

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 606 378**

51 Int. Cl.:

A61K 9/00 (2006.01)

A61L 29/16 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **21.10.2013** **E 13189543 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **14.09.2016** **EP 2740468**

54 Título: **Procedimiento para la liberación de principios activos y sistemas de liberación de principios activos**

30 Prioridad:

07.11.2012 DE 102012021675

21.12.2012 DE 102012025143

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

23.03.2017

73 Titular/es:

HERAEUS MEDICAL GMBH (100.0%)
Philipp-Reis-Strasse 8/13
61273 Wehrheim, DE

72 Inventor/es:

VOGT, SEBASTIAN

74 Agente/Representante:

DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto

ES 2 606 378 T3

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

DESCRIPCIÓN

Procedimiento para la liberación de principios activos y sistemas de liberación de principios activos

El invento se refiere aun dispositivo para la liberación de un principio activo así como a un procedimiento para la liberación de un principio activo y a un implante médico, que posee un dispositivo de esta clase.

5 El dispositivo y el procedimiento están previstos para la liberación activa y continua de principios activos, en especial para la liberación local de principios activos antibióticos. Los sistemas de liberación de principios activos pueden hallar aplicación en forma de espaciadores, como componente activo de espaciadores y también como implante. Estos procedimientos y dispositivos no están previstos fundamentalmente para la ingesta, sino que se realizan con dispositivos con recipientes para el principio activo implantados en el cuerpo. El invento trata en especial de los
10 conocidos espaciadores, que se utilizan como sustituto temporal de endoprótesis en el cuerpo para combatir una infección en el tejido circundante.

Las endoprótesis totales (TEP) cementadas y no cementadas pertenecen en la actualidad al estado de la técnica en la ortopedia. Desgraciadamente en el caso de los TEP se produce una pequeña cantidad de infecciones prematuras o posteriores. Los TEP infectados hacen generalmente necesaria una operación de sustitución. Estas operaciones
15 de sustitución se subdividen en operaciones en un tiempo y operaciones en dos tiempos. En las operaciones de sustitución en dos tiempos se elimina en primer lugar el TEP infectado, se sana el tejido óseo y el blando infectado y a continuación se aloja un espaciador como elemento temporal para reservar el espacio. Para ello se utilizan usualmente espaciadores prefabricados industrialmente, que pueden contener un antibiótico o también espaciadores fabricados individualmente con cemento de PMMA para huesos, que se modelan libremente o que también pueden
20 ser preparados por el propio operador utilizando moldes de colada. Estos espaciadores pueden ser fabricados de manera específica para el paciente por dotación individual del cemento de PMMA para huesos utilizado con antibióticos de acuerdo con el antibiograma de los gérmenes causantes de la infección.

Los espaciadores permanecen en la mayoría de los casos durante varias semanas, en muchos casos seis a ocho semanas, en el paciente hasta que se haya tranquilizado la infección. A continuación se retira en una segunda
25 operación el espaciador, se sana nuevamente el tejido adyacente y después se implanta la prótesis de revisión, que puede estar cementada o también exenta de cemento.

Junto a los espaciadores de PMMA fabricados industrialmente y los espaciadores de PMMA fabricados individualmente, que contienen un antibiótico o también varios antibióticos, también se propusieron espaciadores que no contienen antibióticos. Estos espaciadores poseen cavidades, que pueden ser llenadas con soluciones
30 antibióticas por el usuario médico.

En el documento US 2010/042214 A1 se divulgan espaciadores, que poseen al menos una cavidad conectada por medio de canales con el lado exterior del espaciador. La solución de principios activos puede ser alojada en la cavidad y sale después a través de los orificios de los canales en el lado exterior del espaciador.

35 En el documento US 2011/015754 A1 se describe un espaciador análogo, que posee al menos dos depósitos para el alojamiento de soluciones de principios activos. Estos depósitos poseen orificios a través de los que se pueden ceder las soluciones de principios activos al entorno.

Con el documento US 2010/217401 A1 se propusieron tornillos porosos, que en su interior poseen una reserva de principio activo comunicada con los poros. Otros dispositivos muy parecidos son conocidos a través de los documentos US 7.794.484 B2, US 7.255.713 B2 y US 7.300.439 B2.

40 En estos espaciadores rellenables y otros soportes de principios activos rellenables con soluciones de principios activos salen las soluciones de principio activo en forma líquida debido a una difusión sencilla.

El inconveniente es que debido a ello se pueden producir oscilaciones en la liberación del principio activo, que la liberación del principio activo finalice antes de tiempo y que se pueda producir una disminución asintótica de la liberación de los principios activos.

45 El objeto del invento reside por ello en superar los inconvenientes del estado de la técnica. En especial se deben proponer un dispositivo y un procedimiento en los que los principios activos puedan ser liberados en un espacio de tiempo hasta de varias semanas de una manera continua y en lo posible también de una manera uniforme.

Los problemas del invento son solucionados con un dispositivo para la liberación de un principio activo fluido, que posee al menos una cavidad en la que está contenido el principio activo fluido, estando contenidos en el dispositivo
50 agua o un agente reductor, que se pueden hallar mutuamente en comunicación o que pueden ser llevados a una comunicación mutua, de manera, que por una reacción química del agua con el agente reductor en el dispositivo se genere un gas y que el gas se halle en interacción con el principio activo fluido de tal modo, que la presión del gas generada expulse el principio activo a través de al menos un orificio de la cavidad del dispositivo, estando formada la cavidad al menos por zonas por una pluralidad de tubos con forma capilar paralelos al menos por zonas, que en un
55 lado se extienden hasta un orificio en la superficie del dispositivo.

Con preferencia se prevé en este caso, que el gas generado sea hidrógeno.

5 De acuerdo con un perfeccionamiento del invento se puede prever, que el agua para la reacción química sea una parte de una solución acuosa líquida, que forma el principio activo fluido, siendo con preferencia el principio activo fluido una solución acuosa, que contiene al menos un principio activo farmacéutico, con especial preferencia una solución acuosa, que posee al menos un antibiótico.

Esto hace, que la construcción sea especialmente sencilla y pueda ser relanzada de una manera barata, ya que el principio activo fluido también contiene al mismo tiempo el medio propulsor (el gas) para la expulsión del principio activo fluido del dispositivo.

10 Además, se puede prever, que el agente reductor sea una superficie metálica, poseyendo la superficie metálica con preferencia un potencial estándar negativo, siendo la superficie de manera especialmente preferida magnesio, hierro o aleaciones, que contengan magnesio y/o hierro o está formada por ellas.

Estas superficies se corroen lentamente, de manera, que se puede asegurar con la construcción una liberación uniforme y a largo plazo del principio activo.

15 En este caso se puede prever, que el agente reductor sea magnesio y un metal noble, que formen una celda electroquímica o que el agente reductor sea una mezcla de un metal de corrosión rápida y un metal de corrosión lenta.

Con esta variante se puede ajustar la liberación del gas especialmente bien y también a largo plazo de una manera exacta.

20 En un perfeccionamiento especialmente preferido del invento se puede prever, que al menos se dispone en el dispositivo una masa de esta clase de agente reductor de agua de tal modo, que se genere una cantidad de gas, que ocupe al menos el 30% del volumen de la cavidad, con preferencia al menos el 50% del volumen de la cavidad, con especial preferencia al menos el 80% del volumen de la cavidad.

25 Con estas cantidades se garantiza, que una parte suficiente del principio activo es expulsada del dispositivo. Con especial preferencia se prevé, que una masa de esta clase de agente reductor esté dispuesta en el dispositivo de tal modo que se genere una cantidad de gas equivalente al 70% a 90% del volumen de la cavidad. Entonces se dispone exactamente de la cantidad correcta de agente reductor, de manera, que incluso con una permanencia prolongada del dispositivo en el cuerpo no se genera demasiado gas innecesario, que tenga que ser reabsorbido por el cuerpo.

30 Esta construcción es muy sencilla y muy segura. Con los tubos con forma capilar se garantiza, que la tensión superficial de una solución acuosa contenida se encargue de que en primer lugar se expulse la solución acuosa de los tubos con forma capilar, ya que el gas no puede ser impulsado a través de los capilares pasando por encima de la solución acuosa. Por lo tanto, según el invento se prevé con especial preferencia, que los tubos con forma capilar sean capilares. Los capilares poseen con preferencia un diámetro inferior a 500 μm , con especial preferencia inferior a 200 μm .

35 En este caso se puede prever, que el agente reductor esté dispuesto en el extremo de los tubos con forma capilar situado frente al correspondiente orificio, estando alojado el agente reductor en la cavidad y sólo comunique con el orificio de los tubos con la superficie del dispositivo, hallándose con preferencia el principio activo fluido con forma de solución acuosa en contacto con el agente reductor.

40 El gas se genera así en el lado deseado de los tubos con forma capilar. Además, los tubos con forma capilar pueden estar recubiertos con preferencia en el lado de los tubos opuesta hacia fuera de los tubos con el agente reductor.

45 De acuerdo con una forma de ejecución alternativa especialmente preferida se puede prever, que en la cavidad se disponga un émbolo desplazable en la dirección hacia el al menos un orificio de la cavidad y que el émbolo subdivida la cavidad en una primera parte, que posee el al menos un orificio, y una segunda parte cerrada u obturable, estando dispuesto en la primera parte el principio activo fluido y en la segunda parte el agente reductor y el agua, de manera, que la presión de gas generada impulse en la segunda parte cerrada de la cavidad el émbolo en la dirección hacia el al menos un orificio y impulse con ello del dispositivo el principio activo fluido de la primera parte de la cavidad a través del al menos un orificio

50 Con esta construcción también es posible liberar lentamente en el mismo espacio una cantidad de principio activo mayor que al utilizar capilares, ya que en este caso la cavidad es, al utilizarla como espacio útil, considerablemente mayor en comparación con las dimensiones exteriores del dispositivo.

En este caso se puede prever, que en la pared interior de la cavidad se disponga un canal de rebosamiento, que en una posición de partida del embolo comunique la primera parte y la segunda parte de la cavidad, poseyendo la segunda parte de la cavidad un orificio de cierre, que se pueda cerrar o está cerrado con un cierre, de manera, que la cavidad pueda ser llenada a través del orificio de cierre en las dos partes con la misma solución acuosa, que

- 5 forma el principio activo fluido y que suministra el agua líquida para la reacción química, estando construido el cierre de tal modo, que al cerrar el orificio de cierre empuje el émbolo en la cavidad en la dirección del al menos un orificio, pasando por encima del canal de rebosamiento, de manera, que el canal de rebosamiento ya no comunique la primera y la segunda parte de la cavidad, cuando esté asentado completamente el cierre y el émbolo separe entre sí de manera hermética a gases la primera y la segunda parte de la cavidad.
- Con esta construcción también se puede utilizar el principio activo fluido como fuente de gas.
- En este caso se puede prever nuevamente, que en el cierre se disponga al menos una pestaña y/o al menos un cilindro hueco, que, estando asentado el cierre, se extienda en la primera parte de la cavidad y que durante el cierre empuje el émbolo en la dirección hacia el al menos un orificio, pasando por encima del canal de rebosamiento.
- 10 Con ello se pueden separar fácil y automáticamente entre sí las dos partes de la cavidad al cerrar la segunda cavidad.
- De acuerdo con un perfeccionamiento del invento se puede prever, que en el cierre esté dispuesto una rosca, con preferencia una rosca exterior y que la cavidad posea en el orificio de cierre una rosca contraria, con preferencia una rosca interior, de manera, que el cierre empuje el émbolo durante el enroscado del cierre en la dirección hacia el al menos un orificio pasando por encima del canal de rebosamiento.
- 15 Con ello es posible un avance controlado del émbolo por medio del cierre (respectivamente la caperuza de cierre, respectivamente la caperuza roscada). Además, la rosca puede asumir una función de hermetización.
- Además, según el invento es posible prever, que en la segunda parte de la cavidad se disponga al menos un elemento de válvula para el escape de gas en el caso de sobrepresión, con preferencia una membrana rompible o una válvula de sobrepresión, estando dispuesto el elemento de válvula con preferencia en el émbolo, de manera, que con una sobrepresión suficiente en la segunda parte de la cavidad se produzca en el émbolo un orificio hacia la segunda parte de la cavidad.
- 20 Esto incrementa la seguridad del dispositivo, ya que se puede evitar una sobrepresión no deseada.
- Los dispositivos según el invento se pueden caracterizar por el hecho de que la al menos una cavidad, en especial los tubos con forma capilar, sean de polímeros sintéticos y/o de polímeros parcialmente sintéticos.
- 25 Estos materiales pueden ser utilizados perfectamente y son apropiados para los dispositivos según el invento.
- De acuerdo con un perfeccionamiento preferido del invento se puede prever, que el al menos un orificio se cierre con un cuerpo perforado, con preferencia con un cuerpo perforado de goma, estando dispuesto el cuerpo perforado en la zona del al menos un orificio.
- 30 Con ello se puede evitar una salida prematura e indeseada del principio activo del dispositivo.
- Los cometidos del invento también se solucionan con un implante médico, que posea un dispositivo de esta clase, siendo el implante médico con preferencia un espaciador de cadera o un espaciador de rodilla.
- Además, los cometidos del invento se solucionan con un procedimiento para la liberación de un principio activo fluido desde una cavidad de un implante médico en el que se genere un gas por medio de una reacción química de agua líquida con un agente reductor y en el que la presión de gas generada se utilice para la expulsión del principio activo fluido a través de al menos un orificio de la cavidad, estando formada la cavidad al menos por zonas con una pluralidad de tubos con forma capilar al menos paralelos por zonas en el dispositivo, que se extiendan en un lado hasta un orificio en la superficie del dispositivo.
- 35 El procedimiento según el invento se realiza con preferencia con el dispositivo según el invento.
- 40 En el procedimiento se puede prever, que como gas se genere hidrógeno.
- La utilización de hidrógeno como gas tiene la ventaja de que el agua de la solución acuosa puede ser utilizada como fuente del gas, de manera, que no sean necesarias fuentes adicionales de gas.
- También se propone, que como agente reductor se utilice una superficie metálica, con preferencia una superficie metálica con un potencial estándar negativo, con especial preferencia, que se utilice como superficie metálica magnesio, hierro o aleaciones, que posean magnesio y/o hierro, siendo generado del gas, en especial el hidrógeno, por una corrosión de la superficie metálica
- 45 Estas superficies se corroen con lentitud, de manera, que con esta estructura se puede garantizar una liberación uniforme y a largo plazo del principio activo.
- En este caso se puede prever, que como agente reductor se utilicen magnesio y un metal noble y que el gas se genere por medio de una reacción electroquímica.
- 50

Estos metales se corrompion con el agua con una intensidad suficiente, pero también de una manera suficientemente lenta para garantiza una liberación uniforme a largo plazo del principio activo fluido. Al mismo tiempo estos metales no tienen reparos desde el punto de vista médico para su utilización en el cuerpo humano.

5 De manera alternativa se puede prever, que como agente reductor se utilice una mezcla de un metal con corrosión rápida y de un metal con corrosión lenta.

Con ello se puede ajustar de una manera todavía más exacta la corrosión y con ello la velocidad de flujo del principio activo fluido.

10 Finalmente, con el procedimiento según el invento se propone, que el agua líquida utilizada para la reacción química forme parte de una solución acuosa, que forma el principio activo fluido, utilizando con preferencia como principio activo fluido una solución acuosa farmacéuticamente activa, con especial preferencia una solución acuosa, que posea al menos un antibiótico.

15 Conforme con el invento es, además, un procedimiento para la liberación de un principio activo caracterizado porque de una cavidad se expulsa una solución acuosa de principio activo por medio de hidrógeno generado por la corrosión de al menos un metal o una aleación metálica en contacto con una solución electrolítica acuosa, estando dispuesto el al menos un metal o la al menos una aleación metálica al menos en una parte de la cavidad.

20 El invento se basa en el sorprendente hecho de que con el procedimiento según el invento y con el dispositivo según el invento se logra liberar de manera continua principios activos con un mecanismo activo de transporte durante un espacio de tiempo hasta de varias semanas, siendo este mecanismo de transporte activo a la temperatura del cuerpo, sin que para ello sea necesaria una fuente externa o interna de energía. El invento se basa en el hecho sorprendente de que el magnesio, las aleaciones de magnesio, el hierro y las aleaciones de hierro se corroen bajo la acción de soluciones electrolíticas y también de fluidos corpóreo, como la sangre, liberando como subproducto hidrógeno y de que los productos de esta reacción química (es decir el gas hidrógeno) pueden ser utilizados, para la expulsión de un principio activo de una cavidad. La velocidad de corrosión depende del metal utilizado, respectivamente de la aleación metálica utilizada, de la relación superficie-volumen del metal, respectivamente de la aleación metálica y con una estructura adecuada se extiende sobre un espacio de tiempo de varias semanas. Esto significa, que durante el proceso de corrosión se libera continuamente hidrógeno, que es utilizado para la expulsión del principio activo de la cavidad. En la corrosión de magnesio se produce hidróxido de magnesio, que no es venenoso y es totalmente inocuo. El magnesio es un componente natural del organismo humano. El hierro se corrompe formando óxidos de hierro. Estos también deben ser considerados médicamente inocuos. El hierro es un componente natural del organismo humano y tiene importancia vital para el hombre. Estos dos metales son por 30 ello especialmente preferidos para la aplicación en un dispositivo según el invento y con un procedimiento según el invento.

35 La idea fundamental del invento reside en el hecho de utilizar el hidrógeno liberado forzosamente en la corrosión de metales como accionamiento para la liberación continua de soluciones de principios activos farmacéuticos. Una gran cantidad de principios activos solubles en agua se halla en forma de sales y después de su disolución en agua forman soluciones electrolíticas. Ejemplos de ello son los antibióticos sulfato de gentamicina, sulfato de tobramicina, hidrocloreto de clindamicina e hidrocloreto de vancomicina. En el caso de la utilización de principios activos, que no se hallen en forma de sales solubles en agua o que al menos se puedan suspender en agua también se puede disolver el principio activo en soluciones electrolíticas usuales medicina, como soluciones fisiológicas de sal común o 40 soluciones Ringer.

De acuerdo con el invento y con una variante de ejecución del invento, un dispositivo para la liberación de principio activo se caracteriza porque

- a) en el dispositivo está dispuesta al menos una cavidad con forma de capilar, que posee al menos un orificio,
- b) la cavidad está al menos en parte llena con la solución acuosa del principio activo,
- 45 c) la solución acuosa de principio activo está al menos en un punto en contacto con un metal o con una aleación metálica,
- d) el metal o la aleación metálica está encerrado en una envolvente hermética gases,
- e) el metal o la aleación metálica comunica de manera permeable para agua y permeable para gases a través del al menos un orificio de la envolvente con la al menos una cavidad con forma de capilar, de manera, que el hidrógeno generado por la corrosión del metal o de la aleación metálica y la solución acuosa de principio activo sólo puede salir 50 por la al menos un cuerpo hueco con forma de capilar.

Esto significa, que el principio activo fluido, que puede ser una solución acuosa o también una suspensión de principio activo es introducido primeramente en la cavidad con forma de capilar, por ejemplo por absorción. La solución de principio activo entra en contacto con el metal o con la aleación metálica. Se inicia el proceso de

corrosión y se libera continuamente hidrógeno. Este expulsa continuamente la solución de principio activo, respectivamente la suspensión de principio activo de la cavidad con forma de capilar.

5 Una configuración ventajosa del invento reside en el hecho de que en el dispositivo está alojada al menos una masa de metal o de aleación metálica tal, que con la corrosión del metal o de la aleación metálica se libere un volumen de hidrógeno, que a temperatura ambiente ocupe al menos el 50 por ciento en volumen de la cavidad con forma de capilar.

10 Para la liberación de un volumen suficiente de hidrógeno son suficientes cantidades mínimas de metal. 1 mg de magnesio libera en condiciones estándar aproximadamente 0,9 ml de hidrógeno. Para la liberación continua de principio activo son totalmente suficientes volúmenes de hidrógeno de unos pocos mililitros. Por ello, las cantidades de metal del orden de miligramos son suficientes para el accionamiento del sistema de liberación según el invento.

15 Es, además, conforme con el invento, que al menos existan dos cavidades con forma de capilar, siendo preferidos de manera especial haces de capilares. Los haces de capilares, respectivamente los haces de tubos con forma de capilar pueden ser dispuestos de manera ventajosa en recipientes con forma de tubo o conformados también de otro manera cualquiera, teniendo que estar abierto para líquidos y gases al menos un extremo de los haces de capilares. Es especialmente ventajoso, que los haces de capilares se encapsulan en el recipiente de una manera hermética a gases con un material plástico. Los recipientes pueden ser cerrados unilateralmente con caperuzas con rosca o con caperuzas bloqueables por medio de elementos de enclavamiento, hallándose el metal, respectivamente la aleación metálica en la parte interior de la caperuza roscada. Igualmente es posible, combinar dos recipientes con haces de capilares, siendo acoplados entre sí los dos recipientes de manera hermética a gases en un extremo y estando dispuesto el metal/la aleación metálica en la transición entre los dos haces de capilares. En el marco del invento también se puede prever, que el lado interior de las cavidades con forma de capilar esté recubierto con el metal o con las aleaciones metálicas como agente reductor.

20 Según el invento también se puede prever, que los capilares sean de polímeros sintéticos y/o de polímeros parcialmente sintéticos.

25 De acuerdo con el invento, un dispositivo para la liberación de principio activo está caracterizado porque

- a) en el dispositivo está dispuesta una cavidad, poseyendo la cavidad al menos un orificio,
- b) en una parte distal de la cavidad está dispuesto en el lado interior de la cavidad al menos un canal de rebosamiento,
- c) en la cavidad está dispuesto un émbolo desplazable en la dirección axial de la cavidad,
- 30 d) en el extremo distal de la cavidad está dispuesto un cierre configurado en su lado proximal como pivote, que puede ser movido en la dirección hacia el extremo proximal de la cavidad por giro o desplazamiento,
- e) el émbolo está dispuesto inicialmente de tal modo, que la cavidad proximal esté unida con la cavidad distal, que se halla entre el émbolo y el cierre, de manera permeable al líquido y
- 35 f) en la cavidad distal se halla al menos un cuerpo de metal o de una aleación metálica, que se corroe en el contacto con la solución acuosa y libera hidrógeno.

Como solución acuosa se puede utilizar según el invento con preferencia una solución electrolítica.

40 Este dispositivo funciona de tal modo, que el dispositivo completamente ensamblado en el que el émbolo está dispuesto entre dos orificios, respectivamente extremos de un canal de rebosamiento, se llena en primer lugar con la solución acuosa de principio activo, respectivamente la suspensión de principio activo a través del al menos un orificio (orificio del cierre) del dispositivo. Los dos orificios del canal de rebosamiento comunican la cavidad proximal con la cavidad distal. El canal de rebosamiento puede ser configurado como una sencilla ranura axial. La solución acuosa de principio activo, respectivamente la suspensión acuosa de principio activo fluye en este caso través del canal de rebosamiento hacia la cavidad distal pasando por encima de la cavidad proximal. En la cavidad distal se halla el metal o la aleación metálica. La solución de principio activo, respectivamente la suspensión de principio activo entra en contacto con el metal o la aleación metálica. Después, el usuario mueve el cierre por medio de un giro o de un desplazamiento en la dirección hacia el extremo proximal del dispositivo. El cierre está configurado en su extremo proximal como pivote. Este pivote mueve el émbolo en la dirección proximal. El émbolo pasa por encima del orificio proximal del canal de rebosamiento. La cavidad distal es cerrada con ello de manera hermética a gases de la cavidad proximal. En la cavidad distal hermética a gases se hallan al menos una pequeña parte de la solución de principio activo, respectivamente de la suspensión de principio activo así como el metal, respectivamente la aleación metálica. Se inicia la corrosión. En la cavidad distal se forma continuamente hidrógeno, que mueve el émbolo en la dirección hacia el extremo proximal del dispositivo y expulsa con ello de manera continua la solución de principio activo, respectivamente la suspensión de principio activo, que se halla en la cavidad proximal, a través del al menos un orificio (orificio proximal).

Una variante ventajosa de configuración reside en el hecho de que se dispone al menos un elemento de apertura para el escape de gas en el caso de una sobrepresión, siendo preferidos una membrana rompible o una válvula de sobrepresión, que se dispone en el émbolo con preferencia de tal modo, que con una sobrepresión en la cavidad distal se establezca una comunicación con la cavidad proximal.

5 También puede ser ventajoso, que la cavidad proximal posea dos orificios dispuestos axialmente uno detrás del otro, siendo la separación axial de los dos orificios mayor que la altura del émbolo. Con ello puede pasar el émbolo al final del movimiento de expulsión por encima del primer orificio, siendo expulsada la solución de principio activo restante, respectivamente la suspensión de principio activo restante a través del segundo orificio. Cuando el primer orificio ha sido rebasado por el émbolo, puede escapar el hidrógeno y se puede evitar con seguridad una sobrepresión en el
10 dispositivo.

Según el invento es posible prever, además, que se disponga al menos una masa de metal o de aleación metálica tal, que con la corrosión del metal o de la aleación metálica se libere un volumen de hidrógeno, que a temperatura ambiente ocupe al menos el 30 por ciento en volumen de la cavidad proximal, con preferencia el 50 por ciento en volumen de la cavidad proximal y con especial preferencia el 80 por ciento en volumen de la cavidad proximal. La
15 cavidad proximal se corresponde con la segunda parte de la cavidad.

Los dos sistemas de liberación de principio activo pueden utilizados incluso como espaciadores de cadera, como espaciadores de rodilla, como soporte local de antibióticos y también como componente de espaciadores de cadera, espaciadores de rodilla y de soportes locales de antibióticos.

Además, es posible liberar todos los demás principios activos solubles o suspendibles en agua con los sistemas de liberación de principios activos según el invento, que pueden ser conformados con una forma cualquiera.

En lo que se sigue se describirán ejemplos de ejecución del invento por medio de cinco figuras esquemáticas, pero sin limitar por ello el invento. En el dibujo muestran:

La figura 1, una vista esquemática en sección transversal de un dispositivo según el invento.

La figura 2, una vista esquemática en sección transversal de un dispositivo alternativo según el invento.

25 La figura 1 muestra una vista esquemática en sección transversal de un dispositivo según el invento. El dispositivo comprende un cuerpo 1 principal de un polímero con una gran cantidad de capilares 2. Los capilares 2 pueden ser fabricados con un polímero sintético o parcialmente sintético fundido en el cuerpo 1 principal o se fabrican con el mismo material que el cuerpo 1 principal y que se generan en o con el cuerpo 1 principal. El cuerpo 1 principal está dispuesto en una carcasa 4 de un material biocompatible.

30 En un extremo de la carcasa 4 se prevé una rosca 6 exterior sobre la que se rosca la rosca 7 interior de una caperuza 8. La caperuza 8 se compone igualmente de un material biocompatible. En la tapa de la caperuza 8 está dispuesta una placa 10 metálica de magnesio y/o de hierro unida con la tapa de la caperuza 8 por medio de una unión 12 elástica. Las roscas 6, 7 están construidas de tal modo, que con un roscado completo de la caperuza 8 sobre la carcasa 4 se elige el tope de tal manera, que entre el cuerpo 1 principal y la caperuza 8 se forme una
35 cámara 14 interior. En lugar de la unión 12 elástica se puede prolongar también en este punto la cámara 14 interior, de manera, que la placa 10 metálica sea rodeada ampliamente por la cámara 14 interior, respectivamente por su contenido. La cámara 14 interior y los capilares 2 forman en el dispositivo una cavidad 2, 14. En esta cavidad 2, 14 en el dispositivo, es decir en los capilares 2 y la cámara 14 interior está contenida una solución acuosa de antibióticos.

40 La figura 2 muestra una vista esquemática en sección transversal de una construcción análoga. La construcción comprende dos cuerpos 1 principales con capilares 2 dispuestos en una primera carcasa 4 y en una segunda carcasa 5. La primera carcasa 4 posee una rosca 6 exterior y la segunda carcasa 5 una rosca 7 interior y las dos carcasas 4, 5 están roscadas entre sí. Entre las dos carcasas 4, 5 está dispuesta una placa 10 metálica de magnesio y/o de hierro o de una aleación de ellos, que puede ser parte de una de las dos carcasas 4, 5, pero que también
45 puede ser una placa 10 metálica separada, que se dispone entre las carcasas 4, 5 antes de que estas se rosquen mutuamente. Entre los cuerpos 1 principales y la placa 10 se forman cámaras 14 interiores en cada una de las carcasas 4, 5. Con preferencia, la placa 10 metálica asienta de manera hermética con las paredes de al menos una de las carcasas 4, 5, de manera, que las cámaras 14 interiores están separadas entre sí. Sin embargo, también es posible, que las cámaras 14 interiores estén unidas entre sí por la placa 10 metálica o por medio de canales en o en
50 el interior de las carcasas 4, 5. Entonces se genera en cada cámara 14 interior la misma presión de gas (véase en relación con ello la explicación en la siguiente descripción).

Los capilares 2 y las cámaras 14 interiores forman en el dispositivo cavidades 2, 14 llenas con una solución acuosa de al menos un principio activo farmacéutico. En los dos ejemplos de ejecución según las figuras 1 y 2 se realiza entonces el mismo procedimiento según el invento.

55 El agua de la solución acuosa de antibióticos, respectivamente de la solución acuosa de sustancias farmacéuticamente activas reacciona químicamente en la superficie metálica de la placa de metal con magnesio y/o

5 hierro, corrosionándose el metal o los metales con lo que se forman óxidos metálicos e hidrógeno gaseoso. El gas hidrógeno generado tiene en condiciones normales un volumen considerablemente mayor, de manera, que se expande en la cámara 14 interior expulsando del dispositivo la solución acuosa a través de los capilares 2. La reacción química de corrosión de la placa 10 metálica se desarrolla tan lentamente, que la solución acuosa sólo es expulsada lentamente a través de los capilares 2, por lo que el dispositivo cede uniformemente los principios activos durante un espacio grande de tiempo. La duración y la velocidad de la generación de hidrógeno y con ello la liberación de principio activo del dispositivo pueden ser ajustadas con la elección del agente reductor, es decir con la elección de los metales de la aleación y de las propiedades de sus superficies.

10 En lo que sigue se discuten por medio de las figuras 1 y 2 otras modificaciones según el invento. Los haces 2 de capilares, respectivamente los haces de tubos 2 con forma de capilar están dispuestos por ejemplo en recipientes 4, 5 con forma de tubo, estando abierto a líquidos y gases al menos un extremo del haz 2 de capilares. Es especialmente ventajoso, que los haces 2 de capilares se encapsulen de manera hermética a gases con un material plástico en el recipiente 4, 5. Los recipientes 4 pueden estar cerrados en un lado con caperuzas 8 con roscas 7 o con caperuzas 8 bloqueables con elementos de enclavamiento, hallándose en el interior de la caperuza 8 roscada, respectivamente la caperuza 8 de cierre el metal, respectivamente la aleación 10 de metales, que se utiliza como agentes reductores. Igualmente es posible combinar dos recipientes 4, 5 con haces 2 de capilares, siendo acoplados los dos recipientes 4, 5 entre sí de manera hermética a gases en un extremo y estando dispuesto el metal, respectivamente la aleación 10 metálica en la transición entre los dos haces 2 de capilares. En el marco del invento también se puede prever, que el lado interior de las cavidades 2 con forma de capilar esté recubierto con metal o con aleaciones metálicas. La reacción química en la que se genera hidrógeno como medio impulsor para la expulsión de la solución acuosa, no tiene que tener lugar en la cámara 14 interior o en las cámaras 14 interiores, sino que también puede tener lugar en los propios capilares 2.

Lista de símbolos de referencia

	1	Cuerpo principal
25	2	Capilares
	4, 5	Carcasa
	6	Rosca exterior
	7	Rosca interior
	8	Caperuza
30	10	Placa metálica
	12	Unión elástica
	14	Cámara interior
	20	Cuerpo hueco
	22	Orificio
35	24	Casquillo perforado de goma
	26	Canal de rebosamiento
	28	Émbolo
	30, 33	Anillo tórico/junta
	32	caperuza roscada / cierre
40	34	Pivote
	36	Esponja
	38	Plaquita de magnesio /hierro
	40	Placa
	42	Ranura en cruz
45	44	Cabeza de un espaciador de fémur

REIVINDICACIONES

1. Dispositivo para la liberación de un principio activo fluido con al menos una cavidad (2, 14) en la que está contenido el principio activo fluido, estando contenidos en el dispositivo agua y un agente (10, 38) reductor, que se hallan mutuamente en comunicación o que pueden ser llevados a una comunicación mutua, de manera, que por medio de una reacción química del agua con el agente (10, 38) reductor se genera en el dispositivo un gas, interactuando el gas con el principio activo fluido de tal modo, que la presión de gas generada expulse el principio activo fluido de la cavidad (2, 14) a través de al menos un orificio (22), estando formada la cavidad (2, 14) al menos por zonas por una pluralidad de tubos (2) con forma de capilar paralelos al menos por zonas en el dispositivo, que en un lado se extienden hasta un orificio en la superficie del dispositivo.
2. Dispositivo según la reivindicación 1, caracterizado porque el gas generado es hidrógeno.
3. Dispositivo según la reivindicación 1 ó 2, caracterizado porque el agua para la reacción química es parte de una solución acuosa líquida, que forma el principio activo fluido, siendo con preferencia el principio activo fluido, que posee una solución acuosa, al menos una substancia farmacéuticamente activa, con especial preferencia una solución acuosa, que posee al menos un antibiótico.
4. Dispositivo según una de las reivindicaciones precedentes, caracterizado porque el agente (10, 38) reductor es una superficie (10, 38) metálica, poseyendo con preferencia la superficie (10, 38) metálica un potencial estándar negativo, conteniendo con preferencia la superficie (10, 38) metálica magnesio, hierro o aleaciones, que posean magnesio y/o hierro o estén formadas por ellos.
5. Dispositivo según la reivindicación 4, caracterizado porque el agente (10, 38) reductor es magnesio y un metal noble, que forman una celda electroquímica o porque el agente (10, 38) reductor es una mezcla de un metal de corrosión rápida y un metal, que se corroe lentamente.
6. Dispositivo según una de las reivindicaciones precedentes, caracterizado porque en el dispositivo se dispone al menos una masa de agente (10, 38) reductor y/o de agua tal, que se genere una cantidad de gas, que ocupe al menos el 30% del volumen de la cavidad (2, 14), con preferencia al menos el 50% del volumen de la cavidad (2, 14), con especial preferencia al menos el 80% del volumen de la cavidad (2, 14).
7. Dispositivo según una de las reivindicaciones precedentes, caracterizado porque el agente (10, 38) reductor está dispuesto en el extremo de los tubos con forma de capilar opuesto al orificio correspondiente, estando dispuesto el agente (10, 38) reductor en la cavidad (2, 14) y sólo comunica a través del orificio del tubo (2) con la superficie del dispositivo, hallándose con preferencia el principio activo fluido como solución acuosa en contacto con el agente (10, 38) reductor.
8. Dispositivo según una de las reivindicaciones 1 a 6, caracterizado porque en la cavidad (2, 14) está dispuesto un émbolo (28) desplazable en la dirección hacia el al menos un orificio (22) de la cavidad (2, 14), subdividiendo el émbolo (28) la cavidad (2, 14) en una primera parte, que posee el al menos un orificio (22) y en una segunda parte cerrada o obturable, estando dispuesto en la primera parte el principio activo fluido y en la segunda parte el agente (10, 38) reductor y el agua, de manera, que la presión de gas generada en la segunda parte cerrada de la cavidad (2, 14) empuje el émbolo (28) en la dirección hacia el al menos un orificio (22) y expulse con ello del dispositivo el principio activo fluido de la primera parte de la cavidad (2, 14) a través del al menos un orificio (22) .
9. Dispositivo según la reivindicación 8, caracterizado porque en el interior de la cavidad (2, 14) se dispone un canal (26) de rebosamiento, que en una posición de partida del émbolo (28) comunica la primera y la segunda parte de la cavidad (2, 14), poseyendo la segunda parte de la cavidad (2, 14) un orificio de cierre, que puede ser cerrado o está cerrado con un cierre (32), de manera, que la cavidad (2, 14) puede ser llenada a través del orificio de cierre en las dos partes con la misma solución acuosa, que forma el principio activo fluido y suministra el agua líquida para la reacción química, estando construido el cierre (32) de tal modo, que durante el cierre del orificio de cierre empuje el émbolo (28) en la cavidad (2, 14) en la dirección hacia el al menos un orificio (22) pasando por encima del canal (26) de rebosamiento, de manera, que el canal (26) de rebosamiento ya no comunica la primera y la segunda parte de la cavidad (2, 14) estando asentado completamente el cierre (32) y que el émbolo (28) separa de manera hermética a gases la primera y la segunda parte de la cavidad (2, 14).
10. Dispositivo según la reivindicación 9, caracterizado porque en el cierre (32) está dispuesta al menos una pestaña (34) y/ al menos un cilindro hueco, que estando asentado el cierre (32) se extiende en la primera parte de la cavidad (2, 14) y al cerrar desplaza el émbolo (28) en la dirección del al menos un orificio (22) por encima del canal (26) de rebosamiento.
11. Dispositivo según la reivindicación 9 ó 10, caracterizado porque en el cierre (32) está dispuesta una rosca, con preferencia una rosca exterior, y porque la cavidad (2, 14) posee en el orificio de cierre una rosca contraria, con preferencia una rosca interior de manera, que el cierre (32) empuje al enroscar el cierre (32) el émbolo (28) la dirección hacia el al menos un orificio (22) pasando por encima del canal (26) de rebosamiento.

- 5 12. Dispositivo según una de las reivindicaciones 8 a 11, caracterizado porque en la segunda parte de la cavidad (2, 14) está dispuesto al menos un elemento de válvula para el escape de gas en caso de una sobrepresión, con preferencia una membrana rompible o una válvula de sobrepresión está dispuesta en la segunda parte de la cavidad (2,14), estando dispuesto el elemento de válvula con preferencia en el émbolo (28), de manera, que con una sobrepresión suficiente en la segunda parte de la cavidad (2, 14) se produzca en el émbolo (28) un orificio hacia la segunda parte de la cavidad (2, 14).
13. Dispositivo según una de las reivindicaciones precedentes, caracterizado porque la al menos una cavidad (2, 14), en especial los tubos (2) con forma de capilares son de polímeros sintéticos y/o de polímeros parcialmente sintéticos.
- 10 14. Dispositivo según una de las reivindicaciones precedentes, caracterizado porque el al menos un orificio (22) es cerrado con un cuerpo (24) perforado, con preferencia con un cuerpo (24) perforado de goma, estando dispuesto el cuerpo (24) perforado en la zona del al menos un orificio (22).
15. Implante médico, que posee un dispositivo según una de las reivindicaciones precedentes, siendo con preferencia el implante médico un espaciador de cadera o un espaciador de rodilla.
- 15 16. Procedimiento para la liberación de un principio activo fluido desde una cavidad (2, 14) de un implante médico en el que se genera un gas por medio de una reacción química de agua líquida con un agente (10, 38) reductor y porque la presión de gas generada es utilizada para expulsar el principio activo fluido a través de al menos un orificio de la cavidad (2, 14), estando formada la cavidad (2, 14) al menos por zonas por una pluralidad de tubos (2) con forma de capilar paralelos al menos por zonas en el dispositivo, que se extienden en un lado hasta un orificio en la superficie del dispositivo.
- 20 17. Procedimiento según la reivindicación 16 caracterizado porque como gas se genera hidrógeno.
18. Procedimiento según la reivindicación 16 ó 17, caracterizado porque como agente (10, 38) reductor se utiliza una superficie (10, 38) metálica, con preferencia una superficie (10, 38) metálica con un potencial estándar negativo, con especial preferencia magnesio, hierro o aleaciones que posean magnesio y/o hierro como superficie (10, 38) metálica, siendo generado el gas, en especial el hidrógeno, por una corrosión de la superficie (10, 38) metálica.
- 25 19. Procedimiento según la reivindicación 18, caracterizado porque como agente (10, 38) reductor se utilizan magnesio y un metal noble y porque el gas es generado por medio de una reacción electroquímica.
20. Procedimiento según la reivindicación 18, caracterizado porque como agente (10, 38) reductor se utiliza una mezcla de un metal con corrosión rápida y un metal con corrosión lenta.
- 30 21. Procedimiento según una de las reivindicaciones 16 a 20, caracterizado porque el agua líquida utilizada para la reacción química es parte de una solución acuosa, que forma el principio activo fluido, utilizando con preferencia como principio activo fluido una solución acuosa activa farmacéuticamente, con especial preferencia una solución acuosa, que posea al menos un antibiótico.

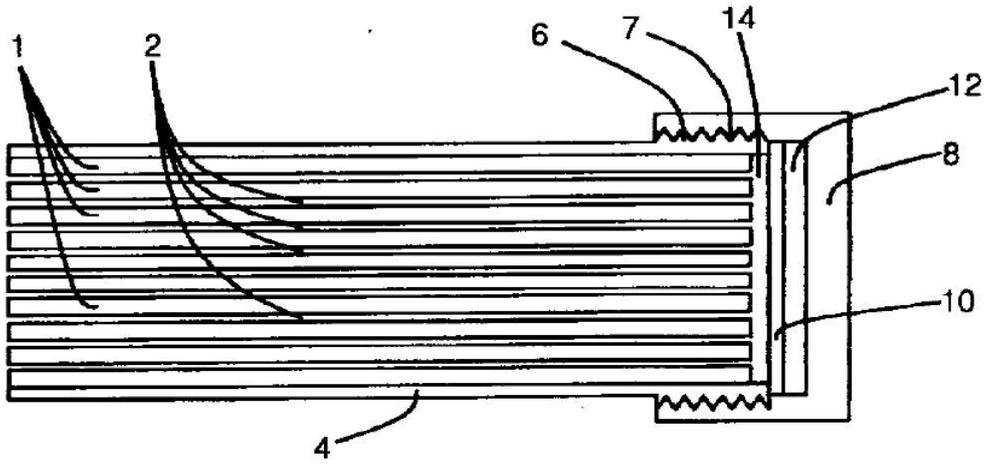


Figura 1

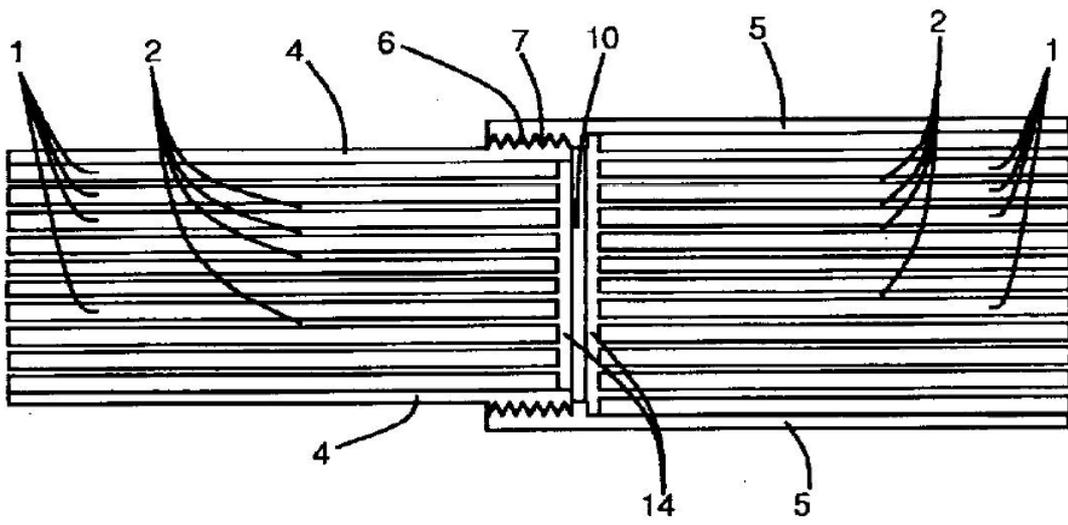


Figura 2

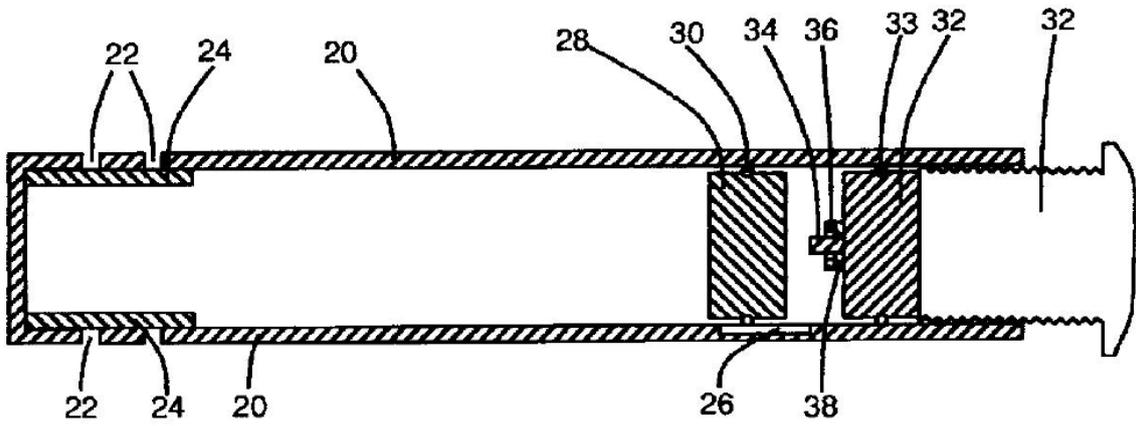


Figura 3

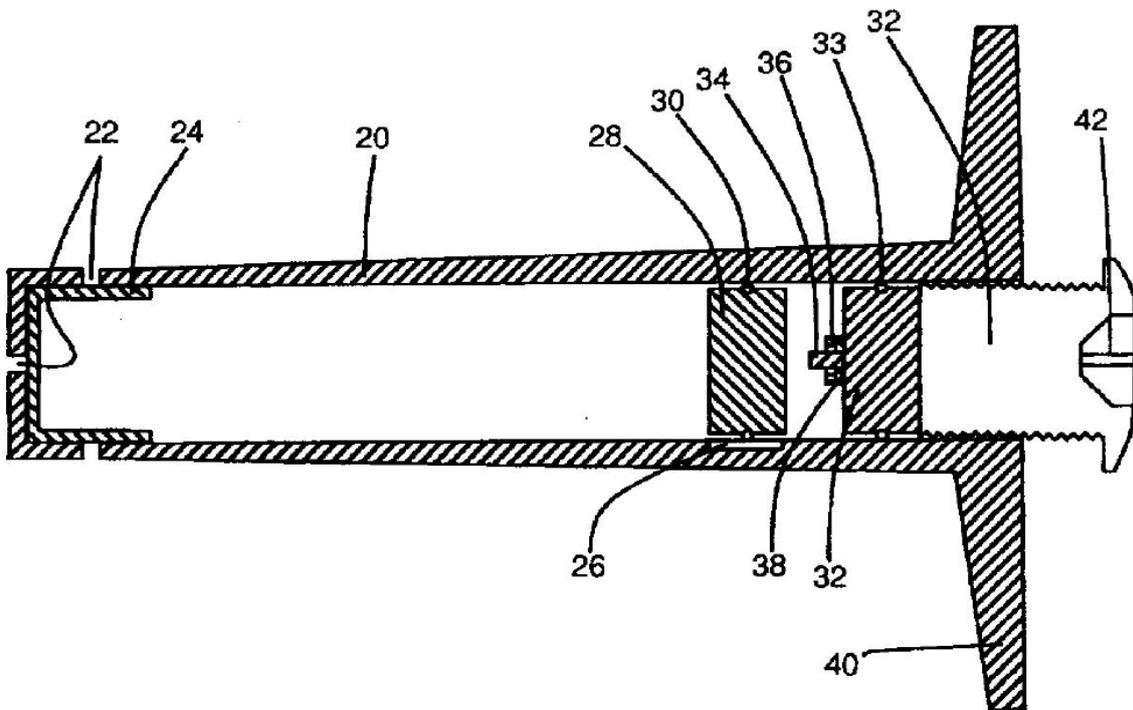


Figura 4

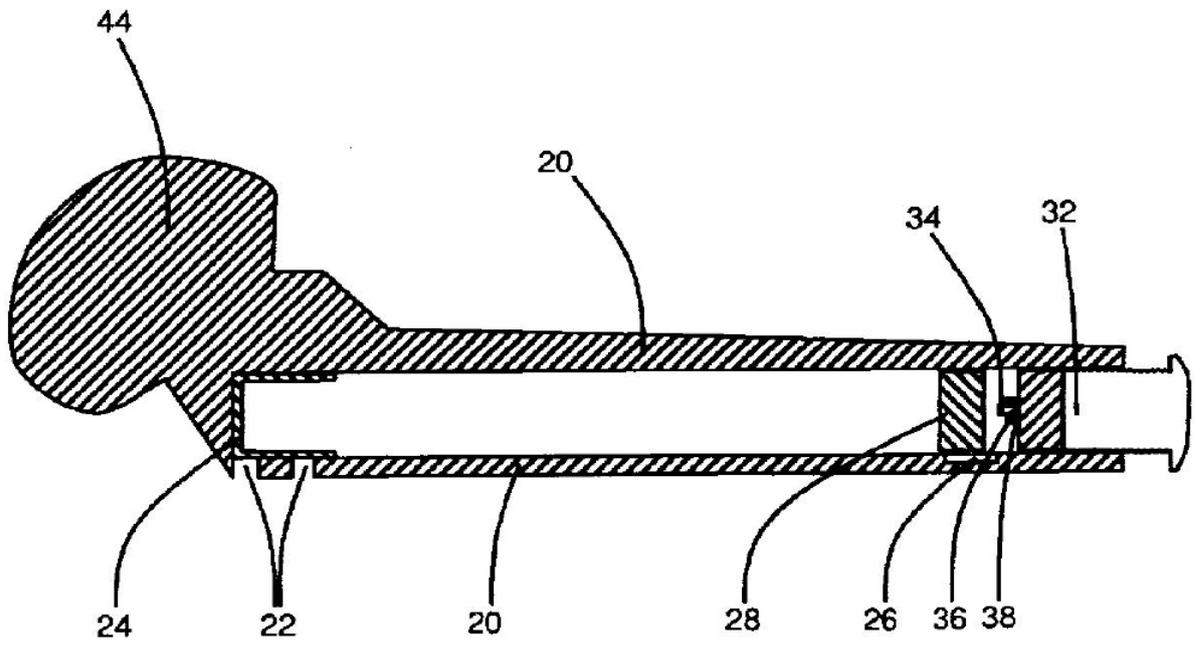


Figura 5