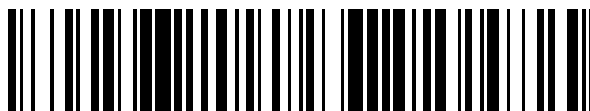


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 608 695**

51 Int. Cl.:

A61L 27/30 (2006.01)

A61L 27/32 (2006.01)

A61L 27/54 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **03.06.2011** **E 11168635 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **12.10.2016** **EP 2529763**

54 Título: **Procedimiento para la obtención de un revestimiento de implante e implante correspondiente**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
12.04.2017

73 Titular/es:

WALDEMAR LINK GMBH & CO. KG (100.0%)
Barkhausenweg 10
22339 Hamburg, DE

72 Inventor/es:

LINK, HELMUT D.

74 Agente/Representante:

LEHMANN NOVO, María Isabel

ES 2 608 695 T3

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

DESCRIPCIÓN

Procedimiento para la obtención de un revestimiento de implante e implante correspondiente

La invención se refiere a un procedimiento para la obtención de un revestimiento de implante y a un implante correspondiente. Los implantes se deben emplear en la medicina humana y veterinaria para el tratamiento de defectos óseos, y comprenden implantes tanto temporales, como también permanentes. En el caso del implante se puede tratar, a modo de ejemplo, de una prótesis que permanece en el cuerpo, una denominada endoprótesis.

Cualquier implante médico representa un cuerpo extraño para el portador del implante, y por lo tanto ocasiona una interacción biológica compleja en los más diversos planos. Una de las reacciones más importantes del cuerpo es la inclusión de células madre osteógenas en la superficie del implante, la denominada osteoconducción. En este caso, en un primer paso la superficie del implante absorbe fibrinógeno, al que se adhieren plaquetas sanguíneas, que liberan por su parte factores de crecimiento osteógenos activados, y conducen a una migración de células madre osteógenas al implante, más exactamente a la superficie del implante. Las células madre osteógenas secretan una matriz ósea orgánica, que se mineraliza mediante deposiciones de fosfato de calcio. En el caso ideal, el implante está unido sólidamente al hueso tras osteoconducción, que concede estabilidad primaria completada, y osteointegración, que concede estabilidad secundaria.

Es sabido que la rugosidad de la superficie del implante influye sobre el proceso de osteoconducción, yendo acompañada la rugosidad creciente, a modo de ejemplo debido a revestimiento del implante por medio de una capa delgada de fosfato de calcio, de una mejor osteointegración. Los primeros resultados experimentales en animales muestran una mejor osteointegración de los implantes resvestidos con fosfato de calcio en comparación con implantes de control no revestidos (Junker et al., Effects of implant surface coatings and composition on bone integration: a systematic review. Clinical Oral Implants Research, Volume 20 Issue Supplement 4: 185-206, September 2009). Apparently, el fosfato de calcio presenta acción tanto osteoconductiva, como también osteoinductiva, es decir, sirve por una parte como estructura de apoyo para los osteoblastos, y por otra parte favorece la regeneración del hueso, es decir, la infiltración del implante en el hueso. Además, el revestimiento de fosfato de calcio enmascara el implante artificial, de modo que ya no se identifica como cuerpo extraño.

Por la práctica clínica se sabe igualmente que cualquier implante es una base preferente para el asentamiento de bacterias. Determinadas bacterias, como *Staphylococcus aureus*, son aptas para formar sobre el implante una biopelícula de mucosa extracelular, en la que se forman y se multiplican microcolonias bacterianas, hasta que la biopelícula ha revestido el implante total. Con infección bacteriana creciente, que se puede extender durante años, y frecuentemente va acompañada de un aflojamiento del implante, en los casos menos frecuentes tiene éxito un tratamiento sistémico con antibióticos, ya que la biopelícula forma un "muro protector" para las colonias bacterianas, tras el cual no se ajustan en sí mismas concentraciones de antibiótico eficaces desde el punto terapéutico en el caso de aplicación sistémica de antibióticos de dosificación elevada. Los antibióticos administrados sistémicamente tampoco alcanzan apenas el entorno del implante, ya que el tejido en el implante está frecuentemente cicatrizado, y por lo tanto mal vascularizado. Como resultado debe tener lugar un saneamiento quirúrgico, es decir, el implante se debe eliminar y la infección bacteriana se debe tratar in situ.

Para asegurar un nivel activo de antibióticos elevado en el implante, que previene una colonización debida a bacterias, y en especial una formación de biopelícula, y para contrarrestar una infección bacteriana, subsiguiente en caso dado, es útil revestir el implante con antibióticos. Por el estado de la técnica es conocido aplicar antibióticos por medio de agentes aglutinantes, o alojados en una matriz orgánica sobre la superficie porosa del implante como capa, estando el implante revestido en toda su superficie (Moskowitz et al., The effectiveness of the controlled release of gentamicin from polyelectrolyte multilayer in the treatment of Staphylococcus aureus infection in rabbit bone model, Biomaterials (2010) volumen 31, tema 23: 6019-6030, Agosto 2010; Vester et al., Gentamycin delivered from a PDLLA coating of metallic implants In vivo and in vitro characterisation for local prophylaxis of implantrelated osteomyelitis, Injury 2010: 1053-1059; DE 10 2005 002 703).

La invención tiene por misión crear implantes médicos que cicatricen con el hueso del modo más libre de infección posible, y bajo formación de una unión sólida.

El problema consiste en especial en desarrollar un revestimiento de implante antibiótico que libere por una parte cantidades eficaces de antibióticos localmente en la interfase entre implante y tejido, constituido por un revestimiento de antibióticos correspondiente (objetivo 1), pero, por otra parte, no se oponga al acceso a la capa cubriente a base de fosfato de calcio y/o carbonato de calcio (objetivo 2), situada bajo el revestimiento de antibióticos, de acción osteoinductiva y osteoconductiva.

Este conflicto de objetivo irresoluble a primera vista se resuelve sorprendentemente con la solución según la invención de las características de las reivindicaciones independientes. En las respectivas reivindicaciones subordinadas se indican perfeccionamientos ventajosos y convenientes.

- 5 Está previsto un procedimiento para la obtención de un revestimiento sobre un implante médico y un implante correspondiente, que comprende el revestimiento de al menos una parte de la superficie del implante médico con una capa cubriente osteoinductiva y/u osteoconductiva a base de fosfato de calcio y/o carbonato de calcio, estando previsto según la invención que la capa osteoinductiva y/u osteoconductiva con un producto activo antibiótico soluble en medio acuoso, de modo que se formen manchas sobre la capa cubriente osteoinductiva y/u osteoconductiva bajo liberación de espacios intermedios.
- 10 Con el procedimiento según la invención y el implante obtenido según este procedimiento se posibilita evitar el conflicto de objetivos citado anteriormente, y combinar entre sí en toda su extensión las ventajas de una capa de antibiótico con una capa osteoinductiva y/u osteoconductiva a base de fosfato de calcio y/o carbonato de calcio, lo que conduce en resultado a una cicatrización exenta de infección del implante, bajo formación de una unión implante-hueso sólida.
- 15 El revestimiento en forma de manchas de la capa osteoinductiva y/u osteoconductiva en el ámbito de la presente invención significa que la capa cubriente está dotada de puntos sobre los que se ha aplicado el producto activo antibiótico, o bien la capa o matriz que porta el producto activo. Por consiguiente, las zonas descubiertas entre las manchas no presentan producto activo antibiótico. En el sentido de la invención, el revestimiento en forma de manchas está constituido por un colectivo de manchas aisladas, o bien zonas descubiertas de diferentes
- 20 dimensiones y formas. Las manchas cubren con el producto activo antibiótico preferentemente entre un 1% y un 95%, preferentemente entre un 5% y un 90%, de modo más preferente entre un 10% y un 85%, de modo más preferente entre un 15% y un 80%, de modo más preferente entre un 20% y un 75%, de modo más preferente entre un 25% y un 75%, de modo más preferente entre un 30% y un 70%, de modo más preferente entre un 35% y un 65%, de modo más preferente entre un 40% y un 60%, de modo más preferente entre un 45% y un 55%, de modo
- 25 más preferente aproximadamente un 50% de la capa cubriente osteoinductiva y/u osteoconductiva situada por debajo. El tamaño de las manchas puede variar, obteniéndose, en el caso de una carga en forma de gotas de la capa cubriente osteoinductiva y/u osteoconductiva, preferentemente manchas con un diámetro de 0,5-20 mm, 0,5-15 mm, 0,5-10 mm, 0,5-5 mm, 0,5-4 mm, 0,5-3 mm, 0,5-2 mm, 0,5-1 mm, 1-20 mm, 1-15 mm, 1-10 mm, 1-5 mm, 1-4 mm, 1-3 mm, 1-2 mm. El diámetro medio de mancha se puede situar en un intervalo de 0,75-20 mm, 1-20 mm, 2-15 mm, 3-10 mm y 4-5 mm. Los parámetros, citados anteriormente, de cubierta de superficie, como también tamaños de manchas, se pueden combinar entre sí.
- 30

Según una forma preferente de realización de la invención, la capa cubriente osteoinductiva y/u osteoconductiva a base de fosfato de calcio puede comprender hidroxilapatita. Hidroxilapatita es un biomaterial reabsorbible, que ya frecuentemente ha dado buen resultado como material para sustitución de huesos en la práctica, y se emplea en este contexto predominantemente como material de revestimiento para hacer uso de las ventajas de su acción osteoinductiva y osteoconductiva. No obstante, también se pueden utilizar otras capas de fosfato de calcio, a modo de ejemplo fosfato α - y/o β -tricalcico, fosfato tetracalcico, o mezclas de estas variantes, en caso dado con adiciones de óxido de calcio.

35

En el ámbito de la presente invención, en principio entra en consideración cualquier producto activo antibiótico que desarrolle su acción antibacteriana bajo condiciones de aplicación *in-vivo*, es decir, en especial a temperatura corporal y en medio acuoso. En la práctica médica se han impuesto en especial antibióticos de aminoglicósido, preferentemente gentamicina y ampicacina, pero también apramicina, geneticina (G418), canamicina, netilmicina, neomicina, paromomicina, espectinomomicina, estreptomomicina, tobramicina; antibióticos de lincosamida, preferentemente clindamicina, lincomicina; antibióticos de cefalosporina, preferentemente cefuroxima y

40 cefoperazona; antibióticos de fluorquinolonas, preferentemente ofloxazina; antibióticos de glicopéptido, preferentemente vancomicina; antibióticos de β -lactama, preferentemente ampicilina y sus correspondientes sales, en el combate de infecciones bacterianas.

45

Es especialmente relevante desde el punto de vista práctico el antibiótico de aminoglicósido gentamicina, que combate las cepas *Staphylococcus aureus*, especialmente significativas para infecciones que, en especial, también forman parte esencialmente en la formación del "muro protector" de biopelícula, como se expuso ya inicialmente. No obstante, ya que tampoco el espectro de acción antibiótico de gentamicina es completo, y existe en especial el peligro de resistencia a gentamicina heredada, es ventajoso un complemento de gentamicina mediante otros antibióticos. Las resistencias contra antibióticos empleados frecuentemente se pueden encontrar regularmente en especial en el sector sanitario, y frecuentemente solo se pueden combatir con éxito mediante combinación de varios

50 antibióticos con diferentes mecanismos de acción. De este modo, por ejemplo, se puede combinar gentamicina con el antibiótico de lincosamida clindamicina para actuar de manera sinérgica contra estafilococos, estreptococos y propionibacterias. La combinación de gentamicina y el antibiótico de cefalosporina cefuroxima presenta un espectro

55

de eficacia similar. Para prevenir infecciones por *Pseudomans* se puede recurrir a una combinación de gentamicina, antibióticos de fluorquinolonas ofloxazina o cefoperazona, y otros antibióticos de aminoglicósido amicacina. En la práctica clínica son de importancia especial igualmente las cepas *Staphylococcus aureus* (MRSA) resistentes a metilicina y *Staphylococcus epidermidis* (MRSE) resistentes a metilicina, que se presentan entretanto en hospitales en medida acrecentada, que se pueden combatir con una combinación de gentamicina, el antibiótico de glicopéptido vancomicina y el antibiótico de fluorquinolina ofloxazina, con perspectivas de éxito. En el caso de una infección *Enterococcus*, así como en el combate contra resistencias a vancomicina, es útil una combinación de vancomicina, gentamicina y el antibiótico de β -lactama ampicilina. Independientemente del empleo de antibióticos en el implante según la invención, puede ser igualmente ventajoso llevar a cabo una terapia con antibióticos acompañante sistémica de manera preventiva y/o tras la inserción del implante.

Según una forma preferente de realización de la invención, los antibióticos o sus sales en sí, o sobre un soporte, preferentemente un generador de capas (por ejemplo polímero), o alojados en una matriz, se adhieren sobre la capa osteoinductiva y/u osteoconductiva. El soporte o el generador de capas pueden estar constituidos, a modo de ejemplo, por ácido esteárico, ácido palmítico, ácido mirístico, ácido behénico, palmitato de miristilo, palmitato de cetilo o cerotinato de cetilo, que se adhieren convenientemente sobre superficies metálicas y de material sintético.

En el ámbito de la invención entra en consideración cualquier sal de antibiótico, incluyendo sales solubles en agua de gentamicina, de sisomicina, de netilmicina, de estreptomina, de tobramicina, de espectinomicina, de vancomicina, de ciprofloxacina, de moxifloxacina, de clindamicina, de lincomicina, de tetraciclina, de clorotetraciclina, de oxitetraciclina y de rolitetraciclina, siendo preferentes sales de gentamicina de ácido palmítico, de ácido láurico, de ácido esteárico, de ácido oleico, de ácido fenilbutírico, de ácido naftalen-1-carboxílico, o sulfatos de gentamicina.

Puede ser ventajoso asegurar la liberación de productos activos retardada deseada a través de una menor o mayor solubilidad del producto activo antibiótico en el medio acuoso, a modo de ejemplo mediante empleo de sales de antibiótico difícilmente o poco solubles en medio acuoso. A modo de ejemplo, en este caso cítense las sales de antibiótico del grupo de laurato de netilmicina, de dodecilsulfato de netilmicina, de miristato de netilmicina, de laurato de sisomicina, de miristato de sisomicina, de dodecilsulfato de sisomicina, de laurato de gentamicina, de miristato de gentamicina, de laurato de clindamicina, de laurato de amicacina, de miristato de amicacina, de dodecilsulfato de amicacina, de laurato de canamicina, de miristato de canamicina, de dodecilsulfato de canamicina, de laurato de vancomicina, de dodecilsulfato de vancomicina, de miristato de vancomicina, de teicoplanina de vancomicina, de laurato de tobramicina, de miristato de tobramicina, de dodecilsulfato de tobramicina, de laurato de ciprofloxacina, de miristato de ciprofloxacina, de teicoplanina de clindamicina, de gentamicina de ácido fusidínico, de sisomicina de ácido fusidínico, de netilmicina de ácido fusidínico, de estreptomina de ácido fusidínico, de tobramicina de ácido fusidínico, de espectinomicina de ácido fusidínico, de vancomicina de ácido fusidínico, de ciprofloxacina de ácido fusidínico, de moxifloxacina de ácido fusidínico, de clindamicina de ácido fusidínico, de lincomicina de ácido fusidínico, de tetraciclina de ácido fusidínico, de clorotetraciclina de ácido fusidínico, de oxitetraciclina de ácido fusidínico y de rolitetraciclina de ácido fusidínico. Las sales poco solubles se pueden disolver en disolventes orgánicos apropiados y aplicar con estas disoluciones, en caso dado bajo adición de un generador de capas o de una matriz de empaquetadura, sobre la capa cubriente osteoinductiva y/u osteoconductiva.

REIVINDICACIONES

- 1.- Implante médico que presenta en al menos una parte de su superficie un revestimiento con una capa cubriente osteoinductiva y/u osteoconductiva a base de fosfato de calcio y/o carbonato de calcio, caracterizado por que la capa cubriente osteoinductiva y/u osteoconductiva está recubierta en forma de manchas, bajo liberación de espacios intermedios sobre la capa cubriente osteoinductiva y/u osteoconductiva, con un producto activo antibiótico difícilmente o poco soluble en medio acuoso.
- 2.- Implante médico según la reivindicación 1, caracterizado por que la capa cubriente osteoinductiva y/u osteoconductiva a base de fosfato de calcio comprende hidroxiapatita.
- 3.- Implante médico según una de las reivindicaciones precedentes, caracterizado por que el producto activo antibiótico comprende al menos un antibiótico seleccionado a partir del grupo constituido por:
 - antibióticos de aminoglicósido, preferentemente gentamicina y amicacina,
 - antibióticos de lincosamida, preferentemente clindamicina, lincomicina;
 - antibióticos de cefalosporina, preferentemente cefuroxima y cefoperazona;
 - antibióticos de fluorquinolonas, preferentemente ofloxazina;
 - antibióticos de glicopéptido, preferentemente vancomicina;
 - antibióticos de β -lactama, preferentemente ampicilina,o sus sales.
- 4.- Implante médico según la reivindicación 3, caracterizado por que el antibiótico o sus sales se adhieren directamente o a través de un soporte, preferentemente un generador de capas polímero, sobre la capa osteoinductiva y/u osteoconductiva.
- 5.- Implante médico según una de las reivindicaciones 3 y 4, caracterizado por que las sales de antibiótico son sales de gentamicina de ácido palmítico, de ácido láurico, de ácido esteárico, de ácido oleico, de ácido fenilbutírico, de ácido naftalen-1-carboxílico, o sulfatos de gentamicina.
- 6.- Implante médico según una de las reivindicaciones precedentes, caracterizado por que el producto activo antibiótico difícilmente o poco soluble en medio acuoso es una sal de antibiótico seleccionada a partir del grupo de laurato de netilmicina, de dodecilsulfato de netilmicina, de miristato de netilmicina, de laurato de sisomicina, de miristato de sisomicina, de dodecilsulfato de sisomicina, de laurato de gentamicina, de miristato de gentamicina, de laurato de clindamicina, de laurato de amicacina, de miristato de amicacina, de dodecilsulfato de amicacina, de laurato de canamicina, de miristato de canamicina, de dodecilsulfato de canamicina, de laurato de vancomicina, de dodecilsulfato de vancomicina, de miristato de vancomicina, de teicoplanina de vancomicina, de laurato de tobramicina, de miristato de tobramicina, de dodecilsulfato de tobramicina, de laurato de ciprofloxacina, de miristato de ciprofloxacina, de teicoplanina de clindamicina, de gentamicina de ácido fusidínico, de sisomicina de ácido fusidínico, de netilmicina de ácido fusidínico, de estreptomina de ácido fusidínico, de tobramicina de ácido fusidínico, de espectinomicina de ácido fusidínico, de vancomicina de ácido fusidínico, de ciprofloxacina de ácido fusidínico, de moxifloxacina de ácido fusidínico, de clindamicina de ácido fusidínico, de lincomicina de ácido fusidínico, de tetraciclina de ácido fusidínico, de clorotetraciclina de ácido fusidínico, de oxitetraciclina de ácido fusidínico y de rolitetraciclina de ácido fusidínico.
- 7.- Implante médico según una de las reivindicaciones precedentes, caracterizado por que el recubrimiento en forma de manchas de la capa osteoinductiva y/u osteoconductiva con el producto activo antibiótico difícilmente o poco soluble en medio acuoso se efectúa mediante aplicación local bajo liberación de espacios intermedios sobre la capa osteoinductiva y/u osteoconductiva, preferentemente por medio de pulverización, aplicación gota a gota o aplicación por pipeta de una disolución o suspensión que contiene el producto activo antibiótico.
- 8.- Procedimiento para la obtención de un revestimiento sobre un implante médico, que comprende los pasos:
 - revestimiento de al menos una parte de la superficie del implante médico con una capa cubriente osteoinductiva y/u osteoconductiva a base de fosfato de calcio y/o carbonato de calcio,

- recubrimiento de la capa osteoinductiva y/u osteoconductiva con un producto activo antibiótico difícilmente o poco soluble en medio acuoso, de modo que se formen manchas sobre la capa cubriente osteoinductiva y/u osteoconductiva bajo liberación de espacios intermedios.

5 9.- Procedimiento según la reivindicación 8, caracterizado por que la capa cubriente osteoinductiva y/u osteoconductiva a base de fosfato de calcio hidroxilapatita.

10.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 8 y 9, caracterizado por que el producto activo antibiótico comprende al menos un antibiótico, seleccionado a partir del grupo constituido por:

- antibióticos de aminoglicósido, preferentemente gentamicina y ampicilina,

- antibióticos de lincosamida, preferentemente clindamicina, lincomicina;

10 - antibióticos de cefalosporina, preferentemente cefuroxima y cefoperazona;

- antibióticos de fluorquinolonas, preferentemente ofloxacina;

- antibióticos de glicopéptido, preferentemente vancomicina;

- antibióticos de β -lactama, preferentemente ampicilina,

o sus sales.

15 11.- Procedimiento según la reivindicación 10, caracterizado por que el antibiótico o sus sales se adhieren directamente o a través de un soporte, preferentemente un generador de capas polímero, sobre la capa osteoinductiva y/u osteoconductiva.

20 12.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 10 y 11, caracterizado por que las sales de antibiótico son sales de gentamicina de ácido palmítico, de ácido láurico, de ácido esteárico, de ácido oleico, de ácido fenilbutírico, de ácido naftalen-1-carboxílico, o sulfatos de gentamicina.

25 13.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 8-12, caracterizado por que el producto activo antibiótico difícilmente o poco soluble en medio acuoso es una sal de antibiótico seleccionada a partir del grupo de laurato de netilmicina, de dodecilsulfato de netilmicina, de miristato de netilmicina, de laurato de sisomicina, de miristato de sisomicina, de dodecilsulfato de sisomicina, de laurato de gentamicina, de miristato de gentamicina, de laurato de clindamicina, de laurato de ampicilina, de miristato de ampicilina, de dodecilsulfato de ampicilina, de laurato de canamicina, de miristato de canamicina, de dodecilsulfato de canamicina, de laurato de vancomicina, de dodecilsulfato de vancomicina, de miristato de vancomicina, de teicoplanina de vancomicina, de laurato de tobramicina, de miristato de tobramicina, de dodecilsulfato de tobramicina, de laurato de ciprofloxacina, de miristato de ciprofloxacina, de teicoplanina de clindamicina, de gentamicina de ácido fusidínico, de sisomicina de ácido fusidínico, de netilmicina de ácido fusidínico, de estreptomina de ácido fusidínico, de tobramicina de ácido fusidínico, de espectinomicina de ácido fusidínico, de vancomicina de ácido fusidínico, de ciprofloxacina de ácido fusidínico, de moxifloxacina de ácido fusidínico, de clindamicina de ácido fusidínico, de lincomicina de ácido fusidínico, de tetraciclina de ácido fusidínico, de clorotetraciclina de ácido fusidínico, de oxitetraciclina de ácido fusidínico y de rolitetraciclina de ácido fusidínico.

35 14.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 8-13, caracterizado por que el recubrimiento en forma de manchas de la capa osteoinductiva y/u osteoconductiva con el producto activo antibiótico difícilmente o poco soluble en medio acuoso se efectúa mediante aplicación local bajo liberación de espacios intermedios sobre la capa osteoinductiva y/u osteoconductiva, preferentemente por medio de pulverización, aplicación gota a gota o aplicación por pipeta de una disolución o suspensión que contiene el producto activo antibiótico.

40 15.- Implante médico obtenible según un procedimiento de las reivindicaciones 8-14.