(19) OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 939 744**

(51) Int. CI.:

A61K 9/08 (2006.01)
A61K 47/34 (2007.01)

(12) TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA T3

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **29.12.2011 E 19169971 (9)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **18.01.2023 EP 3586825**

(54) Título: **Composiciones biodegradables de liberación de fármaco**

(30) Prioridad:

29.12.2010 US 201061428007 P

(45) Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
26.04.2023

(73) Titular/es:

MEDINCELL S.A. (100.0%)
3, rue des Frères Lumière
34830 Jacou, FR

(72) Inventor/es:

GAUDRIAULT, GEORGES

(74) Agente/Representante:

CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel

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

DESCRIPCIÓN

Composiciones biodegradables de liberación de fármaco

Campo de la invención

La presente invención se refiere a composiciones biodegradables de liberación de fármaco que comprenden un copolímero de tribloque que contiene un poliéster, y un polietilenglicol y un copolímero de dibloque que contiene un poliéster, y un polietilenglicol con el extremo protegido, así como un principio farmacéuticamente activo. La proporción de copolímero de tribloque con respecto a copolímero de dibloque en esta formulación es de 1:3 a 1:8 o de 1:1 a 1:19 o de 3:2 a 1:19. También se desvelan métodos para producir estas composiciones biodegradables de fármaco usando disolventes orgánicos.

Antecedentes de la presente invención

Los sistemas de liberación de fármaco tales como copolímeros de dibloque y de tribloque se han usado para administrar una diversidad de fármacos y por lo general se formulan para administrar fármacos específicos tanto si son fármacos hidrófobos como fármacos hidrófilos. Dependiendo de la solubilidad del fármaco estas formulaciones de fármacos se diferencian en las concentraciones del polímero, tipos de polímeros utilizados, pesos moleculares de los polímeros y solventes usados en las formulaciones.

El tipo de entorno en el que se administra el fármaco también es una consideración importante en la formulación de un sistema de liberación de fármaco. Por lo tanto, existen composiciones de liberación de fármaco que se preparan usando polímeros sensibles a la temperatura, polímeros sensibles a la fase, polímeros sensibles al pH y polímeros fotosensibles. Véase, por ejemplo, K. Al-Tahami y J. Singh "Smart Polymer Based Delivery Systems for Peptide and Proteins", Recent Patents on Drug Delivery & Formulation, 1: páginas: 65-71 Bentham Science Publishers, LTD. 2007.

El documento de Patente de Estados Unidos N.º 6.592.899 describe un oligómero de PLA/PLGA combinado con un copolímero de bloque para aumentar la solubilidad de un fármaco hidrófobo en un entorno hidrófilo. De forma más específica, esta composición de polímero tiene un oligómero de poliéster que tiene un peso molecular entre 400 y 10.000 daltons y un copolímero de bloque biodegradable de tipo AB, de tipo ABA o de tipo BAB. La parte A hidrófoba es un poliéster, mientras que la parte B hidrófila es un polietilenglicol que tiene un peso molecular entre 2.400 y 4.999 daltons. Esta composición polimérica es soluble en un entorno acuoso.

El documento de Patente de Estados Unidos N.º 6.541.033 describe una composición farmacéutica de liberación sostenida basada en hidrogeles biodegradables, termosensibles, que consisten en un copolímero de bloque de PLA o PLGA y PEG, para la liberación sostenida de agentes biológicamente activos, tales como leptina. La liberación sostenida se produce durante un periodo de una semana o superior y preferentemente hasta un mes.

Los hidrogeles que contienen copolímeros de tribloque se describen en el documento de Patente de Estados Unidos N.º 6.350.812. Estos hidrogele3s retienen un peso de agua al menos igual al peso de agua del copolímero y son hidrogeles blandos.

El documento US2005/112170 A1 describe composiciones biodegradables de liberación de fármaco que comprenden un copolímero de di-bloque, copolímero de tri-bloque o mezcla de copolímeros de di- y tri-bloque, ambos que comprenden un bloque de PEG de 500-30000 Da y un bloque de poli(ácido láctico) de 1500-7500 Da.

Las composiciones biodegradables de fármaco de la presente invención comprenden copolímeros de tribloque y copolímeros de dibloque formulados de un modo tal que el copolímero de dibloque sirva como un depósito a la vez que el copolímero de tribloque actúa como un marco en las formulaciones y aumente la duración del copolímero de dibloque.

Además, las composiciones biodegradables de liberación de fármaco de la presente invención pueden ser formulaciones de acción prolongada, lo que reduce la liberación en estallido inicial del fármaco y modula la tasa de liberación del fármaco con el tiempo. Este fenómeno se ilustra en el aplanamiento de las curvas de liberación del fármaco.

Sumario de la invención

La presente invención proporciona una composición biodegradable de liberación de fármaco que comprende (a) un copolímero de tribloque biodegradable que tiene la fórmula:

$$A_v\text{-}B_w\text{-}A_x$$

en la que A es un poliéster, de forma específica ácido poliláctico, y B es polietilenglicol y v, w y x son el número de unidades de repetición que varían de 4 a 1090 y v = x o v ≠ x; (b) un copolímero de dibloque biodegradable que tiene la fórmula:

$$C_y\text{-}A_z$$

en la que A es un poliéster, de forma específica ácido poliláctico, y C es un polietilenglicol con el extremo protegido y z e y son el número de unidades de repetición que varían de 3 a 237 o de 7 a 371, en el que la proporción de copolímero de tribloque biodegradable de (a) y el copolímero de dibloque CA biodegradable de (b) es de 1:1 a 1:19 o de 3:2 a 1:19 en dicha composición de fármaco biodegradable; y (c) al menos un principio farmacéuticamente activo.

La presente invención proporciona una composición biodegradable de liberación de fármaco que comprende (a) un copolímero de tribloque biodegradable que tiene la fórmula:

$$A_v\text{-}B_w\text{-}A_x$$

en la que A es un poliéster, de forma específica ácido poliláctico, y B es polietilenglicol y v, w y x son el número de unidades de repetición que varían de 6 a 1090 y v = x o v ≠ x; (b) un copolímero de dibloque biodegradable que tiene la fórmula:

$$C_y\text{-}A_z$$

en la que A es un poliéster, de forma específica ácido poliláctico, y C es un polietilenglicol con el extremo protegido y z e y son el número de unidades de repetición que varían de 7 a 371, en el que la proporción de copolímero de tribloque biodegradable de (a) y el copolímero de dibloque CA biodegradable de (b) es de 1:3 a 1:8 en dicha composición de fármaco biodegradable; y (c) al menos un principio farmacéuticamente activo.

La presente invención proporciona una composición biodegradable de liberación de fármaco que comprende (a) un copolímero de tribloque biodegradable que tiene la fórmula:

$$A_v\text{-}B_w\text{-}A_x$$

en la que A es un poliéster, de forma específica ácido poliláctico, y B es polietilenglicol y v, w y x son el número de unidades de repetición que varían de 4 a 1090, siendo v y x unidades de repetición de éster y siendo w unidades de repetición de óxido de etileno y v = x o v ≠ x; (b) un copolímero de dibloque biodegradable que tiene la fórmula:

$$C_y\text{-}A_z$$

en la que A es un poliéster, de forma específica ácido poliláctico, y C es un polietilenglicol con el extremo protegido y z e y son el número de unidades de repetición que varían de 3 a 237 o de 7 a 371, siendo y el número de unidades de repetición de óxido de etileno y z el número de unidades de repetición de éster, en el que la proporción de copolímero de tribloque biodegradable de (a) y el copolímero de dibloque CA biodegradable de (b) es de 1:1 a 1:19 o de 3:2 a 1:19 en dicha composición de fármaco biodegradable; y (c) al menos un principio farmacéuticamente activo.

La presente invención proporciona una composición biodegradable de liberación de fármaco que comprende (a) un copolímero de tribloque biodegradable que tiene la fórmula:

$$A_v\text{-}B_w\text{-}A_x$$

en la que A es un poliéster, de forma específica ácido poliláctico, y B es polietilenglicol y v, w y x son el número de unidades de repetición que varían de 6 a 1090, siendo v y x unidades de repetición de éster y siendo w unidades de repetición de óxido de etileno y v = x o v ≠ x; (b) un copolímero de dibloque biodegradable que tiene la fórmula:

$$C_y\text{-}A_z$$

en la que A es un poliéster, de forma específica ácido poliláctico, y C es un polietilenglicol con el extremo protegido y z e y son el número de unidades de repetición que varían de 7 a 371, siendo y el número de unidades de repetición de óxido de etileno y z el número de unidades de repetición de éster, en el que la proporción de copolímero de tribloque biodegradable de (a) y el copolímero de dibloque CA biodegradable de (b) es de 1:3 a 1:8 en dicha composición de fármaco biodegradable; y (c) al menos un principio farmacéuticamente activo.

Una composición biodegradable de liberación de fármaco comprende: (a) un copolímero de tribloque biodegradable que tiene la fórmula:

$$PLA_v\text{-}PEG_w\text{-}PLA_x$$

en la que v, w y x son el número de unidades de repetición que varían de 4 a 1090 y v = x o v ≠ x; (b) un copolímero de dibloque biodegradable que tiene la fórmula:

$$PEG_y\text{-}PLA_z$$

en la que z e y son el número de unidades de repetición que varían de 3 a 237 o de 3 a 371, en el que la proporción del

copolímero de tribloque biodegradable de (a) y el copolímero de dibloque biodegradable de (b) es de 1:6 en dicha composición de fármaco biodegradable y en el que el PEG en el dibloque está protegido en su extremo; y (c) al menos un principio farmacéuticamente activo.

Una composición biodegradable de liberación de fármaco comprende: (a) un copolímero de tribloque biodegradable que tiene la fórmula:

$$PLA_v\text{-}PEG_w\text{-}PLA_x$$

en la que v, w y x son el número de unidades de repetición que varían de 6 a 1090 y v = x o v ≠ x; (b) un copolímero de dibloque biodegradable que tiene la fórmula:

$$PEG_y\text{-}PLA_z$$

en la que z e y son el número de unidades de repetición que varían de 7 a 371, en el que la proporción del copolímero de tribloque biodegradable de (a) y el copolímero de dibloque biodegradable de (b) es de 1:6 en dicha composición de fármaco biodegradable y en el que el PEG en el dibloque está protegido en su extremo; y (c) al menos un principio farmacéuticamente activo.

Además en otro aspecto se proporciona una composición biodegradable de liberación de fármaco, que comprende: (a) un copolímero de tribloque biodegradable presente en una cantidad de un 2,0 % a un 45 % (% en p/% en p) de la composición total que tiene la fórmula:

$$PLA_v\text{-}PEG_w\text{-}PLA_x$$

en la que v, w y x son el número de unidades de repetición que varían de 4 a 1090 o de 6 a 1090 y v = x o v ≠ x; (b) un copolímero de dibloque biodegradable presente en una cantidad de un 8,0 % a un 50 % (% en p/% en p) de la composición total que tiene la fórmula:

$$PEG_y\text{-}PLA_z$$

en la que z e y son el número de unidades de repetición que varían de 3 a 237, en el que la proporción f del copolímero de tribloque biodegradable de (a) y el copolímero de dibloque biodegradable de (b) es 1:4 o de 3:2 a 1:19 o de 1:1 a 1:19 en dicha composición de fármaco biodegradable y en el que el PEG en el dibloque está protegido en su extremo y (c) al menos un principio farmacéuticamente activo está presente en una cantidad de un 1 % a un 20 % (% en p/% en p) de la composición total o el al menos un principio farmacéuticamente activo está presente en una cantidad de 1 a 200 mg/ml.

Además en otro aspecto se proporciona una composición biodegradable de liberación de fármaco, que comprende: (a) un copolímero de tribloque biodegradable presente en una cantidad de un 3,0 % a un 45 % (% en p/% en p) de la composición total que tiene la fórmula:

$$PLA_v\text{-}PEG_w\text{-}PLA_x$$

en la que v, w y x son el número de unidades de repetición que varían de 6 a 1090 y v = x o v ≠ x; (b) un copolímero de dibloque biodegradable presente en una cantidad de un 8,0 % a un 50 % (% en p/% en p) de la composición total que tiene la fórmula:

$$PEG_y\text{-}PLA_z$$

en la que z e y son el número de unidades de repetición que varían de 7 a 371, en el que la proporción del copolímero de tribloque biodegradable de (a) y el copolímero de dibloque biodegradable de (b) es 1:4 en dicha composición de fármaco biodegradable y en el que el PEG en el dibloque está protegido en su extremo y (c) al menos un principio farmacéuticamente activo está presente en una cantidad de un 1 % a un 20 % (% en p/% en p) de la composición total o el al menos un principio farmacéuticamente activo está presente en una cantidad de 1 a 200 mg/ml.

En otro aspecto una composición biodegradable de liberación de fármaco comprende: (a) un copolímero de tribloque biodegradable que tiene la fórmula:

$$PLA_v\text{-}PEG_w\text{-}PLA_x$$

en la que v, w y x son el número de unidades de repetición que varían de 4 a 1090 y v = x o v ≠ x; (b) un copolímero de dibloque biodegradable que tiene la fórmula:

$$mPEG_y\text{-}PLA_z$$

en la que z e y son el número de unidades de repetición que varían de 3 a 237, en el que la proporción del copolímero de

tribloque biodegradable de (a) y el copolímero de dibloque biodegradable de (b) es 1:1 a 1:19 o de 3:2 a 1:19 en dicha composición de fármaco biodegradable; y (c) al menos un principio farmacéuticamente activo.

En otro aspecto una composición biodegradable de liberación de fármaco comprende: (a) un copolímero de tribloque biodegradable que tiene la fórmula:

$$PLA_v\text{-}PEG_w\text{-}PLA_x$$

en la que v, w y x son el número de unidades de repetición que varían de 6 a 1090 y v = x o v ≠ x; (b) un copolímero de dibloque biodegradable que tiene la fórmula:

$$mPEG_y\text{-}PLA_z$$

en la que z e y son el número de unidades de repetición que varían de 7 a 371, en el que la proporción del copolímero de tribloque biodegradable de (a) y el copolímero de dibloque biodegradable de (b) es 1: 6 en dicha composición de fármaco biodegradable; y (c) al menos un principio farmacéuticamente activo.

En otro aspecto una composición biodegradable de liberación de fármaco comprende: (a) un copolímero de tribloque biodegradable que tiene la fórmula:

$$PLA_v\text{-}PEG_w\text{-}PLA_x$$

en la que v, w y x son el número de unidades de repetición que varían de 4 a 1090 y v = x o v ≠ x; (b) un copolímero de dibloque biodegradable que tiene la fórmula:

$$mPEG_y\text{-}PLA_z$$

en la que z e y son el número de unidades de repetición que varían de 7 a 371 o de 3 a 237, en el que la proporción del copolímero de tribloque biodegradable de (a) y el copolímero de dibloque biodegradable de (b) es 1:4 en dicha composición de fármaco biodegradable; y (c) al menos un principio farmacéuticamente activo.

En otro aspecto una composición biodegradable de liberación de fármaco comprende: (a) un copolímero de tribloque biodegradable que tiene la fórmula:

$$PLA_v\text{-}PEG_w\text{-}PLA_x$$

en la que v, w y x son el número de unidades de repetición que varían de 6 a 1090 y v = x o v ≠ x; (b) un copolímero de dibloque biodegradable que tiene la fórmula:

$$mPEG_y\text{-}PLA_z$$

en la que z e y son el número de unidades de repetición que varían de 7 a 371, en el que la proporción del copolímero de tribloque biodegradable de (a) y el copolímero de dibloque biodegradable de (b) es 1: 4 en dicha composición de fármaco biodegradable; y (c) al menos un principio farmacéuticamente activo.

Las composiciones biodegradables de liberación de fármaco de la invención pueden tener una proporción molar de ácido láctico con respecto a óxido de etileno en la composición entre 0,5 y 3,5 o de 0,5 a 22,3 para el copolímero de tribloque y entre 2 y 6 o de 0,8 a 13 para el copolímero de dibloque.

En otro aspecto las composiciones biodegradables de liberación de fármaco de la invención pueden tener una proporción molar de ácido láctico con respecto a óxido de etileno en la composición entre 0,5 y 22,3 para el copolímero de tribloque y entre 0,8 y 13 para el copolímero de dibloque.

Además en otro aspecto las composiciones biodegradables de liberación de fármaco de la invención pueden tener una proporción molar de ácido láctico con respecto a óxido de etileno en la composición entre 0,5 y 2,5 para el copolímero de tribloque y entre 3 y 5 para el copolímero de dibloque.

En un aspecto la composición biodegradable de liberación de fármaco es un líquido inyectable que cuando se inserta en el cuerpo de un animal o planta se convierte en un implante endurecido.

Además en otro aspecto la composición biodegradable de liberación del fármaco se puede usar como una formulación espacial de modo que se puede aplicar sobre o en el interior del cuerpo de un animal o planta. Por ejemplo, se puede administrar durante la cirugía para tratar una herida o dentro de una planta para tratar un virus.

En otro aspecto la composición de fármaco biodegradable se prepara en forma de partículas sólidas pequeñas, que se colocan directamente en el sitio lesionado del cuerpo de un animal o planta.

En otro aspecto la composición de fármaco biodegradable se encuentra como un implante con forma de varilla.

Un método para preparar la composición biodegradable de liberación de fármaco de la invención, comprendiendo dicho método: (i) disolver en un disolvente orgánico (a) un copolímero de tipo bloque de ABA biodegradable que tiene la fórmula:

$$A_v\text{-}B_w\text{-}A_x$$

en la que A es un poliéster y B es polietilenglicol y v, w y x son el número de unidades de repetición que varían de 6 a 1090 en la que v = x o v ≠ x; y (b) un copolímero de dibloque biodegradable que tiene la fórmula:

$$C_y\text{-}A_z$$

en la que A es un poliéster y C es un polietilenglicol con el extremo protegido y z e y son el número de unidades de repetición que varían de 7 a 371 en una proporción de 1: 3 a 1:8 (a):(b) para formar una mezcla de polímero; y

(ii) añadir al menos un principio farmacéuticamente activo a dicha mezcla de polímero, es además otro aspecto de la invención.

Un método para preparar la composición biodegradable de liberación de fármaco de la invención, comprendiendo dicho método: (i) disolver en un disolvente orgánico (a) un copolímero de tipo bloque de ABA biodegradable que tiene la fórmula:

$$A_v\text{-}B_w\text{-}A_x$$

en la que A es un poliéster y B es polietilenglicol y v, w y x son el número de unidades de repetición que varían de 4 a 1090, siendo v y x unidades de repetición de éster y siendo w unidades de repetición de óxido de etileno en la que v = x o v ≠ x; y (b) un copolímero de dibloque biodegradable que tiene la fórmula:

$$C_y\text{-}A_z$$

en la que A es un poliéster y C es un polietilenglicol con el extremo protegido y z e y son el número de unidades de repetición que varían de 3 to 237, siendo y el número de unidades de repetición de óxido de etileno y z el número de unidades de repetición de éster en una proporción de 1:1 a 1: 19 o de 3:2 a 1:19 (a):(b) para formar una mezcla de polímero; y

(ii) añadir al menos un principio farmacéuticamente activo a dicha mezcla de polímero, es además otro aspecto de la invención.

Además otro aspecto de la presente invención proporciona un método para preparar la composición biodegradable de liberación de fármaco de la presente invención comprendiendo dicho método: (i) disolver en un disolvente orgánico (a) un copolímero de tipo bloque de ABA biodegradable que tiene la fórmula:

$$A_v\text{-}B_w\text{-}A_x$$

en la que A es un poliéster o y B es polietilenglicol y v, w y x son el número de unidades de repetición que varían de 6 a 1090 en la que v = x o v ≠ x; y (b) un copolímero de dibloque biodegradable que tiene la fórmula:

$$C_y\text{-}A_z$$

en la que A es un poliéster y C es un polietilenglicol con el extremo protegido y z e y son el número de unidades de repetición que varían de 7 a 371 en una proporción de 1:4 en (a):(b) para formar una mezcla de polímero; (ii) añadir al menos un principio farmacéuticamente activo a dicha mezcla de polímero; y (iii) evaporar dicho disolvente.

Además otro aspecto de la presente invención proporciona un método para preparar la composición biodegradable de liberación de fármaco de la presente invención comprendiendo dicho método: (i) disolver en un disolvente orgánico (a) un copolímero de tipo bloque de ABA biodegradable que tiene la fórmula:

$$A_v\text{-}B_w\text{-}A_x$$

en la que A es un poliéster y B es polietilenglicol y v, w y x son el número de unidades de repetición que varían de 4 a 1090 en la que v = x o v ≠ x; y (b) un copolímero de dibloque biodegradable que tiene la fórmula:

$$C_y\text{-}A_z$$

en la que A es un poliéster y C es un polietilenglicol con el extremo protegido y z e y son el número de unidades de repetición que varían de 3 a 237 en una proporción de 1:1 a 1:19 o de 3:2 a 1:19 (a):(b) para formar una mezcla de

polímero; (ii) añadir al menos un principio farmacéuticamente activo a dicha mezcla de polímero; y (iii) evaporar dicho disolvente.

Además otro aspecto de la presente invención proporciona un método para preparar la composición biodegradable de liberación de fármaco de la presente invención comprendiendo dicho método: (i) disolver en un disolvente orgánico (a) un copolímero de tipo bloque de ABA biodegradable que tiene la fórmula:

$$A_v\text{-}B_w\text{-}A_x$$

en la que A es un poliéster y B es polietilenglicol y v, w y x son el número de unidades de repetición que varían de 6 to 1090, siendo v y x unidades de repetición de éster y siendo w unidades de repetición de óxido de etileno en la que v = x o v ≠ x; y (b) un copolímero de dibloque biodegradable que tiene la fórmula:

$$C_y\text{-}A_z$$

en la que A es un poliéster y C es un polietilenglicol con el extremo protegido y z e y son el número de unidades de repetición que varían de 7 a 371, siendo y el número de unidades de repetición de óxido de etileno y z el número de unidades de repetición de éster, en una proporción de 1:4 (a):b) para formar una mezcla de polímero; (ii) añadir al menos un principio farmacéuticamente activo a dicha mezcla de polímero; y (iii) evaporar dicho disolvente.

Además otro aspecto de la presente invención proporciona un método para preparar la composición biodegradable de liberación de fármaco de la presente invención comprendiendo dicho método: (i) disolver en un disolvente orgánico (a) un copolímero de tipo bloque de ABA biodegradable que tiene la fórmula:

$$A_v\text{-}B_w\text{-}A_x$$

en la que A es un poliéster y B es polietilenglicol y v, w y x son el número de unidades de repetición que varían de 4 a 1090, siendo v y x unidades de repetición de éster y siendo w unidades de repetición de óxido de etileno en la que v = x o v ≠ x; y (b) un copolímero de dibloque biodegradable que tiene la fórmula:

$$C_y\text{-}A_z$$

en la que A es un poliéster y C es un polietilenglicol con el extremo protegido y z e y son el número de unidades de repetición que varían de 3 a 237, siendo y el número de unidades de repetición de óxido de etileno y z el número de unidades de repetición de éster, en una proporción de 1:4 (a):(b) para formar una mezcla de polímero; (ii) añadir al menos un principio farmacéuticamente activo a dicha mezcla de polímero; y (iii) evaporar dicho disolvente.

En los métodos mencionados anteriormente el disolvente orgánico puede estar presente en una cantidad de un 40 % a un 74 % (% en p/% en p) de la composición total. También se pueden usar mezclas de disolventes.

A continuación se presentan otros aspectos y realizaciones, o surgirán fácilmente a partir de la siguiente excepción de las realizaciones preferentes.

Breve descripción de las figuras

La FIGURA 1 es un gráfico que muestra la tasa de liberación *in vitro* del fármaco a partir de formulaciones basadas en un 40 % de P6R1 (TB):dP2R4(DB) en proporciones de 1:0 (-○-), 1:2 (-Δ-), 1:4 (-●-), 1:6 (-▼-) y 1:9 (-*-) en el tiempo en días. Este gráfico muestra que las formulaciones basadas en TB:DB mantienen la liberación durante más de 30 días.

La FIGURA 2 es un gráfico que muestra la curva de porcentaje de liberación acumulativa *in vitro* de las formulaciones candidatas de la Figura 1 en el tiempo (días). Este gráfico ilustra que el estallido inicial se reduce y la curva de liberación del fármaco se aplana en la combinación de copolímero de tribloque y las composiciones de copolímero de dibloque en comparación con la composición de copolímero de tribloque sola. Se debería indicar que la curva de 1:9 se solapa con la curva de 1:4.

La FIGURA 3 es un gráfico que muestra la inyectabilidad de las formulaciones basadas en un 40 % de P6R1 (TB);dP2R4(DB) en diversas proporciones que varían de copolímero de tribloque con respecto a copolímero de dibloque a 1:0 con respecto a copolímero de tribloque con respecto a copolímero de dibloque a 0:1. Este gráfico ilustra que todas las formulaciones son inyectables usando un dispositivo clásico de inyección.

La FIGURA 4 es un gráfico que muestra la curva de porcentaje de liberación acumulativa *in vitro* de las formulaciones candidatas en el tiempo (días) de diversas composiciones de la invención. Las composiciones descritas con los números 177, 246, 224, 225 y 250 se describen en la Tabla 1.

La FIGURA 5 es un gráfico que muestra la tasa de liberación *in vitro* de formulaciones candidatas en microgramos por hora por gramo de formulación (µg/h/g de formulación) Las composiciones descritas con los números 177, 246, 224, 225

y 250 se describen en la Tabla 1.

La FIGURA 6 es un gráfico que muestra la concentración en plasma de M53 en nanogramos por mililitro (ng/ml) en el tiempo en días. El viajero es el día en el que la composición se administró por vía subcutánea. Las composiciones indicadas con los números 177, 246, 224, 225 y 250 se describen en la Tabla 1.

La FIGURA 7 es un gráfico que muestra el porcentaje de liberación acumulativa *in vitro* de acetaminofeno en el tiempo (días) a partir de formulaciones basadas en el copolímero de tribloque P0.2R5 (4 unidades de óxido de etileno y 24 unidades de ácido láctico) mezclado con diversos copolímeros de dibloque (para detalles véase la Tabla 2).

La FIGURA 8 es un gráfico que muestra el porcentaje de liberación acumulativa *in vitro* de acetaminofeno en el tiempo (días) a partir de formulaciones basadas en el copolímero de tribloque P0.2R14 (4 unidades de óxido de etileno y 58 unidades de ácido láctico) mezclado con diversos copolímeros de dibloque (para detalles véase la Tabla 2).

La FIGURA 9 es un gráfico que muestra el porcentaje de liberación acumulativa *in vitro* de acetaminofeno en el tiempo (días) a partir de formulaciones basadas en el copolímero de tribloque P0.2R22 (4 unidades de óxido de etileno y 89 unidades de ácido láctico) mezclado con diversos copolímeros de dibloque (para detalles véase la Tabla 2).

La FIGURA 10 es un gráfico que muestra el porcentaje de liberación acumulativa *in vitro* de acetaminofeno en el tiempo (días) a partir de formulaciones basadas en el copolímero de tribloque P0.4R4 (9 unidades de óxido de etileno y 41 unidades de ácido láctico) mezclado con diversos copolímeros de dibloque (para detalles véase la Tabla 2).

La FIGURA 11 es un gráfico que muestra el porcentaje de liberación acumulativa *in vitro* de acetaminofeno en el tiempo (días) a partir de formulaciones basadas en el copolímero de tribloque P0.4R7 (9 unidades de óxido de etileno y 67 unidades de ácido láctico) mezclado con diversos copolímeros de dibloque (para detalles véase la Tabla 2).

La FIGURA 12 es un gráfico que muestra el porcentaje de liberación acumulativa *in vitro* de acetaminofeno en el tiempo (días) a partir de formulaciones basadas en el copolímero de tribloque P0.6R1 (13 unidades de óxido de etileno y 26 unidades de ácido láctico) mezclado con diversos copolímeros de dibloque (para detalles véase la Tabla 2).

La FIGURA 13 es un gráfico que muestra el porcentaje de liberación acumulativa *in vitro* de acetaminofeno en el tiempo (días) a partir de formulaciones basadas en el copolímero de tribloque P0.6R3 (13 unidades de óxido de etileno y 40 unidades de ácido láctico) mezclado con diversos copolímeros de dibloque (para detalles véase la Tabla 2).

La FIGURA 14 es un gráfico que muestra el porcentaje de liberación acumulativa *in vitro* de acetaminofeno en el tiempo (días) a partir de formulaciones basadas en el copolímero de tribloque P0.6R4 (13 unidades de óxido de etileno y 55 unidades de ácido láctico) mezclado con diversos copolímeros de dibloque (para detalles véase la Tabla 2).

La FIGURA 15 es un gráfico que muestra el porcentaje de liberación acumulativa *in vitro* de acetaminofeno en el tiempo (días) a partir de formulaciones basadas en el copolímero de tribloque P1R2 (22 unidades de óxido de etileno y 47 unidades de ácido láctico) mezclado con diversos copolímeros de dibloque (para detalles véase la Tabla 2).

La FIGURA 16 es un gráfico que muestra el porcentaje de liberación acumulativa *in vitro* de acetaminofeno en el tiempo (días) a partir de formulaciones basadas en el copolímero de tribloque P1R3 (22 unidades de óxido de etileno y 68 unidades de ácido láctico) mezclado con diversos copolímeros de dibloque (para detalles véase la Tabla 2).

La FIGURA 17 es un gráfico que muestra el porcentaje de liberación acumulativa *in vitro* de acetaminofeno en el tiempo (días) a partir de formulaciones basadas en el copolímero de tribloque P1R4 (22 unidades de óxido de etileno y 88 unidades de ácido láctico) mezclado con diversos copolímeros de dibloque (para detalles véase la Tabla 2).

La FIGURA 18 es un gráfico que muestra el porcentaje de liberación acumulativa *in vitro* de acetaminofeno en el tiempo (días) a partir de formulaciones basadas en el copolímero de tribloque P2R2 (45 unidades de óxido de etileno y 88 unidades de ácido láctico) mezclado con diversos copolímeros de dibloque (para detalles véase la Tabla 2).

La FIGURA 19 es un gráfico que muestra el porcentaje de liberación acumulativa *in vitro* de acetaminofeno en el tiempo (días) a partir de formulaciones basadas en el copolímero de tribloque P2R3 (45 unidades de óxido de etileno y 157 unidades de ácido láctico) mezclado con diversos copolímeros de dibloque (para detalles véase la Tabla 2).

La FIGURA 20 es un gráfico que muestra el porcentaje de liberación acumulativa *in vitro* de acetaminofeno en el tiempo (días) a partir de formulaciones basadas en el copolímero de tribloque P2R5 (45 unidades de óxido de etileno y 216 unidades de ácido láctico) mezclado con diversos copolímeros de dibloque (para detalles véase la Tabla 2).

La FIGURA 21 es un gráfico que muestra el porcentaje de liberación acumulativa *in vitro* de acetaminofeno en el tiempo (días) a partir de formulaciones basadas en el copolímero de tribloque P3R1 (68 unidades de óxido de etileno y 66 unidades de ácido láctico) mezclado con diversos copolímeros de dibloque (para detalles véase la Tabla 2).

La FIGURA 22 es un gráfico que muestra el porcentaje de liberación acumulativa *in vitro* de acetaminofeno en el tiempo (días) a partir de formulaciones basadas en el copolímero de tribloque P3R2 (68 unidades de óxido de etileno y 154 unidades de ácido láctico) mezclado con diversos copolímeros de dibloque (para detalles véase la Tabla 2).

La FIGURA 23 es un gráfico que muestra el porcentaje de liberación acumulativa *in vitro* de acetaminofeno en el tiempo (días) a partir de formulaciones basadas en el copolímero de tribloque P3R3 (68 unidades de óxido de etileno y 218 unidades de ácido láctico) mezclado con diversos copolímeros de dibloque (para detalles véase la Tabla 2).

La FIGURA 24 es un gráfico que muestra el porcentaje de liberación acumulativa *in vitro* de acetaminofeno en el tiempo (días) a partir de formulaciones basadas en el copolímero de tribloque P6R0.9 (136 unidades de óxido de etileno y 125 unidades de ácido láctico) mezclado con diversos copolímeros de dibloque (para detalles véase la Tabla 2).

La FIGURA 25 es un gráfico que muestra el porcentaje de liberación acumulativa *in vitro* de acetaminofeno en el tiempo (días) a partir de formulaciones basadas en el copolímero de tribloque P6R1.6 (136 unidades de óxido de etileno y 218 unidades de ácido láctico) mezclado con diversos copolímeros de dibloque (para detalles véase la Tabla 2).

La FIGURA 26 es un gráfico que muestra el porcentaje de liberación acumulativa *in vitro* de acetaminofeno en el tiempo (días) a partir de formulaciones basadas en el copolímero de tribloque P6R2 (136 unidades de óxido de etileno y 272 unidades de ácido láctico) mezclado con diversos copolímeros de dibloque (para detalles véase la Tabla 2).

La FIGURA 27 es un gráfico que muestra el porcentaje de liberación acumulativa *in vitro* de acetaminofeno en el tiempo (días) a partir de formulaciones basadas en el copolímero de tribloque P2R4 (45 unidades de óxido de etileno y 157 unidades de ácido láctico) mezclado con el copolímero de dibloque dP0.4R6 (7 unidades de óxido de etileno y 42 unidades de ácido láctico) a diferentes proporciones (para detalles véase la Tabla 2).

La FIGURA 28 es un gráfico que muestra el porcentaje de liberación acumulativa *in vitro* de acetaminofeno en el tiempo (días) a partir de formulaciones basadas en el copolímero de tribloque P2R4 (45 unidades de óxido de etileno y 157 unidades de ácido láctico) mezclado con el copolímero de dibloque dP0.6R5 (12 unidades de óxido de etileno y 54 unidades de ácido láctico) a diferentes proporciones (para detalles véase la Tabla 2).

La FIGURA 29 es un gráfico que muestra el porcentaje de liberación acumulativa *in vitro* de acetaminofeno en el tiempo (días) a partir de formulaciones basadas en el copolímero de tribloque P2R5 (45 unidades de óxido de etileno y 216 unidades de ácido láctico) mezclado con el copolímero de dibloque dP0.2R13 (3 unidades de óxido de etileno y 39 unidades de ácido láctico) a diferentes proporciones (para detalles véase la Tabla 2).

La FIGURA 30 es un gráfico que muestra la tasa de liberación *in vitro* de buprenorfina en el tiempo (días) de las formulaciones n.º 33 (BN al 10 %/P2R2 al 8 %/dP0.4R10 al 32 %), n.º 47 (BN al 10 %/P2R2 al 8 %/dP1R3 al 32 %) y n.º 58 (BN al 10 %/ P0.4R8 al 10 % / dP1R2 al 40 %).

La FIGURA 31 es un gráfico que muestra la concentración en plasma de buprenorfina en el tiempo (días) en ratas inyectadas con las formulaciones n.º 33 (BN al 10 %/P2R2 al 8 %/dP0.4R10 al 32 %), n.º 47 (BN al 10 %/ P2R2 al 8 %/ dP1R3 al 32 %) y n.º 58 (BN al 10 %/ P0.4R8 al 10 % / dP1R2 al 40 %).

La FIGURA 32 es un gráfico que muestra la tasa de liberación *in vitro* de risperidona en el tiempo (días) a partir de formulaciones basadas en el polímero de tribloque P2R5 (45 unidades de óxido de etileno y 216 unidades de ácido láctico) mezclado con el polímero de dibloque dP0.2R13 (3 unidades de óxido de etileno y 39 unidades de ácido láctico) a diferentes proporciones (para detalles véase la Tabla 2).

La FIGURA 33 es un gráfico que muestra la concentración en plasma de risperidona y de 9-OH risperidona en el tiempo (días) en ratas inyectadas con las formulaciones n.º 10 (RSP al 5 %/ P2R2 al 16 % /dP2R2 al 24 %/ DMSO), n.º 29 (RSP al 10 %/P1R4 al 24 %/dP0.4R5 al 16 %/ DMSO) y n.º 31 (RSP al 10 %/ P2R4 al 18 %/ dP0.4R5 al 12 % / DMSO).

La FIGURA 34 es un gráfico que muestra la concentración en plasma de ivermectina en el tiempo (días) en perros inyectados con las formulaciones n.º 7 (IVM al 5 %/P3R3 al 15 %/dP0.4R5 al 25 %/ DMSO), n.º 9 (IVM al 5 %/ P2R4 al 15 %/dP2R3 al 25 %/ DMSO) y n.º 10 (IVM al 5 %/P2R5 al 15 %/dP2R2 al 25 % / DMSO).

Descripción de las realizaciones preferentes

Como se usa en el presente documento el término "biodegradable" se refiere a que los copolímeros de tribloque y de dibloque se erosionarán o se degradarán después de un periodo de tiempo *in vivo* para formar componentes no tóxicos más pequeños.

La expresión "administración parental" incluye intramuscular, intraperitoneal, intra-abdominal, subcutánea, intravenosa e intraarterial. También incluye administración intradérmica, intracavernosa, intravítrea, intracerebral, intratecal, epidural e intraósea.

El término "animales" incluye todos los miembros del Reino Animal. Como se usa en el presente documento el término "planta" incluye todos los miembros del Reino Vegetal.

"Principio activo" se refiere a un fármaco o medicina para el tratamiento de diversas enfermedades médicas. Por lo tanto, principios activos, fármacos y medicinas se usan indistintamente. El término fármaco o principio activo como se usa en el presente documento incluye, pero no se limita, sustancias fisiológica o farmacológicamente activas que actúan por vía local o por vía sistémica en el cuerpo de un animal o planta. Al menos un principio activo está presente en la composición de fármaco biodegradable de la invención.

Como se usa en el presente documento "enfermedad" se refiere a cualquier trastorno en un ser humano, animal o planta causado por infección, dieta, o por funcionamiento defectuoso de un proceso.

El término "implante" se refiere a que las composiciones de liberación de fármaco son inyectables, se forman *in situ* y son biodegradables y se convierten en implantes sólidos cuando se inyectan en el cuerpo. Por lo tanto, las formulaciones que se sintetizan son líquidas de modo que se pueden inyectar fácilmente a través de una jeringa sin una fuerza excesiva.

La expresión "formulaciones espaciales" incluye cualquier formulación que se pueda aplicar sobre o en el cuerpo de animal o planta y no es necesario que su administración se realice a través de una jeringa.

Como se usa en el presente documento "unidades de repetición" son las unidades recurrentes fundamentales de un polímero.

Por "polietilenglicol con el extremo protegido" (cPEG) se hace referencia a los PEG en los que un grupo hidroxilo terminal reacciona e incluye PEGS protegidos con alcoxi, PEG protegidos con uretano, PEG protegidos con éster y compuestos similares. El grupo protector es un grupo químico que no contiene un grupo funcional químico susceptible de reaccionar con ésteres cíclicos tales como lactida, glicolactida, caprolactona y similares hubo otros ésteres y mezclas de los mismos. La reacción de un polímero de PEG con el extremo protegido con lactida genera un copolímero de cPEG-PLA de dibloque.

Como se usa en el presente documento polietilenglicol, abreviado como PEG a través de la solicitud, en ocasiones se refiere a poli(óxido de etileno) o poli(oxietileno) y los términos se usan indistintamente en la presente invención.

La abreviatura de "PLA" se refiere a poli(ácido láctico).

La abreviatura de "PLGA" se refiere a poli(ácido láctico-co-glicólico).

La abreviatura "T" o "TB" se refiere a un copolímero o copolímeros de tribloque, mientras que la abreviatura "D" o "DB" se refiere a un copolímero o copolímeros de dibloque.

El término "dibloque" como se usa en el presente documento se refiere, por ejemplo, a un copolímero de PEG-poliéster con el extremo protegido. "mPEG" se refiere a metoxi polietilenglicol.

El término "tribloque" se refiere, por ejemplo, a un copolímero de poliéster-PEG-poliéster.

La proporción de LA/EO se refiere a la proporción molar de unidades de ácido láctico con respecto a unidades de óxido de etileno que está presente en la composición biodegradable de liberación de fármaco. Se determina experimentalmente mediante RMN. La proporción de LA/EO del copolímero de tribloque combinado puede variar de 0,5 a 3,5. En otro aspecto, la proporción molar de LA/EO en el tribloque puede variar de 0,5 a 2,5 en la composición biodegradable de liberación de fármaco que se describe en el presente documento. Además, en otro aspecto la proporción de LA/EO en el tribloque que puede variar de 0,5 a 22,3.

La proporción de LA/EO en el dibloque puede variar de 2 a 6. En otro aspecto la proporción de LA/EO en el dibloque puede variar de 3 a 5 en la composición biodegradable de liberación de fármaco. En otro aspecto la proporción de LA/EO en el dibloque puede variar de 0,8 a 13.

El grado de polimerización o DP es el número de unidades de repetición en una cadena de polímero de tamaño medio en el tiempo *t* en una reacción de polimerización. Por ejemplo, el grado de polimerización para PEG es de aproximadamente 45 a 170 o puede ser de 4 a 273 o de 3 a 45, mientras que para PLA puede variar de aproximadamente 84 a 327 o puede ser de 24 a 682 o de 7 a 327.

Por lo tanto, la presente invención se refiere a una composición de fármaco biodegradable que comprende un copolímero de tribloque y un copolímero de dibloque. El copolímero de tribloque biodegradable tiene la fórmula: A_v-B_w-A_x, en la que A es un poliéster y B es polietilenglicol y v, w y x son el número de unidades de repetición que varía, por ejemplo, de 4 a 1090 o de 6 a 1090 y v = x o v ≠ x. w es el grado de polimerización (número de unidades de repetición) para PEG. El grado de polimerización para DP-PEG se calcula dividiendo el peso molecular del PEG entre el peso molecular de la unidad de EO (44 Da). v + x es igual al grado de polimerización (número de unidades de repetición) para PLA. DP-PLA se calcula multiplicando DP-PEG por la proporción de LA/EO.

Sin embargo, el número de unidades de repetición de v, w y x en la composición de tribloque puede variar debido al tiempo de liberación dirigido del principio activo y el tipo de principio activo en sí mismo. Por lo tanto, el número de unidades de repetición en el tribloque de v, w y x puede variar de 8 a 1090, de 10 a 850, de 20 a 700, de 30 a 650 y v = x o v ≠ x. Por ejemplo, w puede ser 273, mientras que x + y puede ser 682 y v = x o v ≠ x o w puede ser 136 y x + y puede ser 273 y v = x o v ≠ x o w puede ser 45,5 y x + y puede ser 546 o w puede ser 273 y x + y puede ser 136.

El tamaño del PEG en el tribloque puede variar de 194 Da a 12.000 Da.

El poliéster en el tribloque que se usa puede ser ácido poliláctico (PLA), policaprolactona (PCL), ácido poliglicólico (PGA) o polihidroxialcanoato (PHA). En una realización, el poliéster que se usa es ácido poliláctico.

El copolímero de tribloque a continuación se combina con un copolímero de dibloque biodegradable que tiene la fórmula: C_y-A_z, en la que A es un poliéster y C es un polietilenglicol con el extremo protegido y z e y son el número de unidades de repetición que varían de 7 a 371 o de 3 a 327. Esta combinación tiene una proporción de copolímero de tribloque con respecto a copolímero de dibloque que varía de 1:3 a 1:8 o de 1:1 a 1:19 o de 3:2 a 1:19.

Los ejemplos de polietilenglicoles con extremos protegidos incluyen PEG protegidos con alcoxi tales como metoxiPEG o etoxiPEG, PEG protegidos con uretano, PEG protegidos con éster, PEG protegidos con amino y PEG protegidos con amido. El listado de PEG con extremos protegidos no es exhaustivo y una persona experta en la materia podría reconocer PEG con extremo protegidos adicionales, que no se enumeran.

Sin embargo el número de unidades de repetición (grado de polimerización (DP)) de z e y en la composición de dibloque también puede variar. Por lo tanto, y puede variar, por ejemplo, de 7 a 43 o de 3 a 45 y z puede variar de 32 a 123 o de 7 a 327. Por ejemplo, y puede ser 25 y z puede ser 123, y puede ser 34,5 y z puede ser 123 o y puede ser 45 y z puede ser 32. El grado de polimerización para DP-PEG se calcula dividiendo el peso molecular del PEG del PEG del extremo protegido entre el peso molecular de la unidad de EO (44 Da). El DP-PLA se calcula multiplicando DP-PEG por la proporción de LA/EO.

El poliéster en el dibloque puede ser ácido poliláctico (PLA), policaprolactona (PCL), ácido poliglicólico (PGA), poli(ácido láctico-co-glicólico) (PLGA) o polihidroxialcanoato (PHA). En una realización, el poliéster que se usa es ácido poliláctico. En otra realización, el poliéster es poli(ácido láctico-co-glicólico).

En otro aspecto a la presente invención proporciona una composición biodegradable de liberación de fármaco que comprende (a) un copolímero de tribloque biodegradable que tiene la fórmula:

$$A_v\text{-}B_w\text{-}A_x$$

en la que A es un poliéster y B es polietilenglicol y v, w y x son el número de unidades de repetición que varían de 4 a 1090 o de 6 a 1090, siendo v y x unidades de repetición de éster y siendo w unidades de repetición de óxido de etileno y v = x o v ≠ x; (b) un copolímero de dibloque biodegradable que tiene la fórmula:

$$C_y\text{-}A_z$$

en la que A es un poliéster y C es un polietilenglicol con el extremo protegido y z e y son el número de unidades de repetición que varían de 7 a 371 o de 3 a 237, siendo y el número de unidades de repetición de óxido de etileno y z el número de unidades de repetición de éster, en el que la proporción de copolímero de tribloque biodegradable de (a) y el copolímero de dibloque CA biodegradable de (b) es de 1:3 a 1:8 o de 1:1 a 1:19 o de 3:2 a 1:19 en dicha composición de fármaco biodegradable; y (c) al menos un principio farmacéuticamente activo.

En otro aspecto a la presente invención proporciona una composición biodegradable de liberación de fármaco que comprende un copolímero de tribloque biodegradable que tiene la fórmula: PLA_v-PEG_w-PLA_x, en la que v, w y x son el número de unidades de repetición que varían de 4 a 1090 o de 6 a 1090 y v = x o v ≠ x; un copolímero de dibloque biodegradable que tiene la fórmula: $mPEG_y$-PLA_z, en la que z e y son el número de unidades de repetición que varían de 7 a 371 o de 3 a 327, en el que la proporción del copolímero de tribloque biodegradable y el copolímero de dibloque biodegradable es 1:6 en dicha composición de fármaco biodegradable; y al menos un principio farmacéuticamente activo.

En otro aspecto una composición biodegradable de liberación de fármaco comprende: (a) un copolímero de tribloque biodegradable que tiene la fórmula:

$$PLA_v\text{-}PEG_w\text{-}PLA_x$$

en la que v, w y x son el número de unidades de repetición que varían de 4 a 1090 o de 6 a 1090 y v = x o v ≠ x; (b) un copolímero de dibloque biodegradable que tiene la fórmula:

$$mPEG_y\text{-}PLA_z$$

en la que z e y son el número de unidades de repetición que varían de 7 a 371 o de 3 a 237, en el que la proporción del copolímero de tribloque biodegradable de (a) y el copolímero de dibloque biodegradable de (b) es 1:4 en dicha composición de fármaco biodegradable; y (c) al menos un principio farmacéuticamente activo.

La proporción del copolímero de tribloque biodegradable de (a) y el copolímero de dibloque de CA biodegradable de (b) es de 1:3 a 1: 8 o de 1:1 a 1:19 o de 3:2 a 1:19 en dicha composición de fármaco biodegradable. En una realización a proporción del copolímero de tribloque biodegradable y el copolímero de dibloque de CA biodegradable se selecciona entre el grupo de 1:3, 1:4, 1:5, 1:6, 1:7 y 1:8 o 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 y 1:19. También puede ser 3:2. En otro aspecto la proporción del tribloque con respecto al dibloque es 1:6.

La longitud de la cadena de poliéster se define por su proporción molar de poliéster con respecto a óxido de etileno, que se encuentra entre 0,5 y 3,5 o de 0,5 a 2,5 o de 0,5 a 22,3 para el copolímero de tribloque y de 3 a 5 o de 2 a 6 o de 0,8 a 13 para el copolímero de dibloque. Por lo tanto, por ejemplo, si se usa ácido poliláctico, la longitud de la cadena se define por la proporción molar de ácido láctico/óxido de etileno. De manera similar, si se usa ácido poliglicólico, la longitud de cadena se define por la relación molar de ácido poliglicólico/óxido de etileno o la relación molar de policaprolactona/óxido de etileno o la relación molar de olihidroxialcanoato/óxido de etileno. Si se usa ácido poli(láctico-co-glicólico) la longitud de cadena se define por la relación de LA + G/EO.

La masa del polietilenglicol con el extremo protegido puede variar de 164 Da a 2.000 Da o de a 100 Da a 2 kDa. Puede variar en el intervalo inferior de 100 a 300 Da o en el intervalo de 1 kDa a 2 kDa.

El tamaño de la cadena de polietilenglicol varía de 200 Da a 12 kDa en la composición biodegradable de liberación de fármaco o puede variar de 400 Da a 12 kDa o de 194 Da a 12 kDA.

Los polímeros están presentes en una cantidad de un 20 % a un 50 % (% en p/% en p) del peso total de la composición. En otro aspecto el peso total de los primeros presentes en la composición de fármaco biodegradable es de un 30 % a un 50 % (% en p/% en p) del peso total de la composición. Además en otro aspecto los polímeros están presentes en la composición de fármaco biodegradable de un 40 % a un 50 % (% en p/% en p) del peso total de la composición.

Por lo tanto, el copolímero de tribloque está presente en una cantidad de un 3,0 % a un 45 % (% en p/% en p) Del peso total de la composición. En otro aspecto el copolímero de tribloque está presente en una cantidad de un 6 % a un 10 % (% en p/% en p) del peso total de la composición. Además en otro aspecto el copolímero de tribloque Está presente en una cantidad de un 20 % a un 40 %(% en p/% en p) del peso total de la composición.

Del mismo modo, el copolímero de dibloque puede estar presente en la composición de fármaco biodegradable en una cantidad de un 8 % a un 50 % (% en p/% en p) del peso total de la composición. En otro aspecto el copolímero de dibloque está presente en una cantidad de un 10 % a un 20 % (% en p/% en p) del peso total de la composición. Además en otro aspecto el copolímero de dibloque está presente en una cantidad de un 20 % a un 40 % (% en p/% en p) del peso total de la composición.

El al menos un principio farmacéuticamente activo está atrapado en la composición biodegradable de liberación de fármaco de tribloque:dibloque. Los fármacos representativos y agentes biológicamente activos a usar en la invención incluyen, pero no se limitan a, fármacos peptídicos, fármacos proteínicos, agentes desensibilizantes, antígenos, vacunas, antígenos de vacuna, agentes anti-infecciosos, antibióticos, agentes antimicrobianos, agentes antialergénicos, agentes anti-diabéticos, agentes antiinflamatorios esteroideos, agentes descongestivos, mióticos, anticolinérgicos, simpatomiméticos, sedantes, hipnóticos, energizantes psíquicos, tranquilizantes, esteroides androgénicos, estrógenos, agentes progestacionales, agentes humorales, prostaglandinas, analgésicos, corticosteroides, antiespasmódicos, antipalúdicos, antihistamínicos, agentes cardioactivos, agentes antiinflamatorios no esteroideos, agentes antiparkinsonianos, agentes antihipertensivos, agentes bloqueadores beta-adrenérgicos, agentes nutricionales, agonistas de la hormona liberadora de gonadotrofina, insecticidas, agentes anti-helmintos y los alcaloides de benzofenantridina.

Por lo tanto en la composición biodegradable de liberación de fármaco de la presente invención también se pueden usar combinaciones de fármacos. Por ejemplo, si se necesita tratar el Lupus eritematoso, en la presente invención se pueden administrar agentes antiinflamatorios no esteroideos y corticosteroides en conjunto.

También forman parte de la presente invención los medicamentos veterinarios tales como medicinas para el tratamiento de gusanos o vacunas para animales.

En la presente invención también están incluidos los medicamentos virales para plantas tales como los virus de *Potyviridae, Geminiviridae,* el género *Tospovirus* de *Bunyaviridiae* y el virus *Banana streak*. En la composición biodegradable de liberación de fármaco de la invención también se pueden usar medicamentos para el virus del mosaico del tabaco, virus del arrugamiento del nabo, enanismo amarillo de la cebada, mancha anular de la sandía y mosaico del pepino.

Para los expertos en la materia, en el sistema de liberación descrito se pueden utilizar otros fármacos o agentes biológicamente activos que se pueden liberar en un entorno acuoso. Además, se pueden usar diversas formas de los fármacos o agentes biológicamente activos. Estos incluyen, pero no se limitan a formas tales como moléculas no cargadas, complejos moleculares, sales, éteres, ésteres, amidas, etc., que se activan biológicamente cuando se inyectan en el animal o planta o se usan como una formulación espacial de modo que se puede aplicar en o dentro del cuerpo de un animal o planta o como un implante con forma de varilla.

La cantidad farmacéuticamente eficaz de un principio activo puede variar dependiendo del principio activo, el alcance de la afección médica de los animales o plantas y el tiempo necesario para liberar el principio activo. No existe un límite superior crítico con respecto a la cantidad de principio activo incorporado en la solución de polímero excepto para la de una solución aceptable o viscosidad de dispersión para inyección a través de una aguja de jeringa y que puede tratar de manera eficaz la afección médica sin someter al animal o planta a una sobredosis. El límite inferior del principio activo incorporado en el sistema de liberación depende simplemente de la actividad del principio activo y del periodo de tiempo necesario para el tratamiento.

Por ejemplo, algunos principios activos pueden estar presentes en la composición biodegradable de liberación de fármaco de 10 a 200 mg/ml. En otro aspecto, los fármacos deberían estar presentes en la cantidad de 10 a 40 µg/ml. Para una molécula pequeña, por ejemplo, el principio activo se puede cargaren una cantidad tan elevada como de 100 a 200 mg por ml.

Generalmente el principio farmacéuticamente activo está presente en una cantidad de un 1 % a un 20 % (% en p/% en p) del peso total de la composición. En otro aspecto el principio activo está presente de un 1 % a un 4 % (% en p/% en p) del peso total de la composición. En otro aspecto el principio activo está presente de un 2 % a un 4 % (% en p/% en p) del peso total de la composición. Además en otro aspecto el principio activo, que es una molécula pequeña, está presente en una cantidad de un 10 % a un 20 % (% en p/% en p) del peso total de la composición.

En la composición biodegradable de liberación de fármaco de la presente invención, la cantidad farmacéuticamente eficaz se puede liberar gradualmente durante un periodo de tiempo prolongado. Esta liberación lenta puede ser continua o discontinua, lineal o no lineal y puede variar debido a la composición del copolímero de tribloque y copolímero de dibloque. Por lo tanto, cuanto mayor sea el contenido de ácido láctico de los copolímeros de tribloque y dibloque en comparación con el contenido de polietilenglicol, así como la cantidad de copolímeros de tribloque y dibloque presentes en la composición de fármaco biodegradable, mayor será la liberación del principio activo o fármaco. En otras palabras, cuanto mayor sea la proporción molar de LA/EO y mayor el porcentaje de peso de los copolímeros de tribloque y dibloque, el principio activo necesitará un periodo de tiempo mayor para su liberación de la composición de fármaco.

El principio activo se puede liberar durante un periodo de tiempo entre 7 días y 1 año o un periodo superior dependiendo del tipo de tratamiento necesario y de la composición biodegradable de liberación de fármaco usada. En un aspecto la composición biodegradable de liberación de fármaco puede liberar el principio activo durante al menos 7 días. En otro aspecto la composición biodegradable de liberación de fármaco puede liberar el principio activo durante al menos 30 días. En un aspecto la composición biodegradable de liberación de fármaco puede liberar el principio activo durante al menos 90 días. En otro aspecto adicional, la composición biodegradable de liberación de fármaco debe liberar un principio activo durante 1 año o un periodo superior.

La composición biodegradable de liberación de fármaco puede ser un inyectable líquido a temperatura ambiente y se puede inyectar a través de una jeringa sin una fuerza excesiva. Pero estas composiciones biodegradables de liberación de fármaco también se forman *in situ* y son biodegradables y se convierten en implantes sólidos cuando se inyectan en el animal o planta. Como alternativa, la composición de fármaco biodegradable se produce como un sólido, preparado como partículas pequeñas y se usa como un polvo que se espolvorear sobre el sitio lesionado. En otro aspecto, la composición de liberación de fármaco es un implante con forma de varilla, que se puede implantar bajo la piel o en otro compartimento en el cuerpo. En otro aspecto, la composición de liberación de fármaco se puede preparar y aplicar como una película. En otro aspecto adicional la composición biodegradable de liberación de fármaco se puede usar como una formulación espacial de modo que se puede aplicar en o dentro del cuerpo de un animal o planta. Se puede aplicar en cualquier parte en el cuerpo, incluyendo en el ojo.

La composición biodegradable de liberación de fármaco puede comprender adicionalmente un excipiente, adyuvante o vehículo farmacéuticamente aceptables. Un vehículo aceptable puede ser solución salina, solución salina tamponada y similares. Se puede añadir a la composición biodegradable de liberación de fármaco después de su formulación con el fármaco y copolímero de dibloque y copolímero de tribloque.

El adyuvante se puede formular de forma simultánea cuando se mezcla el fármaco. En este sentido, los adyuvantes que se pueden usar son alumbre, fosfato de aluminio, fosfato cálcico, MPL™, motivos de CpG, toxinas modificadas, saponinas, adyuvantes estimulantes endógenos tales como citoquinas, adyuvantes completo e incompleto de Freund, adyuvantes de tipo ISCOM, péptidos de muramilo y similares.

El vehículo puede ser cualquier diluyente, disolvente adicional, carga o aglutinante que pueda alterar la liberación del principio activo cuando sea necesario en la composición biodegradable de liberación de fármaco. Los ejemplos incluyen

pequeñas cantidades de triglicéridos tales como triacetina o tripropionina. La cantidad que se puede usar en las presentes composiciones biodegradables de liberación de fármaco de la presente invención puede variar de un 12 % a un 20 % (% en p/% en p). En un aspecto en la formulación se puede añadir una triacetina a un 17,0 % (% en p/% en p). En otro aspecto se puede añadir tripropionina (abreviada en el presente documento como Tripro) en un 16 % (% en p/% en p).

En la invención también está incluido un método para preparar la composición biodegradable de liberación de fármaco de la invención. Este método comprende: (i) disolver en un disolvente orgánico (a) un copolímero de tipo bloque de ABA biodegradable que tiene la fórmula: A_v-B_w-A_x, en la que A es un poliéster y B es polietilenglicol y v, w y x son el número de unidades de repetición que varían de 4 a 1090 o de 6 a 1090; y (b) un copolímero de dibloque biodegradable que tiene la fórmula: C_y-A_z, en la que A es un poliéster y C es un polietilenglicol con el extremo protegido y z e y son el número de unidades de repetición que varían de 7 a 371 o de 3 a 237 en una proporción de 1:3 a 1:8 o de 1:1 a 1:19 o de 3,2 a 1:19 de tribloque con respecto a dibloque para formar una mezcla de polímero; y añadir al menos un principio farmacéuticamente activo a dicha mezcla de polímero.

Un método para preparar la composición biodegradable de liberación de fármaco de la invención, comprendiendo dicho método: (i) disolver en un disolvente orgánico (a) un copolímero de tipo bloque de ABA biodegradable que tiene la fórmula:

$$A_v\text{-}B_w\text{-}A_x$$

en la que A es un poliéster y B es polietilenglicol y v, w y x son el número de unidades de repetición que varían de 4 a 1090 o de 6 a 1090, siendo v y x unidades de repetición de éster y siendo w unidades de repetición de óxido de etileno en la que v = x o v ≠ x; y (b) un copolímero de dibloque biodegradable que tiene la fórmula:

$$C_y\text{-}A_z$$

en la que A es un poliéster y C es un polietilenglicol con el extremo protegido y z e y son el número de unidades de repetición que varían de 7 a 371 o de 3 a 237, siendo y el número de unidades de repetición de óxido de etileno y z el número de unidades de repetición de éster, en una proporción de 1:3 a 1:8 o de 1:1 a 1:19 o de 3:2 a 1:19 (a):(b) para formar una mezcla de polímero; y (ii) añadir al menos un principio farmacéuticamente activo a dicha mezcla de polímero, es además otro aspecto de la invención.

Además otro aspecto de la presente invención proporciona un método para preparar la composición biodegradable de liberación de fármaco de la presente invención comprendiendo dicho método: (i) disolver en un disolvente orgánico (a) un copolímero de tipo bloque de ABA biodegradable que tiene la fórmula:

$$A_v\text{-}B_w\text{-}A_x$$

en la que A es un poliéster y B es polietilenglicol y v, w y x son el número de unidades de repetición que varían de 4 a 1090 o de 6 a 1090 en la que v = x o v ≠ x; y (b) un copolímero de dibloque biodegradable que tiene la fórmula:

$$C_y\text{-}A_z$$

en la que A es un poliéster y C es un polietilenglicol con el extremo protegido y z e y son el número de unidades de repetición que varían de 7 a 371 o de 3 a 137 en una proporción de 1:4 (a):b) para formar una mezcla de polímero; (ii) añadir al menos un principio farmacéuticamente activo a dicha mezcla de polímero; y (iii) evaporar dicho disolvente.

Además otro aspecto de la presente invención proporciona un método para preparar la composición biodegradable de liberación de fármaco de la presente invención comprendiendo dicho método: (i) disolver en un disolvente orgánico (a) un copolímero de tipo bloque de ABA biodegradable que tiene la fórmula:

$$A_v\text{-}B_w\text{-}A_x$$

en la que A es un poliéster y B es polietilenglicol y v, w y x son el número de unidades de repetición que varían de 6 a 1090, siendo v y x unidades de repetición de éster y siendo w unidades de repetición de óxido de etileno en la que v = x o v ≠ x; and(b) un copolímero de dibloque biodegradable que tiene la fórmula:

$$C_y\text{-}A_z$$

en la que A es un poliéster y C es un polietilenglicol con el extremo protegido y z e y son el número de unidades de repetición que varían de 7 a 371 o de 3 a 237, siendo y el número de unidades de repetición de óxido de etileno y z el número de unidades de repetición de éster, en una proporción de 1:4 (a):b) para formar una mezcla de polímero; (ii) añadir al menos un principio farmacéuticamente activo a dicha mezcla de polímero; y (iii) evaporar dicho disolvente.

Otra realización proporciona un método para preparar la composición biodegradable de liberación de fármaco de la invención, comprendiendo dicho método: (i) disolver en un disolvente orgánico (a) un copolímero de tipo bloque de ABA biodegradable que tiene la fórmula: A_v-B_w-A_x, en la que A es un poliéster y B es polietilenglicol y v, w y x son el número

de unidades de repetición que varían de 4 a 1090 o de 6 a 1090; y (b) un copolímero de dibloque biodegradable que tiene la fórmula: C_y-A_z, en la que A es un poliéster y C es un polietilenglicol con el extremo protegido y z e y son el número de unidades de repetición que varían de 7 a 371 o de 3 a 237 en una proporción de 1:6 de tribloque con respecto a dibloque para formar una mezcla de polímero; añadir al menos un principio farmacéuticamente activo a dicha mezcla de polímero; y evaporar dicho disolvente. En este aspecto, no hay presencia de disolvente en la composición biodegradable de liberación de fármaco.

El disolvente orgánico que se puede usar en el método que se describe en el presente documento se selecciona entre el grupo de: alcohol bencílico, benzoato de bencilo, éter dimetílico de dietilenglicol (Diglima), éter monoetílico de dietilenglicol (DEGMEE), isosórbido de dimetilo (DMI), dimetilo sulfóxido (DMSO), acetato de etilo, benzoato de etilo, lactato de etilo, acetato de éter monoetílico de etilenglicol, glicerol formal, metil etil cetona, metil isobutil cetona, N-etil-2-pirrolidona, N-metil-2-pirrolidona (NMP), pirrolidona-2, tetraglicol, triacetina, tributirina, tripropionina (tripro), o éter dimetílico de trietilenglicol (triglima) y mezclas de los mismos.

El disolvente orgánico está presente en una cantidad de un 40 % a un 74 % (% en p/% en p) de la composición total. En otro aspecto, el disolvente orgánico usado en la preparación de la composición biodegradable de liberación de fármaco está presente en una cantidad de un 50 % a un 60 % (% en p/% en p) de la composición total. Además en otro aspecto el disolvente usado en la preparación de la composición biodegradable de liberación de fármaco está presente en una cantidad de un 60 % a un 70 % (% en p/% en p) de la composición total.

Algunos mPEG-OH están contaminados con una pequeña cantidad de OH-PEG-OH. Siguiendo los métodos de la presente invención y usando el mPEG-OH contaminado, el producto final podría ser un mPEG-PLA contaminado con una pequeña cantidad de PLA-PEG-PLA, que está incluido en la presente invención.

Otro aspecto de la presente invención es el uso de copolímeros de dibloque y tribloque para la preparación de una composición de fármaco biodegradable. En este sentido, el copolímero de tribloque biodegradable tiene la fórmula: A_v-B_w-A_x, en la que A es un poliéster y que B es polietilenglicol y v, w y x son el número de unidades de repetición que varían de 4 a 1090 o de 6 a 1090 y v = x o v ≠ x. El poliéster puede ser ácido poliláctico (PLA), policaprolactona (PCL), ácido poliglicólico (PGA) o polihidroxialcanoato (PHA). En una realización, el poliéster que se usa es ácido poli(láctico).

El copolímero de tribloque se combina a continuación con un copolímero de dibloque biodegradable que tiene la fórmula: C_y-A_z, en la que A es un poliéster y C es un polietilenglicol con el extremo protegido y z e y son el número de unidades de repetición que varían de 7 a 371 o de 3 a 237. El poliéster puede ser ácido poliláctico (PLA), policaprolactona (PCL), ácido poliglicólico (PGA), ácido poli(láctico-co-glicólico) PLGA) o polihidroxialcanoato (PHA). En una realización, el poliéster que se usa es ácido poli(láctico).

La proporción del copolímero de tribloque biodegradable de (a) y el copolímero de dibloque de CA biodegradable de (b) es de 1:3 a 1: 8 en dicha composición de fármaco biodegradable. En una realización la proporción del copolímero de tribloque biodegradable de de (a) y el copolímero de dibloque de CA biodegradable se selecciona entre el grupo de 1:3, 1:4, 1:5, 1:6, 1:7 y 1:8. o de 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 y 1:19. En otro aspecto la proporción del tribloque con respecto al dibloque es 1:6. También puede ser 3:2.

La longitud de la cadena de poliéster se define por su proporción molar de poliéster con respecto a óxido de etileno, que está entre 0,5 y 3,5 o de 0,5 a 2,5 o de 0,5 a 22,3 para el tribloque y de 3 a 5 o de 2 a 6 o de 0,8 a 13 para el dibloque.

La masa del polietilenglicol con el extremo protegido puede variar de 100 Da a 2 kDa o de 164 Da a 2 kDa. Puede variar en el intervalo de 100 a 300 Da o en el intervalo de 1 kDa a 2 kDa.

El tamaño de la cadena de polietilenglicol varía de 200 Da a 12 kDa en la composición biodegradable de liberación de fármaco o puede variar de 400 Da a 12 kDa o de 194 Da a 12 kDa.

Diversas realizaciones y/o aspectos de la invención se han descrito. Sin embargo, se entenderá que diversas realizaciones se pueden realizar sin desviarse del alcance de la invención.

Ejemplos

Ejemplo 1 - Síntesis de polímeros

Los copolímeros se sintetizaron de acuerdo con el método que se describe en el documento de Patente de Estados Unidos N.º 6.350.812, con modificaciones menores. Por lo general, la cantidad necesaria de PEG (proporciona el copolímero de tribloque) o metoxi-PEG (proporcional el copolímero de dibloque) se calentó a 65 ºC Y se secó al vacío durante 2 horas en un recipiente reactor. Se añadieron DL-lactida (que corresponde a la proporción moral objetivo de LA/EO) y lactato de zinc (1/1000 de cantidad de lactida). En primer lugar la mezcla de reacción se deshidrató mediante tres títulos cortos de vacío/N_2. La mezcla de reacción se calentó a 140 ºC y rápidamente se desgasificó al vacío. La reacción se realizó durante cuatro días a 140 ºC con flujo constante de nitrógeno (20 kPa).

La reacción se enfrió a temperatura ambiente y su contenido se disolvió en acetona y a continuación se sometió a precipitación con etanol. El producto obtenido se secó posteriormente a presión reducida. El producto final se caracterizó por RMN ^{1}H para su contenido de lactato. Los polímeros de tribloque de PLA-PEG-PLA que se describen en el presente documento se etiquetaron como PxRy en el que x representa el tamaño de la cadena de PEG en kDa e y es la proporción molar de LA/EO. Los polímeros de dibloque de mPEG-PLA que se describen en el presente documento se etiquetaron como dPxRy en el que x representa el tamaño de la cadena de PEG en kDa e y es la proporción molar de LA/EO.

Ejemplo 2- Preparación de la Formulación Específica para el péptido M53

Las formulaciones que se describen en el presente documento estaban basadas en solución orgánica de polímeros que contenían, como fármaco, el péptido M53, un análogo de GLP-1. Por lo general, 0,4 gramos de polímeros, correspondientes a una mezcla de un copolímero de dibloque y un copolímero de tribloque en una proporción de masa definida, se disolvieron en 0,57 gramos de un disolvente biocompatible a temperatura ambiente durante la noche con agitación magnética constante. El disolvente era cualquiera de un solo disolvente o una combinación de disolventes. Al día siguiente, se añadieron 20 mg de fármaco a la solución de polímero y se agitó hasta su disolución completa. Cuando el fármaco no era soluble en el disolvente, se obtenía una suspensión del fármaco en una solución de polímeR0. Como alternativa, el fármaco se disolvió o se suspendió en el disolvente biocompatible y el polímero(s) se añadió posteriormente. Las formulaciones se cargaron en una jeringa antes de su uso.

Ejemplo 3 - Las formulaciones que se prepararon

Se prepararon las diversas formulaciones de los Ejemplos 1 y 2, que se presentan en la Tabla 1 para el péptido M53

Tabla 1

		M53	**Copolímero de tri-bloque (TB)**						**Copolímero de di-bloque (DB)**						**Disolvente 1**		**Disolvente 2**
N°	**Relación DB/TB**	**% (p/p)**	**% (p/p)**	**Código**	**Tamaño de PEG (kDa)**	**Relación (LA/ EO)**	**DP-PEG**	**DP-PLA**	**% (p/p)**	**Código**	**Tamaño de PEG (kDa)**	**Relación (LA/ EO)**	**DP-PEG**	**DP-PLA**	**Nombre**	**% (p/p)**	**Nombre**
10	4,0	4,0	10,0%	P12R0.5	12	0,5	273	136	40,0 %	dP2 R3	2	3,2	45	143	DE GM EE	46,0 %	
12	4,0	4,0	10,0%	P12R3	12	2,5	273	682	40,0 %	dP2 R3	2	3,2	45	143	DE GM EE	46,0 %	
21	4,0	4,0	10,0%	P12R0.5	12	0,5	273	136	40,0 %	dP2R3	2	3,2	45	143	Diglima	46,0 %	
23	4,0	4,0	10,0%	P12R3	12	2,5	273	682	40,0 %	dP2 R3	2	3,2	45	143	Diglima	46,0 %	
34	4,0	4,0	10,0%	P12 R0.5	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 %	dP2 R3	2	3,2	45	143	DMI	46,0 %	
66	4,0	4,0	10,0%	P12 R0.5	12	0,5	273	136	40,0 %	dP2 R3	2	3,2	45	143	Diglima	46,0 %	
68	4,0	4,0	10,0%	P12R3	12	2,5	273	682	40,0 %	dP2 R3	2	3,2	45	143	Diglima	46,0 %	
76	4,0	4,0	10,0%	P12 R0.5	12	0,5	273	136	40,0 %	dP2 R3	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%	P12 R0.5	12	0,5	273	136	40,0 %	dP2 R3	2	3,2	45	143	Lactato de Et	46,0 %	
82	4,0	4,0	10,0%	P12 R3	12	2,5	273	682	40,0 %	dP2 R3	2	3,2	45	143	Lactato de Et	46,0 %	
105	4,0	4,0	8,0%	P6R 0.9	6	0,9	136	123	32,0 %	dP2 R4	2	4,4	45	200	Diglima	56,0 %	
116	4,0	4,0	8,0%	P6R 0.9	6	0,9	136	123	32,0 %	dP2 R4	2	4,4	45	200	Diglima	56,0 %	
123	4,0	4,0	8,0%	P3R 1	3	1,0	68	68	32,0 %	dP2 R4	2	4,3	45	195	DMSO	56,0 %	
124	4,0	4,0	8,0%	P6R 0.9	6	0,9	136	123	32,0 %	dP2 R4	2	4,3	45	195	DMSO	56,0 %	
153	4,0	4,0	7,0%	P12	12	0,5	273	136	28,0	dP2 R4	2	4,3	45	195	DMSO	61,0	

		M53	Copolímero de tri-bloque (TB)						Copolímero de di-bloque (DB)						Disolvente 1		Disolvente 2
N°	Relación DB/TB	% (p/p)	% (p/p)	Código	Tamaño de PEG (kDa)	Relación (LA/ EO)	DP-PEG	DP-PLA	% (p/p)	Código	Tamaño de PEG (kDa)	Relación (LA/ EO)	DP-PEG	DP-PLA	Nombre	% (p/p)	Nombre
				R0.5					%							%	
159	4,0	4,0	7,0%	P12 R0.5	12	0,5	273	136	28,0 %	dP2 R4	2	4,3	45	195	DMSO	44,0 %	Traceti n
169	5,7	2,0	6,0%	P6R 0.9	6	0,9	136	123	34,0 %	dP2 R4	2	4,3	45	195	DMSO	58,0 %	
177	5,7	2,0	7,5%	P6R 0.9	6	0,9	136	123	42,5 %	dP2 R4	2	4,3	45	195	DMSO	48,0 %	
198	9,0	4,0	4,0%	P6R 0.9	6	0,9	136	123	36,0 %	dP2 R4	2	4,3	45	195	Diglima	37,0 %	Tripro
200	9,0	2,0	5,0%	P6R 0.9	6	0,9	136	123	45,0 %	dP2 R3	2	3	45	136	DMSO	48,0 %	
203	4,0	2,0	10,0%	P6R 0.9	6	0,9	136	123	40,0 %	dP2 R7	2	7,2	45	327	DMSO	48,0 %	
207	5,7	4,0	6,0%	P6R 0.9	6	0,9	136	123	34,0 %	dP2 R4	2	4,3	45	195	Diglima	40,0 %	Tripro
209	4,0	2,0	9,0%	P6R 0.9	6	0,9	136	123	36,0 %	dP2 R7	2	7,2	45	327	DMSO	53,0 %	
210	4,0	2,0	8,0%	P6R 0.9	6	0,9	136	123	32,0 %	dP2 R7	2	7,2	45	327	DMSO	58,0 %	
221	9,0	4,0	5,0%	P6R 0.9	6	0,9	136	123	45,0 %	dP2 R4	2	4,3	45	195	Diglima	33,0 %	Tripro
224	5,7	2,0	6,0%	P6R 0.9	6	0,9	136	123	34,0 %	dP2 R4	2	4,3	45	195	Diglima	41,4 %	Tripro
225	9,0	2,0	5,0%	P6R 0.9	6	0,9	136	123	45,0 %	dP2 R4	2	4,3	45	195	Diglima	34,0 %	Tripro
230	5,7	2,0	7,5%	P6R 0.9	6	0,9	136	123	42,5 %	dP1 R5	1	5,4	23	123	DMSO	48,0 %	
234	5,7	2,0	6,0%	P6R 0.9	6	0,9	136	123	34,0 %	dP1 R5	1	5,4	23	123	Diglima	41,4 %	Tripro
241	5,9	2,0	6,5%	P6R 0.9	6	0,9	136	123	38,5 %	dP1 R5	1	5,4	23	123	DMSO	53,0 %	
245	5,9	2,0	6,5%	P2R2	2	2	45	91	38,5 %	dP1 R5	1	5,4	23	123	DMSO	53 %	
246	5,7	2,0	7,5%	P2R 2	2	2	45	91	42,5 %	dP1 R5	1	5,4	23	123	DMSO	48,0 %	
247	9,0	2,0	5,0%	P2R 2	2	2	45	91	45,0 %	dP1 R5	1	5,4	23	123	DMSO	48,0 %	
250	9,0	4,0	5,0%	P6R 0.9	6	0,9	136	123	45,0 %	dP2 R4	2	4,3	45	195	Diglima	33,2 %	Tripro

Ejemplo 4 - Preparación de las formulaciones de acetaminofeno

Las formulaciones que se describen en el presente documento estaban basadas en solución orgánica de polímeros preparadas al igual que en el Ejemplo 1, que contenían, como fármaco, acetaminofeno. Por lo general, 0,4 gramos de polímeros, correspondientes a una mezcla de un copolímero de dibloque y un copolímero de tribloque en una proporción de masa definida, se disolvieron en 0,55 gramos de dimetil sulfóxido a temperatura ambiente durante la noche con agitación magnética constante. Al día siguiente, se añadieron 50 mg de acetaminofeno a la solución de polímero y se agitó hasta su disolución completa. Las formulaciones se cargaron en una jeringa antes de su uso. La composición de las diversas formulaciones se muestra en la Tabla 2 que sigue a continuación, en la que el disolvente usado es DMSO.

Las Figuras 7 a 26 ilustran los resultados de estas formulaciones que muestran todas las combinaciones posibles de 15 copolímeros de tribloque con 20 copolímeros de dibloques.

Tabla 2 (muestras 301 a 304, 309 a 313, 318 a 322, 327 a 331, 336 a 340 y 345 son ejemplos comparativos)

		Copolímero de tri-bloque (TB)						Copolímero de bi-bloque (DB)						Disolvente	
Exp n°	**Proporción DB/T B**	**% (p/p)**	**Código**	**PEG (kDa)**	**Proporción (LA/ EO)**	**DP-PEG**	**DP-PLA**	**% (p/p)**	**Código**	**PEG (kDa)**	**Proporción (LA/ EO)**	**DP-PEG**	**DP-PLA**	**Nombre**	**% (p/p)**
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%	P0.2 R14	0,2	14,5	4	58	32%	dP0.6R5	0,6	4,6	12	54	DMSO	55%
4	4,0	8%	P0.2 R14	0,2	14,5	4	58	32%	dP1R4	1,0	4,0	22	89	DMSO	55%
5	4,0	8%	P0.2 R14	0,2	14,5	4	58	32%	dP2R3	2,0	2,8	45	125	DMSO	55%
6	4,0	8%	P0.6 R3	0,6	3,0	13	40	32%	dP0.2R6	0,2	5,8	3	17	DMSO	55%
7	4,0	8%	P0.6 R3	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%	P0.6 R3	0,6	3,0	13	40	32%	dP1R4	1,0	4,0	22	89	DMSO	55%
10	4,0	8%	P0.6 R3	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%	P0.2 R6	0,2	5,9	4	24	32%	dP0.2R2	0,2	2,2	3	7	DMSO	55%
32	4,0	8%	P0.2 R6	0,2	5,9	4	24	32%	dP0.2R13	0,2	13,0	3	39	DMSO	55%
33	4,0	8%	P0.2 R6	0,2	5,9	4	24	32%	dP0.4R2	0,4	2,0	7	14	DMSO	55%
34	4,0	8%	P0.2 R6	0,2	5,9	4	24	32%	dP0.4R8	0,4	8,4	7	61	DMSO	55%
35	4,0	8%	P0.2 R6	0,2	5,9	4	24	32%	dP0.6R3	0,6	3,0	12	35	DMSO	55%
36	4,0	8%	P0.2 R6	0,2	5,9	4	24	32%	dP0.6R5	0,6	5,1	12	60	DMSO	55%
37	4,0	8%	P0.2 R6	0,2	5,9	4	24	32%	dP1R3	1,0	3,0	22	66	DMSO	55%
38	4,0	8%	P0.2 R6	0,2	5,9	4	24	32%	dP1R5	1,0	5,4	22	119	DMSO	55%
39	4,0	8%	P0.2 R6	0,2	5,9	4	24	32%	dP2 R1	2,0	1,3	45	58	DMSO	55%
40	4,0	8%	P0.2 R6	0,2	5,9	4	24	32%	dP2R5	2,0	5,3	45	237	DMSO	55%
41	4,0	8%	P0.2 R22	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%	P0.2 R22	0,2	22,3	4	89	32%	dP0.4R2	0,4	2,0	7	14	DMSO	55%
44	4,0	8%	P0.2 R22	0,2	22,3	4	89	32%	dP0.4R8	0,4	8,4	7	61	DMSO	55%
45	4,0	8%	P0.2 R22	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%	P0.2	0,2	22,3	4	89	32%	dP1R3	1,0	3,0	22	66	DMSO	55%

		Copolímero de tri-bloque (TB)						Copolímero de bi-bloque (DB)						Disolvente	
Exp n°	**Proporción DB/TB**	**% (p/p)**	**Código**	**PEG (kDa)**	**Proporción (LA/ EO)**	**DP-PEG**	**DP-PLA**	**% (p/p)**	**Código**	**PEG (kDa)**	**Proporción (LA/ EO)**	**DP-PEG**	**DP-PLA**	**Nombre**	**% (p/p)**
			R22												
48	4,0	8%	P0.2 R22	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%	dP2 R1	2,0	1,3	45	58	DMSO	55%
50	4,0	8%	P0.2 R22	0,2	22,3	4	89	32%	dP2R5	2,0	5,3	45	237	DMSO	55%
51	4,0	8%	P0.4 R5	0,4	4,7	9	41	32%	dP0.2R2	0,2	2,2	3	7	DMSO	55%
52	4,0	8%	P0.4 R5	0,4	4,7	9	41	32%	dP0.2R13	0,2	13,0	3	39	DMSO	55%
53	4,0	8%	P0.4 R5	0,4	4,7	9	41	32%	dP0.4R2	0,4	2,0	7	14	DMSO	55%
54	4,0	8%	P0.4 R5	0,4	4,7	9	41	32%	dP0.4R8	0,4	8,4	7	61	DMSO	55%
55	4,0	8%	P0.4 R5	0,4	4,7	9	41	32%	dP0.6R3	0,6	3,0	12	35	DMSO	55%
56	4,0	8%	P0.4 R5	0,4	4,7	9	41	32%	dP0.6R5	0,6	5,1	12	60	DMSO	55%
57	4,0	8%	P0.4 R5	0,4	4,7	9	41	32%	dP1R3	1,0	3,0	22	66	DMSO	55%
58	4,0	8%	P0.4 R5	0,4	4,7	9	41	32%	dP1R5	1,0	5,4	22	119	DMSO	55%
59	4,0	8%	P0.4 R5	0,4	4,7	9	41	32%	dP2 R1	2,0	1,3	45	58	DMSO	55%
60	4,0	8%	P0.4 R5	0,4	4,7	9	41	32%	dP2R5	2,0	5,3	45	237	DMSO	55%
61	4,0	8%	P0.4 R8	0,4	7,7	9	67	32%	dP0.2R2	0,2	2,2	3	7	DMSO	55%
62	4,0	8%	P0.4 R8	0,4	7,7	9	67	32%	dP0.2R13	0,2	13,0	3	39	DMSO	55%
63	4,0	8%	P0.4 R8	0,4	7,7	9	67	32%	dP0.4R2	0,4	2,0	7	14	DMSO	55%
64	4,0	8%	P0.4 R8	0,4	7,7	9	67	32%	dP0.4R8	0,4	8,4	7	61	DMS0	55%
65	4,0	8%	P0.4 R8	0,4	7,7	9	67	32%	dP0.6R3	0,6	3,0	12	35	DMSO	55%
66	4,0	8%	P0.4 R8	0,4	7,7	9	67	32%	dP0.6R5	0,6	5,1	12	60	DMSO	55%
67	4,0	8%	P0.4 R8	0,4	7,7	9	67	32%	dP1R3	1,0	3,0	22	66	DMSO	55%
68	4,0	8%	P0.4 R8	0,4	7,7	9	67	32%	dP1R5	1,0	5,4	22	119	DMSO	55%
69	4,0	8%	P0.4 R8	0,4	7,7	9	67	32%	dP2 R1	2,0	1,3	45	58	DMSO	55%
70	4,0	8%	P0.4 R8	0,4	7,7	9	67	32%	dP2R5	2,0	5,3	45	237	DMSO	55%
71	4,0	8%	P0.6 R2	0,6	1,9	13	26	32%	dP0.2R2	0,2	2,2	3	7	DMSO	55%
72	4,0	8%	P0.6 R2	0,6	1,9	13	26	32%	dP0.2R13	0,2	13,0	3	39	DMSO	55%
73	4,0	8%	P0.6 R2	0,6	1,9	13	26	32%	dP0.4R2	0,4	2,0	7	14	DMSO	55%
74	4,0	8%	P0.6 R2	0,6	1,9	13	26	32%	dP0.4R8	0,4	8,4	7	61	DMSO	55%
75	4,0	8%	P0.6 R2	0,6	1,9	13	26	32%	dP0.6R3	0,6	3,0	12	35	DMSO	55%
76	4,0	8%	P0.6 R2	0,6	1,9	13	26	32%	dP0.6R5	0,6	5,1	12	60	DMSO	55%
77	4,0	8%	P0.6 R2	0,6	1,9	13	26	32%	dP1R3	1,0	3,0	22	66	DMSO	55%
78	4,0	8%	P0.6 R2	0,6	1,9	13	26	32%	dP1R5	1,0	5,4	22	119	DMSO	55%
79	4,0	8%	P0.6 R2	0,6	1,9	13	26	32%	dP2 R1	2,0	1,3	45	58	DMSO	55%
80	4,0	8%	P0.6 R2	0,6	1,9	13	26	32%	dP2R5	2,0	5,3	45	237	DMSO	55%
81	4,0	8%	P0.6 R4	0,6	4,2	13	55	32%	dP0.2R2	0,2	2,2	3	7	DMSO	55%
82	4,0	8%	P0.6 R4	0,6	4,2	13	55	32%	dP0.2R13	0,2	13,0	3	39	DMSO	55%
83	4,0	8%	P0.6 R4	0,6	4,2	13	55	32%	dP0.4R2	0,4	2,0	7	14	DMSO	55%
84	4,0	8%	P0.6 R4	0,6	4,2	13	55	32%	dP0.4R8	0,4	8,4	7	61	DMSO	55%
85	4,0	8%	P0.6 R4	0,6	4,2	13	55	32%	dP0.6R3	0,6	3,0	12	35	DMSO	55%
86	4,0	8%	P0.6 R4	0,6	4,2	13	55	32%	dP0.6R5	0,6	5,1	12	60	DMSO	55%
87	4,0	8%	P0.6 R4	0,6	4,2	13	55	32%	dP1R3	1,0	3,0	22	66	DMSO	55%
88	4,0	8%	P0.6 R4	0,6	4,2	13	55	32%	dP1R5	1,0	5,4	22	119	DMSO	55%
89	4,0	8%	P0.6 R4	0,6	4,2	13	55	32%	dP2 R1	2,0	1,3	45	58	DMSO	55%
90	4,0	8%	P0.6 R4	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	DMS0	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%

		Copolímero de tri-bloque (TB)						Copolímero de bi-bloque (DB)						Disolvente	
Exp n°	**Proporción DB/T B**	**% (p/p)**	**Código**	**PEG (kDa)**	**Proporción (LA/ EO)**	**DP-PEG**	**DP-PLA**	**% (p/p)**	**Código**	**PEG (kDa)**	**Proporción (LA/ EO)**	**DP-PEG**	**DP-PLA**	**Nombre**	**% (p/p)**
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%	dP2 R1	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%	dP2 R1	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%	dP2 R1	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%	dP2 R1	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%	dP2 R1	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%	dP1 R3	1,0	3,0	22	66	DMSO	55%

		Copolímero de tri-bloque (TB)						Copolímero de bi-bloque (DB)						Disolvente	
Exp n°	**Proporción DB/T B**	**% (p/p)**	**Código**	**PEG (kDa)**	**Proporción (LA/ EO)**	**DP-PEG**	**DP-PLA**	**% (p/p)**	**Código**	**PEG (kDa)**	**Proporción (LA/ EO)**	**DP-PEG**	**DP-PLA**	**Nombre**	**% (p/p)**
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%	dP2 R1	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%	P6R 0.9	6,0	0,9	136	125	32%	dP0.2R2	0,2	2,2	3	7	DMSO	55%
152	4,0	8%	P6R 0.9	6,0	0,9	136	125	32%	dP0.2R13	0,2	13,0	3	39	DMSO	55%
153	4,0	8%	P6R 0.9	6,0	0,9	136	125	32%	dP0.4R2	0,4	2,0	7	14	DMSO	55%
154	4,0	8%	P6R 0.9	6,0	0,9	136	125	32%	dP0.4R8	0,4	8,4	7	61	DMSO	55%
155	4,0	8%	P6R 0.9	6,0	0,9	136	125	32%	dP0.6R3	0,6	3,0	12	35	DMSO	55%
156	4,0	8%	P6R 0.9	6,0	0,9	136	125	32%	dP0.6R5	0,6	5,1	12	60	DMSO	55%
157	4,0	8%	P6R 0.9	6,0	0,9	136	125	32%	dP1R3	1,0	3,0	22	66	DMSO	55%
158	4,0	8%	P6R 0.9	6,0	0,9	136	125	32%	dP1R5	1,0	5,4	22	119	DMSO	55%
159	4,0	8%	P6R 0.9	6,0	0,9	136	125	32%	dP2 R1	2,0	1,3	45	58	DMSO	55%
160	4,0	8%	P6R 0.9	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%	dP2 R1	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%	P0.2 R6	0,2	5,9	4	24	32%	dP0.2R6	0,2	5,8	3	17	DMSO	55%
172	4,0	8%	P0.2 R6	0,2	5,9	4	24	32%	dP0.4R6	0,4	5,8	7	42	DMSO	55%
173	4,0	8%	P0.2 R6	0,2	5,9	4	24	32%	dP0.6R5	0,6	4,6	12	54	DMSO	55%
174	4,0	8%	P0.2 R6	0,2	5,9	4	24	32%	dP1R4	1,0	4,0	22	89	DMSO	55%
175	4,0	8%	P0.2 R6	0,2	5,9	4	24	32%	dP2 R3	2,0	2,8	45	125	DMS0	55%
176	4,0	8%	P0.2 R22	0,2	22,3	4	89	32%	dP0.2R6	0,2	5,8	3	17	DMSO	55%
177	4,0	8%	P0.2 R22	0,2	22,3	4	89	32%	dP0.4R6	0,4	5,8	7	42	DMSO	55%
178	4,0	8%	P0.2 R22	0,2	22,3	4	89	32%	dP0.6R5	0,6	4,6	12	54	DMSO	55%
179	4,0	8%	P0.2 R22	0,2	22,3	4	89	32%	dP1R4	1,0	4,0	22	89	DMSO	55%
180	4,0	8%	P0.2 R22	0,2	22,3	4	89	32%	dP2R3	2,0	2,8	45	125	DMSO	55%
181	4,0	8%	P0.4 R5	0,4	4,7	9	41	32%	dP0.2R6	0,2	5,8	3	17	DMSO	55%
182	4,0	8%	P0.4 R5	0,4	4,7	9	41	32%	dP0.4R6	0,4	5,8	7	42	DMSO	55%
183	4,0	8%	P0.4 R5	0,4	4,7	9	41	32%	dP0.6R5	0,6	4,6	12	54	DMSO	55%
184	4,0	8%	P0.4 R5	0,4	4,7	9	41	32%	dP1R4	1,0	4,0	22	89	DMSO	55%
185	4,0	8%	P0.4 R5	0,4	4,7	9	41	32%	dP2R3	2,0	2,8	45	125	DMSO	55%
186	4,0	8%	P0.4 R8	0,4	7,7	9	67	32%	dP0.2R6	0,2	5,8	3	17	DMSO	55%
187	4,0	8%	P0.4 R8	0,4	7,7	9	67	32%	dP0.4R6	0,4	5,8	7	42	DMSO	55%
188	4,0	8%	P0.4 R8	0,4	7,7	9	67	32%	dP0.6R5	0,6	4,6	12	54	DMSO	55%
189	4,0	8%	P0.4 R8	0,4	7,7	9	67	32%	dP1R4	1,0	4,0	22	89	DMSO	55%
190	4,0	8%	P0.4 R8	0,4	7,7	9	67	32%	dP2R3	2,0	2,8	45	125	DMSO	55%
191	4,0	8%	P0.6 R2	0,6	1,9	13	26	32%	dP0.2R6	0,2	5,8	3	17	DMSO	55%
192	4,0	8%	P0.6 R2	0,6	1,9	13	26	32%	dP0.4R6	0,4	5,8	7	42	DMSO	55%
193	4,0	8%	P0.6 R2	0,6	1,9	13	26	32%	dP0.6R5	0,6	4,6	12	54	DMSO	55%
194	4,0	8%	P0.6 R2	0,6	1,9	13	26	32%	dP1R4	1,0	4,0	22	89	DMSO	55%
195	4,0	8%	P0.6 R2	0,6	1,9	13	26	32%	dP2R3	2,0	2,8	45	125	DMSO	55%
196	4,0	8%	P0.6 R4	0,6	4,2	13	55	32%	dP0.2R6	0,2	5,8	3	17	DMSO	55%

		Copolímero de tri-bloque (TB)						Copolímero de bi-bloque (DB)						Disolvente	
Exp n°	**Proporción DB/T B**	**% (p/p)**	**Código**	**PEG (kDa)**	**Proporción (LA/ EO)**	**DP-PEG**	**DP-PLA**	**% (p/p)**	**Código**	**PEG (kDa)**	**Proporción (LA/ EO)**	**DP-PEG**	**DP-PLA**	**Nombre**	**% (p/p)**
197	4,0	8%	P0.6 R4	0,6	4,2	13	55	32%	dP0.4R6	0,4	5,8	7	42	DMSO	55%
198	4,0	8%	P0.6 R4	0,6	4,2	13	55	32%	dP0.6R5	0,6	4,6	12	54	DMSO	55%
199	4,0	8%	P0.6 R4	0,6	4,2	13	55	32%	dP1R4	1,0	4,0	22	89	DMSO	55%
200	4,0	8%	P0.6 R4	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%	P1R 2	1,0	2,1	22	47	32%	dP1 R4	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%	P6R 0.9	6,0	0,9	136	125	32%	dP0.2R6	0,2	5,8	3	17	DMSO	55%
232	4,0	8%	P6R 0.9	6,0	0,9	136	125	32%	dP0.4R6	0,4	5,8	7	42	DMSO	55%
233	4,0	8%	P6R 0.9	6,0	0,9	136	125	32%	dP0.6R5	0,6	4,6	12	54	DMS0	55%
234	4,0	8%	P6R 0.9	6,0	0,9	136	125	32%	dP1R4	1,0	4,0	22	89	DMSO	55%
235	4,0	8%	P6R 0.9	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%	P0.2 R14	0,2	14,5	4	58	32%	dP0.2R2	0,2	2,2	3	7	DMSO	55%
242	4,0	8%	P0.2 R14	0,2	14,5	4	58	32%	dP0.2R13	0,2	13,0	3	39	DMSO	55%
243	4,0	8%	P0.2 R14	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%	P0.2 R14	0,2	14,5	4	58	32%	dP0.6R3	0,6	3,0	12	35	DMSO	55%
246	4,0	8%	P0.2 R14	0,2	14,5	4	58	32%	dP0.6R5	0,6	5,1	12	60	DMSO	55%
247	4,0	8%	P0.2	0,2	14,5	4	58	32%	dP1R3	1,0	3,0	22	66	DMSO	55%

		Copolímero de tri-bloque (TB)						Copolímero de bi-bloque (DB)						Disolvente	
Exp n°	**Proporción DB/TB**	**% (p/p)**	**Código**	**PEG (kDa)**	**Proporción (LA/ EO)**	**DP-PEG**	**DP-PLA**	**% (p/p)**	**Código**	**PEG (kDa)**	**Proporción (LA/ EO)**	**DP-PEG**	**DP-PLA**	**Nombre**	**% (p/p)**
			R14												
248	4,0	8%	P0.2 R14	0,2	14,5	4	58	32%	dP1R5	1,0	5,4	22	119	DMSO	55%
249	4,0	8%	P0.2 R14	0,2	14,5	4	58	32%	dP2 R1	2,0	1,3	45	58	DMSO	55%
250	4,0	8%	P0.2 R14	0,2	14,5	4	58	32%	dP2R5	2,0	5,3	45	237	DMSO	55%
251	4,0	8%	P0.6 R3	0,6	3,0	13	40	32%	dP0.2R2	0,2	2,2	3	7	DMSO	55%
252	4,0	8%	P0.6 R3	0,6	3,0	13	40	32%	dP0.2R13	0,2	13,0	3	39	DMSO	55%
253	4,0	8%	P0.6 R3	0,6	3,0	13	40	32%	dP0.4R2	0,4	2,0	7	14	DMSO	55%
254	4,0	8%	P0.6 R3	0,6	3,0	13	40	32%	dP0.4R8	0,4	8,4	7	61	DMSO	55%
255	4,0	8%	P0.6 R3	0,6	3,0	13	40	32%	dP0.6R3	0,6	3,0	12	35	DMSO	55%
256	4,0	8%	P0.6 R3	0,6	3,0	13	40	32%	dP0.6R5	0,6	5,1	12	60	DMSO	55%
257	4,0	8%	P0.6 R3	0,6	3,0	13	40	32%	dP1R3	1,0	3,0	22	66	DMSO	55%
258	4,0	8%	P0.6 R3	0,6	3,0	13	40	32%	dP1R5	1,0	5,4	22	119	DMSO	55%
259	4,0	8%	P0.6 R3	0,6	3,0	13	40	32%	dP2 R1	2,0	1,3	45	58	DMSO	55%
260	4,0	8%	P0.6 R3	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	DMS0	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%	dP2 R1	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%	dP2 R1	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%	dP2 R1	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%

		Copolímero de tri-bloque (TB)						Copolímero de bi-bloque (DB)						Disolvente	
Exp n°	**Proporción DB/T B**	**% (p/p)**	**Código**	**PEG (kDa)**	**Proporción (LA/ EO)**	**DP-PEG**	**DP-PLA**	**% (p/p)**	**Código**	**PEG (kDa)**	**Proporción (LA/ EO)**	**DP-PEG**	**DP-PLA**	**Nombre**	**% (p/p)**
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%	dP2 R1	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%	P2R 3	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%	P0.4 R8	0,4	7,7	9	67	0%	dP0.4R8	0,4	8,4	7	61	DMSO	55%
320	0,05	38%	P0.4 R8	0,4	7,7	9	67	2%	dP0.4R8	0,4	8,4	7	61	DMSO	55%
321	0,11	36%	P0.4 R8	0,4	7,7	9	67	4%	dP0.4R8	0,4	8,4	7	61	DMSO	55%
322	0,25	32%	P0.4 R8	0,4	7,7	9	67	8%	dP0.4R8	0,4	8,4	7	61	DMSO	55%
323	1,00	20%	P0.4 R8	0,4	7,7	9	67	20%	dP0.4R8	0,4	8,4	7	61	DMSO	55%
324	4,0	8%	P0.4 R8	0,4	7,7	9	67	32%	dP0.4R8	0,4	8,4	7	61	DMSO	55%
325	9,0	4%	P0.4 R8	0,4	7,7	9	67	36%	dP0.4R8	0,4	8,4	7	61	DMSO	55%
326	19,0	2%	P0.4 R8	0,4	7,7	9	67	38%	dP0.4R8	0,4	8,4	7	61	DMSO	55%
327	∞	0%	P0.4 R8	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%	dP0.2R1	0,2	13,0	3	39	DMSO	55%

		Copolímero de tri-bloque (TB)						Copolímero de bi-bloque (DB)						Disolvente	
Exp n°	**Proporción DB/T B**	**% (p/p)**	**Código**	**PEG (kDa)**	**Proporción (LA/ EO)**	**DP-PEG**	**DP-PLA**	**% (p/p)**	**Código**	**PEG (kDa)**	**Proporción (LA/ EO)**	**DP-PEG**	**DP-PLA**	**Nombre**	**% (p/p)**
									3						
345	∞	0%	P2R5	2,0	4,8	45	216	40%	dP0.2R13	0,2	13,0	3	39	DMSO	55%

Ejemplo 5 - Preparación de las formulaciones de buprenorfina

Las formulaciones que se describen en el presente documento estaban basadas en solución orgánica de polímeros preparadas al igual que en el Ejemplo 1, que contenían, como fármaco, buprenorfina. Por lo general, 0,4 gramos de polímeros, correspondientes a una mezcla de un copolímero de dibloque y un copolímero de tribloque en una proporción de masa definida, se disolvieron en 0,5 gramos de dimetil sulfóxido a temperatura ambiente durante la noche con agitación magnética constante. Al día siguiente, se añadieron 100 mg de buprenorfina a la solución de polímero y se agitó hasta su disolución completa. Las formulaciones se cargaron en una jeringa antes de su uso.

Para experimentos *in vivo* se seleccionaron tres formulaciones diferentes. La composición de estas formulaciones se muestra en la Tabla 3 que sigue a continuación. . Las formulaciones se inyectaron por vía subcutánea en el espacio interescapular de ratas macho (200-250 g) a una dosis final de 100 mg/kg de buprenorfina. Las muestras de sangre se extraían periódicamente y se analizaban para concentraciones de buprenorfina mediante LC/MS/MS.

Las formulaciones se muestran en la Tabla 3 que sigue a continuación.

Tabla 3

		Copolímero de tri-bloque (TB)						Copolímero de bi-bloque (DB)						Disolvente	
Exp n°	**Proporción DB/ TB**	**% (p/p)**	**Código**	**PEG (kDa)**	**Proporción (LA/ EO)**	**DP-PEG**	**DP-PLA**	**% (p/p)**	**Código**	**PEG (kDa)**	**Proporción (LA/ EO)**	**DP-PEG**	**DP- PLA**	**Nombre**	**% (p/p)**
1	4,0	10,0%	P0.4R8	0,4	7,7	9	70	40,0 %	dP0.4R1 0	0,35	9,8	8	78	DMSO	40,0 %
2	4,0	10,0%	P2 R2	2	2,2	45	101	40,0 %	dP0.4R1 0	0,35	9,8	8	78	DMSO	40,0 %
3	4,0	10,0%	P2 R3	2	3,3	45	150	40,0 %	dP0.4R1 0	0,35	9,8	8	78	DMSO	40,0 %
4	4,0	10,0%	P2 R4	2	4,3	45	195	40,0 %	dP0.4R1 0	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%	P2 R2	2	2,2	45	101	40,0 %	dP1R4	1	4,2	23	95	DMSO	40,0 %
7	4,0	10,0%	P2 R3	2	3,3	45	150	40,0 %	dP1R4	1	4,2	23	95	DMSO	40,0 %
8	4,0	10,0%	P2 R4	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%	P2 R2	2	2,2	45	101	40,0 %	dP1R5	1	5,4	23	123	DMSO	40,0 %
11	4,0	10,0%	P2 R3	2	3,3	45	150	40,0 %	dP1R5	1	5,4	23	123	DMSO	40,0 %
12	4,0	10,0%	P2 R4	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%	P2 R2	2	2,2	45	101	40,0 %	dP2R3	2	2,7	45	120	DMSO	40,0 %
15	4,0	10,0%	P2 R3	2	3,3	45	150	40,0 %	dP2R3	2	2,7	45	120	DMSO	40,0 %
16	4,0	10,0%	P2 R4	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%	P2 R2	2	2,2	45	101	40,0 %	dP2R4	2	4,1	45	186	DMSO	40,0 %
19	4,0	10,0%	P2 R3	2	3,3	45	150	40,0 %	dP2R4	2	4,1	45	186	DMSO	40,0 %
20	4,0	10,0%	P2 R4	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%	P2 R2	2	2,2	45	101	40,0 %	dP2R5	2	5,3	45	241	DMSO	40,0 %
23	4,0	10,0%	P2 R3	2	3,3	45	150	40,0 %	dP2R5	2	5,3	45	241	DMSO	40,0 %
24	4,0	10,0%	P2 R4	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 %	dP0.4R1 0	0,35	9,8	8	78	DMSO	45,0 %
27	4,0	9,0%	P2 R2	2	2,2	45	101	36,0 %	dP0.4R1 0	0,35	9,8	8	78	DMSO	45,0 %
28	4,0	9,0%	P2 R3	2	3,3	45	150	36,0 %	dP0.4R1 0	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%	P2 R2	2	2,2	45	101	36,0 %	dP1R4	1	4,2	23	95	DMSO	45,0 %
31	4,0	9,0%	P2 R2	2	2,2	45	101	36,0 %	dP2 R3	2	2,7	45	120	DMSO	45,0 %
32	4,0	8,0%	P0.4R8	0,4	7,7	9	70	32,0 %	dP0.4R1 0	0,35	9,8	8	78	DMSO	50,0 %
33	4,0	8,0%	P2 R2	2	2,2	45	101	32,0 %	dP0.4R1 0	0,35	9,8	8	78	DMSO	50,0 %
34	4,0	8,0%	P2 R3	2	3,3	45	150	32,0 %	dP0.4R1 0	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%	P2 R2	2	2,2	45	101	32,0 %	dP1R4	1	4,2	23	95	DMSO	50,0 %
37	4,0	8,0%	P2 R2	2	2,2	45	101	32,0 %	dP2 R3	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%	P2 R2	2	2,2	45	101	40,0 %	dP1R3	1	2,7	23	61	DMSO	40,0 %

		Copolímero de tri-bloque (TB)						Copolímero de bi-bloque (DB)						Disolvente	
Exp n°	**Proporción DB/ TB**	**% (p/p)**	**Código**	**PEG (kDa)**	**Proporción (LA/ EO)**	**DP-PEG**	**DP-PLA**	**% (p/p)**	**Código**	**PEG (kDa)**	**Proporción (LA/ EO)**	**DP-PEG**	**DP- PLA**	**Nombre**	**% (p/p)**
40	4,0	10,0%	P2 R3	2	3,3	45	150	40,0 %	dP1R3	1	2,7	23	61	DMSO	40,0 %
41	4,0	10,0%	P2 R4	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%	P2 R2	2	2,2	45	101	36,0 %	dP1R3	1	2,7	23	61	DMSO	45,0 %
44	4,0	9,0%	P2 R3	2	3,3	45	150	36,0 %	dP1R3	1	2,7	23	61	DMSO	45,0 %
45	4,0	9,0%	P2 R4	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%	P2 R2	2	2,2	45	101	32,0 %	dP1R3	1	2,7	23	61	DMSO	50,0 %
48	4,0	8,0%	P2 R3	2	3,3	45	150	32,0 %	dP1R3	1	2,7	23	61	DMSO	50,0 %
49	4,0	8,0%	P2 R4	2	4,3	45	195	32,0 %	dP1R3	1	2,7	23	61	DMSO	50,0 %
51	4,0	10,0%	P2 R2	2	2,2	45	101	40,0 %	dP0.4R8	0,35	7,9	8	63	DMSO	40,0 %
52	4,0	10,0%	P2 R2	2	2,2	45	101	40,0 %	dP0.4R5	0,35	4,9	8	39	DMSO	40,0 %
53	4,0	10,0%	P2 R2	2	2,2	45	101	40,0 %	dP1R2	1	2,1	23	48	DMSO	40,0 %
54	4,0	10,0%	P2 R2	2	2,2	45	101	40,0 %	dP2R0. 8	2	0,8	45	34	DMSO	40,0 %
55	4,0	10,0%	P2 R2	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 %	dP0.4R1 0	0,35	9,8	8	78	DE GMEE	40,0 %
62	4,0	10,0%	P2 R4	2	4,3	45	195	40,0 %	dP0.4R1 0	0,35	9,8	8	78	DE GMEE	40,0 %
63	4,0	10,0%	P0.4R8	0,4	7,7	9	70	40,0 %	dP1R3	1	2,7	23	61	DE GMEE	40,0 %
64	4,0	10,0%	P2 R4	2	4,3	45	195	40,0 %	dP1R3	1	2,7	23	61	DE GM EE	40,0 %
65	4,0	10,0%	P0.4R8	0,4	7,7	9	70	40,0 %	dP2R4	2	4,1	45	186	DE GM EE	40,0 %
66	4,0	10,0%	P2 R4	2	4,3	45	195	40,0 %	dP2R4	2	4,1	45	186	DE GM EE	40,0 %
67	4,0	10,0%	P0.4R8	0,4	7,7	9	70	40,0 %	dP0.4R1 0	0,35	9,8	8	78	Diglima	40,0 %
68	4,0	10,0%	P2 R4	2	4,3	45	195	40,0 %	dP0.4R1 0	0,35	9,8	8	78	Diglima	40,0 %
69	4,0	10,0%	P0.4R8	0,4	7,7	9	70	40,0 %	dP1R3	1	2,7	23	61	Diglima	40,0 %
70	4,0	10,0%	P2 R4	2	4,3	45	195	40,0 %	dP1R3	1	2,7	23	61	Diglima	40,0 %
71	4,0	10,0%	P0.4R8	0,4	7,7	9	70	40,0 %	dP2R4	2	4,1	45	186	Diglima	40,0 %
72	4,0	10,0%	P2 R4	2	4,3	45	195	40,0 %	dP2R4	2	4,1	45	186	Diglima	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%	P1 R2	1	2,1	23	48	32,0 %	dP1R2	1	2,1	23	48	DMSO	50,0 %
79	4,0	8,0%	P1 R3	1	2,8	23	64	32,0 %	dP1R2	1	2,1	23	48	DMSO	50,0 %

		Copolímero de tri-bloque (TB)						Copolímero de bi-bloque (DB)						Disolvente	
Exp n°	**Proporción DB/ TB**	**% (p/p)**	**Código**	**PEG (kDa)**	**Proporción (LA/ EO)**	**DP-PEG**	**DP-PLA**	**% (p/p)**	**Código**	**PEG (kDa)**	**Proporción (LA/ EO)**	**DP-PEG**	**DP- PLA**	**Nombre**	**% (p/p)**
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%	P1 R2	1	2,1	23	48	32,0 %	dP1R3	1	2,7	23	61	DMSO	50,0 %
82	4,0	8,0%	P1 R3	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%	P1 R2	1	2,1	23	48	32,0 %	dP0.4R5	0,35	4,9	8	39	DMSO	50,0 %
85	4,0	8,0%	P1 R3	1	2,8	23	64	32,0 %	dP0.4R5	0,35	4,9	8	39	DMSO	50,0 %
86	4,0	10,0%	P2 R4	2	4,3	45	195	40,0 %	dP2R4	2	4,1	45	186	DE GMEE	40,0 %
87	4,0	8,0%	P0.4R5	0,4	4,7	9	43	32,0 %	dP1R2	1	2,1	23	48	DE GMEE	50,0 %
88	4,0	8,0%	P1 R2	1	2,1	23	48	32,0 %	dP1R2	1	2,1	23	48	DE GMEE	50,0 %
89	4,0	8,0%	P1 R3	1	2,8	23	64	32,0 %	dP1R2	1	2,1	23	48	DE GMEE	50,0 %
90	4,0	10,0%	P2 R4	2	4,3	45	195	40,0 %	dP2R4	2	4,1	45	186	Diglima	40,0 %
91	4,0	8,0%	P0.4R5	0,4	4,7	9	43	32,0 %	dP1R2	1	2,1	23	48	Diglima	50,0 %
92	4,0	8,0%	P1 R2	1	2,1	23	48	32,0 %	dP1R2	1	2,1	23	48	Diglima	50,0 %
93	4,0	8,0%	P1 R3	1	2,8	23	64	32,0 %	dP1R2	1	2,1	23	48	Diglima	50,0 %
95	4,0	10,0%	P2 R4	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%	P1 R2	1	2,1	23	48	32,0 %	dP1R2	1	2,1	23	48	DMSO	50,0 %
98	4,0	8,0%	P1 R3	1	2,8	23	64	32,0 %	dP1R2	1	2,1	23	48	DMSO	50,0 %

Los resultados de estas formulaciones se ilustran en las Figuras 30 y 31.

Ejemplo 6 - Preparación de las formulaciones de risperidona

Las formulaciones que se describen en el presente documento estaban basadas en solución orgánica de polímeros preparadas al igual que en el Ejemplo 1, que contenían, como fármaco, risperidona. Por lo general, 0,4 gramos de polímeros, correspondientes a una mezcla de un copolímero de dibloque y un copolímero de tribloque en una proporción de masa definida, se disolvieron en 0,5 gramos de dimetil sulfóxido a temperatura ambiente durante la noche con agitación magnética constante. Al día siguiente, se añadieron 100 mg de risperidona a la solución de polímero y se agitó. Las formulaciones se cargaron en una jeringa antes de su uso.

Para experimentos *in vivo* se seleccionaron tres formulaciones diferentes. La composición de estas formulaciones se muestra en la Tabla 4 que sigue a continuación. Las formulaciones se inyectaron por vía subcutánea en el espacio interescapular de ratas macho (300 g) a una dosis final de 21 mg/kg de risperidona. Las muestras de sangre se extraían periódicamente y se analizaban para risperidona y las concentraciones de 9-OH risperidona mediante LC/MS/MS.

Las formulaciones se muestran en la Tabla 4 que sigue a continuación.

Tabla 4

		Risp	Copolímero de tri-bloque (TB)						Copolímero de bi-bloque (DB)						Disolvente	
Exp n°	**Proporción DB/TB**	**% (p/p)**	**% (p/p)**	**Código**	**PEG (kDa)**	**Proporción (LA/ EO)**	**DP-PEG**	**DP-PLA**	**% (p/p)**	**Código**	**PEG (kDa)**	**Proporción (LA/ EO)**	**DP-PEG**	**DP-PLA**	**Nombre**	**% (p/p)**
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 %	dP0.4R 5	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 %	dP0.4R 5	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 %	dP0.4R 5	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 %	dP0.4R 5	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 %	dP0.4R 5	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 %	dP0.4R 5	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 %	dP0.4R 5	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 %	dP0.4R 5	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 %	dP0.4R 5	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 %	dP0.4R 5	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 %	dP0.4R 5	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 %	dP0.4R 5	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 %	dP0.4R 5	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 %	dP0.4R 5	0,35	5,02	8	39,9	DMSO	60,0%

Los resultados de estas formulaciones se ilustran en las Figuras 32 y 33.

Ejemplo 7 - Preparación de las formulaciones de ivermectina

Las formulaciones que se describen en el presente documento estaban basadas en solución orgánica de polímeros preparadas al igual que en el Ejemplo 1, que contenían, como fármaco, ivermectina. Por lo general, 0,4 gramos de polímeros, correspondientes a una mezcla de un copolímero de dibloque y un copolímero de tribloque en una proporción de masa definida, se disolvieron en 0,55 gramos de dimetil sulfóxido a temperatura ambiente durante la noche con agitación magnética constante. Al día siguiente, se añadieron 50 mg de ivermectina a la solución de polímero y se agitó hasta su disolución completa. Para experimentos *in vivo* se seleccionaron tres formulaciones diferentes. La composición de estas formulaciones se muestra en la Tabla 5 que sigue a continuación. Las formulaciones se inyectaron por vía subcutánea en el espacio interescapular de perros macho (de 10 a 17 kg) a una dosis final de 0,6 mg/kg de ivermectina. Las muestras de sangre se extraían periódicamente y se analizaban para concentraciones de ivermectina mediante LC/MS/MS.

Las formulaciones se muestran en la Tabla 5.

Tabla 5

		IVM	Copolímero de tri-bloque (TB)						Copolímero de bi-bloque (DB)						Disolvente	
Exp n°	**Proporción DB/TB**	**% (p/p)**	**% (p/p)**	**Código**	**PEG (kDa)**	**Proporción (LA/EO)**	**DP-PEG**	**DP-PLA**	**% (p/p)**	**Código**	**PEG (kDa)**	**Proporción (LA/EO)**	**DP-PEG**	**DP-PLA**	**Nombre**	**% (p/p)**
9	**1,7**	5,0%	15,0%	P3R3	3	3,2	68	218	25,0%	dP0.4R5	0,3 5	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%

Los resultados se ilustran en la Figura 34.

Ejemplo 8 - Inyectabilidad de diferentes composiciones

Se sometieron a ensayo diversas formulaciones para inyectabilidad usando formulaciones con diferentes proporciones de tribloque (TB) y dibloque (DB). Se prepararon diferentes soluciones en DMSO basándose en una mezcla del copolímero de tribloque P6R1(TB) y el copolímero de dibloque dP2R4(DB).

Un 50 % de % en peso/% en peso de masa de polímero/formulación se usó en estos experimentos de viscosidad. El % en peso / % en peso de tribloque con respecto a dibloque que se usó en este experimento fue el siguiente: 50 % en peso:0 % en peso, 45 % en peso:5 % en peso, 20 % en peso:5 % en peso, 35 % en peso:15 % en peso, 15 % en peso:10 % en peso, 25 % en peso:25 % en peso, 10 % en peso:15 % en peso, 15 % en peso:35 % en peso, 5 % en peso:20 % en peso, 5 % en peso:45 % en peso y 0 % en peso:50 % en peso.

Los resultados de inyectabilidad se muestran en la Figura 3.

Ejemplo 9 - Ensayo de Liberación *In vitro*

Se añadieron de 100 a 500 mg de formulación a 20 a 50 ml de tampón fisiológico. El tampón fisiológico que se usó fue KRT que contenía 50 ml de Krebs / Ringer / tampón Tris (KRT) a pH 7,4, que es Cloruro Sódico 143 mM, Cloruro Potásico 5,1 mM, Cloruro Cálcico 2,7 mM, Sulfato de Magnesio 1,34 mM, Tris-Cl 25 mM a pH 7,4 y azida sódica al 0,1 %. Después de la inyección, el disolvente se difundió de la formulación y el polímero restante formó un implante biodegradable sólido dentro del entorno acuoso.

Para mantener las condiciones de sedimentación, para liberar el fármaco, el medio de liberación se mantuvo con agitación constante a 180 rpm (aparato Unimax 1010, Heidolph) a 37 ºC. A intervalos de tiempo determinados previamente, los medios se recogieron y se analizaron por HPLC. La cantidad del péptido M53 del análogo GLP-1, liberada de la formulación se calculó a partir de una curva de calibración. La concentración de M53 variaba entre 0 y 5 mg/ml o variaba entre 0 y 200 µg/ml.

Los resultados se muestran en la Figura 4 en la Figura 5. La Figura 5 ilustra la tasa de liberación de las formulaciones 177, 224, 225, 246 y 250 como se muestra en la Tabla 1, mientras que la Figura 4 nuestra liberación acumulativa del fármaco a partir de las formulaciones indicadas.

Cuando el análogo de GPL-1 se incorporó en la solución de polímero, éste se encapsuló dentro de la matriz de polímero a medida que se solidificaba. A continuación el fármaco se liberó mediante difusión dentro de la matriz o mediante biodegradación de de la matriz.

Ejemplo 10 - Estudio farmacocinético

En un estudio farmacocinético en ratas se sometieron a ensayo varias formulaciones. Las composiciones que contenían 1 mg de fármaco por animal de las formulaciones de 177, 224, 225, 246 y 250, como se presentan en la Tabla 1 se administraron a ratas por vía subcutánea. Las muestras de sangre se recogieron en tubos de EDTA a diferentes puntos temporales, se centrifugaron y el plasma de cada punto temporal se retuvo. Las muestras de plasma se analizaron por LC/MS/MS y se cuantificaron para contenido del fármaco. Los resultados se presentan como ng/ml de plasma medidos en el tiempo.

Los resultados de un estudio farmacocinético se muestran en la Figura 6. . Como se muestra en esta Figura, tres de las cinco formulaciones mantienen una concentración de plasma superior a 0,1 ng/ml durante más de 28 días a la vez que proporcionan una liberación en estallido del fármaco inicial moderada inferior a 30 ng/ml.

Ejemplo 11 - Niveles de Glucosa en Sangre

Los niveles de glucosa en sangre con pacientes que padecen diabetes de tipo 2 se registran antes del tratamiento. Para este estudio se usa un grupo de control sin tratamiento. En este estudio se usan pacientes de cualquier género con la condición de que tengan diabetes de tipo 2 y que tengan edades comprendidas entre 35 y 60.

Un análogo de GPL-1 se formula de acuerdo con los Ejemplos 1 y 2 y tiene las características químicas del número 230 en la Tabla 1. A continuación, el líquido inyectable que se obtiene se inyectan varios pacientes a una dosificación de 8 mg/ml. Al grupo de control se le administra PBS.

La cantidad de niveles de azúcar en sangre y fructosamina se mide a continuación durante un periodo de 30 días, dos veces a la semana, antes de las comidas y 2 horas después de las comidas. Las cantidades de glucosa en sangre después del tratamiento se miden y se hace un promedio de los resultados. Los valores se muestran en la Tabla 6:

Tabla 6

Número de semana	Número del paciente	Nivel de Glucosa en Sangre Antes de las Comidas en mmol/l	Nivel de Glucosa en Sangre Después de las Comidas en mmol/l	Fructosamina µmol
Antes del Tratamiento	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

Los resultados normales para los niveles de glucosa antes de las comidas varían de 80 a 120 mmol/l. Los resultados normales para los niveles de glucosa después de las comidas deberían ser de 160 mmol/l o inferiores. Los niveles normales de fructosamina son inferiores a 265. Entre 265 y 280 indica un control de la glucosa en sangre excelente; 280 y 500 indica un control de la glucosa en sangre bueno; entre 320 y 340 indica un control de la glucosa en sangre justo; y superior a 350 indica un control de la glucosa en sangre pobre.

Al paciente 4 se le administró el placebo.

Estos resultados muestran que cuando se administran, las composiciones de liberación de fármaco biodegradable de la presente invención son eficaces para tratar la diabetes de tipo 2.

En tanto que la invención se ha descrito en términos de diversas realizaciones preferidas, el experto en la técnica apreciará que diversas modificaciones, sustituciones, omisiones y cambios se pueden realizar sin desviarse del alcance de las mismas. Por consiguiente, se propone que el alcance de la presente invención se limite por el alcance de las reivindicaciones.

REIVINDICACIONES

1. Una composición biodegradable de liberación de fármaco caracterizada porque comprende:
(a) un copolímero de tribloque biodegradable que tiene la fórmula:

$$A_v\text{-}B_w\text{-}A_x$$

en la que A es un poliéster y B es polietilenglicol y v, w y x son el número de unidades de repetición que varían de 4 a 1090 o de 6 a 1090 y v = x o v ≠ x;
(b) un copolímero de dibloque biodegradable que tiene la fórmula:

$$C_y\text{-}A_z$$

en la que A es un poliéster y C es un polietilenglicol con el extremo protegido y z e y son el número de unidades de repetición que varían de 3 a 237 o de 7 a 371, en el que la proporción de copolímero de tribloque biodegradable de (a) y el copolímero de dibloque CA biodegradable de (b) es de 1:3 a 1:8 o de 1:1 a 1:19 o de 3:2 a 1:19 en dicha composición de fármaco biodegradable; y
(c) al menos un principio farmacéuticamente activo.

2. La composición biodegradable de liberación de fármaco de conformidad con la reivindicación 1, caracterizada porque la composición es un líquido inyectable a temperatura ambiente y forma un implante cuando se inyecta en el cuerpo o son pequeñas partículas sólidas o implantes con forma de varilla o formulaciones espaciales.

3. La composición de liberación de fármaco biodegradable de conformidad con la reivindicación 1 o la reivindicación 2, caracterizada porque el poliéster se selecciona del grupo de un ácido poliláctico, ácido poliglicólico, policaprolactona, adipato de polietileno, ácido poli(láctico-co-glicólido) y polihidroxialcanoato.

4. La composición de liberación de fármaco biodegradable de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, caracterizada porque la proporción del copolímero de tri-bloque biodegradable de (a) y el copolímero de di-bloque CA biodegradable de (b) se selecciona del grupo de 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, y 1:19 o 3:2.

5. La composición de liberación de fármaco biodegradable de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, caracterizada porque el tamaño de la cadena de polietilenglicol varía de 200 Da a 12 kDa o de 194 Da a 12 kDa y el tamaño de la cadena de polietilenglicol con extremos protegidos varía de 100 Da a 2 kDa o de 164 a 2 kDa.

6. La composición de liberación de fármaco biodegradable de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, caracterizada porque comprende además un vehículo farmacéuticamente aceptable.

7. La composición farmacéutica de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, caracterizada porque el al menos un principio farmacéuticamente activo está presente en una cantidad de 1% a 20% (% en p/% en p) de la composición total.

8. La composición biodegradable de liberación de fármaco de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, caracterizada porque los polímeros están presentes en una cantidad de 20% a 50% (% en p/% en p) de la composición total; y/o en la que el copolímero de tri-bloque está presente en una cantidad de 3,0% a 45% (% en p/% en p) de la composición total; y/o en la que el copolímero de di-bloque está presente en una cantidad de 8,0% a 50% (% en p/% en p) de la composición total.

9. La composición de liberación de fármaco biodegradable de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, caracterizada porque la proporción molar de unidad de repetición de poliéster con respecto a óxido de etileno en la composición es de entre 0,5 a 3,5 o de 0,5 a 22,3 en el tri-bloque y de 2 a 6 o de 0,8 a 13 en el di-bloque.

10. Una composición biodegradable de liberación de fármaco de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizada porque A es PLA, C es mPEG; y donde la proporción del copolímero de tri-bloque biodegradable de (a) y el copolímero de di-bloque biodegradable de (b) es 1: 6 en la composición de fármaco biodegradable.

11. Una composición biodegradable de liberación de fármaco de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, caracterizada porque A es PLA, C es mPEG; el copolímero de tri-bloque biodegradable está presente en una cantidad de 3,0% a 45% (% en p/% en p) de la composición total; v, w y x son el número de unidades de repetición que varían de 6 a 1090 y v = x o v ≠ x; el copolímero de di-bloque biodegradable está presente en una cantidad de 8,0% a 50% (% en p/% en p) de la composición total; la proporción del copolímero de tri-bloque biodegradable de (a) y el copolímero de di-bloque biodegradable de (b) es 1: 4 en la composición de fármaco biodegradable; y el al menos un principio farmacéuticamente activo presente en una cantidad de 1% a 20% (% en p/% en p) de la composición total.

12. La composición biodegradable de liberación de fármaco de conformidad con la reivindicación 10 o la reivindicación

11, caracterizada porque la composición es un líquido inyectable a temperatura ambiente y forma un implante cuando se inyecta en el cuerpo o son pequeñas partículas sólidas o implantes con forma de varilla o formulaciones espaciales.

13.Un método para preparar la composición biodegradable de liberación de fármaco de conformidad con la reiv indicación 1 o la reivindicación 2, el método caracterizado porque comprende:
(i) disolver en un disolvente orgánico (a) un copolímero de tipo bloque de ABA biodegradable que tiene la fórmula:

$$A_v\text{-}B_w\text{-}A_x$$

en la que A es un poliéster y B es polietilenglicol y v, w y x son el número de unidades de repetición que varían de 4 a 1090 o de 6 a 1090; y
(b) un copolímero de dibloque biodegradable que tiene la fórmula:

$$C_y\text{-}A_z$$

en la que A es un poliéster y C es un polietilenglicol con el extremo protegido y z e y son el número de unidades de repetición que varían de 3 a 237 o de 7 a 371 en una proporción de 1:3 a 1:8 o de 1:1 a 1:19 o de 3,2 a 1:19 de(a):(b) para formar una mezcla de polímero; y

(ii) añadir al menos un principio farmacéuticamente activo a dicha mezcla de polímeR0.

14. Un método de conformidad con la reivindicación 13, caracterizado porque la proporción (a):(b) es 1:6 y donde el método comprende además (iii) evaporar el solvente.

15. El método de conformidad con la reivindicación 13 o la reivindicación 14, caracterizado porque el disolvente orgánico se selecciona entre el grupo de: alcohol bencílico, benzoato de bencilo, éter dimetílico de dietilenglicol (Diglima), éter monoetílico de dietilenglicol (DEGMEE), isosórbido de dimetilo (DMI), dimetilo sulfóxido (DMSO), acetato de etilo, benzoato de etilo, lactato de etilo, acetato de éter monoetílico de etilenglicol, glicerol formal, metil etil cetona, metil isobutil cetona, N-etil-2-pirrolidona, N-metil-2-pirrolidona (NMP), pirrolidona-2, tetraglicol, triacetina, tributirina, tripropionina, o éter dimetílico de trietilenglicol (triglima) y mezclas de los mismos.

16. El método de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 13 a 15, caracterizado porque el disolvente orgánico está presente en una cantidad de un 40 % a un 74 % (% en p/% en p) de la composición total.

17. Uso de la composición biodegradable de liberación de fármaco de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, para la preparación de un medicamento para tratar enfermedades en animales o plantas.

18. Una composición biodegradable de liberación de fármaco de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12 para uso en medicina.

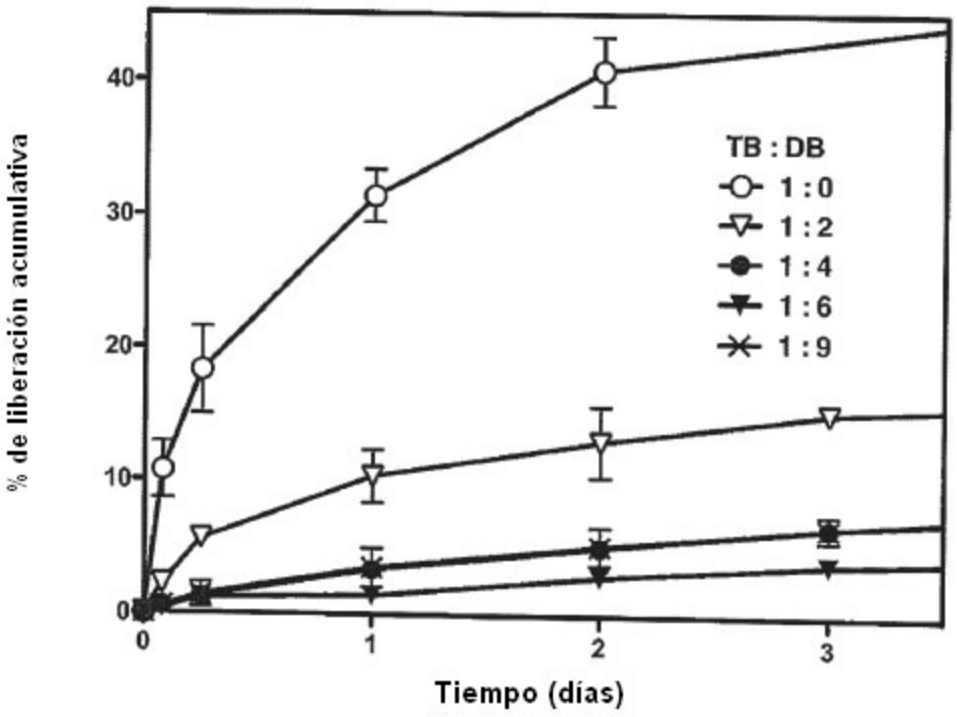
% de liberación acumulativa
40
30
20
10
0
0
1
2
3
Tiempo (días)
TB : DB
1 : 0
1 : 2
1 : 4
1 : 6
1 : 9

FIGURA 1

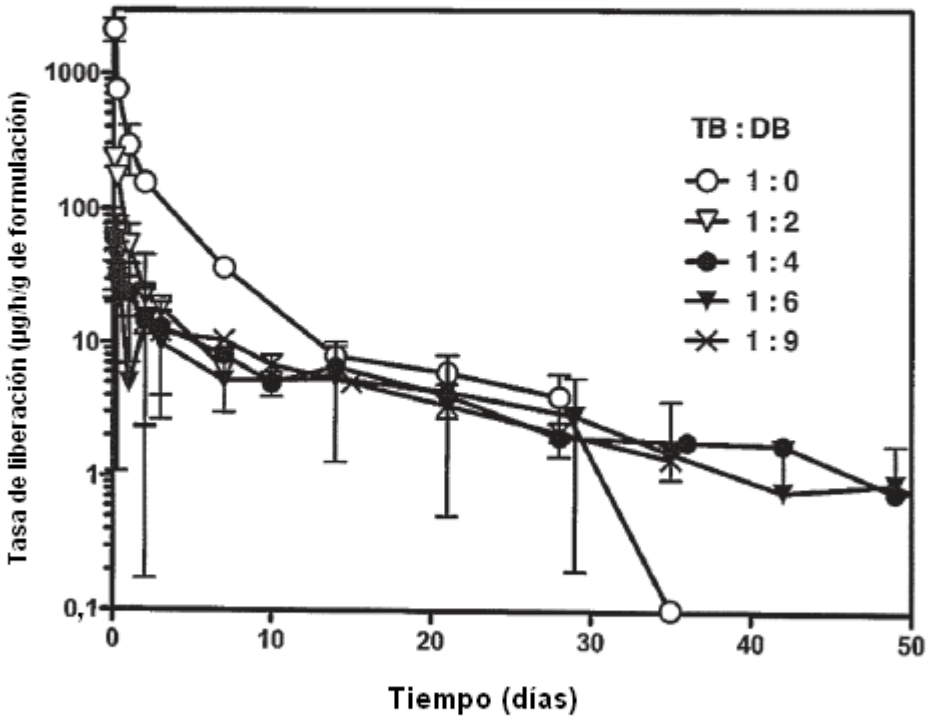
Tasa de liberación (µg/h/g de formulación)
1000
100
10
1
0,1
0
10
20
30
40
50
Tiempo (días)
TB : DB
1 : 0
1 : 2
1 : 4
1 : 6
1 : 9

FIGURA 2

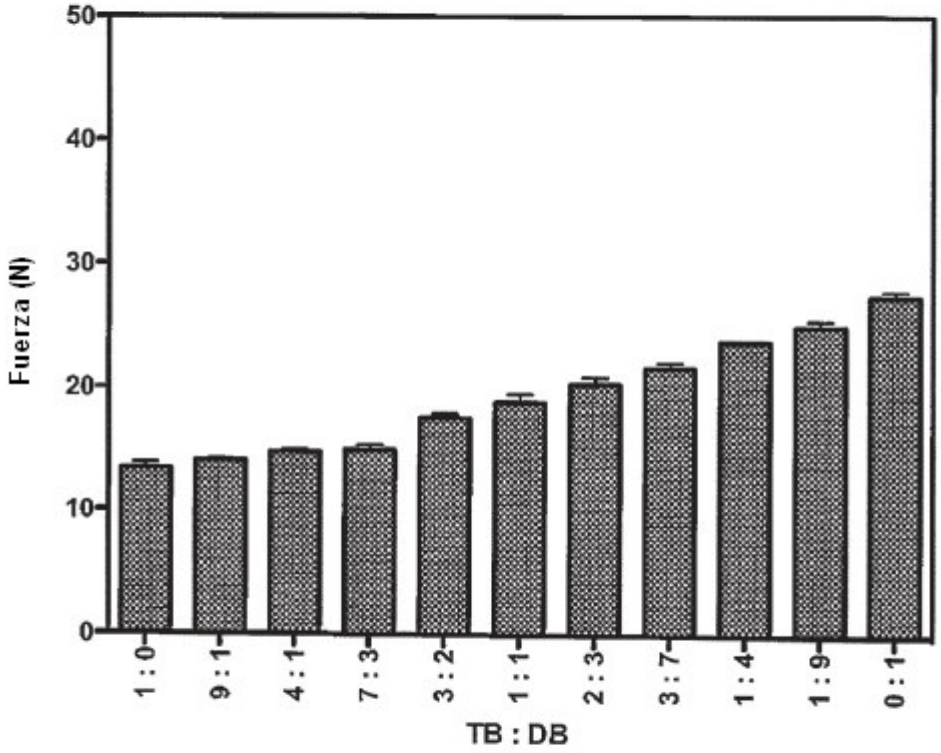

FIGURA 3

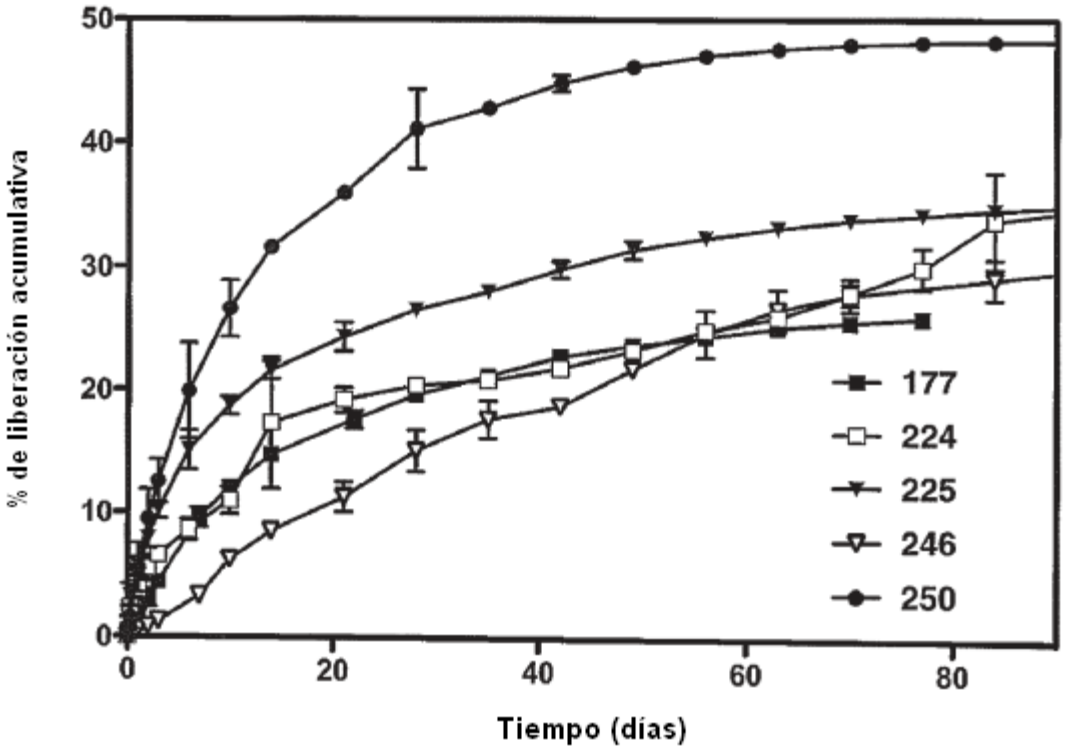
% de liberación acumulativa
50
40
30
20
10
0
0
20
40
60
80
Tiempo (días)
177
224
225
246
250

FIGURA 4

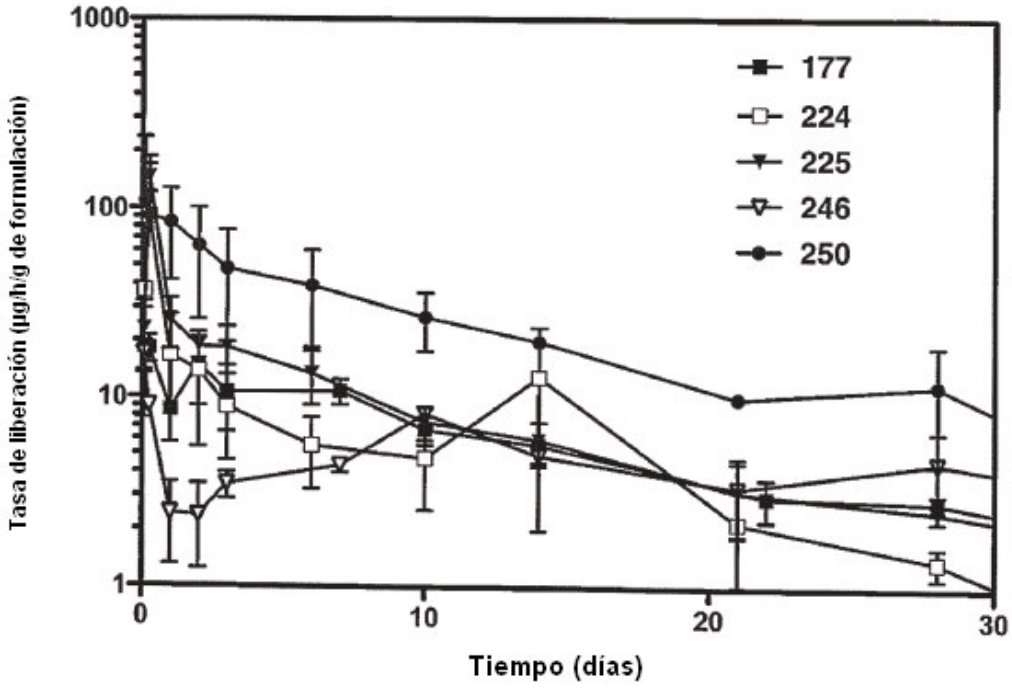
1000
100
10
1
0
10
20
30
Tasa de liberación (µg/h/g de formulación)
Tiempo (días)
177
224
225
246
250

FIGURA 5

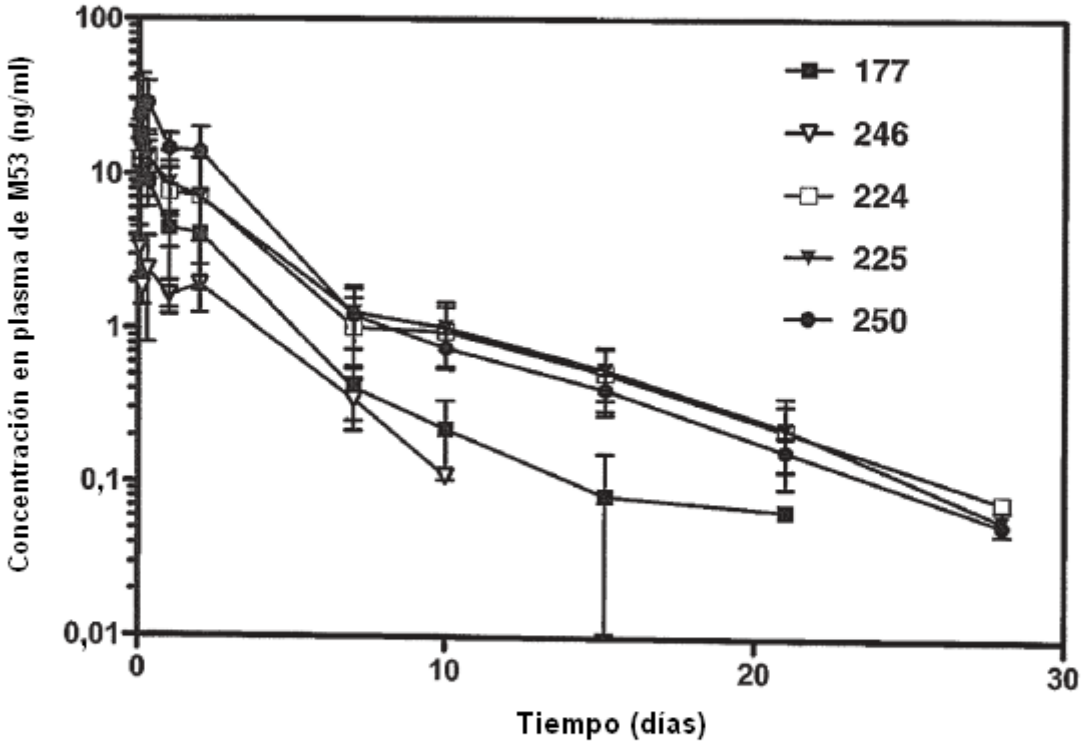
100
10
1
0,1
0,01
Concentración en plasma de M53 (ng/ml)
0
10
20
30
Tiempo (días)
177
246
224
225
250

FIGURA 6

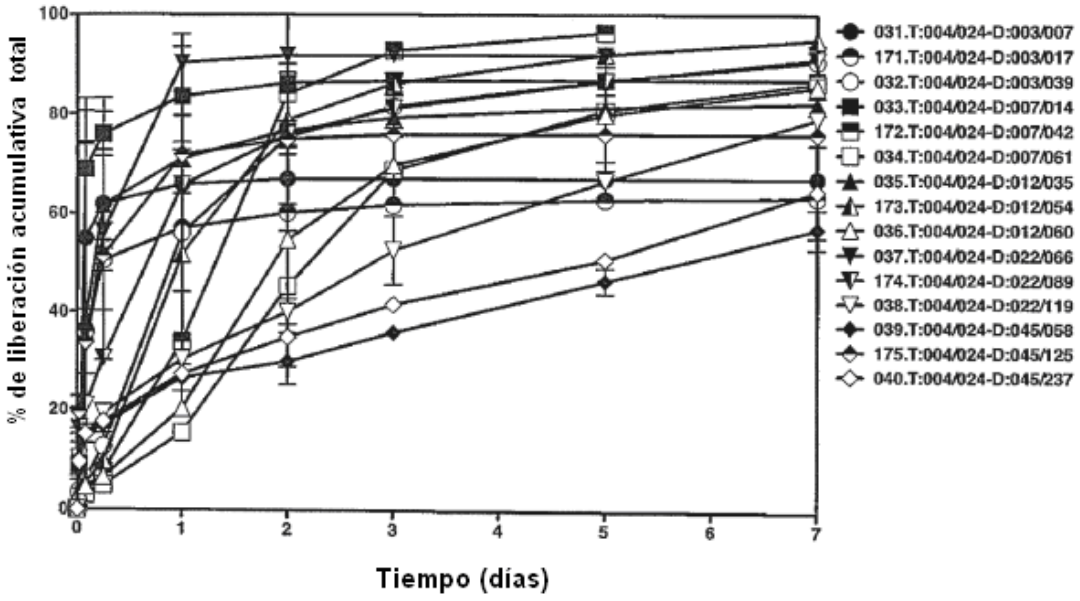
% de liberación acumulativa total
Tiempo (días)
031.T:004/024-D:003/007
171.T:004/024-D:003/017
032.T:004/024-D:003/039
033.T:004/024-D:007/014
172.T:004/024-D:007/042
034.T:004/024-D:007/061
035.T:004/024-D:012/035
173.T:004/024-D:012/054
036.T:004/024-D:012/060
037.T:004/024-D:022/066
174.T:004/024-D:022/089
038.T:004/024-D:022/119
039.T:004/024-D:045/058
175.T:004/024-D:045/125
040.T:004/024-D:045/237

FIGURA 7

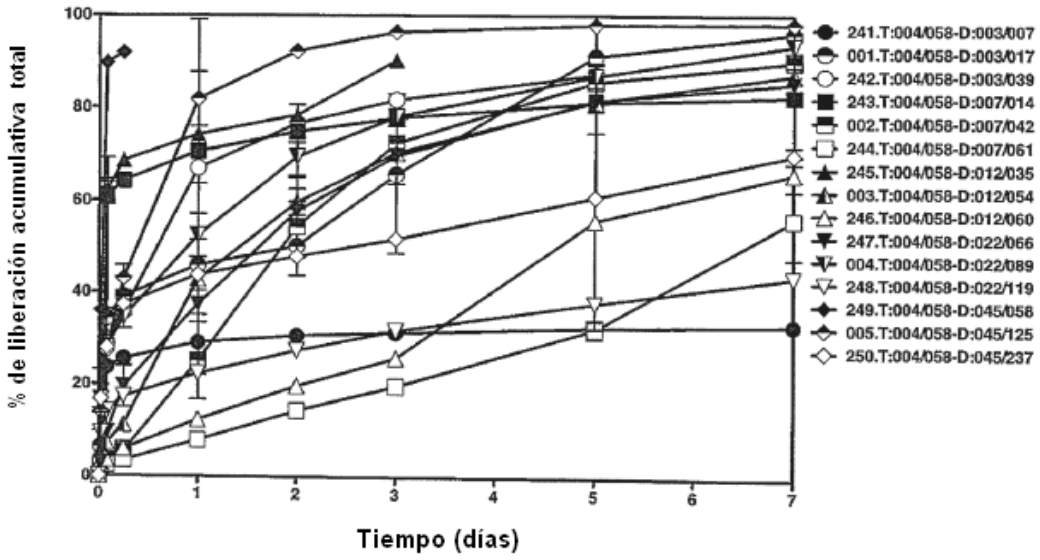
% de liberación acumulativa total
Tiempo (días)
241.T:004/058-D:003/007
001.T:004/058-D:003/017
242.T:004/058-D:003/039
243.T:004/058-D:007/014
002.T:004/058-D:007/042
244.T:004/058-D:007/061
245.T:004/058-D:012/035
003.T:004/058-D:012/054
246.T:004/058-D:012/060
247.T:004/058-D:022/066
004.T:004/058-D:022/089
248.T:004/058-D:022/119
249.T:004/058-D:045/058
005.T:004/058-D:045/125
250.T:004/058-D:045/237

FIGURA 8

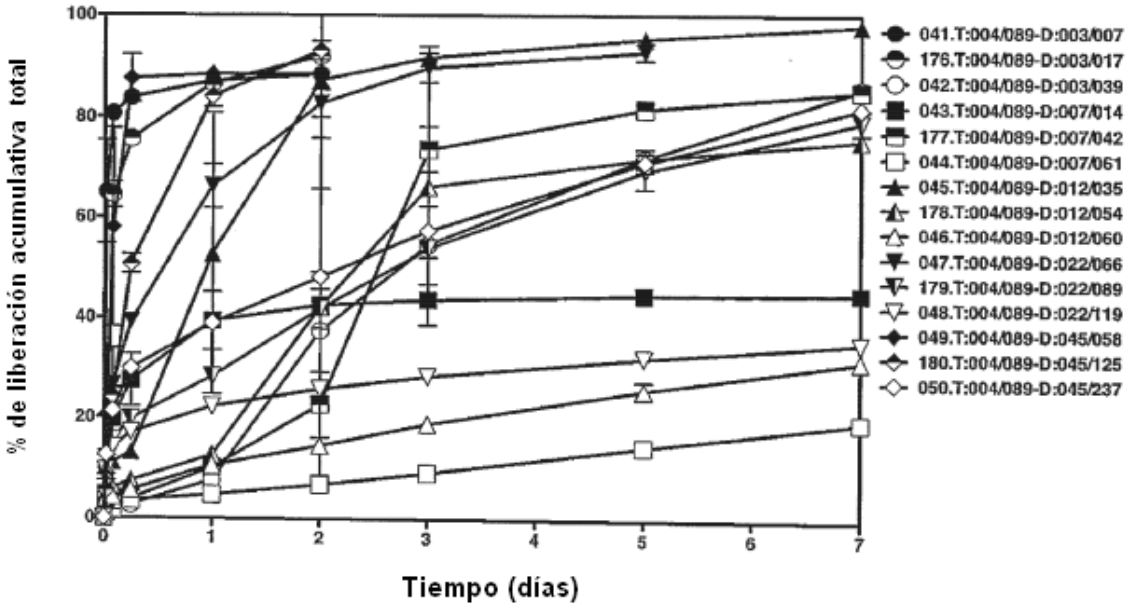
% de liberación acumulativa total
100
80
60
40
20
0
0
1
2
3
4
5
6
7
Tiempo (días)
041.T:004/089-D:003/007
176.T:004/089-D:003/017
042.T:004/089-D:003/039
043.T:004/089-D:007/014
177.T:004/089-D:007/042
044.T:004/089-D:007/061
045.T:004/089-D:012/035
178.T:004/089-D:012/054
046.T:004/089-D:012/060
047.T:004/089-D:022/066
179.T:004/089-D:022/089
048.T:004/089-D:022/119
049.T:004/089-D:045/058
180.T:004/089-D:045/125
050.T:004/089-D:045/237

FIGURA 9

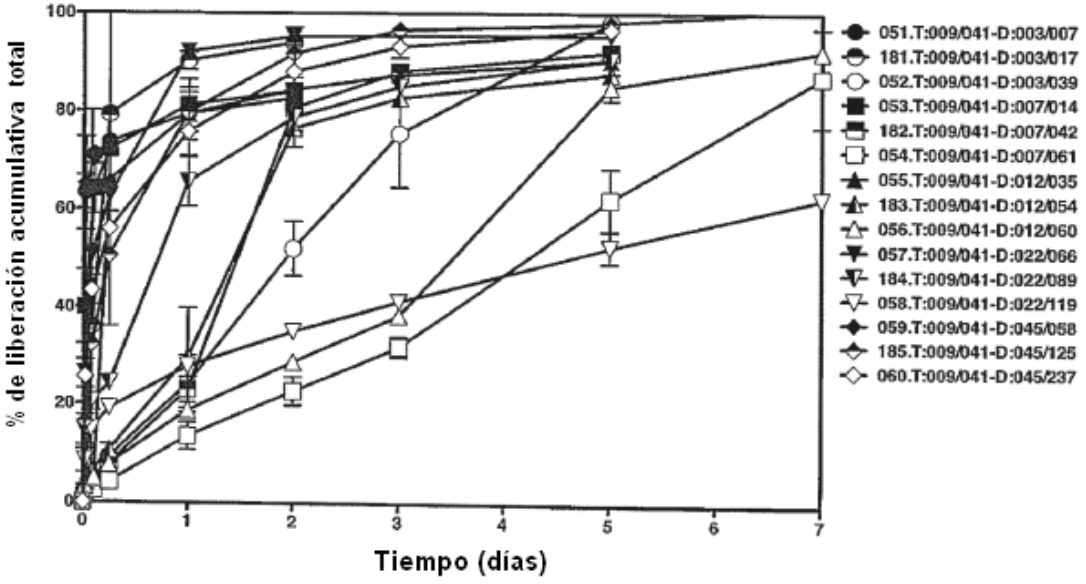
% de liberación acumulativa total
100
80
60
40
20
0
0
1
2
3
4
5
6
7
Tiempo (días)
051.T:009/041-D:003/007
181.T:009/041-D:003/017
052.T:009/041-D:003/039
053.T:009/041-D:007/014
182.T:009/041-D:007/042
054.T:009/041-D:007/061
055.T:009/041-D:012/035
183.T:009/041-D:012/054
056.T:009/041-D:012/060
057.T:009/041-D:022/066
184.T:009/041-D:022/089
058.T:009/041-D:022/119
059.T:009/041-D:045/058
185.T:009/041-D:045/125
060.T:009/041-D:045/237

FIGURA 10

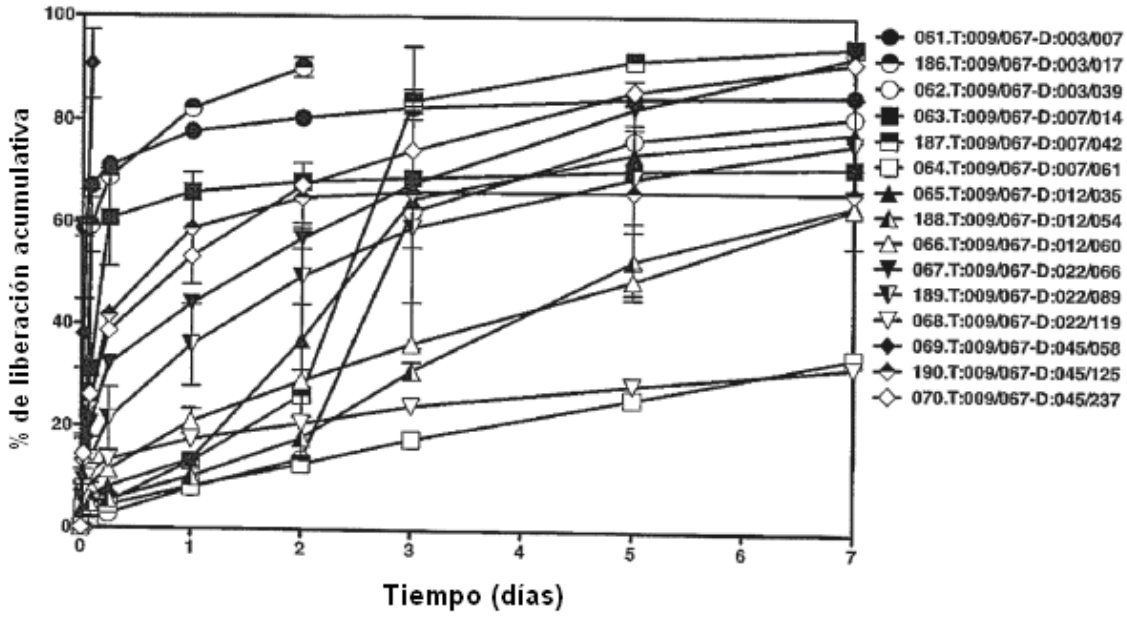
% de liberación acumulativa
Tiempo (días)
061.T:009/067-D:003/007
186.T:009/067-D:003/017
062.T:009/067-D:003/039
063.T:009/067-D:007/014
187.T:009/067-D:007/042
064.T:009/067-D:007/061
065.T:009/067-D:012/035
188.T:009/067-D:012/054
066.T:009/067-D:012/060
067.T:009/067-D:022/066
189.T:009/067-D:022/089
068.T:009/067-D:022/119
069.T:009/067-D:045/058
190.T:009/067-D:045/125
070.T:009/067-D:045/237

FIGURA 11

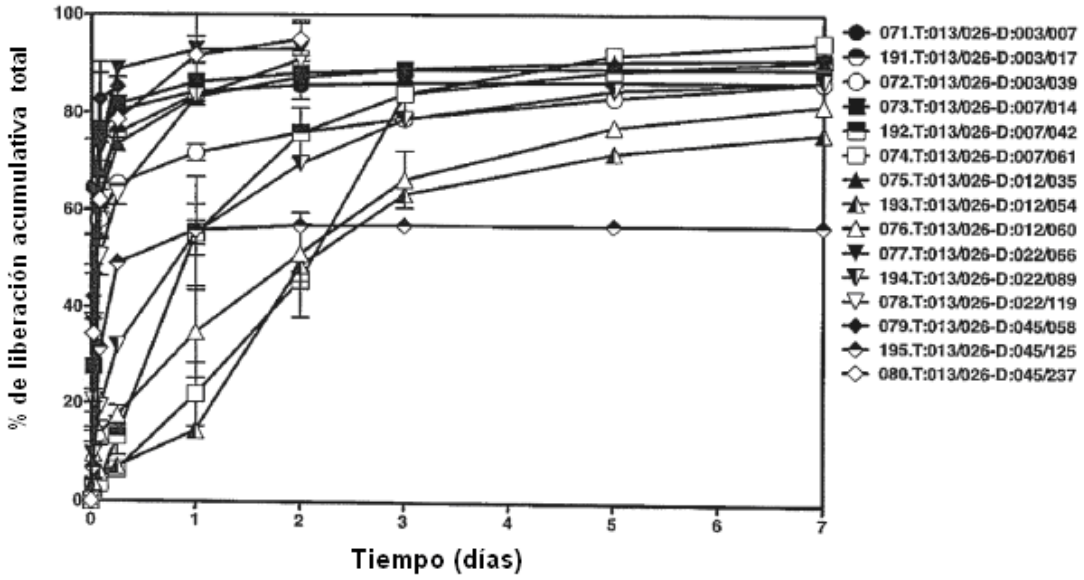
% de liberación acumulativa total
Tiempo (días)
071.T:013/026-D:003/007
191.T:013/026-D:003/017
072.T:013/026-D:003/039
073.T:013/026-D:007/014
192.T:013/026-D:007/042
074.T:013/026-D:007/061
075.T:013/026-D:012/035
193.T:013/026-D:012/054
076.T:013/026-D:012/060
077.T:013/026-D:022/066
194.T:013/026-D:022/089
078.T:013/026-D:022/119
079.T:013/026-D:045/058
195.T:013/026-D:045/125
080.T:013/026-D:045/237

FIGURA 12

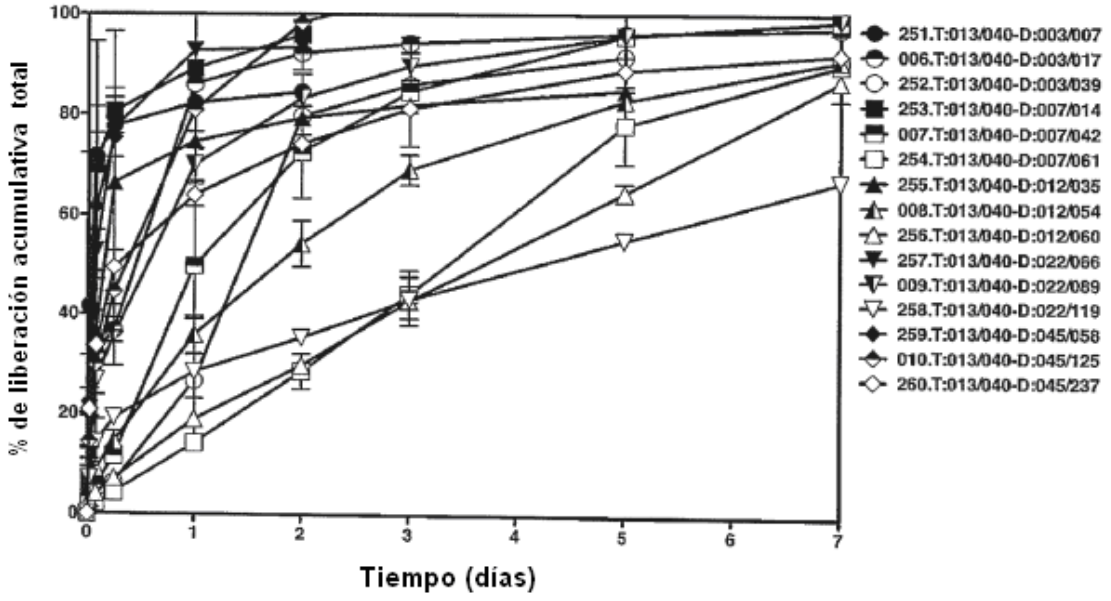
% de liberación acumulativa total
Tiempo (días)
0
20
40
60
80
100
0
1
2
3
4
5
6
7
251.T:013/040-D:003/007
006.T:013/040-D:003/017
252.T:013/040-D:003/039
253.T:013/040-D:007/014
007.T:013/040-D:007/042
254.T:013/040-D:007/061
255.T:013/040-D:012/035
008.T:013/040-D:012/054
256.T:013/040-D:012/060
257.T:013/040-D:022/066
009.T:013/040-D:022/089
258.T:013/040-D:022/119
259.T:013/040-D:045/058
010.T:013/040-D:045/125
260.T:013/040-D:045/237

FIGURA 13

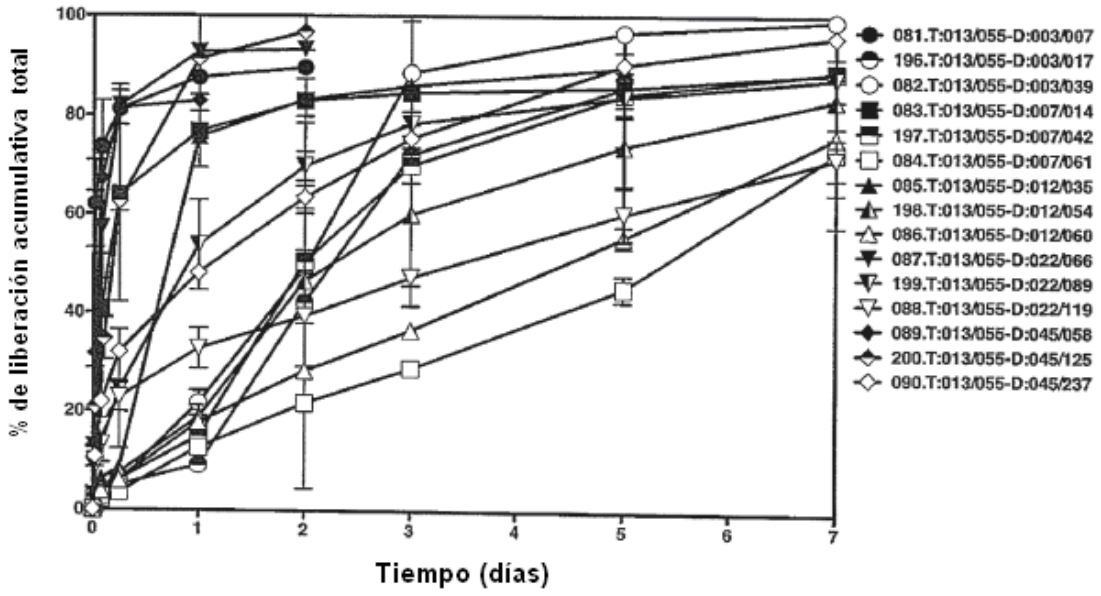
% de liberación acumulativa total
Tiempo (días)
081.T:013/055-D:003/007
196.T:013/055-D:003/017
082.T:013/055-D:003/039
083.T:013/055-D:007/014
197.T:013/055-D:007/042
084.T:013/055-D:007/061
085.T:013/055-D:012/035
198.T:013/055-D:012/054
086.T:013/055-D:012/060
087.T:013/055-D:022/066
199.T:013/055-D:022/089
088.T:013/055-D:022/119
089.T:013/055-D:045/058
200.T:013/055-D:045/125
090.T:013/055-D:045/237

FIGURA 14

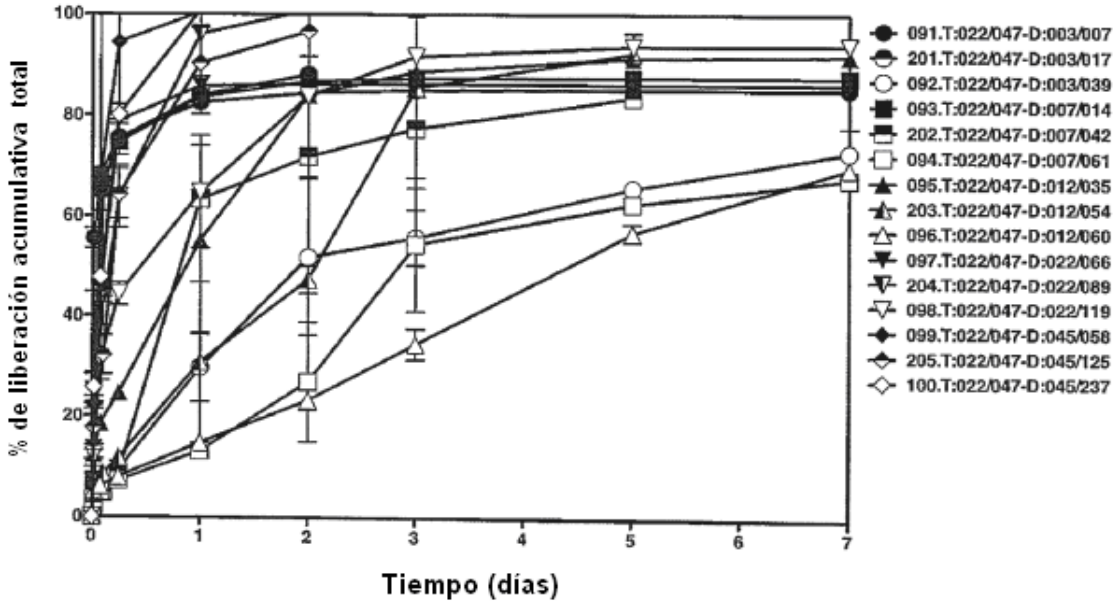
% de liberación acumulativa total
Tiempo (días)
091.T:022/047-D:003/007
201.T:022/047-D:003/017
092.T:022/047-D:003/039
093.T:022/047-D:007/014
202.T:022/047-D:007/042
094.T:022/047-D:007/061
095.T:022/047-D:012/035
203.T:022/047-D:012/054
096.T:022/047-D:012/060
097.T:022/047-D:022/066
204.T:022/047-D:022/089
098.T:022/047-D:022/119
099.T:022/047-D:045/058
205.T:022/047-D:045/125
100.T:022/047-D:045/237

FIGURA 15

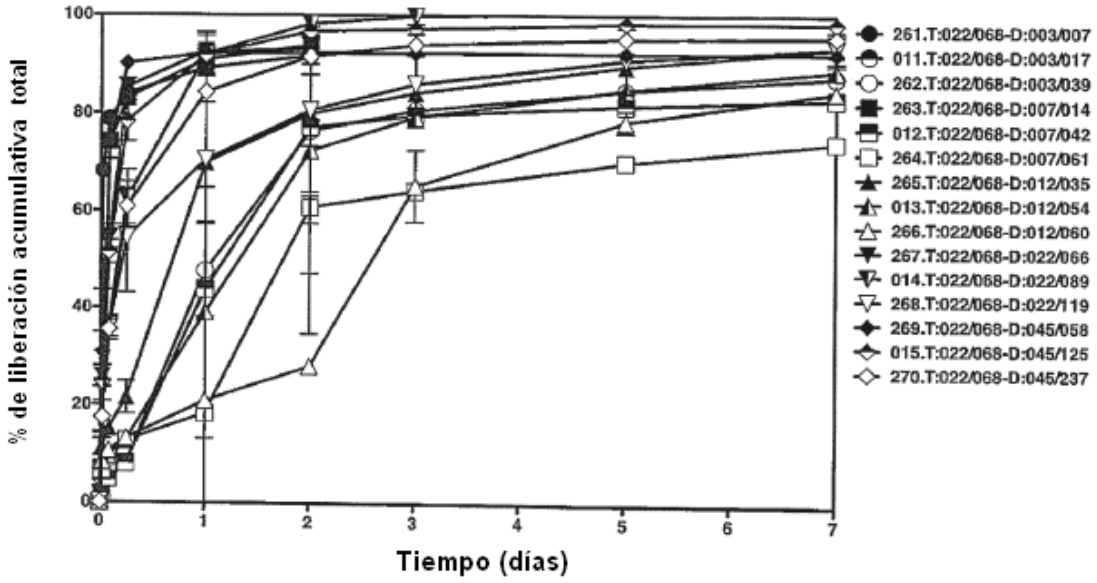
% de liberación acumulativa total
Tiempo (días)
261.T:022/068-D:003/007
011.T:022/068-D:003/017
262.T:022/068-D:003/039
263.T:022/068-D:007/014
012.T:022/068-D:007/042
264.T:022/068-D:007/061
265.T:022/068-D:012/035
013.T:022/068-D:012/054
266.T:022/068-D:012/060
267.T:022/068-D:022/066
014.T:022/068-D:022/089
268.T:022/068-D:022/119
269.T:022/068-D:045/058
015.T:022/068-D:045/125
270.T:022/068-D:045/237

FIGURA 16

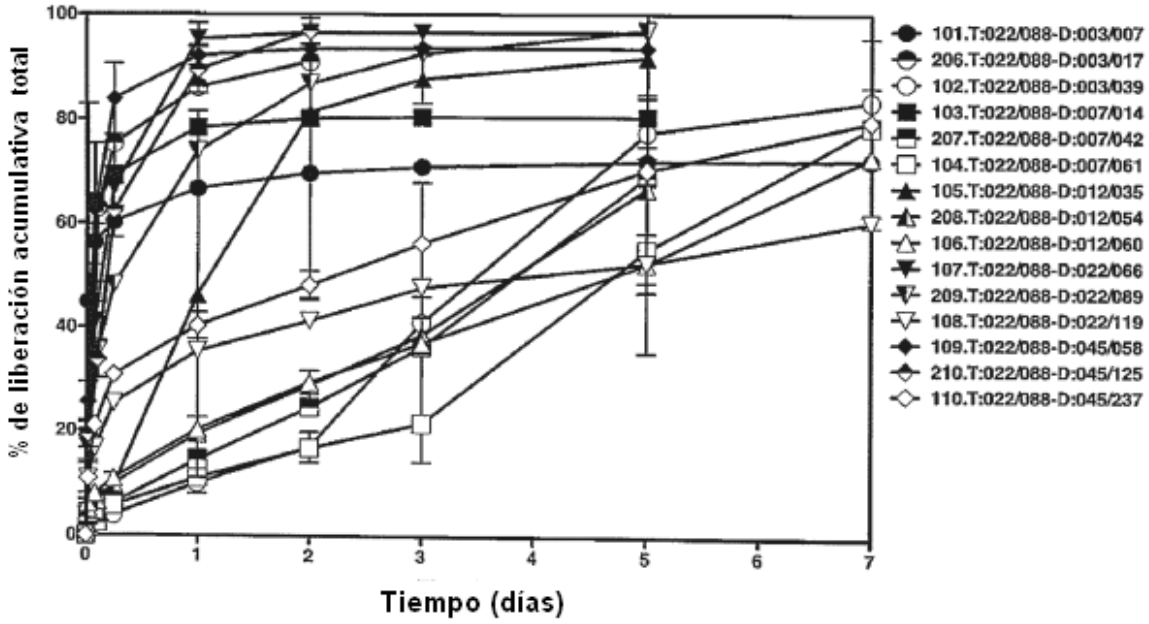
% de liberación acumulativa total
100
80
60
40
20
0
0
1
2
3
4
5
6
7
Tiempo (días)
101.T:022/088-D:003/007
206.T:022/088-D:003/017
102.T:022/088-D:003/039
103.T:022/088-D:007/014
207.T:022/088-D:007/042
104.T:022/088-D:007/061
105.T:022/088-D:012/035
208.T:022/088-D:012/054
106.T:022/088-D:012/060
107.T:022/088-D:022/066
209.T:022/088-D:022/089
108.T:022/088-D:022/119
109.T:022/088-D:045/058
210.T:022/088-D:045/125
110.T:022/088-D:045/237

FIGURA 17

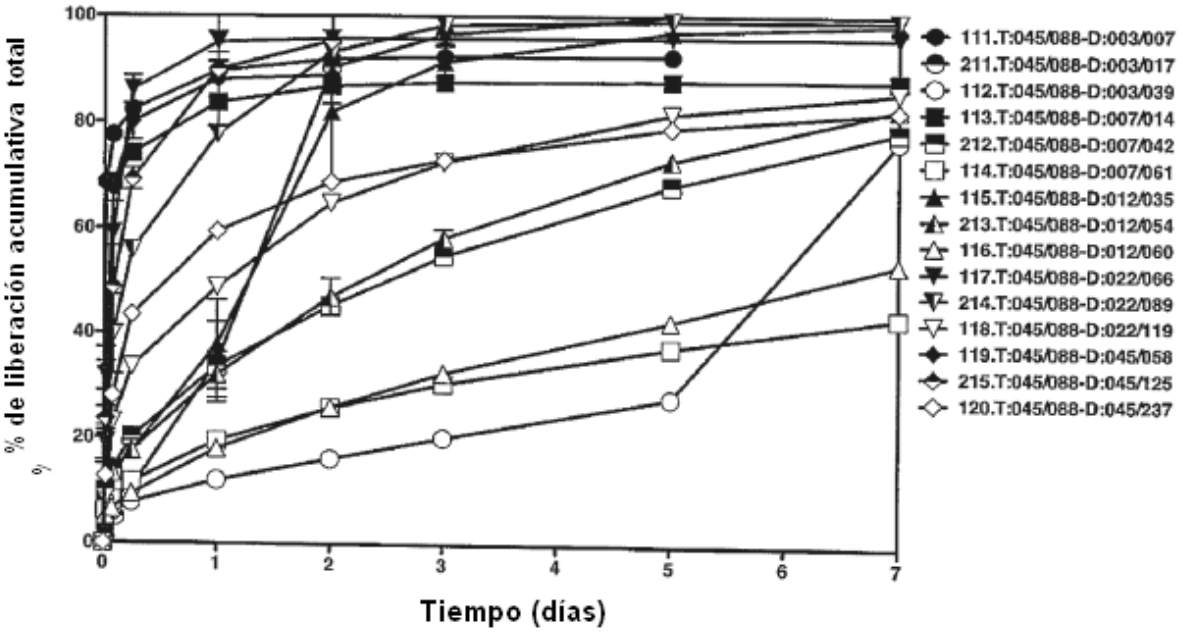
% de liberación acumulativa total
%
100
80
60
40
20
0
0
1
2
3
4
5
6
7
Tiempo (días)
111.T:045/088-D:003/007
211.T:045/088-D:003/017
112.T:045/088-D:003/039
113.T:045/088-D:007/014
212.T:045/088-D:007/042
114.T:045/088-D:007/061
115.T:045/088-D:012/035
213.T:045/088-D:012/054
116.T:045/088-D:012/060
117.T:045/088-D:022/066
214.T:045/088-D:022/089
118.T:045/088-D:022/119
119.T:045/088-D:045/058
215.T:045/088-D:045/125
120.T:045/088-D:045/237

FIGURA 18

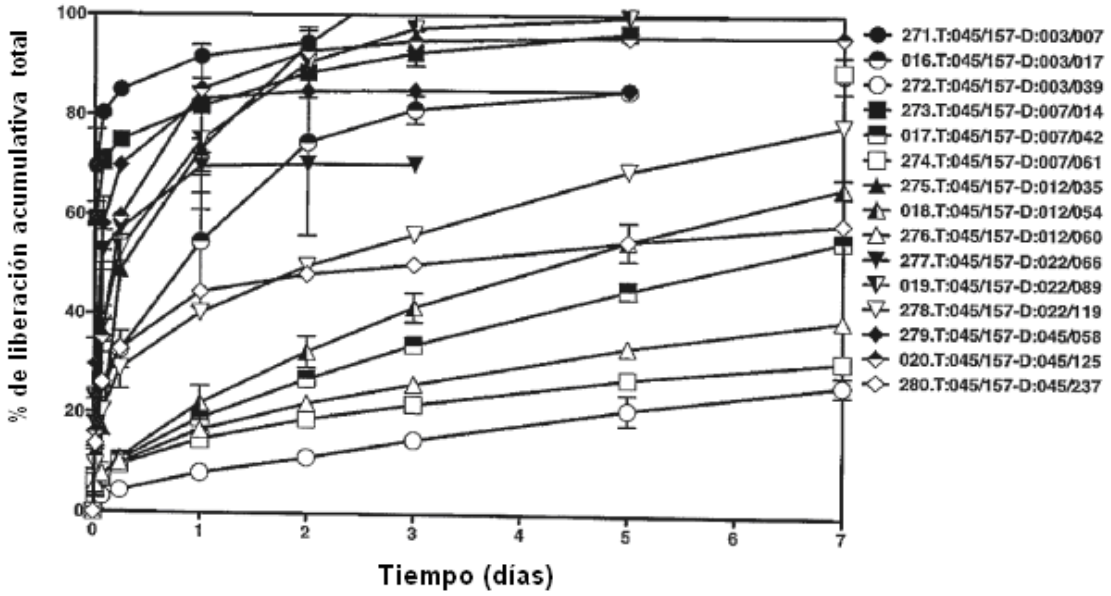
% de liberación acumulativa total
100
80
60
40
20
0
0
1
2
3
4
5
6
7
Tiempo (días)
271.T:045/157-D:003/007
016.T:045/157-D:003/017
272.T:045/157-D:003/039
273.T:045/157-D:007/014
017.T:045/157-D:007/042
274.T:045/157-D:007/061
275.T:045/157-D:012/035
018.T:045/157-D:012/054
276.T:045/157-D:012/060
277.T:045/157-D:022/066
019.T:045/157-D:022/089
278.T:045/157-D:022/119
279.T:045/157-D:045/058
020.T:045/157-D:045/125
280.T:045/157-D:045/237

FIGURA 19

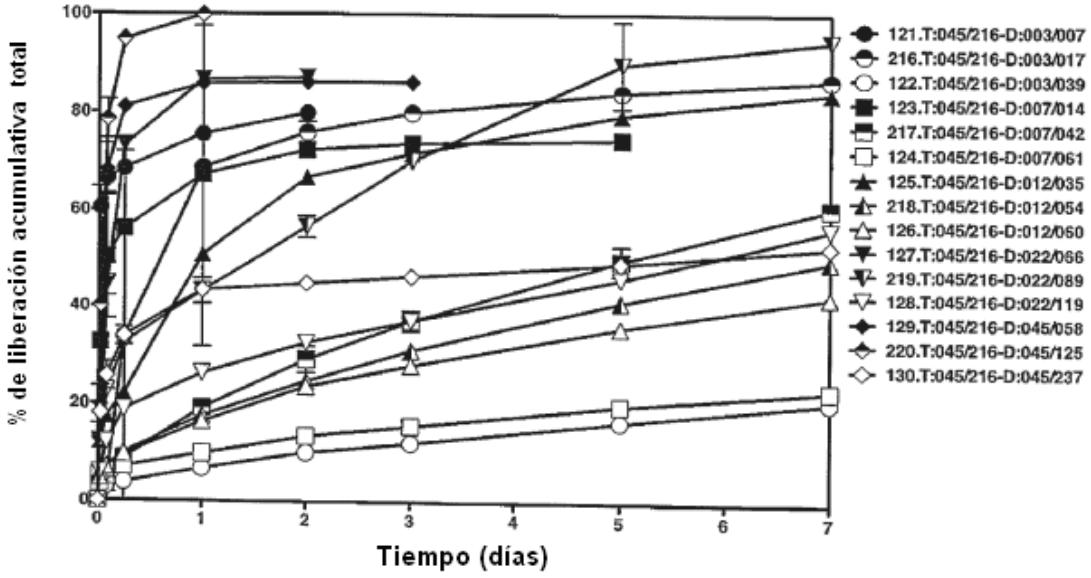
% de liberación acumulativa total
Tiempo (días)
121.T:045/216-D:003/007
216.T:045/216-D:003/017
122.T:045/216-D:003/039
123.T:045/216-D:007/014
217.T:045/216-D:007/042
124.T:045/216-D:007/061
125.T:045/216-D:012/035
218.T:045/216-D:012/054
126.T:045/216-D:012/060
127.T:045/216-D:022/066
219.T:045/216-D:022/089
128.T:045/216-D:022/119
129.T:045/216-D:045/058
220.T:045/216-D:045/125
130.T:045/216-D:045/237

FIGURA 20

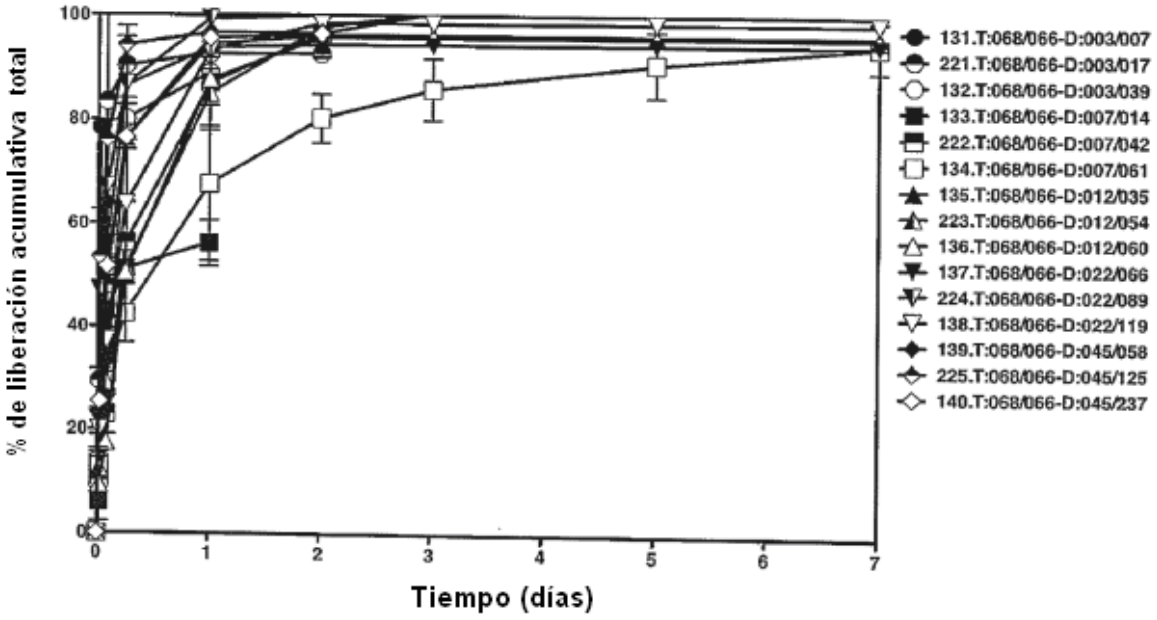
% de liberación acumulativa total
100
80
60
40
20
0
0
1
2
3
4
5
6
7
Tiempo (días)
131.T:068/066-D:003/007
221.T:068/066-D:003/017
132.T:068/066-D:003/039
133.T:068/066-D:007/014
222.T:068/066-D:007/042
134.T:068/066-D:007/061
135.T:068/066-D:012/035
223.T:068/066-D:012/054
136.T:068/066-D:012/060
137.T:068/066-D:022/066
224.T:068/066-D:022/089
138.T:068/066-D:022/119
139.T:068/066-D:045/058
225.T:068/066-D:045/125
140.T:068/066-D:045/237

FIGURA 21

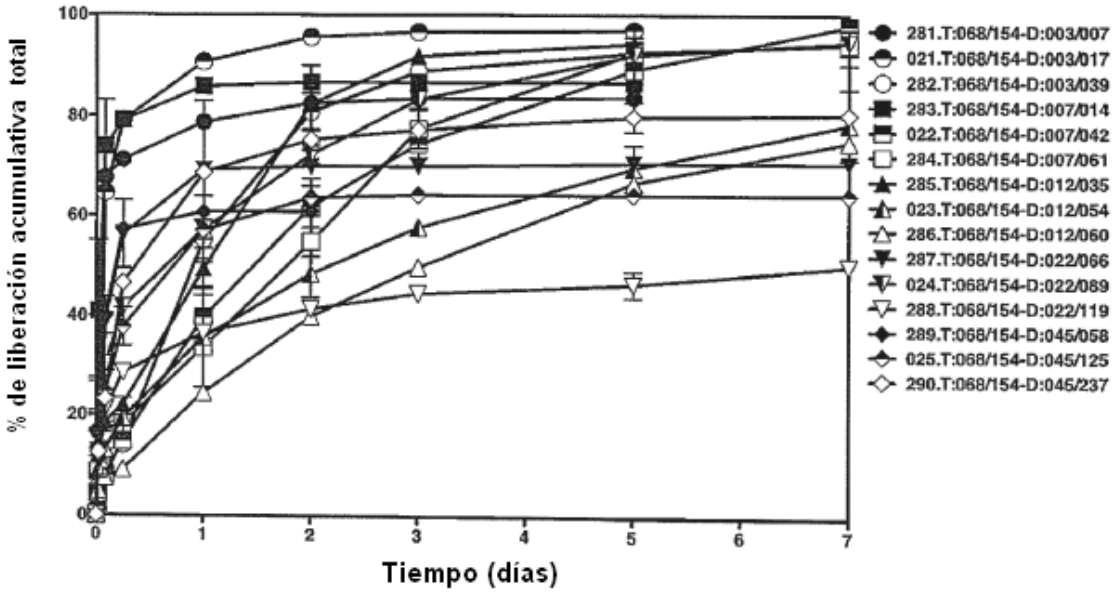
% de liberación acumulativa total
100
80
60
40
20
0
0
1
2
3
4
5
6
7
Tiempo (días)
281.T:068/154-D:003/007
021.T:068/154-D:003/017
282.T:068/154-D:003/039
283.T:068/154-D:007/014
022.T:068/154-D:007/042
284.T:068/154-D:007/061
285.T:068/154-D:012/035
023.T:068/154-D:012/054
286.T:068/154-D:012/060
287.T:068/154-D:022/066
024.T:068/154-D:022/089
288.T:068/154-D:022/119
289.T:068/154-D:045/058
025.T:068/154-D:045/125
290.T:068/154-D:045/237

FIGURA 22

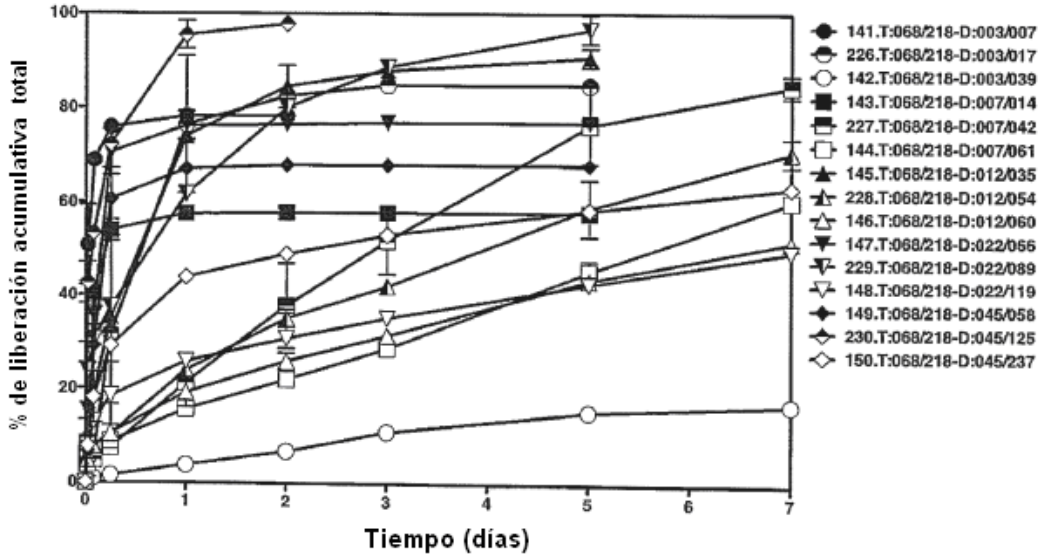
% de liberación acumulativa total
100
80
60
40
20
0
0
1
2
3
4
5
6
7
Tiempo (días)
141.T:068/218-D:003/007
226.T:068/218-D:003/017
142.T:068/218-D:003/039
143.T:068/218-D:007/014
227.T:068/218-D:007/042
144.T:068/218-D:007/061
145.T:068/218-D:012/035
228.T:068/218-D:012/054
146.T:068/218-D:012/060
147.T:068/218-D:022/055
229.T:068/218-D:022/089
148.T:068/218-D:022/119
149.T:068/218-D:045/058
230.T:068/218-D:045/125
150.T:068/218-D:045/237

FIGURA 23

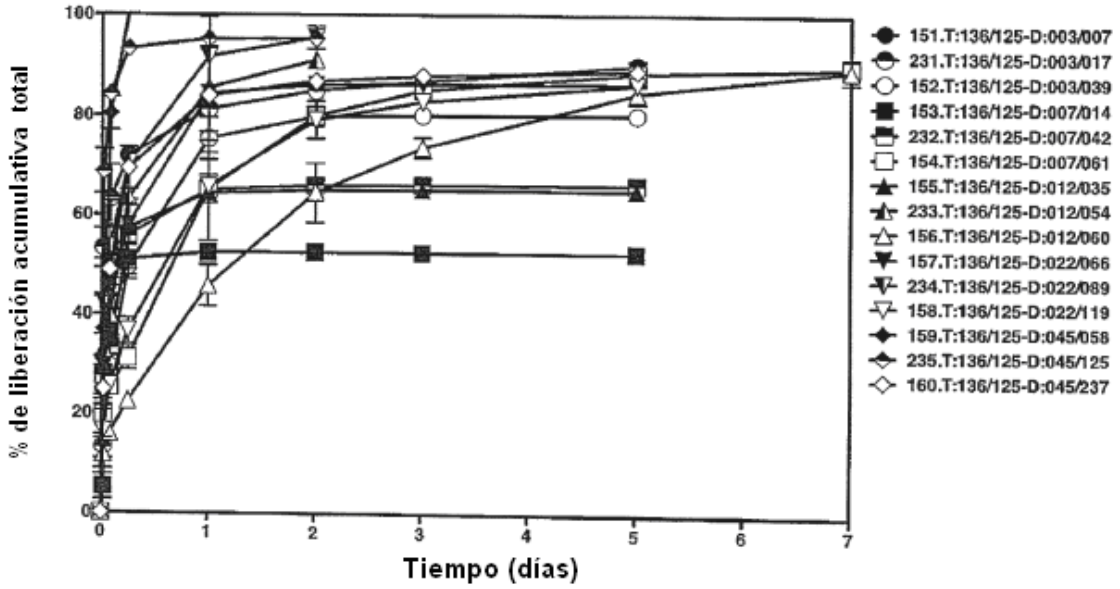
% de liberación acumulativa total
Tiempo (días)
151.T:136/125-D:003/007
231.T:136/125-D:003/017
152.T:136/125-D:003/039
153.T:136/125-D:007/014
232.T:136/125-D:007/042
154.T:136/125-D:007/061
155.T:136/125-D:012/035
233.T:136/125-D:012/054
156.T:136/125-D:012/060
157.T:136/125-D:022/066
234.T:136/125-D:022/089
158.T:136/125-D:022/119
159.T:136/125-D:045/058
235.T:136/125-D:045/125
160.T:136/125-D:045/237

FIGURA 24

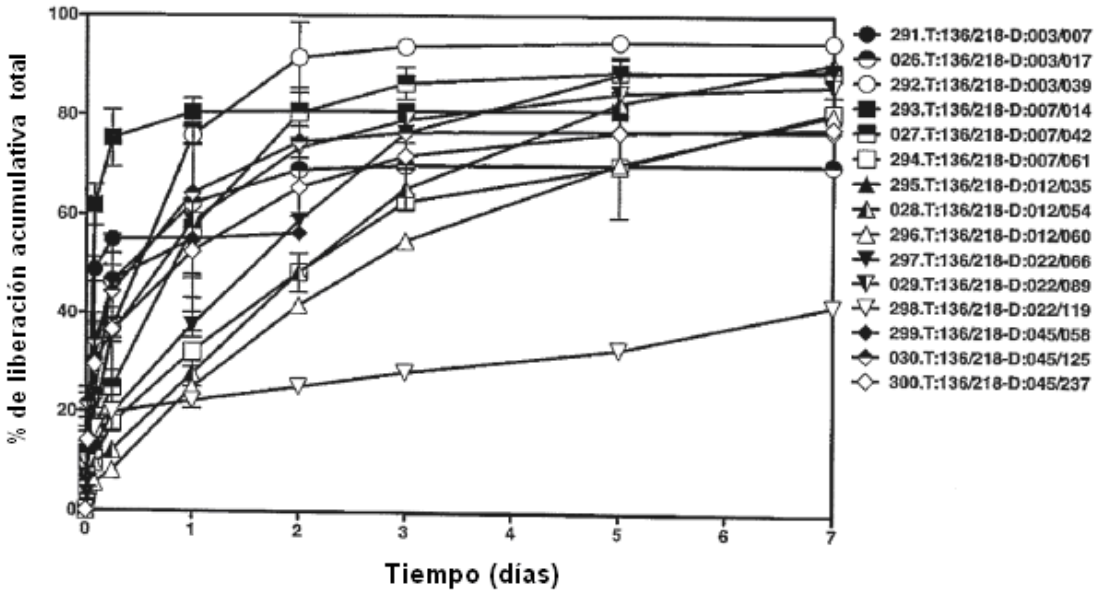
% de liberación acumulativa total
Tiempo (días)
0
20
40
60
80
100
0
1
2
3
4
5
6
7
291.T:136/218-D:003/007
026.T:136/218-D:003/017
292.T:136/218-D:003/039
293.T:136/218-D:007/014
027.T:136/218-D:007/042
294.T:136/218-D:007/061
295.T:136/218-D:012/035
028.T:136/218-D:012/054
296.T:136/218-D:012/060
297.T:136/218-D:022/066
029.T:136/218-D:022/089
298.T:136/218-D:022/119
299.T:136/218-D:045/058
030.T:136/218-D:045/125
300.T:136/218-D:045/237

FIGURA 25

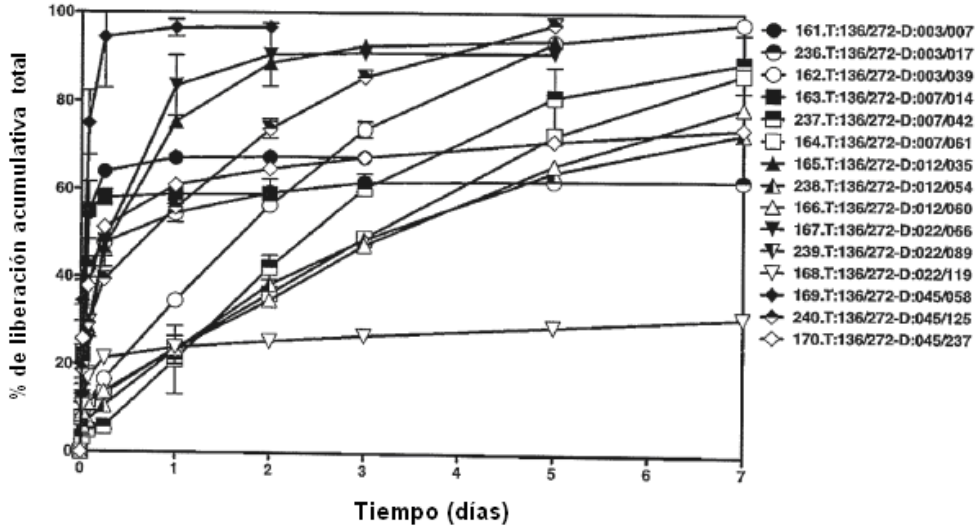
% de liberación acumulativa total
Tiempo (días)
161.T:136/272-D:003/007
236.T:136/272-D:003/017
162.T:136/272-D:003/039
163.T:136/272-D:007/014
237.T:136/272-D:007/042
164.T:136/272-D:007/061
165.T:136/272-D:012/035
238.T:136/272-D:012/054
166.T:136/272-D:012/060
167.T:136/272-D:022/066
239.T:136/272-D:022/089
168.T:136/272-D:022/119
169.T:136/272-D:045/058
240.T:136/272-D:045/125
170.T:136/272-D:045/237

FIGURA 26

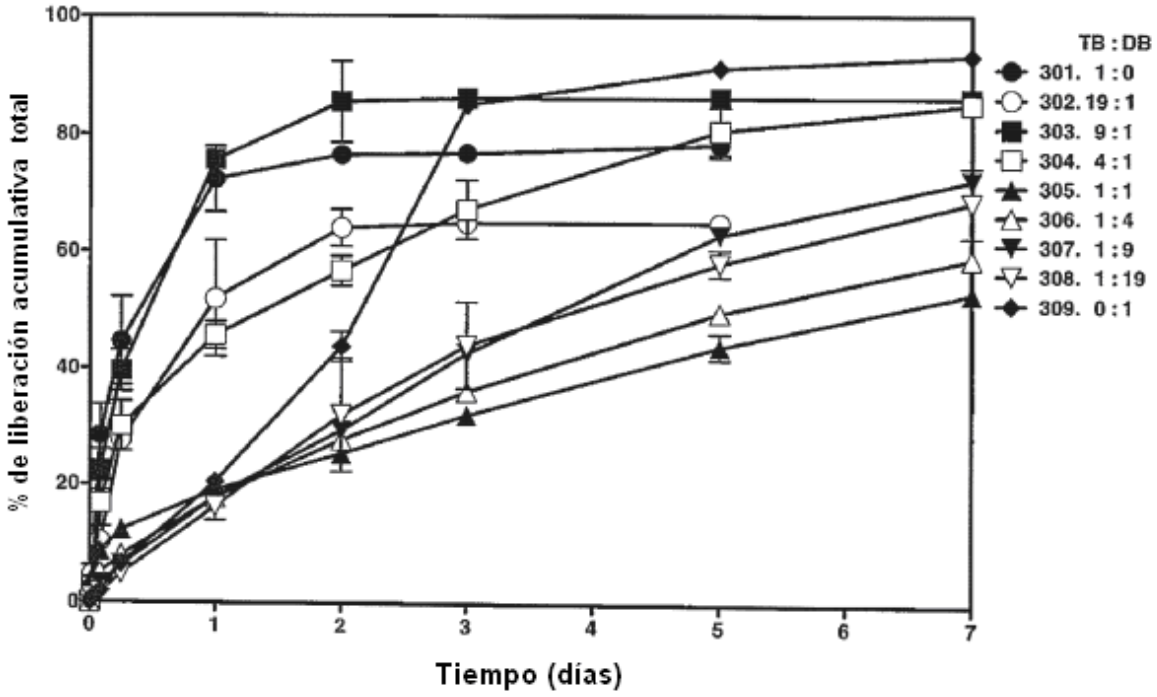
% de liberación acumulativa total
100
80
60
40
20
0
0
1
2
3
4
5
6
7
Tiempo (días)
TB : DB
301. 1 : 0
302. 19 : 1
303. 9 : 1
304. 4 : 1
305. 1 : 1
306. 1 : 4
307. 1 : 9
308. 1 : 19
309. 0 : 1

FIGURA 27

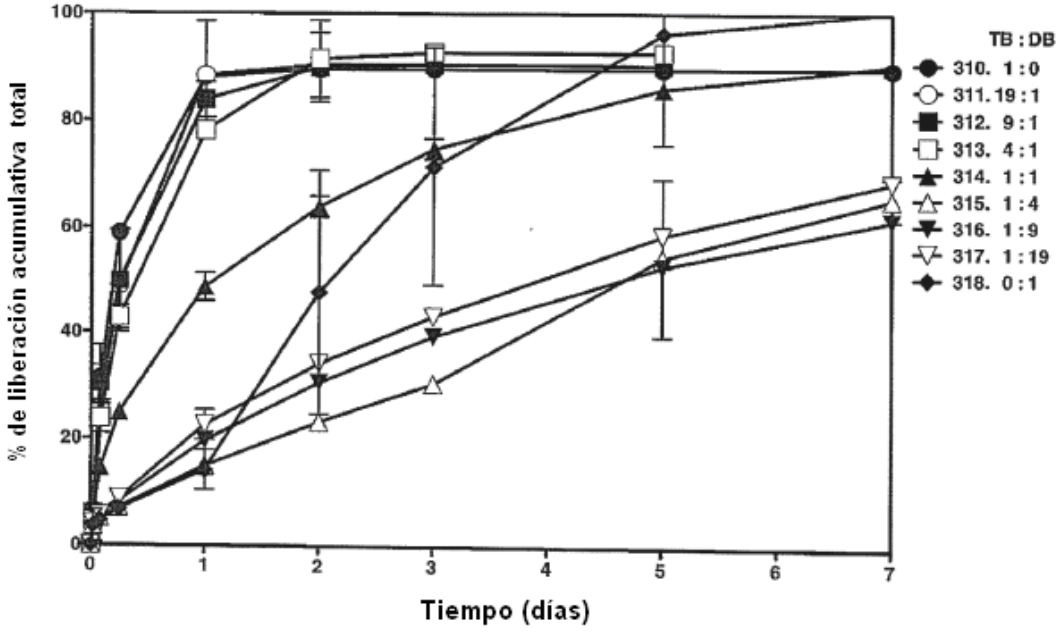
% de liberación acumulativa total
100
80
60
40
20
0
0
1
2
3
4
5
6
7
Tiempo (días)
TB : DB
310. 1 : 0
311. 19 : 1
312. 9 : 1
313. 4 : 1
314. 1 : 1
315. 1 : 4
316. 1 : 9
317. 1 : 19
318. 0 : 1

FIGURA 28

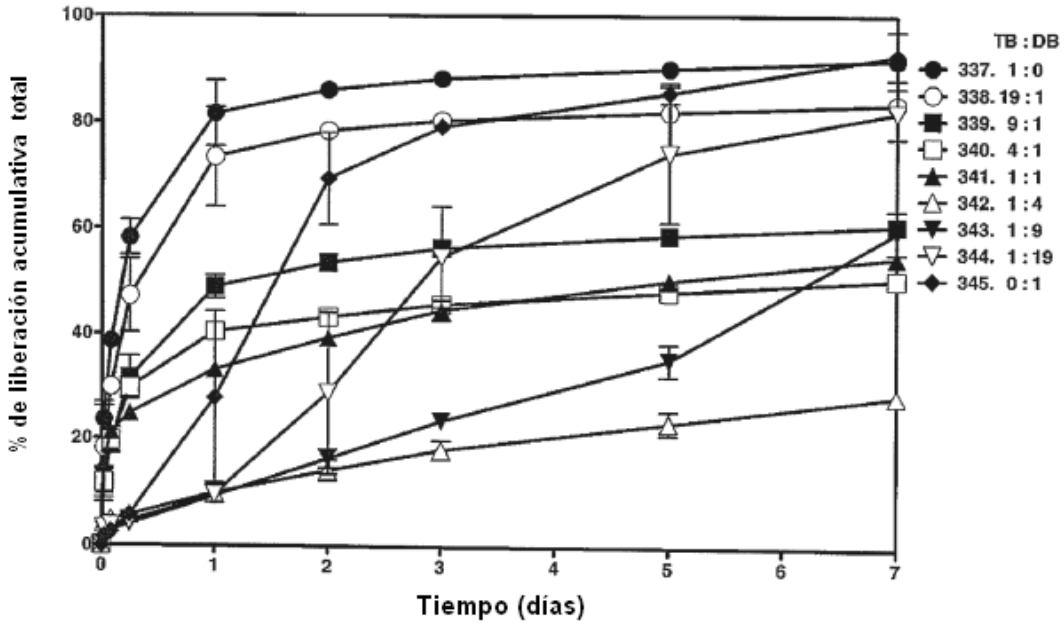
% de liberación acumulativa total
100
80
60
40
20
0
0
1
2
3
4
5
6
7
Tiempo (días)
TB : DB
337. 1 : 0
338. 19 : 1
339. 9 : 1
340. 4 : 1
341. 1 : 1
342. 1 : 4
343. 1 : 9
344. 1 : 19
345. 0 : 1

FIGURA 29

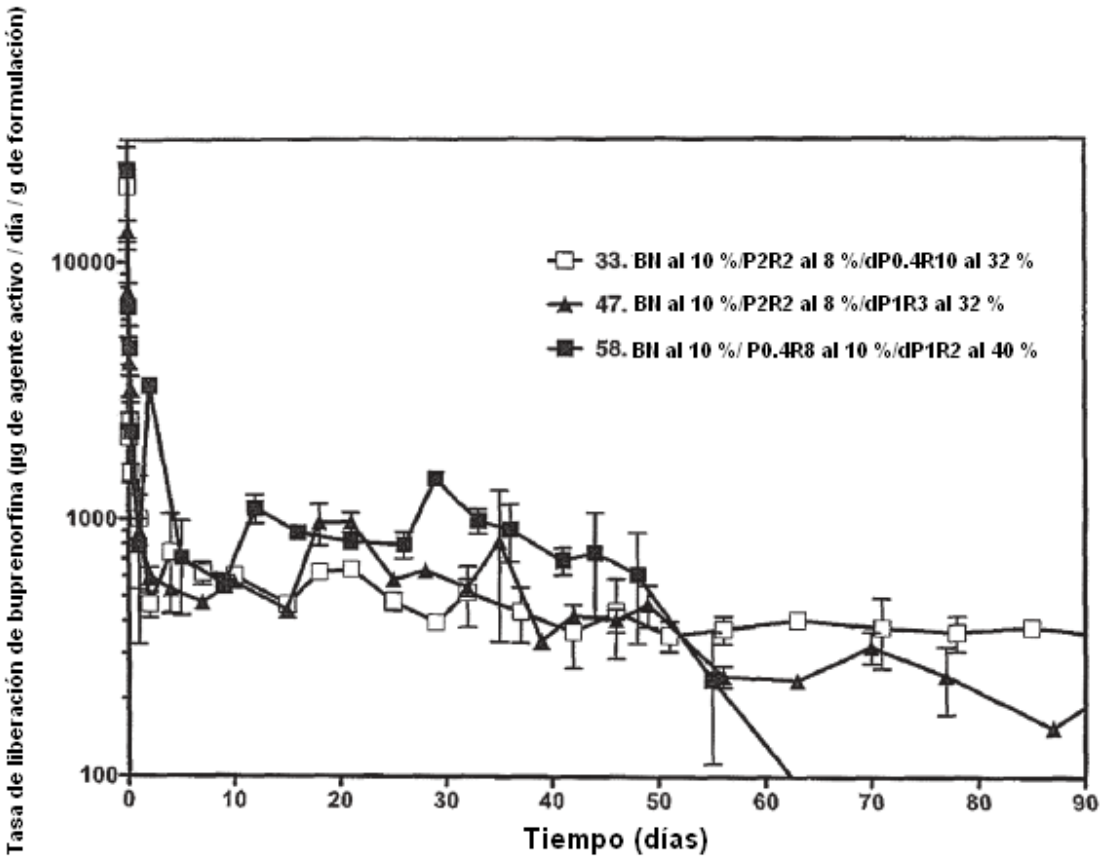
Tasa de liberación de buprenorfina (µg de agente activo / día / g de formulación)
10000
1000
100
0
10
20
30
40
50
60
70
80
90
Tiempo (días)
33. BN al 10 %/P2R2 al 8 %/dP0.4R10 al 32 %
47. BN al 10 %/P2R2 al 8 %/dP1R3 al 32 %
58. BN al 10 %/ P0.4R8 al 10 %/dP1R2 al 40 %

FIGURA 30

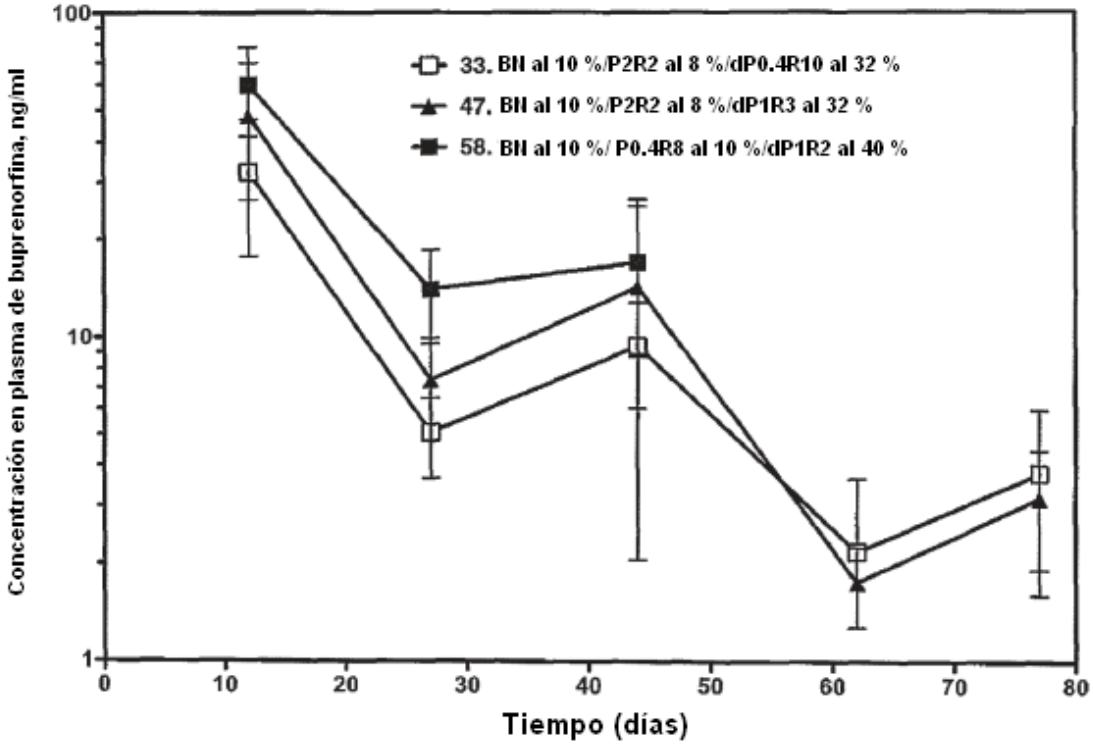
33. BN al 10 %/P2R2 al 8 %/dP0.4R10 al 32 %
47. BN al 10 %/P2R2 al 8 %/dP1R3 al 32 %
58. BN al 10 %/ P0.4R8 al 10 %/dP1R2 al 40 %
Concentración en plasma de buprenorfina, ng/ml
100
10
1
0
10
20
30
40
50
60
70
80
Tiempo (días)

FIGURA 31

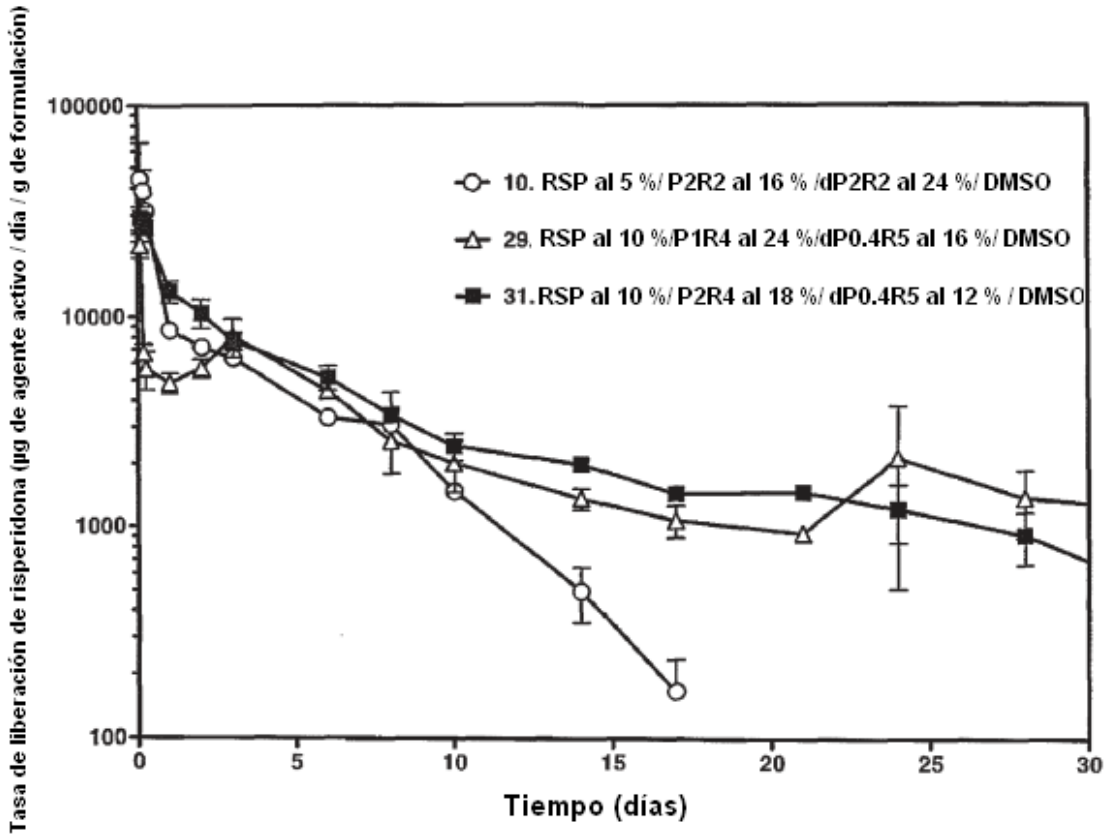
Tasa de liberación de risperidona (µg de agente activo / día / g de formulación)
100000
10000
1000
100
0
5
10
15
20
25
30
Tiempo (días)
10. RSP al 5 %/ P2R2 al 16 % /dP2R2 al 24 %/ DMSO
29. RSP al 10 %/P1R4 al 24 %/dP0.4R5 al 16 %/ DMSO
31. RSP al 10 %/ P2R4 al 18 %/ dP0.4R5 al 12 % / DMSO

FIGURA 32

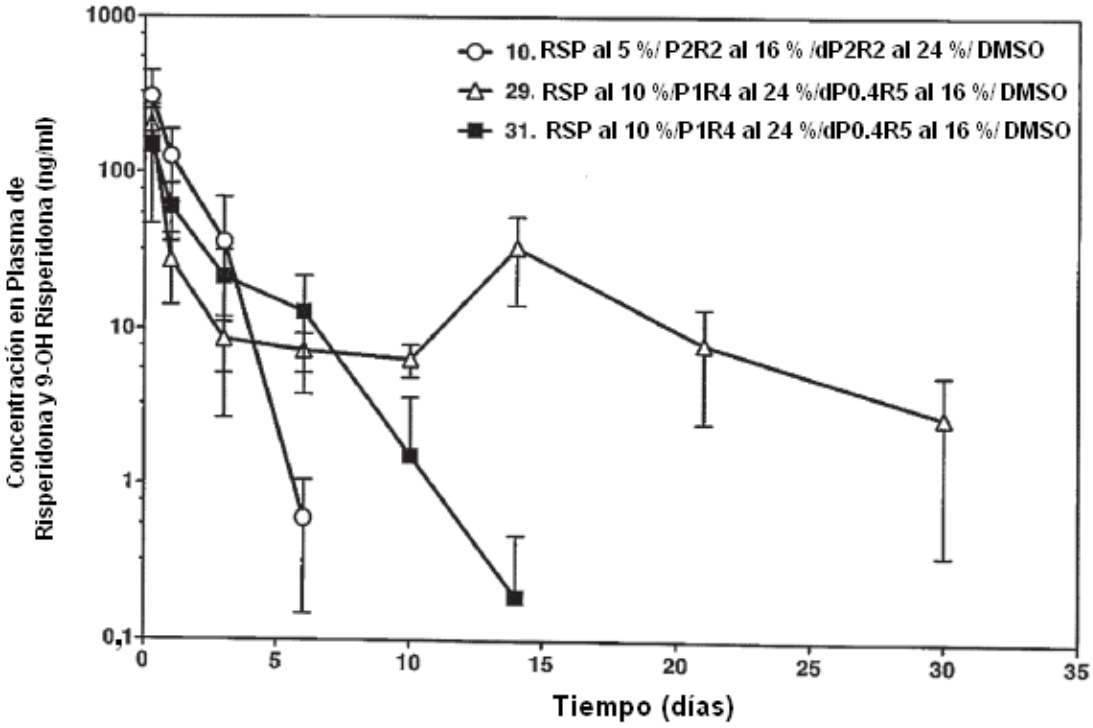
10. RSP al 5 %/ P2R2 al 16 % /dP2R2 al 24 %/ DMSO
29. RSP al 10 %/P1R4 al 24 %/dP0.4R5 al 16 %/ DMSO
31. RSP al 10 %/P1R4 al 24 %/dP0.4R5 al 16 %/ DMSO
Concentración en Plasma de Risperidona y 9-OH Risperidona (ng/ml)
1000
100
10
1
0,1
0
5
10
15
20
25
30
35
Tiempo (días)

FIGURA 33

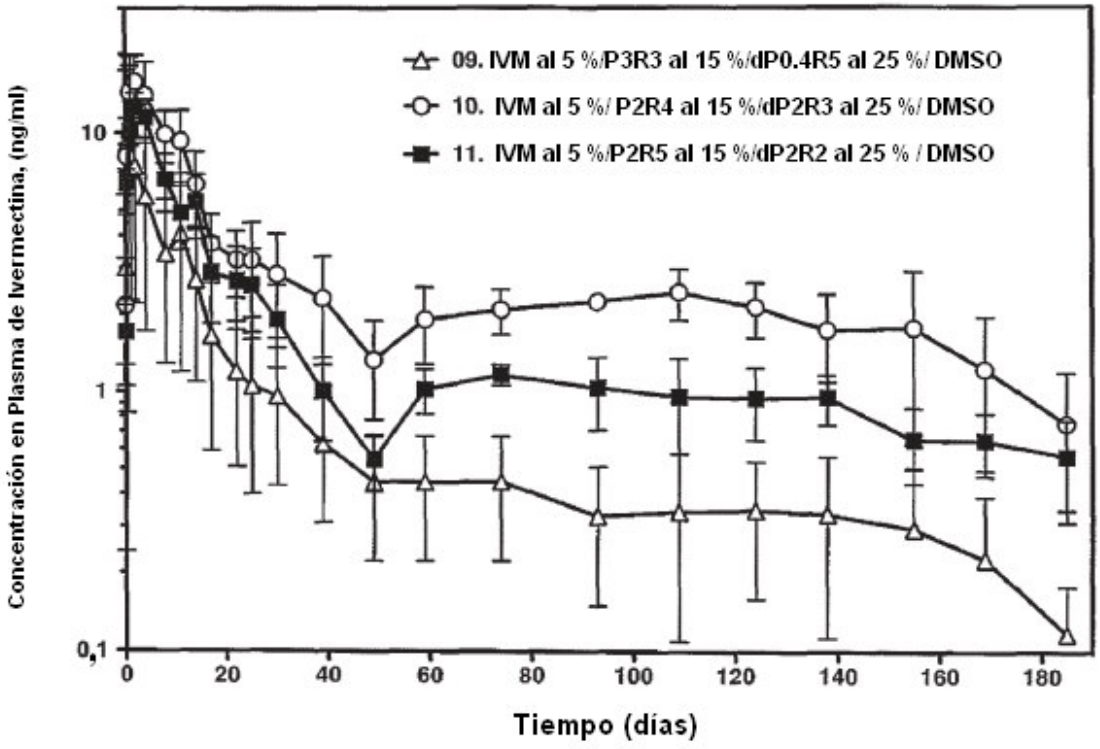
09. IVM al 5 %/P3R3 al 15 %/dP0.4R5 al 25 %/ DMSO
10. IVM al 5 %/ P2R4 al 15 %/dP2R3 al 25 %/ DMSO
11. IVM al 5 %/P2R5 al 15 %/dP2R2 al 25 % / DMSO
Concentración en Plasma de Ivermectina, (ng/ml)
10
1
0,1
0
20
40
60
80
100
120
140
160
180
Tiempo (días)

FIGURA 34