

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 252 962**

51 Int. Cl.:

A61K 9/70 (2006.01)

A61L 29/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA MODIFICADA
TRAS OPOSICIÓN

T5

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **05.08.1999 PCT/EP1999/05685**

87 Fecha y número de publicación internacional: **17.02.2000 WO00007574**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **05.08.1999 E 99940159 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea modificada tras oposición: **07.12.2016 EP 1100479**

54 Título: **Productos medicinales con actividad farmacológica retardada, y procedimiento para su preparación**

30 Prioridad:

06.08.1998 DE 19835546

06.08.1998 EP 98114781

06.08.1998 US 95562 P

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

21.06.2017

73 Titular/es:

SCHIERHOLZ, JÖRG, DR.DR. (100.0%)

Neuer Trassweg 11

51427 Bergisch Gladbach, DE

72 Inventor/es:

SCHIERHOLZ, JÖRG, DR.DR.

74 Agente/Representante:

DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto

DESCRIPCIÓN

Productos medicinales con actividad farmacológica retardada, y procedimiento para su preparación

- 5 El objeto de la presente invención son productos medicinales con actividad farmacológica retardada, así como procedimientos para su preparación.
- 10 El documento DE-A-36 13 213 da a conocer un fosfato tricálcico poroso, reabsorbible, con una mezcla de un antibiótico y una sustancia de carga ulterior, especialmente un aminoácido hidrófilo, como particularmente ventajoso en la preparación de cementos óseos. En este caso, en el fosfato tricálcico se incorpora un aditivo de bajo peso molecular: glicina, la cual es soluble en agua y la cual acelera la liberación de principio activo a partir del fosfato tricálcico poroso.
- 15 El documento WO 84/03623 da a conocer óxido de magnesio, hidróxido de magnesio u otras sales de magnesio, las cuales tienen efectos sobre la liberación de comprimidos con antagonistas del calcio.
- El documento WO 89/09626 da a conocer un tubo flexible recubierto con hidrogel, el cual se carga con polimixina y debe impedir que los microorganismos sensibles a la polimixina formen trombos o induzcan una infección.
- 20 El documento US-A-4,612,337 describe un método en el cual materias a base de materiales sintéticos se introducen en soluciones con diferentes principios activos, por ejemplo etanol, cloroformo y, después, los materiales así recubiertos en su superficie se secan e inducen una liberación de corto tiempo (short-term-release) de principios activos.
- 25 El documento EP-A-0 520 160 describe la expansión de catéteres de poliuretano con hidrocarburos fluorados, en los cuales por medio de un proceso de este tipo se incorporan sales de amonio cuaternario. Después del secado, los catéteres deben ser eficaces como antimicrobianos, por liberación.
- 30 El documento DE-A-37 25 728 describe un procedimiento en el cual se introducen iones de metal plata en mezclas de poliuretano-silicona. En este caso, por la mezcla de poliuretanos con silicona deben llegar fluidos corporales al interior de la mezcla de material sintético y lixiviar así los iones plata, con lo cual se debe conseguir un mejor efecto germicida.
- 35 El documento WO 89/04628 da a conocer el tratamiento de implantes de silicona con antibióticos y cloroformo, de tal manera que los principios activos se puedan difundir en las capas externas del material del implante y, por consiguiente, procuran una liberación de principio activo de poca duración después de la implantación del dispositivo acabado.
- 40 El documento WO 87/03495 describe exactamente el mismo procedimiento que el documento WO 89/04628, con un dibujo de cómo se pueden impregnar los catéteres.
- 45 El documento EP 0 484 057 A2 describe una aplicación acuosa, con la cual productos medicinales se puedan hacer anti-trombogénicos mezclando polímeros orgánicos, agentes aglutinantes, espaciadores y heparina, como agentes antitrombogénicos, con polímeros de ácido metilacrílico y silicatos coloidales. Esta resina también se puede sulfonar previamente, antes de depositar esta aplicación de resina sobre los productos medicinales.
- El documento US-A-4,642,104 da a conocer un catéter uretral de un polímero olefínico o de un material de silicona, al cual se unen por fuera y por dentro sustancias antimicrobianas.
- 50 El documento US-A-4,677,143 describe mezclas antimicrobianas, con las cuales se recubren productos medicinales. Estas mezclas se componen de polímeros de bloque de nitrilo acrílico, policloruro de vinilo, mezclas de poliésteres y poliuretanos, copolímeros de bloque de estireno y tipos de cauchos naturales y policarbonatos, nilón y materiales de silicona, los cuales se mezclan con sustancias oligodinámicas, es decir metales antibacterianos, preferentemente compuestos de óxido de plata. Estos catéteres se probaron en un ensayo clínico en 1.300 pacientes. No se encontró diferencia alguna con catéteres no recubiertos (Riley et al., 1955, Am. J. Med.).
- 55 El documento WO 87/01595 da a conocer cómo añadir principios activos antimicrobianos y antibióticos a materiales de plástico, antes del proceso químico de polimerización. En este caso, el principio activo se distribuye uniformemente en el material sintético antes de la polimerización. Ejemplo de aplicación: fijador externo.
- 60 El documento WO 95/04568 describe puertos de inyección que contienen sustancias antimicrobianas, por ejemplo clorhexidina, sulfadiazina de plata y otros.
- 65 El documento US-A-5,525,348 describe recubrimientos con polivinilpirrolidona en diferentes disolventes, a los que se añaden otros oligómeros diferentes con cloruro de benzalconio- heparina, los cuales dan lugar a recubrimientos tensoactivos iónicos.

- El documento EP 0 640 661 A2 describe mezclas de silicona con zeolitas que contienen plata, por lo que los iones plata se difunden a partir de estas zeolitas.
- 5 El documento EP 0 301 717 B1 describe igualmente zeolitas, las cuales se incorporan en materiales sintéticos medicinales. Estas zeolitas contienen plata, cobre o cinc, los cuales se incorporan por amasado y deben conseguir el efecto antimicrobiano.
- 10 El documento EP 0 470 443 B1 da a conocer cómo se aplican a bajas temperaturas de extrusión finas capas de revestimiento, por ejemplo sobre materiales de catéter, junto con sustancias farmacéuticas sensibles a la temperatura, en ellos contenidos.
- 15 El documento US-A-5,451,424 describe procedimientos de laminación por extrusión de materiales sintéticos, con los cuales se recubren con medicamentos productos medicinales, por fuera y por dentro.
- 20 El documento WO 92/01542 describe cómo se preparan recubrimientos para tubos nasofaríngeos a través del "Solvent Casting" (selección de disolventes), es decir para la disolución de materiales sintéticos y la disolución simultánea de medicamentos, y la inmersión de los productos medicinales, por ejemplo con el fin de evitar infecciones e inflamaciones crónicas del tejido circundante.
- 25 El documento WO 96/39200 describe, que con "Solvent Casting" se puede incorporar una sal metálica en una matriz de material sintético.
- 30 El documento US-A-4,999,210 describe cómo se prepara una fusión homogénea de materiales sintéticos y clorhexidina y se extruye conjuntamente la mezcla sobre artículos medicinales a través de una mezcladora de 2 tornillos sin fin. Posteriormente, estos artículos se introducen otra vez en una solución de inmersión (solvent casting) con un polímero hidrófilo.
- 35 El documento EP 0 350 161 A2 da a conocer cómo con una sal de amonio se recubre un sustrato y se hepariniza, después, a un valor del pH alcalino.
- El documento WO 91/01767 describe cómo a través de "solving Casting", es decir (diclorometano), isopropanol y otros disolventes se aplican complejos de amonio y heparina sobre materiales sintéticos medicinales.
- 40 El documento EP 0 231 573 B1 describe que las sustancias farmacéuticas se incorporan, bien sea en el caso de "solving casting" o adsorción, por expansión en materiales sintéticos sólidos.
- 45 El documento US-A-5,514,673 describe una composición farmacéutica, en la cual a través de una aplicación *transmucosal* de progesterona se consiguen efectos clínicos del 17-beta-estradiol. En este caso, de 3 µg a 0,5 mg de 17-beta- -estradiol o, respectivamente, progesterona se mezclan con aceites naturales y se añade lecitina de huevo. Estas mezclas se deben administrar por la nariz y ejercer allí sus efectos. Con este método se deben reducir irritaciones de la piel, actuando la lecitina como inductor de solubilización.
- 50 El documento WO 96/32907 describe un dispositivo "stent" (espiral coronaria) metálico con una capa elastómera de material sintético, hidrófuga, en el cual se ha incorporado una sustancia activa biológica. El método abarca el "Solvent Casting". En este caso se prefiere heparina con 10 a 45% en peso, con un espesor de capa comprendido entre 30 y 150 µm o, respectivamente, dexametasona con una proporción comprendida entre 0,5 y 10% en peso.
- 55 El documento WO 96/39215 describe cómo se construye un tubo flexible de silicona, el cual en el interior del material presenta una capa con reactivos farmacológicamente activos, los cuales se difunden lentamente hacia fuera a través de la capa externa no recubierta. Por medio de una extruidora de silicona se construye un catéter "sandwich". En este caso se introducen rifampicina y minociclina en forma de polvo en la capa intermedia.
- 60 El documento WO 96/33670 da a conocer cómo se introducen en materiales sintéticos medicinales mezclas antimicrobianas, preferentemente rifampicina y minociclina, mediante expansión e incremento de la temperatura con subsiguiente alcalinización de la solución.
- 65 El documento WO 94/10838 describe soluciones con minociclina-EDTA, con las cuales se lavan los productos medicinales para impedir con ello infecciones.
- El documento US-A-5,688,516 describe mezclas de sustancias farmacéuticas, las cuales deben contener los tres grupos de principios activos anteriormente citados: anticoagulantes, antitrombóticos y formadores de complejos tales como EDTA o DMSA. Estos principios activos se deben depositar sobre los productos medicinales recubiertos previamente con TDMAC.
- El documento WO-A-96/33670 se refiere a catéteres e implantes medicinales impregnados con sustancias antimicro-

bianas, así como a un procedimiento para el impregnado de estos productos medicinales. En este caso, se prepara primeramente una composición antimicrobiana con una concentración eficaz del principio activo para impedir el crecimiento de organismos, a continuación de lo cual esta composición se aplica, al menos en parte, sobre el producto medicinal permeándose la composición en el material del producto medicinal. La composición se prepara por disolución del principio activo antimicrobiano en un disolvente orgánico agregando un agente de penetración y añadiendo una sustancia alcalinizante.

El documento WO-A-97/25085 se refiere a productos medicinales que contienen triclosano.

El documento US-A-4,713,239 se refiere a un producto medicinal constituido por un material de soporte, el cual es un homopolímero de acrilamida o vinilpirrolidona o un copolímero de éstos con acrilato y que contiene 99 a 70% de acrilamida con vinilpirrolidona y 1 a 30% en peso de acrilato, con una masa molecular de 50.000 a 1.000.000, así como un principio activo con efecto antianginoso, estando contenidos los componentes en las cantidades siguientes: principio activo con efecto anti-anginoso 3 a 30% en peso, soportes biológicos solubles y absorbibles 70 a 97% en peso.

El documento EP-A-0 328 421 se refiere a una composición resistente a las infecciones, a productos medicinales y superficies, así como a un procedimiento para la preparación y utilización de los mismos. El producto medicinal resistente a las infecciones, allí dado a conocer, abarca uno o varios polímeros formadores de matriz, los cuales se han seleccionado del grupo constituido por poliuretanos biomedicinales, siliconas biomedicinales y polímeros biodegradables, así como principios activos antimicrobianos, especialmente una combinación sinérgica de una sal de plata y clorhexidina o de su sal. Igualmente se dan a conocer productos médicos con composiciones sinérgicas en su interior o con composiciones depositadas sobre ellos.

Los materiales alógenos para implantes son esenciales en la técnica médica moderna. Las ventajas que se alcanzan con estos productos medicinales, es decir productos medicinales tales como catéteres peritoneales, productos cardiovasculares a base de materiales sintéticos, implantes ortopédicos u otros implantes protésicos, se perjudican por complicaciones infecciosas o episodios trombóticos u otros efectos secundarios. En el caso de infecciones de implantes de material plástico los principales gérmenes causantes de infecciones son *Staphylococcus epidermidis* y *Staphylococcus aureus*. En el caso de catéteres vasculares, estos gérmenes son responsables del 70 al 80% de todas las infecciones. *Candida albicans* es responsable del 10 al 15% de todas las infecciones de catéteres. En el caso de infecciones del sistema urinario (UTI = Urinary Tract Infections (infecciones del tracto urinario)) se parte del hecho de que el uso de catéteres urinarios tales como catéteres Foley, catéteres suprapúbicos y de nefrostomía están asociados con la mayoría de estas infecciones. Tales catéteres se implantan frecuentemente en pacientes de edad avanzada, pacientes con una parálisis del tracto urogenital, en pacientes posoperativos y en aquellos con una uropatía obstructiva.

A pesar de tener en cuenta todas las cautelas estériles en el caso de la inserción y de mantener abiertos todos estos catéteres, estas infecciones siguen siendo un problema mayor. En el UTI, el 60 a 70% de los causantes principales de las infecciones son bacterias gramnegativas, seguidas por *Enterococcus* y *Candida*. En el caso de prótesis metálicas el número relativo de infecciones es mucho menor que en los materiales para catéteres, en virtud de la avanzada técnica operativa. Pero puesto que estas infecciones sólo se pueden sanear por una explantación de los materiales infectados, y los costes para el saneamiento y la reimplantación son muy elevados, sin olvidar que la mortandad en el caso de pacientes de más edad es, en general, igualmente elevada en estas intervenciones, son ineludibles desde el punto de vista económico y médico las medidas preventivas.

Cosa parecida es válida para las prótesis vasculares; aquí, se cuenta con tasas de infección comprendidas entre 1 y 3% en el caso de prótesis inguinales, las cuales, además, tras la infección de una prótesis existente se reimplantan con tasas de infección esencialmente más elevadas. Aquí radica el problema en la elevada mortandad de los pacientes, de hasta el 50%, y la elevada tasa de amputación de la extremidad distal afectada. Otro problema radica en todos los productos médicos tales como catéteres venosos centrales, dispositivos "stent" intracoronarios, válvulas cardíacas (Olenoff (1)), apósitos reabsorbibles para heridas, catéteres CAPD, gasas hiladas o también prótesis vasculares en el caso de trombogeneidad. La potencia trombogénica de los materiales de cuerpos extraños se puede reducir fundamentalmente por modificación con medicamentos antitrombogénicos.

Un tercer grupo de campos de infección se refiere a los implantes oculares, siendo en este caso ventajosos los agentes antiinfecciosos y antihipertensores en forma de sustancias de recubrimiento. Otros campos de infección son el impedir incrustaciones por la liberación de formadores de complejos de catéteres UT y la liberación controlada de hormonas, antihormonas, agentes citostáticos y péptidos a partir de cementos, materiales protésicos, marcapasos cardíacos, dispositivos "stent" y otros materiales.

Un método conocido para la modificación de productos médicos consiste en aplicar sobre la superficie de los catéteres una capa de cloruro de tridodecilmetilamonio (TDMAC) tensoactivo y, después, sustancias antimicrobianas, las cuales están cargadas iónicamente. Por ejemplo, elastómeros de polietileno-silicona, politetrafluoroetileno o también materiales de dacrón se pueden bañar en soluciones de TDMAC al 5% durante 30 minutos, secar y aclarar. Estos productos médicos portadores de TDMAC tensoactivo se pueden incubar después en

diferentes soluciones de principios activos.

Algo parecido se puede llevar a cabo con cloruro de benzalconio y la unión iónica de sustancias antimicrobianas (Solomon DD, Sheretz, REJ en J. Contr. Release 6: 342-352 (1989) y US-Aatent n° 4,442,133).

Otros métodos abarcan una unión iónica de principios activos con grupos cargados negativamente a la superficie de productos médicos (documento US-A-4,895,566),

-la expansión de productos medicinales y la adsorción a la superficie (documento US-A-4,917,686),
o la constitución de hidrogeles iónicos, los cuales portan después principios activos unidos iónicamente (documento US-A-4,107,121),

-o, respectivamente, el laminado de sustancias antimicrobianas sobre capas de superficie (documento US-A-5,013,306),

-o también sólo la aplicación de un aceite de silicona sobre un producto medicinal y, después, la puesta en contacto de la película de silicona con la solución de principio activo (documento US-A-4,952,419).

Un inconveniente de estos métodos se encuentra en que debido a estos métodos físico-químicos se reduce relativamente de prisa la actividad del principio activo. En lo referente a la eficacia antimicrobiana ocurre, por ejemplo, que después de desaparecer la actividad bactericida de superficie, los catéteres o prótesis vasculares u otros implantes se pueden colonizar de nuevo con bacterias. Lo mismo vale para el recubrimiento con agentes antitrombogénicos. En este caso, sólo cabe esperar una eficacia clínica si se liberan principios activos en cantidad suficiente. Algo parecido vale también con las sustancias antiproliferativas y proliferativas. El inconveniente de estos recubrimientos es la falta de un control eficaz de la liberación de las sustancias farmacéuticas a partir de los productos medicinales (4). Es deseable llegar de forma muy próxima a una liberación ideal de rango cero, para alcanzar efectos constantes a lo largo de tiempos más prolongados.

También las prótesis vasculares y los implantes metálicos (por ejemplo los TEP) se pueden modificar con o sin espaciadores (albúmina, colágeno, revestimientos biodegradables) con sustancias antimicrobianas, antitrombóticas, antiinflamatorias, inmunomodulantes, o endocrinamente eficaces.

Misión de la invención es la creación de productos medicinales no degradables, que sean farmacológicamente activos, así como poner a disposición métodos con los cuales se pueda mantener el mayor tiempo posible una actividad farmacológica y superar, así, las citadas desventajas del estado actual de la técnica. Otra misión de la invención es poner a disposición un método eficaz, seguro, barato y práctico para modificar con diferentes combinaciones de sustancias un gran número de tipos de catéteres y otros productos médicos. Un fin de esta invención está, entre otras cosas, en proteger contra infecciones productos medicinales durante el mayor tiempo posible y, ello, mediante diferentes métodos de incorporación y recubrimiento.

La misión se soluciona por un producto medicinal no degradable que abarca un material de soporte y una distribución monolítica de dos sustancias o grupos de sustancias, de las cuales una primera se designa como sustancia A y una segunda, como sustancia B, la sustancia A es más lipófila que la sustancia B, la sustancia A presenta una solubilidad (p/p) en agua de 300 µg/ml hasta 1 µg/ml, la sustancia B presenta una mayor solubilidad que la sustancia A, al menos una de las sustancias A y B es un principio activo farmacéutico, y en donde la cantidad de sustancia A o B se presenta, en cada caso, comprendida al menos entre una cantidad eficaz y el 10% en peso, referido al peso del material de soporte, excluyendo las combinaciones de clorhexidina/sulfadiazina de plata, triclosano-clorhexidina, polietilenglicol-poliuretano, polietileno poroso con combinaciones de clotrimazol y triclosano. En este caso, puede estar condicionada una escasa solubilidad, tanto cinética como también termodinámicamente. La solubilidad se mide, por ejemplo, a la temperatura ambiente (aproximadamente 25°C), pH 7.

Sorprendentemente, se encontró que en el caso de una matriz polímera no degradable y una distribución monolítica de dos sustancias con diferente carácter hidrófilo se consigue una retardación en la liberación de los componentes hidrófilos, cuando una sustancia hidrófila dispersa en el polímero (hasta 10% en peso) se combina con una sustancia hidrófuga (hasta 10% en peso). Este efecto se produce físico-químicamente por la interacción de los principios activos a nivel molecular y, con ello, se alcanza una disminución de la velocidad de difusión, no hay desgaste alguno de la matriz polímera y, con ello, se consigue una mayor influencia sobre la liberación. Fue además sorprendente el descubrir que la asociación de dos principios activos por formación de una sal (base miconazol-ácido fusídico, Ag-EDTA) refuerza la retardación a través de los componentes lipófilos.

Según el documento WO-A-96/38174, sustancias micro-encapsuladas y homogéneamente distribuidas en una matriz polímera biodegradable pueden controlar la liberación, dirigida a la medida por la desintegración de la matriz polímera. La biodegradación facilita la liberación de sustancias por la ruptura de uniones moleculares en el material de soporte y facilita la aparición de poros y espacios huecos por la penetración de medios externos (sangre, líquido cefalorraquídeo, orina). Los principios activos se liberan de la unión por convección, degradación, solución y, también, por difusión. Si, además, la matriz polímera es cristalina, como se describe en el documento WO-A-

96/38174, no es apenas posible una difusión de principio activo a través de la poliactida cristalina y, con ello, la liberación de principio activo se dirige casi exclusivamente por la velocidad de la biodegradación. La influencia sobre la liberación por la elección de las sustancias tan sólo es posible, en este caso, cuando existe más sustancia que matriz (intervalo preferido de 30 – 80 por ciento en masa).

5 Sin embargo, en la presente invención esto ya es posible en productos medicinales estables, en el caso de una proporción de principio activo de 1 – 20%.

10 Además de esto, sorprendentemente, se encontró que el efecto retardante se reforzaba por la formación de un gradiente de la sustancia lipófila respecto a la relación de concentración de superficie a concentración Bulk (concentración de la matriz), cuando se ligaba en superficie más sustancia lipófila. Esto se puede llevar a cabo, por ejemplo, por la extracción en un disolvente adecuado de un producto medicinal cargado con una solución del componente lipófilo, por lo que se deposita más sustancia lipófila en superficie y se extrae sustancia hidrófila.

15 Sorprendentemente, se encontró que la propia sustancia difícilmente soluble puede actuar tanto como matriz de soporte, como de depósito para una retardación de la liberación (véase Ejemplo 6). Por consiguiente, se pueden aplicar lacas sobre superficies de implantes no degradables, las cuales se componen únicamente de un componente lipófilo e hidrófilo.

20 El efecto de retardación se acusa al máximo con un exceso de componente lipófilo en relación con el componente hidrófilo y en el caso de solubilidades del componente lipófilo de 100 µg/ml a 1 µg/ml.

25 La solubilidad se obtiene por la cantidad máxima de una sustancia, que a 25°C es soluble en agua. Se calcula el peso de la sustancia referido al peso total de la solución obtenida. En el marco de esta solicitud, las sustancias poco solubles se caracterizan también con la propiedad de "lipófilas".

30 Productos medicinales adecuados son, por ejemplo, los productos medicinales en forma metálica y no metálica tales como endoprótesis, prótesis de rodilla o también catéteres y drenajes y otros productos medicinales polímeros, los cuales mediante diferentes métodos se modifican con una combinación de sustancias farmacéuticas o, respectivamente, principios activos. Por la modificación con sustancias farmacéuticas se deben hacer más resistentes a las infecciones o b) o más hemocompatibles o biocompatibles o c) finalmente, deben mejorar la función del producto medicinal o, respectivamente, la incorporación en el tejido circundante o, respectivamente, conseguir otros efectos farmacológicos específicos. Para un recubrimiento, impregnación u otro tipo de modificación de los productos medicinales, es esencial la combinación de al menos dos sustancias diferentes, de las cuales una sustancia presenta una escasa solubilidad en agua y la segunda sustancia tiene una mayor solubilidad en agua. Esto conduce a que la sustancia A presenta una menor solubilidad en el medio circundante (líquido cefalorraquídeo, sangre, orina, tejido o líquido peritoneal) que en el polímero o, respectivamente, es tan difícilmente soluble que por los procesos de disolución en los diferentes líquidos corporales se posibilita una larga fase de liberación, tal como puede ser el caso en las endoprótesis totales recubiertas sólo en superficie. La sustancia A, poco soluble, se presta sorprendentemente a que la liberación de la otra sustancia B se retarde, es decir se ralentice. Por la retardación de la liberación de la sustancia B se obtiene un denominado perfil de "steady state release" (estado de liberación continuo), en el cual después de un descenso inicial muy plano de la liberación se consigue una liberación casi constante. Los productos medicinales modificados de este modo están en condiciones de permanecer farmacológicamente activos durante más tiempo, especialmente si la sustancia B es un principio activo.

45 La invención se ilustra a continuación con el ejemplo de una combinación, limitada a una sustancia A y una sustancia B. El experto en la materia puede entender que también puede haber presentes varias sustancias de cada uno de los grupos.

50 Debido a que la sustancia A tan sólo es muy poco soluble en el ulterior tejido de implantación (sangre, líquido cefalorraquídeo, orina, líquido peritoneal, líquido tisular), se obtiene una liberación retardada, prolongada, de esta sustancia. Inesperado fue el descubrimiento de que por la liberación retardada de esta sustancia A también se ralentiza la liberación de una sustancia B, normalmente liberada de manera mucho más rápida. La sustancia A actúa primero, de manera inesperada, como depósito propio, es decir como reserva, la cual se disuelve poco a poco muy lentamente y, en segundo lugar, sorprendentemente, como matriz de difusión para la sustancia B, la cual sin la aludida matriz difusora sería liberada en poco tiempo de forma mucho más rápida. Sin embargo, la solubilidad de la sustancia A no debe ser tan escasa como para que la sustancia A sea prácticamente insoluble, puesto que entonces no se alcanzan concentraciones farmacológicamente activas en el medio circundante. Por ejemplo, cloruro de plata es inadecuado. Tanto una sola de las sustancias A y B puede ser un principio activo, como también – preferentemente – las dos sustancias. Los principios activos preferidos presentan propiedades antimicrobianas, antitrombógenas, antiproliferativas, inmunomodulantes y/o endocrinas. Se ha acreditado el que exista una carga de al menos un porcentaje másico de 0,1% de sustancias en la capa de soporte de los principios activos para crear efectos farmacológicos en el microentorno del producto medicinal durante un espacio de tiempo más largo. En el caso de la mezcla de la sustancia A con la sustancia B se ha acreditado que la sustancia A tenga una proporción superior al 0,1% (orden de magnitud) que el total de sustancia. Proporciones mucho más bajas en la combinación no tienen ya el deseado efecto de retardación. Por lo regular, el efecto de retardación aumenta al aumentar la tasa de

incorporación y la proporción de la sustancia A.

Se prefiere que el principio activo no presente una elevada solubilidad en medios acuosos, es decir que sea más bien lipófilo. Una lipofilización de principios activos hidrófilos se puede conseguir – en el caso en que el armazón de soporte no sea suficientemente lipófilo – lipofilizando los principios activos por modificación covalente o no covalente tal como, por ejemplo, por esterificación, eterificación, formación de acetales o semiacetales, formación de anillos, formación de aductos o, en forma no covalente, mediante la formación de complejos, formación de sales. Por ejemplo, sal de gentamicina, base de gentamicina, se puede modificar con un ácido graso lipófilo para aumentar así la lipofilia. Lo mismo vale para estearato de eritromicina o también para palmitato de clindamicina y otras muchas sustancias farmacológicas, cuyo carácter galénico puede ser modificado de este modo.

Se prefiere que el principio activo se enriquezca intracelularmente en los órganos u organismos diana (por ejemplo bacterias, trombocitos). Como ejemplos cabe reseñar el enriquecimiento intracelular de rifampicina o eritromicina, ácido fusidínico, imidazol o derivados de clindamicina en bacterias. Lo mismo vale para la mupirocina lipófila y los derivados de quinolona. Pero vale también, de forma parecida, para principios activos lipófilos tales como ticlopidina, los cuales se pueden enriquecer en trombocitos.

Se prefiere de modo particular que la sustancia A y B sean ambos principios activos, que se enriquezcan intracelularmente.

Productos medicinales adecuados son lentillas oculares, catéteres, prótesis vasculares, endoprótesis, soportes quirúrgicos de principios activos antimicrobianos tales como gasas de colágeno, dispositivos “stents”, “blades” (láminas), cemento óseo, endoprótesis metálicas, prótesis de rodilla, prótesis de cadera, catéteres CAPD, apósitos para heridas, gasas de poliuretano rociadas, drenajes, sustancias reemplazantes de tejido óseo blando.

Materiales preferidos para los productos medicinales son siloxanos, poliuretanos, acrilatos, policarbonatos, celulosa, derivados de celulosa, polímeros de tetraflúoroetileno y tereftalato de polietileno.

Objeto de la invención es, además, un producto medicinal conforme a la reivindicación 1, caracterizado porque la sustancia A es un principio activo farmacéutico.

Las sustancias se pueden combinar con los productos medicinales de manera diferente. Una modificación muy eficiente de los productos medicinales tiene lugar por expansión mediante disolventes adecuados y participes de expansión adecuados, tal como se describe en el documento EP 0 550 875. En este caso, en virtud de parámetros de solubilidad parecidos (parámetros Hansen, densidades de energía de cohesión) del polímero y la sustancia farmacéutica se alcanzan elevadas concentraciones de principios activos en los productos medicinales. Los productos medicinales, así cargados, se hacen farmacológicamente activos mediante la liberación controlada de los principios activos a partir de estos productos medicinales.

Ejemplos de ello son la expansión de poliuretanos con alcoholes, acetona, cetonas, ésteres tales como acetato de etilo, en el caso de poliuretanos aromáticos seleccionados, con CH_2Cl_2 , DMF, DMA, metiletilcetona, HMPT, DMSO, dioxano (caliente), n-cresol, tricresol, n-propanol, ácido dicloroacético o mezclas de ellos.

Ejemplos de combinaciones adecuadas de principios activos farmacéuticos, agentes de expansión y polímeros se pueden ver en la siguiente tabla.

Sustancia	Agente de expansión	Polímero
Ciclofosfamida	etanol, cloroformo, tolueno, acetona, dioxano	PUR, PDMS, poli-policarbonato, polietileno
Tamoxifeno	cloroformo, hexano	PDMS, PMMA, polietileno
Buselerina	metanol, etanol	PUR, policarbonato, celulosa
Ketoconazol	cloroformo, metanol	PDMS, PMMA,
Diclofenaco	DMF, etanol	PUR, policarbonato
Indometacina	cloroformo	PMDS, PMMA
Ibuprofeno	cloroformo, etanol, acetona, éter	PMDS, PMMA, teflón
Piroxicam	metanol	PUR, policarbonato, celulosa
Fenilbutazona	cloroformo, acetona	PDMS, PMMA
Ácido acetilsalicílico	etanol	PMMA, poliéster
Glucocorticoides (esteroides)	etanol, metanol, actona, cloroformo a excepción de triaminolonacetona, la cual se disuelve bien en DMF	para la expansión se pueden utilizar casi todos los polímeros utilizables en el intervalo de densidades medias de energías de cohesión, puesto que en el caso de esteroides se trata de

		sustancias anfífilas
Ácido acetilsalicílico	etanol	PUR, PMMA, poliéster
Nitrato de isosorbita	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, polietileno-tereftalato
Metropolol	H ₂ O ₂ , etanol	celulosa, PUR
Pindolol	alcoholes superiores	PUR, policarbonato, celulosa

Más informaciones para la selección de los participantes adecuados están contenidos en el documento EP-A-0 560 875.

5

El tereftalato de polietileno también se puede llevar a estado de expansión con disolventes seleccionados, acetona, benzaldehído, dicloroetano, difeniléter, acetofenilo, THF, dioxano, CHCl₃, CH₂Cl₂. PET se emplea, por ejemplo, para vasos artificiales y válvulas de corazón.

10 Otro método eficaz se basa en disolver los polímeros con ayuda de disolventes, mezclarlos con los productos farmacéuticos, disponerlos en un molde y evaporar el disolvente; esto se denomina "Solvent Casting". La técnica del Solvent Casting se conoce desde hace tiempo. En 1991 se pudo demostrar por primera vez la cinética de la liberación frente a la eficacia microbiana (3). Esto fue posible en polímeros no reticulados, con disolventes que no son tóxicos y que se pueden evaporar fácilmente. Con ello, se pueden alcanzar concentraciones muy elevadas de principio activo en el material sintético (1, 3, 5, 7 a 9). Para conseguir una liberación de larga duración es especialmente adecuada una distribución molecular dispersa de una sustancia soluble en el polímero (7). Principios activos ligados en superficie son menos eficaces (3, 8).

20 Una posibilidad más para la preparación de los productos medicinales conformes a la invención consiste en preparar prótesis vasculares farmacéuticamente activas en forma de tubos flexibles o tubitos delgados, por hilado de fibras a partir de soluciones polímeras (forma especial del Solvent Casting) con los principios activos anteriormente citados, y transportar y depositar las fibras sobre un soporte en forma de varilla para dar lugar a un material no tejido. En este caso se pueden unir poliamidas, poliacrilatos y poliuretanos con sustancias lipófilas o hidrófilas.

25 Más posibilidades para introducir o rellenar materiales sintéticos con principios activos farmacéuticos consisten en la extrusión o en la fundición térmica inyectada de polímeros. En este caso, tan sólo es posible combinar principios activos con polímeros, cuyos puntos de fusión y capacidad de carga térmica sean de magnitud parecida. La combinación de principios activos con materiales sintéticos tales como poliuretano, silicona, tereftalato de polietileno, polietileno y otros polímeros de elevado punto de fusión sólo es posible con principios activos que tengan un punto de fusión (o, respectivamente, estabilidad térmica) de magnitud parecida. Esto se da, por ejemplo, en el sulfato de gentamicina. En este caso, para la extrusión en estado fundido y en la fundición inyectada se pueden utilizar materiales sintéticos de puntos de fusión más bajos. Son preferentemente polímeros, los cuales se pueden elaborar termoplásticamente en un intervalo de 100°C ± 30%. También es posible, disminuir el punto de fusión de polímeros mediante el gaseado con CO₂ durante la extrusión y añadir, así, sustancias termolábiles.

35 El grupo A de sustancias abarca especialmente las sales poco solubles o ceras. Ejemplos de tales componentes farmacológicamente poco eficaces, los cuales se liberan muy lentamente en los líquidos corporales son, por ejemplo, agentes tensoactivos no iónicos tales como acetoilglicéridos, diacetilglicéridos, monoglicéridos, monoestearato de dietileno-glicol, monoestearato de etileno-glicol, monoestearato de glicol, compuestos de monolauriléteres, mono-di-glicéridos, monoestearato de propileno-glicol, monoestearato de sorbita, palmitato de sorbita, sesquioleato de sorbita, tridecanato de sorbita, triestearato de sorbita, agentes tensoactivos iónicos, derivados del ácido hialurónico y fosfolípidos. Estas sustancias pueden mejorar eventualmente la biocompatibilidad de un producto medicinal. Sin embargo, como sustancia A es preferible un principio activo.

45 Siempre que la sustancia A o B deba tener propiedades antimicrobianas, se ha demostrado que rifampicina penetra intracelularmente en bacterias y representa una sustancia eficiente frente a películas biológicas (2). También cabe pensar en otros derivados de ansamicina con parecidas propiedades (rifamicina, rifapentina). Se citan preferentemente sustancias antimicrobianas con propiedades lipófilas, las cuales han encontrado también utilidad clínica para las denominadas "Difficult to Treat Infections" (infecciones difíciles de tratar). Cabe pensar fundamentalmente en todos los grupos eficaces como antimicrobianos, tal como los representantes lipófilos del grupo de los aminoglicósidos, del grupo de las cefalosporinas y de las betalactamas a ellas referidas, del cloroanfenicol, lincosamidas, macrolidas, penicilinas, quinolonas, sulfonamidas, tetraciclinas. Antibióticos lipófilos son preferentemente benzatina, fenoximetilpenicilina, cloroanfenicol, clorotetraciclina, ciprofloxacina-betaína, claritromicina, hidrocloreto de palmitato-clindamicina, trimetoprim, eritromicina-2-acetato, eritromicina-2-estearato, eritromicina-estolato, eritromicina-etilsuccinato, eritromicina-glutamato, eritromicina-lactopropionato, eritromicina-

55

estearato, ácido fusidínico, preferentemente ácido fusidínico libre, gramicidina, mupirocina, representantes lipófilos de la serie del imidazol, tales como econazol, itraconazol, clotrimazol y otros, pristinamicina, sulfadiazina de plata excepto en la combinación sulfadiazina de plata-clorhexidina, esparfloxacina, teicoplanina o, respectivamente, ramoplanina, pristinamicina debido al radical alquilo lipófilo, y tirotricina debido a su insolubilidad en agua.

Particularmente dignos de mención como componentes lipófilos son miconazol-salicilato, sulfosalicil-miconazol o, respectivamente, miconazol-acetilsalicilato, los cuales se pueden preparar a partir de miconazol-base. Estas sustancias son ventajosas porque son eficaces como agentes antimicrobianos y antitrombogénicos. Otras sustancias eficaces como antimicrobianos abarcan las sales lipófilas de plata. Las sales de plata en forma inorgánica son extremadamente hidrófilas, se difunden mal en materiales sintéticos y el experto en la materia no consigue por consiguiente el deseado sistema de liberación lenta (Slow-Release-System). Las sales o complejos lipófilos de plata comprenden la combinación con antibióticos de carácter ácido tales como, por ejemplo, ácido fusidínico o mupirocina o ácido salicílico o, también, simplemente sólo la adición de, por ejemplo, ácidos grasos de cadenas más largas, desde C₂ (=acetato) hasta C_∞ (=infinito). Por consiguiente, estas sales de plata lipofilizadas se pueden difundir mejor. También es posible la combinación del antiséptico 8-quinolinol, el cual puede complejar iones Ag⁺ y, como quinolinol-Ag, es poco soluble en agua. También es posible la combinación de plata (Ag⁺) con agentes antitrombóticos lipófilos, los cuales presentan un valor pKa en la zona ácida. Además, es posible combinar plata con formadores de complejos lipófilos tales como EDTA y otros. A ellos pertenecen etilendiamina-tetraacetato, IGTA, DTPA (ácido dietiltriampentanoico), DMSA, deferoximina, dimercaprol, dietilentetramina. En principio son posibles todos los quelatos y todas las sales que puedan complejar plata para dar componentes lipófilos.

También es posible la combinación con antiestrógenos, antigestágenos, gestágenos o estrógenos. En este caso es razonable modificar los "blades", los cuales frecuentemente se componen de cortes de silicona dopados con hormonas sexuales y que se implantan de forma subcutánea. Éstos alcanzan por liberación controlada el control de fertilidad deseado. Para prevenir infecciones estos implantes se pueden proteger, además, con principios activos antimicrobianos.

Los apósitos para heridas de poliuretano o silicona también se pueden modificar, por ejemplo, con salicilato-Ag y otro aditivo lipófilo.

Por un aditivo lipófilo en gasas de colágeno es además posible influir sobre la liberación de antibióticos hidrófilos o de otras sustancias farmacéuticamente eficaces. Además, también es posible retardar la liberación de agentes desinfectantes para empleo urológico, tales como clorhexidina, octenidina, polihexanida e irgasan, y conseguir un efecto de duración más prolongada. Además, también es posible ralentizar con un aditivo lipófilo la liberación de reactivos antineoplásticos tales como, por ejemplo, metotrexato a partir de cemento óseo. Además, con un aditivo lipófilo también es posible liberar prostaglandinas de forma ralentizada.

Como principios activos farmacéuticos, especialmente como una sustancia A, se pueden utilizar, además, analgésicos tales como auranofin, benorilato, diclofenaco (ácido), diflunisal, flurbiprofeno, ibuprofeno, indometacina, ketoprofeno, naproxeno, fenilbutazona y anestésicos locales tales como ametocaína, benzocaína y butilaminobenzoato. Especialmente, las lentes de contacto blandas o duras se pueden modificar con agentes antiflogísticos lipófilos y anestésicos locales tales como lidocaína y xilocaína.

Los implantes para reemplazar la glotis en el caso de tumores de laringe se pueden recubrir ventajosamente con imidazoleno o nistatin.

En el caso de perturbaciones de las gónadas o en pacientes con retraso de crecimiento o, respectivamente, de pubertad, o, respectivamente en el caso de mujeres con cáncer de mama se pueden emplear esteroides andrógenos y anabólicos. Los estrógenos se administran localmente en el caso de carencia de estrógenos, contracepción y estados deficientes menopáusicos o, respectivamente, posmenopáusicos, en el caso de hombres con neoplasias de próstata y en mujeres con cáncer de mama. Las progesteronas se emplean combinadas con estrógenos en perturbaciones de la menstruación. Las progesteronas se emplean, además, en el caso de hiperplasias y cáncer de endometrio, así como en la contracepción hormonal, por ejemplo como depósito polímero de principio activo.

Liberaciones ralentizadas son posibles, por ejemplo, con los siguientes principios activos difícilmente solubles en agua: algestonas, acetofenida, algiloestrenol, broperestiol, cloromadinon-acetato, clorotrianiseno, ciproterona, danzol, dinoestrol, drostanoleno-propionato, dihidrogesterona, etinol-estradiol, etinilestradiol, etisterona, etiloestrenol, etinoldiacetato, fluoximesterona, hidroxiprogesterona-hexanato, linoestrinol, acetato de medroxiprogesterona, megesterolactato, metanodienona, metiltestosterona, acetato de noretisterona, estradiol y los derivados de estradiol tales como estrado-benzoato-cipionato, estradobenzoato-dipropionato, estradobenzoato-enantato, estrado-hexahidrobenzoato, estrado-fenilpropionato, estrado-undecanato, estrado-valerato y los estrógenos desconjugados tales como los estrógenos esterificados, estrógenos, entre otros, del grupo de los andrógenos, esteroides anabólicos, estrógenos y progesteronas.

Sustancias antitrombóticas eficaces son, por ejemplo, todos los derivados de heparina (eventualmente lipofilizados), derivados del ácido acetilsalicílico, ticlopidina, argatroban (CAS 73963-72-1), cloricromeno (CAS 68206-94-0),

clorindión (CAS 1146-99-2), nafazatram, triflusal y el particularmente lipófilo dipiridamol.

Figura 1: liberación de rifampicina-clotrimazol del catéter

Figura 2: tiempo de semivida antimicrobiano frente a diferentes especies de bacterias en el ensayo de difusión en agar

Figura 3: liberación de rifampicina-estolato de eritromicina

Figura 4: tiempo de semivida antimicrobiano en el ensayo de difusión en agar (estafilococos)

Figura 5: tiempo de semivida antimicrobiano en el ensayo de difusión en agar (enterobacteriáceas)

La invención se ilustra con más detalles con ayuda de los siguientes ejemplos.

Ejemplo 1

Se describe la preparación de una película de poliuretano, la cual contiene agentes antitumorales, los cuales se liberan del principio activo medicinal por liberación controlada, a la cual se añaden sustancias lipófilas para retardar la liberación. En este caso, proteinasas de la matriz, metaloproteinasa o, respectivamente, combretastin o, respectivamente, factor de crecimiento vascular-epitelial o, respectivamente talidomida o, respectivamente, escualamina o SU5416, un bloqueante de la enzima tirosinquinasa, en una proporción de 5% en peso a 5% en peso de nitrato de miconazol se disuelven por "solvent casting" en tetrahidrofurano y peletano (10% de peletano, 1% de sustancias, 89% de disolvente). El polímero con la mezcla de sustancias se vierte en un molde, se evapora lentamente a 40°C de manera que el disolventes se separa totalmente por evaporación y se forma una película. La liberación de estas sustancias, medidas por HPLC, sobrepasa de 30 días. Al cabo de dos días se obtiene un estado de liberación continuo (steady state release) de 2 a 5 µg de sustancia por cm² de superficie de polímero.

Ejemplo 2

Un catéter de poliuretano se expande a 30°C durante 10 minutos en acetato de etilo con 5% (p/p) de rifampicina y 10% (p/p) de clotrimazol, de manera que las sustancias se puedan difundir en la matriz del polímero, abierta por dilatación. Después se saca el catéter de la solución, se evapora a la temperatura ambiente durante 24 horas, después se evapora a presión reducida durante 48 horas y 50°C, para extraer todo el disolvente residual del material sintético.

Este recubrimiento de poliuretano a base de rifampicina-clotrimazol está en condiciones de liberar eficazmente principio activo durante más de dos meses. La curva de liberación de clotrimazol-rifampicina se representa en la Figura 1, en la cual la rifampicina, mucho mejor soluble en agua, después del efecto de cepillo inicial de los principios activos unidos en superficie, consigue por el efecto de retención lipófilo del clotrimazol una muestra de liberación constante, casi de rango cero, parecida al clotrimazol. Esto sólo es posible porque este clotrimazol muy difícilmente soluble en agua actúa como reserva, co-transportador y, al mismo tiempo, como membrana de retención para la rifampicina más hidrófila. Esto también es posible con otras sustancias, por ejemplo con fenticonazol u otros derivados del imidazol tales como miconazol, sulfosalicil-miconazol, nitrato de miconazol, salicilato de miconazol o, respectivamente acetilsalicilato de miconazol y otros derivados de miconazol. También cabe pensar en otros derivados de imidazol, los cuales son casi insolubles en agua, tales como ketoconazol, itraconazol, fenticonazol, econazol y otros. Al cabo de un tiempo de liberación de tres semanas existen aún > 80% de principio activo en el material de implante. El perfil de liberación se puede aproximar en más de tres meses.

Ejemplo 3

Preparaciones de un catéter de poliuretano mediante diclorometano, rifampicina y una sal lipófila de eritromicina (estolato de eritromicina)

La sal lipófila de eritromicina es casi insoluble en soluciones acuosas en contraposición con la rifampicina, muy soluble en agua. Tuvo lugar una expansión durante 15 minutos a 30°C de una solución al 5% de rifampicina, 10% de eritromicina con catéteres de peletano en diclorometano, secado del catéter expandido durante 24 horas a la temperatura ambiente y, después, evaporación a presión reducida de 0,1 mbar, a 50°C durante 48 horas. En este caso se origina un sistema de liberación lenta (slow Release System) con un contenido de incorporación de 10 por ciento másico, en el cual, después del efecto de cepillo, la liberación de rifampicina transcurre, de forma parecida al Ejemplo 2, paralelamente a la lenta liberación de la sal de gentamicina lipófila. En este caso, esta sal lipófila de eritromicina actúa nuevamente como membrana de difusión interna.

Ejemplo 4

Incorporación de la base anfifila de clorhexidina y del palmitato de clindamicina lipófilo en poliuretano mediante Solvent Casting

En este caso, el poliuretano se disuelve en tetrahidrofurano y a esta solución se añaden respectivamente 5% de clorhexidina-base y 5% de la sal de clindamicina difícilmente soluble en agua. Después de agitar y elevar la temperatura a 60°C esta solución se vierte en un molde, el disolvente se separa lentamente por evaporación a presión reducida y, después, a 50°C y presión reducida se evapora totalmente. Esta película de poliuretano que contiene principio activo estaba en condiciones de liberar principio activo durante más de dos meses, retardando la sal de clindamicina, lipófila, la liberación de clorhexidina—base y dando lugar a una liberación de rango casi cero.

Ejemplo 5

Recubrimiento de una endoprótesis total con una mezcla de miconazol-base y rifampicina

5 Una endoprótesis total, recubierta con una capa porosa de hidroxapatita de 200 μ de espesor se tuvo durante 5 minutos en una solución de acetona que contenía 5% de rifampicina y 10% de miconazol-base. A continuación, se extrajo la prótesis y se secó a la temperatura ambiente durante 24 horas. Para aumentar la capa de soporte, la prótesis se sumergió en el baño otras dos veces durante 5 segundos y se secó. La prótesis recubierta se eluyó en el espacio de 20 días en tampón fosfato a 37°C. El miconazol-base actuó aquí como reserva y soporte de la rifampicina más hidrófila. También la combinación de rifampicina con ciprofloxacina-betaína, difícilmente soluble, mantuvo activa la liberación durante 14 días (no mostrado).

10 Ejemplo 6

Catéter de poliuretano para vías urinarias con recubrimiento de ácido EDTA / clindamicina para impedir incrustaciones e infección

15 Una solución al 10% de poliuretano en tetrahidrofurano se mezcló con una solución al 10% (referida al polímero) de EDTA y palmitato de clindamicina. La solución se dispuso en un molde como en el Ejemplo 4, y se evaporó. Durante un espacio de tiempo de cuatro semanas se pudo medir por HPLC una liberación superior a 2 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ de superficie.

20 Ejemplo 7

Catéter de poliuretano para vías urinarias con salicilato de Ag y tioconazol

25 Una solución de 90% de tetrahidrofurano, 9% de PUR, 0,5% de salicilato-Ag y 0,5% de tioconazol se agitaron a 40°C para su homogeneización. Un catéter de poliuretano se sumergió sucesivamente en la solución durante 20 segundos cada vez y se secó. Este proceso se repitió 5 veces. Tras el segundo día de la elución el catéter recubierto mostraba una liberación de rango casi cero durante un espacio de tiempo de 30 días.

Bibliografia

- (1) Olanoff LS, Anderson JM, Jones RD: Sustained release of gentamicin from prosthetic heart valves. *Trans. Am. Soc. Artif. Intern. Organs* 1979; 25: 334 - 338.
- (2) Schierholz JM, Jansen B, Jaenicke L, Pulverer G: In vitro efficacy of an antibiotic releasing silicone ventricle catheter to prevent shunt infection. *Biomat.* 1994; 15: 996 - 1000.
- (3) Schierholz JM, Jansen B, Steinhauser H, Peters G, Schuhmacher-Perdreau F, Pulverer G: Drug release from antibiotic-containing polyurethanes. *New Polymeric Mater* 1990; 3: 61 - 72.
- (4) Schierholz JM, Rump AFE, Pulverer G: Drug delivery concepts for efficacious prevention of foreign-body infections. *Zbl. Bakt.* 1996; 284: 390-401.
- (5) Schierholz JM, Rump AFE, Pulverer G: Ciprofloxacin containing polyurethanes as potential drug delivery systems to prevent foreign-body infections. *Drug Res.* 1997; 47 (I), 1: 70-74
- (6) Schierholz JM: Physico-chemical properties of a rifampicin-releasing polydimethyl-siloxane shunt. *Biomat.* 17: 1997
- (7) Schierholz JM, Steinhauser H, Rump AFE, Berkels, R, Pulverer G: Controlled release of antibiotics from biomedical polyurethanes: morphological and structural features. *Biomat.* 18: 1997
- (8) Sherertz RJ, Carruth WA, Hampton AA, Byron MP, Solomon DD: Efficacy of antibiotic-coated catheters in preventing subcutaneous staphylococcus aureus infection in rabbits. *J. Inf. Dis.* 1993; 167: 98 - 106.
- (9) Solomon DD, Sherertz RJ: Antibiotic releasing polymers. *J. Contr. Rel.* 1987: 343 - 352.

REIVINDICACIONES

1. Un producto medicinal no degradable con una matriz polímera no degradable como un material de soporte y una distribución monolítica de dos sustancias o grupos de sustancias con diferentes grados de hidrofilia, de las cuales una primera se designa como sustancia A y una segunda, como sustancia B, en donde la sustancia A es más lipófila que la sustancia B, la sustancia A presenta una solubilidad (p/p) en agua a 25°C de 300 µg/ml hasta 1 µg/ml, la sustancia B presenta una mayor solubilidad que la sustancia A, al menos una de las sustancias A y B es un principio activo farmacéutico, y en donde la cantidad de sustancia A y B se presenta, en cada caso, comprendida al menos entre una cantidad eficaz y el 10% en peso, referido al peso del material de soporte, excluyendo las combinaciones de clorhexidina/sulfadiazina de plata, triclosano-clorhexidina, polietilenglicol-poliuretano, o con combinaciones de clotrimazol y triclosano o polietileno poroso con combinaciones de clotrimazol y triclosano **caracterizado por que** la sustancia A se selecciona a partir de los representantes lipófilos de la serie del imidazol tales como econazol, itraconazol, clotrimazol, pristinamicina, sulfosalicil-miconazol, miconazol-salicilato y miconazol-acetilsalicilato, miconazol, nitrato de miconazol, derivados de miconazol, base de miconazol, ticlopidina, argatroban (CAS 73963-72-1), cloricromeno (CAS 68206-94-0), clorindión (CAS 1146-99-2), nafazatram, triflusal y dipiridamol.
2. El producto medicinal de acuerdo con la reivindicación 1, **caracterizado por que** la sustancia B es un principio activo farmacéutico.
3. El producto medicinal de acuerdo con al menos una de las reivindicaciones 1 a 2, **caracterizado por que** el producto medicinal se compone de un material que se selecciona a partir de siloxano, poliuretano, acrilatos, policarbonatos, celulosa, derivados de celulosa, polímeros de tetraflúoroetileno y tereftalato de polietileno e hidrogeles.
4. El producto medicinal de acuerdo con al menos una de las reivindicaciones 1 a 3, **caracterizado por que** la sustancia B se selecciona a partir de fosfolípidos y derivados del ácido hialurónico, agentes tensoactivos no iónicos tales como acetoilglicéridos, diacetilglicéridos, monoglicéridos, monoestearato de dietilenglicol, monoestearato de etilenglicol, monoestearato de glicol, compuestos de monolauriléteres, mono- -di-glicéridos, monoestearato de propilenglicol; monoestearato de sorbita, palmitato de sorbita, sesquioleato de sorbita, tridecanato de sorbita, triestearato de sorbita y sus derivados hidrófilos, cloroanfenicol, lincosamidas, macrolidas, penicilinas, quinolonas, sulfonamidas, antibióticos lipófilos tales como benzatina, fenoximetil-penicilina, cloroanfenicol, clortetraciclina, claritromicina, hidrocloreuro de palmitato de clindamicina, trimetoprim, eritromicina-2-acetato, eritromicina-2-estearato; eritromicina-estolato, eritromicina-etilsuccinato, eritromicina-glutamato, eritromicina-lactopropionato y eritromicina, eritromicina-estearato, ácido fusidínico, gramicidina, mupirocina, representantes lipófilos e hidrófilos de la serie del imidazol tales como econazol, itraconazol, clotrimazol y sus representantes hidrófilos, pristinamicina, rifabutina, rifapentina, rifampicina y otros antibióticos hidrófilos eficaces contra estafilococos, ticlopidina, argatroban (CAS 73963-72- -1), cloricromeno (CAS 68206-94-0), clorindión (CAS 1146-99-2), nafazatram, triflusal y dipiridamol.
5. El producto medicinal de acuerdo con al menos una de las reivindicaciones 1 a 4, **caracterizado por que** el principio activo se lipofilizó por modificación covalente o no covalente tal como esterificación, eterificación, formación de éter, formación de acetal, formación de semiacetal, formación de anillo, formación de aducto, formación de complejo y/o formación de una sal con un ión conjugado.
6. El producto medicinal de acuerdo con la reivindicación 5, **caracterizado por que** la formación de complejos y/o la formación de sales tiene lugar por la asociación de dos principios activos.
7. El producto medicinal de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 6, **caracterizado por que** la sustancia lipófila está unida adicionalmente en superficie.
8. El producto medicinal de acuerdo con al menos una de las reivindicaciones 1 a 7, **caracterizado por que** el principio activo farmacéutico se puede enriquecer intracelularmente en bacterias, trombocitos y/u otros tipos de células.
9. El producto medicinal de acuerdo con al menos a una de las reivindicaciones 1 a 8, **caracterizado por que** el producto medicinal es una lentilla ocular, un catéter, una prótesis vascular, una endoprótesis, un soporte quirúrgico de principio activo antimicrobiano tal como una gasa de colágeno, dispositivos "stents", "blades", cemento óseo, endoprótesis metálicas, catéteres CAPD, apósitos para heridas, gasas de poliuretano rociadas, drenajes.
10. Un procedimiento para la preparación de productos medicinales de acuerdo con al menos una de las reivindicaciones 1 a 9, **caracterizado por que** se obtienen por expansión, "solvent casting" (elección de disolventes), lacado con principios activos, extrusión y/o fundición inyectada de polímeros tales como PUR, SIR, PET.
11. Un método para la retardación de la liberación de una sustancia B a partir de un producto medicinal de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 9, **caracterizado por que** la sustancia B se introduce junto con una sustancia A en el producto medicinal, en donde la sustancia A tiene una solubilidad (p/p) en agua de 300 µg/ml a 1 µg/ml,

presentando la sustancia B una solubilidad mayor que la sustancia A, y al menos una de las sustancias A y B es un principio activo farmacéutico.

Liberación controlada de rifampicina-clotrimazol-poliuretano del catéter

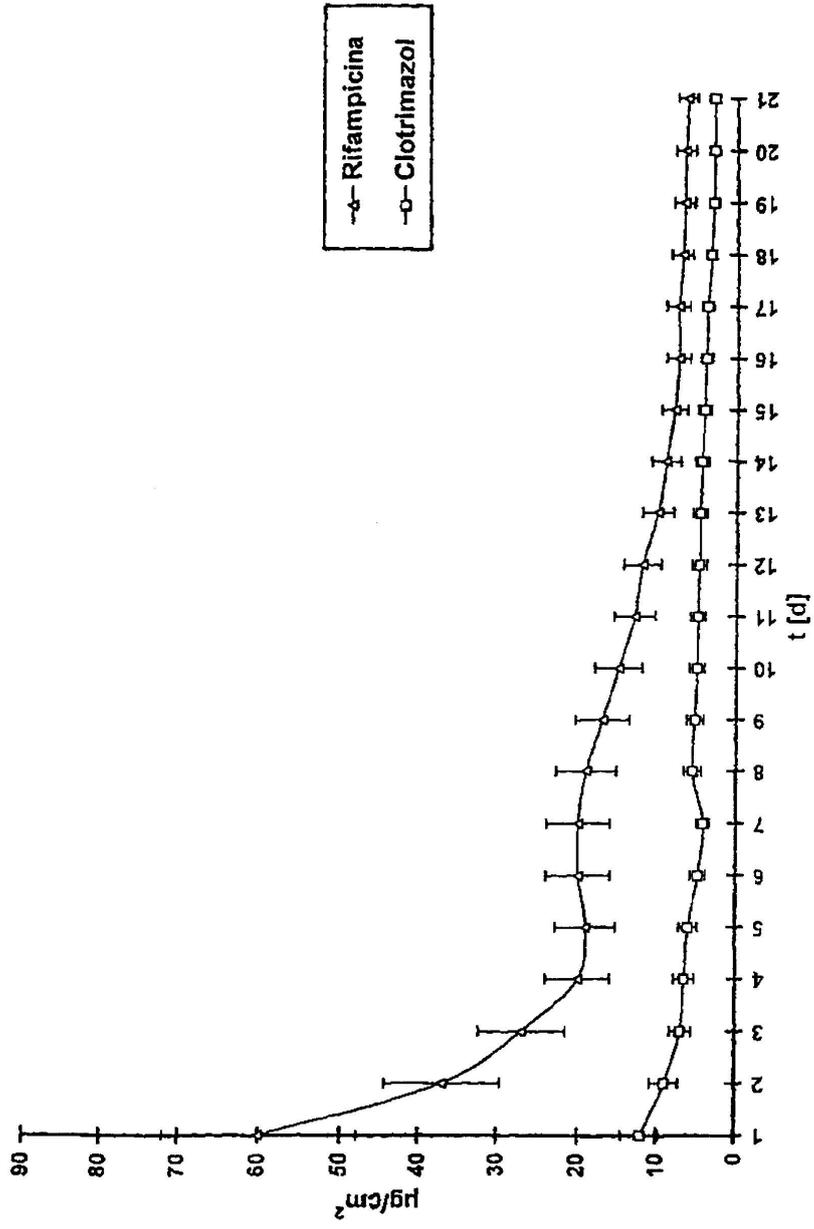


Fig. 1

Ensayo de Difusión Radial

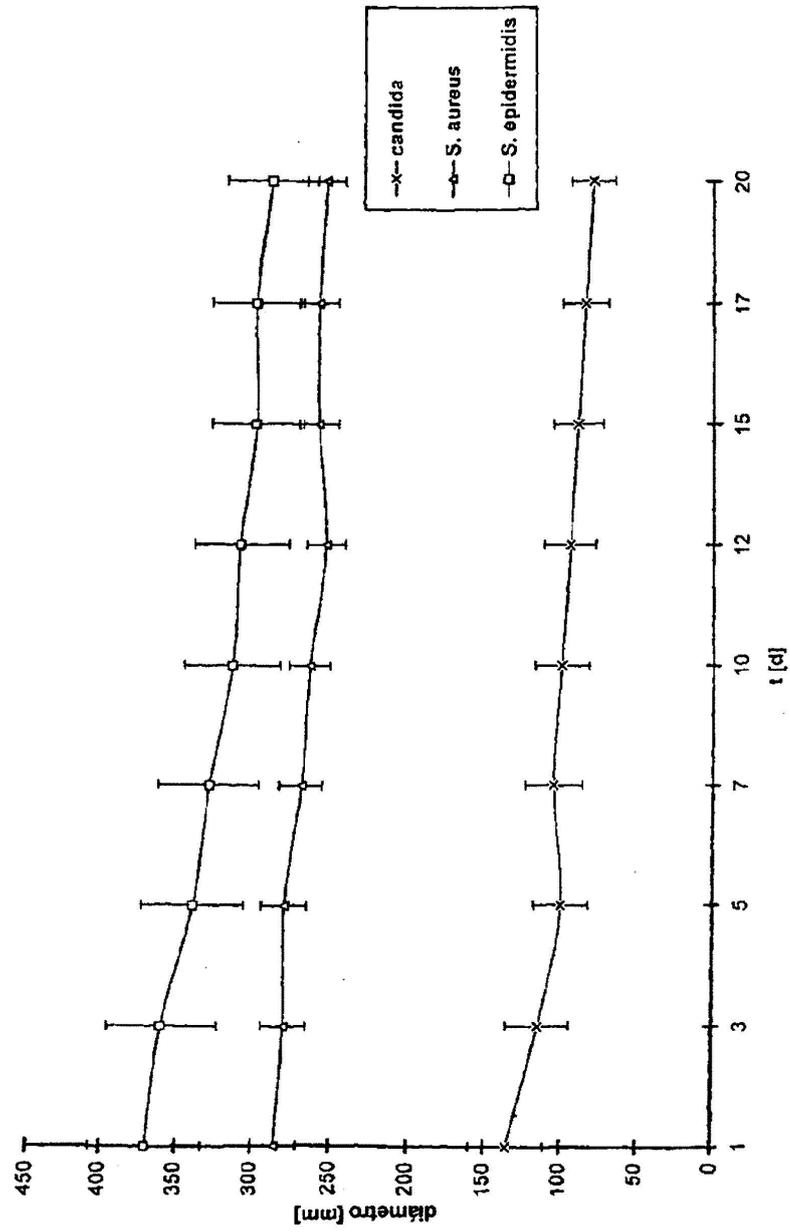


Fig. 2

Liberación controlada de rifampicina y estolato de eritromicina de poliuretano

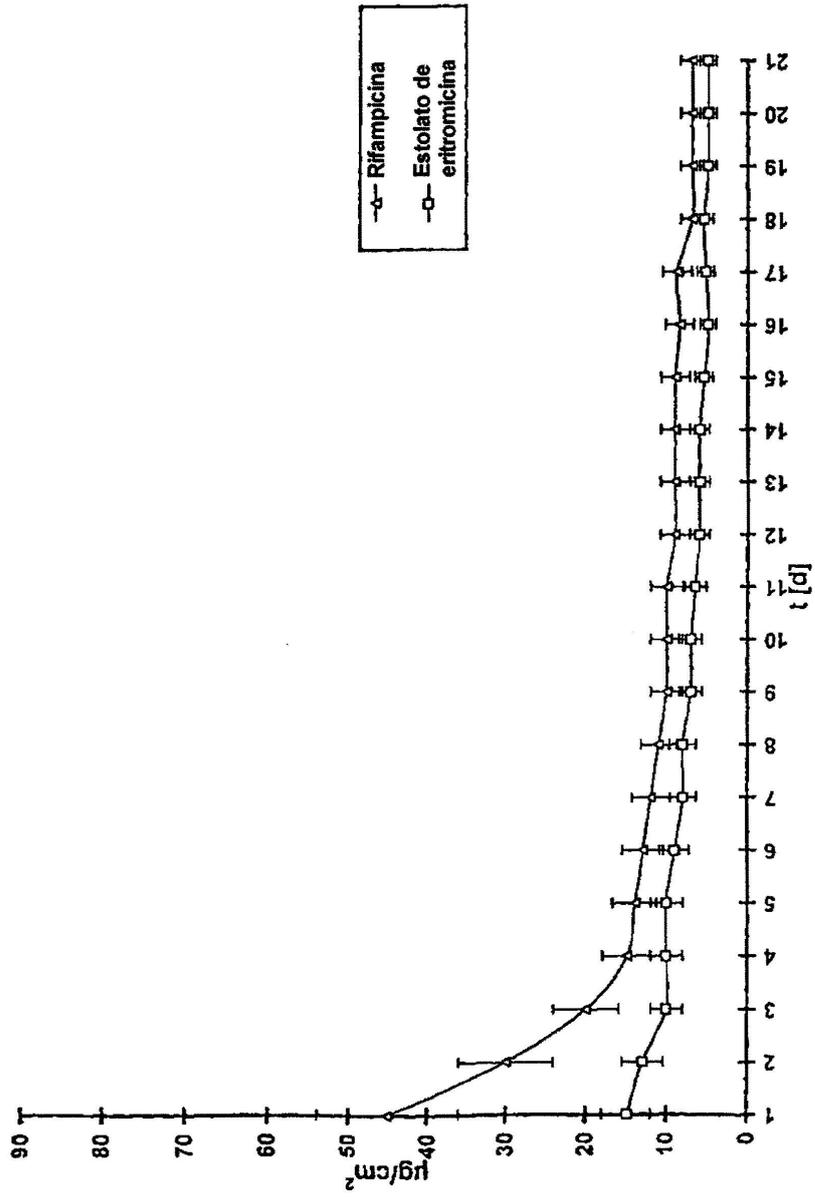


Fig. 3

Ensayo de Difusión Radial

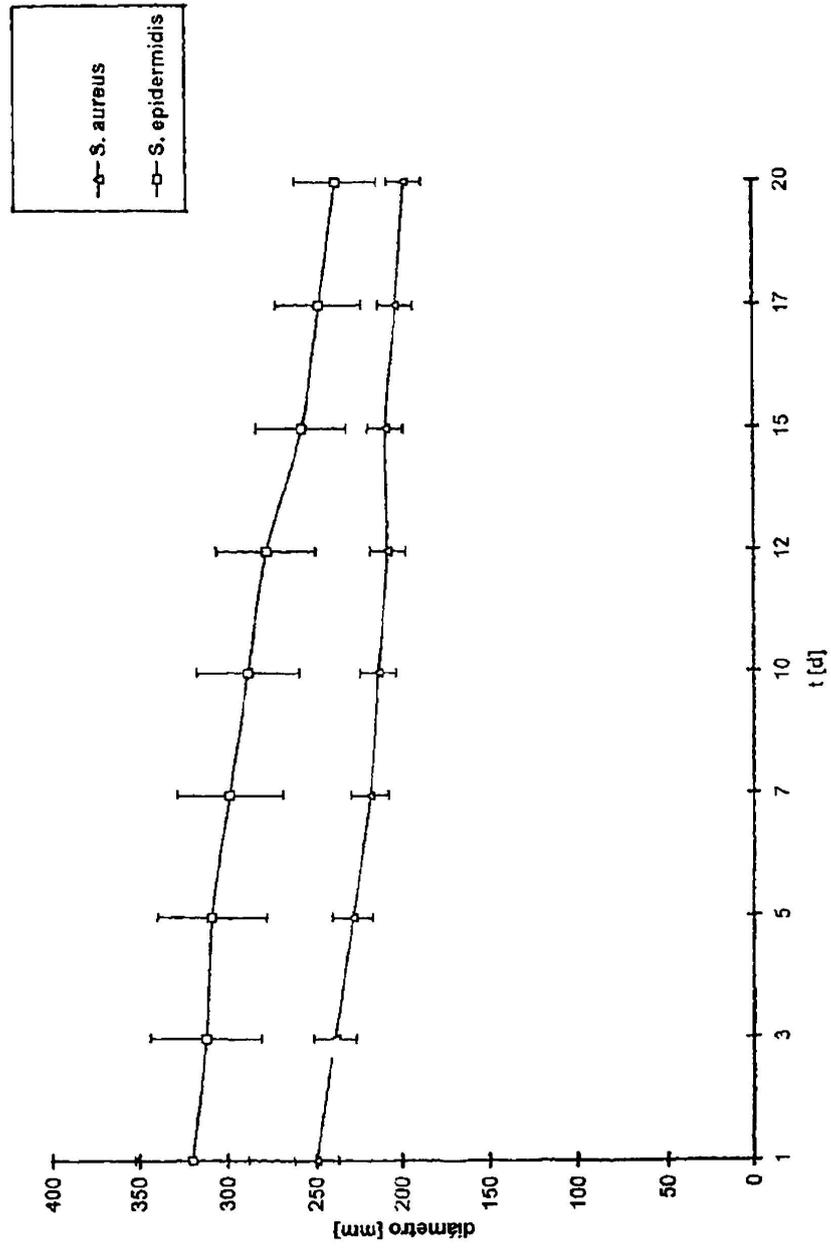


Fig. 4

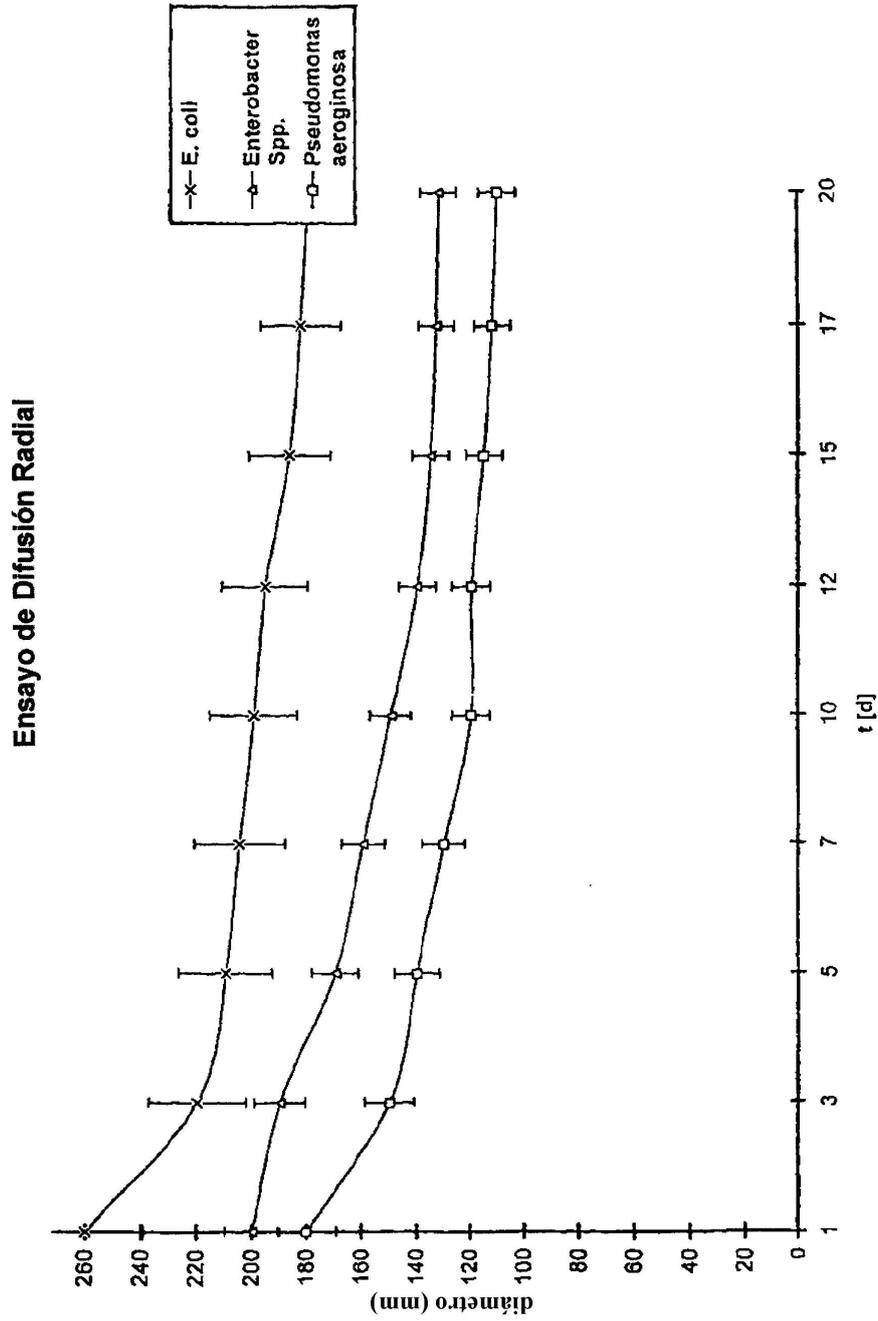


Fig. 5