

# Estabilidad de antibióticos en un portador de sulfato de calcio sintético para administración local

J.J. Cooper<sup>1</sup>, S.S. Aiken<sup>1</sup>, P.A. Laycock<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Biocomposites Ltd, Keele Science Park, Keele, Staffordshire, UK

## Objetivo

Las infecciones del sitio quirúrgico son un problema serio y creciente, particularmente con la creciente prevalencia de bacterias multiresistentes. La entrega local de antimicrobianos al sitio de la infección puede facilitar altas concentraciones, muchas veces los niveles bactericidas, a tejidos frecuentemente avasculares que son inaccesibles por métodos de entrega sistémica. Además, las altas concentraciones alcanzadas localmente pueden vencer la resistencia de un organismo a los niveles administrados sistémicamente.

El sulfato de calcio (100% puro) es altamente biocompatible, totalmente absorbible y se usa cada vez más para administrar antimicrobianos en los huesos y tejidos blandos.<sup>1,2,3</sup>. Libera toda la carga antibiótica a medida que se absorbe y no constituye un nido de infección a largo plazo. Cualquier cambio en la estructura molecular de los antibióticos contenidos podría afectar un cambio en su eficacia antimicrobiana. En este estudio, se investigó la estabilidad de los antibióticos contenidos en el portador de sulfato de calcio.

## Métodos

Los niveles de elución y la "huella digital" molecular de los antibióticos se determinaron mediante cromatografía líquida-espectrometría de masas (LC-MS). Una ventaja de usar esta técnica fue que se pudo confirmar la identidad de los antibióticos eluidos para determinar si se produjo algún cambio en la química del antibiótico.

Se investigaron vancomicina, gentamicina, tobramicina y rifampicina. Estos se mezclaron individualmente con un sulfato de calcio sintético (Stimulan® Biocomposites Ltd UK) en las concentraciones que se muestran en la Tabla 1, se formaron perlas hemisféricas y se investigó la elución en solución salina tamponada con fosfato (PBS) a 37 °C, durante un período de 42 días. Se utilizaron controles de estabilidad mediante los cuales se incubaron y analizaron tubos que contenían 4 ml de solución de antibiótico, utilizados para la calibración y las pruebas de LC-MS, junto con muestras de eluato para controlar cualquier cambio en la estructura molecular del antibiótico.

Las muestras de las perlas incubadas almacenadas durante un máximo de 42 días se analizaron mediante una prueba de susceptibilidad de difusión de disco (zona de inhibición) contra *Staphylococcus epidermidis* para determinar la eficacia de los antibióticos eluidos.

## Resultados

Los antibióticos fueron detectados y medidos utilizando su masa y productos de fragmentación. Para cada uno de los antibióticos probados, no se observó ningún cambio en la masa molecular entre el control y el antibiótico eluido hasta los 42 días. Las concentraciones eluidas de cada antibiótico excedieron la concentración inhibitoria mínima (MIC) para una variedad de patógenos comunes durante más de 42 días. Se observó una zona de inhibición (ZOI) alrededor de las perlas cargadas con antibiótico que se habían almacenado durante la duración máxima de 42 días, demostrando un efecto antimicrobiano. (Figuras 3-5)



Figura 1. Contenido del paquete de sulfato de calcio sintético

Concentraciones de antibiótico por 20 g de CaSO <sub>4</sub> en polvo	
gentamicina	240 mg
tobramicina	500 mg
vancomicina	900 mg
rifampicina	600 mg

Tabla 1. Concentraciones de antibióticos

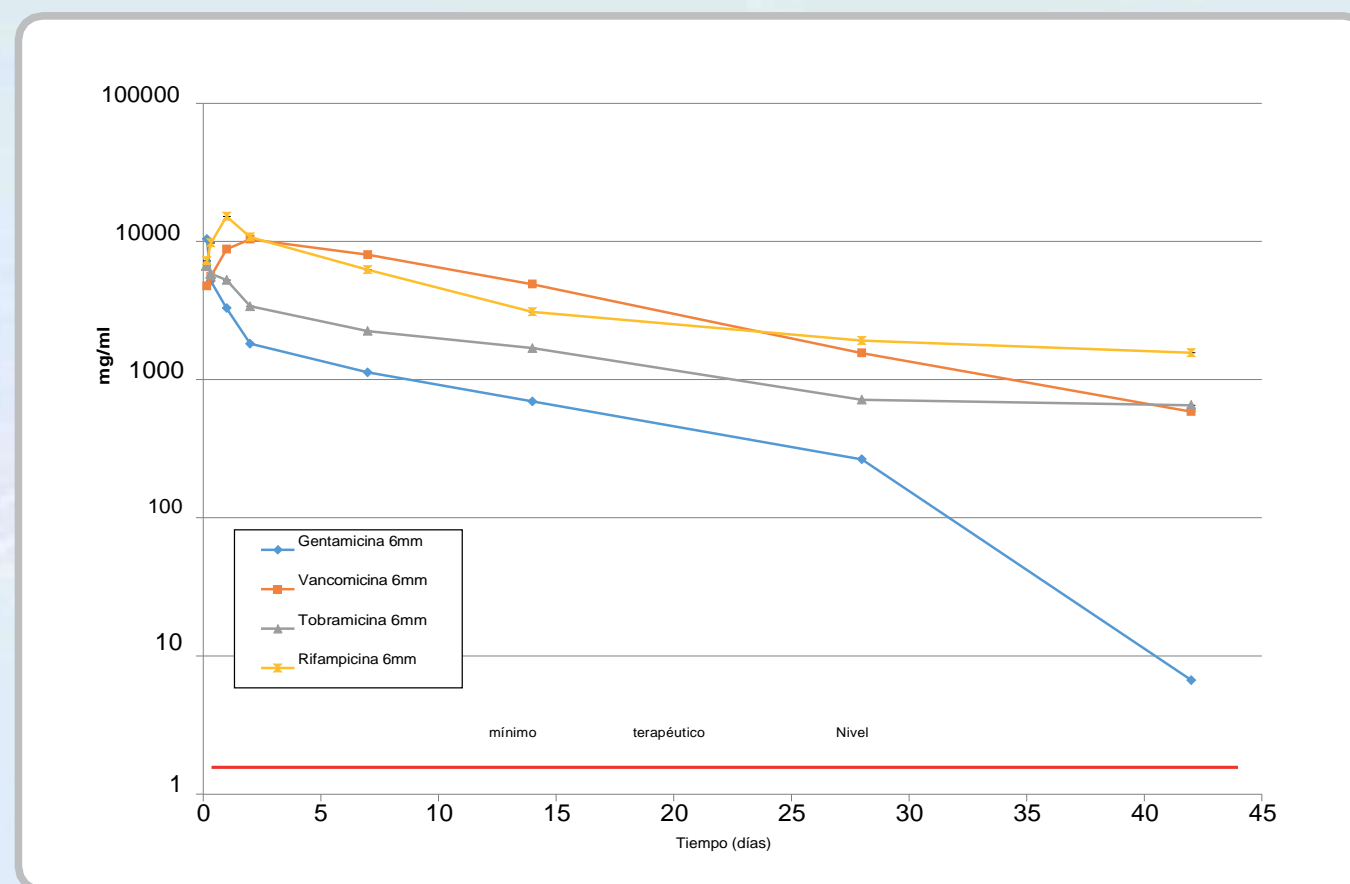


Figura 2. Elución de antibióticos a partir de sulfato de calcio sintético

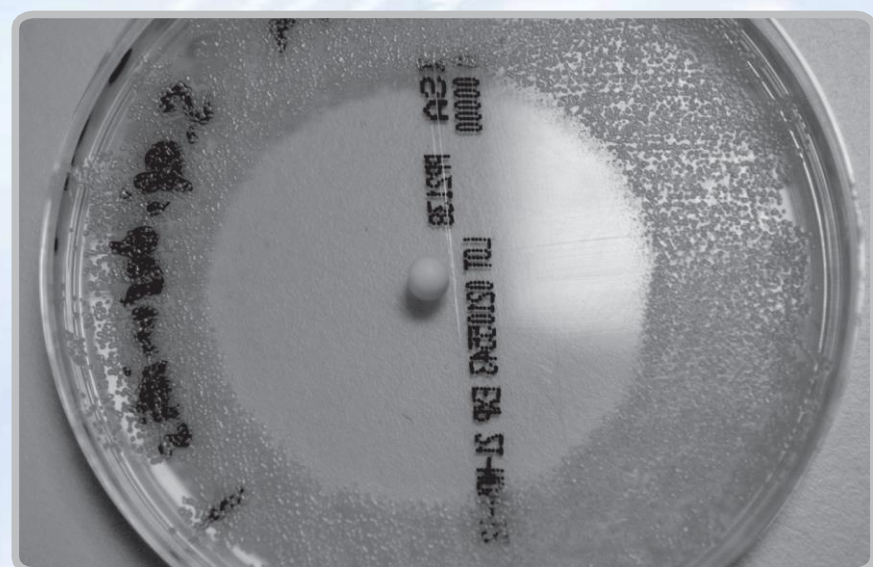


Figura 3. Zona de inhibición (ZOI) de microesferas de antibiótico cargadas con gentamicina después de 42 días de almacenamiento y 24 horas de incubación en *S. epidermidis*

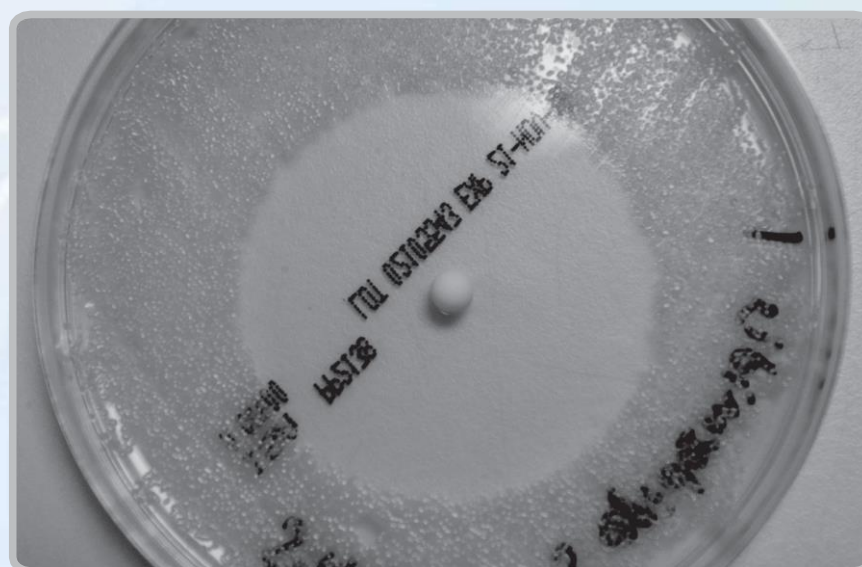


Figura 4. Zona de inhibición (ZOI) de microesferas de antibiótico cargadas con tobramicina después de 42 días de almacenamiento y 24 horas de incubación en *S. epidermidis*

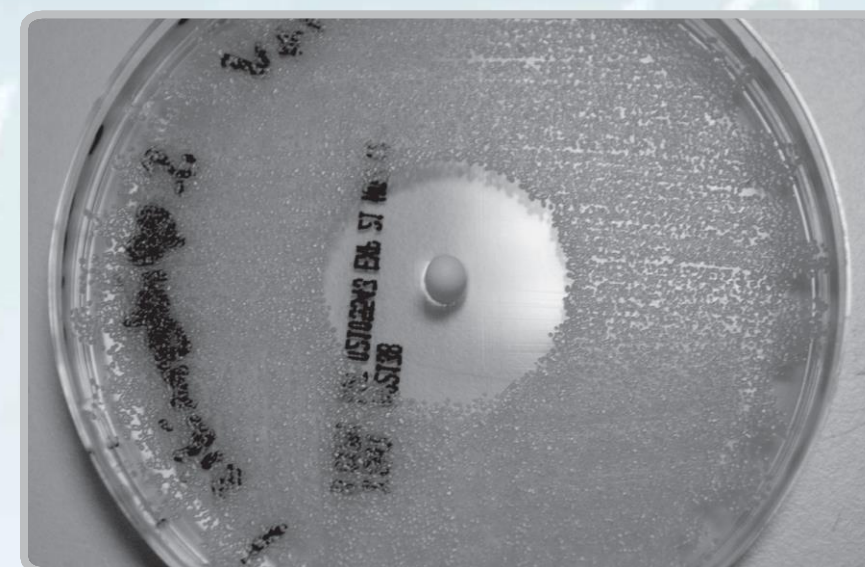


Figura 5. Zona de inhibición (ZOI) de microesferas de antibiótico cargadas con vancomicina después de 42 días de almacenamiento y 24 horas de incubación en *S. epidermidis*

## Conclusiones

La degradación del antibiótico, como por oxidación o hidrólisis, cambiaría la masa del antibiótico. La modificación que no afecta a la masa todavía se detectaría si los iones del producto fueran los mismos. Es poco probable que un cambio estructural en los antibióticos conduzca a una ruptura de iones idéntica. Se ha demostrado la estabilidad química y la eficacia de la vancomicina, la gentamicina, la tobramicina y la rifampicina contenidas en un vehículo de sulfato de calcio durante períodos de hasta 42 días.

## Referencias

- McPherson, EJ, MV Dipane y SM Sherif, Perlas de antibióticos solubles en el tratamiento de la infección de las articulaciones periprotésicas y la artroplastia de revisión. El uso de sulfato de calcio puro sintético (Stimulan®) Impregnado con Vancomicina y Tobramicina. Revisión Reconstructiva, 2013. 3(1): pág. 32-43.
- Gauland, C., Manejo local de la osteomielitis de las extremidades inferiores con desbridamiento quirúrgico y tabletas de antibióticos de sulfato de calcio sintético. Adv Skin Wound Care, 2011. 24(11): pág. 515-23.
- Swords, K., et al., A Preliminary Report on the Usage of an Intracorporeal Antibiotic Cast with Synthetic High Purity CaSO<sub>4</sub> for the Treatment of Infected Penile Implant. The Journal of Sexual Medicine, 2013(10): pág. 1162-1169.