



ESPAÑA

10 ES	11	NUMERO	12 A1
	21	464067	
	22	FECHA DE PRESENTACION	
		11 NOV. 1977	
		5 DIC. 1978	

PATENTE DE INVENCION

30 PRIORIDADES:	32 FECHA	33 PAIS
31 NUMERO		
P 26 51 441.0	11 de noviembre de 1976	R. F. Alemana
P 27 27 535.0	18 de junio de 1.977	R.F. Alemana

47 FECHA DE PUBLICIDAD	51 CLASIFICACION INTERNACIONAL	63 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
	AGAK	

64 TITULO DE LA INVENCION
PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE UN MEDIO QUE CONTIENE ANTIBIOTICOS DE PARTICULAS DE MATERIAL SINTETICO.

71 SOLICITANTE (ES)
MERCK PATENT GESELLSCHAFT MIT BESCHRANKTER HAFTUNG

DOMICILIO DEL SOLICITANTE
61. Darmstadt, República Federal Alemana

72 INVENTOR (ES)
Dr. Dietrich Heusser, Dr. Elvira Dingeldein

73 TITULAR (ES)

74 REPRESENTANTE
D. JOSE MIGUEL GOMEZ-ACEBO Y POMBO

Ya es conocido que los antibióticos, especialmente la gentamicina, se liberan en forma protraída de materiales sintéticos a base de polimetacrilatos y/o poliacrilatos. Aquí se presenta una caída de la concentración inicial muy pendiente como expresión de la liberación de las capas más exteriores del material sintético una liberación casi constante que disminuye lentamente en el transcurso de períodos largos. Estos materiales sintéticos conteniendo antibióticos se han empleado hasta ahora como cemento óseo para solidificar las endoprótesis, por ejemplo, las endoprótesis totales de las caderas, o en el recambio de endoprótesis infectadas. Para combatir la infección y para su profilaxis se agregan aquí los antibióticos antes de terminar la polimerización del material sintético. Además es conocido que las partículas de material sintético en forma de un granulado o de pequeñas bolitas con un diámetro de partícula de 1 hasta 20 mm como sustancia portadora para los antibióticos son especialmente adecuadas para esto.

Por la publicación alemana DOS 25 11 122 se conoce además que un antibiótico se puede liberar del cemento óseo en mayores concentraciones cuando el cemento óseo contiene adicionalmente cloruro sódico, cloruro potásico, bromuro sódico y/o bromuro potásico.

El empleo de estos aditivos es sin embargo problemático ya que tienen un efecto perjudicial para las células y por lo tanto no se pueden emplear en la cirugía.

Se ha demostrado además que la liberación de los antibióticos de las partículas de material sintético no se realiza en forma óptima y puede oscilar entre carga y carga. Además, en algunos procedimientos de preparación de tales

partículas de material sintético se alcanzan a veces temperaturas bajo las cuales parte de antibiótico es descompuesta por lo que esta parte ya no está disponible para la terapia.

5 La invención tenía por lo tanto el cometido de poner a disposición un medio conteniendo antibiótico de partículas de material sintético en el que el antibiótico se pueda liberar en forma óptima sin tener que temer daños en el tejido debido a los aditivos.

10 Según la presente invención se solucionó este cometido debido a que las partículas de material sintético que contienen antibióticos incorporan adicionalmente como mínimo un aminoácido.

15 El objeto de la invención son, por lo tanto, medios conteniendo antibióticos de partículas de material sintético a base de polimetacrilatos y/o poliácridatos y como mínimo un antibiótico, que se caracterizan porque contiene adicionalmente como mínimo un aminoácido.

20 Además comprende el objeto de la invención un procedimiento para la liberación mejorada de antibióticos de partículas de material sintético, que contienen antibióticos, a base de polimetacrilatos y/o poliácridatos que se caracteriza porque al material sintético se le agregan un 0,3 hasta 5% en eso de como mínimo un aminoácido.

25 Un ulterior objeto de la invención es el empleo de los medios como material quirúrgico.

30 En el caso de un empleo de los medios para la preparación de cementos óseos, especialmente para endoprótesis, así como cuerpos extraños implantables, se parte ventajosamente de un polímero en forma de perlas de partículas de material sintético con diámetros de partícula de $< 30 \mu$. Este políme-

ro perlado se puede emplear también para la preparación de partículas de material sintético con un diámetro de partícula de 1 a 20 mm, pudiendo las distintas partículas estar unidas entre sí, como mínimo parcialmente, con ayuda de hilos o alambres.

Sorprendentemente se mejora considerablemente la liberación de los antibióticos de las partículas de material sintético que contienen antibióticos en presencia de aminoácidos, es decir, independientemente de la carga preparada en cada caso se presenta una cesión constante, que disminuye lentamente, de los antibióticos durante un período de tiempo más largo. Ya una reducida concentración de estos aditivos fisiológicamente compatibles tienen este efecto, excluyéndose, contrario a lo que sucede con los aditivos conocidos por el estado de la técnica, un daño perjudicial para las células. Además se ha demostrado sorprendentemente que la estabilidad del cemento óseo prácticamente no es influenciado por la adición del aminoácido. Siempre que una preparación de los medios de la presente invención con diámetros de partícula de 1 a 20 mm se efectúe, por ejemplo, por el procedimiento de colada por inyección, se pueden reducir aquí considerablemente las temperaturas de elaboración necesarias con lo que resulta posible una elaboración más cuidadosa deseable con respecto al antibiótico.

Como aditivos al agente que contiene antibióticos según la presente invención son adecuados fundamentalmente todos los aminoácidos de origen natural y fisiológicamente compatibles. Resultados especialmente buenos se logran con los aminoácidos que tienen como mínimo una solubilidad en agua de aproximadamente de 1 g/100 cc. Tienen preferencia los áci-

dos monoaminomonocarboxílicos alifáticos con hasta 5 átomos de carbono, tales como por ejemplo glicina, alanina, treonina, valina, serina, hidroxiprolina, prolina, preferentemente glicina y alanina, en especial glicina. El medio de la presente invención puede contener un aminoácido o una mezcla de varios aminoácidos.

La cantidad de los aminoácidos a agregar puede variar entre amplios límites y depende como mínimo parcialmente de la solubilidad del aminoácido empleado. Por lo general se encuentran los aditivos entre un 0,3 hasta 5% en peso de aminoácidos, referido al polímero. Para la glicina se ha demostrado ser especialmente favorable por ejemplo un aditivo de aproximadamente un 1% en peso.

Preferentemente contiene el nuevo medio esencialmente un copolímero de metacrilato de metilo y metacrilato. Como antibiótico contiene los nuevos medios preferentemente gentamicina. Según una forma de ejecución especialmente ventajosa están unidas las distintas partículas, como mínimo parcialmente, con ayuda de hilos o alambres entre sí.

Los medios de la presente invención son especialmente adecuados para la profilaxis de infecciones en heridas parciales blandas, ensuciadas y extensas o zonas destrozadas en roturas óseas abiertas, tal y como se presentan frecuentemente en los accidentes, en el sentido de un relleno temporal de un hueco de herida potencialmente infectado con cierre cutáneo inseguro. De esta manera es posible emplear antibióticos en forma de depósito local, es decir, directamente en los lugares infectados o en peligro. Además, la aplicación se puede interrumpir arbitrariamente y también repetir en forma dirigida. Especialmente sencillo es la introducción en el ca-

so de heridas grandes de partículas unidas entre sí, ya que entonces todas las partículas se pueden retirar sin dificultad, por ejemplo, tirando de un extremo del hilo.

Otro terreno de aplicación importante es la cirugía ósea, especialmente el tratamiento de osteomielitis post-traumática. El nuevo medio es adecuado para el relleno de los huecos osteomielíticos. Sorprendentemente creció tejido ligador en los huecos entre las partículas de material sintético. El material se incorpora por lo tanto, a pesar de la infección, como en un medio aséptico. El nuevo medio también es adecuado para crear un depósito de trasplante aséptico para la eventual ulterior introducción desponjiosas propias del cuerpo. Los nuevos medios también son adecuados para el relleno abierto de huecos osteomielíticos cuando no es posible un cierre cutáneo primario. La capa superior de las partículas se puede entonces levantar; las partículas que se encuentran debajo están ya ampliamente provistas de tejido ligador, siendo posible un trasplante de piel.

Los medios de la presente invención son ante todo también adecuados para el enclaje de endoprótesis de articulación, para la unión firme de huesos, para el cementado de implantados y procedimientos quirúrgicos similares. También se pueden, sin embargo, emplear en forma de cuerpos conformados implantables, pudiéndose efectuar el endurecimiento dentro o fuera del cuerpo.

Los materiales sintéticos para fines quirúrgicos a base de polimetacrilatos y/o poliácrlatos son en principio conocidos. Muy utilizado es, por ejemplo, un cemento óseo que en un envase normal contiene 2 bolsas, cada una con unos 40 g de polvo y 2 ampollas, cada una con 20 cc de líquido.

El polvo es un polímero perlado fino (diámetro de partícula < 30 μ) de metacrilato de metilo y una proporción de copolímero de acrilato de metilo. Como catalizador se le agregan al polvo unos 0,5% de peróxido dibenzoilico. Para la caracterización del material se copolimerizan y ante la preparación restos de clorofila. Como medio de contraste para rayos X puede contener el polvo adicionalmente, por ejemplo, dióxido de circonio. El correspondiente líquido se compone de metacrilato de metilo monómero al que como acelerador se le han agregado aproximadamente un 0,7% de dimetil-p-toluidina así, como estabilizador, restos de hidroquinona. También estos líquidos están por regla general teñidos para su caracterización con restos de clorofila. El polvo envasado en bolsas de polietileno está esterilizado con óxido etilénico. Los líquidos están filtrados en forma esterilizada y llenado en ampollas de vidrio.

Al mezclar conjuntamente dos partes en peso de polvo con una parte en peso de líquido reacciona el peróxido dibenzoilico con la dimetil-p-toluidina en el líquido, con lo que se excita la polimerización radical. Las mezclas se ajustan de manera que ya después aproximadamente un minuto se pueda emplear en forma de masa. Esta masa se mantiene plástica durante unos cuatro minutos y comienza entonces a endurecer bajo desarrollo de calor. Después de seis minutos ha terminado esencialmente la polimerización. Durante la fase elástica se junta la masa, como cemento óseo o bien masilla ósea, con las partes a unir y endurece por regla general allí. La conformación y el endurecimiento se puede efectuar sin embargo también fuera del cuerpo; después se introducen las piezas conformadas durante o después de su endurecimiento en el cuer-

po.

El material sintético utilizable para la presente invención está, sin embargo, también disponible en forma terminadamente polimerizar. Se emplea preferentemente en forma
5 de un polímero perlado para la preparación de los medios de la presente invención.

Los diámetros de partícula se encuentran entre 1 y 20 mm, preferentemente entre 7 y 10 mm aproximadamente. El granulado, o bien el material en forma de bolitas se puede preparar tanto directamente antes de la operación como adquirir
10 en forma terminada. Naturalmente ha de estar siempre garantizada la esterilidad. Según una forma de ejecución especial de la invención se unen las partículas entre sí mediante hilos o alambres. Esto se puede efectuar, por ejemplo, en el molde,
15 enfilando el material, mientras aún se encuentra en estado plástico, al igual que perlas en una cuerda o en un alambre o introducir el hilo a presión en el material. Como hilos se puede emplear material de sutura quirúrgica arbitrario, o también alambres de acero de alta aleación, tal y como se
20 emplean en la cirugía ósea. Un medio según la presente invención en esta forma tiene, la ventaja de que es más fácil de manipular durante la operación y, en el caso de una re-operación se puede retirar de nuevo mejor. También un relleno solo provisional en un tratamiento previo resulta de esta manera posible. Los alambres empleados son además capaces de
25 contraste para los rayos X. De esta manera se logra, p.ej. una retirada eventualmente deseada de las partículas del asiento en el tejido de ligamento; también resulta posible la introducción temporal del medio según la presente invención en un
30 hueco medular, por ejemplo, después de la retirada de un cla-

vo de médula de hilo a una flegmona del hueco medular.

Para la preparación del medio de la presente invención se incorpora en el material sintético un antibiótico y como mínimo un aminoácido. Esto se puede efectuar introduciendo am-
5 bos componentes antes del endurecimiento en el material sintético o mezclando intensamente un producto ya polimerizado, por ejemplo, un polímero perlado, que en caso dado ya contiene uno de los componentes, con él o los componentes que aún faltan, y a continuación efectuando la conformación deseada.
10 Como antibióticos entran fundamentalmente en consideración todos los antibióticos que no son perjudicados por las temperaturas que se presentan durante la polimerización o bien sinterización y que se liberan en la forma deseada del material sintético.

15 Además, los antibióticos deberán poseer estabilidad química con respecto a los materiales sintéticos empleados. Su espectro de eficacia deberá abarcar los agentes gram-positivos y gram-negativos o, preferentemente ambos grupos. En lo posible deberán mostrar los agentes un desarrollo de resistencia retardado con respecto a los antibióticos empleados.
20 El gran número de los antibióticos que entran en consideración sean mencionados, por ejemplo, los siguientes: eritromicina, lincomicina, clindamicina, novobiocina, vancomicina, ácido fusidínico, rifampicina, polimixina, neomicina, canamicina, trombamicina y especialmente gentamicina. También entran en consideración las penicilinas y cefalosporinas. Los antibióticos de aminoglicósidos son especialmente adecuados aquí debido a su amplio espectro antibacterial y su estabilidad térmica.

30 La gentamicina, por ejemplo, es un antibiótico amino-

glicósido de efecto principalmente bactericida contra los gérmenes gran-positivos y, ante todo, gran-negativos. Todos estos gérmenes pueden mantener sin embargo una osteomielitis crónica, de manera que este antibiótico ya se ha empleado en la osteomielitis aprovechando el efecto local o sistémico. Según la presente invención se logra mediante la adición de aminoácidos una liberación mejorada de la gentamicina justamente de las resinas sintéticas a base de polimetacrilatos y/o poliácridatos. La muy buena solubilidad en agua de este antibiótico repercute, especialmente en presencia de aminoácidos, por ejemplo glicina, evidentemente muy favorablemente sobre la difusión fuera del material sintético. La buena capacidad de difusión permite, después de una disminución inicial de la concentración, una liberación casi constante que disminuye solo lentamente en el transcurso de un período de tiempo largo. De esta manera está garantizada una protección suficiente, también después de varios meses. Esta es una gran ventaja en comparación con el tratamiento hasta ahora usual en el que la cantidad de antibiótico liberado oscilaba en forma más o menos fuerte. Además, mediante la clase del aditivo se eliminan daños de las células en el tejido.

Ni el proceso de la polimerización o bien de la sinterización ni las propiedades físicas de material sintético influyen desfavorablemente la eficacia de los antibióticos.

El nuevo medio quirúrgico tiene también la ventaja de que el material sintético está endurecido antes de su introducción en el cuerpo. Se elimina 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 realizar en forma cuidadosa. Además, con el material sintético en-

durecido extracorporalmente se puede reducir el peligro de que durante la operación se liberen aún monómeros residuales suprimiéndose así un riesgo potencial con respecto al sistema circulatorio cardíaco.

5 La cantidad de antibiótico a agregar puede variar entre amplios límites y depende esencialmente de la actividad del antibiótico. Por lo general se encuentran los aditivos entre aproximadamente un 0,2 hasta 15% en peso de antibiótico, referido al polímero. Para la gentamicina han demostrado ser especialmente favorables, por ejemplo, aditivos entre un 1 y 10 4% en peso (calculado sobre la base de gentamicina). Los demás antibióticos se mezclan preferentemente asimismo en cantidades adecuadas a su actividad antimicrobial.

15 A los envases comerciales usuales con material sintético aún sin polimerizar se le pueden agregar, por ejemplo, 0,5 ó 1 g de gentamicina por aproximadamente 60 g de polímero (40 g de polvo y 20 cc de líquido). Pero también se pueden seleccionar otros aditivos de antibiótico o mezclas de antibióticos. Por ejemplo puede ser adecuada una adición considerablemente mayor cuando se ha de rellenar un hueco relativamente pequeño, pero donde sin embargo se ha de introducir una dosis eficaz determinada de antibiótico. Al haber cambio 20 en los agentes patógenos o resistencia con respecto al antibiótico incorporado el medio de la presente invención se puede también retirar fácilmente y en caso dado sustituir por 25 otro con uno o varios antibióticos distintos.

30 El nuevo material quirúrgico se ha de emplear principalmente para la profilaxis de infección en las superficies límite entre cemento óseo y hueso o bien endoprótesis y tejido, en heridas en partes blandas o roturas óseas abiertas,

así como para el tratamiento de la osteomielitis crónica. En la realización de la operación se mezclan el polímero perlado pulverulento, que contiene el antibiótico y los aminoácidos, con el líquido que contiene los monómeros. La masa plástica obtenida se introduce en el cuerpo y se conforma en la forma deseada. El cemento óseo se puede preparar también un cuerpo conformado que se puede implantar entonces en el cuerpo. Otra posibilidad consiste en rellenar el hueco de la herida esmeradamente con el medio de la presente invención o bien colocar las bolitas que se encuentran ensartadas en hilos o alambres. Mediante el dimensionado de las partículas se facilita un relleno óptimo de hueco. El nuevo material se ha acreditado excelentemente en numerosas operaciones.

En el tratamiento de la osteomielitis se observa un rápido agotamiento de la secreción purulenta. Los huecos abiertos, rellenos con el agente de la presente invención se muestran totalmente libres de irritaciones y no presentan signos de inflamación. Como expresión de la libertad de infección se rodean las partículas lentamente por tejido ligador. La posición de las partículas se puede, además, controlar muy bien ya que las partículas de material sintético se aprecian claramente en la imagen de rayos X.

Ejemplo 1

40 g de un polímero perlado fino, esterilizado (diámetro de partícula $< 30 \mu$), compuesto de un copolímero de metacrilato de metilo y acrilato de metilo, que adicionalmente contiene un 0,5% de peróxido dibenzoílico, restos de clorofila y un 15% de dióxido de circonio como medio de contraste para los rayos X, se mezclan bien con 0,5 g de sulfato de gentamicina y 0,4 g de glicina. 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 la pasta que se forma después de una mezcla íntima se moldea bolitas con un diámetro de unos 7 mm. Después de unos 6 minutos han endurecido las partículas. En caso dado se puede realizar a continuación una esterilización, por ejemplo, por gasificación con óxido etilénico. Las bolitas se pueden emplear entonces para la profilaxis de infección en heridas en partes blandas o zonas destruídas en roturas óseas abiertas, o también para el relleno de huecos osteomielíticos.

Ejemplo 2

Análogo al ejemplo 1 se moldean bolitas con un diámetro de unos 7 - 10 mm. A 60 g de polímero se agregan 1 g de sulfato de gentamicina y 0,6 g de glicina. Aún antes del endurecimiento total se ensartan las partículas obtenidas con una separación de unos 2 mm, como perlas en un hilo (alambre de acero de alta aleación, quirúrgico) con un diámetro de aproximadamente 0,1 mm. Las bolitas se dejan endurecer en este estado. En la aplicación se puede cortar la "cuerda de perlas" a cualquier longitud arbitraria.

Ejemplo 3

40 g de un polímero perlado fino, esterilizado (diámetro de partículas 30 μ), compuesto de un copolímero de metacrilato de metilo y acrilato de metilo, que contiene aproximadamente un 15% de dióxido de circonio como agente de contraste para los rayos X, se mezclan bien con 0,5 g de sulfato de gentamicina y 0,4 g de glicina. El polvo obtenido se hace sinterizar en un aparato adecuado y se conforma en mol-

des correspondientes (preferentemente por el procedimiento de colada por inyección). La incorporación de los hilos o alambres se puede efectuar aquí simultáneamente. En caso dado se puede realizar a continuación una esterilización, por ejemplo, por gasificación con óxido etilénico. Las bolitas se pueden emplear entonces para la profilaxis de infección en heridas en partes blandas o zonas destruidas en roturas óseas abiertas, o también para el relleno de huecos osteomielíticos.

10 Ejemplo 4

Análogo al ejemplo 1 se prepara una pasta de los componentes allí indicados. Esta pasta se emplea como cemento óseo para la solidificación de endoprótesis en operaciones de la articulación de la cadera.

15 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.

REIVINDICACIONES

1.- Procedimiento para la obtención de un medio que contiene antibióticos de partículas de material sintético a base de polimetacrilatos y/o poliacrilatos y como mínimo un anti-
5 biótico, caracterizado porque un copolimero de metacrilato y acrilato se polimeriza con monómeros adecuados en presencia del antibiótico y como mínimo un aminoácido.

2.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque como aminoácido se incorpora glicina.

10 3.- Procedimiento según las reivindicaciones 1 y 2, caracterizado porque se incorpora aproximadamente un 0,3 hasta 5% en peso de aminoácidos.

15 4.- Procedimiento según las reivindicaciones 1 a 3, caracterizado porque se incorpora aproximadamente un 1% en peso de glicina.

5.- Procedimiento según las reivindicaciones 1 a 4, caracterizado porque como antibiótico se incorpora gentamicina.

20 6.- Procedimiento según las reivindicaciones 1 a 5, caracterizado porque del producto obtenido se forman partículas con un diámetro de partícula de 1 a 20 mm.

7.- Procedimiento según la reivindicación 6, caracterizado porque las distintas partículas se unen como mínimo parcialmente entre sí con ayuda de hilos o alambres.

25 8.- Procedimiento para la liberación mejorada de antibióticos a partir de partículas de material sintético que contienen antibióticos a base de polimetacrilatos y/o poliacrilatos, caracterizado porque al material sintético se le agrega un 0,3 hasta 5% en peso de como mínimo un aminoácido.

30 9.- Procedimiento para la obtención de un medio que

contiene antibióticos de partículas de material sintético, tal y como queda sustancialmente descrito en la presente Memoria.

Esta Memoria consta de 16 hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, 11 NOV. 1977

MERCK PATENT GESELLSCHAFT MIT BESCHRANKTER
HAFTUNG.

J. M. GOMEZ ACERO Y COMPA
p. p. Firmado: J. Suarez *[Signature]*

pe