



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 116 308**

51 Int. Cl.:
A61L 27/00 (2006.01)
A61L 29/00 (2006.01)
A61L 31/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA MODIFICADA

T5

86 Número de solicitud europea: **92121785 .7**
86 Fecha de presentación : **22.12.1992**
87 Número de publicación de la solicitud: **0550875**
87 Fecha de publicación de la solicitud: **14.07.1993**

54 Título: **Procedimiento para la producción de un dispositivo implantable a base de un material polímero, que contiene principios activos farmacéuticos.**

30 Prioridad: **31.12.1991 DE 4143239**

45 Fecha de publicación de la mención y de la traducción de patente europea: **16.07.1998**

45 Fecha de la publicación de la mención de la patente europea modificada BOPI: **01.12.2007**

45 Fecha de publicación de la traducción de patente europea modificada: **01.12.2007**

73 Titular/es: **Jörg Schierholz**
Neuer Trassweg 11
51427 Bergisch Gladbach, DE

72 Inventor/es: **Schierholz, Jörg**

74 Agente: **Elzaburu Márquez, Alberto**

ES 2 116 308 T5

DESCRIPCIÓN

Procedimiento para la producción de un dispositivo implantable a base de un material polímero, que contiene principios activos farmacéuticos.

Objeto de la presente invención es un procedimiento para la producción de un dispositivo implantable construido de antemano, según el preámbulo de la reivindicación 1.

Con frecuencia, los implantes ortopédicos son necesarios después de la extirpación de partes de huesos en pacientes de carcinoma o en pacientes con enfermedades reumáticas. Por lo tanto, sería ventajoso si tales implantes pudieran cargarse con principios activos, por ejemplo con agentes citostáticos o agentes antirreumáticos, tales como esteroides, para desplegar una correspondiente acción directamente en el sitio del implante. Con ello se podrían evitar las elevadas dosificaciones sistémicas de los principios activos para la consecución de altas dosis locales.

También en el marco de un implante de una anastomosis ("by-pass") a base de un material de cuerpo extraño es necesario reducir del 15 al 25% el contingente de complicaciones que son provocadas por obstrucciones trombóticas. En este caso, entran en consideración en primer lugar principios activos que disminuyen la agregación de los trombocitos, tales como, por ejemplo, el ácido acetilsalicílico. Estos medicamentos tienen que administrarse también durante prolongados períodos de tiempo. En el caso de los pacientes de anastomosis, está adicionalmente indicado liberar adicionalmente vasodilatadores, con los que se mejora el balance del oxígeno del corazón lesionado. En tal caso, entran en consideración en especial nitratos, tales como nitrato de glicerol, nitratos de isosorbida en la forma mono o di.

Ahora como antes, un gran problema en la medicina clínica es la prevención de infecciones en pacientes que tienen que llevar implantes duraderos o implantes durante largo tiempo, tales como catéteres. Así, desde hace algunos años, los estafilococos coagulasa-negativos son en medida creciente los principales causantes de las infecciones por cuerpos extraños (las llamadas infecciones plásticas). Estas bacterias, consideradas durante mucho tiempo no patógenas, desempeñan en parte el papel principal en la infección de electrodos de marcapasos, prótesis de articulaciones y todas las clases posibles de catéteres. Para la terapia de estas infecciones por cuerpos extraños es necesaria la separación del implante, puesto que una quimioterapia sistémica con antibióticos sola no es eficaz, ya que se tienen que emplear dosis fisiológicamente elevadas del antibiótico apropiado para el aniquilamiento de las bacterias.

El primer paso de la colonización de la superficie del cuerpo extraño después del implante es la adhesión del germen, preferiblemente sobre defectos superficiales. Transcurridas algunas horas de la adhesión, con la proliferación de las bacterias se puede llegar a la producción de mucílago extracelular, que representa un fuerte impedimento de penetración para el antibiótico aplicado por vía sistémica. Por la reforzada multiplicación de los gérmenes sobre la superficie polímera se puede llegar en el curso del tiempo a una bacteriemia séptica. Para impedir la multiplicación de los gérmenes en la superficie y, con ello, evitar la causa de la infección por cuerpos extraños, se tiene que proporcionar en el momento de la adhesión de las bacterias un antibiótico fuertemente activo. Esto se puede conseguir por la incorporación de un agente quimioterapéutico apropiado en la matriz polímera, siempre que el agente terapéutico pueda también difundirse hacia afuera desde la matriz polímera. En este caso, la liberación del antibiótico se puede entonces prolongar durante un mayor período de tiempo, con el fin de que se impida durante un período de tiempo correspondientemente más prolongado la adhesión o la proliferación de las bacterias sobre el polímero.

El documento DE-A-34 29 038 se refiere a un depósito resorbible de principio activo, a base de colágeno, caracterizado porque un colágeno reconstituido, con estructura de fluido o de esponja, se carga con un antibiótico de aminoglicósido y un polímero biorresorbible con carácter polianiónico.

También el documento DE-A-33 34 595 se refiere a un depósito resorbible de principio activo, a base de colágeno, que está caracterizado porque un colágeno, en el que están contenidos ampliamente el depósito y la estructura del material natural, está cargado con un antibiótico de aminoglicósido y un polímero biorresorbible con carácter polianiónico.

El documento DE-A-31 26 273.2 se refiere a un procedimiento para la preparación de un material cerámico de fosfato tricálcico para huesos y a un cuerpo moldeado de material cerámico de fosfato tricálcico preparado según dicho procedimiento, con una microporosidad o macroporosidad para una absorción aumentada de un antiséptico, de un agente quimioterapéutico o de un microbicida de amplio espectro, y con un revestimiento externo para una liberación prolongada del principio activo, obteniéndose la microporosidad o la macroporosidad mediante sustancias inorgánicas y/u orgánicas formadoras de microporos o de macroporos, tales como azúcar, bicarbonato amónico y/o carbaminato amónico, hidrógeno-fosfato cálcico y similares, añadidas antes del proceso de coadura del material cerámico. Después del proceso de coadura, el cuerpo moldeado de material cerámico conformado se impregna con un antiséptico, un agente quimioterapéutico o un microbicida de amplio espectro y, a continuación, para la consecución de una liberación retardada del antiséptico, del agente quimioterapéutico o de un microbicida de amplio espectro para dar un tiempo de liberación predeterminado, se reviste con un polímero en diferentes espesores de capa, ajustados exactamente al tiempo de liberación predeterminado.

El documento DE-A-20 22 117 se refiere a un procedimiento para la preparación de estuches para huesos a base de resina acrílica, en especial para la unión firme de implantes de cuerpos extraños, tales como articulaciones artificiales, con los huesos asociados a estos implantes de cuerpo extraño y que los contienen, en el que una resina acrílica polímera

en forma de polvo, tal como poli(metacrilato de metilo), se mezcla con una resina acrílica monómera líquida, tal como metacrilato de metilo, para dar una sustancia elaborable y amasable que se endurece por la polimerización del monómero, y que está caracterizado porque el monómero en forma de polvo se mezcla con un antibiótico en forma de polvo, tal como gentamicina, antes de la mezclado con el monómero líquido.

5 El documento DE-A-39 30 039 se refiere a una disposición de catéteres preventiva de infecciones, con un catéter que tiene un tubo de cánula rígido o flexible, con una pieza de conexión prevista en el extremo posterior, que está caracterizado porque, mediante un dispositivo de carga y de aspiración aplicable a la pieza de conexión, está lleno con uno o varios depósitos de principio activo con un volumen total que corresponde al volumen de carga del catéter, eventualmente con añadidura del volumen de las piezas intermedias, en especial de una llave de tres vías, estando completamente lleno este volumen y al menos uno de los depósitos de principio activo con una sustancia que contiene al menos un antibiótico, un agente quimioterapéutico o un agente antiviral, con preferencia un aminoglicósido, en especial gentamicina, en al menos concentraciones eficaces mínimas.

15 El documento WO 90/15586 describe polímeros bioerosionables para una entrega de medicamentos en los huesos. Los polímeros bioerosionables se descomponen completamente en productos de degradación no tóxicos y precisamente a lo largo de un período de tiempo clínicamente conveniente. Los polímeros bioerosionables, en especial polianhídridos, poliortoésteres, poli(ácidos glicólicos), poli(ácidos acéticos), y sus copolímeros, se utilizan para la entrega de las sustancias bioactivas, tales como antibióticos, agentes quimioterapéuticos, inhibidores de angiogénesis y factores de crecimiento de los huesos, para la entrega directamente en los huesos.

20 También por acoplamiento de antibióticos iónicos en superficies polímeras provistas de detergentes iónicos, tales como cloruro de benzalconio o cloruro de tridodecilamonio, se puede lograr un efecto antimicrobiano. Otras posibilidades resultan de revestimientos mediante compuestos de plata, complejos de plata y antibióticos, o compuestos de yodo. Pero en este caso, el antibiótico apropiado se realiza en la matriz polímera por mezclado del agente quimioterapéutico y del material sintético, durante la fabricación del correspondiente material.

30 El documento WO/89/04682 describe en general que los principios activos se pueden introducir en la correspondiente matriz polímera por hinchamiento previo de un polímero. El procedimiento se ejemplifica en un derivado antibiótico semisintético de la rifampicina B (Rifampina) y del fármaco hidrocloreto de clindamicina. En la página 8 se manifiesta entonces que la concentración está en el intervalo de 0,1% o más. Es contradictorio que, por un lado, en la página 3 se describe que el agente hinchante ("swelling agent") debe contener completamente disueltos uno o varios agentes antimicrobianos, mientras que la página 5 manifiesta que los principios activos podrían presentarse también como suspensiones coloidales o emulsiones. Por medio de suspensiones o emulsiones se pueden ajustar sólo revestimientos superficiales de los polímeros correspondientes.

40 El documento WO 87/03495 se refiere a dispositivos medicinales que están impregnados con una combinación de sustancias con actividad antimicrobiana, mediante la acción de un agente hinchante. Además, se describe que los dispositivos medicinales, consistentes en caucho de silicona, se tratan con rimactana (Rifampina USP) e hidrocloreto de cleocina (hidrocloreto de clindamicina) en cloroformo. De la leyenda de la Figura 5 en la página 16 se infiere que la cantidad de la incorporación ha sido en cada caso de aproximadamente 0,1%. Esto significa que la eficacia de la carga es muy similar a la que se describió en el documento WO 89/04682.

45 En muchos casos es desventajoso que en el proceso de producción de los polímeros resulten presiones y temperaturas elevadas. Por estos parámetros se modificaría fuertemente la estructura del depósito de principio activo previamente provisto y, con ello, la cinética de liberación del principio activo. Además, a ello se añade de manera agravante el hecho de que la mayoría de los principios activos farmacéuticos son sólo poco estables frente a tales influencias y el principio activo sería inactivado ya en el proceso de producción.

50 Por consiguiente, el problema técnico de la presente invención consiste en proporcionar un procedimiento para la fabricación de aparatos clínicos que posteriormente se han impregnado con principios activos farmacéuticos.

55 El procedimiento según la invención es un procedimiento para la producción de un dispositivo implantable construido de antemano, a base de un material polímero. El dispositivo contiene principios activos farmacéuticos, tratándose el dispositivo implantable construido de antemano durante un determinado período de tiempo con un disolvente orgánico, en el que el principio activo farmacéutico está presente simultáneamente o, después de un período de tiempo determinado, se trata con el implante previamente tratado, en el principio activo disuelto en un disolvente orgánico similar o igual y, acto seguido, se evapora el o los disolventes orgánicos y, después, eventualmente los implantes tratados se esterilizan. En un perfeccionamiento del estado conocido de la técnica, según la invención se emplea un disolvente orgánico y un material polímero, que tiene un coeficiente de Flory-Huggins (factor de interacción del polímero) de $0,30 < x < 0,605$ y/o una densidad de energía de cohesión δ similar a la del material polímero. El principio activo farmacéutico a incorporar tiene una densidad de energía de cohesión similar en relación con el polímero y el disolvente. Por las condiciones de evaporación del disolvente orgánico se determina el perfil de liberación del principio activo incorporado a la solución acuosa, lográndose en el caso de una separación rápida del disolvente, una liberación inicial lenta del principio activo desde la matriz polímera o, en el caso de una separación lenta del disolvente, una liberación inicial rápida del principio activo desde la matriz polímera.

Este problema técnico se resuelve mediante un procedimiento con las características de la reivindicación 1. La reivindicación subordinada 2 concierne a formas preferidas de realización del procedimiento según la invención.

El material polímero se hincha por el disolvente orgánico. Preferiblemente, el disolvente orgánico (agente hinchante) tiene un factor $X < 0,5$ (factor de interacción del polímero de Flory-Huggins) y una densidad de energía de cohesión similar a la del polímero. Es ventajoso utilizar como agente hinchante una sustancia química lo más atóxica posible, que deje en la matriz polímera una cantidad residual de disolvente lo más pequeña posible después de su separación. Los agentes hinchantes con un factor esencialmente inferior a 0,3 dan cantidades residuales de disolvente más bien elevadas. En virtud de estas relaciones, es ventajoso elegir un agente hinchante con un punto de ebullición bajo.

El principio activo farmacéutico a incorporar debería poseer al menos dos propiedades:

- una actividad suficiente para la indicación correspondiente, por ejemplo en el caso de antibióticos,
- una actividad antimicrobiana suficiente contra las especies causantes de la infección, eventualmente con amplio espectro de actividad,
- propiedades físico-químicas suficientes, tales como densidad de energía de cohesión similar en relación con el polímero y el agente hinchante, y un peso molecular no demasiado grande, para garantizar un coeficiente de difusión suficientemente grande en el polímero hinchado y también en el no hinchado.

Como polímeros entran en consideración los materiales sintéticos habitualmente utilizados en la práctica clínica. Éstos son en especial polietileno, polipropileno, polisiloxanos reticulados, poliuretanos, polímeros a base de acrilatos, celulosa y derivados de celulosa (suturas), policarbonatos, polímeros de tetrafluoroetileno y poli(tereftalatos de etileno). Los dispositivos implantables son en especial catéteres de todo tipo, lentes intraoculares, lentes de contacto e implantes similares preparables a partir de materiales sintéticos. Como principios activos farmacéuticos entran en consideración en especial antibióticos, tales como derivados de rifampicina o de gentamicina, agentes citostáticos, agentes antirreumáticos, tales como esteroides.

Para los sistemas de liberación controlada de la presente invención para la liberación local de agentes quimioterapéuticos, con las ventajas habituales en comparación con la aplicación sistémica, son también adecuados agentes citostáticos, puesto que en especial los efectos secundarios de estos principios activos sobre todos los tejidos de proliferación rápida son muy fuertes. Por lo tanto, un sistema de este tipo es apropiado en especial para el cuidado de pacientes con carcinomas de huesos con metastatización moderadamente avanzada. Como sustancias de este tipo entran en consideración ciclofosfamida, cisplatina, melfalona, metotrexato, adriamicina, bleomicina, vinblastina, así como vincristina, hormonas y antihormonas, por ejemplo en el caso de una plástica de mama en la posmenopausia con el antiestrógeno tamoxifeno y, según la diferenciación de receptores en el caso de una metastatización avanzada, con gestágenos y/o estrógenos. En el caso de carcinoma de próstata avanzado, no operable, con el antiandrógeno acetato de ciproterona o un antagonista de la hormona liberadora de LH, tal como buselerina, cetoconazol. Además, en el caso de poliartritis y de lupus eritematoso sistémico grave, pueden encontrar aplicación local azatioprina, y metotrexato en el caso de artritis psoriásica grave. En este caso, se pueden evitar también las lesiones sistémicas tales como nefrosis y hepatosis, pansitopenias, alopecias y náuseas.

TABLA 1

Sustancia	Agente hinchante	Polímero
Ciclofosfamida	etanol, cloroformo, tolueno, acetona, dioxano	PUR, PDMS, policarbonato, polietileno
Tamoxifeno	cloroformo, hexano	PDMS, PMMA, polietileno
Buselerina	metanol, etanol	PUR, policarbonato, celulosa
Cetoconazol	cloroformo, metanol	PDMS, PMMA, policarbonato, polietileno

En el caso de empleo de implantes ortopédicos a base de polímeros en el marco de enfermedades inmunológicas, no se elimina la dolencia causal ni el síntoma. Una liberación local de agentes antiflogísticos y/o de los llamados agentes terapéuticos de base proporciona aquí ayuda. Los agentes terapéuticos que entran en consideración son glucocorticoides, prednisona, prednisolona, metilprednisolona, triamcinolona, dexametasona, betametasona y fluocortolona, así como agentes antiflogísticos no esteroides, tales como derivados de ácidos arilacéticos (indometacina), derivados de ácidos arilpropiónicos (ibuprofeno), oxicama (piroxicam), derivados de pirazol (fenilbutazona), derivados de ácido antranílico (ácido flufenamínico) y ácido acetilsalicílico. Se recomienda liberar conjunta y adicionalmente antibióticos, para prevenir infecciones por cuerpos extraños, puesto que localmente se suprime el sistema inmunitario. Adicionalmente, en el caso de empleo de, en especial, glucocorticoides para la reducción local de la osteoporosis y para la estabilización de los huesos, se pueden liberar conjuntamente esteroides anabólicos y sales F. Como sustancia/agente hinchante y sistema polímero entran en consideración los mencionados en la siguiente exposición.

TABLA 2

Sustancia	Agente hinchante	Polímero
Diclofenac	DMF, etanol	PUR, policarbonato
Indometacina	cloroformo	PDMS, PMMA*
Ibuprofeno	cloroformo, etanol, acetona, éter	PDMS, PMMA*, Teflon*
Piroxicam	metanol	PUR, policarbonato, Celulosa*
Fenilbutazona	cloroformo, acetona	PDMS, PMMA*
Ácido Acetilsalicílico	etanol	PMMA*, poliéster
Glucocorticoides (Esteroides)	etanol, metanol, acetona, cloroformo, con excepción de triamcinolonacetonida que es bien soluble en DMF	Para el hinchamiento se pueden emplear casi todos los polímeros mencionados en el intervalo de densidades de energías de cohesión medias, puesto que, en el caso de los esteroides, se trata de sustancias anfífilas
*no de acuerdo con la invención		

En el caso de los llamados agentes terapéuticos de base se trata predominantemente de preparados de oro, tales como tiopolipéptidos de oro, tioglucosa de oro, tionalato de sodio y oro, y auranofina. Como sistemas de liberación controlada según la invención, es apropiado como agente hinchante para auranofina en especial cloroformo, cuando se emplean materiales a base de PDMS. Los efectos secundarios de estos preparados, que son muy diversos en el caso de la aplicación sistémica, y síntomas tales como dermatitis, estomatitis, reacciones tóxicas de la sangre, lesiones renales y hepatosis, se pueden evitar por la forma de proceder según la invención.

La ventaja de la impregnación de los implantes ortopédicos está también aquí en la disminución de los efectos secundarios de la aplicación sistémica de los principios activos individuales, por lo demás necesaria. Los efectos secundarios comprenden debilitamiento de las defensas inmunológicas (inhibición de la fagocitosis, infecciones oportunistas), activación de las úlceras de estómago, osteoporosis, alteraciones de electrolitos, miopatías, reacciones del sistema nervioso central y curación retardada de las heridas.

ES 2 116 308 T5

En el caso de utilización de implantes de anastomosis impregnados con principios activos, que contienen sustancias inhibitoras de la agregación de trombocitos, se evitan ventajosamente los efectos secundarios de los medicamentos correspondientes, tales como broncoespasmo, hemorragias gastrointestinales, activación de las úlceras pépticas, náuseas y alteraciones de electrolitos, en el caso de la aplicación sistémica. Si asimismo están contenidos en los implantes vasodilatadores, entonces se mejora el balance del oxígeno del corazón lesionado. Como principios activos entran aquí en consideración en especial los nitratos.

En el caso de aplicación local de bloqueantes de betarreceptores en los sistemas de liberación controlada de la presente invención, se evitan los efectos secundarios de las sustancias tales como oxoprenolol, propenolol, timolol, sotalol, nadolol, metoprolol, atenolol, bisoprolol, betaxolol, pindool, cortiolol y otras. Estas aplicaciones se manifiestan en dolores de cabeza, caída de la presión sanguínea y síncope.

TABLA 3

Sustancia	Agente hinchante	Polímero
Ácido Acetilsalicílico	etanol	PUR, PMMA*, poliéster
Nitrato de isosorbida	cloroformo, acetona	PDMS, Teflón*, PMMA*
Nifedipina	cloroformo, acetona	PDMS, Teflón*, PMMA*
Verapamil	cloroformo, acetona, acetato de etilo	PDMS, Teflón*, PMMA*, Polietileno*
Nadolol	metanol	PUR, policarbonato*, celulosa*, poli(tereftalato de etileno)
Metropolol	H ₂ O, etanol	Celulosa*, PUR
Pindolol	alcoholes superiores	PUR, policarbonato, Celulosa*
* no de acuerdo con la invención		

El dispositivo implantable a base de un material polímero, que contiene los principios activos farmacéuticos, es obtenible por tratamiento de los correspondientes dispositivos implantables a base de material polímero contruidos de antemano, a los que no se ha añadido ningún principio activo. En este caso, el dispositivo implantable a base de un material polímero se hincha con un disolvente orgánico, modificándose la matriz polímera de tal manera que las sustancias farmacéuticamente activas, con pesos moleculares menores en relación con el del material polímero de los implantes, pueden penetrar en el material polímero del implante. Después de la separación del disolvente orgánico, el principio activo se incluye en el material polímero del dispositivo implantable. Después del contacto con el medio fisiológico, tal como por ejemplo después de la implantación, la sustancia farmacéuticamente activa contenida entonces en el dispositivo implantable se libera de nuevo por difusión.

Para dispositivos implantables a base de polidimetilsiloxano reticulado, que puede estar reforzado con ácido silícico hidrofugado como material de carga, como disolvente orgánico (agente hinchante) se ha acreditado en especial el cloroformo. En el caso de esta combinación de polímeros/disolvente se ha manifestado como especialmente apropiada la rifampicina, que encuentra aplicación habitualmente como agente tuberculostático, pero que también se distingue por una actividad extraordinariamente elevada contra los estafilococos.

La cantidad de incorporación de principio activo farmacéutico puede variar dependiendo de la concentración y de la duración del hinchamiento. Por elevación de la temperatura hasta el punto de ebullición del disolvente orgánico empleado, se pueden lograr cantidades de incorporación de hasta el 10% en masa. En general, por variación de las condiciones de evaporación del disolvente orgánico, tales como la influencia sobre la temperatura y la presión, se puede también variar de manera significativa y reproducible el perfil de liberación del principio activo incorporado a

ES 2 116 308 T5

la solución acuosa, y también la concentración del agente hinchante y la duración del hinchamiento de la liberación del principio activo.

En el caso del sistema polisiloxano/cloroformo/rifampicina antes mencionado a título de ejemplo, no de acuerdo con la invención, por calentamiento hasta el punto de ebullición del agente hinchante se logró una cantidad de incorporación del 9% en masa de rifampicina en el material polímero. Por medio de las condiciones de evaporación, se puede regular el perfil de liberación del antibiótico o de la combinación de antibióticos.

Si el agente hinchante se separa de manera relativamente rápida, es decir por evaporación bajo depresión y a la temperatura de ebullición correspondiente, entonces se logra una liberación inicial del principio activo relativamente lenta, mientras que, por el contrario, una separación lenta del agente hinchante logra una rápida liberación inicial del principio activo desde la matriz polímera.

Para la determinación de, por ejemplo, la actividad antimicrobiana de los dispositivos implantables tratados, a base de material polímero, se midió *in vitro* el valor de la adhesión de estafilococos en función del tiempo. En el caso de un régimen de incorporación de sólo uno % en masa de antibiótico, el número de gérmenes de los estafilococos se pudo reducir por debajo del límite de medición en un período de tiempo de aproximadamente tres días. En el caso del máximo régimen de incorporación del 9% en masa de rifampicina en el material polímero, la reducción de gérmenes por debajo del límite de determinación se logró ya después de 5 horas de tiempo de incubación.

En relación con la cantidad de antibiótico liberado, los dispositivos implantables a base de material polímero cargados hasta la saturación son fuertemente activos como agente antimicrobiano al menos en un período de tiempo de tres semanas después de la implantación y, por lo tanto, son también adecuados para la utilización medicinal como cuerpo extraño antiinfeccioso implantable, más duradero.

Después de una duración más prolongada del implante, los polímeros biocompatibles paulatinamente se vuelven completamente fibrosados y, según el tipo de tejido, colonizados con células endoteliales. En un sistema de este tipo, una adhesión de las bacterias es muy improbable mucho tiempo después del implante, esto es la fase vulnerable del polímero es como máximo de algunas semanas.

El procedimiento según la invención para la preparación de los dispositivos implantables que están impregnados con principios activos farmacéuticos presenta como primera etapa del procedimiento el tratamiento del aparato clínico implantable, ya construido de antemano, con un disolvente orgánico (agente hinchante). El dispositivo se trata durante un tiempo determinado con este agente hinchante, opcionalmente a temperatura elevada. En tal caso, puede estar ya simultáneamente presente un principio activo solubilizado en el correspondiente disolvente o hecho soluble por adición de inductores de disolución habituales. Sin embargo, también es posible añadir el material polímero previamente hinchado a una solución del principio activo a utilizar, para después proceder como se describió anteriormente.

En el caso de sistemas hinchantes endotérmicos, es especialmente ventajoso llevar a cabo el hinchamiento y la impregnación con antibiótico del material polímero a la temperatura de ebullición del correspondiente agente hinchante. Preferiblemente, el dispositivo implantable a tratar se calienta a reflujo con el disolvente, eventualmente en presencia del antibiótico. Después, se evapora el disolvente, eventualmente bajo presión reducida.

Se ha manifestado como ventajoso que el disolvente orgánico (agente hinchante) y el material polímero presenten un coeficiente de interacción del polímero de Flory-Huggins $X < 0,5$. La mezcladura de un disolvente 1 y de un polímero 2 se puede considerar como una reacción casi química. En tal caso, se hace reaccionar un par de contactos de disolvente 1-1 con el par de contacto 2-2 de eslabones del polímero, para dar dos pares 1-2. La variación de energía de interacción es consecuentemente $\delta \varepsilon = \varepsilon_{1-2} - 0,5(\varepsilon_{1-1} + \varepsilon_{2-2})$. La entalpía de mezcladura está dada por el producto de $\delta \varepsilon$ por el número N_{1-2} del par 1-2, que a su vez depende del número N_G de los sitios del retículo, del número N de los vecinos más próximos en torno al par 1-1, y de la probabilidad de que el siguiente sitio de constitución del retículo esté ocupado por un disolvente o por un eslabón de polímero.

Estas probabilidades están dadas por las fracciones en volumen ϕ_1 y ϕ_2 , de manera que $\delta H_{mezcla} = N_G \cdot Z \cdot \phi_1 \cdot \phi_2 \cdot \delta \varepsilon$.

Acto seguido se define el parámetro de interacción, que incluye a Z y a $\delta \varepsilon$ y que se aplica a la energía térmica:

$$X = Z \cdot \delta \varepsilon / K_B \cdot T$$

En ello se supone que la reacción 1-1 y 2-2 transcurre sin variación de volumen y es de naturaleza puramente entálpica. No obstante, las dos reacciones transcurren con componentes de oscilación y de rotación, de donde se deduce que el coeficiente de Flory-Huggins tiene aún una componente entrópica. En la práctica resulta que, en el caso de $X = 0,5$, la entalpía de mezcladura de Gibbs-Duhem es siempre negativa; una separación de la mezcla es apenas posible. Adicionalmente, el valor 0,605 representa un parámetro de interacción crítico, por encima de este valor el potencial químico se hace positivo, y termodinámicamente es de esperar una separación de fases. Por lo tanto, para un buen disolvente o agente hinchante es condición previa un valor X de 0,5.

ES 2 116 308 T5

Tabla de algunos disolventes para PDMS y los correspondientes parámetros de Flory-Huggins

	Factor de interacción del polímero n	
5	(concentración del disolvente baja elevada)	
	Disolvente:	
10	ciclohexano	0,41 - 0,46
	ciclopentano	0,42 - 0,46
	diisobutilcetona	0,49
15	hexadimetildisiloxano	0,25 - 0,3
	octametiltrisiloxano	0,17 - 0,22
	n-octano	0,51 - 0,42
20	n-pentano	0,4 - 0,43
	tolueno	0,72 - 0,45

25 Muy frecuentemente, en el caso de disolventes débiles, X aumenta con la concentración creciente del polímero. En muchos casos con buenos disolventes, X es independiente de la concentración. En muy pocos casos, en sistemas exotérmicos, X cae con la concentración creciente del polímero. A elevadas concentraciones de polímero, las dependencias de X respecto a la fracción en volumen ya no es lineal, por ejemplo en el caso del polivinilmetoxiacetal pasa por un máximo a una elevada concentración de polímero. En el caso de polímeros flexibles, apolares, tales como PDMS, se espera un comportamiento lineal.

30 Una disminución de X con una fracción en volumen creciente del polímero indica una repulsión creciente entre los eslabones de polímero hacia o por variaciones del disolvente condicionadas por la estructura, por ejemplo por efectos hidrófugos en el caso del polivinilmetoxiacetal o por formación de cristales líquidos liótropos en el del nitrato de celulosa.

35 Condición previa para la incorporación de un principio activo en un polímero con fines de liberación es una solubilidad correspondiente. Puesto que aquí no se puede determinar directamente la solubilidad del principio activo en un polímero reticulado, se estiman los parámetros de solubilidad δ_x mediante las unidades monómeras del polímero. Estos parámetros de solubilidad se calculan mediante las densidades de energía de cohesión, siendo

$$40 \quad \delta_1^2 = N_L \cdot Z \cdot \epsilon_1 / 2V_1 \quad (\text{cal/cm}^3)$$

45 δ^2 = densidad de energía de cohesión

V_1 = volumen molar.

50 Si de la entalpía de evaporación se deduce el trabajo a realizar contra la presión exterior, entonces se obtiene así la energía de evaporación por volumen unidad.

55 Los polímeros tienen una energía de evaporación de $E_2 = V_2 \cdot \delta_2^2$. En la práctica los valores δ están entre 7 (alifáticos) y 23,4 (agua). Para las sustancias polares, además de las fuerzas de dispersión, son también válidas las interacciones dipolo-dipolo y los enlaces por puentes de H. Por lo tanto, es válida la ampliación del término a $\delta^2 = \delta_{\text{dispersa}}^2 + \delta_{\text{polar}}^2 + \delta_{\text{puentes de H}}^2$.

60 En el caso de los polímeros, δ se obtiene, además de por la estimación de las unidades monómeras, por los índices de viscosidad límite o por el grado de hinchamiento de las macromoléculas lineales. Puesto que en el caso especial de un catéter de silicona reticulada ya no se presenta ningún polímero lineal en sentido estricto, estos dos métodos no son procedentes. Por lo tanto, la solubilidad de una sustancia en el polímero reticulado se puede estimar por los parámetros de solubilidad.

65 Preferiblemente, según la invención se procede de manera que se determinan las solubilidades del antibiótico en 20 disolventes diferentes y, a través de una comparación de los valores δ enumerados en forma tabular, se calculan las densidades de energía de cohesión para los dominios dispersos, polares y fuertemente atractivos (puentes de hidrógeno) del antibiótico.

ES 2 116 308 T5

Tabla de los parámetros de Hildebrand de disolventes apolares en relación con agua y metanol

		δ_1	δ_d	δ_p	δ_H
5	Disolvente				
	ciclohexano	8,18	8,18		
	Ácidos de Lewis:				
10	CCl ₄	8,65	8,65		
	CHCl ₃	9,33	8,75		
15	CH ₂ Cl ₂	9,73	8,72		
	Bases de Lewis:				
	éter dietílico	7,61	7,05	1,4	2,5
20	trimetilamina	7,4			
	metanol:	14,6	7,42		
	agua:	23,4	7,6	7,8	20,4

Disolventes adicionales para los siloxanos, en especial PDMS, son monoclorobenceno y diclorobenceno, o-F-to-lueno, bromuro de etilo, 1,2-dimetoxietano, metiletilcetona bajo calentamiento, acetato de etilo, acetato de isopropilo, acetato de amilo, acetato de ciclohexilo.

Disolventes teta

A una temperatura determinada (temperatura teta) se compensan la entropía y la entalpía de mezclado. Esta solución se designa como solución pseudoideal, el comportamiento físico como comportamiento ideal. Por lo tanto, la temperatura teta se asemeja a la temperatura Boyle de los gases ideales. Por consiguiente, para el hinchamiento en PDMS son también interesantes las mezclas teta:

acetona/tolueno	6	:	5	(29°C)
alcohol bencílico/CHCl ₃	12,8	:	87,2	(25°C)
ciclohexanol/tolueno	34	:	66	(25°C)
etanol/n-heptano	49	:	51	(63°C)

Las mezclas de no disolventes dan en ocasiones como resultado buenos disolventes mixtos, y las mezclas de buenos disolventes dan conjuntamente en ocasiones no disolventes. De estos ejemplos es reconocible que hay ciertas desviaciones respecto a la relación lineal de la solubilidad y de los parámetros de solubilidad, cada combinación tiene que ser ensayada de por sí.

Para los poliuretanos, según el grado de hinchamiento a obtener (gel-solución), entran en consideración más bien disolventes polares, apróticos: DMF, DMA, metiletilcetona, HMPT, DMSO, dioxano (caliente), m-cresol, tricresol, n-propanol, ácido dicloroacético. Se han comprobado como preferidas las siguientes mezclas: acetona/DMF 21 : 79, dicloroetano/dietilenglicol 80 : 20, CH₃OH/CCl₄ 80 : 20, CCl₄ con m-cresol o ciclohexano o acetato de etilo, DMF o DMA con diferentes éteres o con acetona.

Disolventes para policarbonatos son preferiblemente n-heptano, n-octano, n-hexano, THF, o-diclorobenceno, ben-ceno, CHCl₃, acetona, dioxano, DMF, m-cresol, ciclohexanona, piridina, acetato de etilo o mezclas, tales como CHCl₃/metanol, dicloruro de metileno/n-hexano o n-heptano.

En principio, como principio activo son utilizables, por ejemplo, todos los antibióticos que comprenden a los esta-filococos en su espectro de agentes patógenos y que se distinguen por parámetros de solubilidad apropiados en cada caso. Para PDMS se emplean preferiblemente rifampicina, ácido fusidínico, eritromicina base, estearato de clinda-micina, mupirocina, trimetoprima (referido a las sustancias muy puras, sin aditivos). Con ayuda de un inductor de disolución, se puede ampliar el espectro a inhibidores de girasa, gentamicina base, isoxacilpenicilinas y las correspon-dientes cefalosporinas (formiato de cefomandol), aunque se prefiere el hinchamiento en disolventes simples.

Para los PUR se emplean preferiblemente isoxacilpenicilinas, gentamicina base, cefalosporinas de la 3ª o la 4ª generación y ciprofloxacina u otro inhibidor de girasa que cuente con los correspondientes parámetros de solubilidad.

Según la invención, es posible combinar todos los principios activos farmacéuticos, siempre que los efectos no sean antagonistas y que dispongan de parámetros de solubilidad similares. Así, en una combinación de antibióticos tiene lugar en cada caso una eventual disminución de la resistencia, en caso positivo adicionalmente una sinergia de los efectos. Además, por ejemplo, se logra fácilmente un espectro antimicrobiano ampliado, con frecuencia se aumenta la velocidad de actuación y, por último, en el caso de la suma de los motivos antes citados, no se necesita tanta sustancia activa. Combinaciones favorables de antibióticos son en especial rifampicina-inhibidor de girasa (ciprofloxacina, pefloxacina), rifampicina-mupirocina, rifampicina-clindamicina, rifampicina-gentamicina. También son posibles otras combinaciones.

El procedimiento según la invención hace posible la inclusión controlada de principios activos farmacéuticos, por ejemplo de sustancias activas como antibióticos, agentes citostáticos, agentes antirreumáticos, en aparatos clínicos ya contruidos de antemano. Con ello se hace posible incorporar en los aparatos correspondientes los principios activos adecuados de modo óptimo al sector de empleo. Así pues, según el sector de aplicación es también posible, por ejemplo, regular la cantidad deseada de antibiótico. Habitualmente, las propiedades mecánicas de los aparatos a base de material polímero cambian dependiendo de la cantidad de principio activo. Así, por ejemplo, en el sistema cloroformo/siloxano/rifampicina disminuyen el módulo de elasticidad, la resistencia al desgarre y la capacidad de alargamiento del elastómero. Sin embargo, las propiedades mecánicas, en especial en el sector de catéteres, no se perjudican tan fuertemente que pongan en duda el sector de empleo de los catéteres. Si los aparatos tienen que esterilizarse antes de su empleo, entonces naturalmente se tienen que utilizar principios activos que soporten sin deterioro el tratamiento térmico de la esterilización. Por lo tanto, son preferidos en especial los procedimientos de esterilización en frío, tales como la irradiación radiactiva. También se ha acreditado el procedimiento de esterilización por plasma, por ejemplo en vacío con argón 4 GMs, 600 Watios.

En el caso de catéteres impregnados con antibióticos es ventajoso su empleo de larga duración. En el modelo de animales, con ayuda de 10 conejos que se habían infectado con la dosis umbral del germen *Staphylococcus epidermidis* RP 62 en el espacio ventricular, se implantaron catéteres que contenían antibiótico, que se habían tratado según la invención. Ninguno de los animales mostró signos de una inflamación clínicamente relevante; el líquido cefalorraquídeo, el tejido cerebral y la sangre de los conejos permanecieron estériles.

La invención se explica más detalladamente con ayuda de los siguientes ejemplos:

Ejemplo 1

Para el control de la esterilidad de las condiciones operativas en el caso de implante de un tubo flexible de PDMS de 1 cm de longitud en el espacio ventricular del mamífero, se operaron 10 conejos sin síntomas de una sepsis subsiguiente, en un procedimiento estándar. Ni en el catéter ni en el tejido cerebral, el líquido cefalorraquídeo o la sangre se pudieron encontrar bacterias.

Para el cálculo de la dosis umbral en el caso de contaminación del implante y de la formación más segura de colonias sobre el material sintético, se infectaron 26 conejos con dosis crecientes, desde 10^2 hasta 10^8 gérmenes de la cepa *Staphylococcus epidermidis* RP₆₂, normalmente apatógena, en el caso de implante intratecal del catéter. Sobre un total el 77% de los catéteres se pudo aislar el germen después de 1-2 meses de duración del implante, a partir de una dosis de contaminación de 10^6 bacterias se encontraron colonias de estafilococos en cada catéter.

En 15 conejos se implantaron en el ventrículo cerebral trozos de catéter que contenían 9% de rifampicina, con en cada caso la dosis umbral. Después de 1 a 8 semanas, ninguno de los animales presentó síntomas clínicos de una sepsis, ni se encontraban gérmenes sobre la silicona ni en el tejido cerebral, la sangre y el líquido cefalorraquídeo.

Ejemplo 2

(No de acuerdo con la invención)

Un catéter de PDMS se hincha previamente hasta el equilibrio en CHCl_3 a 62°C (20 min), después se realiza un hinchamiento adicional en solución al 42% de rifampicina en CHCl_3 a 62°C (4 horas). A continuación, se separa el disolvente a 60°C y 0,1 mbar. Bajo estas condiciones de evaporación del cloroformo, se logra una reducción del efecto explosivo ("burst-effect") inicial, se reduce la elevada liberación inicial y el principio activo se libera de manera significativa a lo largo de un período de tiempo más prolongado. En caso de una cinética de evaporación más lenta (temperatura hasta 60°C, presión 1,0 mbar), se obtiene una mayor concentración superficial del antibiótico, por lo tanto una menor carga de la matriz polímera. De ello resulta un "efecto explosivo" más fuerte.

REIVINDICACIONES

1. Procedimiento para la producción de un dispositivo implantable construido de antemano, a base de un material polímero, elegido del grupo consistente en PDMS, poliuretanos, policarbonatos, poli(tereftalatos de etileno) que contiene principios activos farmacéuticos, excluidos principios activos antimicrobianos con grupos amonio cuaternario, tratándose el dispositivo implantable construido de antemano durante un período de tiempo determinado con un disolvente orgánico, en el que el principio activo farmacéutico está presente simultáneamente o, después de un período de tiempo determinado, un principio activo farmacéutico disuelto en un disolvente orgánico similar o igual se trata con el implante tratado previamente y, acto seguido, se separan por evaporación el o los disolventes orgánicos y, después, eventualmente se esterilizan los implantes tratados, **caracterizado** porque

- el disolvente orgánico y el material polímero tienen un coeficiente de Flory-Huggings (factor de interacción del polímero) de $0,30 < X < 0,605$ y/o una densidad de energía de cohesión δ similar a la del material polímero,
- el principio activo farmacéutico a incorporar tiene una densidad de energía de cohesión similar respecto a la del polímero y a la del disolvente,
- las condiciones de evaporación del disolvente orgánico determinan el perfil de liberación del principio activo incorporado en solución acuosa, lográndose en el caso de una separación rápida del disolvente una liberación inicial lenta del principio activo desde la matriz polímera, o lográndose, en el caso de una separación lenta del disolvente, una liberación inicial rápida del principio activo desde la matriz polímera, con la condición adicional de que se lleva a hinchamiento un dispositivo implantable a base de
- PMDS con cloroformo y ácido fusidínico, eritromicina base, estearato de clindamicina, mupirocina o trimetoprima,
- poliuretano con DMF, DMA, metiletilcetona, HMPT, DMSO, dioxano (caliente), m-cresol, tricresol, n-propanol, ácido dicloroacético o mezclas de acetona, DMF, dicloroetano/dietilenglicol, metanol/tetracloruro de carbono, tetracloruro de carbono/m-cresol, tetracloruro de carbono/ciclohexano, tetracloruro de carbono/acetato de etilo, DMF/DMA con diferentes éteres o acetona,
- policarbonato con n-heptano, n-octano, n-hexano, THF, o-diclorobenceno, benceno, cloroformo, acetona, dioxano, DMF, m-cresol, ciclohexanona, piridina, acetato de etilo o mezclas tales como cloroformo/metanol, cloruro de metileno/n-hexano o n-heptano y
- poli(tereftalatos de etileno) con ciclohexano/ácido dicloroacético.

2. Procedimiento según la reivindicación 1, en el que, con ayuda de inductores de disolución apropiados, tales como dimetilformamida, alcohol etílico, ácido acético, se logra una elevación de la concentración de principio activo en el material polímero, incluso aunque las densidades de energía de cohesión del polímero y del principio activo no sean compatibles.

Determinación de los parámetros de solubilidad δ del polímero y del fármaco

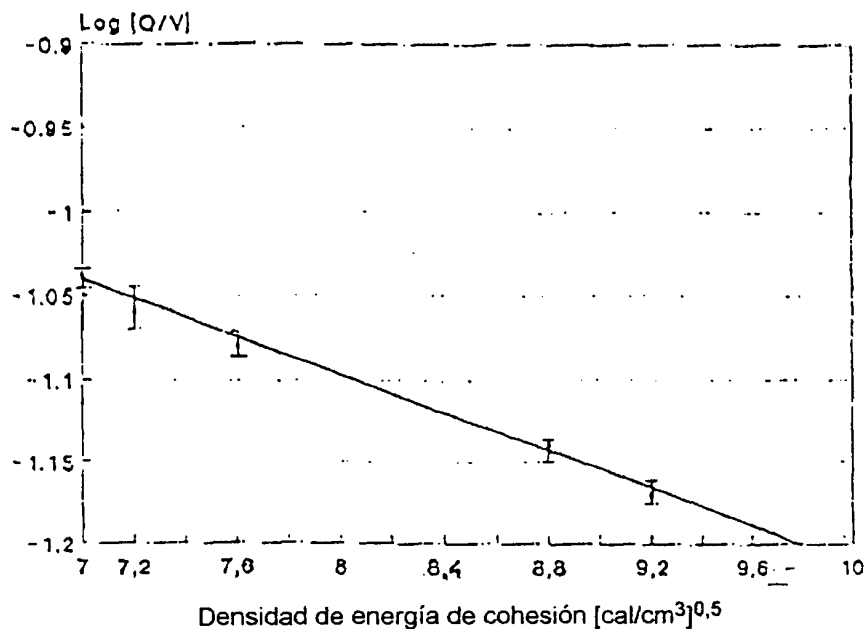


Fig. 1 Determinación de la densidad de energía de cohesión δ de la silicona

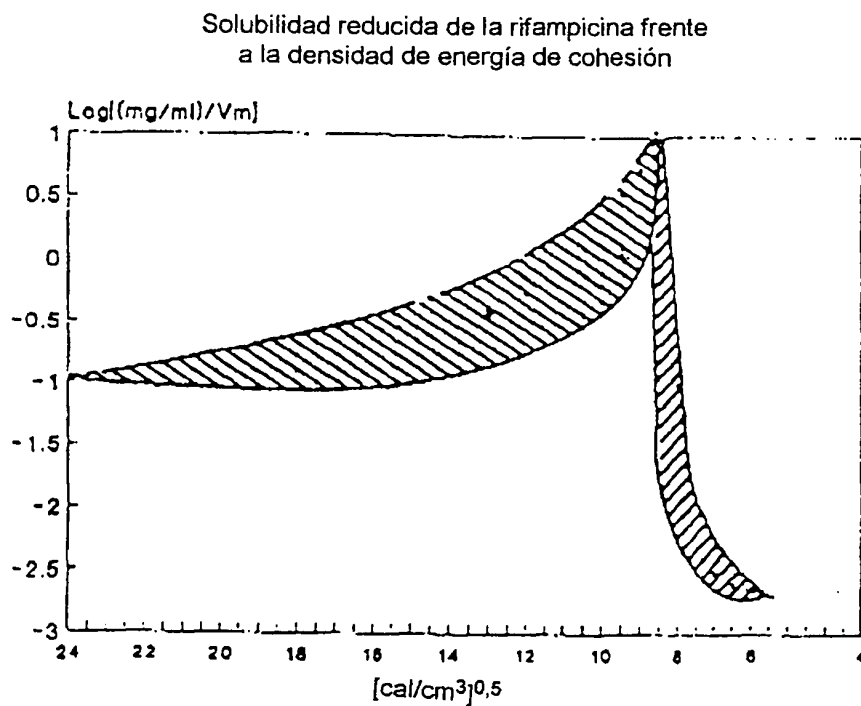


Fig. 2 Determinación de δ de rifampicina mediante la solubilidad reducida

Fig. 1 y Fig. 2 están previstas como explicación visual de las reivindicaciones.