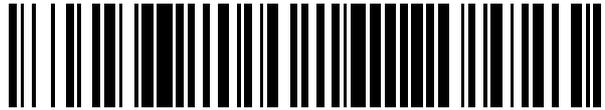


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 546 027**

51 Int. Cl.:

A61L 31/10 (2006.01)
A61L 31/14 (2006.01)
A61K 47/34 (2006.01)
A61L 27/00 (2006.01)
C08L 71/00 (2006.01)
C08G 81/00 (2006.01)
A61K 47/42 (2006.01)
A61K 9/06 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **06.08.2008 E 08252635 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **29.07.2015 EP 2050473**

54 Título: **Dispositivo de liberación de fármaco**

30 Prioridad:

13.08.2007 US 964488 P
01.07.2008 US 165972

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
17.09.2015

73 Titular/es:

CONFLUENT SURGICAL INC. (100.0%)
311 Enterprise Drive
Plainsboro, NJ 08536, US

72 Inventor/es:

BENNETT, STEVEN L

74 Agente/Representante:

DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto

ES 2 546 027 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

Dispositivo de liberación de fármaco

Referencia a solicitudes relacionadas

- 5 Esta solicitud reivindica el beneficio de, y la prioridad de la solicitud de patente provisional de los Estados Unidos número 60/964.488, presentada el 13 de agosto de 2007.

Campo técnico

La presente descripción se refiere en general a polímeros reticulados biocompatibles, a procedimientos de preparación y uso de los mismos, y al uso de estos polímeros para liberar fármacos *in vivo*.

Antecedentes

- 10 Los polímeros reticulados biocompatibles pueden usarse en tratamientos con fármacos y quirúrgicos de diversos estados de enfermedad encontrados en animales, incluyendo seres humanos. Los polímeros reticulados biocompatibles pueden formarse por diversos procedimientos. Por ejemplo, la patente de Estados Unidos número 5.410.016 describe el uso de monómeros fotopolimerizables por radicales libres para formar polímeros reticulados biocompatibles. Otros polímeros reticulados biocompatibles usados para aplicaciones médicas incluyen polímeros
15 formados usando polimerización electrófila-nucleófila, incluyendo los descritos en las patentes de Estados Unidos números 5.296.518, 5.104.909, 5.514.379, 5.874.500 y 5.527.856.

- La administración sistémica de fármacos es conocida. Vías de administración adecuadas incluyen, por ejemplo, las vías oral, parenteral, bucal, peroral, nasal, rectal, intravenosa, intramuscular, subcutánea, intracisternal, intravaginal, intraperitoneal, intravesical, intraventricular, intracraneal, intratecal, tópica y/o transdérmica, combinaciones de las
20 mismas y similares. En algunos casos, la administración puede requerir una elevada concentración sistémica, que puede estar acompañada por efectos secundarios adversos. De igual modo, el uso de formas de liberación prolongada de medicamentos, aunque resulta deseable prolongar el período de tiempo durante el cual pueden observarse los efectos de un fármaco particular, puede requerir el uso de mecanismos o sistemas que sean ineficaces en la liberación del medicamento en una cantidad deseada.

- 25 El documento US 6818018 describe un dispositivo que comprende una composición de hidrogel polimérico para la liberación controlada y local, regional o sistémica de un fármaco que comprende poli(óxidos de etileno) y un agente de reticulación. Este documento describe que los fármacos son liberados mediante el uso *in situ* de los hidrogeles formados. Los fármacos pueden ser moléculas pequeñas o de naturaleza macromolécula.

- El documento US 6566406 describe un dispositivo que comprende un hidrogel polimérico reticulado biocompatible y un fármaco. El hidrogel comprende una región de agente de reticulación biocompatible que consiste en un agente de reticulación de molécula pequeña con un peso molecular igual o inferior a 2000 y una región de polímero funcional biocompatible que consiste en un polímero reticulado con una molécula prerreticulada. Este documento describe de forma explícita que para preparar dicha composición reticulada, los compuestos bioactivos se mezclan con el polímero reticulable antes de preparar la solución acuosa o durante la elaboración aséptica del polímero funcional.
30 Esta mezcla se combina a continuación con el agente de reticulación para producir un material reticulado en el que está atrapada la sustancia biológicamente activa.

- El documento 2003 012734 describe un sustrato para la liberación de fármaco que comprende un fármaco y un revestimiento superficial de hidrogel biodegradable que comprende polímeros reticulados de proteínas o polietilenglicol y un enlace carbonato. Este documento describe que el carácter hidrófobo generado por bloques biodegradables o el carácter hidrófobo de bloques PPO en polímeros Pluronic™ o Tetronic™ son de utilidad para disolver pequeñas moléculas de fármacos orgánicas.
40

El documento EP 1704878 describe implantes que liberan fármaco y que están revestidos con polímero de polietilenglicol que comprende dos o más grupos funcionales nucleófilos tales como grupos amino y tiol y un grupo enlazador tal como lactida, glicolida, caprolactona.

- 45 El documento EP 1967220 describe hidrogeles reticulados biocompatibles para liberación de fármacos en los nervios cercanos a la columna vertebral.

Existe una necesidad de polímeros reticulados biocompatibles mejorados y su uso como dispositivos de liberación de fármaco.

Sumario

- 50 La presente descripción proporciona composiciones adecuadas para su uso como dispositivos de liberación de fármaco.

El dispositivo liberador de fármaco comprende

un hidrogel polimérico reticulado biocompatible que comprende una cadena principal; y

al menos un fármaco incorporado en el hidrogel,

en el que el dispositivo de liberación de fármaco comprende al menos tres perfiles de liberación de fármaco,

5 en el que el al menos un fármaco que tiene el primer perfil de liberación de fármaco que corresponde a un primer perfil de liberación de fármaco de aproximadamente 0 días a aproximadamente 10 días está incorporado en el hidrogel polimérico reticulado sin unión,

en el que el al menos un fármaco que tiene dicho segundo perfil de liberación de fármaco que corresponde a un segundo perfil de liberación de fármaco de aproximadamente 0 días a aproximadamente 30 días está incorporado en el hidrogel polimérico reticulado por unión covalente mediante enlaces colgantes degradables, y

10 en el que el al menos un fármaco que tiene dicho tercer perfil de liberación de fármaco que corresponde a un tercer perfil de liberación de fármaco de aproximadamente 0 días a aproximadamente 180 días está incorporado en el hidrogel polimérico reticulado mediante la incorporación en la cadena principal o por unión covalente al polímero reticulado mediante enlaces colgantes no degradables.

15 En realizaciones, hidrogeles adecuados utilizados en los dispositivos de liberación de fármaco de la presente descripción pueden incluir al menos una región de agente de reticulación biocompatible que incluye una molécula de agente de reticulación sintética reticulada con un peso molecular antes de reticular menor de aproximadamente 2000, y al menos una región de polímero funcional biocompatible que incluye una molécula de polímero sintético reticulado con un peso molecular antes de reticular mayor de aproximadamente 7 veces el peso molecular de la molécula de agente de reticulación antes de reticular. El dispositivo de liberación de fármaco puede poseer enlaces, 20 en realizaciones al menos tres enlaces, entre la región de agente de reticulación y la región de polímero funcional, pudiendo ser dichos enlaces el producto de reacción de al menos un grupo funcional electrófilo con al menos un grupo funcional nucleófilo.

Los dispositivos de liberación de fármaco de la presente descripción pueden utilizarse para liberar un único fármaco en diversos momentos, diferentes fármacos en diversos momentos o combinaciones de los mismos o diferentes fármacos en diversos momentos. 25

Descripción detallada

Los dispositivos de liberación de fármaco de la presente descripción pueden tener diferentes perfiles de liberación para el mismo, o diferente, agente bioactivos. En realizaciones, los dispositivos de liberación de fármaco pueden formarse a partir de polímeros reticulados biocompatibles formados a partir de la reacción de precursores que tienen 30 grupos funcionales electrófilos y nucleófilos. Los precursores pueden ser solubles en agua, no tóxicos y biológicamente aceptables. Polímeros adecuados para formar para tales composiciones incluyen, por ejemplo, los descritos en la patente de Estados Unidos número 6.566.406.

En realizaciones, al menos uno de los precursores puede ser una molécula pequeña, y puede hacerse referencia en el presente documento a la misma, en realizaciones, como un "agente de reticulación". Agentes de reticulación adecuados pueden, antes de reaccionar con otros precursores para formar una composición de la presente descripción, tener una solubilidad de al menos 1 g/100 ml en una solución acuosa, en realizaciones, agua. Los agentes de reticulación pueden tener un peso molecular menor de 2000, en realizaciones de 100 a 2000, en otras realizaciones de 450 a 650. Uno de los otros precursores usados para formar una composición de la presente descripción puede ser una macromolécula y puede hacerse referencia a la misma en el presente documento, en 40 realizaciones, como un "polímero funcional". En realizaciones, el polímero funcional puede incluir una molécula de polímero sintético, en realizaciones un polímero sintético soluble en agua, que tiene un peso molecular antes de reticular mayor de aproximadamente 7 veces el peso molecular del agente de reticulación, en realizaciones de aproximadamente 7 veces a aproximadamente 50 veces mayor que el peso molecular del agente de reticulación, en otras realizaciones de aproximadamente 12 veces a aproximadamente 35 veces mayor que el peso molecular del agente de reticulación. 45

En algunas realizaciones, cada precursor puede ser multifuncional, lo que significa que estos pueden incluir dos o más grupos funcionales electrófilos o nucleófilos, tal que un grupo funcional nucleófilo en un precursor puede reaccionar con un grupo funcional electrófilo en otro precursor para formar una unión covalente. Al menos uno de los precursores puede poseer más de dos grupos funcionales, de modo que los precursores puedan combinarse para 50 formar productos poliméricos reticulados como resultado de la reacción electrófila-nucleófila. En realizaciones, puede hacerse referencia a tales reacciones como "reacciones de reticulación".

En realizaciones, cada precursor puede poseer solo grupos funcionales nucleófilos o solo electrófilos, de modo que en la reacción de reticulación se usan precursores nucleófilos y electrófilos. Así, por ejemplo, si un agente de reticulación tiene grupos funcionales nucleófilos tales como aminas, el polímero funcional puede tener grupos 55 funcionales electrófilos tales como N-hidroxisuccinimidas. Por otro lado, si un agente de reticulación tiene grupos funcionales electrófilos tales como sulfosuccinimidas, entonces el polímero funcional puede tener grupos funcionales

nucleófilos tales como aminas. Así, en algunas realizaciones pueden usarse polímeros funcionales tales como proteínas, poli(alquilaminas) o polietilenglicoles di- o multifuncionales terminados en amina ("PEG").

En otras realizaciones, los precursores pueden poseer núcleos biológicamente inertes y solubles en agua. Cuando el núcleo es una región polimérica que es soluble en agua, polímeros adecuados que pueden usarse incluyen, aunque sin quedar limitados a los mismos, poliéteres, por ejemplo, poli(óxidos de alquileo) tales como polietilenglicol ("PEG"), poli(óxido de etileno) ("PEO"), poli(óxido de etileno)-co-poli(óxido de propileno) ("PPO"), copolímeros de bloque o al azar de co-poli(óxido de etileno), poli(alcohol vinílico) ("PVA"); poli(vinilpirrolidona) ("PVP"); poli(aminoácidos); dextrano; combinaciones de los anteriores y similares. Poliéteres tales como poli(oxialquilenos) o poli(óxido de etileno) pueden ser útiles en algunas realizaciones. Cuando el núcleo es pequeño, para preparar el precursor soluble en agua puede usarse cualquiera de una diversidad de funcionalidades hidrófilas. Por ejemplo, grupos funcionales como hidroxilo, amina, sulfonato y carboxilato, pueden usarse para preparar el precursor soluble en agua. Además, el éster de N-hidroxisuccinimida ("NHS") de ácido subárico es insoluble en agua, pero añadiendo un grupo sulfonato al anillo succinimida, el éster NHS de ácido subárico puede hacerse soluble en agua, sin afectar su reactividad hacia grupos amina.

Las reacciones de reticulación pueden producirse en solución acuosa en condiciones fisiológicas. En realizaciones, las reacciones de reticulación se producen "*in situ*", lo que significa que se producen en sitios locales tales como en órganos o tejidos en un animal vivo o en el cuerpo humano. En algunas realizaciones, las reacciones de reticulación no liberan calor durante la polimerización. La reacción de reticulación que conduce a gelificación puede producirse en 10 minutos, en realizaciones en 2 minutos, en otras realizaciones en aproximadamente 1 minuto, aun en otras realizaciones en 30 segundos, en otras realizaciones en 4 segundos. El tiempo de gelificación puede determinarse por una medida del tiempo de gelificación obtenida por procedimientos dentro de la competencia de los expertos en la técnica.

Ciertos grupos funcionales, tales como alcoholes o ácidos carboxílicos, no reaccionan normalmente con otros grupos funcionales tales como aminas, en condiciones fisiológicas (por ejemplo, pH de 7,2 a 11, a una temperatura de 37 °C). Sin embargo, tales grupos funcionales pueden hacerse más reactivos usando un grupo activador tal como N-hidroxisuccinimida. Procedimientos para activar tales grupos funcionales están dentro de la competencia de los expertos en la técnica. Grupos activadores adecuados incluyen, aunque sin quedar limitados a los mismos, carbonildiimidazol, cloruro de sulfonilo, haluros de arilo, ésteres de sulfosuccinimidilo, ésteres de N-hidroxisuccinimidilo, ésteres de succinimidilo, epóxidos, aldehídos, maleimidias, imidoésteres y similares. Los ésteres de N-hidroxisuccinimida o los grupos N-hidroxisulfosuccinimida pueden utilizarse, en realizaciones, para reticular proteínas o polímeros funcionalizados con amina tales como polietilenglicol terminado en amino ("APEG").

En realizaciones, polímeros adecuados incluyen polímeros funcionales tales como polímeros funcionales solubles en agua y biodegradables, que pueden estar rematados con dos grupos funcionales (por ejemplo éster de N-hidroxisuccinimida (NHS), epóxido o grupos reactivos similares). El núcleo soluble en agua puede ser un poli(óxido de alquileo) tal como copolímero de bloque de polietilenglicol, que puede extenderse con al menos un enlace biodegradable entre el mismo y cada grupo funcional terminal. El enlace biodegradable puede ser un enlace sencillo o copolímeros u homopolímeros de polímeros y copolímeros absorbibles de poli(hidroxiácido)s, poli(ortocarbonato)s, poli(anhídrido)s, poli(lactona)s, poli(aminoácido)s, poli(carbonato)s, poli(fosfonato)s, combinaciones de los mismos, y similares.

Otros polímeros lineales solubles en agua adecuados incluyen polietilenglicoles terminados con un grupo terminal reactivo tal como aminas primarias y/o tioles. Tales polímeros incluyen los disponibles de forma comercial de Sigma (Milwaukee, Wis.) y Shearwater Polymers (Huntsville, Ala.). Algunos otros polímeros difuncionales adecuados son copolímeros de bloque PPO-PEO-PPO tales como PLURONIC F68 terminados con grupos amina. Polímeros PLURONIC o TETRONIC están disponibles con grupos hidroxilo terminales. Los grupos hidroxilo pueden convertirse en grupos amina utilizando procedimientos dentro de la competencia de los expertos en la técnica.

Otros polímeros funcionales pueden ser polímeros funcionales biodegradables ramificados o con forma de estrella que tienen un polímero soluble en agua inerte en el centro. El núcleo inerte y soluble en agua puede estar terminado con extensiones biodegradables oligoméricas que, a su vez, pueden estar terminadas con grupos funcionales reactivos.

Algunos polímeros adecuados pueden incluir polímeros funcionales biodegradables de 4 ramificaciones multifuncionales. Estos polímeros pueden tener un núcleo soluble en agua en el centro, tal como un polietilenglicol tetrafuncional, o un copolímero de bloque de PEO-PPO-PEO, de 4 ramificaciones, que puede estar extendido con pequeñas extensiones oligoméricas de polímeros biodegradables para mantener la solubilidad en agua y terminado con grupos terminales funcionales reactivos tales como Carbodiimida (CDI) o NHS. Pueden utilizarse otros polímeros multifuncionales con múltiples ramificaciones que tengan 6 ramificaciones, 8 ramificaciones, 10 ramificaciones, 12 ramificaciones y similares.

Otros polímeros funcionales adecuados incluyen polímeros biodegradables en estrella o tipo injerto multifuncionales tales como poli(óxido de etileno), poli(alcohol vinílico) o poli(vinil pirrolidona) en el núcleo, que pueden estar total o parcialmente extendidos con polímeros biodegradables. Los polímeros biodegradables pueden, en realizaciones,

estar terminados con grupos terminales reactivos.

También pueden usarse agentes de reticulación de molécula pequeña, en los que el núcleo incluye una molécula pequeña como glicerol etoxilado, inositol, trimetilolpropano y similares, para formar el agente de reticulación resultante. Además, extensiones biodegradables pueden incluir moléculas pequeñas como succinato o glutarato o combinaciones de 2 o más ésteres, tales como glicolato/2-hidroxitirato o glicolato/4-hidroxirolina, y similares. Puede usarse un dímero o trímero de 4-hidroxirolina no solo para añadir degradabilidad, sino también para añadir sitios reactivos nucleófilos a través de las aminas primarias colgantes que son parte del resto hidroxiprolina.

Otras variaciones del núcleo, los enlaces biodegradables y los grupos funcionales terminales pueden construirse con tal que el polímero funcional resultante tenga las propiedades de baja toxicidad hacia los tejidos, solubilidad en agua y reactividad con otros grupos funcionales, es decir, en realizaciones grupos electrófilos en el polímero funcional que pueden reaccionar con grupos funcionales nucleófilos en el agente de reticulación, o grupos nucleófilos en el polímero funcional que pueden reaccionar con grupos funcionales electrófilos en el agente de reticulación.

Los núcleos también pueden estar terminados con un grupo funcional reactivo que también sea soluble en agua, tal como éster de N-hidroxisulfosuccinimida ("SAHS") o éster de N-hidroxisuccinimida etoxilada ("ENES"). Por ejemplo, pueden prepararse oligómeros y polímeros adecuados de un poli(hidroxiácido) tal como poli(ácido láctico) que es insoluble en agua. Sin embargo, el grupo ácido carboxílico terminal de estos oligómeros o polímeros puede activarse con grupos éster de N-hidroxisulfosuccinimida ("SNHS") o éster de N-hidroxisuccinimida etoxilada ("ENHS"). Un grupo iónico como una sal metálica (por ejemplo, sal de sodio) de ácido sulfónico, o un grupo no iónico como un poli(óxido de etileno) en el anillo succinimida, pueden proporcionar solubilidad en agua mientras que el éster NHS proporciona reactividad hacia aminas. Los grupos sulfonato (sales de sodio) o grupos etoxilados en el anillo succinimida pueden solubilizar el oligómero o polímero sin inhibir de forma apreciable la reactividad hacia grupos amina.

Otros precursores que pueden usarse en la formación de dispositivos de liberación de fármaco en el presente documento incluyen copolímeros de injerto o tipo ramificado solubles en agua multifuncionales con grupos amina terminales. Por ejemplo, pueden usarse agentes de reticulación de molécula pequeña que incluyen una molécula pequeña como glicerol etoxilado, pentaeritritol etoxilado, inositol, trimetilolpropano, dilisina, trilisina, tetralisina y similares, para formar el agente de reticulación resultante.

Si se desea que el polímero reticulado biocompatible sea biodegradable o absorbible, pueden usarse uno o más precursores que tengan enlaces biodegradables. El enlace biodegradable puede estar entre los grupos funcionales y además puede servir opcionalmente como núcleo soluble en agua de uno o más de los precursores. De forma alternativa, o adicional, los grupos funcionales de los precursores pueden elegirse de modo tal que el producto de la reacción entre los mismos dé como resultado un enlace biodegradable. Para cada enfoque, pueden elegirse enlaces biodegradables tal que el dispositivo de liberación de fármaco biodegradable pueda degradarse en condiciones fisiológicas en productos no tóxicos o ser absorbido durante un período de tiempo.

El enlace biodegradable puede ser química o enzimáticamente hidrolizable o absorbible. Enlaces biodegradables químicamente hidrolizables ilustrativos incluyen polímeros y oligómeros de glicolida, dl-lactida, l-lactida-caprolactona, dioxanona, carbonato de trimetileno, combinaciones de los mismos y similares. Enlaces biodegradables enzimáticamente hidrolizables ilustrativos incluyen enlaces peptídicos escindibles por metaloproteinasas y colagenasas. Otros enlaces biodegradables ilustrativos incluyen polímeros y copolímeros de poli(hidroxiácido)s, poli(ortocarbonato)s, poli(anhídrido)s, poli(lactona)s, poli(aminoácido)s, poli(carbonato)s, poli(fosfonato)s, combinaciones de los mismos y similares.

En otras realizaciones adicionales, enlaces biodegradables adecuados que son hidrolíticamente degradables que pueden usarse en las composiciones de la presente descripción incluyen, aunque sin quedar limitados a los mismos, ésteres, anhídridos, fosfoésteres, combinaciones de los mismos y similares. Otros enlaces biodegradables adecuados que pueden ser enzimáticamente degradables e incluidos en las composiciones de la presente descripción incluyen, aunque sin quedar limitados a los mismos: un residuo aminoácido tal como -Arg-, -Ala-, -Ala(D)-, -Val-, -Leu-, -Lys-, -Pro-, -Phe-, -Tyr-, -Glu-, y similares; oligopéptidos de 2-mer a 6-mer tales como -Ile-Glu-Gly-Arg-, -Ala-Gly-Pro-Arg-, -Arg-Val-(Arg)₂-, -Val-Pro-Arg-, -Gln-Ala-Arg-, -Gln-Gly-Arg-, -Asp-Pro-Arg-, -Gln(Arg)₂-, -Phe-Arg-, -(Ala)₃-, -(Ala)₂-, -Ala-Ala(D)-, -(Ala)₂-Pro-Val-, -(Val)₂-, -(Ala)₂-Leu-, -Gly-Leu-, -Phe-Leu-, -Val-Leu-Lys-, -Gly-Pro-Leu-Gly-Pro-, -(Ala)₂-Phe-, -(Ala)₂-Tyr-, -(Ala)₂-His-, -(Ala)₂-Pro-Phe-, -Ala-Gly-Phe-, -Asp-Glu-, -(Glu)₂-, -Ala-Glu-, -Ile-Glu-, -Gly-Phe-Leu-Gly-, -(Arg)₂; D-glucosa, N-acetilgalactosamina, ácido N-acetilneuramínico, N-acetilglucosamina, N-acetilmanosamina o los oligosacáridos de la misma; ácidos oligodesoxirribonucleicos tales como oligodesoxiadenina, oligodesoxiguanina, oligodesoxicitosina y oligodesoxitimidina; ácidos oligorribonucleicos tales como oligoadenina, oligoguanina, oligocitosina, oligouridina, combinaciones de cualquiera de los anteriores, y similares. Los expertos en la técnica idearán fácilmente esquemas de reacción para incorporar enlaces enzimáticamente degradables en los polímeros reticulados de la presente invención.

Los procedimientos para formar estos polímeros y sus precursores están dentro de la competencia de los expertos en la técnica e incluyen, por ejemplo, los descritos en la patente de Estados Unidos número 6.566.406.

5 En realizaciones, grupos reactivos adecuados que pueden usarse para formar las composiciones de la presente invención incluyen ésteres de N-hidroxisuccinimida, que pueden sintetizarse por cualquiera de diversos procedimientos. Por ejemplo, pueden convertirse grupos hidroxilo en grupos carboxílicos haciendo reaccionar los mismos con anhídridos tales como anhídrido succínico en presencia de aminas terciarias tales como piridina o trietilamina o dimetilaminopiridina ("DMAP"). También pueden usarse otros anhídridos tales como anhídrido glutárico, anhídrido ftálico, anhídrido maleico y similares. Los grupos carboxilo terminal resultantes pueden hacerse reaccionar a continuación con N-hidroxisuccinimida en presencia de diciclohexilcarbodiimida ("DCC") para producir ésteres de N-hidroxisuccinimida (a lo que se hace referencia, en realizaciones, como activación NHS).

10 Los geles reticulados sintéticos descritos antes pueden degradarse debido a hidrólisis de la región biodegradable. La degradación de geles que contienen secuencias peptídicas sintéticas puede depender de la acción de una enzima específica y su concentración. En algunos casos, puede añadirse una enzima específica durante la reacción de reticulación para acelerar el proceso de degradación. Enzimas adecuadas incluyen, por ejemplo, hidrolasas peptídicas tales como elastasa, catepsina G, catepsina E, catepsina B, catepsina H, catepsina L, tripsina, pepsina, quimi tripsina, γ -glutamyltransferasa (γ -GTP) y similares; hidrolasas de cadenas de azúcares tales como fosforilasa, neuraminidasa, dextranasa, amilasa, lisozima, oligosacarasa y similares; hidrolasas de oligonucleótidos tales como fosfatasa alcalina, endorribonucleasa, endodesoxirribonucleasa y similares. En algunas realizaciones, cuando se añade una enzima, la enzima puede incluirse en un liposoma o microesfera para controlar la velocidad de su liberación, controlando de este modo la velocidad de degradación del polímero reticulado de la presente descripción. Procedimientos para incorporar enzimas en liposomas y/o microesferas están dentro de la competencia de los expertos en la técnica.

20 Cuando el agente de reticulación y los polímeros funcionales son sintéticos (por ejemplo, cuando están basados en poli(óxido de alquileo)), puede ser deseable usar cantidades equivalentes molares de los reaccionantes. En algunos casos, puede añadirse un exceso molar de agente de reticulación para compensar reacciones secundarias, tales como reacciones debidas a la hidrólisis del grupo funcional.

25 Cuando se elige el agente de reticulación y el polímero reticulable, al menos uno de los polímeros puede tener más de 2 grupos funcionales por molécula y al menos una región degradable, si se desea que el polímero reticulado biocompatible sea biodegradable. En general, cada precursor de polímero reticulado biocompatible puede tener más de 2 y, en algunas realizaciones, más de 4 grupos funcionales.

30 Como se ha indicado antes, en realizaciones las composiciones poliméricas adecuadas para formar los dispositivos de liberación de fármaco en la presente memoria pueden formarse a partir de la reacción de grupos electrófilos en un precursor con grupos nucleófilos en un segundo precursor. Grupos electrófilos adecuados incluyen NHS, SNHS y ENHS. Grupos nucleófilos adecuados incluyen aminas primarias. La reacción NHS-amina puede poseer una cinética de reacción que conduzca a la rápida gelificación, normalmente en 10 minutos, en realizaciones en 1 minuto, en otras realizaciones en 10 segundos. Esta rápida gelificación puede ser deseable en reacciones *in situ* o en tejido vivo.

35 La reacción de reticulación NHS-amina conduce a la formación de N-hidroxisuccinimida como subproducto. Las formas sulfonadas o etoxiladas de N-hidroxisuccinimida pueden ser útiles debido a su mayor solubilidad en agua y, por ello, su rápida eliminación del cuerpo. La sal de ácido sulfónico en el anillo de succinimida no altera la reactividad del grupo NHS con las aminas primarias.

40 La reacción de reticulación NHS-amina puede llevarse a cabo en soluciones acuosas y en presencia de tampones. Tampones adecuados incluyen tampón fosfato (pH de aproximadamente 5 a aproximadamente 7,5), tampón trietanolamina (pH de aproximadamente 7,5 a aproximadamente 9), tampón borato (pH de aproximadamente 9 a aproximadamente 12) y tampón bicarbonato de sodio (pH de aproximadamente 9 a aproximadamente 10).

45 Soluciones acuosas de agentes de reticulación basados en NHS y polímeros funcionales puede realizarse justo antes de la reacción de reticulación debido a la reacción de los grupos NHS con agua. Puede obtenerse una mayor "vida útil de almacenamiento" manteniendo estas soluciones a un menor pH (por ejemplo un pH de aproximadamente 4 a aproximadamente 5).

50 La densidad de reticulación del polímero reticulado biocompatible resultante puede controlarse por el peso molecular total del agente de reticulación y el polímero funcional y el número de grupos funcionales disponibles por molécula. Un menor peso molecular entre reticulaciones, tal como 600 Da, puede dar lugar a una mayor densidad de reticulación al comparar con un mayor peso molecular tal como 10.000 Da. Pueden ser útiles polímeros funcionales con mayores pesos moleculares, en realizaciones que tienen un peso molecular mayor que aproximadamente 3000 Da, para obtener geles elásticos.

55 La densidad de reticulación puede controlarse también por el porcentaje de sólidos totales del agente de reticulación y las soluciones de polímero funcional. Aumentar el número de grupos reactivos aumenta el número de reticulaciones degradables en el hidrogel resultante. Aumentar el porcentaje de sólidos puede aumentar también la probabilidad de que un grupo electrófilo se combine con un grupo nucleófilo antes de la inactivación por hidrólisis. Otro procedimiento adicional para controlar la densidad de reticulación es ajustar la estequiometría de grupos

nucleófilos a grupos electrófilos. Una proporción de uno a uno puede dar lugar a una mayor densidad de reticulación.

5 Cuando se usan proteínas para formar el polímero, el hidrogel reticulado resultante puede ser un hidrogel semisintético cuya degradación depende del segmento degradable en el agente de reticulación así como de la degradación de la proteína, por ejemplo, albúmina, por enzimas. En ausencia de enzimas degradables, el polímero
 10 reticulado puede degradarse únicamente por hidrólisis del segmento biodegradable. Si se usa poliglicolato como segmento biodegradable, el polímero reticulado puede degradarse durante un período de tiempo de aproximadamente 1 día a aproximadamente 30 días, dependiendo de la densidad de reticulación de la red. De igual modo, una red reticulada basada en policaprolactona puede degradarse durante un período de tiempo de aproximadamente 1 mes a aproximadamente 8 meses. El tiempo de degradación puede variar de acuerdo con el tipo de segmento degradable usado, en el siguiente orden:

poliglicolato < polilactato < carbonato de politrimetileno < policaprolactona.

Así, es posible construir un hidrogel con un perfil de degradación deseado, desde unos pocos días a meses, usando un segmento degradable apropiado. La velocidad de degradación también puede variar por el anhídrido elegido para crear el enlace degradable para un éster sencillo, en el siguiente orden:

15 succinato < glutarato < glutarato de metilo.

El carácter hidrófobo generado por bloques biodegradables tales como bloques de oligohidroxiácido o el carácter hidrófobo de bloques PPO en polímeros PLURONIC o TETRONIC puede ser de ayuda para disolver pequeñas moléculas de fármaco orgánicas. Otras propiedades que pueden verse afectadas por la incorporación de bloques biodegradables o hidrófobos incluyen: absorción de agua, propiedades mecánicas y termosensibilidad.

20 En realizaciones, el polímero reticulado resultante puede incluir al menos un enlace éster entre las regiones de agente de reticulación y las regiones de polímero funcional, en realizaciones de aproximadamente 1 enlace éster a aproximadamente 20 enlaces éster entre las regiones de agente de reticulación y las regiones de polímero funcional, en otras realizaciones de aproximadamente 3 enlaces éster a aproximadamente 12 enlaces éster entre las regiones de agente de reticulación y las regiones de polímero funcional. Como se ha indicado antes, en realizaciones los
 25 enlaces pueden ser el producto de reacción de al menos un grupo electrófilo con al menos un grupo nucleófilo. En realizaciones estos enlaces pueden ser biodegradables y/o enzimáticamente degradables.

De acuerdo con la presente descripción, los polímeros reticulados pueden usarse como dispositivos de liberación de fármaco. Tal como se usa en la presente memoria, los términos "fármaco", "agente bioactivo" y "agente biológicamente activo", se usan de forma indistinta. Dependiendo de los polímeros y agentes de reticulación usados
 30 en la formación de las composiciones en la presente memoria, un fármaco puede estar simplemente incorporado en la matriz polimérica, sin unión a la matriz. De forma alternativa, o además de, un fármaco puede estar unido de forma covalente a la matriz polimérica mediante un enlace colgante o incorporado en la cadena principal de polímero durante la reacción de reticulación, bien por separado o como parte de cualquier precursor. El uso de múltiples medios para unión o incorporación de un fármaco a un polímero reticulado de la presente descripción puede permitir
 35 formar un dispositivo de liberación de fármaco que posea múltiples perfiles de liberación. Por ejemplo, un fármaco simplemente incorporado en una matriz polimérica, que no esté unido covalentemente a la misma, puede ser liberado desde dicha matriz más rápidamente que un fármaco unido covalentemente a la misma matriz. De igual modo, un fármaco unido a la matriz polimérica mediante un enlace colgante, es decir, que se proyecte desde la cadena principal del polímero reticulado, puede ser liberado más rápidamente que un fármaco que esté incorporado
 40 en la cadena principal del polímero reticulado.

En realizaciones, el perfil de liberación de fármaco de un fármaco desde las composiciones poliméricas reticuladas de la presente descripción puede determinarse de este modo por diferentes mecanismos, incluyendo la solubilidad en agua del fármaco, la hidrólisis del hidrogel y la pérdida de masa del hidrogel.

45 De acuerdo con la presente descripción, el polímero reticulado puede usarse para liberar el mismo fármaco, o uno diferente, en diferentes puntos en el tiempo después de la formación del polímero reticulado *in situ*. Por ejemplo, en algunas realizaciones, puede incorporarse un primer fármaco en la matriz formada por el polímero reticulado, con el otro fármaco unido covalentemente al polímero reticulado. Como se ha indicado antes, en algunas realizaciones el fármaco unido covalentemente al polímero reticulado puede estar unido por enlaces colgantes, incorporado en la cadena principal del polímero reticulado, o ambos. Así, para el mismo fármaco, pueden existir al menos dos perfiles de liberación diferentes desde el polímero reticulado: una liberación inicial de fármaco que no está unido, sino simplemente incorporado en la matriz polimérica formada por el polímero reticulado de la presente descripción (que, en realizaciones dependerá de la solubilidad en agua del fármaco); y una segunda liberación de fármaco que está unido covalentemente al polímero reticulado (que, en realizaciones dependerá de la hidrólisis del hidrogel y/o la pérdida de masa del hidrogel). Como se ha indicado antes, el enlace covalente de un fármaco al polímero reticulado
 50 puede ser por enlaces colgantes o por incorporación en la cadena principal del polímero.

En realizaciones, fármacos unidos por enlaces colgantes pueden tener múltiples perfiles de liberación. Un fármaco unido mediante un enlace degradable, por ejemplo, un éster en el polímero reticulado (que, en realizaciones, enlazará una amina en el fármaco) se liberará cuando se hidrolice el éster. Un fármaco unido mediante un enlace no

degradable, por ejemplo una amina en el polímero reticulado (que, en realizaciones, enlazará un éster tal como NHS en el fármaco) se liberará mediante pérdida de masa del polímero reticulado de la presente descripción.

5 En otras realizaciones, pueden existir al menos tres perfiles diferentes de liberación de fármaco desde el polímero reticulado: una liberación inicial de fármaco que no está unido, sino simplemente incorporado en la matriz polimérica formada por el polímero reticulado de la presente descripción; una segunda liberación de fármaco que está unido covalentemente al polímero reticulado mediante enlaces colgantes degradables; y una tercera liberación de fármaco que está unido covalentemente al polímero reticulado al estar incorporado en la cadena principal del polímero o está unido covalentemente al polímero reticulado mediante enlaces colgantes no degradables. En realizaciones, el primer perfil de liberación puede depender de la solubilidad en agua del fármaco, el segundo perfil de liberación puede depender de la hidrólisis del hidrogel, y el tercer perfil de liberación puede depender de la pérdida de masa del hidrogel.

15 En otras realizaciones adicionales, en lugar de liberarse únicamente un único fármaco desde el polímero reticulado en diferentes momentos, pueden liberarse varios fármacos desde el polímero reticulado de la presente descripción en diferentes momentos. Así, puede liberarse un primer fármaco simplemente incorporado en la matriz polimérica pero no unido a la misma, bien de forma inmediata o poco después de la formación del polímero reticulado *in situ*, mientras que puede liberarse después un segundo fármaco unido covalentemente al polímero reticulado mediante enlaces colgantes o incorporado en la cadena principal del polímero. De igual forma, cuando estén incluidos tres fármacos en el polímero reticulado de la presente descripción, puede liberarse un primer fármaco incorporado en la matriz polimérica pero no unido a la misma, bien de forma inmediata o poco después de la formación del polímero reticulado *in situ*; puede liberarse después por hidrólisis un segundo fármaco unido covalentemente al polímero reticulado mediante un enlace degradable tal como un enlace éster colgante o incorporado en la cadena principal del polímero; y puede liberarse finalmente un tercer fármaco unido covalentemente al polímero reticulado por un enlace colgante no degradable (tal como un enlace amina) o incorporado en la cadena principal de polímero.

25 Como se ha indicado antes, pueden liberarse combinaciones de fármacos desde composiciones de la presente descripción en diferentes momentos. Por ejemplo, puede liberarse más de un fármaco durante un primer perfil de liberación, un segundo perfil de liberación, un tercer perfil de liberación, y similares.

30 Ejemplos de fármacos adecuados que pueden liberarse por un polímero reticulado de la presente descripción incluyen, aunque sin quedar limitados a los mismos, agentes antimicrobianos, proteínas y preparaciones peptídicas, agentes antipiréticos, antiflogísticos y analgésicos, agentes antiinflamatorios, vasodilatadores, antihipertensores y antiarrítmicos, agentes hipotensores, antitusígenos, antitumorales, anestésicos locales, preparaciones hormonales, agentes antiasmáticos y antialérgicos, antihistamínicos, anticoagulantes, antiespasmódicos, mejoradores de la circulación cerebral y del metabolismo, agentes antidepresivos y ansiolíticos, preparaciones de vitamina D, agentes hipoglucemiantes, agentes antiulcerosos, hipnóticos, antibióticos, agentes antifúngicos, agentes sedantes, agentes broncodilatadores, agentes antivirales, agentes disúricos, glucosaminoglucanos, carbohidratos, ácidos nucleicos, compuestos inorgánicos y orgánicos biológicamente activos, combinaciones de los mismos, y similares. Agentes biológicamente activos específicos incluyen, aunque sin quedar limitados a los mismos, enzimas, agentes angiogénicos, agentes antiangiogénicos, factores de crecimiento, anticuerpos, neurotransmisores, fármacos psicoactivos, fármacos antineoplásicos, agentes antimicrobianos incluyendo antibióticos tales como rifampina, fármacos quimioterápicos, fármacos que afectan a órganos reproductores, genes, oligonucleótidos, combinaciones de los mismos y similares.

45 En realizaciones, estos agentes bioactivos pueden poseer también grupos funcionales capaces de reaccionar con el agente de reticulación, el polímero funcional o ambos. Cuando estos agentes biológicamente activos también contienen grupos funcionales, los grupos funcionales del agente bioactivo pueden reaccionar con los componentes de las composiciones de polímero reticulado de la presente descripción, quedando de este modo bien unidos a los mismos mediante un enlace colgante o incorporados en la cadena principal del polímero reticulado resultante.

50 Como se ha indicado antes, en realizaciones un primer fármaco puede tener un perfil de liberación, con un segundo y/o tercer fármaco opcional que tienen un perfil de liberación diferente. Ejemplos no limitantes de fármacos que pueden administrarse usando las composiciones de polímero reticulado de la presente descripción y los diferentes perfiles de liberación que pueden ser deseables para tales fármacos, en realizaciones, se resumen a continuación en la Tabla 1.

TABLA 1

0-3 días	0-30 días	0-90 días
Agentes hemostáticos	Analgésicos	Agentes antineoplásicos
Anestésicos tópicos	Antiinflamatorios	Agentes contra lesiones cicatriciales
Agentes antiadhesión	Agentes antiadhesión	proteínas: BMP, VGF, TGF-beta
Antibióticos	Antibióticos	

Así, en realizaciones, el tiempo de liberación de un primer agente puede ser de aproximadamente 0 días a aproximadamente 10 días, el tiempo de liberación de un segundo agente puede ser de aproximadamente 0 días a aproximadamente 30 días, y el tiempo de liberación de un tercer agente puede ser de aproximadamente 0 días a aproximadamente 180 días. En otras realizaciones, el tiempo de liberación de un primer agente puede ser de aproximadamente 2 días a aproximadamente 8 días, el tiempo de liberación de un segundo agente puede ser de aproximadamente 9 días a aproximadamente 29 días y el tiempo de liberación de un tercer agente puede ser de aproximadamente 30 días a aproximadamente 120 días.

Pueden usarse diversas combinaciones de los fármacos anteriores y diferentes perfiles de liberación. Así, dependiendo del estado patológico a tratar, puede seleccionarse el fármaco deseado, determinar la velocidad de liberación deseada de dicho fármaco y, seguidamente, incorporar el fármaco en un polímero reticulado de la presente descripción como se ha descrito antes mediante incorporación física o química, consiguiendo de este modo la velocidad deseada de liberación desde el polímero reticulado de la presente descripción. Por ejemplo, para la cicatrización de heridas, puede ser deseable tener un dispositivo de liberación de fármaco que incluya un polímero reticulado de la presente descripción que libere inicialmente un agente hemostático, un agente antiadhesión o combinaciones de los mismos, seguido de la liberación de un agente antiinflamatorio, seguido de la liberación de un agente contra lesiones cicatriciales. Para cirugía cardíaca, puede ser deseable un dispositivo de liberación de fármaco que incluya un polímero reticulado de la presente descripción para liberar inicialmente un agente antiadhesión, seguido de una liberación a largo plazo de un agente antiarrítmico.

Además, el propio polímero reticulado, en realizaciones, posee propiedades antiadhesión que pueden usarse en combinación con otros fármacos como se ha descrito antes. Así, en realizaciones, el propio polímero reticulado puede usarse como agente antiadhesión, un adhesivo, o un sellante, con otros fármacos incorporados en el mismo o unidos al mismo para otras indicaciones.

En realizaciones, también pueden combinarse agentes de imaginología tales como yodo o sulfato de bario, o flúor, con las composiciones de la presente descripción para permitir la visualización del polímero en el momento de la aplicación o después del uso mediante el uso de equipo de imaginología, incluyendo equipos de rayos X, IRM y de exploración TAC. Otros agentes de imaginología que pueden incluirse están dentro de la competencia de los expertos en la técnica e incluyen, aunque sin quedar limitados a los mismos, sustratos adecuados para su uso en dispositivos médicos implantables, tales como colorantes FD&C 3 y 6, eosina, azul de metileno, verde indocianina o colorantes de color encontrados normalmente en suturas quirúrgicas sintéticas. Colores adecuados incluyen verde y/o azul debido a que tales colores tienen mejor visibilidad en presencia de sangre o un fondo de tejido color rosa o blanco.

Los agentes de imaginología pueden añadirse en pequeñas cantidades, en realizaciones en una concentración menor de aproximadamente 1 % peso/volumen, en otras realizaciones, menor de aproximadamente 0,01 % peso/volumen, y aun en otras realizaciones, menor de aproximadamente 0,001 % peso/volumen.

En realizaciones, los dispositivos de liberación de fármaco que incluyen polímeros reticulados biocompatibles pueden formarse "*in situ*" en un sitio quirúrgico en el cuerpo. En otras realizaciones, los componentes y fármacos pueden combinarse antes de la aplicación, produciéndose primero *ex vivo* la unión colgante de un fármaco o la incorporación de un fármaco a la cadena principal de un precursor, produciéndose el resto de incorporación de fármaco y formación de polímero *in situ*.

En uso, la composición reticulada para liberación de fármaco que se cita antes, la cantidad de polímero funcional, agente de reticulación y el agente bioactivo introducido en el hospedador pueden depender del fármaco particular y del estado patológico a tratar. La administración puede ser por cualquier medio conveniente tal como una jeringa, cánula, trocar, catéter y similares. En la presente memoria pueden usarse metodologías y dispositivos para llevar a cabo la gelificación *in situ*, desarrollados para otros sistemas de adhesivos o sellantes tales como cola de fibrina o aplicaciones de sellantes. En realizaciones, se pueden usar dispositivos especializados para aplicar las soluciones de precursor, tales como los descritos en las patentes de Estados Unidos números 4.874.368, 4.631.055, 4.735.616, 4.359.049, 4.978.336, 5.116.315, 4.902.281, 4.932.942 y la solicitud internacional número WO 91/09641.

Para preparar dispositivos de liberación de fármaco de la presente memoria, los agentes bioactivos descritos antes pueden mezclarse con los precursores poliméricos reticulables antes de la reticulación del polímero o durante la elaboración aséptica del polímero funcional, el agente de reticulación, o ambos. En realizaciones, polímeros funcionales preparados a partir de polímeros inertes como componentes PLURONIC, TETRONICS o TWEEN pueden ser adecuados en la liberación de fármacos hidrófobos de molécula pequeña. Como se ha descrito antes, el agente bioactivo puede estar simplemente incorporado físicamente en la matriz polimérica resultante, unido covalentemente a la misma, o ambos.

En realizaciones, el agente o agentes activos pueden estar presentes también en una fase separada cuando se hacen reaccionar un agente de reticulación y polímeros funcionales reticulables para producir una red de polímero reticulado o gel. Esta separación de fases puede evitar la participación de la sustancia bioactiva en la reacción de reticulación química tal como la reacción entre ésteres NHS y grupos amina, que puede ser deseable en algunas realizaciones. La fase separada también puede ayudar a modular la cinética de liberación del agente activo desde el

material reticulado o gel, donde la "fase separada" podría ser un aceite (emulsión de aceite en agua), vehículo biodegradable y similares. Vehículos biodegradables en los que el agente activo puede estar presente incluyen: vehículos de encapsulación tales como micropartículas, microesferas, microperlas, micropellas y similares, en los que el agente activo está encapsulado en un polímero bioerosionable o biodegradable tal como polímeros y copolímeros de: poli(anhídrido)s, poli(hidroxiácido)s, poli(lactona)s, poli(carbonato de trimetileno), poli(ácido glicólico), poli(ácido láctico), poli(ácido glicólico)-co-poli(ácido glicólico), poli(ortocarbonato), poli(caprolactona), redes de hidrogel biodegradable reticulado como colas de fibrina o sellantes de fibrina, moléculas para retener y atrapar, como ciclodextrina, tamices moleculares y similares. Las microesferas preparadas a partir de polímeros y copolímeros de poli(lactona) y poli(hidroxiácido)s pueden ser útiles como vehículos de encapsulación biodegradables.

En realizaciones, el polímero funcional junto con el agente bioactivo, con o sin un vehículo de encapsulación, pueden administrarse al hospedador junto con una cantidad equivalente de agente de reticulación y tampones acuosos. La reacción química entre el agente de reticulación y la solución de polímero funcional tiene lugar fácilmente para formar un gel reticulado y actúa como depósito para liberar el agente activo al paciente. Como se ha indicado antes, en otras realizaciones, el agente bioactivo puede quedar enlazado al polímero mediante un enlace colgante o, en otras realizaciones, incorporado en la cadena principal de polímero durante la reticulación. Tales procedimientos de liberación de fármaco pueden ser útiles tanto en administración sistémica como local de un agente activo.

Pueden obtenerse velocidades controladas de liberación de fármaco con el sistema de la presente descripción mediante la unión covalente degradable de moléculas bioactivas a la red de hidrogel reticulado. La naturaleza de la unión covalente puede controlarse para permitir el control de la velocidad de liberación desde horas a semanas, o más. Usando un material compuesto preparado a partir de enlaces con una gama de tiempos de hidrólisis, puede prolongarse un perfil de liberación controlada durante períodos más largos.

Se apreciará que algunas de las características y funciones descritas antes y otras, o alternativas a las mismas, pueden combinarse de forma deseable con muchos otros sistemas o aplicaciones. Además, algunas alternativas, modificaciones, variaciones o mejoras de las mismas no previstas o no anticipadas podrán prepararse subsiguientemente por los expertos en la técnica, las cuales también se pretende que estén abarcadas por las siguientes reivindicaciones. A no ser que se indique de forma específica en una reivindicación, no se sobreentenderán o deducirán de la memoria descriptiva o cualquier otra reivindicación etapas o componentes de reivindicaciones en lo que se refiere a un orden particular, número, posición, tamaño, forma, ángulo, color o material.

REIVINDICACIONES

1. Un dispositivo de liberación de fármaco, que comprende:
un hidrogel polimérico reticulado biocompatible, que comprende una cadena principal; y
al menos un fármaco incorporado en el hidrogel,
- 5 en el que el dispositivo de liberación de fármaco comprende al menos tres perfiles de liberación de fármaco,
en el que el al menos un fármaco que tiene el primer perfil de liberación de fármaco que corresponde a un tiempo de liberación de 0 días a 10 días está incorporado en el hidrogel polimérico reticulado sin unión,
en el que el al menos un fármaco que tiene dicho segundo perfil de liberación de fármaco que corresponde a un
10 tiempo de liberación de 0 días a 30 días está incorporado en el hidrogel polimérico reticulado por unión covalente mediante enlaces colgantes degradables, y
en el que el al menos un fármaco que tiene dicho tercer perfil de liberación de fármaco que corresponde a una liberación de fármaco de 0 días a 180 días está incorporado en el hidrogel polimérico reticulado mediante incorporación en la cadena principal o por unión covalente al polímero reticulado mediante enlaces colgantes no degradables.
- 15 2. El dispositivo de liberación de fármaco de la reivindicación 1, en el que el hidrogel comprende:
al menos una región de agente de reticulación biocompatible que comprende una molécula de agente de reticulación sintético reticulado con un peso molecular antes de reticular menor de 2000; y
al menos una región de polímero funcional biocompatible que comprende una molécula de polímero sintético reticulado con un peso molecular antes de reticular mayor que aproximadamente 7 veces el peso molecular de la
20 molécula de agente de reticulación antes de reticular,
en el que el polímero reticulado biocompatible comprende al menos tres enlaces entre la región de agente de reticulación y la región de polímero funcional, y los enlaces son un producto de reacción de al menos un grupo funcional electrófilo con al menos un grupo funcional nucleófilo que reacciona para formar el hidrogel.
- 25 3. El dispositivo de liberación de fármaco de la reivindicación 2, en el que la región de agente de reticulación biocompatible del hidrogel tiene una solubilidad de al menos 1 g/100 ml en una solución acuosa.
4. El dispositivo de liberación de fármaco de la reivindicación 2 o 3, en el que al menos uno de los enlaces entre el agente de reticulación y la región de polímero funcional del hidrogel es biodegradable.
5. El dispositivo de liberación de fármaco de una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que el hidrogel comprende un material biocompatible reticulado que comprende:
- 30 un agente de reticulación que tiene una solubilidad en agua de al menos aproximadamente 1 gramo por 100 mililitros y un peso molecular de 100 a 2000; y un polímero sintético soluble en agua unido al agente de reticulación por uniones covalentes, teniendo el polímero sintético un peso molecular de al menos 7 veces el peso molecular del agente de reticulación,
en el que las uniones covalentes son un producto de reacción de al menos un electrófilo y al menos un nucleófilo.
- 35 6. El dispositivo de liberación de fármaco de la reivindicación 5, en el que los electrófilos y nucleófilos hacen que el material biocompatible tenga un tiempo de gelificación menor de 2 minutos medido por una medida del tiempo de gelificación.
7. El dispositivo de liberación de fármaco de la reivindicación 5 o 6, en el que los electrófilos y nucleófilos hacen que el material biocompatible tenga un tiempo de gelificación menor de 4 segundos.
- 40 8. El dispositivo de liberación de fármaco de la reivindicación 5, 6 o 7, en el que el peso molecular del polímero sintético es de 12 veces a 35 veces mayor que el peso molecular del agente de reticulación.
9. El dispositivo de liberación de fármaco de la reivindicación 5, 6, 7 o 8, en el que el al menos un agente de reticulación está seleccionado del grupo que consiste en dilisina, trilisina y tetralisina.
- 45 10. El dispositivo de liberación de fármaco de una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que el al menos un fármaco está seleccionado del grupo que consiste en agentes antimicrobianos, proteínas, péptidos, agentes antipiréticos, agentes antiflogísticos, agentes analgésicos, agentes antiinflamatorios, vasodilatadores, agentes antihipertensores, agentes antiarrítmicos, agentes hipotensores, agentes antitusígenos, agentes antitumorales, anestésicos locales, preparaciones hormonales, agentes antiasmáticos, agentes antialérgicos, antihistamínicos, anticoagulantes, antiespasmódicos, mejoradores de la circulación cerebral, mejoradores del

- metabolismo, agentes antidepresivos, agentes ansiolíticos, preparaciones de vitamina D, agentes hipoglucemiantes, agentes antiulcerosos, hipnóticos, antibióticos, agentes antifúngicos, agentes sedantes, agentes broncodilatadores, agentes antivirales, agentes diuréticos, glucosaminoglicanos, carbohidratos, ácidos nucleicos, compuestos inorgánicos biológicamente activos, compuestos orgánicos biológicamente activos, enzimas, agentes angiogénicos, agentes antiangiogénicos, factores de crecimiento, anticuerpos, neurotransmisores, fármacos psicoactivos, fármacos antineoplásicos, fármacos quimioterápicos, fármacos que afectan a órganos reproductores, genes, oligonucleótidos y combinaciones de los mismos.
- 5
11. El dispositivo de liberación de fármaco de una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que el al menos un fármaco liberado del hidrogel durante los tres perfiles de liberación de fármaco es el mismo fármaco.
- 10
12. El dispositivo de liberación de fármaco de una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que el al menos un fármaco liberado del hidrogel durante los tres perfiles de liberación de fármaco comprende al menos dos fármacos diferentes.
- 15
13. El dispositivo de liberación de fármaco de una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que el al menos un fármaco liberado del hidrogel durante los tres perfiles de liberación de fármaco comprende tres fármacos diferentes.
- 20
14. El dispositivo de liberación de fármaco de la reivindicación 13, en el que un primer fármaco está seleccionado del grupo que consiste en agentes hemostáticos, anestésicos tópicos, agentes antiadhesión, antibióticos y combinaciones de los mismos; un segundo fármaco está seleccionado del grupo que consiste en analgésicos, antiinflamatorios, agentes antiadhesión, antibióticos y combinaciones de los mismos; y un tercer fármaco está seleccionado del grupo que consiste en agentes antineoplásicos, agentes contra lesiones cicatriciales, proteínas y combinaciones de los mismos.