

Int. Cl. A 61 K

## *Memoria Descriptiva*

*sobre:*

PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE UN MATERIAL  
SINTETICO QUIRURGICO.

-----

*Solicitante:* MERCK PATENT GESELLSCHAFT MIT BESCHRANKTER HAFTUNG,  
entidad alemana, residente en Darmstadt, República  
Federal Alemana.-

-----

Es sabido que los antibióticos, especialmente  
la gentamicina, se pueden liberar en forma protraida de  
los materiales sintéticos a base de polimetacrilatos y/o  
poliacrilatos. A una disminución inicial pendiente de la  
5. concentración, como expresión de la liberación de las ca-

5. pas exteriores del material sintético, sigue durante largos periodos de tiempo una liberación casi constante que disminuye lentamente. Estos materiales sintéticos conteniendo antibióticos se han empleado hasta ahora como cemento para los huesos para la sujeción de endoprótesis, por ejemplo, endoprótesis total de cadera, o en recambio de endoprótesis infectadas. Para combatir y la profilaxis de la infección se agregan aquí los antibióticos antes de terminar de polimerizar el material sintético.

10. Se ha descubierto ahora que, sorprendentemente, las partículas de material sintético en forma de pequeñas partículas de dimensiones muy determinadas, por ejemplo, en forma de un granulado o de bolitas pequeñas, representan una sustancia soporte para antibióticos con especiales ventajas, que se emplean especialmente como material sintético quirúrgico.

15. El objeto de la invención es por lo tanto un procedimiento para la obtención de un material sintético quirúrgico que contiene un material sintético a base de polimetacrilatos y/o poliácrlatos y como mínimo un antibiótico y que se caracteriza porque el antibiótico se le agrega al material sintético antes de su endurecimiento y a continuación del material así obtenido se moldean partículas de material sintético con un diámetro de partícula de 1 a 20 mm, preferentemente de unos 5 a 15 mm.

20. Preferentemente se compone el material sintético esencialmente de un copolímero de metacrilato de metilo y acrilato de metilo, incorporándose como antibiótico preferentemente gentamicina. Según una forma especialmente ventajosa del procedimiento las distintas partículas se unen entre sí como mínimo parcialmente con ayuda de hilos o de alambres.

30.

Sorprendentemente, al emplear el material de la presente invención, se logran unos nuevos e imprevisibles efectos.

5. Un terreno de aplicación especialmente importante es la cirugía de los huesos, especialmente el tratamiento de osteomielitis. Un material quirúrgico a base del material de la presente invención no era hasta ahora conocido, si-  
10. bién los polímeros conteniendo antibióticos ya han sido varias veces descritos. Aquí se trataba sin embargo siempre de medicamentos con liberación protraída del antibiótico o de su estabilización. El nuevo material es adecuado para el re-  
15. lleno de cavidades osteomielíticas. Sorprendentemente brotó tejido conjuntivo en los huecos entre las partículas de material sintético. El material se incorpora por lo tanto, a pesar del agente infeccioso, como en un medio aséptico. El nuevo material es también adecuado para crear un asiento de transplantado aséptico para una eventual introducción  
20. ulterior de la esponjosa del propio cuerpo. El nuevo material es asimismo adecuado para el llenado abierto de cavidades osteomielíticas cuando no es posible un cierre primario de la piel. La capa superior de las partículas puede ser entonces levantada; las partículas que se encuentran debajo ya están ampliamente rodeadas de tejido conjuntivo, siendo entonces posible un trasplante de piel.
25. En varias operaciones realizadas con mucho éxito se ha demostrado que en las cavidades de heridas tamponadas con el nuevo material se forman tejidos de granulación en el cual se encuentran bolitas de material sintético enca-  
30. madas en finas cápsulas de tejido conjuntivo. De esta manera se logra un saneamiento del foco sin variar la elasticidad o

- bién la estabilidad del hueso. En el llenado de cavidades osteomielíticas hasta ahora efectuadas se han empleado siempre rellenos de material sintético que solo podían sustituir en volumen el defecto en el hueso, pero que influenciaban desfavorablemente la elasticidad del hueso. Un retirado, en caso dado necesario, de los rellenos de cemento de hueso hasta ahora usuales solamente resulta naturalmente posible bajo grandes dificultades. El material según la presente invención, por el contrario, se puede quedar dentro de la cavidad. Debido a la especial formación del nuevo material quirúrgico no se varían las propiedades de tensión y de estabilidad naturales del hueso ni su capacidad de carga. El tamaño de partícula indicado del material da unos efectos óptimos, nuevos, hasta ahora no alcanzables. En especial se puede lograr también un rellenado óptimo de las cavidades de los huesos sin el empleo de presión. Aquí se encuentra por ejemplo, otra ventaja especial en comparación con el empleo de rellenos de materiales sintéticos espumados. Además, en estos últimos existe el peligro de que se difundan partes de baja molecularidad y dañen al paciente.
- 5.
- 10.
- 15.
- 20.

Una ventaja muy especial del material según la presente invención consiste finalmente también en que, contrario a los rellenos previamente conocidos, queda garantizada una evacuación de las secreciones sin impedimento alguno, lo que en operaciones de este tipo es de importancia muy especial ya que tanto la sangre después de intervenciones operativas como también el pús han de evacuarse libremente de la infección en decrecimiento.

25.

Los materiales sintéticos para fines quirúrgicos a base de polimetacrilatos y/o poliácrlatos son en princi-

30.

- pio conocidos. Muy usual es, por ejemplo, un cemento para huesos que en un paquete normalizado contiene dos bolsas, cada una con unos 40 g de polvo y dos ampollas, cada una con 20 cc de líquido. El polvo es un polímero perlado fino (tamaño de partícula  $30\mu$ ) de metacrilato de metilo con una parte de copolímero de metacrilato. Como catalizador se le han agregado al polvo aproximadamente un 0,5 % de peróxido dibenzoílico.
5. Para la caracterización del material se han introducido por polimerización vestigios de clorofila durante la preparación.
10. Como agente de contraste para rayos X puede contener el polvo adicionalmente por ejemplo, dióxido de circonio. El líquido correspondiente se compone de metacrilato de metilo monómero al que como acelerador se le han agregado aproximadamente un 0,7 % de dimetil-p-toluidina y como estabilizador vestigios de hidroquinona. También este líquido está por regla general teñido con vestigios de clorofila para su caracterización. El polvo embalado en bolsas de polietileno está esterilizado con óxido de etileno. El líquido se filtra en forma esteril y se llena en ampollas de vidrio.
- 15.
20. Al mezclar conjuntamente 2 partes en peso de polvo con 1 parte en peso de líquido reacciona el peróxido dibencílico con la dimetil-p-toluidina en el líquido, con lo cual se inicia la polimerización radical. La mezcla está ajustada de manera que ya después de aproximadamente 1 minuto se pueda emplear como masa. Esta masa se mantiene durante unos
25. 4 minutos en forma plástica y comienza a endurecer bajo desarrollo de calor. Después de 6 minutos la polimerización está esencialmente terminada. Durante la fase elástica se efectúa la conformación de manera que el material sintético quirúrgico se obtiene en forma de un granulado o en forma de bolitas
- 30.

que en cada caso han de tener una superficie y diámetro de partícula lo más unitario posible.

- Los diámetros de partícula se encuentran entre 1 y 20 mm, preferentemente entre unos 5 y 15 mm. Para determinadas aplicaciones se pueden emplear también otros tamaños:
5. Para el relleno de cavidades grandes y al tenerse planeada su ulterior eliminación se emplean partículas más grandes, por ejemplo, de 15 - 16 mm de diámetro. Si se trata de cavidades pequeñas y se prescinde de una retirada del material se
10. debe dar preferencia a diámetros de partícula en la mayoría de los casos más pequeñas, por ejemplo, de unos 5 mm. El granulado o bien el material en forma de bolitas, que por regla general tendrá preferencia, se puede preparar tanto directamente antes de la operación como también adquirirse en forma
15. terminada. Naturalmente se habrá de mantener siempre la esterilidad. Según una forma de ejecución especial de la invención se unen las partículas entre si mediante hilos o alambres. Esto se puede efectuar, por ejemplo, preparando bolas taladradas (perlas) o enfilando el material sintético, mientras aún se encuentra en estado moledable, al igual que perlas en una cuerda o en un alambre o encajando hilos dentro
20. del material. Como filamentos se puede emplear cualquier material se sutura quirúrgico o también alambres de acero de alta aleación, tal y como se emplean en la cirugía de los
25. huesos. Un material según la presente invención en esta forma tiene la ventaja de que es más fácil de manipular durante la operación y que en caso de una reoperación se puede retirar mejor. Así también resulta por primera vez posible un relleno provisionalmente solo pasajero en una atención provisional. Los alambres empleados son además capaces de contraste
- 30.

5. por rayos X. Se facilita así, por ejemplo, una eliminación eventualmente deseada de las partículas fuera del asiento del tejido conjuntivo; también es posible una introducción temporal del material de la presente invención en la cavidad medular, por ejemplo, después de retirar un clavo medular debido a flemones en la cavidad medular.

10. Para la obtención del material según la presente invención se le incorpora al material sintético un antibiótico antes del endurecimiento. Para ello entran en consideración en principio todos los antibióticos que no resultan perjudicados por las temperaturas que se presentan durante el endurecimiento y que se liberen en la forma deseada del material sintético. Como, sin embargo, la polimerización a las partículas pequeñas según la presente invención permite una mayor superficie y con ello una mejor evacuación del calor de polimerización que se forma, esta condición no resulta crítica.

15. En principio se pueden emplear todos los antibióticos - individualmente o en mezcla - que resulten esencialmente termoes- tables a las temperaturas que se presentan durante la polimerización. Deben pues resistir temperaturas desde unos 60° a 80°C sin ninguna pérdida de actividad esencial. Además, los antibióticos deben tener una estabilidad química con respecto a los materiales sintéticos empleados. Su espectro de eficacia-  
deberá comprender los agentes provocadores gram-positivos o  
25. gram-negativos o, preferentemente ambos grupos. En lo posible deberán mostrar los agentes provocadores un desarrollo de resistencia retardado con respecto a los antibióticos empleados. Del gran número de antibióticos que entran en consideración sean mencionados, como ejemplo, los siguientes: Eritromi-  
30. cina, Lincomicina, Clindamicina, Novobiocina, Bacitracina,

5. Vancomicina, ácido fusidínico, Rifampicina, Polimixina, Neomicina, Canamicina, Canendomicina, Tobramicina, Lividomicina, Sisomicina y los antibióticos conocidos bajo las denominaciones BBK 8, DKB y AHB-DKB; especialmente adecuada es la Gentamicina. También entran en consideración las penicilinas y la cefaloestporina y otros antibióticos macrolídicos. Especialmente adecuados debido a su amplio espectro antibacterial son aquí los antibióticos aminoglicósidos, y en especial por su estabilidad térmica.
10. La gentamicina, por ejemplo, es un antibiótico aminoglicósido que actúa principalmente en forma bactericida contra gérmenes gram-positivos y, ante todo, gram-negativos. Todos estos gérmenes pueden mantener sin embargo una osteomielitis crónica, razón por la que este antibiótico ya
15. aprovechando el efecto local o sistemático, ha sido empleado en la osteomielitis. Además es sabido que la gentamicina se libera en forma especialmente ventajosa justamente de las resinas sintéticas a base de polimetacrilatos y/o poliacrilatos. La muy buena solubilidad en agua de este antibiótico repercute
20. evidentemente en forma muy favorable sobre una difusión fuera del material sintético. La buena capacidad de difusión permite, después de la disminución de la concentración inicialmente más fuerte, una liberación casi constante que disminuye solo muy lentamente durante un periodo de tiempo extraordinariamente grande. De esta manera queda garantizada una protección
25. aún después de meses. Esta es una gran ventaja en comparación con el tratamiento hasta ahora usual de la osteomielitis crónica en la que los antibióticos se aplican por instilación o drenaje lavador. El antibiótico ha de actuar aquí en
30. contra del flujo de secreción que sale de la cavidad y las úl-

timas ramificaciones del sistema fistelar no son alcanzadas. Un drenaje de lavado por regla general solo se puede mantener durante un tiempo muy limitado debido al atasco de las gomas de drenaje.

5. Ni la obtención del material quirúrgico, por ejemplo, el proceso de endurecimiento, ni las propiedades físicas del material sintético deben influenciar desfavorablemente la eficacia del antibiótico. Con respecto al comportamiento de la gentamicina (sulfato de gentamicina y base de gentamicina) ya existen publicaciones. Detalles sobre tales investigaciones se encuentran, por ejemplo, en Langenbecks Archiv für Chirurgie 331, páginas 169 a 212, 1972, Springer Verlag Berlin Heidelberg. Las investigaciones sobre la liberación de los antibióticos de los materiales de la presente invención se extienden a los ensayos de concentración en muestras de suero, orina y drenajes.
- 10.
- 15.
20. En comparación con la aplicación hasta ahora efectuada de un cemento para huesos conteniendo antibióticos posee el nuevo material quirúrgico además la ventaja de que el material sintético ya está endurecido antes de su introducción en el cuerpo. Se evita por lo tanto en el tejido óseo el desarrollo de calor durante la terminación de la polimerización, lo que significa que la operación se puede efectuar en forma más cuidadosa, ya que no se puede presentar ningún daño adicional del asiento menos regado por la sangre para el relleno. Además, en el material sintético endurecido extracorporalmente se puede reducir el peligro de que durante la operación se liberen monómeros residuales, evitándose así un riesgo potencial con respecto al sistema de circulación cardíaco.
- 25.
30. La cantidad del antibiótico a adicionar se puede

5. variar entre amplios límites y depende esencialmente de la actividad del antibiótico. Por lo general, se encuentran los aditivos en un 0,2 a 20 % en peso de antibiótico, referido al polímero. Para la gentamicina han demostrado ser especialmente favorables, por ejemplo, aditivos entre un 1 y 5 % en peso (calculado sobre la base de gentamicina). Los demás antibióticos se mezclan preferentemente asimismo en cantidad adecuada a su actividad antimicrobial. A los paquetes comerciales usuales con material aún sin terminar de polimerizar se le pueden
10. agregar, por ejemplo, 0,5 ó 1 g de gentamicina por unos 60 g de polímero (40 g de polvo y 20 cc de líquido). También se pueden seleccionar sin embargo otros aditivos antibióticos o mezclas de antibióticos. Por ejemplo, se puede presentar un aditivo considerablemente mayor cuando se ha de rellenar una
15. cavidad relativamente pequeña, pero aún se ha de introducir una dosis eficaz determinada del antibiótico. Como una eventual variación de las propiedades mecánicas del material sintético por la adición del antibiótico en el caso del material quirúrgico de la presente invención no tiene un papel muy esencial, se puede determinar la adición del antibiótico solo desde
20. puntos de vista terapéuticos. Al cambiar los agentes provocadores o mostrar resistencia al antibiótico incorporado el material de la presente invención se puede retirar fácilmente y, en caso dado, ser sustituido por otro con uno o varios otros antibióticos.
- 25.

30. El nuevo material quirúrgico obtenido según el procedimiento de la presente invención se empleará preferentemente para el tratamiento de osteomielitis crónica. En la realización de la operación se retira primeramente toda la sustancia osea o bien tejido muerto de la cavidad de la heri-

5. da. La cavidad formada se rellena entonces cuidadosamente con el material de la invención o bien se colocan las bolitas que se encuentran en hilos o alambres. Gracias a las dimensiones de las partículas según la presente invención se logra un relleno óptimo de la cavidad. El nuevo material se ha acreditado excelentemente en numerosas operaciones.

10. Se observa un agotamiento muy rápido de la secreción purulenta. Las cavidades abiertas rellenas con el material de la presente invención tienen un aspecto libre de irritación y no muestran ningún signo de inflamación. Como expresión de la libertad de infección, las partículas son rodeadas lentamente de tejido conjuntivo. La posición de las partículas se pueden además controlar muy bien, ya que las partículas de material sintético se aprecian claramente por rayos X. Además se observó crecimiento de osteoblastos y nueva creación de tejido oseó en los huesos entre las partículas de material sintético.

20. El material según la presente invención es también adecuado para la profilaxis contra la infección en heridas en partes blandas muy ensuciadas y dilatadas o zonas fragmentadas en roturas de huesos abiertas, tal y como se presentan frecuentemente en accidentes, en el sentido de un relleno temporal de una cavidad de herida potencialmente infectada con cierre inseguro de la piel. De esta manera resulta por primera vez posible el emplear antibióticos en forma de depósito localmente, es decir, en los lugares infectados o expuestos. Además, la aplicación se puede interrumpir arbitrariamente y también repetirse en forma dirigida. Especialmente sencillo resulta en heridas grandes la introducción de partículas unidas entre sí ya que entonces todas las partículas me-

diante tirado de un extremo del hilo se pueden retirar sin dificultad alguna. Se abren así vías totalmente nuevas para el tratamiento de heridas con antibióticos.

Ejemplo 1

5. 40 g de un polímero perlado fino, esterilizado (diámetro de partículas  $< 30 \mu$ ) compuesto de un copolímero de metacrilato de metilo y acrilato metílico, que adicionalmente contiene un 0,5 % de peróxido dibenzóilico, vestigios de clorofila y 15 % de dióxido de circonio como agente de
10. contraste para rayos X, se mezclan bien con 0,5 g de sulfato de gentamicina. El polvo obtenido se mezcla entonces con 20 cc de un líquido que se compone de metacrilato de metilo monómero con un aditivo de aproximadamente un 0,7 % de dimetil-p-toluidina y aproximadamente un 0,006 % de hidroquinona. De
15. la pasta obtenida después de un mezclado muy íntimo se forman bolitas con un diámetro de unos 7 mm. Después de unos 6 minutos las partículas se han endurecido. En caso dado se puede realizar a continuación una esterilización, por ejemplo, por gasificación con óxido etilénico. Las bolitas se pueden
20. emplear entonces para el relleno de cavidades osteomielíticas.

Ejemplo 2

25. Análogo al ejemplo 2 se moldean bolitas con un diámetro de unos 7 - 10 mm. El aditivo de sulfato de gentamicina asciende a 1 g por 60 g de polímero. Antes de terminar de endurecer totalmente se enfilan las partículas obtenidas, con una separación de unos 2 mm, como perlas sobre un hilo (hilo de acero quirúrgico, altamente aleado) con un diámetro de unos 0,1 mm. Las bolitas se dejan endurecer en este estado. Al rellenar cavidades osteomielíticas se puede cortar
30. la sarta de perlas a cualquier longitud arbitraria.

Ejemplo 3

5. Análogo al ejemplo 1 se prepara un granulado de partículas con un diámetro medio de 6 a 8 mm. Antes de la polimerización se agregan 0,5 g de eritromicina y 1 g de neomicina. El producto obtenido se emplea para el relleno de cavidades osteomielíticas.

Ejemplo 4

10. Análogo al ejemplo 1 se mezclan 40 g del polímero perlado con 2 g de tobramicina (referido a la base). La polimerización se efectúa después de agregar 20 cc del líquido que contiene el monómero. Se moldean bolitas con un diámetro de 12 a 16 mm. Estas se pueden ensartar análogo al ejemplo 2 sobre un alambre quirúrgico flexible, con lo cual se facilita la manipulación durante la operación.

15. Ejemplo 5

20. Análogo al ejemplo 1 se preparan bolitas de material sintético con un diámetro de 8 a 12 mm. Antes de la polimerización se mezclan los 40 g de polímero perlado con 4 g de lividomicina (referido a la base). El producto obtenido se emplea para el relleno de cavidades osteomielíticas.

Ejemplo 6

25. Se prepara un material quirúrgico análogo al ejemplo 3, empleándose sin embargo en lugar de la eritromicina 0,5 g de lincomicina.

N O T A

30. Descrita suficientemente la naturaleza del invento, así como la manera de realizarlo en la práctica, debe hacerse constar que las disposiciones anteriormente indicadas, son susceptibles de modificaciones de detalle en cuanto no alteren su principio fundamental. También se hace constar que el

invento corresponde a una Solicitud de Patente, presentada en Alemania, con fecha 21 de Abril de 1973, bajo el número P 23 20 373; acogiéndose por lo tanto a los beneficios que conceden los Convenios Internacionales en vigor, siendo lo que constituye la esencia del referido invento y por lo que se solicita Patente de Invención por 20 años en España, sobre: PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE UN MATERIAL SINTETICO QUIRURGICO; caracterizándose por lo siguiente:

1a.- Procedimiento para la obtención de un material sintético quirúrgico, que contiene un material sintético a base de polimetacrilato y/o poliácridatos y como mínimo un antibiótico, caracterizado porque en una primera etapa se polimeriza radicalmente el copolímero con el monómero en presencia de 0,2 a 15 % de un antibiótico tal como gentamicina y, en una segunda etapa, antes de endurecer el copolímero, este producto obtenido se conforma a partículas lo mas uniformes posible con un diámetro de 1 a 20, preferentemente unos 5 a 15 mm. de diámetro y, en caso dado, dichas partículas se unen entre sí, como mínimo parcialmente, empleándose para ello hilos ó alambres.

2a.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque como material sintético se emplea un copolímero de metacrilato de metilo y acrilato de metilo.

3a.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque como antibiótico se incorporan gentamicina.

4a.- Procedimiento según las reivindicaciones 1 a 3, caracterizado porque el antibiótico se incorpora en una cantidad de un 0,2 a 15 % en peso.

5a.- Procedimiento según las reivindicaciones 1 a 4, caracterizado porque se incorpora un 1 a 4 % de gentamici-

na, calculado como base de gentamicina.

5 6ª.- Procedimiento según cualquiera de las reivin-  
dicaciones anteriores, caracterizado porque las distintas par-  
tículas se unen entre sí como mínimo parcialmente empleándo-  
se para ello hilos ó alambres.

7ª.- Procedimiento para la obtención de un material  
sintético quirúrgico, tal y como queda sustancialmente descri-  
to en la presente Memoria.

10 Esta Memoria consta de 15 hojas escritas a máquina  
por una sola cara.

Madrid

14 1975

MERCK PATENT GESELLSCHAFT  
MIT BESCHRÄNKTER HAFTUNG.

GOMEZ ACEBO Y RUBIO  
de J. Firmado: L. Gósta Fernández

