(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2017년05월29일
(11) 등록번호 10-1741055
(24) 등록일자 2017년05월23일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 47/34 (2017.01) *A01N 25/10* (2006.01)
A61K 31/167 (2006.01) *A61K 31/485* (2006.01)
A61K 31/519 (2006.01) *A61K 31/7048* (2006.01)
A61K 38/26 (2006.01) *A61K 47/20* (2017.01)
A61K 47/48 (2006.01) *A61K 9/00* (2006.01)
(21) 출원번호 10-2013-7020159
(22) 출원일자(국제) 2011년12월29일
심사청구일자 2015년12월15일
(85) 번역문제출일자 2013년07월29일
(65) 공개번호 10-2013-0135294
(43) 공개일자 2013년12월10일
(86) 국제출원번호 PCT/IB2011/003323
(87) 국제공개번호 WO 2012/090070
국제공개일자 2012년07월05일
(30) 우선권주장
61/428,007 2010년12월29일 미국(US)
(56) 선행기술조사문헌
US20050112170 A1
US20050112170 A1*
*는 심사관에 의하여 인용된 문헌

(73) 특허권자
메딘셀
프랑스공화국, 에프-34830 쟈꾸, 아브뉘 샤를르 크로 1
(72) 발명자
고드리올, 조르쥬
프랑스공화국, 에프-34080 몽뻴리에, 뤼 루이-마르땡 베르투, 334
(74) 대리인
특허법인오리진

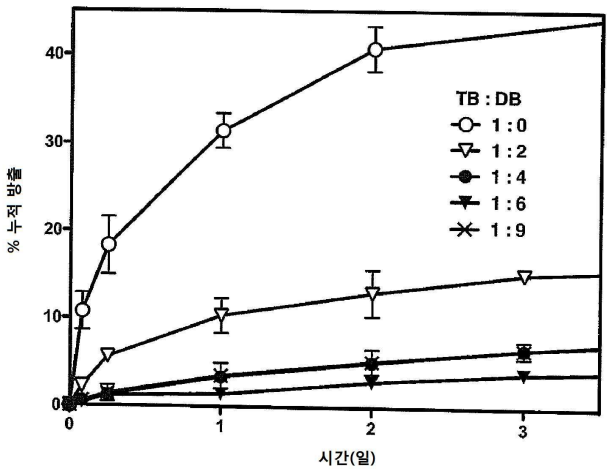
전체 청구항 수 : 총 17 항 심사관 : 박제현

(54) 발명의 명칭 **생분해성 약물 전달 조성물**

(57) 요 약

폴리에스테르 및 폴리에틸렌 글리콜을 함유하는 삼중블록 공중합체와 폴리에스테르 및 말단-캡핑된 폴리에틸렌 글리콜을 함유하는 이중블록 공중합체 뿐만 아니라 약학적 활성 성분을 포함하는 생분해성 약물 전달 조성물이 개시된다.

대 표 도 - 도1



명 세 서

청구범위

청구항 1

하기 (a), (b) 및 (c)를 포함하는 생분해성 약물 전달 조성물:

(a) 하기 식을 가지는 생분해성 삼중블록 공중합체:

폴리(락트산)$_v$-폴리(에틸렌 글리콜)$_w$-폴리(락트산)$_x$

식 중, v 및 x는 반복 단위의 수로서 24 내지 682이고, w는 반복 단위의 수로서 4 내지 273이며, v=x 또는 v≠x임;

(b) 하기 식을 가지는 생분해성 이중블록 공중합체:

메톡시 폴리(에틸렌 글리콜)$_y$-폴리(락트산)$_z$

식 중, y 및 z는 반복 단위의 수로서, y는 3 내지 45이고, z는 7 내지 327임,

여기서, 수성 환경에서 불용성인 상기 생분해성 약물 조성물 내의 (a)의 생분해성 삼중블록 공중합체 및 (b)의 생분해성 이중블록 공중합체의 비는 3:2 내지 1:19임; 및

(c) 하나 이상의 약학적 활성 성분.

청구항 2

하기 (a), (b) 및 (c)를 포함하는 생분해성 약물 전달 조성물:

(a) 3.0% 내지 45% (w%/w%)의 양으로 존재하는, 하기 식을 가지는 생분해성 삼중블록 공중합체:

폴리(락트산)$_y$-폴리(에틸렌 글리콜)$_w$-폴리(락트산)$_x$

식 중, v 및 x는 반복 단위의 수로서 24 내지 682이고, w는 반복 단위의 수로서 4 내지 273이며, v=x 또는 v≠x임;

(b) 8.0% 내지 50%(w%/w%)의 양으로 존재하는 하기 식을 가지는 생분해성 이중블록 공중합체:

메톡시 폴리(에틸렌 글리콜)$_y$-(폴리락트산)$_z$

식 중, y 및 z는 반복 단위의 수로서, y는 3 내지 45이고, z는 7 내지 327임,

여기서, 수성 환경에서 불용성인 상기 생분해성 약물 조성물 내의 (a)의 생분해성 삼중블록 공중합체 및 (b)의 생분해성 이중블록 공중합체의 비는 3:2 내지 1:19임; 및

(c) 하나 이상의 약학적 활성 성분.

청구항 3

제1항 또는 제2항에 있어서,

상기 조성물은 주사가능 액체이고 체내에 주사될 때 임플란트를 형성하는 것이거나, 또는 고체 소입자 또는 로드 임플란트 또는 공간적 제형인 것을 특징으로 하는 생분해성 약물 전달 조성물.

청구항 4

제1항 또는 제2항에 있어서,

(a)의 생분해성 삼중블록 공중합체 및 (b)의 생분해성 이중블록 공중합체의 비는 1:1, 1:2, 1:3, 1:4, 및 1:5의 군에서 선택되는 것을 특징으로 하는 생분해성 약물 전달 조성물.

청구항 5

제1항 또는 제2항에 있어서,

폴리에틸렌 글리콜 사슬의 크기는 200 Da 내지 12 kDa 또는 194 Da 내지 12 kDa이고, 메톡시 폴리에틸렌 글리콜 사슬의 크기는 100 Da 내지 2 kDa 또는 164 내지 2 kDa인 것을 특징으로 하는 생분해성 약물 전달 조성물.

청구항 6

제1항 또는 제2항에 있어서,

약학적으로 허용가능한 비히클을 더 포함하는 생분해성 약물 전달 조성물.

청구항 7

제1항 또는 제2항에 있어서,

약학적 활성 성분이 전체 조성물의 1% 내지 20%(w%/w%)의 양으로 존재하는 것을 특징으로 하는 생분해성 약물 전달 조성물.

청구항 8

제1항 또는 제2항에 있어서,

공중합체들이 전체 조성물의 20% 내지 50%(w%/w%)의 양으로 존재하는 것을 특징으로 하는 생분해성 약물 전달 조성물.

청구항 9

제1항 또는 제2항에 있어서,

삼중블록 공중합체는 전체 조성물의 3.0% 내지 45%(w%/w%)의 양으로 존재하는 것을 특징으로 하는 생분해성 약물 전달 조성물.

청구항 10

제1항 또는 제2항에 있어서,

이중블록 공중합체는 전체 조성물의 8.0% 내지 50%(w%/w%)의 양으로 존재하는 것을 특징으로 하는 생분해성 약물 전달 조성물.

청구항 11

제1항 또는 제2항에 있어서,

조성물 내 폴리락트산 반복 단위 대 에틸렌 옥시드 몰 비는 삼중블록에서 0.5 내지 3.5 또는 0.5 내지 22.3이고, 이중블록에서 2 내지 6 또는 0.8 내지 13인 것을 특징으로 하는 생분해성 약물 전달 조성물.

청구항 12

제1항 또는 제2항에 있어서,

벤질 알코올, 벤질 벤조에이트, 디메틸 이소소르비드(DMI), 디메틸 설폭시드(DMSO), 에틸 아세테이트, 에틸 벤조에이트, 에틸 락테이트, 글리세롤 포르말, 메틸 에틸 케톤, 메틸 이소부틸 케톤, N-에틸-2-피롤리돈, N-메틸-2-피롤리디논(NMP), 피롤리돈-2, 테트라글리콜, 트리아세틴, 트리부티린, 트리프로피오닌(tripro) 및 이들의 혼합물의 군에서 선택되는 유기 용매를 더 포함하는 것을 특징으로 하는 생분해성 약물 전달 조성물.

청구항 13

제12항에 있어서,

유기 용매는 전체 조성물의 40% 내지 74%(w%/w%)의 양으로 존재하는 것을 특징으로 하는 생분해성 약물 전달 조성물.

청구항 14

하기 단계를 포함하는, 제1항의 생분해성 약물 전달 조성물의 제조방법:

(i) 하기 (a) 및 (b)를 3:2 내지 1:19의 비((a):(b))로 유기 용매에 용해시켜, 중합체 혼합물을 형성하는 단계:

(a) 하기 식을 가지는 생분해성 삼중블록 공중합체:

폴리(락트산)$_v$-폴리(에틸렌 글리콜)$_w$-폴리(락트산)$_x$

식 중, v 및 x는 반복 단위의 수로서 24 내지 682이고, w는 반복 단위의 수로서 4 내지 273이며, v=x 또는 v≠x임; 및

(b) 하기 식을 가지는 생분해성 이중블록 공중합체:

메톡시 폴리(에틸렌 글리콜)$_y$-폴리(락트산)$_z$

식 중, y 및 z는 반복 단위의 수로서, y는 3 내지 45이고, z는 7 내지 327임; 및

(ii) 상기 중합체 혼합물에 하나 이상의 약학적 활성 성분을 첨가하는 단계.

청구항 15

하기 단계를 포함하는, 제1항의 생분해성 약물 전달 조성물의 제조방법:

(i) 하기 (a) 및 (b)를 유기 용매에 용해시켜, 중합체 혼합물을 형성하는 단계:

(a) 하기 식을 가지는 생분해성 삼중블록 공중합체:

폴리(락트산)$_v$-폴리(에틸렌 글리콜)$_w$-폴리(락트산)$_x$

식 중, v 및 x는 반복 단위의 수로서 24 내지 682이고, w는 반복 단위의 수로서 4 내지 273이며, v=x 또는 v≠x임; 및

(b) 하기 식을 가지는 생분해성 이중블록 공중합체:

메톡시 폴리(에틸렌 글리콜)$_y$-폴리(락트산)$_z$;

(ii) 상기 중합체 혼합물에 하나 이상의 약학적 활성 성분을 첨가하는 단계; 및

(iii) 용매를 증발시키는 단계.

청구항 16

제14항 또는 제15항에 있어서,

상기 유기 용매는 벤질 알코올, 벤질 벤조에이트, 디메틸 이소소르비드(DMI), 디메틸 설폭시드(DMSO), 에틸 아세테이트, 에틸 벤조에이트, 에틸 락테이트, 글리세롤 포르말, 메틸 에틸 케톤, 메틸 이소부틸 케톤, N-에틸-2-피롤리돈, N-메틸-2-피롤리디논(NMP), 피롤리돈-2, 테트라글리콜, 트리아세틴, 트리부티린, 트리프로피오닌 및 이들의 혼합물로 이루어진 군에서 선택되는 것을 특징으로 하는 제조방법.

청구항 17

제16항에 있어서,

상기 유기 용매는 전체 조성물의 40% 내지 74%(w%/w%)의 양으로 존재하는 것을 특징으로 하는 제조방법.

청구항 18

삭제

청구항 19

삭제

청구항 20

삭제

청구항 21

삭제

청구항 22

삭제

청구항 23

삭제

청구항 24

삭제

청구항 25

삭제

청구항 26

삭제

청구항 27

삭제

청구항 28

삭제

청구항 29

삭제

청구항 30

삭제

발명의 설명

기 술 분 야

[0001] 본 발명은 폴리에스테르 및 폴리에틸렌 글리콜을 함유하는 삼중블록 공중합체와 폴리에스테르 및 말단-캡핑된 폴리에틸렌 글리콜을 함유하는 이중블록 공중합체 뿐만 아니라 약학적 활성 성분을 포함하는 생분해성 약물 전달 조성물에 관한 것이다. 상기 제형에서 삼중블록 공중합체 대 이중블록 공중합체의 비는 1:3 내지 1:8 또는 1:1 내지 1:19 또는 3:2 내지 1:19이다. 유기 용매를 사용하여 상기 생분해성 약물 조성물을 제조하는 방법이 또한 기재된다.

배 경 기 술

[0002] 이중블록 및 삼중블록 공중합체와 같은 약물 전달 시스템은 다양한 약물들을 전달하기 위해 사용되어 왔으며, 이는 일반적으로 소수성 약물이든지 또는 친수성 약물이든지 특이적 약물을 전달하도록 제형화된다. 약물 가용성에 의존하여, 상기 약물 제형들은 제형 내 중합체의 농도, 제형에서 이용되는 중합체의 유형, 중합체의 분자량, 및 제형에서 사용되는 용매가 상이하다.

[0003] 또한, 약물이 전달되는 환경의 유형은 약물 전달 시스템의 제형화에 있어서 중요한 고려사항이다. 따라서, 온도

민감성 중합체, 상 민감성 중합체, pH 민감성 중합체 및 광감성 중합체를 이용하여 제조되는 약물 전달 조성물이 존재한다. 예를 들어, 문헌 [K. Al-Tahami and J. Singh "Smart Polymer Based Delivery Systems for Peptide and Proteins," Recent Patents on Drug Delivery & Formulation, 1: pages: 65-71 Bentham Science Publishers, LTD. 2007] 참조.

[0004] 미국 특허 제6,592,899호에는 친수성 환경으로의 소수성 약물의 가용성을 증대시키기 위한 블록 공중합체와 조합된 PLA/PLGA 올리고머가 개시되어 있다. 보다 구체적으로, 상기 중합체 조성물은 분자량이 400 내지 10,000 달톤인 폴리에스테르 올리고머와 생분해성 AB형, ABA형 또는 BAB형 블록 공중합체를 갖는다. 소수성 A 부분은 폴리에스테르인 반면, 친수성 B 부분은 분자량이 2,400 내지 4,999 달톤인 폴리에틸렌 글리콜이다. 이러한 중합체성 조성물은 수성 환경에 가용성이다.

[0005] 미국 특허 제6,541,033호에는 생물학적 활성 제제, 예컨대 렙틴의 지속적 전달을 위한, PLA 또는 PLGA 및 PEG의 블록 공중합체로 이루어진, 감열성, 생분해성 히드로겔에 기반한 지속방출 약학 조성물이 개시되어 있다. 상기 지속적 방출의 기간은 1주일 이상, 바람직하게는 1개월 이하이다.

[0006] 삼중블록 공중합체를 함유하는 히드로겔은 미국 특허 제6,350,812호에 개시되어 있다. 이러한 히드로겔이 보유하는 물 중량은 공중합체의 물 중량과 적어도 동일하며, 이는 소프트 히드로겔이다.

[0007] 주사가능하고, 제자리(in situ) 형성되며, 체내에 주입될 때 생분해될 수 있고 고형 임플란트(solid implant)로 전환되는 약물 전달 조성물에 대해서는 상기에서 인용된 특허 또는 문헌의 어디에도 개시되어 있지 않다. 본 발명의 생분해성 약물 조성물은 삼중블록 공중합체 및 이중블록 공중합체를 포함하며, 상기 이중블록 공중합체는 저장소로서 제공되는 반면, 상기 삼중블록 공중합체는 제형의 골격(frame)으로서 작용하고 이중블록 공중합체의 수명을 연장시키는 방식으로 제형화된다.

[0008] 또한, 본 발명의 생분해성 약물 전달 조성물은 지효성 제형일 수 있으며, 이는 약물의 초기 파열 방출을 감소시키고 시간 경과에 따른 약물의 방출 속도를 조절한다. 이러한 현상은 약물 방출 커브의 평탄화(flattening)에서 설명된다.

발명의 내용

과제의 해결 수단

[0009] **본 발명의 요약**

[0010] 본 발명은 하기를 포함하는 생분해성 약물 전달 조성물을 제공한다:

[0011] (a) 하기 식의 생분해성 삼중블록 공중합체:

[0012] A_v-B_w-A_x

[0013] 식 중, A는 폴리에스테르이고, B는 폴리에틸렌 글리콜이고, v, w 및 x는 반복 단위의 수로서 4 내지 1090이고, v=x 또는 v≠x임;

[0014] (b) 하기 식의 생분해성 이중블록 공중합체:

[0015] C_y-A_z

[0016] 식 중, A는 폴리에스테르이고, C는 말단-캡핑된(end-capped) 폴리에틸렌 글리콜이고, y 및 z는 반복 단위의 수로서 3 내지 237 또는 7 내지 371임,

[0017] 여기서, 상기 생분해성 약물 조성물에서 (a)의 생분해성 삼중블록 공중합체 및 (b)의 생분해성 CA 이중블록 공중합체의 비는 1:1 내지 1:19 또는 3:2 내지 1:19임; 및

[0018] (c) 하나 이상의 약학적 활성 성분.

[0019] 본 발명은 하기를 포함하는 생분해성 약물 전달 조성물을 제공한다:

[0020] (a) 하기 식의 생분해성 삼중블록 공중합체:

[0021] A_v-B_w-A_x

[0022] 식 중, A는 폴리에스테르이고, B는 폴리에틸렌 글리콜이고, v, w 및 x는 반복 단위의 수로서 6 내지 1090이고, v=x 또는 v≠x임;

[0023] (b) 하기 식의 생분해성 이중블록 공중합체:

[0024] C_y-A_z

[0025] 식 중, A는 폴리에스테르이고, C는 말단-캡핑된 폴리에틸렌 글리콜이고, y 및 z는 반복 단위의 수로서 7 내지 371임,

[0026] 여기서, 상기 생분해성 약물 조성물에서 (a)의 생분해성 삼중블록 공중합체 및 (b)의 생분해성 CA 이중블록 공중합체의 비는 1:3 내지 1:8임; 및

[0027] (c) 하나 이상의 약학적 활성 성분.

[0028] 본 발명은 하기를 포함하는 생분해성 약물 전달 조성물을 제공한다:

[0029] (a) 하기 식의 생분해성 삼중블록 공중합체:

[0030] A_v-B_w-A_x

[0031] 식 중, A는 폴리에스테르이고, B는 폴리에틸렌 글리콜이고, v, w 및 x는 반복 단위의 수로서 4 내지 1090이고, v 및 x는 에스테르 반복 단위이고 w는 에틸렌 옥시드 반복 단위이고, v=x 또는 v≠x임;

[0032] (b) 하기 식의 생분해성 이중블록 공중합체:

[0033] C_y-A_z

[0034] 식 중, A는 폴리에스테르이고, C는 말단-캡핑된 폴리에틸렌 글리콜이고, y 및 z는 반복 단위의 수로서 3 내지 237 또는 7 내지 371이고, y는 에틸렌 옥시드 반복 단위의 수이고 z는 에스테르 반복 단위의 수임,

[0035] 여기서, 상기 생분해성 약물 조성물에서 (a)의 생분해성 삼중블록 공중합체 및 (b)의 생분해성 CA 이중블록 공중합체의 비는 1:1 내지 1:19 또는 3:2 내지 1:19임; 및

[0036] (c) 하나 이상의 약학적 활성 성분.

[0037] 본 발명은 하기를 포함하는 생분해성 약물 전달 조성물을 제공한다:

[0038] (a) 하기 식의 생분해성 삼중블록 공중합체:

[0039] A_v-B_w-A_x

[0040] 식 중, A는 폴리에스테르이고, B는 폴리에틸렌 글리콜이고, v, w 및 x는 반복 단위의 수로서 6 내지 1090이고, v 및 x는 에스테르 반복 단위이고 w는 에틸렌 옥시드 반복 단위이고, v=x 또는 v≠x임;

[0041] (b) 하기 식의 생분해성 이중블록 공중합체:

[0042] C_y-A_z

[0043] 식 중, A는 폴리에스테르이고, C는 말단-캡핑된 폴리에틸렌 글리콜이고, y 및 z는 반복 단위의 수로서 7 내지 371이고, y는 에틸렌 옥시드 반복 단위의 수이고 z는 에스테르 반복 단위의 수임,

[0044] 여기서, 상기 생분해성 약물 조성물에서 (a)의 생분해성 삼중블록 공중합체 및 (b)의 생분해성 CA 이중블록 공중합체의 비는 1:3 내지 1:8임; 및

[0045] (c) 하나 이상의 약학적 활성 성분.

[0046] 본 발명은 하기를 포함하는 생분해성 약물 전달 조성물을 제공한다:

[0047] (a) 하기 식의 생분해성 삼중블록 공중합체:

[0048] PLA_v-PEG_w-PLA_x

[0049] 식 중, v, w 및 x는 반복 단위의 수로서 4 내지 1090이고, v=x 또는 v≠x임;

[0050] (b) 하기 식의 생분해성 이중블록 공중합체:

[0051] PEG_y-PLA_z

[0052] 식 중, y 및 z는 반복 단위의 수로서 3 내지 237 또는 3 내지 371임,

[0053] 여기서, 상기 생분해성 약물 조성물에서 (a)의 생분해성 삼중블록 공중합체 및 (b)의 생분해성 이중블록 공중합체의 비는 1:6이고, 이중블록 내 PEG는 말단-캡핑됨; 및

[0054] (c) 하나 이상의 약학적 활성 성분.

[0055] 본 발명은 하기를 포함하는 생분해성 약물 전달 조성물을 제공한다:

[0056] (a) 하기 식의 생분해성 삼중블록 공중합체:

[0057] PLA_v-PEG_w-PLA_x

[0058] 식 중, v, w 및 x는 반복 단위의 수로서 6 내지 1090이고, v=x 또는 v≠x임;

[0059] (b) 하기 식의 생분해성 이중블록 공중합체:

[0060] PEG_y-PLA_z

[0061] 식 중, y 및 z는 반복 단위의 수로서 7 내지 371임,

[0062] 여기서, 상기 생분해성 약물 조성물에서 (a)의 생분해성 삼중블록 공중합체 및 (b)의 생분해성 이중블록 공중합체의 비는 1:6이고, 이중블록 내 PEG는 말단-캡핑됨; 및

[0063] (c) 하나 이상의 약학적 활성 성분.

[0064] 또다른 측면에서, 하기를 포함하는 생분해성 약물 전달 조성물이 제공된다:

[0065] (a) 전체 조성물의 2.0% 내지 45%(w%/w%)의 양으로 존재하는, 하기 식의 생분해성 삼중블록 공중합체:

[0066] PLA_v-PEG_w-PLA_x

[0067] 식 중, v, w 및 x는 반복 단위의 수로서 4 내지 1090 또는 6 내지 1090이고, v=x 또는 v≠x임;

[0068] (b) 전체 조성물의 8.0% 내지 50%(w%/w%)의 양으로 존재하는, 하기 식의 생분해성 이중블록 공중합체:

[0069] PEG_y-PLA_z

[0070] 식 중, y 및 z는 반복 단위의 수로서 3 내지 237임,

[0071] 여기서, 상기 생분해성 약물 조성물에서 (a)의 생분해성 삼중블록 공중합체 및 (b)의 생분해성 이중블록 공중합체의 비는 1:4 또는 3:2 내지 1:19 또는 1:1 내지 1:19이고, 이중블록 내 PEG는 말단-캡핑됨; 및

[0072] (c) 하나 이상의 약학적 활성 성분,

[0073] 여기서, 상기 하나 이상의 약학적 활성 성분은 전체 조성물의 1% 내지 20%(w%/w%)의 양으로 존재하거나, 또는 1 내지 200 mg/ml의 양으로 존재함.

[0074] 또다른 측면에서, 하기를 포함하는 생분해성 약물 전달 조성물이 제공된다:

[0075] (a) 전체 조성물의 3.0% 내지 45%(w%/w%)의 양으로 존재하는, 하기 식의 생분해성 삼중블록 공중합체:

[0076] PLA_v-PEG_w-PLA_x

[0077] 식 중, v, w 및 x는 반복 단위의 수로서 6 내지 1090이고, v=x 또는 v≠x임;

[0078] (b) 전체 조성물의 8.0% 내지 50%(w%/w%)의 양으로 존재하는, 하기 식의 생분해성 이중블록 공중합체:

[0079] PEG_y-PLA_z

[0080] 식 중, y 및 z는 반복 단위의 수로서 7 내지 371임,

[0081] 여기서, 상기 생분해성 약물 조성물에서 (a)의 생분해성 삼중블록 공중합체 및 (b)의 생분해성 이중블록 공중합

체의 비는 1:4이고, 이중블록 내 PEG는 말단-캡핑됨; 및

[0082] (c) 하나 이상의 약학적 활성 성분,

[0083] 여기서, 상기 하나 이상의 약학적 활성 성분은 전체 조성물의 1% 내지 20%(w%/w%)의 양으로 존재하거나, 또는 1 내지 200 mg/ml의 양으로 존재함.

[0084] 또다른 측면에서, 하기를 포함하는 생분해성 약물 전달 조성물이 제공된다:

[0085] (a) 하기 식의 생분해성 삼중블록 공중합체:

[0086] PLA_v-PEG_w-PLA_x

[0087] 식 중, v, w 및 x는 반복 단위의 수로서 4 내지 1090이고, v=x 또는 v≠x임;

[0088] (b) 하기 식의 생분해성 이중블록 공중합체:

[0089] $mPEG_y$-PLA_z

[0090] 식 중, y 및 z는 반복 단위의 수로서 3 내지 237임,

[0091] 여기서, 상기 생분해성 약물 조성물에서 (a)의 생분해성 삼중블록 공중합체 및 (b)의 생분해성 이중블록 공중합체의 비는 1:1 내지 1:19 또는 3:2 내지 1:19임; 및

[0092] (c) 하나 이상의 약학적 활성 성분.

[0093] 또다른 측면에서, 하기를 포함하는 생분해성 약물 전달 조성물이 제공된다:

[0094] (a) 하기 식의 생분해성 삼중블록 공중합체:

[0095] PLA_v-PEG_w-PLA_x

[0096] 식 중, v, w 및 x는 반복 단위의 수로서 6 내지 1090이고, v=x 또는 v≠x임;

[0097] (b) 하기 식의 생분해성 이중블록 공중합체:

[0098] $mPEG_y$-PLA_z

[0099] 식 중, y 및 z는 반복 단위의 수로서 7 내지 371임,

[0100] 여기서, 상기 생분해성 약물 조성물에서 (a)의 생분해성 삼중블록 공중합체 및 (b)의 생분해성 이중블록 공중합체의 비는 1:6임; 및

[0101] (c) 하나 이상의 약학적 활성 성분.

[0102] 또다른 측면에서, 하기를 포함하는 생분해성 약물 전달 조성물이 제공된다:

[0103] (a) 하기 식의 생분해성 삼중블록 공중합체:

[0104] PLA_v-PEG_w-PLA_x

[0105] 식 중, v, w 및 x는 반복 단위의 수로서 4 내지 1090이고, v=x 또는 v≠x임;

[0106] (b) 하기 식의 생분해성 이중블록 공중합체:

[0107] $mPEG_y$-PLA_z

[0108] 식 중, y 및 z는 반복 단위의 수로서 7 내지 371 또는 3 내지 237임,

[0109] 여기서, 상기 생분해성 약물 조성물에서 (a)의 생분해성 삼중블록 공중합체 및 (b)의 생분해성 이중블록 공중합체의 비는 1:4임; 및

[0110] (c) 하나 이상의 약학적 활성 성분.

[0111] 또다른 측면에서, 하기를 포함하는 생분해성 약물 전달 조성물이 제공된다:

[0112] (a) 하기 식의 생분해성 삼중블록 공중합체:

[0113] PLA_v-PEG_w-PLA_x

[0114] 식 중, v, w 및 x는 반복 단위의 수로서 6 내지 1090이고, v=x 또는 v≠x임;

[0115] (b) 하기 식의 생분해성 이중블록 공중합체:

[0116] $mPEG_y$-PLA_z

[0117] 식 중, y 및 z는 반복 단위의 수로서 7 내지 371임,

[0118] 여기서, 상기 생분해성 약물 조성물에서 (a)의 생분해성 삼중블록 공중합체 및 (b)의 생분해성 이중블록 공중합체의 비는 1:4임; 및

[0119] (c) 하나 이상의 약학적 활성 성분.

[0120] 본 발명의 생분해성 약물 전달 조성물은 조성물 중 락트산 대 에틸렌 옥시드 몰 비가 삼중블록 공중합체에 대해 0.5 내지 3.5 또는 0.5 내지 22.3이고, 이중블록 공중합체에 대해 2 내지 6 또는 0.8 내지 13일 수 있다.

[0121] 또다른 측면에서, 본 발명의 생분해성 약물 전달 조성물은 조성물 중 락트산 대 에틸렌 옥시드 몰 비가 삼중블록 공중합체에 대해 0.5 내지 22.3이고, 이중블록 공중합체에 대해 0.8 내지 13일 수 있다.

[0122] 또다른 측면에서, 본 발명의 생분해성 약물 전달 조성물은 조성물 중 락트산 대 에틸렌 옥시드 몰 비가 삼중블록 공중합체에 대해 0.5 내지 2.5이고, 이중블록 공중합체에 대해 3 내지 5일 수 있다.

[0123] 일측면에서, 생분해성 약물 전달 조성물은 동물 또는 식물의 체내에 주입될 때 경화된 임플란트가 되는 주사가능 액체이다.

[0124] 또다른 측면에서, 생분해성 전달 약물 조성물은 동물 또는 식물의 신체상에 적용되거나 신체내에 적용될 수 있도록 공간적 제형으로서 사용될 수 있다. 예를 들어, 수술하는 동안 상처를 치료하도록 제공될 수 있거나, 또는 식물 내에서 바이러스를 치료하도록 제공될 수 있다.

[0125] 또다른 측면에서, 생분해성 약물 조성물은 고체 소입자로서 제조되고, 이는 동물 또는 식물의 신체 중 손상된 부위에 대해 직접적으로 위치된다.

[0126] 또다른 측면에서, 생분해성 약물 조성물은 로드(rod) 임플란트의 형태를 갖는다.

[0127] 본 발명의 또다른 측면은 본 발명의 생분해성 약물 전달 조성물의 제조방법으로서 하기 단계를 포함한다:

[0128] (i) 하기 (a) 및 (b)를 1:3 내지 1:8의 비로 유기 용매에 용해시켜, 중합체 혼합물을 형성하는 단계:

[0129] (a) 하기 식의 생분해성 ABA형 블록 공중합체:

[0130] A_v-B_w-A_x

[0131] 식 중, A는 폴리에스테르이고, B는 폴리에틸렌 글리콜이고, v, w 및 x는 반복 단위의 수로서 6 내지 1090이고, v=x 또는 v≠x임; 및

[0132] (b) 하기 식의 생분해성 이중블록 공중합체:

[0133] C_y-A_z

[0134] 식 중, A는 폴리에스테르이고, C는 말단-캡핑된 폴리에틸렌 글리콜이고, y 및 z는 반복 단위의 수로서 7 내지 371임,

[0135] (ii) 상기 중합체 혼합물에 하나 이상의 약학적 활성 성분을 첨가하는 단계.

[0136] 본 발명의 또다른 측면은 본 발명의 생분해성 약물 전달 조성물의 제조방법으로서 하기 단계를 포함한다:

[0137] (i) 하기 (a) 및 (b)를 1:1 내지 1:19 또는 3:2 내지 1:19의 비로 유기 용매에 용해시켜, 중합체 혼합물을 형성하는 단계:

[0138] (a) 하기 식의 생분해성 ABA형 블록 공중합체:

[0139] A_v-B_w-A_x

[0140] 식 중, A는 폴리에스테르이고, B는 폴리에틸렌 글리콜이고, v, w 및 x는 반복 단위의 수로서 4 내지 1090이고, v 및 x는 에스테르 반복 단위이고 w는 에틸렌 옥시드 반복 단위이고, v=x 또는 v≠x임; 및

[0141] (b) 하기 식의 생분해성 이중블록 공중합체:

[0142] C_y-A_z

[0143] 식 중, A는 폴리에스테르이고, C는 말단-캡핑된 폴리에틸렌 글리콜이고, y 및 z는 반복 단위의 수로서 3 내지 237이고, y는 에틸렌 옥시드 반복 단위의 수이고 z는 에스테르 반복 단위의 수임,

[0144] (ii) 상기 중합체 혼합물에 하나 이상의 약학적 활성 성분을 첨가하는 단계.

[0145] 본 발명의 또다른 측면은 본 발명의 생분해성 약물 전달 조성물의 제조방법으로서 하기 단계를 포함한다:

[0146] (i) 하기 (a) 및 (b)를 1:4의 비로 유기 용매에 용해시켜, 중합체 혼합물을 형성하는 단계:

[0147] (a) 하기 식의 생분해성 ABA형 블록 공중합체:

[0148] A_v-B_w-A_x

[0149] 식 중, A는 폴리에스테르이고, B는 폴리에틸렌 글리콜이고, v, w 및 x는 반복 단위의 수로서 6 내지 1090이고, v=x 또는 v≠x임; 및

[0150] (b) 하기 식의 생분해성 이중블록 공중합체:

[0151] C_y-A_z

[0152] 식 중, A는 폴리에스테르이고, C는 말단-캡핑된 폴리에틸렌 글리콜이고, y 및 z는 반복 단위의 수로서 7 내지 371임,

[0153] (ii) 상기 중합체 혼합물에 하나 이상의 약학적 활성 성분을 첨가하는 단계, 및

[0154] (iii) 상기 용매를 증발시키는 단계.

[0155] 본 발명의 또다른 측면은 본 발명의 생분해성 약물 전달 조성물의 제조방법으로서 하기 단계를 포함한다:

[0156] (i) 하기 (a) 및 (b)를 1:1 내지 1:19 또는 3:2 내지 1:19의 비로 유기 용매에 용해시켜, 중합체 혼합물을 형성하는 단계:

[0157] (a) 하기 식의 생분해성 ABA형 블록 공중합체:

[0158] A_v-B_w-A_x

[0159] 식 중, A는 폴리에스테르이고, B는 폴리에틸렌 글리콜이고, v, w 및 x는 반복 단위의 수로서 4 내지 1090이고, v=x 또는 v≠x임; 및

[0160] (b) 하기 식의 생분해성 이중블록 공중합체:

[0161] C_y-A_z

[0162] 식 중, A는 폴리에스테르이고, C는 말단-캡핑된 폴리에틸렌 글리콜이고, y 및 z는 반복 단위의 수로서 3 내지 237임,

[0163] (ii) 상기 중합체 혼합물에 하나 이상의 약학적 활성 성분을 첨가하는 단계, 및

[0164] (iii) 상기 용매를 증발시키는 단계.

[0165] 본 발명의 또다른 측면은 본 발명의 생분해성 약물 전달 조성물의 제조방법으로서 하기 단계를 포함한다:

[0166] (i) 하기 (a) 및 (b)를 1:4의 비로 유기 용매에 용해시켜, 중합체 혼합물을 형성하는 단계:

[0167] (a) 하기 식의 생분해성 ABA형 블록 공중합체:

[0168] A_v-B_w-A_x

[0169] 식 중, A는 폴리에스테르이고, B는 폴리에틸렌 글리콜이고, v, w 및 x는 반복 단위의 수로서 6 내지

1090이고, v 및 x는 에스테르 반복 단위이고 w는 에틸렌 옥시드 반복 단위이고, v=x 또는 v≠x임; 및

[0170] (b) 하기 식의 생분해성 이중블록 공중합체:

[0171] C_y-A_z

[0172] 식 중, A는 폴리에스테르이고, C는 말단-캡핑된 폴리에틸렌 글리콜이고, y 및 z는 반복 단위의 수로서 7 내지 371이고, y는 에틸렌 옥시드 반복 단위의 수이고 z는 에스테르 반복 단위의 수임,

[0173] (ii) 상기 중합체 혼합물에 하나 이상의 약학적 활성 성분을 첨가하는 단계, 및

[0174] (iii) 상기 용매를 증발시키는 단계.

[0175] 본 발명의 또다른 측면은 본 발명의 생분해성 약물 전달 조성물의 제조방법으로서 하기 단계를 포함한다:

[0176] (i) 하기 (a) 및 (b)를 1:4의 비로 유기 용매에 용해시켜, 중합체 혼합물을 형성하는 단계:

[0177] (a) 하기 식의 생분해성 ABA형 블록 공중합체:

[0178] A_v-B_w-A_x

[0179] 식 중, A는 폴리에스테르이고, B는 폴리에틸렌 글리콜이고, v, w 및 x는 반복 단위의 수로서 4 내지 1090이고, v 및 x는 에스테르 반복 단위이고 w는 에틸렌 옥시드 반복 단위이고, v=x 또는 v≠x임; 및

[0180] (b) 하기 식의 생분해성 이중블록 공중합체:

[0181] C_y-A_z

[0182] 식 중, A는 폴리에스테르이고, C는 말단-캡핑된 폴리에틸렌 글리콜이고, y 및 z는 반복 단위의 수로서 3 내지 237이고, y는 에틸렌 옥시드 반복 단위의 수이고 z는 에스테르 반복 단위의 수임,

[0183] (ii) 상기 중합체 혼합물에 하나 이상의 약학적 활성 성분을 첨가하는 단계, 및

[0184] (iii) 상기 용매를 증발시키는 단계.

[0185] 상기 방법에서, 유기 용매는 전체 조성물의 40% 내지 74%(w%/w%)의 양으로 존재할 수 있다. 또한, 용매들의 혼합물이 사용될 수 있다.

[0186] 다른 측면들과 구현예들은 하기에 기재되거나, 또는 바람직한 구현예들의 하기 기재내용으로부터 용이하게 유래될 것이다.

[0187] **바람직한 구현예들의 설명**

[0188] 본원에서 사용되는 용어 "생분해성"은 삼중블록 및 이중블록 공중합체가 생체내에서 일정시간이 경과한 후에 약화되거나 분해되어 더 작은 비독성 성분을 형성하는 것을 의미한다.

[0189] "비경구 투여"라는 용어에는 근육내, 복막내, 복강내, 피하, 정맥내 및 동맥내 투여가 포함된다. 또한, 여기에는 피내, 해면내, 유리체내, 뇌내, 척추강내, 경막외 및 골내 투여가 포함된다.

[0190] "동물"이라는 용어에는 동물계의 모든 구성원들이 포함된다.

[0191] 본원에서 사용되는 용어 "식물"에는 식물계의 모든 구성원들이 포함된다.

[0192] "활성 성분"은 다양한 의료적 질환들을 치료하기 위한 약물 또는 약제를 의미한다. 따라서, 활성 성분, 약물 및 약제는 상호교환적으로 사용된다. 본원에서 사용되는 약물 또는 활성 성분이라는 용어에는 동물 또는 식물의 체내에서 국부적으로 또는 전신적으로 작용하는 생리학적으로 또는 약리학적으로 활성인 물질들이 제한됨이 없이 포함된다. 하나 이상의 활성 성분이 본 발명의 생분해성 약물 조성물에 존재한다.

[0193] 본원에서 사용되는 "질환"은 감염, 식습관 또는 공정의 잘못된 기능에 의해 야기되는 인간, 동물 또는 식물의 임의의 장애를 의미한다.

[0194] "임플란트(implant)"라는 용어는 약물 전달 조성물이 주사가능하고, 제자리(in situ) 형성되며, 체내에 주사될 때 생분해될 수 있고 고형 임플란트(solid implant)로 전환되는 것을 의미한다. 따라서, 합성되는 제형은 과도한 힘을 들이지 않고 주사기를 통해 쉽게 주사될 수 있는 액체이다.

[0195] "공간적 제형(spatial formulation)"이라는 용어에는 동물 또는 식물의 신체상에 또는 신체내에 적용될 수 있고 반드시 주사기를 통해 투여될 필요가 없는 임의의 제형들이 포함된다.

[0196] 본원에서 사용되는 "반복 단위"는 중합체의 근본적인 되풀이되는 단위이다.

[0197] "말단-캡핑된 폴리에틸렌 글리콜"(cPEG)은 하나의 말단 히드록실기가 반응된 PEG's를 나타내며, 여기에는 알콕시-캡핑된 PEG's, 우레탄-캡핑된 PEG's, 에스테르-캡핑된 PEG's 등의 화합물들이 포함된다. 캡핑기(capping group)는 락티드, 글리코락티드, 카프로락톤 등과 같은 환형 에스테르, 또는 다른 에스테르들 및 이들의 혼합물과 반응하기 쉬운 화학적 관능기를 함유하지 않는 화학기이다. 말단-캡핑된 PEG 중합체와 락티드의 반응에 의해, 이중블록 cPEG-PLA 공중합체가 생성된다.

[0198] 본원에서 사용되는 폴리에틸렌 글리콜(본 명세서에서 PEG라고 약칭됨)은 때로는 폴리(에틸렌 옥시드) 또는 폴리(옥시에틸렌)으로 언급되며, 본 발명에서 상기 용어들은 상호교환적으로 사용된다.

[0199] 약칭 "PLA"는 폴리(락트산)을 나타낸다.

[0200] 약칭 "PLGA"는 폴리(락트-코-글리콜산)을 나타낸다.

[0201] 약칭 "T" 또는 "TB"는 삼중블록 공중합체(들)를 나타내는 반면, 약칭 "D" 또는 "DB"는 이중블록 공중합체(들)를 나타낸다.

[0202] 본원에서 사용되는 용어 "이중블록"은 예를 들어 말단-캡핑된 PEG-폴리에스테르 공중합체를 나타낸다. "mPEG"는 메톡시 폴리에틸렌 글리콜을 나타낸다.

[0203] 용어 "삼중블록"은 예를 들어 폴리에스테르-PEG-폴리에스테르 공중합체를 나타낸다.

[0204] LA/EO 비는 생분해성 약물 전달 조성물에 존재하는 락트산 단위 대 에틸렌 옥시드 단위의 몰 비를 나타낸다. 이는 NMR에 의해 실험적으로 측정된다. 조합된 삼중블록 공중합체의 LA/EO 몰 비는 0.5 내지 3.5일 수 있다. 또다른 측면에서, 삼중블록 내 LA/EO 몰 비는 본 명세서에 기재된 생분해성 약물 전달 조성물에서 0.5 내지 2.5일 수 있다. 또다른 측면에서, 삼중블록 내 LA/EO 비는 0.5 내지 22.3일 수 있다.

[0205] 이중블록 내 LA/EO 비는 2 내지 6일 수 있다. 또다른 측면에서, 이중블록 내 LA/EO 비는 생분해성 약물 전달 조성물에서 3 내지 5일 수 있다. 또다른 측면에서, 이중블록 내 LA/EO 비는 0.8 내지 13일 수 있다.

[0206] 중합도 또는 DP는 중합 반응에서 t 시간에서 평균 중합체 사슬 내 반복 단위의 수이다. 예를 들어, PEG에 대한 중합도는 약 45 내지 170이거나, 또는 4 내지 273 또는 3 내지 45일 수 있는 반면, PLA에 대한 중합도는 약 84 내지 327이거나, 또는 24 내지 682 또는 7 내지 327일 수 있다.

[0207] 따라서, 본 발명은 삼중블록 공중합체 및 이중블록 공중합체를 포함하는 생분해성 약물 조성물에 관한 것이다. 생분해성 삼중블록 공중합체는 식 A_v-B_w-A_x를 가지며, 여기서 A는 폴리에스테르이고, B는 폴리에틸렌 글리콜이고, v, w 및 x는 반복 단위의 수로서 예를 들어 4 내지 1090이거나 6 내지 1090이고, v=x 또는 v≠x이다. w는 PEG에 대한 중합도(반복 단위의 수)이다. DP-PEG에 대한 중합도는 EO 단위 분자량(44 Da)으로 PEG 분자량을 나누어 산출된다. v + x는 PLA에 대한 중합도(반복 단위의 수)이다. DP-PLA는 LA/EO 비와 DP-PEG를 곱하여 산출된다.

[0208] 그러나, 삼중블록 조성물 내 v, w 및 x의 반복 단위의 수는 활성 성분의 목표가 되는 방출 시간 및 활성 성분 그 자체의 유형에 기인하여 달라질 수 있다. 따라서, v, w 및 x의 삼중블록 내 반복 단위의 수는 8 내지 1090, 10 내지 850, 20 내지 700, 30 내지 650일 수 있으며, v=x 또는 v≠x이다. 예를 들어, w는 273일 수 있는 반면 x + y는 682일 수 있고 v=x 또는 v≠x이거나, 또는 w는 136일 수 있고 x + y는 273일 수 있고 v=x 또는 v≠x이거나, 또는 w는 45.5일 수 있고 x + y는 546일 수 있거나, 또는 w는 273일 수 있고 x + y는 136일 수 있다.

[0209] 삼중블록 내 PEG의 크기는 194 Da 내지 12,000 Da일 수 있다.

[0210] 삼중블록 내 폴리에스테르는 폴리락트산(PLA), 폴리카프로락톤(PCL), 폴리글리콜산(PGA) 또는 폴리히드록시알카노에이트(PHA)일 수 있다. 일구현예에서 사용되는 폴리에스테르는 폴리락트산이다.

[0211] 삼중블록 공중합체는 그 후 식 C_y-A_z의 생분해성 이중블록 공중합체와 조합되며, 여기서 A는 폴리에스테르이고, C는 말단-캡핑된 폴리에틸렌 글리콜이고, y 및 z는 반복 단위의 수로서 7 내지 371 또는 3 내지 327이다. 이 조합은 삼중블록 공중합체 대 이중블록 공중합체의 비가 1:3 내지 1:8 또는 1:1 내지 1:19 또는 3:2 내지 1:19이

다.

[0212] 말단-캡핑된 폴리에틸렌 글리콜의 예에는 알콕시 캡핑된 PEG's, 예컨대 메톡시PEG 또는 에톡시PEG, 우레탄-캡핑된 PEG's, 에스테르-캡핑된 PEG's, 아민-캡핑된 PEG's 및 아미드-캡핑된 PEG's가 포함된다. 말단-캡핑된 PEG's의 상기 목록은 완전한 것이 아니며, 당업자라면 나열되지 않은 추가 말단-캡핑된 PEG's를 인지할 것이다.

[0213] 그러나, 이중블록 조성물 내 y 및 z의 반복 단위의 수(중합도(DP))는 또한 달라질 수 있다. 따라서, y는 예를 들어 7 내지 43 또는 3 내지 45일 수 있고, z는 32 내지 123 또는 7 내지 327일 수 있다. 예를 들어, y는 25이고 z는 123일 수 있거나, y는 34.5이고 z는 123일 수 있거나, 또는 y는 45이고 z는 32일 수 있다. DP-PEG에 대한 중합도는 EO 단위 분자량(44 Da)으로 캡핑된 PEG의 PEG 분자량을 나눔으로써 산출된다. DP-PLA는 LA/EO 비와 DP-PEG를 곱함으로써 산출된다.

[0214] 이중블록 내 폴리에스테르는 폴리락트산(PLA), 폴리카프로락톤(PCL), 폴리글리콜산(PGA), 폴리(락트-코-글리콜산)(PLGA) 또는 폴리히드록시알카노에이트(PHA)일 수 있다. 일구현예에서 사용되는 폴리에스테르는 폴리락트산이다. 또다른 구현예에서, 폴리에스테르는 폴리(락트-코-글리콜산)이다.

[0215] 또다른 측면에서, 본 발명은 하기를 포함하는 생분해성 약물 전달 조성물을 제공한다:

[0216] (a) 하기 식의 생분해성 삼중블록 공중합체:

[0217] A_v-B_w-A_x

[0218] 식 중, A는 폴리에스테르이고, B는 폴리에틸렌 글리콜이고, v, w 및 x는 반복 단위의 수로서 4 내지 1090 또는 6 내지 1090이고, v 및 x는 에스테르 반복 단위이고 w는 에틸렌 옥시드 반복 단위이고, v=x 또는 v≠x임;

[0219] (b) 하기 식의 생분해성 이중블록 공중합체:

[0220] C_y-A_z

[0221] 식 중, A는 폴리에스테르이고, C는 말단-캡핑된 폴리에틸렌 글리콜이고, y 및 z는 반복 단위의 수로서 7 내지 371 또는 3 내지 237이고, y는 에틸렌 옥시드 반복 단위의 수이고 z는 에스테르 반복 단위의 수임,

[0222] 여기서, 상기 생분해성 약물 조성물에서 (a)의 생분해성 삼중블록 공중합체 및 (b)의 생분해성 CA 이중블록 공중합체의 비는 1:3 내지 1:8 또는 1:1 내지 1:19 또는 3:2 내지 1:19임; 및

[0223] (c) 하나 이상의 약학적 활성 성분.

[0224] 또다른 측면에서, 본 발명은 하기를 포함하는 생분해성 약물 전달 조성물을 제공한다:

[0225] (a) 하기 식의 생분해성 삼중블록 공중합체:

[0226] PLA_v-PEG_w-PLA_x

[0227] 식 중, v, w 및 x는 반복 단위의 수로서 4 내지 1090 또는 6 내지 1090이고, v=x 또는 v≠x임;

[0228] (b) 하기 식의 생분해성 이중블록 공중합체:

[0229] $mPEG_y$-PLA_z

[0230] 식 중, y 및 z는 반복 단위의 수로서 7 내지 371 또는 3 내지 327임,

[0231] 여기서, 상기 생분해성 약물 조성물에서 생분해성 삼중블록 공중합체 및 생분해성 이중블록 공중합체의 비는 1:6임; 및

[0232] (c) 하나 이상의 약학적 활성 성분.

[0233] 또다른 측면에서, 본 발명은 하기를 포함하는 생분해성 약물 전달 조성물을 제공한다:

[0234] (a) 하기 식의 생분해성 삼중블록 공중합체:

[0235] PLA_v-PEG_w-PLA_x

[0236] 식 중, v, w 및 x는 반복 단위의 수로서 4 내지 1090 또는 6 내지 1090이고, v=x 또는 v≠x임;

[0237] (b) 하기 식의 생분해성 이중블록 공중합체:

[0238] $mPEG_y$-PLA_z

[0239] 식 중, y 및 z는 반복 단위의 수로서 7 내지 371 또는 3 내지 237임,

[0240] 여기서, 상기 생분해성 약물 조성물에서 (a)의 생분해성 삼중블록 공중합체 및 (b)의 생분해성 이중블록 공중합체의 비는 1:4임; 및

[0241] (c) 하나 이상의 약학적 활성 성분.

[0242] 상기 생분해성 약물 조성물에서 (a)의 생분해성 삼중블록 공중합체 및 (b)의 생분해성 CA 이중블록 공중합체의 비는 1:3 내지 1:8 또는 1:1 내지 1:19 또는 3:2 내지 1:19이다. 일구현예에서, 생분해성 삼중블록 공중합체 및 생분해성 CA 이중블록 공중합체의 비는 1:3, 1:4, 1:5, 1:6, 1:7 및 1:8 또는 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 및 1:19의 군에서 선택된다. 이는 또한 3:2일 수 있다. 또다른 측면에서, 삼중블록 대 이중블록의 비는 1:6이다.

[0243] 폴리에스테르 사슬의 길이는 이의 폴리에스테르 대 에틸렌 옥시드 몰 비에 의해 규정되며, 삼중블록 공중합체에 대해 0.5 내지 3.5 또는 0.5 내지 2.5 또는 0.5 내지 22.3이고, 이중블록 공중합체에 대해 3 내지 5 또는 2 내지 6 또는 0.8 내지 13이다. 따라서, 예를 들어 폴리락트산이 사용된다면, 사슬 길이는 락트산/에틸렌 옥시드 몰 비에 의해 규정된다. 유사하게, 폴리글리콜산이 사용된다면, 사슬 길이는 폴리글리콜산/에틸렌 옥시드 몰 비에 의해, 또는 폴리카프로락톤/에틸렌 옥시드 몰 비에 의해, 또는 폴리히드록시알카노에이트/에틸렌 옥시드 몰 비에 의해 규정된다. 폴리(락트-코-글리콜) 산이 사용된다면, 사슬 길이는 LA + G/EO의 비에 의해 규정된다.

[0244] 말단-캡핑된 폴리에틸렌 글리콜의 질량은 164 Da 내지 2,000 Da 또는 100 Da 내지 2 kDa일 수 있다. 이는 100 내지 300 Da이거나 또는 1 kDa 내지 2 kDa일 수 있다.

[0245] 생분해성 약물 전달 조성물에서 폴리에틸렌 글리콜 사슬의 크기는 200 Da 내지 12 kDa이거나, 또는 400 Da 내지 12 kDa 또는 194 Da 내지 12 kDA일 수 있다.

[0246] 상기 중합체는 조성물의 총 중량의 20% 내지 50%(w%/w%)의 양으로 존재한다. 또다른 측면에서, 생분해성 약물 조성물에 존재하는 중합체의 총 중량은 조성물의 총 중량의 30% 내지 50%(w%/w%)이다. 또다른 측면에서, 생분해성 약물 조성물에서 중합체는 조성물의 총 중량의 40% 내지 50%(w%/w%)로 존재한다.

[0247] 따라서, 삼중블록 공중합체는 조성물의 총 중량의 3.0% 내지 45%(w%/w%)의 양으로 존재한다. 또다른 측면에서, 삼중블록 공중합체는 조성물의 총 중량의 6% 내지 10%(w%/w%)의 양으로 존재한다. 또다른 측면에서, 삼중블록 공중합체는 조성물의 총 중량의 20% 내지 40%(w%/w%)의 양으로 존재한다.

[0248] 유사하게, 생분해성 약물 조성물에서 이중블록 공중합체는 조성물의 총 중량의 8% 내지 50%(w%/w%)의 양으로 존재한다. 또다른 측면에서, 이중블록 공중합체는 조성물의 총 중량의 10% 내지 20%(w%/w%)의 양으로 존재한다. 또다른 측면에서, 이중블록 공중합체는 조성물의 총 중량의 20% 내지 40%(w%/w%)의 양으로 존재한다.

[0249] 하나 이상의 약학적 활성 성분은 삼중블록:이중블록 생분해성 약물 전달 조성물 내에 포획된다. 본 발명에서 사용되는 대표적인 약물 및 생물학적 활성 제제에는 펩티드 약물, 단백질 약물, 탈민감성 제제, 항원, 백신, 백신 항원, 항감염제, 항생제, 항미생물제, 항당뇨병제, 스테로이드성 항염증제, 충혈완화제, 동공축소제, 항콜린제, 교감신경흥분제, 진정제, 최면제, 정신자극제, 안정제, 안드로겐성 스테로이드, 에스트로겐, 프로게스테론성 제제, 체액성 제제, 프로스타글란딘, 진통제, 코르티코스테로이드, 진경제, 항말라리아제, 항히스타민제, 심장작용제, 비스테로이드성 항염증제, 항파킨슨병 제제, 항고혈압제, 베타-아드레날린성 차단제, 영양제, 성선자극호르몬 방출 호르몬 아고니스트, 살충제, 항기생충제 및 벤조페난트리딘 알칼로이드가 포함되며, 이에 한정되지 않는다.

[0250] 따라서, 본 발명의 생분해성 약물 전달 조성물에서 약물들의 조합이 또한 사용될 수 있다. 예를 들어, 홍반성 낭창을 치료할 필요가 있다면, 비스테로이드성 항염증제와 코르티코스테로이드가 본 발명에서 함께 투여될 수 있다.

[0251] 또한, 동물용 의약, 예컨대 기생충 치료를 위한 약제 또는 동물에 대한 백신이 본 발명의 일 부분이 된다.

[0252] 포티비리대, 제미니비리대, 부니아비리디애의 토스포바이러스 속 및 바나나 줄무늬 바이러스와 같은 바이러스에 대한 식물용 의약이 또한 본 발명에 포함된다. 또한, 담배 모자이크병 바이러스, 순무 축엽병 바이러스, 보리

황고병 바이러스, 윤문병 수박 및 오이 모자이크병 바이러스에 대한 의약이 본 발명의 생분해성 약물 전달 조성물에 사용될 수 있다.

[0253] 당업자라면 수성 환경에 방출될 수 있는 다른 약물들 또는 생물학적 활성 제제들을 상기 기재된 전달 시스템에서 이용할 수 있다. 또한, 다양한 형태의 약물 또는 생물학적 활성 제제가 사용될 수 있다. 여기에는, 동물 또는 식물에게 주입될 때 생물학적으로 활성화되거나, 또는 동물 또는 식물의 신체상에 적용되거나 신체내에 적용될 수 있도록 공간적 제형으로서 사용되거나, 또는 로드 임플란트로서 사용되는, 비-하전 분자, 분자 착물, 염, 에테르, 에스테르, 아미드 등과 같은 형태들이 포함되며, 이에 한정되지 않는다.

[0254] 활성 성분의 약학적 유효량은 활성 성분, 동물 또는 식물의 의료 질환의 정도, 및 활성 성분을 전달하는데 요구되는 시간에 따라 달라질 수 있다. 주사기 바늘을 통해 주사하기 위해 허용가능한 용액 또는 분산액의 점도, 및 동물 또는 식물에게 과잉 투여하지 않고 의료 질환을 유효하게 치료할 수 있는 것을 제외하고는, 중합체 용액에 혼입되는 활성 성분의 양에 대해 임계적 상한값은 없다. 전달 시스템에 혼입되는 활성 성분의 하한값은 활성 성분의 활성 및 치료에 필요한 기간에 단순히 의존된다.

[0255] 예를 들어, 일부 활성 성분들은 생분해성 약물 전달 조성물 내에 10 내지 200 mg/ml로 존재할 수 있다. 또다른 측면에서, 약물은 10 내지 40 μg/ml의 양으로 존재해야 한다. 소분자에 대해, 활성 성분은 예를 들어 ml 당 100 내지 200 mg만큼 높게 적재될 수 있다.

[0256] 일반적으로, 약학적 활성 성분은 조성물의 총 중량의 1% 내지 20%(w%/w%)의 양으로 존재한다. 또다른 측면에서, 활성 성분은 조성물의 총 중량의 1% 내지 4%(w%/w%)의 양으로 존재한다. 또다른 측면에서, 활성 성분은 조성물의 총 중량의 2% 내지 4%(w%/w%)의 양으로 존재한다. 또다른 측면에서, 활성 성분은 소분자이고, 이는 조성물의 총 중량의 10% 내지 20%(w%/w%)의 양으로 존재한다.

[0257] 본 발명의 생분해성 약물 전달 조성물에서, 약학적 유효량은 연장된 시간에 걸쳐 점진적으로 방출될 수 있다. 이와 같이 느린 방출은 연속성 또는 비연속성, 선형 또는 비선형일 수 있으며, 삼중블록 공중합체 및 이중블록 공중합체의 조성물에 기인하여 달라질 수 있다. 따라서, 폴리에틸렌 글리콜 함량에 비해 삼중블록 및 이중블록 공중합체의 락트산 함량이 더 높을수록, 뿐만 아니라 생분해성 약물 조성물에 존재하는 삼중블록 및 이중블록 공중합체의 양이 더 높을수록, 활성 성분 또는 약물의 방출이 더 길어진다. 환언하면, LA/EO 몰 비가 더 높을수록 그리고 삼중블록 및 이중블록 공중합체의 중량 퍼센트가 더 클수록, 활성 성분이 약물 조성물로부터 방출되는 것이 더 오래 걸릴 것이다.

[0258] 활성 성분은 필요한 치료 유형 및 사용되는 생분해성 약물 전달 조성물에 의존하여 7일 내지 1년 또는 그 이상의 기간 동안 방출될 수 있다. 일측면에서, 생분해성 약물 전달 조성물은 7일 이상 동안 활성 성분을 전달할 수 있다. 또다른 측면에서, 생분해성 약물 전달 조성물은 30일 이상 동안 활성 성분을 전달할 수 있다. 일측면에서, 생분해성 약물 전달 조성물은 90일 이상 동안 활성 성분을 전달할 수 있다. 또다른 측면에서, 생분해성 약물 전달 조성물은 1년 동안 또는 그 이상 동안 활성 성분을 전달할 수 있다.

[0259] 생분해성 약물 전달 조성물은 실온에서 주사가능한 액체일 수 있으며, 과도한 힘을 들이지 않고 주사기를 통해 주사될 수 있다. 그러나, 이러한 생분해성 약물 전달 조성물은 또한 제자리 형성되며, 생분해성이고, 동물 또는 식물에게 주입될 때 고형 임플란트로 전환된다. 선택적으로, 생분해성 약물 조성물은 고체로서 생산되고, 소입자로서 제조되고, 손상 부위에 대해 분무되는 입자로서 사용된다. 또다른 측면에서, 약물 전달 조성물은 로드(rod) 임플란트이며, 이는 피부 아래에 이식되거나 또는 신체의 다른 부위에 이식될 수 있다. 또다른 측면에서, 약물 전달 조성물은 필름으로서 제조되어 적용될 수 있다. 또다른 측면에서, 생분해성 전달 약물 조성물은 동물 또는 식물의 신체상에 적용되거나 신체내에 적용될 수 있도록 공간적 제형으로서 사용될 수 있다. 이는 눈을 포함하는 신체의 어디에나 적용될 수 있다.

[0260] 생분해성 약물 전달 조성물은 약학적으로 허용가능한 담체, 아쥬반트 또는 비히클을 더 포함할 수 있다. 허용가능한 담체는 염분, 완충된 염분 등일 수 있다. 약물과 이중블록 공중합체 및 삼중블록 공중합체와의 제형화 이후에, 생분해성 약물 전달 조성물에 담체가 첨가될 수 있다.

[0261] 아쥬반트는 약물을 혼합할 때 동시에 제형화될 수 있다. 이와 관련하여 사용될 수 있는 아쥬반트는 알룸(alum), 인산알루미늄, 인산칼슘, MPL™, CpG 모티프, 개질된 톡신, 사포닌, 내인성 자극 아쥬반트, 예컨대 시토킨, 프로인트 완전 및 불완전 아쥬반트, ISCOM 유형 아쥬반트, 무라밀 펩티드 등이다.

[0262] 비히클은 생분해성 약물 전달 조성물에서 필요할 때 활성 성분의 전달을 변경시킬 수 있는 임의의 희석제, 부가적 용매, 충진제 또는 결합제일 수 있다. 그 예에는 소량의 트리글리세리드, 예컨대 트리아세틴 또는 트리프로

피오닌이 포함된다. 본 발명의 생분해성 약물 전달 조성물에서 사용될 수 있는 양은 12% 내지 20%(w%/w%)일 수 있다. 일측면에서, 트리아세틴은 제형 내에 17.0%(w%/w%)로 첨가될 수 있다. 또다른 측면에서, 트리프로피오닌(본 명세서에서, Tripro로 약칭됨)은 16%(w%/w%)로 첨가될 수 있다.

[0263] 또한, 본 발명의 생분해성 약물 전달 조성물의 제조방법이 본 발명에 포함된다. 상기 방법은 하기 단계를 포함한다:

[0264] (i) 하기 (a) 및 (b)를 1:3 내지 1:8 또는 1:1 내지 1:19 또는 3:2 내지 1:19의 삼중블록 대 이중블록의 비로 유기 용매에 용해시켜, 중합체 혼합물을 형성하는 단계:

[0265] (a) 하기 식의 생분해성 ABA형 블록 공중합체:

[0266] A_v-B_w-A_x

[0267] 식 중, A는 폴리에스테르이고, B는 폴리에틸렌 글리콜이고, v, w 및 x는 반복 단위의 수로서 4 내지 1090 또는 6 내지 1090임; 및

[0268] (b) 하기 식의 생분해성 이중블록 공중합체:

[0269] C_y-A_z

[0270] 식 중, A는 폴리에스테르이고, C는 말단-캡핑된 폴리에틸렌 글리콜이고, y 및 z는 반복 단위의 수로서 7 내지 371 또는 3 내지 237임, 및

[0271] (ii) 상기 중합체 혼합물에 하나 이상의 약학적 활성 성분을 첨가하는 단계.

[0272] 본 발명의 또다른 측면은 본 발명의 생분해성 약물 전달 조성물의 제조방법으로서 하기 단계를 포함한다:

[0273] (i) 하기 (a) 및 (b)를 1:3 내지 1:8 또는 1:1 내지 1:19 또는 3:2 내지 1:19의 비로 유기 용매에 용해시켜, 중합체 혼합물을 형성하는 단계:

[0274] (a) 하기 식의 생분해성 ABA형 블록 공중합체:

[0275] A_v-B_w-A_x

[0276] 식 중, A는 폴리에스테르이고, B는 폴리에틸렌 글리콜이고, v, w 및 x는 반복 단위의 수로서 4 내지 1090 또는 6 내지 1090이고, v 및 x는 에스테르 반복 단위이고 w는 에틸렌 옥시드 반복 단위이고, v=x 또는 v≠x임; 및

[0277] (b) 하기 식의 생분해성 이중블록 공중합체:

[0278] C_y-A_z

[0279] 식 중, A는 폴리에스테르이고, C는 말단-캡핑된 폴리에틸렌 글리콜이고, y 및 z는 반복 단위의 수로서 7 내지 371 또는 3 내지 237이고, y는 에틸렌 옥시드 반복 단위의 수이고 z는 에스테르 반복 단위의 수임, 및

[0280] (ii) 상기 중합체 혼합물에 하나 이상의 약학적 활성 성분을 첨가하는 단계.

[0281] 본 발명의 또다른 측면은 본 발명의 생분해성 약물 전달 조성물의 제조방법으로서 하기 단계를 포함한다:

[0282] (i) 하기 (a) 및 (b)를 1:4의 비로 유기 용매에 용해시켜, 중합체 혼합물을 형성하는 단계:

[0283] (a) 하기 식의 생분해성 ABA형 블록 공중합체:

[0284] A_v-B_w-A_x

[0285] 식 중, A는 폴리에스테르이고, B는 폴리에틸렌 글리콜이고, v, w 및 x는 반복 단위의 수로서 4 내지 1090 또는 6 내지 1090이고, v=x 또는 v≠x임; 및

[0286] (b) 하기 식의 생분해성 이중블록 공중합체:

[0287] C_y-A_z

[0288] 식 중, A는 폴리에스테르이고, C는 말단-캡핑된 폴리에틸렌 글리콜이고, y 및 z는 반복 단위의 수로서

7 내지 371 또는 3 내지 137임,

[0289] (ii) 상기 중합체 혼합물에 하나 이상의 약학적 활성 성분을 첨가하는 단계, 및

[0290] (iii) 상기 용매를 증발시키는 단계.

[0291] 본 발명의 또다른 측면은 본 발명의 생분해성 약물 전달 조성물의 제조방법으로서 하기 단계를 포함한다:

[0292] (i) 하기 (a) 및 (b)를 1:4의 비로 유기 용매에 용해시켜, 중합체 혼합물을 형성하는 단계:

[0293] (a) 하기 식의 생분해성 ABA형 블록 공중합체:

[0294] A_v-B_w-A_x

[0295] 식 중, A는 폴리에스테르이고, B는 폴리에틸렌 글리콜이고, v, w 및 x는 반복 단위의 수로서 6 내지 1090이고, v 및 x는 에스테르 반복 단위이고 w는 에틸렌 옥시드 반복 단위이고, v=x 또는 v≠x임; 및

[0296] (b) 하기 식의 생분해성 이중블록 공중합체:

[0297] C_y-A_z

[0298] 식 중, A는 폴리에스테르이고, C는 말단-캡핑된 폴리에틸렌 글리콜이고, y 및 z는 반복 단위의 수로서 7 내지 371 또는 3 내지 237이고, y는 에틸렌 옥시드 반복 단위의 수이고 z는 에스테르 반복 단위의 수임,

[0299] (ii) 상기 중합체 혼합물에 하나 이상의 약학적 활성 성분을 첨가하는 단계, 및

[0300] (iii) 상기 용매를 증발시키는 단계.

[0301] 본 발명의 또다른 측면은 본 발명의 생분해성 약물 전달 조성물의 제조방법으로서 하기 단계를 포함한다:

[0302] (i) 하기 (a) 및 (b)를 1:6의 삼중블록 대 이중블록의 비로 유기 용매에 용해시켜, 중합체 혼합물을 형성하는 단계:

[0303] (a) 하기 식의 생분해성 ABA형 블록 공중합체:

[0304] A_v-B_w-A_x

[0305] 식 중, A는 폴리에스테르이고, B는 폴리에틸렌 글리콜이고, v, w 및 x는 반복 단위의 수로서 4 내지 1090 또는 6 내지 1090임; 및

[0306] (b) 하기 식의 생분해성 이중블록 공중합체:

[0307] C_y-A_z

[0308] 식 중, A는 폴리에스테르이고, C는 말단-캡핑된 폴리에틸렌 글리콜이고, y 및 z는 반복 단위의 수로서 7 내지 371 또는 3 내지 237임,

[0309] (ii) 상기 중합체 혼합물에 하나 이상의 약학적 활성 성분을 첨가하는 단계, 및

[0310] (iii) 상기 용매를 증발시키는 단계.

[0311] 상기 측면에서, 생분해성 약물 전달 조성물에는 어떠한 용매도 존재하지 않는다.

[0312] 본 명세서에 기재된 방법에 사용될 수 있는 유기 용매는 벤질 알코올, 벤질 벤조에이트, 디에틸렌 글리콜 디메틸 에테르(디글림(Diglyme)), 디에틸렌 글리콜 모노에틸 에테르(DEGMEE), 디메틸 이소소르비드(DMI), 디메틸 설폭시드(DMSO), 에틸 아세테이트, 에틸 벤조에이트, 에틸 락테이트, 에틸렌 글리콜 모노에틸 에테르 아세테이트, 글리세롤 포르말, 메틸 에틸 케톤, 메틸 이소부틸 케톤, N-에틸-2-피롤리돈, N-메틸-2-피롤리디논(NMP), 피롤리돈-2, 테트라글리콜, 트리아세틴, 트리부티린, 트리프로피오닌(tripro) 또는 트리에틸렌 글리콜 디메틸 에테르(트리글림(triglyme)) 및 이들의 혼합물로 이루어진 군에서 선택된다.

[0313] 유기 용매는 전체 조성물의 40% 내지 74%(w%/w%)의 양으로 존재한다. 또다른 측면에서, 생분해성 약물 전달 조성물의 제조에 사용되는 유기 용매는 전체 조성물의 50% 내지 60%(w%/w%)의 양으로 존재한다. 또다른 측면에서, 생분해성 약물 전달 조성물의 제조에 사용되는 용매는 전체 조성물의 60% 내지 70%(w%/w%)의 양으로 존재한다.

[0314] 일부 mPEG-OH는 소량의 OH-PEG-OH로 오염된다. 본 발명의 방법에 따르고 오염된 mPEG-OH를 사용함으로써, 최종

생성물은 소량의 PLA-PEG-PLA로 오염된 mPEG-PLA가 될 것이며, 이는 본 발명에 포함된다.

[0315] 본 발명의 또다른 측면은 생분해성 약물 조성물을 제조하기 위한 이중블록 및 삼중블록 공중합체의 용도이다. 이와 관련하여, 상기 생분해성 삼중블록 공중합체는 식 A_v-B_w-A_x를 가지며, 여기서 A는 폴리에스테르이고, B는 폴리에틸렌 글리콜이고, v, w 및 x는 반복 단위의 수로서 4 내지 1090 또는 6 내지 1090이고, v=x 또는 v≠x이다. 폴리에스테르는 폴리락트산(PLA), 폴리카프로락톤(PCL), 폴리글리콜산(PGA) 또는 폴리히드록시알카노에이트(PHA)일 수 있다. 일구현예에서 사용되는 폴리에스테르는 폴리(락트) 산이다.

[0316] 삼중블록 공중합체는 그 후 식 C_y-A_z의 생분해성 이중블록 공중합체와 조합되며, 여기서 A는 폴리에스테르이고, C는 말단-캡핑된 폴리에틸렌 글리콜이고, y 및 z는 반복 단위의 수로서 7 내지 371 또는 3 내지 237이다. 폴리에스테르는 폴리락트산(PLA), 폴리카프로락톤(PCL), 폴리글리콜산(PGA), 폴리(락트-코-글리콜산)(PLGA) 또는 폴리히드록시알카노에이트(PHA)일 수 있다. 일구현예에서 사용되는 폴리에스테르는 폴리(락트) 산이다.

[0317] 상기 생분해성 약물 조성물에서 (a)의 생분해성 삼중블록 공중합체 및 (b)의 생분해성 CA 이중블록 공중합체의 비는 1:3 내지 1:8이다. 일구현예에서, 생분해성 삼중블록 공중합체 및 생분해성 CA 이중블록 공중합체의 비는 1:3, 1:4, 1:5, 1:6, 1:7 및 1:8, 또는 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 및 1:19의 군에서 선택된다. 또다른 측면에서, 삼중블록 대 이중블록의 비는 1:6이다. 이는 또한 3:2일 수 있다.

[0318] 폴리에스테르 사슬의 길이는 이의 폴리에스테르 대 에틸렌 옥시드 몰 비에 의해 규정되며, 삼중블록에 대해 0.5 내지 3.5 또는 0.5 내지 2.5 또는 0.5 내지 22.3이고, 이중블록에 대해 3 내지 5 또는 2 내지 6 또는 0.8 내지 13이다.

[0319] 말단-캡핑된 폴리에틸렌 글리콜의 질량은 100 Da 내지 2 kDa 또는 164 Da 내지 2 kDa일 수 있다. 이는 100 내지 300 Da이거나 또는 1 kDa 내지 2 kDa일 수 있다.

[0320] 생분해성 약물 전달 조성물에서 폴리에틸렌 글리콜 사슬의 크기는 200 Da 내지 12 kDa이거나, 또는 400 Da 내지 12 kDa 또는 194 Da 내지 12 kDA일 수 있다.

[0321] 본 발명의 다수의 구현예들 및/또는 측면들이 기재되었다. 그럼에도 불구하고, 본 발명의 취지 및 범위에서 벗어나지 않는다면 다양한 변형들이 이루어질 수 있다는 점이 이해될 수 있을 것이다.

도면의 간단한 설명

[0322] 도 1은 시간(일)에 따른 1:0(-○-), 1:2(-Δ-), 1:4(-●-), 1:6(-▼-) 및 1:9(-*-) 비의 40% P6R1(TB):dP2R4(DB)에 기초한 제형으로부터 약물의 시험관내 방출 속도를 나타낸 그래프이다. 이 그래프는 TB:DB에 기초한 제형이 30일 이상 동안 방출을 지속시키는 것을 보여준다.

도 2는 시간(일)에 따른 도 1의 후보 제형으로부터 시험관내 누적 백분율 방출 커브를 나타낸 그래프이다. 이 그래프는 삼중블록 공중합체 조성물 단독에 비해 삼중블록 공중합체 및 이중블록 공중합체 조성물의 조합에서, 초기 파열(burst)이 감소되고 약물 방출 커브가 평탄화되는 것을 보여준다. 1:9 커브가 1:4 커브와 중첩된다는 점에 주목되어야 한다.

도 3은 1:0의 삼중블록 공중합체 대 이중블록 공중합체 비에서 0:1의 삼중블록 공중합체 대 이중블록 공중합체 비까지 다양한 비율의 40% P6R1(TB):dP2R4(DB)에 기초한 제형들의 주사가능성을 보여주는 그래프이다. 이 그래프는 모든 제형들이 통상의 주사 장비를 사용하여 주입될 수 있다는 점을 보여준다.

도 4는 본 발명의 다양한 조성물들의 시간(일)에 따른 후보 제형으로부터 시험관내 누적 백분율 방출 커브를 나타낸 그래프이다. 번호 177, 246, 224, 225 및 250으로서 기재된 조성물들은 표 1에 기재되어 있다.

도 5는 제형의 그램 당 시간 당 마이크로그램(μg/h/gr 제형)의 후보 제형으로부터 시험관내 방출 속도를 나타낸 그래프이다. 번호 177, 246, 224, 225 및 250으로서 기재된 조성물들은 표 1에 기재되어 있다.

도 6은 시간(일)에 따른 밀리리터 당 나노그램(ng/ml)의 M53 혈장 농도를 나타낸 그래프이다. 0일은 조성물이 피하 투여된 날이다. 번호 177, 246, 224, 225 및 250으로서 기재된 조성물들은 표 1에 기재되어 있다.

도 7은 다양한 이중블록 공중합체들과 혼합된 삼중블록 공중합체 P0.2R5(4 단위의 에틸렌 옥시드 및 24 단위의 락트산)에 기초한 제형으로부터 시간(일)에 따른 아세트아미노펜의 시험관내 누적 백분율 방출을 나타낸 그래프

이다(자세한 내용은 표 2를 참조).

도 8은 다양한 이중블록 공중합체들과 혼합된 삼중블록 공중합체 P0.2R14(4 단위의 에틸렌 옥시드 및 58 단위의 락트산)에 기초한 제형으로부터 시간(일)에 따른 아세트아미노펜의 시험관내 누적 백분율 방출을 나타낸 그래프이다(자세한 내용은 표 2를 참조).

도 9는 다양한 이중블록 공중합체들과 혼합된 삼중블록 공중합체 P0.2R22(4 단위의 에틸렌 옥시드 및 89 단위의 락트산)에 기초한 제형으로부터 시간(일)에 따른 아세트아미노펜의 시험관내 누적 백분율 방출을 나타낸 그래프이다(자세한 내용은 표 2를 참조).

도 10은 다양한 이중블록 공중합체들과 혼합된 삼중블록 공중합체 P0.4R4(9 단위의 에틸렌 옥시드 및 41 단위의 락트산)에 기초한 제형으로부터 시간(일)에 따른 아세트아미노펜의 시험관내 누적 백분율 방출을 나타낸 그래프이다(자세한 내용은 표 2를 참조).

도 11은 다양한 이중블록 공중합체들과 혼합된 삼중블록 공중합체 P0.4R7(9 단위의 에틸렌 옥시드 및 67 단위의 락트산)에 기초한 제형으로부터 시간(일)에 따른 아세트아미노펜의 시험관내 누적 백분율 방출을 나타낸 그래프이다(자세한 내용은 표 2를 참조).

도 12는 다양한 이중블록 공중합체들과 혼합된 삼중블록 공중합체 P0.6R1(13 단위의 에틸렌 옥시드 및 26 단위의 락트산)에 기초한 제형으로부터 시간(일)에 따른 아세트아미노펜의 시험관내 누적 백분율 방출을 나타낸 그래프이다(자세한 내용은 표 2를 참조).

도 13은 다양한 이중블록 공중합체들과 혼합된 삼중블록 공중합체 P0.6R3(13 단위의 에틸렌 옥시드 및 40 단위의 락트산)에 기초한 제형으로부터 시간(일)에 따른 아세트아미노펜의 시험관내 누적 백분율 방출을 나타낸 그래프이다(자세한 내용은 표 2를 참조).

도 14는 다양한 이중블록 공중합체들과 혼합된 삼중블록 공중합체 P0.6R4(13 단위의 에틸렌 옥시드 및 55 단위의 락트산)에 기초한 제형으로부터 시간(일)에 따른 아세트아미노펜의 시험관내 누적 백분율 방출을 나타낸 그래프이다(자세한 내용은 표 2를 참조).

도 15는 다양한 이중블록 공중합체들과 혼합된 삼중블록 공중합체 P1R2(22 단위의 에틸렌 옥시드 및 47 단위의 락트산)에 기초한 제형으로부터 시간(일)에 따른 아세트아미노펜의 시험관내 누적 백분율 방출을 나타낸 그래프이다(자세한 내용은 표 2를 참조).

도 16은 다양한 이중블록 공중합체들과 혼합된 삼중블록 공중합체 P1R3(22 단위의 에틸렌 옥시드 및 68 단위의 락트산)에 기초한 제형으로부터 시간(일)에 따른 아세트아미노펜의 시험관내 누적 백분율 방출을 나타낸 그래프이다(자세한 내용은 표 2를 참조).

도 17은 다양한 이중블록 공중합체들과 혼합된 삼중블록 공중합체 P1R4(22 단위의 에틸렌 옥시드 및 88 단위의 락트산)에 기초한 제형으로부터 시간(일)에 따른 아세트아미노펜의 시험관내 누적 백분율 방출을 나타낸 그래프이다(자세한 내용은 표 2를 참조).

도 18은 다양한 이중블록 공중합체들과 혼합된 삼중블록 공중합체 P2R2(45 단위의 에틸렌 옥시드 및 88 단위의 락트산)에 기초한 제형으로부터 시간(일)에 따른 아세트아미노펜의 시험관내 누적 백분율 방출을 나타낸 그래프이다(자세한 내용은 표 2를 참조).

도 19는 다양한 이중블록 공중합체들과 혼합된 삼중블록 공중합체 P2R3(45 단위의 에틸렌 옥시드 및 157 단위의 락트산)에 기초한 제형으로부터 시간(일)에 따른 아세트아미노펜의 시험관내 누적 백분율 방출을 나타낸 그래프이다(자세한 내용은 표 2를 참조).

도 20은 다양한 이중블록 공중합체들과 혼합된 삼중블록 공중합체 P2R5(45 단위의 에틸렌 옥시드 및 216 단위의 락트산)에 기초한 제형으로부터 시간(일)에 따른 아세트아미노펜의 시험관내 누적 백분율 방출을 나타낸 그래프이다(자세한 내용은 표 2를 참조).

도 21은 다양한 이중블록 공중합체들과 혼합된 삼중블록 공중합체 P3R1(68 단위의 에틸렌 옥시드 및 66 단위의 락트산)에 기초한 제형으로부터 시간(일)에 따른 아세트아미노펜의 시험관내 누적 백분율 방출을 나타낸 그래프이다(자세한 내용은 표 2를 참조).

도 22는 다양한 이중블록 공중합체들과 혼합된 삼중블록 공중합체 P3R2(68 단위의 에틸렌 옥시드 및 154 단위의

락트산)에 기초한 제형으로부터 시간(일)에 따른 아세트아미노펜의 시험관내 누적 백분율 방출을 나타낸 그래프이다(자세한 내용은 표 2를 참조).

도 23은 다양한 이중블록 공중합체들과 혼합된 삼중블록 공중합체 P3R3(68 단위의 에틸렌 옥시드 및 218 단위의 락트산)에 기초한 제형으로부터 시간(일)에 따른 아세트아미노펜의 시험관내 누적 백분율 방출을 나타낸 그래프이다(자세한 내용은 표 2를 참조).

도 24는 다양한 이중블록 공중합체들과 혼합된 삼중블록 공중합체 P6R0.9(136 단위의 에틸렌 옥시드 및 125 단위의 락트산)에 기초한 제형으로부터 시간(일)에 따른 아세트아미노펜의 시험관내 누적 백분율 방출을 나타낸 그래프이다(자세한 내용은 표 2를 참조).

도 25는 다양한 이중블록 공중합체들과 혼합된 삼중블록 공중합체 P6R1.6(136 단위의 에틸렌 옥시드 및 218 단위의 락트산)에 기초한 제형으로부터 시간(일)에 따른 아세트아미노펜의 시험관내 누적 백분율 방출을 나타낸 그래프이다(자세한 내용은 표 2를 참조).

도 26은 다양한 이중블록 공중합체들과 혼합된 삼중블록 공중합체 P6R2(136 단위의 에틸렌 옥시드 및 272 단위의 락트산)에 기초한 제형으로부터 시간(일)에 따른 아세트아미노펜의 시험관내 누적 백분율 방출을 나타낸 그래프이다(자세한 내용은 표 2를 참조).

도 27은 다양한 비율로 이중블록 공중합체 dP0.4R6(7 단위의 에틸렌 옥시드 및 42 단위의 락트산)과 혼합된 삼중블록 공중합체 P2R4(45 단위의 에틸렌 옥시드 및 157 단위의 락트산)에 기초한 제형으로부터 시간(일)에 따른 아세트아미노펜의 시험관내 누적 백분율 방출을 나타낸 그래프이다(자세한 내용은 표 2를 참조).

도 28은 다양한 비율로 이중블록 공중합체 dP0.6R5(12 단위의 에틸렌 옥시드 및 54 단위의 락트산)과 혼합된 삼중블록 공중합체 P2R4(45 단위의 에틸렌 옥시드 및 157 단위의 락트산)에 기초한 제형으로부터 시간(일)에 따른 아세트아미노펜의 시험관내 누적 백분율 방출을 나타낸 그래프이다(자세한 내용은 표 2를 참조).

도 29는 다양한 비율로 이중블록 공중합체 dP0.2R13(3 단위의 에틸렌 옥시드 및 39 단위의 락트산)과 혼합된 삼중블록 공중합체 P2R5(45 단위의 에틸렌 옥시드 및 216 단위의 락트산)에 기초한 제형으로부터 시간(일)에 따른 아세트아미노펜의 시험관내 누적 백분율 방출을 나타낸 그래프이다(자세한 내용은 표 2를 참조).

도 30은 33번(10%BN/8%P2R2/32%dP0.4R10), 47번(10%BN/8%P2R2/32%dP1R3) 및 58번(10%BN/10%P0.4R8/40%dP1R2) 제형들로부터 시간(일)에 따른 부프레노르핀의 시험관내 방출 속도를 나타낸 그래프이다.

도 31은 33번(10%BN/8%P2R2/32%dP0.4R10), 47번(10%BN/8%P2R2/32%dP1R3) 및 58번(10%BN/10%P0.4R8/40%dP1R2) 제형들이 주사된 래트에서 시간(일)에 따른 부프레노르핀의 혈장 농도를 나타낸 그래프이다.

도 32는 다양한 비율로 이중블록 공중합체 dP0.2R13(3 단위의 에틸렌 옥시드 및 39 단위의 락트산)과 혼합된 삼중블록 공중합체 P2R5(45 단위의 에틸렌 옥시드 및 216 단위의 락트산)에 기초한 제형으로부터 시간(일)에 따른 리스페리돈의 시험관내 방출 속도를 나타낸 그래프이다(자세한 내용은 표 2를 참조).

도 33은 10번(5%RSP/16%P2R2/24%dP2R2/DMSO), 29번(10%RSP/24%P1R4/16%dP0.4R5/DMSO) 및 31번(10%RSP/18%P2R4/12%dP0.4R5/DMSO) 제형들이 주사된 래트에서 시간(일)에 따른 리스페리돈 및 9-OH 리스페리돈의 혈장 농도를 나타낸 그래프이다.

도 34는 7번(5%IVM/15%P3R3/25%dP0.4R5/DMSO), 9번(5%IVM/15%P2R4/25%dP2R3/DMSO) 및 10번(5%IVM/15%P2R5/25%dP2R2/DMSO) 제형들이 주사된 개에서 시간(일)에 따른 이버멕틴의 혈장 농도를 나타낸 그래프이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0323] **실시예 1 - 중합체 합성**

[0324] 공중합체들은 본 명세서에 참조로 삽입되는 미국 특허 제6,350,812호에 개시된 방법에 따라 약간의(minor) 변형과 함께 합성되었다. 전형적으로, 필요한 양의 PEG(이는 삼중블록 공중합체를 제공함) 또는 메톡시-PEG(이는 이중블록 공중합체를 제공함)를 65℃에서 가열하고, 반응 용기에서 2시간 동안 진공하에서 건조시켰다. DL-락티드(이는 목표로 하는 LA/EO 몰 비에 대응함) 및 아연 락테이트(락티드의 양의 1/1000)를 첨가하였다. 반응 혼합물은 먼저 3회의 단기 진공/N2 사이클에 의해 탈수시켰다. 반응 혼합물을 140℃에서 가열하고, 진공하에서 빠르게 탈기시켰다. 반응은 일정한 질소 흐름(0.2 bar)하에서 4일 동안 140℃에서 수행되었다. 반응물은 실온으로 냉각

시키고, 그 내용물은 아세톤에 용해시켰으며, 그 후 에탄올로 침전시켰다. 이어서, 수득된 생성물은 감압하에 건조하였다. 최종 생성물은 그의 락테이트 함량에 대해 ^{1}H NMR로 특징화시켰다. 본 명세서에 기재된 삼중블록 PLA-PEG-PLA 중합체는 PxRy로 표지되었으며, 여기서 x는 PEG 사슬의 크기를 kDa로 나타낸 것이고, y는 LA/EO 몰 비이다. 본 명세서에 기재된 이중블록 mPEG-PLA 중합체는 dPxRy로 표지되었으며, 여기서 x는 PEG 사슬의 크기를 kDa로 나타낸 것이고, y는 LA/EO 몰 비이다.

[0325] **실시예 2 - 펩티드 M53에 대해 특이적인 제형의 제조**

[0326] 여기에 기재된 제형들은 약물로서 펩티드 M53(GLP-1 유사체)를 함유하는 중합체의 유기 용액에 기반하였다. 전형적으로, 0.4 그램의 중합체(이는 한정된 질량비의 이중블록 공중합체 및 삼중블록 공중합체의 혼합물에 대응함)를 일정한 자기 교반하에 밤새 실온에서 0.57 그램의 생적합성 용매에 용해시켰다. 용매는 단일 용매이거나 또는 용매들의 조합물이었다. 다음날, 20 mg의 약물을 중합체 용액에 첨가하였으며, 완전히 용해될 때까지 교반하였다. 약물이 용매에 가용성이 아닌 경우, 중합체 용액 중 약물의 현탁액이 수득되었다. 선택적으로, 약물은 생적합성 용매에 용해되거나 현탁되었으며, 이어서 중합체(들)가 첨가되었다. 제형들은 사용하기 전에 주사기 내에 적재되었다.

[0327] **실시예 3 - 제조된 제형들**

[0328] 실시예 1 및 2에 따라 다양한 제형들이 제조되었으며, 이들은 펩티드 M53에 대해 표 1에 기재된다.

표 1

[0329]

		M53	삼중블록 공중합체(TB)						이중블록 공중합체(DB)						용매1		용매2	
번호	DB/TB 비	% (w/w)	% (w/w)	코드	PEG 크기 (kDa)	비 (LA/EO)	DP-PEG	DP-PLA	% (w/w)	코드	PEG 크기 (kDa)	비 (LA/EO)	DP-PEG	DP-PLA	명칭	% (w/w)	명칭	% (w/w)
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	에틸락테이트	46.0%		
82	4.0	4.0	10.0%	P12R3	12	2.5	273	682	40.0%	dP2R3	2	3.2	45	143	에틸락테이트	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%	트리아세틴	17.0%
169	5.7	2.0	6.0%	P6R0.9	6	0.9	136	123	34.0%	dP2R4	2	4.3	45	195	DMSO	58.0%		
177	5.7	2.0	7.5%	P6R0.9	6	0.9	136	123	42.5%	dP2R4	2	4.3	45	195	DMSO	48.0%		
198	9.0	4.0	4.0%	P6R0.9	6	0.9	136	123	36.0%	dP2R4	2	4.3	45	195	Diglyme	37.0%	Tripro	19.0%
200	9.0	2.0	5.0%	P6R0.9	6	0.9	136	123	45.0%	dP2R3	2	3	45	136	DMSO	48.0%		
203	4.0	2.0	10.0%	P6R0.9	6	0.9	136	123	40.0%	dP2R7	2	7.2	45	327	DMSO	48.0%		
207	5.7	4.0	6.0%	P6R0.9	6	0.9	136	123	34.0%	dP2R4	2	4.3	45	195	Diglyme	40.0%	Tripro	16.0%
209	4.0	2.0	9.0%	P6R0.9	6	0.9	136	123	36.0%	dP2R7	2	7.2	45	327	DMSO	53.0%		
210	4.0	2.0	8.0%	P6R0.9	6	0.9	136	123	32.0%	dP2R7	2	7.2	45	327	DMSO	58.0%		
221	9.0	4.0	5.0%	P6R0.9	6	0.9	136	123	45.0%	dP2R4	2	4.3	45	195	Diglyme	33.0%	Tripro	13.0%
224	5.7	2.0	6.0%	P6R0.9	6	0.9	136	123	34.0%	dP2R4	2	4.3	45	195	Diglyme	41.4%	Tripro	16.6%
225	9.0	2.0	5.0%	P6R0.9	6	0.9	136	123	45.0%	dP2R4	2	4.3	45	195	Diglyme	34.0%	Tripro	13.6%
230	5.7	2.0	7.5%	P6R0.9	6	0.9	136	123	42.5%	dP1R5	1	5.4	23	123	DMSO	48.0%		
234	5.7	2.0	6.0%	P6R0.9	6	0.9	136	123	34.0%	dP1R5	1	5.4	23	123	Diglyme	41.4%	Tripro	16.6%
241	5.9	2.0	6.5%	P6R0.9	6	0.9	136	123	38.5%	dP1R5	1	5.4	23	123	DMSO	53.0%		
245	5.9	2.0	6.5%	P2R2	2	2	45	91	38.5%	dP1R5	1	5.4	23	123	DMSO	53%		
246	5.7	2.0	7.5%	P2R2	2	2	45	91	42.5%	dP1R5	1	5.4	23	123	DMSO	48.0%		
247	9.0	2.0	5.0%	P2R2	2	2	45	91	45.0%	dP1R5	1	5.4	23	123	DMSO	48.0%		
250	9.0	4.0	5.0%	P6R0.9	6	0.9	136	123	45.0%	dP2R4	2	4.3	45	195	Diglyme	33.2%	Tripro	12.8%

[0330] **실시예 4 - 아세트아미노펜의 제형 제조**

[0331] 여기에 기재된 제형들은 약물로서 아세트아미노펜을 함유하는 실시예 1에서와 같이 제조된 중합체의 유기 용액

에 기반하였다. 전형적으로, 0.4 그램의 중합체(이는 한정된 질량비의 이중블록 공중합체 및 삼중블록 공중합체의 혼합물에 대응함)를 일정한 자기 교반하에 밤새 실온에서 0.55 그램의 디메틸 설폭시드에 용해시켰다. 다음 날, 50 mg의 아세트아미노펜을 중합체 용액에 첨가하였으며, 완전히 용해될 때까지 교반하였다. 제형들은 사용하기 전에 주사기 내에 적재되었다. 다양한 제형들의 조성이 하기 표 2에 나타나 있으며, 여기서 사용된 용매는 DMSO이다.

[0332] 도 7 내지 26에는 20개의 이중블록 공중합체들과 15개의 삼중블록 공중합체들의 가능한 모든 조합들을 보여주는 상기 제형들의 결과가 도시된다.

표 2

[0333]

		삼중블록 공중합체(TB)						이중블록 공중합체(DB)						용매	
번호	DB/TB 비	% (w/w)	코드	PEG (kDa)	비 (LA/EO)	DP-PEG	DP-PLA	% (w/w)	코드	PEG (kDa)	비 (LA/EO)	DP-PEG	DP-PLA	명칭	% (w/w)
1	4.0	8%	P0.2R14	0.2	14.5	4	58	32%	dP0.2R6	0.2	5.8	3	17	DMSO	55%
2	4.0	8%	P0.2R14	0.2	14.5	4	58	32%	dP0.4R6	0.4	5.8	7	42	DMSO	55%
3	4.0	8%	P0.2R14	0.2	14.5	4	58	32%	dP0.6R5	0.6	4.6	12	54	DMSO	55%
4	4.0	8%	P0.2R14	0.2	14.5	4	58	32%	dP1R4	1.0	4.0	22	89	DMSO	55%
5	4.0	8%	P0.2R14	0.2	14.5	4	58	32%	dP2R3	2.0	2.8	45	125	DMSO	55%
6	4.0	8%	P0.6R3	0.6	3.0	13	40	32%	dP0.2R6	0.2	5.8	3	17	DMSO	55%
7	4.0	8%	P0.6R3	0.6	3.0	13	40	32%	dP0.4R6	0.4	5.8	7	42	DMSO	55%
8	4.0	8%	P0.6R3	0.6	3.0	13	40	32%	dP0.6R5	0.6	4.6	12	54	DMSO	55%
9	4.0	8%	P0.6R3	0.6	3.0	13	40	32%	dP1R4	1.0	4.0	22	89	DMSO	55%
10	4.0	8%	P0.6R3	0.6	3.0	13	40	32%	dP2R3	2.0	2.8	45	125	DMSO	55%
11	4.0	8%	P1R3	1.0	3.1	22	68	32%	dP0.2R6	0.2	5.8	3	17	DMSO	55%
12	4.0	8%	P1R3	1.0	3.1	22	68	32%	dP0.4R6	0.4	5.8	7	42	DMSO	55%
13	4.0	8%	P1R3	1.0	3.1	22	68	32%	dP0.6R5	0.6	4.6	12	54	DMSO	55%
14	4.0	8%	P1R3	1.0	3.1	22	68	32%	dP1R4	1.0	4.0	22	89	DMSO	55%
15	4.0	8%	P1R3	1.0	3.1	22	68	32%	dP2R3	2.0	2.8	45	125	DMSO	55%
16	4.0	8%	P2R3	2.0	3.5	45	157	32%	dP0.2R6	0.2	5.8	3	17	DMSO	55%
17	4.0	8%	P2R3	2.0	3.5	45	157	32%	dP0.4R6	0.4	5.8	7	42	DMSO	55%
18	4.0	8%	P2R3	2.0	3.5	45	157	32%	dP0.6R5	0.6	4.6	12	54	DMSO	55%
19	4.0	8%	P2R3	2.0	3.5	45	157	32%	dP1R4	1.0	4.0	22	89	DMSO	55%
20	4.0	8%	P2R3	2.0	3.5	45	157	32%	dP2R3	2.0	2.8	45	125	DMSO	55%
21	4.0	8%	P3R2	3.0	2.3	68	154	32%	dP0.2R6	0.2	5.8	3	17	DMSO	55%
22	4.0	8%	P3R2	3.0	2.3	68	154	32%	dP0.4R6	0.4	5.8	7	42	DMSO	55%
23	4.0	8%	P3R2	3.0	2.3	68	154	32%	dP0.6R5	0.6	4.6	12	54	DMSO	55%

24	4.0	8%	P3R2	3.0	2.3	68	154	32%	dP1R4	1.0	4.0	22	89	DMSO	55%
25	4.0	8%	P3R2	3.0	2.3	68	154	32%	dP2R3	2.0	2.8	45	125	DMSO	55%
26	4.0	8%	P6R2	6.0	1.6	136	218	32%	dP0.2R6	0.2	5.8	3	17	DMSO	55%
27	4.0	8%	P6R2	6.0	1.6	136	218	32%	dP0.4R6	0.4	5.8	7	42	DMSO	55%
28	4.0	8%	P6R2	6.0	1.6	136	218	32%	dP0.6R5	0.6	4.6	12	54	DMSO	55%
29	4.0	8%	P6R2	6.0	1.6	136	218	32%	dP1R4	1.0	4.0	22	89	DMSO	55%
30	4.0	8%	P6R2	6.0	1.6	136	218	32%	dP2R3	2.0	2.8	45	125	DMSO	55%
31	4.0	8%	P0.2R6	0.2	5.9	4	24	32%	dP0.2R2	0.2	2.2	3	7	DMSO	55%
32	4.0	8%	P0.2R6	0.2	5.9	4	24	32%	dP0.2R13	0.2	13.0	3	39	DMSO	55%
33	4.0	8%	P0.2R6	0.2	5.9	4	24	32%	dP0.4R2	0.4	2.0	7	14	DMSO	55%
34	4.0	8%	P0.2R6	0.2	5.9	4	24	32%	dP0.4R8	0.4	8.4	7	61	DMSO	55%
35	4.0	8%	P0.2R6	0.2	5.9	4	24	32%	dP0.6R3	0.6	3.0	12	35	DMSO	55%
36	4.0	8%	P0.2R6	0.2	5.9	4	24	32%	dP0.6R5	0.6	5.1	12	60	DMSO	55%
37	4.0	8%	P0.2R6	0.2	5.9	4	24	32%	dP1R3	1.0	3.0	22	66	DMSO	55%
38	4.0	8%	P0.2R6	0.2	5.9	4	24	32%	dP1R5	1.0	5.4	22	119	DMSO	55%
39	4.0	8%	P0.2R6	0.2	5.9	4	24	32%	dP2R1	2.0	1.3	45	58	DMSO	55%
40	4.0	8%	P0.2R6	0.2	5.9	4	24	32%	dP2R5	2.0	5.3	45	237	DMSO	55%
41	4.0	8%	P0.2R22	0.2	22.3	4	89	32%	dP0.2R2	0.2	2.2	3	7	DMSO	55%
42	4.0	8%	P0.2R22	0.2	22.3	4	89	32%	dP0.2R13	0.2	13.0	3	39	DMSO	55%
43	4.0	8%	P0.2R22	0.2	22.3	4	89	32%	dP0.4R2	0.4	2.0	7	14	DMSO	55%
44	4.0	8%	P0.2R22	0.2	22.3	4	89	32%	dP0.4R8	0.4	8.4	7	61	DMSO	55%
45	4.0	8%	P0.2R22	0.2	22.3	4	89	32%	dP0.6R3	0.6	3.0	12	35	DMSO	55%
46	4.0	8%	P0.2R22	0.2	22.3	4	89	32%	dP0.6R5	0.6	5.1	12	60	DMSO	55%
47	4.0	8%	P0.2R22	0.2	22.3	4	89	32%	dP1R3	1.0	3.0	22	66	DMSO	55%
48	4.0	8%	P0.2R22	0.2	22.3	4	89	32%	dP1R5	1.0	5.4	22	119	DMSO	55%
49	4.0	8%	P0.2R22	0.2	22.3	4	89	32%	dP2R1	2.0	1.3	45	58	DMSO	55%
50	4.0	8%	P0.2R22	0.2	22.3	4	89	32%	dP2R5	2.0	5.3	45	237	DMSO	55%
51	4.0	8%	P0.4R5	0.4	4.7	9	41	32%	dP0.2R2	0.2	2.2	3	7	DMSO	55%
52	4.0	8%	P0.4R5	0.4	4.7	9	41	32%	dP0.2R13	0.2	13.0	3	39	DMSO	55%
53	4.0	8%	P0.4R5	0.4	4.7	9	41	32%	dP0.4R2	0.4	2.0	7	14	DMSO	55%
54	4.0	8%	P0.4R5	0.4	4.7	9	41	32%	dP0.4R8	0.4	8.4	7	61	DMSO	55%
55	4.0	8%	P0.4R5	0.4	4.7	9	41	32%	dP0.6R3	0.6	3.0	12	35	DMSO	55%

56	4.0	8%	P0.4R5	0.4	4.7	9	41	32%	dP0.6R5	0.6	5.1	12	60	DMSO	55%
57	4.0	8%	P0.4R5	0.4	4.7	9	41	32%	dP1R3	1.0	3.0	22	66	DMSO	55%
58	4.0	8%	P0.4R5	0.4	4.7	9	41	32%	dP1R5	1.0	5.4	22	119	DMSO	55%
59	4.0	8%	P0.4R5	0.4	4.7	9	41	32%	dP2R1	2.0	1.3	45	58	DMSO	55%
60	4.0	8%	P0.4R5	0.4	4.7	9	41	32%	dP2R5	2.0	5.3	45	237	DMSO	55%
61	4.0	8%	P0.4R8	0.4	7.7	9	67	32%	dP0.2R2	0.2	2.2	3	7	DMSO	55%
62	4.0	8%	P0.4R8	0.4	7.7	9	67	32%	dP0.2R13	0.2	13.0	3	39	DMSO	55%
63	4.0	8%	P0.4R8	0.4	7.7	9	67	32%	dP0.4R2	0.4	2.0	7	14	DMSO	55%
64	4.0	8%	P0.4R8	0.4	7.7	9	67	32%	dP0.4R8	0.4	8.4	7	61	DMSO	55%
65	4.0	8%	P0.4R8	0.4	7.7	9	67	32%	dP0.6R3	0.6	3.0	12	35	DMSO	55%
66	4.0	8%	P0.4R8	0.4	7.7	9	67	32%	dP0.6R5	0.6	5.1	12	60	DMSO	55%
67	4.0	8%	P0.4R8	0.4	7.7	9	67	32%	dP1R3	1.0	3.0	22	66	DMSO	55%
68	4.0	8%	P0.4R8	0.4	7.7	9	67	32%	dP1R5	1.0	5.4	22	119	DMSO	55%
69	4.0	8%	P0.4R8	0.4	7.7	9	67	32%	dP2R1	2.0	1.3	45	58	DMSO	55%
70	4.0	8%	P0.4R8	0.4	7.7	9	67	32%	dP2R5	2.0	5.3	45	237	DMSO	55%
71	4.0	8%	P0.6R2	0.6	1.9	13	26	32%	dP0.2R2	0.2	2.2	3	7	DMSO	55%
72	4.0	8%	P0.6R2	0.6	1.9	13	26	32%	dP0.2R13	0.2	13.0	3	39	DMSO	55%
73	4.0	8%	P0.6R2	0.6	1.9	13	26	32%	dP0.4R2	0.4	2.0	7	14	DMSO	55%
74	4.0	8%	P0.6R2	0.6	1.9	13	26	32%	dP0.4R8	0.4	8.4	7	61	DMSO	55%
75	4.0	8%	P0.6R2	0.6	1.9	13	26	32%	dP0.6R3	0.6	3.0	12	35	DMSO	55%
76	4.0	8%	P0.6R2	0.6	1.9	13	26	32%	dP0.6R5	0.6	5.1	12	60	DMSO	55%
77	4.0	8%	P0.6R2	0.6	1.9	13	26	32%	dP1R3	1.0	3.0	22	66	DMSO	55%
78	4.0	8%	P0.6R2	0.6	1.9	13	26	32%	dP1R5	1.0	5.4	22	119	DMSO	55%
79	4.0	8%	P0.6R2	0.6	1.9	13	26	32%	dP2R1	2.0	1.3	45	58	DMSO	55%
80	4.0	8%	P0.6R2	0.6	1.9	13	26	32%	dP2R5	2.0	5.3	45	237	DMSO	55%
81	4.0	8%	P0.6R4	0.6	4.2	13	55	32%	dP0.2R2	0.2	2.2	3	7	DMSO	55%
82	4.0	8%	P0.6R4	0.6	4.2	13	55	32%	dP0.2R13	0.2	13.0	3	39	DMSO	55%
83	4.0	8%	P0.6R4	0.6	4.2	13	55	32%	dP0.4R2	0.4	2.0	7	14	DMSO	55%
84	4.0	8%	P0.6R4	0.6	4.2	13	55	32%	dP0.4R8	0.4	8.4	7	61	DMSO	55%
85	4.0	8%	P0.6R4	0.6	4.2	13	55	32%	dP0.6R3	0.6	3.0	12	35	DMSO	55%
86	4.0	8%	P0.6R4	0.6	4.2	13	55	32%	dP0.6R5	0.6	5.1	12	60	DMSO	55%
87	4.0	8%	P0.6R4	0.6	4.2	13	55	32%	dP1R3	1.0	3.0	22	66	DMSO	55%

88	4.0	8%	P0.6R4	0.6	4.2	13	55	32%	dP1R5	1.0	5.4	22	119	DMSO	55%
89	4.0	8%	P0.6R4	0.6	4.2	13	55	32%	dP2R1	2.0	1.3	45	58	DMSO	55%
90	4.0	8%	P0.6R4	0.6	4.2	13	55	32%	dP2R5	2.0	5.3	45	237	DMSO	55%
91	4.0	8%	P1R2	1.0	2.1	22	47	32%	dP0.2R2	0.2	2.2	3	7	DMSO	55%
92	4.0	8%	P1R2	1.0	2.1	22	47	32%	dP0.2R13	0.2	13.0	3	39	DMSO	55%
93	4.0	8%	P1R2	1.0	2.1	22	47	32%	dP0.4R2	0.4	2.0	7	14	DMSO	55%
94	4.0	8%	P1R2	1.0	2.1	22	47	32%	dP0.4R8	0.4	8.4	7	61	DMSO	55%
95	4.0	8%	P1R2	1.0	2.1	22	47	32%	dP0.6R3	0.6	3.0	12	35	DMSO	55%
96	4.0	8%	P1R2	1.0	2.1	22	47	32%	dP0.6R5	0.6	5.1	12	60	DMSO	55%
97	4.0	8%	P1R2	1.0	2.1	22	47	32%	dP1R3	1.0	3.0	22	66	DMSO	55%
98	4.0	8%	P1R2	1.0	2.1	22	47	32%	dP1R5	1.0	5.4	22	119	DMSO	55%
99	4.0	8%	P1R2	1.0	2.1	22	47	32%	dP2R1	2.0	1.3	45	58	DMSO	55%
100	4.0	8%	P1R2	1.0	2.1	22	47	32%	dP2R5	2.0	5.3	45	237	DMSO	55%
101	4.0	8%	P1R4	1.0	4.0	22	88	32%	dP0.2R2	0.2	2.2	3	7	DMSO	55%
102	4.0	8%	P1R4	1.0	4.0	22	88	32%	dP0.2R13	0.2	13.0	3	39	DMSO	55%
103	4.0	8%	P1R4	1.0	4.0	22	88	32%	dP0.4R2	0.4	2.0	7	14	DMSO	55%
104	4.0	8%	P1R4	1.0	4.0	22	88	32%	dP0.4R8	0.4	8.4	7	61	DMSO	55%
105	4.0	8%	P1R4	1.0	4.0	22	88	32%	dP0.6R3	0.6	3.0	12	35	DMSO	55%
106	4.0	8%	P1R4	1.0	4.0	22	88	32%	dP0.6R5	0.6	5.1	12	60	DMSO	55%
107	4.0	8%	P1R4	1.0	4.0	22	88	32%	dP1R3	1.0	3.0	22	66	DMSO	55%
108	4.0	8%	P1R4	1.0	4.0	22	88	32%	dP1R5	1.0	5.4	22	119	DMSO	55%
109	4.0	8%	P1R4	1.0	4.0	22	88	32%	dP2R1	2.0	1.3	45	58	DMSO	55%
110	4.0	8%	P1R4	1.0	4.0	22	88	32%	dP2R5	2.0	5.3	45	237	DMSO	55%
111	4.0	8%	P2R2	2.0	2.0	45	88	32%	dP0.2R2	0.2	2.2	3	7	DMSO	55%
112	4.0	8%	P2R2	2.0	2.0	45	88	32%	dP0.2R13	0.2	13.0	3	39	DMSO	55%
113	4.0	8%	P2R2	2.0	2.0	45	88	32%	dP0.4R2	0.4	2.0	7	14	DMSO	55%
114	4.0	8%	P2R2	2.0	2.0	45	88	32%	dP0.4R8	0.4	8.4	7	61	DMSO	55%
115	4.0	8%	P2R2	2.0	2.0	45	88	32%	dP0.6R3	0.6	3.0	12	35	DMSO	55%
116	4.0	8%	P2R2	2.0	2.0	45	88	32%	dP0.6R5	0.6	5.1	12	60	DMSO	55%
117	4.0	8%	P2R2	2.0	2.0	45	88	32%	dP1R3	1.0	3.0	22	66	DMSO	55%
118	4.0	8%	P2R2	2.0	2.0	45	88	32%	dP1R5	1.0	5.4	22	119	DMSO	55%
119	4.0	8%	P2R2	2.0	2.0	45	88	32%	dP2R1	2.0	1.3	45	58	DMSO	55%

120	4.0	8%	P2R2	2.0	2.0	45	88	32%	dP2R5	2.0	5.3	45	237	DMSO	55%
121	4.0	8%	P2R5	2.0	4.8	45	216	32%	dP0.2R2	0.2	2.2	3	7	DMSO	55%
122	4.0	8%	P2R5	2.0	4.8	45	216	32%	dP0.2R13	0.2	13.0	3	39	DMSO	55%
123	4.0	8%	P2R5	2.0	4.8	45	216	32%	dP0.4R2	0.4	2.0	7	14	DMSO	55%
124	4.0	8%	P2R5	2.0	4.8	45	216	32%	dP0.4R8	0.4	8.4	7	61	DMSO	55%
125	4.0	8%	P2R5	2.0	4.8	45	216	32%	dP0.6R3	0.6	3.0	12	35	DMSO	55%
126	4.0	8%	P2R5	2.0	4.8	45	216	32%	dP0.6R5	0.6	5.1	12	60	DMSO	55%
127	4.0	8%	P2R5	2.0	4.8	45	216	32%	dP1R3	1.0	3.0	22	66	DMSO	55%
128	4.0	8%	P2R5	2.0	4.8	45	216	32%	dP1R5	1.0	5.4	22	119	DMSO	55%
129	4.0	8%	P2R5	2.0	4.8	45	216	32%	dP2R1	2.0	1.3	45	58	DMSO	55%
130	4.0	8%	P2R5	2.0	4.8	45	216	32%	dP2R5	2.0	5.3	45	237	DMSO	55%
131	4.0	8%	P3R1	3.0	1.0	68	66	32%	dP0.2R2	0.2	2.2	3	7	DMSO	55%
132	4.0	8%	P3R1	3.0	1.0	68	66	32%	dP0.2R13	0.2	13.0	3	39	DMSO	55%
133	4.0	8%	P3R1	3.0	1.0	68	66	32%	dP0.4R2	0.4	2.0	7	14	DMSO	55%
134	4.0	8%	P3R1	3.0	1.0	68	66	32%	dP0.4R8	0.4	8.4	7	61	DMSO	55%
135	4.0	8%	P3R1	3.0	1.0	68	66	32%	dP0.6R3	0.6	3.0	12	35	DMSO	55%
136	4.0	8%	P3R1	3.0	1.0	68	66	32%	dP0.6R5	0.6	5.1	12	60	DMSO	55%
137	4.0	8%	P3R1	3.0	1.0	68	66	32%	dP1R3	1.0	3.0	22	66	DMSO	55%
138	4.0	8%	P3R1	3.0	1.0	68	66	32%	dP1R5	1.0	5.4	22	119	DMSO	55%
139	4.0	8%	P3R1	3.0	1.0	68	66	32%	dP2R1	2.0	1.3	45	58	DMSO	55%
140	4.0	8%	P3R1	3.0	1.0	68	66	32%	dP2R5	2.0	5.3	45	237	DMSO	55%
141	4.0	8%	P3R3	3.0	3.2	68	218	32%	dP0.2R2	0.2	2.2	3	7	DMSO	55%
142	4.0	8%	P3R3	3.0	3.2	68	218	32%	dP0.2R13	0.2	13.0	3	39	DMSO	55%
143	4.0	8%	P3R3	3.0	3.2	68	218	32%	dP0.4R2	0.4	2.0	7	14	DMSO	55%
144	4.0	8%	P3R3	3.0	3.2	68	218	32%	dP0.4R8	0.4	8.4	7	61	DMSO	55%
145	4.0	8%	P3R3	3.0	3.2	68	218	32%	dP0.6R3	0.6	3.0	12	35	DMSO	55%
146	4.0	8%	P3R3	3.0	3.2	68	218	32%	dP0.6R5	0.6	5.1	12	60	DMSO	55%
147	4.0	8%	P3R3	3.0	3.2	68	218	32%	dP1R3	1.0	3.0	22	66	DMSO	55%
148	4.0	8%	P3R3	3.0	3.2	68	218	32%	dP1R5	1.0	5.4	22	119	DMSO	55%
149	4.0	8%	P3R3	3.0	3.2	68	218	32%	dP2R1	2.0	1.3	45	58	DMSO	55%
150	4.0	8%	P3R3	3.0	3.2	68	218	32%	dP2R5	2.0	5.3	45	237	DMSO	55%
151	4.0	8%	P6R0.9	6.0	0.9	136	125	32%	dP0.2R2	0.2	2.2	3	7	DMSO	55%

152	4.0	8%	P6R0.9	6.0	0.9	136	125	32%	dP0.2R13	0.2	13.0	3	39	DMSO	55%
153	4.0	8%	P6R0.9	6.0	0.9	136	125	32%	dP0.4R2	0.4	2.0	7	14	DMSO	55%
154	4.0	8%	P6R0.9	6.0	0.9	136	125	32%	dP0.4R8	0.4	8.4	7	61	DMSO	55%
155	4.0	8%	P6R0.9	6.0	0.9	136	125	32%	dP0.6R3	0.6	3.0	12	35	DMSO	55%
156	4.0	8%	P6R0.9	6.0	0.9	136	125	32%	dP0.6R5	0.6	5.1	12	60	DMSO	55%
157	4.0	8%	P6R0.9	6.0	0.9	136	125	32%	dP1R3	1.0	3.0	22	66	DMSO	55%
158	4.0	8%	P6R0.9	6.0	0.9	136	125	32%	dP1R5	1.0	5.4	22	119	DMSO	55%
159	4.0	8%	P6R0.9	6.0	0.9	136	125	32%	dP2R1	2.0	1.3	45	58	DMSO	55%
160	4.0	8%	P6R0.9	6.0	0.9	136	125	32%	dP2R5	2.0	5.3	45	237	DMSO	55%
161	4.0	8%	P6R2	6.0	2.0	136	272	32%	dP0.2R2	0.2	2.2	3	7	DMSO	55%
162	4.0	8%	P6R2	6.0	2.0	136	272	32%	dP0.2R13	0.2	13.0	3	39	DMSO	55%
163	4.0	8%	P6R2	6.0	2.0	136	272	32%	dP0.4R2	0.4	2.0	7	14	DMSO	55%
164	4.0	8%	P6R2	6.0	2.0	136	272	32%	dP0.4R8	0.4	8.4	7	61	DMSO	55%
165	4.0	8%	P6R2	6.0	2.0	136	272	32%	dP0.6R3	0.6	3.0	12	35	DMSO	55%
166	4.0	8%	P6R2	6.0	2.0	136	272	32%	dP0.6R5	0.6	5.1	12	60	DMSO	55%
167	4.0	8%	P6R2	6.0	2.0	136	272	32%	dP1R3	1.0	3.0	22	66	DMSO	55%
168	4.0	8%	P6R2	6.0	2.0	136	272	32%	dP1R5	1.0	5.4	22	119	DMSO	55%
169	4.0	8%	P6R2	6.0	2.0	136	272	32%	dP2R1	2.0	1.3	45	58	DMSO	55%
170	4.0	8%	P6R2	6.0	2.0	136	272	32%	dP2R5	2.0	5.3	45	237	DMSO	55%
171	4.0	8%	P0.2R6	0.2	5.9	4	24	32%	dP0.2R6	0.2	5.8	3	17	DMSO	55%
172	4.0	8%	P0.2R6	0.2	5.9	4	24	32%	dP0.4R6	0.4	5.8	7	42	DMSO	55%
173	4.0	8%	P0.2R6	0.2	5.9	4	24	32%	dP0.6R5	0.6	4.6	12	54	DMSO	55%
174	4.0	8%	P0.2R6	0.2	5.9	4	24	32%	dP1R4	1.0	4.0	22	89	DMSO	55%
175	4.0	8%	P0.2R6	0.2	5.9	4	24	32%	dP2R3	2.0	2.8	45	125	DMSO	55%
176	4.0	8%	P0.2R22	0.2	22.3	4	89	32%	dP0.2R6	0.2	5.8	3	17	DMSO	55%
177	4.0	8%	P0.2R22	0.2	22.3	4	89	32%	dP0.4R6	0.4	5.8	7	42	DMSO	55%
178	4.0	8%	P0.2R22	0.2	22.3	4	89	32%	dP0.6R5	0.6	4.6	12	54	DMSO	55%
179	4.0	8%	P0.2R22	0.2	22.3	4	89	32%	dP1R4	1.0	4.0	22	89	DMSO	55%
180	4.0	8%	P0.2R22	0.2	22.3	4	89	32%	dP2R3	2.0	2.8	45	125	DMSO	55%
181	4.0	8%	P0.4R5	0.4	4.7	9	41	32%	dP0.2R6	0.2	5.8	3	17	DMSO	55%
182	4.0	8%	P0.4R5	0.4	4.7	9	41	32%	dP0.4R6	0.4	5.8	7	42	DMSO	55%
183	4.0	8%	P0.4R5	0.4	4.7	9	41	32%	dP0.6R5	0.6	4.6	12	54	DMSO	55%

184	4.0	8%	P0.4R5	0.4	4.7	9	41	32%	dP1R4	1.0	4.0	22	89	DMSO	55%
185	4.0	8%	P0.4R5	0.4	4.7	9	41	32%	dP2R3	2.0	2.8	45	125	DMSO	55%
186	4.0	8%	P0.4R8	0.4	7.7	9	67	32%	dP0.2R6	0.2	5.8	3	17	DMSO	55%
187	4.0	8%	P0.4R8	0.4	7.7	9	67	32%	dP0.4R6	0.4	5.8	7	42	DMSO	55%
188	4.0	8%	P0.4R8	0.4	7.7	9	67	32%	dP0.6R5	0.6	4.6	12	54	DMSO	55%
189	4.0	8%	P0.4R8	0.4	7.7	9	67	32%	dP1R4	1.0	4.0	22	89	DMSO	55%
190	4.0	8%	P0.4R8	0.4	7.7	9	67	32%	dP2R3	2.0	2.8	45	125	DMSO	55%
191	4.0	8%	P0.6R2	0.6	1.9	13	26	32%	dP0.2R6	0.2	5.8	3	17	DMSO	55%
192	4.0	8%	P0.6R2	0.6	1.9	13	26	32%	dP0.4R6	0.4	5.8	7	42	DMSO	55%
193	4.0	8%	P0.6R2	0.6	1.9	13	26	32%	dP0.6R5	0.6	4.6	12	54	DMSO	55%
194	4.0	8%	P0.6R2	0.6	1.9	13	26	32%	dP1R4	1.0	4.0	22	89	DMSO	55%
195	4.0	8%	P0.6R2	0.6	1.9	13	26	32%	dP2R3	2.0	2.8	45	125	DMSO	55%
196	4.0	8%	P0.6R4	0.6	4.2	13	55	32%	dP0.2R6	0.2	5.8	3	17	DMSO	55%
197	4.0	8%	P0.6R4	0.6	4.2	13	55	32%	dP0.4R6	0.4	5.8	7	42	DMSO	55%
198	4.0	8%	P0.6R4	0.6	4.2	13	55	32%	dP0.6R5	0.6	4.6	12	54	DMSO	55%
199	4.0	8%	P0.6R4	0.6	4.2	13	55	32%	dP1R4	1.0	4.0	22	89	DMSO	55%
200	4.0	8%	P0.6R4	0.6	4.2	13	55	32%	dP2R3	2.0	2.8	45	125	DMSO	55%
201	4.0	8%	P1R2	1.0	2.1	22	47	32%	dP0.2R6	0.2	5.8	3	17	DMSO	55%
202	4.0	8%	P1R2	1.0	2.1	22	47	32%	dP0.4R6	0.4	5.8	7	42	DMSO	55%
203	4.0	8%	P1R2	1.0	2.1	22	47	32%	dP0.6R5	0.6	4.6	12	54	DMSO	55%
204	4.0	8%	P1R2	1.0	2.1	22	47	32%	dP1R4	1.0	4.0	22	89	DMSO	55%
205	4.0	8%	P1R2	1.0	2.1	22	47	32%	dP2R3	2.0	2.8	45	125	DMSO	55%
206	4.0	8%	P1R4	1.0	4.0	22	88	32%	dP0.2R6	0.2	5.8	3	17	DMSO	55%
207	4.0	8%	P1R4	1.0	4.0	22	88	32%	dP0.4R6	0.4	5.8	7	42	DMSO	55%
208	4.0	8%	P1R4	1.0	4.0	22	88	32%	dP0.6R5	0.6	4.6	12	54	DMSO	55%
209	4.0	8%	P1R4	1.0	4.0	22	88	32%	dP1R4	1.0	4.0	22	89	DMSO	55%
210	4.0	8%	P1R4	1.0	4.0	22	88	32%	dP2R3	2.0	2.8	45	125	DMSO	55%
211	4.0	8%	P2R2	2.0	2.0	45	88	32%	dP0.2R6	0.2	5.8	3	17	DMSO	55%
212	4.0	8%	P2R2	2.0	2.0	45	88	32%	dP0.4R6	0.4	5.8	7	42	DMSO	55%
213	4.0	8%	P2R2	2.0	2.0	45	88	32%	dP0.6R5	0.6	4.6	12	54	DMSO	55%
214	4.0	8%	P2R2	2.0	2.0	45	88	32%	dP1R4	1.0	4.0	22	89	DMSO	55%
215	4.0	8%	P2R2	2.0	2.0	45	88	32%	dP2R3	2.0	2.8	45	125	DMSO	55%

216	4.0	8%	P2R5	2.0	4.8	45	216	32%	dP0.2R6	0.2	5.8	3	17	DMSO	55%
217	4.0	8%	P2R5	2.0	4.8	45	216	32%	dP0.4R6	0.4	5.8	7	42	DMSO	55%
218	4.0	8%	P2R5	2.0	4.8	45	216	32%	dP0.6R5	0.6	4.6	12	54	DMSO	55%
219	4.0	8%	P2R5	2.0	4.8	45	216	32%	dP1R4	1.0	4.0	22	89	DMSO	55%
220	4.0	8%	P2R5	2.0	4.8	45	216	32%	dP2R3	2.0	2.8	45	125	DMSO	55%
221	4.0	8%	P3R1	3.0	1.0	68	66	32%	dP0.2R6	0.2	5.8	3	17	DMSO	55%
222	4.0	8%	P3R1	3.0	1.0	68	66	32%	dP0.4R6	0.4	5.8	7	42	DMSO	55%
223	4.0	8%	P3R1	3.0	1.0	68	66	32%	dP0.6R5	0.6	4.6	12	54	DMSO	55%
224	4.0	8%	P3R1	3.0	1.0	68	66	32%	dP1R4	1.0	4.0	22	89	DMSO	55%
225	4.0	8%	P3R1	3.0	1.0	68	66	32%	dP2R3	2.0	2.8	45	125	DMSO	55%
226	4.0	8%	P3R3	3.0	3.2	68	218	32%	dP0.2R6	0.2	5.8	3	17	DMSO	55%
227	4.0	8%	P3R3	3.0	3.2	68	218	32%	dP0.4R6	0.4	5.8	7	42	DMSO	55%
228	4.0	8%	P3R3	3.0	3.2	68	218	32%	dP0.6R5	0.6	4.6	12	54	DMSO	55%
229	4.0	8%	P3R3	3.0	3.2	68	218	32%	dP1R4	1.0	4.0	22	89	DMSO	55%
230	4.0	8%	P3R3	3.0	3.2	68	218	32%	dP2R3	2.0	2.8	45	125	DMSO	55%
231	4.0	8%	P6R0.9	6.0	0.9	136	125	32%	dP0.2R6	0.2	5.8	3	17	DMSO	55%
232	4.0	8%	P6R0.9	6.0	0.9	136	125	32%	dP0.4R6	0.4	5.8	7	42	DMSO	55%
233	4.0	8%	P6R0.9	6.0	0.9	136	125	32%	dP0.6R5	0.6	4.6	12	54	DMSO	55%
234	4.0	8%	P6R0.9	6.0	0.9	136	125	32%	dP1R4	1.0	4.0	22	89	DMSO	55%
235	4.0	8%	P6R0.9	6.0	0.9	136	125	32%	dP2R3	2.0	2.8	45	125	DMSO	55%
236	4.0	8%	P6R2	6.0	2.0	136	272	32%	dP0.2R6	0.2	5.8	3	17	DMSO	55%
237	4.0	8%	P6R2	6.0	2.0	136	272	32%	dP0.4R6	0.4	5.8	7	42	DMSO	55%
238	4.0	8%	P6R2	6.0	2.0	136	272	32%	dP0.6R5	0.6	4.6	12	54	DMSO	55%
239	4.0	8%	P6R2	6.0	2.0	136	272	32%	dP1R4	1.0	4.0	22	89	DMSO	55%
240	4.0	8%	P6R2	6.0	2.0	136	272	32%	dP2R3	2.0	2.8	45	125	DMSO	55%
241	4.0	8%	P0.2R14	0.2	14.5	4	58	32%	dP0.2R2	0.2	2.2	3	7	DMSO	55%
242	4.0	8%	P0.2R14	0.2	14.5	4	58	32%	dP0.2R13	0.2	13.0	3	39	DMSO	55%
243	4.0	8%	P0.2R14	0.2	14.5	4	58	32%	dP0.4R2	0.4	2.0	7	14	DMSO	55%
244	4.0	8%	P0.2R14	0.2	14.5	4	58	32%	dP0.4R8	0.4	8.4	7	61	DMSO	55%
245	4.0	8%	P0.2R14	0.2	14.5	4	58	32%	dP0.6R3	0.6	3.0	12	35	DMSO	55%
246	4.0	8%	P0.2R14	0.2	14.5	4	58	32%	dP0.6R5	0.6	5.1	12	60	DMSO	55%
247	4.0	8%	P0.2R14	0.2	14.5	4	58	32%	dP1R3	1.0	3.0	22	66	DMSO	55%

248	4.0	8%	P0.2 R14	0.2	14.5	4	58	32%	dP1R 5	1.0	5.4	22	119	DMSO	55%
249	4.0	8%	P0.2 R14	0.2	14.5	4	58	32%	dP2R 1	2.0	1.3	45	58	DMSO	55%
250	4.0	8%	P0.2 R14	0.2	14.5	4	58	32%	dP2R 5	2.0	5.3	45	237	DMSO	55%
251	4.0	8%	P0.6 R3	0.6	3.0	13	40	32%	dP0. 2R2	0.2	2.2	3	7	DMSO	55%
252	4.0	8%	P0.6 R3	0.6	3.0	13	40	32%	dP0. 2R13	0.2	13.0	3	39	DMSO	55%
253	4.0	8%	P0.6 R3	0.6	3.0	13	40	32%	dP0. 4R2	0.4	2.0	7	14	DMSO	55%
254	4.0	8%	P0.6 R3	0.6	3.0	13	40	32%	dP0. 4R8	0.4	8.4	7	61	DMSO	55%
255	4.0	8%	P0.6 R3	0.6	3.0	13	40	32%	dP0. 6R3	0.6	3.0	12	35	DMSO	55%
256	4.0	8%	P0.6 R3	0.6	3.0	13	40	32%	dP0. 6R5	0.6	5.1	12	60	DMSO	55%
257	4.0	8%	P0.6 R3	0.6	3.0	13	40	32%	dP1R 3	1.0	3.0	22	66	DMSO	55%
258	4.0	8%	P0.6 R3	0.6	3.0	13	40	32%	dP1R 5	1.0	5.4	22	119	DMSO	55%
259	4.0	8%	P0.6 R3	0.6	3.0	13	40	32%	dP2R 1	2.0	1.3	45	58	DMSO	55%
260	4.0	8%	P0.6 R3	0.6	3.0	13	40	32%	dP2R 5	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%	dP1R 3	1.0	3.0	22	66	DMSO	55%
268	4.0	8%	P1R3	1.0	3.1	22	68	32%	dP1R 5	1.0	5.4	22	119	DMSO	55%
269	4.0	8%	P1R3	1.0	3.1	22	68	32%	dP2R 1	2.0	1.3	45	58	DMSO	55%
270	4.0	8%	P1R3	1.0	3.1	22	68	32%	dP2R 5	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%	dP1R 3	1.0	3.0	22	66	DMSO	55%
278	4.0	8%	P2R3	2.0	3.5	45	157	32%	dP1R 5	1.0	5.4	22	119	DMSO	55%
279	4.0	8%	P2R3	2.0	3.5	45	157	32%	dP2R 1	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%

[0334] **실시예 5 - 부프레노르핀의 제형 제조**

[0335] 여기에 기재된 제형들은 약물로서 부프레노르핀을 함유하는 실시예 1에서와 같이 제조된 중합체의 유기 용액에 기반하였다. 전형적으로, 0.4 그램의 중합체(이는 한정된 질량비의 이중블록 공중합체 및 삼중블록 공중합체의 혼합물에 대응함)를 일정한 자기 교반하에 밤새 실온에서 0.5 그램의 디메틸 설폭시드에 용해시켰다. 다음날, 100 mg의 부프레노르핀을 중합체 용액에 첨가하였으며, 완전히 용해될 때까지 교반하였다. 제형들은 사용하기 전에 주사기 내에 적재되었다.

[0336] 3개의 다른 제형들이 생체내 실험을 위해 선택되었다. 이러한 제형들의 조성은 하기 표 3에 나타나 있다. 제형들은 부프레노르핀 100 mg/kg의 최종 투여량으로 수컷 래트(200-250 gr)의 견갑골 사이의 공간에 피하 주사하였다. 혈액 샘플들을 주기적으로 채취하였으며, LC/MS/MS에 의해 부프레노르핀 농도를 분석하였다.

[0337] 제형들은 하기 표 3에 나타나 있다.

표 3

[0338)

		삼중블록 공중합체(TB)						이중블록 공중합체(DB)						용매	
번호	DB/TB 비	% (w/w)	코드	PEG (kDa)	비 (LA/EO)	DP-PEG	DP-PLA	% (w/w)	코드	PEG (kDa)	비 (LA/EO)	DP-PEG	DP-PLA	명칭	% (w/w)
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	4.0	10.0%	P0.4R8	0.4	7.7	9	70	30.0%	dP1R2	1	2.1	23	48	DMSO	50.0%
76	4.0	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%

[0339] 상기 제형들의 결과는 도 30 및 31에 도시된다.

[0340] **실시예 6 - 리스페리돈의 제형 제조**

[0341] 여기에 기재된 제형들은 약물로서 리스페리돈을 함유하는 실시예 1에서와 같이 제조된 중합체의 유기 용액에 기반하였다. 전형적으로, 0.4 그램의 중합체(이는 한정된 질량비의 이중블록 공중합체 및 삼중블록 공중합체의 혼합물에 대응함)를 일정한 자기 교반하에 밤새 실온에서 0.5 그램의 디메틸 설폭시드에 용해시켰다. 다음날, 100 mg의 리스페리돈을 중합체 용액에 첨가하고, 교반하였다. 제형들은 사용하기 전에 주사기 내에 적재되었다.

[0342] 3개의 다른 제형들이 생체내 실험을 위해 선택되었다. 이러한 제형들의 조성은 하기 표 4에 나타나 있다. 제형들은 리스페리돈 21 mg/kg의 최종 투여량으로 수컷 래트(300 gr)의 견갑골 사이의 공간에 피하 주사하였다. 혈액 샘플들을 주기적으로 채취하였으며, LC/MS/MS에 의해 리스페리돈 및 9-OH 리스페리돈 농도를 분석하였다.

[0343] 제형들은 하기 표 4에 나타나 있다.

표 4

[0344]

		리스페리돈	삼중블록 공중합체(TB)						이중블록 공중합체(DB)						용매	
번호	DB/TB 비	% (w/w)	% (w/w)	코드	PEG (kDa)	비 (LA/EO)	DP-PEG	DP-PLA	% (w/w)	코드	PEG (kDa)	비 (LA/EO)	DP-PEG	DP-PLA	명칭	% (w/w)
5	1.5	2.5%	16.0%	P2R3	2	3.5	45	158.6	24.0%	dP2R3	2	2.7	45	122.7	DMSO	57.5%
6	1.5	2.5%	16.0%	P2R2	2	2.3	45	104.5	24.0%	dP1R3	1	2.7	23	61.4	DMSO	57.5%
10	1.5	5.0%	16.0%	P2R2	2	2.3	45	104.5	24.0%	dP2R3	2	2.7	45	122.7	DMSO	55.0%
11	1.5	5.0%	16.0%	P2R3	2	3.5	45	158.6	24.0%	dP2R3	2	2.7	45	122.7	DMSO	55.0%
12	1.5	5.0%	16.0%	P2R2	2	2.3	45	104.5	24.0%	dP1R3	1	2.7	23	61.4	DMSO	55.0%

16	0.7	5.0%	24.0%	P2R3	2	3.5	45	158.6	16.0%	dP0.4R5	0.35	4.9	8	39.0	DMSO	55.0%
17	1.5	5.0%	16.0%	P3R2	3	2.3	68	156.8	24.0%	dP2R3	2	2.9	45	131.8	DMSO	55.0%
19	1.5	5.0%	16.0%	P3R3	3	3.2	68	218.2	24.0%	dP2R3	2	2.7	45	122.7	DMSO	55.0%
20	1.5	5.0%	16.0%	P1R4	1	3.8	23	86.4	24.0%	dP2R3	2	2.9	45	131.8	DMSO	55.0%
21	0.7	5.0%	24.0%	P1R4	1	3.8	23	86.4	16.0%	dP0.4R5	0.35	4.9	8	39.0	DMSO	55.0%
22	1.5	10.0%	16.0%	P2R2	2	2.3	45	104.5	24.0%	dP2R3	2	2.7	45	122.7	DMSO	50.0%
23	1.5	10.0%	16.0%	P2R3	2	3.5	45	158.6	24.0%	dP2R3	2	2.7	45	122.7	DMSO	50.0%
25	0.7	10.0%	24.0%	P2R3	2	3.5	45	158.6	16.0%	dP0.4R5	0.35	4.9	8	39.0	DMSO	50.0%
26	1.5	10.0%	16.0%	P3R3	3	3.2	68	218.2	24.0%	dP2R3	2	2.7	45	122.7	DMSO	50.0%
27	1.5	10.0%	16.0%	P1R4	1	3.8	23	86.4	24.0%	dP2R3	2	2.9	45	131.8	DMSO	50.0%
28	0.7	5.0%	18.0%	P1R4	1	3.8	23	86.4	12.0%	dP0.4R5	0.35	4.9	8	39.0	DMSO	65.0%
29	0.7	10.0%	24.0%	P1R4	1	3.8	23	86.4	16.0%	dP0.4R5	0.35	4.9	8	39.0	DMSO	60.0%
30	0.7	10.0%	18.0%	P1R4	1	3.8	23	86.4	12.0%	dP0.4R5	0.35	4.9	8	39.0	DMSO	60.0%
31	0.7	10.0%	18.0%	P2R3	2	3.5	45	158.6	12.0%	dP0.4R5	0.35	4.9	8	39.0	DMSO	60.0%
32	1.5	10.0%	12.0%	P1R4	1	3.8	23	86.4	18.0%	dP2R3	2	2.9	45	131.8	DMSO	60.0%
33	1.5	10.0%	12.0%	P3R3	3	3.2	68	218.2	18.0%	dP2R3	2	2.7	45	122.7	DMSO	60.0%
34	0.7	15.0%	18.0%	P1R4	1	3.8	23	86.4	12.0%	dP0.4R5	0.35	4.9	8	39.0	DMSO	55.0%
35	1.5	15.0%	12.0%	P2R2	2	2.3	45	104.5	18.0%	dP2R3	2	2.7	45	122.7	DMSO	55.0%
36	0.7	15.0%	18.0%	P2R3	2	3.5	45	158.6	12.0%	dP0.4R5	0.35	4.9	8	39.0	DMSO	55.0%
40	0.7	10.0%	24.0%	P1R4	1	3.8	23	86.4	16.0%	dP0.4R5	0.35	5.02	8	39.9	DMSO	60.0%
41	0.7	10.0%	18.0%	P2R3	2	3.5	45	158.6	12.0%	dP0.4R5	0.35	5.02	8	39.9	DMSO	60.0%
42	0.7	10.0%	24.0%	P1R4	1	4.0	23	89.8	16.0%	dP0.4R5	0.35	5.02	8	39.9	DMSO	60.0%
43	0.7	10.0%	24.0%	P1R4	1	3.8	23	86.4	16.0%	dP0.4R5	0.35	5.02	8	39.9	DMSO	60.0%
44	0.7	10.0%	24.0%	P1R4	1	4.0	23	89.8	16.0%	dP0.4R5	0.35	5.02	8	39.9	DMSO	60.0%

[0345] 상기 제형들의 결과는 도 32 및 33에 도시된다.

[0346] **실시예 7 - 이버멕틴의 제형 제조**

[0347] 여기에 기재된 제형들은 약물로서 이버멕틴을 함유하는 실시예 1에서와 같이 제조된 중합체의 유기 용액에 기반하였다. 전형적으로, 0.4 그램의 중합체(이는 한정된 질량비의 이중블록 공중합체 및 삼중블록 공중합체의 혼합물에 대응함)를 일정한 자기 교반하에 밤새 실온에서 0.55 그램의 디메틸 설폭시드에 용해시켰다. 다음날, 50 mg의 이버멕틴을 중합체 용액에 첨가하였으며, 완전히 용해될 때까지 교반하였다. 3개의 다른 제형들이 생체내 실험을 위해 선택되었다. 이러한 제형들의 조성은 하기 표 5에 나타나 있다. 제형들은 이버멕틴 0.6 mg/kg의 최종 투여량으로 수컷 개(10 내지 17 kg)의 견갑골 사이의 공간에 피하 주사하였다. 혈액 샘플들을 주기적으로 채취하였으며, LC/MS/MS에 의해 이버멕틴 농도를 분석하였다.

[0348] 제형들은 하기 표 5에 나타나 있다.

표 5

[0349]

		IVM	삼중블록 공중합체(TB)						이중블록 공중합체(DB)						용매	
번호	DB/TB 비	% (w/w)	% (w/w)	코드	PEG (kDa)	비 (LA/EO)	DP-PEG	DP-PLA	% (w/w)	코드	PEG (kDa)	비 (LA/EO)	DP-PEG	DP-PLA	명칭	% (w/w)
9	1.7	5.0%	15.0 %	P3R3	3	3.2	68	218	25.0 %	dP0.4R5	0.35	4.9	8	39	DMSO	55.0 %
10	1.7	5.0%	15.0 %	P2R3	2	3.5	45	159	25.0 %	dP2R3	2	2.9	45	132	DMSO	55.0 %
11	1.7	5.0%	15.0 %	P2R5	2	5.3	45	241	25.0 %	dP2R2	2	2.3	45	105	DMSO	55.0 %

[0350] 결과는 도 34에 도시된다.

[0351] **실시예 8 - 다양한 조성물들의 주사가능성**

[0352] 삼중블록(TB) 및 이중블록(DB)의 비가 다양한 제형들을 사용하여, 주사가능성에 대해 다양한 제형들을 테스트하였다. 삼중블록 공중합체 P6R1(TB) 및 이중블록 공중합체 dP2R4(DB)의 혼합물에 기반한 DMSO 중 다양한 용액들을 제조하였다.

[0353] 50% 중량%/중량% 중합체/제형 질량이 점도 실험에서 사용되었다. 본 실험에서 사용된 삼중블록 대 이중블록의 중량%/중량%는 하기와 같다: 50wt%:0wt%, 45wt%:5wt%, 20wt%:5wt%, 35wt%:15wt%, 15wt%:10wt%, 25wt%:25wt%, 10wt%:15wt%, 15wt%:35wt%, 5wt%:20wt%, 5wt%:45wt% 및 0wt%:50wt%.

[0354] 주사가능성 결과는 도 3에 도시된다.

[0355] **실시예 9 - 시험관내 방출 어세이**

[0356] 100 내지 500 mg의 제형을 20 내지 50 ml의 생리적 완충액에 첨가하였다. 사용된 생리적 완충액은 KRT 함유 50 ml Krebs/Ringer/Tris(KRT) 완충 pH 7.4이며, 이는 143 mM 염화나트륨, 5.1 mM 염화칼륨, 2.7 mM 염화칼슘, 1.34 mM 황산마그네슘, 25 mM Tris-Cl pH 7.4 및 0.1 % 아지드화나트륨이다. 주사시에, 용매는 제형으로부터 떨어져 분산되고, 잔류 중합체는 수성 환경 내에서 고형 생분해성 임플란트를 형성하였다.

[0357] 약물 방출을 위한, 싱크(sink) 조건을 유지하기 위하여, 방출 매질은 37℃에서 180 rpm으로 일정한 진탕하에 유지시켰다(Unimax 1010 기기, Heidolph). 미리 결정된 시간 간격에서, 매질을 수집하고 HPLC에 의해 분석하였다. 제형으로부터 방출된 GLP-1 유사체 펩티드 M53의 양은 보정 커브로부터 산출하였다. M53의 농도는 0 내지 5 mg/ml이거나, 또는 0 내지 200 μg/ml였다.

[0358] 그 결과는 도 4 및 도 5에 도시한다. 도 5는 표 1에 나타낸 제형들 177, 224, 225, 246 및 250의 방출 속도를 나타내는 반면, 도 4는 표시된 제형들로부터 약물의 누적 방출을 나타낸다.

[0359] GPL-1 유사체가 중합체 용액 내에 혼입되었을 때, 이는 고화됨에 따라 중합체 매트릭스 내에 캡슐화(encapsulated)되었다. 그 후, 약물은 매트릭스 내부로 확산에 의해 방출되거나, 또는 매트릭스의 생분해에 의해 방출되었다.

[0360] **실시예 10 - 약동학적 연구**

[0361] 약동학적 연구에서, 여러 제형들을 래트에서 테스트하였다. 표 1에 기재된 177, 224, 225, 246 및 250 제형들의 동물 당 1 mg의 약물을 함유하는 조성물을 래트에게 피하 투여하였다. 혈액 샘플은 다양한 시간 지점에서 EDTA 튜브 내로 수집되고, 원심분리되었으며, 각 시간 지점에서 혈장이 보유되었다. 혈장 샘플을 LC/MS/MS에 의해 분석하고, 약물 함량을 위해 정량화하였다. 결과는 시간에 따라 측정한 혈장의 ng/ml로서 나타낸다.

[0362] 하나의 약동학적 연구의 결과들을 도 6에 도시한다. 상기 도에서 보여지는 바와 같이, 5개의 제형들 중 3개는 28일 이상 동안 0.1 ng/ml보다 더 높은 혈장 농도를 유지하면서, 30 ng/ml 미만의 적정한(moderate) 초기 약물 파열 방출을 나타낸다.

[0363] **실시예 11 - 혈액 글루코스 수준**

[0364] 2형 당뇨병을 앓는 환자들을 치료하기 이전에, 혈액 글루코스 수준을 측정한다. 본 연구에서, 치료가 없는 대조군이 사용된다. 환자들은 성별이 무엇이든 본 연구에 사용하되, 다만 환자들은 2형 당뇨병을 앓고 있고 35세 내지 60세이다.

[0365] GPL-1 유사체는 실시예 1 및 2에 따라 제형화되고, 표 1에서 230번의 화학적 특징들을 갖는다. 수득된 주사가능 액체를 그 후 8 mg/ml의 투여량으로 여러 환자들에게 주사한다. 대조군은 PBS로 주어진다.

[0366] 그 후, 혈당 수준 및 프룩토사민의 양을 30일 동안 매주 2회, 식전과 식후 2시간에 측정하였다. 치료 후에 혈액 글루코스의 양을 측정하고, 그 결과들에 대해 평균을 계산하였다. 그 값은 표 6에 나타낸다.

표 6

[0367]

주(week) 번호	환자 번호	식전 혈액 글루코스 수준 (mmol/l)	식후 혈액 글루코스 수준 (mmol/l)	프룩토사민 (μmol)
치료 전	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

[0368] 식전 글루코스 수준에 대한 정상 결과는 80 내지 120 mmol/l이다. 식후 글루코스 수준에 대한 정상 결과는 160 mmol/l 이하여야 한다. 정상 프룩토사민 수준은 265 이하이다. 265 내지 280은 탁월한(excellent) 혈중 글루코스 조절을 나타내며; 280 내지 500은 양호한(good) 혈중 글루코스 조절을 나타내며; 320 내지 340은 보통의(fair) 혈중 글루코스 조절을 나타내며; 350 초과는 미흡한(poor) 혈중 글루코스 조절을 나타낸다.

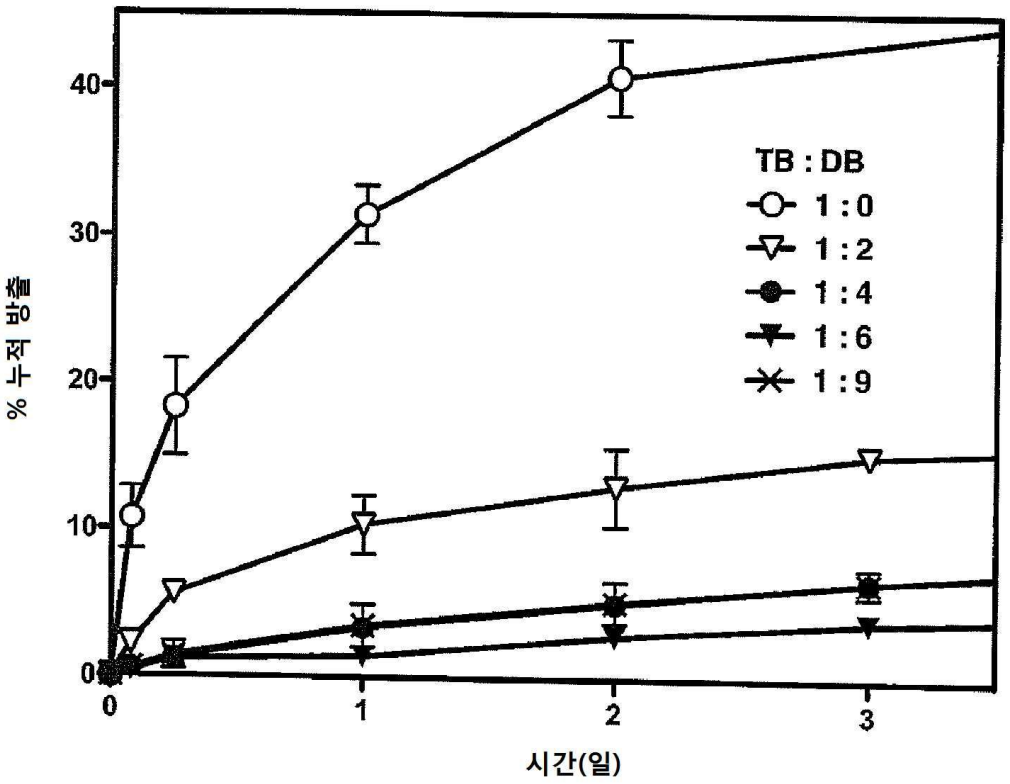
[0369] 4번 환자에게는 플라시보를 투여하였다.

[0370] 이러한 결과들은 본 발명의 생분해성 약물 전달 조성물이 투여된 경우 2형 당뇨병의 치료에 효과적이라는 점을 보여준다.

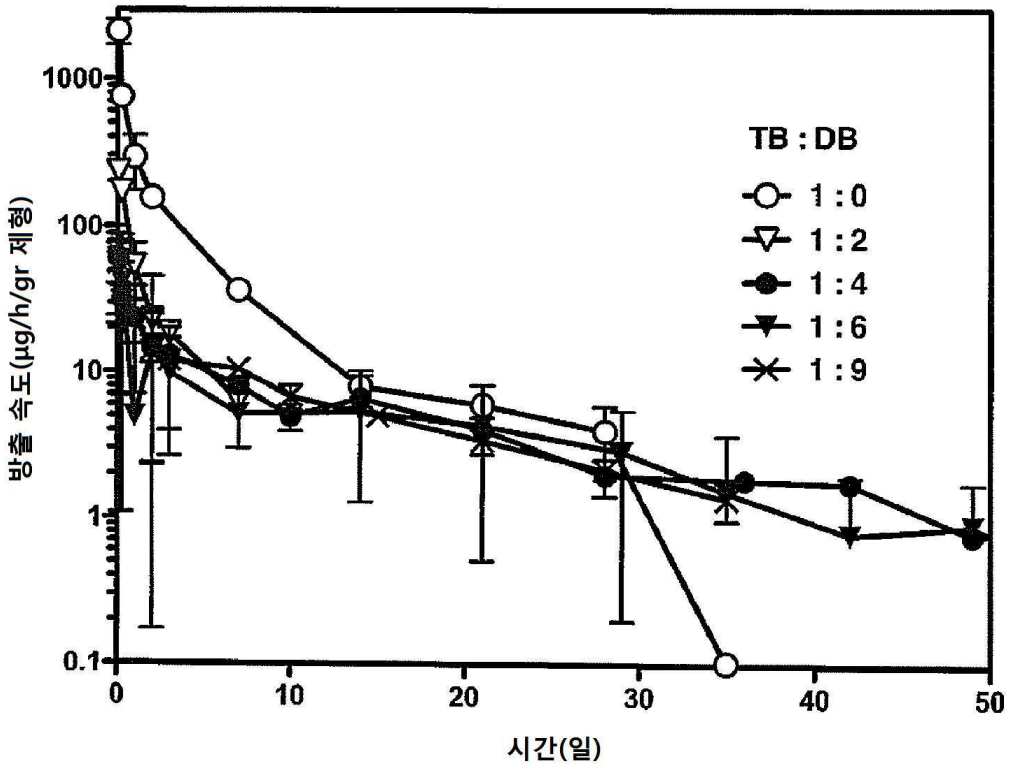
[0371] 본 발명은 다양한 바람직한 구현예들의 측면에서 기재되었지만, 당업자라면 다양한 변형, 치환, 생략 및 변화를 본 발명의 범위에서 벗어나지 않는 범위내에서 적용할 수 있다는 것을 인식할 것이다. 따라서, 본 발명의 범위는 특허청구범위의 범위와 이의 등가물에 의해 제한되는 것으로 의도된다.

도면

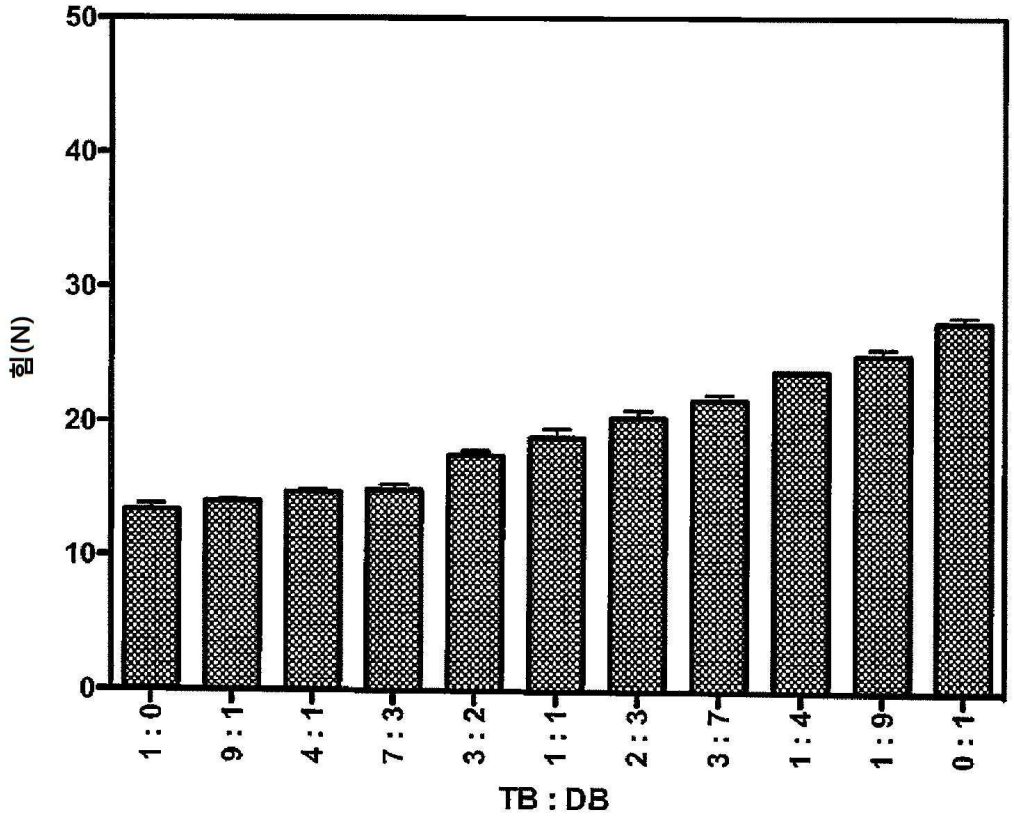
도면1



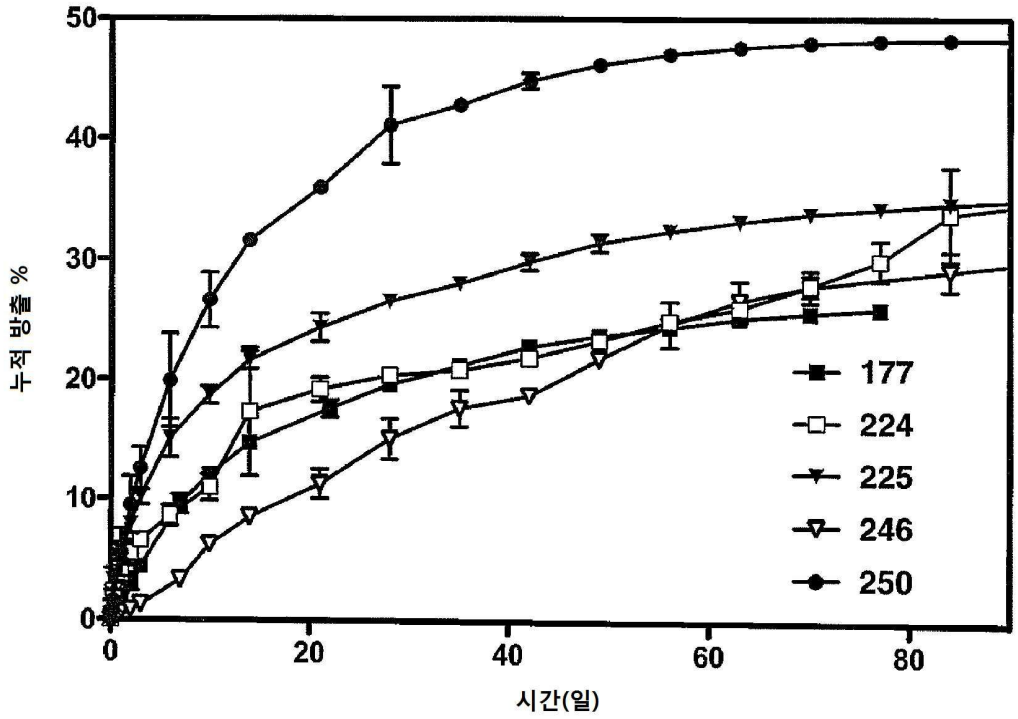
도면2


방출 속도(μg/h/gr 제형)
1000
100
10
1
0.1
0
10
20
30
40
50
시간(일)
TB : DB
1 : 0
1 : 2
1 : 4
1 : 6
1 : 9

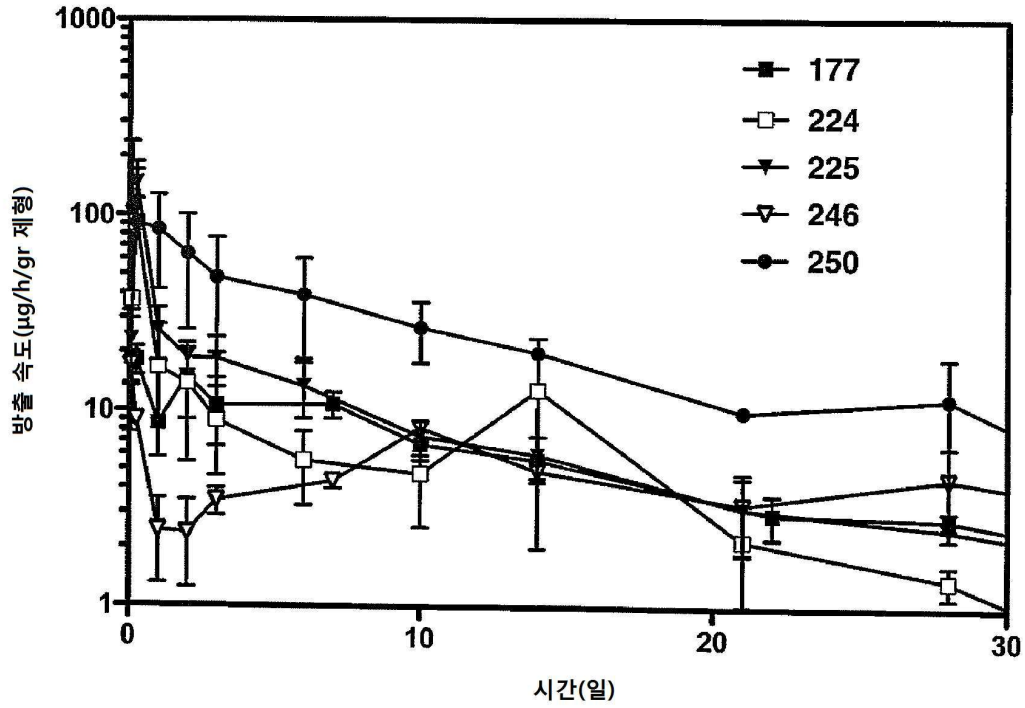
도면3


힘(N)
50
40
30
20
10
0
1 : 0
9 : 1
4 : 1
7 : 3
3 : 2
1 : 1
2 : 3
3 : 7
1 : 4
1 : 9
0 : 1
TB : DB

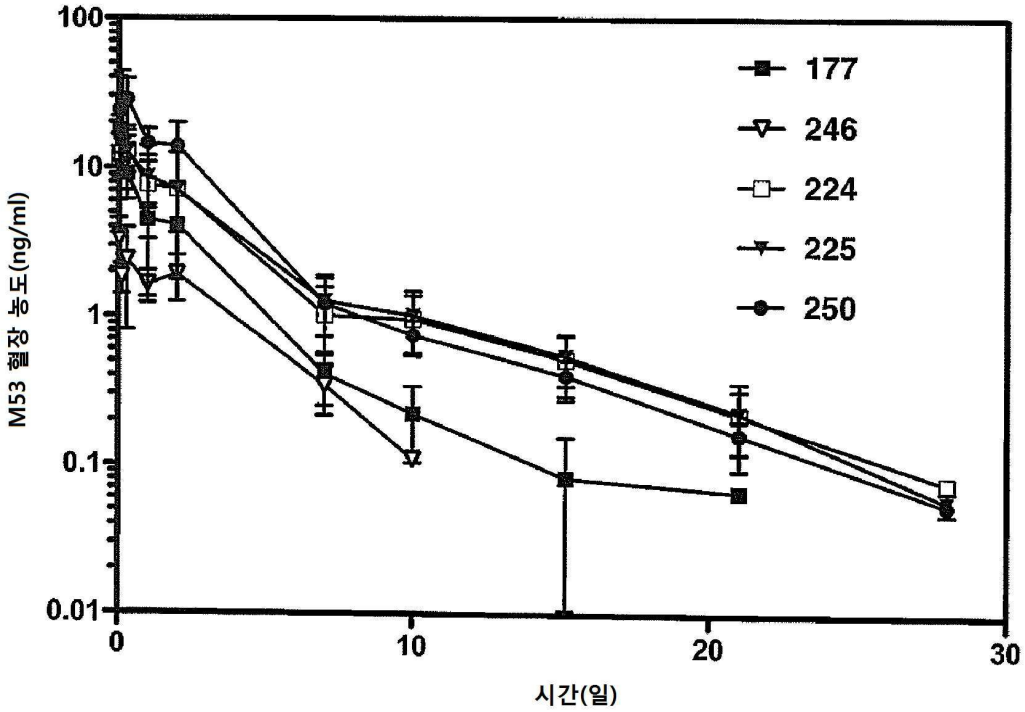
도면4


누적 방출 %
시간(일)
177
224
225
246
250

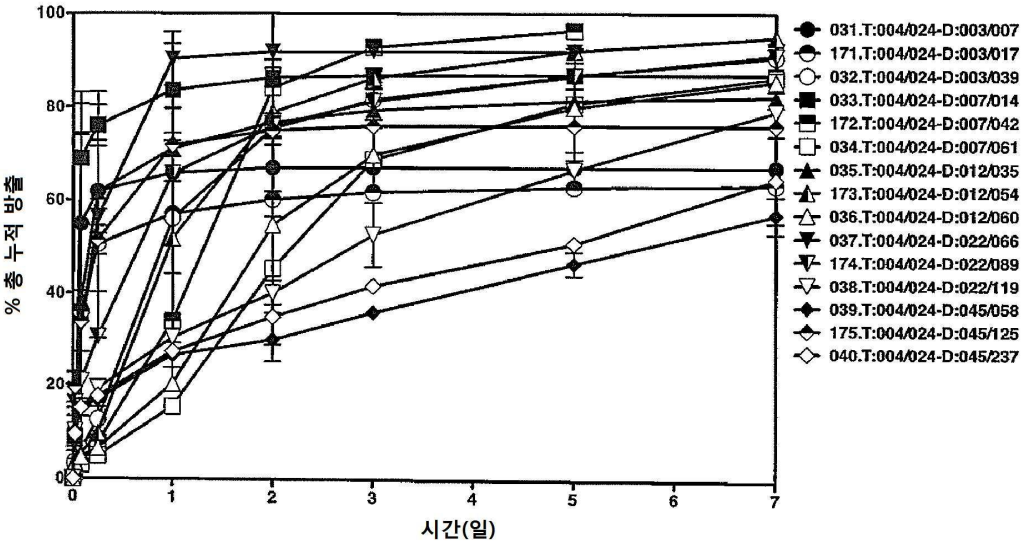
도면5


방출 속도(μg/h/gr 제형)
시간(일)
177
224
225
246
250

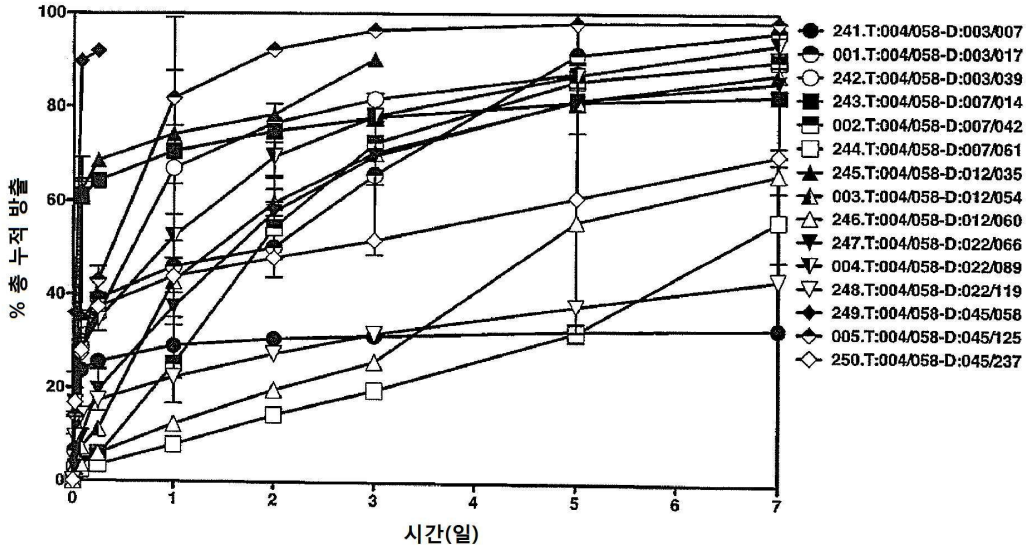
도면6


100
10
1
0.1
0.01
M53 혈장 농도(ng/ml)
0
10
20
30
시간(일)
177
246
224
225
250

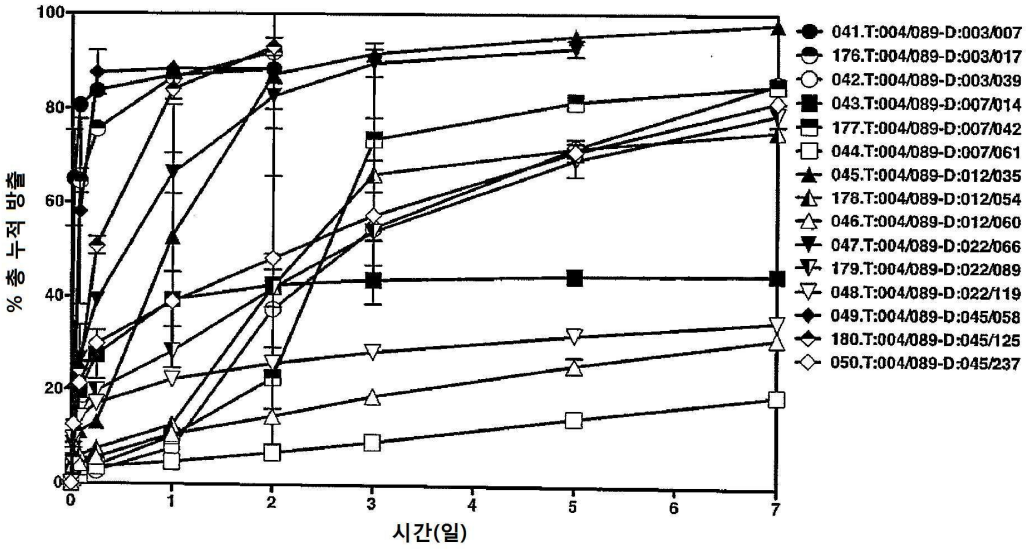
도면7


100
80
60
40
20
0
% 총 누적 방출
0
1
2
3
4
5
6
7
시간(일)
031.T:004/024-D:003/007
171.T:004/024-D:003/017
032.T:004/024-D:003/039
033.T:004/024-D:007/014
172.T:004/024-D:007/042
034.T:004/024-D:007/061
035.T:004/024-D:012/035
173.T:004/024-D:012/054
036.T:004/024-D:012/060
037.T:004/024-D:022/066
174.T:004/024-D:022/089
038.T:004/024-D:022/119
039.T:004/024-D:045/058
175.T:004/024-D:045/125
040.T:004/024-D:045/237

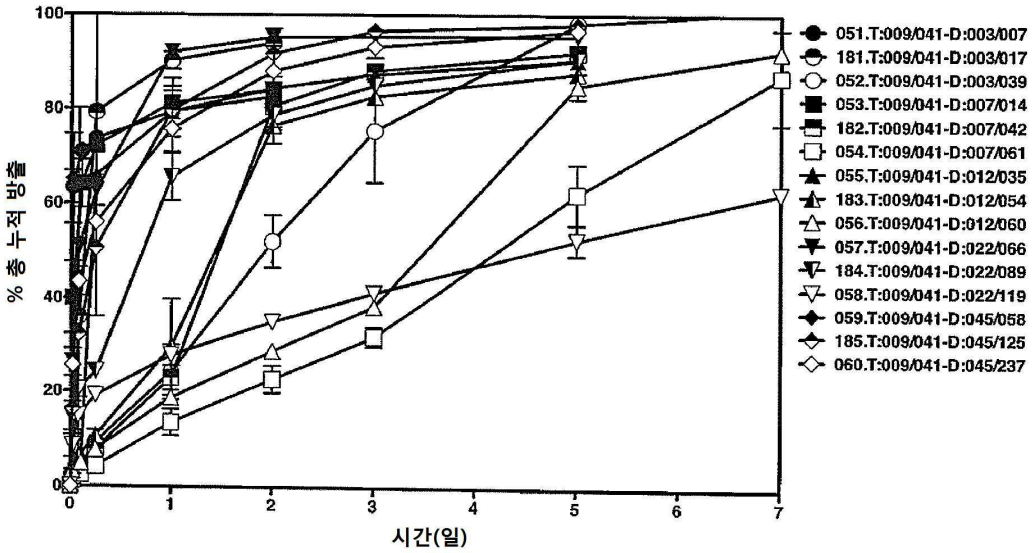
도면8


% 총 누적 방출
시간(일)
241.T:004/058-D:003/007
001.T:004/058-D:003/017
242.T:004/058-D:003/039
243.T:004/058-D:007/014
002.T:004/058-D:007/042
244.T:004/058-D:007/061
245.T:004/058-D:012/035
003.T:004/058-D:012/054
246.T:004/058-D:012/060
247.T:004/058-D:022/066
004.T:004/058-D:022/089
248.T:004/058-D:022/119
249.T:004/058-D:045/058
005.T:004/058-D:045/125
250.T:004/058-D:045/237

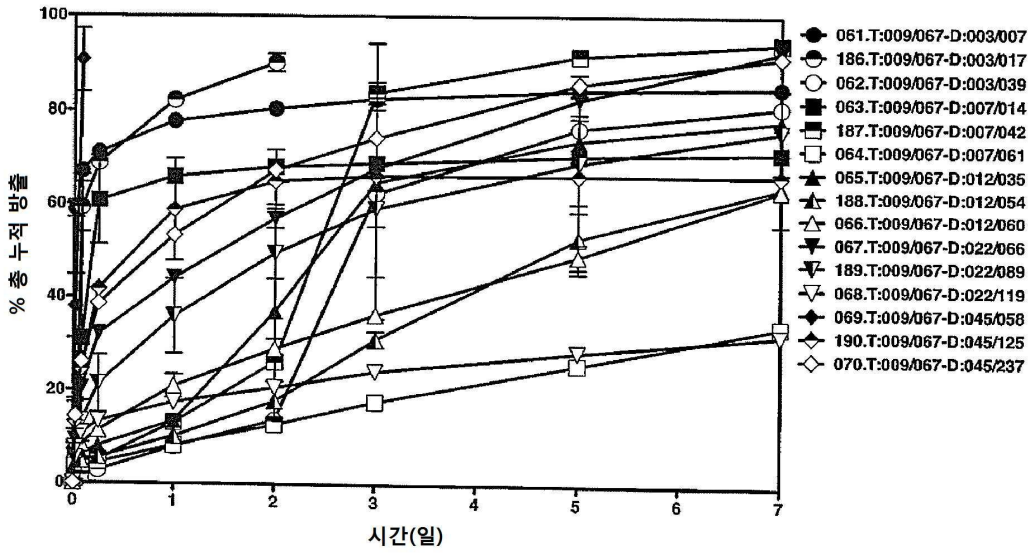
도면9


% 총 누적 방출
시간(일)
041.T:004/089-D:003/007
176.T:004/089-D:003/017
042.T:004/089-D:003/039
043.T:004/089-D:007/014
177.T:004/089-D:007/042
044.T:004/089-D:007/061
045.T:004/089-D:012/035
178.T:004/089-D:012/054
046.T:004/089-D:012/060
047.T:004/089-D:022/066
179.T:004/089-D:022/089
048.T:004/089-D:022/119
049.T:004/089-D:045/058
180.T:004/089-D:045/125
050.T:004/089-D:045/237

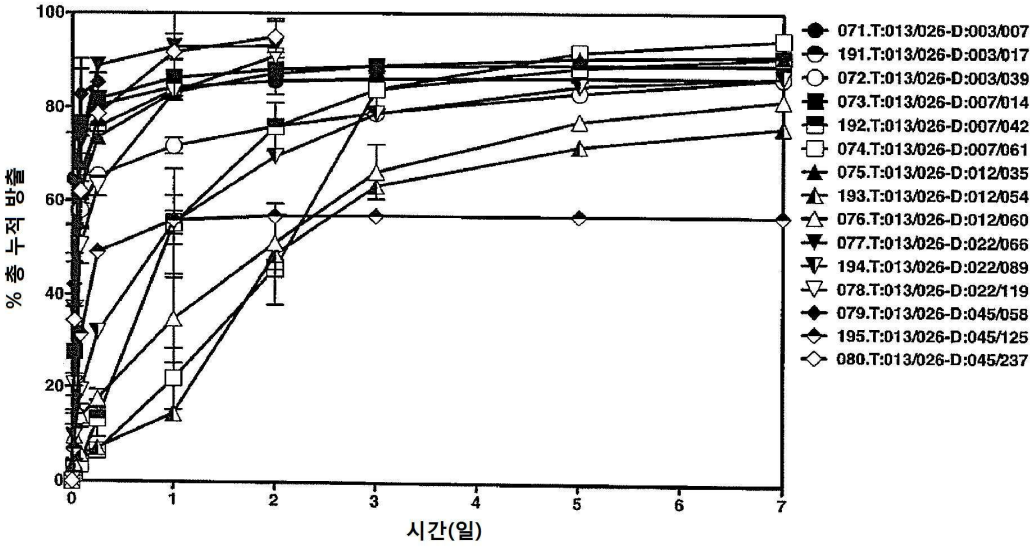
도면10


% 총 누적 방출
시간(일)
051.T:009/041-D:003/007
181.T:009/041-D:003/017
052.T:009/041-D:003/039
053.T:009/041-D:007/014
182.T:009/041-D:007/042
054.T:009/041-D:007/061
055.T:009/041-D:012/035
183.T:009/041-D:012/054
056.T:009/041-D:012/060
057.T:009/041-D:022/066
184.T:009/041-D:022/089
058.T:009/041-D:022/119
059.T:009/041-D:045/058
185.T:009/041-D:045/125
060.T:009/041-D:045/237

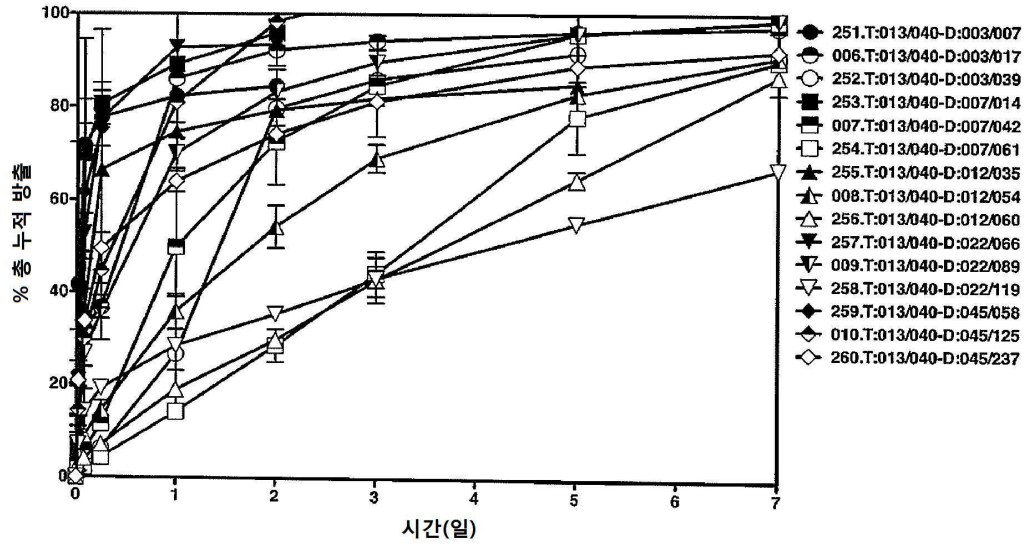
도면11


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

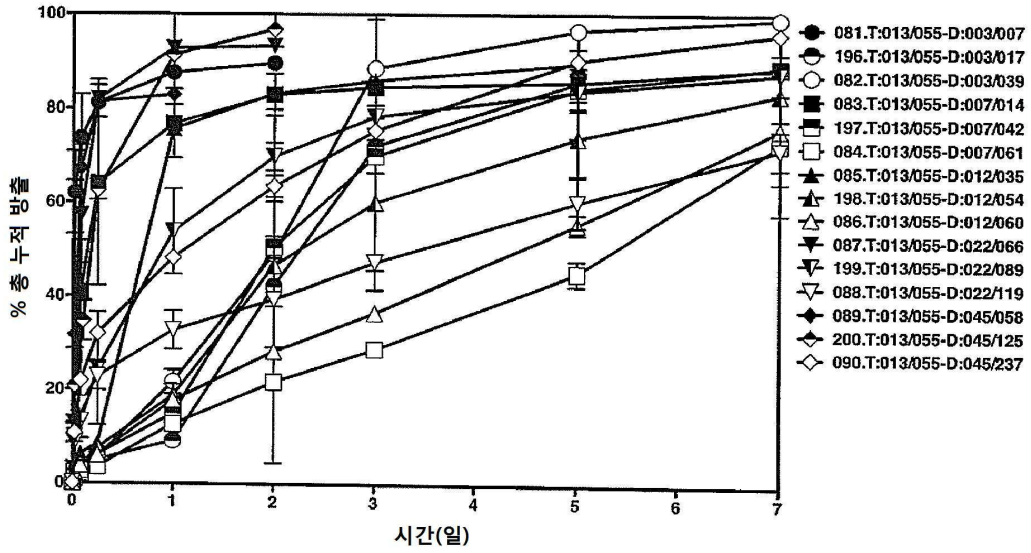
도면12


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

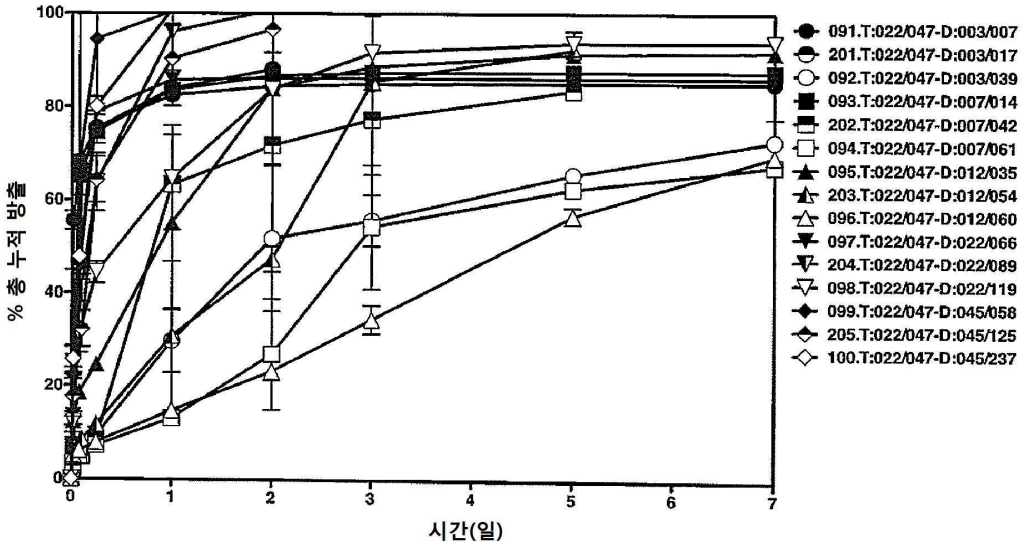
도면13


% 총 누적 방출
시간(일)
251.T:013/040-D:003/007
006.T:013/040-D:003/017
252.T:013/040-D:003/039
253.T:013/040-D:007/014
007.T:013/040-D:007/042
254.T:013/040-D:007/061
255.T:013/040-D:012/035
008.T:013/040-D:012/054
256.T:013/040-D:012/060
257.T:013/040-D:022/066
009.T:013/040-D:022/089
258.T:013/040-D:022/119
259.T:013/040-D:045/058
010.T:013/040-D:045/125
260.T:013/040-D:045/237

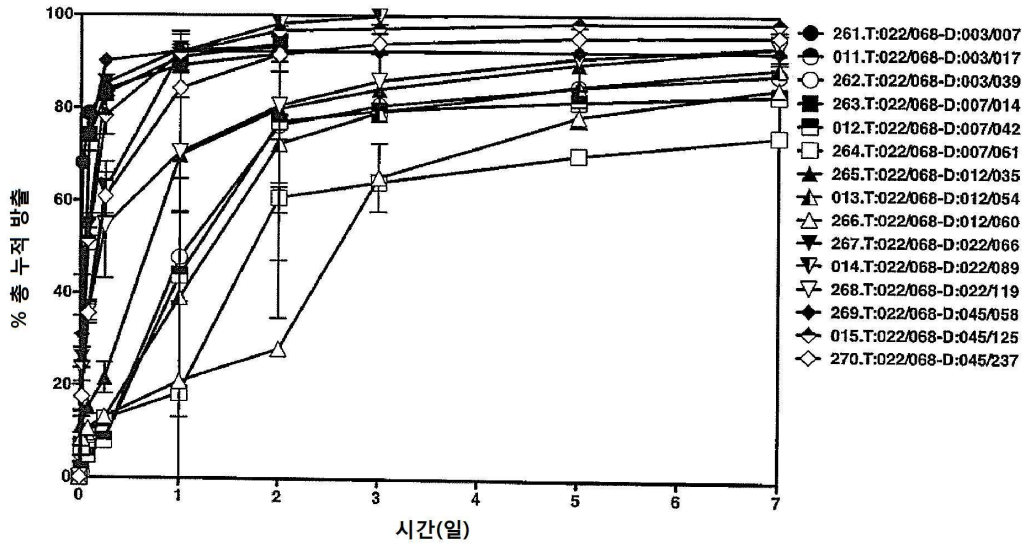
도면14


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

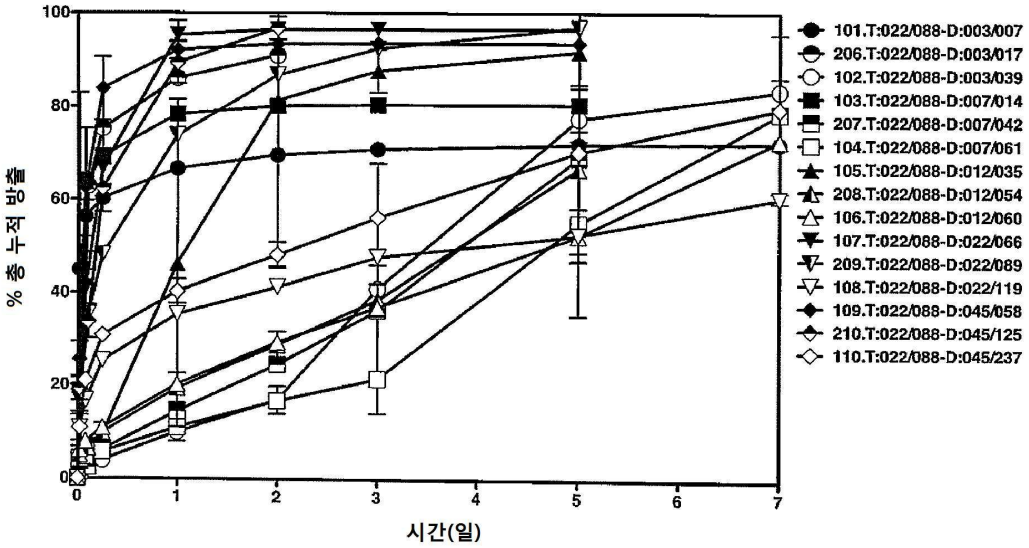
도면15


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

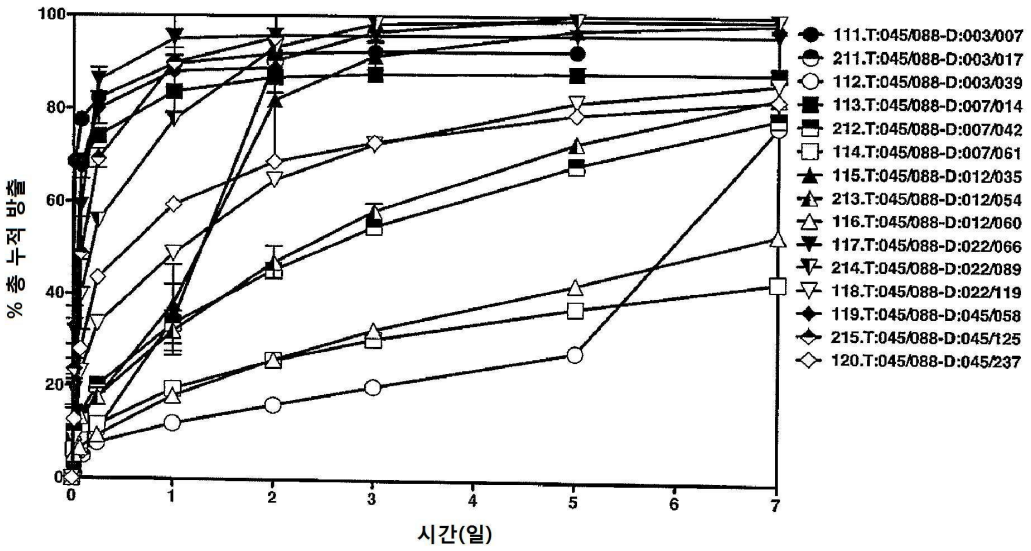
도면16


% 총 누적 방출
시간(일)
261.T:022/068-D:003/007
011.T:022/068-D:003/017
262.T:022/068-D:003/039
263.T:022/068-D:007/014
012.T:022/068-D:007/042
264.T:022/068-D:007/061
265.T:022/068-D:012/035
013.T:022/068-D:012/054
266.T:022/068-D:012/060
267.T:022/068-D:022/066
014.T:022/068-D:022/089
268.T:022/068-D:022/119
269.T:022/068-D:045/058
015.T:022/068-D:045/125
270.T:022/068-D:045/237

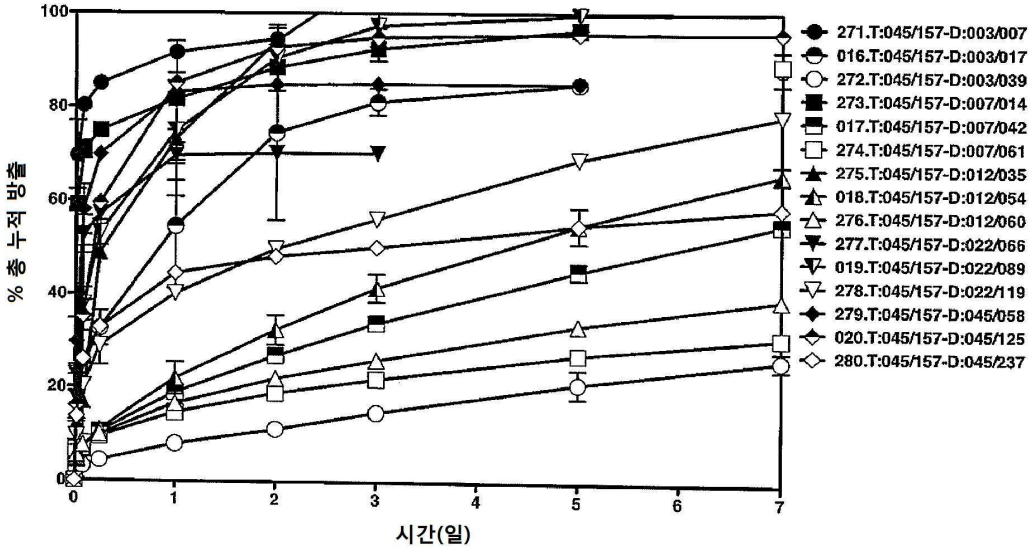
도면17


% 총 누적 방출
시간(일)
101.T:022/088-D:003/007
206.T:022/088-D:003/017
102.T:022/088-D:003/039
103.T:022/088-D:007/014
207.T:022/088-D:007/042
104.T:022/088-D:007/061
105.T:022/088-D:012/035
208.T:022/088-D:012/054
106.T:022/088-D:012/060
107.T:022/088-D:022/066
209.T:022/088-D:022/089
108.T:022/088-D:022/119
109.T:022/088-D:045/058
210.T:022/088-D:045/125
110.T:022/088-D:045/237

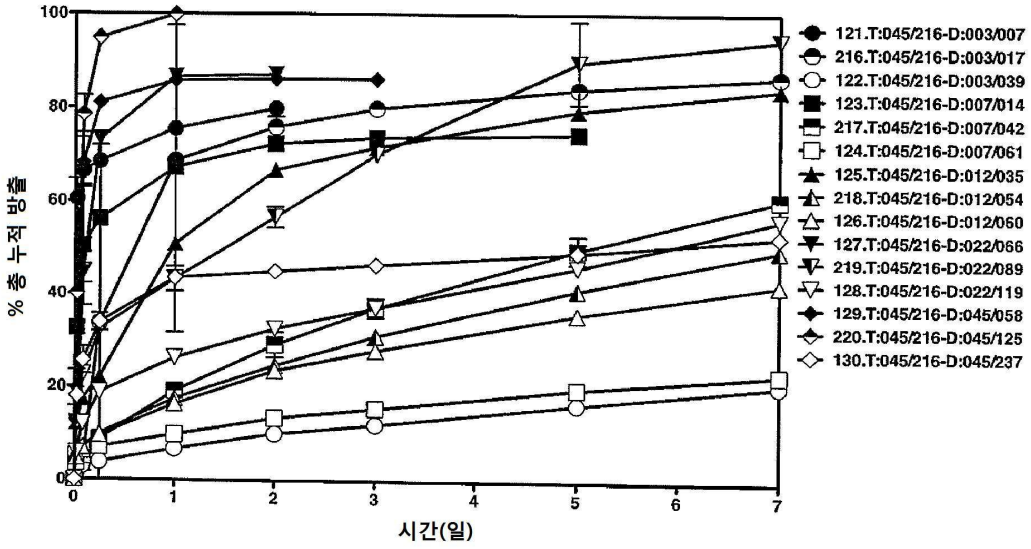
도면18


% 총 누적 방출
시간(일)
111.T:045/088-D:003/007
211.T:045/088-D:003/017
112.T:045/088-D:003/039
113.T:045/088-D:007/014
212.T:045/088-D:007/042
114.T:045/088-D:007/061
115.T:045/088-D:012/035
213.T:045/088-D:012/054
116.T:045/088-D:012/060
117.T:045/088-D:022/066
214.T:045/088-D:022/089
118.T:045/088-D:022/119
119.T:045/088-D:045/058
215.T:045/088-D:045/125
120.T:045/088-D:045/237

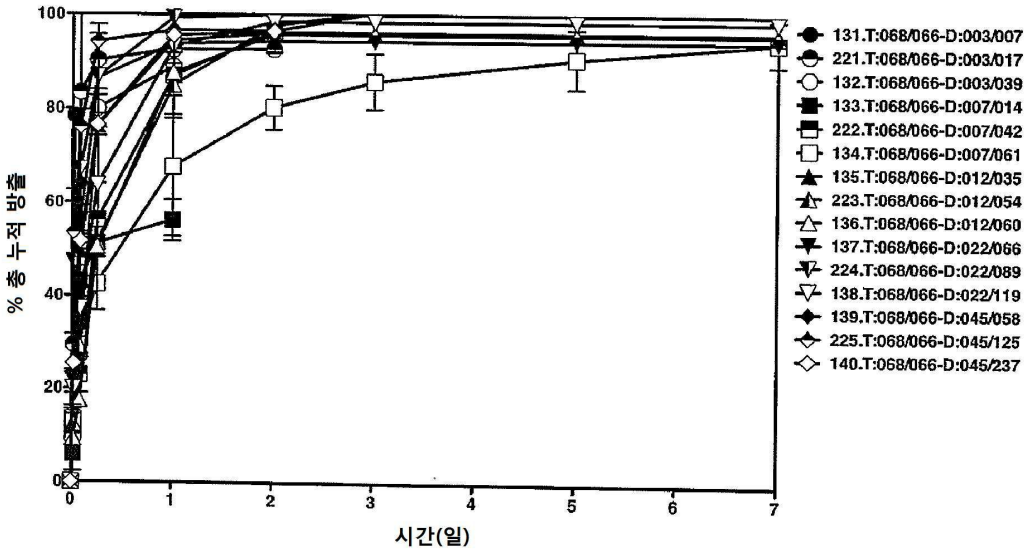
도면19


% 총 누적 방출
시간(일)
271.T:045/157-D:003/007
016.T:045/157-D:003/017
272.T:045/157-D:003/039
273.T:045/157-D:007/014
017.T:045/157-D:007/042
274.T:045/157-D:007/061
275.T:045/157-D:012/035
018.T:045/157-D:012/054
276.T:045/157-D:012/060
277.T:045/157-D:022/066
019.T:045/157-D:022/089
278.T:045/157-D:022/119
279.T:045/157-D:045/058
020.T:045/157-D:045/125
280.T:045/157-D:045/237

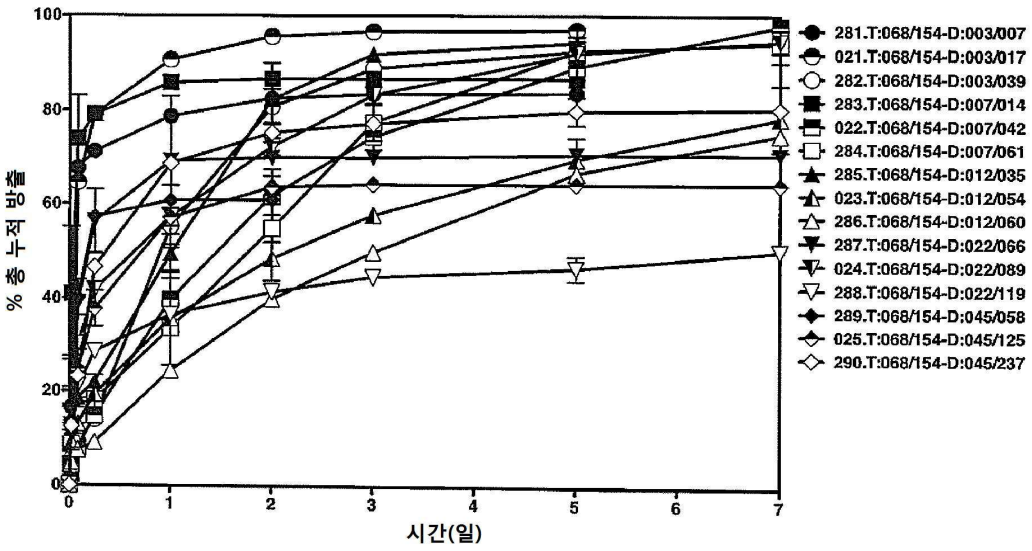
도면20


% 총 누적 방출
시간(일)
121.T:045/216-D:003/007
216.T:045/216-D:003/017
122.T:045/216-D:003/039
123.T:045/216-D:007/014
217.T:045/216-D:007/042
124.T:045/216-D:007/061
125.T:045/216-D:012/035
218.T:045/216-D:012/054
126.T:045/216-D:012/060
127.T:045/216-D:022/066
219.T:045/216-D:022/089
128.T:045/216-D:022/119
129.T:045/216-D:045/058
220.T:045/216-D:045/125
130.T:045/216-D:045/237

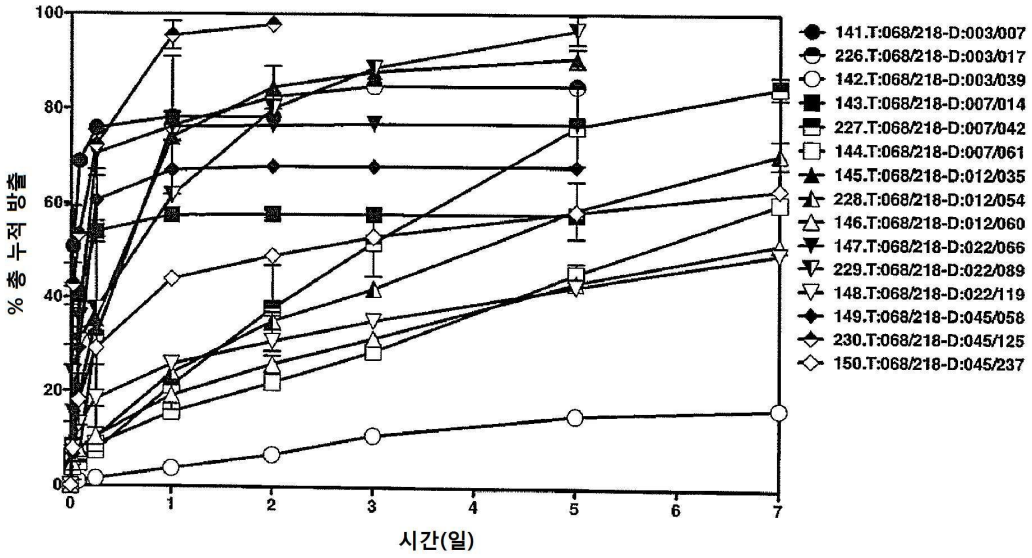
도면21


% 총 누적 방출
시간(일)
131.T:068/066-D:003/007
221.T:068/066-D:003/017
132.T:068/066-D:003/039
133.T:068/066-D:007/014
222.T:068/066-D:007/042
134.T:068/066-D:007/061
135.T:068/066-D:012/035
223.T:068/066-D:012/054
136.T:068/066-D:012/060
137.T:068/066-D:022/066
224.T:068/066-D:022/089
138.T:068/066-D:022/119
139.T:068/066-D:045/058
225.T:068/066-D:045/125
140.T:068/066-D:045/237

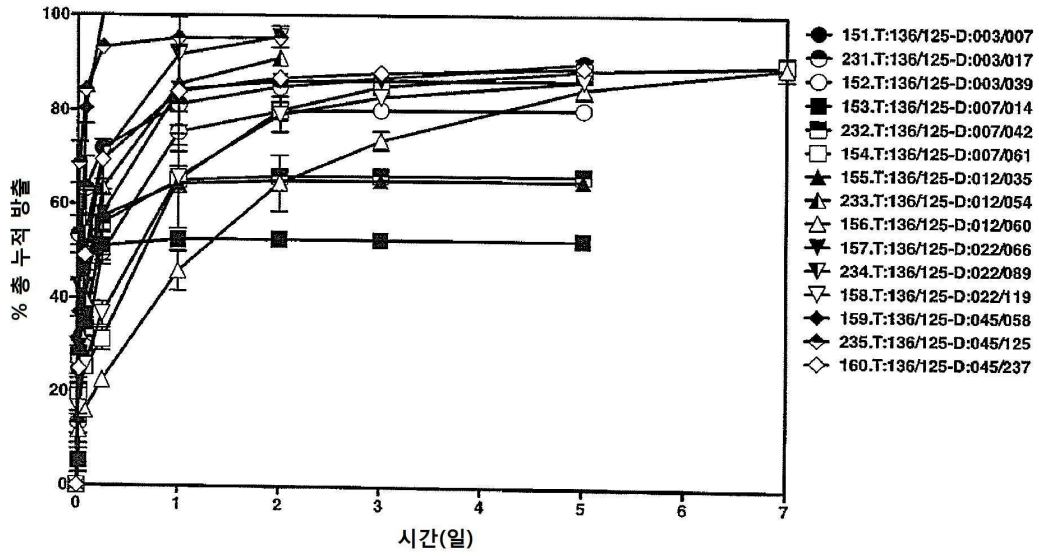
도면22


% 총 누적 방출
시간(일)
281.T:068/154-D:003/007
021.T:068/154-D:003/017
282.T:068/154-D:003/039
283.T:068/154-D:007/014
022.T:068/154-D:007/042
284.T:068/154-D:007/061
285.T:068/154-D:012/035
023.T:068/154-D:012/054
286.T:068/154-D:012/060
287.T:068/154-D:022/066
024.T:068/154-D:022/089
288.T:068/154-D:022/119
289.T:068/154-D:045/058
025.T:068/154-D:045/125
290.T:068/154-D:045/237

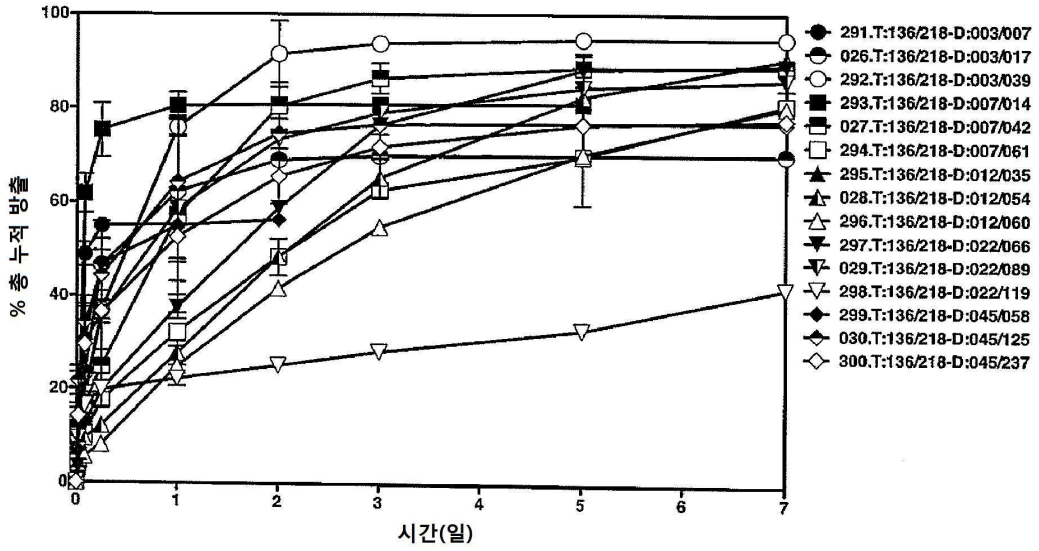
도면23


% 총 누적 방출
시간(일)
141.T:068/218-D:003/007
226.T:068/218-D:003/017
142.T:068/218-D:003/039
143.T:068/218-D:007/014
227.T:068/218-D:007/042
144.T:068/218-D:007/061
145.T:068/218-D:012/035
228.T:068/218-D:012/054
146.T:068/218-D:012/060
147.T:068/218-D:022/066
229.T:068/218-D:022/089
148.T:068/218-D:022/119
149.T:068/218-D:045/058
230.T:068/218-D:045/125
150.T:068/218-D:045/237

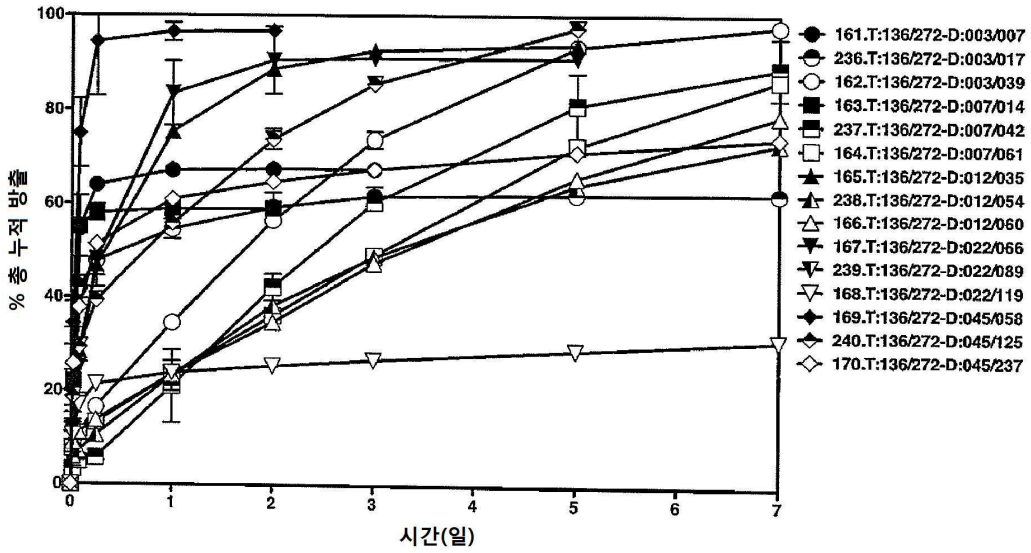
도면24


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

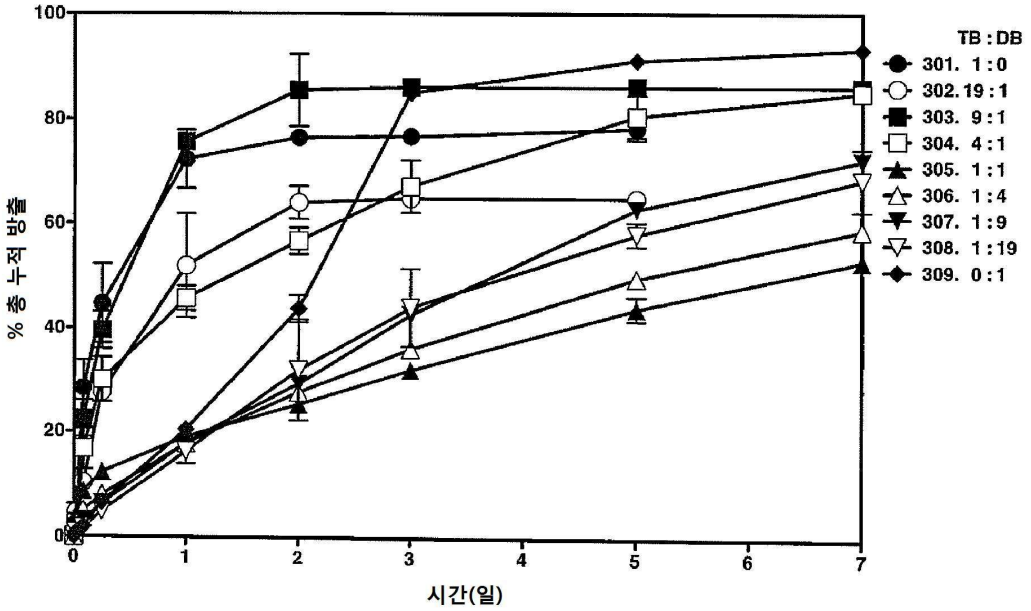
도면25


% 총 누적 방출
시간(일)
291.T:136/218-D:003/007
026.T:136/218-D:003/017
292.T:136/218-D:003/039
293.T:136/218-D:007/014
027.T:136/218-D:007/042
294.T:136/218-D:007/061
295.T:136/218-D:012/035
028.T:136/218-D:012/054
296.T:136/218-D:012/060
297.T:136/218-D:022/066
029.T:136/218-D:022/089
298.T:136/218-D:022/119
299.T:136/218-D:045/058
030.T:136/218-D:045/125
300.T:136/218-D:045/237

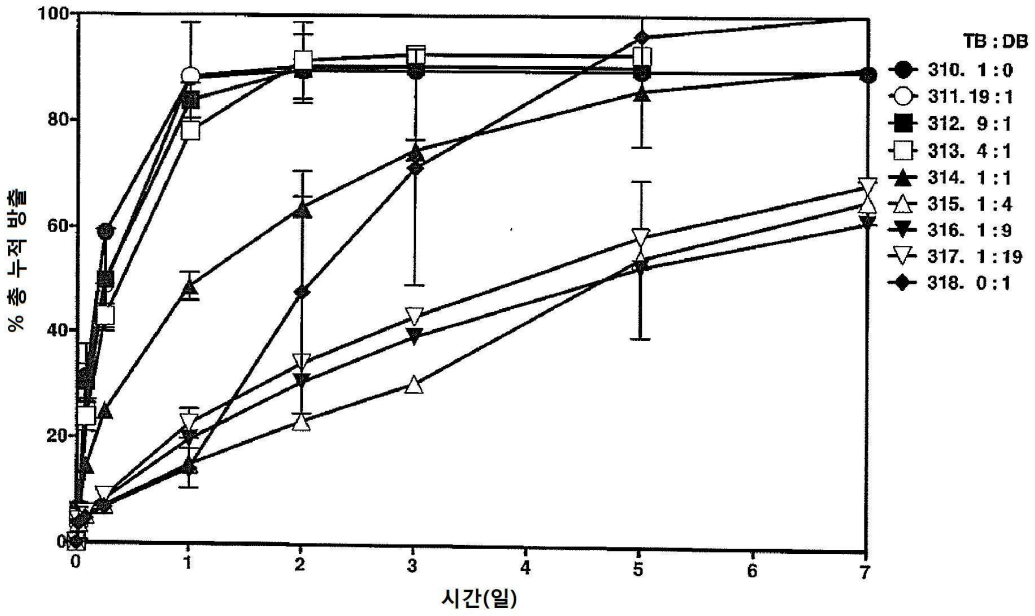
도면26


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

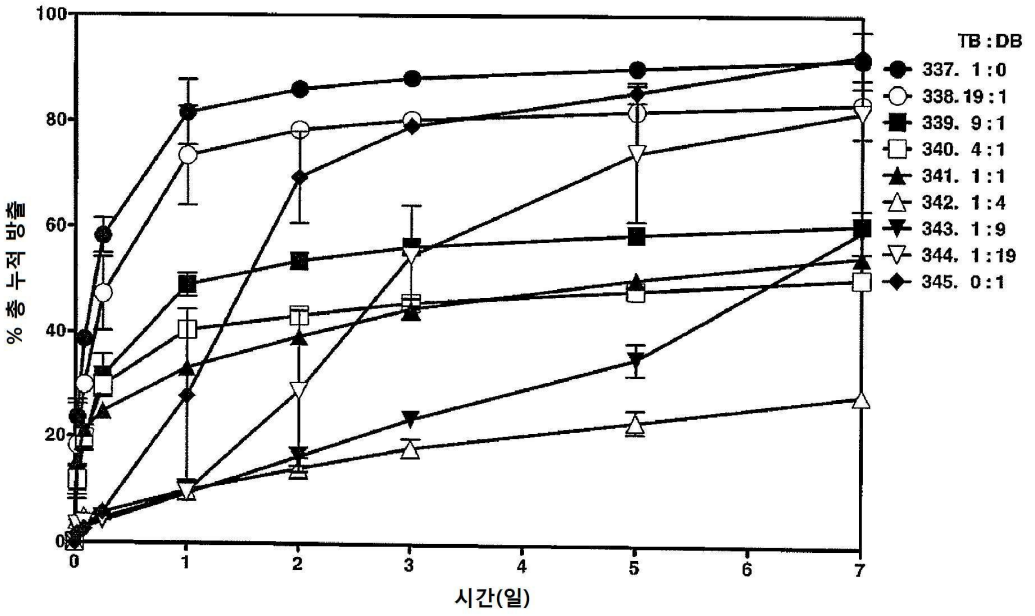
도면27


% 총 누적 방출
시간(일)
TB : DB
301. 1 : 0
302. 19 : 1
303. 9 : 1
304. 4 : 1
305. 1 : 1
306. 1 : 4
307. 1 : 9
308. 1 : 19
309. 0 : 1

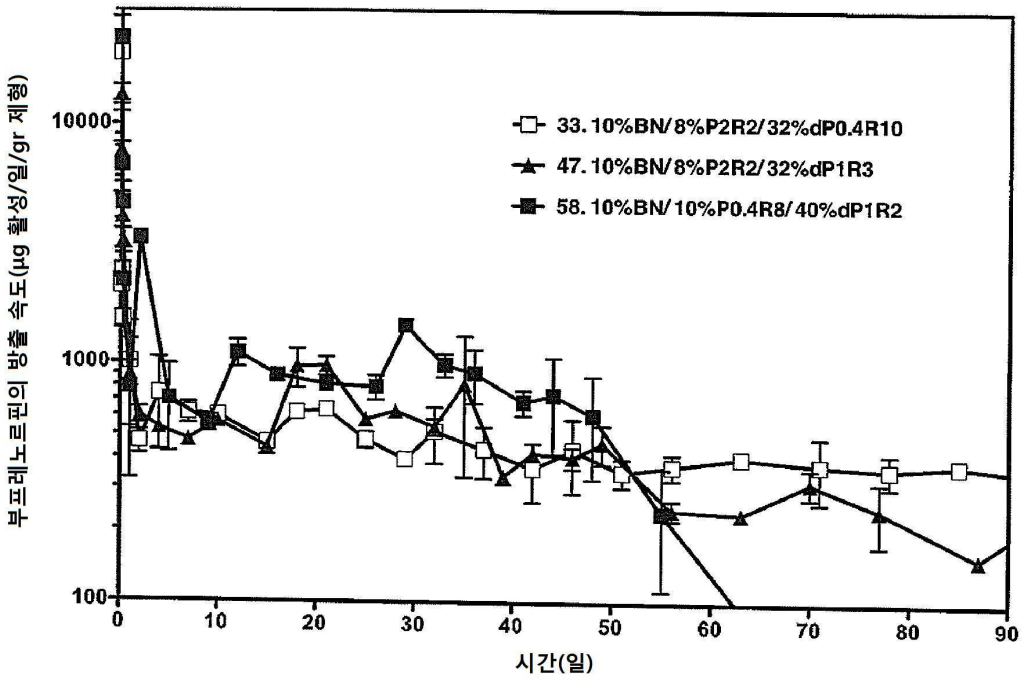
도면28


% 총 누적 방출
시간(일)
TB : DB
310. 1 : 0
311. 19 : 1
312. 9 : 1
313. 4 : 1
314. 1 : 1
315. 1 : 4
316. 1 : 9
317. 1 : 19
318. 0 : 1

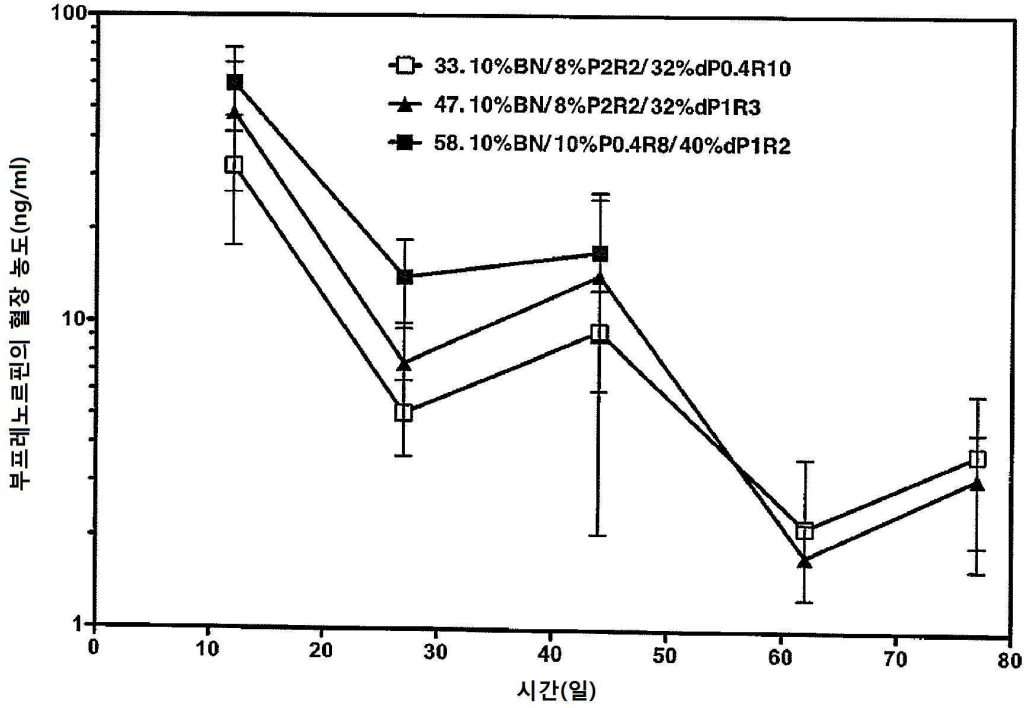
도면29


% 총 누적 방출
시간(일)
TB : DB
337. 1 : 0
338. 19 : 1
339. 9 : 1
340. 4 : 1
341. 1 : 1
342. 1 : 4
343. 1 : 9
344. 1 : 19
345. 0 : 1

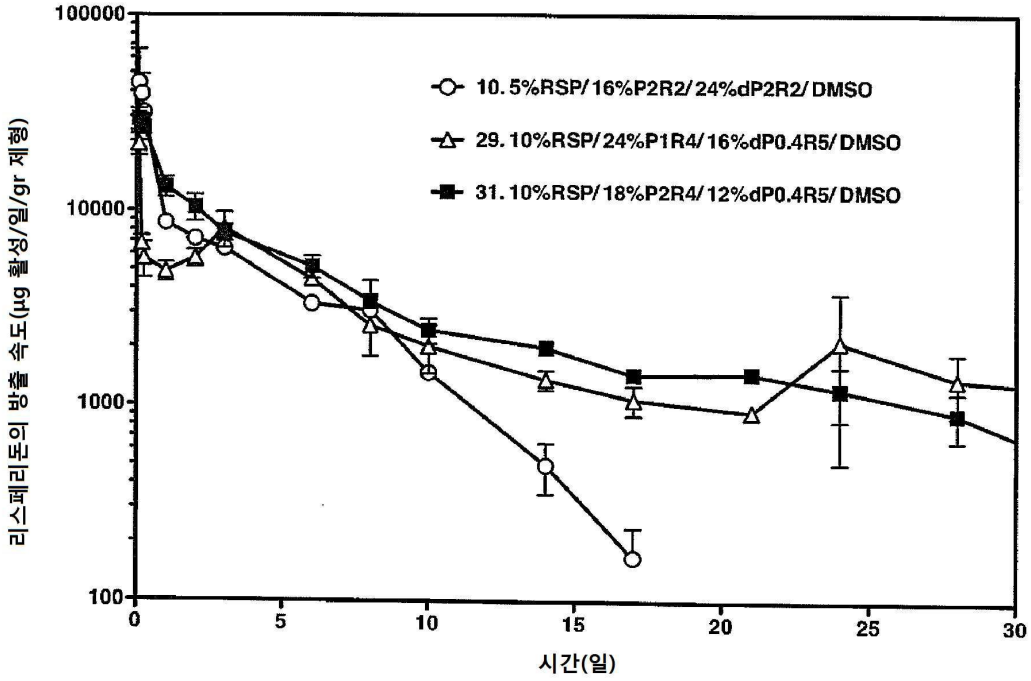
도면30


33. 10%BN/8%P2R2/32%dP0.4R10
47. 10%BN/8%P2R2/32%dP1R3
58. 10%BN/10%P0.4R8/40%dP1R2
부프레노르핀의 방출 속도(μg 활성/일/gr 제형)
10000
1000
100
0
10
20
30
40
50
60
70
80
90
시간(일)

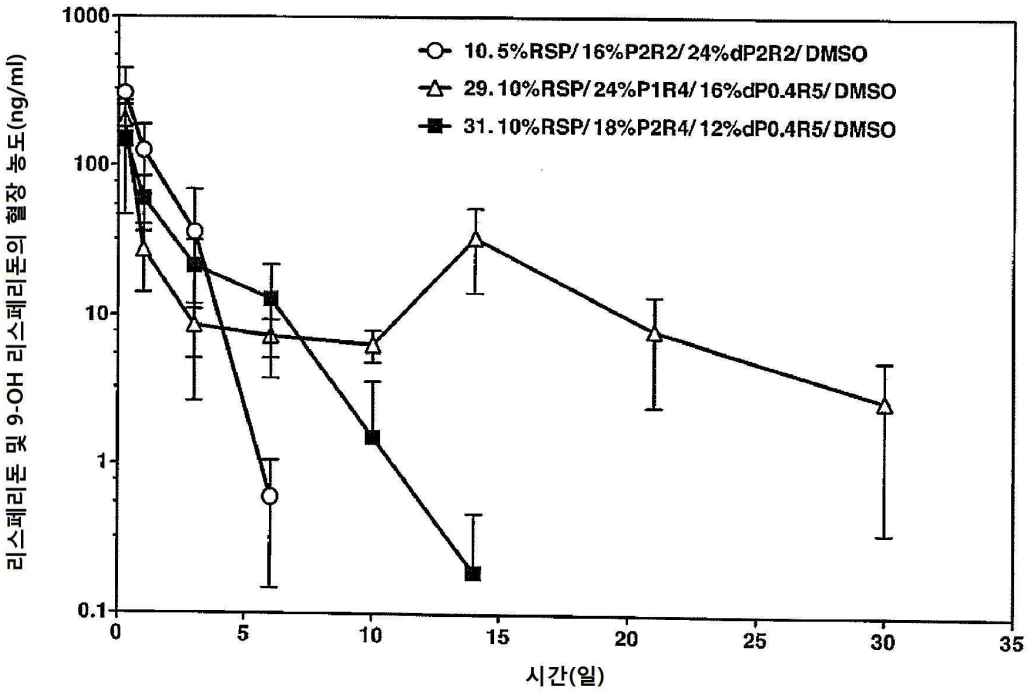
도면31


33. 10%BN/8%P2R2/32%dP0.4R10
47. 10%BN/8%P2R2/32%dP1R3
58. 10%BN/10%P0.4R8/40%dP1R2
부프레노르핀의 혈장 농도(ng/ml)
100
10
1
0
10
20
30
40
50
60
70
80
시간(일)

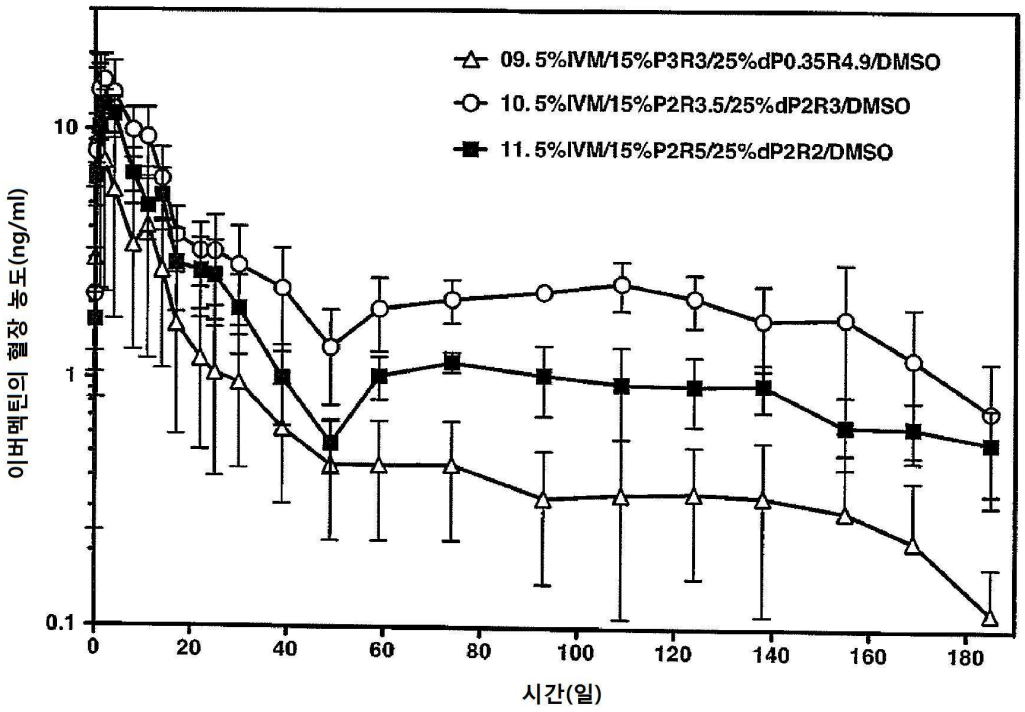
도면32


100000
10000
1000
100
0
5
10
15
20
25
30
시간(일)
리스페리돈의 방출 속도(μg 활성/일/gr 제형)
10.5%RSP/16%P2R2/24%dP2R2/DMSO
29.10%RSP/24%P1R4/16%dP0.4R5/DMSO
31.10%RSP/18%P2R4/12%dP0.4R5/DMSO

도면33


1000
100
10
1
0.1
0
5
10
15
20
25
30
35
시간(일)
리스페리돈 및 9-OH 리스페리돈의 혈장 농도(ng/ml)
10.5%RSP/16%P2R2/24%dP2R2/DMSO
29.10%RSP/24%P1R4/16%dP0.4R5/DMSO
31.10%RSP/18%P2R4/12%dP0.4R5/DMSO

도면34


09.5%IVM/15%P3R3/25%dP0.35R4.9/DMSO
10.5%IVM/15%P2R3.5/25%dP2R3/DMSO
11.5%IVM/15%P2R5/25%dP2R2/DMSO
이버멕틴의 혈장 농도(ng/ml)
10
1
0.1
0
20
40
60
80
100
120
140
160
180
시간(일)