

(19)대한민국특허청(KR)  
(12) 공개특허공보(A)

(51) Int. Cl.

A61K 47/14 (2006.01)  
A61K 9/08 (2006.01)  
A61K 47/10 (2006.01)

(11) 공개번호 10-2006-0109816  
(43) 공개일자 2006년10월23일

(21) 출원번호 10-2005-7024815

(22) 출원일자 2005년12월23일

번역문 제출일자 2005년12월23일

(86) 국제출원번호 PCT/US2003/034763

(87) 국제공개번호 WO 2005/009408

국제출원일자 2003년10월31일

국제공개일자 2005년02월03일

(30) 우선권주장 10/606,969 2003년06월25일 미국(US)

(71) 출원인 엘자 코포레이션  
미국 캘리포니아주 94043 마운틴 뷰 찰스톤 로드 1900

(72) 발명자 천 귀화  
미국 캘리포니아주 94086 씨니베일 선셋 애브뉴 399  
프리브 데이비드  
미국 워싱턴주 98115 시애틀 노쓰이스트 63번 스트리트 125  
바니스터 로이  
미국 캘리포니아주 95023 홀리스터 노라 드라이브 2090  
휴스턴 폴  
미국 캘리포니아주 94542 헤이워드 블랙슨트 코트 3889  
클라이너 로테어  
미국 캘리포니아주 94022 로스 알토스 로스 알토스 코트 295

(74) 대리인 신현문  
정상구  
이범래

심사청구 : 없음

(54) 통증 치료용 마취제의 서방성 투여 제형

요약

본 발명에 의해 부피바카인과 같은 마취제를 단기간에 걸쳐 방출하는 약물 전달 시스템 및 키트가 제공된다. 이러한 시스템의 투여 방법 및 제조방법도 제공된다. 약물 전달 시스템은 단기성 겔 비히클과 겔 비히클에 용해되거나 분산된 마취제를 포함한다. 겔 비히클은 저분자량의 생체침식성, 생체적합성 중합체와, 중합체를 가소화하고 중합체와 함께 겔을 형성하기에 효과적인 양의 수분혼화성 용매를 포함한다. 일부의 경우, 수분혼화성 용매와 함께 구성 용매가 사용된다. 전달 시스템의 효능을 평가하는 한 척도인 효과율은 목적하는 방출 프로필을 달성하도록, 예를 들면, 겔 비히클의 구성을 토대로 하여 조절될 수 있다.

## 대표도

도 1

## 색인어

서방성 투여 제형, 약물 전달 시스템, 마취제, 부피바카인, 저분자량 중합체, 수불혼화성 용매, 효과율, 방출 프로필

## 명세서

본 출원은 2002년 6월 25일자로 출원된 미국 가출원 제60/391,867호의 권리를 청구하는 2003년 6월 25일자 출원된 미국 특허원 제10/606,969호의 부분 계속 출원이며, 상기 특허들은 본 명세서에 참조로서 기재된다.

### 기술분야

본 발명은 목적하는 부위에 투여될 수 있는 마취제를 포함한 서방성 투여 제형 및 키트에 관한 것이다. 본 발명은 또한 상기 투여 제형의 제조방법 및 투여 방법에 관한 것이다.

### 배경기술

통증, 예를 들면 수술후 통증의 치료는 환자의 회복을 위한 중요한 단계이다. 개개의 환자를 위한 최적의 통증 완화 요법은 다수의 인자에 의해 결정되지만 용이하게 실시될 수 있는 요법이 강력하게 요망된다.

수술후 통증의 치료법 중 하나는 국소 마취제, 예컨대 부피바카인을 사용하는 것이다. 부피바카인은 말초 신경 차단 및 미주 및 요추 경막의 차단을 위하여 국소 침투에 의해 투여되는 지속형의 국소 마취제이다. 당업계에서 널리 이해되고 있는 바와 같이, 부피바카인 하이드로클로라이드는 예컨대 비경구 용액 단독, 텍스트로스 주사액 중의 용액, 및 에피네프린과의 배합물로서 수술후 통증의 치료에 사용될 수 있다.

대수술(예: 개흉술, 대동맥 치료 및 장 절제술), 중간 수술(예: 제왕 절개술, 자궁 절제술 및 충수 절제술) 및 소수술(예: 헤르니아 봉합술, 복강경 검사, 관절경 검사, 유방 생검)과 같은 모든 형태의 수술에 수반되는 수술후 통증은 완화될 수 있고 수술후 3 내지 5일간의 통증 치료를 필요로 할 수 있다. 그러나, 에피네프린을 함유한 0.5% 부피바카인 하이드로클로라이드와 같은 국소 마취제 용액은 대략 4 내지 9시간 동안만 국소 마취 효과를 제공한다. 그 결과, 부피바카인과 같은 마취제를 사용하는 표준 수술후 요법은 잦은 주사 또는 일정한 정맥내 주입을 필요로 한다.

단기간에 걸쳐 서방성을 제공할 수 있는 마취제를 포함한 약물 전달 시스템이 강력히 요구되고 있다. 또한, 수 일에 걸쳐 서방성을 제공하는 1회 투여형 마취제 전달 시스템이 요구되고 있다.

### 발명의 개요

본 발명은 부피바카인과 같은 마취제를 단기간에 걸쳐 방출하는 약물 전달 시스템 및 키트를 제공한다. 이러한 시스템의 투여 방법 및 제조방법도 제공한다. 본 발명에 따른 약물 전달 시스템, 예를 들면, 서방성 투여 제형은 단기성 겔 비히클와 겔 비히클에 용해되거나 분산된 마취제를 포함한다. 겔 비히클은 저분자량의 생체침식성, 생체적합성 중합체와, 중합체를 가소화하고 중합체와 함께 겔을 형성하기에 효과적인 양의 수불혼화성 용매를 포함한다. 일부의 경우, 수불혼화성 용매와 함께 구성 용매가 사용된다.

본 발명의 투여 제형은 잦은 주사 또는 일정한 정맥내 용액 주입을 필요로 할 수 있는 통상의 전신 통증 치료에 비해 이점을 갖는다. 수술 후의 진통 요법에 관하여, 예컨대 연장된 시간 동안 수술 부위에 부피바카인과 같은 마취제 소정량을 방출할 수 있는 본 발명의 약물 전달 시스템은 잦은 주사 또는 일정한 정맥내 주입을 요하는 수술후 표준 전신 진통 요법에 비해 유리하다. 또한, 이점은 본 발명의 투여 제형이 단 1회 투여될 경우에 달성된다. 한편, 본 발명의 투여 제형은 반복 투여될 수 있음도 예상된다.

본 발명의 목적은 통증, 예를 들면 수술후 통증을 치료하기 위해 환자에 투여될 수 있는 마취제, 예를 들면, 부피바카인의 단기성 서방성 투여 제형을 개발하는 것이다. 전달 시스템의 효능을 평가하는 한 척도인 효과율은 투여 제형 투여 직후 달성

된 유익한 약제, 예를 들면 마취제의 최대 농도( $C_{max}$ )와, 최대 농도가 달성된 후 주어진 시간, 예를 들면 투여 후 2 내지 9 일 동안 측정된 유익한 약제의 평균 농도( $C_{average}$ )의 비율이다. 효과율은 목적하는 방출 프로필을 달성하도록, 예를 들면, 겔 비히클의 구성을 토대로 하여 조절될 수 있다. 수분혼화성 용매 또는 용매 혼합물의 선택, 구성 용매 및/또는 부형제의 선택이 효과율에 영향을 줄 수 있듯이 겔 비히클 중의 중합체와 용매 비율도 효과율에 영향을 미칠 수 있다. 추가로, 중합체의 분자량 및/또는 유익한 약제의 평균 입도도 효과율에 영향을 미칠 수 있다. 효과율은 투여되는 유익한 약제는 물론 환자의 요구를 토대로 하여 조절될 수 있으며 약 1 내지 약 200 범위일 수 있다. 일부의 경우, 효과율은 약 5 내지 약 100 범위일 수 있다.

수술후 통증 치료를 위하여 일반적으로는 거의 즉시로 통증을 억제하도록 마취제의 충분히 높은  $C_{max}$ 를 달성한 다음, 소정의 시간에 걸쳐 마취제의 지속적인 농도를 유지하도록 약물을 전달함이 바람직하다. 이 경우에는 높은 효과율이 바람직할 수 있다. 그러나, 이와 달리 높은 투여량의 약물로 인한 잠재적인 부작용을 줄이기 위해서는 전신 순환 또는 국소 조직에의 분포에서 활성제를 엄격하게 조절된 농도로 유지하는 것이 유용할 수 있다. 이 경우에는 낮은 효과율이 바람직할 수 있다. 이처럼 환자와 치료법의 다양한 요구조건 때문에 약물 전달 투여 제형의 효과율을 조절하는 것이 바람직하다.

본 발명에서 구현되는 중합체와 용매의 비율에 대해서는 약 5:95 내지 약 90:10, 약 20:80 내지 약 80:20 및/또는 약 30:70 내지 약 75:25의 비율을 사용한다.

본 명세서에 참조로서 기재되는 동시 계류 중인 미국 특허원 제10/606,969호에 개시된 주사형 데포 겔 조성물과 같은 단기성의 서방성 투여 제형은 단기간에 걸쳐 환자에게 유익한 약제를 전신적 및 국소적으로 전달할 수 있다. 구체적으로, 단기성의 서방성 투여 제형은 투여 후 약 2주 이하의 기간에 걸쳐 치료할 환자에게 유익한 약제, 예를 들면, 부피바카인과 같은 마취제를 방출할 수 있다. 본 발명의 다른 양태는 약 7일 이하의 기간에 걸쳐 방출을 조절한다. 또 다른 양태는 약 24시간 내지 7일의 기간에 유익한 약제의 방출을 조절할 수 있다.

본 발명에 사용하기에 적합한 마취제는 제한이 없으며, 본 명세서에 참조로서 기재되는 미국 특허 제6,432,986호에 몇 가지 예가 실려 있다. 본 발명의 한 측면에서 마취제는 부피바카인, 레보-부피바카인, 로피바카인, 레보-로피바카인, 테트라카인, 에티도카인, 레보-에티도카인, 텍스트로-에티도카인, 레보-페피바카인 및 이들의 배합물로 이루어진 그룹으로부터 선택된다. 다른 측면에서 마취제는 부피바카인을 포함한다.

본 발명의 추가의 측면에서, 겔 비히클의 용매는 25°C에서 약 7중량% 이하의 수혼화도를 갖는다. 25°C에서 7중량%를 초과하는 수혼화도를 갖는 용매를 함유하지 않는 투여 제형도 본 발명의 양태이다. 다수의 용매들이 본 발명에 적합하나, 본 발명의 한 측면에서 용매는 방향족 알콜, 아릴 산의 저급 알킬 에스테르, 아릴 산의 저급 아르알킬 에스테르, 아릴 케톤, 아르알킬 케톤, 저급 알킬 케톤, 시트르산의 저급 알킬 에스테르 및 이들의 배합물로 이루어진 그룹으로부터 선택된다. 본 발명에 유용한 용매는 제한없이 벤질 알콜, 벤질 벤조에이트, 에틸 벤조에이트, 트리아세틴 및 이들의 혼합물을 포함한다.

본 발명의 추가의 측면은 트리아세틴, 디아세틴, 트리부티린, 트리에틸 시트레이트, 트리부틸 시트레이트, 아세틸 트리에틸 시트레이트, 아세틸 트리부틸 시트레이트, 트리에틸글리세라이드, 트리에틸 포스페이트, 디에틸 프탈레이트, 디에틸 타르trate, 광유, 폴리부텐, 실리콘 유체, 글리세린, 에틸렌 글리콜, 폴리에틸렌 글리콜, 옥탄올, 에틸 락테이트, 프로필렌 글리콜, 프로필렌 카보네이트, 에틸렌 카보네이트, 부티롤락톤, 에틸렌 옥사이드, 프로필렌 옥사이드, N-메틸-2-피롤리돈, 2-피롤리돈, 글리세롤 포르말, 메틸 아세테이트, 에틸 아세테이트, 메틸 에틸 케톤, 디메틸포름아미드, 디메틸 설폭사이드, 테트라하이드로푸란, 카프롤락탐, 데실메틸설폭사이드, 올레산 및 1-도데실아자사이클로-헵탄-2-온 및 이들의 배합물로 이루어진 그룹으로부터 선택된 구성 용매를 추가로 포함하는 상술된 서방성 투여 제형을 포함한다.

본 발명의 다른 양태에서, 겔 비히클은 락트산계 중합체 또는 락트산과 글리콜산의 공중합체(PLGA)를 포함한다. 다른 양태는 카프롤락톤계 중합체를 사용한다. 중합체는 폴리락타이드, 폴리글리콜라이드, 폴리(카프롤락톤), 폴리안하이드라이드, 폴리아민, 폴리에스테르아미드, 폴리오르토에스테르, 폴리디옥사논, 폴리아세탈, 폴리케탈, 폴리카보네이트, 폴리포스포에스테르, 폴리에스테르, 폴리부틸렌 테레프탈레이트, 폴리오르토카보네이트, 폴리포스파젠, 석시네이트, 폴리(말산), 폴리(아미노산), 폴리비닐피롤리돈, 폴리에틸렌 글리콜, 폴리하이드록시셀룰로스, 폴리사카라이드, 키틴, 키토산, 히알루론산, 및 이들의 공중합체, 삼원공중합체 및 혼합물로 이루어진 그룹으로부터 선택될 수도 있다. 본 발명에 사용되는 중합체는 에스테르 말단 그룹 또는 카복실산 말단 그룹을 포함할 수 있다. 추가로, 중합체는 약 1,000 내지 약 10,000, 약 3,000 내지 약 10,000, 약 3,000 내지 약 8,000, 약 4,000 내지 약 6,000 및/또는 약 5,000의 중량평균분자량을 가질 수 있다.

본 발명에 따른 투여 제형은 약 0.1 내지 약 50중량%, 약 0.5 내지 약 40중량% 및/또는 약 1 내지 약 30중량%의 마취제를 함유한다.

본 발명의 다른 측면은 평균 입도가 약 250 $\mu$ m 미만, 약 5 내지 250 $\mu$ m, 약 20 내지 약 125 $\mu$ m 및/또는 약 38 내지 약 63 $\mu$ m인 마취제 입자를 함유한다.

본 발명에 따른 또 다른 측면은 스테아르산과 같은 부형제, 유화제, 기공 형성제, 마취제용 용해도 조절제 및 삼투제 중 1종 이상을 포함하는 상술된 서방성 투여 제형을 제공한다.

본 발명의 다른 양태는 중량평균분자량이 약 3,000 내지 약 10,000인 저분자량의 락트산계 중합체와, 중합체를 가소화하고 중합체와 함께 겔을 형성하기에 효과적인 양의 수불혼화성 용매를 포함하는 단기성 겔 비히클, 및 겔 비히클에 용해되거나 분산된 부피바카인을 포함한 마취제를 포함하고, 방출 프로필을 달성하도록 조절될 수 있는 효과율을 갖는 마취제의 서방성 투여 제형을 제공한다.

본 발명의 추가의 양태는 중량평균분자량이 약 3,000 내지 약 10,000인 저분자량의 락트산과 글리콜산 공중합체(PLGA)와, 중합체를 가소화하고 중합체와 함께 겔을 형성하기에 효과적인 양의 수불혼화성 용매를 포함하는 단기성 겔 비히클, 및 겔 비히클에 용해되거나 분산된 부피바카인을 포함한 마취제를 포함하고, 방출 프로필을 달성하도록 조절될 수 있는 효과율을 갖는 마취제의 서방성 투여 제형을 제공한다.

본 발명은 저분자량의 생체침식성, 생체적합성 중합체와, 중합체를 가소화하고 중합체와 함께 겔을 형성하기에 효과적인 양의 수불혼화성 용매를 포함하는 겔 비히클, 및 겔 비히클에 용해되거나 분산된 마취제를 포함하는 단기성의 서방성 투여 제형을 투여하는 단계를 포함하여, 서방성 투여 제형을 사용하여 환자의 국소 통증을 치료하는 방법도 포함한다.

다른 양태는 저분자량의 생체침식성, 생체적합성 락트산계 중합체 또는 락트산과 글리콜산의 공중합체(PLGA)와, 중합체를 가소화하고 중합체와 함께 겔을 형성하기에 효과적인 양의 수불혼화성 용매를 포함하는 겔 비히클, 및 겔 비히클에 용해되거나 분산된 마취제를 포함하고, 방출 프로필을 달성하도록 조절될 수 있는 효과율을 갖는 단기성의 서방성 투여 제형을 1회 투여하는 단계를 포함하여, 서방성 투여 제형을 사용하여 환자의 수술후 국소 통증을 치료하는 방법도 포함한다.

본 발명의 투여 제형은 일회 또는 반복 투여될 수 있다. 당해 투여 제형은 국소 통증 부위에 국소 도포될 수 있다. 본 발명의 다른 측면에서 당해 투여 제형은 국소 통증에서 가까운 부위에 주사될 수 있다. 마취제는 전신 또는 국소 전달될 수 있다. 마취제는 여러 부위로 전달될 수도 있는데, 예컨대 국소 통증 부위 주변의 여러 부위로 전달될 수 있다.

본 발명의 다른 측면은 저분자량의 생체침식성, 생체적합성 중합체와, 중합체를 가소화하고 중합체와 함께 겔을 형성하기에 효과적인 양의 수불혼화성 용매를 포함하는 단기성 겔 비히클을 제조하여 중합체/용매 용액 또는 겔을 수득하는 단계, 투명한 균질 용액 또는 겔이 얻어질 때까지 중합체/용매 용액 또는 겔을, 예로서, 실온 내지 65 $^{\circ}$ C 범위의 온도에서 평형화시키는 단계, 중합체/용매 용액 또는 겔에 마취제를 용해시키거나 분산시키는 단계, 마취제와 중합체/용매 용액 또는 겔을 배합하여 서방성 투여 제형을 형성하는 단계 및 방출 프로필을 달성하도록 효과율을 조절하는 단계를 포함하는, 서방성 투여 제형의 제조방법을 제공한다.

본 발명에 따르면, 저분자량의 생체침식성, 생체적합성 중합체와, 중합체를 가소화하고 중합체와 함께 겔을 형성하기에 효과적인 양의 수불혼화성 용매를 포함하는 단기성 겔 비히클, 겔 비히클에 용해되거나 분산된 마취제, 및 임의로, 스테아르산과 같은 부형제, 유화제, 기공 형성제, 임의로 마취제와 결합되는 마취제용 용해도 조절제, 및 삼투제 중 1종 이상을 포함하고, 적어도 용해도 조절제와 임의로 결합되는 마취제는 환자에 투여되는 시간까지 용매와는 별도로 유지되는, 환자의 국소 통증 부위에 마취제를 지속적으로 전달 투여하기 위한 키트가 제공된다.

당업자들은 본 명세서를 통해 상기 및 기타의 양태들을 쉽게 구현할 것이다.

### 도면의 간단한 설명

도 1은 본 발명의 데포 조성물(조성물 1 및 2)로부터 얻은 부피바카인 하이드로클로라이드의 생체내 방출 프로필을 도시한 그래프이다.

도 2는 본 발명의 데포 조성물(조성물 3 및 4)로부터 얻은 부피바카인 염기의 생체내 방출 프로필을 도시한 그래프이다.

도 3은 본 발명의 데포 조성물(조성물 4)로부터 얻은 부피바카인 염기의 초반부(7일까지)의 생체내 방출 프로필을 도시한 그래프이다.

도 4는 본 발명의 데포 조성물(조성물 5 및 6)로부터 얻은 부피바카인의 생체내 방출 프로필을 도시한 그래프이다.

도 5는 본 발명의 데포 조성물(조성물 6 및 7)로부터 얻은 부피바카인의 생체내 방출 프로필을 도시한 그래프이다.

도 6은 본 발명의 데포 조성물(조성물 7 및 8)로부터 얻은 부피바카인의 생체내 방출 프로필을 도시한 그래프이다.

도 7은 본 발명의 데포 조성물(조성물 8 및 9)로부터 얻은 부피바카인의 생체내 방출 프로필을 도시한 그래프이다.

도 8은 본 발명의 데포 조성물(조성물 10 및 11)로부터 얻은 부피바카인의 생체내 방출 프로필을 도시한 그래프이다.

도 9는 본 발명의 데포 조성물(조성물 10 및 12)로부터 얻은 부피바카인의 생체내 방출 프로필을 도시한 그래프이다.

도 10은 본 발명의 데포 조성물(조성물 10 및 12)로부터 얻은 부피바카인의 초반부(4일까지)의 생체내 방출 프로필을 도시한 그래프이다.

도 11은 본 발명의 데포 조성물(조성물 12 및 13)로부터 얻은 부피바카인의 생체내 방출 프로필을 도시한 그래프이다.

도 12는 본 발명의 데포 조성물(조성물 12 및 13)로부터 얻은 부피바카인의 초반부(4일까지)의 생체내 방출 프로필을 도시한 그래프이다.

도 13은 본 발명의 여러 조성물(조성물 2, 4, 5, 6 및 7)의 제조에 사용된 에스테르 말단 그룹을 갖는 저분자량 PLGA의 DSC 도표이다.

도 14는 본 발명의 여러 조성물(조성물 8 및 13)의 제조에 사용된 카복실 말단 그룹을 갖는 저분자량 PLGA의 DSC 도표이다.

도 15는 상이한 말단 그룹을 갖는 다양한 분자량의 PLGA 중합체들의 시험관내 분해 프로필을 도시한 그래프이다.

### 발명의 상세한 설명

본 발명은 부피바카인과 같은 마취제를 단기간에 걸쳐 방출하는 약물 전달 시스템 및 키트에 관한 것이다. 이러한 시스템의 투여 방법 및 제조방법도 제공된다. 본 발명에 따른 약물 전달 시스템은 단기성 겔 비히클 및 겔 비히클에 용해되거나 분산된 마취제를 포함한다. 겔 비히클은 저분자량의 생체침식성, 생체적합성 중합체와, 중합체를 가소화하고 중합체와 함께 겔을 형성하기에 효과적인 양의 수불혼화성 용매를 포함한다. 일부의 경우, 수불혼화성 용매와 함께 구성 용매가 사용된다. 전달 시스템의 효능을 평가하는 한 척도인 효과율은 목적하는 방출 프로필을 달성하도록, 예를 들면, 겔 비히클의 구성을 토대로 하여 조절될 수 있다. 수불혼화성 용매 또는 용매 혼합물의 선택, 구성 용매 및/또는 부형제의 선택이 효과율에 영향을 줄 수 있듯이 겔 비히클 중의 중합체 및 용매 비율도 효과율에 영향을 미칠 수 있다. 추가로, 중합체의 분자량 및/또는 유익한 약제의 평균 입도도 효과율에 영향을 줄 수 있다. 효과율은 투여되는 유익한 약제는 물론 환자의 요구를 토대로 하여 조절될 수 있고 약 1 내지 약 200 범위일 수 있다. 일부의 경우 효과율은 약 5 내지 약 100 범위일 수 있다.

수술후 통증 치료를 위하여 일반적으로는 거의 즉시로 통증을 억제하도록 마취제의 충분히 높은  $C_{max}$ 를 달성한 다음, 소정의 시간에 걸쳐 마취제의 지속적인 농도를 유지하도록 약물을 전달함이 바람직하다. 이 경우에는 높은 효과율이 바람직할 수 있다. 그러나, 이와 달리 높은 투여량의 약물로 인한 잠재적인 부작용을 줄이기 위해서는 전신 순환 또는 국소 조직에의 분포에서 활성제를 엄격하게 조절된 농도로 유지하는 것이 유용할 수 있다. 이 경우에는 낮은 효과율이 바람직할 수 있다. 이처럼 환자와 치료법의 다양한 요구조건 때문에 약물 전달 투여 제형의 효과율을 조절하는 것이 바람직하다.

일반적으로, 본 발명의 조성물은 겔형이며, 경화시에도 이식 후 약물이 전달되는 동안 이식물 전체에 걸쳐 실질적으로 균일한 비-다공성의 구조를 형성한다. 또한, 중합체 겔 이식물은 수성 환경에 놓였을 때 서서히 경화될 것이지만 경화된 이식물은 유리전이온도( $T_g$ )가 37°C 미만인 고무상(비경직성) 조성물을 유지할 수 있다.

조성물을 주사에 의해 이식하고자 할 때에는 겔 조성물이 바늘을 통과하기에 충분히 낮은 점도를 갖도록 유화제 및/또는 요변제를 사용하여 점도를 임의로 조절할 수 있다. 추가로, 이식물 시스템으로부터 목적하는 방출 프로필을 제공하기 위하여 본 발명의 유리한 특성을 변화시키지 않는 전형적인 약제학적 부형제 및 기타의 첨가제와 함께 이식물 시스템에 기공형성제 및 유익한 약제의 용해도 조절제를 첨가할 수 있다. 이식물 시스템에 용해도 조절제를 첨가하면, 이식 시스템에 대해 7% 이상의 용해도를 갖는 용매를 사용하여 특정 환경하에서 최소한의 분출(burst) 및 지속적 전달을 제공하도록 한다. 그러나 현재, 용매가 단독으로 존재하든지 용매 혼합물의 부분으로 존재하든지, 이식물 시스템은 7중량% 미만의 수용해도를 갖는 용매를 1종 이상 사용함이 바람직하다. 추가로, 7중량% 미만의 수용해도를 갖는 용매와 임의로 더 큰 용해도를 갖는 1종 이상의 혼화성 용매의 혼합물을 사용하는 경우에는 제한된 물 흡수와 최소한의 분출 및 지속적 전달 특성을 나타내는 이식물 시스템이 수득되는 것으로 밝혀졌다.

## 정의

본 발명의 설명 및 청구의 범위에서 하기 용어들은 다음과 같은 의미로 사용된다.

단수 형태의 용어는 달리 특별한 언급이 없다면 복수의 의미도 포함한다. 따라서, 예를 들어, "용매"란 단일 용매는 물론 2종 이상의 상이한 용매들의 혼합물도 포함하고, "마취제"란 단일 마취제는 물론 2종 이상의 상이한 마취제들의 배합물도 포함한다.

"효과율"은  $C_{\max}/C_{\text{average}}$ 로 정의된다.  $C_{\max}$ 는 투여 제형 투여 직후에 달성된 유익한 약제, 예를 들면, 마취제의 최대 농도이다.  $C_{\text{average}}$ 는 최대 농도가 발생한 후 투여 제형의 방출 시간을 근거로 소정의 시간 동안 측정된 유익한 약제의 평균 농도이다. 예를 들어, 7일의 방출 기간을 갖는 투여 제형에 대하여  $C_{\max}$ 는 1시간 쯤에 측정되고  $C_{\text{average}}$ 는 1일에서 7일에 걸쳐 측정된다.

"용해되거나 분산된"이란 겔 조성물 내에 유익한 약제가 존재할 수 있는 모든 수단을 포괄하며 용해, 분산, 현탁 등을 포함한다.

환자에 유익한 약제를 전달 또는 투여함에 있어 "전신"이란 유익한 약제가 환자의 혈장에서 생물학적 유의 농도로 검출됨을 의미한다.

환자에 유익한 약제를 전달 또는 투여함에 있어 "국소"란 유익한 약제가 환자의 국소 부위에 전달되며 환자의 혈장에서 생물학적 유의 농도로 검출되지 않음을 의미한다.

"단기간" 또는 "단기성"이란 상호교환가능하며, 본 발명의 데포 겔 조성물로부터 유익한 약제의 방출이 일어나는 시간을 의미하고, 일반적으로 2주 이하, 바람직하게는 약 24시간 내지 약 2주, 바람직하게는 약 10일 이하, 더욱 바람직하게는 약 7일 이하, 특히 바람직하게는 약 3일 내지 약 7일이다.

"겔 비히클"이란 유익한 약제의 부재하에 중합체와 용매의 혼합물로 이루어진 조성물을 의미한다.

유익한 약제와 관련하여 "용해도 조절제"란 중합체 용매 또는 물에 대한 유익한 약제의 용해도를 조절제 부재하의 유익한 약제의 용해도로부터 변화시키는 제제를 의미한다. 조절제는 유익한 약제의 용매 또는 물에서의 용해를 향상시키거나 방해할 수 있다. 그러나, 수용성이 매우 큰 유익한 약제의 경우에 용해도 조절제는 일반적으로 물에서의 유익한 약제의 용해를 방해하는 제제일 것이다. 유익한 약제의 용해도 조절제의 효과는 용해도 조절제와 용매의 상호작용으로부터 또는 착물 형성과 같은 유익한 약제 자체 또는 이 둘 모두에 기인할 수 있다. 이 목적상 용해도 조절제가 유익한 약제와 "결합"된다고 할 때는 일어날 수 있는 이러한 모든 상호작용 또는 형성을 의미하는 것이다. 용해도 조절제는 점성 겔과 배합되기 전에 유익한 약제와 혼합되거나 유익한 약제를 첨가하기 전에 점성 겔에 적절히 첨가될 수 있다.

본 발명의 조성물의 투여에 관련하여 "환자"란 동물 또는 사람을 의미한다.

모든 용매는 적어도 분자 수준에서는 일부 매우 제한된 정도로 물에 용해성(즉, 물과 혼화성)일 수 있기 때문에, 본 명세서에서 사용되는 "불혼화성"이란 7중량% 이하, 바람직하게는 5중량% 이하의 용매가 물에 용해되거나 물과 혼화될 수 있음을 뜻한다. 본 명세서의 목적상 용매의 수용해도는 25°C에서 측정되는 것으로 간주한다. 일반적으로 기록되는 용해도 수치는 항상 동일한 조건에서 수행될 수 없기 때문에 본 명세서에서 범위의 일부 또는 상한치로서 물에 혼화성 또는 용해성인

중량%로 기재된 용해도 수치가 절대적일 수 없다. 예를 들어, 본 명세서에서 용매의 수용해도의 상한치가 "7중량%"로 기술되고 용매에 대해 추가의 제한이 따르지 않는다면, 수용해도가 물 100ml 중 7.17g으로 보고된 "트리아세틴" 용매는 7%의 한계치 내에 포함되는 것으로 간주한다. 본 명세서에 사용된 바와 같은 7중량% 미만의 수용해도 한계치는 트리아세틴 용매 또는 트리아세틴과 동일하거나 더 높은 수용해도를 갖는 용매를 포함하지 않는다.

"생체침식성"이란 반응계 내에서 점진적으로 분해, 용해, 가수분해 및/또는 침식되는 물질을 의미한다. 일반적으로 "생체 침식성" 중합체는 가수분해성 중합체이며 주로 반응계 내에서 가수분해를 통해 생체침식된다.

"저분자량(LMW) 중합체"란 중량평균분자량이 약 1,000 내지 약 10,000, 바람직하게는 약 3,000 내지 약 10,000, 더욱 바람직하게는 약 3,000 내지 약 8,000, 더욱 바람직하게는 약 4,000 내지 약 8,000인 생체침식성 중합체를 의미하고, 특히 바람직하게 저분자량 중합체는 겔 투과 크로마토그래피(GPC)로 측정시 분자량이 약 7,000, 약 6,000, 약 5,000, 약 4,000 및 약 3,000이다.

본 발명의 중합체, 용매 및 기타의 제제들은 "생체적합성"이어야 하며, 즉 사용 환경 내에서 괴사를 일으키지 않고 허용 가능한 자극 또는 염증 반응을 가져야 한다. 사용 환경은 유체 환경이며, 사람 또는 동물의 피하, 근육내, 혈관내(고/저 유동), 심근내, 외막, 종양내 또는 뇌내 부분, 상처 부위, 폐쇄 관절강 또는 체강을 포함할 수 있다.

본 명세서에서 "알킬"은 메틸, 에틸, n-프로필, 이소프로필, n-부틸, 이소부틸, 3급-부틸, 옥틸, 데실 등은 물론, 사이클로펜틸, 사이클로헥실 등과 같은 사이클로알킬 그룹과 같이 필수적이지는 않지만, 전형적으로 1 내지 약 30개의 탄소원자를 갖는 포화된 탄화수소 그룹을 의미한다. 또한, 필수적이지는 않지만 일반적으로 본원의 알킬 그룹은 1 내지 약 12개의 탄소원자를 함유한다. "저급 알킬"은 1 내지 6개의 탄소원자, 바람직하게는 1 내지 4개의 탄소원자를 갖는 알킬 그룹을 의미한다. "치환된 알킬"이란 1개 이상의 치환체 그룹으로 치환된 알킬을 의미하며, "헤테로원자-함유 알킬" 및 "헤테로알킬"이란 1개 이상의 탄소원자가 헤테로원자로 치환된 알킬을 의미한다. 달리 언급하지 않는 한, "알킬" 및 "저급 알킬"은 직쇄, 측쇄, 사이클릭, 비치환된, 치환된 및/또는 헤테로원자-함유 알킬 또는 저급 알킬을 포함한다.

본 명세서에서 "아릴"은 달리 언급하지 않는 한, 1개의 방향족 환, 또는 함께 융합되거나 공유 결합되거나 메틸렌 또는 에틸렌 잔기와 같은 공통 그룹에 결합된 다수의 방향족 환들을 함유한 방향족 치환체를 의미한다. 바람직한 아릴 그룹은 1개의 방향족 환을 함유하거나 융합되거나 결합된 2개의 방향족 환, 예를 들면, 페닐, 나프틸, 비페닐, 디페닐에테르, 디페닐아민, 벤조페논 등을 함유하고, 가장 바람직한 아릴 그룹은 모노사이클릭이다. "치환된 아릴"은 1개 이상의 치환체 그룹으로 치환된 아릴 잔기를 의미하며, "헤테로원자-함유 아릴" 및 "헤테로아릴"이란 1개 이상의 탄소원자가 헤테로원자로 치환된 아릴을 의미한다. 달리 언급하지 않는 한, "아릴"은 헤테로아릴, 치환된 아릴 및 치환된 헤테로아릴 그룹을 포함한다.

"아르알킬"은 아릴 그룹으로 치환된 알킬 그룹을 의미하며, 여기서 알킬 및 아릴은 상기 정의된 바와 같다. "헤테로아르알킬"이란 헤테로아릴 그룹으로 치환된 알킬 그룹을 의미한다. 달리 언급하지 않는 한 "아르알킬"은 헤테로아르알킬 및 치환된 아르알킬 그룹 및 치환되지 않은 아르알킬 그룹을 포함한다. 일반적으로 본 명세서에서 "아르알킬"은 아릴-치환된 저급 알킬 그룹, 바람직하게는 벤질, 페네틸, 1-페닐프로필, 2-페닐프로필 등과 같은 페닐 치환된 저급 알킬 그룹이다.

#### I. 주사형 데포 조성물:

상술한 바와 같이, 유익한 약제를 단기간에 걸쳐 전달하기 위한 주사형 데포 조성물은 데포를 환자에게 주사하기 전에 점성의 겔로서 형성될 수 있다. 점성의 겔은 분산된 유익한 약제를 지탱함으로써 유익한 약제가 경시적으로 데포로부터 방출될 때 유익한 약제의 초기 분출이 억제되는 전달 프로필을 포함한 적합한 전달 프로필을 제공한다.

본 발명의 중합체, 용매 및 기타의 제제들은 생체적합성이어야 하는데, 다시 말해 이들은 사용 환경 내에서 자극 또는 괴사를 유발하지 않아야 한다. 사용 환경은 유체 환경이며, 사람 또는 동물의 피하, 근육내, 혈관내(고/저 유동), 심근내, 외막, 종양내 또는 뇌내 부분, 상처 부위, 폐쇄 관절강 또는 체강을 포함할 수 있다. 특정 양태에서, 유익한 약제는 전신 부작용을 막거나 최소화하기 위하여 국소 투여될 수 있다. 유익한 약제를 함유하는 본 발명의 겔은 사람 또는 동물의 목적하는 부위, 예를 들면 피하, 근육내, 혈관내, 심근내, 외막, 종양내 또는 뇌내 부분, 상처 부위, 폐쇄 관절강 또는 체강에 직접 주사/이식되거나 피복물로서 도포될 수 있다.

전형적으로 점성의 겔은 데포로서 유익한 약제-점성 겔 데포 조성물로 미리 채워둔 표준 피하 주사, 카테터 또는 투관침으로부터 주사된다. 사람 또는 동물의 피하, 근육내, 혈관내(고/저 유동), 심근내, 외막, 종양내 또는 뇌내 부분, 상처 부위, 폐쇄 관절강 또는 체강 안에 주사할 때 환자의 불편함을 덜기 위하여 가장 작은 크기(즉, 최소 직경)의 바늘 또는 카테터를 사용하여 주사하는 것이 종종 바람직하다. 16게이지 이상, 바람직하게는 20게이지 이상, 더욱 바람직하게는 22게이지 이상,

특히 바람직하게는 24게이지 이상의 바늘 또는 카테터를 통하여 겔을 주사할 수 있으면 좋다. 매우 점성인 겔, 즉 대략 100 포이즈 이상의 점도를 갖는 겔은 20 내지 30게이지의 바늘이 달린 주사기로부터 겔을 분배시키는 주입력이 너무 커서 수동으로는 주사가 어렵거나 아예 불가능할 수 있다. 동시에, 점도가 큰 겔은 주사 후 분배되는 동안에 데포의 통합성을 유지시키고 겔 중의 유의한 약제의 목적하는 현탁 특성을 촉진시키는 것이 바람직하다.

중합체 용매 및 중합체로 형성된 점성의 겔에 요변 특성을 부여하는 제제를 임의로 포함한 중합체 및 중합체 용매의 조성물은 특별한 이점을 제공한다. 요변성 겔(thixotropic gel)은 전단력이 가해질 때 감소된 점도를 나타낸다. 감소 정도는 부분적으로 전단력이 가해질 때의 겔의 전단 속도의 함수이다. 전단력이 해제될 때 요변성 겔의 점도는 전단력이 가해지기 전의 점도와 같거나 비슷한 수준으로 회복된다. 따라서 요변성 겔은 주사기 또는 카테터로부터 주사될 때 전단력을 받게 되고 이것에 의해 주사되는 동안 이의 점도가 일시적으로 감소될 것이다. 주사 과정이 완료되면 전단력은 제거되고 겔은 원래의 상태에 매우 근사하게 회복된다.

주사형 조성물의 현저한 전단 박리 특성은 바늘 또는 카테터를 통해 유의한 약제를 신체의 외부 및/또는 내부 표면의 여러 부위에 전달할 때 침해를 최소화하도록 한다. 또한, 바늘 또는 카테터를 통한 주사는 목적하는 부위에 바람직한 양의 조성물을 정확하게 투여하고 전달 부위에 데포 겔 조성물을 상당량 보유하면서 투여 부위로부터 유의한 약제를 지속적으로 전달할 수 있게 한다. 특정 양태에서 주사형 카테터는 계량기 또는 조성물의 정확한 전달을 보조하는 추가의 장치를 포함할 수 있다.

생체침식성, 생체적합성 중합체:

본 발명의 방법 및 조성물과 관련하여 유용한 중합체는 생체침식성이며, 다시 말해 환자 몸의 수성 체액 내에서 점진적으로 분해, 예를 들면, 효소분해 또는 가수분해, 용해, 물리적 침식 또는 붕해된다. 일반적으로 중합체는 가수분해 또는 물리적 침식의 결과로서 생체침식되지만, 전형적으로 주된 생체침식 과정은 가수분해 또는 효소분해이다.

이러한 중합체로는 폴리락타이드, 폴리글리콜라이드, 폴리안하이드라이드, 폴리아민, 폴리에스테르아미드, 폴리오르토에스테르, 폴리디옥사논, 폴리아세탈, 폴리케탈, 폴리카보네이트, 폴리오르토카보네이트, 폴리포스파젠, 석시네이트, 폴리(말산), 폴리(아미노산), 폴리비닐피롤리돈, 폴리에틸렌 글리콜, 폴리하이드록시셀룰로스, 폴리포스포에스테르, 키틴, 키토산, 히알루론산, 및 이들의 공중합체, 삼원공중합체 및 혼합물이 포함되지만, 이에 제한되지 않는다.

현재 바람직한 중합체는 폴리락타이드, 즉 락트산 단독을 기재로 한 락트산계 중합체 또는 락트산과 글리콜산을 기재로 한 공중합체일 수 있으며, 이들은 본 발명에 따라 달성될 수 있는 이로운 결과에 실질적으로 영향을 미치지 않는 다른 공단량체들을 소량으로 함유할 수 있다. 본 명세서에서 사용되는 "락트산"은 L-락트산, D-락트산, DL-락트산 이성체 및 락타이드를 포함하며, "글리콜산"은 글리콜라이드를 포함한다. 통상 PLGA라 불리는 폴리(락타이드-코-글리콜라이드)공중합체가 가장 바람직하다. 중합체는 락트산/글리콜산의 단량체 비율이 약 100:0 내지 약 15:85, 바람직하게는 약 60:40 내지 약 75:25이며, 특히 유용한 공중합체는 락트산/글리콜산의 단량체 비율이 약 50:50이다.

상술한 미국 특허 제5,242,910호에서 지시된 바와 같이, 중합체는 미국 특허 제4,443,340호의 지침에 따라 제조될 수 있다. 다른 방법으로, 미국 특허 제5,310,865호에 설명된 방법에 따라 락트산계 중합체를 (추가의 공단량체를 사용하거나 사용하지 않고서) 락트산 또는 락트산과 글리콜산의 혼합물로부터 직접 제조할 수도 있다. 이들 모든 특허의 전문을 본 명세서에 참조로서 기재한다. 적합한 락트산계 중합체는 시판되고 있다.

중합체의 예로는 폴리(D,L-락타이드-코-글리콜라이드) 50:50 Resomer<sup>R</sup> RG502, 코드 0000366, 폴리(D,L-락타이드-코-글리콜라이드) 50:50 Resomer<sup>R</sup> RG502H, PLGA-502H, 코드 번호 260187, 폴리 D,L 락타이드(Resomer<sup>R</sup> R 202, Resomer<sup>R</sup> R 203), 폴리 디옥사논(Resomer<sup>R</sup> X 210)[베링거 잉겔하임 케미칼스, 인코포레이티드(Boehringer Ingelheim Chemicals, Inc.), Petersburg, VA]이 포함되지만, 이에 제한되지 않는다.

추가의 예로는 DL-락타이드/글리콜라이드 100:0(MEDISORB<sup>R</sup> Polymer 100 DL High, MEDISORB<sup>R</sup> Polymer 100 DL Low), DL-락타이드/글리콜라이드 85/15(MEDISORB<sup>R</sup> Polymer 8515 DL High, MEDISORB<sup>R</sup> Polymer 8515 DL Low), DL-락타이드/글리콜라이드 75/25(MEDISORB<sup>R</sup> Polymer 7525 DL High, MEDISORB<sup>R</sup> Polymer 7525 DL Low), DL-락타이드/글리콜라이드 65/35(MEDISORB<sup>R</sup> Polymer 6535 DL High, MEDISORB<sup>R</sup> Polymer 6535 DL Low), DL-락타이드/글리콜라이드 54/46(MEDISORB<sup>R</sup> Polymer 5050 DL High, MEDISORB<sup>R</sup> Polymer 5050 DL Low), 및 DL-락타이드

드/글리콜라이드 54/46(MEDISORB<sup>R</sup> Polymer 5050 DL 2A(3), MEDISORB<sup>R</sup> Polymer 5050 DL 3A(3), MEDISORB<sup>R</sup> Polymer 5050 DL 4A(3)) (Medisorb Technologies International L.P., Cincinnati, OH), 및 폴리 D,L-락타이드-코-글리콜라이드 50:50, 폴리 D,L-락타이드-코-글리콜라이드 65:35, 폴리 D,L-락타이드-코-글리콜라이드 75:25, 폴리 D,L-락타이드-코-글리콜라이드 85:15, 폴리 DL-락타이드, 폴리 L-락타이드, 폴리 글리콜라이드, 폴리  $\epsilon$ -카프롤락톤, 폴리 DL-락타이드-코-카프롤락톤 25:75, 및 폴리 DL-락타이드-코-카프롤락톤 75:25[버밍햄 폴리머스, 인코포레이티드 (Birmingham Polymers, Inc.), Birmingham, AL]가 포함되지만, 이에 제한되지 않는다.

놀랍게도, 저분자량 중합체를 포함하는 본 발명의 주사형 데포 젤 조성물이 2주 이하의 단기간에 걸쳐 유의한 약제의 조절된 서방성을 제공하는 것으로 밝혀졌다. 방출 속도 프로파일은 저분자량 중합체, 수분혼화성 용매, 중합체/용매 비율, 유화제, 요변제, 기공 형성제, 유의한 약제용 용해도 조절제, 삼투제 등을 적합하게 선택함으로써 조절할 수 있다.

생체적합성 중합체는 생체적합성 중합체와 용매의 합한 양을 포함하는 점성 겔의 약 5 내지 약 90중량%, 바람직하게는 약 10 내지 약 85중량%, 바람직하게는 약 15 내지 약 80중량%, 바람직하게는 약 20 내지 약 75중량%, 바람직하게는 약 30 내지 약 70중량%, 전형적으로는 약 35 내지 약 65중량%, 종종 약 40 내지 약 60중량%의 양으로 겔 조성물 내에 존재한다. 당해 용매는 주사형 데포 젤 조성물을 제공하기 위하여 아래에 설명된 양으로 중합체에 첨가될 것이다.

용매 및 제제:

본 발명의 주사형 데포 조성물은 생체침식성 중합체 및 유의한 약제 이외에 수분혼화성 용매를 함유한다. 바람직한 양태에서 본 명세서에 설명된 조성물은 또한 25°C에서 7중량%를 초과하는 수혼화도를 갖는 용매는 함유하지 않는다.

용매는 생체적합성이어야 하며 중합체와 함께 점성의 겔을 형성하고 이식물 내에서의 물 흡수를 제한해야 한다. 용매는 상술한 특성들을 나타내는 단일 용매 또는 용매 혼합물일 수 있다. "용매"란 달리 특별한 언급이 없는 한 단일 용매 또는 용매 혼합물을 의미한다. 적합한 용매는 이식물에 의한 물 흡수를 실질적으로 제한할 것이며 수분혼화성, 즉, 7중량% 미만의 수용해도를 가짐을 특징으로 할 수 있다. 바람직하게, 용매의 수용해도는 5중량% 이하, 더욱 바람직하게는 3중량% 이하, 더욱 바람직하게는 1중량% 이하이다. 가장 바람직하게 용매의 수용해도는 0.5중량% 이하이다.

수혼화도는 다음과 같이 실험적으로 측정될 수 있다: 무게를 단 투명 용기 안에 약 20°C의 조절된 온도에서 물(1 내지 5g)을 담고 무게를 잰 후 시험 용매를 적가한다. 용액을 저어서 상 분리를 관찰한다. 상 분리를 관찰하여 포화점에 도달된 것으로 확인되면 용액을 하룻밤 방치하고 다음날 다시 확인한다. 상 분리를 관찰하여 용액이 여전히 포화 상태이면 첨가된 용매의 백분율(w/w)을 측정한다. 그렇지 않다면 용매를 더 첨가하고 상기 과정을 반복한다. 용해도 또는 혼화도는 첨가된 용매의 총 중량을 용매/물 혼합물의 최종 중량으로 나누어서 결정한다. 용매 혼합물, 예를 들면 20% 트리아세틴과 80% 벤질 벤조에이트를 사용하는 경우에는, 이들을 물에 첨가하기 전에 미리 혼합한다.

본 발명에 유용한 용매는 상술한 바와 같이 일반적으로 7중량% 미만의 수용해도를 갖는다. 상기 용해도 파라미터를 갖는 용매는 방향족 알콜, 벤조산, 프탈산, 살리실산과 같은 아릴 산의 저급 알킬 및 아르알킬 에스테르, 트리에틸 시트레이트 및 트리부틸 시트레이트 등과 같은 시트르산의 저급 알킬 에스테르, 및 아릴, 아르알킬 및 저급 알킬 케톤으로부터 선택될 수 있다.

본 발명에 유용한 다수의 용매는 시판되거나[알드리히 케미칼스(Aldrich Chemicals), 시그마 케미칼스(Sigma Chemicals)], 본 명세서에 참조로서 기재되는 미국 특허 제5,556,905호에 설명된 바와 같이 산 할라이드 및 임의로 에스테르화 촉매를 사용하여 각각의 아릴알칸산을 통상적으로 에스테르화하거나, 케톤의 경우에는 이들 각각의 2차 알콜 전구체를 산화시켜서 제조할 수 있다.

바람직한 용매는 방향족 알콜, 상술된 아릴 산의 저급 알킬 및 아르알킬 에스테르를 포함한다. 대표적인 산은 벤조산, 및 프탈산, 이소프탈산 및 테레프탈산과 같은 프탈산이다. 가장 바람직한 용매는 벤질 알콜 및 벤조산의 유도체로, 메틸 벤조에이트, 에틸 벤조에이트, n-프로필 벤조에이트, 이소프로필 벤조에이트, 부틸 벤조에이트, 이소부틸 벤조에이트, 2급-부틸 벤조에이트, 3급-부틸 벤조에이트, 이소아밀 벤조에이트 및 벤질 벤조에이트를 포함하지만, 이에 제한되지 않는다. 벤질 벤조에이트가 가장 바람직하다.

당해 조성물은 수분혼화성 용매(들) 이외에, 1종 이상의 추가의 혼화성 용매("구성 용매")를 포함할 수 있고, 단, 추가의 용매는 저급 알칸올이 아니다. 1차 용매(들)와 상용성 및 혼화성인 구성 용매는 보다 높은 수혼화도를 가질 수 있고, 생성된 혼합물은 이식물로의 물 흡수를 여전히 현저하게 제한할 수 있다. 이러한 혼합물을 "구성 용매 혼합물"이라 칭명하기로 한

다. 유용한 구성 용매 혼합물은 본 발명의 이식물에 의한 물 흡수의 제한을 유해하게 방해하지 않으면서 1차 용매 자체보다 더 높은 수용해도, 전형적으로는 0.1 내지 50중량% 이하, 바람직하게는 30중량% 이하, 가장 바람직하게는 10중량% 이하의 수용해도를 가질 수 있다.

구성 용매 혼합물에 유용한 구성 용매는 1차 용매 또는 용매 혼합물과 혼화성인 용매로서, 그 예로는 트리아세틴, 디아세틴, 트리부티린, 트리에틸 시트레이트, 트리부틸 시트레이트, 아세틸 트리에틸 시트레이트, 아세틸 트리부틸 시트레이트, 트리에틸글리세라이드, 트리에틸 포스페이트, 디에틸 프탈레이트, 디에틸 타르트레이트, 광물유, 폴리부텐, 실리콘 유체, 글리세린, 에틸렌 글리콜, 폴리에틸렌 글리콜, 옥탄올, 에틸 락테이트, 프로필렌 글리콜, 프로필렌 카보네이트, 에틸렌 카보네이트, 부티롤락톤, 에틸렌 옥사이드, 프로필렌 옥사이드, N-메틸-2-피롤리돈, 2-피롤리돈, 글리세롤 포르말, 메틸 아세테이트, 에틸 아세테이트, 메틸 에틸 케톤, 디메틸포름아미드, 디메틸 설펝사이드, 테트라하이드로푸란, 카프롤락탐, 데실메틸설펝사이드, 올레산 및 1-도데실아자사이클로-헥탄-2-온 및 이들의 혼합물이 포함되지만, 이에 제한되지 않는다.

용매 또는 용매 혼합물은 중합체를 용해시켜서 용해되거나 분산된 유익한 약제의 입자를 방출전 사용 환경으로부터 격리시켜 유지시킬 수 있는 점성 겔을 형성할 수 있다. 본 발명의 조성물은 유익한 약제의 전신 및 국소 투여 둘 다에 유용한, 낮은 분출 지수를 갖는 이식물을 제공한다. 중합체를 용해시키거나 가소화시키면서도 이식물로의 물 흡수를 실질적으로 제한하는 용매 또는 구성 용매 혼합물을 사용함으로써 물 흡수를 조절한다. 추가로, 바람직한 조성물은 37°C 미만의 유리전이온도를 갖는 점성 겔을 제공함으로써 이식 후 24시간 또는 그 이상의 시간 동안 비경직 상태로 남아 있도록 할 수 있다.

유익한 약제의 국소 전달용 조성물은 전신 용도용 조성물과 동일한 방식으로 형성된다. 그러나, 유익한 약제를 환자에 국소 전달하는 경우 유익한 약제의 혈장 농도를 검출할 수 없기 때문에, 이러한 시스템은 본 명세서에 정의된 바와 같은 분출 지수보다는 소정의 초기 시간 동안에 방출된 유익한 약제의 백분율로서 특성화되어야 한다. 가장 전형적으로 상기 시간은 이식후 최초 24시간이며, 백분율은 상기 시간(예: 24시간) 동안 방출된 유익한 약제의 중량을 전달 기간 내에 전달코자 하는 유익한 약제의 중량으로 나눈 값에 100을 곱한 것이다. 본 발명의 조성물의 초기 분출률은 대부분의 용도에서 40% 이하, 바람직하게는 30% 이하, 가장 바람직하게는 20% 이하일 것이다.

다수의 경우에는 부작용을 막기 위해서 국소 투여 중에 유익한 약제의 초기 분출률을 감소시키는 것이 바람직할 수 있다. 예를 들면, 화학요법제를 함유한 본 발명의 이식물은 종양에 직접 주사하기에 적합하다. 그러나, 다수의 화학요법제는 전신 투여되는 경우 독성 부작용을 일으킬 수 있다. 따라서, 종양에 국소 투여하는 치료 방법을 선택할 수 있다. 그러나, 분출이 큰 화학요법제는, 이러한 약제가 혈관 또는 림프계로 들어가 부작용을 일으킬 가능성이 있다면, 투여하지 않아야 한다. 따라서, 이러한 경우에는 본 명세서에 설명된 바와 같이 제한된 분출률을 갖는 본 발명의 이식형 시스템이 유리하다.

효과율과 관련하여, 수술후 통증 치료를 위하여 일반적으로는 거의 즉시로 통증을 억제하도록 유익한 약제(예: 마취제)의 충분히 높은  $C_{max}$ 를 달성한 다음, 소정의 시간에 걸쳐 마취제의 지속적인 농도를 유지하도록 약물을 전달함이 바람직하다. 이 경우에는 높은 효과율이 바람직할 수 있다. 그러나, 이와 달리 높은 투여량의 약물로 인한 잠재적인 부작용을 줄이기 위해서는 전신 순환 또는 국소 조직에의 분포에서 활성제를 엄격하게 조절된 농도로 유지하는 것이 유용할 수 있다. 이 경우에는 낮은 효과율이 바람직할 수 있다. 이처럼 환자와 치료법의 다양한 요구조건 때문에 약물 전달 투여 제형의 효과율을 조절하는 것이 바람직하다.

#### 유익한 약제:

본 발명에서 유익한 약제로서 사용하기에 적합한 마취제에 대한 제한은 없지만, 본 명세서에 참조로서 기재되는 미국 특허 제6,432,986호에 몇 가지 예가 실려 있고, 본 발명의 한 측면에서, 마취제는 부피바카인, 레보-부피바카인, 로피바카인, 레보-로피바카인, 테트라카인, 에티도카인, 레보-에티도카인, 텍스트로-에티도카인, 레보-메피바카인 및 이들의 배합물로 이루어진 그룹으로부터 선택된다. 다른 측면에서 마취제는 부피바카인을 포함한다.

유익한 약제는 전형적으로 평균 입도가 약 5 내지 약 250 $\mu$ m, 바람직하게는 약 20 내지 약 125 $\mu$ m, 종종 38 내지 63 $\mu$ m인 입자 형태로, 중합체와 용매로부터 형성된 점성 겔에 혼입됨이 바람직하다.

중합체와 용매로부터 형성된 점성 겔 중에 유익한 약제 입자의 현탁액 또는 분산액을 형성하기 위해서는 주위 조건에서 로스 더블 플래너터리 믹서(Ross double planetary mixer)와 같은 통상의 저 전단 장치를 사용할 수 있다. 이와 같이 하여 유익한 약제를 실질적으로 변형시키지 않으면서 유익한 약제를 효과적으로 분포시킬 수 있다.

유익한 약제는, 중합체, 용매 및 유익한 약제의 총 중량을 기준으로 하여, 전형적으로 약 0.1 내지 약 50%, 바람직하게는 약 0.5 내지 약 40%, 더욱 바람직하게는 약 1 내지 약 30%, 종종 2 내지 20%의 양으로 당해 조성물 중에 용해되거나 분산된다. 조성물에 존재하는 유익한 약제의 양에 따라서 상이한 방출 프로파일 및 분출 지수가 얻어질 수 있다. 더욱 상세하게는, 소정의 중합체와 용매에 대하여 이들 제제의 양 및 유익한 약제의 양을 조절함으로써 조성물로부터의 유익한 약제의 확산보다는 중합체의 분해에 더 의존하는 방출 프로파일 또는 그 반대의 방출 프로필을 수득할 수 있다. 이에 관해, 유익한 약제의 부하량이 낮으면 일반적으로 중합체의 분해를 반영하는 방출 프로파일은 수득되는데, 이때 방출 속도는 경시적으로 증가한다. 부하량이 보다 높으면 일반적으로 유익한 약제의 확산에 의해 일어나는 방출 프로파일은 수득되며, 이때 방출 속도는 경시적으로 감소한다. 중간 부하량에서는 복합적인 방출 프로파일은 얻어져서, 필요에 따라, 거의 일정한 방출 속도를 달성할 수 있다. 분출을 최소화하기 위해서 유익한 약제의 부하량은, 겔 조성물, 즉 중합체, 용매 및 유익한 약제의 총 중량을 기준으로 하여, 30% 이하 정도가 바람직하며, 20% 이하의 부하량이 더욱 바람직하다.

유익한 약제의 방출 속도와 부하량은 목적하는 지속적 전달 시간에 걸쳐 치료에 효과적인 양의 유익한 약제가 전달되도록 조절될 것이다. 바람직하게, 유익한 약제를 분배시키는 약물 저장 공간을 제공하기 위하여 유익한 약제의 수증 포화 농도보다 더 높은 농도로 중합체 겔 중에 존재할 것이다. 유익한 약제의 방출 속도는 특정 상황, 예를 들면, 투여될 유익한 약제에 따라 달라지지만, 약 3일 내지 약 2주 동안 약 0.1 내지 약 100 $\mu$ g/일, 바람직하게는 약 1 내지 약 10 $\mu$ g/일 정도의 방출 속도를 얻을 수 있다. 더 짧은 시간에 걸쳐 전달이 일어나는 경우에는 더욱 많은 양이 전달될 수 있다. 일반적으로 큰 분출이 허용될 수 있다면 더욱 높은 방출 속도를 얻을 수 있다. 겔 조성물을 수술을 통해 이식하는 경우나, 질병 상태 또는 다른 상태를 치료하기 위한 수술을 동시에 시행할 경우 "수술 부위에 남기는" 데포로서 사용하는 경우에는 이식물을 주사할 때 통상적으로 투여되는 양보다 더 많은 양을 제공할 수 있다. 또한, 유익한 약제의 투여량은 이식되는 겔 또는 주사되는 주사성 겔의 부피를 조절함으로써 조절할 수 있다.

## II. 효능 및 투여:

데포 겔 조성물의 투여 수단이 주사에 국한되는 것은 아니나, 주사에 의한 전달 방식이 흔히 바람직할 수 있다. 데포 겔 조성물을 수술 부위에 남기는 생성물로서 투여하려 할 때에는 수술이 완료된 후에 존재하는 체강 안에 고정시키거나 겔을 잔여 조직 또는 골 위에 브러싱 또는 펠릿화하여 유동성 겔로서 도포할 수 있다. 이러한 투여에서는 겔 내의 유익한 약제의 부하량이 주사성 조성물과 함께 전형적으로 존재하는 농도보다 더 높게 할 수 있다.

유익한 약제를 함유하지 않은 본 발명의 조성물은 상처 치유, 골 수복 및 기타의 구조적 지지 목적에 유용하다.

본 발명의 여러 국면을 더 잘 이해하기 위하여, 하기 실시예를 수행함으로써 앞서 설명된 도면에서와 같은 결과를 수득한다.

### 실시예

다음은 본 발명을 수행하기 위한 특정 양태들의 몇 가지 예이다. 실시예는 단지 예시를 목적으로 하며 어떤 식으로든 본 발명의 범위를 제한하지 않는다.

#### 실시예 1

##### 데포 겔의 제조

주사형 데포 조성물에 사용하기 위한 겔 비히클을 다음과 같이 제조한다. 유리 용기를 메틀러(Mettler) PJ3000 탑 로더 저울을 사용하여 무게를 단다. 고유 점도가 0.15인 폴리(D,L-락타이드-코-글리콜라이드)(PLGA)(50:50 DL-PLG)(PLGA-BPI, 버밍햄 폴리머스, 인코포레이티드, Birmingham, AL), 및 50:50 Resomer<sup>R</sup> RG502(PLGA RG 502)를 유리 용기에 칭량한다. 중합체가 담긴 유리 용기의 무게를 달고 상응하는 용매를 첨가한다. 하기 표 1에 여러가지 중합체/용매의 배합 비율을 기재하였다. 중합체/용매 혼합물을 250±50rpm(IKA 전기 교반기, IKH-Werke GmbH and Co., Stanfen, Germany)으로 약 5 내지 10분간 교반하여 중합체 입자를 함유하는 점성의 페이스트형 물질을 수득한다. 중합체/용매 혼합물을 함유하는 용기를 밀봉하고, 37°C로 평형화된 온도 조절식 인큐베이터 안에서 간헐적으로 교반하면서 용매와 중합체의 종류 및 용매와 중합체 비율에 따라서 1 내지 4일간 놓아둔다. 투명한 호박색의 균질 용액이 되었을 때 중합체/용매 혼합물을 용기에서 꺼낸다. 그런 다음 혼합물을 30분간 오븐(65°C)에 넣어둔다. 오븐에서 제거시 PLGA가 혼합물 중에 용해되어 있음이 확인되었다.

벤질 벤조에이트("BB"), 벤질 알콜("BA"), 에틸 벤조에이트("EB"), BB/BA, BB/에탄올, BB/EB와 같은 용매 또는 용매 혼합물과, 폴리(D,L-락타이드) Resomer<sup>R</sup> L104, PLA-L104, 코드 번호 33007, 폴리(D,L-락타이드-코-글리콜라이드) 50:50 Resomer<sup>R</sup> RG502, 코드 0000366, 폴리(D,L-락타이드-코-글리콜라이드) 50:50 Resomer<sup>R</sup> RG502H, PLGA-502H, 코드 번호 260187, 폴리(D,L-락타이드-코-글리콜라이드) 50:50 Resomer<sup>R</sup> RG503, PLGA-503, 코드 번호 0080765, 폴리(D,L-락타이드-코-글리콜라이드) 50:50 Resomer<sup>R</sup> RG755, PLGA-755, 코드 번호 95037, 폴리 L-락타이드 MW 2,000(Resomer<sup>R</sup> L 206, Resomer<sup>R</sup> L 207, Resomer<sup>R</sup> L 209, Resomer<sup>R</sup> L 214); 폴리 D,L 락타이드 (Resomer<sup>R</sup> R 104, Resomer<sup>R</sup> R 202, Resomer<sup>R</sup> R 203, Resomer<sup>R</sup> R 206, Resomer<sup>R</sup> R 207, Resomer<sup>R</sup> R 208); 폴리-L-락타이드-코-D,L-락타이드 90:10(Resomer<sup>R</sup> LR 209); 폴리-D,L-락타이드-코-글리콜라이드 75:25(Resomer<sup>R</sup> RG 752, Resomer<sup>R</sup> RG 756); 폴리-D,L-락타이드-코-글리콜라이드 85:15(Resomer<sup>R</sup> RG 858); 폴리 L-락타이드-코-트리메틸렌 카보네이트 70:30(Resomer<sup>R</sup> LT 706); 폴리디옥사논(Resomer<sup>R</sup> X 210)(베링거 잉겔하임 케미칼스, 인코포레이티드, Petersburg, VA); DL-락타이드/글리콜라이드 100:0(MEDISORB<sup>R</sup> Polymer 100 DL High, MEDISORB<sup>R</sup> Polymer 100 DL Low); DL-락타이드/글리콜라이드 85/15(MEDISORB<sup>R</sup> Polymer 8515 DL High, MEDISORB<sup>R</sup> Polymer 8515 DL Low); DL-락타이드/글리콜라이드 75/25(MEDISORB<sup>R</sup> Polymer 7525 DL High, MEDISORB<sup>R</sup> Polymer 7525 DL Low); DL-락타이드/글리콜라이드 65/35(MEDISORB<sup>R</sup> Polymer 6535 DL High, MEDISORB<sup>R</sup> Polymer 6535 DL Low); DL-락타이드/글리콜라이드 54/46(MEDISORB<sup>R</sup> Polymer 5050 DL High, MEDISORB<sup>R</sup> Polymer 5050 DL Low); 및 DL-락타이드/글리콜라이드 54/46(MEDISORB<sup>R</sup> Polymer 5050 DL 2A(3), MEDISORB<sup>R</sup> Polymer 5050 DL 3A(3), MEDISORB<sup>R</sup> Polymer 5050 DL 4A(3))[메디소르브 테크놀로지스 인터네셔널 엘.피.(Medisorb Technologies International L.P.), Cincinnati, OH]; 및 폴리-D,L-락타이드-코-글리콜라이드 50:50; 폴리-D,L-락타이드-코-글리콜라이드 65:35; 폴리 D,L-락타이드-코-글리콜라이드 75:25; 폴리 D,L-락타이드-코-글리콜라이드 85:15; 폴리 DL-락타이드; 폴리 L-락타이드; 폴리 글리콜라이드; 폴리 ε-카프롤락톤; 폴리 DL-락타이드-코-카프롤락톤 25:75; 및 폴리 DL-락타이드-코-카프롤락톤 75:25(버밍햄 폴리머스, 인코포레이티드, Birmingham, AL)의 중합체를 사용하여 추가의 데포 젤 비히클을 제조한다.

## 실시예 2

### 부피바카인 염기의 제조

부피바카인 하이드로클로라이드[시그마-알드리히 코포레이션(Sigma-Aldrich Corporation), St. Louis, MO]를 탈이온수에 40mg/ml의 포화 농도로 용해시킨다. 산출량의 수산화나트륨(1N 용액)을 용액에 첨가하고 최종 혼합물의 pH를 10으로 조정하여 부피바카인 염기를 침전시킨다. 침전된 생성물을 여과하고 탈이온수로 3회 이상 더 세척한다. 침전된 생성물을 약 40°C에서 진공하에 24시간 동안 건조시킨다.

## 실시예 3

### 부피바카인 입자의 제조

부피바카인 하이드로클로라이드(시그마-알드리히 코포레이션, St. Louis, MO) 또는 실시예 4에 따라 제조된 부피바카인 염기 및 하이드로클로라이드 염을 사용하여 다음과 같이 부피바카인 약물 입자를 제조한다. 부피바카인을 분쇄한 후 3" 스테인레스 강 체를 사용하여 정해진 범위로 체친다. 전형적인 범위는 25 내지 38 $\mu$ m, 38 내지 63 $\mu$ m 및 63 내지 125 $\mu$ m를 포함한다.

## 실시예 4

### 부피바카인-스테아르산 입자의 제조

부피바카인 입자를 다음과 같이 제조한다: 부피바카인 하이드로클로라이드(100g, 시그마-알드리히 코포레이션, St. Louis, MO)를 분쇄하고 63 내지 125 $\mu$ m의 체를 통해 체친다. 부피바카인 입자 및 스테아르산(100g, 순도 95%, 시그마-알

드리히 코포레이션, St. Louis, MO)을 배합하고 분쇄한다. 분쇄된 재료를 13mm 원형 다이에서 5,000파운드의 힘으로 5분 간 압축시킨다. 압축된 정제를 분쇄하고 120메쉬 스크린, 이어서 230메쉬 스크린을 통해 체쳐서 63 내지 125 $\mu$ m 범위의 크기를 갖는 입자를 수득한다.

실시에 5

약물 부하

스테아르산을 갖거나 갖지 않는, 상기 제조된 유익한 약제를 포함한 입자를 10 내지 30중량%의 양으로 겔 비히클에 첨가하고, 무수 분말이 완전히 습윤될 때까지 수동으로 배합한다. 그런 다음, 우유와 같은 담황색의 입자/겔 혼합물을 끝이 네모난 금속 스페츨라가 부착된 카프라모(Caframo) 기계 교반기를 사용하여 통상의 혼합법에 의해 완전히 배합한다. 생성된 조성물을 하기 표 1 내지 3에 예시한다.

[표 1]

조성물	PLGA RG502 <sup>a</sup> (wt%)	LMW PLGA <sup>b</sup> (wt%)	벤질 벤조에이트 (wt%)
1 <sup>c</sup>	45	0	45
2 <sup>c</sup>	0	45	45
3 <sup>d</sup>	45	0	45
4 <sup>d</sup>	0	45	45

a = PLGA RG 502, MW = 16,000  
 b = 에스테르 말단 그룹을 갖는 저분자량(LMW, MW=8,000) PLGA  
 c = 10% 부피바카인 하이드로클로라이드 부하  
 d = 10% 부피바카인 염기 부하

[표 2]

조성물	LMW PLGA <sup>f</sup> (wt%)	LMW PLGA <sup>g</sup> (wt%)	벤질 벤조에이트 (wt%)	벤질 알콜 (wt%)
5 <sup>h</sup>	58.5	0	31.5	0
6 <sup>h</sup>	58.5	0	0	31.5
7 <sup>h</sup>	67.5	0	0	22.5
8 <sup>h</sup>	0	67.5	0	22.5
9 <sup>i</sup>	0	60	0	20

f = 에스테르 말단 그룹을 갖는 저분자량(LMW, MW=8,000) PLGA  
 g = 카복실 말단 그룹을 갖는 저분자량(LMW, MW=10,000) PLGA  
 h = 10% 부피바카인 하이드로클로라이드 부하  
 i = 10% 부피바카인 하이드로클로라이드 부하 및 10% SA 부하

[표 3]

조성물	LMW PLGA <sup>j</sup> (wt%)	벤질 벤조에이트 (wt%)	벤질 알콜 (wt%)
10 <sup>k</sup>	52.5	0	17.5
11 <sup>l</sup>	52.5	0	17.5
12 <sup>k</sup>	45.5	0	24.5
13 <sup>k</sup>	45.5	12.3	12.3

j = 카복실 말단 그룹을 갖는 저분자량(LMW, MW=10,000) PLGA  
 k = 30% 부피바카인 하이드로클로라이드 부하, 입도 63 내지 125 $\mu$ m  
 l = 30% 부피바카인 하이드로클로라이드 부하, 입도 38 내지 63 $\mu$ m

대표적인 다수의 이식형 데포 겔 조성물들을 상술한 방법에 따라 제조한 후 유익한 약제의 시험관내 방출을 시간의 함수로서 시험하고, 추가로 쥐를 사용하는 생체내 연구에서 유익한 약제의 혈장 농도를 시간의 함수로서 측정함으로써 유익한 약제의 방출을 측정하는 연구를 수행한다.

또한, 대표적인 다수의 이식형 데포 겔 조성물들을 상술한 방법에 따라 제조하고, 쥐를 사용하는 생체내 시험으로 국소 조직 샘플링을 시간의 함수로서 측정하여 유익한 약제의 국소 방출을 측정한다.

#### 실시에 6A

##### 부피바카인의 생체내 연구

쥐(4 또는 5마리/군)를 사용하여 본 발명의 이식 시스템을 통해 부피바카인을 전신 투여시 부피바카인의 혈장 농도를 측정하는 개방형 프로토콜에 따라 생체내 연구를 수행한다. 주문 제작한 0.5cc의 일회용 주사기에 데포 겔 부피바카인 조성물을 넣는다. 18게이지 일회용 바늘을 주사기에 꽂고 순환욕을 사용하여 37°C로 가열한다. 데포 겔 부피바카인 조성물을 쥐에 주사하고 특정한 시간 간격(1시간, 4시간 및 1일, 2일, 5일, 7일, 9일, 14일, 21일 및 28일)으로 혈액을 채취한 후 LC/MS를 사용하여 부피바카인에 대해 분석한다.

#### 실시에 6B

##### 부피바카인의 국소 투여 연구

쥐(4 또는 5마리/군)를 사용하여 본 발명의 이식 시스템을 통해 부피바카인을 국소 투여시 부피바카인의 혈장 농도를 측정하는 개방형 프로토콜에 따라 생체내 연구를 수행한다. 주문 제작한 0.5cc의 일회용 주사기에 데포 겔 부피바카인 조성물을 넣는다. 18게이지 일회용 바늘을 주사기에 꽂고 순환욕을 사용하여 37°C로 가열한다. 데포 겔 부피바카인 조성물을 쥐에 주사하고 특정한 시간 간격(1시간, 4시간 및 1일, 2일, 5일, 7일, 9일, 14일, 21일 및 28일)으로 국소 조직을 채취하여 균질화한다. 국소 조직 내의 부피바카인을 추출하고 LC/MS를 사용하여 분석한다.

#### 실시에 7

##### 단기간 동안의 부피바카인의 방출

도 1, 2 및 3은 쥐를 사용하여 본 발명의 조성물을 포함한 각종 데포 조성물로부터 얻은 부피바카인 하이드로클로라이드 및 부피바카인 염기의 대표적인 생체내 방출 프로필을 보여준다. 저분자량 PLGA를 갖는 데포 조성물(도 1, 2 및 3에서 조성물 2 및 4)의 생체내 방출 프로필은 (고분자량 PLGA를 갖는) 대조용 조성물에 비해 대략 7일간의 짧은 방출 기간을 나타낸다. 따라서, 저분자량 중합체를 포함한 본 발명의 주사형 데포 겔 조성물은 2주 이하의 단기간에 걸쳐 유익한 약제의 조절된 서방성을 제공한다.

표 2 및 3, 및 도 1 내지 12에서 예시된 바와 같이, 벤질 벤조에이트(BB), 벤질 알콜(BA), 에틸 벤조에이트(EB), BB/에탄올, BB/BA, BB/EB 혼합물 등과 같은 상이한 용매를 사용하여 에스테르 말단 그룹 또는 카복실 말단 그룹을 갖는 저분자량 PLGA로부터 중합체/용매 비율, 약물 부하량 및 약물 형태를 변화시킴으로써 다양한 데포 조성물들을 제조할 수 있다. 스테아르산(SA)과 같은 소수성 부형제를 사용하거나 사용하지 않고 약물 입자를 제조할 수 있다.

#### 실시에 8

##### 부피바카인 방출에 대한 용매의 효과

도 4는 BB 또는 BA 중에서 저분자량 PLGA를 사용하여 제조한 데포 조성물(조성물 5 및 6)로부터 쥐를 사용하여 얻은 부피바카인의 대표적인 생체내 방출 프로필을 보여준다. 도 11 및 12는 BA 또는 BA와 BB의 혼합물(BA/BB, 50/50) 중에서 저분자량 PLGA를 사용하여 제조한 데포 조성물(조성물 12 및 13)로부터 쥐를 사용하여 얻은 부피바카인의 대표적인 생체내 방출 프로필을 보여준다. 이러한 단기성 데포로부터 얻어진 부피바카인의 방출 속도 프로필은 조성물에 사용된 용매에 의해 변경 및 조절될 수 있다. 표 4에 요약된 바와 같이,  $C_{max}$ ,  $C_{average}$  및 효과율( $C_{max}/C_{average}$ )은 데포 조성물에 사용된 용매의 영향을 받을 수 있다.

[표 4]

조성물	$C_{max}^a$	$C_{average}^b$	효과율
5 <sup>c</sup>	147 ± 51	26 ± 34	5.7
6 <sup>c</sup>	417 ± 53	5 ± 3	83.4
12 <sup>d</sup>	350 ± 55	21 ± 8	16.6
13 <sup>d</sup>	229 ± 90	29 ± 21	7.9

a =  $C_{max}$  = 부피바카인의 최대 혈장 농도  
 b =  $C_{average}$  = 2 내지 9일간의 부피바카인의 평균 혈장 농도  
 c = 10% 부피바카인 하이드로클로라이드 부하  
 d = 30% 부피바카인 하이드로클로라이드 부하

실시에 9

부피바카인 방출에 대한 중합체/용매 비율의 효과

도 5는 다양한 중합체/용매 비율로 BA 중에서 에스테르 말단 그룹을 갖는 저분자량 PLGA를 사용하여 제조한 데포 조성물(조성물 6 및 7)로부터 쥐를 사용하여 얻은 부피바카인의 대표적인 생체내 방출 프로필을 보여준다. 도 9 및 10은 다양한 중합체/용매 비율로 BA 중에서 카복실 그룹을 갖는 저분자량 PLGA를 사용하여 제조한 데포 조성물(조성물 10 및 12)로부터 쥐를 사용하여 얻은 부피바카인의 대표적인 생체내 방출 프로필을 보여준다. 이러한 단기성 데포로부터 얻어진 부피바카인의 방출 속도 프로필은 조성물 중의 중합체/용매 비율에 의해 변경 및 조절될 수 있다. 표 5에 요약된 바와 같이,  $C_{max}$ ,  $C_{average}$  및 효과율( $C_{max}/C_{average}$ )은 데포 조성물 중의 중합체/용매 비율의 영향을 받을 수 있다.

[표 5]

조성물	$C_{max}^a$	$C_{average}^b$	효과율
6 <sup>c</sup>	417 ± 53	5 ± 3	83.4
7 <sup>c</sup>	177 ± 62	12 ± 6	14.8
10 <sup>d</sup>	235 ± 72	25 ± 13	9.6
12 <sup>d</sup>	350 ± 55	21 ± 8	16.6

a =  $C_{max}$  = 부피바카인의 최대 혈장 농도  
 b =  $C_{average}$  = 2 내지 9일간의 부피바카인의 평균 혈장 농도  
 c = 10% 부피바카인 하이드로클로라이드 부하, 에스테르 말단 그룹을 갖는 LMW PLGA, MW = 8,000  
 d = 30% 부피바카인 하이드로클로라이드 부하, 카복실 말단 그룹을 갖는 LMW PLGA, MW = 10,000

실시에 10

부피바카인 방출에 대한 약물 부형제의 효과

도 7은 SA를 사용하거나 사용하지 않고 제형화된 약물 입자를 갖고 BA 중에서 저분자량 PLGA를 사용하여 제조한 데포 조성물(조성물 8 및 9)로부터 쥐를 사용하여 얻은 부피바카인의 대표적인 생체내 방출 프로필을 보여준다. 이러한 단기성 데포로부터 얻어진 부피바카인의 방출 속도 프로필은 조성물에 사용된 약물 부형제에 의해 변경 및 조절될 수 있다. 표 6에 요약된 바와 같이,  $C_{max}$ ,  $C_{average}$  및 효과율( $C_{max}/C_{average}$ )은 데포 조성물에 사용된 스테아르산과 같은 약물 부형제의 영향을 받을 수 있다.

[표 6]

조성물	C <sub>max</sub> <sup>a</sup>	C <sub>average</sub> <sup>b</sup>	효과율
8 <sup>c</sup>	128 ± 22	24 ± 18	5.3
9 <sup>d</sup>	79 ± 22	17 ± 6	4.6

a = C<sub>max</sub> = 부피바카인의 최대 혈장 농도  
 b = C<sub>average</sub> = 2 내지 9일간의 부피바카인의 평균 혈장 농도  
 c = 10% 부피바카인 하이드로클로라이드 부하, 카복실 말단 그룹을 갖는 LMW PLGA, MW = 10,000  
 d = 10% 스테아르산과 함께 압축된 20% 부피바카인 하이드로클로라이드 부하, 카복실 말단 그룹을 갖는 LMW PLGA, MW = 10,000

실시에 11

PLGA 중합체에 대한 시차 주사 열량계(DSC) 측정

본 발명에 사용된 다양한 저분자량 PLGA 중합체의 유리전이온도를 시차 주사 열량계(DSC)(Perkin Elmer Pyris 1, Shelton, CT)를 사용하여 측정한다. DSC 시료 팬을 메틀러 PJ3000 탑 로더 저울로 무게를 잰다. 중합체 시료 20mg 이상을 팬에 넣는다. 시료의 중량을 기록한다. DSC 팬 커버를 팬 위에 올려놓고 압축기를 사용하여 팬을 밀봉한다. 온도를 -50℃에서 90℃까지 10℃ 증분으로 주사시킨다.

도 13 및 14는 본 발명의 조성물에 사용된 에스테르 말단 그룹 또는 카복실 말단 그룹을 갖는 저분자량 PLGA의 DSC 도표상의 차이를 보여준다. 도 13은 에스테르 말단 그룹을 갖는 저분자량 PLGA(L/G 비율 50/50, MW=8,000)의 DSC 도표를 도시한다. 도 14는 카복실 말단 그룹을 갖는 저분자량 PLGA(L/G 비율 50/50, MW=10,000)의 DSC 도표를 도시한다. 이들 데이터는 본 발명에 사용된 저분자량 PLGA 중합체가 30℃를 초과하는 유리전이온도(T<sub>g</sub>)를 가짐을 증명한다.

실시에 12

PLGA 중합체의 시험관내 분해

본 발명에 사용된 저분자량 PLGA 중합체의 분해 프로필을 37℃의 PBS 완충액 내에서 시험관내 수행하여 PLGA 중합체의 질량 손실률을 시간의 함수로 측정한다. 각각의 공중합체가 하나의 시료군을 구성한다. 13mm 스테인레스 강 다이를 사용하여 대략 25개의 디스크(각각 100±5mg)를 압축시킨다. 카버 프레스(Carver Press)를 사용하여 시료를 대략 10분간 10톤의 힘으로 압축시킨다. 디스크를 분해육에 사용될 준비가 될 때까지 주위 온도 및 25mmHg에서 진공 오븐 안의 유리병 안에 보관한다. 각각의 시험 중합체에 대하여 이 과정을 반복한다. 나트륨 아지드(0.1N)를 함유한 포스페이트 완충 염수(PBS) 용액(50mM, pH 7.4)을 제조한다. 무게를 잰 병에 시료 디스크 1개를 넣어 칭량한 후 초기 중량(M<sub>initial</sub>)으로서 기록한다. 각각의 병에 피펫으로 PBS(10ml)를 넣는다. 병을 뚜껑으로 단단히 막고 37℃의 진탕 수욕 안에 넣는다. 주 2회 완충액을 바꿔주되, 바꾸기 전에 용액의 pH를 기록한다. 예정된 시간점에서 시료를 완충액 욕으로부터 꺼내어 밀리-큐(Milli-Q) 탈이온수로 세정하고 표면을 건조시킨 후 칭량한다. 시료 중량을 습식 중량(M<sub>wet</sub>)으로서 기록한다. 시료를 10ml들이 동결건조용 병에 넣고 동결건조 전에 냉동 장치(-20℃)에 넣는다. 동결건조 후 시료를 다시 칭량하고 건조 중량(M<sub>lyophilized</sub>)으로서 기록한다. 질량 손실률은  $\{(M_{lyophilized} - M_{initial}) / M_{initial}\} \times 100\%$ 로 정의된다.

도 15는 상기 설명된 조성물에 사용된 3종의 PLGA의 질량 손실 프로필을 보여준다. 이로부터 사용된 3종의 중합체들은 각각 현저하게 다른 분해 속도를 가짐을 알 수 있다. 에스테르 말단 그룹 또는 카복실 말단 그룹을 갖는 저분자량 PLGA는 고분자량 중합체에 비해 현저하게 빠른 분해 속도를 갖는다. 이는 활성제가 데포로부터 방출되자마자 분해되는 중합체를 선호하는 단기성의 데포가 보다 유리함을 나타낸다. 본 발명의 다양한 측면들에 따르면 하나 이상의 상당한 이점을 얻을 수 있다. 더욱 상세하게는, 수술을 하지 않고서 표준 바늘을 통해 낮은 분배력으로 동물의 적소에 주사될 수 있는 데포 겔 조성물을 간단한 공정 단계를 사용하여 얻을 수 있다. 적소에 위치되면, 조성물은 그의 원래의 점도로 빠르게 회복될 것이며 신속하게 경화되어 실질적으로 분출 효과를 피하고 목적하는 유익한 약제 방출 프로필을 제공할 수 있다. 또한, 일단 유익한 약제가 충분히 투여되면 조성물은 체내에서 완전히 분해될 수 있기 때문에 제거할 필요가 없다. 또 다른 이점으로서 본 발명은 펩타이드 및 핵산계 약물과 같은 특정한 유익한 약제를 분해시킬 수 있는 미립자 또는 미세캡슐화 기술을 사용하지 않고, 미립자 및 미세캡슐은 사용 환경으로부터 제거하기가 어려울 수 있다. 점성 겔은 물, 극단적 온도 또는 다른

용매를 사용하지 않고 형성되기 때문에, 현탁된 유익한 약제 입자는 그의 원래의 구성을 유지하면서 건조 상태로 남아있을 수 있어 안정성에 도움이 된다. 추가로, 주사형 데포 겔 조성물은 덩어리를 형성하기 때문에 필요에 따라 사용 환경으로부터 회수될 수도 있다.

실시에 13

부피바카인 방출에 대한 중량평균분자량의 효과

도 6은 BA 중에서 에스테르 말단 그룹을 갖는 저분자량(8,000) PLGA를 사용하여 제조한 데포 조성물(조성물 7) 및 BA 중에서 카복실 말단 그룹을 갖는 저분자량(10,000) PLGA를 사용하여 제조한 데포 조성물(조성물 8)로부터 쥐를 사용하여 얻은 부피바카인의 대표적인 생체내 방출 프로필을 보여준다. 이러한 단기성 데포로부터 얻어진 부피바카인의 방출 속도 프로필은 조성물에 사용된 중합체의 분자량 및/또는 PLGA 중의 말단 그룹에 의해 변경 및 조절될 수 있다.

실시에 14

부피바카인 방출에 대한 유익한 약제의 평균 입도의 효과

도 8은 BA 중에서 카복실 말단 그룹을 갖는 저분자량(10,000) PLGA를 사용하여 제조되고 부피바카인 하이드로클로라이드의 평균 입도가 63 내지 125 $\mu$ m인 데포 조성물(조성물 10) 및 38 내지 63 $\mu$ m인 데포 조성물(조성물 11)로부터 쥐를 사용하여 얻은 부피바카인의 대표적인 생체내 방출 프로필을 보여준다. 이러한 단기성 데포로부터 얻어진 부피바카인의 방출 속도 프로필은 활성제의 평균 입도에 의해 변경 및 조절될 수 있다.

(57) 청구의 범위

청구항 1.

저분자량의 생체침식성, 생체적합성 중합체와, 중합체를 가소화하고 중합체와 함께 겔을 형성하기에 효과적인 양의 수분 혼화성 용매를 포함하는 단기성 겔 비히클, 및 겔 비히클에 용해되거나 분산된 마취제를 포함하는 마취제의 서방성 투여 제형.

청구항 2.

제1항에 있어서, 방출 프로필을 달성하도록 조절될 수 있는 효과율을 추가로 포함하는 서방성 투여 제형.

청구항 3.

제2항에 있어서, 효과율이 약 1 내지 200인 서방성 투여 제형.

청구항 4.

제3항에 있어서, 효과율이 약 5 내지 100인 서방성 투여 제형.

청구항 5.

제1항에 있어서, 서방성이 약 14일 이하의 기간 동안 일어나는 서방성 투여 제형.

청구항 6.

제5항에 있어서, 서방성이 약 7일 이하의 기간 동안 일어나는 서방성 투여 제형.

#### 청구항 7.

제6항에 있어서, 서방성이 약 24시간 내지 약 7일 동안 지속되는 서방성 투여 제형.

#### 청구항 8.

제1항에 있어서, 마취제가 부피바카인, 레보-부피바카인, 로피바카인, 레보-로피바카인, 테트라카인, 에티도카인, 레보-에티도카인, 텍스트로-에티도카인, 레보-메피바카인 및 이들의 배합물로 이루어진 그룹으로부터 선택되는 서방성 투여 제형.

#### 청구항 9.

제1항에 있어서, 마취제가 부피바카인을 포함하는 서방성 투여 제형.

#### 청구항 10.

제1항에 있어서, 용매가 25℃에서 약 7중량% 이하의 수혼화도를 갖는 서방성 투여 제형.

#### 청구항 11.

제1항에 있어서, 25℃에서 약 7중량%를 초과하는 수혼화도를 갖는 용매를 함유하지 않는 서방성 투여 제형.

#### 청구항 12.

제1항에 있어서, 용매가 방향족 알콜, 아릴 산의 저급 알킬 에스테르, 아릴 산의 저급 아르알킬 에스테르, 아릴 케톤, 아르알킬 케톤, 저급 알킬 케톤, 시트르산의 저급 알킬 에스테르 및 이들의 배합물로 이루어진 그룹으로부터 선택되는 서방성 투여 제형.

#### 청구항 13.

제1항에 있어서, 용매가 벤질 알콜을 포함하는 서방성 투여 제형.

#### 청구항 14.

제1항에 있어서, 용매가 벤질 벤조에이트를 포함하는 서방성 투여 제형.

#### 청구항 15.

제1항에 있어서, 용매가 에틸 벤조에이트를 포함하는 서방성 투여 제형.

**청구항 16.**

제1항에 있어서, 용매가 트리아세틴을 포함하는 서방성 투여 제형.

**청구항 17.**

제1항에 있어서, 용매가 트리아세틴, 디아세틴, 트리부틸린, 트리에틸 시트레이트, 트리부틸 시트레이트, 아세틸 트리에틸 시트레이트, 아세틸 트리부틸 시트레이트, 트리에틸글리세리드, 트리에틸 포스페이트, 디에틸 프탈레이트, 디에틸 타르트레이트, 광유, 폴리부텐, 실리콘 유체, 글리세린, 에틸렌 글리콜, 폴리에틸렌 글리콜, 옥탄올, 에틸 락테이트, 프로필렌 글리콜, 프로필렌 카보네이트, 에틸렌 카보네이트, 부티롤락톤, 에틸렌 옥사이드, 프로필렌 옥사이드, N-메틸-2-피롤리돈, 2-피롤리돈, 글리세롤 포르말, 메틸 아세테이트, 에틸 아세테이트, 메틸 에틸 케톤, 디메틸포름아미드, 디메틸 설펝사이드, 테트라하이드로푸란, 카프롤락탐, 데실메틸설펝사이드, 올레산 및 1-도데실아자사이클로-헵탄-2-온 및 이들의 배합물로 이루어진 그룹으로부터 선택된 구성 용매를 포함하는 서방성 투여 제형.

**청구항 18.**

제1항에 있어서, 중합체가 락트산계 중합체를 포함하는 서방성 투여 제형.

**청구항 19.**

제18항에 있어서, 중합체가 락트산과 글리콜산의 공중합체(PLGA)를 포함하는 서방성 투여 제형.

**청구항 20.**

제19항에 있어서, 공중합체가 대략 50:50의 락트산 대 글리콜산의 단량체 비율을 갖는 서방성 투여 제형.

**청구항 21.**

제1항에 있어서, 중합체가 카프롤락톤계 중합체를 포함하는 서방성 투여 제형.

**청구항 22.**

제1항에 있어서, 중합체가 폴리락타이드, 폴리글리콜라이드, 폴리(카프롤락톤), 폴리안하이드라이드, 폴리아민, 폴리에스테르아미드, 폴리오르토에스테르, 폴리디옥사논, 폴리아세탈, 폴리케탈, 폴리카보네이트, 폴리포스포에스테르, 폴리에스테르, 폴리부틸렌 테레프탈레이트, 폴리오르토카보네이트, 폴리포스파젠, 석시네이트, 폴리(말산), 폴리(아미노산), 폴리비닐피롤리돈, 폴리에틸렌 글리콜, 폴리하이드록시셀룰로스, 폴리사카라이드, 키틴, 키토산, 히알루론산, 및 이들의 공중합체, 삼원공중합체 및 혼합물로 이루어진 그룹으로부터 선택되는 서방성 투여 제형.

**청구항 23.**

제19항에 있어서, 중합체가 에스테르 말단 그룹을 포함하는 서방성 투여 제형.

**청구항 24.**

제19항에 있어서, 중합체가 카복실산 말단 그룹을 포함하는 서방성 투여 제형.

**청구항 25.**

제1항에 있어서, 중합체의 중량평균분자량이 약 3,000 내지 약 10,000인 서방성 투여 제형.

**청구항 26.**

제25항에 있어서, 중합체의 중량평균분자량이 약 3,000 내지 약 8,000인 서방성 투여 제형.

**청구항 27.**

제26항에 있어서, 중합체의 중량평균분자량이 약 4,000 내지 약 6,000인 서방성 투여 제형.

**청구항 28.**

제27항에 있어서, 중합체의 중량평균분자량이 약 5,000인 서방성 투여 제형.

**청구항 29.**

제1항에 있어서, 약 0.1 내지 약 50중량%의 마취제를 포함하는 서방성 투여 제형.

**청구항 30.**

제29항에 있어서, 약 0.5 내지 약 40중량%의 마취제를 포함하는 서방성 투여 제형.

**청구항 31.**

제30항에 있어서, 약 1 내지 약 30중량%의 마취제를 포함하는 서방성 투여 제형.

**청구항 32.**

제1항에 있어서, 중합체와 용매의 비율이 약 5:95 내지 약 90:10인 서방성 투여 제형.

**청구항 33.**

제32항에 있어서, 중합체와 용매의 비율이 약 20:80 내지 약 80:20인 서방성 투여 제형.

**청구항 34.**

제33항에 있어서, 중합체와 용매의 비율이 약 30:70 내지 약 75:25인 서방성 투여 제형.

### 청구항 35.

제1항에 있어서, 부형제, 유화제, 기공 형성제, 마취제용 용해도 조절제 및 삼투제 중 1종 이상을 추가로 포함하는 서방성 투여 제형.

### 청구항 36.

제1항에 있어서, 마취제가 약  $250\mu\text{m}$  미만의 평균 입도를 갖는 입자를 포함하는 서방성 투여 제형.

### 청구항 37.

제36항에 있어서, 마취제가 약 5 내지 약  $250\mu\text{m}$ 의 평균 입도를 갖는 입자를 포함하는 서방성 투여 제형.

### 청구항 38.

제37항에 있어서, 평균 입도가 약 20 내지 약  $125\mu\text{m}$ 인 서방성 투여 제형.

### 청구항 39.

제38항에 있어서, 평균 입도가 약 38 내지 약  $63\mu\text{m}$ 인 서방성 투여 제형.

### 청구항 40.

중량평균분자량이 약 3,000 내지 약 10,000인 저분자량의 락트산계 중합체와, 중합체를 가소화하고 중합체와 함께 겔을 형성하기에 효과적인 양의 수분혼화성 용매를 포함하는 단기성 겔 비히클, 및 겔 비히클에 용해되거나 분산된 부피바카인을 포함한 마취제를 포함하고, 방출 프로필을 달성하도록 조절될 수 있는 효과율을 갖는 마취제의 서방성 투여 제형.

### 청구항 41.

제40항에 있어서, 서방성이 약 14일 이하의 기간 동안 일어나는 서방성 투여 제형.

### 청구항 42.

제41항에 있어서, 서방성이 약 7일 이하의 기간 동안 일어나는 서방성 투여 제형.

### 청구항 43.

제42항에 있어서, 서방성이 약 24시간 내지 약 7일 동안 지속되는 서방성 투여 제형.

**청구항 44.**

제40항에 있어서, 효과율이 약 1 내지 약 200인 서방성 투여 제형.

**청구항 45.**

제44항에 있어서, 효과율이 약 5 내지 약 100인 서방성 투여 제형.

**청구항 46.**

제40항에 있어서, 중합체가 락트산과 글리콜산의 공중합체(PLGA)를 포함하는 서방성 투여 제형.

**청구항 47.**

제46항에 있어서, 공중합체가 대략 50:50의 락트산 대 글리콜산의 단량체 비율을 갖는 서방성 투여 제형.

**청구항 48.**

제46항에 있어서, 공중합체가 폴리(D,L-락타이드-코-글리콜라이드)를 포함하는 서방성 투여 제형.

**청구항 49.**

제46항에 있어서, 공중합체가 폴리(L-락타이드-코-글리콜라이드)를 포함하는 서방성 투여 제형.

**청구항 50.**

제40항에 있어서, 용매의 수혼화도가 25℃에서 약 7중량% 이하인 서방성 투여 제형.

**청구항 51.**

제40항에 있어서, 수혼화도가 25℃에서 약 7중량%를 초과하는 용매를 함유하지 않는 서방성 투여 제형.

**청구항 52.**

제40항에 있어서, 용매가 방향족 알콜, 아릴 산의 저급 알킬 에스테르, 아릴 산의 저급 아르알킬 에스테르, 아릴 케톤, 아르알킬 케톤, 저급 알킬 케톤, 시트르산의 저급 알킬 에스테르 및 이들의 배합물로 이루어진 그룹으로부터 선택되는 서방성 투여 제형.

**청구항 53.**

제40항에 있어서, 용매가 벤질 알콜을 포함하는 서방성 투여 제형.

**청구항 54.**

제40항에 있어서, 용매가 벤질 벤조에이트를 포함하는 서방성 투여 제형.

**청구항 55.**

제40항에 있어서, 용매가 에틸 벤조에이트를 포함하는 서방성 투여 제형.

**청구항 56.**

제40항에 있어서, 용매가 트리아세틴을 포함하는 서방성 투여 제형.

**청구항 57.**

제40항에 있어서, 중합체의 중량평균분자량이 약 3,000 내지 8,000인 서방성 투여 제형.

**청구항 58.**

제57항에 있어서, 중합체의 중량평균분자량이 약 4,000 내지 6,000인 서방성 투여 제형.

**청구항 59.**

제58항에 있어서, 중합체의 중량평균분자량이 약 5,000인 서방성 투여 제형.

**청구항 60.**

제40항에 있어서, 약 0.1 내지 약 50중량%의 마취제를 포함하는 서방성 투여 제형.

**청구항 61.**

제60항에 있어서, 약 0.5 내지 약 40중량%의 마취제를 포함하는 서방성 투여 제형.

**청구항 62.**

제61항에 있어서, 약 1 내지 약 30중량%의 마취제를 포함하는 서방성 투여 제형.

**청구항 63.**

제62항에 있어서, 중합체와 용매의 비율이 약 5:95 내지 약 90:10인 서방성 투여 제형.

**청구항 64.**

제63항에 있어서, 중합체와 용매의 비율이 약 20:80 내지 약 80:20인 서방성 투여 제형.

**청구항 65.**

제64항에 있어서, 중합체와 용매의 비율이 약 30:70 내지 약 75:25인 서방성 투여 제형.

**청구항 66.**

제40항에 있어서, 마취제가 약  $250\mu\text{m}$  미만의 평균 입도를 갖는 입자를 포함하는 서방성 투여 제형.

**청구항 67.**

제66항에 있어서, 마취제가 약 5 내지 약  $250\mu\text{m}$ 의 평균 입도를 갖는 입자를 포함하는 서방성 투여 제형.

**청구항 68.**

제67항에 있어서, 평균 입도가 약 20 내지 약  $125\mu\text{m}$ 인 서방성 투여 제형.

**청구항 69.**

제68항에 있어서, 평균 입도가 약 38 내지 약  $63\mu\text{m}$ 인 서방성 투여 제형.

**청구항 70.**

제46항에 있어서, PLGA가 에스테르 말단 그룹을 포함하는 서방성 투여 제형.

**청구항 71.**

제46항에 있어서, PLGA가 카복실 말단 그룹을 포함하는 서방성 투여 제형.

**청구항 72.**

제40항에 있어서, 부형제, 유화제, 기공 형성제, 마취제용 용해도 조절제 및 삼투제 중 1종 이상을 추가로 포함하는 서방성 투여 제형.

**청구항 73.**

저분자량의 생체침식성, 생체적합성 중합체와, 중합체를 가소화하고 중합체와 함께 겔을 형성하기에 효과적인 양의 수분 혼화성 용매를 포함하는 겔 비히클, 및 겔 비히클에 용해되거나 분산된 마취제를 포함하는 단기성의 서방성 투여 제형을 투여하는 단계를 포함하여, 서방성 투여 제형을 사용하여 환자의 국소 통증을 치료하는 방법.

**청구항 74.**

제73항에 있어서, 서방성 투여 제형이 방출 프로필을 달성하도록 조절될 수 있는 효과율을 추가로 포함하는 방법.

**청구항 75.**

제74항에 있어서, 효과율이 약 1 내지 200인 방법.

**청구항 76.**

제75항에 있어서, 효과율이 약 5 내지 100인 방법.

**청구항 77.**

제73항에 있어서, 서방성이 약 14일 이하의 기간 동안 일어나는 방법.

**청구항 78.**

제77항에 있어서, 서방성이 약 7일 이하의 기간 동안 일어나는 방법.

**청구항 79.**

제78항에 있어서, 서방성이 약 24시간 내지 약 7일 동안 지속되는 방법.

**청구항 80.**

제73항에 있어서, 투여 제형을 1회 투여하는 단계를 추가로 포함하는 방법.

**청구항 81.**

제73항에 있어서, 투여 제형을 국소 통증 부위에 국소적으로 도포하는 단계를 추가로 포함하는 방법.

**청구항 82.**

제73항에 있어서, 투여 제형을 국소 통증에서 가까운 부위에 주사하는 단계를 추가로 포함하는 방법.

**청구항 83.**

제73항에 있어서, 마취제를 전신 전달하는 단계를 추가로 포함하는 방법.

**청구항 84.**

제73항에 있어서, 마취제를 여러 부위로 전달하는 단계를 추가로 포함하는 방법.

**청구항 85.**

제84항에 있어서, 투여 제형을 국소 통증 부위 주변의 여러 부위에 주사 전달하는 단계를 추가로 포함하는 방법.

**청구항 86.**

제73항에 있어서, 투여 제형을 반복 투여하는 단계를 추가로 포함하는 방법.

**청구항 87.**

제73항에 있어서, 마취제가 부피바카인, 레보-부피바카인, 로피바카인, 레보-로피바카인, 테트라카인, 에티도카인, 레보-에티도카인, 텍스트로-에티도카인, 레보-메피바카인 및 이들의 배합물로 이루어진 그룹으로부터 선택되는 방법.

**청구항 88.**

제73항에 있어서, 마취제가 부피바카인을 포함하는 방법.

**청구항 89.**

제73항에 있어서, 용매의 수혼화도가 25℃에서 약 7중량% 이하인 방법.

**청구항 90.**

제73항에 있어서, 중합체의 중량평균분자량이 약 3,000 내지 10,000인 방법.

**청구항 91.**

제90항에 있어서, 중합체의 중량평균분자량이 약 3,000 내지 8,000인 방법.

**청구항 92.**

제91항에 있어서, 중합체의 중량평균분자량이 약 4,000 내지 6,000인 방법.

**청구항 93.**

제92항에 있어서, 중합체의 중량평균분자량이 약 5,000인 방법.

**청구항 94.**

제73항에 있어서, 투여 제형이 약 0.1 내지 약 50중량%의 마취제를 포함하는 방법.

#### 청구항 95.

제73항에 있어서, 중합체가 폴리락타이드, 폴리글리콜라이드, 폴리(카프롤락톤), 폴리안하이드라이드, 폴리아민, 폴리에스테르아미드, 폴리오르토에스테르, 폴리디옥사논, 폴리아세탈, 폴리케탈, 폴리카보네이트, 폴리포스포에스테르, 폴리에스테르, 폴리부틸렌 테레프탈레이트, 폴리오르토카보네이트, 폴리포스파젠, 석시네이트, 폴리(말산), 폴리(아미노산), 폴리비닐피롤리돈, 폴리에틸렌 글리콜, 폴리하이드록시셀룰로스, 폴리사카라이드, 키틴, 키토산, 히알루론산, 및 이들의 공중합체, 삼원공중합체 및 혼합물로 이루어진 그룹으로부터 선택되는 방법.

#### 청구항 96.

제73항에 있어서, 서방성 투여 제형이 중합체와 용매를 약 5:95 내지 약 90:10의 비율로 포함하는 방법.

#### 청구항 97.

제73항에 있어서, 마취제가 약 250 $\mu$ m 미만의 평균 입도를 갖는 입자를 포함하는 방법.

#### 청구항 98.

저분자량의 생체침식성, 생체적합성 락트산계 중합체와, 중합체를 가소화하고 중합체와 함께 겔을 형성하기에 효과적인 양의 수분혼화성 용매를 포함하는 겔 비히클, 및 겔 비히클에 용해되거나 분산된 부피바카인을 포함한 마취제를 포함하고 방출 프로필을 달성하도록 조절될 수 있는 효과율을 갖는 단기성의 서방성 투여 제형을 1회 투여하는 단계를 포함하여, 서방성 투여 제형을 사용하여 환자의 수술후 국소 통증을 치료하는 방법.

#### 청구항 99.

제98항에 있어서, 중합체가 락트산과 글리콜산의 공중합체(PLGA)를 포함하는 방법.

#### 청구항 100.

제99항에 있어서, 공중합체가 대략 50:50의 락트산 대 글리콜산의 단량체 비율을 갖는 방법.

#### 청구항 101.

저분자량의 생체침식성, 생체적합성 중합체와, 중합체를 가소화하고 중합체와 함께 겔을 형성하기에 효과적인 양의 수분혼화성 용매를 포함하는 단기성 겔 비히클을 제조하여 중합체/용매 용액 또는 겔을 수득하는 단계,

투명한 균질 용액 또는 겔이 얻어질 때까지 중합체/용매 혼합물을 평형화하는 단계,

중합체/용매 용액 또는 겔에 마취제를 용해시키거나 분산시키는 단계,

마취제와 중합체/용매 용액 또는 겔을 배합하여 서방성 투여 제형을 제조하는 단계 및

방출 프로필을 달성하도록 효과율을 조절하는 단계를 포함하는, 서방성 투여 제형의 제조방법.

**청구항 102.**

제101항에 있어서, 효과율이 약 1 내지 200인 방법.

**청구항 103.**

제101항에 있어서, 중합체/용매 용액 또는 겔을 실온 내지 대략 65℃의 온도에서 평형화시키는 방법.

**청구항 104.**

제101항에 있어서, 마취제가 부피바카인을 포함하는 방법.

**청구항 105.**

제101항에 있어서, 마취제가 부피바카인, 레보-부피바카인, 로피바카인, 레보-로피바카인, 테트라카인, 에티도카인, 레보-에티도카인, 텍스트로-에티도카인, 레보-메피바카인 및 이들의 배합물로 이루어진 그룹으로부터 선택되는 방법.

**청구항 106.**

제101항에 있어서, 중합체가 락트산계 중합체를 포함하는 방법.

**청구항 107.**

제106항에 있어서, 중합체가 락트산과 글리콜산의 공중합체(PLGA)를 포함하는 방법.

**청구항 108.**

제107항에 있어서, 공중합체가 대략 50:50의 락트산 대 글리콜산의 단량체 비율을 갖는 방법.

**청구항 109.**

제107항에 있어서, 중합체가 폴리(D,L-락타이드-코-글리콜라이드)를 포함하는 방법.

**청구항 110.**

제107항에 있어서, 중합체가 폴리(L-락타이드-코-글리콜라이드)를 포함하는 방법.

**청구항 111.**

제101항에 있어서, 마취제를, 투여 제형을 기준으로 하여, 약 0.1 내지 약 50중량% 부하하는 단계를 포함하는 방법.

**청구항 112.**

제111항에 있어서, 마취제를, 투여 제형을 기준으로 하여, 약 0.5 내지 약 40중량% 부하하는 단계를 포함하는 방법.

**청구항 113.**

제112항에 있어서, 마취제를, 투여 제형을 기준으로 하여, 약 1 내지 약 30중량% 부하하는 단계를 포함하는 방법.

**청구항 114.**

제101항에 있어서, 중합체와 용매를 약 5:95 내지 약 90:10의 비율로 제공하는 단계를 포함하는 방법.

**청구항 115.**

제114항에 있어서, 중합체와 용매를 약 20:80 내지 약 80:20의 비율로 제공하는 단계를 포함하는 방법.

**청구항 116.**

제115항에 있어서, 중합체와 용매를 약 30:70 내지 약 75:25의 비율로 제공하는 단계를 포함하는 방법.

**청구항 117.**

제101항에 있어서, 용매가 방향족 알콜, 아릴 산의 저급 알킬 에스테르, 아릴 산의 저급 아르알킬 에스테르, 아릴 케톤, 아르알킬 케톤, 저급 알킬 케톤, 시트르산의 저급 알킬 에스테르 및 이들의 배합물로 이루어진 그룹으로부터 선택되는 방법.

**청구항 118.**

제107항에 있어서, PLGA가 에스테르 말단 그룹을 포함하는 방법.

**청구항 119.**

제107항에 있어서, PLGA가 카복실 말단 그룹을 포함하는 방법.

**청구항 120.**

제101항에 있어서, 부형제, 유화제, 기공 형성제, 마취제용 용해도 조절제 및 삼투제 중 1종 이상을 첨가하는 단계를 추가로 포함하는 방법.

**청구항 121.**

제101항에 있어서, 마취제가 약 250 $\mu$ m 미만의 평균 입도를 갖는 입자를 포함하는 방법.

**청구항 122.**

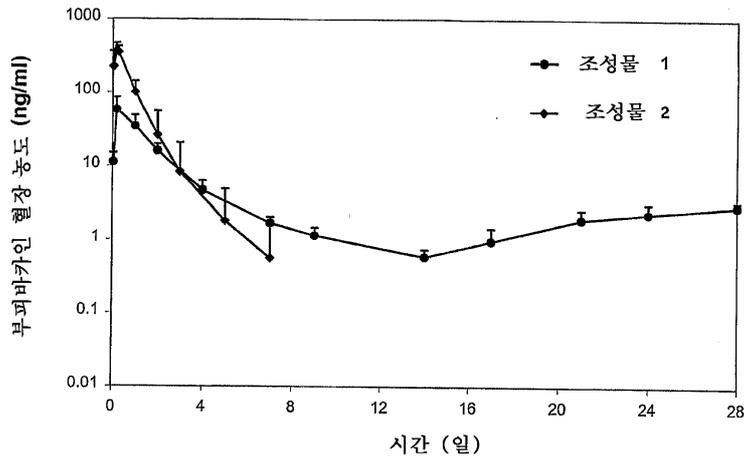
저분자량의 생체침식성, 생체적합성 중합체와, 중합체를 가소화하고 중합체와 함께 겔을 형성하기에 효과적인 양의 수불  
 혼화성 용매를 포함하는 단기성 겔 비히클 및

겔 비히클에 용해되거나 분산된 마취제를 포함하고,

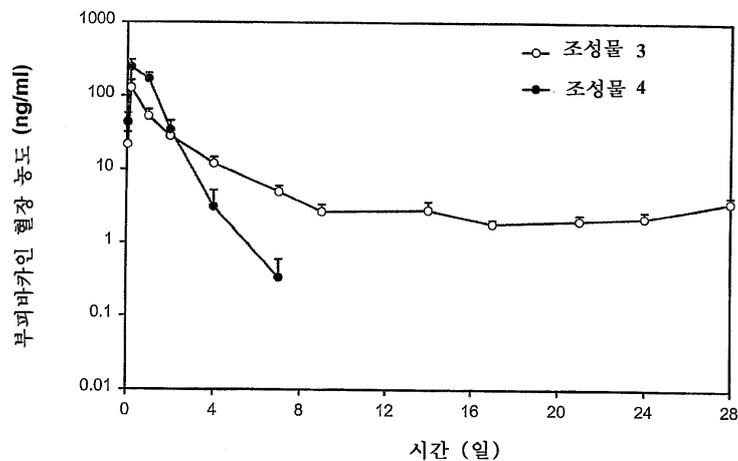
부형제, 유화제, 기공 형성제, 마취제와 결합될 수 있는 마취제용 용해도 조절제, 및 삼투제 중 1종 이상을 포함할 수도 있  
 고, 적어도 용해도 조절제와 결합될 수 있는 마취제가 환자에 투여되는 시간까지 용매와는 별도로 유지되는, 환자의 국소  
 통증 부위에 마취제를 지속적으로 전달 투여하기 위한 키트.

**도면**

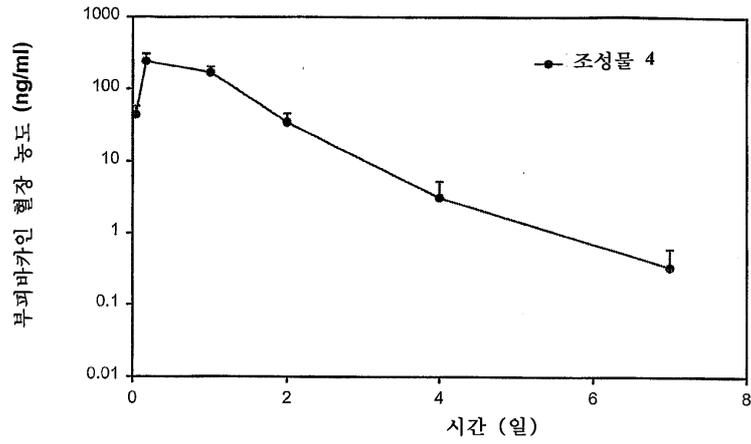
**도면1**



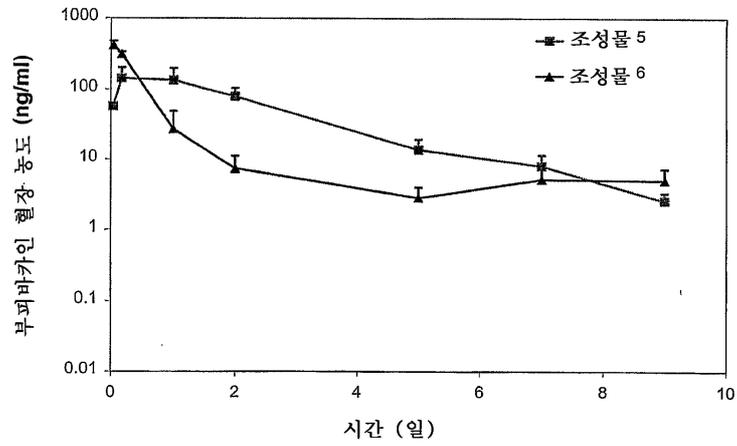
**도면2**



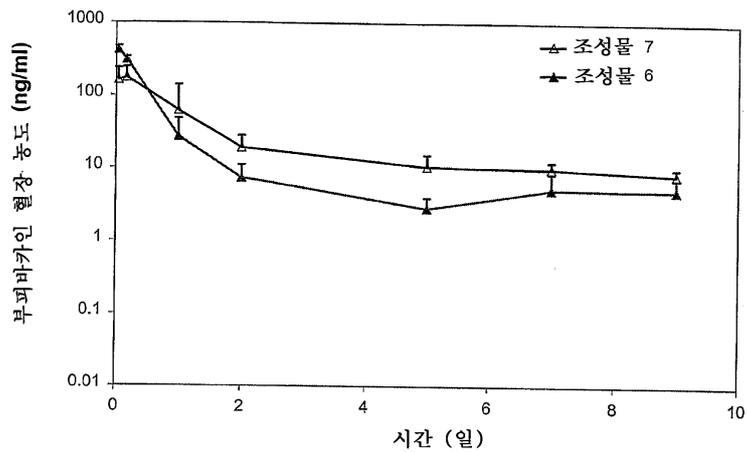
도면3



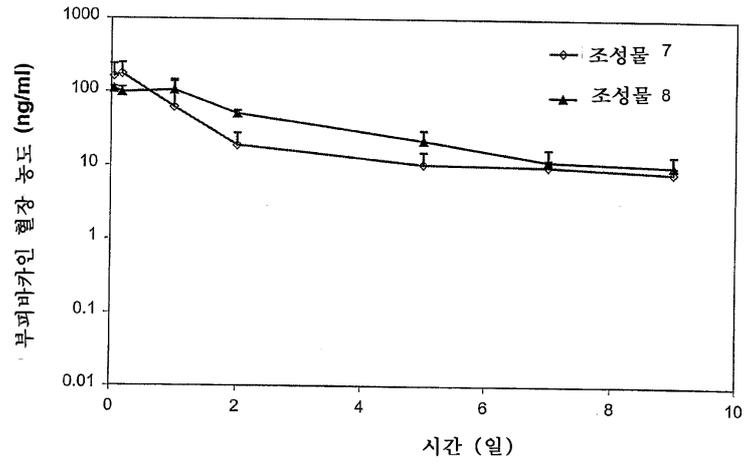
도면4



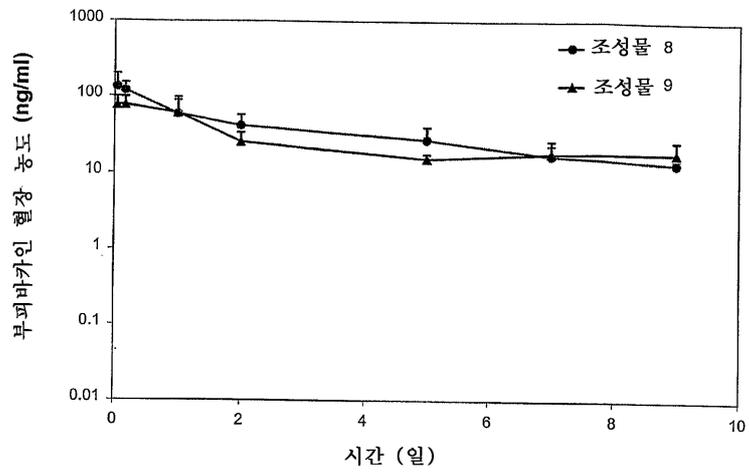
도면5



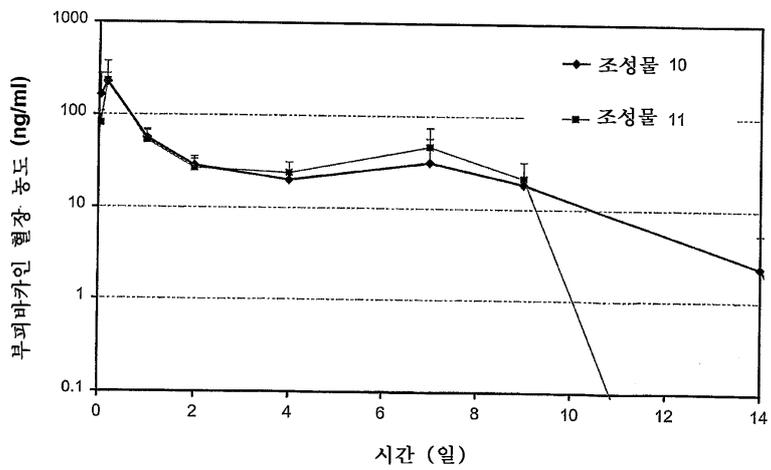
도면6



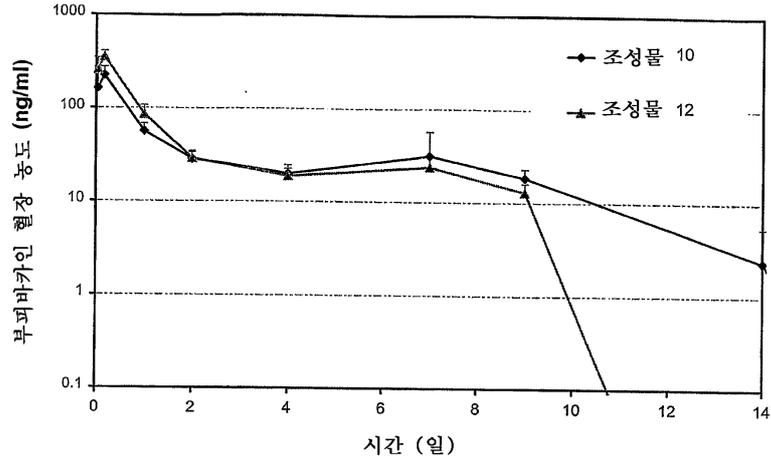
도면7



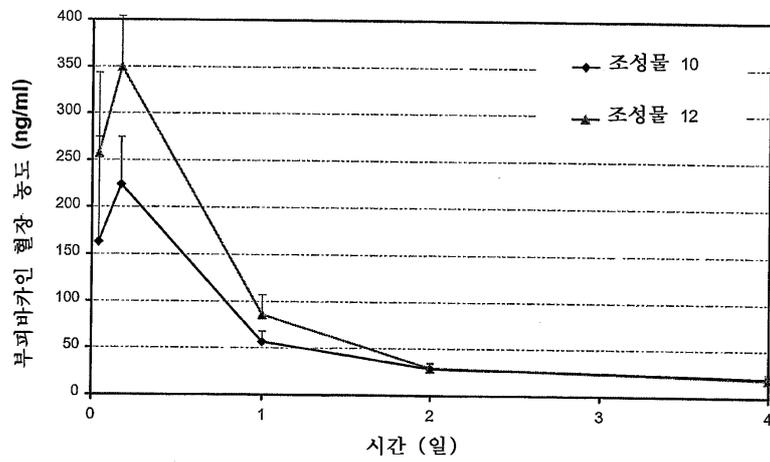
도면8



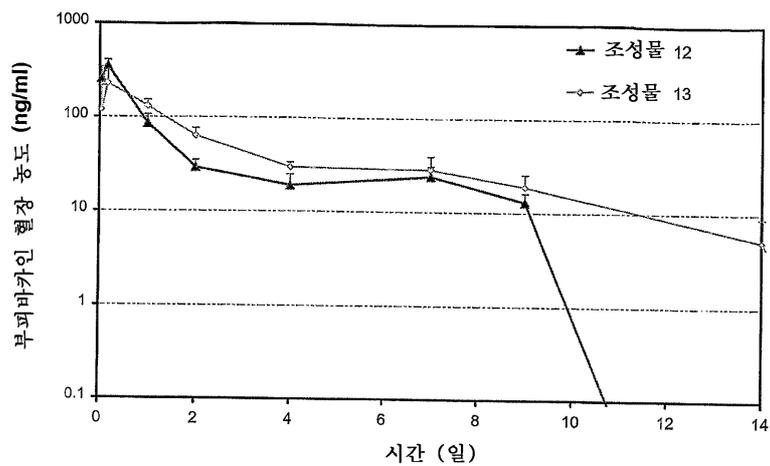
도면9



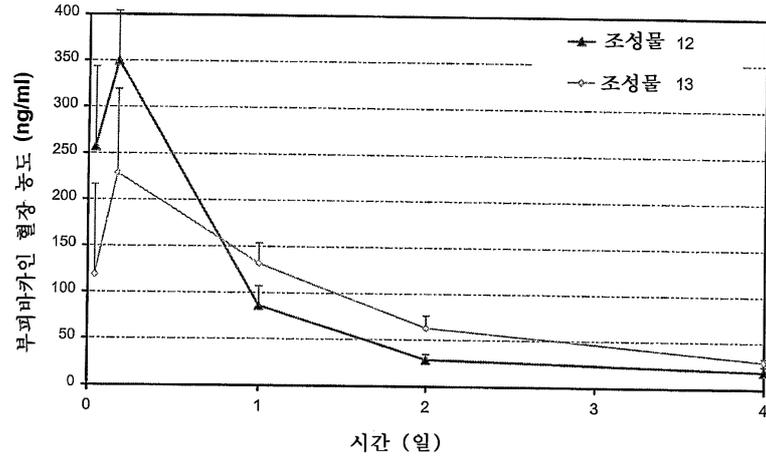
도면10



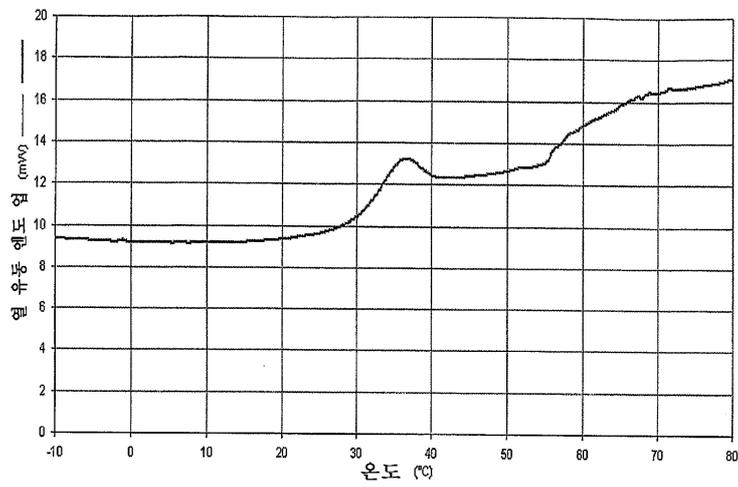
도면11



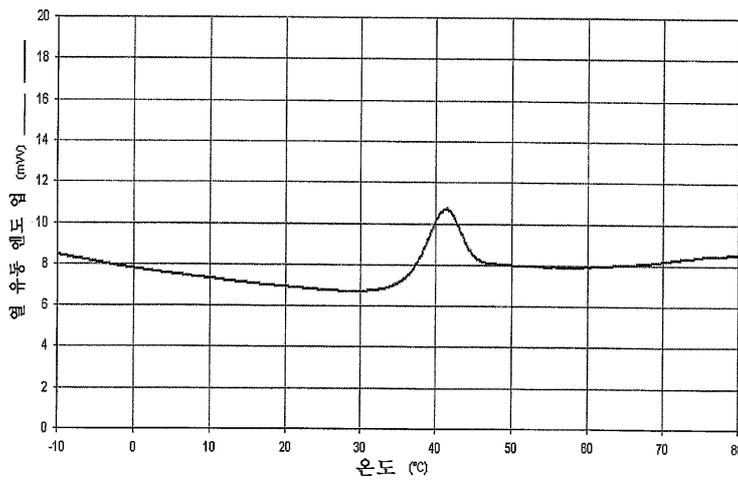
도면12



도면13



도면14



도면15

