



등록특허 10-2189442



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2020년12월11일
(11) 등록번호 10-2189442
(24) 등록일자 2020년12월04일

- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 47/34 (2017.01) *A61K 31/567* (2006.01)
A61K 9/00 (2006.01) *A61K 9/107* (2006.01)
- (52) CPC특허분류
A61K 47/34 (2013.01)
A61K 31/567 (2013.01)
- (21) 출원번호 10-2015-7002309
- (22) 출원일자(국제) 2013년06월27일
심사청구일자 2018년06월01일
- (85) 번역문제출일자 2015년01월27일
- (65) 공개번호 10-2015-0027265
- (43) 공개일자 2015년03월11일
- (86) 국제출원번호 PCT/IB2013/001547
- (87) 국제공개번호 WO 2014/001904
국제공개일자 2014년01월03일
- (30) 우선권주장
61/665,192 2012년06월27일 미국(US)
- (56) 선행기술조사문현
KR1020030057549 A
US20050112170 A1

- (73) 특허권자
페딘셀 에스.에이.
프랑스, 에프-34830 자꾸, 뤼 데 프레르 뤼미에르
3
- (72) 발명자
고드리올, 조르쥬
프랑스공화국, 에프-34080 몽펠리에, 뤼 뿌이-마
르랭 베르투드, 334
로베르즈, 크리스토프
프랑스공화국, 에프-34920 르 크레스, 뤼 드 라
갸렌느, 25
- (74) 대리인
특허법인오리진

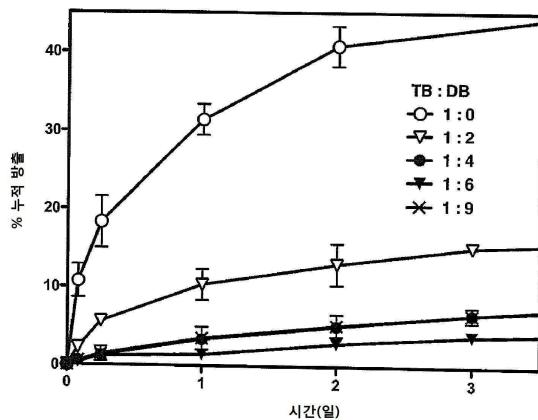
전체 청구항 수 : 총 8 항

심사관 : 이재정

(54) 발명의 명칭 소수성 조성물용 생분해성 약물 전달

(57) 요약

폴리에스테르 및 폴리에틸렌 글리콜을 함유하는 삼중블록 공중합체와 폴리에스테르 및 말단-캡핑된 폴리에틸렌 글리콜을 함유하는 이중블록 공중합체 뿐만 아니라, 메드록시프로게스테론 아세테이트, 레보노게스트렐, 시클로스포린, 프로게스테론 또는 부피바카인과 같은 하나 이상의 약학적 활성 성분 또는 소수성 활성 성분을 포함하는 생분해성 약물 전달 조성물이 기재된다.

대 표 도 - 도1

(52) CPC특허분류

A61K 9/0019 (2013.01)

A61K 9/1075 (2013.01)

명세서

청구범위

청구항 1

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

(a) 하기 식의 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≠x이고, 상기 v 및 x는 에스테르 반복 단위이고 w는 에틸렌 옥시드 반복 단위임;

(b) 하기 식의 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 327이고, 상기 y는 에틸렌 옥시드 반복 단위의 수이고 상기 z는 에스테르 반복 단위의 수임,

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

(c) 약학적 활성 소수성 성분,

상기 약학적 활성 소수성 성분은 레보노게스트렐, 시클로스포린, 프로게스테론, 부피바카인 또는 메드록시프로게스테론 아세테이트임.

청구항 2

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

(a) 전체 조성물의 3.0% 내지 45%(w%/w%) 또는 2% 내지 45%(w%/w%)의 양으로 존재하는, 하기 식의 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 273이고, 상기 v 및 x는 에스테르 반복 단위이고 w는 에틸렌 옥시드 반복 단위임;

(b) 전체 조성물의 8.0% 내지 50%(w%/w%)의 양으로 존재하는, 하기 식의 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 327이며, 상기 y는 에틸렌 옥시드 반복 단위의 수이고 상기 z는 에스테르 반복 단위의 수임,

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

(c) 전체 조성물의 1% 내지 20%(w%/w%) 또는 1% 내지 40%(w%/w%)의 양으로 존재하는, 약학적 활성 소수성 성분, 상기 약학적 활성 소수성 성분은 레보노게스트렐, 시클로스포린, 프로게스테론, 부피바카인 또는 메드록시프로게스테론 아세테이트임.

청구항 3

제1항 또는 제2항에 있어서,

상기 조성물에서 에틸렌 옥시드에 대한 락트산의 몰 비는, 상기 삼중블록 공중합체에 대해 0.5 내지 3.5 또는

0.5 내지 2.5 또는 0.5 내지 22.3이고, 상기 이중블록 공중합체에 대해 2 내지 6 또는 0.8 내지 13 또는 3 내지 5인 것을 특징으로 하는 생분해성 약물 전달 조성물.

청구항 4

제1항 또는 제2항에 있어서,

상기 조성물은 동물 또는 식물의 체내에 주입되면 경화된 임플란트가 되는 주사가능 액체인 것을 특징으로 하는 생분해성 약물 전달 조성물.

청구항 5

하기 단계를 포함하는, 생분해성 약물 전달 조성물의 제조방법:

(i) 하기 (a) 및 (b)를 1:3 내지 1:8 또는 1:1 내지 1:19 또는 3:2 내지 1:19의 중량 비로 벤질 알코올, 벤질 벤조에이트, 디에틸렌 글리콜 디메틸 에테르(디글리메(Diglyme)), 디에틸렌 글리콜 모노에틸 에테르(DEGMEE), 디메틸 이소소르비드(DMI), 디메틸 셀포시드(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(트리글리메(triglyme)) 및 이들의 혼합물로 이루어진 군에서 선택되는 유기 용매에 용해시켜, 중합체 혼합물을 형성하는 단계:

(a) 하기 식의 생분해성 ABA형 블록 공중합체:



식 중, A는 폴리(락트산)이고, B는 폴리에틸렌 글리콜이고, v 및 x는 반복 단위의 수로서 24 내지 682이고 w는 반복 단위의 수로서 4 내지 273이며, v=x 또는 v≠x임; 및

(b) 하기 식의 생분해성 이중블록 공중합체:



식 중, A는 폴리(락트산)이고, C는 메톡시-폴리에틸렌 글리콜이고, y 및 z는 반복 단위의 수로서 y는 3 내지 45이고 z는 7 내지 327임; 및

(ii) 상기 중합체 혼합물에 약학적 활성 소수성 성분을 첨가하는 단계, 상기 약학적 활성 소수성 성분은 레보노게스트렐, 시클로스포린, 프로게스테론, 부피바카인 또는 메드록시프로게스테론 아세테이트임.

청구항 6

하기 단계를 포함하는, 생분해성 약물 전달 조성물의 제조방법:

(i) 하기 (a) 및 (b)를 1:3 내지 1:8 또는 1:1 내지 1:19 또는 3:2 내지 1:19의 중량 비로 벤질 알코올, 벤질 벤조에이트, 디에틸렌 글리콜 디메틸 에테르(디글리메(Diglyme)), 디에틸렌 글리콜 모노에틸 에테르(DEGMEE), 디메틸 이소소르비드(DMI), 디메틸 셀포시드(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(트리글리메(triglyme)) 및 이들의 혼합물로 이루어진 군에서 선택되는 유기 용매에 용해시켜, 중합체 혼합물을 형성하는 단계:

(a) 하기 식의 생분해성 ABA형 블록 공중합체:



식 중, A는 폴리(락트산)이고, B는 폴리에틸렌 글리콜이고, v 및 x는 반복 단위의 수로서 24 내지 682이고 w는 반복 단위의 수로서 4 내지 273이며, v=x 또는 v≠x임; 및

(b) 하기 식의 생분해성 이중블록 공중합체:



식 중, A는 폴리(락트산)이고, C는 메톡시-폴리에틸렌 글리콜이고, y 및 z는 반복 단위의 수로서 y는 3 내지 45이고 z는 7 내지 327임;

(ii) 상기 중합체 혼합물에 약학적 활성 소수성 성분을 첨가하는 단계, 상기 약학적 활성 소수성 성분은 레보노게스트렐, 시클로스포린, 프로게스테론, 부피바카인 또는 메드록시프로게스테론 아세테이트임; 및

(iii) 상기 유기 용매를 증발시키는 단계.

청구항 7

하기 단계를 포함하는, 생분해성 약물 전달 조성물의 제조방법:

(i) 하기 (a) 및 (b)를 1:3 내지 1:8 또는 1:1 내지 1:19 또는 3:2 내지 1:19의 중량 비로 벤질 알코올, 벤질 벤조에이트, 디에틸렌 글리콜 디메틸 에테르(디글리메(Diglyme)), 디에틸렌 글리콜 모노에틸 에테르(DEGMEE), 디메틸 이소소르비드(DMI), 디메틸 셀록시드(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(트리글리메(triglyme)) 및 이들의 혼합물로 이루어진 군에서 선택되는 유기 용매에 용해시켜, 중합체 혼합물을 형성하는 단계:

(a) 하기 식의 생분해성 ABA형 블록 공중합체:



식 중, A는 폴리(락트산)이고, B는 폴리에틸렌 글리콜이고, v 및 x는 반복 단위의 수로서 24 내지 682이고 w는 반복 단위의 수로서 4 내지 273이며, v 및 x는 에스테르 반복 단위이고 w는 에틸렌 옥시드 반복 단위이고, v=x 또는 v≠x임; 및

(b) 하기 식의 생분해성 이중블록 공중합체:



식 중, A는 폴리(락트산)이고, C는 메톡시-폴리에틸렌 글리콜이고, y 및 z는 반복 단위의 수로서 y는 3 내지 45이고 z는 7 내지 327이며, y는 에틸렌 옥시드 반복 단위의 수이고 z는 에스테르 반복 단위의 수임;

(ii) 상기 중합체 혼합물에 약학적 활성 소수성 성분을 첨가하는 단계, 상기 약학적 활성 소수성 성분은 레보노게스트렐, 시클로스포린, 프로게스테론, 부피바카인 또는 메드록시프로게스테론 아세테이트임; 및

(iii) 상기 유기 용매를 증발시키는 단계.

청구항 8

제5항 내지 제7항 중 어느 한 항에 있어서,

벤질 알코올, 벤질 벤조에이트, 디에틸렌 글리콜 디메틸 에테르(디글리메(Diglyme)), 디에틸렌 글리콜 모노에틸 에테르(DEGMEE), 디메틸 이소소르비드(DMI), 디메틸 셀록시드(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(트리글리메(triglyme)) 및 이들의 혼합물로 이루어진 군에서 선택되는 상기 유기 용매는, 전체 조성물의 40% 내지 74%(w%/w%) 또는 30% 내지 70%(w%/w%) 또는 26% 내지 90%(w%/w%)의 양으로 존재하는 것을 특징으로 하는, 생분해성 약물 전달 조성물의 제조방법.

청구항 9

삭제

청구항 10

삭제

청구항 11

삭제

청구항 12

삭제

청구항 13

삭제

청구항 14

삭제

청구항 15

삭제

청구항 16

삭제

청구항 17

삭제

청구항 18

삭제

청구항 19

삭제

발명의 설명

기술 분야

[0001]

본 발명은 폴리에스테르 및 폴리에틸렌 글리콜을 함유하는 삼중블록 공중합체와 폴리에스테르 및 말단-캡핑된 폴리에틸렌 글리콜을 함유하는 이중블록 공중합체 뿐만 아니라 약학적 소수성 활성 성분(그 중 하나는 메드록시프로게스테론 아세테이트, 레보노게스트렐, 시클로스포린, 프로게스테론 또는 부피바카인)을 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 1:19 또는 2:3 또는 4:1 또는 2.3 내지 4.1이다. 유기 용매를 사용하여 상기 생분해성 약물 조성물을 제조하는 방법이 또한 기재된다.

배경 기술

[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 및 J. Singh. Smart Polymer Based Delivery Systems for Peptide and Proteins. Recent Patents on Drug Delivery & Formulation. Bentham Science Publishers, LTD. 2007. Vol. 1, pp. 65-71] 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] 미국 특허 제7,875,677호는 소수성 약물, 폴리에틸렌 옥시드를 포함하는 소수성 단백질 및 폴리에스테르 및 생체적합성 수용성 중합체를 갖는 소수성 부분을 갖는 생체적합성 블록 공중합체를 포함하는 미셀-형성 조성물로서, 상기 수용성 중합체는 미셀-형성 조성물이 주사가능하도록 하기에 충분한 양으로 존재하는 미셀-형성 조성물을 개시한다.

[0008] 난용성 또는 소수성 약물은 종종 부절적하고 가변적인 생체이용률을 야기하는 느린 약물 흡수를 일으킨다는 점이 해당분야에 잘 알려져 있다. 따라서, 소수성 약물을 제형화하는 것은 상기 분야에서 잘 알려진 도전과제이다.

[0009] 주사가능하고, 제자리(*in situ*) 형성되며, 체내에 주입될 때 생분해될 수 있고 고형 임플란트(solid implant)로 전환되며, 약학적으로 수소성인 활성 성분을 전달하는 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.

[0010] 또한, 본 발명의 생분해성 약물 전달 조성물은 지효성 제형일 수 있으며, 이는 약물의 초기 파열 방출을 감소시키고 시간 경과에 따른 약물 또는 소수성 약물의 방출 속도를 조절한다. 이러한 현상은 약물 방출 커브의 평탄화(flattening)에서 설명된다.

선행기술문현

특허문현

- [0011] (특허문현 0001) 미국 특허공보 US 6,592,899
- (특허문현 0002) 미국 특허공보 US 6,541,033
- (특허문현 0003) 미국 특허공보 US 6,350,812
- (특허문현 0004) 미국 특허공보 US 7,875,677

비특허문현

- [0012] (비특허문현 0001) K. Al-Tahami 및 J. Singh. Smart Polymer Based Delivery Systems for Peptide and Proteins. Recent Patents on Drug Delivery & Formulation. Bentham Science Publishers, LTD. 2007. Vol. 1, pp. 65-71

발명의 내용

해결하려는 과제

과제의 해결 수단

- [0013] 본 발명의 요약

- [0014] 본 발명은 하기를 포함하는 생분해성 약물 전달 조성물을 제공한다:
- (a) 하기 식의 생분해성 삼중블록 공중합체:
- [0016] $A_v-B_w-A_x$
- [0017] 식 중, A는 폴리에스테르이고, B는 폴리에틸렌 글리콜이고, v, w 및 x는 반복 단위의 수로서 4 내지 1090 또는 6 내지 1090이고, $v=x$ 또는 $v \neq x$ 임;
- [0018] (b) 하기 식의 생분해성 이중블록 공중합체:
- [0019] C_y-A_z
- [0020] 식 중, A는 폴리에스테르이고, C는 말단-캡핑된(end-capped) 폴리에틸렌 글리콜이고, y 및 z는 반복 단위의 수로서 7 내지 371 또는 3 내지 237임,
- [0021] 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
- [0022] (c) 하나 이상의 약학적 활성 성분.
- [0023] 본 발명은 하기를 포함하는 생분해성 약물 전달 조성물을 제공한다:
- [0024] (a) 하기 식의 생분해성 삼중블록 공중합체:
- [0025] $A_v-B_w-A_x$
- [0026] 식 중, A는 폴리에스테르이고, B는 폴리에틸렌 글리콜이고, v, w 및 x는 반복 단위의 수로서 4 내지 1090 또는 6 내지 1090이고, $v=x$ 또는 $v \neq x$ 임;
- [0027] (b) 하기 식의 생분해성 이중블록 공중합체:
- [0028] C_y-A_z
- [0029] 식 중, A는 폴리에스테르이고, C는 말단-캡핑된 폴리에틸렌 글리콜이고, y 및 z는 반복 단위의 수로서 7 내지 371 또는 3 내지 237임,
- [0030] 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 1:19 또는 2:3 또는 4:1 또는 2:3 내지 4:1임; 및
- [0031] (c) 하나 이상의 약학적 활성 성분.
- [0032] 본 발명은 하기를 포함하는 생분해성 약물 전달 조성물을 제공한다:
- [0033] (a) 하기 식의 생분해성 삼중블록 공중합체:
- [0034] $A_v-B_w-A_x$
- [0035] 식 중, A는 폴리에스테르이고, B는 폴리에틸렌 글리콜이고, v, w 및 x는 반복 단위의 수로서 4 내지 1090 또는 6 내지 1090이고, $v=x$ 또는 $v \neq x$ 임;
- [0036] (b) 하기 식의 생분해성 이중블록 공중합체:
- [0037] C_y-A_z
- [0038] 식 중, A는 폴리에스테르이고, C는 말단-캡핑된 폴리에틸렌 글리콜이고, y 및 z는 반복 단위의 수로서 7 내지 371 또는 3 내지 237임,
- [0039] 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 1:19 또는 2:3 또는 4:1 또는 2:3 내지 4:1임; 및
- [0040] (c) 하나 이상의 약학적 소수성 활성 성분.

[0041] 본 발명은 하기를 포함하는 생분해성 약물 전달 조성물을 제공한다:

[0042] (a) 하기 식의 생분해성 삼중블록 공중합체:

[0043] $A_v-B_w-A_x$

[0044] 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;

[0045] (b) 하기 식의 생분해성 이중블록 공중합체:

[0046] C_y-A_z

[0047] 식 중, A는 폴리에스테르이고, C는 말단-캡핑된 폴리에틸렌 글리콜이고, y 및 z는 반복 단위의 수로서 3 내지 237 또는 7 내지 371임,

[0048] 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 1:19 또는 2:3 또는 4:1 또는 2.3 내지 4.1임; 및

[0049] (c) 하나 이상의 약학적 소수성 활성 성분, 상기 약학적 소수성 활성 성분 중 하나는 메드록시프로게스테론 아세테이트, 레보노게스트렐, 시클로스포린, 프로게스테론 또는 부피바카인임.

[0050] 본 발명은 하기를 포함하는 생분해성 약물 전달 조성물을 제공한다:

[0051] (a) 하기 식의 생분해성 삼중블록 공중합체:

[0052] $A_v-B_w-A_x$

[0053] 식 중, A는 폴리에스테르이고, B는 폴리에틸렌 글리콜이고, v, w 및 x는 반복 단위의 수로서 6 내지 1090 또는 4 내지 1090이고, v 및 x는 에스테르 반복 단위이고 w는 에틸렌 옥시드 반복 단위이고, v=x 또는 v≠x임;

[0054] (b) 하기 식의 생분해성 이중블록 공중합체:

[0055] C_y-A_z

[0056] 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,

[0057] 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

[0058] (c) 하나 이상의 약학적 활성 성분.

[0059] 본 발명은 하기를 포함하는 생분해성 약물 전달 조성물을 제공한다:

[0060] (a) 하기 식의 생분해성 삼중블록 공중합체:

[0061] $A_v-B_w-A_x$

[0062] 식 중, A는 폴리에스테르이고, B는 폴리에틸렌 글리콜이고, v, w 및 x는 반복 단위의 수로서 6 내지 1090 또는 4 내지 1090이고, v 및 x는 에스테르 반복 단위이고 w는 에틸렌 옥시드 반복 단위이고, v=x 또는 v≠x임;

[0063] (b) 하기 식의 생분해성 이중블록 공중합체:

[0064] C_y-A_z

[0065] 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,

[0066] 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 1:19 또는 2:3 또는 4:1 또는 2.3 내지 4.1임; 및

[0067] (c) 하나 이상의 약학적 활성 성분.

[0068] 본 발명은 하기를 포함하는 생분해성 약물 전달 조성물을 제공한다:

[0069] (a) 하기 식의 생분해성 삼중블록 공중합체:

[0070] $A_v-B_w-A_x$

[0071] 식 중, A는 폴리에스테르이고, B는 폴리에틸렌 글리콜이고, v, w 및 x는 반복 단위의 수로서 6 내지 1090 또는 4 내지 1090이고, v 및 x는 에스테르 반복 단위이고 w는 에틸렌 옥시드 반복 단위이고, $v=x$ 또는 $v \neq x$ 임;

[0072] (b) 하기 식의 생분해성 이중블록 공중합체:

[0073] C_y-A_z

[0074] 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,

[0075] 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 1:19 또는 2:3 또는 4:1 또는 2.3 내지 4.1임; 및

[0076] (c) 하나 이상의 약학적 소수성 활성 성분.

[0077] 본 발명은 하기를 포함하는 생분해성 약물 전달 조성물을 제공한다:

[0078] (a) 하기 식의 생분해성 삼중블록 공중합체:

[0079] $A_v-B_w-A_x$

[0080] 식 중, A는 폴리에스테르이고, B는 폴리에틸렌 글리콜이고, v, w 및 x는 반복 단위의 수로서 6 내지 1090 또는 4 내지 1090이고, v 및 x는 에스테르 반복 단위이고 w는 에틸렌 옥시드 반복 단위이고, $v=x$ 또는 $v \neq x$ 임;

[0081] (b) 하기 식의 생분해성 이중블록 공중합체:

[0082] C_y-A_z

[0083] 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,

[0084] 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 1:19 또는 2:3 또는 4:1 또는 2.3 내지 4.1임; 및

[0085] (c) 하나 이상의 약학적 활성 성분, 상기 약학적 소수성 활성 성분 중 하나는 메드록시프로게스테론 아세테이트, 레보노게스트렐, 시클로스포린, 프로게스테론 또는 부피바카인임.

[0086] 본 발명은 하기를 포함하는 생분해성 약물 전달 조성물을 제공한다:

[0087] (a) 하기 식의 생분해성 삼중블록 공중합체:

[0088] $PLA_v-PEG_w-PLA_x$

[0089] 식 중, v, w 및 x는 반복 단위의 수로서 4 내지 1090 또는 6 내지 1090이고, $v=x$ 또는 $v \neq x$ 임;

[0090] (b) 하기 식의 생분해성 이중블록 공중합체:

[0091] PEG_y-PLA_z

[0092] 식 중, y 및 z는 반복 단위의 수로서 3 내지 371 또는 3 내지 237임,

[0093] 여기서, 상기 생분해성 약물 조성물에서 (a)의 생분해성 삼중블록 공중합체 및 (b)의 생분해성 이중블록 공중합체의 비는 1:3 내지 1:8 또는 1:1 내지 1:19 또는 3:2 내지 1:19이고, 이중블록 내 PEG는 말단-캡핑됨; 및

[0094] (c) 하나 이상의 소수성 활성 성분.

[0095] 본 발명은 하기를 포함하는 생분해성 약물 전달 조성물을 제공한다:

[0096] (a) 하기 식의 생분해성 삼중블록 공중합체:

[0097] $\text{PLA}_v\text{-PEG}_w\text{-PLA}_x$

[0098] 식 중, v, w 및 x는 반복 단위의 수로서 4 내지 1090 또는 6 내지 1090이고, $v=x$ 또는 $v \neq x$ 임;

[0099] (b) 하기 식의 생분해성 이중블록 공중합체:

[0100] $\text{PEG}_y\text{-PLA}_z$

[0101] 식 중, y 및 z는 반복 단위의 수로서 7 내지 371 또는 3 내지 237임,

[0102] 여기서, 상기 생분해성 약물 조성물에서 (a)의 생분해성 삼중블록 공중합체 및 (b)의 생분해성 이중블록 공중합체의 비는 1:3 내지 1:8 또는 1:1 내지 1:19 또는 3:2 내지 1:19 또는 2:3 내지 4:1 또는 2.3 또는 4.1이고, 이중블록 내 PEG는 말단-캡핑됨; 및

[0103] (c) 하나 이상의 약학적 활성 성분.

[0104] 본 발명은 하기를 포함하는 생분해성 약물 전달 조성물을 제공한다:

[0105] (a) 하기 식의 생분해성 삼중블록 공중합체:

[0106] $\text{PLA}_v\text{-PEG}_w\text{-PLA}_x$

[0107] 식 중, v, w 및 x는 반복 단위의 수로서 4 내지 1090 또는 6 내지 1090이고, $v=x$ 또는 $v \neq x$ 임;

[0108] (b) 하기 식의 생분해성 이중블록 공중합체:

[0109] $\text{PEG}_y\text{-PLA}_z$

[0110] 식 중, y 및 z는 반복 단위의 수로서 7 내지 371 또는 3 내지 237임,

[0111] 여기서, 상기 생분해성 약물 조성물에서 (a)의 생분해성 삼중블록 공중합체 및 (b)의 생분해성 이중블록 공중합체의 비는 1:3 내지 1:8 또는 1:1 내지 1:19 또는 3:2 내지 1:19 또는 2:3 내지 4:1 또는 2.3 또는 4.1이고, 이중블록 내 PEG는 말단-캡핑됨; 및

[0112] (c) 하나 이상의 약학적 소수성 활성 성분.

[0113] 본 발명은 하기를 포함하는 생분해성 약물 전달 조성물을 제공한다:

[0114] (a) 하기 식의 생분해성 삼중블록 공중합체:

[0115] $\text{PLA}_v\text{-PEG}_w\text{-PLA}_x$

[0116] 식 중, v, w 및 x는 반복 단위의 수로서 4 내지 1090 또는 6 내지 1090이고, $v=x$ 또는 $v \neq x$ 임;

[0117] (b) 하기 식의 생분해성 이중블록 공중합체:

[0118] $\text{PEG}_y\text{-PLA}_z$

[0119] 식 중, y 및 z는 반복 단위의 수로서 7 내지 371 또는 3 내지 237임,

[0120] 여기서, 상기 생분해성 약물 조성물에서 (a)의 생분해성 삼중블록 공중합체 및 (b)의 생분해성 이중블록 공중합체의 비는 1:3 내지 1:8 또는 1:1 내지 1:19 또는 3:2 내지 1:19 또는 2:3 내지 4:1 또는 2.3 또는 4.1이고, 이중블록 내 PEG는 말단-캡핑됨; 및

[0121] (c) 하나 이상의 약학적 소수성 활성 성분, 상기 약학적 소수성 활성 성분 중 하나는 메드록시프로게스테론 아세테이트, 레보노게스트렐, 시클로스포린, 프로게스테론 또는 부피바카인임.

[0122] 본 발명은 하기를 포함하는 생분해성 약물 전달 조성물을 제공한다:

[0123] (a) 하기 식의 생분해성 삼중블록 공중합체:

[0124] $\text{PLA}_v\text{-PEG}_w\text{-PLA}_x$

[0125] 식 중, 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 $v \neq x$ 임;

[0126] (b) 하기 식의 생분해성 이중블록 공중합체:

[0127] $\text{PEG}_y\text{-PLA}_z$

[0128] 식 중, y 및 z는 반복 단위의 수로서 7 내지 371 또는 3 내지 237임,

[0129] 여기서, 상기 생분해성 약물 조성물에서 (a)의 생분해성 삼중블록 공중합체 및 (b)의 생분해성 이중블록 공중합체의 비는 1:3 내지 1:8 또는 1:1 내지 1:19 또는 3:2 내지 1:19임, 이중블록 내 PEG는 말단-캡핑됨; 및

[0130] (c) 하나 이상의 약학적 활성 성분.

[0131] 본 발명은 하기를 포함하는 생분해성 약물 전달 조성물을 제공한다:

[0132] (a) 하기 식의 생분해성 삼중블록 공중합체:

[0133] $\text{PLA}_v\text{-PEG}_w\text{-PLA}_x$

[0134] 식 중, 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 $v \neq x$ 임;

[0135] (b) 하기 식의 생분해성 이중블록 공중합체:

[0136] $\text{PEG}_y\text{-PLA}_z$

[0137] 식 중, y 및 z는 반복 단위의 수로서 7 내지 371 또는 3 내지 237임,

[0138] 여기서, 상기 생분해성 약물 조성물에서 (a)의 생분해성 삼중블록 공중합체 및 (b)의 생분해성 이중블록 공중합체의 비는 1:3 내지 1:8 또는 1:1 내지 1:19 또는 3:2 내지 1:19 또는 2:3 또는 4:1임, 이중블록 내 PEG는 말단-캡핑됨; 및

[0139] (c) 하나 이상의 약학적 활성 성분.

[0140] 본 발명은 하기를 포함하는 생분해성 약물 전달 조성물을 제공한다:

[0141] (a) 하기 식의 생분해성 삼중블록 공중합체:

[0142] $\text{PLA}_v\text{-PEG}_w\text{-PLA}_x$

[0143] 식 중, 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 $v \neq x$ 임;

[0144] (b) 하기 식의 생분해성 이중블록 공중합체:

[0145] $\text{PEG}_y\text{-PLA}_z$

[0146] 식 중, y 및 z는 반복 단위의 수로서 7 내지 371 또는 3 내지 237임,

[0147] 여기서, 상기 생분해성 약물 조성물에서 (a)의 생분해성 삼중블록 공중합체 및 (b)의 생분해성 이중블록 공중합체의 비는 1:3 내지 1:8 또는 1:1 내지 1:19 또는 3:2 내지 1:19 또는 2:3 또는 4:1 또는 2.3 내지 4.1임, 이중블록 내 PEG는 말단-캡핑됨; 및

[0148] (c) 하나 이상의 약학적 소수성 활성 성분.

[0149] 본 발명은 하기를 포함하는 생분해성 약물 전달 조성물을 제공한다:

[0150] (a) 하기 식의 생분해성 삼중블록 공중합체:

[0151] $\text{PLA}_v\text{-PEG}_w\text{-PLA}_x$

- [0152] 식 중, 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;
- [0153] (b) 하기 식의 생분해성 이중블록 공중합체:
- [0154] $\text{PEG}_y\text{-PLA}_z$
- [0155] 식 중, y 및 z는 반복 단위의 수로서 7 내지 371 또는 3 내지 237임,
- [0156] 여기서, 상기 생분해성 약물 조성물에서 (a)의 생분해성 삼중블록 공중합체 및 (b)의 생분해성 이중블록 공중합체의 비는 1:3 내지 1:8 또는 1:1 내지 1:19 또는 3:2 내지 1:19 또는 2:3 또는 4:1 또는 2.3 내지 4.1임, 이중블록 내 PEG는 말단-캡핑됨; 및
- [0157] (c) 하나 이상의 약학적 소수성 활성 성분, 상기 약학적 소수성 활성 성분 중 하나는 메드록시프로게스테론 아세테이트, 레보노게스트렐, 시클로스포린, 프로게스테론 또는 부피바카인임.
- [0158] 또다른 측면에서, 하기를 포함하는 생분해성 약물 전달 조성물이 제공된다:
- [0159] (a) 전체 조성물의 3% 내지 45%(w%/w%)의 양으로 존재하는, 하기 식의 생분해성 삼중블록 공중합체:
- [0160] $\text{PLA}_v\text{-PEG}_w\text{-PLA}_x$
- [0161] 식 중, v, w 및 x는 반복 단위의 수로서 4 내지 1090 또는 6 내지 1090이고, v=x 또는 v≠x임;
- [0162] (b) 전체 조성물의 8.0% 내지 50%(w%/w%)의 양으로 존재하는, 하기 식의 생분해성 이중블록 공중합체:
- [0163] $\text{PEG}_y\text{-PLA}_z$
- [0164] 식 중, y 및 z는 반복 단위의 수로서 7 내지 371 또는 3 내지 237임,
- [0165] 여기서, 상기 생분해성 약물 조성물에서 (a)의 생분해성 삼중블록 공중합체 및 (b)의 생분해성 이중블록 공중합체의 비는 1:3 내지 1:8 또는 1:1 내지 1:19 또는 3:2 내지 1:19이고, 이중블록 내 PEG는 말단-캡핑됨; 및
- [0166] (c) 하나 이상의 약학적 활성 성분,
- [0167] 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.
- [0168] 또다른 측면에서, 하기를 포함하는 생분해성 약물 전달 조성물이 제공된다:
- [0169] (a) 전체 조성물의 3.0% 내지 45%(w%/w%) 또는 2% 내지 45%(w%/w%) 또는 1.2% 내지 30%(w%/w%)의 양으로 존재하는, 하기 식의 생분해성 삼중블록 공중합체:
- [0170] $\text{PLA}_v\text{-PEG}_w\text{-PLA}_x$
- [0171] 식 중, v, w 및 x는 반복 단위의 수로서 4 내지 1090 또는 6 내지 1090이고, v=x 또는 v≠x임;
- [0172] (b) 전체 조성물의 8.0% 내지 50%(w%/w%) 또는 1% 내지 28%(w%/w%)의 양으로 존재하는, 하기 식의 생분해성 이중블록 공중합체:
- [0173] $\text{PEG}_y\text{-PLA}_z$
- [0174] 식 중, y 및 z는 반복 단위의 수로서 7 내지 371 또는 3 내지 237임,
- [0175] 여기서, 상기 생분해성 약물 조성물에서 (a)의 생분해성 삼중블록 공중합체 및 (b)의 생분해성 이중블록 공중합체의 비는 1:3 내지 1:8 또는 1:1 내지 1:19 또는 3:2 내지 1:19 또는 2:3 또는 4:1 또는 2:3 내지 4:1이고, 이중블록 내 PEG는 말단-캡핑됨; 및
- [0176] (c) 하나 이상의 약학적 활성 성분,
- [0177] 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.
- [0178] 또다른 측면에서, 하기를 포함하는 생분해성 약물 전달 조성물이 제공된다:

- [0179] (a) 전체 조성물의 3.0% 내지 45%(w%/w%) 또는 2% 내지 45%(w%/w%) 또는 1.2% 내지 30%(w%/w%)의 양으로 존재하는, 하기 식의 생분해성 삼중블록 공중합체:
- [0180] $\text{PLA}_v\text{-PEG}_w\text{-PLA}_x$
- [0181] 식 중, v, w 및 x는 반복 단위의 수로서 4 내지 1090 또는 6 내지 1090이고, $v=x$ 또는 $v \neq x$ 임;
- [0182] (b) 전체 조성물의 8.0% 내지 50%(w%/w%) 또는 1% 내지 28%(w%/w%)의 양으로 존재하는, 하기 식의 생분해성 이중블록 공중합체:
- [0183] $\text{PEG}_y\text{-PLA}_z$
- [0184] 식 중, y 및 z는 반복 단위의 수로서 7 내지 371 또는 3 내지 237임,
- [0185] 여기서, 상기 생분해성 약물 조성물에서 (a)의 생분해성 삼중블록 공중합체 및 (b)의 생분해성 이중블록 공중합체의 비는 1:3 내지 1:8 또는 1:1 내지 1:19 또는 3:2 내지 1:19 또는 2:3 또는 4:1이고, 이중블록 내 PEG는 말단-캡핑됨; 및
- [0186] (c) 하나 이상의 약학적 소수성 활성 성분,
- [0187] 여기서, 상기 하나 이상의 약학적 소수성 활성 성분은 전체 조성물의 1% 내지 20%(w%/w%)의 양으로 존재하거나, 또는 1 내지 200 mg/ml의 양으로 존재함.
- [0188] 또다른 측면에서, 하기를 포함하는 생분해성 약물 전달 조성물이 제공된다:
- [0189] (a) 전체 조성물의 3.0% 내지 45%(w%/w%) 또는 2.0% 내지 45%(w%/w%) 또는 1.2% 내지 30%(w%/w%)의 양으로 존재하는, 하기 식의 생분해성 삼중블록 공중합체:
- [0190] $\text{PLA}_v\text{-PEG}_w\text{-PLA}_x$
- [0191] 식 중, v, w 및 x는 반복 단위의 수로서 4 내지 1090 또는 6 내지 1090이고, $v=x$ 또는 $v \neq x$ 임;
- [0192] (b) 전체 조성물의 8.0% 내지 50%(w%/w%) 또는 1% 내지 28%(w%/w%)의 양으로 존재하는, 하기 식의 생분해성 이중블록 공중합체:
- [0193] $\text{PEG}_y\text{-PLA}_z$
- [0194] 식 중, y 및 z는 반복 단위의 수로서 7 내지 371 또는 3 내지 237임,
- [0195] 여기서, 상기 생분해성 약물 조성물에서 (a)의 생분해성 삼중블록 공중합체 및 (b)의 생분해성 이중블록 공중합체의 비는 1:3 내지 1:8 또는 3:2 내지 1:19 또는 1:1 내지 1:19 또는 2:3 내지 4:1 또는 2:3 또는 4:1이고, 이중블록 내 PEG는 말단-캡핑됨; 및
- [0196] (c) 하나 이상의 약학적 소수성 활성 성분,
- [0197] 여기서, 상기 약학적 소수성 활성 성분 중 하나는 메드록시프로게스테론 아세테이트, 레보노게스트렐, 시클로스포린, 프로게스테론 또는 부피바카인이고, 상기 하나 이상의 약학적 소수성 활성 성분은 전체 조성물의 1% 내지 20%(w%/w%)의 양으로 존재하거나, 또는 1 내지 200 mg/ml의 양으로 존재함.
- [0198] 다른 측면에서, 본 발명의 생분해성 약물 전달 조성물은 상기 삼중블록 공중합체에 대해 0.5 내지 3.5 또는 0.5 내지 2.5 또는 0.5 내지 22.3, 상기 이중블록 공중합체에 대해 2 내지 6 또는 0.8 내지 13의 조성물 중 락트산 대 에틸렌 옥시드 몰비를 가질 수 있다.
- [0199] 또다른 측면에서, 본 발명의 생분해성 약물 전달 조성물은 상기 삼중블록 공중합체에 대해 0.5 내지 22.3, 상기 이중블록 공중합체에 대해 0.8 내지 13의 조성물 중 락트산 대 에틸렌 옥시드 몰비를 가질 수 있다.
- [0200] 또다른 측면에서, 본 발명의 생분해성 약물 전달 조성물은 상기 삼중블록 공중합체에 대해 0.5 내지 2.5, 상기 이중블록 공중합체에 대해 3 내지 5의 조성물 중 락트산 대 에틸렌 옥시드 몰비를 가질 수 있다.
- [0201] 일 측면에서, 상기 생분해성 약물 전달 조성물은 동물 또는 식물의 체내에 주입되면 경화된 임플란트가 되는 주사가능 액체이다.
- [0202] 또다른 측면에서, 생분해성 전달 약물 조성물은 동물 또는 식물의 신체상에 적용되거나 신체내에 적용될 수 있

도록 공간적 제형으로서 사용될 수 있다. 예를 들어, 수술하는 동안 상처를 치료하도록 제공될 수 있거나, 또는 식물 내에서 바이러스를 치료하도록 제공될 수 있다.

[0203] 또 다른 측면에서, 생분해성 약물 조성물은 고체 소입자로서 제조되고, 이는 동물 또는 식물의 신체 중 손상된 부위에 대해 직접적으로 위치된다.

[0204] 또 다른 측면에서, 생분해성 약물 조성물은 로드(rod) 임플란트의 형태를 갖는다.

[0205] 또 다른 측면에서, 본 발명은 하기 단계를 포함하는, 본 발명의 생분해성 약물 전달 조성물의 제조방법을 제공한다:

[0206] (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:

[0207] (a) 하기 식의 생분해성 ABA형 블록 공중합체:



[0209] 식 중, A는 폴리에스테르이고, B는 폴리에틸렌 글리콜이고, v, w 및 x는 반복 단위의 수로서 6 내지 1090 또는 4 내지 1090이고, v=x 또는 v≠x임; 및

[0210] (b) 하기 식의 생분해성 이중블록 공중합체:



[0212] 식 중, A는 폴리에스테르이고, C는 말단-캡핑된 폴리에틸렌 글리콜이고, y 및 z는 반복 단위의 수로서 7 내지 371 또는 3 내지 237임,

[0213] (ii) 상기 중합체 혼합물에 하나 이상의 약학적 활성 성분을 첨가하는 단계.

[0214] 또 다른 측면에서, 본 발명은 하기 단계를 포함하는, 본 발명의 생분해성 약물 전달 조성물의 제조방법을 제공한다:

[0215] (i) 하기 (a) 및 (b)를 1:3 내지 1:8 또는 1:1 내지 1:19 또는 3:2 내지 1:19 또는 2:3 내지 4:1 또는 2:3 또는 4:1의 비로 유기 용매에 용해시켜, 중합체 혼합물을 형성하는 단계:

[0216] (a) 하기 식의 생분해성 ABA형 블록 공중합체:



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

[0219] (b) 하기 식의 생분해성 이중블록 공중합체:



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

[0223] 또 다른 측면에서, 본 발명은 하기 단계를 포함하는, 본 발명의 생분해성 약물 전달 조성물의 제조방법을 제공한다:

[0224] (i) 하기 (a) 및 (b)를 1:3 내지 1:8 또는 1:1 내지 1:19 또는 3:2 내지 1:19 또는 2:3 내지 4:1 또는 2:3 또는 4:1의 비로 유기 용매에 용해시켜, 중합체 혼합물을 형성하는 단계:

[0225] (a) 하기 식의 생분해성 ABA형 블록 공중합체:



[0227] 식 중, A는 폴리에스테르이고, B는 폴리에틸렌 글리콜이고, v, w 및 x는 반복 단위의 수로서 6 내지

1090 또는 4 내지 1090이고, $v=x$ 또는 $v \neq x$ 임; 및

[0228] (b) 하기 식의 생분해성 이중블록 공중합체:

C_y-A_z

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

[0231] (ii) 상기 중합체 혼합물에 하나 이상의 약학적 소수성 활성 성분을 첨가하는 단계.

[0232] 또다른 측면에서, 본 발명은 하기 단계를 포함하는, 본 발명의 생분해성 약물 전달 조성물의 제조방법을 제공한다:

[0233] (i) 하기 (a) 및 (b)를 1:3 내지 1:8 또는 1:1 내지 1:19 또는 3:2 내지 1:19 또는 2:3 내지 4:1 또는 2:3 또는 4:1의 비로 유기 용매에 용해시켜, 중합체 혼합물을 형성하는 단계:

[0234] (a) 하기 식의 생분해성 ABA형 블록 공중합체:

A_v-B_w-A_x

식 중, A는 폴리에스테르이고, B는 폴리에틸렌 글리콜이고, v, w 및 x는 반복 단위의 수로서 6 내지 1090 또는 4 내지 1090이고, $v=x$ 또는 $v \neq x$ 임; 및

[0237] (b) 하기 식의 생분해성 이중블록 공중합체:

C_y-A_z

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

[0240] (ii) 상기 중합체 혼합물에 하나 이상의 약학적 소수성 활성 성분을 첨가하는 단계,

[0241] 여기서 상기 약학적 소수성 활성 성분 중 하나는 메드록시프로게스테론 아세테이트, 레보노게스트렐, 시클로스포린, 프로게스테론 또는 부피바카인임.

[0242] 또다른 측면에서, 본 발명은 하기 단계를 포함하는, 본 발명의 생분해성 약물 전달 조성물의 제조방법을 제공한다:

[0243] (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:

[0244] (a) 하기 식의 생분해성 ABA형 블록 공중합체:

A_v-B_w-A_x

식 중, A는 폴리에스테르이고, B는 폴리에틸렌 글리콜이고, v, w 및 x는 반복 단위의 수로서 6 내지 1090 또는 4 내지 1090이고, $v=x$ 또는 $v \neq x$ 임; 및

[0247] (b) 하기 식의 생분해성 이중블록 공중합체:

C_y-A_z

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

[0250] (ii) 상기 중합체 혼합물에 하나 이상의 약학적 활성 성분을 첨가하는 단계, 및

[0251] (iii) 상기 용매를 증발시키는 단계.

[0252] 또다른 측면에서, 본 발명은 하기 단계를 포함하는, 본 발명의 생분해성 약물 전달 조성물의 제조방법을 제공한다:

[0253] (i) 하기 (a) 및 (b)를 1:3 내지 1:8 또는 1:1 내지 1:19 또는 3:2 내지 1:19 또는 2:3 내지 4:1 또는 2:3 또는

는 4:1의 비로 유기 용매에 용해시켜, 중합체 혼합물을 형성하는 단계:

[0254] (a) 하기 식의 생분해성 ABA형 블록 공중합체:



[0256] 식 중, A는 폴리에스테르이고, B는 폴리에틸렌 글리콜이고, v, w 및 x는 반복 단위의 수로서 6 내지 1090 또는 4 내지 1090이고, v=x 또는 v≠x임; 및

[0257] (b) 하기 식의 생분해성 이중블록 공중합체:



[0259] 식 중, A는 폴리에스테르이고, C는 말단-캡핑된 폴리에틸렌 글리콜이고, y 및 z는 반복 단위의 수로서 7 내지 371 또는 3 내지 237임,

[0260] (ii) 상기 중합체 혼합물에 하나 이상의 약학적 소수성 활성 성분을 첨가하는 단계, 및

[0261] (iii) 상기 용매를 증발시키는 단계.

[0262] 또다른 측면에서, 본 발명은 하기 단계를 포함하는, 본 발명의 생분해성 약물 전달 조성물의 제조방법을 제공한다:

[0263] (i) 하기 (a) 및 (b)를 1:3 내지 1:8 또는 1:1 내지 1:19 또는 3:2 내지 1:19 또는 2:3 내지 4:1 또는 2:3 또는 4:1의 비로 유기 용매에 용해시켜, 중합체 혼합물을 형성하는 단계:

[0264] (a) 하기 식의 생분해성 ABA형 블록 공중합체:



[0266] 식 중, A는 폴리에스테르이고, B는 폴리에틸렌 글리콜이고, v, w 및 x는 반복 단위의 수로서 6 내지 1090 또는 4 내지 1090이고, v=x 또는 v≠x임; 및

[0267] (b) 하기 식의 생분해성 이중블록 공중합체:



[0269] 식 중, A는 폴리에스테르이고, C는 말단-캡핑된 폴리에틸렌 글리콜이고, y 및 z는 반복 단위의 수로서 7 내지 371 또는 3 내지 237임,

[0270] (ii) 상기 중합체 혼합물에 하나 이상의 약학적 소수성 활성 성분을 첨가하는 단계, 및

[0271] (iii) 상기 용매를 증발시키는 단계.

[0272] 또다른 측면에서, 본 발명은 하기 단계를 포함하는, 본 발명의 생분해성 약물 전달 조성물의 제조방법을 제공한다:

[0273] (i) 하기 (a) 및 (b)를 1:3 내지 1:8 또는 1:1 내지 1:19 또는 3:2 내지 1:19 또는 2:3 내지 4:1 또는 2:3 또는 4:1의 비로 유기 용매에 용해시켜, 중합체 혼합물을 형성하는 단계:

[0274] (a) 하기 식의 생분해성 ABA형 블록 공중합체:



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

[0277] (b) 하기 식의 생분해성 이중블록 공중합체:



[0279] 식 중, A는 폴리에스테르이고, C는 말단-캡핑된 폴리에틸렌 글리콜이고, y 및 z는 반복 단위의 수로서 7 내지 371 또는 3 내지 237임,

- [0280] (ii) 상기 중합체 혼합물에 하나 이상의 약학적 소수성 활성 성분을 첨가하는 단계,
- [0281] 여기서 상기 약학적 소수성 활성 성분 중 하나는 메드록시프로게스테론 아세테이트, 레보노게스트렐, 시클로스 포린, 프로게스테론 또는 부피바카인임, 및
- [0282] (iii) 상기 용매를 증발시키는 단계.
- [0283] 또다른 측면에서, 본 발명은 하기 단계를 포함하는, 본 발명의 생분해성 약물 전달 조성물의 제조방법을 제공한다:
- [0284] (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:
- [0285] (a) 하기 식의 생분해성 ABA형 블록 공중합체:
- [0286] $A_v-B_w-A_x$
- [0287] 식 중, A는 폴리에스테르이고, B는 폴리에틸렌 글리콜이고, v, w 및 x는 반복 단위의 수로서 6 내지 1090 또는 4 내지 1090이고, v=x 또는 v≠x임; 및
- [0288] (b) 하기 식의 생분해성 이중블록 공중합체:
- [0289] C_y-A_z
- [0290] 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,
- [0291] (ii) 상기 중합체 혼합물에 하나 이상의 약학적 활성 성분을 첨가하는 단계, 및
- [0292] (iii) 상기 용매를 증발시키는 단계.
- [0293] 또다른 측면에서, 본 발명은 하기 단계를 포함하는, 본 발명의 생분해성 약물 전달 조성물의 제조방법을 제공한다:
- [0294] (i) 하기 (a) 및 (b)를 1:3 내지 1:8 또는 1:1 내지 1:19 또는 3:2 내지 1:19 또는 2:3 내지 4:1 또는 2:3 또는 4:1의 비로 유기 용매에 용해시켜, 중합체 혼합물을 형성하는 단계:
- [0295] (a) 하기 식의 생분해성 ABA형 블록 공중합체:
- [0296] $A_v-B_w-A_x$
- [0297] 식 중, A는 폴리에스테르이고, B는 폴리에틸렌 글리콜이고, v, w 및 x는 반복 단위의 수로서 6 내지 1090 또는 4 내지 1090이고, v=x 또는 v≠x임; 및
- [0298] (b) 하기 식의 생분해성 이중블록 공중합체:
- [0299] C_y-A_z
- [0300] 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,
- [0301] (ii) 상기 중합체 혼합물에 하나 이상의 약학적 활성 성분을 첨가하는 단계, 및
- [0302] (iii) 상기 용매를 증발시키는 단계.
- [0303] 또다른 측면에서, 본 발명은 하기 단계를 포함하는, 본 발명의 생분해성 약물 전달 조성물의 제조방법을 제공한다:
- [0304] (i) 하기 (a) 및 (b)를 1:3 내지 1:8 또는 1:1 내지 1:19 또는 3:2 내지 1:19 또는 2:3 내지 4:1 또는 2:3 또는 4:1의 비로 유기 용매에 용해시켜, 중합체 혼합물을 형성하는 단계:
- [0305] (a) 하기 식의 생분해성 ABA형 블록 공중합체:
- [0306] $A_v-B_w-A_x$

- [0307] 식 중, A는 폴리에스테르이고, B는 폴리에틸렌 글리콜이고, v, w 및 x는 반복 단위의 수로서 6 내지 1090 또는 4 내지 1090이고, v=x 또는 v≠x임; 및
- [0308] (b) 하기 식의 생분해성 이중블록 공중합체:
- [0309] C_y-A_z
- [0310] 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,
- [0311] (ii) 상기 중합체 혼합물에 하나 이상의 약학적 소수성 활성 성분을 첨가하는 단계, 및
- [0312] (iii) 상기 용매를 증발시키는 단계.
- [0313] 또다른 측면에서, 본 발명은 하기 단계를 포함하는, 본 발명의 생분해성 약물 전달 조성물의 제조방법을 제공한다:
- [0314] (i) 하기 (a) 및 (b)를 1:3 내지 1:8 또는 1:1 내지 1:19 또는 3:2 내지 1:19 또는 2:3 내지 4:1 또는 2:3 또는 4:1의 비로 유기 용매에 용해시켜, 중합체 혼합물을 형성하는 단계:
- [0315] (a) 하기 식의 생분해성 ABA형 블록 공중합체:
- [0316] $A_v-B_w-A_x$
- [0317] 식 중, A는 폴리에스테르이고, B는 폴리에틸렌 글리콜이고, v, w 및 x는 반복 단위의 수로서 6 내지 1090 또는 4 내지 1090이고, v=x 또는 v≠x임; 및
- [0318] (b) 하기 식의 생분해성 이중블록 공중합체:
- [0319] C_y-A_z
- [0320] 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,
- [0321] (ii) 상기 중합체 혼합물에 하나 이상의 약학적 소수성 활성 성분을 첨가하는 단계,
- [0322] 여기서 상기 약학적 소수성 활성 성분 중 하나는 메드록시프로게스테론 아세테이트, 레보노게스트렐, 시클로스포린, 프로게스테론 또는 부피바카인임, 및
- [0323] (iii) 상기 용매를 증발시키는 단계.
- [0324] 상기 방법에서, 유기 용매는 전체 조성물의 40% 내지 74%(w%/w%) 또는 30% 내지 70%(w%/w%) 또는 26% 내지 90%(w%/w%)의 양으로 존재할 수 있다. 또한, 용매들의 혼합물이 사용될 수 있다.
- [0325] 다른 측면들과 구현예들은 하기에 기재되거나, 또는 바람직한 구현예들의 하기 기재내용으로부터 용이하게 유래될 것이다.
- [0326] **바람직한 구현예들의 설명**
- [0327] 본원에서 사용되는 용어 "생분해성"은 삼중블록 및 이중블록 공중합체가 생체내에서 일정시간이 경과한 후에 약화되거나 분해되어 더 작은 비독성 성분을 형성하는 것을 의미한다.
- [0328] "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.
- [0329] "동물"이라는 용어에는 동물계의 모든 구성원들이 포함된다.
- [0330] 본원에서 사용되는 용어 "식물"에는 식물계의 모든 구성원들이 포함된다.
- [0331] "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 액리학적으로 활성인 물질들이 제한됨이 없이 포함된다. 하나 이상의 활성 성분이 본 발명의 생분해성 약물 조성물에 존재한다.

- [0332] 본원에서 사용되는 "질환"은 감염, 식습관 또는 공정의 잘못된 기능에 의해 야기되는 인간, 동물 또는 식물의 임의의 장애를 의미한다.
- [0333] "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.
- [0334] "공간적 제형(spatial formulation)"이라는 용어에는 동물 또는 식물의 신체상에 또는 신체내에 적용될 수 있고 반드시 주사기를 통해 투여될 필요가 없는 임의의 제형들이 포함된다.
- [0335] 본원에서 사용되는 "반복 단위"는 중합체의 근본적인 되풀이되는 단위이다.
- [0336] "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.
- [0337] 본원에서 사용되는 폴리에틸렌 글리콜(본 명세서에서 PEG라고 약칭됨)은 때로는 폴리(에틸렌 옥시드) 또는 폴리(옥시에틸렌)으로 언급되며, 본 발명에서 상기 용어들은 상호교환적으로 사용된다.
- [0338] 약칭 "PLA"는 폴리(락트산)을 나타낸다.
- [0339] 약칭 "PLGA"는 폴리(락트-코-글리콜산)을 나타낸다.
- [0340] 약칭 "T" 또는 "TB"는 삼중블록 공중합체(들)를 나타내는 반면, 약칭 "D" 또는 "DB"는 이중블록 공중합체(들)를 나타낸다.
- [0341] 본원에서 사용되는 용어 "이중블록"은 예를 들어 말단-캡핑된 PEG-폴리에스테르 공중합체를 나타낸다. "mPEG"는 예특시 폴리에틸렌 글리콜을 나타낸다.
- [0342] 용어 "삼중블록"은 예를 들어 폴리에스테르-PEG-폴리에스테르 공중합체를 나타낸다.
- [0343] 본원에서 사용되는 용어 "부분적 혼탁액"은 약학적 활성 성분이 부분적으로 가용성이고 부분적으로 고체인 형태라는 점을 나타낸다.
- [0344] 본원에서 약학적 활성 성분에 대해 "소수성"이라는 용어는 수용액에서 낮은 용해도를 갖는 약물을 나타낸다. 국제순수·응용화학연합(International Union of Pure and Applied Chemistry: IUPAC)은 용해도를 지정된 용매 중의 지정된 용질의 비율로 표현되는 포화된 용액의 분석 조성으로 정의한다. 250°C에서 100 mL의 증류수에 어떠한 성분이 0.1 g를 초과하여 용해되면, 상기 성분은 가용성이라고 한다. 250°C에서 100 mL의 증류수에 어떠한 성분이 0.1 g 미만으로 용해되면, 상기 성분은 특정 온도에서 난용성 또는 불용성이다.
- [0345] 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. 또 다른 측면에서, 삼중블록 내 LA/EO 몰 비는 본 명세서에 기재된 생분해성 약물 전달 조성물에서 0.5 내지 2.5일 수 있다. 또 다른 측면에서, 삼중블록 내 LA/EO 비는 0.5 내지 22.3일 수 있다.
- [0346] 이중블록 내 LA/EO 비는 2 내지 6일 수 있다. 또 다른 측면에서, 이중블록 내 LA/EO 비는 생분해성 약물 전달 조성물에서 3 내지 5일 수 있다. 또 다른 측면에서, 이중블록 내 LA/EO 비는 0.8 내지 13일 수 있다.
- [0347] 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 45 또는 0.55 내지 68일 수 있는 반면, PLA에 대한 중합도는 약 84 내지 327이거나, 또는 24 내지 682 또는 7 내지 327 또는 39.9 내지 170일 수 있다.
- [0348] 따라서, 본 발명은 삼중블록 공중합체 및 이중블록 공중합체를 포함하는 생분해성 약물 조성물에 관한 것이다. 생분해성 삼중블록 공중합체는 식 $A_v-B_w-A_x$ 를 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.

[0349] 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 4 내지 1090 또는 6 내지 1090 또는 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.

[0350] 삼중블록 내 PEG의 크기는 194 Da 내지 12,000 Da일 수 있다.

[0351] 삼중블록 내 폴리에스테르는 폴리락트산(PLA), 폴리카프로락톤(PCL), 폴리글리콜산(PGA) 또는 폴리히드록시알카노에이트(PHA)일 수 있다. 일구현예에서 사용되는 폴리에스테르는 폴리락트산이다.

[0352] 삼중블록 공중합체는 그 후 식 C_y-A_z 의 생분해성 이중블록 공중합체와 조합되며, 여기서 A는 폴리에스테르이고, C는 말단-캡핑된 폴리에틸렌 글리콜이고, y 및 z는 반복 단위의 수로서 7 내지 371 또는 3 내지 327 또는 3 내지 237이다. 이 조합은 삼중블록 공중합체 대 이중블록 공중합체의 비가 1:3 내지 1:8 또는 1:1 내지 1:19 또는 3:2 내지 1:19 또는 2:3 내지 4:1 또는 2:3 또는 4:1이다.

[0353] 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.

[0354] 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 45 또는 0.55 내지 68일 수 있고, z는 32 내지 123 또는 7 내지 327 또는 39.9 내지 170일 수 있다. 예를 들어, y는 25이고 z는 23일 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.

[0355] 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.

[0356] 또다른 측면에서, 본 발명은 하기를 포함하는 생분해성 약물 전달 조성물을 제공한다:

[0357] (a) 하기 식의 생분해성 삼중블록 공중합체:

[0358] $A_v-B_w-A_x$

[0359] 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;

[0360] (b) 하기 식의 생분해성 이중블록 공중합체:

[0361] C_y-A_z

[0362] 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,

[0363] 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

[0364] (c) 하나 이상의 약학적 활성 성분.

[0365] 또다른 측면에서, 본 발명은 하기를 포함하는 생분해성 약물 전달 조성물을 제공한다:

[0366] (a) 하기 식의 생분해성 삼중블록 공중합체:

[0367] $A_v-B_w-A_x$

[0368] 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;

[0369] (b) 하기 식의 생분해성 이중블록 공중합체:

C_y-A_z

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,

[0372] 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 1:19 또는 2:3 내지 4:1 또는 2:3 또는 4:1임; 및

[0373] (c) 하나 이상의 약학적 소수성 활성 성분.

[0374] 또다른 측면에서, 본 발명은 하기를 포함하는 생분해성 약물 전달 조성물을 제공한다:

[0375] (a) 하기 식의 생분해성 삼중블록 공중합체:

A_v-B_w-A_x

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;

[0378] (b) 하기 식의 생분해성 이중블록 공중합체:

C_y-A_z

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,

[0381] 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 1:19 또는 2:3 내지 4:1 또는 2:3 또는 4:1임; 및

[0382] (c) 하나 이상의 약학적 소수성 활성 성분,

[0383] 여기서 상기 약학적 소수성 활성 성분 중 하나는 메드록시프로게스테론 아세테이트, 레보노게스트렐, 시클로스포린, 프로게스테론 또는 부피바카인임.

[0384] 또다른 측면에서, 본 발명은 하기를 포함하는 생분해성 약물 전달 조성물을 제공한다: 식 PLA_v-PEG_w-PLA_x(식 중, v, w 및 x는 반복 단위의 수로서 4 내지 1090 또는 6 내지 1090이고, v=x 또는 v≠x임)의 생분해성 삼중블록 공중합체; 식 mPEG_y-PLA_z(식 중, y 및 z는 반복 단위의 수로서 7 내지 371 또는 3 내지 327임)의 생분해성 이중블록 공중합체, 여기서, 상기 생분해성 약물 조성물에서 생분해성 삼중블록 공중합체 및 생분해성 이중블록 공중합체의 비는 1:6임; 및 하나 이상의 약학적 활성 성분.

[0385] 또다른 측면에서, 본 발명은 하기를 포함하는 생분해성 약물 전달 조성물을 제공한다: 식 PLA_v-PEG_w-PLA_x(식 중, v, w 및 x는 반복 단위의 수로서 4 내지 1090 또는 6 내지 1090이고, v=x 또는 v≠x임)의 생분해성 삼중블록 공중합체; 식 mPEG_y-PLA_z(식 중, y 및 z는 반복 단위의 수로서 7 내지 371 또는 3 내지 327임)의 생분해성 이중블록 공중합체, 여기서, 상기 생분해성 약물 조성물에서 생분해성 삼중블록 공중합체 및 생분해성 이중블록 공중합체의 비는 1:6임; 및 하나 이상의 약학적 소수성 활성 성분.

[0386] 또다른 측면에서, 본 발명은 하기를 포함하는 생분해성 약물 전달 조성물을 제공한다: 식 PLA_v-PEG_w-PLA_x(식 중, v, w 및 x는 반복 단위의 수로서 4 내지 1090 또는 6 내지 1090이고, v=x 또는 v≠x임)의 생분해성 삼중블록 공중합체; 식 mPEG_y-PLA_z(식 중, y 및 z는 반복 단위의 수로서 7 내지 371 또는 3 내지 327임)의 생분해성 이중블록 공중합체, 여기서, 상기 생분해성 약물 조성물에서 생분해성 삼중블록 공중합체 및 생분해성 이중블록 공중합체의 비는 1:6임; 및 하나 이상의 약학적 소수성 활성 성분, 여기서 상기 약학적 소수성 활성 성분 중 하나는 메드록시프로게스테론 아세테이트, 레보노게스트렐, 시클로스포린, 프로게스테론 또는 부피바카인임.

- [0387] 또다른 측면에서, 본 발명은 하기를 포함하는 생분해성 약물 전달 조성물을 제공한다:
- [0388] (a) 하기 식의 생분해성 삼중블록 공중합체:
- [0389] $\text{PLA}_v\text{-PEG}_w\text{-PLA}_x$
- [0390] 식 중, v, w 및 x는 반복 단위의 수로서 4 내지 1090 또는 6 내지 1090이고, v=x 또는 v≠x임;
- [0391] (b) 하기 식의 생분해성 이중블록 공중합체:
- [0392] $\text{mPEG}_y\text{-PLA}_z$
- [0393] 식 중, y 및 z는 반복 단위의 수로서 7 내지 371 또는 3 내지 237임,
- [0394] 여기서, 상기 생분해성 약물 조성물에서 생분해성 삼중블록 공중합체 및 생분해성 이중블록 공중합체의 비는 1:4임; 및
- [0395] (c) 하나 이상의 약학적 활성 성분.
- [0396] 또다른 측면에서, 본 발명은 하기를 포함하는 생분해성 약물 전달 조성물을 제공한다:
- [0397] (a) 하기 식의 생분해성 삼중블록 공중합체:
- [0398] $\text{PLA}_v\text{-PEG}_w\text{-PLA}_x$
- [0399] 식 중, v, w 및 x는 반복 단위의 수로서 4 내지 1090 또는 6 내지 1090이고, v=x 또는 v≠x임;
- [0400] (b) 하기 식의 생분해성 이중블록 공중합체:
- [0401] $\text{mPEG}_y\text{-PLA}_z$
- [0402] 식 중, y 및 z는 반복 단위의 수로서 7 내지 371 또는 3 내지 237임,
- [0403] 여기서, 상기 생분해성 약물 조성물에서 생분해성 삼중블록 공중합체 및 생분해성 이중블록 공중합체의 비는 1:4임; 및
- [0404] (c) 하나 이상의 약학적 소수성 활성 성분.
- [0405] 또다른 측면에서, 본 발명은 하기를 포함하는 생분해성 약물 전달 조성물을 제공한다:
- [0406] (a) 하기 식의 생분해성 삼중블록 공중합체:
- [0407] $\text{PLA}_v\text{-PEG}_w\text{-PLA}_x$
- [0408] 식 중, v, w 및 x는 반복 단위의 수로서 4 내지 1090 또는 6 내지 1090이고, v=x 또는 v≠x임;
- [0409] (b) 하기 식의 생분해성 이중블록 공중합체:
- [0410] $\text{mPEG}_y\text{-PLA}_z$
- [0411] 식 중, y 및 z는 반복 단위의 수로서 7 내지 371 또는 3 내지 237임,
- [0412] 여기서, 상기 생분해성 약물 조성물에서 생분해성 삼중블록 공중합체 및 생분해성 이중블록 공중합체의 비는 1:4 또는 2:3 또는 3:2 또는 4:1 또는 2.3 내지 4.1임; 및
- [0413] (c) 하나 이상의 약학적 소수성 활성 성분,
- [0414] 여기서 상기 약학적 소수성 활성 성분 중 하나는 메드록시프로게스테론 아세테이트, 레보노게스트렐, 시클로스포린, 프로게스테론 또는 부피바카인임.
- [0415] 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 3:2 또는 2:3 또는 4:1일 수 있다. 또다른 측면에서, 삼중블록 대 이중블록의 비는 1:6이다.

- [0416] 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.
- [0417] 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.
- [0418] 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.
- [0419] 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. 또다른 측면에서, 중합체는 조성물의 총 중량의 5% 내지 40%(w/w%) 또는 조성물의 총 중량의 5% 내지 50%(w/w%)로 존재한다. 또다른 측면에서, 생분해성 약물 조성물에서 중합체는 조성물의 총 중량의 2.5% 내지 40%(w/w%) 또는 2.5% 내지 50%(w/w%)로 존재한다.
- [0420] 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. 또다른 측면에서, 삼중블록 공중합체는 조성물의 총 중량의 6% 내지 10%(w/w%)의 양으로 존재한다. 또다른 측면에서, 삼중블록 공중합체는 조성물의 총 중량의 1.2% 내지 30%(w/w%) 또는 총 중량의 1.2% 내지 45%(w/w%)의 양으로 존재한다.
- [0421] 또다른 구현예에서, 삼중블록 공중합체는 조성물의 총 중량의 3.3% 내지 4.0%(w/w%) 또는 3.5% 내지 4.0%(w/w%) 또는 1.9% 내지 4.0%(w/w%)의 양으로 존재한다.
- [0422] 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. 또다른 측면에서, 이중블록 공중합체는 조성물의 총 중량의 1% 내지 28%(w/w%) 또는 조성물의 총 중량의 1% 내지 50%(w/w%)의 양으로 존재한다.
- [0423] 또다른 측면에서, 이중블록 공중합체는 조성물의 총 중량의 2.48% 내지 5.02%(w/w%) 또는 2.3% 내지 5.4%(w/w%) 또는 2.5% 내지 5.1%(w/w%) 또는 2.3% 내지 5.8%(w/w%)의 양으로 존재한다.
- [0424] 하나 이상의 약학적 활성 성분은 삼중블록:이중블록 생분해성 약물 전달 조성물 내에 포함된다. 본 발명에서 사용되는 대표적인 약물 및 생물학적 활성 제제에는 웨티드 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, 메드록시프로게스테론 아세테이트, 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.
- [0425] 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.
- [0426] 일 구현예에서, 약학적 활성 성분은 수용액 중에서 낮은 용해도를 갖거나 불용성인 소수성약물이다. 소수성 약물은 여기에 기재되며, 예를 들어 암포테리신, 안트랄린, 베클로메타손, 베타메타손, 캄프토테신, 쿠르쿠민, 덱사메타손, 게니스테인, 인도메타신, 리도카인, 턱솔, 테트라시클린, 트레티노인, 물에 불용성인 치료용 단백질 등을 포함한다. 일 구현예에서, 약학적 활성 성분은 메드록시프로게스테론 아세테이트, 레보노제스트렐, 시클로스포린, 프로게스테론 또는 부피바카인이다.

- [0427] 또한, 동물용 의약, 예컨대 기생충 치료를 위한 약제 또는 동물에 대한 백신이 본 발명의 일 부분이 된다. 소수성 동물용 약물도 여기에 기재된 생분해성 약물 조성물로 제형화될 수 있다.
- [0428] 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, 보리황고병 바이러스, 윤문병 수박 및 오이 모자이크병 바이러스에 대한 의약이 본 발명의 생분해성 약물 전달 조성물에 사용될 수 있다. 바이러스에 대한 식물용 소수성 의약도 여기에 기재된 생분해성 약물 조성물로 제형화될 수 있다.
- [0429] 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.
- [0430] 활성 성분 또는 소수성 활성 성분의 약학적 유효량은 활성 성분, 동물 또는 식물의 의료 질환의 정도, 및 활성 성분 또는 소수성 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 성분 또는 소수성 활성 성분의 양에 대해 임계적 상한값은 없다. 전달 시스템에 혼입되는 활성 성분 또는 소수성 활성 성분의 하한값은 활성 성분 또는 소수성 활성 성분의 활성 및 치료에 필요한 기간에 단순히 의존된다.
- [0431] 예를 들어, 일부 활성 성분 또는 소수성 활성 성분들은 생분해성 약물 전달 조성물 내에 10 내지 200 mg/ml로 존재할 수 있다. 또 다른 측면에서, 약물은 10 내지 40 µg/ml의 양으로 존재해야 한다. 또 다른 측면에서, 약물은 10 내지 500 mg/ml의 양으로 존재해야 한다. 소분자에 대해, 활성 성분은 예를 들어 ml 당 100 내지 200 mg 만큼 높게 적재될 수 있다.
- [0432] 일반적으로, 약학적 활성 성분은 조성물의 총 중량의 1% 내지 20%(w%/w%)의 양으로 존재한다. 또 다른 측면에서, 활성 성분은 조성물의 총 중량의 1% 내지 4%(w%/w%)의 양으로 존재한다. 또 다른 측면에서, 활성 성분은 조성물의 총 중량의 2% 내지 4%(w%/w%)의 양으로 존재한다. 또 다른 측면에서, 활성 성분은 소분자이고, 이는 조성물의 총 중량의 10% 내지 20%(w%/w%)의 양으로 존재한다. 또 다른 측면에서, 이는 조성물의 총 중량의 10% 내지 40%(w%/w%)의 양으로 존재한다. 또 다른 측면에서, 이는 조성물의 총 중량의 1% 내지 40%(w%/w%)의 양으로 존재한다.
- [0433] 예를 들어, 메드록시프로게스테론 아세테이트가 생분해성 약물 전달 조성물의 총 중량의 10% 내지 40%(w%/w%)의 양으로 존재할 수 있고; 프로게스테론이 생분해성 약물 전달 조성물의 총 중량의 20% 내지 40%(w%/w%)의 양으로 존재할 수 있고; 시클로스포린이 생분해성 약물 전달 조성물의 총 중량의 5% 내지 21.1%(w%/w%)의 양으로 존재할 수 있고; 레보노게스트렐이 생분해성 약물 전달 조성물의 총 중량의 10% 내지 20%(w%/w%)의 양으로 존재할 수 있고; 부피바카인이 생분해성 약물 전달 조성물의 총 중량의 1% 내지 15%(w%/w%)의 양으로 존재할 수 있다.
- [0434] 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 소수성 활성 성분 또는 약물의 방출이 더 길어진다. 환언하면, LA/E0 몰 비가 더 높을수록 그리고 삼중블록 및 이중블록 공중합체의 중량 퍼센트가 더 클수록, 활성 성분 또는 소수성 활성 성분이 약물 조성물로부터 방출되는 것이 더 오래 걸릴 것이다.
- [0435] 활성 성분 또는 소수성 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. 또 다른 측면에서, 생분해성 약물 전달 조성물은 30일 이상 동안 활성 성분 또는 소수성 활성 성분을 전달할 수 있다. 일측면에서, 생분해성 약물 전달 조성물은 90일 이상 동안 활성 성분 또는 소수성 활성 성분을 전달할 수 있다. 또 다른 측면에서, 생분해성 약물 전달 조성물은 1년 동안 또는 그 이상 동안 활성 성분 또는 소수성 활성 성분을 전달할 수 있다.
- [0436] 생분해성 약물 전달 조성물은 실온에서 주사가능한 액체 또는 부분적 혼탁액일 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. 또 다른 측면에서, 약물 전달 조성물은 로드(rod) 임플란트이며, 이는 피부 아래에 이식되거나 또는 신체의 다른 부위에 이식될 수 있다. 또 다른 측면에서, 약물 전달 조성물은 필름으로서 제조되어 적용될 수 있다. 또 다른 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. 또 다른 측면에서, 생분해성 약물 조성물은 부분적 혼탁액으로 제조될 수 있고, 이때 약물은 부분적으로 가용성이고 부분적으로 고체인 상태에 있다.

[0437] 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.

[0438] 아쥬반트는 약물을 혼합할 때 동시에 제형화될 수 있다. 이와 관련하여 사용될 수 있는 아쥬반트는 알룸(alum), 인산알루미늄, 인산칼슘, MPL™, CpG 모티프, 개질된 특신, 사포닌, 내인성 자극 아쥬반트, 예컨대 시토킨, 프로인트 완전 및 불완전 아쥬반트, ISCOM 유형 아쥬반트, 무라밀 웨티드 등이다.

[0439] 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 트리프로피오닌이 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. 또 다른 측면에서, 트리프로피오닌(본 명세서에서, Tripro로 약칭됨)은 16%(w%/w%)로 첨가될 수 있다. 또 다른 측면에서, 벤질 알코올은 15% 내지 35%(w%/w%)로 첨가될 수 있다.

[0440] 또한, 본 발명의 생분해성 약물 전달 조성물의 제조방법이 본 발명에 포함된다. 상기 방법은 하기 단계를 포함한다:

[0441] (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:

[0442] (a) 하기 식의 생분해성 ABA형 블록 공중합체:



[0444] 식 중, A는 폴리에스테르이고, B는 폴리에틸렌 글리콜이고, v, w 및 x는 반복 단위의 수로서 4 내지 1090 또는 6 내지 1090임; 및

[0445] (b) 하기 식의 생분해성 이중블록 공중합체:



[0447] 식 중, A는 폴리에스테르이고, C는 말단-캡핑된 폴리에틸렌 글리콜이고, y 및 z는 반복 단위의 수로서 7 내지 371 또는 3 내지 237임, 및

[0448] (ii) 상기 중합체 혼합물에 하나 이상의 약학적 활성 성분을 첨가하는 단계.

[0449] 또한, 본 발명의 생분해성 약물 전달 조성물의 제조방법이 본 발명에 포함된다. 상기 방법은 하기 단계를 포함한다:

[0450] (i) 하기 (a) 및 (b)를 1:3 내지 1:8 또는 1:1 내지 1:19 또는 3:2 내지 1:19 또는 2:3 또는 4:1의 삼중블록 대 이중블록의 비로 유기 용매에 용해시켜, 중합체 혼합물을 형성하는 단계:

[0451] (a) 하기 식의 생분해성 ABA형 블록 공중합체:



[0453] 식 중, A는 폴리에스테르이고, B는 폴리에틸렌 글리콜이고, v, w 및 x는 반복 단위의 수로서 4 내지 1090 또는 6 내지 1090임; 및

[0454] (b) 하기 식의 생분해성 이중블록 공중합체:

[0455] C_y-A_z

[0456] 식 중, A는 폴리에스테르이고, C는 말단-캡핑된 폴리에틸렌 글리콜이고, y 및 z는 반복 단위의 수로서 7 내지 371 또는 3 내지 237임, 및

[0457] (ii) 상기 중합체 혼합물에 하나 이상의 약학적 소수성 활성 성분을 첨가하는 단계.

[0458] 또한, 본 발명의 생분해성 약물 전달 조성물의 제조방법이 본 발명에 포함된다. 상기 방법은 하기 단계를 포함한다:

[0459] (i) 하기 (a) 및 (b)를 1:3 내지 1:8 또는 1:1 내지 1:19 또는 3:2 내지 1:19 또는 2:3 내지 4:1 또는 2:3 또는 4:1의 삼중블록 대 이중블록의 비로 유기 용매에 용해시켜, 중합체 혼합물을 형성하는 단계:

[0460] (a) 하기 식의 생분해성 ABA형 블록 공중합체:

[0461] $A_v-B_w-A_x$

[0462] 식 중, A는 폴리에스테르이고, B는 폴리에틸렌 글리콜이고, v, w 및 x는 반복 단위의 수로서 4 내지 1090 또는 6 내지 1090임; 및

[0463] (b) 하기 식의 생분해성 이중블록 공중합체:

[0464] C_y-A_z

[0465] 식 중, A는 폴리에스테르이고, C는 말단-캡핑된 폴리에틸렌 글리콜이고, y 및 z는 반복 단위의 수로서 7 내지 371 또는 3 내지 237임, 및

[0466] (ii) 상기 중합체 혼합물에 하나 이상의 약학적 소수성 활성 성분을 첨가하는 단계,

[0467] 여기서 상기 약학적 소수성 활성 성분 중 하나는 메드록시프로게스테론 아세테이트, 레보노게스트렐, 시클로스포린, 프로게스테론 또는 부피바카인임.

[0468] 본 발명의 또 다른 측면은 본 발명의 생분해성 약물 전달 조성물의 제조방법으로서 하기 단계를 포함한다:

[0469] (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:

[0470] (a) 하기 식의 생분해성 ABA형 블록 공중합체:

[0471] $A_v-B_w-A_x$

[0472] 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

[0473] (b) 하기 식의 생분해성 이중블록 공중합체:

[0474] C_y-A_z

[0475] 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

[0476] (ii) 상기 중합체 혼합물에 하나 이상의 약학적 활성 성분을 첨가하는 단계.

[0477] 본 발명의 또 다른 측면은 본 발명의 생분해성 약물 전달 조성물의 제조방법으로서 하기 단계를 포함한다:

[0478] (i) 하기 (a) 및 (b)를 1:3 내지 1:8 또는 1:1 내지 1:19 또는 3:2 내지 1:19 또는 2:3 내지 4:1 또는 2:3 또는 4:1의 비로 유기 용매에 용해시켜, 중합체 혼합물을 형성하는 단계:

[0479] (a) 하기 식의 생분해성 ABA형 블록 공중합체:

[0480] $A_v-B_w-A_x$

[0481] 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

[0482] (b) 하기 식의 생분해성 이중블록 공중합체:

[0483] C_y-A_z

[0484] 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

[0485] (ii) 상기 중합체 혼합물에 하나 이상의 약학적 소수성 활성 성분을 첨가하는 단계.

[0486] 본 발명의 또 다른 측면은 본 발명의 생분해성 약물 전달 조성물의 제조방법으로서 하기 단계를 포함한다:

[0487] (i) 하기 (a) 및 (b)를 1:3 내지 1:8 또는 1:1 내지 1:19 또는 3:2 내지 1:19 또는 2:3 내지 4:1 또는 2:3 또는 4:1의 비로 유기 용매에 용해시켜, 중합체 혼합물을 형성하는 단계:

[0488] (a) 하기 식의 생분해성 ABA형 블록 공중합체:

[0489] $A_v-B_w-A_x$

[0490] 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

[0491] (b) 하기 식의 생분해성 이중블록 공중합체:

[0492] C_y-A_z

[0493] 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

[0494] (ii) 상기 중합체 혼합물에 하나 이상의 약학적 소수성 활성 성분을 첨가하는 단계,

[0495] 여기서 상기 약학적 소수성 활성 성분 중 하나는 메드록시프로게스테론 아세테이트, 레보노게스트렐, 시클로스포린, 프로게스테론 또는 부피바카인임.

[0496] 본 발명의 또 다른 측면은 본 발명의 생분해성 약물 전달 조성물의 제조방법으로서 하기 단계를 포함한다:

[0497] (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:

[0498] (a) 하기 식의 생분해성 ABA형 블록 공중합체:

[0499] $A_v-B_w-A_x$

[0500] 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

[0501] (b) 하기 식의 생분해성 이중블록 공중합체:

[0502] C_y-A_z

[0503] 식 중, A는 폴리에스테르이고, C는 말단-캡핑된 폴리에틸렌 글리콜이고, y 및 z는 반복 단위의 수로서 7 내지 371 또는 3 내지 137임,

[0504] (ii) 상기 중합체 혼합물에 하나 이상의 약학적 활성 성분을 첨가하는 단계, 및

[0505] (iii) 상기 용매를 증발시키는 단계.

[0506] 본 발명의 또 다른 측면은 본 발명의 생분해성 약물 전달 조성물의 제조방법으로서 하기 단계를 포함한다:

[0507] (i) 하기 (a) 및 (b)를 1:3 내지 1:8 또는 1:1 내지 1:19 또는 3:2 내지 1:19 또는 2:3 내지 4:1 또는 2:3 또는 4:1의 비로 유기 용매에 용해시켜, 중합체 혼합물을 형성하는 단계:

[0508] (a) 하기 식의 생분해성 ABA형 블록 공중합체:



[0510] 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

[0511] (b) 하기 식의 생분해성 이중블록 공중합체:



[0513] 식 중, A는 폴리에스테르이고, C는 말단-캡핑된 폴리에틸렌 글리콜이고, y 및 z는 반복 단위의 수로서 7 내지 371 또는 3 내지 137임,

[0514] (ii) 상기 중합체 혼합물에 하나 이상의 약학적 소수성 활성 성분을 첨가하는 단계, 및

[0515] (iii) 상기 용매를 증발시키는 단계.

[0516] 본 발명의 또 다른 측면은 본 발명의 생분해성 약물 전달 조성물의 제조방법으로서 하기 단계를 포함한다:

[0517] (i) 하기 (a) 및 (b)를 1:3 내지 1:8 또는 1:1 내지 1:19 또는 3:2 내지 1:19 또는 2:3 내지 4:1 또는 2:3 또는 4:1의 비로 유기 용매에 용해시켜, 중합체 혼합물을 형성하는 단계:

[0518] (a) 하기 식의 생분해성 ABA형 블록 공중합체:



[0520] 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

[0521] (b) 하기 식의 생분해성 이중블록 공중합체:



[0523] 식 중, A는 폴리에스테르이고, C는 말단-캡핑된 폴리에틸렌 글리콜이고, y 및 z는 반복 단위의 수로서 7 내지 371 또는 3 내지 137임,

[0524] (ii) 상기 중합체 혼합물에 하나 이상의 약학적 소수성 활성 성분을 첨가하는 단계,

[0525] 여기서 상기 약학적 소수성 활성 성분 중 하나는 메드록시프로게스테론 아세테이트, 레보노게스트렐, 시클로스포린, 프로게스테론 또는 부피바카인임, 및

[0526] (iii) 상기 용매를 증발시키는 단계.

[0527] 본 발명의 또 다른 측면은 본 발명의 생분해성 약물 전달 조성물의 제조방법으로서 하기 단계를 포함한다:

[0528] (i) 하기 (a) 및 (b)를 1:4의 비로 유기 용매에 용해시켜, 중합체 혼합물을 형성하는 단계:

[0529] (a) 하기 식의 생분해성 ABA형 블록 공중합체:



[0531] 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

[0532] (b) 하기 식의 생분해성 이중블록 공중합체:



[0534] 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,

[0535] (ii) 상기 중합체 혼합물에 하나 이상의 약학적 활성 성분을 첨가하는 단계, 및

[0536] (iii) 상기 용매를 증발시키는 단계.

[0537] 본 발명의 또 다른 측면은 본 발명의 생분해성 약물 전달 조성물의 제조방법으로서 하기 단계를 포함한다:

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

(a) 하기 식의 생분해성 ABA형 블록 공중합체:



[0541] 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 $v \neq x$ 임; 및

(b) 하기 식의 생분해성 이중블록 공중합체:



[0544] 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,

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

(iii) 상기 용매를 증발시키는 단계.

[0547] 본 발명의 또 다른 측면은 본 발명의 생분해성 약물 전달 조성물의 제조방법으로서 하기 단계를 포함한다:

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

(a) 하기 식의 생분해성 ABA형 블록 공중합체:



[0551] 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 $v \neq x$ 임; 및

(b) 하기 식의 생분해성 이중블록 공중합체:



[0554] 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,

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

[0556] 여기서 상기 약학적 소수성 활성 성분 중 하나는 메드록시프로게스테론 아세테이트, 레보노게스트렐, 시클로스포린, 프로게스테론 또는 부피바카인임, 및

(iii) 상기 용매를 증발시키는 단계.

[0558] 본 발명의 또 다른 측면은 본 발명의 생분해성 약물 전달 조성물의 제조방법으로서 하기 단계를 포함한다:

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

(a) 하기 식의 생분해성 ABA형 블록 공중합체:



[0562] 식 중, A는 폴리에스테르이고, B는 폴리에틸렌 글리콜이고, v, w 및 x는 반복 단위의 수로서 4 내지 1090 또는 6 내지 1090임; 및

(b) 하기 식의 생분해성 이중블록 공중합체:



[0565] 식 중, A는 폴리에스테르이고, C는 말단-캡핑된 폴리에틸렌 글리콜이고, y 및 z는 반복 단위의 수로서 7 내지 371 또는 3 내지 237임,

- [0566] (ii) 상기 중합체 혼합물에 하나 이상의 약학적 활성 성분을 첨가하는 단계, 및
- [0567] (iii) 상기 용매를 증발시키는 단계.
- [0568] 상기 측면에서, 생분해성 약물 전달 조성물에는 어떠한 용매도 존재하지 않는다.
- [0569] 본 발명의 또 다른 측면은 본 발명의 생분해성 약물 전달 조성물의 제조방법으로서 하기 단계를 포함한다:
- [0570] (i) 하기 (a) 및 (b)를 1:6의 삼중블록 대 이중블록의 비로 유기 용매에 용해시켜, 중합체 혼합물을 형성하는 단계:
- [0571] (a) 하기 식의 생분해성 ABA형 블록 공중합체:
- [0572] $A_v-B_w-A_x$
- [0573] 식 중, A는 폴리에스테르이고, B는 폴리에틸렌 글리콜이고, v, w 및 x는 반복 단위의 수로서 4 내지 1090 또는 6 내지 1090임; 및
- [0574] (b) 하기 식의 생분해성 이중블록 공중합체:
- [0575] C_y-A_z
- [0576] 식 중, A는 폴리에스테르이고, C는 말단-캡핑된 폴리에틸렌 글리콜이고, y 및 z는 반복 단위의 수로서 7 내지 371 또는 3 내지 237임,
- [0577] (ii) 상기 중합체 혼합물에 하나 이상의 약학적 소수성 활성 성분을 첨가하는 단계, 및
- [0578] (iii) 상기 용매를 증발시키는 단계.
- [0579] 상기 측면에서, 생분해성 약물 전달 조성물에는 어떠한 용매도 존재하지 않는다.
- [0580] 본 발명의 또 다른 측면은 본 발명의 생분해성 약물 전달 조성물의 제조방법으로서 하기 단계를 포함한다:
- [0581] (i) 하기 (a) 및 (b)를 1:6의 삼중블록 대 이중블록의 비로 유기 용매에 용해시켜, 중합체 혼합물을 형성하는 단계:
- [0582] (a) 하기 식의 생분해성 ABA형 블록 공중합체:
- [0583] $A_v-B_w-A_x$
- [0584] 식 중, A는 폴리에스테르이고, B는 폴리에틸렌 글리콜이고, v, w 및 x는 반복 단위의 수로서 4 내지 1090 또는 6 내지 1090임; 및
- [0585] (b) 하기 식의 생분해성 이중블록 공중합체:
- [0586] C_y-A_z
- [0587] 식 중, A는 폴리에스테르이고, C는 말단-캡핑된 폴리에틸렌 글리콜이고, y 및 z는 반복 단위의 수로서 7 내지 371 또는 3 내지 237임,
- [0588] (ii) 상기 중합체 혼합물에 하나 이상의 약학적 소수성 활성 성분을 첨가하는 단계,
- [0589] 여기서 상기 약학적 소수성 활성 성분 중 하나는 메드록시프로게스테론 아세테이트, 레보노게스트렐, 시클로스포린, 프로게스테론 또는 부피바카인임, 및
- [0590] (iii) 상기 용매를 증발시키는 단계.
- [0591] 상기 측면에서, 생분해성 약물 전달 조성물에는 어떠한 용매도 존재하지 않는다.
- [0592] 본 명세서에 기재된 방법에 사용될 수 있는 유기 용매는 벤질 알코올, 벤질 벤조에이트, 디에틸렌 글리콜 디메틸 에테르(디글리ム(Diglyme)), 디에틸렌 글리콜 모노에틸 에테르(DEGMEE), 디메틸 이소소르비드(DMI), 디메틸 폭시드(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, 트리프로파오닌(tripro) 또는 트리에틸렌 글리콜 디메틸 에테르

(트리글리(triglyme)) 및 이들의 혼합물로 이루어진 군에서 선택된다.

[0593] 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. 또다른 측면에서, 생분해성 약물 전달 조성물의 제조에 사용되는 용매는 전체 조성물의 30% 내지 70%(w%/w%)의 양으로 존재한다. 또다른 측면에서, 생분해성 약물 전달 조성물의 제조에 사용되는 용매는 전체 조성물의 30% 내지 90%(w%/w%)의 양으로 존재한다.

[0594] 예를 들어, 메드록시프로게스테론 아세테이트가 활성 성분인 경우, 용매의 총 중량의 30% 내지 70%(w%/w%)가 사용되고; 프로게스테론이 활성 성분인 경우, 용매의 총 중량의 40% 내지 80%(w%/w%)가 사용되고; 시클로스포린이 활성 성분인 경우, 용매의 총 중량의 55% 내지 72.9%(w%/w%)가 사용되고; 레보노게스트렐이 활성 성분인 경우, 용매의 총 중량의 70% 내지 90%(w%/w%)가 사용되고; 부피바카인(부피바카인)이 활성 성분인 경우, 용매의 총 중량의 62.5% 내지 80%(w%/w%)가 사용된다.

[0595] 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. 이와 같은 오염은 2% 미만이다.

[0596] 본 발명의 또다른 측면은 생분해성 약물 조성물을 제조하기 위한 이중블록 및 삼중블록 공중합체의 용도이다. 이와 관련하여, 상기 생분해성 삼중블록 공중합체는 식 $A_v-B_w-A_x$ 를 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.

[0597] 삼중블록 공중합체는 그 후 식 C_y-A_z 의 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) 또는 폴리(락트-코-글리콜산)(PLGA) 또는 폴리히드록시알카노에이트(PHA)일 수 있다. 일구현예에서 사용되는 폴리에스테르는 폴리(락트) 산이다.

[0598] 약학적 활성 성분이 그 후 삼중블록 및 이중블록과 조합된다.

[0599] 본 발명의 또다른 측면은 생분해성 약물 조성물을 제조하기 위한 이중블록 및 삼중블록 공중합체의 용도이다. 이와 관련하여, 상기 생분해성 삼중블록 공중합체는 식 $A_v-B_w-A_x$ 를 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.

[0600] 삼중블록 공중합체는 그 후 식 C_y-A_z 의 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.

[0601] 약학적 활성 성분이 그 후 삼중블록 및 이중블록과 조합되고, 메드록시프로게스테론 아세테이트, 레보노게스트렐, 시클로스포린, 프로게스테론 또는 부피바카인 계일 수 있다.

[0602] 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 3:2 또는 2:3 또는 4:1 또는 2.3 대 4.1일 수 있다.

[0603] 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.

[0604] 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.

[0605] 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.

[0606] 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

[0607] 도 1은 시간(일)에 따른 1:0(-○-), 1:2(-△-), 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 과열(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($\mu\text{g}/\text{h}/\text{gr}$ 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 퇴여된 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 그래프이다(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.

도 35는 일 당 제형의 그램 당 밀리그램(mg MPA/gr 제형/일)의 후보 제형으로부터 메드록시프로게스테론 아세테이트(MPA)의 시험관내 방출 속도를 나타낸 그래프이다. 번호 33, 34 및 49로 기재된 제형은 표 6 및 표 7에 기재되어 있다. Depo-SubQ Provera에 의해 수득된 시험관내 방출이 대조군으로 나타난다.

도 36은 표 6 및 표 7에 기재된 번호 33, 34 및 49로 표시된 제형으로부터 시간(일)에 걸친 메드록시프로게스테론 아세테이트의 시험관내 누적 백분율 방출을 나타낸 그래프이다. Depo-SubQ Provera에 의해 수득된 시험관내 방출이 대조군으로 나타난다.

도 37은 일 당 제형의 그램 당 밀리그램(mg/gr 제형/일)의 후보 제형으로부터 메드록시프로게스테론 아세테이트의 시험관내 방출 속도를 나타낸 그래프이다. 번호 12, 32 및 36으로 기재된 제형은 표 6 및 표 7에 기재되어 있다. Depo-SubQ Provera에 의해 수득된 시험관내 방출이 대조군으로 나타난다.

도 38은 표 6 및 표 7에 기재된 번호 12, 32 및 36으로 표시된 제형으로부터 시간(일)에 걸친 메드록시프로게스테론 아세테이트의 시험관내 누적 백분율 방출을 나타낸 그래프이다. Depo-SubQ Provera에 의해 수득된 시험관내 방출이 대조군으로 나타난다.

도 39는 표 6 및 표 7에 기재된 번호 33, 34 및 49로 표시된 제형이 주사된 암컷 개에서 시간(일)에 걸친 메드록시프로게스테론 아세테이트(MPA)의 플라즈마 농도를 나타낸 그래프이다. 개에는 각각 단일 3 mg/kg 투여량의 MPA가 투여된다.

도 40는 표 6 및 표 7에 기재된 번호 12, 32 및 36로 표시된 제형이 주사된 개에서 시간(일)에 걸친 메드록시프로게스테론 아세테이트(MPA)의 플라즈마 농도를 나타낸 그래프이다. 제형 32, 36 및 대조군(Depo-SubQ Provera 투여)에 대해, 개에는 각각 단일 3 mg/kg 투여량의 MPA가 투여된다. 제형 12를 투여받은 군에는 6 mg/kg MPA로 투여된다.

도 41은 표 6 및 표 7에 기재된 제형 7, 10 및 13으로부터 시간(일)에 걸친 메드록시프로게스테론 아세테이트(MPA)의 시험관내 총 방출량을 나타내는 그래프이다.

도 42는 표 6 및 표 7에 기재된 제형 32 및 33으로부터 시간(일)에 걸친 메드록시프로게스테론 아세테이트(MP A)의 시험관내 총 방출량을 나타내는 그래프이다.

도 43은 표 6 및 표 7에 기재된 제형 25, 27 및 30으로부터 시간(일)에 걸친 메드록시프로게스테론 아세테이트(MPA)의 시험관내 총 방출량을 나타내는 그래프이다.

도 44는 표 8에 기재된 제형 11, 13 및 7로부터 시간(일)에 걸친 프로게스테론(Pro)의 시험관내 총 방출량을 나타내는 그래프이다.

도 45는 표 8에 기재된 제형 10, 12 및 5로부터 시간(일)에 걸친 프로게스테론(Pro)의 시험관내 총 방출량을 나타내는 그래프이다.

도 46은 표 9에 기재된 제형 7, 8 및 9로부터 시간(일)에 걸친 레보노게스트렐(Levo)의 시험관내 총 방출량을 나타내는 그래프이다.

도 47은 표 9에 기재된 제형 4, 5 및 6으로부터 시간(일)에 걸친 레보노게스트렐(Levo)의 시험관내 총 방출량을 나타내는 그래프이다.

도 48은 표 10에 기재된 제형 19, 20, 21, 22, 23 및 24로부터 시간(일)에 걸친 시클로스포린(CSP)의 시험관내 총 방출량을 나타내는 그래프이다.

도 49는 표 11에 기재된 제형 42, 47, 37, 35 및 34로부터 시간(일)에 걸친 부피바카인(Bupi)의 시험관내 총 방출량을 나타내는 그래프이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0608]

실시예 1 - 중합체 합성

[0609]

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 이 중블록 공중합체를 제공함)를 65°C에서 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 혼합물을 먼저 3회의 단기 진공/N2 사이클에 의해 탈수시켰다. 반응 혼합물을 140°C에서 가열하고, 진공하에서 빠르게 탈기시켰다. 반응은 일정한 질소 흐름(0.2 bar)하에서 4일 동안 140°C에서 수행되었다. 반응물은 실온으로 냉각시키고, 그 내용물은 아세톤에 용해시켰으며, 그 후 에탄올로 침전시켰다. 이어서, 수득된 생성물은 감압하에 건조하였다. 최종 생성물은 그의 락테이트 함량에 대해 ^1H NMR로 특징화시켰다. 본 명세서에 기재된 삼중블록 PLA-PEG-PLA 중합체는 PxRy로 표지되었으며, 여기서 x는 PEG 사슬의 크기를 kDa로 나타낸 것이고, y는 LA/EO 몰비이다. 본 명세서에 기재된 이중블록 mPEG-PLA 중합체는 dPxRy로 표지되었으며, 여기서 x는 PEG 사슬의 크기를 kDa로 나타낸 것이고, y는 LA/EO 몰 비이다.

[0610]

실시예 2 - 웨티드 M53에 대해 특이적인 제형의 제조

[0611]

여기에 기재된 제형들은 약물로서 웨티드 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 혼탁액이 수득되었다. 선택적으로, 약물은 생적합성 용매에 용해되었거나 혼탁되었으며, 이어서 중합체(들)가 첨가되었다. 제형들은 사용하기 전에 주사기 내에 적재되었다.

[0612]

실시예 3 - 제조된 제형들

[0613]

실시예 1 및 2에 따라 다양한 제형들이 제조되었으며, 이들은 웨티드 M53에 대해 표 1에 기재된다.

표 1

[0614]

번호	M53		삼중블록 공중합체(TB)					이중블록 공중합체(DB)					용매1		용매2			
	DB/ TB 비	% (w/ w)	% (w/ w)	코드	PEG 크기 (kD a)	비 (LA /E 0)	DP- PEG	DP- PLA	% (w/ w)	코드	PEG 크기 (kD a)	비 (LA /E 0)	DP- PEG	DP- PLA	명칭	% (w/ w)	명칭	% (w/ w)
10	4.0	4.0	10. 0%	P12 R0. 5	12	0.5	273	136	40. 0%	dP2 R3	2	3.2	45	143	DEG MEE	46. 0%		
12	4.0	4.0	10. 0%	P12 R3	12	2.5	273	682	40. 0%	dP2 R3	2	3.2	45	143	DEG MEE	46. 0%		
21	4.0	4.0	10. 0%	P12 R0. 5	12	0.5	273	136	40. 0%	dP2 R3	2	3.2	45	143	Dig lym e	46. 0%		

23	4.0	4.0	10.0%	P12 R3	12	2.5	273	682	40.0%	dP2 R3	2	3.2	45	143	Dig lym e	46.0%		
34	4.0	4.0	10.0%	P12 R0.5	12	0.5	273	136	40.0%	dP2 R3	2	3.2	45	143	DMI	46.0%		
45	4.0	4.0	10.0%	P12 R3	12	2.5	273	682	40.0%	dP2 R3	2	3.2	45	143	DMI	46.0%		
66	4.0	4.0	10.0%	P12 R0.5	12	0.5	273	136	40.0%	dP2 R3	2	3.2	45	143	Dig lym e	46.0%		
68	4.0	4.0	10.0%	P12 R3	12	2.5	273	682	40.0%	dP2 R3	2	3.2	45	143	Dig lym e	46.0%		
76	4.0	4.0	10.0%	P12 R0.5	12	0.5	273	136	40.0%	dP2 R3	2	3.2	45	143	DMS 0	46.0%		
78	4.0	4.0	10.0%	P12 R3	12	2.5	273	682	40.0%	dP2 R3	2	3.2	45	143	DMS 0	46.0%		
80	4.0	4.0	10.0%	P12 R0.5	12	0.5	273	136	40.0%	dP2 R3	2	3.2	45	143	에틸 락 테 이트	46.0%		
82	4.0	4.0	10.0%	P12 R3	12	2.5	273	682	40.0%	dP2 R3	2	3.2	45	143	에틸 락 테 이트	46.0%		
105	4.0	4.0	8.0%	P6R 0.9	6	0.9	136	123	32.0%	dP2 R4	2	4.4	45	200	Dig lym e	56.0%		
116	4.0	4.0	8.0%	P6R 0.9	6	0.9	136	123	32.0%	dP2 R4	2	4.4	45	200	Dig lym e	56.0%		
123	4.0	4.0	8.0%	P3R 1	3	1.0	68	68	32.0%	dP2 R4	2	4.3	45	195	DMS 0	56.0%		
124	4.0	4.0	8.0%	P6R 0.9	6	0.9	136	123	32.0%	dP2 R4	2	4.3	45	195	DMS 0	56.0%		
153	4.0	4.0	7.0%	P12 R0.5	12	0.5	273	136	28.0%	dP2 R4	2	4.3	45	195	DMS 0	61.0%		
159	4.0	4.0	7.0%	P12 R0.5	12	0.5	273	136	28.0%	dP2 R4	2	4.3	45	195	DMS 0	44.0%	트리아세틴	17.0%
169	5.7	2.0	6.0%	P6R 0.9	6	0.9	136	123	34.0%	dP2 R4	2	4.3	45	195	DMS 0	58.0%		
177	5.7	2.0	7.5%	P6R 0.9	6	0.9	136	123	42.5%	dP2 R4	2	4.3	45	195	DMS 0	48.0%		
198	9.0	4.0	4.0%	P6R 0.9	6	0.9	136	123	36.0%	dP2 R4	2	4.3	45	195	Dig lym e	37.0%	Tri pro	19.0%
200	9.0	2.0	5.0%	P6R 0.9	6	0.9	136	123	45.0%	dP2 R3	2	3	45	136	DMS 0	48.0%		
203	4.0	2.0	10.0%	P6R 0.9	6	0.9	136	123	40.0%	dP2 R7	2	7.2	45	327	DMS 0	48.0%		
207	5.7	4.0	6.0%	P6R 0.9	6	0.9	136	123	34.0%	dP2 R4	2	4.3	45	195	Dig lym e	40.0%	Tri pro	16.0%
209	4.0	2.0	9.0%	P6R 0.9	6	0.9	136	123	36.0%	dP2 R7	2	7.2	45	327	DMS 0	53.0%		
210	4.0	2.0	8.0%	P6R 0.9	6	0.9	136	123	32.0%	dP2 R7	2	7.2	45	327	DMS 0	58.0%		
221	9.0	4.0	5.0%	P6R 0.9	6	0.9	136	123	45.0%	dP2 R4	2	4.3	45	195	Dig lym e	33.0%	Tri pro	13.0%

224	5.7	2.0	6.0 %	P6R 0.9	6	0.9	136	123	34.0%	dP2 R4	2	4.3	45	195	Dig lyme	41.4%	Tri pro	16.6%
225	9.0	2.0	5.0 %	P6R 0.9	6	0.9	136	123	45.0%	dP2 R4	2	4.3	45	195	Dig lyme	34.0%	Tri pro	13.6%
230	5.7	2.0	7.5 %	P6R 0.9	6	0.9	136	123	42.5%	dP1 R5	1	5.4	23	123	DMSO	48.0%		
234	5.7	2.0	6.0 %	P6R 0.9	6	0.9	136	123	34.0%	dP1 R5	1	5.4	23	123	Dig lyme	41.4%	Tri pro	16.6%
241	5.9	2.0	6.5 %	P6R 0.9	6	0.9	136	123	38.5%	dP1 R5	1	5.4	23	123	DMSO	53.0%		
245	5.9	2.0	6.5 %	P2R 2	2	2	45	91	38.5%	dP1 R5	1	5.4	23	123	DMSO	53%		
246	5.7	2.0	7.5 %	P2R 2	2	2	45	91	42.5%	dP1 R5	1	5.4	23	123	DMSO	48.0%		
247	9.0	2.0	5.0 %	P2R 2	2	2	45	91	45.0%	dP1 R5	1	5.4	23	123	DMSO	48.0%		
250	9.0	4.0	5.0 %	P6R 0.9	6	0.9	136	123	45.0%	dP2 R4	2	4.3	45	195	Dig lyme	33.2%	Tri pro	12.8%

[0615] 실시예 4 - 아세트아미노펜의 제형 제조

[0616] 여기에 기재된 제형들은 약물로서 아세트아미노펜을 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 셀록시드에 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.

[0617] 도 7 내지 26에는 20개의 이중블록 공중합체들과 15개의 삼중블록 공중합체들의 가능한 모든 조합들을 보여주는 상기 제형들의 결과가 도시된다.

표 2

번호	DB/T B 비	삼중블록 공중합체(TB)						이중블록 공중합체(DB)						용매	
		% (w/ w)	코드	PEG (kD a)	비 (LA/ EO)	DP- PEG	DP- PLA	% (w/w)	코드	PEG (kD a)	비 (LA/ EO)	DP- PEG	DP- PLA	명칭	% (w/ w)
1	4.0	8%	P0.2 R14	0.2	14.5	4	58	32%	dP0. 2R6	0.2	5.8	3	17	DMSO	55%
2	4.0	8%	P0.2 R14	0.2	14.5	4	58	32%	dP0. 4R6	0.4	5.8	7	42	DMSO	55%
3	4.0	8%	P0.2 R14	0.2	14.5	4	58	32%	dP0. 6R5	0.6	4.6	12	54	DMSO	55%
4	4.0	8%	P0.2 R14	0.2	14.5	4	58	32%	dP1R 4	1.0	4.0	22	89	DMSO	55%
5	4.0	8%	P0.2 R14	0.2	14.5	4	58	32%	dP2R 3	2.0	2.8	45	125	DMSO	55%
6	4.0	8%	P0.6 R3	0.6	3.0	13	40	32%	dP0. 2R6	0.2	5.8	3	17	DMSO	55%
7	4.0	8%	P0.6 R3	0.6	3.0	13	40	32%	dP0. 4R6	0.4	5.8	7	42	DMSO	55%
8	4.0	8%	P0.6 R3	0.6	3.0	13	40	32%	dP0. 6R5	0.6	4.6	12	54	DMSO	55%
9	4.0	8%	P0.6 R3	0.6	3.0	13	40	32%	dP1R 4	1.0	4.0	22	89	DMSO	55%
10	4.0	8%	P0.6 R3	0.6	3.0	13	40	32%	dP2R 3	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%	dP1R 4	1.0	4.0	22	89	DMSO	55%
15	4.0	8%	P1R3	1.0	3.1	22	68	32%	dP2R 3	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%	dP1R 4	1.0	4.0	22	89	DMSO	55%
20	4.0	8%	P2R3	2.0	3.5	45	157	32%	dP2R 3	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%	dP1R 4	1.0	4.0	22	89	DMSO	55%
25	4.0	8%	P3R2	3.0	2.3	68	154	32%	dP2R 3	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%	dP1R 4	1.0	4.0	22	89	DMSO	55%
30	4.0	8%	P6R2	6.0	1.6	136	218	32%	dP2R 3	2.0	2.8	45	125	DMSO	55%
31	4.0	8%	P0.2 R6	0.2	5.9	4	24	32%	dP0. 2R2	0.2	2.2	3	7	DMSO	55%
32	4.0	8%	P0.2 R6	0.2	5.9	4	24	32%	dP0. 2R13	0.2	13.0	3	39	DMSO	55%
33	4.0	8%	P0.2 R6	0.2	5.9	4	24	32%	dP0. 4R2	0.4	2.0	7	14	DMSO	55%
34	4.0	8%	P0.2 R6	0.2	5.9	4	24	32%	dP0. 4R8	0.4	8.4	7	61	DMSO	55%
35	4.0	8%	P0.2 R6	0.2	5.9	4	24	32%	dP0. 6R3	0.6	3.0	12	35	DMSO	55%
36	4.0	8%	P0.2 R6	0.2	5.9	4	24	32%	dP0. 6R5	0.6	5.1	12	60	DMSO	55%
37	4.0	8%	P0.2 R6	0.2	5.9	4	24	32%	dP1R 3	1.0	3.0	22	66	DMSO	55%
38	4.0	8%	P0.2 R6	0.2	5.9	4	24	32%	dP1R 5	1.0	5.4	22	119	DMSO	55%
39	4.0	8%	P0.2 R6	0.2	5.9	4	24	32%	dP2R 1	2.0	1.3	45	58	DMSO	55%
40	4.0	8%	P0.2 R6	0.2	5.9	4	24	32%	dP2R 5	2.0	5.3	45	237	DMSO	55%
41	4.0	8%	P0.2 R22	0.2	22.3	4	89	32%	dP0. 2R2	0.2	2.2	3	7	DMSO	55%
42	4.0	8%	P0.2 R22	0.2	22.3	4	89	32%	dP0. 2R13	0.2	13.0	3	39	DMSO	55%

43	4.0	8%	P0.2 R22	0.2	22.3	4	89	32%	dP0. 4R2	0.4	2.0	7	14	DMSO	55%
44	4.0	8%	P0.2 R22	0.2	22.3	4	89	32%	dP0. 4R8	0.4	8.4	7	61	DMSO	55%
45	4.0	8%	P0.2 R22	0.2	22.3	4	89	32%	dP0. 6R3	0.6	3.0	12	35	DMSO	55%
46	4.0	8%	P0.2 R22	0.2	22.3	4	89	32%	dP0. 6R5	0.6	5.1	12	60	DMSO	55%
47	4.0	8%	P0.2 R22	0.2	22.3	4	89	32%	dP1R 3	1.0	3.0	22	66	DMSO	55%
48	4.0	8%	P0.2 R22	0.2	22.3	4	89	32%	dP1R 5	1.0	5.4	22	119	DMSO	55%
49	4.0	8%	P0.2 R22	0.2	22.3	4	89	32%	dP2R 1	2.0	1.3	45	58	DMSO	55%
50	4.0	8%	P0.2 R22	0.2	22.3	4	89	32%	dP2R 5	2.0	5.3	45	237	DMSO	55%
51	4.0	8%	P0.4 R5	0.4	4.7	9	41	32%	dP0. 2R2	0.2	2.2	3	7	DMSO	55%
52	4.0	8%	P0.4 R5	0.4	4.7	9	41	32%	dP0. 2R13	0.2	13.0	3	39	DMSO	55%
53	4.0	8%	P0.4 R5	0.4	4.7	9	41	32%	dP0. 4R2	0.4	2.0	7	14	DMSO	55%
54	4.0	8%	P0.4 R5	0.4	4.7	9	41	32%	dP0. 4R8	0.4	8.4	7	61	DMSO	55%
55	4.0	8%	P0.4 R5	0.4	4.7	9	41	32%	dP0. 6R3	0.6	3.0	12	35	DMSO	55%
56	4.0	8%	P0.4 R5	0.4	4.7	9	41	32%	dP0. 6R5	0.6	5.1	12	60	DMSO	55%
57	4.0	8%	P0.4 R5	0.4	4.7	9	41	32%	dP1R 3	1.0	3.0	22	66	DMSO	55%
58	4.0	8%	P0.4 R5	0.4	4.7	9	41	32%	dP1R 5	1.0	5.4	22	119	DMSO	55%
59	4.0	8%	P0.4 R5	0.4	4.7	9	41	32%	dP2R 1	2.0	1.3	45	58	DMSO	55%
60	4.0	8%	P0.4 R5	0.4	4.7	9	41	32%	dP2R 5	2.0	5.3	45	237	DMSO	55%
61	4.0	8%	P0.4 R8	0.4	7.7	9	67	32%	dP0. 2R2	0.2	2.2	3	7	DMSO	55%
62	4.0	8%	P0.4 R8	0.4	7.7	9	67	32%	dP0. 2R13	0.2	13.0	3	39	DMSO	55%
63	4.0	8%	P0.4 R8	0.4	7.7	9	67	32%	dP0. 4R2	0.4	2.0	7	14	DMSO	55%
64	4.0	8%	P0.4 R8	0.4	7.7	9	67	32%	dP0. 4R8	0.4	8.4	7	61	DMSO	55%
65	4.0	8%	P0.4 R8	0.4	7.7	9	67	32%	dP0. 6R3	0.6	3.0	12	35	DMSO	55%
66	4.0	8%	P0.4 R8	0.4	7.7	9	67	32%	dP0. 6R5	0.6	5.1	12	60	DMSO	55%
67	4.0	8%	P0.4 R8	0.4	7.7	9	67	32%	dP1R 3	1.0	3.0	22	66	DMSO	55%
68	4.0	8%	P0.4 R8	0.4	7.7	9	67	32%	dP1R 5	1.0	5.4	22	119	DMSO	55%
69	4.0	8%	P0.4 R8	0.4	7.7	9	67	32%	dP2R 1	2.0	1.3	45	58	DMSO	55%
70	4.0	8%	P0.4 R8	0.4	7.7	9	67	32%	dP2R 5	2.0	5.3	45	237	DMSO	55%
71	4.0	8%	P0.6 R2	0.6	1.9	13	26	32%	dP0. 2R2	0.2	2.2	3	7	DMSO	55%
72	4.0	8%	P0.6 R2	0.6	1.9	13	26	32%	dP0. 2R13	0.2	13.0	3	39	DMSO	55%
73	4.0	8%	P0.6 R2	0.6	1.9	13	26	32%	dP0. 4R2	0.4	2.0	7	14	DMSO	55%
74	4.0	8%	P0.6 R2	0.6	1.9	13	26	32%	dP0. 4R8	0.4	8.4	7	61	DMSO	55%

75	4.0	8%	P0.6 R2	0.6	1.9	13	26	32%	dP0. 6R3	0.6	3.0	12	35	DMSO	55%
76	4.0	8%	P0.6 R2	0.6	1.9	13	26	32%	dP0. 6R5	0.6	5.1	12	60	DMSO	55%
77	4.0	8%	P0.6 R2	0.6	1.9	13	26	32%	dP1R 3	1.0	3.0	22	66	DMSO	55%
78	4.0	8%	P0.6 R2	0.6	1.9	13	26	32%	dP1R 5	1.0	5.4	22	119	DMSO	55%
79	4.0	8%	P0.6 R2	0.6	1.9	13	26	32%	dP2R 1	2.0	1.3	45	58	DMSO	55%
80	4.0	8%	P0.6 R2	0.6	1.9	13	26	32%	dP2R 5	2.0	5.3	45	237	DMSO	55%
81	4.0	8%	P0.6 R4	0.6	4.2	13	55	32%	dP0. 2R2	0.2	2.2	3	7	DMSO	55%
82	4.0	8%	P0.6 R4	0.6	4.2	13	55	32%	dP0. 2R13	0.2	13.0	3	39	DMSO	55%
83	4.0	8%	P0.6 R4	0.6	4.2	13	55	32%	dP0. 4R2	0.4	2.0	7	14	DMSO	55%
84	4.0	8%	P0.6 R4	0.6	4.2	13	55	32%	dP0. 4R8	0.4	8.4	7	61	DMSO	55%
85	4.0	8%	P0.6 R4	0.6	4.2	13	55	32%	dP0. 6R3	0.6	3.0	12	35	DMSO	55%
86	4.0	8%	P0.6 R4	0.6	4.2	13	55	32%	dP0. 6R5	0.6	5.1	12	60	DMSO	55%
87	4.0	8%	P0.6 R4	0.6	4.2	13	55	32%	dP1R 3	1.0	3.0	22	66	DMSO	55%
88	4.0	8%	P0.6 R4	0.6	4.2	13	55	32%	dP1R 5	1.0	5.4	22	119	DMSO	55%
89	4.0	8%	P0.6 R4	0.6	4.2	13	55	32%	dP2R 1	2.0	1.3	45	58	DMSO	55%
90	4.0	8%	P0.6 R4	0.6	4.2	13	55	32%	dP2R 5	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%	dP1R 3	1.0	3.0	22	66	DMSO	55%
98	4.0	8%	P1R2	1.0	2.1	22	47	32%	dP1R 5	1.0	5.4	22	119	DMSO	55%
99	4.0	8%	P1R2	1.0	2.1	22	47	32%	dP2R 1	2.0	1.3	45	58	DMSO	55%
100	4.0	8%	P1R2	1.0	2.1	22	47	32%	dP2R 5	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%	dP1R 3	1.0	3.0	22	66	DMSO	55%
108	4.0	8%	P1R4	1.0	4.0	22	88	32%	dP1R 5	1.0	5.4	22	119	DMSO	55%
109	4.0	8%	P1R4	1.0	4.0	22	88	32%	dP2R 1	2.0	1.3	45	58	DMSO	55%
110	4.0	8%	P1R4	1.0	4.0	22	88	32%	dP2R 5	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%	dP1R 3	1.0	3.0	22	66	DMSO	55%
118	4.0	8%	P2R2	2.0	2.0	45	88	32%	dP1R 5	1.0	5.4	22	119	DMSO	55%
119	4.0	8%	P2R2	2.0	2.0	45	88	32%	dP2R 1	2.0	1.3	45	58	DMSO	55%
120	4.0	8%	P2R2	2.0	2.0	45	88	32%	dP2R 5	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%	dP1R 3	1.0	3.0	22	66	DMSO	55%
128	4.0	8%	P2R5	2.0	4.8	45	216	32%	dP1R 5	1.0	5.4	22	119	DMSO	55%
129	4.0	8%	P2R5	2.0	4.8	45	216	32%	dP2R 1	2.0	1.3	45	58	DMSO	55%
130	4.0	8%	P2R5	2.0	4.8	45	216	32%	dP2R 5	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%	dP1R 3	1.0	3.0	22	66	DMSO	55%
138	4.0	8%	P3R1	3.0	1.0	68	66	32%	dP1R 5	1.0	5.4	22	119	DMSO	55%

139	4.0	8%	P3R1	3.0	1.0	68	66	32%	dP2R 1	2.0	1.3	45	58	DMSO	55%
140	4.0	8%	P3R1	3.0	1.0	68	66	32%	dP2R 5	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%	dP1R 3	1.0	3.0	22	66	DMSO	55%
148	4.0	8%	P3R3	3.0	3.2	68	218	32%	dP1R 5	1.0	5.4	22	119	DMSO	55%
149	4.0	8%	P3R3	3.0	3.2	68	218	32%	dP2R 1	2.0	1.3	45	58	DMSO	55%
150	4.0	8%	P3R3	3.0	3.2	68	218	32%	dP2R 5	2.0	5.3	45	237	DMSO	55%
151	4.0	8%	P6R 0.9	6.0	0.9	136	125	32%	dP0. 2R2	0.2	2.2	3	7	DMSO	55%
152	4.0	8%	P6R 0.9	6.0	0.9	136	125	32%	dP0. 2R13	0.2	13.0	3	39	DMSO	55%
153	4.0	8%	P6R 0.9	6.0	0.9	136	125	32%	dP0. 4R2	0.4	2.0	7	14	DMSO	55%
154	4.0	8%	P6R 0.9	6.0	0.9	136	125	32%	dP0. 4R8	0.4	8.4	7	61	DMSO	55%
155	4.0	8%	P6R 0.9	6.0	0.9	136	125	32%	dP0. 6R3	0.6	3.0	12	35	DMSO	55%
156	4.0	8%	P6R 0.9	6.0	0.9	136	125	32%	dP0. 6R5	0.6	5.1	12	60	DMSO	55%
157	4.0	8%	P6R 0.9	6.0	0.9	136	125	32%	dP1R 3	1.0	3.0	22	66	DMSO	55%
158	4.0	8%	P6R 0.9	6.0	0.9	136	125	32%	dP1R 5	1.0	5.4	22	119	DMSO	55%
159	4.0	8%	P6R 0.9	6.0	0.9	136	125	32%	dP2R 1	2.0	1.3	45	58	DMSO	55%
160	4.0	8%	P6R 0.9	6.0	0.9	136	125	32%	dP2R 5	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%	dP1R 3	1.0	3.0	22	66	DMSO	55%
168	4.0	8%	P6R2	6.0	2.0	136	272	32%	dP1R 5	1.0	5.4	22	119	DMSO	55%
169	4.0	8%	P6R2	6.0	2.0	136	272	32%	dP2R 1	2.0	1.3	45	58	DMSO	55%
170	4.0	8%	P6R2	6.0	2.0	136	272	32%	dP2R 5	2.0	5.3	45	237	DMSO	55%

171	4.0	8%	P0.2 R6	0.2	5.9	4	24	32%	dP0. 2R6	0.2	5.8	3	17	DMSO	55%
172	4.0	8%	P0.2 R6	0.2	5.9	4	24	32%	dP0. 4R6	0.4	5.8	7	42	DMSO	55%
173	4.0	8%	P0.2 R6	0.2	5.9	4	24	32%	dP0. 6R5	0.6	4.6	12	54	DMSO	55%
174	4.0	8%	P0.2 R6	0.2	5.9	4	24	32%	dP1R 4	1.0	4.0	22	89	DMSO	55%
175	4.0	8%	P0.2 R6	0.2	5.9	4	24	32%	dP2R 3	2.0	2.8	45	125	DMSO	55%
176	4.0	8%	P0.2 R22	0.2	22.3	4	89	32%	dP0. 2R6	0.2	5.8	3	17	DMSO	55%
177	4.0	8%	P0.2 R22	0.2	22.3	4	89	32%	dP0. 4R6	0.4	5.8	7	42	DMSO	55%
178	4.0	8%	P0.2 R22	0.2	22.3	4	89	32%	dP0. 6R5	0.6	4.6	12	54	DMSO	55%
179	4.0	8%	P0.2 R22	0.2	22.3	4	89	32%	dP1R 4	1.0	4.0	22	89	DMSO	55%
180	4.0	8%	P0.2 R22	0.2	22.3	4	89	32%	dP2R 3	2.0	2.8	45	125	DMSO	55%
181	4.0	8%	P0.4 R5	0.4	4.7	9	41	32%	dP0. 2R6	0.2	5.8	3	17	DMSO	55%
182	4.0	8%	P0.4 R5	0.4	4.7	9	41	32%	dP0. 4R6	0.4	5.8	7	42	DMSO	55%
183	4.0	8%	P0.4 R5	0.4	4.7	9	41	32%	dP0. 6R5	0.6	4.6	12	54	DMSO	55%
184	4.0	8%	P0.4 R5	0.4	4.7	9	41	32%	dP1R 4	1.0	4.0	22	89	DMSO	55%
185	4.0	8%	P0.4 R5	0.4	4.7	9	41	32%	dP2R 3	2.0	2.8	45	125	DMSO	55%
186	4.0	8%	P0.4 R8	0.4	7.7	9	67	32%	dP0. 2R6	0.2	5.8	3	17	DMSO	55%
187	4.0	8%	P0.4 R8	0.4	7.7	9	67	32%	dP0. 4R6	0.4	5.8	7	42	DMSO	55%
188	4.0	8%	P0.4 R8	0.4	7.7	9	67	32%	dP0. 6R5	0.6	4.6	12	54	DMSO	55%
189	4.0	8%	P0.4 R8	0.4	7.7	9	67	32%	dP1R 4	1.0	4.0	22	89	DMSO	55%
190	4.0	8%	P0.4 R8	0.4	7.7	9	67	32%	dP2R 3	2.0	2.8	45	125	DMSO	55%
191	4.0	8%	P0.6 R2	0.6	1.9	13	26	32%	dP0. 2R6	0.2	5.8	3	17	DMSO	55%
192	4.0	8%	P0.6 R2	0.6	1.9	13	26	32%	dP0. 4R6	0.4	5.8	7	42	DMSO	55%
193	4.0	8%	P0.6 R2	0.6	1.9	13	26	32%	dP0. 6R5	0.6	4.6	12	54	DMSO	55%
194	4.0	8%	P0.6 R2	0.6	1.9	13	26	32%	dP1R 4	1.0	4.0	22	89	DMSO	55%
195	4.0	8%	P0.6 R2	0.6	1.9	13	26	32%	dP2R 3	2.0	2.8	45	125	DMSO	55%
196	4.0	8%	P0.6 R4	0.6	4.2	13	55	32%	dP0. 2R6	0.2	5.8	3	17	DMSO	55%
197	4.0	8%	P0.6 R4	0.6	4.2	13	55	32%	dP0. 4R6	0.4	5.8	7	42	DMSO	55%
198	4.0	8%	P0.6 R4	0.6	4.2	13	55	32%	dP0. 6R5	0.6	4.6	12	54	DMSO	55%
199	4.0	8%	P0.6 R4	0.6	4.2	13	55	32%	dP1R 4	1.0	4.0	22	89	DMSO	55%
200	4.0	8%	P0.6 R4	0.6	4.2	13	55	32%	dP2R 3	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%	dP1R 4	1.0	4.0	22	89	DMSO	55%
205	4.0	8%	P1R2	1.0	2.1	22	47	32%	dP2R 3	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%	dP1R 4	1.0	4.0	22	89	DMSO	55%
210	4.0	8%	P1R4	1.0	4.0	22	88	32%	dP2R 3	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%	dP1R 4	1.0	4.0	22	89	DMSO	55%
215	4.0	8%	P2R2	2.0	2.0	45	88	32%	dP2R 3	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%	dP1R 4	1.0	4.0	22	89	DMSO	55%
220	4.0	8%	P2R5	2.0	4.8	45	216	32%	dP2R 3	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%	dP1R 4	1.0	4.0	22	89	DMSO	55%
225	4.0	8%	P3R1	3.0	1.0	68	66	32%	dP2R 3	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%	dP1R 4	1.0	4.0	22	89	DMSO	55%
230	4.0	8%	P3R3	3.0	3.2	68	218	32%	dP2R 3	2.0	2.8	45	125	DMSO	55%
231	4.0	8%	P6R 0.9	6.0	0.9	136	125	32%	dP0. 2R6	0.2	5.8	3	17	DMSO	55%
232	4.0	8%	P6R 0.9	6.0	0.9	136	125	32%	dP0. 4R6	0.4	5.8	7	42	DMSO	55%
233	4.0	8%	P6R 0.9	6.0	0.9	136	125	32%	dP0. 6R5	0.6	4.6	12	54	DMSO	55%
234	4.0	8%	P6R 0.9	6.0	0.9	136	125	32%	dP1R 4	1.0	4.0	22	89	DMSO	55%

235	4.0	8%	P6R 0.9	6.0	0.9	136	125	32%	dP2R 3	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%	dP1R 4	1.0	4.0	22	89	DMSO	55%
240	4.0	8%	P6R2	6.0	2.0	136	272	32%	dP2R 3	2.0	2.8	45	125	DMSO	55%
241	4.0	8%	P0.2 R14	0.2	14.5	4	58	32%	dP0. 2R2	0.2	2.2	3	7	DMSO	55%
242	4.0	8%	P0.2 R14	0.2	14.5	4	58	32%	dP0. 2R13	0.2	13.0	3	39	DMSO	55%
243	4.0	8%	P0.2 R14	0.2	14.5	4	58	32%	dP0. 4R2	0.4	2.0	7	14	DMSO	55%
244	4.0	8%	P0.2 R14	0.2	14.5	4	58	32%	dP0. 4R8	0.4	8.4	7	61	DMSO	55%
245	4.0	8%	P0.2 R14	0.2	14.5	4	58	32%	dP0. 6R3	0.6	3.0	12	35	DMSO	55%
246	4.0	8%	P0.2 R14	0.2	14.5	4	58	32%	dP0. 6R5	0.6	5.1	12	60	DMSO	55%
247	4.0	8%	P0.2 R14	0.2	14.5	4	58	32%	dP1R 3	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%	dP2R 5	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%	dP1R 3	1.0	3.0	22	66	DMSO	55%
288	4.0	8%	P3R2	3.0	2.3	68	154	32%	dP1R 5	1.0	5.4	22	119	DMSO	55%
289	4.0	8%	P3R2	3.0	2.3	68	154	32%	dP2R 1	2.0	1.3	45	58	DMSO	55%
290	4.0	8%	P3R2	3.0	2.3	68	154	32%	dP2R 5	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%	dP1R 3	1.0	3.0	22	66	DMSO	55%
298	4.0	8%	P6R2	6.0	1.6	136	218	32%	dP1R 5	1.0	5.4	22	119	DMSO	55%

299	4.0	8%	P6R2	6.0	1.6	136	218	32%	dP2R 1	2.0	1.3	45	58	DMSO	55%
300	4.0	8%	P6R2	6.0	1.6	136	218	32%	dP2R 5	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%	P0.4 R8	0.4	7.7	9	67	0%	dP0. 4R8	0.4	8.4	7	61	DMSO	55%
320	0.05	38%	P0.4 R8	0.4	7.7	9	67	2%	dP0. 4R8	0.4	8.4	7	61	DMSO	55%
321	0.11	36%	P0.4 R8	0.4	7.7	9	67	4%	dP0. 4R8	0.4	8.4	7	61	DMSO	55%
322	0.25	32%	P0.4 R8	0.4	7.7	9	67	8%	dP0. 4R8	0.4	8.4	7	61	DMSO	55%
323	1.00	20%	P0.4 R8	0.4	7.7	9	67	20%	dP0. 4R8	0.4	8.4	7	61	DMSO	55%
324	4.0	8%	P0.4 R8	0.4	7.7	9	67	32%	dP0. 4R8	0.4	8.4	7	61	DMSO	55%
325	9.0	4%	P0.4 R8	0.4	7.7	9	67	36%	dP0. 4R8	0.4	8.4	7	61	DMSO	55%
326	19.0	2%	P0.4 R8	0.4	7.7	9	67	38%	dP0. 4R8	0.4	8.4	7	61	DMSO	55%
327	∞	0%	P0.4 R8	0.4	7.7	9	67	40%	dP0. 4R8	0.4	8.4	7	61	DMSO	55%
328	0.0	40%	P1R2	1.0	2.1	22	47	0%	dP0. 6R5	0.6	5.1	12	60	DMSO	55%
329	0.05	38%	P1R2	1.0	2.1	22	47	2%	dP0. 6R5	0.6	5.1	12	60	DMSO	55%
330	0.11	36%	P1R2	1.0	2.1	22	47	4%	dP0. 6R5	0.6	5.1	12	60	DMSO	55%

331	0.25	32%	P1R2	1.0	2.1	22	47	8%	dP0.6R5	0.6	5.1	12	60	DMSO	55%
332	1.00	20%	P1R2	1.0	2.1	22	47	20%	dP0.6R5	0.6	5.1	12	60	DMSO	55%
333	4.0	8%	P1R2	1.0	2.1	22	47	32%	dP0.6R5	0.6	5.1	12	60	DMSO	55%
334	9.0	4%	P1R2	1.0	2.1	22	47	36%	dP0.6R5	0.6	5.1	12	60	DMSO	55%
335	19.0	2%	P1R2	1.0	2.1	22	47	38%	dP0.6R5	0.6	5.1	12	60	DMSO	55%
336	∞	0%	P1R2	1.0	2.1	22	47	40%	dP0.6R5	0.6	5.1	12	60	DMSO	55%
337	0.0	40%	P2R5	2.0	4.8	45	216	0%	dP0.2R13	0.2	13.0	3	39	DMSO	55%
338	0.05	38%	P2R5	2.0	4.8	45	216	2%	dP0.2R13	0.2	13.0	3	39	DMSO	55%
339	0.11	36%	P2R5	2.0	4.8	45	216	4%	dP0.2R13	0.2	13.0	3	39	DMSO	55%
340	0.25	32%	P2R5	2.0	4.8	45	216	8%	dP0.2R13	0.2	13.0	3	39	DMSO	55%
341	1.00	20%	P2R5	2.0	4.8	45	216	20%	dP0.2R13	0.2	13.0	3	39	DMSO	55%
342	4.0	8%	P2R5	2.0	4.8	45	216	32%	dP0.2R13	0.2	13.0	3	39	DMSO	55%
343	9.0	4%	P2R5	2.0	4.8	45	216	36%	dP0.2R13	0.2	13.0	3	39	DMSO	55%
344	19.0	2%	P2R5	2.0	4.8	45	216	38%	dP0.2R13	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%

[0619] 실시예 5 - 부프레노르핀의 제형 제조

[0620] 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 셀록시드에 용해시켰다. 다음날, 100 mg의 부프레노르핀을 중합체 용액에 첨가하였으며, 완전히 용해될 때까지 교반하였다. 제형들은 사용하기 전에 주사기 내에 적재되었다.

[0621] 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.

[0622] 제형들은 하기 표 3에 나타나 있다.

표 3

번호	DB/T B 비	삼중블록 공중합체(TB)					이중블록 공중합체(DB)					용매			
		% (w/ w)	코드	PEG (kD a)	비 (LA/ EO)	DP- PEG	DP- PLA	% (w/ w)	코드	PEG (kD a)	비 (LA/ EO)	DP- PEG	DP- PLA	명칭	% (w/ w)
1	4.0	10.0 %	P0.4 R8	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 %	P0.4 R8	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 %	dP1R 4	1	4.2	23	95	DMSO	40.0 %
7	4.0	10.0 %	P2R3	2	3.3	45	150	40.0 %	dP1R 4	1	4.2	23	95	DMSO	40.0 %
8	4.0	10.0 %	P2R4	2	4.3	45	195	40.0 %	dP1R 4	1	4.2	23	95	DMSO	40.0 %
9	4.0	10.0 %	P0.4 R8	0.4	7.7	9	70	40.0 %	dP1R 5	1	5.4	23	123	DMSO	40.0 %
10	4.0	10.0 %	P2R2	2	2.2	45	101	40.0 %	dP1R 5	1	5.4	23	123	DMSO	40.0 %
11	4.0	10.0 %	P2R3	2	3.3	45	150	40.0 %	dP1R 5	1	5.4	23	123	DMSO	40.0 %
12	4.0	10.0 %	P2R4	2	4.3	45	195	40.0 %	dP1R 5	1	5.4	23	123	DMSO	40.0 %
13	4.0	10.0 %	P0.4 R8	0.4	7.7	9	70	40.0 %	dP2R 3	2	2.7	45	120	DMSO	40.0 %
14	4.0	10.0 %	P2R2	2	2.2	45	101	40.0 %	dP2R 3	2	2.7	45	120	DMSO	40.0 %
15	4.0	10.0 %	P2R3	2	3.3	45	150	40.0 %	dP2R 3	2	2.7	45	120	DMSO	40.0 %
16	4.0	10.0 %	P2R4	2	4.3	45	195	40.0 %	dP2R 3	2	2.7	45	120	DMSO	40.0 %
17	4.0	10.0 %	P0.4 R8	0.4	7.7	9	70	40.0 %	dP2R 4	2	4.1	45	186	DMSO	40.0 %
18	4.0	10.0 %	P2R2	2	2.2	45	101	40.0 %	dP2R 4	2	4.1	45	186	DMSO	40.0 %
19	4.0	10.0 %	P2R3	2	3.3	45	150	40.0 %	dP2R 4	2	4.1	45	186	DMSO	40.0 %
20	4.0	10.0 %	P2R4	2	4.3	45	195	40.0 %	dP2R 4	2	4.1	45	186	DMSO	40.0 %
21	4.0	10.0 %	P0.4 R8	0.4	7.7	9	70	40.0 %	dP2R 5	2	5.3	45	241	DMSO	40.0 %
22	4.0	10.0 %	P2R2	2	2.2	45	101	40.0 %	dP2R 5	2	5.3	45	241	DMSO	40.0 %
23	4.0	10.0 %	P2R3	2	3.3	45	150	40.0 %	dP2R 5	2	5.3	45	241	DMSO	40.0 %
24	4.0	10.0 %	P2R4	2	4.3	45	195	40.0 %	dP2R 5	2	5.3	45	241	DMSO	40.0 %
26	4.0	9.0%	P0.4 R8	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%	P0.4 R8	0.4	7.7	9	70	36.0 %	dP1R 4	1	4.2	23	95	DMSO	45.0 %
30	4.0	9.0%	P2R2	2	2.2	45	101	36.0 %	dP1R 4	1	4.2	23	95	DMSO	45.0 %
31	4.0	9.0%	P2R2	2	2.2	45	101	36.0 %	dP2R 3	2	2.7	45	120	DMSO	45.0 %
32	4.0	8.0%	P0.4 R8	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%	P0.4 R8	0.4	7.7	9	70	32.0 %	dP1R 4	1	4.2	23	95	DMSO	50.0 %
36	4.0	8.0%	P2R2	2	2.2	45	101	32.0 %	dP1R 4	1	4.2	23	95	DMSO	50.0 %
37	4.0	8.0%	P2R2	2	2.2	45	101	32.0 %	dP2R 3	2	2.7	45	120	DMSO	50.0 %
38	4.0	10.0 %	P0.4 R8	0.4	7.7	9	70	40.0 %	dP1R 3	1	2.7	23	61	DMSO	40.0 %

39	4.0	10.0 %	P2R2	2	2.2	45	101	40.0 %	dP1R 3	1	2.7	23	61	DMSO	40.0 %
40	4.0	10.0 %	P2R3	2	3.3	45	150	40.0 %	dP1R 3	1	2.7	23	61	DMSO	40.0 %
41	4.0	10.0 %	P2R4	2	4.3	45	195	40.0 %	dP1R 3	1	2.7	23	61	DMSO	40.0 %
42	4.0	9.0%	P0.4 R8	0.4	7.7	9	70	36.0 %	dP1R 3	1	2.7	23	61	DMSO	45.0 %
43	4.0	9.0%	P2R2	2	2.2	45	101	36.0 %	dP1R 3	1	2.7	23	61	DMSO	45.0 %
44	4.0	9.0%	P2R3	2	3.3	45	150	36.0 %	dP1R 3	1	2.7	23	61	DMSO	45.0 %
45	4.0	9.0%	P2R4	2	4.3	45	195	36.0 %	dP1R 3	1	2.7	23	61	DMSO	45.0 %
46	4.0	8.0%	P0.4 R8	0.4	7.7	9	70	32.0 %	dP1R 3	1	2.7	23	61	DMSO	50.0 %
47	4.0	8.0%	P2R2	2	2.2	45	101	32.0 %	dP1R 3	1	2.7	23	61	DMSO	50.0 %
48	4.0	8.0%	P2R3	2	3.3	45	150	32.0 %	dP1R 3	1	2.7	23	61	DMSO	50.0 %
49	4.0	8.0%	P2R4	2	4.3	45	195	32.0 %	dP1R 3	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 %	dP1R 2	1	2.1	23	48	DMSO	40.0 %
54	4.0	10.0 %	P2R2	2	2.2	45	101	40.0 %	dP2R 0.8	2	0.8	45	34	DMSO	40.0 %
55	4.0	10.0 %	P2R2	2	2.2	45	101	40.0 %	dP2R 2	2	1.5	45	68	DMSO	40.0 %
56	4.0	10.0 %	P0.4 R8	0.4	7.7	9	70	40.0 %	dP0. 4R8	0.35	7.9	8	63	DMSO	40.0 %
57	4.0	10.0 %	P0.4 R8	0.4	7.7	9	70	40.0 %	dP0. 4R5	0.35	4.9	8	39	DMSO	40.0 %
58	4.0	10.0 %	P0.4 R8	0.4	7.7	9	70	40.0 %	dP1R 2	1	2.1	23	48	DMSO	40.0 %
59	4.0	10.0 %	P0.4 R8	0.4	7.7	9	70	40.0 %	dP2R 0.8	2	0.8	45	34	DMSO	40.0 %
60	4.0	10.0 %	P0.4 R8	0.4	7.7	9	70	40.0 %	dP2R 2	2	1.5	45	68	DMSO	40.0 %
61	4.0	10.0 %	P0.4 R8	0.4	7.7	9	70	40.0 %	dP0. 4R10	0.35	9.8	8	78	DEGM EE	40.0 %
62	4.0	10.0 %	P2R4	2	4.3	45	195	40.0 %	dP0. 4R10	0.35	9.8	8	78	DEGM EE	40.0 %
63	4.0	10.0 %	P0.4 R8	0.4	7.7	9	70	40.0 %	dP1R 3	1	2.7	23	61	DEGM EE	40.0 %
64	4.0	10.0 %	P2R4	2	4.3	45	195	40.0 %	dP1R 3	1	2.7	23	61	DEGM EE	40.0 %
65	4.0	10.0 %	P0.4 R8	0.4	7.7	9	70	40.0 %	dP2R 4	2	4.1	45	186	DEGM EE	40.0 %
66	4.0	10.0 %	P2R4	2	4.3	45	195	40.0 %	dP2R 4	2	4.1	45	186	DEGM EE	40.0 %
67	4.0	10.0 %	P0.4 R8	0.4	7.7	9	70	40.0 %	dP0. 4R10	0.35	9.8	8	78	Digl yme	40.0 %
68	4.0	10.0 %	P2R4	2	4.3	45	195	40.0 %	dP0. 4R10	0.35	9.8	8	78	Digl yme	40.0 %
69	4.0	10.0 %	P0.4 R8	0.4	7.7	9	70	40.0 %	dP1R 3	1	2.7	23	61	Digl yme	40.0 %
70	4.0	10.0 %	P2R4	2	4.3	45	195	40.0 %	dP1R 3	1	2.7	23	61	Digl yme	40.0 %
71	4.0	10.0 %	P0.4 R8	0.4	7.7	9	70	40.0 %	dP2R 4	2	4.1	45	186	Digl yme	40.0 %

72	4.0	10.0 %	P2R4	2	4.3	45	195	40.0 %	dP2R 4	2	4.1	45	186	Diglyme	40.0 %
73	4.0	9.0%	P0.4 R8	0.4	7.7	9	70	36.0 %	dP1R 2	1	2.1	23	48	DMSO	45.0 %
74	4.0	8.0%	P0.4 R8	0.4	7.7	9	70	32.0 %	dP1R 2	1	2.1	23	48	DMSO	50.0 %
75	4.0	10.0 %	P0.4 R8	0.4	7.7	9	70	30.0 %	dP1R 2	1	2.1	23	48	DMSO	50.0 %
76	4.0	5.7%	P0.4 R8	0.4	7.7	9	70	34.3 %	dP1R 2	1	2.1	23	48	DMSO	50.0 %
77	4.0	8.0%	P0.4 R5	0.4	4.7	9	43	32.0 %	dP1R 2	1	2.1	23	48	DMSO	50.0 %
78	4.0	8.0%	P1R2	1	2.1	23	48	32.0 %	dP1R 2	1	2.1	23	48	DMSO	50.0 %
79	4.0	8.0%	P1R3	1	2.8	23	64	32.0 %	dP1R 2	1	2.1	23	48	DMSO	50.0 %
80	4.0	8.0%	P0.4 R5	0.4	4.7	9	43	32.0 %	dP1R 3	1	2.7	23	61	DMSO	50.0 %
81	4.0	8.0%	P1R2	1	2.1	23	48	32.0 %	dP1R 3	1	2.7	23	61	DMSO	50.0 %
82	4.0	8.0%	P1R3	1	2.8	23	64	32.0 %	dP1R 3	1	2.7	23	61	DMSO	50.0 %
83	4.0	8.0%	P0.4 R5	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 %	dP2R 4	2	4.1	45	186	DEGME	40.0 %
87	4.0	8.0%	P0.4 R5	0.4	4.7	9	43	32.0 %	dP1R 2	1	2.1	23	48	DEGME	50.0 %
88	4.0	8.0%	P1R2	1	2.1	23	48	32.0 %	dP1R 2	1	2.1	23	48	DEGME	50.0 %
89	4.0	8.0%	P1R3	1	2.8	23	64	32.0 %	dP1R 2	1	2.1	23	48	DEGME	50.0 %
90	4.0	10.0 %	P2R4	2	4.3	45	195	40.0 %	dP2R 4	2	4.1	45	186	Diglyme	40.0 %
91	4.0	8.0%	P0.4 R5	0.4	4.7	9	43	32.0 %	dP1R 2	1	2.1	23	48	Diglyme	50.0 %
92	4.0	8.0%	P1R2	1	2.1	23	48	32.0 %	dP1R 2	1	2.1	23	48	Diglyme	50.0 %
93	4.0	8.0%	P1R3	1	2.8	23	64	32.0 %	dP1R 2	1	2.1	23	48	Diglyme	50.0 %
95	4.0	10.0 %	P2R4	2	4.3	45	195	40.0 %	dP2R 4	2	4.1	45	186	DMSO	40.0 %
96	4.0	8.0%	P0.4 R5	0.4	4.7	9	43	32.0 %	dP1R 2	1	2.1	23	48	DMSO	50.0 %
97	4.0	8.0%	P1R2	1	2.1	23	48	32.0 %	dP1R 2	1	2.1	23	48	DMSO	50.0 %
98	4.0	8.0%	P1R3	1	2.8	23	64	32.0 %	dP1R 2	1	2.1	23	48	DMSO	50.0 %

[0624] 상기 제형들의 결과는 도 30 및 31에 도시된다.

실시예 6 - 리스페리돈의 제형 제조

[0625] 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 셀록시드에 용해시켰다. 다음날, 100 mg의 리스페리돈을 중합체 용액에 첨가하고, 교반하였다. 제형들은 사용하기 전에 주사기 내에 적재되었다.

[0627] 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.

[0628] 제형들은 하기 표 4에 나타나 있다.

표 4

[0629]

		리스페리돈	삼중블록 공중합체(TB)						이중블록 공중합체(DB)						용매	
번호	DB/T B 비	% (w/ w)	% (w/ w)	코드	PEG	비 (kD a)	DP- PEG	DP- PLA	% (w/ w)	코드	PEG	비 (kD a)	DP- PEG	DP- PLA	명칭	% (w/ w)
5	1.5	2.5%	16.0 %	P2R3	2	3.5	45	158. 6	24.0 %	dP2R 3	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 %	dP1R 3	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 %	dP2R 3	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 %	dP2R 3	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 %	dP1R 3	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 %	dP2R 3	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 %	dP2R 3	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 %	dP2R 3	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 %	dP2R 3	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 %	dP2R 3	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 %	dP2R 3	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 %	dP2R 3	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 %	dP2R 3	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 %	dP2R 3	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 %	dP2R 3	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 %

[0630] 상기 제형들의 결과는 도 32 및 33에 도시된다.

실시예 7 - 이버멕틴의 제형 제조

[0632] 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 셀록시드에 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.

[0633] 제형들은 하기 표 5에 나타나 있다.

표 5

번호	IVM	삼중블록 공중합체(TB)						이중블록 공중합체(DB)						용매		
		DB/T B 비 % (w/ w)	% (w/ w)	코드	PEG (kD a)	비 (LA/ EO)	DP- PEG	DP- PLA	% (w/ w)	코드	PEG (kD a)	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 %	dP2R 3	2	2.9	45	132	DMSO	55.0 %
11	1.7	5.0%	15.0 %	P2R5	2	5.3	45	241	25.0 %	dP2R 2	2	2.3	45	105	DMSO	55.0 %

[0635] 결과는 도 34에 도시된다.

실시예 8 - 메드록시프로게스테론 아세테이트 제형의 제조

[0636] 여기에 기재된 제형은 약물로 메드록시프로게스테론 아세테이트를 함유하는, 실시예 1에 기재된 중합체의 유기 용액에 기반한다. 통상적으로, 특정된 중량비의 이중블록 및 삼중블록 중합체의 혼합물에 대응하는 0.4g의 중합체가 0.3 g의 DMSO 또는 DMSO 및 벤질 알코올의 조합에 실온에서 하룻밤 동안 일정한 자기 교반 하에서 용해되었다. 다음날, 중합체 용액은 0.22 μm의 필터를 통해 여과되었고, 0.3 g의 메드록시프로게스테론 아세테이트가 여과된 중합체 용액에 첨가되고, 약물의 균질한 혼탁액이 수득될 때까지 교반되었다. 제형은 사용되기 전에 주사기에 적재되었다. 조성은 하기 표 6 및 표 7에 나타난다. 제형은 암컷 개(11.4 내지 14.1 kg)의 견갑골 사이의 공간에 피하 주사되었다. 혈액 샘플들을 주기적으로 채취하였으며, 0.25 ng/ml의 정량 하한을 갖는 LC/MS/MS에 의해 메드록시프로게스테론 아세테이트를 분석하였다. 결과는 도 35에 나타난다.

[0638] 제형은 표 6 및 표 7에 나타난다.

표 6

[0639]

실험번호	실험코드	실험종류	기간(일)	약물 종류	약물적재%(w/w)	중합체%(w/w)	% 중합체 1 삼중불록	비(LA/E0)	DP-PEG	DP-PLA	% 중합체 2 이중불록	PEG(kDa)	비(LA/E0)	DP-PEG	DP-PLA	용매1	% 용매1(w/w)	용매2	% 용매2(w/w)	용해화시간 유기상
1	ARO 1.0 1	투여커브	9	메드록시프로게스테론																
2	ARO 2.0 1	용매용해도	28	메드록시프로게스테론																
3	ARO 3.0 1	버퍼용해도	4	메드록시프로게스테론																
4	ARO 4.0 1	버퍼용해도	15	메드록시프로게스테론																
5	ARO 5.0 1	시험관내방출	195	메드록시프로게스테론	10%	35%	14%	1	3.95	23	89.8	21%5	0.32	5.08	39.9	DMS0	55%		하룻밤 교반 @실온	
6	ARO 6.0 1	시험관내방출	195	메드록시프로게스테론	20%	35%	14%	1	3.95	23	89.8	21%5	0.32	5.08	39.9	DMS0	45%		하룻밤 교반 @실온	
7	ARO 7.0 1	시험관내방출	195	메드록시프로게스테론	30%	35%	14%	1	3.95	23	89.8	21%5	0.32	5.08	39.9	DMS0	35%		하룻밤 교반 @실온	
8	ARO 8.0 1	시험관내방출	195	메드록시프로게스테론	10%	40%	16%	1	3.95	23	89.8	24%5	0.32	5.08	39.9	DMS0	50%		하룻밤 교반 @실온	
9	ARO 9.0 1	시험관내방출	195	메드록시프로게스테론	20%	40%	16%	1	3.95	23	89.8	24%5	0.32	5.08	39.9	DMS0	40%		하룻밤 교반 @실온	

10	AR1 0.0 1	시 험 관 내 방 출	195	메드록시 프로게스 테론	30%	40%	16%	1	3.9 5	23	89. 8	24% 5	0.3 2	5.0 8	39. 9	DMS 0	30%			하룻밤 교반 @실 온
11	BJ0 1.0 1	시 험 관 내 방 출	342	메드록시 프로게스 테론	10%	40%	16%	2	3.4 9	45	15 8.6	24% 2	2.7	45	12 2.7	DMS 0	50%			하룻밤 교반 @실 온
12	BJ0 2.0 1	시 험 관 내 방 출	342	메드록시 프로게스 테론	20%	40%	16%	2	3.4 9	45	15 8.6	24% 2	2.7	45	12 2.7	DMS 0	40%			하룻밤 교반 @실 온
13	BJ0 3.0 1	시 험 관 내 방 출	342	메드록시 프로게스 테론	30%	40%	16%	2	3.4 9	45	15 8.6	24% 2	2.7	45	12 2.7	DMS 0	30%			하룻밤 교반 @실 온
14	AR1 1.0 1	시 험 관 내 방 출	146	Depot SubQ Provera																
15	AR1 2.0 1	시 험 관 내 방 출	189	메드록시 프로게스 테론	20%	30%	12%	1	3.9 5	23	89. 8	18% 5	0.3 2	5.0 8	39. 9	DMS 0	50%			하룻밤 교반 @실 온
16	AR1 3.0 1	시 험 관 내 방 출	189	메드록시 프로게스 테론	20%	30%	18%	1	3.9 5	23	89. 8	12% 5	0.3 2	5.0 8	39. 9	DMS 0	50%			하룻밤 교반 @실 온
17	AR1 4.0 1	시 험 관 내 방 출	189	메드록시 프로게스 테론	20%	35%	21%	1	3.9 5	23	89. 8	14% 5	0.3 2	5.0 8	39. 9	DMS 0	45%			하룻밤 교반 @실 온
18	AR1 5.0 1	시 험 관 내 방 출	189	메드록시 프로게스 테론	20%	40%	24%	1	3.9 5	23	89. 8	16% 5	0.3 2	5.0 8	39. 9	DMS 0	40%			하룻밤 교반 @실 온
19	AR1 6.0 1	시 험 관 내 방 출	189	메드록시 프로게스 테론	20%	30%	18%	2	3.4 9	45	15 8.6	12% 5	0.3 2	5.0 8	39. 9	DMS 0	50%			하룻밤 교반 @실 온
20	BJ0 4.0 1	시 험 관 내 방 출	336	메드록시 프로게스 테론	20%	40%	24%	2	3.4 9	45	15 8.6	16% 5	0.3 2	5.0 8	39. 9	DMS 0	40%			하룻밤 교반 @실 온

21	BJ0 5.0 1	시 험 관 내 방 출	336	메드록시 프로게스 테론	20%	30%	12%	2	3.4 9	45	15 8.6	18%	2	2.7	45	12 2.7	DMS 0	50%			하룻밤 교반 @실 온
22	BJ0 6.0 1	시 험 관 내 방 출	336	메드록시 프로게스 테론	20%	35%	14%	2	3.4 9	45	15 8.6	21%	2	2.7	45	12 2.7	DMS 0	45%			하룻밤 교반 @실 온
23	AR1 7.0 1	시 험 관 내 방 출	182	메드록시 프로게스 테론	20%	20%	8%	1	3.9 5	23	89. 8	12%	0.3 5	5.0 2	8	39. 9	DMS 0	60%			하룻밤 교반 @실 온
24	AR1 8.0 1	시 험 관 내 방 출	182	메드록시 프로게스 테론	20%	20%	12%	1	3.9 5	23	89. 8	8%	0.3 5	5.0 2	8	39. 9	DMS 0	60%			하룻밤 교반 @실 온
25	AR1 9.0 1	시 험 관 내 방 출	182	메드록시 프로게스 테론	20%	20%	16%	1	3.9 5	23	89. 8	4%	0.3 5	5.0 2	8	39. 9	DMS 0	60%			하룻밤 교반 @실 온
26	AR2 0.0 1	시 험 관 내 방 출	182	메드록시 프로게스 테론	20%	20%	12%	2	3.4 9	45	15 8.6	8%	0.3 5	5.0 2	8	39. 9	DMS 0	60%			하룻밤 교반 @실 온
27	AR2 1.0 1	시 험 관 내 방 출	182	메드록시 프로게스 테론	20%	20%	16%	2	3.4 9	45	15 8.6	4%	0.3 5	5.0 2	8	39. 9	DMS 0	60%			하룻밤 교반 @실 온
28	AR2 2.0 1	시 험 관 내 방 출	182	메드록시 프로게스 테론	20%	20%	8%	2	3.4 9	45	15 8.6	12%	2	2.7	45	12 2.7	DMS 0	60%			하룻밤 교반 @실 온
29	BJ0 7.0 1	시 험 관 내 방 출	329	메드록시 프로게스 테론	20%	20%	12%	2	3.4 9	45	15 8.6	8%	2	2.7	45	12 2.7	DMS 0	60%			하룻밤 교반 @실 온
30	BJ0 8.0 1	시 험 관 내 방 출	329	메드록시 프로게스 테론	20%	20%	16%	2	3.4 9	45	15 8.6	4%	2	2.7	45	12 2.7	DMS 0	60%			하룻밤 교반 @실 온
31	BJ0 9.0 1	시 험 관 내 방 출	329	메드록시 프로게스 테론	20%	30%	30%	2	3.4 9	45	15 8.6						DMS 0	60%			하룻밤 교반 @실 온

32	BJ1 0.0 1	시 험 관 내 방 출	55	메드록시 프로게스 테론	30%	10%	6%	2	3.4 9	45	15 8.6	4%	2	2.7	45	12 2.7	DMS 0	60%			하룻밤 교반 @실 온
33	BJ1 1.0 1	시 험 관 내 방 출	55	메드록시 프로게스 테론	40%	5%	3%	2	3.4 9	45	15 8.6	2%	2	2.7	45	12 2.7	DMS 0	55%			하룻밤 교반 @실 온
34	BJ1 2.0 1	시 험 관 내 방 출	55	메드록시 프로게스 테론	30%	10%	6%	2	3.4 9	45	15 8.6	4%	2	2.7	45	12 2.7	DMS 0	30%	벤 질 알 코 올	30%	하룻밤 교반 @실 온
35	BJ1 3.0 1	시 험 관 내 방 출	55	메드록시 프로게스 테론	30%	10%						10%	2	2.7	45	12 2.7	DMS 0	60%			하룻밤 교반 @실 온
36	BJ1 4.0 1	시 험 관 내 방 출	309	메드록시 프로게스 테론	20%	20%	12%	2	3.4 9	45	15 8.6	8%	0.3 5	5.0 2	8	39. 9	DMS 0	30%	벤 질 알 코 올	30%	하룻밤 교반 @실 온
37	BJ1 5.0 1	시 험 관 내 방 출	309	메드록시 프로게스 테론	20%	20%	12%	2	3.4 9	45	15 8.6	8%	0.3 5	5.0 2	8	39. 9	DMS 0	45%	벤 질 알 코 올	15%	하룻밤 교반 @실 온
38	AR2 3.0 1	시 험 관 내 방 출	191	메드록시 프로게스 테론	20%	20%	12%	2	3.4 9	45	15 8.6	8%	2	2.7	45	12 2.7	DMS 0	30%	벤 질 알 코 올	30%	하룻밤 교반 @실 온
39	AR2 4.0 1	시 험 관 내 방 출	191	메드록시 프로게스 테론	20%	20%	12%	2	3.4 9	45	15 8.6	8%	2	2.7	45	12 2.7	DMS 0	45%	벤 질 알 코 올	15%	하룻밤 교반 @실 온
40	AR2 5.0 1	시 험 관 내 방 출	191	메드록시 프로게스 테론	20%	20%	12%	2	3.3	45	15 0.0	8%	2	2.7	45	12 2.7	DMS 0	30%	벤 질 알 코 올	30%	하룻밤 교반 @실 온
41	BJ1 6.0 1	시 험 관 내 방 출	49	메드록시 프로게스 테론	42%												DMS 0	58%			
42	BJ1 7.0 1	시 험 관 내 방 출	267	메드록시 프로게스 테론	40%	5%	3%	2	3.4 9	45	15 8.6	2%	2	2.7	45	12 2.7	DMS 0	55%			

43	AR2 6.0 1	체 내 연 구	165	메드록시 프로게스 테론 1r	30%	10%	6%	2	3.4 9	45	15 8.6	4%	2	2.7	45	12 2.7	DMS 0	60%			
44	AR2 7.0 1	체 내 연 구	165	메드록시 프로게스 테론 1r	40%	5%	3%	2	3.4 9	45	15 8.6	2%	2	2.7	45	12 2.7	DMS 0	55%			
45	AR2 8.0 1	체 내 연 구	165	메드록시 프로게스 테론 1r	30%	10%	6%	2	3.4 9	45	15 8.6	4%	2	2.7	45	12 2.7	DMS 0	30%	벤 질 알 코 올	30%	
46	AR2 9.0 1	체 내 연 구		메드록시 프로게스 테론 1r	30%	10%	6%	2	3.4 9	45	15 8.6	4%	2	2.7	45	12 2.7	DMS 0	60%			
47	AR3 0.0 1	체 내 연 구	143	메드록시 프로게스 테론 1r	20%	20%	12%	2	3.4 9	45	15 8.6	8%	0.3 5	5.0 2	8	39. 9	DMS 0	30%	벤 질 알 코 올	30%	
48	AR3 1.0 1	체 내 연 구	190	메드록시 프로게스 테론 1r	20%	40%	16%	2	3.7 4	45	17 0.0	24%	2	2.3 4	45	10 6.4	DMS 0	40%			
49	AR3 2.0 1	체 내 연 구	115	메드록시 프로게스 테론 1r	20%	10%	6%	2	3.7 4	45	17 0.0	4%	2	2.3 4	45	10 6.4	DMS 0	35%	벤 질 알 코 올	35%	
50	AR3 3.0 1	용 매 용 해 도	2	메드록시 프로게스 테론																	
51	AR3 4.0 1	Dos ing cu rve	2	메드록시 프로게스 테론																	
52	AR3 5.0 1	시 험 관 내 방 출	111	메드록시 프로게스 테론 1r	40%	5%	3%	2	3.6	45	16 3.6	2%	2	2.4 8	45	11 2.7	DMS 0	54. 5%			
53	AR3 6.0 1	시 험 관 내 방 출	111	메드록시 프로게스 테론 1r	30%	10%	6%	2	3.6	45	16 3.6	4%	2	2.4 8	45	11 2.7	DMS 0	### #	벤 질 알 코 올	### #	
54	AR3 7.0 1	시 험 관 내 방 출	111	메드록시 프로게스 테론 1r	20%	10%	6%	2	3.6	45	16 3.6	4%	2	2.4 8	45	11 2.7	DMS 0	### #	벤 질 알 코 올	### #	
55	AR3 8.0 1	시 험 관 내 방 출	111	Depot SubQ Provera																	

56	AR3 9.0 1	시 험 관 내 방 출	64	메드록시 프로게스 테론 1r	30%	10%	6%	2	3.6	45	16 3.6	4%	2	2.4 8	45	11 2.7	DMS 0	30. 0%	벤 질 알 코 올	30. 0%	
57	AR4 0.0 1	시 험 관 내 방 출	64	메드록시 프로게스 테론 1r	20%	10%	6%	2	3.6	45	16 3.6	4%	2	2.4 8	45	11 2.7	DMS 0	35. 0%	벤 질 알 코 올	35. 0%	
58	AR4 1.0 1	시 험 관 내 방 출	96	메드록시 프로게스 테론	40%	5%	3%	2	3.6	45	16 3.6	2%	2	2.4 8	45	11 2.7	DMS 0	54. 5%			
59	AR4 2.0 1	시 험 관 내 방 출	96	메드록시 프로게스 테론	40%	5%	3%	2	3.6	45	16 3.6	2%	2	2.4 8	45	11 2.7	DMS 0	26. 0%			
60	AR4 3.0 1	시 험 관 내 방 출	96	메드록시 프로게스 테론	20%	10%	6%	2	3.6	45	16 3.6	4%	2	2.4 8	45	11 2.7	DMS 0	### #	벤 질 알 코 올	### #	
61	AR4 4.0 1	시 험 관 내 방 출	96	메드록시 프로게스 테론	20%	10%	6%	2	3.6	45	16 3.6	4%	2	2.4 8	45	11 2.7	DMS 0	20. 5%	벤 질 알 코 올	20. 5%	
62	AR4 5.0 1	용 매 용 해 도	1	메드록시 프로게스 테론													DMS 0				
63	AR4 6.0 1	시 험 관 내 방 출	50	메드록시 프로게스 테론 1r	30%	10%	6%	2	3.6	45	16 3.6	4%	2	2.4 8	45	11 2.7	DMS 0	30. 0%	벤 질 알 코 올	30. 0%	
64	AR4 7.0 1	시 험 관 내 방 출	50	메드록시 프로게스 테론 1r	20%	10%	6%	2	3.6	45	16 3.6	4%	2	2.4 8	45	11 2.7	DMS 0	35. 0%	벤 질 알 코 올	35. 0%	

표 7

약물: 메드록시 프로게스테론 아세테이트(MPA)

실험 번호	약물 적재 %	증합 체 % (w/w) 1/증 합체 2의 비	증합 체 1 코드	증합 체 1 번호 (kDa)	PEG 비 비 DP-F EG LA 1 합체 2 코드	증합 체 2 번 호 (kDa)	PEG 비 비 DP-F EG LA 1 합체 2 코드	용매 1 % (w/w)	용매 2 % (w/w)
5	10%	35%	0.7	14% P1R4MIC1 80-0	1 4.0 23 90 21% dPO, MIC1 35R5 73-0 1	0.35 5.0 8 40 DMSO 55.0 %			
6	20%	35%	0.7	14% P1R4MIC1 80-0	1 4.0 23 90 21% dPO, MIC1 35R5 73-0 1	0.35 5.0 8 40 DMSO 45.0 %			
7	30%	35%	0.7	14% P1R4MIC1 80-0	1 4.0 23 90 21% dPO, MIC1 35R5 73-0 1	0.35 5.0 8 40 DMSO 35.0 %			
8	10%	40%	0.7	16% P1R4MIC1 80-0	1 4.0 23 90 24% dPO, MIC1 35R5 73-0 1	0.35 5.0 8 40 DMSO 50.0 %			
9	20%	40%	0.7	16% P1R4MIC1 80-0	1 4.0 23 90 24% dPO, MIC1 35R5 73-0 1	0.35 5.0 8 40 DMSO 40.0 %			
10	30%	40%	0.7	16% P1R4MIC1 80-0	1 4.0 23 90 24% dPO, MIC1 35R5 73-0 1	0.35 5.0 8 40 DMSO 30.0 %			
11	10%	40%	0.7	16% P2R3MIC1 66-0	2 3.5 45 159 24% dP2RMIC1 3 38-A	2 2.7 45 123 DMSO 50.0 %			
12	20%	40%	0.7	16% P2R3MIC1 66-0	2 3.5 45 159 24% dP2RMIC1 3 38-A	2 2.7 45 123 DMSO 40.0 %			
13	30%	40%	0.7	16% P2R3MIC1 66-0	2 3.5 45 159 24% dP2RMIC1 3 38-A	2 2.7 45 123 DMSO 30.0 %			
15	20%	30%	0.7	12% P1R4MIC1 80-0	1 4.0 23 90 18% dPO, MIC1 35R5 73-0 1	0.35 5.0 8 40 DMSO 50.0 %			
16	20%	30%	1.5	18% P1R4MIC1 80-0	1 4.0 23 90 12% dPO, MIC1 35R5 73-0 1	0.35 5.0 8 40 DMSO 50.0 %			
17	20%	35%	1.5	21% P1R4MIC1 80-0	1 4.0 23 90 14% dPO, MIC1 35R5 73-0 1	0.35 5.0 8 40 DMSO 45.0 %			
18	20%	40%	1.5	24% P1R4MIC1 80-0	1 4.0 23 90 16% dPO, MIC1 35R5 73-0 1	0.35 5.0 8 40 DMSO 40.0 %			
19	20%	30%	1.5	18% P2R3MIC1 66-0	2 3.5 45 159 12% dPO, MIC1 35R5 73-0 1	0.35 5.0 8 40 DMSO 50.0 %			
20	20%	40%	1.5	24% P2R3MIC1 66-0	2 3.5 45 159 16% dPO, MIC1 35R5 73-0 1	0.35 5.0 8 40 DMSO 40.0 %			
21	20%	30%	0.7	12% P2R3MIC1 66-0	2 3.5 45 159 18% dP2RMIC1 3 38-A	2 2.7 45 123 DMSO 50.0 %			
22	20%	35%	0.7	14% P2R3MIC1 66-0	2 3.5 45 159 21% dP2RMIC1 3 38-A	2 2.7 45 123 DMSO 45.0 %			

23	20%	20%	0.7	8%	P1R4MIC1 80-C	1	4.0	23	90	12%	dPO. 35RS73-C 1	0.3	5.0	8	40	DMSO	60.0	%	
24	20%	20%	1.5	12%	P1R4MIC1 80-C	1	4.0	23	90	8%	dPO. 35RS73-C 1	0.3	5.0	8	40	DMSO	60.0	%	
25	20%	20%	4.0	16%	P1R4MIC1 80-C	1	4.0	23	90	4%	dPO. 35RS73-C 1	0.3	5.0	8	40	DMSO	60.0	%	
26	20%	20%	1.5	12%	P2R3MIC1 66-C	2	3.5	45	159	8%	dPO. 35RS73-C 1	0.3	5.0	8	40	DMSO	60.0	%	
27	20%	20%	4.0	16%	P2R3MIC1 66-C	2	3.5	45	159	4%	dPO. 35RS73-C 1	0.3	5.0	8	40	DMSO	60.0	%	
28	20%	20%	0.7	8%	P2R3MIC1 66-C	2	3.5	45	159	12%	dP2RMIC1 3 38-A	2	2.7	45	123	DMSO	60.0	%	
29	20%	20%	1.5	12%	P2R3MIC1 66-C	2	3.5	45	159	8%	dP2RMIC1 3 38-A	2	2.7	45	123	DMSO	60.0	%	
30	20%	20%	4.0	16%	P2R3MIC1 66-C	2	3.5	45	159	4%	dP2RMIC1 3 38-A	2	2.7	45	123	DMSO	60.0	%	
32	30%	10%	1.5	6%	P2R3MIC1 66-C	2	3.5	45	159	4%	dP2RMIC1 3 38-A	2	2.7	45	123	DMSO	60.0	%	
33	40%	5%	1.5	3%	P2R3MIC1 66-C	2	3.5	45	159	2%	dP2RMIC1 3 38-A	2	2.7	45	123	DMSO	55.0	%	
34	30%	10%	1.5	6%	P2R3MIC1 66-C	2	3.5	45	159	4%	dP2RMIC1 3 38-A	2	2.7	45	123	DMSO	30.0	벤질 % 알코 올	
36	20%	20%	1.5	12%	P2R3MIC1 66-C	2	3.5	45	159	8%	dPO. 35RS73-C 1	0.3	5.0	8	40	DMSO	30.0	벤질 % 알코 올	
37	20%	20%	1.5	12%	P2R3MIC1 66-C	2	3.5	45	159	8%	dPO. 35RS73-C 1	0.3	5.0	8	40	DMSO	45.0	벤질 % 알코 올	
38	20%	20%	1.5	12%	P2R3MIC1 66-C	2	3.5	45	159	8%	dP2RMIC1 3 38-A	2	2.7	45	123	DMSO	30.0	벤질 % 알코 올	
39	20%	20%	1.5	12%	P2R3MIC1 66-C	2	3.5	45	159	8%	dP2RMIC1 3 38-A	2	2.7	45	123	DMSO	45.0	벤질 % 알코 올	
40	20%	20%	1.5	12%	P2R3MIC2 05	2	3.3	45	150	8%	dP2RMIC1 3 38-A	2	2.7	45	123	DMSO	30.0	벤질 % 알코 올	
41	42%														DMSO	58.0	%		
42	40%	5%	1.5	3%	P2R3MIC1 66-C	2	3.5	45	159	2%	dP2RMIC1 3 38-A	2	2.7	45	123	DMSO	55.0	%	
58	40%	5%	1.5	3%	P2R4MIC2 27	2	3.6	45	164	2%	dP2RMIC2 2 26	2	2.5	45	113	DMSO	54.5	%	
59	40%	5%	1.5	3%	P2R4MIC2 27	2	3.6	45	164	2%	dP2RMIC2 2 26	2	2.5	45	113	DMSO	26.0	%	
60	20%	10%	1.5	6%	P2R4MIC2 27	2	3.6	45	164	4%	dP2RMIC2 2 26	2	2.5	45	113	DMSO	34.8	벤질 % 알코 올	
61	20%	10%	1.5	6%	P2R4MIC2 27	2	3.6	45	164	4%	dP2RMIC2 2 26	2	2.5	45	113	DMSO	20.5	벤질 % 알코 올	

[0641]

실시예 9 - 프로게스테론 제형의 제조

여기에 기재된 제형은 약물로서 프로게스테론을 함유하는, 실시예 1에 기재된 중합체의 유기 용액에 기반한다. 통상적으로, 특정된 중량비의 이중블록 및 삼중블록 중합체의 혼합물에 대응하는 0.1g의 중합체가 0.6g의 DMSO에 실온에서 하룻밤 동안 일정한 자기 교반 하에서 용해되었다. 다음날, 중합체 용액은 0.22 μm 의 필터를 통해 여과되었고, 0.3 g의 프로게스테론이 여과된 중합체 용액에 첨가되고, 약물의 균질한 혼탁액이 수득될 때까지 교반되었다. 제형은 사용되기 전에 주사기에 적재되었다. 조성은 하기 표 8에 나타난다.

표 8

[0644]

약물: 프로게스테론

실험번호	약물 적재 % (w/ w)	중합체 % (w/w)	중 합체 1/ 중 합체 2의 비	% 중 합체 1 - 삼중 블록	중 합체 1 코드	배치 번호	PEG (kD a)	비 (LA /E O)	DP-P EG	DP-P LA	% 중 합체 2 - 이 중 블록	중 합체 2 코드	배 치 번 호	PEG (kD a)	비 (LA /E O)	DP-P EG	DP-P LA	용매 1	% 용 매 1 (w/w)
2	20%	40%	0.7	16%	P1R 3	MIC23 9-C	2	3.5	45	159	24%	dP2R 2	MIC 238	2	2.3	45	106	DMSO	40.0%
3	30%	10%	1.5	6%	P1R 3	MIC23 9-C	2	3.5	45	159	4%	dP2R 2	MIC 238	2	2.3	45	106	DMSO	60.0%
4	20%	20%	1.5	12%	P1R 3	MIC23 9-C	2	3.5	45	158	8%	dP0. 35R5	MIC 251 -C	0.3 5	5.4	8	43	DMSO	60.0%
5	40%	5%	1.5	3.0%	P1R 3	MIC23 9-C	2	3.5	45	159	2.0%	dP2R 2	MIC 238	2	2.3	45	106	DMSO	55.0%
6	30%	10%	1.5	6%	P1R 3	MIC23 9-C	2	3.5	45	159	4%	dP2R 2	MIC 238	2	2.3	45	106	DMSO	60.0%
7	20%	10%	1.5	6.0%	P1R 3	MIC23 9-C	2	3.5	45	158	4.0%	dP2R 2	MIC 238	2	2.3	45	106	DMSO	70.0%
10	40%	0%																DMSO	60.0%
11	20%	0%																DMSO	80.0%
12	40%	2.5%	1.5	1.5%	P1R 3	MIC23 9-C	2	3.5	45	159	1.0%	dP2R 2	MIC 238	2	2.3	45	106	DMSO	57.5%
13	20%	5%	1.5	3.0%	P1R 3	MIC23 9-C	2	3.5	45	158	2.0%	dP2R 2	MIC 238	2	2.3	45	106	DMSO	75.0%

실시예 10 - 레보노게스트렐 제형의 제조

[0645]

[0646] 여기에 기재된 제형은 약물로서 레보노게스트렐을 함유하는, 실시예 1에 기재된 중합체의 유기 용액에 기반한다. 통상적으로, 특정된 중량비의 이중블록 및 삼중블록 중합체의 혼합물에 대응하는 0.1g의 중합체가 0.7g의 DMSO에 실온에서 하룻밤 동안 일정한 자기 교반 하에서 용해되었다. 다음날, 중합체 용액은 0.22 μm의 필터를 통해 여과되었고, 0.2 g의 레보노게스트렐이 여과된 중합체 용액에 첨가되고, 약물의 균질한 현탁액이 수득될 때까지 교반되었다. 제형은 사용되기 전에 주사기에 적재되었다. 조성은 하기 표 9에 나타난다.

표 9

약물: 레보노스트렐

실험번호	약 물 적 재 % (w/ w)	중 합 체 % (w/w)	중 합 체 1/ 중 합 체 2의 비	% 중 합 체 1 - 삼 중 블 록	중 합 체 1 코드	배 치 번 호	P E G (k D a)	비 (LA /E O)	DP-P EG	DP-P LA	% 중 합 체 2 - 이 중 블 록	중 합 체 2 코드	배 치 번 호	PEG (kD a)	비 (LA/ EO)	DP-P EG	DP-P LA	용매 1	% 용 매 1 (w/ w)	
4	20%	0%	-																DMSO	80%
5	20%	5%	1.5	3%	P2R3	MIC2 39-C	2	3.5	45	158	2%	dP2R2	MIC238	2	2.3	45	106	DMSO	75%	
6	20%	10%	1.5	6%	P2R3	MIC2 39-C	2	3.5	45	158	4%	dP2R2	MIC238	2	2.3	45	106	DMSO	70%	
7	10%	0%	-																DMSO	90%
8	10%	5%	1.5	3%	P2R3	MIC2 39-C	2	3.5	45	159	2%	dP2R2	MIC238	2	2.3	45	106	DMSO	87.5%	
9	10%	10%	1.5	6%	P2R3	MIC2 39-C	2	3.5	45	159	4%	dP2R2	MIC238	2	2.3	45	106	DMSO	85%	

[0648]

실시예 10 - 시클로스포린 제형의 제조

[0649]

여기에 기재된 제형은 약물로서 시클로스포린을 함유하는, 실시예 1에 기재된 중합체의 유기 용액에 기반한다. 통상적으로, 특정된 중량비의 이중블록 및 삼중블록 중합체의 혼합물에 대응하는 0.15 g의 중합체가 0.65 g의 DMSO에 실온에서 하룻밤 동안 일정한 자기 교반 하에서 용해되었다. 다음날, 중합체 용액은 0.22 μm의 필터를 통해 여과되었고, 0.2 g의 시클로스포린이 여과된 중합체 용액에 첨가되고, 약물의 균질한 혼탁액이 수득될 때까지 교반되었다. 제형은 사용되기 전에 주사기에 적재되었다. 조성은 하기 표 10에 나타난다.

표 10

약물: 시클로스포린

[0650]

실험번호	약물 적재 % (w/ w)	중 합 체 % (w/ w)	중 합 체 1 / 중 합 체 2 의 비	% 중 합 체 1 - 삼 중 블 록	중 합 체 1 코 드	배치 번호	PE G (k D a)	비 L A/ E O)	DP -P EG	DP -P LA	% 중 합 체 2 - 이 중 블 록	중 합 체 2 코 드	배치 번호	PE G (k D a)	비 L A/ E O)	DP -P EG	DP -P LA	용매 1	% 용매 1 (w/w)
12	5.0%	35.0	4. 0	7.0%	P1R 4	MIC243- C	1. 0	4. 0	22	89	28.0 %	dP1R4	MIC225-C	1. 0	3. 9	22	85	DMSO	60.0%
13	5.0%	35.0	4. 0	7.0%	P1R 4	MIC243- C	1. 0	4. 0	22	89	28.0 %	dP2R2	MIC245-C	2. 0	2. 5	45	11	DMSO	60.0%
14	5.0%	35.0	4. 0	7.0%	P1R 4	MIC243- C	1. 0	4. 0	22	89	28.0 %	dP0.6R 5	MIC187-C	0. 55	5. 1	12	60	DMSO	60.0%
16	10.0	35.0	4. 0	7.0%	P1R 4	MIC243- C	1. 0	4. 0	22	89	28.0 %	dP1R4	MIC225-C	1. 0	3. 9	22	85	DMSO	55.0%
17	12.8	25.7	4. 0	5.0%	P1R 4	MIC243- C	1. 0	4. 0	22	89	20.7 %	dP1R4	MIC225-C	1. 0	3. 9	22	85	DMSO	61.5%
18	15.9	20.1	4. 0	4.1%	P1R 4	MIC243- C	1. 0	4. 0	22	89	16.0 %	dP1R4	MIC225-C	1. 0	3. 9	22	85	DMSO	64.0%
19	17.7	14.2	4. 0	2.9%	P1R 4	MIC243- C	1. 0	4. 0	22	89	11.3 %	dP1R4	MIC225-C	1. 0	3. 9	22	85	DMSO	68.1%
20	18.8	9.4%	4. 0	1.9%	P1R 4	MIC243- C	1. 0	4. 0	22	89	7.5%	dP1R4	MIC225-C	1. 0	3. 9	22	85	DMSO	71.8%
21	21.1	6.0%	4. 0	1.2%	P1R 4	MIC243- C	1. 0	4. 0	22	89	4.8%	dP1R4	MIC225-C	1. 0	3. 9	22	85	DMSO	72.9%
22	20.0	10.0	4. 0	2.0%	P1R 4	MIC243- C	1. 0	4. 0	22	89	8.0%	dP1R4	MIC225-C	1. 0	3. 9	22	85	DMSO	70.0%
23	20.0	12.5	4. 0	2.5%	P1R 4	MIC243- C	1. 0	4. 0	22	89	10.0 %	dP1R4	MIC225-C	1. 0	3. 9	22	85	DMSO	67.5%
24	20.0	15.0	4. 0	3.0%	P1R 4	MIC243- C	1. 0	4. 0	22	89	12.0 %	dP1R4	MIC225-C	1. 0	3. 9	22	85	DMSO	65.0%
25	20.0	17.5	4. 0	3.5%	P1R 4	MIC243- C	1. 0	4. 0	22	89	14.0 %	dP1R4	MIC225-C	1. 0	3. 9	22	85	DMSO	62.5%

[0651] 실시예 11 - 부피바카인 제형의 제조

[0652] 여기에 기재된 제형은 약물로서 부피바카인을 함유하는, 실시예 1에 기재된 중합체의 유기 용액에 기반한다.

통상적으로, 특정된 중량비의 이중블록 및 삼중블록 중합체의 혼합물에 대응하는 0.1 g의 중합체가 0.75 g의 DMSO에 실온에서 하룻밤 동안 일정한 자기 교반 하에서 용해되었다. 다음날, 중합체 용액은 0.22 μm의 필터를 통해 여과되었고, 0.15 g의 부피바카인이 여과된 중합체 용액에 첨가되고, 약물의 균질한 혼탁액이 수득될 때까지 교반되었다. 제형은 사용되기 전에 주사기에 적재되었다. 조성은 하기 표 11에 나타난다.

표 11

[0653]

약물: 부피바카인 제형(BUPI)

실험번호	약물적재% (w/w)	중합체% (w/w)	중합체1/중합체2의비	중합체1-삼중블록코드	배치번호	PEG(kDa)	비(LA/EO)	DP-PEG	DP-PLA	%중합체2-이중블록	중합체2코드	배치번호	PEG(kDa)	비(LA/EO)	DP-PEG	DP-PLA	용매1	%용매1 (w/w)	
2	1%	30.0%	2.0	20%	P1R4	MIC243-C	1	4.0	23	91	10%	dP0.35R6	MIC207-C	0.35	5.8	8	46	DMSO	69.0%
3	1%	30.0%	2.0	20%	P1R4	MIC243-C	1	4.0	23	91	10%	dP2R2	MIC238	2	2.3	45	106	DMSO	69.0%
4	1%	30.0%	2.0	20%	P2R3	MIC239-C	2	3.5	45	158	10%	dP0.35R6	MIC207-C	0.35	5.8	8	46	DMSO	69.0%
5	1%	30.0%	2.0	20%	P2R3	MIC239-C	2	3.5	45	158	10%	dP2R2	MIC238	2	2.3	45	106	DMSO	69.0%
6	1%	30.0%	2.0	20%	P3R2	MIC195-C	3	1.9	68	128	10%	dP0.35R6	MIC207-C	0.35	5.8	8	46	DMSO	69.0%
7	1%	30.0%	2.0	20%	P3R2	MIC195-C	3	1.9	68	128	10%	dP2R2	MIC238	2	2.3	45	106	DMSO	69.0%
9	5.0%	30.0%	2.0	20%	P1R4	MIC243-C	1	4.0	23	91	10%	dP0.35R6	MIC207-C	0.35	5.8	8	46	DMSO	65.0%
10	1.3%	30.0%	1.0	15%	P1R4	MIC243-C	1	4.0	23	91	15%	dP0.35R6	MIC207-C	0.35	5.8	8	46	DMSO	68.7%
11	1.3%	30.0%	2.0	20%	P1R4	MIC243-C	1	4.0	23	91	10%	dP1R4	MIC225-C	1	3.9	23	88	DMSO	68.7%
12	1.3%	30.0%	1.0	15%	P1R4	MIC243-C	1	4.0	23	91	15%	dP1R4	MIC225-C	1	3.9	23	88	DMSO	68.7%
13	1.3%	30.0%	2.0	20%	P2R2	MIC230	2	2.4	45	110	10%	dP0.35R6	MIC207-C	0.35	5.8	8	46	DMSO	68.7%
14	1.3%	30.0%	1.0	15%	P2R2	MIC230	2	2.4	45	110	15%	dP0.35R6	MIC207-C	0.35	5.8	8	46	DMSO	68.7%
15	1.3%	30.0%	2.0	20%	P2R2	MIC230	2	2.4	45	110	10%	dP1R4	MIC225-C	1	3.9	23	88	DMSO	68.7%
16	1.3%	30.0%	1.0	15%	P2R2	MIC230	2	2.4	45	110	15%	dP1R4	MIC225-C	1	3.9	23	88	DMSO	68.7%
30	5.0%	30.0%	2.0	20.0%	P1R4	MIC243-C	1	4.0	23	91	10.0%	dP0.35R5	MIC251-C	0.35	5.4	8	43	DMSO	65.0%
31	1.0%	30.0%	2.0	20.0%	P1R4	MIC243-C	1	4.0	23	91	10.0%	dP1R4	MIC225-C	1	3.9	23	88	DMSO	69.0%
32	1.0%	30.0%	2.0	20.0%	P2R2	MIC230	2	2.4	45	110	10.0%	dP0.35R5	MIC251-C	0.35	5.4	8	43	DMSO	69.0%
33	5.0%	30.0%	1.0	15.0%	P1R4	MIC243-C	1	4.0	23	91	15.0%	dP1R4	MIC225-C	1	3.9	23	88	DMSO	65.0%
34	10.0%	30.0%	1.0	15.0%	P1R4	MIC243-C	1	4.0	23	91	15.0%	dP1R4	MIC225-C	1	3.9	23	88	DMSO	60.0%
35	10.0%	25.0%	1.0	12.5%	P1R4	MIC243-C	1	4.0	23	91	12.5%	dP1R4	MIC225-C	1	3.9	23	88	DMSO	65.0%
36	12.5%	25.0%	1.0	12.5%	P1R4	MIC243-C	1	4.0	23	91	12.5%	dP1R4	MIC225-C	1	3.9	23	88	DMSO	62.5%
37	10.0%	20.0%	1.0	10.0%	P1R4	MIC243-C	1	4.0	23	91	10.0%	dP1R4	MIC225-C	1	3.9	23	88	DMSO	70.0%
38	12.5%	20.0%	1.0	10.0%	P1R4	MIC243-C	1	4.0	23	91	10.0%	dP1R4	MIC225-C	1	3.9	23	88	DMSO	67.5%
39	15.0%	20.0%	1.0	10.0%	P1R4	MIC243-C	1	4.0	23	91	10.0%	dP1R4	MIC225-C	1	3.9	23	88	DMSO	65.0%
40	15.0%	20.0%	2.0	13.3%	P1R4	MIC243-C	1	4.0	23	91	6.7%	dP2R3	MIC252-C	2	3.0	45	135	DMSO	65.0%
41	12.5%	15.0%	1.0	7.5%	P1R4	MIC243-C	1	4.0	23	91	7.5%	dP1R4	MIC225-C	1	3.9	23	88	DMSO	72.5%

42	10.0%	10.0%	1.0	5.0%	P1R4	MIC243-C	1	4.0	23	91	5.0%	dP1R4	MIC225-C	1	3.9	23	88	DMSO	80.0%
43	12.5%	10.0%	1.0	5.0%	P1R4	MIC243-C	1	4.0	23	91	5.0%	dP1R4	MIC225-C	1	3.9	23	88	DMSO	77.5%
44	15.0%	10.0%	1.0	5.0%	P1R4	MIC243-C	1	4.0	23	91	5.0%	dP1R4	MIC225-C	1	3.9	23	88	DMSO	75.0%
45	12.5%	15.0%	2.0	10.0%	P1R4	MIC243-C	1	4.0	23	91	5.0%	dP2R2	MIC238	2	2.3	45	106	DMSO	72.5%
46	15.0%	10.0%	2.0	6.7%	P1R4	MIC243-C	1	4.0	23	91	3.3%	dP2R2	MIC238	2	2.3	45	106	DMSO	75.0%
47	10.0%	15.0%	1.0	7.5%	P1R4	MIC243-C	1	4.0	23	91	7.5%	dP1R4	MIC225-C	1	3.9	23	88	DMSO	75.0%
48	11.0%	15.0%	1.0	7.5%	P1R4	MIC243-C	1	4.0	23	91	7.5%	dP1R4	MIC225-C	1	3.9	23	88	DMSO	74.0%
49	12.0%	15.0%	1.0	7.5%	P1R4	MIC243-C	1	4.0	23	91	7.5%	dP1R4	MIC225-C	1	3.9	23	88	DMSO	73.0%

[0654] 실시예 12 - 다양한 조성물들의 주사가능성

[0655] 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.

[0656] 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%.

[0657] 주사가능성 결과는 도 3에 도시된다.

[0658] 실시예 13 - 시험관내 방출 어세이

[0659] 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.

[0660] 약물 방출을 위한, 싱크(sink) 조건을 유지하기 위하여, 방출 매질은 37°C에서 180 rpm으로 일정한 진탕하에 유지시켰다(Unimax 1010 기기, Heidolph). 미리 결정된 시간 간격에서, 매질을 수집하고 HPLC에 의해 분석하였다. 제형으로부터 방출된 GLP-1 유사체 웨티드 M53의 양은 보정 커브로부터 산출하였다. M53의 농도는 0 내지 5 mg/ml이거나, 또는 0 내지 200 µg/ml였다.

[0661] 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.

[0662] 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.

[0663] 실시예 14 - 약동학적 연구

[0664] 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.

[0665] 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.

[0666] 실시예 15 - 혈액 글루코스 수준

[0667] 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.

[0668] 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.

[0669] 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 12에 나타낸다.

표 12

주(week) 번호	환자 번호	식전 혈액 글루코스 수준 (mmol/1)	식후 혈액 글루코스 수준 (mmol/1)	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

[0671] 식전 글루코스 수준에 대한 정상 결과는 80 내지 120 mmol/1이다. 식후 글루코스 수준에 대한 정상 결과는 160 mmol/1 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.

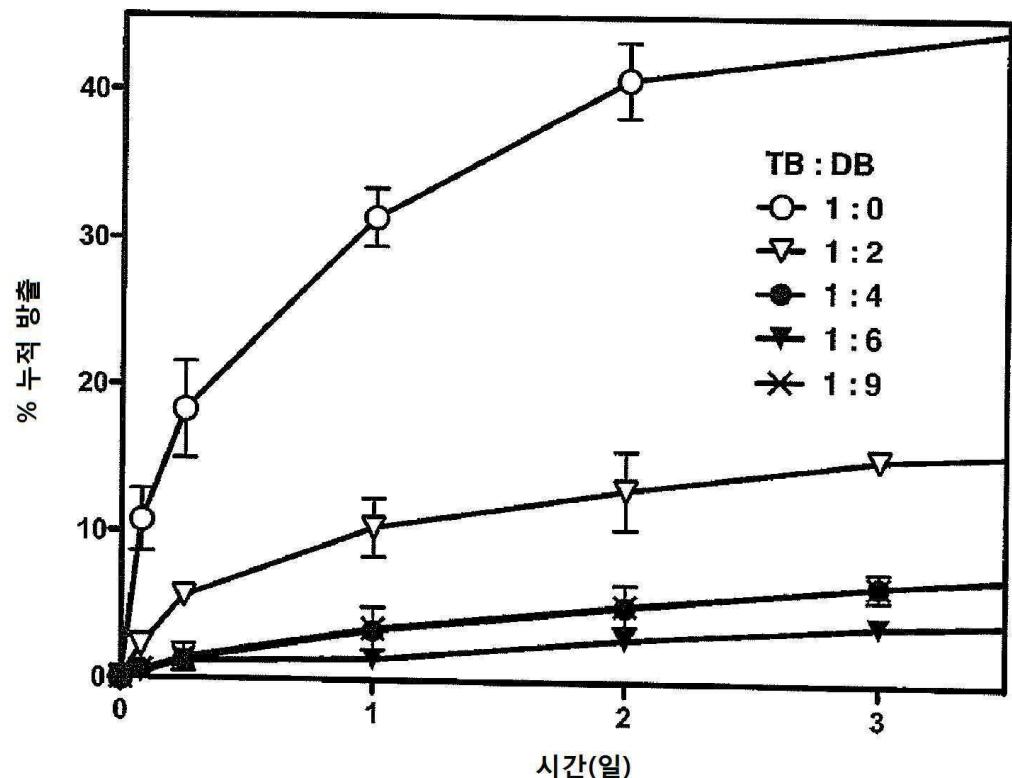
[0672] 4번 환자에게는 플라시보를 투여하였다.

[0673] 이러한 결과들은 본 발명의 생분해성 약물 전달 조성물이 투여된 경우 2형 당뇨병의 치료에 효과적이라는 점을 보여준다.

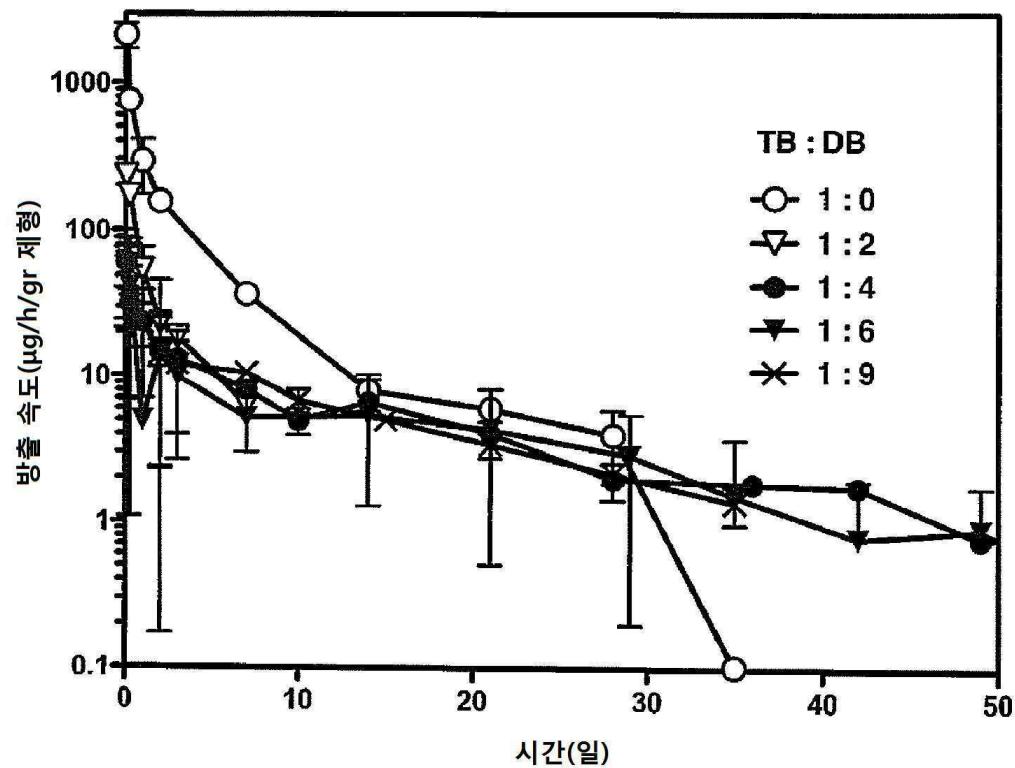
[0674] 본 발명은 다양한 바람직한 구현예들의 측면에서 기재되었지만, 당업자라면 다양한 변형, 치환, 생략 및 변화를 본 발명의 범위에서 벗어나지 않는 범위내에서 적용할 수 있다는 것을 인식할 것이다. 따라서, 본 발명의 범위는 특히 청구범위의 범위와 이의 등가물에 의해 제한되는 것으로 의도된다.

도면

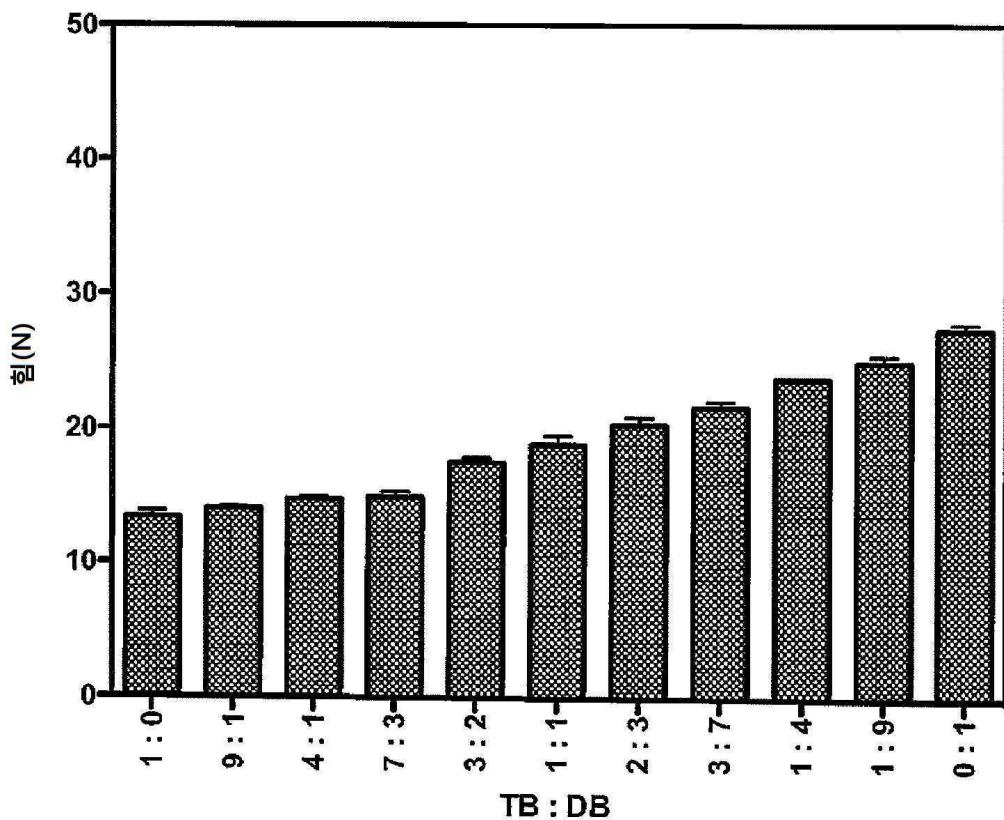
도면1



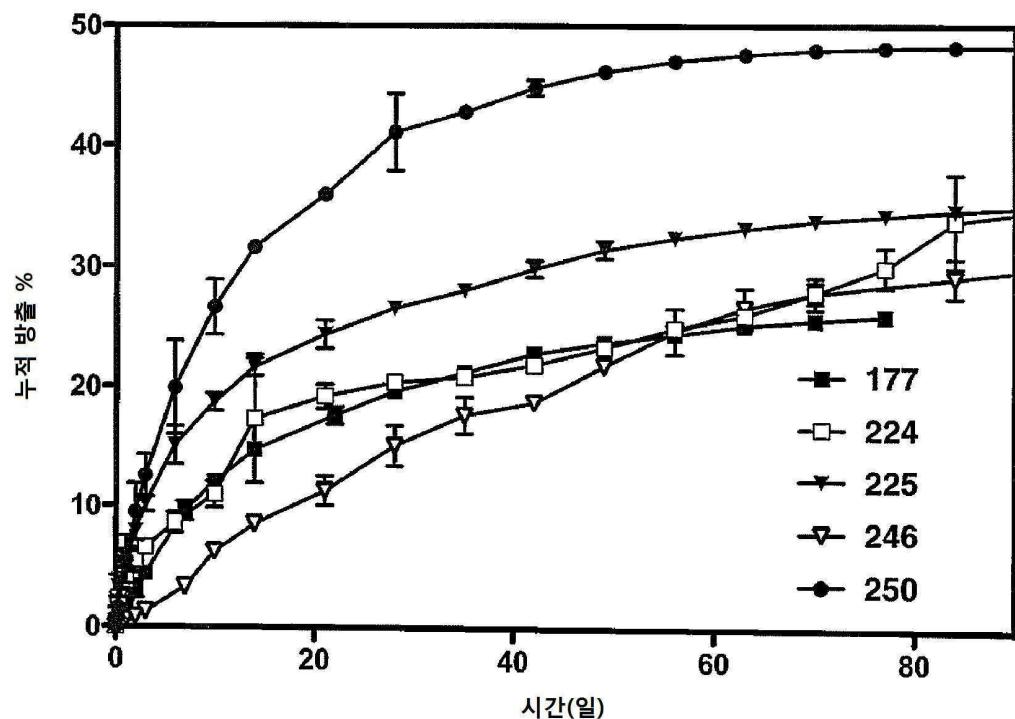
도면2



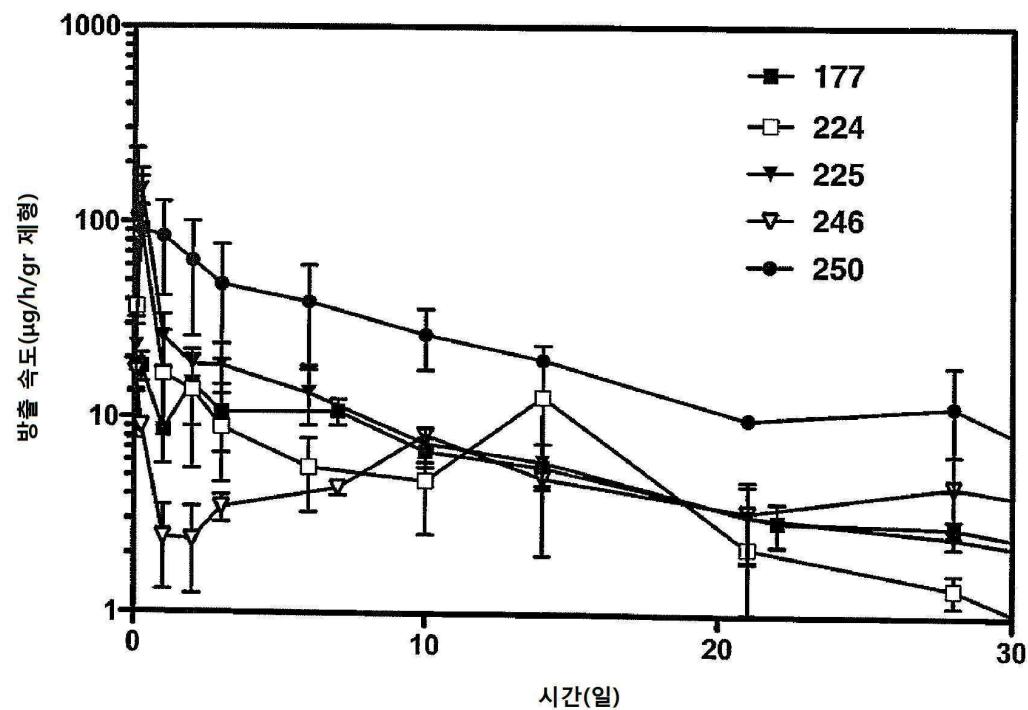
도면3



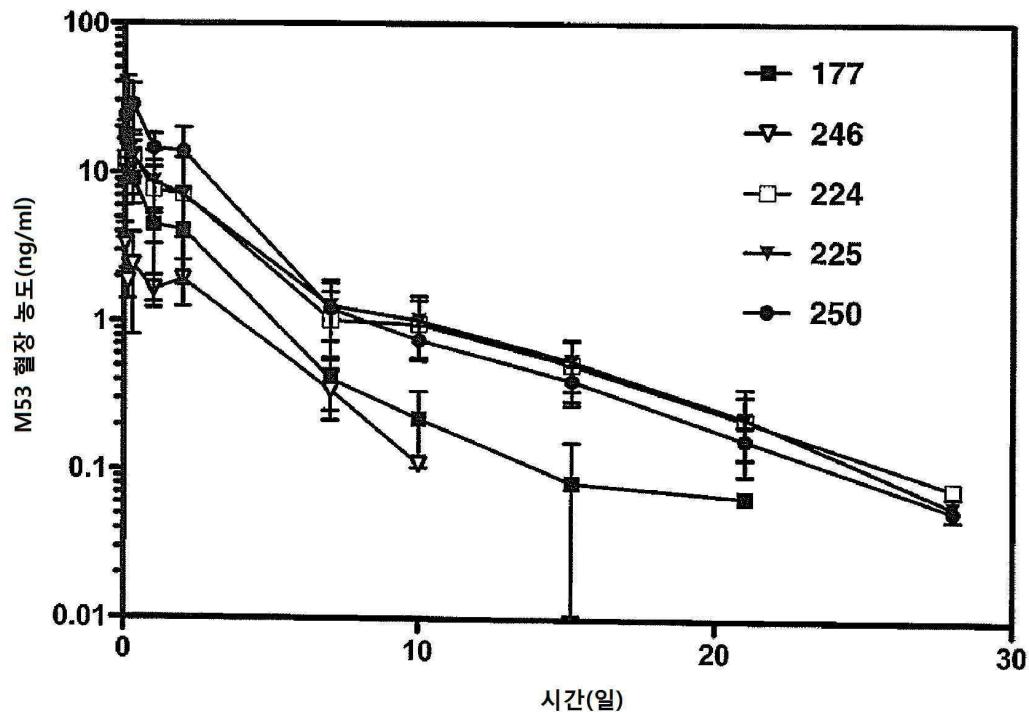
도면4



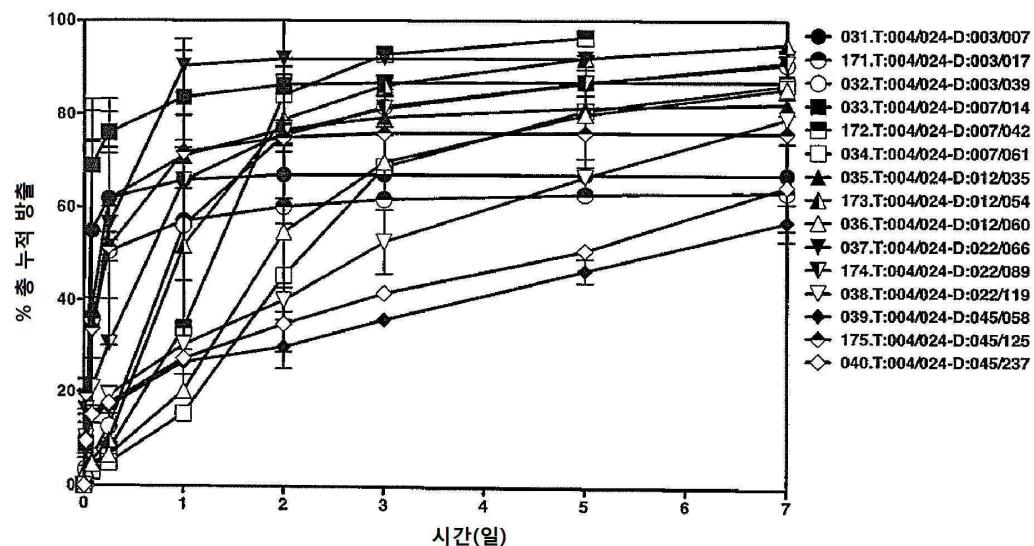
도면5



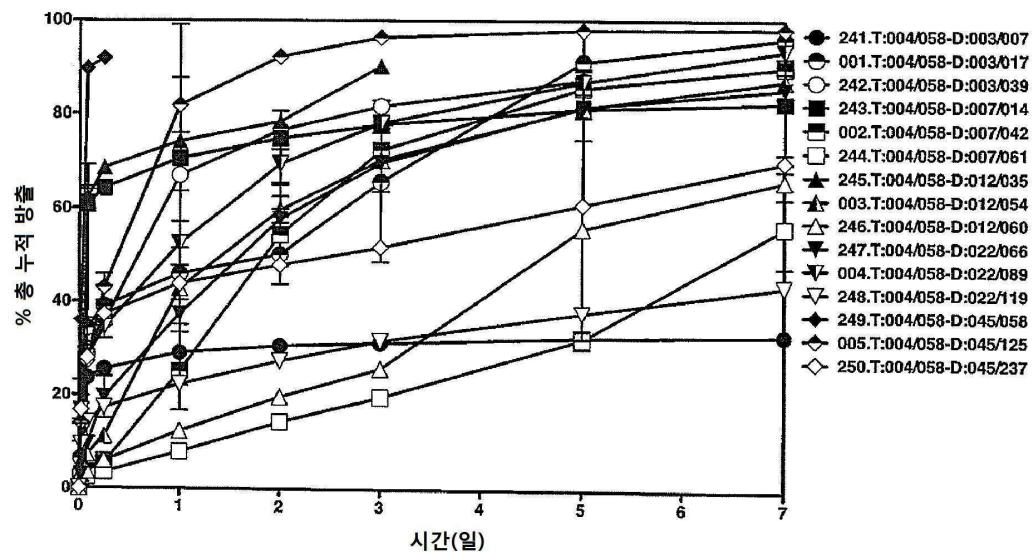
도면6



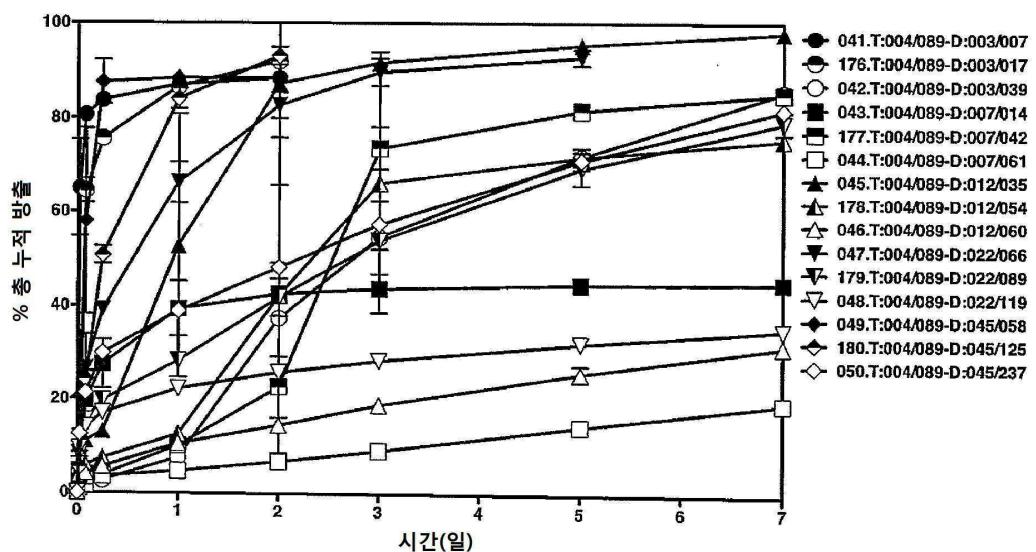
도면7



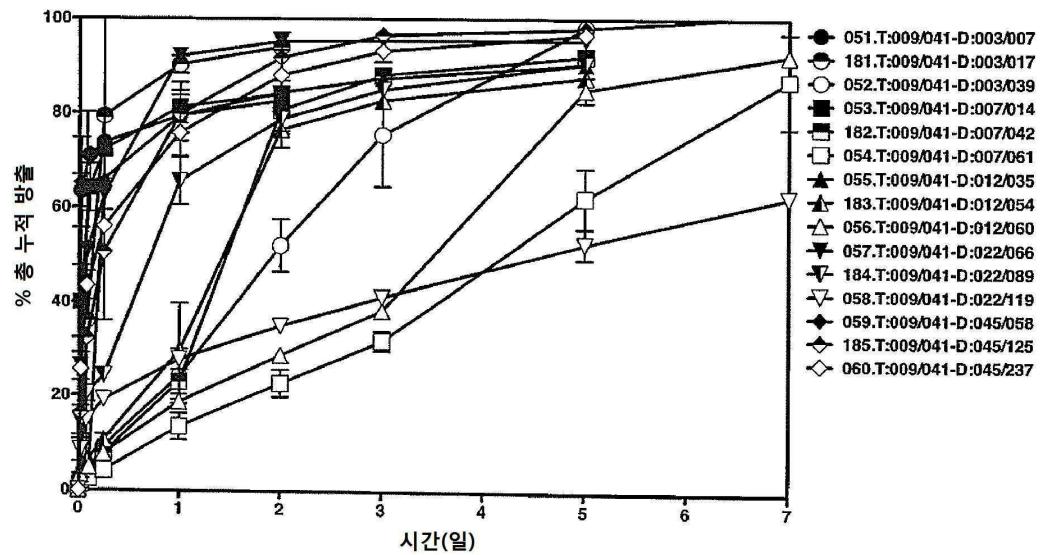
도면8



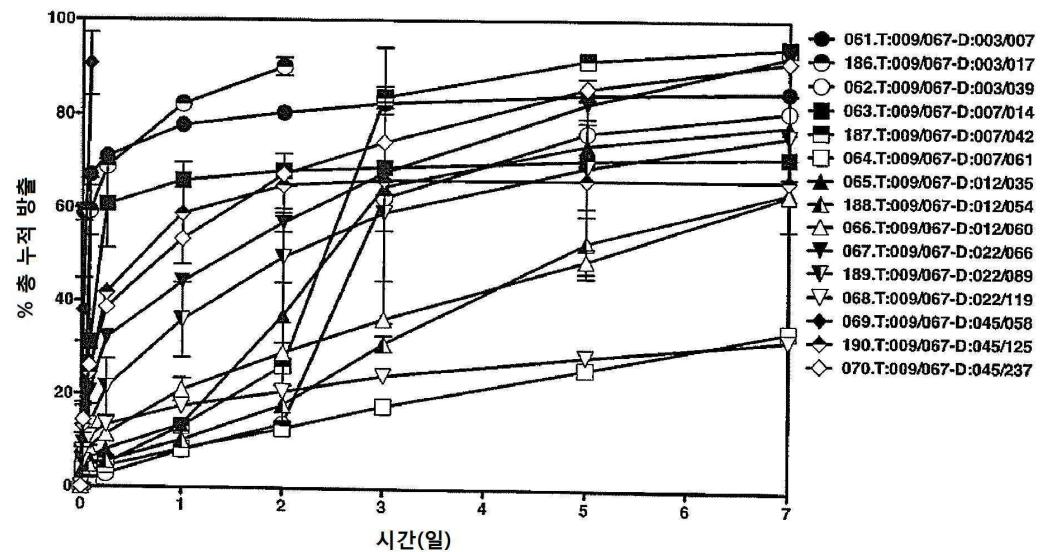
도면9



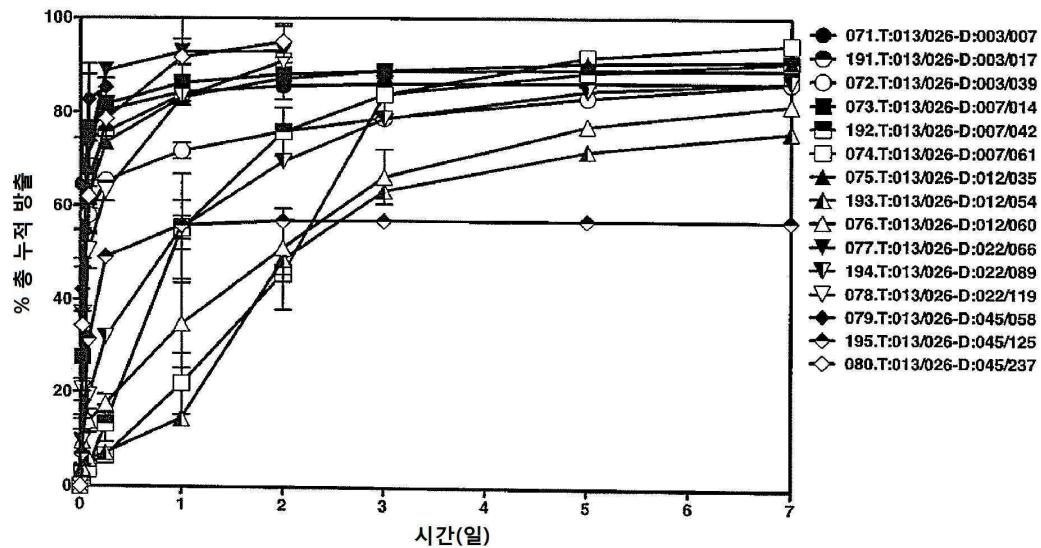
도면10



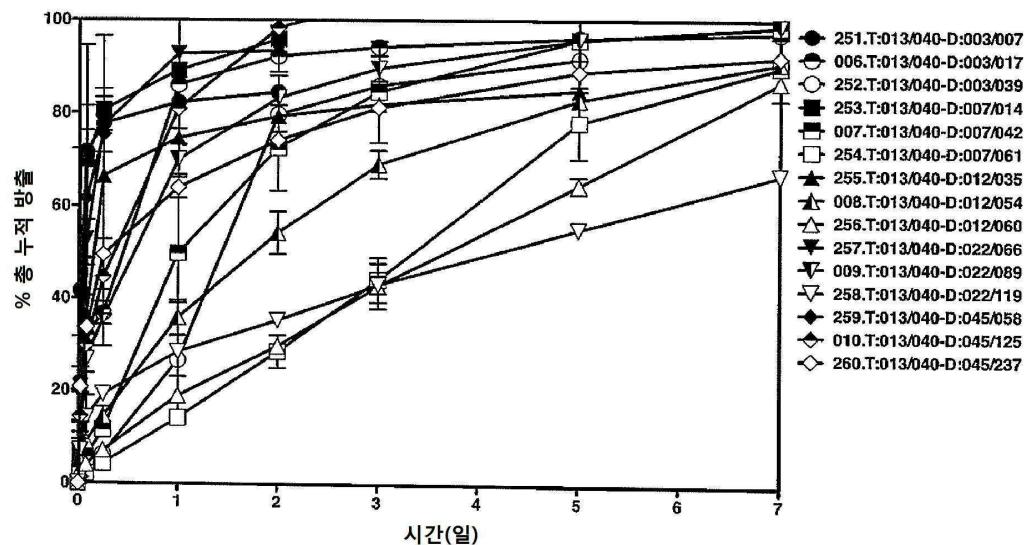
도면11



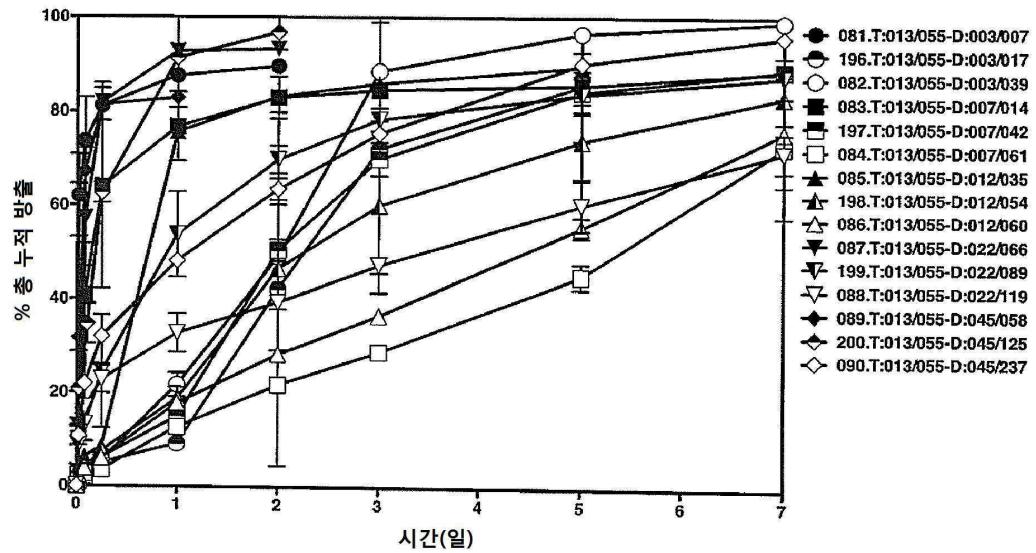
도면12



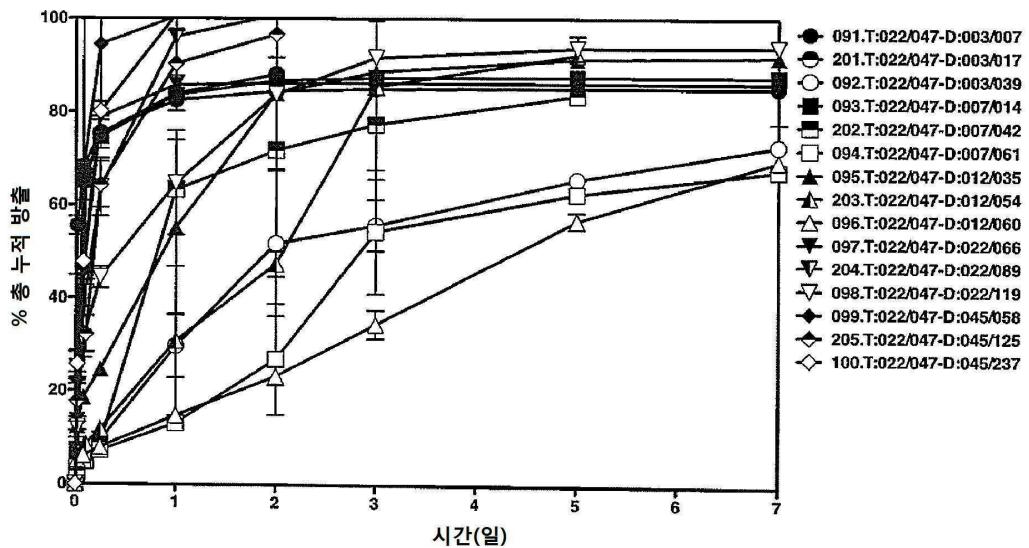
도면13



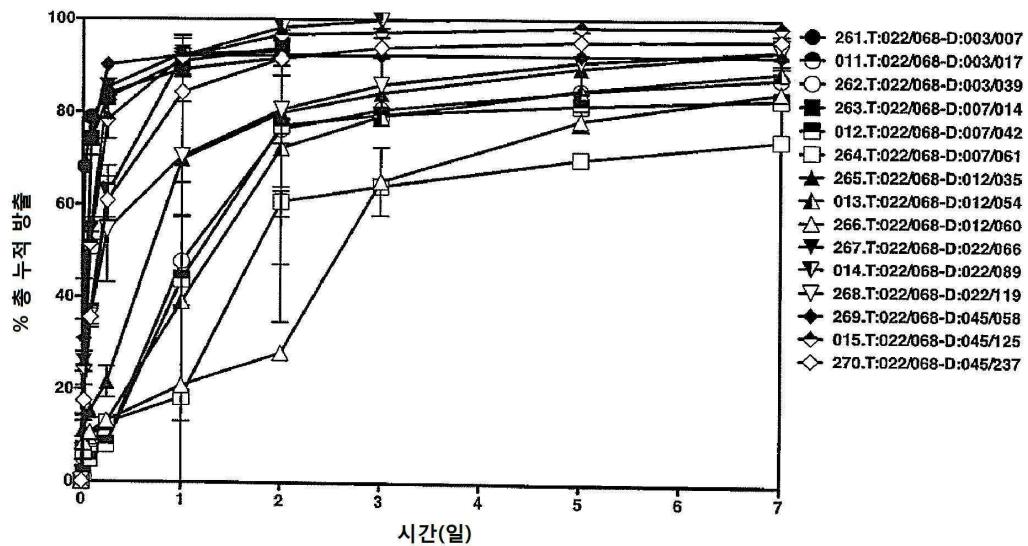
도면14



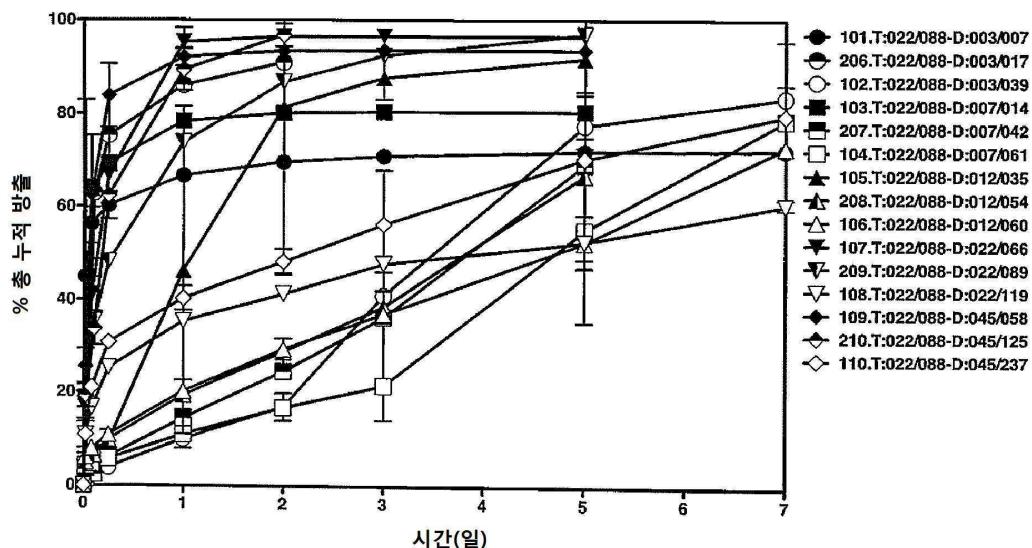
도면15



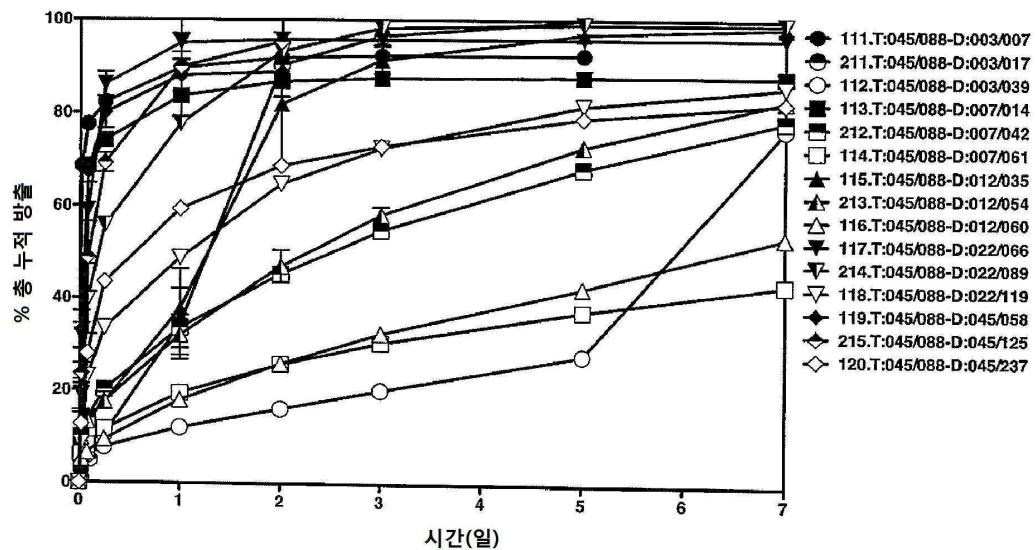
도면16



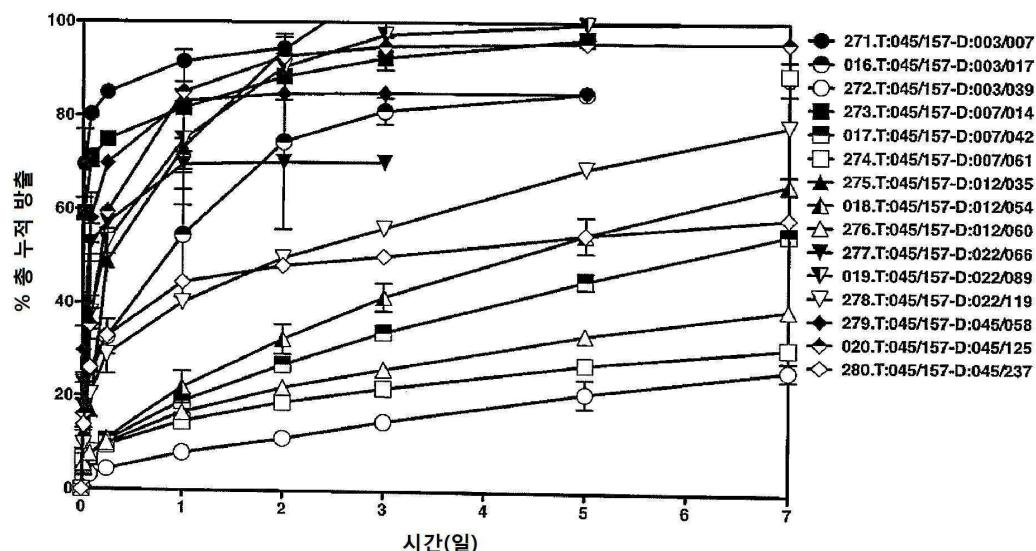
도면17



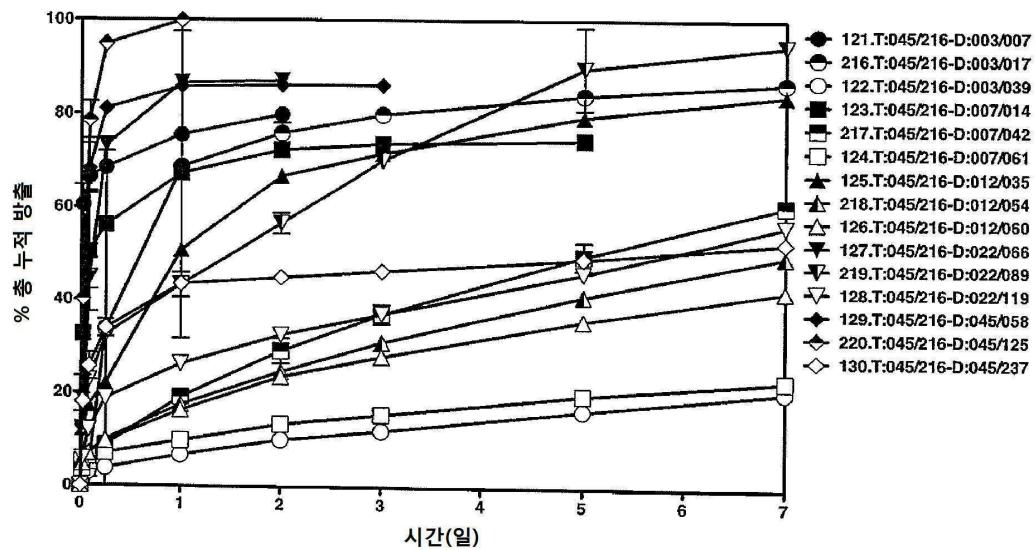
도면18



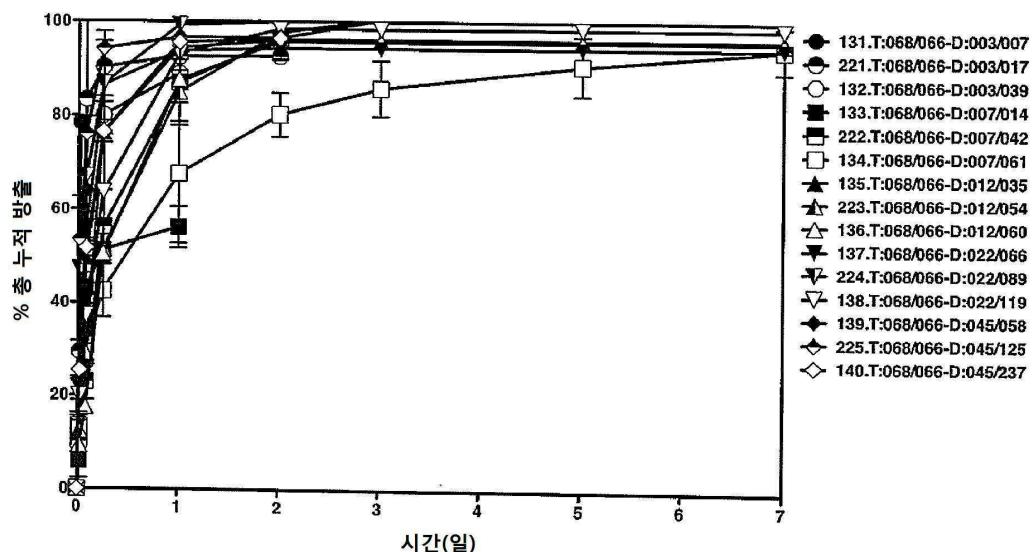
도면19



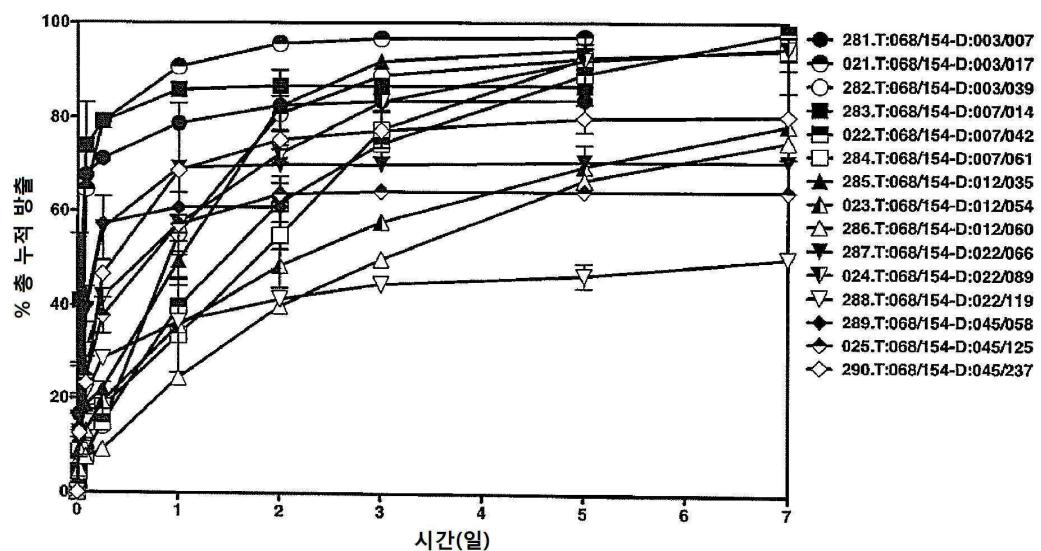
도면20



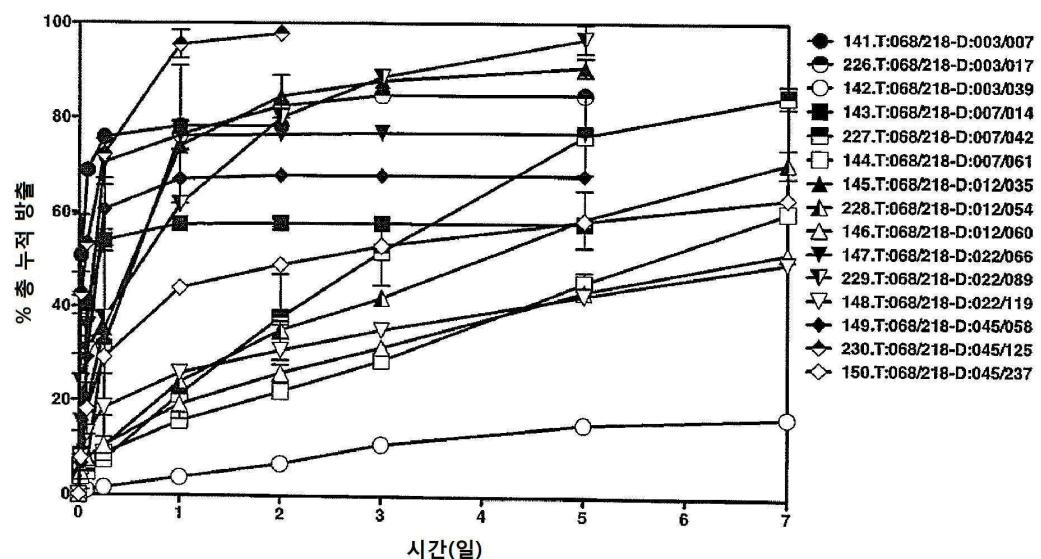
도면21



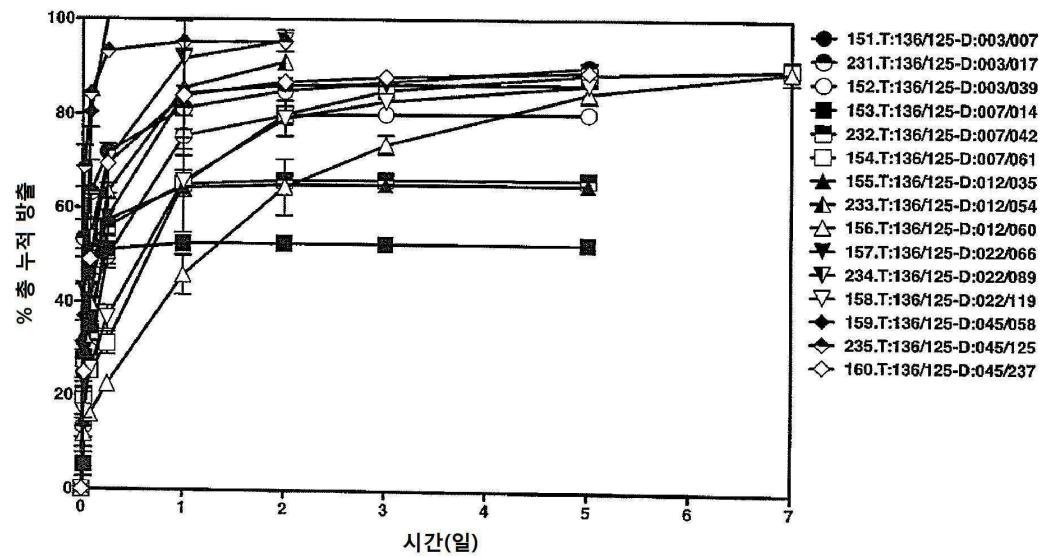
도면22



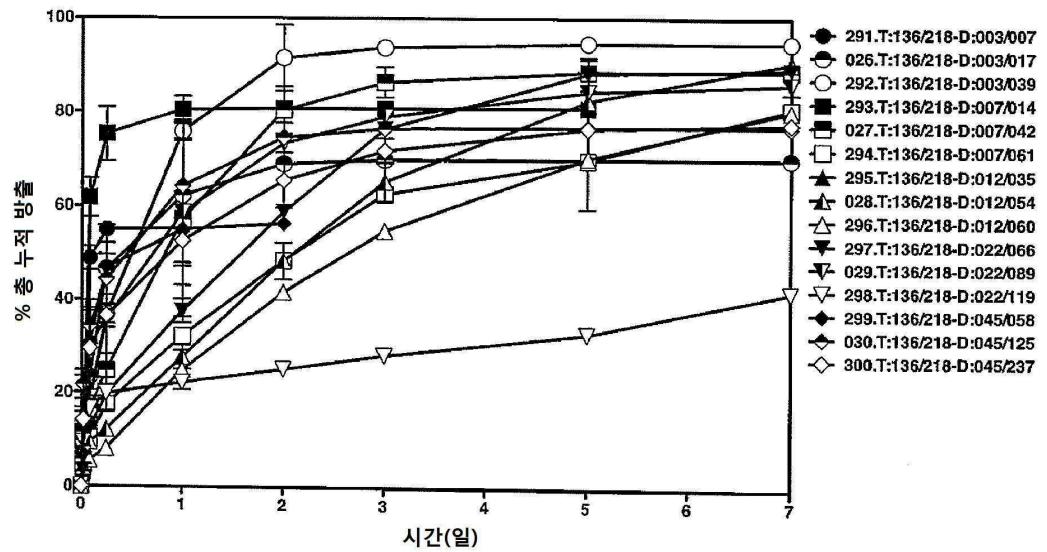
도면23



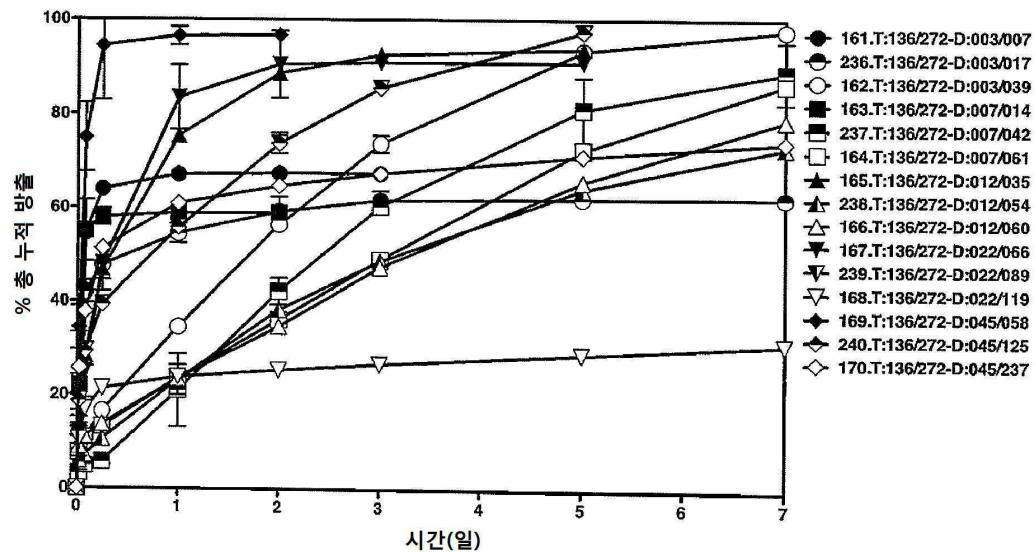
도면24



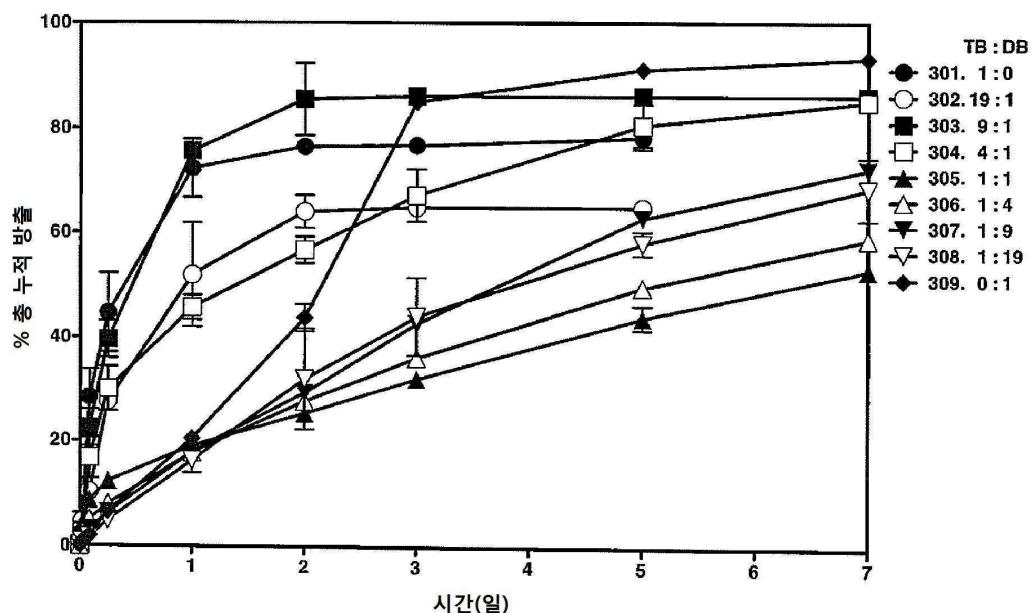
도면25



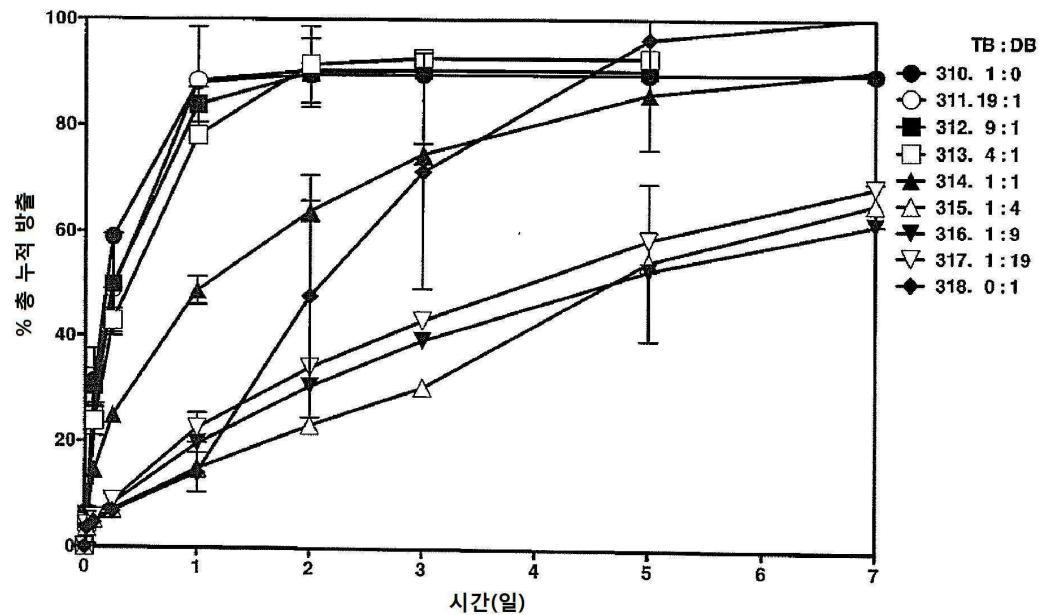
도면26



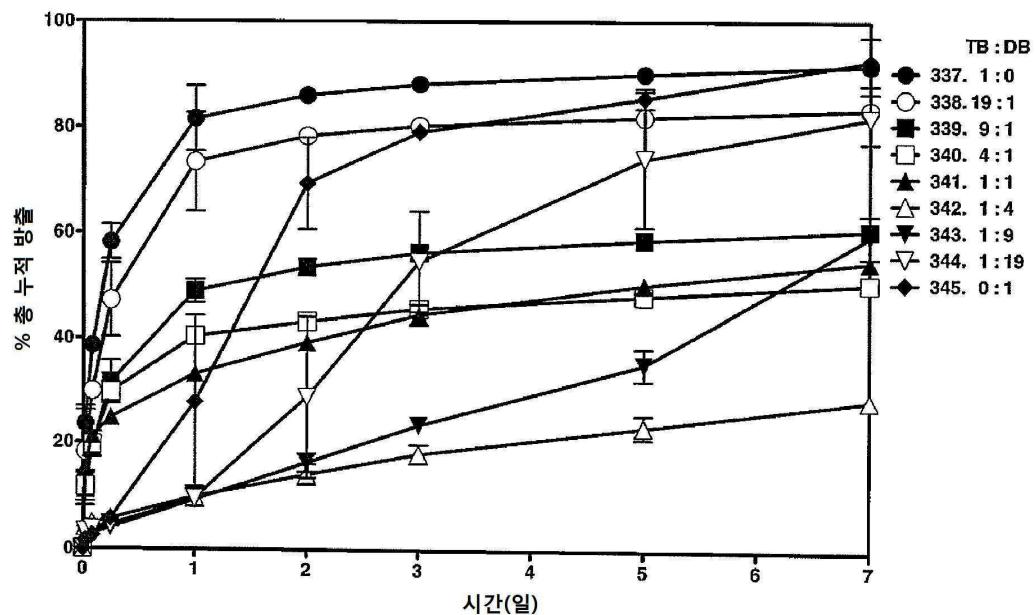
도면27



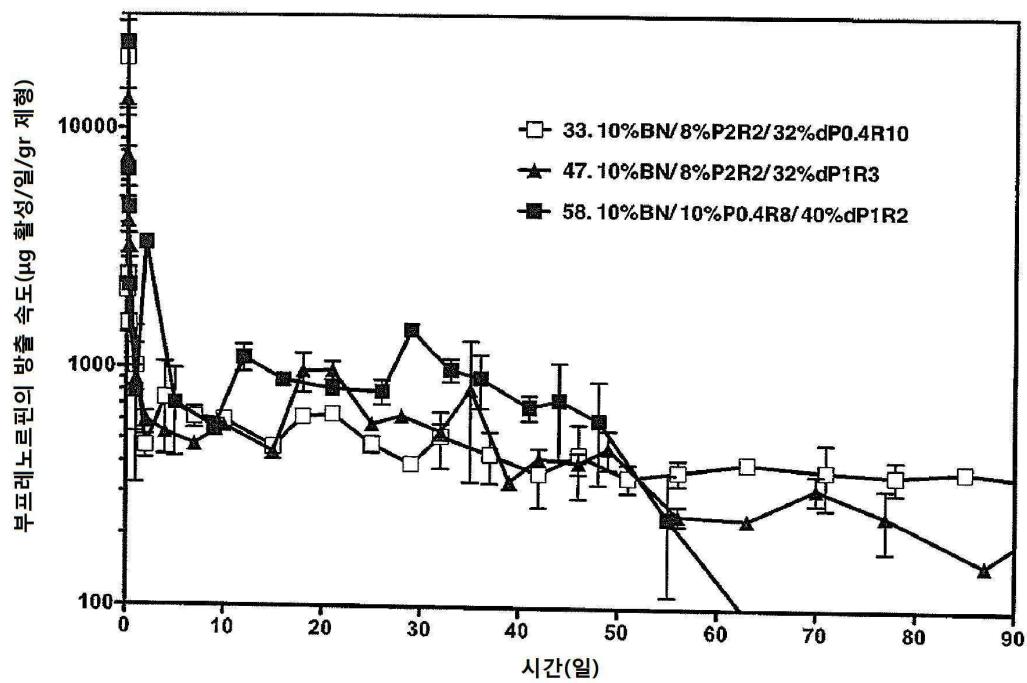
도면28



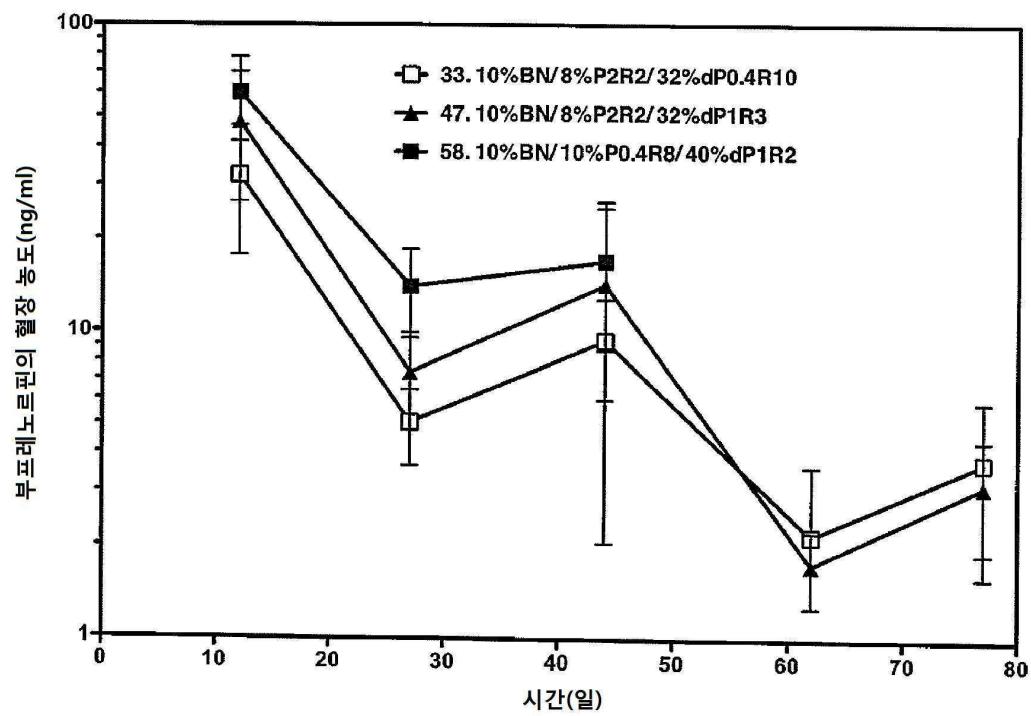
도면29



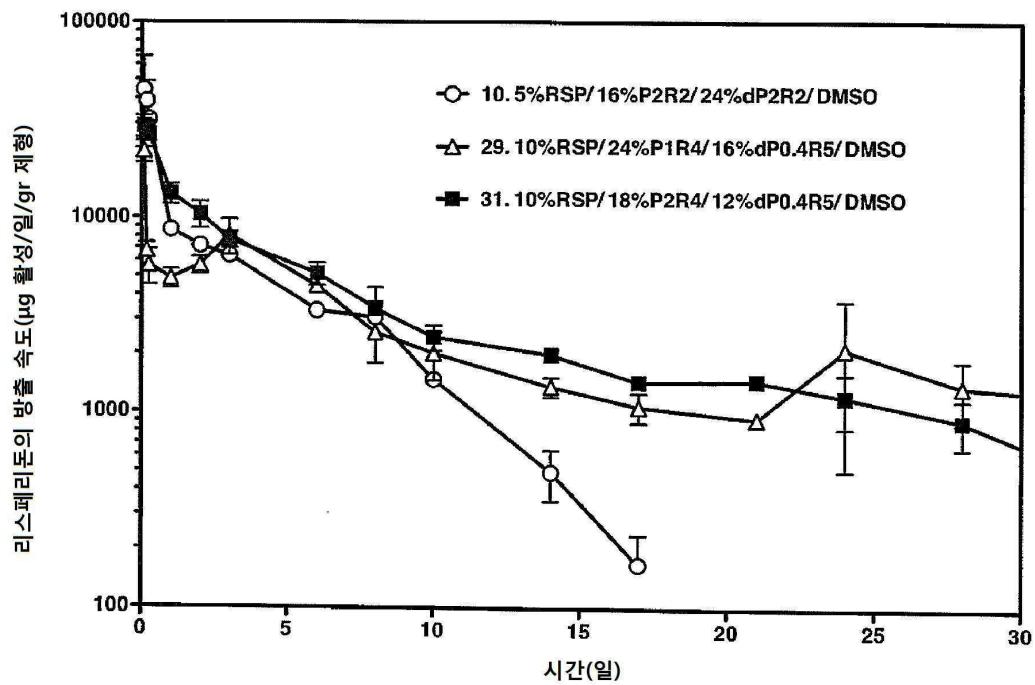
도면30



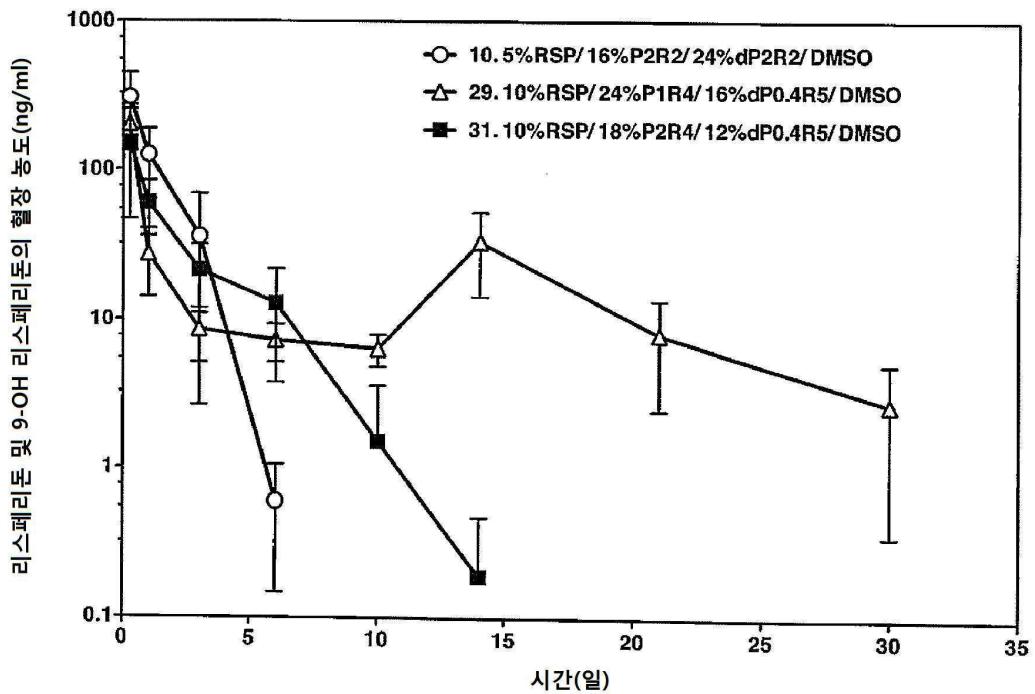
도면31



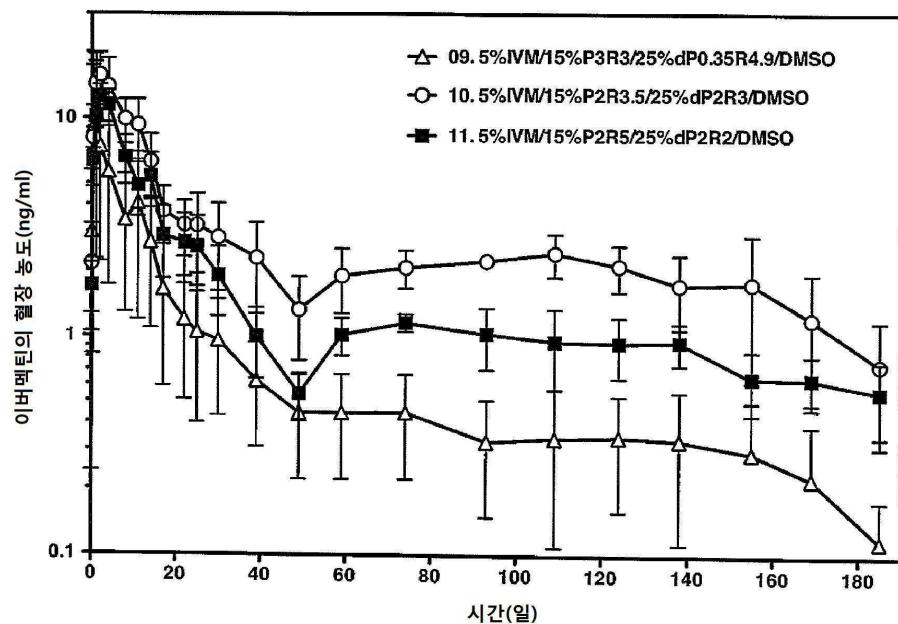
도면32



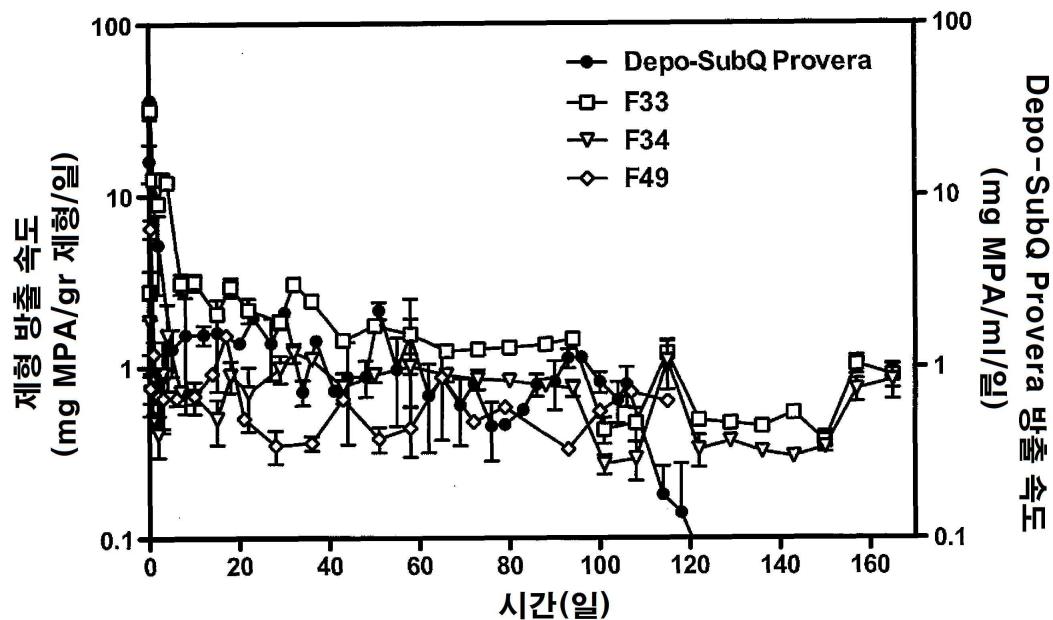
도면33



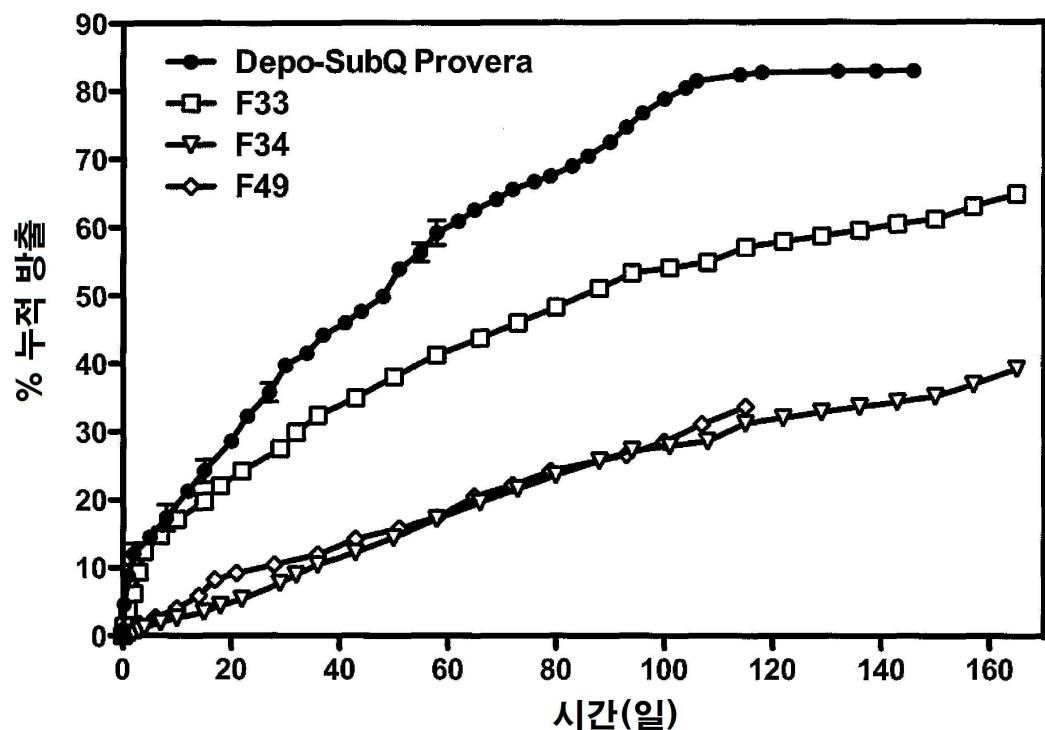
도면34



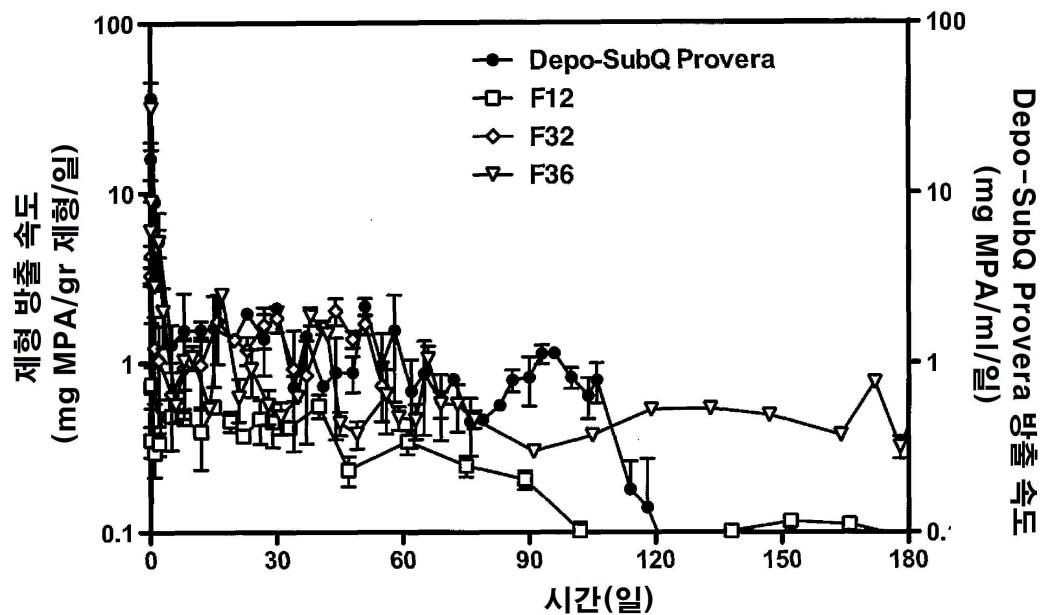
도면35



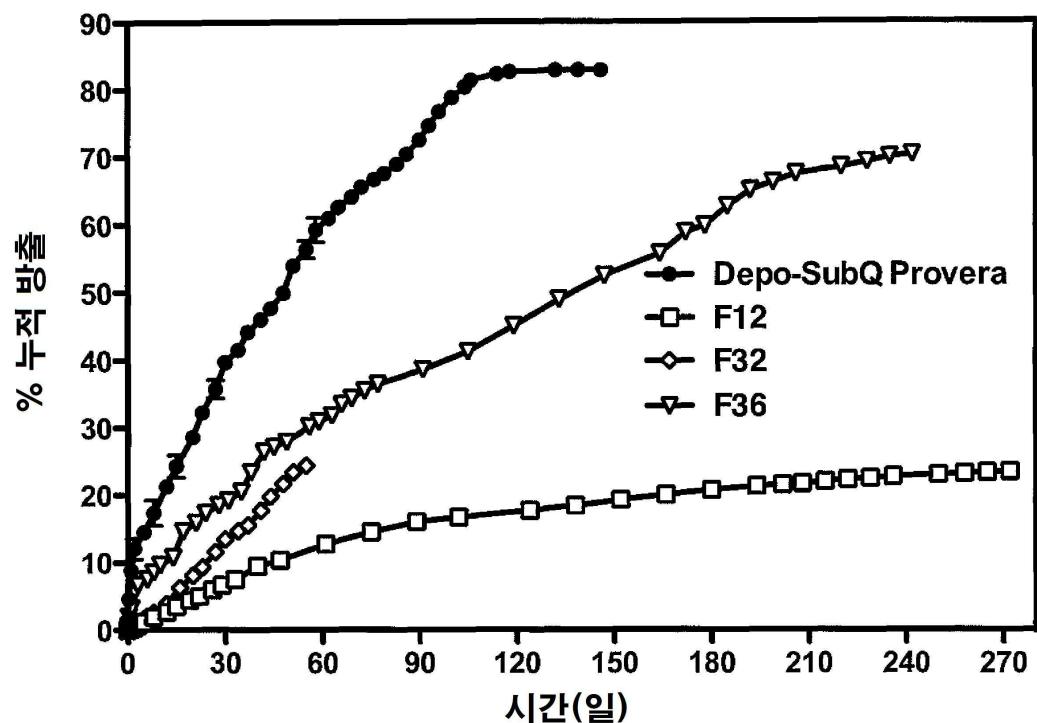
도면36



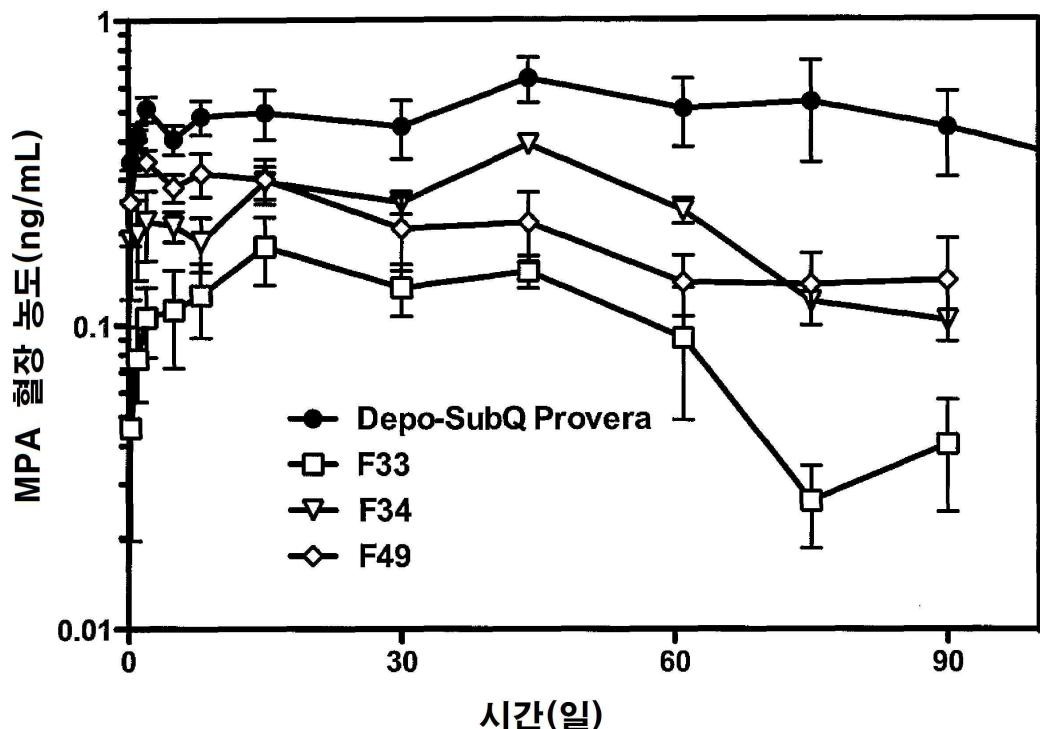
도면37



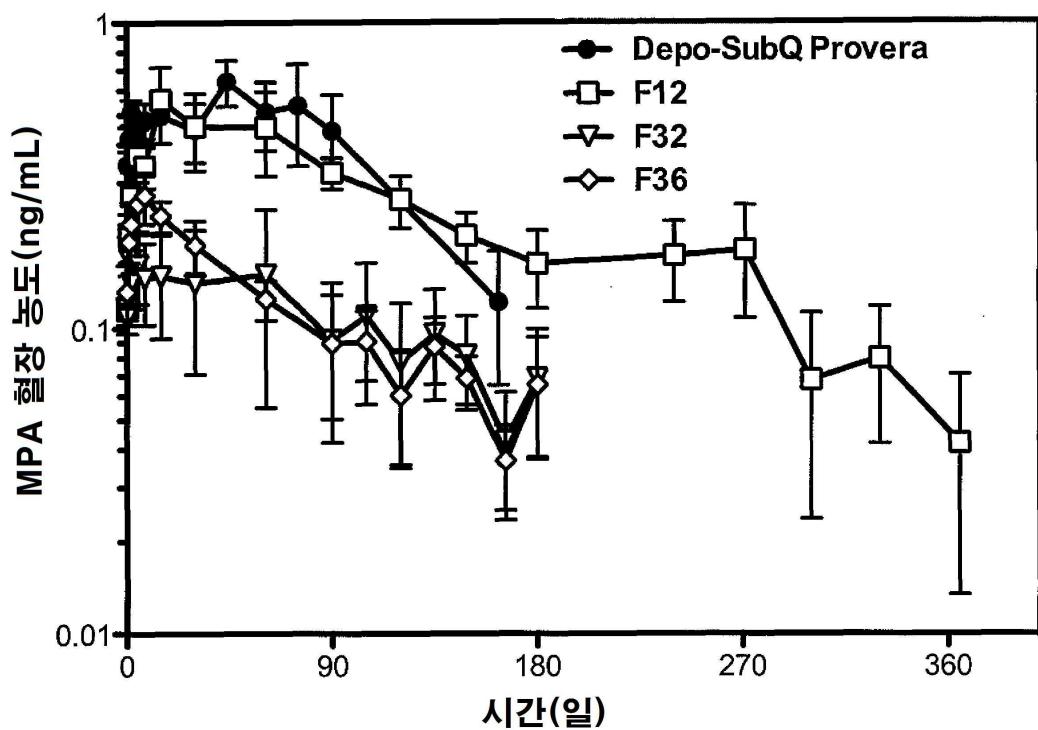
도면38



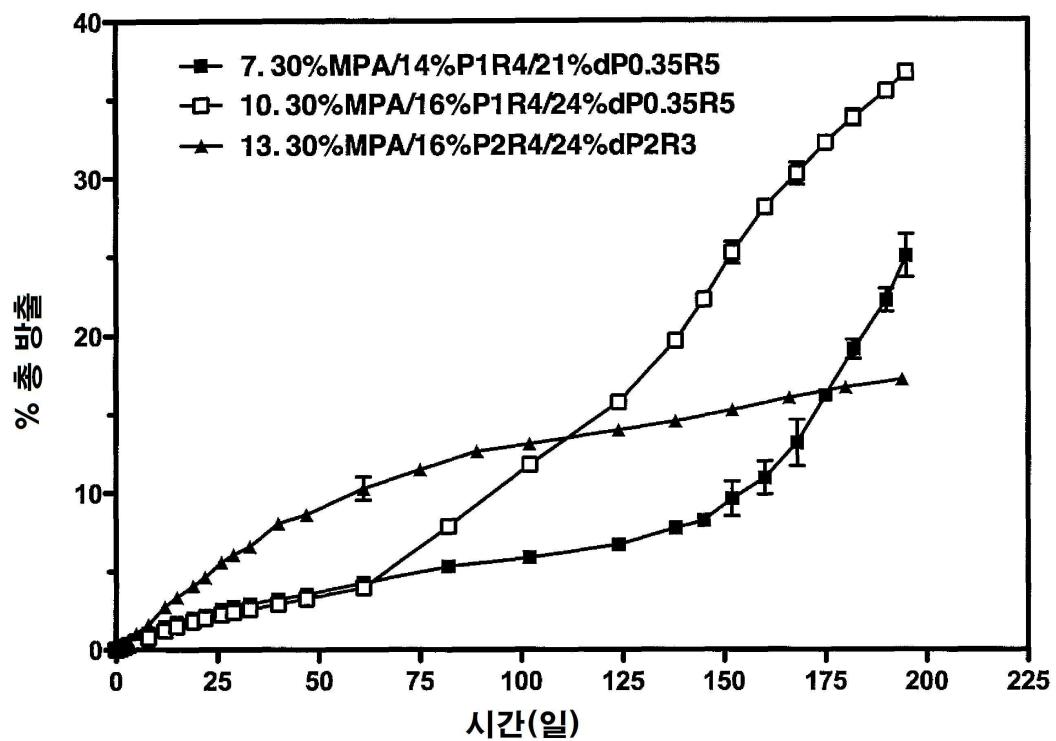
도면39



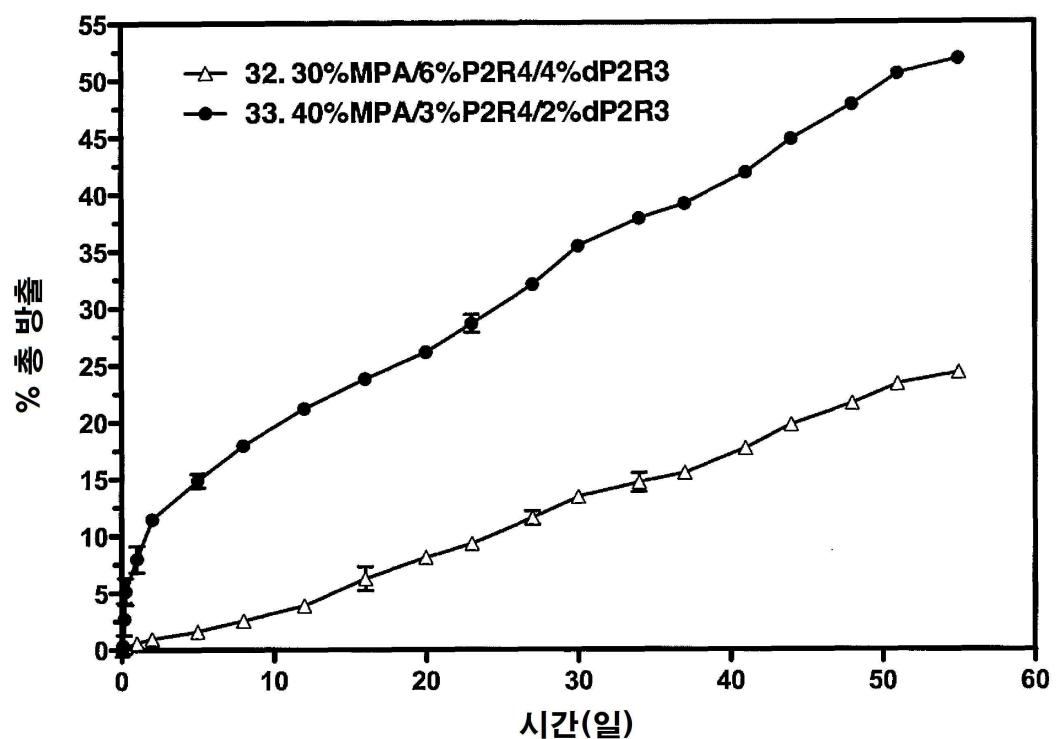
도면40



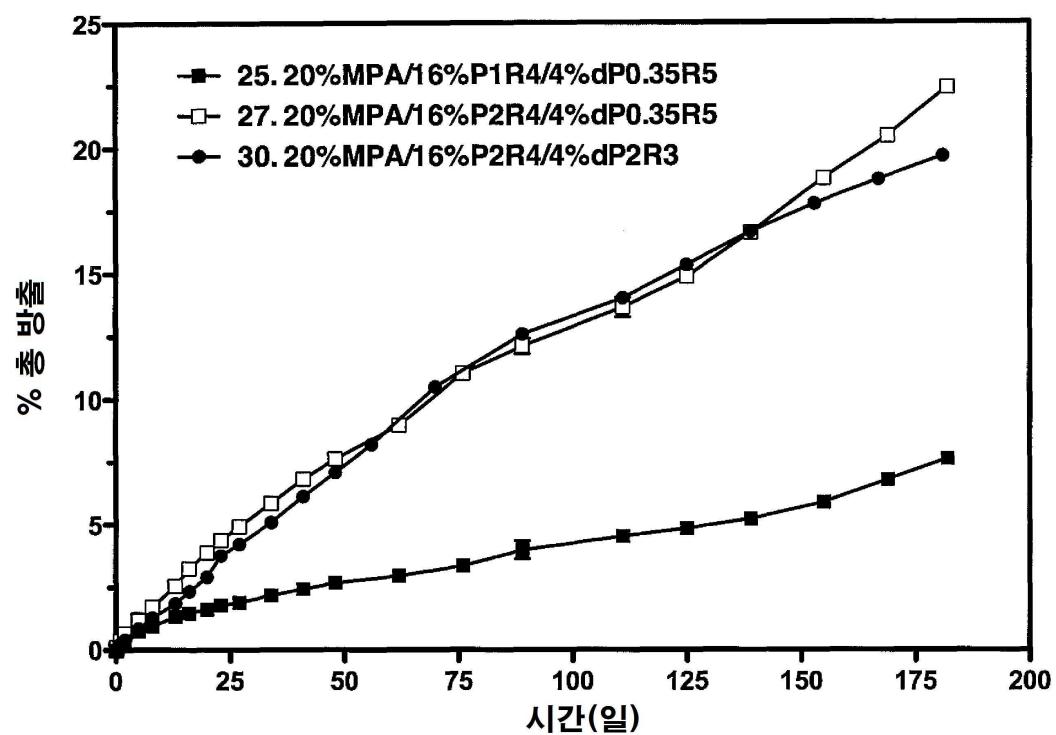
도면41



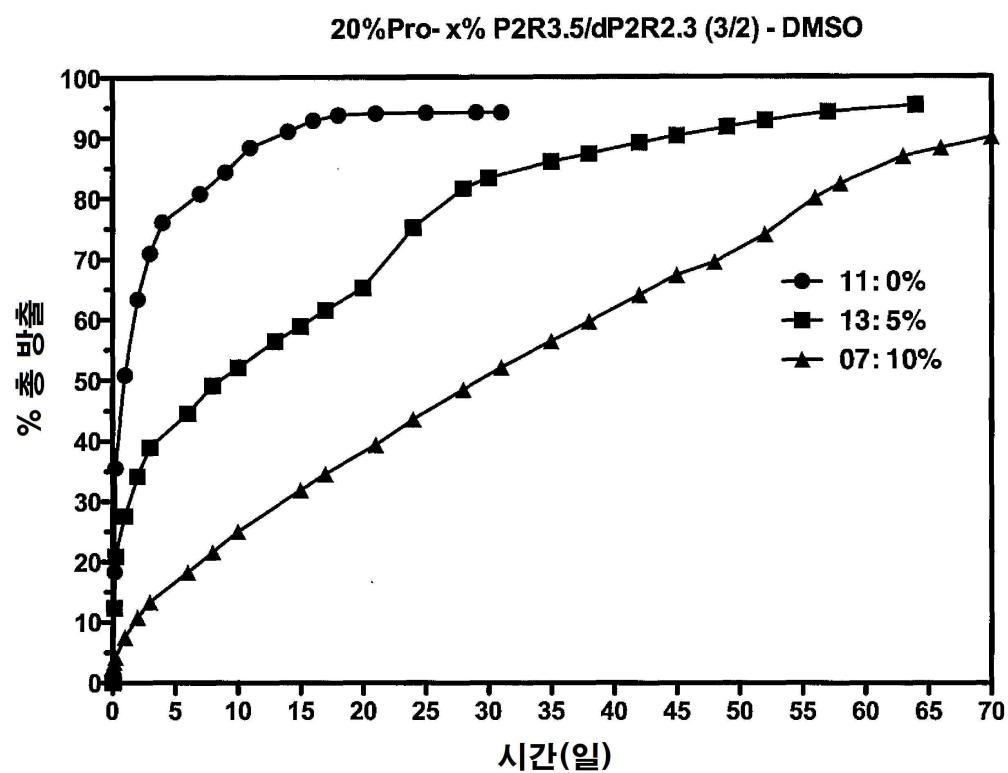
도면42



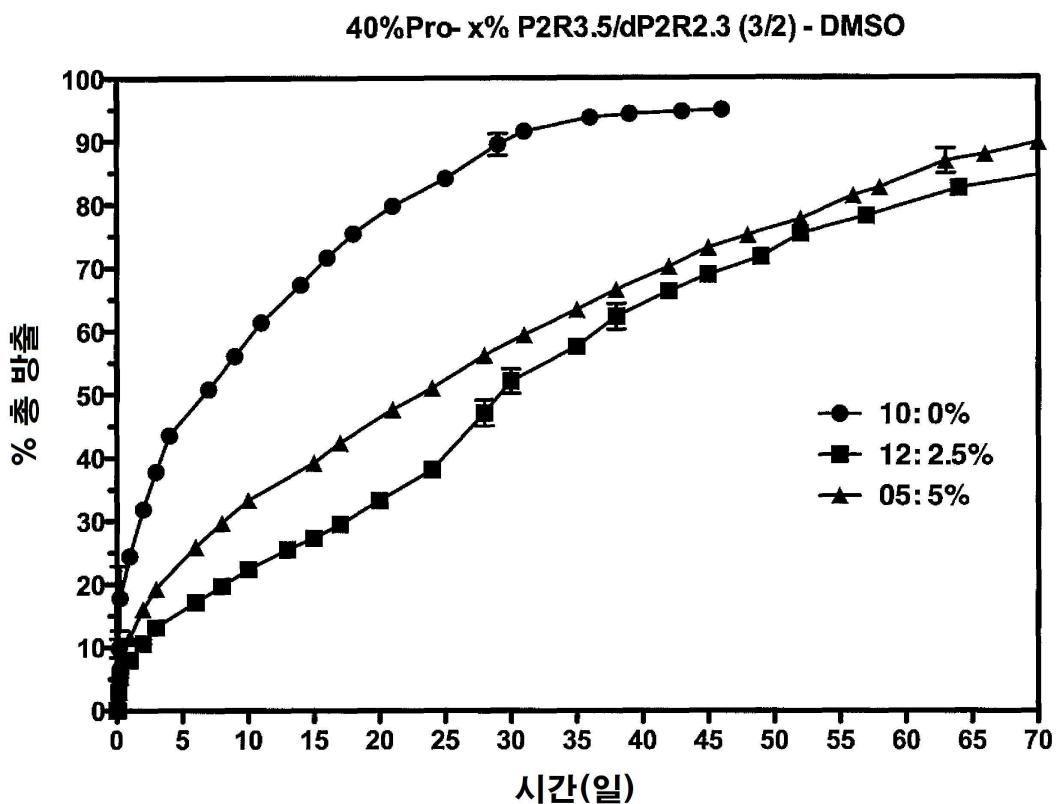
도면43



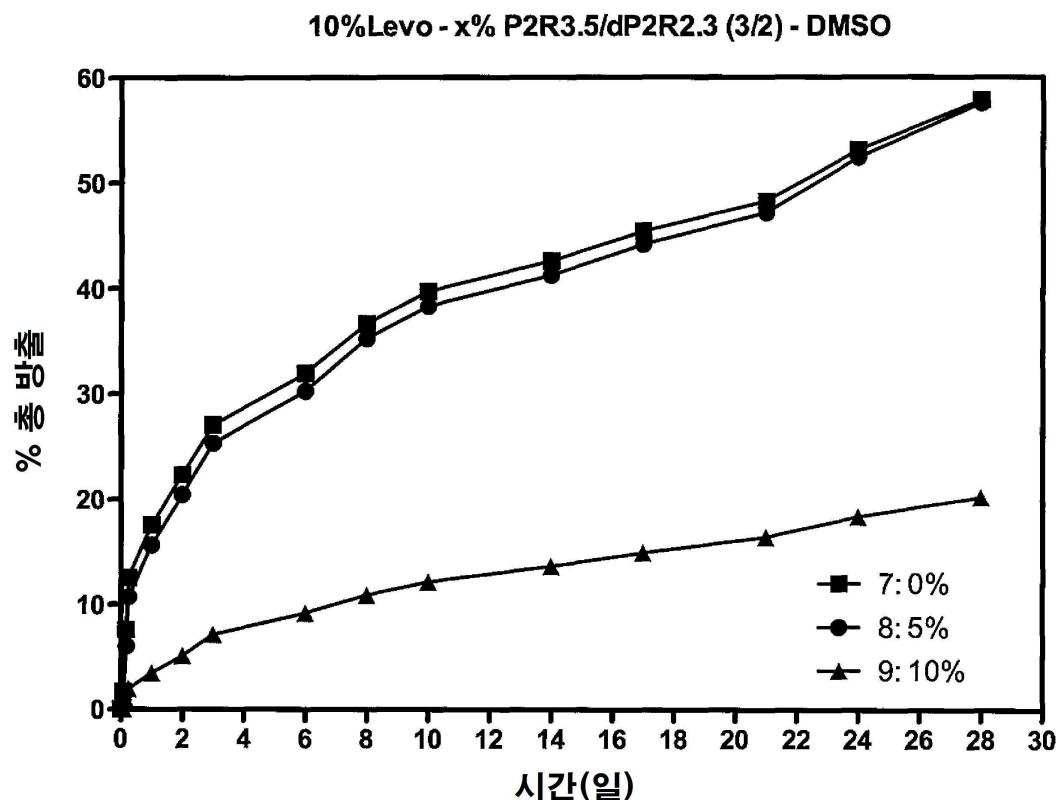
도면44



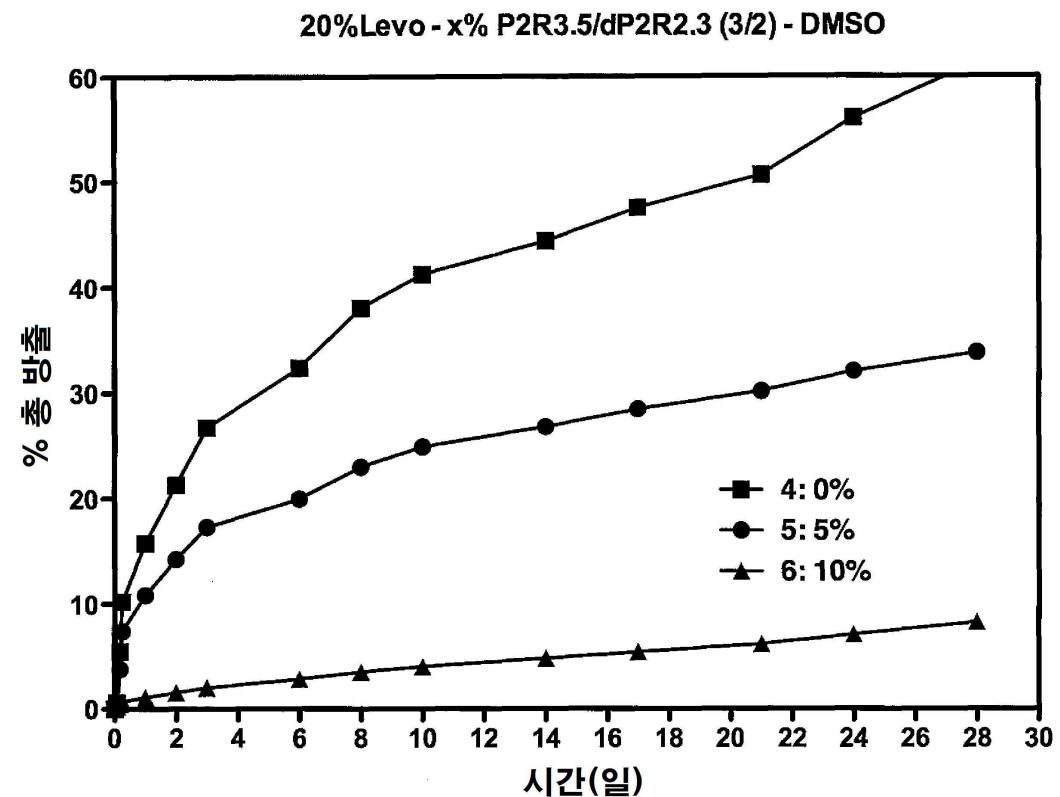
도면45



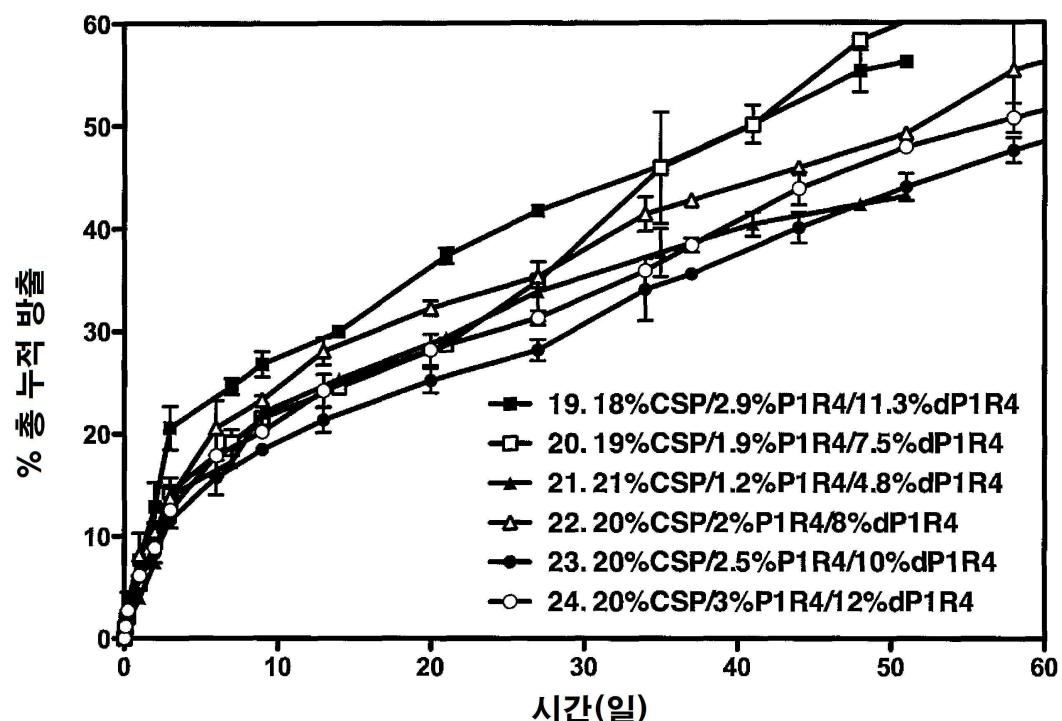
도면46



도면47



도면48



도면49

