

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 647 614**

51 Int. Cl.:

A61K 9/08 (2006.01)

A61K 47/34 (2007.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **29.12.2011 PCT/IB2011/003323**

87 Fecha y número de publicación internacional: **05.07.2012 WO12090070**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **29.12.2011 E 11822867 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **30.08.2017 EP 2658525**

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:
22.12.2017

73 Titular/es:
**MEDINCELL (100.0%)
1 Avenue Charles Cros
34830 Jacou, FR**

72 Inventor/es:
GAUDRIAULT, GEORGES

74 Agente/Representante:
ISERN JARA, Jorge

ES 2 647 614 T3

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

DESCRIPCIÓN

Composiciones biodegradables de liberación de fármaco

5 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, en particular ácido poliláctico, y un polietilenglicol y un copolímero de dibloque que contiene un poliéster, en particular ácido poliláctico, 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.

15 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 hidrogeles retienen un peso de agua al menos igual al peso de agua del copolímero y son hidrogeles blandos. El documento US2005/112170 A1 desvela composiciones biodegradables de liberación de fármaco que comprenden un copolímero de di-bloque, copolímero de tri-bloque o mezclas de los mismos, estos copolímeros de bloque comprenden un bloque de PEG de 500-30000 Da y un bloque de poli(ácido láctico) de 1500-7500 Da.

Ninguna de las patentes ni la bibliografía mencionada anteriormente describe composiciones de liberación de fármaco que sean inyectables, que se formen *in situ* y que sean biodegradables y que a su vez se conviertan en implantes sólidos cuando se inyectan en el cuerpo. 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.

60 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:

65 $A_v-B_w-A_x$

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 $v \neq x$;

(b) un copolímero de dibloque biodegradable que tiene la fórmula:



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:



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 $v \neq x$;

(b) un copolímero de dibloque biodegradable que tiene la fórmula:



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:



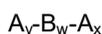
en la que A es un poliéster, de forma específica ácido poliláctico, y B es polietilenglicol y v, w y x son el número de unidades de repetición que varían de 4 a 1090, siendo v y x unidades de repetición de éster y siendo w unidades de repetición de óxido de etileno y $v = x$ o $v \neq x$;

(b) un copolímero de dibloque biodegradable que tiene la fórmula:



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:



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 $v \neq x$; (b) un copolímero de dibloque biodegradable que tiene la fórmula:



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.

ES 2 647 614 T3

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



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



10 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.

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



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



25 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.

30 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:



35 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 $v \neq x$; (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:

40
$$\text{PEG}_y\text{-PLA}_z$$

45 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.

50 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:



55 en la que v, w y x son el número de unidades de repetición que varían de 6 a 1090 y $v = x$ o $v \neq x$; (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:

60
$$\text{PEG}_y\text{-PLA}_z$$

65 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.

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



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



15 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.

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



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



30 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.

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



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



45 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.

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



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



60 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.

60 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.

65 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.

- 5 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.

- 15 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:



en la que A es ácido poliláctico 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 $v \neq x$; y (b) un copolímero de dibloque biodegradable que tiene la fórmula:



en la que A es 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 una proporción de 1: 3 a 1:8 (a):(b) para formar una mezcla de polímero; y

- 30 (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:



- 40 en la que A es 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 en la que $v = x$ o $v \neq x$; y (b) un copolímero de dibloque biodegradable que tiene la fórmula:



en la que A es 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 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

- 50 (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:



- 60 en la que A es ácido poliláctico 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 $v \neq x$; y (b) un copolímero de dibloque biodegradable que tiene la fórmula:



en la que A es 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 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.

- 5 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:



- 10 en la que A es ácido poliláctico 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 $v \neq x$; y (b) un copolímero de dibloque biodegradable que tiene la fórmula:



- 15 en la que A es 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 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.

- 20 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:



- 25 en la que A es ácido poliláctico 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 $v \neq x$; y (b) un copolímero de dibloque biodegradable que tiene la fórmula:



- 35 en la que A es 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 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.

- 40 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:



- 45 en la que A es 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 en la que $v = x$ o $v \neq x$; y (b) un copolímero de dibloque biodegradable que tiene la fórmula:



- 50 en la que A es 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, 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.

- 55 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.

- 60 Breve descripción de las figuras

- 65 La Fig. 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 (-△-), 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 Fig. 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 Fig. 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 Fig. 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 Fig. 5 es un gráfico que muestra la tasa de liberación *in vitro* de formulaciones candidatas en microgramos por hora por gramo de formulación ($\mu\text{g}/\text{h}/\text{g}$ de formulación) Las composiciones descritas con los números 177, 246, 224, 225 y 250 se describen en la Tabla 1.

La Fig. 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 Fig. 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 Fig. 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 Fig. 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 Fig. 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 Fig. 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 Fig. 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 Fig. 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 Fig. 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 Fig. 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 P1 R2 (22 unidades de óxido de

etileno y 47 unidades de ácido láctico) mezclado con diversos copolímeros de dibloque (para detalles véase la Tabla 2).

5 La Fig. 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 P1 R3 (22 unidades de óxido de etileno y 68 unidades de ácido láctico) mezclado con diversos copolímeros de dibloque (para detalles véase la Tabla 2).

10 La Fig. 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 P1 R4 (22 unidades de óxido de etileno y 88 unidades de ácido láctico) mezclado con diversos copolímeros de dibloque (para detalles véase la Tabla 2).

15 La Fig. 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).

20 La Fig. 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).

25 La Fig. 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).

30 La Fig. 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).

35 La Fig. 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).

40 La Fig. 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).

45 La Fig. 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).

50 La Fig. 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).

55 La Fig. 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).

60 La Fig. 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).

65 La Fig. 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).

5 La Fig. 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).

10 La Fig. 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 %/dP1 R3 al 32 %) y n.º 58 (BN al 10 %/ P0.4R8 al 10 % / dP1 R2 al 40 %).

15 La Fig. 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 %).

20 La Fig. 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).

25 La Fig. 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).

30 La Fig. 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

35 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.

40 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.

45 "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.

50 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.

55 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.

60 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.

65 Por "polietilenglicol con el extremo protegido" (cPEG) se hace referencia a los PEG en los que un grupo hidroxilo terminal reacciona e incluye PEG 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.

5 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).

10 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.

15 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.

20 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 $v \neq x$. 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.

45 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 $v \neq x$. Por ejemplo, w puede ser 273, mientras que $x + y$ puede ser 682 y $v = x$ o $v \neq x$ o w puede ser 136 y $x + y$ puede ser 273 y $v = x$ o $v \neq x$ 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 es ácido poliláctico.

55 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.

60 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.

65 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 que se usa es ácido poliláctico. También se desvela un poliéster que 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:



en la que A es ácido poliláctico 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 $v \neq x$; (b) un copolímero de dibloque biodegradable que tiene la fórmula:



en la que A es 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 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 $v \neq x$; 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:



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 $v \neq x$; (b) un copolímero de dibloque biodegradable que tiene la fórmula:



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, para el ácido poliláctico, la longitud de la cadena se define por la proporción molar de ácido láctico/óxido de etileno.

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 antialérgicos, 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 gonadotropina, insecticidas, agentes anti-helminfos 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 *Potyviriidae*, *Geminiviridae*, el género *Tospovirus* de *Bunyaviridae* 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 ácido poliláctico 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 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 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:



en la que A es ácido poliláctico 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 $v \neq x$; y (b) un copolímero de dibloque biodegradable que tiene la fórmula:



en la que A es 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 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:



en la que A es ácido poliláctico 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 $v \neq x$; y

(b) un copolímero de dibloque biodegradable que tiene la fórmula:



en la que A es 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 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:



en la que A es 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 en la que $v = x$ o $v \neq x$; and (b) un copolímero de dibloque biodegradable que tiene la fórmula:



en la que A es 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 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 ácido poliláctico 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 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 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 (triglisma) 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.

5 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.

10 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 $v \neq x$. El poliéster que se usa es ácido poli(láctico).

15 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 que se usa es ácido poli(láctico).

20 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 (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.

25 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.

30 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..

35 **Ejemplos**

Ejemplo 1 - Síntesis de polímeros

40 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 °C Y se secó al vacío durante 2 horas en un recipiente reactor. Se añadieron DL-lactida (que corresponde a la proporción molar 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/N₂. La mezcla de reacción se calentó a 140 °C y rápidamente se desgasificó al vacío. La reacción se realizó durante cuatro días a 140 °C con flujo constante de nitrógeno (20 kPa).

45 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 ¹H 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.

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

60 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 polímero. 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

N°	Proporción DB/TB	Copolímero de tribloque (TB)					Copolímero de dibloque (DB)					Disolvente 1		Disolv 2			
		M53	% (p/p)	Código	Tamaño PEG (kDa)	Proporción (LA/EO)	DP-PEG	DP-PLA	% (p/p)	Código	Tamaño PEG (kDa)	Proporción (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 %	dP2R3	2	3,2	45	143	DEGMEE	46,0 %	
12	4,0	4,0	10,0 %	P12R3	12	2,5	273	682	40,0 %	dP2R3	2	3,2	45	143	DEGMEE	46,0 %	
21	4,0	4,0	10,0 %	P12R0.5	12	0,5	273	136	40,0 %	dP2R3	2	3,2	45	143	Diglima	46,0 %	
23	4,0	4,0	10,0 %	P12R3	12	2,5	273	682	40,0 %	dP2R3	2	3,2	45	143	Diglima	46,0 %	
34	4,0	4,0	10,0 %	P12R0.5	12	0,5	273	136	40,0 %	dP2R3	2	3,2	45	143	DMI	46,0 %	
45	4,0	4,0	10,0 %	P12R3	12	2,5	273	682	40,0 %	dP2R3	2	3,2	45	143	DMI	46,0 %	
66	4,0	4,0	10,0 %	P12R0.5	12	0,5	273	136	40,0 %	dP2R3	2	3,2	45	143	Diglima	46,0 %	
68	4,0	4,0	10,0 %	P12R3	12	2,5	273	682	40,0 %	dP2R3	2	3,2	45	143	Diglima	46,0 %	
76	4,0	4,0	10,0 %	P12R0.5	12	0,5	273	136	40,0 %	dP2R3	2	3,2	45	143	DMSO	46,0 %	
78	4,0	4,0	10,0 %	P12R3	12	2,5	273	682	40,0 %	dP2R3	2	3,2	45	143	DMSO	46,0 %	
80	4,0	4,0	10,0 %	P12R0.5	12	0,5	273	136	40,0 %	dP2R3	2	3,2	45	143	Lactato de Et	46,0 %	
82	4,0	4,0	10,0 %	P12R3	12	2,5	273	682	40,0 %	dP2R3	2	3,2	45	143	Lactato de Et	46,0 %	
105	4,0	4,0	8,0 %	P6R0.9	6	0,9	136	123	32,0 %	dP2R4	2	4,4	45	200	Diglima	56,0 %	
116	4,0	4,0	8,0 %	P6R0.9	6	0,9	136	123	32,0 %	dP2R4	2	4,4	45	200	Diglima	56,0 %	
123	4,0	4,0	8,0 %	P3R1	3	1,0	68	68	32,0 %	dP2R4	2	4,3	45	195	DMSO	56,0 %	
124	4,0	4,0	8,0 %	P6R0.9	6	0,9	136	123	32,0 %	dP2R4	2	4,3	45	195	DMSO	56,0 %	
153	4,0	4,0	7,0 %	P12R0.5	12	0,5	273	136	28,0 %	dP2R4	2	4,3	45	195	DMSO	61,0 %	
159	4,0	4,0	7,0 %	P12R0.5	12	0,5	273	136	28,0 %	dP2R4	2	4,3	45	195	DMSO	44,0 %	Tracetina
169	5,7	2,0	6,0 %	P6R0.9	6	0,9	136	123	34,0 %	dP2R4	2	4,3	45	195	DMSO	58,0 %	
177	5,7	2,0	7,5 %	P6R0.9	6	0,9	136	123	42,5 %	dP2R4	2	4,3	45	195	DMSO	48,0 %	
198	9,0	4,0	4,0 %	P6R0.9	6	0,9	136	123	36,0 %	dP2R4	2	4,3	45	195	Diglima	37,0 %	Tripro
200	9,0	2,0	5,0 %	P6R0.9	6	0,9	136	123	45,0 %	dP2R3	2	3	45	136	DMSO	48,0 %	
203	4,0	2,0	10,0 %	P6R0.9	6	0,9	136	123	40,0 %	dP2R7	2	7,2	45	327	DMSO	48,0 %	
207	5,7	4,0	6,0 %	P6R0.9	6	0,9	136	123	34,0 %	dP2R4	2	4,3	45	195	Diglima	40,0 %	Tripro

N°	Proporción DB/TB	M53	Copolímero de tribloque (TB)						Copolímero de dibloque (DB)						Disolvente 1		Disolv 2
			% (p/p)	Código	Tamaño PEG (kDa)	Proporción (L/A/E/O)	DP-PEG	DP-PLA	% (p/p)	Código	Tamaño PEG (kDa)	Proporción (L/A/E/O)	DP-PEG	DP-PLA	Nombre	% (p/p)	Nombre
209	4,0	2,0	9,0 %	P6R0.9	6	0,9	136	123	36,0 %	dP2R7	2	7,2	45	327	DMSO	53,0 %	
210	4,0	2,0	8,0 %	P6R0.9	6	0,9	136	123	32,0 %	dP2R7	2	7,2	45	327	DMSO	58,0 %	
221	9,0	4,0	5,0 %	P6R0.9	6	0,9	136	123	45,0 %	dP2R4	2	4,3	45	195	Diglima	33,0 %	Tripro
224	5,7	2,0	6,0 %	P6R0.9	6	0,9	136	123	34,0 %	dP2R4	2	4,3	45	195	Diglima	41,4 %	Tripro
225	9,0	2,0	5,0 %	P6R0.9	6	0,9	136	123	45,0 %	dP2R4	2	4,3	45	195	Diglima	34,0 %	Tripro
230	5,7	2,0	7,5 %	P6R0.9	6	0,9	136	123	42,5 %	dP1R5	1	5,4	23	123	DMSO	48,0 %	
234	5,7	2,0	6,0 %	P6R0.9	6	0,9	136	123	34,0 %	dP1R5	1	5,4	23	123	Diglima	41,4 %	Tripro
241	5,9	2,0	6,5 %	P6R0.9	6	0,9	136	123	38,5 %	dP1R5	1	5,4	23	123	DMSO	53,0 %	
245	5,9	2,0	6,5 %	P2R2	2	2	45	91	38,5 %	dP1R5	1	5,4	23	123	DMSO	53 %	
246	5,7	2,0	7,5 %	P2R2	2	2	45	91	42,5 %	dP1R5	1	5,4	23	123	DMSO	48,0 %	
247	9,0	2,0	5,0 %	P2R2	2	2	45	91	45,0 %	dP1R5	1	5,4	23	123	DMSO	48,0 %	
250	9,0	4,0	5,0 %	P6R0.9	6	0,9	136	123	45,0 %	dP2R4	2	4,3	45	195	Diglima	33,2 %	Tripro

Ejemplo 4 - Preparación de las formulaciones de acetaminofeno

5 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.

10

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

Ej.p n.º	Proporción DB/TB	Copolimero de tribloque (TB)						Copolimero de dibloque (DB)						Disolvente	
		% (p/p)	Código	PEG (kDa)	Proporción (LAVEO)	DP-PEG	DP-PLA	% (p/p)	Código	PEG (kDa)	Proporción (LAVEO)	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 %	P0.2R14	0,2	14,5	4	58	32 %	dP0.6R5	0,6	4,6	12	54	DMSO	55 %
4	4,0	8 %	P0.2R14	0,2	14,5	4	58	32 %	dP1R4	1,0	4,0	22	89	DMSO	55 %
5	4,0	8 %	P0.2R14	0,2	14,5	4	58	32 %	dP2R3	2,0	2,8	45	125	DMSO	55 %
6	4,0	8 %	P0.6R3	0,6	3,0	13	40	32 %	dP0.2R6	0,2	5,8	3	17	DMSO	55 %
7	4,0	8 %	P0.6R3	0,6	3,0	13	40	32 %	dP0.4R6	0,4	5,8	7	42	DMSO	55 %
8	4,0	8 %	P0.6R3	0,6	3,0	13	40	32 %	dP0.6R5	0,6	4,6	12	54	DMSO	55 %
9	4,0	8 %	P0.6R3	0,6	3,0	13	40	32 %	dP1R4	1,0	4,0	22	89	DMSO	55 %
10	4,0	8 %	P0.6R3	0,6	3,0	13	40	32 %	dP2R3	2,0	2,8	45	125	DMSO	55 %
11	4,0	8 %	P1R3	1,0	3,1	22	68	32 %	dP0.2R6	0,2	5,8	3	17	DMSO	55 %
12	4,0	8 %	P1R3	1,0	3,1	22	68	32 %	dP0.4R6	0,4	5,8	7	42	DMSO	55 %
13	4,0	8 %	P1R3	1,0	3,1	22	68	32 %	dP0.6R5	0,6	4,6	12	54	DMSO	55 %
14	4,0	8 %	P1R3	1,0	3,1	22	68	32 %	dP1R4	1,0	4,0	22	89	DMSO	55 %
15	4,0	8 %	P1R3	1,0	3,1	22	68	32 %	dP2R3	2,0	2,8	45	125	DMSO	55 %
16	4,0	8 %	P2R3	2,0	3,5	45	157	32 %	dP0.2R6	0,2	5,8	3	17	DMSO	55 %
17	4,0	8 %	P2R3	2,0	3,5	45	157	32 %	dP0.4R6	0,4	5,8	7	42	DMSO	55 %
18	4,0	8 %	P2R3	2,0	3,5	45	157	32 %	dP0.6R5	0,6	4,6	12	54	DMSO	55 %
19	4,0	8 %	P2R3	2,0	3,5	45	157	32 %	dP1R4	1,0	4,0	22	89	DMSO	55 %
20	4,0	8 %	P2R3	2,0	3,5	45	157	32 %	dP2R3	2,0	2,8	45	125	DMSO	55 %
21	4,0	8 %	P3R2	3,0	2,3	68	154	32 %	dP0.2R6	0,2	5,8	3	17	DMSO	55 %
22	4,0	8 %	P3R2	3,0	2,3	68	154	32 %	dP0.4R6	0,4	5,8	7	42	DMSO	55 %
23	4,0	8 %	P3R2	3,0	2,3	68	154	32 %	dP0.6R5	0,6	4,6	12	54	DMSO	55 %
24	4,0	8 %	P3R2	3,0	2,3	68	154	32 %	dP1R4	1,0	4,0	22	89	DMSO	55 %

Ej.p n.°	Proporción DB/TB	Copolímero de tribloque (TB)						Copolímero de dibloque (DB)						Disolvente	
		% (p/p)	Código	PEG (kDa)	Proporción (L/AEO)	DP-PEG	DP-PLA	% (p/p)	Código	PEG (kDa)	Proporción (L/AEO)	DP-PEG	DP-PLA	Nombre	% (p/p)
25	4,0	8 %	P3R2	3,0	2,3	68	154	32 %	dP2R3	2,0	2,8	45	125	DMSO	55 %
26	4,0	8 %	P6R2	6,0	1,6	136	218	32 %	dP0.2R6	0,2	5,8	3	17	DMSO	55 %
27	4,0	8 %	P6R2	6,0	1,6	136	218	32 %	dP0.4R6	0,4	5,8	7	42	DMSO	55 %
28	4,0	8 %	P6R2	6,0	1,6	136	218	32 %	dP0.6R5	0,6	4,6	12	54	DMSO	55 %
29	4,0	8 %	P6R2	6,0	1,6	136	218	32 %	dP1R4	1,0	4,0	22	89	DMSO	55 %
30	4,0	8 %	P6R2	6,0	1,6	136	218	32 %	dP2R3	2,0	2,8	45	125	DMSO	55 %
31	4,0	8 %	P0.2R6	0,2	5,9	4	24	32 %	dP0.2R2	0,2	2,2	3	7	DMSO	55 %
32	4,0	8 %	P0.2R6	0,2	5,9	4	24	32 %	dP0.2R13	0,2	13,0	3	39	DMSO	55 %
33	4,0	8 %	P0.2R6	0,2	5,9	4	24	32 %	dP0.4R2	0,4	2,0	7	14	DMSO	55 %
34	4,0	8 %	P0.2R6	0,2	5,9	4	24	32 %	dP0.4R8	0,4	8,4	7	61	DMSO	55 %
35	4,0	8 %	P0.2R6	0,2	5,9	4	24	32 %	dP0.6R3	0,6	3,0	12	35	DMSO	55 %
36	4,0	8 %	P0.2R6	0,2	5,9	4	24	32 %	dP0.6R5	0,6	5,1	12	60	DMSO	55 %
37	4,0	8 %	P0.2R6	0,2	5,9	4	24	32 %	dP1R3	1,0	3,0	22	66	DMSO	55 %
38	4,0	8 %	P0.2R6	0,2	5,9	4	24	32 %	dP1R5	1,0	5,4	22	119	DMSO	55 %
39	4,0	8 %	P0.2R6	0,2	5,9	4	24	32 %	dP2R1	2,0	1,3	45	58	DMSO	55 %
40	4,0	8 %	P0.2R6	0,2	5,9	4	24	32 %	dP2R5	2,0	5,3	45	237	DMSO	55 %
41	4,0	8 %	P0.2R22	0,2	22,3	4	89	32 %	dP0.2R2	0,2	2,2	3	7	DMSO	55 %
42	4,0	8 %	P0.2R22	0,2	22,3	4	89	32 %	dP0.2R13	0,2	13,0	3	39	DMSO	55 %
43	4,0	8 %	P0.2R22	0,2	22,3	4	89	32 %	dP0.4R2	0,4	2,0	7	14	DMSO	55 %
44	4,0	8 %	P0.2R22	0,2	22,3	4	89	32 %	dP0.4R8	0,4	8,4	7	61	DMSO	55 %
45	4,0	8 %	P0.2R22	0,2	22,3	4	89	32 %	dP0.6R3	0,6	3,0	12	35	DMSO	55 %
46	4,0	8 %	P0.2R22	0,2	22,3	4	89	32 %	dP0.6R5	0,6	5,1	12	60	DMSO	55 %
47	4,0	8 %	P0.2R22	0,2	22,3	4	89	32 %	dP1R3	1,0	3,0	22	66	DMSO	55 %
48	4,0	8 %	P0.2R22	0,2	22,3	4	89	32 %	dP1R5	1,0	5,4	22	119	DMSO	55 %
49	4,0	8 %	P0.2R22	0,2	22,3	4	89	32 %	dP2R1	2,0	1,3	45	58	DMSO	55 %

Ejlp n.º	Proporción DB/TB	Copolímero de tribloque (TB)						Copolímero de dibloque (DB)						Disolvente	
		% (p/p)	Código	PEG (kDa)	Proporción (L:A:E:O)	DP-PEG	DP-PLA	% (p/p)	Código	PEG (kDa)	Proporción (L:A:E:O)	DP-PEG	DP-PLA	Nombre	% (p/p)
50	4,0	8 %	P0.2R22	0,2	22,3	4	89	32 %	dP2R5	2,0	5,3	45	237	DMSO	55 %
51	4,0	8 %	P0.4R5	0,4	4,7	9	41	32 %	dP0.2R2	0,2	2,2	3	7	DMSO	55 %
52	4,0	8 %	P0.4R5	0,4	4,7	9	41	32 %	dP0.2R13	0,2	13,0	3	39	DMSO	55 %
53	4,0	8 %	P0.4R5	0,4	4,7	9	41	32 %	dP0.4R2	0,4	2,0	7	14	DMSO	55 %
54	4,0	8 %	P0.4R5	0,4	4,7	9	41	32 %	dP0.4R8	0,4	8,4	7	61	DMSO	55 %
55	4,0	8 %	P0.4R5	0,4	4,7	9	41	32 %	dP0.6R3	0,6	3,0	12	35	DMSO	55 %
56	4,0	8 %	P0.4R5	0,4	4,7	9	41	32 %	dP0.6R5	0,6	5,1	12	60	DMSO	55 %
57	4,0	8 %	P0.4R5	0,4	4,7	9	41	32 %	dP1R3	1,0	3,0	22	66	DMSO	55 %
58	4,0	8 %	P0.4R5	0,4	4,7	9	41	32 %	dP1R5	1,0	5,4	22	119	DMSO	55 %
59	4,0	8 %	P0.4R5	0,4	4,7	9	41	32 %	dP2R1	2,0	1,3	45	58	DMSO	55 %
60	4,0	8 %	P0.4R5	0,4	4,7	9	41	32 %	dP2R5	2,0	5,3	45	237	DMSO	55 %
61	4,0	8 %	P0.4R8	0,4	7,7	9	67	32 %	dP0.2R2	0,2	2,2	3	7	DMSO	55 %
62	4,0	8 %	P0.4R8	0,4	7,7	9	67	32 %	dP0.2R13	0,2	13,0	3	39	DMSO	55 %
63	4,0	8 %	P0.4R8	0,4	7,7	9	67	32 %	dP0.4R2	0,4	2,0	7	14	DMSO	55 %
64	4,0	8 %	P0.4R8	0,4	7,7	9	67	32 %	dP0.4R8	0,4	8,4	7	61	DMSO	55 %
65	4,0	8 %	P0.4R8	0,4	7,7	9	67	32 %	dP0.6R3	0,6	3,0	12	35	DMSO	55 %
66	4,0	8 %	P0.4R8	0,4	7,7	9	67	32 %	dP0.6R5	0,6	5,1	12	60	DMSO	55 %
67	4,0	8 %	P0.4R8	0,4	7,7	9	67	32 %	dP1R3	1,0	3,0	22	66	DMSO	55 %
68	4,0	8 %	P0.4R8	0,4	7,7	9	67	32 %	dP1R5	1,0	5,4	22	119	DMSO	55 %
69	4,0	8 %	P0.4R8	0,4	7,7	9	67	32 %	dP2R1	2,0	1,3	45	58	DMSO	55 %
70	4,0	8 %	P0.4R8	0,4	7,7	9	67	32 %	dP2R5	2,0	5,3	45	237	DMSO	55 %
71	4,0	8 %	P0.6R2	0,6	1,9	13	26	32 %	dP0.2R2	0,2	2,2	3	7	DMSO	55 %
72	4,0	8 %	P0.6R2	0,6	1,9	13	26	32 %	dP0.2R13	0,2	13,0	3	39	DMSO	55 %
73	4,0	8 %	P0.6R2	0,6	1,9	13	26	32 %	dP0.4R2	0,4	2,0	7	14	DMSO	55 %
74	4,0	8 %	P0.6R2	0,6	1,9	13	26	32 %	dP0.4R8	0,4	8,4	7	61	DMSO	55 %

Ej.p.n.º	Proporción DB/TB	Copolimero de tribloque (TB)						Copolimero de dibloque (DB)						Disolvente	
		% (p/p)	Código	PEG (kDa)	Proporción (LAVEO)	DP-PEG	DP-PLA	% (p/p)	Código	PEG (kDa)	Proporción (LAVEO)	DP-PEG	DP-PLA	Nombre	% (p/p)
75	4,0	8 %	P0.6R2	0,6	1,9	13	26	32 %	dP0.6R3	0,6	3,0	12	35	DMSO	55 %
76	4,0	8 %	P0.6R2	0,6	1,9	13	26	32 %	dP0.6R5	0,6	5,1	12	60	DMSO	55 %
77	4,0	8 %	P0.6R2	0,6	1,9	13	26	32 %	dP1R3	1,0	3,0	22	66	DMSO	55 %
78	4,0	8 %	P0.6R2	0,6	1,9	13	26	32 %	dP1R5	1,0	5,4	22	119	DMSO	55 %
79	4,0	8 %	P0.6R2	0,6	1,9	13	26	32 %	dP2R1	2,0	1,3	45	58	DMSO	55 %
80	4,0	8 %	P0.6R2	0,6	1,9	13	26	32 %	dP2R5	2,0	5,3	45	237	DMSO	55 %
81	4,0	8 %	P0.6R4	0,6	4,2	13	55	32 %	dP0.2R2	0,2	2,2	3	7	DMSO	55 %
82	4,0	8 %	P0.6R4	0,6	4,2	13	55	32 %	dP0.2R13	0,2	13,0	3	39	DMSO	55 %
83	4,0	8 %	P0.6R4	0,6	4,2	13	55	32 %	dP0.4R2	0,4	2,0	7	14	DMSO	55 %
84	4,0	8 %	P0.6R4	0,6	4,2	13	55	32 %	dP0.4R8	0,4	8,4	7	61	DMSO	55 %
85	4,0	8 %	P0.6R4	0,6	4,2	13	55	32 %	dP0.6R3	0,6	3,0	12	35	DMSO	55 %
86	4,0	8 %	P0.6R4	0,6	4,2	13	55	32 %	dP0.6R5	0,6	5,1	12	60	DMSO	55 %
87	4,0	8 %	P0.6R4	0,6	4,2	13	55	32 %	dP1R3	1,0	3,0	22	66	DMSO	55 %
88	4,0	8 %	P0.6R4	0,6	4,2	13	55	32 %	dP1R5	1,0	5,4	22	119	DMSO	55 %
89	4,0	8 %	P0.6R4	0,6	4,2	13	55	32 %	dP2R1	2,0	1,3	45	58	DMSO	55 %
90	4,0	8 %	P0.6R4	0,6	4,2	13	55	32 %	dP2R5	2,0	5,3	45	237	DMSO	55 %
91	4,0	8 %	P1R2	1,0	2,1	22	47	32 %	dP0.2R2	0,2	2,2	3	7	DMSO	55 %
92	4,0	8 %	P1R2	1,0	2,1	22	47	32 %	dP0.2R13	0,2	13,0	3	39	DMSO	55 %
93	4,0	8 %	P1R2	1,0	2,1	22	47	32 %	dP0.4R2	0,4	2,0	7	14	DMSO	55 %
94	4,0	8 %	P1R2	1,0	2,1	22	47	32 %	dP0.4R8	0,4	8,4	7	61	DMSO	55 %
95	4,0	8 %	P1R2	1,0	2,1	22	47	32 %	dP0.6R3	0,6	3,0	12	35	DMSO	55 %
96	4,0	8 %	P1R2	1,0	2,1	22	47	32 %	dP0.6R5	0,6	5,1	12	60	DMSO	55 %
97	4,0	8 %	P1R2	1,0	2,1	22	47	32 %	dP1R3	1,0	3,0	22	66	DMSO	55 %
98	4,0	8 %	P1R2	1,0	2,1	22	47	32 %	dP1R5	1,0	5,4	22	119	DMSO	55 %
99	4,0	8 %	P1R2	1,0	2,1	22	47	32 %	dP2R1	2,0	1,3	45	58	DMSO	55 %

Ej. n.º	Copolimero de tribloque (TB)						Copolimero de dibloque (DB)						Disolvente		
	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)
100	4,0	8 %	P1R2	1,0	2,1	22	47	32 %	dP2R5	2,0	5,3	45	237	DMSO	55 %
101	4,0	8 %	P1R4	1,0	4,0	22	88	32 %	dP0.2R2	0,2	2,2	3	7	DMSO	55 %
102	4,0	8 %	P1R4	1,0	4,0	22	88	32 %	dP0.2R13	0,2	13,0	3	39	DMSO	55 %
103	4,0	8 %	P1R4	1,0	4,0	22	88	32 %	dP0.4R2	0,4	2,0	7	14	DMSO	55 %
104	4,0	8 %	P1R4	1,0	4,0	22	88	32 %	dP0.4R8	0,4	8,4	7	61	DMSO	55 %
105	4,0	8 %	P1R4	1,0	4,0	22	88	32 %	dP0.6R3	0,6	3,0	12	35	DMSO	55 %
106	4,0	8 %	P1R4	1,0	4,0	22	88	32 %	dP0.6R5	0,6	5,1	12	60	DMSO	55 %
107	4,0	8 %	P1R4	1,0	4,0	22	88	32 %	dP1R3	1,0	3,0	22	66	DMSO	55 %
108	4,0	8 %	P1R4	1,0	4,0	22	88	32 %	dP1R5	1,0	5,4	22	119	DMSO	55 %
109	4,0	8 %	P1R4	1,0	4,0	22	88	32 %	dP2R1	2,0	1,3	45	58	DMSO	55 %
110	4,0	8 %	P1R4	1,0	4,0	22	88	32 %	dP2R5	2,0	5,3	45	237	DMSO	55 %
111	4,0	8 %	P2R2	2,0	2,0	45	88	32 %	dP0.2R2	0,2	2,2	3	7	DMSO	55 %
112	4,0	8 %	P2R2	2,0	2,0	45	88	32 %	dP0.2R13	0,2	13,0	3	39	DMSO	55 %
113	4,0	8 %	P2R2	2,0	2,0	45	88	32 %	dP0.4R2	0,4	2,0	7	14	DMSO	55 %
114	4,0	8 %	P2R2	2,0	2,0	45	88	32 %	dP0.4R8	0,4	8,4	7	61	DMSO	55 %
115	4,0	8 %	P2R2	2,0	2,0	45	88	32 %	dP0.6R3	0,6	3,0	12	35	DMSO	55 %
116	4,0	8 %	P2R2	2,0	2,0	45	88	32 %	dP0.6R5	0,6	5,1	12	60	DMSO	55 %
117	4,0	8 %	P2R2	2,0	2,0	45	88	32 %	dP1R3	1,0	3,0	22	66	DMSO	55 %
118	4,0	8 %	P2R2	2,0	2,0	45	88	32 %	dP1R5	1,0	5,4	22	119	DMSO	55 %
119	4,0	8 %	P2R2	2,0	2,0	45	88	32 %	dP2R1	2,0	1,3	45	58	DMSO	55 %
120	4,0	8 %	P2R2	2,0	2,0	45	88	32 %	dP2R5	2,0	5,3	45	237	DMSO	55 %
121	4,0	8 %	P2R5	2,0	4,8	45	216	32 %	dP0.2R2	0,2	2,2	3	7	DMSO	55 %
122	4,0	8 %	P2R5	2,0	4,8	45	216	32 %	dP0.2R13	0,2	13,0	3	39	DMSO	55 %
123	4,0	8 %	P2R5	2,0	4,8	45	216	32 %	dP0.4R2	0,4	2,0	7	14	DMSO	55 %
124	4,0	8 %	P2R5	2,0	4,8	45	216	32 %	dP0.4R8	0,4	8,4	7	61	DMSO	55 %

Ej p n.°	Copolímero de tribloque (TB)						Copolímero de dibloque (DB)						Disolvente		
	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)
125	4,0	8 %	P2R5	2,0	4,8	45	216	32 %	dP0.6R3	0,6	3,0	12	35	DMSO	55 %
126	4,0	8 %	P2R5	2,0	4,8	45	216	32 %	dP0.6R5	0,6	5,1	12	60	DMSO	55 %
127	4,0	8 %	P2R5	2,0	4,8	45	216	32 %	dP1R3	1,0	3,0	22	66	DMSO	55 %
128	4,0	8 %	P2R5	2,0	4,8	45	216	32 %	dP1R5	1,0	5,4	22	119	DMSO	55 %
129	4,0	8 %	P2R5	2,0	4,8	45	216	32 %	dP2R1	2,0	1,3	45	58	DMSO	55 %
130	4,0	8 %	P2R5	2,0	4,8	45	216	32 %	dP2R5	2,0	5,3	45	237	DMSO	55 %
131	4,0	8 %	P3R1	3,0	1,0	68	66	32 %	dP0.2R2	0,2	2,2	3	7	DMSO	55 %
132	4,0	8 %	P3R1	3,0	1,0	68	66	32 %	dP0.2R13	0,2	13,0	3	39	DMSO	55 %
133	4,0	8 %	P3R1	3,0	1,0	68	66	32 %	dP0.4R2	0,4	2,0	7	14	DMSO	55 %
134	4,0	8 %	P3R1	3,0	1,0	68	66	32 %	dP0.4R8	0,4	8,4	7	61	DMSO	55 %
135	4,0	8 %	P3R1	3,0	1,0	68	66	32 %	dP0.6R3	0,6	3,0	12	35	DMSO	55 %
136	4,0	8 %	P3R1	3,0	1,0	68	66	32 %	dP0.6R5	0,6	5,1	12	60	DMSO	55 %
137	4,0	8 %	P3R1	3,0	1,0	68	66	32 %	dP1R3	1,0	3,0	22	66	DMSO	55 %
138	4,0	8 %	P3R1	3,0	1,0	68	66	32 %	dP1R5	1,0	5,4	22	119	DMSO	55 %
139	4,0	8 %	P3R1	3,0	1,0	68	66	32 %	dP2R1	2,0	1,3	45	58	DMSO	55 %
140	4,0	8 %	P3R1	3,0	1,0	68	66	32 %	dP2R5	2,0	5,3	45	237	DMSO	55 %
141	4,0	8 %	P3R3	3,0	3,2	68	218	32 %	dP0.2R2	0,2	2,2	3	7	DMSO	55 %
142	4,0	8 %	P3R3	3,0	3,2	68	218	32 %	dP0.2R13	0,2	13,0	3	39	DMSO	55 %
143	4,0	8 %	P3R3	3,0	3,2	68	218	32 %	dP0.4R2	0,4	2,0	7	14	DMSO	55 %
144	4,0	8 %	P3R3	3,0	3,2	68	218	32 %	dP0.4R8	0,4	8,4	7	61	DMSO	55 %
145	4,0	8 %	P3R3	3,0	3,2	68	218	32 %	dP0.6R3	0,6	3,0	12	35	DMSO	55 %
146	4,0	8 %	P3R3	3,0	3,2	68	218	32 %	dP0.6R5	0,6	5,1	12	60	DMSO	55 %
147	4,0	8 %	P3R3	3,0	3,2	68	218	32 %	dP1R3	1,0	3,0	22	66	DMSO	55 %
148	4,0	8 %	P3R3	3,0	3,2	68	218	32 %	dP1R5	1,0	5,4	22	119	DMSO	55 %
149	4,0	8 %	P3R3	3,0	3,2	68	218	32 %	dP2R1	2,0	1,3	45	58	DMSO	55 %

Ej n.º	Copolímero de tribloque (TB)						Copolímero de dibloque (DB)						Disolvente		
	Proporción DB/TB	% (p/p)	Código	PEG (kDa)	Proporción (L/A/E/O)	DP-PEG	DP-PLA	% (p/p)	Código	PEG (kDa)	Proporción (L/A/E/O)	DP-PEG	DP-PLA	Nombre	% (p/p)
150	4,0	8 %	P3R3	3,0	3,2	68	218	32 %	dP2R5	2,0	5,3	45	237	DMSO	55 %
151	4,0	8 %	P6R0.9	6,0	0,9	136	125	32 %	dP0.2R2	0,2	2,2	3	7	DMSO	55 %
152	4,0	8 %	P6R0.9	6,0	0,9	136	125	32 %	dP0.2R13	0,2	13,0	3	39	DMSO	55 %
153	4,0	8 %	P6R0.9	6,0	0,9	136	125	32 %	dP0.4R2	0,4	2,0	7	14	DMSO	55 %
154	4,0	8 %	P6R0.9	6,0	0,9	136	125	32 %	dP0.4R8	0,4	8,4	7	61	DMSO	55 %
155	4,0	8 %	P6R0.9	6,0	0,9	136	125	32 %	dP0.6R3	0,6	3,0	12	35	DMSO	55 %
156	4,0	8 %	P6R0.9	6,0	0,9	136	125	32 %	dP0.6R5	0,6	5,1	12	60	DMSO	55 %
157	4,0	8 %	P6R0.9	6,0	0,9	136	125	32 %	dP1R3	1,0	3,0	22	66	DMSO	55 %
158	4,0	8 %	P6R0.9	6,0	0,9	136	125	32 %	dP1R5	1,0	5,4	22	119	DMSO	55 %
159	4,0	8 %	P6R0.9	6,0	0,9	136	125	32 %	dP2R1	2,0	1,3	45	58	DMSO	55 %
160	4,0	8 %	P6R0.9	6,0	0,9	136	125	32 %	dP2R5	2,0	5,3	45	237	DMSO	55 %
161	4,0	8 %	P6R2	6,0	2,0	136	272	32 %	dP0.2R2	0,2	2,2	3	7	DMSO	55 %
162	4,0	8 %	P6R2	6,0	2,0	136	272	32 %	dP0.2R13	0,2	13,0	3	39	DMSO	55 %
163	4,0	8 %	P6R2	6,0	2,0	136	272	32 %	dP0.4R2	0,4	2,0	7	14	DMSO	55 %
164	4,0	8 %	P6R2	6,0	2,0	136	272	32 %	dP0.4R8	0,4	8,4	7	61	DMSO	55 %
165	4,0	8 %	P6R2	6,0	2,0	136	272	32 %	dP0.6R3	0,6	3,0	12	35	DMSO	55 %
166	4,0	8 %	P6R2	6,0	2,0	136	272	32 %	dP0.6R5	0,6	5,1	12	60	DMSO	55 %
167	4,0	8 %	P6R2	6,0	2,0	136	272	32 %	dP1R3	1,0	3,0	22	66	DMSO	55 %
168	4,0	8 %	P6R2	6,0	2,0	136	272	32 %	dP1R5	1,0	5,4	22	119	DMSO	55 %
169	4,0	8 %	P6R2	6,0	2,0	136	272	32 %	dP2R1	2,0	1,3	45	58	DMSO	55 %
170	4,0	8 %	P6R2	6,0	2,0	136	272	32 %	dP2R5	2,0	5,3	45	237	DMSO	55 %
171	4,0	8 %	P0.2R6	0,2	5,9	4	24	32 %	dP0.2R6	0,2	5,8	3	17	DMSO	55 %
172	4,0	8 %	P0.2R6	0,2	5,9	4	24	32 %	dP0.4R6	0,4	5,8	7	42	DMSO	55 %
173	4,0	8 %	P0.2R6	0,2	5,9	4	24	32 %	dP0.6R5	0,6	4,6	12	54	DMSO	55 %
174	4,0	8 %	P0.2R6	0,2	5,9	4	24	32 %	dP1R4	1,0	4,0	22	89	DMSO	55 %

Ej. n.º	Copolímero de tribloque (TB)						Copolímero de dibloque (DB)						Disolvente		
	Proporción DB/TB	% (p/p)	Código	PEG (kDa)	Proporción (L/A/E/O)	DP-PEG	DP-PLA	% (p/p)	Código	PEG (kDa)	Proporción (L/A/E/O)	DP-PEG	DP-PLA	Nombre	% (p/p)
175	4,0	8 %	P0.2R6	0,2	5,9	4	24	32 %	dP2R3	2,0	2,8	45	125	DMSO	55 %
176	4,0	8 %	P0.2R22	0,2	22,3	4	89	32 %	dP0.2R6	0,2	5,8	3	17	DMSO	55 %
177	4,0	8 %	P0.2R22	0,2	22,3	4	89	32 %	dP0.4R6	0,4	5,8	7	42	DMSO	55 %
178	4,0	8 %	P0.2R22	0,2	22,3	4	89	32 %	dP0.6R5	0,6	4,6	12	54	DMSO	55 %
179	4,0	8 %	P0.2R22	0,2	22,3	4	89	32 %	dP1R4	1,0	4,0	22	89	DMSO	55 %
180	4,0	8 %	P0.2R22	0,2	22,3	4	89	32 %	dP2R3	2,0	2,8	45	125	DMSO	55 %
181	4,0	8 %	P0.4R5	0,4	4,7	9	41	32 %	dP0.2R6	0,2	5,8	3	17	DMSO	55 %
182	4,0	8 %	P0.4R5	0,4	4,7	9	41	32 %	dP0.4R6	0,4	5,8	7	42	DMSO	55 %
183	4,0	8 %	P0.4R5	0,4	4,7	9	41	32 %	dP0.6R5	0,6	4,6	12	54	DMSO	55 %
184	4,0	8 %	P0.4R5	0,4	4,7	9	41	32 %	dP1R4	1,0	4,0	22	89	DMSO	55 %
185	4,0	8 %	P0.4R5	0,4	4,7	9	41	32 %	dP2R3	2,0	2,8	45	125	DMSO	55 %
186	4,0	8 %	P0.4R8	0,4	7,7	9	67	32 %	dP0.2R6	0,2	5,8	3	17	DMSO	55 %
187	4,0	8 %	P0.4R8	0,4	7,7	9	67	32 %	dP0.4R6	0,4	5,8	7	42	DMSO	55 %
188	4,0	8 %	P0.4R8	0,4	7,7	9	67	32 %	dP0.6R5	0,6	4,6	12	54	DMSO	55 %
189	4,0	8 %	P0.4R8	0,4	7,7	9	67	32 %	dP1R4	1,0	4,0	22	89	DMSO	55 %
190	4,0	8 %	P0.4R8	0,4	7,7	9	67	32 %	dP2R3	2,0	2,8	45	125	DMSO	55 %
191	4,0	8 %	P0.6R2	0,6	1,9	13	26	32 %	dP0.2R6	0,2	5,8	3	17	DMSO	55 %
192	4,0	8 %	P0.6R2	0,6	1,9	13	26	32 %	dP0.4R6	0,4	5,8	7	42	DMSO	55 %
193	4,0	8 %	P0.6R2	0,6	1,9	13	26	32 %	dP0.6R5	0,6	4,6	12	54	DMSO	55 %
194	4,0	8 %	P0.6R2	0,6	1,9	13	26	32 %	dP1R4	1,0	4,0	22	89	DMSO	55 %
195	4,0	8 %	P0.6R2	0,6	1,9	13	26	32 %	dP2R3	2,0	2,8	45	125	DMSO	55 %
196	4,0	8 %	P0.6R4	0,6	4,2	13	55	32 %	dP0.2R6	0,2	5,8	3	17	DMSO	55 %
197	4,0	8 %	P0.6R4	0,6	4,2	13	55	32 %	dP0.4R6	0,4	5,8	7	42	DMSO	55 %
198	4,0	8 %	P0.6R4	0,6	4,2	13	55	32 %	dP0.6R5	0,6	4,6	12	54	DMSO	55 %
199	4,0	8 %	P0.6R4	0,6	4,2	13	55	32 %	dP1R4	1,0	4,0	22	89	DMSO	55 %

Ejpo n.º	Copolímero de tribloque (TB)					Copolímero de dibloque (DB)					Disolvente				
	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)
200	4,0	8 %	P0.6R4	0,6	4,2	13	55	32 %	dP2R3	2,0	2,8	45	125	DMSO	55 %
201	4,0	8 %	P1R2	1,0	2,1	22	47	32 %	dP0.2R6	0,2	5,8	3	17	DMSO	55 %
202	4,0	8 %	P1R2	1,0	2,1	22	47	32 %	dP0.4R6	0,4	5,8	7	42	DMSO	55 %
203	4,0	8 %	P1R2	1,0	2,1	22	47	32 %	dP0.6R5	0,6	4,6	12	54	DMSO	55 %
204	4,0	8 %	P1R2	1,0	2,1	22	47	32 %	dP1R4	1,0	4,0	22	89	DMSO	55 %
205	4,0	8 %	P1R2	1,0	2,1	22	47	32 %	dP2R3	2,0	2,8	45	125	DMSO	55 %
206	4,0	8 %	P1R4	1,0	4,0	22	88	32 %	dP0.2R6	0,2	5,8	3	17	DMSO	55 %
207	4,0	8 %	P1R4	1,0	4,0	22	88	32 %	dP0.4R6	0,4	5,8	7	42	DMSO	55 %
208	4,0	8 %	P1R4	1,0	4,0	22	88	32 %	dP0.6R5	0,6	4,6	12	54	DMSO	55 %
209	4,0	8 %	P1R4	1,0	4,0	22	88	32 %	dP1R4	1,0	4,0	22	89	DMSO	55 %
210	4,0	8 %	P1R4	1,0	4,0	22	88	32 %	dP2R3	2,0	2,8	45	125	DMSO	55 %
211	4,0	8 %	P2R2	2,0	2,0	45	88	32 %	dP0.2R6	0,2	5,8	3	17	DMSO	55 %
212	4,0	8 %	P2R2	2,0	2,0	45	88	32 %	dP0.4R6	0,4	5,8	7	42	DMSO	55 %
213	4,0	8 %	P2R2	2,0	2,0	45	88	32 %	dP0.6R5	0,6	4,6	12	54	DMSO	55 %
214	4,0	8 %	P2R2	2,0	2,0	45	88	32 %	dP1R4	1,0	4,0	22	89	DMSO	55 %
215	4,0	8 %	P2R2	2,0	2,0	45	88	32 %	dP2R3	2,0	2,8	45	125	DMSO	55 %
216	4,0	8 %	P2R5	2,0	4,8	45	216	32 %	dP0.2R6	0,2	5,8	3	17	DMSO	55 %
217	4,0	8 %	P2R5	2,0	4,8	45	216	32 %	dP0.4R6	0,4	5,8	7	42	DMSO	55 %
218	4,0	8 %	P2R5	2,0	4,8	45	216	32 %	dP0.6R5	0,6	4,6	12	54	DMSO	55 %
219	4,0	8 %	P2R5	2,0	4,8	45	216	32 %	dP1R4	1,0	4,0	22	89	DMSO	55 %
220	4,0	8 %	P2R5	2,0	4,8	45	216	32 %	dP2R3	2,0	2,8	45	125	DMSO	55 %
221	4,0	8 %	P3R1	3,0	1,0	68	66	32 %	dP0.2R6	0,2	5,8	3	17	DMSO	55 %
222	4,0	8 %	P3R1	3,0	1,0	68	66	32 %	dP0.4R6	0,4	5,8	7	42	DMSO	55 %
223	4,0	8 %	P3R1	3,0	1,0	68	66	32 %	dP0.6R5	0,6	4,6	12	54	DMSO	55 %
224	4,0	8 %	P3R1	3,0	1,0	68	66	32 %	dP1R4	1,0	4,0	22	89	DMSO	55 %

Ej p n.°	Copolímero de tribloque (TB)						Copolímero de dibloque (DB)						Disolvente		
	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)
225	4,0	8 %	P3R1	3,0	1,0	68	66	32 %	dP2R3	2,0	2,8	45	125	DMSO	55 %
226	4,0	8 %	P3R3	3,0	3,2	68	218	32 %	dP0.2R6	0,2	5,8	3	17	DMSO	55 %
227	4,0	8 %	P3R3	3,0	3,2	68	218	32 %	dP0.4R6	0,4	5,8	7	42	DMSO	55 %
228	4,0	8 %	P3R3	3,0	3,2	68	218	32 %	dP0.6R5	0,6	4,6	12	54	DMSO	55 %
229	4,0	8 %	P3R3	3,0	3,2	68	218	32 %	dP1R4	1,0	4,0	22	89	DMSO	55 %
230	4,0	8 %	P3R3	3,0	3,2	68	218	32 %	dP2R3	2,0	2,8	45	125	DMSO	55 %
231	4,0	8 %	P6R0.9	6,0	0,9	136	125	32 %	dP0.2R6	0,2	5,8	3	17	DMSO	55 %
232	4,0	8 %	P6R0.9	6,0	0,9	136	125	32 %	dP0.4R6	0,4	5,8	7	42	DMSO	55 %
233	4,0	8 %	P6R0.9	6,0	0,9	136	125	32 %	dP0.6R5	0,6	4,6	12	54	DMSO	55 %
234	4,0	8 %	P6R0.9	6,0	0,9	136	125	32 %	dP1R4	1,0	4,0	22	89	DMSO	55 %
235	4,0	8 %	P6R0.9	6,0	0,9	136	125	32 %	dP2R3	2,0	2,8	45	125	DMSO	55 %
236	4,0	8 %	P6R2	6,0	2,0	136	272	32 %	dP0.2R6	0,2	5,8	3	17	DMSO	55 %
237	4,0	8 %	P6R2	6,0	2,0	136	272	32 %	dP0.4R6	0,4	5,8	7	42	DMSO	55 %
238	4,0	8 %	P6R2	6,0	2,0	136	272	32 %	dP0.6R5	0,6	4,6	12	54	DMSO	55 %
239	4,0	8 %	P6R2	6,0	2,0	136	272	32 %	dP1R4	1,0	4,0	22	89	DMSO	55 %
240	4,0	8 %	P6R2	6,0	2,0	136	272	32 %	dP2R3	2,0	2,8	45	125	DMSO	55 %
241	4,0	8 %	P0.2R14	0,2	14,5	4	58	32 %	dP0.2R2	0,2	2,2	3	7	DMSO	55 %
242	4,0	8 %	P0.2R14	0,2	14,5	4	58	32 %	dP0.2R13	0,2	13,0	3	39	DMSO	55 %
243	4,0	8 %	P0.2R14	0,2	14,5	4	58	32 %	dP0.4R2	0,4	2,0	7	14	DMSO	55 %
244	4,0	8 %	P0.2R14	0,2	14,5	4	58	32 %	dP0.4R8	0,4	8,4	7	61	DMSO	55 %
245	4,0	8 %	P0.2R14	0,2	14,5	4	58	32 %	dP0.6R3	0,6	3,0	12	35	DMSO	55 %
246	4,0	8 %	P0.2R14	0,2	14,5	4	58	32 %	dP0.6R5	0,6	5,1	12	60	DMSO	55 %
247	4,0	8 %	P0.2R14	0,2	14,5	4	58	32 %	dP1R3	1,0	3,0	22	66	DMSO	55 %
248	4,0	8 %	P0.2R14	0,2	14,5	4	58	32 %	dP1R5	1,0	5,4	22	119	DMSO	55 %
249	4,0	8 %	P0.2R14	0,2	14,5	4	58	32 %	dP2R1	2,0	1,3	45	58	DMSO	55 %

Ej. n.º	Proporción DB/TB	Copolimero de tribloque (TB)						Copolimero de dibloque (DB)						Disolvente	
		% (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)
250	4,0	8 %	P0.2R14	0,2	14,5	4	58	32 %	dP2R5	2,0	5,3	45	237	DMSO	55 %
251	4,0	8 %	P0.6R3	0,6	3,0	13	40	32 %	dP0.2R2	0,2	2,2	3	7	DMSO	55 %
252	4,0	8 %	P0.6R3	0,6	3,0	13	40	32 %	dP0.2R13	0,2	13,0	3	39	DMSO	55 %
253	4,0	8 %	P0.6R3	0,6	3,0	13	40	32 %	dP0.4R2	0,4	2,0	7	14	DMSO	55 %
254	4,0	8 %	P0.6R3	0,6	3,0	13	40	32 %	dP0.4R8	0,4	8,4	7	61	DMSO	55 %
255	4,0	8 %	P0.6R3	0,6	3,0	13	40	32 %	dP0.6R3	0,6	3,0	12	35	DMSO	55 %
256	4,0	8 %	P0.6R3	0,6	3,0	13	40	32 %	dP0.6R5	0,6	5,1	12	60	DMSO	55 %
257	4,0	8 %	P0.6R3	0,6	3,0	13	40	32 %	dP1R3	1,0	3,0	22	66	DMSO	55 %
258	4,0	8 %	P0.6R3	0,6	3,0	13	40	32 %	dP1R5	1,0	5,4	22	119	DMSO	55 %
259	4,0	8 %	P0.6R3	0,6	3,0	13	40	32 %	dP2R1	2,0	1,3	45	58	DMSO	55 %
260	4,0	8 %	P0.6R3	0,6	3,0	13	40	32 %	dP2R5	2,0	5,3	45	237	DMSO	55 %
261	4,0	8 %	P1R3	1,0	3,1	22	68	32 %	dP0.2R2	0,2	2,2	3	7	DMSO	55 %
262	4,0	8 %	P1R3	1,0	3,1	22	68	32 %	dP0.2R13	0,2	13,0	3	39	DMSO	55 %
263	4,0	8 %	P1R3	1,0	3,1	22	68	32 %	dP0.4R2	0,4	2,0	7	14	DMSO	55 %
264	4,0	8 %	P1R3	1,0	3,1	22	68	32 %	dP0.4R8	0,4	8,4	7	61	DMSO	55 %
265	4,0	8 %	P1R3	1,0	3,1	22	68	32 %	dP0.6R3	0,6	3,0	12	35	DMSO	55 %
266	4,0	8 %	P1R3	1,0	3,1	22	68	32 %	dP0.6R5	0,6	5,1	12	60	DMSO	55 %
267	4,0	8 %	P1R3	1,0	3,1	22	68	32 %	dP1R3	1,0	3,0	22	66	DMSO	55 %
268	4,0	8 %	P1R3	1,0	3,1	22	68	32 %	dP1R5	1,0	5,4	22	119	DMSO	55 %
269	4,0	8 %	P1R3	1,0	3,1	22	68	32 %	dP2R1	2,0	1,3	45	58	DMSO	55 %
270	4,0	8 %	P1R3	1,0	3,1	22	68	32 %	dP2R5	2,0	5,3	45	237	DMSO	55 %
271	4,0	8 %	P2R3	2,0	3,5	45	157	32 %	dP0.2R2	0,2	2,2	3	7	DMSO	55 %
272	4,0	8 %	P2R3	2,0	3,5	45	157	32 %	dP0.2R13	0,2	13,0	3	39	DMSO	55 %
273	4,0	8 %	P2R3	2,0	3,5	45	157	32 %	dP0.4R2	0,4	2,0	7	14	DMSO	55 %
274	4,0	8 %	P2R3	2,0	3,5	45	157	32 %	dP0.4R8	0,4	8,4	7	61	DMSO	55 %

Ej.p n.º	Copolímero de tribloque (TB)						Copolímero de dibloque (DB)						Disolvente		
	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)
275	4,0	8 %	P2R3	2,0	3,5	45	157	32 %	dP0.6R3	0,6	3,0	12	35	DMSO	55 %
276	4,0	8 %	P2R3	2,0	3,5	45	157	32 %	dP0.6R5	0,6	5,1	12	60	DMSO	55 %
277	4,0	8 %	P2R3	2,0	3,5	45	157	32 %	dP1R3	1,0	3,0	22	66	DMSO	55 %
278	4,0	8 %	P2R3	2,0	3,5	45	157	32 %	dP1R5	1,0	5,4	22	119	DMSO	55 %
279	4,0	8 %	P2R3	2,0	3,5	45	157	32 %	dP2R1	2,0	1,3	45	58	DMSO	55 %
280	4,0	8 %	P2R3	2,0	3,5	45	157	32 %	dP2R5	2,0	5,3	45	237	DMSO	55 %
281	4,0	8 %	P3R2	3,0	2,3	68	154	32 %	dP0.2R2	0,2	2,2	3	7	DMSO	55 %
282	4,0	8 %	P3R2	3,0	2,3	68	154	32 %	dP0.2R13	0,2	13,0	3	39	DMSO	55 %
283	4,0	8 %	P3R2	3,0	2,3	68	154	32 %	dP0.4R2	0,4	2,0	7	14	DMSO	55 %
284	4,0	8 %	P3R2	3,0	2,3	68	154	32 %	dP0.4R8	0,4	8,4	7	61	DMSO	55 %
285	4,0	8 %	P3R2	3,0	2,3	68	154	32 %	dP0.6R3	0,6	3,0	12	35	DMSO	55 %
286	4,0	8 %	P3R2	3,0	2,3	68	154	32 %	dP0.6R5	0,6	5,1	12	60	DMSO	55 %
287	4,0	8 %	P3R2	3,0	2,3	68	154	32 %	dP1R3	1,0	3,0	22	66	DMSO	55 %
288	4,0	8 %	P3R2	3,0	2,3	68	154	32 %	dP1R5	1,0	5,4	22	119	DMSO	55 %
289	4,0	8 %	P3R2	3,0	2,3	68	154	32 %	dP2R1	2,0	1,3	45	58	DMSO	55 %
290	4,0	8 %	P3R2	3,0	2,3	68	154	32 %	dP2R5	2,0	5,3	45	237	DMSO	55 %
291	4,0	8 %	P6R2	6,0	1,6	136	218	32 %	dP0.2R2	0,2	2,2	3	7	DMSO	55 %
292	4,0	8 %	P6R2	6,0	1,6	136	218	32 %	dP0.2R13	0,2	13,0	3	39	DMSO	55 %
293	4,0	8 %	P6R2	6,0	1,6	136	218	32 %	dP0.4R2	0,4	2,0	7	14	DMSO	55 %
294	4,0	8 %	P6R2	6,0	1,6	136	218	32 %	dP0.4R8	0,4	8,4	7	61	DMSO	55 %
295	4,0	8 %	P6R2	6,0	1,6	136	218	32 %	dP0.6R3	0,6	3,0	12	35	DMSO	55 %
296	4,0	8 %	P6R2	6,0	1,6	136	218	32 %	dP0.6R5	0,6	5,1	12	60	DMSO	55 %
297	4,0	8 %	P6R2	6,0	1,6	136	218	32 %	dP1R3	1,0	3,0	22	66	DMSO	55 %
298	4,0	8 %	P6R2	6,0	1,6	136	218	32 %	dP1R5	1,0	5,4	22	119	DMSO	55 %
299	4,0	8 %	P6R2	6,0	1,6	136	218	32 %	dP2R1	2,0	1,3	45	58	DMSO	55 %

Ej.p n.º	Copolímero de tribloque (TB)						Copolímero de dibloque (DB)						Disolvente		
	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)
300	4,0	8 %	P6R2	6,0	1,6	136	218	32 %	dP2R5	2,0	5,3	45	237	DMSO	55 %
301	0,0	40 %	P2R3	2,0	3,5	45	157	0 %	dP0.4R6	0,4	5,8	7	42	DMSO	55 %
302	0,05	38 %	P2R3	2,0	3,5	45	157	2 %	dP0.4R6	0,4	5,8	7	42	DMSO	55 %
303	0,11	36 %	P2R3	2,0	3,5	45	157	4 %	dP0.4R6	0,4	5,8	7	42	DMSO	55 %
304	0,25	32 %	P2R3	2,0	3,5	45	157	8 %	dP0.4R6	0,4	5,8	7	42	DMSO	55 %
305	1,00	20 %	P2R3	2,0	3,5	45	157	20 %	dP0.4R6	0,4	5,8	7	42	DMSO	55 %
306	4,0	8 %	P2R3	2,0	3,5	45	157	32 %	dP0.4R6	0,4	5,8	7	42	DMSO	55 %
307	9,0	4 %	P2R3	2,0	3,5	45	157	36 %	dP0.4R6	0,4	5,8	7	42	DMSO	55 %
308	19,0	2 %	P2R3	2,0	3,5	45	157	38 %	dP0.4R6	0,4	5,8	7	42	DMSO	55 %
309	∞	0 %	P2R3	2,0	3,5	45	157	40 %	dP0.4R6	0,4	5,8	7	42	DMSO	55 %
310	0,0	40 %	P2R3	2,0	3,5	45	157	0 %	dP0.6R5	0,6	4,6	12	54	DMSO	55 %
311	0,05	38 %	P2R3	2,0	3,5	45	157	2 %	dP0.6R5	0,6	4,6	12	54	DMSO	55 %
312	0,11	36 %	P2R3	2,0	3,5	45	157	4 %	dP0.6R5	0,6	4,6	12	54	DMSO	55 %
313	0,25	32 %	P2R3	2,0	3,5	45	157	8 %	dP0.6R5	0,6	4,6	12	54	DMSO	55 %
314	1,00	20 %	P2R3	2,0	3,5	45	157	20 %	dP0.6R5	0,6	4,6	12	54	DMSO	55 %
315	4,0	8 %	P2R3	2,0	3,5	45	157	32 %	dP0.6R5	0,6	4,6	12	54	DMSO	55 %
316	9,0	4 %	P2R3	2,0	3,5	45	157	36 %	dP0.6R5	0,6	4,6	12	54	DMSO	55 %
317	19,0	2 %	P2R3	2,0	3,5	45	157	38 %	dP0.6R5	0,6	4,6	12	54	DMSO	55 %
318	∞	0 %	P2R3	2,0	3,5	45	157	40 %	dP0.6R5	0,6	4,6	12	54	DMSO	55 %
319	0,0	40 %	P0.4R8	0,4	7,7	9	67	0 %	dP0.4R8	0,4	8,4	7	61	DMSO	55 %
320	0,05	38 %	P0.4R8	0,4	7,7	9	67	2 %	dP0.4R8	0,4	8,4	7	61	DMSO	55 %
321	0,11	36 %	P0.4R8	0,4	7,7	9	67	4 %	dP0.4R8	0,4	8,4	7	61	DMSO	55 %
322	0,25	32 %	P0.4R8	0,4	7,7	9	67	8 %	dP0.4R8	0,4	8,4	7	61	DMSO	55 %
323	1,00	20 %	P0.4R8	0,4	7,7	9	67	20 %	dP0.4R8	0,4	8,4	7	61	DMSO	55 %
324	4,0	8 %	P0.4R8	0,4	7,7	9	67	32 %	dP0.4R8	0,4	8,4	7	61	DMSO	55 %

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

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.
- 5
- 10 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.
- 15 Las formulaciones se muestran en la Tabla 3 que sigue a continuación.

Tabla 3

Ej. n.º	Proporción DB/TB	Copolímero de tribloque (TB)						Copolímero de dibloque (DB)						Disolvente	
		% (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 %	dP0.4R10	0,35	9,8	8	78	DMSO	40,0 %
2	4,0	10,0 %	P2R2	2	2,2	45	101	40,0 %	dP0.4R10	0,35	9,8	8	78	DMSO	40,0 %
3	4,0	10,0 %	P2R3	2	3,3	45	150	40,0 %	dP0.4R10	0,35	9,8	8	78	DMSO	40,0 %
4	4,0	10,0 %	P2R4	2	4,3	45	195	40,0 %	dP0.4R10	0,35	9,8	8	78	DMSO	40,0 %
5	4,0	10,0 %	P0.4R8	0,4	7,7	9	70	40,0 %	dP1R4	1	4,2	23	95	DMSO	40,0 %
6	4,0	10,0 %	P2R2	2	2,2	45	101	40,0 %	dP1R4	1	4,2	23	95	DMSO	40,0 %
7	4,0	10,0 %	P2R3	2	3,3	45	150	40,0 %	dP1R4	1	4,2	23	95	DMSO	40,0 %
8	4,0	10,0 %	P2R4	2	4,3	45	195	40,0 %	dP1R4	1	4,2	23	95	DMSO	40,0 %
9	4,0	10,0 %	P0.4R8	0,4	7,7	9	70	40,0 %	dP1R5	1	5,4	23	123	DMSO	40,0 %
10	4,0	10,0 %	P2R2	2	2,2	45	101	40,0 %	dP1R5	1	5,4	23	123	DMSO	40,0 %
11	4,0	10,0 %	P2R3	2	3,3	45	150	40,0 %	dP1R5	1	5,4	23	123	DMSO	40,0 %
12	4,0	10,0 %	P2R4	2	4,3	45	195	40,0 %	dP1R5	1	5,4	23	123	DMSO	40,0 %
13	4,0	10,0 %	P0.4R8	0,4	7,7	9	70	40,0 %	dP2R3	2	2,7	45	120	DMSO	40,0 %
14	4,0	10,0 %	P2R2	2	2,2	45	101	40,0 %	dP2R3	2	2,7	45	120	DMSO	40,0 %
15	4,0	10,0 %	P2R3	2	3,3	45	150	40,0 %	dP2R3	2	2,7	45	120	DMSO	40,0 %
16	4,0	10,0 %	P2R4	2	4,3	45	195	40,0 %	dP2R3	2	2,7	45	120	DMSO	40,0 %
17	4,0	10,0 %	P0.4R8	0,4	7,7	9	70	40,0 %	dP2R4	2	4,1	45	186	DMSO	40,0 %
18	4,0	10,0 %	P2R2	2	2,2	45	101	40,0 %	dP2R4	2	4,1	45	186	DMSO	40,0 %
19	4,0	10,0 %	P2R3	2	3,3	45	150	40,0 %	dP2R4	2	4,1	45	186	DMSO	40,0 %
20	4,0	10,0 %	P2R4	2	4,3	45	195	40,0 %	dP2R4	2	4,1	45	186	DMSO	40,0 %
21	4,0	10,0 %	P0.4R8	0,4	7,7	9	70	40,0 %	dP2R5	2	5,3	45	241	DMSO	40,0 %
22	4,0	10,0 %	P2R2	2	2,2	45	101	40,0 %	dP2R5	2	5,3	45	241	DMSO	40,0 %
23	4,0	10,0 %	P2R3	2	3,3	45	150	40,0 %	dP2R5	2	5,3	45	241	DMSO	40,0 %
24	4,0	10,0 %	P2R4	2	4,3	45	195	40,0 %	dP2R5	2	5,3	45	241	DMSO	40,0 %

Ejp n.º	Copolímero de tribloque (TB)						Copolímero de dibloque (DB)						Disolvente		
	Proporción DB/TB	% (p/p)	Código	PEG (kDa)	Proporción (L/AEO)	DP-PEG	DP-PLA	% (p/p)	Código	PEG (kDa)	Proporción (L/AEO)	DP-PEG	DP-PLA	Nombre	% (p/p)
26	4,0	9,0 %	P0.4R8	0,4	7,7	9	70	36,0 %	dP0.4R10	0,35	9,8	8	78	DMSO	45,0 %
27	4,0	9,0 %	P2R2	2	2,2	45	101	36,0 %	dP0.4R10	0,35	9,8	8	78	DMSO	45,0 %
28	4,0	9,0 %	P2R3	2	3,3	45	150	36,0 %	dP0.4R10	0,35	9,8	8	78	DMSO	45,0 %
29	4,0	9,0 %	P0.4R8	0,4	7,7	9	70	36,0 %	dP1R4	1	4,2	23	95	DMSO	45,0 %
30	4,0	9,0 %	P2R2	2	2,2	45	101	36,0 %	dP1R4	1	4,2	23	95	DMSO	45,0 %
31	4,0	9,0 %	P2R2	2	2,2	45	101	36,0 %	dP2R3	2	2,7	45	120	DMSO	45,0 %
32	4,0	8,0 %	P0.4R8	0,4	7,7	9	70	32,0 %	dP0.4R10	0,35	9,8	8	78	DMSO	50,0 %
33	4,0	8,0 %	P2R2	2	2,2	45	101	32,0 %	dP0.4R10	0,35	9,8	8	78	DMSO	50,0 %
34	4,0	8,0 %	P2R3	2	3,3	45	150	32,0 %	dP0.4R10	0,35	9,8	8	78	DMSO	50,0 %
35	4,0	8,0 %	P0.4R8	0,4	7,7	9	70	32,0 %	dP1R4	1	4,2	23	95	DMSO	50,0 %
36	4,0	8,0 %	P2R2	2	2,2	45	101	32,0 %	dP1R4	1	4,2	23	95	DMSO	50,0 %
37	4,0	8,0 %	P2R2	2	2,2	45	101	32,0 %	dP2R3	2	2,7	45	120	DMSO	50,0 %
38	4,0	10,0 %	P0.4R8	0,4	7,7	9	70	40,0 %	dP1R3	1	2,7	23	61	DMSO	40,0 %
39	4,0	10,0 %	P2R2	2	2,2	45	101	40,0 %	dP1R3	1	2,7	23	61	DMSO	40,0 %
40	4,0	10,0 %	P2R3	2	3,3	45	150	40,0 %	dP1R3	1	2,7	23	61	DMSO	40,0 %
41	4,0	10,0 %	P2R4	2	4,3	45	195	40,0 %	dP1R3	1	2,7	23	61	DMSO	40,0 %
42	4,0	9,0 %	P0.4R8	0,4	7,7	9	70	36,0 %	dP1R3	1	2,7	23	61	DMSO	45,0 %
43	4,0	9,0 %	P2R2	2	2,2	45	101	36,0 %	dP1R3	1	2,7	23	61	DMSO	45,0 %
44	4,0	9,0 %	P2R3	2	3,3	45	150	36,0 %	dP1R3	1	2,7	23	61	DMSO	45,0 %
45	4,0	9,0 %	P2R4	2	4,3	45	195	36,0 %	dP1R3	1	2,7	23	61	DMSO	45,0 %
46	4,0	8,0 %	P0.4R8	0,4	7,7	9	70	32,0 %	dP1R3	1	2,7	23	61	DMSO	50,0 %
47	4,0	8,0 %	P2R2	2	2,2	45	101	32,0 %	dP1R3	1	2,7	23	61	DMSO	50,0 %
48	4,0	8,0 %	P2R3	2	3,3	45	150	32,0 %	dP1R3	1	2,7	23	61	DMSO	50,0 %
49	4,0	8,0 %	P2R4	2	4,3	45	195	32,0 %	dP1R3	1	2,7	23	61	DMSO	50,0 %
51	4,0	10,0 %	P2R2	2	2,2	45	101	40,0 %	dP0.4R8	0,35	7,9	8	63	DMSO	40,0 %

Ej n.º	Copolímero de tribloque (TB)					Copolímero de dibloque (DB)					Disolvente				
	Proporción DB/TB	% (p/p)	Código	PEG (kDa)	Proporción (L/A/E/O)	DP-PEG	DP-PLA	% (p/p)	Código	PEG (kDa)	Proporción (L/A/E/O)	DP-PEG	DP-PLA	Nombre	% (p/p)
52	4,0	10,0 %	P2R2	2	2,2	45	101	40,0 %	dP0.4R5	0,35	4,9	8	39	DMSO	40,0 %
53	4,0	10,0 %	P2R2	2	2,2	45	101	40,0 %	dP1R2	1	2,1	23	48	DMSO	40,0 %
54	4,0	10,0 %	P2R2	2	2,2	45	101	40,0 %	dP2R0.8	2	0,8	45	34	DMSO	40,0 %
55	4,0	10,0 %	P2R2	2	2,2	45	101	40,0 %	dP2R2	2	1,5	45	68	DMSO	40,0 %
56	4,0	10,0 %	P0.4R8	0,4	7,7	9	70	40,0 %	dP0.4R8	0,35	7,9	8	63	DMSO	40,0 %
57	4,0	10,0 %	P0.4R8	0,4	7,7	9	70	40,0 %	dP0.4R5	0,35	4,9	8	39	DMSO	40,0 %
58	4,0	10,0 %	P0.4R8	0,4	7,7	9	70	40,0 %	dP1R2	1	2,1	23	48	DMSO	40,0 %
59	4,0	10,0 %	P0.4R8	0,4	7,7	9	70	40,0 %	dP2R0.8	2	0,8	45	34	DMSO	40,0 %
60	4,0	10,0 %	P0.4R8	0,4	7,7	9	70	40,0 %	dP2R2	2	1,5	45	68	DMSO	40,0 %
61	4,0	10,0 %	P0.4R8	0,4	7,7	9	70	40,0 %	dP0.4R10	0,35	9,8	8	78	DEGMEE	40,0 %
62	4,0	10,0 %	P2R4	2	4,3	45	195	40,0 %	dP0.4R10	0,35	9,8	8	78	DEGMEE	40,0 %
63	4,0	10,0 %	P0.4R8	0,4	7,7	9	70	40,0 %	dP1R3	1	2,7	23	61	DEGMEE	40,0 %
64	4,0	10,0 %	P2R4	2	4,3	45	195	40,0 %	dP1R3	1	2,7	23	61	DEGMEE	40,0 %
65	4,0	10,0 %	P0.4R8	0,4	7,7	9	70	40,0 %	dP2R4	2	4,1	45	186	DEGMEE	40,0 %
66	4,0	10,0 %	P2R4	2	4,3	45	195	40,0 %	dP2R4	2	4,1	45	186	DEGMEE	40,0 %
67	4,0	10,0 %	P0.4R8	0,4	7,7	9	70	40,0 %	dP0.4R10	0,35	9,8	8	78	Diglima	40,0 %
68	4,0	10,0 %	P2R4	2	4,3	45	195	40,0 %	dP0.4R10	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 %	P2R4	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 %	P2R4	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 %

Ejip n.º	Proporción DB/TB	Copolímero de tribloque (TB)						Copolímero de dibloque (DB)						Disolvente	
		% (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)
77	4,0	8,0 %	P0.4R5	0,4	4,7	9	43	32,0 %	dP1R2	1	2,1	23	48	DMSO	50,0 %
78	4,0	8,0 %	P1R2	1	2,1	23	48	32,0 %	dP1R2	1	2,1	23	48	DMSO	50,0 %
79	4,0	8,0 %	P1R3	1	2,8	23	64	32,0 %	dP1R2	1	2,1	23	48	DMSO	50,0 %
80	4,0	8,0 %	P0.4R5	0,4	4,7	9	43	32,0 %	dP1R3	1	2,7	23	61	DMSO	50,0 %
81	4,0	8,0 %	P1R2	1	2,1	23	48	32,0 %	dP1R3	1	2,7	23	61	DMSO	50,0 %
82	4,0	8,0 %	P1R3	1	2,8	23	64	32,0 %	dP1R3	1	2,7	23	61	DMSO	50,0 %
83	4,0	8,0 %	P0.4R5	0,4	4,7	9	43	32,0 %	dP0.4R5	0,35	4,9	8	39	DMSO	50,0 %
84	4,0	8,0 %	P1R2	1	2,1	23	48	32,0 %	dP0.4R5	0,35	4,9	8	39	DMSO	50,0 %
85	4,0	8,0 %	P1R3	1	2,8	23	64	32,0 %	dP0.4R5	0,35	4,9	8	39	DMSO	50,0 %
86	4,0	10,0 %	P2R4	2	4,3	45	195	40,0 %	dP2R4	2	4,1	45	186	DEGMEE	40,0 %
87	4,0	8,0 %	P0.4R5	0,4	4,7	9	43	32,0 %	dP1R2	1	2,1	23	48	DEGMEE	50,0 %
88	4,0	8,0 %	P1R2	1	2,1	23	48	32,0 %	dP1R2	1	2,1	23	48	DEGMEE	50,0 %
89	4,0	8,0 %	P1R3	1	2,8	23	64	32,0 %	dP1R2	1	2,1	23	48	DEGMEE	50,0 %
90	4,0	10,0 %	P2R4	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 %	P1R2	1	2,1	23	48	32,0 %	dP1R2	1	2,1	23	48	Diglima	50,0 %
93	4,0	8,0 %	P1R3	1	2,8	23	64	32,0 %	dP1R2	1	2,1	23	48	Diglima	50,0 %
95	4,0	10,0 %	P2R4	2	4,3	45	195	40,0 %	dP2R4	2	4,1	45	186	DMSO	40,0 %
96	4,0	8,0 %	P0.4R5	0,4	4,7	9	43	32,0 %	dP1R2	1	2,1	23	48	DMSO	50,0 %
97	4,0	8,0 %	P1R2	1	2,1	23	48	32,0 %	dP1R2	1	2,1	23	48	DMSO	50,0 %
98	4,0	8,0 %	P1R3	1	2,8	23	64	32,0 %	dP1R2	1	2,1	23	48	DMSO	50,0 %

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

Ejemplo 6 - Preparación de las formulaciones de risperidona

5 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
10 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
15 LC/MS/MS.

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

Tabla 4

Ej. n.º	Proporción DB/TB	% (p/p)	Copolimero de tribloque (TB)					Copolimero de dibloque (DB)					Disolvente			
			Risp	Código	PEG (kDa)	Proporción (L/AEO)	DP-PEG	DP-PLA	% (p/p)	Código	PEG (kDa)	Proporción (L/AEO)	DP-PEG	DP-PLA	Nombre	% (p/p)
5	1,5	2,5 %	16,0 %	P2 R3	2	3,5	45	158,6	24,0 %	dP2 R3	2	2,7	45	122,7	DMS O	57,5 %
6	1,5	2,5 %	16,0 %	P2 R2	2	2,3	45	104,5	24,0 %	dP1 R3	1	2,7	23	61,4	DMS O	57,5 %
10	1,5	5,0 %	16,0 %	P2 R2	2	2,3	45	104,5	24,0 %	dP2 R3	2	2,7	45	122,7	DMS O	55,0 %
11	1,5	5,0 %	16,0 %	P2 R3	2	3,5	45	158,6	24,0 %	dP2 R3	2	2,7	45	122,7	DMS O	55,0 %
12	1,5	5,0 %	16,0 %	P2 R2	2	2,3	45	104,5	24,0 %	dP1 R3	1	2,7	23	61,4	DMS O	55,0 %
16	0,7	5,0 %	24,0 %	P2 R3	2	3,5	45	158,6	16,0 %	dP0.4R 5	0,35	4,9	8	39,0	DMS O	55,0 %
17	1,5	5,0 %	16,0 %	P3 R2	3	2,3	68	156,8	24,0 %	dP2 R3	2	2,9	45	131,8	DMS O	55,0 %
19	1,5	5,0 %	16,0 %	P3	3		68	218,	24,0 %	dP2	2	2,7	45	122,	DMS	55,0 %
				R3		3,2		2	%	R3				7	O	
20	1,5	5,0 %	16,0 %	P1 R4	1	3,8	23	86,4	24,0 %	dP2 R3	2	2,9	45	131,8	DMS O	55,0 %
21	0,7	5,0 %	24,0 %	P1 R4	1	3,8	23	86,4	16,0 %	dP0.4R 5	0,35	4,9	8	39,0	DMS O	55,0 %
22	1,5	10,0 %	16,0 %	P2 R2	2	2,3	45	104,5	24,0 %	dP2 R3	2	2,7	45	122,7	DMS O	50,0 %
23	1,5	10,0 %	16,0 %	P2 R3	2	3,5	45	158,6	24,0 %	dP2 R3	2	2,7	45	122,7	DMS O	50,0 %
25	0,7	10,0 %	24,0 %	P2 R3	2	3,5	45	158,6	16,0 %	dP0.4R 5	0,35	4,9	8	39,0	DMS O	50,0 %
26	1,5	10,0 %	16,0 %	P3 R3	3	3,2	68	218,2	24,0 %	dP2 R3	2	2,7	45	122,7	DMS O	50,0 %
27	1,5	10,0 %	16,0 %	P1 R4	1	3,8	23	86,4	24,0 %	dP2 R3	2	2,9	45	131,8	DMS O	50,0 %
28	0,7	5,0 %	18,0 %	P1 R4	1	3,8	23	86,4	12,0 %	dP0.4R 5	0,35	4,9	8	39,0	DMS O	65,0 %
29	0,7	10,0 %	24,0 %	P1 R4	1	3,8	23	86,4	16,0 %	dP0.4R 5	0,35	4,9	8	39,0	DMS O	60,0 %
30	0,7	10,0 %	18,0 %	P1 R4	1	3,8	23	86,4	12,0 %	dP0.4R 5	0,35	4,9	8	39,0	DMS O	60,0 %
31	0,7	10,0 %	18,0 %	P2 R3	2	3,5	45	158,6	12,0 %	dP0.4R 5	0,35	4,9	8	39,0	DMS O	60,0 %
32	1,5	10,0 %	12,0 %	P1 R4	1	3,8	23	86,4	18,0 %	dP2 R3	2	2,9	45	131,8	DMS O	60,0 %
33	1,5	10,0 %	12,0 %	P3 R3	3	3,2	68	218,2	18,0 %	dP2 R3	2	2,7	45	122,7	DMS O	60,0 %
34	0,7	15,0 %	18,0 %	P1 R4	1	3,8	23	86,4	12,0 %	dP0.4R 5	0,35	4,9	8	39,0	DMS O	55,0 %
35	1,5	15,0 %	12,0 %	P2 R2	2	2,3	45	104,5	18,0 %	dP2 R3	2	2,7	45	122,7	DMS O	55,0 %

Ej. n.º	Proporción DB/TB	Risp		Copolímero de tribloque (TB)						Copolímero de dibloque (DB)						Disolvente	
		% (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)	
36	0,7	15,0 %	18,0 %	P2 R3	2	3,5	45	158,6	12,0 %	dP0 .4R 5	0,35	4,9	8	39,0	DMS O	55,0 %	
40	0,7	10,0 %	24,0 %	P1 R4	1	3,8	23	86,4	16,0 %	dP0 .4R 5	0,35	5,02	8	39,9	DMS O	60,0 %	
41	0,7	10,0 %	18,0 %	P2 R3	2	3,5	45	158,6	12,0 %	dP0 .4R 5	0,35	5,02	8	39,9	DMS O	60,0 %	
42	0,7	10,0 %	24,0 %	P1 R4	1	4,0	23	89,8	16,0 %	dP0 .4R 5	0,35	5,02	8	39,9	DMS O	60,0 %	
43	0,7	10,0 %	24,0 %	P1 R4	1	3,8	23	86,4	16,0 %	dP0 .4R 5	0,35	5,02	8	39,9	DMS O	60,0 %	
44	0,7	10,0 %	24,0 %	P1 R4	1	4,0	23	89,8	16,0 %	dP0 .4R 5	0,35	5,02	8	39,9	DMS O	60,0 %	

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

Ejemplo 7 - Preparación de las formulaciones de ivermectina

5 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
10 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.

15

Las formulaciones se muestran en la Tabla 5.

Tabla 5

Ej. n.º	Proporción DB/TB	Copolímero de tribloque (TB)						Copolímero de dibloque (DB)						Disolvente		
		IVM % (p/p)	% (p/p)	Código	PEG (kDa)	Proporción (LA/EO)	DP-PEG	DP-PLA	% (p/p)	Código	PEG (kDa)	Proporción n (LA/EO)	DP-PEG	DP-PLA	Nombre	% (p/p)
9	1,7	5,0 %	15,0 %	P3 R3	3	3,2	68	218	25,0 %	dP0.4R5	0,35	4,9	8	39	DMSO	55,0 %
10	1,7	5,0 %	15,0 %	P2 R3	2	3,5	45	159	25,0 %	dP2 R3	2	2,9	45	132	DMSO	55,0 %
11	1,7	5,0 %	15,0 %	P2 R5	2	5,3	45	241	25,0 %	dP2 R2	2	2,3	45	105	DMSO	55,0 %

Los resultados se ilustran en la Figura 34.

Ejemplo 8 - Inyectabilidad de diferentes composiciones

5 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).

10 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.

15 Los resultados de inyectabilidad se muestran en la Figura 3.

Ejemplo 9 - Ensayo de Liberación *In vitro*

20 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.

25 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 °C. 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.

30 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 muestra liberación acumulativa del fármaco a partir de las formulaciones indicadas.

35 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

40 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.

45 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

50 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.

55 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.

60 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:

65

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

5 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.

10 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.

REIVINDICACIONES

1. Una composición biodegradable de liberación de fármaco que comprende:

5 (a) un copolímero de tribloque biodegradable que tiene la fórmula:



10 en la que A es ácido poliláctico 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 $v \neq x$;

(b) un copolímero de dibloque biodegradable que tiene la fórmula:



15 en la que A es 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 1:3 a 1:8 o de 1:1 a 1:19 o de 3:2 a 1:19 en dicha composición de fármaco biodegradable; y

20 (c) al menos un principio farmacéuticamente activo.

2. La composición biodegradable de liberación de fármaco de acuerdo con la reivindicación 1, en la que v y x son unidades de repetición de éster y w son unidades de repetición de óxido de etileno y que comprende adicionalmente un vehículo farmacéuticamente activo.

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

30 4. La composición biodegradable de liberación de fármaco de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en la que dicho polietilenglicol con el extremo protegido es metoxi-polietilenglicol.

35 5. La composición biodegradable de liberación de fármaco de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en la que el 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 y los polímeros están presentes en una cantidad de un 20 % a un 50 % (% en p/% en p) de la composición total.

40 6. La composición biodegradable de liberación de fármaco de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en la que el copolímero de tribloque está presente en una cantidad de un 3,0 % a un 45 % (% en p/% en p) de la composición total y el copolímero de dibloque está presente en una cantidad de un 8,0 % a un 50 % (% en p/% en p) de la composición total.

45 7. La composición biodegradable de liberación de fármaco de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en la que la proporción molar de la unidad de repetición de ácido poliláctico con respecto al óxido de etileno en la composición está entre 0,5 y 3,5 o de 0,5 a 22,3 en el de tribloque y de 2 a 6 o de 0,8 a 13 en el dibloque.

8. La composición biodegradable de liberación de fármaco de acuerdo con la reivindicación 1, en la que dicho copolímero de tribloque biodegradable tiene la fórmula:



50 y dicho copolímero de dibloque biodegradable tiene la fórmula:



55 y en la que dicha 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.

60 9. La composición biodegradable de liberación de fármaco de acuerdo con la reivindicación 1, en la que dicho copolímero de tribloque biodegradable está presente en una cantidad de un 3,0 % a un 45 % (% en p/% en p) de la composición total y v, w y x varían de 6 a 1090, en la que dicho copolímero de dibloque biodegradable está presente en una cantidad de un 8,0 % a un 50 % (% en p/% en p) de la composición total y dicho polietilenglicol con el extremo protegido es metoxi-polietilenglicol,

en la que dicha proporción del copolímero de tribloque biodegradable de (a) y el copolímero de dibloque biodegradable de (b) es de 1:4 en dicha composición de fármaco biodegradable,

65 y en la que dicho 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.

10. La composición biodegradable de liberación de fármaco de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 8 a 9, en la que 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 el extremo protegido varía de 100 Da a 2 kDa o de 164 a 2 kDa.

5 11. Un método para preparar la composición biodegradable de liberación de fármaco de acuerdo con la reivindicación 1 comprendiendo dicho método:

(i) disolver en un disolvente orgánico (a) un copolímero de tipo bloque de ABA biodegradable que tiene la fórmula:

10



en la que A es ácido poliláctico 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

15

(b) un copolímero de dibloque biodegradable que tiene la fórmula:



20

en la que A es 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 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

25

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

12. El método de acuerdo con la reivindicación 11, que comprende adicionalmente la etapa de

(iii) evaporar dicho disolvente.

30

13. El método de acuerdo con la reivindicación 11 o la reivindicación 12, en el que 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 (triglisma) y mezclas de los mismos.

35

14. El método de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 11 a 13, en el que el disolvente orgánico está presente en una cantidad de un 40 % a un 74 % (% en p/% en p) de la composición total.

40

15. Uso de la composición biodegradable de liberación de fármaco de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, para la preparación de un medicamento para tratar enfermedades en animales o plantas.

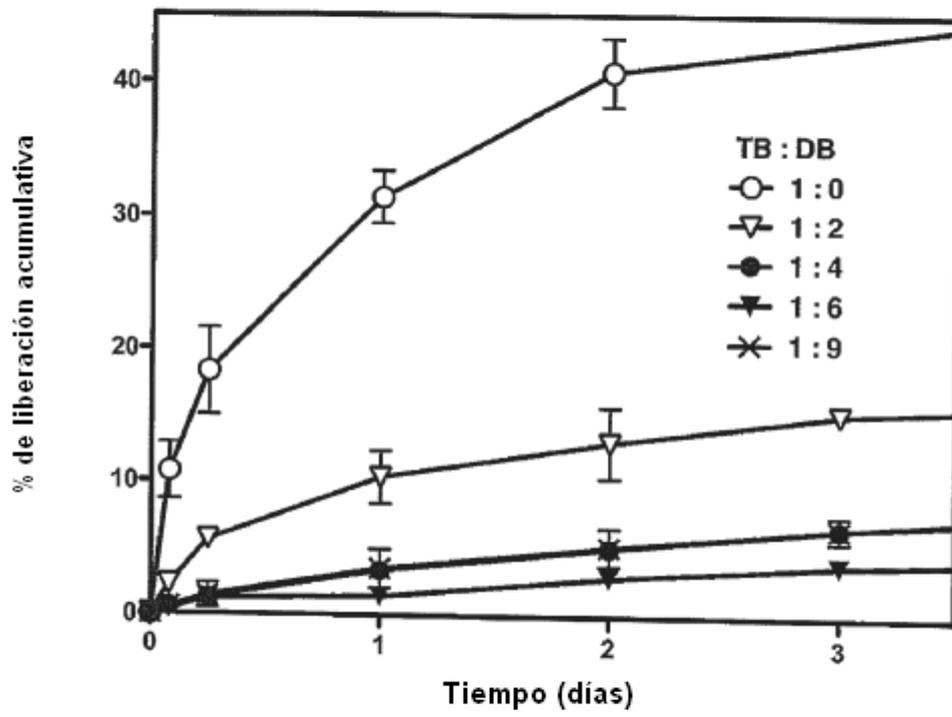


FIGURA 1

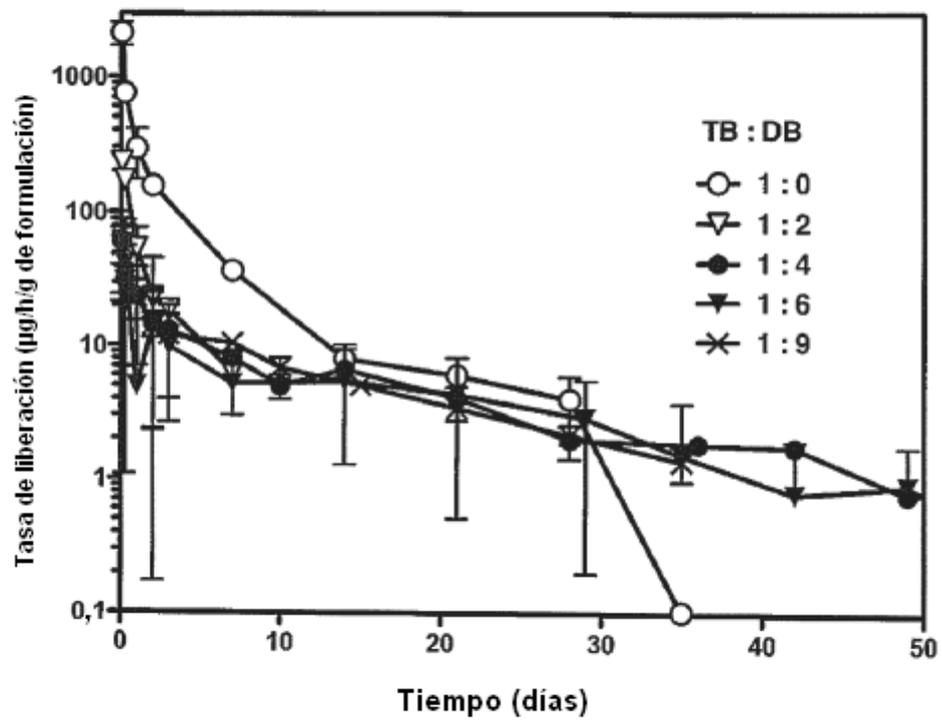


FIGURA 2

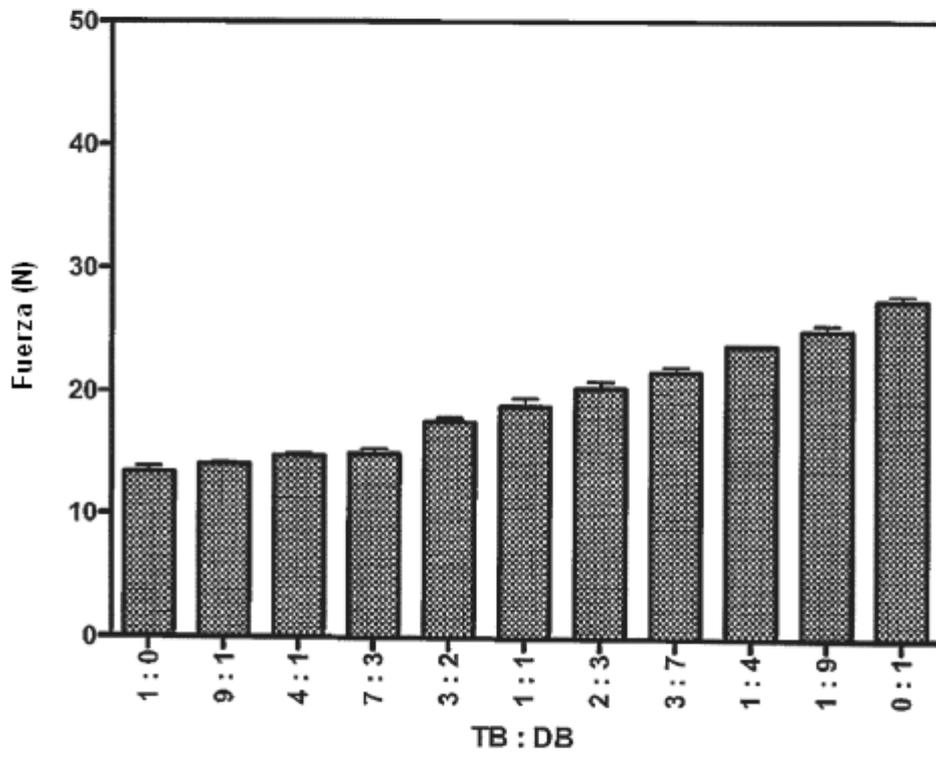


FIGURA 3

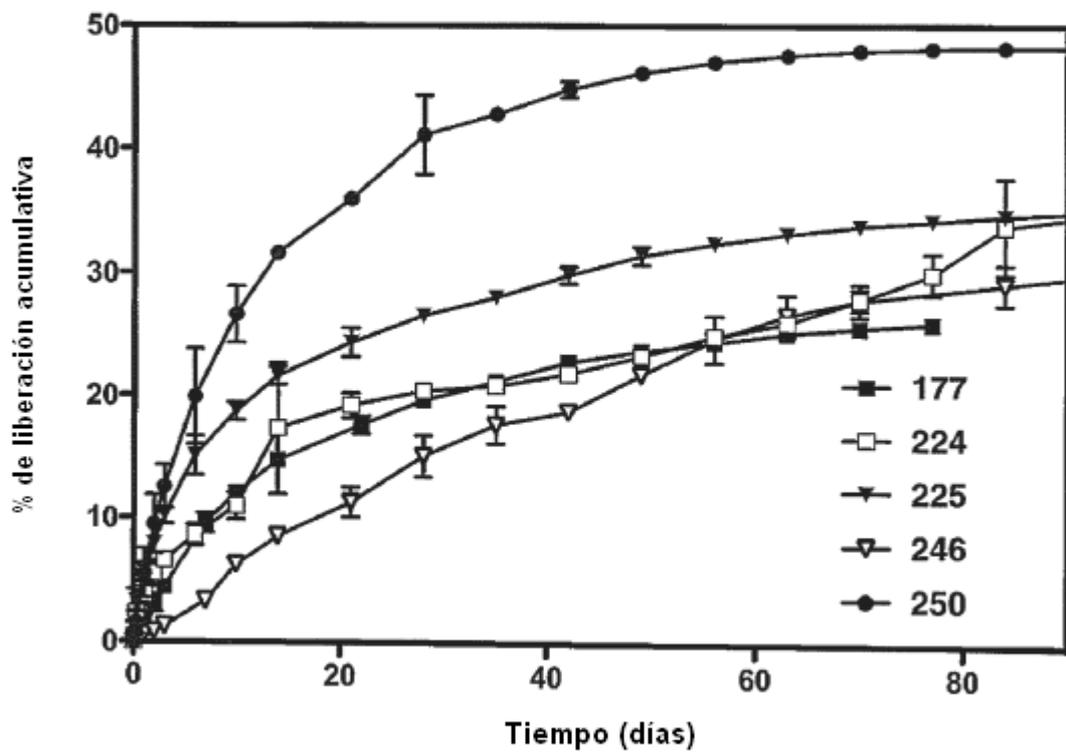


FIGURA 4

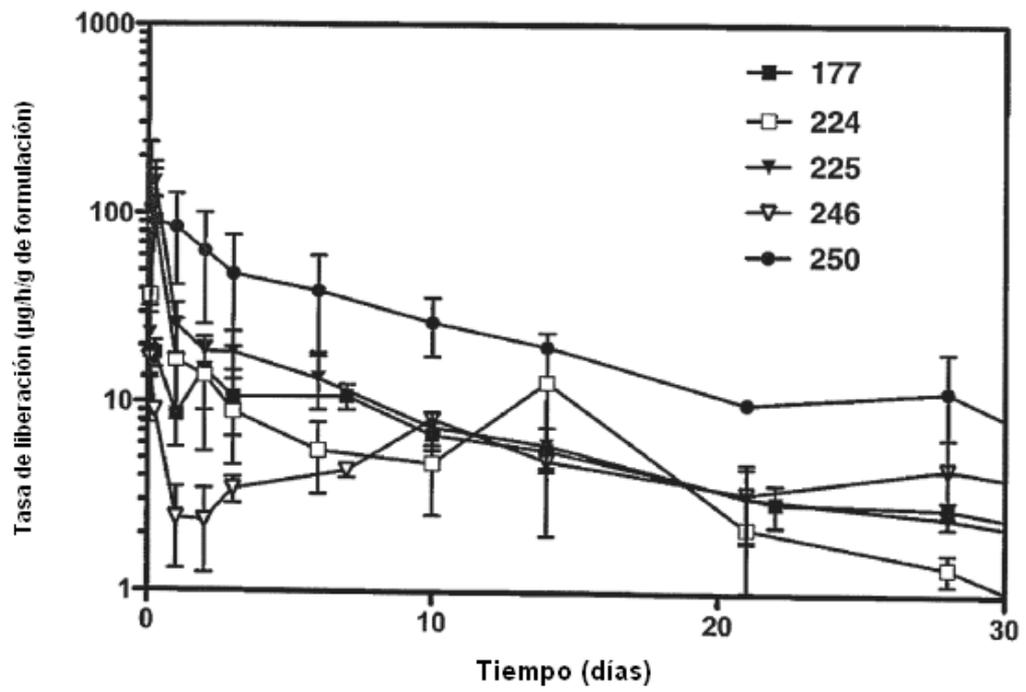


FIGURA 5

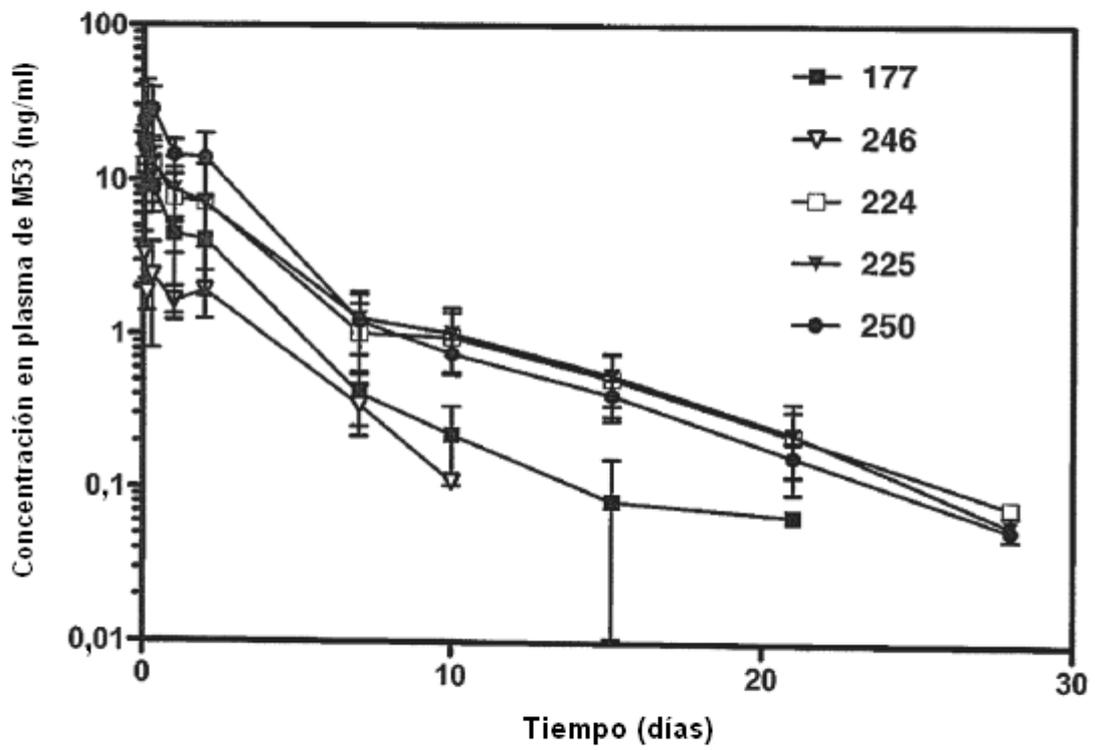


FIGURA 6

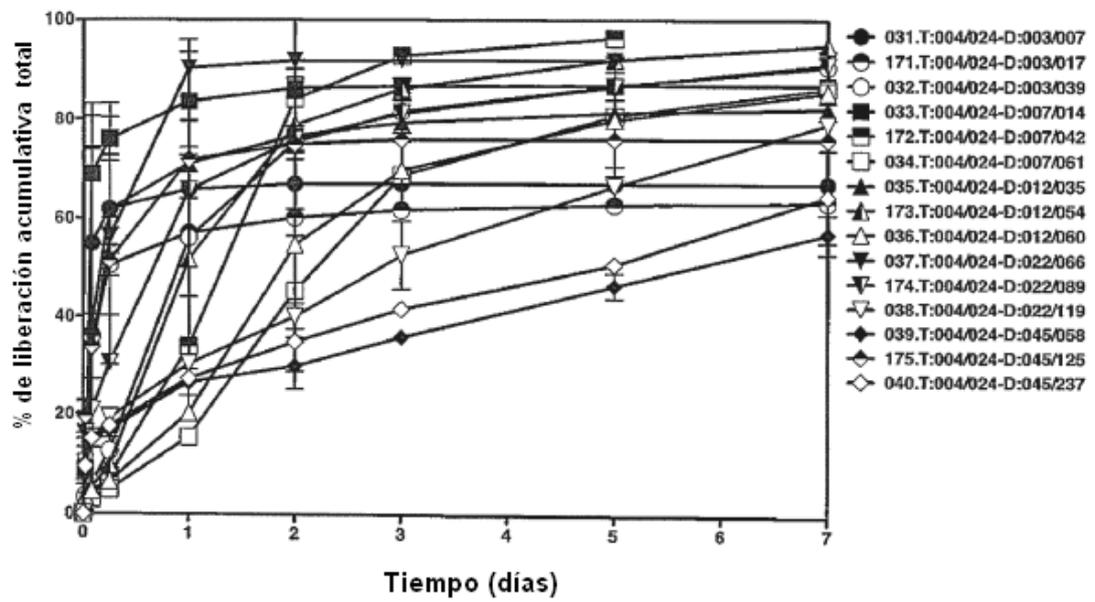


FIGURA 7

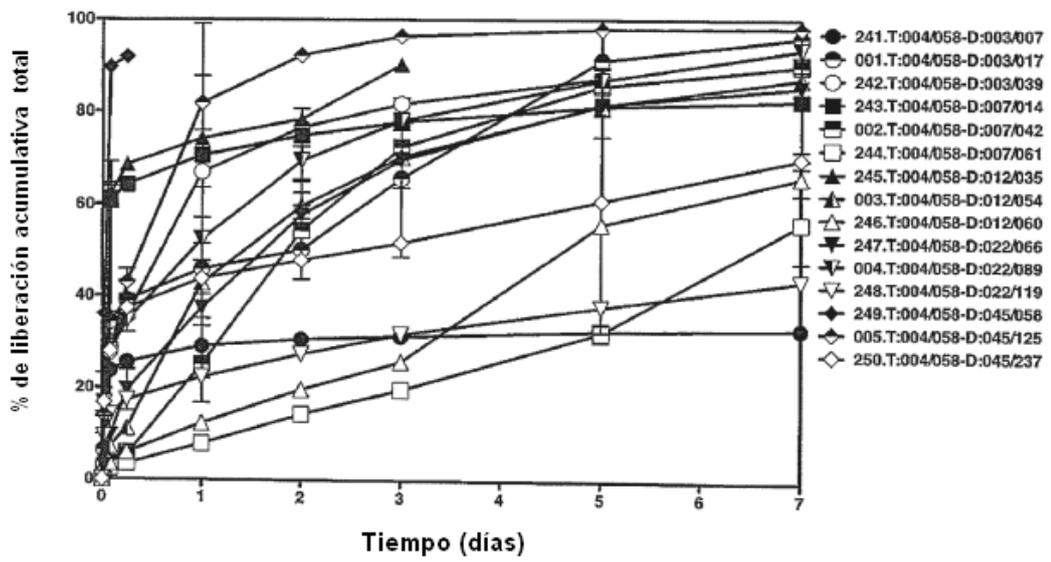


FIGURA 8

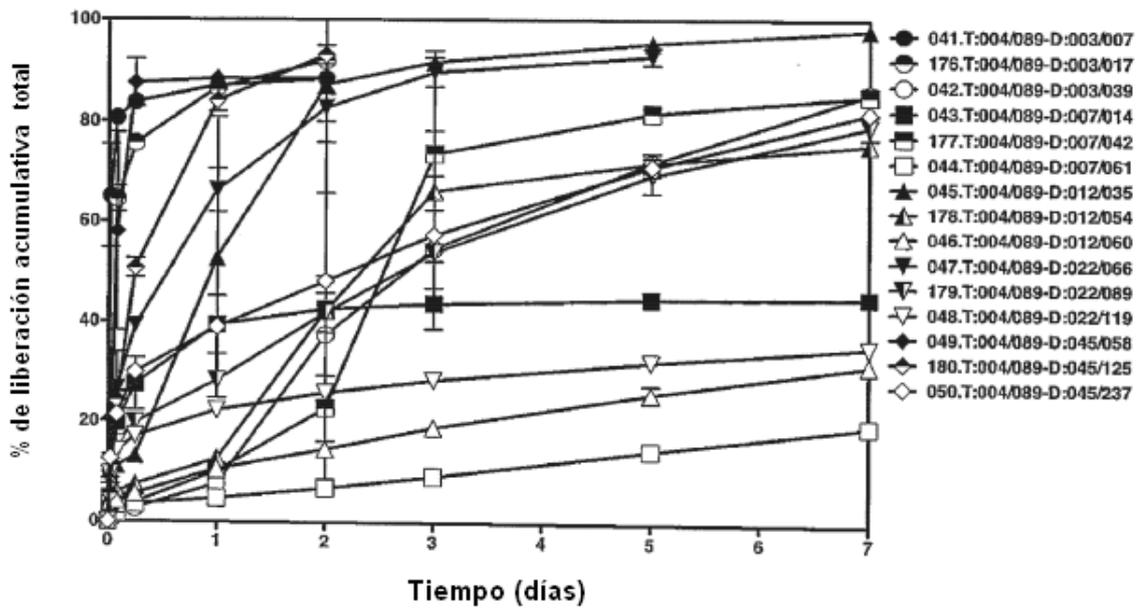


FIGURA 9

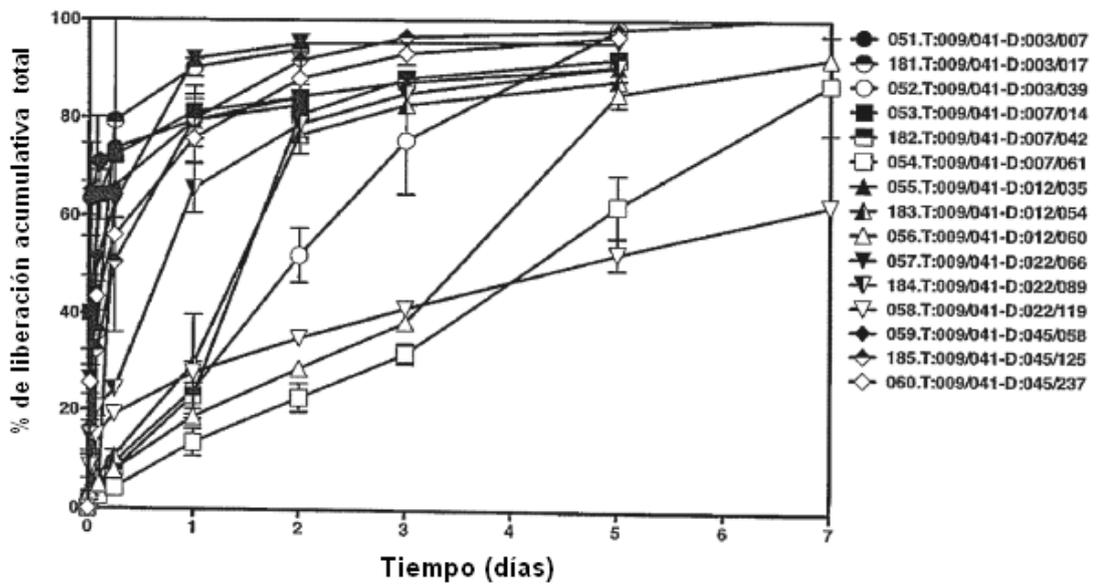


FIGURA 10

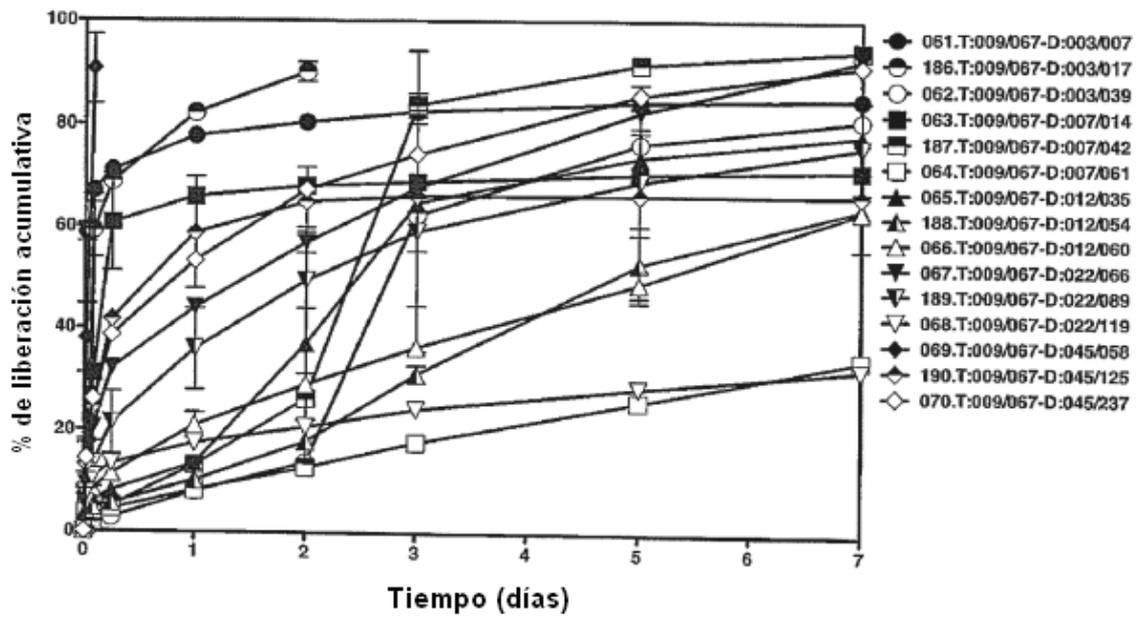


FIGURA 11

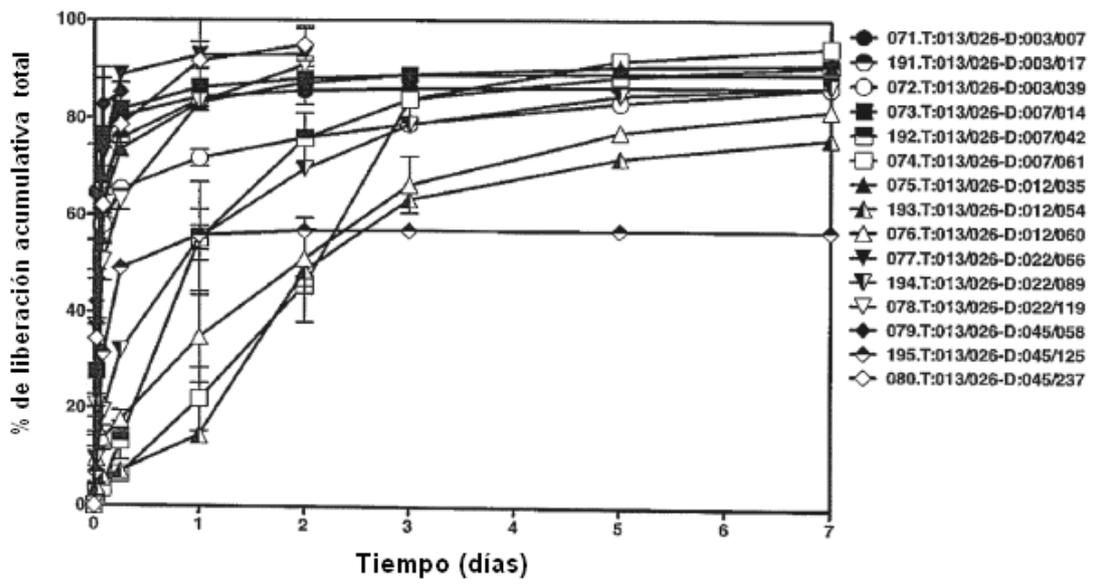


FIGURA 12

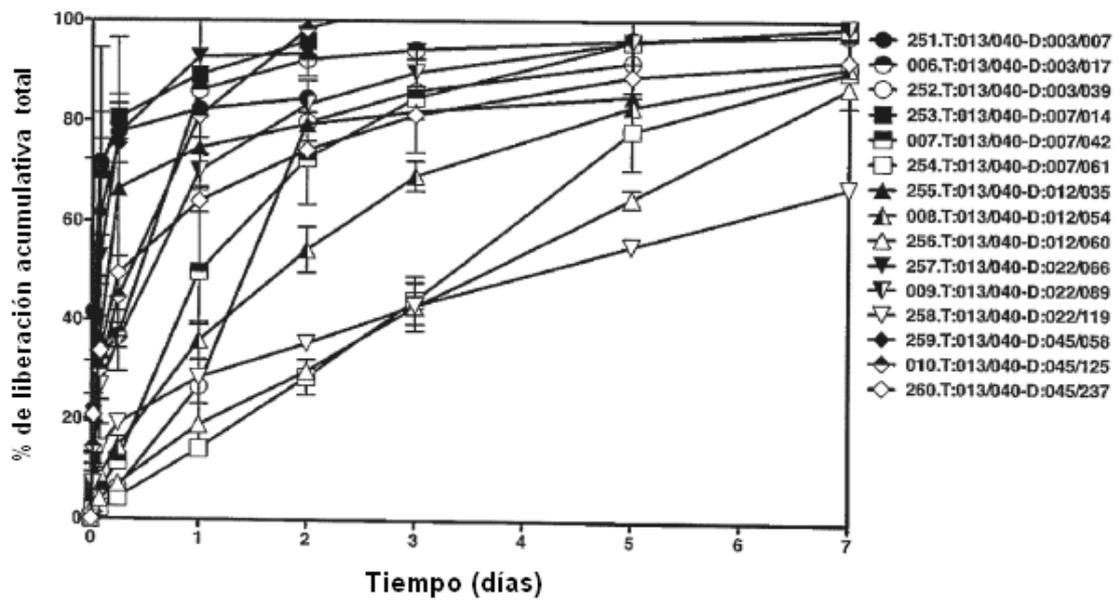


FIGURA 13

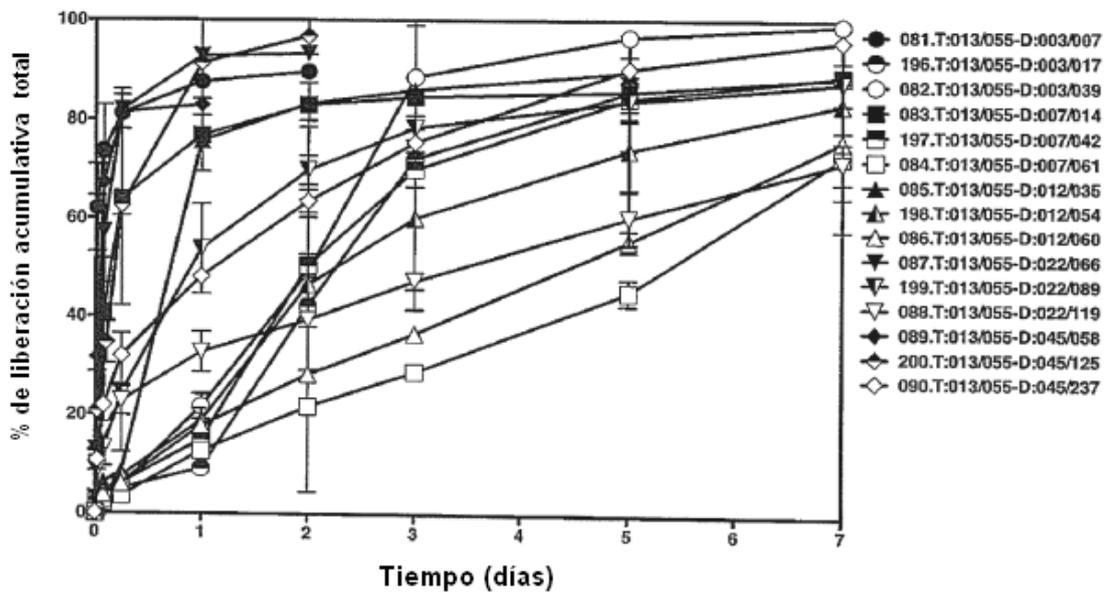


FIGURA 14

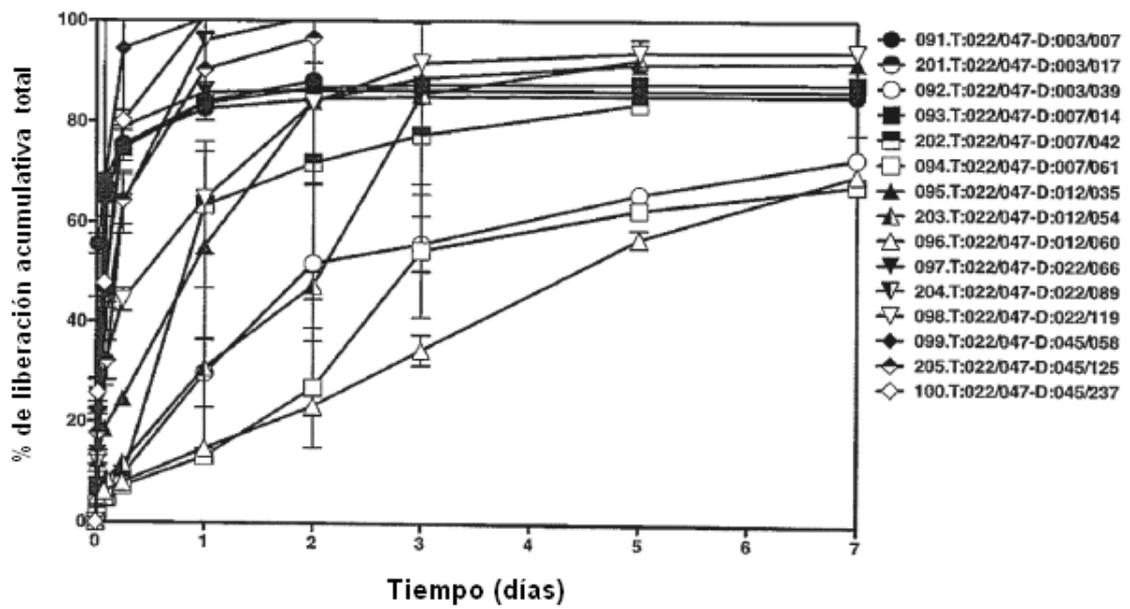


FIGURA 15

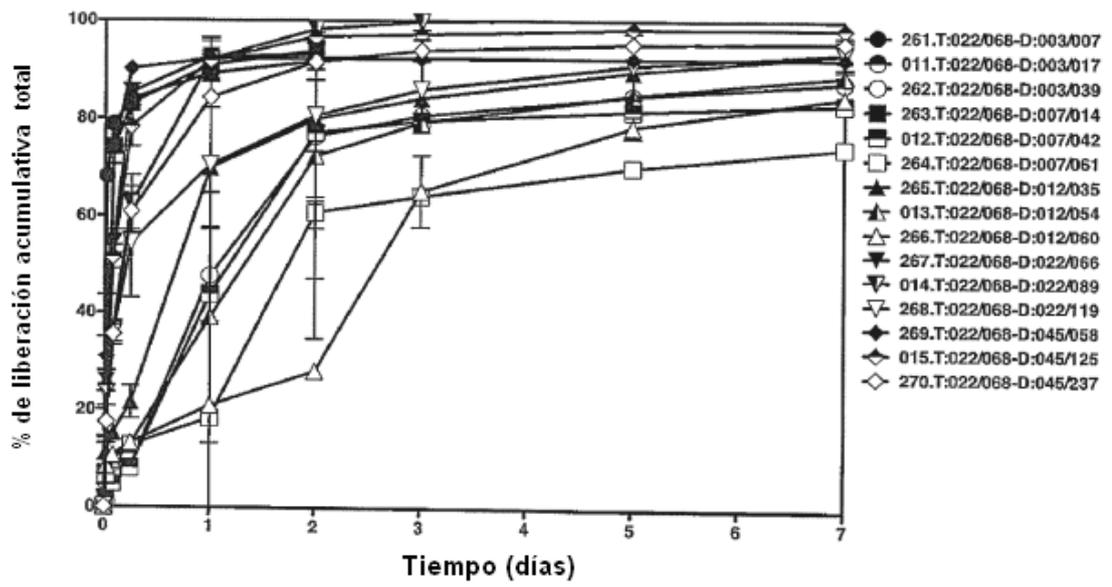


FIGURA 16

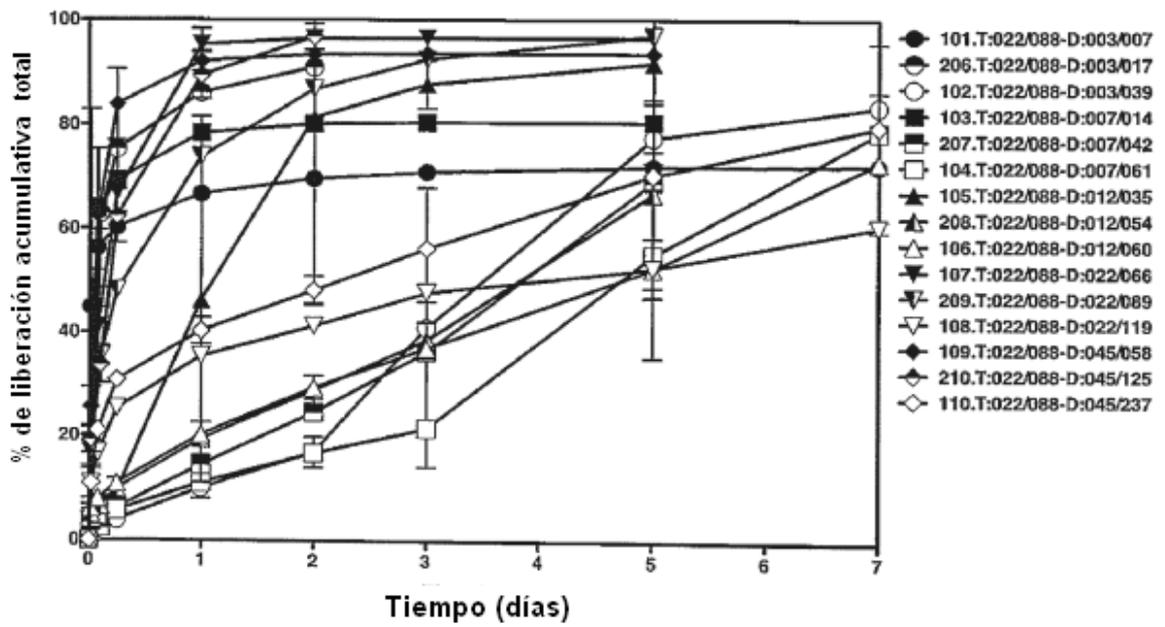


FIGURA 17

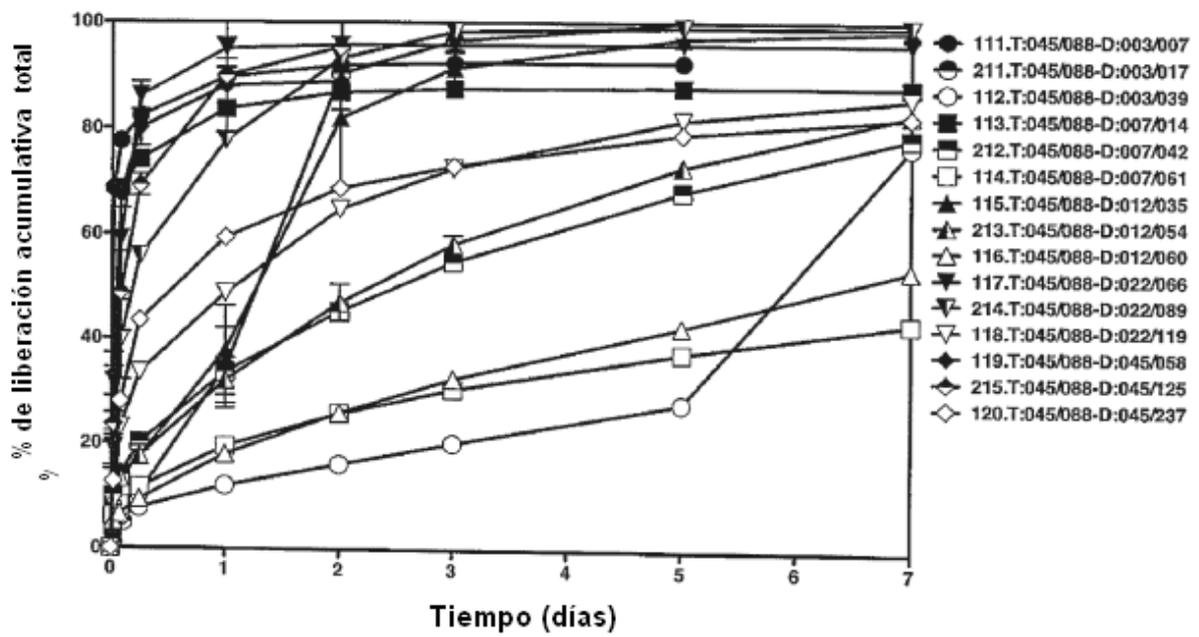


FIGURA 18

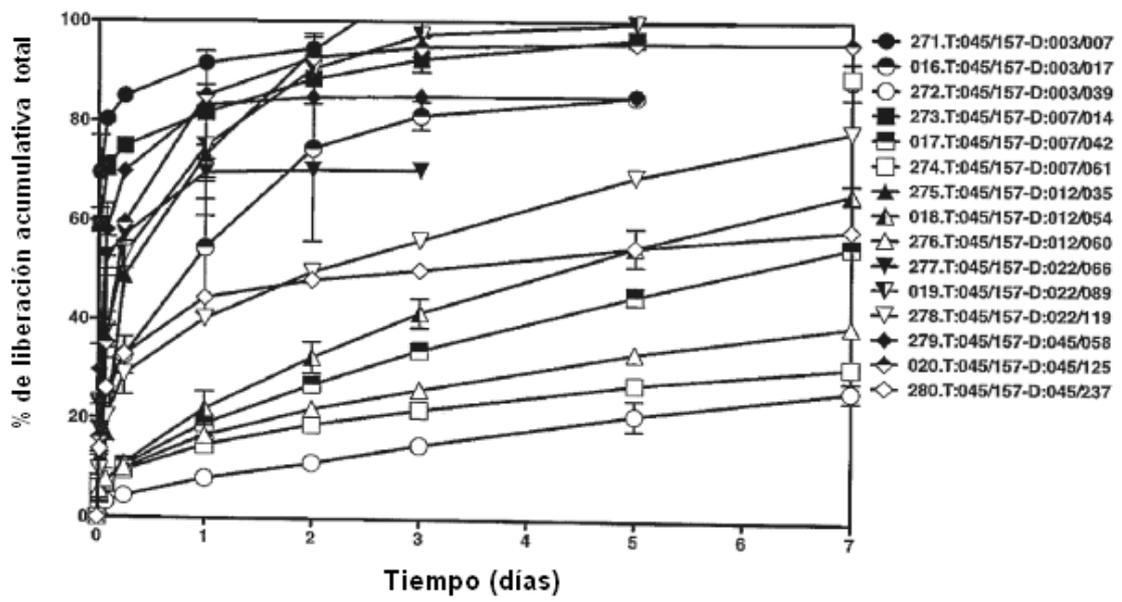


FIGURA 19

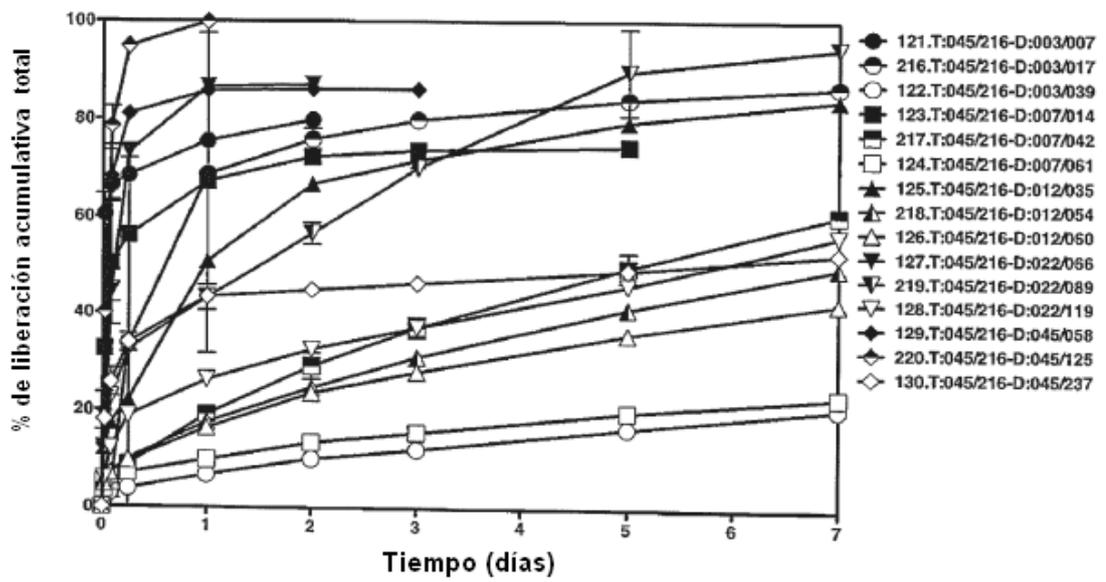


FIGURA 20

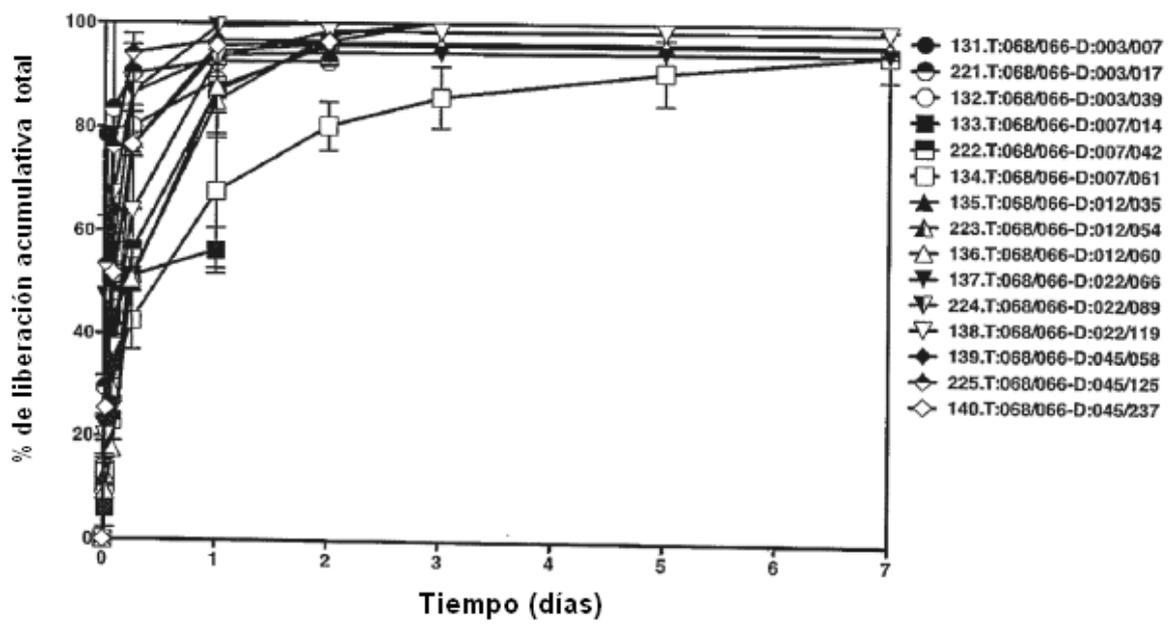


FIGURA 21

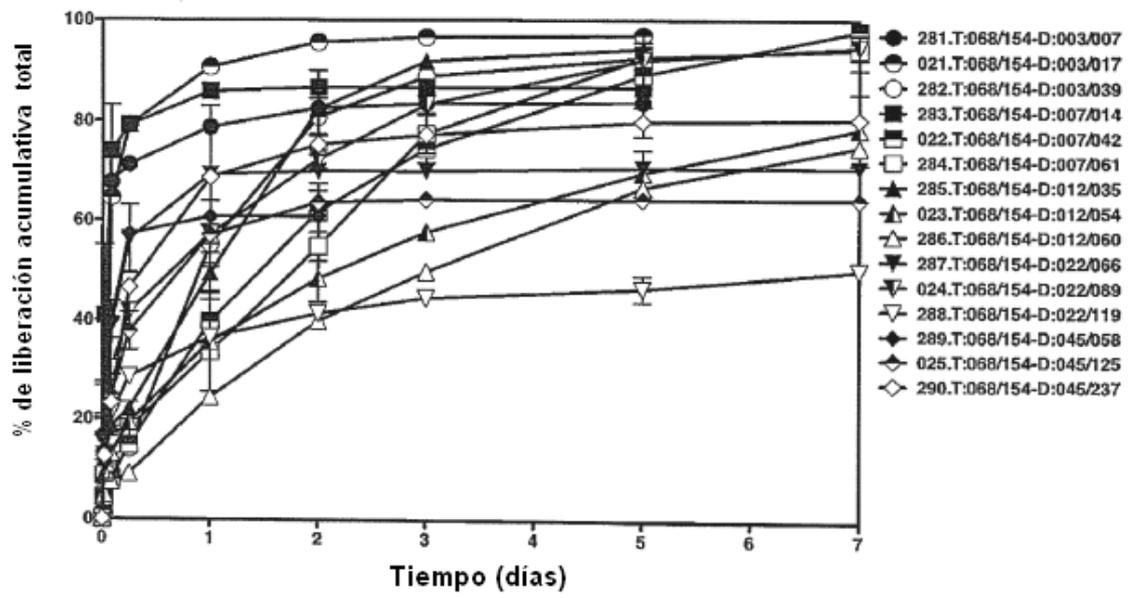


FIGURA 22

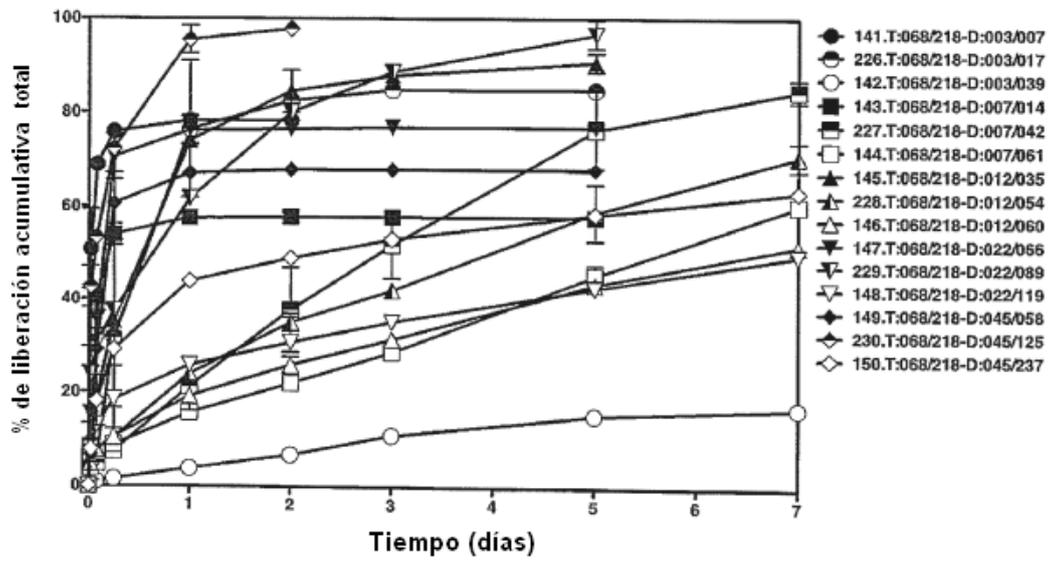


FIGURA 23

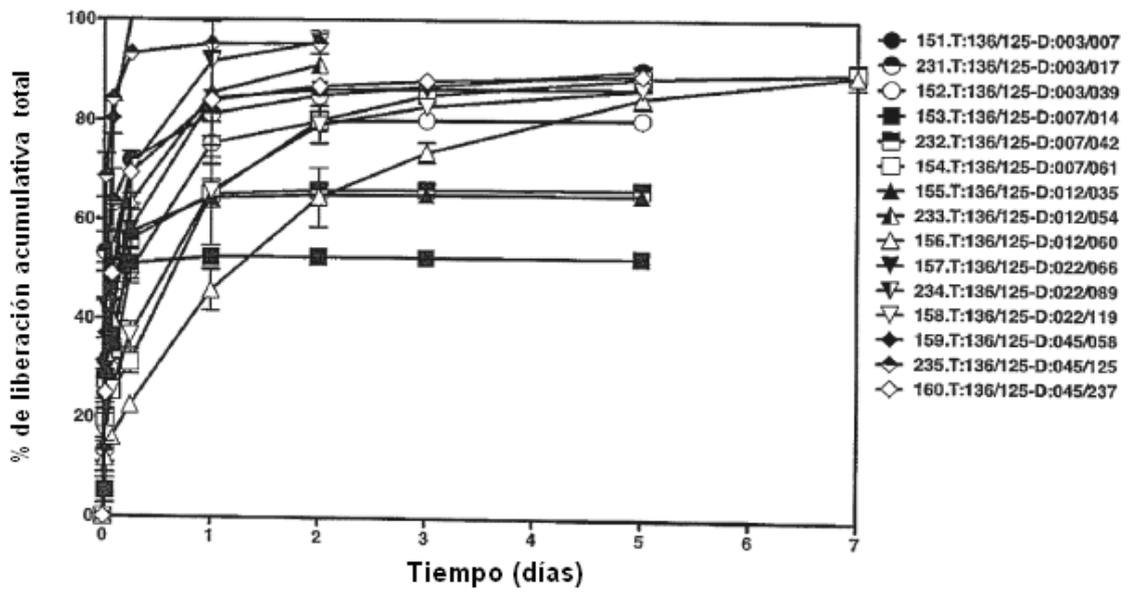


FIGURA 24

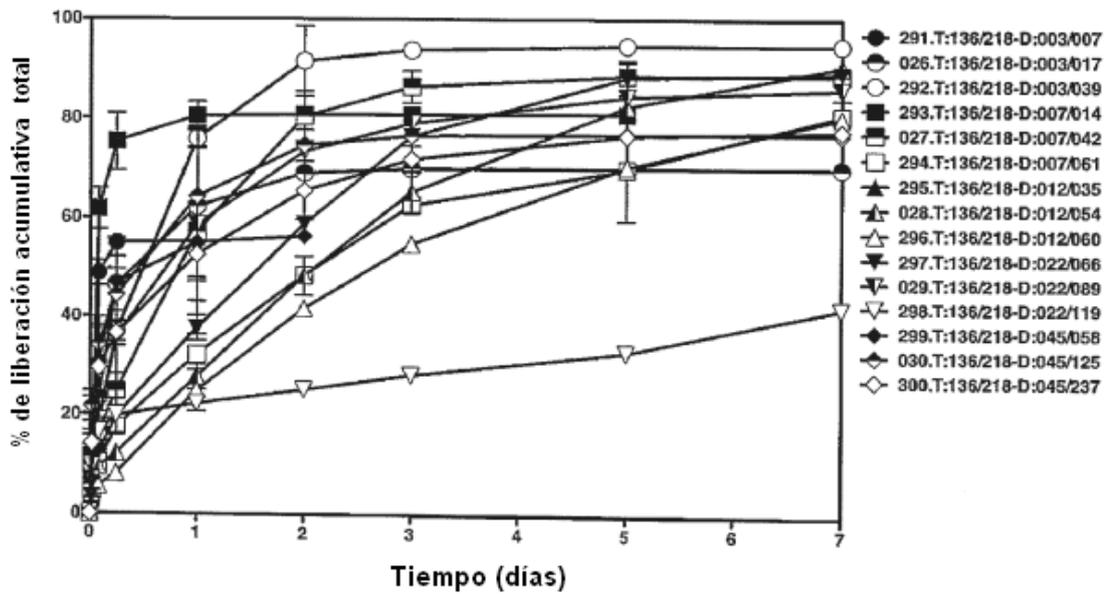


FIGURA 25

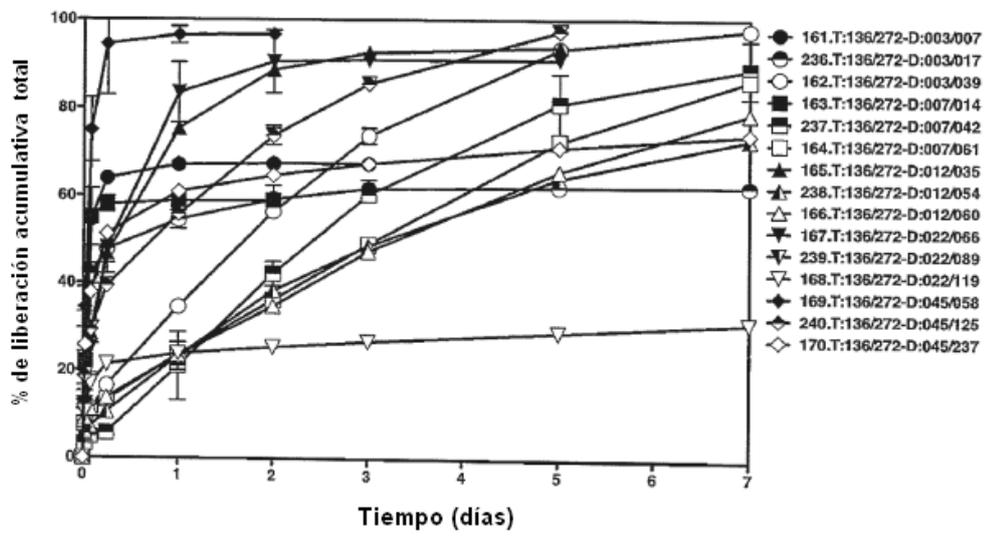


FIGURA 26

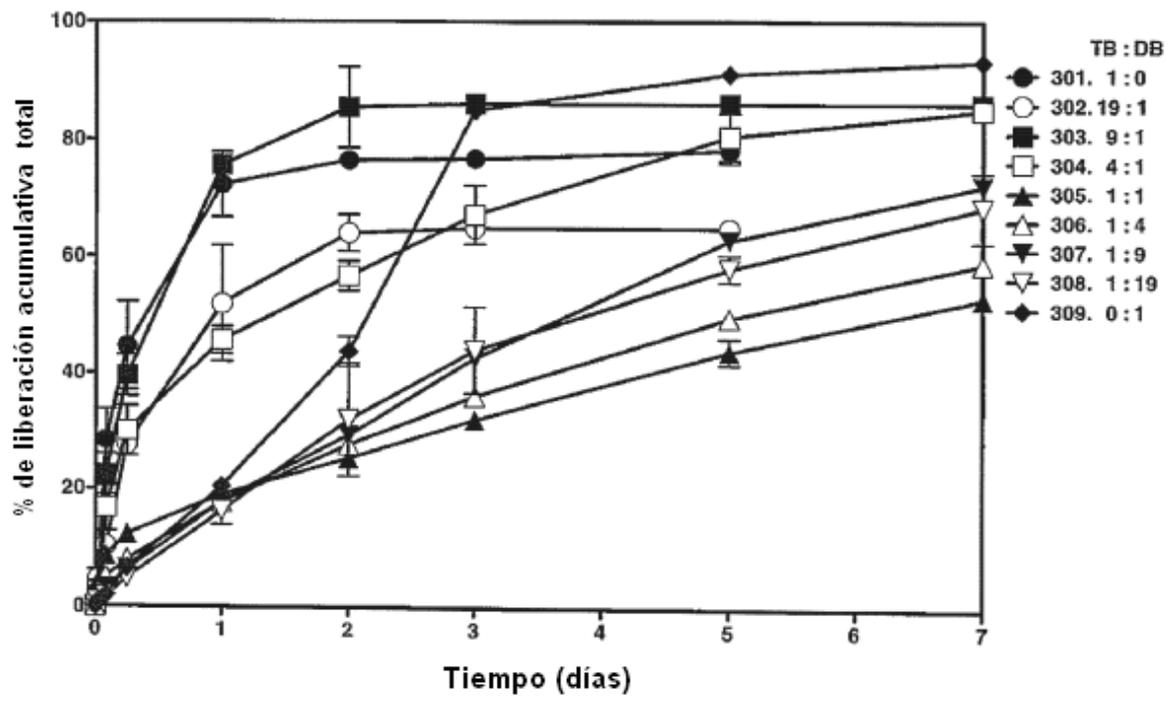


FIGURA 27

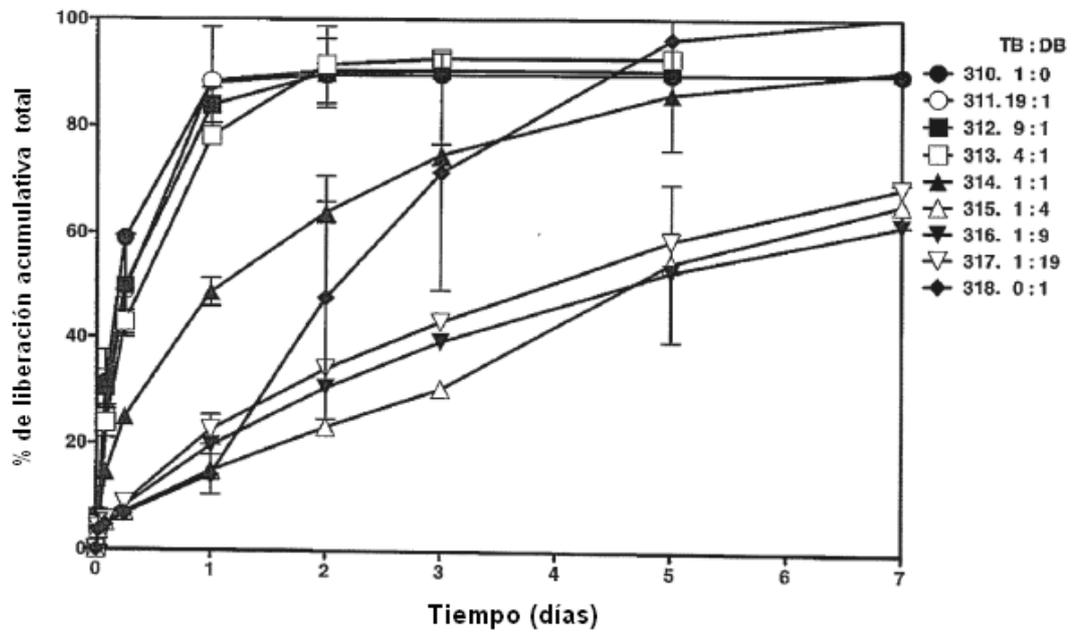


FIGURA 28

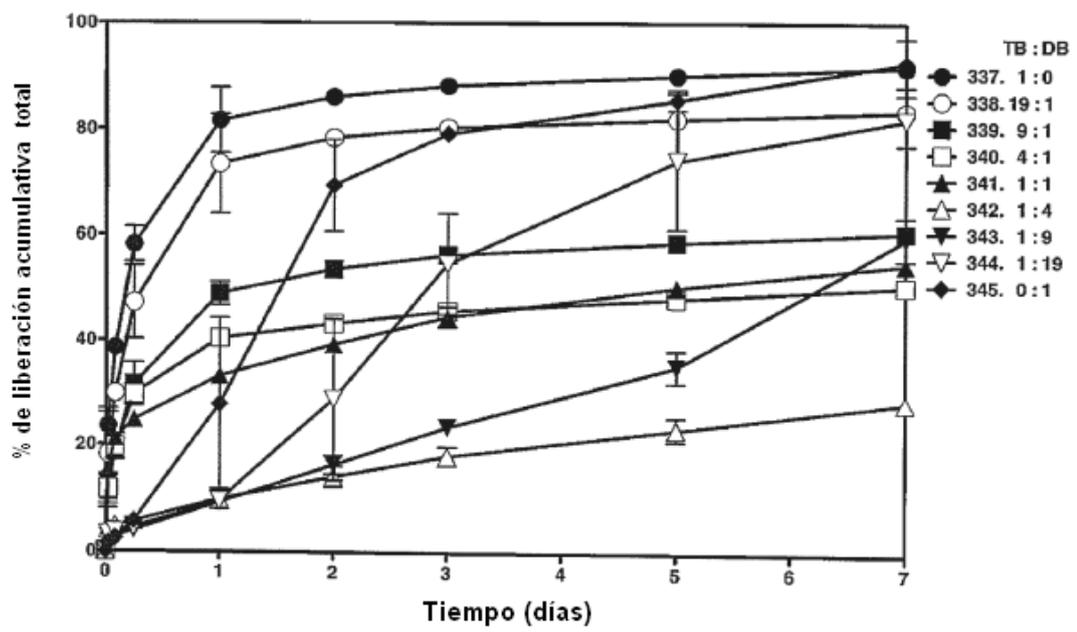


FIGURA 29

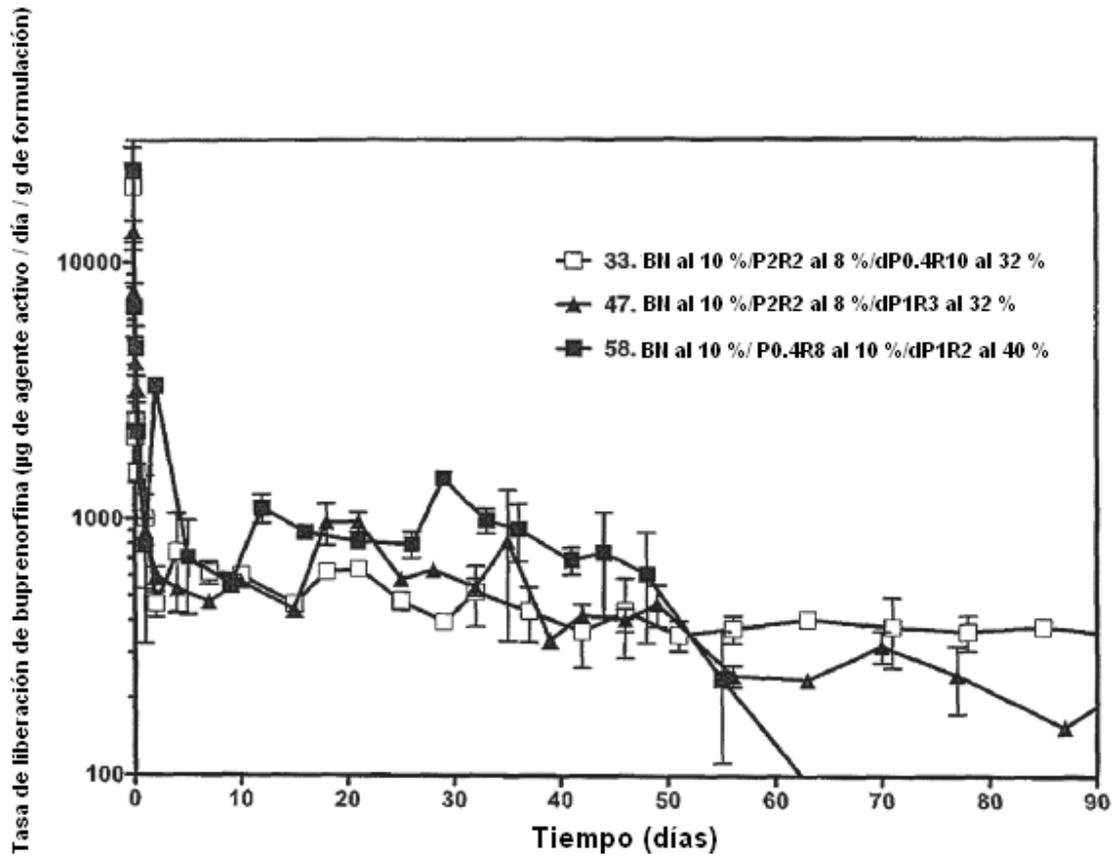


FIGURA 30

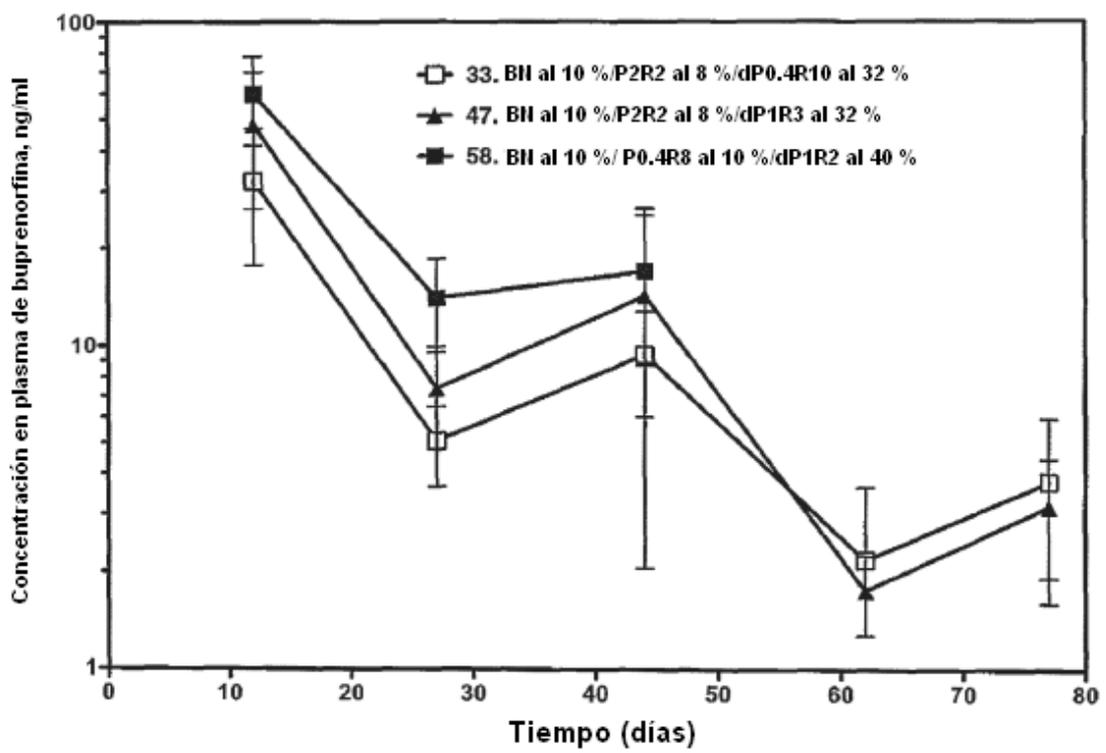


FIGURA 31

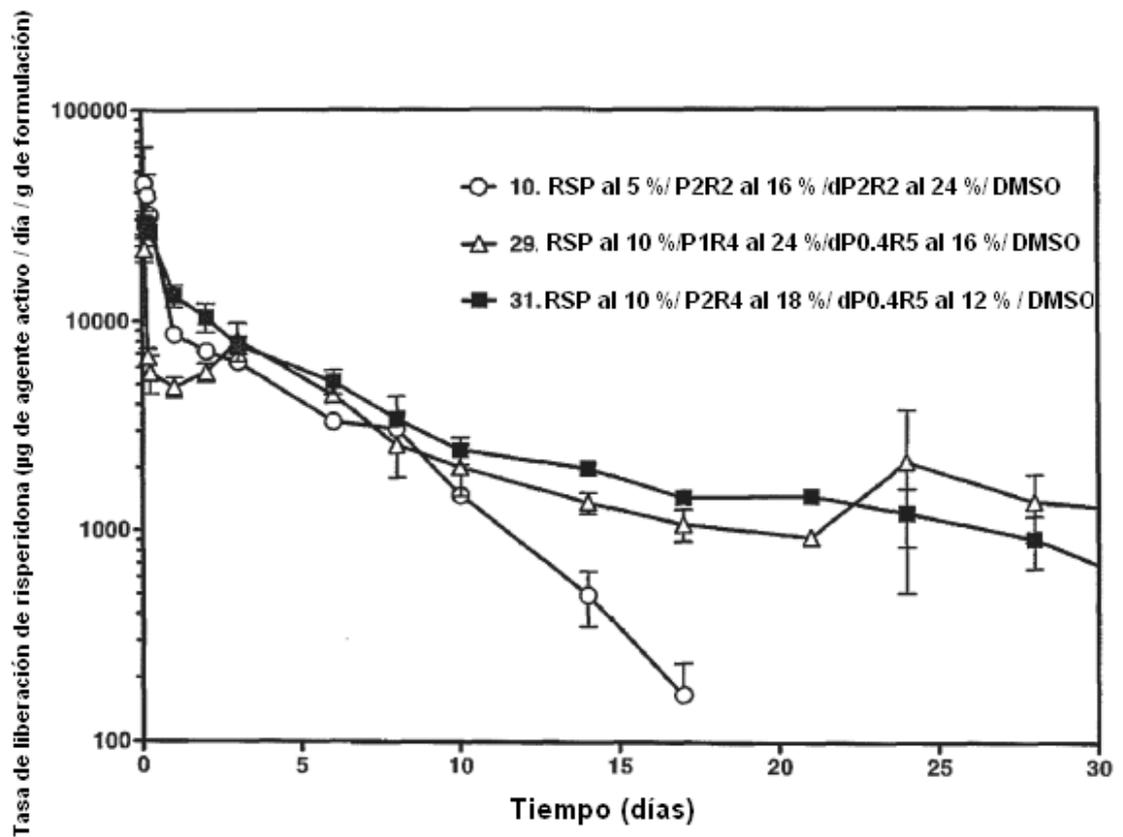


FIGURA 32

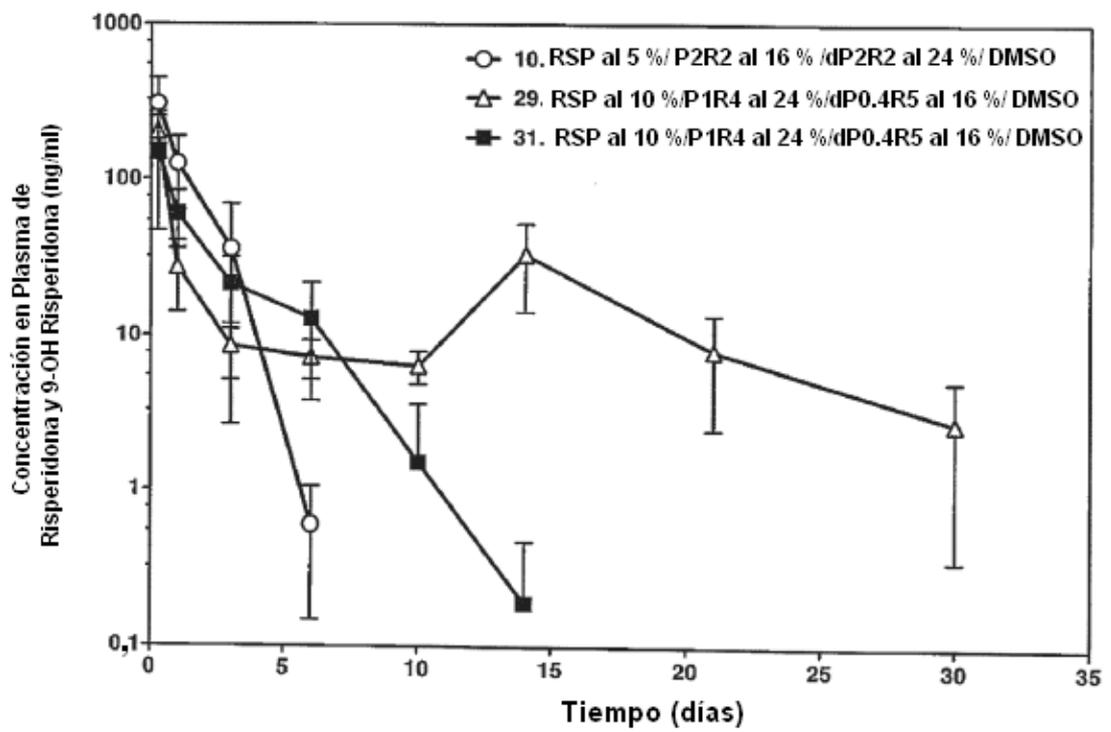


FIGURA 33

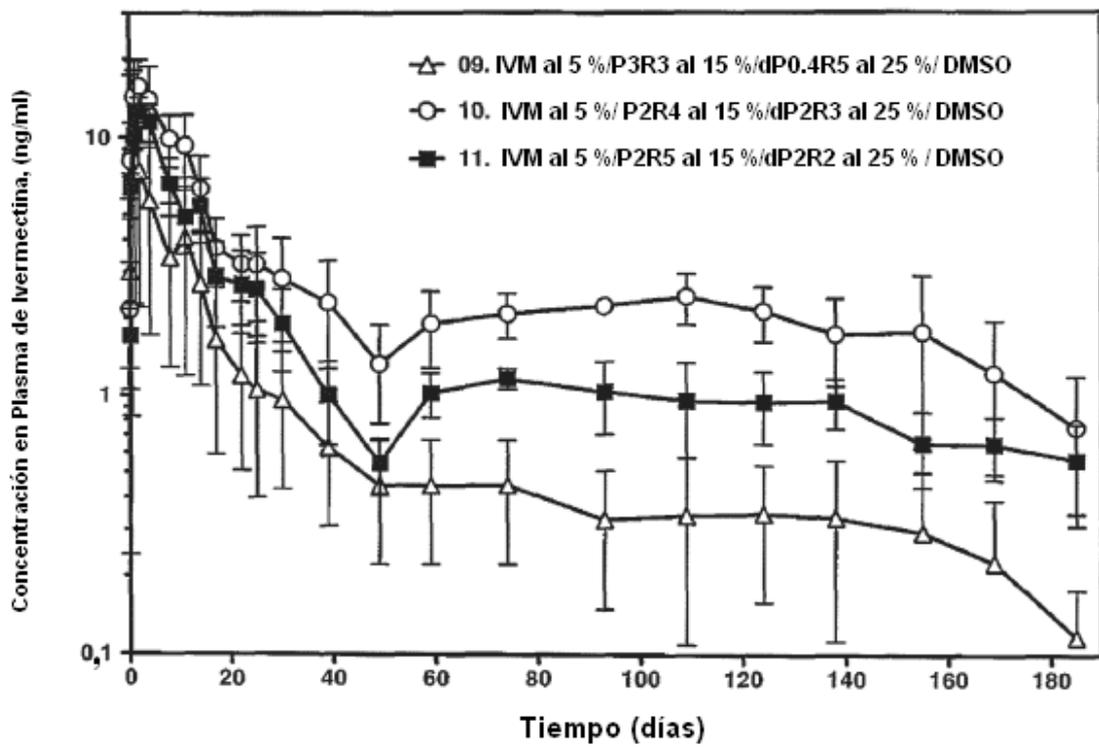


FIGURA 34