(19) OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 802 025**

(51) Int. CI.:

A61L 27/36 (2006.01)
A61L 27/34 (2006.01)
A61L 27/54 (2006.01)
A61F 2/28 (2006.01)
A61K 33/06 (2006.01)
A61P 31/04 (2006.01)
A61K 31/65 (2006.01)
A61L 27/12 (2006.01)

(12) TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA T3

(86) Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **01.08.2013 PCT/IL2013/050657**

(87) Fecha y número de publicación internacional: **06.02.2014 WO14020610**

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **01.08.2013 E 13826014 (6)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **22.04.2020 EP 2879620**

(54) Título: **Composiciones y métodos para el tratamiento de huecos óseos y fracturas abiertas**

(30) Prioridad:

02.08.2012 US 201261678655 P
20.12.2012 US 201261739792 P
13.03.2013 US 201361778791 P

(45) Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
15.01.2021

(73) Titular/es:

POLYPID LTD. (100.0%)
18 Hasivim Street, P.O. Box 7126
49170 Petach Tikva, IL

(72) Inventor/es:

EMANUEL, NOAM

(74) Agente/Representante:

ELZABURU, S.L.P

Observaciones:

Véase nota informativa (Remarks, Remarques o Bemerkungen) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes

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

Composiciones y métodos para el tratamiento de huecos óseos y fracturas abiertas

Campo de la invención

La presente invención se refiere a composiciones, métodos y dispositivos médicos para el tratamiento de huecos óseos o defectos óseos. Específicamente, el método comprende la etapa de aplicar a un sitio de hueco óseo una composición que comprende una composición de la matriz que proporciona una liberación local sostenida controlada de al menos un agente antibiótico.

Antecedentes de la invención

Los huecos óseos denominados alternativamente como defectos óseos son causados comúnmente por lesiones, enfermedades o intervenciones quirúrgicas. Las fracturas óseas causadas principalmente por un traumatismo en un hueso, así como los daños en el hueso de la mandíbula causados por un traumatismo, enfermedad o pérdida de dientes son los más comúnmente asociados con infecciones óseas. Se deben hacer los primeros esfuerzos para descontaminar los huesos y los tejidos blandos circundantes y para estabilizar el sitio del hueco óseo para permitir una curación ósea exitosa. Desafortunadamente, la tasa y la gravedad de las infecciones óseas después de dichos defectos de huecos óseos son altas. La infección es una complicación particularmente grave de una fractura abierta y se ha demostrado que las de tipo Gustilo más altas tienen una alta incidencia de esta complicación. Las fracturas abiertas tipo IIIB y tipo IIIC se han descrito como las lesiones más críticas con hasta el 48% de las infecciones óseas profundas después de las fracturas tipo IIIB. El tratamiento antibiótico oral e intravenoso actual permite altas concentraciones de antibióticos en la sangre, pero a menudo una concentración local insuficiente del medicamente en los huecos óseos y específicamente en defectos de huecos óseos contaminados o infectos. La administración local de antibióticos se utiliza comúnmente para superar la pobre penetración ósea del antibiótico administrado sistemáticamente (por vía intravenosa u oral). El primer producto en el mercado para el tratamiento local del hueso infectado se basa en antibióticos cargados en cemento óseo de polimetilmetacrilato (PMMA), en forma de perlas de antibiótico (Osetermann et al., J. Bone and Joint Surgery, 1995, 77B(1):93-97). Sin embargo, el efecto clínico del uso de este método se ve obstaculizado por el hecho de que > 90% del fármaco quedó atrapado dentro de las perlas de cemento. Además, el cemento óseo no es biodegradable y no es osteoconductor, y, por lo tanto, debe eliminarse mediante un segundo procedimiento quirúrgico.

Los polímeros biodegradables tales como polilático/poliglicólido (PLGA), quitosano o colágeno se utilizaron también como implantes saturados de antibióticos en las lesiones óseas. Sin embargo, tales sistemas de suministro de fármacos poliméricos no pueden mantener una velocidad de liberación constante y suficiente de antibióticos durante el período prolongado de tiempo necesario para erradicar completamente las bacterias invasoras. Además, los sistemas poliméricos no pueden soportar el hueso osteoconductor en crecimiento en el hueco. Para superar estas limitaciones principales, se añadieron antibióticos a los rellenos óseos osteoconductores, tal como los gránulos de sulfato de calcio hemihidrato, fosfato tricálcico (TCP) y las cerámicas de hidroxiapatita de calcio. En estos rellenos óseos, la liberación de antibióticos se caracteriza por una rápida liberación del fármaco en la primera semana, seguida de una fuerte disminución en las cantidades liberadas después de eso.

Un enfoque alternativo para tratar la infección ósea/destrucción ósea es utilizar un sistema de administración de fármacos liposomales para liberar antibióticos. Los liposomas ofrecen una forma segura y conveniente para controlar la velocidad y la localización del fármaco suministrado. Pero esto requiere aplicaciones sistémicas prolongadas y repetidas de los fármacos encapsulados para lograr la esterilización completa de los huesos y tejidos blandos. Cuando los antibióticos liposomales se combinaron con elementos osteoconductores, la mayor parte del fármaco (~ 60%) se liberó en las primeras 24 h, seguido de cantidades decrecientes en los días siguientes. Por lo tanto, los sistemas de suministro locales actuales disponibles no proporcionan una concentración de antibióticos local alta y sostenible en el sitio de fractura durante el proceso de curación. Por lo tanto, a pesar de la adición del tratamiento de antibiótico sistémico con estos tratamientos locales, no pueden erradicar completamente la infección bacteriana en la mayoría de los pacientes.

Se han descrito partículas de TCP recubiertas con una formulación de PLGA, colesterol, lípidos y Doxiciclina (Emanuel et al., Journal of Controlled Release Volume 160, Issue 2, 10 June 2012, Pages 353-361). En este estudio, la matriz que recubre la partícula comprende 20% de PLGA, 10% de Doxiciclina, 10% de colesterol y 60% de DPPC-DSPC. La partícula de TCP tiene un tamaño de alrededor de 1 mm y los estudios muestran que al modificar la proporción de DPPC-DSPC se puede ajustar la velocidad de liberación del fármaco. Las partículas se utilizan para la reparación de las fracturas óseas.

Osteoset-T® y PerOssal® son rellenos óseos biodegradables aprobados, basados en gránulos de TCP, y se utilizan para rellenar o reconstruir defectos óseos en cirugía ortopédica, ortodoncia y cirugía facial. Además de sus propiedades osteoconductoras, estos productos también pueden liberar antibióticos localmente y, por lo tanto, se utilizan en heridas infectadas y en defectos óseos. Su biodegradabilidad y osteoconductividad sugieren una ventaja significativa sobre las perlas de PMMA. Sin embargo, su alto estallido y el corto período de liberación del fármaco

(antibiótico), durante no más de varios días después de la implantación, representan un límite significativo para su efecto antibacteriano.

El documento de Patente WO 2010/007623 de uno de los inventores de la presente invención y otros proporcionan composiciones para la liberación prolongada de un ingrediente activo, que comprende una matriz saturada de lípidos formada a partir de un polímero biodegradable. La presente invención proporciona también métodos para producir las composiciones de la matriz y métodos para utilizar las composiciones de la matriz para proporcionar la liberación controlada de un ingrediente activo en el cuerpo de un sujeto que lo necesita. Estas matrices de suministro de fármacos proporcionaron una liberación prolongada del agente activo durante un período de días, semanas o meses.

Existe una necesidad médica insatisfecha de medios efectivos para el tratamiento de las fracturas óseas, y en particular las fracturas óseas abiertas, que promueven el proceso de curación ósea mientras previenen la infección en un solo tratamiento.

Compendio de la invención

La invención está definida mediante las reivindicaciones. Cualquier tema que quede fuera del alcance de las reivindicaciones se proporciona solo con fines informativos.

La presente invención se refiere a composiciones para el tratamiento de huecos óseos o defectos óseos.

La composición de la invención se describe en las reivindicaciones adjuntas.

La presente invención se basa en parte en datos clínicos inesperados y excepcionales obtenidos en casos de fracturas abiertas de huesos largos tipos IIIA y IIIB. Se sabe que estos tipos de fracturas se asocian con una alta tasa de infección a pesar de instituir un estándar de atención (SOC) que consiste en la administración temprana de antibióticos intravenosos, irrigación y desbridamiento (I&D) y cierre tardío de la herida. Utilizando las composiciones y métodos de la presente invención, no se observó infección en ninguno de los pacientes tratados incluso 6 meses después del tratamiento. Las fracturas se unieron completamente en más del 75% de los sujetos, después de haber sido tratadas con el dispositivo médico de la invención en la mayoría de los casos en una sola sesión operativa, sin desarrollar ninguna infección en la fractura objetivo y sin desarrollar sucesos adversos graves.

Ahora se describe por primera vez, que los sujetos humanos con fracturas abiertas graves de huesos largos, tratados mediante implantación en el sitio de la fractura, durante la primera intervención quirúrgica después de la aparición de una lesión, un dispositivo médico que comprende rellenos de huecos óseos biocompatibles recubiertos con una composición de la matriz de la presente invención que proporciona la liberación local prolongada de Doxiciclina, tuvo su hueso completamente reconstruido sin desarrollar ninguna infección en el sitio de fractura incluso después de 6 meses. Se observaron señales tempranas de formación de callos a las 8-12 semanas después de la implantación en todos los sujetos tratados. Excepcionalmente, la recuperación libre de infección se logró incluso cuando una fractura abierta se trató e implantó por primera vez con el dispositivo médico más de 5 días después del trauma (es decir, herida altamente contaminada caracterizada por la presencia de una biopelícula bacteriana). Según un aspecto, la presente invención proporciona una composición de la matriz que proporciona una liberación controlada local de un agente antibiótico en el lugar en el que se desea el crecimiento óseo, opcionalmente en forma de un dispositivo médico que comprende rellenos de huecos óseos biocompatibles recubiertos con la composición de la matriz que proporciona una liberación local controlada de un agente antibiótico en el lugar en el que se desea el crecimiento óseo.

La composición de la matriz biodegradable de la presente invención comprende partículas de relleno óseo recubiertas y no recubiertas en una proporción de entre aproximadamente 1:3 – 10:1, en donde las partículas de relleno óseo recubiertas comprenden entre aproximadamente 80-90% (peso/peso) de un relleno óseo recubierto con entre aproximadamente 10-20% (peso/peso) de una composición de la matriz que comprende:

(a) 15-25% (peso/peso) de ácido poli (láctico-co-glicólico) (PLGA);

(b) 5-15% (peso/peso) de colesterol;

(c) 50-70% (peso/peso) de una mezcla de 1,2-dipalmitoil-sn-glicero-3-fosfocolina (DPPC) y 1,2-diestearoil-sn-glicero-3-fosfocolina (DSPC), en donde la proporción de DPPC a DSPC está entre 5:1 y 2:1; y

(d) 7-12% (peso/peso) de Doxiciclina o hiclato de Doxiciclina.

En realizaciones específicas, el polímero y los fosfolípidos forman una composición de la matriz saturada de lípidos estructuralmente ordenada que está sustancialmente libre de agua. En algunas realizaciones, la composición de la matriz tiene una estructura de multicapas altamente organizada en la que el polímero y los lípidos están organizados en forma de múltiples capas alternas.

En algunas realizaciones, la formulación de recubrimiento (matriz) de liberación lenta biodegradable comprende al menos el 50% de lípidos totales en peso. En algunas realizaciones, la formulación de recubrimiento (matriz) de

liberación lenta biodegradable comprende al menos un 40% de fosfolípidos en peso. En algunas realizaciones, la formulación de recubrimiento de liberación lenta biodegradable comprende al menos un 10% de polímero en peso. En algunas realizaciones, la formulación de recubrimiento (matriz) de liberación lenta biodegradable comprende al menos un 5% de antibiótico en peso.

Según algunas realizaciones, la composición de la matriz de la presente invención comprende una estructura continua desprovista de espacios internos y/o volumen libre. Según algunas realizaciones, la composición de la matriz está saturada de lípidos, lo que indica que el espacio entre las capas de polímero o el esqueleto de polímero está lleno de moléculas de lípidos en combinación con el agente antibiótico, en la medida en que ya no se pueden incorporar restos de lípidos adicionales en la matriz a una extensión apreciable.

En algunas realizaciones, la composición de la matriz es capaz de liberar al menos el 50% del agente antibiótico con una cinética de orden cero. En algunas realizaciones, al menos el 60% del agente antibiótico se libera de la composición de la matriz con una cinética de orden cero. Sin estar limitado por una teoría o mecanismo de acción específico, se sugiere que esta estructura organizada o subestructura de la composición de la matriz de la invención es una de las razones principales para la velocidad de liberación de orden cero del fármaco o fármacos de la formulación de la matriz tras su hidratación. Por lo tanto, la velocidad de liberación de orden cero puede atribuirse al "pelado" lento y continuo del fármaco junto con los componentes de la formulación de la(s) capa(s) superficial(es) hidratada(s) de las capas altamente organizadas de lípidos y polímeros. Según algunas realizaciones, la matriz de la presente invención es resistente al agua. Como tal, el agua no puede difundirse fácilmente, en todo caso, en la matriz y el agente farmacéuticamente activo atrapado entre las capas no puede difundirse fácilmente, en todo caso, fuera de la matriz. Según algunas realizaciones, el fármaco se libera de las composiciones de la matriz de la presente invención tras la degradación gradual de la superficie de la matriz, permitiendo así una liberación prolongada en una escala de 3-5 semanas, en donde la mayoría (al menos el 50%) del agente antibiótico activo se libera con una cinética de orden cero.

Según ciertas realizaciones típicas, la composición de la matriz comprende aproximadamente el 10% (peso/peso) de Doxiciclina.

La composición de la matriz comprende aproximadamente del 15-25% (peso/peso) de PLGA. Según ciertas realizaciones típicas, la composición de la matriz comprende aproximadamente el 20% (peso/peso) de PLGA.

La composición de la matriz comprende aproximadamente del 5-15% (peso/peso) de colesterol. Según algunas realizaciones, la composición de la matriz comprende aproximadamente del 7-13% (peso/peso) de colesterol. Según algunas realizaciones, la composición de la matriz comprende aproximadamente del 9-11% (peso/peso) de colesterol. Según ciertas realizaciones típicas, la composición de la matriz comprende aproximadamente el 10% (peso/peso) de colesterol.

La composición de la matriz comprende una mezcla de DPPC y DSPC. Típicamente la proporción entre DPPC y DSPC en la formulación está entre aproximadamente 10:1 y 1:1; preferiblemente entre 5:1 y 2:1; más preferiblemente la proporción entre DPPC y DSPC en la formulación es aproximadamente 3:1. Según algunas realizaciones, la composición de la matriz comprende aproximadamente del 50-70% (peso/peso) de una mezcla de DPPC y DSPC en donde la proporción de DPPC y DSPC es aproximadamente 3:1.

La composición de la matriz comprende aproximadamente del 15-25% (peso/peso) de PLGA, aproximadamente del 5-15% (peso/peso) de colesterol, aproximadamente del 50-70% (peso/peso) de una mezcla de DPPC y DSPC en donde la proporción de DPPC y DSPC está entre aproximadamente 5:1 y 2:1 y aproximadamente del 7-12% (peso/peso) de Doxiciclina. Según algunas realizaciones, la composición de la matriz comprende aproximadamente el 20% (peso/peso) de PLGA, aproximadamente el 10% (peso/peso) de colesterol, aproximadamente el 60% (peso/peso) de una mezcla de DPPC y DSPC en donde la proporción de DPPC y DSPC es 3:1 y aproximadamente el 10% (peso/peso) de Doxiciclina.

La composición de la matriz biodegradable se incorpora en un dispositivo médico que comprende relleno de huecos óseos biocompatibles recubiertos con una composición de la matriz que proporciona una liberación local controlada y prolongada de al menos un agente antibiótico en el sitio de los huecos óseos. Según algunas realizaciones, el relleno de huecos óseos se selecciona de alogénicos (es decir, de fuentes humanas), xenogénicos (es decir, de fuentes animales), rellenos de huecos óseos sintéticos o cualquier combinación de los mismos. Según algunas realizaciones, el relleno de huecos óseos es sintético. Según algunas realizaciones, el relleno de huecos óseos sintéticos está compuesto de fosfato tricálcico (β-TCP). Según algunas realizaciones, el relleno de huecos óseos está en forma de un polvo que tiene un tamaño de partícula promedio (o gránulo) de 3,0 mm o menos, alternativamente que tiene un tamaño promedio de menos de 2 mm, alternativamente que tiene un tamaño promedio de menos de 1,5 mm; alternativamente, que tiene un tamaño promedio de menos de 1,0 mm, alternativamente que tiene un tamaño promedio de 0,1-0,5 mm. Según ciertas realizaciones típicas, el relleno óseo es β-TCP que tiene un tamaño de partícula promedio de 0,5-1,0 mm.

Sin desear estar atados por la teoría o el mecanismo de acción, después de su implantación, las partículas de relleno óseo recubierto liberan el fármaco antibiótico en el hueco óseo y sus alrededores durante un período de

tiempo preestablecido, prolongado y controlado. El andamio de relleno óseo apoya la recuperación ósea osteoconductora, mientras que la liberación controlada y prolongada del recubrimiento de la formulación de antibiótico erradica o previene con éxito la infección ósea. La actividad antibacteriana del antibiótico liberado es auxiliar de la actividad osteoconductora del relleno óseo, y evita su posible rechazo o absorción temprana por la infección ósea local relacionada con las bacterias.

Según algunas realizaciones, las partículas recubiertas de la invención comprenden entre aproximadamente el 80-90% (peso/peso) del relleno de huecos óseos y el 10-20% (peso/peso) de la composición de la matriz como se describió anteriormente. Según algunas realizaciones, las partículas recubiertas de la invención comprenden entre aproximadamente el 85-90% (peso/peso) del relleno de huecos óseos y el 10-15% (peso/peso) de la composición de la matriz. Según ciertas realizaciones típicas, las partículas recubiertas comprenden del 80-90% (peso/peso) de β-TCP, preferiblemente β-TCP que tiene un tamaño de partícula promedio de 1,0 mm o menos. Según algunas realizaciones específicas, el dispositivo médico comprende partículas recubiertas en donde las partículas recubiertas contienen aproximadamente el 88% (peso/peso) de β-TCP que tiene un tamaño de partícula promedio de 0,5-1,0 mm recubiertas con una composición de la matriz que consiste esencialmente en aproximadamente 2,4% de PLGA, aproximadamente 1,2% de colesterol, aproximadamente 5,5% de DPPC, aproximadamente 1,8% de DSPC y aproximadamente 1,2% de hiclato de Doxiciclina.

Según algunas realizaciones, el dispositivo médico de la invención comprende además cualquier relleno de huecos óseos no recubierto disponible comercialmente (por ejemplo, alogénico, xenogénico o sintético). El relleno óseo no recubierto mezclado con las partículas recubiertas de la invención puede ser el mismo que las partículas de relleno óseo recubiertas. Por ejemplo, los rellenos de huecos óseos recubiertos y no recubiertos pueden estar compuestos de β-TCP. Alternativamente, el relleno óseo no recubierto puede ser diferente del relleno óseo recubierto. Alternativamente, el dispositivo médico de la invención puede comprender una mezcla de partículas de huecos óseos no recubiertas además de las partículas recubiertas. Según algunas realizaciones, el dispositivo médico de la invención puede mezclarse con material óseo de autoinjerto antes de su implantación en el hueco óseo. La proporción en peso de relleno óseo recubierto a no recubierto está entre 1:3 y 10:1. Según algunas realizaciones, la proporción en peso de relleno óseo recubierto a no recubierto está entre 1:3 y 5:1. Alternativamente entre 1:2 y 2:1. Alternativamente, la proporción en peso de relleno óseo recubierto a no recubiertos es 1:1. Según algunas realizaciones, el dispositivo médico comprende una combinación de β-TCP recubierto y no recubierto que tiene un tamaño de partícula promedio de 0,1-1 mm en una proporción de 1:1. Según algunas realizaciones específicas, el dispositivo médico comprende una combinación de β-TCP recubierto y no recubierto que tiene un tamaño de partícula promedio de 0,5-1,0 mm en una proporción de 1:1. Según realizaciones específicas adicionales, el dispositivo médico comprende una combinación de β-TCP recubierto y no recubierto que tiene un tamaño de partícula promedio de 0,1-0,5 mm en una proporción de 1:1.

Según algunas realizaciones, el dispositivo médico comprende una combinación de β-TCP recubierto y no recubierto en una proporción 1:1, en donde la proporción de peso total entre los ingredientes del dispositivo médico es 90-95% (peso/peso) de β-TCP, 1,0-2,0% de PLGA, aproximadamente 0,4-0,8% de colesterol, aproximadamente 2,0-4,0% de DPPC, aproximadamente 0,7-1,3% de DSPC y aproximadamente 0,4-2% de Doxiciclina. Según ciertas realizaciones, el dispositivo médico comprende una combinación de β-TCP recubierto y no recubierto en una proporción de 1:1, en donde la proporción de peso total entre los ingredientes del dispositivo médico es 93-94% (peso/peso) de β-TCP, 1,1-1,5% de PLGA, aproximadamente 0,6-0,7% de colesterol, aproximadamente 2,7-3,2% de DPPC, aproximadamente 0,9-1,1% de DSPC y aproximadamente 0,6-0,7% de hiclato de Doxicilina. Según ciertas realizaciones específicas, el dispositivo médico comprende una combinación de β-TCP recubierto y no recubierto en una proporción de 1:1, en donde la proporción de peso total entre los ingredientes del dispositivo médico es 93,5% (peso/peso) de β-TCP, 1,3% de PLGA, aproximadamente 0,63% de colesterol, aproximadamente 2,94% de DPPC, aproximadamente 0,98% de DSPC y aproximadamente 0,65% de hiclato de Doxiciclina. Según algunas realizaciones, las partículas de β-TCP tienen un tamaño de partícula promedio de 500-1000 µm.

Según algunas reivindicaciones, cada 10 gramos del dispositivo médico según la presente invención comprenden entre aproximadamente 0,4 y aproximadamente 2,0 gramos de Doxiciclina. Según algunas reivindicaciones, cada 10 gramos del dispositivo médico según la presente invención comprenden entre aproximadamente 0,4 y aproximadamente 1,0 gramos de Doxiciclina. Según reivindicaciones adicionales, cada 10 gramos del dispositivo médico según la presente invención comprenden entre aproximadamente 0,5 y aproximadamente 0,8 gramos de Doxiciclina. Según ciertas realizaciones preferidas, cada 10 gramos del dispositivo médico según la presente invención comprenden aproximadamente 65 mg de Doxiciclina.

Según otro aspecto de la presente invención el dispositivo médico se utiliza para la implantación en una localización en la que se desea el crecimiento óseo.

Según otro aspecto, la presente invención proporciona métodos para tratar a un paciente que comprende implantar en un lugar en el que se desea el crecimiento óseo una composición de la matriz que proporciona la liberación local controlada de un agente antibiótico en el lugar en el que se desea el crecimiento óseo, opcionalmente en la forma de un dispositivo médico que comprende rellenos de huecos óseos biocompatibles recubiertos con la composición de la matriz que proporciona la liberación local controlada de un agente antibiótico en el lugar en el que se desea el crecimiento óseo.

Según algunas realizaciones, la presente invención proporciona un método para el tratamiento de fracturas óseas, comprendiendo el método las etapas de aplicar a un sitio de fractura un dispositivo médico que comprende relleno de huecos óseos biocompatibles recubiertos con una composición de la matriz que proporciona la liberación local controlada de un agente antibiótico en el sitio de la fractura.

Según algunas realizaciones, el lugar en el que se desea el crecimiento óseo es un hueco óseo. El hueco óseo puede ser, por ejemplo, el resultado de una lesión (por ejemplo, fracturas óseas), la eliminación de la patología ósea (por ejemplo, en procedimientos quirúrgicos), una extracción dental o cualquier otro caso que resulte con una pérdida significativa de la estructura esquelética. Según algunas realizaciones, el lugar en el que se desea el crecimiento óseo es una fractura ósea. Según algunas realizaciones, el lugar en el que se desea el crecimiento óseo es una fractura ósea abierta. Según algunas realizaciones, el lugar en el que se desea el crecimiento óseo es una fractura abierta de hueso largo. Según algunas realizaciones, los métodos de la invención son útiles en los casos donde el sitio de hueco óseo está estéril, contaminado o incluso infectado en el momento de la implantación. Según algunas realizaciones, el dispositivo médico implantado está conformado para adaptarse al hueco óseo del paciente.

Según algunas realizaciones, la descripción proporciona métodos para el tratamiento de fracturas óseas en un sujeto, comprendiendo el método la etapa de aplicar a un sitio de fractura un dispositivo médico que comprende rellenos de huecos óseos biocompatibles recubiertos con una composición de la matriz que proporciona la liberación local controlada de un agente antibiótico en el sitio de fractura.

Según algunas realizaciones, los métodos son útiles para el tratamiento de fracturas contaminadas/infectadas abiertas. Los métodos de la invención son útiles para el tratamiento de fracturas abiertas de hueso largo.

Los métodos de la invención son útiles para el tratamiento de fracturas abiertas de hueso largo de Gustilo de grado II, grado IIIa, IIIb y grado IIIc.

Según algunas realizaciones, los métodos son adecuados para el tratamiento de fracturas óseas en un sujeto humano. Según algunas realizaciones, los métodos son adecuados para el tratamiento de fracturas óseas en hombres y mujeres. Según algunas realizaciones, los métodos son adecuados para el tratamiento de fracturas óseas en bebés, niños y adolescentes.

Según algunas realizaciones, el dispositivo médico se administra en una dosis que varía de 1-40 gramos por un sitio de fractura ósea. Según ciertas realizaciones, el dispositivo médico se administra en una dosis que varía de 5-20 gramos por un sitio de fractura ósea. Debe entenderse que dependiendo del estado de la fractura se puede utilizar una dosis más alta o más baja por fractura ósea a criterio del experto en la técnica. Después de la inserción, o implantación del dispositivo médico en un sitio de fractura ósea, los rellenos del hueco óseo recubiertos liberan el fármaco en el hueco óseo y alrededores durante un periodo de tiempo predeterminado, prolongado y controlado. El andamio de relleno óseo es compatible con la recuperación ósea osteoconductiva, mediante la reabsorción y el reemplazo del hueso durante el proceso de curación. Además, sus propiedades osteoconductoras mejorarán la formación de callos y la cicatrización ósea, mientras que la liberación controlada y prolongada del fármaco antibacteriano de la formulación del recubrimiento erradica o previene con éxito la infección ósea. La actividad antibacteriana del antibiótico liberado es auxiliar de la actividad osteoconductora de los rellenos de huecos óseos, y evita su posible rechazo o absorción temprana por bacterias relacionadas con la infección ósea local, y previene el desarrollo de infecciones óseas agudas o crónicas después de la contaminación.

Según algunas realizaciones, los métodos son útiles para el tratamiento y prevención de infecciones óseas en general.

El dispositivo médico se administra de manera local o tópica.

El dispositivo médico se puede utilizar en aplicaciones en las que los rellenos óseos que no contienen antibióticos están contraindicados.

Realizaciones adicionales y el alcance completo de aplicabilidad de la presente invención se harán evidentes a partir de la descripción detallada que se da a continuación.

Breve descripción de las figuras

La Figura 1 muestra el perfil de liberación acumulada de Doxiciclina a partir de las partículas óseas hidratadas recubiertas con la composición de la matriz de la invención (que comprende aproximadamente un 10% (peso/peso) de colesterol y aproximadamente un 60% (peso/peso) de fosfolípidos) frente a la liberación a partir de partículas óseas recubiertas con composiciones que comprenden cantidades más pequeñas de colesterol o que carecen de fosfolípidos.

La Figura 2 muestra el perfil de liberación del fármaco de la formulación en la que las fosfatidilcolinas se sustituyeron con lípidos alternativos.

La Figura 3 muestra la estabilidad de la Doxiciclina atrapada dentro de la composición de la matriz de la presente invención frente a la Doxiciclina libre.

La Figura 4 muestra las actividades antimicrobianas de Doxiciclina liberada a partir de partículas óseas recubiertas con la composición de la matriz de la invención frente a la actividad de la Doxiciclina libre incubada en disolución hidratada.

La Figura 5 muestra el perfil de liberación acumulada de Doxiciclina a partir de partículas óseas hidratadas recubiertas con la composición de la matriz de la invención frente al perfil de liberación de Doxiciclina libre (triángulos); composiciones compuestas de fosfolípidos y Doxiciclina (rombos) y composiciones compuestas de PLGA y Doxiciclina (cuadrados).

La Figura 6 muestra los resultados de un tratamiento de un hombre de 49 años con una fractura abierta de tibia y peroné con clasificación de Gustilo IIIA con una dimensión de herida abierta de 2x2 cm, registrada 1,5 horas después del trauma. Imágenes de rayos-X del sitio de la fractura abierta de la tibia después del trauma.

La Figura 7 muestra imágenes de rayos-X de una fractura abierta de tibia (incluido el peroné) con clasificación de Gustilo IIIA con una dimensión de herida abierta de 2x2 cm, hombre de 49 años registrado 1,5 horas después del trauma tratado mediante métodos según algunas realizaciones de la invención. A) Fractura de tibia abierta después del trauma; B) fractura en el día 0, inmediatamente después de la implantación del dispositivo médico; C) 4 semanas después de la implantación; D) 8 semanas después de la implantación. Las imágenes de rayos-X muestran una excelente recuperación de la herida a las 8 semanas después de la intervención quirúrgica inicial única.

La Figura 8 muestra los resultados de un tratamiento de un paciente con una fractura de tibia Gustilo IIIB, registrada 4,5 horas después del trauma. A, B) Imágenes de rayos-X del sitio de fractura de la tibia después del trauma; C) Rayos-X del sitio de fractura después de la implantación frente a 12 semanas después de la implantación: la formación inicial de callos se ve solo donde se implantó el relleno óseo recubierto en el hueco óseo.

La Figura 9 muestra imágenes de rayos-X de un sitio de fractura de la tibia de un paciente registrado 10 horas después del trauma. A) Fractura de tibia después del trauma inmediatamente después de la implantación del dispositivo médico; B) sitio de fractura 4 semanas después de la implantación, la flecha señala el sitio de fractura; C) sitio de fractura 8 semanas después de la implantación; D) sitio de fractura 12 semanas después de la implantación.

La Figura 10 muestra A) los niveles de CRP promedio de 16 pacientes con fracturas óseas abiertas contaminadas tipos IIIA y IIIB tratadas con un dispositivo médico de la invención; B) niveles de CRP en pacientes con y sin infección postoperatoria del sitio quirúrgico (la figura se adaptó de una publicación de HO Ayo, SA Orthopaedic J., 2010, P. 24-29).

Descripción detallada

La presente invención se refiere a composiciones para el tratamiento de huecos óseos o defectos óseos.

La composición está en la forma de una mezcla de rellenos de huecos óseos no recubiertos para promover el crecimiento óseo en el sitio del defecto óseo y rellenos de huecos óseos recubiertos para suministrar antibióticos al sitio.

Como se utiliza en la presente memoria “hueco óseo” denominado alternativamente como “defecto óseo” se refiere a cualquier región ósea deficiente, tal como un vacío, hueco, receso u otra discontinuidad en el hueso. El defecto óseo puede establecerse artificial o naturalmente, y puede ocurrir debido a una enfermedad o trauma. Por lo tanto, el defecto óseo puede ocurrir como consecuencia de enfermedades patológicas, inflamatorias o tumorales, intervenciones quirúrgicas, defectos congénitos o fracturas óseas, y similares. Por ejemplo, en el caso de ciertas enfermedades, tales como los tumores óseos, el defecto óseo se establece artificialmente mediante la eliminación del tejido tumoral. Por lo tanto, según un método, el dispositivo médico puede aplicarse, por ejemplo, para reparar defectos periodontales, para reconstrucción craneofacial, reconstrucción articular y reparación de fracturas, para llevar a cabo, por ejemplo, procedimientos quirúrgicos ortopédicos.

Como se utiliza en la presente memoria, “tratamiento de huecos óseos o defectos óseos” se refiere a la curación ósea rellenando y/o cubriendo un hueco óseo y promoviendo el crecimiento óseo en el sitio de hueco óseo o defecto óseo.

Características generales de las composiciones de matriz de la invención

Según algunas realizaciones, la composición de la matriz biodegradable comprende: partículas de relleno óseo recubiertas y no recubiertas en una proporción de entre aproximadamente 1:3 – 10:1, en donde las partículas de relleno óseo recubiertas comprenden entre aproximadamente 80-90% (peso/peso) de relleno óseo recubierto con entre aproximadamente 10-20% (peso/peso) de una composición de la matriz que comprende: (a) 15-25% (peso/peso) de ácido poli (láctico-co-glicólico) (PLGA); (b) 5-15% (peso/peso) de colesterol; (c) 50-70% (peso/peso) de una mezcla de 1,2-dipalmitoil-sn-glicero-3-fosfocolina (DPPC) y 1,2-diestearoil-sn-glicero-3-fosfocolina (DSPC),

en donde la proporción de DPPC a DSPC está entre 5:1 y 2:1; y (d) 7-12% (peso/peso) de Doxiciclina o hiclato de Doxiciclina.

En realizaciones específicas, el polímero y los fosfolípidos forman una composición de la matriz saturada de lípidos estructuralmente ordenada que está sustancialmente libre de agua. En algunas realizaciones, la composición de la matriz tiene una estructura multicapa altamente organizada en la que el polímero y los lípidos se organizan en forma de múltiples capas alternas. En algunas realizaciones, la formulación de recubrimiento de liberación lenta biodegradable comprende al menos aproximadamente el 50% de lípidos totales en peso. En algunas realizaciones, la formulación de recubrimiento de liberación lenta biodegradable comprende al menos aproximadamente el 40% de fosfolípidos en peso. En algunas realizaciones, la formulación de recubrimiento de liberación lenta biodegradable comprende entre aproximadamente 40-75% de fosfolípidos en peso. En algunas realizaciones, la formulación de recubrimiento de liberación lenta biodegradable comprende entre aproximadamente 50-70% de fosfolípidos en peso. En algunas realizaciones, la formulación de recubrimiento de liberación lenta biodegradable comprende entre aproximadamente 55-65% de fosfolípidos en peso. En algunas realizaciones, la composición de la matriz biodegradable comprende al menos el 10% de polímero en peso. En algunas realizaciones, la composición de la matriz biodegradable comprende entre aproximadamente 10-30% de polímero en peso. En algunas realizaciones, la composición de la matriz biodegradable comprende entre aproximadamente 15-25% de polímero en peso. En algunas realizaciones, la formulación de recubrimiento de liberación lenta biodegradable comprende al menos aproximadamente el 5% de antibiótico en peso.

El polímero es PLGA (ácido poli (láctico-co-glicólico).

El PLGA de los métodos y composiciones de la presente invención tiene, en otra realización, una proporción de 50:50 ácido láctico/ácido glicólico. En otra realización, la proporción es 60:40. En otra realización, la proporción es 75:25. En otra realización, la proporción es 85:15. En otra realización, la proporción es 90:10. En otra realización, la proporción es 95:5. En otra realización, la proporción es otra proporción apropiada para un perfil de liberación in vivo extendido. El PLGA puede ser un copolímero aleatorio o en bloque. Cada posibilidad representa una realización separada de la presente invención. Se debe hacer énfasis en que el polímero puede ser de cualquier tamaño o longitud (es decir, de cualquier peso molecular).

Las composiciones de matriz de la presente invención están saturadas de lípidos. “Saturada de lípidos”, como se utiliza en la presente memoria, se refiere a la saturación del polímero de la composición de la matriz con colesterol y fosfolípidos en combinación con cualquier fármaco hidrófobo presente en la matriz, y cualquier otro lípido que pueda estar presente. La composición de la matriz está saturada por cualquier lípido presente. En otra realización, “saturación de lípidos” se refiere al llenado de huecos internos (volumen libre) dentro de la matriz de lípidos como se define por el borde externo del esqueleto polimérico. Los huecos están llenos de fosfatidilcolinas en combinación con colesterol y posiblemente otro tipo de lípidos y agentes antibióticos presentes en la matriz, en la medida en que ya no se pueden incorporar restos lipídicos adicionales en la matriz en un grado apreciable.

En otra realización, la composición de la matriz de la presente invención está sustancialmente libre de agua. “Sustancialmente libre de agua” se refiere, en otra realización, a una composición que contiene menos del 1% de agua en peso. En otra realización, el término se refiere a una composición que contiene menos del 0,8% de agua en peso. En otra realización, el término se refiere a una composición que contiene menos del 0,6% de agua en peso. En otra realización, el término se refiere a una composición que contiene menos del 0,4% de agua en peso. En otra realización, el término se refiere a una composición que contiene menos del 0,2% de agua en peso. En otra realización, el término se refiere a la ausencia de cantidades de agua que afectan las propiedades resistentes al agua de la composición. En otra realización, el término se refiere a una composición fabricada sin el uso de ningún disolvente acuoso. En otra realización, producir la composición utilizando un proceso sustancialmente libre de agua permite la saturación de lípidos. La saturación de lípidos confiere a la composición de la matriz la capacidad de resistir la degradación masiva in vivo; así, la composición de la matriz muestra la capacidad de mediar la liberación prolongada en una escala de varias semanas o meses. Cada posibilidad representa una realización separada de la presente invención.

En otra realización, la composición de la matriz está esencialmente libre de agua. “Esencialmente libre” se refiere a una composición que comprende menos del 0,1% de agua en peso. En otra realización, el término se refiere a una composición que comprende menos del 0,08% de agua en peso. En otra realización, el término se refiere a una composición que comprende menos del 0,06% de agua en peso. En otra realización, el término se refiere a una composición que comprende menos del 0,04% de agua en peso. En otra realización, el término se refiere a una composición que comprende menos del 0,02% de agua en peso. En otra realización, el término se refiere a una composición que comprende menos del 0,01% de agua en peso. Cada posibilidad representa una realización separada de la presente invención.

En otra realización, la composición de la matriz está libre de agua. En otra realización, el término se refiere a una composición que no contiene cantidades detectables de agua. Cada posibilidad representa una realización separada de la presente invención.

En otra realización, la composición de la matriz está seca. “Seca” se refiere, en otra realización, a la ausencia de cantidades detectables de agua o disolvente orgánico.

En otra realización, la permeabilidad al agua de la composición de la matriz se ha minimizado. “Minimizar” la permeabilidad al agua se refiere a un proceso para producir la composición de la matriz en disolventes orgánicos, en presencia de una cantidad de lípidos que se ha determinado para minimizar la permeabilidad a la penetración del agua añadida.

El término “aproximadamente” con referencia a porcentajes en peso, tamaños de partícula y proporciones en peso se refiere a una variable particular y un rango alrededor de esa variable que está dentro de aproximadamente el 10% del valor de la variable.

Plataforma tecnológica del dispositivo médico

La eficacia de un fármaco se determina comúnmente por su concentración local. Eso, a su vez, se determina por la proporción entre la tasa de acumulación del fármaco liberado del producto frente a su eliminación por distribución física al tejido circundante, así como por neutralización y/o degradación. Un sistema óptimo de suministro de fármacos debería liberar el fármaco según la necesidad biológica, para crear una concentración efectiva cerca del objetivo y durante un período de tiempo suficiente para el efecto biológico deseado. Esto se puede lograr liberando la forma activa del fármaco cerca del objetivo a una velocidad que dará como resultado una concentración efectiva que esté por encima de la tasa efectiva mínima, pero por debajo del nivel tóxico y durante el período de tiempo deseado necesario para un efecto terapéutico efectivo.

Una de las formas de obtener un mejor control sobre la exposición local de un fármaco determinado es controlando su velocidad de suministro. La velocidad de suministro está dictada por 1) el perfil de liberación del fármaco, 2) la velocidad de liberación y 3) la duración de la liberación. Estos parámetros están estrechamente relacionados; si bien la velocidad de liberación depende en gran media de la formulación específica, la duración es función de dos factores: la velocidad de liberación y el tamaño del depósito del fármaco.

La composición de la matriz biodegradable de la invención que comprende una combinación de lípidos y polímeros específicos cargados con un agente antibiótico determina no solo el perfil de la velocidad de liberación del fármaco, sino que también permite el control sobre la velocidad de liberación durante una etapa cinética prolongada de orden cero. Se ha encontrado que la duración de la liberación de antibiótico de 3-4 semanas, lo que resulta en una concentración local de al menos 5 veces la MIC (concentración inhibitoria mínima) del agente antibiótico contra la bacteria (por ejemplo, *S. aureus*) es una duración óptima para erradicar completamente la infección local. Además, la liberación inicial de antibiótico en el sitio contaminado, tal como una fractura abierta contaminada, es muy importante ya que el ataque inmunitario antibacteriano inicial puede verse comprometido en situaciones que involucran hematoma. Por lo tanto, el perfil más efectivo combinará la liberación inicial, dando como resultado una concentración local efectiva de antibiótico, seguida de una cinética continua de orden cero, liberación durante una duración suficiente, preferiblemente al menos 3-4 semanas. La liberación inicial debe limitarse para dejar suficiente depósito para soportar la liberación prolongada posterior. Se ha encontrado que la composición de la matriz de la presente invención comprende aproximadamente del 15-25% (peso/peso) de PLGA, aproximadamente del 5-15% (peso/peso) de colesterol, aproximadamente del 50-70% (peso/peso) de una mezcla de DPPC y DSPC en donde la proporción de DPPC y DSPC está entre aproximadamente 5:1 y 2:1 y aproximadamente del 7-12% (peso/peso) de Doxiciclina, muestra la liberación inicial de hasta aproximadamente el 35% del antibiótico atrapado y preferiblemente hasta el 30% del antibiótico atrapado. La cantidad de fármaco liberada inmediatamente después de la hidratación es clínicamente segura y deja la mayor parte del fármaco (al menos el 65%) para prolongar el suministro durante aproximadamente 3-5 semanas, y puede elevar la concentración local a 10-50 MIC o más.

Los productos disponibles actualmente utilizados para la liberación local de agentes antibacterianos en huecos óseos contaminados o infectados suelen utilizar polímeros (comúnmente en forma de vesículas). Mientras que un sistema de suministro de fármacos a base de polímero presenta una liberación duradera, también tiene el inconveniente de una liberación inicial de alta explosión. Por otro lado, mientras que un sistema de administración de fármacos basado en liposomas presenta una liberación de explosión baja, tiene el inconveniente de una liberación de corta duración.

La optimización de la velocidad de liberación es esencial para un tratamiento efectivo. La velocidad de liberación puede compensar la pérdida de fármaco activo debido a la eliminación con fluidos corporales (plasma y linfa), la absorción por las células y las bacterias, la degradación a través de enzimas y la degradación química debido al pH y/o la hidratación, la neutralización de las superficies óseas, proteínas y más. La determinación de la velocidad de liberación también debe tener en cuenta también el volumen del espacio donde se libera el antibiótico, también debe considerarse al determinar la velocidad de liberación deseada.

En un dispositivo médico, el volumen del espacio se determina por el espacio libre dentro y entre los gránulos del relleno óseo. Por lo general, las bacterias pueden penetrar en dicho espacio libre. El volumen del espacio está relacionado con el volumen de la composición implantada. Por lo tanto, la velocidad de liberación óptima está determinada principalmente por las características intrínsecas del producto en sí.

El dispositivo médico libera gradualmente el agente antibiótico a una velocidad de liberación constante (cinéticas de orden cero), dando como resultado una concentración local del fármaco dentro de las partículas de relleno óseo que es al menos 10 veces el MIC del antibiótico contra la bacteria S. aureus (típicamente aproximadamente 0,1-0,5 µg/ml) durante 3-4 semanas. S. aureus es la bacteria contaminante ósea más común.

El dispositivo médico permite atrapar una gran variedad de una o más moléculas biológicamente activas y liberarlas a una velocidad pre-programadas durante intervalos que varían desde varias semanas a varios meses.

Esta familia de portadores de fármacos biocompatibles y biodegradables proporciona soluciones implantables para afecciones médicas complicadas, tales como fracturas óseas abiertas.

El dispositivo médico está indicado según algunas realizaciones como un relleno de huecos óseos en fracturas abiertas contaminadas/infectadas. Está compuesto de rellenos de huecos óseos biodegradables (injerto óseo de cerámica) que respaldan el crecimiento óseo por sus propiedades osteoconductoras, que está microrecubierto por una formulación biocompatible y biodegradable que comprende una matriz saturada de lípidos que comprende un polímero biodegradable y un fármaco antibacteriano (por ejemplo, Doxiciclina). El recubrimiento libera gradualmente el agente antibacteriano en los tejidos circundantes durante aproximadamente 30 días desde su implantación. El relleno óseo se reabsorbe y reemplaza por hueso durante el proceso de curación y el antibiótico erradica o reduce la infección ósea y permite una curación ósea exitosa.

El dispositivo médico libera los antibióticos de manera local a una velocidad predecible a largo plazo. Por lo tanto, los niveles de antibióticos terapéuticos pueden mantenerse localmente en el sitio de injerto, mientras se mantienen niveles sistémicos bajos o nulos.

El dispositivo médico, por lo tanto, combina ventajosamente entre la actividad antibacteriana del antibiótico liberado y la actividad osteoconductora del relleno de huecos óseos, y evita su posible rechazo o absorción temprana por infección ósea local relacionada con bacterias. Los niveles terapéuticos de antibióticos se mantienen localmente en el sitio del injerto, mientras se mantienen niveles plasmáticos bajos o nulos.

Debido a la liberación prolongada del antibiótico local, por hasta 30 días, una dosis pequeña y segura de antibiótico local, que es igual a una dosis única comúnmente administrada por vía intravenosa, es altamente efectiva para erradicar las infecciones bacterianas locales en fracturas abiertas. A modo de ejemplo, la cantidad de antibiótico en 10 gramos del dispositivo médico de la invención es aproximadamente la misma que la cantidad de antibiótico en una sola dosis comúnmente administrada por vía intravenosa o una sola píldora (o pastilla) para uso oral.

Debido a las propiedades bioreabsorbibles y biocompatibles del dispositivo médico, no se requiere cirugía adicional para retirar el dispositivo (a diferencia de otros productos, tales como el PMMA). La implantación del dispositivo médico en el sitio de fractura (por ejemplo, el sitio de fractura abierta) promueve el proceso de curación ósea previniendo la infección en un solo tratamiento. Por lo tanto, al utilizar el dispositivo médico, el tiempo de hospitalización posterior al procedimiento quirúrgico disminuye significativamente, así como la necesidad de antibiótico IV costosos y potencialmente tóxicos durante un curso prolongado.

El dispositivo médico comprende componentes bien conocidos y aprobados para uso médico.

El dispositivo médico comprende rellenos de huecos óseos biocompatibles recubiertos con una composición de la matriz biodegradable que proporciona la liberación controlada local de un agente antibiótico al sitio de fractura. Según algunas realizaciones, las partículas del relleno de huecos óseos se recubren con una composición de la matriz biodegradable, en la que los recubrimientos tienen un espesor de 200 µm o menos; preferiblemente los recubrimientos tienen un espesor de 100 µm o menos; preferiblemente los recubrimientos tienen un espesor de 80 µm o menos; preferiblemente los recubrimientos tienen un espesor de 70 µm o menos; preferiblemente los recubrimientos tienen un espesor de 60 µm o menos; preferiblemente los recubrimientos tienen un espesor de 50 µm o menos; preferiblemente los recubrimientos tienen un espesor de 40 µm o menos; preferiblemente los recubrimientos tienen un espesor de 30 µm o menos; preferiblemente los recubrimientos tienen un espesor de 20 µm o menos.

En el tratamiento de fracturas óseas, en particular fracturas óseas abiertas, así como en otras cirugías ortopédicas, uno de los mayores riesgos es la infección. Los antibióticos que se utilizan comúnmente para tratar pacientes sometidos a cirugía ortopédica son antibióticos aminoglucósidos como la gentamicina o la tobramicina. El uso de la familia de fármacos de tetraciclina en general, y la Doxiciclina en particular en procedimientos ortopédicos no es común.

La Doxiciclina es un miembro del grupo de antibióticos de tetraciclina y se utiliza comúnmente para tratar una variedad de infecciones. La Doxiciclina es una tetraciclina semisintética, derivada sintéticamente de la oxitetraciclina.

La Doxiciclina se puede utilizar de manera efectiva para tratar infecciones causadas por muchos tipos de bacterias tanto Gram-negativa como Gram-positiva y se utiliza para tratar una serie de afecciones. Lo más importante, la Doxiciclina es altamente efectiva contra *Staphylococcus aureus* (*S. aureus*), la bacteria más común relacionada con infecciones óseas. Además, los ensayos bacteriológicos indican la susceptibilidad apropiada al fármaco por

Staphylococcus aureus resistente a meticiclina (MRSA), una bacteria responsable de varias infecciones difíciles de tratar en humanos (denominada también como *Staphylococcus aureus* resistente a múltiples fármacos y *Staphylococcus aureus* resistente a oxaciclina (ORSA)).

Las concentraciones inhibitorias mínimas (MIC) de Doxiciclina contra la bacteria común, así como *S. aureus* son relativamente bajas, y pueden ser tan bajas como 0,1 µg/ml (para *S. aureus*), lo que permite una alta potencia in vivo frente a contaminaciones óseas comunes. La familia de tetraciclinas, incluyendo Doxiciclina, inhibe el crecimiento celular al inhibir la traducción. Se une a la parte 16S de la subunidad ribosómica 30S y evita que el tRNA del amino-acilo se una al sitio A del ribosoma. La unión es reversible en la naturaleza. Como con otras tetraciclinas, las bacterias pueden volverse resistentes a la Doxiciclina por diferentes mecanismos: inactivación enzimática de la tetracicilina, eflujo y protección ribosómica. Sin embargo, la resistencia a la Doxiciclina es mucho menos frecuente que a antibióticos de penicilina, como se demostró para *S. aureus*, donde solo alrededor del 10% de las subespecies aisladas en la clínica fueron resistentes a la Doxiciclina frente a más del 50% a la penicilina, y aproximadamente del 30-40% a gentamicina (Shaarei-Zedek Jerusalem Medical Center Database).

La Doxiciclina está aprobada para tratar infecciones relacionadas con los huesos en el producto de suministro del fármaco comercializado ATRIDOX®. Este producto, está indicado para su uso como un producto de liberación controlada subgingival, compuesto de ATRIGEL® Delivery System, que es una formulación polimérica bioabsorbible compuesta del 36,7% de poli (DL lactida) (PLA). El producto constituido tiene una concentración del 10% de Doxiciclina. Al entrar en contacto con el fluido crevicular, el producto líquido se solidifica y permite después la liberación controlada del fármaco durante un período de 7 días.

Por lo tanto, la Doxiciclina es un antibiótico de amplio espectro eficaz y altamente potente. Su alta potencia y la resistencia relativamente rara a la Doxiciclina por *S. aureus* son altamente beneficiosas en el tratamiento o prevención de infecciones óseas. El perfil de seguridad general de la Doxiciclina, así como la experiencia en el tratamiento de infecciones óseas relacionadas en la clínica, justifica el uso de este potente antibiótico como la primera opción en el dispositivo médico de la invención.

Según algunas realizaciones, el agente antibiótico de los métodos y composiciones de la presente invención es, en una realización, Doxiciclina.

En otra realización, el antibiótico se integra en la composición de la matriz. En otra realización, al menos un antibiótico se integra en la composición de la matriz. En otra realización, una combinación de fármacos de antibiótico se integra en la composición de la matriz.

Según algunas realizaciones, el dispositivo médico de la invención comprende rellenos de huecos óseos biocompatibles recubiertos con una composición de la matriz que proporciona la liberación local prolongada controlada de un agente antibiótico o una combinación de agentes antibióticos a un sitio de fractura.

Injertos óseos: el injerto óseo es un procedimiento quirúrgico que reemplaza el hueso perdido para reparar fracturas óseas que son extremadamente complejas, representan un riesgo significativo para la salud del paciente o no se curan adecuadamente. El hueso generalmente tiene la capacidad de regenerarse por completo, pero requiere un espacio de fractura muy pequeño o algún tipo de andamio para hacerlo. En 1988, se realizaron un poco más de 300000 procedimientos de injerto óseo en los Estados Unidos. Actualmente, esta cifra supera los 500000 en los Estados Unidos y aproximadamente 2,2 millones en todo el mundo. El costo estimado de estos procedimientos se acerca a 2,5 billones de dólares por año.

Aproximadamente el 60% de los sustitutos de injerto óseo disponibles actualmente involucran cerámica, ya sea sola o en combinación con otro material. Estos incluyen sulfato de calcio, vidrio bioactivo y fosfato de calcio.

Los rellenos de huecos óseos sintéticos, tales como fosfato tricálcico TCP, están disponibles para una variedad de indicaciones en cirugías ortopédicas. El uso de rellenos de huecos óseos sintéticos plantea un menor riesgo de infección y rechazo el injerto, ya que sus propiedades mecánicas son comparables a las del hueso.

La actividad antibacteriana del antibiótico liberado es auxiliar de la actividad osteoconductora de las partículas de relleno de huecos óseos, y evita su posible rechazo o absorción temprana por infección ósea local relacionada con las bacterias.

El dispositivo médico de la invención, debido a su sustituto de injerto óseo recubierto reabsorbible, puede liberar antibióticos localmente a una velocidad predecible a largo plazo. Los niveles terapéuticos de antibióticos se pueden mantener localmente en el sitio del injerto, mientras se mantienen niveles sistémicos bajos y no tóxicos del agente antibiótico.

Estudios preclínicos, toxicológicos y de biocompatibilidad

El dispositivo médico se ha probado in vivo en el modelo de tibia de conejos infectados. El dispositivo médico ha demostrado su alta efectividad tanto en infecciones agudas como en infecciones crónicas, y demostró ser significativamente ventajoso sobre el fármaco libre no formulado y la administración múltiple de antibióticos

sistémicos. El dispositivo médico es seguro para su uso según lo evaluado durante los ensayos clínicos. Particularmente, no se observaron diferencias en los parámetros de hematología y/o química de la sangre tras el tratamiento con el dispositivo médico de la invención; no se atribuyeron efectos adversos sistémicos por la implantación del dispositivo médico de la invención.

Clasificación de la fractura abierta de Gustilo

Los métodos son útiles para el tratamiento de fracturas abiertas contaminadas/infectadas. Según ciertas realizaciones típicas, los métodos son útiles para el tratamiento de fracturas abiertas de huesos largos. Según las realizaciones preferidas actualmente, los métodos son útiles para el tratamiento de fracturas abiertas de huesos largos clasificadas como Gustilo grado II, grado IIIa y grado IIIb.

La clasificación de fracturas abiertas de Gustilo es el sistema de clasificación más comúnmente utilizado para las fracturas abiertas. Este sistema utiliza la cantidad de energía, la extensión de la lesión de los tejidos blandos y la extensión de la contaminación para determinar la gravedad de la fractura. La progresión del grado I al IIIC implica un mayor grado de energía involucrada en la lesión, un mayor daño en los tejidos blandos y los huesos y un mayor potencial de complicaciones. Es importante reconocer que la fractura de grado IIIC también implica lesión vascular.

Tipo I: fractura abierta, herida limpia, herida < 1 cm de longitud.

Tipo II: fractura abierta, herida > 1 cm de longitud sin daño extendido de tejidos blandos, colgajos, avulsiones.

Tipo III: fractura abierta con laceración extensiva de tejidos blandos, daños, o pérdida o una fractura segmentaria abierta. Este tipo incluye también fracturas abiertas causadas por lesiones agrícolas, fracturas que requieren reparación vascular, o fracturas que han estado abiertas durante 8 horas antes del tratamiento.

Tipo IIIA: fractura de Tipo III con cobertura perióstica adecuada del hueso de la fractura a pesar de la laceración o daño extendido de los tejidos blandos.

Tipo IIIB: fractura de Tipo III con pérdida extensa de tejidos blandos y desprendimiento perióstico y daño óseo. Usualmente asociado con contaminación masiva. A menudo necesitará un procedimiento adicional de cobertura de tejidos blandos (es decir, colgajo libre o rotatorio).

Tipo IIIC: fractura de Tipo III asociada con una lesión arterial que requiere reparación, independientemente del grado de lesión de los tejidos blandos.

Según algunas realizaciones, el dispositivo médico se administra en una dosis que varía de 1 a 40 gramos por cada sitio de fractura ósea único. Según ciertas realizaciones, el dispositivo médico se administra en una dosis que varía de 5 a 20 gramos por un sitio de fractura ósea. Debe entenderse que, dependiendo del estado de la fractura, se puede utilizar una dosis más alta o más baja por fractura ósea a discreción del experto en la técnica. Después de la inserción o implantación del dispositivo médico en el sitio de fractura ósea, los rellenos de huecos óseos recubiertos liberan el fármaco en el hueco óseo y alrededores durante un período de tiempo predeterminado, prolongado y controlado. El andamio de relleno óseo apoya la recuperación ósea osteoconductiva, al reabsorberlo y reemplazarlo por hueso durante el proceso de curación. Además, sus propiedades osteoconductoras mejorarán la formación de callos y la cicatrización ósea, mientras que la liberación controlada y prolongada del fármaco antibacteriano de la formulación del recubrimiento erradica o previene con éxito la infección ósea. La actividad antibacteriana del antibiótico liberado es auxiliar de la actividad osteoconductora de los rellenos de huecos óseos, y evita su posible rechazo o la absorción temprana por bacterias relacionadas con la infección ósea local, y previene el desarrollo de infecciones óseas agudas o crónicas después de la contaminación.

Según algunas realizaciones, el método comprende además la etapa de hidratar el dispositivo médico antes de su aplicación o implantación en el sitio del hueco óseo. Según algunas realizaciones, la hidratación del dispositivo médico se logar mezclando el dispositivo médico con una disolución acuosa. Según algunas realizaciones, la disolución acuosa comprende una disolución salina. Según realizaciones adicionales, la disolución acuosa comprende un agente antibiótico, dicho agente antibiótico puede ser el mismo o diferente del agente antibiótico dentro de la composición de la matriz. Según realizaciones adicionales, la disolución acuosa comprende un agente que induce o estimula el crecimiento óseo tal como un factor osteoinductivo, un factor de crecimiento o una combinación de los mismos. Según realizaciones adicionales, la disolución acuosa comprende un agente antiséptico, un agente anti-inflamatorio, un agente anti-inflamatorio no-esteroideo o una combinación de los mismos.

Sin desear limitarse a ninguna teoría o mecanismo de acción, la disolución acuosa mezclada con el dispositivo médico se difunde o penetra en el relleno óseo poroso no recubierto. Cuando la disolución acuosa comprende además un agente activo tal como, por ejemplo, un agente antibiótico, el agente antibiótico impregnado en el relleno óseo poroso no recubierto se libera poco después de la aplicación del dispositivo médico hidratado en el sitio del hueco óseo, obteniendo así una liberación inmediata o a corto plazo del agente antibiótico. Por lo tanto, el dispositivo permite la liberación a corto plazo, así como la liberación a largo plazo o prolongada del agente antibiótico, proporcionando así un medio eficaz para la actividad antibacteriana.

Los métodos pueden permitir una reconstrucción completa del hueso infectado en solo una sesión operativa. Por lo tanto, los métodos descritos en la presente memoria pueden reducir significativamente el tiempo de curación y rehabilitación ósea. Según algunas realizaciones, los métodos pueden comprender además al menos algunas etapas quirúrgicas posteriores de irrigación y desbridamiento (I&D) y estabilización de las fracturas que pueden seguir a la primera intervención quirúrgica mediante la aplicación del dispositivo médico de la invención al sito de fractura. Los métodos son ventajosos sobre las técnicas convencionales de injerto óseo para el tratamiento de fracturas óseas abiertas, ya que permiten el tratamiento inmediato después del trauma en una sola sesión de operación, preferiblemente, en la primera y única sesión de operación, potencialmente sin la necesidad de múltiples cirugías. Debe entenderse que, dependiendo del estado de la fractura ósea, podrían ser necesarios tratamientos adicionales que comprenden la aplicación adicional del dispositivo médico de la invención en el sitio de la fractura. Por ejemplo, dependiendo del estado de la fractura ósea, se puede realizar una segunda aplicación del dispositivo médico en el sitio de la fractura en cualquier momento después del primer tratamiento, a decisión de un médico cualificado.

Los siguientes ejemplos se presentan solo con fines ilustrativos y deben interpretarse como no limitativos del alcance de la invención.

Ejemplos

Ejemplo 1: El efecto de la longitud de la cadena acilo de la fosfatidilcolina en la velocidad de liberación de Doxicilina de las partículas óseas recubiertas con una matriz:

La preparación de la composición de la matriz con DMPC, DPPC o DSPC, que difieren solo en 2 y 4 carbonos en las cadenas de acilo (14, 16 y 18 carbonos, respectivamente) afectó significativamente a la velocidad de liberación de Doxixiclina durante la fase de liberación prolongada de orden cero (Tabla 1). Sin embargo, la longitud de las cadenas acilo no alteró significativamente el perfil de liberación de la fase de liberación rápida. Hubo un claro aumento lineal (R^2 = 0,976) en la velocidad de liberación del fármaco atrapado en función de la longitud de la cadena de acilo reducida del fosfolípido utilizado. Hubo un aumento de más del 55% en la duración de la liberación para DSPC solo (18:0) frente a DMPC solo (14:0). En general, la preparación de la composición de la matriz con una mezcla de estos fosfolípidos completamente saturados sigue la misma tendencia, pero con algunas excepciones. En este sentido, lo más notable es el fuerte efecto de mezclar DSPC con DPPC, donde incluso una pequeña porción del 24% en moles de DSPC afectó a la velocidad de liberación en la misma medida que la formulación al 100% de este lípido.

Tabla 1: El efecto de la longitud de la cadena de acilo de la fosfatidilcolina di-saturada en la formulación de matriz sobre la velocidad de liberación de DOX.

Composición de PC			
DMPC (% en moles)	DPPC (% en moles)	DSPC (% en moles)	Velocidad de liberación µg de Doxy medios/día/mg de BNP
100%			0,42
76%	24%		0,36
52%	48%		0,33
27%	73%		0,35
	100%		0,32
	76%	24%	0,27
	52%	48%	0,28
	26%	74%	0,27
		100%	0,26

Las partículas óseas recubiertas con formulaciones polímero-lípidos-DOX se prepararon con fosfatidilcolina di-saturada (PC) de componentes individuales definidos y mezclas de PC, y la liberación de DOX se midió diariamente durante 30 días. La velocidad de liberación diaria promedio durante la fase de cinética de orden cero se calculó y normalizó a la cantidad de fármaco liberado a partir de 1 mg de partículas óseas recubiertas por día (µg DOX/día/mg de partículas óseas recubiertas).

La duración de la liberación de DOX a partir de partículas óseas recubiertas refleja la velocidad de liberación medida durante la fase lineal (Tabla 2). La duración está dominada por el fosfolípido que tiene la cadena de acilo más larga, casi independientemente de su contenido relativo en la mezcla. Al igual que con la velocidad de liberación, este

fenómeno se evidencia fuertemente para las mezclas DSPC-DPPC, donde cualquier adición de DSPC cambió la duración de la liberación para que sea similar a la velocidad de liberación con DSPC solo.

Tabla 2: El efecto de la longitud de la cadena de acilo de PC di-saturada en la duración de la liberación de Doxiciclina.

Composición de PC			
DMPC (% en moles)	DPPC (% en moles)	DSPC (% en moles)	Duración de la liberación Liberación del 80% de la dosis (Días después de la hidratación)
100%			10,7
76%	24%		14,6
52%	48%		14,7
27%	73%		15,5
	100%		17
	76%	24%	21
	52%	48%	22,5
	26%	74%	22,5
		100%	21,5

Ejemplo 2: El efecto de fosfatidilcolina saturada frente a insaturada en las propiedades de la matriz:

La composición de la matriz de la invención está saturada con lípidos. Los lípidos son preferiblemente fosfatidilcolinas saturadas y colesterol. Hemos probado como las propiedades de la composición de la matriz (propiedades de liberación del fármaco, estabilidad, facilidad de manejo) se ven afectadas al cambiar la fosfatidilcolina de la DPPC saturada (16:0) al DOPC no saturada (18:1) sin cambiar la cantidad y la proporción de todos los demás ingredientes en la composición.

Los resultados indican que el perfil de liberación general y la velocidad de liberación no se afectaron. Sin embargo, las partículas de TCP recubiertas con una composición de la matriz que comprende DOPC en contraste con DPPC eran agregados pegajosos, formados y difíciles de manejar. En particular, la mezcla homogénea de partículas recubiertas y no recubiertas fue difícil de obtener.

Además, se encontró que las partículas de TCP recubiertas con una composición que comprende DOPC eran inestables como se indica por la reducción en el contenido de fármaco durante el almacenamiento y por un cambio observado en el color de las partículas óseas recubiertas con dicha composición. Más particularmente, mientras que las partículas óseas recubiertas con una composición que comprende DPPC mantuvieron su color amarillento, el color de las partículas óseas recubiertas con una composición que comprende DOPC se cambió a marrón en varios días, posiblemente debido a la degradación del fármaco.

Por lo tanto, DOPC no es adecuado para su uso en la composición por cuestiones de estabilidad.

Ejemplo 3: El efecto del colesterol en la liberación de Doxiciclina a partir de la composición de la matriz

La presencia de colesterol en la composición de la matriz afectó significativamente al perfil de liberación y la velocidad de liberación de Doxiciclina durante la fase de liberación prolongada de orden cero. Como se puede ver en la Figura 1, al reducir la cantidad de colesterol en la formulación al 5% (peso/peso de la composición de la matriz) o disminuir la liberación del compuesto antibiótico no se contempló y se bloqueó después de solo el 70% del compuesto de antibiótico fuese liberado. La Figura 1 muestra también la importancia de añadir fosfatidilcolinas que tienen restos de ácidos grasos de 16 carbonos a la composición de la matriz. Cuando se omitieron las fosfatidilcolinas de la composición, el agente antibiótico se liberó muy rápidamente y se logró la liberación completa en 10 días. Por lo tanto, la preparación de la composición de la matriz con al menos DPPC, afectó significativamente a la velocidad de liberación de Doxiciclina durante la fase de liberación prolongada de orden cero, permitiendo la liberación controlada del fármaco durante al menos 3-4 semanas.

Ejemplo 4: El efecto de diferentes lípidos en la liberación de Doxiciclina a partir de la composición de la matriz:

La presencia de fosfatidilcolinas en la composición de la matriz de la invención es esencial. La sustitución de fosfatidilcolina con lípidos alternativos tales como el ácido laúrico, alfa tocoferol o colesterol dio como resultado formulaciones caracterizadas por una mayor liberación inicial de explosión (> 35%) (Figura 2), la cual no

Ejemplo 5: Característica del rendimiento del dispositivo médico:

El dispositivo médico estudiado en los siguientes ejemplos (a menos que se indique lo contrario) comprende una mezcla 1:1 de partículas de TCP recubiertas y no recubiertas que tienen un tamaño promedio de 100-1000 µm, las partículas de TCP recubiertas están recubiertas con una composición de la matriz que comprende el 20% (peso/peso de la composición de la matriz) de PLGA, 9,7% (peso/peso de la composición de la matriz) de colesterol, 45,23% (peso/peso de la composición de la matriz) de DPPC; 15,07% (peso/peso de la composición de la matriz) de DSPC y 10% (peso/peso de la composición de la matriz) de hiclato de doxiciclina. En general, el dispositivo médico estudiado en los siguientes ejemplos consiste esencialmente en el 93,50% (peso/peso) de partículas de β-TCP que tienen un tamaño promedio de 100-1000 µm; 1,3% (peso/peso) de PLGA; 0,63% (peso/peso) de colesterol; 2,94% (peso/peso) de DPPC; 0,98% (peso/peso) de DSPC y 0,65% (peso/peso) de hiclato de doxiciclina, a menos que se indique lo contrario.

Proceso para la preparación del dispositivo médico:

Preparación de las disoluciones:

SS1-PLGA se disolvió en EA a una concentración de 300 mg/ml.

SS2-Colesterol (CH) se disolvió en EA a una concentración de 30 mg/ml.

Solución A – Un volumen de SS1 se mezcló con cinco volúmenes de SS2 (PLGA 50 mg/ml; CH 25 mg/ml). La disolución se mantuvo a temperatura ambiente durante 10 minutos.

EA:MeOH – EA y MeOH se mezclaron juntos en una proporción de 50:50 (SS2.1).

SS3 – Doxiciclina se disolvió en SS2.1 a una concentración de 50 mg/ml.

Solución B – DPPC y DSPC se disolvieron con tres volúmenes de SS3 y un volumen de EA (DPPC + DSPC 225 mg/ml; Doxiciclina 37,5 mg/ml).

Solución AB – Dos volúmenes de solución B se mezclaron con tres volúmenes de solución A (DPPC + DSPC 60 mg/ml; PLGA 20 mg/ml; Doxiciclina 10 mg/ml; CH 10 mg/ml).

Etapa de recubrimiento:

1 gramo de partículas de β-TCP limpias se colocaron en un vial de 20 ml.

1000 µl de solución AB se añadieron al vial que contenía las β-TCP y los disolventes se separaron mediante evaporación en una manta calefactora fijada a 45ºC hasta sequedad (75 minutos).

La muestra se puso a vacío (1Pa) durante la noche para asegurar la completa evaporación del disolvente.

Se debe hacer énfasis en que la mezcla de rellenos óseos recubiertos y no recubiertos facilita el crecimiento óseo inmediatamente después de la implantación del dispositivo médico de la invención en un lugar donde se desea el crecimiento óseo. Tras la degradación gradual de la superficie de la composición de la matriz, no hay diferencia entre la capacidad de soportar el crecimiento óseo de los rellenos óseos no recubiertos y los rellenos óseos cuya superficie quedó expuesta después de la degradación gradual de la matriz.

Estabilidad de la Doxiciclina en las composiciones de la matriz de la presente invención

Se sabe que la Doxiciclina se degenera en condiciones de hidratación. La composición de la matriz de la presente invención puede proteger a la Doxiciclina de esta degradación. Se probó la estabilidad de la Doxiciclina atrapada durante la hidratación de la composición de la matriz (en disolución de FBS a 37ºC). En cada momento se probaron dos parámetros: 1) moléculas de Doxiciclina liberadas del dispositivo médico de la invención y 2) depósito de moléculas de Doxiciclina en el dispositivo médico de la invención. El último se extrajo de la formulación utilizando cloruro de metileno. La suma de las dos cantidades de Doxiciclina representa la cantidad total de Doxiciclina en el producto en cada punto de tiempo. La Doxiciclina libre, incubada bajo las mismas condiciones, se utilizó como control. Los resultados se recogen en la Figura 3.

Mientras que la Doxiciclina libre se degrada exponencialmente, como se esperaba ($R^2 > 0,99$), lo que lleva a una reducción aguda en la concentración de Doxiciclina, la suma del fármaco liberado y atrapado en la composición de la matriz permanece constante y muy por encima del 90% de la dosis inicial. Después de la hidratación durante 21 días, las moléculas de Doxiciclina totales (liberada + depósito) superó el 95% de la dosis inicial, mientras que de la Doxiciclina libre solo el 20% permaneció intacto.

Las actividades antimicrobianas de la Doxiciclina liberada de la composición de la matriz de la presente invención

La actividad antibacteriana contra *Staphylococcus aureus* (ATCC 25923), de Doxiciclina que se liberó de las partículas óseas recubiertas con la composición de la matriz de la invención se siguió durante un período de 30 días

después de su hidratación (Figura 4). La MIC (Concentración Mínima Inhibitoria) para la Doxiciclina que se liberó de la composición de la matriz a diferentes puntos de tiempo se calculó que fue ~1µg/ml, y la MIC 50 (la concentración que inhibe el 50% del crecimiento) fue ~0,1 µg/ml, valores que fueron similares a los de la Doxiciclina libre de control. Sin embargo, como se esperaba de su baja estabilidad después de la hidratación, la actividad de la Doxiciclina libre hidratada se perdió gradualmente, mientras que la Doxiciclina que se liberó del dispositivo médico de la presente invención conservó su potencia durante todo el período de prueba (Figura 4).

Estudios In-Vitro

Aprovechando el área de superficie grande de los gránulos de TCP que exceden los 50 m^2/g, el recubrimiento fino con la composición de la matriz de la presente invención puede acumularse en una masa total significativa de aproximadamente 5% - 15% del relleno óseo sin un significativo cambio en su dimensión general. La masa total de antibióticos de Doxiciclina es aproximadamente del 0,65% de la masa total del dispositivo médico probado (véase arriba). Esta es una concentración mucho más baja que otros sistemas de administración locales utilizados para el tratamiento de infecciones óseas, tales como las perlas de PMMA no biodegradables (5% - 10%) o el OSTEOSET T® biodegradable (4%).

Perfil de liberación de Doxiciclina del dispositivo médico

El recubrimiento de capa antibacteriana muy fino, hasta 20µm, no altera significativamente la forma y el tamaño original de los gránulos de TCP. No cambia las propiedades del cemento ni la forma en que los cirujanos lo utilizan como relleno óseo. Los componentes de la formulación de recubrimiento son todos completamente biocompatibles y biodegradables. Tras la hidratación en el cuerpo, la formulación se desintegra gradualmente desde el exterior, capa por capa. La degradación permite que el antibiótico atrapado en la capa externa se libere constantemente en su entorno.

Los fármacos encapsulados en sistemas de administración de fármacos compuestos de polímeros o lípidos se liberan en un régimen logarítmico. En el dispositivo médico de la invención, el compuesto de Doxiciclina se encapsula en una formulación compuesta tanto de polímeros como de lípidos, que no solo atenúa la liberación del fármaco, sino que también altera las cinéticas de liberación. La velocidad de liberación de Doxiciclina del recubrimiento de la combinación de polímeros y lípidos proporciona una velocidad de liberación prolongada con cinéticas de orden cero para la mayor parte de la dosis atrapada ($P > 0,97$).

La liberación in-vitro de Doxiciclina de los gránulos del dispositivo médico se inicia mediante la hidratación de los gránulos a temperatura corporal o por ahí. Típicamente, aproximadamente ~ 20-30% del contenido del fármaco se libera en el sobrenadante en el primer día después de la hidratación, cuando la mayor parte de la liberación inicial se produce después de la primera hora (Figura 5). Después de la liberación inicial, aproximadamente el 70% de la dosis se libera en cinética de orden cero a una velocidad de aproximadamente 3% de la dosis total. Después de ~ 4 semanas la velocidad de liberación disminuye significativamente y la liberación de Doxiciclina prácticamente se detiene. Al representar la liberación acumulada de un fármaco a lo largo del tiempo se observa una cinética de liberación lineal de “orden cero” ($R^2 = 0,98$) del 60-70% de la dosis atrapada, comenzando desde el día 2 hasta el día 26 (Figura 5, círculos). En contraste, los perfiles de liberación de Doxiciclina de los grupos de control: (a) gránulos de TCP que fueron tratados por el mismo proceso que con el dispositivo médico, pero solo con el fármaco en sí, (b) el polímero de PLGA que se formuló con el fármaco y (c) el fármaco que se formuló con fosfolípidos, fueron todos significativamente más rápidos que el del grupo con partículas recubiertas de la invención. Además, la cinética de liberación del fármaco de los gránulos de TCP del grupo (a) se caracterizó por una liberación logarítmica del fármaco acumulada exponencial de primer orden que difiere de los perfiles de liberación de Doxiciclina de las partículas recubiertas (Figura 5). El perfil de liberación del fármaco fue similar en todas las tres formulaciones de control, y la liberación de Doxiciclina inicial fue rápida, acumulando hasta ~ 40% después de 1 hora y > 80% durante los 4 primeros días después de la hidratación.

Ejemplo 5: Efectividad del dispositivo médico según ciertas realizaciones de la invención en el modelo de tibia de conejos infectados

El dispositivo médico se ha probado in vivo en un modelo de tibia de conejos infectados. El dispositivo médico ha demostrado su alta efectividad tanto en infecciones agudas como crónicas, y ha demostrado ser significativamente ventajoso sobre el fármaco libre no formulado. La mayor efectividad del dispositivo médico en la cicatrización ósea deriva de su liberación lineal sostenida a largo plazo del producto (Doxiciclina) durante un período de 4 semanas y su efecto osteoconductor como relleno óseo.

Ejemplo 6: Efectividad del dispositivo médico según ciertas realizaciones de la invención en el tratamiento de fracturas abiertas contaminadas/infectadas

El estudio tiene como objetivo demostrar la efectividad del dispositivo médico como un agente osteoconductor (para mejorar la formación de callos y la cicatrización ósea) y demostrar la actividad auxiliar del dispositivo médico de la invención mediante la reducción o erradicación de la infección ósea local en fracturas abiertas contaminadas o infectadas demostradas en cultivos bacterianos.

El estudio tiene como objetivo demostrar la seguridad del dispositivo médico de la invención en el tratamiento de fracturas abiertas según lo evaluado por: Informe y registro de sucesos adversos y variables de laboratorio: hematología sanguínea, química del suero y análisis de orina.

Diseño del estudio clínico

Diseño del estudio

El dispositivo según el presente protocolo proporciona un relleno óseo y una plataforma de liberación sostenida de antibiótico. El relleno óseo se reabsorbe y reemplaza por hueso durante el proceso de curación y el antibiótico erradica o reduce la infección ósea local y permite una curación ósea exitosa.

El estudio involucra a unos 16 sujetos, hospitalizados con fracturas de huesos largos (etapa de Gustilo II, IIIa o IIIb), se incluirán.

Criterios de inclusión

- Hombres y mujeres de 18-70 años
- Fracturas abiertas de huesos largos
- Gravedad de las fracturas: Gustilo grado II, IIIa y IIIb

Los pacientes con fracturas abierta de hueso largo de Gustilo tipo II, IIIa, IIIb y IIIc se inscribieron hasta 6 días después del trauma. En los casos en los que los pacientes ya han sido tratados con antibióticos sistémicos después del trauma y antes de la implementación del dispositivo médico según los métodos, es posible una mayor duración después del trauma. Los pacientes con fracturas abiertas de Gustilo tipo II, IIIa y IIIb con lesiones múltiples pueden ser inscritos en el estudio clínico siempre que estén hemodinámicamente y fisiológicamente estables. Como se utiliza en la presente memoria, “un paciente con múltiples lesiones” es un paciente que sufre al menos dos lesiones, cada lesión puede requerir una hospitalización separada e independiente.

No se permiten antibióticos adicionales, excepto los enumerados como estándar de atención del Hospital (SOC), según el protocolo de ensayo clínico.

Los pacientes recibieron antibióticos por vía intravenosa, seguido de antibióticos orales (según sea necesario), según el SOC del Hospital.

La administración de Doxiciclina IV/PO no se permitió en este protocolo.

Se prohibió el uso a largo plazo de esteroides y/o agentes inmunosupresores durante el transcurso del ensayo.

Periodo de estudio

La duración máxima de este estudio fue de 12 semanas para un paciente determinado. El seguimiento adicional después de la finalización del estudio se realizó a discreción del médico tratante, según su práctica médica e incluyó al menos un estudio de seguimiento 6 meses después del estudio. Los diagramas de flujo de tareas de estudio ejemplares se presentan en las Figuras 1A y 1B. Según algunas realizaciones, la farmacocinética (PK) de la Doxiciclina en sangre puede excluirse del diagrama de flujo de tareas del estudio como se describe en la Figura 1B.

Visita de detección – Visita 1, Día – 1. En la sala de emergencia (ER)

La visita de detección incluyó documentación del estado de la fractura (fotos de la herida tomada); examen físico; pruebas bacteriológicas (hisopos del hueso fracturado y fascia que rodea el tejido blando); la herida se lavó con 500 ml de disolución salina estéril; evaluación de las heridas; vendaje estéril - para abrirse solo en el desbridamiento; iniciación antibiótica sistémica - estándar de atención (SOC); rayos-X (anteroposterior y lateral); procedimientos auxiliares según SOC local, por ejemplo, transfusión de sangre, evaluación de anestesia.

Visita 2: Día 0/línea base en el quirófano (OR)

La visita 2 incluyó: estado de la fractura (+ fotos); procedimiento de irrigación y desbridamiento (I&D); estabilización de la fractura (Ex-Fix o yeso); tratamiento con el dispositivo médico de la presente invención – el dispositivo médico se aplica como relleno de huecos óseos en el sitio de la fractura; vendaje estéril; rayos-X (AP+LAT) y evaluación de heridas + antibiótico sistémico (si es necesario).

Visita 3: Día 1 en el hospital:

La visita 3 incluyó evaluación de la herida + antibióticos sistémicos (si es necesario).

Visita 4 en el OR en el hospital – entre los días 2-6 (a discreción del médico tratante).

La visita 4 incluyó: estado de la fractura (+ fotos); pruebas bacteriológicas (hisopos del hueso fracturado y fascia que rodea el tejido blando), (antes de cualquier I&D y/o cierre de la herida); evaluación de heridas + antibiótico sistémico (si es necesario); irrigación y desbridamiento; estabilización de fracturas (Ex-Fix o yeso); tratamiento adicional con el dispositivo médico de la invención (solo si es necesario; cierre y vendaje estéril (si es necesario).

Visitas 5, 6, 7 en los días 7, 14 y 21 en el hospital

Las visitas 5-7 incluyeron: evaluación de heridas + antibióticos sistémicos si es necesario.

Visita 8 – 4 semanas después del tratamiento inicial en el hospital

La visita 8 incluyó la evaluación del estado de la fractura (+ fotos); examen físico; pruebas bacteriológicas (hisopos del hueso fracturado y fascia que rodea el tejido blando) (si es necesario – en la extracción del drenaje/una vez por semana si continúa el drenaje de la herida); rayos-X (AP + LAT) y evaluación y tratamiento de la herida a discreción del PI: criterios para la infección de la herida: bacteriología de crecimiento positivo, y/o presencia de drenaje/purulencia incluso si el resultado de la bacteriología es negativo. En caso de secreción continua, se administrará antibiótico sistémico a discreción del médico tratante.

Visita 9 – visita 9, 8 semanas después del tratamiento inicial en el hospital

Visita 9 incluyó la evaluación del estado de la fractura; examen físico; pruebas bacteriológicas (hisopos del hueso fracturado y fascia que rodea el tejido blando) (si es necesario – en la extracción del drenaje/una vez por semana si continúa el drenaje de la herida); rayos-X (AP + LAT); evaluación y tratamiento de la herida (antibióticos sistémicos si es necesario) a discreción del PI. En caso de secreción continua, el tratamiento se decidió por el médico tratante (como para la Visita 8).

Seguimiento del estudio: visitas 10, 11, 12, 13 (12, 16, 20 y 24 semanas respectivamente después del tratamiento inicial en el hospital)

Las visitas de seguimiento del estudio incluyeron la evaluación del estado de la fractura; evaluación de heridas; pruebas bacteriológicas (solo si la herida está abierta/escondida y/o la herida de punzón está abierta/escondida); rayos-X ((AP + LAT) y ángulo oblicuo de 45º (según sea necesario según la práctica médica del sitio)).

Durante todas las visitas, incluyendo las visitas de estudio, se midieron los análisis de sangre (hematología y química de sangre), así como los signos vitales (presión arterial, HR y temperatura corporal). En todas las visitas se registraron sucesos adversos y medicamentos concomitantes.

Composición del dispositivo médico

El dispositivo médico según algunas realizaciones de la invención comprende: TCP – 510(k) Number K042340 CE Mark: CE 0459, Cholesterol – DMF 25382, PLGA – Purasorb DMF 21817, Phospholipids – DMF 7349.

Los rellenos de huecos óseos recubiertos según la invención se producen de acuerdo con las normas ISO-9001 e ISO-13485, se realizan bajo condiciones asépticas, y el producto cumple con todas las limitaciones establecidas por la USP para dispositivos médicos implantados.

De acuerdo con ciertas realizaciones típicas, la concentración de agente antimicrobiano (por ejemplo, hiclato de Doxiciclina) (DMF 13636) utilizada en el dispositivo médico según la invención es 0,65% que es equivalente a 65 mg por cada 10 g (1 vial) del peso total del dispositivo médico.

Método de tratamiento

El relleno de huecos óseos recubiertos según la invención es un dispositivo biocompatible, biodegradable, desechable, provisto de precargado y preesterilizado para su uso en un solo paciente, empaquetado en un vial ámbar estéril de 10 g de producto listo para usar. Cada vial contenía 10 gramos de dispositivo médico, incluyendo gránulos de TCP de 0,5-1 mm, la mitad de los cuales estaban recubiertos con la composición de la matriz de la invención. Cada 10 gramos de dispositivo médico contenían un total de 65 mg de Doxiciclina.

Según algunas realizaciones, la cantidad de dispositivo médico que se va a implantar en un sitio de fractura ósea o en cualquier otro sitio de hueco óseo depende del tamaño del hueco óseo que se va a rellenar con el relleno óseo. Según algunas realizaciones, la dosis máxima recomendada del dispositivo médico que se va a implantar en un sitio de fractura ósea para un adulto es de 2 viales (20 g) en un uso y un total de 4 viales (40 g) para este estudio particular. En casos muy raros, dependiendo del estado de la fractura se puede utilizar una dosis más elevada a discreción del experto en la técnica. Debido a la dosis muy baja de Doxiciclina aplicada en la composición de la matriz de la invención y su uso local, no se anticipan problemas de seguridad.

Según algunas realizaciones preferidas en la actualidad, el dispositivo médico de la invención se administrará en el sitio de fractura de huecos óseos en la visita 2 (quirófano). Se pueden utilizar 10-20 g adicionales del dispositivo médico por implantación, a discreción del cirujano ortopédico, en base al tamaño de la herida/hueco. Se pueden

utilizar un total de 20 g (dos viales) en cualquier momento después del procedimiento de irrigación y desbridamiento en el quirófano.

Después de la prueba bacteriológica y el procedimiento de irrigación y desbridamiento, aproximadamente 3 días después de la visita 2 (visita 4, días 2-6 en el quirófano), el médico tratante puede decidir volver a administrar el tratamiento con partículas óseas recubiertas.

El procedimiento quirúrgico

Según algunas realizaciones, el procedimiento quirúrgico puede ser cualquier procedimiento quirúrgico conocido en la técnica para el tratamiento de fracturas óseas. Los procedimientos y técnicas quirúrgicas adecuadas son responsabilidad del médico/cirujano profesional.

Precauciones

Al igual que con cualquier procedimiento quirúrgico, se debe tener cuidado al tratar a personas con afecciones preexistentes que pueden afectar el éxito del procedimiento quirúrgico. Estos incluyen individuos con trastornos hemorrágicos, uso de esteroides a largo plazo (añadir al protocolo), terapia inmunosupresora, etc.

No existen problemas de seguridad asociados con la implantación de la composición de la matriz de la invención ni con las partículas de relleno óseo recubiertas con la composición de la matriz. Todos los parámetros de seguridad tomados después de la implantación, tales como: recuento sanguíneo, velocidad de sedimentación de eritrocitos (ESR), cultivo bacteriano del hueco, rayos –X anteroposterior y lateral, evaluación de heridas y sucesos adversos, están relacionados con las fracturas óseas traumáticas asociadas con la posible infección.

Los sucesos adversos pueden incluir: sensibilidad a la familia de antibióticos de tetraciclina; complicaciones de la herida, que incluyen hematomas, drenaje del sitio e infección ósea; complicaciones de cualquier cirugía; hipercalcemia transitoria. Se debe hacer énfasis qué en caso de hipersensibilidad severa a la Doxiciclina, el tratamiento se suspenderá de inmediato.

El dispositivo médico se mantuvo refrigerado en todo momento antes de su uso y se evitó la exposición prolongada a la luz intensa o al calor.

Antes de la implantación, el dispositivo médico se vertió en una copa estéril abierta y se humedeció con 4 ml de disolución salina (no agua destilada) por cada 10 gramos de dispositivo médico. Se debe evitar la humectación excesiva.

Después de la hidratación, el dispositivo médico se implanta en el sitio de fractura. El hueco óseo en el sitio de fractura debe llenarse por completo.

Condiciones de almacenamiento

El relleno óseo recubierto con la composición de la matriz de la invención se almacenó a 2-8ºC (durante un período inferior a 24 horas, el relleno óseo recubierto puede almacenarse a temperatura ambiente (entre 18 y 25ºC)), y se protegió de la luz y la humedad.

Evaluación de los métodos

Métodos de evaluación de la eficacia

La efectividad del dispositivo médico de la invención se evaluó a las 4 y 8 semanas después del tratamiento inicial mediante:

1. % de cultivo bacterianos negativos
2. % de cierre de heridas de tejidos blandos (dimensiones físicas)
3. % de formación de callos como se refleja por rayos-X en al menos dos proyecciones: AP + LAT a las 4, 8 y 12 semanas después de la administración del dispositivo médico.

Resultados de los ensayos clínicos de 16 pacientes con fracturas abiertas de huesos largos de Gustilo IIIA y IIIB tratados con el dispositivo médico de la invención:

El relleno de huecos óseos de fosfato β-tricálcico (TCP) recubierto con la Doxiciclina formulada según ciertas realizaciones de la invención se implantó durante la primera intervención quirúrgica concomitantemente con el estándar de atención (SOC). Los pacientes pasaron por hematología periódica de rutina, bioquímica, análisis de orina, bacteriología y seguimiento radiológico.

Resultados: se registraron 14 hombres y 2 mujeres (edad media 37±9), 11 sujetos con Gustilo IIIA y 5 con IIIB (Tabla 1).

Tabla 3: perfil de pacientes

Género	14 Hombres	2 Mujeres
Edad	21 – 55 años	Promedio 31,1 años
Lateralidad	11 piernas izquierda	5 piernas derecha
Grado de Gustilo	11 IIIA	5 IIIB
Causa de la lesión	Moto/conductor 6	Moto/pasajero 2
	Peatón – 4	Despuntado – 2
	Aplastamiento – 1	Caída – 1
Tiempo de registro después del trauma (horas)	0,5 - 132	Promedio 20,8

La fractura abierta objetivo en todos los pacientes tratados fue el tiempo de registro de la tibia ya que el trauma fue superior a 8 horas para 7/16 pacientes, uno de los sujetos tratados se registró 132 horas después del trauma. Los resultados preliminares a las 12 semanas han demostrado que no se notificó ninguna infección en la fractura objetivo implantada con relleno de huecos óseos de β-TCP recubiertos con Doxiciclina formulada (solo se informó una infección profunda en la fractura de peroné donde no se implantó relleno de huecos óseos de β-TCP recubiertos con Doxiciclina formulada). Solo se necesitó y realizó una incisión y drenaje (I&D) en la fractura objetivo. Los procedimientos quirúrgicos posteriores se realizaron solo en los tejidos blandos (5 implantes de piel, 3 colgajos de sóleo). Se observó formación temprana de callos a las 6-12 semanas después de la implantación. La Figura 6 y la Figura 7 (A-D) muestran los resultados de un tratamiento en un hombre de 49 años con una fractura de tibia abierta (incluido el peroné) clasificada como Gustilo IIIA con una dimensión de herida abierta de 2x2 cm, registrada 1,5 horas después del trauma. La Figura 8 (A-C) muestra los resultados de un tratamiento de un paciente con una fractura de tibia Gustilo IIIB, registrada 4,5 horas después del trauma. La Figura 9 (A-D) muestra la recuperación ósea de un paciente con una fractura de tibia registrada 10 horas después del trauma. No se informaron de sucesos adversos asociados con el relleno de huecos óseos de β-TCP recubiertos con Doxiciclina formulada según la invención, así como tampoco se informaron de sucesos adversos graves (Tabla 2).

Tabla 4: resultados experimentales

Incisión quirúrgica/cierre de heridas	8 cierre primario de la herida después de la primera escisión y drenaje de la fractura objetivo (I&D)	Herida de tejidos blandos: 5 injertos de piel requeridos 3 colgajos de sóleo requeridos	Todas las incisiones quirúrgicas cicatrizadas
Infección reportada	Ninguna en la fractura ósea objetivo	7 infecciones nosocomiales superficiales – heridas de tejidos blandos	1 infección profunda en el peroné (no se trató con el dispositivo médico de la presente invención)
Formación de callos	En todas las fracturas objetivo implantadas con el dispositivo médico de la presente invención	Formación temprana de callos	8-12 semanas

Resultados de seguridad: los sucesos adversos reportados para pacientes tratados con el dispositivo médico fueron de leves a moderados. No se reportó ningún suceso adverso grave ni muerte.

La dramática reducción de la infección de los sitios de fractura ósea tras el tratamiento con el dispositivo médico de la presente invención se muestra en la Figura 6A. La Figura 6B tomada de una publicación de HO Ayo (SA Orthopaedic J, 2010, p. 24-29) mostró los niveles de CRP en pacientes con y sin infección postoperatoria del sitio quirúrgico. La proteína C reactiva (CRP) es una proteína encontrada en la sangre, cuyos niveles aumentan en respuesta a la inflamación.

Como se puede ver en la Figura 6B, los niveles de CRP en pacientes sin infección postoperatoria en el sitio quirúrgico aumentan después del procedimiento quirúrgico, sin embargo, los niveles vuelven a los valores normales entre 10-14 días después de la operación. Los niveles de CRP en pacientes que padecen infección permanecen muy altos incluso después de 2 semanas después de la operación.

La Figura 6A muestra los niveles medidos promedio de proteína C reactiva (CRP) en la sangre de 16 pacientes tratados con el dispositivo médico de la presente invención.

Como puede verse en la Figura 6A, 10-12 días después de ser tratado con el dispositivo médico de la invención, los niveles de CRP se han reducido a niveles normales sanos, lo que indica que no se desarrolló infección en la fractura objetivo tratado. Los niveles normales de CRP se observaron incluso 100 días después del tratamiento.

Conclusiones: se mostró una fuerte señal clínica de los efectos osteoinductores y antiinfecciosos del relleno de los huecos óseos de β-TCP recubiertos con la Doxiciclina formulada según algunas realizaciones de la invención (mezclados con β-TCP no recubiertos) en pacientes con fracturas abiertas de huesos largos muy graves. Utilizando las composiciones y métodos de la presente invención, no se observó infección en ninguno de los pacientes tratados incluso 6 meses después del tratamiento. Las fracturas se unieron completamente en más del 75%, después de ser tratadas con el dispositivo médico de la invención en una sola sesión operativa, sin desarrollar ninguna infección en la fractura objetivo.

Las partículas de TCP recubiertas con la composición de la matriz de la invención promueven el proceso de curación ósea al tiempo que previenen la infección en un solo tratamiento.

REIVINDICACIONES

1. Una composición farmacéutica que comprende partículas de relleno óseo recubiertas y no recubiertas en una proporción entre aproximadamente 1:3 y 10:1, en donde las partículas de relleno óseo recubiertas comprenden entre aproximadamente el 80-90% (peso/peso) de relleno óseo recubierto con entre aproximadamente del 10-20% (peso/peso) de una composición de matriz que comprende:

a) 15-25% (peso/peso) de ácido poli (láctico-co-glicólico) (PLGA);

b) 5-15% (peso/peso) de colesterol;

c) 50-70% (peso/peso) de una mezcla de 1,2-dipalmitoil-sn-glicero-3-fosfocolina (DPPC) y 1,2-diestearoil-sn-glicero-3-fosfocolina (DSPC), en donde la proporción de DPPC a DSPC está entre 5:1 y 2:1; y

d) 7-12% (peso/peso) de Doxiciclina o hiclato de Doxiciclina.

2. La composición farmacéutica de la reivindicación 1, en donde el relleno óseo se selecciona del grupo que consiste en un relleno óseo alogénico, un relleno óseo xenogénico, un relleno óseo sintético y una combinación de los mismos.

3. La composición farmacéutica de la reivindicación 1 o 2, en donde el relleno óseo es un relleno óseo sintético, preferiblemente, en donde el relleno óseo sintético es fosfato tricálcico (β-TCP).

4. La composición farmacéutica de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en donde la proporción en peso entre las partículas óseas recubiertas y las partículas óseas no recubiertas es aproximadamente 1:1, preferiblemente en donde el relleno óseo es fosfato tricálcico (β-TCP) que tiene un tamaño de partícula promedio de 0,1-1 mm.

5. La composición farmacéutica de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en donde la Doxiciclina o hiclato de Doxiciclina está presente en un 0,4-2% (peso/peso) del peso total de la composición farmacéutica.

6. La composición farmacéutica de la reivindicación 5, en donde la Doxiciclina o hiclato de Doxiciclina está presente en un 0,5-1% (peso/peso) del peso total de la composición farmacéutica.

7. La composición farmacéutica de la reivindicación 1, en donde la proporción entre las partículas de fosfato tricálcico (β-TCP) recubiertas y no recubiertas es 1:1, y en donde la proporción del peso total entre los ingredientes es (a) 90-95% (peso/peso) de (β-TCP); (b) 1,0-2,0% (peso/peso) de PLGA; (c) 0,4-0,8% (peso/peso) de colesterol; (d) 2,0-4,0% (peso/peso) de DPPC; (e) 0,7-1,3% (peso/peso) de DSPC; (f) 0,4-2% (peso/peso) de Doxiciclina o hiclato de Doxiciclina.

8. La composición farmacéutica de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, para su uso en la implantación en un lugar donde se desea el crecimiento óseo.

9. La composición farmacéutica para su uso según la reivindicación 8, en donde el lugar deseado es una fractura ósea abierta, preferiblemente en donde la fractura ósea abierta se clasifica con el grado de Gustilo II, IIIa, IIIb y IIIc, preferiblemente en donde la fractura ósea abierta se clasifica con el grado de Gustilo IIIa y IIIb.

10. La composición farmacéutica de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 para su uso en el tratamiento de una fractura ósea abierta en un paciente.

11. La composición farmacéutica para su uso según la reivindicación 10, en donde el tratamiento proporciona la liberación local prolongada de Doxiciclina o hiclato de Doxiciclina en el sitio de fractura.

12. La composición farmacéutica para su uso según las reivindicaciones 10 o 11, en donde la fractura ósea abierta es una fractura abierta de hueso largo, o en donde la fractura ósea abierta se selecciona del grupo que consiste en fracturas abiertas clasificadas con el grado de Gustilo II, IIIa, IIIb y IIIc, preferiblemente en donde la fractura ósea abierta se selecciona a partir de fracturas abiertas clasificadas con el grado de Gustilo IIIa y IIIb.

13. La composición farmacéutica para su uso según una cualquiera de las reivindicaciones 8 a 12, en donde la composición farmacéutica debe aplicarse en una dosis de 50 gramos o menos por sitio de fractura ósea.

14. La composición farmacéutica para su uso según una cualquiera de las reivindicaciones 8 a 12, en donde el tratamiento comprende la implantación de la composición farmacéutica durante la primera intervención quirúrgica en la fractura ósea.

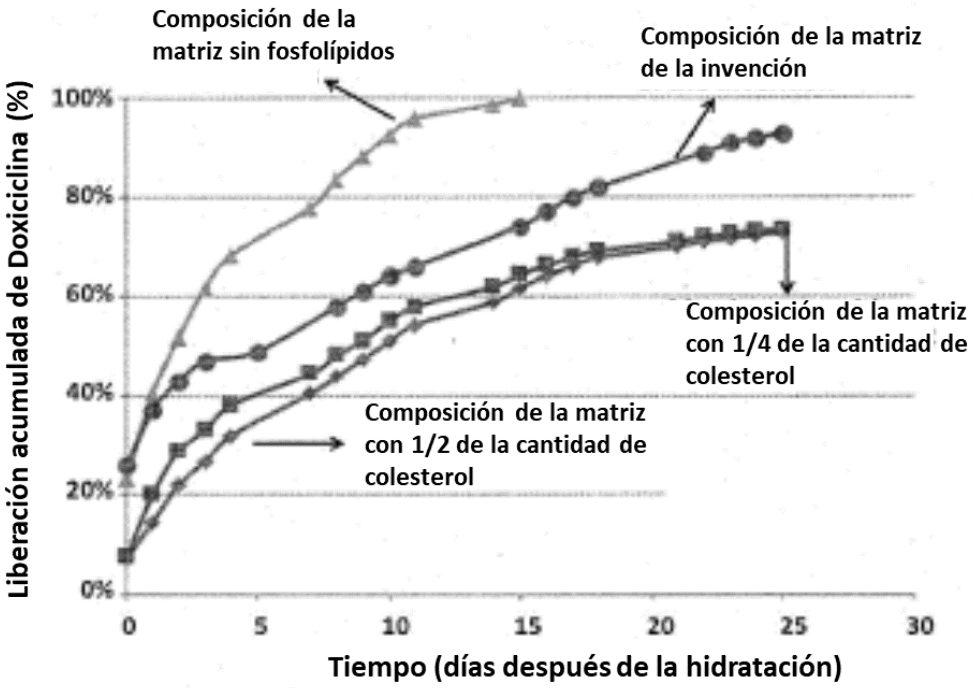
Composición de la matriz sin fosfolípidos
Composición de la matriz de la invención
Composición de la matriz con 1/4 de la cantidad de colesterol
Composición de la matriz con 1/2 de la cantidad de colesterol
Liberación acumulada de Doxiciclina (%)
100%
80%
60%
40%
20%
0%
0
5
10
15
20
25
30
Tiempo (días después de la hidratación)

Figura 1

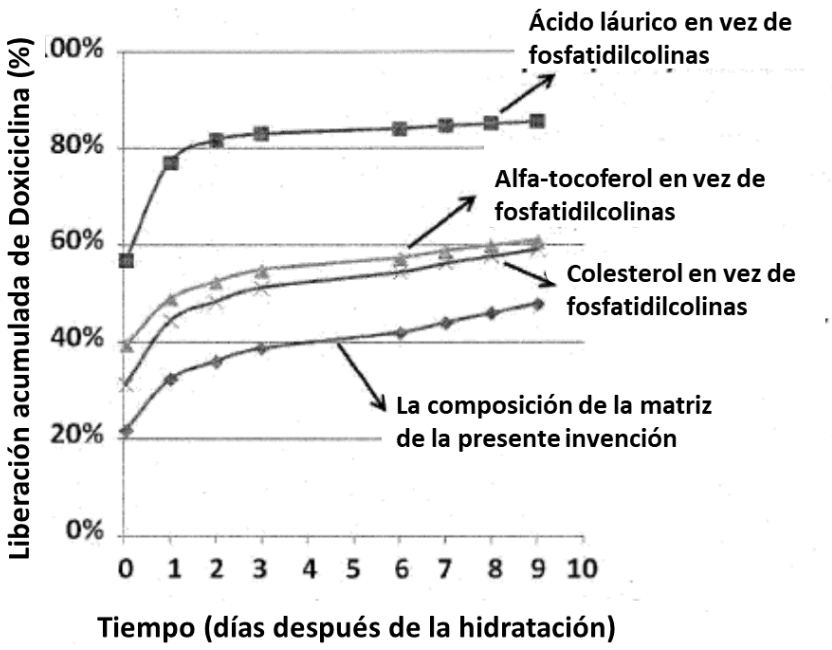
Ácido láurico en vez de fosfatidilcolinas
Alfa-tocoferol en vez de fosfatidilcolinas
Colesterol en vez de fosfatidilcolinas
La composición de la matriz de la presente invención
Liberación acumulada de Doxiciclina (%)
100%
80%
60%
40%
20%
0%
0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10
Tiempo (días después de la hidratación)

Figura 2

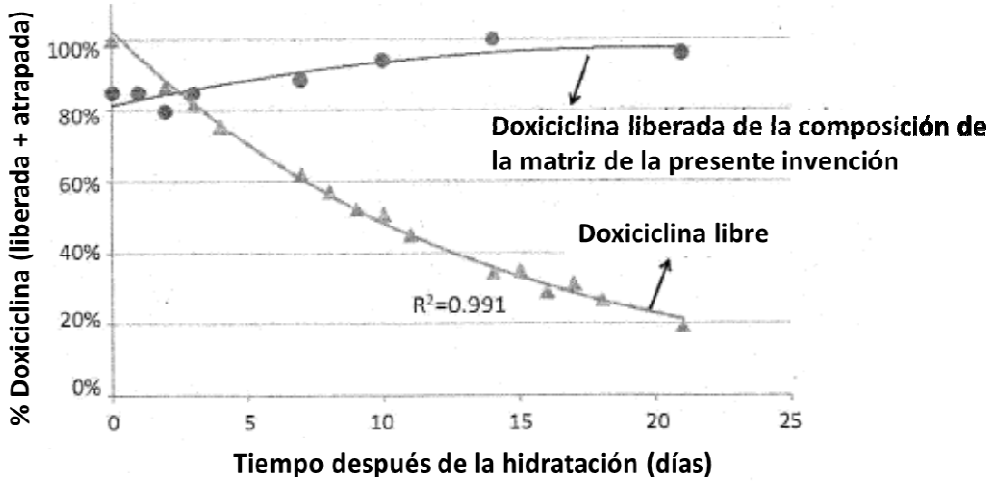

Figura 3

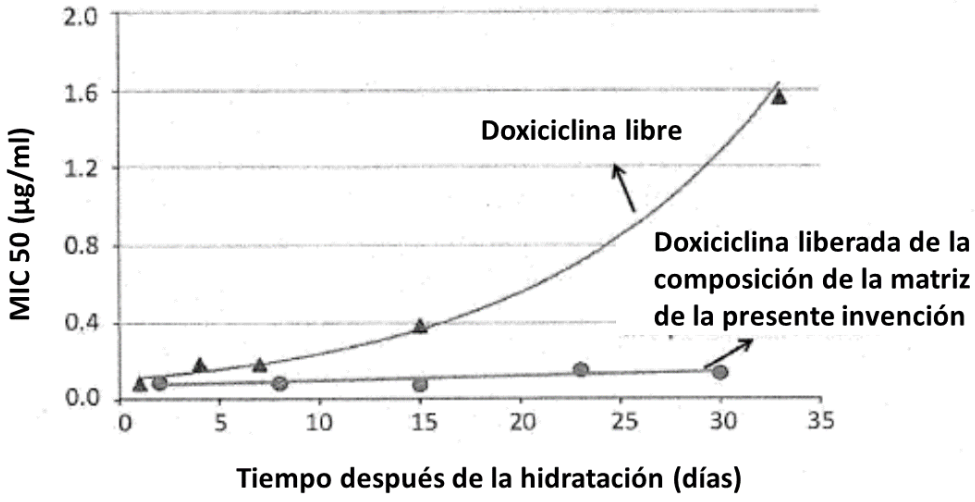

Figura 4

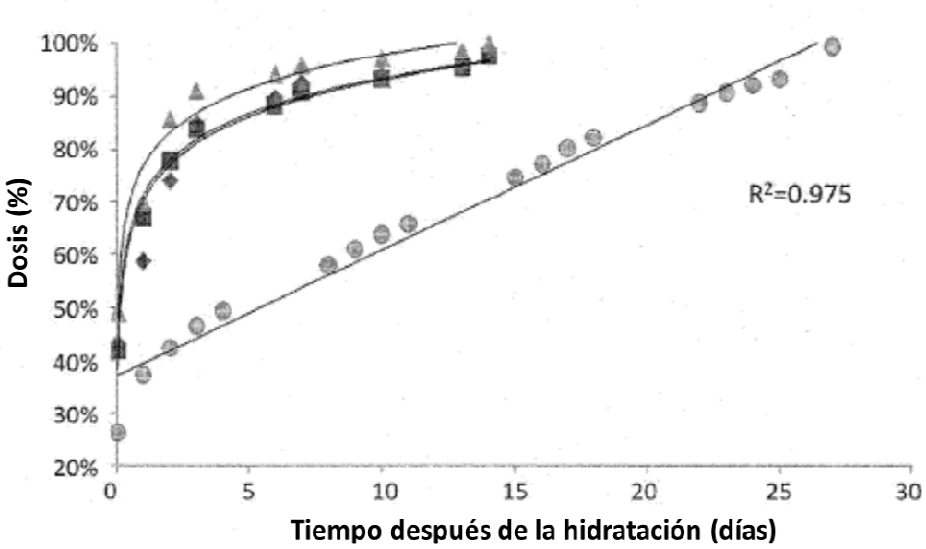

Figura 5

Figura 6

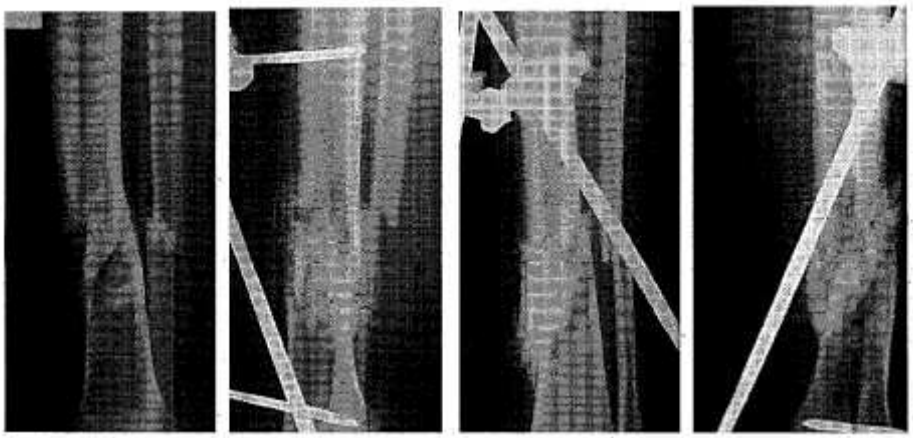

Figura 7A Figura 7B Figura 7C Figura 7D

Figura 8A Figura 8B

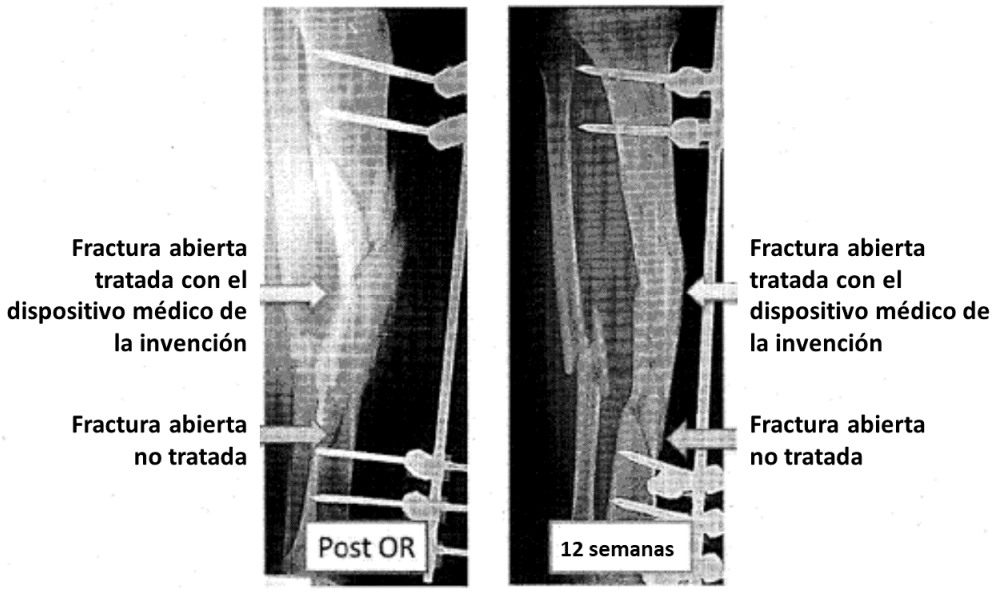

Figura 8C

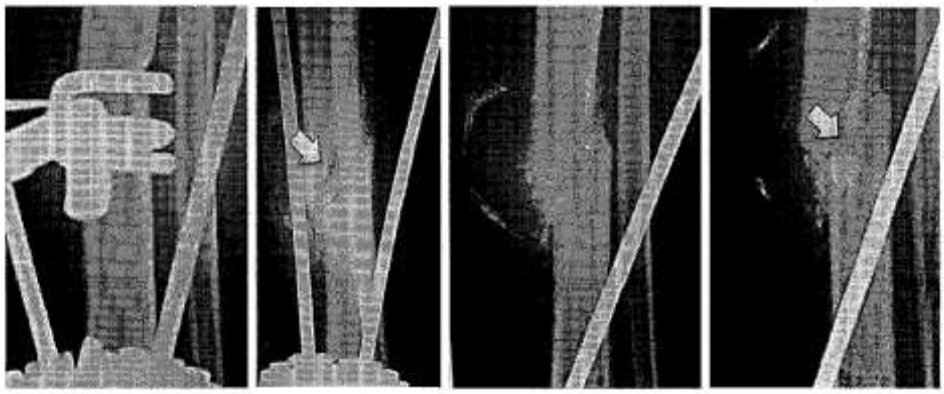

Figura 9A Figura 9B Figura 9C Figura 9D

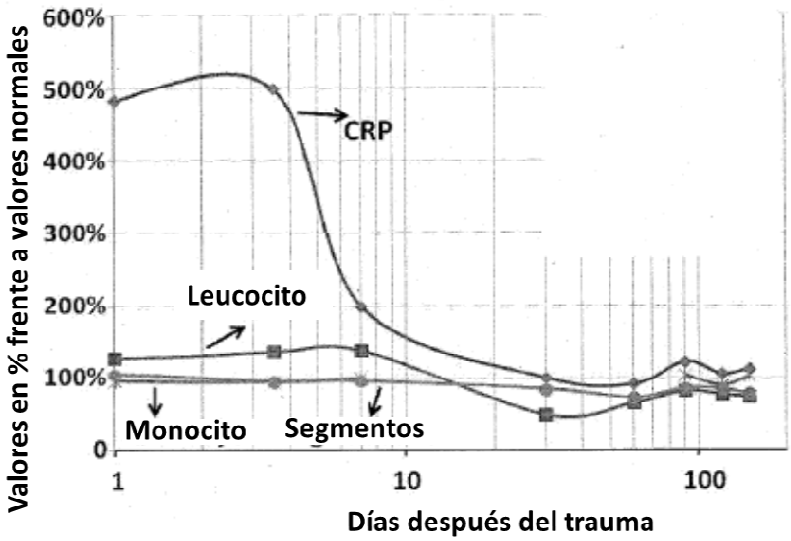

Figura 10A

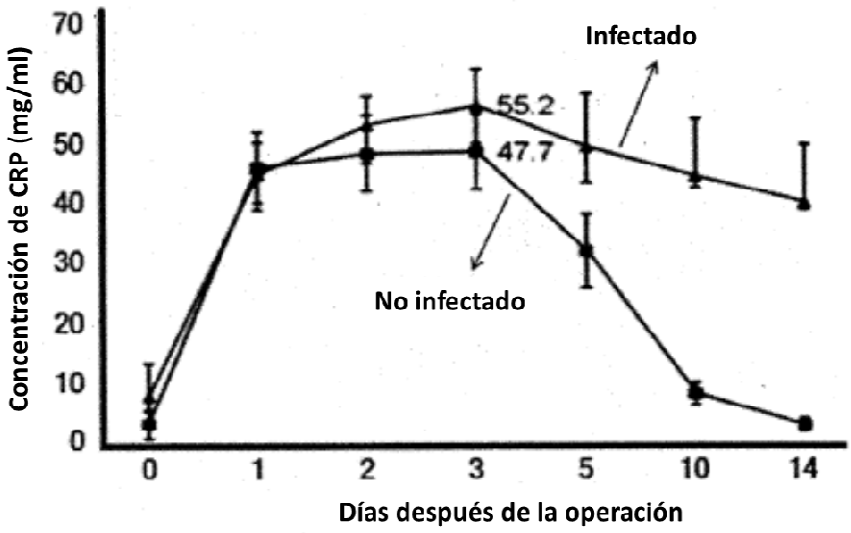

Figura 10B