

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 13-154263-00000-0000

Fecha: 2013-06-28 16:50:07

Tra. 11 PATENTE/II

Act. 411 PRESENTACION

Dep. 2020 DIR.NUEVASCR

Eve: 378 FASENACIONALI

Folios: 211

Industria y Comercio

S U P E R I N T E N D E N C I A

DELEGATURA DE PROPIEDAD INDUSTRIAL

División de Nuevas Creaciones

**SOLICITUD
PATENTE DE INVENCION**

21. **EXPEDIENTE No.** _____

54. **TÍTULO** _____ COMPOSICIONES DE SUMINISTRO DE FARMACOS BIODEGRADABLES

51. **CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL** _____

71. **SOLICITANTE** _____ MEDINCELL

DOMICILIO _____ MONTPELLIER, FRANCIA

74. **APODERADO** _____ LUZ CLEMENCIA DE PAEZ
C.C. 35.456.344 de Usaquén

22. **BOGOTÁ, D.C.,** _____



SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 13-154263- -00000-0000

Fecha: 2013-06-28 16:50:07 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 211

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES
SOLICITUD FASE NACIONAL -PCT

1	TIPO DE SOLICITUD	☒ Patente de invención	☐ Patente de Modelo de Utilidad
		☒ Capítulo I	☐ Capítulo II
2	DATOS SOLICITUD INTERNACIONAL PCT (86)		
	Solicitud Internacional No.	PCT/IB2011/003323	Fecha 2011/12/29
	Publicación Internacional No.	WO 2012/090070 A3	Fecha 2012/07/05
3	TÍTULO DE LA INVENCIÓN		
COMPOSICIONES DE SUMINISTRO DE FÁRMACOS BIODEGRADABLES			
4	CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL (CIP)		
	A61K 009/008, A61K 047/034		
5	SOLICITANTE (S) ☐ Esta persona también es inventor. Para datos adicionales utilizar hoja de información complementaria		
	APELLIDOS O RAZÓN SOCIAL	NOMBRE	IDENTIFICACIÓN TIPO
	MEDINCELL		
6	DATOS DEL SOLICITANTE		
	DIRECCIÓN	Cap Alpha, Avenue de l'Europe, Clapiers, F-34830 Montpellier Cedex 9, Francia	No. TELÉFONO 3 47 36 11
	CIUDAD	Montpellier	CORREO ELECTRÓNICO clientes@cavelier.com
	DEPARTAMENTO/ESTADO		NACIONALIDAD O LUGAR DE CONSTITUCIÓN Francia
	PAÍS DE RESIDENCIA	Francia	
7	INVENTOR (ES) Para datos adicionales utilizar hoja de información complementaria		
	APELLIDOS	NOMBRES	NACIONALIDAD
	1. GAUDRIAULT	Georges	Francés
DIRECCIÓN DE CORREO ELECTRÓNICO:			
8	DATOS INVENTOR (ES)		
	PAÍS RESIDENCIA	DEPARTAMENTO/ESTADO	CIUDAD DIRECCIÓN
	1. Francia		Montpellier 334, rue Louis-Martin Berthoud, F-34080 Montpellier, Francia
OTRO(S) SOLICITANTE(S) Y/O (OTRO(S) INVENTOR(ES)			
☐ Los demás solicitantes y/o (demás) inventores se indican en una hoja a continuación.			
9	☐ REPRESENTANTE LEGAL ☒ APODERADO		
	APELLIDOS	NOMBRES	IDENTIFICACIÓN
	De Páez	Luz Clemencia	C.C . 35.456.344 T.P . 23.555
	DIRECCIÓN	Carrera 4ª No. 72-35	No. TELÉFONO 3 47 36 11
	CIUDAD	BOGOTA	CORREO ELECTRÓNICO cavelier@cavelier.com
	PAÍS	COLOMBIA	No. RADICACIÓN DE PROTOCOLO DE PODER GENERAL

10	DECLARACIONES DE PRIORIDAD ☒ SI ☐ NO			
(33) PAÍS DE ORIGEN		CÓDIGO PAÍS	(31) NÚMERO	(32) FECHA (AAAA/MM/DD)
U.S.A.		US	61/428,007	2010/12/29
11	DECLARACIÓN SOBRE USO DE RECURSOS GENÉTICOS O BIOLÓGICOS			
<i>Declaro que el objeto de la presente solicitud de patente fue obtenido a partir de recursos genéticos o biológicos de los que cualquiera de los países miembros de la Comunidad Andina es país de origen.</i>				
☐ SI ☐ NO				
Nota: En caso afirmativo deberá anexar copia del contrato de acceso de recursos genéticos o productos derivados, o certificado o número de registro, expedido por la Autoridad competente.				
12	DECLARACIÓN SOBRE USO DE CONOCIMIENTOS TRADICIONALES			
<i>Declaro que el objeto de la presente solicitud de patente fue obtenido a partir de conocimientos tradicionales de comunidades indígenas, afroamericanas o locales de países miembros de la Comunidad Andina.</i>				
☐ SI ☐ NO				
Nota: En caso afirmativo deberá anexar la licencia o autorización de uso de conocimiento tradicional, o certificado, o número de registro expedido por la Autoridad competente.				
13	REDUCCIÓN DE TASAS			
<i>Declaro que carezco de medios económicos para presentar la solicitud de patente.</i>				
☐ SI ☐ NO				
Nota: En caso de ser persona natural y carecer de medios económicos, y por lo tanto, aplique la reducción de tasas a que se refiere la resolución vigente en tarifas, debe firmar la presente solicitud bajo la gravedad de juramento.				
Micro, pequeñas y medianas empresas ☐				
Universidades públicas o privadas ☐				
Entidades sin ánimo de lucro ☐				
Debe aportar los documentos que se indican en el numeral 17 de anexos				
14	AUTORIZACIÓN DE NOTIFICACIÓN EN LÍNEA ☐ SI ☐ NO			
Manifiesto que he leído y entendido perfectamente los términos y condiciones de uso de medios electrónicos para las notificaciones en línea a través de Internet de los actos administrativos proferidos por la Superintendencia de Industria y Comercio que deben ser notificados personalmente y, en consecuencia, autorizo el servicio de notificación a través de internet.				
15	COMPROBANTE DE PAGO O PAGO ELECTRÓNICO	No. 13-0062713 No. 13-0064076	Fecha: 2013/06/26 Fecha: 2013/06/28	
16	FIRMA DEL SOLICITANTE, DEL APODERADO O DEL REPRESENTANTE LEGAL			
<i>Junto a cada firma, indicar el nombre del firmante y su calidad (si tal calidad no es obvia al leer el petitorio)</i>				
Nombre del Firmante LUZ CLEMENCIA DE PAEZ		Firma <i>LUZ CLEMENCIA DE PAEZ</i> <i>TP 23555</i>		
C.C 35.456.344 de Usaquén		Tarjeta Profesional 23.555		



17 ANEXOS	
Documentación Técnica Solicitud Internacional en castellano 1. ☒ Descripción N° de folios: <u>156</u> 2. ☒ Reivindicaciones N° Reivindicaciones: <u>30</u> 3. ☒ Dibujos y/o figuras N° folios: <u>34</u> 4. ☒ Resumen. 5. ☐ Certificado de depósito de material biológico si fuera el caso. 6. ☐ Listado de secuencias de nucleótidos y/o aminoácidos en forma digital si fuera el caso. 7. ☐ Arte final 12 x 12. 8. ☐ Anexo formato digital.	Documentación Jurídica 9. ☐ Poderes, si fuera el caso. 10. ☒ Documento que legalmente pruebe la cesión del inventor al solicitante o a su causante. 11. ☐ Copia del contrato de acceso de recursos genéticos o productos derivados, certificado o número de registro, si fuera el caso. 12. ☐ Copia de la licencia o autorización de Conocimientos Tradicionales, certificado o número de registro, si fuera el caso. 13. Reducción de tasas Micro, pequeñas o medianas empresas ☐ Copia simple de la declaración de renta del año inmediatamente anterior, o en su defecto prueba documental idónea. ☐ Documento de constancia de cumplimiento con lo establecido en la ley 905 de 2004. Universidades públicas o privadas ☐ Copia acto de reconocimiento institucional emitido por el Ministerio de Educación Entidades sin ánimo de lucro ☐ Copia de registro vigente en Cámara de comercio. ☐ Hoja de información complementaria. ☐ Otros, especificar 14. ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud por \$500.000. 15. ☐ Comprobante de pago por reivindicación de prioridad. 16. ☐ Comprobante de pago de la tasa por concepto de excedente de palabras en la publicación. 17. ☒ Comprobante de pago por 20 reivindicaciones adicionales a 10 por \$600.000.

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property
Organization
International Bureau

(43) International Publication Date
5 July 2012 (05.07.2012)



(10) International Publication Number
WO 2012/090070 A3

(51) International Patent Classification:
A61K 9/08 (2006.01) A61K 47/34 (2006.01)

(21) International Application Number:
PCT/IB2011/003323

(22) International Filing Date:
29 December 2011 (29.12.2011)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
61/428,007 29 December 2010 (29.12.2010) US

(71) Applicant (for all designated States except US): MEDIN-CELL [FR/FR]; Cap Alpha, Avenue de l'Europe, Clapiers, F-34830 Montpellier Cedex 9 (FR).

(72) Inventor; and

(75) Inventor/Applicant (for US only): GAUDRIAULT, Georges [FR/FR]; 334, rue Louis-Martin Berthoud, F-34080 Montpellier (FR).

(74) Agents: GUTMANN, Ernest et al.; 3, rue Auber, F-75009 Paris (FR).

(81) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of national protection available): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO,

DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(84) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Declarations under Rule 4.17:

— as to the applicant's entitlement to claim the priority of the earlier application (Rule 4.17(iii))

Published:

— with international search report (Art. 21(3))

(88) Date of publication of the international search report:
1 November 2012

(54) Title: BIODEGRADABLE DRUG DELIVERY COMPOSITIONS

(57) Abstract: A biodegradable drug delivery compositions comprising a triblock copolymer containing a polyester and a polyethylene glycol and a diblock copolymer containing a polyester and an end-capped polyethylene glycol, as well as a pharmaceutically active principle is disclosed.

WO 2012/090070 A3

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property
Organization
International Bureau

(43) International Publication Date
5 July 2012 (05.07.2012)



(10) International Publication Number
WO 2012/090070 A2

- (51) International Patent Classification:
A61K 9/08 (2006.01) A61K 47/34 (2006.01)
- (21) International Application Number:
PCT/IB2011/003323
- (22) International Filing Date:
29 December 2011 (29.12.2011)
- (25) Filing Language: English
- (26) Publication Language: English
- (30) Priority Data:
61/428,007 29 December 2010 (29.12.2010) US
- (71) Applicant (for all designated States except US): MEDIN-CELL [FR/FR]; Cap Alpha, Avenue de l'Europe, Clapiers, F-34830 Montpellier Cedex 9 (FR).
- (72) Inventor; and
- (75) Inventor/Applicant (for US only): GAUDRIAULT, Georges [FR/FR]; 334, rue Louis-Martin Berthoud, F-34080 Montpellier (FR).
- (74) Agents: GUTMANN, Ernest et al.; 3, rue Auber, F-75009 Paris (FR).
- (81) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of national protection available): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ,

CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

- (84) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Declarations under Rule 4.17:

- as to the applicant's entitlement to claim the priority of the earlier application (Rule 4.17(iii))

Published:

- without international search report and to be republished upon receipt of that report (Rule 48.2(g))



WO 2012/090070 A2

(54) Title: BIODEGRADABLE DRUG DELIVERY COMPOSITIONS

(57) Abstract: A biodegradable drug delivery compositions comprising a triblock copolymer containing a polyester and a polyethylene glycol and a diblock copolymer containing a polyester and an end-capped polyethylene glycol, as well as a pharmaceutically active principle is disclosed.

COMPOSICIONES DE SUMINISTRO DE FÁRMACOS
BIODEGRADABLES

CAMPO DE LA INVENCION

5 La presente invención se refiere a composiciones de suministro de fármacos biodegradables que comprenden un copolímero de tres bloques (tribloque) que contiene un poliéster y un polietilenglicol, y un copolímero de dos bloques (dibloque) que contiene un poliéster y un polietilenglicol tapado en los extremos, así como un principio
10 farmacéuticamente activo. La proporción del copolímero de tres bloques (tribloque) al copolímero de dos bloques (dibloque) en esta formulación es de 1:3 a 1:8 ó de 1:1 a 1:19 ó de 3:2 a 1:19. También se dan a conocer métodos para la producción de estas composiciones de fármacos biodegradables utilizando solventes
15 orgánicos.

ANTECEDENTES DE LA PRESENTE INVENCION

Los sistemas de suministro de fármacos, tales como los copolímeros de dos bloques (dibloque) y de tres bloques (tribloque) se han utilizado para suministrar una variedad de fármacos y se
20 formulan en términos generales para suministrar fármacos específicos ya sean fármacos hidrofóbicos o fármacos hidrofílicos. Dependiendo de la solubilidad del fármaco, estas formulaciones de fármacos difieren en las concentraciones de polímeros, en los tipos de polímeros utilizados, en los pesos moleculares de los polímeros, y
25 en los solventes utilizados en las formulaciones.

También el tipo de medio ambiente en donde se suministra el fármaco es una consideración importante en la formulación de un sistema de suministro de fármaco. Por consiguiente, existen composiciones de suministro de fármacos que se preparan utilizando
5 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 and Formulation, 1: páginas: 65-71, Bentham Science Publishers,
10 LTD. 2007.

La Patente de los Estados Unidos de Norteamérica Número 6,592,899 describe un oligómero de PLA/PLGA combinado con un copolímero de bloques para mejorar la solubilidad de un fármaco hidrofóbico en un medio ambiente hidrofílico. Más específicamente,
15 esta composición polimérica tiene un oligómero de poliéster que tiene un peso molecular de entre 400 y 10,000 dáltones, y un copolímero de bloques biodegradable de tipo AB, de tipo ABA, o de tipo BAB. La parte A hidrofóbica es un poliéster, mientras que la parte B hidrofílica es un polietilenglicol que tiene un peso molecular
20 de entre 2,400 y 4,999 dáltones. Esta composición polimérica es soluble en un medio ambiente acuoso.

La Patente de los Estados Unidos de Norteamérica Número 6,541,033 describe una composición farmacéutica de liberación sostenida basada en hidrogeles biodegradables termosensibles, los
25 cuales consisten en un copolímero de bloques de PLA o PLGA y

PEG, para el suministro sostenido de agentes biológicamente activos, tales como leptina. La liberación sostenida es durante un período de una semana o más, y de preferencia de hasta un mes.

Los hidrogeles que contienen copolímeros de tres bloques (tribloque) se describen en la Patente de los Estados Unidos de Norteamérica Número 6,350,812. Estos hidrogeles retienen un peso de agua cuando menos igual al peso de agua del copolímero y son hidrogeles blandos.

Ninguna de las patentes ni la literatura citada anteriormente describe composiciones de suministro de fármacos que sean inyectables, que se formen in situ, y que sean biodegradables y se conviertan en implantes sólidos cuando se inyecten en el cuerpo. Las composiciones de fármacos biodegradables de la presente invención comprenden copolímeros de tres bloques (tribloque) y copolímeros de dos bloques (dibloque) formulados de tal manera que el copolímero de dos bloques (dibloque) sirve como un depósito mientras que el copolímero de tres bloques (tribloque) actúa como un marco en las formulaciones y aumenta el lapso de vida del copolímero de dos bloques (dibloque).

Adicionalmente, las composiciones de suministro de fármacos biodegradables de la presente invención pueden ser formulaciones de larga acción, que reduzcan la liberación de ráfaga inicial del fármaco y modulen la velocidad de liberación del fármaco a través del tiempo. Este fenómeno se ilustra en el aplanamiento de las curvas de liberación del fármaco.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LA INVENCION

La presente invención proporciona una composición de suministro de fármaco biodegradable, la cual comprende: (a) un copolímero de tres bloques (tribloque) biodegradable que tiene la
5 fórmula:



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



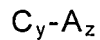
15 en donde A es un poliéster y C es un polietilenglicol tapado en los extremos, y y y z son el número de unidades de repetición en el intervalo de 3 a 237 ó de 7 a 371, en donde la proporción del copolímero de tres bloques (tribloque) biodegradable de (a), y el copolímero de dos bloques (dibloque) de CA biodegradable de (b) es
20 de 1:1 a 1:19 ó de 3:2 a 1:19 en la composición de fármaco biodegradable; y (c) cuando menos un principio farmacéuticamente activo.

La presente invención proporciona una composición de suministro de fármaco biodegradable, la cual comprende: (a) un
25 copolímero de tres bloques (tribloque) biodegradable que tiene la

fórmula:



en donde A es un poliéster y B es polietilenglicol, y v, w y x
 5 son el número de unidades de repetición en el intervalo de 6 a 1090,
 y $v=x$ ó $v \neq x$; (b) un copolímero de dos bloques (dibloque)
 biodegradable que tiene la fórmula:



10

en donde A es un poliéster y C es un polietilenglicol tapado en
 los extremos, y y z son el número de unidades de repetición en el
 intervalo de 7 a 371, en donde la proporción del copolímero de tres
 bloques (tribloque) biodegradable de (a), y el copolímero de dos
 15 bloques (dibloque) de CA biodegradable de (b) es de 1:3 a 1:8 en la
 composición de fármaco biodegradable; y (c) cuando menos un
 principio farmacéuticamente activo.

La presente invención proporciona una composición de
 suministro de fármaco biodegradable, la cual comprende: (a) un
 20 copolímero de tres bloques (tribloque) biodegradable que tiene la
 fórmula:



en donde A es un poliéster y B es polietilenglicol, y v, w y x
 25 son el número de unidades de repetición en el intervalo 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 dos bloques (dibloque) biodegradable que tiene la fórmula:

5



en donde A es un poliéster y C es un polietilenglicol tapado en los extremos, y y z son el número de unidades de repetición en el intervalo de 3 a 237 ó 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 donde la proporción del copolímero de tres bloques (tribloque) biodegradable de (a), y el copolímero de dos bloques (dibloque) de CA biodegradable de (b) es de 1:1 a 1:19 ó de 3:2 a 1:19 en la composición de fármaco biodegradable; y (c) cuando menos un principio farmacéuticamente activo.

La presente invención proporciona una composición de suministro de fármaco biodegradable, la cual comprende: (a) un copolímero de tres bloques (tribloque) biodegradable que tiene la fórmula:

20



en donde A es un poliéster y B es polietilenglicol, y v , w y x son el número de unidades de repetición en el intervalo 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 dos

bloques (dibloque) biodegradable que tiene la fórmula:

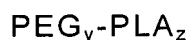


en donde A es un poliéster y C es un polietilenglicol tapado en los extremos, y y z son el número de unidades de repetición en el intervalo de 7 a 371, siendo y el número de unidades de repetición de óxido de etileno, y z el número de unidades de repetición de éster, en donde la proporción del copolímero de tres bloques (tribloque) biodegradable de (a), y el copolímero de dos bloques (dibloque) de CA biodegradable de (b) es de 1:3 a 1:8 en la composición de fármaco biodegradable; y (c) cuando menos un principio farmacéuticamente activo.

Una composición de suministro de fármaco biodegradable, la cual comprende: (a) un copolímero de tres bloques (tribloque) biodegradable que tiene la fórmula:



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



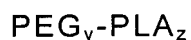
en donde y y z son el número de unidades de repetición en el intervalo de 3 a 237 ó 3 a 371, en donde la proporción del copolímero de tres bloques (tribloque) biodegradable de (a), y el copolímero de dos bloques (dibloque) biodegradable de (b) es de 1:6 en la composición de fármaco biodegradable, y en donde el PEG en el dibloque está tapado en los extremos; y (c) cuando menos un

principio farmacéuticamente activo.

Una composición de suministro de fármaco biodegradable, la cual comprende: (a) un copolímero de tres bloques (tribloque) biodegradable que tiene la fórmula:



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



10 en donde y y z son el número de unidades de repetición en el intervalo de 7 a 371, en donde la proporción del copolímero de tres bloques (tribloque) biodegradable de (a), y el copolímero de dos bloques (dibloque) biodegradable de (b) es de 1:6 en la composición de fármaco biodegradable, y en donde el PEG en el dibloque está
15 tapado en los extremos; y (c) cuando menos un principio farmacéuticamente activo.

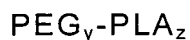
En todavía otro aspecto, se proporciona una composición de suministro de fármaco biodegradable, la cual comprende: (a) un copolímero de tres bloques (tribloque) biodegradable presente en
20 una cantidad del 2.0 por ciento al 45 por ciento (por ciento en peso/por ciento en peso) de la composición total, que tiene la fórmula:



25 en donde v , w y x son el número de unidades de repetición en

el intervalo de 4 a 1090 ó de 6 a 1090, y $v=x$ ó $v \neq x$; (b) un copolímero de dos bloques (dibloque) biodegradable presente en una cantidad del 8.0 por ciento al 50 por ciento (por ciento en peso/por ciento en peso) de la composición total, que tiene la fórmula:

5



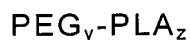
en donde y y z son el número de unidades de repetición en el intervalo de 3 a 237, en donde la proporción del copolímero de tres bloques (tribloque) biodegradable de (a), y el copolímero de dos bloques (dibloque) biodegradable de (b) es de 1:4 ó de 3:2 a 1:19 ó de 1:1 a 1:19 en la composición de fármaco biodegradable, y en donde el PEG en el dibloque está tapado en los extremos, y (c) está presente cuando menos un principio farmacéuticamente activo en una cantidad del 1 por ciento al 20 por ciento (por ciento en peso/por ciento en peso) de la composición total, o el cuando menos un principio farmacéuticamente activo está presente en una cantidad de 1 a 200 miligramos/mililitro.

En todavía otro aspecto, se proporciona una composición de suministro de fármaco biodegradable, la cual comprende: (a) un copolímero de tres bloques (tribloque) biodegradable presente en una cantidad del 3.0 por ciento al 45 por ciento (por ciento en peso/por ciento en peso) de la composición total, que tiene la fórmula:

25



en donde v , w y x son el número de unidades de repetición en el intervalo de 6 a 1090, y $v=x$ ó $v \neq x$; (b) un copolímero de dos bloques (dibloque) biodegradable presente en una cantidad del 8.0 por ciento al 50 por ciento (por ciento en peso/por ciento en peso) de la composición total, que tiene la fórmula:

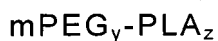


en donde y y z son el número de unidades de repetición en el intervalo de 7 a 371, en donde la proporción del copolímero de tres bloques (tribloque) biodegradable de (a), y el copolímero de dos bloques (dibloque) biodegradable de (b) es de 1:4 en la composición de fármaco biodegradable, y en donde el PEG en el dibloque está tapado en los extremos, y (c) está presente cuando menos un principio farmacéuticamente activo en una cantidad del 1 por ciento al 20 por ciento (por ciento en peso/por ciento en peso) de la composición total, o el cuando menos un principio farmacéuticamente activo está presente en una cantidad de 1 a 200 miligramos/mililitro.

En otro aspecto, se proporciona una composición de suministro de fármaco biodegradable, la cual comprende: (a) un copolímero de tres bloques (tribloque) biodegradable que tiene la fórmula:



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



en donde y y z son el número de unidades de repetición en el intervalo de 3 a 237, en donde la proporción del copolímero de tres bloques (tribloque) biodegradable de (a), y el copolímero de dos bloques (dibloque) biodegradable de (b) es de 1:1 a 1:19 ó de 3:2 a 1:19 en la composición de fármaco biodegradable; y (c) cuando menos un principio farmacéuticamente activo.

En otro aspecto, se proporciona una composición de suministro de fármaco biodegradable, la cual comprende: (a) un copolímero de tres bloques (tribloque) biodegradable que tiene la fórmula:



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



en donde y y z son el número de unidades de repetición en el intervalo de 7 a 371, en donde la proporción del copolímero de tres bloques (tribloque) biodegradable de (a), y el copolímero de dos bloques (dibloque) biodegradable de (b) es de 1:6 en la composición de fármaco biodegradable; y (c) cuando menos un principio farmacéuticamente activo.

En otro aspecto, se proporciona una composición de suministro de fármaco biodegradable, la cual comprende: (a) un copolímero de tres bloques (tribloque) biodegradable que tiene la fórmula:



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



5 en donde y y z son el número de unidades de repetición en el intervalo de 7 a 371 ó de 3 a 237, en donde la proporción del copolímero de tres bloques (tribloque) biodegradable de (a), y el copolímero de dos bloques (dibloque) biodegradable de (b) es de 1:4 en la composición de fármaco biodegradable; y (c) cuando menos un
10 principio farmacéuticamente activo.

En otro aspecto, se proporciona una composición de suministro de fármaco biodegradable, la cual comprende: (a) un copolímero de tres bloques (tribloque) biodegradable que tiene la fórmula:



15 en donde v , w y x son el número de unidades de repetición en el intervalo de 6 a 1090, y $v=x$ ó $v \neq x$; (b) un copolímero de dos bloques (dibloque) biodegradable que tiene la fórmula:



20 en donde y y z son el número de unidades de repetición en el intervalo de 7 a 371, en donde la proporción del copolímero de tres bloques (tribloque) biodegradable de (a), y el copolímero de dos bloques (dibloque) biodegradable de (b) es de 1:4 en la composición de fármaco biodegradable; y (c) cuando menos un principio farmacéuticamente activo.

25 Las composiciones de suministro de fármacos biodegradables

de la invención pueden tener una proporción molar del ácido láctico al óxido de etileno en la composición de entre 0.5 y 3.5 ó de entre 0.5 y 22.3 para el copolímero de tres bloques (tribloque), y de entre 2 y 6 ó de entre 0.8 y 13 para el copolímero de dos bloques (dibloque).

En otro aspecto, las composiciones de suministro de fármacos biodegradables de la invención pueden tener una proporción molar del ácido láctico al óxido de etileno en la composición de entre 0.5 y 22.3 para el copolímero de tres bloques (tribloque), y de entre 0.8 y 13 para el copolímero de dos bloques (dibloque).

En todavía otro aspecto, las composiciones de suministro de fármacos biodegradables de la invención pueden tener una proporción molar del ácido láctico al óxido de etileno en la composición de entre 0.5 y 2.5 para el copolímero de tres bloques (tribloque), y de entre 3 y 5 para el copolímero de dos bloques (dibloque).

En un aspecto, la composición de suministro de fármaco biodegradable es un líquido inyectable que, cuando se inserta en el cuerpo de un animal o en una planta, llega a ser un implante endurecido.

En todavía otro aspecto, la composición de suministro de fármaco biodegradable se puede utilizar como una formulación espacial, de tal manera que se puede aplicar sobre o dentro del cuerpo de un animal o planta. Por ejemplo, se puede dosificar 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 como pequeñas partículas sólidas, que se colocan directamente sobre el sitio lesionado del cuerpo de un animal o
5 planta.

En otro aspecto, la composición de fármaco biodegradable está en la forma de un implante de varilla.

Un método para la preparación de la composición de suministro de fármaco biodegradable de la invención, comprendiendo este
10 método:

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



en donde A es un poliéster y B es polietilenglicol, y v, w y
15 x son el número de unidades de repetición en el intervalo de 6 a 1090, en donde $v=x$ o $v \neq x$; y (b) un copolímero de dos bloques (dibloque) biodegradable que tiene la fórmula:



en donde A es un poliéster y C es un polietilenglicol
20 tapado en los extremos, y y y z son el número de unidades de repetición en el intervalo de 7 a 371 en una proporción de 1:3 a 1:8 de (a):(b), para formar una mezcla polimérica; y

(ii) agregar cuando menos un principio farmacéuticamente activo a la mezcla polimérica mencionada,
25 es todavía otro aspecto de la invención.

Un método para la preparación de la composición de suministro de fármaco biodegradable de la invención, comprendiendo este método:

- (i) disolver en un solvente orgánico: (a) un copolímero de bloques tipo ABA biodegradable que tiene la fórmula:



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



en donde A es un poliéster y C es un polietilenglicol tapado en los extremos, y y y z son el número de unidades de repetición en el intervalo 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 1:1 a 1:19 ó de 3:2 a 1:19 de (a):(b), para formar una mezcla polimérica; y

- (ii) agregar cuando menos un principio farmacéuticamente activo a la mezcla polimérica mencionada,

es todavía otro aspecto de la invención.

Todavía otro aspecto de la presente invención proporciona un método para la preparación de la composición de suministro de fármaco biodegradable de la presente invención, comprendiendo este

método:

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



5 en donde A es un poliéster y B es polietilenglicol, y v, w y x son el número de unidades de repetición en el intervalo de 6 a 1090, en donde $v=x$ o $v \neq x$; y (b) un copolímero de dos bloques (dibloque) biodegradable que tiene la fórmula:



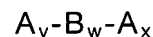
10 en donde A es un poliéster y C es un polietilenglicol tapado en los extremos, y y z son el número de unidades de repetición en el intervalo de 7 a 371 en una proporción de 1:4 en (a):(b), para formar una mezcla polimérica;

(ii) agregar cuando menos un principio farmacéuticamente
15 activo a la mezcla polimérica mencionada; y

(iii) evaporar el solvente mencionado.

Todavía otro aspecto de la presente invención proporciona un método para la preparación de la composición de suministro de fármaco biodegradable de la presente invención, comprendiendo este
20 método:

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



25 en donde A es un poliéster y B es polietilenglicol, y v, w y x son el número de unidades de repetición en el intervalo de 4 a

1090, en donde $v=x$ o $v \neq x$; y (b) un copolímero de dos bloques (dibloque) biodegradable que tiene la fórmula:



5 en donde A es un poliéster y C es un polietilenglicol tapado en los extremos, y y z son el número de unidades de repetición en el intervalo de 3 a 237 en una proporción de 1:1 a 1:19 ó de 3:2 a 1:19 de (a):(b), para formar una mezcla polimérica;

(ii) agregar cuando menos un principio farmacéuticamente activo a la mezcla polimérica mencionada; y

10 (iii) evaporar el solvente mencionado.

Todavía otro aspecto de la presente invención proporciona un método para la preparación de la composición de suministro de fármaco biodegradable de la presente invención, comprendiendo este método:

15 (i) disolver en un solvente orgánico: (a) un copolímero de bloques tipo ABA biodegradable que tiene la fórmula:



20 en donde A es un poliéster y B es polietilenglicol, y v, w y x son el número de unidades de repetición en el intervalo de 6 a 1090, siendo v y x unidades de repetición de éster, y siendo w unidades de repetición de óxido de etileno, en donde $v=x$ o $v \neq x$; y (b) un copolímero de dos bloques (dibloque) biodegradable que tiene la fórmula:



25 en donde A es un poliéster y C es un polietilenglicol

- tapado en los extremos, y y z son el número de unidades de repetición en el intervalo 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 de (a):b), para formar una mezcla polimérica;
- (ii) agregar cuando menos un principio farmacéuticamente activo a la mezcla polimérica mencionada; y
- (iii) evaporar el solvente mencionado.

Todavía otro aspecto de la presente invención proporciona un método para la preparación de la composición de suministro de fármaco biodegradable de la presente invención, comprendiendo este método:

- (i) disolver en un solvente orgánico: (a) un copolímero de bloques tipo ABA biodegradable que tiene la fórmula:

$$A_v-B_w-A_x$$

en donde A es un poliéster y B es polietilenglicol, y v, w y x son el número de unidades de repetición en el intervalo de 4 a 1090, siendo v y x unidades de repetición de éster, y siendo w unidades de repetición de óxido de etileno, en donde $v=x$ o $v \neq x$; y

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

$$C_y-A_z$$

en donde A es un poliéster y C es un polietilenglicol tapado en los extremos, y y z son el número de unidades de repetición en el intervalo 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 de (a):(b), para formar una mezcla polimérica;

- (ii) agregar cuando menos un principio farmacéuticamente activo a la mezcla polimérica mencionada; y
- (iii) evaporar el solvente mencionado.

En los métodos anteriores, el solvente orgánico puede estar presente en una cantidad del 40 por ciento al 74 por ciento (por ciento en peso/por ciento en peso) de la composición total. También se pueden utilizar mezclas de solventes.

Otros aspectos y modalidades se estipulan más adelante, o serán fácilmente evidentes a partir de la siguiente descripción de las modalidades preferidas.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS

La Figura 1 es una gráfica que muestra la velocidad de liberación *in vitro* del fármaco a partir de las formulaciones basadas en el 40 por ciento de P6R1(TB):dP2R4(DB) en proporciones de 1:0 (-o-), 1:2 (-Δ-), 1:4 (-•-), 1:6 (-▼-), y 1:9 (-*-) a través del tiempo en días. Esta gráfica muestra que las formulaciones basadas en TB:DB sostienen la liberación durante más de 30 días.

La Figura 2 es una gráfica que muestra la curva del porcentaje de liberación acumulativa *in vitro* a partir de las formulaciones candidatas de la Figura 1 a través del tiempo (días). Esta gráfica ilustra que se reduce la ráfaga inicial y que se aplana la curva de liberación de fármaco en las composiciones de combinación del

copolímero de tres bloques (tribloque) y el copolímero de dos bloques (dibloque) comparándose con la composición del copolímero de tres bloques (tribloque) solo. Se debe observar que la curva de 1:9 está traslapando a la curva de 1:4.

5 La Figura 3 es una gráfica que muestra la inyectabilidad de las formulaciones basadas en el 40 por ciento de P6R1(TB);dP2R4(DB) en diversas proporciones en el intervalo de 1:0 del copolímero de tres bloques (tribloque) al copolímero de dos bloques (dibloque) a 0:1 del copolímero de tres bloques (tribloque) al copolímero de dos bloques (dibloque). Esta gráfica ilustra que todas las formulaciones
10 son inyectables utilizando un dispositivo de inyección clásico.

 La Figura 4 es una gráfica que muestra la curva del porcentaje de liberación acumulativa *in vitro* a partir de las formulaciones candidatas a través del tiempo (días) de diversas composiciones de la invención. Las composiciones descritas como los números 177,
15 246, 224, 225 y 250 se describen en la Tabla 1.

 La Figura 5 es una gráfica que muestra la velocidad de liberación *in vitro* a partir de las formulaciones candidatas en microgramos por hora por gramo de formulación ($\mu\text{g/h/gr}$ de formulación). Las composiciones descritas como los números 177,
20 246, 224, 225 y 250 se describen en la Tabla 1.

 La Figura 6 es una gráfica que muestra la concentración en plasma de M53 en nanogramos por mililitro (ng/ml) a través del tiempo en días. El día cero es el día en que se administró la
25 composición subcutáneamente. Las composiciones indicadas como

los números 177, 246, 224, 225 y 250 se describen en la Tabla 1.

La Figura 7 es una gráfica que muestra el porcentaje de liberación acumulativa *in vitro* del acetaminofeno a través del tiempo (días) a partir de las formulaciones basadas en el copolímero de tres bloques (tribloque) P0.2R5 (4 unidades de óxido de etileno y 24 unidades de ácido láctico) mezclado con diversos copolímeros de dos bloques (dibloque) (véase la Tabla 2 para los detalles).

La Figura 8 es una gráfica que muestra el porcentaje de liberación acumulativa *in vitro* del acetaminofeno a través del tiempo (días) a partir de las formulaciones basadas en el copolímero de tres bloques (tribloque) P0.2R14 (4 unidades de óxido de etileno y 58 unidades de ácido láctico) mezclado con diversos copolímeros de dos bloques (dibloque) (véase la Tabla 2 para los detalles).

La Figura 9 es una gráfica que muestra el porcentaje de liberación acumulativa *in vitro* del acetaminofeno a través del tiempo (días) a partir de las formulaciones basadas en el copolímero de tres bloques (tribloque) P0.2R22 (4 unidades de óxido de etileno y 89 unidades de ácido láctico) mezclado con diversos copolímeros de dos bloques (dibloque) (véase la Tabla 2 para los detalles).

La Figura 10 es una gráfica que muestra el porcentaje de liberación acumulativa *in vitro* del acetaminofeno a través del tiempo (días) a partir de las formulaciones basadas en el copolímero de tres bloques (tribloque) P0.4R4 (9 unidades de óxido de etileno y 41 unidades de ácido láctico) mezclado con diversos copolímeros de dos bloques (dibloque) (véase la Tabla 2 para los detalles).

La Figura 11 es una gráfica que muestra el porcentaje de liberación acumulativa *in vitro* del acetaminofeno a través del tiempo (días) a partir de las formulaciones basadas en el copolímero de tres bloques (tribloque) P0.4R7 (9 unidades de óxido de etileno y 67 unidades de ácido láctico) mezclado con diversos copolímeros de dos bloques (dibloque) (véase la Tabla 2 para los detalles).

La Figura 12 es una gráfica que muestra el porcentaje de liberación acumulativa *in vitro* del acetaminofeno a través del tiempo (días) a partir de las formulaciones basadas en el copolímero de tres bloques (tribloque) P0.6R1 (13 unidades de óxido de etileno y 26 unidades de ácido láctico) mezclado con diversos copolímeros de dos bloques (dibloque) (véase la Tabla 2 para los detalles).

La Figura 13 es una gráfica que muestra el porcentaje de liberación acumulativa *in vitro* del acetaminofeno a través del tiempo (días) a partir de las formulaciones basadas en el copolímero de tres bloques (tribloque) P0.6R3 (13 unidades de óxido de etileno y 40 unidades de ácido láctico) mezclado con diversos copolímeros de dos bloques (dibloque) (véase la Tabla 2 para los detalles).

La Figura 14 es una gráfica que muestra el porcentaje de liberación acumulativa *in vitro* del acetaminofeno a través del tiempo (días) a partir de las formulaciones basadas en el copolímero de tres bloques (tribloque) P0.6R4 (13 unidades de óxido de etileno y 55 unidades de ácido láctico) mezclado con diversos copolímeros de dos bloques (dibloque) (véase la Tabla 2 para los detalles).

La Figura 15 es una gráfica que muestra el porcentaje de

liberación acumulativa *in vitro* del acetaminofeno a través del tiempo (días) a partir de las formulaciones basadas en el copolímero de tres bloques (tribloque) P1R2 (22 unidades de óxido de etileno y 47 unidades de ácido láctico) mezclado con diversos copolímeros de dos bloques (dibloque) (véase la Tabla 2 para los detalles).

La Figura 16 es una gráfica que muestra el porcentaje de liberación acumulativa *in vitro* del acetaminofeno a través del tiempo (días) a partir de las formulaciones basadas en el copolímero de tres bloques (tribloque) P1R3 (22 unidades de óxido de etileno y 68 unidades de ácido láctico) mezclado con diversos copolímeros de dos bloques (dibloque) (véase la Tabla 2 para los detalles).

La Figura 17 es una gráfica que muestra el porcentaje de liberación acumulativa *in vitro* del acetaminofeno a través del tiempo (días) a partir de las formulaciones basadas en el copolímero de tres bloques (tribloque) P1R4 (22 unidades de óxido de etileno y 88 unidades de ácido láctico) mezclado con diversos copolímeros de dos bloques (dibloque) (véase la Tabla 2 para los detalles).

La Figura 18 es una gráfica que muestra el porcentaje de liberación acumulativa *in vitro* del acetaminofeno a través del tiempo (días) a partir de las formulaciones basadas en el copolímero de tres bloques (tribloque) P2R2 (45 unidades de óxido de etileno y 88 unidades de ácido láctico) mezclado con diversos copolímeros de dos bloques (dibloque) (véase la Tabla 2 para los detalles).

La Figura 19 es una gráfica que muestra el porcentaje de liberación acumulativa *in vitro* del acetaminofeno a través del tiempo

(días) a partir de las formulaciones basadas en el copolímero de tres bloques (tribloque) P2R3 (45 unidades de óxido de etileno y 157 unidades de ácido láctico) mezclado con diversos copolímeros de dos bloques (dibloque) (véase la Tabla 2 para los detalles).

5 La Figura 20 es una gráfica que muestra el porcentaje de liberación acumulativa *in vitro* del acetaminofeno a través del tiempo (días) a partir de las formulaciones basadas en el copolímero de tres bloques (tribloque) P2R5 (45 unidades de óxido de etileno y 216 unidades de ácido láctico) mezclado con diversos copolímeros de
10 dos bloques (dibloque) (véase la Tabla 2 para los detalles).

 La Figura 21 es una gráfica que muestra el porcentaje de liberación acumulativa *in vitro* del acetaminofeno a través del tiempo (días) a partir de las formulaciones basadas en el copolímero de tres bloques (tribloque) P3R1 (68 unidades de óxido de etileno y 66
15 unidades de ácido láctico) mezclado con diversos copolímeros de dos bloques (dibloque) (véase la Tabla 2 para los detalles).

 La Figura 22 es una gráfica que muestra el porcentaje de liberación acumulativa *in vitro* del acetaminofeno a través del tiempo (días) a partir de las formulaciones basadas en el copolímero de tres
20 bloques (tribloque) P3R2 (68 unidades de óxido de etileno y 154 unidades de ácido láctico) mezclado con diversos copolímeros de dos bloques (dibloque) (véase la Tabla 2 para los detalles).

 La Figura 23 es una gráfica que muestra el porcentaje de liberación acumulativa *in vitro* del acetaminofeno a través del tiempo
25 (días) a partir de las formulaciones basadas en el copolímero de tres

bloques (tribloque) P3R3 (68 unidades de óxido de etileno y 218 unidades de ácido láctico) mezclado con diversos copolímeros de dos bloques (dibloque) (véase la Tabla 2 para los detalles).

5 La Figura 24 es una gráfica que muestra el porcentaje de liberación acumulativa *in vitro* del acetaminofeno a través del tiempo (días) a partir de las formulaciones basadas en el copolímero de tres bloques (tribloque) P6R0.9 (136 unidades de óxido de etileno y 125 unidades de ácido láctico) mezclado con diversos copolímeros de dos bloques (dibloque) (véase la Tabla 2 para los detalles).

10 La Figura 25 es una gráfica que muestra el porcentaje de liberación acumulativa *in vitro* del acetaminofeno a través del tiempo (días) a partir de las formulaciones basadas en el copolímero de tres bloques (tribloque) P6R1.6 (136 unidades de óxido de etileno y 218 unidades de ácido láctico) mezclado con diversos copolímeros de
15 dos bloques (dibloque) (véase la Tabla 2 para los detalles).

La Figura 26 es una gráfica que muestra el porcentaje de liberación acumulativa *in vitro* del acetaminofeno a través del tiempo (días) a partir de las formulaciones basadas en el copolímero de tres bloques (tribloque) P6R2 (136 unidades de óxido de etileno y 272
20 unidades de ácido láctico) mezclado con diversos copolímeros de dos bloques (dibloque) (véase la Tabla 2 para los detalles).

La Figura 27 es una gráfica que muestra el porcentaje de liberación acumulativa *in vitro* del acetaminofeno a través del tiempo (días) a partir de las formulaciones basadas en el copolímero de tres
25 bloques (tribloque) P2R4 (45 unidades de óxido de etileno y 157

unidades de ácido láctico) mezclado con el copolímero de dos bloques (dibloque) dP0.4R6 (7 unidades de óxido de etileno y 42 unidades de ácido láctico) en diferentes proporciones (véase la Tabla 2 para los detalles).

5 La Figura 28 es una gráfica que muestra el porcentaje de liberación acumulativa *in vitro* del acetaminofeno a través del tiempo (días) a partir de las formulaciones basadas en el copolímero de tres bloques (tribloque) P2R4 (45 unidades de óxido de etileno y 157 unidades de ácido láctico) mezclado con el copolímero de dos
10 bloques (dibloque) dP0.6R5 (12 unidades de óxido de etileno y 54 unidades de ácido láctico) en diferentes proporciones (véase la Tabla 2 para los detalles).

La Figura 29 es una gráfica que muestra el porcentaje de liberación acumulativa *in vitro* del acetaminofeno a través del tiempo
15 (días) a partir de las formulaciones basadas en el copolímero de tres bloques (tribloque) P2R5 (45 unidades de óxido de etileno y 216 unidades de ácido láctico) mezclado con el copolímero de dos bloques (dibloque) dP0.2R13 (3 unidades de óxido de etileno y 39 unidades de ácido láctico) en diferentes proporciones (véase la
20 Tabla 2 para los detalles).

La Figura 30 es una gráfica que muestra la velocidad de liberación *in vitro* de la buprenorfina a través del tiempo (días) a partir de las formulaciones Número 33 (10 por ciento de BN/8 por ciento de P2R2/32 por ciento de dP0.4R10), Número 47 (10 por
25 ciento de BN/8 por ciento de P2R2/32 por ciento de dP1R3), y

Número 58 (10 por ciento de BN/10 por ciento de P0.4R8/40 por ciento de dP1R2).

La Figura 31 es una gráfica que muestra la concentración en plasma de la buprenorfina a través del tiempo (días) en ratas
5 inyectadas con las formulaciones Número 33 (10 por ciento de BN/8 por ciento de P2R2/32 por ciento de dP0.4R10), Número 47 (10 por ciento de BN/8 por ciento de P2R2/32 por ciento de dP1R3), y Número 58 (10 por ciento de BN/10 por ciento de P0.4R8/40 por ciento de dP1R2).

10 La Figura 32 es una gráfica que muestra la velocidad de liberación *in vitro* de la risperidona a través del tiempo (días) a partir de las formulaciones basadas en el polímero de tres bloques (tribloque) P2R5 (45 unidades de óxido de etileno y 216 unidades de ácido láctico) mezclado con el polímero de dos bloques (dibloque)
15 dP0.2R13 (3 unidades de óxido de etileno y 39 unidades de ácido láctico) en diferentes proporciones (véase la Tabla 2 para los detalles).

La Figura 33 es una gráfica que muestra la concentración en plasma de la risperidona y 9-OH risperidona a través del tiempo
20 (días) en ratas inyectadas con las formulaciones Número 10 (5 por ciento de RSP/16 por ciento de P2R2/24 por ciento de dP2R2/DMSO), Número 29 (10 por ciento de RSP/24 por ciento de P1R4/16 por ciento de dP0.4R5/DMSO), y Número 31 (10 por ciento de RSP/18 por ciento de P2R4/12 por ciento de dP0.4R5/DMSO).

25 La Figura 34 es una gráfica que muestra la concentración en

37

plasma de la ivermectina a través del tiempo (días) en perros
inyectados con las formulaciones Número 7 (5 por ciento de IVM/15
por ciento de P3R3/25 por ciento de dP0.4R5/DMSO), Número 9 (5
por ciento de IVM/15 por ciento de P2R4/25 por ciento de
5 dP2R3/DMSO), y Número 10 (5 por ciento de IVM/15 por ciento de
P2R5/25 por ciento de dP2R2/DMSO).

DESCRIPCIÓN DE LAS MODALIDADES PREFERIDAS

Como se utiliza en la presente, el término "biodegradable"
significa que los copolímeros de tres bloques (tribloque) y de dos
10 bloques (dibloque), después de un período de tiempo, se erosionarán
o se degradarán *in vivo* para formar componentes no tóxicos más
pequeños.

El término "administración parenteral" abarca intramuscular,
intraperitoneal, intra-abdominal, subcutánea, intravenosa e intra-
15 arterial. También abarca la administración intradérmica, intra-
cavernosa, intravítrea, intracerebral, intratecal, epidural e intraósea.

El término "animales" abarca a todos los miembros del Reino
Animal.

Como se utiliza en la presente, el término "planta" abarca a
20 todos los miembros del Reino Vegetal.

"Principio activo" significa un fármaco o medicamento para el
tratamiento de diversas enfermedades médicas. Por consiguiente,
principios activos, fármacos y medicamentos, se utilizan
indistintamente. El término fármaco o principio activo, como se utiliza
25 en la presente, incluye sin limitación, las sustancias fisiológicamente

o farmacológicamente activas que actúan localmente o sistémicamente en el cuerpo de un animal o planta. Cuando menos está presente un principio activo en la composición de fármaco biodegradable de la invención.

5 Como se utiliza en la presente, "enfermedad" significa cualquier trastorno en un ser humano, animal o planta causado por infección, dieta, o por el funcionamiento fallido de un proceso.

10 El término "implante" significa que las composiciones de suministro de fármacos son inyectables, se forman in situ, y son biodegradables, y se convierten en implantes sólidos cuando se inyectan en el cuerpo. Por consiguiente, las formulaciones que se sintetizan son líquidas, de tal manera que se pueden inyectar fácilmente a través de una jeringa sin una fuerza excesiva.

15 El término "formulaciones espaciales" abarcan cualesquiera formulaciones que se puedan aplicar sobre o dentro del cuerpo del animal o planta, y no necesariamente se tienen que administrar a través de una jeringa.

 Como se utilizan en la presente, "unidades de repetición" son las unidades recurrentes fundamentales de un polímero.

20 "Polietilenglicol tapado en los extremos" (cPEG) se refiere a los polietilenglicoles (PEGs) en donde un grupo hidroxilo terminal se hace reaccionar e incluye a los polietilenglicoles (PEGs) tapados por alcóxido, polietilenglicoles (PEGs) tapados por uretano, polietilenglicoles (PEGs) tapados por éster, y compuestos similares.

25 El grupo tapador es un grupo químico que no contiene una función

química susceptible a reaccionar con ésteres cíclicos como láctido, glicoláctido, caprolactona y similares u otros ésteres y mezclas de los mismos. La reacción de un polímero de polietilenglicol (PEG) tapado en los extremos con láctido genera un copolímero de dos bloques (dibloque) de cPEG-PLA.

Como se utiliza en la presente, polietilenglicol, abreviado como PEG a través de toda la solicitud, es algunas veces referido como poli-(óxido de etileno) o poli-(oxietileno), y los términos se utilizan indistintamente en la presente invención.

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

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

La abreviatura "T" o "TB" se refiere a un copolímero de tres bloques (tribloque), mientras que la abreviatura "D" o "DB" se refiere a un copolímero de dos bloques (dibloque).

El término "dibloque", como se utiliza en la presente, se refiere, por ejemplo, a un copolímero de PEG tapado en los extremos-poliéster. "mPEG" se refiere a metoxi-polietilenglicol.

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

La proporción de LA/EO se refiere a la proporción molar de unidades de ácido láctico a unidades de óxido de etileno que está presente en la composición de suministro de fármaco biodegradable. Se determina experimentalmente mediante RMN. La proporción molar de LA/EO del copolímero de tres bloques (tribloque) combinado

puede estar en el intervalo de 0.5 a 3.5. En otro aspecto, la proporción molar de LA/EO en el tribloque puede estar en el intervalo de 0.5 a 2.5 en la composición de suministro de fármaco biodegradable descrita en la presente. En todavía otro aspecto, la proporción de LA/EO en el tribloque puede estar en el intervalo de 0.5 a 22.3.

La proporción de LA/EO en el dibloque puede estar en el intervalo de 2 a 6. En otro aspecto, la proporción de LA/EO en el dibloque puede estar en el intervalo de 3 a 5 en la composición de suministro de fármaco biodegradable. En otro aspecto, la proporción de LA/EO en el dibloque puede estar en el intervalo de 0.8 a 13.

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

La presente invención, por consiguiente, se refiere a una composición de fármaco biodegradable, la cual comprende un copolímero de tres bloques (tribloque) y un copolímero de dos bloques (dibloque). El copolímero de tres bloques (tribloque) biodegradable tiene la fórmula: $A_v-B_w-A_x$, en donde A es un poliéster y B es polietilenglicol, y v , w y x son el número de unidades de repetición que están en el intervalo, por ejemplo, de 4 a 1090 ó de 6

a 1090, y $v=x$ ó $v \neq x$. w es el grado de polimerización (número de unidades de repetición) para el PEG. El grado de polimerización para el DP-PEG se calcula dividiendo el peso molecular del PEG entre el peso molecular de unidades de EO (44 Da), $v + x$ es igual al grado de polimerización (número de unidades de repetición) para el PLA. El DP-PLA se calcula multiplicando el DP-PEG por la proporción de LA/EO.

Sin embargo, el número de unidades de repetición de v , w y x en la composición del tribloque puede variar debido al tiempo de liberación objetivo del principio activo y al tipo de principio activo mismo. Por consiguiente, el número de unidades de repetición en el tribloque de v , w y x puede estar en el intervalo de 8 a 1090, de 10 a 850, de 20 a 700, de 30 a 650, y $v=x$ ó $v \neq x$. 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 estar en el intervalo de 194 Da a 12,000 Da.

El poliéster en el tribloque puede ser poli-ácido láctico (PLA), poli-caprolactona (PCL), poli-ácido glicólico (PGA) o poli-hidroxialcanoato (PHA). En una modalidad, el poliéster que se utiliza es poli-ácido láctico.

El copolímero de tres bloques (tribloque) se combina entonces con un copolímero de dos bloques (dibloque) biodegradable que tiene la fórmula: C_y-A_z , en donde A es un poliéster y C es un

polietilenglicol tapado en los extremos, y y z son el número de unidades de repetición en el intervalo de 7 a 371 o de 3 a 327. Esta combinación tiene una proporción del copolímero de tres bloques (tribloque) al copolímero de dos bloques (dibloque) en el intervalo de 1:3 a 1:8 ó de 1:1 a 1:19 ó de 3:2 a 1:19.

Los ejemplos de los polietilenglicoles tapados en los extremos incluyen polietilenglicoles (PEGs) tapados con alcóxido, tales como metoxi-PEG o etoxi-PEG, polietilenglicoles (PEGs) tapados con uretano, polietilenglicoles (PEGs) tapados con éster, polietilenglicoles (PEGs) tapados con amina y polietilenglicoles (PEGs) tapados con amida. Esta lista de polietilenglicoles (PEGs) tapados en los extremos no es exhaustiva, y una persona experta en la materia reconocería polietilenglicoles (PEGs) tapados en los extremos adicionales, que no estén enlistados.

Sin embargo, el número de unidades de repetición (grado de polimerización (DP)) de y y z en la composición del dibloque también puede variar. Por consiguiente, y puede estar en el intervalo, por ejemplo, de 7 a 43 ó de 3 a 45, y z puede estar en el intervalo de 32 a 123 ó 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, ó y puede ser 45 y z puede ser 32. El grado de polimerización para el DP-PEG se calcula dividiendo el peso molecular del PEG tapado entre el peso molecular de las unidades de EO (44 Da). El DP-PLA se calcula multiplicando el DP-PEG por la proporción de LA/EO.

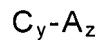
El poliéster en el dibloque puede ser poli-ácido láctico (PLA),

poli-caprolactona (PCL), poli-ácido glicólico (PGA), poli-(ácido láctico-co-glicólico) (PLGA) o poli-hidroxi-alcanoato (PHA). En una modalidad, el poliéster que se utiliza es poli-ácido láctico. En otra modalidad, el poliéster es poli-(ácido láctico-co-glicólico).

5 En otro aspecto, la presente invención proporciona una composición de suministro de fármaco biodegradable, la cual comprende: (a) un copolímero de tres bloques (tribloque) biodegradable que tiene la fórmula:



10 en donde A es un poliéster y B es polietilenglicol, y v, w y x son el número de unidades de repetición en el intervalo de 4 a 1090 ó 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 dos bloques (dibloque) biodegradable que tiene la
15 fórmula:



en donde A es un poliéster y C es un polietilenglicol tapado en los extremos, y y z son el número de unidades de repetición en el intervalo de 7 a 371 ó de 3 a 237, siendo y el número de unidades de
20 repetición de óxido de etileno, y z el número de unidades de repetición de éster, en donde la proporción del copolímero de tres bloques (tribloque) biodegradable de (a), y el copolímero de dos bloques (dibloque) de CA biodegradable de (b) es de 1:3 a 1:8 ó de 1:1 a 1:19 ó de 3:2 a 1:19 en la composición de fármaco
25 biodegradable; y (c) cuando menos un principio farmacéuticamente

activo.

En otro aspecto, la presente invención proporciona una composición de suministro de fármaco biodegradable, la cual comprende un copolímero de tres bloques (tribloque) biodegradable que tiene la fórmula: $PLA_v-PEG_w-PLA_x$, en donde v , w y x son el número de unidades de repetición en el intervalo de 4 a 1090 ó de 6 a 1090, y $v=x$ ó $v \neq x$; un copolímero de dos bloques (dibloque) biodegradable que tiene la fórmula: $mPEG_y-PLA_z$, en donde y y z son el número de unidades de repetición en el intervalo de 7 a 371 ó de 3 a 327, en donde la proporción del copolímero de tres bloques (tribloque) biodegradable y el copolímero de dos bloques (dibloque) biodegradable es de 1:6 en la composición de fármaco biodegradable; y cuando menos un principio farmacéuticamente activo.

En otro aspecto, se proporciona una composición de suministro de fármaco biodegradable, la cual comprende: (a) un copolímero de tres bloques (tribloque) biodegradable que tiene la fórmula:



en donde v , w y x son el número de unidades de repetición en el intervalo de 4 a 1090 ó de 6 a 1090, y $v=x$ ó $v \neq x$; (b) un copolímero de dos bloques (dibloque) biodegradable que tiene la fórmula:



en donde y y z son el número de unidades de repetición en el intervalo de 7 a 371 ó de 3 a 237, en donde la proporción del

copolímero de tres bloques (tribloque) biodegradable de (a), y el copolímero de dos bloques (dibloque) biodegradable de (b) es de 1:4 en la composición de fármaco biodegradable mencionada; y (c) cuando menos un principio farmacéuticamente activo.

5 La proporción del copolímero de tres bloques (tribloque) biodegradable de (a), y el copolímero de dos bloques (dibloque) de CA biodegradable de (b) es de 1:3 a 1:8 ó de 1:1 a 1:19 ó de 3:2 a 1:19 en la composición de fármaco biodegradable. En una modalidad, la proporción del copolímero de tres bloques (tribloque) biodegradable y el copolímero de dos bloques (dibloque) de CA biodegradable se selecciona a partir del grupo de 1:3, 1:4, 1:5, 1:6, 10 1:7 y 1:8 ó 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. También puede ser de 3:2. En otro aspecto, la proporción del tribloque al dibloque es de 15 1:6.

 La longitud de la cadena de poliéster es definida por su proporción molar del poliéster al óxido de etileno, la cual es de entre 0.5 y 3.5 ó de entre 0.5 y 2.5 ó de entre 0.5 y 22.3 para el copolímero de tres bloques (tribloque), y de entre 3 y 5 ó de entre 2 20 y 6 o de entre 0.8 y 13 para el copolímero de dos bloques (dibloque). Por consiguiente, por ejemplo, si se utiliza poli-ácido láctico, la longitud de la cadena es definida por la proporción molar del ácido láctico/óxido de etileno. De una manera similar, si se utiliza poli-ácido glicólico, la longitud de la cadena es definida por la proporción 25 molar del poli-ácido glicólico/óxido de etileno, o por la proporción

molar de la poli-caprolactona/óxido de etileno, o por la proporción molar del poli-hidroxi-alcanoato/óxido de etileno. Si se utiliza poli-(ácido láctico-co-glicólico), la longitud de la cadena es definida por la proporción de LA + G/EO.

- 5 La masa del polietilenglicol tapado en los extremos puede estar en el intervalo de 164 Da a 2,000 Da o de 100 Da a 2 kDa. Puede estar en el intervalo más bajo de 100 a 300 Da o en el intervalo de 1 kDa a 2 kDa.

- 10 El tamaño de la cadena de polietilenglicol está en el intervalo de 200 Da a 12 kDa en la composición de suministro de fármaco biodegradable, o puede estar en el intervalo de 400 Da a 12 kDa o de 194 Da a 12 kDa.

- 15 Los polímeros están presentes en una cantidad del 20 por ciento al 50 por ciento (por ciento en peso/por ciento en peso) del peso total de la composición. En otro aspecto, el peso total de los polímeros presentes en la composición de fármaco biodegradable es del 30 por ciento al 50 por ciento (por ciento en peso/por ciento en peso) del peso total de la composición. En todavía otro aspecto, los polímeros están presentes en la composición de fármaco biodegradable en el 40 por ciento al 50 por ciento (por ciento en peso/por ciento en peso) del peso total de la composición.

- 20 Por consiguiente, el copolímero de tres bloques (tribloque) está presente en una cantidad del 3.0 por ciento al 45 por ciento (por ciento en peso/por ciento en peso) del peso total de la composición.
- 25 En otro aspecto, el copolímero de tres bloques (tribloque) está

presente en una cantidad del 6 por ciento al 10 por ciento (por ciento en peso/por ciento en peso) del peso total de la composición. En todavía otro aspecto, el copolímero de tres bloques (tribloque) está presente en una cantidad del 20 por ciento al 40 por ciento (por

5 ciento en peso/por ciento en peso) del peso total de la composición.

De la misma manera, el copolímero de dos bloques (dibloque) puede estar presente en la composición de fármaco biodegradable en una cantidad del 8 por ciento al 50 por ciento (por ciento en peso/por ciento en peso) del peso total de la composición. En otro aspecto, el

10 copolímero de dos bloques (dibloque) está presente en una cantidad del 10 por ciento al 20 por ciento (por ciento en peso/por ciento en peso) del peso total de la composición. En todavía otro aspecto, el copolímero de dos bloques (dibloque) está presente en una cantidad del 20 por ciento al 40 por ciento (por ciento en peso/por ciento en

15 peso) del peso total de la composición.

El cuando menos un principio farmacéuticamente activo se atrapa en la composición de suministro de fármaco biodegradable de tribloque:dibloque. Los fármacos y agentes biológicamente activos representativos para utilizarse en la invención incluyen, sin

20 limitación, fármacos de péptidos, fármacos de proteínas, agentes desensibilizantes, antígenos, vacunas, antígenos de vacunas, anti-infecciosos, antibióticos, anti-microbianos, anti-alergénicos, anti-diabéticos, agentes anti-inflamatorios esteroideos, descongestionantes, mióticos, anti-colinérgicos, simpatomiméticos,

25 sedantes, hipnóticos, energizantes psíquicos, tranquilizantes,

esteroides androgénicos, estrógenos, agentes progestacionales, agentes humorales, prostaglandinas, analgésicos, corticosteroides, anti-espasmódicos, agentes contra malaria, antihistaminas, agentes cardioactivos, agentes anti-inflamatorios no esteroideos, agentes
5 contra Parkinson, agentes contra la hipertensión, agentes bloqueadores beta-adrenérgicos, agentes nutricionales, agonistas de la hormona liberadora de gonadotropina, insecticidas, agentes anti-helmínticos y los alcaloides de benzofenantridina.

Por consiguiente, también se puede utilizar combinaciones de
10 fármacos en la composición de suministro de fármaco biodegradable de esta invención. Por ejemplo, si se necesita tratar Lupus eritematoso, se pueden administrar juntos los agentes anti-inflamatorios no esteroideos y los corticosteroides, en la presente invención.

15 Los medicamentos veterinarios, tales como los medicamentos para el tratamiento de gusanos o vacunas para animales, también son parte de la presente invención.

Los medicamentos virales para plantas, tales como los virus a partir de *Potyviridae*, *Geminiviridae*, el género *Tospovirus* de
20 *Bunyaviridae* y el virus *Banana streak* también están abarcados por la presente invención. También se pueden utilizar los medicamentos para el virus de mosaico de tabaco, rizamiento de nabo, enano amarillo de cebada, mancha anular de sandía, y virus de mosaico de pepino, en la composición de suministro de fármaco biodegradable
25 de la invención.

Para los expertos en este campo, se pueden utilizar otros fármacos o agentes biológicamente activos que se puedan liberar en un medio ambiente acuoso en el sistema de suministro descrito. También, se pueden utilizar diversas formas de fármacos o agentes biológicamente activos. Éstas incluyen, sin limitación, formas tales como moléculas no cargadas, complejos moleculares, sales, éteres, ésteres, amidas, etc., que se activen biológicamente cuando se inyecten en el animal o planta, o que se puedan usar como una formulación espacial de tal manera que se pueda aplicar sobre o dentro del cuerpo de un animal o planta o como un implante de varilla.

La cantidad farmacéuticamente efectiva de un principio activo puede variar dependiendo del principio activo, del grado de la condición médica del animal o de la planta, y del tiempo requerido para suministrar el principio activo. No hay un límite superior crítico sobre la cantidad de principio activo incorporada en la solución polimérica, excepto por aquél de una viscosidad aceptable de la solución o dispersión para su inyección a través de una aguja de jeringa, y que pueda tratar efectivamente la condición médica sin someter al animal o a la planta a una sobredosis. El límite inferior del principio activo incorporado en el sistema de suministro depende simplemente de la actividad del principio activo y del tiempo necesario para el tratamiento.

Por ejemplo, algunos principios activos pueden estar presentes en la composición de suministro de fármaco biodegradable en 10 a

200 miligramos/mililitro. En otro aspecto, los fármacos deben estar presentes en la cantidad de 10 a 40 microgramos/mililitro. Para una molécula pequeña, por ejemplo, el principio activo se puede cargar tan alto como de 100 a 200 miligramos por mililitro.

5 En términos generales, el principio farmacéuticamente activo está presente en una cantidad del 1 por ciento al 20 por ciento (por ciento en peso/por ciento en peso) del peso total de la composición. En otro aspecto, el principio activo está presente en el 1 por ciento al 4 por ciento (por ciento en peso/por ciento en peso) del peso total
10 de la composición. En otro aspecto, el principio activo está presente en el 2 por ciento al 4 por ciento (por ciento en peso/por ciento en peso) del peso total de la composición. En todavía otro aspecto, el principio activo, el cual es una molécula pequeña, está presente en una cantidad del 10 por ciento al 20 por ciento (por ciento en
15 peso/por ciento en peso) del peso total de la composición.

 En la composición de suministro de fármaco biodegradable de la presente invención, la cantidad farmacéuticamente efectiva se puede liberar gradualmente durante un período de tiempo prolongado. Esta liberación lenta puede ser continua o intermitente,
20 lineal o no lineal, y puede variar debido a la composición del copolímero de tres bloques (tribloque) y el copolímero de dos bloques (dibloque). Por consiguiente, mientras más alto sea el contenido de ácido láctico de los copolímeros de tres bloques (tribloque) y de dos bloques (dibloque) en comparación con el
25 contenido de polietilenglicol, así como la cantidad de los copolímeros

de tres bloques (tribloque) y de dos bloques (dibloque) presente en la composición de fármaco biodegradable, más larga será la liberación del principio activo o del fármaco. En otras palabras, mientras más alta sea la proporción molar de LA/EO y mayor sea el porcentaje en peso de los copolímeros de tres bloques (tribloque) y de dos bloques (dibloque), más tiempo tomará al principio activo para ser liberado a partir de la composición de fármaco.

El principio activo se puede liberar por una duración de entre 7 días y 1 año o más, dependiendo del tipo de tratamiento necesario y de la composición de suministro de fármaco biodegradable usada. En un aspecto, la composición de suministro de fármaco biodegradable puede suministrar el principio activo durante cuando menos 7 días. En otro aspecto, la composición de suministro de fármaco biodegradable puede suministrar el principio activo durante cuando menos 30 días. En un aspecto, la composición de suministro de fármaco biodegradable puede suministrar el principio activo durante cuando menos 90 días. En todavía otro aspecto, la composición de suministro de fármaco biodegradable puede suministrar un principio activo durante 1 año o más tiempo.

La composición de suministro de fármaco biodegradable puede ser un líquido inyectable a temperatura ambiente, y se puede inyectar a través de una jeringa sin una fuerza excesiva. Pero estas composiciones de suministro de fármacos biodegradables también se forman y son biodegradables *in situ* y se convierten en implantes sólidos cuando se inyectan en el animal o planta. De una manera

alternativa, la composición de fármaco biodegradable se produce como un sólido, preparado como partículas pequeñas, y se utiliza como un polvo, el cual se salpica sobre el sitio lesionado. En otro aspecto, la composición de suministro de fármaco es un implante de varilla, el cual se puede implantar bajo la piel o en otro compartimiento del cuerpo. En otro aspecto, la composición de suministro de fármaco se puede preparar y aplicar como una película. En todavía otro aspecto, la composición de suministro de fármaco biodegradable se puede utilizar como una formulación espacial, de tal manera que se puede aplicar sobre o dentro del cuerpo de un animal o planta. Se puede aplicar en cualquier parte del cuerpo, incluyendo en el ojo.

La composición de suministro de fármaco biodegradable puede comprender además un portador, adyuvante o vehículo farmacéuticamente aceptable. Un vehículo aceptable puede ser solución salina, solución salina regulada, y similares. Se puede agregar a la composición de suministro de fármaco biodegradable después de su formulación con el fármaco y el copolímero de dos bloques (dibloque) y el copolímero de tres bloques (tribloque).

El adyuvante se puede formular simultáneamente cuando se mezcla el fármaco. En este aspecto, los adyuvantes que se pueden utilizar son alum, fosfato de aluminio, fosfato de calcio, MPL^{MR}, 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, solvente adicional, relleno o aglutinante que pueda alterar el suministro del principio activo cuando sea necesario en la composición de suministro de fármaco biodegradable. Los ejemplos incluyen pequeñas cantidades de triglicéridos, tales como triacetina o tripropionina. La cantidad que se puede utilizar en las presentes composiciones de suministro de fármacos biodegradables de la presente invención puede variar desde el 12 por ciento hasta el 20 por ciento (por ciento en peso/por ciento en peso). En un aspecto, se puede agregar una triacetina a la formulación en un 17.0 por ciento (por ciento en peso/por ciento en peso). En otro aspecto, se puede agregar una tripropionina (abreviada en la presente como Tripro) en un 16 por ciento (por ciento en peso/por ciento en peso).

La invención también abarca un método para la preparación de la composición de suministro de fármaco biodegradable de la invención. Este método comprende: (i) disolver en un solvente orgánico: (a) un copolímero de bloques tipo ABA biodegradable que tiene la fórmula: $A_v-B_w-A_x$, en donde A es un poliéster y B es polietilenglicol, y v, w y x son el número de unidades de repetición en el intervalo de 4 a 1090 ó de 6 a 1090; y (b) un copolímero de dos bloques (dibloque) biodegradable que tiene la fórmula: C_y-A_z , en donde A es un poliéster y C es un polietilenglicol tapado en los extremos, y y y z son el número de unidades de repetición en el intervalo de 7 a 371 ó de 3 a 237 en una proporción de 1:3 a 1:8 ó de

1:1 a 1:19 ó de 3:2 a 1:19 del tribloque al dibloque, para formar una mezcla polimérica; y agregar cuando menos un principio farmacéuticamente activo a la mezcla polimérica mencionada.

Un método para la preparación de la composición de suministro de fármaco biodegradable de la invención, comprendiendo este método:

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



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



en donde A es un poliéster y C es un polietilenglicol tapado en los extremos, y y z son el número de unidades de repetición en el intervalo de 7 a 371 ó 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 ó de 1:1 a 1:19 ó de 3:2 a 1:19 de (a):(b), para formar una mezcla polimérica; y

(ii) agregar cuando menos un principio farmacéuticamente activo a la mezcla polimérica mencionada,

es todavía otro aspecto de la invención.

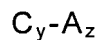
Todavía otro aspecto de la presente invención proporciona un método para la preparación de la composición de suministro de fármaco biodegradable de la presente invención, comprendiendo este

5 método:

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



10 en donde A es un poliéster y B es polietilenglicol, y v, w y x son el número de unidades de repetición en el intervalo de 4 a 1090 ó de 6 a 1090, en donde $v=x$ o $v \neq x$; y (b) un copolímero de dos bloques (dibloque) biodegradable que tiene la fórmula:



15 en donde A es un poliéster y C es un polietilenglicol tapado en los extremos, y y y z son el número de unidades de repetición en el intervalo de 7 a 371 ó de 3 a 137 en una proporción de 1:4 de (a):b), para formar una mezcla polimérica;

(ii) agregar cuando menos un principio farmacéuticamente activo a la mezcla polimérica mencionada; y

20 (iii) evaporar el solvente mencionado.

Todavía otro aspecto de la presente invención proporciona un método para la preparación de la composición de suministro de fármaco biodegradable de la presente invención, comprendiendo este método:

25 (i) disolver en un solvente orgánico: (a) un copolímero de

bloques tipo ABA biodegradable que tiene la fórmula:



en donde A es un poliéster y B es polietilenglicol, y v, w y x son el número de unidades de repetición en el intervalo de 6 a 1090, siendo v y x unidades de repetición de éster, y siendo w unidades de repetición de óxido de etileno, en donde $v=x$ o $v \neq x$; y (b) un copolímero de dos bloques (dibloque) biodegradable que tiene la fórmula:



en donde A es un poliéster y C es un polietilenglicol tapado en los extremos, y y y z son el número de unidades de repetición en el intervalo de 7 a 371 ó 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 de (a):b), para formar una mezcla polimérica;

(ii) agregar cuando menos un principio farmacéuticamente activo a la mezcla polimérica mencionada; y

(iii) evaporar el solvente mencionado.

Otra modalidad proporciona un método para la preparación de la composición de suministro de fármaco biodegradable de la invención, comprendiendo este método: (i) disolver en un solvente orgánico: (a) un copolímero de bloques tipo ABA biodegradable que tiene la fórmula: $A_v-B_w-A_x$, en donde A es un poliéster y B es polietilenglicol, y v, w y x son el número de unidades de repetición en el intervalo de 4 a 1090 ó de 6 a 1090; y (b) un copolímero de dos

bloques (dibloque) biodegradable que tiene la fórmula: C_y-A_z , en donde A es un poliéster y C es un polietilenglicol tapado en los extremos, y y z son el número de unidades de repetición en el intervalo de 7 a 371 ó de 3 a 237 en una proporción de 1:6 del tribloque al dibloque, para formar una mezcla polimérica; agregar cuando menos un principio farmacéuticamente activo a la mezcla polimérica mencionada; y evaporar el solvente mencionado. En este aspecto no hay solvente presente en la composición de suministro de fármaco biodegradable.

El solvente orgánico que se puede utilizar en el método descrito en la presente se selecciona a partir del grupo de: alcohol bencílico, benzoato de bencilo, dimetil-éter de dietilenglicol (Diglima), mono-etil-éter de dietilenglicol (DEGMEE), dimetil-isosorbide (DMI), sulfóxido de dimetilo (DMSO), acetato de etilo, benzoato de etilo, lactato de etilo, acetato de mono-etil-éter de etilenglicol, glicerol-formal, metil-etil-cetona, metil-isobutil-cetona, N-etil-2-pirrolidona, N-metil-2-pirrolidinona (NMP), pirrolidona-2, tetraglicol, triacetina, tributirina, tripropionina (tripro), o dimetil-éter de trietilenglicol (triglima), y mezclas de los mismos.

El solvente orgánico está presente en una cantidad del 40 por ciento al 74 por ciento (por ciento en peso/por ciento en peso) de la composición total. En otro aspecto, el solvente orgánico utilizado en la preparación de la composición de suministro de fármaco biodegradable está presente en una cantidad del 50 por ciento al 60 por ciento (por ciento en peso/por ciento en peso) de la composición

total. En todavía otro aspecto, el solvente utilizado en la preparación de la composición de suministro de fármaco biodegradable está presente en una cantidad del 60 por ciento al 70 por ciento (por ciento en peso/por ciento en peso) 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 utilizando el mPEG-OH contaminado, el producto final sería el mPEG-PLA contaminado con una pequeña cantidad de PLA-PEG-PLA, el cual está abarcado por la presente invención.

10 Otro aspecto de la presente invención es el uso de los copolímeros de dos bloques (dibloque) y de tres bloques (tribloque) para la elaboración de una composición de fármaco biodegradable. En este aspecto, el copolímero de tres bloques (tribloque) biodegradable tiene la fórmula: $A_v-B_w-A_x$, en donde A es un poliéster y B es polietilenglicol, y v, w y x son el número de unidades de repetición en el intervalo de 4 a 1090 ó de 6 a 1090, y $v=x$ ó $v \neq x$. El
15 poliéster puede ser poli-ácido láctico (PLA), poli-caprolactona (PCL), poli-ácido glicólico (PGA) o poli-hidroxi-alcanoato (PHA). En una modalidad, el poliéster que se utiliza es poli-(ácido láctico).

20 El copolímero de tres bloques (tribloque) se combina entonces con un copolímero de dos bloques (dibloque) biodegradable que tiene la fórmula: C_y-A_z , en donde A es un poliéster y C es un polietilenglicol tapado en los extremos, y y y z son el número de unidades de repetición en el intervalo de 7 a 371 ó de 3 a 237. El
25 poliéster puede ser poli-ácido láctico (PLA), poli-caprolactona (PCL),

poli-ácido glicólico (PGA), poli-(ácido láctico-co-glicólico (PLGA) o poli-hidroxi-alcianoato (PHA). En una modalidad, el poliéster que se utiliza es poli-(ácido láctico).

La proporción del copolímero de tres bloques (tribloque) biodegradable de (a), y el copolímero de dos bloques (dibloque) de CA biodegradable de (b) es de 1:3 a 1:8 en la composición de fármaco biodegradable. En una modalidad, la proporción del copolímero de tres bloques (tribloque) biodegradable y el copolímero de dos bloques (dibloque) de CA biodegradable se selecciona a partir del grupo de 1:3, 1:4, 1:5, 1:6, 1:7 y 1:8; ó 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 al dibloque es de 1:6. También puede ser de 3:2.

La longitud de la cadena de poliéster es definida por su proporción molar del poliéster al óxido de etileno, la cual es de entre 0.5 y 3.5 ó de entre 0.5 y 2.5 ó de entre 0.5 y 22.3 para el tribloque y de entre 3 y 5 ó de entre 2 y 6 ó de entre 0.8 y 13 para el dibloque.

La masa del polietilenglicol tapado en los extremos puede estar en el intervalo de 100 Da a 2 kDa o de 164 Da a 2 kDa. Puede estar 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 está en el intervalo de 200 Da a 12 kDa en la composición de suministro de fármaco biodegradable, o puede estar en el intervalo de 400 Da a 12 kDa o de 194 Da a 12 kDa..

Se han descrito algunas de las modalidades y/o aspectos de la

invención. No obstante se entenderá que se pueden hacer diferentes modificaciones sin apartarse del espíritu y alcance de la invención.

EJEMPLOS

Ejemplo 1 - Síntesis de Polímeros:

5 Los copolímeros se sintetizaron de acuerdo con el método descrito en la Patente de los Estados Unidos de Norteamérica Número 6,350,812, incorporada a la presente como referencia, con modificaciones menores. Típicamente, se calentó la cantidad necesaria de PEG (que da el copolímero de tres bloques (tribloque))
10 o de metoxi-PEG (que da el copolímero de dos bloques (tribloque)) a 65°C, y se secó al vacío durante 2 horas en un recipiente del reactor. Se agregaron DL-láctido (correspondiente a la proporción molar de LA/EO objetivo), y lactato de zinc (1/1,000 de la cantidad de láctido). La mezcla de reacción primero se deshidrató mediante
15 tres ciclos cortos de vacío/N₂. La mezcla de reacción se calentó a 140°C y se desgasificó rápidamente al vacío. La reacción se condujo durante cuatro días a 140°C bajo un flujo de nitrógeno constante (0.2 bar). La reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente, y su contenido se disolvió en acetona, y entonces se sometió a
20 precipitación con etanol. El producto obtenido subsiguientemente se secó bajo presión reducida. El producto final se caracterizó mediante ¹H RMN para su contenido de lactato. Los polímeros de tribloque de PLA-PEG-PLA descritos en la presente se etiquetaron como PxRy, en donde 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
25

mPEG-PLA descritos en la presente se etiquetaron como dPxRy, en donde x representa el tamaño de la cadena de PEG en kDa, e y es la proporción molar de LA/EO.

Ejemplo 2 - Preparación de la Formulación Específica para el Péptido M53.

Las formulaciones descritas en la presente se basaron en una solución orgánica de polímeros que contenían como el fármaco, el péptido M53, un análogo de GLP-1. Típicamente, se disolvieron 0.4 gramos de los polímeros, correspondientes a una mezcla de un copolímero de dos bloques (dibloque) y un copolímero de tres bloques (tribloque) en la proporción de masa definida, en 0.57 gramos de un solvente biocompatible a temperatura ambiente durante la noche bajo agitación magnética constante. El solvente fue ya sea un solo solvente o bien una combinación de solventes. El día siguiente, se agregaron 20 miligramos de fármaco a la solución polimérica, y se agitó hasta la disolución completa. Cuando el fármaco no fue soluble en el solvente, se obtuvo una suspensión del fármaco en una solución polimérica. De una manera alternativa, el fármaco se disolvió o se suspendió en el solvente biocompatible, y subsiguientemente se agregaron los polímeros. Las formulaciones se cargaron en una jeringa antes de usarse.

Ejemplo 3 - Formulaciones que se prepararon.

Después de los Ejemplos 1 y 2, se prepararon diversas formulaciones, las cuales se estipulan en la Tabla 1, para el péptido M53.

Tabla 1

		M53	Copolímero de Tribloque (TB)							Copolímero de Dibloque (DB)						Solvente 1		Solvente 2	
N°	Prop. DB/ TB	% (p/p)	% (p/p)	Códi- go	Tama- ño PEG (kDa)	Prop. (LA/ EO)	DP- PEG	DP- PLA	% (p/p)	Códi- go	Tama- ño PEG (kDa)	Prop. (LA/ EO)	DP- PEG	DP- PLA	Nom- bre	% (p/p)	Nom- bre	% (p/p)	
10	4.0	4.0	10.0%	P12 R0.5	12	0.5	273	136	40.0%	dP2R3	2	3.2	45	143	DEGM EE	46.0%			
12	4.0	4.0	10.0%	P12 R3	12	2.5	273	682	40.0%	dP2R3	2	3.2	45	143	DEGM EE	46.0%			
21	4.0	4.0	10.0%	P12 R0.5	12	0.5	273	136	40.0%	dP2R3	2	3.2	45	143	Diglimal	46.0%			
23	4.0	4.0	10.0%	P12 R3	12	2.5	273	682	40.0%	dP2R3	2	3.2	45	143	Diglimal	46.0%			

		M53	Copolímero de Tribloque (TB)							Copolímero de Dibloque (DB)						Solvente 1		Solvente 2	
5	N°	Prop. DB/ TB	% (p/p)	% (p/p)	Códi- go	Tama- ño PEG (kDa)	Prop. (LA/ EO)	DP- PEG	DP- PLA	% (p/p)	Códi- go	Tama- ño PEG (kDa)	Prop. (LA/ EO)	DP- PEG	DP- PLA	Nom- bre	% (p/p)	Nom- bre	% (p/p)
	34	4.0	4.0	10.0%	P12 R0.5	12	0.5	273	136	40.0%	dP2R3	2	3.2	45	143	DMI	46.0%		
10	45	4.0	4.0	10.0%	P12 R3	12	2.5	273	682	40.0%	dP2R3	2	3.2	45	143	DMI	46.0%		
15	66	4.0	4.0	10.0%	P12 R0.5	12	0.5	273	136	40.0%	dP2R3	2	3.2	45	143	Diglimal	46.0%		
	68	4.0	4.0	10.0%	P12R3	12	2.5	273	682	40.0%	dP2R3	2	3.2	45	143	Diglimal	46.0%		
20	76	4.0	4.0	10.0%	P12 R0.5	12	0.5	273	136	40.0%	dP2R3	2	3.2	45	143	DMSO	46.0%		

			M53	Copolímero de Tribloque (TB)						Copolímero de Dibloque (DB)						Solvente 1		Solvente 2	
5	N°	Prop. DB/ TB	% (p/p)	% (p/p)	Códi- go	Tama- ño PEG (kDa)	Prop. (LA/ EO)	DP- PEG	DP- PLA	% (p/p)	Códi- go	Tama- ño PEG (kDa)	Prop. (LA/ EO)	DP- PEG	DP- PLA	Nom- bre	% (p/p)	Nom- bre	% (p/p)
	78	4.0	4.0	10.0%	P12R3	12	2.5	273	682	40.0%	dP2R3	2	3.2	45	143	DMSO	46.0%		
10	80	4.0	4.0	10.0%	P12R0.5	12	0.5	273	136	40.0%	dP2R3	2	3.2	45	143	Lactato 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 Et	46.0%		
15	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%		
20	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%		

		M53	Copolímero de Tribloque (TB)							Copolímero de Dibloque (DB)						Solvente 1		Solvente 2	
5	N°	Prop. DB/ TB	% (p/p)	% (p/p)	Códi- go	Tama- ño PEG (kDa)	Prop. (LA/ EO)	DP- PEG	DP- PLA	% (p/p)	Códi- go	Tama- ño PEG (kDa)	Prop. (LA/ EO)	DP- PEG	DP- PLA	Nom- bre	% (p/p)	Nom- bre	% (p/p)
	123	4.0	4.0	8.0%	P3R1	3	1.0	68	68	32.0%	dP2R4	2	4.3	45	195	DMSO	56.0%		
10	124	4.0	4.0	8.0%	P6 R0.9	6	0.9	136	123	32.0%	dP2R4	2	4.3	45	195	DMSO	56.0%		
	153	4.0	4.0	7.0%	P12 R0.5	12	0.5	273	136	28.0%	dP2R4	2	4.3	45	195	DMSO	61.0%		
15	159	4.0	4.0	7.0%	P12 R0.5	12	0.5	273	136	28.0%	dP2R4	2	4.3	45	195	DMSO	44.0%	Triace- tina	17.0%
20	169	5.7	2.0	6.0%	P6 R0.9	6	0.9	136	123	34.0%	dP2R4	2	4.3	45	195	DMSO	58.0%		

			M53	Copolímero de Tribloque (TB)						Copolímero de Dibloque (DB)						Solvente 1		Solvente 2	
5	N°	Prop. DB/ TB	% (p/p)	% (p/p)	Códi- go	Tama- ño PEG (kDa)	Prop. (LA/ EO)	DP- PEG	DP- PLA	% (p/p)	Códi- go	Tama- ño PEG (kDa)	Prop. (LA/ EO)	DP- PEG	DP- PLA	Nom- bre	% (p/p)	Nom- bre	% (p/p)
10	177	5.7	2.0	7.5%	P6 R0.9	6	0.9	136	123	42.5%	dP2R4	2	4.3	45	195	DMSO	48.0%		
	198	9.0	4.0	4.0%	P6 R0.9	6	0.9	136	123	36.0%	dP2R4	2	4.3	45	195	Diglima	37.0%	Tripro	19.0%
15	200	9.0	2.0	5.0%	P6 R0.9	6	0.9	136	123	45.0%	dP2R3	2	3	45	136	DMSO	48.0%		
20	203	4.0	2.0	10.0%	P6 R0.9	6	0.9	136	123	40.0%	dP2R7	2	7.2	45	327	DMSO	48.0%		

		M53	Copolímero de Tribloque (TB)							Copolímero de Dibloque (DB)						Solvente 1		Solvente 2	
5	N°	Prop. DB/ TB	% (p/p)	% (p/p)	Códi- go	Tama- ño PEG (kDa)	Prop. (LA/ EO)	DP- PEG	DP- PLA	% (p/p)	Códi- go	Tama- ño PEG (kDa)	Prop. (LA/ EO)	DP- PEG	DP- PLA	Nom- bre	% (p/p)	Nom- bre	% (p/p)
10	207	5.7	4.0	6.0%	P6 R0.9	6	0.9	136	123	34.0%	dP2R4	2	4.3	45	195	Diglima	40.0%	Tripro	16.0%
	209	4.0	2.0	9.0%	P6 R0.9	6	0.9	136	123	36.0%	dP2R7	2	7.2	45	327	DMSO	53.0%		
	210	4.0	2.0	8.0%	P6 R0.9	6	0.9	136	123	32.0%	dP2R7	2	7.2	45	327	DMSO	58.0%		
20	221	9.0	4.0	5.0%	P6 R0.9	6	0.9	136	123	45.0%	dP2R4	2	4.3	45	195	Diglima	33.0%	Tripro	13.0%

			M53	Copolímero de Tribloque (TB)						Copolímero de Dibloque (DB)						Solvente 1		Solvente 2	
5	N°	Prop. DB/ TB	% (p/p)	% (p/p)	Códi- go	Tama- ño PEG (kDa)	Prop. (LA/ EO)	DP- PEG	DP- PLA	% (p/p)	Códi- go	Tama- ño PEG (kDa)	Prop. (LA/ EO)	DP- PEG	DP- PLA	Nom- bre	% (p/p)	Nom- bre	% (p/p)
10	224	5.7	2.0	6.0%	P6 R0.9	6	0.9	136	123	34.0%	dP2R4	2	4.3	45	195	Diglimal	41.4%	Tripuro	16.6%
	225	9.0	2.0	5.0%	P6 R0.9	6	0.9	136	123	45.0%	dP2R4	2	4.3	45	195	Diglimal	34.0%	Tripuro	13.6%
15	230	5.7	2.0	7.5%	P6 R0.9	6	0.9	136	123	42.5%	dP1R5	1	5.4	23	123	DMSO	48.0%		
20	234	5.7	2.0	6.0%	P6 R0.9	6	0.9	136	123	34.0%	dP1R5	1	5.4	23	123	Diglimal	41.4%	Tripuro	16.6%

5

10

15

20

		M53	Copolímero de Tribloque (TB)						Copolímero de Dibloque (DB)						Solvente 1		Solvente 2	
N°	Prop. DB/ TB	% (p/p)	% (p/p)	Códi- go	Tama- ño PEG (kDa)	Prop. (LA/ EO)	DP- PEG	DP- PLA	% (p/p)	Códi- go	Tama- ño PEG (kDa)	Prop. (LA/ EO)	DP- PEG	DP- PLA	Nom- bre	% (p/p)	Nom- bre	% (p/p)
241	5.9	2.0	6.5%	P6 R0.9	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%	P6 R0.9	6	0.9	136	123	45.0%	dP2R4	2	4.3	45	195	Diglima	33.2%	Tripro	12.8%

8

6

Ejemplo 4 - Preparación de formulaciones de acetaminofeno.

Las formulaciones descritas en la presente se basaron en una
5 solución orgánica de polímeros preparada como en el Ejemplo 1, que
contenía como el fármaco, acetaminofeno. Típicamente, se
disolvieron 0.4 gramos de polímeros, correspondientes a una mezcla
de un copolímero de dos bloques (dibloque) y un copolímero de tres
bloques (tribloque) en la proporción de masa definida, en 0.55
10 gramos de sulfóxido de dimetilo (DMSO), a temperatura ambiente
durante la noche bajo agitación magnética constante. Al día
siguiente, se agregaron 50 miligramos de acetaminofeno a la
solución polimérica, y se agitó hasta la disolución completa. Las
formulaciones se cargaron en una jeringa antes de usarse. La
15 composición de las diversas formulaciones se muestra en la
siguiente Tabla 2, en donde el solvente utilizado es sulfóxido de
dimetilo (DMSO).

Las Figuras 7 a 26 ilustran los resultados de estas
20 formulaciones que muestran todas las posibles combinaciones de 15
copolímeros de tres bloques (tribloque) con 20 copolímeros de dos
bloques (dibloque).

Tabla 2

		Copolímero de Tribloque (TB)							Copolímero de Dibloque (DB)						Solvente	
5	Exp. No.	Prop. DB/TB	% (p/p)	Código	PEG (kDa)	Prop. LA/EO	DP-PEG	DP-PLA	% (p/p)	Código	PEG (kDa)	Prop. LA/EO	DP-PEG	DP-PLA	Nom-bre	% (p/p)
	1	4.0	8%	P0.2 R14	0.2	14.5	4	58	32%	dP0.2 R6	0.2	5.8	3	17	DMSO	55%
10	2	4.0	8%	P0.2 R14	0.2	14.5	4	58	32%	dP0.2 R6	0.4	5.8	7	42	DMSO	55%
15	3	4.0	8%	P0.2 R14	0.2	14.5	4	58	32%	dP0.2 R5	0.6	4.6	12	54	DMSO	55%
20	4	4.0	8%	P0.2 R14	0.2	14.5	4	58	32%	dP1R4	1.0	4.0	22	89	DMSO	55%

62

69

		Copolímero de Tribloque (TB)						Copolímero de Dibloque (DB)						Solvente	
Exp. No.	Prop. DB/TB	% (p/p)	Código	PEG (kDa)	Prop. LA/EO	DP-PEG	DP-PLA	% (p/p)	Código	PEG (kDa)	Prop. LA/EO	DP-PEG	DP-PLA	Nom-bre	% (p/p)
5	5	4.0	8%	P0.2 R14	0.2	14.5	4	58	32%	dP2R3	2.0	2.8	45	125	DMSO 55%
10	6	4.0	8%	P0.6 R3	0.6	3.0	13	40	32%	dP0.2 R6	0.2	5.8	3	17	DMSO 55%
	7	4.0	8%	P0.6 R3	0.6	3.0	13	40	32%	dP0.4 R6	0.4	5.8	7	42	DMSO 55%
15	8	4.0	8%	P0.6 R3	0.6	3.0	13	40	32%	dP0.6 R5	0.6	4.6	12	54	DMSO 55%
20	9	4.0	8%	P0.6 R3	0.6	3.0	13	40	32%	dP16 R5	1.0	4.0	22	89	DMSO 55%

		Copolímero de Tribloque (TB)							Copolímero de Dibloque (DB)						Solvente	
Exp. No.	Prop. DB/TB	% (p/p)	Código	PEG (kDa)	Prop. LA/EO	DP-PEG	DP-PLA	% (p/p)	Código	PEG (kDa)	Prop. LA/EO	DP-PEG	DP-PLA	Nom-bre	% (p/p)	
5	10	4.0	8%	P0.6 R3	0.6	3.0	13	40	32%	dP2R3	2.0	2.8	45	125	DMSO	55%
	11	4.0	8%	P1R3	1.0	3.1	22	68	32%	dP0.2 R6	0.2	5.8	3	17	DMSO	55%
10	12	4.0	8%	P1R3	1.0	3.1	22	68	32%	dP0.2 R6	0.4	5.8	7	42	DMSO	55%
	13	4.0	8%	P1R3	1.0	3.1	22	68	32%	dP0.6 R5	0.6	4.6	12	54	DMSO	55%
15	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%
20																

		Copolímero de Tribloque (TB)							Copolímero de Dibloque (DB)						Solvente	
Exp. No.	Prop. DB/TB	% (p/p)	Código	PEG (kDa)	Prop. LA/EO	DP-PEG	DP-PLA	% (p/p)	Código	PEG (kDa)	Prop. LA/EO	DP-PEG	DP-PLA	Nom-bre	% (p/p)	
5	16	4.0	8%	P2R3	2.0	3.5	45	157	32%	dP0.2 R6	0.2	5.8	3	17	DMSO	55%
	17	4.0	8%	P2R3	2.0	3.5	45	157	32%	dP0.4 R6	0.4	5.8	7	42	DMSO	55%
	18	4.0	8%	P2R3	2.0	3.5	45	157	32%	dP0.6 R5	0.6	4.6	12	54	DMSO	55%
10	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%
15	21	4.0	8%	P3R2	3.0	2.3	68	154	32%	dP0.2 R6	0.2	5.8	3	17	DMSO	55%
20																

		Copolímero de Tribloque (TB)						Copolímero de Dibloque (DB)						Solvente		
Exp. No.	Prop. DB/TB	% (p/p)	Código	PEG (kDa)	Prop. LA/EO	DP- PEG	DP- PLA	% (p/p)	Código	PEG (kDa)	Prop. LA/EO	DP- PEG	DP- PLA	Nom-bre	% (p/p)	
5	22	4.0	8%	P3R2	3.0	2.3	68	154	32%	dP0.4 R6	0.4	5.8	7	42	DMSO	55%
	23	4.0	8%	P3R2	3.0	2.3	68	154	32%	dP0.6 R5	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%
10	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%	dP0.2 R6	0.2	5.8	3	17	DMSO	55%
15	27	4.0	8%	P6R2	6.0	1.6	136	218	32%	dP0.4 R6	0.4	5.8	7	42	DMSO	55%
	28	4.0	8%	P6R2	6.0	1.6	136	218	32%	dP0.6 R5	0.6	4.6	12	54	DMSO	55%
20	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%

		Copolímero de Tribloque (TB)						Copolímero de Dibloque (DB)						Solvente		
Exp. No.	Prop. DB/TB	% (p/p)	Código	PEG (kDa)	Prop. LA/EO	DP- PEG	DP- PLA	% (p/p)	Código	PEG (kDa)	Prop. LA/EO	DP- PEG	DP- PLA	Nom-bre	% (p/p)	
5	28	4.0	8%	P6R2	6.0	1.6	136	218	32%	dP0.6 R5	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%
10	30	4.0	8%	P6R2	6.0	1.6	136	218	32%	dP2R3	2.0	2.8	45	125	DMSO	55%
	31	4.0	8%	P0.2 R6	0.2	5.9	4	24	32%	dP0.2 R2	0.2	2.2	3	7	DMSO	55%
15	32	4.0	8%	P0.2 R6	0.2	5.9	4	24	32%	dP0.2 R13	0.2	13.0	3	39	DMSO	55%
	33	4.0	8%	P0.2 R6	0.2	5.9	4	24	32%	dP0.4 R2	0.4	2.0	7	14	DMSO	55%
20																

7

		Copolímero de Tribloque (TB)						Copolímero de Dibloque (DB)						Solvente	
Exp. No.	Prop. DB/TB	% (p/p)	Código	PEG (kDa)	Prop. LA/EO	DP- PEG	DP- PLA	% (p/p)	Código	PEG (kDa)	Prop. LA/EO	DP- PEG	DP- PLA	Nom-bre	% (p/p)
34	4.0	8%	P0.2 R6	0.2	5.9	4	24	32%	dP0.4 R8	0.4	8.4	7	61	DMSO	55%
35	4.0	8%	P0.2 R6	0.2	5.9	4	24	32%	dP0.6 R3	0.6	3.0	12	35	DMSO	55%
36	4.0	8%	P0.2 R6	0.2	5.9	4	24	32%	dP0.6 R5	0.6	5.1	12	60	DMSO	55%
37	4.0	8%	P0.2 R6	0.2	5.9	4	24	32%	dP1R3	1.0	3.0	22	66	DMSO	55%
38	4.0	8%	P0.2 R6	0.2	5.9	4	24	32%	dP1R5	1.0	5.4	22	119	DMSO	55%

		Copolímero de Tribloque (TB)						Copolímero de Dibloque (DB)						Solvente	
Exp. No.	Prop. DB/TB	% (p/p)	Código	PEG (kDa)	Prop. LA/EO	DP-PEG	DP-PLA	% (p/p)	Código	PEG (kDa)	Prop. LA/EO	DP-PEG	DP-PLA	Nom-bre	% (p/p)
5	39	4.0	8%	P0.2 R6	0.2	5.9	4	24	32%	dP2R1	2.0	1.3	45	58	DMSO 55%
10	40	4.0	8%	P0.2 R6	0.2	5.9	4	24	32%	dP2R5	2.0	5.3	45	237	DMSO 55%
	41	4.0	8%	P0.2 R22	0.2	22.3	4	89	32%	dP0.2 R2	0.2	2.2	3	7	DMSO 55%
15	42	4.0	8%	P0.2 R22	0.2	22.3	4	89	32%	dP0.2 R13	0.2	13.0	3	39	DMSO 55%
20	43	4.0	8%	P0.2 R22	0.2	22.3	4	89	32%	dP0.4 R2	0.4	2.0	7	14	DMSO 55%

		Copolímero de Tribloque (TB)						Copolímero de Dibloque (DB)						Solvente	
Exp. No.	Prop. DB/TB	% (p/p)	Código	PEG (kDa)	Prop. LA/EO	DP-PEG	DP-PLA	% (p/p)	Código	PEG (kDa)	Prop. LA/EO	DP-PEG	DP-PLA	Nom-bre	% (p/p)
5	44	4.0	8%	P0.2 R22	0.2	22.3	4	89	32%	dP0.4 R8	0.4	8.4	7	61	DMSO 55%
10	45	4.0	8%	P0.2 R22	0.2	22.3	4	89	32%	dP0.6 R3	0.6	3.0	12	35	DMSO 55%
	46	4.0	8%	P0.2 R22	0.2	22.3	4	89	32%	dP0.6 R5	0.6	5.1	12	60	DMSO 55%
15	47	4.0	8%	P0.2 R22	0.2	22.3	4	89	32%	dP1R3	1.0	3.0	22	66	DMSO 55%
20	48	4.0	8%	P0.2 R22	0.2	22.3	4	89	32%	dP1R5	1.0	5.4	22	119	DMSO 55%

		Copolímero de Tribloque (TB)						Copolímero de Dibloque (DB)						Solvente	
Exp. No.	Prop. DB/TB	% (p/p)	Código	PEG (kDa)	Prop. LA/EO	DP-PEG	DP-PLA	% (p/p)	Código	PEG (kDa)	Prop. LA/EO	DP-PEG	DP-PLA	Nom-bre	% (p/p)
5	49	4.0	8%	P0.2 R22	0.2	22.3	4	89	32%	dP2R1	2.0	1.3	45	58	DMSO 55%
10	50	4.0	8%	P0.2 R22	0.2	22.3	4	89	32%	dP2R5	2.0	5.3	45	237	DMSO 55%
	51	4.0	8%	P0.4 R5	0.4	4.7	9	41	32%	dP0.2 R2	0.2	2.2	3	7	DMSO 55%
15	52	4.0	8%	P0.4 R5	0.4	4.7	9	41	32%	dP0.2 R13	0.2	13.0	3	39	DMSO 55%
20	53	4.0	8%	P0.4 R5	0.4	4.7	9	41	32%	dP0.4 R2	0.4	2.0	7	14	DMSO 55%

		Copolímero de Tribloque (TB)						Copolímero de Dibloque (DB)						Solvente	
Exp. No.	Prop. DB/TB	% (p/p)	Código	PEG (kDa)	Prop. LA/EO	DP- PEG	DP- PLA	% (p/p)	Código	PEG (kDa)	Prop. LA/EO	DP- PEG	DP- PLA	Nom-bre	% (p/p)
5	54	4.0	8%	P0.4 R5	0.4	4.7	9	41	32%	dP0.4 R8	0.4	8.4	7	61	DMSO 55%
10	55	4.0	8%	P0.4 R5	0.4	4.7	9	41	32%	dP0.6 R3	0.6	3.0	12	35	DMSO 55%
	56	4.0	8%	P0.4 R5	0.4	4.7	9	41	32%	dP0.6 R5	0.6	5.1	12	60	DMSO 55%
15	57	4.0	8%	P0.4 R5	0.4	4.7	9	41	32%	dP1R3	1.0	3.0	22	66	DMSO 55%
20	58	4.0	8%	P0.4 R5	0.4	4.7	9	41	32%	dP1R5	1.0	5.4	22	119	DMSO 55%

		Copolímero de Tribloque (TB)							Copolímero de Dibloque (DB)					Solvente	
Exp. No.	Prop. DB/TB	% (p/p)	Código	PEG (kDa)	Prop. LA/EO	DP- PEG	DP- PLA	% (p/p)	Código	PEG (kDa)	Prop. LA/EO	DP- PEG	DP- PLA	Nom-bre	% (p/p)
5	59	4.0	8%	P0.4 R5	0.4	4.7	9	41	32%	dP2R1	2.0	1.3	45	58	DMSO 55%
10	60	4.0	8%	P0.4 R5	0.4	4.7	9	41	32%	dP2R5	2.0	5.3	45	237	DMSO 55%
	61	4.0	8%	P0.4 R8	0.4	7.7	9	67	32%	dP0.2 R2	0.2	2.2	3	7	DMSO 55%
15	62	4.0	8%	P0.4 R8	0.4	7.7	9	67	32%	dP0.2 R13	0.2	13.0	3	39	DMSO 55%
20	63	4.0	8%	P0.4 R8	0.4	7.7	9	67	32%	dP0.4 R2	0.4	2.0	7	14	DMSO 55%

		Copolímero de Tribloque (TB)							Copolímero de Dibloque (DB)						Solvente	
Exp. No.	Prop. DB/TB	% (p/p)	Código	PEG (kDa)	Prop. LA/EO	DP-PEG	DP-PLA	% (p/p)	Código	PEG (kDa)	Prop. LA/EO	DP-PEG	DP-PLA	Nom-bre	% (p/p)	
5	64	4.0	8%	P0.4 R8	0.4	7.7	9	67	32%	dP0.4 R8	0.4	8.4	7	61	DMSO	55%
10	65	4.0	8%	P0.4 R8	0.4	7.7	9	67	32%	dP0.6 R3	0.6	3.0	12	35	DMSO	55%
	66	4.0	8%	P0.4 R8	0.4	7.7	9	67	32%	dP0.6 R5	0.6	5.1	12	60	DMSO	55%
15	67	4.0	8%	P0.4 R8	0.4	7.7	9	67	32%	dP1R3	1.0	3.0	22	66	DMSO	55%
20	68	4.0	8%	P0.4 R8	0.4	7.7	9	67	32%	dP1R5	1.0	5.4	22	119	DMSO	55%

		Copolímero de Tribloque (TB)						Copolímero de Dibloque (DB)						Solvente	
Exp. No.	Prop. DB/TB	% (p/p)	Código	PEG (kDa)	Prop. LA/EO	DP-PEG	DP-PLA	% (p/p)	Código	PEG (kDa)	Prop. LA/EO	DP-PEG	DP-PLA	Nom-bre	% (p/p)
5	69	4.0	8%	P0.4 R8	0.4	7.7	9	67	32%	dP2R1	2.0	1.3	45	58	DMSO 55%
10	70	4.0	8%	P0.4 R8	0.4	7.7	9	67	32%	dP2R5	2.0	5.3	45	237	DMSO 55%
	71	4.0	8%	P0.6 R2	0.6	1.9	13	26	32%	dP0.2 R2	0.2	2.2	3	7	DMSO 55%
15	72	4.0	8%	P0.6 R2	0.6	1.9	13	26	32%	dP0.2 R1	0.2	13.0	3	39	DMSO 55%
20	73	4.0	8%	P0.6 R2	0.6	1.9	13	26	32%	dP0.4 R2	0.4	2.0	7	14	DMSO 55%

		Copolímero de Tribloque (TB)						Copolímero de Dibloque (DB)						Solvente	
Exp. No.	Prop. DB/TB	% (p/p)	Código	PEG (kDa)	Prop. LA/EO	DP-PEG	DP-PLA	% (p/p)	Código	PEG (kDa)	Prop. LA/EO	DP-PEG	DP-PLA	Nom-bre	% (p/p)
5	74	4.0	8%	P0.6 R2	0.6	1.9	13	26	32%	dP0.4 R8	0.4	8.4	7	61	DMSO 55%
10	75	4.0	8%	P0.6 R2	0.6	1.9	13	26	32%	dP0.6 R3	0.6	3.0	12	35	DMSO 55%
	76	4.0	8%	P0.6 R2	0.6	1.9	13	26	32%	dP0.6 R5	0.6	5.1	12	60	DMSO 55%
15	77	4.0	8%	P0.6 R2	0.6	1.9	13	26	32%	dP1R3	1.0	3.0	22	66	DMSO 55%
20	78	4.0	8%	P0.6 R2	0.6	1.9	13	26	32%	dP1R5	1.0	5.4	22	119	DMSO 55%

		Copolímero de Tribloque (TB)							Copolímero de Dibloque (DB)						Solvente	
Exp. No.	Prop. DB/TB	% (p/p)	Código	PEG (kDa)	Prop. LA/EO	DP- PEG	DP- PLA	% (p/p)	Código	PEG (kDa)	Prop. LA/EO	DP- PEG	DP- PLA	Nom-bre	% (p/p)	
5	79	4.0	8%	P0.6 R2	0.6	1.9	13	26	32%	dP2R1	2.0	1.3	45	58	DMSO	55%
10	80	4.0	8%	P0.6 R2	0.6	1.9	13	26	32%	dP2R5	2.0	5.3	45	237	DMSO	55%
	81	4.0	8%	P0.6 R2	0.6	4.2	13	55	32%	dP0.2 R2	0.2	2.2	3	7	DMSO	55%
15	82	4.0	8%	P0.6 R4	0.6	4.2	13	55	32%	dP0.2 R13	0.2	13.0	3	39	DMSO	55%
20	83	4.0	8%	P0.6 R4	0.6	4.2	13	55	32%	dP0.4 R2	0.4	2.0	7	14	DMSO	55%

5

10

15

20

		Copolímero de Tribloque (TB)						Copolímero de Dibloque (DB)						Solvente	
Exp. No.	Prop. DB/TB	% (p/p)	Código	PEG (kDa)	Prop. LA/EO	DP-PEG	DP-PLA	% (p/p)	Código	PEG (kDa)	Prop. LA/EO	DP-PEG	DP-PLA	Nom-bre	% (p/p)
84	4.0	8%	P0.6 R4	0.6	4.2	13	55	32%	dP0.4 R8	0.4	8.4	7	61	DMSO	55%
85	4.0	8%	P0.6 R4	0.6	4.2	13	55	32%	dP0.6 R3	0.6	3.0	12	35	DMSO	55%
86	4.0	8%	P0.6 R4	0.6	4.2	13	55	32%	dP0.6 R5	0.6	5.1	12	60	DMSO	55%
87	4.0	8%	P0.6 R4	0.6	4.2	13	55	32%	dP1R3	1.0	3.0	22	66	DMSO	55%
88	4.0	8%	P0.6 R4	0.6	4.2	13	55	32%	dP1R5	1.0	5.4	22	119	DMSO	55%

		Copolímero de Tribloque (TB)							Copolímero de Dibloque (DB)						Solvente	
Exp. No.	Prop. DB/TB	% (p/p)	Código	PEG (kDa)	Prop. LA/EO	DP-PEG	DP-PLA	% (p/p)	Código	PEG (kDa)	Prop. LA/EO	DP-PEG	DP-PLA	Nom-bre	% (p/p)	
5	89	4.0	8%	P0.6 R4	0.6	4.2	13	55	32%	dP2R1	2.0	1.3	45	58	DMSO 55%	
10	90	4.0	8%	P0.6 R4	0.6	4.2	13	55	32%	dP2R5	2.0	5.3	45	237	DMSO 55%	
	91	4.0	8%	P1R2	1.0	2.1	22	47	32%	dP0.2 R2	0.2	2.2	3	7	DMSO 55%	
15	92	4.0	8%	P1R2	1.0	2.1	22	47	32%	dP0.2 R13	0.2	13.0	3	39	DMSO 55%	
20	93	4.0	8%	P1R2	1.0	2.1	22	47	32%	dP0.4 R2	0.4	2.0	7	14	DMSO 55%	

		Copolímero de Tribloque (TB)						Copolímero de Dibloque (DB)						Solvente		
Exp. No.	Prop. DB/TB	% (p/p)	Código	PEG (kDa)	Prop. LA/EO	DP-PEG	DP-PLA	% (p/p)	Código	PEG (kDa)	Prop. LA/EO	DP-PEG	DP-PLA	Nom-bre	% (p/p)	
5	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%
10	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%
15	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%
20																

5

		Copolímero de Tribloque (TB)						Copolímero de Dibloque (DB)						Solvente	
Exp. No.	Prop. DB/TB	% (p/p)	Código	PEG (kDa)	Prop. LA/EO	DP- PEG	DP- PLA	% (p/p)	Código	PEG (kDa)	Prop. LA/EO	DP- PEG	DP- PLA	Nom-bre	% (p/p)
5	100	4.0	8%	P1R2	1.0	2.1	22	47	32%	dP2R5	2.0	5.3	45	237	DMSO 55%
10	101	4.0	8%	P1R4	1.0	4.0	22	88	32%	dP0.2 R2	0.2	2.2	3	7	DMSO 55%
	102	4.0	8%	P1R4	1.0	4.0	22	88	32%	dP0.2 R13	0.2	13.0	3	39	DMSO 55%
15	103	4.0	8%	P1R4	1.0	4.0	22	88	32%	dP0.4 R2	0.4	2.0	7	14	DMSO 55%
20	104	4.0	8%	P1R4	1.0	4.0	22	88	32%	dP0.4 R8	0.4	8.4	7	61	DMSO 55%

		Copolímero de Tribloque (TB)						Copolímero de Dibloque (DB)						Solvente	
Exp. No.	Prop. DB/TB	% (p/p)	Código	PEG (kDa)	Prop. LA/EO	DP- PEG	DP- PLA	% (p/p)	Código	PEG (kDa)	Prop. LA/EO	DP- PEG	DP- PLA	Nom-bre	% (p/p)
5	105	4.0	8%	P1R4	1.0	4.0	22	88	32%	dP0.6 R3	0.6	3.0	12	35	DMSO 55%
10	106	4.0	8%	P1R4	1.0	4.0	22	88	32%	dP0.6 R5	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%
15	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%
20	110	4.0	8%	P1R4	1.0	4.0	22	88	32%	dP2R5	2.0	5.3	45	237	DMSO 55%

		Copolímero de Tribloque (TB)						Copolímero de Dibloque (DB)						Solvente	
Exp. No.	Prop. DB/TB	% (p/p)	Código	PEG (kDa)	Prop. LA/EO	DP-PEG	DP-PLA	% (p/p)	Código	PEG (kDa)	Prop. LA/EO	DP-PEG	DP-PLA	Nom-bre	% (p/p)
5	111	4.0	8%	P2R2	2.0	2.0	45	88	32%	dP0.2 R2	0.2	2.2	3	7	DMSO 55%
10	112	4.0	8%	P2R2	2.0	2.0	45	88	32%	dP0.2 R13	0.2	13.0	3	39	DMSO 55%
	113	4.0	8%	P2R2	2.0	2.0	45	88	32%	dP0.4 R2	0.4	2.0	7	14	DMSO 55%
15	114	4.0	8%	P2R2	2.0	2.0	45	88	32%	dP0.4 R8	0.4	8.4	7	61	DMSO 55%
20	115	4.0	8%	P2R2	2.0	2.0	45	88	32%	dP0.6 R3	0.6	3.0	12	35	DMSO 55%

5

10

15

20

		Copolímero de Tribloque (TB)						Copolímero de Dibloque (DB)						Solvente	
Exp. No.	Prop. DB/TB	% (p/p)	Código	PEG (kDa)	Prop. LA/EO	DP-PEG	DP-PLA	% (p/p)	Código	PEG (kDa)	Prop. LA/EO	DP-PEG	DP-PLA	Nom-bre	% (p/p)
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%

84

89

		Copolímero de Tribloque (TB)						Copolímero de Dibloque (DB)						Solvente		
Exp. No.	Prop. DB/TB	% (p/p)	Código	PEG (kDa)	Prop. LA/EO	DP- PEG	DP- PLA	% (p/p)	Código	PEG (kDa)	Prop. LA/EO	DP- PEG	DP- PLA	Nom-bre	% (p/p)	
5	122	4.0	8%	P2R5	2.0	4.8	45	216	32%	dP0.2 R13	0.2	13.0	3	39	DMSO	55%
10	123	4.0	8%	P2R5	2.0	4.8	45	216	32%	dP0.4 R2	0.4	2.0	7	14	DMSO	55%
	124	4.0	8%	P2R5	2.0	4.8	45	216	32%	dP0.4 R8	0.4	8.4	7	61	DMSO	55%
15	125	4.0	8%	P2R5	2.0	4.8	45	216	32%	dP0.6 R3	0.6	3.0	12	35	DMSO	55%
20	126	4.0	8%	P2R5	2.0	4.8	45	216	32%	dP0.6 R5	0.6	5.1	12	60	DMSO	55%

		Copolímero de Tribloque (TB)						Copolímero de Dibloque (DB)						Solvente	
Exp. No.	Prop. DB/TB	% (p/p)	Código	PEG (kDa)	Prop. LA/EO	DP-PEG	DP-PLA	% (p/p)	Código	PEG (kDa)	Prop. LA/EO	DP-PEG	DP-PLA	Nom-bre	% (p/p)
5	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%
10	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%
15	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%
20															

		Copolímero de Tribloque (TB)						Copolímero de Dibloque (DB)						Solvente		
Exp. No.	Prop. DB/TB	% (p/p)	Código	PEG (kDa)	Prop. LA/EO	DP-PEG	DP-PLA	% (p/p)	Código	PEG (kDa)	Prop. LA/EO	DP-PEG	DP-PLA	Nom-bre	% (p/p)	
5	133	4.0	8%	P3R1	3.0	1.0	68	66	32%	dP0.4 R2	0.4	2.0	7	14	DMSO	55%
	134	4.0	8%	P3R1	3.0	1.0	68	66	32%	dP0.4 R8	0.4	8.4	7	61	DMSO	55%
	135	4.0	8%	P3R1	3.0	1.0	68	66	32%	dP0.6 R3	0.6	3.0	12	35	DMSO	55%
10	136	4.0	8%	P3R1	3.0	1.0	68	66	32%	dP0.6 R5	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%
15	138	4.0	8%	P3R1	3.0	1.0	68	66	32%	dP1R5	1.0	5.4	22	119	DMSO	55%
20																

		Copolímero de Tribloque (TB)							Copolímero de Dibloque (DB)						Solvente	
	Exp. No.	Prop. DB/TB	% (p/p)	Código	PEG (kDa)	Prop. LA/EO	DP- PEG	DP- PLA	% (p/p)	Código	PEG (kDa)	Prop. LA/EO	DP- PEG	DP- PLA	Nom-bre	% (p/p)
5	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%
10	141	4.0	8%	P3R3	3.0	3.2	68	218	32%	dP0.2 R2	0.2	2.2	3	7	DMSO	55%
	142	4.0	8%	P3R3	3.0	3.2	68	218	32%	dP0.2 R13	0.2	13.0	3	39	DMSO	55%
15	143	4.0	8%	P3R3	3.0	3.2	68	218	32%	dP0.4 R2	0.4	2.0	7	14	DMSO	55%
20	144	4.0	8%	P3R3	3.0	3.2	68	218	32%	dP0.4 R8	0.4	8.4	7	61	DMSO	55%

		Copolímero de Tribloque (TB)						Copolímero de Dibloque (DB)						Solvente		
Exp. No.	Prop. DB/TB	% (p/p)	Código	PEG (kDa)	Prop. LA/EO	DP-PEG	DP-PLA	% (p/p)	Código	PEG (kDa)	Prop. LA/EO	DP-PEG	DP-PLA	Nom-bre	% (p/p)	
5	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%
10	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%
15	149	4.0	8%	P3R3	3.0	3.2	68	218	32%	dP2R1	2.0	1.3	45	58	DMSO	55%
	150	4.0	8%	P3R3	3.0	3.2	68	218	32%	dP2R5	2.0	5.3	45	237	DMSO	55%
20																

5

10

15

20

		Copolímero de Tribloque (TB)						Copolímero de Dibloque (DB)						Solvente	
Exp. No.	Prop. DB/TB	% (p/p)	Código	PEG (kDa)	Prop. LA/EO	DP- PEG	DP- PLA	% (p/p)	Código	PEG (kDa)	Prop. LA/EO	DP- PEG	DP- PLA	Nom-bre	% (p/p)
151	4.0	8%	P6 R0.9	6.0	0.9	136	125	32%	dP0.2 R2	0.2	2.2	3	7	DMSO	55%
152	4.0	8%	P6 R0.9	6.0	0.9	136	125	32%	dP0.2 R13	0.2	13.0	3	39	DMSO	55%
153	4.0	8%	P6 R0.9	6.0	0.9	136	125	32%	dP0.4 R2	0.4	2.0	7	14	DMSO	55%
154	4.0	8%	P6 R0.9	6.0	0.9	136	125	32%	dP0.4 R8	0.4	8.4	7	61	DMSO	55%
155	4.0	8%	P6 R0.9	6.0	0.9	136	125	32%	dP0.6 R3	0.6	3.0	12	35	DMSO	55%

88

		Copolímero de Tribloque (TB)						Copolímero de Dibloque (DB)						Solvente	
Exp. No.	Prop. DB/TB	% (p/p)	Código	PEG (kDa)	Prop. LA/EO	DP-PEG	DP-PLA	% (p/p)	Código	PEG (kDa)	Prop. LA/EO	DP-PEG	DP-PLA	Nom-bre	% (p/p)
5	156	4.0	8%	P6 R0.9	6.0	0.9	136	125	32%	dP0.6 R5	0.6	5.1	12	60	DMSO 55%
10	157	4.0	8%	P6 R0.9	6.0	0.9	136	125	32%	dP1R3	1.0	3.0	22	66	DMSO 55%
	158	4.0	8%	P6 R0.9	6.0	0.9	136	125	32%	dP1R5	1.0	5.4	22	119	DMSO 55%
15	159	4.0	8%	P6 R0.9	6.0	0.9	136	125	32%	dP2R1	2.0	1.3	45	58	DMSO 55%
20	160	4.0	8%	P6 R0.9	6.0	0.9	136	125	32%	dP2R5	2.0	5.3	45	237	DMSO 55%

		Copolímero de Tribloque (TB)						Copolímero de Dibloque (DB)						Solvente	
Exp. No.	Prop. DB/TB	% (p/p)	Código	PEG (kDa)	Prop. LA/EO	DP-PEG	DP-PLA	% (p/p)	Código	PEG (kDa)	Prop. LA/EO	DP-PEG	DP-PLA	Nom-bre	% (p/p)
5	161	4.0	8%	P6R2	6.0	2.0	136	272	32%	dP0.2 R2	0.2	2.2	3	7	DMSO 55%
10	162	4.0	8%	P6R2	6.0	2.0	136	272	32%	dP0.2 R13	0.2	13.0	3	39	DMSO 55%
	163	4.0	8%	P6R2	6.0	2.0	136	272	32%	dP0.4 R2	0.4	2.0	7	14	DMSO 55%
15	164	4.0	8%	P6R2	6.0	2.0	136	272	32%	dP0.4 R8	0.4	8.4	7	61	DMSO 55%
20	165	4.0	8%	P6R2	6.0	2.0	136	272	32%	dP0.6 R3	0.6	3.0	12	35	DMSO 55%

qf

		Copolímero de Tribloque (TB)						Copolímero de Dibloque (DB)						Solvente	
Exp. No.	Prop. DB/TB	% (p/p)	Código	PEG (kDa)	Prop. LA/EO	DP-PEG	DP-PLA	% (p/p)	Código	PEG (kDa)	Prop. LA/EO	DP-PEG	DP-PLA	Nom-bre	% (p/p)
5	166	4.0	8%	P6R2	6.0	2.0	136	272	32%	dP0.6R5	0.6	5.1	12	60	DMSO 55%
10	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%
15	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%
20	171	4.0	8%	P0.2R6	0.2	5.9	4	24	32%	dP0.2R6	0.2	5.8	3	17	DMSO 55%

		Copolímero de Tribloque (TB)						Copolímero de Dibloque (DB)						Solvente	
Exp. No.	Prop. DB/TB	% (p/p)	Código	PEG (kDa)	Prop. LA/EO	DP-PEG	DP-PLA	% (p/p)	Código	PEG (kDa)	Prop. LA/EO	DP-PEG	DP-PLA	Nom-bre	% (p/p)
5	172	4.0	8%	P0.2 R6	0.2	5.9	4	24	32%	dP0.4 R6	0.4	5.8	7	42	DMSO 55%
10	173	4.0	8%	P0.2 R6	0.2	5.9	4	24	32%	dP0.6 R5	0.6	4.6	12	54	DMSO 55%
	174	4.0	8%	P0.2 R6	0.2	5.9	4	24	32%	dP1R4	1.0	4.0	22	89	DMSO 55%
15	175	4.0	8%	P0.2 R6	0.2	5.9	4	24	32%	dP2R3	2.0	2.8	45	125	DMSO 55%
20	176	4.0	8%	P0.2 R22	0.2	22.3	4	89	32%	dP0.2 R6	0.2	5.8	3	17	DMSO 55%

		Copolímero de Tribloque (TB)						Copolímero de Dibloque (DB)						Solvente	
Exp. No.	Prop. DB/TB	% (p/p)	Código	PEG (kDa)	Prop. LA/EO	DP-PEG	DP-PLA	% (p/p)	Código	PEG (kDa)	Prop. LA/EO	DP-PEG	DP-PLA	Nom-bre	% (p/p)
5	177	4.0	8%	P0.2 R22	0.2	22.3	4	89	32%	dP0.4 R6	0.4	5.8	7	42	DMSO 55%
10	178	4.0	8%	P0.2 R22	0.2	22.3	4	89	32%	dP0.6 R5	0.6	4.6	12	54	DMSO 55%
	179	4.0	8%	P0.2 R22	0.2	22.3	4	89	32%	dP1R4	1.0	4.0	22	89	DMSO 55%
15	180	4.0	8%	P0.2 R22	0.2	22.3	4	89	32%	dP2R3	2.0	2.8	45	125	DMSO 55%
20	181	4.0	8%	P0.4 R5	0.4	4.7	9	41	32%	dP0.2 R6	0.2	5.8	3	17	DMSO 55%

		Copolímero de Tribloque (TB)						Copolímero de Dibloque (DB)						Solvente	
Exp. No.	Prop. DB/TB	% (p/p)	Código	PEG (kDa)	Prop. LA/EO	DP-PEG	DP-PLA	% (p/p)	Código	PEG (kDa)	Prop. LA/EO	DP-PEG	DP-PLA	Nom-bre	% (p/p)
5															
	182	4.0	8%	P0.4 R5	0.4	4.7	9	41	32%	dP0.4 R6	0.4	5.8	7	42	DMSO 55%
10															
	183	4.0	8%	P0.4 R5	0.4	4.7	9	41	32%	dP0.6 R5	0.6	4.6	12	54	DMSO 55%
	184	4.0	8%	P0.4 R5	0.4	4.7	9	41	32%	dP1R4	1.0	4.0	22	89	DMSO 55%
15															
	185	4.0	8%	P0.4 R5	0.4	4.7	9	41	32%	dP2R3	2.0	2.8	45	125	DMSO 55%
20															
	186	4.0	8%	P0.4 R8	0.4	7.7	9	67	32%	dP0.2 R6	0.2	5.8	3	17	DMSO 55%

		Copolímero de Tribloque (TB)						Copolímero de Dibloque (DB)						Solvente		
Exp. No.	Prop. DB/TB	% (p/p)	Código	PEG (kDa)	Prop. LA/EO	DP-PEG	DP-PLA	% (p/p)	Código	PEG (kDa)	Prop. LA/EO	DP-PEG	DP-PLA	Nom-bre	% (p/p)	
5	187	4.0	8%	P0.4 R8	0.4	7.7	9	67	32%	dP0.4 R6	0.4	5.8	7	42	DMSO	55%
10	188	4.0	8%	P0.4 R8	0.4	7.7	9	67	32%	dP0.6 R5	0.6	4.6	12	54	DMSO	55%
	189	4.0	8%	P0.4 R8	0.4	7.7	9	67	32%	dP1R4	1.0	4.0	22	89	DMSO	55%
15	190	4.0	8%	P0.4 R8	0.4	7.7	9	67	32%	dP2R3	2.0	2.8	45	125	DMSO	55%
20	191	4.0	8%	P0.6 R2	0.6	1.9	13	26	32%	dP0.2 R6	0.2	5.8	3	17	DMSO	55%

102

5

10

15

20

		Copolímero de Tribloque (TB)						Copolímero de Dibloque (DB)						Solvente	
Exp. No.	Prop. DB/TB	% (p/p)	Código	PEG (kDa)	Prop. LA/EO	DP-PEG	DP-PLA	% (p/p)	Código	PEG (kDa)	Prop. LA/EO	DP-PEG	DP-PLA	Nom-bre	% (p/p)
192	4.0	8%	P0.6 R2	0.6	1.9	13	26	32%	dP0.4 R6	0.4	5.8	7	42	DMSO	55%
193	4.0	8%	P0.6 R2	0.6	1.9	13	26	32%	dP0.6 R5	0.6	4.6	12	54	DMSO	55%
194	4.0	8%	P0.6 R2	0.6	1.9	13	26	32%	dP1R4	1.0	4.0	22	89	DMSO	55%
195	4.0	8%	P0.6 R2	0.6	1.9	13	26	32%	dP2R3	2.0	2.8	45	125	DMSO	55%
196	4.0	8%	P0.6 R4	0.6	4.2	13	55	32%	dP0.2 R6	0.2	5.8	3	17	DMSO	55%

86

193

5

10

15

20

		Copolímero de Tribloque (TB)						Copolímero de Dibloque (DB)						Solvente	
Exp. No.	Prop. DB/TB	% (p/p)	Código	PEG (kDa)	Prop. LA/EO	DP- PEG	DP- PLA	% (p/p)	Código	PEG (kDa)	Prop. LA/EO	DP- PEG	DP- PLA	Nom-bre	% (p/p)
197	4.0	8%	P0.6 R4	0.6	4.2	13	55	32%	dP0.4 R6	0.4	5.8	7	42	DMSO	55%
198	4.0	8%	P0.6 R4	0.6	4.2	13	55	32%	dP0.6 R5	0.6	4.6	12	54	DMSO	55%
199	4.0	8%	P0.6 R4	0.6	4.2	13	55	32%	dP1R4	1.0	4.0	22	89	DMSO	55%
200	4.0	8%	P0.6 R4	0.6	4.2	13	55	32%	dP2R3	2.0	2.8	45	125	DMSO	55%
201	4.0	8%	P1R2	1.0	2.1	22	47	32%	dP0.2 R6	0.2	5.8	3	17	DMSO	55%

69

104

5

10

15

20

		Copolímero de Tribloque (TB)						Copolímero de Dibloque (DB)						Solvente	
Exp. No.	Prop. DB/TB	% (p/p)	Código	PEG (kDa)	Prop. LA/EO	DP- PEG	DP- PLA	% (p/p)	Código	PEG (kDa)	Prop. LA/EO	DP- PEG	DP- PLA	Nom-bre	% (p/p)
202	4.0	8%	P1R2	1.0	2.1	22	47	32%	dP0.4 R6	0.4	5.8	7	42	DMSO	55%
203	4.0	8%	P1R2	1.0	2.1	22	47	32%	dP0.6 R5	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%	dP0.2 R6	0.2	5.8	3	17	DMSO	55%
207	4.0	8%	P1R4	1.0	4.0	22	88	32%	dP0.4 R6	0.4	5.8	7	42	DMSO	55%

10

15

		Copolímero de Tribloque (TB)						Copolímero de Dibloque (DB)						Solvente	
Exp. No.	Prop. DB/TB	% (p/p)	Código	PEG (kDa)	Prop. LA/EO	DP-PEG	DP-PLA	% (p/p)	Código	PEG (kDa)	Prop. LA/EO	DP-PEG	DP-PLA	Nom-bre	% (p/p)
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%

		Copolímero de Tribloque (TB)						Copolímero de Dibloque (DB)						Solvente	
Exp. No.	Prop. DB/TB	% (p/p)	Código	PEG (kDa)	Prop. LA/EO	DP- PEG	DP- PLA	% (p/p)	Código	PEG (kDa)	Prop. LA/EO	DP- PEG	DP- PLA	Nom-bre	% (p/p)
5	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%
10	216	4.0	8%	P2R5	2.0	4.8	45	216	32%	dP0.2 R6	0.2	5.8	3	17	DMSO 55%
	217	4.0	8%	P2R5	2.0	4.8	45	216	32%	dP0.4 R6	0.4	5.8	7	42	DMSO 55%
15	218	4.0	8%	P2R5	2.0	4.8	45	216	32%	dP0.6 R5	0.6	4.6	12	54	DMSO 55%
20	219	4.0	8%	P2R5	2.0	4.8	45	216	32%	dP1R4	1.0	4.0	22	89	DMSO 55%

		Copolímero de Tribloque (TB)						Copolímero de Dibloque (DB)						Solvente	
Exp. No.	Prop. DB/TB	% (p/p)	Código	PEG (kDa)	Prop. LA/EO	DP- PEG	DP- PLA	% (p/p)	Código	PEG (kDa)	Prop. LA/EO	DP- PEG	DP- PLA	Nom-bre	% (p/p)
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%	dP0.2 R6	0.2	5.8	3	17	DMSO	55%
222	4.0	8%	P3R1	3.0	1.0	68	66	32%	dP0.4 R6	0.4	5.8	7	42	DMSO	55%
223	4.0	8%	P3R1	3.0	1.0	68	66	32%	dP0.6 R5	0.6	4.6	12	54	DMSO	55%
224	4.0	8%	P3R1	3.0	1.0	68	66	32%	dP1R4	1.0	4.0	22	89	DMSO	55%
225	4.0	8%	P3R1	3.0	1.0	68	66	32%	dP2R3	2.0	2.8	45	125	DMSO	55%

		Copolímero de Tribloque (TB)						Copolímero de Dibloque (DB)						Solvente	
Exp. No.	Prop. DB/TB	% (p/p)	Código	PEG (kDa)	Prop. LA/EO	DP- PEG	DP- PLA	% (p/p)	Código	PEG (kDa)	Prop. LA/EO	DP- PEG	DP- PLA	Nom-bre	% (p/p)
226	4.0	8%	P3R3	3.0	3.2	68	218	32%	dP0.2 R6	0.2	5.8	3	17	DMSO	55%
227	4.0	8%	P3R3	3.0	3.2	68	218	32%	dP0.4 R6	0.4	5.8	7	42	DMSO	55%
228	4.0	8%	P3R3	3.0	3.2	68	218	32%	dP0.6 R5	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%	P6 R0.9	6.0	0.9	136	125	32%	dP0.2 R6	0.2	5.8	3	17	DMSO	55%

		Copolímero de Tribloque (TB)						Copolímero de Dibloque (DB)						Solvente	
Exp. No.	Prop. DB/TB	% (p/p)	Código	PEG (kDa)	Prop. LA/EO	DP-PEG	DP-PLA	% (p/p)	Código	PEG (kDa)	Prop. LA/EO	DP-PEG	DP-PLA	Nom-bre	% (p/p)
232	4.0	8%	P6 R0.9	6.0	0.9	136	125	32%	dP0.4 R6	0.4	5.8	7	42	DMSO	55%
233	4.0	8%	P6 R0.9	6.0	0.9	136	125	32%	dP0.6 R5	0.6	4.6	12	54	DMSO	55%
234	4.0	8%	P6 R0.9	6.0	0.9	136	125	32%	dP1R4	1.0	4.0	22	89	DMSO	55%
235	4.0	8%	P6 R0.9	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%	dP0.2 R6	0.2	5.8	3	17	DMSO	55%

10

10

		Copolímero de Tribloque (TB)						Copolímero de Dibloque (DB)						Solvente	
Exp. No.	Prop. DB/TB	% (p/p)	Código	PEG (kDa)	Prop. LA/EO	DP-PEG	DP-PLA	% (p/p)	Código	PEG (kDa)	Prop. LA/EO	DP-PEG	DP-PLA	Nom-bre	% (p/p)
5	237	4.0	8%	P6R2	6.0	2.0	136	272	32%	dP0.4 R6	0.4	5.8	7	42	DMSO 55%
10	238	4.0	8%	P6R2	6.0	2.0	136	272	32%	dP0.6 R5	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%
15	241	4.0	8%	P0.2 R14	0.2	14.5	4	58	32%	dP0.2 R2	0.2	2.2	3	7	DMSO 55%
20	242	4.0	8%	P0.2 R14	0.2	14.5	4	58	32%	dP0.2 R13	0.2	13.0	3	39	DMSO 55%

		Copolímero de Tribloque (TB)						Copolímero de Dibloque (DB)						Solvente	
Exp. No.	Prop. DB/TB	% (p/p)	Código	PEG (kDa)	Prop. LA/EO	DP-PEG	DP-PLA	% (p/p)	Código	PEG (kDa)	Prop. LA/EO	DP-PEG	DP-PLA	Nom-bre	% (p/p)
243	4.0	8%	P0.2 R14	0.2	14.5	4	58	32%	dP0.4 R2	0.4	2.0	7	14	DMSO	55%
244	4.0	8%	P0.2 R14	0.2	14.5	4	58	32%	dP0.4 R8	0.4	8.4	7	61	DMSO	55%
245	4.0	8%	P0.2 R14	0.2	14.5	4	58	32%	dP0.6 R3	0.6	3.0	12	35	DMSO	55%
246	4.0	8%	P0.2 R14	0.2	14.5	4	58	32%	dP0.6 R5	0.6	5.1	12	60	DMSO	55%
247	4.0	8%	P0.2 R14	0.2	14.5	4	58	32%	dP1R3	1.0	3.0	22	66	DMSO	55%

		Copolímero de Tribloque (TB)						Copolímero de Dibloque (DB)						Solvente	
Exp. No.	Prop. DB/TB	% (p/p)	Código	PEG (kDa)	Prop. LA/EO	DP-PEG	DP-PLA	% (p/p)	Código	PEG (kDa)	Prop. LA/EO	DP-PEG	DP-PLA	Nom-bre	% (p/p)
248	4.0	8%	P0.2 R14	0.2	14.5	4	58	32%	dP1R5	1.0	5.4	22	119	DMSO	55%
249	4.0	8%	P0.2 R14	0.2	14.5	4	58	32%	dP2R1	2.0	1.3	45	58	DMSO	55%
250	4.0	8%	P0.2 R14	0.2	14.5	4	58	32%	dP2R5	2.0	5.3	45	237	DMSO	55%
251	4.0	8%	P0.6 R3	0.6	3.0	13	40	32%	dP0.2 R2	0.2	2.2	3	7	DMSO	55%
252	4.0	8%	P0.6 R3	0.6	3.0	13	40	32%	dP0.2 R13	0.2	13.0	3	39	DMSO	55%

		Copolímero de Tribloque (TB)							Copolímero de Dibloque (DB)						Solvente	
Exp. No.	Prop. DB/TB	% (p/p)	Código	PEG (kDa)	Prop. LA/EO	DP- PEG	DP- PLA	% (p/p)	Código	PEG (kDa)	Prop. LA/EO	DP- PEG	DP- PLA	Nom-bre	% (p/p)	
5	253	4.0	8%	P0.6 R3	0.6	3.0	13	40	32%	dP0.4 R2	0.4	2.0	7	14	DMSO	55%
10	254	4.0	8%	P0.6 R3	0.6	3.0	13	40	32%	dP0.4 R8	0.4	8.4	7	61	DMSO	55%
	255	4.0	8%	P0.6 R3	0.6	3.0	13	40	32%	dP0.6 R3	0.6	3.0	12	35	DMSO	55%
15	256	4.0	8%	P0.6 R3	0.6	3.0	13	40	32%	dP0.6 R5	0.6	5.1	12	60	DMSO	55%
20	257	4.0	8%	P0.6 R3	0.6	3.0	13	40	32%	dP1R3	1.0	3.0	22	66	DMSO	55%

		Copolímero de Tribloque (TB)							Copolímero de Dibloque (DB)						Solvente	
Exp. No.	Prop. DB/TB	% (p/p)	Código	PEG (kDa)	Prop. LA/EO	DP- PEG	DP- PLA	% (p/p)	Código	PEG (kDa)	Prop. LA/EO	DP- PEG	DP- PLA	Nom-bre	% (p/p)	
5	258	4.0	8%	P0.6 R3	0.6	3.0	13	40	32%	dP1R5	1.0	5.4	22	119	DMSO	55%
	259	4.0	8%	P0.6 R3	0.6	3.0	13	40	32%	dP2R1	2.0	1.3	45	58	DMSO	55%
	260	4.0	8%	P0.6 R3	0.6	3.0	13	40	32%	dP2R5	2.0	5.3	45	237	DMSO	55%
10																
15	261	4.0	8%	P1R3	1.0	3.1	22	68	32%	dP0.2 R2	0.2	2.2	3	7	DMSO	55%
	262	4.0	8%	P1R3	1.0	3.1	22	68	32%	dP0.2 R13	0.2	13.0	3	39	DMSO	55%
20																

		Copolímero de Tribloque (TB)						Copolímero de Dibloque (DB)						Solvente	
Exp. No.	Prop. DB/TB	% (p/p)	Código	PEG (kDa)	Prop. LA/EO	DP-PEG	DP-PLA	% (p/p)	Código	PEG (kDa)	Prop. LA/EO	DP-PEG	DP-PLA	Nom-bre	% (p/p)
5	263	4.0	8%	P1R3	1.0	3.1	22	68	32%	dP0.4 R2	0.4	2.0	7	14	DMSO 55%
10	264	4.0	8%	P1R3	1.0	3.1	22	68	32%	dP0.4 R8	0.4	8.4	7	61	DMSO 55%
	265	4.0	8%	P1R3	1.0	3.1	22	68	32%	dP0.6 R3	0.6	3.0	12	35	DMSO 55%
15	266	4.0	8%	P1R3	1.0	3.1	22	68	32%	dP0.6 R5	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%
20	268	4.0	8%	P1R3	1.0	3.1	22	68	32%	dP1R5	1.0	5.4	22	119	DMSO 55%

		Copolímero de Tribloque (TB)						Copolímero de Dibloque (DB)						Solvente	
Exp. No.	Prop. DB/TB	% (p/p)	Código	PEG (kDa)	Prop. LA/EO	DP- PEG	DP- PLA	% (p/p)	Código	PEG (kDa)	Prop. LA/EO	DP- PEG	DP- PLA	Nom-bre	% (p/p)
5	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%
10	271	4.0	8%	P2R3	2.0	3.5	45	157	32%	dP0.2 R2	0.2	2.2	3	7	DMSO 55%
	272	4.0	8%	P2R3	2.0	3.5	45	157	32%	dP0.2 R13	0.2	13.0	3	39	DMSO 55%
15	273	4.0	8%	P2R3	2.0	3.5	45	157	32%	dP0.4 R2	0.4	2.0	7	14	DMSO 55%
20	274	4.0	8%	P2R3	2.0	3.5	45	157	32%	dP0.4 R8	0.4	8.4	7	61	DMSO 55%

11

112

		Copolímero de Tribloque (TB)						Copolímero de Dibloque (DB)						Solvente	
Exp. No.	Prop. DB/TB	% (p/p)	Código	PEG (kDa)	Prop. LA/EO	DP-PEG	DP-PLA	% (p/p)	Código	PEG (kDa)	Prop. LA/EO	DP-PEG	DP-PLA	Nom-bre	% (p/p)
5	275	4.0	8%	P2R3	2.0	3.5	45	157	32%	dP0.6R3	0.6	3.0	12	35	DMSO 55%
10	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%
15	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%
20	280	4.0	8%	P2R3	2.0	3.5	45	157	32%	dP2R5	2.0	5.3	45	237	DMSO 55%

11

18

		Copolímero de Tribloque (TB)						Copolímero de Dibloque (DB)						Solvente	
Exp. No.	Prop. DB/TB	% (p/p)	Código	PEG (kDa)	Prop. LA/EO	DP-PEG	DP-PLA	% (p/p)	Código	PEG (kDa)	Prop. LA/EO	DP-PEG	DP-PLA	Nom-bre	% (p/p)
5	281	4.0	8%	P3R2	3.0	2.3	68	154	32%	dP0.2 R2	0.2	2.2	3	7	DMSO 55%
10	282	4.0	8%	P3R2	3.0	2.3	68	154	32%	dP0.2 R13	0.2	13.0	3	39	DMSO 55%
	283	4.0	8%	P3R2	3.0	2.3	68	154	32%	dP0.4 R2	0.4	2.0	7	14	DMSO 55%
15	284	4.0	8%	P3R2	3.0	2.3	68	154	32%	dP0.4 R8	0.4	8.4	7	61	DMSO 55%
20	285	4.0	8%	P3R2	3.0	2.3	68	154	32%	dP0.6 R3	0.6	3.0	12	35	DMSO 55%

5

10

15

20

		Copolímero de Tribloque (TB)						Copolímero de Dibloque (DB)						Solvente	
Exp. No.	Prop. DB/TB	% (p/p)	Código	PEG (kDa)	Prop. LA/EO	DP-PEG	DP-PLA	% (p/p)	Código	PEG (kDa)	Prop. LA/EO	DP-PEG	DP-PLA	Nom-bre	% (p/p)
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%

11

12

		Copolímero de Tribloque (TB)						Copolímero de Dibloque (DB)						Solvente	
Exp. No.	Prop. DB/TB	% (p/p)	Código	PEG (kDa)	Prop. LA/EO	DP-PEG	DP-PLA	% (p/p)	Código	PEG (kDa)	Prop. LA/EO	DP-PEG	DP-PLA	Nom-bre	% (p/p)
5	292	4.0	8%	P6R2	6.0	1.6	136	218	32%	dP0.2 R13	0.2	13.0	3	39	DMSO 55%
10	293	4.0	8%	P6R2	6.0	1.6	136	218	32%	dP0.4 R2	0.4	2.0	7	14	DMSO 55%
	294	4.0	8%	P6R2	6.0	1.6	136	218	32%	dP0.4 R8	0.4	8.4	7	61	DMSO 55%
15	295	4.0	8%	P6R2	6.0	1.6	136	218	32%	dP0.6 R3	0.6	3.0	12	35	DMSO 55%
20	296	4.0	8%	P6R2	6.0	1.6	136	218	32%	dP0.6 R5	0.6	5.1	12	60	DMSO 55%

		Copolímero de Tribloque (TB)						Copolímero de Dibloque (DB)						Solvente	
Exp. No.	Prop. DB/TB	% (p/p)	Código	PEG (kDa)	Prop. LA/EO	DP-PEG	DP-PLA	% (p/p)	Código	PEG (kDa)	Prop. LA/EO	DP-PEG	DP-PLA	Nom-bre	% (p/p)
5	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%
10	299	4.0	8%	P6R2	6.0	1.6	136	218	32%	dP2R1	2.0	1.3	45	58	DMSO 55%
	300	4.0	8%	P6R2	6.0	1.6	136	218	32%	dP2R5	2.0	5.3	45	237	DMSO 55%
15	301	0.0	40%	P2R3	2.0	3.5	45	157	0%	dP0.4 R6	0.4	5.8	7	42	DMSO 55%
20	302	0.05	38%	P2R3	2.0	3.5	45	157	2%	dP0.4 R6	0.4	5.8	7	42	DMSO 55%

11

12

		Copolímero de Tribloque (TB)						Copolímero de Dibloque (DB)						Solvente	
Exp. No.	Prop. DB/TB	% (p/p)	Código	PEG (kDa)	Prop. LA/EO	DP-PEG	DP-PLA	% (p/p)	Código	PEG (kDa)	Prop. LA/EO	DP-PEG	DP-PLA	Nom-bre	% (p/p)
5	303	0.11	36%	P2R3	2.0	3.5	45	157	4%	dP0.4 R6	0.4	5.8	7	42	DMSO 55%
10	304	0.25	32%	P2R3	2.0	3.5	45	157	8%	dP0.4 R6	0.4	5.8	7	42	DMSO 55%
	305	1.00	20%	P2R3	2.0	3.5	45	157	20%	dP0.4 R6	0.4	5.8	7	42	DMSO 55%
15	306	4.0	8%	P2R3	2.0	3.5	45	157	32%	dP0.4 R6	0.4	5.8	7	42	DMSO 55%
20	307	9.0	4%	P2R3	2.0	3.5	45	157	36%	dP0.4 R6	0.4	5.8	7	42	DMSO 55%

11

123

		Copolímero de Tribloque (TB)						Copolímero de Dibloque (DB)						Solvente	
Exp. No.	Prop. DB/TB	% (p/p)	Código	PEG (kDa)	Prop. LA/EO	DP- PEG	DP- PLA	% (p/p)	Código	PEG (kDa)	Prop. LA/EO	DP- PEG	DP- PLA	Nom-bre	% (p/p)
5	308	19.0	2%	P2R3	2.0	3.5	45	157	38%	dP0.4 R6	0.4	5.8	7	42	DMSO 55%
10	309	∞	0%	P2R3	2.0	3.5	45	157	40%	dP0.4 R6	0.4	5.8	7	42	DMSO 55%
	310	0.0	40%	P2R3	2.0	3.5	45	157	0%	dP0.6 R5	0.6	4.6	12	54	DMSO 55%
15	311	0.05	38%	P2R3	2.0	3.5	45	157	2%	dP0.6 R5	0.6	4.6	12	54	DMSO 55%
20	312	0.11	36%	P2R3	2.0	3.5	45	157	4%	dP0.6 R5	0.6	4.6	12	54	DMSO 55%

		Copolímero de Tribloque (TB)						Copolímero de Dibloque (DB)						Solvente		
Exp. No.	Prop. DB/TB	% (p/p)	Código	PEG (kDa)	Prop. LA/EO	DP- PEG	DP- PLA	% (p/p)	Código	PEG (kDa)	Prop. LA/EO	DP- PEG	DP- PLA	Nom-bre	% (p/p)	
5	313	0.25	32%	P2R3	2.0	3.5	45	157	8%	dP0.6 R5	0.6	4.6	12	54	DMSO	55%
10	314	1.00	20%	P2R3	2.0	3.5	45	157	20%	dP0.6 R5	0.6	4.6	12	54	DMSO	55%
	315	4.0	8%	P2R3	2.0	3.5	45	157	32%	dP0.6 R5	0.6	4.6	12	54	DMSO	55%
15	316	9.0	4%	P2R3	2.0	3.5	45	157	36%	dP0.6 R5	0.6	4.6	12	54	DMSO	55%
20	317	19.0	2%	P2R3	2.0	3.5	45	157	38%	dP0.6 R5	0.6	4.6	12	54	DMSO	55%

		Copolímero de Tribloque (TB)						Copolímero de Dibloque (DB)						Solvente	
Exp. No.	Prop. DB/TB	% (p/p)	Código	PEG (kDa)	Prop. LA/EO	DP-PEG	DP-PLA	% (p/p)	Código	PEG (kDa)	Prop. LA/EO	DP-PEG	DP-PLA	Nom-bre	% (p/p)
5															
10															
15															
20															

		Copolímero de Tribloque (TB)							Copolímero de Dibloque (DB)						Solvente	
Exp. No.	Prop. DB/TB	% (p/p)	Código	PEG (kDa)	Prop. LA/EO	DP-PEG	DP-PLA	% (p/p)	Código	PEG (kDa)	Prop. LA/EO	DP-PEG	DP-PLA	Nom-bre	% (p/p)	
5	323	1.00	20%	P0.4 R8	0.4	7.7	9	67	20%	dP0.4 R8	0.4	8.4	7	61	DMSO	55%
10	324	4.0	8%	P0.4 R8	0.4	7.7	9	67	32%	dP0.4 R8	0.4	8.4	7	61	DMSO	55%
	325	9.0	4%	P0.4 R8	0.4	7.7	9	67	36%	dP0.4 R8	0.4	8.4	7	61	DMSO	55%
15	326	19.0	2%	P0.4 R8	0.4	7.7	9	67	38%	dP0.4 R8	0.4	8.4	7	61	DMSO	55%
20	327	∞	0%	P0.4 R8	0.4	7.7	9	67	40%	dP0.4 R8	0.4	8.4	7	61	DMSO	55%

		Copolímero de Tribloque (TB)						Copolímero de Dibloque (DB)						Solvente	
Exp. No.	Prop. DB/TB	% (p/p)	Código	PEG (kDa)	Prop. LA/EO	DP-PEG	DP-PLA	% (p/p)	Código	PEG (kDa)	Prop. LA/EO	DP-PEG	DP-PLA	Nom-bre	% (p/p)
328	0.0	40%	P1R2	1.0	2.1	22	47	0%	dP0.6 R5	0.6	5.1	12	60	DMSO	55%
329	0.05	38%	P1R2	1.0	2.1	22	47	2%	dP0.6 R5	0.6	5.1	12	60	DMSO	55%
330	0.11	36%	P1R2	1.0	2.1	22	47	4%	dP0.6 R5	0.6	5.1	12	60	DMSO	55%
331	0.25	32%	P1R2	1.0	2.1	22	47	8%	dP0.6 R5	0.6	5.1	12	60	DMSO	55%
332	1.00	20%	P1R2	1.0	2.1	22	47	20%	dP0.6 R5	0.6	5.1	12	60	DMSO	55%

		Copolímero de Tribloque (TB)						Copolímero de Dibloque (DB)						Solvente	
Exp. No.	Prop. DB/TB	% (p/p)	Código	PEG (kDa)	Prop. LA/EO	DP- PEG	DP- PLA	% (p/p)	Código	PEG (kDa)	Prop. LA/EO	DP- PEG	DP- PLA	Nom-bre	% (p/p)
5	333	4.0	8%	P1R2	1.0	2.1	22	47	32%	dP0.6 R5	0.6	5.1	12	60	DMSO 55%
10	334	9.0	4%	P1R2	1.0	2.1	22	47	36%	dP0.6 R5	0.6	5.1	12	60	DMSO 55%
	335	19.0	2%	P1R2	1.0	2.1	22	47	38%	dP0.6 R5	0.6	5.1	12	60	DMSO 55%
15	336	∞	0%	P1R2	1.0	2.1	22	47	40%	dP0.6 R5	0.6	5.1	12	60	DMSO 55%
20	337	0.0	40%	P2R5	2.0	4.8	45	216	0%	dP0.2 R13	0.2	13.0	3	39	DMSO 55%

		Copolímero de Tribloque (TB)						Copolímero de Dibloque (DB)						Solvente		
Exp. No.	Prop. DB/TB	% (p/p)	Código	PEG (kDa)	Prop. LA/EO	DP-PEG	DP-PLA	% (p/p)	Código	PEG (kDa)	Prop. LA/EO	DP-PEG	DP-PLA	Nom-bre	% (p/p)	
5	338	0.05	38%	P2R5	2.0	4.8	45	216	2%	dP0.2 R13	0.2	13.0	3	39	DMSO	55%
10	339	0.11	36%	P2R5	2.0	4.8	45	216	4%	dP0.2 R13	0.2	13.0	3	39	DMSO	55%
	340	0.25	32%	P2R5	2.0	4.8	45	216	8%	dP0.2 R13	0.2	13.0	3	39	DMSO	55%
15	341	1.00	20%	P2R5	2.0	4.8	45	216	20%	dP0.2 R13	0.2	13.0	3	39	DMSO	55%
20	342	4.0	8%	P2R5	2.0	4.8	45	216	32%	dP0.2 R13	0.2	13.0	3	39	DMSO	55%

5

10

15

20

		Copolímero de Tribloque (TB)						Copolímero de Dibloque (DB)						Solvente	
Exp. No.	Prop. DB/TB	% (p/p)	Código	PEG (kDa)	Prop. LA/EO	DP- PEG	DP- PLA	% (p/p)	Código	PEG (kDa)	Prop. LA/EO	DP- PEG	DP- PLA	Nom-bre	% (p/p)
343	9.0	4%	P2R5	2.0	4.8	45	216	36%	dP0.2 R13	0.2	13.0	3	39	DMSO	55%
344	19.0	2%	P2R5	2.0	4.8	45	216	38%	dP0.2 R13	0.2	13.0	3	39	DMSO	55%
345	∞	0%	P2R5	2.0	4.8	45	216	40%	dP0.2 R13	0.2	13.0	3	39	DMSO	55%

12

131

Ejemplo 5 - Preparación de formulaciones de buprenorfina.

Las formulaciones descritas en la presente se basaron en una solución orgánica de polímeros preparada como en el Ejemplo 1, que contenía como el fármaco, buprenorfina. Típicamente, se disolvieron 0.4 gramos de polímeros, correspondientes a una mezcla de un copolímero de dos bloques (dibloque) y un copolímero de tres bloques (tribloque) en la proporción de masa definida, en 0.5 gramos de sulfoxido de dimetilo (DMSO), a temperatura ambiente durante la noche bajo agitación magnética constante. Al día siguiente, se agregaron 100 miligramos de buprenorfina a la solución polimérica, y se agitó hasta su disolución completa. Las formulaciones se cargaron en una jeringa antes de usarse.

Se seleccionaron tres diferentes formulaciones para los experimentos *in vivo*. La composición de estas formulaciones se muestra en la siguiente Tabla 3. Las formulaciones se inyectaron subcutáneamente en el espacio interescapular de ratas machos (de 200 a 250 gramos) en una dosis final de 100 miligramos/kilogramo de buprenorfina. Se extrajeron muestras de sangre periódicamente, y se analizaron para determinar las concentraciones de buprenorfina mediante LC/MS/MS.

Las formulaciones se muestran en la siguiente Tabla 3.

Tabla 3

		Copolímero de Tribloque (TB)							Copolímero de Dibloque (DB)						Solvente	
5	Exp.	Prop.	%	Códi-	PEG	Prop.	DP-	DP-	%	Códi-	PEG	Prop.	DP-	DP-	Nom-	%
	No.	DB/TB	(p/p)	go	(kDa)	LA/EO	PEG	PLA	(p/p)	go	(kDa)	LA/EO	PEG	PLA	bre	(p/p)
10	1	4.0	10.0%	P0.4 R8	0.4	7.7	9	70	40.0%	dP0.4 R10	0.35	9.8	8	78	DMSO	40.0%
	2	4.0	10.0%	P2R2	2	2.2	45	101	40.0%	dP0.4 R10	0.35	9.8	8	78	DMSO	40.0%
	3	4.0	10.0%	P2R3	2	3.3	45	150	40.0%	dP0.4 R10	0.35	9.8	8	78	DMSO	40.0%
15	4	4.0	10.0%	P2R4	2	4.3	45	195	40.0%	dP0.4 R10	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%
20																

12

63

		Copolímero de Tribloque (TB)						Copolímero de Dibloque (DB)						Solvente	
Exp. No.	Prop. DB/TB	% (p/p)	Código	PEG (kDa)	Prop. LA/EO	DP-PEG	DP-PLA	% (p/p)	Código	PEG (kDa)	Prop. LA/EO	DP-PEG	DP-PLA	NOMBRE	% (p/p)
5	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%
10	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%
15	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%
20	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%

12

134

		Copolímero de Tribloque (TB)							Copolímero de Dibloque (DB)						Solvente	
	Exp. No.	Prop. DB/TB	%	Código	PEG (kDa)	Prop. LA/EO	DP-PEG	DP-PLA	%	Código	PEG (kDa)	Prop. LA/EO	DP-PEG	DP-PLA	Nombre	%
5	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%
10	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%
15	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%
20	21	4.0	10.0%	P0.4R8	0.4	7.7	9	70	40.0%	dP2R5	2	5.3	45	241	DMSO	40.0%

		Copolímero de Tribloque (TB)							Copolímero de Dibloque (DB)						Solvente	
5	Exp. No.	Prop. DB/TB	% (p/p)	Código	PEG (kDa)	Prop. LA/EO	DP-PEG	DP-PLA	% (p/p)	Código	PEG (kDa)	Prop. LA/EO	DP-PEG	DP-PLA	Número	% (p/p)
	22	4.0	10.0%	P2R2	2	2.2	45	101	40.0%	dP2R5	2	5.3	45	241	DMSO	40.0%
	23	4.0	10.0%	P2R3	2	3.3	45	150	40.0%	dP2R5	2	5.3	45	241	DMSO	40.0%
	24	4.0	10.0%	P2R4	2	4.3	45	195	40.0%	dP2R5	2	5.3	45	241	DMSO	40.0%
	26	4.0	9.0%	P0.4R8	0.4	7.7	9	70	36.0%	dP0.4R10	0.35	9.8	8	78	DMSO	45.0%
	27	4.0	9.0%	P2R2	2	2.2	45	101	36.0%	dP0.4R10	0.35	9.8	8	78	DMSO	45.0%
10	28	4.0	9.0%	P2R3	2	3.3	45	150	36.0%	dP0.4R10	0.35	9.8	8	78	DMSO	45.0%
15																
20																

		Copolímero de Tribloque (TB)						Copolímero de Dibloque (DB)						Solvente	
Exp. No.	Prop. DB/TB	% (p/p)	Código	PEG (kDa)	Prop. LA/EO	DP-PEG	DP-PLA	% (p/p)	Código	PEG (kDa)	Prop. LA/EO	DP-PEG	DP-PLA	NOMBRE	% (p/p)
5	29	4.0	9.0%	P0.4R8	0.4	7.7	9	70	36.0%	dP1R4	1	4.2	23	95	DMSO 45.0%
10	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%
15	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%
20	34	4.0	8.0%	P2R3	2	3.3	45	150	32.0%	dP0.4R10	0.35	9.8	8	78	DMSO 50.0%

13

138

		Copolímero de Tribloque (TB)						Copolímero de Dibloque (DB)						Solvente	
Exp. No.	Prop. DB/TB	% (p/p)	Código	PEG (kDa)	Prop. LA/EO	DP-PEG	DP-PLA	% (p/p)	Código	PEG (kDa)	Prop. LA/EO	DP-PEG	DP-PLA	Nombre	% (p/p)
5	35	4.0	8.0%	P0.4R8	0.4	7.7	9	70	32.0%	dP1R4	1	4.2	23	95	DMSO 50.0%
10	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%
15	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%
20	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%

		Copolímero de Tribloque (TB)						Copolímero de Dibloque (DB)						Solvente		
Exp. No.	Prop. DB/TB	% (p/p)	Códi-go	PEG (kDa)	Prop. LA/EO	DP-PEG	DP-PLA	% (p/p)	Códi-go	PEG (kDa)	Prop. LA/EO	DP-PEG	DP-PLA	Nom-bre	% (p/p)	
5	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%
10	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%
15	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%
20	51	4.0	10.0%	P2R2	2	2.2	45	101	40.0%	dP0.4R8	0.35	7.9	8	63	DMSO	40.0%

		Copolímero de Tribloque (TB)						Copolímero de Dibloque (DB)						Solvente	
Exp. No.	Prop. DB/TB	% (p/p)	Código	PEG (kDa)	Prop. LA/EO	DP-PEG	DP-PLA	% (p/p)	Código	PEG (kDa)	Prop. LA/EO	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%

		Copolímero de Tribloque (TB)							Copolímero de Dibloque (DB)						Solvente	
	Exp. No.	Prop. DB/TB	% (p/p)	Códi-go	PEG (kDa)	Prop. LA/EO	DP-PEG	DP-PLA	% (p/p)	Códi-go	PEG (kDa)	Prop. LA/EO	DP-PEG	DP-PLA	Nom-bre	% (p/p)
5	58	4.0	10.0%	P0.4 R8	0.4	7.7	9	70	40.0%	dP1R2	1	2.1	23	48	DMSO	40.0%
10	59	4.0	10.0%	P0.4 R8	0.4	7.7	9	70	40.0%	dP2 R0.8	2	0.8	45	34	DMSO	40.0%
	60	4.0	10.0%	P0.4 R8	0.4	7.7	9	70	40.0%	dP2R2	2	1.5	45	68	DMSO	40.0%
15	61	4.0	10.0%	P0.4 R8	0.4	7.7	9	70	40.0%	dP0.4 R10	0.35	9.8	8	78	DEGM EE	40.0%
20	62	4.0	10.0%	P2R4	2	4.3	45	195	40.0%	dP0.4 R10	0.35	9.8	8	78	DEGM EE	40.0%

		Copolímero de Tribloque (TB)						Copolímero de Dibloque (DB)						Solvente		
Exp. No.	Prop. DB/TB	% (p/p)	Códi-go	PEG (kDa)	Prop. LA/EO	DP-PEG	DP-PLA	% (p/p)	Códi-go	PEG (kDa)	Prop. LA/EO	DP-PEG	DP-PLA	Nom-bre	% (p/p)	
5	63	4.0	10.0%	P0.4 R8	0.4	7.7	9	70	40.0%	dP1R3	1	2.7	23	61	DEGM EE	40.0%
10	64	4.0	10.0%	P2R4	2	4.3	45	195	40.0%	dP1R3	1	2.7	23	61	DEGM EE	40.0%
	65	4.0	10.0%	P0.4 R8	0.4	7.7	9	70	40.0%	dP2R4	2	4.1	45	186	DEGM EE	40.0%
15	66	4.0	10.0%	P2R4	2	4.3	45	195	40.0%	dP2R4	2	4.1	45	186	DEGM EE	40.0%
20	67	4.0	10.0%	P0.4 R8	0.4	7.7	9	70	40.0%	dP0.4 R10	0.35	9.8	8	78	Diglima	40.0%

5

10

15

20

		Copolímero de Tribloque (TB)						Copolímero de Dibloque (DB)						Solvente	
Exp. No.	Prop. DB/TB	% (p/p)	Códi-go	PEG (kDa)	Prop. LA/EO	DP-PEG	DP-PLA	% (p/p)	Códi-go	PEG (kDa)	Prop. LA/EO	DP-PEG	DP-PLA	Nom-bre	% (p/p)
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%

13

143

		Copolímero de Tribloque (TB)							Copolímero de Dibloque (DB)						Solvente	
Exp. No.	Prop. DB/TB	% (p/p)	Códi-go	PEG (kDa)	Prop. LA/EO	DP-PEG	DP-PLA	% (p/p)	Códi-go	PEG (kDa)	Prop. LA/EO	DP-PEG	DP-PLA	Nom-bre	% (p/p)	
5	74	4.0	8.0%	P0.4 R8	0.4	7.7	9	70	32.0%	dP1R2	1	2.1	23	48	DMSO	50.0%
10	75	3.0	10.0%	P0.4 R8	0.4	7.7	9	70	30.0%	dP1R2	1	2.1	23	48	DMSO	50.0%
	76	6.0	5.7%	P0.4 R8	0.4	7.7	9	70	34.3%	dP1R2	1	2.1	23	48	DMSO	50.0%
15	77	4.0	8.0%	P0.4 R5	0.4	4.7	9	43	32.0%	dP1R2	1	2.1	23	48	DMSO	50.0%
20	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%

		Copolímero de Tribloque (TB)						Copolímero de Dibloque (DB)						Solvente	
Exp. No.	Prop. DB/TB	% (p/p)	Código	PEG (kDa)	Prop. LA/EO	DP-PEG	DP-PLA	% (p/p)	Código	PEG (kDa)	Prop. LA/EO	DP-PEG	DP-PLA	Número	% (p/p)
5	80	4.0	8.0%	P0.4 R5	0.4	4.7	9	43	32.0%	dP1R3	1	2.7	23	61	DMSO 50.0%
10	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%
15	83	4.0	8.0%	P0.4 R5	0.4	4.7	9	43	32.0%	dP0.4 R5	0.35	4.9	8	39	DMSO 50.0%
	84	4.0	8.0%	P1R2	1	2.1	23	48	32.0%	dP0.4 R5	0.35	4.9	8	39	DMSO 50.0%
20	85	4.0	8.0%	P1R3	1	2.8	23	64	32.0%	dP0.4 R5	0.35	4.9	8	39	DMSO 50.0%

		Copolímero de Tribloque (TB)							Copolímero de Dibloque (DB)						Solvente	
Exp. No.	Prop. DB/TB	% (p/p)	Códi-go	PEG (kDa)	Prop. LA/EO	DP-PEG	DP-PLA	% (p/p)	Códi-go	PEG (kDa)	Prop. LA/EO	DP-PEG	DP-PLA	Nom-bre	% (p/p)	
5	86	4.0	10.0%	P2R4	2	4.3	45	195	40.0%	dP2R4	2	4.1	45	186	DEGM EE	40.0%
10	87	4.0	8.0%	P0.4 R5	0.4	4.7	9	43	32.0%	dP1R2	1	2.1	23	48	DEGM EE	50.0%
	88	4.0	8.0%	P1R2	1	2.1	23	48	32.0%	dP1R2	1	2.1	23	48	DEGM EE	50.0%
15	89	4.0	8.0%	P1R3	1	2.8	23	64	32.0%	dP1R2	1	2.1	23	48	DEGM EE	50.0%
	90	4.0	10.0%	P2R4	2	4.3	45	195	40.0%	dP2R4	2	4.1	45	186	Diglima	40.0%
20	91	4.0	8.0%	P0.4R5	0.4	4.7	9	43	32.0%	dP1R2	1	2.1	23	48	Diglima	50.0%

5

10

15

		Copolímero de Tribloque (TB)						Copolímero de Dibloque (DB)						Solvente	
Exp. No.	Prop. DB/TB	% (p/p)	Códi-go	PEG (kDa)	Prop. LA/EO	DP-PEG	DP-PLA	% (p/p)	Códi-go	PEG (kDa)	Prop. LA/EO	DP-PEG	DP-PLA	Nom-bre	% (p/p)
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.

20

14

147

Ejemplo 6 - Preparación de formulaciones de risperidona.

Las formulaciones descritas en la presente se basaron en una
5 solución orgánica de polímeros preparada como en el Ejemplo 1, que
contenía como el fármaco, risperidona. Típicamente, se disolvieron
0.4 gramos de polímeros, correspondientes a una mezcla de un
copolímero de dos bloques (dibloque) y un copolímero de tres
bloques (tribloque) en la proporción de masa definida, en 0.5 gramos
10 de sulfóxido de dimetilo (DMSO), a temperatura ambiente durante la
noche bajo agitación magnética constante. Al día siguiente, se
agregaron 100 miligramos de risperidona a la solución polimérica, y
se agitó. Las formulaciones se cargaron en una jeringa antes de
usarse.

15

Se seleccionaron tres diferentes formulaciones para los
experimentos *in vivo*. La composición de estas formulaciones se
muestra en la Tabla 4 más adelante. Las formulaciones se inyectaron
subcutáneamente en el espacio interescapular de ratas machos (300
20 gramos) en una dosis final de 21 miligramos/kilogramo de
risperidona. Se extrajeron muestras de sangre periódicamente, y se
analizaron para determinar las concentraciones de risperidona y 9-
OH-risperidona mediante LC/MS/MS.

25

Las formulaciones se muestran en la siguiente Tabla 4.

Tabla 4

		Risp.		Copolímero de Tribloque (TB)					Copolímero de Dibloque (DB)						Solvente	
Exp.	Prop.	%	%	Códi-	PEG	Prop.	DP-	DP-	%	Códi-	PEG	Prop.	DP-	DP-	Nom-	%
No.	DB/TB	(p/p)	(p/p)	go	(kDa)	LA/EO	PEG	PLA	(p/p)	go	(kDa)	LA/EO	PEG	PLA	bre	(p/p)
5	5	1.5	2.5%	16.0%	P2R3	2	3.5	45	158.6	24.0%	dP2R3	2	2.7	45	122.7	DMSO 57.5%
	6	1.5	2.5%	16.0%	P2R2	2	2.3	45	104.5	24.0%	dP1R3	1	2.7	23	61.4	DMSO 57.5%
10	10	1.5	5.0%	16.0%	P2R2	2	2.3	45	104.5	24.0%	dP2R3	2	2.7	45	122.7	DMSO 55.0%
	11	1.5	5.0%	16.0%	P2R3	2	3.5	45	158.6	24.0%	dP2R3	2	2.7	45	122.7	DMSO 55.0%
15	12	1.5	5.0%	16.0%	P2R2	2	2.3	45	104.5	24.0%	dP1R3	1	2.7	23	61.4	DMSO 55.0%
	16	0.7	5.0%	24.0%	P2R3	2	3.5	45	158.6	16.0%	dP0.4 R5	0.35	4.9	8	39.0	DMSO 55.0%
20	17	1.5	5.0%	16.0%	P3R2	3	2.3	68	156.8	24.0%	dP2R3	2	2.9	45	131.8	DMSO 55.0%

14

149

		Risp.	Copolímero de Tribloque (TB)						Copolímero de Dibloque (DB)						Solvente		
Exp. No.	Prop. DB/TB	% (p/p)	% (p/p)	Códi-go	PEG (kDa)	Prop. LA/EO	DP-PEG	DP-PLA	% (p/p)	Códi-go	PEG (kDa)	Prop. LA/EO	DP-PEG	DP-PLA	Nom-bre	% (p/p)	
5	19	1.5	5.0%	16.0%	P3R3	3	3.2	68	218.2	24.0%	dP2R3	2	2.7	45	122.7	DMSO	55.0%
	20	1.5	5.0%	16.0%	P1R4	1	3.8	23	86.4	24.0%	dP2R3	2	2.9	45	131.8	DMSO	55.0%
10	21	0.7	5.0%	24.0%	P1R4	1	3.8	23	86.4	16.0%	dP0.4R5	0.35	4.9	8	39.0	DMSO	55.0%
	22	1.5	10.0%	16.0%	P2R2	2	2.3	45	104.5	24.0%	dP2R3	2	2.7	45	122.7	DMSO	50.0%
15	23	1.5	10.0%	16.0%	P2R3	2	3.5	45	158.6	24.0%	dP2R3	2	2.7	45	122.7	DMSO	50.0%
	25	0.7	10.0%	24.0%	P2R3	2	3.5	45	158.6	16.0%	dP0.4R5	0.35	4.9	8	39.0	DMSO	50.0%
20	26	1.5	10.0%	16.0%	P3R3	3	3.2	68	218.2	24.0%	dP2R3	2	2.7	45	122.7	DMSO	50.0%

		Risp.	Copolímero de Tribloque (TB)						Copolímero de Dibloque (DB)						Solvente		
Exp. No.	Prop. DB/TB	% (p/p)	% (p/p)	Códi-go	PEG (kDa)	Prop. LA/EO	DP-PEG	DP-PLA	% (p/p)	Códi-go	PEG (kDa)	Prop. LA/EO	DP-PEG	DP-PLA	Nom-bre	% (p/p)	
5	27	1.5	10.0%	16.0%	P1R4	1	3.8	23	86.4	24.0%	dP2R3	2	2.9	45	131.8	DMSO	50.0%
	28	0.7	5.0%	18.0%	P1R4	1	3.8	23	86.4	12.0%	dP0.4R5	0.35	4.9	8	39.0	DMSO	65.0%
10	29	0.7	10.0%	24.0%	P1R4	1	3.8	23	86.4	16.0%	dP0.4R5	0.35	4.9	8	39.0	DMSO	60.0%
	30	0.7	10.0%	18.0%	P1R4	1	3.8	23	86.4	12.0%	dP0.4R5	0.35	4.9	8	39.0	DMSO	60.0%
15	31	0.7	10.0%	18.0%	P2R3	2	3.5	45	158.6	12.0%	dP0.4R5	0.35	4.9	8	39.0	DMSO	60.0%
	32	1.5	10.0%	12.0%	P1R4	1	3.8	23	86.4	18.0%	dP2R3	2	2.9	45	131.8	DMSO	60.0%
20																	

		Risp.	Copolímero de Tribloque (TB)							Copolímero de Dibloque (DB)						Solvente	
Exp. No.	Prop. DB/TB	% (p/p)	% (p/p)	Códi-go	PEG (kDa)	Prop. LA/EO	DP-PEG	DP-PLA	% (p/p)	Códi-go	PEG (kDa)	Prop. LA/EO	DP-PEG	DP-PLA	Nom-bre	% (p/p)	
5	33	1.5	10.0%	12.0%	P3R3	3	3.2	68	218.2	18.0%	dP2R3	2	2.7	45	122.7	DMSO	60.0%
	34	0.7	15.0%	18.0%	P1R4	1	3.8	23	86.4	12.0%	dP0.4R5	0.35	4.9	8	39.0	DMSO	55.0%
10	35	1.5	15.0%	12.0%	P2R2	2	2.3	45	104.5	18.0%	dP2R3	2	2.7	45	122.7	DMSO	55.0%
	36	0.7	15.0%	18.0%	P2R3	2	3.5	45	158.6	12.0%	dP0.4R5	0.35	4.9	8	39.0	DMSO	55.0%
15	40	0.7	10.0%	24.0%	P1R4	1	3.8	23	86.4	16.0%	dP0.4R5	0.35	5.02	8	39.9	DMSO	60.0%
	41	0.7	10.0%	18.0%	P2R3	2	3.5	45	158.6	12.0%	dP0.4R5	0.35	5.02	8	39.9	DMSO	60.0%
20																	

14

13

		Risp.	Copolímero de Tribloque (TB)							Copolímero de Dibloque (DB)						Solvente	
Exp. No.	Prop. DB/TB	% (p/p)	% (p/p)	Códi-go	PEG (kDa)	Prop. LA/EO	DP-PEG	DP-PLA	% (p/p)	Códi-go	PEG (kDa)	Prop. LA/EO	DP-PEG	DP-PLA	Nom-bre	% (p/p)	
5	42	0.7	10.0%	24.0%	P1R4	1	4.0	23	89.8	16.0%	dP0.4 R5	0.35	5.02	8	39.9	DMSO	60.0%
	43	0.7	10.0%	24.0%	P1R4	1	3.8	23	86.4	16.0%	dP0.4 R5	0.35	5.02	8	39.9	DMSO	60.0%
	44	0.7	10.0%	24.0%	P1R4	1	4.0	23	89.8	16.0%	dP0.4 R5	0.35	5.02	8	39.9	DMSO	60.0%
10																	

15

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

20

14

153

Ejemplo 7 - Preparación de formulaciones de ivermectina.

Las formulaciones descritas en la presente se basaron en una
5 solución orgánica de polímeros preparada como en el Ejemplo 1, que
contenía como el fármaco, ivermectina. Típicamente, se disolvieron
0.4 gramos de polímeros, correspondientes a una mezcla de un
copolímero de dos bloques (dibloque) y un copolímero de tres
bloques (tribloque) en la proporción de masa definida, en 0.55
10 gramos de sulfóxido de dimetilo (DMSO), a temperatura ambiente
durante la noche bajo agitación magnética constante. Al día
siguiente, se agregaron 50 miligramos de ivermectina a la solución
polimérica, y se agitó hasta la disolución completa. Se seleccionaron
tres diferentes formulaciones para los experimentos *in vivo*. La
15 composición de estas formulaciones se muestra en la Tabla 5 más
adelante. Las formulaciones se inyectaron subcutáneamente en el
espacio interescapular de los perros machos (de 10 a 17 kilogramos)
en una dosis final de 0.6 miligramos/kilogramo de ivermectina. Se
extrajeron muestras de sangre periódicamente, y se analizaron para
20 determinar las concentraciones de ivermectina mediante LC/MS/MS.

Las formulaciones se muestran en la Tabla 5.

Tabla 5

		IVM		Copolímero de Tribloque (TB)					Copolímero de Dibloque (DB)						Solvente	
Exp. No.	Prop. DB/TB	% (p/p)	% (p/p)	Código	PEG (kDa)	Prop. LA/EO	DP-PEG	DP-PLA	% (p/p)	Código	PEG (kDa)	Prop. LA/EO	DP-PEG	DP-PLA	NOMBRE	% (p/p)
9	1.7	5.0%	15.0%	P3R3	3	3.2	68	218	25.0%	dP0.4R5	0.35	4.9	8	39	DMSO	55.0%
10	1.7	5.0%	15.0%	P2R3	2	3.5	45	159	25.0%	dP2R3	2	2.9	45	132	DMSO	55.0%
11	1.7	5.0%	15.0%	P2R5	2	5.3	45	241	25.0%	dP2R2	2	2.3	45	105	DMSO	55.0%

Los resultados se ilustran en la Figura 34.

15

15

Ejemplo 8 - Inyectabilidad de diferentes composiciones.

Se probaron diferentes formulaciones para determinar su inyectabilidad utilizando formulaciones con diferentes proporciones de tribloque (TB) y dibloque (DB). Se prepararon diferentes
5 soluciones en sulfóxido de dimetilo (DMSO) basándose en una mezcla del copolímero de tres bloques (tribloque) P6R1 (TB), y el copolímero de dos bloques (dibloque) dP2R4 (DB).

Se utilizó un 50 por ciento (por ciento en peso/por ciento en peso) de masa de polímero/formulación en estos experimentos de
10 viscosidad. Los porcentajes en peso / porcentajes en peso del tribloque al dibloque que se utilizaron en este experimento fueron los siguientes: 50 por ciento en peso:0 por ciento en peso, 45 por ciento en peso:5 por ciento en peso, 20 por ciento en peso:5 por ciento en peso, 35 por ciento en peso:15 por ciento en peso, 15 por ciento en
15 peso:10 por ciento en peso, 25 por ciento en peso:25 por ciento en peso, 10 por ciento en peso:15 por ciento en peso, 15 por ciento en peso:35 por ciento en peso, 5 por ciento en peso:20 por ciento en peso, 5 por ciento en peso:45 por ciento en peso, y 0 por ciento en peso:50 por ciento en peso.

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

Ejemplo 9 - Ensayo de Liberación *In Vitro*.

Se agregaron de 100 a 500 miligramos de la formulación a 20 a 50 mililitros del regulador fisiológico. El regulador fisiológico que se utilizó fue KRT que contenía 50 mililitros de regulador de Krebs /
25 Ringer / Tris (KRT), pH de 7.4, el cual es cloruro de sodio 143 mM,

cloruro de potasio 5.1 mM, cloruro de calcio 2.7 mM, sulfato de magnesio 1.34 mM, Tris-Cl 25 mM, pH de 7.4, y azida de sodio al 0.1 por ciento. Después de la inyección, el solvente se difundió desde la formulación, y el polímero restante formó un implante sólido biodegradable dentro del medio ambiente acuoso.

Con el objeto de mantener las condiciones de tarja, para la liberación del fármaco, el medio de liberación se mantuvo bajo agitación constante a 180 revoluciones por minuto (aparato Unimax 1010, Heidolph) a 37°C. A intervalos de tiempo previamente determinados, el medio se recolectó y se analizó mediante HPLC. La cantidad del péptido M53 análogo de GLP-1 liberada desde la formulación se calculó a partir de una curva de calibración. La concentración de M53 estuvo en el intervalo de entre 0 y 5 miligramos/mililitro o estuvo en el intervalo de entre 0 y 200 microgramos/mililitro.

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

Cuando se incorporó el análogo de GPL-1 en la solución polimérica, se encapsuló dentro de la matriz polimérica a medida que se solidificaba. El fármaco se liberó entonces ya sea mediante difusión hacia dentro de la matriz o bien por la biodegradación de la matriz.

Ejemplo 10 - Estudio farmacocinético.

Se probaron varias formulaciones en un estudio farmacocinético en ratas.

Las composiciones que contenían 1 miligramo de fármaco por animal de las formulaciones de 177, 224, 225, 246 y 250, como se estipulan en la Tabla 1, se administraron subcutáneamente a las ratas. Se recolectaron muestras de sangre en tubos de EDTA en diferentes puntos del tiempo, se centrifugaron, y se guardó el plasma de cada punto del tiempo. Las muestras de plasma se analizaron mediante LC/MS/MS y se cuantificaron para determinar el contenido de fármaco. Los resultados se presentan como nanogramos/mililitro de plasma medido a través del tiempo.

Los resultados de un estudio farmacocinético se muestran en la Figura 6. Como se muestra en esta Figura, tres de las cinco formulaciones sostienen una concentración en plasma mayor que 0.1 ng/ml durante más de 28 días, mientras que se da una liberación de ráfaga de fármaco inicial moderada por debajo de 30 ng/ml.

Ejemplo 11 - Niveles de glucosa en sangre.

Con los pacientes que padecen de diabetes tipo 2, se toman los niveles de glucosa en sangre antes del tratamiento. Se utiliza un grupo de control que no tiene tratamiento para este estudio.

Se utilizan pacientes de cualquier género en este estudio, en el entendido de que tengan diabetes tipo 2 y que no estén entre las edades de 35 a 60 años.

Se formula un análogo de GPL-1 de acuerdo con los Ejemplos

1 y 2, y tiene las características químicas del Número 230 en la Tabla 1. El liquido inyectable que se obtiene, se inyecta entonces en varios pacientes en una dosificación de 8 miligramos/mililitro. Al grupo de control se le da suero regulado con fosfato (PBS).

5 Entonces se mide la cantidad de los niveles de azúcar en sangre y la fructosamina durante un período de 30 días, dos veces por semana, antes de los alimentos y 2 horas después de los alimentos. Se miden las cantidades de glucosa en sangre después del tratamiento, y se promedian los resultados. Los valores se
10 muestran en la Tabla 6:

Tabla 6

Semana Número	Paciente Número	Nivel de Glucosa en Sangre Antes de Alimentos en mmol/l	Nivel de Glucosa en Sangre Des- pués de Alimen- tos en mmol/l	Fructosa- mina 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

5

10

15

20

25

Semana Número	Paciente Número	Nivel de Glucosa en Sangre Antes de Alimentos en mmol/l	Nivel de Glucosa en Sangre Des- pués de Alimen- tos en mmol/l	Fructosa- mina μmol
	3	120	160	330
	4	215	240	365
2	1	92	120	275
	2	95	100	287
	3	118	158	300
	4	210	230	370
3	1	92	110	270
	2	98	101	275
	3	115	155	280
	4	211	222	385
4	1	93	110	260
	2	85	100	260
	3	110	150	265
	4	223	244	365

Los resultados normales para los niveles de glucosa antes de los alimentos están en el intervalo de 80 a 120 milimoles/litro. Los resultados normales para los niveles de glucosa después de los alimentos deben ser de 160 milimoles/litro o menos. Los niveles normales de fructosamina están por debajo de 265. Entre 265 y 280 indica un excelente control de glucosa en sangre; entre 280 y 500 indica un buen control de glucosa en sangre; entre 320 y 340 indica un control regular de glucosa en sangre; y más de 350 indica un mal control de glucosa en sangre.

10 Al paciente 4 se le administró el placebo.

Estos resultados muestran que, cuando se administran las composiciones de suministro de fármacos biodegradables de la presente invención, son efectivas para tratar diabetes tipo 2.

15 Aunque la invención se ha descrito en términos de diversas modalidades preferidas, la persona experta apreciará que se pueden hacer diferentes modificaciones, sustituciones, omisiones y cambios sin apartarse del alcance de las mismas. De conformidad con lo anterior, se pretende que el alcance de la presente invención sea
20 limitado por el alcance de las reivindicaciones, incluyendo sus equivalentes.

25

REIVINDICACIONES

1. Una composición de suministro de fármaco biodegradable, la cual comprende:

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



en donde A es un poliéster y B es polietilenglicol, y v, w y x son el número de unidades de repetición en el intervalo de 4 a 1090 ó de 6 a 1090, y $v=x$ ó $v \neq x$;

10

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



en donde A es un poliéster y C es un polietilenglicol tapado en los extremos, y y y z son el número de unidades de repetición en el intervalo de 3 a 237 ó de 7 a 371, en donde la proporción del copolímero de tres bloques (tribloque) biodegradable de (a), y el copolímero de dos bloques (dibloque) de CA biodegradable de (b) es de 1:3 a 1:8 ó de 1:1 a 1:19 ó de 3:2 a 1:19 en esta composición de fármaco biodegradable; y

15

20

(c) cuando menos un principio farmacéuticamente activo.

2. Una composición de suministro de fármaco biodegradable, la cual comprende: (a) un copolímero de tres bloques (tribloque) biodegradable que tiene la fórmula:

25



en donde A es un poliéster y B es polietilenglicol, y v, w y x son el número de unidades de repetición en el intervalo de 4 a 1090 ó de 6 a 1090, siendo v y x unidades de repetición de éster, y
5 siendo w unidades de repetición de óxido de etileno, y $v=x$ o $v \neq x$;
(b) un copolímero de dos bloques (dibloque) biodegradable que tiene la fórmula:



10 en donde A es un poliéster y C es un polietilenglicol tapado en los extremos, y y z son el número de unidades de repetición en el intervalo de 3 a 237 ó 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 donde la proporción del copolímero de tres
15 bloques (tribloque) biodegradable de (a), y el copolímero de dos bloques (dibloque) de CA biodegradable de (b) es de 1:3 a 1:8 ó de 1:1 a 1:19 ó de 3:2 a 1:19 en la composición de fármaco biodegradable; y (c) cuando menos un principio farmacéuticamente activo.

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

4. La composición de suministro de fármaco biodegradable de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en donde el poliéster mencionado se selecciona a partir del grupo de un poli-ácido láctico, poli-ácido glicólico, poli-caprolactona, poli-adipato de etileno, poli-(ácido láctico-co-glicólico), y poli-hidroxi-alcanoato.

5. La composición de fármaco biodegradable de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en donde la proporción del copolímero de tres bloques (tribloque) biodegradable de (a), y el copolímero de dos bloques (dibloque) de CA biodegradable de (b) se selecciona a partir del grupo de 1:1, 1:2, 1:3, 1:4, 1:5, 1:6, 1:7, 1:8, 1:9, 1:10, 1:11, 1:12, 1:13, 1:14, 1:15, 1:16, 1:17, 1:18 y 1:19, ó de 3:2.

6. La composición de suministro de fármaco biodegradable de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en donde el tamaño de la cadena de polietilenglicol está en el intervalo de 200 Da a 12 kDa o de 194 Da a 12 kDa, y el tamaño de la cadena de polietilenglicol tapado en los extremos está en el intervalo de 100 Da a 2 kDa o de 164 a 2 kDa.

7. La composición de suministro de fármaco biodegradable de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, la cual comprende además un vehículo farmacéuticamente aceptable.

8. La composición de suministro de fármaco biodegradable de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en donde el cuando menos un principio farmacéuticamente activo está presente

en una cantidad del 1 por ciento al 20 por ciento (por ciento en peso/por ciento en peso) de la composición total.

9. La composición de suministro de fármaco biodegradable de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en donde los polímeros están presentes en una cantidad del 20 por ciento al 50 por ciento (por ciento en peso/por ciento en peso) de la composición total.

10. La composición de suministro de fármaco biodegradable de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, en donde el copolímero de tres bloques (tribloque) está presente en una cantidad del 3.0 por ciento al 45 por ciento (por ciento en peso/por ciento en peso) de la composición total.

11. La composición de suministro de fármaco biodegradable de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, en donde el copolímero de dos bloques (dibloque) está presente en una cantidad del 8.0 por ciento al 50 por ciento (por ciento en peso/por ciento en peso) de la composición total.

12. La composición de suministro de fármaco biodegradable de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, en donde la proporción molar de la unidad de repetición de poliéster al óxido de etileno en la composición es de entre 0.5 y 3.5 ó de entre 0.5 y 22.3 en el tribloque, y de entre 2 y 6 o de entre 0.8 y 13 en el dibloque.

13. Una composición de suministro de fármaco biodegradable, la cual comprende:

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



en donde v , w y x son el número de unidades de repetición en el intervalo de 4 a 1090 ó de 6 a 1090, y $v=x$ ó $v \neq x$;

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



en donde y y z son el número de unidades de repetición en el intervalo de 3 a 237 ó de 7 a 371; en donde la proporción del copolímero de tres bloques (tribloque) biodegradable de (a), y el copolímero de dos bloques (dibloque) biodegradable de (b) es de 1:6 en la composición de fármaco biodegradable mencionada; y

(c) cuando menos un principio farmacéuticamente activo.

14. Una composición de suministro de fármaco biodegradable, la cual comprende:

(a) un copolímero de tres bloques (tribloque) biodegradable presente en una cantidad del 3.0 por ciento al 45 por ciento (por ciento en peso/por ciento en peso) de la composición total, que tiene la fórmula:



en donde v , w y x son el número de unidades de repetición en el intervalo de 6 a 1090, y $v=x$ ó $v \neq x$;

(b) un copolímero de dos bloques (dibloque) biodegradable presente en una cantidad del 8.0 por ciento al 50 por ciento (por ciento en peso/por ciento en peso) de la composición total, que tiene la fórmula:



en donde y y z son el número de unidades de repetición en el intervalo de 3 a 237 ó de 7 a 371, en donde la proporción del copolímero de tres bloques (tribloque) biodegradable de (a), y el copolímero de dos bloques (dibloque) biodegradable de (b) es de 1:4 en la composición de fármaco biodegradable mencionada; y

(c) cuando menos un principio farmacéuticamente activo presente en una cantidad del 1 por ciento al 20 por ciento (por ciento en peso/por ciento en peso) de la composición total.

15 15. La composición de suministro de fármaco biodegradable de acuerdo con la reivindicación 13 o con la reivindicación 14, en donde dicha composición es un líquido inyectable a temperatura ambiente, y forma un implante cuando se inyecta en el cuerpo, o son partículas sólidas pequeñas o implantes de varilla o formulaciones

20 espaciales.

16. La composición de suministro de fármaco biodegradable de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 13 a 15, en donde el poliéster mencionado se selecciona a partir del grupo de un poli-ácido láctico, poli-ácido glicólico, poli-caprolactona, poli-adipato de

25 etileno, poli-(ácido láctico-co-glicólico), y poli-hidroxi-alcanoato.

17. La composición de fármaco biodegradable de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 13 a 16, en donde la proporción del copolímero de tres bloques (tribloque) biodegradable de (a), y el copolímero de dos bloques (dibloque) de CA biodegradable de (b) se selecciona a partir del grupo de 1:1, 1:2, 1:3, 1:4, 1:5, 1:6, 1:7, 1:8, 1:9, 1:10, 1:11, 1:12, 1:13, 1:14, 1:15, 1:16, 1:17, 1:18 y 1:19 ó de 3:2.

18. La composición de suministro de fármaco biodegradable de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 13 a 17, en donde el tamaño de la cadena de polietilenglicol está en el intervalo de 200 Da a 12 kDa o de 194 Da a 12 kDa, y el tamaño de la cadena de polietilenglicol tapado en los extremos está en el intervalo de 100 Da a 2 kDa o de 164 a 2 kDa.

19. La composición de suministro de fármaco biodegradable de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 13 a 18, la cual comprende además un vehículo farmacéuticamente aceptable.

20. La composición de suministro de fármaco biodegradable de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 13 a 19, en donde el principio farmacéuticamente activo está presente en una cantidad del 1 por ciento al 20 por ciento (por ciento en peso/por ciento en peso) de la composición total.

21. La composición de suministro de fármaco biodegradable de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 13 a 20, en donde los polímeros están presentes en una cantidad del 20 por ciento al 50 por ciento (por ciento en peso/por ciento en peso) de la

composición total.

22. La composición de suministro de fármaco biodegradable de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 13 a 21, en donde el copolímero de tres bloques (tribloque) está presente en una
5 cantidad del 3.0 por ciento al 45 por ciento (por ciento en peso/por ciento en peso) de la composición total.

23. La composición de suministro de fármaco biodegradable de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 13 a 22, en donde el copolímero de dos bloques (dibloque) está presente en una
10 cantidad del 8.0 por ciento al 50 por ciento (por ciento en peso/por ciento en peso) de la composición total.

24. La composición de suministro de fármaco biodegradable de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 13 a 23, en donde la proporción molar de la unidad de repetición de poliéster al óxido
15 de etileno en la composición es de entre 0.5 y 3.5 ó de entre 0.5 y 22.3 en el copolímero de tres bloques (tribloque), y de entre 2 y 6 o de entre 0.8 y 13 en el copolímero de dos bloques (dibloque).

25. Un método para la preparación de la composición de suministro de fármaco biodegradable de la reivindicación 1 o de la
20 reivindicación 2, comprendiendo este método:

(i) disolver en un solvente orgánico:

(a) un copolímero de bloques tipo ABA biodegradable que tiene la fórmula:



25 en donde A es un poliéster y B es

polietilenglicol, y v , w y x son el número de unidades de repetición en el intervalo de 4 a 1090 ó de 6 a 1090; y

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

$$C_y-A_z$$

en donde A es un poliéster y C es un polietilenglicol tapado en los extremos, y y y z son el número de unidades de repetición en el intervalo de 3 a 237 ó de 7 a 371 en una proporción de 1:3 a 1:8 ó de 1:1 a 1:19 ó de 3:2 a 1:19 de (a):(b), para formar una mezcla polimérica; y

(ii) agregar cuando menos un principio farmacéuticamente activo a la mezcla polimérica mencionada.

26. Un método para la preparación de la composición de suministro de fármaco biodegradable de la reivindicación 1 o de la reivindicación 2, comprendiendo este método:

(i) disolver en un solvente orgánico:

(a) un copolímero de bloques tipo ABA biodegradable que tiene la fórmula:



en donde A es un poliéster y B es polietilenglicol, y v , w y x son el número de unidades de repetición en el intervalo de 4 a 1090 ó de 6 a 1090; y

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

$$C_y-A_z$$

en donde A es un poliéster y C es un metoxi-poli-etilenglicol, e y y z son el número de unidades de repetición en el intervalo de 3 a 237 ó de 7 a 371 en una proporción de 1:6 de (a):(b), para formar una mezcla polimérica;

5 (ii) agregar cuando menos un principio farmacéuticamente activo a la mezcla polimérica mencionada; y

(iii) evaporar el solvente mencionado.

27. El método de acuerdo con la reivindicación 25 o con la reivindicación 26, en donde el solvente orgánico se selecciona a partir del grupo de: alcohol bencílico, benzoato de bencilo, dimetil-éter de dietilenglicol (Diglima), mono-etil-éter de dietilenglicol (DEGMEE), dimetil-isosorbide (DMI), sulfóxido de dimetilo (DMSO), acetato de etilo, benzoato de etilo, lactato de etilo, acetato de mono-etil-éter de etilenglicol, glicerol-formal, metil-etil-cetona, metil-15 isobutil-cetona, N-etil-2-pirrolidona, N-metil-2-pirrolidinona (NMP), pirrolidona-2, tetraglicol, triacetina, tributirina, tripropionina, o dimetil-éter de trietilenglicol (triglima), y mezclas de los mismos.

28. El método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 25 a 27, en donde el solvente orgánico está presente en una cantidad del 40 por ciento al 74 por ciento (por 20 ciento en peso/por ciento en peso) de la composición total.

29. El método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 25 a 28, en donde v, x y z son unidades de repetición de éster, y w e y son unidades de repetición de óxido de 25 etileno.

30. El uso de la composición de suministro de fármaco biodegradable de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 24, para la elaboración de un medicamento para tratar enfermedades en animales o plantas.

5

10

15

20

25

RESUMEN

Se dan a conocer composiciones de suministro de fármacos biodegradables que comprenden un copolímero de tres bloques (tribloque) que contiene un poliéster y un polietilenglicol, y un copolímero de dos bloques (dibloque) que contiene un poliéster y un polietilenglicol tapado en los extremos, así como un principio farmacéuticamente activo.

10

15

20

25 WPC20361/ID.245453

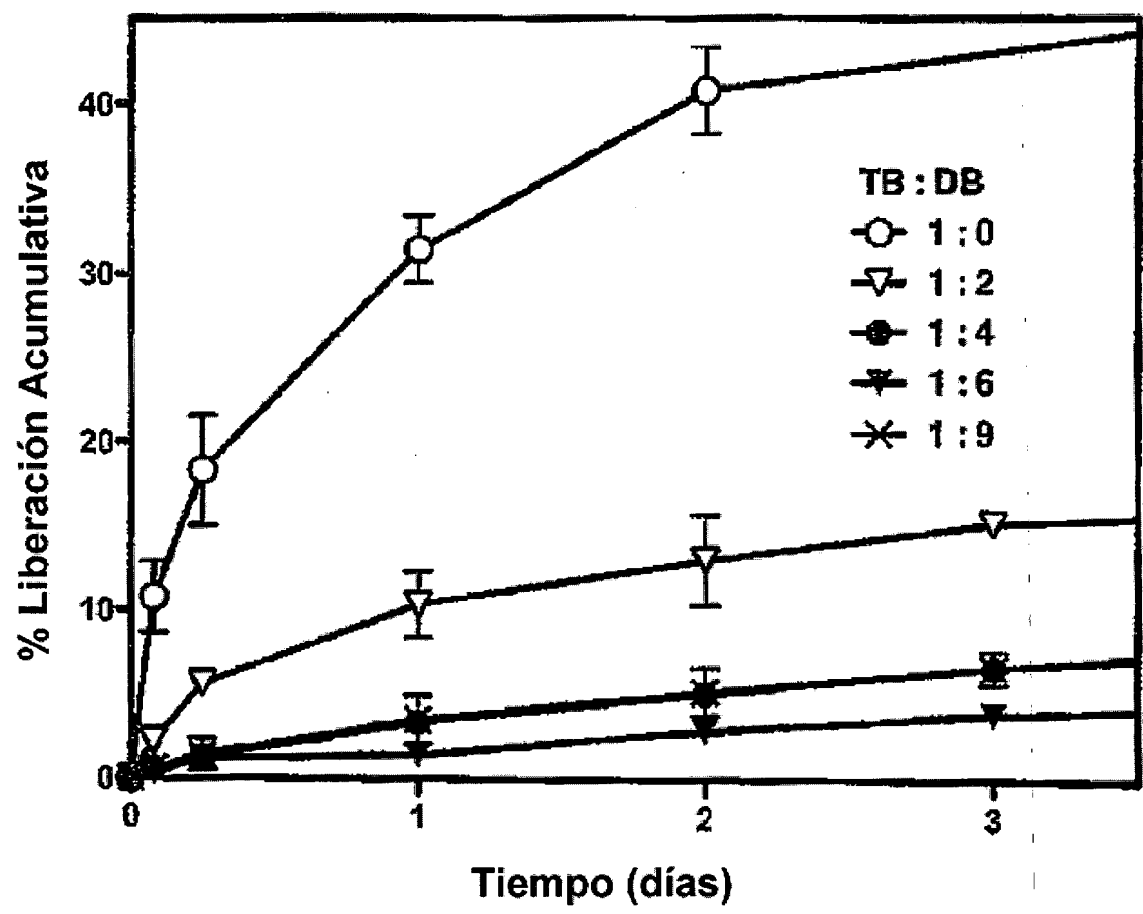


FIG. 1

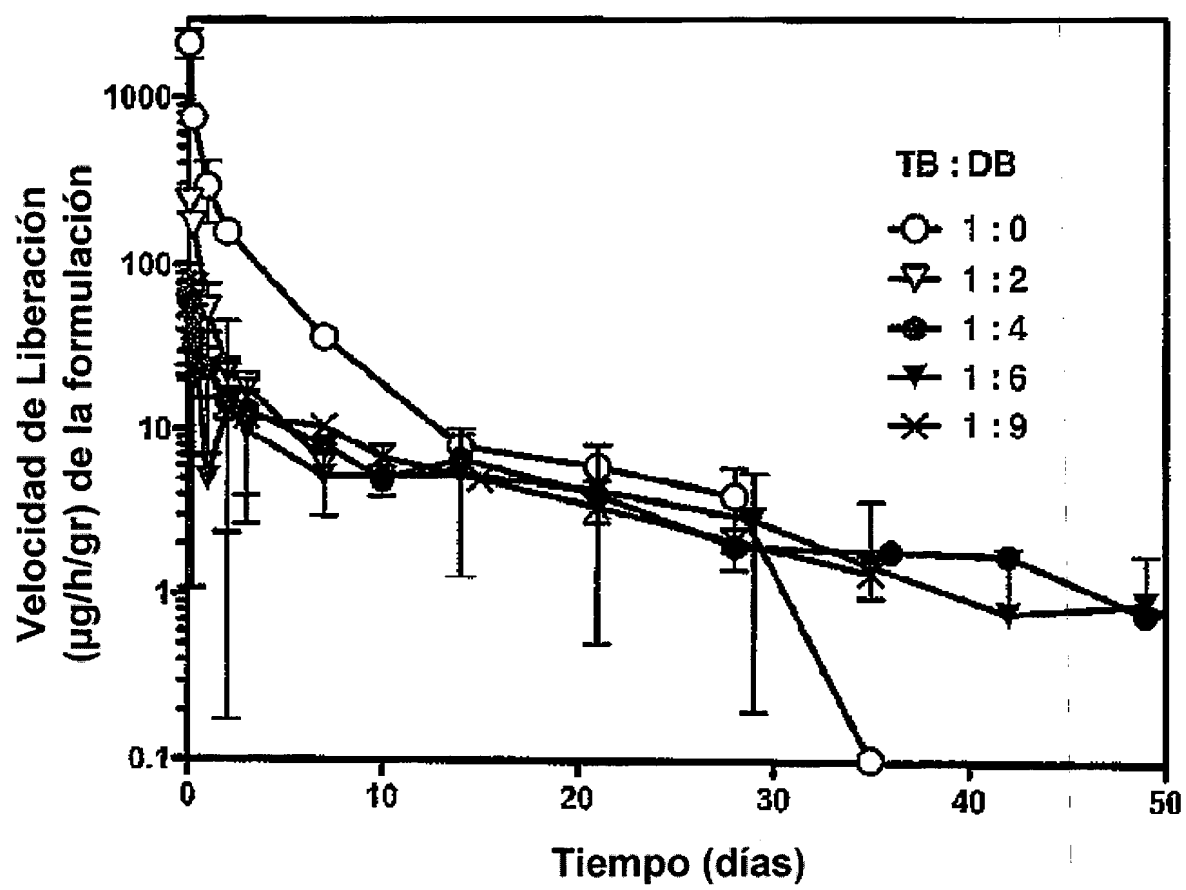


FIG. 2

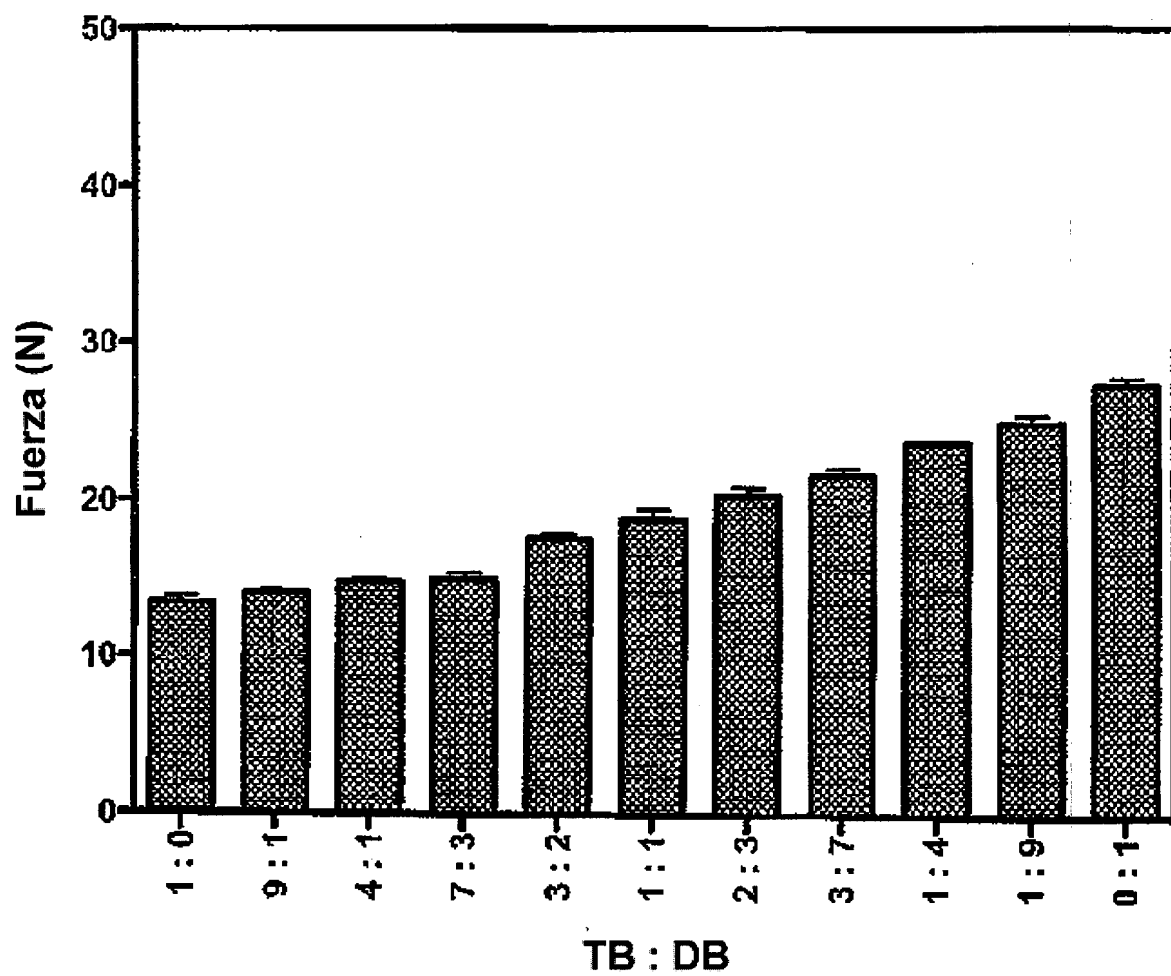


FIG. 3

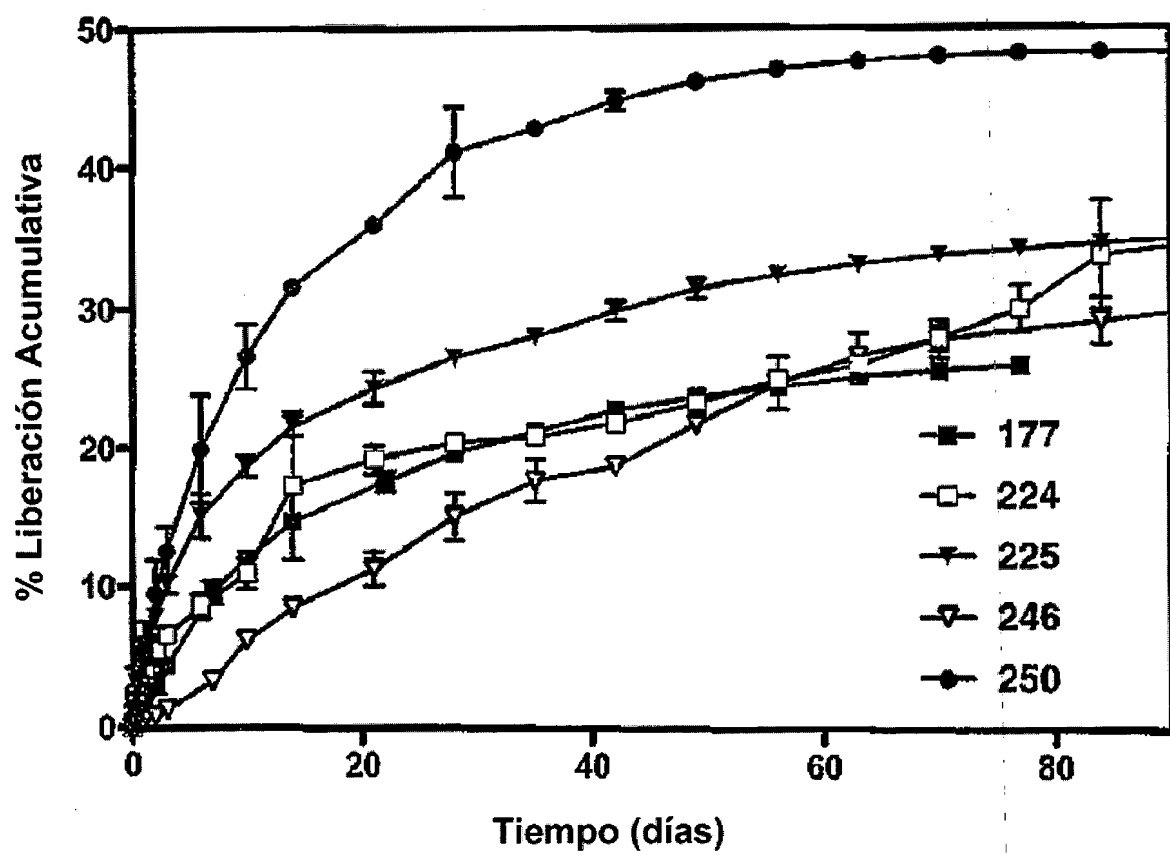


FIG. 4

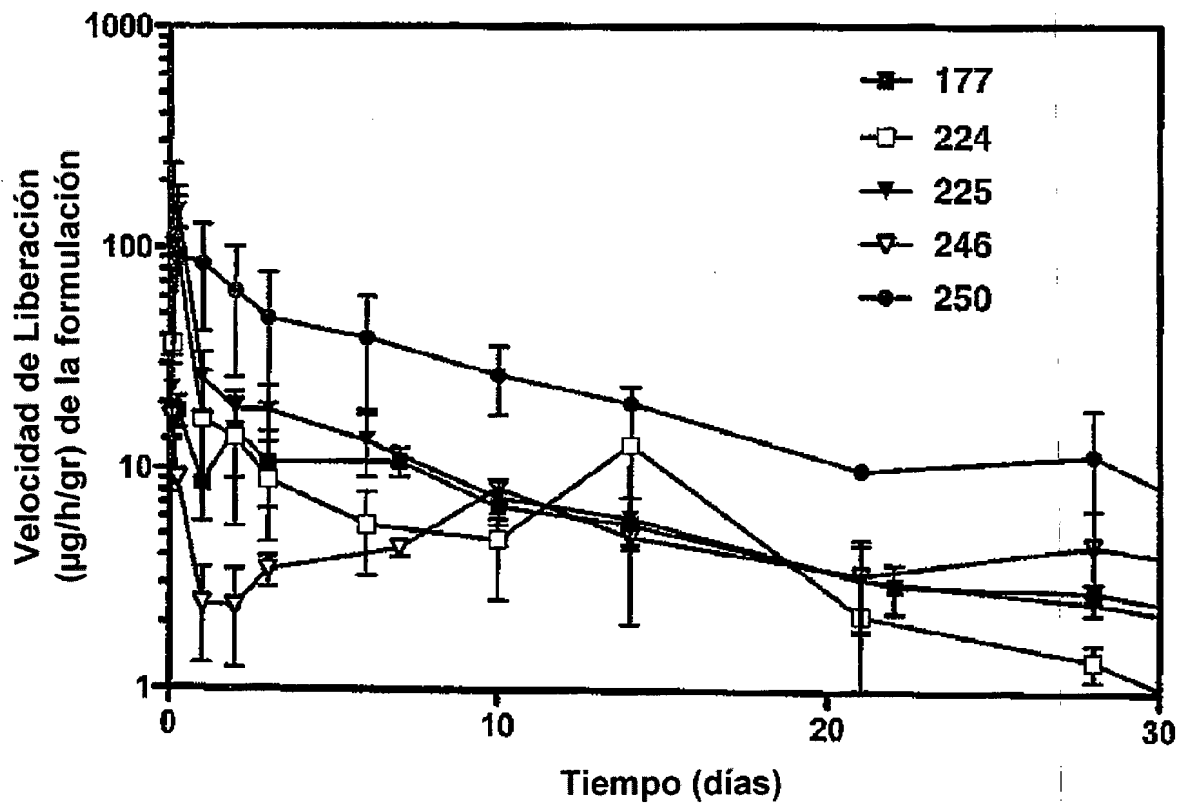


FIG. 5

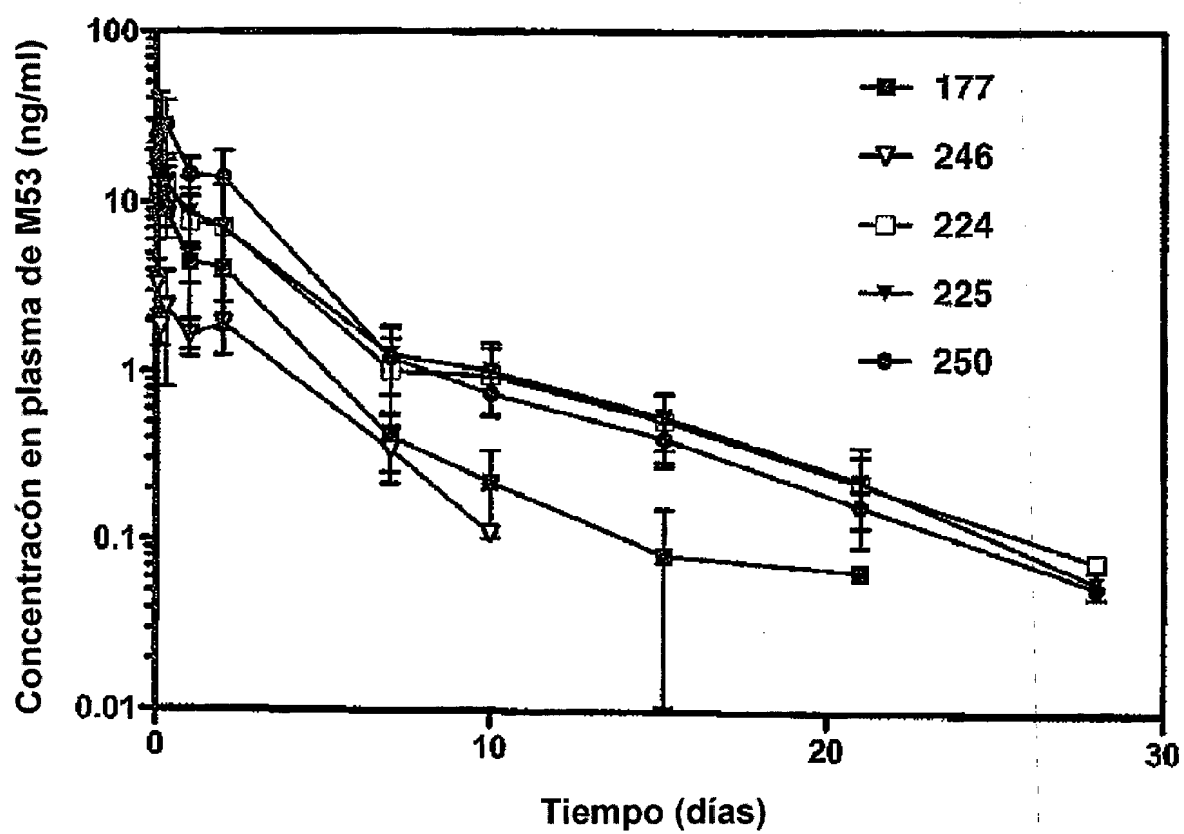


FIG. 6

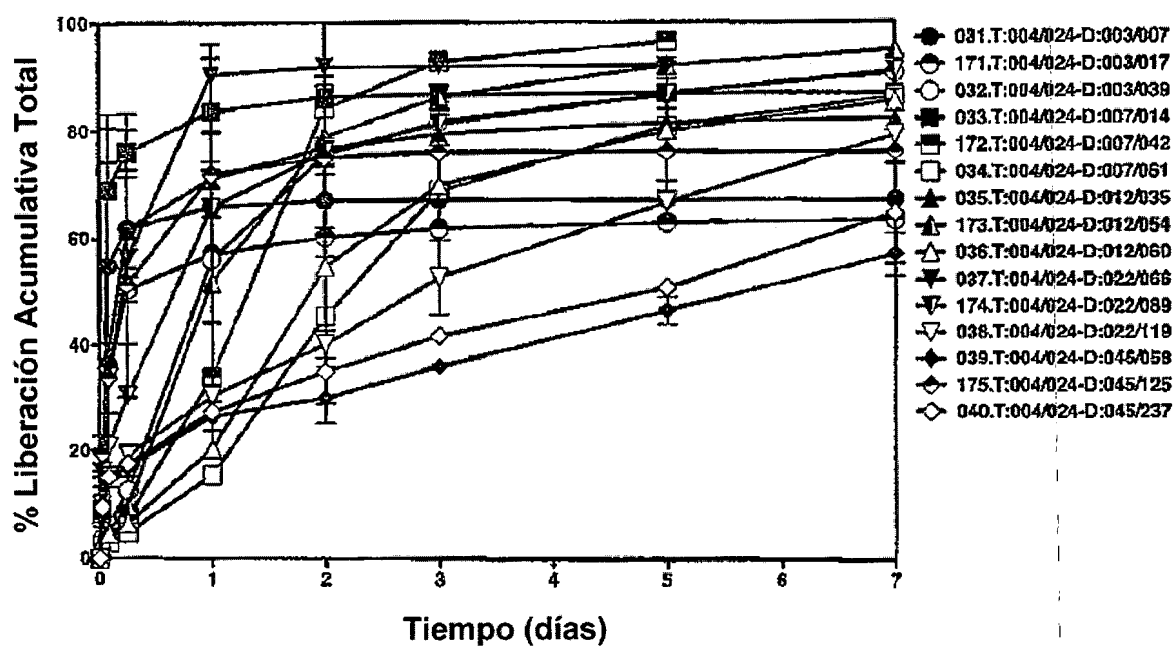


FIG. 7

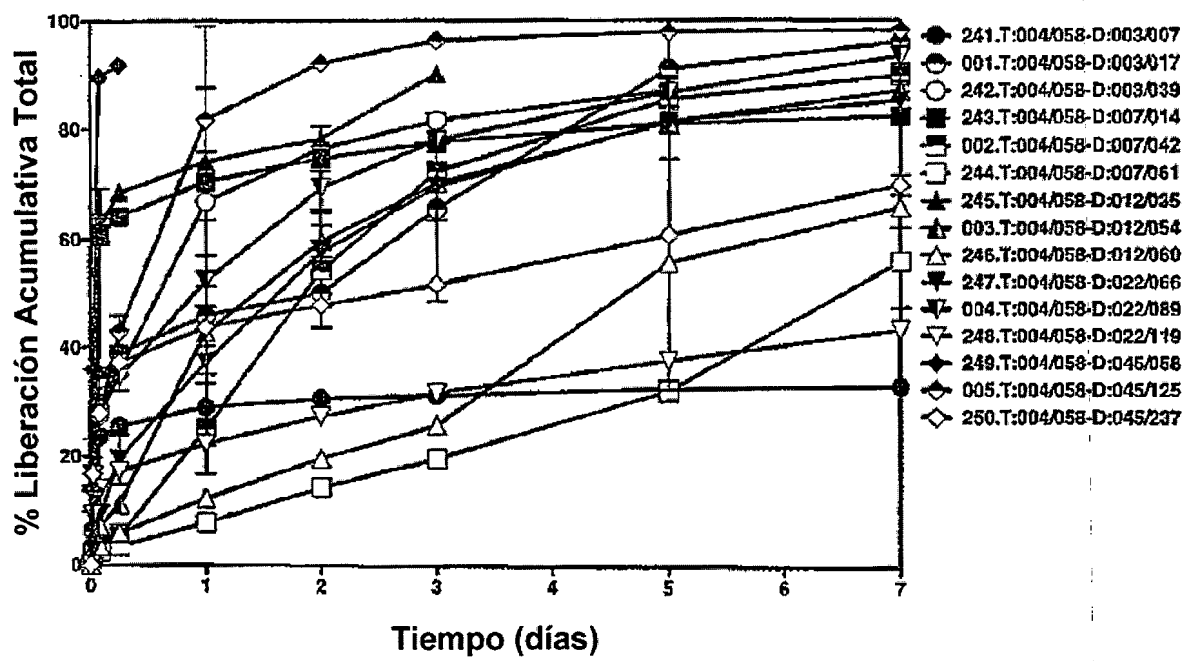


FIG. 8

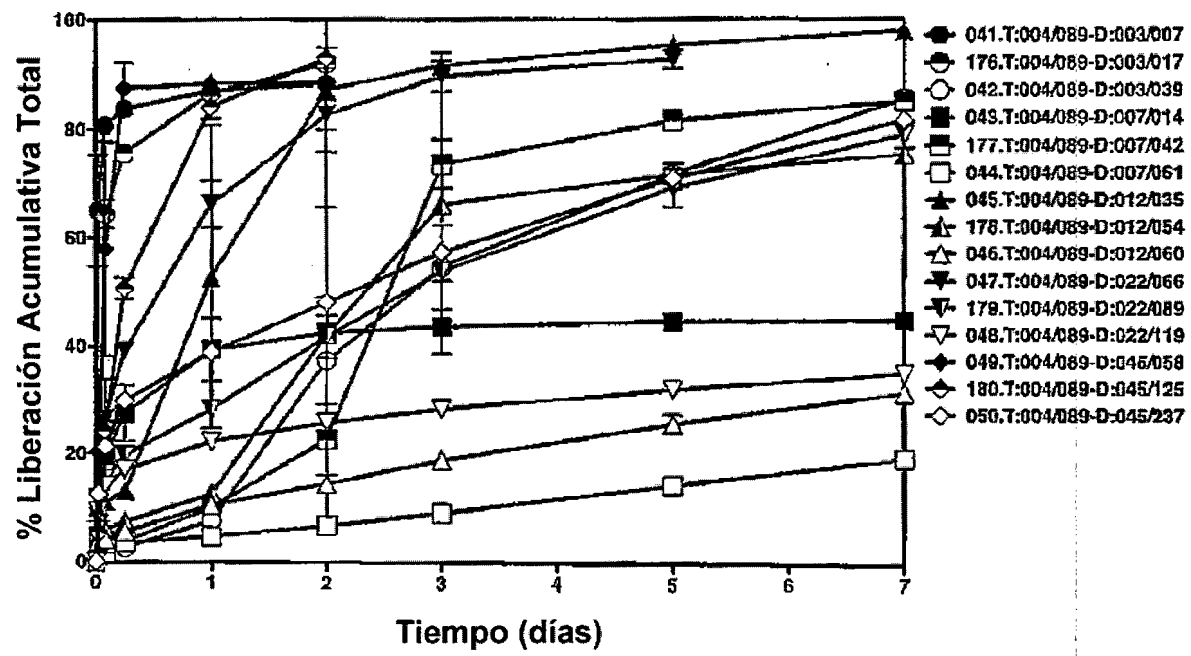


FIG. 9

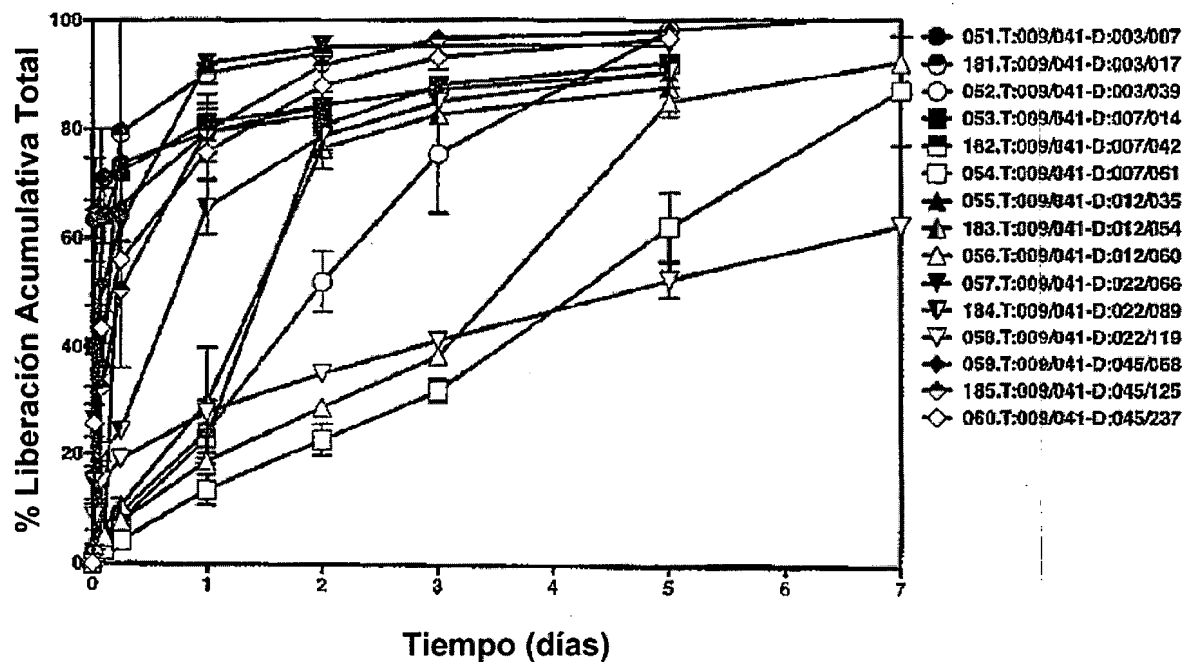


FIG. 10

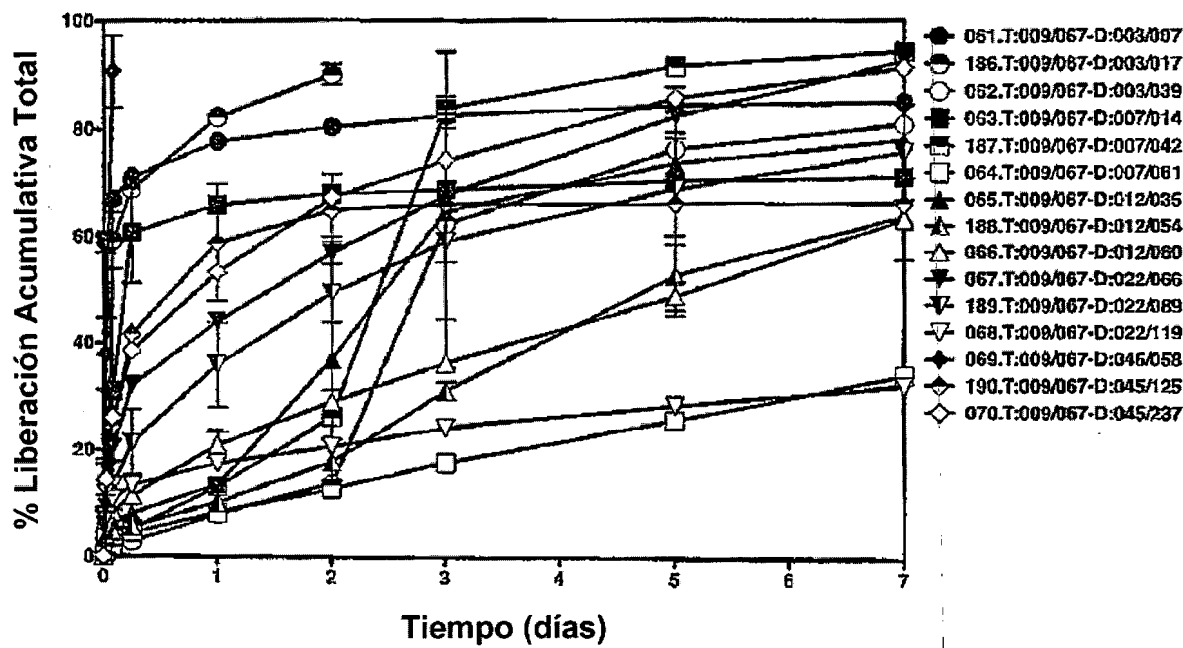


FIG. 11

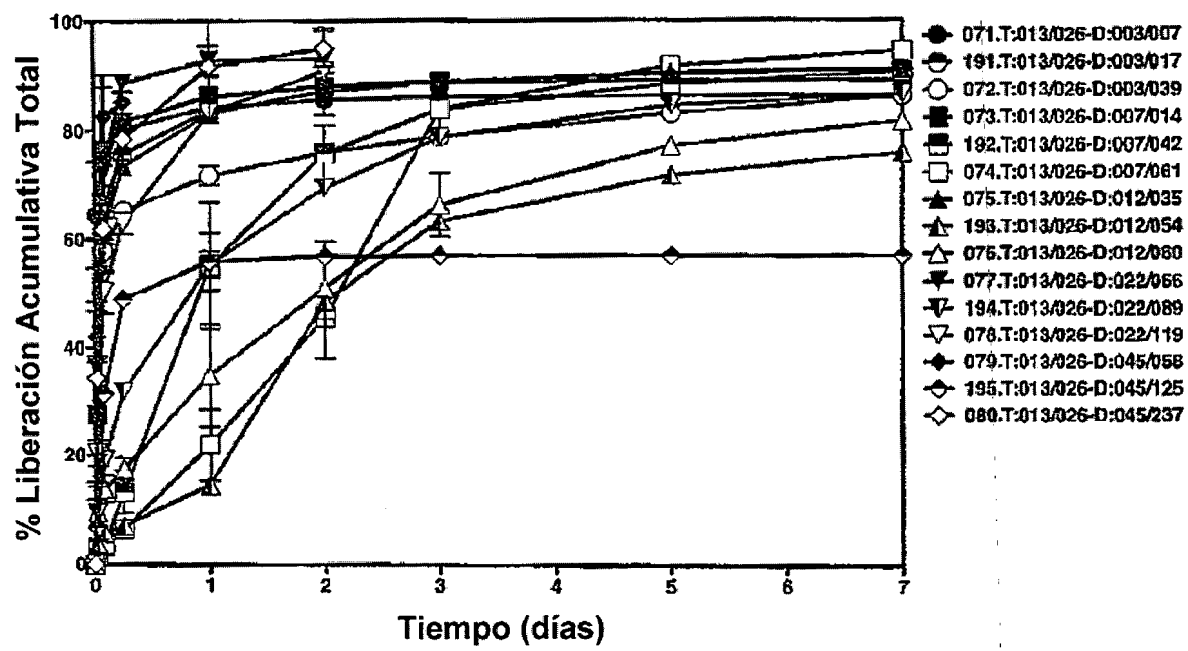


FIG. 12

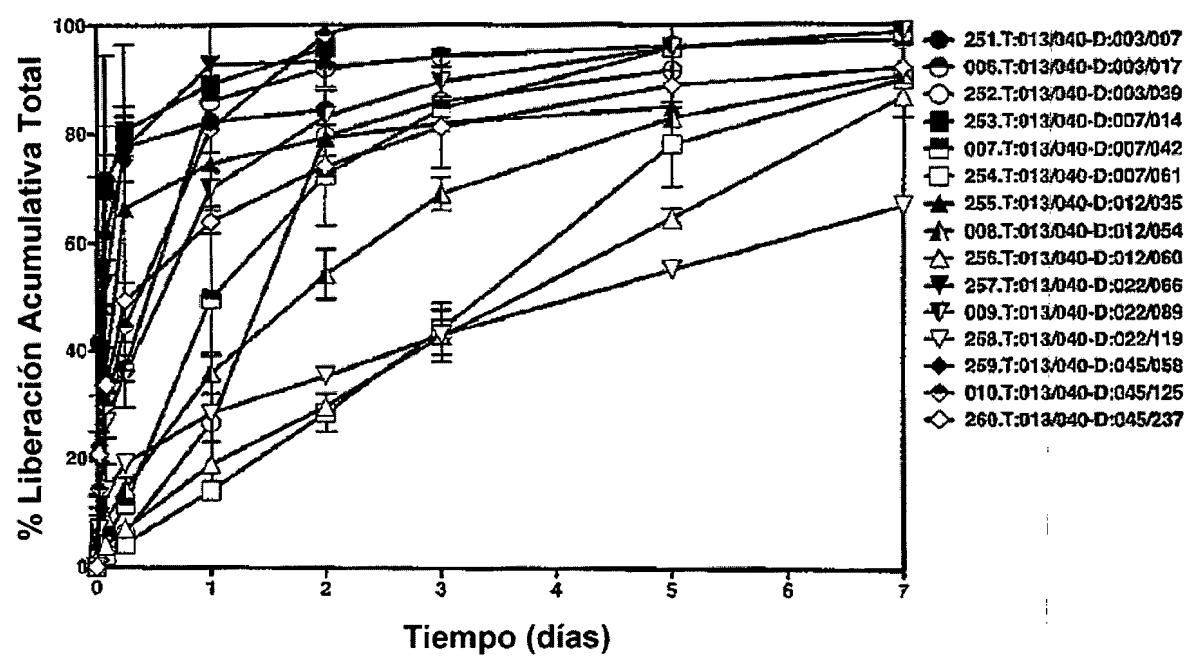


FIG. 13

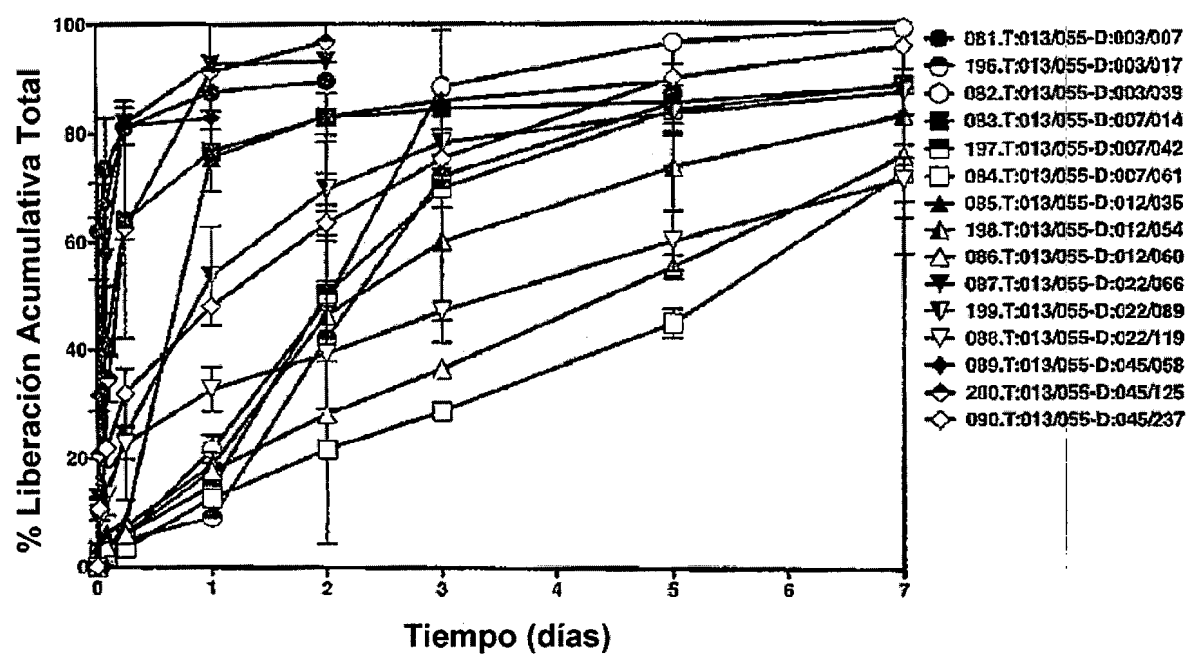


FIG. 14

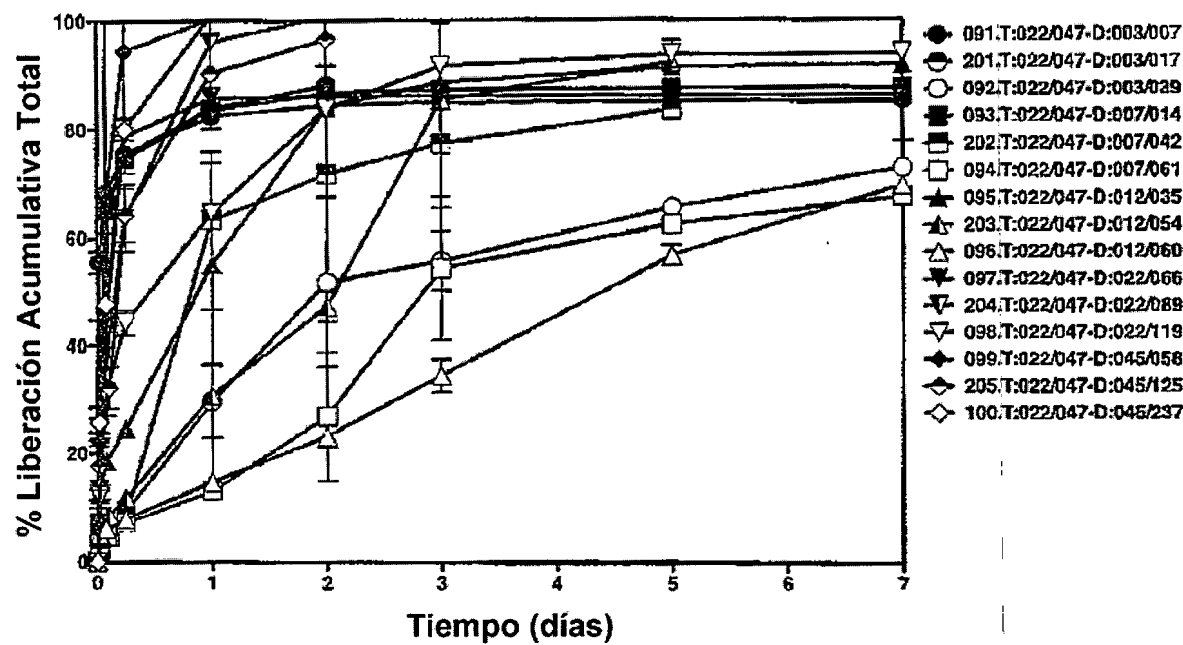


FIG. 15

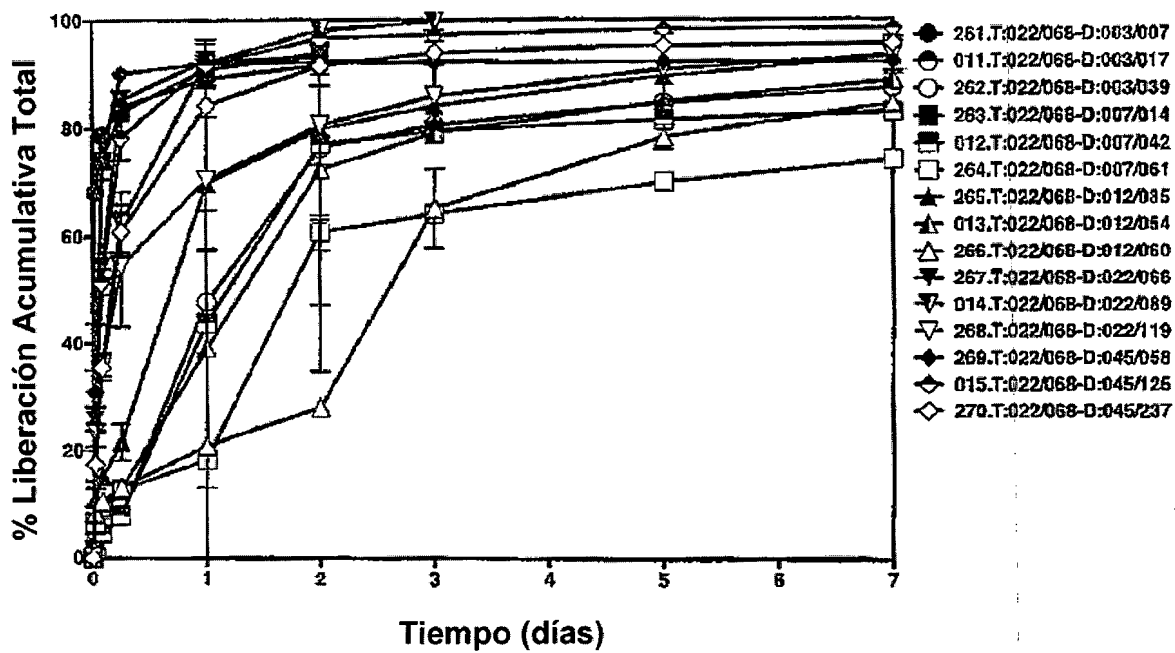


FIG. 16

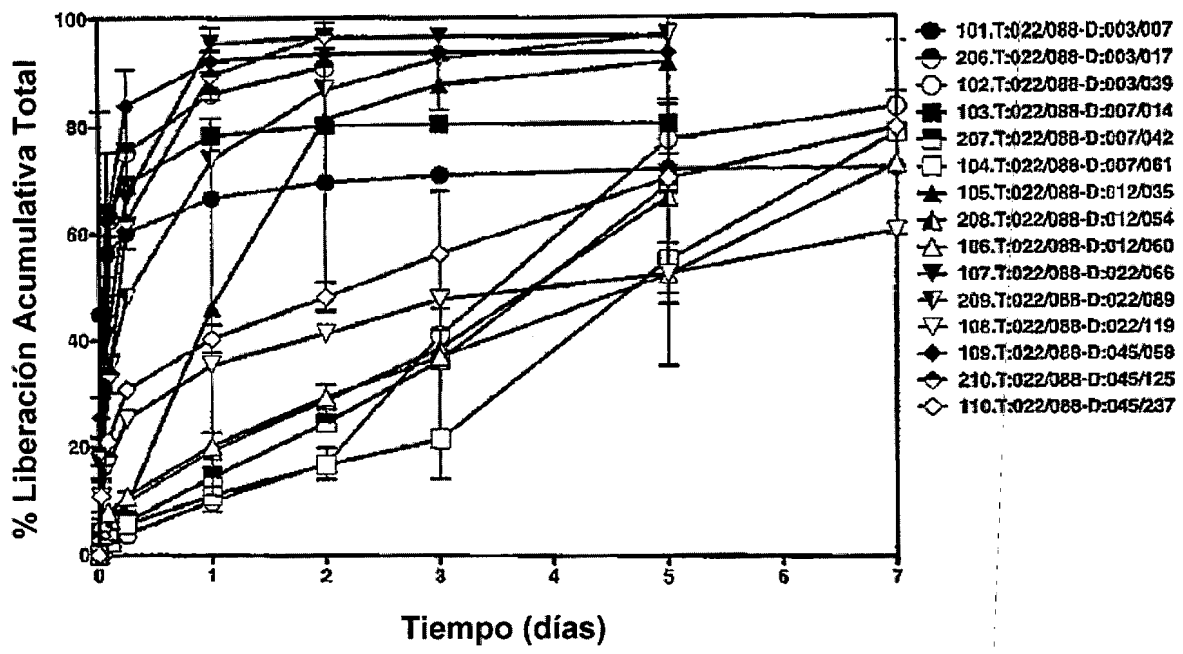


FIG. 17

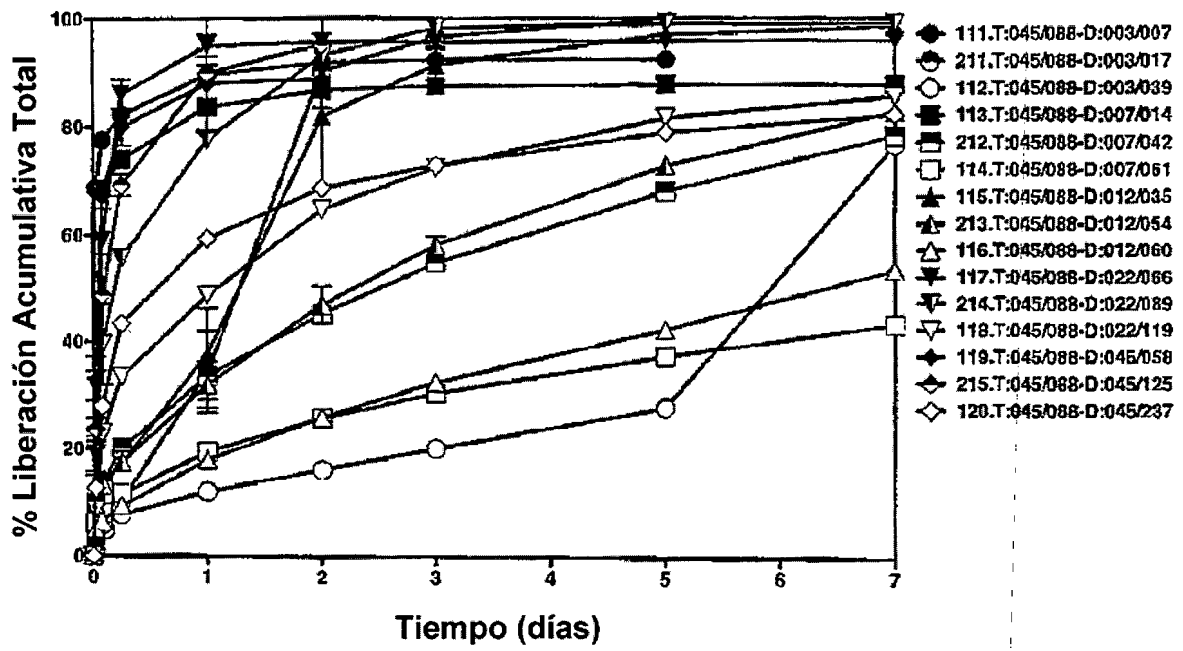


FIG. 18

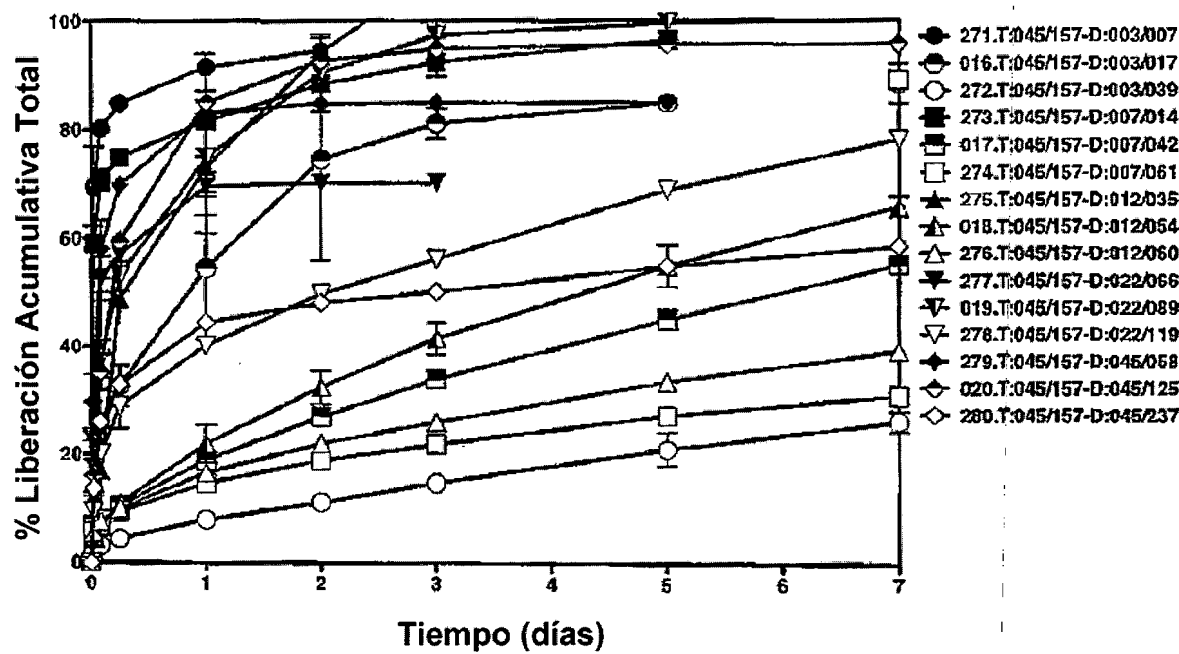


FIG. 19

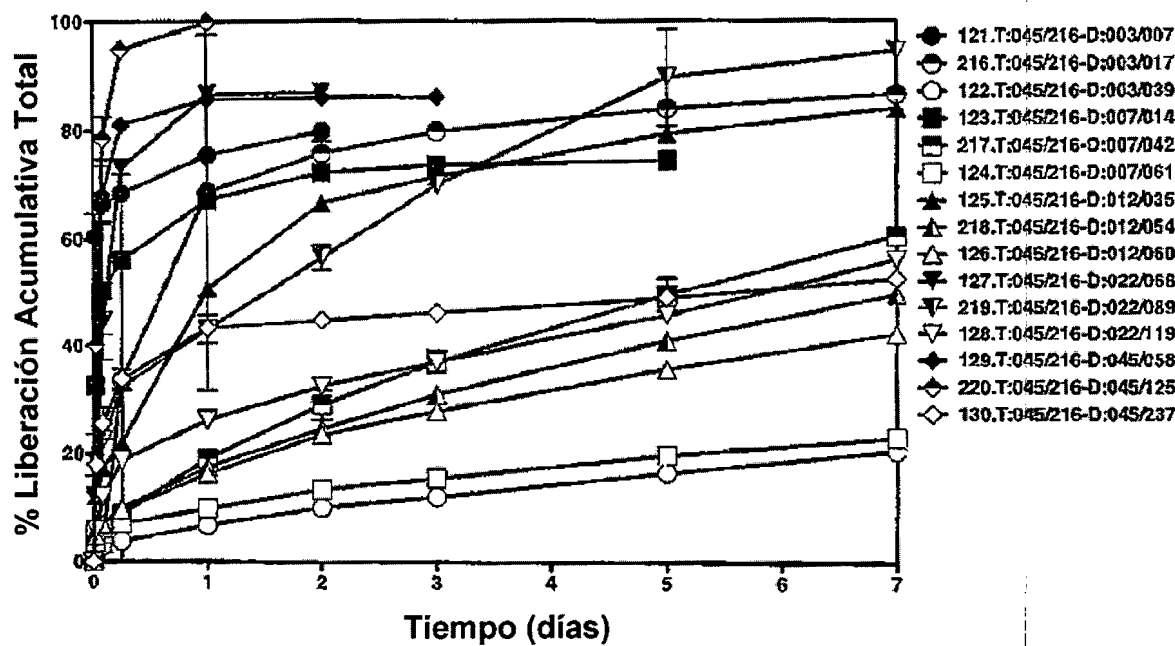


FIG. 20

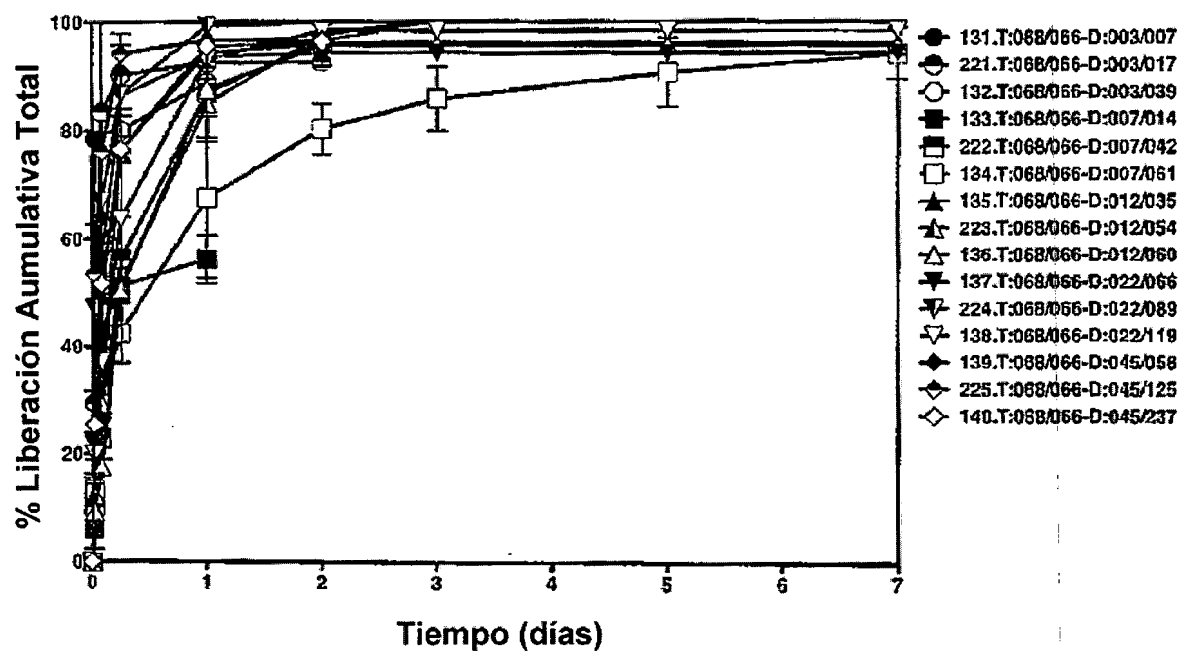


FIG. 21

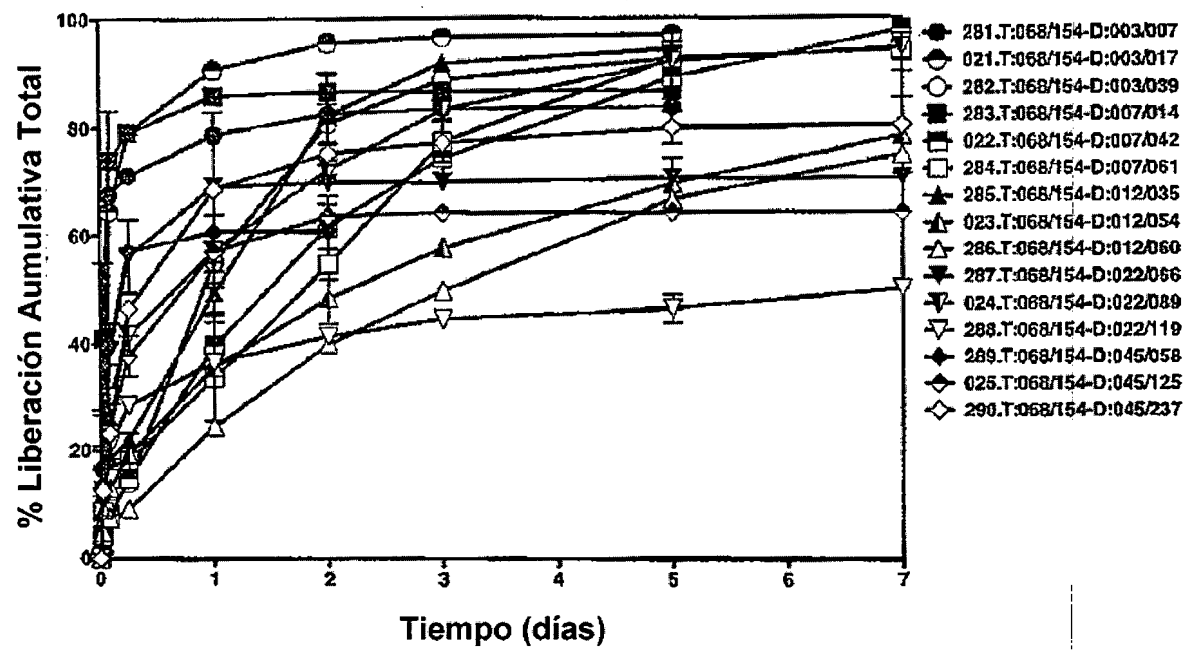


FIG. 22

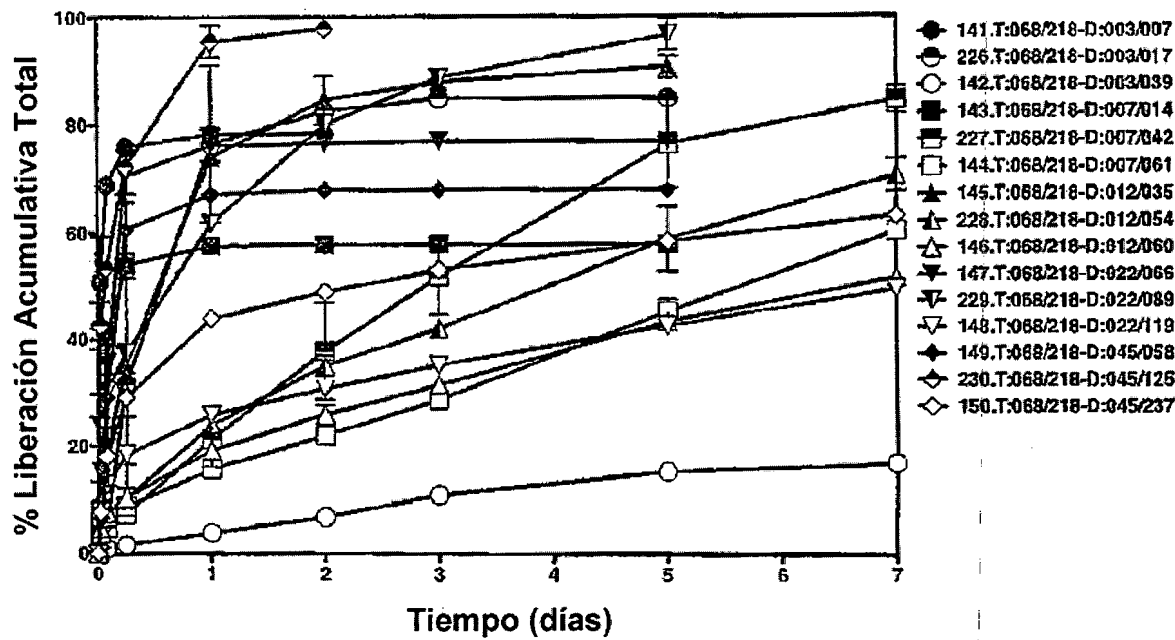


FIG. 23

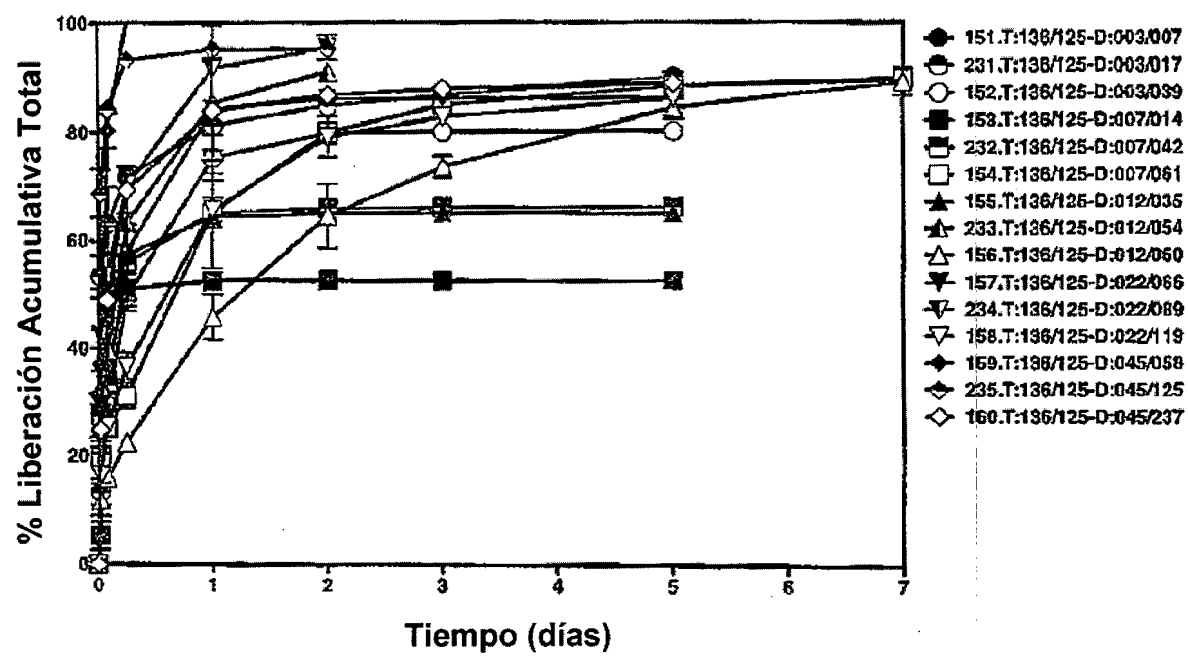


FIG. 24

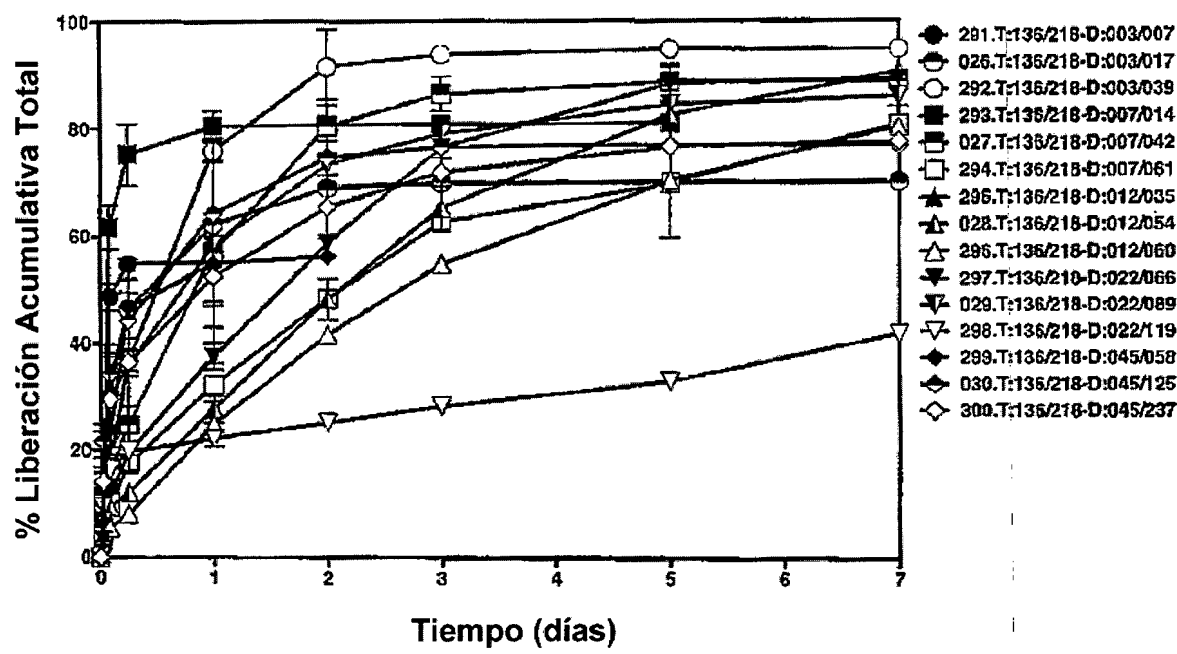


FIG. 25

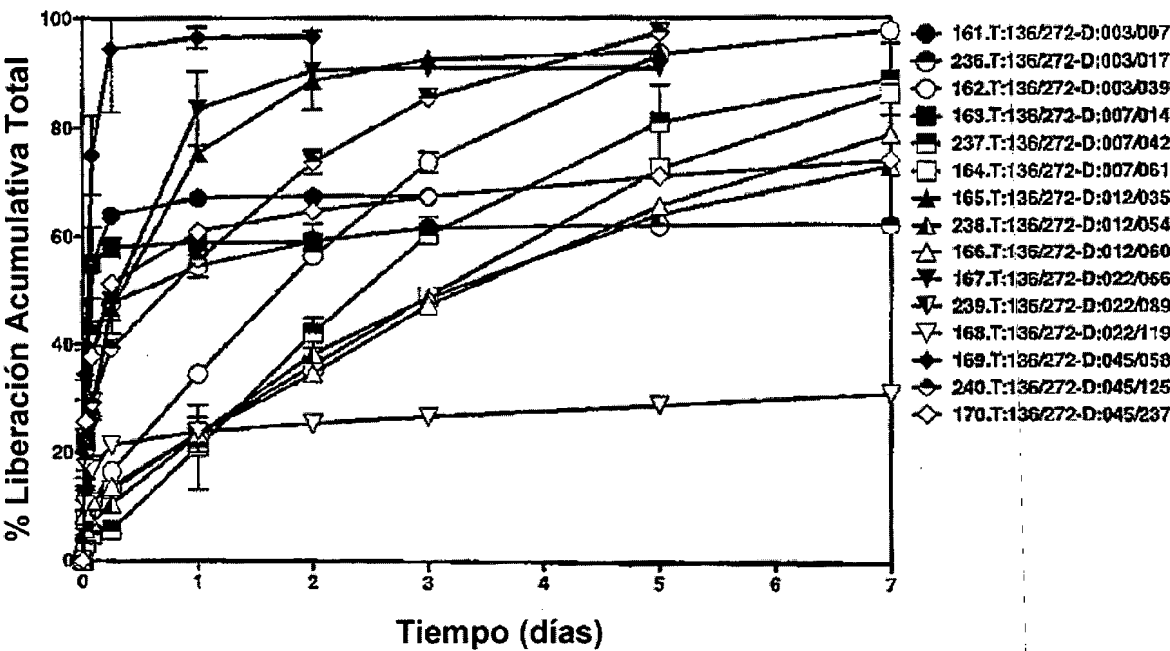


FIG. 26

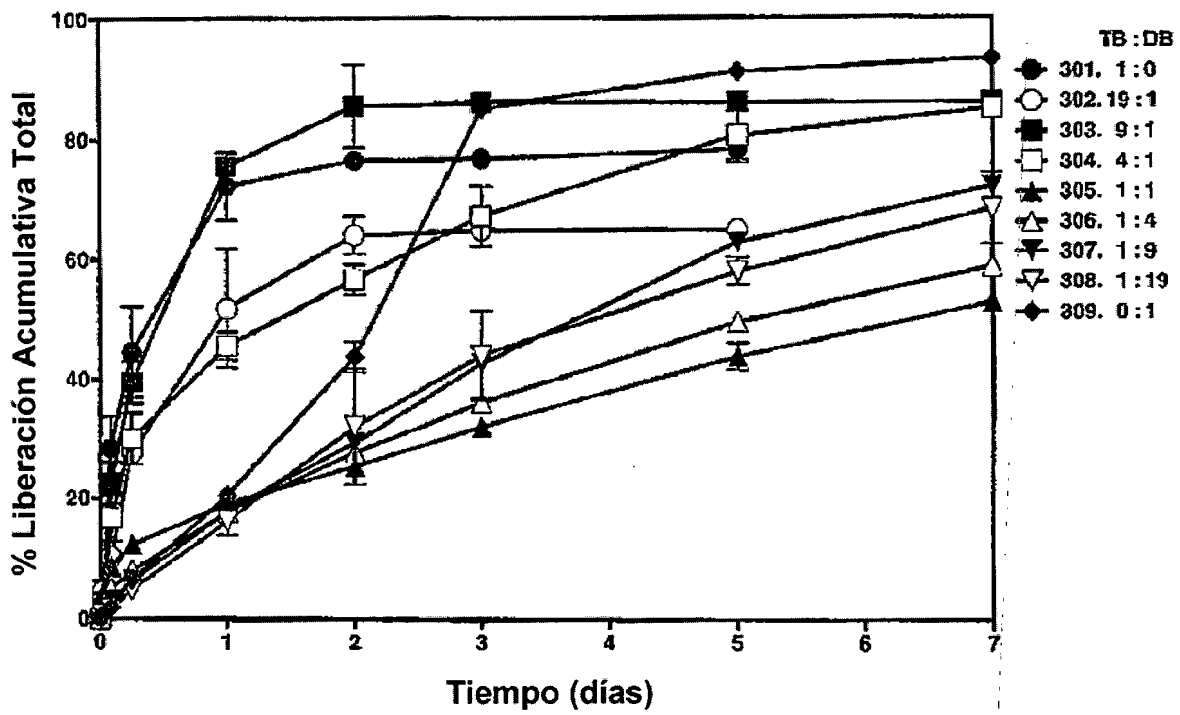


FIG. 27

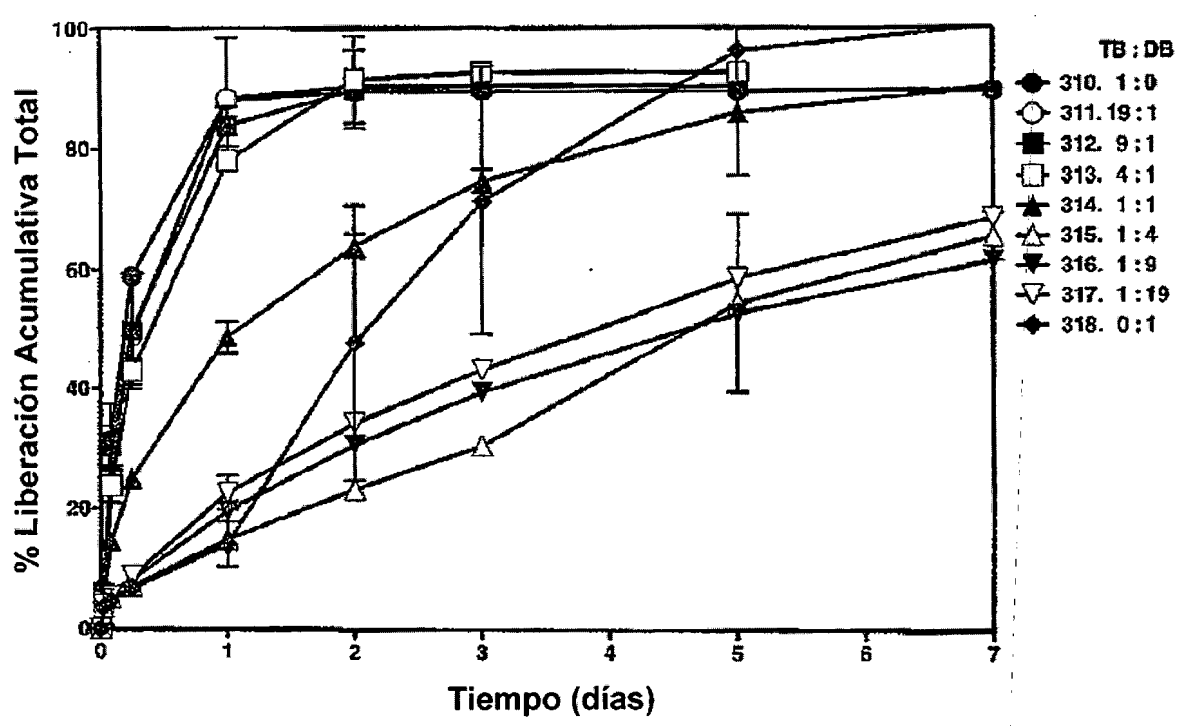


FIG. 28

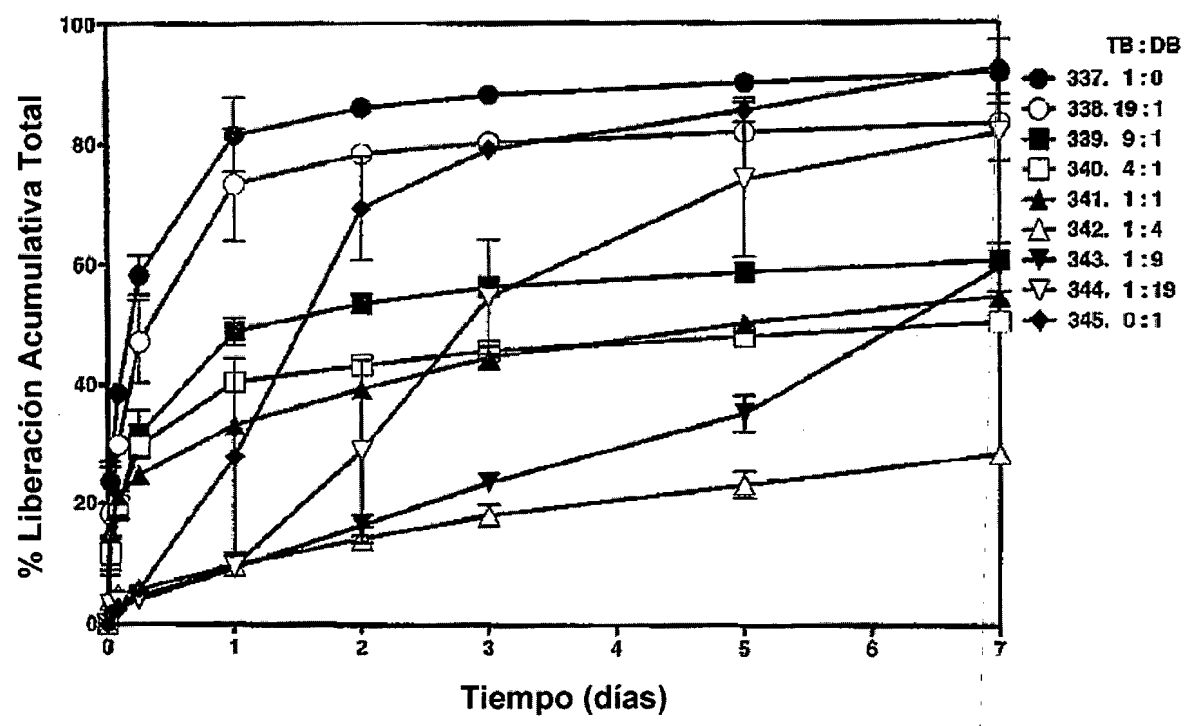


FIG. 29

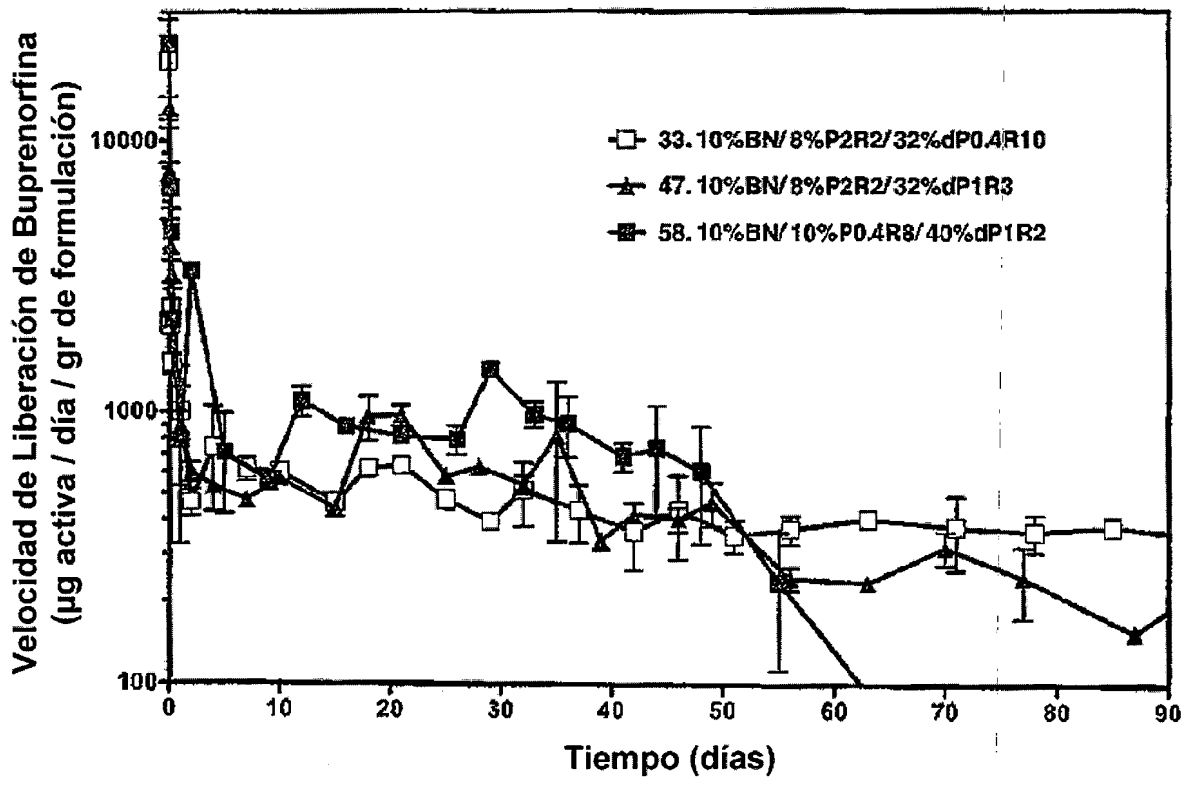


FIG. 30

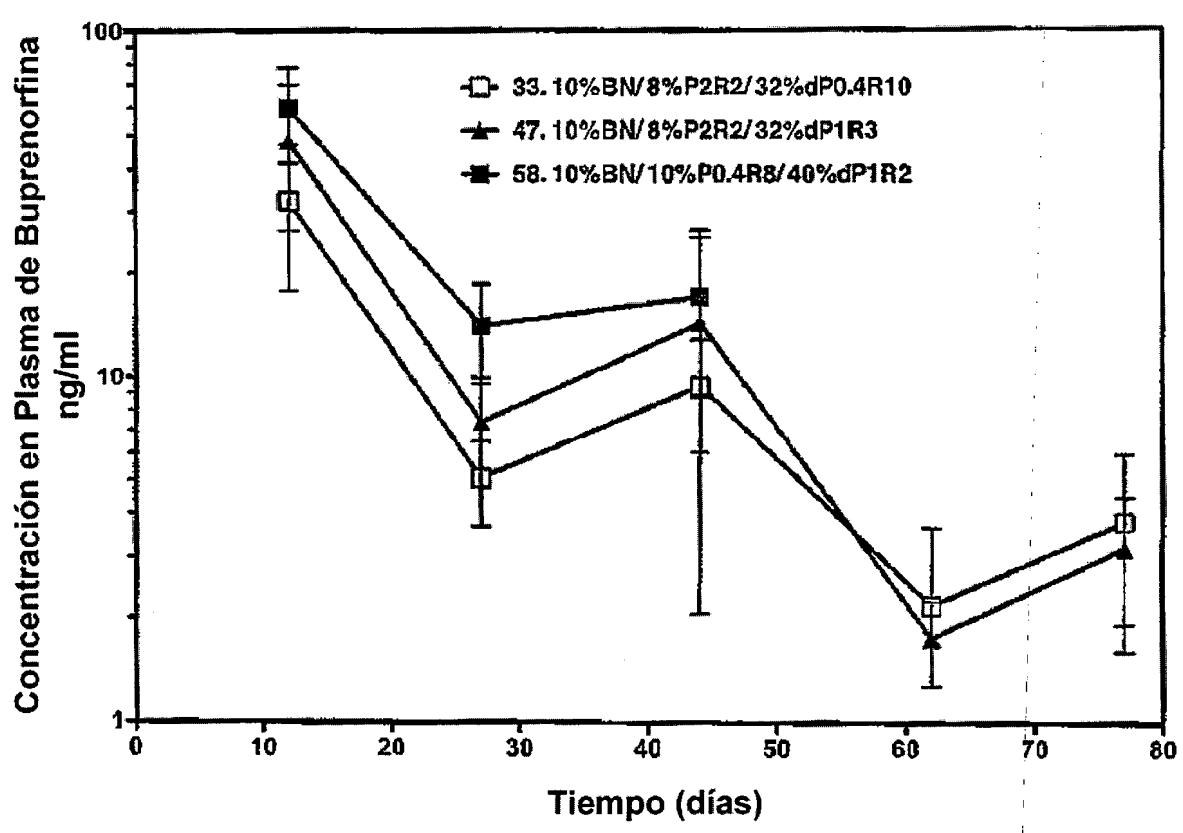


FIG. 31

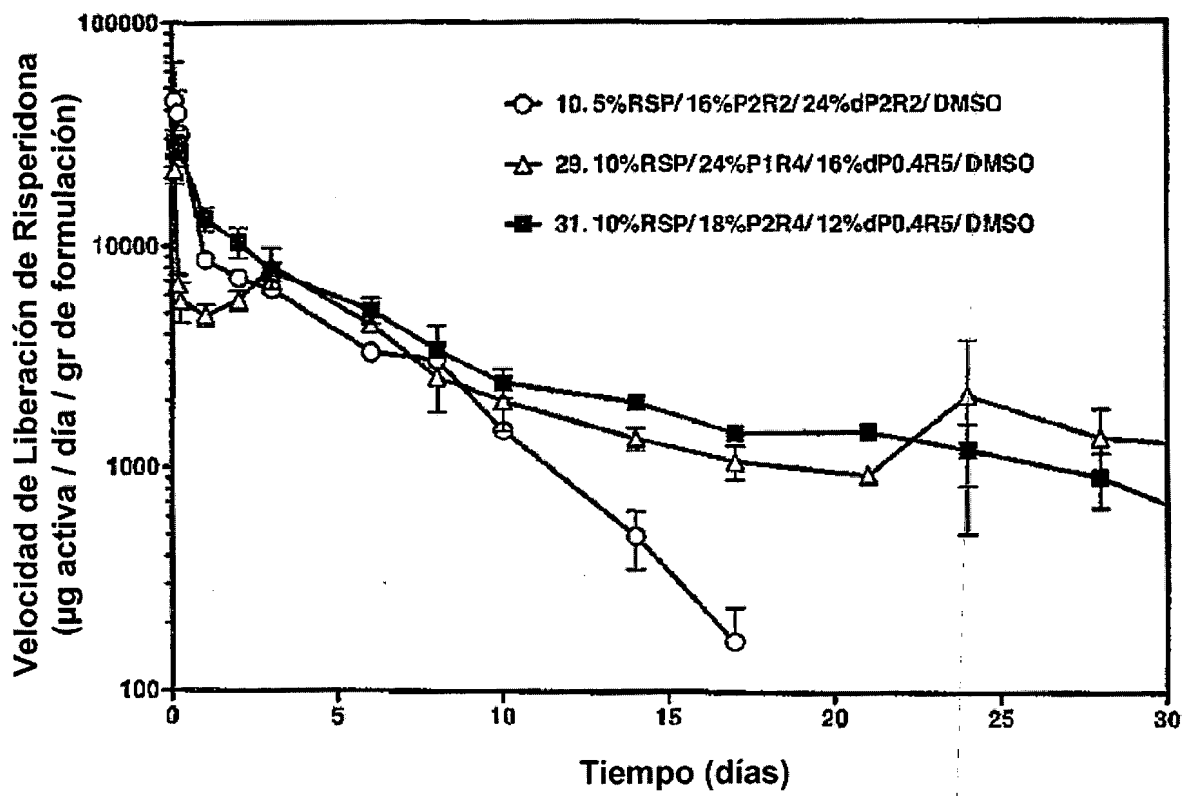


FIG. 32

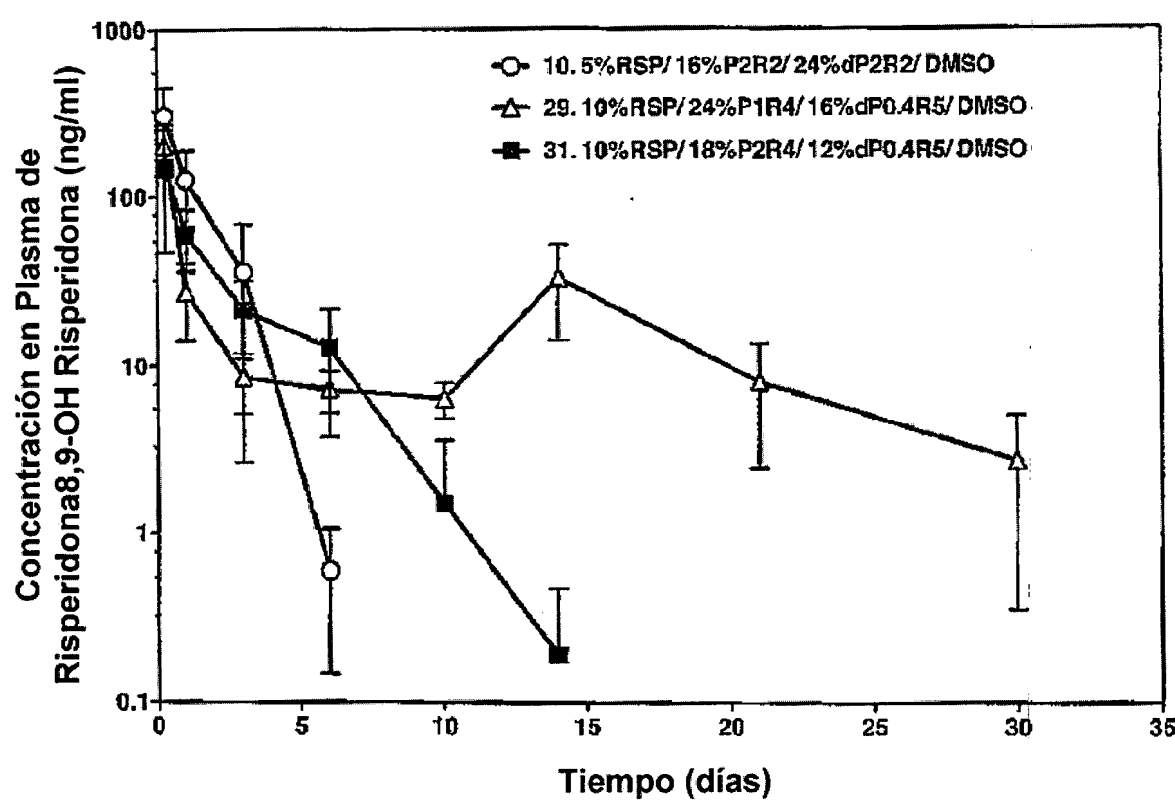


FIG. 33

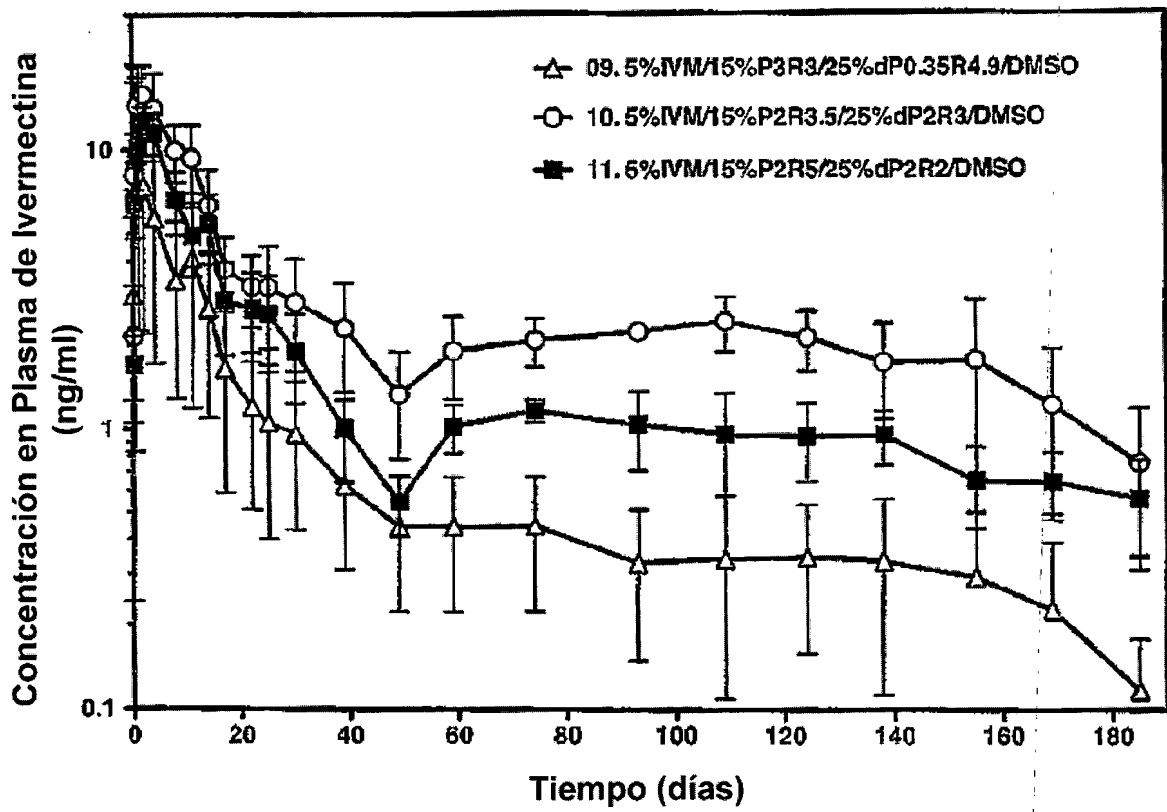


FIG. 34

CAVELIER

ABOGADOS
EDIFICIO SISKI
CARRERA 4a N° 72-35
BOGOTA, 8 - COLOMBIA

374

CESION

Yo, (nosotros) abajo firmado (s)

Georges GAUDRIAULT

domiciliado(s) en
25, rue Louis-Martin Berthoud, F-34080
Montpellier, Francia

declaro(amos) bajo juramento ser único(s) y verdadero(s) inventor(es)
de la invención:
COMPOSICIONES DE SUMINISTRO DE FARMACOS
BIODEGRADABLES

declaro(amos) así mismo que cedo(amos) y transfiero(erimos), sin
limitación, a favor de la sociedad
MEDINCELL

constituida y existente de conformidad con las leyes de
Francia

domiciliada en
1, Avenue Charles Cros, F-34830 Jacou, Francia

todos los derechos inherentes a dicha invención y que la citada
Compañía queda facultada para solicitar en su nombre la patente de
invención correspondiente en la República de Colombia.

ASSIGNMENT

I (we), the undersigned

Georges GAUDRIAULT

of
25, rue Louis-Martin Berthoud, F-34080 Montpellier,
France

state(s) under oath to be sole and true inventor(s) of the invention:
BIODEGRADABLE DRUG DELIVERY
COMPOSITIONS

state as well, that assign, without reservations or limitations in favour
of
MEDINCELL

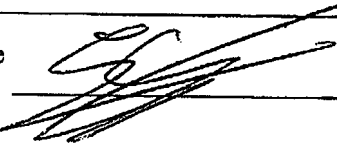
a corporation constituted and existing in conformity with the laws of
France

domiciled in
1, Avenue Charles Cros, F-34830 Jacou, France

all rights inherent to said invention and that the above mentioned
company hereby is enabled to apply, in its name, for the corresponding
patent invention, in the Republic of Colombia

Dado y firmado hoy/Given and signed this June 25, 2013
en/in Jacou

por/by **Georges GAUDRIAULT**

Firma/Signature 

1.6

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
NIT : 800.176.089-2
- / -

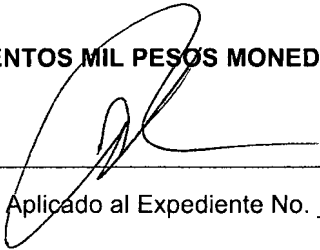
 Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA	RECIBO DE CAJA	No. 13 - 0062713
		Bogotá D.C., Junio 26 de 2013 - 08:14:32

RECIBIDO DE : CAVELIER ABOGADOS NI 860.041.367

*** Soporte del Pago ***					
TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR. PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	196847652	25/06/2013	26.925.000.00

*** Conceptos Pagados ***			
CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr. UNIDITARIO Vr. CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE INVENCIÓN	500.000.00 500.000.00
			===== \$500.000.00 =====

SON: **QUINIENTOS MIL PESOS MONEDA CORRIENTE**

Responsable: 

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

No. 13-154263-00000-0000
Fecha: 2013-06-28 16:50:07
Tra. 11 PATENTE IYII
Act. 411 PRESENTACION
Dep. 2020 DIR. NUEVAS CR
Eve: 378 FASE NACIONAL I
Folios: 211

0010: 20361-841-001-3

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
NIT : 800.176.089-2
- / -

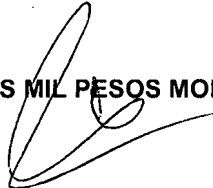
 Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA	RECIBO DE CAJA	No. 13 - 0064076
		Bogotá D.C., Junio 28 de 2013 - 10:43:24

RECIBIDO DE : CAVELIER ABOGADOS NI 860.041.367

*** Soporte del Pago ***					
TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR. PAGO
RECIBO DE CA	999999999	59902	18/06/2013		330.000.00
RECIBO DE CA	999999999	62679	26/06/2013		270.000.00

*** Conceptos Pagados ***			
CANT. RENTISTICO	CONCEPTO	Vr.UNDITARIO	Vr.CONCEPTO
20 50005-01-01 SOLICITUDES	1607 REIVINDICACION PATENTE UNITARIA ADICIONAL A LAS 10 INIC	30.000.00	600.000.00
			<u>\$600.000.00</u>

SON: **SEISCIENTOS MIL PESOS MONEDA CORRIENTE**

Responsable: 

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

No. 13-154263- -00000-0000
Fecha: 2013-06-28 16:50:07 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 211

020: 20361- 841-001-3

211

 Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA		SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO DIVISION DE NUEVAS CREACIONES EXTRACTO PARA PUBLICACIÓN SOLICITUD FASE NACIONAL PCT	
(21) N° de solicitud:		(51) Int Cl: A61K 009/008	
22) Fecha de solicitud:		(71) Solicitante(s) MEDINCELL	
(30) Prioridad	(31) Prioridad 61/428,007	(32) Fecha 2010/12/29	(33) País US
		(72) Inventor(es) GEORGES GAUDRIAULT	
		(74) Apoderado: LUZ CLEMENCIA DE PAEZ	
(85)	Fecha limite inicio fase nacional: 2013/07/29		(87) Publicación internacional
(86)	Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT		Fecha: 2012/07/05
	Fecha de presentación de la solicitud: 2011/12/29		N° publicación: WO 2012/090070 A3
	No. de solicitud PCT/IB2011/003323		
(54) Título: COMPOSICIONES DE SUMINISTRO DE FÁRMACOS BIODEGRADABLES			

Resumen:

Se dan a conocer composiciones de suministro de fármacos biodegradables que comprenden un copolímero de tres bloques (tribloque) que contiene un poliéster y un polietilenglicol, y un copolímero de dos bloques (dibloque) que contiene un poliéster y un polietilenglicol tapado en los extremos, así como un principio farmacéuticamente activo.



No. 13-154263- -00000-0000

Fecha: 2013-06-28 16:50:07

Dep. 2020 DIR.NUEVASCR

Tra. 11 PATENTEIYII

Eve: 378 FASENACIONALI

Act. 411 PRESENTACION

Folios: 211

PATENTE DE INVENCION ☐

MODELO DE U

☐	Indicación que se solicita una patente.
☐	Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
☐	Descripción de la invención
☐	Dibujos de ser estos pertinentes
☐	Comprobante de pago de las tasas establecidas (De ser el caso formato de descuento)
Completa ☐	Incompleta ☐

PATENTE DE INVENCION PCT ☐

MODELO DE UTILIDAD PCT ☐

Art.33 Decisión 486/00, Circular Única

☐	Indicación que se solicita una PCT
☐	Copia de la solicitud en español, tal como fue presentada inicialmente (capítulo descriptivo, reivindicatorio, resumen)
☐	Dibujos de ser estos pertinentes
☐	Comprobante de pago de las tasas establecidas (de ser el caso formato de descuento)
Completa ☐	Incompleta ☐

DISEÑO INDUSTRIAL ☐

(Art. 119 Decisión 486/00)

☐	Indicación que se solicita Diseño industrial
☐	Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
☐	Representación gráfica y fotográfica del Diseño industrial o muestra del material que incorpora el diseño
☐	Comprobante de pago de las tasas establecidas
Completa ☐	Incompleta ☐

ESQUEMA DE TRAZADO ☐

(Art. 92 Decisión 486/00)

☐	Indicación que se solicita un esquema de trazado
☐	Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
☐	Representación gráfica de un esquema de trazado
☐	Comprobante de pago de las tasas establecidas
Completa ☐	Incompleta ☐