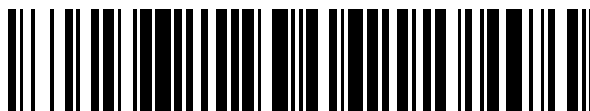


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 379 466**

51 Int. Cl.:  
**A61K 9/10** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 96 Número de solicitud europea: **04777134 .0**  
96 Fecha de presentación: **25.06.2004**  
97 Número de publicación de la solicitud: **1635787**  
97 Fecha de publicación de la solicitud: **22.03.2006**

54 Título: **Sistemas de suministro de fármacos de liberación sostenida bioerosionables**

30 Prioridad:  
**26.06.2003 US 483316 P**  
**11.09.2003 US 501947 P**  
**28.05.2004 US 575307 P**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**26.04.2012**

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
**26.04.2012**

73 Titular/es:  
**pSivida US, Inc.**  
**400 Pleasant Street**  
**Watertown, MA 02472 , US**

72 Inventor/es:  
**ASHTON, Paul;**  
**CHEN, Jianbing;**  
**GUO, Hong y**  
**SU, Dongling**

74 Agente/Representante:  
**Lehmann Novo, Isabel**

**ES 2 379 466 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).

**MDESCRIPCIÓN**

Sistemas de suministro de fármacos de liberación sostenida bioerosionables

Antecedentes de la invención

5 Se han desarrollado numerosas técnicas y sistemas para potenciar el suministro de fármacos. Un ejemplo de tal sistema se proporciona en el documento US 5.324.280, que se refiere a un sistema osmótico para suministrar un fármaco a un entorno. Este sistema osmótico comprende una pared semipermeable exterior, una capa central osmóticamente activa, una cápsula que comprende un fármaco y una vía de paso para dispensar el fármaco desde el sistema osmótico. El objetivo principal es proporcionar la liberación sostenida de un fármaco en condiciones que permitan un control suficiente con respecto a la velocidad de suministro del fármaco. Algunos sistemas emplean un dispositivo polimérico de suministro de fármacos en la búsqueda de tal control, mientras que otros logran la liberación sostenida alterando temporalmente las propiedades químicas del agente, o empaquetando el agente con excipientes u otros agentes. No obstante, se necesitan sistemas que permitan un control mejorado del suministro de fármacos.

Sumario de la invención.

15 La presente invención se refiere a sistemas de suministro de fármacos de liberación sostenida que presentan dispositivos poliméricos de suministro de fármacos que incluyen componentes centrales de fluido biocompatible y de sólido biocompatible, en los que el sólido biocompatible es menos soluble en fluido fisiológico que en el fluido biocompatible. Los sistemas permiten el suministro de fármacos de liberación sostenida deseado. La invención también contempla dispositivos médicos que emplean tales sistemas, y métodos de uso de los mismos.

20 Descripción detallada de la invención

La invención proporciona un sistema polimérico de suministro de fármacos ("sistema polimérico") como se caracteriza en las reivindicaciones, que comprende un núcleo o depósito interno que contiene una cantidad terapéuticamente eficaz de un agente, una primera capa de revestimiento que es impermeable, insignificadamente o parcialmente impermeable al agente, y, opcionalmente, una segunda capa de revestimiento que es permeable o semipermeable al agente. Opcionalmente también se pueden usar capas adicionales.

25 El núcleo interno tiene componentes de fluido biocompatible y de sólido biocompatible, en el que el sólido biocompatible es menos soluble en fluido fisiológico que en el fluido biocompatible. El fluido biocompatible puede ser hidrófilo, hidrófobo o anfifílico; y puede ser polimérico o no polimérico. Tal fluido también puede ser un aceite biocompatible (tal como aceite de sésamo, miglyol, o similar). En ciertas realizaciones, se disuelve o se suspende un sólido biocompatible que es un polímero bioerosionable.

30 Particularmente cuando es impermeable, la membrana puede tener uno o más poros. Si se usa una segunda capa, puede cubrir parcialmente o puede cubrir esencialmente toda la primera capa de revestimiento y el núcleo interno, y su permeabilidad al agente permite que el agente se difunda en el fluido circundante.

35 Para formar la capa o capas de revestimiento de la presente invención, puede ser adecuada una variedad de polímeros. Los polímeros preferibles son muy insolubles en fluidos fisiológicos. Los polímeros adecuados pueden incluir polímeros de origen natural o sintéticos. Ciertos polímeros ejemplares incluyen, pero no se limitan a, poliacetato de vinilo, polialcohol vinílico reticulado, polibutirato de vinilo reticulado, copolímero de etileno-acrilato de etilo, poliácido de etilhexilo, policloruro de vinilo, poliácidos de vinilo, copolímero de etileno-acetato de vinilo plastificado, polialcohol vinílico, copolímero de etileno-cloruro de vinilo, poliésteres de vinilo, polibutirato de vinilo, polivinilformal, poliamidas, polimetacrilato de metilo, polimetacrilato de butilo, policloruro de vinilo plastificado, nailon plastificado, nailon blando plastificado, politereftalato de etileno plastificado, caucho natural, poliisopreno, poliisobutileno, polibutadieno, polietileno, politetrafluoretileno, policloruro de vinilideno, poliácridonitrilo, polivinilpirrolidona reticulada, politrifluoroetileno, polietileno clorado, poli(carbonato de 1,4-isopropilideno-difenileno), cloruro de vinilideno, copolímero de acrilonitrilo, copolímero de cloruro de vinilo-fumarato de dietilo, cauchos de silicona, polidimetilsiloxanos de grado médico, caucho de etileno-propileno, copolímeros de silicona-carbonato, copolímero de cloruro de vinilideno-cloruro de vinilo, copolímero de cloruro de vinilo-acrilonitrilo, copolímero de cloruro de vinilideno-acrilonitrilo, etc.

40 El componente central biocompatible incluye al menos un sólido biocompatible que es un polímero bioerosionable que se disuelve, suspende o dispersa al menos parcialmente en un fluido polimérico o no polimérico biocompatible o un aceite biocompatible. Además, el sólido biocompatible es más soluble en el fluido o aceite biocompatible que en el fluido fisiológico inmediatamente circundante, de manera que, cuando el dispositivo se pone en contacto con fluido fisiológico, el componente central biocompatible precipita o gelifica. El núcleo interno se puede suministrar como un gel. Preferiblemente se puede suministrar como un material en partículas o como un líquido que se convierte en un gel al entrar en contacto con agua o fluido fisiológico. En algunas realizaciones, el fluido biocompatible (por ejemplo, no polimérico) puede incluir un fármaco en forma de base libre.

45 En ciertas realizaciones, el fluido biocompatible del componente central biocompatible es hidrófilo (por ejemplo,

PEG, cremophor, polipropilenglicol, monooleato de glicerol, y similar), hidrófobo, o anfífilico. En ciertas realizaciones, dicho fluido puede ser un monómero, polímero, o una mezcla de los mismos. Si se usa, el aceite biocompatible puede ser aceite de sésamo, miglyol, o similar.

5 En ciertas realizaciones, se pueden usar líquidos inyectables que, al inyectarlos, sufren una transición de fase y se transforman *in situ* en vehículos de suministro de gel. En ciertas realizaciones, al menos un polímero en el núcleo interno se puede convertir desde una fase líquida que contiene el fármaco a una fase de gel infundida de fármaco al exponerlo a un fluido fisiológico. Las tecnologías basadas en composiciones gelificantes *in situ* se describen en las patentes U.S. n<sup>os</sup> 4.938.763, 5.077.049, 5.278.202, 5.324.519, y 5.780.044.

10 En ciertas realizaciones, el agente se puede enlazar covalentemente a un polioxietiléneter, en el que los enlaces covalentes son escindibles *in vivo* para liberar el agente. En ciertas realizaciones, el agente es liberado de manera sostenida. Los métodos mostrados para formar y aplicar profármacos conjugados (por ejemplo, conjugados de PEG-fármaco) se muestran en la patente US n<sup>o</sup> 5.681.964 y en la Solicitud Provisional US n<sup>o</sup> 60/539306.

En ciertas realizaciones, el agente es un profármaco pegilado de otro agente.

En ciertas realizaciones, el agente puede estar incluido en compuestos que tienen la estructura 1 a continuación:

15 
$$A(-L)_mS_n \quad 1$$

20 en la que A es un resto de un agente farmacéuticamente activo A', L representa un enlace covalente o un resto enlazador, y S es un grupo polioxietiléneter que tiene la fórmula  $-(OCH_2CH_2)_pOR$ , en la que p es 2-12 y R es un grupo alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>. El fluido biocompatible puede comprender una mezcla de compuestos que tiene un intervalo de valores de p; pero en las realizaciones preferidas, p tiene un único valor, y la composición comprende sólo un compuesto de estructura 1. El enlace o ligador L es escindible *in vivo* para liberar el agente activo A'. El agente A' presentará típicamente uno o más grupos funcionales a los que se pueden unir fácilmente ligadores L. Los ejemplos de tales grupos funcionales incluyen, pero no se limitan a, grupos -CO<sub>2</sub>H, -CONH<sub>2</sub>, -CHO, =O, -OH, -NH<sub>2</sub>, y -SH.

25 Los ejemplos de enlaces y enlazamientos que son escindibles *in vivo*, mediante hidrólisis o mediante catálisis enzimática, incluyen, pero no se limitan a, ésteres, amidas, carbamatos, carbonatos, ortoésteres, cetales cíclicos, tioésteres, tioamidas, tiocarbamatos, tiocarbonatos, xantatos, disulfuros, y ésteres de fosfato. Se prefieren los enlazamientos de éster, ligadores de carbonato, y/o restos de ligadores de aminoácidos. Los ligadores enzimáticamente escindibles para derivados polioxietilénicos se han descrito, por ejemplo, en la patente US n<sup>o</sup> 6.127.355, Ulbrich et al., Makromol. Chem. 1986; 187:1131-1144, Conover et al., y Anti-Cancer Drug Design 1999; 14:499-506, y en muchas de las referencias citadas allí, y se contempla específicamente el uso de tales ligadores. 30 También se pueden usar enlazamientos de éster (véase R. Bronaugh et al., Percutaneous Absorption 3<sup>a</sup> ed., p.58-63, R.L. Bronaugh y H.I. Maibach, eds., Marcel Dekker, Nueva York, 1999).

35 Los valores de m y n oscilan típicamente de 1 a 4, aunque valores más grandes están dentro del alcance la invención. Típicamente, el ligador es divalente, y m y n tendrán el mismo valor, pero se pueden emplear múltiples enlaces a un único resto S, como por ejemplo en un enlace cetálico u ortoéster. Como alternativa, se pueden anexas múltiples restos S vía un único enlazador L, por ejemplo mediante esterificación del agente A con un resto tal como  $-C(=O)CH[(OCH_2CH_2)_pOR]_2$  o  $-P(=O)[(OCH_2CH_2)_pOR]_2$ . Cuando m > 1 y/o n > 1, cada aparición de L y S puede ser igual o diferente.

40 El resto representado por A puede derivar de cualquier agente, incluyendo, pero sin limitarse a, esteroides (preferiblemente corticosteroides), retinoides, NSAIDs, vitamina D3 y análogos de la vitamina D3, antibióticos, y agentes antivíricos. Otros agentes adecuados incluyen enzimas, péptidos y otras moléculas grandes. En ciertas realizaciones de esta invención, se excluye el ácido todo-trans retinoico de los restos representados por A, mientras que en otras realizaciones se excluyen retinoides de los restos representados por A.

45 Los esteroides adecuados incluyen, pero no se limitan a, hormonas esteroideas andrógenas y estrógenas, antagonistas de receptores de andrógenos e inhibidores de 5- $\alpha$ -reductasa, y corticosteroides. Los ejemplos específicos incluyen, pero no se limitan a, alclometasona, clobetasol, fluocinolona, fluocortolona, diflucortolona, fluticasona, halcinonida, mometasona, prednisona, prednisolona, metilprednisolona, triamcinolona, betametasona y dexametasona, y diversos ésteres y acetónidos de los mismos.

Los retinoides adecuados incluyen, pero no se limitan a, retinol, retinal, isotretinoína, acitretina, adapaleno, tazaroteno y bexaroteno.

50 Los NSAIDs adecuados incluyen, pero no se limitan a, naproxeno, suprofen, quetoprofeno, ibuprofeno, flurbiprofeno, diclofenaco, endometacina, celecoxib, y rofecoxib.

Los análogos de vitamina D3 adecuados incluyen, pero no se limitan a, doxercalciferol, seocalcitol, calcipotrieno, tacalcitol, calcitriol, ergocalciferol y calcifediol.

Los agentes antivíricos adecuados incluyen, pero no se limitan a, trifluridina, cidofovir, aciclovir, penciclovir,

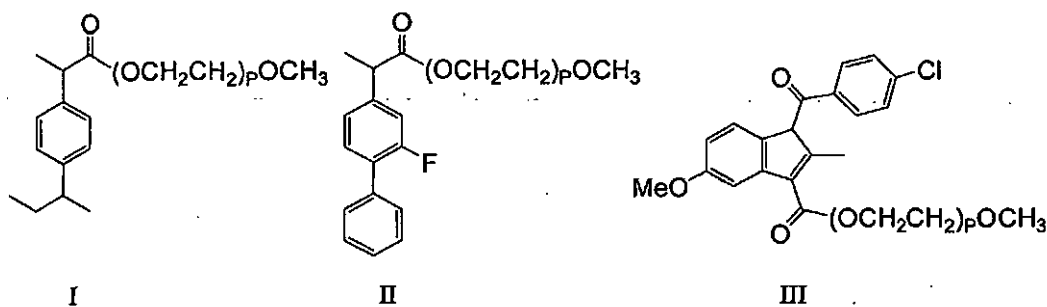
famciclovir, valciclovir, ganciclovir y docosanol. Los agentes antibacterianos adecuados incluyen, pero no se limitan a, metronidazol, clindamicina, eritromicina, vancomicina, ciprofloxacina, ofloxacina, lomefloxacina, bacitracina, neomicina, mupirocina, y polimixina B. Los profármacos antivíricos y antibacterianos de la invención se pueden usar para tratar infecciones sistémicas apropiadamente sensibles.

5 El ligador L es escindible *in vivo* queriendo decir que el compuesto de la invención se hidroliza o se escinde de otro modo, con o sin catálisis enzimática, para generar *in situ* el agente activo.

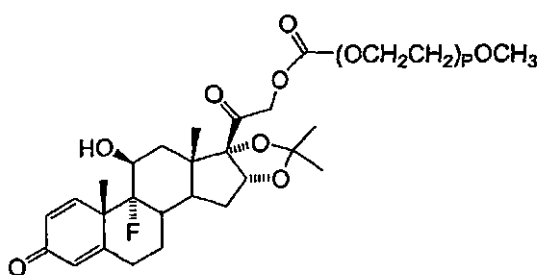
10 Los ejemplos de ligadores adecuados incluyen, pero no se limitan a,  $-\text{CH}_2\text{O}-$ ,  $-\text{OCH}_2\text{O}-$ ,  $-\text{C}(=\text{O})-\text{O}-$ ,  $-\text{OC}(=\text{O})-\text{O}-$ ,  $-\text{C}(=\text{O})-(\text{CH}_2)_{1-4}-\text{O}-$ , y  $-\text{C}(=\text{O})-(\text{CH}_2)_{1-4}-$ ,  $-\text{C}(=\text{O})-\text{NH}-$ , y  $-\text{C}(=\text{S})-\text{NH}-$ . En Prodrugs: Topical and Ocular Drug Delivery, 1992, K.B. Sloan (Ed.), Drugs and the Pharmaceutical Sciences, Vol 53 (Marcel Dekker) se pueden encontrar descripciones de ligadores adecuados. Se apreciará que la velocidad de escisión variará dependiendo de las estructuras precisas del agente activo y del polioxietiléneter, y de la naturaleza del ligador o enlace L y el punto o puntos de unión. La eficiencia de la escisión de ligadores del profármaco para cualquier realización específica se puede determinar fácilmente por los expertos en la técnica; para un repaso de métodos, véase A. Stichcomb, 2003, Pharm Res. 20:1113-1118.

15 El ligador o enlace L se puede unir a cualquier heteroátomo adecuado presente en el agente tópicamente activo que posea un hidrógeno intercambiable, tal como los grupos  $-\text{OH}$ ,  $\text{SH}$ ,  $\text{NH}_2$ , y  $\text{COOH}$ . A título de ejemplo, el grupo hidroxilo libre de acetónido de triamcimolona se puede acilar con el resto  $-\text{C}(=\text{O})(\text{OCH}_2\text{CH}_2)_p\text{OR}$ .

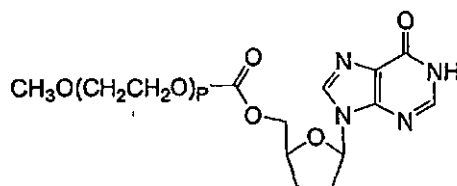
20 En una realización, el agente activo comprende un grupo ácido carboxílico, y el grupo ácido carboxílico se esterifica con un polioxietiléneter de fórmula  $\text{HO}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_p\text{R}$ . Los ejemplos incluyen, pero no se limitan a, estructuras I, II y III mostradas más abajo:



En una realización alternativa, el agente activo comprende un grupo hidroxilo, y el grupo hidroxilo se acila con un resto carbonilo de polioxietiléneter de fórmula  $-\text{CO}(\text{OCH}_2\text{CH}_2)_p\text{OR}$ . Los ejemplos incluyen, pero no se limitan a, estructuras IV y V mostradas más abajo:



25



V

En ciertas realizaciones, el fluido biocompatible incluye un profármaco que comprende un compuesto farmacéutico enlazado a un resto de polioxi-etiléneter de la fórmula  $-(OCH_2CH_2)_pOR$ , en la que  $p = 2-12$  y R es un grupo alquilo de  $C_1-C_4$ . En ciertas realizaciones, n es un número entero de 2 a 6 inclusive. Las identidades del grupo R pueden ser metilo, etilo, o cualquier otro resto orgánico.

5 En ciertas realizaciones, el uso de enlazamientos de profármaco en relación con un agente puede mejorar la solubilidad de un agente en agua o en el polímero. Por ejemplo, el uso de un profármaco pegado puede mejorar la solubilidad de un agente en el fluido biocompatible, y de ese modo mejorar la inyectabilidad de la invención. El uso de enlazamientos de profármaco también puede reducir el punto de fusión de un agente sólido, o incrementar la solubilidad de un agente en fluidos fisiológicos, mejorando de ese modo la inyectabilidad del agente.

10 El agente se puede disolver, dispersar o suspender en el núcleo biocompatible, con lo que se puede filtrar desde el núcleo y al fluido circundante. En ciertas realizaciones, el agente puede escapar rápidamente de una mezcla para inyección después de la inyección en un sistema fisiológico.

En ciertas realizaciones, el componente de sólido biocompatible puede ser, por ejemplo, pero sin limitación, poli(ácido láctico-co-glicólico) (PLGA).

15 En ciertas realizaciones, el núcleo interno es una pasta viscosa que contiene al menos 10% de agente, o preferiblemente alrededor de 50% de agente, o, más preferiblemente, alrededor de 75% de agente.

20 En ciertas realizaciones, el sistema polimérico se inyecta o inserta en un sistema fisiológico (por ejemplo, un paciente). Con la inyección o inserción, el sistema de suministro entrará en contacto con agua u otro fluido fisiológico inmediatamente circundante que entrará al sistema polimérico y contactará con el núcleo interno. En ciertas realizaciones, los materiales del núcleo se pueden seleccionar para crear una matriz que reduzca (y de ese modo permita el control de) la velocidad de liberación del agente desde el sistema de suministro.

25 En realizaciones preferidas, la velocidad de liberación del agente desde el sistema está limitada principalmente por la permeabilidad o solubilidad del agente en la matriz. Sin embargo, la velocidad de liberación puede estar controlada por otras diversas propiedades o factores. Por ejemplo, pero sin limitación, la velocidad de liberación puede estar controlada por el tamaño del poro o poros de difusión, la permeabilidad de la segunda capa del sistema polimérico, las propiedades físicas del núcleo (por ejemplo, la permeabilidad o solubilidad de un agente en el sólido biocompatible, en oposición a la permeabilidad o solubilidad del agente en el fluido biocompatible del componente central biocompatible), la velocidad de disolución del núcleo o de los componentes del núcleo, o la solubilidad del agente en el fluido fisiológico que rodea inmediatamente al sistema polimérico.

30 En ciertas realizaciones, la velocidad de liberación del agente puede estar limitada principalmente por cualquiera de las propiedades anteriores. Por ejemplo, en ciertas realizaciones, la velocidad de liberación del agente se puede controlar, o incluso limitar principalmente mediante el tamaño del poro o poros de difusión. Dependiendo de la velocidad de suministro deseada del agente, la primera capa puede revestir sólo una pequeña porción del área superficial del núcleo interno para velocidades de liberación más rápidas del agente (es decir, el poro o poros de difusión son relativamente grandes), o puede revestir grandes porciones del área superficial del núcleo interno para velocidades de liberación más lentas del agente (es decir, el poro o poros de difusión son relativamente pequeños).

35 Para velocidades de liberación más rápidas, la primera capa puede revestir hasta alrededor de 10% del área superficial del núcleo interno. En ciertas realizaciones, aproximadamente 5-10% del área superficial del núcleo interno está revestida con la primera capa para velocidades de liberación más rápidas.

40 Ciertas realizaciones pueden lograr una liberación sostenida deseable si la primera capa cubre al menos 25% del área superficial del núcleo interno, preferiblemente al menos 50% del área superficial, más preferiblemente al menos 75%, o incluso más de 85% o 95% del área superficial. En ciertas realizaciones, particularmente en las que el agente es fácilmente soluble tanto en el núcleo polimérico como en el fluido biológico, la liberación sostenida óptima se puede lograr si la primera capa cubre al menos 95% o 99% del núcleo interno. De este modo, cualquier porción del área superficial del núcleo interno, hasta, pero sin incluir, 100%, se puede revestir con una primera capa de revestimiento para lograr la velocidad deseada de liberación del agente.

45 El primer revestimiento se puede situar en cualquier parte en el núcleo interno, incluyendo, pero sin limitarse a, la parte superior, la parte inferior o cualquier lado del núcleo interno. Además, podría estar en la parte superior y un lado, o en la parte inferior y un lado, o la parte superior y la parte inferior, o en lados opuestos, o en cualquier combinación de la parte superior, la parte inferior o los lados.

55 La composición de la primera capa de revestimiento se selecciona para permitir la liberación controlada descrita anteriormente. La composición preferida de la primera capa puede variar dependiendo de factores tales como el agente activo, la velocidad deseada de liberación del agente, y el modo de administración. La identidad del agente activo es importante debido a que su tamaño molecular determina, al menos en parte, su velocidad de liberación en la segunda capa.

En ciertas realizaciones, la velocidad de liberación del agente desde el núcleo interno se puede reducir por la

permeabilidad de la segunda capa de revestimiento. En ciertas realizaciones, la segunda capa es libremente permeable al agente. En ciertas realizaciones, la segunda capa es semipermeable al agente. En ciertas realizaciones, el agente tiene un coeficiente de permeabilidad en la segunda capa de revestimiento de menos de alrededor de  $1 \times 10^{-10}$  cm/s. En otras realizaciones, el coeficiente de permeabilidad en la segunda capa de revestimiento es mayor que  $1 \times 10^{-10}$  cm/s, o incluso mayor que  $1 \times 10^{-7}$  cm/s. En ciertas realizaciones, el coeficiente de permeabilidad es al menos  $1 \times 10^{-5}$  cm/s, o incluso al menos  $1 \times 10^{-3}$  cm/s, o al menos  $1 \times 10^{-2}$  cm/s en la segunda capa.

En ciertas realizaciones, el agente tiene un coeficiente de permeabilidad en la primera capa de revestimiento de menos de alrededor de  $1 \times 10^{-10}$  cm/s. En otras realizaciones, el coeficiente de permeabilidad en la primera capa de revestimiento es mayor que  $1 \times 10^{-10}$  cm/s, o incluso mayor que  $1 \times 10^{-7}$  cm/s. En ciertas realizaciones, el coeficiente de permeabilidad es al menos  $1 \times 10^{-5}$  cm/s, o incluso al menos  $1 \times 10^{-3}$  cm/s, o al menos  $1 \times 10^{-2}$  cm/s en la primera capa de revestimiento.

En ciertas realizaciones, el núcleo interno sufre un cambio de fase (es decir, el sólido biocompatible precipita) y se convierte en un gel con el implante o inserción del sistema polimérico en un sistema fisiológico. El cambio de fase puede reducir la velocidad de liberación del agente desde el núcleo interno. Por ejemplo, cuando al menos parte del núcleo se proporciona primero como un líquido y se convierte en un gel, la fase de gel del núcleo polimérico puede ser menos permeable al agente que lo que lo es la fase líquida del núcleo polimérico antes de la conversión en el gel. En ciertas realizaciones, el núcleo polimérico en la fase de gel es al menos 10%, o incluso al menos 25% menos permeable al agente que lo que lo es la fase líquida. En otras realizaciones, el sólido biocompatible precipitado es al menos 50%, o incluso al menos 75% menos permeable al agente que lo que lo es el fluido biocompatible solo.

En ciertas realizaciones, la interacción del núcleo con el fluido fisiológico puede alterar la solubilidad del agente en el núcleo, y reducir de ese modo la velocidad de liberación del agente. Por ejemplo, el núcleo puede ser al menos 10%, o incluso al menos 25% menos solubilizante al agente que antes de la interacción con el fluido fisiológico; en otras realizaciones, cuando se produce una fase de gel, la fase de gel es al menos 50%, o incluso al menos 75% menos solubilizante al agente.

En ciertas realizaciones, los componentes del sólido biocompatible y/o del fluido biocompatible del núcleo se pueden disolver cuando se ponen en contacto con fluido fisiológico. La velocidad a la que tales componentes se disuelven puede impactar en la velocidad de liberación del agente. En ciertas realizaciones, a medida que el componente o componentes del núcleo se erosionan o se disuelven, la velocidad de liberación del agente puede aumentar. Por ejemplo, en ciertas realizaciones, menos de alrededor de 10% del componente o componentes del núcleo se puede erosionar o disolver durante un periodo de alrededor de 6 horas. Esto puede incrementar la velocidad de liberación del agente en menos de alrededor de 10% a lo largo de ese tiempo. En ciertas realizaciones, el componente o componentes centrales biocompatibles se pueden erosionar o disolver más lentamente (por ejemplo, menos de alrededor de 10% durante un periodo de alrededor de 24 horas, o incluso durante un periodo de múltiples días, semanas, o incluso meses). En ciertas realizaciones, tal erosión o disolución se puede producir más rápidamente (por ejemplo, mayor que alrededor de 10% durante un periodo de alrededor de 6 horas, en ciertas realizaciones incluso mayor que 25% durante un periodo de alrededor de 6 horas).

En ciertas realizaciones, la solubilidad del agente en el núcleo impacta en la velocidad de liberación del agente desde el sistema polimérico. En ciertas realizaciones, el agente es soluble, moderadamente soluble, o incluso ligeramente soluble o muy ligeramente soluble en el núcleo. La velocidad de liberación del agente desde el núcleo polimérico cuando un agente es soluble en el núcleo supera la velocidad de liberación cuando el agente es sólo ligeramente soluble o muy ligeramente soluble en el núcleo polimérico.

En ciertas realizaciones, la velocidad de liberación del agente desde el núcleo interno puede estar controlada por la relación del agente al componente de sólido biocompatible del núcleo (también denominada como la "carga de fármaco"). Cambiando la carga de fármaco, se pueden obtener perfiles diferentes de velocidad de liberación. El incremento de la carga de fármaco puede incrementar la velocidad de liberación. Para un perfil de liberación más lento, la carga de fármaco puede ser menor que 10%, y preferiblemente menor que 5%. Para un perfil de liberación más rápido, la carga de fármaco puede ser más de 10%, y preferiblemente más de 20%, o incluso mayor que 50%.

En ciertas realizaciones, el agente puede tener una baja solubilidad en el fluido fisiológico que rodea inmediatamente al sistema polimérico implantado/insertado. En tales realizaciones, la velocidad de liberación del agente desde el sistema polimérico se puede controlar mediante la solubilidad del agente en tal fluido circundante (es decir, cuanto menor es la solubilidad del agente en el fluido inmediatamente circundante, menor es la velocidad de liberación desde el sistema polimérico). En ciertas realizaciones, la solubilidad del agente en el fluido fisiológico circundante es moderada o menos.

En ciertas realizaciones, el agente es un cofármaco, o un profármaco del mismo, en el que el cofármaco o profármaco del mismo es al menos 5% menos soluble en el fluido fisiológico circundante que lo que lo son sus componentes constituyentes. En tales realizaciones, la velocidad de liberación del agente desde el sistema polimérico puede ser al menos 5% menor que la velocidad de liberación de los constituyentes no enlazados. En ciertas realizaciones, el cofármaco o profármaco del mismo es al menos 10%, incluso al menos 25%, al menos 50%, o al menos 75% menos soluble en el fluido circundante que lo que lo son los constituyentes no enlazados. La

velocidad de liberación de los constituyentes se puede reducir en consecuencia cuando se proporcionan en una forma de cofármaco (o profármaco del mismo) en comparación con sus formas no enlazadas. En ciertas realizaciones que usan un cofármaco, el cofármaco se disocia al entrar en contacto con fluido fisiológico para generar y liberar uno o más agentes terapéuticamente activos desde el núcleo.

5 De este modo, la velocidad de liberación del agente según la invención puede estar limitada principalmente por cualquiera de las propiedades anteriores o cualquier otro factor. Por ejemplo, pero sin limitación, la velocidad de liberación se puede controlar mediante el tamaño y/o localización del poro o poros de difusión, la permeabilidad u otras propiedades de la primera o segunda capa en el sistema polimérico, las propiedades físicas del núcleo (por ejemplo, un gel después de una transición de fase), la velocidad de disolución de uno o más de los componentes del núcleo, la solubilidad del agente en el núcleo, la solubilidad del agente en el fluido fisiológico que rodea inmediatamente al sistema polimérico, etc. En ciertas realizaciones preferidas, la velocidad del agente puede estar limitada principalmente por cualquier otro factor, de manera que la velocidad de liberación es menor como resultado de ese factor. En ciertas realizaciones, la velocidad de liberación del agente es al menos 10% más lenta como resultado de un factor que como resultado de cualquier otro factor. En ciertas realizaciones, la velocidad de liberación del agente es al menos 25%, o incluso al menos 50% o al menos 75% más lenta como resultado de un factor que como resultado de cualquier otro factor.

En otro aspecto, el sistema de la invención se proporciona en un dispositivo de suministro de fármacos capaz de suministrar un fármaco o incluso dos o más fármacos sinérgicos durante un periodo prolongado. En ciertas realizaciones, el sistema de la invención proporciona la liberación sostenida de una cantidad terapéuticamente eficaz de un agente a un paciente que lo necesite. En realizaciones preferidas, el dispositivo permite el suministro de los compuestos durante un periodo de al menos 3 horas, preferiblemente al menos 12 horas, o incluso 1 día, al menos 2 días, o incluso al menos 1 semana, al menos 1 mes, o al menos 1 año. En algunas realizaciones, el sistema de la invención se puede desplegar en una endoprótesis vascular u otro dispositivo. Tales dispositivos incluyen, pero no se limitan a, tornillos quirúrgicos, articulaciones protésicas, válvulas artificiales, placas, marcapasos, suturas, etc.

## 25 Definiciones

El término “activo”, como se usa aquí, significa biológica, terapéutica o farmacológicamente activo.

El término “agente”, como se usa aquí, es sinónimo de “al menos un agente”, “compuesto”, o “al menos un compuesto”, y significa al menos un fármaco o cofármaco, o un profármaco del mismo. En ciertas realizaciones, el agente puede ser al menos un cofármaco de baja solubilidad, o un profármaco del mismo. En ciertas realizaciones, el cofármaco, o profármaco del mismo, se diseña para que tenga una baja solubilidad en el núcleo, en el fluido biológico, o en ambos. En ciertas realizaciones, el agente puede ser una proteína, péptido, o un agente pegilado. En todavía otras realizaciones, el término “agente” se refiere a una pluralidad de fármacos, proteínas, péptidos, etc. En ciertas realizaciones, el agente puede estar en forma granular. En ciertas realizaciones, el agente se puede combinar con un vehículo farmacéuticamente aceptable. En ciertas realizaciones, el agente está en forma líquida.

35 Una “cantidad eficaz” de un agente, con respecto a los métodos de tratamiento, se refiere a una cantidad del agente en una preparación que, cuando se administra como parte de un régimen de dosificación deseado (a un mamífero, preferiblemente un ser humano), alivia un síntoma, mejora una afección, o ralentiza el comienzo de estados mórbidos según los estándares clínicamente aceptables para el trastorno o afección a tratar o para el fin cosmético.

El término “ED<sub>50</sub>” significa la dosis de un fármaco que produce 50% de su respuesta o efecto máximo.

40 Los términos “granulo”, “partícula”, o “material en partículas”, como se usan aquí, se usan de forma intercambiable, y se refieren a cualquier partícula. En ciertas realizaciones ejemplares, las partículas tienen un diámetro en el intervalo de alrededor de 0,01 mm a alrededor de 3 mm, preferiblemente en el intervalo de alrededor de 0,1 mm a alrededor de 2 mm, o incluso más preferiblemente en el intervalo de alrededor de 0,3 mm a alrededor de 1,5 mm.

45 Como se usa aquí, el término “EC<sub>50</sub>” significa la concentración de un fármaco que produce 50% de su respuesta o efecto máximo. El término “IC<sub>50</sub>” significa la dosis de un fármaco que inhibe una actividad biológica en 50%.

El término “LD<sub>50</sub>” significa la dosis de un fármaco que es letal en 50% de los sujetos de ensayo.

La expresión “índice terapéutico” se refiere al índice terapéutico de un fármaco definido como LD<sub>50</sub>/ED<sub>50</sub>.

Un “paciente” o “sujeto” a tratar por el sistema de la invención se refiere a un animal humano o no humano.

50 “Condiciones fisiológicas” describe las condiciones dentro de un organismo, es decir, in vivo. Las condiciones fisiológicas incluyen los entornos ácidos y básicos de cavidades del cuerpo y órganos, escisión enzimática, metabolismo, y otros procesos biológicos, y se refiere preferiblemente a condiciones fisiológicas en un vertebrado, tal como un mamífero.

En general, “baja solubilidad” significa que el agente es sólo muy ligeramente soluble en un medio (por ejemplo, disoluciones acuosas que tienen un pH en el intervalo de alrededor de 5 a alrededor de 8, y en particular a

disoluciones fisiológicas, tales como sangre, plasma sanguíneo, etc.; otros medios relevantes incluyen geles y otros materiales en el núcleo polimérico). Algunos agentes, por ejemplo agentes de baja solubilidad, tienen solubilidades menores que alrededor de 1 mg/ml en el medio, menor que alrededor de 100 µg/ml, preferiblemente menor que alrededor de 20 µg/ml, más preferiblemente menor que alrededor de 15 µg/ml, e incluso más preferiblemente menor que alrededor de 10 µg/ml. La solubilidad en agua se mide a una temperatura de 25°C, como se mide mediante los procedimientos expuestos en la USP de 1995, excepto que se señale de otro modo. Según la invención, se contemplan compuestos que son solubles (mayor que alrededor de 100 mg/ml), moderadamente solubles (alrededor de 100 mg/ml a alrededor de 10 mg/ml), ligeramente solubles (alrededor de 10 mg/ml a alrededor de 1 mg/ml), muy ligeramente solubles (alrededor de 1 mg/ml a alrededor de 0,1 mg/ml) y compuestos prácticamente insolubles o insolubles (menor que alrededor de 0,1 mg/ml, preferiblemente menor que alrededor de 0,01 mg/ml).

Como se usa aquí, un "LogP" del agente se refiere al logaritmo de P (Coeficiente de Reparto), en el que P es una medida de cómo se reparte el agente entre octanol y agua. El propio P es una constante, definida como la relación de concentración de compuesto en fase acuosa a la concentración de compuesto en octanol, según lo siguiente:

Coeficiente de Reparto,  $P = [\text{orgánica}] / [\text{acuosa}]$ , en la que  $[\ ]$  =concentración

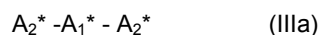
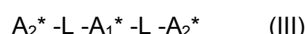
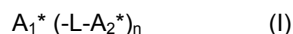
$$\text{LogP} = \log_{10} (\text{Coeficiente de Reparto}) = \log_{10} P$$

Un valor de LogP de 1 significa que la concentración del compuesto es diez veces mayor en la fase orgánica que en la fase acuosa. El incremento en un valor de LogP de 1 indica un incremento de diez veces en la concentración de compuesto en la fase orgánica en comparación con la fase acuosa.

El término "resto", cuando se aplica a un agente, significa una parte de un agente que es sustancialmente idéntica al agente del que deriva, surgiendo pequeñas diferencias en virtud de haber eliminado uno o más átomos para proporcionar puntos de unión para el ligador o ligadores L. Típicamente, al menos un grupo funcional del resto se alterará (con relación al agente farmacéuticamente activo progenitor) para alojar al ligador covalente. Esto implicará típicamente la eliminación de un hidrógeno intercambiable y/o un único heteroátomo, dejando una valencia libre para la unión del enlazamiento L. Por ejemplo, cuando el agente incluye un grupo funcional carboxilato, el resto del agente formado mediante eliminación de un grupo hidroxilo puede formar un enlace de éster con un grupo hidroxilo en un resto de polioxietiléneter, que se forma él mismo mediante eliminación de un átomo de hidrógeno de un grupo hidroxilo del polioxietiléneter. En este sentido, el término "resto", como se usa aquí, es análogo al sentido de la palabra como se usa en la química peptídica y de proteínas para referirse a un resto de un aminoácido en un péptido.

Los términos "ligador" y "enlazamiento", que se usan de forma intercambiable aquí, se refiere a un enlace directo o a un grupo multivalente de átomos que incorporan y conectan los grupos funcionales del agente activo y un polioxietiléneter, que se metaboliza en condiciones fisiológicas para liberar el agente activo A'. En ciertas realizaciones, el ligador es un resto sustancialmente lineal que tiene no más de 25 átomos, más preferiblemente menos de 10 átomos. Los ligadores preferidos son aquellos que, al liberar el agente tópicamente activo, y cuando se metabolizan además, generan subproductos que son no tóxicos y son inertes a la concentración de dosificación eficaz. Se prefieren particularmente los enlaces directos entre el resto A y el resto polioxietilénico S.

El término "cofármaco", como se usa aquí, significa un compuesto que comprende un primer resto molecular asociado con un segundo resto molecular, en el que cada resto, en su forma separada (por ejemplo, en ausencia de la asociación), es un agente activo o un profármaco de un agente activo. En realizaciones preferidas, uno o ambos de los restos moleculares primero y segundo son pequeñas moléculas. La asociación entre dichos restos puede ser iónica o covalente, y, en el caso de asociaciones iónicas, directa o indirecta a través de un ligador. La primera molécula puede ser la misma o diferente de la segunda. En las fórmulas I, Ia, II, IIa, III, IIIa, y IV se pueden observar fórmulas ejemplares para cofármacos:



en las que cada uno de  $A_1^*$ ,  $A_2^*$ , y L se definen según lo siguiente:

$A_1^*$  es un resto de un primer compuesto biológicamente activo,  $A_1$ ;



$A_2^*$  es un resto de un segundo compuesto biológicamente activo,  $A_2$ , que puede ser igual o diferente de  $A_1$ ;

L es un grupo enlazante seleccionado de un enlace directo y un grupo enlazante orgánico divalente; y

n es un número entero que tiene un valor de 1 a 4, preferiblemente 1;

y :: es un enlace iónico.

5 El término “profármaco”, como se usa aquí, significa un primer resto asociado con un segundo resto, en el que uno de los restos es biológicamente activo. En realizaciones preferidas, uno o ambos restos primero y segundo son pequeñas moléculas. En algunas realizaciones, uno de los restos no es biológicamente activo; en algunas realizaciones, el profármaco puede ser biológicamente inactivo en su forma de profármaco. La asociación entre dichos restos es covalente, y puede ser directa o indirecta a través de un ligador. Los profármacos de compuestos biológicamente activos incluyen ésteres, así como anhídridos, amidas, y carbamatos que se hidrolizan en fluidos biológicos para producir los compuestos progenitores. Los expertos en la técnica sabrán que un “profármaco” es un resto que generalmente no es farmacológicamente activo. Sin embargo, cuando se activa, típicamente *in vivo* mediante escisión enzimática o hidrolítica para convertir el profármaco en un resto biológico activo, la administración del profármaco al individuo habrá tenido el efecto médico pretendido. Los profármacos se forman típicamente mediante modificación química de un resto biológicamente activo. En Design of Prodrugs, ed H. Bundgaard, Elsevier, 1985, por ejemplo, se describen procedimientos convencionales para la selección y preparación de derivados de profármacos adecuados.

20 La expresión “pH fisiológico”, como se usa aquí, se refiere a un pH que es alrededor de 7,4 a la temperatura fisiológica estándar de 37,4°C. La expresión “pH no fisiológico”, como se usa aquí, se refiere a un pH que es menor que o mayor que el “pH fisiológico”, preferiblemente entre alrededor de 4 y 7,3, o mayor que 7,5 y menor que alrededor de 12. La expresión “pH neutro”, como se usa aquí, se refiere a un pH de alrededor de 7. En realizaciones preferidas, el pH fisiológico se refiere a pH 7,4, y el pH no fisiológico se refiere a un pH entre alrededor de 6 y 7. La expresión “pH ácido” se refiere a un pH que está por debajo de pH 7, preferiblemente por debajo de alrededor de pH 6, o incluso por debajo de alrededor de pH 4.

25 El término “bioerosionable” es sinónimo de “biodegradable”, y está reconocido en la técnica. Incluye polímeros, composiciones y formulaciones, tales como los descritos aquí, que se degradan durante el uso. Los polímeros biodegradables difieren típicamente de los polímeros no biodegradables por cuanto los primeros se pueden degradar durante el uso. En ciertas realizaciones, tal uso implica un uso *in vivo*, tal como terapia *in vivo*, y en otras ciertas realizaciones, tal uso implica un uso *in vitro*. En general, la degradación atribuible a biodegradabilidad implica la degradación de un polímero biodegradable en sus subunidades componentes, o la digestión, por ejemplo mediante un proceso bioquímico, del polímero en subunidades no poliméricas, más pequeñas. En ciertas realizaciones, la biodegradación se puede producir por mediación enzimática, degradación en presencia de agua y/u otras especies químicas en el cuerpo, o ambas.

35 Los términos “biocompatible” y “biocompatibilidad”, cuando se usan aquí, están reconocidos en la técnica, y significan que el referente no es en sí mismo tóxico para un hospedante (por ejemplo, un animal o ser humano), ni se degrada (si es que se degrada) a una velocidad que produzca subproductos (por ejemplo, subunidades monómeras u oligómeras u otros subproductos) a concentraciones tóxicas, no provoca inflamación o irritación, ni induce una reacción inmunitaria, en el hospedante. No es necesario que cualquier composición objeto de la presente tenga una pureza de 100% para que sea considerada biocompatible. Por tanto, una composición de la presente puede comprender 99%, 98%, 97%, 96%, 95%, 90%, 85%, 80%, 75% o incluso menos de agentes biocompatibles, por ejemplo incluyendo polímeros y otros materiales y excipientes descritos aquí, y todavía será biocompatible.

45 La frase “vehículo farmacéuticamente aceptable”, como se usa aquí, significa un material, composición o vehículo farmacéuticamente aceptable, tal como una carga, diluyente, excipiente, disolvente o material encapsulante líquido o sólido, implicado en llevar o transportar un fármaco de la presente desde un órgano, o porción del cuerpo, a otro órgano, o porción del cuerpo. Cada vehículo debe ser “aceptable” en el sentido de ser compatible con otros ingredientes de la formulación, y no ser perjudiciales para el paciente.

50 Algunos ejemplos de materiales que pueden servir como vehículos farmacéuticamente aceptables incluyen (1) azúcares, tales como lactosa, glucosa y sacarosa; (2) almidones, tal como almidón de maíz y almidón de patata; (3) celulosa, y sus derivados, tales como carboximetilcelulosa sódica, etilcelulosa y acetato de celulosa; (4) traga-canto en polvo; (5) malta; (6) gelatina; (7) talco; (8) excipientes, tales como manteca de cacao y ceras para supositorios; (9) aceites, tal como aceite de cacahuate, aceite de semilla de algodón, aceite de cáñamo, aceite de sésamo, aceite de oliva, aceite de maíz y aceite de haba de soja; (10) glicoles, tales como propilenglicol; (11) polioles, tales como glicerina, sorbitol, manitol y polietilenglicol; (12) ésteres, tales como oleato de etilo y laurato de etilo; (13) agar; (14) agentes tamponantes, tales como hidróxido de magnesio e hidróxido de aluminio; (15) ácido algínico; (16) agua libre de pirógenos; (17) disolución salina isotónica; (18) disolución de Ringer; (19) alcohol etílico; (20) disoluciones tamponadas con fosfato; y (21) otras sustancias compatibles no tóxicas empleadas en formulaciones farmacéuticas.

55 La frase “grupo protector” o “grupo de protección”, como se usa aquí, significa un sustituyente temporal que protege a un grupo funcional potencialmente reactivo de transformaciones químicas indeseadas. Los ejemplos de tales

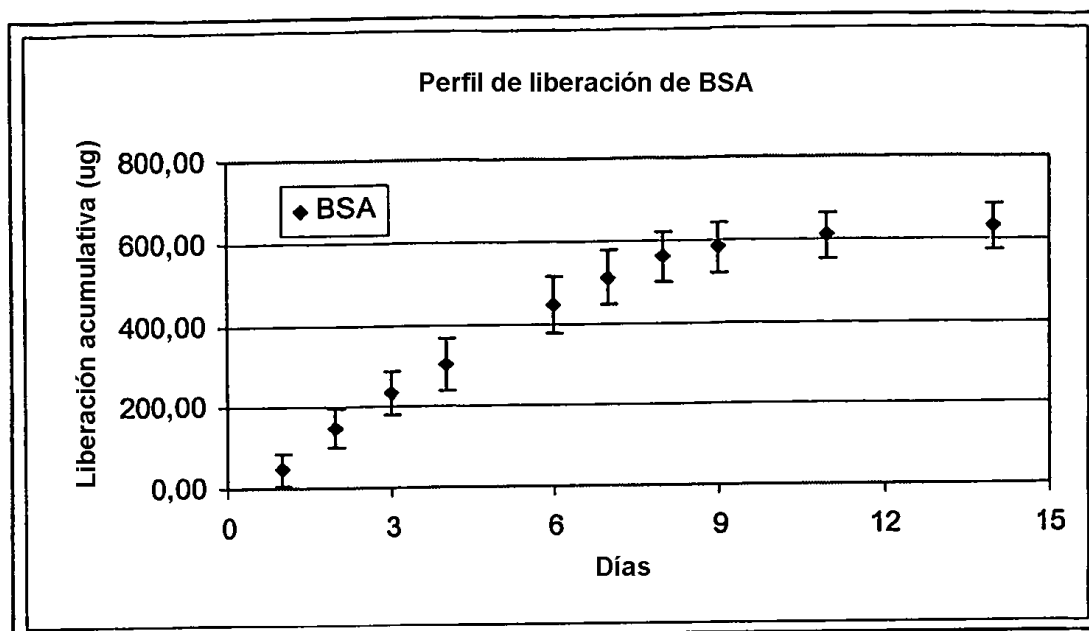
grupos protectores incluyen ésteres de ácidos carboxílicos, éteres silícicos de alcoholes, y acetales y cetales de aldehídos y cetonas, respectivamente. Se ha revisado el campo de la química de grupos protectores (Greene, T.W.; Wust, P.G.M Protective Groups in Organic Synthesis, 2ª ed.; Wiley: Nueva York, 1991).

5 El término "resto" se refiere a aquella parte de un compuesto que permanece después de que el compuesto se enlaza, ya sea directamente a otro compuesto mediante un enlace directo o a un resto enlazante divalente. Por ejemplo, cuando un resto  $A_1$  comprende un grupo ácido carboxílico que forma un enlazamiento con un segundo resto  $A_1$  a través de un grupo amino para formar el compuesto  $A_1-A_1$ , incluyendo un enlazamiento amídico, el primer resto  $A_1$  es el resto del compuesto progenitor que incluye todos los progenitores excepto el  $-OH$  que forma parte del grupo amida, mientras que el otro incluye todos los progenitores excepto un  $H-$  del grupo amino. Una persona de pericia en la técnica reconocerá que esto es análogo a "restos" de aminoácidos en polipéptidos y proteínas, o a "restos" de ribonucleótidos y desoxirribonucleótidos en ARN y AND, respectivamente.

10 Según la presente invención, la frase "limitada principalmente por" se refiere al factor o factores asociados con la etapa determinante de la velocidad en la velocidad de liberación de un agente del sistema de la invención. Por ejemplo, pero sin limitación, una velocidad de liberación del agente está limitada principalmente por la velocidad de la disolución del agente en el polímero, en la que dicha velocidad de disolución es la etapa determinante de la velocidad en la liberación del agente (por ejemplo, dicha disolución es más lenta que la velocidad de dispersión del agente en el fluido fisiológico circundante). De forma similar, cuando la velocidad de liberación (por ejemplo, la etapa determinante de la velocidad) es el resultado de las propiedades de la matriz (por ejemplo, peso molecular, permeabilidad en estado de gel al paso del agente, tamaño del poro de difusión), la velocidad de liberación se afirma también que está "limitada principalmente por" tales propiedades, tal como la matriz, etc.

Realizaciones ejemplares

25 En una realización, se disuelve poli(ácido láctico-co-glicólico) (PLGA) en polietilenglicol (PEG); y la disolución se mantiene en un baño de agua a 37°C. Se mezcla una cantidad igual de la disolución de PLGA-PEG y albúmina bovina, y forma un gel semisólido. Este gel se introduce en una copa de silicona (1,5 mm ID) con un pequeño orificio en la parte inferior, y la parte superior de la copa se cierra entonces herméticamente con adhesivo de silicona. El orificio en la parte inferior se puede dejar abierto, o se puede revestir con una membrana polimérica para controlar la liberación. El montaje acabado (copa de silicona llena de gel de albúmina-PGA-PEG) se coloca en tampón de fosfato 0,1 M (pH 7,4) a 37°C, y la cantidad liberada de albúmina se analiza usando HPLC. Las velocidades de liberación de albúmina son las siguientes:



**REIVINDICACIONES**

1. Un sistema de suministro de fármacos, que comprende:
  - un núcleo interno, que comprende (i) un componente de fluido biocompatible, (ii) un componente de sólido biocompatible disperso, suspendido, o disuelto en el componente de fluido biocompatible, en el que el componente de sólido biocompatible es un polímero bioerosionable y es más soluble en el componente de fluido biocompatible que en fluido fisiológico, y en el que el componente de polímero bioerosionable precipita o gelifica al entrar en contacto con un fluido fisiológico, y (iii) al menos un agente dispersado, suspendido o disuelto en el núcleo interno, y
  - una primera capa de polímero que cubre al menos parte de pero menos de 100% de dicho núcleo interno.
2. El sistema de suministro de fármacos de la reivindicación 1, en el que el componente de fluido biocompatible es una aceite biocompatible.
3. El sistema de suministro de fármacos de la reivindicación 1 ó 2, en el que el al menos un agente tiene una velocidad de liberación desde el sistema que está limitada principalmente por la permeabilidad del al menos un agente en el núcleo interno.
4. El sistema de suministro de fármacos según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que la primera capa de polímero es sustancialmente impermeable a enzimas biológicas y proteínas presentes en el fluido fisiológico.
5. El sistema de suministro de fármacos según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el que el sistema de suministro de fármacos es permeable al agua.
6. El sistema de suministro de fármacos según las reivindicaciones 1 a 5, en el que el núcleo interno comprende un cofármaco o profármaco que es escindido por agua que permea al núcleo interno.
7. Un sistema de suministro de fármacos, que comprende:
  - un núcleo interno, que comprende un componente de fluido biocompatible y un componente de sólido biocompatible disperso, suspendido, o disuelto en el componente de fluido biocompatible, en el que el fluido biocompatible es un agente líquido, y en el que el componente de sólido biocompatible es un polímero bioerosionable y es más soluble en el componente de fluido biocompatible que en fluido fisiológico, y en el que el componente de polímero bioerosionable precipita o gelifica al entrar en contacto con un fluido fisiológico, y
  - una primera capa de polímero que cubre al menos parte de pero menos de 100% de dicho núcleo interno.
8. El sistema de suministro de fármacos según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que comprende además una segunda capa de polímero que es permeable al al menos un agente.
9. El sistema de suministro de fármacos según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que el componente de fluido biocompatible del núcleo interno es un fluido hidrófilo, hidrófobo, o anfifílico.
10. El sistema de suministro de fármacos de la reivindicación 9, en el que el fluido hidrófilo es polietilenglicol (PEG).
11. El sistema de suministro de fármacos según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que la primera capa de polímero es impermeable al al menos un agente.
12. El sistema de suministro de fármacos según cualquiera de las reivindicaciones 7 a 11, en el que el polímero bioerosionable es poli(dl-lactida-co-glicolida) (PLGA).
13. El sistema de suministro de fármacos de una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que la primera capa de polímero cubre al menos alrededor de 50% del núcleo interno.
14. El sistema de suministro de fármacos de una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que los componentes de fluido biocompatible y de sólido biocompatible forman un gel al entrar en contacto con fluido fisiológico.
15. El sistema de suministro de fármacos de la reivindicación 14, en el que al menos un agente es al menos 10% más soluble en el núcleo interno en forma de gel que en el núcleo interno antes de la conversión en dicho gel.
16. El sistema de suministro de fármacos de una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que el al menos un agente es moderadamente soluble o menos en fluido fisiológico circundante.
17. El sistema de suministro de fármacos de una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que, después de entrar en contacto con fluido fisiológico, el núcleo interno es al menos 10% menos permeable al agente que lo que lo es el núcleo interno antes de la interacción con dicho fluido.

18. El sistema de suministro de fármacos de una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que el agente es menos soluble en el componente de fluido biocompatible, pero en el que el agente, al solubilizarse en dicho componente de fluido biocompatible, puede permear el núcleo interno.
- 5 19. El sistema de suministro de fármacos de una cualquiera de las reivindicaciones 8 a 18, en el que el al menos un agente tiene un coeficiente de permeabilidad en la segunda capa de polímero de al menos alrededor de  $1 \times 10^{-5}$  cm/s pero menos de alrededor de  $1 \times 10^{-2}$  cm/s<sup>2</sup>.
20. El sistema de suministro de fármacos según cualquiera de las reivindicaciones 1, 2 ó 7 a 19, en el que el al menos un agente es un profármaco.
- 10 21. El sistema de suministro de fármacos de la reivindicación 20, en el que el al menos un agente está enlazado covalentemente a un polioxietiléneter.
22. El sistema de suministro de fármacos de una cualquiera de las reivindicaciones 1, 2 ó 7 a 19, y un vehículo farmacéuticamente aceptable capaz de suministrar el al menos un agente a un sitio en un cuerpo.
23. El sistema de suministro de fármacos de la reivindicación 22, en el que el al menos un agente es un profármaco que comprende un agente enlazado covalentemente a un polioxietiléneter.
- 15 24. Uso del sistema del suministro de fármacos según cualquiera de las reivindicaciones 1, 2 ó 7 a 19, conteniendo dicho sistema una cantidad eficaz de un agente adecuada para tratar el paciente para la preparación de una composición farmacéutica para el tratamiento de un paciente que necesite de dicho agente.
25. Un método para fabricar un sistema de suministro de fármacos según la reivindicación 1, que comprende:
- 20 proporcionar un núcleo interno, comprendiendo dicho núcleo interno un componente de sólido biocompatible y un componente de fluido biocompatible, en el que al menos parte del núcleo interno se proporciona como un líquido que se convierte en un gel al entrar en contacto con un fluido fisiológico, y al menos un agente disperso en dicho núcleo interno; y
- combinar dicho núcleo interno con una primera capa de polímero que es impermeable al al menos un agente y cubre al menos parte de pero menos de 100% de dicho núcleo interno.
- 25 26. El método de la reivindicación 25, en el que el núcleo interno y la primera capa de polímero se combinan mediante coextrusión.
27. Un dispositivo médico, que comprende el sistema de suministro de fármacos según cualquiera de las reivindicaciones 1, 2 ó 7 a 19, adaptado para proporcionar un fármaco a un paciente que lo necesite.