



República Federativa do Brasil
Ministério da Economia
Instituto Nacional da Propriedade Industrial

(11) BR 112014031773-9 B1



(22) Data do Depósito: 27/06/2013

(45) Data de Concessão: 13/10/2020

(54) Título: COMPOSIÇÃO DE LIBERAÇÃO DE DROGAS BIODEGRADÁVEIS HIDROFÓBICAS

(51) Int.Cl.: A61K 47/34; A61K 31/445; A61K 31/565; A61K 31/57; A61K 38/13.

(30) Prioridade Unionista: 27/06/2012 US 61/665.192.

(73) Titular(es): MEDINCELL.

(72) Inventor(es): GEORGES GAUDRIAULT; CHRISTOPHE ROBERGE.

(86) Pedido PCT: PCT IB2013001547 de 27/06/2013

(87) Publicação PCT: WO 2014/001904 de 03/01/2014

(85) Data do Início da Fase Nacional: 18/12/2014

(57) Resumo: ENTREGA DE DROGAS BIODEGRADÁVEL PARA COMPOSIÇÕES HIDROFÓBICAS Composições de entrega de drogas biodegradável compreendendo um copolímero de tribloco contendo um poliéster e um polietileno glicol, e um copolímero díbloco contendo um poliéster e um polietileno glicol com tampa de extremidade, bem como pelo menos um princípio farmaceuticamente ativo ou princípio ativo hidrófobo, tal como o acetato de medroxiprogesterona, levonorgestrel, ciclosporina, progesterona ou bupivacaína são divulgadas.

**“COMPOSIÇÃO DE LIBERAÇÃO DE DROGAS
BIODEGRADÁVEIS HIDROFÓBICAS”**

CAMPO DA INVENÇÃO

[0001] A presente invenção refere-se a composições de liberação de fármacos biodegradáveis compreendendo um copolímero tri bloco contendo um poliéster, um polietileno glicol e um copolímero di bloco contendo um poliéster e um polietileno glicol com cobertura de extremidade, bem como um princípio ativo farmaceuticamente hidrófobo entre um dos quais está acetato de medroxiprogesterona, levonorgestrel, ciclosporina, progesterona ou bupivacaína. A proporção de copolímero tri bloco para copolímero di bloco nesta formulação é de 1: 3 a 1: 8 ou 1: 1 a 1: 9 ou 3: 2 a 1: 19, ou 2: 3, ou 4: 1 ou 2,3 a 4,1. Os métodos para produzir estas composições de fármacos biodegradáveis que utilizam solventes orgânicos são também revelados.

ESTADO DA TÉCNICA

[0002] A presente invenção para os sistemas de administração de drogas, tais como copolímeros de di bloco e tri bloco têm sido utilizados para liberar uma variedade de drogas e são geralmente formuladas para liberar drogas específicas se são drogas hidrófobas ou de drogas hidrofílicas. Dependendo da solubilidade do fármaco essas formulações de drogas diferentes em concentrações de polímero, tipos de polímeros utilizados, os pesos moleculares dos polímeros e solventes utilizados nas formulações.

[0003] Além disso, o tipo de ambiente em que o fármaco é administrado é uma consideração importante na formulação de um sistema de liberação de droga. Assim, não existem composições de distribuição de drogas que são preparadas utilizando polímeros sensíveis à temperatura, polímeros sensíveis à fase, polímeros sensíveis ao pH e polímeros fotossensíveis. Veja, por exemplo, K. Al-Tahami e J. Singh "Smart Polímeros para Sistemas de Distribuição de Base para Peptídeo e Proteínas," Patentes recentes sobre liberação de drogas e Formulação, 1: páginas: 65 - 71 Bentham Science Publishers, LTD. 2007.

[0004] Patente US N ° 6.592.899 descreve um oligômero de PLA / PLGA combinado com um copolímero em bloco para aumentar a solubilidade de um fármaco hidrofóbico num ambiente hidrófilo. Mais especificamente, esta composição de polímero tem um oligômero de poliéster com um peso molecular de entre 400 e 10.000 daltons e um copolímero em bloco do tipo AB biodegradável, tipo-ABA ou tipo BAB. A parte hidrofóbica A é um poliéster, enquanto que a parte hidrofílica B é um polietileno glicol com um peso molecular entre 2.400 e 4.999 daltons. Esta composição de polímero é solúvel num ambiente aquoso.

[0005] A Patente US 6, 541, 033 descreve uma composição farmacêutica de liberação sustentada baseada em hidrogéis biodegradáveis termossensíveis, consistindo de um copolímero em bloco de PLA ou PLGA e PEG, para a administração prolongada de agentes biologicamente ativos, tais como a leptina. A libertação prolongada é por um período de uma semana ou mais, e de preferência até um mês.

[0006] Os hidrogéis que contêm copolímeros tri bloco estão descritos na Patente US 6.350.812. Estes hidrogéis para reter o peso da água, pelo menos igual ao peso da água do copolímero e os hidrogéis macios.

[0007] A patente US 7.875.677 proporciona composições de formação de micelas compreendendo um fármaco hidrofóbico, um copolímero de bloco biocompatível, que possui uma proteína hidrófila compreendendo um óxido de polietileno e uma porção hidrofóbica tendo um poliéster e um polímero solúvel em água biocompatível, em que o polímero solúvel em água está presente numa quantidade suficiente para tornar a composição injetável para formação de micelas.

[0008] É bem conhecido na arte que as drogas solúveis em água ou fracamente hidrófobas frequentemente resultam numa absorção lenta da droga que leva a biodisponibilidade insuficiente e variável e toxicidade da mucosa gastrointestinal. Assim, a formulação de fármacos hidrofóbicos é um desafio bem conhecido nesta arte.

[0009] Nenhuma das patentes, nem a literatura acima citada descrevem-se composições de distribuição de drogas que são injetáveis, in situ formando e são biodegradáveis e se transformam em implantes sólidos, quando injetada no corpo e liberar os princípios ativos hidrófobos de vista farmacêutico. As composições de fármacos biodegradáveis da presente invenção compreendem os copolímeros de tri blocos e copolímeros di bloco formulados de tal modo que o copolímero de di bloco serve como um reservatório, enquanto o copolímero tri bloco atua como uma estrutura nas formulações e aumenta o tempo de vida do copolímero di bloco. Além disso, as composições de liberação de fármacos biodegradáveis da presente invenção podem ser formulações de longa ação, que reduzem a liberação violenta inicial da droga e modulam a taxa de liberação do fármaco ou fármaco hidrofóbico ao longo do tempo. Este fenômeno é ilustrado no achatamento das curvas de liberação da droga.

SUMÁRIO DA INVENÇÃO

[0010] A presente invenção proporciona uma composição de liberação de drogas biodegradável compreendendo: (a) um copolímero tri bloco biodegradável tendo a fórmula:



em que A é um poliéster e B é o polietileno glicol e v, w e x são o número de unidades de repetição variando de 4 a 1090 ou de 6 a 1090 e v = x ou v ≠ x; (B) um

copolímero di bloco biodegradável tendo a fórmula:



em que A é um poliéster e C é um polietileno glicol com cobertura de extremidade e y e z são o número de unidades de repetição variando de 7 a 371 ou de 3 a 237, em que a proporção do copolímero tri bloco biodegradável de (a) e a copolímero di bloco biodegradável CA de (b) é de 1: 3 a 1: 8 ou 1: 1 a 1: 3 ou 19: 2 a 1: 19, na referida composição de fármaco biodegradável; e (c) pelo menos um princípio farmaceuticamente ativo.

[0011] A presente invenção proporciona uma composição de liberação de drogas biodegradável compreendendo: (a) um copolímero tri bloco biodegradável tendo as formulas:

$A_v - B_w - A_x$

em que A é um poliéster e B é o polietileno glicol e v, w e x são o número de unidades de repetição variando de 4 a 1090 ou de 6 a 1090 e v = x ou v ≠ x; (B) um copolímero di bloco biodegradável tendo a fórmula:

$C_y - A_z$

em que A é um poliéster e C é um polietileno glicol com cobertura de extremidade e y e z são o número de unidades de repetição variando de 7 a 371 ou de 3 a 237, em que a proporção do copolímero tri bloco biodegradável de (a) e um copolímero di bloco biodegradável CA e (b) é de 1: 3 a 1: 8 ou 1: 1 a 1: 3 ou 19: 2 a 1: 19, ou 2: 3, ou 4: 1 ou 2,3 a 4,1 em que a referida composição de droga biodegradáveis; e (c) pelo menos um princípio farmaceuticamente ativo.

[0012] A presente invenção proporciona uma composição de liberação de drogas biodegradável compreendendo: (a) um copolímero tri bloco biodegradável tendo a fórmula:

$A_v - B_w - A_x$

em que A é um poliéster e B é o polietileno glicol e v, w e x são o número de unidades de repetição variando de 4 a 1090 ou de 6 a 1090 e v = x ou v ≠ x; (B) um copolímero di bloco biodegradável tendo a fórmula:

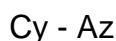
$C_y - A_z$

em que A é um poliéster e C é um polietileno glicol com cobertura de extremidade e y e z são o número de unidades de repetição variando de 7 a 371 ou de 3 a 237, em que a proporção do copolímero tri bloco biodegradável de (a) e a Copolímero di bloco biodegradável CA e (b) é de 1: 3 a 1: 8 ou 1: 1 a 1: 3 ou 19: 2 a 1: 19, ou 2: 3, ou 4: 1 ou 2,3 a 4,1 em que a referida composição de droga biodegradável; e (c) pelo menos um princípio farmaceuticamente ativo hidrófobo.

[0013] A presente invenção proporciona uma composição de liberação de drogas biodegradável compreendendo: (a) um copolímero tri bloco biodegradável tendo a fórmula:



em que A é um poliéster e B é o polietileno glicol e v, w e x são o número de unidades de repetição variando de 4 a 1090 ou de 6 a 1090e v = x ou v ≠ x; (B) um copolímero di bloco biodegradável tendo a fórmula:

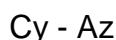


em que A é um poliéster e C é um polietileno glicol com cobertura de extremidade e y e z são o número de unidades de repetição variando de 7 a 371 ou de 3 a 237, em que a proporção do copolímero tri bloco biodegradável de (a) e a Copolímero di bloco biodegradável CA é (b) é de 1: 3 a 1: 8 ou 1: 1 a 1: 3 ou 19: 2 a 1: 19, ou 2: 3, ou 4: 1 ou 2,3 a 4,1 em que a referida composição de droga biodegradáveis; e (c) pelo menos um princípio farmaceuticamente ativo hidrófobo um dos quais é o acetato de medroxiprogesterona, levonorgestrel, ciclosporina, progesterona ou bupivacaína.

[0014] A presente invenção proporciona uma composição de liberação de drogas biodegradável compreendendo: (a) um copolímero tri bloco biodegradável tendo a fórmula:



em que A é um poliéster e B é o polietileno glicol e v, w e x são o número de unidades de repetição variando de 6 a 1090 ou de 4 a 1090, v e x sendo as unidades de éster de repetição e w sendo unidades de repetição de óxido de etileno e v = x ou v ≠ x; (b) um copolímero di bloco biodegradável tendo a fórmula:



em que A é um poliéster e C é um polietileno glicol com cobertura de extremidade e y e z são o número de unidades de repetição

variando de 7 a 371 ou de 3 a 237, y é o número de unidades de repetição de óxido de etileno e z o número de éster de unidades de repetição, em que a proporção do copolímero tri bloco biodegradáveis de (a) e o copolímero de di bloco CA biodegradável de (b) é de 1: 3 a 1: 8 ou 1: 1 a 1: 3 ou 19: 2 a 1: 19 na referida composição do fármaco biodegradável; e (c) pelo menos um princípio farmaceuticamente ativo.

[0015] A presente invenção proporciona uma composição de liberação de drogas biodegradável compreendendo: (a) um copolímero tri bloco biodegradável tendo a fórmula:

$A_v - B_w - A_x$

em que A é um poliéster e B é o polietileno glicol e v, w e x são o número de unidades de repetição variando de 6 a 1090 ou de 4 a 1090, v e x sendo unidades repetidas de éster e w sendo unidades de repetição de óxido de etileno e $v = x$ ou $v \neq x$; (B) um copolímero di bloco biodegradável tendo a fórmula:

$C_y - A_z$

em que A é um poliéster e C é um polietileno glicol com cobertura de extremidade e y e z são o número de unidades de repetição variando de 7 a 371 ou de 3 a 237, y é o número de unidades de repetição de óxido de etileno e z o número de éster de unidades de repetição, em que a proporção do copolímero tri bloco biodegradável de (a) e o copolímero de di bloco biodegradável CA e (b) é de 1: 3 a 1: 8 ou 1: 1: 19 ou 3: 2 a 1: 19 ou 2: 3 ou 4: 1 ou 2,3 a 4,1, em que a referida composição de droga biodegradável; e (c) pelo menos um princípio farmaceuticamente ativo.

[0016] A presente invenção proporciona uma composição de liberação de drogas biodegradável compreendendo: (a) um copolímero tri bloco biodegradável tendo a fórmula:

$A_v - B_w - A_x$

em que A é um poliéster e B é o polietileno glicol e v, w e x são o número de unidades de repetição variando de 6 a 1090 ou de 4 a 1090,

v e x sendo unidades repetidas de éster e w são unidades de repetição de óxido de etileno e v = x ou v ≠ x; (B) um copolímero tri bloco biodegradável tendo a fórmula: em que A é um poliéster e C é um polietileno glicol com cobertura de extremidade e y e z são o número de unidades de repetição variando de 7 a 371 ou de 3 a 237, y é o número de unidades de repetição de óxido de etileno e z o número de unidades de repetição de éster, em que a proporção do copolímero tri bloco biodegradável de (a) e o copolímero de di bloco biodegradável CA de (b) é de 1: 3 a 1: 8 ou 1: 1 a 1: 19 ou 3: 2 a 1: 19, ou 2: 3, ou 4: 1 ou de 2,3 a 4,1, em que a referida composição de droga biodegradável; e (c) pelo menos um princípio farmaceuticamente ativo hidrófobo.

[0017] A presente invenção proporciona uma composição de liberação de drogas biodegradável compreendendo: (a) um copolímero tri bloco biodegradável tendo a fórmula:

Av – Bw - Ax

em que A é um poliéster e B é o polietileno glicol e v, w e x são o número de unidades de repetição variando de 4 a 090 ou 6 para 1090, v e x sendo repetidas unidades de éster e w sendo unidades de repetição de óxido de etileno e v = x ou v ≠ x; (B) um copolímero di bloco biodegradável tendo a fórmula:

Cy - Az

em que A é um poliéster e C é um polietileno glicol com cobertura de extremidade e y e z são o número de unidades de repetição variando de 7 a 371 ou de 3 a 237, y é o número de unidades de repetição de óxido de etileno e z o número de éster de unidades de repetição, em que a proporção do copolímero tri bloco biodegradável de (a) e o copolímero de di bloco biodegradável CA de (b) é de 1: 3 a 1: 8 ou 1: 1 a 1: 3 ou 19: 2 até 1: 19 ou 2 : 3 ou 4: 1 ou de 2,3 a 4,1, em que a referida composição de droga biodegradável; e (c) pelo menos um princípio farmaceuticamente ativo hidrófobo um dos quais é o acetato de medroxiprogesterona, levonorgestrel, ciclosporina, progesterona ou bupivacaína.

[0018] Uma composição compreendendo a liberação de drogas biodegradável: (a) um copolímero tri bloco biodegradável tendo a fórmula:

PLAv - PEGw - PLAx

em que v, w e x são o número de unidades de repetição variando de 4 a 1090 ou de 6 a 1090e v = x ou v ≠ x; (B) um copolímero di bloco biodegradável tendo a fórmula:

PEGy - PLA_z

em que y e z são o número de unidades de repetição variando de 7 a 371 ou de 3 a 237, em que a proporção do copolímero tri bloco biodegradável de (a) e o copolímero di bloco biodegradável de (b) é de 1: 3 a 1: 8 ou 1: 1 a 1: 3 ou 19: 2 a 1: 19, em que a referida composição de drogas biodegradável e em que o PEG no final de di bloco é cobertura do; e (c) pelo menos um princípio farmaceuticamente ativo.

[0019] Uma composição compreendendo a liberação de drogas biodegradáveis: (a) um copolímero tri bloco biodegradável tendo a fórmula:

PLAv - PEGw - PLAx

em que v, w e x são o número de unidades de repetição variando de 4 a 1090 ou de 6 a 1090e v = x ou v ≠ x; (B) um copolímero di bloco biodegradável tendo a fórmula:

PEGy - PLA_z

em que y e z são o número de unidades de repetição variando de 7 a 371 ou de 3 a 237, em que a proporção do copolímero tri bloco biodegradável de (a) e o copolímero di bloco biodegradável de (b) é de 1: 3 a 1: 8 ou 1: 1 a 1: 3 ou 19: 2 a 1: 19, ou 2: 3, ou 4: 1 ou de 2,3 a 4,1, em que a referida composição de drogas biodegradável e em que o PEG no di bloco é de final de cobertura e (c) pelo menos um princípio farmaceuticamente ativo.

[0020] Uma composição compreendendo a liberação de drogas biodegradável: (a) um copolímero tri bloco biodegradável tendo a fórmula:

PLAv – PEGw - PLAx

em que v, w e x são o número de unidades de repetição variando de 4 a 1090 ou de 6 a 1090e v = x ou v ≠ x; (B) um copolímero di bloco biodegradável tendo a fórmula:

PEGy - PLA_z

em que y e z são o número de unidades de repetição variando de 7 a 371 ou de 3 a 237, em que a proporção do copolímero tri bloco biodegradável de (a) e o copolímero di bloco biodegradável de (b) é de 1: 3 a 1: 8 ou 1: 1 a 1: 3 ou 19: 2 a 1: 19, ou 2: 3, ou 4: 1 ou de 2,3 a 4,1, em que a referida composição de drogas biodegradável e em que o PEG no di bloco é de final de cobertura; e (c) pelo menos um princípio farmaceuticamente ativo hidrófobo.

[0021] Uma composição compreendendo a liberação de drogas biodegradáveis: (a) um copolímero tri bloco biodegradável tendo a fórmula:

PLAv - PEGw – PLAx

em que v, w e x são o número de unidades de repetição variando de 4 a 1090 ou de 6 a 1090e v = x ou v ≠ x; (B) um copolímero di bloco biodegradável tendo a fórmula:

PEGy - PLA_z

em que y e z são o número de unidades de repetição variando de 7 a 371 ou de 3 a 237, em que a proporção do copolímero tri bloco biodegradável de (a) e o copolímero di bloco biodegradável de (b) é 1: 3 a 1: 8 ou 1: 1 a 1: 3 ou 19: 2 a 1: 19, ou 2: 3, ou 4: 1 ou de 2,3 a 4,1, em que a referida composição de drogas biodegradável e em que o PEG no di bloco é de cobertura final; e (c) pelo menos um princípio farmaceuticamente ativo

hidrófobo um dos quais é o acetato de medroxiprogesterona, levonorgestrel, ciclosporina, progesterona ou bupivacaína.

[0022] Uma composição compreendendo a liberação de drogas biodegradável: (a) um copolímero tri bloco biodegradável tendo a fórmula:

PLAv - PEGw - PLAx

em que v, w e x são o número de unidades de repetição variando de 6 a 1090 ou de 4 a 1090 v e x sendo as unidades de éster de repetição e w são unidades de repetição de óxido de etileno e x = v ou v ≠ x; (B) um copolímero di bloco biodegradável tendo a fórmula:

PEGy - PLA_z

em que y e z são o número de unidades de repetição variando de 7 a 371 ou de 3 a 237, em que a proporção do copolímero tri bloco biodegradável de (a) e o copolímero di bloco biodegradável de (b) é de 1: 3 a 1: 8 ou 1: 1 a 1: 3 ou 19: 2 a 1: 19, em que a referida composição de drogas biodegradável e em que o PEG no final de cobertura di bloco; e (c) pelo menos um princípio ativo farmacêutico.

[0023] Uma composição compreendendo a liberação de drogas biodegradável: (a) um copolímero tri bloco biodegradável tendo a fórmula:

PLAv - PEGw - PLAx

em que v, w e x são o número de unidades de repetição variando de 6 a 1090 ou de 4 a 1090 v e x sendo as unidades de éster de repetição e w sendo unidades de repetição de óxido de etileno e x = v ou v ≠ x; (B) um copolímero di bloco biodegradável tendo a fórmula:

PEG y – PLA z

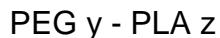
em que y e z são o número de unidades de repetição variando de 7 a 371 ou de 3 a 237, em que a proporção do copolímero tri bloco biodegradável de (a) e o copolímero de di bloco biodegradável de (b) é de 1: 3 a 1: 8 ou 1: 1 a 1: 19 ou 3: 2 a 1: 9, ou 2: 3, ou 4: 1, em que a referida

composição de drogas biodegradável e em que o PEG no di bloco é de cobertura final; e (c) pelo menos um princípio ativo farmacêutica.

[0024] Uma composição compreendendo a liberação de drogas biodegradável: (a) um copolímero tri bloco biodegradável tendo a fórmula:



em que v, w e x são o número de unidades de repetição variando de 6 a 1090 ou de 4 a 1090 v e x sendo as unidades de éster de repetição e w são unidades de repetição de óxido de etileno e x = v ou v ≠ x; (B) um copolímero di bloco biodegradável tendo a fórmula:

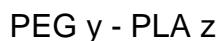


em que y e z são o número de unidades de repetição variando de 7 a 371 ou de 3 a 237, em que a proporção do copolímero tri bloco biodegradável de (a) e o copolímero di bloco biodegradável de (b) é de 1: 3 a 1: 8 ou 1: 1 a 1: 19 ou 3: 2 a 1: 19, ou 2: 3, ou 4: 1 ou de 2,3 a 4,1, em que a referida composição de drogas biodegradável e em que o PEG no di bloco é de cobertura de extremidade; e (c) pelo menos um princípio ativo farmacêutico hidrofóbico.

[0025] Uma composição de liberação de drogas biodegradável compreendendo: (a) um copolímero tri bloco biodegradável tendo a fórmula:



em que v, w e x são o número de unidades de repetição variando de 6 a 1090 ou de 4 a 1090, v e x sendo as unidades de éster de repetição e w são unidades de repetição de óxido de etileno e x = v ou v ≠ x; (B) um copolímero di bloco biodegradável tendo a fórmula:



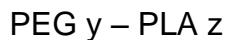
em que y e z são o número de unidades de repetição variando de 7 a 371 ou de 3 a 237, em que a proporção do copolímero tri bloco biodegradável de (a) e o copolímero di bloco biodegradável de (b) é de 1: 3 a 1:

8 ou 1: 1 a 1: 19 ou 3: 2 a 1: 19, ou 2: 3, ou 4: 1 ou de 2,3 a 4,1, em que a referida composição de drogas biodegradável e em que o PEG no di bloco é de cobertura de extremidade; e (c) pelo menos um princípio farmaceuticamente ativo hidrófobo um dos quais é o acetato de medroxiprogesterona, levonorgestrel, ciclosporina, progesterona ou bupivacaína.

[0026] Em ainda outro aspecto, uma composição de liberação de drogas biodegradável é fornecido, o qual compreende: (a) um copolímero tri bloco biodegradável presente numa quantidade de 3% para 45% (peso % / peso %) do total da composição possuindo a fórmula:



em que v, w e x são o número de unidades de repetição variando de 4 a 1090 ou de 6 a 1090 e $v = x$ ou $v \neq x$; (B) um copolímero di bloco biodegradável presente numa quantidade de 8,0% a 50% (peso % / peso %) do total da composição possuindo a fórmula:



em que y e z são o número de unidades de repetição variando de 7 a 371 ou de 3 a 237, em que a proporção do copolímero tri bloco biodegradável de (a) e o copolímero di bloco biodegradável de (b) é de 1: 3 a 1: 8 ou 1: 1 a 1: 19 ou 3: 2 a 1: 19, em que a referida composição de drogas biodegradável e em que o PEG no final di bloco é coberto e (c) pelo menos um princípio ativo farmacêutico está presente numa quantidade de 1% a 20% (peso % / peso %) do total da composição ou do princípio ativo, pelo menos um veículo farmaceuticamente está presente numa quantidade de 1 a 200 mg / mL.

[0027] Em ainda outro aspecto, uma composição de liberação de drogas biodegradável é fornecido, o qual compreende: (a) um copolímero tri bloco biodegradável presente numa quantidade de 3% para 45% (peso % / peso %) ou de 2% a 45% (w% / w %) ou 1,2% a 30% (peso % / peso %) do total da composição possuindo a fórmula:



em que v, w e x são o número de unidades de repetição variando de 4 a 1090 ou de 6 a 1090 e v = x ou v ≠ x; (B) um copolímero di bloco biodegradável presente numa quantidade de 8,0% a 50% (peso % / peso %) ou 1% a 28% (peso % / peso %) do total da composição possuindo a fórmula:

PEG y – PLA z

em que y e z são o número de unidades de repetição variando de 7 a 371 ou de 3 a 237, em que a proporção do copolímero tri bloco biodegradável de (a) e o copolímero di bloco biodegradável de (b) é de 1: 3 a 1: 8 ou 1: 1 a 1: 19 ou 3: 2 a 1: 19, ou 2: 3, ou 4: 1 ou de 2,3 a 4,1, em que a referida composição de drogas biodegradável e em que o PEG no final di bloco é tapado e (c) pelo menos um princípio farmaceuticamente ativo está presente numa quantidade de 1% a 20% (peso % / peso %) do total da composição ou do princípio ativo, pelo menos um veículo farmaceuticamente está presente numa quantidade de 1 a 200 mg / ml.

[0028] Em ainda outro aspecto, uma composição de liberação de drogas biodegradável é fornecida, o qual compreende: (a) um copolímero tri bloco biodegradável presente numa quantidade de 3,0% a 45% (peso % / peso %) ou de 2% a 45% (peso % / peso %) ou 1,2% a 30% (peso % / peso %) do total da composição possuindo a fórmula:

PLA v - PEG w - PLA x

em que v, w e x são o número de unidades de repetição variando de 4 a 1090 ou de 6 a 1090 e v = x ou v ≠ x; (B) um copolímero di bloco biodegradável presente numa quantidade de 8,0% a 50% (peso % / peso %) ou 1% a 28% (peso % / peso %) do total da composição possuindo a fórmula:

PEG y - PLA z

em que y e z são o número de unidades de repetição variando de 7 a 371 ou de 3 a 237, em que a proporção do copolímero tri bloco biodegradável de (a) e o copolímero di bloco biodegradável de (b) é de 1: 3 a 1:

8 ou 1: 1 a 1: 19 ou 3: 2 a 1: 19, ou 2: 3, ou 4: 1, em que a referida composição de drogas biodegradável e em que o PEG no di bloco é extremidade coberturada e (c) pelo menos um princípio ativo hidrófobo farmaceuticamente está presente numa quantidade de 1% a 20% (peso % / peso %) do total da composição ou do princípio ativo, pelo menos um veículo farmaceuticamente está presente numa quantidade de 1 a 200 mg / ml.

[0029] Em ainda outro aspecto, uma composição de liberação de drogas biodegradável é fornecida, o qual compreende: (a) um copolímero tri bloco biodegradável presente numa quantidade de 3,0% a 45% (peso % / peso %), ou 2,0% a 45% (peso % / peso %) ou 1,2% a 30% (peso % / peso %) do total da composição possuindo a fórmula:

PLA v - PEG w - PLA x

em que v, w e x são o número de unidades de repetição variando de 4 a 1090 ou de 6 a 1090 e v = x ou v ≠ x; (B) um copolímero di bloco biodegradável presente numa quantidade de 8,0% a 50% (peso % / peso %) ou 1% a 28% (peso % / peso %) do total da composição possuindo a fórmula:

PEG y - PLA z

em que y e z são o número de unidades de repetição variando de 7 a 371 ou de 3 a 237, em que a proporção do copolímero tri bloco biodegradável de (a) e o copolímero di bloco biodegradável de (b) é de 1: 3 a 1: 8 ou 3: 2 a 1: 19 ou 1: 1 a 1: 19 ou 3: 2, ou 4: 1 ou de 2,3 a 4,1, em que a referida composição de drogas biodegradável e em que o PEG no final di bloco é tapado e (c) pelo menos um princípio farmaceuticamente ativo hidrófobo um dos quais é o acetato de medroxiprogesterona, levonorgestrel, ciclosporina, progesterona ou bupivacaína. está presente numa quantidade de 10% a 40% (peso % / peso %) ou 1% a 40% (peso % / peso %) do total da composição ou do princípio ativo, pelo menos um veículo farmaceuticamente está presente numa quantidade de 1 a 200 mg / ml ou 0,1 a 200 mg / ml.

[0030] As composições de libertação de fármacos biodegradáveis da presente invenção podem ter um ácido láctico a relação molar de óxido de etileno na composição de entre 0,5 a 3,5 ou de 0,5 a 2,5 ou 0,5 a 22,3 para o copolímero tri bloco e entre 2 a 6 ou 0,8 a 13, para o copolímero di bloco.

[0031] Num outro aspecto, as composições de libertação de fármacos biodegradáveis da presente invenção podem ter um ácido láctico a relação molar de óxido de etileno na composição de entre 0,5 a 22,3 por o copolímero tri bloco e entre 0,8 a 13, pelo copolímero de di bloco.

[0032] Em ainda outro aspecto, as composições de libertação de fármacos biodegradáveis da presente invenção podem ter um ácido láctico a relação molar de óxido de etileno na composição de entre 0,5 a 2,5 para o copolímero tri bloco e entre 3 a 5, para o copolímero de di bloco.

[0033] Num aspecto, a composição de liberação de drogas biodegradável é um líquido injetável que quando ele é inserido no corpo de um animal ou planta torna-se um implante endurecido.

[0034] Em ainda outro aspecto, a composição de liberação de drogas biodegradável pode ser utilizado como uma formulação espacial tal que pode ser aplicada sobre ou dentro do corpo de um animal ou planta. Por exemplo, ele pode ser dispensado, durante a cirurgia para tratar uma ferida ou dentro de uma planta de tratamento de um vírus.

[0035] Em outro aspecto, a composição de droga biodegradáveis é preparada como pequenas partículas sólidas, que são colocadas diretamente sobre o local lesionado do corpo de um animal ou planta.

[0036] Em outro aspecto, a composição de droga é biodegradável sob a forma de uma haste de implante.

[0037] Um método para preparar a composição de liberação de drogas biodegradável da invenção, compreendendo o referido

método: (i) dissolver num solvente orgânico (a) um copolímero em bloco do tipo ABA biodegradável tendo a fórmula:

$$A v - B w - A x$$

em que A é um poliéster e B é o polietileno glicol e v, w e x são o número de unidades de repetição variando de 6 a 1090 ou de 4 a 1090 em que $v = v x$ ou $x \neq$; e (b) um copolímero di bloco biodegradável tendo a fórmula:

$$C y - A z$$

em que A é um poliéster e C é um polietileno glicol com cobertura de extremidade e y e z são o número de unidades de repetição variando de 7 a 371 ou de 3 a 237, numa razão de 1: 3 a 1: 8 ou 1: 1 a 1: 19 ou 3: 2 a 1: 19 (a) :(b) para formar uma mistura de polímeros; e (ii) adição de pelo menos um princípio farmaceuticamente ativo para a referida mistura de polímeros, é ainda um outro aspecto da invenção.

[0038] Um método para preparar a composição de liberação de drogas biodegradável da invenção, compreendendo o referido método: (i) dissolver num solvente orgânico (a) um copolímero em bloco do tipo ABA biodegradável tendo a fórmula:

$$A v - B w - A x$$

em que A é um poliéster e B é o polietileno glicol e v, w e x são o número de unidades de repetição variando de 6 a 1090 ou de 4 a 1090 em que $v = v x$ ou $x \neq$; e (b) um copolímero di bloco biodegradável tendo a fórmula:

$$C y - A z$$

em que A é um poliéster e C é um polietileno glicol com cobertura de extremidade e y e z são o número de unidades de repetição variando de 7 a 371 ou de 3 a 237, numa razão de 1: 3 a 1: 8 ou 1: 1 a 1: 19 ou 3: 2 a 1: 19, ou 2: 3, ou 4: 1 ou 2,3 a 4,1 (a) :(b) para formar uma mistura de polímeros; e (ii) adição de pelo menos um princípio farmaceuticamente ativo para a referida mistura de polímeros, é ainda um outro aspecto da invenção.

[0039] Um método para preparar a composição de liberação de drogas biodegradável da invenção, compreendendo o referido método: (i) dissolver num solvente orgânico (a) um copolímero em bloco do tipo ABA biodegradável tendo a fórmula:

$$A v - B w - A x$$

em que A é um poliéster e B é o polietileno glicol e v, w e x são o número de unidades de repetição variando de 6 a 1090 ou de 4 a 1090 em que $v = v x$ ou $x \neq$; e (b) um copolímero di bloco biodegradável tendo a fórmula:

$$C y - A z$$

em que A é um poliéster e C é um polietileno glicol com cobertura de extremidade e y e z são o número de unidades de repetição variando de 7 a 371 ou de 3 a 237, numa razão de 1: 3 a 1: 8 ou 1: 1 a 1: 19 ou 3,2 a 1: 19, ou 2: 3, ou 4: 1 ou 2,3 a 4,1 (a) :(b) para formar uma mistura de polímeros; e (ii) adição de princípio ativo hidrófobo, pelo menos, um veículo farmaceuticamente a referida mistura de polímeros, é ainda um outro aspecto da invenção.

[0040] Um método para preparar a composição de liberação de drogas biodegradável da invenção, compreendendo o referido método: (i) dissolver num solvente orgânico (a) um copolímero em bloco do tipo ABA biodegradável tendo a fórmula:

$$A v - B w - A x$$

em que A é um poliéster e B é o polietileno glicol e v, w e x são o número de unidades de repetição variando de 6 a 1090 ou de 4 a 1090 em que $v = v x$ ou $x \neq$; e (b) um copolímero di bloco biodegradável tendo a fórmula:

$$C y - A z$$

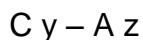
em que A é um poliéster e C é um polietileno glicol com cobertura de extremidade e y e z são o número de unidades de repetição variando de 7 a 371 ou de 3 a 237, numa razão de 1: 3 a 1: 8 ou 1: 1 a 1: 19 ou

3,2 a 1: 19, ou 2: 3, ou 4: 1 ou 2,3 a 4,1 (a): {b) para formar uma mistura de polímeros; e (ii) adição de pelo menos um princípio farmaceuticamente ativo hidrófobo um dos quais é o acetato de medroxiprogesterona, levonorgestrel, ciclosporina, progesterona ou bupivacaína a referida mistura de polímeros, é ainda um outro aspecto da invenção.

[0041] Ainda um outro aspecto da presente invenção proporciona um método para preparar a composição de liberação de drogas biodegradável da presente invenção, o referido método compreendendo: (i) dissolver num solvente orgânico (a) um copolímero em bloco do tipo ABA biodegradável tendo a fórmula:



em que A é um poliéster e B é o polietileno glicol e v, w e x são o número de unidades de repetição variando de 6 a 1090 ou de 4 a 1060 em que $v = v \times$ ou $x \neq$; e (b) um copolímero di bloco biodegradável tendo a fórmula:

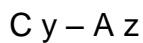


em que A é um poliéster e C é um polietileno glicol com cobertura de extremidade e y e z são o número de unidades de repetição variando de 7 a 371 ou de 3 a 237, numa razão de 1: 3 a 1: 8 ou 1: 1 a 1: 19 ou 3,2 a 1: 19 em (a) :(b) para formar uma mistura de polímeros; (ii) adição de pelo menos um princípio farmaceuticamente ativo para a referida mistura de polímero; e (iii) evaporação do referido solvente.

[0042] Ainda um outro aspecto da presente invenção proporciona um método para preparar a composição de liberação de drogas biodegradável da presente invenção, o referido método compreendendo: (i) dissolver num solvente orgânico (a) um copolímero em bloco do tipo ABA biodegradável tendo a fórmula:



em que A é um poliéster e B é o polietileno glicol e v, w e x são o número de unidades de repetição variando 6 a 1090 ou 4 a 1060 ou em que v = v x ou x ≠; e (b) um copolímero di bloco biodegradável tendo a fórmula:

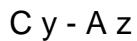


em que A é um poliéster e C é um polietileno glicol com cobertura de extremidade e y e z são o número de unidades de repetição variando de 7 a 371 ou de 3 a 237, numa razão de 1: 3 a 1: 8 ou 1: 1 a 1: 19 ou 3,2 a 1: 19, ou 2: 3, ou 4: 1 ou 2,3 a 4,1 em (a) :(b) para formar uma mistura de polímeros; (ii) adição de pelo menos um princípio farmaceuticamente ativo para a referida mistura de polímero; e (iii) evaporação do referido solvente.

[0043] Ainda um outro aspecto da presente invenção proporciona um método para preparar a composição de liberação de drogas biodegradável da presente invenção, o referido método compreendendo: (i) dissolver num solvente orgânico (a) um copolímero em bloco do tipo ABA biodegradável tendo a fórmula:



em que A é um poliéster e B é o polietileno glicol e v, w e x são o número de unidades de repetição variando de 6 a 1090 ou de 4 a 1060 em que v = x ou v ≠ x; e (b) um copolímero di bloco biodegradável tendo a fórmula:



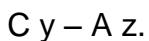
em que A é um poliéster e C é um polietileno glicol com cobertura de extremidade e y e z são o número de unidades de repetição variando de 7 a 371 ou de 3 a 237, numa razão de 1: 3 a 1: 8 ou 1: 1 a 1: 19 ou 3,2 a 1: 19, ou 2: 3, ou 4: 1 ou 2,3 a 4,1 em (a) :(b) para formar uma mistura de polímeros; (ii) adição de princípio ativo hidrófobo, pelo menos, um veículo farmaceuticamente à referida mistura de polímero; e (iii) evaporação do referido solvente.

[0044] Ainda um outro aspecto da presente invenção proporciona um método para preparar a composição de liberação de drogas

biodegradável da presente invenção, o referido método compreendendo: (i) dissolver num solvente orgânico (a) um copolímero em bloco do tipo ABA biodegradável tendo a fórmula:



em que A é um poliéster e B é o polietileno glicol e v, w e x são o número de unidades de repetição variando de 6 a 1090 ou de 4 a 1090 em que v = x ou v ≠ x, e (b) um copolímero di bloco biodegradável tendo o fórmula:

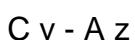


em que A é um poliéster e C é um polietileno glicol com cobertura de extremidade e y e z são o número de unidades de repetição variando de 7 a 371 ou de 3 a 237, numa razão de 1: 3 a 1: 8 ou 1: 1 a 1: 19 ou 3,2 a 1: 19, ou 2: 3, ou 4: 1 ou 2,3 a 4,1 em (a) :(b) para formar uma mistura de polímeros; (ii) adição de pelo menos um veículo farmaceuticamente hidrofóbico princípio ativo, um dos quais é o acetato de medroxiprogesterona, levonorgestrel, ciclosporina, progesterona ou bupivacaína a referida mistura de polímero; e (iii) evaporação do referido solvente.

[0045] Ainda um outro aspecto da presente invenção proporciona um método para preparar a composição de liberação de drogas biodegradável da presente invenção, o referido método compreendendo: (i) dissolver num solvente orgânico (a) um copolímero em bloco do tipo ABA biodegradável tendo a fórmula:



em que A é um poliéster e B é o polietileno glicol e v, w e x são o número de unidades de repetição variando de 6 a 1090ou de 4 a 1090, v e x sendo unidades repetidas de éster e w constituem unidades de óxido de etileno de repetição em que v = v x ou x ≠ ; e (b) um copolímero di bloco biodegradável tendo a fórmula:



em que A é um poliéster e C é um polietileno glicol com cobertura de extremidade e y e z são o número de unidades de repetição variando de 7 a 371 ou de 3 a 237, y é o número de unidades de repetição de óxido de etileno e z o número de éster de unidades de repetição, em uma proporção de 1: 3 a 1: 8 ou 1: 1 a 1: 19 ou 3,2 a 1: 19 (a): b) para formar uma mistura de polímeros; (ii) adição de pelo menos um princípio farmaceuticamente ativo para a referida mistura de polímero; e (iii) evaporação do referido solvente.

[0046] Ainda um outro aspecto da presente invenção proporciona um método para preparar a composição de liberação de drogas biodegradável da presente invenção, o referido método compreendendo: (i) dissolver num solvente orgânico (a) um copolímero em bloco do tipo ABA biodegradável tendo a fórmula:



em que A é um poliéster e B é o polietileno glicol e v, w e x são o número de unidades de repetição variando de 6 a 1090 ou de 4 a 1090, v e x sendo unidades repetidas de éster e sendo w unidades de repetição de óxido de etileno em que $v = x$ ou $v \neq x$; e (b) um copolímero di bloco biodegradável tendo a fórmula:



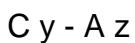
em que A é um poliéster e C é um polietileno glicol com cobertura de extremidade e y e z são o número de unidades de repetição variando de 7 a 371 ou de 3 a 237, y é o número de unidades de repetição de óxido de etileno e z o número de éster de unidades de repetição, em uma proporção de 1: 3 a 1: 8 ou 1: 1 a 1: 19 ou 3,2 a 1: 19, ou 2: 3, ou 4: 1 ou 2,3 a 4,1 (a): b) para formar uma mistura de polímeros ; (ii) adição de pelo menos um princípio farmaceuticamente ativo para a referida mistura de polímero; e (iii) evaporar o referido solvente.

[0047] Ainda um outro aspecto da presente invenção proporciona um método para preparar a composição de liberação de drogas

biodegradável da presente invenção, o referido método compreendendo: (i) dissolver num solvente orgânico (a) um copolímero em bloco do tipo ABA biodegradável tendo a fórmula:



em que A é um poliéster e B é polietileno glicol e v, w e x são o número de unidades de repetição variando de 6 a 1090 ou de 4 a 1090, v e x a unidades de éster e de repetição de óxido de etileno sendo w unidades de repetição em que $v = x$ ou $v \neq x$; e (b) um copolímero di bloco biodegradável tendo a fórmula:

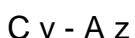


em que A é um poliéster e C é um polietileno glicol com cobertura de extremidade e y e z são o número de unidades de repetição variando de 7 a 371 ou de 3 a 237, y é o número de unidades de repetição de óxido de etileno e z o número de éster de unidades de repetição, em uma proporção de 1: 3 a 1: 8 ou 1: 1 a 1: 19 ou 3,2 a 1: 19, ou 2: 3, ou 4: 1 ou 2,3 a 4,1 (a); b) para formar uma mistura de polímeros ; (ii) adição de princípio ativo hidrófobo, pelo menos, um veículo farmaceuticamente à referida mistura de polímero; e (iii) evaporação do referido solvente.

[0048] Ainda um outro aspecto da presente invenção proporciona um método para preparar a composição de liberação de drogas biodegradável da presente invenção, o referido método compreendendo: (i) dissolver num solvente orgânico (a) um copolímero em bloco do tipo ABA biodegradável tendo a fórmula:



em que A é um poliéster e B é o polietileno glicol e v, w e x são o número de unidades de repetição variando de 6 a 1090 ou de 4 a 1090, v e x sendo unidades repetidas de éster e sendo w unidades de repetição de óxido de etileno em que $v = x$ ou $v \neq x$; e (b) um copolímero di bloco biodegradável tendo a fórmula:



em que A é um poliéster e C é um polietileno glicol com cobertura de extremidade e y e z são o número de unidades de repetição variando de 7 a 371 ou de 3 a 237, y é o número de unidades de repetição de óxido de etileno e z o número de éster de unidades de repetição, em uma proporção de 1: 3 a 1: 8 ou 1: 1 a 1: 19 ou 3,2 a 1: 19, ou 2: 3, ou 4: 1 ou 2,3 a 4,1 (a) : (b) para formar uma mistura de polímero; (ii) adição de pelo menos um princípio ativo farmaceuticamente hidrofóbico, um dos quais é o acetato de medroxiprogesterona, levonorgestrel, ciclosporina, progesterona ou bupivacaína a referida mistura de polímero; e (iii) evaporação do referido solvente.

[0049] Nos métodos acima o solvente orgânico pode estar presente numa quantidade de 40% a 74% (peso % / peso %) ou 30% a 70% (peso % / peso %) ou 26% a 90% (w% / w %) da composição total. As misturas de solventes também podem ser usadas.

[0050] Outros aspectos e formas de realização são descritos abaixo, ou irão surgir facilmente a partir da seguinte descrição das formas de realização preferidas.

BREVE DESCRIÇÃO DOS DESENHOS

[0051] A Fig. 1 é um gráfico que mostra a taxa de liberação in vitro de droga a partir das formulações com base em 40% de P6R1 (TB): dP2R4 (DB) em proporções de 1: 0 (- o -), 1: 2 (- Δ -), 1: 4 (- • -), 1: 6 (- ▼ -) e 1: 9 (- * -) ao longo do tempo em dias. Este gráfico mostra que as formulações baseadas em TB: DB são capazes de sustentar a liberação por mais de 30 dias.

[0052] A Fig. 2 é um gráfico que mostra a curva de liberação cumulativa em percentagem in vitro a partir de formulações candidatas da Figura 1 ao longo do tempo (em dias). Este gráfico ilustra que a liberação inicial é reduzida e a curva de liberação de fármaco é achatada na combinação de copolímero tri bloco e composições de copolímeros em di bloco

em comparação com a composição de copolímero tri bloco sozinho. Deve notar-se que a curva 1: 9 está se sobrepondo a 1: 4 curva.

[0053] A Fig. 3 é um gráfico que mostra a injectabilidade das formulações com base em 40% P6R1 (TB); dP2R4 (DB) em várias proporções variando de 1: 0 de copolímero tri bloco a copolímero di bloco a 0 : 1 de copolímero de tri bloco a copolímero di bloco. Este gráfico ilustra que todas as formulações são injectáveis utilizando um dispositivo de injecção clássica.

[0054] A Fig. 4 é um gráfico que mostra a curva de libertação in vitro em percentagem cumulativa de formulações candidatas ao longo do tempo (em dias) de várias composições de acordo com a invenção. As composições descritas como números 177, 246, 224, 225 e 250 encontram-se descritas em Tablela 1.

[0055] A Fig. 5 é um gráfico que mostra a taxa de libertação in vitro a partir de formulações candidatas em microgramas por hora e por grama de formulação ($\mu\text{g} / \text{h} / \text{gr}$ de formulação) As composições descritas como números 177, 246, 224, 225 e 250 são descritas na Tabela 1.

[0056] A Fig. 6 é um gráfico que mostra a concentração no plasma M53 em nanogramas por mililitro (ng / mL) ao longo do tempo em dias. Dia zero é o dia em que a composição foi administrada de forma subcutânea. As composições indicadas como números 177, 246, 224, 225 e 250 encontram-se descritas na Tabela 1.

[0057] A Fig. 7 é um gráfico que mostra a libertação in vitro de percentual cumulativo de acetaminofeno ao longo do tempo (em dias) a partir de formulações à base de copolímero tri bloco P0.2R5 (4 unidades de óxido de etileno e 24 unidades de ácido láctico) misturado com vários copolímeros di bloco (ver Tabela 2 para detalhes).

[0058] A Fig. 8 é um gráfico que mostra a libertação in vitro de percentual cumulativo de acetaminofeno ao longo do tempo (em dias) a partir de formulações à base de copolímero tri bloco P0.2R 4 (4 unidades de

óxido de etileno e 58 unidades de ácido láctico) misturado com vários copolímeros di bloco (ver Tabela 2 para mais detalhes).

[0059] A Fig. 9 é um gráfico que mostra a libertação in vitro de percentual cumulativo de acetaminofeno ao longo do tempo (em dias) a partir de formulações à base de copolímero tri bloco P0.2R22 (4 unidades de óxido de etileno e 89 unidades de ácido láctico) misturado com vários copolímeros di bloco (ver Tabela 2 para detalhes).

[0060] A Fig. 10 é um gráfico que mostra a libertação in vitro de percentual cumulativo de acetaminofeno ao longo do tempo (em dias) a partir de formulações à base de copolímero tri bloco P0.4R4 (9 unidades de óxido de etileno e 41 unidades de ácido láctico) misturado com vários copolímeros di bloco (ver Tabela 2 para detalhes).

[0061] A Fig. 11 é um gráfico que mostra a libertação in vitro de percentual cumulativo de acetaminofeno ao longo do tempo (em dias) a partir de formulações à base de copolímero tri bloco P0.4R7 (9 unidades de óxido de etileno e 67 unidades de ácido láctico) misturado com vários copolímeros di bloco (ver Tabela 2 para detalhes).

[0062] A Fig. 12 é um gráfico que mostra a libertação in vitro de percentual cumulativo de acetaminofeno ao longo do tempo (em dias) a partir de formulações à base de copolímero tri bloco P0.6R1 (13 unidades de óxido de etileno e 26 unidades de ácido láctico) misturada com vários copolímeros di bloco (ver Tabela 2 para detalhes).

[0063] A Fig. 13 é um gráfico que mostra a libertação in vitro de percentual cumulativo de acetaminofeno ao longo do tempo (em dias) a partir de formulações à base de copolímero tri bloco P0.6R3 (13 unidades de óxido de etileno e 40 unidades de ácido láctico) misturado com vários copolímeros di bloco (ver Tabela 2 para detalhes).

[0064] A Fig. 14 é um gráfico que mostra a libertação in vitro de percentual cumulativo de acetaminofeno ao longo do tempo (em dias) a partir de formulações à base de copolímero tri bloco P0.6R4 (13 unidades de

óxido de etileno e 55 unidades de ácido láctico) misturada com vários copolímeros di bloco (ver Tabela 2 para detalhes).

[0065] A Fig. 15 é um gráfico que mostra a libertação in vitro de percentual cumulativo de acetaminofeno ao longo do tempo (em dias) a partir de formulações à base de copolímero tri bloco P1 R2 (22 unidades de óxido de etileno e 47 unidades de ácido láctico) misturado com vários copolímeros di bloco (ver Tabela 2 para detalhes).

[0066] A Fig. 16 é um gráfico que mostra a libertação in vitro de percentual cumulativo de acetaminofeno ao longo do tempo (em dias) a partir de formulações à base de copolímero tri bloco P1 R3 (22 unidades de óxido de etileno e 68 unidades de ácido láctico) misturado com vários copolímeros di bloco (ver Tabela 2 para detalhes).

[0067] A Fig. 17 é um gráfico que mostra a libertação in vitro de percentual cumulativo de acetaminofeno ao longo do tempo (em dias) a partir de formulações à base de copolímero tri bloco P1 R4 (22 unidades de óxido de etileno e 88 unidades de ácido láctico) misturada com vários copolímeros di bloco (ver Tabela 2 para detalhes).

[0068] A Fig. 18 é um gráfico que mostra a libertação in vitro de percentual cumulativo de acetaminofeno ao longo do tempo (em dias) a partir de formulações à base de copolímero tri bloco P2R2 (45 unidades de óxido de etileno e 88 unidades de ácido láctico) misturada com vários copolímeros di bloco (ver Tabela 2 para detalhes) .

[0069] A Fig. 19 é um gráfico que mostra a libertação in vitro de percentual cumulativo de acetaminofeno ao longo do tempo (em dias) a partir de formulações à base de polímero tri bloco P2 R3 (45 unidades de óxido de etileno e 157 unidades de ácido láctico) misturado com vários copolímeros di bloco (ver Tabela 2 para detalhes).

[0070] A Fig. 20 é um gráfico que mostra a libertação in vitro de percentual cumulativo de acetaminofeno ao longo do tempo (em dias) a partir de formulações à base de copolímero tri bloco P2 R5 (45 unidades de

óxido de etileno e 216 unidades de ácido láctico) misturado com vários copolímeros di bloco (ver Tabela 2 para detalhes) .

[0071] A Fig. 21 é um gráfico que mostra a libertação in vitro de percentual cumulativo de acetaminofeno ao longo do tempo (em dias) a partir de formulações à base de copolímero tri bloco P3 R1 (68 unidades de óxido de etileno e 66 unidades de ácido láctico) misturado com vários copolímeros di bloco (ver Tabela 2 para detalhes) .

[0072] A Fig. 22 é um gráfico que mostra a libertação in vitro de percentual cumulativo de acetaminofeno ao longo do tempo (em dias) a partir de formulações à base de copolímero tri bloco P3R2 (68 unidades de óxido de etileno e 54 unidades de ácido láctico) misturada com vários copolímeros di bloco (ver Tabela 2 para detalhes) .

[0073] A Fig. 23 é um gráfico que mostra a libertação in vitro de percentual cumulativo de acetaminofeno ao longo do tempo (em dias) a partir de formulações à base de copolímero tri bloco P3R3 (68 unidades de óxido de etileno e 218 unidades de ácido láctico) misturado com vários copolímeros di bloco (ver Tabela 2 para detalhes) .

[0074] A Fig. 24 é um gráfico que mostra a libertação in vitro de percentual cumulativo de acetaminofeno ao longo do tempo (em dias) a partir de formulações à base de copolímero tri bloco P6R0.9 (136 unidades de óxido de etileno e 125 unidades de ácido láctico) misturado com vários copolímeros di bloco (ver Tabela 2 para detalhes).

[0075] A Fig. 25 é um gráfico que mostra a libertação in vitro de percentual cumulativo de acetaminofeno ao longo do tempo (em dias) a partir de formulações à base de copolímero tri bloco P6R1.6 (136 unidades de óxido de etileno e 218 unidades de ácido láctico) misturado com vários copolímeros di bloco (ver Tabela 2 para detalhes).

[0076] A Fig. 26 é um gráfico que mostra a libertação in vitro de percentual cumulativo de acetaminofeno ao longo do tempo (em dias) a partir de formulações à base de copolímero tri bloco P6R2 (136 unidades de

óxido de etileno e 272 unidades de ácido láctico) misturado com vários copolímeros di bloco (ver Tabela 2 para detalhes) .

[0077] A Fig. 27 é um gráfico que mostra a libertação in vitro de percentual cumulativo de acetaminofeno ao longo do tempo (em dias) a partir de formulações à base de copolímero tri bloco P2R4 (45 unidades de óxido de etileno e 157 unidades de ácido láctico) misturado com copolímero di bloco dP0.4R6 (7 unidades de etileno óxido e 42 unidades de ácido láctico) em diferentes proporções (ver Tabela 2 para detalhes).

[0078] A Fig. 28 é um gráfico que mostra a libertação in vitro de percentual cumulativo de acetaminofeno ao longo do tempo (em dias) a partir de formulações à base de copolímero tri bloco P2R4 (45 unidades de óxido de etileno e 157 unidades de ácido láctico) misturado com copolímero di bloco dP0.6R5 (12 unidades de etileno óxido e 54 unidades de ácido láctico) em diferentes proporções (ver Tabela 2 para detalhes).

[0079] A Fig. 29 é um gráfico que mostra a libertação in vitro de percentual cumulativo de acetaminofeno ao longo do tempo (em dias) a partir de formulações à base de copolímero tri bloco P2R5 (45 unidades de óxido de etileno e 216 unidades de ácido láctico) misturado com copolímero di bloco dP0.2R13 (3 unidades de etileno óxido e 39 unidades de ácido láctico) em diferentes proporções (ver Tabela 2 para detalhes).

[0080] A Fig. 30 é um gráfico que mostra a taxa de libertação de buprenorfina in vitro ao longo do tempo (em dias) a partir de formulações n ° 33 (10% de BN / 8% P2R2 / 32% dP0.4R10), n ° 47 (10% de BN / 8% P2R2 / 32% dP1 R3) e n ° 58 (10% de BN / 10% P0.4R8 / 40% dP1 R2).

[0081] A Fig. 31 é um gráfico que mostra a concentração no plasma da buprenorfina ao longo do tempo (em dias) em ratos injetados com formulações n ° 33 (10% de BN / 8% P2R2 / 32% dP0.4R10), n ° 47 (10% de BN / 8% P2R2 / 32% dP1 R3) e n ° 58 (10% BM / 10% P0.4R8 / 40% dP1 R2).

[0082] A Fig. 32 é um gráfico que mostra a taxa de libertação in vitro de risperidona ao longo do tempo (em dias) a partir de formulações à base de polímero tri bloco (P2R5 45 unidades de óxido de etileno e 216 unidades de ácido láctico) misturada com dP0.2R13 polímero di bloco (3 unidades de óxido de etileno e 39 unidades de ácido láctico) em diferentes proporções (ver Tabela 2 para detalhes).

[0083] A Fig. 33 é um gráfico que mostra a concentração de plasma de risperidona e 9-OH de risperidona ao longo do tempo (em dias) em ratos injetados com formulações n ° 10 (5% de RSP / 16% P2R2 / 24% dP2R2 / DMSO), n ° 29 {10% de RSP / 24% P1 R4 / 16% dP0.4R5 / DMSO) e n ° 31 (10% RSP / 18% P2R4 / 12% dP0.4R5 / DMSO).

[0084] A Fig. 34 é um gráfico que mostra a concentração de plasma de ivermectina ao longo do tempo (em dias) injetados em cães com formulações n ° 7 (5% IVM / 15% P3R3 / 25% dP0.4R5 / DMSO), n ° 9 (5% IVM / 15 P2R4% / 25% dP2R3 / DMSO) e n ° 10 (5% IVM / 15% P2R5 / 25% dP2R2 / DMSO).

[0085] A Fig. 35 é um gráfico que mostra a taxa de libertação in vitro de acetato de medroxiprogesterona (MPA) a partir de formulações candidatas em miligramas por grama de formulação por dia (mg de MPA / g de formulação / dia) As formulações descritas como números 33, 34 e 49, tal como descrito em Tabela 6. Em libertação in vitro obtidas com Depo - SubQ Provera que é mostrado como controle.

[0086] A Fig. 36 é um gráfico que mostra a libertação in vitro em percentagem cumulativa de acetato de medroxiprogesterona ao longo do tempo (em dias) a partir das formulações descritas 33, 34 e 49, tal como descrito na Tabela 6. Libertação in vitro obtidas com Depo - SubQ Provera que é mostrado como controle.

[0087] A Fig. 37 é um gráfico que mostra a taxa de libertação in vitro de acetato de medroxiprogesterona a partir de formulações candidatas em miligramas por grama de formulação por dia (mg / g de

formulação / dia) As formulações descritas como números 2, 32 e 36 são descritas na Tabela 6. Em libertação in vitro obtidas com Depo - SubQ Provera é mostrado como controle.

[0088] A Fig. 38 é um gráfico que mostra a libertação in vitro em percentagem cumulativa de acetato de medroxiprogesterona a partir das formulações descritas 12, 32 e 36 por dia, que são descritas na Tabela 6. Libertação in vitro obtidas com Depo - SubQ Provera são mostradas como controle.

[0089] A Fig. 39 é um gráfico que mostra a concentração de plasma de acetato de medroxiprogesterona (MPA) em cães ao longo do tempo (em dias) injetados com as formulações 33, 34 e 49 como descrito na Tabela 6. Cada cão recebeu uma única dose de 3 mg / kg de MPA.

[0090] A Fig. 40 é um gráfico que mostra a concentração de plasma de acetato de medroxiprogesterona (MPA) em cães ao longo do tempo (em dias) injetados com as formulações 12, 32 e 36 são descritos na Tabela 6. Para as formulações 32, 36 e o grupo de controle (que recebe Depo subQ- Provera), cada cão recebeu uma única dose de 3 mg / kg MPA. O grupo que recebeu a formulação 12 foi administrado em doses de 6 mg / kg de MPA.

[0091] A Fig. 41 é um gráfico que mostra a percentagem de libertação total in vitro de acetato de medroxiprogesterona (MPA) ao longo do tempo (em dias) a partir de formulações de 7, 10 e 13 descritos na Tabela 6.

[0092] A Fig. 42 é um gráfico que mostra a percentagem de libertação total in vitro de acetato de medroxiprogesterona (MPA) ao longo do tempo (em dias) a partir de formulações 32 e 33 descritos na Tabela 6.

[0093] A Fig. 43 é um gráfico que mostra a percentagem de libertação total in vitro de acetato de medroxiprogesterona (MPA) ao longo do tempo (em dias) a partir de formulações de 25, 27 e 30, descritas na Tabela 6.

[0094] A Fig. 44 é um gráfico que mostra a libertação total in vitro por cento de progesterona (Pro) ao longo do tempo (em dias) a partir de formulações de 11, 13 e 7 descritos na Tabela 7.

[0095] A Fig. 45 é um gráfico que mostra a libertação total in vitro por cento de progesterona (Pro) ao longo do tempo (em dias) a partir de formulações 10, 12 e 5 descritos na Tabela 7.

[0096] A Fig. 46 é um gráfico que mostra a percentagem de libertação total in vitro de Levonorgestrel (Levo) ao longo do tempo (em dias) a partir de formulações de 7, 8 e 9 descritos na Tabela 8.

[0097] A Fig. 47 é um gráfico que mostra a percentagem de libertação total in vitro de Levonorgestrel (Levo) ao longo do tempo (em dias) a partir das formulações 4, 5 e 6, descritas na Tabela 8.

[0098] A Fig. 48 Fig 42 é um gráfico que mostra o total de liberação por cento in vitro da ciclosporina (CSP) ao longo do tempo (em dias) a partir de formulações 19, 20, 21, 22, 23 e 24 descritos na Tabela 9.

[0099] A Fig. 49 é um gráfico que mostra a percentagem de libertação in vitro total de bupivacaina base (Bupi) ao longo do tempo (em dias) a partir de formulações com base em formulações de 42, 47, 37, 35 e 34 descritos na Tabela 10.

DESCRIÇÃO DAS FORMAS DE REALIZAÇÃO PREFERIDAS

[0100] Tal como aqui usado o termo "biodegradável" significa que os copolímeros tri bloco e copolímeros di bloco, que após um período de tempo de erosão ou degradação in vivo podem formar componentes não tóxicos mais pequenos.

[0101] O termo "administração parentérica" engloba administração intramuscular, intraperitoneal, intra-abdominal, subcutâneo, intravenoso e intra-arterial. Também engloba administração intradérmica, intracavernoso, intravítreo, intracerebral, intratecal, epidural e administração intra-óssea.

[0102] O termo "animais" inclui todos os membros do reino animal.

[0103] Tal como aqui utilizado, o termo "planta" inclui todos os membros do reino vegetal.

[0104] "Princípio ativo", uma droga ou medicamento para o tratamento de várias doenças médicas. Assim, os termos princípios ativos, drogas e medicamentos são usados alternadamente. O termo fármaco ou princípio ativo, tal como aqui utilizado, inclui, sem limitação substâncias fisiologicamente ou farmacologicamente ativas que atuam localmente ou sistemicamente no corpo de um animal ou planta. Pelo menos um princípio ativo está presente na composição de droga biodegradável da presente invenção.

[0105] Tal como aqui utilizado "doença" significa qualquer doença, em um humano, animal ou planta causada por infecção, dieta, ou pelo funcionamento defeituoso de um processo.

[0106] O termo "implante" significa que as composições de liberação de fármacos são injetáveis, estão in situ formando e são biodegradáveis e se transformar em implantes sólidos, quando injetados no corpo. Deste modo, que as formulações que são sintetizados são líquidas tais que elas podem facilmente ser injetadas através de uma seringa sem uma força excessiva.

[0107] O termo "formulações espaciais" englobam quaisquer formulações, que podem ser aplicadas sobre ou no corpo do animal ou planta, e não têm necessariamente que ser administradas através de uma seringa.

[0108] Tal como aqui utilizado "unidades de repetição" são as unidades recorrentes fundamentais de um polímero.

[0109] Por "polietileno glicol de cobertura final" (cPEG) refere-se a PEG em que um grupo terminal hidroxila é reagido e inclui, uretana coberturado cobertas de éster de PEG e como compostos de PEG alcox-

coberturado do PEG. O grupo de protecção é um grupo químico que não contém uma função química susceptível de reagir com ésteres cílicos como lactido, glicolactideo, caprolactona e os ésteres e misturas dos mesmos, como ou outros. A reação de um polímero de PEG com cobertura de extremidade com lactido gera um copolímero di bloco cPEG - PLA.

[0110] Como aqui utilizado, o polietileno glicol, abreviado como PEG em toda a aplicação, é por vezes referido como poli (óxido de etileno) ou poli (oxietileno) e os termos são usados alternadamente na presente invenção.

[0111] A abreviatura de "PLA" refere-se a poli (ácido láctico).

[0112] A abreviatura de "PLGA" refere-se a poli (ácido láctico-co-glicólico).

[0113] A abreviatura "T" ou "TB" refere-se a um copolímero (s) de tri blocos, enquanto a abreviatura "D" ou "DB" refere-se a um copolímero (s) de di bloco.

[0114] O termo "di bloco" como aqui utilizado refere-se, por exemplo, para um copolímero PEG de poliéster de extremidade coberta. "MPEG" refere-se a metoxi polietileno glicol.

[0115] O termo "tri bloco" refere-se, por exemplo, a um copolímero de poliéster – PEG - poliéster.

[0116] Tal como aqui utilizado, o termo "suspenção parcial" significa que o princípio ativo farmacêutico está numa forma parcialmente solúvel e parcialmente sólida.

[0117] Como aqui utilizado, "hidrofóbico" quando se refere aos princípios farmaceuticamente ativos significa que as drogas que têm uma fraca solubilidade em soluções aquosas. A União Internacional de Química Pura e Aplicada (IUPAC) define solubilidade como "a composição analítica de uma solução saturada expressa como uma proporção de um soluto designado num solvente designado ". Uma substância é dita para ser solúvel se mais de

0,1 g de substância que se dissolve em 100 ml de água destilada a 250 ° C. Se menos do que 0,1 g dissolve-se em 100 ml de água destilada a 250 ° C, a substância é fracamente solúvel ou insolúvel a uma temperatura particular.

[0118] A razão LA / EO refere-se a razão molar de unidades de ácido láctico para unidades de óxido de etileno que está presente na composição de liberação de drogas biodegradável. É determinado experimentalmente por RMN. A razão molar LA / EO do copolímero tri bloco combinado pode variar de 0,5 a 3,5. Em outro aspecto, a razão molar LA / EO no tri bloco pode variar de 0,5 a 2,5 na composição de liberação de drogas biodegradável aqui descrita. Em ainda outro aspecto, a proporção de óxido de etileno no LA tri bloco pode variar de 0,5 a 22.3.

[0119] A razão molar LA / EO no di bloco pode variar de 2 a 6. Num outro aspecto, a proporção de óxido de etileno no LA di bloco pode variar de 3 a 5 na a composição de liberação de drogas biodegradável. Em outro aspecto, a razão molar LA / EO no di bloco pode variam entre 0,8 a 13.

[0120] O grau de polimerização ou DP é o número de unidades de repetição de um polímero de cadeia média no tempo t em uma reação de polimerização. Por exemplo, o grau de polimerização para PEG é cerca de 45 a 170 ou pode ser 4 - 273 ou 3 - 45 ou 0,55 casos a 68, enquanto que para o PLA pode variar de cerca de 84 - 327 ou pode ser 24 - 682 ou 7 para 327 ou 39,9 a 170.

[0121] A presente invenção refere-se assim a uma composição de droga compreendendo um copolímero biodegradável tri bloco e um copolímero de di bloco. O copolímero tri bloco biodegradável tem a fórmula: Av - Bw - Ax , em que A é um poliéster e B é o polietileno glicol e v, w e x são o número de unidades de repetição variando, por exemplo, 4 - 1090 ou a partir de 6 - 1090 e v = x ou v ≠ x. w é o grau de polimerização (número de unidades de repetição) para PEG. O grau de polimerização para a DP - PEG é calculado dividindo o peso molecular de PEG pelo peso molecular da unidade EO (44 Da), v + x é igual ao grau de polimerização (número de unidades de repetição)

do PLA. DP-PLA é calculado multiplicando-se o DP - PEG por a relação LA / EO.

[0122] No entanto, o número de unidades de repetição de v, w e x na composição de copolímeros tri bloco pode variar devido ao tempo alvo de liberação do princípio ativo e do tipo de próprio princípio ativo. Por conseguinte, o número de unidades de repetição no tri bloco de v, w e x pode variar 4 - 1090 ou 6 - 1090 ou 8 - 1090, de 10 a 850, 20 - 700, 30 - 650 e v = x ou v ≠ x. Por exemplo, w pode ser de 273, enquanto que x + y podem estar em 682 e v = x ou v ≠ x w ou podem ser 136 e x + y podem estar em 273 e v = x ou v ≠ x w ou podem ser 45,5 e x + y podem ser 546 ou 273 pode ser w e x + y podem ser 136.

[0123] O tamanho do PEG no tri bloco pode variar de 94 Da a 12.000 Da.

[0124] O poliéster no tri blocos pode ser ácido poliláctico (PLA), policaprolactona (PCL), ácido poliglicólico (PGA) ou de polihidroxialcanoato (PHA). Numa concretização, o poliéster, que é usado é o ácido poliláctico.

[0125] O copolímero tri bloco é então combinado com um copolímero di bloco biodegradável possuindo a fórmula: Cy - Az , em que A é um poliéster e C é um final de coberturado polietileno glicol e y e z são o número de unidades de repetição variando 7 - 371 ou 3 - 327 ou 3 a 237. Esta associação tem um rácio de copolímero tri bloco de copolímero di bloco variando de 1: 3 a 1: 8 ou 1: 1 a 1: 3 ou 19: 2 a 1: 19, ou 2: 3 ou 4: 1 ou 2,3 - 4,1.

[0126] Exemplos de polietileno glicol de finais com cobertura incluem alcoxi coberturado PEG como de metoxi PEG ou etoxi PEG, cobertura de uretano do PEG, cobertura de éster PEG'S, cobertura de amina de PEG e cobertura de amida PEG'S. Esta lista de cobertura de extremidade do PEG não é exaustiva, e um especialista na técnica reconhecerá adicional extremidade protegida do PEG, que não estão listadas.

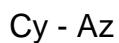
[0127] No entanto, o número de unidades de repetição (grau de polimerização (DP)) de y e z na composição di bloco pode também variar. Assim, y pode, por exemplo, estar na gama de 7 - 43 ou 3 - 45 ou 0,55 a 68 e z pode variar 32 - 123 ou 7 - 327 ou 39,9 a 170. Por exemplo, pode ser 25 y e z podem ser 23 , y pode ser de 34,5 e z podem ser 123 ou y pode ser de 45 e z pode ser de 32 ele grau de polimerização para a DP - PEG é calculado dividindo o peso molecular de PEG do PEG tapado pelo peso molecular da unidade EO (44 Da). O DP - PLA é calculado multiplicando DP - PEG por a relação LA / EO.

[0128] O poliéster no di bloco pode ser ácido poliláctico (PLA), policaprolactona (PCL), ácido poliglicólico (PGA), poli (lático – co - ácido glicólico) (PLGA) ou poli-hidroxialcanoato (PHA). Numa concretização, o poliéster, que é usado é o ácido poliláctico. Numa outra forma de realização o poliéster é poli (ácido láctico – co - ácido glicólico).

[0129] Em outro aspecto, a presente invenção proporciona uma composição de liberação de drogas biodegradável compreendendo: (a) um copolímero tri bloco biodegradável tendo a fórmula:



em que A é um poliéster e B é o polietileno glicol e v, w e x são o número de unidades de repetição variando de 4 a 1090 ou 6 a 1090, v e x sendo unidades repetidas de éster e w são unidades de repetição de óxido de etileno e v = x ou v ≠ x; (B) um



em que A é um poliéster e C é um polietileno glicol com cobertura de extremidade e y e z são o número de unidades de repetição variando de 7 a 371 ou de de 3 a 237, y é o número de unidades de repetição de óxido de etileno e z o número de éster de repetição unidades, em que a proporção do copolímero tri bloco biodegradáveis de (a) e o copolímero de di bloco CA biodegradável de (b) é de 1: 3 a 1: 8 ou 1: 1 a 1: 19 ou 3: 2 a 1: 9 na

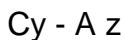
referida composição de droga biodegradável; e (c) pelo menos um princípio farmaceuticamente ativo.

[0130] Em outro aspecto, a presente invenção proporciona uma composição de liberação de drogas biodegradável compreendendo: (a) um copolímero tri bloco biodegradável tendo a fórmula:



em que A é um poliéster e B é o polietileno glicol e v, w e x são o número de unidades de repetição variando de 4 a 1090 ou de 6 a 1090, v e x sendo unidades repetidas de éster e w são unidades de repetição de óxido de etileno e v = x ou v ≠ x; (B) um

copolímero di bloco biodegradável tendo a fórmula:



em que A é um poliéster e C é um polietileno glicol com cobertura de extremidade e y e z são o número de unidades de repetição variando de 7 a 371 ou de 3 a 237, y é o número de unidades de repetição de óxido de etileno e z o número de éster de repetição unidades, em que a proporção do copolímero tri bloco biodegradáveis de (a) e o copolímero de di bloco CA biodegradável de (b) é de 1: 3 a 1: 8 ou 1: 1 a 1: 19 ou 3: 2 a 1: 19 ou 2 : 3 ou 4: 1 ou 2,3 a 4,1, em que a referida composição de droga biodegradável; e (c) pelo menos um princípio farmaceuticamente ativo hidrófobo.

[0131] Em outro aspecto, a presente invenção proporciona uma composição de liberação de drogas biodegradável compreendendo: (a) um copolímero tri bloco biodegradável tendo a fórmula:



em que A é um poliéster e B é o polietileno glicol e v, w e x são o número de unidades de repetição variando de 4 a 1090 ou de 6 a 1090, v e x sendo unidades repetidas de éster e w são unidades de repetição de óxido de etileno e v = x ou v ≠ x; (B) um

copolímero di bloco biodegradável tendo a fórmula:

Cy - Az

em que A é um poliéster e C é um polietileno glicol com cobertura de extremidade e y e z são o número de unidades de repetição variando de 7 a 371 ou de 3 a 237, y é o número de unidades de repetição de óxido de etileno e z o número de éster de repetição unidades, em que a proporção do copolímero tri bloco biodegradáveis de (a) e o copolímero de di bloco CA biodegradável de (b) é de 1: 3 a 1: 8 ou 1: 1 a 1: 19 ou 3: 2 até 1: 19 ou 2 : 3 ou 4: 1 ou 2,3 a 4,1, em que a referida composição de droga biodegradável; e (c) pelo menos um princípio farmaceuticamente ativo hidrófobo um dos quais é o acetato de medroxiprogesterona, levonorgestrel, ciclosporina, progesterona ou bupivacaína.

[0132] Em outro aspecto, a presente invenção proporciona uma composição de liberação de drogas biodegradável compreendendo um copolímero de tri bloco biodegradável tendo a fórmula:

PLA v - PEG w - PLA x ,

em que v, w e x são o número de unidades de repetição variando de 4 a 1090 ou de 6 a 1090 e v = x ou v ≠ x; um copolímero di bloco biodegradável tendo a fórmula: mPEG y -PLA z, em que y e z são o número de unidades de repetição variando de 7 a 371 ou de 3 a 327, em que a proporção do copolímero tri bloco biodegradável e o copolímero de di bloco biodegradável é 1: 6 na referida composição de droga biodegradável; e princípio ativo, pelo menos um veículo farmaceuticamente.

[0133] Em outro aspecto, a presente invenção proporciona uma composição de liberação de drogas biodegradável compreendendo um copolímero de tri bloco biodegradável tendo a fórmula: PLA v -PEG w -PLA x , em que v, w e x são o número de unidades de repetição variando de 4 a 1090 ou de 6 a 1090 e v = x ou v ≠ x; um copolímero di bloco biodegradável tendo a fórmula: mPEG y –PLA z, em que y e z são o número de unidades de repetição variando de 7 a 371 ou de 3 para 327, em que a proporção do copolímero tri bloco biodegradável e o copolímero de di bloco

biodegradável é 1: 6 na referida composição de droga biodegradável; e princípio ativo hidrofóbico tal como pelo menos um farmacêutico.

[0134] Em outro aspecto, a presente invenção proporciona uma composição de liberação de drogas biodegradável compreendendo um copolímero de tri bloco biodegradável tendo a fórmula: PLA v -PEG w -PLA x, em que v, w e x são o número de unidades de repetição variando de 4 a 1090 ou de 6 a 1090 e v = x ou v ≠ x; um copolímero di bloco biodegradável tendo a fórmula: mPEG y -PLA z , em que y e z são o número de unidades de repetição variando de 7 a 371 ou de 3 a 327, em que a proporção do copolímero tri bloco biodegradável e o copolímero de di bloco biodegradável é 1: 6 ou 2: 3 ou 3: 2 ou 4: 1 ou 2,3 a 4,1 em que a referida composição de droga biodegradável; e pelo menos um princípio farmaceuticamente ativo hidrófobo um dos quais é o acetato de medroxiprogesterona levonorgestrel, ciclosporinas, progesterona ou bupivacaína.

[0135] Num outro aspecto, uma composição de liberação de drogas biodegradável compreendendo: (a) um copolímero tri bloco biodegradável tendo a fórmula:

PLA v - PEG w - PLA x

em que, w e x são o número de unidades de repetição variando de 4 a 1090 ou de 6 a 1090 e v = x ou v ≠ x; (B) um copolímero di bloco biodegradável tendo a fórmula:

mPEGy - PLAz

em que y e z são o número de unidades de repetição variando de 7 a 371 ou de 3 a 237, em que a proporção do copolímero tri bloco biodegradáveis de (a) e o copolímero di bloco biodegradável de (b) é de 1: 4 na referida composição de droga biodegradável; e (c) pelo menos um princípio farmaceuticamente ativo.

[0136] Em um outro aspecto compreendendo uma composição de liberação de drogas biodegradável: (a) um copolímero tri bloco biodegradável tendo a fórmula:

PLA v - PEG w - PLA x

em que v, w e x são o número de unidades de repetição variando de 4 a 1090 ou de 6 a 1090 e v = x ou v ≠ x; (B) um copolímero di bloco biodegradável tendo a fórmula:

mPEG y - PLA z

em que y e z são o número de unidades de repetição variando de 7 a 371 ou de 3 a 237, em que a proporção do copolímero tri bloco biodegradável de (a) e o copolímero di bloco biodegradável de (b) é de 1: 4 na referida composição de droga biodegradável; e (c) pelo menos um princípio farmaceuticamente ativo hidrófobo.

[0137] Em um outro aspecto compreendendo uma composição de liberação de drogas biodegradável: (a) um copolímero tri bloco biodegradável tendo a fórmula:

PLA v -PEG w -PLA x

em que v, w e x são o número de unidades de repetição variando de 4 a 1090 ou de 6 a 1090 e v = x ou v ≠ x; (B) um copolímero di bloco biodegradável tendo a fórmula:

mPEGy - PLA z

em que y e z são o número de unidades de repetição variando de 7 a 371 ou de 3 a 237, em que a proporção do copolímero tri bloco biodegradáveis de (a) e o copolímero di bloco biodegradável de (b) é de 1: 4 ou 2: 3 ou 3: 2 ou 4: 1 ou 2,3 a 4,1 em que a referida composição de droga biodegradável; e (c) pelo menos um princípio farmaceuticamente ativo hidrófobo um dos quais é o acetato de medroxiprogesterona, levonorgestrel, ciclosporina, progesterona ou bupivacaína.

[0138] A proporção do copolímero tri bloco biodegradável de (a) e o copolímero de di bloco CA biodegradável de (b) é de 1: 3 a 1: 8 ou 1: 1 a 1:19 ou 3 : 2 a 1:19:, em que a referida composição de droga biodegradáveis . Numa concretização a razão do copolímero tri bloco biodegradável e o copolímero de di bloco CA biodegradável é selecionada a

partir do grupo de 1: 3, 1: 4, 1: 5, 1: 6, 1: 7 e 1: 8 ou 1: 1, 1 : 2, 1: 3, 1: 4, 1: 5, 1: 6, 1: 7, 1: 8, 1: 9, 1: 10, 1: 11, 1: 12, 1: 13, 1: 14 , 1: 15, 1: 16, 1: 17, 1: 18 e 1: 19. Também pode ser de 3: 2 ou 2: 3, ou 4: 1. Em outro aspecto, a proporção do tri bloco com relação ao di bloco é de 1: 6.

[0139] O comprimento da cadeia de poliéster é definida pela razão molar de seu poliéster e de óxido de etileno, que é entre 0,5 a 3,5 ou 0,5 a 2,5 ou 0,5 a 22,3 para o copolímero tri bloco e 3 a 5 ou 2 a 6 ou 0,8 a 13, para o copolímero.di bloco. Assim, por exemplo, se o ácido poliláctico é utilizado o comprimento da cadeia é definida pela razão molar de láctico ácido / óxido de etileno. Da mesma forma, se é usado ácido poliglicólico, o comprimento da cadeia é definida pela relação de ácido poliglicólico / óxido de etileno molar ou o / relação molar de óxido de etileno ou o policaprolactona / relação molar de óxido de etileno de poli-hidroxialcanoato. Se o ácido poli (láctico-co-glicólico) é utilizado o comprimento da cadeia é definida pela relação de LA + G / EO.

[0140] A massa do polietileno glicol com cobertura de extremidade pode variar desde 164 Da até 2000 Da ou entre 100 Da a 2 kDa. Ela pode variar na parte inferior do intervalo de 100 a 300 Da ou no intervalo de 1 a 2 kDa kDa.

[0141] O tamanho dos intervalos de cadeia de polietileno glicol de 200 Da a 12 kDa na composição de liberação de drogas biodegradável ou pode variar de 400 Da a 12 kDa ou 194 Da a 12 kDa.

[0142] Os polímeros estão presentes numa quantidade de 20% a 50% (peso % / peso %) do peso total da composição. Em outro aspecto, o peso total dos polímeros presentes na composição de droga biodegradável é de 30% para 50% (peso % / peso %) do peso total da composição. Em ainda outro aspecto, os polímeros estão presentes na composição do fármaco biodegradável em 40% a 50% (peso % / peso %) do peso total da composição. Em ainda outro aspecto, os polímeros estão presentes numa quantidade de 5% a 40% (peso % / peso %) da composição total, ou de 5% a 50% (peso % / peso

%) da composição total. Em ainda outro aspecto, os polímeros estão presentes na composição de droga biodegradáveis a 2,5% a 40% (peso % / peso %), ou 2,5% a 50% (peso % / peso %) do peso total da composição.

[0143] Assim, o copolímero tri bloco está presente numa quantidade de 3,0% a 45% (peso % / peso %) do peso total da composição. Em outro aspecto, o copolímero tri bloco está presente numa quantidade de 6% a 10% (peso % / peso %) do peso total da composição. Em ainda outro aspecto, o copolímero tri bloco está presente numa quantidade de 20% a 40% (peso % / peso %) do peso total da composição. Em ainda outro aspecto, o copolímero tri bloco está presente numa quantidade de 1,2% a 30% (peso % / peso %) do peso total da composição, ou 1,2% a 45% (peso % / peso %) do peso total de da composição.

[0144] Numa outra forma de realização o copolímero tri bloco está presente em 3,3% a 4,0% (peso % / peso %) ou 3,5% (peso%) ou 4,0% (peso%) ou 1,9% a 4,0% (peso % / peso %) do peso total da composição.

[0145] Da mesma forma o copolímero di bloco pode estar presente na composição de droga biodegradável numa quantidade de 8% a 50% (peso % / peso %) do peso total da composição. Em outro aspecto, o copolímero de di bloco está presente numa quantidade de 10% a 20% (peso % / peso %) do peso total da composição. Em ainda outro aspecto, o copolímero de di bloco está presente numa quantidade de 20% a 40% (peso % / peso %) do peso total da composição. Em ainda outro aspecto, o copolímero de di bloco está presente numa quantidade de 1% a 28% (peso % / peso %) do peso total da composição ou 1% a 50% (peso % / peso %) do peso total de composição.

[0146] Em ainda outra forma de realização do di bloco está presente numa quantidade de 2,48% a 5,02% (peso % / peso %), ou 2,3% a 5,4% (peso % / peso %), ou 2,5% a 5,1% (peso % / peso %) ou 2,3% (peso%) ou 2,3% a 5,8% (peso % / peso %), do peso total da composição.

[0147] O pelo menos um princípio farmaceuticamente ativo é retido no tri bloco: composição de liberação de drogas biodegradável di

bloco. Fármacos representativos e os agentes biologicamente ativos a serem utilizados na invenção incluem, sem limitação, drogas, drogas de peptídeos de proteína, agentes de dessensibilização, antigénios, antigénios de vacinas, vacinas, anti-infecciosos, antibióticos, antimicrobianos, antiallergenics, anti-diabéticos, anti-esteroidal inflamatórios agentes, descongestionantes, mióticos, anticolinérgicos, simpaticomiméticos, sedativos, hipnóticos, estimulantes psíquicos, tranquilizantes, esteróides androgênicos, estrógenos, agentes progestacionais, acetato de medroxiprogesterona, agentes humorais, prostaglandinas, analgésicos, corticosteróides, antiespasmódicos, antimaláricos, anti-histamínicos, agentes cardioativos, agentes anti-inflamatórios não esteróides, agentes anti-parkinsonianos, agentes anti-hipertensivos, agentes de adrenérgicos, agentes de bloqueio de betanutriciais, agonistas da hormona de liberação de gonadotropina, insecticidas, agentes anti-helmínticos e os alcalóides da benzofenantridina.

[0148] Assim, combinações de drogas podem também ser utilizados na composição de liberação de drogas biodegradável da presente invenção. Por exemplo, se é necessário tratar o lúpus eritematoso, agentes de corticosteróides e anti-inflamatórios não-esteroidais podem ser administrados conjuntamente na presente invenção.

[0149] Em uma forma de realização o princípio ativo farmacêutico é um fármaco hidrófobo possuindo uma solubilidade baixa ou é insolúvel em soluções aquosas. Hydrophobic drogas são aqui descritos e incluem, por exemplo, anfotericina, antralina, beclometasone, betametasona, camptotecina, a curcumina, a dexametasona, a genisteína, a indometacina, lidocaína, o taxol, a tetraciclina, a tretinoína, proteínas terapêuticas que são insolúveis em água e outros semelhantes. Numa forma de realização o princípio ativo é farmaceuticamente acetato de medroxiprogesterona, levonorgestrel, ciclosporina, progesterona ou bupivacaína.

[0150] Medicamentos veterinários, tais como medicamentos para o tratamento de vermes ou vacinas para animais são

também parte da presente invenção. Medicamentos veterinários hidrofóbicos podem também ser formulados em composições de droga biodegradável como aqui descrito.

[0151] Medicamentos viral para plantas, como os vírus de Potyviridae, Geminiviridae, do gênero de Tospovirus Bunyaviridiae e Banana streak virus estão também englobados pela presente invenção. Também medicamentos para o vírus do mosaico do tabaco, nabo dobra, cevada yellow dwarf, anel local melancia e o vírus do mosaico do pepino pode ser utilizado na composição de liberação de droga biodegradável da presente invenção. Medicamentos hidrofóbicos virais para as plantas também podem ser formulados nas composições de fármacos biodegradáveis, tal como aqui descrito.

[0152] Para os peritos na arte, outros fármacos ou agentes biologicamente ativos que podem ser libertados num ambiente aquoso pode ser utilizada no sistema de fornecimento descrito. Além disso, podem ser usadas várias formas de fármacos ou agentes biologicamente ativos. Estes incluem, sem limitação de formas, tais como moléculas não carregadas, complexos moleculares, sais, éteres, ésteres, amidas, etc, que são biologicamente activados quando injetado no animal ou planta ou utilizado como uma formulação espacial tal que ele pode ser aplicado sobre ou dentro o corpo de um animal ou planta ou como um implante de haste.

[0153] A quantidade farmaceuticamente eficaz de um princípio ativo ou princípio ativo hidrófobo podem variar de acordo com o princípio ativo, a extensão da condição médica do plantas ou animais e o tempo necessário para proporcionar o princípio ativo ou princípio ativo hidrófobo. Não há limite superior crítico da quantidade de princípio ativo ou princípio ativo hidrofóbico incorporado na solução de polímero excepto para que de uma solução ou dispersão viscosidade aceitável para injeção através de uma agulha de seringa e que ele pode tratar eficazmente a condição médica sem submeter o animal ou planta a uma overdose. O limite inferior do princípio

ativo hidrofóbico ou princípio ativo incorporada no sistema de liberação está dependente simplesmente da actividade do princípio ativo ou princípio ativo hidrófobo e o período de tempo necessário para o tratamento.

[0154] Por exemplo, alguns princípios ativos ou princípios ativos hidrófobos podem estar presentes na composição de liberação de drogas biodegradável de 10 a 200 mg / ml. Num outro aspecto, os fármacos devem estar presentes na quantidade de 10 a 40 g / ml. . Num outro aspecto, os fármacos devem estar presentes na quantidade de 10 a 500 mg / ml. Para uma molécula pequena, por exemplo, o princípio ativo pode ser carregado tão elevada quanto 100 a 200 mg por ml.

[0155] Geralmente o princípio ativo farmacêutico está presente numa quantidade de 1% a 20% (peso % / peso %) do peso total da composição. Em outro aspecto, o princípio ativo está presente em 1% a 4% (peso % / peso %) do peso total da composição. Em outro aspecto, o princípio ativo está presente em 2% a 4% (peso % / peso %) do peso total da composição. Em ainda outro aspecto, o princípio ativo, que é uma pequena molécula, está presente numa quantidade de 10% a 20% (peso % / peso %) do peso total da composição. Em outro aspecto, o princípio ativo está presente numa quantidade de 10% a 40% (peso % / peso %) da composição total. Numa outra forma de realização do princípio farmaceuticamente ativo hidrófobo ativo está presente nas quantidades de 1% a 40% (peso % / peso %).

[0156] Como exemplos, o acetato de medroxiprogesterona pode estar presente numa quantidade de 10% a 40% (peso % / peso %) do peso total das composições de libertação de fármacos biodegradáveis; a progesterona pode estar presente numa quantidade de 20% a 40% (peso % / peso %) do peso total das composições de libertação de fármacos biodegradáveis; a ciclosporina pode estar presente numa quantidade de 5% a 21,1% (peso % / peso %) do peso total das composições de libertação de fármacos biodegradáveis; levonorgestrel pode estar presente numa quantidade de 10% a 20% (peso % / peso %) do peso total das

composições de liberação de fármacos biodegradáveis; e a bupivacaina pode estar presente numa quantidade de 1% a 15% (peso % / peso %) do peso total das composições de liberação de fármacos biodegradáveis.

[0157] Na composição de liberação de drogas biodegradável da presente invenção, a quantidade farmaceuticamente eficaz pode ser gradualmente libertado ao longo de um período de tempo prolongado. Esta liberação lenta pode ser contínua ou descontínua, linear ou não linear e pode variar de acordo com a composição do copolímero tri bloco e copolímero di bloco. Assim, quanto maior o teor de ácido láctico das tri bloco e di bloco copolímeros em comparação com o teor de polietileno glicol, bem como a quantidade de tri bloco e di bloco copolímeros presentes na composição de droga biodegradáveis quanto mais a liberação do princípio ativo ou princípio ativo hidrófobo ou droga. Em outras palavras, quanto maior a razão molar LA / EO e a maior percentagem em peso dos copolímeros de tri bloco e di bloco, mais tempo levará para que o princípio ativo ou princípio ativo hidrófobo a ser libertado a partir da composição de droga.

[0158] O princípio ativo ou princípio ativo hidrófobo pode ser libertado por um período de entre 7 dias a 1 ano ou mais, dependendo do tipo de tratamento necessário, e a composição de liberação de drogas biodegradável utilizado. Num aspecto, a composição de liberação de drogas biodegradável pode liberar o princípio ativo ou princípio ativo hidrófobo durante pelo menos 7 dias. Em outro aspecto, a composição de liberação de drogas biodegradável pode liberar o princípio ativo ou princípio ativo hidrófobo durante pelo menos 30 dias. Num aspecto, a composição de liberação de drogas biodegradável pode liberar o princípio ativo ou princípio ativo hidrófobo durante pelo menos 90 dias. Em ainda outro aspecto, a composição de liberação de drogas biodegradável pode liberar um princípio ativo ou princípio ativo hidrófobo de 1 ano ou mais.

[0159] A composição de liberação de drogas biodegradável pode ser um líquido injetável ou uma suspensão parcial à

temperatura ambiente e ser injetada por meio de uma seringa sem uma força excessiva. Mas estas composições de liberação de fármacos biodegradáveis também estão *in situ* formando e biodegradável e se transformar em implantes sólidos quando injetado no animal ou planta. Alternativamente, a composição de droga biodegradáveis é produzido como um sólido, preparado como partículas pequenas e utilizado como um pó, que é aspergido sobre o local ferido. Em outro aspecto, a composição de liberação de drogas é uma haste de implante, que pode ser implantada sob a pele ou em qualquer outro compartimento do corpo. Em outro aspecto, a composição de liberação de droga pode ser preparado e aplicado como um filme. Em ainda outro aspecto, a composição de liberação de drogas biodegradável pode ser utilizado como uma formulação espacial tal que pode ser aplicada sobre ou dentro do corpo de um animal ou planta. Ela pode ser aplicada em qualquer parte do corpo, incluindo no olho. Em outro aspecto, a composição de droga biodegradáveis podem ser produzidos como uma suspensão parcial, sendo a droga entre o estado de ser parcialmente solúvel e parcialmente sólido.

[0160] A composição de liberação de drogas biodegradável pode ainda compreender um veículo aceitável, adjuvante ou veículo farmaceuticamente aceitável. Um veículo aceitável pode ser solução salina, solução salina tamponada e semelhantes. Ele pode ser adicionado à composição de liberação de drogas biodegradável após a sua formulação com o fármaco e copolímero di bloco e copolímero tri bloco.

[0161] O adjuvante pode ser formulado em simultâneo, quando da mistura da droga. A este respeito, os adjuvantes que podem ser utilizados são o alum, fosfato de alumínio, fosfato de cálcio, MPL™, motivos CpG, toxinas modificadas, saponinas, adjuvantes estimuladores endógenos, tais como citocinas, adjuvantes de Freund completos e incompletos, adjuvantes tipo ISCOM, peptídeos de muramilo e seus semelhantes.

[0162] O veículo pode ser qualquer diluente, solvente adicional, de enchimento ou um ligante, que pode alterar a distribuição do

princípio ativo quando necessário na composição de liberação de drogas biodegradável. Exemplos incluem pequenas quantidades de triglicéridos, tais como triacetina ou tripropionina. A quantidade que pode ser utilizado na presente drogas biodegradável liberar as composições da presente invenção pode variar de 12% a 20% (peso % / peso %). Num aspecto, um triacetina pode ser adicionada na formulação a 17,0% (peso % / peso %). Em outro aspecto tripropionina (aqui abreviada como triPro) podem ser adicionados em 16% (peso % / peso %). Em ainda outro aspecto o álcool benzílico pode ser adicionado em 15% a 35% (peso % / peso %).

[0163] Um método para preparar a composição de liberação de drogas biodegradável da invenção está também englobado pelo invento. Este método compreende: (i) dissolver num solvente orgânico (a) um copolímero em bloco do tipo ABA biodegradável tendo a fórmula: A v - B w - A x, em que A é um poliéster e B é o polietileno glicol e v, w e x são o número de unidades de repetição variando de 4 a 1090 ou 6 a 1090; e (b) um copolímero di bloco biodegradável possuindo a fórmula: C y - A z , em que A é um poliéster e C é um polietileno glicol com cobertura de extremidade e y e z são o número de unidades de repetição variando de 7 a 371 ou 3 a 237 numa proporção de 1: 3 a 1: 8 ou 1: 1 a 1: 19 ou 3: 2 a 1: 19 de tri bloco para di bloco, para formar uma mistura de polímeros; e adicionar pelo menos um princípio farmaceuticamente ativo para a referida mistura de polímero.

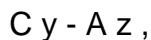
[0164] Um método para preparar a composição de liberação de drogas biodegradável da invenção está também englobado pelo invento. Este método compreende: (i) dissolver num solvente orgânico (a) um copolímero em bloco do tipo ABA biodegradável tendo a fórmula: Um v -B w -A x , em que A é um poliéster e B é o polietileno glicol e v, w e x são o número de unidades de repetição variando de 4 a 1090 ou 6-090; e (b) um copolímero di bloco biodegradável possuindo a fórmula: C y -A Zi em que A é um poliéster e C é um polietileno glicol com cobertura de extremidade e y e z são o número de unidades de repetição variando de 7 a 371 ou 3-237 numa proporção de 1: 3 a

1: 8 ou 1: 1 a 1: 3 ou 19: 2 até 1: 19 ou 2: 3, ou 4: 1 tri bloco de di bloco, para formar uma mistura de polímeros; e adição de princípio ativo hidrófobo, pelo menos, um veículo farmaceuticamente à referida mistura do polímero.

[0165] Um método para preparar a composição de liberação de drogas biodegradável da invenção está também englobado pelo invento. Este método compreende: (i) dissolver num solvente orgânico (a) um copolímero em bloco do tipo ABA biodegradável tendo a fórmula:



em que A é um poliéster e B é o polietileno glicol e v, w e x são o número de unidades de repetição variando de 4 a 1090 ou 6 a 1090; e (b) um copolímero di bloco biodegradável tendo a fórmula:



em que A é um poliéster e C é um polietileno glicol com cobertura de extremidade e y e z são o número de unidades de repetição variando de 7 a 371 ou 3 para uma relação de 237 em de 1: 3: 8 ou 1: 1 a 1: 19 ou 3: 2 a 1: 19, ou 2: 3, ou 4: 1 ou 2,3 a 4,1 de tri bloco para di bloco, para formar uma mistura de polímeros; e adicionar pelo menos um princípio farmaceuticamente ativo hidrófobo um dos quais é o acetato de medroxiprogesterona, levonorgestrel, ciclosporina, progesterona ou bupivacaína a referida mistura de polímero.

[0166] Um método para preparar a composição de liberação de drogas biodegradável da invenção, compreendendo o referido método: (i) dissolver num solvente orgânico (a) um copolímero em bloco do tipo ABA biodegradável tendo a fórmula:



em que A é um poliéster e B é o polietileno glicol e v, w e x são o número de unidades de repetição variando de 4 a 1090 ou 6 a 1090, v e x sendo unidades repetidas de éster e sendo W unidades de repetição de óxido de etileno em que v = x ou v ≠ x; e (b) um copolímero di bloco biodegradável tendo a fórmula:

C_y - A_z

em que A é um poliéster e C é um polietileno glicol com cobertura de extremidade e y e z são o número de unidades de repetição variando de 7 a 371 ou de 3 a 237, y é o número de unidades de repetição de óxido de etileno e z o número de éster de repetição unidades, em uma proporção de 1: 3 a 1: 8 ou 1: 1 a 1: 19 ou 3: 2 a 1: 19 (a) :(b) para formar uma mistura de polímeros; e (ii) adição de pelo menos um princípio farmaceuticamente ativo para a referida mistura de polímeros, é ainda um outro aspecto da invenção.

[0167] Um método para preparar a composição de liberação de drogas biodegradável da invenção, compreendendo o referido método: (i) dissolver num solvente orgânico (a) um copolímero em bloco do tipo ABA biodegradável tendo a fórmula:

A_v - B_w - A_x

em que A é um poliéster e B é o polietileno glicol e v , w e x são o número de unidades de repetição variando de 4 a 1090 ou 6 a 1090, v e x sendo unidades repetidas de éster e w constituem unidades de óxido de etileno de repetição em que v = x ou v ≠ x; e (b) um copolímero di bloco biodegradável tendo a fórmula:

C_y - A_z

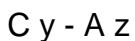
em que A é um poliéster e C é um polietileno glicol com cobertura de extremidade e y e z são o número de unidades de repetição variando de 7 a 371 ou de 3 a 237, y é o número de unidades de repetição de óxido de etileno e z o número de éster de repetição unidades, em uma proporção de 1: 3 a 1: 8 ou 1: 1 a 1: 19 ou 3: 2 a 1: 19, ou 2: 3, ou 4: 1 ou 2,3 - 4,1 (a) : (b) para formar uma mistura de polímeros; e (ii) adição de princípio ativo hidrófobo, pelo menos, um veículo farmaceuticamente a referida mistura de polímeros, é ainda um outro aspecto da invenção.

[0168] Um método para preparar a composição de liberação de drogas biodegradável da invenção, compreendendo o referido

método: (i) dissolver num solvente orgânico (a) um copolímero em bloco do tipo ABA biodegradável tendo a fórmula:



em que A é um poliéster e B é o polietileno glicol e v, w e x são o número de unidades de repetição variando de 4 a 1090 ou 6 a 1090, v e x sendo unidades repetidas de éster e sendo w unidades de repetição de óxido de etileno em que $v = x$ ou $v \neq x$; e (b) um copolímero di bloco biodegradável tendo a fórmula:



em que A é um poliéster e C é um polietileno glicol com cobertura de extremidade e y e z são o número de unidades de repetição variando de 7 a 371 ou de 3 a 237, y é o número de unidades de repetição de óxido de etileno e z o número de éster de repetição unidades, em uma proporção de 1: 3 a 1: 8 ou 1: 1 a 1: 19 ou 3: 2 a 1: 19, ou 2: 3, ou 4: 1 ou 2,3 a 4,1 (a) : (b) para formar uma mistura de polímeros; e (ii) adição de pelo menos um princípio farmaceuticamente ativo, um dos quais está acetato de medroxiprogesterona, levonorgestrel, ciclosporina, progesterona ou bupivacaína a referida mistura de polímeros, é ainda um outro aspecto da invenção.

[0169] Ainda um outro aspecto, a presente invenção proporciona um método para preparar a composição de liberação de drogas biodegradável da presente invenção, o referido método compreendendo: (i) dissolver num solvente orgânico (a) um copolímero em bloco do tipo ABA biodegradável tendo a fórmula:



em que A é um poliéster e B é o polietileno glicol e v, w e x são o número de unidades de repetição variando de 4 a 1090 ou de 6 a 1090 em que $v = x$ ou $x \neq v$; e (b) um copolímero di bloco biodegradável tendo a fórmula:

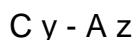


em que A é um poliéster e C é um polietileno glicol com cobertura de extremidade e y e z são o número de unidades de repetição variando de 7 a 371 ou 3 para 137 em uma proporção de 1: 3 a 1: 8 ou 1: 1 a 1 : 3 ou 19: 2 a 1: 19 de (a) : (b) para formar uma mistura de polímeros; (ii) adição de pelo menos um princípio farmaceuticamente ativo para a referida mistura de polímero; e (iii) evaporação do referido solvente.

[0170] Ainda um outro aspecto, a presente invenção proporciona um método para preparar a composição de liberação de drogas biodegradável da presente invenção, o referido método compreendendo: (i) dissolver num solvente orgânico (a) um copolímero tri bloco biodegradável do tipo ABA tem a fórmula:



em que A é um poliéster e B é o polietileno glicol e v, w e x são o número de unidades de repetição variando de 4 a 1090 ou de 6 a 1090 em que v = v x ou x ≠; e (b) um copolímero di bloco biodegradável tendo a fórmula:

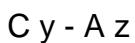


em que A é um poliéster e C é um polietileno glicol com cobertura de extremidade e y e z são o número de unidades de repetição variando de 7 a 371 ou 3 para 137 em uma proporção de 1: 3 a 1: 8 ou 1: 1 a 1 : 19 ou 3: 2 a 1: 19, ou 2: 3, ou 4: 1 ou 2,3-4,1 (a) :(b) para formar uma mistura de polímeros; (ii) adição de princípio ativo hidrófobo, pelo menos, um veículo farmaceuticamente à referida mistura de polímero; e (iii) evaporação do referido solvente.

[0171] Ainda um outro aspecto, a presente invenção proporciona um método para preparar a composição de liberação de drogas biodegradável da presente invenção, o referido método compreendendo: (i) dissolver num solvente orgânico (a) um copolímero em bloco do tipo ABA biodegradável tendo a fórmula:



em que A é um poliéster e B é o polietileno glicol e v, w e x são o número de unidades de repetição variando de 4 a 1090 ou de 6 a 1090 em que v = v x ou x ≠; e (b) um copolímero di bloco biodegradável tendo a fórmula:

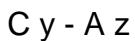


em que A é um poliéster e C é um polietileno glicol com cobertura de extremidade e y e z são o número de unidades de repetição variando de 7 a 371 ou 3 para 137 em uma proporção de 1: 3 a 1: 8 ou 1: 1 a 1 : 19 ou 3: 2 a 1: 19, ou 2: 3, ou 4: 1 ou 2,3 a 4,1 (a) :(b) para formar uma mistura de polímeros; (ii) adição de pelo menos um veículo farmaceuticamente hidrofóbico princípio ativo, um dos quais é o levonorgestrel acetato de medroxiprogesterona, ciclosporina, progesterona ou bupivacaína a referida mistura de polímero; e (iii) evaporação do referido solvente.

[0172] Ainda um outro aspecto, a presente invenção proporciona um método para preparar a composição de liberação de drogas biodegradável da presente invenção, o referido método compreendendo: (i) dissolver num solvente orgânico (a) um copolímero em bloco do tipo ABA biodegradável tendo a fórmula:



em que A é um poliéster e B é o polietileno glicol e v, w e x são o número de unidades de repetição variando de 6 a 1090, sendo x e v unidades de repetição de éster e w são unidades de óxido de etileno de repetição em que v = v x ou x ≠ ; e (b) um copolímero di bloco biodegradável tendo a fórmula:



em que A é um poliéster e C é um polietileno glicol com cobertura de extremidade e y e z são o número de unidades de repetição variando de 7 a 371 ou de 3 a 237, y é o número de unidades de repetição de óxido de etileno e z o número de éster de repetição unidades, em uma proporção de 1: 4 (a) :(b) para formar uma mistura de polímeros; (ii) adição de

pelo menos um princípio farmaceuticamente ativo para a referida mistura de polímero; e (iii) evaporação do referido solvente.

[0173] Ainda um outro aspecto, a presente invenção proporciona um método para preparar a composição de liberação de drogas biodegradável da presente invenção, o referido método compreendendo: (i) dissolver num solvente orgânico (a) um copolímero em bloco do tipo ABA biodegradável tendo a fórmula:



em que A é um poliéster e B é o polietileno glicol e v, w e x são o número de unidades de repetição variando de 6 a 1090, sendo x e v unidades de repetição de éster e w são unidades de óxido de etileno de repetição em que $v = v \times$ ou $x \neq$; e (b) um copolímero di bloco biodegradável tendo a fórmula:



em que A é um poliéster e C é um polietileno glicol com cobertura de extremidade e y e z são o número de unidades de repetição variando de 7 a 371 ou de 3 a 237, y é o número de unidades de repetição de óxido de etileno e z o número de éster de repetição unidades, em uma proporção de 1: 4 (a) :(b) para formar uma mistura de polímeros; (ii) adição de pelo menos um veículo farmaceuticamente ao princípio ativo hidrofóbico à referida mistura do polímero; e (iii) evaporação do referido solvente.

[0174] Ainda um outro aspecto, a presente invenção proporciona um método para preparar a composição de liberação de drogas biodegradável da presente invenção, o referido método compreendendo: - (i) dissolver num solvente orgânico (a) um copolímero em bloco do tipo ABA biodegradável tendo a fórmula.:



em que A é um poliéster e B é o polietileno glicol e v, w e x são o número de unidades de repetição variando de 6 a 1090, sendo x e v unidades de repetição de éster e w são unidades de óxido de etileno de

repetição em que $v = v \times$ ou $x \neq$; e (b) um copolímero di bloco biodegradável tendo a fórmula:



em que A é um poliéster e C é um polietileno glicol com cobertura de extremidade e y e z são o número de unidades de repetição variando de 7 a 371 ou de 3 a 237, y é o número de unidades de repetição de óxido de etileno e z o número de éster de repetição unidades, em uma proporção de 1: 4 ou 2: 3 ou 3: 2 ou 4: 1 (a) :(b) para formar uma mistura de polímeros; (ii) adição de pelo menos um princípio ativo farmacêutico hidrofóbico, um dos quais é o levonorgestrel acetato de medroxiprogesterona, ciclosporina, progesterona ou bupivacaína a referida mistura de polímero; e (iii) evaporação do referido solvente.

[0175] Outra forma de realização proporciona um método para preparar a composição de liberação de drogas biodegradável da invenção, compreendendo o referido método: (i) dissolver num solvente orgânico (a) um copolímero de blocos biodegradável do tipo ABA tem a fórmula: $A^v - B^w - A^x$, em que A é um poliéster e B é o polietileno glicol e v, w e x são o número de unidades de repetição variando de 4 a 1090 ou 6 a 1090; e (b) um copolímero di bloco biodegradável possuindo a fórmula: $C^y - A^z$, em que A é um poliéster e C é um polietileno glicol com cobertura de extremidade e y e z são o número de unidades de repetição variando de 7 a 371 ou 3 a 237 numa proporção de 1: 6 tri bloco de di bloco, para formar uma mistura de polímeros; adição de pelo menos um princípio farmaceuticamente ativo para a referida mistura de polímero; e evaporando o referido solvente. Neste aspecto não solvente está presente na composição de liberação de drogas biodegradável.

[0176] Outra forma de realização proporciona um método para preparar a composição de liberação de drogas biodegradável da invenção, compreendendo o referido método: (i) dissolver num solvente orgânico (a) um copolímero de blocos biodegradável do tipo ABA tem a

fórmula: A v - B w - A x em que A é um poliéster e B é o polietileno glicol e v, w e x são o número de unidades de repetição variando de 4 a 1090 ou 6 a 1090; e (b) um copolímero di bloco biodegradável possuindo a fórmula: C y - A z , em que A é um poliéster e C é um polietileno glicol com cobertura de extremidade e y e z são o número de unidades de repetição variando de 7 a 371 ou 3 a 237 numa proporção de 1: 6 tri bloco de di bloco, para formar uma mistura de polímeros; adição de princípio ativo hidrófobo, pelo menos, um veículo farmaceuticamente à referida mistura de polímero; e evaporando o referido solvente. Neste aspecto não solvente está presente na composição de liberação de drogas biodegradável.

[0177] Outra forma de realização proporciona um método para preparar a composição de liberação de drogas biodegradável da invenção, compreendendo o referido método: (i) dissolver num solvente orgânico (a) um copolímero de blocos biodegradável do tipo ABA tem a fórmula: A v - B w - A x em que A é um poliéster e B é o polietileno glicol e v, w e x são o número de unidades de repetição variando de 4 a 1090 ou 6 a 1090; e (b) um copolímero di bloco biodegradável possuindo a fórmula: C y - A z , em que A é um poliéster e C é um polietileno glicol com cobertura de extremidade e y e z são o número de unidades de repetição variando de 7 a 371 ou 3 a 237 numa proporção de 1: 2 ou 6: 3 ou 3: 2 ou 4: 1 ou 2,3 a 4,1 tri bloco de di bloco, para formar uma mistura de polímeros; adição de pelo menos um veículo farmaceuticamente hidrofóbica princípio ativo, um dos quais é o levonorgestrel acetato de medroxiprogesterona, ciclosporina, progesterona ou bupivacaína a referida mistura de polímero; e evaporando o referido solvente. Neste aspecto nenhum solvente se encontra presente na composição de liberação de drogas biodegradável.

[0178] O solvente orgânico que pode ser utilizado no método aqui descrito é selecionado a partir do grupo de: álcool benzílico, benzoato de benzilo, éter dimetílico de dietilenoglicol (diglima), éter monoetílico de dietilenoglicol (DEGMEE), isosorbida de dimetilo (DMI), dimetil sulfóxido

(DMSO), acetato de etilo, benzoato de etilo, lactato de etilo, etileno-glicol acetato de éter monoetílico, glicerol formal, metil-etil-cetona, metil-isobutil-cetona, N-etil-2-pirrolidona, N-metil-2-pirrolidona (NP), pirrolidona -2, tetraglicol, triacetina, tributirina, tripropionina (triPro), ou éter dimetílico de trietileno-glicol (triglima) e misturas dos mesmos.

[0179] O solvente orgânico está presente numa quantidade de 40% a 74% (peso % / peso %) da composição total. Em outro aspecto, o solvente orgânico utilizado na preparação da composição de liberação de drogas biodegradável está presente numa quantidade de 50% a 60% (peso % / peso %) da composição total. Em ainda outro aspecto, o solvente usado na preparação da composição de liberação de drogas biodegradável está presente numa quantidade de 60% a 70% (peso % / peso %) da composição total. Em ainda outro aspecto, o solvente usado na preparação do sistema de libertação de drogas biodegradável está presente na quantidade de 30 %% e 70% (peso % / peso %) da composição total. Numa outra forma de realização o solvente orgânico está presente na quantidade de 30% a 90% (peso % / peso %) da composição total.

[0180] Como exemplos, quando o acetato de medroxiprogesterona é o princípio ativo de 30% a 70% (peso % / peso %) do total da composição de solvente é usada; A progesterona é o princípio ativo de 40% a 80% (peso % / peso %) do total da composição de solvente é usada; quando a ciclosporina é o princípio ativo de 55% a 72,9% (% w / w%) do total da composição de solvente é utilizado; levonorestrel quando o princípio ativo é de 70% para 90% (peso % / peso %) do total da composição de solvente é usada; e quando a base é a bupivacaína princípio ativo de 62,5% para 80% (peso % / peso %) do total da composição de solvente é usado.

[0181] Alguns mPEG - OH estão contaminados com uma pequena quantidade de HO – PEG - OH. Seguindo os métodos da presente invenção e utilizando o MPEG-OH contaminado o produto final seria mPEG-

PLA contaminado com uma pequena quantidade de PLA – PEG - PLA, que é abarcado pela presente invenção. Esta contaminação é inferior a 2%.

[0182] Outro aspecto da presente invenção é a utilização de di bloco e tri bloco para o fabrico de uma composição de fármaco biodegradável. A este respeito, o copolímero tri bloco biodegradável tem a fórmula: A v - B w - A x , em que A é um poliéster e B é o polietileno glicol e v, w e x são o número de unidades de repetição variando de 4 a 1090 ou de 6 a 1090 e v = x ou v ≠ x. O poliéster pode ser o ácido poliláctico (PLA), policaprolactona (PCL), ácido poliglicólico (PGA) ou de poli-hidroxialcanoato (PHA). Numa concretização, o poliéster utilizado é o ácido poli (láctico).

[0183] O copolímero tri bloco é então combinado com um copolímero di bloco biodegradável possuindo a fórmula: C y - A z , em que A é um poliéster e C é um final de coberturado polietileno glicol e y e z são o número de unidades de repetição variando de 7 a 371 ou 3 a 237. O poliéster pode ser o ácido poliláctico (PLA), policaprolactona (PCL), ácido poliglicólico (PGA), poli (ácido láctico-co-glicólico (PLGA) ou poli-hidroxialcanoato (PHA). Numa concretização, o poliéster utilizado é o ácido poli (láctico).

[0184] O princípio farmaceuticamente ativo é então combinado com o tri bloco e di bloco.

[0185] Em ainda outro aspecto da presente invenção é a utilização de di bloco e tri bloco para o fabrico de uma composição de fármaco biodegradáveis. A este respeito, o copolímero tri bloco biodegradável tem a fórmula: A v - B w - A x , em que A é um poliéster e B é o polietileno glicol e v, w e x são o número de unidades de repetição variando de 4 a 1090 ou de 6 a 1090 e v = x ou v ≠ x. O poliéster pode ser o ácido poliláctico (PLA), policaprolactona (PCL), ácido poliglicólico (PGA) ou de poli-hidroxialcanoato (PHA). Numa concretização, o poliéster utilizado é o ácido poli (láctico).

[0186] O copolímero tri bloco é então combinado com um copolímero di bloco biodegradável possuindo a fórmula: C y - A z , em que A é um poliéster e C é um final de coberturado polietileno glicol e y e z são o

número de unidades de repetição variando de 7 a 371 ou 3 a 237. O poliéster pode ser o ácido poliláctico (PLA), policaprolactona (PCL), ácido poliglicólico (PGA), poli (ácido láctico-co-glicólico (PLGA) ou de poli-hidroxialcanoato (PHA). Numa forma de realização o poliéster que é utilizado é ácido poli (láctico).

[0187] O princípio farmaceuticamente ativo hidrófobo é então combinado com o tri bloco e di bloco e pode ser o levonorgestrel acetato de medroxiprogesterona, ciclosporina, progesterona ou base bupivacaína.

[0188] A proporção do copolímero tri bloco biodegradável de (a) e a de copolímero di bloco biodegradável CA de (b) é de 1: 3 a 1: 8 na referida composição de droga biodegradável. Numa concretização a razão do copolímero tri bloco biodegradável e o copolímero de di bloco CA biodegradável é selecionada a partir do grupo de 1: 3, 1: 4, 1: 5, 1: 6, 1: 7 e 1: 8. ou 1: 1, 1: 2, 1: 3, 1: 4, 1: 5, 1: 6, 1: 7, 1: 8, 1: 9, 1: 10, 1: 11, 1: 12, 1: 13, 1: 14, 1: 15, 1: 16, 1: 17, 1: 18 e 1: 19. Em outro aspecto, a proporção do tri bloco ao di bloco é 1: 6. Também pode ser de 3: 2 ou 2: 3, ou 4: 1 ou 2,3 a 4,1.

[0189] O comprimento da cadeia de poliéster é definida pela sua razão molar de poliéster e de óxido de etileno, que é entre 0,5 a 3,5 ou 0,5 a 2,5 ou 0,5 a 22,3 para o tri bloco e 3 a 5 ou 2 a 6 ou 0,8 a 13, para o di bloco.

[0190] A massa do polietileno glicol com cobertura de extremidade pode variar de 100 Da a 2 kDa ou 164 Da a 2 kDa. Ela pode variar entre os 100 e 300 Da intervalo ou no 1 a 2 kDa gama kDa.

[0191] O tamanho dos intervalos de cadeia de polietileno glicol de 200 Da a 2 kDa na composição de liberação de drogas biodegradável ou pode variar de 400 Da a 12 kDa ou 194 Da a 12 kDa.

[0192] Um certo número de formas de realização e / ou aspectos da invenção forma aqui descritas. No entanto, será entendido que várias modificações podem ser feitas sem se afastar do espírito e âmbito da invenção.

EXEMPLOS

[0193] Exemplo 1 - Síntese de Polímero

[0194] Os copolímeros foram sintetizados de acordo com o método descrito na Patente US No. 6.350.812, aqui incorporada por referência, com pequenas modificações. Tipicamente, a quantidade necessária de PEG (dada pelo copolímero tri bloco) ou metoxi - PEG (dada pelo copolímero di bloco) foi aquecida a 65 ° C e secada sob vácuo durante 2 horas num recipiente de reator. DL-lactido (correspondente à razão molar LA / EO alvo) e lactato de zinco (1/1000 da quantidade de lactido) foram adicionados. A mistura de reação foi primeiro desidratada por três vezes a vácuo de N2 ciclos curtos. A mistura de reação foi aquecida a 140 ° C e rapidamente desgaseificada sob vácuo. A reação foi realizada durante quatro dias a 140 ° C sob fluxo constante de nitrogênio (0,2 bar). A reação foi arrefecida até à temperatura ambiente e o seu conteúdo foi dissolvido em acetona e, em seguida, submetido a precipitação com etanol. O produto obtido foi subsequentemente seco sob pressão reduzida. O produto final foi caracterizado por 1 H-RMN para o teor de lactato. Os polímeros tri bloco de PLA – PEG - PLA aqui descritos foram marcados PxRy onde x representa o tamanho da cadeia de PEG em kDa e y é a razão molar LA / EO. Os polímeros di bloco mPEG-PLA aqui descritos foram marcados dPxRy onde x representa o tamanho da cadeia de PEG em kDa e y é a razão molar LA / EO.

[0195] Exemplo 2 Preparação da Formulação específica para o peptídeo M53

[0196] As formulações aqui descritas foram baseadas na solução orgânica de polímeros contendo como o fármaco, o peptídeo M53, um análogo de GLP-1. Tipicamente, 0,4 gramas de polímeros, o que corresponde a uma mistura de um copolímero di bloco e um copolímero de tri bloco em relação massa definida, foram dissolvidos em 0,57 gramas de um solvente biocompatível à temperatura ambiente durante a noite sob agitação magnética constante. O solvente foi ou um único solvente ou uma combinação de solventes. No dia seguinte, 20 mg de fármaco foi adicionado à solução do

polímero e agitou-se até dissolução completa. Quando o fármaco não era solúvel no solvente, uma suspensão do fármaco numa solução de polímero foi obtido. Alternativamente, o fármaco foi dissolvido ou suspenso no solvente e o polímero biocompatível (s) adicionado subsequentemente. As formulações foram carregadas numa seringa antes da sua utilização.

[0197] Exemplo 3 - As formulações que foram preparadas seguindo os Exemplos 1 e 2 foram preparadas várias formulações, as quais são apresentados na Tabela 1 para o peptídeo 53.

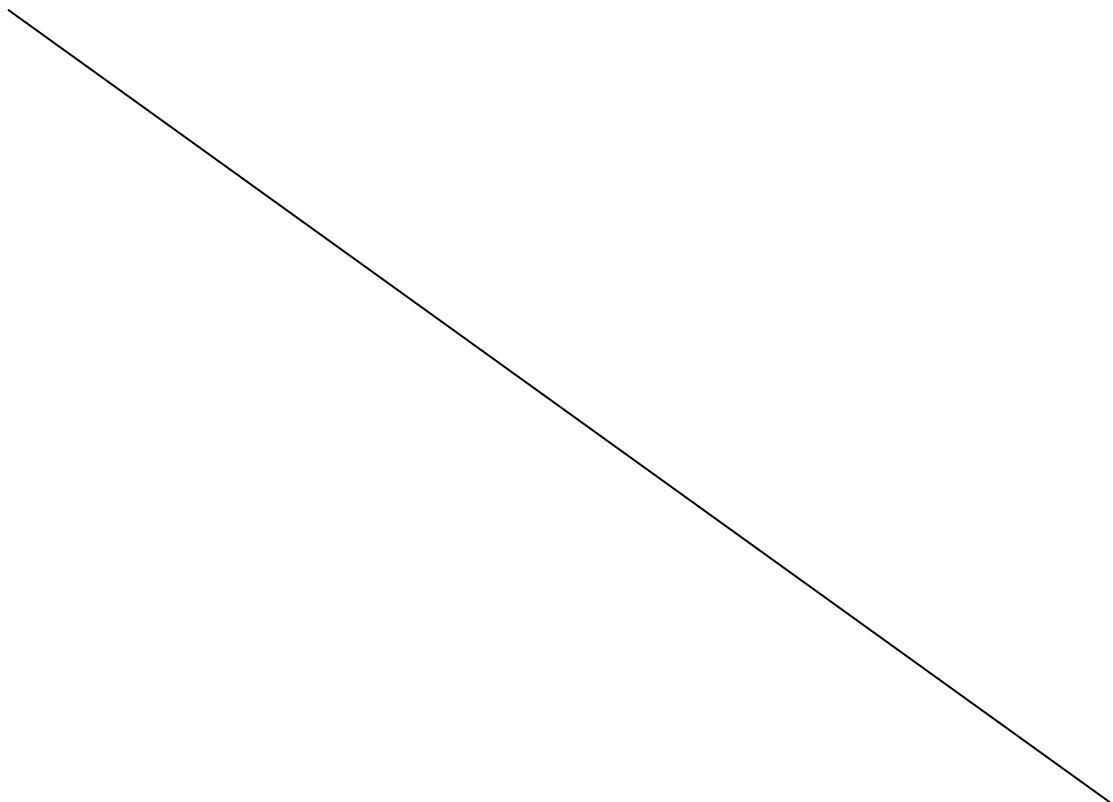


TABELA 1

Nº	Razão DB/T B	% (peso/peso)	Copolímero tri bloco (TB)						Copolímero di bloco (DB)						Solvente 1		Solvente 2	
			Code	PEG tama-nho (kDa)	Razão (LA EO)	DP - PEG	DP-PLA	% (peso/peso)	Code	PEG tama-nho (kDa)	Razão (LA/EO)	DP - PE G	DP-PLA	Nome	% (peso/peso)	Nome	% (peso/peso)	
10	4,0	4,0	10,0%	P12R0.5	12	0,5	273	136	40,0%	dP2R3	2	3,2	45	143	DEGMEE	46,0%		
12	4,0	4,0	10,0%	P12R3	12	2,5	273	682	40,0%	dP2R3	2	3,2	45	143	DEGMEE	46,0%		
21	4,0	4,0	10,0%	P12R0.5	12	0,5	273	136	40,0%	dP2R3	2	3,2	45	143	Diglyme	46,0%		
23	4,0	4,0	10,0%	P12R3	12	2,5	273	682	40,0%	dP2R3	2	3,2	45	143	Diglyme	46,0%		
34	4,0	4,0	10,0%	P12R0.5	12	0,5	273	136	40,0%	dP2R3	2	3,2	45	143	DMI	46,0%		
45	4,0	4,0	10,0%	P12R3	12	2,5	273	682	40,0%	dP2R3	2	3,2	45	143	DMI	46,0%		
66	4,0	4,0	10,0%	P12R0.5	12	0,5	273	136	40,0%	dP2R3	2	3,2	45	143	Diglyme	46,0%		
68	4,0	4,0	10,0%	P12R3	12	2,5	273	682	40,0%	dP2R3	2	3,2	45	143	Diglyme	46,0%		
76	4,0	4,0	10,0%	P12R0.5	12	0,5	273	136	40,0%	dP2R3	2	3,2	45	143	DMSO	46,0%		
78	4,0	4,0	10,0%	P12R3	12	2,5	273	682	40,0%	dP2R3	2	3,2	45	143	DMSO	46,0%		
80	4,0	4,0	10,0%	P12R0.5	12	0,5	273	136	40,0%	dP2R3	2	3,2	45	143	Et Lactate	46,0%		
82	4,0	4,0	10,0%	P12R3	12	2,5	273	682	40,0%	dP2R3	2	3,2	45	143	Et Lactate	46,0%		
105	4,0	4,0	8,0%	P6R0.9	6	0,9	136	123	32,0%	dP2R4	2	4,4	45	200	Diglyme	56,0%		
116	4,0	4,0	8,0%	P6R0.9	6	0,9	136	123	32,0%	dP2R4	2	4,4	45	200	Diglyme	56,0%		
123	4,0	4,0	8,0%	P3R1	3	1,0	68	68	32,0%	dP2R4	2	4,3	45	195	DMSO	56,0%		
124	4,0	4,0	8,0%	P6R0.9	6	0,9	136	123	32,0%	dP2R4	2	4,3	45	195	DMSO	56,0%		
153	4,0	4,0	7,0%	P12R0.5	12	0,5	273	136	28,0%	dP2R4	2	4,3	45	195	DMSO	61,0%		
159	4,0	4,0	7,0%	P12R0.5	12	0,5	273	136	28,0%	dP2R4	2	4,3	45	195	DMSO	44,0%	Tracetin	17,0%
169	5,7	2,0	6,0%	P6R0.9	6	0,9	136	123	34,0%	dP2R4	2	4,3	45	195	DMSO	58,0%		
177	5,7	2,0	7,5%	P6R0.9	6	0,9	136	123	42,5%	dP2R4	2	4,3	45	195	DMSO	48,0%		

198	9,0	4,0	4,0%	P6R0.9	6	0,9	136	123	36,0%	dP2R4	2	4,3	45	195	Diglyme	37,0%	Tripro	19,0%
200	9,0	2,0	5,0%	P6R0.9	6	0,9	136	123	45,0%	dP2R3	2	3	45	136	DMSO	48,0%		
203	4,0	2,0	10,0%	P6R0.9	6	0,9	136	123	40,0%	dP2R7	2	7,2	45	327	DMSO	48,0%		
207	5,7	4,0	6,0%	P6R0.9	6	0,9	136	123	34,0%	dP2R4	2	4,3	45	195	Diglyme	40,0%	Tripro	16,0%
209	4,0	2,0	9,0%	P6R0.9	6	0,9	136	123	36,0%	dP2R7	2	7,2	45	327	DMSO	53,0%		
210	4,0	2,0	8,0%	P6R0.9	6	0,9	136	123	32,0%	dP2R7	2	7,2	45	327	DMSO	58,0%		
221	9,0	4,0	5,0%	P6R0.9	6	0,9	136	123	45,0%	dP2R4	2	4,3	45	195	Diglyme	33,0%	Tripro	13,0%
224	5,7	2,0	6,0%	P6R0.9	6	0,9	136	123	34,0%	dP2R4	2	4,3	45	195	Diglyme	41,4%	Tripro	16,6%
225	9,0	2,0	5,0%	P6R0.9	6	0,9	136	123	45,0%	dP2R4	2	4,3	45	195	Diglyme	34,0%	Tripro	13,6%
230	5,7	2,0	7,5%	P6R0.9	6	0,9	136	123	42,5%	dP1R5	1	5,4	23	123	DMSO	48,0%		
234	5,7	2,0	6,0%	P6R0.9	6	0,9	136	123	34,0%	dP1R5	1	5,4	23	123	Diglyme	41,4%	Tripro	16,6%
241	5,9	2,0	6,5%	P6R0.9	6	0,9	136	123	38,5%	dP1R5	1	5,4	23	123	DMSO	53,0%		
245	5,9	2,0	6,5%	P2R2	2	2	45	91	38,5%	dP1R5	1	5,4	23	123	DMSO	53%		
246	5,7	2,0	7,5%	P2R2	2	2	45	91	42,5%	dP1R5	1	5,4	23	123	DMSO	48,0%		
247	9,0	2,0	5,0%	P2R2	2	2	45	91	45,0%	dP1R5	1	5,4	23	123	DMSO	48,0%		
250	9,0	4,0	5,0%	P6R0.9	6	0,9	136	123	45,0%	dP2R4	2	4,3	45	195	Diglyme	33,2%	Tripro	12,8%

[0198] Exemplo 4 - Preparação de formulações da Acetaminofeno

[0199] As formulações aqui descritas foram baseadas na solução orgânica de polímeros preparadas como no Exemplo 1, contendo como o fármaco, acetaminofeno. Tipicamente, 0,4 gramas de polímeros, o que corresponde a uma mistura de um copolímero di bloco e um copolímero de tri bloco em relação massa definida, foram dissolvidos em 0,55 gramas de dimetilsulfóxido à temperatura ambiente durante a noite sob agitação magnética constante. No dia seguinte, 50 mg de acetaminofeno foi adicionado à solução do polímero e agitou-se até dissolução completa. As formulações foram carregadas numa seringa antes da sua utilização. A composição das várias formulações é apresentada na Tabela 2 abaixo, onde o solvente utilizado é DMSO.

[0200] As figuras de 7 a 26 ilustram os resultados destas formulações mostram que todas as combinações possíveis de 15 copolímeros tri bloco com 20 copolímeros di blocos.

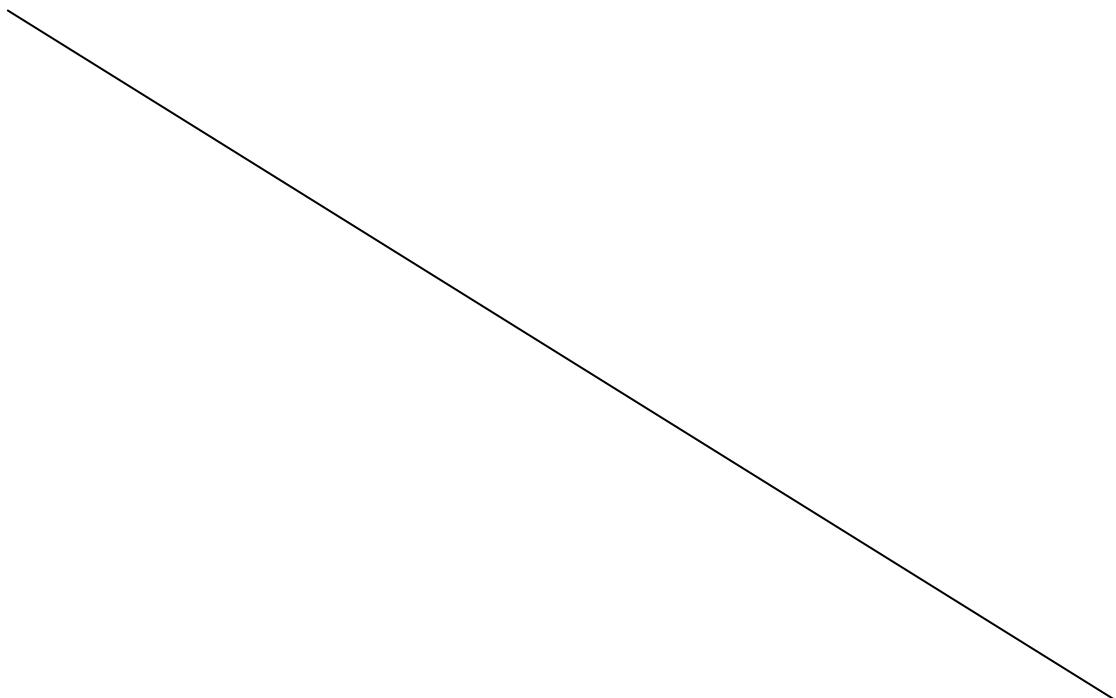


TABELA 2

Exp n°	Razão DB/TB	Copolímero tri bloco (TB)						Copolímero di bloco (DB)						Solvente	
		% (peso/peso)	Cod.	PEG (kDa)	Razao(L A/EO)	DP PEG	-	DP-PLA	% (peso/peso)	Cod.	PEG (kDa)	Razão (LA/EO)	DP PEG	-	DP-PLA
1	4,0	8%	P0.2R14	0,2	14,5	4	58	32%	dP0.2R6	0,2	5,8	3	17	DMSO	55%
2	4,0	8%	P0.2R14	0,2	14,5	4	58	32%	dP0.4R6	0,4	5,8	7	42	DMSO	55%
3	4,0	8%	P0.2R14	0,2	14,5	4	58	32%	dP0.6R5	0,6	4,6	12	54	DMSO	55%
4	4,0	8%	P0.2R14	0,2	14,5	4	58	32%	dP1R4	1,0	4,0	22	89	DMSO	55%
5	4,0	8%	P0.2R14	0,2	14,5	4	58	32%	dP2R3	2,0	2,8	45	125	DMSO	55%
6	4,0	8%	P0.6R3	0,6	3,0	13	40	32%	dP0.2R6	0,2	5,8	3	17	DMSO	55%
7	4,0	8%	P0.6R3	0,6	3,0	13	40	32%	dP0.4R6	0,4	5,8	7	42	DMSO	55%
8	4,0	8%	P0.6R3	0,6	3,0	13	40	32%	dP0.6R5	0,6	4,6	12	54	DMSO	55%
9	4,0	8%	P0.6R3	0,6	3,0	13	40	32%	dP1R4	1,0	4,0	22	89	DMSO	55%
10	4,0	8%	P0.6R3	0,6	3,0	13	40	32%	dP2R3	2,0	2,8	45	125	DMSO	55%
11	4,0	8%	P1R3	1,0	3,1	22	68	32%	dP0.2R6	0,2	5,8	3	17	DMSO	55%
12	4,0	8%	P1R3	1,0	3,1	22	68	32%	dP0.4R6	0,4	5,8	7	42	DMSO	55%
13	4,0	8%	P1R3	1,0	3,1	22	68	32%	dP0.6R5	0,6	4,6	12	54	DMSO	55%
14	4,0	8%	P1R3	1,0	3,1	22	68	32%	dP1R4	1,0	4,0	22	89	DMSO	55%
15	4,0	8%	P1R3	1,0	3,1	22	68	32%	dP2R3	2,0	2,8	45	125	DMSO	55%
16	4,0	8%	P2R3	2,0	3,5	45	157	32%	dP0.2R6	0,2	5,8	3	17	DMSO	55%
17	4,0	8%	P2R3	2,0	3,5	45	157	32%	dP0.4R6	0,4	5,8	7	42	DMSO	55%
18	4,0	8%	P2R3	2,0	3,5	45	157	32%	dP0.6R5	0,6	4,6	12	54	DMSO	55%
19	4,0	8%	P2R3	2,0	3,5	45	157	32%	dP1R4	1,0	4,0	22	89	DMSO	55%
20	4,0	8%	P2R3	2,0	3,5	45	157	32%	dP2R3	2,0	2,8	45	125	DMSO	55%
21	4,0	8%	P3R2	3,0	2,3	68	154	32%	dP0.2R6	0,2	5,8	3	17	DMSO	55%
22	4,0	8%	P3R2	3,0	2,3	68	154	32%	dP0.4R6	0,4	5,8	7	42	DMSO	55%
23	4,0	8%	P3R2	3,0	2,3	68	154	32%	dP0.6R5	0,6	4,6	12	54	DMSO	55%
24	4,0	8%	P3R2	3,0	2,3	68	154	32%	dP1R4	1,0	4,0	22	89	DMSO	55%
25	4,0	8%	P3R2	3,0	2,3	68	154	32%	dP2R3	2,0	2,8	45	125	DMSO	55%

26	4,0	8%	P6R2	6,0	1,6	136	218	32%	dP0.2R6	0,2	5,8	3	17	DMSO	55%
27	4,0	8%	P6R2	6,0	1,6	136	218	32%	dP0.4R6	0,4	5,8	7	42	DMSO	55%
28	4,0	8%	P6R2	6,0	1,6	136	218	32%	dP0.6R5	0,6	4,6	12	54	DMSO	55%
29	4,0	8%	P6R2	6,0	1,6	136	218	32%	dP1R4	1,0	4,0	22	89	DMSO	55%
30	4,0	8%	P6R2	6,0	1,6	136	218	32%	dP2R3	2,0	2,8	45	125	DMSO	55%
31	4,0	8%	P0.2R6	0,2	5,9	4	24	32%	dP0.2R2	0,2	2,2	3	7	DMSO	55%
32	4,0	8%	P0.2R6	0,2	5,9	4	24	32%	dP0.2R13	0,2	13,0	3	39	DMSO	55%
33	4,0	8%	P0.2R6	0,2	5,9	4	24	32%	dP0.4R2	0,4	2,0	7	14	DMSO	55%
34	4,0	8%	P0.2R6	0,2	5,9	4	24	32%	dP0.4R8	0,4	8,4	7	61	DMSO	55%
35	4,0	8%	P0.2R6	0,2	5,9	4	24	32%	dP0.6R3	0,6	3,0	12	35	DMSO	55%
36	4,0	8%	P0.2R6	0,2	5,9	4	24	32%	dP0.6R5	0,6	5,1	12	60	DMSO	55%
37	4,0	8%	P0.2R6	0,2	5,9	4	24	32%	dP1R3	1,0	3,0	22	66	DMSO	55%
38	4,0	8%	P0.2R6	0,2	5,9	4	24	32%	dP1R5	1,0	5,4	22	119	DMSO	55%
39	4,0	8%	P0.2R6	0,2	5,9	4	24	32%	dP2R1	2,0	1,3	45	58	DMSO	55%
40	4,0	8%	P0.2R6	0,2	5,9	4	24	32%	dP2R5	2,0	5,3	45	237	DMSO	55%
41	4,0	8%	P0.2R22	0,2	22,3	4	89	32%	dP0.2R2	0,2	2,2	3	7	DMSO	55%
42	4,0	8%	P0.2R22	0,2	22,3	4	89	32%	dP0.2R13	0,2	13,0	3	39	DMSO	55%
43	4,0	8%	P0.2R22	0,2	22,3	4	89	32%	dP0.4R2	0,4	2,0	7	14	DMSO	55%
44	4,0	8%	P0.2R22	0,2	22,3	4	89	32%	dP0.4R8	0,4	8,4	7	61	DMSO	55%
45	4,0	8%	P0.2R22	0,2	22,3	4	89	32%	dP0.6R3	0,6	3,0	12	35	DMSO	55%
46	4,0	8%	P0.2R22	0,2	22,3	4	89	32%	dP0.6R5	0,6	5,1	12	60	DMSO	55%
47	4,0	8%	P0.2R22	0,2	22,3	4	89	32%	dP1R3	1,0	3,0	22	66	DMSO	55%
48	4,0	8%	P0.2R22	0,2	22,3	4	89	32%	dP1R5	1,0	5,4	22	119	DMSO	55%
49	4,0	8%	P0.2R22	0,2	22,3	4	89	32%	dP2R1	2,0	1,3	45	58	DMSO	55%
50	4,0	8%	P0.2R22	0,2	22,3	4	89	32%	dP2R5	2,0	5,3	45	237	DMSO	55%
51	4,0	8%	P0.4R5	0,4	4,7	9	41	32%	dP0.2R2	0,2	2,2	3	7	DMSO	55%
52	4,0	8%	P0.4R5	0,4	4,7	9	41	32%	dP0.2R13	0,2	13,0	3	39	DMSO	55%
53	4,0	8%	P0.4R5	0,4	4,7	9	41	32%	dP0.4R2	0,4	2,0	7	14	DMSO	55%
54	4,0	8%	P0.4R5	0,4	4,7	9	41	32%	dP0.4R8	0,4	8,4	7	61	DMSO	55%
55	4,0	8%	P0.4R5	0,4	4,7	9	41	32%	dP0.6R3	0,6	3,0	12	35	DMSO	55%
56	4,0	8%	P0.4R5	0,4	4,7	9	41	32%	dP0.6R5	0,6	5,1	12	60	DMSO	55%
57	4,0	8%	P0.4R5	0,4	4,7	9	41	32%	dP1R3	1,0	3,0	22	66	DMSO	55%
58	4,0	8%	P0.4R5	0,4	4,7	9	41	32%	dP1R5	1,0	5,4	22	119	DMSO	55%

59	4,0	8%	P0.4R5	0,4	4,7	9	41	32%	dP2R1	2,0	1,3	45	58	DMSO	55%
60	4,0	8%	P0.4R5	0,4	4,7	9	41	32%	dP2R5	2,0	5,3	45	237	DMSO	55%
61	4,0	8%	P0.4R8	0,4	7,7	9	67	32%	dP0.2R2	0,2	2,2	3	7	DMSO	55%
62	4,0	8%	P0.4R8	0,4	7,7	9	67	32%	dP0.2R13	0,2	13,0	3	39	DMSO	55%
63	4,0	8%	P0.4R8	0,4	7,7	9	67	32%	dP0.4R2	0,4	2,0	7	14	DMSO	55%
64	4,0	8%	P0.4R8	0,4	7,7	9	67	32%	dP0.4R8	0,4	8,4	7	61	DMSO	55%
65	4,0	8%	P0.4R8	0,4	7,7	9	67	32%	dP0.6R3	0,6	3,0	12	35	DMSO	55%
66	4,0	8%	P0.4R8	0,4	7,7	9	67	32%	dP0.6R5	0,6	5,1	12	60	DMSO	55%
67	4,0	8%	P0.4R8	0,4	7,7	9	67	32%	dP1R3	1,0	3,0	22	66	DMSO	55%
68	4,0	8%	P0.4R8	0,4	7,7	9	67	32%	dP1R5	1,0	5,4	22	119	DMSO	55%
69	4,0	8%	P0.4R8	0,4	7,7	9	67	32%	dP2R1	2,0	1,3	45	58	DMSO	55%
70	4,0	8%	P0.4R8	0,4	7,7	9	67	32%	dP2R5	2,0	5,3	45	237	DMSO	55%
71	4,0	8%	P0.6R2	0,6	1,9	13	26	32%	dP0.2R2	0,2	2,2	3	7	DMSO	55%
72	4,0	8%	P0.6R2	0,6	1,9	13	26	32%	dP0.2R13	0,2	13,0	3	39	DMSO	55%
73	4,0	8%	P0.6R2	0,6	1,9	13	26	32%	dP0.4R2	0,4	2,0	7	14	DMSO	55%
74	4,0	8%	P0.6R2	0,6	1,9	13	26	32%	dP0.4R8	0,4	8,4	7	61	DMSO	55%
75	4,0	8%	P0.6R2	0,6	1,9	13	26	32%	dP0.6R3	0,6	3,0	12	35	DMSO	55%
76	4,0	8%	P0.6R2	0,6	1,9	13	26	32%	dP0.6R5	0,6	5,1	12	60	DMSO	55%
77	4,0	8%	P0.6R2	0,6	1,9	13	26	32%	dP1R3	1,0	3,0	22	66	DMSO	55%
78	4,0	8%	P0.6R2	0,6	1,9	13	26	32%	dP1R5	1,0	5,4	22	119	DMSO	55%
79	4,0	8%	P0.6R2	0,6	1,9	13	26	32%	dP2R1	2,0	1,3	45	58	DMSO	55%
80	4,0	8%	P0.6R2	0,6	1,9	13	26	32%	dP2R5	2,0	5,3	45	237	DMSO	55%
81	4,0	8%	P0.6R4	0,6	4,2	13	55	32%	dP0.2R2	0,2	2,2	3	7	DMSO	55%
82	4,0	8%	P0.6R4	0,6	4,2	13	55	32%	dP0.2R13	0,2	13,0	3	39	DMSO	55%
83	4,0	8%	P0.6R4	0,6	4,2	13	55	32%	dP0.4R2	0,4	2,0	7	14	DMSO	55%
84	4,0	8%	P0.6R4	0,6	4,2	13	55	32%	dP0.4R8	0,4	8,4	7	61	DMSO	55%
85	4,0	8%	P0.6R4	0,6	4,2	13	55	32%	dP0.6R3	0,6	3,0	12	35	DMSO	55%
86	4,0	8%	P0.6R4	0,6	4,2	13	55	32%	dP0.6R5	0,6	5,1	12	60	DMSO	55%
87	4,0	8%	P0.6R4	0,6	4,2	13	55	32%	dP1R3	1,0	3,0	22	66	DMSO	55%
88	4,0	8%	P0.6R4	0,6	4,2	13	55	32%	dP1R5	1,0	5,4	22	119	DMSO	55%
89	4,0	8%	P0.6R4	0,6	4,2	13	55	32%	dP2R1	2,0	1,3	45	58	DMSO	55%
90	4,0	8%	P0.6R4	0,6	4,2	13	55	32%	dP2R5	2,0	5,3	45	237	DMSO	55%
91	4,0	8%	P1R2	1,0	2,1	22	47	32%	dP0.2R2	0,2	2,2	3	7	DMSO	55%

92	4,0	8%	P1R2	1,0	2,1	22	47	32%	dP0.2R13	0,2	13,0	3	39	DMSO	55%
93	4,0	8%	P1R2	1,0	2,1	22	47	32%	dP0.4R2	0,4	2,0	7	14	DMSO	55%
94	4,0	8%	P1R2	1,0	2,1	22	47	32%	dP0.4R8	0,4	8,4	7	61	DMSO	55%
95	4,0	8%	P1R2	1,0	2,1	22	47	32%	dP0.6R3	0,6	3,0	12	35	DMSO	55%
96	4,0	8%	P1R2	1,0	2,1	22	47	32%	dP0.6R5	0,6	5,1	12	60	DMSO	55%
97	4,0	8%	P1R2	1,0	2,1	22	47	32%	dP1R3	1,0	3,0	22	66	DMSO	55%
98	4,0	8%	P1R2	1,0	2,1	22	47	32%	dP1R5	1,0	5,4	22	119	DMSO	55%
99	4,0	8%	P1R2	1,0	2,1	22	47	32%	dP2R1	2,0	1,3	45	58	DMSO	55%
100	4,0	8%	P1R2	1,0	2,1	22	47	32%	dP2R5	2,0	5,3	45	237	DMSO	55%
101	4,0	8%	P1R4	1,0	4,0	22	88	32%	dP0.2R2	0,2	2,2	3	7	DMSO	55%
102	4,0	8%	P1R4	1,0	4,0	22	88	32%	dP0.2R13	0,2	13,0	3	39	DMSO	55%
103	4,0	8%	P1R4	1,0	4,0	22	88	32%	dP0.4R2	0,4	2,0	7	14	DMSO	55%
104	4,0	8%	P1R4	1,0	4,0	22	88	32%	dP0.4R8	0,4	8,4	7	61	DMSO	55%
105	4,0	8%	P1R4	1,0	4,0	22	88	32%	dP0.6R3	0,6	3,0	12	35	DMSO	55%
106	4,0	8%	P1R4	1,0	4,0	22	88	32%	dP0.6R5	0,6	5,1	12	60	DMSO	55%
107	4,0	8%	P1R4	1,0	4,0	22	88	32%	dP1R3	1,0	3,0	22	66	DMSO	55%
108	4,0	8%	P1R4	1,0	4,0	22	88	32%	dP1R5	1,0	5,4	22	119	DMSO	55%
109	4,0	8%	P1R4	1,0	4,0	22	88	32%	dP2R1	2,0	1,3	45	58	DMSO	55%
110	4,0	8%	P1R4	1,0	4,0	22	88	32%	dP2R5	2,0	5,3	45	237	DMSO	55%
111	4,0	8%	P2R2	2,0	2,0	45	88	32%	dP0.2R2	0,2	2,2	3	7	DMSO	55%
112	4,0	8%	P2R2	2,0	2,0	45	88	32%	dP0.2R13	0,2	13,0	3	39	DMSO	55%
113	4,0	8%	P2R2	2,0	2,0	45	88	32%	dP0.4R2	0,4	2,0	7	14	DMSO	55%
114	4,0	8%	P2R2	2,0	2,0	45	88	32%	dP0.4R8	0,4	8,4	7	61	DMSO	55%
115	4,0	8%	P2R2	2,0	2,0	45	88	32%	dP0.6R3	0,6	3,0	12	35	DMSO	55%
116	4,0	8%	P2R2	2,0	2,0	45	88	32%	dP0.6R5	0,6	5,1	12	60	DMSO	55%
117	4,0	8%	P2R2	2,0	2,0	45	88	32%	dP1R3	1,0	3,0	22	66	DMSO	55%
118	4,0	8%	P2R2	2,0	2,0	45	88	32%	dP1R5	1,0	5,4	22	119	DMSO	55%
119	4,0	8%	P2R2	2,0	2,0	45	88	32%	dP2R1	2,0	1,3	45	58	DMSO	55%
120	4,0	8%	P2R2	2,0	2,0	45	88	32%	dP2R5	2,0	5,3	45	237	DMSO	55%
121	4,0	8%	P2R5	2,0	4,8	45	216	32%	dP0.2R2	0,2	2,2	3	7	DMSO	55%
122	4,0	8%	P2R5	2,0	4,8	45	216	32%	dP0.2R13	0,2	13,0	3	39	DMSO	55%
123	4,0	8%	P2R5	2,0	4,8	45	216	32%	dP0.4R2	0,4	2,0	7	14	DMSO	55%
124	4,0	8%	P2R5	2,0	4,8	45	216	32%	dP0.4R8	0,4	8,4	7	61	DMSO	55%

125	4,0	8%	P2R5	2,0	4,8	45	216	32%	dP0.6R3	0,6	3,0	12	35	DMSO	55%
126	4,0	8%	P2R5	2,0	4,8	45	216	32%	dP0.6R5	0,6	5,1	12	60	DMSO	55%
127	4,0	8%	P2R5	2,0	4,8	45	216	32%	dP1R3	1,0	3,0	22	66	DMSO	55%
128	4,0	8%	P2R5	2,0	4,8	45	216	32%	dP1R5	1,0	5,4	22	119	DMSO	55%
129	4,0	8%	P2R5	2,0	4,8	45	216	32%	dP2R1	2,0	1,3	45	58	DMSO	55%
130	4,0	8%	P2R5	2,0	4,8	45	216	32%	dP2R5	2,0	5,3	45	237	DMSO	55%
131	4,0	8%	P3R1	3,0	1,0	68	66	32%	dP0.2R2	0,2	2,2	3	7	DMSO	55%
132	4,0	8%	P3R1	3,0	1,0	68	66	32%	dP0.2R13	0,2	13,0	3	39	DMSO	55%
133	4,0	8%	P3R1	3,0	1,0	68	66	32%	dP0.4R2	0,4	2,0	7	14	DMSO	55%
134	4,0	8%	P3R1	3,0	1,0	68	66	32%	dP0.4R8	0,4	8,4	7	61	DMSO	55%
135	4,0	8%	P3R1	3,0	1,0	68	66	32%	dP0.6R3	0,6	3,0	12	35	DMSO	55%
136	4,0	8%	P3R1	3,0	1,0	68	66	32%	dP0.6R5	0,6	5,1	12	60	DMSO	55%
137	4,0	8%	P3R1	3,0	1,0	68	66	32%	dP1R3	1,0	3,0	22	66	DMSO	55%
138	4,0	8%	P3R1	3,0	1,0	68	66	32%	dP1R5	1,0	5,4	22	119	DMSO	55%
139	4,0	8%	P3R1	3,0	1,0	68	66	32%	dP2R1	2,0	1,3	45	58	DMSO	55%
140	4,0	8%	P3R1	3,0	1,0	68	66	32%	dP2R5	2,0	5,3	45	237	DMSO	55%
141	4,0	8%	P3R3	3,0	3,2	68	218	32%	dP0.2R2	0,2	2,2	3	7	DMSO	55%
142	4,0	8%	P3R3	3,0	3,2	68	218	32%	dP0.2R13	0,2	13,0	3	39	DMSO	55%
143	4,0	8%	P3R3	3,0	3,2	68	218	32%	dP0.4R2	0,4	2,0	7	14	DMSO	55%
144	4,0	8%	P3R3	3,0	3,2	68	218	32%	dP0.4R8	0,4	8,4	7	61	DMSO	55%
145	4,0	8%	P3R3	3,0	3,2	68	218	32%	dP0.6R3	0,6	3,0	12	35	DMSO	55%
146	4,0	8%	P3R3	3,0	3,2	68	218	32%	dP0.6R5	0,6	5,1	12	60	DMSO	55%
147	4,0	8%	P3R3	3,0	3,2	68	218	32%	dP1R3	1,0	3,0	22	66	DMSO	55%
148	4,0	8%	P3R3	3,0	3,2	68	218	32%	dP1R5	1,0	5,4	22	119	DMSO	55%
149	4,0	8%	P3R3	3,0	3,2	68	218	32%	dP2R1	2,0	1,3	45	58	DMSO	55%
150	4,0	8%	P3R3	3,0	3,2	68	218	32%	dP2R5	2,0	5,3	45	237	DMSO	55%
151	4,0	8%	P6R0.9	6,0	0,9	136	125	32%	dP0.2R2	0,2	2,2	3	7	DMSO	55%
152	4,0	8%	P6R0.9	6,0	0,9	136	125	32%	dP0.2R13	0,2	13,0	3	39	DMSO	55%
153	4,0	8%	P6R0.9	6,0	0,9	136	125	32%	dP0.4R2	0,4	2,0	7	14	DMSO	55%
154	4,0	8%	P6R0.9	6,0	0,9	136	125	32%	dP0.4R8	0,4	8,4	7	61	DMSO	55%
155	4,0	8%	P6R0.9	6,0	0,9	136	125	32%	dP0.6R3	0,6	3,0	12	35	DMSO	55%
156	4,0	8%	P6R0.9	6,0	0,9	136	125	32%	dP0.6R5	0,6	5,1	12	60	DMSO	55%
157	4,0	8%	P6R0.9	6,0	0,9	136	125	32%	dP1R3	1,0	3,0	22	66	DMSO	55%

158	4,0	8%	P6R0.9	6,0	0,9	136	125	32%	dP1R5	1,0	5,4	22	119	DMSO	55%
159	4,0	8%	P6R0.9	6,0	0,9	136	125	32%	dP2R1	2,0	1,3	45	58	DMSO	55%
160	4,0	8%	P6R0.9	6,0	0,9	136	125	32%	dP2R5	2,0	5,3	45	237	DMSO	55%
161	4,0	8%	P6R2	6,0	2,0	136	272	32%	dP0.2R2	0,2	2,2	3	7	DMSO	55%
162	4,0	8%	P6R2	6,0	2,0	136	272	32%	dP0.2R13	0,2	13,0	3	39	DMSO	55%
163	4,0	8%	P6R2	6,0	2,0	136	272	32%	dP0.4R2	0,4	2,0	7	14	DMSO	55%
164	4,0	8%	P6R2	6,0	2,0	136	272	32%	dP0.4R8	0,4	8,4	7	61	DMSO	55%
165	4,0	8%	P6R2	6,0	2,0	136	272	32%	dP0.6R3	0,6	3,0	12	35	DMSO	55%
166	4,0	8%	P6R2	6,0	2,0	136	272	32%	dP0.6R5	0,6	5,1	12	60	DMSO	55%
167	4,0	8%	P6R2	6,0	2,0	136	272	32%	dP1R3	1,0	3,0	22	66	DMSO	55%
168	4,0	8%	P6R2	6,0	2,0	136	272	32%	dP1R5	1,0	5,4	22	119	DMSO	55%
169	4,0	8%	P6R2	6,0	2,0	136	272	32%	dP2R1	2,0	1,3	45	58	DMSO	55%
170	4,0	8%	P6R2	6,0	2,0	136	272	32%	dP2R5	2,0	5,3	45	237	DMSO	55%
171	4,0	8%	P0.2R6	0,2	5,9	4	24	32%	dP0.2R6	0,2	5,8	3	17	DMSO	55%
172	4,0	8%	P0.2R6	0,2	5,9	4	24	32%	dP0.4R6	0,4	5,8	7	42	DMSO	55%
173	4,0	8%	P0.2R6	0,2	5,9	4	24	32%	dP0.6R5	0,6	4,6	12	54	DMSO	55%
174	4,0	8%	P0.2R6	0,2	5,9	4	24	32%	dP1R4	1,0	4,0	22	89	DMSO	55%
175	4,0	8%	P0.2R6	0,2	5,9	4	24	32%	dP2R3	2,0	2,8	45	125	DMSO	55%
176	4,0	8%	P0.2R22	0,2	22,3	4	89	32%	dP0.2R6	0,2	5,8	3	17	DMSO	55%
177	4,0	8%	P0.2R22	0,2	22,3	4	89	32%	dP0.4R6	0,4	5,8	7	42	DMSO	55%
178	4,0	8%	P0.2R22	0,2	22,3	4	89	32%	dP0.6R5	0,6	4,6	12	54	DMSO	55%
179	4,0	8%	P0.2R22	0,2	22,3	4	89	32%	dP1R4	1,0	4,0	22	89	DMSO	55%
180	4,0	8%	P0.2R22	0,2	22,3	4	89	32%	dP2R3	2,0	2,8	45	125	DMSO	55%
181	4,0	8%	P0.4R5	0,4	4,7	9	41	32%	dP0.2R6	0,2	5,8	3	17	DMSO	55%
182	4,0	8%	P0.4R5	0,4	4,7	9	41	32%	dP0.4R6	0,4	5,8	7	42	DMSO	55%
183	4,0	8%	P0.4R5	0,4	4,7	9	41	32%	dP0.6R5	0,6	4,6	12	54	DMSO	55%
184	4,0	8%	P0.4R5	0,4	4,7	9	41	32%	dP1R4	1,0	4,0	22	89	DMSO	55%
185	4,0	8%	P0.4R5	0,4	4,7	9	41	32%	dP2R3	2,0	2,8	45	125	DMSO	55%
186	4,0	8%	P0.4R8	0,4	7,7	9	67	32%	dP0.2R6	0,2	5,8	3	17	DMSO	55%
187	4,0	8%	P0.4R8	0,4	7,7	9	67	32%	dP0.4R6	0,4	5,8	7	42	DMSO	55%
188	4,0	8%	P0.4R8	0,4	7,7	9	67	32%	dP0.6R5	0,6	4,6	12	54	DMSO	55%
189	4,0	8%	P0.4R8	0,4	7,7	9	67	32%	dP1R4	1,0	4,0	22	89	DMSO	55%
190	4,0	8%	P0.4R8	0,4	7,7	9	67	32%	dP2R3	2,0	2,8	45	125	DMSO	55%

191	4,0	8%	P0.6R2	0,6	1,9	13	26	32%	dP0.2R6	0,2	5,8	3	17	DMSO	55%
192	4,0	8%	P0.6R2	0,6	1,9	13	26	32%	dP0.4R6	0,4	5,8	7	42	DMSO	55%
193	4,0	8%	P0.6R2	0,6	1,9	13	26	32%	dP0.6R5	0,6	4,6	12	54	DMSO	55%
194	4,0	8%	P0.6R2	0,6	1,9	13	26	32%	dP1R4	1,0	4,0	22	89	DMSO	55%
195	4,0	8%	P0.6R2	0,6	1,9	13	26	32%	dP2R3	2,0	2,8	45	125	DMSO	55%
196	4,0	8%	P0.6R4	0,6	4,2	13	55	32%	dP0.2R6	0,2	5,8	3	17	DMSO	55%
197	4,0	8%	P0.6R4	0,6	4,2	13	55	32%	dP0.4R6	0,4	5,8	7	42	DMSO	55%
198	4,0	8%	P0.6R4	0,6	4,2	13	55	32%	dP0.6R5	0,6	4,6	12	54	DMSO	55%
199	4,0	8%	P0.6R4	0,6	4,2	13	55	32%	dP1R4	1,0	4,0	22	89	DMSO	55%
200	4,0	8%	P0.6R4	0,6	4,2	13	55	32%	dP2R3	2,0	2,8	45	125	DMSO	55%
201	4,0	8%	P1R2	1,0	2,1	22	47	32%	dP0.2R6	0,2	5,8	3	17	DMSO	55%
202	4,0	8%	P1R2	1,0	2,1	22	47	32%	dP0.4R6	0,4	5,8	7	42	DMSO	55%
203	4,0	8%	P1R2	1,0	2,1	22	47	32%	dP0.6R5	0,6	4,6	12	54	DMSO	55%
204	4,0	8%	P1R2	1,0	2,1	22	47	32%	dP1R4	1,0	4,0	22	89	DMSO	55%
205	4,0	8%	P1R2	1,0	2,1	22	47	32%	dP2R3	2,0	2,8	45	125	DMSO	55%
206	4,0	8%	P1R4	1,0	4,0	22	88	32%	dP0.2R6	0,2	5,8	3	17	DMSO	55%
207	4,0	8%	P1R4	1,0	4,0	22	88	32%	dP0.4R6	0,4	5,8	7	42	DMSO	55%
208	4,0	8%	P1R4	1,0	4,0	22	88	32%	dP0.6R5	0,6	4,6	12	54	DMSO	55%
209	4,0	8%	P1R4	1,0	4,0	22	88	32%	dP1R4	1,0	4,0	22	89	DMSO	55%
210	4,0	8%	P1R4	1,0	4,0	22	88	32%	dP2R3	2,0	2,8	45	125	DMSO	55%
211	4,0	8%	P2R2	2,0	2,0	45	88	32%	dP0.2R6	0,2	5,8	3	17	DMSO	55%
212	4,0	8%	P2R2	2,0	2,0	45	88	32%	dP0.4R6	0,4	5,8	7	42	DMSO	55%
213	4,0	8%	P2R2	2,0	2,0	45	88	32%	dP0.6R5	0,6	4,6	12	54	DMSO	55%
214	4,0	8%	P2R2	2,0	2,0	45	88	32%	dP1R4	1,0	4,0	22	89	DMSO	55%
215	4,0	8%	P2R2	2,0	2,0	45	88	32%	dP2R3	2,0	2,8	45	125	DMSO	55%
216	4,0	8%	P2R5	2,0	4,8	45	216	32%	dP0.2R6	0,2	5,8	3	17	DMSO	55%
217	4,0	8%	P2R5	2,0	4,8	45	216	32%	dP0.4R6	0,4	5,8	7	42	DMSO	55%
218	4,0	8%	P2R5	2,0	4,8	45	216	32%	dP0.6R5	0,6	4,6	12	54	DMSO	55%
219	4,0	8%	P2R5	2,0	4,8	45	216	32%	dP1R4	1,0	4,0	22	89	DMSO	55%
220	4,0	8%	P2R5	2,0	4,8	45	216	32%	dP2R3	2,0	2,8	45	125	DMSO	55%
221	4,0	8%	P3R1	3,0	1,0	68	66	32%	dP0.2R6	0,2	5,8	3	17	DMSO	55%
222	4,0	8%	P3R1	3,0	1,0	68	66	32%	dP0.4R6	0,4	5,8	7	42	DMSO	55%
223	4,0	8%	P3R1	3,0	1,0	68	66	32%	dP0.6R5	0,6	4,6	12	54	DMSO	55%

224	4,0	8%	P3R1	3,0	1,0	68	66	32%	dP1R4	1,0	4,0	22	89	DMSO	55%
225	4,0	8%	P3R1	3,0	1,0	68	66	32%	dP2R3	2,0	2,8	45	125	DMSO	55%
226	4,0	8%	P3R3	3,0	3,2	68	218	32%	dP0.2R6	0,2	5,8	3	17	DMSO	55%
227	4,0	8%	P3R3	3,0	3,2	68	218	32%	dP0.4R6	0,4	5,8	7	42	DMSO	55%
228	4,0	8%	P3R3	3,0	3,2	68	218	32%	dP0.6R5	0,6	4,6	12	54	DMSO	55%
229	4,0	8%	P3R3	3,0	3,2	68	218	32%	dP1R4	1,0	4,0	22	89	DMSO	55%
230	4,0	8%	P3R3	3,0	3,2	68	218	32%	dP2R3	2,0	2,8	45	125	DMSO	55%
231	4,0	8%	P6R0.9	6,0	0,9	136	125	32%	dP0.2R6	0,2	5,8	3	17	DMSO	55%
232	4,0	8%	P6R0.9	6,0	0,9	136	125	32%	dP0.4R6	0,4	5,8	7	42	DMSO	55%
233	4,0	8%	P6R0.9	6,0	0,9	136	125	32%	dP0.6R5	0,6	4,6	12	54	DMSO	55%
234	4,0	8%	P6R0.9	6,0	0,9	136	125	32%	dP1R4	1,0	4,0	22	89	DMSO	55%
235	4,0	8%	P6R0.9	6,0	0,9	136	125	32%	dP2R3	2,0	2,8	45	125	DMSO	55%
236	4,0	8%	P6R2	6,0	2,0	136	272	32%	dP0.2R6	0,2	5,8	3	17	DMSO	55%
237	4,0	8%	P6R2	6,0	2,0	136	272	32%	dP0.4R6	0,4	5,8	7	42	DMSO	55%
238	4,0	8%	P6R2	6,0	2,0	136	272	32%	dP0.6R5	0,6	4,6	12	54	DMSO	55%
239	4,0	8%	P6R2	6,0	2,0	136	272	32%	dP1R4	1,0	4,0	22	89	DMSO	55%
240	4,0	8%	P6R2	6,0	2,0	136	272	32%	dP2R3	2,0	2,8	45	125	DMSO	55%
241	4,0	8%	P0.2R14	0,2	14,5	4	58	32%	dP0.2R2	0,2	2,2	3	7	DMSO	55%
242	4,0	8%	P0.2R14	0,2	14,5	4	58	32%	dP0.2R13	0,2	13,0	3	39	DMSO	55%
243	4,0	8%	P0.2R14	0,2	14,5	4	58	32%	dP0.4R2	0,4	2,0	7	14	DMSO	55%
244	4,0	8%	P0.2R14	0,2	14,5	4	58	32%	dP0.4R8	0,4	8,4	7	61	DMSO	55%
245	4,0	8%	P0.2R14	0,2	14,5	4	58	32%	dP0.6R3	0,6	3,0	12	35	DMSO	55%
246	4,0	8%	P0.2R14	0,2	14,5	4	58	32%	dP0.6R5	0,6	5,1	12	60	DMSO	55%
247	4,0	8%	P0.2R14	0,2	14,5	4	58	32%	dP1R3	1,0	3,0	22	66	DMSO	55%
248	4,0	8%	P0.2R14	0,2	14,5	4	58	32%	dP1R5	1,0	5,4	22	119	DMSO	55%
249	4,0	8%	P0.2R14	0,2	14,5	4	58	32%	dP2R1	2,0	1,3	45	58	DMSO	55%
250	4,0	8%	P0.2R14	0,2	14,5	4	58	32%	dP2R5	2,0	5,3	45	237	DMSO	55%
251	4,0	8%	P0.6R3	0,6	3,0	13	40	32%	dP0.2R2	0,2	2,2	3	7	DMSO	55%
252	4,0	8%	P0.6R3	0,6	3,0	13	40	32%	dP0.2R13	0,2	13,0	3	39	DMSO	55%
253	4,0	8%	P0.6R3	0,6	3,0	13	40	32%	dP0.4R2	0,4	2,0	7	14	DMSO	55%
254	4,0	8%	P0.6R3	0,6	3,0	13	40	32%	dP0.4R8	0,4	8,4	7	61	DMSO	55%
255	4,0	8%	P0.6R3	0,6	3,0	13	40	32%	dP0.6R3	0,6	3,0	12	35	DMSO	55%
256	4,0	8%	P0.6R3	0,6	3,0	13	40	32%	dP0.6R5	0,6	5,1	12	60	DMSO	55%

257	4,0	8%	P0.6R3	0,6	3,0	13	40	32%	dP1R3	1,0	3,0	22	66	DMSO	55%
258	4,0	8%	P0.6R3	0,6	3,0	13	40	32%	dP1R5	1,0	5,4	22	119	DMSO	55%
259	4,0	8%	P0.6R3	0,6	3,0	13	40	32%	dP2R1	2,0	1,3	45	58	DMSO	55%
260	4,0	8%	P0.6R3	0,6	3,0	13	40	32%	dP2R5	2,0	5,3	45	237	DMSO	55%
261	4,0	8%	P1R3	1,0	3,1	22	68	32%	dP0.2R2	0,2	2,2	3	7	DMSO	55%
262	4,0	8%	P1R3	1,0	3,1	22	68	32%	dP0.2R13	0,2	13,0	3	39	DMSO	55%
263	4,0	8%	P1R3	1,0	3,1	22	68	32%	dP0.4R2	0,4	2,0	7	14	DMSO	55%
264	4,0	8%	P1R3	1,0	3,1	22	68	32%	dP0.4R8	0,4	8,4	7	61	DMSO	55%
265	4,0	8%	P1R3	1,0	3,1	22	68	32%	dP0.6R3	0,6	3,0	12	35	DMSO	55%
266	4,0	8%	P1R3	1,0	3,1	22	68	32%	dP0.6R5	0,6	5,1	12	60	DMSO	55%
267	4,0	8%	P1R3	1,0	3,1	22	68	32%	dP1R3	1,0	3,0	22	66	DMSO	55%
268	4,0	8%	P1R3	1,0	3,1	22	68	32%	dP1R5	1,0	5,4	22	119	DMSO	55%
269	4,0	8%	P1R3	1,0	3,1	22	68	32%	dP2R1	2,0	1,3	45	58	DMSO	55%
270	4,0	8%	P1R3	1,0	3,1	22	68	32%	dP2R5	2,0	5,3	45	237	DMSO	55%
271	4,0	8%	P2R3	2,0	3,5	45	157	32%	dP0.2R2	0,2	2,2	3	7	DMSO	55%
272	4,0	8%	P2R3	2,0	3,5	45	157	32%	dP0.2R13	0,2	13,0	3	39	DMSO	55%
273	4,0	8%	P2R3	2,0	3,5	45	157	32%	dP0.4R2	0,4	2,0	7	14	DMSO	55%
274	4,0	8%	P2R3	2,0	3,5	45	157	32%	dP0.4R8	0,4	8,4	7	61	DMSO	55%
275	4,0	8%	P2R3	2,0	3,5	45	157	32%	dP0.6R3	0,6	3,0	12	35	DMSO	55%
276	4,0	8%	P2R3	2,0	3,5	45	157	32%	dP0.6R5	0,6	5,1	12	60	DMSO	55%
277	4,0	8%	P2R3	2,0	3,5	45	157	32%	dP1R3	1,0	3,0	22	66	DMSO	55%
278	4,0	8%	P2R3	2,0	3,5	45	157	32%	dP1R5	1,0	5,4	22	119	DMSO	55%
279	4,0	8%	P2R3	2,0	3,5	45	157	32%	dP2R1	2,0	1,3	45	58	DMSO	55%
280	4,0	8%	P2R3	2,0	3,5	45	157	32%	dP2R5	2,0	5,3	45	237	DMSO	55%
281	4,0	8%	P3R2	3,0	2,3	68	154	32%	dP0.2R2	0,2	2,2	3	7	DMSO	55%
282	4,0	8%	P3R2	3,0	2,3	68	154	32%	dP0.2R13	0,2	13,0	3	39	DMSO	55%
283	4,0	8%	P3R2	3,0	2,3	68	154	32%	dP0.4R2	0,4	2,0	7	14	DMSO	55%
284	4,0	8%	P3R2	3,0	2,3	68	154	32%	dP0.4R8	0,4	8,4	7	61	DMSO	55%
285	4,0	8%	P3R2	3,0	2,3	68	154	32%	dP0.6R3	0,6	3,0	12	35	DMSO	55%
286	4,0	8%	P3R2	3,0	2,3	68	154	32%	dP0.6R5	0,6	5,1	12	60	DMSO	55%
287	4,0	8%	P3R2	3,0	2,3	68	154	32%	dP1R3	1,0	3,0	22	66	DMSO	55%
288	4,0	8%	P3R2	3,0	2,3	68	154	32%	dP1R5	1,0	5,4	22	119	DMSO	55%
289	4,0	8%	P3R2	3,0	2,3	68	154	32%	dP2R1	2,0	1,3	45	58	DMSO	55%

290	4,0	8%	P3R2	3,0	2,3	68	154	32%	dP2R5	2,0	5,3	45	237	DMSO	55%
291	4,0	8%	P6R2	6,0	1,6	136	218	32%	dP0.2R2	0,2	2,2	3	7	DMSO	55%
292	4,0	8%	P6R2	6,0	1,6	136	218	32%	dP0.2R13	0,2	13,0	3	39	DMSO	55%
293	4,0	8%	P6R2	6,0	1,6	136	218	32%	dP0.4R2	0,4	2,0	7	14	DMSO	55%
294	4,0	8%	P6R2	6,0	1,6	136	218	32%	dP0.4R8	0,4	8,4	7	61	DMSO	55%
295	4,0	8%	P6R2	6,0	1,6	136	218	32%	dP0.6R3	0,6	3,0	12	35	DMSO	55%
296	4,0	8%	P6R2	6,0	1,6	136	218	32%	dP0.6R5	0,6	5,1	12	60	DMSO	55%
297	4,0	8%	P6R2	6,0	1,6	136	218	32%	dP1R3	1,0	3,0	22	66	DMSO	55%
298	4,0	8%	P6R2	6,0	1,6	136	218	32%	dP1R5	1,0	5,4	22	119	DMSO	55%
299	4,0	8%	P6R2	6,0	1,6	136	218	32%	dP2R1	2,0	1,3	45	58	DMSO	55%
300	4,0	8%	P6R2	6,0	1,6	136	218	32%	dP2R5	2,0	5,3	45	237	DMSO	55%
301	0,0	40%	P2R3	2,0	3,5	45	157	0%	dP0.4R6	0,4	5,8	7	42	DMSO	55%
302	0,05	38%	P2R3	2,0	3,5	45	157	2%	dP0.4R6	0,4	5,8	7	42	DMSO	55%
303	0,11	36%	P2R3	2,0	3,5	45	157	4%	dP0.4R6	0,4	5,8	7	42	DMSO	55%
304	0,25	32%	P2R3	2,0	3,5	45	157	8%	dP0.4R6	0,4	5,8	7	42	DMSO	55%
305	1,00	20%	P2R3	2,0	3,5	45	157	20%	dP0.4R6	0,4	5,8	7	42	DMSO	55%
306	4,0	8%	P2R3	2,0	3,5	45	157	32%	dP0.4R6	0,4	5,8	7	42	DMSO	55%
307	9,0	4%	P2R3	2,0	3,5	45	157	36%	dP0.4R6	0,4	5,8	7	42	DMSO	55%
308	19,0	2%	P2R3	2,0	3,5	45	157	38%	dP0.4R6	0,4	5,8	7	42	DMSO	55%
309	∞	0%	P2R3	2,0	3,5	45	157	40%	dP0.4R6	0,4	5,8	7	42	DMSO	55%
310	0,0	40%	P2R3	2,0	3,5	45	157	0%	dP0.6R5	0,6	4,6	12	54	DMSO	55%
311	0,05	38%	P2R3	2,0	3,5	45	157	2%	dP0.6R5	0,6	4,6	12	54	DMSO	55%
312	0,11	36%	P2R3	2,0	3,5	45	157	4%	dP0.6R5	0,6	4,6	12	54	DMSO	55%
313	0,25	32%	P2R3	2,0	3,5	45	157	8%	dP0.6R5	0,6	4,6	12	54	DMSO	55%
314	1,00	20%	P2R3	2,0	3,5	45	157	20%	dP0.6R5	0,6	4,6	12	54	DMSO	55%
315	4,0	8%	P2R3	2,0	3,5	45	157	32%	dP0.6R5	0,6	4,6	12	54	DMSO	55%
316	9,0	4%	P2R3	2,0	3,5	45	157	36%	dP0.6R5	0,6	4,6	12	54	DMSO	55%
317	19,0	2%	P2R3	2,0	3,5	45	157	38%	dP0.6R5	0,6	4,6	12	54	DMSO	55%
318	∞	0%	P2R3	2,0	3,5	45	157	40%	dP0.6R5	0,6	4,6	12	54	DMSO	55%
319	0,0	40%	P0.4R8	0,4	7,7	9	67	0%	dP0.4R8	0,4	8,4	7	61	DMSO	55%
320	0,05	38%	P0.4R8	0,4	7,7	9	67	2%	dP0.4R8	0,4	8,4	7	61	DMSO	55%
321	0,11	36%	P0.4R8	0,4	7,7	9	67	4%	dP0.4R8	0,4	8,4	7	61	DMSO	55%
322	0,25	32%	P0.4R8	0,4	7,7	9	67	8%	dP0.4R8	0,4	8,4	7	61	DMSO	55%

323	1,00	20%	P0.4R8	0,4	7,7	9	67	20%	dP0.4R8	0,4	8,4	7	61	DMSO	55%
324	4,0	8%	P0.4R8	0,4	7,7	9	67	32%	dP0.4R8	0,4	8,4	7	61	DMSO	55%
325	9,0	4%	P0.4R8	0,4	7,7	9	67	36%	dP0.4R8	0,4	8,4	7	61	DMSO	55%
326	19,0	2%	P0.4R8	0,4	7,7	9	67	38%	dP0.4R8	0,4	8,4	7	61	DMSO	55%
327	∞	0%	P0.4R8	0,4	7,7	9	67	40%	dP0.4R8	0,4	8,4	7	61	DMSO	55%
328	0,0	40%	P1R2	1,0	2,1	22	47	0%	dP0.6R5	0,6	5,1	12	60	DMSO	55%
329	0,05	38%	P1R2	1,0	2,1	22	47	2%	dP0.6R5	0,6	5,1	12	60	DMSO	55%
330	0,11	36%	P1R2	1,0	2,1	22	47	4%	dP0.6R5	0,6	5,1	12	60	DMSO	55%
331	0,25	32%	P1R2	1,0	2,1	22	47	8%	dP0.6R5	0,6	5,1	12	60	DMSO	55%
332	1,00	20%	P1R2	1,0	2,1	22	47	20%	dP0.6R5	0,6	5,1	12	60	DMSO	55%
333	4,0	8%	P1R2	1,0	2,1	22	47	32%	dP0.6R5	0,6	5,1	12	60	DMSO	55%
334	9,0	4%	P1R2	1,0	2,1	22	47	36%	dP0.6R5	0,6	5,1	12	60	DMSO	55%
335	19,0	2%	P1R2	1,0	2,1	22	47	38%	dP0.6R5	0,6	5,1	12	60	DMSO	55%
336	∞	0%	P1R2	1,0	2,1	22	47	40%	dP0.6R5	0,6	5,1	12	60	DMSO	55%
337	0,0	40%	P2R5	2,0	4,8	45	216	0%	dP0.2R13	0,2	13,0	3	39	DMSO	55%
338	0,05	38%	P2R5	2,0	4,8	45	216	2%	dP0.2R13	0,2	13,0	3	39	DMSO	55%
339	0,11	36%	P2R5	2,0	4,8	45	216	4%	dP0.2R13	0,2	13,0	3	39	DMSO	55%
340	0,25	32%	P2R5	2,0	4,8	45	216	8%	dP0.2R13	0,2	13,0	3	39	DMSO	55%
341	1,00	20%	P2R5	2,0	4,8	45	216	20%	dP0.2R13	0,2	13,0	3	39	DMSO	55%
342	4,0	8%	P2R5	2,0	4,8	45	216	32%	dP0.2R13	0,2	13,0	3	39	DMSO	55%
343	9,0	4%	P2R5	2,0	4,8	45	216	36%	dP0.2R13	0,2	13,0	3	39	DMSO	55%
344	19,0	2%	P2R5	2,0	4,8	45	216	38%	dP0.2R13	0,2	13,0	3	39	DMSO	55%
345	∞	0%	P2R5	2,0	4,8	45	216	40%	dP0.2R13	0,2	13,0	3	39	DMSO	55%

[0201] Exemplo 5 - Preparação de formulações de buprenorfina

[0202] As formulações aqui descritas foram baseadas na solução orgânica de polímeros preparadas como no Exemplo 1, contendo como o fármaco, a buprenorfina. Tipicamente, 0,4 gramas de polímeros, o que corresponde a uma mistura de um copolímero di bloco e um copolímero de tri bloco em relação massa definida, foram dissolvidos em 0,5 gramas de dimetil-sulfóxido à temperatura ambiente durante a noite sob agitação magnética constante. No dia seguinte, 100 mg de buprenorfina foi adicionado à solução do polímero e agitou-se até dissolução completa. As formulações foram carregadas numa seringa antes da sua utilização.

[0203] Três formulações diferentes foram selecionados para experimentos *in vivo*. A composição destas formulações é apresentada na Tabela 3 abaixo. As formulações foram injetadas subcutaneamente no espaço interescapular de ratos machos (200-250 gr) a uma dose final de 100 mg / kg de buprenorfina. As amostras de sangue foram retiradas periodicamente e analisadas para as concentrações de buprenorfina por LC / MS / MS.

[0204] As formulações são apresentadas na Tabela 3 abaixo.

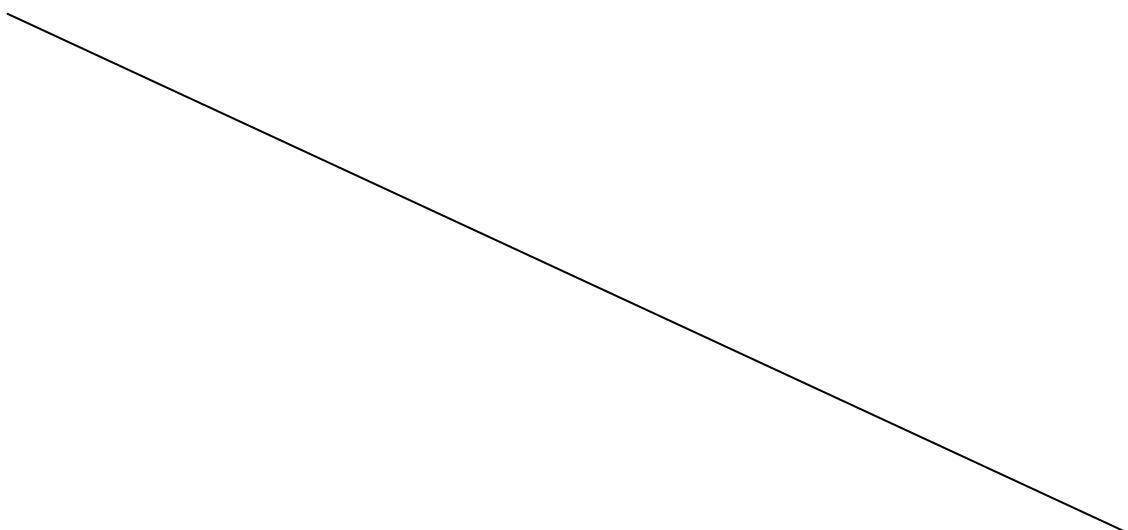


TABELA 3

Exp nº	Razão DB/TB	Copolímero tri bloco (TB)						Copolímero di bloco (DB)						Solvente	
		% (peso/peso)	Cod	PEG (kDa)	Razão (LA/EO)	DP PEG	-	DP-PLA	% (peso/peso)	Cod	PEG (kDa)	Razão (LA/EO)	DP PEG	-	DP-PLA
1	4,0	10,0%	P0.4R8	0,4	7,7	9	70	40,0%	dP0.4R10	0,35	9,8	8	78	DMSO	40,0%
2	4,0	10,0%	P2R2	2	2,2	45	101	40,0%	dP0.4R10	0,35	9,8	8	78	DMSO	40,0%
3	4,0	10,0%	P2R3	2	3,3	45	150	40,0%	dP0.4R10	0,35	9,8	8	78	DMSO	40,0%
4	4,0	10,0%	P2R4	2	4,3	45	195	40,0%	dP0.4R10	0,35	9,8	8	78	DMSO	40,0%
5	4,0	10,0%	P0.4R8	0,4	7,7	9	70	40,0%	dP1R4	1	4,2	23	95	DMSO	40,0%
6	4,0	10,0%	P2R2	2	2,2	45	101	40,0%	dP1R4	1	4,2	23	95	DMSO	40,0%
7	4,0	10,0%	P2R3	2	3,3	45	150	40,0%	dP1R4	1	4,2	23	95	DMSO	40,0%
8	4,0	10,0%	P2R4	2	4,3	45	195	40,0%	dP1R4	1	4,2	23	95	DMSO	40,0%
9	4,0	10,0%	P0.4R8	0,4	7,7	9	70	40,0%	dP1R5	1	5,4	23	123	DMSO	40,0%
10	4,0	10,0%	P2R2	2	2,2	45	101	40,0%	dP1R5	1	5,4	23	123	DMSO	40,0%
11	4,0	10,0%	P2R3	2	3,3	45	150	40,0%	dP1R5	1	5,4	23	123	DMSO	40,0%
12	4,0	10,0%	P2R4	2	4,3	45	195	40,0%	dP1R5	1	5,4	23	123	DMSO	40,0%
13	4,0	10,0%	P0.4R8	0,4	7,7	9	70	40,0%	dP2R3	2	2,7	45	120	DMSO	40,0%
14	4,0	10,0%	P2R2	2	2,2	45	101	40,0%	dP2R3	2	2,7	45	120	DMSO	40,0%
15	4,0	10,0%	P2R3	2	3,3	45	150	40,0%	dP2R3	2	2,7	45	120	DMSO	40,0%
16	4,0	10,0%	P2R4	2	4,3	45	195	40,0%	dP2R3	2	2,7	45	120	DMSO	40,0%
17	4,0	10,0%	P0.4R8	0,4	7,7	9	70	40,0%	dP2R4	2	4,1	45	186	DMSO	40,0%
18	4,0	10,0%	P2R2	2	2,2	45	101	40,0%	dP2R4	2	4,1	45	186	DMSO	40,0%
19	4,0	10,0%	P2R3	2	3,3	45	150	40,0%	dP2R4	2	4,1	45	186	DMSO	40,0%
20	4,0	10,0%	P2R4	2	4,3	45	195	40,0%	dP2R4	2	4,1	45	186	DMSO	40,0%
21	4,0	10,0%	P0.4R8	0,4	7,7	9	70	40,0%	dP2R5	2	5,3	45	241	DMSO	40,0%
22	4,0	10,0%	P2R2	2	2,2	45	101	40,0%	dP2R5	2	5,3	45	241	DMSO	40,0%
23	4,0	10,0%	P2R3	2	3,3	45	150	40,0%	dP2R5	2	5,3	45	241	DMSO	40,0%

24	4,0	10,0%	P2R4	2	4,3	45	195	40,0%	dP2R5	2	5,3	45	241	DMSO	40,0%
26	4,0	9,0%	P0.4R8	0,4	7,7	9	70	36,0%	dP0.4R10	0,35	9,8	8	78	DMSO	45,0%
27	4,0	9,0%	P2R2	2	2,2	45	101	36,0%	dP0.4R10	0,35	9,8	8	78	DMSO	45,0%
28	4,0	9,0%	P2R3	2	3,3	45	150	36,0%	dP0.4R10	0,35	9,8	8	78	DMSO	45,0%
29	4,0	9,0%	P0.4R8	0,4	7,7	9	70	36,0%	dP1R4	1	4,2	23	95	DMSO	45,0%
30	4,0	9,0%	P2R2	2	2,2	45	101	36,0%	dP1R4	1	4,2	23	95	DMSO	45,0%
31	4,0	9,0%	P2R2	2	2,2	45	101	36,0%	dP2R3	2	2,7	45	120	DMSO	45,0%
32	4,0	8,0%	P0.4R8	0,4	7,7	9	70	32,0%	dP0.4R10	0,35	9,8	8	78	DMSO	50,0%
33	4,0	8,0%	P2R2	2	2,2	45	101	32,0%	dP0.4R10	0,35	9,8	8	78	DMSO	50,0%
34	4,0	8,0%	P2R3	2	3,3	45	150	32,0%	dP0.4R10	0,35	9,8	8	78	DMSO	50,0%
35	4,0	8,0%	P0.4R8	0,4	7,7	9	70	32,0%	dP1R4	1	4,2	23	95	DMSO	50,0%
36	4,0	8,0%	P2R2	2	2,2	45	101	32,0%	dP1R4	1	4,2	23	95	DMSO	50,0%
37	4,0	8,0%	P2R2	2	2,2	45	101	32,0%	dP2R3	2	2,7	45	120	DMSO	50,0%
38	4,0	10,0%	P0.4R8	0,4	7,7	9	70	40,0%	dP1R3	1	2,7	23	61	DMSO	40,0%
39	4,0	10,0%	P2R2	2	2,2	45	101	40,0%	dP1R3	1	2,7	23	61	DMSO	40,0%
40	4,0	10,0%	P2R3	2	3,3	45	150	40,0%	dP1R3	1	2,7	23	61	DMSO	40,0%
41	4,0	10,0%	P2R4	2	4,3	45	195	40,0%	dP1R3	1	2,7	23	61	DMSO	40,0%
42	4,0	9,0%	P0.4R8	0,4	7,7	9	70	36,0%	dP1R3	1	2,7	23	61	DMSO	45,0%
43	4,0	9,0%	P2R2	2	2,2	45	101	36,0%	dP1R3	1	2,7	23	61	DMSO	45,0%
44	4,0	9,0%	P2R3	2	3,3	45	150	36,0%	dP1R3	1	2,7	23	61	DMSO	45,0%
45	4,0	9,0%	P2R4	2	4,3	45	195	36,0%	dP1R3	1	2,7	23	61	DMSO	45,0%
46	4,0	8,0%	P0.4R8	0,4	7,7	9	70	32,0%	dP1R3	1	2,7	23	61	DMSO	50,0%
47	4,0	8,0%	P2R2	2	2,2	45	101	32,0%	dP1R3	1	2,7	23	61	DMSO	50,0%
48	4,0	8,0%	P2R3	2	3,3	45	150	32,0%	dP1R3	1	2,7	23	61	DMSO	50,0%
49	4,0	8,0%	P2R4	2	4,3	45	195	32,0%	dP1R3	1	2,7	23	61	DMSO	50,0%
51	4,0	10,0%	P2R2	2	2,2	45	101	40,0%	dP0.4R8	0,35	7,9	8	63	DMSO	40,0%
52	4,0	10,0%	P2R2	2	2,2	45	101	40,0%	dP0.4R5	0,35	4,9	8	39	DMSO	40,0%
53	4,0	10,0%	P2R2	2	2,2	45	101	40,0%	dP1R2	1	2,1	23	48	DMSO	40,0%
54	4,0	10,0%	P2R2	2	2,2	45	101	40,0%	dP2R0.8	2	0,8	45	34	DMSO	40,0%
55	4,0	10,0%	P2R2	2	2,2	45	101	40,0%	dP2R2	2	1,5	45	68	DMSO	40,0%

56	4,0	10,0%	P0.4R8	0,4	7,7	9	70	40,0%	dP0.4R8	0,35	7,9	8	63	DMSO	40,0%
57	4,0	10,0%	P0.4R8	0,4	7,7	9	70	40,0%	dP0.4R5	0,35	4,9	8	39	DMSO	40,0%
58	4,0	10,0%	P0.4R8	0,4	7,7	9	70	40,0%	dP1R2	1	2,1	23	48	DMSO	40,0%
59	4,0	10,0%	P0.4R8	0,4	7,7	9	70	40,0%	dP2R0.8	2	0,8	45	34	DMSO	40,0%
60	4,0	10,0%	P0.4R8	0,4	7,7	9	70	40,0%	dP2R2	2	1,5	45	68	DMSO	40,0%
61	4,0	10,0%	P0.4R8	0,4	7,7	9	70	40,0%	dP0.4R10	0,35	9,8	8	78	DEGME E	40,0%
62	4,0	10,0%	P2R4	2	4,3	45	195	40,0%	dP0.4R10	0,35	9,8	8	78	DEGME E	40,0%
63	4,0	10,0%	P0.4R8	0,4	7,7	9	70	40,0%	dP1R3	1	2,7	23	61	DEGME E	40,0%
64	4,0	10,0%	P2R4	2	4,3	45	195	40,0%	dP1R3	1	2,7	23	61	DEGME E	40,0%
65	4,0	10,0%	P0.4R8	0,4	7,7	9	70	40,0%	dP2R4	2	4,1	45	186	DEGME E	40,0%
66	4,0	10,0%	P2R4	2	4,3	45	195	40,0%	dP2R4	2	4,1	45	186	DEGME E	40,0%
67	4,0	10,0%	P0.4R8	0,4	7,7	9	70	40,0%	dP0.4R10	0,35	9,8	8	78	Diglyme	40,0%
68	4,0	10,0%	P2R4	2	4,3	45	195	40,0%	dP0.4R10	0,35	9,8	8	78	Diglyme	40,0%
69	4,0	10,0%	P0.4R8	0,4	7,7	9	70	40,0%	dP1R3	1	2,7	23	61	Diglyme	40,0%
70	4,0	10,0%	P2R4	2	4,3	45	195	40,0%	dP1R3	1	2,7	23	61	Diglyme	40,0%
71	4,0	10,0%	P0.4R8	0,4	7,7	9	70	40,0%	dP2R4	2	4,1	45	186	Diglyme	40,0%
72	4,0	10,0%	P2R4	2	4,3	45	195	40,0%	dP2R4	2	4,1	45	186	Diglyme	40,0%
73	4,0	9,0%	P0.4R8	0,4	7,7	9	70	36,0%	dP1R2	1	2,1	23	48	DMSO	45,0%
74	4,0	8,0%	P0.4R8	0,4	7,7	9	70	32,0%	dP1R2	1	2,1	23	48	DMSO	50,0%
75	3,0	10,0%	P0.4R8	0,4	7,7	9	70	30,0%	dP1R2	1	2,1	23	48	DMSO	50,0%
76	6,0	5,7%	P0.4R8	0,4	7,7	9	70	34,3%	dP1R2	1	2,1	23	48	DMSO	50,0%
77	4,0	8,0%	P0.4R5	0,4	4,7	9	43	32,0%	dP1R2	1	2,1	23	48	DMSO	50,0%
78	4,0	8,0%	P1R2	1	2,1	23	48	32,0%	dP1R2	1	2,1	23	48	DMSO	50,0%
79	4,0	8,0%	P1R3	1	2,8	23	64	32,0%	dP1R2	1	2,1	23	48	DMSO	50,0%
80	4,0	8,0%	P0.4R5	0,4	4,7	9	43	32,0%	dP1R3	1	2,7	23	61	DMSO	50,0%
81	4,0	8,0%	P1R2	1	2,1	23	48	32,0%	dP1R3	1	2,7	23	61	DMSO	50,0%

82	4,0	8,0%	P1R3	1	2,8	23	64	32,0%	dP1R3	1	2,7	23	61	DMSO	50,0%
83	4,0	8,0%	P0.4R5	0,4	4,7	9	43	32,0%	dP0.4R5	0,35	4,9	8	39	DMSO	50,0%
84	4,0	8,0%	P1R2	1	2,1	23	48	32,0%	dP0.4R5	0,35	4,9	8	39	DMSO	50,0%
85	4,0	8,0%	P1R3	1	2,8	23	64	32,0%	dP0.4R5	0,35	4,9	8	39	DMSO	50,0%
86	4,0	10,0%	P2R4	2	4,3	45	195	40,0%	dP2R4	2	4,1	45	186	DEGME E	40,0%
87	4,0	8,0%	P0.4R5	0,4	4,7	9	43	32,0%	dP1R2	1	2,1	23	48	DEGME E	50,0%
88	4,0	8,0%	P1R2	1	2,1	23	48	32,0%	dP1R2	1	2,1	23	48	DEGME E	50,0%
89	4,0	8,0%	P1R3	1	2,8	23	64	32,0%	dP1R2	1	2,1	23	48	DEGME E	50,0%
90	4,0	10,0%	P2R4	2	4,3	45	195	40,0%	dP2R4	2	4,1	45	186	Diglyme	40,0%
91	4,0	8,0%	P0.4R5	0,4	4,7	9	43	32,0%	dP1R2	1	2,1	23	48	Diglyme	50,0%
92	4,0	8,0%	P1R2	1	2,1	23	48	32,0%	dP1R2	1	2,1	23	48	Diglyme	50,0%
93	4,0	8,0%	P1R3	1	2,8	23	64	32,0%	dP1R2	1	2,1	23	48	Diglyme	50,0%
95	4,0	10,0%	P2R4	2	4,3	45	195	40,0%	dP2R4	2	4,1	45	186	DMSO	40,0%
96	4,0	8,0%	P0.4R5	0,4	4,7	9	43	32,0%	dP1R2	1	2,1	23	48	DMSO	50,0%
97	4,0	8,0%	P1R2	1	2,1	23	48	32,0%	dP1R2	1	2,1	23	48	DMSO	50,0%
98	4,0	8,0%	P1R3	1	2,8	23	64	32,0%	dP1R2	1	2,1	23	48	DMSO	50,0%

[0205] Os resultados destas formulações são ilustrados nas Figuras 30 e 31.

[0206] Exemplo 6 - Preparação de formulações de risperidona

[0207] As formulações aqui descritas foram baseadas na solução orgânica de polímeros preparadas como no Exemplo 1, contendo como o fármaco, a risperidona. Tipicamente, 0,4 gramas de polímeros, o que corresponde a uma mistura de um copolímero di bloco e um copolímero de tri bloco em relação massa definida, foram dissolvidos em 0,5 gramas de dimetil-sulfóxido à temperatura ambiente durante a noite sob agitação magnética constante. No dia seguinte, 100 mg de risperidona foi adicionado à solução do polímero e agitou-se. As formulações foram carregadas numa seringa antes da sua utilização.

[0208] Três formulações diferentes foram selecionadas para experimentos *in vivo*. A composição destas formulações é apresentada na Tabela 4 abaixo. As formulações foram injetadas subcutaneamente no espaço interescapular de ratos machos (300 gr) em uma dose final de 21 mg / kg de risperidona. As amostras de sangue foram retiradas periodicamente e analisadas para as concentrações de risperidona e 9-OH risperidona por LC / MS / MS. As formulações são apresentadas na Tabela 4 abaixo.

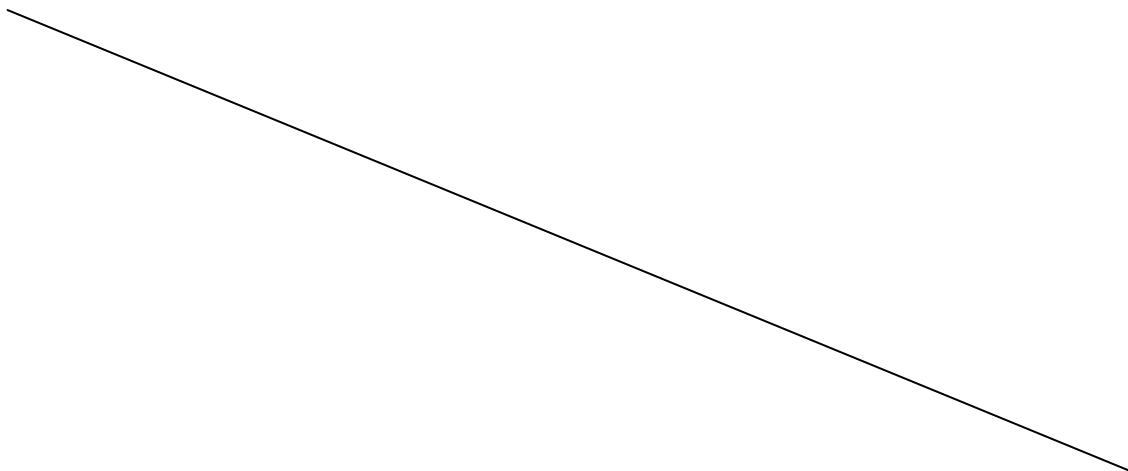


TABELA 4

		Risp	Copolímero tri bloco (TB)						Copolímero di bloco (DB)						Solvente			
Exp n°	Razão DB/TB	% (peso/peso)	% (peso/peso)	Cod.	PEG (kDa)	Razão(L A/EO)	DP PEG	-	DP-PLA	% (peso/peso)	Cod.	PEG (kDa)	Ratio (LA/EO)	DP - PEG	DP -	DP-PLA	Nome	% (peso/peso)
5	1,5	2,5%	16,0%	P2R3	2	3,5	45	-	158,6	24,0%	dP2R3	2	2,7	45	122,7	DMSO	57,5%	
6	1,5	2,5%	16,0%	P2R2	2	2,3	45	-	104,5	24,0%	dP1R3	1	2,7	23	61,4	DMSO	57,5%	
10	1,5	5,0%	16,0%	P2R2	2	2,3	45	-	104,5	24,0%	dP2R3	2	2,7	45	122,7	DMSO	55,0%	
11	1,5	5,0%	16,0%	P2R3	2	3,5	45	-	158,6	24,0%	dP2R3	2	2,7	45	122,7	DMSO	55,0%	
12	1,5	5,0%	16,0%	P2R2	2	2,3	45	-	104,5	24,0%	dP1R3	1	2,7	23	61,4	DMSO	55,0%	
16	0,7	5,0%	24,0%	P2R3	2	3,5	45	-	158,6	16,0%	dP0.4R5	0,35	4,9	8	39,0	DMSO	55,0%	
17	1,5	5,0%	16,0%	P3R2	3	2,3	68	-	156,8	24,0%	dP2R3	2	2,9	45	131,8	DMSO	55,0%	
19	1,5	5,0%	16,0%	P3R3	3	3,2	68	-	218,2	24,0%	dP2R3	2	2,7	45	122,7	DMSO	55,0%	
20	1,5	5,0%	16,0%	P1R4	1	3,8	23	-	86,4	24,0%	dP2R3	2	2,9	45	131,8	DMSO	55,0%	
21	0,7	5,0%	24,0%	P1R4	1	3,8	23	-	86,4	16,0%	dP0.4R5	0,35	4,9	8	39,0	DMSO	55,0%	
22	1,5	10,0%	16,0%	P2R2	2	2,3	45	-	104,5	24,0%	dP2R3	2	2,7	45	122,7	DMSO	50,0%	
23	1,5	10,0%	16,0%	P2R3	2	3,5	45	-	158,6	24,0%	dP2R3	2	2,7	45	122,7	DMSO	50,0%	
25	0,7	10,0%	24,0%	P2R3	2	3,5	45	-	158,6	16,0%	dP0.4R5	0,35	4,9	8	39,0	DMSO	50,0%	
26	1,5	10,0%	16,0%	P3R3	3	3,2	68	-	218,2	24,0%	dP2R3	2	2,7	45	122,7	DMSO	50,0%	
27	1,5	10,0%	16,0%	P1R4	1	3,8	23	-	86,4	24,0%	dP2R3	2	2,9	45	131,8	DMSO	50,0%	
28	0,7	5,0%	18,0%	P1R4	1	3,8	23	-	86,4	12,0%	dP0.4R5	0,35	4,9	8	39,0	DMSO	65,0%	
29	0,7	10,0%	24,0%	P1R4	1	3,8	23	-	86,4	16,0%	dP0.4R5	0,35	4,9	8	39,0	DMSO	60,0%	
30	0,7	10,0%	18,0%	P1R4	1	3,8	23	-	86,4	12,0%	dP0.4R5	0,35	4,9	8	39,0	DMSO	60,0%	
31	0,7	10,0%	18,0%	P2R3	2	3,5	45	-	158,6	12,0%	dP0.4R5	0,35	4,9	8	39,0	DMSO	60,0%	
32	1,5	10,0%	12,0%	P1R4	1	3,8	23	-	86,4	18,0%	dP2R3	2	2,9	45	131,8	DMSO	60,0%	
33	1,5	10,0%	12,0%	P3R3	3	3,2	68	-	218,2	18,0%	dP2R3	2	2,7	45	122,7	DMSO	60,0%	
34	0,7	15,0%	18,0%	P1R4	1	3,8	23	-	86,4	12,0%	dP0.4R5	0,35	4,9	8	39,0	DMSO	55,0%	
35	1,5	15,0%	12,0%	P2R2	2	2,3	45	-	104,5	18,0%	dP2R3	2	2,7	45	122,7	DMSO	55,0%	
36	0,7	15,0%	18,0%	P2R3	2	3,5	45	-	158,6	12,0%	dP0.4R5	0,35	4,9	8	39,0	DMSO	55,0%	

40	0,7	10,0%	24,0%	P1R4	1	3,8	23	86,4	16,0%	dP0.4R5	0,35	5,02	8	39,9	DMSO	60,0%
41	0,7	10,0%	18,0%	P2R3	2	3,5	45	158,6	12,0%	dP0.4R5	0,35	5,02	8	39,9	DMSO	60,0%
42	0,7	10,0%	24,0%	P1R4	1	4,0	23	89,8	16,0%	dP0.4R5	0,35	5,02	8	39,9	DMSO	60,0%
43	0,7	10,0%	24,0%	P1R4	1	3,8	23	86,4	16,0%	dP0.4R5	0,35	5,02	8	39,9	DMSO	60,0%
44	0,7	10,0%	24,0%	P1R4	1	4,0	23	89,8	16,0%	dP0.4R5	0,35	5,02	8	39,9	DMSO	60,0%

[0209] Os resultados destas formulações são ilustrados nas Figuras 32 e 33.

[0210] Exemplo 7 - Preparação de formulações de ivermectina

[0211] As formulações aqui descritas foram baseadas na solução orgânica de polímeros preparadas como no Exemplo 1, contendo como o fármaco, a ivermectina. Tipicamente, 0,4 gramas de polímeros, o que corresponde a uma mistura de um copolímero di bloco e um copolímero de tri bloco em relação massa definida, foram dissolvidos em 0,55 gramas de dimetil-sulfóxido à temperatura ambiente durante a noite sob agitação magnética constante. No dia seguinte, 50 mg de ivermectina foram adicionados à solução do polímero e agitou-se até dissolução completa. Três formulações diferentes foram selecionados para experimentos *in vivo*. A composição destas formulações é apresentada na Tabela 5 abaixo. As formulações foram injetadas subcutaneamente no espaço interescapular de cães machos (10 a 17 kg) a uma dose final de 0,6 mg / kg de ivermectina. As amostras de sangue foram retirar periodicamente e analisadas quanto à concentração de ivermectina por LC / MS / MS.

[0212] As formulações são apresentadas na Tabela 5.

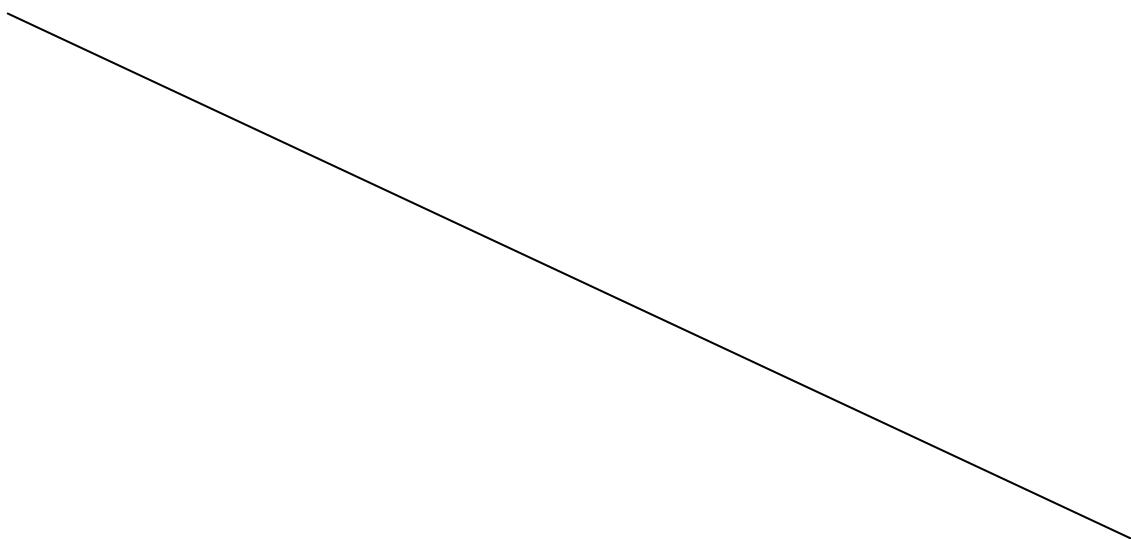


TABELA 5

Exp n°	RazãoD B/TB	IVM		Copolímero tri blocor (TB)					Copolímero di bloco (DB)					Solvente		
		% (peso/ peso)	% (peso /peso)	Code	PEG (kDa)	Razão (LA/EO)	DP - PEG	DP-PLA	% (peso/ peso)	Cod.	PEG (kDa)	Razão (LA/EO)	DP - PEG	DP- PLA	Nome	% (peso/ peso)
9	1,7	5,0%	15,0%	P3R3	3	3,2	68	218	25,0%	dP0.4R5	0,35	4,9	8	39	DMSO	55,0%
10	1,7	5,0%	15,0%	P2R3	2	3,5	45	159	25,0%	dP2R3	2	2,9	45	132	DMSO	55,0%
11	1,7	5,0%	15,0%	P2R5	2	5,3	45	241	25,0%	dP2R2	2	2,3	45	105	DMSO	55,0%

[0213] Os resultados estão ilustrados na Figura 34.

[0214] Exemplo 8 Preparação de formulações de acetato de medroxiprogesterona

[0215] As formulações tal como aqui descritas baseiam-se soluções orgânicas de polímeros, tal como descrito no Exemplo 1, contendo o acetato de medroxiprogesterona como a droga. Tipicamente 0,4 gramas de polímeros que correspondem a uma mistura de copolímero di bloco e tri bloco numa proporção em massa definida foram dissolvidos em 0,3 gramas de DMSO ou uma combinação de DMSO e álcool benzílico à temperatura ambiente durante a noite com agitação magnética constante. No dia seguinte, a solução polimérica foi filtrada através de um filtro de 0,22 µm e 0,3 gramas de acetato de medroxiprogesterona foi adicionado à solução de polímero filtrada e agitou-se até obter uma suspensão homogénea do fármaco foi obtido. As formulações foram carregadas para uma seringa antes da sua utilização. As composições são apresentadas na Tabela 6 abaixo. As formulações foram injetadas subcutaneamente no espaço interescapular de cadelas (11,4 a 14,1 kg). As amostras de sangue foram retiradas periodicamente e analisadas quanto à concentração de acetato de medroxiprogesterona por LC / MS / MS com um limite inferior de quantificação de 0,25 ng / ml. Os resultados são mostrados na Figura 35.

[0216] As formulações são apresentadas na Tabela 6.

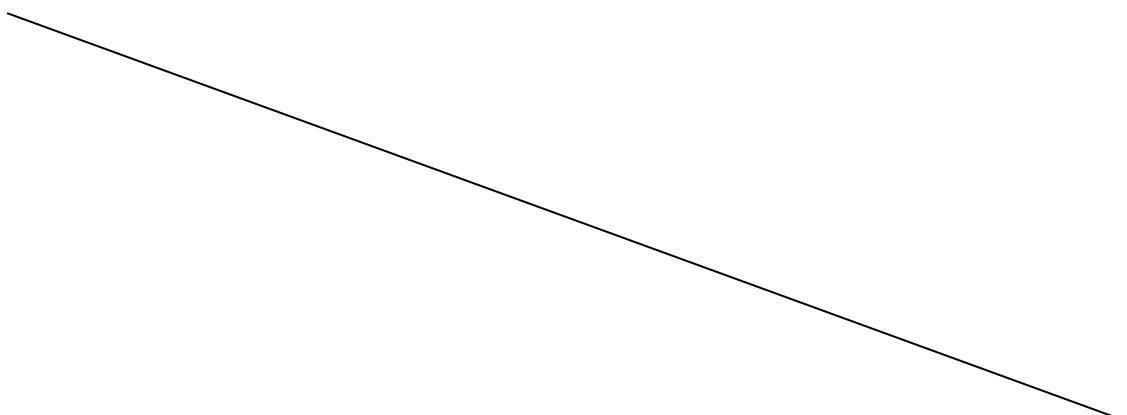


TABELA 6

Exp n°	Exp. Code	Tipo de Experimento	Duração (dias)	Tipo de droga	Carga de droga % % (peso/peso)	Poliemero % (peso/peso)	% de poliemero a Tri bloco	Razão(LA/EO)	DP-PEG	DP-PLA	% de polimero 2 di bloco	PEG (kDa)	Razão (LA/EO)	DP-PEG	DP-PLA	Solvente1	% Solvente 1 peso/peso	Solvente 2	% Solvente 2 (w/w ^o)	Solubilização Tempo de fase	
1	AR01. 01	Curva de dose	9	Medroxi- proges- terona																	
2	AR02. 01	Solubilidad e de solvente	28	Medroxi- proges- terona																	
3	AR03. 01	Solubilidad e de tampão	4	Medroxi- proges- terona																	
4	AR04. 01	Solubilidad e de tampão	15	Medroxi- proges- terona																	
5	AR05. 01	Liberação In vitro	195	Medroxi- proges- terona	10%	35%	14%	1	3,95	23	89,8	21%	0,35	5,02	8	39,9	DMSO	55%			Agitar durante a noite a temp ambiente
6	AR06. 01	Liberação In vitro	195	Medroxi- proge- sterona	20%	35%	14%	1	3,95	23	89,8	21%	0,35	5,02	8	39,9	DMSO	45%			Agitar durante a noite a temp ambiente
7	AR07. 01	Liberação In vitro	195	Medroxi- proges- terona	30%	35%	14%	1	3,95	23	89,8	21%	0,35	5,02	8	39,9	DMSO	35%			Agitar durante a noite a temp ambiente
8	AR08. 01	Liberação In vitro	195	Medroxi- proges- terona	10%	40%	16%	1	3,95	23	89,8	24%	0,35	5,02	8	39,9	DMSO	50%			Agitar durante a noite a temp ambiente
9	AR09. 01	Liberação In vitro	195	Medroxi- proges- terona	20%	40%	16%	1	3,95	23	89,8	24%	0,35	5,02	8	39,9	DMSO	40%			Agitar durante a noite a temp ambiente
10	AR10. 01	Liberação In vitro	195	Medroxi- proges- terona	30%	40%	16%	1	3,95	23	89,8	24%	0,35	5,02	8	39,9	DMSO	30%			Agitar durante a noite a temp ambiente
11	BJ01. 01	Liberação In vitro	342	Medroxi- proges- terona	10%	40%	16%	2	3,49	45	158,6	24%	2	2,7	45	122,7	DMSO	50%			Agitar durante a noite a temp ambiente
12	BJ02. 01	Liberação In vitro	342	Medroxi- proges- terona	20%	40%	16%	2	3,49	45	158,6	24%	2	2,7	45	122,7	DMSO	40%			Agitar durante a noite a temp ambiente
13	BJ03. 01	Liberação In vitro	342	Medroxi- proges-	30%	40%	16%	2	3,49	45	158,6	24%	2	2,7	45	122,7	DMSO	30%			Agitar durante a noite a temp

31	BJ09. 01	Liberação In vitro	329	Medroxi- proges- terona	20%	30%	30%	2	3,49	45	158,6				DMSO	60%			Agitar durante a noite a temp ambiente	
32	BJ10. 01	Liberação In vitro	55	Medroxi- proges- terona	30%	10%	6%	2	3,49	45	158,6	4%	2	2,7	45	122,7	DMSO	60%		Agitar durante a noite a temp ambiente
33	BJ11. 01	Liberação In vitro	55	Medroxi- proges- terona	40%	5%	3%	2	3,49	45	158,6	2%	2	2,7	45	122,7	DMSO	55%		Agitar durante a noite a temp ambiente
34	BJ12. 01	Liberação In vitro	55	Medroxi- proges- terona	30%	10%	6%	2	3,49	45	158,6	4%	2	2,7	45	122,7	DMSO	30%	Álcool benzil	30% Agitar durante a noite a temp ambiente
35	BJ13. 01	Liberação In vitro	55	Medroxi- proges- terona	30%	10%						10%	2	2,7	45	122,7	DMSO	60%		Agitar durante a noite a temp ambiente
36	BJ14. 01	Liberação In vitro	309	Medroxi- proges- terona	20%	20%	12%	2	3,49	45	158,6	8%	0,35	5,02	8	39,9	DMSO	30%	Álcool benzil	30% Agitar durante a noite a temp ambiente
37	BJ15. 01	Liberação In vitro	309	Medroxi- proges- terona	20%	20%	12%	2	3,49	45	158,6	8%	0,35	5,02	8	39,9	DMSO	45%	Álcool benzil	15% Agitar durante a noite a temp ambiente
38	AR23. 01	Liberação In vitro	191	Medroxi- proges- terona	20%	20%	12%	2	3,49	45	158,6	8%	2	2,7	45	122,7	DMSO	30%	Álcool benzil	30% Agitar durante a noite a temp ambiente
39	AR24. 01	Liberação In vitro	191	Medroxi- proges- terona	20%	20%	12%	2	3,49	45	158,6	8%	2	2,7	45	122,7	DMSO	45%	Álcool benzil	15% Agitar durante a noite a temp ambiente
40	AR25. 01	Liberação In vitro	191	Medroxi- proges- terona	20%	20%	12%	2	3,3	45	150,0	8%	2	2,7	45	122,7	DMSO	30%	Álcool benzil	30% Agitar durante a noite a temp ambiente
41	BJ16. 01	Liberação In vitro	49	Medroxi- proges- terona	42%											DMSO	58%			
42	BJ17. 01	Liberação In vitro	267	Medroxi- proges- terona	40%	5%	3%	2	3,49	45	158,6	2%	2	2,7	45	122,7	DMSO	55%		
43	AR26. 01	Estudo in vitro	165	Medroxi- proges- terona lr	30%	10%	6%	2	3,49	45	158,6	4%	2	2,7	45	122,7	DMSO	60%		
44	AR27. 01	Estudo in vitro	165	Medroxi- proges- terona lr	40%	5%	3%	2	3,49	45	158,6	2%	2	2,7	45	122,7	DMSO	55%		
45	AR28. 01	Estudo in vitro	165	Medroxi- proges- terona lr	30%	10%	6%	2	3,49	45	158,6	4%	2	2,7	45	122,7	DMSO	30%	Álcool benzil	30%
46	AR29. 01	Estudo in vitro		Medroxi- proges- terona lr	30%	10%	6%	2	3,49	45	158,6	4%	2	2,7	45	122,7	DMSO	60%		

47	AR30. 01	Estudo in vitro	143	Medroxi- proges- terona lr	20%	20%	12%	2	3,49	45	158,6	8%	0,35	5,02	8	39,9	DMSO	30%	Álcool benzil	30%	
48	AR31. 01	Estudo in vitro	190	Medroxi- proges- terona lr	20%	40%	16%	2	3,74	45	170,0	24%	2	2,34	45	106,4	DMSO	40%			
49	AR32. 01	Estudo in vitro	115	Medroxi- proges- terona lr	20%	10%	6%	2	3,74	45	170,0	4%	2	2,34	45	106,4	DMSO	35%	Álcool benzil	35%	
50	AR33. 01	Solubilidad e de solvente	2	Medroxi- proges- terona																	
51	AR34. 01	Curva de dose	2	Medroxi- proges- terona																	
52	AR35. 01	In vitro release	111	Medroxi- proges- terona lr	40%	5%	3%	2	3,6	45	163,6	2%	2	2,48	45	112,7	DMSO	54,5%			
53	AR36. 01	Liberação In vitro	111	Medroxi- proges- terona lr	30%	10%	6%	2	3,6	45	163,6	4%	2	2,48	45	112,7	DMSO	####	Álcool benzil	####	
54	AR37. 01	Liberação In vitro	111	Medroxi- proges- terona lr	20%	10%	6%	2	3,6	45	163,6	4%	2	2,48	45	112,7	DMSO	####	Álcool benzil	####	
55	AR38. 01	Liberação In vitro	111	Depot SubQ Provera																	
56	AR39. 01	Liberação In vitro	64	Medroxi- proges- terona lr	30%	10%	6%	2	3,6	45	163,6	4%	2	2,48	45	112,7	DMSO	30,0%	Álcool benzil	30 ,0 %	
57	AR40. 01	Liberação In vitro	64	Medroxi- proges- terona lr	20%	10%	6%	2	3,6	45	163,6	4%	2	2,48	45	112,7	DMSO	35,0%	Álcool benzil	35,0%	
58	AR41. 01	Liberação In vitro	96	Medroxi- proges- terona	40%	5%	3%	2	3,6	45	163,6	2%	2	2,48	45	112,7	DMSO	54,5%			
59	AR42. 01	Liberação In vitro	96	Medroxi- proges- terona	40%	5%	3%	2	3,6	45	163,6	2%	2	2,48	45	112,7	DMSO	26,0%			
60	AR43. 01	Liberação In vitro	96	Medroxi- proges- terona	20%	10%	6%	2	3,6	45	163,6	4%	2	2,48	45	112,7	DMSO	####	Álcool benzil	####	
61	AR44.	Liberação	96	Medroxi-	20%	10%	6%	2	3,6	45	163,6	4%	2	2,48	45	112,7	DMSO	20,5%	Álcool	20,5%	

	01	In vitro		progesterona												benzil		
62	AR45.01	Solubilidad e de solvente	1	Medroxi-progesterona												DMSO		
63	AR46.01	Liberação In vitro	50	Medroxi-progesterona	30%	10%	6%	2	3,6	45	163,6	4%	2	2,48	45	112,7	DMSO	30,0%
64	AR47.01	Liberação In vitro	50	Medroxi-progesterona	20%	10%	6%	2	3,6	45	163,6	4%	2	2,48	45	112,7	DMSO	35,0%

Droga : MEDROXIPROGESTERONA (MPA)

Exp n°	Carga de droga % (peso/peso)	Polímero % (peso/peso)	Razão Pol1/Pol2	% de Polímero 1	Cód. Polímero 1	Nº de lote	PEG (kDa)	Razão (LA/EO)	DP-PEG	DP-PLA	% de polímero 2	Cód. Polímero 2	Nº de lote	PEG (kDa)	Razão (LA/EO)	DP-PEG	DP-PLA	Solvente 1 % (peso/peso)	Solvente 2 % (peso/peso)
5	10%	35%	0.7	14%	P1R4	MIC180-C	1	4.0	23	90	21%	dP0.35R5	MIC173-C1	0.35	5.0	8	40	DMSO	55.0%
6	20%	35%	0.7	14%	P1R4	MIC180-C	1	4.0	23	90	21%	dP0.35R5	MIC173-C1	0.35	5.0	8	40	DMSO	45.0%
7	30%	35%	0.7	14%	P1R4	MIC180-C	1	4.0	23	90	21%	dP0.35R5	MIC173-C1	0.35	5.0	8	40	DMSO	35.0%

8	10%	40%	0.7	16%	P1R4	MIC180-C	1	4.0	²³	90	24%	dP0.35R5	MIC173-C1	0.35	5.0	8	40	DMSO	50.0%		
9	20%	40%	0.7	16%	P1R4	MIC180-C	1	4.0	23	90	24%	dP0.35R5	MIC173-C1	0.35	5.0	8	40	DMSO	40.0%		
10	30%	40%	0.7	16%	P1R4	MIC180-C	1	4.0	23	90	24%	dP0.35R5	MIC173-C1	0.35	5.0	8	40	DMSO	30.0%		
11	10%	40%	0.7	16%	P2R3	MIC166-C	2	3.5	45	159	24%	dP2R3	MIC138-A	2	2.7	45	123	DMSO	50.0%		
12	20%	40%	0.7	16%	P2R3	MIC166-C	2	3.5	45	159	24%	dP2R3	MIC138-A	2	2.7	45	123	DMSO	40.0%		
13	30%	40%	0.7	16%	P2R3	MIC166-C	2	3.5	45	159	24%	dP2R3	MIC138-A	2	2.7	45	123	DMSO	30.0%		
15	20%	30%	0.7	12%	P1R4	MIC180-C	1	4.0	23	90	18%	dP0.35R5	MIC173-C1	0.35	5.0	8	40	DMSO	50.0%		
16	20%	30%	1.5	18%	P1R4	MIC180-C	1	4.0	23	90	12%	dP0.35R5	MIC173-C1	0.35	5.0	8	40	DMSO	50.0%		
17	20%	35%	1.5	21%	P1R4	MIC180-C	1	4.0	23	90	14%	dP0.35R5	MIC173-C1	0.35	5.0	8	40	DMSO	45.0%		
18	20%	40%	1.5	24%	P1R4	MIC180-C	1	4.0	23	90	16%	dP0.35R5	MIC173-C1	0.35	5.0	8	40	DMSO	40.0%		
19	20%	30%	1.5	18%	P2R3	MIC166-C	2	3.5	45	159	12%	dP0.35R5	MIC173-C1	0.35	5.0	8	40	DMSO	50.0%		
20	20%	40%	1.5	24%	P2R3	MIC166-C	2	3.5	45	159	16%	dP0.35R5	MIC173-C1	0.35	5.0	8	40	DMSO	40.0%		
21	20%	30%	0.7	12%	P2R3	MIC166-C	2	3.5	45	159	18%	dP2R3	MIC138-A	2	2.7	45	123	DMSO	50.0%		
22	20%	35%	0.7	14%	P2R3	MIC166-C	2	3.5	45	159	21%	dP2R3	MIC138-A	2	2.7	45	123	DMSO	45.0%		
23	20%	20%	0.7	8%	P1R4	MIC180-C	1	4.0	23	90	12%	dP0.35R5	MIC173-C1	0.35	5.0	8	40	DMSO	60.0%		

24	20%	20%	1.5	12%	P1R4	MIC180-C	1	4.0	²³	90	8%	dP0.35R5	MIC173-C1	0.35	5.0	8	40	DMSO	60.0%		
25	20%	20%	4.0	16%	P1R4	MIC180-C	1	4.0	23	90	4%	dP0.35R5	MIC173-C1	0.35	5.0	8	40	DMSO	60.0%		
26	20%	20%	1.5	12%	P2R3	MIC166-C	2	3.5	45	159	8%	dP0.35R5	MIC173-C1	0.35	5.0	8	40	DMSO	60.0%		
27	20%	20%	4.0	16%	P2R3	MIC166-C	2	3.5	45	159	4%	dP0.35R5	MIC173-C1	0.35	5.0	8	40	DMSO	60.0%		
28	20%	20%	0.7	8%	P2R3	MIC166-C	2	3.5	45	159	12%	dP2R3	MIC138-A	2	2.7	45	123	DMSO	60.0%		
29	20%	20%	1.5	12%	P2R3	MIC166-C	2	3.5	45	159	8%	dP2R3	MIC138-A	2	2.7	45	123	DMSO	60.0%		
30	20%	20%	4.0	16%	P2R3	MIC166-C	2	3.5	45	159	4%	dP2R3	MIC138-A	2	2.7	45	123	DMSO	60.0%		
32	30%	10%	1.5	6%	P2R3	MIC166-C	2	3.5	45	159	4%	dP2R3	MIC138-A	2	2.7	45	123	DMSO	60.0%		
33	40%	5%	1.5	3%	P2R3	MIC166-C	2	3.5	45	159	2%	dP2R3	MIC138-A	2	2.7	45	123	DMSO	55.0%		
34	30%	10%	1.5	6%	P2R3	MIC166-C	2	3.5	45	159	4%	dP2R3	MIC138-A	2	2.7	45	123	DMSO	30.0%	Álcool benzil	30.0%
36	20%	20%	1.5	12%	P2R3	MIC166-C	2	3.5	45	159	8%	dP0.35R5	MIC173-C1	0.35	5.0	8	40	DMSO	30.0%	Álcool benzil	30.0%
37	20%	20%	1.5	12%	P2R3	MIC166-C	2	3.5	45	159	8%	dP0.35R5	MIC173-C1	0.35	5.0	8	40	DMSO	45.0%	Álcool benzil	15.0%
38	20%	20%	1.5	12%	P2R3	MIC166-C	2	3.5	45	159	8%	dP2R3	MIC138-A	2	2.7	45	123	DMSO	30.0%	Álcool benzil	30.0%
39	20%	20%	1.5	12%	P2R3	MIC166-C	2	3.5	45	159	8%	dP2R3	MIC138-A	2	2.7	45	123	DMSO	45.0%	Álcool benzil	15.0%
40	20%	20%	1.5	12%	P2R3	MIC205	2	3.3	45	150	8%	dP2R3	MIC138-A	2	2.7	45	123	DMSO	30.0%	Álcool benzil	30.0%

41	42%														DMSO	58.0%					
42	40%	5%	1.5	3%	P2R3	MIC166-C	2	3.5	45	159	2%	dP2R3	MIC138-A	2	2.7	45	123	DMSO	55.0%		
58	40%	5%	1.5	3%	P2R4	MIC227	2	3.6	45	164	2%	dP2R2	MIC226	2	2.5	45	113	DMSO	54.5%		
59	40%	5%	1.5	3%	P2R4	MIC227	2	3.6	45	164	2%	dP2R2	MIC226	2	2.5	45	113	DMSO	26.0%		
60	20%	10%	1.5	6%	P2R4	MIC227	2	3.6	45	164	4%	dP2R2	MIC226	2	2.5	45	113	DMSO	34.8%	Álcool benzil	34.8%
61	20%	10%	1.5	6%	P2R4	MIC227	2	3.6	45	164	4%	dP2R2	MIC226	2	2.5	45	113	DMSO	20.5%	Álcool benzil	20.5%

[0217] Exemplo 9 – Preparação de formulações de progesterona

[0218] As formulações tal como aqui descritas baseiam-se soluções orgânicas de polímeros, tal como descrito no Exemplo 1, contendo como a progesterona droga. Tipicamente 0,1 gramas de polímeros que correspondem a uma mistura de copolímero di bloco e tri bloco numa proporção em massa definida foram dissolvidos em 0,6 gramas de DMSO à temperatura ambiente durante a noite com agitação magnética constante. No dia seguinte, a solução polimérica foi filtrada através de um de 0,22 [μm do filtro e 0,3 gramas de progesterona foi adicionado à solução do polímero e agitou-se filtrado até obter uma suspensão homogénea do fármaco foi obtido. As formulações foram carregadas para uma seringa antes da sua utilização. As composições são apresentadas na Tabela 7 abaixo.

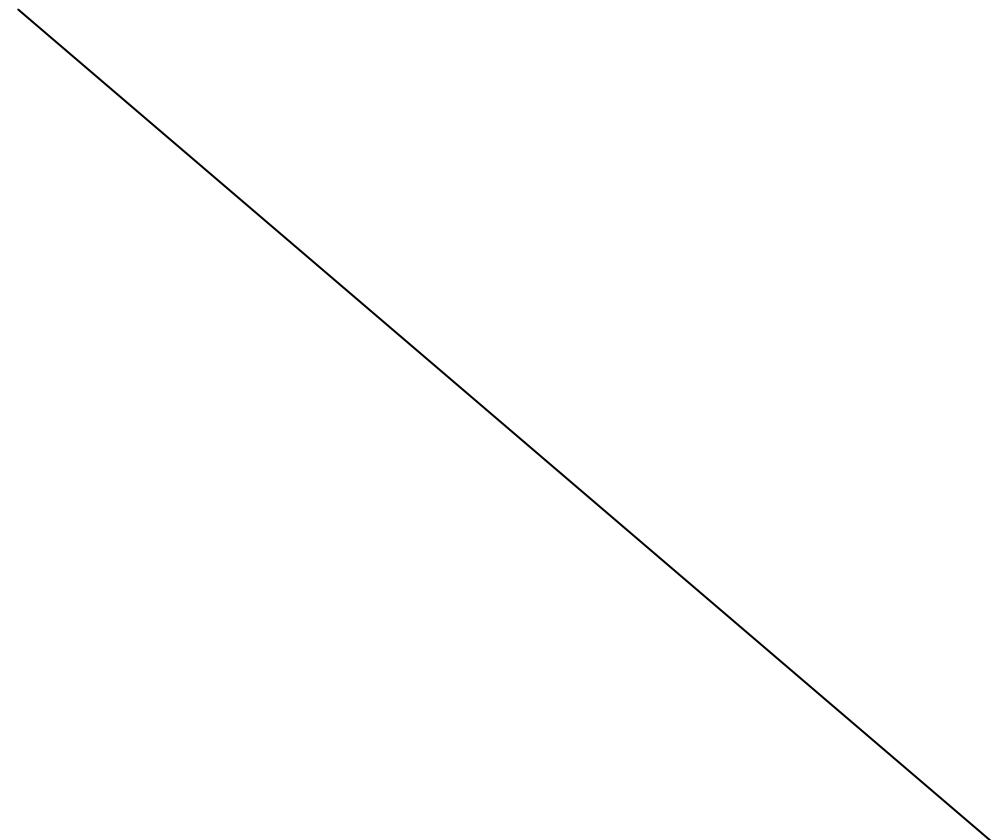


TABELA 7
DROGA : PROGESTERONA

Exp n°	Carga de droga % (peso/ peso)	polímero % (peso/ peso)	Ratio Pol1/Po12	% de polímero 1 – Tri bloco	Cód. polímero a	Nº de lote	PEG (kDa)	Razão (LA/EO)	DP-PEG	DP-PLA	% de polímero 2 – Di bloco	Cód. Polímero 2	Nº de lote	PEG (kDa)	Razão (LA/EO)	DP-PEG	DP-PLA	Solvente 1 % (peso/ peso)	
2	20%	40%	0.7	16%	P1R3	MIC239-C	2	3.5	45	159	24%	dP2R2	MIC238	2	2.3	45	106	DMSO	40.0%
3	30%	10%	1.5	6%	P1R3	MIC239-C	2	3.5	45	159	4%	dP2R2	MIC238	2	2.3	45	106	DMSO	60.0%
4	20%	20%	1.5	12%	P1R3	MIC239-C	2	3.5	45	158	8%	dP0.35R5	MIC251-C	0.35	5.4	8	43	DMSO	60.0%
5	40%	5%	1.5	3.0%	P1R3	MIC239-C	2	3.5	45	159	2.0%	dP2R2	MIC238	2	2.3	45	106	DMSO	55.0%
6	30%	10%	1.5	6%	P1R3	MIC239-C	2	3.5	45	159	4%	dP2R2	MIC238	2	2.3	45	106	DMSO	60.0%
7	20%	10%	1.5	6.0%	P1R3	MIC239-C	2	3.5	45	158	4.0%	dP2R2	MIC238	2	2.3	45	106	DMSO	70.0%

10	40%	0%													DMSO	60.0%			
11	20%	0%													DMSO	80.0%			
12	40%	2.5%	1.5	1.5%	P1R3	MIC239-C	2	3.5	45	159	1.0%	dP2R2	MIC238	2	2.3	45	106	DMSO	57.5%
13	20%	5%	1.5	3.0%	P1R3	MIC239-C	2	3.5	45	158	2.0%	dP2R2	MIC238	2	2.3	45	106	DMSO	75.0%

[0219] Exemplo 10 – Preparação de formulações de levonorgestrel

[0220] As formulações tal como aqui descritos baseiam-se soluções orgânicas de polímeros, tal como descrito no Exemplo 1, contendo como a droga levonorgestrel. Tipicamente 0,1 gramas de polímeros que correspondem a uma mistura de copolímero di bloco e tri bloco numa proporção em massa definida foram dissolvidos em 0,7 gramas de DMSO à temperatura ambiente durante a noite com agitação magnética constante. No dia seguinte, a solução polimérica foi filtrada através de um filtro de 0,22 µm e 0,2 gramas [de levonorgestrel foi adicionado à solução de polímero filtrada e agitou-se até obter uma suspensão homogénea do fármaco foi obtido. As formulações foram carregadas para uma seringa antes da sua utilização. As composições são mostrados na Tabela 8 abaixo.

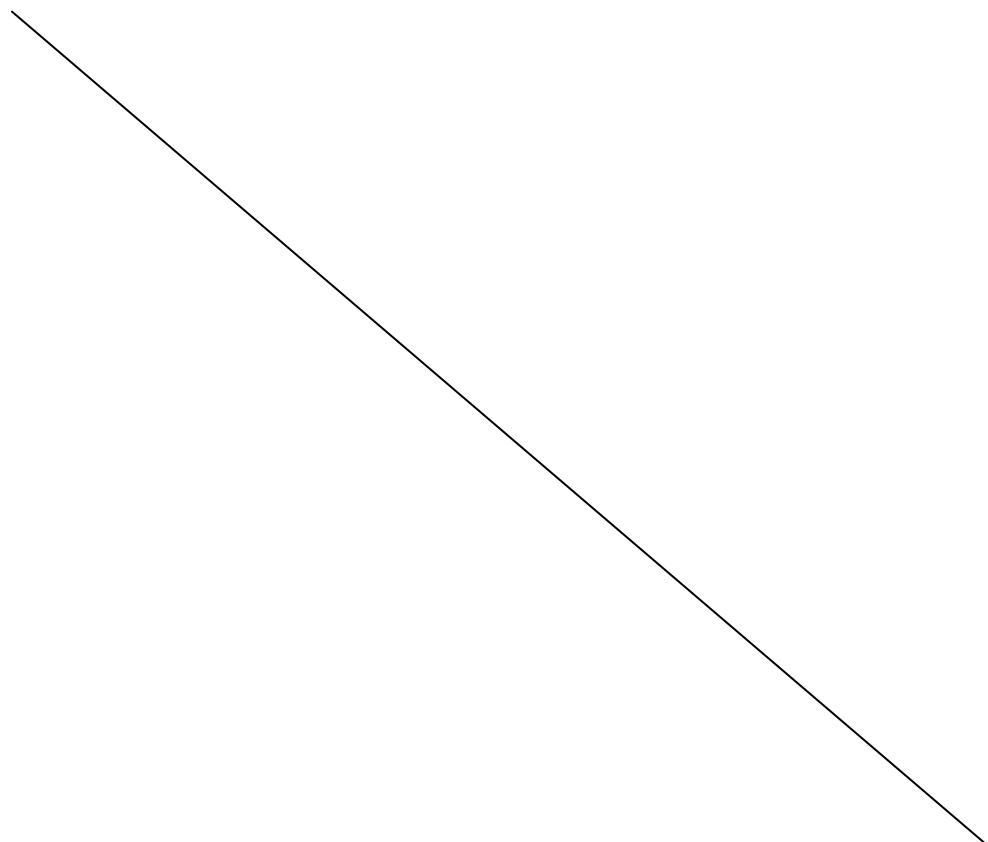


TABELA 8
DROGA : LEVONORGESTREL

Exp nº	Carga de droga % (peso/peso)	Polímero % (peso/peso)	Razão Pol1/Pol2	%de polímero 1 – Tri bloco	Cód de polímero	Nº de lote	PEG (kDa)	Razão (LA/EO)	DP-PEG	DP-PLA	%de polímero 2 di bloco	Cód. de Pol	Nº de lote	PEG (kDa)	Razão (LA/EO)	DP-PEG	DP-PLA	Solvente 1 % (peso/peso)	
4	20%	0%	-														DMSO	80%	
5	20%	5%	1.5	3%	P2R3	MIC239-C	2	3.5	45	158	2%	dP2R2	MIC238	2	2.3	45	106	DMSO	75%
6	20%	10%	1.5	6%	P2R3	MIC239-C	2	3.5	45	158	4%	dP2R2	MIC238	2	2.3	45	106	DMSO	70%
7	10%	0%	-														DMSO	90%	
8	10%	5%	1.5	3%	P2R3	MIC239-C	2	3.5	45	159	2%	dP2R2	MIC238	2	2.3	45	106	DMSO	87.5%
9	10%	10%	1.5	6%	P2R3	MIC239-C	2	3.5	45	159	4%	dP2R2	MIC238	2	2.3	45	106	DMSO	85%

[0221] Exemplo 10 – Preparação de formulações de A ciclosporina

[0222] As formulações tal como aqui descritas baseiam-se soluções orgânicas de polímeros, tal como descrito no Exemplo 1, contendo como a ciclosporina droga. Tipicamente 0.15grams de polímeros que correspondem a uma mistura de copolímero di bloco e tri bloco numa proporção em massa definida foram dissolvidos em 0,65 gramas de DMSO à temperatura ambiente durante a noite com agitação magnética constante. No dia seguinte, a solução polimérica foi filtrada através de um filtro de 0,22 pm e 0,2 gramas de ciclosporina foi adicionada à solução de polímero filtrada e agitou-se até obter uma suspensão homogénea do fármaco foi obtido. As formulações foram carregadas para uma seringa antes da sua utilização. As composições são apresentadas na Tabela 9 abaixo.

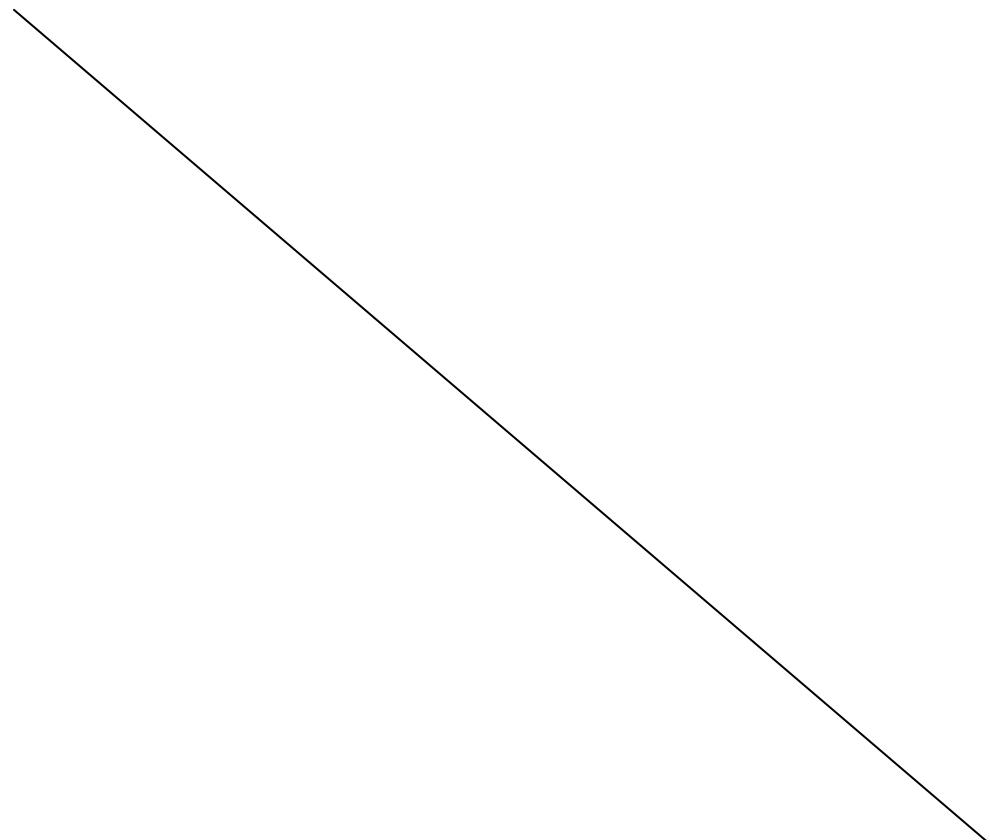


TABELA 9
DROGA : CICLOSPORINA

Exp n°	Carga de droga % (peso/ peso)	Polímero % (peso/ peso)	Razão Pol2/Pol1	% de polímero 1 - tri bloco	Cód. de polímero 1	Nº de lote	PEG (kDa)	Razão(LA/EO)	DP-PEG	DP-PLA	% de polímero 2 - di bloco	Cód. Polímero 2	Nº de lote	PEG (kDa)	Razão (LA/EO)	DP-PEG	DP-PLA	Solvente 1 % (peso/ peso)	
12	5.0%	35.0%	4.0	7.0%	P1R4	MIC243-C	1.0	4.0	22	89	28.0%	dP1R4	MIC225-C	1.0	3.9	22	85	DMSO	60.0%
13	5.0%	35.0%	4.0	7.0%	P1R4	MIC243-C	1.0	4.0	22	89	28.0%	dP2R2	MIC245-C	2.0	2.5	45	111	DMSO	60.0%
14	5.0%	35.0%	4.0	7.0%	P1R4	MIC243-C	1.0	4.0	22	89	28.0%	dP0.6R5	MIC187-C	0.55	5.1	12	60	DMSO	60.0%
16	10.0%	35.0%	4.0	7.0%	P1R4	MIC243-C	1.0	4.0	22	89	28.0%	dP1R4	MIC225-C	1.0	3.9	22	85	DMSO	55.0%
17	12.8%	25.7%	4.0	5.0%	P1R4	MIC243-C	1.0	4.0	22	89	20.7%	dP1R4	MIC225-C	1.0	3.9	22	85	DMSO	61.5%
18	15.9%	20.1%	4.0	4.1%	P1R4	MIC243-C	1.0	4.0	22	89	16.0%	dP1R4	MIC225-C	1.0	3.9	22	85	DMSO	64.0%
19	17.7%	14.2%	4.0	2.9%	P1R4	MIC243-C	1.0	4.0	22	89	11.3%	dP1R4	MIC225-C	1.0	3.9	22	85	DMSO	68.1%
20	18.8%	9.4%	4.0	1.9%	P1R4	MIC243-C	1.0	4.0	22	89	7.5%	dP1R4	MIC225-C	1.0	3.9	22	85	DMSO	71.8%
21	21.1%	6.0%	4.0	1.2%	P1R4	MIC243-C	1.0	4.0	22	89	4.8%	dP1R4	MIC225-C	1.0	3.9	22	85	DMSO	72.9%
22	20.0%	10.0%	4.0	2.0%	P1R4	MIC243-C	1.0	4.0	22	89	8.0%	dP1R4	MIC225-C	1.0	3.9	22	85	DMSO	70.0%
23	20.0%	12.5%	4.0	2.5%	P1R4	MIC243-C	1.0	4.0	22	89	10.0%	dP1R4	MIC225-C	1.0	3.9	22	85	DMSO	67.5%

24	20.0%	15.0%	4.0	3.0%	P1R4	MIC243-C	1.0	4.0	22	89	12.0%	dP1R4	MIC225-C	1.0	3.9	22	85	DMSO	65.0%
25	20.0%	17.5%	4.0	3.5%	P1R4	MIC243-C	1.0	4.0	22	89	14.0%	dP1R4	MIC225-C	1.0	3.9	22	85	DMSO	62.5%

[0223] Exemplo 11 - Preparação de formulações de Bupivacaina

[0224] As formulações como aqui descritas são baseadas em soluções orgânicas de polímeros, tal como descrito no Exemplo 1, contendo como a base Bupivacaína drogas. Tipicamente 0,1 gramas de polímeros que correspondem a uma mistura de copolímero di bloco e tri bloco numa proporção em massa definida foram dissolvidos em 0,75 gramas de DMSO à temperatura ambiente durante a noite com agitação magnética constante. No dia seguinte, a solução polimérica foi filtrada através de um filtro de 0,22 pm e 0,15 gramas de base de Bupivacaína foi adicionado à solução do polímero e agitou-se filtrado até obter uma suspensão homogénea do fármaco foi obtido. As formulações foram carregadas para uma seringa antes da sua utilização. As composições são apresentadas na tabela 10 abaixo.

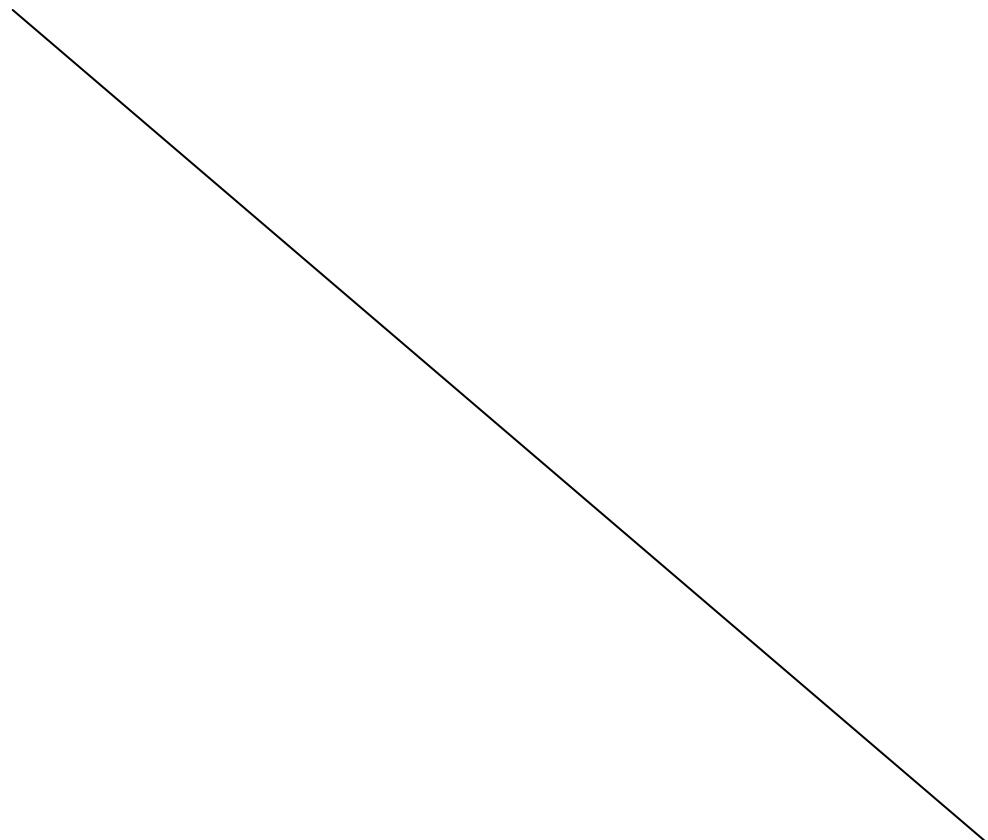


TABELA 10
DROGA : FORMULAÇÕES DE BUPIVACAÍNA (BUPI)

Exp n°	Carga de droga % (peso/peso)	Pómero % (peso/peso)	Razão Pol1/Pol2	% de polímero 1	Pómero 1 Tri bloco	Nº de lote	PEG (kDa)	Razão (LA/EO)	DP-PEG	DP-PLA	% de polímero 2- di bloco	Cód. de polímero 2	Nº de lote	PEG (kDa)	Razão (LA/EO)	DP-PEG	DP-PLA	Solvente 1	Solvente 1 % (peso/peso)
2	1%	30.0%	2.0	20%	P1R4	MIC243-C	1	4.0	23	91	10%	dP0.35R6	MIC207-C	0.35	5.8	8	46	DMSO	69.0%
3	1%	30.0%	2.0	20%	P1R4	MIC243-C	1	4.0	23	91	10%	dP2R2	MIC238	2	2.3	45	106	DMSO	69.0%
4	1%	30.0%	2.0	20%	P2R3	MIC239-C	2	3.5	45	158	10%	dP0.35R6	MIC207-C	0.35	5.8	8	46	DMSO	69.0%
5	1%	30.0%	2.0	20%	P2R3	MIC239-C	2	3.5	45	158	10%	dP2R2	MIC238	2	2.3	45	106	DMSO	69.0%
6	1%	30.0%	2.0	20%	P3R2	MIC195-C	3	1.9	68	128	10%	dP0.35R6	MIC207-C	0.35	5.8	8	46	DMSO	69.0%
7	1%	30.0%	2.0	20%	P3R2	MIC195-C	3	1.9	68	128	10%	dP2R2	MIC238	2	2.3	45	106	DMSO	69.0%
9	5.0%	30.0%	2.0	20%	P1R4	MIC243-C	1	4.0	23	91	10%	dP0.35R6	MIC207-C	0.35	5.8	8	46	DMSO	65.0%
10	1.3%	30.0%	1.0	15%	P1R4	MIC243-C	1	4.0	23	91	15%	dP0.35R6	MIC207-C	0.35	5.8	8	46	DMSO	68.7%
11	1.3%	30.0%	2.0	20%	P1R4	MIC243-C	1	4.0	23	91	10%	dP1R4	MIC225-C	1	3.9	23	88	DMSO	68.7%

12	1.3%	30.0%	1.0	15%	P1R4	MIC243-C	1	4.0	23	91	15%	dP1R4	MIC225-C	1	3.9	23	88	DMSO	68.7%
13	1.3%	30.0%	2.0	20%	P2R2	MIC230	2	2.4	45	110	10%	dP0.35R6	MIC207-C	0.35	5.8	8	46	DMSO	68.7%
14	1.3%	30.0%	1.0	15%	P2R2	MIC230	2	2.4	45	110	15%	dP0.35R6	MIC207-C	0.35	5.8	8	46	DMSO	68.7%
15	1.3%	30.0%	2.0	20%	P2R2	MIC230	2	2.4	45	110	10%	dP1R4	MIC225-C	1	3.9	23	88	DMSO	68.7%
16	1.3%	30.0%	1.0	15%	P2R2	MIC230	2	2.4	45	110	15%	dP1R4	MIC225-C	1	3.9	23	88	DMSO	68.7%
30	5.0%	30.0%	2.0	20.0%	P1R4	MIC243-C	1	4.0	23	91	10.0%	dP0.35R5	MIC251-C	0.35	5.4	8	43	DMSO	65.0%
31	1.0%	30.0%	2.0	20.0%	P1R4	MIC243-C	1	4.0	23	91	10.0%	dP1R4	MIC225-C	1	3.9	23	88	DMSO	69.0%
32	1.0%	30.0%	2.0	20.0%	P2R2	MIC230	2	2.4	45	110	10.0%	dP0.35R5	MIC251-C	0.35	5.4	8	43	DMSO	69.0%
33	5.0%	30.0%	1.0	15.0%	P1R4	MIC243-C	1	4.0	23	91	15.0%	dP1R4	MIC225-C	1	3.9	23	88	DMSO	65.0%
34	10.0%	30.0%	1.0	15.0%	P1R4	MIC243-C	1	4.0	23	91	15.0%	dP1R4	MIC225-C	1	3.9	23	88	DMSO	60.0%
35	10.0%	25.0%	1.0	12.5%	P1R4	MIC243-C	1	4.0	23	91	12.5%	dP1R4	MIC225-C	1	3.9	23	88	DMSO	65.0%
36	12.5%	25.0%	1.0	12.5%	P1R4	MIC243-C	1	4.0	23	91	12.5%	dP1R4	MIC225-C	1	3.9	23	88	DMSO	62.5%
37	10.0%	20.0%	1.0	10.0%	P1R4	MIC243-C	1	4.0	23	91	10.0%	dP1R4	MIC225-C	1	3.9	23	88	DMSO	70.0%
38	12.5%	20.0%	1.0	10.0%	P1R4	MIC243-C	1	4.0	23	91	10.0%	dP1R4	MIC225-C	1	3.9	23	88	DMSO	67.5%
39	15.0%	20.0%	1.0	10.0%	P1R4	MIC243-C	1	4.0	23	91	10.0%	dP1R4	MIC225-C	1	3.9	23	88	DMSO	65.0%

40	15.0%	20.0%	2.0	13.3%	P1R4	MIC243-C	1	4.0	23	91	6.7%	dP2R3	MIC252-C	2	3.0	45	135	DMSO	65.0%
41	12.5%	15.0%	1.0	7.5%	P1R4	MIC243-C	1	4.0	23	91	7.5%	dP1R4	MIC225-C	1	3.9	23	88	DMSO	72.5%
42	10.0%	10.0%	1.0	5.0%	P1R4	MIC243-C	1	4.0	23	91	5.0%	dP1R4	MIC225-C	1	3.9	23	88	DMSO	80.0%
43	12.5%	10.0%	1.0	5.0%	P1R4	MIC243-C	1	4.0	23	91	5.0%	dP1R4	MIC225-C	1	3.9	23	88	DMSO	77.5%
44	15.0%	10.0%	1.0	5.0%	P1R4	MIC243-C	1	4.0	23	91	5.0%	dP1R4	MIC225-C	1	3.9	23	88	DMSO	75.0%
45	12.5%	15.0%	2.0	10.0%	P1R4	MIC243-C	1	4.0	23	91	5.0%	dP2R2	MIC238	2	2.3	45	106	DMSO	72.5%
46	15.0%	10.0%	2.0	6.7%	P1R4	MIC243-C	1	4.0	23	91	3.3%	dP2R2	MIC238	2	2.3	45	106	DMSO	75.0%
47	10.0%	15.0%	1.0	7.5%	P1R4	MIC243-C	1	4.0	23	91	7.5%	dP1R4	MIC225-C	1	3.9	23	88	DMSO	75.0%
48	11.0%	15.0%	1.0	7.5%	P1R4	MIC243-C	1	4.0	23	91	7.5%	dP1R4	MIC225-C	1	3.9	23	88	DMSO	74.0%
49	12.0%	15.0%	1.0	7.5%	P1R4	MIC243-C	1	4.0	23	91	7.5%	dP1R4	MIC225-C	1	3.9	23	88	DMSO	73.0%

[0225] Exemplo 12 – Injetabilidade de composições diferentes

[0226] Várias formulações foram testadas para a injectabilidade utilizando formulações com diferentes proporções de tri bloco (TB) e di bloco (DB). Foram preparadas soluções em DMSO diferentes com base em uma mistura do copolímero tri bloco P6R1 (TB) e o copolímero de di bloco dP2R4 (DB).

[0227] Uma massa de polímero/formulação de 50 % peso % / peso% foi utilizada nestas experiências de viscosidade. A peso % / peso% de tri bloco de di bloco, que foi utilizada nesta experiência foram os seguintes: 50 em peso. %: 0 em peso. %, 45 em peso. %: 5 em peso. %, 20 em peso. %: 5 em peso. %, 35 em peso. %: 15 em peso. %, 15 em peso. %: 10 em peso. %, 25 em peso. %: 25 em peso. %, 10 em peso. %: 15 em peso. %, 15 em peso. %: 35 em peso. %, 5 em peso. %: 20 em peso. %, 5 em peso. %: 45 em peso. e 0% em peso. %: 50 em peso. %.

[0228] Os resultados de injetabilidade são mostrados na Figura 3.

[0229] Exemplo 13 - Ensaio in vitro de liberação

[0230] De 100 a 500 mg de formulação foi adicionada a 20 ml a 50 ml de tampão fisiológico. O tampão fisiológico que foi usado foi KRT contendo 50 ml de Krebs / Ringer / Tris (KRT) tampão pH 7,4, que é 143 mM de cloreto de sódio, 5,1 mM de cloreto de potássio, cloreto de cálcio 2,7 mM, 1,34 mM de sulfato de magnésio, 25 mM Tris - Cl pH 7,4 e azida de sódio a 0,1%. Após a injecção, o solvente difunde para longe da formulação e o restante polímero formado um implante biodegradável sólido dentro do meio aquoso.

[0231] A fim de manter as condições de imersão, para a libertação do fármaco, o meio de libertação foi mantido sob agitação constante a 180 rpm (010 Unimax aparelho, Heidolph) a 37 ° C. Em intervalos de tempo pré-determinado, meios são recolhidas e analisadas por HPLC. A quantidade

do análogo de GLP-1 de peptídeo M53, libertada da formulação foi calculada a partir de uma curva de calibração. A concentração de M53 variou entre 0 e 5 mg / ml ou que variaram entre 0 e 200 µg / ml.

[0232] Os resultados são apresentados na Figura 4 e na Figura 5. A Figura 5 ilustra a velocidade de libertação das formulações de 177, 224, 225, 246 e 250, como mostrado na Tabela 1, enquanto a Figura 4 mostra a libertação cumulativa da droga a partir das formulações indicadas.

[0233] Quando o análogo GPL- foi incorporado na solução de polímero, foi encapsulado no interior da matriz de polímero, uma vez que solidificou. O fármaco foi então libertado, quer por difusão no interior da matriz ou pela biodegradação da matriz.

[0234] Exemplo 14 - Estudo farmacocinético

[0235] Diversas formulações foram testadas em um estudo farmacocinético em ratos. As composições contendo 1 mg do fármaco por animal das formulações de 177, 224, 225, 246 e 250, tal como indicado na Tabela 1 foram administradas subcutaneamente para os ratos. As amostras de sangue foram recolhidas em tubos de EDTA em diferentes pontos de tempo, centrifugados e o plasma de cada ponto de tempo foi retido. As amostras de plasma foram analisadas por LC / MS / MS e quantificadas pelo conteúdo de droga presente. Os resultados são apresentados como ng / ml de plasma medido ao longo do tempo.

[0236] Os resultados de um estudo farmacocinético são apresentados na Figura 6. Tal como mostrado nesta Figura, três das cinco formulações conseguem manter a concentração plasmática mais elevada do que 0,1 ng / ml durante mais de 28 dias, enquanto ainda promovem uma libertação do fármaco inicial moderada rebentar abaixo de 30 ng / ml.

[0237] Exemplo 15 - Níveis de glicemia

[0238] Os níveis de glicose no sangue com pacientes que sofrem de diabetes de tipo 2 são tiradas antes do tratamento. Um grupo de controle não tendo tratamento é utilizado para este estudo. Pacientes de

ambos os sexos são usados neste estudo, desde que tenham diabetes tipo 2 e estejam entre as idades de 35 e 60.

[0239] Um análogo de GPL-1 é formulado de acordo com os Exemplos 1 e 2 e tem as características químicas do número 230 na Tabela 1. O líquido injetável que é obtido é então injetado em vários pacientes, a uma dosagem de 8 mg / ml. O grupo de controle é dado como PBS.

[0240] A quantidade de níveis de açúcar no sangue e frutosamina é então medida para um período de 30 dias, duas vezes por semana, antes das refeições e 2 horas após as refeições. Os valores de glicose no sangue após o tratamento são medidos e os resultados são a média. Os valores são mostrados na Tabela 11:

TABELA 11

Nº da semana	Nº de paciente	Nível de glicose no sangue antes das refeições em mmol/l	Nível de glicose no sangue após das refeições em mmol/l	Fructosamina µmol
Prioridade de tratamento	1	150	190	300
	2	130	175	320
	3	200	230	330
	4	220	240	360
1	1	90	150	280
	2	98	110	290
	3	120	160	330
	4	215	240	365
2	1	92	120	275
	2	95	100	287
	3	118	158	300

	4	210	230	370
3	1	92	110	270
	2	98	101	275
	3	115	155	280
	4	211	222	385
4	1	93	110	260
	2	85	100	260
	3	110	150	265
	4	223	244	365

[0241] Resultados normais para os níveis de glicose antes das refeições variam de 80 a 120 mmol / L. Resultados normais para os níveis de glicose após as refeições deve ser de 160 mmol / L ou menos. Níveis normais de fructosamina foram de 265. Entre 265 e 280 indica um excelente controle de glicose no sangue; 280 e 500 indica o controle da glicose no sangue bom;; entre 320 e 340 indica que o controle de glicose no sangue justo; e mais de 350 indica mau controle da glicemia.

[0242] O Paciente 4 foi administrado com o placebo.

[0243] Estes resultados mostram que, quando administradas as composições de liberação de fármacos biodegradáveis da presente invenção são eficazes para o tratamento da diabetes tipo 2.

[0244] Embora a invenção tenha sido descrita em termos de várias concretizações preferidas, os peritos na arte apreciarão que várias modificações, substituições, omissões e alterações podem ser feitas sem sair do âmbito da invenção. Por conseguinte, pretende-se que o âmbito da presente invenção seja limitado pelo âmbito das reivindicações, incluindo os seus equivalentes.

REIVINDICAÇÕES

1. Composição de liberação de drogas biodegradável **caracterizada** pelo fato de compreender:

(a) um copolímero tri bloco biodegradável tendo a fórmula:
poli(ácido láctico)_v-poli(etilenoglicol)_w-poli(ácido láctico)_x
em que v, w e x são o número de unidades de repetição
que variam de 4 a 1090 ou 6 a 1090 e v = x ou v ≠ x; e
(b) um copolímero di bloco biodegradável tendo a fórmula:
metoxi poli(etilenoglicol)_y-(ácido poliláctico)_z
em que y e z são o número de unidades de repetição
variando de 7 a 371 ou 3 a 237, em que a proporção do copolímero tri bloco
biodegradável de (a) e o copolímero de di bloco biodegradável de (b) é de 3: 2
a 1:19 na referida composição de droga biodegradável; e (c) pelo menos um
princípio ativo farmaceuticamente hidrofóbico, em que o referido pelo menos
um princípio ativo farmaceuticamente hidrofóbico é levonorgestrel, ciclosporina,
progesterona, base bupivacaína ou acetato de medroxiprogesterona.

2. Composição de liberação de drogas biodegradável, de acordo com a reivindicação 1, **caracterizada** pelo fato de que o referido pelo menos um princípio ativo hidrofóbico é uma suspensão parcial.

3. Composição de liberação de drogas biodegradável, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 ou 2, **caracterizada** pelo fato de compreender:

(a) um copolímero tri bloco biodegradável presente numa quantidade de 3,0 % a 45 % (peso %/ peso %) ou de 2 % a 45 % (peso %/ peso %) do total da composição;

(b) um copolímero di bloco biodegradável presente numa quantidade de 8,0 % a 50 % (peso % / peso %) do total da composição; e pelo menos um princípio ativo farmaceuticamente hidrofóbico está presente numa quantidade de 1% a 20% (peso %/ peso %) ou 1% a 40% (peso %/ peso %) da composição total.

4. Composição de liberação de drogas biodegradável, de acordo com qualquer uma das reivindicações anteriores, **caracterizada** pelo fato de uma razão molar de ácido láctico para óxido de etileno na referida composição estar entre 0,5 a 3,5 ou entre 0,5 a 2,5 ou entre 0,5 a 22,3 por o copolímero tri bloco e entre 2 a 6, ou entre 0,8 a 13 ou entre 3 a 5, para o copolímero de di bloco.

5. Composição de liberação de drogas biodegradável, de acordo com qualquer uma das reivindicações anteriores, **caracterizada** pelo fato de que as ditas composições são um líquido injetável que, quando inserido no corpo de um animal ou planta torna-se um implante endurecido.

6. Método para preparar uma composição de liberação de drogas biodegradável, **caracterizado** pelo fato de que compreende:

(i) dissolver num solvente orgânico (a) um copolímero em bloco do tipo ABA biodegradável tendo a fórmula:



em que v, w and e x são o número de unidades de repetição de 6 a 1090 ou 4 a 1090, em que v = x ou v ≠ x; e (b) um copolímero di bloco biodegradável tendo a fórmula:



em que y e z são o número de unidades de repetição variando de 7 a 371 ou 3 a 237, numa razão de 3.2 a 1:19 (a) (b) para formar uma mistura de polímeros; e

(ii) adição de pelo menos um princípio ativo farmaceuticamente hidrofóbico à referida mistura do polímero, em que o referido pelo menos um princípio ativo farmaceuticamente hidrofóbico é o levonorgestrel, a ciclosporina, a progesterona, a bupivacaína ou o acetato de medroxiprogesterona.

7. Método para a preparação de composições de liberação de drogas biodegradável, de acordo com a reivindicação 6,

caracterizado pelo fato de que compreende a (iii) evaporação do referido solvente.

8. Método, de acordo com a reivindicação 7, **caracterizado** pelo fato de que pelo menos um princípio ativo hidrofóbico é uma suspensão parcial.

9. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações 6 a 8, **caracterizado** pelo fato de que o solvente orgânico está presente numa quantidade de 40 % a 74 % (peso %/ peso %) ou 30 % a 70 % (peso %/ peso %) ou 26 % a 90 % (peso %/ peso %) da composição total.