

(12) SOLICITUD INTERNACIONAL PUBLICADA EN VIRTUD DEL TRATADO DE COOPERACIÓN EN MATERIA DE PATENTES (PCT)

(19) Organización Mundial de la
Propiedad Intelectual
Oficina internacional



(10) Número de Publicación Internacional
WO 2012/168512 A2

(43) Fecha de publicación internacional
13 de diciembre de 2012 (13.12.2012) **WIPO | PCT**

- (51) Clasificación Internacional de Patentes: Sin clasificar
- (21) Número de la solicitud internacional: PCT/ES2012/000160
- (22) Fecha de presentación internacional: 8 de junio de 2012 (08.06.2012)
- (25) Idioma de presentación: español
- (26) Idioma de publicación: español
- (30) Datos relativos a la prioridad: P201100655 9 de junio de 2011 (09.06.2011) ES
- (71) Solicitante (para todos los Estados designados salvo US): **UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID** [ES/ES]; Avda. Séneca, 2, E-28040 Madrid (ES).
- (72) Inventores; e
- (75) Inventores/Solicitantes (para US solamente): **VALLET REGI, María** [ES/ES]; Facultad de Farmacia, Dpto. de Química Inorgánica, y Bioinorgánica, Avd. Complutense, s/n, Ciudad Universitaria E-28040 - Madrid (ES). **MANZANO GARCÍA, Miguel** [ES/ES]; Facultad de Farmacia, Dpto. de Química Inorgánica, y Bioinorgánica, Avd. Complutense, s/n, Ciudad Universitaria E-28040 - Madrid (ES). **ESTEBAN MORENO, Jaime** [ES/ES]; Fundación Jiménez Díaz, E-28015 - Madrid (ES). **MOLINA MANSO, Diana** [ES/ES]; Fundación Jiménez Díaz, E-28015 - Madrid (ES). **GOMEZ BARRENA, Enrique** [ES/ES]; Fundación Jiménez Díaz, E-28015 - Madrid (ES).
- (74) Mandatario: **PLUMET ORTEGA, Joaquin**; Vicerrector de Investigación de la Universidad, Complutense de Madrid, Avda. Séneca, 2, E-28040 Madrid (ES).
- (81) Estados designados (a menos que se indique otra cosa, para toda clase de protección nacional admisible): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.
- (84) Estados designados (a menos que se indique otra cosa, para toda clase de protección regional admisible): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), euroasiática (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), europea (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).
- Publicada:
— sin informe de búsqueda internacional, será publicada nuevamente cuando se reciba dicho informe (Regla 48.2(g))

(54) Title: BIOCERAMIC MATERIALS FOR TREATING OSTEOMYELITIS

(54) Título : MATERIALES BIOCERÁMICOS PARA EL TRATAMIENTO DE LA OSTEOMIELITIS

(57) Abstract: The present invention describes the preparation of ordered mesoporous silica materials, with the ability to promote bone development, and the use thereof as a release system for a combination of antibiotics for effective local treatment of bone infections. Thus, the present invention proposes the use of these materials for treating osteomyelitis, since the high porosity and large specific surface area thereof allows the adsorption of a large amount of antibiotics for subsequent release in a modulated manner, depending on the patient's requirements. The present invention proposes the use of the bioceramic SBA-15 for the adsorption of a combination of three antibiotics, the antimicrobial activity of which has been widely recognized, namely vancomycin, linezolid and rifampicin.

(57) Resumen: La presente invención describe la preparación de materiales mesoporosos ordenados de sílice, con capacidad para promover el desarrollo óseo, y su utilización como sistema de liberación de una combinación de antibióticos para tratar de una forma local y efectiva las infecciones óseas. De esta forma, la presente invención propone el uso de estos materiales para el tratamiento de la osteomielitis, puesto que su alta porosidad y elevada superficie específica permite adsorber una gran cantidad de antibióticos para luego liberarlos de una forma modulada, en función de los requerimientos del paciente. En la presente invención se propone el empleo de la biocerámica SBA-15 para la adsorción de una combinación de tres antibióticos cuya actividad antimicrobiana ha sido ampliamente reconocida: vancomicina, linezolid y rifampicina.



WO 2012/168512 A2

TÍTULO

Materiales biocerámicos para el tratamiento de la osteomielitis

5 SECTOR DE LA TÉCNICA

La presente invención se encuadra dentro del campo técnico de fabricación de materiales para implantes óseos con liberación controlada de agentes bioactivos. De forma más concreta, la invención se refiere a la fabricación de materiales mesoporosos ordenados de sílice que promueven el desarrollo óseo a la vez que liberan antibióticos para tratar una infección ósea. Así, estos nuevos materiales podrán ser empleados en casos clínicos de infección ósea de forma que la liberación local de una combinación de antibióticos permita mitigar la dosis sistémica de antibióticos tradicionalmente empleada en el tratamiento de estas enfermedades.

15 ESTADO DEL ARTE

La osteomielitis es una infección de tejido óseo causada por diversos microorganismos, fundamentalmente bacterias. A pesar de que es una enfermedad conocida desde hace mucho tiempo, la infección ósea sigue siendo todo un reto para la medicina moderna debido a los grandes problemas que presenta no sólo a los pacientes que la padecen, sino a todo el sistema sanitario. La osteomielitis es una infección inflamatoria y destructiva que da lugar a la aparición de una cavidad encapsulada denominada secuestro, en cuyo interior quedan muestras de tejido óseo desvitalizado y un contenido purulento formado por células inflamatorias y microorganismos.

25

Hay muchos tipos de osteomielitis dependiendo de la duración, mecanismo de infección, porción del hueso afectado y otros factores, pero en todos ellos los microbios más comúnmente responsables de la osteomielitis son: *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pyogenes*, *Mycobacterium tuberculosis* y bacterias Gram-negativas (particularmente *Enterobacteriaceae*, incluyendo *Salmonella sp.* y *Pseudomonas aeruginosa*). Para combatirlos, los agentes antimicrobianos que se suelen emplear son fluoroquinolonas, clindamicina, rifampicina y cotrimoxazol por su

30

mejor penetración en el hueso. Los Beta-lactámicos, gluco péptidos y aminoglucósidos difunden < 20% por lo que sus dosis deben ser altas. También suele resultar eficaz la combinación de varios antibióticos para prevenir resistencia y para tratar infecciones mixtas.

5

El tratamiento convencional de este cuadro clínico incluye una doble aproximación médico-quirúrgica con el suministro de antibióticos durante periodos prolongados de tratamiento y extirpación de tejido óseo desvitalizado utilizando un material de relleno que estimule el crecimiento de nuevo tejido óseo. La extirpación del tejido necrosado es un procedimiento imprescindible, pero el suministro de antibióticos, por vía intravenosa y/o oral, durante 4 a 6 semanas presenta el inconveniente de distribuir los antibióticos por todo el cuerpo del paciente. Esto unido a la necesidad de dosis elevadas debido a la dificultad de que el antibiótico llegue al hueso, hace que los potenciales efectos secundarios sean más probables. Todo esto supone no sólo una molestia para el paciente sino un elevado coste económico.

15

Por todo ello, actualmente sigue siendo un reto plantear estrategias alternativas para el tratamiento de la osteomielitis. La liberación local y controlada de fármacos es una nueva modalidad terapéutica que se ha venido estudiando en los últimos años al permitir dosificar concentraciones elevadas de antibióticos en el punto de la infección evitando la toxicidad sistémica (S.K. Nandi et al. "Local Antibiotic delivery systems for the treatment of osteomyelitis – A review", *Materials Science and Engineering C* **29** (2009) 2478-2485). Como portadores de los antibióticos se han utilizado tanto materiales no-biodegradables como biodegradables.

25

Dentro de los materiales no-biodegradables, el más utilizado es el polimetilmetacrilato, PMMA, (H. van de Belt et al. "Infection of orthopaedic implants and use of antibiotic-loaded bone cements" *Acta Orthop Scand* **72** (2001) 557-571) en el que se han introducido antibióticos como gentamicina (K. Klemm "The use of antibiotic-containing bead chains in the treatment of chronic bone infections", *Clinical Microbiology and Infectious Diseases* **7** (2001) 28-31) o vancomicina (K. Shinsako et al. "Effects of bead size and polymerization in PMMA

30

bone cement on vancomycin release” *Bio-Medical Materials and Engineering* **18** (2008) 377-385). Aunque la combinación PMMA – antibiótico para el tratamiento de la osteomielitis resulta eficaz, su no-biodegradabilidad hace que estos sistemas deban ser retirados en un segundo procedimiento quirúrgico, con los inconvenientes que esto
5 plantea tanto para el paciente como para el sistema sanitario.

En cambio, los materiales biodegradables, además de permitir concentraciones elevadas de agentes antibióticos en el sitio del implante, no requieren de una segunda intervención para ser retirados. Adicionalmente, y como valor añadido, el implante
10 biodegradable puede ser utilizado como un material de relleno que ocupe la zona donde estaba el tejido óseo necrosado, y a medida que se vaya degradando, vaya surgiendo la formación de nuevo tejido óseo y guiando la reparación. Para conseguir este efecto, el material utilizado para el implante debe presentar capacidad regenerativa. Esta aproximación es a lo que tiende la investigación clínica actual, en lo
15 que se viene llamando medicina regenerativa. Dentro de los materiales biodegradables, se han utilizado diversos materiales como esponjas de colágeno impregnadas con gentamicina (T. Ipsen “Gentamicin-collagen sponge for local applications” *Acta Orthop Scand* **62**(6) (1991) 592-594), polímeros derivados del ácido láctico con quinolonas fluoradas como pefloxacina (K.Kaellakopoulou
20 “Treatment of experimental osteomyelitis caused by methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* with a biodegradable lactic acid polymer releasing pefloxacin” *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* **46** (200) 311-314), biocerámicas como cementos de hidroxiapatita, cementos de brushita o xerogel de apatita donde se introduce vancomicina (P.J. Ping et al. “Comparing the efficacy of three bioceramic
25 matrices for the release of Vancomycin hydrochloride” *Journal of Biomedical Materials Research Part B-Applied Biomaterials* **93B**(1) (2010) 51-58) o biovidrios también con vancomicina (US 7,223,414). El documento EP1671661 describe un material sustitutivo óseo constituido por una mezcla compuesta de gránulos de sulfato de calcio dihidratado y carbonato de calcio que contiene uno o varios antibióticos
30 eficaces contra la osteomielitis que se liberan retardadamente durante un periodo de varios días hasta dos semanas.

Muchos de los materiales que se utilizan como portadores para liberación controlada de fármacos se pueden utilizar como implantes óseos porque son biodegradables y biocompatibles pero algunos no tienen resistencia mecánica suficiente y sólo tienen propiedades osteoconductoras (actúan como soporte estructural en la formación y crecimiento de nuevo hueso) pero no tienen propiedades osteoinductivas (no promueven la fijación de las células específicas del tejido óseo) ni osteogénicas.

Por todo ello, con el fin de prevenir y/o tratar una posible infección ósea sería deseable obtener un material de relleno óseo que fuera biodegradable, biocompatible, con propiedades osteoconductoras, osteoinductivas y osteogénicas a la vez que permitiera la liberación controlada de agentes antimicrobianos.

Los materiales mesoporosos ordenados de base silíceo han suscitado gran interés como sistemas de liberación de fármacos desde que se emplearon por primera vez con este fin en el año 2001 (Vallet et al. "A new property of MCM-41. Drug delivery system" *Chemistry of materials* **13**(2) (2001), 308-311). Las razones de tal interés son sus propiedades estructurales y químicas: (1) alto volumen de poro, que permite el confinamiento de una gran cantidad de fármaco o agente bioactivo; (2) elevada área superficial, que implica un alto potencial para adsorción del fármaco; (3) distribución de poro ordenada, que favorece la homogeneidad y la reproducibilidad de la adsorción del fármaco y posterior liberación; y (4) alta densidad de grupos silanol en su superficie, que permite posibilidad de modificar químicamente de forma sencilla los poros de la pared permitiendo un mayor control de la liberación de fármacos (Vallet-Regí et al. "Mesoporous Materials for Drug Delivery" *Angewandte Chemie, Int. Ed.* **46** (2007) 7548-7558), (Manzano et al., "Drug delivery from ordered mesoporous matrices" *Expert Opin. Drug Deliv.* **6**(12) (2009) 1383-1400), (Manzano and Vallet-Regí, "New developments in ordered mesoporous materials for drug delivery" *J. Mater. Chem.*, **20** (2010) 5593-5604). Además, estos materiales pueden actuar como matrices celulares donde se pueden incorporar fácilmente proteínas, péptidos o factores de crecimiento que posteriormente se pueden liberar promoviendo la proliferación y diferenciación celular (Vallet-Regí et al., "Osteostatin-loaded bioceramics stimulate osteoblastic growth and differentiation", *Acta Biomaterialia* **6**

(2010) 797-803), (Vallet-Regí *et al.*, “The osteoinductive properties of mesoporous silicate coated with osteostatin in a rabbit femur cavity defect model” *Biomaterials* **31** (2010) 8564-8573). La combinación de estas características (estructurales, químicas y bioactivas) los convierte en materiales de gran interés biomédico, como demuestra
5 más de un centenar de publicaciones.

Actualmente, con el objeto de conseguir un materiales mesoporosos capaces de liberar fármacos a la vez que regenerar tejido óseo se sigue trabajando en tres direcciones: (1) funcionalización de su superficie a través de grupos orgánicos para realizar de forma
10 controlada la adsorción y posterior liberación de fármacos, (2) su macroporosidad para permitir a las células fijarse en el interior de los andamios y (3) la modificación química de su superficie para posibilitar uniones covalentes de péptidos y proteínas que favorezcan la regeneración ósea en la superficie externa del andamio (Manzano et al. “New developments in ordered mesoporous materials for drug delivery” *J. Mater.*
15 *Chem.*, **20** (2010) 5593-5604).

La presente invención se refiere a biocerámicas capaces de tratar una infección ósea mediante la liberación local de agentes antibacterianos al mismo tiempo que regeneran tejido óseo una vez implantadas.

20

DESCRIPCIÓN DE LA INVENCION

Breve descripción de la invención

25 En la presente invención se propone el empleo de materiales mesoporosos ordenados de sílice que, debido a su alta porosidad y elevada superficie específica, pueden adsorber y posteriormente liberar antibióticos para el tratamiento de la osteomielitis de forma modulada empleando determinados grupos funcionales anclados a la pared de la sílice mesoporosa mediante un sencillo procedimiento químico. Así, se pueden
30 obtener liberaciones más rápidas o más prolongadas en el tiempo, de una forma local en la zona afectada sin afectar zonas sanas del cuerpo del paciente. Incluso podrá ser posible diseñar con las matrices mesoporosas un transportador capaz de responder a

estímulos externos, de forma que se produzca la liberación de los fármacos cuando se desee, en lo que ha venido a llamarse *Smart Drug Delivery Systems*. Por los datos obtenidos hasta ahora, gracias al empleo de estos materiales se puede conseguir la liberación de altas concentraciones antibióticos a un tiempo corto y siempre por encima del “breakpoint”, lo que significa que desde el primer momento de la implantación, el sistema estará trabajando para eliminar la infección de una manera rápida y eficaz. Adicionalmente, como demuestra esta invención, se puede incluir cualquier combinación de antibiótico dentro de los poros del material, lo que permitirá el desarrollo de vectores de liberación “a la carta”, donde se pueda seleccionar de forma individualizada en función del paciente y/o tipo de infección el tipo de antibióticos con el que trabajar. Esta tecnología va en la línea de la empleada por las grandes compañías farmacéuticas en la actualidad, donde las terapias individualizadas y los tratamientos se ajustan cada vez más a las características del paciente. Como valor añadido, dentro de los poros, y en combinación con los antibióticos, se puede añadir un péptido inhibidor del *quorum sensing* bacteriano denominado RIP (*RNA Inhibiting Peptide*), que es capaz de interferir en la creación de la biopelícula que las bacterias desarrollan a su alrededor para protegerse, y de esta forma hacer más eficaces los tratamientos antibacterianos.

De esta forma se consigue un material de relleno que, además de luchar contra la infección de una forma rápida y eficaz, va a estimular el crecimiento de nuevo tejido óseo que puede ser modulado en función de los grupos funcionales con los que se cubra la biocerámica. Esta tecnología permitirá practicar la resección de la zona necrosada e implantación de un material que favorezca la regeneración de hueso, por lo que entraría dentro de la tecnología que ha venido a llamarse Biomedicina Regenerativa, y que está adquiriendo muchísimo interés en los últimos años dentro de la biomedicina.

Descripción detallada de la invención

La presente invención se refiere al empleo de ciertas biocerámicas para el tratamiento de la infección de tejido óseo. Concretamente se propone la utilización de materiales mesoporosos ordenados de base silícea, que han sido el foco de numerosas

investigaciones para su empleo de sistemas de liberación controlada de fármacos debido a sus magníficas propiedades físico-químicas. Concretamente, sus propiedades texturales tales como el alto volumen de poro, elevada superficie específica y la distribución ordenada de esa red de poros, han potenciado su empleo en el diseño de sistemas de liberación de fármacos. Adicionalmente, la alta concentración de grupos silanol en la superficie de estos materiales permite el rápido y sencillo anclaje de distintos grupos funcionales, como ha sido ampliamente descrito en la bibliografía (M. Froba *et al.*, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2006, 45, 3216-3251), para tener un mayor control en la liberación de los fármacos y en la cinética de regeneración ósea.

10

De esta forma, la presente invención propone el uso de estos materiales para el tratamiento de la osteomielitis, puesto que su alta porosidad y elevada superficie específica permite adsorber una gran cantidad de antibióticos para luego liberarlos de una forma modulada, en función de los requerimientos del paciente. En la presente invención se propone el empleo de la biocerámica SBA 15 para la adsorción de una combinación de tres antibióticos cuya actividad antimicrobiana ha sido ampliamente reconocida: vancomicina, linezolid y rifampicina.

De esta forma, cuando se requiera tratar un paciente con infección ósea, y tras la resección practicada por el cirujano del tejido desvitalizado, se propone implantar la biocerámica previamente mencionada cargada con la combinación de los tres antibióticos, de forma que se producirá una liberación de estos agentes farmacéuticos justo en el lugar de la infección, evitando los efectos secundarios de una administración sistémica durante un largo período de tiempo. Así, se conseguirán altas concentraciones de estos antibióticos en el lugar de la infección, por lo que desde el inicio de la implantación, las biocerámicas estarán luchando contra la infección de una forma rápida y eficaz.

Adicionalmente, y como valor añadido de este tipo de biocerámicas, se va a estimular el crecimiento de nuevo tejido óseo, produciéndose en un primer momento el relleno del hueco producido por la eliminación del hueso infectado, para después ir regenerándose el tejido óseo de una forma progresiva, como ha sido demostrado

recientemente por los inventores al recubrir sílice mesoporosa con osteostatina (Trejo *et al.*, *Biomaterials*, 2010, 31, 8564-8573). Así, al final del tratamiento, se espera tener tejido óseo neoformado con ausencia total de infección.

5 **Breve descripción de las figuras**

La Figura 1 describe la liberación de antibióticos (linezolid, rifampicina y vancomicina) desde una biocerámica porosa SBA-15 en función del tiempo.

La Figura 2 representa la actividad biológica de los tres antibióticos liberados desde la biocerámica porosa SBA-15 medida mediante método biológico: (a) rifampicina, (b) vancomicina y (c) linezolid.

Modo de realización de la invención

La invención se ilustra mediante el siguiente ejemplo, el cual no es limitativo de su alcance.

Ejemplo

Preparación del material mesoporoso ordenado A modo de ejemplo representativo, se puede preparar la biocerámica porosa SBA 15, que tiene una distribución ordenada hexagonal de poros con tamaños en entre los 6 y 8 nm, y superficies específicas entre 600 y 800 cm²/g. La síntesis de este tipo de biocerámicas sigue el método descrito por Zhao *et al.* (*J. Am. Chem. Soc.*, 1998, 120, 6024-6036) y está basada en el empleo de un surfactante que actuará a modo de plantilla y sobre el que se producirá la policondensación de la fuente de sílice. Concretamente se disuelve el surfactante Pluronic P123 (4 g) en 138 mL de agua y 10,3 mL de ácido clorhídrico. Se deja al aire a una temperatura de 35°C y con agitación continua hasta que el surfactante se disuelve completamente. A continuación, se añaden 8,2 mL de tetraetilortosilicato (TEOS), obteniendo así una composición molar de 1,0 TEOS: 0,017 P123: 208 H₂O: 3,4 HCl. Pasados unos minutos, se tapa y se deja reaccionar durante 24 horas a 35°C en un recipiente de teflón sellado. Después de este tiempo se introduce en una estufa a 100°C durante otras 24 horas. El material resultante se filtra y se deja secar 24 horas a

60°C. La eliminación del surfactante se lleva a cabo mediante un método de extracción ampliamente descrito, en el que por cada gramo de muestra a extraer se preparan 100 mL de una disolución de etanol absoluto acidificado con HCl. Se pone en contacto la disolución con el material y se mantuvo a reflujo a 80°C durante 5 horas. Pasado ese tiempo se filtra y se repite el proceso otras cinco veces para eliminar la mayor cantidad de surfactante posible.

Carga de los antibióticos en el material mesoporoso

Una vez seco el material, se procede a la carga con tres antibióticos distintos: linezolid, rifampicina y vancomicina. Para ello, los antibióticos se cargan en pastillas de 150 mg de SBA 15 mediante la introducción de cada una de las pastillas en una solución compuesta por 1/3 vol. de la solución "stock" del antibiótico y 2/3 vol. de una solución estéril tamponada con tampón fosfato (PBS, Sigma-Aldrich). Las disoluciones stock de cada uno de los antibióticos es de una concentración de 1 mg/mL. Para la combinación de dos antibióticos, la solución de carga se prepara con 1/3 vol. de cada uno de los antibióticos y 1/3 vol. de PBS. Y para la combinación de todos los antibióticos, las piezas de 150 mg de SBA 15 se sumergen en una solución compuesta de 1/3 vol. de disolución stock de cada uno de los antibióticos. En todos los casos, las piezas incluidas en la disolución de carga son incubadas a 4°C bajo agitación. Tras 24 horas, las piezas se transfieren a una nueva placa y secadas a 4°C. Tras esto, las piezas se conservan a 4°C hasta que se lleva a cabo la liberación.

Liberación de antibióticos *in vitro*

La liberación de los tres antibióticos *in vitro* se muestra en la Figura 1, observándose que se libera una gran cantidad de antibióticos en un corto espacio de tiempo, lo que producirá un choque presumiblemente muy efectivo contra la infección bacteriana. De hecho, la concentración de los antibióticos instantes después del comienzo de los estudios de liberación está siempre por encima del "breakpoint" para cada uno de los antibióticos, lo que quiere decir que desde el inicio, los fármacos son efectivos y comienzan a eliminar las bacterias causantes de la infección.

Asimismo, al evaluar la actividad de los antibióticos liberados mediante el método biológico, resulta evidente que los antibióticos liberados son eficaces *in vitro* (Figura 2).

REIVINDICACIONES

- 5 1. Material biocerámico que contiene antibiótico con liberación controlada de agentes bioactivos caracterizado porque comprende un material mesoporoso ordenado de sílice, uno o varios antibióticos indicados para el tratamiento de la osteomielitis y, de forma opcional, un péptido inhibidor del *quórum sensing* bacteriano.
- 10 2. Material biocerámico que contiene antibiótico con liberación controlada de agentes bioactivos, según reivindicación 1, donde el material ordenado de sílice es SBA-15.
- 15 3. Material biocerámico que contiene antibiótico con liberación controlada de agentes bioactivos, según reivindicaciones anteriores, donde el antibiótico es rifampicina, vancomicina, linezolid o una combinación de ellos.
- 20 4. Material biocerámico que contiene antibiótico con liberación controlada de agentes bioactivos donde el péptido inhibidor es RIP (*RNA Inhibiting Peptide*).
5. Uso del material biocerámico definido en las reivindicaciones 1-4 en la elaboración de un implante óseo para el tratamiento de la osteomielitis.

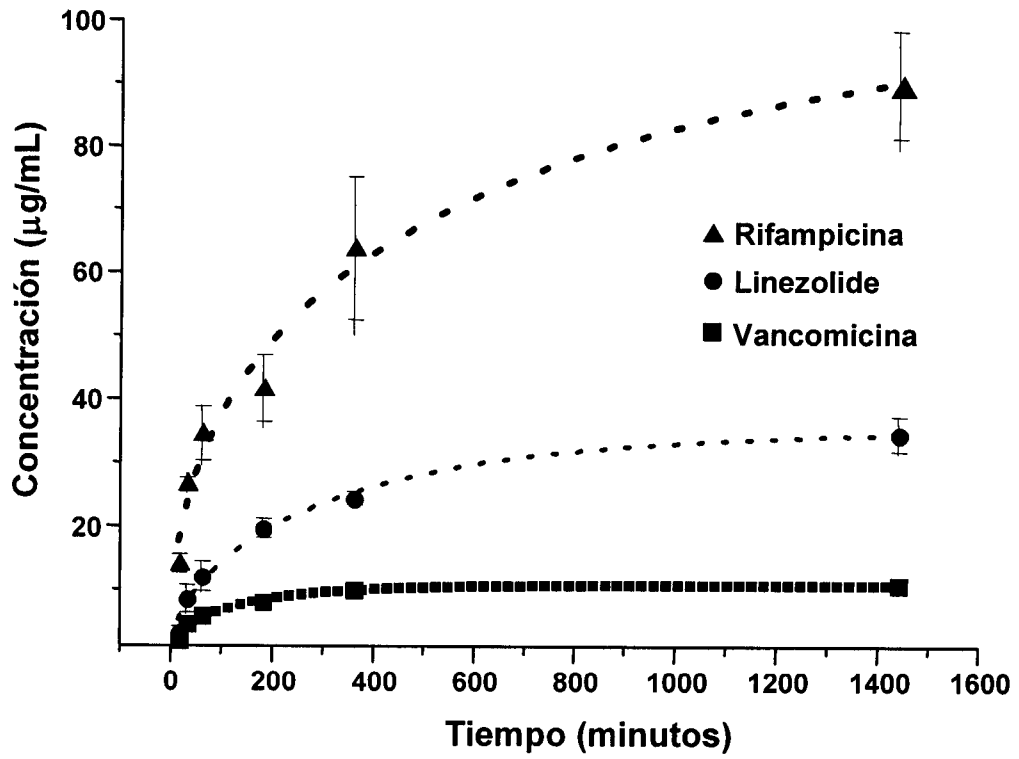
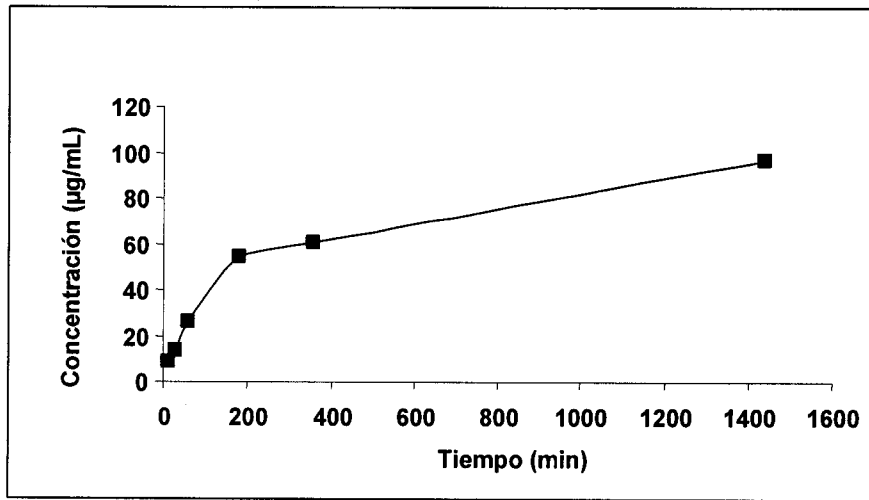
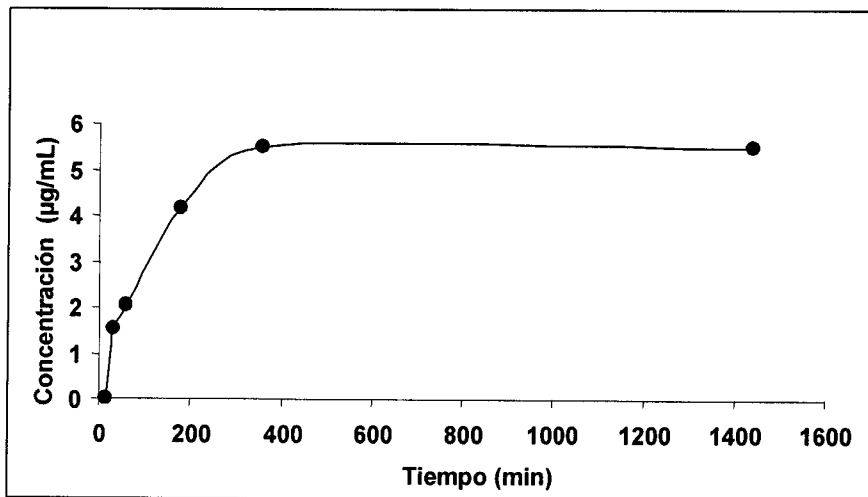


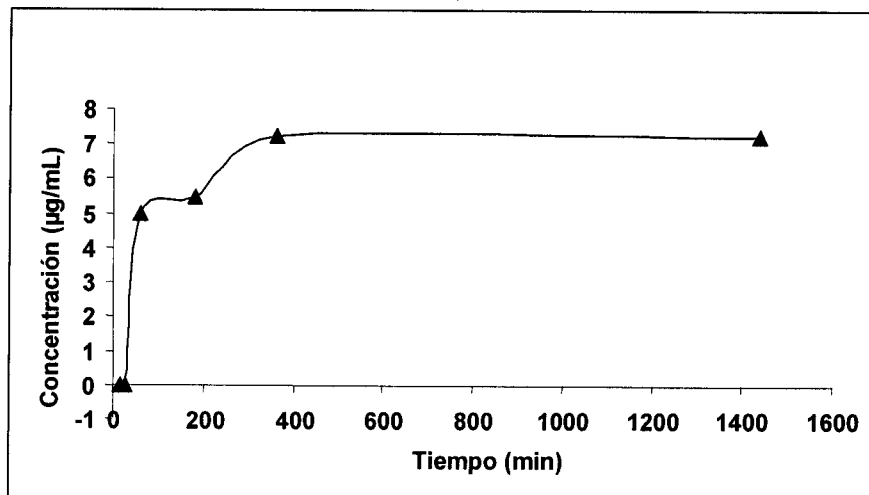
FIGURA 1



(a)



(b)



(c)

FIGURA 2