

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 643 169**

51 Int. Cl.:

A61L 27/54 (2006.01)

A61L 29/16 (2006.01)

A61L 31/16 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **14.02.2012 PCT/DE2012/100035**

87 Fecha y número de publicación internacional: **20.09.2012 WO12122973**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **14.02.2012 E 12719929 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **26.07.2017 EP 2683421**

54 Título: **Endoprótesis que contiene un recubrimiento de sustancia activa**

30 Prioridad:

11.03.2011 DE 102011014386

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

21.11.2017

73 Titular/es:

**HEMOTEQ AG (100.0%)
Adenauerstrasse 15
52146 Würselen, DE**

72 Inventor/es:

**HOFFMANN, ERIKA;
HOFFMANN, MICHAEL;
HORRES, ROLAND;
ERDTMANN, MARTIN y
HORBACH, HELMUT**

74 Agente/Representante:

IZQUIERDO BLANCO, María Alicia

ES 2 643 169 T3

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

DESCRIPCIÓN

Endoprótesis que contiene un recubrimiento de sustancia activa

CAMPO DE LA INVENCION

5 La presente invención se relaciona con endoprótesis que contienen un recubrimiento con un agente activo que contiene o que consiste de al menos un antibiótico y al menos una sustancia adicional de acuerdo con una de las siguientes fórmulas generales (IVa), (IVb), (Va), o (Vb).

10 Las endoprótesis son implantes que permanecen de manera permanente o por un período más largo en el cuerpo, y reemplazan a la parte dañada del cuerpo en su totalidad o parcialmente.

Los requerimientos para dicho reemplazo o partes auxiliares son muy altos y, dependiendo de las condiciones del lugar de implantación, muy diferentes. Uno difiere entre endoprótesis plásticas, funcionales, médicas, así como implantes dentales. Marca pasos, injertos vasculares y stents, los implantes para la estimulación profunda del cerebro, llamada marcapasos cerebral, como se usan, por ejemplo, en la enfermedad de parkinson, corazones artificiales y catéter de puerto, implantes ortopédicos como reemplazos o materiales de articulaciones, que son utilizados para el tratamiento quirúrgico de fracturas de hueso, implante visual como lentes oculares, retina, cuerpo vítreo, comea, implantes dentales, reconstrucción de cráneo, reemplazo de hueso, prótesis de pene, prótesis de esfínteres, implantes cocleares, pero también, medios removibles de apoyo para las funciones utilizados por un periodo limitado, como catéteres, por ejemplo, catéteres urinarios, catéteres cardíacos, mangueras para respiración, catéteres venosos, cánulas, pero también, solo los implantes que son depósitos de un agente activo, son reconocidos como implantes.

15 Las endoprótesis están hechas de materiales biocompatibles, que puede ser muy diferente en material y apariencia dependiendo del área de aplicación, y consisten, por ejemplo, en metal, aleaciones de metal, plásticos o polímeros, como PEAK (poliariléter cetonas), PEEK (poliéter éter cetona), PEK, PEEEK, PEEKEK y PEKK, cerámica pero también de combinaciones de los mismos. Dependiendo de la composición del material y el área de aplicación, la endoprótesis y las endoprótesis de corrección, su porcentaje de uso quirúrgico no es insignificante; son bioestable, biodegradable, bioinerte o bioactivo, y tiene una superficie rugosa o liso, microporosa o macroporosa, hidrofílica o hidrofóbica, están ya recubiertas o pretratadas en cualquier otra forma. La forma del cuerpo que será recubierta, además del material mismo, es importante para el recubrimiento porque las estructuras geométricas pueden requerir técnicas de recubrimiento diferentes. Aquí métodos como revestimiento por inmersión, revestimiento por aspersion, revestimiento con pipeta, electrospinning, etc., así como se pueden mencionar combinaciones de los métodos posibles, con los cuales se puede alcanzar una aproximación óptima para un recubrimiento de alta calidad, ajustado a los requerimientos, y por lo tanto, influye positivamente, el éxito de un recubrimiento terapéuticamente efectivo.

25 Óptimamente, el revestimiento efectivo de una superficie de un endoprótesis debe aumentar la vida útil especificada de la endoprótesis, o al menos incrementar el tiempo de residencia necesario en el cuerpo y deberá ser capaz de impedir una corrección de la prótesis, que puede ser necesaria a pesar del ajuste protésico óptimo y la introducción sin complicaciones. La adaptación del implante al tejido circundante, deberá ser facilitada por el recubrimiento, deberá soportar un proceso de curación libre de complicaciones, y deberá promover la aceptación del cuerpo extraño por parte del organismo y preferiblemente, prevenir o reducir los factores perjudiciales potenciales que puedan dificultar o impedir el proceso de curación.

30 Por ejemplo, los implantes ortopédicos, como por ejemplo, las prótesis utilizadas en el área de hueso, como por ejemplo, la prótesis de cadera o prótesis de rodilla deberán formar una unión inmediata y fuerte con el hueso anfitrión. Esta unión puede mejorarse al recubrir la superficie con una capa biológicamente activa de, por ejemplo, hidroxiapatita u otros recubrimientos de fosfato de calcio adecuados, los cuales son un componente mineral esencial del hueso. Un ejemplo de desarrollos adicionales, en el campo de tales recubrimientos de implantes de hueso, que es conocido bajo el nombre comercial de recubrimiento Palacos R + G de Heraeus, el que consiste en una mezcla de cemento óseo de alta viscosidad y sulfato de gentamicina. Pero aún aquí, siempre se presentan problemas con la aceptación por parte del hueso anfitrión, y por lo tanto, este recubrimiento, sólo es parcialmente exitoso; como la elución del agente activo desde la matriz, no procede como adaptada a la dosis y la matriz está libre de agente activo, se asume como inadecuada para el proceso de curación adicional y para las condiciones de uso a largo plazo de la endoprótesis. Así, el objetivo planteado no se logra debido a que, aunque las frecuencias de corrección con Palacos R + G son retrógradas, los resultados aún no son satisfactorios.

35 En otras áreas, como en los implantes de lentes oculares o en el lado luminal de los stents esofágicos, se requiere de una superficie lisa, hidrofílica y también óptimamente resistente al ácido. La optimización de dichas prótesis a través de recubrimientos de aplicación orientada, es un campo muy amplio, cuyo desarrollo no es de ninguna manera completo una y otra vez se topa con dificultades individuales que tienen que ser de acuerdo con el tipo de enfermedad, el lugar de la enfermedad, las condiciones dadas y por supuesto, la constitución de los pacientes.

40 Esto hace posible resumir que, aunque ya exista un numero grande de variantes de recubrimientos para las endoprótesis, las endoprótesis, en todas las áreas de aplicación, muestran continuamente problemas que no pueden mejorar la calidad de vida de los pacientes y que ocasionan la corrección del implante. Las causas de las

complicaciones, son variadas y pueden ser divididas, en términos generales, en dos grupos:

1. Técnica quirúrgica, defectos de materiales, problemas de diseño en general, pero también, debido a diversificaciones biológicas que se presentan individualmente, etc.
2. Generalmente, los procesos de adaptación desfavorables de origen diferente, abrasión del cartílago o hueso, inflamación, colonización bacteriana, reacciones del sistema inmune hasta cuerpos extraños.

El recubrimiento de endoprótesis con antibióticos puros sin aditivos o matrices, ha demostrado no ser exitoso, debido a que por un lado, el antibiótico se disuelve en tiempo más corto, y por otro lado, no se puede preparar ninguna que se adhiera a la endoprótesis con la sustancia debido a que el recubrimiento se pulveriza, seca, se vuelve quebradizo y grumoso. Por consiguiente, no se puede demostrar que cantidad del antibiótico llega al lugar objetivo y cuánto puede ser efectivo. Bajo estas condiciones, se cuestiona el efecto terapéutico debido a una falta de precisión y reproducibilidad de las cantidades mínimas liberadas, y la eficacia final del stent recubierto. Estos déficits no pueden cumplir de manera aproximada los diferentes requerimientos reclamados, en el lugar implantación, ni garantizar bajo ninguna circunstancia un proceso de curación adecuado, óptimo y libre de problemas. La Figura 4a y 4b muestran la superficie quebradiza de una endoprótesis revestida por aspersión con sulfato de gentamicina. Figura 4a y 4b muestran claramente el recubrimiento de sulfato de gentamicina grumoso, quebradizo, no rígido, donde el sulfato de gentamicina no se adhiere de manera permanente a la superficie del dispositivo médico, y por lo tanto, el recubrimiento se descascarilla y es totalmente inadecuado para soportar un dispositivo médico con un recubrimiento, que cumpla los requerimientos de un producto médico, sus requerimientos de aprobación regulatoria, esterilización y almacenamiento.

Desafortunadamente, un recubrimiento de endoprótesis obtenidos a partir de sulfato de gentamicina y del ácido graso insaturado de cadena larga: ácido palmítico (C16:0), no muestra liberación in vitro controlada del palmitato de gentamicina, y las concentraciones altas eluyeron al principio sin aparente retraso en la liberación. Además, sólo hasta 58% del sulfato de gentamicina, fue liberado, que se logra, también, con un efecto terapéutico insuficiente. De modo que, el sulfato de gentamicina forma un recubrimiento frágil y quebradizo que se descascarilla, justo en el momento de la esterilización y acondicionamiento (empaquetamiento) del dispositivo médico recubierto, y por otro lado, la áreas del recubrimiento se adhieren tan fuerte sobre la superficie del implante, que de estas áreas casi no se libera nada de gentamicina, de modo que por último sólo se obtiene ligeramente más de 50% de liberación de gentamicina. Por lo tanto, el recubrimiento del sulfato de gentamicina no es adecuado para la aplicación y liberación del antibiótico gentamicina a partir de una superficie de un dispositivo médico. Por otra parte, además de la liberación inadecuada del antibiótico, a pesar de o aún a causa de la mejor adhesión, especialmente del antibiótico en una matriz de palmitato sobre la endoprótesis, la toxicidad del ácido de palmítico tiene que ser clasificada como muy precaria, así como también se encontró que el ácido palmítico es citotóxico, y por lo tanto, no es adecuado como una matriz óptima y como tal dificulta el curso de la curación, lo que es especialmente notable en el campo de los implantes óseos, ya que la velocidad de eliminación o difusión y de difusión de sustancias en el ambiente varía, en particular, comparado con un implante en el ambiente portador de fluidos.

El objetivo de la presente invención es proporcionar endoprótesis, la cual evita o disminuye, significativamente, las desventajas conocidas después de la implantación, o cumple los requerimientos mínimos necesarios que tiene que cumplir una endoprótesis para garantizar un proceso de curación sin complicaciones y el uso duradero no problemático. Este objetivo es resuelto por la enseñanza técnica de las reivindicaciones independientes de la presente invención. Las modalidades ventajosas de la invención son evidentes a partir a partir de las reivindicaciones dependientes, la descripción y los ejemplos.

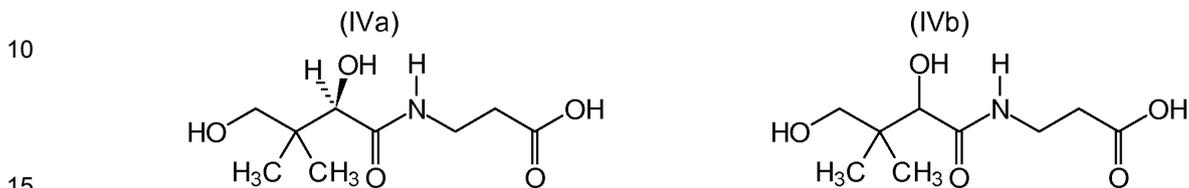
Se ha encontrado que las desventajas antes mencionadas, que resultan después de la implantación de la endoprótesis, pueden evitarse o reducir por medio de un recubrimiento con agentes activos que contenga o que consista de al menos un antibiótico y al menos una sustancia con fórmula general (IVa), (IVb), (Va), o (Vb). Así como sales, hidratos, solvatos, enantiómeros, diastereoisómeros, racematos, mezclas de enantiómeros y mezclas de diastereoisómeros de los compuestos antes mencionados. Sorprendentemente, se ha encontrado que el recubrimiento de acuerdo con la invención, que consiste de al menos un antibiótico y al menos una sustancia de fórmula general (IVa), (IVb), (Va), o (Vb), se caracterizan por una cinética de elución favorecida. El antibiótico es liberado rápida y completamente desde el recubrimiento. Además, el recubrimiento se caracteriza por un carácter quebradizo y fragilidad reducidos, y por una mejor adhesión la endoprótesis, a pesar de la liberación completa, de modo que el riesgo de desprendimiento de la capa durante el transporte, el almacenamiento, la esterilización o la implantación, sea reducido notablemente.

Aún más preferido, es un recubrimiento que comprende o que consiste en un antibiótico y dexpantenol o ácido pantoténico, así como ácido pantoico o pontocaína y/o sus derivados como formiato, acetato, propionato, etiléster o etiléter. Especialmente preferido, es, también, un recubrimiento que comprende, o preferiblemente, que consiste en al menos un antibiótico amino glucósido con ácido pantoténico o dexpantenol o los derivados antes mencionados de los mismos.

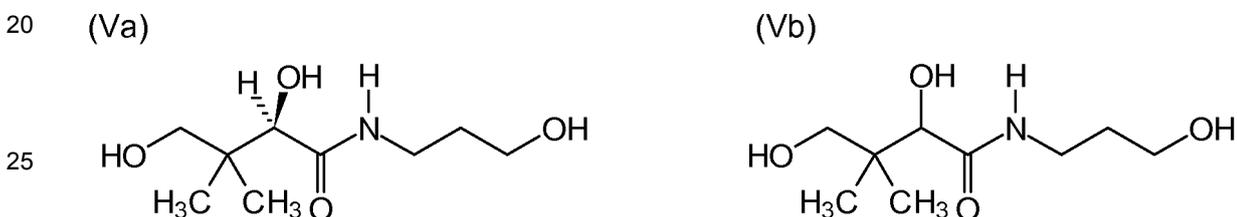
El ácido pantoténico (((R)-N-(2,4-dihidroxi-3,3-dimetil-1-oxobutil)-β-alanina) es una vitamina del grupo de las

vitaminas B (vitamina B5), que es reabsorbida a partir de nutrientes, y como parte de la aciltransferasa Coenzima A, tiene un papel esencial en el metabolismo. Uno puede encontrar al ácido pantoténico, de manera preferencial, como ingrediente de productos para el cuidado del cabello y productos contra el acné. El ácido pantoténico puede ser ilustrado por uno de las fórmulas siguientes:

5



Dexpantenol (también llamado Pantotenol, Pantenol, D-Pantenol), con el nombre sistemático de (+)-(R)-2,4-dihidroxi-N-(3-hidroxipropil)-3,3-dimetil-butanamida, y la siguiente fórmula estructural



30 se utiliza por un largo tiempo, como agente contra enfermedades de las membranas de las mucosas y de la piel, y características antiinflamatorias, antipruríticas, estimulantes de la formación celular y potencializadoras de la curación de heridas, y es reabsorbido adecuadamente por la piel como aditivo en emulsiones agua-aceite, caracterizado porque se acumula en el lugar de aplicación, y debido a sus propiedades hidrofílicas, incrementa la capacidad de retención de la humedad de la piel y, a parte de las propiedades de nutrición apoya la regeneración de las células de la piel, por lo tanto contribuye a la regeneración. Por lo tanto, las preparaciones para curación de heridas aplicables tópicamente, como geles para quemaduras y heridas, ungüentos para heridas, ungüentos nasales y oculares, sprays nasales, ungüentos para las venas, gel para polillas, ungüentos para el tratamiento de hemorroides, preparaciones antiacné, cremas protectoras para la piel seca e inflamada pertenecientes a los productos que contienen dexpantenol. Por lo tanto también, se encuentra en pastillas para el dolor de garganta y soluciones para inyecciones.

40

Dentro del cuerpo, es utilizado como un componente de las preparaciones de vitaminas en forma de cápsulas, tabletas y soluciones inyectables, y en productos de limpieza de lentes de contacta. El Dexpantenol se convierte en el cuerpo a ácido pantoténico (vitamina B5), también, preferido como un componente de recubrimientos, y por lo tanto también, es aplicable para revestir prótesis.

45

Los antibióticos que pueden ser utilizados en el recubrimiento de acuerdo con la invención comprenden, entre otros, penicilina, penicilina G y V, ampicilina, amoxicilina, ampicilina, bacampicilina, carbenicilina, indanil pivmecilinam, oxacilina, flucloxacilina, aminopenicilina, aminocumarina, azitromicina, mezlocilina, piperacilina, azlocilina, temocilina, ticarcilina, amoxicilina, clavulanato, ampicilina, sulbactam, piperacilina, tazobactam, sulbactam, cefalosporinas, cefazolina, cefamandol, cefotiam, cefuroxima, cefmenoxima, cefodizima, cefoperazona, cefotaxima, ceftazidima, cefsulodin, ceftriaxona, cefepima, ceftiofima, ceftiofima, cefoxitina, cefotetan, cefaclor, cefadroxil, cefalexina, cefuroxima axetilo, cefixima, cefpodoxima, ceftibuten, clorhexidina, imipenem, gramidicina, canamicina, cetroomicina, narbomicina, telitromicina, lincomicina, meropenem, ertapenem, doripenem, aztreonam, josamicina, eritromicina, roxitromicina, claritromicina, espiamicina, polimixina B, azitromicina, telitromicina, quinopristina, dalfopristina, clindamicina, tetraciclina, oxitetraciclina, doxiciclina, minociclina, trimetoprima, tirotricina, sulfametoxazol, sulfametrol, nitrofurantoina, lomefloxacin, norfloxacin, ciprofloxacin, ofloxacin, fleroxacin, levofloxacin, ofloxacin, enoxacin, fosmidomicina, esparfloxacin, metilicina, tinidazol, moxifloxacin, vancomicina, teicoplanina, linezolid, daptomicina, rifampicina, ácido fusídico, fosfomicina, trometamol, cloramfenicol, metronidazol, colistina, mupirocina, bacitracina, neomicina, netilmicina, tigeciclina, sulfasalazina, sulfadiazina, sulfadoxina, fluconazol, itraconazol, voriconazol, posaconazol, pirimetamina, trimetoprima, amfotericina B, 5-flucitosina, caspofungina y/o anidulafungina.

60

Especialmente favorecidos, son los inhibidores de la síntesis de la pared celular, como imipenem, meropenem, ertapenem, aztreonam, penicilina, aminopenicilinas, acilaminopenicilinas, isoxazolilpenicilinas, cefalosporinas, sultamicilina, fosfomicina; glicopéptidos como vancomicina y teicoplanina, polipéptidos como bacitracina, colistina, gramidicina, polimixina B, tirotricina; e inhibidores de la síntesis de proteínas en el ribosoma como antibióticos del

65

grupo de amino glucósidos, también llamados antibióticos amino glucósidos. El grupo de amino glucósidos, que es especialmente preferido, para un recubrimiento de acuerdo con la invención comprende o consiste en: estreptomicina, neomicina, frameticina, paromomicina, ribostamicina, kanamicina, amikacina, arbekacina, bekanamicina, dibekacina, tobramicina, spectinomomicina, higromicina B, sulfato de paromomicina, gentamicina, netilmicina, sisomicina, isepamicina, verdamicina, astromicina, apramicina, ansamycina, como por ejemplo rifampicina, geneticina. Un amino glucósido especialmente preferido, es gentamicina (mezcla de los diferentes tipos), así como todos los compuestos únicos, que pertenecen al grupo de las getamicinas, como gentamicina B (betamicina) o gentamicina C1. El agente activo utilizado consiste farmacéuticamente de varios compuestos individuales contenidos del grupo de sustancias de las gentamicinas, son casi exclusivamente gentamicinas del tipo C. A menos que se indique de otro modo a continuación, el término gentamicina significa siempre esta mezcla de estos tipos.

Los amino glucósidos pertenecen al grupo de los antibióticos oligosacáridos, con combinaciones de amino azúcares y ciclohexano que forman bloques. La excreción ocurre, principalmente, a través de los riñones con una media vida corta de aproximadamente dos horas.

Los antibióticos adicionales preferidos son: daptomicina, tigeciclina, cloramfenicol, doxiciclina, monociclina, tetraciclina, oxitetraciclina, azitromicina, claritromicina, eritromicina, roxitromicina, dalfopristina, quinupristina, clindamicina, lincomicina, telitromicina, narbomicina, cetomicina y ácido fusidínico.

También, es posible que las combinaciones de al menos dos antibióticos, estén comprendidas en un recubrimiento de la presente invención. Estos podrían estar presentes juntos en una capa del recubrimiento o dispuestos en capas separadas una encima de la otra, o pueden ser aplicadas en áreas diferentes de la prótesis.

La elección de antibiótico y su concentración depende de la infección que ocurre normalmente en conexión con la endoprótesis recubierta, más a menudo y posiblemente también, las incompatibilidades conocidas del paciente que será tratado.

Los antibióticos utilizados pueden ser de origen orgánico, semisintético y sintético.

Con la ayuda de un recubrimiento de agente activo de acuerdo con la invención, las quejas que pueden presentarse después de la implantación, por ejemplo, la frecuencia de corrección, por lo tanto, la eliminación temprana de un endoprótesis, como una prótesis de articulación de la cadera, puede ser reducida considerablemente. Principalmente, se previenen de manera ideal, infecciones ocasionadas por organismos gram positivos y bacterias entéricas gram negativas, sino al menos minimizadas hasta una forma aceptable, de modo que el cuerpo pueda afrontar exitosamente a los microbios que eventualmente persisten.

Se prefiere que la endoprótesis completa sea recubierta uniformemente. Además, es preferido, cuando una se presenta una distribución uniforme del antibiótico y al menos una sustancia de fórmula (IVa), (IVb), (Va), o (Vb) sobre la endoprótesis.

En general, un recubrimiento de agente activo de la endoprótesis es ventajoso, es decir, la superficie completa de la endoprótesis, es proporcionada con un recubrimiento. El recubrimiento de la endoprótesis puede, todavía adicionalmente, arreglarse con el efecto que el recubrimiento con la mezcla del antibiótico y la sustancia de la fórmula (IVa), (IVb), (Va), o (Vb), no está formado uniformemente, pero que utiliza un gradiente que significa que se genere un gradiente de concentración sobre la endoprótesis. Así, se puede aplicar una concentración mayor del antibiótico y de la sustancia de la fórmula (IVa), (IVb), (Va), o (Vb),, por ejemplo, a la mitad o en ciertas áreas de la endoprótesis, como en las áreas restantes de la endoprótesis.

Adicionalmente, una concentración más alta de los antibióticos y de la sustancia de fórmula (IVa), (IVb), (Va), o (Vb), que en la superficie restante, también se puede aplicar a un sólo lado o a una parte de la endoprótesis. Aquí son posibles cualquier tipo de variaciones.

El término "recubrimiento" o "recubrimiento de agente activo", está previsto para incluir no sólo un recubrimiento de superficie, pero también, el relleno o recubrimiento de pliegues, cavidades, poros, microagujas u otras áreas rellenables en o en medio de o en la endoprótesis.

La superficie puede ser proporcionada adicionalmente con una capa hemocompatible, como una capa base que es aplicada por inmovilización covalente de derivados de heparina semisintética, como derivados desulfatados, heparina reacetilada o quitosan, como el N-carboximetilato, quitosan parcialmente N-acetilado.

Todas las endoprótesis pueden suministrarse con dicho recubrimiento. También, es posible revestir parcialmente la endoprótesis.

Al recubrimiento de al menos un antibiótico y la sustancia de la fórmula general (IVa), (IVb), (Va), o (Vb), pueden

mezclarse uno o más agentes activos adicionales, preferiblemente, una sustancia antiinflamatoria, antineoplásica, antiangiogénica, antiproliferativa o inmunosupresora.

Las sustancias inmunosupresoras, antiproliferativas, antiangiogénicas, antineoplásica, antiflogísticas, son entre
 5 otras sirolimus (rapamicina), everolimus, pimecrolimus, somatostatina, tacrolimus, roxitromicina, dunaimicina, ascomicina, bafilomicina, eritromicina, midecamicina, josamicina, concanamicina, claritromicina, troleandomicina, folimicina, cerivastatina, simvastatina, lovastatina, fluvastatina, rosuvastatina, atorvastatina, pravastatina, pitavastatina, vinblastina, vincristina, vindesina, vinorelbina, etobosido, tenipósido, nimustina, carmustina, lomustina, ciclofosfamida, 4-hidroxioxi ciclofosfamida estramustina, melfalana, ácido betulínico, camptotecina, lapachol, β -
 10 lapachona, podofilotoxina, betulina, tropfosfamida, ácido 2-etilhidrazida podofilíco, ifosfamida, clorambucil, bendamustina, dacarbazina, busulfan, procarbazona, treosulfan, tremozolomida, tiotepae, daunorubicina, doxorubicina, aclarubicina, epirubicina, mitoxantrona, idarubicina, bleomicina, mitomicina, dactinomomicina, metotrexato, fludarabina, 5'-dihidrogenofosfato de fludarabina, mofebutazona, acemetacina, diclofenaco, lonazolac dapsone, ácido o-carbamoilfenoxiacético, lidocaina, ketoprofeno, ácido mefenámico, piroxicam, meloxicam, cloroquina, penicilamina, hidroxiclozoquina, auranofina, aurotiomalato de sodio, oxaceprol, celecoxib, β -sitosterol, ademetonina, mirtecaina, polidocanol, nonivamida, levomentol, benzocaína aescina, cladribina, mercaptopurina, tioguanina, citarabina, fluoruracil, gemcitabina, capecitabina, docetaxel, carboplatina, cisplatino, oxaliplatino, amsacrina, irinotecan, topotecan, hidroxiourea, miltefosina, pentostatina, aldesleukina, tretinoína, asparaginasa, pegasparsa, anastrozol, exemestán, letrozol, formestán, Aminoglutetemida, adriamicina, azitromicina, espiramicina, cefarantina, inhibidor de la proliferación de SMC-2w, eptilonas A y B, mitoxantrona, azatioprina, micofenolato de mofetilo, insensibilidad c-myc, selectina insensibilidad b-myc (antagonista de citocina), inhibidor de CETP, caderinas, inhibidores de citocinas, inhibidor de COX-2, NFkB, angioproteína, ciprofloxacina, camptotecina, fluroblastina, anticuerpos monoclonales, que inhiben la proliferación de células musculares, antagonistas bFGF, probucol, prostaglandinas, ácido fólico y derivados, vitaminas de la serie B, derivados de vitamina D, como calcipotriol y tacalcitol, timosina D-1, ácido fumárico y sus derivados, como fumarato de dimetilo, beta inhibidor de IL-
 25 1, colchicina, donadores de NO como pentaeritritiltetranitrato y sindnoeimina, derivados S-nitrosados, tamoxifen, estaurosporina, beta-estradiol, α -estradiol, estrona, estriol, etinilestradiol, fosfestrol, medroxiprogesterona, estradiolcipionato, estradiolbenzoato, tranilast, kamebakaurin y otros terpenoides, que son utilizados en la terapia contra el cáncer, verapamil, inhibidores de tirosin cinasa (tirfostinas), ciclosporina A, paclitaxel y derivados de los mismos, (6-a-hidroxi-paclitaxel, baccatina, taxotere, etc.), oligómeros macrocíclicos de subóxido de carbono (MCS) obtenido de manera sintética, producido tanto de fuentes naturales como de derivados de los mismos, molgramostima (rhuGM- CSF), peginterferon a-2b, lanograstima (r HuG-CSF) filgrastima, macrogol, dacarbazona, basiliximab, daclizumab, elipticina, D-24851 (Calbiochem), colcemida, citocalasina AE, Indanocina, nocardazol, proteína S 100, PI-88, hormona estimulante de melanocitos (α -MSH), bacitracina, antagonistas de receptores de vitronectina, azelastina, estimulante de guanidilciclasa, inhibidor tisular de metaloproteínasa-1 y 2, ácidos nucleicos libres, ácidos nucleicos incorporados en transmisores virales, fragmentos de ADN y ARN, inhibidor del activador del plasminógeno-1, inhibidor del activador del plasminógeno-2, oligonucleótidos insensibilidad, inhibidores de VEGF, el IGF-1 mencionado. La influencia positiva sobre la fase postoperatoria, también, contiene anticoagulantes como argatroban, aspirina, abciximab, antitrombina sintética, bivalirudina, coumadin, enoxoparina, hemoparin® (heparina desulfatada y N-reacetilada), activador tisular del plasminógeno, receptores de membrana plaquetaria GPIIb/IIIa, inhibidor del factor Xa, proteína C activada, anticuerpos, heparina, hirudina, r-hirudina, PPACK, protamina, prourocinasa, estreptocinasa, warfarina, urocinasa, vasodilatadores como dipiridamol, trapidil, nitroprusido, antagonistas de PDGF como triazolopirimidina y Seramina, inhibidores de ACE como captopril, cilazapril, lisinopril, enalapril, losartan, inhibidores de tioproteasas, inhibidores de caspasas, inhibidores de la apoptosis, reguladores de la apoptosis como p65, oligonucleótidos insensibilidad NF-kB y Bcl-xL y prostaciclina vapirost, interferon α , β y γ , antagonistas de histamina, bloqueadores de serotonina, halofuginona, nifedipina, tocoferol, tranirast, molsidomina, polifenoles de té, galato de epicatequina, galato de epigallocatequina, ácidos boswélicos y sus derivados, leflunomida, anakinra, etanercept, sulfasalazina, etopósido, dicloxacilina, tetraciclina, triamcinolona, mutamicina, procainimida, ácido retinoico, quinidina, disopirimida, flecainida, propafenona, sotolol, amidoron. Otros fármacos son esteroides (hidrocortisona, betametasona, dexametasona), agentes no esteroideos (AINES) como fenoprofeno, ibuprofeno, indometacina, naproxeno, fenilbutazona y otros. También, se utilizan agentes antivirales como aciclovir, ganciclovir y zidovudina. En este campo son utilizados varios agentes antifúngicos. Los ejemplos incluyen clotrimazol, flucitosina, griseofulvina, ketoconazol, miconazol, nistatina, terbinafina. Además, sobre o por debajo de la capa del compuesto de la invención, se encuentra una capa adicional de agente activo que comprende un
 55 sustancia antiinflamatoria, antineoplásica, antiangiogénica, antiproliferativa e inmunosupresora.

La capa adicional del agente activo puede consistir en el fármaco puro o el fármaco adicional puede estar incorporado en un recubrimiento polimérico. Además a continuación, se enumeran los polímeros correspondientes. La elección del agente activo y la concentración del mismo, depende de los síntomas individuales y las necesidades
 60 que resulten de ahí para poder promover la curación de un paciente. Si es necesario, el recubrimiento de la inventiva puede ser aplicado a una capa inferior existente (capa de base). Preferiblemente, es una capa base de polímeros bioestables o polímeros biodegradables o de fosfato de calcio (por ejemplo hidroxiapatita) o de materiales cerámicos. Dichos materiales también, pueden ser mezclados con el recubrimiento de la presente invención o pueden ser aplicados como una capa superior encima de un recubrimiento de la invención, también caracterizado porque en dicha capa base o capa superior puede estar presente un antibiótico, preferiblemente dispersado.
 65

Las variaciones adicionales al recubrimiento, son la unión covalente de un antibiótico al material de la endoprótesis para crear una superficie antibacteriana permanente. En un segundo paso, se aplica un compuesto de fórmula (IVa), (IVb), (Va), o (Vb). Esta capa puede contener al menos un antibiótico adicional. Esto puede ser el antibiótico, que está enlazado covalentemente a la superficie del endoprótesis, o es un segundo antibiótico. Aquí, las combinaciones de antibióticos o mezclas de antibióticos con otro (s) agente (s) activo (s), tienen que ser ajustados individualmente, y por lo tanto, aplicadas según los intereses del paciente.

Un polímero biodegradable, que puede estar comprendido en una capa base, una capa superior o la capa adicional de agente activo pueden ser seleccionados del grupo que comprende o que consiste en polivalerolactonas, ácido polilactónico, ácido poliglicólico, polilacturos, poliglicólidos, copolímeros de los polilacturos y poliglicólidos, ácido polihidroxibutírico, polihidroxibutiratos, polihidroxiclavaleratos, polihidroxibutirato-co-valeratos, poli(1,4-dioxan-2,3-dionas), poli(1,3-dioxan-2-onas), poli-para-dioxanonas, polianhídridos como anhídridos polimaleicos, polihidroximetacrilatos, fibrina, policianoacrilatos, dimetilacrilatos de policaprolactona, ácido poli-maleico, policaprolactonbutil-acrilatos, polímeros de multibloque como los proveniente de oligocaprolactondioles y oligodioxanondioles, polímeros multibloque de poliésteres como PEG y poli(butilentereftalato), polipivitolactonas, trimetil-carbonatos del ácido poliglicólico, policaprolacton-glicólidos, poli(etilglutamato), poli(DTH-iminocarbonato), poli(DTE-co-DT-carbonato), poli(bisfenol-A-iminocarbonato), poliortoésteres, trimetil-carbonatos del ácido policlicólico, carbonatos de politrimetilo, poliiminocarbonatos, poli(N-vinil)-pirrolidona, polivinilalcoholes, poliésteramidas, poliésteres glicolados, polifosfoésteres, polifosfazanos, poli[p-carboxifenoxi]propano], ácido polihidroxipentanoico, polianhídridos, óxido de polietileno-óxido de propileno, poliuretanos suaves, poliuretanos con residuos de aminoácidos en el esqueleto, poliésteres como óxido de polietileno, polialqueenoxalatos, poliortoésteres, así como sus copolímeros, lípidos, carragenanos, fibrinógeno, almidón, colágeno, polímeros basados en proteínas, poliaminoácidos, poliaminoácidos sintéticos, zein, zein modificado, polihidroxialcanoatos, ácido péctico, ácido actínico, fibrina y caseína modificadas y no modificadas, sulfato de carboximetilo, albúmina, además de ácido hialurónico, sulfato de heparan, heparina, sulfato de condroitina, dextran, ciclodextrinas y copolímeros con PEG y polipropilenglicol, goma arábica, guar, gelatina, colágeno, colagen-N-hidroxisuccinimida, lípidos, fosfolípidos, modificaciones y copolímeros y/o mezclas de las sustancias antes mencionadas.

Un polímero biodegradable, que puede estar comprendido en una capa base, una capa superior o en la capa adicional con agente activo, puede ser seleccionado a partir del grupo que comprende o que consiste de ácido poliacrílico y poli-acrilatos tales como polimetilmetacrilato, polibutilmetacrilato, poli-acrilamida, poli-acrilonitrilos, poliamidas, poliésteramidas, polietilén amina, poimidias, policarbonatos, policarburetanos, polivinil cetonas, halogenuros de polivinilo, halogenuros de polivinilideno, polivinil éteres, polivinilarenos, polivinil éteres, polivinil pirrolidonas, polioximetilenos, polietileno, polipropileno, politetrafluoro-etileno, poliuretanos, elastómeros de poliolefinas, polioisobutilenos, gomas EPDM, fluorosilicones, carboximetil quitosans, polietilén tereftalato, polivaleratos, carboximetilcelulosa, celulosa, rayon, triacetatos de rayon, nitratos de celulosa, acetatos de celulosa, hidroxietil celulosa, butiratos de celulosa, acetato butiratos de celulosa, copolímeros de acetato de etil vinilo, polisulfonas, epoxi resinas, resinas ABS, gomas EPDM, silicones, como polisiloxanos, polivinil halógenos y copolímeros, éteres de celulosa, triacetatos de celulosa, quitosan y copolímeros y/o mezclas de los mismos.

La endoprótesis recubierta de acuerdo con la invención, puede ser manufacturada utilizando un proceso para recubrir, el cual está basado en los siguientes principios:

- a. Proporcionar una endoprótesis sin recubrimiento o una endoprótesis que sea proporcionada con una capa base y
- b. Substancialmente, el recubrimiento completo de la superficie con una solución de recubrimiento que comprende al menos un antibiótico y una sustancia de fórmula general (IVa), (IVb), (Va), o (Vb).

Después de recubrir la endoprótesis de acuerdo con la invención, con una solución de recubrimiento que contiene al menos un antibiótico y una sustancia de fórmula general (IVa), (IVb), (Va), o (Vb), después de la evaporación o eliminación del disolvente, se obtiene una formulación germicida, antiinflamatoria y que libera antibiótico, que extiende también, el uso de agentes activos hidrofílicos para sistemas hidrofóbicos.

Se recubren las superficies de la endoprótesis, preferiblemente del implante que entra en contacto con el hueso, que entran en contacto con el hueso o tejido. Las superficies correspondientes del implante, es decir, superficies del implante, que entra en contacto o que puede entrar en contacto con otras superficies del implante, no requieren un recubrimiento de acuerdo con la invención. El término "área superficial correspondiente", es conocido por una persona versada en la técnica. Un ejemplo de superficies correspondientes, es la superficie del componente de la tibia de un implante intervertebral artificial, que puede entrar en contacto con el onlay.

Típicamente, el proceso de recubrimiento se repetirá una vez o dos veces o tres veces, en donde esto no sea obligatorio. También, puede ser suficiente un proceso unico de recubrimiento para aplicar la cantidad necesaria del antibiótico y de la sustancia de fórmula general (IVa), (IVb), (Va), o (Vb) sobre la endoprótesis.

También, el recubrimiento se puede secar por calentamiento o aplicando activamente, vacío o en una corriente de gas. El término solución, como se utiliza aquí, también, significa una emulsión o una dispersión y no está limitado a soluciones homogéneas transparentes.

- 5 Como disolvente para la mezcla de antibiótico y sustancia de fórmula general (IVa), (IVb), (Va), o (Vb) y sus derivados, se puede utilizar cloroformo, etanol, metanol, tetrahidrofurano, hexano, acetona, acetato de metilo, acetato de etilo, cloruro de metileno, DMSO, o mezclas de los mismos uno con otro o con agua.

10 También, es posible adicionar un adyuvante adicional no polimérico como una matriz, en la mezcla de antibiótico y la sustancia de fórmula general (IVa), (IVb), (Va), o (Vb). Por ejemplo, son adecuados los agentes de contraste o análogos de agentes de contraste, así como, compuestos orgánicos compatibles biológicamente, que mejoren las propiedades de recubrimiento. Sin embargo, se prefiere, cuando el recubrimiento de acuerdo con la invención, que consiste de al menos un antibiótico y al menos una sustancia de fórmula general (IVa), (IVb), (Va), o (Vb), está libre de polímeros.

15 Es posible que el recubrimiento sea por el método de aspersion, de inmersión, por cepillado, por salpicadura, de arrastre, de arrastre con hilo, con rodillo y/o por pipeta, y puede utilizarse universalmente desde un punto de vista de procedimiento, lo que significa que es aplicable a superficies con forma arbitraria,

20 El término "solución de recubrimiento", como se utiliza aquí, significa la mezcla de la composición de al menos un agente antibiótico con al menos una sustancia de fórmula general (IVa), (IVb), (Va), o (Vb) y, y/o derivados de los mismos, y un disolvente o mezcla de disolventes y/o excipiente adicional, que es una solución real, dispersión, suspensión o emulsión. El término "solución" está previsto adicionalmente, para ilustrar que es una mezcla líquida, caracterizada porque la densidad de la mezcla líquida puede variar ampliamente.

25 Con el término "mezcla" o "combinación", se quiere decir la combinación de al menos dos compuestos, que están presentes en la solución de recubrimiento. En la mezcla de dos compuestos, no deben aparecer nuevos compuestos. Pero, la definición del término "mezcla", como se utiliza aquí, también incluye la formación de nuevos compuestos a partir de una combinación de al menos dos compuestos. Por lo tanto, las reacciones químicas entre los al menos dos compuestos, son incluidas explícitamente. La mezcla puede ser un lote, una aleación, un polímero, un copolímero, un compuesto, una esponja, una espuma, una solución, una suspensión, una emulsión o una dispersión. En particular, pueden ser mezclas homogéneas que consisten en una fase, y también, mezclas heterogéneas con dos fases más. La definición del término "mezcla" o "combinación", también, incluye explícitamente que los compuestos en la mezcla no puedan ya estar separados en sus materias primas, y también es posible que los compuestos pierdan sus propiedades originales u obtengan unas nuevas. Es posible que, los compuestos en la mezcla, estén conectados vía enlaces iónicos, covalentes, fuerzas de van der Waals o puentes de hidrógeno, uno con otro.

40 En general, se aplican una cantidad de 1 µg a 500 µg de antibiótico por cm² de la superficie de la endoprótesis a ser recubierta, preferiblemente, una cantidad de 10 µg a 200 µg de antibiótico por cm² de superficie, y más preferido una cantidad de 20 µg a 100 µg de antibiótico por cm² de superficie. Preferiblemente, por endoprótesis se aplican 0.5 a 1000 mg de antibiótico, y más preferiblemente, 3 mg a 200 mg por endoprótesis. Sin embargo, esto varía mucho dependiendo del tamaño de la endoprótesis que será recubierta, el tipo de la endoprótesis que será recubierta, la textura de la superficie y el antibiótico utilizado. La relación del al menos un antibiótico respecto a la al menos una sustancia de fórmula general (Ia) y/o (Ib), es preferiblemente entre 3: 1 y 1: 10, particularmente de manera preferida entre 1:1 y 1:5.

50 Las endoprótesis, generalmente, son implantes, los cuales se quedan permanentemente en el cuerpo, y reemplazan a la parte dañada del cuerpo en su totalidad o parcialmente. El término "endoprótesis", como se utiliza aquí, también incluye, además de la prótesis e implantes, que no se quedan de manera permanente en el cuerpo sino un periodo extenso (al menos en el intervalo de varios días) . Una lista ejemplar y no exhaustiva de las endoprótesis de acuerdo con esta invención, así, incluye implantes dentales, marcapasos, stents, injertos vasculares, marcapasos cerebrales, corazones artificiales, catéter de puerto, implantes ortopédicos, implantes oculares, como implantes visuales, retina, cuerpo vítreo o cornea, reconstrucciones craneales, reemplazo óseo, prótesis de pene, prótesis de esfínteres, implantes cocleares, catéteres, catéteres urinarios, mangueras para respiración, catéteres venosos y cánulas. Particularmente favorecidos, son los implantes ortopédicos utilizados en el campo del esqueleto.

60 Como ejemplo de tal injerto ortopédico puede ser mencionado: injertos vertebrales, injertos de articulaciones de la cadera, articulaciones esféricas de cadera, injertos de articulación del hombro, implantes de codo, implantes de articulación de dedo, implantes de tobillo, implantes de articulación de dedo, implantes de rodilla, implantes de articulación subtalo, implantes de muñeca o implantes de articulación en general, implantes para la fusión de hueso, implantes de cabeza radial, tornillos de pedicelo, alfileres de anclaje de implantes o para implantes, implantes para el cráneo, implantes en ángulo, cuñas de hueso, tornillos para hueso, implantes intervertebrales, como cajas o discos artificiales o respuesta trampa de procesos espinosos, balones óseos para quifoplastia, implantes para osteotomías (osteotomía de la tibia superior), cirugía metatarsiana, cirugía de retropié o implantes generales, que conectan a los

huesos o son al menos insertados parcialmente dentro del hueso. Un implante ortopédico particularmente favorecido, es un implante de articulación, en particular un implante de articulación de cadera. Un implante de articulación de cadera puede ser tanto una prótesis de cabeza y una prótesis de túnel (vástago o túnel de prótesis del fémur), como la prótesis de copa acetabular.

5 Los implantes antes mencionados, usualmente, consisten completamente en un material duro, especialmente un metal o aleación de metales como titanio, zirconio, zirconio oxidado, hafnio, platino, rodio, niobio, acero inoxidable quirúrgico, acero Co-Cr (cobalto-cromo), tantaló, pero también, pueden ser fabricadas de plásticos reforzados por fibras (vidrio-/fibras de carbono con una matriz correspondiente), PEEK [poli(éter étercetona)], o materiales poliméricos en general. Además, los metales como aluminio, acero médico, y/u oro pueden ser añadidos a las aleaciones metálicas.

15 Generalmente, las endoprótesis son fabricadas de materiales biocompatibles, que pueden ser muy diferentes dependiendo del área de aplicación. La superficie de la endoprótesis que será recubierta, puede ser hidrofílica o hidrofóbica, rugosa o lisa, también, microporosa o macroporosa, y son adecuadas otras superficies texturizadas. También, es posible que las endoprótesis hayan sido ya recubiertas, previo a la aplicación del recubrimiento de conformidad con la invención (con un recubrimiento base), o son pretratadas en cualquier otra forma.

20 Los implantes antes mencionados, también, pueden tener recubrimientos cerámicos para el curado, después de lo cual, se aplican los recubrimientos de la presente invención.

Además, se ha encontrado que un método de recubrimiento del siguiente tipo resuelve el problema actual muy bien.

25 Este método para el recubrimiento de una endoprótesis, comprende los siguientes pasos:

- a) proporcionar una endoprótesis recubierta o sin recubrir,
- b) proporcionar una solución de recubrimiento que contiene al menos un antibiótico y una sustancia de fórmula (Ia) y/o (Ib) en al menos un disolvente,
- c) aplicar la solución de recubrimiento por aspersion, inmersión, cepillado, pintado, pipeteado, deposición por vapor o por salpicadura.

35 Es preferido, si el al menos un antibiótico está presente como una sal de la al menos una sustancia de fórmula (Ia) y/o (Ib) en el recubrimiento, o cuando en la solución de recubrimiento el al menos un antibiótico y la al menos una sustancia de fórmula (Ia) y/o (Ib) están presentes como aniones y cationes. Es especialmente preferido, si es utilizado el antibiótico pantotenato para el recubrimiento de la endoprótesis.

40 Para este fin, un primero paso favorecido para revestir la endoprótesis, es la preparación de una sal del al menos un antibiótico y ña añ menos una sustancia de fórmula (Ia) y/o (Ib), preferiblemente por intercambio iónico. Una solución de esta sal sirve después como solución de recubrimiento, opcionalmente con adyuvantes adicionales.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LAS FIGURAS

45 Figura 1 muestra la dependencia de la cobertura de la superficie del penta-pantotenato de gentamicina sobre los especímenes, raspados, de prueba de titanio con la velocidad de extracción incrementada.

Figura 2 muestra la dependencia de la cobertura de la superficie del penta-pantotenato de gentamicina sobre los especímenes, raspados, de prueba de titanio al repetir el proceso de inmersión.

50 Figura 3 muestra una imagen del SEM (microscopio electrónico de barrido) a una ampliación de 250x, después del recubrimiento por aspersion con la solución etanólica del penta-pantotenato de gentamicina. El recubrimiento no es pulverulento, ni quebradizo ni frágil sino que permanece exitosamente sobre la superficie de la endoprótesis.

55 Figura 4a Recubrimiento de sulfato de gentamicina (3.1 mg de sulfato de gentamicina/cm²) de acetona/agua (v/v 1: 4) aplicado sobre placas precalentadas de titanio con recubrimiento microporoso de titanio utilizando el revestimiento con pipeta, subsecuente secado (ampliación 200x). El recubrimiento con el puro antibiótico es quebradizo, pulverulento se desprende fácilmente, y por lo tanto, es no es adecuado para un producto médico sujeto a registro.

60 Figura 4b Recubrimiento de sulfato de gentamicina (4.7 mg de sulfato de gentamicina/cm²) de acetona/agua (v/v 1: 3) aplicado sobre placas precalentadas de titanio con recubrimiento microporoso de titanio utilizando el revestimiento con pipeta, subsecuente secado. El recubrimiento fue aplicado en 30 pasos individuales de recubrimiento por aspersion con secado intermedio (ampliación 200 veces). Aún con el recubrimiento por aspersion, el recubrimiento de antibiótico puro no puede mejorarse y es quebradizo, pulverulento y se desprende fácilmente, de modo que la dosis efectiva real no puede variarse y el efecto

terapéutico es cuestionable.

Figura 5 Prótesis de cadera recubierta antiinfecciosa y demostración de la colocación por rayos-X

5 Figura 6 Experimentos in vitro demuestran que no existe liberación controlada in vitro de palmitato de gentamicina (en 11 días) sino más bien una concentración inicial alta sin aparente retraso en la liberación, caracterizada porque, al compararse con el pantotenato de gentamicina y pantotenato de gentamicina/PVP con 100% liberado, solo se liberó el 58% de gentamicina.

10 Ejemplos

Ejemplo 1: Preparación de penta-dodecil sulfato de gentamicina

15 Se disolvieron 4.6 g de dodecilsulfato de sodio en 37.5 mL de agua destilada y se unió a una segunda solución que contenía 2.5 g de sulfato de gentamicina en 37.5 mL de agua destilada. La solución es diluida con 50 mL de agua destilada, por lo cual, se formó una emulsión, a partir de la cual, después, las precipitaciones se sedimentan. El sólido sedimentado se filtra y se seca.

20 Ejemplo 2: Preparación de penta-pantotenato de gentamicina:

25 Se disolvieron 2 g de sulfato de gentamicina y 3.3 g de dipantotenato de calcio, cada uno en 35 mL de agua desionizada, y ambas soluciones se unieron con 35 mL de agua adicionales. La solución fue filtrada y fue evaporada en un rotavapor a 50° C, hasta sequedad y el sólido precipitado se disolvió en metanol. La suspensión metanólica, subsecuentemente, se centrifugó y el sedimento se secó durante toda la noche.

Ejemplo 3: Preparación de penta-pantotenato de tobramicina:

30 Se disolvieron 2 g de sulfato de tobramicina y 3.3 g de dipantotenato de calcio, cada uno en 25 mL de agua desionizada. Posteriormente, ambas soluciones se unieron con 25 mL de agua adicional. La solución resultante fue filtrada y fue evaporada en un rotavapor hasta sequedad, y después, el sólido precipitado se disolvió en metanol, se centrifugó y evaporó en un rotavapor hasta sequedad. El sólido resultante fue secado toda la noche

35 Ejemplo 4: Preparación de penta-dodecil sulfato de tobramicina

Se disolvieron 4.6 g de dodecilsulfato de sodio en 37.5 mL de agua destilada, y se unió a una segunda solución que contenía 2.0 g de sulfato de tobramicina en 37.5 mL de agua destilada. La solución es diluida con 50 mL de agua destilada, por lo cual, se formó una emulsión, a partir de la cual, después, las precipitaciones se sedimentan. El sólido sedimentado se filtra y se seca.

40 Ejemplo 5: Preparación de gentamicina como base libre por intercambio iónico.

45 Se disolvió 1 g de sulfato de gentamicina en 25 mL de agua desionizada y se adicionaron 0.26 g de hidróxido de calcio. La suspensión lechosa fue filtrada; y la solución filtrada se evaporó hasta sequedad. El residuo en el matraz, fue disuelto en metanol y después evaporado hasta sequedad. La gentamicina libre de sulfato, se observó en el matraz como una sustancia amorfa, tipo gel transparente.

Ejemplo 6: Preparación de gentamicina (base libre) por intercambio iónico utilizando un intercambiador aniónico

50 Se disolvieron 5 g de sulfato de gentamicina en 10 mL de agua desionizada y se pasaron a través de una columna rellena con la resina de intercambio iónico aniónico "Dowex 1 x 2, extremadamente básica, forma Cl-, 50-100 mallas".

55 El eluato se recolectó y evaporó hasta sequedad. Después la gentamicina desulfatada se secó. Anteriormente, la resina fue lavada con agua desionizada, después se alcalinizó con la solución de hidróxido de sodio al 4% y después se lavó hasta alcanzar la neutralidad con agua desionizada. La resina lavada, llevada hasta la neutralidad, después se analizó con solución de nitrato de plata para quedar libre de cloruro, y nuevamente fue aclarado con agua desionizada.

60 Ejemplo 7: Preparación de tobramicin penta-dexpantenol

Se disolvieron 2.2 g de dexpantenol en 75 mL de metanol, y después se adicionó a la solución 1 g de tobramicina (véase Ejemplo 5, como la base libre). Posteriormente, la solución se evaporó hasta sequedad.

65 Ejemplo 8: Preparación de gentamicin penta-dexpantenol

Se disolvió 2 g de sulfato de gentamicina en 25 mL de agua desionizada y se adicionaron a la solución acuosa 0.5 g de hidróxido de calcio. Resultó una suspensión lechosa, que fue evaporada hasta sequedad. El residuo en el matraz, fue disuelto en metanol, filtrado y después el filtrado fue evaporado hasta sequedad. La gentamicina libre de sulfato, se presentó después, como una sustancia amorfa tipo gel transparente. Se disolvieron 2.2 g de dexpanolol en 75 mL de metanol, y después se adicionó 1 g de gentamicina como base libre, y se evaporó hasta sequedad.

Ejemplo 9: Preparación de dipantotenato de clorhexidina

Se adicionó dipantotenato de calcio a ácido sulfúrico 0.5 M, y después la solución acuosa de ácido pantoténico se evaporó hasta sequedad. El residuo en el matraz, fue disuelto en metanol y fue evaporado nuevamente hasta sequedad. Después, el ácido pantoténico seco se pesó, se disolvió en 75 mL de metanol, y se trató con clorhexidina (base libre) en la relación ácido pantoténico respecto a clorhexidina 2:1, y se evaporó hasta sequedad.

El dipantotenato de clorhexidina se cristalizó como un sólido blanco quebradizo. La relación estequiométrica 2:1, pudo ser detectada exactamente por HPLC.

Ejemplo 10: Detección de aminoglucósidos por medio del análisis por HPLC

Aquí, la detección del sulfato de gentamicina y el penta-pantotenato de gentamicina, se describe como un ejemplo. El sulfato de gentamicina y el penta-pantotenato de gentamicina fueron teñidos con un orto-ftalaldehído que contenía el reactivo, y después se analizó por HPLC.

En un vial de HPLC, se colocaron 100 μL de muestra que contenía al aminoglucósido, y se mezclaron con 240 μL de metanol. Después, se adicionaron a esta mezcla, 160 μL del reactivo de derivatización. Después, las muestras fueron calentadas por 20 min a 60° C en un horno de secado, y posteriormente se analizaron.

Tabla 1: Detección de sulfato de gentamicina por HPLC

Estándar	Volumen de la solución stock [μL]	Volumen de agua destilada [μL]	Factor de dilución	Concentración de Sulfato de gentamicina [$\mu\text{g}/\text{mL}$]	Área total de pico [$\mu\text{V}\cdot\text{min}$]	Respuesta [$\mu\text{V}\cdot\text{min}/\mu\text{g}$]
1	25	975	0.025	29.3375	79566	2712
2	50	950	0.05	58.675	163974	2795
3	100	900	0.1	117.35	321742	2742
4	200	800	0.2	234.7	629286	2681

Tabla 2: Detección de penta-pantotenato de gentamicina por HPLC

Nombre de la muestra	Área total de pico [$\mu\text{V}\cdot\text{min}$]	Concentración de gentamicina [$\mu\text{g}/\text{mL}$]	Valor nominal [$\mu\text{g}/\text{mL}$]	Recobro [%]
Valor del blanco	0	-1,98	-	-
Penta-pantotenato de gentamicina	2444747	914.82	918.54	99.6
Penta-pantotenato de gentamicina	2202916	824.14	918.54	89.72

Ejemplo 11: recubrimiento por inmersión de superficies microporosas de titanio con penta-pantotenato de gentamicina

Se prepararon soluciones etanólicas de penta-pantotenato de gentamicina con diferentes porcentajes de masa (10%, 12.5%, 15%, 17.5% y 20%). Posteriormente, los especímenes de prueba de titanio con una superficie microporosa, fueron sumergidos en dichas soluciones de recubrimiento, y se secaron después de eliminar la solución de recubrimiento.

Se demostró que al incrementar la velocidad de extracción, la masa del recubrimiento sobre los especímenes de prueba, incrementa (Fig. 1). Además, se demostró que la masa del recubrimiento sobre los especímenes de prueba, incremento significativamente al repetir los pasos de inmersión (Fig. 2).

Ejemplo 12: Preparación de penta-pantotenato de gentamicina anhidra

Se disolvieron 1.65 g de dipantotenato de calcio en 25 mL de DMSO a temperatura ambiente, y se adicionó 1 g de sulfato de gentamicina. La solución ligeramente turbia, fue filtrada y después se precipitó en 75 mL de acetona. El sólido precipitado se disolvió en 25 mL de etanol y después se evaporó hasta sequedad. El sólido resultante fue secado adicionalmente toda la noche.

Ejemplo 13: Recubrimiento por aspersion con las soluciones etanólicas de penta-pantotenato de gentamicina

El penta-pantotenato de gentamicina es pulverizado sobre las superficies rugosas de titanio. Para este propósito, se recubrieron especímenes de prueba rugosos de titanio con un área superficial nominal de 3.85 cm² con tiempos diferentes de aspersion, teniendo en cuenta los siguientes parámetros.

Intervalo de aspersion: 15 s

Intervalo de secado: 30 s

Solución para aspersion: penta-pantotenato de gentamicina etanólico al 0.6%

Tabla 3 Cantidad aplicada de penta-pantotenato de gentamicina

Número de serie:	Ciclos de atomización	Tiempos de atomización (en total) [s]	Peso del recubrimiento [µg]
1	4	60	2025
2	6	90	3211
3	8	120	4904
4	7	105	3995
5	7	105	3946
6	7	105	4002

Sobre la superficie se formó un recubrimiento amorfo uniforme, el cual es perfectamente visible en las micrográficas electrónicas (Fig. 3).

Ejemplo 14: Recubrimiento de una endoprótesis con penta-pantotenato de gentamicina en combinación con daptomicina o vancomicina

Se mezcló el penta-pantotenato de gentamicina etanólico al 0.6 % con una solución etanólica de daptomicina (o vancomicina) al 0.5 % (1:1, v/v), y se aspersaron uniformemente sobre una prótesis de articulación de cadera hecha de acero inoxidable grado médico. El recubrimiento es colocado ya sea directamente sobre la superficie de la prótesis, o es aplicado a un ejemplar con un polímero biodegradable o bioestable o una superficie recubierta con hidroxiapatita de la prótesis.

Ejemplo 15: Recubrimiento de la endoprótesis con penta-pantotenato de gentamicina y una capa superior porosa de polisulfona, como un ejemplo de un recubrimiento con una capa adicional de agente activo.

El penta-pantotenato de gentamicina producido de conformidad con el experimento 12, es aplicado con pipeta a una prótesis de rodilla, como una solución etanólica al 20 %. Después de la evaporación del disolvente, en un paso adicional, se aplicó por aspersión una solución de polisulfona/PVP (por ejemplo, 0.80% de PS, 0.08% de PVP, o por ejemplo 0.84% de PS, 0.04% de PVP en cloroformo).

Ya sea nuevamente gentamicina u otra sustancia, como otro antibiótico como vancomicina, ácido fusídico, rifampicina, etc., o fármacos como paclitaxel, rapamicina, se pueden agregar a la solución para aspersión de polisulfona.

Las soluciones para aspersión adecuadas para dicho recubrimiento adicional de agente activo pueden ser:

Solución para aspersión: 0.58 % de PS, 0.22 % de simvastatina, 0.08 % de PVP en cloroformo

Solución para aspersión: 0.58 % de PS, 0.08 % de PVP, 0.22 % de paclitaxel en cloroformo

Solución para aspersión: 0.62 % de PS, 0.22 % de simvastatina, 0.04 % de PVP en cloroformo

Solución para aspersión: 0.66 % de PS, 0.22 % de simvastatin en cloroformo

Solución para aspersión: 0.66 % de PS, 0.22 % de paclitaxel en acetona

Solución para aspersión: 0.66 % de PS, 0.22 % de 17- β -estradiol en cloroformo

5

Solución para aspersión: 0.66 % de PS, 0.22 % de trapidil en cloroformo

Solución para aspersión: 0.62 % de PS, 0.22 % de amicacina, 0.04 % de PVP en cloroformo

10

Solución para aspersión: 0.62 % de PS, 0.22 % de gentamicina, 0.04 % de PVP en etanol

Ejemplo 16: Recubrimiento de la endoprótesis con un pantotenato de aminoglucósido y una capa superior polimérica biodegradable

15

El pantotenato de aminoglucósido preparado de conformidad con la prescripción 8 o 12, se aplica por pipeteo a un stent.

Posteriormente, se aplica una capa polimérica biodegradable equivalente al Ejemplo 15.

20

En los ejemplos siguientes de las soluciones para aspersión adecuadas, se mencionan:

Solución para aspersión: 19.8 mg de polilacturo y 6.6 mg de taxol son completados con cloroformo hasta 3 g.

25

Solución para aspersión: 145.2 mg de polilacturo y 48.4 mg de rapamycina son completados hasta 22 g con cloroformo.

Solución para aspersión: Se pesan 22 mg de polilacturo y 22 mg de agente activo hidrofílico y son completados con cloroformo hasta 20g. Solución para aspersión: Se pesan 176 mg de polilacturo glicólido y son completados con cloroformo hasta 20g.

30

Solución para aspersión: Se pesan 22 mg de polilacturo glicólido y 22 mg de canimicina y son completados con cloroformo hasta 22 g.

Ejemplo 17: Recubrimiento continuo de la endoprótesis con una mezcla de polímero/pantotenato como antibiótico

35

El poliuretano es disuelto en THF, para obtener una solución al 14%, y se mezcla con un pantotenato como antibiótico de elección, para que la solución contenga un contenido de agente activo de 30% en peso. Esta solución es diluida con THF o con cloroformo hasta 10%, y es aplicada a la superficie de la endoprótesis por inmersión, aspersión o pipeteo.

40

Ejemplo 18: Recubrimiento de un catéter con pantotenato de tobramicina utilizando el pipeteo

Para esto, se preparó el pantotenato de tobramicina, de acuerdo con el experimento 7, como una solución en etanol al 10 %, se distribuye uniformemente por pipeteo sobre la superficie del catéter y se secó.

45

Ejemplo 19: Recubrimiento de cilindros de titanio por pipeteo para pruebas de citotoxicidad

Las superficies externas de los cilindros de titanio, fueron recubiertas por pipeteo con la solución etanólica de penta-pantotenato de gentamicina (w = 10%).

50

55

60

65

Tabla 4. Recubrimiento de cilindros de titanio por pipeteo con penta-pantotenato de gentamicina para pruebas de citotoxicidad

Muestra	Peso de la muestra tomada	Pesos finales	Peso del recubrimiento		Recubrimiento
Carga nominal	Promedio	Promedio	Valor real	Valor real	
[$\mu\text{g}/\text{cm}^2$]	[g]	[g]	[mg]	[mg]	[%]
900	44.89078	44.91764	26.86	27.14	99.0
800	44.79786	44.82141	23.55	24.13	97.6
700	44.97982	45.00092	21.10	21.11	99.9

Ejemplo 20: Recubrimiento de cilindros de titanio utilizando el pipeteo para los ensayos de proliferación

Las superficies externas de los cilindros de titanio, fueron recubiertas por pipeteo con la solución etanólica de penta-pantotenato de gentamicina.

Tabla 5 Recubrimiento de cilindros de titanio con penta-pantotenato de gentamicina utilizando el pipeteo para los ensayos de proliferación

Muestra	Peso de la muestra tomada	Pesos finales	Peso del recubrimiento		Recubrimiento
Carga nominal	Promedio	Promedio	Valor real	Valor real	
[$\mu\text{g}/\text{cm}^2$]	[g]	[g]	[mg]	[mg]	[%]
100	44.76058	44.76332	2.74	3.02	90.9
50	44.86333	44.86472	1.39	1.51	92.0
20	44.87962	44.88018	0.56	0.60	92.3

Ejemplo 21: hallazgo de la dosis para las muestras para el recubrimiento de la prótesis de cadera con penta-pantotenato de gentamicina:

Los experimentos sirven para determinar la cantidad de carga de pantotenato de gentamicina/cm², que demuestre como límite inferior suficiente actividad antibacteriana, y la cantidad de carga más alta como límite superior, que puede ser utilizado sin un efecto citotóxico para las células en la vecindad del implante recubierto. Para este fin, los cilindros de titanio de granallado grueso fueron revestidos por pipeteo con cantidades diferentes de la solución etanólica de penta-pantotenato de gentamicina, y después de secar la masa del recubrimiento se determinó al pesarla. Después, los tubos de titanio recubiertos fueron esterilizados con radiación γ .

Se derivaron valores aproximados para el límite superior y el límite inferior de la cantidad de recubrimiento sobre los especímenes de prueba, utilizando los datos ya conocidos para la citotoxicidad de gentamicina como una sustancia pura. Para este propósito, un límite inferior contra cepas parcialmente resistentes de *Staphylococcus aureus* tuvo como resultado una concentración inhibitoria mínima de 64 µg/mL (Alt et al., 2004). La conversión al pantotenato de gentamicina/cm², resultó con lo mismo en una dosis mínima matemáticamente necesaria de 28 µg/cm² como el límite inferior. El límite superior de las muestras, fue determinado con base en cálculos modelo en combinación con los datos determinados específicamente de manera experimental de la citotoxicidad de sulfato de gentamicina. Con base en los datos determinados, se calculó una dosis máxima de 873 µg/cm² clasificada como segura; sin embargo, asumiendo que en el peor de los casos el pantotenato de gentamicina sea liberado de manera inmediata y completa.

Tabla 6: cantidades de recubrimiento para la determinación del límite de dosificación superior e inferior, sobre los cilindros de titanio idénticos con superficie rugosa.

No. de muestra (n = 3 cada uno)	Cantidad de recubrimiento [mg]	Determinación de la dosificación
1	26.9	Límite superior
2	23.6	Límite superior
3	21.1	Límite superior
4	0.6	Límite inferior
5	1.5	Límite inferior
6	3.0	Límite inferior

Ejemplo 22: pruebas para la actividad antimicrobiana

El recubrimiento de penta-pantotenato de gentamicina de los especímenes de prueba cilindricos de titanio, se eliminó con 6 mL de agua (volumen de extracción calculado de acuerdo con una columna de líquidos de alta resolución desfavorable entre el implante y el hueso de 2 mm con un área superficial de muestra de 30 cm²) e incubado por 24 h a 30-35° C. Después, se determina la concentración inhibitoria mínima (MIC) para *Staphylococcus aureus* (ATCC 6538), sobre una serie de diluciones seriales de acuerdo con DIN 58940 (Parte 7).

Tabla 7. El cálculo de la dosis requerida de penta-pantotenato de gentamicina para la actividad antimicrobiana efectiva (límite inferior)

Muestra	MIC (Dilución de la solución de prueba)	MIC calculado
Cilindro de Ti, sin recubrimiento	No se logró	-
Cilindro de Ti, superficie rugosa, 20 µg/cm ² de penta-pantotenato de gentamicina	1:2	50 µg/mL
Cilindro de Ti, superficie rugosa, 50 µg/cm ² de penta-pantotenato de gentamicina	1:4	62.5 µg/mL
Cilindro de Ti, superficie rugosa, 100 µg/cm ² de penta-pantotenato de gentamicina	1:16	31.25 µg/mL

MIC: Concentración inhibitoria mínima

Se ha encontrado que aún a la concentración más baja calculada de la literatura, se logra la concentración inhibitoria mínima (MIC).

5 Ejemplo 23: Determinación de la dosis máxima posible de penta-pantotenato de gentamicina para evitar efectos secundarios citotóxicos (límite superior)

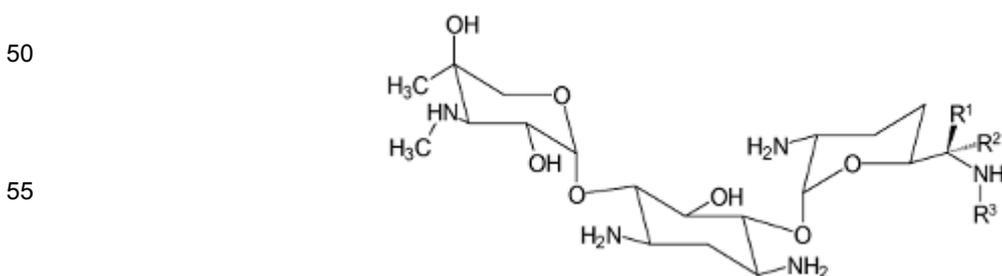
10 Después de 24 horas de extracción del recubrimiento de penta-pantotenato de gentamicina de los especímenes de prueba cilíndricos hechos de titanio con el medio de cultivo celular e incubación de los extractos con células L929 por 68 h a 37°C, el contenido de proteínas de las muestras, se terminó por la prueba colorimétrica BCA de conformidad con ISO 10993-5. Esto permite una conclusión sobre la proliferación de las células durante la incubación.

15 Tabla 8. Los resultados para la citotoxicidad de las muestras con concentraciones diferentes de penta-pantotenato de gentamicina

Muestra	Inhibición del crecimiento [%]	Citotoxicidad de acuerdo con ISO 10993-5
Cilindro de Ti, superficie rugosa, sin recubrimiento	15	No
Cilindro de Ti, superficie rugosa, 700 µg/cm² de penta-pantotenato de gentamicina	23	No
Cilindro de Ti, superficie rugosa, 800 µg/cm² de penta-pantotenato de gentamicina	18	No
Cilindro de Ti, superficie rugosa, 900 µg/cm² de penta-pantotenato de gentamicina	20	No

20 Ejemplo 24: Los experimentos de elución utilizando los ejemplos del pantotenato de gentamicina y palmitato de gentamicina recubriendo las muestras de titanio

40 Por lo tanto, las muestras se proporcionan en 2 mL de agua desmineralizada, y se mantienen a 37 °C por un espacio de tiempo establecido en un sistema acuoso estático. En tiempos fijos, se tomaron volúmenes de muestra, de 50 µL cada una. La determinación de la cantidad de antibiótico en la muestra, se realizó por medio de la reacción colorimétrica con ninhidrina. Este método de determinación de la cantidad, funciona para todos los antibióticos, que tienen grupos amino, como se ilustra de manera representativa con el ejemplo de la estructura del aminoglucósido gentamicina:



60 Ejemplo 25: Citotoxicidad in vitro del pantotenato de calcio comparado con el sulfato de gentamicina, ácido palmítico, ácido salicílico y ácido benzoico.

65 El efecto citotóxico fue probado en la inhibición del crecimiento de la línea celular L929, después del período de incubación de 68 - 72 h para 6 concentraciones diferentes de acuerdo con los estándares DIN e ISO relevantes y válidos. Se utilizó como control negativo DMEM 10% de FCS y el control positivo fue 5% de DMSO en DMEM 10% de FCS

Tabla 9. Lista comparable de la inhibición del crecimiento de la línea celular L929 en %

Muestras (n= 3)										
Ácido benzoico		Ácido salicílico		Sulfato de gentamicina		Ácido palmítico		Pantotenato de Ca		
c	GI	c	GI	c	GI	c	GI	c	GI	
[mg/mL]	[%]	[mg/mL]	[%]	[mg/mL]	[%]	[mg/mL]	[%]	[mg/mL]	[%]	
3.0	77	1.3	74	3.0	29	0.05	30	3.0	2	
2.1	64	1.1	67	2.4	22	0.04	22	2.4	1	
1.5	50	0.8	54	1.8	12	0.03	17	1.8	7	
0.9	35	0.5	42	1.2	12	0.02	8	1.2	4	
0.6	20	0.3	19	0.6	8	0.01	5	0.6	0	
0.3	10	0.1	16	0.3	4	0.005	2	0.3	0	
C. Positivo	87		86		86		88		89	
C. Neg	0		0		0		2		5	
Control disolv	0		0		0		0		0	

25 a : Control de disolvente: 0.5 % de etanol con DMEM 10% de FCS, todos los demás DMEM 10% de FCS
 C. Posit. : control positivo
 C. negativ : control negativo
 S.C. : control disolvente

30 Ejemplo 26: Preparación de di-pantotenato de doxiciclina:

Se adicionaron a cada uno 3.5 g de hemietanolato de clorhidrato de doxiciclina (Merck) en 50 mL de solución etanólica de 50% y 3.3 g de pantotenato de calcio disueltos en 36 mL de agua desionizada y mezclados con 35 mL de agua adicionales. La solución fue filtrada y evaporada en un rotavapor a 50° C, hasta sequedad y el sólido precipitado se disolvió en metanol. Después, la suspensión metanólica se centrifugó y el sedimento se secó durante toda la noche.

Ejemplo 27: Preparación de mono-pantotenato de tetraciclina:

40 Se adicionaron a cada uno 3.5 g de clorhidrato de tetraciclina (Merck) en 50 mL de una solución etanólica al 50% en agua desionizada y 1.7 g de di-pantotenato de calcio disueltos en 35 mL de agua desionizada, y combinados con 35 mL de agua adicionales. La solución fue filtrada y evaporada en un rotavapor a 50° C, hasta sequedad y el sólido precipitado se aforó con metanol. Después, la suspensión metanólica se centrifugó y el sedimento se secó durante toda la noche.

45 Ejemplo 28: Preparación de mono-pantotenato de minociclina:

Se adicionaron a cada uno, 3.3 g de clorhidrato de minociclina (Sigma Aldrich) en 50 mL de una solución etanólica al 50% en agua desionizada y 1.7 g de di-pantotenato de calcio disueltos en 35 mL de agua desionizada, y combinados con 35 mL de agua adicionales. La solución fue filtrada y evaporada en un rotavapor a 50° C, hasta sequedad y el sólido precipitado se aforó con metanol. Después, la suspensión metanólica se centrifugó y el sedimento se secó durante toda la noche.

55 Ejemplo 29: Preparación de mono-pantotenato de clindamicina:

Se adicionaron a cada uno 3.3 g de clorhidrato de clindamicina (AppliChem) en 50 mL de una solución etanólica al 50% en agua desionizada y 1.7 g de di-pantotenato de calcio disueltos en 35 mL de agua desionizada, y combinados con 35 mL de agua adicionales. La solución fue filtrada y evaporada en un rotavapor a 50° C, hasta sequedad y el sólido precipitado se aforó con metanol. Después, la suspensión metanólica se centrifugó y el sedimento se secó durante toda la noche.

60 Ejemplo 30: Preparación anhidra de mono-pantotenato de tetraciclina

Se disolvieron 1.65 g de dipantotenato de calcio en 25 mL de DMSO a temperatura ambiente, y se adicionaron 3 g de clorhidrato de tetraciclina. La solución ligeramente turbia, fue filtrada y después se precipitó en 75 mL de acetona.

El sólido precipitado se aforó en 25 mL de etanol y después se evaporó hasta sequedad. El sólido resultante fue secado adicionalmente toda la noche.

Ejemplo 31: Preparación de Tetraciclina como base libre por intercambio iónico

Se disolvió 1 g de clorhidrato de tetraciclina en 25 mL de agua desionizada y se adicionaron 0.26 g de hidróxido de calcio. La suspensión lechosa se evaporó hasta sequedad. El residuo en el matraz, fue disuelto y aforado en etanol, la suspensión resultante filtrada y después el filtrado se concentró hasta sequedad. Después, la tetraciclina libre de cloruro estuvo presente en el matraz como un sólido amorfo amarillo.

Ejemplo 32: Preparación de Doxiciclina como base libre por intercambio iónico

Se disolvió 1 g de hemietanolato de clorhidrato de doxiciclina en 25 mL de agua desionizada y se adicionaron 0.26 g de hidróxido de calcio. La suspensión lechosa se evaporó hasta sequedad. El residuo en el matraz, fue disuelto y aforado en etanol, la suspensión resultante filtrada y después el filtrado se concentró hasta sequedad. La doxiciclina libre de cloruro estuvo presente en el matraz como un sólido amorfo amarillo.

Ejemplo 33: Preparación de mono-dexpantenol de tetraciclina

Se disolvieron 2.2 g de dexpantenol en 75 mL de metanol, y después se adicionó a la solución 1 g de tetraciclina (véase Ejemplo 31, como base libre). Posteriormente, la solución se evaporó hasta sequedad.

Ejemplo 34: Preparación de mono-dexpantenol de doxiciclina:

Se disolvieron 2.2 g de dexpantenol en 75 mL de metanol, y después se adicionó a la solución 1 g de doxiciclina (véase Ejemplo 32, como base libre). Posteriormente, la solución se evaporó hasta sequedad.

Ejemplo 35: Preparación del metil éster del ácido penta-pantoténico de gentamicina

El metil éster del ácido pantoténico se preparó de conformidad con la esterificación orgánica convencional del ácido pantoténico y metanol. Se adicionaron 2 g de sulfato de gentamicina a 25 mL de agua desionizada y 0.5 g de hidróxido de calcio en solución acuosa. Resultó una suspensión lechosa, que fue evaporada hasta sequedad.

El residuo en el matraz, se aforó en metanol, fue filtrado y después el filtrado fue evaporado hasta sequedad. La gentamicina libre de sulfato, existe, de aquí en adelante, como una sustancia amorfa, tipo gel transparente. Se disolvieron 2.2 g del metil éster del ácido pantoténico en 75 mL de metanol, y después se adicionó 1 g de esta gentamicina como base libre, y se evaporó hasta sequedad.

Ejemplo 36: . Preparación del penta-pantenil etil éter de gentamicina

Se disolvieron 2 g de sulfato de gentamicina en 25 mL de agua desionizada y se adicionaron a la solución acuosa 0.5 g de hidróxido de calcio. Resultó una suspensión lechosa, que fue evaporada hasta sequedad. El residuo en el matraz, se aforó en metanol, fue filtrado y después el filtrado fue concentrado hasta sequedad. La gentamicina libre de sulfato, así, estuvo presente en el matraz como un sólido amorfo, tipo gel transparente.

Se disolvieron 2.2 g del pantenil etil éter (Sigma Aldrich, también conocido como pantotenil etil éter) en 75 mL de metanol, y después se adicionó 1 g de esta gentamicina como base libre, y se evaporó hasta sequedad.

Ejemplo 37: Preparación de penta-pantenil triacetato de gentamicina

El triacetato de pantenilo se sintetizó de acuerdo con el documento US6982346B2, que utiliza dexpantenol y anhídrido acético. Después, se adicionaron 2 g de sulfato de gentamicina en 25 mL de agua desionizada y 0.5 g de hidróxido de calcio a la solución acuosa. Resultó una suspensión lechosa, que fue evaporada hasta sequedad. El residuo en el matraz, se aforó en metanol, fue filtrado y después el filtrado fue evaporado hasta sequedad. Así, la gentamicina libre de sulfato fue una sustancia amorfa, tipo gel transparente. Se disolvieron 2.8 g de triacetato e pantenilo en 75 mL de metanol, y después se adicionó 1 g de gentamicina como base libre, y se evaporó hasta sequedad.

Ejemplo 38: . Preparación de penta-pantenil monoacrilato de gentamicina

El monoacrilato de pantenilo (también llamado monoacrilato de pantotenilo), se sintetizó de acuerdo con la publicación WO2008053051 a partir de dexpantenol y acrilato de metilo. Después, se adicionaron 2 g de sulfato de gentamicina en 25 mL de agua desionizada y 0.5 g de hidróxido de calcio a la solución acuosa. Resultó una suspensión lechosa, que fue evaporada hasta sequedad.

El residuo en el matraz, se aforó en metanol, fue filtrado y después el filtrado fue evaporado hasta sequedad. Así, la gentamicina libre de sulfato fue una sustancia amorfa, tipo gel transparente. Se disolvieron 2.2 g de monoacrilato de pantenilo en 75 mL de metanol, y después se adicionó 1 g de esta gentamicina como base libre, y se evaporó hasta sequedad.

5 Ejemplo 39: Recubrimiento por inmersión de un alfiler de anclaje microporoso con mono-pantotenato de tetraciclina

10 Se prepararon soluciones etanólicas de mono-pantotenato de tetraciclina con diferentes cantidades (10%, 12.5%, 15%, 17.5% y 20%). Se demostró que la masa de recubrimiento sobre los especímenes de prueba, incrementa al incrementar la velocidad de extracción.

15 Además, se ha encontrado que la cantidad de recubrimiento sobre los especímenes, incrementa significativamente al repetir los pasos de inmersión. Adicionalmente, se pudo demostrar que el espesor de película por paso de inmersión, incrementa proporcionalmente al incrementar la concentración de las soluciones de mono-pantotenato de tetraciclina.

Ejemplo 40: Recubrimiento por inmersión de una prótesis dental microporosa con mono-pantotenato de clindamicina

20 Se prepararon soluciones etanólicas de mono-pantotenato de clindamicina con diferentes cantidades (10%, 12.5%, 15%, 17.5% y 20%). Se demostró que la masa de recubrimiento sobre los especímenes de prueba, incrementa al incrementar la velocidad de extracción.

25 Además, se ha encontrado que la cantidad de recubrimiento sobre los especímenes, incrementa significativamente al repetir los pasos de inmersión. Adicionalmente, se pudo demostrar que el espesor de película por paso de inmersión, incrementa proporcionalmente al incrementar la concentración de las soluciones de mono-pantotenato de clindamicina.

30 Ejemplo 41: Recubrimiento de un implante de articulación de dedo con di-pantotenato de doxiciclina utilizando pipeteo

Para esto, el di-pantotenato de doxiciclina como una solución etanólica al 10 %, se preparó de acuerdo con el experimento 26, se distribuye uniformemente sobre la superficie del catéter por pipeteo.

35 Ejemplo 42: Recubrimiento de un implante de articulación de dedo con mono-pantotenato de tetraciclina utilizando pipeteo

Para esto, el mono-pantotenato de tetraciclina como una solución etanólica al 10 %, se preparó de acuerdo con el experimento 27, se distribuye uniformemente sobre la superficie del catéter por pipeteo.

40 Ejemplo 43: Recubrimiento por aspersion con las soluciones etanólicas de mono-dexpantenol de tetraciclina

El mono-dexpantenol de tetraciclina es pulverizado sobre la superficie de titanio rugosa de un implante de articulación de hombro.

45 Para este propósito, los implantes de articulación de hombro, fueron recubiertos utilizando diferentes tiempos de aspersion, tomando en cuenta los siguientes parámetros.

Intervalo de aspersion: 15 s

50 Intervalo de secado: 30 s

Solución para aspersion: mono-pantenol de tetraciclina etanólico al 0.4%

55

60

65

Tabla 10

Número de serie:	Ciclos de atomización	Tiempos de atomización (en total) [s]	Peso del recubrimiento [µg]
1	4	60	1025
2	6	90	1644
3	8	120	2302
4	7	105	2001
5	7	105	1977
6	7	105	2012

Ejemplo 44: Recubrimiento por aspersión con las soluciones etanólicas de di-pantotenato de doxiciclina

El di-dexpanenol de doxiciclina es pulverizado sobre una superficie de titanio rugosa de un implante de articulación de hombro. Para este propósito, los implantes de articulación de hombro, fueron recubiertos utilizando diferentes tiempos de aspersión, tomando en cuenta los siguientes parámetros.

Intervalo de aspersión: 15 s

Intervalo de secado: 30 s

Solución para aspersión: mono-dexpanenol de doxiciclina etanólico al 0.4%

Tabla 11

Número de serie:	Ciclos de atomización	Tiempos de atomización (en total) [s]	Peso del recubrimiento [µg]
1	4	60	1618
2	6	90	2445
3	8	120	3255
4	7	105	3002
5	7	105	3021
6	7	105	3001

Ejemplo 45: Recubrimiento por aspersión con las soluciones etanólicas de mono-pantotenato de minociclina

El mono-pantotenato de minociclina es pulverizado sobre una superficie de titanio rugosa de un implante de articulación de hombro. Para este propósito, los implantes de articulación de hombro, fueron recubiertos utilizando diferentes tiempos de aspersión, tomando en cuenta los siguientes parámetros.

Intervalo de aspersión: 15 s

Intervalo de secado: 30 s

5

Solución para aspersión: mono-pantotenato de minociclina etanólico al 0.4%

Tabla 12

10

Número de serie:	Ciclos de atomización	Tiempos de atomización (en total) [s]	Peso del recubrimiento [µg]
1	4	60	1467
2	6	90	2036
3	8	120	2949
4	7	105	2455
5	7	105	2611
6	7	105	2487

15

20

25

30

35

40

45

50

55

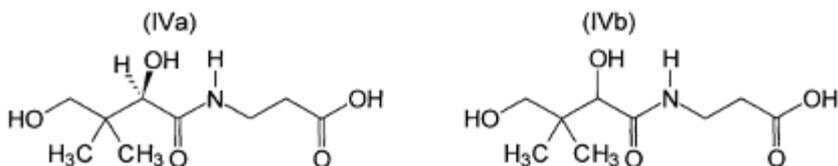
60

65

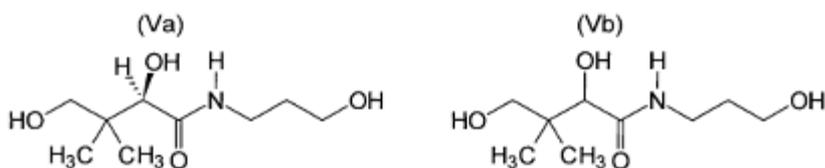
REIVINDICACIONES

1. Endoprótesis **caracterizada porque** contiene un recubrimiento de agente activo que consiste de al menos un agente antibiótico y al menos una sustancia de fórmula general

10



15



20

2. Endoprótesis de conformidad con la reivindicación 1, caracterizada porque el agente antibiótico es seleccionado del grupo de antibióticos amino glucósidos.

25

3. Endoprótesis de conformidad con la reivindicación 2, caracterizada porque el antibiótico amino glucósido o derivado amino glucósido, es seleccionado del grupo que comprende estreptomina, neomicina, frameticina, paromomicina, ribostamicina, canamicina, amicacina, arbecacina, becanamicina, dibecacina, tobramicina, espectinomicina, higromicina B, sulfato de paromomicina, gentamicina, netilmicina, sisomicina, isepamicina, verdamicina, astromicina, apramicina, ansamicina, rifampicina y geneticina.

30

4. Endoprótesis según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que la endoprótesis se selecciona del grupo que comprende implantes dentales, marcapasos cardiacos, stents, injertos vasculares, marcapasos cerebrales, corazones artificiales, catéteres de puerto, implantes ortopédicos, implantes visuales, retina, Vítreo, córnea, reconstrucciones craneales, reemplazo óseo, prótesis de pene, prótesis de esfínteres, implantes cocleares, catéteres, catéteres urinarios, tubos de respiración, catéteres venosos o cánulas.

35

5. Endoprótesis de conformidad con la reivindicación 4, caracterizada porque el implante ortopédico es seleccionado del grupo que comprende implantes vertebrales, implantes de articulación de cadera, tornillos de pedicelo, cuña de hueso, tornillos para hueso, implantes de articulación de hombro, implantes de codo, implantes intervertebrales, implantes de articulación de dedo, implantes de tobillo, implantes de articulaciones de dedo, implantes de rodilla, implantes de articulación subtalar, implantes de muñeca, implantes por fusión de hueso, implantes de cabeza radial, alfileres de anclaje de implantes o para implantes, implantes para el cráneo, cuñas de corrección, implantes de ángulo, implantes para osteotomías (osteotomía de tibia superior), cirugía metatarsiana y cirugía de retropié.

45

6. Endoprótesis de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones previas, caracterizada porque la endoprótesis comprende, además, una capa base y/o una capa superior hecha de polímeros.

7. Endoprótesis de conformidad con la reivindicación 6, caracterizada porque la capa base y/o la capa superior consiste en/consiste de polímeros biodegradables.

50

8. Método para el recubrimiento de una endoprótesis, caracterizado porque comprende los siguientes pasos:

- proporcionar una endoprótesis sin recubrir,
- proporcionar una solución de recubrimiento, que consiste en al menos un antibiótico y una sustancia de fórmula (IVa) y/o (IVb) y/o (Va) y/o (Vb) en al menos un disolvente,
- aplicar la solución de recubrimiento por aspersion, inmersión, cepillado, pintado, pipeteado, deposición por vapor o por salpicadura.

60

65

Figura 1

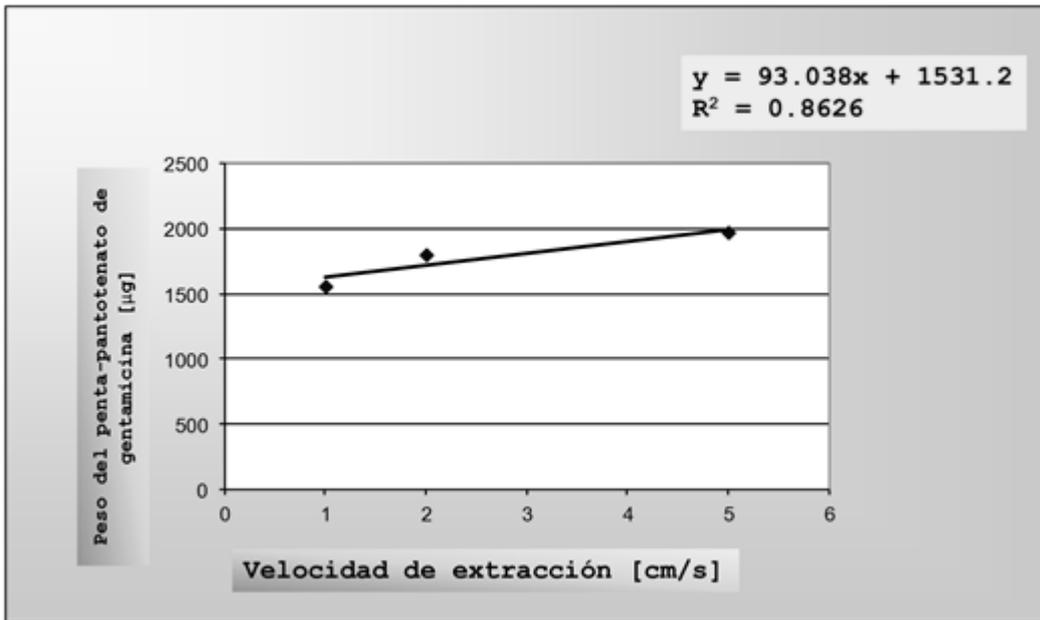


Figura 2

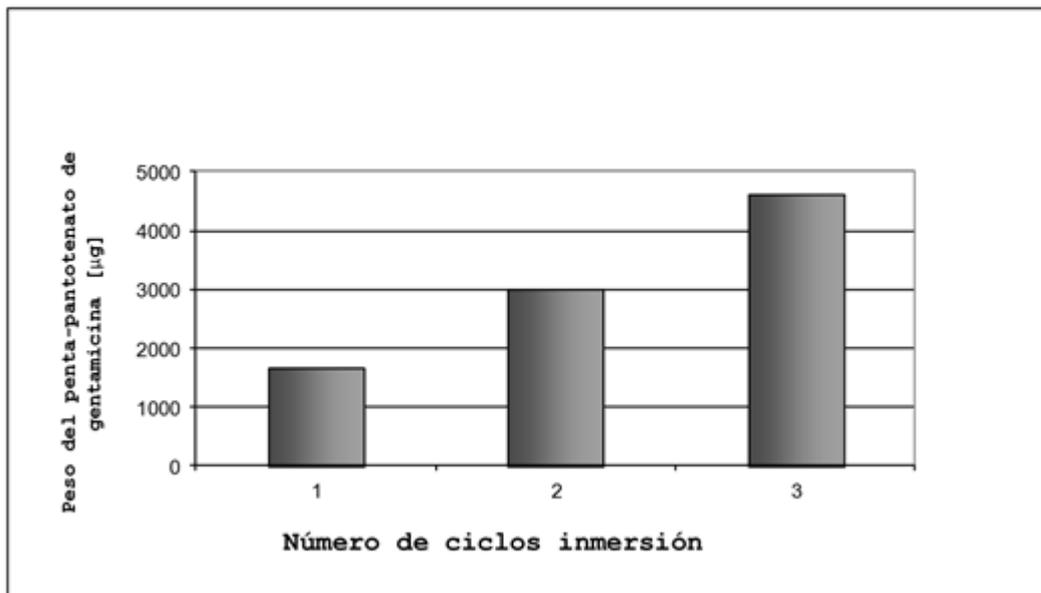


Figura 3

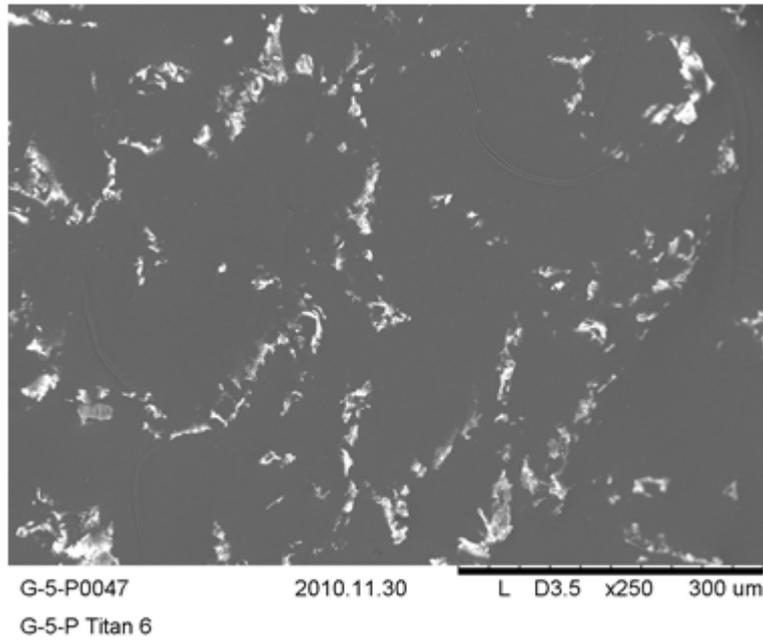


Figura 4a

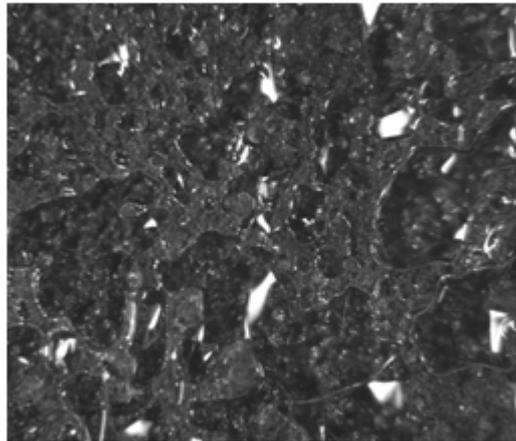


Figura 4b

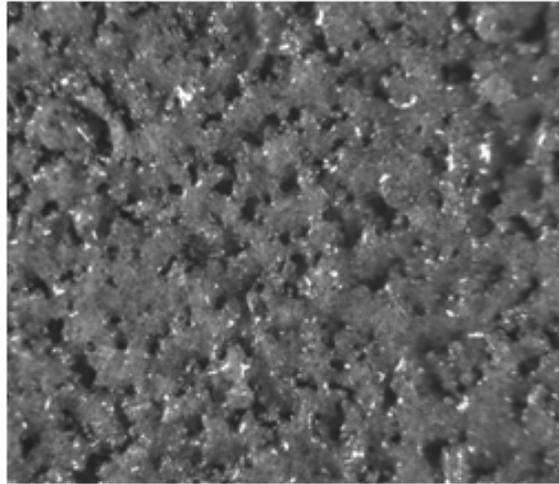


Figura 5



Figura 6

