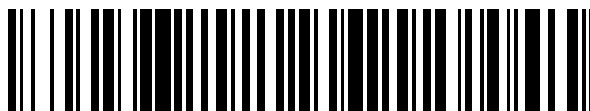


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 432 556**

51 Int. Cl.:

A61K 9/50 (2006.01)

A61K 31/00 (2006.01)

A61K 38/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **03.08.2005 E 05856905 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **24.07.2013 EP 1781264**

54 Título: **Métodos para fabricar dispositivos de suministro y sus dispositivos**

30 Prioridad:

04.08.2004 US 599174 P

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

04.12.2013

73 Titular/es:

**EVONIK CORPORATION (100.0%)
299 Jefferson Road
Parsippany NJ 07054, US**

72 Inventor/es:

**STAAS, JAY K.;
TICE, THOMAS R.;
HUDSON, BRUCE W. y
TIPTON, ARTHUR J.**

74 Agente/Representante:

LEHMANN NOVO, María Isabel

ES 2 432 556 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

Métodos para fabricar dispositivos de suministro y sus dispositivos

REFERENCIA CRUZADA A SOLICITUDES RELACIONADAS

5 Esta solicitud reivindica el beneficio de la Solicitud Provisional U.S. Serie nº 60/599.174, presentada el 4 de agosto de 2004, solicitud la cual se incorpora aquí como referencia en su totalidad para todas sus enseñanzas.

ANTECEDENTES

10 En el reino de las formulaciones farmacéuticas, existe una clase de formulaciones de suministro de fármaco que están diseñadas para liberar agentes bioactivos durante un período de tiempo deseado tras una administración única. La formulación de depósito es un nombre usado para describir estas formulaciones de actuación prolongada. Las formulaciones de depósito se pueden fabricar de muchas maneras. Un enfoque de formulación típico para preparar una formulación de depósito o implante es fabricar una matriz sólida que incluye un agente bioactivo y un excipientes polimérico. El fin del excipiente polimérico del implante es restringir la entrada de agua, que controla a su vez la disolución del agente bioactivo seguido de la liberación del agente bioactivo a partir de la matriz del implante. Además de las propiedades físicas y químicas del agente bioactivo, la cantidad de agente bioactivo en el implante contribuye a la velocidad de liberación del agente bioactivo. Esto es, el aumento de la cantidad de agente bioactivo aumenta la velocidad de liberación. Desafortunadamente, algunas formulaciones de implantes requieren una cantidad elevada de agente bioactivo en su interior a fin de tener suficiente agente bioactivo disponible para lograr los requisitos de dosis y duración para una indicación médica particular. Sin embargo, una cantidad elevada de agente bioactivo incorporada en el implante puede hacer que se produzca la liberación del agente bioactivo demasiado deprisa o incluso a una velocidad incontrolable.

15 Es un objeto de la presente invención proporcionar sistemas de suministro con una liberación controlada, incluso a cargas elevadas. Además, es un objeto de la presente invención proporcionar sistemas de suministro y métodos para su fabricación que tienen una contaminación microbiana reducida. Es otro objeto de la presente invención proporcionar sistemas de suministro que tienen una superficie lisa o más lisa (que la no tratada) para su facilidad de administración. Es otro objeto de la presente invención proporcionar sistemas de suministro en los que la velocidad de suministro se puede ajustar modificando la superficie.

20 La presente invención resuelve este problema de liberación rápida, es *decir*, que el agente bioactivo se libere demasiado rápido, modificando la superficie polimérica o piel polimérica de un sistema de suministro al exponer el polímero presente en el sistema a un fluido. El tratamiento con el fluido hace que las propiedades del polímero en la superficie del sistema de suministro cambien de manera que el sistema sea menos permeable. Es el tratamiento con el fluido del sistema de suministro el que es responsable de la menor liberación del agente bioactivo a partir del sistema de suministro. Además, los sistemas de suministro producidos aquí son generalmente más lisos que otros sistemas de suministro, que pueden facilitar la administración del sistema al sujeto. Adicionalmente, los métodos descritos aquí pueden reducir la biocarga del sistema de suministro al reducir la presencia de microorganismos presentes en el sistema. Finalmente, los sistemas de suministro producidos aquí tienen una mayor resistencia a la tracción, es *decir*, friabilidad reducida, lo que ayuda en la preparación y administración del sistema.

SUMARIO

25 Se describen aquí métodos para reducir y lograr la liberación deseada de un agente a partir de un sistema de suministro. Las cinéticas de liberación deseadas se logran al exponer la superficie del sistema de suministro a un fluido durante un período de tiempo predeterminado. Las ventajas de la invención se expondrán en parte en la descripción que sigue, y en parte serán obvias a partir de la descripción, o se pueden aprender mediante la práctica de los aspectos descritos más abajo. Las ventajas descritas más abajo se obtendrán y lograrán por medio de los elementos y combinaciones particularmente señalados en las reivindicaciones anejas. Se ha de entender que tanto la descripción general anterior como la descripción detallada siguiente son solamente ejemplares y explicativas, y no son restrictivas.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS

La Figura 1 muestra la liberación *in vitro* de vitamina B₁₂ (45% en peso) a partir de implantes de poli(DL-lactida) con y sin exposición a fluido.

50 La Figura 2 muestra las características de liberación *in vitro* de implantes de deslorrelina (44% en peso) obtenidos con poli(DL-lactida) con y sin exposición a fluido.

La Figura 3 muestra las características de liberación *in vitro* de implantes de risperidona (50% en peso) obtenidos con poli(DL-lactida) con y sin exposición a fluido.

La Figura 4 muestra la liberación *in vitro* de vitamina B₁₂ (50% en peso) a partir de implantes de poli(DL-lactida) con y sin exposición a fluido.

La Figura 5 muestra la liberación *in vitro* de vitamina B₁₂ (45% en peso) a partir de implantes de etilo acetato de vinilo con y sin exposición a fluido.

DESCRIPCIÓN DETALLADA

5 Antes de que se expongan y describan los presentes compuestos, composiciones y/o métodos, se ha de entender que los aspectos descritos más abajo no están limitados a compuestos específicos, métodos sintéticos o usos, ya que, por supuesto, pueden variar. También se ha de entender que la terminología usada aquí es con el fin de describir aspectos particulares solamente, y no pretende ser limitante.

En esta memoria descriptiva y en las reivindicaciones que siguen, se hará referencia a un número de términos que se deben definir para que tengan los siguientes significados:

10 A lo largo de esta memoria descriptiva, excepto que el contexto lo requiera de otro modo, la palabra “comprender”, o variaciones tales como “comprende” o “que comprende”, se entenderá que implica la inclusión de un número entero o etapa señalada, o grupo de números enteros o etapas, pero no la exclusión de ningún otro número entero o etapa, o grupo de números enteros o etapas.

15 Se debería observar que, como se usa en la memoria descriptiva y en las reivindicaciones anejas, las formas singulares “un”, “una” y “el/la” incluyen referentes en plural excepto que el contexto dicte claramente otra cosa. De este modo, por ejemplo, la referencia a “un vehículo farmacéutico” incluye mezclas de dos o más de tales vehículos, y similares.

“Opcional” u “opcionalmente” significa que el suceso o circunstancia subsiguientemente descrito puede ocurrir o no, y que la descripción incluye casos en los que se produce el suceso o circunstancia y casos en los que no.

20 Los intervalos se pueden expresar aquí como desde “alrededor de” un valor particular, y/o hasta “alrededor de” otro valor particular. Cuando se expresa tal intervalo, otro aspecto incluye desde el un valor particular y/o hasta el otro valor particular. De forma similar, cuando los valores se expresan como aproximaciones, mediante el uso del antecedente “alrededor de”, se entenderá que el valor particular forma otro aspecto. Se entenderá además que los puntos finales de cada uno de los intervalos son significativos tanto en relación con el otro punto final, como independientemente del otro punto final.

Un porcentaje en peso de un componente, excepto que se señale específicamente lo contrario, se basa en el peso total de la formulación o composición en la que se incluye el componente.

Por “poner en contacto” se quiere decir un caso de exposición mediante contacto físico cercano de al menos una sustancia a otra sustancia.

30 Por “combinación”, cuando se refiere a componentes del polímero, se quiere decir una mezcla física (masa), una mezcla no homogénea, capas múltiples de los polímeros individuales, o un copolímero de los mismos.

El término “mezclar” se define como mezclar los dos componentes juntos. Dependiendo de los componentes a mezclar, puede haber o no una interacción física o química entre dos o más componentes.

35 Por “cantidad suficiente” y “tiempo suficiente” se quiere decir una cantidad y tiempo necesarios para lograr el resultado o resultados deseados.

40 Se describen compuestos, composiciones y componentes que se pueden usar para, se pueden usar conjuntamente con, se pueden usar en la preparación para, o son productos de los métodos y composiciones descritos. Estos y otros materiales se describen aquí, y se entiende que cuando se describen combinaciones, subconjuntos, interacciones, grupos, etc., de estos materiales, aunque puede que no se describa explícitamente la referencia específica de cada una de las diversas combinaciones individuales y colectivas y la permutación de estos compuestos, cada uno se contempla y describe específicamente aquí. Por ejemplo, si se describen y explican un número de diferentes polímeros y agentes, todas y cada una de las combinaciones y permutaciones del polímero y del agente se contemplan específicamente, excepto que se indique específicamente lo contrario. De este modo, si se describe una clase de moléculas A, B y C, así como una clase de moléculas D, E y F, y se describe un ejemplo de molécula de combinación A-D, entonces incluso si cada una no se cita individualmente, cada una se contempla individual y colectivamente. De este modo, en este ejemplo, cada una de las combinaciones A-E, A-F, B-D, B-E, B-F, C-D, C-E, y C-F se contemplan específicamente y se deberían considerar descritas a partir de la descripción de A, B y C; D, E y F; y la combinación del ejemplo A-D. Igualmente, cualquier subconjunto o combinación de éstas también se contempla y describe específicamente. De este modo, por ejemplo, el subgrupo A-E, B-F, y C-E se contempla específicamente y debería considerarse descrito a partir de la descripción de A, B y C; D, E y F; y la combinación del ejemplo A-D. Este concepto se aplica a todos los aspectos de esta descripción, incluyendo, pero sin limitarse a, etapas en los métodos de obtención y uso de las composiciones descritas. De este modo, si hay una variedad de etapas adicionales que se pueden llevar a cabo, se entiende que cada una de estas etapas adicionales se puede llevar a cabo con cualquier realización específica o combinación de realizaciones de los métodos descritos, y que cada combinación se contempla específicamente y debería considerarse descrita.

Se describen aquí métodos para producir sistemas de suministro. Como se usa aquí, "sistemas de suministro" se refiere tanto a dispositivos como a artículos revestidos como se definen aquí. Los métodos descritos aquí permiten la fabricación de suministro de liberación controlada, de liberación prolongada, de liberación modificada, de liberación sostenida, de liberación pulsátil, de liberación retrasada o de liberación programada de un agente. El término "suministro", como se usa aquí, incluye todos los tipos diferentes de suministro. En un aspecto adicional, el sistema de suministro es un dispositivo. En otro aspecto adicional, el sistema de suministro es un artículo revestido.

El término "dispositivo" es cualquier formulación o artículo que tenga una longitud mayor que 1 mm en al menos una dimensión del dispositivo. El dispositivo puede comprender un polímero y un agente. En un aspecto adicional, el dispositivo tiene una dimensión que es de 1 mm a 50 mm, 1,2 mm a 45 mm, 1,4 mm a 42 mm, 1,6 mm a 40 mm, 1,8 mm a 38 mm, o 2,0 mm a 36 mm, 5,0 mm a 33 mm, o 10 mm a 30 mm. En un aspecto adicional, el dispositivo tiene una dimensión que es mayor que 3 cm, incluso hasta o mayor que 10 cm, 20 cm, o incluso 30 cm.

En un aspecto adicional, se describe aquí un método para preparar un dispositivo que comprende un agente, que comprende

(a) mezclar al menos un polímero y al menos un agente para producir una mezcla;

(b) procesar la mezcla para producir un dispositivo de una forma deseada, en el que el dispositivo comprende al menos dos superficies expuestas; y

(c) poner en contacto el dispositivo con una cantidad suficiente de un fluido durante un tiempo suficiente para cambiar la morfología superficial del polímero, en el que al menos una superficie expuesta o al menos una parte de al menos una superficie expuesta del dispositivo no está en contacto con el fluido, y

en el que las etapas (a) y (b) no implican el uso de un disolvente.

En otro aspecto, se describe aquí un método para preparar un dispositivo que comprende un agente, que comprende

(a) mezclar al menos un polímero y al menos un agente para producir una mezcla;

(b) procesar la mezcla para producir un dispositivo de una forma deseada; y

(c) poner en contacto el dispositivo con una cantidad suficiente de un fluido durante un tiempo suficiente para cambiar la morfología superficial del polímero,

en el que las etapas (a) y (b) no implican el uso de un disolvente.

En otro aspecto, se describe aquí un método para preparar un dispositivo que comprende un agente, que comprende

(a) mezclar al menos un polímero y al menos un agente para producir una mezcla;

(b) procesar la mezcla para producir un dispositivo de una forma deseada; y

(c) poner en contacto el dispositivo con una cantidad suficiente de un fluido durante un tiempo suficiente para cambiar la morfología superficial del polímero,

en el que las etapas (a) y (b) implican el uso de un no disolvente para el polímero.

En un aspecto adicional, se describe aquí un método para preparar un dispositivo que comprende al menos un polímero y al menos un agente, que comprende poner en contacto el dispositivo con el agente incorporado en él con una cantidad suficiente de un fluido durante un tiempo suficiente para cambiar la morfología superficial del polímero.

En otro método, se describe aquí un método para preparar un dispositivo que comprende al menos un polímero y al menos un agente, que comprende poner en contacto el dispositivo con el agente incorporado en él con una cantidad suficiente de un fluido durante un tiempo suficiente para cambiar la morfología superficial del polímero, en el que al menos una superficie expuesta o al menos una parte de al menos una superficie expuesta del dispositivo no está en contacto con el fluido.

En ciertos aspectos, el polímero y el agente se mezclan para formar una masa o mezcla. La etapa (a) de mezclamiento se puede llevar a cabo usando técnicas conocidas en la técnica. Por ejemplo, el polímero y el agente se pueden amasar en seco (es decir, mezclar las partículas del polímero y del agente) usando, por ejemplo, una amasadora en V de Patterson-Kelley, o se pueden granular antes de la etapa (b) de procesamiento. Se contempla que se pueden mezclar otros componentes, tales como excipientes, con el polímero y el agente antes del procesamiento.

En ciertos aspectos de los métodos descritos aquí, la etapa de mezclamiento no implica el uso de un disolvente. Hay un número de desventajas asociadas con el uso de un disolvente durante el mezclamiento del polímero y del

agente. En primer lugar, el uso de un disolvente durante el mezclado requiere etapas adicionales de procesamiento para eliminar el disolvente. En segundo lugar, si el sistema de suministro se va a implantar en un sujeto, el disolvente seleccionado ha de ser biocompatible si queda en el dispositivo cualquier disolvente residual. El disolvente puede afectar de forma adversa a la morfología global del sistema de suministro, lo que puede conducir a patrones de liberación indeseables. El disolvente puede afectar de forma adversa a la estabilidad del agente bioactivo durante el proceso de fabricación. Finalmente, el nivel de disolvente requiere control, debido a que ha de ser suficientemente bajo para cumplir las directrices normativas.

Se contempla que las etapas (a) y/o (b) se puedan llevar a cabo por lotes o de forma continua. En otro aspecto, las etapas (a) y (b) pueden emplear un no disolvente para el polímero. La frase "no disolvente para un polímero" se define aquí como cualquier componente o compuesto que puede facilitar el mezclado del polímero y el agente, en el que el polímero es sustancialmente insoluble en el componente o compuesto. En un aspecto adicional, el no disolvente es cualquier disolvente que disuelva menos de 5%, menos de 4%, menos de 3%, menos de 2%, menos de 1%, menos de 0,75%, menos de 0,5%, menos de 0,25%, o 0% en peso del polímero. En un aspecto adicional, la etapa (a) de mezclado implica el uso de un no disolvente para el polímero en la granulación del polímero y el agente.

El procesamiento de la mezcla se lleva a cabo en condiciones tales que el agente se mezcle o disperse íntimamente por todo el polímero. La mezcla se puede procesar mediante una variedad de técnicas, tales como, por ejemplo, extruyendo en fundido, moldeando por inyección, moldeando por compresión, o compactando con rodillo la mezcla en una forma o estructura deseada. Las técnicas de fabricación por compresión pueden incluir, pero no se limitan a, formación de comprimidos. Dependiendo de las condiciones del procesamiento, el polímero usado como material de partida en la etapa de mezclado puede ser o no el mismo polímero presente en el dispositivo final. Por ejemplo, el polímero durante el procesamiento puede sufrir reacciones de polimerización o despolimerización, que finalmente pueden producir un polímero diferente del que se usó antes del procesamiento. De este modo, el término "polímero", como se usa aquí, cubre los polímeros usados como materiales de partida, así como el polímero final presente en el dispositivo producido por los métodos descritos aquí.

El dispositivo puede tener diversas formas y tamaños, dependiendo de la técnica de procesamiento que se selecciona. En un aspecto adicional, el dispositivo comprende al menos dos superficies expuestas. La expresión "superficie expuesta", como se define aquí, es cualquier superficie del dispositivo que se puede poner en contacto con el fluido. Por ejemplo, cuando el dispositivo es una varilla cilíndrica, el dispositivo tiene tres superficies expuestas (los dos extremos y la superficie longitudinal). En aspectos adicionales, el dispositivo tiene una superficie expuesta, dos superficies expuestas, tres superficies expuestas, o más de tres superficies expuestas que no han estado en contacto con el fluido. Esto permite una mayor controlabilidad de la velocidad y dirección de la liberación del agente. La superficie polimérica expuesta que no está en contacto con el fluido incluye los aspectos de tanto (a) controlar el fluido para que no esté en contacto con al menos una superficie del dispositivo durante la etapa de puesta en contacto, como (b) retirar una porción de la capa polimérica tratada del dispositivo tratado para exponer de ese modo a la superficie polimérica que no ha estado en contacto. Para el aspecto (b), para una varilla, por ejemplo, toda la varilla se puede tratar con fluido y después el extremo o extremos de la varilla se rebana, corta, cizalla, trocea, o se elimina de cualquier otra manera para exponer a la superficie no tratada.

En aspectos adicionales, la superficie o superficies expuestas que no han estado en contacto con el fluido pueden ser sólo una porción de la superficie, es decir, no toda la superficie. Esto es, en ciertos aspectos, no es necesario tratar con el fluido a toda la superficie polimérica; de este modo, puede ser aceptable un tratamiento de la superficie parcial. Por ejemplo, cuando el dispositivo es una varilla, la superficie de todo un extremo puede estar libre del contacto con el fluido, o sólo parte de la superficie de un extremo puede estar libre del contacto con el fluido. En aspectos adicionales, la superficie o superficies expuestas que no han estado en contacto con el fluido pueden ser tanto una o más superficies completas como una o más superficies parciales. Por ejemplo, cuando el dispositivo es una varilla, toda la superficie del primer extremo puede estar libre del contacto con el fluido, y parte de la superficie del segundo extremo puede estar libre del contacto con el fluido.

En un aspecto adicional, el dispositivo puede ser un depósito o implante. En un aspecto adicional, el dispositivo puede estar en forma de una varilla, una fibra, un cilindro, una perla, una cinta, un disco, una oblea, un sólido conformado con forma libre, o una variedad de otros sólidos conformados. En un aspecto adicional, el dispositivo no es una esfera tal como, por ejemplo, una microesfera o micropartícula. El dispositivo puede tener cualquier forma regular o irregular, y puede tener cualquier sección transversal, como circular, rectangular, triangular, oval, y similar. En un aspecto adicional, el dispositivo comprende una varilla que comprende dos extremos y una superficie longitudinal, en el que los extremos de la varilla no están en contacto con la superficie, y en el que la superficie longitudinal está en contacto con el fluido.

Los sistemas de suministro producidos aquí también pueden incluir un artículo revestido. En un aspecto adicional, se describe aquí un método para producir un artículo revestido, que comprende

- (a) revestir la superficie exterior del artículo con al menos un polímero para producir el artículo revestido; y

(b) poner en contacto el artículo revestido con una cantidad suficiente de un fluido para cambiar la morfología superficial de al menos parte de la superficie del polímero.

5 En este aspecto, dependiendo del uso final, se puede incorporar un agente en el artículo antes del revestimiento, el agente se puede incorporar en el polímero antes de revestir el artículo, o el agente se puede incorporar en el artículo y en el revestimiento polimérico. Se contempla que se pueden incorporar uno o más agentes en el artículo y/o el revestimiento polimérico. El término "artículo" se define aquí como cualquier sustrato que es capaz de ser revestido con un polímero. En un aspecto adicional, el artículo a revestir puede ser un dispositivo médico tal como, por ejemplo, una endoprótesis, una sutura, una grapa quirúrgica, una varilla, una aguja, un anclaje, una malla, un armazón, un armazón que genera tejido, un dispositivo electrónico médico, un vendaje, una membrana, un
10 dispositivo ortopédico para suministrar un antibiótico o un factor de crecimiento, un dispositivo para una aplicación dérmica para suministrar un anestésico o un factor de crecimiento, y similar.

15 El revestimiento del artículo se puede lograr usando técnicas conocidas en la técnica. En un aspecto adicional, el revestimiento se puede aplicar usando una disolución o dispersión del polímero. En este aspecto, si el agente no se incorpora en el artículo antes del revestimiento, el agente se puede disolver o dispersar en la disolución polimérica. En otro aspecto, el polímero y, opcionalmente el agente, se amasan en estado fundido y después se aplican a la superficie exterior del artículo. En otro aspecto, el polímero y, opcionalmente, el agente se preparan como un polvo y después el polvo se reviste sobre el artículo. También se contempla que se puede revestir todo o una porción del artículo con el polímero o el polímero y el agente.

20 Para el artículo revestido, típicamente todas las superficies expuestas del polímero se ponen en contacto con el fluido. Sin embargo, de forma similar al dispositivo anterior, se puede llevar a cabo una puesta en contacto parcial, es decir, sólo una porción del polímero expuesto se pone en contacto con el fluido, o una parte de la superficie del polímero se retira para exponer la superficie no tratada.

25 En un aspecto adicional, una vez que se ha producido el sistema de suministro (es decir, dispositivo o artículo revestido), se pone en contacto con un fluido a fin de cambiar las propiedades superficiales del dispositivo o artículo revestido y, de este modo, alterar las propiedades de liberación del dispositivo o artículo revestido. En un aspecto adicional, el dispositivo o artículo revestido se pone en contacto con un fluido en una cantidad suficiente durante un tiempo suficiente para cambiar la morfología superficial del polímero. No deseando estar atados por la teoría, se cree que el fluido se difunde en la capa exterior (a) para reducir la Tg del polímero o (b) para disolver y/o gelificar el polímero, de manera que las moléculas del polímero se reordenan para producir un revestimiento superficial liso o más liso en el dispositivo o artículo revestido. Este efecto del fluido da como resultado un cambio o alteración de las propiedades superficiales en el dispositivo o artículo revestido, tal como, por ejemplo, porosidad y permeabilidad, que finalmente pueden reducir la liberación del agente incorporado en el dispositivo o en el artículo revestido. También se contempla que todo o una porción del polímero del dispositivo o artículo revestido se puede poner en contacto con el fluido.

35 El fluido usado para el tratamiento superficial puede incluir un fluido individual o una mezcla de dos o más fluidos en cualquier relación. En un aspecto adicional, el fluido se puede seleccionar basándose en la solubilidad del polímero a usar. Por ejemplo, el fluido puede ser una mezcla de líquidos, uno de los cuales solubilizará el polímero y el otro no, o ambos solubilizarán el polímero. Seleccionando el sistema de fluidos a usar y la duración de la etapa de puesta en contacto, es posible cambiar la morfología del polímero y, finalmente, el patrón de liberación del dispositivo. Por ejemplo, si se desea una liberación más lenta del agente a partir del dispositivo, el dispositivo se puede poner en contacto con el fluido durante períodos de tiempo más largos a fin de cambiar la morfología superficial del dispositivo en mayor grado.

45 En un aspecto adicional, el fluido comprende un líquido. Los ejemplos de líquidos incluyen, pero no se limitan a, hidrocarburos, hidrocarburos halogenados, éteres, ésteres, ácidos, bases, alcoholes, cetonas, alcanos, compuestos aromáticos, y similares. En otro aspecto, el fluido es cloruro de metileno, cloroformo, acetona, anisol, acetato de etilo, acetato de metilo, N-metil-2-pirrolidona, hexafluoroisopropanol, tetrahidrofurano, dimetilsulfóxido, agua, 2-pirrolidona, citrato de trietilo, lactato de etilo, carbonato de propileno, alcohol bencílico, benzoato de bencilo, Migliol 810, isopropanol, etanol, dióxido de carbono supercrítico, acetonitrilo, agua, o una mezcla de los mismos.

50 En otro aspecto, el fluido comprende un gas. Como fluido, se pueden usar aquí compuestos que son gaseosos a temperatura y presión estándar. En un aspecto adicional, el gas comprende nitrógeno, óxido de etileno, un polifluorocloro compuesto, vapor de agua, un vapor de un disolvente orgánico, o una mezcla de los mismos. El dispositivo o artículo revestido se puede poner en contacto con el gas en condiciones de funcionamiento, tal como temperaturas ambiente, elevada o reducida, dependiendo de la composición del dispositivo o artículo revestido y del gas seleccionado.

55 El sistema de suministro se puede exponer al fluido una o múltiples veces. En otro aspecto, después de la etapa de puesta en contacto, el fluido se puede eliminar opcionalmente del sistema de suministro. La cantidad de fluido que se elimina del sistema de suministro en este aspecto puede variar, y dependerá del perfil de liberación deseado a lograr. El dispositivo o artículo revestido se puede poner en contacto con el fluido usando técnicas conocidas en la técnica. En un aspecto adicional, cuando el fluido es un líquido, el dispositivo o artículo se puede poner en contacto

con el líquido sumergiendo el dispositivo en el líquido, o pulverizando el líquido sobre el dispositivo. En otro aspecto, durante el procesamiento de la mezcla de polímero/agente, la mezcla se puede extruir con el fluido. En un aspecto adicional, la mezcla de polímero/agente se puede extruir a través de una boquilla de extrusora rica en líquido. En otro aspecto, la etapa de puesta en contacto puede ser continua, en la que una corriente continua de fluido está en contacto con el dispositivo. En otros aspectos, cuando el fluido es un líquido, la etapa de puesta en contacto se puede llevar a cabo mediante un anillo anular con un disolvente de aerosol, un revestimiento en bandeja, o mediante equilibrio con la fase de vapor. Cuando el fluido es un gas, en un aspecto adicional, el dispositivo o artículo revestido se puede poner en contacto con una corriente continua del gas. Como alternativa, el dispositivo o artículo revestido se puede colocar en una cámara que se va a llenar con el gas. En aspectos adicionales, una superficie expuesta completa o una porción de la superficie expuesta del polímero de los sistemas de suministro (dispositivos y artículos revestidos) se puede tratar con el fluido. Esto es, en ciertos aspectos no es necesario tratar toda la superficie polimérica.

El tiempo de la exposición al fluido puede variar, dependiendo del fluido y polímero seleccionados y del patrón de liberación deseado a lograr. La etapa de puesta en contacto puede oscilar desde mayor que cero, tal como justo alrededor de un segundo, hasta minutos, hasta horas, o hasta varios días. En diversos aspectos, el tiempo de puesta en contacto es de 0,1 segundos a una hora, 0,5 segundos a 30 minutos, un segundo a 10 minutos, dos segundos a 5 minutos, tres segundos a 60 segundos, o cinco segundos a 30 segundos. En otro aspecto, el tiempo de puesta en contacto es de un segundo a 10 segundos, o un segundo a cinco segundos. En aspectos adicionales, se pueden usar diferentes fluidos o diferentes mezclas de fluidos durante una serie de exposiciones a fluidos.

Otras condiciones del procedimiento pueden incluir, pero no se limitan a, temperatura y presión. En un aspecto adicional, cuando el fluido es un líquido, la temperatura de la etapa de puesta en contacto es menor que el punto de ebullición del líquido. En otro aspecto, la temperatura de la etapa de puesta en contacto es menor que el punto de fusión del polímero. En otro aspecto, cuando el fluido es un gas, la presión de la etapa de puesta en contacto puede ser a presión atmosférica o mayor que la presión atmosférica.

Típicamente, después de la etapa de puesta en contacto, el sistema de suministro se seca para eliminar parte o todo el fluido. En un aspecto adicional, tras la etapa de puesta en contacto, el sistema de suministro se lava con agua.

En un aspecto adicional, el dispositivo se prepara amasando en seco un agente bioactivo con un polímero de poli(lactida-co-glicolida) (PLG), tal como, por ejemplo, 85:15 PLG. En un aspecto adicional, cuando el sistema de suministro es un dispositivo, el dispositivo se prepara amasando en seco poli(lactida-co-glicolida), poli(lactida), o una combinación de los mismos, con un agente bioactivo para producir una mezcla, extruyendo en fundido la mezcla para producir una varilla, poniendo en contacto la varilla con acetato de etilo, y cortando la varilla en una o más varillas más pequeñas que tienen una longitud predeterminada. En este aspecto, los dos extremos de las varillas cortadas no se han puesto en contacto con el fluido. De este modo, la morfología superficial de los extremos de la varilla es diferente cuando se compara con la superficie longitudinal de la varilla.

En los métodos descritos aquí se puede usar una variedad de agentes. Como se usa aquí, en referencia a la invención, "agente" incluye tanto un agente bioactivo como un agente no bioactivo.

En un aspecto adicional, el agente es un agente bioactivo. La expresión "agente bioactivo" (es decir, agente biológicamente activo, fármaco, o medicamento), como se usa aquí, incluye, sin limitación, sustancias fisiológica o farmacológicamente activas que actúan local o sistémicamente en el cuerpo. Un agente biológicamente activo es una sustancia usada para el tratamiento, prevención, diagnóstico, cura o mitigación de una enfermedad o dolencia, una sustancia que afecta a la estructura o función del cuerpo, o profármacos, que se hacen biológicamente activos o más activos después de que se han colocado en un entorno fisiológico predeterminado. Los agentes bioactivos incluyen sustancias biológica, fisiológica o farmacológicamente activas que actúan local o sistémicamente en el cuerpo humano o animal. Se pueden usar diversas formas de los medicamentos o materiales biológicamente activos, que son capaces de ser liberadas a partir de una matriz sólida de tejidos adyacentes o fluidos. Un agente bioactivo líquido o sólido se puede incorporar en los sistemas de suministro descritos aquí. Los agentes bioactivos son al menos muy poco solubles en agua, preferiblemente moderadamente solubles en agua, y son difusibles a través de la composición polimérica. Pueden ser sales ácidas, básicas o anfóteras. Pueden ser moléculas no iónicas, moléculas polares, o complejos moleculares capaces de enlazarse mediante hidrógeno. El agente biológicamente activo se puede incluir en las composiciones en forma de, por ejemplo, una molécula no cargada, un complejo molecular, una sal, un éter, un éster, una amida, un conjugado de profármaco con polímero, u otra forma, para proporcionar la actividad biológica o fisiológica eficaz. Los ejemplos de agentes bioactivos que se incorporan en los sistemas aquí incluyen, pero no se limitan a, péptidos, proteínas tales como hormonas, enzimas, anticuerpos y similares, ácidos nucleicos tales como aptámeros, iRNA, ADN, ARN, ácido nucleico antisentido o similar, análogos de ácidos nucleicos antisentido o similares, compuestos de bajo peso molecular, o compuestos de peso molecular elevado. Los agentes bioactivos contemplados para uso en los sistemas de suministro incluyen agentes anabólicos, antiácidos, agentes contra el asma, agentes antiolesterolémicos y antilipídicos, anticoagulantes, anticonvulsivos, antidiarreicos, antieméticos, agentes antiinfecciosos, incluyendo agentes antibacterianos y antimicrobianos, agentes antiinflamatorios, agentes contra la manía, agentes antimetabolitos, agentes contra las náuseas, agentes antineoplásicos, agentes contra la obesidad, agentes antipiréticos y analgésicos, agentes antiespasmódicos, agentes antitrombóticos, agentes antitúxicos, agentes antiuricémicos, agentes contra la angina,

antihistaminas, supresores del apetito, agentes biológicos, dilatadores cerebrales, dilatadores coronarios, broncodilatadores, agentes citotóxicos, descongestionantes, diuréticos, agentes de diagnóstico, agentes eritropoyéticos, expectorantes, sedantes gastrointestinales, agentes hiperglucémicos, hipnóticos, agentes hipoglucémicos, agentes inmunomoduladores, resinas de intercambio iónico, laxantes, suplementos minerales, agentes mucolíticos, fármacos neuromusculares, vasodilatadores periféricos, psicotrópicos, sedantes, estimulantes, agentes para la tiroides y anti-tiroides, agentes de crecimiento tisular, relajantes uterinos, vitaminas, o materiales antigénicos. Otros agentes bioactivos incluyen inhibidores de andrógenos, polisacáridos, factores de crecimiento, hormonas, factores antiangiogénicos, dextrometorfano, hidrobromuro de dextrometorfano, noscapina, citrato de carbetapentano, hidrocloreto de clofedanol, maleato de clorfeniramina, tartrato de fenindamina, maleato de pirilamina, succinato de doxilamina, citrato de feniltoloxamina, hidrocloreto de fenilefrina, hidrocloreto de fenilpropanolamina, hidrocloreto de pseudoefedrina, efedrina, fosfato de codeína, sulfato de codeína, morfina, suplementos minerales, colestiramina, N-acetilprocainamida, acetaminofeno, aspirina, ibuprofeno, hidrocloreto de fenilpropanolamina, cafeína, guaifenesina, hidróxido de aluminio, hidróxido de magnesio, péptidos, polipéptidos, proteínas, aminoácidos, hormonas, interferones, citocinas, y vacunas. Los fármacos representativos o materiales bioactivos que se pueden usar en el sistema polimérico o matriz sólida de la presente invención incluyen, pero no se limitan a, fármacos peptídicos, fármacos proteicos, materiales desensibilizantes, antígenos, agentes antiinfecciosos tales como antibióticos, agentes antimicrobianos, sustancias antivíricas, antibacterianas, antiparasitarias, antifúngicas, y sus combinaciones, antialérgicos, esteroides androgénicos, descongestionantes, hipnóticos, agentes antiinflamatorios esteroideos, anticolinérgicos, simpaticomiméticos, sedantes, mióticos, energizantes psíquicos, tranquilizantes, vacunas, estrógenos, agentes progestágenos, agentes humorales, prostaglandinas, analgésicos, antiespasmódicos, agentes contra la malaria, antihistaminas, agentes cardioactivos, agentes antiinflamatorios no esteroideos, agentes antiparkinsonianos, agentes antihipertensivos, agentes bloqueantes β -adrenérgicos, agentes nutricionales, y los alcaloides benzofenantridínicos. El agente puede ser además una sustancia capaz de actuar como un estimulante, sedante, hipnótico, analgésico, anticonvulsivo, y similar. El sistema de suministro puede contener un gran número de agentes bioactivos, ya sea individualmente o en combinación. Otros agentes bioactivos incluyen, pero no se limitan a, analgésicos tales como acetaminofeno, ácido acetilsalicílico, y similares; anestésicos tales como lidocaína, xilocaína, y similares; anoréxicos tales como dexadrina, tartrato de fendimetrazina, y similares; antiarrítmicos tales como metilprednisolona, ibuprofeno, y similares; antiasmáticos tales como sulfato de terbutalina, teofilina, efedrina, y similares; antibióticos tales como sulfisoxazol, penicilina G, ampicilina, cefalosporinas, ampicacina, gentamicina, tetraciclinas, cloranfenicol, eritromicina, clindamicina, isoniazida, rifampina, y similares; antifúngicos tales como anfotericina B, nistatina, cetoconazol, y similares; antivirales tales como aciclovir, amantadina, y similares; agentes contra el cáncer tales como ciclofosfamida, metotrexato, etretinato, y similares; anticoagulantes tales como heparina, warfarina, y similares; anticonvulsivos tales como fenitoína sódica, diazepam, y similares; antidepresivos tales como isocarboxazida, amoxapina, y similares; antihistaminas tales como difenhidramina HCl, maleato de clorfeniramina, y similares; hormonas tales como insulina, progestinas, estrógenos, corticoides, glucocorticoides, andrógenos, y similares; tranquilizantes tales como torazina, diazepam, clorpromazina HCl, reserpina, clordiazepóxido HCl, y similares; antiespasmódicos tales como alcaloides de belladona, hidrocloreto de dicitlomina, y similares; vitaminas y minerales tales como aminoácidos esenciales, calcio, hierro, potasio, cinc, vitamina B₁₂, y similares; agentes cardiovasculares tales como prazosina HCl, nitroglicerina, propranolol HCl, hidralazina HCl, pancrelipasa, ácido succínico deshidrogenasa, y similares; péptidos y proteínas tales como LHRH, somatostatina, calcitonina, hormona del crecimiento, péptidos semejantes a glucagón, factor de liberación del crecimiento, angiotensina, FSH, EGF, proteína morfogénica ósea (BMP), eritropoyetina (EPO), interferón, interleucina, colágeno, fibrinógeno, insulina, Factor VIII, Factor IX, Enbrel®, Rituxam®, Herceptin®, alfa-glucosidasa, Cerazyme/Ceredose®, vasopresina, ACTH, seroalbúmina humana, gamma globulina, proteínas estructurales, proteínas del producto de la sangre, proteínas complejas, enzimas, anticuerpos, anticuerpos monoclonales, y similares; prostaglandinas; ácidos nucleicos; hidratos de carbono; grasas; narcóticos tales como morfina, codeína, y similares, psicoterapéuticos; agentes contra la malaria, L-dopa, diuréticos tales como furosemida, espironolactona, y similares; fármacos contra la úlcera tales como ranitidina HCl, cimetidina HCl, y similares.

Los agentes inmunológicos que se pueden usar aquí incluyen citocinas, interleucinas, interferón, factor estimulante de colonias, factor de necrosis tumoral, y similares; alérgenos tales como caspa de gato, polen de abedul, ácaro del polvo doméstico, polen de césped, y similares; antígenos de organismos bacterianos tales como *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pyogenes*, *Corynebacterium diphtheriae*, *Listeria monocytogenes*, *Bacillus anthracis*, *Clostridium tetani*, *Clostridium botulinum*, *Clostridium perfringens*, *Neisseria meningitidis*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Streptococcus mutants*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Salmonella typhi*, *Haemophilus parainfluenzae*, *Bordetella pertussis*, *Francisella tularensis*, *Yersinia pestis*, *Vibrio cholerae*, *Legionella pneumophila*, *Mycobacterium tuberculosis*, *Mycobacterium leprae*, *Treponema pallidum*, *Leptospira interrogans*, *Borrelia burgdorferi*, *Campylobacter jejuni*, y similares; antígenos de virus tales como viruela, gripe A y B, virus sincitial respiratorio, virus de la parainfluenza, sarampión, VIH, SARS, varicela zóster, herpes simple 1 y 2, citomegalovirus, Epstein-Barr, rotavirus, rinovirus, adenovirus, papilomavirus, poliovirus, paperas, rabia, rubéola, virus de Cocksackie, encefalitis equina, encefalitis japonesa, fiebre amarilla, fiebre del Valle del Rift, coriomeningitis linfocítica, hepatitis B, y similares; antígenos de organismos fúngicos, protozoarios y parasitarios tales como *Cryptococcus neoformans*, *Histoplasma capsulatum*, *Candida albicans*, *Candida tropicalis*, *Nocardia asteroides*, *Rickettsia rickettsii*, *Rickettsia typhi*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia psittaci*, *Chlamydia trachomatis*, *Plasmodium falciparum*, *Trypanosoma brucei*, *Entamoeba histolytica*, *Toxoplasma gondii*, *Trichomonas*

vaginalis, *Schistosoma mansoni*, y similares. Estos antígenos pueden estar en forma de organismos muertos completos, péptidos, proteínas, glucoproteínas, hidratos de carbono, o sus combinaciones.

En un aspecto específico, el agente bioactivo comprende un fármaco, un agente inmunológico, un antígeno, una proteína, un péptido, un oligonucleótido, o una mezcla de los mismos.

5 Aunque hay numerosas aplicaciones para agentes bioactivos, los dispositivos y artículos revestidos producidos aquí son útiles igualmente para liberar agentes no bioactivos. Los ejemplos de agentes no bioactivos incluyen, pero no se limitan a, un adhesivo, un plaguicida, una fragancia, un material contra el ensuciamiento, un colorante, una sal, un aceite, una tinta, un material cosmético, un catalizador, un detergente, un agente de curado, un sabor, un combustible, un herbicida, un metal, una pintura, un agente fotográfico, un biocida, un pigmento, un plastificante, un propeleante, un estabilizante, un aditivo polimérico, o cualquier combinación de los mismos.

10 Los polímeros útiles aquí son biocompatibles y biodegradables o no biodegradables. En un aspecto adicional, los polímeros útiles en los métodos descritos aquí incluyen, pero no se limitan a, una silicona, un poli(dieno), tal como poli(butadieno) y similar; un poli(alqueno) tal como polietileno, polipropileno, y similar; un poli(acrílico) tal como poli(ácido acrílico) y similar; un poli(metacrílico) tal como poli(metacrilato de metilo) o un poli(metacrilato de hidroxietilo), y similar; un poli(éter vinílico); un poli(alcohol vinílico); una poli(vinilcetona); un poli(haluro de vinilo) tal como poli(cloruro de vinilo) y similar; un poli(vinilnitrilo), un poli(éster vinílico) tal como poli(acetato de vinilo) y similar; una poli(vinilpiridina) tal como poli(2-vinilpiridina) o poli(5-metil-2-vinilpiridina) y similar; un poli(estireno); un poli(carbonato); un poli(éster); un poli(ortoéster), incluyendo un copolímero; una poli(esteramida); un poli(anhídrido); un poli(uretano); una poli(amida); un éter de celulosa tal como metilcelulosa, hidroxietilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, y similar; un éster de celulosa tal como acetato de celulosa, acetato-ftalato de celulosa, acetato-butarato de celulosa, y similar; un poli(sacárido), una proteína, gelatina, almidón, goma, una resina, y similar. Estos materiales se pueden usar solos, como mezclas físicas (masas), combinaciones, o como copolímeros. También se pueden usar derivados de cualquiera de los polímeros enumerados anteriormente.

15 En un aspecto específico, el polímero comprende una silicona, un poli(dieno), un poli(alqueno), un poli(acrílico), un poli(metacrílico), un poli(éter vinílico), un poli(alcohol vinílico), una poli(vinilcetona), un poli(haluro de vinilo), un poli(vinilnitrilo), un poli(éster vinílico), una poli(vinilpiridina), un poli(estireno), un poli(carbonato), un poli(éster), un poli(ortoéster), una poli(esteramida), un poli(anhídrido), un poli(uretano), una poli(amida), un éter de celulosa, un éster de celulosa, un poli(sacárido), una proteína, gelatina, almidón, una goma, una resina, o cualquier combinación, masa, o copolímero de los mismos.

20 En un aspecto adicional, el polímero del dispositivo o artículo revestido incluye un polímero biocompatible, no biodegradable, tal como, por ejemplo, un poli(acrilato), un polímero de etileno-acetato de vinilo; un acetato de celulosa sustituido con acilo; un poliuretano no degradable; un poli(estireno); un policloruro de vinilo; un polifluoruro de vinilo; un poli(vinilimidazol); una poliolefina clorosulfonada; un polióxido de etileno; o una masa, combinación, o copolímero de los mismos.

25 En otro aspecto, el polímero del dispositivo o artículo revestido incluye un polímero biocompatible, biodegradable, tal como, pero sin limitarse a, una poli(lactida), una poli(glicolida), una poli(lactida-co-glicolida), un poli(ácido láctico), un poli(ácido glicólico), un poli(ácido láctico-co-ácido glicólico), una poli(caprolactona), un poli(ortoéster), un poli(fosfazeno), un poli(hidroxibutarato) o un copolímero que contiene un poli(hidroxibutarato); una poli(lactida-co-caprolactona); un policarbonato; una poli(esteramida); un polianhídrido; una poli(dioxanona), un poli(alquilato de alquileo); un copolímero de polietilenglicol y un poli(ortoéster), un poliuretano biodegradable, un poli(aminoácido), una poli(amida), una poli(esteramida), un poli(eteréster), un poli(acetal), un policianoacrilato, un copolímero de poli(oxietileno)/poli(oxipropileno), poli(acetales), policetales, polifosfoésteres, polihidroxicvaleratos o un copolímero que contiene un polihidroxicvalerato, polioxalatos de polialquileo, polisuccinatos de alquileo, poli(ácido maleico), y copolímeros, terpolímeros, combinaciones, o masas de los mismos.

30 En otro aspecto, el polímero comprende un polímero biodegradable, en el que el polímero biodegradable comprende una poli(caprolactona), un poli(ortoéster), a poli(fosfazeno), un poli(hidroxibutarato) o un copolímero que contiene un poli(hidroxibutarato), una poli(lactida-co-caprolactona), un policarbonato, una poli(esteramida), un polianhídrido, una poli(dioxanona), un poli(alquilato de alquileo), un copolímero de polietilenglicol y poli(ortoéster), un poliuretano biodegradable, un poli(aminoácido), un poli(eteréster), un poli(acetal), un policianoacrilato, un copolímero poli(oxietileno)/poli(oxipropileno), o una combinación, masa, o copolímero de los mismos.

35 En un aspecto adicional, el dispositivo es un implante o varilla que comprende un polímero biodegradable, en el que el agente bioactivo está embebido en el implante. En un aspecto adicional, el agente bioactivo está encapsulado en un implante o varilla compuesto de poli(lactida-co-glicolida), poli(lactida), poli(glicolida), o una mezcla de los mismos. Los polímeros de lactida/glicolida para formulaciones de suministro de fármacos se obtienen físicamente mediante polimerización en fundido a través de la apertura del anillo de monómeros de lactida y glicolida. Algunos polímeros están disponibles con o sin grupos terminales de ácido carboxílico. Cuando el grupo terminal de la poli(lactida-co-glicolida), poli(lactida) o poli(glicolida) no es un ácido carboxílico, por ejemplo un éster, entonces el polímero resultante se denomina aquí como bloqueado o protegido en el extremo. El polímero no bloqueado, por el contrario, tiene un grupo carboxílico terminal. Los polímeros biodegradables aquí pueden estar bloqueados o no bloqueados.

En un aspecto adicional, se usan polímeros lineales de lactida/glicolida; sin embargo, también se pueden usar polímeros de estrella. En ciertos aspectos, se pueden usar polímeros de peso molecular elevado para dispositivos médicos, por ejemplo para satisfacer requisitos de resistencia. En otros aspectos, se pueden usar polímeros de peso molecular bajo o medio para productos de suministro de fármacos o de suministro de vacunas en los que el tiempo de resorción del polímero y no la resistencia del material es lo importante. La porción de lactida del polímero tiene un carbono asimétrico. Existen comercialmente DL-, L-, y D-polímeros racémicos. Los L-polímeros son más cristalinos y se reabsorben de forma más lenta que los DL-polímeros. Además de los copolímeros que comprenden glicolida y DL-lactida o L-lactida, existen copolímeros de L-lactida y DL-lactida. Adicionalmente, hay disponibles homopolímeros de lactida o glicolida.

En el caso cuando el polímero biodegradable es poli(lactida-co-glicolida), poli(lactida) o poli(glicolida), la cantidad de lactida y glicolida en el polímero puede variar. En un aspecto adicional, el polímero biodegradable contiene 0 a 100% en moles, 40 a 100% en moles, 50 a 100% en moles, 60 a 100% en moles, 70 a 100% en moles, u 80 a 100% en moles de lactida y de 0 a 100% en moles, 0 a 60% en moles, 10 a 40% en moles, 20 a 40% en moles, o 30 a 40% en moles de glicolida, en el que la cantidad de lactida y glicolida es 100% en moles. En un aspecto adicional, el polímero biodegradable puede ser poli(lactida), 95:5 poli(lactida-co-glicolida), 85:15 poli(lactida-co-glicolida), 75:25 poli(lactida-co-glicolida), 65:35 poli(lactida-co-glicolida), o 50:50 poli(lactida-co-glicolida), en el que las relaciones son relaciones en moles.

Los polímeros que son útiles para la presente invención son aquellos que tienen una viscosidad intrínseca de 0,15 a 2,0, 0,15 a 1,5 dl/g, 0,25 a 1,5 dl/g, 0,25 a 1,0 dl/g, 0,25 a 0,8 dl/g, 0,25 a 0,6 dl/g, o 0,25 a 0,4 dl/g, según se mide en cloroformo a una concentración de 0,5 g/dl a 30°C. En un aspecto adicional, cuando el polímero biodegradable es poli(lactida-co-glicolida), poli(lactida), o poli(glicolida), el polímero tiene una viscosidad intrínseca de 0,15 a 2,0, 0,15 a 1,5 dl/g, 0,25 a 1,5 dl/g, 0,25 a 1,0 dl/g, 0,25 a 0,8 dl/g, 0,25 a 0,6 dl/g, o 0,25 a 0,4 dl/g, según se mide en cloroformo a una concentración de 0,5 g/dl a 30°C.

Cuando el dispositivo o artículo revestido se usa para suministrar un agente bioactivo, en el sistema de suministro se pueden incorporar otros componentes farmacéuticamente aceptables, en combinación con el agente bioactivo. Por ejemplo, el componente farmacéuticamente aceptable puede incluir, pero no se limita a, un ácido graso, un azúcar, una sal, un polímero soluble en agua tal como polietilenglicol, una proteína, un polisacárido, o carboximetilcelulosa, un tensioactivo, un plastificante, un porosígeno de peso molecular elevado o bajo tal como polímero o una sal o azúcar, o un compuesto hidrófobo de peso molecular bajo, tal como colesterol o una cera.

En aspectos adicionales de la invención, la invención incluye dispositivos y artículos revestidos obtenidos mediante los métodos descritos aquí.

En un aspecto adicional, se describen aquí dispositivos que comprenden al menos un polímero y al menos un agente, en los que el agente se dispersa en el polímero, en los que el dispositivo comprende al menos dos superficies expuestas del mismo polímero, en los que al menos una de las superficies expuestas o al menos una parte de al menos una superficie expuesta tiene una morfología superficial diferente de la otra superficie o superficies expuestas. El dispositivo puede estar compuesto de un polímero o una mezcla de dos o más polímeros. Independientemente de si se usa uno o más polímeros, el polímero o polímeros se distribuyen uniformemente a lo largo del dispositivo. De este modo, en diversos aspectos, cuando se usan dos o más polímeros para producir el dispositivo, los polímeros no están en dos fases poliméricas distintas (por ejemplo, coextrusión de dos polímeros) sino una mezcla de los polímeros.

Usando las técnicas descritas aquí, es posible cambiar la morfología superficial de una o más superficies expuestas del sistema de suministro de manera que el sistema de suministro tiene morfologías superficiales variables (es decir, diferentes). Esto es deseable para un número de diferentes aplicaciones. Por ejemplo, cuando el sistema de suministro es una varilla usada como un implante, en el que los extremos de la varilla no están en contacto con un fluido pero la superficie longitudinal está en contacto con el fluido, la superficie longitudinal tiene una morfología superficial que es diferente de la de los extremos de la varilla. En este aspecto, la velocidad de liberación y la dirección de liberación se pueden controlar mejor. Los sistemas de suministro producidos por los métodos descritos aquí también tienen el beneficio añadido de contener más agente (*es decir*, mayor carga). En un aspecto adicional, el agente es mayor del 30%, mayor del 40%, o mayor del 50% en peso del dispositivo o revestimiento en el artículo revestido. En el caso cuando el sistema de suministro se va a implantar en un sujeto, la mayor capacidad de carga da como resultado mayores dosis del agente que pueden ser liberadas durante un período de tiempo más prolongado, así como el uso de implantes más pequeños.

En otro aspecto, se describe aquí un artículo revestido con polímero que se ha tratado con un fluido de esta invención. En un aspecto específico, el artículo comprende al menos una primera superficie expuesta y un revestimiento polimérico que comprende una segunda superficie expuesta, en el que el revestimiento polimérico está conectado a la primera superficie expuesta del artículo, en el que la morfología cerca de la segunda superficie expuesta de al menos parte del revestimiento polimérico es diferente de la morfología del revestimiento polimérico restante. El término "conectado", como se usa aquí, incluye cuando el polímero está adyacente a (es decir, en contacto íntimo con) el artículo, o está unido indirectamente el artículo por medio de una o más capas intermedias. Como se describe anteriormente, el agente puede estar presente en el artículo antes de la aplicación del

revestimiento polimérico, el agente se puede incorporar en el polímero antes del revestimiento, o una combinación de los mismos. La morfología cerca de la segunda superficie expuesta de al menos parte del revestimiento polimérico es diferente de la morfología del revestimiento polimérico restante. El término “cerca” se define aquí para incluir la superficie expuesta del revestimiento polimérico y una distancia predeterminada por debajo de la superficie expuesta del revestimiento. La distancia por debajo de la superficie puede variar, y dependerá de la selección del fluido, del tiempo de puesta en contacto con el fluido, y del patrón de liberación deseado. Al menos parte de o toda la superficie polimérica se puede tratar con el fluido, y de este modo tiene una morfología diferente de la superficie polimérica subyacente.

EJEMPLOS

Los siguientes ejemplos se plantean para proporcionar a aquellos de pericia normal en la técnica una descripción y exposición completas de cómo se obtienen y evalúan los compuestos, composiciones y métodos descritos y reivindicados aquí, y están destinados a ser simplemente ejemplares y no están destinados a limitar el alcance de lo que los inventores consideran como su invención. Se han realizado esfuerzos para asegurar la exactitud con respecto a los números (por ejemplo, cantidades, temperatura, etc.), pero se deberían justificar ciertos errores y desviaciones. Excepto que se indique de otro modo, las partes son partes en peso, la temperatura está en grados Centígrados (°C) o está a temperatura ambiente, y la presión es la atmosférica o próximo a ella. Hay numerosas variaciones y combinaciones de condiciones de reacción, por ejemplo concentraciones de componentes, mezclas de componentes, disolventes deseados, mezclas de disolventes, temperaturas, presiones y otros intervalos y condiciones de reacción que se pueden usar para optimizar la pureza y rendimiento del producto obtenido a partir del procedimiento descrito. Sólo se requerirá experimentación razonable y normal para optimizar tales condiciones del procedimiento.

Ejemplo 1 – Fabricación de implantes que contienen 45% en peso de vitamina B₁₂

Se obtuvo una formulación de implante con vitamina B₁₂ y poli(DL-lactida). La poli(DL-lactida) estaba protegida en los extremos con éster, y tuvo una viscosidad inherente de 0,37 dl/g. La viscosidad inherente se midió a 30°C con una concentración de polímero de 0,5 g/dl en cloroformo.

El contenido deseado de vitamina B₁₂ en el implante fue 45% en peso de vitamina B₁₂. En primer lugar, se amasaron en seco la vitamina B₁₂ (2,25 g) y la poli(DL-lactida) (2,75 g) usando un mortero y mano de almirez para formar un polvo amasado. Después, para extruir el polvo amasado se usó un plastómetro de masa fundida Tinius Olsen Modelo UE-4-78. El Tinius Olsen es un bloque sólido de acero de alrededor de 80 mm de diámetro y alrededor de 160 mm de altura/longitud, con un núcleo hueco de alrededor de 13 mm de diámetro. La descarga del núcleo tiene un hombro que permite que se usen “boquillas de extrusora” de diferentes tamaños basándose en el diámetro deseado de la varilla extruida. Para este experimento, se usó una boquilla de extrusora de 1,5 mm, lo que quiere decir que el núcleo de la boquilla extrusora tenía un diámetro de 1,5 mm. El bloque principal del Tinius Olsen tiene bandas calefactoras recubiertas mediante aislamiento, y tiene una envoltura que permite que el Tinius Olsen se pueda calentar hasta una temperatura deseada. Para medir la temperatura del bloque, se usó un termopar. El sistema de control usa entonces los valores del termopar para encender o apagar las bandas calefactoras. A lo largo del proceso de extrusión, las bandas calefactoras se apagarán y encenderán para mantener la temperatura deseada. La masa, aproximadamente 5 g, se cargó en el Tinius Olsen, que se había equilibrado hasta 90°C. Se colocó una varilla de carga en el núcleo del Tinius Olsen para comprimir la masa, y se colocó un peso de 3,7 kg en el extremo de la varilla de carga para ayudar a compactar la masa. El tiempo de equilibrado para que la masa funda duró alrededor de 15 minutos. Después de que se colocó una carga de extrusión de 10.400 g en la varilla de carga, se retiró el tapón del área de descarga para comenzar el experimento de extrusión. La carga de 5 g produjo 5 segmentos de varilla extruida, teniendo cada uno una longitud de alrededor de 20 cm.

A continuación, se colocó acetato de etilo en un cilindro graduado, y un extremo de la varilla se sostuvo con fórceps y se sumergió en el acetato de etilo durante alrededor de 5 segundos. Los implantes se secaron entonces a temperatura ambiente. Una vez que los implantes estuvieron secos, los extremos de los segmentos de la varilla extruida se cortaron y se desecharon. El segmento tratado restante se cortó en implantes que tuvieron la porción cilíndrica tratada con acetato de etilo y los extremos se dejaron sin tratar. La única parte tratada fue de este modo aquella porción del implante que entró en contacto con la pared cilíndrica del implante. El contenido de vitamina B₁₂ fue 45% en peso. En la Figura 1 se muestran las características de liberación *in vitro* de los implantes de vitamina B₁₂ obtenidos con poli(DL-lactida) mediante el procedimiento de fabricación descrito anteriormente (con y sin exposición a acetato de etilo). Estos datos de liberación mostraron que los implantes tratados con acetato de etilo liberaron vitamina B₁₂ con menos estallido de vitamina B₁₂ y a una velocidad de liberación más lenta en comparación con los implantes no tratados con acetato de etilo.

Ejemplo 2 – Fabricación de implantes que contienen 30% en peso de leuprolida, un péptido de 9 aminoácidos (PROPHETIC)

Una formulación de implante se puede obtener con pequeños péptidos (3 a 12 aminoácidos) o grandes péptidos (13 a 50 aminoácidos) con poli(DL-lactida) o poli(lactida-co-glicolida).

La leuprolida es un péptido de 9 aminoácidos que es un agonista de LHRH, indicado para el tratamiento de cáncer de próstata. El contenido de leuprolida deseado en el implante es 35% en peso de péptido. Para preparar una formulación de depósito de leuprolida, se puede amasar en seco leuprolida y poli(DL-lactida) o poli(lactida-co-glicolida) en una variedad de formas, incluyendo el uso de un mortero y mano de almirez para formar un polvo amasado. A continuación, esta masa o mezcla se añade a una extrusora de doble tornillo que tiene una boquilla de extrusora de 2 mm. Entonces se obtiene una varilla extruida. La varilla se corta subsiguientemente para formar implantes. Cada implante se sumerge en acetato de etilo durante alrededor de un tiempo de alrededor de 5 segundos. Los implantes se secan entonces a temperatura ambiente.

Ejemplo 3 – Fabricación de implantes que contienen 10% en peso de octreotida, un péptido de 14 aminoácidos (PROPHETIC)

Una formulación de implante se puede obtener con pequeños péptidos (3 a 12 aminoácidos) o grandes péptidos (13 a 50 aminoácidos) con poli(DL-lactida) o poli(lactida-co-glicolida).

La octreotida es un péptido de 14 aminoácidos indicado para el tratamiento de acromegalia. El contenido de octreotida deseado en el implante es 10% en peso de péptido. Para preparar una formulación de depósito de octreotida, se puede amasar en seco octreotida y poli(DL-lactida) o poli(lactida-co-glicolida) en una variedad de formas, incluyendo el uso de un mortero/mano de almirez o mezclando partículas de péptido y polímero preformado en una amasadora en V para formar un polvo amasado. A continuación, esta masa o mezcla se añade a una extrusora de doble tornillo que tiene una boquilla de extrusora de 2 mm. Entonces se obtiene una varilla extruida. La varilla se corta subsiguientemente para formar implantes. Cada implante se sumerge en acetato de etilo durante un tiempo de alrededor de 5 segundos, o se puede sumergir durante 2 segundos tres veces. Los implantes se secan entonces a temperatura ambiente.

Ejemplo 4 – Fabricación de implantes que contienen 44% en peso de deslorrelina

Se obtuvo una formulación de implante con deslorrelina y poli(DL-lactida). La poli(DL-lactida) estaba protegida en el extremo con grupos éster, y tuvo una viscosidad inherente de 0,37 dl/g. La viscosidad inherente se midió a 30°C con una concentración de polímero de 0,5 g/dl en cloroformo.

El contenido deseado de deslorrelina en el implante fue 44% en peso de deslorrelina. En primer lugar, se amasaron en seco deslorrelina (1,6 g) y la poli(DL-lactida) (1,6 g) usando un mortero y mano de almirez para formar un polvo amasado. Después, para extraer el polvo amasado, se usó un plastómetro de estado fundido Tinius Olsen Modelo UE-4-78. El Tinius Olsen es un bloque sólido de acero de alrededor de 80 mm de diámetro y alrededor de 160 mm de altura/longitud, con un núcleo hueco de alrededor de 13 mm de diámetro. La descarga del núcleo tiene un hombro que permite que se usen “boquillas de extrusora” de diferentes tamaños basándose en el diámetro deseado de la varilla extruida. Para este experimento, se usó una boquilla de extrusora de 3,9 mm, lo que quiere decir que el núcleo de la boquilla de extrusora tenía un diámetro de 3,9 mm. El bloque principal del Tinius Olsen tiene bandas calefactoras recubiertas mediante aislamiento, y tiene una envoltura que permite que el Tinius Olsen se pueda calentar hasta una temperatura deseada. Para medir la temperatura del bloque, se usó un termopar. El sistema de control usa entonces los valores del termopar para encender o apagar las bandas calefactoras. A lo largo del proceso de extrusión, las bandas calefactoras se apagarán y encenderán para mantener la temperatura deseada. La masa, aproximadamente 3,2 g, se cargó en el Tinius Olsen, que se había equilibrado hasta 90°C. Se colocó una varilla de carga en el núcleo del Tinius Olsen para comprimir la masa, y se colocó un peso de 6,6 kg en el extremo de la varilla de carga para ayudar a compactar la masa. El tiempo de equilibrado para que la masa funda duró alrededor de 15 minutos. Después de que se colocó una carga de extrusión de 10.400 g en la varilla de carga, se retiró el tapón del área de descarga para comenzar el experimento de extrusión. La carga de 3,2 g produjo 3 segmentos de varilla extruida, teniendo cada uno una longitud de alrededor de 20 cm.

El lote se segregó entonces en cuatro secciones. La primera sección no se trató superficialmente. La segunda se trató con acetato de etilo. La tercera se trató con cloruro de metileno. La cuarta se trató con acetona.

La segunda sección se cortó en implantes de aproximadamente 4 mm de longitud. Todo el implante se trató entonces superficialmente con acetato de etilo montando en primer lugar el implante en una aguja y sumergiendo entonces en un vial de acetato de etilo. Las secciones tres y cuatro de la varilla se manipularon de forma parecida, tratando sus superficies respectivas con cloruro de metileno y acetona. Los implantes se secaron entonces a temperatura ambiente. El contenido de deslorrelina fue 44% en peso. En la Figura 2 se muestran las características de liberación *in vitro* de los implantes de deslorrelina obtenidos con poli(DL-lactida) mediante el procedimiento de fabricación descrito anteriormente (con y sin exposición a disolvente). Estos datos de liberación mostraron que los implantes tratados con disolvente liberaron deslorrelina con menos estallido de deslorrelina (10-33% de la formulación no tratada) y a una velocidad de liberación más lenta en comparación con los implantes no tratados con disolvente.

Ejemplo 5 – Fabricación de implantes que contienen 50% en peso de risperidona

Una formulación de implante se obtuvo con risperidona y poli(DL-lactida). La poli(DL-lactida) estaba protegida en los extremos con grupos éster, y tuvo una viscosidad inherente de 0,37 dl/g. La viscosidad inherente se midió a 30°C con una concentración de polímero de 0,5 g/dl en cloroformo.

5 El contenido deseado de risperidona en el implante fue 50% en peso de risperidona. En primer lugar, se amasaron en seco risperidona (2,0 g) y la poli(DL-lactida) (2,0 g) usando un mortero y mano de almirez para formar un polvo amasado. Después, para extruir el polvo amasado, se usó un plastómetro de estado fundido Tinius Olsen Modelo UE-4-78. El Tinius Olsen es un bloque sólido de acero de alrededor de 80 mm de diámetro y alrededor de 160 mm de altura/longitud, con un núcleo hueco de alrededor de 13 mm de diámetro. La descarga del núcleo tiene un hombro que permite que se usen “boquillas de extrusora” de diferentes tamaños basándose en el diámetro deseado de la varilla extruida. Para este experimento, se usó una boquilla de extrusora de 3,9 mm, lo que quiere decir que el núcleo de la boquilla de extrusora tenía un diámetro de 3,9 mm. El bloque principal del Tinius Olsen tiene bandas calefactoras recubiertas mediante aislamiento, y tiene una envoltura que permite que el Tinius Olsen se pueda calentar hasta una temperatura deseada. Para medir la temperatura del bloque, se usó un termopar. El sistema de control usa entonces los valores del termopar para encender o apagar las bandas calefactoras. A lo largo del proceso de extrusión, las bandas calefactoras se apagarán y encenderán para mantener la temperatura deseada. La masa, aproximadamente 4 g, se cargó en el Tinius Olsen, que se había equilibrado hasta 90°C. Se colocó una varilla de carga en el núcleo del Tinius Olsen para comprimir la masa, y se colocó un peso de 6,6 kg en el extremo de la varilla de carga para ayudar a compactar la masa. El tiempo de equilibrado para que la masa funda duró alrededor de 20 minutos. Después de que se colocó una carga de extrusión de 10.400 g en la varilla de carga, se retiró el tapón del área de descarga para comenzar el experimento de extrusión. La carga de 3,2 g produjo 4 segmentos de varilla extruida, teniendo cada uno una longitud de alrededor de 20 cm.

El lote se segregó entonces en tres secciones. La primera sección no se trató superficialmente. La segunda se trató con acetato de etilo. La tercera se trató con etanol.

25 La segunda sección se cortó en implantes de aproximadamente 4 mm de longitud. Todo el implante se trató entonces superficialmente con acetato de etilo montando en primer lugar el implante en una aguja y sumergiendo entonces en un vial de acetato de etilo. Las tercera sección de la varilla se manipuló de forma parecida, tratando su superficie con etanol. Los implantes se secaron entonces a temperatura ambiente. El contenido de risperidona fue 50% en peso. En la Figura 3 se muestran las características de liberación *in vitro* de los implantes de risperidona obtenidos con poli(DL-lactida) mediante el procedimiento de fabricación descrito anteriormente (con y sin exposición a disolvente). Estos datos de liberación mostraron que los implantes tratados con disolvente liberaron risperidona con menos estallido de risperidona (<30% de la formulación no tratada para acetato de etilo) y a una velocidad de liberación más lenta en comparación con los implantes no tratados con disolvente. En particular, la reducción de liberación acumulativa en implantes tratados con etanol aumentó con el tiempo desde una reducción menor que 8% en el estallido hasta una reducción mayor que 14% en el día 14.

35 **Ejemplo 6 – Fabricación de implantes que contienen 50% en peso de vitamina B₁₂**

Una formulación de implante se obtuvo con vitamina B₁₂ y poli(DL-lactida). La poli(DL-lactida) estaba protegida en los extremos con grupos éster, y tuvo una viscosidad inherente de 0,37 dl/g. La viscosidad inherente se midió a 30°C con una concentración de polímero de 0,5 g/dl en cloroformo.

40 El contenido deseado de vitamina B₁₂ en el implante fue 50% en peso de vitamina B₁₂. En primer lugar, se amasaron en seco vitamina B₁₂ (2,0 g) y la poli(DL-lactida) (2 g) usando un mortero y mano de almirez para formar un polvo amasado. Después, para extruir el polvo amasado, se usó un plastómetro de estado fundido Tinius Olsen Modelo UE-4-78. El Tinius Olsen es un bloque sólido de acero de alrededor de 80 mm de diámetro y alrededor de 160 mm de altura/longitud, con un núcleo hueco de alrededor de 13 mm de diámetro. La descarga del núcleo tiene un hombro que permite que se usen “boquillas de extrusora” de diferentes tamaños basándose en el diámetro deseado de la varilla extruida. Para este experimento, se usó una boquilla de extrusora de 3,9 mm, lo que quiere decir que el núcleo de la boquilla de extrusora tenía un diámetro de 3,9 mm. El bloque principal del Tinius Olsen tiene bandas calefactoras recubiertas mediante aislamiento, y tiene una envoltura que permite que el Tinius Olsen se pueda calentar hasta una temperatura deseada. Para medir la temperatura del bloque, se usó un termopar. El sistema de control usa entonces los valores del termopar para encender o apagar las bandas calefactoras. A lo largo del proceso de extrusión, las bandas calefactoras se apagarán y encenderán para mantener la temperatura deseada. La masa, aproximadamente 4 g, se cargó en el Tinius Olsen, que se había equilibrado hasta 90°C. Se colocó una varilla de carga en el núcleo del Tinius Olsen para comprimir la masa, y se colocó un peso de 6,6 kg en el extremo de la varilla de carga para ayudar a compactar la masa. El tiempo de equilibrado para que la masa funda duró alrededor de 20 minutos. Después de que se colocó una carga de extrusión de 15.245 g en la varilla de carga, se retiró el tapón del área de descarga para comenzar el experimento de extrusión. La carga de 4 g produjo 4 segmentos de varilla extruida, teniendo cada uno una longitud de alrededor de 20 cm.

El lote se segregó entonces en cuatro secciones. La primera sección no se trató superficialmente. La segunda se trató con acetato de etilo. La tercera se trató con cloruro de metileno. La cuarta se trató con acetona.

La segunda sección se cortó en implantes de aproximadamente 4 mm de longitud. Todo el implante se trató entonces superficialmente con acetato de etilo montando en primer lugar el implante en una aguja y sumergiendo entonces en un vial de acetato de etilo. Las secciones tres y cuatro de la varilla se manipularon de forma parecida, tratando sus superficies respectivas con cloruro de metileno y acetona. Los implantes se secaron entonces a temperatura ambiente. El contenido de vitamina B₁₂ fue 50% en peso. En la Figura 4 se muestran las características de liberación *in vitro* de los implantes de vitamina B₁₂ obtenidos con poli(DL-lactida) mediante el procedimiento de fabricación descrito anteriormente (con y sin exposición a disolvente). Estos datos de liberación muestran claramente una reducción notable del estallido asociada con los implantes no tratados cuando se usa cualquiera de los tres disolventes. La reducción más pequeña del estallido es 42,6%, y la más grande es 54,1%. Los resultados más espectaculares se observan en esta formulación con el uso de acetona como disolvente.

Ejemplo 7 – Fabricación de implantes que contienen 45% en peso de vitamina B₁₂

Una formulación de implante se obtuvo con vitamina B₁₂ y EVA (etileno acetato de vinilo). El contenido deseado de vitamina B₁₂ en el implante fue 45% en peso de vitamina B₁₂. En primer lugar, se amasaron en seco vitamina B₁₂ (2 g) y EVA (2 g) usando un mortero y mano de almirez para formar un polvo amasado. Después, para extraer el polvo amasado, se usó un plastómetro de estado fundido Tinius Olsen Modelo UE-4-78. El Tinius Olsen es un bloque sólido de acero de alrededor de 80 mm de diámetro y alrededor de 160 mm de altura/longitud, con un núcleo hueco de alrededor de 13 mm de diámetro. La descarga del núcleo tiene un hombro que permite que se usen "boquillas de extrusora" de diferentes tamaños basándose en el diámetro deseado de la varilla extruida. Para este experimento, se usó una boquilla de extrusora de 3,9 mm, lo que quiere decir que el núcleo de la boquilla de extrusora tenía un diámetro de 3,9 mm. El bloque principal del Tinius Olsen tiene bandas calefactoras recubiertas mediante aislamiento, y tiene una envoltura que permite que el Tinius Olsen se pueda calentar hasta una temperatura deseada. Para medir la temperatura del bloque, se usó un termopar. El sistema de control usa entonces los valores del termopar para encender o apagar las bandas calefactoras. A lo largo del proceso de extrusión, las bandas calefactoras se apagarán y encenderán para mantener la temperatura deseada. La masa, aproximadamente 4 g, se cargó en el Tinius Olsen, que se había equilibrado hasta 90°C. Se colocó una varilla de carga en el núcleo del Tinius Olsen para comprimir la masa, y se colocó un peso de 6,6 kg en el extremo de la varilla de carga para ayudar a compactar la masa. El tiempo de equilibrado para que la masa funda duró alrededor de 20 minutos. Después de que se colocó una carga de extrusión de 15.245 g en la varilla de carga, se retiró el tapón del área de descarga para comenzar el experimento de extrusión. La carga de 4 g produjo 4 segmentos de varilla extruida, teniendo cada uno una longitud de alrededor de 20 cm.

El lote se segregó entonces en tres secciones. La primera sección no se trató superficialmente. La segunda se trató con cloruro de metileno durante 10 segundos. La tercera se trató con cloruro de metileno durante 60 segundos.

La segunda sección se cortó en implantes de aproximadamente 4 mm de longitud. Todo el implante se trató entonces superficialmente con cloruro de metileno montando en primer lugar el implante en una aguja y sumergiendo entonces en un vial de cloruro de metileno durante 10 segundos. Las secciones tres de la varilla se manipuló de forma parecida, tratando su superficie con cloruro de metileno durante 60 segundos. Los implantes se secaron entonces a temperatura ambiente. El contenido de vitamina B₁₂ fue 45% en peso. En la Figura 5 se muestran las características de liberación *in vitro* de los implantes de vitamina B₁₂ obtenidos con EVA mediante el procedimiento de fabricación descrito anteriormente (con y sin exposición a disolvente). Los datos de liberación muestran claramente una reducción notable del estallido y la liberación de la vitamina B₁₂ a partir de los implantes tratados con cloruro de metileno.

A lo largo de esta solicitud, se hace referencia a diversas publicaciones. Las descripciones de estas publicaciones en sus totalidades se incorporan aquí como referencia en esta solicitud a fin de describir de forma más completa a los compuestos, composiciones y métodos descritos aquí.

Se pueden hacer diversas modificaciones y variaciones a los compuestos, composiciones y métodos descritos aquí. Otros aspectos de los compuestos, composiciones y métodos descritos aquí serán manifiestos a partir de la consideración de la memoria descriptiva y práctica de los compuestos, composiciones y métodos descritos aquí. Se pretende que la memoria descriptiva y los ejemplos sean considerados como ejemplares.

REIVINDICACIONES

1. Un método para preparar un dispositivo que comprende un agente, que comprende
 - (a) mezclar al menos un polímero y al menos un agente para producir una mezcla; en el que el mezclado comprende amasar en seco el al menos un polímero y el al menos un agente;
 - 5 (b) procesar la mezcla para producir un dispositivo de una forma deseada, en el que el dispositivo comprende al menos dos superficies expuestas; y
 - (c) poner en contacto el dispositivo con una cantidad suficiente de un fluido durante un tiempo suficiente para cambiar la morfología superficial del polímero, en el que al menos una superficie expuesta o al menos una parte de al menos una superficie expuesta del dispositivo no está en contacto con el fluido,
 - 10 en el que las etapas (a) y (b) no implican el uso de un disolvente; y

en el que el fluido comprende cloruro de metileno, cloroformo, acetona, anisol, acetato de metilo, acetato de etilo, N-metil-2-pirrolidona, hexafluoroisopropanol, tetrahidrofurano, dimetilsulfóxido, agua, 2-pirrolidona, citrato de trietilo, lactato de etilo, carbonato de propileno, alcohol bencílico, benzoato de bencilo, Miglyol 810, isopropanol, etanol, dióxido de carbono supercrítico, acetonitrilo, o una mezcla de los mismos.
- 15 2. El método de la reivindicación 1, en el que al menos dos superficies expuestas del dispositivo no están en contacto con el fluido.
3. El método de la reivindicación 1, en el que dos superficies expuestas del dispositivo no están en contacto con el fluido.
4. El método de la reivindicación 1, en el que al menos tres superficies expuestas del dispositivo no están en contacto con el fluido.
- 20 5. El método de la reivindicación 1, en el que tres superficies expuestas del dispositivo no están en contacto con el fluido.
6. El método de la reivindicación 1, en el que el dispositivo comprende una varilla, una fibra, un disco, una oblea, una perla, una cinta, o un cilindro.
- 25 7. El método de la reivindicación 1, en el que el dispositivo comprende una varilla que comprende dos extremos y una superficie longitudinal, en el que los extremos de la varilla no están en contacto con el fluido, y en el que la superficie longitudinal está en contacto con el fluido.
8. El método de la reivindicación 1, en el que el dispositivo comprende una varilla que comprende dos extremos y una superficie longitudinal, en el que, después de poner en contacto el dispositivo con el fluido, al menos un extremo de la varilla se retira para exponer un extremo no tratado.
- 30 9. El método de cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que la etapa de procesamiento comprende extruir en fundido, moldear por inyección, moldear por compresión, o compactar con rodillo la mezcla en una forma deseada.
10. El método de cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que el fluido comprende acetato de etilo.
- 35 11. El método de cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que la etapa de puesta en contacto comprende pulverizar el fluido sobre el dispositivo o sobre el artículo revestido.
12. El método de cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que la etapa de puesta en contacto comprende sumergir en el fluido el dispositivo o el artículo revestido.
13. El método de cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que el fluido comprende un fluido.
- 40 14. El método de cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que el fluido comprende una mezcla de dos o más fluidos.
15. El método de cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que el dispositivo se pone en contacto una vez con el fluido.
- 45 16. El método de cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que el dispositivo se pone en contacto dos o más veces con el fluido
17. El método de cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que, después de la etapa de puesta en contacto, el dispositivo se seca para eliminar parte o todo el fluido.

18. El método de cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que la etapa de puesta en contacto es desde más de 0 segundos hasta una hora.
19. El método de cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que, después de la etapa de puesta en contacto, el dispositivo se lava con agua.
- 5 20. El método de cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que el agente comprende un agente bioactivo.
21. El método de la reivindicación 20, en el que el agente bioactivo comprende un fármaco, un agente inmunológico, un antígeno, una proteína, un péptido, un oligonucleótido, o una mezcla de los mismos.
22. El método de cualquiera de las reivindicaciones 1-20, en el que el agente comprende un adhesivo, un plaguicida, una fragancia, un agente contra el ensuciamiento, un colorante, una sal, un aceite, una tinta, un material cosmético, un catalizador, un detergente, un agente de curado, un sabor, un combustible, un herbicida, un metal, una pintura, un agente fotográfico, un biocida, un pigmento, un plastificante, un propelente, un estabilizante, un aditivo polimérico, o cualquier combinación de los mismos.
- 10 23. El método de cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que el polímero comprende una silicona, un poli(dieno), un poli(alqueno), un poli(acrílico), un poli(metacrílico), un poli(éter vinílico), un poli(alcohol vinílico), una poli(vinilcetona), un poli(haluro de vinilo), un poli(vinilnitrilo), un poli(éster vinílico), una poli(vinilpiridina), un poli(estireno), un poli(carbonato), un poli(éster), un poli(ortoéster), una poli(esteramida), un poli(anhídrido), un poli(uretano), una poli(amida), un éter de celulosa, un éster de celulosa, un poli(sacárido), una proteína, gelatina, almidón, una goma, una resina, o cualquier combinación, masa o copolímero de los mismos.
- 15 24. El método de cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que el polímero comprende un polímero no biodegradable, en el que el polímero no biodegradable comprende un poliacrilato, un polímero de etileno-acetato de vinilo, un acetato de celulosa sustituido con acilo, un poliuretano no degradable, un poliestireno, policloruro de vinilo, polifluoruro de vinilo, poli(vinilimidazol), una poliolefina clorosulfonada, polióxido de etileno, o una combinación, masa, o copolímero de los mismos.
- 20 25. El método de cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que el polímero comprende un polímero biodegradable, en el que el polímero biodegradable comprende una poli(caprolactona), un poli(ortoéster), un poli(fosfazeno), un poli(hidroxibutirato) o un copolímero que contiene un poli(hidroxibutarato), una poli(lactida-co-caprolactona), un policarbonato, una poliesteramida, un polianhídrido, una poli(dioxanona), un poli(alquilato de alquileo), un copolímero de polietilenglicol y poliortoéster, un poliuretano biodegradable, un poli(aminoácido), un polieteréster, un poliactal, un policianoacrilato, un copolímero de poli(oxietileno)/poli(oxipropileno), o una combinación, masa, o copolímero de los mismos.
- 25 30 26. El método de cualquiera de las reivindicaciones anteriores en el que el polímero comprende un polímero biodegradable, en el que el polímero biodegradable comprende una poli(lactida), una poli(glicolida), una poli(lactida-co-glicolida), un poli(ácido láctico), un poli(ácido glicólico), un poli(ácido láctico-co-ácido glicólico), o una combinación, masa, o copolímero de los mismos.
- 35 27. El método de la reivindicación 26, en el que el polímero biodegradable está bloqueado.
28. El método de la reivindicación 26, en el que el polímero biodegradable no está bloqueado.
29. El método de la reivindicación 26, en el que el polímero biodegradable comprende un polímero formado a partir de componentes que comprenden 40 a 100% en moles de lactida y de 0 a 60% en moles de glicolida.
- 30 40 30. El método de la reivindicación 26, en el que el polímero biodegradable comprende poli(lactida-co-glicolida), poli(lactida), o una combinación, masa, o copolímero de los mismos.
31. El método de la reivindicación 26, en el que el polímero biodegradable comprende 75:25 poli(lactida-co-glicolida).
32. El método de la reivindicación 26, en el que el polímero biodegradable comprende poli(lactida) o poli(glicolida).
33. El método de la reivindicación 26, en el que el polímero biodegradable tiene una viscosidad intrínseca de 0,15 a 1,5 dl/g, según se mide en cloroformo a una concentración de 0,5 g/dl a 30°C.
- 45 34. El método de la reivindicación 26, en el que el polímero biodegradable tiene una viscosidad intrínseca de 0,25 a 1,5 dl/g, según se mide en cloroformo a una concentración de 0,5 g/dl a 30°C.
- 35 50 35. El método de la reivindicación 1, en el que la etapa (a) de mezclamiento comprende amasar en seco poly(lactida-co-glicolida), poli(lactida), o una combinación, masa, o copolímero de los mismos, con un agente bioactivo para producir una mezcla, extraer en fundido la mezcla para producir una varilla, poner en contacto la varilla con acetato de etilo, y cortar la varilla en una o más varillas más pequeñas que tienen una longitud predeterminada.

36. El método de cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que el dispositivo no es una esfera.
 37. El método de cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que el dispositivo no es una microesfera o una micropartícula.
 38. Un dispositivo o artículo producido por el método de cualquiera de las reivindicaciones anteriores.
- 5
39. El método de la reivindicación 1, en el que el cambio de la morfología superficial del polímero comprende producir un revestimiento superficial liso en el dispositivo.
 40. El método de la reivindicación 1, en el que el cambio de la morfología superficial del polímero comprende cambiar la porosidad o permeabilidad del polímero o ambas.

Liberación in vitro de vitamina B12 a partir de Implantes
de poli(DL-lactida) cargados con 45% en peso de vitamina
B12 y tratados con acetato de etilo

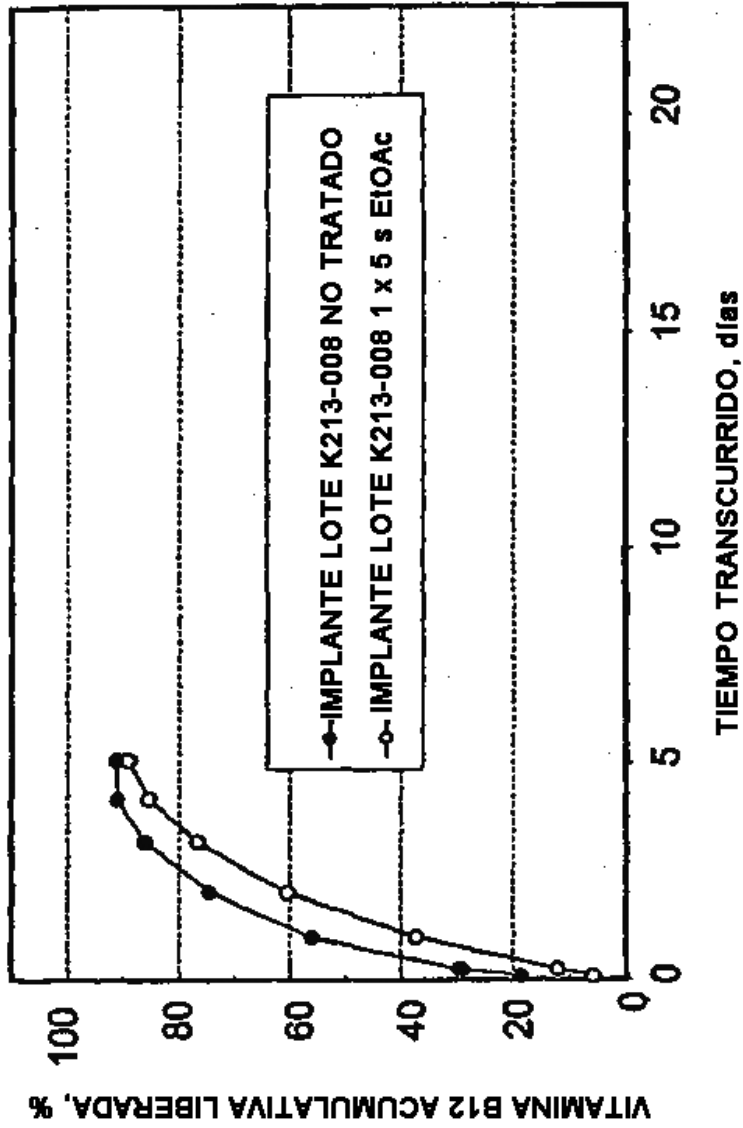


FIGURA 1

Liberación in vitro de deslorrelina a partir de formulaciones de implantes tratadas superficialmente

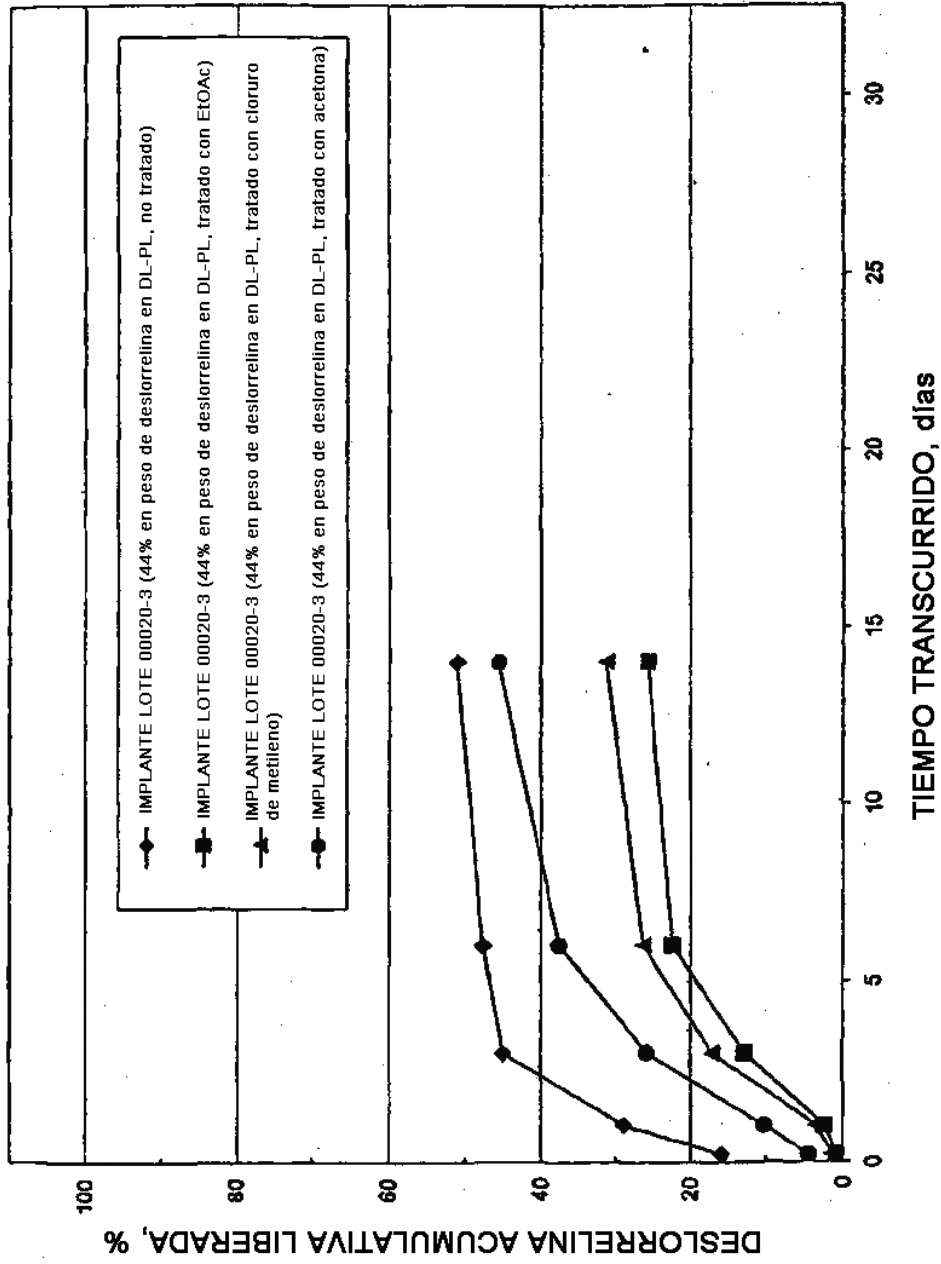


FIGURA 2

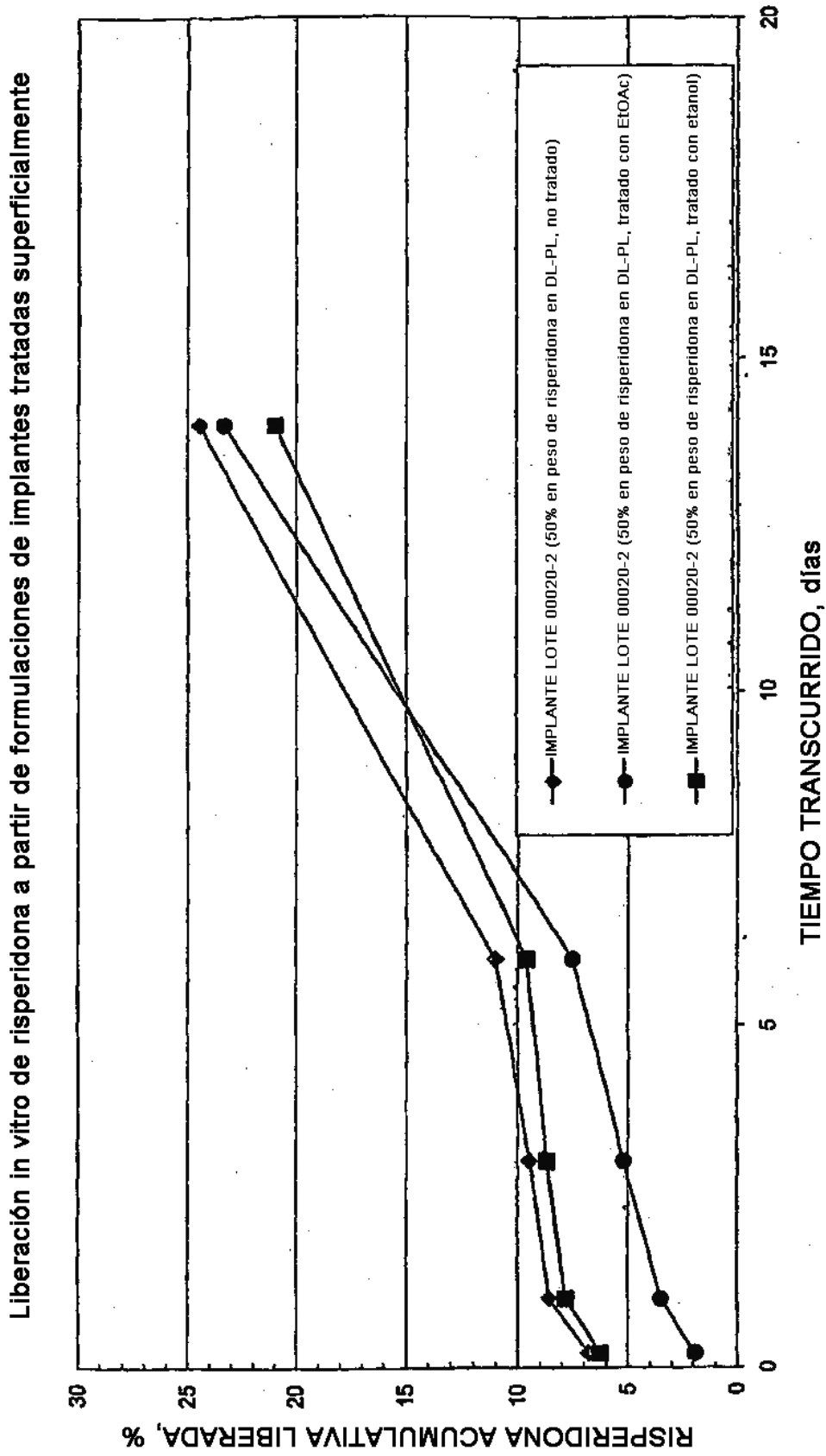


FIGURA 3

Liberación in vitro de vitamina B12 a partir de formulaciones de implantes tratadas superficialmente

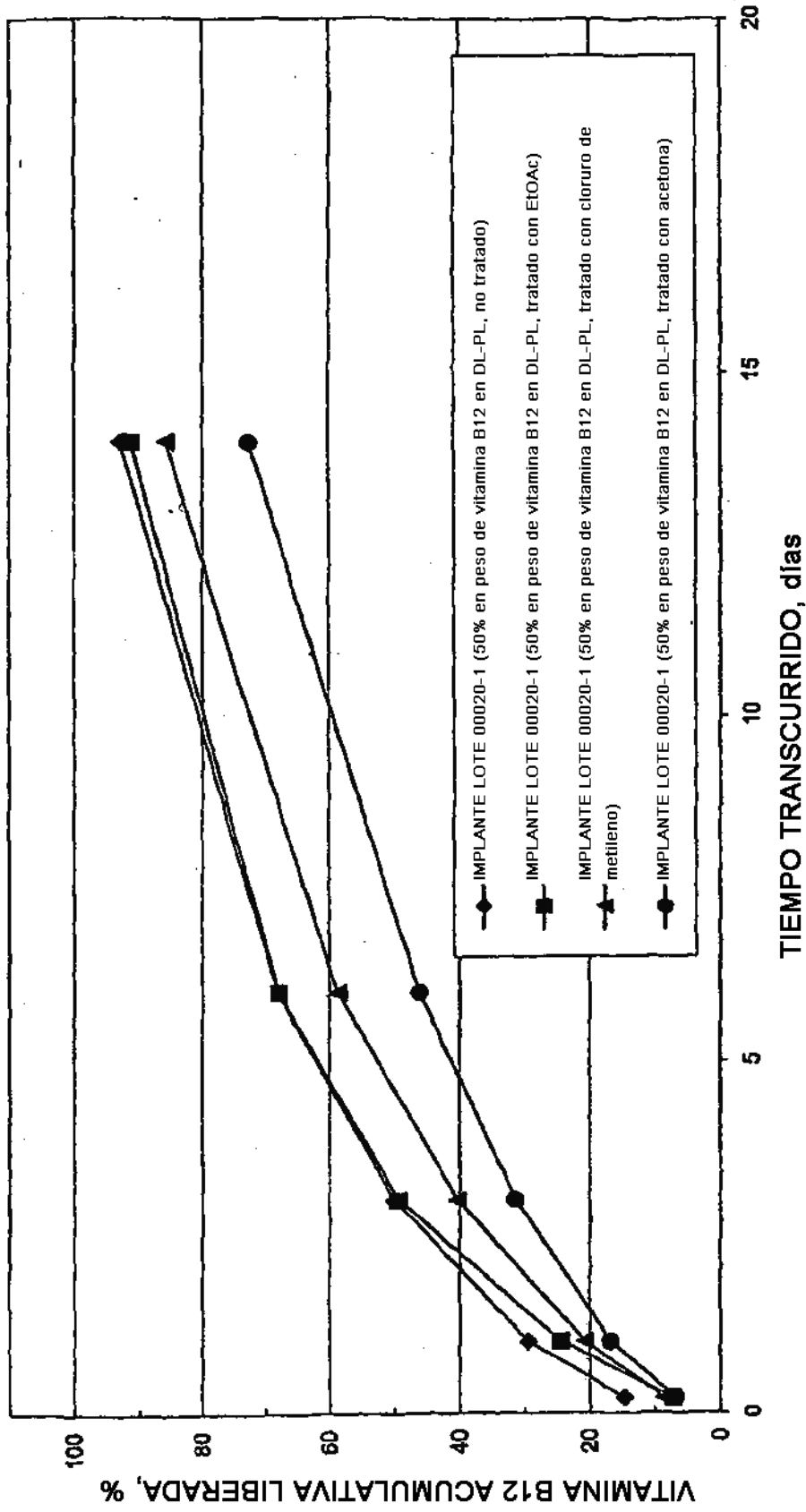


FIGURA 4

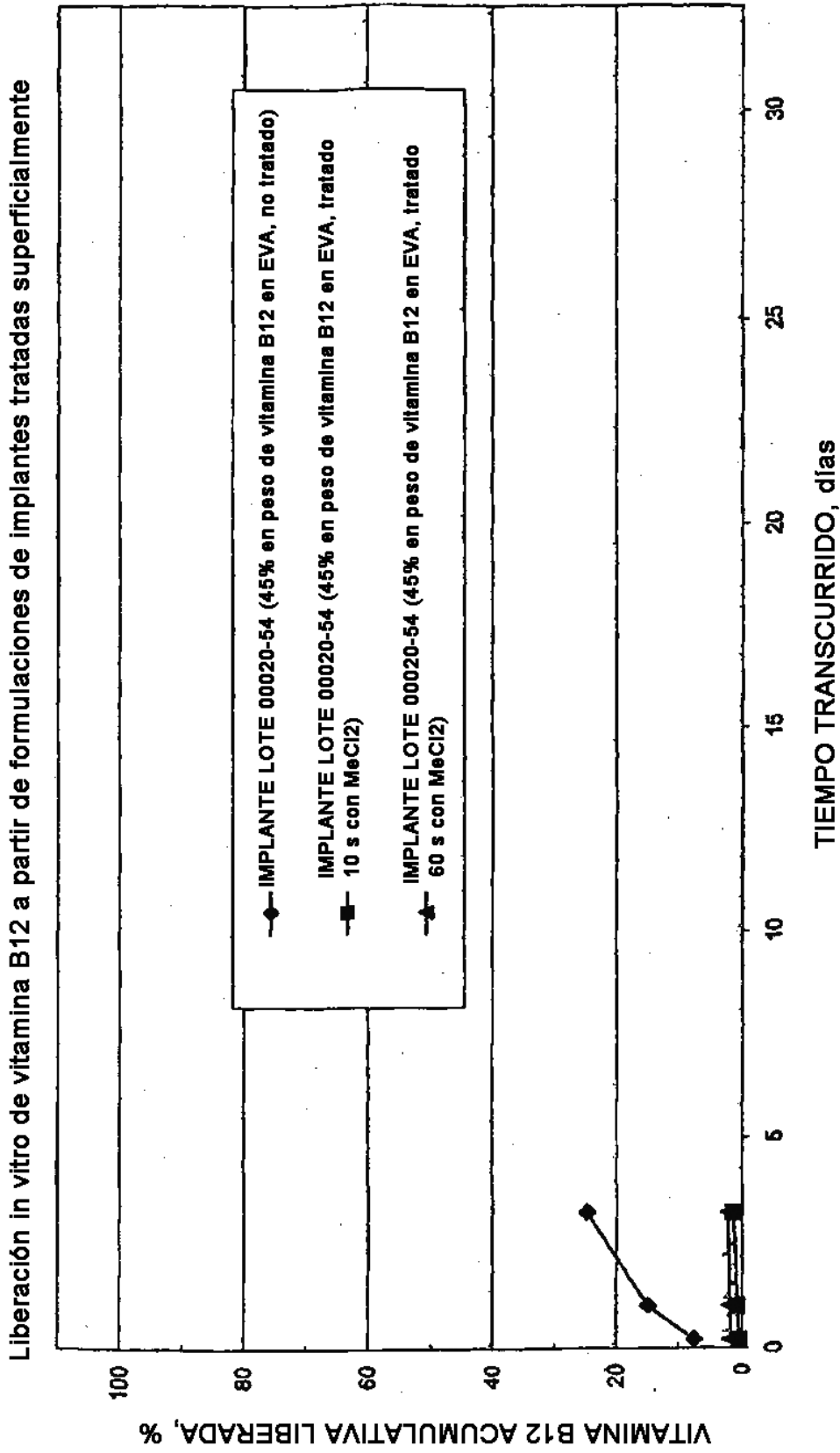


FIGURA 5