-p) en la fase sólida de la formulación comercial de Palacos® R.

5

Formulación 3:

La formulación 3 se ha preparado mediante la incorporación de daptomicina (10 %-p) en la fase sólida de la formulación comercial de Palacos® R y parte de la fase sólida del cemento Palacos® R se ha sustituido por micropartículas (MP) de poli(ácido láctico-co-glicólico) (PLGA) (45 %-p) sintetizadas según el ejemplo anteriormente descrito.

10

Formulación 4:

La formulación 4 se ha preparado mediante la incorporación de daptomicina (10 %-p) junto con vancomicina (10 %-p) en la fase sólida de la formulación comercial de Palacos® R y parte de la fase sólida del cemento Palacos® R se ha sustituido por micropartículas (MP) de poli(ácido láctico-co-glicólico) (PLGA) (45 %-p) sintetizadas según el ejemplo anteriormente descrito.

15

20

Las siguientes formulaciones 5 y 7 contienen, además de la vancomicina, el antibiótico linezolid. Las formulaciones 6 y 7 contienen el antibiótico linezolid y micropartículas de PLGA en la fase sólida del cemento.

25 Formulación 5:

La formulación 5 se ha preparado mediante la incorporación de linezolid (10 %-p) junto con vancomicina (10 %-p) en la fase sólida de la formulación comercial de Palacos® R.

30 Formulación 6:

La formulación 6 se ha preparado mediante la incorporación de linezolid (10 %-p) en la fase sólida de la formulación comercial de Palacos® R y parte de la fase sólida del cemento Palacos® R se ha sustituido por micropartículas (MP) de poli(ácido láctico-co-glicólico) (PLGA) (45 %-p) sintetizadas según el ejemplo anteriormente descrito.

35

Formulación 7:

La formulación 7 se ha preparado mediante la incorporación de linezolid (10 %-p) junto con vancomicina (10 %-p) en la fase sólida de la formulación comercial de Palacos® R y parte de la fase sólida del cemento Palacos® R se ha sustituido por micropartículas (MP) de poli(ácido láctico-co-glicólico) (PLGA) (45 %-p) sintetizadas según el ejemplo anteriormente descrito.

La fase líquida de todas las formulaciones 1 a 7 ha sido la del cemento comercial. Las composiciones de las formulaciones 1 a 7 se indican en la tabla 2.

Tabla 2. Composición de las formulaciones 1 a 7 de cementos óseos portadores de antibióticos.

| <b>Formulación</b> | <b>Composición fase sólida</b>                                            | <b>s:I</b> |
|--------------------|---------------------------------------------------------------------------|------------|
| 1                  | Palacos® R + vancomicina (10%-p)                                          | 2,34       |
| 2                  | Palacos® R + daptomicina (10%-p) + vancomicina (10%-p)                    | 2,55       |
| 3                  | Palacos® R con MP PLGA(45%-p) + daptomicina (10%-p)                       | 2,34       |
| 4                  | Palacos® R con MP PLGA(45%-p) + daptomicina (10%-p) + vancomicina (10%-p) | 2,55       |
| 5                  | Palacos® R + linezolid (10%-p) + vancomicina (10%-p)                      | 2,55       |
| 6                  | Palacos® R con MP PLGA(45%-p) + linezolid (10%-p)                         | 2,34       |
| 7                  | Palacos® R con MP PLGA(45%-p) + linezolid (10%-p) + vancomicina (10%-p)   | 2,55       |

### Ensayo de liberación de antibióticos de los cementos óseos

La liberación del antibiótico correspondiente (vancomicina, daptomicina y/o linezolid) se analizó por cromatografía líquida de alta resolución (HPLC). Para este estudio se prepararon probetas del cemento correspondiente con unas dimensiones de (30,3 x 10 x 1,6 mm) que se sumergieron en 10 ml de una disolución de tampón fosfato (PBS) (pH= 7,4) y se introdujeron en una estufa con una temperatura constante de 37°C. A distintos tiempos se tomaron alícuotas de 10 ml del medio y se reemplazó la alícuota por medio fresco. Las muestras se analizaron utilizando como fase móvil acetonitrilo/tampón fosfato acuoso de pH = 3(55/45 v/v) y acetonitrilo/agua (20/80 v/v). El flujo fue de 1 ml/min y la detección se llevó a cabo en un espectrofotómetro SHIMADZU SIL 20A a una longitud de onda de 278 nm para la daptomicina y a 254 nm para el linezolid. Previamente se realizaron sendas curvas de calibrado con los respectivos antibióticos midiendo la integral de los picos correspondientes.

La correlación de las curvas fue buena para ambos antibióticos ( $R^2 > 0,9980$ ). El estudio de liberación se llevó a cabo por cuadruplicado para cada formulación de cemento.

Los resultados de liberación para cada tipo de cemento se muestran en las figuras 3 a 9. El cemento comercial cargado con vancomicina (formulación 1) liberó una cantidad total del 3,3 % del antibiótico en 50 días (FIG. 3).

Cuando se cargó el cemento comercial con daptomicina y vancomicina (formulación 2) se produjo una sinergia en la liberación aumentando la de daptomicina hasta un 42 % y la de vancomicina hasta un 38 %. En cuanto a la liberación en las primeras horas, se detectó una liberación moderada del 7,5 % de vancomicina y del 11,3 % de daptomicina (FIG. 4). En la FIG. 5 se muestra el perfil de liberación de daptomicina en presencia de micropartículas de PLGA (formulación 3), donde se puede observar claramente cómo se produjo la liberación del 85 % de la daptomicina inicial a los 50 días, produciéndose un aumento considerable en la liberación a partir de los 35 días debido al efecto de las micropartículas. También se observó una liberación moderada de alrededor del 9,5 % en las tres primeras horas. Los perfiles de liberación de daptomicina y vancomicina del cemento de la formulación 4 que contiene también micropartículas de PLGA se muestran en la FIG. 6. Esta formulación 4 llegó a liberar el 100 % de la daptomicina y el 70 % de la vancomicina a los 50 días, manteniéndose la liberación moderada en las 3 primeras horas, 7 % de vancomicina y 12 % de daptomicina.

Por otro lado, se han estudiado los perfiles de liberación del linezolid combinado o no con vancomicina en cementos formulados en ausencia y en presencia de micropartículas de PLGA (formulaciones 5 a 7). Como se muestra en la FIG. 7, para el cemento comercial cargado con los dos antibióticos (formulación 5) la sinergia entre la vancomicina y el linezolid es algo menor que en el caso de la vancomicina y la daptomicina (formulación 2), pero también existe. En el caso de la formulación 5 se observa que se potencia la liberación de la vancomicina con respecto a la formulación 1 (control). En la FIG. 8 se muestra el perfil de liberación del linezolid en la formulación que incorpora las micropartículas de PLGA (formulación 6). Se observa cómo a partir de los 20 días aumenta la liberación alcanzando un máximo del 70 % a los 50 días, lo que se corresponde con el efecto esperado de las micropartículas de PLGA. Por último, en la FIG. 9 volvemos a observar cómo la liberación de linezolid en presencia de vancomicina y de las micropartículas de PLGA (formulación 7) es muy elevada y se vuelve a ver la tendencia del efecto de la degradación de las

micropartículas a partir de los 30 días. Se libera un 80 % de la cantidad inicial de linezolid con la que se cargó el cemento.

A continuación en la tabla 3 se muestran los porcentajes de vancomicina, daptomicina y linezolid liberados a determinados tiempos por las respectivas formulaciones 1 a 7.

Tabla 3. Porcentajes de vancomicina, daptomicina y linezolid liberados a determinados tiempos de las formulaciones 1 a 7.

| Formulación | Antibiótico | % de Antibiótico Liberado |          |          |          |           |
|-------------|-------------|---------------------------|----------|----------|----------|-----------|
|             |             | 48 h                      | 4 días   | 7 días   | 35 días  | 50 días   |
| 1           | Vancomicina | 2,0±0,2                   | 2,2±0,1  | 2,3±0,1  | 2,9±0,4  | 3,3±0,4   |
| 2           | Daptomicina | 21,7±2,6                  | 25,9±1,4 | 30,8±1,5 | 40,8±2,5 | 42,1±5,0  |
|             | Vancomicina | 15,8±1,1                  | 19,4±1,8 | 24,2±1,4 | 35,2±2,9 | 37,6±3,0  |
| 3           | Daptomicina | 12,6±0,5                  | 13,3±0,5 | 14,9±0,5 | 36,8±0,9 | 84,7±7,9  |
| 4           | Daptomicina | 20,2±0,6                  | 43,2±3,1 | 46,8±3,0 | 58,8±2,6 | 100,0±0,5 |
|             | Vancomicina | 14,3±1,0                  | 17,3±1,0 | 20,3±0,9 | 37,1±0,5 | 69,6±0,8  |
| 5           | Linezolid   | 6,0±2,3                   | 7,1±2,4  | 8,2±2,4  | 12,1±2,6 | 13,4±2,0  |
|             | Vancomicina | 4,8±2,0                   | 5,8±2,1  | 6,6±2,1  | 9,0±2,3  | 9,5±2,3   |
| 6           | Linezolid   | 4,7±0,2                   | 5,3±0,3  | 5,9±0,2  | 44,8±5,1 | 70,2±5,0  |
| 7           | Linezolid   | 4,9±0,1                   | 6,1±0,1  | 7,1±0,2  | 44,6±2,2 | 81,6±2,4  |
|             | Vancomicina | 6,7±0,2                   | 7,8±0,3  | 8,7±0,3  | 28,6±1,1 | 37,0±0,9  |

En resumen, este estudio manifestó que la presencia de micropartículas de PLGA en un 45 %-p en la fase sólida del cemento Palacos® R proporcionó un aumento considerable de la cantidad de daptomicina o linezolid liberados ya sea cuando se encuentran como único antibiótico en el cemento o bien cuando se encuentran mezclados con vancomicina. Además, en este último caso la cantidad de daptomicina o linezolid liberada aumenta, es decir la presencia de vancomicina potencia la cesión del otro antibiótico.

#### Análisis de los cementos tras inmersión en tampón fosfato salino (PBS)

La pérdida de peso de las probetas sumergidas durante 60 días en disolución tampón PBS se analizó por gravimetría. Para ello las probetas se extrajeron del medio, se lavaron con

agua destilada, se congelaron y se liofilizaron. El porcentaje de pérdida de peso se determinó mediante la siguiente ecuación:

$$\text{Pérdida de peso (\%)} = [(W_o - W_s) / W_o] \times 100$$

5

donde  $W_o$  es el peso de la muestra inicial seca tomado antes de ser sumergida en el medio tamponado y  $W_s$  es el peso de la muestra seca después de permanecer 60 días sumergida en el medio tampón. Los resultados se muestran en la tabla 4.

10      Tabla 4. Valores de pérdida de peso de las probetas de cementos tras inmersión en tampón fosfato 50 días a 37 °C.

| Formulación | Pérdida de peso (%) |
|-------------|---------------------|
| 1           | 1,2±0,1             |
| 2           | 4,1±0,1             |
| 3           | 30,6±0,6            |
| 4           | 35,2±2,0            |
| 5           | 1,1±1,2             |
| 6           | 26,2±0,6            |
| 7           | 30,6±0,3            |

Asimismo, las probetas secas después de liberar el antibiótico en disolución tampón (PBS) de pH 7,4 se examinaron por SEM, utilizando el mismo microscopio descrito anteriormente.

15      Se analizó tanto la superficie de las probetas como una sección transversal de las mismas. La figura 10 muestra a la izquierda las imágenes superficiales de las probetas de las formulaciones 1 (imagen a), 4 (imagen c) y 7 (imagen e). Como puede apreciarse en dichas imágenes, las superficies de los cementos que contienen las micropartículas presentan mayor proporción de cavitaciones en comparación con el cemento formulado con la fase  
20      sólida del cemento Palacos® R, como consecuencia de la degradación de las micropartículas del copolímero PLGA.

Asimismo, la figura 10 muestra a la derecha las secciones transversales de las probetas de las formulaciones 1 (imagen b), 4 (imagen d) y 7 (imagen f). Se puede observar la aparición  
25      de cavidades en el interior de los cementos para las formulaciones 4 y 7, que son los que contienen las micropartículas corroborando que la liberación no sólo ha tenido lugar a nivel superficial sino también desde el interior de la masa de cemento, lo que se debe a la degradación de las micropartículas del copolímero PLGA.

## REIVINDICACIONES

1. Formulación de cemento óseo que comprende:

5 (A) una composición de cemento óseo de dos componentes acrílicos y/o metacrílicos;

(B) al menos un compuesto antibiótico de amplio espectro; y

al menos un agente de efecto sinérgico que se selecciona del grupo que comprende

10 (C) un segundo compuesto antibiótico diferente del compuesto antibiótico de amplio espectro y/o (D) micropartículas de un polímero biodegradable en medio fisiológico.

2. Formulación según la reivindicación 1 que comprende:

15 (A) 100 % en peso de una composición de cemento óseo de (a1) un componente sólido acrílico y/o metacrílico y (a2) un componente líquido acrílico y/o metacrílico;

(B) 3 a 15 % en peso, en base al 100 % en peso de los componentes (A) y (D), de un compuesto antibiótico de amplio espectro; y

20 al menos un agente de efecto sinérgico que se selecciona del grupo que comprende (C) un segundo compuesto antibiótico diferente del compuesto antibiótico de amplio espectro y/o (D) micropartículas de un polímero biodegradable en medio fisiológico,

25 en la que (D) las micropartículas de un polímero biodegradable en medio fisiológico sustituyen del 0 al 50 % en peso del componente (a1).

3. Formulación según la reivindicación 2 en la que el componente (a1) representa la fase sólida de la composición (A) y el componente (a2) representa la fase líquida de la composición (A) con una relación sólido:líquido que varía entre aproximadamente 1,8 y aproximadamente 2,2.

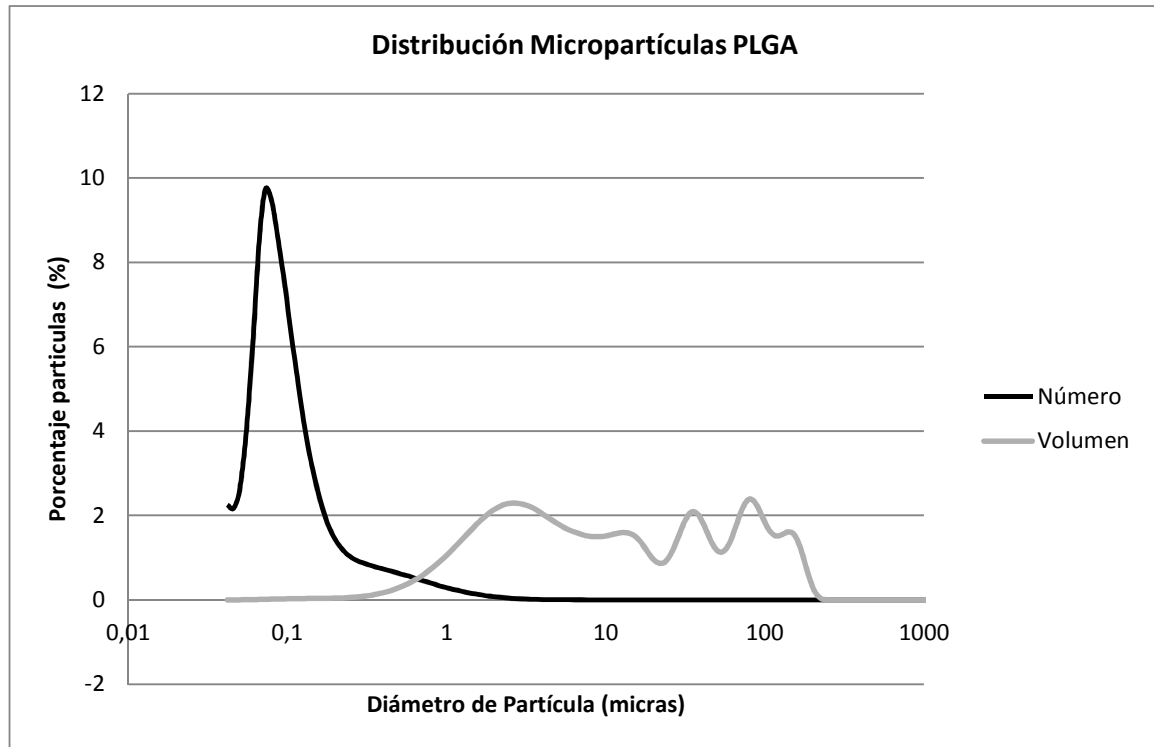
30 4. Formulación según la reivindicación 3 en la que (a1) la fase sólida se selecciona del grupo que comprende polímero de metacrilato, polímero de acrilato o un copolímero de acrilato y metacrilato; y en la que (a2) la fase líquida se selecciona del grupo que comprende un monómero acrílico y/o metacrílico.

5. Formulaci3n seg3n la reivindicaci3n 2 en la que (A) la composici3n de cemento 3seo de dos componentes acr3licos y/o metacr3licos comprende adem3s aditivos que se seleccionan del grupo que comprende iniciadores de radicales, inhibidores, estabilizadores, radiopacos y mezclas de los mismos.  
5
6. Formulaci3n seg3n la reivindicaci3n 2 en la que (B) el compuesto antibi3tico de amplio espectro se selecciona del grupo que comprende derivados de los lipop3ptidos c3clicos, las oxazolidinonas, las estreptograminas y similares.  
10
7. Formulaci3n seg3n la reivindicaci3n 6 en la que (B) el compuesto antibi3tico de amplio espectro se selecciona del grupo que comprende la daptomicina y/o el linezolid.
8. Formulaci3n seg3n la reivindicaci3n 2 en la que (C) el segundo compuesto antibi3tico se selecciona del grupo que comprende derivados de los glicop3ptidos, los aminogluc3sidos, las cefalosporinas y similares.  
15
9. Formulaci3n seg3n la reivindicaci3n 8 en la que (C) el segundo compuesto antibi3tico se selecciona del grupo que comprende la vancomicina, la gentamicina, la tobramicina, el cefuroxim, la ceftaziclina y/o la cetotaxina.  
20
10. Formulaci3n seg3n la reivindicaci3n 2 en la que se incluye (C) el segundo compuesto antibi3tico del 3 al 15% en peso, en base al 100 % en peso de los componentes (A) y (D).  
25
11. Formulaci3n seg3n la reivindicaci3n 10 en la que (B) el compuesto antibi3tico de amplio espectro y (C) el segundo compuesto antibi3tico se utilizan en una relaci3n (B):(C) de entre 2,0 y 0,5.  
30
12. Formulaci3n seg3n la reivindicaci3n 2 en la que (D) las micropart3culas del pol3mero biodegradable en medio fisiol3gico sustituyen del 30 al 50 % en peso del componente (a1).
13. Formulaci3n seg3n la reivindicaci3n 2 en la que (D) el pol3mero biodegradable en medio fisiol3gico se selecciona del grupo que comprende poli(3cido l3ctico),  
35



poli(hidroxialcanoato), policaprolactona, poliglicolato, la mezcla de dos o más de los mismos o de cualquier copolímero de los mismos.

- 5 14. Formulación según la reivindicación 13 en la que (D) el polímero biodegradable en medio fisiológico se prepara a partir de ácido láctico, ácido glicólico o una mezcla de los mismos.
- 10 15. Formulación según la reivindicación 14 en la que (D) el polímero biodegradable en medio fisiológico es un copolímero de poli(ácido láctico-co-glicólico) (PLGA).
16. Formulación según la reivindicación 15 en la que el ácido láctico del PLGA es D,L-lactida; y en la que la composición molar D,L-lactida:glicolida varía entre 10:90 y 90:10.
- 15 17. Formulación según la reivindicación 15 en la que (D) las micropartículas de PLGA tienen una distribución de tamaño en número con un máximo de entre 0,06 y 0,08  $\mu\text{m}$ .
- 20 18. Formulación según la reivindicación 15 en la que (D) las micropartículas de PLGA son predominantemente esféricas.
19. Cemento óseo obtenible a partir de la formulación de cemento óseo según la reivindicación 1.
- 25 20. Uso de la formulación de cemento óseo según la reivindicación 1 para preparar una composición farmacéutica destinada al tratamiento de infecciones óseas.



**FIG. 1**

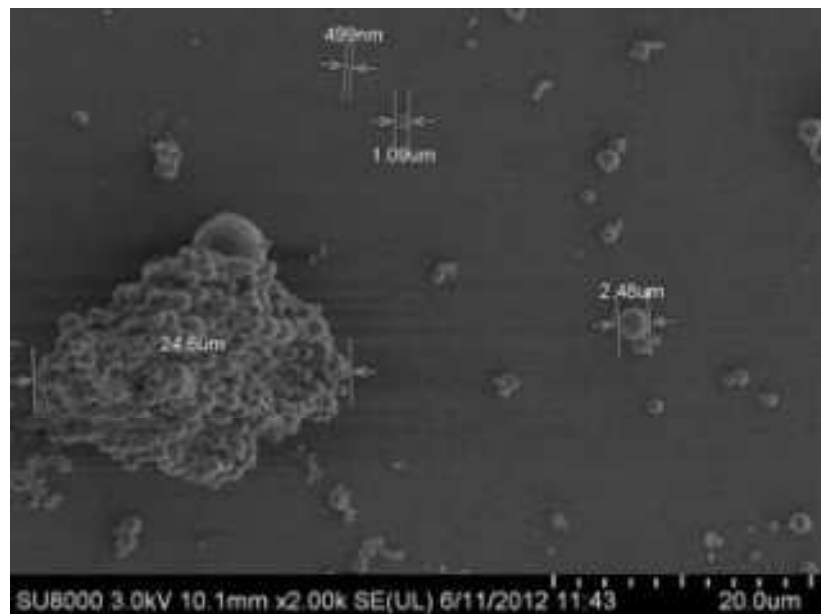


FIG. 2A

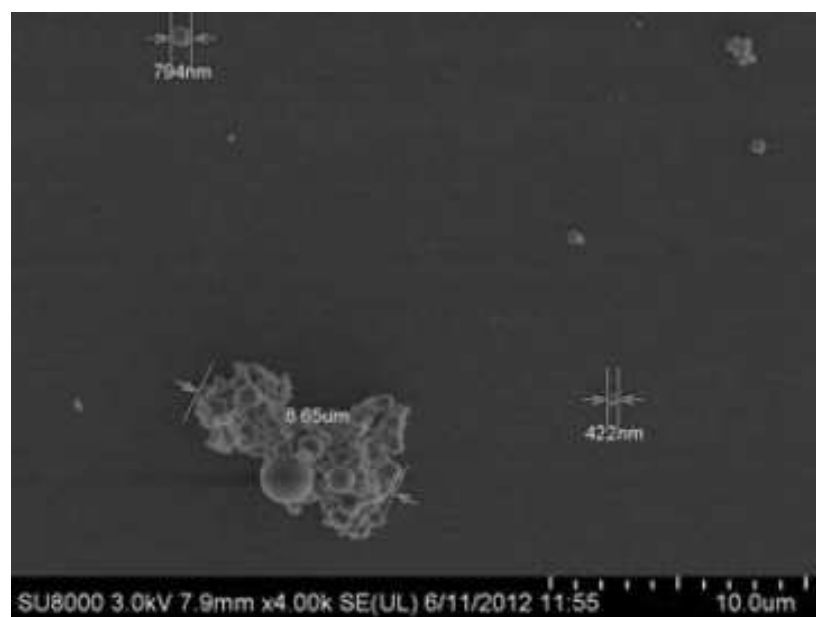


FIG. 2B

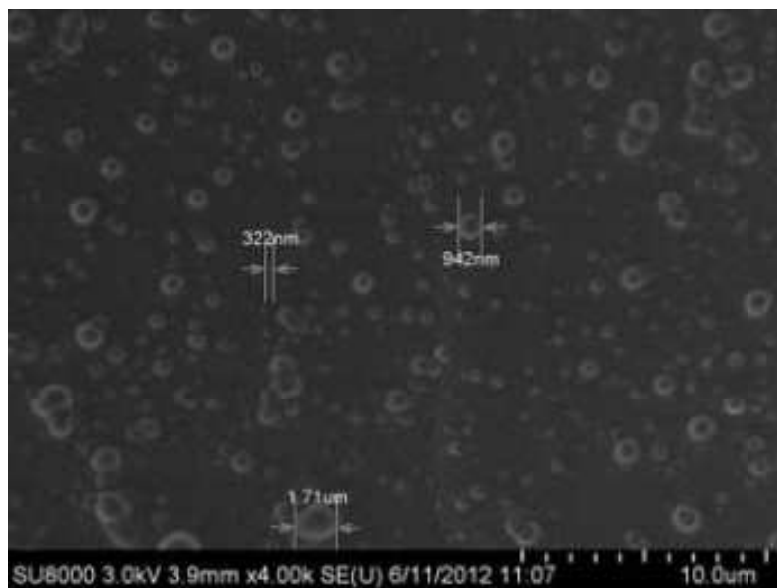


FIG. 2C

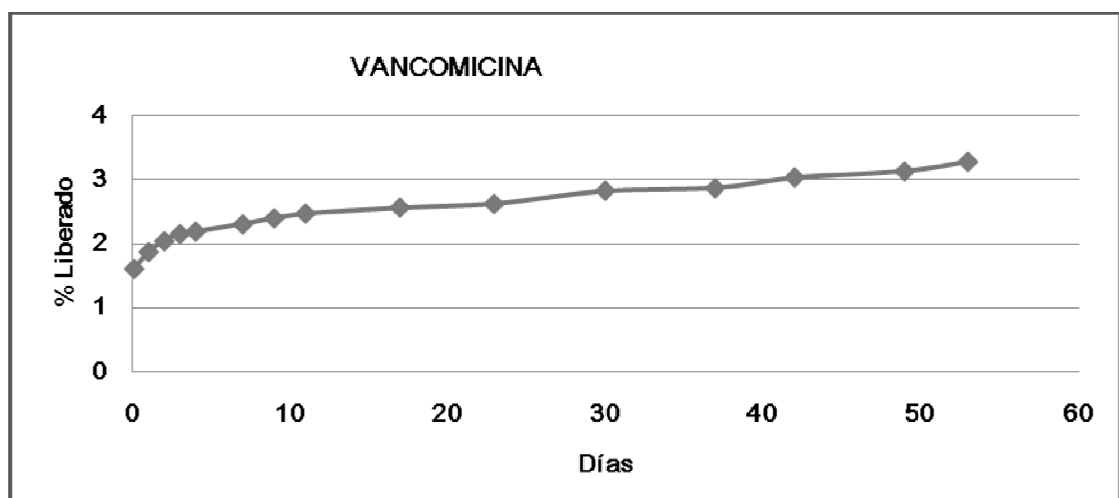


FIG. 3

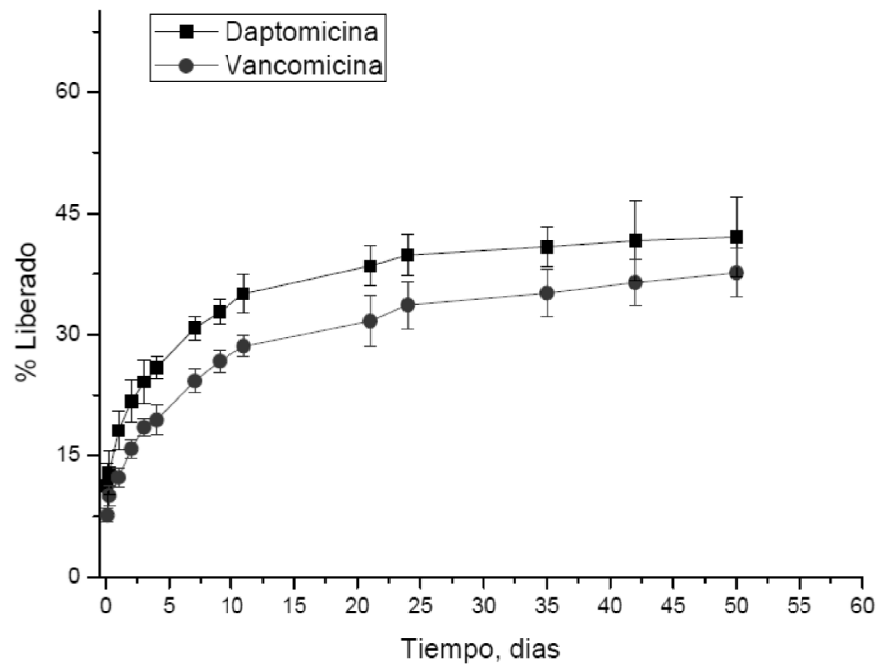


FIG. 4

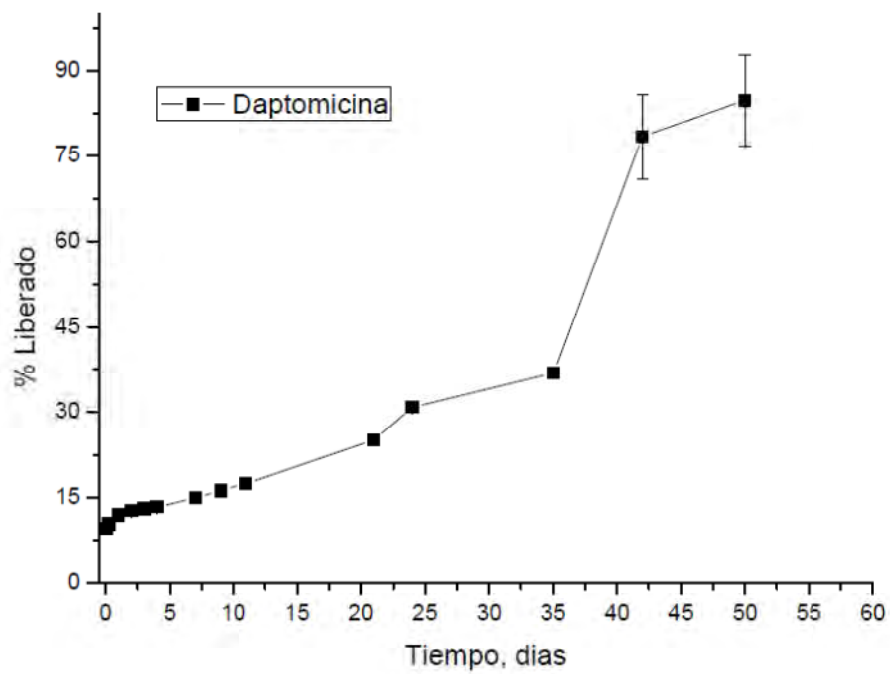


FIG. 5

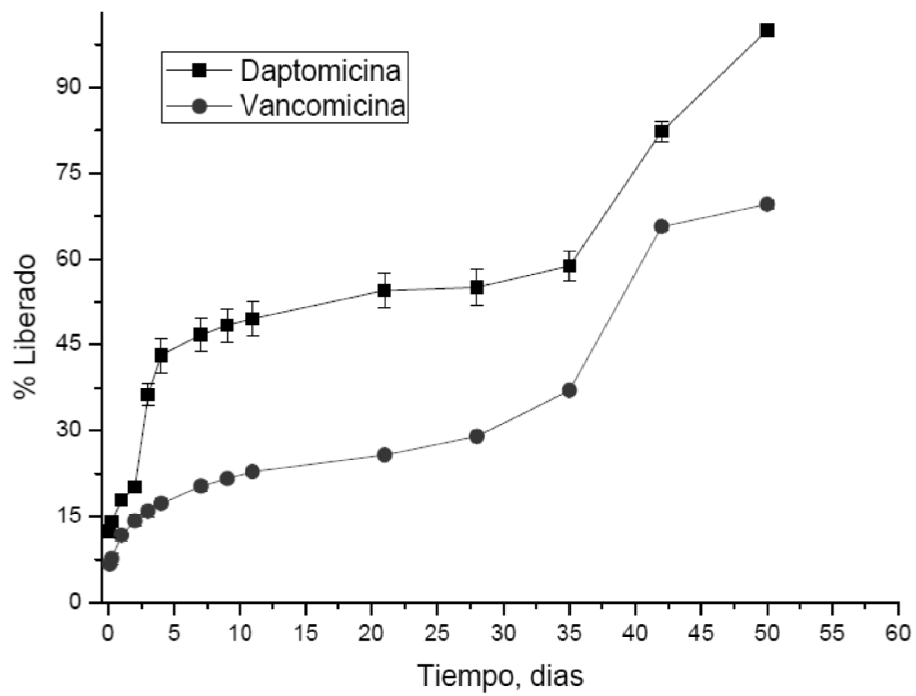


FIG. 6

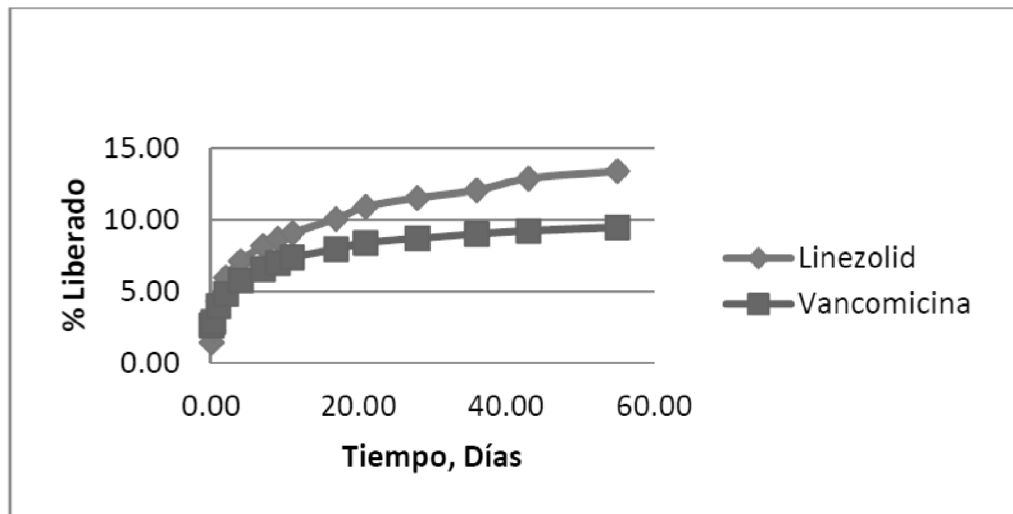


FIG. 7

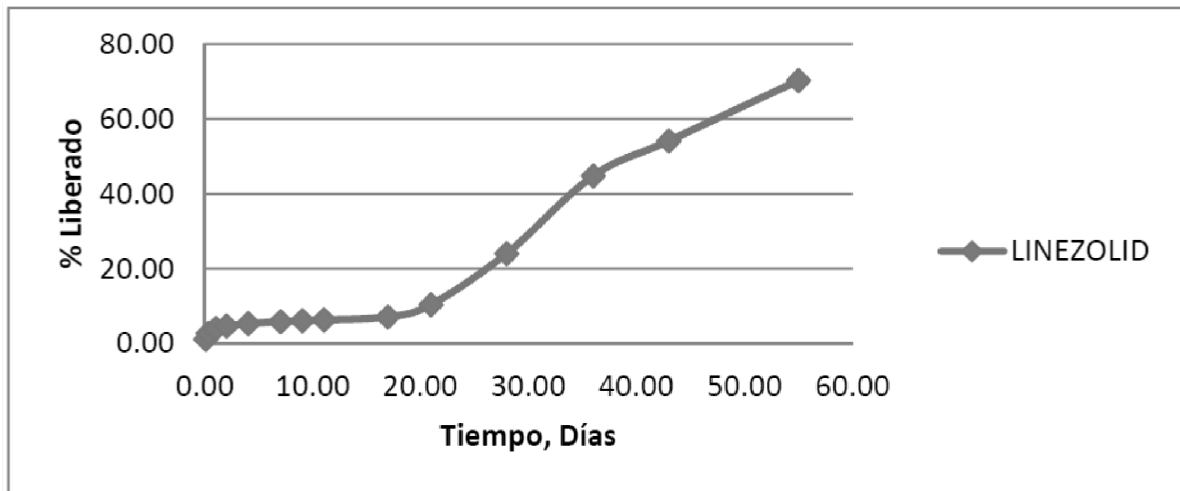


FIG. 8

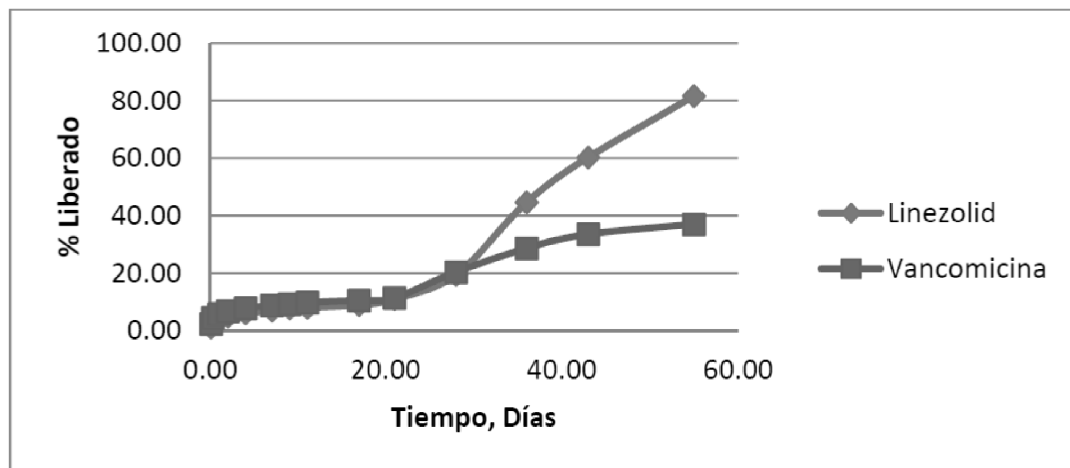


FIG. 9

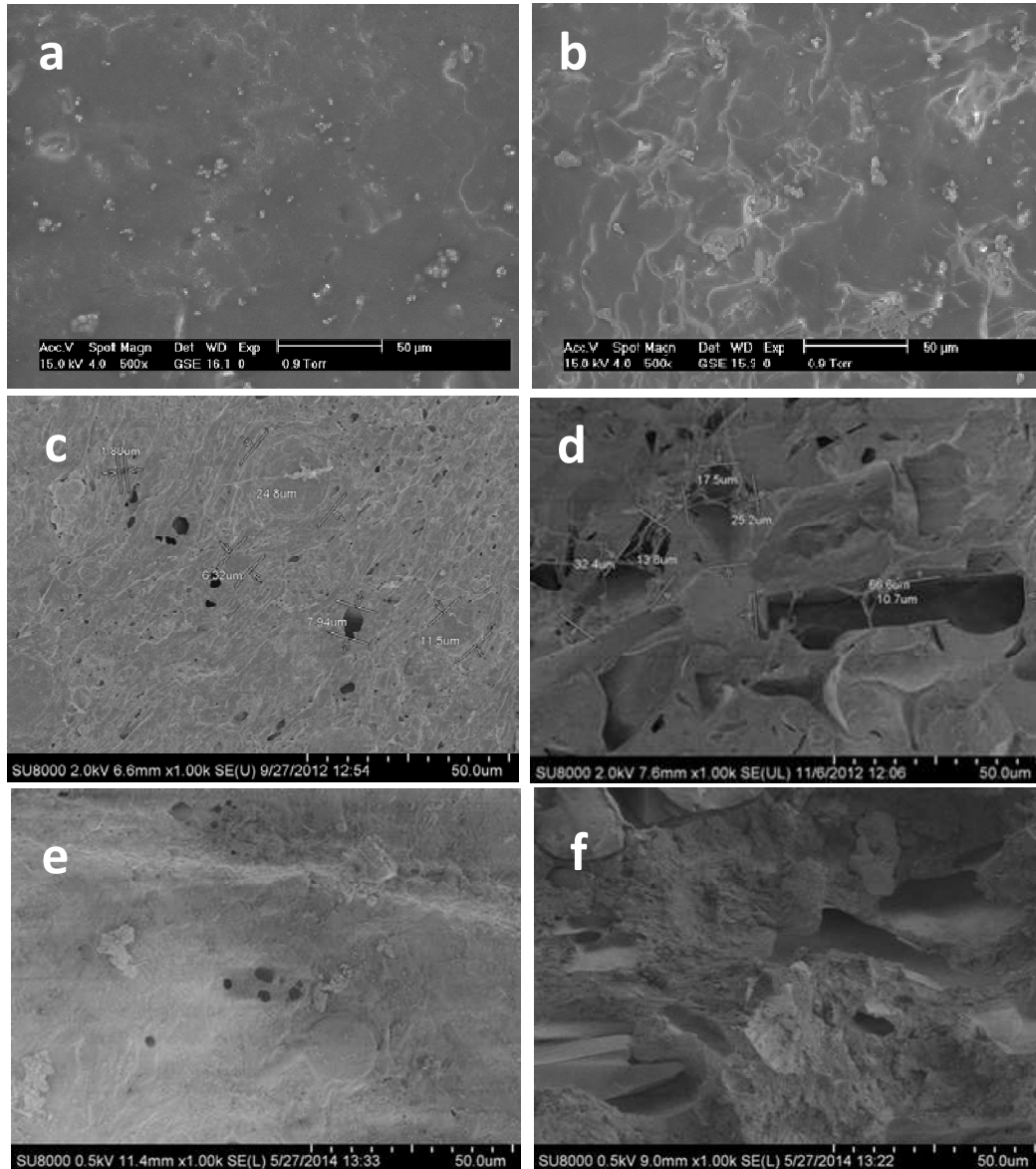


FIG. 10





- ②① N.º solicitud: 201431484  
②② Fecha de presentación de la solicitud: 09.10.2014  
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 |
|-----------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------|
| A         | US 2006292199 A1 (KUHN KLAUS-DIETER et al.) 28.12.2006, párrafos [0003]-[0011]; ejemplo 2; reivindicaciones 4,5.                                                                    | 1-20                       |
| A         | KR 20130074171 A (UNIV HANNAM INST IND ACAD COOP) 04.07.2013, (resumen) [en línea] [recuperado el 11.02.2016]. Recuperado de: EPOQUE WPI Database; DW201381, nº acceso 2013-M64190. | 1-20                       |
| A         | FR 2370477 A1 (MERCK PATENT GMBH) 09.06.1978, página 4, línea 30 – página 9, línea 14; ejemplos 1,4.                                                                                | 1-20                       |
| A         | US 5106614 A (POSEY-DOWTY JESSICA et al.) 21.04.1992, columna 1, líneas 16-37; columna 2, línea 48 – columna 4, línea 49.                                                           | 1-20                       |

#### 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  
16.02.2016

Examinador  
N. Vera Gutiérrez

Página  
1/4

## CLASIFICACIÓN OBJETO DE LA SOLICITUD

**A61L27/16** (2006.01)

**A61L24/06** (2006.01)

**A61F2/28** (2006.01)

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

A61L, A61F

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

Fecha de Realización de la Opinión Escrita: 16.02.2016

**Declaración**

|                                                 |                  |      |           |
|-------------------------------------------------|------------------|------|-----------|
| <b>Novedad (Art. 6.1 LP 11/1986)</b>            | Reivindicaciones | 1-20 | <b>SI</b> |
|                                                 | Reivindicaciones |      | <b>NO</b> |
| <b>Actividad inventiva (Art. 8.1 LP11/1986)</b> | Reivindicaciones | 1-20 | <b>SI</b> |
|                                                 | Reivindicaciones |      | <b>NO</b> |

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.

**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       | US 2006292199 A1 (KUHN KLAUS-DIETER et al.)       | 28.12.2006        |
| D02       | KR 20130074171 A (UNIV HANNAM INST IND ACAD COOP) | 04.07.2013        |

**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 invención se refiere a una formulación de cemento óseo que comprende: A) una composición de cemento óseo de dos componentes acrílicos y/o metacrílicos; B) al menos un compuesto antibiótico de amplio espectro; y al menos un agente de efecto sinérgico seleccionado entre C) un segundo compuesto antibiótico diferente del anterior y/o D) micropartículas de un polímero biodegradable en medio fisiológico.

El documento D01 divulga un cemento óseo de componentes acrílicos que contiene antibiótico/antibióticos. El cemento contiene un componente sólido que comprende: copolímero de metacrilato de metilo y acrilato de metilo, gránulos de antibiótico/antibióticos y aditivos (radiopaco, iniciador de radicales); y un componente líquido, formado por metacrilato de metilo. Los gránulos de antibiótico/antibióticos están constituidos por uno o varios antibióticos de diferentes grupos, por ejemplo gentamicina, tobramicina, vancomicina, linezolid (página 3, líneas 5-18; ejemplo 2).

El documento D02 divulga la preparación de un cemento óseo a partir de una fase sólida que contiene poli (metacrilato de metilo) (PMMA), vancomicina y un aditivo anfifílico, y una fase líquida con metacrilato de metilo (MMA). El aditivo anfifílico es un copolímero biodegradable del tipo copolímero de óxido de etileno-ácido láctico-ácido glicólico.

Según se desprende de los ejemplos de la solicitud, la incorporación de un segundo compuesto antibiótico y/o de micropartículas de un polímero biodegradable, parece proporcionar un efecto sinérgico en la actividad terapéutica de la formulación. Ninguno de los documentos citados, ni ninguna combinación relevante de los mismos, divulga ni dirige al experto en la materia hacia una formulación de cemento óseo con esas características.

Por ello, se considera que la invención tal como se recoge en las reivindicaciones 1-20 de la solicitud es nueva e implica actividad inventiva (Artículos 6.1 y 8.1 L.P.).