

TRADUZIONE DEL TESTO DEL BREVETTO EUROPEO N. 2658525

DAL TITOLO:

"COMPOSIZIONI DI SOMMINISTRAZIONE DI FARMACI
BIODEGRADABILI"

*** **

Descrizione

Campo dell'invenzione

La presente invenzione si riferisce a composizioni di somministrazione di farmaci biodegradabili comprendenti un copolimero tri-blocco contenente un poliestere, ovvero l'acido polilattico, e un glicole polietilenico e un copolimero di-blocco contenente un poliestere, ovvero l'acido polilattico, e un glicole polietilenico con estremità incappucciata, nonché un principio farmaceuticamente attivo. Il rapporto tra il copolimero tri-blocco e il copolimero di-blocco nella presente formulazione è compreso tra 1:3 e 1:8 o tra 1:1 e 1:19 o tra 3:2 e 1:19. Sono inoltre descritti metodi per produrre dette composizioni di farmaci biodegradabili utilizzando solventi organici.

Stato dell'arte della presente invenzione

I sistemi di somministrazione di farmaci, quali i copolimeri tri-blocco e i copolimeri di-blocco, sono stati utilizzati per somministrare una varietà di farmaci e sono generalmente formulati per somministrare farmaci specifici, sia farmaci idrofobici sia idrofili. A seconda della solubilità dei farmaci, queste formulazioni di farmaci differiscono per

concentrazioni di polimeri, tipi di polimeri utilizzati, pesi molecolari dei polimeri e dei solventi utilizzati nelle formulazioni.

Il tipo di ambiente in cui viene somministrato il farmaco rappresenta inoltre una considerazione importante nella formulazione di un sistema di somministrazione di farmaci. Pertanto, esistono composizioni di somministrazione di farmaci che vengono preparate utilizzando polimeri sensibili alla temperatura, polimeri sensibili alla fase, polimeri sensibili al pH e polimeri fotosensibili. Vedere, ad esempio, K. Al-Tahami and J. Singh "Smart Polymer Based Delivery Systems for Peptide and Proteins," *Recent Patents on Drug Delivery & Formulation*, 1: pag.: 65-71 Bentham Science Publishers, LTD. 2007.

Il brevetto statunitense n. 6,592,899 descrive un oligomero PLA/PLGA combinato con un copolimero a blocchi per migliorare la solubilità di un farmaco idrofobo in un ambiente idrofilo. Più specificamente, questa composizione polimerica presenta un oligomero di poliestere avente un peso molecolare compreso tra 400 e 10.000 dalton e un copolimero a blocchi di tipo AB, ABA o BAB biodegradabile. La parte A idrofoba è un poliestere, mentre la parte B idrofila è un glicole polietilenico avente un peso molecolare compreso tra 2.400 e 4.999 dalton. Questa composizione polimerica è solubile in un ambiente acquoso.

Il brevetto statunitense 6, 541,033 descrive una composizione farmaceutica a rilascio prolungato basata su idrogel termosensibili e biodegradabili, costituita da un copolimero di PLA o PLGA e PEG, per

la somministrazione prolungata di agenti biologicamente attivi, come la leptina. Il rilascio prolungato corrisponde ad un periodo di una settimana o superiore e preferibilmente fino a un mese.

Gli idrogel contenenti copolimeri tri-blocco sono descritti nel brevetto statunitense n. 6,350,812. Questi idrogel mantengono l'acqua ad un peso almeno uguale al peso dell'acqua del copolimero e sono idrogel morbidi.

US2005/112170 A1 descrive composizioni di somministrazione di farmaci biodegradabili comprendenti un copolimero di-blocco, un copolimero tri-blocco o loro miscele, detti copolimeri a blocchi comprendono un blocco di PEG di 500-30000 Da e un blocco di acido poli(lattico) di 1500-7500 Da.

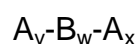
Nessun brevetto o riferimento bibliografico sopra citato descrive composizioni di somministrazione di farmaci iniettabili, formati *in situ* e biodegradabili, in grado di diventare impianti solidi quando iniettati nel corpo. Le composizioni di farmaci biodegradabili della presente invenzione comprendono copolimeri tri-blocco e copolimeri di-blocco formulati in modo tale che il copolimero di-blocco funge da serbatoio mentre il copolimero tri-blocco funge da struttura nelle formulazioni, aumentando la durata del copolimero di-blocco.

Inoltre, le composizioni di somministrazione di farmaci biodegradabili della presente invenzione possono essere formulazioni a lunga durata, riducendo l'esplosione iniziale durante il rilascio dei farmaci e modulando il tasso di rilascio dei farmaci nel tempo. Questo

fenomeno è illustrato nell'appiattimento delle curve di rilascio dei farmaci.

Sommario dell'invenzione

La presente invenzione fornisce una composizione di somministrazione di farmaci biodegradabile comprendente (a) un copolimero tri-blocco biodegradabile avente la formula:



in cui A è un poliesteri, specificamente acido polilattico e B è glicole polietilenico e v, w e x sono il numero di unità di ripetizione compreso tra 4 e 1090 e $v=x$ o $v \neq x$;

(b) un copolimero di-blocco biodegradabile avente la formula:



in cui A è un poliesteri, specificamente l'acido polilattico, e C è un glicole polietilenico con estremità incappucciata e y e z sono il numero di unità di ripetizione compreso tra 3 e 237 o tra 7 e 371, in cui il rapporto tra il copolimero tri-blocco biodegradabile di (a) e il copolimero di-blocco CA biodegradabile di (b) è compreso tra 1: 1 e 1:19 o tra 3:2 e 1:19 in detta composizione di farmaci biodegradabile; e (c) almeno un principio farmaceuticamente attivo.

La presente invenzione fornisce una composizione di somministrazione di farmaci biodegradabile comprendente (a) un copolimero tri-blocco biodegradabile avente la formula:



in cui A è un poliesteri, specificamente acido polilattico e B è glicole polietilenico e v, w e x sono il numero di unità di ripetizione compreso tra 6 e 1090 e $v=x$ o $v \neq x$;

(b) un copolimero di-blocco biodegradabile avente la formula:



in cui A è un poliesteri, specificamente acido polilattico, e C è un glicole polietilenico con estremità incappucciata e y e z sono il numero di unità di ripetizione compreso tra 7 e 371, in cui il rapporto tra il copolimero tri-blocco biodegradabile di (a) e il copolimero di-blocco CA biodegradabile di (b) è compreso tra 1: 3 e 1:8 in detta composizione di farmaci biodegradabile; e (c) almeno un principio farmaceuticamente attivo.

La presente invenzione fornisce una composizione di somministrazione di farmaci biodegradabile comprendente (a) un copolimero tri-blocco biodegradabile avente la formula:



in cui A è un poliesteri, specificamente acido polilattico e B è glicole polietilenico e v, w e x sono il numero di unità di ripetizione compreso tra 4 e 1090, v e x sono unità di ripetizione dell'estere e w sono unità di ripetizione dell'ossido di etilene e $v=x$ o $v \neq x$; (b) un copolimero di-blocco biodegradabile avente la formula:



in cui A è un poliesteri, specificamente acido polilattico, e C è un glicole polietilenico con estremità incappucciata e y e z sono il

numero di unità di ripetizione compreso tra 3 e 237 o tra 7 e 371, y è il numero di unità di ripetizione dell'ossido di etilene e z il numero di unità di ripetizione dell'estere, in cui il rapporto tra il copolimero tri-blocco biodegradabile di (a) e il copolimero di-blocco CA biodegradabile di (b) è compreso tra 1: 1 e 1:19 o tra 3:2 e 1:19 in detta composizione di farmaci biodegradabile; e (c) almeno un principio farmaceuticamente attivo.

La presente invenzione fornisce una composizione di somministrazione di farmaci biodegradabile comprendente (a) un copolimero tri-blocco biodegradabile avente la formula:



in cui A è un poliestere, specificamente acido polilattico e B è glicole polietilenico e v, w e x sono il numero di unità di ripetizione compreso tra 6 e 1090, v e x sono unità di ripetizione dell'estere e w sono unità di ripetizione dell'ossido di etilene e $v=x$ o $v \neq x$; (b) un copolimero di-blocco biodegradabile avente la formula:



in cui A è un poliestere, specificamente acido polilattico, e C è un glicole polietilenico con estremità incappucciata e y e z sono il numero di unità di ripetizione compreso tra 7 e 371, y è il numero di unità di ripetizione dell'ossido di etilene e z il numero di unità di ripetizione dell'estere, in cui il rapporto tra il copolimero tri-blocco biodegradabile di (a) e il copolimero di-blocco CA biodegradabile di (b)

è compreso tra 1: 3 e 1:8 in detta composizione di farmaci biodegradabile; e (c) almeno un principio farmaceuticamente attivo.

Una composizione di somministrazione di farmaci biodegradabile comprendente (a) un copolimero tri-blocco biodegradabile avente la formula:



in cui v, w e x sono il numero di unità di ripetizione compreso tra 4 e 1090 e $v=x$ o $v \neq x$; (b) un copolimero di-blocco biodegradabile avente la formula:



in cui e y e z sono il numero di unità di ripetizione compreso tra 3 e 237 o tra 3 e 371, in cui il rapporto tra il copolimero tri-blocco biodegradabile di (a) e il copolimero di-blocco biodegradabile di (b) è di 1: 6 in detta composizione di farmaci biodegradabile e in cui il PEG nel di-blocco è con estremità incappucciata; e (c) almeno un principio farmaceuticamente attivo.

Una composizione di somministrazione di farmaci biodegradabile comprendente (a) un copolimero tri-blocco biodegradabile avente la formula:



in cui v, w e x sono il numero di unità di ripetizione compreso tra 6 e 1090 e $v=x$ o $v \neq x$; (b) un copolimero di-blocco biodegradabile avente la formula:



in cui y e z sono il numero di unità di ripetizione compreso tra 7 e 371, in cui il rapporto tra il copolimero tri-blocco biodegradabile di (a) e il copolimero di-blocco biodegradabile di (b) è di 1: 6 in detta composizione di farmaci biodegradabile e in cui il PEG nel di-blocco è con estremità incappucciata; e (c) almeno un principio farmaceuticamente attivo.

In ancora un altro aspetto, viene fornita una composizione di somministrazione di farmaci biodegradabile, comprendente: (a) un copolimero tri-blocco biodegradabile presente in una quantità compresa tra il 2,0% e il 45% (p%/p%) della composizione totale avente la formula:



in cui v, w e x sono il numero di unità di ripetizione compreso tra 4 e 1090 o tra 6 e 1090 e $v=x$ o $v \neq x$; (b) un copolimero di-blocco biodegradabile presente in una quantità compresa tra l'8,0% e il 50% (p%/p%) della composizione totale avente la formula:



in cui y e z sono il numero di unità di ripetizione compreso tra 3 e 237, in cui il rapporto tra il copolimero tri-blocco biodegradabile di (a) e il copolimero di-blocco biodegradabile di (b) è di 1: 4 o 3:2 e 1:19 o tra 1:1 e 1:19 in detta composizione di farmaci biodegradabile e in cui il PEG nel di-blocco è con estremità incappucciata e (c) almeno un principio farmaceuticamente attivo è presente in una quantità compresa tra l'1% e il 20% (p%/p%) della composizione totale o almeno un

principio farmaceuticamente attivo è presente in una quantità compresa tra 1 e 200 mg/ml.

In ancora un altro aspetto, viene fornita una composizione di somministrazione di farmaci biodegradabile, comprendente: (a) un copolimero tri-blocco biodegradabile presente in una quantità compresa tra il 3,0% e il 45% (p%/p%) della composizione totale avente la formula:



in cui v, w e x sono il numero di unità di ripetizione compreso tra 6 e 1090 e $v=x$ o $v \neq x$; (b) un copolimero di-blocco biodegradabile presente in una quantità compresa tra l'8,0% e il 50% (p%/p%) della composizione totale avente la formula:



in cui y e z sono il numero di unità di ripetizione compreso tra 7 e 371, in cui il rapporto tra il copolimero tri-blocco biodegradabile di (a) e il copolimero di-blocco biodegradabile di (b) è di 1: 4 in detta composizione di farmaci biodegradabile e in cui il PEG nel di-blocco è con estremità incappucciata e (c) almeno un principio farmaceuticamente attivo è presente in una quantità compresa tra l'1% e il 20% (p%/p%) della composizione totale o almeno un principio farmaceuticamente attivo è presente in una quantità compresa tra 1 e 200 mg/ml.

In un altro aspetto dell'invenzione, una composizione di somministrazione di farmaci biodegradabile comprendente: (a) un copolimero tri-blocco biodegradabile avente la formula:



in cui v, w e x sono il numero di unità di ripetizione compreso tra 4 e 1090 e $v=x$ o $v \neq x$; (b) un copolimero di-blocco biodegradabile avente la formula:



in cui y e z sono il numero di unità di ripetizione compreso tra 3 e 237, in cui il rapporto tra il copolimero tri-blocco biodegradabile di (a) e il copolimero di-blocco biodegradabile di (b) è compreso tra 1:1 e 1:19 o tra 3:2 e 1:19 in detta composizione di farmaci biodegradabile; e (c) almeno un principio farmaceuticamente attivo.

In un altro aspetto dell'invenzione, una composizione di somministrazione di farmaci biodegradabile comprendente: (a) un copolimero tri-blocco biodegradabile avente la formula:



in cui v, w e x sono il numero di unità di ripetizione compreso tra 6 e 1090 e $v=x$ o $v \neq x$; (b) un copolimero di-blocco biodegradabile avente la formula:



in cui y e z sono il numero di unità di ripetizione compreso tra 7 e 371, in cui il rapporto tra il copolimero tri-blocco biodegradabile di (a) e il copolimero di-blocco biodegradabile di (b) è di 1: 6 in detta

composizione di farmaci biodegradabile; e (c) almeno un principio farmaceuticamente attivo.

In un altro aspetto dell'invenzione, una composizione di somministrazione di farmaci biodegradabile comprendente: (a) un copolimero tri-blocco biodegradabile avente la formula:



in cui v, w e x sono il numero di unità di ripetizione compreso tra 4 e 1090 e $v=x$ o $v \neq x$; (b) un copolimero di-blocco biodegradabile avente la formula:



in cui e y e z sono il numero di unità di ripetizione compreso tra 7 e 371 o tra 3 e 237, in cui il rapporto tra il copolimero tri-blocco biodegradabile di (a) e il copolimero di-blocco biodegradabile di (b) è di 1: 4 in detta composizione di farmaci biodegradabile; e (c) almeno un principio farmaceuticamente attivo.

In un altro aspetto dell'invenzione, una composizione di somministrazione di farmaci biodegradabile comprendente: (a) un copolimero tri-blocco biodegradabile avente la formula:



in cui v, w e x sono il numero di unità di ripetizione compreso tra 6 e 1090 e $v=x$ o $v \neq x$; (b) un copolimero di-blocco biodegradabile avente la formula:



in cui y e z sono il numero di unità di ripetizione compreso tra 7 e 371, in cui il rapporto tra il copolimero tri-blocco biodegradabile di (a) e il copolimero di-blocco biodegradabile di (b) è di 1: 4 in detta composizione di farmaci biodegradabile; e (c) almeno un principio farmaceuticamente attivo.

Le composizioni di somministrazione di farmaci biodegradabili dell'invenzione possono avere un rapporto molare tra ossido di etilene e acido lattico nella composizione compreso tra 0,5 e 3,5 o tra 0,5 e 22,3 per il copolimero tri-blocco e tra 2 e 6 o tra 0,8 e 13 per il copolimero di-blocco.

In un altro aspetto, le composizioni di somministrazione di farmaci biodegradabili dell'invenzione possono avere un rapporto molare tra ossido di etilene e acido lattico nella composizione compreso tra 0,5 e 22,3 per il copolimero tri-blocco e tra 0,8 e 13 per il copolimero di-blocco.

In ancora un altro aspetto, le composizioni di somministrazione di farmaci biodegradabili dell'invenzione possono avere un rapporto molare tra ossido di etilene e acido lattico nella composizione compreso tra 0,5 e 2,5 per il copolimero tri-blocco e tra 3 e 5 per il copolimero di-blocco.

In un aspetto, la composizione di somministrazione di farmaci biodegradabile è un liquido iniettabile che quando inserito nel corpo di un animale o di una pianta diventa un impianto indurito.

In ancora un altro aspetto, la composizione di somministrazione di farmaci biodegradabile può essere utilizzata come formulazione spaziale tale da poter essere applicata su o all'interno del corpo di un animale o di una pianta. Ad esempio, può essere dispensata durante un intervento chirurgico per curare una ferita o all'interno di una pianta per trattare un virus.

In un altro aspetto la composizione di farmaci biodegradabile viene preparata come piccole particelle solide, poste direttamente sul sito ferito del corpo di un animale o di una pianta.

In un altro aspetto la composizione di farmaci biodegradabile è sotto forma di un impianto a stelo.

Un metodo per la preparazione della composizione di somministrazione di farmaci biodegradabile dell'invenzione, il quale detto metodo comprende: (i) la dissoluzione in un solvente organico (a) di un copolimero di-blocco di tipo ABA biodegradabile avente la formula:



in cui A è un acido polilattico e B è glicole polietilenico e v, w e x sono il numero di unità di ripetizione compreso tra 6 e 1090 in cui $v=x$ o $v \neq x$; e (b) un copolimero di-blocco biodegradabile avente la formula:



in cui A è acido polilattico e C è un glicole polietilenico con estremità incappucciata e y e z sono il numero di unità di ripetizione

compreso tra 7 e 371 in un rapporto compreso tra 1: 3 e 1:8 (a):(b) per formare una miscela polimerica; e

(ii) l'aggiunta di almeno un principio farmaceuticamente attivo a detta miscela polimerica, che costituisce un altro aspetto dell'invenzione.

Un metodo per la preparazione della composizione di somministrazione di farmaci biodegradabile dell'invenzione, il quale detto metodo comprende: (i) la dissoluzione in un solvente organico (a) di un copolimero di-blocco di tipo ABA biodegradabile avente la formula:



in cui A è acido polilattico e B è glicole polietilenico e v, w e x sono il numero di unità di ripetizione comprese tra 4 e 1090, v e x sono unità di ripetizione dell'estere e w sono unità di ripetizione dell'ossido di etilene in cui $v=x$ o $v \neq x$; e (b) un copolimero di-blocco biodegradabile avente la formula:



in cui A è acido polilattico e C è un glicole polietilenico con estremità incappucciata e y e z sono il numero di unità di ripetizione compreso tra 3 e 237, y è il numero di unità di ripetizione dell'ossido di etilene e z il numero di unità di ripetizione dell'estere in un rapporto compreso tra 1: 1 e 1: 19 o tra 3:2 e 1:19 (a):(b) per formare una miscela polimerica; e

(ii) l'aggiunta di almeno un principio farmaceuticamente attivo a detta miscela polimerica, che costituisce un altro aspetto dell'invenzione.

In ancora un altro aspetto della presente invenzione viene fornito un metodo per la preparazione della composizione di somministrazione di farmaci biodegradabile dell'invenzione, il quale detto metodo comprende: (i) la dissoluzione in un solvente organico (a) di un copolimero di-blocco di tipo ABA biodegradabile avente la formula:



in cui A è un acido polilattico e B è glicole polietilenico e v, w e x sono il numero di unità di ripetizione compreso tra 6 e 1090 in cui $v=x$ o $v \neq x$; e (b) un copolimero di-blocco biodegradabile avente la formula:



in cui A è acido polilattico e C è un glicole polietilenico con estremità incappucciata e y e z sono il numero di unità di ripetizione compreso tra 7 e 371 in un rapporto di 1:4 in (a):(b) per formare una miscela polimerica; (ii) l'aggiunta di almeno un principio farmaceuticamente attivo a detta miscela polimerica; e (iii) l'evaporazione di detto solvente.

In ancora un altro aspetto della presente invenzione viene fornito un metodo per la preparazione della composizione di somministrazione di farmaci biodegradabile dell'invenzione, il quale detto metodo comprende: (i) la dissoluzione in un solvente organico (a)

di un copolimero di-blocco di tipo ABA biodegradabile avente la formula:

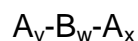


in cui A è un acido polilattico e B è glicole polietilenico e v, w e x sono il numero di unità di ripetizione compreso tra 4 e 1090 in cui $v=x$ o $v \neq x$; e (b) un copolimero di-blocco biodegradabile avente la formula:



in cui A è acido polilattico e C è un glicole polietilenico con estremità incappucciata e y e z sono il numero di unità di ripetizione compreso tra 3 e 237 in un rapporto compreso tra 1:1 e 1:19 o tra 3:2 e 1:19 in (a):(b) per formare una miscela polimerica; (ii) l'aggiunta di almeno un principio farmaceuticamente attivo a detta miscela polimerica; e (iii) l'evaporazione di detto solvente.

In ancora un altro aspetto della presente invenzione viene fornito un metodo per la preparazione della composizione di somministrazione di farmaci biodegradabile dell'invenzione, il quale detto metodo comprende: (i) la dissoluzione in un solvente organico (a) di un copolimero di-blocco di tipo ABA biodegradabile avente la formula:



in cui A è acido polilattico e B è glicole polietilenico e v, w e x sono il numero di unità di ripetizione comprese tra 6 e 1090, v e x sono unità di ripetizione dell'estere e w sono unità di ripetizione dell'ossido di

etilene in cui $v=x$ o $v \neq x$; e (b) un copolimero di-blocco biodegradabile avente la formula:



in cui A è acido polilattico e C è un glicole polietilenico con estremità incappucciata e y e z sono il numero di unità di ripetizione compreso tra 7 e 371, y è il numero di unità di ripetizione dell'ossido di etilene e z è il numero di unità di ripetizione dell'estere, in un rapporto di 1:4 (a):(b) per formare una miscela polimerica; (ii) l'aggiunta di almeno una principio farmaceuticamente attivo detta miscela polimerica; e (iii) l'evaporazione di detto solvente.

In ancora un altro aspetto della presente invenzione viene fornito un metodo per la preparazione della composizione di somministrazione di farmaci biodegradabile dell'invenzione, il quale detto metodo comprende: (i) la dissoluzione in un solvente organico (a) di un copolimero di-blocco di tipo ABA biodegradabile avente la formula:



in cui A è acido polilattico e B è glicole polietilenico e v, w e x sono il numero di unità di ripetizione comprese tra 4 e 1090, v e x sono unità di ripetizione dell'estere e w sono unità di ripetizione dell'ossido di etilene in cui $v=x$ o $v \neq x$; e (b) un copolimero di-blocco biodegradabile avente la formula:



in cui A è acido polilattico e C è un glicole polietilenico con estremità incappucciata e y e z sono il numero di unità di ripetizione compreso tra 3 e 237, y è il numero di unità di ripetizione dell'ossido di etilene e z è il numero di unità di ripetizione dell'estere, in un rapporto di 1:4 (a):(b) per formare una miscela polimerica; (ii) l'aggiunta di almeno una principio farmaceuticamente attivo detta miscela polimerica; e (iii) l'evaporazione di detto solvente.

Nei metodi di cui sopra il solvente organico può essere presente in una quantità compresa tra il 40% e il 74% (p%/p%) della composizione totale. Possono essere utilizzate miscele di solventi.

Altri aspetti e forme di realizzazione sono qui di seguito elencati o verranno facilmente forniti dalla seguente descrizione delle forme di realizzazione preferite.

Breve descrizione dei disegni

La Fig. 1 è un grafico che mostra il tasso di rilascio *in vitro* di farmaci da formulazioni basate sul 40% P6R1 (TB):dP2R4(DB) in rapporti di 1:0 (-○-), 1:2 (-Δ-), 1:4 (-●-), 1:6 (-▼-) e 1:9 (-*-) nel tempo in giorni. Questo grafico mostra che le formulazioni basate su TB:DB prolungano il rilascio per più di 30 giorni.

La Fig. 2 è un grafico che mostra la curva di rilascio percentuale cumulativa *in vitro* dalle formulazioni candidate della Figura 1 nel tempo (giorni). Questo grafico illustra che l'esplosione iniziale è ridotta e la curva di rilascio del farmaco è appiattita nella combinazione di composizioni di copolimero tri-blocco e copolimero di-blocco rispetto

alla composizione di solo copolimero tri-blocco. Va notato che la curva 1:9 si sovrappone alla curva 1:4.

La Fig. 3 è un grafico che mostra l'iniezione di formulazioni basate sul 40% P6R1 (TB);dP2R4(DB) in vari rapporti da 1:0 di copolimero tri-blocco e copolimero di-blocco fino a 0:1 di copolimero tri-blocco e copolimero di-blocco. Questo grafico illustra che tutte le formulazioni sono iniettabili utilizzando un dispositivo di iniezione classico.

La Fig. 4 è un grafico che mostra la curva di rilascio percentuale cumulativa *in vitro* delle formulazioni candidate nel tempo (giorni) di varie composizioni dell'invenzione. Le composizioni descritte come numeri 177, 246, 224, 225 e 250 sono descritte nella Tabella 1.

La Fig. 5 è un grafico che mostra la velocità di rilascio *in vitro* da formulazioni candidate in microgrammi all'ora per grammo di formulazione ($\mu\text{g}/\text{h}/\text{gr}$ di formulazione) Le composizioni descritte come numeri 177, 246, 224, 225 e 250 sono descritte nella Tabella 1.

La Fig. 6 è un grafico che mostra la concentrazione plasmatica M53 in nanogrammi per millilitro (ng/ml) nel tempo in giorni. Il giorno zero è il giorno in cui la composizione è stata somministrata per via sottocutanea. Le composizioni indicate come numeri 177, 246, 224, 225 e 250 sono descritte nella Tabella 1.

La Fig. 7 è un grafico che mostra il rilascio cumulativo percentuale di acetaminofene *in vitro* nel tempo (giorni) dalle formulazioni basate sul copolimero tri-blocco P0.2R5 (4 unità di ossido

di etilene e 24 unità di acido lattico) miscelate con vari copolimeri di-blocco (vedere la Tabella 2 per i dettagli).

La Fig. 8 è un grafico che mostra il rilascio cumulativo percentuale di acetaminofene *in vitro* nel tempo (giorni) dalle formulazioni basate sul copolimero tri-blocco P0.2R14 (4 unità di ossido di etilene e 58 unità di acido lattico) miscelate con vari copolimeri di-blocco (vedere la Tabella 2 per i dettagli).

La Fig. 9 è un grafico che mostra il rilascio cumulativo percentuale di acetaminofene *in vitro* nel tempo (giorni) dalle formulazioni basate sul copolimero tri-blocco P0.2R22 (4 unità di ossido di etilene e 89 unità di acido lattico) miscelate con vari copolimeri di-blocco (vedere la Tabella 2 per i dettagli).

La Fig. 10 è un grafico che mostra il rilascio cumulativo percentuale di acetaminofene *in vitro* nel tempo (giorni) dalle formulazioni basate sul copolimero tri-blocco P0.4R4 (9 unità di ossido di etilene e 41 unità di acido lattico) miscelate con vari copolimeri di-blocco (vedere la Tabella 2 per i dettagli).

La Fig. 11 è un grafico che mostra il rilascio cumulativo percentuale di acetaminofene *in vitro* nel tempo (giorni) dalle formulazioni basate sul copolimero tri-blocco P0.4R7 (9 unità di ossido di etilene e 67 unità di acido lattico) miscelate con vari copolimeri di-blocco (vedere la Tabella 2 per i dettagli).

La Fig. 12 è un grafico che mostra il rilascio cumulativo percentuale di acetaminofene *in vitro* nel tempo (giorni) dalle

formulazioni basate sul copolimero tri-blocco P0.6R1 (13 unità di ossido di etilene e 26 unità di acido lattico) miscelate con vari copolimeri di-blocco (vedere la Tabella 2 per i dettagli).

La Fig. 13 è un grafico che mostra il rilascio cumulativo percentuale di acetaminofene *in vitro* nel tempo (giorni) dalle formulazioni basate sul copolimero tri-blocco P0.6R3 (13 unità di ossido di etilene e 40 unità di acido lattico) miscelate con vari copolimeri di-blocco (vedere la Tabella 2 per i dettagli).

La Fig. 14 è un grafico che mostra il rilascio cumulativo percentuale di acetaminofene *in vitro* nel tempo (giorni) dalle formulazioni basate sul copolimero tri-blocco P0.6R4 (13 unità di ossido di etilene e 55 unità di acido lattico) miscelate con vari copolimeri di-blocco (vedere la Tabella 2 per i dettagli).

La Fig. 15 è un grafico che mostra il rilascio cumulativo percentuale di acetaminofene *in vitro* nel tempo (giorni) dalle formulazioni basate sul copolimero tri-blocco P1 R2 (22 unità di ossido di etilene e 47 unità di acido lattico) miscelato con vari copolimeri di-blocco (cfr. Tabella 2 per i dettagli).

La Fig. 16 è un grafico che mostra il rilascio cumulativo percentuale di acetaminofene *in vitro* nel tempo (giorni) dalle formulazioni basate sul copolimero tri-blocco P1 R3 (22 unità di ossido di etilene e 68 unità di acido lattico) miscelato con vari copolimeri di-blocco (cfr. Tabella 2 per i dettagli).

La Fig. 17 è un grafico che mostra il rilascio cumulativo percentuale di acetaminofene *in vitro* nel tempo (giorni) dalle formulazioni basate sul copolimero tri-blocco P1 R4 (22 unità di ossido di etilene e 88 unità di acido lattico) miscelato con vari copolimeri di-blocco (cfr. Tabella 2 per i dettagli).

La Fig. 18 è un grafico che mostra il rilascio cumulativo percentuale di acetaminofene *in vitro* nel tempo (giorni) dalle formulazioni basate sul copolimero tri-blocco P2R2 (45 unità di ossido di etilene e 88 unità di acido lattico) miscelate con vari copolimeri di-blocco (vedere la Tabella 2 per i dettagli).

La Fig. 19 è un grafico che mostra il rilascio cumulativo percentuale di acetaminofene *in vitro* nel tempo (giorni) dalle formulazioni basate sul polimero tri-blocco P2R3 (45 unità di ossido di etilene e 157 unità di acido lattico) miscelate con vari copolimeri di-blocco (vedere Tabella 2 per i dettagli).

La Fig. 20 è un grafico che mostra il rilascio cumulativo percentuale di acetaminofene *in vitro* nel tempo (giorni) dalle formulazioni basate sul copolimero tri-blocco P2R5 (45 unità di ossido di etilene e 216 unità di acido lattico) miscelate con vari copolimeri di-blocco (vedere la Tabella 2 per i dettagli).

La Fig. 21 è un grafico che mostra il rilascio cumulativo percentuale di acetaminofene *in vitro* nel tempo (giorni) dalle formulazioni basate sul copolimero tri-blocco P3R1 (68 unità di ossido

di etilene e 66 unità di acido lattico) miscelate con vari copolimeri di-blocco (vedere la Tabella 2 per i dettagli).

La Fig. 22 è un grafico che mostra il rilascio cumulativo percentuale di acetaminofene *in vitro* nel tempo (giorni) dalle formulazioni basate sul copolimero tri-blocco P3R2 (68 unità di ossido di etilene e 154 unità di acido lattico) miscelate con vari copolimeri di-blocco (vedere la Tabella 2 per i dettagli).

La Fig. 23 è un grafico che mostra il rilascio cumulativo percentuale di acetaminofene *in vitro* nel tempo (giorni) dalle formulazioni basate sul copolimero tri-blocco P3R3 (68 unità di ossido di etilene e 218 unità di acido lattico) miscelate con vari copolimeri di-blocco (vedere la Tabella 2 per i dettagli).

La Fig. 24 è un grafico che mostra il rilascio cumulativo percentuale di acetaminofene *in vitro* nel tempo (giorni) dalle formulazioni basate sul copolimero tri-blocco P6R0.9 (136 unità di ossido di etilene e 125 unità di acido lattico) miscelate con vari copolimeri di-blocco (vedere la Tabella 2 per i dettagli).

La Fig. 25 è un grafico che mostra il rilascio cumulativo percentuale di acetaminofene *in vitro* nel tempo (giorni) dalle formulazioni basate sul copolimero tri-blocco P6R1.6 (136 unità di ossido di etilene e 218 unità di acido lattico) miscelate con vari copolimeri di-blocco (vedere la Tabella 2 per i dettagli).

La Fig. 26 è un grafico che mostra il rilascio cumulativo percentuale di acetaminofene *in vitro* nel tempo (giorni) dalle

formulazioni basate sul copolimero tri-blocco P6R2 (136 unità di ossido di etilene e 272 unità di acido lattico) miscelate con vari copolimeri di-blocco (vedere la Tabella 2 per i dettagli).

La Fig. 27 è un grafico che mostra il rilascio cumulativo percentuale di acetaminofene *in vitro* nel tempo (giorni) dalle formulazioni basate sul copolimero tri-blocco P2R4 (45 unità di ossido di etilene e 157 unità di acido lattico) miscelate con copolimero di-blocco dP0.4R6 (7 unità di ossido di etilene e 42 unità di acido lattico) a diversi rapporti (cfr. Tabella 2 per i dettagli).

La Fig. 28 è un grafico che mostra il rilascio cumulativo percentuale di acetaminofene *in vitro* nel tempo (giorni) dalle formulazioni basate sul copolimero tri-blocco P2R4 (45 unità di ossido di etilene e 157 unità di acido lattico) miscelate con copolimero di-blocco dP0.6R5 (12 unità di ossido di etilene e 54 unità di acido lattico) a diversi rapporti (cfr. Tabella 2 per i dettagli).

La Fig. 29 è un grafico che mostra il rilascio cumulativo percentuale di acetaminofene *in vitro* nel tempo (giorni) dalle formulazioni basate sul copolimero tri-blocco P2R5 (45 unità di ossido di etilene e 216 unità di acido lattico) miscelate con copolimero di-blocco dP0.2R13 (3 unità di ossido di etilene e 39 unità di acido lattico) a diversi rapporti (cfr. Tabella 2 per i dettagli).

La Fig. 30 è un grafico che mostra il tasso di rilascio *in vitro* di buprenorfina nel tempo (giorni) dalle formulazioni n. 33 (10%BN/

8%P2R2/ 32%dP0.4R10), n. 47 (10%BN/ 8%P2R2/ 32%dP1 R3) e n. 58 (10%BN/ 10%P0.4R8/ 40%dP1 R2).

La Fig. 31 è un grafico che mostra la concentrazione plasmatica di buprenorfina nel tempo (giorni) nei ratti iniettati con le formulazioni n. 33 ((10%BN/ 8%P2R2/ 32%dP0.4R10), n°47 (10%BN/ 8%P2R2/ 32%dP1R3) e n. 58 (10%BN/ 10%P0.4R8/ 40%dP1R2).

La Fig. 32 è un grafico che mostra il tasso di rilascio *in vitro* di risperidone nel tempo (giorni) dalle formulazioni basate sul polimero tri-blocco P2R5 (45 unità di ossido di etilene e 216 unità di acido lattico) miscelate con polimero di-blocco dP0.2R13 (3 unità di ossido di etilene e 39 unità di acido lattico) a diversi rapporti (vedere Tabella 2 per i dettagli).

La Fig. 33 è un grafico che mostra la concentrazione plasmatica di 9-OH risperidone nel tempo (giorni) nei ratti iniettati con le formulazioni n. 10 (5%RSP/ 16%P2R2/24%dP2R2/ DMSO), n. 29 (10%RSP/ 24%P1R4/ 16%dP0.4R5/ DMSO) e n. 31 (10%RSP/ 18%P2R4/ 12%dP0.4R5/ DMSO).

La Fig. 34 è un grafico che mostra la concentrazione plasmatica di ivermectina nel tempo (giorni) nei cani iniettati con le formulazioni n. 7 (5%IVM/ 15%P3R3/ 25%dP0.4R5/ DMSO), n. 9 (5%IVM/ 15%P2R4/ 25%dP2R3/ DMSO) e n.10 (5%IVM/ 15%P2R5/ 25%dP2R2/ DMSO).

Descrizione delle forme di realizzazione preferite

Come qui usato, il termine "biodegradabile" indica che i copolimeri tri-blocco e di-blocco dopo un periodo di tempo si erodono o degradano *in vivo* per formare componenti più piccoli non tossici.

Il termine "somministrazione parentale" comprende la somministrazione intramuscolare, intraperitoneale, intraddominale, sottocutanea, intravenosa e intrarteriale. Esso comprende inoltre la somministrazione intradermica, intracavernosa, intravitreale, intracerebrale, intratecale, epidurale e intraossea.

Il termine "animali" comprende tutti i membri del regno animale.

Come qui usato, il termine "pianta" comprende tutti i membri del regno vegetale.

"Principio attivo" indica un farmaco o un medicinale per il trattamento di varie malattie mediche. I termini principi attivi, farmaci e medicinali vengono pertanto utilizzati in modo intercambiabile. Il termine farmaco o principio attivo, come qui usato, include, senza limitazione, sostanze fisiologicamente o farmacologicamente attive che agiscono localmente o sistemicamente nel corpo di un animale o di una pianta. Almeno un principio attivo è presente nella composizione di farmaci biodegradabile secondo l'invenzione.

Come qui usato, "malattia" indica qualsiasi disturbo in un essere umano, animale o vegetale causato da infezione, dieta o dal funzionamento difettoso di un processo.

Il termine "impianto" indica che le composizioni di somministrazione di farmaci sono iniettabili, formate *in situ* e

biodegradabili e sono in grado di diventare impianti solidi quando iniettati nel corpo. Pertanto le formulazioni sintetizzate sono liquidi tali che possono essere facilmente iniettati attraverso una siringa senza forza eccessiva.

Il termine "formulazioni spaziali" comprende tutte le formulazioni che possono essere applicate sul corpo animale o vegetale e non devono necessariamente essere somministrate attraverso una siringa.

Come qui usato, "unità di ripetizione" indica le unità fondamentali ricorrenti di un polimero.

Per "glicole polietilenico con estremità incappucciata" (cPEG) si indica un PEG in cui viene reagito un gruppo idrossilico terminale e comprende PEG incappucciati con alchile, PEG incappucciati con uretano e PEG incappucciati con estere e composti simili. Il gruppo di incappucciamento è un gruppo chimico che non contiene una funzione chimica sensibile a reagire con esteri ciclici come lattide, glicolattide, caprolattone e simili o altri esteri e loro miscele. La reazione di un polimero PEG con estremità incappucciata con lattide genera un copolimero cPEG-PLA di-blocco.

Come qui usato, glicole polietilenico, abbreviato in PEG nell'intera domanda, viene talvolta definito come ossido di poli(etile) o poli(ossietilene) e i termini sono usati in modo intercambiabile nella presente invenzione.

L'abbreviazione di "PLA" si riferisce ad acido poli(lattico).

L'abbreviazione di "PLGA" si riferisce ad acido poli(lattico-co-glicolico).

L'abbreviazione "T" o "TB" si riferisce ad uno o più copolimeri tri-blocco, mentre l'abbreviazione "D" o "DB" si riferisce ad uno o più copolimeri di-blocco.

Il termine "di-blocco", come qui usato, si riferisce, ad esempio, a un copolimero con un'estremità incappucciata con PEG-poliestere. "mPEG" si riferisce a metossi glicole polietilenico.

Il termine "tri-blocco" si riferisce, ad esempio, a un copolimero poliestere-PEG-poliestere.

Il rapporto LA/EO si riferisce al rapporto molare di unità di acido lattico rispetto alle unità di ossido di etilene presenti nella composizione di somministrazione di farmaci biodegradabile. Viene determinato sperimentalmente da NMR. Il rapporto molare LA/EO del copolimero tri-blocco combinato può variare da 0,5 a 3,5. In un altro aspetto il rapporto molare LA/EO nel tri-blocco può variare da 0,5 a 2,5 nella composizione di somministrazione di farmaci biodegradabile qui descritta. In ancora un altro aspetto il rapporto LA/EO nel tri-blocco può variare da 0,5 a 22,3.

Il rapporto LA/EO nel di-blocco può variare da 2 a 6. In un altro aspetto il rapporto LA/EO nel di-blocco può variare da 3 a 5 nella composizione di somministrazione di farmaci biodegradabile. In un altro aspetto il rapporto LA/EO nel di-blocco può variare da 0,8 a 13.

Il grado di polimerizzazione o DP è il numero di unità di ripetizione in una catena di polimeri media al tempo t in una reazione di polimerizzazione. Ad esempio, il grado di polimerizzazione per PEG è compreso tra circa 45 e 170 o può essere compreso tra 4 e 273 o tra 3 e 45, mentre per PLA può variare tra circa 84 e 327 o può essere compreso tra 24 e 682 o tra 7 e 327.

La presente invenzione si riferisce quindi a una composizione di farmaci biodegradabile comprendente un copolimero tri-blocco e un copolimero di-blocco. Il copolimero tri-blocco biodegradabile ha la formula: $A_v-B_w-A_x$, in cui A è un poliestere e B è glicole polietilenico e v , w e x sono il numero di unità di ripetizione compreso, ad esempio, tra 4 e 1090 o tra 6 e 1090 e $v=x$ o $v \neq x$. w è il grado di polimerizzazione (numero di unità di ripetizione) per PEG. Il grado di polimerizzazione per DP-PEG è calcolato dividendo il peso molecolare di PEG per il peso molecolare dell'unità EO (44 Da). $v + x$ è uguale al grado di polimerizzazione (numero di unità di ripetizione) per PLA. DP-PLA è calcolato moltiplicando DP-PEG per il rapporto LA/EO.

Tuttavia il numero di unità di ripetizione di v , w e x nella composizione con tri-blocco può variare a causa del tempo di rilascio mirato del principio attivo e del tipo di principio attivo stesso. Pertanto il numero di unità di ripetizione nel tri-blocco di v , w e x può variare da 8 a 1090, da 10 a 850, da 20 a 700, da 30 a 650 e $v=x$ o $v \neq x$. Ad esempio, w può essere 273, mentre $x + y$ può essere 682 e $v=x$ o $v \neq x$ o w può

essere 136 e $x + y$ può essere 273 e $v=x$ o $v \neq x$ o w può essere 45,5 e $x + y$ può essere 546 o w può essere 273 e $x + y$ può essere 136.

La dimensione del PEG nel tri-blocco può variare da 194 Da a 12.000 Da.

Il poliestere nel tri-blocco utilizzato è l'acido polilattico.

Il copolimero tri-blocco viene quindi combinato con un copolimero di-blocco biodegradabile avente la formula: C_y-A_z , in cui A è un poliestere e C è un glicole polietilenico con estremità incappucciata e y e z sono il numero di unità di ripetizione compreso tra 7 e 371 o tra 3 e 327. Questa combinazione ha un rapporto tra copolimero tri-blocco e copolimero di-blocco compreso tra 1:3 e 1:8 o tra 1:1 e 1:19 o tra 3:2 e 1:19.

Esempi di glicole polietilenico con estremità incappucciata comprendono PEG incappucciato con alcossi come metossiPEG o etossiPEG, PEG incappucciato con uretano, PEG incappucciato con estere, PEG incappucciato con ammina e PEG incappucciato con ammidi. Questo elenco di PEG con estremità incappucciata non è esaustivo e un esperto della tecnica riconoscerà ulteriori PEG con estremità incappucciata non elencati.

Tuttavia, nella composizione con di-blocco può inoltre variare il numero di unità di ripetizione (grado di polimerizzazione (DP)) di y e z . Pertanto, y può variare da 7 a 43 o da 3 a 45 e z può variare da 32 a 123 o da 7 a 327. Ad esempio, y può essere 25 e z può essere 123, y può essere 34,5 e z può essere 123 o y può essere 45 e z può essere

32. Il grado di polimerizzazione per DP-PEG è calcolato dividendo il peso molecolare PEG del PEG incappucciato per il peso molecolare dell'unità EO (44 Da). Il DP-PLA è calcolato moltiplicando DP-PEG per il rapporto LA/EO,

Il poliestere nel di-blocco utilizzato è l'acido polilattico. Viene inoltre descritto un poliestere che è acido poli(lattico-co-glicolico).

In un altro aspetto la presente invenzione fornisce una composizione di somministrazione di farmaci biodegradabile comprendente (a) un copolimero tri-blocco biodegradabile avente la formula:



in cui A è acido polilattico e B è glicole polietilenico e v, w e x sono il numero di unità di ripetizione compreso tra 4 e 1090 o tra 6 e 1090, v e x sono unità di ripetizione dell'estere e w sono unità di ripetizione dell'ossido di etilene e $v=x$ o $v \neq x$; (b) un copolimero di-blocco biodegradabile avente la formula:



in cui A è acido polilattico e C è un glicole polietilenico con estremità incappucciata e y e z sono il numero di unità di ripetizione compreso tra 7 e 371 o tra 3 e 237, y è il numero di unità di ripetizione dell'ossido di etilene e z il numero di unità di ripetizione dell'estere, in cui il rapporto tra il copolimero tri-blocco biodegradabile di (a) e il copolimero di-blocco CA biodegradabile di (b) è compreso tra 1: 3 e 1:8

o tra 1:1 e 1:19 o tra 3:2 e 1:19 in detta composizione di farmaci biodegradabile; e (c) almeno un principio farmaceuticamente attivo.

In un altro aspetto la presente invenzione fornisce una composizione di somministrazione di farmaci biodegradabile comprendente un copolimero tri-blocco biodegradabile avente la formula: $PLA_v-PEG_w-PLA_x$, in cui v , w e x sono il numero di unità di ripetizione compreso tra 4 e 1090 o tra 6 e 1090 e $v=x$ o $v \neq x$; un copolimero di-blocco biodegradabile avente la formula: $mPEG_y-PLA_z$, in cui y e z sono il numero di unità di ripetizione compreso tra 7 e 371 o tra 3 e 327, in cui il rapporto tra il copolimero tri-blocco biodegradabile e il copolimero di-blocco biodegradabile è di 1: 6 in detta composizione di farmaci biodegradabile; e almeno un principio farmaceuticamente attivo.

In un altro aspetto dell'invenzione, una composizione di somministrazione di farmaci biodegradabile comprendente: (a) un copolimero tri-blocco biodegradabile avente la formula:



in cui v , w e x sono il numero di unità di ripetizione compreso tra 4 e 1090 o tra 6 e 1090 e $v=x$ o $v \neq x$; (b) un copolimero di-blocco biodegradabile avente la formula:



in cui y e z sono il numero di unità di ripetizione compreso tra 7 e 371 o tra 3 e 237, in cui il rapporto tra il copolimero tri-blocco biodegradabile di (a) e il copolimero di-blocco biodegradabile di (b) è di

1: 4 in detta composizione di farmaci biodegradabile; e (c) almeno un principio farmaceuticamente attivo.

Il rapporto tra il copolimero tri-blocco biodegradabile di (a) e il copolimero di-blocco CA biodegradabile di (b) è compreso tra 1: 3 e 1: 8 o tra 1:1 e 1:19 o tra 3:2 e 1:19 in detta composizione di farmaci biodegradabile. In una forma di realizzazione il rapporto tra il copolimero tri-blocco biodegradabile e il copolimero di-blocco biodegradabile CA è scelto dal gruppo costituito da 1:3, 1:4, 1:5, 1:6, 1:7 e 1:8 o 1:1, 1:2, 1:3, 1:4, 1:5, 1:6, 1:7, 1:8, 1:9, 1:10, 1:11, 1:12, 1:13, 1:14, 1:15, 1:16, 1:17, 1:18 e 1:19. Può inoltre essere 3:2. In un altro aspetto il rapporto tra tri-blocco e di-blocco è di 1:6.

La lunghezza della catena di poliestere è definita dal suo rapporto molare poliestere/ossido di etilene, compreso tra 0,5 e 3,5 o tra 0,5 e 2,5 o tra 0,5 e 22,3 per il copolimero tri-blocco e tra 3 e 5 o tra 2 e 6 o tra 0,8 e 13 per il copolimero di-blocco. Pertanto, per l'acido polilattico, la lunghezza della catena è definita dal rapporto molare acido lattico/ossido di etilene.

La massa del glicole polietilenico con estremità incappucciata può variare da 164 Da a 2.000 Da o da 100 Da a 2 kDa. Può variare nell'intervallo inferiore da 100 a 300 Da o nell'intervallo da 1 kDa a 2 kDa.

La dimensione della catena di glicole polietilenico varia da 200 Da a 12 kDa nella composizione di somministrazione di farmaci

biodegradabile o può variare da 400 Da a 12 kDa o da 194 Da a 12 kDa.

I polimeri sono presenti in una quantità compresa tra il 20% e il 50% (p%/p%) del peso totale della composizione. In un altro aspetto, il peso totale dei polimeri presenti nella composizione di farmaci biodegradabile è compreso tra il 30% e il 50% (p%/p%) del peso totale della composizione. In un altro aspetto i polimeri sono presenti nella composizione di farmaci biodegradabile dal 40% al 50% (p%/p%) del peso totale della composizione.

Pertanto, il copolimero tri-blocco è presente in una quantità compresa tra il 3,0% e il 45% (p%/p%) del peso totale della composizione. In un altro aspetto, il copolimero tri-blocco è presente in una quantità compresa tra il 6% e il 10% (p%/p%) del peso totale della composizione. In ancora un altro aspetto, il copolimero tri-blocco è presente in una quantità compresa tra il 20% e il 40 % (p%/p%) del peso totale della composizione.

Allo stesso modo il copolimero di-blocco può essere presente nella composizione di farmaci biodegradabile in una quantità compresa tra l'8% e il 50% (p%/p%) del peso totale della composizione. In un altro aspetto, il copolimero di-blocco è presente in una quantità compresa tra il 10% e il 20% (p%/p%) del peso totale della composizione. In ancora un altro aspetto, il copolimero di-blocco è presente in una quantità compresa tra il 20% e il 40% (p%/p%) del peso totale della composizione.

Il principio è che almeno un principio farmaceuticamente attivo sia intrappolato nella composizione di somministrazione di farmaci biodegradabile tri-blocco:di-blocco. I farmaci rappresentativi e gli agenti biologicamente attivi da impiegare nell'invenzione includono, ma senza limitazione, farmaci peptidici, farmaci proteici, agenti desensibilizzanti, antigeni, vaccini, antigeni vaccinali, antinfettivi, antibiotici, antimicrobici, antiallergici, antidiabetici, agenti antinfiammatori, decongestionanti, miotici, anticolinergici, simpaticomimetici, sedativi, ipnotici, energizzanti psichici, tranquillanti, steroidi androgeni, estrogeni, agenti progestazionali, agenti umorali, prostaglandine, analgesici, corticosteroidi, antispasmodici, antimalarici, antistaminici, agenti cardioattivi, agenti antinfiammatori non steroidei, agenti antiparkinsoniani, agenti antipertensivi, agenti beta-adrenergici, agenti bloccanti, agenti nutrizionali, agonisti ormonali che rilasciano gonadotropina, insetticidi, agenti antielmintici e alcaloidi benzofenantridina.

Combinazioni di farmaci possono essere utilizzate anche nella composizione di somministrazione di farmaci biodegradabile della presente invenzione. Ad esempio, laddove sia necessario trattare il lupus eritematoso, gli agenti antinfiammatori non steroidei e corticosteroidi possono essere somministrati insieme nella presente invenzione.

Inoltre, sono parte della presente invenzione medicinali veterinari come i medicinali per il trattamento di vermi o vaccini per animali.

Sono inoltre inclusi nella presente invenzione i medicinali virali per piante come quelli per i virus provenienti da *Potyviridae*, *Geminiviridae*, il genere *Tospovirus* di *Bunyaviridae* and *Banana streak*. Nella composizione di somministrazione di farmaci biodegradabile dell'invenzione, possono essere utilizzati inoltre medicinali per il virus mosaico del tabacco, il virus della ruga della rapa, il virus del nanismo giallo dell'orzo, il virus ad anello dell'anguria e il virus del mosaico del cetriolo.

Con riferimento agli esperti nella tecnica, è possibile utilizzare altri farmaci o agenti biologicamente attivi che possono essere rilasciati in un ambiente acquoso nel sistema di somministrazione descritto. Inoltre, possono essere utilizzate varie forme di farmaci o agenti biologicamente attivi. Queste includono, senza limitazioni, forme quali molecole non caricate, complessi molecolari, sali, eteri, esteri, amidi ecc., che vengono attivati biologicamente quando iniettati nell'animale o nella pianta o utilizzati come formulazioni spaziali tali da poter essere applicate in o all'interno del corpo di un animale o di una pianta o come un impianto a stelo.

La quantità farmaceuticamente efficace di un principio attivo può variare a seconda del principio attivo, della portata della condizione medica degli animali o delle piante e del tempo necessario per

somministrare il principio attivo. Non esiste un limite superiore critico sulla quantità di principio attivo incorporato nella soluzione polimerica tranne quello di una soluzione accettabile o viscosità di dispersione per l'iniezione tramite un ago a siringa e che può effettivamente trattare la condizione medica senza sottoporre l'animale o la pianta ad un sovradosaggio. Il limite inferiore del principio attivo incorporato nel sistema di somministrazione dipende semplicemente dall'attività del principio attivo e dalla durata del tempo necessario per il trattamento.

Ad esempio, alcuni principi attivi possono essere presenti nella composizione di somministrazione di farmaci biodegradabile da 10 a 200 mg/ml. In un altro aspetto, i farmaci devono essere presenti nella quantità compresa tra 10 e 40 µg/ml. Per una piccola molecola, ad esempio, il principio attivo può essere caricato da 100 a 200 mg per ml.

Generalmente il principio farmaceuticamente attivo è presente in una quantità compresa tra l'1% e il 20% (p%/p%) del peso totale della composizione. In un altro aspetto il principio attivo è presente dall'1% al 4% (p%/p%) del peso totale della composizione. In un altro aspetto il principio attivo è presente dall'2% al 4% (p%/p%) del peso totale della composizione. In ancora un altro aspetto, il principio attivo, che è una piccola molecola, è presente in una quantità compresa tra il 10% e il 20% (p%/p%) del peso totale della composizione.

Nella composizione di somministrazione di farmaci biodegradabile della presente invenzione, la quantità farmaceuticamente efficace può essere rilasciata gradualmente per un

lungo periodo di tempo. Questo rilascio lento può essere continuo o discontinuo, lineare o non lineare e può variare in base alla composizione del copolimero tri-blocco e copolimero di-blocco. Pertanto, più alto è il contenuto di acido lattico dei copolimeri tri-blocco e di-blocco rispetto al contenuto di glicole polietilenico, nonché la quantità di copolimeri tri-blocco e di-blocco presenti nella composizione di farmaci biodegradabile, più lungo sarà il rilascio del principio attivo o dei farmaci. In altre parole, maggiore è il rapporto molare LA/EO e maggiore sarà la percentuale di peso dei copolimeri tri-blocco e di-blocco, più lungo sarà il rilascio di principio necessario dalla composizione di farmaci.

Il principio attivo può essere rilasciato per una durata compresa tra 7 e 1 anno o più a seconda del tipo di trattamento necessario e della composizione di somministrazione di farmaci biodegradabile. In un aspetto la composizione di somministrazione di farmaci biodegradabile può somministrare il principio attivo per almeno 7 giorni. In un altro aspetto la composizione di somministrazione di farmaci biodegradabile può somministrare il principio attivo per almeno 30 giorni. In un aspetto la composizione di somministrazione di farmaci biodegradabile può somministrare il principio attivo per almeno 90 giorni. In ancora un altro aspetto la composizione di somministrazione di farmaci biodegradabile può somministrare il principio attivo per 1 anno o più.

La composizione di somministrazione di farmaci biodegradabile può essere un liquido iniettabile a temperatura ambiente e iniettato

attraverso una siringa senza forza eccessiva. Tuttavia, queste composizioni di somministrazione di farmaci biodegradabili sono inoltre formate *in situ* e biodegradabili e si trasformano in impianti solidi quando iniettati nell'animale o nella pianta. In alternativa, la composizione di farmaci biodegradabile viene prodotta come un solido, preparata come piccole particelle e utilizzata come polvere che viene spruzzata sul sito ferito. In un altro aspetto la composizione di somministrazione di farmaci è un impianto a stelo, che può essere impiantato sotto la pelle o in un altro compartimento del corpo. In un altro aspetto, la composizione di somministrazione di farmaci può essere preparata e applicata come pellicola. In ancora un altro aspetto, la composizione di somministrazione di farmaci biodegradabile può essere utilizzata come formulazione spaziale tale da poter essere applicata su o all'interno del corpo di un animale o di una pianta. Può essere applicata ovunque sul corpo, anche nell'occhio.

La composizione di somministrazione di farmaci biodegradabile può inoltre comprendere un vettore, un additivo o un veicolo farmaceuticamente accettabile. Un vettore accettabile può essere salina, salina tamponata e simili. Esso può essere aggiunto alla composizione di somministrazione di farmaci biodegradabile dopo la sua formulazione con i farmaci e il copolimero di-blocco e il copolimero tri-blocco.

L'additivo può essere formulato contemporaneamente quando si miscela il farmaco. A questo proposito, gli additivi che possono

essere impiegati sono alluminio, fosfato di alluminio, fosfato di calcio, MPL™, motivi CpG, tossine modificate, saponine, additivi stimolatori endogeni quali citochine, additivi completi e incompleti di Freund's, additivi ISCOM, peptidi muramili e simili.

Il veicolo può essere qualsiasi diluente, solvente, riempitivo o legante aggiuntivo che può alterare la somministrazione del principio attivo quando necessario nella composizione di somministrazione di farmaci biodegradabile. Esempi includono piccole quantità di trigliceridi come triacetina o tripropionina. La quantità che può essere utilizzata nelle presenti composizioni di somministrazione di farmaci biodegradabili della presente invenzione può variare dal 12% al 20% (p%/p%). In un aspetto una triacetina può essere aggiunta nella formulazione al 17,0% (p%/p%). In un altro aspetto, la triplopionina (qui abbreviato come Tripro) può essere aggiunta al 16% (p%/p%).

Un metodo per la preparazione della composizione di somministrazione di farmaci biodegradabile dell'invenzione è incluso inoltre nell'invenzione. Questo metodo comprende: (i) la dissoluzione in un solvente organico (a) di un copolimero di-blocco di tipo ABA biodegradabile avente la formula: $A_v-B_w-A_x$, in cui A è un acido polilattico e B è glicole polietilenico e v, w e x sono il numero di unità di ripetizione compreso tra 4 e 1090 o tra 6 e 1090; e (b) un copolimero di-blocco biodegradabile avente la formula: C_y-A_z , in cui A è acido polilattico e C è un glicole polietilenico con estremità incappucciata e y e z sono il numero di unità di ripetizione compreso tra 7 e 371 e tra 3 e 237 in un

rapporto compreso tra 1: 3 e 1:8 o tra 1:1 e 1:19 o tra 3,2 e 1:19 tri-blocco e di-blocco per formare una miscela di polimeri; e l'aggiunta di almeno un principio farmaceuticamente attivo a detta miscela polimerica.

Un metodo per la preparazione della composizione di somministrazione di farmaci biodegradabile dell'invenzione, il quale detto metodo comprende: (i) la dissoluzione in un solvente organico (a) di un copolimero di-blocco di tipo ABA biodegradabile avente la formula:



in cui A è acido polilattico e B è glicole polietilenico e v, w e x sono il numero di unità di ripetizione comprese tra 4 e 1090 o tra 6 e 1090, v e x sono unità di ripetizione dell'estere e w sono unità di ripetizione dell'ossido di etilene in cui $v=x$ o $v \neq x$; e (b) un copolimero di-blocco biodegradabile avente la formula:



in cui A è acido polilattico e C è un glicole polietilenico con estremità incappucciata e y e z sono il numero di unità di ripetizione compreso tra 7 e 371 o tra 3 e 237, y è il numero di unità di ripetizione dell'ossido di etilene e z il numero di unità di ripetizione dell'estere in un rapporto compreso tra 1: 3 e 1:8 o tra 1:1 e 1:19 o tra 3:2 e 1:19 (a):(b) per formare una miscela di polimeri; e (ii) l'aggiunta di almeno un principio farmaceuticamente attivo a detta miscela polimerica, che rappresenta un altro aspetto dell'invenzione.

In ancora un altro aspetto della presente invenzione viene fornito un metodo per la preparazione della composizione di somministrazione di farmaci biodegradabile dell'invenzione, il quale detto metodo comprende: (i) la dissoluzione in un solvente organico (a) di un copolimero di-blocco di tipo ABA biodegradabile avente la formula:



in cui A è un acido polilattico e B è glicole polietilenico e v, w e x sono il numero di unità di ripetizione compreso tra 4 e 1090 e tra 6 e 1090 in cui $v=x$ o $v \neq x$; e (b) un copolimero di-blocco biodegradabile avente la formula:



in cui A è acido polilattico e C è un glicole polietilenico con estremità incappucciata e y e z sono il numero di unità di ripetizione compreso tra 7 e 371 o tra 3 e 137 in un rapporto di 1:4 (a):(b) per formare una miscela polimerica; (ii) l'aggiunta di almeno una principio farmaceuticamente attivo a detta miscela polimerica; e (iii) l'evaporazione di detto solvente.

In ancora un altro aspetto della presente invenzione viene fornito un metodo per la preparazione della composizione di somministrazione di farmaci biodegradabile dell'invenzione, il quale detto metodo comprende: (i) la dissoluzione in un solvente organico (a) di un copolimero di-blocco di tipo ABA biodegradabile avente la formula:



in cui A è acido polilattico e B è glicole polietilenico e v, w e x sono il numero di unità di ripetizione compreso tra 6 e 1090, v e x sono unità di ripetizione dell'estere e w sono unità di ripetizione dell'ossido di etilene in cui $v=x$ o $v \neq x$; e (b) un copolimero di-blocco biodegradabile avente la formula:



in cui A è acido polilattico e C è un glicole polietilenico con estremità incappucciata e y e z sono il numero di unità di ripetizione compreso tra 7 e 371 o tra 3 e 237, y è il numero di unità di ripetizione dell'ossido di etilene e z è il numero di unità di ripetizione dell'estere, in un rapporto di 1:4 in (a):(b) per formare una miscela polimerica; (ii) l'aggiunta di almeno un principio farmaceuticamente attivo a detta miscela polimerica; e (iii) l'evaporazione di detto solvente.

Un'altra forma di realizzazione fornisce un metodo per la preparazione della composizione di somministrazione di farmaci biodegradabile dell'invenzione, il quale detto metodo comprende: (i) la dissoluzione in un solvente organico (a) di un copolimero di-blocco di tipo ABA biodegradabile avente la formula: $A_v-B_w-A_x$, in cui A è un acido polilattico e B è glicole polietilenico e v, w e x sono il numero di unità di ripetizione compreso tra 4 e 1090 o tra 6 e 1090; e (b) un copolimero di-blocco biodegradabile avente la formula: C_y-A_z , in cui A è acido polilattico e C è un glicole polietilenico con estremità incappucciata e y e z sono il numero di unità di ripetizione compreso tra 7 e 371 o tra 3 e

237 in un rapporto di 1:6 tra tri-blocco e di-blocco per formare una miscela polimerica; aggiunta di almeno un principio farmaceuticamente attivo a detta miscela polimerica; e l'evaporazione di detto solvente. In questo aspetto nessun solvente è presente nella composizione di somministrazione di farmaci biodegradabile.

Il solvente organico che può essere utilizzato nel metodo qui descritto è scelto dal gruppo di: alcool benzilico, benzil benzoato, glicole dietilenico dimetiletere (Diglyme), glicole dietilenico monoetiletere (DEGMEE), dimetil isosorbide (DMI), dimetil solfossido (DMSO), acetato di etile, benzoato di etile, lattato di etile, monoetiletere acetato del glicole etilenico, glicerolo formale, metiletilchetone, metilisobutilchetone, N-etil-2-pirrolidone, N-metil-2-pirrolidinone (NMP), pirrolidone-2, tetraglicole, triacetina, tributirina, tripropionina (tripro) o glicole trietilenico dimetiletere (triglyme) e loro miscele.

Il solvente organico è presente in una quantità compresa tra il 40% e il 74% (p%/p%) della composizione totale. In un altro aspetto il solvente organico utilizzato nella preparazione della composizione di somministrazione di farmaci biodegradabile è presente in una quantità compresa tra il 50% e il 60% (p%/p%) della composizione totale. In ancora un altro aspetto il solvente organico utilizzato nella preparazione della composizione di farmaci biodegradabile è presente in una quantità compresa tra il 60% e il 70% (p%/p%) della composizione totale.

Alcuni mPEG-OH sono contaminati con una piccola quantità di OH-PEG-OH. Seguendo i metodi della presente invenzione e

utilizzando il mPEG-OH contaminato il prodotto finale sarà mPEG-PLA contaminato con una piccola quantità di PLA-PEG-PLA, inclusa nella presente invenzione.

Un altro aspetto della presente invenzione è l'uso di copolimeri di-blocco e tri-blocco per la produzione di una composizione di farmaci biodegradabile. In questo aspetto il copolimero tri-blocco biodegradabile ha la formula: $A_v-B_w-A_x$, in cui A è poliestere e B è glicole polietilenico e v, w e x sono il numero di unità di ripetizione compreso tra 4 e 1090 o tra 6 e 1090; e $v=x$ or $v \neq x$. Il poliestere utilizzato è acido poli(lattico).

Il copolimero tri-blocco viene quindi combinato con un copolimero di-blocco biodegradabile avente la formula: C_y-A_z , in cui A è un poliestere e C è un glicole polietilenico con estremità incappucciata e y e z sono il numero di unità di ripetizione compreso tra 7 e 371 o tra 3 e 237. Il poliestere utilizzato è acido poli(lattico).

Il rapporto tra il copolimero tri-blocco biodegradabile di (a) e il copolimero di-blocco CA biodegradabile di (b) è compreso tra 1: 3 e 1: 8 in detta composizione di farmaci biodegradabile. In una forma di realizzazione il rapporto tra il copolimero tri-blocco biodegradabile e il copolimero di-blocco biodegradabile CA è scelto dal gruppo costituito da 1:3, 1:4, 1:5, 1:6, 1:7 e 1:8 o 1:1, 1:2, 1:3, 1:4, 1:5, 1:6, 1:7, 1:8, 1:9, 1:10, 1:11, 1:12, 1:13, 1:14, 1:15, 1:16, 1:17, 1:18 e 1:19. In un altro aspetto il rapporto tra tri-blocco e di-blocco è di 1:6. Può inoltre essere 3:2.

La lunghezza della catena di poliestere è definita dal suo rapporto molare poliestere/ossido di etilene, compreso tra 0,5 e 3,5 o tra 0,5 e 2,5 o tra 0,5 e 22,3 per il tri-blocco e tra 3 e 5 o tra 2 e 6 o tra 0,8 e 13 per il di-blocco.

La massa del glicole polietilenico con estremità incappucciata può variare da 100 Da a 2 kDa o da 164 Da a 2 kDa. Può variare nell'intervallo da 100 a 300 Da o nell'intervallo da 1 kDa a 2 kDa.

La dimensione della catena di glicole polietilenico varia da 200 Da a 12 kDa nella composizione di somministrazione di farmaci biodegradabile o può variare da 400 Da a 12 kDa o da 194 Da a 12 kDa.

ESEMPI

Esempio 1- Sintesi del polimero

I copolimeri sono stati sintetizzati secondo il metodo descritto nel brevetto statunitense n. 6,350,812, con modificazioni minori. Tipicamente, la quantità necessaria di PEG (che conferisce il copolimero tri-blocco) o metossi-PEG (che conferisce il copolimero di-blocco) è stata riscaldata a 65 °C ed essiccata in vuoto per 2 ore in un recipiente di reazione. Sono stati aggiunti DL-lattide (corrispondente al rapporto molare LA/EO mirato) e lattato di zinco (1/1000 della quantità di lattide). La miscela di reazione è stata innanzitutto disidratata con tre brevi cicli di vuoto/N₂. La miscela di reazione è stata riscaldata a 140 °C e rapidamente degassata sotto vuoto. La reazione è stata condotta per quattro giorni a 140 °C sotto flusso di azoto costante (0,2 bar). La

reazione è stata raffreddata a temperatura ambiente e il suo contenuto è stato disciolto in acetone e sottoposto a precipitazione con etanolo. Il prodotto ottenuto è stato successivamente essiccato sotto pressione ridotta. Il prodotto finale è stato caratterizzato da ^1H NMR per il suo contenuto di lattato. I polimeri PLA-PEG-PLA tri-blocco qui descritti sono stati etichettati con PxRy in cui x rappresenta la dimensione della catena PEG in kDa e y è il rapporto molare LA/EO. I polimeri mPEG-PLA di-blocco qui descritti sono stati etichettati con dPxRy in cui x rappresenta la dimensione della catena PEG in kDa e y è il rapporto molare LA/EO.

Esempio 2 Preparazione della formulazione specifica per il peptide

M53

Le formulazioni qui descritte si basano su una soluzione organica di polimeri contenente come il farmaco, il peptide M53, un analogo del GLP-1. Tipicamente, 0,4 grammi di polimeri, corrispondenti ad una miscela di un copolimero di-blocco e un copolimero tri-blocco in rapporto di massa definito, sono stati disciolti in 0,57 grammi di un solvente biocompatibile a temperatura ambiente durante la notte sotto agitazione magnetica costante. Il solvente era un solvente singolo o una combinazione di solventi. Il giorno successivo, 20 mg di farmaco sono stati aggiunti alla soluzione polimerica e agitati fino a completa dissoluzione. Quando il farmaco non era solubile nel solvente, è stata ottenuta una sospensione del farmaco in una soluzione polimerica. In alternativa, il farmaco è stato disciolto o sospeso nel solvente

biocompatibile e il/i polimero/i aggiunto/i successivamente. Le formulazioni sono state caricate in una siringa prima dell'uso.

Esempio 3 - Formulazioni preparate

Negli esempi 1 e 2 seguenti sono state preparate varie formulazioni, indicate nella Tabella 1 per il peptide M53

Tabella

1

		M53	Copolimero tri-blocco (TB)						Copolimero di-blocco (DB)						Solvente 1		Solv 2
N°	Rapporto DB/TB	% (p/p)	% (p/p)	Codice	Dimensione PEG (kDa)	Rapporto (LA/EO)	DP- PEG	DP- PLA	% (p/p)	Codice	Dimensione PEG (kDa)	Rapporto (LA/EO)	DP- PEG	DP- PLA	Nome	% (p/p)	Nome
10	4,0	4,0	10,0%	P12R0.5	12	0,5	273	136	40,0%	dP2R3	2	3,2	45	143	DEGMEE	46,0%	
12	4,0	4,0	10,0%	P12R3	12	2,5	273	682	40,0%	dP2R3	2	3,2	45	143	DEGMEE	46,0%	
21	4,0	4,0	10,0%	P12R0.5	12	0,5	273	136	40,0%	dP2R3	2	3,2	45	143	Diglyme	46,0%	
23	4,0	4,0	10,0%	P12R3	12	2,5	273	682	40,0%	dP2R3	2	3,2	45	143	Diglyme	46,0%	
34	4,0	4,0	10,0%	P12R0.5	12	0,5	273	136	40,0%	dP2R3	2	3,2	45	143	DMI	46,0%	
45	4,0	4,0	10,0%	P12R3	12	2,5	273	682	40,0%	dP2R3	2	3,2	45	143	DMI	46,0%	
66	4,0	4,0	10,0%	P12R0.5	12	0,5	273	136	40,0%	dP2R3	2	3,2	45	143	Diglyme	46,0%	
68	4,0	4,0	10,0%	P12R3	12	2,5	273	682	40,0%	dP2R3	2	3,2	45	143	Diglyme	46,0%	
76	4,0	4,0	10,0%	P12R0.5	12	0,5	273	136	40,0%	dP2R3	2	3,2	45	143	DMSO	46,0%	

78	4,0	4,0	10,0%	P12R3	12	2,5	273	682	40,0%	dP2R3	2	3,2	45	143	DMSO	46,0%	
80	4,0	4,0	10,0%	P12R0.5	12	0,5	273	136	40,0%	dP2R3	2	3,2	45	143	Et Lactate	46,0%	
82	4,0	4,0	10,0%	P12R3	12	2,5	273	682	40,0%	dP2R3	2	3,2	45	143	Et Lactate	46,0%	
105	4,0	4,0	8,0%	P6R0.9	6	0,9	136	123	32,0%	dP2R4	2	4,4	45	200	Diglyme	56,0%	
116	4,0	4,0	8,0%	P6R0.9	6	0,9	136	123	32,0%	dP2R4	2	4,4	45	200	Diglyme	56,0%	
123	4,0	4,0	8,0%	P3R1	3	1,0	68	68	32,0%	dP2R4	2	4,3	45	195	DMSO	56,0%	
124	4,0	4,0	8,0%	P6R0.9	6	0,9	136	123	32,0%	dP2R4	2	4,3	45	195	DMSO	56,0%	
153	4,0	4,0	7,0%	P12R0.5	12	0,5	273	136	28,0%	dP2R4	2	4,3	45	195	DMSO	61,0%	
159	4,0	4,0	7,0%	P12R0.5	12	0,5	273	136	28,0%	dP2R4	2	4,3	45	195	DMSO	44,0%	Tracetin
169	5,7	2,0	6,0%	P6R0.9	6	0,9	136	123	34,0%	dP2R4	2	4,3	45	195	DMSO	58,0%	

177	5,7	2,0	7,5%	P6R0.9	6	0,9	136	123	42,5%	dP2R4	2	4,3	45	195	DMSO	48,0%	
198	9,0	4,0	4,0%	P6R0.9	6	0,9	136	123	36,0%	dP2R4	2	4,3	45	195	Diglyme	37,0%	Tripro
200	9,0	2,0	5,0%	P6R0.9	6	0,9	136	123	45,0%	dP2R3	2	3	45	136	DMSO	48,0%	
203	4,0	2,0	10,0%	P6R0.9	6	0,9	136	123	40,0%	dP2R7	2	7,2	45	327	DMSO	48,0%	
207	5,7	4,0	6,0%	P6R0.9	6	0,9	136	123	34,0%	dP2R4	2	4,3	45	195	Diglyme	40,0%	Tripro
209	4,0	2,0	9,0%	P6R0.9	6	0,9	136	123	36,0%	dP2R7	2	7,2	45	327	DMSO	53,0%	
210	4,0	2,0	8,0%	P6R0.9	6	0,9	136	123	32,0%	dP2R7	2	7,2	45	327	DMSO	58,0%	
221	9,0	4,0	5,0%	P6R0.9	6	0,9	136	123	45,0%	dP2R4	2	4,3	45	195	Diglyme	33,0%	Tripro
224	5,7	2,0	6,0%	P6R0.9	6	0,9	136	123	34,0%	dP2R4	2	4,3	45	195	Diglyme	41,4%	Tripro
225	9,0	2,0	5,0%	P6R0.9	6	0,9	136	123	45,0%	dP2R4	2	4,3	45	195	Diglyme	34,0%	Tripro
230	5,7	2,0	7,5%	P6R0.9	6	0,9	136	123	42,5%	dP1R5	1	5,4	23	123	DMSO	48,0%	
234	5,7	2,0	6,0%	P6R0.9	6	0,9	136	123	34,0%	dP1R5	1	5,4	23	123	Diglyme	41,4%	Tripro

241	5,9	2,0	6,5%	P6R0.9	6	0,9	136	123	38,5%	dP1R5	1	5,4	23	123	DMSO	53,0%	
245	5,9	2,0	6,5%	P2R2	2	2	45	91	38,5%	dP1R5	1	5,4	23	123	DMSO	53%	
246	5,7	2,0	7,5%	P2R2	2	2	45	91	42,5%	dP1R5	1	5,4	23	123	DMSO	48,0%	
247	9,0	2,0	5,0%	P2R2	2	2	45	91	45,0%	dP1R5	1	5,4	23	123	DMSO	48,0%	
250	9,0	4,0	5,0%	P6R0.9	6	0,9	136	123	45,0%	dP2R4	2	4,3	45	195	Diglyme	33,2%	Tripro

Esempio 4 - Preparazione delle formulazioni di acetaminofene

Le formulazioni qui descritte si basano su una soluzione organica di polimeri preparata come nell'Esempio 1, contenente come il farmaco, acetaminofene. Tipicamente, 0,4 grammi di polimeri, corrispondenti ad una miscela di un copolimero di-blocco e un copolimero tri-blocco in rapporto di massa definito, sono stati disciolti in 0,55 grammi di dimetil solfossido a temperatura ambiente durante la notte sotto agitazione magnetica costante. Il giorno successivo, 50 mg di acetaminofene sono stati aggiunti alla soluzione polimerica e agitati fino a completa dissoluzione. Le formulazioni sono state caricate in una siringa prima dell'uso. La composizione delle varie formulazioni è riportata nella Tabella 2 di seguito, in cui il solvente utilizzato è DMSO.

Le Figure da 7 a 26 illustrano i risultati di queste formulazioni che mostrano tutte le possibili combinazioni dei 15 copolimeri tri-blocco con 20 copolimeri di-blocco.

Tabella

2

		Copolimero tri-blocco (TB)						Copolimero di-blocco (DB)						Solvente	
Esp. n.	Rapporto DB/TB	% (p/p)	Codice	PEG (kDa)	Rapporto (LA/EO)	DP-PEG	DP-PLA	% (p/p)	Codice	PEG (kDa)	Rapporto (LA/EO)	DP-PEG	DP-PLA	Nome	% (p/p)
1	4,0	8%	P0.2R14	0,2	14,5	4	58	32%	dP0.2R6	0,2	5,8	3	17	DMSO	55%
2	4,0	8%	P0.2R14	0,2	14,5	4	58	32%	dP0.4R6	0,4	5,8	7	42	DMSO	55%
3	4,0	8%	P0.2R14	0,2	14,5	4	58	32%	dP0.6R5	0,6	4,6	12	54	DMSO	55%
4	4,0	8%	P0.2R14	0,2	14,5	4	58	32%	dP1R4	1,0	4,0	22	89	DMSO	55%
5	4,0	8%	P0.2R14	0,2	14,5	4	58	32%	dP2R3	2,0	2,8	45	125	DMSO	55%
6	4,0	8%	P0.6R3	0,6	3,0	13	40	32%	dP0.2R6	0,2	5,8	3	17	DMSO	55%
7	4,0	8%	P0.6R3	0,6	3,0	13	40	32%	dP0.4R6	0,4	5,8	7	42	DMSO	55%
8	4,0	8%	P0.6R3	0,6	3,0	13	40	32%	dP0.6R5	0,6	4,6	12	54	DMSO	55%
9	4,0	8%	P0.6R3	0,6	3,0	13	40	32%	dP1R4	1,0	4,0	22	89	DMSO	55%

10	4,0	8%	P0.6R3	0,6	3,0	13	40	32%	dP2R3	2,0	2,8	45	125	DMSO	55%
11	4,0	8%	P1R3	1,0	3,1	22	68	32%	dP0.2R6	0,2	5,8	3	17	DMSO	55%
12	4,0	8%	P1R3	1,0	3,1	22	68	32%	dP0.4R6	0,4	5,8	7	42	DMSO	55%
13	4,0	8%	P1R3	1,0	3,1	22	68	32%	dP0.6R5	0,6	4,6	12	54	DMSO	55%
14	4,0	8%	P1R3	1,0	3,1	22	68	32%	dP1R4	1,0	4,0	22	89	DMSO	55%
15	4,0	8%	P1R3	1,0	3,1	22	68	32%	dP2R3	2,0	2,8	45	125	DMSO	55%
16	4,0	8%	P2R3	2,0	3,5	45	157	32%	dP0.2R6	0,2	5,8	3	17	DMSO	55%
17	4,0	8%	P2R3	2,0	3,5	45	157	32%	dP0.4R6	0,4	5,8	7	42	DMSO	55%
18	4,0	8%	P2R3	2,0	3,5	45	157	32%	dP0.6R5	0,6	4,6	12	54	DMSO	55%
19	4,0	8%	P2R3	2,0	3,5	45	157	32%	dP1R4	1,0	4,0	22	89	DMSO	55%
20	4,0	8%	P2R3	2,0	3,5	45	157	32%	dP2R3	2,0	2,8	45	125	DMSO	55%
21	4,0	8%	P3R2	3,0	2,3	68	154	32%	dP0.2R6	0,2	5,8	3	17	DMSO	55%

22	4,0	8%	P3R2	3,0	2,3	68	154	32%	dP0.4R6	0,4	5,8	7	42	DMSO	55%
23	4,0	8%	P3R2	3,0	2,3	68	154	32%	dP0.6R5	0,6	4,6	12	54	DMSO	55%
24	4,0	8%	P3R2	3,0	2,3	68	154	32%	dP1R4	1,0	4,0	22	89	DMSO	55%
25	4,0	8%	P3R2	3,0	2,3	68	154	32%	dP2R3	2,0	2,8	45	125	DMSO	55%
26	4,0	8%	P6R2	6,0	1,6	136	218	32%	dP0.2R6	0,2	5,8	3	17	DMSO	55%
27	4,0	8%	P6R2	6,0	1,6	136	218	32%	dP0.4R6	0,4	5,8	7	42	DMSO	55%
28	4,0	8%	P6R2	6,0	1,6	136	218	32%	dP0.6R5	0,6	4,6	12	54	DMSO	55%
29	4,0	8%	P6R2	6,0	1,6	136	218	32%	dP1R4	1,0	4,0	22	89	DMSO	55%
30	4,0	8%	P6R2	6,0	1,6	136	218	32%	dP2R3	2,0	2,8	45	125	DMSO	55%
31	4,0	8%	P0.2R6	0,2	5,9	4	24	32%	dP0.2R2	0,2	2,2	3	7	DMSO	55%
32	4,0	8%	P0.2R6	0,2	5,9	4	24	32%	dP0.2R13	0,2	13,0	3	39	DMSO	55%
33	4,0	8%	P0.2R6	0,2	5,9	4	24	32%	dP0.4R2	0,4	2,0	7	14	DMSO	55%

34	4,0	8%	P0.2R6	0,2	5,9	4	24	32%	dP0.4R8	0,4	8,4	7	61	DMSO	55%
35	4,0	8%	P0.2R6	0,2	5,9	4	24	32%	dP0.6R3	0,6	3,0	12	35	DMSO	55%
36	4,0	8%	P0.2R6	0,2	5,9	4	24	32%	dP0.6R5	0,6	5,1	12	60	DMSO	55%
37	4,0	8%	P0.2R6	0,2	5,9	4	24	32%	dP1R3	1,0	3,0	22	66	DMSO	55%
38	4,0	8%	P0.2R6	0,2	5,9	4	24	32%	dP1R5	1,0	5,4	22	119	DMSO	55%
39	4,0	8%	P0.2R6	0,2	5,9	4	24	32%	dP2R1	2,0	1,3	45	58	DMSO	55%
40	4,0	8%	P0.2R6	0,2	5,9	4	24	32%	dP2R5	2,0	5,3	45	237	DMSO	55%
41	4,0	8%	P0.2R22	0,2	22,3	4	89	32%	dP0.2R2	0,2	2,2	3	7	DMSO	55%
42	4,0	8%	P0.2R22	0,2	22,3	4	89	32%	dP0.2R13	0,2	13,0	3	39	DMSO	55%
43	4,0	8%	P0.2R22	0,2	22,3	4	89	32%	dP0.4R2	0,4	2,0	7	14	DMSO	55%
44	4,0	8%	P0.2R22	0,2	22,3	4	89	32%	dP0.4R8	0,4	8,4	7	61	DMSO	55%
45	4,0	8%	P0.2R22	0,2	22,3	4	89	32%	dP0.6R3	0,6	3,0	12	35	DMSO	55%

46	4,0	8%	P0.2R22	0,2	22,3	4	89	32%	dP0.6R5	0,6	5,1	12	60	DMSO	55%
47	4,0	8%	P0.2R22	0,2	22,3	4	89	32%	dP1R3	1,0	3,0	22	66	DMSO	55%
48	4,0	8%	P0.2R22	0,2	22,3	4	89	32%	dP1R5	1,0	5,4	22	119	DMSO	55%
49	4,0	8%	P0.2R22	0,2	22,3	4	89	32%	dP2R1	2,0	1,3	45	58	DMSO	55%
50	4,0	8%	P0.2R22	0,2	22,3	4	89	32%	dP2R5	2,0	5,3	45	237	DMSO	55%
51	4,0	8%	P0.4R5	0,4	4,7	9	41	32%	dP0.2R2	0,2	2,2	3	7	DMSO	55%
52	4,0	8%	P0.4R5	0,4	4,7	9	41	32%	dP0.2R13	0,2	13,0	3	39	DMSO	55%
53	4,0	8%	P0.4R5	0,4	4,7	9	41	32%	dP0.4R2	0,4	2,0	7	14	DMSO	55%
54	4,0	8%	P0.4R5	0,4	4,7	9	41	32%	dP0.4R8	0,4	8,4	7	61	DMSO	55%
55	4,0	8%	P0.4R5	0,4	4,7	9	41	32%	dP0.6R3	0,6	3,0	12	35	DMSO	55%
56	4,0	8%	P0.4R5	0,4	4,7	9	41	32%	dP0.6R5	0,6	5,1	12	60	DMSO	55%
57	4,0	8%	P0.4R5	0,4	4,7	9	41	32%	dP1R3	1,0	3,0	22	66	DMSO	55%

58	4,0	8%	P0.4R5	0,4	4,7	9	41	32%	dP1R5	1,0	5,4	22	119	DMSO	55%
59	4,0	8%	P0.4R5	0,4	4,7	9	41	32%	dP2R1	2,0	1,3	45	58	DMSO	55%
60	4,0	8%	P0.4R5	0,4	4,7	9	41	32%	dP2R5	2,0	5,3	45	237	DMSO	55%
61	4,0	8%	P0.4R8	0,4	7,7	9	67	32%	dP0.2R2	0,2	2,2	3	7	DMSO	55%
62	4,0	8%	P0.4R8	0,4	7,7	9	67	32%	dP0.2R13	0,2	13,0	3	39	DMSO	55%
63	4,0	8%	P0.4R8	0,4	7,7	9	67	32%	dP0.4R2	0,4	2,0	7	14	DMSO	55%
64	4,0	8%	P0.4R8	0,4	7,7	9	67	32%	dP0.4R8	0,4	8,4	7	61	DMSO	55%
65	4,0	8%	P0.4R8	0,4	7,7	9	67	32%	dP0.6R3	0,6	3,0	12	35	DMSO	55%
66	4,0	8%	P0.4R8	0,4	7,7	9	67	32%	dP0.6R5	0,6	5,1	12	60	DMSO	55%
67	4,0	8%	P0.4R8	0,4	7,7	9	67	32%	dP1R3	1,0	3,0	22	66	DMSO	55%
68	4,0	8%	P0.4R8	0,4	7,7	9	67	32%	dP1R5	1,0	5,4	22	119	DMSO	55%
69	4,0	8%	P0.4R8	0,4	7,7	9	67	32%	dP2R1	2,0	1,3	45	58	DMSO	55%

70	4,0	8%	P0.4R8	0,4	7,7	9	67	32%	dP2R5	2,0	5,3	45	237	DMSO	55%
71	4,0	8%	P0.6R2	0,6	1,9	13	26	32%	dP0.2R2	0,2	2,2	3	7	DMSO	55%
72	4,0	8%	P0.6R2	0,6	1,9	13	26	32%	dP0.2R13	0,2	13,0	3	39	DMSO	55%
73	4,0	8%	P0.6R2	0,6	1,9	13	26	32%	dP0.4R2	0,4	2,0	7	14	DMSO	55%
74	4,0	8%	P0.6R2	0,6	1,9	13	26	32%	dP0.4R8	0,4	8,4	7	61	DMSO	55%
75	4,0	8%	P0.6R2	0,6	1,9	13	26	32%	dP0.6R3	0,6	3,0	12	35	DMSO	55%
76	4,0	8%	P0.6R2	0,6	1,9	13	26	32%	dP0.6R5	0,6	5,1	12	60	DMSO	55%
77	4,0	8%	P0.6R2	0,6	1,9	13	26	32%	dP1R3	1,0	3,0	22	66	DMSO	55%
78	4,0	8%	P0.6R2	0,6	1,9	13	26	32%	dP1R5	1,0	5,4	22	119	DMSO	55%
79	4,0	8%	P0.6R2	0,6	1,9	13	26	32%	dP2R1	2,0	1,3	45	58	DMSO	55%
80	4,0	8%	P0.6R2	0,6	1,9	13	26	32%	dP2R5	2,0	5,3	45	237	DMSO	55%
81	4,0	8%	P0.6R4	0,6	4,2	13	55	32%	dP0.2R2	0,2	2,2	3	7	DMSO	55%

82	4,0	8%	P0.6R4	0,6	4,2	13	55	32%	dP0.2R13	0,2	13,0	3	39	DMSO	55%
83	4,0	8%	P0.6R4	0,6	4,2	13	55	32%	dP0.4R2	0,4	2,0	7	14	DMSO	55%
84	4,0	8%	P0.6R4	0,6	4,2	13	55	32%	dP0.4R8	0,4	8,4	7	61	DMSO	55%
85	4,0	8%	P0.6R4	0,6	4,2	13	55	32%	dP0.6R3	0,6	3,0	12	35	DMSO	55%
86	4,0	8%	P0.6R4	0,6	4,2	13	55	32%	dP0.6R5	0,6	5,1	12	60	DMSO	55%
87	4,0	8%	P0.6R4	0,6	4,2	13	55	32%	dP1R3	1,0	3,0	22	66	DMSO	55%
88	4,0	8%	P0.6R4	0,6	4,2	13	55	32%	dP1R5	1,0	5,4	22	119	DMSO	55%
89	4,0	8%	P0.6R4	0,6	4,2	13	55	32%	dP2R1	2,0	1,3	45	58	DMSO	55%
90	4,0	8%	P0.6R4	0,6	4,2	13	55	32%	dP2R5	2,0	5,3	45	237	DMSO	55%
91	4,0	8%	P1R2	1,0	2,1	22	47	32%	dP0.2R2	0,2	2,2	3	7	DMSO	55%
92	4,0	8%	P1R2	1,0	2,1	22	47	32%	dP0.2R13	0,2	13,0	3	39	DMSO	55%
93	4,0	8%	P1R2	1,0	2,1	22	47	32%	dP0.4R2	0,4	2,0	7	14	DMSO	55%

94	4,0	8%	P1R2	1,0	2,1	22	47	32%	dP0.4R8	0,4	8,4	7	61	DMSO	55%
95	4,0	8%	P1R2	1,0	2,1	22	47	32%	dP0.6R3	0,6	3,0	12	35	DMSO	55%
96	4,0	8%	P1R2	1,0	2,1	22	47	32%	dP0.6R5	0,6	5,1	12	60	DMSO	55%
97	4,0	8%	P1R2	1,0	2,1	22	47	32%	dP1R3	1,0	3,0	22	66	DMSO	55%
98	4,0	8%	P1R2	1,0	2,1	22	47	32%	dP1R5	1,0	5,4	22	119	DMSO	55%
99	4,0	8%	P1R2	1,0	2,1	22	47	32%	dP2R1	2,0	1,3	45	58	DMSO	55%
100	4,0	8%	P1R2	1,0	2,1	22	47	32%	dP2R5	2,0	5,3	45	237	DMSO	55%
101	4,0	8%	P1R4	1,0	4,0	22	88	32%	dP0.2R2	0,2	2,2	3	7	DMSO	55%
102	4,0	8%	P1R4	1,0	4,0	22	88	32%	dP0.2R13	0,2	13,0	3	39	DMSO	55%
103	4,0	8%	P1R4	1,0	4,0	22	88	32%	dP0.4R2	0,4	2,0	7	14	DMSO	55%
104	4,0	8%	P1R4	1,0	4,0	22	88	32%	dP0.4R8	0,4	8,4	7	61	DMSO	55%
105	4,0	8%	P1R4	1,0	4,0	22	88	32%	dP0.6R3	0,6	3,0	12	35	DMSO	55%

106	4,0	8%	P1R4	1,0	4,0	22	88	32%	dP0.6R5	0,6	5,1	12	60	DMSO	55%
107	4,0	8%	P1R4	1,0	4,0	22	88	32%	dP1R3	1,0	3,0	22	66	DMSO	55%
108	4,0	8%	P1R4	1,0	4,0	22	88	32%	dP1R5	1,0	5,4	22	119	DMSO	55%
109	4,0	8%	P1R4	1,0	4,0	22	88	32%	dP2R1	2,0	1,3	45	58	DMSO	55%
110	4,0	8%	P1R4	1,0	4,0	22	88	32%	dP2R5	2,0	5,3	45	237	DMSO	55%
111	4,0	8%	P2R2	2,0	2,0	45	88	32%	dP0.2R2	0,2	2,2	3	7	DMSO	55%
112	4,0	8%	P2R2	2,0	2,0	45	88	32%	dP0.2R13	0,2	13,0	3	39	DMSO	55%
113	4,0	8%	P2R2	2,0	2,0	45	88	32%	dP0.4R2	0,4	2,0	7	14	DMSO	55%
114	4,0	8%	P2R2	2,0	2,0	45	88	32%	dP0.4R8	0,4	8,4	7	61	DMSO	55%
115	4,0	8%	P2R 2	2,0	2,0	45	88	32%	dP0. 6R3	0,6	3,0	12	35	DMSO	55%
116	4,0	8%	P2R2	2,0	2,0	45	88	32%	dP0.6R5	0,6	5,1	12	60	DMSO	55%

117	4,0	8%	P2R2	2,0	2,0	45	88	32%	dP1R3	1,0	3,0	22	66	DMSO	55%
118	4,0	8%	P2R2	2,0	2,0	45	88	32%	dP1R5	1,0	5,4	22	119	DMSO	55%
119	4,0	8%	P2R2	2,0	2,0	45	88	32%	dP2R1	2,0	1,3	45	58	DMSO	55%
120	4,0	8%	P2R2	2,0	2,0	45	88	32%	dP2R5	2,0	5,3	45	237	DMSO	55%
121	4,0	8%	P2R5	2,0	4,8	45	216	32%	dP0.2R2	0,2	2,2	3	7	DMSO	55%
122	4,0	8%	P2R5	2,0	4,8	45	216	32%	dP0.2R13	0,2	13,0	3	39	DMSO	55%
123	4,0	8%	P2R5	2,0	4,8	45	216	32%	dP0.4R2	0,4	2,0	7	14	DMSO	55%
124	4,0	8%	P2R5	2,0	4,8	45	216	32%	dP0.4R8	0,4	8,4	7	61	DMSO	55%
125	4,0	8%	P2R5	2,0	4,8	45	216	32%	dP0.6R3	0,6	3,0	12	35	DMSO	55%
126	4,0	8%	P2R5	2,0	4,8	45	216	32%	dP0.6R5	0,6	5,1	12	60	DMSO	55%
127	4,0	8%	P2R5	2,0	4,8	45	216	32%	dP1R3	1,0	3,0	22	66	DMSO	55%
128	4,0	8%	P2R5	2,0	4,8	45	216	32%	dP1R5	1,0	5,4	22	119	DMSO	55%

129	4,0	8%	P2R5	2,0	4,8	45	216	32%	dP2R1	2,0	1,3	45	58	DMSO	55%
130	4,0	8%	P2R5	2,0	4,8	45	216	32%	dP2R5	2,0	5,3	45	237	DMSO	55%
131	4,0	8%	P3R1	3,0	1,0	68	66	32%	dP0.2R2	0,2	2,2	3	7	DMSO	55%
132	4,0	8%	P3R1	3,0	1,0	68	66	32%	dP0.2R13	0,2	13,0	3	39	DMSO	55%
133	4,0	8%	P3R1	3,0	1,0	68	66	32%	dP0.4R2	0,4	2,0	7	14	DMSO	55%
134	4,0	8%	P3R1	3,0	1,0	68	66	32%	dP0.4R8	0,4	8,4	7	61	DMSO	55%
135	4,0	8%	P3R1	3,0	1,0	68	66	32%	dP0.6R3	0,6	3,0	12	35	DMSO	55%
136	4,0	8%	P3R1	3,0	1,0	68	66	32%	dP0.6R5	0,6	5,1	12	60	DMSO	55%
137	4,0	8%	P3R1	3,0	1,0	68	66	32%	dP1R3	1,0	3,0	22	66	DMSO	55%
138	4,0	8%	P3R1	3,0	1,0	68	66	32%	dP1R5	1,0	5,4	22	119	DMSO	55%
139	4,0	8%	P3R1	3,0	1,0	68	66	32%	dP2R1	2,0	1,3	45	58	DMSO	55%
140	4,0	8%	P3R1	3,0	1,0	68	66	32%	dP2R5	2,0	5,3	45	237	DMSO	55%

141	4,0	8%	P3R3	3,0	3,2	68	218	32%	dP0.2R2	0,2	2,2	3	7	DMSO	55%
142	4,0	8%	P3R3	3,0	3,2	68	218	32%	dP0.2R13	0,2	13,0	3	39	DMSO	55%
143	4,0	8%	P3R3	3,0	3,2	68	218	32%	dP0.4R2	0,4	2,0	7	14	DMSO	55%
144	4,0	8%	P3R3	3,0	3,2	68	218	32%	dP0.4R8	0,4	8,4	7	61	DMSO	55%
145	4,0	8%	P3R3	3,0	3,2	68	218	32%	dP0.6R3	0,6	3,0	12	35	DMSO	55%
146	4,0	8%	P3R3	3,0	3,2	68	218	32%	dP0.6R5	0,6	5,1	12	60	DMSO	55%
147	4,0	8%	P3R3	3,0	3,2	68	218	32%	dP1R3	1,0	3,0	22	66	DMSO	55%
148	4,0	8%	P3R3	3,0	3,2	68	218	32%	dP1R5	1,0	5,4	22	119	DMSO	55%
149	4,0	8%	P3R3	3,0	3,2	68	218	32%	dP2R1	2,0	1,3	45	58	DMSO	55%
150	4,0	8%	P3R3	3,0	3,2	68	218	32%	dP2R5	2,0	5,3	45	237	DMSO	55%
151	4,0	8%	P6R0.9	6,0	0,9	136	125	32%	dP0.2R2	0,2	2,2	3	7	DMSO	55%
152	4,0	8%	P6R0.9	6,0	0,9	136	125	32%	dP0.2R13	0,2	13,0	3	39	DMSO	55%

153	4,0	8%	P6R0.9	6,0	0,9	136	125	32%	dP0.4R2	0,4	2,0	7	14	DMSO	55%
154	4,0	8%	P6R0.9	6,0	0,9	136	125	32%	dP0.4R8	0,4	8,4	7	61	DMSO	55%
155	4,0	8%	P6R0.9	6,0	0,9	136	125	32%	dP0.6R3	0,6	3,0	12	35	DMSO	55%
156	4,0	8%	P6R0.9	6,0	0,9	136	125	32%	dP0.6R5	0,6	5,1	12	60	DMSO	55%
157	4,0	8%	P6R0.9	6,0	0,9	136	125	32%	dP1R3	1,0	3,0	22	66	DMSO	55%
158	4,0	8%	P6R0.9	6,0	0,9	136	125	32%	dP1R5	1,0	5,4	22	119	DMSO	55%
159	4,0	8%	P6R0.9	6,0	0,9	136	125	32%	dP2R1	2,0	1,3	45	58	DMSO	55%
160	4,0	8%	P6R0.9	6,0	0,9	136	125	32%	dP2R5	2,0	5,3	45	237	DMSO	55%
161	4,0	8%	P6R2	6,0	2,0	136	272	32%	dP0.2R2	0,2	2,2	3	7	DMSO	55%
162	4,0	8%	P6R2	6,0	2,0	136	272	32%	dP0.2R13	0,2	13,0	3	39	DMSO	55%
163	4,0	8%	P6R2	6,0	2,0	136	272	32%	dP0.4R2	0,4	2,0	7	14	DMSO	55%
164	4,0	8%	P6R2	6,0	2,0	136	272	32%	dP0.4R8	0,4	8,4	7	61	DMSO	55%

165	4,0	8%	P6R2	6,0	2,0	136	272	32%	dP0.6R3	0,6	3,0	12	35	DMSO	55%
166	4,0	8%	P6R2	6,0	2,0	136	272	32%	dP0.6R5	0,6	5,1	12	60	DMSO	55%
167	4,0	8%	P6R2	6,0	2,0	136	272	32%	dP1R3	1,0	3,0	22	66	DMSO	55%
168	4,0	8%	P6R2	6,0	2,0	136	272	32%	dP1R5	1,0	5,4	22	119	DMSO	55%
169	4,0	8%	P6R2	6,0	2,0	136	272	32%	dP2R1	2,0	1,3	45	58	DMSO	55%
170	4,0	8%	P6R2	6,0	2,0	136	272	32%	dP2R5	2,0	5,3	45	237	DMSO	55%
171	4,0	8%	P0.2R6	0,2	5,9	4	24	32%	dP0.2R6	0,2	5,8	3	17	DMSO	55%
172	4,0	8%	P0.2R6	0,2	5,9	4	24	32%	dP0.4R6	0,4	5,8	7	42	DMSO	55%
173	4,0	8%	P0.2R6	0,2	5,9	4	24	32%	dP0.6R5	0,6	4,6	12	54	DMSO	55%
174	4,0	8%	P0.2R6	0,2	5,9	4	24	32%	dP1R4	1,0	4,0	22	89	DMSO	55%
175	4,0	8%	P0.2R6	0,2	5,9	4	24	32%	dP2R3	2,0	2,8	45	125	DMSO	55%
176	4,0	8%	P0.2R22	0,2	22,3	4	89	32%	dP0.2R6	0,2	5,8	3	17	DMSO	55%

177	4,0	8%	P0.2R22	0,2	22,3	4	89	32%	dP0.4R6	0,4	5,8	7	42	DMSO	55%
178	4,0	8%	P0.2R22	0,2	22,3	4	89	32%	dP0.6R5	0,6	4,6	12	54	DMSO	55%
179	4,0	8%	P0.2R22	0,2	22,3	4	89	32%	dP1R4	1,0	4,0	22	89	DMSO	55%
180	4,0	8%	P0.2R22	0,2	22,3	4	89	32%	dP2R3	2,0	2,8	45	125	DMSO	55%
181	4,0	8%	P0.4R5	0,4	4,7	9	41	32%	dP0.2R6	0,2	5,8	3	17	DMSO	55%
182	4,0	8%	P0.4R5	0,4	4,7	9	41	32%	dP0.4R6	0,4	5,8	7	42	DMSO	55%
183	4,0	8%	P0.4R5	0,4	4,7	9	41	32%	dP0.6R5	0,6	4,6	12	54	DMSO	55%
184	4,0	8%	P0.4R5	0,4	4,7	9	41	32%	dP1R4	1,0	4,0	22	89	DMSO	55%
185	4,0	8%	P0.4R5	0,4	4,7	9	41	32%	dP2R3	2,0	2,8	45	125	DMSO	55%
186	4,0	8%	P0.4R8	0,4	7,7	9	67	32%	dP0.2R6	0,2	5,8	3	17	DMSO	55%
187	4,0	8%	P0.4R8	0,4	7,7	9	67	32%	dP0.4R6	0,4	5,8	7	42	DMSO	55%
188	4,0	8%	P0.4R8	0,4	7,7	9	67	32%	dP0.6R5	0,6	4,6	12	54	DMSO	55%

189	4,0	8%	P0.4R8	0,4	7,7	9	67	32%	dP1R4	1,0	4,0	22	89	DMSO	55%
190	4,0	8%	P0.4R8	0,4	7,7	9	67	32%	dP2R3	2,0	2,8	45	125	DMSO	55%
191	4,0	8%	P0.6R2	0,6	1,9	13	26	32%	dP0.2R6	0,2	5,8	3	17	DMSO	55%
192	4,0	8%	P0.6R2	0,6	1,9	13	26	32%	dP0.4R6	0,4	5,8	7	42	DMSO	55%
193	4,0	8%	P0.6R2	0,6	1,9	13	26	32%	dP0.6R5	0,6	4,6	12	54	DMSO	55%
194	4,0	8%	P0.6R2	0,6	1,9	13	26	32%	dP1R4	1,0	4,0	22	89	DMSO	55%
195	4,0	8%	P0.6R2	0,6	1,9	13	26	32%	dP2R3	2,0	2,8	45	125	DMSO	55%
196	4,0	8%	P0.6R4	0,6	4,2	13	55	32%	dP0.2R6	0,2	5,8	3	17	DMSO	55%
197	4,0	8%	P0.6R4	0,6	4,2	13	55	32%	dP0.4R6	0,4	5,8	7	42	DMSO	55%
198	4,0	8%	P0.6R4	0,6	4,2	13	55	32%	dP0.6R5	0,6	4,6	12	54	DMSO	55%
199	4,0	8%	P0.6R4	0,6	4,2	13	55	32%	dP1R4	1,0	4,0	22	89	DMSO	55%
200	4,0	8%	P0.6R4	0,6	4,2	13	55	32%	dP2R3	2,0	2,8	45	125	DMSO	55%

201	4,0	8%	P1R2	1,0	2,1	22	47	32%	dP0.2R6	0,2	5,8	3	17	DMSO	55%
202	4,0	8%	P1R2	1,0	2,1	22	47	32%	dP0.4R6	0,4	5,8	7	42	DMSO	55%
203	4,0	8%	P1R2	1,0	2,1	22	47	32%	dP0.6R5	0,6	4,6	12	54	DMSO	55%
204	4,0	8%	P1R2	1,0	2,1	22	47	32%	dP1R4	1,0	4,0	22	89	DMSO	55%
205	4,0	8%	P1R2	1,0	2,1	22	47	32%	dP2R3	2,0	2,8	45	125	DMSO	55%
206	4,0	8%	P1R4	1,0	4,0	22	88	32%	dP0.2R6	0,2	5,8	3	17	DMSO	55%
207	4,0	8%	P1R4	1,0	4,0	22	88	32%	dP0.4R6	0,4	5,8	7	42	DMSO	55%
208	4,0	8%	P1R4	1,0	4,0	22	88	32%	dP0.6R5	0,6	4,6	12	54	DMSO	55%
209	4,0	8%	P1R4	1,0	4,0	22	88	32%	dP1R4	1,0	4,0	22	89	DMSO	55%
210	4,0	8%	P1R4	1,0	4,0	22	88	32%	dP2R3	2,0	2,8	45	125	DMSO	55%
211	4,0	8%	P2R2	2,0	2,0	45	88	32%	dP0.2R6	0,2	5,8	3	17	DMSO	55%
212	4,0	8%	P2R2	2,0	2,0	45	88	32%	dP0.4R6	0,4	5,8	7	42	DMSO	55%

213	4,0	8%	P2R2	2,0	2,0	45	88	32%	dP0.6R5	0,6	4,6	12	54	DMSO	55%
214	4,0	8%	P2R2	2,0	2,0	45	88	32%	dP1R4	1,0	4,0	22	89	DMSO	55%
215	4,0	8%	P2R2	2,0	2,0	45	88	32%	dP2R3	2,0	2,8	45	125	DMSO	55%
216	4,0	8%	P2R5	2,0	4,8	45	216	32%	dP0.2R6	0,2	5,8	3	17	DMSO	55%
217	4,0	8%	P2R5	2,0	4,8	45	216	32%	dP0.4R6	0,4	5,8	7	42	DMSO	55%
218	4,0	8%	P2R5	2,0	4,8	45	216	32%	dP0.6R5	0,6	4,6	12	54	DMSO	55%
219	4,0	8%	P2R5	2,0	4,8	45	216	32%	dP1R4	1,0	4,0	22	89	DMSO	55%
220	4,0	8%	P2R5	2,0	4,8	45	216	32%	dP2R3	2,0	2,8	45	125	DMSO	55%
221	4,0	8%	P3R1	3,0	1,0	68	66	32%	dP0.2R6	0,2	5,8	3	17	DMSO	55%
222	4,0	8%	P3R1	3,0	1,0	68	66	32%	dP0.4R6	0,4	5,8	7	42	DMSO	55%
223	4,0	8%	P3R1	3,0	1,0	68	66	32%	dP0.6R5	0,6	4,6	12	54	DMSO	55%
224	4,0	8%	P3R1	3,0	1,0	68	66	32%	dP1R4	1,0	4,0	22	89	DMSO	55%

225	4,0	8%	P3R1	3,0	1,0	68	66	32%	dP2R3	2,0	2,8	45	125	DMSO	55%
226	4,0	8%	P3R3	3,0	3,2	68	218	32%	dP0.2R6	0,2	5,8	3	17	DMSO	55%
227	4,0	8%	P3R3	3,0	3,2	68	218	32%	dP0.4R6	0,4	5,8	7	42	DMSO	55%
228	4,0	8%	P3R3	3,0	3,2	68	218	32%	dP0.6R5	0,6	4,6	12	54	DMSO	55%
229	4,0	8%	P3R3	3,0	3,2	68	218	32%	dP1R4	1,0	4,0	22	89	DMSO	55%
230	4,0	8%	P3R3	3,0	3,2	68	218	32%	dP2R3	2,0	2,8	45	125	DMSO	55%
231	4,0	8%	P6R0.9	6,0	0,9	136	125	32%	dP0.2R6	0,2	5,8	3	17	DMSO	55%
232	4,0	8%	P6R0.9	6,0	0,9	136	125	32%	dP0.4R6	0,4	5,8	7	42	DMSO	55%
233	4,0	8%	P6R0.9	6,0	0,9	136	125	32%	dP0.6R5	0,6	4,6	12	54	DMSO	55%
234	4,0	8%	P6R0.9	6,0	0,9	136	125	32%	dP1R4	1,0	4,0	22	89	DMSO	55%
235	4,0	8%	P6R0.9	6,0	0,9	136	125	32%	dP2R3	2,0	2,8	45	125	DMSO	55%
236	4,0	8%	P6R2	6,0	2,0	136	272	32%	dP0.2R6	0,2	5,8	3	17	DMSO	55%

237	4,0	8%	P6R2	6,0	2,0	136	272	32%	dP0.4R6	0,4	5,8	7	42	DMSO	55%
238	4,0	8%	P6R2	6,0	2,0	136	272	32%	dP0.6R5	0,6	4,6	12	54	DMSO	55%
239	4,0	8%	P6R2	6,0	2,0	136	272	32%	dP1R4	1,0	4,0	22	89	DMSO	55%
240	4,0	8%	P6R2	6,0	2,0	136	272	32%	dP2R3	2,0	2,8	45	125	DMSO	55%
241	4,0	8%	P0.2R14	0,2	14,5	4	58	32%	dP0.2R2	0,2	2,2	3	7	DMSO	55%
242	4,0	8%	P0.2R14	0,2	14,5	4	58	32%	dP0.2R13	0,2	13,0	3	39	DMSO	55%
243	4,0	8%	P0.2R14	0,2	14,5	4	58	32%	dP0.4R2	0,4	2,0	7	14	DMSO	55%
244	4,0	8%	P0.2R14	0,2	14,5	4	58	32%	dP0.4R8	0,4	8,4	7	61	DMSO	55%
245	4,0	8%	P0.2R14	0,2	14,5	4	58	32%	dP0.6R3	0,6	3,0	12	35	DMSO	55%
246	4,0	8%	P0.2R14	0,2	14,5	4	58	32%	dP0.6R5	0,6	5,1	12	60	DMSO	55%
247	4,0	8%	P0.2R14	0,2	14,5	4	58	32%	dP1R3	1,0	3,0	22	66	DMSO	55%
248	4,0	8%	P0.2R14	0,2	14,5	4	58	32%	dP1R5	1,0	5,4	22	119	DMSO	55%

249	4,0	8%	P0.2R14	0,2	14,5	4	58	32%	dP2R1	2,0	1,3	45	58	DMSO	55%
250	4,0	8%	P0.2R14	0,2	14,5	4	58	32%	dP2R5	2,0	5,3	45	237	DMSO	55%
251	4,0	8%	P0.6R3	0,6	3,0	13	40	32%	dP0.2R2	0,2	2,2	3	7	DMSO	55%
252	4,0	8%	P0.6R3	0,6	3,0	13	40	32%	dP0.2R13	0,2	13,0	3	39	DMSO	55%
253	4,0	8%	P0.6R3	0,6	3,0	13	40	32%	dP0.4R2	0,4	2,0	7	14	DMSO	55%
254	4,0	8%	P0.6R3	0,6	3,0	13	40	32%	dP0.4R8	0,4	8,4	7	61	DMSO	55%
255	4,0	8%	P0.6R3	0,6	3,0	13	40	32%	dP0.6R3	0,6	3,0	12	35	DMSO	55%
256	4,0	8%	P0.6R3	0,6	3,0	13	40	32%	dP0.6R5	0,6	5,1	12	60	DMSO	55%
257	4,0	8%	P0.6R3	0,6	3,0	13	40	32%	dP1R3	1,0	3,0	22	66	DMSO	55%
258	4,0	8%	P0.6R3	0,6	3,0	13	40	32%	dP1R5	1,0	5,4	22	119	DMSO	55%
259	4,0	8%	P0.6R3	0,6	3,0	13	40	32%	dP2R1	2,0	1,3	45	58	DMSO	55%
260	4,0	8%	P0.6R3	0,6	3,0	13	40	32%	dP2R5	2,0	5,3	45	237	DMSO	55%

261	4,0	8%	P1R3	1,0	3,1	22	68	32%	dP0.2R2	0,2	2,2	3	7	DMSO	55%
262	4,0	8%	P1R3	1,0	3,1	22	68	32%	dP0.2R13	0,2	13,0	3	39	DMSO	55%
263	4,0	8%	P1R3	1,0	3,1	22	68	32%	dP0.4R2	0,4	2,0	7	14	DMSO	55%
264	4,0	8%	P1R3	1,0	3,1	22	68	32%	dP0.4R8	0,4	8,4	7	61	DMSO	55%
265	4,0	8%	P1R3	1,0	3,1	22	68	32%	dP0.6R3	0,6	3,0	12	35	DMSO	55%
266	4,0	8%	P1R3	1,0	3,1	22	68	32%	dP0.6R5	0,6	5,1	12	60	DMSO	55%
267	4,0	8%	P1R3	1,0	3,1	22	68	32%	dP1R3	1,0	3,0	22	66	DMSO	55%
268	4,0	8%	P1R3	1,0	3,1	22	68	32%	dP1R5	1,0	5,4	22	119	DMSO	55%
269	4,0	8%	P1R3	1,0	3,1	22	68	32%	dP2R1	2,0	1,3	45	58	DMSO	55%
270	4,0	8%	P1R3	1,0	3,1	22	68	32%	dP2R5	2,0	5,3	45	237	DMSO	55%
271	4,0	8%	P2R3	2,0	3,5	45	157	32%	dP0.2R2	0,2	2,2	3	7	DMSO	55%
272	4,0	8%	P2R3	2,0	3,5	45	157	32%	dP0.2R13	0,2	13,0	3	39	DMSO	55%

273	4,0	8%	P2R3	2,0	3,5	45	157	32%	dP0.4R2	0,4	2,0	7	14	DMSO	55%
274	4,0	8%	P2R3	2,0	3,5	45	157	32%	dP0.4R8	0,4	8,4	7	61	DMSO	55%
275	4,0	8%	P2R3	2,0	3,5	45	157	32%	dP0.6R3	0,6	3,0	12	35	DMSO	55%
276	4,0	8%	P2R3	2,0	3,5	45	157	32%	dP0.6R5	0,6	5,1	12	60	DMSO	55%
277	4,0	8%	P2R3	2,0	3,5	45	157	32%	dP1R3	1,0	3,0	22	66	DMSO	55%
278	4,0	8%	P2R3	2,0	3,5	45	157	32%	dP1R5	1,0	5,4	22	119	DMSO	55%
279	4,0	8%	P2R3	2,0	3,5	45	157	32%	dP2R1	2,0	1,3	45	58	DMSO	55%
280	4,0	8%	P2R3	2,0	3,5	45	157	32%	dP2R5	2,0	5,3	45	237	DMSO	55%
281	4,0	8%	P3R2	3,0	2,3	68	154	32%	dP0.2R2	0,2	2,2	3	7	DMSO	55%
282	4,0	8%	P3R2	3,0	2,3	68	154	32%	dP0.2R13	0,2	13,0	3	39	DMSO	55%
283	4,0	8%	P3R2	3,0	2,3	68	154	32%	dP0.4R2	0,4	2,0	7	14	DMSO	55%
284	4,0	8%	P3R2	3,0	2,3	68	154	32%	dP0.4R8	0,4	8,4	7	61	DMSO	55%

285	4,0	8%	P3R2	3,0	2,3	68	154	32%	dP0.6R3	0,6	3,0	12	35	DMSO	55%
286	4,0	8%	P3R2	3,0	2,3	68	154	32%	dP0.6R5	0,6	5,1	12	60	DMSO	55%
287	4,0	8%	P3R2	3,0	2,3	68	154	32%	dP1R3	1,0	3,0	22	66	DMSO	55%
288	4,0	8%	P3R2	3,0	2,3	68	154	32%	dP1R5	1,0	5,4	22	119	DMSO	55%
289	4,0	8%	P3R2	3,0	2,3	68	154	32%	dP2R1	2,0	1,3	45	58	DMSO	55%
290	4,0	8%	P3R2	3,0	2,3	68	154	32%	dP2R5	2,0	5,3	45	237	DMSO	55%
291	4,0	8%	P6R2	6,0	1,6	136	218	32%	dP0.2R2	0,2	2,2	3	7	DMSO	55%
292	4,0	8%	P6R2	6,0	1,6	136	218	32%	dP0.2R13	0,2	13,0	3	39	DMSO	55%
293	4,0	8%	P6R2	6,0	1,6	136	218	32%	dP0.4R2	0,4	2,0	7	14	DMSO	55%
294	4,0	8%	P6R2	6,0	1,6	136	218	32%	dP0.4R8	0,4	8,4	7	61	DMSO	55%
295	4,0	8%	P6R2	6,0	1,6	136	218	32%	dP0.6R3	0,6	3,0	12	35	DMSO	55%
296	4,0	8%	P6R2	6,0	1,6	136	218	32%	dP0.6R5	0,6	5,1	12	60	DMSO	55%

297	4,0	8%	P6R2	6,0	1,6	136	218	32%	dP1R3	1,0	3,0	22	66	DMSO	55%
298	4,0	8%	P6R2	6,0	1,6	136	218	32%	dP1R5	1,0	5,4	22	119	DMSO	55%
299	4,0	8%	P6R2	6,0	1,6	136	218	32%	dP2R1	2,0	1,3	45	58	DMSO	55%
300	4,0	8%	P6R2	6,0	1,6	136	218	32%	dP2R5	2,0	5,3	45	237	DMSO	55%
301	0,0	40%	P2R3	2,0	3,5	45	157	0%	dP0.4R6	0,4	5,8	7	42	DMSO	55%
302	0,05	38%	P2R3	2,0	3,5	45	157	2%	dP0.4R6	0,4	5,8	7	42	DMSO	55%
303	0,11	36%	P2R3	2,0	3,5	45	157	4%	dP0.4R6	0,4	5,8	7	42	DMSO	55%
304	0,25	32%	P2R3	2,0	3,5	45	157	8%	dP0.4R6	0,4	5,8	7	42	DMSO	55%
305	1,00	20%	P2R3	2,0	3,5	45	157	20%	dP0.4R6	0,4	5,8	7	42	DMSO	55%
306	4,0	8%	P2R3	2,0	3,5	45	157	32%	dP0.4R6	0,4	5,8	7	42	DMSO	55%
307	9,0	4%	P2R3	2,0	3,5	45	157	36%	dP0.4R6	0,4	5,8	7	42	DMSO	55%
308	19,0	2%	P2R3	2,0	3,5	45	157	38%	dP0.4R6	0,4	5,8	7	42	DMSO	55%

309	∞	0%	P2R3	2,0	3,5	45	157	40%	dP0.4R6	0,4	5,8	7	42	DMSO	55%
310	0,0	40%	P2R3	2,0	3,5	45	157	0%	dP0.6R5	0,6	4,6	12	54	DMSO	55%
311	0,05	38%	P2R3	2,0	3,5	45	157	2%	dP0.6R5	0,6	4,6	12	54	DMSO	55%
312	0,11	36%	P2R3	2,0	3,5	45	157	4%	dP0.6R5	0,6	4,6	12	54	DMSO	55%
313	0,25	32%	P2R3	2,0	3,5	45	157	8%	dP0.6R5	0,6	4,6	12	54	DMSO	55%
314	1,00	20%	P2R3	2,0	3,5	45	157	20%	dP0.6R5	0,6	4,6	12	54	DMSO	55%
315	4,0	8%	P2R3	2,0	3,5	45	157	32%	dP0.6R5	0,6	4,6	12	54	DMSO	55%
316	9,0	4%	P2R3	2,0	3,5	45	157	36%	dP0.6R5	0,6	4,6	12	54	DMSO	55%
317	19,0	2%	P2R3	2,0	3,5	45	157	38%	dP0.6R5	0,6	4,6	12	54	DMSO	55%
318	∞	0%	P2R3	2,0	3,5	45	157	40%	dP0.6R5	0,6	4,6	12	54	DMSO	55%
319	0,0	40%	P0.4R8	0,4	7,7	9	67	0%	dP0.4R8	0,4	8,4	7	61	DMSO	55%
320	0,05	38%	P0.4R8	0,4	7,7	9	67	2%	dP0.4R8	0,4	8,4	7	61	DMSO	55%

321	0,11	36%	P0.4R8	0,4	7,7	9	67	4%	dP0.4R8	0,4	8,4	7	61	DMSO	55%
322	0,25	32%	P0.4R8	0,4	7,7	9	67	8%	dP0.4R8	0,4	8,4	7	61	DMSO	55%
323	1,00	20%	P0.4R8	0,4	7,7	9	67	20%	dP0.4R8	0,4	8,4	7	61	DMSO	55%
324	4,0	8%	P0.4R8	0,4	7,7	9	67	32%	dP0.4R8	0,4	8,4	7	61	DMSO	55%
325	9,0	4%	P0.4R8	0,4	7,7	9	67	36%	dP0.4R8	0,4	8,4	7	61	DMSO	55%
326	19,0	2%	P0.4R8	0,4	7,7	9	67	38%	dP0.4R8	0,4	8,4	7	61	DMSO	55%
327	∞	0%	P0.4R8	0,4	7,7	9	67	40%	dP0.4R8	0,4	8,4	7	61	DMSO	55%
328	0,0	40%	P1R2	1,0	2,1	22	47	0%	dP0.6R5	0,6	5,1	12	60	DMSO	55%
329	0,05	38%	P1R2	1,0	2,1	22	47	2%	dP0.6R5	0,6	5,1	12	60	DMSO	55%
330	0,11	36%	P1R2	1,0	2,1	22	47	4%	dP0.6R5	0,6	5,1	12	60	DMSO	55%
331	0,25	32%	P1R2	1,0	2,1	22	47	8%	dP0.6R5	0,6	5,1	12	60	DMSO	55%
332	1,00	20%	P1R2	1,0	2,1	22	47	20%	dP0.6R5	0,6	5,1	12	60	DMSO	55%

333	4,0	8%	P1R2	1,0	2,1	22	47	32%	dP0.6R5	0,6	5,1	12	60	DMSO	55%
334	9,0	4%	P1R2	1,0	2,1	22	47	36%	dP0.6R5	0,6	5,1	12	60	DMSO	55%
335	19,0	2%	P1R2	1,0	2,1	22	47	38%	dP0.6R5	0,6	5,1	12	60	DMSO	55%
336	∞	0%	P1R2	1,0	2,1	22	47	40%	dP0.6R5	0,6	5,1	12	60	DMSO	55%
337	0,0	40%	P2R5	2,0	4,8	45	216	0%	dP0.2R13	0,2	13,0	3	39	DMSO	55%
338	0,05	38%	P2R5	2,0	4,8	45	216	2%	dP0.2R13	0,2	13,0	3	39	DMSO	55%
339	0,11	36%	P2R5	2,0	4,8	45	216	4%	dP0.2R13	0,2	13,0	3	39	DMSO	55%
340	0,25	32%	P2R5	2,0	4,8	45	216	8%	dP0.2R13	0,2	13,0	3	39	DMSO	55%
341	1,00	20%	P2R5	2,0	4,8	45	216	20%	dP0.2R13	0,2	13,0	3	39	DMSO	55%
342	4,0	8%	P2R5	2,0	4,8	45	216	32%	dP0.2R13	0,2	13,0	3	39	DMSO	55%
343	9,0	4%	P2R5	2,0	4,8	45	216	36%	dP0.2R13	0,2	13,0	3	39	DMSO	55%
344	19,0	2%	P2R5	2,0	4,8	45	216	38%	dP0.2R13	0,2	13,0	3	39	DMSO	55%

345	∞	0%	P2R5	2,0	4,8	45	216	40%	dP0.2R13	0,2	13,0	3	39	DMSO	55%
-----	---	----	------	-----	-----	----	-----	-----	----------	-----	------	---	----	------	-----

Esempio 5 - Preparazione delle formulazioni di buprenorfina

Le formulazioni qui descritte si basano su una soluzione organica di polimeri preparata come nell'Esempio 1, contenenti come il farmaco, butenorfina. Tipicamente, 0,4 grammi di polimeri, corrispondenti ad una miscela di un copolimero di-blocco e un copolimero tri-blocco in rapporto di massa definito, sono stati disciolti in 0,5 grammi di dimetil solfossido a temperatura ambiente durante la notte sotto agitazione magnetica costante. Il giorno successivo, 100 mg di buprenorfina sono stati aggiunti alla soluzione polimerica e agitati fino a completa dissoluzione. Le formulazioni sono state caricate in una siringa prima dell'uso.

Tre differenti formulazioni sono state selezionate per esperimenti *in vivo*. La composizione di queste formulazioni è riportata nella Tabella 3 di seguito. Le formulazioni sono state iniettate per via sottocutanea nello spazio interscapolare dei ratti maschi (200-250 gr) ad una dose finale di 100 mg/kg di buprenorfina. I campioni di sangue sono stati ritirati periodicamente e analizzati per le concentrazioni di buprenorfina mediante LC/MS/MS.

Le formulazioni sono illustrate nella Tabella 3 di seguito.

Tabella

3

		Copolimero tri-blocco (TB)						Copolimero di-blocco (DB)						Solvente	
Esp. n.	Rapporto DB/TB	% (p/p)	Codice	PEG (kDa)	Rapporto (LA/EO)	DP-PEG	DP-PLA	% (p/p)	Codice	PEG (kDa)	Rapporto (LA/EO)	DP-PEG	DP-PLA	Nome	% (p/p)
1	4,0	10,0%	P0.4R8	0,4	7,7	9	70	40,0%	dP0.4R10	0,35	9,8	8	78	DMSO	40,0%
2	4,0	10,0%	P2R2	2	2,2	45	101	40,0%	dP0.4R10	0,35	9,8	8	78	DMSO	40,0%
3	4,0	10,0%	P2R3	2	3,3	45	150	40,0%	dP0.4R10	0,35	9,8	8	78	DMSO	40,0%
4	4,0	10,0%	P2R4	2	4,3	45	195	40,0%	dP0.4R10	0,35	9,8	8	78	DMSO	40,0%
5	4,0	10,0%	P0.4R8	0,4	7,7	9	70	40,0%	dP1R4	1	4,2	23	95	DMSO	40,0%
6	4,0	10,0%	P2R2	2	2,2	45	101	40,0%	dP1R4	1	4,2	23	95	DMSO	40,0%
7	4,0	10,0%	P2R3	2	3,3	45	150	40,0%	dP1R4	1	4,2	23	95	DMSO	40,0%
8	4,0	10,0%	P2R4	2	4,3	45	195	40,0%	dP1R4	1	4,2	23	95	DMSO	40,0%
9	4,0	10,0%	P0.4R8	0,4	7,7	9	70	40,0%	dP1R5	1	5,4	23	123	DMSO	40,0%

10	4,0	10,0%	P2R2	2	2,2	45	101	40,0%	dP1R5	1	5,4	23	123	DMSO	40,0%
11	4,0	10,0%	P2R3	2	3,3	45	150	40,0%	dP1R5	1	5,4	23	123	DMSO	40,0%
12	4,0	10,0%	P2R4	2	4,3	45	195	40,0%	dP1R5	1	5,4	23	123	DMSO	40,0%
13	4,0	10,0%	P0.4R8	0,4	7,7	9	70	40,0%	dP2R3	2	2,7	45	120	DMSO	40,0%
14	4,0	10,0%	P2R2	2	2,2	45	101	40,0%	dP2R3	2	2,7	45	120	DMSO	40,0%
15	4,0	10,0%	P2R3	2	3,3	45	150	40,0%	dP2R3	2	2,7	45	120	DMSO	40,0%
16	4,0	10,0%	P2R4	2	4,3	45	195	40,0%	dP2R3	2	2,7	45	120	DMSO	40,0%
17	4,0	10,0%	P0.4R8	0,4	7,7	9	70	40,0%	dP2R4	2	4,1	45	186	DMSO	40,0%
18	4,0	10,0%	P2R2	2	2,2	45	101	40,0%	dP2R4	2	4,1	45	186	DMSO	40,0%
19	4,0	10,0%	P2R3	2	3,3	45	150	40,0%	dP2R4	2	4,1	45	186	DMSO	40,0%
20	4,0	10,0%	P2R4	2	4,3	45	195	40,0%	dP2R4	2	4,1	45	186	DMSO	40,0%
21	4,0	10,0%	P0.4R8	0,4	7,7	9	70	40,0%	dP2R5	2	5,3	45	241	DMSO	40,0%

22	4,0	10,0%	P2R2	2	2,2	45	101	40,0%	dP2R5	2	5,3	45	241	DMSO	40,0%
23	4,0	10,0%	P2R3	2	3,3	45	150	40,0%	dP2R5	2	5,3	45	241	DMSO	40,0%
24	4,0	10,0%	P2R4	2	4,3	45	195	40,0%	dP2R5	2	5,3	45	241	DMSO	40,0%
26	4,0	9,0%	P0.4R8	0,4	7,7	9	70	36,0%	dP0.4R10	0,35	9,8	8	78	DMSO	45,0%
27	4,0	9,0%	P2R2	2	2,2	45	101	36,0%	dP0.4R10	0,35	9,8	8	78	DMSO	45,0%
28	4,0	9,0%	P2R3	2	3,3	45	150	36,0%	dP0.4R10	0,35	9,8	8	78	DMSO	45,0%
29	4,0	9,0%	P0.4R8	0,4	7,7	9	70	36,0%	dP1R4	1	4,2	23	95	DMSO	45,0%
30	4,0	9,0%	P2R2	2	2,2	45	101	36,0%	dP1R4	1	4,2	23	95	DMSO	45,0%
31	4,0	9,0%	P2R2	2	2,2	45	101	36,0%	dP2R3	2	2,7	45	120	DMSO	45,0%
32	4,0	8,0%	P0.4R8	0,4	7,7	9	70	32,0%	dP0.4R10	0,35	9,8	8	78	DMSO	50,0%
33	4,0	8,0%	P2R2	2	2,2	45	101	32,0%	dP0.4R10	0,35	9,8	8	78	DMSO	50,0%
34	4,0	8,0%	P2R3	2	3,3	45	150	32,0%	dP0.4R10	0,35	9,8	8	78	DMSO	50,0%

35	4,0	8,0%	P0.4R8	0,4	7,7	9	70	32,0%	dP1R4	1	4,2	23	95	DMSO	50,0%
36	4,0	8,0%	P2R2	2	2,2	45	101	32,0%	dP1R4	1	4,2	23	95	DMSO	50,0%
37	4,0	8,0%	P2R2	2	2,2	45	101	32,0%	dP2R3	2	2,7	45	120	DMSO	50,0%
38	4,0	10,0%	P0.4R8	0,4	7,7	9	70	40,0%	dP1R3	1	2,7	23	61	DMSO	40,0%
39	4,0	10,0%	P2R2	2	2,2	45	101	40,0%	dP1R3	1	2,7	23	61	DMSO	40,0%
40	4,0	10,0%	P2R3	2	3,3	45	150	40,0%	dP1R3	1	2,7	23	61	DMSO	40,0%
41	4,0	10,0%	P2R4	2	4,3	45	195	40,0%	dP1R3	1	2,7	23	61	DMSO	40,0%
42	4,0	9,0%	P0.4R8	0,4	7,7	9	70	36,0%	dP1R3	1	2,7	23	61	DMSO	45,0%
43	4,0	9,0%	P2R2	2	2,2	45	101	36,0%	dP1R3	1	2,7	23	61	DMSO	45,0%
44	4,0	9,0%	P2R3	2	3,3	45	150	36,0%	dP1R3	1	2,7	23	61	DMSO	45,0%
45	4,0	9,0%	P2R4	2	4,3	45	195	36,0%	dP1R3	1	2,7	23	61	DMSO	45,0%
46	4,0	8,0%	P0.4R8	0,4	7,7	9	70	32,0%	dP1R3	1	2,7	23	61	DMSO	50,0%

47	4,0	8,0%	P2R2	2	2,2	45	101	32,0%	dP1R3	1	2,7	23	61	DMSO	50,0%
48	4,0	8,0%	P2R3	2	3,3	45	150	32,0%	dP1R3	1	2,7	23	61	DMSO	50,0%
49	4,0	8,0%	P2R4	2	4,3	45	195	32,0%	dP1R3	1	2,7	23	61	DMSO	50,0%
51	4,0	10,0%	P2R2	2	2,2	45	101	40,0%	dP0.4R8	0,35	7,9	8	63	DMSO	40,0%
52	4,0	10,0%	P2R2	2	2,2	45	101	40,0%	dP0.4R5	0,35	4,9	8	39	DMSO	40,0%
53	4,0	10,0%	P2R2	2	2,2	45	101	40,0%	dP1R2	1	2,1	23	48	DMSO	40,0%
54	4,0	10,0%	P2R2	2	2,2	45	101	40,0%	dP2R0.8	2	0,8	45	34	DMSO	40,0%
55	4,0	10,0%	P2R2	2	2,2	45	101	40,0%	dP2R2	2	1,5	45	68	DMSO	40,0%
56	4,0	10,0%	P0.4R8	0,4	7,7	9	70	40,0%	dP0.4R8	0,35	7,9	8	63	DMSO	40,0%
57	4,0	10,0%	P0.4R8	0,4	7,7	9	70	40,0%	dP0.4R5	0,35	4,9	8	39	DMSO	40,0%
58	4,0	10,0%	P0.4R8	0,4	7,7	9	70	40,0%	dP1R2	1	2,1	23	48	DMSO	40,0%
59	4,0	10,0%	P0.4R8	0,4	7,7	9	70	40,0%	dP2R0.8	2	0,8	45	34	DMSO	40,0%

60	4,0	10,0%	P0.4R8	0,4	7,7	9	70	40,0%	dP2R2	2	1,5	45	68	DMSO	40,0%
61	4,0	10,0%	P0.4R8	0,4	7,7	9	70	40,0%	dP0.4R10	0,35	9,8	8	78	DEGMEE	40,0%
62	4,0	10,0%	P2R4	2	4,3	45	195	40,0%	dP0.4R10	0,35	9,8	8	78	DEGMEE	40,0%
63	4,0	10,0%	P0.4R8	0,4	7,7	9	70	40,0%	dP1R3	1	2,7	23	61	DEGMEE	40,0%
64	4,0	10,0%	P2R4	2	4,3	45	195	40,0%	dP1R3	1	2,7	23	61	DEGMEE	40,0%
65	4,0	10,0%	P0.4R8	0,4	7,7	9	70	40,0%	dP2R4	2	4,1	45	186	DEGMEE	40,0%
66	4,0	10,0%	P2R4	2	4,3	45	195	40,0%	dP2R4	2	4,1	45	186	DEGMEE	40,0%
67	4,0	10,0%	P0.4R8	0,4	7,7	9	70	40,0%	dP0.4R10	0,35	9,8	8	78	Diglyme	40,0%
68	4,0	10,0%	P2R4	2	4,3	45	195	40,0%	dP0.4R10	0,35	9,8	8	78	Diglyme	40,0%
69	4,0	10,0%	P0.4R8	0,4	7,7	9	70	40,0%	dP1R3	1	2,7	23	61	Diglyme	40,0%
70	4,0	10,0%	P2R4	2	4,3	45	195	40,0%	dP1R3	1	2,7	23	61	Diglyme	40,0%
71	4,0	10,0%	P0.4R8	0,4	7,7	9	70	40,0%	dP2R4	2	4,1	45	186	Diglyme	40,0%

72	4,0	10,0%	P2R4	2	4,3	45	195	40,0%	dP2R4	2	4,1	45	186	Diglyme	40,0%
73	4,0	9,0%	P0.4R8	0,4	7,7	9	70	36,0%	dP1R2	1	2,1	23	48	DMSO	45,0%
74	4,0	8,0%	P0.4R8	0,4	7,7	9	70	32,0%	dP1R2	1	2,1	23	48	DMSO	50,0%
75	3,0	10,0%	P0.4R8	0,4	7,7	9	70	30,0%	dP1R2	1	2,1	23	48	DMSO	50,0%
76	6,0	5,7%	P0.4R8	0,4	7,7	9	70	34,3%	dP1R2	1	2,1	23	48	DMSO	50,0%
77	4,0	8,0%	P0.4R5	0,4	4,7	9	43	32,0%	dP1R2	1	2,1	23	48	DMSO	50,0%
78	4,0	8,0%	P1R2	1	2,1	23	48	32,0%	dP1R2	1	2,1	23	48	DMSO	50,0%
79	4,0	8,0%	P1R3	1	2,8	23	64	32,0%	dP1R2	1	2,1	23	48	DMSO	50,0%
80	4,0	8,0%	P0.4R5	0,4	4,7	9	43	32,0%	dP1R3	1	2,7	23	61	DMSO	50,0%
81	4,0	8,0%	P1R2	1	2,1	23	48	32,0%	dP1R3	1	2,7	23	61	DMSO	50,0%
82	4,0	8,0%	P1R3	1	2,8	23	64	32,0%	dP1R3	1	2,7	23	61	DMSO	50,0%
83	4,0	8,0%	P0.4R5	0,4	4,7	9	43	32,0%	dP0.4R5	0,35	4,9	8	39	DMSO	50,0%

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

97	4,0	8,0%	P1R2	1	2,1	23	48	32,0%	dP1R2	1	2,1	23	48	DMSO	50,0%
98	4,0	8,0%	P1R3	1	2,8	23	64	32,0%	dP1R2	1	2,1	23	48	DMSO	50,0%

I risultati di queste formulazioni sono illustrati nelle Figure 30 e 31.

Esempio 6 - Preparazione delle formulazioni di risperidone

Le formulazioni qui descritte si basano su una soluzione organica di polimeri preparata come nell'Esempio 1, contenenti come il farmaco, risperidone. Tipicamente, 0,4 grammi di polimeri, corrispondenti ad una miscela di un copolimero di-blocco e un copolimero tri-blocco in rapporto di massa definito, sono stati disciolti in 0,5 grammi di dimetil solfossido a temperatura ambiente durante la notte sotto agitazione magnetica costante. Il giorno successivo, 100 mg di risperidone sono stati aggiunti alla soluzione polimerica e agitati. Le formulazioni sono state caricate in una siringa prima dell'uso.

Tre differenti formulazioni sono state selezionate per esperimenti *in vivo*. La composizione di queste formulazioni è riportata nella Tabella 4 di seguito. Le formulazioni sono state iniettate per via sottocutanea nello spazio interscapolare dei ratti maschi (300 gr) ad una dose finale di 21 mg/kg di risperidone. I campioni di sangue sono stati ritirati periodicamente e analizzati per le concentrazioni di 9-OH risperidone mediante LC/MS/MS.

Le formulazioni sono illustrate nella Tabella 4 di seguito.

Tabella

4

		Risp	Copolimero tri-blocco (TB)						Copolimero di-blocco (DB)						Solvente	
Esp. n.	Rapporto DB/TB	% (p/p)	% (p/p)	Codice	PEG (kDa)	Rapporto (LA/EO)	DP-PEG	DP-PLA	% (p/p)	Codice	PEG (kDa)	Rapporto (LA/EO)	DP-PEG	DP-PLA	Nome	% (p/p)
5	1,5	2,5%	16,0%	P2 R3	2	3,5	45	158,6	24,0%	dP2 R3	2	2,7	45	122,7	DMS O	57,5%
6	1,5	2,5%	16,0%	P2 R2	2	2,3	45	104,5	24,0%	dP1 R3	1	2,7	23	61,4	DMS O	57,5%
10	1,5	5,0%	16,0%	P2 R2	2	2,3	45	104,5	24,0%	dP2 R3	2	2,7	45	122,7	DMS O	55,0%
11	1,5	5,0%	16,0%	P2 R3	2	3,5	45	158,6	24,0%	dP2 R3	2	2,7	45	122,7	DMS O	55,0%

12	1,5	5,0%	16,0%	P2 R2	2	2,3	45	104,5	24,0%	dP1 R3	1	2,7	23	61,4	DMS O	55,0%
16	0,7	5,0%	24,0%	P2 R3	2	3,5	45	158,6	16,0%	dP0 .4R 5	0,35	4,9	8	39,0	DMS O	55,0%
17	1,5	5,0%	16,0%	P3 R2	3	2,3	68	156,8	24,0%	dP2 R3	2	2,9	45	131,8	DMS O	55,0%
19	1,5	5,0%	16,0%	P3 R3	3	3,2	68	218,2	24,0%	dP2 R3	2	2,7	45	122,7	DMS O	55,0%
20	1,5	5,0%	16,0%	P1 R4	1	3,8	23	86,4	24,0%	dP2 R3	2	2,9	45	131,8	DMS O	55,0%
21	0,7	5,0%	24,0%	P1 R4	1	3,8	23	86,4	16,0%	dP0 .4R 5	0,35	4,9	8	39,0	DMS O	55,0%

22	1,5	10,0%	16,0%	P2 R2	2	2,3	45	104,5	24,0 %	dP2 R3	2	2,7	45	122,7	DMS O	50,0%
23	1,5	10,0%	16,0%	P2 R3	2	3,5	45	158,6	24,0 %	dP2 R3	2	2,7	45	122,7	DMS O	50,0%
25	0,7	10,0%	24,0%	P2 R3	2	3,5	45	158,6	16,0 %	dP0 .4R 5	0,35	4,9	8	39,0	DMS O	50,0%
26	1,5	10,0%	16,0%	P3 R3	3	3,2	68	218,2	24,0 %	dP2 R3	2	2,7	45	122,7	DMS O	50,0%
27	1,5	10,0%	16,0%	P1 R4	1	3,8	23	86,4	24,0 %	dP2 R3	2	2,9	45	131,8	DMS O	50,0%
28	0,7	5,0%	18,0%	P1 R4	1	3,8	23	86,4	12,0 %	dP0 .4R 5	0,35	4,9	8	39,0	DMS O	65,0%

29	0,7	10,0%	24,0%	P1 R4	1	3,8	23	86,4	16,0 %	dP0 .4R 5	0,35	4,9	8	39,0	DMS O	60,0%
30	0,7	10,0%	18,0%	P1 R4	1	3,8	23	86,4	12,0 %	dP0 .4R 5	0,35	4,9	8	39,0	DMS O	60,0%
31	0,7	10,0%	18,0%	P2 R3	2	3,5	45	158, 6	12,0 %	dP0 .4R 5	0,35	4,9	8	39,0	DMS O	60,0%
32	1,5	10,0%	12,0%	P1 R4	1	3,8	23	86,4	18,0 %	dP2 R3	2	2,9	45	131, 8	DMS O	60,0%
33	1,5	10,0%	12,0%	P3 R3	3	3,2	68	218, 2	18,0 %	dP2 R3	2	2,7	45	122, 7	DMS O	60,0%
34	0,7	15,0%	18,0%	P1 R4	1	3,8	23	86,4	12,0 %	dP0 .4R 5	0,35	4,9	8	39,0	DMS O	55,0%

35	1,5	15,0%	12,0%	P2 R2	2	2,3	45	104,5	18,0%	dP2 R3	2	2,7	45	122,7	DMS O	55,0%
36	0,7	15,0%	18,0%	P2 R3	2	3,5	45	158,6	12,0%	dP0 .4R 5	0,35	4,9	8	39,0	DMS O	55,0%
40	0,7	10,0%	24,0%	P1 R4	1	3,8	23	86,4	16,0%	dP0 .4R 5	0,35	5,02	8	39,9	DMS O	60,0%
41	0,7	10,0%	18,0%	P2 R3	2	3,5	45	158,6	12,0%	dP0 .4R 5	0,35	5,02	8	39,9	DMS O	60,0%
42	0,7	10,0%	24,0%	P1 R4	1	4,0	23	89,8	16,0%	dP0 .4R 5	0,35	5,02	8	39,9	DMS O	60,0%
43	0,7	10,0%	24,0%	P1 R4	1	3,8	23	86,4	16,0%	dP0 .4R 5	0,35	5,02	8	39,9	DMS O	60,0%

44	0,7	10,0%	24,0%	P1 R4	1	4,0	23	89,8	16,0 %	dP0 .4R 5	0,35	5,02	8	39,9	DMS O	60,0%
----	-----	-------	-------	-------	---	-----	----	------	-----------	--------------	------	------	---	------	----------	-------

I risultati di queste formulazioni sono illustrati nelle Figure 32 e 33.

Esempio 7 - Preparazione delle formulazioni di ivermectina

Le formulazioni qui descritte si basano su una soluzione organica di polimeri preparata come nell'Esempio 1, contenente come il farmaco, ivermectina. Tipicamente, 0,4 grammi di polimeri, corrispondenti ad una miscela di un copolimero di-blocco e un copolimero tri-blocco in rapporto di massa definito, sono stati disciolti in 0,55 grammi di dimetil solfossido a temperatura ambiente durante la notte sotto agitazione magnetica costante. Il giorno successivo, 50 mg di ivermectina sono stati aggiunti alla soluzione polimerica e agitati fino a completa dissoluzione. Tre differenti formulazioni sono state selezionate per esperimenti in vivo. La composizione di queste formulazioni è riportata nella Tabella 5 di seguito. Le formulazioni sono state iniettate per via sottocutanea nello spazio interscapolare dei cani maschi (da 10 a 17 kg) ad una dose finale di 0,6 mg/kg di ivermectina. I campioni di sangue sono stati ritirati periodicamente e analizzati per le concentrazioni di ivermectina mediante LC/MS/MS.

Le formulazioni sono illustrate nella Tabella 5.

Tabella

5

		IVM	Copolimero tri-blocco (TB)						Copolimero di-blocco (DB)						Solvente	
Esp. n.	Rapporto DB/TB	% (p/p)	% (p/p)	Codice	PEG (kDa)	Rapporto (LA/EO)	DP-PEG	DP-PLA	% (p/p)	Codice	PEG (kDa)	Rapporto (LA/EO)	DP-PEG	DP-PLA	Nome	% (p/p)
9	1,7	5,0%	15,0%	P3 R3	3	3,2	68	218	25,0%	dP0 .4R 5	0,3 5	4,9	8	39	DMSO	55,0%
10	1,7	5,0%	15,0%	P2 R3	2	3,5	45	159	25,0%	dP2 R3	2	2,9	45	132	DMSO	55,0%
11	1,7	5,0%	15,0%	P2 R5	2	5,3	45	241	25,0%	dP2 R2	2	2,3	45	105	DMSO	55,0%

I risultati sono mostrati nella Figura 34.

Esempio 8 - Iniezione di diverse composizioni

Diverse formulazioni sono state esaminate per l'iniezione usando formulazioni con diversi rapporti tra tri-blocco (TB) e di-blocco (DB). Sono state preparate soluzioni differenti in DMSO basate su una miscela del copolimero tri-blocco P6R1 (TB) e del copolimero di-blocco dP2R4 (DB).

In questi esperimenti di viscosità è stata utilizzata una massa polimero/formulazione in peso al 50% peso%/peso%. Il peso%/peso% del tri-blocco rispetto al di-blocco utilizzato in questo esperimento era il seguente: 50 p. %:0 p. %, 45 p. %:5 p. %, 20 p. %:5 p. %, 35 p. %:15 p. %, 15 p. %:10 p. %, 25 p. %:25 p. %, 10 p. %:15 p. %, 15 p. %:35 p. %, 5 p. %:20 p. %, 5 p. %:45 p. % and 0 p. %:50 p. %.

I risultati di iniettabilità sono illustrati nella Figura 3.

Esempio 9 - Saggio di rilascio *in vitro*

Da 100 a 500 mg di formulazione sono stati aggiunti a 20-50 ml di tampone fisiologico. Il tampone fisiologico utilizzato è stato KRT contenente 50 ml di tampone Krebs/Ringer/Tris (KRT) pH 7,4, con 143 mM di sodio cloruro, 5,1 mM di cloruro di potassio, 2,7 mM di cloruro di calcio, 1,34 mM di solfato di magnesio, 25 mM Tris-Cl pH 7,4 e 0,1% di azoturo di sodio. Al momento dell'iniezione, il solvente diffuso lontano dalla formulazione e il restante polimero hanno formato un impianto biodegradabile solido all'interno dell'ambiente acquoso.

Al fine di mantenere le condizioni di assorbimento, per il rilascio di farmaci, il mezzo di rilascio è stato mantenuto a scuotimento continuo a 180 rpm (apparato Unimax 1010, Heidolph) a 37 °C. A intervalli di tempo prestabiliti, i mezzi sono stati raccolti e analizzati mediante HPLC. La quantità di peptide analogo del GLP-1 M53, liberata dalla formulazione, è stata calcolata da una curva di calibrazione. La concentrazione di M53 variava tra 0 e 5 mg/ml o tra 0 e 200 µg/ml.

I risultati sono illustrati nella Figura 4 e 5. La Figura 5 illustra la velocità di rilascio delle formulazioni 177, 224, 225, 246 e 250 come mostrato nella Tabella 1, mentre la Figura 4 mostra il rilascio cumulativo di farmaco dalle formulazioni indicate.

Quando l'analogo del GPL-1 è stato incorporato nella soluzione polimerica, è stato incapsulato all'interno della matrice polimerica in quanto si è solidificato. Il farmaco è stato quindi rilasciato per diffusione all'interno della matrice o per biodegradazione della matrice.

Esempio 10- Studio farmacocinetico

Diverse formulazioni sono state esaminate in uno studio farmacocinetico nei ratti. Composizioni contenenti 1 mg di farmaco per animali delle formulazioni di 177, 224, 225, 246 e 250, come riportato nella Tabella 1, sono state somministrate per via sottocutanea ai ratti. I campioni di sangue sono stati raccolti in provette EDTA a diversi punti temporali, quindi centrifugate; il plasma da ogni punto temporale è stato mantenuto. I campioni di plasma sono stati analizzati con LC/MS/MS ed

è stato quantificato il contenuto di farmaco. I risultati sono presentati come ng/ml di plasma misurati nel tempo.

I risultati di uno studio farmacocinetico sono illustrati nella Figura 6. Come mostrato in questa Figura, tre delle cinque formulazioni prolungano la concentrazione plasmatica superiore a 0,1 ng/ml per più di 28 giorni, con esplosione iniziale durante il rilascio moderata inferiore a 30 ng/ml.

Esempio 11 - Livelli di glucosio nel sangue

I livelli di glucosio nel sangue con pazienti affetti da diabete tipo 2 vengono presi prima del trattamento. Per questo studio è stato utilizzato un gruppo di controllo senza trattamento. In questo studio sono stati utilizzati pazienti di entrambi i sessi a condizione che siano affetti da diabete di tipo 2 e abbiamo un'età compresa tra i 35 ei 60 anni.

Un analogo del GPL-1 è formulato secondo gli esempi 1 e 2 e presenta le caratteristiche chimiche del numero 230 nella Tabella 1. Il liquido iniettabile ottenuto è stato quindi iniettato in diversi pazienti ad un dosaggio di 8 mg/ml. Il gruppo di controllo è dato da PBS.

La quantità dei livelli di zucchero nel sangue e la fruttosamina sono stati quindi misurati per un periodo di 30 giorni, due volte alla settimana, prima dei pasti e 2 ore dopo i pasti. Le quantità di glucosio nel sangue dopo il trattamento sono state misurate e i risultati calcolati in media. I valori sono illustrati nella Tabella 6.

Tabella 6

Numero della settimana	Numero del paziente	Livello di glucosio nel sangue prima dei pasti in mmol/l	Livello di glucosio nel sangue dopo i pasti in mmol/l	Fruttosamina μmol
Prima del trattamento	1	150	190	300
	2	130	175	320
	3	200	230	330
	4	220	240	360
1	1	90	150	280
	2	98	110	290
	3	120	160	330
	4	215	240	365
2	1	92	120	275
	2	95	100	287
	3	118	158	300
	4	210	230	370
3	1	92	110	270
	2	98	101	275

	3	115	155	280
	4	211	222	385
4	1	93	110	260
	2	85	100	260
	3	110	150	265
	4	223	244	365

I risultati normali per i livelli di glucosio prima dei pasti sono compresi tra 80 e 120 mmol/l. I risultati normali per i livelli di glucosio dopo i pasti devono essere pari a 160 mmol/l o inferiori. I livelli normali di fruttosamina sono inferiori a 265. Un livello compreso tra 265 e 280 indica un eccellente controllo del glucosio nel sangue; tra 280 e 500 indica un buon controllo del glucosio nel sangue, tra 320 e 340 indica un giusto controllo del glucosio nel sangue e oltre 350 indica un basso livello di controllo del glucosio nel sangue.

Al paziente 4 è stato somministrato il placebo.

Questi risultati mostrano che quando somministrate, le composizioni di somministrazione di farmaci biodegradabili della presente invenzione sono efficaci per trattare il diabete di tipo 2.

RIVENDICAZIONI

1. Composizione di somministrazione di farmaci biodegradabile comprendente:

(a) un copolimero tri-blocco biodegradabile avente la formula:



in cui A è acido polilattico e B è glicole polietilenico e v, w e x sono il numero di unità di ripetizione compreso tra 4 e 1090 o tra 6 e 1090; e $v=x$ o $v \neq x$;

(b) un copolimero di-blocco biodegradabile avente la formula:



in cui A è acido polilattico e C è un glicole polietilenico con estremità incappucciata e y e z sono il numero di unità di ripetizione compreso tra 3 e 237 o tra 7 e 371, in cui il rapporto tra il copolimero tri-blocco biodegradabile di (a) e il copolimero di-blocco CA biodegradabile di (b) è compreso tra 1:3 e 1:8 o tra 1:1 e 1:19 o tra 3:2 e 1:19 in detta composizione di farmaci biodegradabile; e

(c) almeno un principio farmaceuticamente attivo.

2. Composizione di somministrazione di farmaci biodegradabile secondo la Rivendicazione 1, in cui v e x sono unità di ripetizione dell'estere e w sono unità di ripetizione dell'ossido di etilene e comprendono inoltre un veicolo farmaceuticamente accettabile.

3. Composizione di somministrazione di farmaci biodegradabile secondo la Rivendicazione 1 o la Rivendicazione 2, in cui detta composizione è un liquido iniettabile a temperatura ambiente e

forma un impianto quando iniettata nel corpo oppure è costituita da piccole particelle solide o impianti a stelo o formulazioni spaziali.

4. Composizione di somministrazione di farmaci biodegradabile secondo una qualsiasi delle Rivendicazioni da 1 a 3, in cui detto glicole polietilenico con estremità incappucciata è metossiglicole polietilenico.

5. Composizione di somministrazione di farmaci biodegradabile secondo una qualsiasi delle Rivendicazioni da 1 a 4, in cui almeno un principio farmaceuticamente attivo è presente in una quantità compresa tra l'1% e il 20% (p%/p%) della composizione totale e i polimeri sono presenti in una quantità compresa tra il 20% e il 50% (p%/p%) della composizione totale.

6. Composizione di somministrazione di farmaci biodegradabile secondo una qualsiasi delle Rivendicazioni da 1 a 5, in cui il copolimero tri-blocco è presente in una quantità compresa tra il 3,0% e il 45% (p%/p%) della composizione totale e il copolimero di-blocco è presente in una quantità compresa tra l'8,0% e il 50% (p%/p%) della composizione totale.

7. Composizione di somministrazione di farmaci biodegradabile secondo una qualsiasi delle Rivendicazioni da 1 a 6, in cui il rapporto molare tra l'unità di ripetizione dell'acido polilattico e l'ossido di etilene nella composizione è compreso tra 0,5 e 3,5 o tra 0,5 e 22,3 nel tri-blocco e tra 2 e 6 o tra 0,8 e 13 nel di-blocco.

8. Composizione di somministrazione di farmaci biodegradabile secondo la Rivendicazione 1, in cui detto copolimero tri-blocco biodegradabile ha la formula:



e detto copolimero di-blocco biodegradabile ha la formula:



e in cui detto rapporto tra il copolimero tri-blocco biodegradabile di (a) e il copolimero di-blocco biodegradabile di (b) è 1:6 in detta composizione di farmaci biodegradabile.

9. Composizione di somministrazione di farmaci biodegradabile secondo la Rivendicazione 1, in cui detto copolimero tri-blocco biodegradabile è presente in una quantità compresa tra il 3,0% e il 45% (p%/p%) della composizione totale e v, w e x sono compresi nell'intervallo tra 6 e 1090, in cui detto copolimero di-blocco biodegradabile è presente in una quantità compresa tra l'8,0% e il 50% (p%/p%) della composizione totale e detto glicole polietilenico con estremità incappucciata è metossi-glicole polietilenico,

in cui detto rapporto tra il copolimero tri-blocco biodegradabile di (a) e il copolimero di-blocco biodegradabile di (b) è 1:4 in detta composizione di farmaci biodegradabile,

e in cui detto almeno un principio farmaceuticamente attivo è presente in una quantità compresa tra l'1% e il 20% (p%/p%) della composizione totale.

10. Composizione di somministrazione di farmaci biodegradabile secondo una qualsiasi delle Rivendicazioni da 8 a 9, in cui la dimensione della catena di glicole polietilenico è compresa tra 200 Da e 12 kDa o tra 194 Da e 12 kDa e la dimensione della catena di glicole polietilenico con estremità incappucciata è compresa tra 100 Da e 2 kDa o tra 164 e 2 kDa.

11. Metodo per la preparazione della composizione di somministrazione di farmaci biodegradabile secondo la Rivendicazione 1, detto metodo comprendendo:

(i) la dissoluzione in un solvente organico (a) di un copolimero di-blocco di tipo ABA biodegradabile avente la formula:



in cui A è acido polilattico e B è glicole polietilenico e v, w e x sono il numero di unità di ripetizione compreso tra 4 e 1090 o tra 6 e 1090; e

(a) un copolimero di-blocco biodegradabile avente la formula:



in cui A è acido polilattico e C è un glicole polietilenico con estremità incappucciata e y e z sono il numero di unità di ripetizione compreso tra 3 e 237 e tra 7 e 371 in un rapporto compreso tra 1:3 e 1:8 o tra 1:1 e 1:19 o tra 3,2 e 1:19 (a):(b) per formare una miscela polimerica; e

(ii) l'aggiunta di almeno un principio farmaceuticamente attivo a detta miscela polimerica.

12. Metodo secondo la Rivendicazione 11, comprendente inoltre la fase di

(iii) evaporazione di detto solvente.

13. Metodo secondo la Rivendicazione 11 o la Rivendicazione 12, in cui il solvente organico è scelto dal gruppo costituito da: alcool benzilico, benzil benzoato, glicole dietilenico dimetiletere (Diglyme), glicole dietilenico monoetiletere (DEGMEE), dimetil isosorbide (DMI), dimetil solfossido (DMSO), acetato di etile, benzoato di etile, lattato di etile, monoetiletere acetato del glicole etilenico, glicerolo formale, metiletilchetone, metilisobutilchetone, N-etil-2-pirrolidone, N-metil-2-pirrolidinone (NMP), pirrolidone-2, tetraglicole, triacetina, tributirina, tripropionina o glicole trietilenico dimetiletere (triglyme) e loro miscele.

14. Metodo secondo una qualsiasi delle Rivendicazioni da 11 a 13, in cui il solvente organico è presente in una quantità compresa tra il 40% e il 74% (p%/p%) della composizione totale.

15. Uso della composizione di somministrazione di farmaci biodegradabile secondo una qualsiasi delle Rivendicazioni da 1 a 10 per la produzione di un medicamento per il trattamento di malattie in animali o piante.

*** **

Si attesta la perfetta conformità della traduzione che precede.

LEGENDA DELLE TAVOLE DEI DISEGNI

TAVOLE 1-34/34

Figura 1-xxxxxxx

“Figure” = Figura

TAVOLA 1/34

Figura 1

“Cumulative release” = Rilascio cumulativo

“Time (days)” = Tempo (giorni)

TAVOLA 2/34

Figura 2

“Release rate (... of formulation)” = Tasso di rilascio (... della formulazione)

“Time (days)” = Tempo (giorni)

TAVOLA 3/34

Figura 3

“Force” = Forza

TAVOLA 4/34

Figura 4

“Cumulative release” = Rilascio cumulativo

“Time (days)” = Tempo (giorni)

TAVOLA 5/34

Figura 5

“Release rate (... of formulation)” = Tasso di rilascio (... della formulazione)

“Time (days)” = Tempo (giorni)

TAVOLA 6/34

Figura 6

“M53 plasma concentration” = Concentrazione plasmatica M53

“Time (days)” = Tempo (giorni)

TAVOLE 7-29/34

Figure 7-29

“% Total cumulative release” = % rilascio cumulativo totale

“Time (days)” = Tempo (giorni)

TAVOLA 30/34

Figura 30

“Buprenorphine release rate (μg active / day / gr formulation)” = Tasso di rilascio di buprenorfina (μg attivo/giorno/gr formulazione)

“Time (days)” = Tempo (giorni)

TAVOLA 31/34

Figura 31

“Buprenorphine plasma concentration” = Concentrazione plasmatica di buprenorfina

“Time (days)” = Tempo (giorni)

TAVOLA 32/34

Figura 32

“Risperidone release rate (μg active / day / gr formulation)” = Tasso di rilascio di risperidone (μg attivo/giorno/gr formulazione)

“Time (days)” = Tempo (giorni)

TAVOLA 33/34

Figura 33

“Risperidone & 9-OH Risperidone plasma concentration” =
Concentrazione plasmatica di risperidone e 9-OH-risperidone

“Time (days)” = Tempo (giorni)

TAVOLA 34/34

Figura 34

“Ivermectin plasma concentration” = Concentrazione plasmatica di
ivermectina

“Time (days)” = Tempo (giorni)

*** **

Si attesta la perfetta conformità della traduzione che precede.

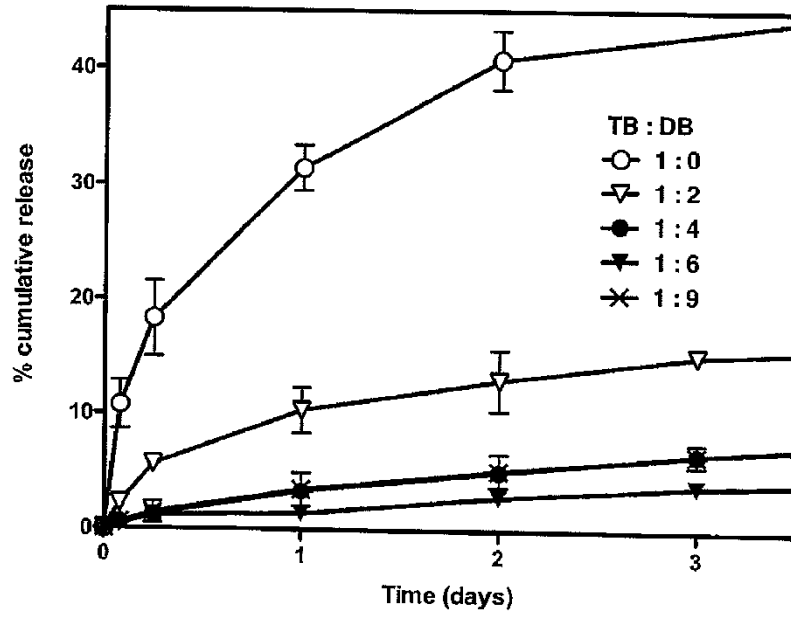


FIGURE 1

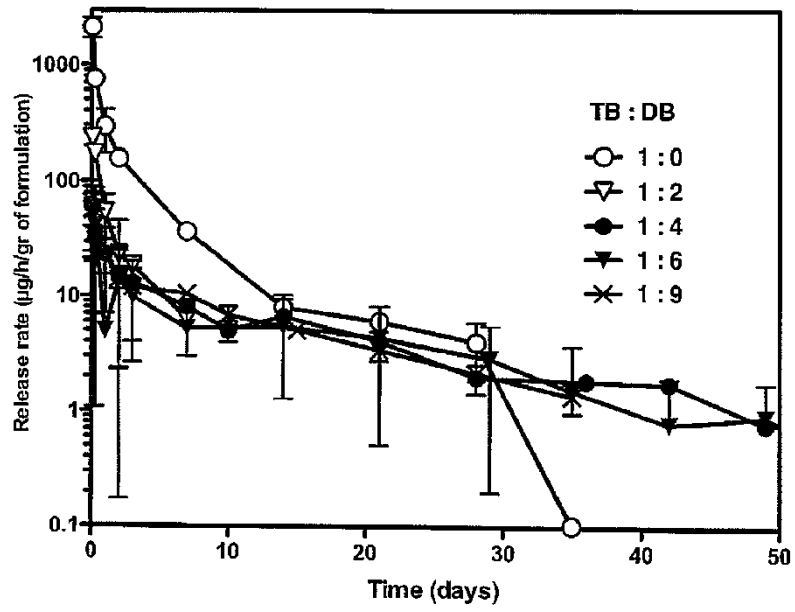


FIGURE 2

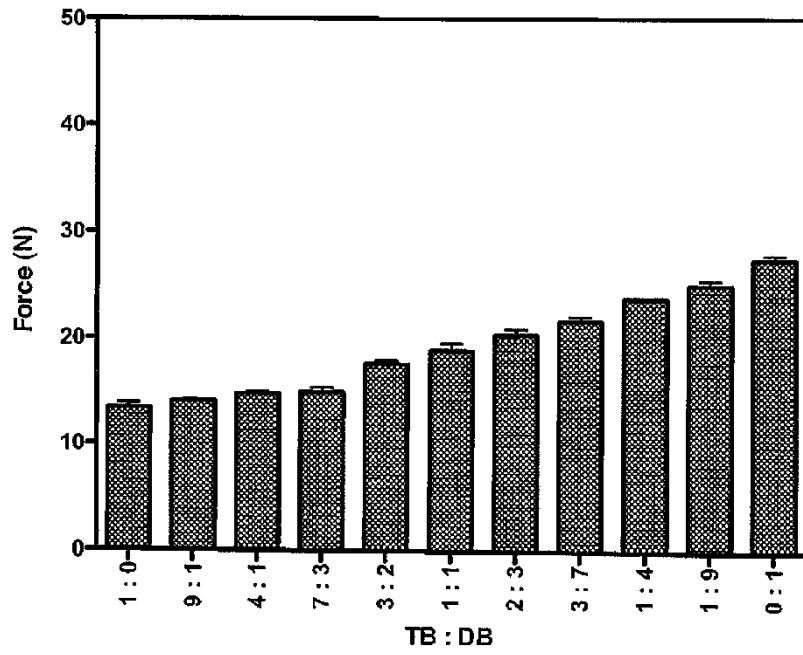


FIGURE 3

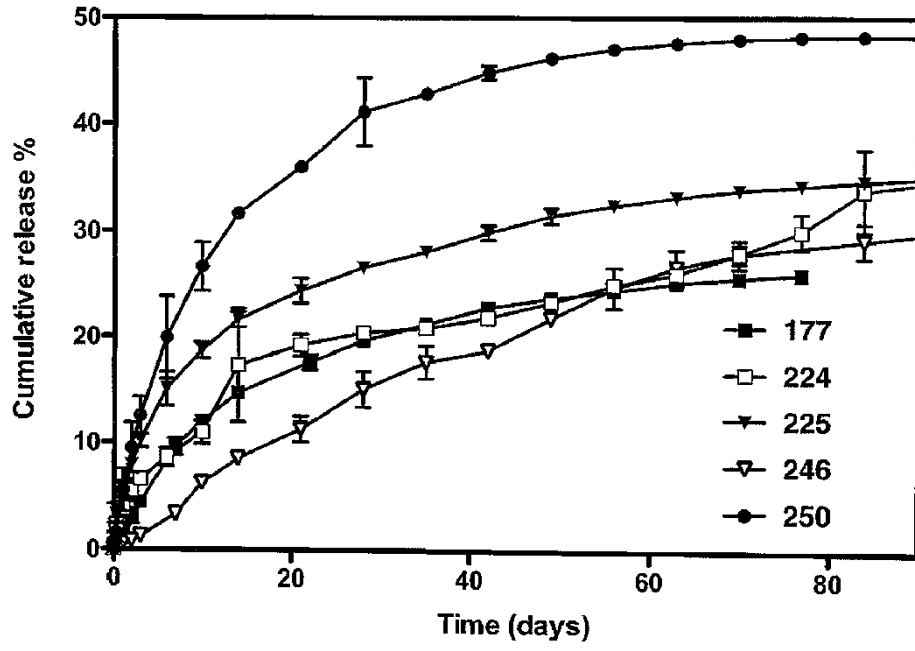


FIGURE 4

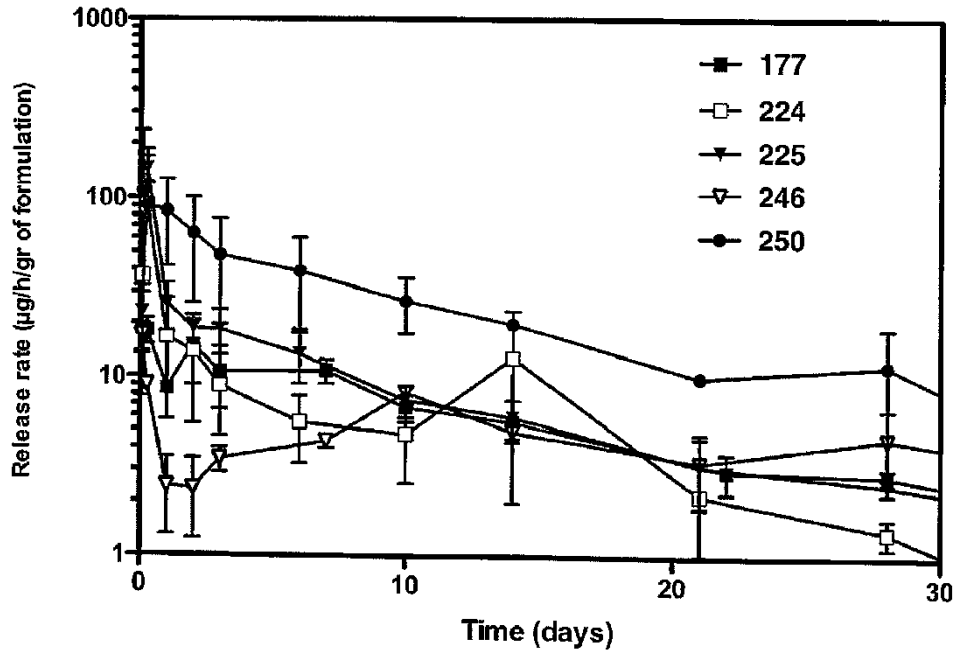


FIGURE 5

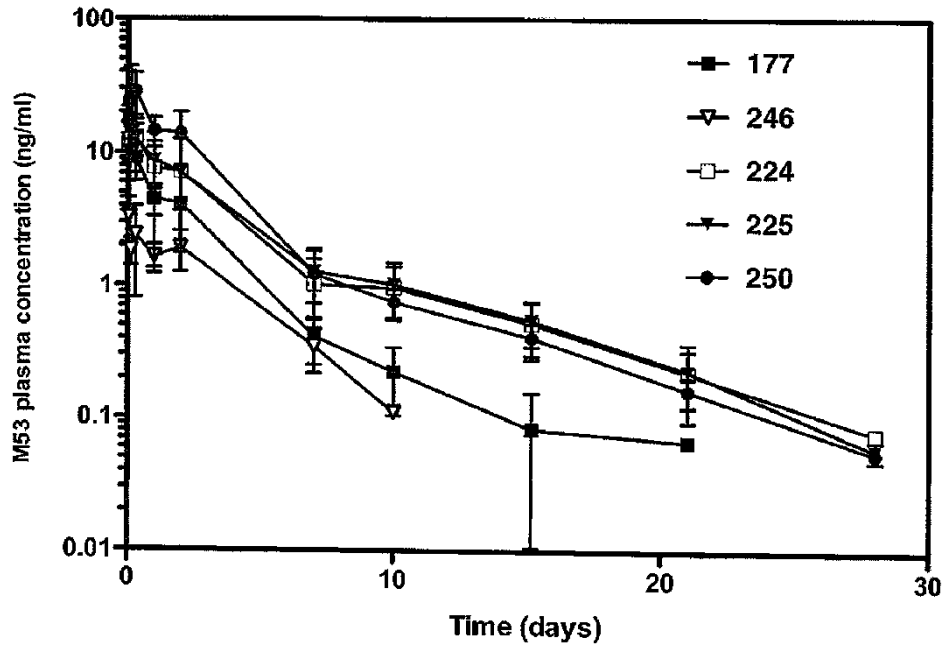


FIGURE 6

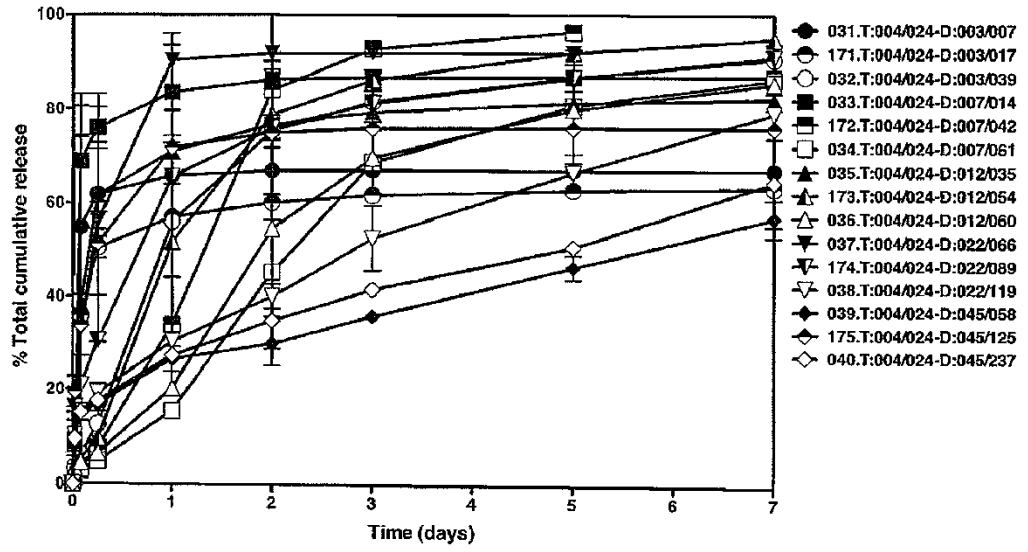


FIGURE 7

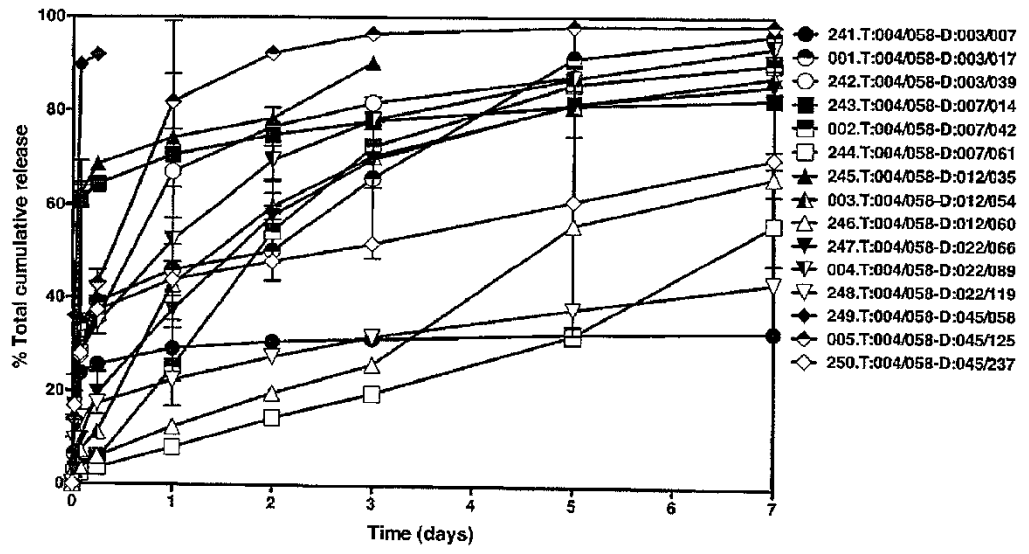


FIGURE 8

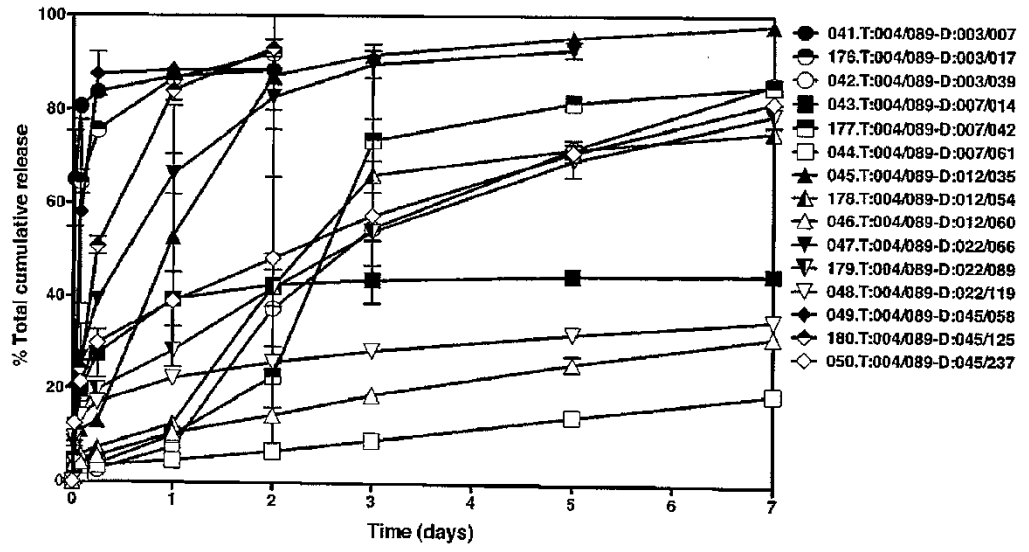


FIGURE 9

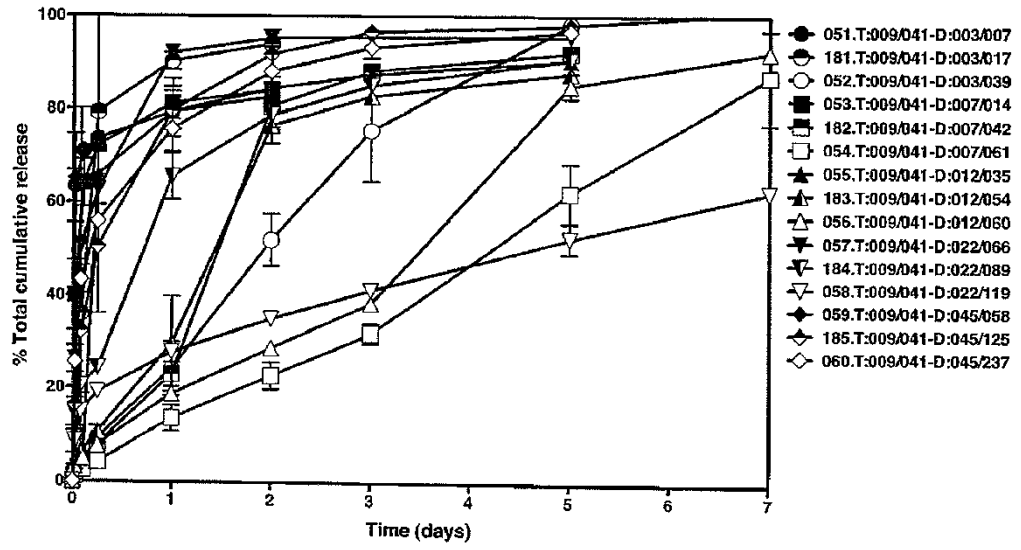


FIGURE 10

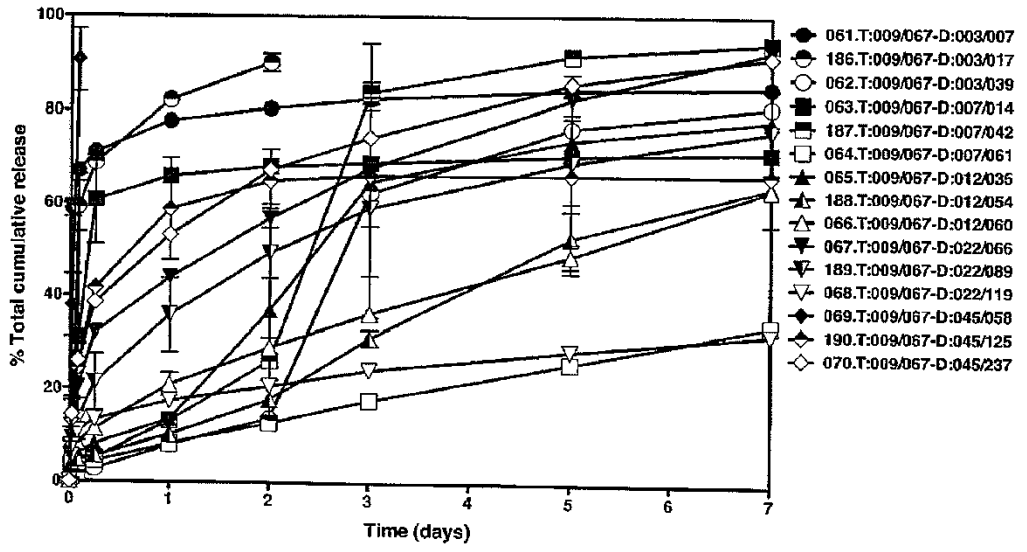


FIGURE 11

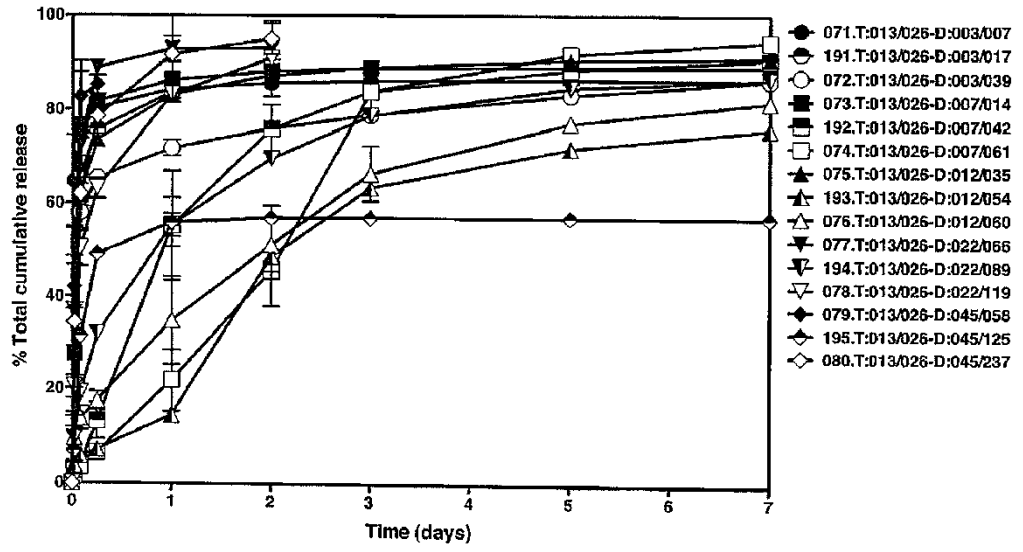


FIGURE 12

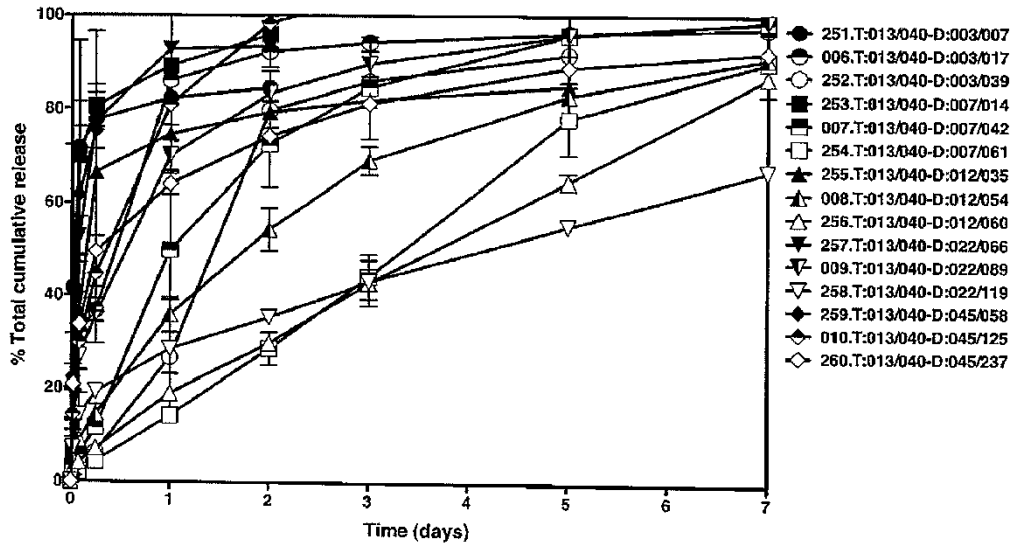


FIGURE 13

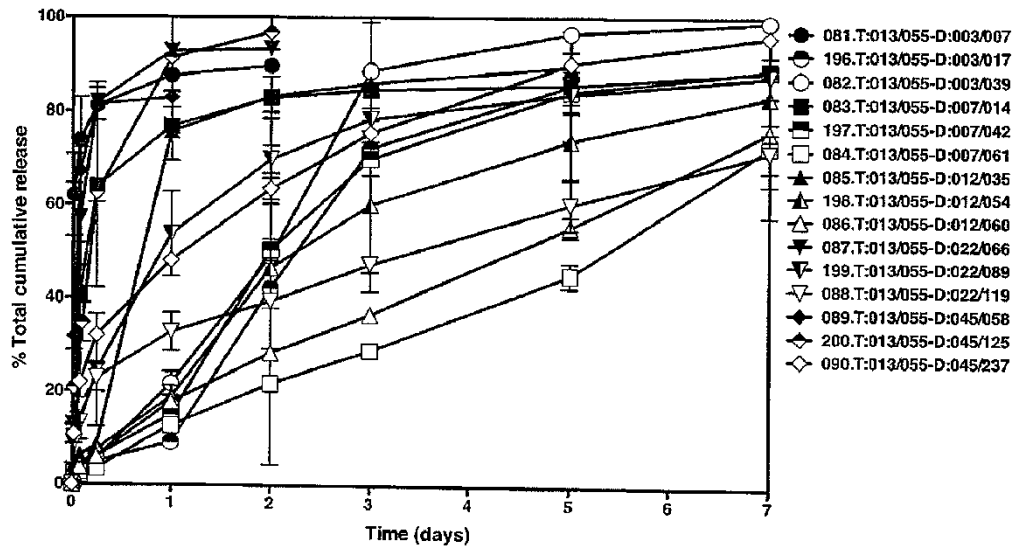


FIGURE 14

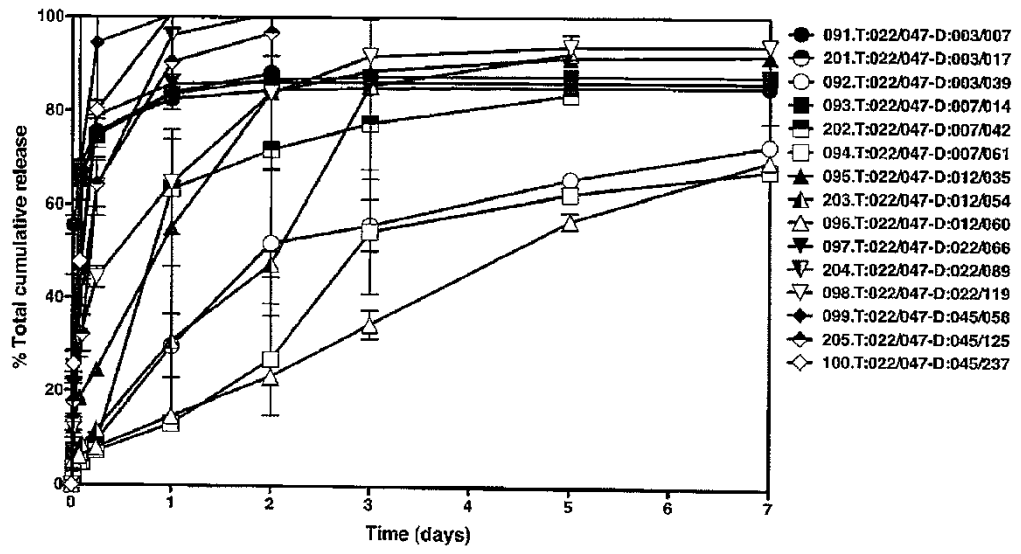


FIGURE 15

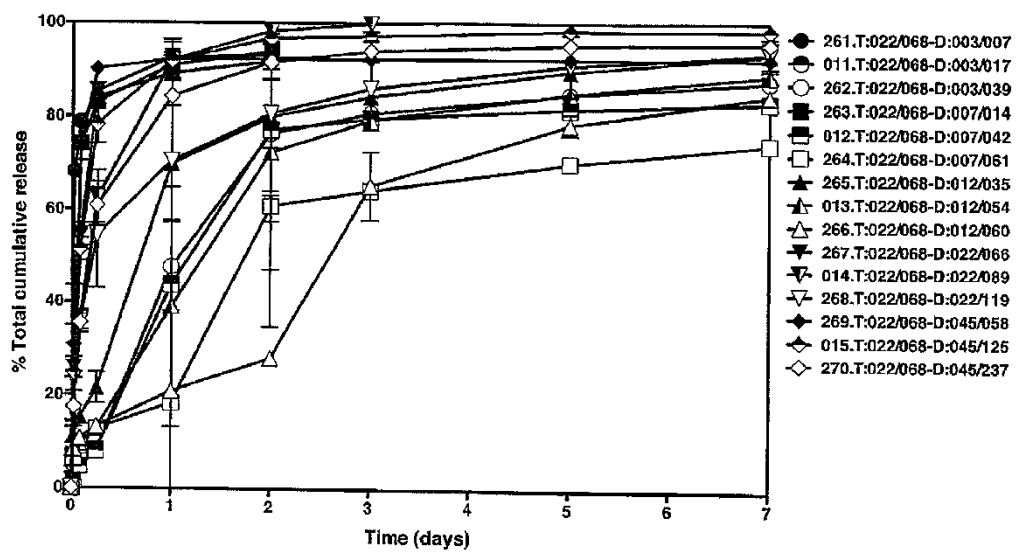


FIGURE 16

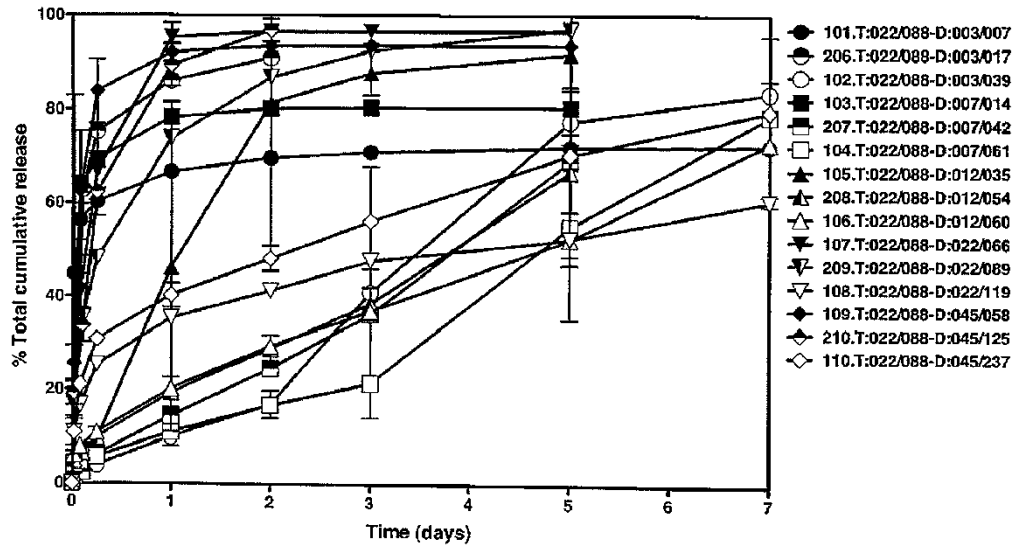


FIGURE 17

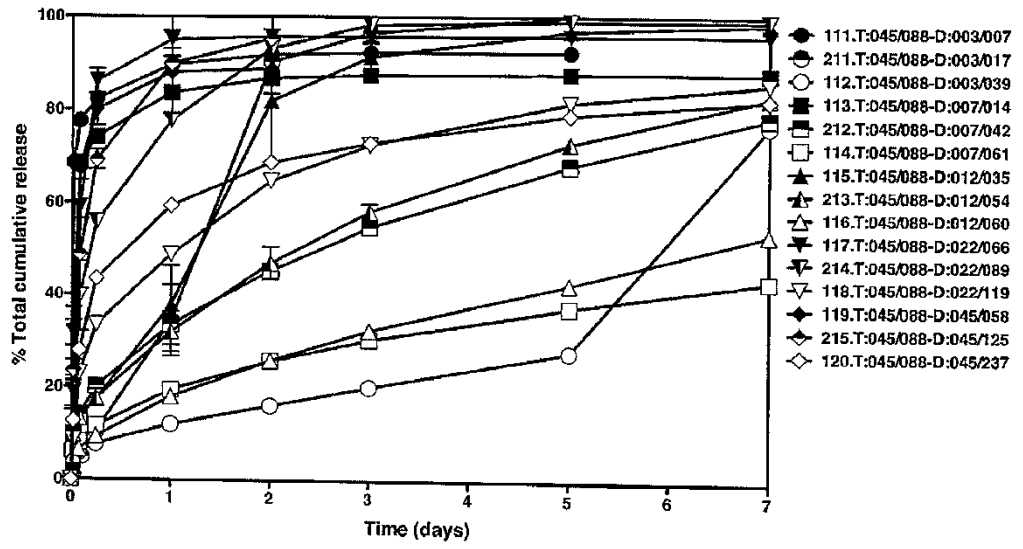


FIGURE 18

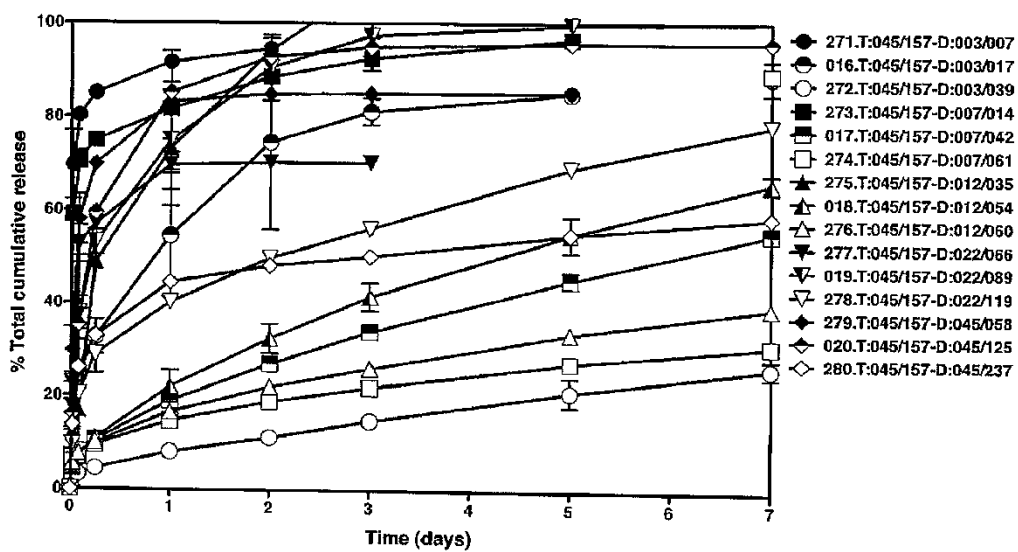


FIGURE 19

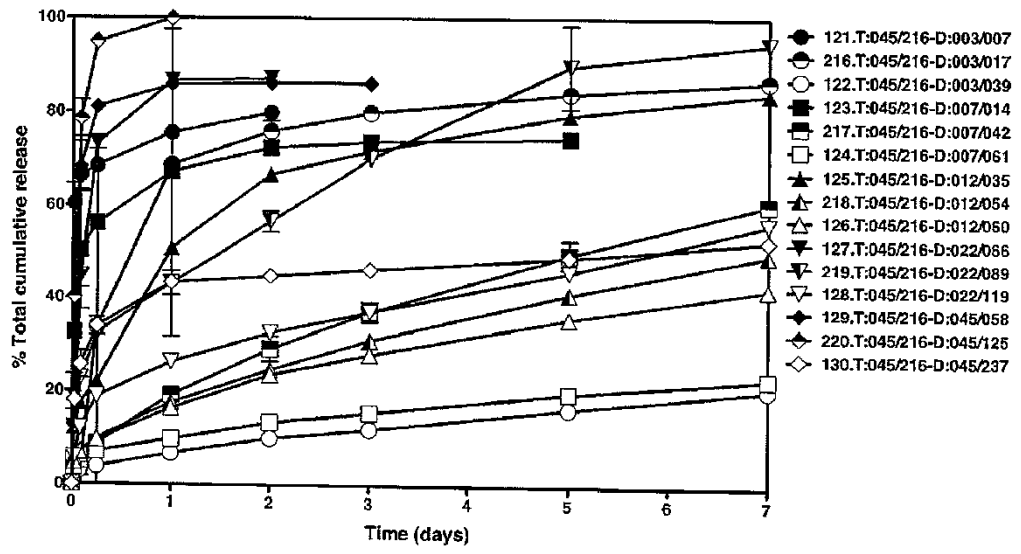


FIGURE 20

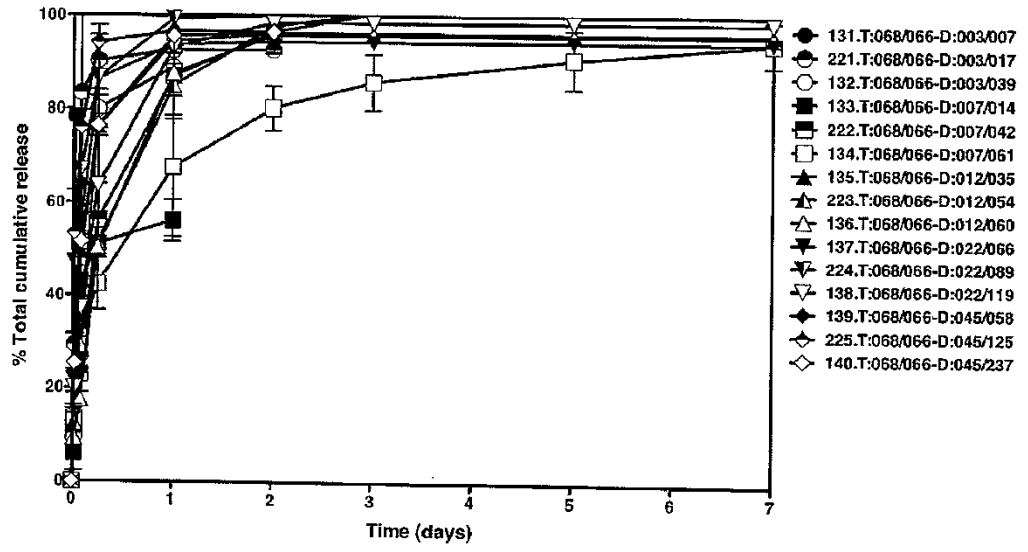


FIGURE 21

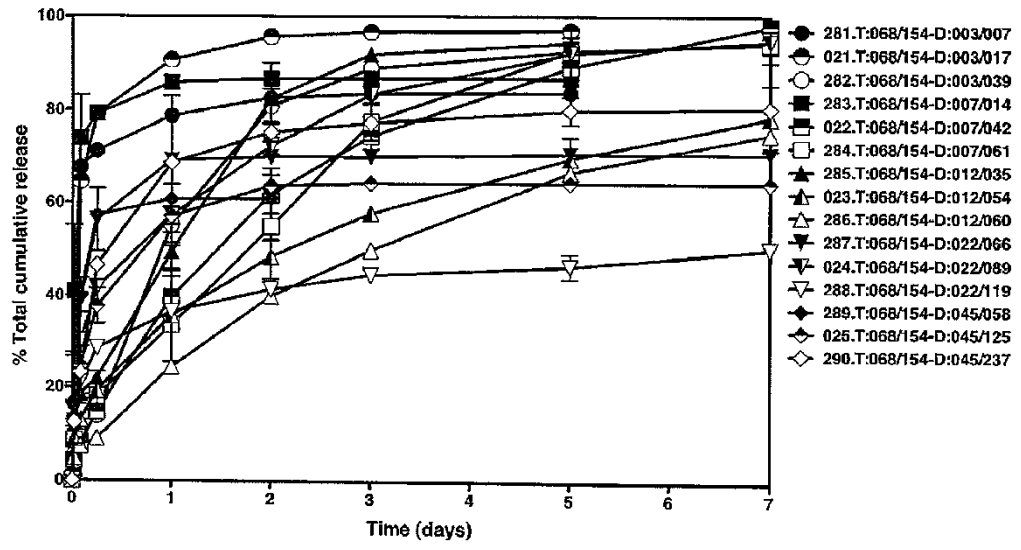


FIGURE 22

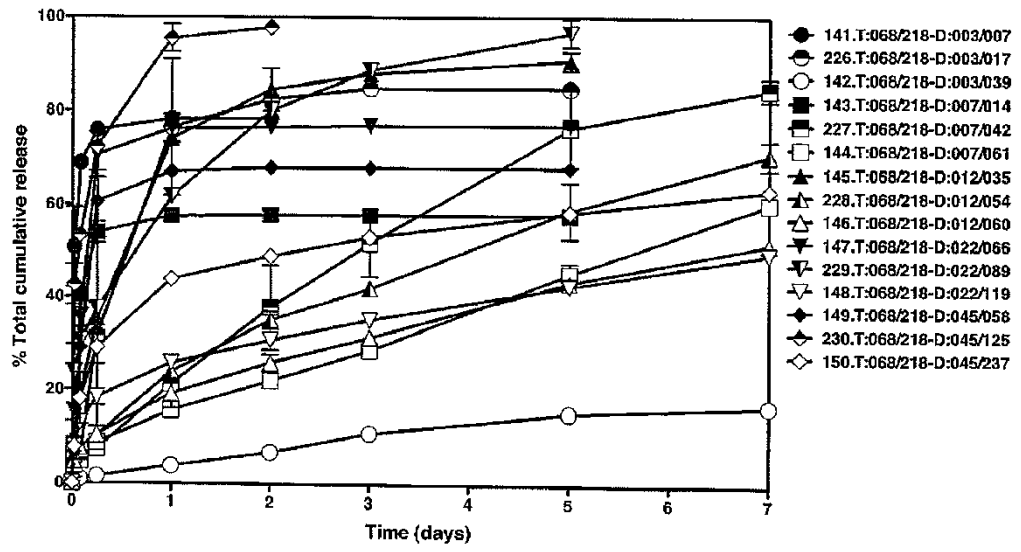


FIGURE 23

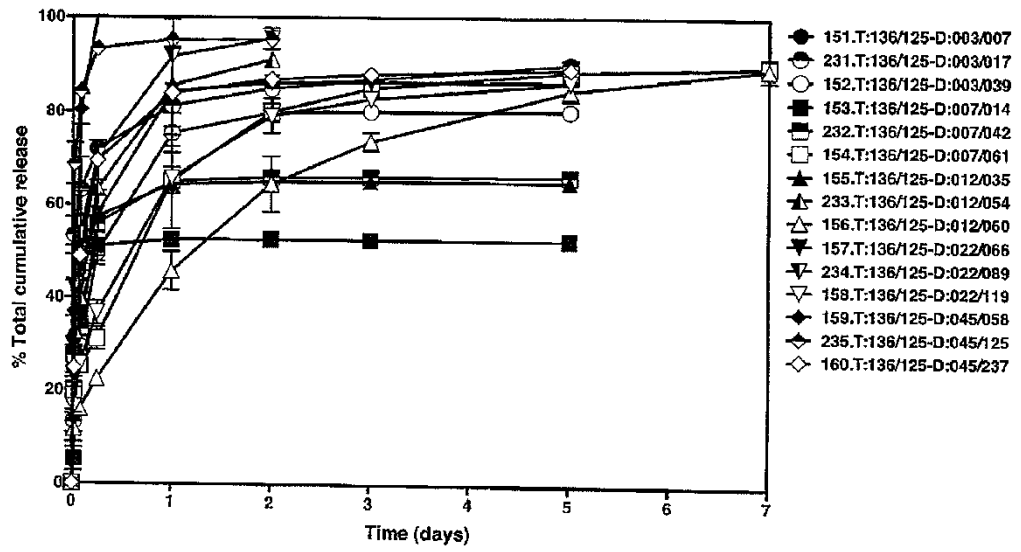


FIGURE 24

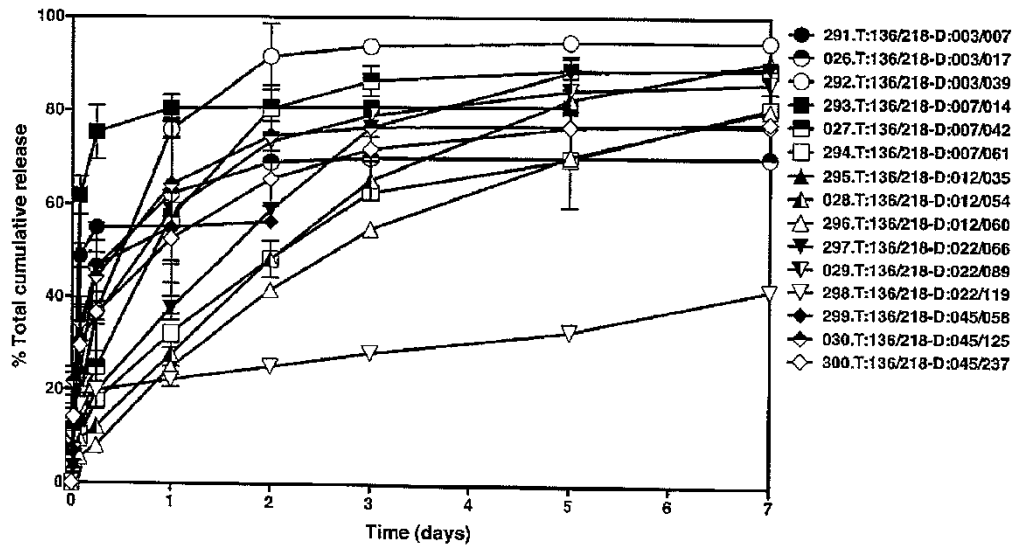


FIGURE 25

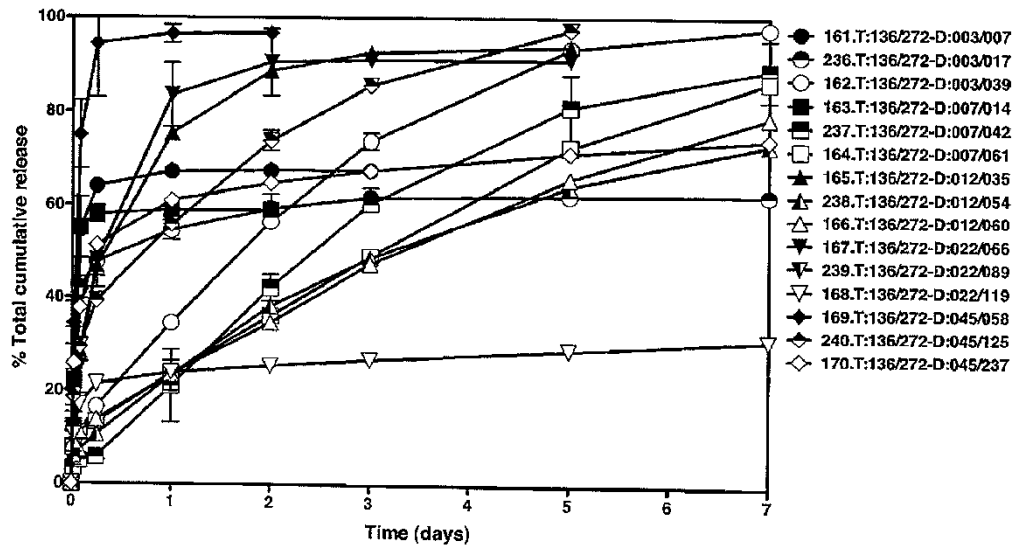


FIGURE 26

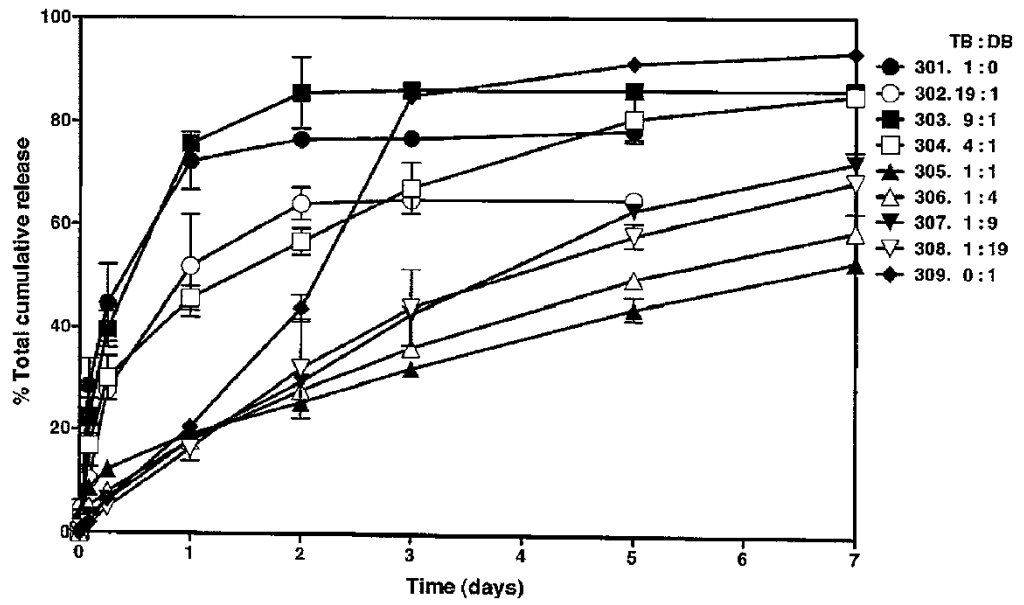


FIGURE 27

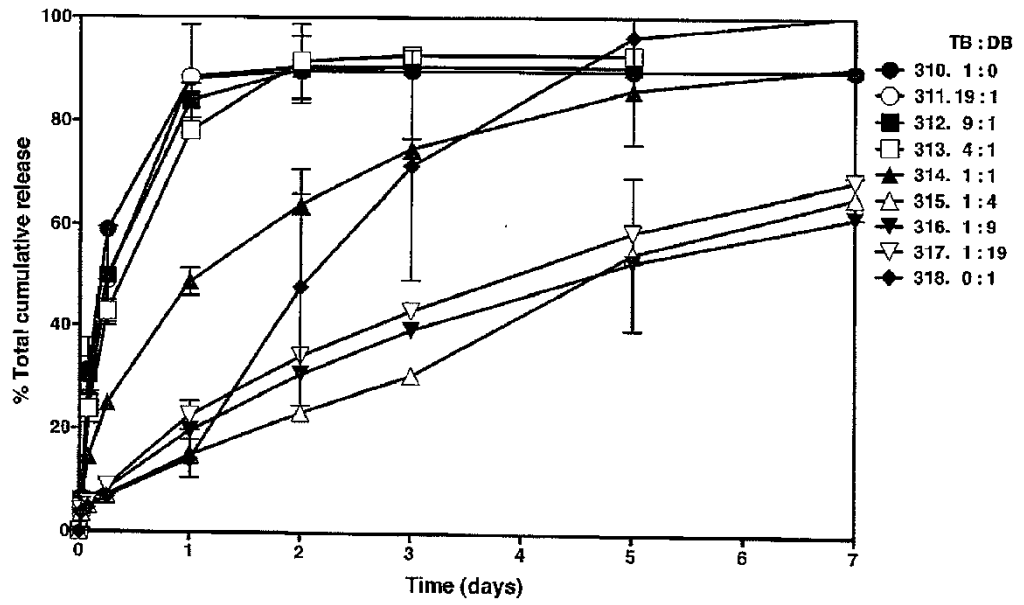


FIGURE 28

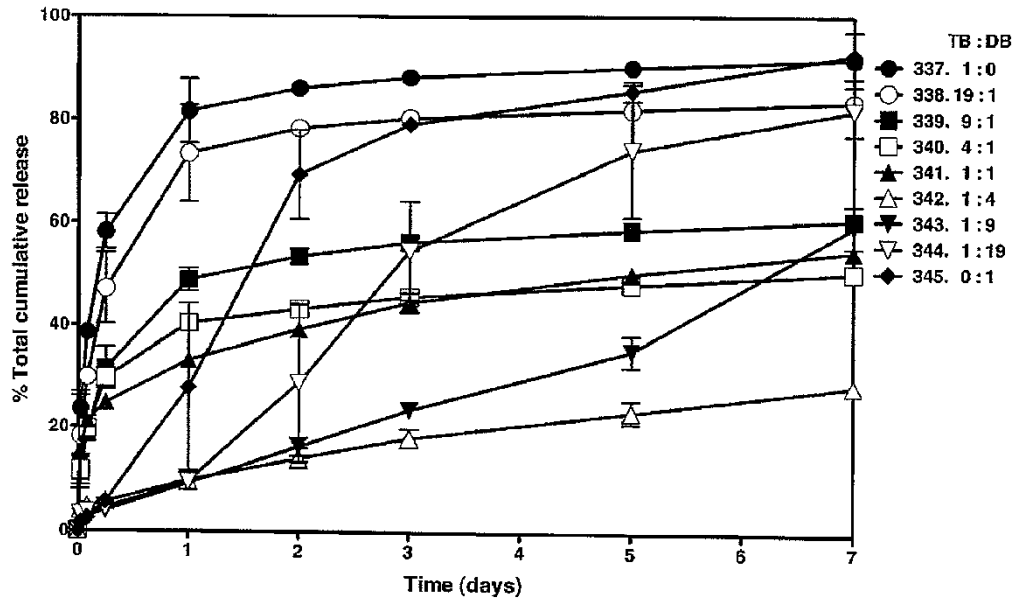


FIGURE 29

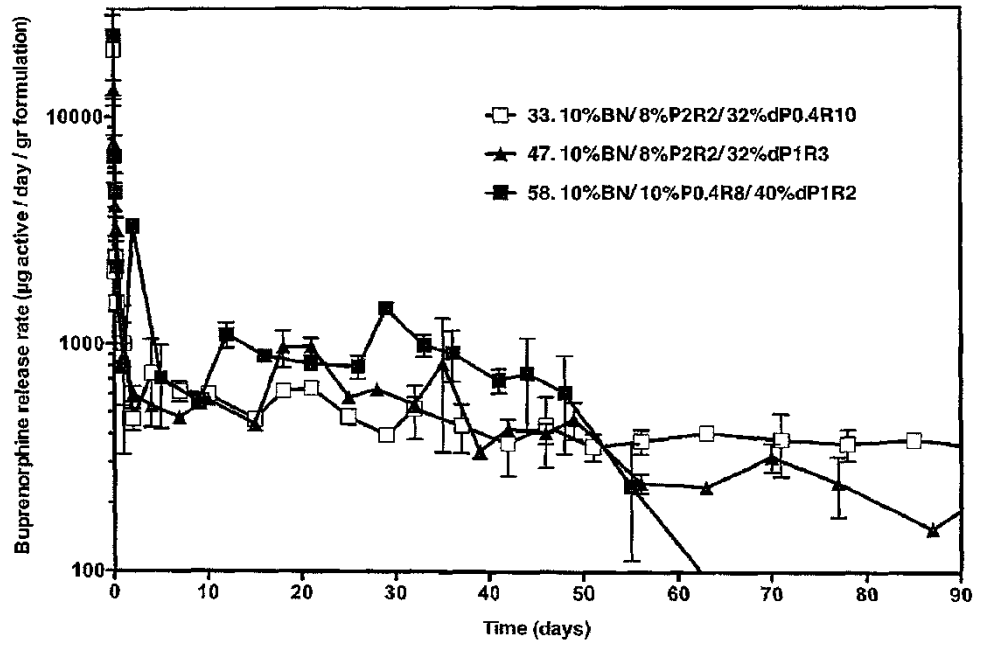


FIGURE 30

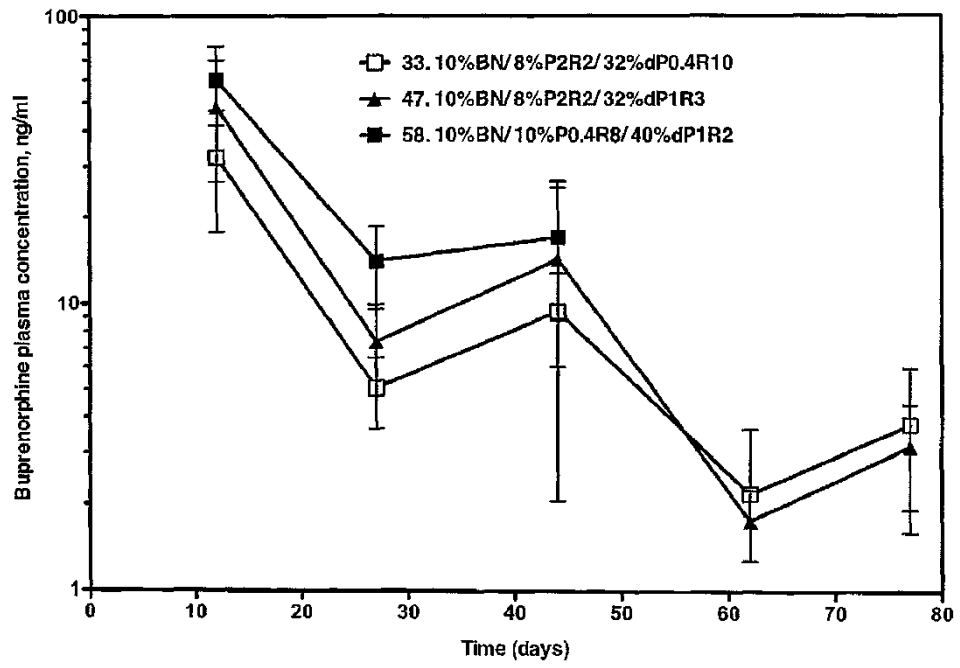


FIGURE 31

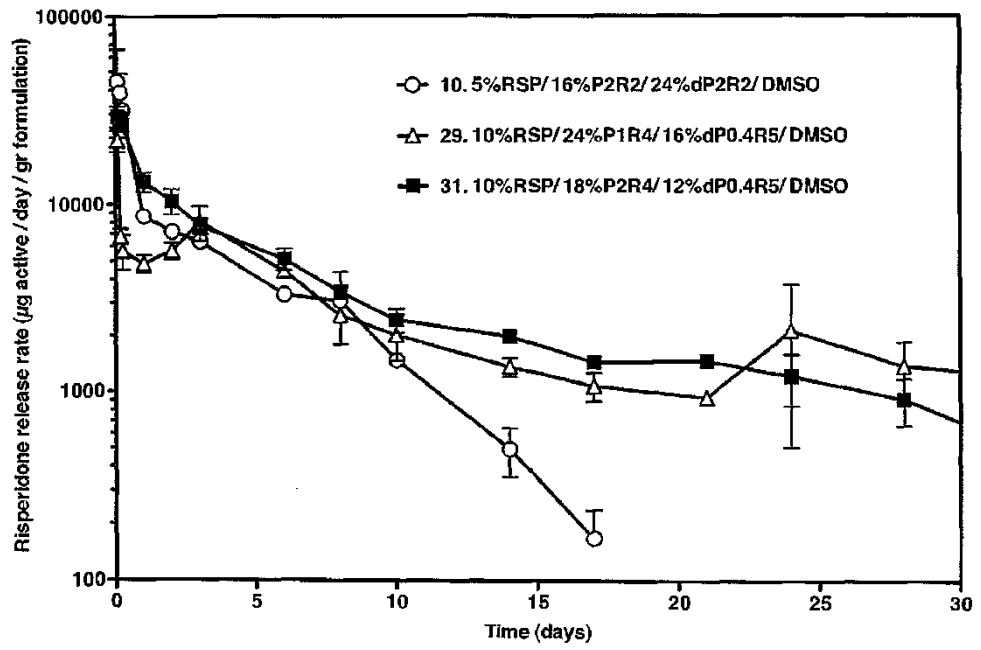


FIGURE 32

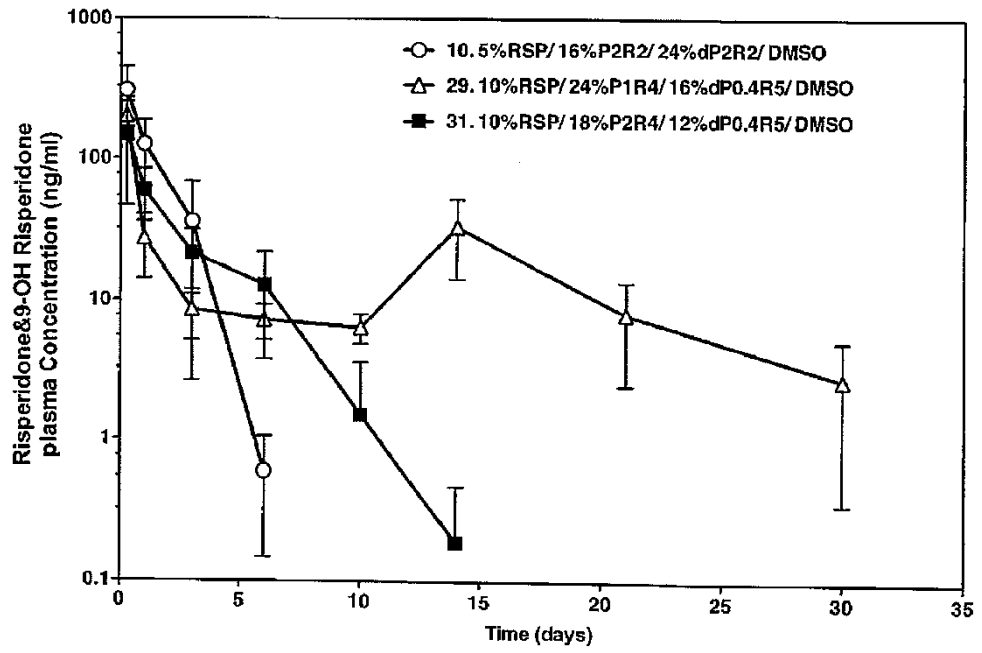


FIGURE 33

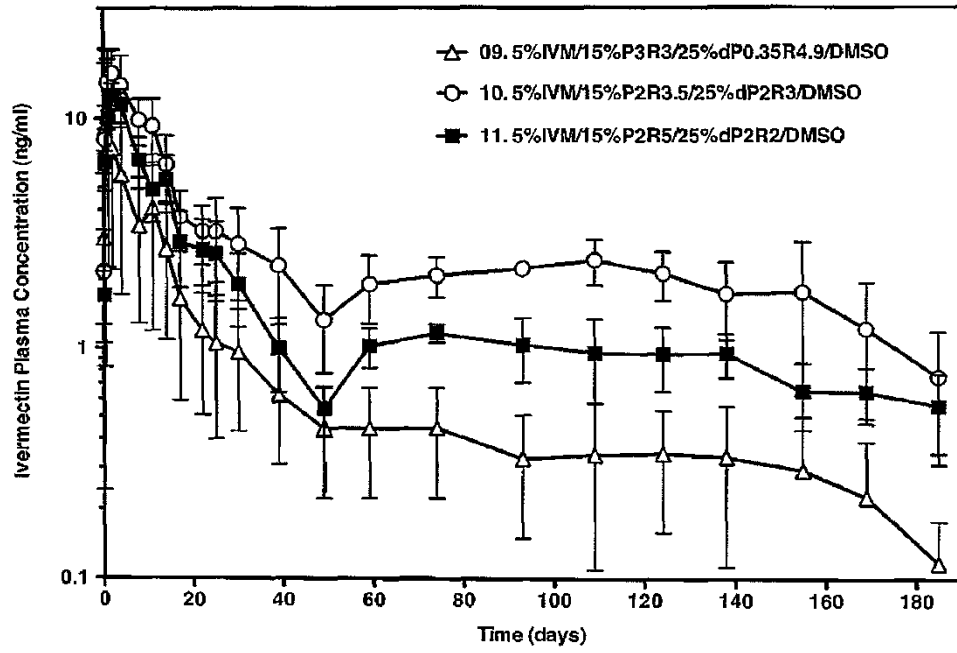


FIGURE 34