



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2023-0041032
(43) 공개일자 2023년03월23일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 9/06 (2006.01) A61K 47/10 (2017.01)
A61K 47/36 (2017.01) A61K 9/00 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
(52) CPC특허분류
A61K 9/06 (2013.01)
A61K 47/10 (2013.01)
(21) 출원번호 10-2023-7005332
(22) 출원일자(국제) 2021년07월17일
심사청구일자 없음
(85) 번역문제출일자 2023년02월15일
(86) 국제출원번호 PCT/US2021/042110
(87) 국제공개번호 WO 2022/016129
국제공개일자 2022년01월20일
(30) 우선권주장
63/053,488 2020년07월17일 미국(US)
63/108,861 2020년11월02일 미국(US)

(71) 출원인
서지 테라퓨틱스, 인크.
미국 02142 매사추세츠 케임브리지 원 브로드웨이
포틴쓰 플로어
(72) 발명자
골드버그, 마이클 솔로몬
미국 02142 매사추세츠 케임브리지 원 브로드웨이
포틴쓰 플로어 서지 테라퓨틱스, 인크. 내
코노위츠, 폴 애덤
미국 01915 매사추세츠 버벌리 쏘로우 서클 35
천, 아이비 샤오위
미국 02142 매사추세츠 케임브리지 원 브로드웨이
포틴쓰 플로어 서지 테라퓨틱스, 인크. 내
(74) 대리인
양영준, 이상남

전체 청구항 수 : 총 58 항

(54) 발명의 명칭 중합체 복합 제제를 포함하는 제제 및 조성물

(57) 요약

본 개시내용은 소정의 중합체 복합 제제 및 이의 용도와 관련된 기술을 제공한다. 많은 실시형태에서, 이러한 중합체 복합 제제는 온도-반응성이다. 일부 실시형태에서, 이러한 중합체 복합 제제는, 예를 들어, 선천성 면역을 유도하거나 또는 염증(예를 들어, 면역억제성 염증)을 해소하기 위해 면역조절성 생체적합물질로서 유용할 수 있다. 일부 실시형태에서, 이러한 중합체 복합 제제는 활성제(들)를 포함하는 조성물을 제형화하는 데 유용할 수 있다.

대표도 - 도1a

10mM PBS 중 P407과 1.5MDa HA를 사용한
젤 형성의 히트 맵

		P407 (%)						
		13.5%	13%	12%	11%	10%	9.5%	9%
1.5MDa HA (10mM PBS 중, pH 7.4)	1.1%							
	1.05%							
	1%							
	0.8%							
	0.7%							
	0.65%							
	0%							

■ 우수한 젤
■ 약한 젤
■ 젤 없음

(52) CPC특허분류

A61K 47/36 (2013.01)

A61K 9/0024 (2013.01)

A61P 35/00 (2018.01)

명세서

청구범위

청구항 1

제제로서,

적어도 제1 및 제2 중합체 성분을 포함하는 중합체 복합 제제를 포함하되, 상기 제1 중합체 성분은 폴록사머이거나 또는 이를 포함하고, 상기 제2 중합체 성분은 폴록사머가 아니며, 상기 중합체 복합 제제는 겔화 유발요인(gelation trigger)에 반응하여 전구체 상태에서 중합체 네트워크 상태로 전환하는 것을 특징으로 하고,

상기 중합체 네트워크 상태는 상기 전구체 상태보다 현저히 높은 점도를 가지며;

상기 겔화 유발요인은 상기 중합체 복합 제제에 대한 임계 겔화 온도(critical gelation temperature: CGT) 이상의 온도, 상기 적어도 제1 및 제2 중합체 성분에 대한 임계 겔화 중량비 이상의 중합체 성분의 비, 적어도 제1 및/또는 제2 중합체 성분 또는 이들의 조합의 분자량이거나 또는 이들을 포함하고;

상기 중합체 네트워크 상태는 상기 전구체 상태에는 존재하지 않는 가교결합을 포함하며;

상기 가교결합은 분자내 가교결합, 분자간 가교결합 또는 둘 다이거나 또는 이들을 포함하고; 그리고

상기 제1 중합체 성분은 상기 중합체 복합 제제에 12.5(w/w) 이하의 농도로 존재하는, 제제.

청구항 2

제1항에 있어서, 상기 가교결합은 공유 가교결합을 포함하지 않는, 제제.

청구항 3

제2항에 있어서, 상기 중합체 복합 제제에 대한 CGT는 30℃ 내지 39℃ 또는 20℃ 내지 30℃인, 제제.

청구항 4

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 중합체 복합 제제는 적어도 5%(w/w) 또는 적어도 10%(w/w)의 총 중합체 함량을 포함하는, 제제.

청구항 5

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 제1 중합체 성분 대 상기 제2 중합체 성분의 임계 겔화 중량비는 1:1 대 14:1 또는 1:1 대 10:1인, 제제.

청구항 6

제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 중합체 네트워크 상태는 점성 용액 또는 콜로이드인, 제제.

청구항 7

제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 중합체 네트워크 상태는 하이드로겔인, 제제.

청구항 8

제7항에 있어서, 상기 중합체 네트워크 상태는, 37℃에서 시험관내에서 테스트될 때, 상기 중합체 복합 제제가 18%(w/w) 농도의 P407 용액으로부터 형성된 하이드로겔과 비슷한 속도로 그 안에 혼입된 친유성 작용제를 방출하는 것을 특징으로 하는, 제제.

청구항 9

제1항 내지 제8항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 중합체 네트워크 상태는, 37℃에서 시험관내에서 테스트될 때, 중합체 복합 제제에 혼입된 친유성 작용제의 60% 초과가 적어도 24시간 동안 그 안에 유지될 수 있는 것을 특징

으로 하는, 제제.

청구항 10

제1항 내지 제8항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 중합체 네트워크 상태는, 37℃에서 시험관내에서 테스트될 때, 상기 중합체 복합 제제에 혼입된 친유성 작용제의 40% 이하가 24시간 이내에 이로부터 방출될 수 있는 것을 특징으로 하는, 제제.

청구항 11

제1항 내지 제10항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 중합체 네트워크 상태는, 37℃에서 시험관내에서 테스트될 때, 상기 중합체 복합 제제가 18%(w/w) 농도의 P407 용액으로부터 형성된 하이드로겔과 비슷한 속도로 또는 이보다 빠른 속도로 그 안에 혼입된 친수성 작용제를 방출하는 것을 특징으로 하는, 제제.

청구항 12

제1항 내지 제11항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 중합체 네트워크 상태는, 37℃에서 시험관내에서 테스트될 때, 상기 중합체 복합 제제가 화학적으로 가교 결합된 하이알루론산 하이드로겔과 비교하여 더 빠른 속도로(예를 들어, 48시간 이내에 적어도 20%) 그 안에 혼입된 친수성 작용제를 방출하는 것을 특징으로 하는, 제제.

청구항 13

제12항에 있어서, 상기 화학적으로 가교 결합된 하이알루론산 하이드로겔은 티올-변형된 하이알루론산(Glycosil®)과 가교제인 티올-반응성 PEGDA 가교제(Extralink®)를 겔화가 일어나는 조건하에서 혼합함으로써 형성되는 하이드로겔인, 제제.

청구항 14

제1항 내지 제13항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 중합체 네트워크 상태는, 37℃에서 시험관내에서 테스트될 때, 상기 중합체 복합 제제에 혼입된 친수성 작용제의 적어도 40%가 12시간 이내에 이로부터 방출되는 것을 특징으로 하는, 제제.

청구항 15

제1항 내지 제14항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 제2 중합체 성분은 탄수화물 중합체이거나 또는 이를 포함하는, 제제.

청구항 16

제15항에 있어서, 상기 중합체 복합 제제 내의 탄수화물 중합체는 약 10%(w/w) 미만 또는 약 5%(w/w) 미만의 농도로 존재하는, 제제.

청구항 17

제15항 또는 제16항에 있어서, 상기 탄수화물 중합체는 하이알루론산이거나 또는 이를 포함하는, 제제.

청구항 18

제17항에 있어서, 상기 하이알루론산은 약 50kDa 내지 약 2MDa의 분자량을 갖는, 제제.

청구항 19

제18항에 있어서, 상기 하이알루론산은 약 100kDa 내지 500kDa, 또는 약 100kDa 내지 400kDa 또는, 약 125kDa 내지 375kDa 또는 약 100kDa 내지 200kDa의 저분자량을 갖는, 제제.

청구항 20

제18항에 있어서, 상기 하이알루론산은 약 500kDa 내지 1,500kDa 또는 약 600kDa 내지 800kDa의 고분자량을 갖는, 제제.

청구항 21

제18항에 있어서, 상기 탄수화물 중합체는 키토산 또는 변형된 키토산이거나 또는 이를 포함하는, 제제.

청구항 22

제21항에 있어서, 상기 변형된 키토산은 카복시메틸 키토산이거나 또는 이를 포함하는, 제제.

청구항 23

제1항 내지 제22항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 중합체 네트워크 상태는,

- a. 37℃ 및 pH 5 내지 8에서 측정된 바와 같은 100Pa 내지 약 10,000Pa 범위 내의 저장 계수;
- b. 18%(w/w) 용액 농도의 폴록사머를 갖는 용액으로부터 형성된 하이드로겔보다 적어도 40% 더 낮은 저장 계수; 및
- c. 상기 전구체 상태가 1개월의 기간 동안 2℃ 내지 8℃에서 보관된 후에도 실질적으로 동일하게 유지되는 37℃에서 측정된 바와 같은(또는 상기 중합체 복합 제제의 20% 이하가 37℃에서 측정될 때 1개월의 기간에 걸쳐 분해되는) 저장 계수

로부터 선택되는 하나 이상의 물질 특성을 특징으로 하는, 제제.

청구항 24

제1항 내지 제23항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 중합체 복합 제제는 pH가 4.5 내지 8.5인, 제제.

청구항 25

제1항 내지 제24항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 중합체 복합 제제는 pH가 7 내지 8(예를 들어, pH 7.4)인, 제제.

청구항 26

제1항 내지 제25항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 중합체 복합 제제는 10mM 인산 완충액보다 더 높은 완충 용량을 갖는, 제제.

청구항 27

제1항 내지 제26항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 폴록사머는 폴록사머 407이거나 또는 이를 포함하는, 제제.

청구항 28

제1항 내지 제27항 중 어느 한 항에 있어서, 치료제를 추가로 포함하는, 제제.

청구항 29

제28항에 있어서, 상기 치료제는 진통제, 항생제, 항응고제, 항구토제, 응고제 또는 상처 치유를 촉진하는 작용제이거나 또는 이들을 포함하는, 제제.

청구항 30

제1항 내지 제28항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 치료제는 면역조절성 페이로드이거나 또는 이를 포함하는, 제제.

청구항 31

제30항에 있어서, 상기 면역조절성 페이로드는 선천성 면역의 조절제이거나 또는 이를 포함하는, 제제.

청구항 32

제30항 또는 제31항에 있어서, 상기 면역조절성 페이로드는 골수 세포 기능의 조절제이거나 또는 이를 포함하는, 제제.

청구항 33

제30항 내지 제32항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 면역조절성 페이로드는 후천성 면역의 조절제이거나 또는 이를 포함하는, 제제.

청구항 34

제30항 내지 제32항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 면역조절성 페이로드는 염증의 조절제이거나 또는 이를 포함하는, 제제.

청구항 35

제34항에 있어서, 상기 면역조절성 페이로드는 TLR7/8 효능제이거나 또는 이를 포함하는, 제제.

청구항 36

제34항에 있어서, 상기 면역조절성 페이로드는 레스퀴모드이거나 또는 이를 포함하는, 제제.

청구항 37

제34항에 있어서, 상기 면역조절성 페이로드는 COX2 저해제이거나 또는 이를 포함하는, 제제.

청구항 38

제34항에 있어서, 상기 면역조절성 페이로드는 NSAID이거나 또는 이를 포함하는, 예를 들어, 케토롤락, 제제.

청구항 39

제1항 내지 제38항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 제2 중합체 성분이 탄수화물 중합체이거나 또는 이를 포함하고 상기 중합체 복합 제제가 면역조절성 페이로드가 실질적으로 없는 경우, 상기 중합체 복합 제제는 종양 절제 부위에 상기 중합체 네트워크 상태의 중합체 복합 제제를 갖는 자발적 전이가 있는 테스트 동물 그룹이 투여 후 2개월에 평가될 때 종양 절제 부위에 제2 중합체 성분이 없는 폴록사머 생체적합물질(biomaterial)을 갖는 비슷한 테스트 동물 그룹보다 더 높은 생존 백분율을 나타내는 것을 특징으로 하는, 제제.

청구항 40

제1항 내지 제39항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 중합체 복합 제제가 면역조절성 페이로드를 포함하는 경우, 상기 중합체 복합 제제는 종양 절제 부위에 상기 중합체 네트워크 상태의 중합체 복합 제제를 갖는 자발적 전이가 있는 테스트 동물 그룹이 투여 후 2개월에 평가될 때 종양 절제 부위에 면역조절성 페이로드가 없는 중합체 복합 제제를 갖는 비슷한 테스트 동물 그룹보다 더 높은 생존 백분율을 나타내는 것을 특징으로 하는, 제제.

청구항 41

제39항 또는 제40항에 있어서, 상기 중합체 네트워크 상태의 중합체 복합 제제는 상기 중합체 네트워크 상태로 미리 형성된 중합체 복합 제제를 포함하는 제제를 상기 종양 절제 부위에 수술 중에 투여함으로써 상기 종양 절제 부위에 전달되는, 제제.

청구항 42

제39항 또는 제40항에 있어서, 상기 중합체 네트워크 상태의 중합체 복합 제제는 상기 전구체 상태인 중합체 복합 제제를 포함하는 제제를 상기 종양 절제 부위에 수술 중에 투여함으로써 상기 종양 절제 부위에 전달되고, 이는 상기 투여 후 상기 종양 절제 부위에서 상기 중합체 네트워크 상태로 전환되는, 제제.

청구항 43

제1항 내지 제42항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 제1 중합체 성분은 11%(w/w) 이하의 농도로 상기 중합체 복합 제제에 존재하는, 제제.

청구항 44

제1항 내지 제42항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 제1 중합체 성분은 10.5%(w/w) 이하의 농도로 상기 중합체 복

합 제제에 존재하는, 제제.

청구항 45

제1항 내지 제42항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 제1 중합체 성분은 10%(w/w) 이하의 농도로 상기 중합체 복합 제제에 존재하는, 제제.

청구항 46

제1항 내지 제45항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 제1 중합체 성분은 적어도 4%(w/w), 적어도 5%(w/w) 또는 적어도 6%(w/w)의 농도로 상기 중합체 복합 제제에 존재하는, 제제.

청구항 47

제1항 내지 제46항 중 어느 한 항의 제제를 이를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는 방법.

청구항 48

제47항에 있어서, 상기 이를 필요로 하는 대상체는 암을 앓고 있는 대상체인, 방법.

청구항 49

제48항에 있어서, 상기 이를 필요로 하는 대상체는 재발성 또는 파종성 암을 앓고 있거나 이에 취약한 대상체인, 방법.

청구항 50

제47항 내지 제49항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 이를 필요로 하는 대상체는 종양 절제 대상체인, 방법.

청구항 51

제50항에 있어서, 상기 제제는 종양 절제 부위의 2cm 또는 그 이내에서 투여되는, 방법.

청구항 52

제49항 내지 제51항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 투여는 이식에 의한, 방법.

청구항 53

제52항에 있어서, 상기 중합체 네트워크 상태의 중합체 복합 제제를 포함하는 제제는 이식에 의해 투여되는, 방법.

청구항 54

제49항 내지 제51항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 투여는 주사에 의한, 방법.

청구항 55

제54항에 있어서, 상기 전구체 상태의 중합체 복합 제제를 포함하는 제제는 주사에 의해 투여되되, 상기 전구체 상태는 투여 시 상기 중합체 네트워크 상태로 전환되는, 방법.

청구항 56

제49항 내지 제55항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 투여는 복강경과 동시에 또는 그 후에 수행되는, 방법.

청구항 57

제49항 내지 제55항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 투여는 최소 침습적 수술과 동시에 또는 그 후에 수행되는, 방법.

청구항 58

제49항 내지 제55항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 투여는 로봇 수술과 동시에 또는 그 후에 수행되는, 방법.

발명의 설명

기술 분야

[0001] 관련 출원에 대한 상호참조

[0002] 본 출원은 2020년 7월 17일자로 출원된 미국 특허 가출원 제63/053,488호 및 2020년 11월 2일자로 출원된 미국 특허 가출원 제63/108,861호의 우선권을 주장하며, 이들 각각의 내용은 그 전문이 본 명세서에 참조에 의해 인용된다.

배경 기술

[0003] 수술은 종종 고형 종양 암의 1차 치료이며, 일반적으로 항암 요법의 전신 투여와 함께 사용된다. 그러나, 수술-유도성 면역억제는 다양한 대사 및 내분비 반응의 변화로 인한 수술 후 패혈증 합병증 및 종양 전이의 발병과 관련되어 있으며, 궁극적으로 많은 환자의 사망을 초래한다(Hiller, J.G. *et al. Nature Reviews Clinical Oncology*, 2018, 15, 205-218).

[0004] 약, 영양 또는 기타 물질의 순환계로의 전신 투여는 전신에 영향을 미친다. 전신 투여 경로는 경장(예를 들어, 위장관을 통해 약물의 흡수를 초래하는 경구 투여) 및 비경구(예를 들어, 정맥내, 근육내, 및 피하 주사) 투여를 포함한다. 면역치료제의 투여는 전형적으로 이러한 전신 투여 경로에 의존하며, 이는 원치 않는 부작용을 유발할 수 있다. 일부 예에서, 관련 독성 및 현재의 투여 방법과 시스템의 한계로 인해 소정의 유망한 치료제를 개발하기가 극히 어렵다.

[0005] 하이드로겔은 특히 매력적인 유형의 생체적합물질(biomaterial)이며, 조직 공학 및 재생 의학, 진단, 세포 고정화 및/또는 약물 전달을 포함하는 광범위한 적용 분야에서 사용되어 왔다. 그러나, 기존의 하이드로겔은 또한 하이드로겔-기반 약물 전달 요법의 실제 사용을 제한하는 몇 가지 한계가 있다. 예를 들어, 벌크 하이드로겔은 정의된 차원을 가지고 있어 바늘을 통한 삽입이 어려울 수 있기 때문에, 많은 하이드로겔은 일반적으로 신체의 외부에서 형성된 다음 이식된다. 일부 하이드로겔은 제자리에서(*in situ*) 형성될 수 있지만, 소정의 가교제, 예를 들어, UV 방사선 및/또는 가교 화합물질과 관련된 잠재적 위험 및 문제가 있을 수 있다.

발명의 내용

[0006] 본 발명자들은 이전에 특히 종양 절제를 받았거나 받고 있는 대상체에게 투여될 때 상당히 유용할 수 있는 면역조절성 페이로드(payload)(예를 들어, 2020년 5월 1일자로 출원되고 WO2020/223698로 공개된 PCT/US20/31169 참조) 또는 생체적합물질과 면역조절성 페이로드의 조합(예를 들어, WO 2018/045058 또는 WO 2019/183216 참조)과 독립적인 면역조절성 생체적합물질을 포함하는 다양한 시스템을 설명하였다. 이 시스템의 속성은, 예를 들어, 암 치료에 대한 소정의 종래의 접근법을 포함하는 소정의 선행 기술과 관련된 하나 이상의 문제의 원인을 해결하였다. 예를 들어, 이 시스템은 면역치료제의 전신 투여와 관련될 수 있는 소정의 부작용(예를 들어, 피부 발진, 간염, 설사, 대장염, 뇌하수체염(hypophysitis), 갑상선염(thyroiditis) 및 부신기능 부전증(adrenal insufficiency))을 감소시키고/시키거나 피할 수 있다. 특히, 이 시스템은 전신으로-투여된 면역치료 약물(들) 및/또는 전신 투여가 목적하는 반응을 유도하기 위해 종양에서 충분한 농도를 달성하기 위해 종종 요구되는 고용량의 이러한 약물(들)에 대한 비-종양-특이적 면역 세포의 노출을 감소 또는 제거할 수 있고; 특히, 시스템은 종양 절제 후 국부적 면역조절(예를 들어, 선천성 면역의 국부적 효현작용(agonism))을 제공할 수 있으며, 이는 특히 필요한 곳에 면역조절 효과를 집중시켜 효능을 향상시킬 수 있다. 추가적으로 또는 대안적으로, 절제 후 국부적 면역조절(예를 들어, 선천성 면역의 효현작용)을 제공하는 이러한 시스템은 특히 암에 대한 국부적 면역 내성을 깨고 전신 항종양 면역의 발달을 허용할 수 있으며, 이는, 예를 들어, 일부 실시형태에서, 파종성 질환(disseminated disease)의 근절로 이어질 수 있다.

[0007] 본 개시내용은 소정의 이러한 생체적합물질 제형이 특히 유용할 수 있고/있거나, 예를 들어, 본 명세서에 기재된 바와 같은 특정한 유익한 효과를 제공할 수 있다는 통찰력을 제공한다.

[0008] 일부 실시형태에서, 본 개시내용은, 예를 들어, 소정의 가교 결합된 생체고분자(biopolymer) 물질을 포함하는 소정의 선행 기술로 문제의 원인을 확인한다. 특히, 본 개시내용은 소정의 가교 기술이 독성 부산물을 생성할 수 있고/있거나 가교 결합 전 또는 도중에 생체고분자 물질과 조합될 수 있는 작용제(들)(예를 들어, 치료제)의 안정성 및/또는 효능에 악영향을 미칠 수 있음을 인식한다.

- [0009] 대안적으로 또는 추가적으로, 본 개시내용은 생체고분자 물질을 대상체에게 도입하기 전에 (예를 들어, 가교에 의해) 미리 형성하는 것을 포함하는 기술로 문제의 원인을 확인한다. 예를 들어, 본 개시내용은 이러한 미리 형성이 정의된 크기 및/또는 구조를 갖는 물질을 생성하여 투여 옵션을 제한할 수 있음을 인식한다. 본 개시내용은 이식보다 덜 침습적일 수 있는 주사 및/또는 복강경 투여와 같은 방법을 포함하여 다양한 경로 및/또는 접근법에 의한 투여를 허용하는 특정 생체적합물질 제제를 포함하는 기술을 제공한다. 일부 이러한 실시형태에서, 개선된 투여 특성을 갖는 제제는 액체 상태로 투여될 수 있고; 일부 실시형태에서, 이들은 유연한 공간-충전 특성을 특징으로 하는 미리 형성된 겔 상태로 투여될 수 있다. 일부 이러한 실시형태에서, 제공되는 제제는 미립자 형태의 관련 물질로 구성된다(예를 들어, 제제가 복수의 입자를 포함하도록, 예를 들어, 본 명세서에 기재된 바와 같은 크기 분포 및/또는 기타 매개변수를 특징으로 함).
- [0010] 특히, 일부 실시형태에서, 본 개시내용은 세포독성 가교제, 예를 들어, UV 방사선 및/또는 저분자 가교제의 도입 없이, 예를 들어, 본 명세서에 기재된 바와 같이 유익한 효과를 제공하는 물질 특성을 갖는, 예를 들어, 주사 가능한 상태에서 또 다른 상태로 전환할 수 있는 온도-반응성 생체적합물질 제제를 제공한다. 따라서, 일부 이러한 실시형태는 대체 기술에 비해 다양한 이점을 갖는 겔화된 물질의 제자리 형성을 위한 유용한 기술을 제공하고, 본 명세서에서 확인된 바와 같은 이러한 대체 기술의 소정의 문제에 대한 해결책을 제공한다. 예를 들어, 본 개시내용은 제자리 겔화를 위한 다양한 대체 기술로 문제의 원인을 확인하며, 이는 많은 이러한 기술이 처리(예를 들어, 수용자 및/또는 물질에 또는 물질과 함께 포함될 수 있는 작용제에 대해 독성이 있거나 또는 그렇지 않으면 유해한 영향을 줄 수 있는 UV 방사선 및/또는 저분자 가교제에 대한 노출)를 필요로 하기 때문이다.
- [0011] 일부 실시형태에서, 제공되는 온도-반응성 생체적합물질 제제(예를 들어, 본 명세서에 기재된 것)는 면역조절성 페이로드가 없는 경우에도 하나 이상의 면역조절 속성을 나타낼 수 있다. 예를 들어, 일부 실시형태에서, 제공되는 온도-반응성 생체적합물질 제제는 이를 필요로 하는 대상체(예를 들어, 종양 절제 대상체)의 표적 부위에 투여시 선천성 면역을 촉진할 수 있다.
- [0012] 일부 실시형태에서, 본 개시내용은 특히 폴록사머이거나 또는 이를 포함하고 하이드로겔을 형성하는 데 사용되는 소정의 통상적인 제제가 전형적으로 16%(w/w) 내지 20%(w/w)의 최소 농도의 폴록사머(예를 들어, 폴록사머 407(P407))이거나 또는 이를 포함하는 것을 사용한다는 것을 인식한다. 본 개시내용은, 예를 들어, 주사에 적합하지 않게 만드는 높은 용액 점도 및/또는 고농도의 폴록사머로 인한 조직 자극을 포함하는 대상체에 대한 투여에 대한 소정의 단점을 가질 수 있음을 포함하는 이러한 통상적인 제제의 문제의 원인을 확인한다. 더욱이, 본 개시내용은 이러한 폴록사머의 실질적으로 더 낮은 농도(들)를 갖는 유용한 제제를 개발하는 것이 가능함을 입증한다.
- [0013] 예를 들어, 일부 실시형태에서, 본 개시내용은 하이드로겔을 형성하기 위해 16%(w/w) 내지 20%(w/w)의 최소 농도로 전형적으로 사용되어 온 소정의 폴록사머, 예를 들어, 폴록사머 407(P407)이 하나 이상의 생체적합성 중합체와 조합될 때, 예를 들어, 14%(w/w) 미만, 12%(w/w) 미만, 11%(w/w) 미만, 10.5%(w/w) 미만, 10%(w/w) 미만, 8%(w/w) 미만, 6%(w/w) 미만 또는 그 이하를 포함하는 16%(w/w) 미만의 농도에서 유용한 온도-반응성 생체적합 물질을 형성할 수 있다는 통찰력을 제공한다. 일부 실시형태에서, 이러한 생체적합성 중합체는, 예를 들어, 일부 실시형태에서, 하이알루론산 및/또는 키토산 또는 변형된 키토산일 수 있거나 또는 이를 포함할 수 있는 온도-반응성이 아닌 중합체일 수 있거나 또는 이를 포함할 수 있다. 일부 실시형태에서, 12.5%(w/w) 이하(예를 들어, 11%(w/w), 10.5%(w/w), 10%(w/w), 9%(w/w), 8%(w/w), 7%(w/w), 6%(w/w), 5%(w/w), 4%(w/w) 이하)의 농도의 폴록사머 및 폴록사머가 아닌 적어도 하나의 추가적인 중합체를 포함하는 생체적합물질 제제는 면역조절성 페이로드 없이 그 자체로 면역조절일 수 있다. 예를 들어, 일부 실시형태에서, 이러한 생체적합물질 제제는 이를 필요로 하는 대상체(예를 들어, 종양 절제 대상체)의 표적 부위에 투여시 선천성 면역을 촉진할 수 있다.
- [0014] 본 명세서에서 제공되는 일 양태는 적어도 제1 및 제2 중합체 성분을 포함하는 중합체 복합 제제를 포함하는 제제 또는 조성물에 관한 것이며, 제1 중합체 성분은 폴록사머이거나 또는 이를 포함하고, 제2 중합체 성분은 폴록사머가 아니되, 제1 중합체 성분은 12.5%(w/w) 이하(예를 들어, 11%(w/w), 10.5%(w/w), 10%(w/w), 9%(w/w), 8%(w/w), 7%(w/w), 6%(w/w), 5%(w/w), 4%(w/w) 이하)의 농도로 중합체 복합 제제에 존재한다. 일부 실시형태에서, 제1 중합체 성분은 4%(w/w) 내지 11%(w/w), 또는 4%(w/w) 내지 10.5%(w/w) 또는 4%(w/w) 내지 10%(w/w)의 농도로 중합체 복합 제제에 존재한다. 일부 실시형태에서, 제1 중합체 성분은 5%(w/w) 내지 11%(w/w), 또는 5%(w/w) 내지 10.5%(w/w) 또는 5%(w/w) 내지 10%(w/w)의 농도로 중합체 복합 제제에 존재한다. 일부 실시형태에서, 제1 중합체 성분은 6%(w/w) 내지 11%(w/w), 또는 6%(w/w) 내지 10.5%(w/w) 또는 6%(w/w) 내지 10%(w/w)의 농도로 중합체 복합 제제에 존재한다. 일부 실시형태에서, 이러한 중합체 복합 제제는 겔화 유발요인에 반응

하여 전구체 상태에서 중합체 네트워크 상태로 전환되는 것을 특징으로 한다. 이러한 겔화 유발요인은 다음 중 하나 이상이거나 또는 이들을 포함한다: (a) 중합체 복합 제제에 대한 임계 겔화 온도(critical gelation temperature: CGT) 이상의 온도, (b) 제1 중합체 성분 대 제2 중합체 성분의 임계 겔화 중량비, (c) 총 중합체 함량, (d) 제1 및/또는 제2 중합체 성분의 분자량, 또는 (e) 이들의 조합.

[0015] 일부 실시형태에서, 전구체 상태가 중합체 네트워크 상태로 전환되는 동안 형성되는 가교결합은 공유 가교결합을 포함하지 않는다.

[0016] 많은 실시형태에서, 이러한 중합체 복합 제제는 온도-반응성이다. 일부 이러한 실시형태에서, 이러한 중합체 복합 제제는 CGT 이상의 온도에서 반응하여 전구체 상태에서 중합체 네트워크 상태로 전환되는 것을 특징으로 한다. 예를 들어, 일부 실시형태에서, 제공된 중합체 복합 제제의 CGT는 18℃ 내지 39℃이다. 일부 실시형태에서, 제공된 중합체 복합 제제의 CGT는 실온이다. 일부 실시형태에서, 제공된 중합체 복합 제제의 CGT는 20℃ 내지 25℃이다. 일부 실시형태에서, 제공된 중합체 복합 제제의 CGT는 25℃ 내지 30℃이다. 일부 실시형태에서, 중합체 복합 제제의 CGT는 대상체의 체온이다.

[0017] 많은 다양한 폴록사머가 제공된 중합체 복합 제제에 사용될 수 있지만, 일부 실시형태에서, 소정의 폴록사머, 예를 들어, 폴록사머 407(P407), 폴록사머 338(P338) 또는 폴록사머 188(P188)이 본 명세서에 기재된 소정의 중합체 복합 제제에 특히 유용하다. 예를 들어, 일부 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 중합체 복합 제제 내 제1 중합체 성분으로 포함되는 폴록사머는 P407이거나 또는 이를 포함한다. 일부 실시형태에서, 제1 중합체 성분(예를 들어, P407을 포함)은 4%(w/w) 내지 12.5%(w/w), 또는 4%(w/w) 내지 11%(w/w), 또는 4%(w/w) 내지 10.5%(w/w) 또는 4%(w/w) 내지 10%(w/w)의 농도로 제공된 중합체 복합 제제에 존재한다. 일부 실시형태에서, 제1 중합체 성분(예를 들어, P407을 포함)은 5%(w/w) 내지 12.5%(w/w), 또는 5%(w/w) 내지 11%(w/w), 또는 5%(w/w) 내지 10.5%(w/w) 또는 5%(w/w) 내지 10%(w/w)의 농도로 제공된 중합체 복합 제제에 존재한다. 일부 실시형태에서, 제1 중합체 성분(예를 들어, P407을 포함)은 6%(w/w) 내지 12.5%(w/w), 또는 6%(w/w) 내지 11%(w/w), 또는 6%(w/w) 내지 10.5%(w/w) 또는 6%(w/w) 내지 10%(w/w)의 농도로 제공된 중합체 복합 제제에 존재한다.

[0018] 일부 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 중합체 복합 제제는 적어도 6%(w/w), 적어도 8%(w/w), 적어도 10%(w/w), 적어도 12%(w/w) 또는 적어도 15%(w/w)의 총 중합체 함량을 포함한다. 일부 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 중합체 복합 제제는 6%(w/w) 내지 20%(w/w), 또는 6%(w/w) 내지 15%(w/w) 또는 7%(w/w) 내지 15%(w/w)의 총 중합체 함량을 포함한다. 일부 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 중합체 복합 제제는 8%(w/w) 내지 20%(w/w), 또는 8%(w/w) 내지 15%(w/w) 또는 10%(w/w) 내지 15%(w/w)의 총 중합체 함량을 포함한다.

[0019] 일부 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 중합체 복합 제제는 1:1 내지 14:1 또는 1:1 내지 10:1의 제1 중합체 성분 대 제2 중합체 성분의 중량비를 특징으로 한다. 일부 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 중합체 복합 제제는 1:1 내지 1:3 또는 1:1 내지 1:2의 제1 중합체 성분 대 제2 중합체 성분의 중량비를 특징으로 한다.

[0020] 일부 실시형태에서, 제공된 중합체 복합 제제 내의 제2 중합체 성분은 탄수화물 중합체이거나 또는 이를 포함한다. 본 개시내용에 따라 유용할 수 있는 탄수화물 중합체의 예는 하이알루론산, 키토산, 알기네이트 및 변형물 및 이들의 조합을 포함하지만 이들로 제한되지 않는다. 일부 실시형태에서, 제공된 중합체 복합 제제 내의 탄수화물 중합체는 약 5%(w/w) 미만의 농도로 존재할 수 있다. 일부 실시형태에서, 제공된 중합체 복합 제제 내의 탄수화물 중합체는 0.5%(w/w) 내지 10%(w/w), 또는 0.5%(w/w) 내지 5%(w/w), 또는 1%(w/w) 내지 10%(w/w), 또는 1%(w/w) 내지 5%(w/w) 또는 2%(w/w) 내지 10%(w/w)의 농도로 존재할 수 있다.

[0021] 일부 실시형태에서, 소정의 본 명세서에 기재된 중합체 복합 제제에 유용한 탄수화물 중합체는 하이알루론산이거나 또는 이를 포함한다. 일부 실시형태에서, 이러한 하이알루론산은 50kDa 내지 2MDa의 평균 분자량을 가질 수 있다. 일부 실시형태에서, 이러한 하이알루론산은 100kDa 내지 500kDa의 평균 분자량을 가질 수 있다. 일부 실시형태에서, 이러한 하이알루론산은 125kDa 내지 375kDa의 평균 분자량을 가질 수 있다. 일부 실시형태에서, 이러한 하이알루론산은 100kDa 내지 400kDa의 평균 분자량을 가질 수 있다. 일부 실시형태에서, 이러한 하이알루론산은 500kDa 내지 1.5MDa의 평균 분자량을 가질 수 있다. 일부 실시형태에서, 하이알루론산의 분자량은 중량 평균 분자량을 특징으로 한다. 일부 실시형태에서, 하이알루론산의 분자량은 점도 평균 분자량을 특징으로 하며, 이는 일부 실시형태에서, 예를 들어, Mark-Houwink 방정식을 사용하여 하이알루론산의 고유 점도를 평균 분자량으로 전환함으로써 결정될 수 있다. 일부 실시형태에서, 하이알루론산의 분자량은 크기 배제 크로마토그래피-다중 각도 레이저 광 산란(Size Exclusion Chromatography-Multiple Angle Laser Light Scattering: SEC-MALLS)에 의해 측정될 수 있다.

- [0022] 일부 실시형태에서, 수 평균 분자량(Mn), 중량 평균 분자량(Mw) 및/또는 분산도(다분산 지수로 특징지어짐)는 SEC-MALLS를 사용하여 결정될 수 있다.
- [0023] 일부 실시형태에서, 소정의 본 명세서에 기재된 중합체 복합 제제에 유용한 탄수화물 중합체는 키토산 또는 변형된 키토산이거나 또는 이를 포함한다. 일부 실시형태에서, 예시적인 변형된 키토산은 카복시메틸 키토산이거나 또는 이를 포함한다.
- [0024] 일부 실시형태에서, 본 명세서에서 사용되고/되거나 기재되는 중합체 복합 제제를 포함하는 제제 또는 조성물은 전구체 상태이다. 일부 실시형태에서, 본 명세서에서 사용되고/되거나 기재되는 중합체 복합 제제를 포함하는 제제 또는 조성물은 중합체 네트워크 상태(예를 들어, 본 명세서에 기재된 바와 같은 하나 이상의 특성을 가짐)이다.
- [0025] 일부 실시형태에서, 중합체 네트워크 상태는 점성 용액 또는 콜로이드이거나 또는 이를 포함한다. 일부 실시형태에서, 이러한 중합체 네트워크 상태는 100Pa 내지 500Pa의 저장 계수(storage modulus)를 특징으로 할 수 있다. 일부 실시형태에서, 중합체 네트워크 상태는 하이드로겔이거나 또는 이를 포함한다. 일부 실시형태에서, 이러한 중합체 네트워크 상태는 500Pa 내지 10,000Pa 또는 750Pa 내지 7500Pa의 저장 계수를 특징으로 할 수 있다.
- [0026] 일부 실시형태에서, 제공된 중합체 복합 제제의 중합체 네트워크 상태는 18%(w/w)의 농도의 P407 용액으로부터 형성된 하이드로겔보다 적어도 40% 더 낮은 저장 계수를 특징으로 한다. 일부 실시형태에서, 전구체 상태가 1개월 이상의 기간 동안 CGT 미만의 온도(예를 들어, 2°C 내지 8°C)에서 보관된 제공된 중합체 복합 제제의 중합체 네트워크 상태는 새롭게 제조된 이러한 제공된 중합체 복합 제제의 전구체 상태로부터 형성된 중합체 네트워크와 비교하여, 예를 들어, 37°C에서 측정된 바와 같은 저장 계수가 실질적으로 동일하게(예를 들어, 20% 이내, 10% 이내, 5% 이내 또는 그 이하) 유지되는 것을 특징으로 한다. 당업자에게 이해되는 바와 같이, 생체적합물질의 저장 계수는 생분해, 화학적 분해(예를 들어, 산화) 및/또는 조합물에서 중합체 성분의 상 분리에 의해 영향을 받을 수 있다.
- [0027] 일부 실시형태에서, 본 명세서에서 설명되고/되거나 이용되는 중합체 복합 제제는 pH가 5.0 내지 8.5이다. 일부 실시형태에서, 본 명세서에서 설명되고/되거나 이용되는 중합체 복합 제제는 pH가 7 내지 8(예를 들어, pH 7.4)이다. 예를 들어, 일부 실시형태에서, 중합체 복합 제제의 전구체 상태는 pH가 5.0 내지 8.5(예를 들어, 일부 실시형태에서, pH 7 내지 8)인 용매 시스템 내 중합체 복합 제제의 용액이다. 일부 실시형태에서, 이러한 용매 시스템은 완충 시스템이다. 일부 실시형태에서, 이러한 완충 시스템은 하나 이상의 염(예를 들어, 소듐 포스페이트 및/또는 소듐 하이드로젠 카보네이트와 같으나 이로 제한되지 않음)을 포함할 수 있다. 일부 실시형태에서, 이러한 용매 시스템은 10mM 인산 완충액보다 더 높은 완충 용량을 갖는 완충 시스템이다. 일부 실시형태에서, 이러한 용매 시스템은 20mM 인산 완충액보다 더 높은 완충 용량을 갖는 완충 시스템이다.
- [0028] 일부 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 제제 또는 조성물은 그 안에 혼입된 페이로드의 지속 방출을 제공하는 데 유용할 수 있다. 예를 들어, 일부 실시형태에서, 제공되는 중합체 네트워크 상태의 중합체 복합 제제는, 37°C에서 시험관내에서 테스트될 때, 이러한 중합체 복합 제제가 18%(w/w)의 농도의 P407 용액으로부터 형성된 하이드로겔과 유사한 속도로 그 안에 혼입된 페이로드(예를 들어, 친유성 작용제)를 방출하는 것을 특징으로 한다. 일부 실시형태에서, 제공되는 중합체 네트워크 상태의 중합체 복합 제제는, 37°C에서 시험관내에서 테스트될 때, 중합체 복합 제제에 혼입된 페이로드(예를 들어, 친유성 작용제)의 40% 이하가 24시간 이내에 방출되는 것을 특징으로 한다. 일부 실시형태에서, 제공되는 중합체 네트워크 상태의 중합체 복합 제제는, 37°C에서 시험관내에서 테스트될 때, 중합체 복합 제제에 혼입된 페이로드(예를 들어, 친유성 작용제)의 60% 초과가 적어도 24시간 동안 그 안에서 유지될 수 있는 것을 특징으로 한다.
- [0029] 일부 실시형태에서, 제공되는 중합체 네트워크 상태의 중합체 복합 제제는, 37°C에서 시험관내에서 테스트될 때, 이러한 중합체 복합 제제가 18%(w/w)의 농도의 P407 용액으로부터 형성된 하이드로겔과 유사한 속도 또는 이보다 더 빠른 속도로 그 안에 혼입된 페이로드(예를 들어, 친수성 작용제)를 방출하는 것을 특징으로 한다. 일부 실시형태에서, 제공되는 중합체 네트워크 상태의 중합체 복합 제제는, 37°C에서 시험관내에서 테스트될 때, 중합체 복합 제제에 혼입된 페이로드(예를 들어, 친수성 작용제)의 적어도 40%가 12시간 이내에 이로부터 방출되는 것을 특징으로 한다. 일부 실시형태에서, 제공되는 중합체 네트워크 상태의 중합체 복합 제제는, 37°C에서 시험관내에서 테스트될 때, 중합체 복합 제제가 참조 화학적 가교 하이드로겔과 비교하여 더 빠른 속도(예를 들어, 48시간 이내에 적어도 20%)로 그 안에 혼입된 페이로드(예를 들어, 친수성 작용제)를 방출하는 것을 특징으로 한다. 일부 실시형태에서, 이러한 참조 화학적 가교 하이드로겔은 화학적으로 가교 결합된 하이알루론

산 하이드로겔이거나 또는 이를 포함하며, 이는 티올-변형된 하이알루론산(Glycosil®)을 가교제인 티올-반응성 PEGDA 가교제(Extralink®)와 겔화가 발생하는 조건하에서 혼합함으로써 형성된 하이드로겔이다.

- [0030] 일부 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 제제 또는 조성물은 폴록사머(예를 들어, 본 명세서에 기재된 것) 및 탄수화물 중합체(예를 들어, 본 명세서에 기재된)를 포함하는 면역조절성 페이로드가 실질적으로 없는 면역조절성 중합체 복합 제제를 제공한다. 일부 실시형태에서, 이러한 면역조절성 중합체 복합 제제는 종양 절제 부위에 이러한 중합체 네트워크 상태의 중합체 복합 제제를 갖는 자발적 전이가 있는 테스트 동물 그룹이 투여 후 2개월에 평가될 때 종양 절제 부위에 폴록사머 생체적합물질을 갖는 테스트 동물 그룹보다 더 높은 생존 백분율을 갖는 것을 특징으로 한다.
- [0031] 일부 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 제제 또는 조성물은 중합체 복합 제제(예를 들어, 본 명세서에 기재된 것) 및, 예를 들어, 질환, 장애 또는 병태(예를 들어, 암)의 치료를 위한 하나 이상의 치료제를 포함할 수 있다. 일부 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 제제 또는 조성물에 포함할 수 있는 하나 이상의 치료제는 하나 이상의 화학치료제이거나 또는 이를 포함한다. 일부 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 제제 또는 조성물에 포함할 수 있는 하나 이상의 치료제는 면역조절성 페이로드이거나 또는 이를 포함한다. 본 개시내용에 따라 유용할 수 있는 면역조절성 페이로드의 예는 선천성 면역 반응의 활성화제, 후천성 면역 반응의 활성화제, 대식세포 효과기 기능의 조절제의 조절제, 염증의 조절제 및 이들의 조합을 포함하지만 이들로 제한되지 않는다.
- [0032] 일부 실시형태에서, 적어도 하나의 치료제(예를 들어, 적어도 하나의 면역조절성 페이로드)는 본 명세서에 기재된 중합체 복합 제제에 혼입된다. 일부 실시형태에서, 이러한 중합체 복합 제제는 종양 절제 부위에 중합체 네트워크 상태의 중합체 복합 제제를 갖는 자발적 전이가 있는 테스트 동물 그룹이 투여 후 2개월 또는 3개월에 종양 절제 부위에 면역조절성 페이로드가 없는 중합체 복합 제제를 갖는 테스트 동물 그룹보다 더 높은 생존 백분율을 나타내는 것을 특징으로 한다.
- [0033] 본 명세서에 기재된 제제 및/또는 조성물은, 예를 들어, 면역조절 및/또는 약물 전달을 포함하지만 이로 제한되지 않는 다양한 의학적 적용에 유용할 수 있다. 따라서, 일부 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 제제 및/또는 조성물은 이를 필요로 하는 대상체에 투여하기 위한 약제학적 조성물로 제형화될 수 있다. 따라서, 일 양태에서, 본 명세서에서 설명되고/되거나 이용되는 제제 또는 조성물, 또는 이를 포함하는 약제학적 조성물을 이를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는 방법이 본 명세서에서 제공된다.
- [0034] 일부 실시형태에서, 본 명세서에서 설명되고/되거나 이용되는 제제 또는 조성물, 또는 이를 포함하는 약제학적 조성물은 암의 치료에 유용할 수 있다. 일부 이러한 실시형태에서, 투여되는 대상체는 암을 앓고 있는 대상체이다. 일부 실시형태에서, 투여되는 대상체는 재발성 또는 과종성 암을 앓고 있거나 또는 이에 취약한 대상체이다. 일부 실시형태에서, 투여되는 대상체는 종양 절제 대상체이다.
- [0035] 일부 실시형태에서, 방법은 제공되는 제제 또는 조성물, 또는 이를 포함하는 약제학적 조성물을 종양 절제 대상체의 표적 부위에 투여하는 단계를 포함한다. 일부 실시형태에서, 이러한 제제 또는 조성물, 또는 이를 포함하는 약제학적 조성물은 종양 절제 부위에 투여된다.
- [0036] 일부 실시형태에서, 투여는 이식에 의해 수행될 수 있다. 예를 들어, 일부 실시형태에서, 중합체 네트워크 상태의 중합체 복합 제제(예를 들어, 하이드로겔)를 포함하는 제제 또는 조성물은 이식에 의해 투여될 수 있다.
- [0037] 일부 실시형태에서, 투여는 주사에 의해 수행될 수 있다. 일부 실시형태에서, 주사는 로봇 팔에 의해 수행될 수 있다. 예를 들어, 일부 실시형태에서, 전구체 상태(예를 들어, 액체 상태 또는 주사 가능한 상태)의 중합체 복합 제제를 포함하는 제제는 주사에 의해 투여되되, 전구체 상태는 투여시 중합체 네트워크 상태(예를 들어, 더 점성인 용액 또는 콜로이드 상태 또는 하이드로겔)로 전환된다.
- [0038] 일부 실시형태에서, 투여는 복강경과 동시에 또는 그 후에 수행될 수 있다. 일부 실시형태에서, 투여는 종양 절제를 위한 최소 침습적 수술(minimally invasive surgery: MIS), 예를 들어, 로봇-보조 MIS, 로봇 수술 및/또는 복강경 수술과 동시에 또는 그 후에 수행될 수 있다.
- [0039] 본 개시내용에 포함되는 이들 및 다른 양태는 하기 및 청구범위에서 보다 상세하게 설명된다.

도면의 간단한 설명

- [0040] 도 1a 내지 도 1b는 2개의 상이한 완충 시스템에서 %(w/w) 단위로 표시된 농도의 P407 및 %(w/w) 단위의 표시된 농도의 1.5MDa의 평균 분자량을 갖는 하이알루론산(HA)을 포함하는 예시적인 온도-반응성 중합체 복합 제제의

겔화 특성을 도시하는 히트 맵이다. 온도-반응성 중합체 복합 제제는 임의의 겔 형성을 관찰하기 위해 37℃의 온도에 노출되었다. 중합체 복합 제제는 이러한 중합체 복합 제제가 반투명하거나 또는 불투명해질 때 겔을 형성하는 것으로 결정되며, 이는 기울어지거나 또는 역전될 때 유동성이 없다. **도 1a**는 pH 7.4의 10mM 인산 완충 식염수(PBS)에 해당한다. **도 1b**는 pH 8.0의 0.1M 바이카보네이트 완충액에 해당한다.

도 2a 내지 **도 2b**는 2개의 상이한 완충 시스템에서 %(w/w) 단위의 표시된 농도의 P407 및 %(w/w) 단위의 표시된 농도의 730kDa의 평균 분자량을 갖는 하이알루론산(HA)을 포함하는 예시적인 온도-반응성 중합체 복합 제제의 겔화 특성을 도시하는 히트 맵이다. 중합체 복합 제제는 임의의 겔 형성을 관찰하기 위해 37℃의 온도에 노출되었다. 온도-반응성 중합체 복합 제제는 임의의 겔 형성을 관찰하기 위해 37℃의 온도에 노출되었다. 중합체 복합 제제는 이러한 중합체 복합 제제가 반투명 또는 불투명해질 때 겔을 형성하는 것으로 결정되며, 이는 기울어지거나 또는 역전될 때 유동성이 없다. **도 2a**는 pH 7.4의 10mM PBS에 해당한다. **도 2b**는 pH 8.0의 0.1M 바이카보네이트 완충액에 해당한다.

도 3은 10mM PBS(pH 7.4) 중 %(w/w) 단위의 표시된 농도의 P407 및 %(w/w) 단위의 표시된 농도 변형된 키토산(예를 들어, 카복시메틸 키토산; CMCH)을 포함하는 예시적인 온도-반응성 중합체 복합 제제의 겔화 특성을 도시하는 히트 맵이다. 온도-반응성 중합체 복합 제제는 임의의 겔 형성을 관찰하기 위해 37℃의 온도에 노출되었다. 중합체 복합 제제는 이러한 중합체 복합 제제가 반투명 또는 불투명해질 때 겔을 형성하는 것으로 결정되며, 이는 기울어지거나 또는 역전될 때 유동성이 없다.

도 4a 내지 **도 4b**는 대조군 중합체 조성물과 비교하여 37℃의 온도에 노출된 후 예시적인 온도-반응성 중합체 복합 제제의 저장 계수를 보여주는 그래픽 표현이다. **도 4a**: 선형 스케일. **도 4b**: 로그 스케일. 약어: "18%P" = 18%(w/w) P407; "13.5%P + HA(10mM PBS)" = 10mM PBS(pH 7.4) 중 13.5%(w/w) P407 + 0.65%(w/w) 1.5MDa HA; "13.5%P + HA(0.1M bicar)" = 0.1M 바이카보네이트 완충액(pH 8) 중 13.5%(w/w) P407 + 0.65%(w/w) 1.5MDa HA; "10%P + 1% HA(10mM PBS)" = 10mM PBS(pH 7.4) 중 10%(w/w) P407 + 1%(w/w) 1.5MDa HA; "13.5%P + CMCH" = 10mM PBS(pH 7.4) 중 13.5%(w/w) P407 + 1.3%(w/w) CMCH; "12.5% Extralink" = 12.5% Extralink 티올 가교제로 화학적으로 가교 결합된 하이알루론산; "1.5% Extralink" = 1.5% Extralink 티올 가교제로 화학적으로 가교 결합된 하이알루론산; "0.5% Extralink" = 0.5% Extralink 티올 가교제로 화학적으로 가교 결합된 하이알루론산.

도 5a 내지 **도 5d**는 대조군 중합체 조성물과 비교하여 매주 측정이 37℃(위의 CGT)에서 일어나는 하이드로겔 상태(이의 전구체 상태가 1개월 동안 2℃ 내지 8℃의 온도에서 유지되었을 때)의 예시적인 온도-반응성 중합체 복합 제제의 균질성을 보여주는 그래픽 표현이다. 겔 균질성은 일정 기간 동안 하이드로겔의 저장 계수를 측정함으로써 결정되었다. **도 5a**: 대조군 겔(18w/w 폴록사머 407); **도 5b**: 10mM PBS(pH 7.4) 중 13.5% w/w 폴록사머 407과 0.65% w/w 1.5MDa HA의 온도-반응성 중합체 복합 제제; **도 5c**: 10mM PBS(pH 7.4) 중 10% w/w 폴록사머 407과 1% w/w 1.5MDa HA의 온도-반응성 중합체 복합 제제; **도 5d**: 0.1M 바이카보네이트 완충액(pH 8.0) 중 13.5% w/w 폴록사머 407과 0.65% w/w 1.5MDa HA의 온도-반응성 중합체 복합 제제.

도 6a 내지 **도 6b**는 일정 기간 동안 37℃의 온도에서 하이드로겔 상태의 예시적인 온도-반응성 중합체 복합 제제로부터의 예시적인 친유성 작용제의 시험관내 누적 방출 프로파일을 보여주는 그래픽 표현이다. **도 6a**: 수단 오렌지; **도 6b**: 나일 레드.

도 7a 내지 **도 7b**는 일정 기간 동안 37℃의 온도에서 하이드로겔 상태의 예시적인 온도-반응성 중합체 복합 제제로부터의 예시적인 친수성 작용제의 시험관내 누적 방출 프로파일을 보여주는 그래픽 표현이다. **도 7a**: 메틸렌 블루; **도 7b**: 로다민 6G.

도 8a 내지 **도 8e**는 대조군 화학적으로 가교 결합된 하이알루론산 하이드로겔 단독 또는 TLR7/8 효능제(예를 들어, 레스퀴모드)와 혼입된 것과 비교하여 하이드로겔 상태의 예시적인 온도-반응성 중합체 복합 제제 단독 또는 TLR7/8 효능제(예를 들어, 레스퀴모드)와 혼입된 것과 함께 투여된 종양 절제 동물의 생체내 생존 데이터를 보여주는 그래픽 표현이다. x-축은 종양 절제 후 시간을 나타낸다. 종양 절제는 종양 절제 후 제10일에 수행되었으며, 예시적인 조성물은 종양 절제 후 투여되었다. **도 8a**: TLR7/8 효능제(예를 들어, 레스퀴모드)를 포함하거나 또는 포함하지 않는, 대조군 12.5%(w/v) Extralink® 하이알루론산(HyStem™) 하이드로겔. **도 8b**: TLR7/8 효능제(예를 들어, 레스퀴모드)를 포함하거나 또는 포함하지 않는, 10mM PBS(pH 7.4) 중 10% w/w 폴록사머 407과 1% w/w 1.5MDa HA의 온도-반응성 중합체 복합 제제. **도 8c**: TLR7/8 효능제(예를 들어, 레스퀴모드)를 포함하거나 또는 포함하지 않는, 10mM PBS(pH 7.4) 중 13.5% w/w 폴록사머 407 및 0.65% w/w 1.5MDa HA의 온도-반응성 중합체 복합 제제. **도 8d**: TLR7/8 효능제(예를 들어, 레스퀴모드)를 포함하거나 또는 포함하지 않는, 0.1M

바이카보네이트 완충액(pH 8.0) 중 13.5% w/w 폴록사머 407 및 0.65% w/w 1.5MDa HA의 온도-반응성 중합체 복합 제제. **도 8e**: TLR7/8 효능제(예를 들어, 레스퀴모드)를 포함하거나 또는 포함하지 않는, 10mM PBS(pH 7.4) 중 13.5% w/w 폴록사머 407 및 1.3% w/w CMCH의 온도-반응성 중합체 복합 제제.

도 9는 폴록사머, 예를 들어, P407 단독의 액체 제제를 투여받은 동물과 비교하여 면역조절성 중합체 복합 제제(예를 들어, 상이한 농도의 카복시메틸 키토산(CMCH)과 폴록사머, 예를 들어, P407의 조합의 액체 제제)의 액체 제제를 투여받은 동물의 생존 데이터를 보여준다. x-축은 종양 접종 후 시간을 나타낸다. 종양 절제는 종양 접종 후 제10일에 수행되었으며, 예시적인 조성물은 종양 절제 후 투여되었다.

도 10a 내지 **도 10d**는 중합체 조합 단독으로 또는, 예를 들어, TLR7/8 효능제(예를 들어, 레스퀴모드, R848로도 알려져 있음)와 같은 면역조절성 페이로드가 혼입된 것으로서 예시적인 온도-반응성 중합체 복합 제제(예를 들어, 상이한 농도의 730kDa 또는 1.5MDa 하이알루론산(HA)과 폴록사머, 예를 들어, P407의 조합을 포함하는 열반응성 액체 제제)가 투여된 종양 절제 동물의 생체내 생존 데이터를 보여주는 그래프 표현이다. x-축은 종양 접종 후 시간을 나타낸다. 종양 절제는 종양 접종 후 제10일에 수행되었으며, 예시적인 조성물은 종양 절제 후 투여되었다. **도 10a**: TLR7/8 효능제(예를 들어, 레스퀴모드)를 포함하거나 또는 포함하지 않는, 12.5mM PBS(pH 8) 중 10% w/w 폴록사머 407과 2.25% w/w 730kDa HA의 온도-반응성 중합체 복합 제제. **도 10b**: TLR7/8 효능제(예를 들어, 레스퀴모드)를 포함하거나 또는 포함하지 않는, 25mM PBS(pH 8) 중 10% w/w 폴록사머 407과 2.25% w/w 730kDa HA의 온도-반응성 중합체 복합 제제. **도 10c**: TLR7/8 효능제(예를 들어, 레스퀴모드)를 포함하거나 또는 포함하지 않는, 25mM PBS(pH 8) 중 12.5% w/w 폴록사머 407과 1.625% 730kDa HA의 온도-반응성 중합체 복합 제제. **도 10d**: TLR7/8 효능제(예를 들어, 레스퀴모드)를 포함하거나 또는 포함하지 않는, 25mM 완충 식염수(pH 8) 중 8% w/w 폴록사머 407과 2.25% w/w 730kDa HA의 온도-반응성 중합체 복합 제제.

도 11은 중합체 조합 단독으로 또는, 예를 들어, TLR7/8 효능제(예를 들어, 레스퀴모드, aka R848)와 같은 면역조절성 페이로드가 혼입된 것으로서 예시적인 온도-반응성 중합체 복합 제제(예를 들어, 119kDa 하이알루론산(HA)과 폴록사머, 예를 들어, P407의 조합을 포함하는 열반응성 액체 제제)가 투여된 종양 절제 동물의 생체내 생존 데이터를 보여주는 그래프 표현이다. TLR7/8 효능제(예를 들어, 레스퀴모드)를 포함하거나 또는 포함하지 않는, 25mM 완충 식염수(pH 7.4) 중 10% w/w 폴록사머 407과 4% w/w 119kDa HA의 온도-반응성 중합체 복합 제제로부터의 결과를 나타낸다. x-축은 종양 접종 후 시간을 나타낸다. 종양 절제는 종양 접종 후 제10일에 수행되었으며, 예시적인 조성물은 종양 절제 후 투여되었다.

도 12는 중합체 조합 단독으로 또는, 예를 들어, TLR7/8 효능제(예를 들어, 레스퀴모드, aka R848)와 같은 면역조절성 페이로드가 혼입된 것으로서 예시적인 온도-반응성 중합체 복합 제제(예를 들어, 309kDa 하이알루론산(HA)과 폴록사머, 예를 들어, P407의 조합을 포함하는 열반응성 액체 제제)가 투여된 종양 절제 동물 또는 폴록사머 단독 대조군 동물 코호트의 생체내 생존 데이터를 보여주는 그래프 표현이다. TLR7/8 효능제(예를 들어, 레스퀴모드)를 포함하거나 또는 포함하지 않는 25mM 완충 식염수(pH 7.4) 중 10% w/w 폴록사머 407과 2% w/w 309kDa HA의 온도-반응성 중합체 복합 제제 및 활성제를 포함하지 않는 15% 폴록사머 407 생체적합물질의 대조군 제제로부터의 결과를 나타낸다. x-축은 종양 접종 후 시간을 나타낸다. 종양 절제는 종양 접종 후 제10일에 수행되었으며, 예시적인 조성물은 종양 절제 후 투여되었다.

도 13은 폴록사머, 예를 들어, P407 단독의 액체 제제를 투여받은 동물과 비교하여 예시적인 면역조절성 중합체 복합 제제(예를 들어, 저분자량 하이알루론산(HA)과 폴록사머, 예를 들어, P407의 조합의 액체 제제)의 액체 제제를 투여받은 동물의 생존 데이터를 보여준다. x-축은 종양 접종 후 시간을 나타낸다. 종양 절제는 종양 접종 후 제10일에 수행되었으며, 예시적인 조성물은 종양 절제 후 투여되었다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0041] 소정의 정의

[0042] 본 명세서에 기재된 중합체 복합 제제 내 개별 중합체 성분의 농도는 각각 %(w/w) 또는 wt%로 표현된다는 점에 유의한다. 본 명세서에 사용된 바와 같이, 중합체 복합 제제 내 중합체 성분의 농도 %(w/w)는 중합체 복합 제제에 존재하는 모든 개별 중합체 성분의 총 질량 또는 중량 및 (ii) 중합체 복합 제제에 사용되는 용매의 총 질량 또는 중량의 합에 대한 중합체 성분의 질량 또는 중량을 기준으로 결정된다.

[0043] **후천성 면역 반응의 활성화제**: 용어 "후천성 면역 반응의 활성화제(activator)"는 작용제가 없을 때와 비교하여 대상체(예를 들어, 그것이 투여되고/되거나 그렇지 않으면 이를 필요로 하는 대상체)에서 후천성 면역계(및/또는 하나 이상의 후천성 면역계의 특징)를 활성화하는(예를 들어, 이의 활성을 증가시키는) 작용제를 지칭한다.

이러한 활성화는, 예를 들어, 억제성 면역 반응을 증화하고/하거나 또는 공-자극 수용체를 촉발시킴으로써 항종양 기능을 회복 또는 향상시킬 수 있으며, 궁극적으로 암 세포에 의해 발현되는 면역원성 항원에 대한 헬퍼 및/또는 효과기 T 세포 반응을 생성하고, 기억 B 세포 및/또는 T 세포 집단을 생성한다. 소정의 실시형태에서, 후천성 면역 반응의 활성화제는 후천성 면역 반응 및/또는 백혈구 소통(trafficking)의 조절을 포함한다. 후천성 면역 반응의 활성화제의 예는, 예를 들어, WO 2018/045058에 기재된 것을 포함하며, 그 내용은 본 명세서에 기재된 목적을 위해 그 전문이 참조에 의해 본 명세서에 원용된다.

[0044] **선천성 면역 반응의 활성화제:** 용어 "선천성 면역 반응의 활성화제"는 작용제가 없을 때와 비교하여 대상체(예를 들어, 그것이 투여되고/되거나 그렇지 않으면 이를 필요로 하는 대상체)에서 선천성 면역계(및/또는 하나 이상의 선천성 면역계의 특징)를 활성화하는(예를 들어, 이의 활성을 증가시키는) 작용제를 지칭한다. 이러한 활성화는 염증성 반응(예를 들어, 면역자극성 명증성 반응)을 개시하고/하거나, 예를 들어, 후천성 면역 반응을 유도하는 것을 도와 항원-특이적 후천성 면역의 발달을 유도하는 하나 이상의 작용제를 자극할 수 있다(예를 들어, 이의 발현 수준 및/또는 활성을 증가시킬 수 있음). 일부 실시형태에서, 선천성 면역계의 활성화는, 예를 들어, 호중구, 호염구, 호산구, 자연 살해 세포, 수지상 세포, 단핵구 및 대식세포, 사이토카인 생성, 백혈구 증식 및/또는 생존뿐만 아니라, 예를 들어, 항원-제시 세포에 의한 항원의 제시 및/또는 공-자극 분자의 발현 수준 및/또는 활성을 증대시킴으로써 개선된 T 세포 프라이밍(priming)을 포함하지만 이들로 제한되지 않는 관련 면역 세포의 동원으로 이어질 수 있다. 선천성 면역 반응의 활성화제의 예는, 예를 들어, WO 2018/045058에 기재된 것들을 포함하며, 그 내용은 본 명세서에 기재된 목적을 위해 그 전문이 참조에 의해 본 명세서에 원용된다.

[0045] **투여하다:** 본 명세서에서 사용되는 용어 "투여하다", "투여하는" 또는 "투여"는 전형적으로 치료되는 표적 부위 또는 부위에 대한 조성물이거나 또는 이에 포함되는 작용제 또는 페이로드의 전달을 달성하기 위해 대상체에 조성물을 투여하는 것을 지칭한다. 당업자라면 적절한 상황에서 대상체, 예를 들어, 인간에게 상이한 작용제를 투여하기 위해 사용될 수 있는 다양한 경로를 알고 있을 것이다. 예를 들어, 용어 "투여하다", "투여하는" 또는 "투여"는 제공된 중합체 복합 제제(polymer combination preparation)(페이로드가 혼입되거나 또는 혼입되지 않음)를 포함하는 조성물을 투여하는 맥락에서 본 명세서에 기재된 바와 같은 조성물을 이식, 흡수, 섭취, 주사, 흡입, 비경구 투여 또는 그렇지 않으면 도입하는 것을 지칭할 수 있지만, 투여는 일부 실시형태에서 이식, 또는 일부 실시형태에서 주사를 지칭할 수 있다.

[0046] **효능제:** 당업자라면 용어 "효능제"가 존재, 수준, 정도, 유형 또는 형태가 다른 작용제(즉, 효능화된 작용제)의 증가된 수준 및/또는 활성 및/또는 하나 이상의 생물학적 이벤트의 증가 또는 유도과 관련이 있는 작용제, 조건 또는 이벤트를 지칭하는데 사용될 수 있음을 이해할 것이다. 일반적으로, 효능제는, 예를 들어, 저분자, 폴리펩타이드, 핵산, 탄수화물, 지질, 금속, 무기 결정 및/또는 관련 활성화 활성을 나타내는 임의의 다른 개체(entity)를 포함하는 다양한 화학적 클래스의 작용제이거나 또는 이를 포함할 수 있다. 일부 실시형태에서, 효능제는 직접적일 수 있고(이 경우, 표적에 직접적으로 영향을 발휘함); 일부 실시형태에서, 효능제는 간접적일 수 있다(이 경우, 표적에 대한 결합 이외의 영향을 발휘하며; 예를 들어, 표적의 조절자와의 상호작용에 의해 표적의 수준 또는 활성이 변경되도록 함). 부분적 효능제는 완전한 효능제의 존재하에 경쟁적 길항제로서 작용할 수 있으며, 이는 완전한 효능제와 경쟁하여 이의 표적 및/또는 이의 조절제와 상호작용함으로써 (i) 또 다른 작용제의 하나 이상의 효과를 감소시키고/시키거나 (ii) 완전한 효능제 단독으로 관찰된 것과 비교하여 하나 이상의 생물학적 이벤트를 감소시키기 때문이다.

[0047] **길항제:** 당업자라면 용어 "길항제"가 존재, 수준, 정도, 유형 또는 형태가 다른 작용제(즉, 길항화된 작용제)의 감소된 수준 및/또는 활성 및/또는 하나 이상의 생물학적 이벤트의 감소 또는 억제와 관련이 있는 작용제, 조건 또는 이벤트를 지칭할 수 있음을 이해할 것이다. 일반적으로, 길항제는, 예를 들어, 저분자, 폴리펩타이드, 핵산, 탄수화물, 지질, 금속 및/또는 관련 억제성 활성을 나타내는 임의의 다른 개체를 포함하는 다양한 화학적 클래스의 작용제를 포함할 수 있다. 일부 실시형태에서, 길항제는 표적에 직접적으로 결합한다는 점에서 "직접 길항제"일 수 있고; 일부 실시형태에서, 길항제는 표적에 직접적으로 결합하는 것 이외의 수단에 의해; 예를 들어, 표적의 조절자와 상호작용함으로써 영향을 발휘하여 표적의 수준 또는 활성이 변경되도록 한다는 점에서 "간접적 길항제"일 수 있다.

[0048] **항체:** 본 명세서에 사용되는 용어 "항체"는 특정 표적 항원에 대한 특이적 결합을 부여하기에 충분한 표준(canonical) 면역글로불린 서열 요소를 포함하는 폴리펩타이드를 지칭한다. 당업계에 공지된 바와 같이, 자연에서 생성된 바와 같은 온전한 항체는 서로 회합하여 일반적으로 "Y자형" 구조로 지칭되는 2개의 동일한 중쇄 폴리펩타이드(각각 약 50kD)와 2개의 동일한 경쇄 폴리펩타이드(각각 약 25kD)로 구성된 대략 150kD의 사량체 작

용제이다. 각 중쇄는 적어도 4개의 도메인(각각 약 110개의 아미노산 길이)-아미노-말단 가변(VH) 도메인(Y 구조의 끝에 위치함)에 이어서 3개의 불변 도메인인 CH1, CH2 및 카복시-말단 CH3(Y 줄기의 바닥에 위치함)로 구성된다. "스위치"로 알려진 짧은 영역은 중쇄 가변과 불변 영역을 연결한다. "힌지"는 CH2 및 CH3 도메인을 항체의 나머지 부분에 연결한다. 이 힌지 영역에 있는 2개의 이황화 결합은 온전한 항체에서 2개의 중쇄 폴리펩타이드를 서로 연결한다. 각 경쇄는 2개의 도메인 - 또 다른 "스위치"에 의해 서로 분리된 아미노-말단 가변(VL) 도메인에 이어 카복시-말단 불변(CL) 도메인으로 구성된다. 온전한 항체 사량체는 중쇄 및 경쇄가 단일 이황화 결합에 의해 서로 연결된 2개의 중쇄-경쇄 이량체로 구성되고; 2개의 다른 이황화 결합은 중쇄 힌지 영역을 서로 연결하여 이량체가 서로 연결되고 사량체가 형성된다. 자연적으로 생성된 항체는 또한 전형적으로 CH2 도메인에서 글리코실화된다. 천연 항체의 각 도메인은 압축된 역평행 베타 배럴에서 서로에 대해 패키징된 2개의 베타 시트(예를 들어, 3-, 4- 또는 5-가닥 시트)로부터 형성된 "면역글로불린 접힘"을 특징으로 하는 구조를 갖는다. 각 가변 도메인은 "상보성 결정 영역"(CDR1, CDR2 및 CDR3)으로 알려진 3개의 초가변 루프 및 4개의 다소 불변 "프레임워크" 영역(FR1, FR2, FR3 및 FR4)을 포함한다. 천연 항체가 접힐 때, FR 영역은 도메인에 대한 구조적 프레임워크를 제공하는 베타 시트를 형성하고, 중쇄 및 경쇄 모두로부터의 CDR 루프 영역은 Y 구조의 끝에 위치한 단일 초가변 항원 결합 부위를 생성하도록 3차원 공간에서 함께 결합된다. 자연 발생적 항체의 Fc 영역은 보체 시스템의 요소에 결합하고, 이는 또한, 예를 들어, 세포독성을 매개하는 효과기 세포를 포함하는 효과기 세포 상의 수용체에 결합한다. 당업계에 공지된 바와 같이, Fc 수용체에 대한 Fc 영역의 친화성 및/또는 다른 결합 속성은 글리코실화 또는 기타 변형을 통해 조절될 수 있다. 일부 실시형태에서, 본 발명에 따라 생성 및/또는 사용되는 항체는 변형 또는 조작된 이러한 글리코실화를 갖는 Fc 도메인을 포함하여 글리코실화된 Fc 도메인을 포함한다. 본 발명의 목적을 위해, 소정의 실시형태에서, 천연 항체에서 발견되는 것과 같은 충분한 면역글로불린 도메인 서열을 포함하는 임의의 폴리펩타이드 또는 폴리펩타이드의 복합체는 이러한 폴리펩타이드가 자연적으로 생산되는지(예를 들어, 항원에 반응하는 유기체에 의해 생성됨) 또는 재조합 공학, 화학적 합성 또는 다른 인공 시스템 또는 방법론에 의해 생산되는지 여부에 관계없이 "항체"로 지칭되고/되거나 사용될 수 있다. 일부 실시형태에서, 항체는 다중클론이고; 일부 실시형태에서, 항체는 단일클론이다. 일부 실시형태에서, 항체는 마우스, 토끼, 영장류 또는 인간 항체의 특징인 불변 영역 서열을 갖는다. 일부 실시형태에서, 항체 서열 요소는 당업계에 공지된 바와 같이 인간화된 것, 영장류화된 것, 키메라 등이다. 더욱이, 본 명세서에 사용되는 용어 "항체"는 적절한 실시형태에서(달리 언급되거나 또는 문맥상 명백하지 않는 한) 대안적인 제시에서 항체의 구조적 및 기능적 특징을 사용하기 위한 임의의 당업계에 공지되거나 또는 개발된 작제물 또는 형식을 지칭할 수 있다. 예를 들어, 일부 실시형태에서, 본 발명에 따라 사용되는 항체는 온전한 IgA, IgG, IgE 또는 IgM 항체; 이중특이성 또는 다중특이성 항체(예를 들어, Zybodies® 등); 항체 단편, 예컨대, Fab 단편, Fab' 단편, F(ab')₂ 단편, Fd' 단편, Fd 단편 및 단리된 CDR 또는 이들의 세트; 단일쇄 Fv; 폴리펩타이드-Fc 융합; 단일 도메인 항체, 대체 스캐폴드 또는 항체 모방체(예를 들어, 안티칼린, FN3 모노바디, DARPIn, 어피바디, 어필린, 어피머, 어피틴, 알파바디, 아비머, 피노머, Im7, VLR, VNAR, 트라이맵, 크로스맵, 트라이던트); 나노바디, 이중나노바디, F(ab')₂, Fab', 다이-sdFv, 단일 도메인 항체, 3작용성 항체, 다이어바디 및 미니바디 등으로부터 선택되지만 이들로 제한되지 않는 형식이다. 일부 실시형태에서, 관련 형식은 Adnectins®; Affibodies®; Affilins®; Anticalins®; Avimers®; BiTE®; 낙타 항체; Centyrins®; 안키린 반복 단백질 또는 DARPins®; 이중-친화성 재-표적화(dual-affinity re-targeting: DART) 작용제; Fynomers®; 상어 단일 도메인 항체, 예컨대, IgNAR; 암에 대한 면역 동원 단일클론 T 세포 수용체(immune mobilizing monoclonal T cell receptor: ImmTAC); KALBITOR®; 미세단백질; 나노bodies® 미니바디; 차폐된 항체(예를 들어, Probodies®; 소형 모듈형 면역의약품(Small Modular ImmunoPharmaceuticals: "SMIP™"); 단일쇄 또는 탠덤 다이어바디(TandAb®); TCR-유사 항체; Trans-bodies®; TrimerX®; VHH일 수 있거나 또는 이들을 포함한다. 일부 실시형태에서, 항체는 자연적으로 생성된 경우 가질 수 있는 공유 변형(예를 들어, 글리칸의 부착)이 없을 수 있다. 일부 실시형태에서, 항체는 공유 변형(예를 들어, 글리칸, 페이로드[예를 들어, 검출 가능한 모이어티, 치료적 모이어티, 촉매적 모이어티 등] 또는 기타 펜던트 그룹[예를 들어, 폴리-에틸렌 글리콜 등]의 부착)을 포함할 수 있다.

[0049]

생체접착제: 용어 "생체접착제(bioadhesive)"는 표적 표면, 예를 들어, 조직 표면에 부착할 수 있는 생체적합성 작용제를 지칭한다. 일부 실시형태에서, 생체접착제는 표적 표면, 예를 들어, 조직 표면에 부착할 수 있고, 예를 들어, 일정 기간 동안 표적 표면에 유지될 수 있다. 일부 실시형태에서, 생체접착제는 생분해성일 수 있다. 일부 실시형태에서, 생체접착제는, 예를 들어, 단리 또는 합성에 의해 제조 또는 획득될 수 있는 천연 작용제일 수 있으며; 일부 실시형태에서, 생체접착제는, 예를 들어, 인간의 손에 의해(예를 들어, 당업자에 의해 이해될 수 있는 작용제에 따라 가공, 합성 및/또는 재조합 생산에 의해) 설계 및/또는 제조될 수 있는 비-천연 작용제

일 수 있다. 일부 특정 실시형태에서, 생체접착제는, 예를 들어, 당과 같은 복수의 단량체로 구성되거나 또는 이를 포함할 수 있는 중합체 물질이거나 또는 이를 포함할 수 있다. 소정의 예시적인 생체접착제는, 예를 들어, 사이아노아크릴레이트(더마본드(Dermabond), 2-옥틸 사이아노아크릴레이트; 인더밀(Indermil), n-부틸-2-사이아노아크릴레이트; 히스토아크릴 및 히스토아크릴 블루, n-부틸-2-사이아노아크릴레이트), 알부민 및 글루타르알데하이드(BioGlue™, 소 혈청 알부민 및 10% 글루타르알데하이드), 피브린 글루(Tisseel™, 인간 혼주 혈장 피브리노겐 및 트롬빈; Evicel™, 인간 혼주 혈장 피브리노겐 및 트롬빈; Vitagel™, 자가 혈장 피브리노겐 및 트롬빈; Cryoseal™ 시스템, 자가 혈장 피브리노겐 및 트롬빈), 폼알데하이드 및/또는 글루타르알데하이드에 의해 가교된 젤라틴 및/또는 레조르시놀, 다당류-기반 접착제(예를 들어, 알기네이트, 키토산, 콜라겐, 텍스트란 및/또는 젤라틴), PEG, 아크릴레이트, 폴리아민 또는 우레테인 변형물(아이소사이아네이트-말단 프리폴리머) 및/또는 이들의 조합과 같은 다양한 FDA-승인된 작용제를 포함한다. 예를 들어, 문헌[Mehdizadeh and Yang "Design Strategies and Applications of Tissue Bioadhesives" *Macromol Biosci* 13:271-288 (2013)]에 기재된 바와 같이 당업계에 공지된 생체접착제의 다른 예는 본 명세서에 기재된 방법의 목적을 위해 사용될 수 있다. 일부 실시형태에서, 생체접착제는 분해성 생체접착제일 수 있다. 이러한 분해성 생체접착제의 예는 피브린 글루, 젤라틴-레조르시놀-폼알데하이드/글루타르알데하이드 글루, 폴리(에틸렌 글리콜)(PEG)-기반 하이드로겔 접착제, 다당류 접착제, 폴리펩타이드 접착제, 중합체 접착제, 생체모방 생체접착제 및 문헌[Bhagat and Becker "Degradable Adhesives for Surgery and Tissue Engineering" *Biomacromolecules* 18: 3009-3039 (2017)]에 기재된 것들을 포함하지만 이들로 제한되지 않는다.

[0050]

생체적합성: 본 명세서에서 사용되는 용어 "생체적합성(biocompatible)"은, 예를 들어, 생체내에서 조직과 접촉하게 배치될 때 살아있는 조직에 심각한 해를 끼치지 않는 물질을 지칭한다. 물질의 생체적합성은 국제 표준 기구(International Standards Organization: ISO) 표준 번호 10993 및/또는 미국 약전(U.S. Pharmacopeia: USP) 23 및/또는 "국제 표준 ISO-10993의 사용, 의료 기기의 생물학적 평가 파트-1: 평가 및 테스트"라는 명칭의 미국 식품의약국(U.S. Food and Drug Administration: FDA) 블루 북 각서 번호 G95-1에 제시된 생체적합성 테스트를 통과하는 이러한 물질의 능력으로 측정될 수 있다. 전형적으로, 이러한 테스트는 물질의 독성, 감염성, 발열성, 자극 가능성, 반응성, 용혈 활성, 발암성 및/또는 면역원성을 측정한다. 소정의 실시형태에서, 물질은 물질 자체가 의도된 용도의 생체내 환경에서 세포에 독성이 없는 경우 "생체적합성"이다. 소정의 실시형태에서, 물질은 시험관내 세포에 대한 물질의 추가가 20% 이하의 세포 사멸을 초래하고/하거나 생체내 투여가 본 명세서에 기재된 목적에 임상적으로 바람직하지 않은 현저하게 심각한 염증 또는 기타 이러한 부작용을 유도하지 않는 경우 "생체적합성"이다. 당업자에 의해 이해되는 바와 같이, 이러한 현저하게 심각한 염증은 전형적으로 수술 또는 살아있는 유기체로의 이물질의 도입을 수반하는 경미하고, 일시적인 염증과 구별될 수 있다. 또한, 본 개시내용을 읽는 당업자라면 일부 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 중합체 복합 체제 및/또는 이의 개별 중합체 성분이 정의된 기간 동안 면역조절(예를 들어, 선천성 면역 효현작용)의 정도가 임상적으로 유익하고/하거나, 예를 들어, 항종양 면역을 제공하는데 바람직한 경우 생체적합성을 이해할 것이다.

[0051]

생분해성: 본 명세서에서 사용되는 용어 "생분해성(biodegradable)"은 세포 내로 도입될 때, 세포가 세포에 현저한 독성 영향 없이 재사용 또는 폐기될 수 있는 성분으로 분해(예를 들어, 세포 기구, 예컨대, 효소적 분해, 가수분해 및/또는 이들의 조합에 의해)되는 물질을 지칭한다. 소정의 실시형태에서, 생분해성 물질의 분해에 의해 생성된 성분은 생체적합성이며, 따라서 본 명세서에 기재된 목적에 임상적으로 바람직하지 않은 현저하게 심각한 염증 및/또는 생체내 기타 부작용을 유도하지 않는다. 일부 실시형태에서, 생분해성 중합체 물질은 성분 단량체로 분해된다. 일부 실시형태에서, 생분해성 중합체 물질은, 예를 들어, 효소적 활성 또는 세포 기구에 의해, 일부 경우에, 예를 들어, 라이소자임(예를 들어, 상대적으로 낮은 pH를 가짐)에 대한 노출을 통해, 또는 단순 가수분해에 의해 생물학적으로 분해될 수 있다. 일부 실시형태에서, 생분해성 물질(예를 들어, 생분해성 중합체 물질 포함)의 분해는 에스터 결합의 가수분해를 포함한다. 대안적으로 또는 추가적으로, 일부 실시형태에서, 생분해성 물질(예를 들어, 생분해성 중합체 물질 포함)의 분해는 우레테인 연결의 절단을 포함한다. 예시적인 생분해성 중합체는, 예를 들어, 폴리(하이드록실산), 폴리(락트산)(PLA), 폴리(글리콜산)(PGA), 폴리(락트산-코-글리콜산)(PLGA), 및 PEG, 폴리무수물, 폴리(오르쏘)에스터, 폴리에스터, 폴리우레테인, 폴리(뷰티르산), 폴리(발레르산), 폴리(카프로락톤), 폴리(하이드록시알카노에이트), 폴리(락타이드-코-카프로락톤)과의 공중합체, 이들의 블렌드 및 공중합체를 포함하지만 이들로 제한되지 않는 락트산 및 글리콜산과 같은 하이드록시산의 중합체를 포함한다. 예를 들어, 단백질, 예컨대, 알부민, 콜라겐, 젤라틴 및 프롤아민, 예를 들어, 제인(zein), 및 다당류, 예컨대, 알기네이트, 셀룰로스 변형물 및 폴리하이드록시알카노에이트, 예를 들어, 폴리하이드록시뷰티레이트 블렌드 및 이의 공중합체를 포함하는 많은 자연 발생적 중합체가 또한 생분해성이다. 당업자라면 이러한 중합체가 이의 생체적합성 및/또는 생분해성 변형물인 경우(예를 들어, 당업계에 공지된 바와 같이 특정

화학기의 치환 또는 첨가만이 상이한 실질적으로 동일한 구조에 의해 모 중합체와 관련됨)를 인식하거나 결정할 수 있을 것이다.

[0052] **생물제제:** 용어 "생물제제(생물제제)", "생물학적 약물" 및 "생물학적 제품"은 백신, 혈액 및 혈액 성분, 알레르기 유발물질, 체세포, 유전자 요법, 조직, 핵산 및 단백질과 같은 광범위한 제품을 지칭한다. 생물제제는 당, 단백질, 또는 핵산, 또는 이러한 물질의 복합체 조합을 포함할 수 있거나, 또는 세포 및 조직과 같은 살아있는 개체일 수 있다. 생물제제는 다양한 천연 공급원(예를 들어, 인간, 동물, 미생물)으로부터 단리될 수 있고/있거나 생명공학적인 방법 및/또는 기타 기술에 의해 생산될 수 있다.

[0053] **생물학적 샘플:** 용어 "생물학적 샘플"은 생물학적 공급원으로부터 얻은 1차 샘플 및/또는, 일부 실시형태에서, 이로부터 유래된 샘플(예를 들어, 가공에 의해)을 지칭한다. 당업자는 생물학적 샘플이, 예를 들어, 조직 샘플(예컨대, 조직 절편 및 조직의 바늘 생검); 세포 샘플(예를 들어, 세포학적 도말(예컨대, Pap 또는 혈액 도말) 또는 미세해부학에 의해 얻은 세포 샘플); 전체 유기체의 샘플(예컨대, 효모 또는 세균의 샘플); 또는 세포 분획, 단편 또는 소기관(예컨대, 세포를 용해시키고 원심분리 등에 의해 이의 성분을 분리함으로써 획득)을 포함할 수 있거나 또는 이로부터 선택될 수 있음을 인식한다. 생물학적 샘플의 다른 예는 혈액, 혈청, 소변, 정액, 대변, 뇌척수액, 간질액, 점액, 눈물, 땀, 고름, 생검 조직(예를 들어, 외과적 생검 또는 바늘 생검에 의해 획득), 유두 흡인물, 우유, 질액, 타액, 면봉(예컨대, 협측 면봉) 또는 제1 생물학적 샘플로부터 유래된 생체분자를 포함하는 임의의 물질을 포함한다.

[0054] **생체적합물질:** 용어 "생체적합물질"은 (타당한 의학적 판단에 따라) 허용되지 않는 반응을 일으키지 않고 의학적 목적(예를 들어, 치료, 진단)을 위해 대상체에 투여될 수 있는 것을 특징으로 하는 생체적합성 물질을 지칭한다. 생체적합물질은 자연에서 얻어지거나 유래되거나, 또는 합성될 수 있다. 일부 실시형태에서, 생체적합물질은 중합체성 생체적합물질이거나 또는 이를 포함할 수 있다. 예를 들어, 일부 실시형태에서, 중합체성 생체적합물질은 적어도 하나 또는 복수(예를 들어, 적어도 2개 이상)의 중합체 성분을 포함할 수 있다. 일부 실시형태에서, 생체적합물질은 중합체 네트워크의 형태일 수 있다. 일부 실시형태에서, 생체적합물질은 주사 가능한 형식, 예를 들어, 점성 용액일 수 있다. 예를 들어, 생체적합물질은 제자리에서(예를 들어, 대상체에 투여시) 형성된 전구 성분을 포함할 수 있다. 일부 실시형태에서, 생체적합물질은 액체일 수 있다. 일부 실시형태에서, 생체적합물질은 점성 용액이다. 일부 실시형태에서, 생체적합물질은 콜로이드이다. 일부 실시형태에서, 생체적합물질은 고체일 수 있다. 일부 실시형태에서, 생체적합물질은 결정(예를 들어, 무기 결정)일 수 있다. 일부 실시형태에서, 생체적합물질은 핵산이 아니다. 일부 실시형태에서, 생체적합물질은 폴리펩타이드가 아니다.

[0055] **암:** 용어 "암"은 악성 신생물을 지칭한다(*Stedman's Medical Dictionary*, 25th ed.; Hensyl ed.; Williams & Wilkins: Philadelphia, 1990). 본 개시내용의 일부 실시형태의 맥락에서 특히 관심 있는 것은 세포 살해 및/또는 제거 요법(예를 들어, 외과적 절제 및/또는 소정의 화학치료요법, 예컨대, 세포독성 요법 등)에 의해 치료되는 암이다. 일부 실시형태에서, 본 개시내용에 따라 치료되는 암은 외과적으로 절제되는 암(즉, 적어도 하나의 종양이 외과적으로 절제된 경우)이다. 일부 실시형태에서, 본 개시내용에 따라 치료되는 암은 절제가 치료의 표준인 암이다. 일부 실시형태에서, 본 개시내용에 따라 치료되는 암은 전이된 암이다. 소정의 실시형태에서, 예시적인 암은 청신경종(acoustic neuroma); 선암종(adenocarcinoma); 부신암(adrenal gland cancer); 항문암; 혈관육종(angiosarcoma)(예를 들어, 림프관육종(lymphangiosarcoma), 림프관내피육종(lymphangioendotheliosarcoma), 혈관육종(hemangiosarcoma)); 충수암(appendix cancer); 양성 단일클론성 감마글로불린병증(benign monoclonal gammopathy); 담도암(biliary cancer)(예를 들어, 담관암종(cholangiocarcinoma)); 담관암(bile duct cancer); 방광암; 골암; 유방암(예를 들어, 유방의 선암종, 유방의 유두 암종(papillary carcinoma), 유선암(mammary cancer), 유방의 수질암종(medullary carcinoma)); 뇌암(예를 들어, 수막종(meningioma), 교모세포종(glioblastomas), 신경교종(glioma)(예를 들어, 성상세포종(astrocytoma), 희소돌기신경교종(oligodendroglioma), 수모세포종(medulloblastoma)); 기관지암(bronchus cancer); 유암종(carcinoid tumor); 심장 종양; 자궁경부암(예를 들어, 자궁경부 선암종); 융모막암종(choriocarcinoma); 척색종(chordoma); 두개인두종(craniopharyngioma); 결장직장암(예를 들어, 결장암, 직장암, 결장직장 선암종); 결합조직암; 상피암종(epithelial carcinoma); 유관 상피내암(ductal carcinoma *in situ*); 뇌실막종(ependymoma); 내피육종(endotheliosarcoma)(예를 들어, 카포시 육종(Kaposi's sarcoma), 다발성 특발성 출혈 육종(multiple idiopathic hemorrhagic sarcoma)); 자궁내막암(예를 들어, 자궁암, 자궁육종); 식도암(예를 들어, 식도의 선암종, 바렛 선암종(Barrett's adenocarcinoma)); 유잉 육종(Ewing's sarcoma); 안암(예를 들어, 안구내 흑색종, 망막모세포종(retinoblastoma)); 가족성 과호산구증가증(familial hypereosinophilia); 방광암; 위암(예를 들어, 위 선암종); 위장관 간질성 종양(gastrointestinal stromal

tumor: GIST); 생식세포암(germ cell cancer); 두경부암(예를 들어, 두경부 편평세포암종, 구강암(예를 들어, 구강 편평세포암종), 인후암(예를 들어, 후두암(laryngeal cancer), 인두암(pharyngeal cancer), 비인두암(nasopharyngeal cancer), 구인두암(oropharyngeal cancer))); 조혈세포암(예를 들어, 백혈병, 예컨대 급성 림프구성 백혈병(acute lymphocytic leukemia: ALL)(예를 들어, B-세포 ALL, T-세포 ALL), 급성 골수성 백혈병(acute myelocytic leukemia: AML)(예를 들어, B-세포 AML, T-세포 AML), 만성 골수성 백혈병(chronic myelocytic leukemia: CML)(예를 들어, B-세포 CML, T-세포 CML) 및 만성 림프구성 백혈병(chronic lymphocytic leukemia: CLL)(예를 들어, B-세포 CLL, T-세포 CLL)); 림프종, 예컨대, 호지킨 림프종(Hodgkin lymphoma: HL)(예를 들어, B-세포 HL, T-세포 HL) 및 비-호지킨 림프종(non-Hodgkin lymphoma: NHL)(예를 들어, B-세포 NHL, 예컨대, 미만성 거대 세포 림프종(diffuse large cell lymphoma: DLCL)(예를 들어, 미만성 거대 B-세포 림프종), 여포성 림프종(follicular lymphoma), 만성 림프구성 백혈병/소 림프구성 림프종(CLL/SLL), 외투세포 림프종(mantle cell lymphoma: MCL), 주변 영역 B-세포 림프종(marginal zone B-cell lymphoma)(예를 들어, 점막-관련 림프 조직(mucosa-associated lymphoid tissue: MALT) 림프종, 결절 주변 영역 B-세포 림프종, 비장 주변 영역 B-세포 림프종), 원발성 종격동 B-세포 림프종(primary mediastinal B-cell lymphoma), 버킷 림프종(Burkitt lymphoma), 림프구성질세포성 림프종(lymphoplasmacytic lymphoma)(즉, 발렌 스트롬 거대글로불린혈증(Waldenstrom's macroglobulinemia)), 털세포 백혈병(hairy cell leukemia: HCL), 면역성 거대세포 림프종(immunoblastic large cell lymphoma), 전구 B-림프모구 림프종(precursor B-lymphoblastic lymphoma) 및 원발성 중추 신경계(central nervous system: CNS) 림프종; 및 T-세포 NHL, 예컨대, 전구 T-림프모구 림프종/백혈병, 말초 T-세포 림프종(peripheral T-cell lymphoma: PTCL)(예를 들어, 피부 T-세포 림프종(CTCL)(예를 들어, 용상 진균증(mycosis fungoides), 시자리 증후군(Sezary syndrome)), 혈관면역모구 T-세포 림프종(angioimmunoblastic T-cell lymphoma), 외부 결절성 자연 살해 T-세포 림프종(extranodal natural killer T-cell lymphoma), 장병증형 T-세포 림프종(enteropathy type T-cell lymphoma), 피하 지방층염-유사 T-세포 림프종(subcutaneous panniculitis-like T-cell lymphoma) 및 역형성 거대 세포 림프종(anaplastic large cell lymphoma)); 위에 기재된 것과 같은 하나 이상의 백혈병/림프종의 혼합; 다발성 골수종(다중 myeloma); 중쇄병(heavy chain disease)(예를 들어, 알파쇄병(heavy chain disease), 감마쇄병(gamma chain disease), 뮤쇄병(mu chain disease); 혈관모세포종(hemangioblastoma); 조직구증(histiocytosis); 하인두암(hypopharynx cancer); 염증성 근섬유모세포 종양(inflammatory myofibroblastic tumor); 면역성 아밀로이드증(immunocytic amyloidosis); 신장암(예를 들어, 신장모세포종(nephroblastoma), 일명 윌름스 종양(Wilms' tumor), 신세포 암종(renal cell carcinoma)); 간암(예를 들어, 간세포암(hepatocellular cancer: HCC), 악성 간종양); 폐암(예를 들어, 기관지원성 암종(bronchogenic carcinoma), 소세포 폐암(small cell lung cancer: SCLC), 비-소세포 폐암(non-small cell lung cancer: NSCLC), 폐의 선암종); 평활근육종(leiomyosarcoma: LMS); 비만세포증(mastocytosis)(예를 들어, 전신 비만세포증); 흑색종; 중선관 암종(midline tract carcinoma); 다발성 내분비선 종증(multiple endocrine neoplasia syndrome); 근육암; 골수이형성 증후군(myelodysplastic syndrome: MDS); 중피종(mesothelioma); 골수증식성 장애(myeloproliferative disorder: MPD)(예를 들어, 진성다혈구증(polycythemia vera: PV), 특발성 혈소판증가증(essential thrombocytois: ET), 원인불명 골수화생(agnogenic myeloid metaplasia: AMM), 일명 골수섬유증(myelofibrosis: MF), 만성 특발성 골수섬유증(chronic idiopathic myelofibrosis), 만성 골수성 백혈병(CML), 만성 호중구성 백혈병(CNL), 과다호산구 증후군(hypereosinophilic syndrome: HES)); 비인두암; 신경모세포종(neuroblastoma); 신경섬유종(neurofibroma)(예를 들어, 신경섬유종증(neurofibromatosis: NF) 1형 또는 2형, 신경초종증(schwannomatosis)); 신경내분비암(neuroendocrine cancer)(예를 들어, 위소장이자 신경내분비 종양(gastroenteropancreatic neuroendocrine tumor: GEP-NET), 유암종); 골육종(osteosarcoma)(예를 들어, 골암); 난소암(예를 들어, 낭선암종(cystadenocarcinoma), 난소 배아 암종(ovarian embryonal carcinoma), 난소 선암종); 유두상 선암종(papillary adenocarcinoma); 췌장암(예를 들어, 췌장 선암종, 췌장내 유두상 점액종양(intraductal papillary mucinous neoplasm: IPMN), 섬세포 종양(Islet cell tumor)); 부갑상선암(parathyroid cancer); 유두상 선암종; 음경암(penile cancer)(예를 들어, 음경 및 음낭의 페제트병(Paget's disease)); 인두암; 송과체종(pinealoma); 뇌하수체암(pituitary cancer); 흉막폐 모세포종(pleuropulmonary blastoma); 원시 신경외배엽 종양(primitive neuroectodermal tumor: PNT); 혈장세포 신생물(plasma cell neoplasia); 부신생물 증후군(paraneoplastic syndrome); 상피내암(intraepithelial neoplasms); 전립선암종(예를 들어, 전립선 선암종); 직장암; 횡문근육종(rhabdomyosarcoma); 망막모세포종; 침샘암(salivary gland cancer); 피부암(예를 들어, 편평세포 암종(squamous cell carcinoma: SCC), 각질극세포종(keratoacanthoma: KA), 흑색종, 기저세포 암종(basal cell carcinoma: BCC)); 소장암(small bowel cancer)(예를 들어, 충수암); 연조직 육종(soft tissue sarcoma)(예를 들어, 악성 섬유 조직구종(malignant fibrous

histiocytoma: MFH), 지방육종(liposarcoma), 악성 말초신경 초종양(malignant peripheral nerve sheath tumor: MPNST), 연골육종(chondrosarcoma), 섬유육종(fibrosarcoma), 점액육종(myxosarcoma)); 피지선 암종(sebaceous gland carcinoma); 위암; 소장암(small intestine cancer); 한선암(sweat gland carcinoma); 윤활막종(synovioma); 고환암(예를 들어, 정소피종(seminoma), 고환 배아 암종); 흉선암; 갑상선암종(예를 들어, 갑상선의 유두 암종, 유두 갑상선 암종(papillary thyroid carcinoma: PTC), 갑상선 수질암(medullary thyroid cancer)); 요도암; 자궁암; 질암; 및 외음부암(예를 들어, 외음부의 페체트병) 중 하나 이상을 포함할 수 있다.

[0056] **탄수화물 중합체:** 용어 "탄수화물 중합체"는, 예를 들어, 탄수화물 백본을 갖는 하나 이상의 탄수화물이거나 또는 이를 포함하는 중합체를 지칭한다. 예를 들어, 일부 실시형태에서, 탄수화물 중합체는 다당류 또는 올리고당류, 또는 공유 결합에 의해 연결된 복수의 단당류 단위를 함유하는 중합체를 지칭한다. 단당류 단위는 모두 동일할 수 있거나, 또는, 일부 경우에, 탄수화물 중합체 내에 존재하는 단당류 단위의 유형이 두 가지 이상일 수 있다. 소정의 실시형태에서, 탄수화물 중합체는 자연 발생적이다. 소정의 실시형태에서, 탄수화물 중합체는 합성이다(즉, 자연 발생적이 아님). 일부 실시형태에서, 탄수화물 중합체는 화학적 변형을 포함할 수 있다. 일부 실시형태에서, 탄수화물 중합체는 선형 중합체이다. 일부 실시형태에서, 탄수화물 중합체는 분지형 중합체이다.

[0057] **화학치료제:** 용어 "화학치료제"는 암에 대한 화학요법에 사용되는 것으로 알려진 치료제를 지칭한다. 예를 들어, 일부 실시형태에서, 화학요법제는 빠르게 성장하는 암 세포의 증식을 억제하고/하거나 암 세포를 죽이기 위한 암 세포에 대한 치료제를 지칭한다. 이러한 화학치료제의 예는 알킬화제, 항대사물질, 토포아이스오머레이스 저해제 및/또는 유사분열 저해제를 포함하지만 이들로 제한되지 않는다.

[0058] **병용 요법:** 본 명세서에서 사용되는 용어 "병용 요법"은 대상체가 2개 이상의 치료적 양생법(예를 들어, 2개 이상의 치료제)에 동시에 노출되는 상황을 지칭한다. 일부 실시형태에서, 2개 이상의 양생법은 동시에 투여될 수 있고; 일부 실시형태에서, 이러한 양생법 순차적으로 투여될 수 있으며(예를 들어, 제1 양생법의 모든 "용량"이 제2 양생법의 임의의 용량의 투여 전에 투여됨); 일부 실시형태에서, 이러한 작용제는 중복 투여 양생법으로 투여된다. 일부 실시형태에서, 병용 요법의 "투여"는 다른 작용제(들) 또는 양식(들)을 투여받는 대상체에 하나 이상의 작용제(들) 또는 양식(들)을 병용하여 투여하는 것을 포함할 수 있다. 명확성을 위해, 병용 요법은 개별 작용제가 단일 조성물로 함께(또는 반드시 동시에) 투여될 것을 요구하지 않지만, 일부 실시형태에서, 2개 이상의 작용제 또는 이의 활성 모이어티는 병용 조성물 또는 심지어 병용 화합물(예를 들어, 단일 화학적 복합체 또는 공유 개체의 일부로)로 함께 투여될 수 있다.

[0059] **콜로이드:** 본 명세서에 사용되는 용어 "콜로이드"는 연속 매질(예를 들어, 수성 완충 시스템)을 통해 분산된 입자(예를 들어, 중합체 입자)의 균질한 용액 또는 현탁액을 지칭한다. 일부 실시형태에서, 콜로이드는 에멀션이다. 일부 실시형태에서, 콜로이드는 졸(sol)이다. 일부 실시형태에서, 콜로이드는 겔이다.

[0060] **비슷한:** 본 명세서에서 사용되는 용어 "비슷한"은 서로 동일하지 않을 수도 있지만 당업자가 관찰된 차이 또는 유사성에 근거하여 결론이 합리적으로 도출될 수 있도록 그들 사이에 비교를 허용할 만큼 충분히 유사한 2개 이상의 작용제, 개체, 상황, 조건의 세트 등을 지칭한다. 일부 실시형태에서, 비슷한 조건의 세트, 상황, 개체 또는 집단은 복수의 실질적으로 동일한 특징 및 하나 또는 소수의 변화된 특성을 특징으로 한다. 당업자라면 2개 이상의 이러한 작용제, 개체, 상황, 조건의 세트 등이 비슷한 것으로 간주되기 위해 임의의 주어진 상황에서 어느 정도의 동일성이 요구되는지 이해할 것이다. 예를 들어, 당업자라면 다양한 상황, 개체, 또는 집단의 세트 하에 또는 이를 사용하여 얻어진 결과 또는 관찰된 현상 간의 차이가 변화하는 특성의 변화로 인해 발생하거나 또는 이를 나타내는 합리적인 결론을 보장하기에 충분한 수와 유형의 실질적으로 동일한 특징을 특징으로 하는 경우 상황, 개체, 또는 집단의 세트가 서로 비슷함을 이해할 것이다. 당업자라면 또한 용어 "비슷한"은 2개 이상의 값을 비교하는 맥락에서 사용되는 경우, 이러한 값은 값의 차이가 치료적 결과, 예를 들어, 항-종양 면역의 유도 및/또는 종양 재성장 및/또는 전이의 발생에서 물질적 차이를 초래하지 않도록 서로 비슷함을 이해할 것이다. 예를 들어, 일부 실시형태에서, 비슷한 방출 속도는 48시간 동안 15% 이내의 이러한 방출 속도의 값을 지칭한다. 일부 실시형태에서, 비슷한 방출 속도는 48시간 동안 20% 이내의 이러한 방출 속도의 값을 지칭한다. 일부 실시형태에서, 비슷한 방출 속도는 24시간 동안 15% 이내의 이러한 방출 속도의 값을 지칭한다.

[0061] **병태, 질환 또는 장애:** 용어 "병태", "질환" 및 "장애"는 상호교환적으로 사용된다.

[0062] **상응하는:** 본 명세서에 사용되는 용어 "상응하는"은 2개 이상의 실체(entity) 간의 관계를 지칭한다. 예를 들어, 용어 "상응하는"은 또 다른 화합물 또는 조성물(예를 들어, 적절한 참조 화합물 또는 조성물)에 대한 화합물 또는 조성물의 구조적 요소의 위치/동일성을 지정하는 데 사용될 수 있다. 예를 들어, 일부 실시형태에서,

중합체 내의 단량체 잔기(예를 들어, 폴리펩타이드 내의 아미노산 잔기 또는 폴리뉴클레오타이드 내의 핵산 잔기)는 적절한 참조 중합체 내의 잔기에 "상응하는" 것으로 확인될 수 있다. 예를 들어, 당업자라면 또한 간편성을 위해, 폴리펩타이드 내의 잔기가 종종 참조 관련 폴리펩타이드를 기반으로 하는 표준 넘버링 시스템을 사용하여 지정되므로, 예를 들어, 190번 위치의 잔기에 "상응하는" 아미노산은 실제로 특정 아미노산 사슬에서 190번째 아미노산일 필요는 없지만 참조 폴리펩타이드의 190번째에서 발견되는 잔기에 해당함을 이해할 것이며; 당업자라면 "상응하는" 아미노산을 확인하는 방법을 쉽게 이해할 것이다. 예를 들어, 당업자라면, 예를 들어, 본 개시내용에 따라 폴리펩타이드 및/또는 핵산에서 "상응하는" 잔기를 확인하기 위해 사용될 수 있는, 예를 들어, BLAST, CS-BLAST, CUSASW++, DIAMOND, FASTA, GGSEARCH/GLSEARCH, Genoogle, HMMER, HHpred/HHsearch, IDF, Infernal, KLAST, USEARCH, parasail, PSI-BLAST, PSI-Search, ScalaBLAST, Sequilab, SAM, SSEARCH, SWAPHI, SWAPHI-LS, SWIMM 또는 SWIPE와 같은 소프트웨어 프로그램을 포함하는 다양한 서열 정렬 전략을 알고 있을 것이다. 당업자라면 또한 일부 예에서 용어 "상응하는"이 또 다른 이벤트 또는 실체(예를 들어, 적절한 참조 이벤트 또는 실체)와 관련된 유사성을 공유하는 이벤트 또는 실체를 설명하기 위해 사용될 수 있음을 이해할 것이다. 한 예를 제시하기 위해, 한 유기체의 유전자 또는 단백질은 일부 실시형태에서 유사한 역할을 하거나 또는 유사한 기능을 수행하고/하거나 특정 정도의 서열 동일성 또는 상동성을 나타내거나 또는 특정한 특징적인 서열 요소를 공유한다는 것을 나타내기 위해 또 다른 유기체로부터의 유전자 또는 단백질에 "상응하는" 것으로 기술될 수 있다.

[0063] **임계 겔화 온도:** 본 명세서에 사용되는 "CGT"로 약칭되는 용어 "임계 겔화 온도"는 중합체 복합 제제(예를 들어, 본 명세서에 기재된 것)의 전구체 상태가 본 명세서에 기재된 중합체 네트워크 상태(예를 들어, 하이드로겔 상태)로 전환되는 역치 온도 또는 그 이상을 지칭한다. 일부 실시형태에서, 임계 겔화 온도는 졸-겔 전환 온도에 해당할 수 있다. 일부 실시형태에서, 임계 겔화 온도는 더 낮은 임계 용액 온도에 해당할 수 있다. 열반응성 겔에 대한 일반적인 설명은 본 명세서에 기재된 목적을 위해 참조에 의해 본 명세서에 인용되어 있는 문헌 [Taylor *et al.*, "Thermoresponsive Gels" *Gels* (2017) 3:4]을 참조한다. 본 개시내용에 기재된 바와 같이, 본 명세서에 기재된 중합체 복합 제제의 소정의 실시형태는 약 35°C 내지 40°C의 온도에 노출될 때 중합체 네트워크 상태를 형성하는 것으로 나타났다. 본 개시내용을 읽는 당업자라면 이러한 중합체 복합 제제가 반드시 약 35°C 내지 40°C의 CGT를 가질 필요는 없지만 오히려 35°C 내지 40°C보다 낮은 CGT를 가질 수 있음을 이해할 것이다. 예를 들어, 일부 실시형태에서, 제공된 중합체 복합 제제는 약 20°C 내지 28°C의 CGT를 가질 수 있다.

[0064] **임계 겔화 중량비:** 본 명세서에 사용되는 용어 "임계 겔화 중량비"는 이러한 중합체 복합 제제(예를 들어, 본 명세서에 기재된 것)의 전구체 상태가 본 명세서에 기재된 중합체 네트워크 상태(예를 들어, 하이드로겔 상태)로 전환되는 것 이상의 제공된 중합체 복합 제제 내의 적어도 2개 이상의 중합체 성분의 역치 중량비를 지칭한다. 일부 실시형태에서, 이러한 전구체-중합체 네트워크 전환은 제공된 중합체 복합 제제에 대한 임계 겔화 온도 및 임계 겔화 중량비가 모두 달성될 때 발생한다.

[0065] **가교결합:** 본 명세서에 사용되는 용어 "가교결합"은 네트워크를 형성하기 위한 하나의 실체와 또 다른 실체 사이의 상호작용 및/또는 연결을 지칭한다. 예를 들어, 일부 실시형태에서, 중합체 네트워크에 존재하는 가교결합은 분자내 가교결합, 분자간 가교결합 또는 둘 다일 수 있거나 또는 이를 포함할 수 있다. 일부 실시형태에서, 가교결합은 중합체 네트워크를 형성하기 위한 하나의 중합체 사슬(들)과 또 다른 중합체 사슬(들) 사이의 상호작용 및/또는 연결을 포함할 수 있다. 일부 실시형태에서, 가교결합은, 예를 들어, 하나 이상의 환경적 유발요인 및/또는 물리화학적 상호작용을 포함하는 하나 이상의 물리적 가교 접근법을 사용하여 달성될 수 있다. 환경적 유발요인의 예는 pH, 온도 및/또는 이온 강도를 포함하지만 이들로 제한되지 않는다. 물리화학적 상호작용의 비제한적인 예는 소수성 상호작용, 전하 상호작용, 수소 결합 상호작용, 입체복합체화(stereocomplexation) 및/또는 초분자 화학을 포함한다. 일부 실시형태에서, 가교결합은 화학 반응에 기초한 하나 이상의 공유 가교 접근법(예를 들어, 2개의 실체 사이의 연결이 공유 결합이거나 또는 이를 포함하는 경우)을 사용하여 달성될 수 있으며, 예를 들어, 일부 실시형태에서, 이는 Schiff 염기를 형성하기 위한 알데하이드와 아민의 반응, 하이드라진을 형성하기 위한 알데하이드와 하이드라지드의 반응 및/또는 2차 아민 또는 설파이드를 형성하기 위한 아크릴레이트와 1차 아민 또는 티올의 Michael 반응을 포함할 수 있다. 이러한 공유 가교 접근법의 예는 저분자 가교 및 중합체-중합체 가교를 포함하지만 이들로 제한되지 않는다. 중합체 사슬의 물리적 및 공유 가교를 위한 다양한 방법은, 예를 들어, 내용이 본 명세서에 개시된 목적을 위해 참조에 의해 본 명세서에 인용되어 있는 문헌 [Hoare and Kohane, "Hydrogels in drug delivery: Progress and challenges" *Polymer* (2008) 49:1993-2007]에 기술되어 있는 바와 같이 당업계에 공지되어 있다.

[0066] **가교제:** 본 명세서에서 상호교환적으로 사용되는 용어 "가교제(crosslinker)" 또는 "가교제(crosslinking

agent)"는 하나의 개체(예를 들어, 하나의 중합체 사슬)를 다른 개체(예를 들어, 다른 중합체 사슬)에 연결하는 작용제를 지칭한다. 일부 실시형태에서, 2개의 개체 사이의 연결(즉, "가교")은 공유 결합이거나 또는 이를 포함한다. 일부 실시형태에서, 2개의 개체 사이의 연결은 이온 결합 또는 상호작용이거나 또는 이를 포함한다. 일부 실시형태에서, 가교제는, 예를 들어, 일부 실시형태에서 알데하이드 및 아미노기 사이에서 공유 결합의 형성을 유도하기 위한 저분자(예를 들어, 다이알데하이드 또는 게니핀)를 포함할 수 있거나 또는 포함하는 화학적 가교제이다. 일부 실시형태에서, 가교제는 감광성 작용기를 포함한다. 일부 실시형태에서, 가교제는 pH-민감성 작용기를 포함한다. 일부 실시형태에서, 가교제는 열-민감성 작용기를 포함한다.

[0067] **질환:** 본 명세서에 사용되는 용어 "질환"은 전형적으로 대상체(예를 들어, 인간 대상체)의 조직 또는 시스템의 정상적인 기능을 손상시키며 전형적으로 특징적인 징후 및/또는 증상으로 나타나는 장애 또는 병태를 지칭한다. 본 명세서에서 제공되는 기술에 적합한 질환의 예는 자가면역 질환, 염증성 질환, 뼈 질환, 대사 질환, 신경 및 신경퇴행성 질환, 암, 심혈관 질환, 알레르기 및 천식, 알츠하이머병 및 호르몬-관련 질환을 포함하지만 이들로 제한되지 않는다. 일부 실시형태에서, 본 명세서에서 제공되는 기술에 적합한 질환은 암이다.

[0068] **유효량:** "유효량"은 목적하는 생물학적 반응을 이끌어내기, 예를 들어, 대상체가 앓을 수 있는 병태를 치료하기에 충분한 양이다. 당업자에 의해 이해되는 바와 같이, 조성물 또는 조성물에 포함된 작용제의 유효량은 조성물에서 작용제의 목적하는 생물학적 중점, 물리적, 화학적 및/또는 생물학적 특성(예를 들어, 약동학 및/또는 분해), 치료될 병태 및 대상체의 연령 및 건강과 같은 이러한 인자에 따라 달라질 수 있다. 일부 실시형태에서, 양은 치료적 치료에 유효할 수 있고; 대안적으로 또는 추가적으로, 일부 실시형태에서, 양은 예방적 치료에 유효할 수 있다. 예를 들어, 암을 치료하는데 있어서, 유효량은 종양 재성장을 예방하거나, 종양 부담을 줄이거나 또는 종양의 성장 또는 확산을 멈출 수 있다. 당업자라면 유효량이 단일 투여 형태로 포함될 필요가 없음을 이해할 것이다. 오히려, 유효량의 투여는 시간이 지남에 따라(예를 들어, 투여 양생법에 따라) 잠재적으로 복수의 용량의 투여를 포함할 수 있다. 예를 들어, 일부 실시형태에서, 유효량은 통계적으로 유의한 특정 결과를 달성하기 위해 관련 집단에 투여될 때 확립된 투여 양생법으로 투여되는 양일 수 있다.

[0069] **수화물:** 본 명세서에 사용되는 용어 "수화물"은 당업계에서 이해되는 의미를 가지며, 화합물(예를 들어, 화합물의 염 형태일 수 있음)과 하나 이상의 물 분자의 응집체를 지칭한다. 전형적으로, 화합물의 수화물에 포함된 물 분자의 수는 수화물의 화합물 분자의 수에 대한 일정한 비이다. 따라서, 화합물의 수화물은, 예를 들어, 일반식 $R \times xH_2O$ 로 나타낼 수 있되, R은 화합물이고, x는 0보다 큰 수이다. 주어진 화합물은, 예를 들어, 1수화물(x는 1), 저수화물(x는 0보다 크고 1보다 작은 수, 예를 들어, 반수화물($R \times 0.5H_2O$)) 및 다수화물(x는 1보다 큰 수, 예를 들어, 2수화물($R \times 2H_2O$) 및 6수화물($R \times 6H_2O$))을 포함하는 하나 이상의 유형의 수화물을 형성할 수 있다.

[0070] **하이드로겔:** 용어 "하이드로겔"은 당업계에서 이해되는 의미를 가지며, 친수성인 중합체 사슬의 네트워크로부터 형성된 물질을 지칭하고, 때때로 수상이 분산 매질인 콜로이드성 겔로 발견된다. 일부 실시형태에서, 하이드로겔은 높은 흡수성(예를 들어, 90% 이상의 물을 흡수 및/또는 보유할 수 있음)의 천연 또는 합성 중합체 네트워크이다. 일부 실시형태에서, 하이드로겔은, 예를 들어, 상당한 수분 함량으로 인해 천연 조직과 유사한 정도의 유연성을 갖는다.

[0071] **면역요법:** 용어 "면역요법"은 면역 반응을 유도, 향상 또는 억제함으로써 질환의 치료를 촉진하는 치료제를 지칭한다. 면역 반응을 유도 또는 증폭시키기 위해 설계된 면역요법은 활성화 면역요법으로 분류되는 반면, 면역 반응을 감소 또는 억제하는 면역요법은 억제 면역요법으로 분류된다. 면역요법은 항상 그런 것은 아니지만 전형적으로 생체치료제(biotherapeutic agent)이다. 수많은 면역요법이 암을 치료하는데 사용된다. 이들은 단일클론성 항체, 입양 세포 전달, 사이토카인, 케모카인, 백신, 핵산, 저분자 저해제 및 저분자 효능제를 포함하지만 이들로 제한되지 않는다. 예를 들어, 유용한 면역요법은 I형 인터페론의 유도제, 인터페론, 인터페론 유전자의 자극인자(stimulator of interferon gene: STING) 효능제, TLR7/8 효능제, IL-15 슈퍼 효능제, COX 저해제(예를 들어, COX-1 저해제 및/또는 COX-2 저해제), 항-PD-1 항체, 항-CD137 항체 및 항-CTLA-4 항체를 포함할 수 있지만, 이들로 제한되지 않는다. 일부 실시형태에서, 본 명세서에서 제공되는 소정의 중합체 복합 제제는 면역요법 없이 자체적으로 면역조절성(예를 들어, 항종양 면역을 유도하기에 충분함)이므로 본 명세서에 기재된 바와 같은 이러한 면역요법의 투여를 포함하지 않는다.

[0072] **면역조절성 페이로드:** 본 명세서에서 사용되는 용어 "면역조절성 페이로드"는 본 명세서에서 제공되고/되거나 사용되는 것과 같은 중합체 복합 제제에 의해 운반되거나 또는 그 내에 분포될 수 있는 별도의 면역조절제(예를 들어, 저분자, 폴리펩타이드(예를 들어, 사이토카인 포함), 핵산 등)를 지칭하되, 면역조절제는 대상체에서 면역 반응의 하나 이상의 양태를 조절 또는 변경(예를 들어, 유도, 향상 또는 억제 등)하는 치료적 효과를 제공한

다. 면역조절성 페이로드의 예는 후천성 면역 반응의 활성화제, 선천성 면역 반응의 활성화제, 전염증성 경로의 저해제, 면역조절성 사이토카인 또는 면역조절성 치료제뿐만 아니라 WO 2018/045058과 WO 2019/183216에 기재된 것들 및 임의의 이들의 조합을 포함하지만 이들로 제한되지 않는다. 상기 언급된 특허 출원의 내용은 본 명세서에 기재된 목적을 위해 참조에 의해 본 명세서에 원용된다. 일부 실시형태에서, 면역조절성 페이로드는 선천성 면역 조절 페이로드(예를 들어, 선천성 면역 및/또는 선천성 면역의 하나 이상의 특징을 유도 또는 자극하는 면역조절성 페이로드)이거나 또는 이를 포함한다. 일부 실시형태에서, 선천성 면역 조절 페이로드는 선천성 면역 반응의 활성화제이거나 또는 이를 포함한다. 일부 실시형태에서, 면역조절성 페이로드는 후천성 면역 조절 페이로드, 예를 들어, 후천성 면역 반응의 활성화제이거나 또는 이를 포함한다. 일부 실시형태에서, 면역조절성 페이로드는 전염증성 경로의 저해제, 예를 들어, p38 마이트젠-활성화 단백질 카이네이스(mitogen-activated protein kinase: MAPK) 경로에 의해 매개된 전염증성 면역 반응의 저해제이거나 또는 이를 포함한다. 일부 실시형태에서, 면역조절성 페이로드는 면역조절성 사이토카인이거나 또는 이를 포함한다. 일부 실시형태에서, 면역조절성 페이로드는 면역조절성 치료제이거나 또는 이를 포함한다. 당업자에 의해 이해되는 바와 같이, 면역조절성 페이로드는, 예를 들어, 분해와 같은, 예를 들어, 화학적, 효소적 및/또는 생물학적 반응에 의해 생성된 중합체 복합 제제(예를 들어, 본 명세서에 기재되고/되거나 이용되는 바와 같음)의 성분(예를 들어, 전구 성분) 및/또는 부산물을 포함하지 않는다.

[0073] **이식:** 용어 "이식 가능한", "이식", "이식하는" 및 "이식물"은 종양 절제 부위 내 또는 감시 림프절과 같은 대상체의 특정 위치에 전형적으로 일반적인 수술 방법에 의해 관심 있는 조성물을 배치하는 것을 지칭한다.

[0074] **증가, 유도 또는 감소:** 본 명세서에서 사용되는 바와 같은 이러한 용어 또는 문법적으로 유사한 비교 용어는 비교 가능한 참조 측정값과 관련된 값을 나타낸다. 예를 들어, 일부 실시형태에서, 제공된 중합체 복합 제제(예를 들어, 전구체 상태 또는 중합체 네트워크 상태)로 달성된 평가 값은 비교 가능한 참조 생체적합물질 제제(예를 들어, 18% (w/w) 폴록사머 407의 생체적합물질 또는, 예를 들어, 화학적으로 가교된 하이알루론산 하이드로겔과 같은 화학적으로 가교된 하이드로겔)로 얻어진 값에 비해 "증가"될 수 있다. 대안적으로 또는 추가적으로, 일부 실시형태에서, 대상체에서 달성된 평가된 값은 상이한 조건(예를 들어, 본 명세서에 기재되고/되거나 이용되는 조성물 또는 제제의 투여와 같은 이벤트의 전 또는 후; 또는 이의 존재 또는 부재)하에 동일한 대상체에서 또는 다른 비슷한 대상체(예를 들어, 조건에 노출되기 전, 예를 들어, 본 명세서에 기재되고/되거나 이용되는 조성물 또는 제제의 투여의 부재시에 관심 대상체와 다른 유사한 대상체)에서 얻어진 값에 비해 "증가"될 수 있다. 일부 실시형태에서, 비교 용어는 통계적으로 관련된 차이(예를 들어, 통계적 연관성을 달성하기에 충분한 유효성 및/또는 규모)를 지칭한다. 당업자라면 주어진 맥락에서 이러한 통계적 유의성을 달성하는데 필요하거나 또는 충분한 차이의 정도 및/또는 유효성을 인식하거나 또는 쉽게 결정할 수 있을 것이다.

[0075] **저해하다:** 용어 "저해하다" 또는 "저해"는 전체 저해에만 제한되지 않는다. 따라서, 일부 실시형태에서, 부분적 저해 또는 상대적 감소가 용어 "저해"의 범위 내에 포함된다. 예를 들어, 표적의 수준(예를 들어, 발현 및/또는 활성)을 조절하는 맥락에서, 용어는 일부 실시형태에서, 표적의 수준(예를 들어, 발현 및/또는 활성)이, 예를 들어, 표적의 기준선 수준일 수 있는 초기 또는 기타 적절한 참조 수준보다 재현 가능하고/하거나 통계적으로 유의하게 낮은 수준으로 감소하는 것을 지칭한다. 일부 실시형태에서, 용어는 표적의 수준(예를 들어, 발현 및/또는 활성)이, 예를 들어, 표적의 기준선 수준일 수 있는 초기 수준의 75% 미만, 50% 미만, 40% 미만, 30% 미만, 25% 미만, 20% 미만, 10% 미만, 9% 미만, 8% 미만, 7% 미만, 6% 미만, 5% 미만, 4% 미만, 3% 미만, 2% 미만, 1% 미만, 0.5% 미만, 0.1% 미만, 0.01% 미만, 0.001% 미만 또는 0.0001% 미만의 수준으로 감소하는 것을 지칭한다. 종양 재발 및/또는 전이의 위험 및/또는 발생률의 맥락에서, 일부 실시형태에서, 용어는 종양 재발 및/또는 전이의 위험 또는 발생률을, 예를 들어, 본 명세서에 기재된 조성물의 투여의 부재 또는 투여 이전에 종양 재발 및/또는 전이의 위험 또는 발생률의 기준선 수준일 수 있는 초기 또는 다른 적절한 참조 수준보다 재현 가능하고/하거나 통계적으로 유의하게 낮은 수준으로 감소시키는 것을 지칭한다. 일부 실시형태에서, 용어는 종양 재발 및/또는 전이의 위험 또는 발생률을 본 명세서에 기재된 조성물의 투여의 부재 또는 투여 이전에 종양 재발 및/또는 전이의 위험 또는 발생률의 기준선 수준일 수 있는 초기 수준의 75% 미만, 50% 미만, 40% 미만, 30% 미만, 25% 미만, 20% 미만, 10% 미만, 9% 미만, 8% 미만, 7% 미만, 6% 미만, 5% 미만, 4% 미만, 3% 미만, 2% 미만, 1% 미만, 0.5% 미만, 0.1% 미만, 0.01% 미만, 0.001% 미만 또는 0.0001% 미만인 수준으로 감소시키는 것을 지칭한다.

[0076] **저해제:** 본 명세서에서 사용되는 용어 "저해제"는 그 존재 또는 수준이 조절되는 표적의 감소된 수준 또는 활성과 상관관계가 있는 작용제를 지칭한다. 일부 실시형태에서, 저해제는 직접적으로 작용할 수 있고(이 경우, 예를 들어, 표적에 결합함으로써 표적에 직접적으로 영향을 발휘함); 일부 실시형태에서, 저해제는 간접적으로 작

용할 수 있다(이 경우, 표적의 조절자와 상호작용 및/또는 그렇지 않다면 이를 변경함으로써 그 영향을 발휘하여 표적의 수준 및/또는 활성이 감소됨). 일부 실시형태에서, 저해제는 그 존재 또는 수준이 특정 참조 수준 또는 활성(예를 들어, 공지된 저해제의 존재 또는 본 명세서에 개시된 바와 같은 저해제의 부재 등과 같은 적절한 참조 조건하에 관찰되는 것)에 비해 감소되는 표적 수준 또는 활성과 상관관계가 있는 것이다.

[0077] **전염증성 경로의 저해제:** 본 명세서에서 사용되는 용어 "전염증성 경로의 저해제"는 일부 실시형태에서 면역억제와 관련된 염증을 억제 또는 감소시키는 작용제를 지칭한다. 일부 실시형태에서, 이러한 전염증성 경로의 저해제는 면역억제성 세포의 동원을 방지하거나 또는 급성 염증을 예방하는 작용제를 지칭한다. 이러한 급성 염증 및/또는 면역억제성 세포의 동원은 수술로 인한 외상을 포함하여 국부적 외상 후 발생할 수 있다. 일부 실시형태에서, 전염증성 경로의 저해제는, 예를 들어, 염증성 사이토카인(예를 들어, TGF- β 및 IL-10을 포함하지만 이들로 제한되지 않음)의 생성, M2-유사 대식세포의 증가된 활성 및/또는 증식, 예를 들어, 골수 세포, 호중구 및 비만 세포 등을 포함하지만 이들로 제한되지 않는 관련 면역 세포의 동원을 포함하는 염증을 유도하는 면역 반응을 저해할 수 있다. 전염증성 경로의 저해제의 예는, 예를 들어, 국제 출원 WO 2019/183216에 기술되어 있는 것들을 포함하며, 그 내용은 본 명세서에 기재된 목적을 위해 그 전문이 참조에 의해 본 명세서에 인용된다.

[0078] **이성질체:** 동일한 분자식을 갖지만 원자 결합의 성질 또는 순서 또는 공간에서의 원자의 배열이 다른 화합물을 "이성질체"라고 하는 것도 이해하여야 한다. 공간에서 원자의 배열이 다른 이성질체는 "입체이성질체"라고 한다.

[0079] **림프절:** 당업계에서 공지된 바와 같이, 용어 "림프절"은 몸 전체에 위치하며 림프액이 흐르는 작은 구조인 림프계의 구성요소를 지칭한다. 림프절은 림프액으로부터 소정의 물질을 걸러내는 것으로 이해된다. 림프절은 또한, 예를 들어, 몸 전체의 면역 반응에 참여할 수 있는 면역 세포를 포함할 수 있다. 일부 실시형태에서, 림프절은 감시 림프절(즉, 암세포가 원발성 종양으로부터 확산될 가능성이 가장 높은 림프절)일 수 있거나 또는 이를 포함한다.

[0080] **마커:** 본 명세서에서 사용되는 마커는 그 존재 또는 수준이 특정 상태 또는 이벤트의 특징인 실체 또는 모이어티를 지칭한다. 일부 실시형태에서, 특정 마커의 존재 또는 수준은 질환, 장애 또는 병태의 존재 또는 단계의 특징일 수 있다. 단지 하나의 예를 제공하기 위해, 일부 실시형태에서, 용어는 특정 종양, 종양 하위클래스, 종양의 단계 등의 특징인 유전자 발현 산물을 지칭한다. 대안적으로 또는 추가적으로, 일부 실시형태에서, 특정 마커의 존재 또는 수준은, 예를 들어, 특정 클래스의 종양의 특징일 수 있는 특정 신호전달 경로의 활성(또는 활성 수준)과 상관관계가 있다. 마커의 존재 또는 부재의 통계적 유의성은 특정 마커에 따라 달라질 수 있다. 일부 실시형태에서, 마커의 검출은 종양이 특정 하위클래스일 가능성이 매우 높다는 점에서 매우 특이적이다. 이러한 특이성은 민감도를 희생시킬 수 있다(즉, 종양이 마커를 발현할 것으로 예상되는 종양인 경우에도 음성 결과가 발생할 수 있음). 반대로, 민감도가 높은 마커는 민감도가 낮은 마커보다 덜 특이적일 수 있다. 당업자라면 많은 실시형태에서 유용한 마커가 100% 정확도로 구별할 필요가 없음을 이해할 것이다.

[0081] **전이:** 용어 "전이", "전이성" 또는 "전이하다"는 원발성 또는 원래 종양에서 다른 기관 또는 조직으로의 암성 세포의 확산 또는 이동을 지칭하며, 전형적으로 2차(전이성) 종양이 위치하는 기관 또는 조직이 아닌 원발성 또는 원래 종양의 조직 유형의 "2차 종양" 또는 "2차 세포 덩어리"의 존재에 의해 식별 가능하다. 예를 들어, 뼈로 전이된 전립선암은 전이된 전립선암이라고 하며, 뼈 조직에서 자라는 암성 전립선암 세포를 포함한다.

[0082] **미세입자:** 본 명세서에서 사용되는 용어 "미세입자"는 가장 긴 치수(예를 들어, 직경)가 1 마이크로미터 내지 1,000 마이크로미터(μm)인 입자를 지칭한다. 일부 실시형태에서, 미세입자는 가장 긴 치수(예를 들어, 직경)가 1 μm 내지 500 μm 인 것을 특징으로 할 수 있다. 일부 실시형태에서, 미세입자는 가장 긴 치수(예를 들어, 직경)가 1 μm 내지 100 μm 인 것을 특징으로 할 수 있다. 많은 실시형태에서, 미세입자의 집단은 평균 크기(예를 들어, 가장 긴 치수)가 약 1,000 μm , 약 500 μm , 약 100 μm , 약 50 μm , 약 40 μm , 약 30 μm , 약 20 μm 또는 약 10 μm 미만이며, 종종 약 1 μm 이상인 것을 특징으로 한다. 많은 실시형태에서, 미세입자는 실질적으로 (예를 들어, 이의 가장 긴 치수가 이의 직경일 수 있도록) 구형일 수 있다.

[0083] **단당류:** 본 명세서에서 사용되는 용어 "단당류"는 당업계에서 사용되는 바와 같은 통상적인 의미가 주어지며, 더 작은 당류 빌딩 블록 또는 모이어티로 더 분해될 수 없는 단일 당류 단위로 구성된 단순한 형태의 당을 지칭한다. 단당류의 일반적인 예는, 예를 들어, 글루코스(덱스트로스), 프럭토스, 갈락토스, 만노스, 리보스 등을 포함한다. 단당류는, 예를 들어, 3개의 탄소 원자를 갖는 트리오스, 예컨대, 글리세르알데하이드 및/또는 다이하이드록시아세톤; 4개의 탄소 원자를 갖는 테트로스, 예컨대, 에리트로스, 트레오스 및/또는 에리트룰로스; 5개의 탄소 원자를 갖는 펜토스, 예컨대, 아라비노스, 리보스, 자일로스, 리불로스 및/또는 자일룰로스;

6개의 탄소 원자를 갖는 헥소스, 예컨대, 알로스, 알트로스, 갈락토스, 글루코스, 굴로스, 아이도스, 만노스, 탈로스, 프럭토스, 사이코스, 소르보스 및/또는 타가토스; 7개의 탄소 원자를 갖는 헵토스, 예컨대, 만노헵톨로스 및/또는 헤도헵톨로스; 8개의 탄소 원자를 갖는 옥토스, 예컨대, 2-케토-3-데옥시-만노-옥토네이트; 9개의 탄소 원자를 갖는 노노스, 예컨대, 시알로스; 및 10개의 탄소 원자를 갖는 데코스와 같이 탄수화물의 탄소 원자의 수에 따라 분류될 수 있다. 위의 단당류는 D-단당류 및 L-단당류를 모두 포함한다. 대안적으로, 단당류는 단당류 변형물일 수 있으며, 당류 단위는 하이드록실 이외의 하나 이상의 치환기(예를 들어, 데옥시, H 치환기, 헤테로원자 치환기(예를 들어, S, Cl, F 등) 등)를 포함한다. 이러한 변형물은 에터, 에스터, 아마이드, 산, 포스페이트 및 아민을 포함할 수 있지만, 이들로 제한되지 않는다. 아민 변형물(즉, 아미노 당)은, 예를 들어, 글루코사민, 갈락토사민, 프럭토사민 및/또는 만노사민을 포함한다. 아마이드 변형물은, 예를 들어, 당류의 N-아세틸화 아민 변형물(예를 들어, N-아세틸글루코사민 및/또는 N-아세틸갈락토사민)을 포함한다.

[0084] **조절제:** 본 명세서에 사용되는 용어 "조절제"는 관심 활성이 관찰되는 시스템에서의 존재 또는 수준이 조절제가 없는 경우 다른 비슷한 조건하에서 관찰되는 것과 비교하여 해당 활성의 수준 및/또는 특성의 변화와 상관관계가 있는 실체이거나 또는 이를 포함할 수 있다. 일부 실시형태에서, 조절제는 조절제가 없는 경우 비슷한 조건하에서 관찰되는 것과 비교하여 관심 활성이 그것의 존재하에서 증가한다는 점에서 활성화제 또는 효능제이다. 일부 실시형태에서, 조절제는 조절제가 없는 경우 비슷한 조건과 비교하여 관심 활성이 감소된다는 점에서 길항제 또는 저해제이다. 일부 실시형태에서, 조절제는 활성에 관심이 있는 표적 실체와 직접 상호작용한다. 일부 실시형태에서, 조절제는 활성에 관심이 있는 표적 실체와 간접적으로 상호작용한다(예를 들어, 표적 실체와 상호작용하고/하거나 회합하는 하나 이상의 실체와 상호작용함). 일부 실시형태에서, 조절제는 관심 표적 실체의 수준에 영향을 미치며; 대안적으로 또는 추가적으로, 일부 실시형태에서, 조절제는 표적 실체의 수준에 영향을 미치지 않으면서 관심 표적 실체의 활성에 영향을 미친다. 일부 실시형태에서, 조절제는 관심 표적 실체의 수준 및 활성 모두에 영향을 미치므로, 관찰된 활성의 차이는 관찰된 수준의 차이에 의해 완전히 설명되지 않거나 또는 이에 부합하지 않는다.

[0085] **대식세포 효과기 기능의 조절제:** 용어 "대식세포 효과기 기능의 조절제"는 대식세포 효과기 기능을 활성화하거나 또는 면역억제성 대식세포 또는 대식세포-유래 억제 세포를 고갈시키는 작용제를 지칭한다. 이러한 강화작용(potentiation)은 대식세포 및 골수 성분을 동원하여 종양 맥관구조를 포함하는 종양 및 이의 기질을 파괴할 수 있다. 대식세포는 항종양 사이토카인을 분비하고/하거나 항체-의존적 세포 식세포 작용을 포함하는 식세포 작용을 수행하도록 유도될 수 있다.

[0086] **호중구 기능의 조절제:** 본 명세서에서 상호교환적으로 사용되는 바와 같이, 용어 "호중구의 조절제" 및 "호중구 기능의 조절제"는 호중구의 하나 이상의 생물학적 기능 및/또는 표현형의 조절제를 지칭한다. 예를 들어, 일부 실시형태에서, 호중구 기능의 조절제는 호중구의 동원, 생존 및/또는 증식을 저해할 수 있다. 추가적으로 또는 대안적으로, 일부 실시형태에서, 호중구 기능의 조절제는 호중구-관련 효과기 기능을 조절할 수 있으며, 이는 하나 이상의 면역조절성 분자(예를 들어, 면역조절성 사이토카인 및/또는 케모카인)의 생산 및/또는 분비의 조절 및/또는 호중구의 세포외-매트릭스 변경 능력을 포함할 수 있지만 이들로 제한되지 않는다. 일부 실시형태에서, 호중구 기능의 조절제(예를 들어, 본 명세서에 기재된 것)는 호중구에만 작용하거나 또는 호중구만을 표적으로 할 수 있다. 일부 실시형태에서, 호중구 기능의 조절제(예를 들어, 본 명세서에 기재된 것)는 호중구 및 적어도 하나의 추가적인 유형의 면역 세포, 예를 들어, 골수-유래 억제 세포(myeloid-derived suppressive cell; MDSC), 대식세포 및/또는 단핵구의 다른 서브세트에 작용할 수 있다. 당업자라면 적어도 호중구의 서브세트가 MDSC의 하나 이상의 소정의 서브세트와 유사한 면역 활성을 나타낼 수 있으며, 따라서 다형핵 및/또는 과립구성 MDSC로서 간주될 수 있음을 이해할 것이다(예를 들어, 문헌[Mehmeti-Ajradini et al., "Human G-MDSCs are neutrophils at distinct maturation stages promoting tumor growth in breast cancer" Life Science Alliance, September 21, 2020; 및 Brandau et al., "A subset of mature neutrophils contains the strongest PMN-MDSC activity in blood and tissue of patients with head and neck cancer" The Journal of Immunology, May 1, 2020]에 기술되어 있는 바와 같음; 이들의 내용은 본 명세서에 기재된 목적을 위해 참조에 의해 본 명세서에 인용되어 있음).

[0087] **나노입자:** 본 명세서에 사용되는 용어 "나노입자"는 가장 긴 치수(예를 들어, 직경)가 1,000 나노미터(nm) 미만인 입자를 지칭한다. 일부 실시형태에서, 나노입자는 가장 긴 치수(예를 들어, 직경)가 300nm 미만인 것을 특징으로 할 수 있다. 일부 실시형태에서, 나노입자는 가장 긴 치수(예를 들어, 직경)가 100nm 미만인 것을 특징으로 할 수 있다. 많은 실시형태에서, 나노입자는 가장 긴 치수가 약 1nm 내지 약 100nm, 또는 약 1 μ m 내지 약 500nm 또는 약 1nm 내지 1,000nm인 것을 특징으로 할 수 있다. 많은 실시형태에서, 나노입자의 집단은 평균 크

기(예를 들어, 가장 긴 치수)가 약 1,000nm, 약 500nm, 약 100nm, 약 50nm, 약 40nm, 약 30nm, 약 20nm 또는 약 10nm 미만이며, 종종 약 1nm 이상인 것을 특징으로 한다. 많은 실시형태에서, 나노입자는 이의 가장 긴 치수가 이의 직경일 수 있도록 실질적으로 구형일 수 있다. 일부 실시형태에서, 나노입자는 국립보건원(National Institutes of Health)에 의해 정의된 바와 같이 100nm 미만의 직경을 갖는다.

[0088] 신생물 및 종양: 용어 "신생물" 및 "종양"은 본 명세서에서 상호교환적으로 사용되며, 덩어리의 성장이 정상 조직의 성장을 능가하며 그 성장과 조화되지 않는 비정상적인 조직의 덩어리를 지칭한다. 신생물 또는 종양은 다음 특성에 따라 "양성" 또는 "악성"일 수 있다: 세포 분화의 정도(형태 및 기능 포함), 성장 속도, 국부 침습 및 전이. "양성 신생물"은 일반적으로 잘 분화되고, 악성 신생물보다 특징적으로 더 느리게 성장하며, 기원 부위에 국부화되어 남아 있다. 또한, 양성 신생물은 먼 부위로 침윤, 침입 또는 전이할 수 있는 능력이 없다. 예시적인 양성 신생물은 지방종, 연골종, 선종, 귀절, 노인성 혈관종, 지루성 각질염증, 검버섯 및 피지샘 증식을 포함하지만 이들로 제한되지 않는다. 일부 경우에, 소정의 "양성" 종양은 나중에 악성 신생물을 일으킬 수 있으며, 이는 종양 신생 세포의 하위 집단에서 추가적인 유전적 변화로 인해 발생할 수 있고, 이러한 종양은 "전악성 신생물"로 지칭된다. 전악성 신생물의 예는 기형종이다. 대조적으로, "악성 신생물"은 일반적으로 잘 분화되지 않으며(역형성), 주변 조직의 진행성 침윤, 침습 및 파괴를 수반하는 특징적으로 빠른 성장을 보인다. 또한, 악성 신생물은 일반적으로 먼 부위로 전이할 수 있는 능력이 있다.

[0089] 페이로드: 일반적으로, 본 명세서에 사용되는 용어 "페이로드"는 본 명세서에 기재된 중합체 복합 제제에 혼입될 수 있는 작용제를 지칭한다. 일부 실시형태에서, 페이로드는, 예를 들어, 소분자, 펩타이드, 폴리펩타이드, 핵산, 당류(예를 들어, 다당류), 지질, 금속 또는 이들의 조합 또는 복합체를 포함하는 임의의 화학적 클래스의 화합물, 분자 또는 실체를 지칭할 수 있다. 일부 실시형태에서, 페이로드는 생물학적 개질제, 검출 가능한 작용제(예를 들어, 염료, 형광단, 방사성 표지 등), 검출제, 영양소, 치료제, 미네랄, 성장 인자, 사이토카인, 항체, 호르몬, 세포외 매트릭스 단백질(예컨대, 콜라겐, 비트로넥틴, 피브린 등), 세포외 매트릭스 당, 화학유인 물질, 폴리뉴클레오타이드(예를 들어, DNA, RNA, 안티센스 분자, 플라스미드 등), 미생물(예를 들어, 바이러스) 등 또는 이들의 조합일 수 있거나 또는 이를 포함할 수 있다. 일부 실시형태에서, 페이로드는 치료제이거나 또는 이를 포함한다. 치료제의 예는 진통제, 항생제, 항체, 항응고제, 항구토제, 세포, 응고제, 사이토카인, 성장 인자, 호르몬, 면역조절제, 폴리뉴클레오타이드(예를 들어, DNA, RNA, 안티센스 분자, 플라스미드 등) 및 이들의 조합을 포함하지만 이들로 제한되지 않는다. 일부 실시형태에서, 페이로드는 세포 또는 유기체, 또는 이의 분획, 추출물 또는 성분일 수 있거나 또는 이를 포함할 수 있다. 일부 실시형태에서, 페이로드는 자연에서 발견되고/되거나 자연으로부터 얻어진다는 점에서 천연 제품일 수 있거나 또는 이를 포함할 수 있다. 대안적으로 또는 추가적으로, 일부 실시형태에서, 용어는 사람의 손을 통해 설계, 조작 및/또는 생산되고/되거나 자연에서 발견되지 않는다는 점에서 사람이 만든 하나 이상의 실체를 지칭하기 위해 사용될 수 있다. 일부 실시형태에서, 페이로드는 단리된 형태 또는 순수한 형태의 작용제일 수 있거나 또는 이를 포함할 수 있고; 일부 실시형태에서, 이러한 작용제는 미정제 형태일 수 있다.

[0090] 약제학적으로 허용 가능한 염: 용어 "약제학적으로 허용 가능한 염"은 타당한 의학적 판단의 범위 내에서, 과도한 독성, 자극, 알레르기 반응 등이 없이, 예를 들어, 인간 및/또는 동물의 조직과 접촉하여 사용하기에 적절하며 합리적인 이익/위험비에 상응하는 그러한 염을 지칭한다. 약제학적으로 허용 가능한 염은 당업계에 잘 알려져 있다. 예를 들어, Berge 등은 본 명세서에 기재된 목적을 위해 그 내용이 참조에 의해 본 명세서에 원용되어 있는 문헌[J. Pharmaceutical Sciences, 1977, 66, 1-19]에서 약제학적으로 허용 가능한 염에 대해 상세히 기술하고 있다. 본 개시내용의 소정의 실시형태에 따라 이용될 수 있는 약제학적으로 허용 가능한 염은, 예를 들어, 적합한 무기산 및 유기산 및 염기로부터 유래되는 것들을 포함할 수 있다. 약제학적으로 허용 가능한, 비독성 산 추가염의 예는 염산, 하이드로브롬산, 인산, 황산 및 과염소산과 같은 무기산 또는 아세트산, 옥살산, 말레산, 타타르산, 시트르산, 석신산 또는 말론산과 같은 유기산으로, 또는 이온 교환과 같은 당업계에 공지된 다른 방법을 사용하여 형성된 아미노기의 염이다. 다른 약제학적으로 허용 가능한 염은 아디페이트, 알기네이트, 아스코르베이트, 아스파테이트, 벤젠설포네이트, 벤조에이트, 바이설포네이트, 보레이트, 뷰티레이트, 캄포에이트, 캄포설포네이트, 시트레이트, 사이클로펜테인프로피오네이트, 다이글루코네이트, 도데실설포네이트, 에테인설포네이트, 포메이트, 푸마레이트, 글루코헵토네이트, 글리세로포스페이트, 글루코네이트, 헤미설포네이트, 헵타노에이트, 헥사노에이트, 하이드로아이오다이드, 2-하이드록시-에테인설포네이트, 락토바이오네이트, 락테이트, 라우레이트, 라우릴 설포에이트, 말레이트, 말리에이트, 말로네이트, 메테인설포네이트, 2-나프탈렌설포네이트, 나이코티네이트, 나이트레이트, 올리에이트, 옥살레이트, 팔미테이트, 파모에이트, 펙티네이트, 퍼설포에이트, 3-페닐프로피오네이트, 포스페이트, 피크레이트, 피발레이트, 프로피오네이트, 스테아레이트, 석시네이트, 설포에이트, 타타레이트, 티오사이아네이트, p-톨루엔설포네이트, 운데카노에이트, 발

러레이트 염 등을 포함한다. 적절한 염기로부터 유래되는 염은 알칼리 금속, 알칼리 토금속, 암모늄 및 $N^+(C_1-C_4$ 알킬) $_4^-$ 염을 포함한다. 대표적인 알칼리 또는 알칼리 토금속 염은 소듐, 리튬, 포타슘, 칼슘, 마그네슘 등을 포함한다. 추가의 약제학적으로 허용 가능한 염은 적절한 경우, 반대이온, 예컨대, 할라이드, 하이드록사이드, 카복실레이트, 설페이트, 포스페이트, 나이트레이트, 저급 알킬 설포네이트 및 아릴 설포네이트를 사용하여 형성되는 무독성 암모늄, 4차 암모늄 및 아민 양이온을 포함한다.

[0091] **폴록사머:** 본 명세서에 사용되는 용어 "폴록사머"는 하나 이상의 폴록사머의 중합체 제제 또는 이를 포함하는 중합체 제제를 지칭한다. 일부 실시형태에서, 중합체 제제 내의 폴록사머는 접합되지 않거나 또는 변형되지 않을 수 있으며, 예를 들어, 이는 전형적으로 폴리옥시에틸렌(폴리에틸렌 글리콜, PEG)의 2개의 친수성 사슬 옆에 폴리옥시프로필렌(폴리프로필렌 글리콜, PPG)의 소수성 사슬을 포함하는 삼블록 공중합체이다. 일부 실시형태에서, 하나 이상의 폴록사머의 중합체 제제 또는 이를 포함하는 중합체 제제는 여과되지 않을 수 있다(예를 들어, 이러한 중합체 제제는 여과되는 비슷한 중합체 제제와 비교하여 불순물 및/또는 상대적으로 저분자량의 중합체 분자를 포함할 수 있음). 폴록사머의 예는 폴록사머 124(P124, Pluronic L44 NF로도 알려져 있음), 폴록사머 188(P188, Pluronic F68NF로도 알려져 있음), 폴록사머 237(P237, Pluronic F 87 NF로도 알려져 있음), 폴록사머 338(P338, Pluronic F108 NF로도 알려져 있음), 폴록사머 407(P407, Pluronic F127 NF로도 알려져 있음) 및 이들의 조합을 포함하지만 이들로 제한되지 않는다.

[0092] **중합체:** 용어 "중합체"는 당업계에서 사용되는 통상적인 의미, 즉, 공유 결합에 의해 연결되는 하나 이상의 반복 단위(단량체)를 포함하는 분자 구조가 주어진다. 반복 단위는 모두 동일할 수 있거나, 또는, 일부 경우에, 중합체 내에(예를 들어, 공중합체에) 하나 이상의 유형의 반복 단위가 존재할 수 있다. 소정의 실시형태에서, 중합체는 자연 발생적이다. 소정의 실시형태에서, 중합체는 합성이다(즉, 자연 발생적이지 않음). 일부 실시형태에서, 중합체는 선형 중합체이다. 일부 실시형태에서, 중합체는 분지형 중합체이다. 일부 실시형태에서, 본 개시내용에 따라 사용하기 위한 중합체는 폴리펩타이드가 아니다. 일부 실시형태에서, 본 개시내용에 따라 사용하기 위한 중합체는 핵산이 아니다.

[0093] **중합체 복합 제제:** 본 명세서에 사용되는 용어 "중합체 복합 제제"는 적어도 2개의 별개의 중합체 성분을 포함하는 중합체성 생체적합물질을 지칭한다. 예를 들어, 많은 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 중합체 복합 제제는 제1 중합체 성분 및 제2 제1 중합체 성분을 포함하는 중합체성 생체적합물질이되, 제1 중합체 성분은 적어도 하나의 폴록사머이거나 또는 이를 포함하고, 제2 중합체 성분은 폴록사머가 아닌 중합체이거나 또는 이를 포함한다. 일부 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 중합체 복합 제제는 전구체 상태의 중합체성 생체적합물질이며, 이는, 예를 들어, 대상체에 투여하기에 유용할 수 있다. 일부 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 중합체 복합 제제는 중합체 네트워크 상태의 중합체성 생체적합물질이다.

[0094] **중합체성 생체적합물질:** 본 명세서에 기재된 바와 같은 "중합체성 생체적합물질"은 적어도 하나의 중합체 또는 적어도 하나의 중합체 모이어티이거나 또는 이를 포함하고 생체적합성인 물질이다. 많은 실시형태에서, 중합체성 생체적합물질은 적어도 하나의 중합체이거나 또는 이를 포함하고; 일부 실시형태에서, 중합체는 공중합체이거나 또는 이를 포함할 수 있다. 일부 실시형태에서, 중합체성 생체적합물질은 적어도 2개의 별개의 중합체 성분의 제제(예를 들어, 폴록사머 및 폴록사머가 아닌 제2 중합체 성분을 포함하는 제제)이거나 또는 이를 포함한다. 당업자라면 소정의 중합체가 다양한 형태(예를 들어, 길이, 분자량, 전하, 토포그래피, 표면 화학, 변형, 예컨대, 알킬화, 아실화, 4차화, 하이드록시알킬화, 카복시알킬화, 티올화, 인산화, 글리코실화 등의 정도 및/또는 유형)로 존재할 수 있고/있거나 이로 이용 가능할 수 있음을 인지할 것이며; 일부 실시형태에서, 이러한 중합체의 제제는 이러한 형태 또는 형태들의 특정 수준 및/또는 분포를 포함할 수 있다. 추가적으로 또는 대안적으로, 당업자라면 일부 실시형태에서, 중합체성 생체적합물질의 하나 이상의 면역조절 특성이 예를 들어, 문헌[Mariani et al. "Biomaterials: Foreign Bodies or Tuners for the Immune Response?" International Journal of Molecular Sciences, 2019, 20, 636]에 기술되어 있는 바와 같은, 예를 들어, 중합체성 생체적합물질의 표면 화학(예를 들어, 중합체성 생체적합물질의 소수성 및/또는 친수성 부분, 화학적 모이어티 및/또는 전하 특성에 의해 조절됨) 및/또는 중합체성 생체적합물질의 토포그래피(예를 들어, 크기, 모양 및/또는 표면 질감에 의해 조절됨)를 포함하는 생체적합물질 특성(들)에 의해 조정될 수 있음을 이해할 것이다.

[0095] **중합체 네트워크:** 용어 "중합체 네트워크"는 서로 상호작용하는 중합체 사슬의 어셈블리를 설명하기 위해 본 명세서에서 사용된다. 일부 실시형태에서, 중합체 네트워크는 3차원 구조 물질을 형성한다. 일부 실시형태에서, 중합체 네트워크는 가교제(예를 들어, 본 명세서에 기재된 바와 같은)를 사용하여 중합체 사슬("가교된 중합체

네트워크")을 연결시킴으로써 형성될 수 있다. 일부 실시형태에서, 중합체 네트워크는 임계 겔화 온도 이상의 온도에 노출될 때 전구체 상태에서부터 전환되되, 중합체 네트워크 상태는 전구체 상태의 점도보다 실질적으로 높은(예를 들어, 적어도 50% 이상) 점도를 가지며, 중합체 네트워크 상태는 전구체 상태에는 존재하지 않는 가교 결합을 포함한다. 일부 실시형태에서, 중합체 네트워크는 중합체 사슬의 비-공유 또는 비-이온성 분자간 회합에 의해, 예를 들어, 수소 결합을 통해 형성될 수 있다. 일부 실시형태에서, 중합체 네트워크는 화학적으로 가교된 중합체 사슬과 중합체 사슬의 비-공유 또는 비-이온성 분자간 회합의 조합에 의해 형성될 수 있다.

[0096] **전구약물:** 용어 "전구약물"은 가용매 분해(solvolysis)에 의해 또는 생리학적 조건하에서 제거되어 활성 화합물이 방출되는 하나 이상의 절단성 기(들)를 포함하는 활성 화합물의 형태를 지칭한다. 예시적인 전구약물 형태는 클로린 에스터 유도체 등뿐만 아니라 N-알킬모폴린 에스터 등을 포함하지만 이들로 제한되지 않는다. 일부 실시형태에서, 전구약물은, 예를 들어, 모산과 적합한 알코올의 반응에 의해 제조된 에스터, 모산 화합물과 치환 또는 비치환된 아민의 반응에 의해 제조된 아마이드, 산 무수물 또는 혼합된 무수물과 같은 당업계에 공지된 것과 같은 산 유도체일 수 있다. 단순 지방족 또는 방향족 에스터, 아마이드 및 관심 화합물에 페넨트된 산성기로부터 파생된 무수물은 전구약물 형태의 특정 예이다. 일부 경우에, (아실옥시)알킬 에스터 또는 ((알콕시카보닐)옥시)알킬에스터, 관심 화합물의 C1-C8 알킬, C2-C8 알켄일, C2-C8 알킨일, 아릴, C7-C12 치환된 아릴 및 C7-C12 아릴알킬 에스터와 같은 이중 에스터형 전구약물을 제조하는 것이 바람직할 수 있다.

[0097] **전염증성 사이토카인:** 본 명세서에서 사용되는 용어 "전염증성 사이토카인"은 염증성 반응을 유도하는 세포(예를 들어, 면역계의 세포)에 의해 분비되는 단백질 또는 당단백질 분자를 지칭한다. 당업자에 의해 이해되는 바와 같이, 염증은 생물학적 맥락에 따라 면역자극성 또는 면역억제성일 수 있다.

[0098] **전염증성 면역 반응:** 본 명세서에서 사용되는 용어 "전염증성 면역 반응"은, 예를 들어, 전염증성 사이토카인(예를 들어, CXCL10, IFN- α , IFN- β , IL-1 β , IL-6, IL-18 및/또는 TNF-알파를 포함하지만 이들로 제한되지 않음)의 생성, Th1 세포의 증가된 활성 및/또는 증식, 골수 세포 등의 동원을 포함하여 염증을 유도하는 면역 반응을 지칭한다. 일부 실시형태에서, 전염증성 면역 반응은 급성 염증 및 만성 염증 중 하나 또는 둘 모두이거나 또는 이를 포함할 수 있다.

[0099] **증식성 질환:** "증식성 질환"은 세포의 증식에 의한 비정상적인 성장 또는 확장으로 인해 발생하는 질환을 지칭한다(Walker, Cambridge Dictionary of Biology; Cambridge University Press: Cambridge, UK, 1990). 증식성 질환은 다음과 연관이 있을 수 있다: 1) 정상적인 휴지기 세포의 병리학적 증식; 2) 정상적인 위치로부터 세포의 병리학적 이동(예를 들어, 신생물 세포의 전이); 3) 매트릭스 메탈로프로테이네이스(예를 들어, 콜라게네이스, 젤라티네이스 및 엘라스테이스)와 같은 단백질분해성 효소의 병리학적 발현; 또는 4) 증식성 망막병증 및 종양 전이에서와 같은 병리학적 혈관신생. 예시적인 증식성 질환은 암(즉, "악성 신생물"), 양성 신생물, 혈관신생 또는 혈관신생 관련 질환, 염증성 질환, 자가염증성 질환 및 자가면역 질환을 포함한다.

[0100] **예방적 유효량:** "예방적 유효량"은 병태를 예방(예를 들어, 하나 이상의 증상 또는 특성의 발병 또는 재발을 현저하게 지연시켜, 예를 들어, 일정량의 투여 없이 예상되는 시점에서 검출되지 않도록)하는데 충분한 양이다. 조성물의 예방적 유효량은 질환의 예방에 있어서 예방적 이익을 제공하는, 단독 또는 다른 작용제와 조합된 치료제(들)의 양을 의미한다. 용어 "예방적 유효량"은 전체적인 예방을 개선하거나 또는 다른 예방제의 예방적 효능을 향상시키는 양을 포함할 수 있다. 당업자라면 예방적 유효량이 단일 투여 형태에 포함될 필요가 없음을 이해할 것이다. 오히려, 유효량의 투여는 잠재적으로 시간 경과에 따라 (예를 들어, 투여 양생법에 따라) 복수의 투여량의 투여를 수반할 수 있다.

[0101] **위험:** 문맥으로부터 이해되는 바와 같이, 질환, 장애 및/또는 병태의 "위험"은 특정 개체가 질환, 장애 및/또는 병태를 일으킬 가능성을 지칭한다. 일부 실시형태에서, 위험은 백분율로 표시된다. 일부 실시형태에서, 위험은 0%, 1%, 2%, 3%, 4%, 5%, 6%, 7%, 8%, 9%, 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90% 내지 최대 100%이다. 일부 실시형태에서, 위험은 참조 샘플 또는 참조 샘플의 그룹과 관련된 위험에 대한 위험으로 표시된다. 일부 실시형태에서, 참조 샘플 또는 참조 샘플의 그룹은 공지된 질환, 장애, 병태 및/또는 이벤트의 위험이 있다. 일부 실시형태에서, 참조 샘플 또는 참조 샘플의 그룹은 특정 개체와 비슷한 개체로부터 유래한다. 일부 실시형태에서, 상대적 위험은 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 또는 그 이상이다. 일부 실시형태에서, 위험은, 예를 들어, 특정 질환, 장애 및/또는 병태의 발생(또는 발생하지 않음)에 대해 개체를 취약하게 만들 수 있는 하나 이상의 유전적 속성을 반영할 수 있다. 일부 실시형태에서, 위험은 하나 이상의 후생유전적 이벤트 또는 속성 및/또는 하나 이상의 생활 방식 또는 환경적 이벤트 또는 속성을 반영할 수 있다.

[0102] **염:** 본 명세서에 사용되는 용어 "염"은 임의의 모든 염을 지칭하며, 약제학적으로 허용 가능한 염을 포함한다.

[0103] **샘플:** 본 명세서에 사용되는 용어 "샘플"은 전형적으로 본 명세서에 기재된 바와 같이 관심 공급원으로부터 얻어지거나 또는 유래되는 물질의 분취량을 지칭한다. 일부 실시형태에서, 관심 공급원은 생물학적 또는 환경적 공급원이다. 일부 실시형태에서, 관심 공급원은 미생물, 식물 또는 동물(예를 들어, 인간)과 같은 세포 또는 유기체일 수 있거나 또는 이를 포함할 수 있다. 일부 실시형태에서, 관심 공급원은 생물학적 조직 또는 유체이거나 또는 이를 포함한다. 일부 실시형태에서, 생물학적 조직 또는 유체는 양수, 방수(aqueous humor), 복수, 담즙, 골수, 혈액, 모유, 뇌척수액, 귀지, 유미(chyle), 차임(chime), 사정액, 내림프액, 삼출물, 대변, 위산, 위액, 림프, 점액, 심낭액, 외림프액, 복막액, 흉막액, 고름, 유액, 타액, 피지, 정액, 혈청, 피지, 가래, 윤활액, 땀, 눈물, 소변, 질 분비물, 유리체액, 토사물 및/또는 이들의 조합 또는 성분(들)일 수 있거나 또는 이를 포함할 수 있다. 일부 실시형태에서, 생물학적 유체는 세포내액, 세포외액, 혈관내액(혈장), 간질액, 림프액 및/또는 세포 횡단액일 수 있거나 또는 이를 포함할 수 있다. 일부 실시형태에서, 생물학적 유체는 식물 삼출물일 수 있거나 또는 이를 포함할 수 있다. 일부 실시형태에서, 생물학적 조직 또는 샘플은, 예를 들어, 흡입, 생검(예를 들어, 미세 바늘 또는 조직 생검), 면봉(예를 들어, 경구, 비강, 피부 또는 질 면봉), 스크래핑, 수술, 세척(washing 또는 lavage)(예를 들어, 기관지폐포, 관, 비강, 안구, 구강, 자궁, 질 또는 기타 세척)에 의해 얻을 수 있다. 일부 실시형태에서, 생물학적 샘플은 개체로부터 얻은 세포이거나 또는 이를 포함한다. 일부 실시형태에서, 샘플은 임의의 적절한 수단에 의해 관심 공급원으로부터 직접 얻은 "1차 샘플"이다. 일부 실시형태에서, 문맥으로부터 알 수 있듯이, 용어 "샘플"은 1차 샘플을 처리(예를 들어, 하나 이상의 성분을 제거하고/하거나 하나 이상의 작용제를 첨가)함으로써 얻어진 제조물을 지칭한다. 예를 들어, 여과는 반투과성 막을 사용한다. 이러한 "처리된 샘플"은, 예를 들어, 샘플로부터 추출되거나 또는 1차 샘플에 핵산의 증폭 또는 역전사, 소정의 성분의 분리 및/또는 정제 등과 같은 하나 이상의 기법을 적용함으로써 얻은 핵산 또는 단백질을 포함할 수 있다.

[0104] **저분자:** 용어 "저분자" 또는 "저분자 치료제"는 자연 발생적이든 또는 인공적으로 생성되든(예를 들어, 화학적 합성을 통해) 상대적으로 낮은 분자량을 갖는 분자를 지칭한다. 전형적으로, 저분자는 유기 화합물이다(즉, 탄소를 함유한다). 저분자는 다중 탄소-탄소 결합, 입체 중심 및 다른 작용기(예를 들어, 아민, 하이드록실, 카보닐 및 헤테로고리형 고리 등)를 포함할 수 있다. 소정의 실시형태에서, 저분자의 분자량은 약 1,000 g/mol 이하, 약 900 g/mol 이하, 약 800 g/mol 이하, 약 700 g/mol 이하, 약 600 g/mol 이하, 약 500 g/mol 이하, 약 400 g/mol 이하, 약 300 g/mol 이하, 약 200 g/mol 이하 또는 약 100 g/mol 이하이다. 소정의 실시형태에서, 저분자의 분자량은 적어도 약 100 g/mol, 적어도 약 200 g/mol, 적어도 약 300 g/mol, 적어도 약 400 g/mol, 적어도 약 500 g/mol, 적어도 약 600 g/mol, 적어도 약 700 g/mol, 적어도 약 800 g/mol, 또는 적어도 약 900 g/mol 또는 적어도 약 1,000 g/mol이다. 위의 범위의 조합(예를 들어, 적어도 약 200 g/mol 및 약 500 g/mol 이하)이 또한 가능하다. 소정의 실시형태에서, 저분자는 치료적으로 활성인 작용제, 예컨대, 약물(예를 들어, 연방 규정 코드(Code of Federal Regulations: C.F.R.)에 제공되는 바와 같이 미국 식품 의약국(U.S. Food and Drug Administration)에 의해 승인된 분자)이다. 저분자는 또한 하나 이상의 금속 원자 및/또는 금속 이온과 복합체화될 수 있다. 이 경우에, 저분자는 또한 "작은 유기금속 분자"로도 지칭된다. 바람직한 저분자는 동물, 바람직하게는 포유동물, 더욱 바람직하게는 인간에서 생물학적 효과를 생성한다는 점에서 생물학적으로 활성이다. 저분자는 방사성핵종 및 이미징제를 포함하지만 이들로 제한되지 않는다. 소정의 실시형태에서, 저분자는 약물이다. 바람직하게는, 반드시 그런 것은 아니지만, 약물은 적절한 정부 기관 또는 규제 기관에 의해 인간 또는 동물에 사용하기에 안전하고 효과적인 것으로 이미 간주되는 것이다. 예를 들어, 인간 사용을 위해 승인된 약물은 참조에 의해 본 명세서에 인용되어 있는 21 C.F.R. § § 330.5, 331 내지 361, 및 440 내지 460에 FDA에 의해 열거되어 있으며; 수의학 사용을 위한 약물은 각각의 내용이 본 명세서에 설명된 목적을 위해 참조에 의해 본 명세서에 인용되어 있는 21 C.F.R. § § 500 내지 589에 FDA에 의해 열거되어 있고; 이러한 열거된 약물은 전형적으로 본 개시내용에 따라 사용하기에 허용되는 것으로 간주된다.

[0105] **용매화물:** 본 명세서에 사용되는 용어 "용매화물"은 당업계에서 이해되는 의미를 가지며, 화합물(예를 들어, 화합물의 염 형태일 수 있음) 및 하나 이상의 용매 원자 또는 분자의 집합체를 지칭한다. 일부 실시형태에서, 용매화물은 액체이다. 일부 실시형태에서, 용매화물은 고체 형태(예를 들어, 결정질 형태)이다. 일부 실시형태에서, 고체-형태 용매화물은 단리될 수 있다. 일부 실시형태에서, 용매 원자(들)와 용매화물 중 화합물 사이의 회합은 비공유 회합이다. 일부 실시형태에서, 이러한 회합은 수소 결합, 반데르발스 상호작용 또는 이들의 조합이거나 또는 이를 포함한다. 일부 실시형태에서, 원자(들)가 용매화물에 포함되는 용매는 물, 메탄올, 에탄올, 아세트산, DMSO, THF, 다이에틸 에터 등 중 하나 이상일 수 있거나 또는 이를 포함할 수 있다. 적합한 용매화물은 약제학적으로 허용 가능한 용매화물일 수 있고; 일부 특정 실시형태에서, 용매화물은 수화물, 에탄올레이트 또는 메탄올레이트이다. 일부 실시형태에서, 용매화물은 화학량론적 용매화물 또는 비화학량론적 용매화물일 수

있다.

[0106] **대상체:** 투여가 상정되는 "대상체"는 인간(즉, 임의의 연령 그룹의 남성 또는 여성, 예를 들어, 소아 대상체(예를 들어, 유아, 어린이, 청소년) 또는 성인 대상체(예를 들어, 젊은 성인, 중년 성인 또는 노년 성인)) 및/또는 비-인간 동물, 예를 들어, 포유동물(예를 들어, 영장류(예를 들어, 사이노몰구스 원숭이, 레서스 원숭이); 가축 동물, 예컨대, 소, 돼지, 말, 양, 염소, 고양이 및/또는 개; 및/또는 새(예를 들어, 닭, 오리, 거위 및/또는 칠면조)를 포함하지만 이들로 제한되지 않는다. 소정의 실시형태에서, 동물은 포유동물(예를 들어, 임의의 발달 단계)이다. 일부 실시형태에서, 동물(예를 들어, 비-인간 동물)은 형질전환 또는 유전자 조작된 동물일 수 있다. 일부 실시형태에서, 대상체는 종양 절제 대상체, 예를 들어, 최근에 종양 절제를 받은 대상체이다. 일부 실시형태에서, 종양 절제 대상체는 본 명세서에 기재된 조성물을 투여받기 전 72시간 미만(예를 들어, 48시간 미만, 24시간 미만, 12시간 미만, 6시간 미만 또는 그 미만을 포함) 내에 종양 절제를 받은 대상체이다. 일부 실시형태에서, 종양 절제 대상체는 본 명세서에 기재된 조성물을 투여받기 전 48시간 미만 내에 종양 절제를 받은 대상체이다. 일부 실시형태에서, 종양 절제 대상체는 본 명세서에 기재된 조성물을 투여받기 전 24시간 미만 내에 종양 절제를 받은 대상체이다. 일부 실시형태에서, 종양 절제 대상체는 본 명세서에 기재된 조성물을 투여받기 전 12시간 미만 내에 종양 절제를 받은 대상체이다.

[0107] **실질적으로:** 본 명세서에서 사용되는 용어 "실질적으로"는 관심 있는 특징 또는 특성의 전체 또는 거의 전체 범위 또는 정도의 정성적 조건을 지칭한다. 당업자라면 관심 작용제, 예를 들어, 면역 반응, 예를 들어, 염증에 실제로 제로 효과(zero effect)를 갖는 관심 작용제가 절대적 결과를 달성하거나 회피한다는 것을 이해할 것이다. 따라서, 용어 "실질적으로"는 많은 생물학적 및 화학적 효과에 내재하는 완전함의 잠재적 결여를 포착하기 위해 본 명세서에서 사용된다.

[0108] **지속된:** 본 명세서에서 상호교환적으로 사용되는 용어 "지속된(sustained)" 또는 "연장된(extended)"은 전형적으로 원하는 기간 동안 효과 및/또는 과정을 연장하는 것을 지칭한다. 예를 들어, 지속된 면역조절(예를 들어, 본 명세서에서 설명되고/되거나 이용되는 조성물 또는 제제의 존재하에서)의 맥락에서, 이러한 면역조절 효과는 이러한 생체적합물질 제제가 없는 동일한 페이로드가 투여될 때 관찰되는 것과 비교하여 생체적합물질 제제를 포함하는 조성물의 맥락에서 그리고 그렇지 않으면 본 명세서에 기재된 바와 같이 특정 면역조절성 페이로드의 투여 후 장기간 동안 관찰될 수 있다. 일정 기간 동안 본 명세서에 기재된 조성물 및/또는 제제로부터 하나 이상의 관심 작용제(예를 들어, 본 명세서에 기재된 중합체 복합 제제에 혼입된 페이로드 및/또는, 예를 들어, 선천성 면역 효능작용과 같으나 이로 제한되지 않는 면역 반응의 하나 이상의 양태를 조절하는 본 명세서에 기재된 중합체 복합 제제의 분해 또는 용해 생성물 및/또는 가용성 성분)의 지속 방출의 맥락에서, 이러한 방출은 약 30분 내지 수주 이상의 범위 내의 시간 척도에서 발생할 수 있다. 일부 실시형태에서, 지속된 방출 또는 연장된 방출의 정도는 시험관내 또는 생체내에서 특성화될 수 있다. 예를 들어, 일부 실시형태에서, 방출 동역학은 수성 완충 용액(예를 들어, PBS(pH 7.4))에 본 명세서에 기재된 제제 및/또는 조성물을 배치함으로써 시험관내에서 테스트될 수 있다. 일부 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 제제 및/또는 조성물이 수성 완충 용액(예를 들어, PBS(pH 7.4))에 배치될 때, 100% 이하(예를 들어, 90% 이하, 80% 이하, 70% 이하, 50% 이하 또는 그 미만을 포함함)의 하나 이상의 관심 작용제(예를 들어, 본 명세서에 기재된 중합체 복합 제제에 혼입된 페이로드 및/또는, 예를 들어, 선천성 면역 효능작용에 제한되지 않는 면역 반응의 하나 이상의 양태를 조절하는 본 명세서에 기재된 중합체 복합 제제의 분해 또는 용해 생성물 및/또는 가용성 성분)가 생체적합물질로부터 3시간 내에 방출된다. 일부 실시형태에서, 방출 동역학은, 예를 들어, 동물 대상체(예를 들어, 마우스 대상체)의 표적 부위(예를 들어, 유방 지방 패드)에 조성물을 주입(implanting)함으로써 생체내에서 테스트될 수 있다. 일부 실시형태에서, 조성물이 동물 대상체(예를 들어, 마우스 대상체)의 표적 부위(예를 들어, 유방 지방 패드)에 주입될 때, 70% 이하(예를 들어, 60% 이하, 50% 이하, 40% 이하, 30% 이하 또는 그 미만을 포함함)의 하나 이상의 관심 작용제(예를 들어, 본 명세서에 기재된 중합체 복합 제제에 혼입된 페이로드 및/또는, 예를 들어, 선천성 면역 효능작용에 제한되지 않는 면역 반응의 하나 이상의 양태를 조절하는 본 명세서에 기재된 중합체 복합 제제의 분해 또는 용해 생성물 및/또는 가용성 성분)가 이식 후 8시간 후에 생체내에서 방출된다.

[0109] **표적 항암제:** 용어 "표적 항암제(targeted agent)"는 항암제와 관련하여 사용될 때 암의 성장, 진행 및/또는 확산에 관여하는 특정 분자("분자 표적")를 방해함으로써 암의 성장 및 확산을 차단하는 것을 의미한다. 표적 항암제는 때때로 "표적화된 암 요법", "분자적으로 표적화된 약물", "분자적으로 표적화 요법" 또는 "정밀 의약품"이라고도 한다. 표적 항암제는 전형적으로 암 및/또는 특정 종양 또는 종양 유형, 단계 등과 특이적으로 관련된 특정 분자 표적에 작용하는 반면, 많은 화학치료제는 빠르게 분열하는 모든 세포(예를 들어, 세포가 암 성인지 여부에 관계없이)에 작용한다는 점에서 표적 항암제는 전통적인 화학요법과 다르다. 표적 항암제는 표적

과 상호작용하도록 의도적으로 선택되거나 또는 설계되는 반면, 많은 표준 화학요법은 세포를 죽이기 때문에 식별된다.

[0110] **호변이성질체:** 용어 "호변이성질체" 또는 "호변이성질체성"은 수소 원자의 적어도 하나의 형식상 이동 및 적어도 하나의 원자가 변화(예를 들어, 단일 결합에서 이중 결합, 삼중 결합에서 단일 결합으로 또는 그 반대)로부터 생성되는 2개 이상의 상호전환 가능한 화합물을 지칭한다. 호변이성질체의 정확한 비는 온도, 용매 및 pH를 비롯한 여러 인자에 따라 달라진다. 호변이성질체화(즉, 호변이성질체 쌍을 제공하는 반응)는 산 또는 염기에 의해 촉매될 수 있다. 예시적인 호변이성질체화 케토에서 에놀, 아마이드에서 이미드, 락탐에서 락탐, 엔아민에서 이민 및 엔아민에서 (상이한 엔아민)으로의 호변이성질체화를 포함한다.

[0111] **테스트 대상체:** 본 명세서에서 사용되는 용어 "테스트 대상체"는 본 명세서에서 제공되는 기술이, 예를 들어, 생체적합물질 분해 및/또는 항종양 면역에서 본 명세서에 기재된 조성물 및/또는 제제의 효능을 평가하기 위한 실험적 조사를 위해 적용되는 대상체를 지칭한다. 일부 실시형태에서, 테스트 대상체는 인간 대상체이거나 또는 인간 대상체 집단일 수 있다. 예를 들어, 일부 실시형태에서, 인간 테스트 대상체는 정상적인 건강한 대상체일 수 있다. 일부 실시형태에서, 인간 테스트 대상체는 종양 절제 대상체일 수 있다. 일부 실시형태에서, 테스트 대상체는 포유동물 비-인간 동물이거나 또는 포유동물 비-인간 동물의 집단일 수 있다. 이러한 포유동물 비-인간 동물의 비제한적인 예는 마우스, 래트, 개, 돼지, 토끼 등을 포함하며, 일부 실시형태에서는 정상적인 건강한 대상체일 수 있지만, 일부 실시형태에서는 종양 절제 대상체일 수 있다. 일부 실시형태에서, 포유동물 비-인간 동물은 형질전환 또는 유전자 조작된 동물일 수 있다.

[0112] **치료제:** 용어 "치료제"는 목적하는, 일반적으로 유익한, 생리학적 효과를 생성하는 하나 이상의 특성을 갖는 작용제를 지칭한다. 예를 들어, 치료제는 질환을 치료, 개선 및/또는 예방할 수 있다. 본 개시내용을 읽는 당업자라면 본 명세서에서 사용되는 용어 "치료제"가 특정 수준 또는 유형의 치료적 활성을 필요로 하지 않으며, 예컨대, 규제 기관이 작용제를 규제 목적을 위해 "치료적으로 활성"인 것으로 간주하는데 필요할 수 있음을 이해할 것이다. 본 개시내용을 읽는 당업자에 의해 이해되는 바와 같이, 일부 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 조성물의 중합체 복합 제제(면역조절성 페이로드의 부재하에)는 목적하는 생리학적 효과에 기여하고/하거나 이를 달성하는 하나 이상의 특성을 가질 수 있으며, 따라서 해당 용어가 (이러한 생체적합물질이 임의의 특정 규제 기관에 의해 약제학적으로 활성인 것으로 간주되는지 여부에 관계없이) 본 명세서에서 사용되는 "치료제"로서 간주될 수 있다. 일부 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 제제, 조성물 및/또는 방법에서 이용될 수 있는 치료제(예를 들어, 본 명세서에 기재된 중합체 복합 제제를 포함)는 면역조절성 페이로드(예를 들어, 본 명세서에 기재된 바와 같음)를 포함하지 않는다. 일부 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 제제, 조성물 및/또는 방법에서 이용될 수 있는 치료제(예를 들어, 본 명세서에 기재된 중합체 복합 제제를 포함)는 면역조절성 페이로드일 수 있거나 또는 이를 포함할 수 있다. 일부 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 제제, 조성물 및/또는 방법에서 이용될 수 있는 치료제(예를 들어, 본 명세서에 기재된 중합체 복합 제제를 포함)는 비-면역조절성 페이로드일 수 있거나 또는 이를 포함할 수 있고, 예를 들어, 생물제제, 저분자, 핵산, 폴리펩타이드 또는 이들의 조합을 포함하는 비-면역조절성 페이로드일 수 있거나 또는 이를 포함할 수 있다. 일부 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 제제, 조성물 및/또는 방법(예를 들어, 본 명세서에 기재된 중합체 복합 제제를 포함하는)은 화학치료제이거나 또는 이를 포함할 수 있고, 일부 실시형태에서 세포독성제이거나 또는 이를 포함할 수 있다.

[0113] **치료적 유효량:** "치료적 유효량"은 병태의 치료에서 치료적 이익을 제공하기에 충분한 양이며, 치료적 이익은, 예를 들어, 질환과 관련된 하나 이상의 특징 또는 증상의 빈도 및/또는 중증도의 감소 및/또는 이의 발병의 지연이거나 또는 이를 포함할 수 있다. 치료적 유효량은 단독 또는 병태의 치료에 치료적 이익을 제공하는 다른 요법과 조합된 치료제(들)의 양을 의미한다. 용어 "치료적 유효량"은 전체 요법을 개선하거나, 병태의 증상 또는 원인을 감소 또는 회피하거나 또는 다른 치료제의 치료적 효능을 향상시키는 양을 포함할 수 있다. 당업자라면 치료적 유효량이 단일 투여 형태에 포함될 필요가 없음을 이해할 것이다. 오히려, 유효량의 투여는 잠재적으로 시간 경과에 따라(예를 들어, 투여 양생법에 따라, 특히 관련 집단에 적용될 때 목적하는 정도의 통계적 신뢰도와 함께 적절한 효과를 제공하기 위해 확립된 투여 양생법에 따라) 복수의 용량의 투여를 수반할 수 있다.

[0114] **온도-반응성:** 온도-반응성 중합체 또는 생체적합물질(예를 들어, 중합체성 생체적합물질)의 맥락에서 본 명세서에 사용되는 용어 "온도-반응성"은 임계 온도(예를 들어, 임계 겔화 온도)에서 이의 특성 하나 이상에서 순간적 또는 불연속적 변화를 나타내는 중합체 또는 생체적합물질(예를 들어, 중합체성 생체적합물질)을 지칭한다. 예를 들어, 일부 실시형태에서, 이러한 특성 중 하나 이상은 특정 용매에서의 중합체 또는 생체적합물질의 용해도이거나 또는 이를 포함한다. 단지 예로서, 일부 실시형태에서, 온도-반응성 중합체 또는 생체적합물질(예를 들어, 중합체성 생체적합물질)은 임계 온도(예를 들어, 임계 겔화 온도) 미만에서 안정적이며 임계 온도(예를 들어,

어, 임계 겔화 온도)에 도달하거나 또는 이를 초과할 때 중합체 네트워크(예를 들어, 하이드로겔)를 순간적으로 형성하는 균질한 중합체 용액 또는 콜로이드를 특징으로 한다. 일부 실시형태에서, 온도-반응성 중합체 또는 생체적합물질(예를 들어, 중합체성 생체적합물질)은, 예를 들어, 일부 실시형태에서 중합체 용액이 임계 겔화 온도 이상의 온도에서 중합체 네트워크를 순간적으로 형성할 수 있는 온도-가역적일 수 있으며, 이러한 생성된 중합체 네트워크는 온도가 임계 겔화 온도 미만으로 떨어지면 즉시 균질한 중합체 용액으로 되돌아갈 수 있다.

[0115] **치료하다:** 용어 "치료", "치료하다" 및 "치료하는"은 본 명세서에 기재된 "병리학적 병태"(예를 들어, 하나 이상의 이의 징후 또는 증상을 포함하는 질환, 장애 또는 병태), 예를 들어, 암 또는 종양을 역전, 개선, 이의 발병을 지연 또는 이의 진행을 저해하는 것을 지칭한다. 일부 실시형태에서, 치료는 하나 이상의 징후 또는 증상이 발생하거나 관찰된 후에 투여될 수 있다. 치료는 또한 예를 들어, 재발 및/또는 확산을 지연 또는 예방하기 위해, 증상이 해결된 후에도 계속될 수 있다.

[0116] **종양:** 용어 "종양" 및 "신생물(neoplasm)"은 상호교환적으로 사용되며, 덩어리의 성장이 정상적인 조직의 성장을 능가하고 조정되지 않는 비정상적인 조직의 덩어리를 지칭한다. 신생물 또는 종양은 다음의 특성에 따라 "양성" 또는 "악성"일 수 있다: 세포 분화의 정도(형태 및 기능 포함), 성장의 속도, 국부적 침윤 및 전이. "양성 신생물"은 일반적으로 잘 분화되며, 특징적으로 악성 신생물보다 성장이 더 느리고, 기원 부위에 국재화된 채로 남아있다. 또한, 양성 신생물은 원거리 부위에 침투, 침윤 또는 전이하는 능력이 없다. 예시적인 양성 신생물은 지방종(lipoma), 연골종(chondroma), 선종(adenoma), 쥐뿔(acrochordon), 노인성 혈관종(senile angioma), 지루성 각질 섬유(seborrheic keratose), 검버섯(lentigo) 및 피지샘 증식증(sebaceous hyperplasia)을 포함하지만 이들로 제한되지 않는다. 일부 경우에, 소정의 "양성" 종양은 나중에 악성 신생물을 유발할 수 있고, 이는 종양의 신생 세포의 하위집단에서 추가적인 유전적 변화로 인해 발생할 수 있으며, 이러한 종양은 "전-악성 신생물"로도 지칭된다. 전-악성 신생물의 예는 기형종(teratoma)이다. 대조적으로, "악성 신생물"은 일반적으로 잘 분화되지 않고(역분화(anaplasia)), 공격적인 침투, 침윤 및 주변 조직의 파괴를 동반하는 특징적으로 빠른 성장을 보인다. 또한, 악성 신생물은 일반적으로 원거리 부위로 전이하는 능력을 갖는다.

[0117] **종양 제거:** 본 명세서에서 사용되는 용어 "종양 제거"는 암 요법, 예를 들어, 외과적 절제로부터 야기될 수 있는 종양의 부분적 또는 완전한 제거를 포함한다. 일부 실시형태에서, 종양 제거는 수술에 의한 종양의 일부 또는 모든 종양의 물리적 제거(즉, "종양 절제")를 지칭한다. 일부 실시형태에서, 종양 제거는 외과적 종양 절제 및 보조 요법(예를 들어, 화학요법, 면역요법 및/또는 방사선 요법)으로 인한 것일 수 있다. 일부 실시형태에서, 보조 요법은 외과적 종양 절제 후, 예를 들어, 외과적 종양 절제 후 적어도 24시간 이상 후에 투여될 수 있다.

[0118] **종양 절제 대상체:** 본 명세서에서 사용되는 용어 "종양 절제 대상체"는 종양 절제술을 받고 있거나 또는 최근에 받은 대상체를 지칭한다. 일부 실시형태에서, 종양 절제 대상체는 총 종양 덩어리의 적어도 70% 이상(적어도 80%, 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98%, 적어도 99% 이상을 포함(100% 포함))이 외과적 절제에 의해 제거된 대상체이다. 당업자라면 맨눈에 의한 육안 검사를 통해 총 종양 덩어리 전부가 명백하게 제거되었음을 보여주더라도, 일부 경우에, 가시적 절제면(resection margin)에 일부 잔여 암 세포가 현미경적으로 존재할 수 있음을 이해할 것이다. 일부 실시형태에서, 종양 절제 대상체는 음성 절제면을 갖는 것으로 결정될 수 있다(즉, 예를 들어, 종양 절제 부위를 둘러싼 조직의 조직학적 평가에 기초하여 절제면에서 현미경으로 암 세포가 관찰되지 않음). 일부 실시형태에서, 종양 절제 대상체는 양성 절제면을 갖는 것으로 결정될 수 있다(즉, 예를 들어, 종양 절제 부위를 둘러싸는 조직의 조직학적 평가에 기초하여 절제면에서 암 세포가 현미경으로 관찰됨). 일부 실시형태에서, 종양 절제 대상체는 수술에 대한 생리학적인 반응에 의해 진행/증식하도록 유도될 수 있는 미세전이 및/또는 휴면 파종성 암 세포를 가질 수 있다. 일부 실시형태에서, 종양 절제 대상체는 종양 절제술이 수행된 직후에 조성물(예를 들어, 본 명세서에 기재되고/되거나 이용되는 바와 같음)을 투여받는다(예를 들어, 수술 중 투여(intraoperative administration)). 일부 실시형태에서, 종양 절제 대상체는 수술 후, 예를 들어, 18시간 이내, 12시간 이내, 6시간 이내, 3시간 이내, 2시간 이내, 1시간 이내, 30분 이내 또는 그 미만을 포함하여 24시간 미만 이내에 조성물(예를 들어, 본 명세서에 기재되고/되거나 이용되는 바와 같음)을 투여받는다.

[0119] **종양 부위:** 용어 "종양 부위"는 일부 실시형태에서 종양의 적어도 일부가 존재하거나 또는 절제 전에 존재했던 부위일 수 있다. 일부 실시형태에서, 종양 부위에는 여전히 종양의 전체가 존재할 수 있다. 반면 일부 실시형태에서, 종양 부위에는, 예를 들어, 종양 절제를 통해 제거된 종양의 일부 또는 전부가 있을 수 있다.

[0120] **변형물:** 본 명세서에서 사용되는 용어 "변형물(variant)"은 참조 개체와 유의미한 구조적 동일성을 보여주지만, 참조 개체와 비교하여 하나 이상의 화학적 모이어티의 존재 또는 수준에 있어서 참조 개체와 구조적으로 다른

개체를 지칭한다. 많은 실시형태에서, 변형물은 또한 참조 개체와 기능적으로 상이하다. 일반적으로, 특정 개체가 참조 개체의 "변형물"인 것으로 적절하게 간주되는지 여부는 참조 개체와의 구조적 동일성의 정도에 기초한다. 당업자에 의해 이해되는 바와 같이, 임의의 생물학적 또는 화학적 참조 개체는 소정의 특징적인 구조적 요소를 갖는다. 변형물은 정의에 따라 하나 이상의 이러한 특징적인 구조적 요소를 공유하는 별개의 화학적 개체이다. 몇 가지 예를 들면, 저분자는 특징적인 코어 구조적 요소(예를 들어, 거대고리형 코어) 및/또는 하나 이상의 특징적인 펜던트 모이어티를 가질 수 있고, 따라서 저분자의 변형물은 코어 구조적 요소 및 특징적인 펜던트 모이어티를 공유하지만 다른 펜던트 모이어티 및/또는 코어 내에 존재하는 결합의 유형(단일 대 이중, E 대 Z 등)에서 상이한 것이고, 폴리펩타이드는 선형 또는 3차원 공간에서 서로에 대해 지정된 위치를 갖고/갖거나 특정 생물학적 기능에 기여하는 복수의 아미노산으로 구성된 특징적인 서열 요소를 가질 수 있으며, 핵산은 선형 또는 3차원 공간에서 서로에 대하여 지정된 위치를 갖는 복수의 뉴클레오타이드 잔기로 구성된 특징적인 서열 요소를 가질 수 있다. 예를 들어, 변형물 생체적합물질(예를 들어, 변형물 중합체 또는 변형물 중합체를 포함하는 중합체성 생체적합물질)은 변형물 생체적합물질(예를 들어, 변형물 중합체 또는 이러한 변형물 중합체를 포함하는 중합체성 생체적합물질)이 참조 생체적합물질의 목적하는 특성(들) 및/또는 기능(들)(예를 들어, 면역조절 및/또는 온도-반응성)을 유지할 수 있다면, 하나 이상의 구조적 변형(예를 들어, 화학적 모이어티 및/또는 그래프팅의 추가, 결실 및/또는 변형과 같으나 이들로 제한되지 않음)의 결과로 참조 생체적합물질(예를 들어, 참조 중합체 또는 중합체성 생체적합물질)과 다를 수 있다. 예를 들어, 면역조절성 생체적합물질의 변형물은 변형물 생체적합물질(예를 들어, 변형물 중합체 또는 이러한 변형물 중합체를 포함하는 중합체성 생체적합물질)이, 예를 들어, 본 명세서에 기재된 방법에 사용되는 경우 면역계(예를 들어, 선천성 면역을 자극함으로써)에 작용할 수 있다면, 하나 이상의 구조적 변형(예를 들어, 화학적 모이어티 및/또는 그래프팅의 추가, 결실 및/또는 변형과 같으나 이들로 제한되지 않음)의 결과로 참조 면역조절성 생체적합물질(예를 들어, 참조 중합체 또는 중합체성 생체적합물질)과 다를 수 있다. 일부 실시형태에서, 변형물 면역조절성 생체적합물질(예를 들어, 변형물 중합체 또는 변형물 중합체를 포함하는 변형물 중합체성 생체적합물질)은 이러한 변형물 면역조절성 생체적합물질(예를 들어, 변형물 중합체 또는 변형물 중합체를 포함하는 변형물 중합체성 생체적합물질)을 대상체의 표적 부위에 투여한 후 24시간에 평가될 때, 대상체의 표적 부위 및/또는 신체 순환에서 관찰된 하나 이상의 전염증성 사이토카인(예를 들어, CXCL10, IFN- α , IFN- β , IL-1 β , IL-6, IL-18 및/또는 TNF- α 와 같으나 이들로 제한되지 않음)의 양이 참조 생체적합물질(예를 들어, 참조 중합체 또는 중합체성 생체적합물질)이 표적 부위에 투여될 때 관찰된 양의 적어도 60% 이상(예를 들어, 적어도 70%, 적어도 80%, 적어도 90%, 적어도 95%, 적어도 98% 또는 최대 100%를 포함)인 것을 특징으로 한다. 일부 실시형태에서, 변형물 생체적합물질(예를 들어, 변형물 중합체 또는 변형물 중합체를 포함하는 중합체성 생체적합물질)은 이러한 변형물 생체적합물질(예를 들어, 변형물 중합체 또는 변형물 중합체를 포함하는 중합체성 생체적합물질)을 대상체의 표적 부위에 투여 후 24시간에 평가될 때, 대상체의 표적 부위 및/또는 신체 순환에서 관찰된 하나 이상의 전염증성 사이토카인(예를 들어, CXCL10, IFN- α , IFN- β , IL-1 β , IL-6, IL-18 및/또는 TNF- α 와 같으나 이들로 제한되지 않음)의 양이 참조 생체적합물질(예를 들어, 참조 중합체성 생체적합물질)이 표적 부위에 투여될 때 관찰된 양의 적어도 1.1-배 또는 그 이상(예를 들어, 예를 들어, 적어도 1.5-배, 적어도 2-배, 적어도 3-배, 적어도 4-배, 적어도 5-배 또는 그 이상을 포함)인 것을 특징으로 한다. 일부 실시형태에서, 변형물 생체적합물질(예를 들어, 변형물 중합체성 생체적합물질)은 참조 생체적합물질(예를 들어, 참조 중합체성 생체적합물질)과는 상이한 적어도 하나의 물리적 특징을 나타낸다. 예를 들어, 일부 실시형태에서, 변형물 생체적합물질(예를 들어, 변형물 중합체성 생체적합물질)은 참조 생체적합물질(예를 들어, 참조 중합체성 생체적합물질)과 비교하여 증가된 수용해도(예를 들어, 생리학적 pH에서)를 나타낼 수 있다. 일부 실시형태에서, 변형물은 참조와 비교하여 10개, 9개, 8개, 7개, 6개, 5개, 4개, 3개, 2개 또는 1개의 구조적 변형을 갖는다. 일부 실시형태에서, 변형물은 소수(예를 들어, 5개, 4개, 3개, 2개 또는 1개 미만)의 구조적 변형(예를 들어, 알킬화, 아실화, 4차화, 하이드록시알킬화, 카복시알킬화, 티올화, 인산화, 글리코실화 등)을 갖는다. 일부 실시형태에서, 변형물은 5개, 4개, 3개, 2개 또는 1개 이하의 화학적 모이어티의 추가 또는 결실을 가지며, 일부 실시형태에서는 참조와 비교하여 추가 또는 결실이 없다. 일부 실시형태에서, 변형물은 화학적 조작에 의해 참조로부터 생성될 수 있는 개체이다. 일부 실시형태에서, 변형물은 참조를 생성하는 것과 실질적으로 유사한(예를 들어, 복수의 단계를 공유함) 합성 절차의 수행을 통해 생성될 수 있는 개체이다.

[0121] 소정의 실시형태의 상세한 설명

[0122] 본 개시내용은 특히, 예를 들어, 특히 유용할 수 있고/있거나, 예를 들어, 본 명세서에 기재된 바와 같은 특정한 유의한 효과를 제공할 수 있는 특정 생체적합물질 제제를 포함하는 기술을 제공한다.

[0123] 특히, 본 개시내용은 소정의 가교 기술이 독성 부산물을 생성할 수 있고/있거나 가교 전 또는 동안 생체고분자

물질과 조합될 수 있는 작용제(들)(예를 들어, 치료제)의 안정성 및/또는 효능에 악영향을 미칠 수 있음을 인식한다. 일부 실시형태에서, 본 개시내용은 특히, 예를 들어, 소정의 가교 결합된 생체고분자 물질을 포함하는 소정의 선행 기술로 이러한 문제를 해결하는 기술을 제공한다.

[0124] 대안적으로 또는 추가적으로, 본 개시내용은 대상체에게 도입하기 전 생체고분자 물질을 미리 형성하는 것(예를 들어, 화학적 가교에 의해)을 포함하는 기술이 정의된 크기 및/또는 구조를 갖는 물질을 생성하며, 이는 투여에 대한 옵션을 제한할 수 있음을 인식한다. 본 개시내용은 이식보다 덜 침습적일 수 있는 주사 및/또는 복강경 투여와 같은 방법을 포함하여 다양한 경로 및/또는 접근법에 의한 투여를 허용하는 특정 생체적합물질 체제를 포함하는 기술을 제공한다. 일부 이러한 실시형태에서, 개선된 투여 특성을 갖는 체제는 액체 상태로 투여될 수 있고; 일부 실시형태에서, 이들은 유연한 공간-충전 특성을 특징으로 하는 미리 형성된 겔 상태로 투여될 수 있다. 일부 이러한 실시형태에서, 제공되는 체제는 미립자 형태의 관련 물질로 구성된다(예를 들어, 체제가 복수의 입자를 포함하도록, 예를 들어, 본 명세서에 기재된 바와 같은 크기 분포 및/또는 다른 매개변수를 특징으로 함).

[0125] 특히, 일부 실시형태에서, 본 개시내용은, 예를 들어, 세포독성 가교제, 예를 들어, UV 방사선 및/또는 화학적 가교제(예를 들어, 저분자 가교제)의 도입 없이, 예를 들어, 본 명세서에 기재된 바와 같이 유익한 효과를 제공하는 물질 특성을 갖는 중합체 네트워크 상태로 주사 가능한 상태에서 전환될 수 있는 온도-반응성 생체적합물질 체제를 제공한다. 따라서, 일부 이러한 실시형태는 대체 기술에 비해 다양한 이점을 갖는 겔화된 물질의 제자리 형성을 위한 유용한 기술을 제공하고, 본 명세서에서 확인된 바와 같은 이러한 대체 기술의 소정의 문제에 대한 해결책을 제공한다. 예를 들어, 이러한 많은 기술은 수용자 및/또는 물질에 또는 물질과 함께 포함될 수 있는 작용제에 대해 독성이 있거나 또는 그렇지 않으면 유해한 영향을 줄 수 있는 처리(예를 들어, UV 방사선 및/또는 화학적 가교제, 예를 들어, 저분자 가교제에 대한 노출)를 필요로 하기 때문에, 본 개시내용은 제자리 겔화를 위한 다양한 대체 기술로 문제의 원인을 확인한다.

[0126] 일부 실시형태에서, 본 개시내용은 특히 폴록사머이거나 또는 이를 포함하고 하이드로겔을 형성하는 데 사용되는 소정의 통상적인 체제가 전형적으로 16%(w/w) 내지 20%(w/w)의 최소 농도의 폴록사머(예를 들어, 폴록사머 407(P407))이거나 또는 이를 포함하는 것을 사용한다는 것을 인식한다. 본 개시내용은, 예를 들어, 주사에 적합하지 않게 만드는 높은 용액 점도 및/또는 고농도의 폴록사머로 인한 조직 자극을 포함하는 대상체에 대한 투여에 대한 소정의 단점을 가질 수 있음을 포함하는 이러한 통상적인 체제의 문제의 원인을 확인한다. 더욱이, 본 개시내용은 이러한 폴록사머의 실질적으로 더 낮은 농도(들)를 갖는 유용한 체제를 개발하는 것이 가능함을 입증한다.

[0127] 예를 들어, 일부 실시형태에서, 본 개시내용은 하이드로겔을 형성하기 위해 16%(w/w) 내지 20%(w/w)의 최소 농도로 전형적으로 사용되어 온 소정의 폴록사머, 예를 들어, 폴록사머 407(P407)이 하나 이상의 생체적합성 중합체와 조합될 때, 예를 들어, 14%(w/w) 미만, 12%(w/w) 미만, 11%(w/w) 미만, 10.5%(w/w) 미만, 10%(w/w) 미만, 9%(w/w) 미만, 8%(w/w) 미만, 7%(w/w) 미만, 또는 6%(w/w) 미만, 5%(w/w) 미만을 포함하는 16%(w/w) 미만의 농도에서 유용한 온도-반응성 생체적합물질을 형성할 수 있다는 통찰력을 제공한다. 일부 실시형태에서, 이러한 생체적합성 중합체는, 예를 들어, 일부 실시형태에서, 하이드알루론산 및/또는 키토산 또는 변형된 키토산일 수 있거나 또는 이를 포함할 수 있는 온도-반응성이 아닌 중합체일 수 있거나 또는 이를 포함할 수 있다.

[0128] 대안적으로 또는 추가적으로, 일부 실시형태에서, 본 개시내용은 더 부드러운 하이드로겔이 고농도 P407 하이드로겔(예를 들어, 16%(w/w) 내지 20%(w/w)의 농도) 및/또는 화학적으로 가교 결합된 하이드로겔보다 더 큰 치료적 이점을 제공할 수 있다는 통찰력을 제공한다. 예를 들어, 일부 실시형태에서, 본 개시내용은 면역조절성 페이로드와 혼합된 더 낮은 저장 계수를 갖는 본 명세서에 기재된 소정의 중합체 복합 체제가, 예를 들어, 동일한 면역조절성 페이로드와 혼합된 화학적으로 가교 결합된 하이드알루론산 하이드로겔을 투여받은 중앙 절제 동물에서 관찰된 것과 비교하여 중앙 절제 동물에서 더 큰 생존 이점을 제공할 수 있음을 입증한다.

[0129] 일부 실시형태에서, 제공되는 온도-반응성 생체적합물질 체제(예를 들어, 본 명세서에 기재된 것)는 면역조절성 페이로드 없이도 하나 이상의 면역조절 속성을 나타낼 수 있다. 일부 실시형태에서, 12.5%(w/w) 이하(예를 들어, 11%(w/w), 10.5%(w/w), 10%(w/w), 9%(w/w), 8%(w/w), 7%(w/w), 6%(w/w), 5%(w/w), 4%(w/w) 이하)의 농도의 폴록사머 및 폴록사머가 아닌 적어도 하나의 추가적인 중합체를 포함하는 생체적합물질 체제는 면역조절성 페이로드 없이 그 자체가 면역조절성일 수 있다. 예를 들어, 일부 실시형태에서, 12.5%(w/w) 이하(예를 들어, 11%(w/w), 10.5%(w/w), 10%(w/w), 9%(w/w), 8%(w/w), 7%(w/w), 6%(w/w), 5%(w/w), 4%(w/w) 이하)의 농도의 폴록사머 및 적어도 하나의 탄수화물 중합체(예를 들어, 하이드알루론산 또는 키토산)를 포함하는 이러한 생체적합

물질 제제는 이를 필요로 하는 대상체(예를 들어, 종양 절제 대상체)의 표적 부위에 투여시 선천성 면역을 촉진할 수 있다.

[0130] **I. 제공된 중합체 복합 제제를 포함하는 조성물 또는 제제**

[0131] 일부 실시형태에서, 본 개시내용은 특히 온도-반응성인 중합체 복합 제제(예를 들어, 본 명세서에 기재된 것)를 포함하는 조성물 및/또는 제제를 제공하며, 따라서 수용자 및/또는 생체적합물질에 또는 이와 함께 포함될 수 있는 페이로드에 대해 독성이 있거나 또는 유해한 영향을 줄 수 있는 가교 처리(예를 들어, UV 방사선 및/또는 화학적 가교제의 도입) 없이 표적 부위에서의 제자리 결화를 허용한다.

[0132] 일부 실시형태에서, 본 개시내용은 중합체 복합 제제에 혼입된 페이로드의 지속 방출을 제공하는 데 유용한, 조성물 및/또는 소정의 중합체 복합 제제를 포함하는 조성물을 제공한다. 예를 들어, 일부 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 소정의 조성물 및/또는 제제는 하나 이상의 면역조절성 페이로드(예를 들어, 본 명세서에 기재된 것 및/또는 본 명세서에 기재된 목적을 위해 내용이 참조에 의해 본 명세서에 인용되어 있는 WO 2018/045058에 기술된 것)를 포함하는 이러한 조성물이 종양 절제를 받았거나 또는 받고 있는 대상체에게 투여될 때 현저하게 유용할 수 있다. 단지 예로서, 일부 실시형태에서, 본 개시내용의 조성물 또는 제제는 적어도 하나의 선천성 면역조절성 페이로드를 포함할 수 있다. 일부 실시형태에서, 본 개시내용의 조성물 또는 제제는 적어도 하나의 선천성 면역조절성 페이로드 및 적어도 하나의 후천성 면역조절성 페이로드를 포함할 수 있다. 일부 실시형태에서, 본 개시내용의 조성물 또는 제제는 적어도 하나의 선천성 면역조절성 페이로드, 적어도 하나의 후천성 면역조절성 페이로드 및 적어도 하나의 면역조절성 사이토카인을 포함할 수 있다. 일부 실시형태에서, 본 개시내용의 조성물 또는 제제는 전염증성 면역 반응의 적어도 하나의 저해제를 포함할 수 있다.

[0133] 일부 실시형태에서, 본 개시내용은 그 자체로 면역조절 반응을 제공(예를 들어, 충분한 선천성 면역 효현작용을 제공)하기에 충분하여 별도의 면역조절성 페이로드 없이도 유익한 효과를 달성하는, 조성물 및/또는 소정의 중합체 복합 제제를 포함하는 조성물을 제공한다. 일부 실시형태에서, 본 명세서에 기재되고/되거나 이용되는 중합체 복합 제제에는 면역조절성 페이로드(예를 들어, 선천성 면역조절성 페이로드)가 실질적으로 없을 뿐만 아니라, 이러한 본 개시내용의 조성물 또는 제제는, 예를 들어, 후천성 면역조절성 페이로드, 면역조절성 사이토카인, 면역조절성 화학치료제, 면역조절성 치료제 및/또는 이들의 조합을 포함하는 적어도 1개 이상(예를 들어, 적어도 2개 이상, 적어도 3개 이상)의 다른 유형의 면역조절성 페이로드의 포함을 반드시 필요로 하지 않을 수 있다. 단지 예로서, 일부 실시형태에서, 본 개시내용의 조성물 또는 제제에는 선천성 면역조절성 페이로드 및 후천성 면역조절성 페이로드가 실질적으로 없다. 일부 실시형태에서, 본 개시내용의 조성물 또는 제제에는 선천성 면역조절성 페이로드, 후천성 면역조절성 페이로드 및 면역조절성 사이토카인이 실질적으로 없다. 일부 실시형태에서, 본 개시내용의 조성물 또는 제제에는 전염증성 반응의 저해제가 실질적으로 없다. 일부 실시형태에서, 본 개시내용의 조성물 또는 제제는 면역조절성 페이로드가 없이 제공된 중합체 복합 제제를 포함한다.

[0134] 일부 실시형태에서, 중합체 복합 제제는 생체적합물질 제제 및 많은 실시형태에서 본 명세서에 기재된 바와 같은 면역계 조절제(예를 들어, 면역조절성 페이로드)인 페이로드 작용제를 포함할 수 있다. 대안적으로, 일부 실시형태에서, 중합체 복합 제제를 포함하는 이용되는 면역조절성 조성물에는 알려진 면역조절성 페이로드가 실질적으로 없을 수 있다.

[0135] 일부 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 중합체 복합 제제는 중합체 네트워크를 형성하는 것을 특징으로 하며; 임의의 특정 이론에 얽매이지 않고, 일부 실시형태에서 이러한 네트워크는 중합체 복합 제제 내의 페이로드(예를 들어, 면역조절성 페이로드)에 대한 스캐폴드 또는 데포로서 작용할 수 있음에 유의한다.

[0136] 일부 실시형태에서, 생체적합물질 제제 및 페이로드 작용제(예를 들어, 일부 실시형태에서, 면역조절성 페이로드)를 포함하는 중합체 복합 제제는, 예를 들어, 페이로드가 중합체 복합 제제가 없는(예를 들어, 이의 하나 또는 모든 중합체 성분이 없음) 다른 비슷한 조성물에 대해 관찰된 것보다 조성물로부터 보다 느리게(즉, 보다 장기간에 걸쳐) 방출된다는 점에서 연장된 방출 제형으로서 기능할 수 있다.

[0137] 일부 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 바와 같이 사용하기 위한 중합체 복합 제제는 하나 이상의 중합체(예를 들어, 본 명세서에 기재된 것)를 포함한다. 소정의 실시형태에서, 중합체 복합 제제는 하나 이상의 양으로 하전된 중합체를 포함할 수 있다. 일부 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 바와 같이 사용하기 위한 중합체 복합 제제는 하나 이상의 음으로 하전된 중합체를 포함할 수 있다. 일부 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 바와 같이 사용하기 위한 중합체 복합 제제는 하나 이상의 중성 중합체를 포함할 수 있다.

[0138] 제공된 중합체 복합 제제

[0139] 일부 실시형태에서, 본 개시내용은 특히 적어도 제1 및 제2 중합체 성분을 포함하는 중합체 복합 제제를 제공하되, 제1 중합체 성분은 폴록사머(예를 들어, 본 명세서에 기재된 것)이거나 또는 이를 포함하고, 제2 중합체 성분은 폴록사머가 아니며, 제1 중합체 성분은 12.5%(w/w) 이하의 농도로 중합체 복합 제제에 존재한다. 일부 실시형태에서, 이러한 중합체 복합 제제는 다음 중 하나 이상이거나 또는 이를 포함하는 겔화 유발요인에 반응하여 전구체 상태에서 중합체 네트워크 상태로 전환되는 것을 특징으로 한다: (a) 중합체 복합 제제에 대한 임계 겔화 온도(CGT) 이상의 온도, (b) 제1 중합체 성분 대 제2 중합체 성분의 임계 겔화 중량비, (c) 총 중합체 함량, (d) 제1 및/또는 제2 중합체 성분의 분자량, 또는 (e) 이들의 조합. 제공된 중합체 복합 제제의 중합체 네트워크 상태는 전구체 상태보다 실질적으로 높은 점도를 가지며, 전구체 상태에서는 존재하지 않는 가교결합을 포함한다. 일부 실시형태에서, 제공된 중합체 복합 제제의 전구체 상태는 액체 상태이다. 일부 실시형태에서, 제공된 중합체 복합 제제의 전구체 상태는 주사 가능한 상태이다. 일부 실시형태에서, 제공된 중합체 복합 제제의 중합체 네트워크 상태는 더 점성인 액체 상태이다. 일부 실시형태에서, 제공된 중합체 복합 제제의 중합체 네트워크 상태는 하이드로겔이다.

[0140] 일부 실시형태에서, 제공된 중합체 복합 제제는 온도-반응성이므로, 예를 들어, 겔화(예를 들어, 액체 상태에서 겔화된 상태로의 전환)는 특정 온도에 노출될 때 발생할 수 있다. 많은 이러한 실시형태에서, 체온에 대한 노출(예를 들어, 부위에 적용)은 유발요인 이러한 겔화를 유발하기에 충분하며; 일부 실시형태에서, 추가적인 온기가 적용될 수 있다. 단지 예로서, 일부 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 바와 같은 온도-반응성 중합체 복합 제제는 전구체 상태(예를 들어, 액체 상태 또는 주사 가능한 상태)에서 이러한 중합체 복합 제제가 겔화 유발요인에 노출될 때 전구체 상태(예를 들어, 더 점성인 상태 또는 하이드로겔)보다 실질적으로 높은 점도 및/또는 저장 계수를 갖는 중합체 네트워크 상태로 전환되고, 중합체 복합 제제에 대한 임계 겔화 온도(CGT) 이상의 온도이거나 또는 이를 포함하는 것을 특징으로 한다. 일부 실시형태에서, 제공된 중합체 복합 제제의 CGT는, 예를 들어, 적어도 10°C, 적어도 11°C, 적어도 12°C, 적어도 13°C, 적어도 14°C, 적어도 15°C, 적어도 16°C, 적어도 17°C, 적어도 18°C, 적어도 19°C, 적어도 20°C, 적어도 21°C, 적어도 22°C, 적어도 23°C, 적어도 24°C, 적어도 25°C, 적어도 26°C, 적어도 27°C, 적어도 28°C, 적어도 29°C, 적어도 30°C, 적어도 31°C, 적어도 32°C, 33°C, 적어도 34°C, 적어도 35°C, 적어도 36°C, 적어도 37°C, 적어도 38°C, 적어도 39°C, 적어도 40°C 이상을 포함하는 적어도 10°C 이상이다. 일부 실시형태에서, 제공된 중합체 복합 제제의 CGT는 약 10°C 내지 약 15°C이다. 일부 실시형태에서, 제공된 중합체 복합 제제의 CGT는 약 12°C 내지 약 17°C이다. 일부 실시형태에서, 제공된 중합체 복합 제제의 CGT는 약 14°C 내지 약 19°C이다. 일부 실시형태에서, 제공된 중합체 복합 제제의 CGT는 약 16°C 내지 약 21°C이다. 일부 실시형태에서, 제공된 중합체 복합 제제의 CGT는 약 18°C 내지 약 23°C이다. 일부 실시형태에서, 제공된 중합체 복합 제제의 CGT는 약 20°C 내지 약 25°C이다. 일부 실시형태에서, 제공된 중합체 복합 제제의 CGT는 약 22°C 내지 약 27°C이다. 일부 실시형태에서, 제공된 중합체 복합 제제의 CGT는 약 24°C 내지 약 29°C이다. 일부 실시형태에서, 제공된 중합체 복합 제제의 CGT는 약 26°C 내지 약 31°C이다. 일부 실시형태에서, 제공된 중합체 복합 제제의 CGT는 약 28°C 내지 약 33°C이다. 일부 실시형태에서, 제공된 중합체 복합 제제의 CGT는 약 30°C 내지 약 35°C이다. 일부 실시형태에서, 제공된 중합체 복합 제제의 CGT는 약 32°C 내지 약 37°C이다. 일부 실시형태에서, 제공된 중합체 복합 제제의 CGT는 약 34°C 내지 약 39°C이다. 일부 실시형태에서, 제공된 중합체 복합 제제의 CGT는 약 35°C 내지 약 39°C이다. 일부 실시형태에서, 제공된 중합체 복합 제제의 CGT는 이러한 중합체 복합 제제를 투여받는 대상체(예를 들어, 인간 대상체)의 생리학적 온도이거나 또는 그 근처이다.

[0141] 일부 실시형태에서, 제공된 중합체 복합 제제는 온도-가역적이다. 예를 들어, 일부 실시형태에서, 제공된 중합체 복합 제제는 전구체 상태(예를 들어, 액체 상태 또는 주사 가능한 상태)에서 이러한 중합체 복합 제제가 중합체 복합 제제에 대한 임계 겔화 온도(CGT) 이상의 온도에 노출될 때 전구체 상태(예를 들어, 더 점성인 상태 또는 하이드로겔)보다 실질적으로 높은 점도 및/또는 저장 계수를 갖는 중합체 네트워크 상태로 전환되고; 중합체 네트워크 상태에서 중합체 네트워크 상태(예를 들어, 제공된 중합체 복합 제제의 액체 상태 또는 원래의 상태)보다 실질적으로 더 낮은 점도 및/또는 저장 계수를 갖는 상태로 되돌아갈 수 있는 것을 특징으로 한다.

[0142] 일부 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 중합체 복합 제제는 화학적 가교제를 포함하지 않는다. 당업자라면, 일부 실시형태에서, 화학적 가교제가 중합체 사슬 사이에 공유 가교결합의 형성을 촉진하는 것을 특징으로 한다는 것을 이해할 것이다. 일부 실시형태에서, 화학적 가교제는 천연 공급원으로부터 유래되거나 또는 합성될 수 있는 저분자 가교제이거나 또는 이를 포함한다. 저분자 가교제의 비제한적인 예는 케니핀, 다이알데하이드, 글루타르알데하이드, 글리옥살, 다이아아미노사아아네이트, 글루타르산, 석신산, 아디프산, 아크릴산, 다이아크릴레이

트 등을 포함한다. 일부 실시형태에서, 화학적 가교제는 티올(예를 들어, EXTRACEL[®], HYSTEM[®]), 메타크릴레이트, 헥사데실아마이드(예를 들어, HYMOVIS[®]) 및/또는 타이라민(예를 들어, CORGEL[®])을 사용하는 가교결합을 포함할 수 있다. 일부 실시형태에서, 화학적 가교제는 폼알데하이드(예를 들어, HYLAN-A[®]), 다이바이닐설폰(DVS)(예를 들어, HYLAN-B[®]), 1,4-뷰테인다이올 다이글리시딜 에터(BDDE)(예를 들어, RESTYLANE[®]), 글루타르알데하이드 및/또는 게니핀(예를 들어, 문헌[Khunmanee *et al.* "Crosslinking method of hyaluronic-based hydrogel for biomedical applications" *J Tissue Eng.* 8: 1-16 (2017)] 참조)을 사용하는 가교결합을 포함할 수 있다. 따라서, 일부 실시형태에서, 전구체 상태에서 중합체 네트워크 상태로 전환하는 동안 형성되는 가교결합은 공유 가교결합을 포함한다.

[0143] 일부 실시형태에서, 제1 중합체 성분(예를 들어, 본 명세서에 기재된 폴록사머) 및 제2 중합체 성분(예를 들어, 본 명세서에 기재된 것)은 1:1, 1.5:1, 2:1, 2.5:1, 3:1, 3.5:1, 4:1, 4.5:1, 5:1, 5.5:1, 6:1, 6.5:1, 7:1, 7.5:1, 8:1, 8.5:1, 9:1, 9.5:1, 10:1, 10.5:1, 11:1, 12:1, 13:1, 14:1, 15:1, 16:1, 17:1, 18:1, 19:1 또는 20:1의 임계 겔화 중량비로 중합체 복합 제제에 존재한다. 일부 실시형태에서, 제1 중합체 성분(예를 들어, 본 명세서에 기재된 폴록사머) 및 제2 중합체 성분(예를 들어, 본 명세서에 기재된 것)은 1:1 내지 20:1, 또는 1:1 내지 18:1, 또는 1:1 내지 14:1, 또는 1.5:1 내지 14:1, 또는 2:1 내지 13:1, 또는 1:1 내지 10:1, 또는 2:1 내지 20:1, 또는 2:1 내지 18:1 또는 2:1 내지 10:1의 임계 겔화 중량비로 중합체 복합 제제에 존재한다. 일부 실시형태에서, 제1 중합체 성분(예를 들어, 본 명세서에 기재된 폴록사머) 및 제2 중합체 성분(예를 들어, 본 명세서에 기재된 것)은 1:1 내지 10:1의 임계 겔화 중량비로 중합체 복합 제제에 존재한다. 일부 실시형태에서, 제1 중합체 성분(예를 들어, 본 명세서에 기재된 폴록사머) 및 제2 중합체 성분(예를 들어, 본 명세서에 기재된 것)은 2:1 내지 10:1의 임계 겔화 중량비로 중합체 복합 제제에 존재한다. 일부 실시형태에서, 제1 중합체 성분(예를 들어, 본 명세서에 기재된 폴록사머) 및 제2 중합체 성분(예를 들어, 본 명세서에 기재된 것)은 제2 중합체 성분이 제1 중합체 성분보다 더 많은 양의 중량으로 존재할 수 있도록 하는 임계 겔화 중량비로 중합체 복합 제제에 존재한다. 예를 들어, 일부 실시형태에서, 제1 중합체 성분(예를 들어, 본 명세서에 기재된 폴록사머) 및 제2 중합체 성분(예를 들어, 본 명세서에 기재된 것)은 1:1.1, 1:1.2, 1:1.3, 1:1.4, 1:1.5, 1:1.6, 1:1.7, 1:1.8, 1:1.9, 1:2 등의 임계 겔화 중량비로 중합체 복합 제제에 존재한다. 일부 이러한 실시형태에서, 폴록사머 농도는 7%(w/w) 미만 또는 그 이하, 예를 들어, 6%(w/w), 5%(w/w), 4%(w/w) 이하일 수 있다.

[0144] 일부 실시형태에서, 적어도 제1 및 제2 중합체 성분(예를 들어, 본 명세서에 기재된 것)을 포함하는 본 명세서에서 제공된 중합체 복합 제제는, 예를 들어, 일부 실시형태에서, 생체적합성 및/또는 생분해성 중합체 성분(예를 들어, 본 명세서에 기재된 바와 같음)일 수 있거나 또는 이를 포함할 수 있는 적어도 1개, 적어도 2개, 적어도 3개, 적어도 4개, 적어도 5개, 적어도 6개 이상의 추가적인 중합체 성분을 포함하는 적어도 하나의 추가적인 중합체 성분을 포함할 수 있다.

[0145] 일부 실시형태에서, 제공된 중합체 복합 제제는, 예를 들어, 적어도 6%(w/w), 적어도 7%(w/w), 적어도 8%(w/w), 적어도 9%(w/w), 적어도 10%(w/w), 적어도 11%(w/w), 적어도 12%(w/w), 적어도 13%(w/w), 적어도 14%(w/w), 적어도 15%(w/w), 적어도 16%(w/w), 적어도 17%(w/w), 적어도 18%(w/w), 적어도 19%(w/w), 적어도 20%(w/w) 이상을 포함하는 적어도 5%(w/w) 이상의 총 중합체 함량을 포함한다. 일부 실시형태에서, 제공된 중합체 복합 제제는 5%(w/w) 내지 20%(w/w), 또는 6%(w/w) 내지 18%(w/w), 또는 8%(w/w) 내지 15%(w/w) 또는 9%(w/w) 내지 12%(w/w)의 총 중합체 함량을 포함한다. 일부 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 중합체 복합 제제는 6%(w/w) 내지 20%(w/w), 또는 8%(w/w) 내지 20%(w/w) 또는 10%(w/w) 내지 15%(w/w)의 총 중합체 함량을 포함한다.

[0146] 일부 실시형태에서, 폴록사머이거나 또는 이를 포함하는 제1 중합체 성분은 12.5%(w/w) 이하(예를 들어, 12%(w/w) 이하, 11.5%(w/w) 이하, 11%(w/w) 이하, 10.5%(w/w) 이하, 10%(w/w) 이하, 9.5%(w/w) 이하, 9%(w/w) 이하, 8%(w/w) 포함), 7%(w/w) 이하, 6%(w/w) 이하, 5%(w/w) 또는 4%(w/w) 이하의 농도로 제공된 중합체 복합 제제에 존재한다. 일부 실시형태에서, 폴록사머이거나 또는 이를 포함하는 제1 중합체 성분은 5%(w/w) 내지 12.5%(w/w), 또는 8%(w/w) 내지 12.5%(w/w), 또는 5%(w/w) 내지 11%(w/w), 또는 5%(w/w) 내지 10%(w/w), 또는 6%(w/w) 내지 10%(w/w) 또는 8%(w/w) 내지 10%(w/w)의 농도로 제공된 중합체 복합 제제에 존재한다. 일부 실시형태에서, 폴록사머이거나 또는 이를 포함하는 제1 중합체 성분은 4%(w/w) 내지 12.5%(w/w), 또는 4%(w/w) 내지 11%(w/w), 또는 4%(w/w) 내지 10.5%(w/w) 또는 4%(w/w) 내지 10%(w/w)의 농도로 제공된 중합체 복합 제제에 존재한다. 일부 실시형태에서, 폴록사머이거나 또는 이를 포함하는 제1 중합체 성분은 5%(w/w) 내지 12.5%(w/w), 또는 5%(w/w) 내지 11%(w/w), 또는 5%(w/w) 내지 10.5%(w/w) 또는 5%(w/w) 내지 10%(w/w)의 농도로 제공된 중합체 복합 제제에 존재한다. 일부 실시형태에서, 폴록사머이거나 또는 이를 포함하는 제1 중합체 성분은

6%(w/w) 내지 12.5%(w/w), 또는 6%(w/w) 내지 11%(w/w), 또는 6%(w/w) 내지 10.5%(w/w) 또는 6%(w/w) 내지 10%(w/w)의 농도로 제공된 중합체 복합 제제에 존재한다.

[0147] 일부 실시형태에서, 제2 중합체 성분은 15%(w/w) 이하의 농도로 제공된 중합체 복합 제제에 존재할 수 있다. 일부 실시형태에서, 제2 중합체 성분은, 예를 들어, 10%(w/w), 9%(w/w), 8%(w/w), 7%(w/w), 6%(w/w), 5%(w/w), 4%(w/w), 3%(w/w), 2%(w/w), 1%(w/w), 0.5%(w/w) 이하의 농도를 포함하는 10%(w/w) 이하의 농도로 제공된 중합체 복합 제제에 존재할 수 있다. 일부 실시형태에서, 제2 중합체 성분은, 예를 들어, 적어도 0.2%(w/w), 적어도 0.3%(w/w), 적어도 0.4%(w/w), 적어도 0.5%(w/w), 적어도 0.6%(w/w), 적어도 0.7%(w/w), 적어도 0.8%(w/w), 적어도 0.9%(w/w), 적어도 1%(w/w), 적어도 1.5%(w/w), 적어도 2%(w/w), 적어도 2.5%(w/w), 적어도 3%(w/w), 적어도 3.5%(w/w), 적어도 4%(w/w), 적어도 4.5%(w/w), 적어도 5%(w/w), 적어도 6%(w/w), 적어도 7%(w/w), 적어도 8%(w/w), 적어도 9%(w/w), 적어도 10%(w/w) 이상을 포함하는 적어도 0.1%(w/w)의 농도로 제공된 중합체 복합 제제에 존재할 수 있다. 일부 실시형태에서, 제공된 중합체 복합 제제 내의 제2 중합체 성분은 0.1%(w/w) 내지 10%(w/w), 또는 0.1%(w/w) 내지 8%(w/w), 또는 0.1%(w/w) 내지 5%(w/w) 또는 1%(w/w) 내지 5%(w/w)의 농도로 존재할 수 있다. 일부 실시형태에서, 제공된 중합체 복합 제제 내의 제2 중합체 성분은 0.5%(w/w) 내지 10%(w/w), 또는 0.5%(w/w) 내지 5%(w/w), 또는 1%(w/w) 내지 10%(w/w), 또는 1%(w/w) 내지 5%(w/w) 또는 2%(w/w) 내지 10%(w/w)의 농도로 존재할 수 있다.

[0148] **A. 하나 이상의 예시적인 폴록사머 및 이의 변형물을 포함하는 제1 중합체 성분**

[0149] 일부 실시형태에서, 제공된 중합체 복합 제제는 폴록사머 또는 이의 변형물을 포함한다. 폴록사머는 전형적으로 폴리옥시에틸렌(예를 들어, 폴리옥시에틸렌 글리콜(PEG) 및/또는 폴리(에틸렌 옥사이드)(PEO))의 2개의 친수성 사슬 옆에 폴리옥시프로필렌(예를 들어, 폴리프로필렌 글리콜(PPG) 및/또는 폴리(프로필렌 옥사이드)(PPO))의 소수성 사슬을 포함하는 블록 공중합체이다. 폴록사머는 상품명 Synperonic, Pluronic 및/또는 Kolliphor로 알려져 있다. 일반적으로, 폴록사머는 비이온성 계면활성제이며, 이는 일부 실시형태에서 양호한 가용화 능력, 낮은 독성 및/또는 세포, 혈액 및 광범위한 화학물질과의 높은 상용성을 가질 수 있다.

[0150] 일부 실시형태에서, 본 개시내용에 따라 사용하기 위한 폴록사머는 당업계에 공지된 폴록사머일 수 있다. 예를 들어, 당업자가 이해할 수 있는 바와 같이, 폴록사머는 일반적으로 문자 P(폴록사머의 경우)에 이어서 세 자리 숫자로 명명된다: 처음 두 자리 숫자에 100을 곱하면 폴리옥시프로필렌 사슬 대략적인 분자 질량을 제공하고, 마지막 숫자에 10을 곱하면 폴리옥시에틸렌 함량의 백분율을 제공한다. 단지 예로서, P407은 폴리옥시프로필렌 분자 질량이 4,000 g/몰이고 폴리옥시에틸렌 함량이 70%인 폴록사머를 지칭한다. 당업자라면 또한 Pluronic 및 Synperonic 상품명의 경우, 이러한 폴록사머의 부호화(coding)가 실온에서 이의 물리적 형태를 정의하는 문자로 시작하고(예를 들어, L = 액체, P = 페이스트, F = 플레이크(고체)) 이어서 두 자리 또는 세 자리 숫자가 뒤따른다는 것을 이해할 것이며, 여기서 숫자 지정의 첫 번째 숫자(세 자리 숫자 중 두 자리 숫자)에 300을 곱하면 폴리옥시프로필렌 사슬의 대략적인 분자량을 나타내고; 마지막 숫자에 10을 곱하면 폴리옥시에틸렌 함량의 백분율을 제공한다. 단지 예로서, L61은 폴리옥시프로필렌 분자 질량이 1,800 g/몰이고 폴리옥시에틸렌 함량이 10%인 폴록사머의 액체 제제를 지칭한다. 또한, 당업자에게 명백한 바와 같이, 폴록사머 181(P181)은 Pluronic L61 및 Synperonic PE/L61과 동일하다.

[0151] 일부 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 중합체 복합 제제에 포함될 수 있는 폴록사머는 폴록사머 124(예를 들어, Pluronic L44 NF), 폴록사머 188(예를 들어, Pluronic F68NF), 폴록사머 181(예를 들어, Pluronic L61), 폴록사머 182(예를 들어, Pluronic L62), 폴록사머 184(예를 들어, Pluronic L64), 폴록사머 237(예를 들어, Pluronic F87 NF), 폴록사머 338(예를 들어, Pluronic F108 NF), 폴록사머 331(예를 들어, Pluronic L101), 폴록사머 407(예를 들어, Pluronic F127 NF) 또는 이들의 조합일 수 있거나 또는 이들을 포함할 수 있다. 일부 실시형태에서, 제공된 중합체 복합 제제는 적어도 2종 이상의 상이한 폴록사머를 포함할 수 있다. 본 명세서에 기재된 목적을 위해 내용이 참조에 의해 본 명세서에 원용되어 있는 문헌[Russo and Villa "Poloxamer Hydrogels for Biomedical Applications" *Pharmaceutics* (2019) 11(12):671]의 표 1에 기술되어 있는 바와 같은 추가적인 폴록사머가 또한 본 명세서에 기재된 중합체 복합 제제에 유용할 수 있다.

[0152] 일부 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 중합체 복합 제제에 포함될 수 있는 폴록사머는 폴록사머 407(P407)일 수 있거나 또는 이를 포함할 수 있다. 일부 실시형태에서, P407은 2개의 친수성 PEO 블록 옆에 소수성 PPO 블록이 있는 삼블록 폴록사머 공중합체이다. 두 PEO 블록의 대략적인 길이는 전형적으로 101개의 반복 단위인 반면, PPO 블록의 대략적인 길이는 56개의 반복 단위이다. 일부 실시형태에서, P407은 대략 12,600Da의 평균 분자량을 가지며, 이중 대략 70%는 PEO에 해당한다. 일부 실시형태에서, P407은 농도 및 주위 온도에 따라 미셀을 형성하

기 위해 쉽게 자가 조립할 수 있다. 특정 이론에 얽매이지 않고, PEO 블록의 수화와 결합된 소수성 PPO 블록의 탈수는 구형 미셀의 형성을 야기할 수 있고, 미셀 구조의 후속 패키징은 폴록사머 하이드로겔의 주요 구조를 구성하는 3D 입방 격자를 생성한다. 이들은 또한 생분해성이고, 비독성이며 안정적이므로 치료제의 제어 방출로 사용하기에 적합하다. 당업자가 이해하는 바와 같이, 이성분 폴록사머/물 혼합물을 기반으로 하는 하이드로겔 제형의 P407 농도는 전형적으로 16w/v% 내지 20w/v% 범위이며, 가장 자주 사용되는 값은 대략 18% w/v이다. 예를 들어, 내용 전체가 참조에 의해 본 명세서에 인용되어 있는 문헌[Pereira *et al.* "Formulation and Characterization of Poloxamer 407®: Thermoreversible Gel Containing Polymeric Microparticles and Hyaluronic Acid" *Quim. Nova*, Vol. 36, No. 8, 1121-1125 (2013)]을 참조한다.

[0153] P407을 단독으로 또는 16w/v% 내지 20w/v%의 전형적인 범위보다 더 낮은 P407 농도의 또 다른 중합체와 조합하여 가교결합하기 위해 다양한 가교 접근법, 예를 들어, 화학적 가교 및 효소-매개성 가교 접근법이 사용되었다. 예를 들어, 각각의 전체 내용이 참조에 의해 인용되어 있는 문헌[Ryu *et al.* "Catechol-functionalized chitosan/pluronic hydrogels for tissue adhesives and hemostatic materials" *Biomacromolecules* (2011) 12(7): 2653-2659; Lee *et al.* "Thermo-sensitive, injectable, and tissue adhesive sol-gel transition hyaluronic acid/pluronic composite hydrogels prepared from bio-inspired catechol-thiol reaction" *Soft Matter* (2010) 6: 977-983; 및 Chung *et al.* "Thermo-sensitive biodegradable hydrogels based on stereocomplexed pluronic multi-block copolymers for controlled protein delivery" *J Control Release* (2008) 127: 22-30; 및 Lee *et al.* "Enzyme-mediated cross-linking of pluronic copolymer micelles for injectable and *in situ* forming hydrogels" *Acta Biomater* (2011) 7: 1468-76]을 참조한다. 그러나, 일부 실시형태에서, 이러한 가교 접근법은 생체내 투여에 바람직하지 않을 수 있는 화학적 가교제 또는 효소 및/또는 변형된 P407의 사용을 필요로 한다. 일부 실시형태에서, 본 개시내용은 특히 소정의 중합체 복합 제제(예를 들어, 본 명세서에 기재된 것)가 화학적 가교결합 또는 효소-매개성 가교결합 없이 온도-반응성 하이드로겔을 형성하는 데 특히 유용할 수 있는 반면, P407의 농도는 중합체 복합 제제에서 12.5%(w/w) 이하(예를 들어, 12%(w/w) 이하, 11.5%(w/w) 이하, 11%(w/w) 이하, 10.5%(w/w) 이하, 10%(w/w) 이하, 9.5%(w/w) 이하, 9%(w/w) 이하, 8%(w/w) 이하 포함)라는 통찰력을 제공한다. 일부 실시형태에서, P407의 농도는 5%(w/w) 내지 12.5%(w/w), 또는 5%(w/w) 내지 11%(w/w), 또는 8%(w/w) 내지 12.5%(w/w), 또는 5%(w/w) 내지 10%(w/w), 또는 8%(w/w) 내지 10%(w/w) 또는 6%(w/w) 내지 10%(w/w)의 농도로 제공되는 중합체 조합에 존재한다. 일부 실시형태에서, P407의 농도는 4%(w/w) 내지 12.5%(w/w), 또는 4%(w/w) 내지 11%(w/w), 또는 4%(w/w) 내지 10.5%(w/w) 또는 4%(w/w) 내지 10%(w/w)의 농도로 제공되는 중합체 조합에 존재한다. 일부 실시형태에서, P407의 농도는 5%(w/w) 내지 12.5%(w/w), 또는 5%(w/w) 내지 11%(w/w), 또는 5%(w/w) 내지 10.5%(w/w) 또는 5%(w/w) 내지 10%(w/w)의 농도로 제공되는 중합체 조합에 존재한다. 일부 실시형태에서, P407의 농도는 6%(w/w) 내지 12.5%(w/w), 또는 6%(w/w) 내지 11%(w/w), 또는 6%(w/w) 내지 10.5%(w/w) 또는 6%(w/w) 내지 10%(w/w)의 농도로 제공되는 중합체 조합에 존재한다.

[0154] 일부 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 중합체 복합 제제에 포함될 수 있는 P407은 수재(compendial) 폴록사머 407일 수 있거나 또는 이를 포함할 수 있다. 일부 실시형태에서, 제공된 중합체 복합 제제에 포함되는 이러한 수재 폴록사머 407은 추가적인 정제 단계를 거치지 않는다. 일부 실시형태에서, 제공된 중합체 복합 제제에 포함되는 이러한 수재 폴록사머 407은 변형, 예를 들어, 일부 실시형태에서, 유전적으로 변형되지 않았다. 일부 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 중합체 복합 제제에 유용할 수 있는 P407은 PBS에서, 예를 들어, 18.5°C, 19°C, 19.5°C, 20°C, 20.5°C, 21°C, 21.5°C, 22°C, 22.5°C, 23°C 또는 23.5°C를 포함하는 적어도 18°C 이상의 졸-겔 전환 온도($T_{\text{졸-겔}}$)를 가질 수 있다. 일부 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 중합체 복합 제제에 유용할 수 있는 P407은 12kDa 이하, 예를 들어, 11.5kDa 이하, 11kDa 이하, 10.5kDa 이하의 평균 분자량을 가질 수 있다. 당업자가 이해하는 바와 같이, PBS 중 P407의 $T_{\text{졸-겔}}$ 및/또는 평균 분자량은 정제에 따라 달라질 수 있다. 예를 들어, 일부 실시형태에서, PBS 중 P407의 $T_{\text{졸-겔}}$ 및/또는 평균 분자량은 저분자량 공중합체 분자 및/또는 불순물이 수재 P407로부터 제거될 때 증가할 수 있다. 대안적으로, PBS 중 P407의 $T_{\text{졸-겔}}$ 및/또는 평균 분자량은 고분자량 공중합체 분자 및/또는 불순물이 수재 P407로부터 제거될 때 감소할 수 있다. 예를 들어, 전체 내용이 참조에 의해 본 명세서에 인용되어 있는 문헌[Fakhari *et al.* "Thermogelling properties of purified poloxamer 407" *Heliyon* (2017) 3(8):e00390]을 참조한다.

[0155] 일부 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 중합체 복합 제제에 포함되는 P407은 비접합되거나 또는 비변형된 P407(예를 들어, 중합체 또는 아미노산과 같은 모이어티에 공유적으로 접합되지 않은, 예를 들어, P407)일 수

있다. 접합된 P407의 예는 P407을 탄수화물 중합체, 예를 들어, 키토산 또는 티올화된 P407에 그래프팅하는 것을 포함하지만 이로 제한되지 않는다. 예를 들어, 각각의 전체 내용이 참조에 의해 본 명세서에 인용되어 있는 문헌[Park *et al.*, "Thermosensitive chitosan-Pluronic hydrogel as an injectable cell delivery carrier for cartilage regeneration" *Acta Biomaterialia* (2009) 5(6): 1956-1965; 및 Ryu *et al.*, "Catechol-functionalized chitosan/pluronic hydrogels for tissue adhesives and hemostatic materials" *Biomacromolecules* (2011) 12(7): 2653-2659]을 참조한다.

- [0156] 일부 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 중합체 복합 제제에 포함될 수 있는 폴록사머는 폴록사머 338일 수 있거나 또는 이를 포함할 수 있다.
- [0157] 일부 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 중합체 복합 제제에 포함될 수 있는 폴록사머는 폴록사머 331일 수 있거나 또는 이를 포함할 수 있다.
- [0158] 일부 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 중합체 복합 제제에 포함될 수 있는 폴록사머는 폴록사머 237일 수 있거나 또는 이를 포함할 수 있다.
- [0159] 일부 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 중합체 복합 제제에 포함될 수 있는 폴록사머는 폴록사머 188일 수 있거나 또는 이를 포함할 수 있다.
- [0160] 일부 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 중합체 복합 제제에 포함될 수 있는 폴록사머는 폴록사머 184일 수 있거나 또는 이를 포함할 수 있다.
- [0161] 일부 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 중합체 복합 제제에 포함될 수 있는 폴록사머는 폴록사머 182일 수 있거나 또는 이를 포함할 수 있다.
- [0162] 일부 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 중합체 복합 제제에 포함될 수 있는 폴록사머는 폴록사머 181일 수 있거나 또는 이를 포함할 수 있다.
- [0163] 일부 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 중합체 복합 제제에 포함될 수 있는 폴록사머는 폴록사머 124일 수 있거나 또는 이를 포함할 수 있다.
- [0164] 일부 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 중합체 복합 제제에 포함될 수 있는 폴록사머는, 예를 들어, 적어도 40 중량%, 적어도 50중량%, 적어도 60중량%, 적어도 70중량%, 적어도 80중량%, 적어도 90중량% 이상을 포함하는 적어도 30중량%의 폴리옥시에틸렌 함량을 가질 수 있다. 일부 실시형태에서, 폴록사머는 50중량% 내지 90중량%의 폴리옥시에틸렌 함량을 가질 수 있다. 일부 실시형태에서, 폴록사머는 60% 내지 90%의 폴리옥시에틸렌 함량을 갖는다. 일부 실시형태에서, 폴록사머는 70% 내지 90%의 폴리옥시에틸렌 함량을 갖는다. 일부 실시형태에서, 폴록사머는 약 70%의 폴리옥시에틸렌 함량을 갖는다. 일부 실시형태에서, 폴록사머는 약 80%의 폴리옥시에틸렌 함량을 갖는다.
- [0165] 일부 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 중합체 복합 제제에 포함될 수 있는 폴록사머는, 예를 들어, 적어도 2,000 g/몰, 적어도 2,500 g/몰, 적어도 3,000 g/몰, 적어도 4,000 g/몰, 적어도 5,000 g/몰, 적어도 6,000 g/몰, 적어도 7,000 g/몰, 적어도 8,000 g/몰, 적어도 9,000 g/몰, 적어도 10,000 g/몰, 적어도 11,000 g/몰, 적어도 12,000 g/몰, 적어도 13,000 g/몰, 적어도 14,000 g/몰, 적어도 15,000 g/몰, 적어도 16,000 g/몰, 적어도 17,000 g/몰, 적어도 18,000 g/몰, 적어도 19,000 g/몰, 적어도 20,000 g/몰 이상을 포함하는 적어도 1,500 g/몰 이상의 평균 분자량을 가질 수 있다. 일부 실시형태에서, 폴록사머는 약 1,500 g/몰 내지 20,000 g/몰의 평균 분자량을 가질 수 있다. 일부 실시형태에서, 폴록사머는 약 4,000 g/몰 내지 12,000 g/몰의 평균 분자량을 가질 수 있다. 일부 실시형태에서, 폴록사머는 약 5,000 g/몰 내지 15,000 g/몰, 또는 9,000 g/몰 내지 15,000 g/몰, 또는 10,000 g/몰 내지 15,000 g/몰, 또는 약 11,000 g/몰 내지 14,000 g/몰, 또는 약 11,500 g/몰 내지 13,000 g/몰, 또는 약 12,000 g/몰 내지 13,000 g/몰, 또는 약 6,000 g/몰 내지 10,000 g/몰, 또는 약 7,000 g/몰 내지 9,000 g/몰 또는 약 7,500 g/몰 내지 8,500 g/몰의 평균 분자량을 가질 수 있다. 일부 실시형태에서, 폴록사머는 9,500 g/몰 내지 15,000 g/몰의 평균 분자량을 가질 수 있다. 일부 실시형태에서, 폴록사머는 6,000 g/몰 내지 10,000 g/몰의 평균 분자량을 가질 수 있다. 일부 실시형태에서, 폴록사머는 12,000 g/몰 내지 18,000 g/몰의 평균 분자량을 가질 수 있다. 일부 실시형태에서, 폴록사머는 1,500 g/몰 내지 3,000 g/몰의 평균 분자량을 가질 수 있다. 일부 실시형태에서, 폴록사머는 6,000 g/몰 내지 9,000 g/몰의 평균 분자량을 가질 수 있다. 당업자라면 본 명세서에 기재된 평균 분자량이 수 평균 분자량, 점도 평균 분자량 또는 중량 평균 분자량일 수 있음을 이해할 것이다. 일부 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 중합체(예를 들어, 폴록사머 및 본 명세서에 기재된 다른 중합체)는 중량 평균 분자량을 특징으로 한다. 일부 실시형태에서, 본 명세서에 기재된

중합체(예를 들어, 본 명세서에 기재된 하이알루론산)는 점도 평균 분자량을 특징으로 하며, 이는 일부 실시형태에서, 예를 들어, Mark-Houwink 방정식을 사용하여 고유 점도 측정값을 평균 분자량으로 전환함으로써 결정될 수 있다.

[0166] 일부 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 중합체 복합 제제에 포함될 수 있는 폴록사머는 1,000 g/몰 내지 5,000 g/몰 또는 1,500 g/몰 내지 4,500 g/몰의 평균 분자량을 갖는 폴리옥시프로필렌을 가질 수 있다.

[0167] 일부 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 중합체 복합 제제에 포함될 수 있는 폴록사머는 폴록사머 변형물일 수 있다. 폴록사머 변형물의 예는 폴록사민(예를 들어, 중심 에틸렌다이아민 모이어티에 결합된 폴리(에틸렌 옥사이드)-폴리(프로필렌 옥사이드)(PEO-PPO) 블록의 4개의 암(arm)에 의해 형성된 양친매성 블록 공중합체), 아크릴레이트-변형된 폴록사머, 티올-변형된 폴록사머 및 이들의 조합을 포함하지만 이들로 제한되지 않는다. 예를 들어, 각각의 내용이 변형된 폴록사머에 대한 최소한의 개시를 위해 참조에 의해 본 명세서에 인용되어 있는 문헌[Niu *et al.*, *J. Controlled Release*, 2009, 137:49-56; 및 Alvarex-Lorenzo *et al.* "Poloxamine-based nanomaterials for drug delivery" *Frontiers in Bioscience* (2010)]을 참조한다.

[0168] B. 폴록사머가 아닌 하나 이상의 예시적인 중합체를 포함하는 제2 중합체 성분

[0169] 일부 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 중합체 복합 제제는, 예를 들어, 적어도 3개, 적어도 4개, 적어도 5개 이상의 중합체 성분을 포함하는 적어도 2개의 중합체 성분을 포함할 수 있다. 일부 실시형태에서, 12.5%(w/w) 이하의 농도로 제1 중합체 성분으로서 폴록사머를 포함하는 제공된 중합체 복합 제제의 제2 중합체 성분은, 예를 들어, 적어도 2개, 적어도 3개, 적어도 4개 이상을 포함하는 적어도 1개의 생체적합성 및/또는 생분해성 중합체 성분일 수 있거나 또는 이를 포함할 수 있다. 이러한 생체적합성 및/또는 생분해성 중합체 성분의 예는 면역조절성 중합체, 탄수화물 중합체(예를 들어, 탄수화물, 예를 들어, 키토산, 알기네이트, 하이알루론산 및/또는 이의 변형물과 같으나 이들로 제한되지 않음)을 포함하는, 예를 들어, 탄수화물 백본이거나 또는 이를 포함하는 중합체), 폴리아크릴산, 실리카 겔, 폴리에틸렌이민(PEI), 폴리포스파젠 및/또는 이들의 변형물, 셀룰로스, 키틴, 콘드로이틴 설페이트, 콜라겐, 텍스트란, 젤라틴, 에틸렌-바이닐 아세테이트(EVA), 피브린, 폴리(락트산-코-글리콜산)산(PLGA), 폴리락트산(PLA), 폴리글리콜산(PGA), 폴리에틸렌 글리콜(PEG), PEG 다이아크릴레이트(PEGDA), 이황화-함유 PEGDA(PEGSSDA), PEG 다이메타크릴레이트(PEGDMA), 폴리다이옥사논(PDO), 폴리하이드록시뷰티레이트(PHB), 폴리(2-하이드록시에틸 메타크릴레이트)(pHEMA), 폴리카복시베타인(PCB), 폴리설포베타인(PSB), 폴리카프로락톤(PCL), 폴리(베타-아미노 에스터)(PBAE), 폴리(에스터 아마이드), 폴리(프로필렌 글리콜)(PPG), 폴리(아스파르트산), 폴리(글루탐산), 폴리(프로필렌 푸마레이트)(PPF), 폴리(세바신산 무수물)(PSA), 폴리(트라이메틸렌 카보네이트)(PTMC), 폴리(데스아미노타이로실타이로신알킬 에스터 카보네이트)(PDTE), 폴리[비스(트라이플루오로에톡시)포스파젠], 폴리옥시메틸렌, 단일-벽 탄소 나노튜브, 폴리무수물, 폴리(N-바이닐-2-피롤리돈)(PVP), 폴리(바이닐 알코올)(PVA), 폴리(아크릴산)(PAA), 폴리(메타크릴산)(PMA), 폴리아세탈, 폴리(알파 에스터), 폴리(오쏘 에스터), 폴리포스포에스터, 폴리우레테인, 폴리카보네이트, 폴리아마이드, 폴리하이드록시알카노에이트, 폴리글리세롤, 폴리글루쿠론산, 전분, 이들의 변형물 및/또는 이들의 조합을 포함하지만 이들로 제한되지 않는다.

[0170] 일부 실시형태에서, 제공된 중합체 복합 제제의 제2 중합체 성분은 비이온성 중합체 성분이거나 또는 이를 포함한다. 이러한 비이온성 중합체 성분의 예는 폴리바이닐 알코올(PVA), 폴리에틸렌 옥사이드(PEO) 및 이들의 조합을 포함하지만 이들로 제한되지 않는다. 일부 실시형태에서, 제공된 중합체 복합 제제의 제2 중합체 성분은, 예를 들어, 키토산, 아미노-함유 중합체, 콜라겐, 젤라틴 및 이들의 조합과 같으나 이들로 제한되지 않는 양이온성 중합체 성분이거나 또는 이를 포함한다. 일부 실시형태에서, 제공된 중합체 복합 제제의 제2 중합체 성분은 음이온성 중합체 성분이거나 또는 이를 포함하며, 이의 예는 알기네이트, 젤란검, 펙틴, 잔탄검, 카복시메틸 셀룰로스(CMC), 폴리아크릴산, 폴리아스파르트산 및 이들의 조합을 포함할 수 있지만 이들로 제한되지 않는다.

[0171] 일부 실시형태에서, 제공된 중합체 복합 제제의 제2 중합체 성분은 면역조절성 중합체, 예를 들어, 면역 반응의 하나 이상의 양태를 조절하는 중합체(예를 들어, 선천성 면역 효현작용을 유도하는 중합체)이거나 또는 이를 포함한다. 일부 실시형태에서, 면역조절성 중합체는 2020년 5월 1일자로 출원된 국제 출원 제PCT/US20/31169호(WO2020/223698A1로 공개됨)에 기술되어 있는 바와 같은 선천성 면역의 중합체 효능제일 수 있거나 또는 이를 포함할 수 있다. 일부 실시형태에서, 면역조절성 중합체는 탄수화물 중합체(예를 들어, 탄수화물, 예를 들어, 키토산, 알기네이트, 하이알루론산 및/또는 이의 변형물과 같으나 이들로 제한되지 않음)을 포함하는, 예를 들어, 탄수화물 백본이거나 또는 이를 포함하는 중합체일 수 있거나 또는 이를 포함할 수 있다.

[0172] 일부 실시형태에서, 제공된 중합체 복합 제제는 12.5%(w/w) 이하(예를 들어, 11%(w/w), 10.5%(w/w), 10%(w/w),

9%(w/w), 8%(w/w), 7%(w/w), 6%(w/w) 이하)의 농도의 적어도 하나의 폴록사머, 및 탄수화물 중합체, 예를 들어, 탄수화물, 예를 들어, 하이알루론산, 키토산 및/또는 이의 변형물과 같으나 이들로 제한되지 않음)을 포함하는, 예를 들어, 탄수화물 백본이거나 또는 이를 포함하는 중합체일 수 있거나 또는 이를 포함할 수 있는 제 2 중합체 성분을 포함한다.

[0173] (i) 예시적인 하이알루론산 및 이의 변형물

[0174] 일부 실시형태에서, 폴록사머를 포함하는 제공된 중합체 복합 제제에 포함되는 탄수화물 중합체는 하이알루론산 또는 이의 변형물이거나 또는 이를 포함한다. 하이알루로난 또는 하이알루로네이트로도 알려져 있는 하이알루론산(Hyaluronic acid: HA)은 신체 조직에 널리 분포되어 있는 글리코사미노글리칸(glycosaminoglycan: GAG)으로 알려진 중합체 클래스의 비황화 구성원이다. HA는 세포 표면에 세포주변 외피를 형성하는 조직의 세포외 매트릭스 성분으로 발견되었다. 일부 실시형태에서, HA는 $(C_{14}H_{21}NO_{11})_n$ 의 분자식을 갖는 다당류(일부 실시형태에서, 예를 들어, 소듐염, 포타슘염 및/또는 칼슘염으로 존재할 수 있음)이며, 여기서 n은 공급원, 단리 절차 및/또는 결정 방법에 따라 달라질 수 있다.

[0175] 일부 실시형태에서, 본 개시내용에 따라 유용할 수 있는 HA는 많은 천연 공급원으로부터 단리되거나 또는 유래될 수 있다. 예를 들어, 일부 실시형태에서, HA는, 예를 들어, 인간 체대혈, 닭버슬 및/또는 척추동물 유기체의 연결 매트릭스를 비롯한 것으로부터 단리되거나 또는 유래될 수 있다. 일부 실시형태에서, HA는 스트렙토코키(*Streptococci*)와 같은 세균의 피막 성분으로부터 단리되거나 또는 유래될 수 있다. 예를 들어, 문헌[Kendall et al., (1937), *Biochem. Biophys. Acta*, 279, 401-405] 참조. 일부 실시형태에서, HA 및/또는 이의 변형물은 미생물 발효를 통해 생산될 수 있다. 일부 실시형태에서, HA 및/또는 이의 변형물은, 예를 들어, 바실러스 종(*Bacillus sp.*), 락토코커스 락티스(*Lactococcus lactis*), 아그로박테리움 종(*Agrobacterium sp.*) 및/또는 대장균(*Escherichia coli*)을 포함하지만 이들로 제한되지 않는 숙주로서 그람-양성 및/또는 그람-음성 세균을 사용하여 생산된, 예를 들어, 재조합 HA 또는 이의 변형물일 수 있다.

[0176] 2020년 5월 1일자로 출원된 국제 출원 제PCT/US20/31169호(WO2020/223698A1로 공개됨)에서 논의된 바와 같이, HA의 생물학적 활성은 분자량에 따라 다르다 - 예를 들어, 고분자량 HA(높은 MW HA)는 항-염증성 또는 면역억제성 활성을 가질 수 있는 반면, 저분자량 HA(낮은 MW HA)는 전염증성 또는 면역자극성 거동을 나타낼 수 있다. 예를 들어, 본 명세서에 기재된 목적을 위해 각각의 전체 내용이 참조에 의해 본 명세서에 인용되어 있는 문헌[Gao et al., "A low molecular weight hyaluronic acid derivative accelerates excisional wound healing by modulating pro-inflammation, promoting epithelialization and neovascularization, and remodeling collagen" *Int. J. Mol. Sci.* (2019) 20:3722; Cyphert et al., "Size Matters: Molecular Weight Specificity of Hyaluronan Effects in Cell Biology." *Int. J. Cell Biol.* (2015) 2015: 563818; Dicker et al., "Hyaluronan: A simple polysaccharide with diverse biological functions" *Acta Biomater.* (2014) 10:1558-1570; Aya and Stern "Hyaluronan in wound healing: Rediscovering a major player." *Wound Repair Regen.* (2014) 22:579-593; 및 Frenkel "The role of hyaluronan in wound healing" *Int. Wound J.* (2014) 11:159-163]을 참조한다. 따라서, 일부 실시형태에서, 제공된 중합체 복합 제제에 포함될 수 있는 HA 또는 이의 변형물은 저분자량, 예를 들어, 450kDa, 400kDa, 350kDa, 300kDa, 250kDa, 200kDa, 150kDa, 100kDa, 50kDa 이하를 포함하는, 예를 들어, 500kDa 이하의 평균 분자량을 가질 수 있다. 일부 실시형태에서, 제공된 중합체 복합 제제에 포함될 수 있는 HA 또는 이의 변형물은 약 100kDa 내지 약 200kDa의 평균 분자량을 가질 수 있다. 일부 실시형태에서, 제공된 중합체 복합 제제에 포함될 수 있는 HA 또는 이의 변형물은 약 100kDa 내지 약 150kDa의 평균 분자량을 가질 수 있다. 일부 실시형태에서, 제공된 중합체 복합 제제에 포함될 수 있는 HA 또는 이의 변형물은 약 250kDa 내지 약 350kDa의 평균 분자량을 가질 수 있다. 일부 실시형태에서, 제공된 중합체 복합 제제에 포함될 수 있는 HA 또는 이의 변형물은 약 300kDa 내지 약 400kDa의 평균 분자량을 가질 수 있다. 일부 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 중합체 복합 제제는 폴록사머(예를 들어, 본 명세서에 기재된 것)를 포함할 수 있고, 면역조절성 페이로드 없이 저분자량 HA 또는 이의 변형물은 선천성 면역 효현작용을 유도하는 데 유용할 수 있다.

[0177] 일부 실시형태에서, 제공된 중합체 복합 제제에 포함될 수 있는 HA 또는 이의 변형물은 고분자량, 예를 들어, 550kDa, 600kDa, 650kDa, 700kDa, 750kDa, 800kDa, 850kDa, 900kDa, 950kDa, 1MDa, 1.1MDa, 1.2MDa, 1.3MDa, 1.4MDa, 1.5MDa, 1.6MDa, 1.7MDa, 1.8MDa, 1.9MDa, 2MDa, 2.5MDa, 3MDa, 3.5MDa, 4MDa, 4.5MDa 이상을 포함하는, 예를 들어, 500kDa 이상의 평균 분자량을 가질 수 있다. 일부 실시형태에서, 본 개시내용에 따라 유용할 수 있는 HA 또는 이의 변형물은 약 600kDa 내지 약 900kDa의 평균 분자량을 가질 수 있다. 일부 실시형태에서, 본

개시내용에 따라 유용할 수 있는 HA 또는 이의 변형물은 약 700kDa 내지 약 900kDa의 평균 분자량을 가질 수 있다. 일부 실시형태에서, 제공된 중합체 복합 제제에 포함될 수 있는 HA 또는 이의 변형물은 약 500kDa 내지 약 800kDa의 평균 분자량을 가질 수 있다. 일부 실시형태에서, 제공된 중합체 복합 제제에 포함될 수 있는 HA 또는 이의 변형물은 약 600kDa 내지 약 800kDa의 평균 분자량을 가질 수 있다. 일부 실시형태에서, 제공된 중합체 복합 제제에 포함될 수 있는 HA 또는 이의 변형물은 약 700kDa 내지 약 800kDa의 평균 분자량을 가질 수 있다. 일부 실시형태에서, 본 개시내용에 따라 유용할 수 있는 HA 또는 이의 변형물은 약 1MDa 내지 약 3MDa의 평균 분자량을 가질 수 있다. 일부 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 중합체 복합 제제는 폴록사머(예를 들어, 본 명세서에 기재된 것)를 포함할 수 있고, 면역조절성 페이로드 없이 고분자량 HA 또는 이의 변형물은 염증(예를 들어, 면역억제성 염증)을 해결하는 데 유용할 수 있다.

[0178] 일부 실시형태에서, 제공된 중합체 복합 제제는 하이알루론산 변형물을 포함한다. 일부 실시형태에서, 하이알루론산 변형물은 수용성이다. 일부 실시형태에서, 하이알루론산 변형물은 화학적으로 변형된 하이알루론산일 수 있고, 예를 들어, 일부 실시형태에서, 하이알루론산은 에스터화된다. 하이알루론산에 대한 화학적 변형의 예는 티올, 할로아세테이트, 뷰테인다이올, 다이글리시딜, 에터, 다이하이드라지드, 알데하이드, 글리칸 및/또는 타이라민 작용기의 첨가를 포함하지만 이들로 제한되지 않는다. 추가적인 하이알루론산 변형 및 변형물은 당업계에 공지되어 있다. 예를 들어, 본 명세서에 기재된 목적을 위해 전체가 각각 참조에 의해 본 명세서에 원용되어 있는 문헌[Highley *et al.*, "Recent advances in hyaluronic acid hydrogels for biomedical applications" *Curr Opin Biotechnol* (2016) Aug 40:35-40; Burdick & Prestwich, "Hyaluronic acid hydrogels for biomedical applications" *Advanced Materials* (2011); Prestwich, "Hyaluronic acid-based clinical biomaterials derived for cell and molecule delivery in regenerative medicine" *J. Control Release* (2011) Oct 30; 155(2): 193-199]을 참조한다.

[0179] 일부 실시형태에서, 제공된 중합체 복합 제제는 12.5%(w/w) 이하의 농도로 존재하는 적어도 하나의 폴록사머, 및 하이알루론산 또는 이의 변형물일 수 있거나 또는 이를 포함할 수 있는 제2 중합체 성분을 포함한다. 일부 이러한 실시형태에서, HA 또는 이의 변형물은, 예를 들어, 9%(w/w), 8%(w/w), 7%(w/w), 6%(w/w), 5%(w/w), 4%(w/w), 3%(w/w), 2%(w/w) 또는 1%(w/w) 이하를 포함하는 약 10%(w/w) 이하의 농도로 제공된 중합체 복합 제제에 존재할 수 있다. 일부 실시형태에서, HA 또는 이의 변형물은 약 0.5 %(w/w) 내지 약 5%(w/w)의 농도, 예를 들어, 0.5%(w/w), 0.6%(w/w), 0.7%(w/w), 0.8%(w/w), 0.9%(w/w), 1%(w/w), 1.5%(w/w), 2%(w/w), 2.5%(w/w), 3%(w/w), 3.5%(w/w), 4%(w/w), 4.5%(w/w) 또는 5%(w/w)의 농도로 제공된 중합체 복합 제제에 존재할 수 있다. 일부 실시형태에서, 저분자량(예를 들어, 본 명세서에 기재된 바와 같음)을 갖는 HA 또는 이의 변형물은, 예를 들어, 적어도 2%(w/w), 적어도 2.5%(w/w), 적어도 3%(w/w), 적어도 4%(w/w), 적어도 5%(w/w), 적어도 6%(w/w), 적어도 7%(w/w), 적어도 8%(w/w), 적어도 9%(w/w) 이상을 포함하는 적어도 약 1.5 %(w/w) 이상의 농도로 제공된 중합체 복합 제제에 존재할 수 있다. 일부 실시형태에서, 저분자량(예를 들어, 본 명세서에 기재된 바와 같음)을 갖는 HA 또는 이의 변형물은 약 1.5%(w/w) 내지 약 5%(w/w)의 농도로 제공된 중합체 복합 제제에 존재할 수 있다. 일부 실시형태에서, 저분자량(예를 들어, 본 명세서에 기재된 바와 같음)을 갖는 HA 또는 이의 변형물은 약 0.5%(w/w) 내지 약 10%(w/w)의 농도로 제공된 중합체 복합 제제에 존재할 수 있다. 일부 실시형태에서, 저분자량(예를 들어, 본 명세서에 기재된 바와 같음)을 갖는 HA 또는 이의 변형물은 약 1%(w/w) 내지 약 10%(w/w) 또는 약 1.5%(w/w) 내지 약 10%(w/w)의 농도로 제공된 중합체 복합 제제에 존재할 수 있다. 일부 실시형태에서, 저분자량(예를 들어, 본 명세서에 기재된 바와 같음)을 갖는 HA 또는 이의 변형물은 약 0.7%(w/w) 내지 약 4%(w/w) 또는 약 1.5%(w/w) 내지 약 4%(w/w)의 농도로 제공된 중합체 복합 제제에 존재할 수 있다. 일부 실시형태에서, 저분자량(예를 들어, 본 명세서에 기재된 바와 같음)을 갖는 HA 또는 이의 변형물은 약 3%(w/w) 내지 약 7%(w/w)의 농도로 제공된 중합체 복합 제제에 존재할 수 있다. 일부 실시형태에서, 고분자량(예를 들어, 본 명세서에 기재된 바와 같음)을 갖는 HA 또는 이의 변형물은, 예를 들어, 1.5%(w/w), 1.25%(w/w), 1%(w/w) 이하를 포함하는 2%(w/w) 이하의 농도로 제공된 중합체 복합 제제에 존재할 수 있다. 일부 실시형태에서, 고분자량(예를 들어, 본 명세서에 기재된 바와 같음)을 갖는 HA 또는 이의 변형물은 약 0.5%(w/w) 내지 약 3%(w/w)의 농도로 제공된 중합체 복합 제제에 존재할 수 있다.

[0180] (ii) 예시적인 키토산 및 이의 변형물

[0181] 일부 실시형태에서, 폴록사머(예를 들어, 본 명세서에 기재된 바와 같음)를 포함하는 제공된 중합체 복합 제제에 포함되는 탄수화물 중합체는 키토산 또는 이의 변형물일 수 있거나 또는 이를 포함할 수 있다. 본 명세서에 기재된 중합체 복합 제제에 포함될 수 있는 키토산 및/또는 이의 변형물의 예는 키토산, 키토산염(예를 들어, 키토산 HCl, 키토산 클로라이드, 키토산 락테이트, 키토산 아세테이트, 키토산 글루타메이트), 알킬 키토산, 방

향족 키토산, 카복시알킬 키토산(예를 들어, 카복시메틸 키토산), 하이드록시알킬 키토산(예를 들어, 하이드록시프로필 키토산, 하이드록시에틸 키토산), 아미노알킬 키토산, 아세틸화 키토산, 인산화 키토산, 티올화 키토산, 4차 암모늄 키토산(예를 들어, N-(2-하이드록실) 프로필-3-트라이메틸 암모늄 키토산 클로라이드), 구아니딘 키토산, 키토산 올리고당류, 당화 키토산(예를 들어, N-다이하이드로갈락토키토산), 키토산 폴리(설프온아마이드), 키토산-페닐석신산(예를 들어, 페닐석신산 무수물 또는 이의 변형물(예를 들어, 2-페닐석신산 무수물, 2-페닐석신산 유도체, 2-O-아세틸 L-말산 무수물 등을 포함)의 반응으로부터 형성된 생성물) 및 키토산(예를 들어, 키토산 페닐석신산 헤미-아마이드 - 개환된(ring opened) 아마이드-카복실산 유도체) 및 이들의 변형물 또는 조합을 포함하지만 이들로 제한되지 않는다. 일부 실시형태에서, 폴록사머(예를 들어, 본 명세서에 기재된 바와 같은)를 포함하는 중합체 복합 제제에 포함되는 탄수화물 중합체는 카보알킬 키토산(예를 들어, 카복시메틸 키토산)일 수 있거나 또는 이를 포함할 수 있다

[0182] 당업자라면 일부 경우에, 키토산 및/또는 이들의 변형물이 키토산의 탈아세틸화에 의해 생성될 수 있음을 이해할 것이다. 일부 실시형태에서, 폴록사머(예를 들어, 본 명세서에 기재된 바와 같은)를 포함하는 중합체 복합 제제에 포함된 키토산 또는 이들의 변형물은, 예를 들어, 적어도 75%, 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 95% 이상(최대 100% 포함)을 포함하는 적어도 70% 이상의 탈아세틸화(즉, 제거되는 아세틸기의 퍼센트)의 정도를 특징으로 한다. 일부 실시형태에서, 키토산 또는 이들의 변형물은 99% 이하, 95% 이하, 90% 이하, 85% 이하, 80% 이하, 75% 이하의 탈아세틸화의 정도를 특징으로 한다. 위에 언급된 범위의 조합이 또한 가능하다. 예를 들어, 키토산 또는 이들의 변형물은 80% 내지 95%, 70% 내지 95% 또는 75% 내지 90%의 탈아세틸화의 정도를 특징으로 할 수 있다. 당업자에 의해 인식될 수 있는 바와 같이, 탈아세틸화의 정도(DA%)는 당업계에 공지된 다양한 방법, 예를 들어, 일부 경우에, NMR 분광학에 의해 결정될 수 있다.

[0183] 일부 실시형태에서, 폴록사머(예를 들어, 본 명세서에 기재된 바와 같은)를 포함하는 중합체 복합 제제에 포함되는 키토산 또는 이들의 변형물은, 예를 들어, 적어도 20kDa, 적어도 30kDa, 적어도 40kDa, 적어도 50kDa, 적어도 60kDa, 적어도 70kDa, 적어도 80kDa, 적어도 90kDa, 적어도 100kDa, 적어도 110kDa, 적어도 120kDa, 적어도 130kDa, 적어도 140kDa, 적어도 150kDa, 적어도 160kDa, 적어도 170kDa, 적어도 180kDa, 적어도 190kDa, 적어도 200kDa, 적어도 210kDa, 적어도 220kDa, 적어도 230kDa, 적어도 240kDa, 적어도 250kDa, 적어도 260kDa, 적어도 270kDa, 적어도 280kDa, 적어도 290kDa, 적어도 300kDa, 적어도 350kDa, 적어도 400kDa, 적어도 500kDa, 적어도 600kDa, 적어도 700kDa 이상을 포함하는, 예를 들어, 적어도 10kDa 이상을 포함하는 적어도 5kDa 이상의 평균 분자량을 가질 수 있다. 일부 실시형태에서, 폴록사머(예를 들어, 본 명세서에 기재된 바와 같은)를 포함하는 중합체 복합 제제에 포함되는 키토산 또는 이들의 변형물은, 예를 들어, 700kDa 이하, 600kDa 이하, 500kDa 이하, 400kDa 이하, 300kDa 이하, 200kDa 이하, 100kDa 이하, 50kDa 이하를 포함하는 750kDa 이하의 평균 분자량을 가질 수 있다. 위에 언급된 범위의 조합이 또한 가능하다. 예를 들어, 일부 실시형태에서, 선천성 면역의 생체적합물질(예를 들어, 중합체성 생체적합물질) 효능제에 이용되는 키토산 또는 이들의 변형물은 평균 분자량이 10kDa 내지 700kDa, 또는 20kDa 내지 700kDa, 또는 30kDa 내지 500kDa, 또는 150kDa 내지 600kDa, 또는 150kDa 내지 400kDa, 또는 50kDa 내지 150kDa 또는 10kDa 내지 50kDa인 것을 특징으로 한다. 일부 실시형태에서, 폴록사머(예를 들어, 본 명세서에 기재된 바와 같은)를 포함하는 중합체 복합 제제에 포함되는 키토산 또는 이들의 변형물은 평균 분자량이 20kDa 내지 700kDa 또는 30kDa 내지 500kDa인 것을 특징으로 한다. 본 명세서에 언급된 바와 같이, 평균 분자량은 수 평균 분자량, 중량 평균 분자량 또는 피크 평균 분자량일 수 있다.

[0184] 일부 실시형태에서, 폴록사머(예를 들어, 본 명세서에 기재된 바와 같은)를 포함하는 중합체 복합 제제에 포함되는 키토산 또는 이들의 변형물은 10kDa 내지 700kDa, 또는 20kDa 내지 700kDa, 또는 30kDa 내지 500kDa, 또는 150kDa 내지 600kDa, 또는 150kDa 내지 400kDa, 또는 50kDa 내지 150kDa 또는 10kDa 내지 50kDa의 범위의 분자량 분포를 특징으로 한다. 일부 실시형태에서, 폴록사머(예를 들어, 본 명세서에 기재된 바와 같은)를 포함하는 중합체 복합 제제에 포함되는 키토산 또는 이들의 변형물은 20kDa 내지 700kDa 또는 30kDa 내지 500kDa의 범위의 분자량 분포를 특징으로 한다.

[0185] 일부 실시형태에서, 폴록사머(예를 들어, 본 명세서에 기재된 바와 같은)를 포함하는 중합체 복합 제제에 포함되는 키토산 또는 이들의 변형물은, 예를 들어, 3,000 mPa·s 이하, 2,500 mPa·s 이하, 2,000 mPa·s 이하, 1,500 mPa·s 이하, 1,000 mPa·s 이하, 500 mPa·s 이하, 250 mPa·s 이하, 200 mPa·s 이하, 150 mPa·s 이하, 100 mPa·s 이하, 75 mPa·s 이하, 50 mPa·s 이하, 25 mPa·s 이하, 20 mPa·s 이하, 15 mPa·s 이하, 10 mPa·s 이하를 포함하는 3500 mPa·s 이하의 점도를 특징으로 할 수 있다. 일부 실시형태에서, 키토산 또는 이들의 변형물은, 예를 들어, 적어도 10 mPa·s, 적어도 20 mPa·s, 적어도 30 mPa·s, 적어도 40 mPa·s, 적어

도 50 mPa·s, 적어도 60 mPa·s, 적어도 70 mPa·s, 적어도 80 mPa·s, 적어도 90 mPa·s, 적어도 100 mPa·s, 적어도 125 mPa·s, 적어도 150 mPa·s, 적어도 175 mPa·s, 적어도 250 mPa·s, 적어도 500 mPa·s, 적어도 1,000 mPa·s, 적어도 1,500 mPa·s, 적어도 2,000 mPa·s, 적어도 2,500 mPa·s를 포함하는 적어도 5 mPa·s 이상의 점도를 특징으로 할 수 있다. 위에 언급된 범위의 조합이 또한 가능하다. 예를 들어, 일부 실시형태에서, 키토산 또는 이들의 변형물의 또는 이를 포함하는 이러한 점성 중합체 용액은 5 mPa·s 내지 3,000 mPa·s, 또는 5 mPa·s 내지 300 mPa·s, 5 mPa·s 내지 200 mPa·s, 또는 20 mPa·s 내지 200 mPa·s 또는 5 mPa·s 내지 20 mPa·s의 점도를 특징으로 할 수 있다. 일부 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 키토산 또는 이들의 변형물의 점도는 20℃에서 1% 아세트산에서 1%로 측정된다.

[0186] 일부 실시형태에서, 폴록사머(예를 들어, 본 명세서에 기재된 바와 같은)를 포함하는 중합체 복합 제제는 적어도 하나 이상(예를 들어, 1개, 2개, 3개 이상)의 키토산 및/또는 이들의 변형물(예를 들어, 변형된 키토산 및/또는 키토산 또는 변형된 키토산의 염, 예컨대, 클로라이드염 또는 글루타메이트염을 포함)이거나 또는 이를 포함한다. 예를 들어, 일부 실시형태에서, 키토산 및/또는 이들의 변형물(예를 들어, 변형된 키토산 및/또는 키토산 또는 변형된 키토산의 염, 예컨대, 클로라이드염 또는 글루타메이트염을 포함)은 70% 내지 95%, 또는 75% 내지 90%, 또는 80% 내지 95% 또는 90% 초과와 탈아세틸화의 정도를 특징으로 할 수 있다. 일부 실시형태에서, 키토산 및/또는 이들의 변형물(예를 들어, 변형된 키토산 및/또는 키토산 또는 변형된 키토산의 염, 예컨대, 클로라이드염 또는 글루타메이트염을 포함)은 평균 분자량이 10kDa 내지 700kDa, 20kDa 내지 600kDa, 30kDa 내지 500kDa, 150kDa 내지 400kDa 또는 200kDa 내지 600kDa인 것(예를 들어, 키토산 또는 키토산염, 예를 들어, 키토산 아세테이트로서 측정됨)을 특징으로 할 수 있다. 일부 실시형태에서, 키토산 및/또는 이들의 변형물(예를 들어, 변형된 키토산 및/또는 키토산 또는 변형된 키토산의 염, 예컨대, 클로라이드염 또는 글루타메이트염을 포함)은 10kDa 내지 700kDa, 20kDa 내지 600kDa, 30kDa 내지 500kDa, 150kDa 내지 400kDa 또는 200kDa 내지 600kDa의 범위의 분자량 분포(예를 들어, 키토산 또는 키토산염, 예를 들어, 키토산 아세테이트로서 측정됨)를 특징으로 할 수 있다. 일부 실시형태에서, 키토산 및/또는 이들의 변형물(예를 들어, 이들의 염, 예컨대, 클로라이드염 또는 글루타메이트염)은 5 내지 3,000 mPa·s, 또는 5 내지 300 mPa·s 또는 20 내지 200 mPa·s 범위의 점도를 특징으로 할 수 있다. 일부 실시형태에서, 이러한 키토산 및/또는 이들의 변형물(예를 들어, 이들의 염, 예컨대, 클로라이드염 또는 글루타메이트염)은 PROTASAN™ UltraPure 키토산 클로라이드 및/또는 키토산 글루타메이트염(예를 들어, 에프엠씨 헬스 앤 뉴트리션(FMC Health and Nutrition) 사업부로부터 입수한 NovoMatrix®(현재 뒤퐁(Du Pont)의 일부; 제품 번호. CL 113, CL 114, CL 213, CL 214, G 113, G 213, G 214)이거나 또는 이를 포함할 수 있다. 일부 실시형태에서, 이러한 키토산 및/또는 이들의 변형물(예를 들어, 이들의 염, 예컨대, 클로라이드염 또는 글루타메이트염)은 키토산, 키토산 올리고머 및/또는 이들의 변형물(예를 들어, 키토산 HCl, 카복시메틸 키토산, 키토산 락테이트, 키토산 아세테이트를 포함), 예를 들어, 헤페 메디칼 키토산 게엠베하(Heppe Medical Chitosan GMBH)로부터 입수한 것들(예를 들어, Chitoceuticals® 또는 Chitoscience®)이거나 또는 이를 포함할 수 있다.

[0187] 일부 실시형태에서, 폴록사머(예를 들어, 본 명세서에 기재된 바와 같은)를 포함하는 중합체 복합 제제에 포함되는 키토산 또는 이의 변형물은 다음의 특성 중 적어도 하나 또는 전부를 특징으로 하는 카복시알킬 키토산(예를 들어, 카복시메틸 키토산)이거나 또는 이를 포함한다: (i) 80% 내지 95%의 탈아세틸화의 정도; (ii) 30kDa 내지 500kDa의 평균 분자량; 또는 30kDa 내지 500kDa의 분자량 분포; 및 (iii) 5 내지 300 mPa·s 범위의 점도.

[0188] 일부 실시형태에서, 폴록사머(예를 들어, 본 명세서에 기재된 바와 같은)를 포함하는 중합체 복합 제제에 포함되는 키토산 또는 이의 변형물은 키토산의 변형물(예를 들어, 본 명세서에 기재된 바와 같은)이거나 또는 이를 포함한다. 일부 실시형태에서, 이러한 키토산의 변형물은 키토산 사슬의 하나 이상의 화학적 모이어티, 예를 들어, 하이드록실 및/또는 아미노기의 화학적 변형(들)을 포함할 수 있다. 일부 실시형태에서, 이러한 키토산의 변형물은, 예를 들어, 당화 키토산(예를 들어, 하나 이상의 단당류 또는 올리고당류 측쇄를 유리 아미노기 중 하나 이상에 첨가하여 변형된 키토산)을 포함하지만 이로 제한되지 않는 것과 같은 변형된 키토산이거나 또는 이를 포함한다. 본 명세서에서 유용한 예시적인 당화 키토산은, 예를 들어, 각각의 내용이 본 명세서에 기재된 목적을 위해 참조에 의해 본 명세서에 인용되어 있는 US 5,747,475, US 6,756,363, WO 2013/109732, US 2018/0312611 및 US 2019/0002594에 기술되어 있는 것들을 포함하지만 이들로 제한되지 않는다.

[0189] 일부 실시형태에서, 폴록사머(예를 들어, 본 명세서에 기재된 바와 같은)를 포함하는 중합체 복합 제제에 포함되는 키토산 또는 이의 변형물은 수성 환경에서 이의 용해도를 증가시키는 중합체(예를 들어, 친수성 중합체, 예컨대, 폴리에틸렌 글리콜)와 접합된 키토산이거나 또는 이를 포함한다.

- [0190] 일부 실시형태에서, 폴록사머(예를 들어, 본 명세서에 기재된 바와 같은)를 포함하는 중합체 복합 제제에 포함되는 키토산 또는 이의 변형물은 티올화 키토산이거나 또는 이를 포함한다. 예를 들어, 카복실화, 페길화, 갈락토실화(또는 다른 당화) 및/또는 티올화로 제한되지 않는 키토산에 대한 다양한 변형이 예를 들어, 그 내용이 본 명세서에 기재된 목적을 위해 참조에 의해 본 명세서에 원용되어 있는 문헌[Ahmadi *et al.* *Res Pharm Sci.* 10(1): 1-16(2015)]에 기술된 바와 같이 당업계에 공지되어 있다. 본 개시내용을 읽는 당업자라면 다른 변형된 키토산이 방법이 실시되고 있는 특정 적용에 유용할 수 있음을 이해할 것이다.
- [0191] 일부 실시형태에서, 제공된 중합체 복합 제제는 12.5% 이하의 농도로 존재하는 적어도 하나의 폴록사머, 및 키토산 또는 이의 변형물일 수 있거나 또는 이를 포함할 수 있는 제2 중합체 성분을 포함한다. 일부 이러한 실시형태에서, 키토산 또는 이의 변형물은 제공된 중합체 복합 제제에, 예를 들어, 9%(w/w), 8%(w/w), 7%(w/w), 6%(w/w), 5%(w/w), 4%(w/w), 3%(w/w), 2%(w/w), 1%(w/w), 0.5%(w/w), 0.4%(w/w), 0.3%(w/w), 0.2%(w/w), 0.1%(w/w) 이하를 포함하는 약 10%(w/w) 이하의 농도로 존재할 수 있다. 일부 실시형태에서, 키토산 또는 이의 변형물은 제공된 중합체 복합 제제에 0.1%(w/w) 내지 10%(w/w), 또는 0.1%(w/w) 내지 8%(w/w), 또는 0.1%(w/w) 내지 5%(w/w), 또는 1%(w/w) 내지 5%(w/w) 또는 약 1%(w/w) 내지 약 3%(w/w)의 농도로 존재할 수 있다.
- [0192] **C. 예시적인 페이로드(예를 들어, 치료제)**
- [0193] 일부 실시형태에서, 생체적합물질 제제(예를 들어, 제공된 중합체 복합 제제)는 추가적인 페이로드 없이 투여될 수 있고; 일부 실시형태에서, 이러한 제제는 그 자체로 소정의 면역조절 특성을 가질 수 있다. 대안적으로 또는 추가적으로, 일부 실시형태에서, 생체적합물질 제제(예를 들어, 중합체 복합 제제)는 하나 이상의 페이로드 작용제(예를 들어, 치료제, 예를 들어, 면역조절성 페이로드, 예를 들어, 면역조절제)를 포함할 수 있고/있거나 그렇지 않으면 이와 조합하여 투여될 수 있다. 즉, 일부 실시형태에서, 면역조절성 조성물은 중합체 복합 제제 및 하나 이상의 페이로드 작용제를 포함할 수 있거나 또는 이로 이루어질 수 있다.
- [0194] 일부 실시형태에서, 페이로드는 치료제이거나 또는 이를 포함한다.
- [0195] 일부 실시형태에서, 페이로드는 면역조절제이거나 또는 이를 포함한다.
- [0196] 일부 실시형태에서, 페이로드는 미국 식품의약국(Food and Drug Administration)에 의해 승인된 작용제(예를 들어, 치료제)(예를 들어, 본 명세서에 기재된 목적을 위해 내용이 참조에 의해 본 명세서에 원용되어 있는 문헌 [Zhong *et al.*, "A comprehensive Map of FDA-Approved Pharmaceutical Products." *Pharmaceutics*, 2019 Dec; 10(4): 263]에 기술되어 있는 바와 같음)이다.
- [0197] 일부 실시형태에서, 페이로드는 미국 식품의약국에 의해 승인된 작용제(예를 들어, 치료제)(예를 들어, 본 명세서에 기재된 목적을 위해 내용이 참조에 의해 본 명세서에 원용되어 있는 문헌 [Zhong *et al.*, "A comprehensive Map of FDA-Approved Pharmaceutical Products." *Pharmaceutics*, 2019 Dec; 10(4): 263]에 기술되어 있는 바와 같음)가 주입된 표적의 수준(예를 들어, 발현 및/또는 활성)을 저해하거나 또는 감소시키는 작용제(예를 들어, 치료제)이다.
- [0198] 일부 실시형태에서, 페이로드는 미국 식품의약국에 의해 승인된 작용제(예를 들어, 치료제)(예를 들어, 본 명세서에 기재된 목적을 위해 내용이 참조에 의해 본 명세서에 원용되어 있는 문헌 [Zhong *et al.*, "A comprehensive Map of FDA-Approved Pharmaceutical Products." *Pharmaceutics*, 2019 Dec; 10(4): 263]에 기술되어 있는 바와 같음)가 주입된 표적의 수준(예를 들어, 발현 및/또는 활성)을 유도하거나 또는 증가시키는 작용제(예를 들어, 치료제)이다.
- [0199] 일부 실시형태에서, 페이로드는 독성(예를 들어, 세포독성 또는 세포증식 억제성 또는 기타 항증식성) 작용제가 아니며, 예를 들어, 이는 단순히 암세포를 죽임으로써 작용하는 전통적인 화학치료제가 아니며 임상적으로 유의미한 정도의 면역원성 세포 사멸을 촉진하지 않는다(예를 들어, 본 명세서에 기재된 목적을 위해 각각의 내용이 참조에 의해 본 명세서에 원용되어 있는 문헌 [Vacchelli *et al.*, "Trial watch: Chemotherapy with immunogenic cell death inducers", *Oncoimmunology*, March 1, 2013; Kepp *et al.*, "Consensus guidelines for the detection of immunogenic cell death" *Oncoimmunology*, December 13, 2014; Bloy *et al.*, "Immunogenic stress and death of cancer cells: Contribution of antigenicity vs adjuvanticity to immunosurveillance" *Immunology Reviews*, November 2017; Michaud *et al.*, "Autophagy-dependent anticancer immune responses induced by chemotherapeutic agents in mice", *Science*, December 16, 2011; Galluzzi *et al.*, "Molecular mechanisms of cell death: recommendations of the Nomenclature Committee on Cell Death 2018", *Cell Death Differentiation*, March 2018; Galluzzi *et al.*, "Immunogenic cell death in cancer and

infectious disease", Nature Reviews Immunology, October 2016; Galluzzi *et al.*, "Immunostimulation with chemotherapy in the era of immune checkpoint inhibitors", Nature Reviews Clinical Oncology, August 5, 2020] 참조). 일부 실시형태에서, 이러한 화학치료제가 임상적으로 유의미한 정도의 면역원성 세포 사멸을 촉진할 수 있는지 여부는, 예를 들어, 면역이 약화된 마우스 대 건강한 마우스에서 동일한 종양 모델을 치료한 후 화학치료제의 상대적 치료적 이점을 평가함으로써 결정될 수 있다. 전통적인 화학치료제의 예는 알킬화제, 항대사산물, 토포아이스오머레이스 저해제 및/또는 유사분열 저해제를 포함하지만 이들로 제한되지 않는 임의의 다양한 클래스의 항암제 중에서 발견될 수 있다. 일부 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 바와 같은 중합체 복합 제제 조성물은 임의의 전통적인 화학치료제가 실질적으로 없다. 일부 실시형태에서, 중합체 복합 제제 조성물은 세포독성제 또는 세포증식 억제제(또는 다른 항증식제)가 실질적으로 없다.

[0200] 일부 실시형태에서, 이러한 페이로드는 생체적합물질 제제(예를 들어, 본 명세서에 기재된 중합체 복합 제제) 내에 분산될 수 있다. 일부 실시형태에서, 본 개시내용은 특히 중합체 복합 제제 및/또는 하나 이상의 페이로드를 포함하는 조성물을 제공하되, 페이로드(들)의 적어도 일부는 중합체 복합 제제 내에 분산된다. 페이로드의 예는 핵산, 폴리펩타이드, 펩타이드, 저분자, 지질, 당류, 금속 또는 이들의 조합 또는 복합체를 포함하지만 이들로 제한되지 않는다.

[0201] 일부 실시형태에서, 생체적합물질 제제(예를 들어, 제공된 중합체 복합 제제)에 포함될 수 있는 페이로드는 질환, 장애 또는 병태의 치료 및/또는 예방을 위한 치료제일 수 있거나 또는 이를 포함할 수 있다. 일부 실시형태에서, 생체적합물질 제제(예를 들어, 제공된 중합체 복합 제제)에 포함되는 치료제는 면역조절, 상처 치유, 암 요법 및/또는 통각 상실증을 위한 작용제일 수 있거나 또는 이를 포함할 수 있다. 일부 실시형태에서, 생체적합물질 제제(예를 들어, 제공된 중합체 복합 제제)에 포함되는 치료제는 암의 치료에 유용할 수 있다. 일부 실시형태에서, 생체적합물질 제제(예를 들어, 제공된 중합체 복합 제제)에 포함될 수 있는 페이로드는 화학치료제, 예를 들어, 일부 실시형태에서, 면역원성 세포 사멸을 유도하는 화학치료제이거나 또는 이를 포함한다. 당업자에 의해 인식되는 바와 같이, 본 개시내용에 따라 사용하기에 적합한 화학치료제는 합성 또는 천연 화합물; 단일 분자 또는 상이한 분자의 복합체일 수 있다. 일부 실시형태에서, 면역원성 세포 사멸을 유도하는 적합한 화학치료제는 소분자, 펩타이드, 당류, 스테로이드, 항체, 융합 단백질, 핵산 작용제(예를 들어, 안티센스 폴리뉴클레오타이드, 리보자임 및 작은 간섭 RNA와 같으나 이로 제한되지 않음), 펩타이드모방체 등을 포함하지만 이들로 제한되지 않는 임의의 다양한 클래스의 화합물에 속할 수 있다. 유사하게는, 적합한 화학치료제는 알킬화제, 항대사산물, 토포아이스오머레이스 저해제 및/또는 유사분열 저해제를 포함하지만 이들로 제한되지 않는 임의의 다양한 클래스의 항암제 중에서 발견될 수 있다.

[0202] 일부 실시형태에서, 생체적합물질 제제(예를 들어, 제공된 중합체 복합 제제)에 포함될 수 있는 페이로드는 하나 이상의 핵산 작용제이거나 또는 이를 포함한다. 이러한 핵산 작용제는 효소적 활성(예를 들어, 리보자임 활성), 유전자 발현 저해성 활성(예를 들어, 안티센스 또는 간섭 RNA 작용제 등으로서), 폴리펩타이드-암호화 활성, 면역조절 활성 및/또는 다른 활성을 가질 수 있다. 일부 실시형태에서, 생체적합물질 제제(예를 들어, 제공된 중합체 복합 제제)에 포함될 수 있는 핵산 작용제는 그 자체가 면역 반응의 하나 이상의 양태를 조절하도록 작용할 수 있거나 또는 면역 반응의 하나 이상의 양태의 조절제를 암호화할 수 있다.

[0203] 소정의 실시형태에서, 생체적합물질 제제(예를 들어, 제공된 중합체 복합 제제)에 포함될 수 있는 페이로드는 항생제이거나 또는 이를 포함한다. 항생제의 예는 아파비신(Debio 1450), 아미카신, 아목시실린, 암피실린, 아프로리움, 아프라마이신(EBL-1003), ARV-1801(소듐 푸시데이트), 아지트로마이신, 바시트라신, 베나페넴, BOS-228, 브틸라시딘, BV100, 세파클러, 세프디니르, 세페피, 세피라반신, 세포탁심, 세프타지딤, 세프티뷰텐, 세프트라이악손, 세푸록심, CG-549, 클로르테트라사이클린, 실라스타틴, 시프로플록사신, 클라리트로마이신, 클라불라네이트, 클린다마이신, 클로피돌, 콘테졸리드(MRX-1)/콘테졸리드 아세포사밀(MRX-4), CRS3123, 달바반신, 데코퀴네이트, 텔파졸리드(LCB01-0371), 데메클로사이클린, 디클라주릴, 디클록사실린, DNV3837/DNV3681, 도리페넴, 독시사이클린, 둘로박탐, EMROK/EMROK 0, 엔메타조박탐, 에라바사이클린, 어타페넴, 에리트로마이신, ETX0282CPDP/ETX1317, 펜벤다졸, 피나플록사신, 젠타마이신, 게포티다신(GSK2140944), 할로퓨지논, 하이그로마이신 B, 이베자폴스타트, 이미페넴, KBP-7072, 라이들로마이신, 라살로시드, 레보플록사신, 린코마이신, 루바베그론, 멜렌게스트롤, 멜렌게스트롤 아세테이트, 메로페넴, MGB-BP-3, 미노사이클린, 모넨신, 목시플록사신, MRX-8, 나쿠박탐(OP0595), 나피트로마이신(WCK 4873), 네오마이신, 오마다사이클린, OMNIvance(QPX7728), 오리타반신, 오르메토프름, 옥사실린, 옥시테트라사이클린, 페니실린 V 포타슘, 피란텔, 락토파민, 리디닐라졸, 로베니딘, 살리노마이신, 샘두라마이신, SPR206, SPR741, 설박탐, 설파다이메톡신, 설파메타진, 설파메톡사졸, 설파퀴녹살린, 설파살라진, 설피속사졸, 설로페넴/설로페넴 에자드록실-프로베넥시드, T-4288(솔리트로마이신),

타이젠신(네모녹사신), 타니보박탐, 테비페넨/테비페넨 피복실 하이드로브로마이드, 텔라반신, 테트라사이클린, TNP-2092, 토브라마이신, TP-271, TP-6076, 트라이메토프림, TXA709/TXA707, 타일로신, 반코마이신, 버지니아 마이신, VNRX-7145, XNW4107, 제브테라(세프토바이프롤), 지데박탐, 질파테롤, 조알렌, 줄리플로다신(ETX0914) 및 이들의 조합을 포함하지만 이들로 제한되지 않는다.

[0204] 소정의 실시형태에서, 생체적합물질 제제(예를 들어, 제공된 중합체 복합 제제)에 포함될 수 있는 페이로드는 항체이거나 또는 이를 포함한다. 항체의 예는 아달리무맙, 알렘투주맙, 알리로쿠맙, 아테졸리주맙, 아벨루맙, 벨리무맙, 벤라리주맙, 베바시주맙, 베즐로톡수맙, 블리나투모맙, 브렌톡시맙 베도틴, 브로달루맙, 브롤루시주맙, 부로수맙, 카나키누맙, 세미플리맙, 서톨리주맙, 세톡시맙, 다라투무맙, 테노수맙, 디누톡시맙, 두필루맙, 더발루맙, 엘로투주맙, 에마팔루맙, 에미시주맙, 에레누맙, 에볼로쿠맙, 프레마네주맙, 갈카네주맙, 켐투주맙 오조가마이신, 골리무맙, 구셀쿠맙, 이발리주맙, 이브리투모맙 티우세탄, 이다루시주맙, 인플릭시맙, 이노투주맙 오조가마이신, 이필리루맙, 이세키주맙, 라나텔루맙, 메폴리주맙, 모가물리주맙, 목세투모맙, 나탈리주맙, 네시투무맙, 니볼루맙, 오빌톡사시맙, 오비누투주맙, 오크렐리주맙, 오파투무맙, 올라라투맙, 오말리주맙, 팔리비주맙, 파니투무맙, 펄브롤리주맙, 퍼투주맙, 폴라투주맙, 라무시루맙, 라니비주맙, 라블리주맙, 레슬리주맙, 리산키주맙, 리톡시맙, 로모소주맙, 사릴루맙, 세쿠키누맙, 실톡시맙, 틸드라키주맙, 토실리주맙, 트라스투주맙, 트라스투주맙, 우스테키누맙, 베돌리주맙 및 이들의 조합을 포함하지만 이들로 제한되지 않는다 (예를 들어, 문헌[Lu *et al.*, Development of therapeutic antibodies for the treatment of diseases. *Journal of Biomedical Science*, 2020] 참조).

[0205] 소정의 실시형태에서, 생체적합물질 제제(예를 들어, 제공된 중합체 복합 제제)에 포함될 수 있는 페이로드는 진통제이거나 또는 이를 포함한다. 다양한 유형의 진통제의 예는 항경련제, 항우울제, 항불안제, 코르티코스테로이드, COX-2 저해제, 섬유근육통 약제, 혼합 오피오이드 효능제/길항제, 근육 이완제, 비스테로이드성 항-염증성 약물(NSAID), 오피오이드 진통제 또는 이들의 조합을 포함하지만 이들로 제한되지 않는다. 일부 실시형태에서, 생체적합물질 제제(예를 들어, 제공된 중합체 복합 제제)에 포함될 수 있는 진통제는 아세트아미노펜, 코데인 함유 아세트아미노펜, 알프라졸람, 아미트립틸린, 아스피린, 바클로펜, 부프레노르핀, 부프로피온, 부토르파놀, 카바마제핀, 카리소프로돌, 셀레콕시브, 클로르족사존, 클로나제팜, 코르티손, 사이클로벤자프린, 단트롤렌, 데시프라민, 텍사메타손, 다이아제팜, 다이클로페낙, 다이플루니살, 둘록세틴, 에토돌락, 페노프로펜, 펜타닐, 플루옥세틴, 플루르바이프로펜, 가바펜틴, 하이드로코돈, 이부프로펜 함유 하이드로코돈, 아세트아미노펜 함유 하이드로코돈, 하이드로몰폰, 이부프로펜, 이미프라민, 인도메타신, 케토프로펜, 케토롤락, 라모트라이진, 로라제팜, 메페남산, 멜록시캅, 메페리딘, 메탁살론, 메타돈, 메토카바몰, 메틸프레드니솔론, 밀나시프란, 몰핀, 나부메톤, 날부핀, 나프록센, 오르페나드린, 옥사프로진, 옥시코돈, 아세트아미노펜 함유 옥시코돈, 아스피린 함유 옥시코돈, 이부프로펜 함유 옥시코돈, 옥시몰폰, 펜타조신, 펜타조신/날록손, 피록시캅, 프레드니솔론, 프레드니손, 프레가발린, 아세트아미노펜 함유 프로폭시펜, 아스피린 함유 프로폭시펜, 로페콕시브, 설린달, 타펜타돌, 타펜타돌 ER, 티아가빈, 티자니딘, 톨메틴, 토피라메이트, 트라마돌, 트라마돌 하이드로클로라이드, 아세트아미노펜 함유 트라마돌, 트라이아미놀론, 트라이아졸람, 발데콕시브, 벤라팍신 또는 이들의 조합이거나 또는 이들을 포함한다.

[0206] 소정의 실시형태에서, 생체적합물질 제제(예를 들어, 제공된 중합체 복합 제제)에 포함될 수 있는 페이로드는 항응고제이거나 또는 이를 포함한다. 일부 실시형태에서, 생체적합물질 제제(예를 들어, 제공된 중합체 복합 제제)에 포함될 수 있는 항응고제는 아픽사반, 베트릭사반, 다비가트란, 달테파린 소듐, 다렉사반, 에독사반, 에리박사반, 레탁사반, 리바록사반, 와파린 또는 이들의 조합이거나 또는 이들을 포함한다.

[0207] 소정의 실시형태에서, 생체적합물질 제제(예를 들어, 제공된 중합체 복합 제제)에 포함될 수 있는 페이로드는 응고제이거나 또는 이를 포함한다. 일부 실시형태에서, 생체적합물질 제제(예를 들어, 제공된 중합체 복합 제제)에 포함될 수 있는 응고제는 응고 인자 VIIa(예를 들어, 재조합 응고 인자 VIIa, 예를 들어, 노보세븐 또는 노보세븐RT), 응고 인자 IX(예를 들어, 재조합 응고 인자 IX, 예를 들어, 알프롤릭스, 베네피스, 익시니티 또는 릭수비스), 알부민에 융합된 응고 인자 IX(예를 들어, 알부민에 융합된 재조합 응고 인자 IX, 예를 들어, 이델비온), 글리코PEG화된 응고 인자 IX(예를 들어, 글리코PEG화된 재조합 응고 인자 IX, 예를 들어, 레비닌), 응고 인자 XIII A-서브유닛(예를 들어, 재조합 응고 인자 XIII A-서브유닛, 예를 들어, 트레넨), 응고 인자 X(예를 들어, 재조합 응고 인자 X) 또는 이들의 조합이거나 또는 이들을 포함한다.

[0208] 소정의 실시형태에서, 생체적합물질 제제(예를 들어, 제공된 중합체 복합 제제)에 포함될 수 있는 페이로드는 항구토제이거나 또는 이를 포함한다. 다양한 유형의 항구토제의 예는 항콜린제, 칸나비노이드, 코르티코스테로이드, 도파민 수용체 길항제, H-1 항히스타민제, 뉴로킨-1 저해제, 세로토닌 수용체 길항제 또는 이들의 조합

을 포함하지만 이들로 제한되지 않는다. 일부 실시형태에서, 생체적합물질 제제(예를 들어, 제공된 중합체 복합 제제)에 포함될 수 있는 항구토제는 아프레피탄트, 비스무트 서브살리실레이트, 사이클리진, 텍사메타손, 다이멘하이드리네이트, 다이펜하이드라민, 돌라세트론, 독실아민-피리독신, 드로나비놀, 드로페리돌, 그라니세트론, 로라제팜, 메클리진, 메틸프레드니솔론, 메토클로프라마이드, 나빌론, 네투피탄트-팔로노세트론, 온단세트론, 오쏘인산, 팔로노세트론, 프로클로르페라진, 프로클로르페라진 말리에이트, 프로메타진, 피리독신, 몰라피탄트, 스코폴라민 또는 이들의 조합이거나 또는 이들을 포함한다.

[0209]

소정의 실시형태에서, 생체적합물질 제제(예를 들어, 제공된 중합체 복합 제제)에 포함될 수 있는 페이로드에는 상처 치유를 촉진하는 작용제이거나 또는 이를 포함한다. 일부 이러한 실시형태에서, 상처 치유를 촉진하는 작용제는 아세틸 펌 K, 아세트아마이드 MEA(모노에탄올아민), 아세트산, 활성탄, 아프리카 팜유, 알코올, 알란토인, 아몬드 밀, 알로에 베라, 알루미늄 하이드록사이드, 알루미늄 마그네슘 하이드록사이드 스테아레이트, 알루미늄 옥사이드, 알루미늄 색소, 알루미늄 설페이트, 암모늄 포스페이트, 안젤리카 종(Angelica sp.), 수성 밀 추출물, 아라키딜 알코올, 아스코르빌 팔미테이트(비타민 C 에스터), 아스코르빌 테트라아이스팔미테이트(비타민 C 에스터), 아보카도유, 바시트라신, 밀랍, 베헤닐 알코올(도코사놀, 아브레바), 벤잘코늄 클로라이드, 벤조카인, 벤조산, 벤질 알코올, 베타인(다양한 형태), 비사보롤(캐모마일유), 비스무트 서브갈레이트, 비스무트 트라이브로모페네이트, 보르네올, 뷰틸화된 하이드록시톨루엔(BHT), 뷰틸렌 글리콜, 부티로스페르뮴 파르키이(*Butyrospermum parkii*), 카텍소머 아이오다인, 갈라민, 갈슘, 갈슘 카보네이트, 갈슘 클로라이드, 갈슘 옥사이드, 갈슘 설페이트, 카멜리아 시넨시스(*Camellia sinensis*), 칸텔릴라 왁스, 카프릴로일 글리신, 카바크롤, 센텔라 아시아티카(*Centella asiatica*), 세라마이드, 세테아레스-10 포스페이트, 세테아릴 알코올(세토스테아릴 알코올), 세테스-20, 세틸 알코올, 세틸 다이메티콘 코폴리올, 세틸 팔미테이트, 클로르헥시딘, 클로린 다이옥사이드, 클로로필린 구리 복합체 소듐, 콜레스테롤, 크로뮴 클로라이드, 시트르산, 시트러스 그란디스(*Citris grandis*) 추출물, 코발트 클로라이드, 코코암포다이아세테이트, 콜로이드성 실리카, 접합된 리놀레산, 구리, 구리 클로라이드(염화 제이구리), 크리스탈 바이올렛, 쿠푸아수 버터, 사이클로옥스트린, 사이클로메티콘, DEA 세틸 포스페이트, 데카논산(카프르산), 데하이드로아세트산, 다이알킬 카바모일 클로라이드, 다이아졸리딘일 우레아, 다이세틸 포스페이트, 다이아아소프로필 아디페이트, 다이메티콘, 다이폴리하이드록시스테아레이트, 용존 산소, DMDM 히단토인, EDTA, 에탄올, 에톡시다이글리콜, 에틸렌 글리콜 모노스테아레이트, 에틸헥실 글리세린, 에틸헥실 팔미테이트, 유칼리유, 유제놀, 감초 추출물(글리시리진이 제거된), 염화제이철 6수화물, 산화제이철, 과일 추출물, 흙드 실리카, 겐티아나 바이올렛, 저마벤 II, 글리세린(글리세롤), 글리세릴 모노라우레이트, 글리세릴 모노스테아레이트, 글리세릴 스테아레이트, 글리시레탄산(감초 추출물), 구아검(시아모프시스 테트라고노로부스(*Cyamopsis tetragonolobus*)), 매스틱검, 헥토라이트 점토, 헥실 라우레이트, 염산, 하이드로코르티손, 하이드로젠 퍼옥사이드, 수소첨가 피마자유, 수소첨가 레시틴, 하이드로퀴논, 함수 라놀린, 하이드록시프로필 비스팔미타마이드 MEA(세라마이드), 하이드록시프로필 구아, 하이포염소산, 아이오다인, 아이오도폼, 철(다양한 형태), 철 설페이트, 아이소헥사데케인, 아이소프로필 알코올, 아이소프로필 미리스테이트, 아이소프로필 소르베이트, 카올린, 카라야검, 케라틴, 곤약 가루, 락트산, 라벤더, 레시틴, 레몬, L-글루탐산, 리도케인, 경 미네랄 오일, 액체 저말 플러스(Liquid Germall Plus)(프로필렌 글리콜, 다이아졸리딘일 우레아, 아이오도프로필린 뷰틸카바메이트), 동결건조 제형 돼지 혈장, 마그네슘 알루미늄 실리케이트, 마그네슘 옥사이드, 마그네슘 스테아레이트, 마그네슘 설페이트, 말산, 말토덱스트린, 망가니즈 클로라이드, 망가니즈 옥사이드, 만니톨, 메도스위트 추출물, 멘톨, 메틸 살리실레이트, 메틸 트라이에톡시실레인(MTES), 메틸알, 메틸렌 블루, 미네랄 오일, 몰리브데넘 클로라이드, 미리스틸 미리스테이트, 미르틸루스 추출물, 오크 추출물, 귀리 글루칸, 0-사이헨-5-올(Biosol), 올리브유, 오존, 팜 글리세리드, 팔미타마이드 MEA, 팔미트산, 판테놀 FCC(비타민 B의 형태), 파라벤(다양한 형태), 파라핀, 펜탈린-H(송진의 펜타에리트리톨 에스터), 펜틸렌 글리콜, 바셀린, 페녹시에탄올, 인산, 오산화인, 피록톤 올라민, 폴리아미노프로필 바이구아니드(PAPB), 폴리고눔 쿠스피다툼(*Polygonum cuspidatum*), 폴리헥사메틸렌 바이구아니드(PHMB, 폴리헥사나이드), 폴리믹신 B 설페이트, 폴리리시놀레이트, 폴리바이닐 피롤리돈아이오다인, 철산갈륨, 요오드화 갈륨, 갈륨철 산소산염, 포타슘 소르베이트, 포비돈 아이오다인, 포비돈 USP(Plasdone K 29-32), 프로필 갈레이트, 프로필렌 글리콜, 피로글루탐산, 퀴터늄 15, RADA-16 펩타이드, 루비듐 클로라이드, 사카린, 살리실산, 백단유, 사르코신, 시어버터, 은(다양한 형태), 은 설파다이하진, 소듐 벤조에이트, 소듐 시트레이트, 소듐 플루오라이드, 소듐 락테이트, 소듐 메타바이설페이트, 소듐 셀레나이트, 소듐 설페이트, 소듐 테트라보레이트(Borax), 솔라눔 리코페르시쿰(*Solanum lycopersicum*)(토마토) 추출물, 소르브산, 소르비탄 세스퀴올리에이트(Arlacel C), 소르비톨, 대두 단백질, 스쿠알렌, 스테아레스-10, 스테아르산, 패죽나무(*Styrax*), 수크랄페이트(수크로스 옥타설페이트, 알루미늄 하이드로클로라이드), 수크로스, 수크로스 라우레이트, 이산화황, 타라검, 타타르산, 티트리 오일, 텔메스

테인, 테오브로마 그란디플로룸(*Theobroma Grandiflorum*) 종자 버터, 트롬빈, 티몰, 타이타늄 다이옥사이드, 타이타늄 옥사이드, 토날린 FFA 80, 트랜스신남알데하이드, 트라이에탄올아민(TEA), 트라이글리세롤(폴리글리세롤-3), 트라이아이오다이드 수지, 트롤라민, 트로메타민 USP, 박시눔(블루베리), 식물성유, 바이타민 C(아스코르브산), 바이타민 E(토코페롤), 비티스 비니페라(*Vitis vinifera*)(포도), 화이트 바셀린, 윈터그린 향료, 나무 펄프 코어, 잔탄검, 자일리톨, 아연(다양한 형태), 지르코늄 옥사이드 또는 이들의 조합이거나 또는 이들을 포함한다.

[0210] 일부 실시형태에서, 생체적합물질 제제(예를 들어, 제공된 중합체 복합 제제)에 포함될 수 있는 페이로드는 광역학 요법(photodynamic therapy: PDT)에 사용되는 광감작제이거나 또는 이를 포함한다. PDT에서, 환자에게 광감작제를 국부 또는 전신 투여한 후 치료될 조직 또는 기관에서 광감작제에 의해 흡수되는 광(light)을 조사(irradiation)한다. 광감작제에 의한 광 흡수는 세포에 유해한 반응성 종(예를 들어, 라디칼)을 생성한다. 최대 효능을 위해, 광감작제는 투여에 적합한 형태여야 할 뿐만 아니라, 바람직하게는 정상 조직에 대해 어느 정도의 선택성을 가지고 표적 부위에서 세포 내재화를 쉽게 겪을 수 있는 형태여야 한다.

[0211] 일부 실시형태에서, 생체적합물질 제제(예를 들어, 제공된 중합체 복합 제제)에 포함될 수 있는 페이로드는 방사선증감제이거나 또는 이를 포함한다. 방사선증감제는 전형적으로 방사선 요법에 대해 더 민감하게 만드는 분자, 화합물 또는 작용제이다. 방사선증감제를 포함하는 생체적합물질 제제(예를 들어, 제공된 중합체 복합 제제)를 방사선 요법을 받는 환자에게 투여하는 것은 표적 세포에 대한 방사선증감제의 기능을 집중시킬 수 있어 방사선 요법의 효과를 향상시킬 수 있다.

[0212] 일부 실시형태에서, 생체적합물질 제제(예를 들어, 제공된 중합체 복합 제제)에 포함될 수 있는 페이로드는 방사성 동위원소이거나 또는 이를 포함한다. 적합한 방사성 동위원소의 예는 임의의 α -, β - 또는 γ -방사체를 포함하며, 이는 표적 부위에 국부화될 때, 예를 들어, 세포 파괴를 포함하지만 이로 제한되지 않는 결과를 초래한다. 이러한 방사성 동위원소의 예는 아이오다인-131, 아이오다인-125, 비스무트-212, 비스무트-213, 아스타틴-211, 레늄-186, 레늄-188, 인-32, 이트륨-90, 사마륨-153 및 루테튬-177을 포함하지만 이들로 제한되지 않는다.

[0213] 일부 실시형태에서, 생체적합물질 제제(예를 들어, 제공된 중합체 복합 제제)에 포함될 수 있는 페이로드는, 예를 들어, 지시된 효소 전구약물 요법 접근법을 위한 전구약물 활성화 효소이거나 또는 이를 포함한다. 예를 들어, 일부 실시형태에서, 전구약물 활성화 효소 및 전구약물을 포함하는 생체적합물질 제제(예를 들어, 제공된 중합체 복합 제제)가 대상체에게 투여될 수 있되, 생체적합물질 제제는 표적 부위의 제자리에서 형성되고, 그 안에 포함된 전구약물 활성화 효소는 표적 부위/이의 주위로 전달된 전구약물을 활성화 약물로 전환시킨다. 전구약물은 한 단계(전구약물 활성화 효소에 의해) 또는 하나 이상의 단계에서 활성화 약물로 전환될 수 있다.

[0214] 일부 실시형태에서, 생체적합물질 제제(예를 들어, 제공된 중합체 복합 제제)에 포함될 수 있는 페이로드는 항혈관신생제이거나 또는 이를 포함한다. 본 개시내용에 따라 사용하기에 적합한 항혈관신생제는 혈관신생 과정 또는 기존의 혈관으로부터 발생하여 새로운 혈관이 형성되는 과정을 차단, 저해, 둔화 또는 감소시키는 임의의 분자, 화합물 또는 인자를 포함할 수 있다. 이러한 분자, 화합물 또는 인자는 (1) 기원 혈관 막의 용해, (2) 내피 세포의 이동 및 증식, 및 (3) 이동하는 세포에 의한 새로운 혈관의 형성 단계를 포함하는 혈관신생에 관여하는 임의의 단계를 차단, 저해, 둔화 또는 감소시킴으로써 혈관신생을 차단할 수 있다. 항혈관신생제의 예는 베바시누맙(Avastin®), 셀레록시브(Celebrex®), 엔도스타틴, 항-VEGF 항체, 인터페론- α , 스쿠알라민, 시스플라틴, 콤프레타스타틴 A-4 및 네오바스타트를 포함하지만 이들로 제한되지 않는다.

[0215] 일부 실시형태에서, 생체적합물질 제제(예를 들어, 제공된 중합체 복합 제제)에 포함될 수 있는 페이로드는 면역조절성 페이로드이거나 또는 이를 포함한다. 일부 실시형태에서, 면역조절성 페이로드는 단일요법으로서 생체적합물질 제제(예를 들어, 제공된 중합체 복합 제제)에 포함된다. 일부 실시형태에서, 면역조절성 페이로드는 염증 조절제이거나 또는 이를 포함한다. 당업자가 이해하는 바와 같이, 염증은 생물학적 맥락에 따라 면역자극성 또는 면역억제성일 수 있다. 따라서, 일부 실시형태에서, 면역조절성 페이로드는 면역자극성 염증의 조절제이거나 또는 이를 포함한다. 일부 실시형태에서, 면역조절성 페이로드는 면역억제성 염증의 조절제이거나 또는 이를 포함한다. 일부 실시형태에서, 면역조절성 페이로드는 선천성 면역 및/또는 후천성 면역의 조절제이거나 또는 이를 포함한다. 일부 이러한 실시형태에서, 선천성 면역 및/또는 후천성 면역의 조절제는 선천성 면역 및/또는 후천성 면역의 효능제이거나 또는 이를 포함한다.

[0216] 일부 실시형태에서, 면역조절성 페이로드는 과립구의 조절제이거나 또는 이를 포함한다. 과립구는 세포질의 과립에 존재하는 것을 특징으로 하는 선천성 면역계에 있는 백혈구의 범주이다. 과립구는 핵의 모양이 다양하기

때문에 다형핵 백혈구 또는 다형핵 호중구(PMN, PML 또는 PMNL)로도 지칭되며, 이는 일반적으로 3개의 분절로 분열된다(lobed). 이는 단핵 무과립구(agranulocyte)와 구별된다. 과립구의 예는 호중구, 호산구, 호염구 및/또는 비만 세포를 포함하지만 이들로 제한되지 않는다.

[0217] 일부 실시형태에서, 면역조절성 페이로드는 무과립구의 조절제이거나 또는 이를 포함한다. 당업자가 이해하는 바와 같이, 비과립구 또는 단핵 백혈구로도 알려져 있는 무과립구는 과립구와 구별되는 세포질에 과립구가 없는 것을 특징으로 한다. 무과립구의 예는 림프구, 단핵구 및/또는 대식세포를 포함하지만 이들로 제한되지 않는다. 당업자가 이해하는 바와 같이, 림프구는 전형적으로 B 세포, T 세포, 자연 살해 T 세포 및/또는 자연 살해(NK) 세포를 포함하지만 이들로 제한되지 않는다.

[0218] 일부 실시형태에서, 면역조절성 페이로드는 골수 세포 및/또는 림프 세포의 조절제이거나 또는 이를 포함한다. 일부 실시형태에서, 면역조절성 페이로드는 호중구, 호산구, 호염구, 림프구 및/또는 단핵구의 조절제이거나 또는 이를 포함한다. 일부 실시형태에서, 면역조절성 페이로드는 조혈 줄기 세포, 골수계 공통 선조세포, 거핵구, 혈소판, 적혈구, 비만 세포, 골수아세포, 호염구, 호중구, 호산구, 단핵구, 대식세포, 수지상 세포, 림프계 공통 선조세포, 자연 살해 세포, T 림프구, B 림프구 및/또는 혈장 세포의 조절제이거나 또는 이를 포함한다.

[0219] 일부 실시형태에서, 면역조절성 페이로드는 본 명세서에 기재된 목적을 위해 각각의 내용이 참조에 의해 본 명세서에 인용되어 있는 국제 공개 제WO 2018/045058호(예를 들어, 선천성 면역 반응의 활성화제, 후천성 면역 반응의 활성화제, 면역조절성 사이토카인, 대식세포 효과기 기능의 조절제 등의 예를 포함하지만 이들로 제한되지 않음) 및 WO 2019/183216(예를 들어, p38 미토젠-활성화된 단백질 카이네이스(mitogen-activated protein kinase: MAPK) 경로 등에 의해 매개되는, 예를 들어, 면역억제성 염증의 저해제를 포함하지만 이들로 제한되지 않음)에 기술되어 있는 바와 같은 면역조절제이거나 또는 이를 포함한다. 일부 실시형태에서, 면역조절성 페이로드는, 예를 들어, 일부 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 목적을 위해 내용이 참조에 의해 인터페론 유전자 자극인자(stimulator of interferon gene: STING) 효능제, 톨-유사 수용체(Toll-like receptor: TLR) 효능제 및/또는 본 명세서에 인용되어 있는 국제 공개 제WO 2018/045058호에 기술되어 있는 바와 같은 선천성 면역 반응의 활성화제일 수 있거나 또는 이를 포함할 수 있는 선천성 면역 반응의 활성화제이거나 또는 이를 포함한다. 일부 실시형태에서, 면역조절성 페이로드는, 예를 들어, 일부 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 목적을 위해 내용이 참조에 의해 본 명세서에 인용되어 있는 국제 공개 제WO 2019/183216호에 기술되어 있는 바와 같이 p38 미토젠-활성화된 단백질 카이네이스(MAPK) 경로에 의해 매개되는 COX2 저해제 또는 면역억제성 염증의 저해제일 수 있거나 또는 이를 포함할 수 있는 면역억제성 염증의 저해제이거나 또는 이를 포함한다.

[0220] 일부 실시형태에서, 면역조절성 페이로드는 톨-유사 수용체 7 및 8(TLR7/8) 효능제(예를 들어, 국제 공개 제WO 2018/045058호에 기재된 것)이거나 또는 이를 포함한다. 일부 실시형태에서, 예시적인 TLR7/8 효능제는 레스퀴 모드(R848) 또는 이의 변형물이거나 또는 이를 포함한다.

[0221] 일부 실시형태에서, 면역조절성 페이로드는 COX1 및/또는 COX2 매개성 신호전달 경로 저해제이거나 또는 이를 포함한다. 일부 실시형태에서, 예시적인 COX1 및/또는 COX2 매개성 신호전달 경로 저해제는 비스테로이드성 항-염증성 약물(non-steroidal anti-inflammatory drug: NSAID)이다. 일부 실시형태에서, 면역조절성 페이로드는 비스테로이드성 항-염증성 약물(NSAID)(예를 들어, 국제 공개 제WO 2019/183216호에 기재된 것)이거나 또는 이를 포함한다. 일부 실시형태에서, NSAID는 케토롤락(예를 들어, 케토롤락 트로메타딘 포함)이거나 또는 이를 포함한다. 케토롤락은 단기 통증 관리에 사용되어 왔으며, 따라서 전형적으로 독성으로 인해 5일 이상 처방되지 않는다. 케토롤락의 전신 노출은 신장 및 심장 독성뿐만 아니라 위장관 출혈을 유발할 수 있다. 일부 실시형태에서, 본 개시내용은 케토롤락의 국부 유지가 바람직할 수 있음을 인식한다. 예를 들어, 일부 실시형태에서, 본 개시내용에서 사용하기 위한 케토롤락은 면역계가 조절되도록(예를 들어, 종양 절제 수술에 의해 유발된 면역억제성 염증이 저해되거나 또는 감소되도록) 적어도 2일 이상, 예를 들어, 적어도 3일, 적어도 4일, 적어도 5일, 적어도 6일, 적어도 7일, 적어도 8일, 적어도 9일, 적어도 10일 이상의 기간에 걸쳐 중합체 복합 제제(예를 들어, 본 명세서에 기재된 바와 같음)로부터 방출된다. 케토롤락은 라세미 혼합물 또는 개별 거울상이성질체, 예를 들어, S-거울상이성질체로서 투여될 수 있다. 일부 실시형태에서, NSAID는 로록시카를 포함한다. 일부 실시형태에서, NSAID는 메클로페나메이트 소듐을 포함한다.

[0222] 일부 실시형태에서, 면역조절성 페이로드는 리졸빈(예를 들어, 국제 공개 제WO 2019/183216호에 기재된 것)이거나 또는 이를 포함한다. 일부 실시형태에서, 예시적인 리졸빈은 RvD2이거나 또는 이를 포함한다. RvD2는 과도한 염증을 방지하고/하거나 급성 염증을 해소할 수 있는 조직화된 해소 프로그램과 관련된 전문화된 염증해소 촉진 물질(specialized pro-resolving mediator; SPM)의 역할을 하는 리졸빈이다.

- [0223] 일부 실시형태에서, 면역조절성 페이로드는 아데노신 관련 경로(예를 들어, 아데노신 대사 및/또는 인식 경로)의 조절제이거나 또는 이를 포함한다. 소정의 실시형태에서, 아데노신 관련 경로의 저해제는 A2A 및/또는 A2B 수용체의 저해제일 수 있다. 소정의 실시형태에서, A2A 및/또는 A2B의 저해제는 에트루마테난트(AB928로도 알려져 있음)일 수 있거나 또는 이를 포함할 수 있다.
- [0224] 일부 실시형태에서, 면역조절성 페이로드는 브루톤 타이로신 카이네이스(Bruton's tyrosine kinase: BTK)의 저해제이거나 또는 이를 포함한다. 소정의 실시형태에서, BTK의 저해제는 자누브루티닙(Brukina 또는 BGB-3111로도 알려져 있음)일 수 있거나 또는 이를 포함할 수 있다.
- [0225] 일부 실시형태에서, 면역조절성 페이로드는 CXCR4/CXCL12 매개성 신호전달의 저해제이거나 또는 이를 포함한다. 소정의 실시형태에서, CXCR4/CXCL12 매개성 신호전달의 저해제는 플레릭사포르를 포함할 수 있지만 이들로 제한되지 않는다.
- [0226] 일부 실시형태에서, 면역조절성 페이로드는 NOD1 및/또는 NOD2 효능제(예를 들어, 국제 공개 제WO 2018/045058에 기재되어 있는 것과 같음)이거나 또는 이를 포함한다. 일부 실시형태에서, 예시적인 NOD1 및/또는 NOD2 효능제는 L-Ala-γ-D-Glu-mDAP(TriDAP)일 수 있거나 또는 이를 포함할 수 있다. Tri-DAP는 전형적으로 그람-음성 바실루스 및 소정의 그람-양성 세균의 펩타이드글리칸(PGN)에 존재한다. 일부 실시형태에서, Tri-DAP는 세포내 센서 NOD1에 의해 인식되며, 이는 NF-κB 활성화 및/또는 염증성 사이토카인의 생산으로 이어지는 신호전달 캐스케이드를 유도한다. 일부 실시형태에서, 예시적인 NOD1 및/또는 NOD2 효능제는 MurNAc-L-Ala-γ-D-Glu-mDAP(M-TriDAP)일 수 있거나 또는 이를 포함할 수 있다. TriDAP와 유사하게, M-TriDAP는 주로 그람-음성 세균에서 발견되는 펩타이드글리칸(PGN) 분해 산물이다. M-TriDAP는 전형적으로 세포내 센서 NOD1(CARD4) 및 그보다 정도는 덜하지만 NOD2(CARD15)에 의해 인식된다. NOD1/NOD2에 의한 M-TriDAP의 인식은 NF-κB의 활성화 및 TNF-α와 IL-6와 같은 염증성 사이토카인의 생산으로 이어지는 IKK와 상호작용하는 세린/트레오닌 RIP2(RICK, CARDIAK) 카이네이스와 관련된 신호전달 캐스케이드를 유도한다. 일부 실시형태에서, M-TriDAP는 Tri-DAP와 유사한 수준으로 NF-κB의 활성화를 유도한다.
- [0227] 일부 실시형태에서, 면역조절성 페이로드는 면역 세포 효과기 기능, 생존 및/또는 동원의 조절제이거나 또는 이를 포함한다. 일부 실시형태에서, 면역조절성 페이로드는 단핵구 효과기 기능, 생존 및/또는 동원의 조절제이거나 또는 이를 포함한다. 일부 실시형태에서, 면역조절성 페이로드는 대식세포 효과기 기능의 조절제, 생존 및/또는 동원의 조절제이거나 또는 이를 포함한다. 일부 실시형태에서, 면역조절성 페이로드는 골수 유래 억제 세포(MDSC) 효과기 기능, 생존 및/또는 동원의 조절제이거나 또는 이를 포함한다. 일부 실시형태에서, 면역조절성 페이로드는 호중구 기능, 생존 및/또는 동원의 조절제이거나 또는 이를 포함한다. 일부 실시형태에서, 면역조절성 페이로드는 자연 살해 세포 효과기 기능, 생존 및/또는 동원의 조절제이거나 또는 이를 포함한다. 면역 세포 효과기 기능, 생존 및/또는 동원의 이러한 조절제의 예는 아데노신 A2A 수용체(adenosine A2A receptor: A2AR) 저해제, 케모카인(예를 들어, CCL1, CCL2, CCL3, CCL4, CCL5, CCL17, CCL19, CCL21, CCL22, CXCL9, CXCL10, CXCL11, CXCL13, CXCL16 및/또는 CX3CL1 등), 안지오포이에틴 2(angiotensin 2: ANG2) 저해제, 아르기네이스-1(arginase-1: ARG1) 저해제, 콜로니-자극 인자 1(colony-stimulating factor 1: CSF1) 저해제, 과립구-대식세포-콜로니-자극 인자(granulocyte-macrophage-colony-stimulating factor: GM-CSF) 저해제, 콜로니-자극 인자 1 수용체(colony-stimulating factor 1 receptor: CSF1R) 저해제, 엑토뉴클레오사이드 트라이포스페이트 다이포스포하이드롤레이스(ectonucleoside triphosphate diphosphohydrolase: ENTPD1, CD39로도 알려져 있음) 저해제, 종양 괴사 인자 수용체 슈퍼패밀리 구성원 5(CD40) 효능제, OX40 효능제, 4-1BB 효능제, CD160 효능제, DNAM 효능제, NKG2D 효능제, NKG2A 저해제, TIGIT 저해제, LILRB1 저해제, LILRB2 저해제, 백혈구 표면 항원 CD47(CD47) 저해제, 신호 조절 단백질 알파(signal regulatory protein alpha: SIRP α) 저해제, 5'-뉴클레오타이드 테이스(NT5E, CD73으로도 알려져 있음) 저해제, 프로스타글란딘-엔도퍼옥사이드 합성효소 2(prostaglandin-endoperoxide synthase 2: PTGS2, 사이클로옥시게네이스-2(cyclooxygenase-2: COX-2)로도 알려져 있음) 저해제, 프로스타글란딘 E2(PGE2) 저해제, PGE2 수용체 2(EP2) 저해제, PGE2 수용체 4(EP4) 저해제, 유도성 산화질소 합성효소(inducible nitric oxide synthase: iNOS) 저해제, 섬유아세포 성장 인자 1(fibroblast growth factor 1: FGF) 저해제, 인돌아민 2,3-다이옥시게네이스(indoleamine 2,3-dioxygenase: IDO) 저해제, 클래스 II HDAC(예를 들어, HDAC4, HDAC5, HDAC6, HDAC7, HDAC9 및 HDAC10) 저해제, Ig-유사 전사체 2(Ig-Like Transcript 2: ILT2) 저해제, S100A8/A9 저해제, RAGE 저해제, 인터류킨-8(IL-8, CXCL8로도 알려져 있음) 저해제, C-X-C 케모카인 수용체 유형 1(CXCR-1) 저해제, C-X-C 케모카인 수용체 유형 2(CXCR-2) 저해제, 인터류킨-10(IL-10) 저해제, 인터류킨-2(및 이의 변형물), 인터류킨-12 서브유닛 알파(IL-12a, IL-12로도 알려져 있음)

(및 이의 변형물), 인터류킨-15(및 이의 변형물), 인터류킨-18(및 이의 변형물), 류코트라이엔 B₄(LTB₄) 저해제, 리졸빈 패밀리(예를 들어, RvD1, RvD2, RvD3, RvD4, RvD5, RvD6, 17R-RvD1, 17R-RvD2, 17R-RvD3, 17R-RvD4, 17R-RvD5, 17RRvD6, RvE1, 18S-RvE1, RvE2, RvE3, RvT1, RvT2, RvT3, RvT4, RvD1_n-3, RvD2_n-3 및/또는 RvD5_n-3) 전문화된 염증해소 촉진 물질(SPM), 리폭신 패밀리(예를 들어, LxA4, LxB4, 15-epi-LxA4 및/또는 15-epiLxB4) SPM, 프로텍틴/신경보호(예를 들어, DHA-유래 프로텍틴/뉴로프로텍틴 및/또는 n-3 DPA-유래 프로텍틴/뉴로프로텍틴) SPM, 마레신(예를 들어, DHA-유래 마레신 및/또는 n-3DPA-유래 마레신) SPM, 포스포이노시티드 3 카이네이스 감마(PI3K γ) 저해제, 형질전환 성장 인자 베타(TGF- β) 저해제, 형질전환 성장 인자 베타 수용체(TGF- β R 패밀리, 예를 들어, ALK1, ALK2, ALK3, ALK4, TGF- β R1, ALK6, ALK7, TGF- β R2, TGF- β R3, BMPR2, ACVR2A, ACVR2B 및/또는 AMHR2), 혈관 내피 성장 인자 패밀리(VEGF, 예를 들어, VEGF-A, VEGF-B, VEGF-C 및/또는 VEGF-D) 저해제, 혈관 내피 성장 인자 수용체 패밀리(VEGFR, 예를 들어, VEGFR-1, VEGFR-2 및/또는 VEGFR-3) 저해제, JAK/STAT 저해제 및/또는 이들의 조합을 포함할 수 있지만 이들로 제한되지 않는다.

[0228] 당업자라면 인간 면역계가 복잡하며, 면역조절제의 한 범주로서(예를 들어, 선천성 면역 대 후천성 면역의 효능제 및/또는 대식세포 효과기 기능, 과립구, 골수 세포 및/또는 림프 세포 등의 조절제로서) 특정 작용제의 엄격한 분류가 항상 유용하거나, 필요하거나 또는 때로는 심지어 가능하지 않다는 것을 이해할 것이다. 본 명세서의 설명에 기초하여 당업자라면 본 명세서에 기재된 바와 같은 실시형태에서 유용한 관련 작용제의 경계 및 한계를 맥락에서 이해할 것이다. 예를 들어, 일부 실시형태에서, 하나의 맥락에서 후천성 면역 반응의 활성화제로서 유용할 수 있는 소정의 면역조절제는 또한, 예를 들어, 대식세포, 단핵구, 골수-유래 억제 세포 및/또는 자연 살해 세포를 포함하는 하나 이상의 면역 세포 유형의 생존, 동원 및/또는 효과기 기능을 조절하는 데 효과적일 수 있다.

[0229] 일부 실시형태에서, 면역조절성 페이로드는 중합체 복합 제제로부터 방출되고, 면역 세포에 의해 흡수된다. 일부 실시형태에서, 면역조절성 페이로드를 흡수하는 면역 세포는 다음 생물학적 활성 중 적어도 하나를 나타낸다: 면역조절성 페이로드에 반응하여 면역조절성 폴리펩타이드를 발현하는 것, 면역조절성 페이로드에 의해 유도된 선천성 면역 자극에 반응하여 유형 1 인터페론의 증가된 발현을 나타내는 것 및/또는 면역조절성 폴리펩타이드의 수준 및/또는 활성의 변화를 나타내는 것.

[0230] 일부 실시형태에서, 면역조절성 페이로드는 폴리뉴클레오타이드 작용제이다. 일부 실시형태에서, 폴리뉴클레오타이드 작용제는 폴리펩타이드로 번역되지 않는 논코딩 폴리뉴클레오타이드이다. 일부 실시형태에서, 논코딩 폴리뉴클레오타이드는 dsRNA, siRNA, miRNA, shRNA 또는 RNA 간섭 반응을 개시하는 또 다른 RNA이다. 일부 실시형태에서, 폴리뉴클레오타이드는 유전자 편집을 매개하는 데 적합한 가이드 RNA이다. 일부 실시형태에서, 폴리뉴클레오타이드 작용제는 폴리펩타이드로 번역될 수 있는 코딩 폴리뉴클레오타이드이다. 일부 실시형태에서, 중합체 복합 제제에 포함되는 생체적합물질 제제는 폴리뉴클레오타이드 작용제가 생체적합물질 제제로부터 방출되고, 국부 세포에 의해 흡수되어 적어도 국부 면역 세포의 서브세트가 폴리뉴클레오타이드 작용제에 의해 암호화되는 면역조절성 폴리펩타이드를 발현하는 것을 특징으로 한다. 일부 실시형태에서, 중합체 복합 제제는 적어도 국부 면역 세포의 서브세트가 폴리뉴클레오타이드 작용제에 의해 유도되는 선천성 면역 자극에 반응하여 유형 1 인터페론의 발현이 증가되는 것을 특징으로 한다. 일부 실시형태에서, 중합체 복합 제제는 적어도 국부 면역 세포의 서브세트가 폴리뉴클레오타이드 작용제에 반응하여 면역조절성 폴리펩타이드의 수준 및/또는 활성이 변하는 것을 특징으로 한다.

[0231] 일부 실시형태에서, 표적 세포는 골수 세포 및/또는 형질세포양 수지상 세포를 포함할 수 있다. 일부 실시형태에서, 표적 세포는 섬유아세포 및/또는 내피 세포와 같은 비-면역 세포를 포함할 수 있다.

[0232] D. 용매 시스템

[0233] 일부 실시형태에서, 중합체 복합 제제 또는 중합체 복합 제제의 개별 성분은 적합한 용매 시스템에서 제조되거나 또는 이에 존재한다. 예를 들어, 일부 실시형태에서, 이러한 용매 시스템은 4.5 내지 8.5 범위의 pH를 갖는다. 소정의 실시형태에서, 중합체 복합 제제 또는 중합체 복합 제제의 개별 성분은 pH가 7 내지 9인 적합한 용매 시스템에서 제조되거나 또는 이에 존재한다. 소정의 실시형태에서, 중합체 복합 제제 또는 중합체 복합 제제의 개별 성분은 pH가 7 내지 7.5(예를 들어, pH 7.4)인 적합한 용매 시스템에서 제조되거나 또는 이에 존재한다. 소정의 실시형태에서, 중합체 복합 제제 또는 중합체 복합 제제의 개별 성분은 pH가 7.5 내지 8.5인 적합한 용매 시스템에서 제조되거나 또는 이에 존재한다. 소정의 실시형태에서, 중합체 복합 제제 또는 중합체 복합 제제의 개별 성분은 pH가 8인 적합한 용매 시스템에서 제조되거나 또는 이에 존재한다.

[0234] 소정의 실시형태에서, 중합체 복합 제제 또는 이러한 중합체 복합 제제의 개별 성분은 물에서 제조되거나 또는 이에 존재한다. 일부 실시형태에서, 중합체 복합 제제 또는 이러한 중합체 복합 제제의 개별 성분은 수성 완충 시스템에서 제조되거나 또는 이에 존재한다. 일부 실시형태에서, 이러한 수성 완충 시스템은 하나 이상의 염(예를 들어, 소듐 포스페이트 및/또는 소듐 하이드로젠 카보네이트와 같으나 이로 제한되지 않음)을 포함할 수 있다. 일부 실시형태에서, 이러한 용매 시스템은 10mM 인산 완충액보다 더 높은 완충 용량을 갖는 수성 완충 시스템이다. 일부 실시형태에서, 이러한 용매 시스템은 20mM 인산 완충액보다 더 높은 완충 용량을 갖는 수성 완충 시스템이다. 소정의 실시형태에서, 중합체 복합 제제 또는 이러한 중합체 복합 제제의 개별 성분은 인산 완충액, 예를 들어, 인산 완충 식염수(PBS)에서 제조되거나 또는 이에 존재한다. 소정의 실시형태에서, 중합체 복합 제제 또는 이러한 중합체 복합 제제의 개별 성분은 바이카보네이트 완충액에서 제조되거나 또는 이에 존재한다. 일부 실시형태에서, 중합체 복합 제제 및/또는 이의 개별 성분은 1mM 내지 500mM, 또는 5mM 내지 250mM, 또는 10mM 내지 150mM, 또는 1mM 내지 50mM, 또는 5mM 내지 50mM, 또는 5mM 내지 100mM 또는 50mM 내지 100mM의 농도 범위를 갖는 수성 완충 시스템에서 제조되거나 또는 이에 존재한다. 소정의 실시형태에서, 적합한 수성 완충액(예를 들어, 인산 완충액)은 10mM 내지 50mM의 농도로 제조된다. 소정의 실시형태에서, 적합한 수성 완충액(예를 들어, 인산 완충액)은 10mM 내지 30mM의 농도로 제조된다. 소정의 실시형태에서, 적합한 수성 완충액(예를 들어, 바이카보네이트 완충액)은 100mM 내지 200mM의 농도로 제조된다. 소정의 실시형태에서, 중합체 복합 제제 또는 이의 개별 성분은 10mM 내지 50mM, 또는 10mM 또는 30mM 농도의 소듐 인산 완충액에서 제조되거나 또는 이에 존재한다. 일부 실시형태에서, 수성 완충 시스템은 0.9% 식염수를 포함할 수 있다.

[0235] E. 선택적 첨가제

[0236] 일부 실시형태에서, 중합체 복합 제제는 하나 이상의 첨가제를 포함할 수 있다. 일부 실시형태에서, 이러한 첨가제는 증점제일 수 있거나 또는 이를 포함할 수 있다. 당업자가 이해하는 바와 같이, 이러한 증점제는 성분의 현탁액 또는 에멀션을 개선할 수 있으며, 이는 조합의 안정성을 증가시킨다. 일부 실시형태에서, 이러한 증점제는 중합체 복합 제제 내 개별 중합체 성분의 상 분리를 방지, 감소 또는 지연시키는 데 유용할 수 있다. 증점제의 예는 셀룰로스 유도체, 전분, 펙틴, 잔탄 및/또는 임의의 이들의 조합물을 포함할 수 있지만 이들로 제한되지 않는다.

[0237] II. 제공된 중합체 복합 제제 또는 이를 포함하는 조성물의 소정의 특성 및/또는 특징

[0238] 제공된 중합체 복합 제제 또는 이를 포함하는 조성물은 본 명세서에 기재된 소정의 특성 및/또는 특징 중 1개 이상(예를 들어, 1개, 2개, 3개 이상)을 특징으로 할 수 있다. 본 개시내용을 읽는 당업자라면 제공된 중합체 복합 제제 또는 이를 포함하는 조성물이 특정 용도에 적합한 물질 특성 및/또는 특징을 제공하도록 구성될 수 있음을 이해할 것이다. 예를 들어, 일부 실시형태에서, 특정 용도에 적합한 물질 특성 및/또는 특징은, 예를 들어, 종양 주변 조직의 특성, 투여 경로, 투여 부위 및/또는 방법이 실시되는 면역조절의 목적하는 기간에 기초하여 결정될 수 있다.

[0239] A. 면역조절 특성

[0240] 일부 실시형태에서, 제공된 중합체 복합 제제는 비-면역조절성일 수 있다. 일부 이러한 실시형태에서, 제공된 중합체 복합 제제 및/또는 이를 포함하는 조성물은 생성된 조성물 또는 제제가 면역조절성이 되도록 면역조절성 페이로드(예를 들어, 본 명세서에 기재된 바와 같음)를 포함할 수 있다.

[0241] 일부 실시형태에서, 폴록사머를 포함하는 제공된 중합체 복합 제제는 생성된 중합체 복합 제제 자체가 면역조절성 페이로드 없이 면역조절성이 될 수 있도록 제2 중합체 성분 또는 추가적인 중합체 성분을 포함할 수 있다. 예를 들어, 일부 실시형태에서, 이러한 생성된 중합체 복합 제제 자체는 선천성 면역 효현작용을 유도하는 데 유용할 수 있다. 일부 실시형태에서, 이러한 생성된 중합체 복합 제제 자체는 일부 실시형태에서 면역억제성 염 증일 수 있거나 또는 이를 포함할 수 있는 염증을 해 또는 감소시키는 데 유용할 수 있다. 일부 실시형태에서, 이러한 중합체 복합 제제에는 면역조절성 페이로드가 실질적으로 없을 뿐만 아니라, 본 개시내용의 이러한 중합체 복합 제제를 포함하는 조성물 또는 제제가, 예를 들어, 선천성 면역 면역조절성 페이로드, 후천성 면역조절성 페이로드, 면역조절성 사이토카인, 면역조절성 화학치료제, 면역조절성 치료제 및/또는 이들의 조합을 포함하는 면역조절성 페이로드 중 적어도 1개 이상(예를 들어, 적어도 2개 이상, 적어도 3개 이상)의 유형을 반드시 포함할 필요는 없을 수 있다. 일부 실시형태에서, 본 개시내용의 면역조절성 조성물은 면역조절성 페이로드 없이 제공된 중합체 복합 제제를 포함한다.

[0242] 일부 실시형태에서, 제공된 중합체 복합 제제 및/또는 제공된 중합체 복합 제제를 포함하는 조성물 또는 제제는

적어도 하나 이상의 선천성 면역 반응이 유도되도록(예를 들어, 본 명세서에 기재된 바와 같이), 예를 들어, 수지상 세포, 대식세포, 단핵구, 호중구 및/또는 자연 살해(NK) 세포와 같은 선천성 면역계의 하나 이상의 세포 유형의 하나 이상의 패턴 인식 수용체를 간접적 또는 직접적으로 활성화할 수 있다. 이러한 패턴 인식 수용체의 예는 C-유형 렉틴 수용체(C-type Lectin Receptor: CLR), 뉴클레오타이드-결합 올리고머화 도메인-유사 수용체(Nucleotide-binding Oligomerization Domain-Like Receptor: NOD-유사 수용체 또는 NLR), 레티노산-유도성 유전자-I-유사 수용체(Retinoic acid-inducible gene-I-Like Receptor: RLR) 및/또는 톨-유사 수용체(TLR)이거나 또는 이들을 포함한다. 일부 실시형태에서, 제공된 중합체 복합 제제 및/또는 제공된 중합체 복합 제제를 포함하는 조성물 또는 제제는, 예를 들어, 만노스 수용체 및/또는 아시알로당단백질 수용체 패밀리를(예를 들어, 렉틴-1, 렉틴-2, 대식세포-유도성 C-유형 렉틴(Mincle), 수지상 세포-특이적 ICAM3-포획 비인테그린(DC-SIGN) 및 DC NK 렉틴 그룹 수용체-1(DNGR-1))를 포함하는 선천성 면역계(예를 들어, 수지상 세포, 대식세포 등)의 적어도 하나 이상의 C-유형 렉틴 수용체(CLR)를 직접 또는 간접적으로 활성화할 수 있다. 일부 실시형태에서, 제공된 중합체 복합 제제 및/또는 제공된 중합체 복합 제제를 포함하는 조성물 또는 제제는, 예를 들어, NLRA(예를 들어, CIITA), NLRB(예를 들어, NAIP), NLRC(예를 들어, NOD1, NOD2, NLRC3, NLRC4, NLRC5, NLRX1) 및/또는 NLRP(예를 들어, NLRP1, NLRP2, NLRP3, NLRP4, NLRP5, NLRP6, NLRP7, NLRP8, NLRP9, NLRP10, NLRP11, NLRP12, NLRP13, NLRP14)를 포함하는 상이한 유형의 백혈구(예를 들어, 림프구, 대식세포, 수지상 세포)의 적어도 하나 이상의 NOD-유사 수용체(NLR)를 직접 또는 간접적으로 활성화할 수 있다. 일부 실시형태에서, 제공된 중합체 복합 제제 및/또는 제공된 중합체 복합 제제를 포함하는 조성물 또는 제제는, 예를 들어, RIG-I, MDA5 및/또는 LGP2를 포함하는, 예를 들어, 골수 세포의 적어도 하나 이상의 RIG-I-유사 수용체(RLR)를 직접 또는 간접적으로 활성화할 수 있다. 일부 실시형태에서, 제공된 중합체 복합 제제 및/또는 제공된 중합체 복합 제제를 포함하는 조성물 또는 제제는, 예를 들어, TLR1, TLR2, TLR3, TLR4, TLR5, TLR6, TLR7, TLR8, TLR9 및/또는 TLR10을 포함하는 상이한 유형의 백혈구(예를 들어, 수지상 세포, 골수 수지상 세포, 단핵구, 대식세포 및/또는 호중구)의 적어도 하나 이상의 톨-유사 수용체(TLR)를 직접 또는 간접적으로 활성화할 수 있다.

[0243] 일부 실시형태에서, 제공된 중합체 복합 제제 및/또는 제공된 중합체 복합 제제를 포함하는 조성물 또는 제제는 적어도 하나 이상의 선천성 면역 반응(및/또는 선천성 면역 반응의 하나 이상의 특징)이 유도되도록(예를 들어, 본 명세서에 기재된 바와 같이), 예를 들어, 골수 세포에서 인플라마솜(inflammasome)을 간접적 또는 직접적으로 활성화 또는 유도할 수 있다(예를 들어, 이의 수준 및/또는 활성을 증가시킴). 일부 실시형태에서, 인플라마솜은 전형적으로, 예를 들어, 인터류킨 1 β 및/또는 인터류킨 18과 같은, 예를 들어, 하나 이상의 전염증성 사이토카인의 성숙 및/또는 분비를 촉진하는 것과 같이 하나 이상의 염증성 반응을 활성화하는 다중 단백질 복합체이다. 일부 실시형태에서, 제공된 중합체 복합 제제 및/또는 제공된 중합체 복합 제제를 포함하는 조성물 또는 제제는 흑색종에 없는 2(Absent in melanoma 2: AIM2)-유사 수용체를 포함하는 인플라마솜("AIM2 인플라마솜")을 간접적 또는 직접적으로 활성화 또는 유도할 수 있다(예를 들어, 이의 수준 및/또는 활성을 증가시킴). 일부 실시형태에서, 제공된 중합체 복합 제제 및/또는 제공된 중합체 복합 제제를 포함하는 조성물 또는 제제는, 예를 들어, NLRP1(예를 들어, NALP1b), NLRP3(예를 들어, NALP3) 및/또는 NLRC4(예를 들어, IPAF)를 포함하는 하나 이상의 NLR를 포함하는 인플라마솜을 간접적 또는 직접적으로 활성화 또는 유도할 수 있다(예를 들어, 이의 수준 및/또는 활성을 증가시킴).

[0244] 일부 실시형태에서, 제공된 중합체 복합 제제 및/또는 제공된 중합체 복합 제제를 포함하는 조성물 또는 제제는 선천성 면역이 유도되도록 cGAS-STING 경로(예를 들어, 본 명세서에 기재된 목적을 위해 전체가 참조에 의해 본 명세서에 원용되어 있는 문헌[Chen *et al.*, "Regulation and function of the cGAS-STING pathway of cytosolic DNA sensing" *Nature Immunology* (2016) 17: 1142-1149])에 기술되어 있는 바와 같은 cGAS-STING 경로 및/또는 이의 성분)에 관련된 하나 이상의 성분을 직접적 또는 간접적으로 활성화할 수 있다. 일부 실시형태에서, 제공된 중합체 복합 제제 및/또는 제공된 중합체 복합 제제를 포함하는 조성물 또는 제제는 NF κ B 경로(예를 들어, 본 명세서에 기재된 목적을 위해 전체가 참조에 의해 본 명세서에 원용되어 있는 문헌[Dev *et al.*, "NF- κ B and innate immunity" *Curr. Top. Microbiol. Immunol.* (2011) 349: 115-43])에 기술되어 있는 바와 같은, 예를 들어, 선천성 면역 반응 동안의 NF κ B 활성화)와 관련된 NF κ B 및/또는 다른 성분의 활성 및/또는 수준을 직접적 또는 간접적으로 유도할 수 있다. 일부 실시형태에서, 제공된 중합체 복합 제제 및/또는 제공된 중합체 복합 제제를 포함하는 조성물 또는 제제는, 예를 들어, 선천성 면역 반응 동안 반응성 산소 종의 생산을 직접적 또는 간접적으로 초래할 수 있다.

[0245] 본 개시내용을 읽는 당업자에게 명백한 바와 같이, 일부 실시형태에서, 제공된 중합체 복합 제제 및/또는 제공된 중합체 복합 제제를 포함하는 조성물 또는 제제는 선천성 면역의 활성화와 관련된 성분 및/또는 경로(예를 들어, 본 명세서에 기재된 것 바와 같음) 중 하나 이상을 직접적 또는 간접적으로 활성화할 수 있다. 예를

들어, 일부 실시형태에서, 제공된 중합체 복합 제제 및/또는 제공된 중합체 복합 제제를 포함하는 조성물 또는 제제는 선천성 면역계(예를 들어, 본 명세서에 기재된 것 바와 같음)의 하나 이상의 세포 유형의 하나 이상의 패턴 인식 수용체를 직접적 또는 간접적으로 활성화하고, 또한, 예를 들어, 골수 세포에서 인플라마솜을 활성화 또는 유도할 수 있다(예를 들어, 이의 수준 및/또는 활성을 증가시킴).

[0246] **B. 점도**

[0247] 일부 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 중합체 복합 제제(예를 들어, 전구체 상태 또는 점성 용액과 같은 중합체 네트워크 상태)는, 예를 들어, 24,000 mPa·s 이하, 23,000 mPa·s 이하, 22,000 mPa·s 이하, 21,000 mPa·s 이하, 20,000 mPa·s 이하, 19,000 mPa·s 이하, 18,000 mPa·s 이하, 17,000 mPa·s 이하, 16,000 mPa·s 이하, 15,000 mPa·s 이하, 14,000 mPa·s 이하, 13,000 mPa·s 이하, 12,000 mPa·s 이하, 11,000 mPa·s 이하, 10,000 mPa·s 이하, 9,000 mPa·s 이하, 8,000 mPa·s 이하, 7,000 mPa·s 이하, 6,000 mPa·s 이하, 5,000 mPa·s 이하, 4,000 mPa·s 이하, 3,500 mPa·s 이하, 3,000 mPa·s 이하, 2,500 mPa·s 이하, 2,000 mPa·s 이하, 1,500 mPa·s 이하, 1,000 mPa·s 이하, 500 mPa·s 이하, 250 mPa·s 이하, 200 mPa·s 이하, 150 mPa·s 이하, 100 mPa·s 이하, 75 mPa·s 이하, 50 mPa·s 이하, 25 mPa·s 이하, 20 mPa·s 이하, 15 mPa·s 이하, 10 mPa·s 이하를 포함하는 25,000 mPa·s 이하의 점도를 특징으로 할 수 있다. 일부 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 중합체 복합 제제(예를 들어, 전구체 상태 또는, 예를 들어, 점성 용액과 같은 중합체 네트워크 상태)는, 예를 들어, 적어도 10 mPa·s, 적어도 20 mPa·s, 적어도 30 mPa·s, 적어도 40 mPa·s, 적어도 50 mPa·s, 적어도 60 mPa·s, 적어도 70 mPa·s, 적어도 80 mPa·s, 적어도 90 mPa·s, 적어도 100 mPa·s, 적어도 125 mPa·s, 적어도 150 mPa·s, 적어도 175 mPa·s, 적어도 250 mPa·s, 적어도 500 mPa·s, 적어도 1,000 mPa·s, 적어도 1,500 mPa·s, 적어도 2,000 mPa·s, 적어도 2,500 mPa·s, 적어도 3,000 mPa·s, 적어도 4,000 mPa·s, 적어도 5,000 mPa·s, 적어도 6,000 mPa·s, 적어도 7,000 mPa·s, 적어도 8,000 mPa·s, 적어도 9,000 mPa·s, 적어도 10,000 mPa·s, 적어도 11,000 mPa·s, 적어도 12,000 mPa·s, 적어도 13,000 mPa·s, 적어도 14,000 mPa·s, 적어도 15,000 mPa·s, 적어도 16,000 mPa·s, 적어도 17,000 mPa·s, 적어도 18,000 mPa·s, 적어도 19,000 mPa·s, 적어도 20,000 mPa·s, 적어도 21,000 mPa·s, 적어도 22,000 mPa·s, 적어도 23,000 mPa·s, 적어도 24,000 mPa·s 이상을 포함하는 적어도 5 mPa·s 이상의 점도를 특징으로 할 수 있다. 위에 언급된 범위의 조합이 또한 가능하다. 예를 들어, 일부 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 중합체 복합 제제(예를 들어, 전구체 상태 또는, 예를 들어, 점성 용액과 같은 중합체 네트워크 상태)는 5 mPa·s 내지 10,000 mPa·s, 또는 10 mPa·s 내지 5,000 mPa·s, 또는 5 mPa·s 내지 200 mPa·s, 또는 20 mPa·s 내지 100 mPa·s, 또는 5 mPa·s 내지 20 mPa·s 또는 3 mPa·s 내지 15 mPa·s의 점도를 특징으로 할 수 있다. 일부 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 중합체 복합 제제(예를 들어, 전구체 상태 또는, 예를 들어, 점성 용액과 같은 중합체 네트워크 상태)는 꿀과 유사한 점도(예를 들어, 꿀과 유사한 mPa·s 및/또는 센티푸아즈, 예를 들어, 대략 2,000 mPa·s 내지 10,000 mPa·s)를 갖는 점성 용액일 수 있다. 일부 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 중합체 복합 제제(예를 들어, 전구체 상태 또는, 예를 들어, 점성 용액과 같은 중합체 네트워크 상태)는 천연 시럽(예를 들어, 나무 수액으로부터의 시럽, 당밀로부터의 시럽 등)과 유사한 점도(예를 들어, 천연 시럽과 유사한 mPa·s 및/또는 센티푸아즈, 예를 들어, 대략 15,000 mPa·s 내지 20,000 mPa·s)를 갖는 점성 용액일 수 있다. 일부 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 중합체 복합 제제(예를 들어, 전구체 상태 또는, 예를 들어, 점성 용액과 같은 중합체 네트워크 상태)는 케첩(예를 들어, 토마토 케첩)과 유사한 점도(예를 들어, 케첩과 유사한 mPa·s 및/또는 센티푸아즈, 예를 들어, 대략 5,000 mPa·s 내지 20,000 mPa·s)를 갖는 점성 용액일 수 있다. 본 개시내용을 읽는 당업자라면, 일부 경우에, 본 명세서에 기재된 중합체 복합 제제의 점도가, 예를 들어, 투여 경로(예를 들어, 주사 대 이식), 주사 부피 및/또는 선천성 면역 자극의 시간 및/또는 충격 지속 시간에 기초하여 선택 또는 조정될 수 있음을 이해할 것이다. 또한, 당업자에 의해 이해되는 바와 같이, 중합체의 점도는, 예를 들어, 테스트 샘플의 중합체의 온도 및 농도에 의존한다. 일부 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 중합체 복합 제제의 점도는, 예를 들어, 1000 s⁻¹의 전단율로 20℃에서 측정될 수 있다.

[0248] 일부 실시형태에서, 폴록사머(예를 들어, 본 명세서에 기재된 바와 같음)를 포함하는 중합체 복합 제제(예를 들어, 전구체 상태 또는, 예를 들어, 점성 용액과 같은 중합체 네트워크 상태)는, 예를 들어, 3,000 mPa·s 이하, 2,500 mPa·s 이하, 2,000 mPa·s 이하, 1,500 mPa·s 이하, 1,000 mPa·s 이하, 500 mPa·s 이하, 250 mPa·s 이하, 200 mPa·s 이하, 150 mPa·s 이하, 100 mPa·s 이하, 75 mPa·s 이하, 50 mPa·s 이하, 25 mPa·s 이하, 20 mPa·s 이하, 15 mPa·s 이하, 10 mPa·s 이하를 포함하는 3,500 mPa·s 이하의 점도를 특징으로 할 수 있다. 일부 실시형태에서, 폴록사머(예를 들어, 본 명세서에 기재된 바와 같음)를 포함하는 중합체 복합 제제(예를 들어, 전구체 상태 또는, 예를 들어, 점성 용액과 같은 중합체 네트워크 상태)는, 예를 들어, 적어도

10 mPa·s, 적어도 20 mPa·s, 적어도 30 mPa·s, 적어도 40 mPa·s, 적어도 50 mPa·s, 적어도 60 mPa·s, 적어도 70 mPa·s, 적어도 80 mPa·s, 적어도 90 mPa·s, 적어도 100 mPa·s, 적어도 125 mPa·s, 적어도 150 mPa·s, 적어도 175 mPa·s, 적어도 250 mPa·s, 적어도 500 mPa·s, 적어도 1,000 mPa·s, 적어도 1,500 mPa·s, 적어도 2,000 mPa·s, 적어도 2,500 mPa·s 이상을 포함하는 적어도 5 mPa·s 이상의 점도를 특징으로 할 수 있다. 위에 언급된 범위의 조합이 또한 가능하다. 예를 들어, 일부 실시형태에서, 이러한 점성 중합체 용액(예를 들어, 전구체 상태 또는, 예를 들어, 점성 용액과 같은 중합체 네트워크 상태)은 5 mPa·s 내지 3,000 mPa·s, 또는 5 mPa·s 내지 300 mPa·s, 또는 5 mPa·s 내지 200 mPa·s, 또는 20 mPa·s 내지 200 mPa·s 또는 5 mPa·s 내지 20 mPa·s의 점도를 특징으로 할 수 있다. 일부 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 중합체 복합 제제의 점도는, 예를 들어, 1000 s^{-1} 의 전단율로 20℃에서 측정될 수 있다.

[0249] 특히, 본 개시내용은 소정의 가교 기술(예를 들어, 소정의 화학적 가교 기술, 자외선 등)을 포함하는 하이드로겔 기술이 독성 부산물을 생산할 수 있고/있거나 중합체 복합 제제와 조합될 수 있는 작용제(예를 들어, 치료제)의 안정성 또는 효능에 악영향을 미칠 수 있음을 인식한다.

[0250] 대안적으로 또는 추가적으로, 본 개시내용은, 일부 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 바와 같은 면역조절성 조성물이 대상체에게 도입하기 전에 미리 형성된(예를 들어, 가교에 의해) 중합체성 생체적합물질과 비교하여 투여 동안 그리고/또는 투여시에 형성되도록 중합체 복합 제제의 성분(들)을 투여함으로써 특정 이점이 달성될 수 있다는 것을 인식한다. 예를 들어, 미리 형성된 생체적합물질의 투여는 투여를 용이하게 하기 위해 비례적인 절개 및/또는 외과적 중재가 필요하다. 일부 실시형태에서, 예를 들어, 본 개시내용은 이러한 사전 형성이 정의된 크기 및/또는 구조를 갖는 물질을 생성하고, 미리 형성된 물질의 치수가 표적 부위(예를 들어, 절제 공동)의 치수와 다를 수 있으므로 투여 옵션을 제한할 수 있다는 것을 인식한다. 일부 실시형태에서, 하이드로겔은 투여 동안 및/또는 투여시에 형성될 수 있다. 일부 실시형태에서, 표적 부위에 투여되는 중합체 복합 제제는 미리 형성된 하이드로겔 중합체 복합 제제를 포함할 수 있다.

[0251] 일부 실시형태에서, 본 개시내용은 본 명세서에 기재된 표적 부위로의 투여에 유용한 중합체 복합 제제가 점성 액체 용액일 수 있다는 것을 인식한다. 예를 들어, 일부 실시형태에서, 액체 중합체 복합 제제는 표적 부위에 투여시 점성 용액(예를 들어, 체온에서 약 5,000 센티푸아즈 내지 15,000 센티푸아즈의 점도를 갖는 용액, 예를 들어, 체온에서 약 10,000 센티푸아즈의 점도를 갖는 용액)의 형태로 본 명세서에 기재된 바와 같은 면역조절성 조성물이 형성되도록 표적 부위에 도입될 수 있다.

[0252] 일부 실시형태에서, 본 개시내용은 본 명세서에 기재된 표적 부위로의 투여에 유용한 중합체 복합 제제가 소정의 기간 동안 투여시 표적 부위에서 실질적으로 유지될 수 있는 점성 액체 용액일 수 있음을 인식한다. 일부 실시형태에서, 이러한 점성 액체 중합체 복합 제제는(예를 들어, 주사기 팁 또는 카테터 및/또는 주사기 바늘을 통해) 주사 가능하기에 충분하지만 소정의 기간 동안 투여시 표적 부위에 실질적으로 유지되기에 충분히 높은 점도를 갖는다. 일부 실시형태에서, 이러한 점성 액체 중합체 복합 제제는 실온에서 약 500 센티푸아즈 내지 10,000 센티푸아즈의 점도를 가질 수 있다. 일부 실시형태에서, 이러한 점성 액체 중합체 복합 제제는 실온에서 약 500 센티푸아즈 내지 3,000 센티푸아즈의 점도를 가질 수 있다. 일부 실시형태에서, 이러한 점성 액체 중합체 복합 제제는 실온에서 약 1,000 센티푸아즈 내지 8,000 센티푸아즈의 점도를 가질 수 있다. 일부 실시형태에서, 이러한 점성 액체 중합체 복합 제제는 실온에서 약 2,000 센티푸아즈 내지 6,000 센티푸아즈의 점도를 가질 수 있다. 일부 실시형태에서, 이러한 점성 액체 중합체 복합 제제는 실온에서 약 3,000 센티푸아즈 내지 7,000 센티푸아즈의 점도를 가질 수 있다. 일부 실시형태에서, 이러한 점성 액체 중합체 복합 제제는 실온에서 약 4,000 센티푸아즈 내지 8,000 센티푸아즈의 점도를 가질 수 있다. 일부 실시형태에서, 이러한 점성 액체 중합체 복합 제제는 실온에서 약 5,000 센티푸아즈 내지 9,000 센티푸아즈의 점도를 가질 수 있다. 일부 실시형태에서, 이러한 점성 액체 중합체 복합 제제는 실온에서 약 6,000 센티푸아즈 내지 10,000 센티푸아즈의 점도를 가질 수 있다.

[0253] 일부 실시형태에서, 본 개시내용은 액체 중합체 복합 제제의 주사 가능성에 대한 점도 제한 및/또는 한계가 있을 수 있음을 인식한다. 예를 들어, 일부 실시형태에서, 주사 가능한 중합체 복합 제제는 지정된(set) 게이지의 바늘(예를 들어, 14 내지 20 게이지의 바늘, 예를 들어, 16 내지 18 게이지의 바늘)을 통한 로딩 및 제어 방출에 적합한 점도를 특징으로 할 수 있다. 대안적으로, 일부 실시형태에서, 주사 가능한 중합체 복합 제제는 지정된 직경의 주사기 팁(즉, 연결된 바늘이 없거나 또는 카테터가 있음)을 통한 로딩 및 제어 방출에 적합한 점도를 특징으로 할 수 있다. 일부 실시형태에서, 주사기에 로딩된 면역조절성 조성물(예를 들어, 본 명세서에 기재된 바와 같음)에 포함되는 중합체 복합 제제는 가소제를 추가로 포함할 수 있다.

[0254] 본 개시내용은 이식보다 덜 침습적이고/이거나 전신 투여보다 덜 독성일 수 있는 중재를 허용하는 특정 중합체 복합 제제 및 투여 방법을 포함하는 기술을 제공한다. 일부 이러한 실시형태에서, 개선했던 투여 특성을 갖는 제제는 액체 상태로 투여될 수 있고; 일부 실시형태에서, 이들은 유연한 공간-충전 특성을 특징으로 하는 미리 형성된 겔 상태로 투여될 수 있으며; 일부 실시형태에서, 이들은 피하로 투여될 수 있고; 일부 실시형태에서, 이들은 면역조절성 페이로드(예를 들어, 본 명세서에 기재된 것)의 지속 방출을 위한 근위 데포(proximal depot)로서 기능할 수 있으며; 일부 실시형태에서, 이들은 조직(예를 들어, 예컨대, 종양 및/또는, 예를 들어, 예컨대, 감시 및/또는 배수 림프절)의 재프로그래밍을 허용할 수 있고; 일부 실시형태에서, 이들은 종양 절제 수술 전 또는 이와 동시에 투여될 수 있으며; 일부 실시형태에서, 이들은 종양 절제 부위 및/또는 원발성 종양 부위와 비교할 때 동측으로 투여될 수 있고; 일부 실시형태에서, 이들은 종양 절제 부위 및/또는 원발성 종양 부위와 비교할 때 반대측으로 투여될 수 있으며; 일부 실시형태에서, 이들은 전이성, 과증성 및/또는 재발성 암이 있는 환자에게 투여될 수 있다. 일부 이러한 실시형태에서, 제공되는 제제는 (예를 들어, 제제가, 예를 들어, 크기 분포 및/또는 본 명세서에 기재된 바와 같은 다른 매개변수를 특징으로 하는 복수의 입자를 포함하도록) 미립자 형태의 관련 물질로 구성된다.

[0255] **C. 저장 계수: 중합체 네트워크 상태**

[0256] 일부 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 중합체 복합 제제가 중합체 네트워크 상태인 경우, 이러한 중합체 네트워크 상태는 적어도 100Pa, 적어도 200Pa, 적어도 300Pa, 적어도 400Pa, 적어도 500Pa, 적어도 600Pa, 적어도 700Pa, 적어도 800Pa, 적어도 900Pa, 적어도 1,000Pa, 적어도 1,100Pa, 적어도 1,200Pa, 적어도 1,300Pa, 적어도 1,400Pa, 적어도 1,500Pa, 적어도 1,600Pa, 적어도 1,700Pa, 적어도 1,800Pa, 적어도 1,900Pa, 적어도 2,000Pa, 적어도 2,100Pa, 적어도 2,200Pa, 적어도 2,300Pa, 적어도 2,400Pa, 적어도 2,500Pa, 적어도 2,600Pa, 적어도 2,700Pa, 적어도 2,800Pa, 적어도 2,900Pa, 적어도 3,000Pa, 적어도 3,500Pa, 적어도 4,000Pa, 적어도 4,500Pa, 적어도 5,000Pa, 적어도 6,000Pa, 적어도 7,000Pa, 적어도 8,000Pa, 적어도 9,000Pa, 적어도 10,000Pa, 적어도 11,000Pa, 적어도 12,000Pa, 적어도 13,000Pa, 적어도 14,000Pa, 적어도 15,000Pa 이상의 저장 계수를 특징으로 할 수 있다. 일부 실시형태에서, 이러한 제공된 중합체 복합 제제의 중합체 네트워크 상태는 15kPa 이하, 14kPa 이하, 13kPa 이하, 12kPa 이하, 11kPa 이하, 10kPa 이하, 9kPa 이하, 8kPa 이하, 7kPa 이하, 6kPa 이하의 저장 계수를 특징으로 할 수 있다. 위에 언급된 범위의 조합이 또한 가능하다. 예를 들어, 일부 실시형태에서, 이러한 제공된 중합체 복합 제제의 중합체 네트워크 상태는 100Pa 내지 15kPa, 또는 100Pa 내지 10kPa, 또는 100Pa 내지 7.5kPa, 또는 200Pa 내지 5,000Pa, 또는 300Pa 내지 2,500Pa, 또는 500Pa 내지 2,500Pa 또는 100Pa 내지 500Pa의 저장 계수를 특징으로 할 수 있다. 일부 실시형태에서, 제공된 중합체 복합 제제의 중합체 네트워크 상태는 1,000Pa 내지 10,000Pa, 또는 2,000Pa 내지 10,000Pa, 또는 3,000Pa 내지 10,000Pa, 또는 4,000Pa 내지 10,000Pa, 또는 5,000Pa 내지 10,000Pa 또는 6,000Pa 내지 10,000Pa의 저장 계수를 특징으로 할 수 있다. 당업자라면 다양한 유동학적 특성화 방법(예를 들어, 문헌[Weng *et al.*, "Rheological Characterization of *in situ* Crosslinkable Hydrogels Formulated from Oxidized Dextran and *N*-Carboxyethyl Chitosan" *Biomacromolecules*, 8: 1109-1115 (2007)]에 기술되어 있는 바와 같음)이 물질의 저장 계수를 측정하는 데 사용될 수 있으며, 일부 경우에, 물질의 저장 계수는 유량계 및/또는 동적 기계 분석(dynamic mechanical analysis: DMA)으로 측정될 수 있음을 이해할 것이다. 당업자라면 또한 유동학적 특성화가 주변 조건, 예를 들어, 온도 및/또는 pH에 따라 달라질 수 있음을 이해할 것이다. 따라서, 일부 실시형태에서, 제공된 중합체 복합 제제는, 예를 들어, pH 5 내지 8 또는 생리학적 pH(예를 들어, pH 7)에서 대상체의 체온(예를 들어, 인간 대상체의 37℃)에서 측정되는 저장 계수(예를 들어, 본 명세서에 기재된 바와 같음)를 특징으로 한다. 본 명세서에 제공된 개시내용을 읽는 당업자에게 명백한 바와 같이, 예를 들어, 입자 형태의 제공된 중합체 복합 제제의 저장 계수는 집단 내 입자의 벌크 저장 계수를 지칭한다.

[0257] 일부 실시형태에서, 본 명세서에서 제공된 중합체 복합 제제의 중합체 네트워크 상태는 18wt% 폴록사머 하이드로겔보다 더 낮은 저장 계수를 특징으로 할 수 있다. 예를 들어, 일부 실시형태에서, 본 명세서에서 제공된 중합체 복합 제제의 중합체 네트워크 상태는 37℃에서 측정된 저장 계수가 18%(w/w) 폴록사머 하이드로겔과 비교하여, 예를 들어, 적어도 20%, 적어도 30%, 적어도 40%, 적어도 50%, 적어도 60% 이상을 포함하여 적어도 10% 이상 감소되는 것을 특징으로 할 수 있다.

[0258] 일부 실시형태에서, 본 명세서에서 제공된 중합체 복합 제제의 중합체 네트워크 상태는 일정 기간 동안 적절한 온도에서 보관될 때 실질적으로 동일하게(예를 들어, 20% 이내, 또는 10% 이내 또는 5% 이내) 유지되는 저장 계수(예를 들어, 본 명세서에 기재된 바와 같음)를 특징으로 할 수 있다. 예를 들어, 일부 실시형태에서, 본 명세서에서 제공된 중합체 복합 제제의 중합체 네트워크 상태는 일정 기간, 예를 들어, 적어도 2주, 적어도 3주, 적

어도 4주, 적어도 5주, 적어도 6주, 적어도 7주, 적어도 2개월, 적어도 3개월, 적어도 4개월, 적어도 5개월, 적어도 6개월 이상을 포함하는, 예를 들어, 적어도 1주 이상 동안 4℃ 내지 10℃(예를 들어, 4℃, 5℃, 6℃, 7℃, 8℃, 9℃ 또는 10℃)에서 보관될 때 실질적으로 동일하게(예를 들어, 20% 이내, 또는 10% 이내 또는 5% 이내) 유지되는 37℃에서 측정된 바와 같은 저장 계수(예를 들어, 본 명세서에 기재된 바와 같음)를 특징으로 할 수 있다. 일부 실시형태에서, 본 명세서에서 제공된 중합체 복합 제제의 중합체 네트워크 상태는 일정 기간, 예를 들어, 적어도 2주, 적어도 3주, 적어도 4주, 적어도 5주, 적어도 6주, 적어도 7주, 적어도 2개월, 적어도 3개월, 적어도 4개월, 적어도 5개월, 적어도 6개월 이상을 포함하는, 예를 들어, 적어도 1주 이상 동안 실온(예를 들어, 20℃ 내지 25℃)에서 보관될 때 실질적으로 동일하게(예를 들어, 20% 이내, 또는 10% 이내 또는 5% 이내) 유지되는 37℃에서 측정된 바와 같은 저장 계수(예를 들어, 본 명세서에 기재된 바와 같음)를 특징으로 할 수 있다.

[0259] D. 위상각: 중합체 네트워크 상태

[0260] 일부 실시형태에서, 제공된 중합체 복합 제제의 중합체 네트워크 상태는 점탄성 물질을 나타내는 위상각(phase angle)을 특징으로 할 수 있다. 예를 들어, 일부 실시형태에서, 제공된 중합체 복합 제제의 중합체 네트워크 상태는 1° 내지 50°, 또는 2° 내지 45°, 또는 3° 내지 40°, 또는 3° 내지 35°, 3° 내지 30°, 또는 3° 내지 25°, 또는 5° 내지 30°, 또는 10° 내지 30°, 15° 내지 25°, 20° 내지 35°의 위상각을 특징으로 할 수 있다. 일부 실시형태에서, 제공된 중합체 복합 제제의 중합체 네트워크 상태는 10° 내지 30° 또는 15° 내지 25°의 위상각을 특징으로 할 수 있다. 일부 실시형태에서, 제공된 중합체 복합 제제의 중합체 네트워크 상태는 5° 내지 15° 또는 10° 내지 20°의 위상각을 특징으로 할 수 있다. 당업자가 이해하는 바와 같이, 중합체성 생체적합물질의 위상각은, 예를 들어, 샘플의 전단 저장 계수 및 전단 손실 계수(shear loss modulus)의 결정을 포함하는 동적 기계 분석, 예를 들어, 주파수 스위프 분석(주파수 스위프 analysis)에 의해 결정될 수 있다. 당업자라면 물질의 저장 또는 탄성 계수가 저장된 에너지에 기초하여 결정될 수 있고 물질의 탄성 특성을 나타내는 반면, 손실 또는 점성 계수는 열로 소모되는 에너지에 기초하여 결정될 수 있고 물질의 점성 특성을 나타내는 것을 이해할 것이다. 위상각(델타)은 저장 계수 대 손실 계수의 비의 아크탄젠트(arctangent)이며, 그 값은 물질이 더 탄성인지 또는 점성인지를 나타낸다. 전형적으로, 45° 초과 위상각은 점성 특성이 우세하며, 물질이 더욱 용액처럼 거동한다는 것을 나타낸다. 위상각이 0°에 접근함에 따라, 탄성(고체 또는 겔-유사) 특성이 우세하다. 예를 들어, 높은 저장 계수 및 낮은 위상각을 갖는 물질은 낮은 저장 계수 및 위상각을 갖는 것보다 더 강한 겔(더 탄성)을 나타낸다. 일부 실시형태에서, 중합체 네트워크 상태의 제공된 중합체 복합 제제(예를 들어, 본 명세서에 기재된 바와 같음)의 위상각은 치료될 대상체의 체온에 상응하는 온도에서 수행되는 주파수 스위프 분석으로부터 결정될 수 있다. 일부 실시형태에서, 주파수 스위프 분석은 일정한 0.4% 변형률(strain)의 적용으로 0.1 내지 10Hz의 주파수 범위에 걸쳐 수행될 수 있다.

[0261] E. 용해 속도/분해 속도

[0262] 본 명세서에 기재된 중합체 복합 제제는 전형적으로 생체적합성이다. 일부 실시형태에서, 제공된 중합체 복합 제제 내 적어도 하나의 중합체 성분은 생체내에서 생분해성일 수 있다. 일부 실시형태에서, 제공된 중합체 복합 제제 내 적어도 하나의 중합체 성분은 생분해에 대해 저항성일 수 있다(예를 들어, 효소적 및/또는 산화적 메커니즘을 통해). 일부 실시형태에서, 제공된 중합체 복합 제제 내 적어도 하나의 중합체 성분은 화학적으로 산화될 수 있다. 따라서, 일부 실시형태에서, 중합체 복합 제제는 대상체의 신체 내와 같은 생리학적 환경 내에서, 예를 들어, 대상체의 표적 부위에서 화학적으로 그리고/또는 생물학적으로 분해될 수 있다. 본 개시내용을 읽는 당업자라면 제공된 중합체 복합 제제의 분해 속도가, 예를 들어, 폴록사머 유형 및/또는 제2 중합체(예를 들어, 일부 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 바와 같은 하이알루론산 및/또는 키토산과 같은 탄수화물 중합체)의 선택 및 이들의 물질 특성 및/또는 이들의 농도(예를 들어, 본 명세서에 기재된 바와 같음)에 기초하여 달라질 수 있음을 이해할 것이다. 예를 들어, 제공된 중합체 복합 제제의 반감기(중합체 복합 제제의 50%가 단량체 및/또는 다른 비중합체 모이어티로 분해되는 시간)는 일, 주, 개월 또는 년의 순서일 수 있다. 일부 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 중합체 복합 제제는, 예를 들어, 효소적 활성 또는 세포 기구에 의해, 예를 들어, 라이소자임(예를 들어, 상대적으로 낮은 pH를 가짐)에 의해 노출을 통해 또는 단순 가수분해에 의해 생물학적으로 분해될 수 있다. 일부 경우에, 제공된 중합체 복합 제제는 세포에 무독성인 단량체(예를 들어, 중합체 단량체) 및/또는 비중합체 모이어티로 분해될 수 있다. 당업자가 이해하는 바와 같이, 이러한 제공된 중합체 복합 제제가 더 느린 생체내 분해 속도를 갖는 경우, 제공된 중합체 복합 제제는 투여시 표적 부위(예를 들어, 종양 절제 부위)에서 더 긴 체류 시간을 갖는다.

[0263] 일부 실시형태에서, 본 명세서에서 제공된 중합체 복합 제제는, 예를 들어, 적어도 2주, 적어도 3주, 적어도 4

주, 적어도 5주, 적어도 6주, 적어도 7주, 적어도 2개월, 적어도 3개월, 적어도 4개월, 적어도 5개월, 적어도 6개월 이상을 포함하는, 예를 들어, 적어도 1주 이상 동안 4℃ 내지 10℃(예를 들어, 4℃, 5℃, 6℃, 7℃, 8℃, 9℃ 또는 10℃)의 온도에서 보관될 때 실질적으로 균질하게(예를 들어, 검출 가능한 상 분리 없음) 유지된다. 일부 실시형태에서, 본 명세서에서 제공된 중합체 복합 제제는 일정 기간, 예를 들어, 적어도 2주, 적어도 3주, 적어도 4주, 적어도 5주, 적어도 6주, 적어도 7주, 적어도 2개월, 적어도 3개월, 적어도 4개월, 적어도 5개월, 적어도 6개월 이상을 포함하는, 예를 들어, 적어도 1주 이상 동안 실온에서 보관될 때 실질적으로 균질하게(예를 들어, 검출 가능한 상 분리 없음) 유지된다.

[0264] 일부 실시형태에서, 본 명세서에서 제공된 중합체 복합 제제는 일정 기간, 예를 들어, 적어도 2주, 적어도 3주, 적어도 4주, 적어도 5주, 적어도 6주, 적어도 7주, 적어도 2개월, 적어도 3개월, 적어도 4개월, 적어도 5개월, 적어도 6개월 이상을 포함하는, 예를 들어, 적어도 1주 이상 동안 4℃ 내지 10℃(예를 들어, 4℃, 5℃, 6℃, 7℃, 8℃, 9℃ 또는 10℃)의 온도에서 보관될 때, 예를 들어, 15% 이하, 10% 이하, 8% 이하, 6% 이하, 5% 이하, 4% 이하, 3% 이하, 2% 이하, 1% 이하를 포함하는 20% 이하의 중합체 복합 제제가 분해되는(예를 들어, 생분해 또는 화학적 분해를 통해) 것을 특징으로 할 수 있다. 일부 실시형태에서, 본 명세서에서 제공된 중합체 복합 제제는, 예를 들어, 적어도 2주, 적어도 3주, 적어도 4주, 적어도 5주, 적어도 6주, 적어도 7주, 적어도 2개월, 적어도 3개월, 적어도 4개월, 적어도 5개월, 적어도 6개월 이상을 포함하는, 예를 들어, 적어도 1주 이상 동안 실온에서 보관될 때, 예를 들어, 이하 15%, 이하 10%, 이하 8%, 이하 6%, 이하 5%, 이하 4%, 이하 3%, 이하 2%, 이하 1% 이하를 포함하는 20% 이하의 중합체 복합 제제가 분해되는(예를 들어, 생분해 또는 화학적 분해를 통해) 것을 특징으로 할 수 있다.

[0265] 일부 실시형태에서, 제공된 중합체 복합 제제는 테스트 대상체(예를 들어, 본 명세서에 기재된 바와 같음)의 표적 부위(예를 들어, 종양 절제 부위)에 투여함으로써 생체내에서 평가될 때, 이러한 제공된 중합체 복합 제제의, 예를 들어, 적어도 20%, 적어도 30%, 적어도 40%, 적어도 50%, 적어도 60%, 적어도 70%, 적어도 80%, 적어도 90% 이상을 포함하는 적어도 10% 이상이 투여 후 2일 이상 생체내에서 표적 부위에 잔류하는 것을 특징으로 한다. 일부 실시형태에서, 이러한 제공된 중합체 복합 제제의 90% 이하, 80% 이하, 70% 이하, 60% 이하, 50% 이하, 40% 이하, 30% 이하, 20% 이하 또는 그 이하가 투여 후 2일 이상 생체내에서 표적 부위에 잔류한다. 위에 언급된 것들의 조합이 또한 가능하다. 예를 들어, 일부 실시형태에서, 제공된 중합체 복합 제제는 테스트 대상체(예를 들어, 본 명세서에 기재된 바와 같음)의 표적 부위(예를 들어, 종양 절제 부위)에 투여함으로써 생체내에서 평가될 때, 이러한 제공된 중합체 복합 제제의 30% 내지 80% 또는 40% 내지 70%가 투여 후 2일 이상 생체내에서 표적 부위에 잔류하는 것을 특징으로 한다.

[0266] 일부 실시형태에서, 제공된 중합체 복합 제제는 테스트 대상체(예를 들어, 본 명세서에 기재된 바와 같음)의 표적 부위(예를 들어, 종양 절제 부위)에 투여함으로써 생체내에서 평가될 때, 이러한 제공된 중합체 복합 제제의, 예를 들어, 적어도 20%, 적어도 30%, 적어도 40%, 적어도 50%, 적어도 60%, 적어도 70%, 적어도 80%, 적어도 90% 또는 그 이상을 포함하는 적어도 10% 이상이 투여 후 3일 이상 생체내에서 표적 부위에 잔류하는 것을 특징으로 한다. 일부 실시형태에서, 이러한 제공된 중합체 복합 제제의 90% 이하, 80% 이하, 70% 이하, 60% 이하, 50% 이하, 40% 이하, 30% 이하, 20% 이하 또는 그 이하가 투여 후 3일 이상 생체내에서 표적 부위에 잔류한다. 위에 언급된 것들의 조합이 또한 가능하다. 예를 들어, 일부 실시형태에서, 제공된 중합체 복합 제제는 테스트 대상체(예를 들어, 본 명세서에 기재된 바와 같음)의 표적 부위(예를 들어, 종양 절제 부위)에 투여함으로써 생체내에서 평가될 때, 이러한 제공된 중합체 복합 제제의 30% 내지 80% 또는 40% 내지 70%가 투여 후 3일 이상 생체내에서 표적 부위에 잔류하는 것을 특징으로 한다.

[0267] 일부 실시형태에서, 제공된 중합체 복합 제제는 테스트 대상체(예를 들어, 본 명세서에 기재된 바와 같음)의 표적 부위(예를 들어, 종양 절제 부위)에 투여함으로써 생체내에서 평가될 때, 이러한 제공된 중합체 복합 제제의, 예를 들어, 적어도 20%, 적어도 30%, 적어도 40%, 적어도 50%, 적어도 60%, 적어도 70%, 적어도 80%, 적어도 90% 이상을 포함하는 적어도 10% 이상이 투여 후 5일 이상 생체내에서 표적 부위에 잔류하는 것을 특징으로 한다. 일부 실시형태에서, 이러한 제공된 중합체 복합 제제의 90% 이하, 80% 이하, 70% 이하, 60% 이하, 50% 이하, 40% 이하, 30% 이하, 20% 이하 또는 그 이하가 투여 후 5일 이상 생체내에서 표적 부위에 잔류한다. 위에 언급된 것들의 조합이 또한 가능하다. 예를 들어, 일부 실시형태에서, 제공된 중합체 복합 제제는 테스트 대상체(예를 들어, 본 명세서에 기재된 바와 같음)의 표적 부위(예를 들어, 종양 절제 부위)에 투여함으로써 생체내에서 평가될 때, 이러한 제공된 중합체 복합 제제의 30% 내지 80% 또는 40% 내지 70%가 투여 후 5일 이상 생체내에서 표적 부위에 잔류하는 것을 특징으로 한다.

[0268] 일부 실시형태에서, 제공된 중합체 복합 제제는 테스트 대상체(예를 들어, 본 명세서에 기재된 바와 같음)의 표

적 부위(예를 들어, 종양 절제 부위)에 투여함으로써 생체내에서 평가될 때, 이러한 제공된 중합체 복합 제제의, 예를 들어, 적어도 20%, 적어도 30%, 적어도 40%, 적어도 50%, 적어도 60%, 적어도 70%, 적어도 80%, 적어도 90% 이상을 포함하는 적어도 10% 이상이 투여 후 7일 이상 생체내에서 표적 부위에 잔류하는 것을 특징으로 한다. 일부 실시형태에서, 이러한 제공된 중합체 복합 제제의 90% 이하, 80% 이하, 70% 이하, 60% 이하, 50% 이하, 40% 이하, 30% 이하, 20% 이하 또는 그 이하가 투여 후 7일 이상 생체내에서 표적 부위에 잔류한다. 위에 언급된 것들의 조합이 또한 가능하다. 예를 들어, 일부 실시형태에서, 제공된 중합체 복합 제제는 테스트 대상체(예를 들어, 본 명세서에 기재된 바와 같음)의 표적 부위(예를 들어, 종양 절제 부위)에 투여함으로써 생체내에서 평가될 때, 이러한 제공된 중합체 복합 제제의 30% 내지 80% 또는 40% 내지 70%가 투여 후 7일 이상 생체내에서 표적 부위에 잔류하는 것을 특징으로 한다.

[0269] 일부 실시형태에서, 제공된 중합체 복합 제제는 테스트 대상체(예를 들어, 본 명세서에 기재된 바와 같음)의 표적 부위(예를 들어, 종양 절제 부위)에 투여함으로써 생체내에서 평가될 때, 이러한 제공된 중합체 복합 제제의, 예를 들어, 적어도 20%, 적어도 30%, 적어도 40%, 적어도 50%, 적어도 60%, 적어도 70%, 적어도 80%, 적어도 90% 이상을 포함하는 적어도 10% 이상이 투여 후 14일 이상 생체내에서 표적 부위에 잔류하는 것을 특징으로 한다. 일부 실시형태에서, 이러한 제공된 중합체 복합 제제의 90% 이하, 80% 이하, 70% 이하, 60% 이하, 50% 이하, 40% 이하, 30% 이하, 20% 이하 또는 그 이하가 투여 후 14일 이상 생체내에서 표적 부위에 잔류한다. 위에 언급된 것들의 조합이 또한 가능하다. 예를 들어, 일부 실시형태에서, 제공된 중합체 복합 제제는 테스트 대상체(예를 들어, 본 명세서에 기재된 바와 같음)의 표적 부위(예를 들어, 종양 절제 부위)에 투여함으로써 생체내에서 평가될 때, 이러한 제공된 중합체 복합 제제의 30% 내지 80% 또는 40% 내지 70%가 투여 후 14일 이상 생체내에서 표적 부위에 잔류하는 것을 특징으로 한다.

[0270] 일부 실시형태에서, 제공된 중합체 복합 제제는 테스트 대상체(예를 들어, 본 명세서에 기재된 바와 같음)의 표적 부위(예를 들어, 종양 절제 부위)에 투여함으로써 생체내에서 평가될 때, 이러한 제공된 중합체 복합 제제의, 예를 들어, 9% 이하, 8% 이하, 7% 이하, 6% 이하, 5% 이하, 4% 이하, 3% 이하, 2% 이하, 1% 이하 또는 그 이하를 포함하는 10% 또는 그 이하가 투여 후 10일 이상 생체내에서 표적 부위에 잔류하는 것을 특징으로 한다.

[0271] 일부 실시형태에서, 제공된 중합체 복합 제제가 면역조절성(예를 들어, 2020년 5월 1일자로 출원된 PCT/US20/31169(WO2020/223698A1로 공개됨)에 기술되어 있는 바와 같은 선천성 면역의 중합체성 생체적합물질 효능제로서 작용)인 경우, 제공된 중합체 복합 제제는 테스트 대상체(예를 들어, 본 명세서에 기재된 바와 같음)의 표적 부위(예를 들어, 종양 절제 부위)에 투여함으로써 생체내에서 평가될 때, 이러한 제공된 중합체 복합 제제가 면역 반응이 하나 이상의 양태에서 조절되도록 하는 속도로 용해 또는 분해되는 것을 특징으로 한다. 예를 들어, 일부 실시형태에서, 이러한 제공된 중합체 복합 제제는 선천성 면역이, 예를 들어, 적어도 3일, 적어도 4일, 적어도 5일, 적어도 6일, 적어도 7일, 적어도 9일, 적어도 10일 이상을 포함하는 적어도 2일 이상의 기간 동안 하나 이상의 양태(예를 들어, 패턴 인식 수용체, 인플라마솜 및/또는 cGAS-STING 경로의 활성화; 및/또는 전염증성 사이토카인의 생산 및/또는 항원 제시 기구 및/또는 공자극성 분자의 상향조절)에서 조절되도록 하는 속도로 용해 또는 분해된다. 일부 실시형태에서, 이러한 제공된 중합체 복합 제제는 선천성 면역이, 예를 들어, 이하 10일, 이하 9일, 이하 8일, 이하 7일, 이하 6일, 이하 5일, 이하 4일, 이하 3일 또는 그 이하를 포함하는 15일 이하 또는 그 이하의 기간 동안 하나 이상의 양태(예를 들어, 본 명세서에 기재된 것 바와 같이, 예를 들어, 패턴 인식 수용체, 인플라마솜 및/또는 cGAS-STING 경로의 활성화; 및/또는 전염증성 사이토카인의 생산 및/또는 항원 제시 기구 및/또는 공자극성 분자의 상향조절을 포함하지만 이들로 제한되지 않음)에서 조절되도록 하는 속도로 용해 또는 분해된다.

[0272] F. 페이로드 방출 속도

[0273] 일부 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 중합체 복합 제제는 하나 이상의 페이로드를 전달하는 데 유용할 수 있다. 예를 들어, 일부 실시형태에서, 하나 이상의 페이로드는 표적 부위(예를 들어, 종양 절제 부위)에 투여될 때, 중합체 복합 제제가 용액으로 동일한 치료제를 투여하는 것에 비해 표적 부위에서 치료제의 방출을 연장시키도록 중합체 복합 제제에 분포될 수 있다. 소정의 실시형태에서, 이러한 중합체 복합 제제는 용액으로 동일한 치료제를 투여하는 것에 비해 표적 부위(예를 들어, 종양 절제 부위)에서 치료제의 방출을 적어도 5분, 10분, 20분, 30분, 40분, 50분, 60분, 2시간, 3시간, 4시간, 5시간, 6시간, 7시간, 8시간, 9시간, 10시간, 11시간, 12시간, 18시간, 24시간, 2일, 3일, 4일, 5일, 6일, 7일, 2주, 3주 또는 4주까지 연장시킬 수 있다. 일부 실시형태에서, 이러한 중합체 복합 제제는 치료제의 방출을 연장시킬 수 있으므로, 투여 후 특정 시점에서 평가될 때, 치료제가 용액으로 투여될 때 관찰되는 것보다 표적 투여 부위(예를 들어, 종양 절제 부위)에 더 많은 치료

제가 존재한다. 예를 들어, 일부 실시형태에서, 투여 후 24시간에 평가될 때, 표적 투여 부위(예를 들어, 종양 절제 부위)에 방출되고 존재하는 치료제의 양은 치료제가 용액으로 투여될 때 관찰되는 것보다 적어도 30% 이상(예를 들어, 적어도 40%, 적어도 50%, 적어도 60%, 적어도 70%, 적어도 80%, 적어도 90% 이상을 포함)이다. 일부 실시형태에서, 투여 후 48시간에 평가될 때, 표적 투여 부위(예를 들어, 종양 절제 부위)에 방출되고 존재하는 치료제의 양은 치료제가 용액으로 투여될 때 관찰되는 것보다 적어도 30% 이상(예를 들어, 적어도 40%, 적어도 50%, 적어도 60%, 적어도 70%, 적어도 80%, 적어도 90% 이상을 포함)이다. 일부 실시형태에서, 투여 후 3일에 평가될 때, 표적 투여 부위(예를 들어, 종양 절제 부위)에 방출되고 존재하는 치료제의 양은 치료제가 용액으로 투여될 때 관찰되는 것보다 적어도 30% 이상(예를 들어, 적어도 40%, 적어도 50%, 적어도 60%, 적어도 70%, 적어도 80%, 적어도 90% 이상을 포함)이다. 일부 실시형태에서, 투여 후 5일에 평가될 때, 표적 투여 부위(예를 들어, 종양 절제 부위)에 방출되고 존재하는 치료제의 양은 치료제가 용액으로 투여될 때 관찰되는 것보다 적어도 30% 이상(예를 들어, 적어도 40%, 적어도 50%, 적어도 60%, 적어도 70%, 적어도 80%, 적어도 90% 이상을 포함)이다.

[0274] 이론에 얽매이지 않고, 일부 실시형태에서, 페이로드의 용해도 특성 및/또는 작용기(들)는 본 명세서에 기재된 중합체 복합 제제의 중합체 네트워크 상태에서부터 방출되는 이러한 페이로드의 속도에 영향을 미칠 수 있다. 예를 들어, 일부 실시형태에서, 친수성 작용제는 친유성 작용제보다 수성 환경에서 더 가용성일 수 있으며, 이는 특히 제공된 중합체 복합 제제에서 관찰되는 친수성 작용제의 더 빠른 방출 속도에 기여할 수 있다. 일부 실시형태에서, 페이로드의 작용기는 본 명세서에 기재된 중합체 복합 제제에서 중합체의 작용기와 상호작용할 수 있으며, 이는 특히 중합체 복합 제제에서 이러한 페이로드의 더 긴 체류 시간에 기여할 수 있다.

[0275] 일부 실시형태에서, 제공된 중합체 복합 제제의 중합체 네트워크 상태는, 37℃에서 시험관내에서 테스트될 때, 18%(w/w) 폴록사머 하이드로겔(예를 들어, 18%(w/w) P407 하이드로겔)과 비슷한 속도로 그 안에 혼입된 친유성 작용제를 방출하는 것을 특징으로 한다. 예를 들어, 일부 실시형태에서, 제공된 중합체 복합 제제에 대한 혼입된 친유성 작용제의 48시간 방출 프로파일(예를 들어, 48시간에 걸친 방출 백분율)은 18%(w/w) 폴록사머 하이드로겔(예를 들어, 18%(w/w) P407 하이드로겔)에 대한 동일한 친유성 작용제의 것과 비슷하다(예를 들어, 20% 이내, 또는 15% 이내, 또는 10% 이내 또는 5% 이내). 일부 실시형태에서, 제공된 중합체 복합 제제는 18%(w/w) 폴록사머 하이드로겔(예를 들어, 18%(w/w) P407 하이드로겔)에 대한 것과 비슷한(예를 들어, 20% 이내, 또는 15% 이내, 또는 10% 이내 또는 5% 이내) 혼입된 친유성 작용제의 24시간 방출 프로파일(예를 들어, 48시간에 걸친 방출 백분율)을 가질 수 있다.

[0276] 일부 실시형태에서, 제공된 중합체 복합 제제의 중합체 네트워크 상태는, 37℃에서 시험관내에서 테스트될 때, 중합체 복합 제제에 혼입된 친유성 작용제의, 예를 들어, 35% 이하, 30% 이하, 25% 이하, 20% 이하, 15% 이하, 10% 이하, 5% 이하를 포함하는 40% 이하 또는 그 이하가 24시간 이내에 이로부터 방출되는 것을 특징으로 한다. 일부 실시형태에서, 제공된 중합체 복합 제제의 중합체 네트워크 상태는, 37℃에서 시험관내에서 테스트될 때, 중합체 복합 제제에 혼입된 친유성 작용제의, 예를 들어, 35% 이하, 30% 이하, 25% 이하, 20% 이하, 15% 이하, 10% 이하, 5% 이하를 포함하는 40% 이하 또는 그 이하가 48시간 이내에 이로부터 방출되는 것을 특징으로 한다.

[0277] 일부 실시형태에서, 제공된 중합체 복합 제제의 중합체 네트워크 상태는, 37℃에서 시험관내에서 테스트될 때, 중합체 복합 제제에 혼입된 친유성 작용제의, 예를 들어, 55% 초과, 60% 초과, 65% 초과, 70% 초과, 75% 초과, 80% 초과, 85% 초과, 90% 초과, 95% 초과 또는 그 이상을 포함하는 50% 이상이 적어도 24시간 동안 그 안에 유지될 수 있는 것을 특징으로 한다. 일부 실시형태에서, 제공된 중합체 복합 제제의 중합체 네트워크 상태는, 37℃에서 시험관내에서 테스트될 때, 중합체 복합 제제에 혼입된 친유성 작용제의, 예를 들어, 55% 초과, 60% 초과, 65% 초과, 70% 초과, 75% 초과, 80% 초과, 85% 초과, 90% 초과, 95% 초과 또는 이상을 포함하는 50% 이상이 적어도 48시간 동안 그 안에 유지되는 것을 특징으로 한다.

[0278] 일부 실시형태에서, 제공된 중합체 복합 제제의 중합체 네트워크 상태는, 37℃에서 시험관내에서 테스트될 때, 이러한 중합체 복합 제제가, 예를 들어, 24시간 이상(예를 들어, 24시간, 48시간 이상)의 기간 걸쳐 측정되는 바와 같이, 18%(w/w) 폴록사머 하이드로겔(예를 들어, 18wt% P407 하이드로겔)의 것과 비슷한 속도(예를 들어, 20% 이내, 15% 이내, 10% 이내 또는 5% 이내)로 또는 더 빠른 속도로 그 안에 혼입된 친수성 작용제를 방출하는 것을 특징으로 한다. 일부 실시형태에서, 이러한 중합체 복합 제제는, 37℃에서 시험관내에서 테스트될 때, 예를 들어, 24시간 이상의 기간에 걸쳐 측정되는 바와 같이, 18wt% 폴록사머 하이드로겔(예를 들어, 18%(w/w) P407 하이드로겔)의 것보다, 예를 들어, 적어도 10%, 적어도 15%, 적어도 20%, 적어도 25%, 적어도 30% 이상을 포함하는 적어도 5% 이상 더 빠른 속도로 그 안에 혼입된 친수성 작용제를 방출하는 것을 특징으로 한다. 일부 실시형태에서, 이러한 중합체 복합 제제는, 37℃에서 시험관내에서 테스트될 때, 예를 들어, 48시간의 기간에

걸쳐 측정되는 바와 같이, 18%(w/w) 폴록사머 하이드로겔(예를 들어, 18%(w/w) P407 하이드로겔)의 것보다, 예를 들어, 적어도 10%, 적어도 15%, 적어도 20%, 적어도 25%, 적어도 30% 이상을 포함하는 적어도 5% 이상 더 빠른 속도로 그 안에 혼입된 친수성 작용제를 방출하는 것을 특징으로 한다.

[0279] 일부 실시형태에서, 제공된 중합체 복합 제제의 중합체 네트워크 상태는, 37°C에서 시험관내에서 테스트될 때, 이러한 중합체 복합 제제가, 예를 들어, 24시간 이상(예를 들어, 24시간, 48시간 이상)의 기간 걸쳐 측정되는 바와 같이, 참조 화학적 가교 하이드로겔과 비교하여 더 빠른 속도로 그 안에 혼입된 친수성 작용제를 방출하는 것을 특징으로 한다. 일부 실시형태에서, 이러한 중합체 복합 제제는, 37°C에서 시험관내에서 테스트될 때, 예를 들어, 24시간 이상의 기간에 걸쳐 측정되는 바와 같이, 참조 화학적 가교 하이드로겔과 비교하여, 예를 들어, 적어도 10%, 적어도 15%, 적어도 20%, 적어도 25%, 적어도 30% 이상을 포함하는 적어도 5% 이상 더 빠른 속도로 그 안에 혼입된 친수성 작용제를 방출하는 것을 특징으로 한다. 일부 실시형태에서, 이러한 중합체 복합 제제는, 37°C에서 시험관내에서 테스트될 때, 예를 들어, 48시간의 기간에 걸쳐 측정되는 바와 같이, 참조 화학적 가교 하이드로겔과 비교하여, 예를 들어, 적어도 10%, 적어도 15%, 적어도 20%, 적어도 25%, 적어도 30% 이상을 포함하는 적어도 5% 이상 더 빠른 속도로 그 안에 혼입된 친수성 작용제를 방출하는 것을 특징으로 한다. 비교 목적으로, 일부 실시형태에서, 참조 화학적 가교 하이드로겔은 화학적으로 가교 결합된 하이알루론산 하이드로겔일 수 있으며, 일부 실시형태에서, 이는 겔화가 발생하는 조건하에 티올-변형된 하이알루론산(Glycosil®)을 화학적 가교제인 티올-반응성 PEGDA 가교제(Extralink®)와 혼합함으로써 제조될 수 있다.

[0280] 일부 실시형태에서, 제공된 중합체 복합 제제의 중합체 네트워크 상태는, 37°C에서 시험관내에서 테스트될 때, 그 안에 혼입된 친수성 작용제의, 예를 들어, 적어도 25%, 적어도 30%, 적어도 35%, 적어도 40%, 적어도 45%, 적어도 50% 이상을 포함하는 적어도 20% 이상이 12시간 이상의 기간에 걸쳐 방출되는 것을 특징으로 한다. 일부 실시형태에서, 제공된 중합체 복합 제제의 중합체 네트워크 상태는, 37°C에서 시험관내에서 테스트될 때, 그 안에 혼입된 친수성 작용제의, 예를 들어, 적어도 35%, 적어도 40%, 적어도 45%, 적어도 50%, 적어도 55%, 적어도 60% 이상을 포함하는 적어도 30% 이상이 24시간 이상의 기간에 걸쳐 방출되는 것을 특징으로 한다. 일부 실시형태에서, 제공된 중합체 복합 제제의 중합체 네트워크 상태는, 37°C에서 시험관내에서 테스트될 때, 그 안에 혼입된 친수성 작용제의, 예를 들어, 적어도 45%, 적어도 50%, 적어도 55%, 적어도 60%, 적어도 65%, 적어도 70% 이상을 포함하는 적어도 40% 이상이 48시간 이상의 기간에 걸쳐 방출되는 것을 특징으로 한다.

[0281] G. 생체내 효능

[0282] 일부 실시형태에서, 본 개시내용의 조성물은 폴록사머(예를 들어, 본 명세서에 기재된 것) 및 적어도 하나의 탄수화물 중합체(예를 들어, 본 명세서에 기재된)를 포함하는 면역조절성 중합체 복합 제제를 포함하며, 여기서 제제는 면역조절성 페이로드(예를 들어, 본 명세서에 기재된 바와 같음)가 실질적으로 없다. 일부 실시형태에서, 이러한 조성물 및/또는 면역조절성 중합체 복합 제제는 선천성 면역 효현작용을 유도할 수 있다. 일부 실시형태에서, 이러한 조성물 및/또는 면역조절성 중합체 복합 제제는 일부 실시형태에서 면역억제성 염증일 수 있거나 또는 이를 포함할 수 있는 염증을 해소 또는 감소시킬 수 있다. 일부 실시형태에서, 조성물에 포함되는 이러한 조성물 및/또는 면역조절성 중합체 복합 제제는 투여 후 2개월에 평가될 때, 종양 절제 부위에 이러한 중합체 네트워크 상태의 중합체 복합 제제를 갖는 자발적 전이가 있는 테스트 동물 그룹이 종양 절제 부위에 폴록사머 생체적합물질(예를 들어, 15%(w/w) 내지 18%(w/w) P407 생체적합물질)을 갖는 비슷한 테스트 동물 그룹보다 더 높은 생존 백분율을 갖는 것을 특징으로 한다. 일부 이러한 실시형태에서, 종양 절제 부위에 중합체 복합 제제(예를 들어, 본 명세서에 기재된 것)를 갖는 자발적 전이가 있는 테스트 동물 그룹에서 관찰되는 바와 같은 생존 백분율의 증가는 투여 후 2개월에 평가될 때 종양 절제 부위에 폴록사머 생체적합물질(예를 들어, 15%(w/w) 내지 18%(w/w) P407 생체적합물질)을 갖는 비슷한 테스트 동물 그룹의 것과 비교하여 적어도 40%, 적어도 50%, 적어도 60%, 적어도 70%, 적어도 80%, 적어도 90% 이상을 포함하는 적어도 30% 이상이다.

[0283] 일부 실시형태에서, 적어도 하나의 치료제(예를 들어, 본 명세서에 기재된 바와 같은 적어도 하나의 면역조절성 페이로드)는 본 명세서에 기재된 중합체 복합 제제 및/또는 이를 포함하는 조성물에 혼입될 수 있다. 일부 실시형태에서, 이러한 중합체 복합 제제는 종양 절제 부위에 중합체 네트워크 상태의 중합체 복합 제제를 갖는 자발적 전이가 있는 테스트 동물 그룹이 투여 후 2개월에 평가될 때 종양 절제 부위에 면역조절성 페이로드가 없는 동일한 중합체 복합 제제를 갖는 비슷한 테스트 동물 그룹보다 더 높은 생존 백분율을 갖는 것을 특징으로 한다. 일부 이러한 실시형태에서, 종양 절제 부위에 제공된 중합체 복합 제제(면역조절성 페이로드 포함)를 갖는 자발적 전이가 있는 테스트 동물 그룹에서 관찰되는 바와 같은 생존 백분율의 증가는 투여 후 2개월에 평가될 때 종양 절제 부위에 면역조절성 페이로드가 없는 동일한 중합체 복합 제제를 갖는 비슷한 테스트 동물 그룹

의 것과 비교하여 적어도 40%, 적어도 50%, 적어도 60%, 적어도 70%, 적어도 80%, 적어도 90% 이상을 포함하는 적어도 30% 이상이다.

[0284] **III. 제공된 중합체 복합 제제의 예시적인 실시형태**

[0285] 일부 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 중합체 복합 제제는 pH 7 내지 8의 인산 완충액 또는 카보네이트 완충액에서 제조된다. 일부 실시형태에서, 인산 완충액은 10mM 내지 50mM(예를 들어, 10mM, 20mM, 30mM, 40mM 또는 50mM 포함)의 농도를 가질 수 있다. 일부 실시형태에서, 바이카보네이트 완충액은 25mM 내지 200mM(예를 들어, 25mM, 50mM, 75mM, 100mM, 125mM, 150mM, 175mM 또는 200mM 포함)의 농도를 가질 수 있다.

[0286] 일부 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 중합체 복합 제제는 온도-반응성이며, 약 10℃ 내지 30℃의 임계 겔화 온도를 갖는다. 일부 실시형태에서, 이러한 본 명세서에 기재된 중합체 복합 제제는 대략 실온, 예를 들어, 10℃ 내지 15℃의 임계 겔화 온도를 가질 수 있다. 일부 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 이러한 중합체 복합 제제는 대략 실온, 예를 들어, 15℃ 내지 20℃의 임계 겔화 온도를 가질 수 있다. 일부 실시형태에서, 이러한 본 명세서에 기재된 중합체 복합 제제는 대략 실온, 예를 들어, 20℃ 내지 25℃의 임계 겔화 온도를 가질 수 있다. 일부 실시형태에서, 이러한 본 명세서에 기재된 중합체 복합 제제는 약 25℃ 내지 28℃의 임계 겔화 온도를 가질 수 있다. 일부 실시형태에서, 이러한 본 명세서에 기재된 중합체 복합 제제는 약 28℃ 내지 32℃의 임계 겔화 온도를 가질 수 있다. 일부 실시형태에서, 이러한 본 명세서에 기재된 중합체 복합 제제는 약 32℃ 내지 34℃의 임계 겔화 온도를 가질 수 있다. 일부 실시형태에서, 이러한 본 명세서에 기재된 중합체 복합 제제는 약 34℃ 내지 37℃의 임계 겔화 온도를 가질 수 있다.

[0287] 소정의 실시형태에서, 중합체 복합 제제는 5%(w/w) 내지 12.5%(w/w) 또는 6%(w/w) 내지 10%(w/w)의 폴록사머 407 및 0.5%(w/w) 내지 3%(w/w)의 1MDa 내지 2MDa의 평균 분자량을 갖는 하이알루론산을 포함한다. 일부 실시형태에서, 이러한 중합체 복합 제제(예를 들어, 중합체 네트워크 상태로 전환시)는 대략 300Pa 내지 대략 4,600Pa 또는 대략 300Pa 내지 대략 6,500Pa(예를 들어, 대략 400Pa 내지 800Pa, 대략 600Pa 내지 1,000Pa, 대략 800Pa 내지 1,200Pa, 대략 1,000Pa 내지 1,400Pa, 대략 1,200Pa 내지 1,600Pa, 대략 1,400Pa 내지 1,800Pa, 대략 1,600Pa 내지 2,000Pa, 대략 1,800Pa 내지 2,200Pa, 대략 2,000Pa 내지 2,400Pa, 대략 2,200Pa 내지 2,600Pa, 대략 2,400Pa 내지 2,800Pa, 대략 2,600Pa 내지 3,000Pa, 대략 2,800Pa 내지 3,200Pa, 대략 3,000Pa 내지 3,400Pa, 대략 3,200Pa 내지 3,600Pa, 대략 3,400Pa 내지 3,800Pa, 대략 3,600Pa 내지 4,000Pa, 대략 3,800Pa 내지 4,200Pa, 대략 4,000Pa 내지 4,400Pa, 대략 4,200Pa 내지 4,600Pa, 대략 4,400Pa 내지 4,800Pa, 대략 4,600Pa 내지 5,000Pa, 대략 4,800Pa 내지 5,200Pa, 대략 5,000Pa 내지 5,400Pa, 대략 5,200Pa 내지 5,600Pa, 대략 5,400Pa 내지 5,800Pa, 대략 5,600Pa 내지 6,000Pa 또는 대략 5,800Pa 내지 6,500Pa)의 범위일 수 있는 저장 계수를 특징으로 할 수 있다. 일부 실시형태에서, 이러한 중합체 복합 제제(예를 들어, 중합체 네트워크 상태로 전환시)는 약 2° 내지 20°의 위상각을 특징으로 할 수 있다.

[0288] 소정의 실시형태에서, 중합체 복합 제제는 5%(w/w) 내지 12.5%(w/w), 7%(w/w) 내지 12.5%(w/w), 7%(w/w) 내지 11.5%(w/w), 6%(w/w) 내지 11.5%(w/w), 5%(w/w) 내지 11.5%(w/w), 5%(w/w) 내지 11%(w/w), 5%(w/w) 내지 10.5%(w/w), 6%(w/w) 내지 10.5%(w/w), 6%(w/w) 내지 10%(w/w), 7%(w/w) 내지 11%(w/w) 또는 8%(w/w) 내지 11%(w/w)의 폴록사머 407와 500kDa 내지 900kDa의 평균 분자량을 갖는 0.5%(w/w) 내지 3%(w/w) 하이알루론산, 0.5%(w/w) 내지 2%(w/w) 하이알루론산, 1%(w/w) 내지 2%(w/w) 하이알루론산, 1%(w/w) 내지 3%(w/w) 하이알루론산, 1%(w/w) 내지 4%(w/w) 하이알루론산, 2%(w/w) 내지 5%(w/w) 하이알루론산, 3%(w/w) 내지 6%(w/w) 하이알루론산 또는 4%(w/w) 내지 7%(w/w)의 하이알루론산을 포함한다. 일부 실시형태에서, 이러한 중합체 복합 제제(예를 들어, 중합체 네트워크 상태로 전환시)는 대략 100Pa 내지 대략 7,600Pa, 100Pa 내지 대략 15,000Pa 또는 500Pa 내지 대략 18,000Pa의 범위일 수 있는 저장 계수를 특징으로 할 수 있다. 일부 실시형태에서, 이러한 중합체 복합 제제(예를 들어, 중합체 네트워크 상태로 전환시)는 대략 300Pa 내지 대략 8,000Pa(예를 들어, 대략 400Pa 내지 800Pa, 대략 600Pa 내지 1,000Pa, 대략 800Pa 내지 1,200Pa, 대략 1,000Pa 내지 1,400Pa, 대략 1,200Pa 내지 1,600Pa, 대략 1,400Pa 내지 1,800Pa, 대략 1,600Pa 내지 2,000Pa, 대략 1,800Pa 내지 2,200Pa, 대략 2,000Pa 내지 2,400Pa, 대략 2,200Pa 내지 2,600Pa, 대략 2,400Pa 내지 2,800Pa, 대략 2,600Pa 내지 3,000Pa, 대략 2,800Pa 내지 3,200Pa, 대략 3,000Pa 내지 3,400Pa, 대략 3,200Pa 내지 3,600Pa, 대략 3,400Pa 내지 3,800Pa, 대략 3,600Pa 내지 4,000Pa, 대략 3,800Pa 내지 4,200Pa, 대략 4,000Pa 내지 4,400Pa, 대략 4,200Pa 내지 4,600Pa, 대략 4,400Pa 내지 4,800Pa, 대략 4,600Pa 내지 5,000Pa, 대략 4,800Pa 내지 5,200Pa, 대략 5,000Pa 내지 5,400Pa, 대략 5,200Pa 내지 5,600Pa, 대략 5,400Pa 내지 5,800Pa, 대략 5,600Pa 내지 6,000Pa, 대략 5,800Pa 내지 6,200Pa, 대략 6,000Pa 내지 6,400Pa, 대략 6,200Pa 내지 6,600Pa, 대략 6,400Pa 내지 6,800Pa, 대략 6,600Pa 내지 7,000Pa, 대략 6,800Pa 내지 7,200Pa, 대략

7,000Pa 내지 7,400Pa, 대략 7,200Pa 내지 7,600Pa, 대략 7,400Pa 내지 7,800Pa, 대략 7,600Pa 내지 8,000Pa)의 범위일 수 있는 저장 계수를 특징으로 할 수 있다. 일부 실시형태에서, 이러한 중합체 복합 제제(예를 들어, 중합체 네트워크 상태로 전환시)는 약 2° 내지 20°의 위상각을 특징으로 할 수 있다.

[0289] 소정의 실시형태에서, 높은 MW 하이알루론산을 포함하는 중합체 복합 제제는 실시예 2, 표 3에 기재된 제형을 포함한다.

[0290] 소정의 실시형태에서, 중합체 복합 제제는 5%(w/w) 내지 12.5%(w/w), 8%(w/w) 내지 12.5%(w/w), 6%(w/w) 내지 11.5%(w/w), 6%(w/w) 내지 11%(w/w), 7%(w/w) 내지 11%(w/w) 또는 8%(w/w) 내지 11%(w/w), 6%(w/w) 내지 10.5%(w/w) 또는 6%(w/w) 내지 10%(w/w)의 폴록사머 407과 100kDa 내지 500kDa의 평균 분자량을 갖는 1%(w/w) 내지 4%(w/w) 하이알루론산, 2%(w/w) 내지 5%(w/w) 하이알루론산, 1%(w/w) 내지 10%(w/w) 하이알루론산, 또는 1.5%(w/w) 내지 10%(w/w) 하이알루론산, 또는 3%(w/w) 내지 6%(w/w) 하이알루론산 또는 4%(w/w) 내지 7%(w/w)의 하이알루론산을 포함한다. 소정의 실시형태에서, 중합체 복합 제제는 5%(w/w) 내지 12.5%(w/w), 8%(w/w) 내지 12.5%(w/w), 8%(w/w) 내지 11%(w/w), 6%(w/w) 내지 11%(w/w), 6%(w/w) 내지 10.5%(w/w) 또는 6%(w/w) 내지 10%(w/w)의 폴록사머 407과 100kDa 내지 300kDa의 평균 분자량을 갖는 0.5%(w/w) 내지 10%(w/w) 하이알루론산, 또는 1.5%(w/w) 내지 10%(w/w) 하이알루론산, 또는 2%(w/w) 내지 6%(w/w) 하이알루론산 또는 4%(w/w) 내지 9%(w/w)의 하이알루론산을 포함한다. 소정의 실시형태에서, 중합체 복합 제제는 8%(w/w) 내지 12.5%(w/w) 또는 8%(w/w) 내지 11%(w/w)의 폴록사머 407과 100kDa 내지 200kDa의 평균 분자량을 갖는 2%(w/w) 내지 6%(w/w)의 하이알루론산을 포함한다. 일부 실시형태에서, 이러한 중합체 복합 제제(예를 들어, 중합체 네트워크 상태로 전환시)는 대략 400Pa 내지 대략 3,400Pa의 범위일 수 있는 저장 계수를 특징으로 할 수 있다. 일부 실시형태에서, 이러한 중합체 복합 제제(예를 들어, 중합체 네트워크 상태로 전환시)는 약 2° 내지 35° 또는 2° 내지 20°의 위상각을 특징으로 할 수 있다. 소정의 실시형태에서, 중합체 복합 제제는 5%(w/w) 내지 11%(w/w), 6%(w/w) 내지 10.5%(w/w) 또는 6%(w/w) 내지 10%(w/w)의 폴록사머 407과 100kDa 내지 200kDa의 평균 분자량을 갖는 1%(w/w) 내지 10%(w/w) 또는 1.5%(w/w) 내지 10%(w/w)의 하이알루론산을 포함한다. 일부 실시형태에서, 이러한 중합체 복합 제제(예를 들어, 중합체 네트워크 상태로 전환시)는 대략 400Pa 내지 대략 5,000Pa 또는 300Pa 내지 대략 6,500Pa(예를 들어, 대략 400Pa 내지 800Pa, 대략 600Pa 내지 1,000Pa, 대략 800Pa 내지 1,200Pa, 대략 1,000Pa 내지 1,400Pa, 대략 1,200Pa 내지 1,600Pa, 대략 1,400Pa 내지 1,800Pa, 대략 1,600Pa 내지 2,000Pa, 대략 1,800Pa 내지 2,200Pa, 대략 2,000Pa 내지 2,400Pa, 대략 2,200Pa 내지 2,600Pa, 대략 2,400Pa 내지 2,800Pa, 대략 2,600Pa 내지 3,000Pa, 대략 2,800Pa 내지 3,200Pa, 대략 3,000Pa 내지 3,400Pa, 대략 3,200Pa 내지 3,600Pa, 대략 3,400Pa 내지 3,800Pa, 대략 3,600Pa 내지 4,000Pa, 대략 3,800Pa 내지 4,200Pa, 대략 4,000Pa 내지 4,400Pa, 대략 4,200Pa 내지 4,600Pa, 대략 4,400Pa 내지 4,800Pa, 대략 4,600Pa 내지 5,000Pa, 대략 4,800Pa 내지 5,200Pa, 대략 5,000Pa 내지 5,400Pa, 대략 5,200Pa 내지 5,600Pa, 대략 5,400Pa 내지 5,800Pa, 대략 5,600Pa 내지 6,000Pa, 대략 5,800Pa 내지 6,200Pa, 대략 5,800Pa 내지 6,400Pa, 대략 6,000Pa 내지 6,400Pa, 대략 6,200Pa 내지 6,500Pa)의 범위일 수 있는 저장 계수를 특징으로 할 수 있다. 일부 실시형태에서, 이러한 중합체 복합 제제(예를 들어, 중합체 네트워크 상태로 전환시)는 약 20° 내지 35°의 위상각을 특징으로 할 수 있다.

[0291] 소정의 실시형태에서, 낮은 MW 하이알루론산을 포함하는 중합체 복합 제제는 실시예 2, 표 2에 기재된 제형을 포함한다.

[0292] 소정의 실시형태에서, 중합체 복합 제제는 8%(w/w) 내지 12.5%(w/w) 또는 8%(w/w) 내지 11%(w/w)의 폴록사머 407 또는 6%(w/w) 내지 10%(w/w)의 폴록사머 407과 70kDa 내지 200kDa 또는 80kDa 내지 150kDa의 평균 분자량을 갖는 1%(w/w) 내지 10%(w/w), 또는 1.5%(w/w) 내지 9%(w/w), 또는 1%(w/w) 내지 5%(w/w) 또는 5%(w/w) 내지 10%(w/w)의 하이알루론산을 포함한다. 일부 실시형태에서, 이러한 중합체 복합 제제(예를 들어, 중합체 네트워크 상태로 전환시)는 대략 200Pa 내지 대략 6,500Pa 또는 대략 200Pa 내지 대략 5,900Pa의 범위일 수 있는 저장 계수를 특징으로 할 수 있다. 일부 실시형태에서, 이러한 중합체 복합 제제(예를 들어, 중합체 네트워크 상태로 전환시)는 약 2° 내지 35° 또는 2° 내지 20°의 위상각을 특징으로 할 수 있다. 일부 실시형태에서, 이러한 중합체 복합 제제(예를 들어, 중합체 네트워크 상태로 전환시)는 대략 400Pa 내지 대략 6,500Pa 또는 400Pa 내지 대략 4,600Pa(예를 들어, 대략 400Pa 내지 800Pa, 대략 600Pa 내지 1,000Pa, 대략 800Pa 내지 1,200Pa, 대략 1,000Pa 내지 1,400Pa, 대략 1,200Pa 내지 1,600Pa, 대략 1,400Pa 내지 1,800Pa, 대략 1,600Pa 내지 2,000Pa, 대략 1,800Pa 내지 2,200Pa, 대략 2,000Pa 내지 2,400Pa, 대략 2,200Pa 내지 2,600Pa, 대략 2,400Pa 내지 2,800Pa, 대략 2,600Pa 내지 3,000Pa, 대략 2,800Pa 내지 3,200Pa, 대략 3,000Pa 내지 3,400Pa, 대략 3,200Pa 내지 3,600Pa, 대략 3,400Pa 내지 3,800Pa, 대략 3,600Pa 내지 4,000Pa, 대략 3,800Pa 내지 4,200Pa,

대략 4,000Pa 내지 4,400Pa, 대략 4,200Pa 내지 4,600Pa, 대략 4,400Pa 내지 4,800Pa, 대략 4,600Pa 내지 5,000Pa, 대략 4,800Pa 내지 5,200Pa, 대략 5,000Pa 내지 5,400Pa, 대략 5,200Pa 내지 5,600Pa, 대략 5,400Pa 내지 5,800Pa, 대략 5,600Pa 내지 6,000Pa, 대략 5,800Pa 내지 6,200Pa, 대략 5,800Pa 내지 6,400Pa, 대략 6,000Pa 내지 6,400Pa, 대략 6,200Pa 내지 6,500Pa)의 범위일 수 있는 저장 계수를 특징으로 할 수 있다. 일부 실시형태에서, 이러한 중합체 복합 제제(예를 들어, 중합체 네트워크 상태로 전환시)는 약 2° 내지 32° 또는 약 15° 내지 35°의 위상각을 특징으로 할 수 있다.

[0293] 소정의 실시형태에서, 중합체 복합 제제는 8%(w/w) 내지 12.5%(w/w) 또는 8%(w/w) 내지 11%(w/w)의 폴록사머 338과 1MDa 내지 2MDa의 평균 분자량을 갖는 1%(w/w) 내지 3%(w/w)의 하이알루론산을 포함한다. 일부 실시형태에서, 이러한 중합체 복합 제제(예를 들어, 중합체 네트워크 상태로 전환시)는 대략 980Pa 내지 대략 1,300Pa의 범위일 수 있는 저장 계수를 특징으로 할 수 있다. 일부 실시형태에서, 이러한 중합체 복합 제제(예를 들어, 중합체 네트워크 상태로 전환시)는 약 2° 내지 35° 또는 2° 내지 20°의 위상각을 특징으로 할 수 있다.

[0294] 소정의 실시형태에서, 중합체 복합 제제는 5%(w/w) 내지 12.5%(w/w), 또는 8%(w/w) 내지 11.5%(w/w) 또는 8%(w/w) 내지 11%(w/w)의 폴록사머 338과 500kDa 내지 900kDa의 평균 분자량을 갖는 1%(w/w) 내지 4%(w/w)의 하이알루론산을 포함한다. 일부 실시형태에서, 이러한 중합체 복합 제제(예를 들어, 중합체 네트워크 상태로 전환시)는 대략 1,400Pa 내지 대략 2,700Pa의 범위일 수 있는 저장 계수를 특징으로 할 수 있다. 일부 실시형태에서, 이러한 중합체 복합 제제(예를 들어, 중합체 네트워크 상태로 전환시)는 약 2° 내지 35° 또는 2° 내지 20°의 위상각을 특징으로 할 수 있다.

[0295] 소정의 실시형태에서, 중합체 복합 제제는 8%(w/w) 내지 12.5%(w/w) 또는 8%(w/w) 내지 11%(w/w)의 폴록사머 338과 100kDa 내지 350kDa의 평균 분자량을 갖는 1%(w/w) 내지 5%(w/w)의 하이알루론산을 포함한다. 일부 실시형태에서, 이러한 중합체 복합 제제(예를 들어, 중합체 네트워크 상태로 전환시)는 대략 500Pa 내지 대략 1,350Pa의 범위일 수 있는 저장 계수를 특징으로 할 수 있다. 일부 실시형태에서, 이러한 중합체 복합 제제(예를 들어, 중합체 네트워크 상태로 전환시)는 약 2° 내지 35° 또는 2° 내지 20°의 위상각을 특징으로 할 수 있다.

[0296] 소정의 실시형태에서, 중합체 복합 제제는 8%(w/w) 내지 12.5%(w/w) 또는 8%(w/w) 내지 11%(w/w)의 폴록사머 407 및 2.5% 내지 5%의 변형된 키토산(예를 들어, 카복시메틸 키토산)을 포함한다. 일부 실시형태에서, 이러한 중합체 복합 제제(예를 들어, 중합체 네트워크 상태로 전환시)는 대략 1,000Pa 내지 대략 5,000Pa의 범위일 수 있는 저장 계수를 특징으로 할 수 있다. 일부 실시형태에서, 이러한 중합체 복합 제제(예를 들어, 중합체 네트워크 상태로 전환시)는 약 2° 내지 35° 또는 2° 내지 20°의 위상각을 특징으로 할 수 있다.

[0297] 소정의 실시형태에서, 중합체 복합 제제는 8%(w/w) 내지 12.5%(w/w) 또는 8%(w/w) 내지 11%(w/w)의 폴록사머 407, 500kDa 내지 900kDa의 평균 분자량을 갖는 0.5%(w/w) 내지 5%(w/w)의 하이알루론산 및 0.1% 내지 1.5%의 변형된 키토산(예를 들어, 카복시메틸 키토산)을 포함한다. 일부 실시형태에서, 이러한 중합체 복합 제제(예를 들어, 중합체 네트워크 상태로 전환시)는 대략 400Pa 내지 대략 3400Pa(예를 들어, 대략 400Pa 내지 800Pa, 대략 600Pa 내지 1,000Pa, 대략 800Pa 내지 1,200Pa, 대략 1,000Pa 내지 1,400Pa, 대략 1,200Pa 내지 1,600Pa, 대략 1,400Pa 내지 1,800Pa, 대략 1,600Pa 내지 2,000Pa, 대략 1,800Pa 내지 2,200Pa, 대략 2,000Pa 내지 2,400Pa, 대략 2,200Pa 내지 2,600Pa, 대략 2,400Pa 내지 2,800Pa, 대략 2,600Pa 내지 3,000Pa, 대략 2,800Pa 내지 3,200Pa, 대략 3,000Pa 내지 3,400Pa)의 범위일 수 있는 저장 계수를 특징으로 할 수 있다. 일부 실시형태에서, 이러한 중합체 복합 제제(예를 들어, 중합체 네트워크 상태로 전환시)는 약 2° 내지 35° 또는 2° 내지 20°의 위상각을 특징으로 할 수 있다.

[0298] 소정의 실시형태에서, 중합체 복합 제제는 8%(w/w) 내지 12.5%(w/w), 또는 8%(w/w) 내지 11%(w/w), 또는 6%(w/w) 내지 11%(w/w), 또는 6%(w/w) 내지 10.5%(w/w) 또는 6%(w/w) 내지 10%(w/w)의 폴록사머 407, 80kDa 내지 150kDa의 평균 분자량을 갖는 0.5%(w/w) 내지 10%(w/w), 또는 1%(w/w) 내지 10%(w/w) 또는 1%(w/w) 내지 5%(w/w)의 하이알루론산 및 0.1%(w/w) 내지 5%(w/w), 또는 0.2%(w/w) 내지 5%(w/w) 또는 0.1% 내지 3%의 변형된 키토산(예를 들어, 카복시메틸 키토산 및/또는 키토산-페닐 석신산)을 포함한다. 일부 실시형태에서, 이러한 중합체 복합 제제(예를 들어, 중합체 네트워크 상태로 전환시)는 대략 400Pa 내지 대략 3,400Pa(예를 들어, 대략 400Pa 내지 800Pa, 대략 600Pa 내지 1,000Pa, 대략 800Pa 내지 1,200Pa, 대략 1,000Pa 내지 1,400Pa, 대략 1,200Pa 내지 1,600Pa, 대략 1,400Pa 내지 1,800Pa, 대략 1,600Pa 내지 2,000Pa, 대략 1,800Pa 내지 2,200Pa, 대략 2,000Pa 내지 2,400Pa, 대략 2,200Pa 내지 2,600Pa, 대략 2,400Pa 내지 2,800Pa, 대략 2,600Pa 내지 3,000Pa, 대략 2,800Pa 내지 3,200Pa, 대략 3,000Pa 내지 3,400Pa)의 범위일 수 있는 저장 계수를 특징으로 할

수 있다. 일부 실시형태에서, 이러한 중합체 복합 제제(예를 들어, 중합체 네트워크 상태로 전환시)는 약 2° 내지 35° 또는 2° 내지 20°의 위상각을 특징으로 할 수 있다.

[0299] 소정의 실시형태에서, 중합체 복합 제제는 8%(w/w) 내지 12.5%(w/w) 또는 8%(w/w) 내지 11%(w/w)의 폴록사머 407, 500kDa 내지 900kDa의 평균 분자량을 갖는 1%(w/w) 내지 5%(w/w)의 하이알루론산 및 0.2% 내지 4%의 변형된 키토산(예를 들어, 카복시메틸 키토산)을 포함한다. 일부 실시형태에서, 이러한 중합체 복합 제제(예를 들어, 중합체 네트워크 상태로 전환시)는 대략 400Pa 내지 대략 3,400Pa(예를 들어, 대략 400Pa 내지 800Pa, 대략 600Pa 내지 1,000Pa, 대략 800Pa 내지 1,200Pa, 대략 1,000Pa 내지 1400Pa, 대략 1,200Pa 내지 1,600Pa, 대략 1,400Pa 내지 1,800Pa, 대략 1,600Pa 내지 2,000Pa, 대략 1,800Pa 내지 2,200Pa, 대략 2,000Pa 내지 2,400Pa, 대략 2,200Pa 내지 2,600Pa, 대략 2,400Pa 내지 2,800Pa, 대략 2,600Pa 내지 3,000Pa, 대략 2,800Pa 내지 3,200Pa, 대략 3,000Pa 내지 3,400Pa)의 범위일 수 있는 저장 계수를 특징으로 할 수 있다. 일부 실시형태에서, 이러한 중합체 복합 제제(예를 들어, 중합체 네트워크 상태로 전환시)는 약 2° 내지 35° 또는 2° 내지 20°의 위상각을 특징으로 할 수 있다.

[0300] 소정의 실시형태에서, 중합체 복합 제제는 8%(w/w) 내지 12.5%(w/w) 또는 8%(w/w) 내지 11%(w/w)의 폴록사머 407, 100kDa 내지 500kDa의 평균 분자량을 갖는 1%(w/w) 내지 5%(w/w)의 하이알루론산 및 0.2% 내지 4%의 변형된 키토산(예를 들어, 카복시메틸 키토산)을 포함한다. 일부 실시형태에서, 이러한 중합체 복합 제제(예를 들어, 중합체 네트워크 상태로 전환시)는 대략 400Pa 내지 대략 3,400Pa(예를 들어, 대략 400Pa 내지 800Pa, 대략 600Pa 내지 1,000Pa, 대략 800Pa 내지 1,200Pa, 대략 1,000Pa 내지 1,400Pa, 대략 1,200Pa 내지 1,600Pa, 대략 1,400Pa 내지 1,800Pa, 대략 1,600Pa 내지 2,000Pa, 대략 1,800Pa 내지 2,200Pa, 대략 2,000Pa 내지 2,400Pa, 대략 2,200Pa 내지 2,600Pa, 대략 2,400Pa 내지 2,800Pa, 대략 2,600Pa 내지 3,000Pa, 대략 2,800Pa 내지 3,200Pa, 대략 3,000Pa 내지 3,400Pa)의 범위일 수 있는 저장 계수를 특징으로 할 수 있다. 일부 실시형태에서, 이러한 중합체 복합 제제(예를 들어, 중합체 네트워크 상태로 전환시)는 약 2° 내지 35° 또는 2° 내지 20°의 위상각을 특징으로 할 수 있다.

[0301] 소정의 실시형태에서, 중합체 복합 제제는 3.5%(w/w) 내지 5.5%(w/w) 또는 4%(w/w) 내지 5%(w/w)의 폴록사머 407과 1.5%(w/w) 내지 3.5%(w/w)의 고분자량 하이알루론산(예를 들어, 600kDa 내지 1500kDa 또는 700kDa 내지 1500kDa과 같은, 예를 들어, 500kDa 초과)의 평균 분자량을 갖는 하이알루론산(예를 들어, 600kDa 내지 1500kDa 또는 700kDa 내지 1500kDa과 같은, 예를 들어, 500kDa 초과)의 평균 분자량을 갖는 하이알루론산(예를 들어, 600kDa 내지 1500kDa 또는 700kDa 내지 1500kDa과 같은, 예를 들어, 500kDa 초과)을 포함한다. 일부 실시형태에서, 이러한 중합체 복합 제제(예를 들어, 중합체 네트워크 상태로 전환시)는 대략 200Pa 내지 대략 10,000Pa, 500Pa 내지 대략 9,000Pa, 또는 대략 1,000Pa 내지 대략 8,000Pa 또는 1,000Pa 내지 대략 6,000Pa의 범위일 수 있는 저장 계수를 특징으로 할 수 있다.

[0302] 일부 실시형태에서, 이러한 중합체 복합 제제는 페이로드, 예를 들어, 면역조절성 페이로드를 포함할 수 있다.

[0303] IV. 중합체 복합 제제를 제조하기 위한 예시적인 방법

[0304] 일부 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 중합체 복합 제제는 적절한 완충액에서 적절한 양의 폴록사머와 적어도 제2 중합체 성분(예를 들어, 하이알루론산 및/또는 키토산)을 혼합함으로써 제조될 수 있다. 폴록사머 및 적어도 제2 중합체 성분(예를 들어, 하이알루론산 및/또는 키토산)은 독립적으로 고체 입자 제제 또는 액체 제제일 수 있다. 일부 실시형태에서, 페이로드, 예를 들어, 일부 실시형태에서 면역조절성 페이로드는 이러한 중합체 혼합물 용액에 첨가될 수 있다. 일부 실시형태에서, 중합체 혼합물 용액은 균질한 중합체 용액이 형성될 때까지 저속(예를 들어, 100rpm 미만의 속도)으로 혼합될 수 있다. 겔 형성을 유도하기 위해, 이러한 균질한 중합체 용액은 겔 형성에 충분한 시간(예를 들어, 10분 내지 15분) 동안 임계 겔화 온도 이상에 노출될 수 있다.

[0305] 일부 실시형태에서, 본 개시내용은 특히 하이알루론산(HA)의 고체 입자 제제를 적어도 고체 입자 제제 또는 액체 제제일 수 있는 제2 중합체 제제(예를 들어, 폴록사머)와 혼합하는 것이 HA의 액체 제제와 적어도 제2 중합체를 혼합하는 것과 비교하여 균질한 중합체 용액의 형성을 촉진할 수 있다는 통찰력을 제공한다.

[0306] 따라서, 본 명세서에서 제공되는 일 양태는 하이알루론산(HA) 중합체 제제와 제2 중합체 제제의 균질한 중합체 조합을 생산하는 방법에 관한 것이다. 방법은 HA 중합체 제제가 고체 입자 형태인 경우, HA와 제2 중합체 제제를 배합하는 단계를 포함한다. 일부 실시형태에서, HA 중합체의 고체 입자 제제는 분말 형태의 HA 중합체를 포함한다. 본 개시내용을 읽는 당업자라면 HA 중합체가 흡습성인 경향이 있음을 이해할 것이며; 일부 실시형태에서, 고체 입자 제제 내의 HA 중합체는 수화된 HA 중합체일 수 있거나 또는 이를 포함할 수 있다.

[0307] 일부 실시형태에서, 고체 입자 형태의 HA 중합체 제제는 고체 입자 형태(예를 들어, 일부 실시형태에서 분말)의 적어도 제2 중합체 제제(예를 들어, 폴록사머)와 배합된 다음, 액체 용액(예를 들어, 완충액)에 동시에 함께 용

해될 수 있다. 일부 실시형태에서, 고체 입자 형태의 HA 중합체 제제는 일부 실시형태에서 용매 시스템(예를 들어, 본 명세서에 기재된 바와 같음) 중 제2 중합체의 용액일 수 있는 액체 형태의 적어도 제2 중합체 제제(예를 들어, 폴록사머)와 배합될 수 있다.

[0308] 일부 실시형태에서, 이러한 HA와 제2 중합체 제제 및 선택적으로 추가적인 중합체 제제(들)는 균질한 중합체 혼합물이 생성되기에 충분한 조건 및 시간 동안 배합된다. 일부 실시형태에서, 이러한 생성된 균질한 중합체 혼합물은, 예를 들어, 적어도 2시간, 적어도 3시간, 적어도 4시간, 적어도 5시간, 적어도 6시간, 적어도 12시간, 적어도 18시간, 적어도 24시간 이상을 포함하는 적어도 1시간 이상 동안 임계 겔화 온도 미만의 온도(예를 들어, 일부 실시형태에서, 2℃ 내지 8℃ 또는 일부 실시형태에서, 주위 온도)에서 생성된 균질한 중합체 혼합물을 유지한 후에 관찰되는 검출 가능한 상 분리가 없는 것을 특징으로 한다. 일부 실시형태에서, 이러한 생성된 균질한 중합체 혼합물은, 예를 들어, 적어도 2주, 적어도 3주, 적어도 4주 이상을 포함하는 적어도 1주 이상 동안 임계 겔화 온도 미만의 온도(예를 들어, 일부 실시형태에서, 2℃ 내지 8℃ 또는 일부 실시형태에서, 주위 온도)에서 생성된 균질한 중합체 혼합물을 유지한 후 관찰되는 검출 가능한 상 분리가 없는 것을 특징으로 한다. 일부 실시형태에서, 이러한 생성된 균질한 중합체 혼합물은, 예를 들어, 적어도 2개월, 적어도 3개월 이상을 포함하는 적어도 1개월 이상 동안 임계 겔화 온도 미만의 온도(예를 들어, 일부 실시형태에서, 2℃ 내지 8℃ 또는 일부 실시형태에서, 주위 온도)에서 생성된 균질한 중합체 혼합물을 유지한 후 관찰되는 검출 가능한 상 분리가 없는 것을 특징으로 한다.

[0309] 일부 실시형태에서, HA와 제2 중합체 제제(예를 들어, 폴록사머) 및 선택적으로 추가적인 중합체 제제(들)는 주위 온도 및/또는 낮은 전단 속도에서 이들을 혼합함으로써 배합된다. 일부 실시형태에서, 혼합은 기계적 교반에 의해 수행될 수 있다. 당업자가 이해하는 바와 같이, 전단 속도는 전형적으로 교반 장치(예를 들어, 교반 블레이드 또는 자성 교반 막대와 같은 교반 막대)의 치수 및 rpm에 의해 결정되며, 가장 높은 전단은 전형적으로 교반 장치의 팁(예를 들어, 교반 블레이드 또는 교반 막대)에 있다. 일부 실시형태에서, 방사형 흐름을 유도하는 원통형 교반 막대가 사용될 수 있다. 일부 실시형태에서, 적어도 2개의 블레이드(예를 들어, 2개, 3개 또는 4개의 블레이드)의 임펠러는 블레이드의 기하학적 구조에 따라 축방향 또는 방사형 흐름을 유도하는 데 사용될 수 있다. 축방향 흐름에서, 움직임은 샤프트와 평행하고(아래쪽 및 위쪽); 방사형 흐름에서, 움직임은 샤프트에 수직이다. 일부 실시형태에서, HA와 제2 중합체 제제는 주위 온도에서 100rpm 미만의 속도로 혼합함으로써 배합된다.

[0310] 일부 실시형태에서, HA와 제2 중합체 제제(예를 들어, 폴록사머) 및 선택적으로 추가적인 중합체 제제(들)는, 예를 들어, 적어도 10시간, 적어도 15시간, 적어도 20시간, 적어도 25시간, 적어도 30시간 이상을 포함하는 적어도 5시간 동안 혼합된다. 일부 실시형태에서, HA와 제2 중합체 제제 및 선택적으로 추가적인 중합체 제제(들)는 5시간 내지 30시간 또는 10시간 내지 24시간 동안 혼합된다.

[0311] 일부 실시형태에서, HA와 제2 중합체 제제(예를 들어, 폴록사머) 및 선택적으로 추가적인 중합체(들)는, 예를 들어, 일부 실시형태에서, 예를 들어, 적어도 10시간, 적어도 15시간, 적어도 20시간, 적어도 25시간, 적어도 30시간 이상을 포함하는 적어도 5시간 동안 2℃ 내지 8℃의 온도에서 혼합될 수 있다.

[0312] 일부 실시형태에서, HA와 제2 중합체 제제(예를 들어, 폴록사머) 및 선택적으로 추가적인 중합체(들)(예를 들어, CMCH)는 2℃ 내지 8℃의 온도에서 혼합된 다음, 중합체 네트워크 상태에 도달하기 위해, 예를 들어, 상 분리를 방지하기 위해 각각의 CGT(예를 들어, 본 명세서에 기재된 바와 같은 관련 CGT) 이상의 온도에 다다른다. 일부 이러한 실시형태에서, 생성된 중합체 네트워크는 그것이 전달될 준비가 될 때까지 각각의 CGT(예를 들어, 본 명세서에 기재된 바와 같은 관련 CGT) 이상의 온도, 예를 들어, 일부 실시형태에서, 주위 온도에서 보관될 수 있다. 일부 실시형태에서, 생성된 중합체 네트워크는 이를 용액 및/또는 액체 제제로 만들기 위해 각각의 CGT(예를 들어, 본 명세서에 기재된 바와 같은 관련 CGT)보다 더 낮은 온도에서 전달될 수 있다.

[0313] 일부 실시형태에서, 페이로드(예를 들어, 본 명세서에 기재된 것)는 HA와 제2 중합체 제제의 균질한 혼합물에 혼합될 수 있다. 일부 실시형태에서, 페이로드는 HA 및 제2 중합체 제제를 페이로드와 배합함으로써 추가될 수 있다. 일부 실시형태에서, 배합되는 페이로드는 고체 입자 제제일 수 있다. 일부 실시형태에서, 배합되는 페이로드 액체 제제일 수 있다.

[0314] 일부 실시형태에서, 생성된 균질한 중합체 혼합물(페이로드를 포함하거나 또는 포함하지 않음)은 하이드로겔이 형성되기에 충분한 시간 동안 중합체 혼합물의 임계 겔화 온도 이상인 겔화 온도에 노출될 수 있다. 일부 실시형태에서, 생성된 균질한 중합체 혼합물(페이로드를 포함하거나 또는 포함하지 않음)은 약 35℃ 내지 39℃의 겔화 온도에 노출될 수 있다. 일부 실시형태에서, 생성된 균질한 중합체 혼합물(페이로드를 포함하거나 또는 포함

하지 않음)은 약 37℃의 겔화 온도에 노출될 수 있다. 일부 실시형태에서, 생성된 균질한 중합체 혼합물(페이로드를 포함하거나 또는 포함하지 않음)은 5분 내지 30분 동안 겔화 온도에 노출된다.

[0315] **V. 약제학적 조성물**

[0316] 일부 실시형태에서, 제공되는 중합체 복합 제제 및/또는 조성물은 이를 필요로 하는 대상체에 투여하기 위한 약제학적 조성물(예를 들어, 본 명세서에 기재된 바와 같음)로서 일상적인 과정에 따라 제형화될 수 있다. 일부 실시형태에서, 이러한 약제학적 조성물은 약제학적으로 허용 가능한 담체 또는 부형제를 포함할 수 있으며, 이는 본 명세서에서 사용되는 바와 같이 특정 투여 형태에 적합한 임의의 및 모든 용매, 분산 매질, 희석제, 또는 기타 액체 비히클, 분산 보조제 또는 현탁 보조제, 표면 활성 작용제, 등장화제, 증점제 또는 유화제, 보존제, 고체 결합제, 윤활제 등을 포함한다. 문헌[Remington's The Science and Practice of Pharmacy, 21st Edition, A. R. Gennaro (Lippincott, Williams & Wilkins, Baltimore, MD, 2006)](참조에 의해 본 명세서에 인용됨)은 약제학적 조성물을 제형화하는데 사용되는 다양한 부형제 및 이의 제조를 위한 공지된 기법을 개시하고 있다. 적합한 약제학적으로 허용 가능한 담체는 물, 염 용액(예를 들어, NaCl), 식염수, 완충 식염수, 글리세롤, 당, 예컨대, 만니톨, 락토스, 트레할로스, 수크로스, 또는 다른, 텍스트로스, 지방산 에스터 등뿐만 아니라 이들의 조합을 포함하지만 이들로 제한되지 않는다.

[0317] 약제학적 조성물은 원한다면 활성 화합물과 해로운 반응을 하지 않거나 또는 이들의 활성을 방해하지 않는 보조제(예를 들어, 윤활제, 보존제, 안정화제, 습윤제, 유화제, 삼투압에 영향을 주기 위한 염, 완충액, 착색제, 향미제 및/또는 방향족 물질 등)와 혼합될 수 있다. 일부 실시형태에서, 약제학적 조성물은 멸균일 수 있다. 적합한 약제학적 조성물은 또한 원한다면 미량의 습윤제 또는 유화제 또는 pH 완충제를 함유할 수 있다. 약제학적 조성물은 액체 용액, 현탁액 또는 에멀션일 수 있다.

[0318] 약제학적 조성물은 인간에게 투여하기에 적합한 약제학적 조성물로서 일상적인 과정에 따라 제형화될 수 있다. 약제학적 조성물의 제형은 투여 방식에 적합해야 한다. 예를 들어, 일부 실시형태에서, 주사용 약제학적 조성물은 전형적으로 멸균 등장성 수성 완충액을 포함할 수 있다. 필요한 경우, 약제학적 조성물은 또한 주사 부위의 통증을 완화시키기 위해 국부 마취제를 포함할 수 있다. 일부 실시형태에서, 약제학적 조성물(예를 들어, 본 명세서에 기재된 바와 같음)의 성분은 개별적으로 공급되거나, 또는, 예를 들어, 앰플 또는 사체 또는 멸균 주사기와 같은 밀봉하여 밀폐된 용기 또는 중합체 복합 제제를 포함하는 조성물(예를 들어, 본 명세서에 기재된 것)의 양을 표시하는 멸균 주사기에 건조 동결건조 분말 또는 무수 농축액으로서 단일-사용 형태로 함께 혼합된다. 약제학적 조성물이 주사에 의해 투여되는 경우, 일부 실시형태에서, 예를 들어, 중합체 복합 제제를 포함하는 조성물(예를 들어, 본 명세서에 기재된 것)의 건조 동결건조 분말은 수성 완충 용액으로 재구성된 다음 이를 필요로 하는 대상체의 표적 부위에 주사될 수 있다. 일부 실시형태에서, 중합체 복합 제제(예를 들어, 본 명세서에 기재된 것)를 포함하는 액체 조성물은 주사 및/또는 로봇 수술 시스템(예를 들어, 다빈치 시스템)에 의한 투여를 위해 주사기에 제공될 수 있다.

[0319] 일부 실시형태에서, 중합체 복합 제제(예를 들어, 본 명세서에 기재된 것)를 포함하는 액체 조성물은 바늘, 캐뉼라 또는 투관침을 사용하거나 또는 사용하지 않고 투여하기 위한 주사기에 제공될 수 있다.

[0320] 일부 실시형태에서, 중합체 복합 제제(예를 들어, 본 명세서에 기재된 것)를 포함하는 액체 조성물은 분무에 의해 투여될 수 있다.

[0321] 일부 실시형태에서, 중합체 복합 제제(예를 들어, 본 명세서에 기재된 것)를 포함하는 액체 조성물의 투여는 최소 침습적 수술에서의 사용에 도움을 주는 가스일 수 있다.

[0322] 일부 실시형태에서, 중합체 복합 제제(예를 들어, 본 명세서에 기재된 것)를 포함하는 액체 조성물의 투여는 다중-배럴 주사기를 사용하여 달성될 수 있으며, 각 배럴은 별도의 중합체 성분 제제를 포함하고, 이들 중 다수는 공유 플런저를 누를 때 배합된다.

[0323] 본 명세서에서 제공되는 약제학적 조성물의 설명이 주로 인간에게 윤리적으로 투여하기에 적합한 약제학적 조성물에 관한 것이지만, 이러한 조성물은 일반적으로 시험관내 또는 생체외에서 모든 종류의 동물 또는 세포에 투여하기에 적합하다는 것이 당업자에 의해 이해될 것이다. 조성물을 시험관내 또는 생체외에서 다양한 동물 또는 세포에 투여하기에 적합하게 하기 위하여 인간에게 투여하기에 적합한 약제학적 조성물의 변형이 잘 이해되며, 통상적으로 숙련된 의사, 예를 들어, 수의 약리학자는 만약에 있다면 단지 통상적인 실험으로 이러한 변형을 설계 및/또는 수행할 수 있다.

[0324] 본 명세서에 기재된 약제학적 조성물의 제형은 약리학 분야에서 공지되거나 이후에 개발된 임의의 방법에 의해

제조될 수 있다. 예를 들어, 이러한 준비 방법은 선택적으로 치료제와 같은 페이로드와 함께 제공된 중합체 복합 제제의 성분을 희석제 또는 다른 부형제 및/또는 하나 이상의 다른 보조 성분과 회합시킨 다음, 필요하고/하거나 바람직한 경우, 생성물을 목적하는 단일-사용 단위 또는 다중-사용 단위로 성형 및/또는 패키징하는 단계를 포함한다. 대안적으로, 이러한 준비 방법은 또한 생성물을 목적하는 단일-사용 단위 또는 다중-사용 단위로 성형 및/또는 패키징하기 전, 본 명세서에 기재된 중합체 복합 제제의 성분으로부터 중합체 네트워크 생체적합 물질을 사전 형성하는 단계를 포함할 수 있다.

[0325] 본 개시내용에 따른 약제학적 조성물은 단일-사용 단위 및/또는 복수의 단일-사용 단위로서 벌크로 제조, 패키징 및/또는 판매될 수 있다. 본 명세서에서 사용되는 바와 같은 "단일-사용 단위"는 본 명세서에 기재된 약제학적 조성물의 별개의 양이다. 예를 들어, 약제학적 조성물의 단일-사용 단위는 본 명세서에 기재된 조성물 및/또는 중합체 복합 제제의 미리 결정된 양을 포함하며, 이는 일부 실시형태에서 중합체 복합 제제(예를 들어, 본 명세서에 기재된)의 미리 형성된 중합체 네트워크이거나 또는 이를 포함할 수 있거나, 또는 일부 실시형태에서 중합체 복합 제제(예를 들어, 본 명세서에 기재된 것)의 개별 성분의 액체 또는 이의 콜로이드성 혼합물이거나 또는 이들을 포함할 수 있다.

[0326] 제공된 중합체 복합 제제의 개별 성분(예를 들어, 미리 형성된 중합체 네트워크 생체적합물질 또는 이러한 중합체 네트워크 생체적합물질의 전구 성분(들)으로서), 및 선택적으로 본 명세서에 기재된 약제학적 조성물의 임의의 추가적인 작용제, 예를 들어, 약제학적으로 허용 가능한 부형제 및/또는 임의의 추가적인 성분의 상대적인 양은, 예를 들어, 중합체성 생체적합물질의 목적하는 물질 특성, 표적 부위의 크기, 주사 부피, 물리적 및 치료될 대상체의 의학적 상태 및/또는 암의 유형에 따라 달라질 수 있고, 또한 이러한 약제학적 조성물이 투여되는 경로에 추가로 달라질 수 있다. 일부 실시형태에서, 중합체 복합 제제 및 선택적으로 페이로드(예를 들어, 본 명세서에 기재된 바와 같은 치료제)는 목적하는 치료적 효과(예를 들어, 적어도 하나 이상의 양태에서 항종양 면역을 유도, 예를 들어, 선천성 면역을 유도하는 것과 같지만 이로 제한되지 않음)를 제공하기 위해 약제학적 조성물에 유효량으로 제공된다. 일부 실시형태에서, 중합체 복합 제제 및 선택적으로 페이로드(예를 들어, 본 명세서에 기재된 바와 같은 치료제)는 암의 치료를 위해 약제학적 조성물에 유효량으로 제공된다. 일부 실시형태에서, 중합체 복합 제제 및 선택적으로 페이로드(예를 들어, 본 명세서에 기재된 바와 같은 치료제)는 종양 재발 및/또는 전이의 위험 또는 발생물을 저해 또는 감소시키기 위해 약제학적 조성물에 유효량으로 제공된다. 소정의 실시형태에서, 유효량은 중합체 복합 제제 및 선택적으로 페이로드(예를 들어, 본 명세서에 기재된 바와 같은 치료제)의 치료적 유효량이다. 소정의 실시형태에서, 유효량은 중합체 복합 제제 및 선택적으로 페이로드(예를 들어, 본 명세서에 기재된 바와 같은 치료제)의 예방적 유효량이다.

[0327] 소정의 실시형태에서, 약제학적 조성물은 중합체 복합 제제(예를 들어, 본 명세서에 기재된 것)로 본질적으로 이루어지거나 또는 이로 이루어지며; 이러한 조성물이 중합체 복합 제제 이외의 하나 이상의 물질(들)/작용제를 포함할 수 있는 한, 이러한 다른 물질(들)/작용제(들)는 개별적으로 또는 함께 관련 면역조절성 특징, 예를 들어, 중합체 복합 제제의 선천성 면역 조절 특징(들)을 실질적으로 변경하지 않는다. 일부 실시형태에서, 이러한 약제학적 조성물은 면역조절성 페이로드가 실질적으로 없을 수 있다.

[0328] 소정의 실시형태에서, 약제학적 조성물은 세포를 포함하지 않는다. 소정의 실시형태에서, 약제학적 조성물은 임양 전달된 세포를 포함하지 않는다. 소정의 실시형태에서, 약제학적 조성물은 T 세포를 포함하지 않는다. 소정의 실시형태에서, 약제학적 조성물은 종양 항원을 포함하지 않는다. 소정의 실시형태에서, 약제학적 조성물은 생체의 로딩된 종양 항원을 포함하지 않는다.

[0329] 소정의 실시형태에서, 약제학적 조성물은 액체 형태(예를 들어, 용액 또는 콜로이드)이다. 소정의 실시형태에서, 약제학적 조성물은 고체 형태(예를 들어, 겔 형태)이다. 소정의 실시형태에서, 액체 형태에서 고체 형태로의 전이는 생성된 물질이 외과적 절차에서 물리적으로 조작되고 이식될 수 있도록 하는 고체 형태와 일치하는 저장 계수를 갖도록 충분한 가교시에 대상체의 신체 외부에서 발생할 수 있다. 따라서, 일부 실시형태에서, 고체 형태는 본 개시내용의 의도된 사용(예를 들어, 외과적 이식)을 수행하기에 적합할 수 있다. 소정의 실시형태에서, 액체 형태에서 고체 형태로의 전이는 생성된 물질이 고체 형태와 일치하는 저장 계수를 갖도록 현장에서(예를 들어, 대상체의 신체 내부에서) 열 가교시 발생할 수 있다. 소정의 실시형태에서, 약제학적 조성물은 현탁액이다.

[0330] VI. 치료적 용도

[0331] 많은 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 중합체 복합 제제 및 이를 포함하는 조성물은 생체적합성이며, 다양한 의학적 적용, 예를 들어, 일부 실시형태에서, 약물 전달 담체 또는 제형(예를 들어, 지속된-방출 약물 전달 조

성물)로서 유용하다. 예를 들어, 일부 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 중합체 복합 제제 및 이를 포함하는 조성물은 질환, 장애 또는 병태의 치료에 유용하다. 일부 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 중합체 조성물 및 이를 포함하는 조성물은 암의 치료에 유용하다. 일부 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 중합체 복합 제제 및 이를 포함하는 조성물은 암의 하나 이상의 증상의 발병을 지연시키거나, 이의 진행을 늦추거나 또는 이를 완화시키는 데 유용하다. 일부 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 중합체 복합 제제 및 이를 포함하는 조성물은 원발성 종양의 재성장을 감소시키거나 또는 저해하는 데 유용하다. 일부 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 중합체 복합 제제 및 이를 포함하는 조성물은 종양 재발 및/또는 전이의 발생을 감소시키거나 또는 저해한다. 일부 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 중합체 복합 제제 및 이를 포함하는 조성물은 항-종양 면역을 유도하는 데 유용하다. 예를 들어, 일부 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 중합체 복합 제제는 그 자체로 면역조절성 페이로드의 혼입을 반드시 필요로 하지 않으면서 (예를 들어, 일부 실시형태에서, 대상체에서 선천성 면역 효현작용을 유도함으로써) 항-종양 면역을 제공하기에 충분하다. 일부 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 중합체 복합 제제는 (예를 들어, 일부 실시형태에서, 대상체에서 선천성 면역을 유도함으로써) 항종양 면역을 제공하거나 또는 증가시키기 위해 하나 이상의 면역조절성 페이로드를 포함할 수 있다. 일부 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 중합체 복합 제제는 하나 이상의 치료제(예를 들어, 하나 이상의 화학치료제)를 포함할 수 있다.

[0332] 따라서, 본 명세서에서 제공되는 일부 양태는 본 명세서에 기재된 중합체 복합 제제를 포함하는 조성물을 이를 필요로 하는 대상체의 표적 부위에 투여하는 단계를 포함하는 방법에 관한 것이다. 일부 실시형태에서, 이러한 조성물을 투여받는 대상체는 종양을 보유할 수 있다. 일부 이러한 실시형태에서, 방법은 본 명세서에 기재된 중합체 복합 제제를 포함하는 조성물의 종양내 또는 종양주위 투여를 포함한다. 일부 실시형태에서, 이러한 조성물을 투여받는 대상체는 (예를 들어, 외과적 종양 절제에 의해) 종양 제거를 받고 있을 수 있거나 또는 받았을 수 있다. 일부 실시형태에서, 이러한 조성물을 투여받는 대상체는 종양재발 및/또는 전이가 있을 수 있다. 일부 이러한 실시형태에서, 방법은 대상체의 종양 절제 부위에 본 명세서에 기재된 중합체 복합 제제를 포함하는 조성물의 수술 중 투여를 포함한다.

[0333] 일부 실시형태에서, 이를 필요로 하는 대상체에게 투여되는 조성물은 임의의 면역조절성 페이로드 없이 면역조절 특성을 갖는(예를 들어, 선천성 면역을 유도하는 특성을 갖는) 중합체 복합 제제로 본질적으로 이루어지거나 또는 이로 이루어지며; 이러한 조성물이 중합체 복합 제제 이외의 하나 이상의 물질(들)/작용제(들)를 포함할 수 있는 한, 이러한 다른 물질(들)/작용제(들)는 개별적으로 또는 함께 관련 면역조절 특성(들)(예를 들어, 중합체 복합 제제의 선천성 면역조절성 특성(들))을 실질적으로 변경하지 않는다. 일부 실시형태에서, 이러한 제공된 조성물은 면역조절성 페이로드가 실질적으로 없는 중합체 복합 제제(예를 들어, 본 명세서에 기재된 것)를 포함할 수 있다. 일부 실시형태에서, 이러한 제공된 조성물은 임의의 면역조절성 페이로드가 실질적으로 없을 수 있다. 일부 실시형태에서, 본 개시내용의 방법에서 이용되는 이러한 제공된 조성물은 본 명세서에 기재된 약제학적 조성물로 제형화될 수 있다.

[0334] 일부 실시형태에서, 이를 필요로 하는 대상체에게 투여되는 조성물은 중합체 복합 제제 및 일부 실시형태에서 화학치료제일 수 있는 반면 일부 실시형태에서는 면역조절제일 수 있는 치료제를 포함한다. 일부 실시형태에서, 이를 필요로 하는 대상체에게 투여되는 조성물은 제공된 중합체 복합 제제 및 본 명세서에 기재된 목적을 위해 내용이 참조에 의해 본 명세서에 인용되어 있는 국제 공개 제WO 2018/045058호 및 제WO 2019/183216호에 기술되어 있는 바와 같은 하나 이상의 면역조절제를 포함한다. 일부 실시형태에서, 이를 필요로 하는 대상체에게 투여되는 조성물은 본 명세서에 기재된 중합체 복합 제제 및, 예를 들어, 일부 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 목적을 위해 내용이 참조에 의해 본 명세서에 인용되어 있는 국제 공개 제WO 2018/045058호에 기술되어 있는 바와 같은 인터페론 유전자(STING) 효능제, 톨-유사 수용체(TLR) 효능제의 자극제 및/또는 선천성 면역 반응의 활성화제일 수 있거나 또는 이들을 포함할 수 있는 선천성 면역 반응의 활성화제를 포함한다. 일부 실시형태에서, 이를 필요로 하는 대상체에게 투여되는 조성물은 본 명세서에 기재된 중합체 복합 제제 및, 예를 들어, 일부 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 목적을 위해 내용이 참조에 의해 본 명세서에 인용되어 있는 국제 공개 제WO 2019/183216호에 기술되어 있는 바와 같은 p38 미토젠-활성화된 단백질 카이네이스(MAPS) 경로에 의해 매개되는 하나 이상의 면역 반응과 같은 하나 이상의 전염증성 경로를 저해하는 COX2 저해제 또는 작용제일 수 있거나 또는 이를 포함할 수 있는 면역억제성 염증의 저해제를 포함한다. 일부 실시형태에서, 본 개시내용의 방법에서 이용되는 이러한 제공된 조성물은 본 명세서에 기재된 약제학적 조성물로 제형화될 수 있다.

[0335] 소정의 실시형태에서, 본 명세서에서 제공되는 방법은 종양의 제거 후, 예를 들어, 중량 기준으로 대상체의 종양의 55% 이상, 60% 이상, 65% 이상, 70% 이상, 75% 이상, 80% 이상, 85% 이상, 90% 이상, 95% 이상, 96% 이상, 97% 이상, 98% 이상 또는 99% 이상을 포함하는, 중량 기준으로 대상체의 종양의 50% 이상의 제거 후, 제

공되는 조성물을 이를 필요로 하는 대상체의 표적 부위에 투여하는 단계를 포함한다. 소정의 실시형태에서, 본 명세서에서 제공되는 방법은, 예를 들어, 부피 기준으로 대상체의 종양의 55% 이상, 60% 이상, 65% 이상, 70% 이상, 75% 이상, 80% 이상, 85% 이상, 90% 이상, 95% 이상, 96% 이상, 97% 이상, 98% 이상, 또는 99% 이상을 포함하는, 부피 기준으로 대상체의 종양의 50% 이상의 제거 후, 제공되는 조성물을 이를 필요로 하는 대상체의 표적 부위에 투여하는 단계를 포함한다. 일부 실시형태에서, 본 명세서에서 제공되는 방법은 제공되는 조성물의 투여 전, 대상체의 종양을 제거하기 위해 종양 절제를 수행하는 단계를 포함한다.

[0336] 일부 실시형태에서, 본 명세서에 개시되고/되거나 이용되는 조성물은 대상체의 종양이 외과적 종양 절제에 의해 제거된 직후에 종양 절제 대상체의 표적 부위에 투여된다. 일부 실시형태에서, 본 명세서에 개시되고/되거나 이용되는 조성물은 종양 절제 대상체의 표적 부위에 수술 중 투여된다. 일부 실시형태에서, 본 명세서에 개시되고/되거나 이용되는 조성물은 대상체의 종양이 외과적 종양 절제에 의해 제거된 후 수술 후, 예를 들어, 18시간 이내, 12시간 이내, 6시간 이내, 3시간 이내, 2시간 이내, 1시간 이내, 30분 이내를 포함하는 24시간 이내에 종양 절제 대상체의 표적 부위에 투여된다. 일부 실시형태에서, 본 명세서에 기재되고/되거나 이용되는 조성물은, 예를 들어, 외과적 중재의 11개월 이내, 10개월 이내, 9개월 이내, 8개월 이내, 7개월 이내, 6개월 이내, 5개월 이내, 4개월 이내, 3개월 이내, 2개월 이내 또는 1개월 이내를 포함하는 외과적 중재로부터 12개월 이내 또는 그 이하에 하나 이상의 시점에서 하나 이상의 표적 부위에 수술 후 1회 이상 투여된다. 일부 실시형태에서, 본 명세서에 기재되고/되거나 이용되는 조성물은, 예를 들어, 30일 이내, 29일 이내, 28일 이내, 27일 이내, 26일 이내, 25일 이내, 24일 이내, 23일 이내, 22일 이내, 21일 이내, 20일 이내, 19일 이내, 18일 이내, 17일 이내, 16일 이내, 15일 이내, 14일 이내, 13일 이내, 12일 이내, 11일 이내, 10일 이내, 9일 이내, 8일 이내, 7일 이내, 6일 이내, 5일 이내, 4일 이내, 3일 이내, 2일 이내 또는 1일 이내를 포함하는 외과적 중재의 31일 이내에 하나 이상의 시점에서 하나 이상의 표적 부위에 수술 후 1회 이상 투여된다.

[0337] 일부 실시형태에서, 투여를 위한 표적 부위는 종양 절제 부위이거나 또는 이를 포함한다. 일부 실시형태에서, 이러한 종양 절제 부위는 총 잔류 종양 항원의 부재를 특징으로 할 수 있다. 일부 실시형태에서, 이러한 종양 절제 부위는 음성 절제면을 특징으로 할 수 있다(즉, 예를 들어, 종양을 둘러싼 조직 절제 부위의 조직학적 평가에 기초하여 절제면에서 현미경으로 암 세포가 보이지 않음). 일부 실시형태에서, 이러한 종양 절제 부위는 양성 절제면을 특징으로 할 수 있다(즉, 예를 들어, 종양을 둘러싼 조직 절제 부위의 조직학적 평가에 기초하여 절제면에서 현미경으로 암 세포가 보임). 일부 실시형태에서, 이러한 종양 절제 부위는 총 잔류 종양 항원의 존재를 특징으로 할 수 있다. 일부 실시형태에서, 투여를 위한 표적 부위는 종양 절제 부위에 매우 근접한(예를 들어, 4인치 이내, 3.5인치 이내, 3인치 이내, 2.5인치 이내, 2인치 이내, 1.5인치 이내, 1인치 이내, 0.5인치 이내, 0.4인치 이내, 0.3인치 이내, 0.2인치 이내, 0.1인치 이내; 예를 들어, 10센티미터 이내, 9센티미터 이내, 8센티미터 이내, 7센티미터 이내, 6센티미터 이내, 5센티미터 이내, 4센티미터 이내, 3센티미터 이내, 2센티미터 이내, 1센티미터 이내, 0.5센티미터 이내 또는 그 이하) 부위이거나 또는 이를 포함한다. 일부 실시형태에서, 투여를 위한 표적 부위는 감시 림프절이거나 또는 이를 포함한다. 일부 실시형태에서, 투여를 위한 표적 부위는 주변 림프절(drainage lymph node)이거나 또는 이를 포함한다.

[0338] 당업자에 의해 이해되는 바와 같이, 본 개시내용에 따라 유용한 조성물은 당업계에 공지된 적절한 전달 접근법을 사용하여 이를 필요로 하는 대상체의 표적 부위에 투여될 수 있다. 예를 들어, 일부 실시형태에서, 제공되는 기술은 주사에 의한 투여에 적합할 수 있다. 일부 실시형태에서, 제공되는 기술은 최소 침습적 수술(MIS), 예를 들어, 로봇-보조 MIS, 로봇 수술 및/또는, 예를 들어, 전형적으로 하나 이상의 작은 절개를 포함하는 복강경 수술에 의한 투여에 적합할 수 있다. 일부 실시형태에서, 제공되는 기술은 접근 가능한 및/또는 피부 절제의 맥락에서 투여에 적합할 수 있다. 일부 실시형태에서, 제공되는 기술은 최소 침습적 절차, 예를 들어, 최소 침습적 수술(MIS), 예를 들어, 로봇-보조 MIS, 로봇 수술 및/또는 복강경 수술 및/또는 하나 이상의 접근 가능한 및/또는 피부 절제를 포함하는 절차의 일부로서 수술 중 투여(예를 들어, 주사에 의해)에 적합할 수 있다. 일부 실시형태에서, 제공되는 기술은 로봇 수술 시스템(예를 들어, 다빈치 시스템(da Vinci System))을 포함하는 투여(예를 들어, 주사에 의해), 예를 들어, 일부 실시형태에서 최소 침습적 투여에 적합할 수 있다. 예를 들어, 일부 실시형태에서, 주사 및/또는 최소 침습적 절차, 예를 들어, 최소 침습적 수술(MIS), 예를 들어, 로봇-보조 MIS, 로봇 수술 및/또는 복강경 수술 및/또는 하나 이상의 접근 가능한 및/또는 피부 절제를 포함하는 절차의 맥락에서 유용할 수 있는 조성물은 액체이고, 및 이러한 조성물에 제공된 중합체 복합 제제는 중합체 용액(예를 들어, 점성 중합체 용액)이거나 또는 이를 포함하며, 대상체의 표적 부위(예를 들어, 종양 절제 부위)에 주사시, 액체 용액 상태에서 중합체 네트워크 상태(예를 들어, 하이드로겔)로 전환되고, 일부 실시형태에서, 이러한 전환은 대상체의 체온에 노출됨으로써 유발된다. 일부 실시형태에서, 구조적 무결성에 악영향을 미치지 않고 압축 가능한 미리 형성된 중합체 네트워크 생체적합물질의 중합체 복합 제제는, 예를 들어, 최소 침습적 절차, 예를

들어, 최소 침습적 수술(MIS), 예를 들어, 로봇-보조 MIS, 로봇 수술 및/또는 복강경 수술 및/또는 절차에 의해 주사될 수 있다.

[0339] 일부 실시형태에서, 본 명세서에서 제공되는 기술은 이식에 의한 투여에 적합할 수 있다. 예를 들어, 일부 실시 형태에서, 본 개시내용에 따른 조성물에 제공되는 중합체 복합 제제는 미리 형성된 중합체 네트워크 생체적합물질이다. 예시적인 중합체 네트워크 생체적합물질은 하이드로겔이거나 또는 이를 포함한다. 예를 들어, 일부 실시 형태에서, 제공되는 조성물은 종양 절제 부위(예를 들어, 종양 절제로 인한 빈 공간)에 외과적 이식에 의해 투여될 수 있다. 일부 실시형태에서, 제공되는 조성물은 종양 절제 부위에 외과적 이식에 의해 투여되고, 생체 접착제로 부착될 수 있다. 일부 실시형태에서, 투여는 수술 중(즉, 종양 절제 직후) 수행될 수 있다.

[0340] 일부 실시형태에서, 예를 들어, 항-종양 면역과 같은 바람직한 치료적 효과(들)를 달성하기 위한 중합체 복합 제제 및/또는 그 안에 혼입된 치료제의 양은, 예를 들어, 성별, 연령 및 대상체의 일반적인 상태, 암의 유형 및/또는 중증도, 선천성 면역의 중합체성 생체적합물질 효능제의 효능 등에 따라 대상체마다 달라질 수 있다.

[0341] 일부 실시형태에서, 본 개시내용은 중합체 복합 제제(예를 들어, 본 명세서에 기재된 것) 및 선택적으로 면역조절성 페이로드(예를 들어, 제공되는 중합체 복합 제제 내에 혼입됨)를 포함하는 조성물의 투여가 그 자체로 항종양 면역을 제공하는데 충분하도록 하는 기술을 제공하며, 따라서 이를 필요로 하는 대상체(예를 들어, 본 명세서에 기재된 바와 같음)에, 예를 들어, 종양 항원의 투여 및/또는 면역 세포(예를 들어, T 세포)의 입양 전달이 반드시 필요한 것은 아니다. 따라서, 일부 실시형태에서, 본 명세서에서 제공되는 기술은, 예를 들어, 대상체가 본 명세서에 기재되고/되거나 이용되는 바와 같은 조성물을 투여받은 후, 예를 들어, 1개월 이내(예를 들어, 3주 이내, 2주 이내, 1주 이내, 5일 이내, 3일 이내, 1일 이내, 12시간 이내, 6시간 이내를 포함)에 종양 항원을 대상체에 투여하는 것을 포함하지 않는다. 소정의 실시형태에서, 본 명세서에서 제공되는 기술은 대상체가 본 명세서에 기재되고/되거나 이용되는 바와 같은 조성물을 투여받은 후, 예를 들어, 1개월 이내(예를 들어, 3주 이내, 2주 이내, 1주 이내, 5일 이내, 3일 이내, 1일 이내, 12시간 이내, 6시간 이내를 포함)에 대상체에 대한 면역 세포(예를 들어, T 세포)의 입양 전달을 포함하지 않는다.

[0342] 소정의 실시형태에서, 본 개시내용은 중합체 복합 제제의 투여가, 예를 들어, 종양 항원 및/또는 면역 세포(예를 들어, T 세포, NK 세포 등)의 입양 전달과의 병용 요법으로서 투여될 때 특히 효과적일도록 하는 기술을 제공한다. 소정의 실시형태에서, 본 명세서에서 제공되는 기술은 대상체가 본 명세서에서 설명되고/되거나 이용되는 조성물을 투여받은 후, 예를 들어, 1개월 이내 또는 그 이하(예를 들어, 3주 이내, 2주 이내, 1주 이내, 5일 이내, 3일 이내, 1일 이내, 12시간 이내, 6시간 이내 포함)에 대상체로의 면역 세포(예를 들어, T 세포, NK 세포 등)의 입양 전달을 포함한다.

[0343] 일부 실시형태에서, 본 개시내용은 중합체 복합 제제(예를 들어, 제2 중합체로서 HA 및/또는 키토산을 포함하는 본 명세서에 기재된 것)의 투여가 그 자체로 항종양 면역을 유도 또는 촉진하는데 충분하도록 하는 기술을 제공하며, 따라서 선천성 면역의 생체적합물질의 효능제의 투여를 필요로 하는 대상체(예를 들어, 본 명세서에 기재된 바와 같음)에 면역조절성 페이로드의 투여가 반드시 필요한 것은 아니다. 따라서, 일부 실시형태에서, 본 명세서에서 제공되는 기술은 대상체가 본 명세서에 기재되고/되거나 이용되는 바와 같은 조성물을 투여받은 후, 예를 들어, 1개월 이내(예를 들어, 3주 이내, 2주 이내, 1주 이내, 5일 이내, 3일 이내, 1일 이내, 12시간 이내, 6시간 이내를 포함)에 면역조절성 페이로드를 대상체에 투여하는 것을 포함하지 않는다.

[0344] 일부 실시형태에서, 본 명세서에서 제공되는 기술은 대상체에서 암의 치료에 유용하다. 일부 실시형태에서, 본 명세서에서 제공되는 기술은 절제 가능한 종양의 치료에 유용하다. 일부 실시형태에서, 본 명세서에서 제공되는 기술은 고형 종양(예를 들어, 모세포종, 암종, 생식세포 종양 및/또는 육종에 국한되지 않음)의 치료에 유용하다. 일부 실시형태에서, 본 명세서에서 제공되는 기술은 비장 또는 림프계의 외부 조직, 예를 들어, 갑상선 또는 위에 존재하는 림프종의 치료에 유용하다.

[0345] 일부 실시형태에서, 본 명세서에서 제공되는 기술은 청신경종; 선암; 부신암; 항문암; 혈관육종(예를 들어, 림프관육종, 림프관내피육종, 혈관육종); 충수암; 양성 단일클론성 감마글로불린병증; 담도암(예를 들어, 담관암); 담관암; 방광암; 골암; 유방암(예를 들어, 유방의 선암종, 유방의 유두 암종, 유선암종, 유방의 수질암종); 뇌암(예를 들어, 수막종, 교모세포종, 신경교종(예를 들어, 성상세포종, 희소돌기신경교종, 수모세포종); 기관지암; 유암종; 심장 종양; 자궁경부암(예를 들어, 자궁경부 선암종); 유평막암종; 척색종; 두개인두종; 결장직장암(예를 들어, 결장암, 직장암, 결장직장 선암종); 결합조직암; 상피암종; 유관 상피내암; 뇌실막종; 내피육종(예를 들어, 카포시 육종, 다발성 특발성 출혈 육종); 자궁내막암(예를 들어, 자궁암, 자궁육종); 식도암(예를 들어, 식도의 선암종, 바렛 선암종); 유잉 육종; 안암(예를 들어, 안구내 흑색종, 망막모세포종); 가족성

과호산구증가증; 방광암; 위암(예를 들어, 위 선암종); 위장관 간질성 종양(GIST); 생식세포암; 두경부암(예를 들어, 두경부 편평세포암종, 구강암(예를 들어, 구강 편평세포암종), 인후암(예를 들어, 후두암, 인두암, 비인두암, 구인두암); 조혈세포암(예를 들어, 림프종, 원발성 폐 림프종, 기관지-관련 림프 조직 림프종, 비장 림프종, 결절 주변 영역 림프종, 소아 B 세포 비-호지킨 림프종); 혈관모세포종; 조직구증; 하인두암; 염증성 근섬유모세포 종양; 면역성 아밀로이드증; 신장암(예를 들어, 신장모세포종, 일명 윌름스 종양, 신세포 암종); 간암(예를 들어, 간세포암(HCC), 악성 간종양); 폐암(예를 들어, 기관지원성 암종, 소세포 폐암(SCLC), 비-소세포 폐암(NSCLC), 폐의 선암종); 평활근육종(LMS); 흑색종; 중선관 암종; 다발성 내분비선 종증; 근육암; 중피종; 비인두암; 신경모세포종; 신경섬유종(예를 들어, 신경섬유종증(NF) 유형 1 또는 유형 2, 신경초종증); 신경내분비암(예를 들어, 위소장이자 신경내분비 종양(GEP-NET), 유암종); 골육종(예를 들어, 골암); 난소암(예를 들어, 난선암종, 난소 배아 암종, 난소 선암종); 유두상 선암종; 췌장암(예를 들어, 췌장 선암종, 췌장내 유두상 점액 종양(IPMN), 섬세포 종양); 부갑상선암; 유두상 선암종; 음경암(예를 들어, 음경 및 음낭의 페체트병); 인두암; 송과체종; 뇌하수체암; 흉막폐 모세포종; 원시 신경외배엽 종양(PNT); 혈장세포 신생물; 부신생물 증후군; 상피내 신생물; 전립선암종(예를 들어, 전립선 선암종); 직장암; 횡문근육종; 망막모세포종; 침샘암; 피부암(예를 들어, 편평세포 암종(SCC), 각질극세포종(KA), 흑색종, 기저세포 암종(BCC)); 소장암(예를 들어, 충수암); 연조직 육종(예를 들어, 악성 섬유 조직구종(MFH), 지방육종, 악성 말초신경 초종양(MPNST), 연골육종, 섬유육종, 점액육종); 피지선 암종; 위암; 소장암; 한선암종; 윤활막종; 고환암(예를 들어, 정상피종, 고환 배아 암종); 흉선암; 갑상선암종(예를 들어, 갑상선의 유두 암종, 유두 갑상선 암종(PTC), 갑상선 수질암); 요도암; 자궁암; 질암; 외음부암(예를 들어, 외음부의 페체트병) 또는 이들의 임의의 조합을 포함하지만 이들로 제한되지 않는 암을 치료하는데 유용하다.

[0346] 소정의 실시형태에서, 암은 유방암이다. 소정의 실시형태에서, 암은 피부암이다. 소정의 실시형태에서, 암은 흑색종이다. 소정의 실시형태에서, 암은 폐암이다. 소정의 실시형태에서, 암은 신장암이다. 소정의 실시형태에서, 암은 간암이다. 소정의 실시형태에서, 암은 췌장암이다. 소정의 실시형태에서, 암은 결장직장암이다. 소정의 실시형태에서, 암은 방광암이다. 소정의 실시형태에서, 암은 림프종이다. 소정의 실시형태에서, 암은 전립선암이다. 소정의 실시형태에서, 암은 갑상선암이다. 소정의 실시형태에서, 암은 뇌암이다. 소정의 실시형태에서, 암은 위암이다. 소정의 실시형태에서, 암은 식도암이다.

[0347] 일부 실시형태에서, 본 명세서에서 제공되는 기술은 선암종, 부신암, 항문암, 혈관육종, 충수암, 담관암, 방광암, 골암, 뇌암, 유방암, 기관지암, 유암종, 심장 종양, 자궁경부암, 용모막암종, 척색종, 결장직장암, 결합조직암, 두개인두종, 유관 상피내암, 내피육종, 자궁내막암, 뇌실막종, 상피암종, 식도암, 유잉 육종, 안암, 가족성 과호산구증가증, 방광암, 위암, 위장 유암종, 위장관 간질성 종양(GIST), 생식세포암, 두경부암, 혈관모세포종, 조직구증, 호지킨 림프종, 하인두암, 염증성 근섬유모세포 종양, 상피내 신생물, 면역성 아밀로이드증, 카포시 육종, 신장암, 간암, 폐암, 평활근육종(LMS), 흑색종, 중선관 암종, 다발성 내분비선 종증, 근육암, 중피종, 골수증식성 장애(MPD), 비인두암, 신경모세포종, 신경섬유종, 신경내분비암, 비-호지킨 림프종, 골육종, 난소암, 췌장암, 부신생물 증후군, 부갑상선암종, 유두상 선암종, 음경암, 인두암, 크롬친화세포종, 송과체종, 뇌하수체암, 흉막폐 모세포종, 원시 신경외배엽 종양(PNT), 혈장세포 신생물, 전립선암종, 직장암, 망막모세포종, 횡문근육종, 침샘암, 피지선 암종, 피부암, 소장암, 소장암, 연조직 육종, 위암, 한선암종, 윤활막종, 고환암, 흉선암종, 갑상선암종, 요도암, 자궁암, 질암, 혈관암, 외음부암 또는 이들의 조합을 치료하는데 유용하다.

[0348] 일부 실시형태에서, 본 명세서에서 제공되는 방법은 제공되는 조성물을 종양 절제 대상체의 표적 부위(예를 들어, 본 명세서에 기재된 바와 같음)에 투여하는 단계 및 선택적으로, 투여 후, 예를 들어, 6개월마다, 9개월마다, 매년 또는 그 이상을 포함하는, 예를 들어, 투여 후 3개월 이상마다 대상체에서 종양 재성장 또는 종양 과성장의 위험 또는 발생률에 대해 종양 절제 부위 또는 원위 부위를 모니터링하는 단계를 포함할 수 있다. 대상체가 모니터링 보고에 기초하여 종양 재발의 위험 또는 발생률이 있는 것으로 결정되는 경우, 일부 실시형태에서, 대상체는 제2 조성물(예를 들어, 본 명세서에 기재된 바와 같음) 및/또는 상이한 치료 양생법(예를 들어, 화학요법)이 투여될 수 있다.

[0349] 일부 실시형태에서, 본 명세서에서 제공되는 기술은 전이성 암을 앓고 있는 대상체를 치료하는데 유용하다. 예를 들어, 일부 실시형태에서, 본 명세서에서 제공되는 방법은 종양 절제(예를 들어, 원발성 종양의 외과적 절제)를 받은 하나 이상의 전이를 앓고 있는 대상체의 표적 부위(예를 들어, 본 명세서에 기재된 바와 같음)에 투여하는 단계 및 선택적으로, 투여 후, 예를 들어, 6개월마다, 9개월마다, 매년 이상을 포함하는, 예를 들어, 투여 후 3개월 이상마다 대상체에서 적어도 하나의 전이 부위를 모니터링하는 단계를 포함할 수 있다. 모니터링 보고의 결과에 기초하여, 일부 실시형태에서, 대상체는 제2 조성물(예를 들어, 본 명세서에 기재된 바와 같음)

및/또는 상이한 치료 양생법(예를 들어, 화학요법)이 투여될 수 있다.

[0350] 소정의 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 방법은 종양 절제 전에 제공되는 조성물을 투여하는 단계를 포함하지 않는다. 소정의 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 방법은 종양 절제 전에 제공된 조성물을 투여하는 단계를 포함한다. 소정의 실시형태에서, 본 명세서에서 제공되는 기술은 제공된 조성물을 종양 절제와 동시에 종양 절제 부위에 투여하는 것을 포함한다. 소정의 실시형태에서, 본 명세서에서 제공되는 기술은 제공된 조성물을 종양 절제 후 종양 절제 부위에 투여하는 것을 포함한다.

[0351] 또한, 본 명세서에 기재된 조성물이 하나 이상의 추가적인 약제학적 작용제 및/또는 치료 양생법과 병용하여 투여될 수 있음을 이해할 것이다. 예를 들어, 일부 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 조성물은 병용 요법의 일부로서 투여될 수 있다. 예를 들어, 조성물은 이의 대사를 감소 및/또는 변경시키고, 배설을 저해하고/하거나 신체 내 분포를 변형시키는 추가적인 약제학적 작용제와 병용하여 투여될 수 있다. 일부 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 바와 같은 조성물은 화학요법, 방사선 요법 및/또는 면역 조절 요법과 같은 전신 요법과 함께 투여된다. 일부 실시형태에서, 면역 조절 요법은 소분자, 펩타이드, 단백질, 당류, 스테로이드, 항체, 융합 단백질, 핵산 작용제(예를 들어, 안티센스 폴리뉴클레오타이드, 리보자임 및 작은 간섭 RNA와 같으나 이들로 제한되지 않음), 펩타이드모방체 등과 같은 작용제의 전신 및/또는 국부화된 투여를 포함할 수 있다. 예를 들어, 일부 실시형태에서, 병용 요법은 본 명세서에 기재된 바와 같은 조성물 및 면역 관문 저해 요법(예를 들어, PD-1/PD-L1 경로의 저해를 통한)을 포함할 수 있다. 일부 실시형태에서, 병용 요법은 본 명세서에 기재된 바와 같은 조성물 및 화학치료제를 포함할 수 있다. 적합한 화학치료제는 알킬화제, 항대사산물, 토포아이스머레이스 저해제 및/또는 유사분열 저해제를 포함하지만 이들로 제한되지 않는 임의의 다양한 클래스의 항암제 중에서 발견될 수 있다. 일부 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 바와 같은 조성물은 적어도 하나 이상의 추가적인 요법 이전, 동안 및/또는 후에 병용 요법의 일부로서 투여된다. 또한, 사용되는 추가적인 요법은 동일한 장애에 대해 목적하는 효과를 달성할 수 있고/있거나 상이한 효과를 달성할 수 있음을 이해할 것이다. 소정의 실시형태에서, 추가적인 약제학적 작용제는 입양 전달된 세포가 아니다. 소정의 실시형태에서, 추가적인 약제학적 작용제는 T 세포가 아니다. 소정의 실시형태에서, 추가적인 약제학적 작용제는 본 명세서에 기재된 조성물의 투여 후 수일 또는 수주 후에 투여된다.

[0352] 일부 실시형태에서, 본 명세서에서 제공되는 중합체 제제는 본 명세서에 포함된 페이로드의 지속 방출을 제공하는 데 유용할 수 있다.

[0353] 소정의 실시형태에서, 본 명세서에서 제공되는 기술은 국부화된 작용제의 방출이 유리할 수 있는 광범위한 질병을 앓고 있는 대상체를 치료하는 데 유용할 수 있다. 소정의 실시형태에서, 본 명세서에서 제공되는 기술은 재생 의학에 사용될 수 있다. 소정의 실시형태에서, 본 명세서에서 제공되는 기술은 조직 공학에 사용될 수 있다. 소정의 실시형태에서, 본 명세서에서 제공되는 기술은 의료 이미징(예를 들어, X-선, CT 스캐닝 및/또는 방사성 동위원소 이미징)을 지원하는 데 사용될 수 있다. 소정의 실시형태에서, 본 명세서에서 제공되는 기술은 치과(예를 들어, 치아 치료)에서 사용될 수 있다. 소정의 실시형태에서, 본 명세서에서 제공되는 기술은 피부과적 적용(예를 들어, 안면 주름 및/또는 잡티를 치료하기 위한 주사)에 사용될 수 있다. 소정의 실시형태에서, 본 명세서에서 제공되는 기술은 미용 및/또는 성형 수술에 사용될 수 있다. 소정의 실시형태에서, 본 명세서에서 제공되는 기술은 정형외과적 적용(예를 들어, 뼈 치유, 골관절염, 척추 융합 및/또는 디스크)에 사용될 수 있다. 소정의 실시형태에서, 본 명세서에서 제공되는 기술은 요실금 및 기타 비뇨기과적 적응증(예를 들어, 요로 및/또는 항문)의 치료에 사용될 수 있다. 소정의 실시형태에서, 본 명세서에서 제공되는 기술은 심부전의 치료에 사용될 수 있다. 소정의 실시형태에서, 본 명세서에서 제공되는 기술은 청력 소실의 치료에 사용될 수 있다. 소정의 실시형태에서, 본 명세서에서 제공되는 기술은 표피 및/또는 내부 상처 드레싱에 사용될 수 있다. 소정의 실시형태에서, 본 명세서에서 제공되는 기술은 수술 후 유착의 방지에 사용될 수 있다. 소정의 실시형태에서, 본 명세서에서 제공되는 기술은 면역조절성 분자의 국부 연장 전달을 포함하는 암 면역요법에 사용될 수 있다. 소정의 실시형태에서, 본 명세서에서 제공되는 기술은 (예를 들어, 면역조절성 분자의 국부화되고/되거나 연장된 전달을 통한) 자가면역 및/또는 류마티스성 질환의 치료에 사용될 수 있다. 소정의 실시형태에서, 본 명세서에서 제공되는 기술은 (예를 들어, 섬유증 및/또는 흉터의 예방 또는 치유를 위한 항-섬유화 분자의 국부화되고/되거나 연장된 전달을 통한) 섬유증 및/또는 흉터의 치료에 사용될 수 있다. 소정의 실시형태에서, 본 명세서에서 제공되는 기술은 (예를 들어, 감염의 예방 및/또는 치료를 위한 항-감염성 분자, 예를 들어, 아지트로마이신, 램데시비르 및/또는 당업계에 공지된 임의의 적합한 항생제 및/또는 항바이러스제의 국부화되고/되거나 연장된 전달을 통한) 감염의 치료에 사용될 수 있다. 소정의 실시형태에서, 본 명세서에서 제공되는 기술은 (예를 들어, 통증의 완화를 위한 진통제 분자, 예를 들어, 케토롤락, 부피바케인 및/또는 당업계에 공지된 임의의

적합한 진통제의 국부화되고/되거나 연장된 전달을 통한) 통증 완화에 사용될 수 있다.

[0354]

소정의 실시형태에서, 본 명세서에서 제공되는 기술은 안구 병리의 치료를 위한 분자의 연장된 방출에 특히 유용할 수 있다. 소정의 실시형태에서, 제공되는 기술은 유리체내 주사에 특히 적합할 수 있다. 소정의 실시형태에서, 제공되는 기술은 국소 투여에 특히 적합할 수 있다. 소정의 실시형태에서, 제공되는 기술은 (예를 들어, 베타(아드레날린성) 차단제, 프로스타글란딘 유사체, 탄산 탈수효소 저해제, 부교감신경 유사체, 알파 2 아드레날린성 효능제, Rho 카이네이스 저해제 및/또는 도코사노이드의 국부화되고/되거나 연장된 방출을 통해) 녹내장 및/또는 고안압을 치료하는 데 사용될 수 있다. 소정의 실시형태에서, 제공되는 기술은 (예를 들어, 당업계에 공지되어 있는 바와 같은 임의의 항-VEGF 작용제, VEGF 저해제, 항-VEGFR 작용제 및/또는 VEGFR 저해제의 국부화되고/되거나 연장된 방출을 통해) 노화 관련 황반변성의 치료에 사용될 수 있다. 소정의 실시형태에서, 제공되는 기술은 (예를 들어, 오크리플라스민 및/또는 당업계에 공지되어 있는 바와 같은 임의의 알파-2 항플라스민 감소제의 국부화되고/되거나 연장된 방출을 통해) 증후성 유리체황반 유착을 치료하는 데 사용될 수 있다. 소정의 실시형태에서, 제공되는 기술은 (예를 들어, 케토롤락, 로테프레드놀, 텍사메타손, 코르티코스테로이드 및/또는 당업계에 공지되어 있는 바와 같은 임의의 적합한 항-염증성 작용제의 국부화되고/되거나 연장된 방출을 통해) 임의의 안구 수술 후 수술 후 염증을 치료하는 데 사용될 수 있다. 소정의 실시형태에서, 제공되는 기술은 안과 시술을 위한 마취제의 전달(예를 들어, 리도케인 및/또는 당업계에 공지되어 있는 바와 같은 임의의 적절한 마취제의 국부화되고/되거나 연장된 전달)에 사용될 수 있다. 소정의 실시형태에서, 제공되는 기술은 국소 또는 관내 투여를 통해(예를 들어, 히스타민 H1 수용체 길항제 및/또는 텍사메타손의 국부 및/또는 연장된 전달을 통해) 알레르기성 결막염을 치료하는 데 사용될 수 있다. 소정의 실시형태에서, 제공되는 기술은 (예를 들어, 플루오로퀴놀론 및/또는 당업계에 공지되어 있는 바와 같은 다른 적합한 항균제의 국부화되고/되거나 연장된 전달을 통해) 세균성 결막염 및/또는 각막 궤양을 치료하는 데 사용될 수 있다. 소정의 실시형태에서, 제공되는 기술은 (예를 들어, 시스테아민 하이드로클로라이드 및/또는 당업계에 공지되어 있는 바와 같은 다른 적합한 시스테인 고갈 및/또는 소마토스타틴 저해제의 국부화되고/되거나 연장된 전달을 통해) 시스틴증을 치료하는 데 사용될 수 있다. 소정의 실시형태에서, 제공되는 기술은 (예를 들어, 신경 성장 인자 및/또는 당업계에 공지되어 있는 바와 같은 다른 적합한 항-신경영양성 각막염 작용제의 국부화되고/되거나 연장된 전달을 통해) 신경영양성 각막염을 치료하는 데 사용될 수 있다. 소정의 실시형태에서, 제공되는 기술은 (예를 들어, 텍사메타손 및/또는 당업계에 공지되어 있는 바와 같은 다른 적합한 코르티코스테로이드 작용제의 국부화되고/되거나 연장된 전달을 통해) 망막 분지 또는 중심 정맥 폐색 후 황반 부종을 치료하는 데 사용될 수 있다. 소정의 실시형태에서, 제공되는 기술은 (예를 들어, 사이클로스포린 및/또는 다른 적합한 면역조절제의 국부화되고/되거나 연장된 전달을 통해) 안구 건조를 치료하는 데 사용될 수 있다. 소정의 실시형태에서, 제공되는 기술은 (예를 들어, 트라이플루리딘 및/또는 당업계에 공지되어 있는 바와 같은 다른 적합한 항바이러스제의 국부화되고/되거나 연장된 전달을 통해) HSV-매개성 각막 염증을 치료하는 데 사용될 수 있다.

[0355]

소정의 실시형태에서, 치료될 대상체는 포유동물이다. 소정의 실시형태에서, 대상체는 인간이다. 소정의 실시형태에서, 대상체는 종양 절제 인간 대상체이다. 소정의 실시형태에서, 대상체는 종양 절제 수술을 받을 수 없는 인간 대상체이다. 소정의 실시형태에서, 대상체는 신보조(수술전) 요법을 받은 인간 환자이다. 소정의 실시형태에서, 대상체는 신보조 요법을 받지 않은 인간 환자이다. 소정의 실시형태에서, 대상체는 신보조(수술전) 화학요법을 받은 인간 환자이다. 소정의 실시형태에서, 대상체는 신보조(수술전) 화학요법을 받지 않은 인간 환자이다. 소정의 실시형태에서, 대상체는 신보조 방사선 요법을 받은 인간 환자이다. 소정의 실시형태에서, 대상체는 신보조 방사선 요법을 받지 않은 인간 환자이다. 소정의 실시형태에서, 대상체는 신보조 화학요법 및 방사선 요법을 받은 인간 환자이다. 소정의 실시형태에서, 대상체는 신보조 분자 표적화 요법을 받은 인간 환자이다. 소정의 실시형태에서, 대상체는 신보조 분자 표적화 요법을 받지 않은 인간 환자이다. 소정의 실시형태에서, 대상체는 신보조 화학요법을 받지 않은 인간 환자이다. 일부 실시형태에서, 대상체는 면역 관문 차단 요법을 받고 있거나, 받았거나 또는 받을 것이다. 소정의 실시형태에서, 대상체는 면역 관문 차단 요법을 받고 있다. 소정의 실시형태에서, 대상체는 유일한 치료적 중재로서 분자 표적화 요법(예를 들어, 신보조제 및/또는 보조제로 기술되어 있는 것과 같은 요법)을 받았고/받았거나 받고 있는 인간 환자(예를 들어, 외과적 절제가 실행 가능한 옵션이 아닌 대상체)이다. 일부 실시형태에서, 대상체는 소정의 다른 암 치료제(예를 들어, 공동자극, 종양 용해성 바이러스, CAR T 세포, 형질전환 TCR, TIL, 백신, BiTE, ADC, 사이토카인, 선천성 면역의 조절제 또는 이들의 임의의 조합을 포함하지만 이들로 제한되지 않음)를 투여받고 있거나, 투여받았거나 또는 투여받을 것이다. 소정의 실시형태에서, 대상체는 면역 관문 차단(예를 들어, 항-CTLA-4, 항-PD-1 및/또는 항-PD-L1)을 포함하는 신보조 면역요법을 받은 인간 환자이다. 소정의 실시형태에서, 대상체는 면역 관문 차단(예를 들어, 항-CTLA-4, 항-PD-1 및/또는 항-PD-L1)을 포함하는 신보조 면역요법을 받지 않고/않거나 받지 않을 인간 환자이다. 소정의

실시형태에서, 대상체는 종양이 신보조 요법(고형 종양의 반응 평가 기준(Response Evaluation Criteria in Solid Tumor: RECIST) 또는 면역-관련 반응 기준(immune-related Response Criteria: irRC)에 의해 정의되는 바와 같음)에 객관적으로 반응하지 않은(예를 들어, 안정적 질환, 공격적 질환) 인간 환자이다. 소정의 실시형태에서, 대상체는 표적 병변이 신보조 요법(예를 들어, 부분적 반응, 완전한 반응)에 객관적으로 반응하고/하거나 객관적으로 반응하고 있는 인간 환자이다. 비-표적 병변은 불완전한 반응, 안정적 질환 또는 공격적인 질환을 나타낼 수 있다. 소정의 실시형태에서, 대상체는 보조(수술 후) 환경에서 면역요법을 받을 자격이 있는 인간 환자이다. 소정의 실시형태에서, 대상체는 개, 고양이, 소, 돼지, 말, 양 또는 염소와 같은 길들여진 동물이다. 소정의 실시형태에서, 대상체는 개 또는 고양이와 같은 반려 동물이다. 소정의 실시형태에서, 대상체는 소, 돼지, 말, 양 또는 염소와 같은 가축 동물이다. 소정의 실시형태에서, 대상체는 동물원 동물이다. 다른 실시형태에서, 대상체는 설치류, 돼지, 개 또는 비-인간 영장류와 같은 연구 동물이다. 소정의 실시형태에서, 대상체는 형질전환 마우스 또는 형질전환 돼지와 같은 비-인간 형질전환 동물이다.

[0356] VII. 키트

[0357] 본 개시내용은 또한 본 명세서에서 제공되는 바와 같은 기술을 실행하는데 사용되는 키트를 제공한다. 일부 실시형태에서, 키트는 본 명세서에 기재된 조성물 또는 약제학적 조성물 및 용기(예를 들어, 바이알, 앰플, 병, 주사기 및/또는 디스펜서 패키지, 또는 다른 적합한 용기)를 포함한다. 일부 실시형태에서, 키트는 단일 및/또는 다중 사용 품목으로 제공될 수 있는 주사기, 백 등과 같은 전달 기술 또는 이의 구성 요소를 포함한다. 일부 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 조성물 또는 약제학적 조성물의 하나 이상의 성분(들)은 하나 이상의 용기에 별도로 제공된다. 예를 들어, 중합체 복합 제제의 성분(예를 들어, 폴록사머 및 제2 중합체, 예컨대, 하이알루론산 및/또는 키토산 또는 이들의 변형물에 제한되지 않지만, 예를 들어, 본 명세서에 기재된 것)은 일부 실시형태에서, 별도의 용기에 제공될 수 있다. 일부 이러한 실시형태에서, 생체적합물질의 개별 성분(예를 들어, 폴록사머 및 제2 중합체, 예컨대, 하이알루론산 및/또는 키토산 또는 이들의 변형물에 제한되지 않지만, 예를 들어, 본 명세서에 기재된 것)은 각각 독립적으로 건조 동결건조 분말, 건조 입자 또는 액체로 제공될 수 있다. 일부 실시형태에서, 중합체 복합 제제의 개별 성분(예를 들어, 본 명세서에 기재된 것, 예를 들어, 폴록사머 및 하이알루론산 및/또는 키토산 또는 이의 변형물과 같은 제2 중합체와 같으나 이들로 제한되지 않음)은 용기에 단일 혼합물로서 제공될 수 있다. 일부 이러한 실시형태에서, 단일 혼합물은 건조 동결건조 분말, 건조 입자 또는 액체(예를 들어, 균질한 액체)로서 제공될 수 있다.

[0358] 일부 실시형태에서, 중합체 복합 제제(예를 들어, 본 명세서에 기재된 것)는 용기에 미리 형성된 중합체 네트워크 생체적합물질로서 제공될 수 있다. 일부 실시형태에서, 이러한 미리 형성된 중합체 네트워크 생체적합물질(예를 들어, 하이드로겔)은 건조된 상태로 제공될 수 있다. 일부 실시형태에서, 미리 형성된 중합체 네트워크 생체적합물질은 용기에 (점성 중합체 용액의 형태)로 제공될 수 있다.

[0359] 일부 실시형태에서, 제공되는 키트는 본 명세서에 기재된 조성물 또는 약제학적 조성물의 희석 또는 현탁을 위한 약제학적 부형제를 포함하는 용기를 선택적으로 포함할 수 있다. 일부 실시형태에서, 제공되는 키트는 수성 용액을 포함하는 용기를 포함할 수 있다. 일부 실시형태에서, 제공되는 키트는 완충 용액을 포함하는 용기를 포함할 수 있다.

[0360] 일부 실시형태에서, 제공되는 키트는 본 명세서에 기재된 치료제와 같은 페이로드를 포함할 수 있다. 예를 들어, 일부 실시형태에서, 페이로드는 대상체에게 투여하기 전에 중합체 복합 제제 액체 혼합물(예를 들어, 본 명세서에 기재된 바와 같음)에 첨가될 수 있도록 별도의 용기에 제공될 수 있다. 일부 실시형태에서, 페이로드는 본 명세서에 기재된 중합체 복합 제제에 혼입될 수 있다.

[0361] 소정의 실시형태에서, 제공되는 키트는 면역조절성 페이로드를 포함하지 않을 수 있다. 예를 들어, 일부 실시형태에서, 제공되는 키트는 선천성 면역 반응의 활성화제를 포함하지 않을 수 있다. 일부 실시형태에서, 제공되는 키트는 후천성 면역 반응의 활성화제를 포함하지 않을 수 있다. 일부 실시형태에서, 제공되는 키트는 전염증성 반응의 저해제를 포함하지 않을 수 있다. 일부 실시형태에서, 제공되는 키트는 면역조절성 사이토카인을 포함하지 않을 수 있다.

[0362] 소정의 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 키트는 본 명세서에 기재된 방법을 실시하기 위한 설명서를 더 포함한다. 본 명세서에 기재된 키트는 또한 미국 식품의약국(FDA)과 같은 규제 기관에 의해 요구되는 정보를 포함할 수 있다. 소정의 실시형태에서, 본 명세서에서 제공되는 키트에 포함되는 정보는, 예를 들어, 암의 치료를 위한 처방 정보이다. 설명서는 다양한 형태로 키트에 존재할 수 있고, 이들 중 하나 이상이 키트에 존재할 수 있다. 존재할 수 있는 이러한 설명서 중 한 가지 형태는 키트의 패키징, 패키지 삽입물 등 내의 적합한 매체 또는 기

판 위에 인쇄된 정보, 예를 들어, 정보가 인쇄된 종이의 조각 또는 조각들일 수 있다. 또 다른 수단은 지시 정보가 기록된 컴퓨터 판독 가능한 매체, 예를 들어, 디스켓, CD, USB 드라이브 등일 수 있다. 존재할 수 있는 또 다른 수단은 지시 정보에 접근하기 위해 인터넷을 통해 사용될 수 있는 웹사이트 주소이다. 임의의 편리한 수단이 키트에 존재할 수 있다.

[0363] 본 발명의 다른 특징은 본 발명의 예시를 위해 제공되며 본 발명을 제한하려는 의도가 아닌 예시적인 실시형태의 다음 설명의 과정에서 명백해질 것이다.

[0364] **예시**

[0365] 본 명세서에 기재된 실시형태가 더 완전하게 이해될 수 있도록 하기 위해, 다음의 예가 제시된다. 이들 실시예는 단지 예시를 위한 것이며 어떠한 방식으로든 본 발명을 제한하는 것으로 해석되어서는 안 됨을 이해하여야 한다.

[0366] **실시예 1. 예시적인 본 명세서에 기재된 중합체 복합 제제 및 참조 중합체성 생체적합물질의 제조 및 특성화를 위한 예시적인 물질 및 방법**

[0367] 본 실시예는 본 명세서에 기재된 바와 같은 예시적인 중합체 조합의 제조 및 특성화에 관한 것이다. 일부 실시형태에서, 하나의 생체적합물질(예를 들어, 폴록사머)의 농도가 증가함에 따라, 적합한 중합체 네트워크를 만드는 데 필요한 적어도 하나의 추가적인 생체적합물질(예를 들어, 하이알루론산 및/또는 키토산/변형된 키토산)의 농도가 감소하는 경향이 있는 일반성이 관찰될 수 있다. 일부 실시형태에서, 이러한 일반성은 반대 방향으로 적용된다(예를 들어, 더 낮은 폴록사머 농도를 사용하여 형성된 적합한 중합체 네트워크는 적어도 하나의 추가적인 생체적합물질의 더 높은 농도를 사용할 수 있음).

[0368] 폴록사머 및 하이알루론산을 포함하는 예시적인 중합체 복합 제제가 아래에 나타나 있다:

[0369] 0.1M NaHCO₃, 0.9% 식염수(pH 8.1) 또는 25mM 인산 완충액(pH 7.4 또는 pH 8) 중 13.5%(w/w)의 폴록사머 407 및 0.65%(w/w)의 1.5MDa 하이알루론산을 포함하는 제제.

[0370] 0.1M NaHCO₃, 0.9% 식염수(pH 8.1) 또는 25mM 인산 완충액(pH 7.4 또는 pH 8) 중 10%(w/w) 내지 12.5%(w/w)의 폴록사머 407 및 0.65%(w/w) 내지 1%(w/w)의 1.5MDa 하이알루론산을 포함하는 제제.

[0371] 25mM 인산 완충액(pH 7.4 또는 pH 8) 중 9%(w/w) 내지 10%(w/w)의 폴록사머 407 및 1%(w/w) 내지 1.2%(예를 들어, 1.1%)(w/w)의 1.5MDa 하이알루론산을 포함하는 제제.

[0372] 25mM 인산 완충액(pH 7.4 또는 pH 8) 중 8%(w/w) 내지 9%(w/w)의 폴록사머 407 및 1.65%(w/w) 내지 1.75%(w/w)의 1.32MDa 하이알루론산을 포함하는 제제.

[0373] 10mM PBS(pH 7.4) 또는 25mM 인산 완충액(pH 7.4 또는 pH 8) 중 10%(w/w)의 폴록사머 407 및 1%(w/w) 내지 1.5%(예를 들어, 1.3%)(w/w)의 773kDa 하이알루론산을 포함하는 제제.

[0374] 10mM PBS(pH 7.4) 또는 25mM 인산 완충액(pH 7.4 또는 pH 8) 중 9%(w/w) 내지 10%(w/w)의 폴록사머 407 및 1.2%(w/w) 내지 2.5%(w/w)의 730kDa 하이알루론산을 포함하는 제제.

[0375] 10mM PBS(pH 8) 또는 25mM 인산 완충액(pH 8) 중 9%(w/w) 내지 10%(w/w)의 폴록사머 407 및 1.2%(w/w) 내지 2.5%(w/w)의 730kDa 하이알루론산을 포함하는 제제.

[0376] 10mM PBS(pH 7.4) 또는 25mM 인산 완충액(pH 7.4 또는 pH 8) 중 9%(w/w) 내지 11.5%(w/w)의 폴록사머 407 및 2%(w/w) 내지 2.75%(w/w)의 730kDa 하이알루론산을 포함하는 제제.

[0377] 25mM 인산 완충액(pH 7.4 또는 pH 8) 중 12.3%(w/w)의 폴록사머 407 및 1.625%(w/w)의 730kDa 하이알루론산을 포함하는 제제.

[0378] 25mM 인산 완충액(pH 7.4 또는 pH 8) 중 8%(w/w)의 폴록사머 407 및 1.75%(w/w) 내지 2.25%(w/w)의 337kDa 하이알루론산을 포함하는 제제.

[0379] 25mM 인산 완충액(pH 7.4 또는 pH 8) 중 10%(w/w)의 폴록사머 407 및 2%(w/w) 내지 6%(w/w)의 309kDa 하이알루론산을 포함하는 제제.

[0380] 25mM 인산 완충액(pH 7.4 또는 pH 8) 중 8%(w/w) 내지 12.5%(w/w)의 폴록사머 407 및 1%(w/w) 내지 4%(w/w)의

119kDa 또는 120kDa 하이알루론산을 포함하는 제제.

- [0381] 25mM 인산 완충액(pH 7.4 또는 pH 8) 중 10%(w/w)의 폴록사머 407 및 2%(w/w) 내지 6%(w/w)의 119kDa 또는 120kDa 하이알루론산을 포함하는 제제.
- [0382] 25mM 인산 완충액(pH 7.4 또는 pH 8) 중 8%(w/w) 내지 12.5%(w/w)의 폴록사머 407 및 1%(w/w) 내지 4%(w/w)의 187kDa 하이알루론산을 포함하는 제제.
- [0383] 25mM 인산 완충액(pH 7.4 또는 pH 8) 중 10%(w/w)의 폴록사머 407 및 2%(w/w) 내지 6%(w/w)의 187kDa 하이알루론산을 포함하는 제제.
- [0384] 25mM 인산 완충액(pH 7.4 또는 pH 8) 중 8%(w/w) 내지 10%(w/w)의 폴록사머 338 및 1%(w/w) 내지 1.5%(w/w)의 1.32MDa 하이알루론산을 포함하는 제제.
- [0385] 25mM 인산 완충액(pH 7.4 또는 pH 8) 중 8%(w/w) 내지 10%(w/w)의 폴록사머 338 및 1.4%(w/w) 내지 2%(w/w)의 730kDa 하이알루론산을 포함하는 제제.
- [0386] 25mM 인산 완충액(pH 7.4 또는 pH 8) 중 8%(w/w) 내지 10%(w/w)의 폴록사머 338 및 1.75%(w/w) 내지 2.5%(w/w)의 119kDa 하이알루론산을 포함하는 제제.
- [0387] 폴록사머 및 키토산 또는 변형된 키토산을 포함하는 예시적인 중합체 복합 제제가 아래에 나타나 있다:
- [0388] 10mM PBS, 33mM NaHCO₃, 0.45% 식염수(pH 8.1) 또는 25mM 인산 완충액(pH 7.4) 중 13.5%(w/w)의 폴록사머 407 및 0.65%(w/w) 내지 1.3%(w/w) 카복시메틸 키토산을 포함하는 제제.
- [0389] 10mM PBS, 33mM NaHCO₃, 0.45% 식염수(pH 8.1) 또는 25mM 인산 완충액(pH 7.4) 중 8%(w/w) 내지 12.5%(w/w)의 폴록사머 407 및 2.5%(w/w) 내지 5%(w/w)의 카복시메틸 키토산을 포함하는 제제.
- [0390] 폴록사머, 하이알루론산 및 키토산 또는 변형된 키토산을 포함하는 예시적인 중합체 복합 제제가 아래에 나타나 있다:
- [0391] 25mM 인산 완충액(pH 7.4) 중 8%(w/w) 내지 12.5%(w/w)의 폴록사머 407, 2%(w/w) 내지 6%(w/w)의 119kDa 하이알루론산 및 0.2%(w/w) 내지 5%(w/w)의 카복시메틸 키토산을 포함하는 제제.
- [0392] 25mM 인산 완충액(pH 7.4) 중 8%(w/w) 내지 12.5%(w/w)의 폴록사머 407, 2%(w/w) 내지 6%(w/w)의 187kDa 하이알루론산 및 0.2%(w/w) 내지 5%(w/w)의 카복시메틸 키토산을 포함하는 제제.
- [0393] 25mM 인산 완충액(pH 7.4) 중 8%(w/w) 내지 12.5%(w/w)의 폴록사머 407, 1%(w/w) 내지 3%(w/w)의 773kDa 하이알루론산 및 0.1%(w/w) 내지 1%(w/w)의 카복시메틸 키토산을 포함하는 제제.
- [0394] 25mM 인산 완충액(pH 7.4) 중 8%(w/w) 내지 12.5%(w/w)의 폴록사머 407, 1.0%(w/w) 내지 3%(w/w)의 730kDa 하이알루론산 및 0.1%(w/w) 내지 1%(w/w)의 카복시메틸 키토산을 포함하는 제제.
- [0395] 25mM 인산 완충액(pH 7.4) 중 6%(w/w) 내지 10%(w/w)의 폴록사머 407, 1.25%(w/w) 내지 5%(w/w)의 309kDa 하이알루론산 및 0.2%(w/w) 내지 1.5%(w/w)의 카복시메틸 키토산을 포함하는 제제.
- [0396] 25mM 인산 완충액(pH 7.4) 중 6%(w/w) 내지 10%(w/w)의 폴록사머 407, 1.25%(w/w) 내지 5%(w/w)의 119kDa 하이알루론산 및 0.5%(w/w) 내지 2.5%(w/w)의 카복시메틸 키토산을 포함하는 제제.
- [0397] 25mM 인산 완충액(pH 7.4) 중 8%(w/w) 내지 12.5%(w/w)의 폴록사머 407, 1.25%(w/w) 내지 5%(w/w)의 119kDa 하이알루론산 및 0.2%(w/w) 내지 2%(w/w)의 카복시메틸 키토산을 포함하는 제제.
- [0398] **예시적인 중합체 복합 제제의 유동학적 분석:**
- [0399] 중합체 복합 제제로부터 형성된 하이드로겔의 유동학적 분석은 20mm 평행판, 1,500 μ m 간격 및 0.1Hz 내지 10Hz의 주파수 스윙, 37°C에서 0.4% 변형률(strain), 120초의 침지(soak) 시간 및 60초의 실행 시간을 사용하여 TA instruments Discovery HR2 유량계를 사용하여 수행하였다. 최대 저장 계수(Pa) 및 최소 위상각 δ° 을 측정하였다.
- [0400] **세포주 및 세포 배양:**
- [0401] 4T1-Luc2 유방암 세포를 10% 소태아 혈청(FBS) 및 1% 페니실린/스트렙토마이신이 포함된 RPMI-1640 배지에서 배

양하였다. 모든 세포는 5% CO₂가 있는 가슴 인큐베이터에서 37℃에서 배양하였다.

[0402] 마우스 종양 모델:

[0403] 모든 동물 실험은 6주 내지 8주령의 암컷 BALB/c 마우스(잭슨 래보라토리즈(Jackson Laboratories), #000651)를 사용하여 수행하였다. 동물 생존 연구를 위해, 10⁵개의 4T1-Luc2 세포를 마우스의 네 번째 유방 지방 패드에 동소적으로 접종하였다. 마우스의 크기를 일치시키고, 무작위로 치료 그룹으로 배정하고, 종양 접종 후 제10일 또는 제12일에 수술을 수행하였다. 캘리퍼스로 종양 크기를 측정하였다. 원발성 종양 절제를 위해, 마우스를 2% 아이소플루레인으로 마취시키고, 종양을 절제하고, 수술 시 하이드로겔을 수술 부위에 놓았다.

[0404] 하이드로겔 제조를 위한 예시적인 방법:

[0405] (i) 화학적으로 가교 결합된 하이알루론산(HA) 하이드로겔:

[0406] HyStem 하이드로겔 키트(이에스아이 바이오(ESI Bio), GS1004)를 사용하여 HyStem HA 하이드로겔을 제조하였다. 먼저, 120μl의 글리코실을 테플론 주형(9mm 직경)에 넣었다. 다음으로, 10μl의 면역조절성 페이로드를 선택적으로 첨가하고, 교반하여 균질한 혼합물을 생성하였다. 마지막으로, 30μl의 Extralink를 첨가하고, 하이드로겔을 1시간 동안 가교결합시켰다.

[0407] (ii) 폴록사머-HA 하이드로겔:

[0408] 4ml 바이알에서 (선택적으로 5μl의 면역조절성 페이로드(예를 들어, DMSO에서 40 mg/ml로 제조된 R848(시그마(Sigma) #SML0196)와 함께) 적절한 양의 폴록사머(예를 들어, 고체 입자 제제 또는 액체 제제)와 HA의 고체 입자(예를 들어, 분말) 제제를 배합하여 용액 혼합물을 제조하고, 용액 혼합물을 300rpm에서 15분 동안 혼합한 다음, 100rpm에서 밤새 혼합함으로써 폴록사머-HA 하이드로겔을 제조하였다. 겔 형성을 유도하기 위해, 용액 혼합물을 37℃의 수조에 넣었다. 37℃에서 10분 내지 15분 후, 샘플에서 겔 형성 또는 상 분리(겔 형성 없음)가 관찰되었다. 그런 다음, 생성된 겔에 대해, 예를 들어, 본 명세서에 기재된 바와 같이 유동학적 분석을 수행하였다.

[0409] 일부 실시형태에서, 밤새 혼합한 후 용액 혼합물을 생체내 투여 실험을 위해 200μl를 1ml 주사기(BD-309602)에 옮기기 전에 적어도 10분 동안 얼음에서 냉각시켰다.

[0410] (iii) 폴록사머-CMCH 하이드로겔:

[0411] 20ml 바이알에 적절한 양의 폴록사머와 적절한 완충액 중 CMCH를 칭량하여 용액 혼합물을 제조하고, 300rpm에서 15분 동안 용액 혼합물을 혼합한 다음, 100rpm에서 밤새 혼합함으로써 폴록사머-CMCH 하이드로겔을 제조하였다. 겔 형성을 유도하기 위해, 용액 혼합물을 37℃의 수조에 넣었다. 37℃에서 10분 내지 15분 후, 샘플에서 겔 형성 또는 상 분리(겔 형성 없음)가 관찰되었다. 그런 다음, 생성된 겔에 대해, 예를 들어, 본 명세서에 기재된 바와 같이 유동학적 분석을 수행하였다.

[0412] 일부 실시형태에서, 밤새 혼합한 후 용액 혼합물을 생체내 투여 실험을 위해 200μl를 1ml 주사기(BD-309602)로 옮기기 전에 적어도 10분 동안 얼음에서 냉각시켰다.

[0413] 시험관내 방출 연구:

[0414] 일부 실시형태에서, 테스트 중합체 복합 제제 하이드로겔로부터 각 페이로드의 방출 동역학을 결정하기 위해, 0.15ml의 Hystem 하이드로겔 또는 중합체 복합 제제(예를 들어, 본 명세서에 기재된 바와 같음)를 페이로드(예를 들어, 친유성 또는 친수성 작용제)와 함께 로딩하고, 96 웰 플레이트에 넣었다. 제형을 37℃에서 30분 동안 가열하였다. 그런 다음, 0.15ml의 미리 가온된 37℃ 방출 완충액(예를 들어, Hystem의 경우 물 또는 중합체 복합 제제의 경우 포스페이트 완충 식염수(PBS)(pH 7.4))을 각 웰에 첨가하였다. 지정된 시점에서, 각 웰로부터 0.1ml의 샘플을 채취하고, 흡광도를 측정하고, 보정 곡선을 사용하여 농도를 결정하였다.

[0415] 실시예 2. 예시적인 중합체 복합 제제의 겔화 특성

[0416] 본 실시예 2는 폴록사머 407 및 탄수화물 중합체(예를 들어, 하이알루론산 및/또는 키토산 또는 이의 변형물)일 수 있거나 또는 이를 포함할 수 있는 제2 중합체 성분을 포함하는 소정의 테스트 중합체 복합 제제의 겔화 특성을 설명한다.

[0417] 많은 실시형태에서, 본 명세서에서 설명되고/되거나 이용되는 중합체 복합 제제는 온도 변화에 반응하여 전구체

상태(예를 들어, 중합체 용액 또는 콜로이드)에서 중합체 네트워크 상태로 전환되는 온도-반응성이다. 일부 실시형태에서, 중합체 네트워크 상태는 전구체 상태보다 더 점성인 액체 또는 콜로이드이다. 일부 실시형태에서, 중합체 네트워크 상태는 하이드로겔이다.

[0418] 일부 실시형태에서, 본 명세서에서 설명되고/되거나 이용되는 온도-반응성 중합체 복합 제제는 임의의 화학적 가교제 없이 겔화 온도(예를 들어, 중합체 복합 제제의 임계 겔화 온도 이상인 온도)에서 전구체 상태에서 중합체 네트워크 상태로 전환된다. 일부 실시형태에서, 겔화 온도는 35℃ 내지 39℃의 온도(예를 들어, 37℃의 온도)일 수 있다. 일부 실시형태에서, 본 명세서에서 설명되고/되거나 이용되는 온도-반응성 중합체 복합 제제는 임의의 화학적 가교제 없이 대상체(예를 들어, 인간 대상체)의 체온에서 전구체 상태에서 중합체 네트워크 상태로 전환된다. 일부 실시형태에서, 본 명세서에서 설명되고/되거나 이용되는 온도-반응성 중합체 복합 제제는 대략 28℃ 내지 35℃ 또는 대략 20℃ 내지 28℃의 졸-겔 전환 온도를 나타낸다.

[0419] 일부 실시형태에서, 중합체 복합 제제 및/또는 이의 개별 성분을 적합한 완충액에서 제조하였다. 소정의 실시형태에서, 중합체 복합 제제 및/또는 이의 개별 성분을 수성 완충 시스템에서 제조하였다. 적절한 pH의 적합한 수성 완충 시스템의 예는, 예를 들어, 적절한 pH의 인산 완충액 및/또는 바이카보네이트 완충액을 포함하지만 이들로 제한되지 않는다. 일부 실시형태에서, 중합체 복합 제제 및/또는 이의 개별 성분을 각각 적절한 pH의 인산 완충 식염수(PBS), 소듐 포스페이트 식염수(PS), 포타슘 다이하이드로젠 인산 완충액, 다이포타슘 하이드로젠 인산 완충액, 소듐 바이카보네이트 완충액, 소듐 시트레이트 완충액, 소듐 아세테이트 완충액, TRIS 완충액 및/또는 HEPES 완충액에서 제조하였다. 일부 실시형태에서, 중합체 복합 제제 및/또는 이의 개별 성분을 1mM 내지 500mM, 또는 5mM 내지 250mM 또는 10mM 내지 150mM의 농도 범위의 수성 완충 시스템에서 제조하였다. 소정의 실시형태에서, 적합한 수성 완충액(예를 들어, 인산 완충액)은 10mM 내지 50mM의 농도로 제조하였다. 소정의 실시형태에서, 적합한 수성 완충액(예를 들어, 바이카보네이트 완충액)은 100mM 내지 200mM의 농도로 제조하였다.

[0420] 일부 실시형태에서, 중합체 복합 제제 및/또는 이의 개별 성분을 pH가 대략 중성의 pH인 적합한 완충액(예를 들어, 본 명세서에 기재된 것)에서 제조하였다. 예를 들어, 소정의 실시형태에서, 중합체 복합 제제 및/또는 이의 개별 성분은 pH가 6 내지 9인 적합한 완충액에서 제조할 수 있다. 일부 실시형태에서, 중합체 복합 제제 및/또는 이의 개별 성분 pH가 7 내지 8인 적합한 완충액에서 제조할 수 있다. 일부 실시형태에서, 중합체 복합 제제 및/또는 이의 개별 성분은 pH가 7.2 내지 7.6인 적합한 완충액에서 제조할 수 있다. 일부 실시형태에서, 중합체 복합 제제 및/또는 이의 개별 성분은 pH가 7.4인 적합한 완충액에서 제조할 수 있다. 일부 실시형태에서, 중합체 복합 제제 및/또는 이의 개별 성분은 pH가 8.0인 적합한 완충액에서 제조할 수 있다.

[0421] 다양한 중합체 복합 제제의 겔화 특성을 평가하기 위해, 12%(w/w) 이하의 농도의 폴록사머 및 폴록사머가 아닌 제2 중합체 성분을 포함하는 중합체 제제를 일정 기간(예를 들어, 약 15분 내지 20분) 동안 겔화 과정을 유도하기 위한 표적 온도(예를 들어, 37℃의 온도와 같은 대상체의 체온)에 노출시킨 다음, 중합체 제제의 물리적 상태(예를 들어, 용액 대 겔)를 관찰하였다. 초기 겔 형성 특성을 결정하기 위해 정성적 관찰을 하였다. 중합체 복합 제제는 샘플이 반투명 또는 불투명해지고 기울어지거나 또는 뒤집힐 때 흐르지 않을 때 "양호한 겔"을 형성하는 것으로 간주하였다. 샘플은 온도가 CGT 아래로 떨어질 때까지 용기/바이알의 모양을 유지한다. 상대적으로 "약한 겔"은 "양호한 겔"과 비교할 때 기울어지거나 또는 뒤집힐 때 더 많은 흐름을 보이고, 각각의 CGT 미만의 용액과 비교할 때 더 적은 흐름을 보이는 것으로 정성적으로 결정되었다. 표적 겔화 온도에 노출된 후 하이드로겔을 형성하는 중합체 제제에 대해, 유동학적 분석을 수행하여, 예를 들어, 생성된 하이드로겔의 저장 계수 및/또는 위상각을 결정하였다.

[0422] 도 1a 내지 도 3에 도시된 바와 같이, 인산 완충액 또는 바이카보네이트 완충액(예를 들어, pH 7 내지 8) 중 9%(w/w) 내지 13.5%(w/w)의 폴록사머 407(P407) 및 0%(w/w) 내지 2%(w/w)의 탄수화물 중합체(예를 들어, 하이알루론산 또는 키토산 또는 변형된 키토산)를 포함하는 다양한 중합체 복합 제제를 겔화 특성에 대해 평가하였다.

[0423] 일부 실시형태에서, 소정의 중합체 복합 제제에 포함된 탄수화물 중합체는, 예를 들어, 500kDa 내지 1.5MDa의 평균 분자량을 갖는 하이알루론산이거나 또는 이를 포함한다. 일부 실시형태에서, 소정의 중합체 복합 제제에 포함된 탄수화물 중합체는 750kDa의 평균 분자량을 갖는 하이알루론산이거나 또는 이를 포함한다. 일부 실시형태에서, 소정의 중합체 복합 제제에 포함된 탄수화물 중합체는 1.5MDa의 평균 분자량을 갖는 하이알루론산이거나 또는 이를 포함한다. 도 1a는 10mM PBS(pH 7.4) 중 9.5%(w/w) 내지 13.5%(w/w) 농도의 P407 및 0.65%(w/w) 내지 1.1%(w/w) 농도의 1.5MDa 하이알루론산을 포함하는 소정의 중합체 복합 제제로부터의 겔 형성을 보여준다. 도 1b는 0.1M 바이카보네이트 완충액(pH 8) 중 11%(w/w) 내지 13.5%(w/w) 농도의 P407 및 0.5%(w/w) 내지

1%(w/w) 농도의 1.5MDa 하이알루론산을 포함하는 소정의 중합체 복합 제제로부터의 겔 형성을 보여준다. 도 2a는 10mM PBS(pH 7.4) 중 10%(w/w) 내지 13.5%(w/w) 농도의 P407 및 0.65%(w/w) 내지 2%(w/w) 농도의 750kDa 하이알루론산을 포함하는 소정의 중합체 복합 제제로부터의 겔 형성을 보여준다. 도 2b는 0.1M 바이카보네이트 완충액(pH 8) 중 11%(w/w) 내지 13.5%(w/w) 농도의 P407 및 0.65%(w/w) 내지 2%(w/w) 농도의 730kDa 하이알루론산을 포함하는 소정의 중합체 복합 제제로부터의 겔 형성을 보여준다.

- [0424] 일부 실시형태에서, 소정의 중합체 복합 제제에 포함된 탄수화물 중합체는 변형된 키토산(예를 들어, 카복시메틸 키토산; CMCH)이거나 또는 이를 포함한다. 도 3은 10mM PBS(pH 7.4) 중 11%(w/w) 내지 13.5%(w/w) 농도의 P407 및 1%(w/w) 내지 1.8%(w/w) 농도의 CMCH를 포함하는 소정의 중합체 복합 제제로부터의 겔 형성을 보여준다.
- [0425] 일부 실시형태에서, 소정의 중합체 복합 제제에 포함된 탄수화물 중합체는, 예를 들어, 100kDa 내지 900kDa의 평균 분자량을 갖는 하이알루론산이거나 또는 이를 포함한다. 일부 실시형태에서, 소정의 중합체 복합 제제에 포함된 탄수화물 중합체는 약 119kDa, 187kDa, 309kDa, 730kDa, 773kDa, 886kDa 또는 임의의 이들의 조합의 평균 분자량을 갖는 하이알루론산이거나 또는 이를 포함한다. 일부 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 바와 같은 이러한 중합체 복합 제제는 선택적으로 변형된 키토산을 포함할 수 있다.
- [0426] 일부 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 생체적합물질 중합체 조합(예를 들어, 37°C에서 겔임)은 10%(w/w)의 폴록사머 407 및 1%(w/w) 내지 2.5%(w/w)의 대략 700kDa 내지 800kDa의 분자량을 갖는 하이알루론산 및 선택적으로 0.1%(w/w) 내지 1%(w/w)의 변형된 키토산을 포함한다.
- [0427] 일부 실시형태에서, 생체적합물질 중합체 조합(예를 들어, 37°C에서 겔임)은 본 명세서에 기재된 10%(w/w)의 폴록사머 407 및 3%(w/w) 내지 4%(w/w)의 대략 100kDa 내지 200kDa의 분자량을 갖는 하이알루론산 및 선택적으로 0.1%(w/w) 내지 1%(w/w)의 변형된 키토산을 포함한다.
- [0428] 일부 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 생체적합물질 중합체 조합(예를 들어, 37°C에서 겔임)은 10%(w/w)의 폴록사머 407 및 3%(w/w) 내지 7%(w/w)의 대략 100kDa 내지 200kDa의 분자량을 갖는 하이알루론산 및 선택적으로 0.1%(w/w) 내지 1%(w/w)의 변형된 키토산을 포함한다.
- [0429] 일부 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 생체적합물질 중합체 조합(예를 들어, 37°C에서 겔임)은 9%(w/w)의 폴록사머 407 및 3%(w/w) 내지 7%(w/w)의 대략 100kDa 내지 200kDa의 분자량을 갖는 하이알루론산 및 선택적으로 0.1%(w/w) 내지 1%(w/w)의 변형된 키토산을 포함한다.
- [0430] 일부 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 생체적합물질 중합체 조합(예를 들어, 37°C에서 겔임)은 10%(w/w)의 폴록사머 407 및 2%(w/w)의 대략 309kDa의 분자량을 갖는 하이알루론산 및 선택적으로 0.1%(w/w) 내지 1%(w/w)의 변형된 키토산을 포함한다.
- [0431] 일부 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 생체적합물질 중합체 조합(예를 들어, 37°C에서 겔임)은 10%(w/w)의 폴록사머 407 및 3%(w/w) 내지 4%(w/w)의 대략 100kDa 내지 200kDa의 분자량을 갖는 하이알루론산 및 선택적으로 0.1%(w/w) 내지 2.5%(w/w)의 변형된 키토산을 포함한다.
- [0432] 일부 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 생체적합물질 중합체 조합(예를 들어, 37°C에서 겔임)은 10%(w/w)의 폴록사머 407 및 3%(w/w) 내지 7%(w/w)의 대략 100kDa 내지 200kDa의 분자량을 갖는 하이알루론산 및 선택적으로 0.1%(w/w) 내지 2.5%(w/w)의 변형된 키토산을 포함한다.
- [0433] 일부 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 생체적합물질 중합체 조합(예를 들어, 37°C에서 겔임)은 9%(w/w)의 폴록사머 407 및 3%(w/w) 내지 7%(w/w)의 대략 100kDa 내지 200kDa의 분자량을 갖는 하이알루론산 및 선택적으로 0.1%(w/w) 내지 2.5%(w/w)의 변형된 키토산을 포함한다.
- [0434] 일부 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 생체적합물질 중합체 조합(예를 들어, 37°C에서 겔임)은 8%(w/w)의 폴록사머 407 및 2.5%(w/w) 내지 5%(w/w)의 대략 100kDa 내지 200kDa의 분자량을 갖는 하이알루론산 및 선택적으로 0.1%(w/w) 내지 1%(w/w)의 변형된 키토산을 포함한다.
- [0435] 일부 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 생체적합물질 중합체 조합(예를 들어, 37°C에서 겔임)은 8%(w/w)의 폴록사머 407 및 1.5%(w/w) 내지 2.5%(w/w)의 대략 309kDa의 분자량을 갖는 하이알루론산 및 1%(w/w) 내지 1.5%(w/w)의 변형된 키토산을 포함한다.
- [0436] 일부 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 생체적합물질 중합체 조합(예를 들어, 37°C에서 겔임)은 8%(w/w)의 폴

록사머 407 및 1.5%(w/w)의 대략 773kDa의 분자량을 갖는 하이알루론산 및 0.5%(w/w) 내지 1.0%(w/w)의 변형된 키토산을 포함한다.

- [0437] 일부 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 생체적합물질 중합체 조합(예를 들어, 37℃에서 겔임)은 11%(w/w) 내지 12%(w/w)의 폴록사머 407 및 3%(w/w) 내지 5%(w/w)의 대략 100kDa 내지 200kDa의 분자량을 갖는 하이알루론산 및 선택적으로 0.1%(w/w) 내지 1%(w/w)의 변형된 키토산을 포함한다.
- [0438] 일부 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 생체적합물질 중합체 조합(예를 들어, 37℃에서 겔임)은 9%(w/w) 내지 11%(w/w)의 폴록사머 407 및 1.5%(w/w) 내지 3%(w/w)의 대략 700kDa 내지 800kDa의 분자량을 갖는 하이알루론산 및 선택적으로 0.1%(w/w) 내지 1%(w/w)의 변형된 키토산을 포함한다.
- [0439] 일부 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 생체적합물질 중합체 조합(예를 들어, 37℃에서 겔임)은 9%(w/w) 내지 11%(w/w)의 폴록사머 407 및 5%(w/w) 내지 7%(w/w)의 대략 100kDa 내지 200kDa의 분자량을 갖는 하이알루론산 및 선택적으로 0.1%(w/w) 내지 1%(w/w)의 변형된 키토산을 포함한다.
- [0440] 일부 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 생체적합물질 중합체 조합(예를 들어, 37℃에서 겔임)은 6%(w/w) 내지 8%(w/w)의 폴록사머 407 및 2%(w/w) 내지 3%(w/w)의 대략 700kDa 내지 800kDa의 분자량을 갖는 하이알루론산 및 선택적으로 0.1%(w/w) 내지 1%(w/w)의 변형된 키토산을 포함한다.
- [0441] 일부 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 생체적합물질 중합체 조합(예를 들어, 37℃에서 겔임)은 9%(w/w) 내지 11%(w/w)의 폴록사머 407 및 1%(w/w) 내지 2%(w/w)의 대략 700kDa 내지 800kDa의 분자량을 갖는 하이알루론산 및 선택적으로 0.1%(w/w) 내지 1%(w/w)의 변형된 키토산을 포함한다.
- [0442] 일부 실시형태에서, 소정의 중합체 복합 제제에 포함된 생체적합물질 중합체는 표 1, 표 2, 표 3 및 표 4에 표시된 조합이거나 또는 이를 포함한다.

표 1

소정의 생체적합물질 조합의 겔화 특성

MW HA kDa	HA 의 wt%	P407 의 wt%	CMCH 의 wt%	37°C 에서의 겔
-	-	8	0.4-2.5	없음
-	-	9	0.4-2.5	없음
119	2.5-5	8	-	있음
119	3	8	0.4-0.5	없음
119	4-5	8	0.4-0.5	있음
119	3-7	9	-	있음
119	3	9	0.4-0.5	없음
119	3-4	10	-	있음
119	3-4	10	0.5-2.5	있음
119	3-6	11	-	있음
119	3-4	11.5	-	있음
187	3-4	8	-	있음
187	3-4.1	10	-	있음
309	1.5-2.5	8	-	있음
309	1.5-2.5	8	1-1.5	있음
309	2-3	10	-	있음
730	2.7	6	-	있음
730	2.5	7	-	있음
730	2.3	8	-	있음
730	2.2-2.5	9	-	있음
730	1.2-3	10	-	있음
730	1.8-2	11	-	있음
773	2.7	6	-	있음
773	2.5	7	-	있음
773	1.5-2.3	8	-	있음
773	1.2-2	10	-	있음
773	1.3	10	0.5	있음
886	1.8	9	-	있음
886	1.5	11	-	있음

[0443]

[0444]

표 2, 표 3 및 표 4에 기재된 중합체 조합을 포함하는 제형을 겔화 특성에 대해 테스트하였으며, 37°C에서 겔을 형성하는 것으로 밝혀졌다. 일부 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 중합체 복합 제제는 중합체 복합 제제가 투명한 용액에서 불투명한 조성물로 변할 때, 조성물이 흐름이 없는 것으로 관찰될 때 및/또는 중합체 복합 제제 내에 있는 자성 교반 막대가 자기장이 있는 상태에서 움직이지 않을 때 겔을 형성하는 것으로 간주하였다.

표 2

37°C 에서 겔을 형성하는 것으로 입증된 낮은 MW HA 를 포함하는 조성물

P407 의 wt%	HA 의 wt%	Mw HA kDa	CMCH 의 wt%	P407 의 wt%	HA 의 wt%	Mw HA kDa	CMCH 의 wt%
10	5	73	-	10	3	187	0.2
10	7.5	73	-	10	3	187	0.3
6	9	119	-	10	3	187	2.5
8	2.5	119	-	10	4	187	0.2
8	3	119	-	10	4	187	0.3
8	3.7	119	-	6	2.8	309	-
9	6	119	-	8	2.25	309	-
9	6.5	119	-	8	2.6	309	-
9	7	119	-	8	2.7	309	-
10	1.95	119	-	8	2.8	309	-
10	2	119	-	9	2.5	309	-
10	3	119	-	9	2.6	309	-
10	4	119	-	9	2.7	309	-
10	4.1	119	-	9	2.8	309	-
11	1.75	119	-	10	1.5	309	-
11	5	119	-	10	2	309	-
11	5.5	119	-	10	2.05	309	-
11	6	119	-	10	2.2	309	-
11.5	3	119	-	10	2.3	309	-

[0445]

P407 의 wt%	HA 의 wt%	Mw HA kDa	CMCH 의 wt%	P407 의 wt%	HA 의 wt%	Mw HA kDa	CMCH 의 wt%
11.5	4	119	-	10	2.4	309	-
12	1.15	119	-	10	2.5	309	-
8	2.5	119	1.5	10	2.56	309	-
8	4	119	0.3	10	2.6	309	-
8	4	119	0.4	10	2.7	309	-
8	5	119	0.3	10	2.8	309	-
8	5	119	0.4	10	3	309	-
10	3	119	0.15	10.4	2.4	309	-
10	3	119	0.2	11	1	309	-
10	3	119	0.3	11	2.4	309	-
10	3	119	0.4	11	2.5	309	-
10	3	119	0.5	11	2.6	309	-
10	3	119	1	11	2.8	309	-
10	3	119	1.5	11	3.3	309	-
10	3	119	2	11	3.5	309	-
10	3	119	2.5	11.05	2.4	309	-
10	4	119	0.3	11.2	2.2	309	-
10	4	119	0.4	11.25	2.2	309	-
10	4	119	0.5	11.25	2.3	309	-
10	4	119	1	11.25	2.4	309	-
10	4	119	1.5	11.25	2.5	309	-
10	4	119	5	11.5	2	309	-
9	6.5	119/187	-	12	0.7	309	-
11	5.5	119/187	-	8	2	337	-
11.25	2.8	144	-	8	2.5	337	-
11.5	2.4	144	-	10	1.75	337	-
11.5	2.5	114	-	11	2.4	309	-
11.5	2.6	144	-	11	2.5	309	-
11.5	2.7	144	-	11	2.6	309	-
11.5	2.8	144	-	11	2.8	309	-
8	3	187	-	11	3.3	309	-
8	4	187	-	11	3.5	309	-
9	5.5	187	-	11.05	2.4	309	-
10	3	187	-	11.2	2.2	309	-
10	3.08	187	-	11.25	2.2	309	-
10	4	187	-	11.25	2.3	309	-
10	4.1	187	-	11.25	2.4	309	-
11	4.5	187	-	11.25	2.5	309	-
11.25	2.8	187	-	11.5	2	309	-
11.25	3	187	-	12	0.7	309	-

[0446]

표 3

37°C에서 겔을 형성하는 것으로 입증된 높은 MW HA를 포함하는 조성물

P407 의 wt%	HA 의 wt%	Mw HA kDa	P407 의 wt%	HA 의 wt%	Mw HA kDa
8	1.6	730	11	1.2	766
8	2	730	11	1.5	766
8	2.25	730	11	1.6	766
8.5	1.6	730	11	1.7	766
9	1.6	730	11	1.8	766
9	2.2	730	11.25	1.8	766
9.5	1.6	730	12	0.7	766
10	1.2	730	6	2.4	773
10	1.3	730	6	2.7	773
10	1.4	730	7	2.5	773
10	1.5	730	8	2.3	773
10	1.6	730	9	2.2	773
10	1.8	730	10	1.2	773
10	2	730	10	1.3	773
10	2.25	730	10	1.4	773
10	2.5	730	10	2	773
11.5	1.6	730	10	2.4	773
12.3	1.625	730	11	1.8	773
12.5	1.26	730	9	1.8	866
12.5	1.6	730	11	1.5	866
6	2.7	731	6	1.85	1320
7	2.5	731	8	1.5	1320
8	2.3	731	10	1.25	1320
9	2.2	731	11	0.9	1320
9	2.5	731	12	0.7	1320
10	2	731	8	1.1	1500
10	2.25	731	8	1.5	1500
11	1.8	731	9.9	1.0	1500
11	2	731	9.9	1.5	1500
6	1.95	766	9.9	1.1	1500
8	1.65	766	10	1.0	1500
9	2.2	766	10	1.1	1500
10	1.3	766	10	1.25	1500
10	2	766	10	1.5	1500

[0447]

표 4

37°C에서 겔을 형성하는 것으로 입증된 폴록사머 338을 포함하는 조성물

P338 의 wt%	HA 의 wt%	Mw HA kDa
8	3	119
8	2	337
8	1.6	730
8	1.5	1500
10	2.5	119
10	1.75	337
10	1.4	730
10	1.1	1500

[0448]

[0449]

실시예 3. 예시적인 중합체 복합 제제의 유동학적 특성

[0450] 본 실시예 3은 참조 화학적으로 가교 결합된 중합체성 생체적합물질과 비교하여 위의 실시예 1 및/또는 실시예 2에 기재된 바와 같은 소정의 테스트 중합체 복합 제제의 유동학적 특성을 기술한다. 구체적으로, 실시예 3은 화학적으로 가교 결합된 하이알루론산 생체적합물질과 비교하여 위의 실시예 1 및/또는 실시예 2에 기재된 바와 같은 소정의 테스트 중합체 복합 제제의 저장 계수를 기술한다. 당업자가 이해하는 바와 같이, 생체적합물질의 저장 계수를 측정하는 방법은 당업계에 공지되어 있다. 예를 들어, 일부 실시형태에서, 테스트 및 대조군 생체적합물질의 저장 계수는 0.1Hz 내지 10Hz의 주파수 스위프, 37°C에서 0.4%의 변형률, 120초의 침지 시간 및 60초의 실행 시간에서 평행판이 있는 유량계(예를 들어, 20mm 평행판, 1,500 μ m 간격을 사용하는 TA instruments Discovery HR2 유량계)를 사용하여 측정하였다. 소정의 테스트 생체적합물질의 저장 계수의 결과는 아래 표 5에 나타나 있다:

표 5

소정의 생체적합물질 조합의 소정의 저장 계수

중합체 생체적합물질	저장 계수(G', Pa)
18% P407	15,750
13.5% P407 + 0.65% HA (10 mM PBS)	8,200
13.5% P407 + 0.65% HA (0.1 M 바이카보네이트)	7,800
13.5% P407 + 1.3% CMCH (10 mM PBS)	900
10% P407 + 1% HA (10 mM PBS)	200
HyStem 12.5% Extralink	1,000

[0451]

[0452] 일부 실시형태에서, 예시적인 중합체 복합 제제(예를 들어, 본 명세서에 기재된 것)로부터 형성된 하이드로겔의 저장 계수는 37°C에서 대조군 18%(w/w) P407 하이드로겔의 저장 계수와 크게 다르지 않았다. 일부 실시형태에서, 예시적인 중합체 복합 제제(예를 들어, 본 명세서에 기재된 것)로부터 형성된 하이드로겔의 저장 계수는 대조군 18%(w/w) P407 하이드로겔의 약 절반이었다. 일부 실시형태에서, 예시적인 중합체 복합 제제(예를 들어, 본 명세서에 기재된 것)로부터 형성된 하이드로겔의 저장 계수는 37°C에서 대조군 18%(w/w) P407 하이드로겔의 약 1/10 미만이었다. 일부 실시형태에서, 예시적인 중합체 복합 제제(예를 들어, 본 명세서에 기재된 것)로부터 형성된 하이드로겔의 저장 계수는 약 8kPa 내지 10kPa, 약 7kPa 내지 9kPa, 약 6kPa 내지 8kPa, 약 5kPa 내지 7kPa, 약 4kPa 내지 6kPa, 약 3kPa 내지 5kPa, 약 2kPa 내지 4kPa, 약 1kPa 내지 3kPa, 약 500Pa 내지 2kPa, 약 1kPa 또는 1kPa 미만이었다.

[0453] 도 4a 내지 도 4b에 도시된 바와 같이, 하이알루론산 또는 카복시메틸 키토산과 13.5% 이하의 농도의 P407의 중합체 복합 제제로부터 형성된 하이드로겔은 18%(w/w) 농도의 P407로부터 형성된 하이드로겔보다, 예를 들어, 적어도 30% 이상 더 낮은 저장 계수를 갖는다. 도 4a 내지 도 4b는 10% P407과 1% HA(1.5MDa) 또는 13.5% P407과 1.3% 카복시메틸 키토산의 중합체 복합 제제로부터 형성된 하이드로겔이 12.5% Extralink 티올 가교제 ("HyStem")를 포함한 화학적으로 가교 결합된 하이알루론산 하이드로겔보다, 예를 들어, 적어도 10% 이상 더 낮은 저장 계수를 가짐을 보여준다.

[0454] 소정의 중합체 복합 제제(예를 들어, 본 명세서에 기재된 것)의 보관 안정성을 또한 평가하였다. 예를 들어, 중합체성 생체적합물질의 보관 안정성을 평가하기 위해, 일정 기간 동안 동안 저장 계수를 측정하였다.

[0455] 도 5a 내지 도 5d에 도시된 바와 같이, 소정의 중합체 복합 제제(예를 들어, 본 명세서에 기재된 것)로부터 형성된 하이드로겔의 보관 안정성은 약 1개월 동안 저장 계수에 상당한 변화가 없는 것으로 입증된 바와 같이, 참조 생체적합물질, 예를 들어, 18%(w/w) P407로부터 형성된 하이드로겔의 보관 안정성과 비슷하다. 일부 실시형태에서, 예시적인 중합체 복합 제제(예를 들어, 본 명세서에 기재된 것)로부터 형성된 하이드로겔의 저장 계수는 시간이 지남에 따라 대체로 안정적이었다. 일부 실시형태에서, 예시적인 중합체 복합 제제(예를 들어, 본 명세서에 기재된 것)로부터 형성된 하이드로겔의 저장 계수는 1주, 2주, 3주, 4주 또는 4주 이상 동안 안정적이었다.

[0456] 실시예 4. 활성제의 혼입 및 방출을 위한 예시적인 중합체 복합 제제의 특성화

- [0457] 일부 실시형태에서, 예시적인 중합체 복합 제제는 일정 기간에 걸쳐 그 안에 혼입된 하나 이상의 페이로드의 방출을 제공하는 데 유용할 수 있다. 본 실시예 4는 일정 기간 동안 그 안에 혼입된 페이로드의 방출과 관련하여, 폴록사머 407 및 탄수화물 중합체(예를 들어, 하이알루론산 및/또는 키토산 또는 이의 변형물)일 수 있거나 또는 이를 포함할 수 있는 제2 중합체 성분을 포함하는 소정의 테스트 중합체 복합 제제의 특성화를 기술한다. 일부 실시형태에서, 혼입된 페이로드는 친수성 작용제일 수 있거나 또는 이를 포함할 수 있다. 일부 이러한 실시형태에서, 친수성 작용제 혼입된 작용제의 적어도 20%(예를 들어, 적어도 30%, 적어도 40%, 적어도 50%, 적어도 60%, 적어도 70%, 적어도 80% 이상을 포함)가 6시간, 12시간, 18시간, 24시간, 48시간, 72시간 이상의 기간에 걸쳐 방출될 수 있다. 일부 실시형태에서, 혼입된 페이로드는 친유성 작용제일 수 있거나 또는 이를 포함할 수 있다. 일부 이러한 실시형태에서, 친유성 작용제 혼입된 작용제의 적어도 5%(예를 들어, 적어도 10%, 적어도 20%, 적어도 30%, 적어도 40%, 적어도 50% 이상을 포함)가 6시간, 12시간, 18시간, 24시간, 48시간, 72시간 이상의 기간에 걸쳐 방출될 수 있다.
- [0458] 일부 실시형태에서, 혼입된 페이로드를 갖는 예시적인 중합체 복합 제제(예를 들어, 본 명세서에 기재된 것)로부터 형성된 하이드로겔은 대조군 18%(w/w) P407 하이드로겔의 페이로드 방출 속도와 크게 다르지 않은 페이로드 방출 속도를 나타낸다. 일부 실시형태에서, 혼입된 페이로드를 갖는 예시적인 중합체 복합 제제(예를 들어, 본 명세서에 기재된 것)로부터 형성된 하이드로겔은 대조군 18%(w/w) P407 하이드로겔보다 느린(예를 들어, 적어도 10% 이상) 페이로드 방출 속도를 나타낸다. 일부 실시형태에서, 혼입된 페이로드를 갖는 예시적인 중합체 복합 제제(예를 들어, 본 명세서에 기재된 것)로부터 형성된 하이드로겔은 대조군 18%(w/w) P407 하이드로겔보다 빠른(예를 들어, 적어도 10% 이상) 페이로드 방출 속도를 나타낸다. 일부 실시형태에서, 혼입된 페이로드를 갖는 예시적인 중합체 복합 제제(예를 들어, 본 명세서에 기재된 것)로부터 형성된 하이드로겔은 화학적으로 가교 결합된 하이알루론산 하이드로겔(Extralink 티올 가교제 포함)보다 빠른(예를 들어, 적어도 30% 이상) 페이로드 방출 속도를 나타낸다.
- [0459] 실시예 1에 기재된 바와 같이, 테스트 중합체 복합 제제 하이드로겔로부터의 혼입된 페이로드의 방출 동역학을 평가하였다. 도 6a 내지 도 6b는 37℃의 온도에서 하이드로겔 상태의 예시적인 온도-반응성 중합체 복합 제제로부터의 예시적인 친유성 작용제의 시험관내 방출을 보여주는 반면, 도 7a 내지 도 7b는 37℃의 온도에서 하이드로겔 상태의 예시적인 온도-반응성 중합체 복합 제제로부터의 예시적인 친수성 작용제의 시험관내 방출을 보여준다. 이들 도면은 소정의 중합체 복합 제제(예를 들어, 10% w/w P407 및 1% w/w 1.5MDa 하이알루론산을 포함)로부터 형성된 이러한 하이드로겔이 화학적으로 가교 결합된 하이알루론산 하이드로겔보다 더 낮은 저장 계수를 가질 수 있는 일부 실시형태에서도 화학적으로 가교 결합된 하이알루론산 하이드로겔(Extralink 티올 가교제 포함)이 전형적으로 18%보다 낮은 농도의 폴록사머 및 탄수화물 중합체를 포함하는 소정의 중합체 복합 제제로부터 형성된 하이드로겔보다 더 느리게 친수성 작용제를 방출함을 보여준다. 이론에 얽매이지 않고, 이러한 하이드로겔(예를 들어, 본 명세서에 기재된 것)의 방출 속도는 저장 계수 이외의 다른 특성에 의해 조절될 수 있다.
- [0460] **실시예 5. 종양 절제 대상체의 치료를 위한 예시적인 중합체 조성물 제제의 생체내 평가**
- [0461] 본 실시예 5는 종양 절제 대상체(예를 들어, 종양 절제 부위)에게 투여되는 폴록사머 407 및 탄수화물 중합체(예를 들어, 하이알루론산 및/또는 키토산 또는 이의 변형물)일 수 있거나 또는 이를 포함할 수 있는 제2 중합체 성분을 포함하는 소정의 중합체 복합 제제의 생체내 효능을 입증한다. 일부 실시형태에서, 이러한 중합체 복합 제제는 면역조절성 페이로드 없이 단독으로 투여될 수 있다. 일부 실시형태에서, 이러한 중합체 복합 제제는 면역조절성 페이로드(예를 들어, TLR7/8 효능제)와 함께 혼입될 수 있다.
- [0462] 일부 실시형태에서, 중합체 복합 제제 및 면역조절성 페이로드를 포함하는 제공된 조성물은 이러한 조성물이 투여되지 않거나 또는 면역조절성 페이로드의 혼입 없이 투여될 때 관찰되는 것과 비교하여, 종양 절제 부위에 투여한 후 이러한 조성물이 종양 절제 후(예를 들어, 테스트 대상체가 마우스 대상체인 경우 종양 절제 후 적어도 1개월 또는 테스트 대상체가 인간 대상체인 경우 종양 절제 후 적어도 3개월) 종양 재발 및/또는 전이의 발생률을, 예를 들어, 적어도 10% 이상(예를 들어, 적어도 20%, 적어도 30%, 적어도 40%, 적어도 50%, 적어도 60%, 적어도 70%, 적어도 80%, 적어도 90% 이상 포함) 감소시키는 경우 본 개시내용에 따른 암의 치료(예를 들어, 종양 재발 또는 전이 가능성의 예방 또는 감소 포함)에 유용한 것으로 간주되고/되거나 결정된다.
- [0463] 일부 실시형태에서, 암컷 BALB/cJs 마우스에 100,000개의 유방암 세포(예를 들어, 4T1-Luc2 세포)를 동소적으로 접종하였다. 10일 후, 종양을 외과적으로 절제하고, (i) 본 명세서에 기재된 조성물(예를 들어, 중합체 복합 제제 및, 예를 들어, TLR7/8 효능제(예를 들어, 레스퀴모드), NSAID(예를 들어, 케토폴락), 전문화된 염증해소 촉진 물질(예를 들어, 리졸빈 D2), 아데노신 수용체 길항제(예를 들어, AB928), 브루톤 타이로신 카이네이스(BTK)

저해제(예를 들어, 자누브루티닙), CXCR4 신호전달 경로 저해제(예를 들어, 플레릭사포르)와 같은 면역조절성 페이로드 포함), 또는 (ii) 대조군 조성물(예를 들어, 면역조절성 페이로드 없이 중합체 복합 제제 포함) 중 하나를 종양 절제 부위에 두었다.

[0464] **도 8a 내지 도 8e**에 도시된 바와 같이, TLR7/8 효능제(예를 들어, 레스퀴모드, R848)가 혼입된 8%(w/w) 내지 13.5%(w/w) 또는 6%(w/w) 내지 11%(w/w)의 폴록사머(예를 들어, 10% 폴록사머, 예를 들어, 폴록사머 P407)와 0.6%(w/w) 내지 1.5%(w/w)의 HA(예를 들어, 1.5MDa 1% HA)의 가교 결합된 하이드로겔 조합을 종양 절제 부위에 투여받은 종양 절제 마우스의 그룹은 TLR7/8 효능제 없이 가교 결합된 하이드로겔 조합을 투여받은 대조군 그룹과 비교하여, 예를 들어, 적어도 50% 이상 더 오랜 기간 동안 생존하였다. 또한, TLR7/8 효능제(예를 들어, 레스퀴모드, R848)가 혼입된 이러한 가교 결합된 하이드로겔 조합을 투여받은 종양 절제 마우스의 그룹은 TLR7/8 효능제 없이 가교 결합된 하이드로겔 조합을 투여받은 대조군 그룹보다 훨씬 더 높은 생존율을 나타내었다. 또는, TLR7/8 효능제(예를 들어, 레스퀴모드, R848)가 혼입된 8%(w/w) 내지 13.5%(w/w)의 폴록사머(예를 들어, 10% 폴록사머 예를 들어, 폴록사머 P407)와 0.6%(w/w) 내지 1.5%(w/w)의 HA(예를 들어, 1.5MDa 1% HA)의 이러한 가교 결합된 하이드로겔 조합의 효능은 TLR7/8 효능제(예를 들어, 레스퀴모드, R848)가 혼입된 화학적으로 가교 결합된 하이드로겔("HyStem")에서 관찰된 것과 비슷하거나 또는 더 우수하였다.

[0465] **도 10a 내지 도 10d**에 도시된 바와 같이, TLR7/8 효능제(예를 들어, 레스퀴모드, R848)가 혼입된 8%(w/w) 내지 12.5%(w/w) 또는 6%(w/w) 내지 11%(w/w)의 폴록사머(예를 들어, 8%, 10% 또는 12.5% 폴록사머, 예를 들어, 폴록사머 P407)와 1.2%(w/w) 내지 2.75%(w/w)의 HA(예를 들어, 730KDa 1.625% 또는 2.25% HA) 면역조절성 중합체 조합을 종양 절제 부위에 투여받은 종양 절제 마우스의 그룹은 TLR7/8 효능제 없이 면역조절성 중합체 조합을 투여받은 대조군 그룹과 비교하여 더 오랜 기간 동안 생존하였다. 또한, TLR7/8 효능제(예를 들어, 레스퀴모드, R848)가 혼입된 이러한 면역조절성 중합체 조합을 투여받은 종양 절제 마우스의 그룹은 TLR7/8 효능제 없이 면역조절성 중합체 조합을 투여받은 대조군 그룹보다 더 높은 생존율을 나타내었다.

[0466] **도 11**에 도시된 바와 같이, TLR7/8 효능제(예를 들어, 레스퀴모드, R848)가 혼입된 8%(w/w) 내지 12.5%(w/w) 또는 6%(w/w) 내지 11%(w/w)의 폴록사머(예를 들어, 10% 폴록사머 예를 들어, P407) 및 1%(w/w) 내지 5%(w/w)의 HA(예를 들어, 119KDa 4% HA)의 면역조절성 중합체 조합을 종양 절제 부위에 투여받은 종양 절제 마우스의 그룹은 TLR7/8 효능제 없이 면역조절성 중합체 조합을 투여받은 대조군 그룹과 비교하여 더 오랜 기간 동안 생존하였다. 또한, TLR7/8 효능제(예를 들어, 레스퀴모드, R848)가 혼입된 이러한 면역조절성 중합체 조합을 투여받은 종양 절제 마우스의 그룹은 TLR7/8 효능제 없이 면역조절성 중합체 조합을 투여받은 대조군 그룹보다 더 높은 생존율을 나타내었다.

[0467] **도 12**에 도시된 바와 같이, TLR7/8 효능제(예를 들어, 레스퀴모드, R848)가 혼입되거나 또는 혼입되지 않은 8%(w/w) 내지 12.5%(w/w) 또는 6%(w/w) 내지 11%(w/w)의 폴록사머(예를 들어, 10% 폴록사머 예를 들어, P407) 및 1%(w/w) 내지 5%(w/w)의 HA(예를 들어, 309KDa 2% HA)의 면역조절성 중합체 조합을 종양 절제 부위에 투여받은 종양 절제 마우스의 그룹은 TLR7/8 효능제 없이 15% 폴록사머로 단독 치료를 받은 대조군 그룹과 비교하여 더 오랜 기간 동안 생존하였다.

[0468] 이들 결과는 일부 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 중합체 복합 제제가 면역조절성이며, 예를 들어, 이를 필요로 하는 대상체, 예를 들어, 종양 절제 대상체를 치료하기 위해 면역조절성 페이로드 없이 사용될 수 있음을 보여주었다. 결과는 또한, 일부 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 중합체 복합 제제(예를 들어, 면역조절성이거나 또는 면역조절성이 아님)가 이를 필요로 하는 대상체, 예를 들어, 종양 절제 대상체를 치료하기 위해 면역조절제와 조합하여 사용될 수 있음을 보여주었다.

[0469] 실시예 6: 예시적인 면역조절성 중합체 복합 제제의 확인 및/또는 특성화

[0470] 본 발명의 실시예 6은 특히 종양 절제를 받은 하나 이상의 대상체의 생존을 연장하는 능력을 평가함으로써, 항종양 효능에 대한 면역조절성 중합체 복합 제제의 확인 및/또는 특성화를 설명한다. 따라서, 본 발명의 실시예는 또한 암 치료(예를 들어, 본 명세서에 기재된 바와 같음)에 유용할 수 있는 면역조절성 중합체 복합 제제의 확인 및/또는 특성화를 설명한다. 일부 실시형태에서, 이러한 면역조절성 중합체 복합 제제는 선천성 면역 효현 작용을 유도할 수 있다. 일부 실시형태에서, 이러한 면역조절성 중합체 복합 제제는 염증(예를 들어, 면역억제성 염증, 예컨대, 일부 실시형태에서, 상처 치유와 관련된 면역억제성 염증)을 해소 또는 감소시킬 수 있다.

[0471] 일부 실시형태에서, 종양 절제 후 표적 부위에 대한 면역조절성 중합체 복합 제제의 투여는 이러한 면역조절성 중합체 복합 제제가 투여되지 않았을 때 관찰되는 것과 비교하여 종양 절제를 받은 대상체의 생존을

증가시킨다.

[0472] 일부 실시형태에서, 면역조절성 중합체 복합 제제를 확인 및/또는 특성화하기 위해 암의 동물 모델이 사용될 수 있다. 예를 들어, 종양 절제는 종양이 있는 마우스에서 수행되며, 예를 들어, 면역조절성 페이로드의 부재하에 면역조절성 중합체 복합 제제를 포함하는 본 명세서에 기재된 조성물이 종양 절제 부위에 투여된다. 그런 다음 치료되는 대상체의 생존이 모니터링된다. 일부 실시형태에서, 면역조절성 중합체 복합 제제는 본 발명의 실시예에 기재된 바와 같이 생체내에서 테스트될 때, 대조군 참조(예를 들어, 면역조절성 중합체 복합 제제가 투여되지 않은 대조군)에서 관찰된 것과 비교하여 치료되는 대상체의 생존을, 예를 들어, 적어도 1주, 적어도 2주, 적어도 3주, 적어도 4주, 적어도 2개월, 적어도 3개월, 적어도 4개월, 적어도 5개월, 적어도 6개월 이상 연장시키는 것을 특징으로 하는 경우, 본 개시내용에 따라 유용한 것으로 간주 및/또는 결정된다. 예를 들어, 일부 실시형태에서, 대조군 참조는 면역조절 성분 없이 비-면역조절성 중합체성 생체적합물질(예를 들어, 폴록사머 단독의 생체적합물질)의 투여일 수 있다. 일부 실시형태에서, 대조군 참조는 중합체성 생체적합물질의 투여가 없을 수 있다. 일부 실시형태에서, 대조군 참조는 화학적으로 가교된 생체적합물질(예를 들어, 화학적으로 가교된 HA, 예를 들어, 티올화된 HA)의 투여일 수 있다.

[0473] 일부 실시형태에서, 암컷 BALB/cJ 마우스에 100,000개의 유방암 세포(예를 들어, 4T1-Luc2 세포)를 동소적(orthotopically)으로 접종하였다. 10일 후, 종양을 외과적으로 절제하고, (i) 예를 들어, 면역조절성 페이로드 없이 면역조절성 중합체 복합 제제를 포함하는 본 명세서에 기재된 조성물(예를 들어, 조성물의 면역조절 성분이 생체적합물질로 본질적으로 구성되거나 또는 이로 구성되도록 함) 또는 (ii) 음성 대조군 조성물(예를 들어, 이러한 면역조절성 중합체 복합 제제 또는 비-면역조절성 중합체성 생체적합물질이 없는 완충 용액)을 절제강으로 투여하였다. 동물 생존을 모니터링하여 항종양 면역의 유도를 검사할 수 있다. 일부 실시형태에서, 투여된 면역조절성 중합체 복합 제제가, 예를 들어, 선천성 면역 신호전달을 유도하여 기계적으로 기능하는지 확인하기 위하여, 선천성 면역 신호전달의 중화(예를 들어, 항-IFNAR1의 투여에 의해) 후 동물 생존을 모니터링할 수 있다. 일부 실시형태에서, 투여된 면역조절성 중합체 복합 제제가 염증(예를 들어, 상처 치유와 관련된 면역억제성 염증)을 해소 또는 감소시킴으로써 기계적으로 기능하는지 확인하기 위해, 동물 생존은 염종의 해소 또는 항-염증성 효과의 중화 후 모니터링될 수 있다.

[0474] 투여된 면역조절성 중합체 복합 제제가 후천성 항종양 면역 반응을 유도하는지 여부를 평가하기 위해, 특정 백혈구 서브세트(예를 들어, NK 세포, $CD4^+$ T 세포 또는 $CD8^+$ T 세포)의 고갈 후에 동물 생존을 모니터링할 수 있다.

[0475] 일 양태에서, 본 발명의 실시예 6은 이러한 면역조절성 중합체 복합 제제가 투여되지 않았을 때 관찰된 것과 비교하여 종양 절제 대상체의 생존이 개선된, (i) 선천성 면역 조절 성분으로서 키토산 또는 이의 변형물(예를 들어, 카복시메틸 키토산) 및 (ii) 종양 절제 대상체의 표적 부위에 대해 종양 절제 대상체의 체온에 노출될 때(예를 들어, 이를 필요로 하는 대상체에 투여시) 하이드로겔의 형성을 촉진하는 온도-반응성 폴록사머(예를 들어, P407)를 포함하는 면역조절성 중합체 복합 제제의 투여를 보여준다.

[0476] **예시적인 액체 제제:**

[0477] 일부 실시형태에서, 면역조절성 중합체 복합 제제(예를 들어, 선천성 면역 조절성 중합체 복합 제제)의 액체 제제를 다음과 같이 제조하였다. 예를 들어, 한 예에서, 2.5 중량 퍼센트(wt%)의 카복시메틸 키토산(CMCH)(예를 들어, 헤폐 메디칼 키토산으로부터 입수, 부품 번호 43002, 로트 번호 312-210519-02) 및 12.5% 이하의 농도의 폴록사머 407(P407)을 주사 투여에 적절한 완충 시스템에서 제조하였다. 다른 예에서, 5wt% CMCH(예를 들어, 헤폐 메디칼 키토산으로부터 입수, 부품 번호 43002, 로트 번호 312-210519-02) 및 12.5% 이하의 농도의 P407을 주사 투여에 적절한 완충 시스템에서 제조하였다. 예를 들어, 일부 실시형태에서, 이러한 완충 시스템은 생리학적 pH를 갖는다. 액체 제제를 투여용 1ml 주사기에 넣었다. 일부 실시형태에서, 3wt% 내지 7wt% 저분자 분자량(예를 들어, 100kDa 내지 120kDa)의 하이알루론산 및 12.5% 이하의 농도의 P407을 주사 투여에 적절한 완충 시스템에서 제조하였다.

[0478] **예시적인 마우스 종양 모델:**

[0479] 일부 실시형태에서, 6주령 내지 8주령 암컷 BALB/c 마우스(잭슨 래보라토리즈(Jackson Laboratories), #000651)를 사용하여 동물 실험을 수행하였다. 동물 생존 연구를 위해, 10^5 개의 4T1-Luc2 세포를 마우스의 네 번째 유방 지방 패드에 동소적으로 접종하였다. 캘리퍼로 종양 크기를 측정하였다. 크기-매칭 후, 마우스를 무작위로 치료 그룹에 할당하고, 종양 접종 후 제10일에 수술을 수행하였다. 원발성 종양 절제를 위해, 마우스를

2% 아이소플루레인으로 마취시키고, 종양을 절제하고, 체온에서 결화되는 면역조절성 중합체 복합 제제(예를 들어, 본 명세서에 기재된 바와 같은 선천성 면역 조절성 중합체 복합 제제)를 수술 시에 종양 절제 부위에 투여하였다.

[0480] 도 9는 P407의 액체 제제를 단독으로 투여받은 종양 절제 동물과 비교하여 면역조절성 중합체 복합 제제의 액체 제제(예를 들어, 상이한 농도의 카복시메틸 키토산과 P407 조합의 액체 제제)를 투여받은 동물의 생존 데이터를 보여준다. 도 9에서 보여지는 바와 같이, 종양 절제 부위에서 카복시메틸 키토산(CMCH)과 폴록사머(예를 들어, P407)의 하이드로겔 조합이 제자리에 형성된 종양 절제 동물의 그룹은 이러한 면역조절성 중합체 복합 제제를 투여받지 않은 대조군 그룹과 비교하여 더 오랜 기간, 예를 들어, 적어도 50% 이상 동안 생존하였다. 또한, 카복시메틸 키토산과 폴록사머(예를 들어, P407)의 이러한 조합을 투여받은 종양 절제 동물의 그룹은 이러한 면역조절성 중합체 복합 제제가 없는 대조군보다 훨씬 더 높은 생존율을 나타내었다. 일부 실시형태에서, 이러한 면역조절성 중합체 복합 제제는 선천성 면역 효능작용을 유도하는 데 유용할 수 있다.

[0481] 도 13은 P407 단독의 액체 제제를 투여받은 종양 절제 동물과 비교하여 면역조절성 중합체 복합 제제의 액체 제제(예를 들어, 저분자량 HA(예를 들어, 100kDa 내지 200kDa)와 P407 조합의 액체 제제)를 투여받은 종양 절제 동물의 생존 데이터를 보여준다. 도 13에서 입증된 바와 같이, 종양 절제 부위에서 폴록사머(예를 들어, P407)와 저분자량 HA(예를 들어, 100kDa 내지 200kDa)의 하이드로겔 조합이 제자리에 형성된 종양 절제 동물의 그룹은 이러한 면역조절성 중합체 복합 제제를 투여받지 않은 대조군 그룹과 비교하여 더 오랜 기간 동안 생존하였다. 또한, 폴록사머(예를 들어, P407)와 저분자량 HA(예를 들어, 100kDa 내지 200kDa)의 이러한 조합을 투여받은 종양 절제 동물의 그룹은 이러한 면역조절성 중합체 복합 제제를 투여하지 않은 대조군 그룹에 비해 훨씬 더 높은 생존율을 나타내었다. 일부 실시형태에서, 이러한 면역조절성 중합체 복합 제제는 선천성 면역 효능작용을 유도하는 데 유용할 수 있다.

[0482] 또 다른 양태에서, 본 실시예 6은 염증(예를 들어, 면역억제성 염증)을 해소 또는 감소시키는 데 유용할 수 있는 면역조절성 성분으로서 고분자량 HA(예를 들어, 일부 실시형태에서, 무게가 500kDa 초과인 HA인 것과 같은 본 명세서에 기재된 것, 예를 들어, 일부 실시형태에서, 대략 650kDa HA, 일부 실시형태에서, 대략 730kDa HA, 일부 실시형태에서, 대략 773kDa 또는 일부 실시형태에서, 대략 1.5MDa HA와 같은 본 명세서에 기재된 것) 및 (ii) 종양 절제 대상체의 체온에 노출될 때(예를 들어, 이를 필요로 하는 대상체에게 투여 시) 종양 절제 대상체의 표적 부위에서 하이드로겔의 형성을 촉진하는 온도-반응성 폴록사머(예를 들어, P407)를 포함하는 면역조절성 중합체 복합 제제(치료적 페이로드 없이)의 투여가 이러한 면역조절성 중합체 복합 제제가 투여되지 않았을 때 관찰되는 것과 비교하여 종양 절제 대상체의 생존을 개선시킬 수 있음을 기술한다. 일부 실시형태에서, 이러한 면역조절성 중합체 조합은 자발적 말초 전이가 확립된 마우스 사이에서 의미 있는 생존 이점을 부여할 수 있다. 일부 실시형태에서, 이러한 면역조절성 중합체 복합 제제(치료적 페이로드 없이)는 8% 내지 12.5%의 P407 및 1% 내지 5%의 500kDa HA를 포함할 수 있다. 일부 실시형태에서, 이러한 면역조절성 중합체 복합 제제(치료적 페이로드 없이)는 8% 내지 12.5%의 P407 및 1% 내지 3%의 650kDa HA를 포함할 수 있다. 일부 실시형태에서, 이러한 면역조절성 중합체 복합 제제(치료적 페이로드 없이)는 8% 내지 12.5%의 P407 및 1% 내지 3%의 730kDa HA를 포함할 수 있다. 일부 실시형태에서, 이러한 면역조절성 중합체 복합 제제(치료적 페이로드 없이)는 8% 내지 12.5%의 P407 및 1% 내지 3%의 773kDa HA를 포함할 수 있다. 일부 실시형태에서, 이러한 면역조절성 중합체 복합 제제(치료적 페이로드 없이)는 8% 내지 12.5%의 P407 및 0.5% 내지 2%의 1.5MDa HA를 포함할 수 있다.

[0483] 또 다른 양태에서, 본 실시예 6은 (i) 염증(예를 들어, 면역자극성 염증)을 유도 또는 촉진하는 데 유용할 수 있는 면역조절성 성분으로서 저분자량 HA(예를 들어, 일부 실시형태에서, 무게가 500kDa 미만인 HA, 예를 들어, 일부 실시형태에서, 100kDa 내지 400kDa HA, 예를 들어, 119kDa HA, 187kDa HA, 309kDa HA 또는 337kDa HA를 포함하는 HA로 표시되는 것과 같은 본 명세서에 기재된 것) 및 (ii) 종양 절제 대상체의 체온에 노출될 때(예를 들어, 이를 필요로 하는 대상체에게 투여 시) 종양 절제 대상체의 표적 부위에서 하이드로겔의 형성을 촉진하는 온도-반응성 폴록사머(예를 들어, P407)를 포함하는 면역조절성 중합체 복합 제제(치료적 페이로드 없이)의 투여가 이러한 면역조절성 중합체 복합 제제가 투여되지 않았을 때 관찰된 것과 비교하여 종양 절제 대상체의 생존율을 개선할 수 있음을 기술한다.

[0484] 일부 실시형태에서, 이러한 면역조절성 중합체 조합은 자발적 말초 전이가 확립된 마우스 사이에서 의미 있는 생존 이점을 부여할 수 있다. 일부 실시형태에서, 이러한 면역조절성 중합체 복합 제제(면역조절성 페이로드 없이)는 8% 내지 12.5%의 P407 또는 6% 내지 10%의 P407 및 1% 내지 5%의 119kDa HA 또는 5% 내지 9%의 119kDa HA를 포함할 수 있다. 일부 실시형태에서, 이러한 면역조절성 중합체 복합 제제(치료적 페이로드 없이)는 8% 내

지 12.5%의 P407 및 1% 내지 5%의 187kDa HA를 포함할 수 있다. 일부 실시형태에서, 이러한 면역조절성 중합체 복합 제제(치료적 페이로드 없이)는 8% 내지 12.5%의 P407 및 1% 내지 5%의 309kDa HA를 포함할 수 있다. 일부 실시형태에서, 이러한 면역조절성 중합체 복합 제제(치료적 페이로드 없이)는 8% 내지 12.5%의 P407 및 1% 내지 5%의 337kDa HA를 포함할 수 있다.

[0485] 실시예 7. 추가의 예시적인 중합체 복합 제제의 겔화 특성 평가

[0486] 본 실시예 7은 폴록사머 407과 탄수화물 중합체(예를 들어, 고분자량 하이알루론산 또는 이의 변형물)일 수 있거나 또는 이를 포함할 수 있는 제2 중합체 성분을 포함하는 소정의 테스트 중합체 복합 제제의 겔화 특성의 평가를 기술한다.

[0487] 다음 표 6은 pH가 대략 중성의 pH인 적합한 완충액(예를 들어, 본 명세서에 기재된 것)에서 제조된 소정의 예시적인 중합체 복합 제제 및/또는 이의 개별 성분을 보여준다.

표 6

소정의 예시적인 중합체 복합 제제		
P407 의 wt%	HA 의 wt%	Mw HA kDa
5	2	1320
5	2.1	1320
4	2.2	1320
4	2.3	1320
5	2.4	766
5	2.5	766
4	2.6	766
4	2.7	766

[0488]

[0489] 예를 들어, 소정의 실시형태에서, 중합체 복합 제제 및/또는 이의 개별 성분은 pH가 6 내지 9인 적합한 완충액에서 제조될 수 있다. 일부 실시형태에서, 중합체 복합 제제 및/또는 이의 개별 성분은 pH가 7 내지 8인 적합한 완충액에서 제조될 수 있다. 일부 실시형태에서, 중합체 복합 제제 및/또는 이의 개별 성분은 pH가 7.2 내지 7.6인 적합한 완충액에서 제조될 수 있다. 일부 실시형태에서, 중합체 복합 제제 및/또는 이의 개별 성분은 pH가 7.4인 적합한 완충액에서 제조될 수 있다. 일부 실시형태에서, 중합체 복합 제제 및/또는 이의 개별 성분은 pH가 8.0인 적합한 완충액에서 제조될 수 있다.

[0490] 일부 실시형태에서, 중합체 복합 제제 및/또는 이의 개별 성분은 적합한 완충액에서 제조된다. 소정의 실시형태에서, 중합체 복합 제제 및/또는 이의 개별 성분은 수성 완충 시스템에서 제조된다. 적절한 pH의 적합한 수성 완충 시스템의 예는, 예를 들어, 적절한 pH의 인산 완충액을 포함하지만 이들로 제한되지 않는다. 일부 실시형태에서, 중합체 복합 제제 및/또는 이의 개별 성분은 각각 적절한 pH의 인산 완충 식염수(PBS), 소듐 포스페이트 식염수(PS), 포타슘 다이하이드로젠 인산 완충액, 다이포타슘 하이드로젠 인산 완충액에서 제조된다. 일부 실시형태에서, 중합체 복합 제제 및/또는 이의 개별 성분은 소듐 포스페이트 0.9% 식염수에서 제조된다. 일부 실시형태에서, 중합체 복합 제제 및/또는 이의 개별 성분은 10mM 내지 50mM 또는 20 mM 내지 40mM 범위 내의 농도의 수성 완충 시스템에서 제조된다.

[0491] 다양한 중합체 복합 제제의 겔화 특성을 평가하기 위해, 위의 표 6에 기재된 바와 같은 각각의 중합체 제제를 일정 기간(예를 들어, 약 15분 내지 20분) 동안 겔화 과정을 유도하는 표적 온도(예를 들어, 37°C의 온도와 같은 대상체의 체온)에 노출시킨 다음, 중합체 제제의 물리적 상태(예를 들어, 용액 대 겔)를 관찰하였다. 겔 형성 특성을 결정하기 위해 정성적 관찰을 하였다. 중합체 복합 제제는 중합체 복합 제제가 투명한 용액에서 불투명한 조성물로 변할 때, 제제가 흐름이 없는 것으로 관찰될 때 및/또는 중합체 복합 제제에 있는 자성 교반 막대가 자기장이 있는 곳에서 움직이지 않을 때 겔을 형성하는 것으로 간주하였다.

[0492] 표적 겔화 온도에 노출된 후 겔을 형성하는 중합체 제제의 경우, 예를 들어, 생성된 하이드로겔의 저장 계수 및/또는 위상각을 결정하기 위해 유동학적 분석을 수행하였다.

[0493] 동등물 및 범위

[0494] 청구범위에서, 단수는 상반되게 표시되거나 달리 문맥으로부터 명백하지 않는 한 하나 또는 둘 이상을 의미할

수 있다. 그룹의 하나 이상의 구성원 사이에 "또는"을 포함하는 청구항 또는 설명은 그룹 구성원 중 하나, 하나 이상 또는 모두가 반대로 표시되지 않거나 또는 달리 문맥으로부터 명백하지 않는 한 주어진 제품 또는 과정에 존재하거나, 이용되거나, 또는 이들과 관련이 있는 경우 충족되는 것으로 간주된다. 본 발명은 정확하게 그룹의 한 구성원이 제품 또는 과정에 존재하거나, 이용되거나 또는 달리 이와 관련된 실시형태를 포함한다. 본 발명은 그룹 구성원 중 하나 이상 또는 모두가 주어진 제품 또는 과정에 존재하거나, 이용되거나 또는 달리 이와 관련된 실시형태를 포함한다.

[0495]

또한, 본 발명은 열거된 청구항 중 하나 이상으로부터의 하나 이상의 제한, 요소, 조항 및 설명 용어가 다른 청구항에 도입되는 모든 수정, 조합 및 순열을 포함한다. 예를 들어, 다른 청구항에 종속된 임의의 청구항은 동일한 기본 청구항에 종속된 임의의 다른 청구항에서 발견되는 하나 이상의 제한을 포함하도록 수정될 수 있다. 요소가 목록으로, 예를 들어, 마쿠시 그룹 형식으로 표시되는 경우, 요소의 각 하위그룹 또한 개시되며, 임의의 요소(들)는 그룹으로부터 제거될 수 있다. 일반적으로, 본 발명 또는 본 발명의 양태가 특정 요소 및/또는 특징을 포함하는 것으로 언급되는 경우, 본 발명의 소정의 실시형태 또는 본 발명의 양태는 이러한 요소 및/또는 특징으로 구성되거나 또는 본질적으로 구성된다는 것을 이해하여야 한다. 단순함을 위해, 이러한 실시형태는 본 명세서에서 이런 말들로 구체적으로 제시되지 않았다. 또한, 용어 "포함하는" 및 "함유하는"은 개방된 것으로 의도되며, 추가적인 요소 또는 단계의 포함을 허용한다는 점에 유의한다. 범위가 주어지는 경우, 중점이 포함된다. 또한, 달리 표시되거나 또는 달리 문맥 및 당업자의 이해로부터 명백하지 않는 한, 범위로 표현된 값은 문맥에서 명백하게 달리 지시하지 않는 한 범위의 하한 단위의 1/10까지 본 발명의 상이한 실시형태에서 언급된 범위 내의 임의의 특정 값 또는 하위-범위를 취할 수 있는 것으로 이해되어야 한다.

[0496]

당업자라면 본 명세서에 기재된 본 발명의 특정 실시형태에 대한 많은 등가물을 인식하거나 또는 일상적인 실험만을 사용하여 확인할 수 있을 것이다. 열거된 청구항 중 하나 이상으로부터의 하나 이상의 제한, 요소, 조항, 설명 용어 등이 달리 표시되지 않거나 모순 또는 불일치가 발생할 것이라는 것이 당업자에게 명백하지 않는 한 동일한 기본 청구항(또는, 관련되는 경우, 임의의 다른 청구항)에 종속된 다른 청구항에 도입되는 모든 수정, 조합 및 순열을 포함하는 것으로 이해되어야 한다. 또한, 본 발명의 임의의 실시형태 또는 양태는 특정 배제가 명세서에 인용되는지 여부에 관계없이 청구범위에서 명시적으로 배제될 수 있음을 이해하여야 한다. 본 발명의 범위는 위의 설명으로 제한되지 않으며, 오히려 다음의 청구범위에 제시된 바와 같다.

도면

도면1a

10mM PBS 중 P407과 1.5MDa HA를 사용한

젤 형성의 히트 맵

		P407 (%)						
1.5MDa HA (10mM PBS 중, pH 7.4)		13.5%	13%	12%	11%	10%	9.5%	9%
	1.1%							
	1.05%							
	1%							
	0.8%							
	0.7%							
	0.65%							
	0%							

우수한 젤

약한 젤

젤 없음

도면1b

0.1M 바이카보네이트 중 P407과 1.5MDa HA를 사용한
젤 형성의 히트 맵

		P407 (%)				
1.5MDa HA (0.1M bicar 중, pH 8.0)		13.5%	13%	12%	11%	10%
	1%					
	0.9%					
	0.8%					
	0.7%					
	0.65%					
	0.5%					
	0%					

 우수한 젤
 약한 젤
 젤 없음

도면2a

10mM PBS 중 P407과 730KDa HA를 사용한
젤 형성의 히트 맵

		P407 (%)				
730KDa HA (10mM PBS 중, pH 7.4)		13.5%	13%	12%	11%	10%
	2%					
	1.75%					
	1.5%					
	1.3%					
	1.25%					
	1%					
	0.65%					
	0%					

 우수한 젤
 약한 젤
 젤 없음

도면2b

0.1M 바이카보네이트 중 P407과 730KDa HA를 사용한
겔 형성의 히트 맵

730KDa HA (0.1M bicar 중, pH 8.0)	P407 (%)					
		13.5%	13%	12.5%	12%	11%
	2%	우수한 겔	우수한 겔	우수한 겔	우수한 겔	우수한 겔
	1.8%	우수한 겔	우수한 겔	우수한 겔	우수한 겔	우수한 겔
	1.6%	우수한 겔	우수한 겔	우수한 겔	우수한 겔	우수한 겔
	1.5%	우수한 겔	우수한 겔	우수한 겔	우수한 겔	우수한 겔
	1.3%	우수한 겔	우수한 겔	우수한 겔	우수한 겔	우수한 겔
	1.2%	우수한 겔	우수한 겔	우수한 겔	우수한 겔	우수한 겔
	1%	우수한 겔	우수한 겔	우수한 겔	우수한 겔	우수한 겔
	0.65%	우수한 겔	우수한 겔	우수한 겔	우수한 겔	우수한 겔
	0%	우수한 겔	우수한 겔	우수한 겔	우수한 겔	우수한 겔

 우수한 겔
 약한 겔
 겔 없음

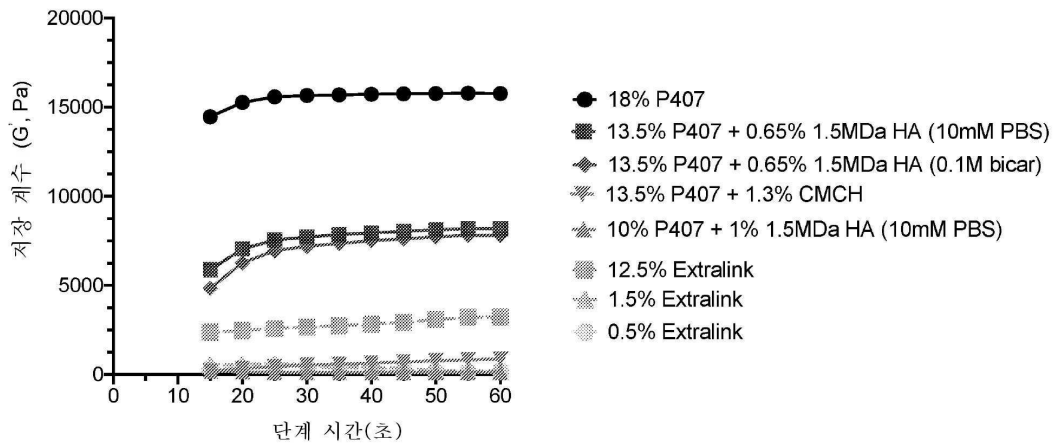
도면3

10mM PBS 중 P407과 CMCH를 사용한
겔 형성의 히트 맵

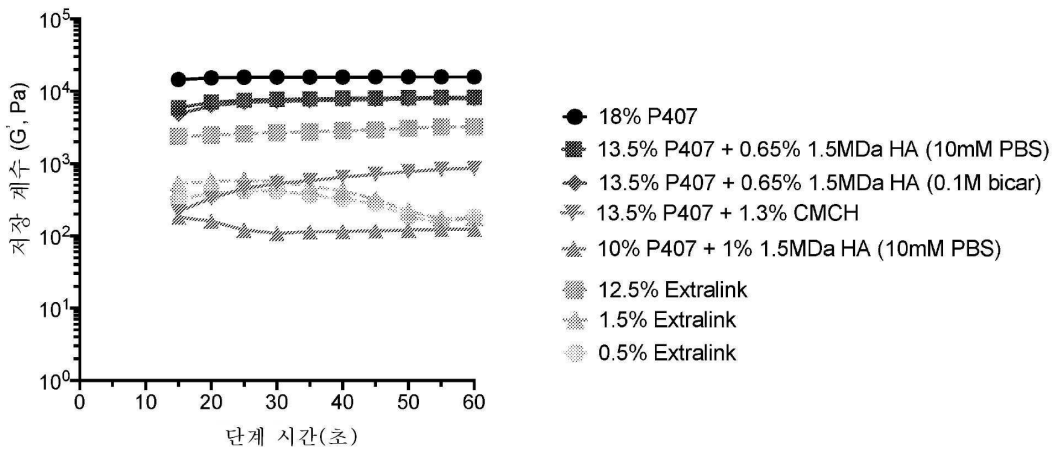
CMCH (10mM PBS 중, pH 7.4)	P407 (%)				
		13.5%	13%	12.5%	12%
	1.8%	우수한 겔	우수한 겔	우수한 겔	우수한 겔
	1.6%	우수한 겔	우수한 겔	우수한 겔	우수한 겔
	1.5%	우수한 겔	우수한 겔	우수한 겔	우수한 겔
	1.4%	우수한 겔	우수한 겔	우수한 겔	우수한 겔
	1.3%	우수한 겔	우수한 겔	우수한 겔	우수한 겔
	1.2%	우수한 겔	우수한 겔	우수한 겔	우수한 겔
	1%	우수한 겔	우수한 겔	우수한 겔	우수한 겔
	0%	우수한 겔	우수한 겔	우수한 겔	우수한 겔

 우수한 겔
 약한 겔
 겔 없음

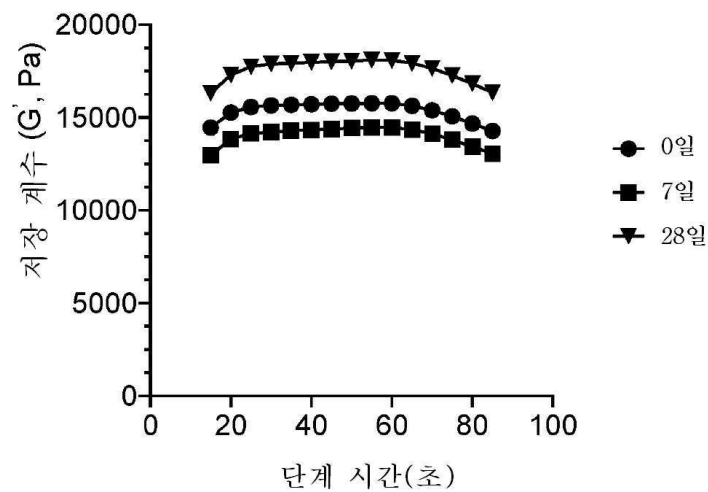
도면4a



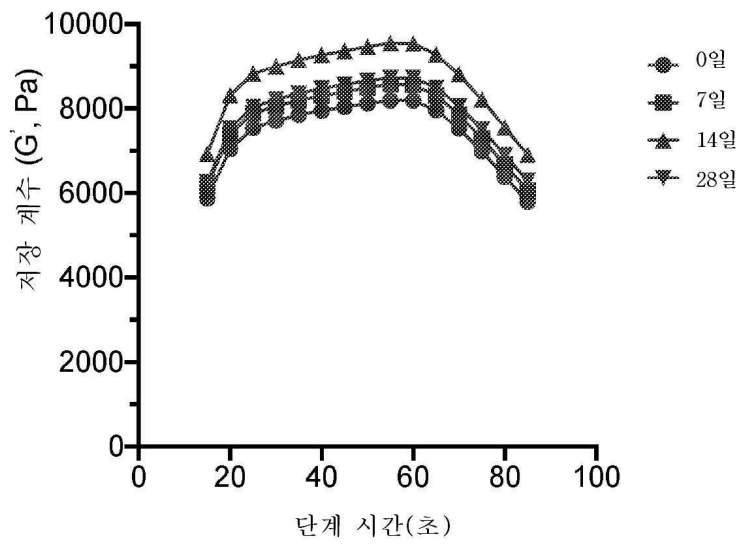
도면4b



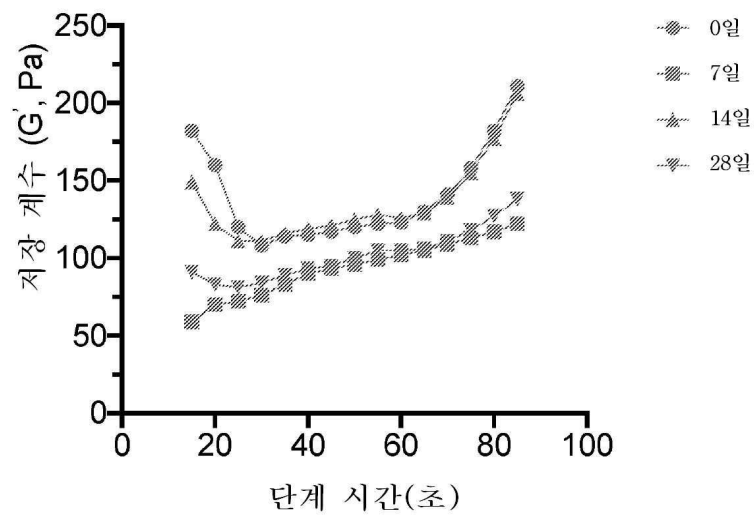
도면5a



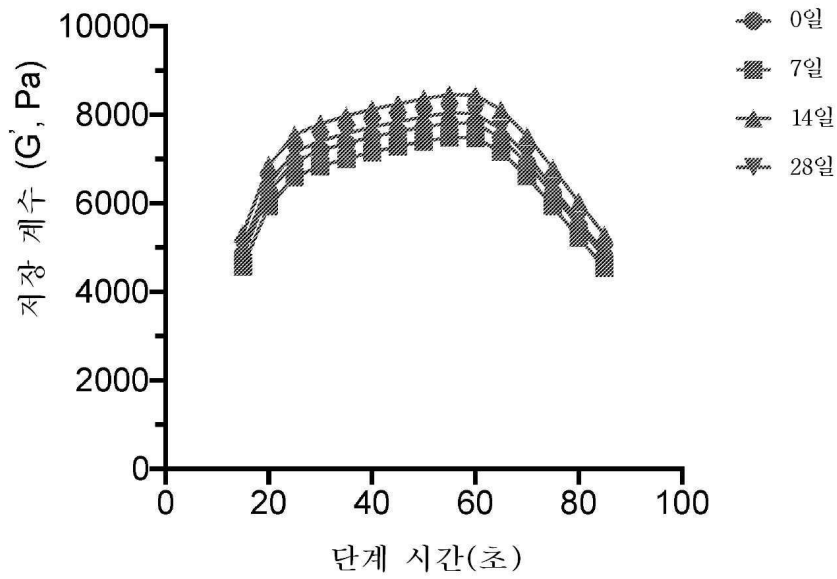
도면5b



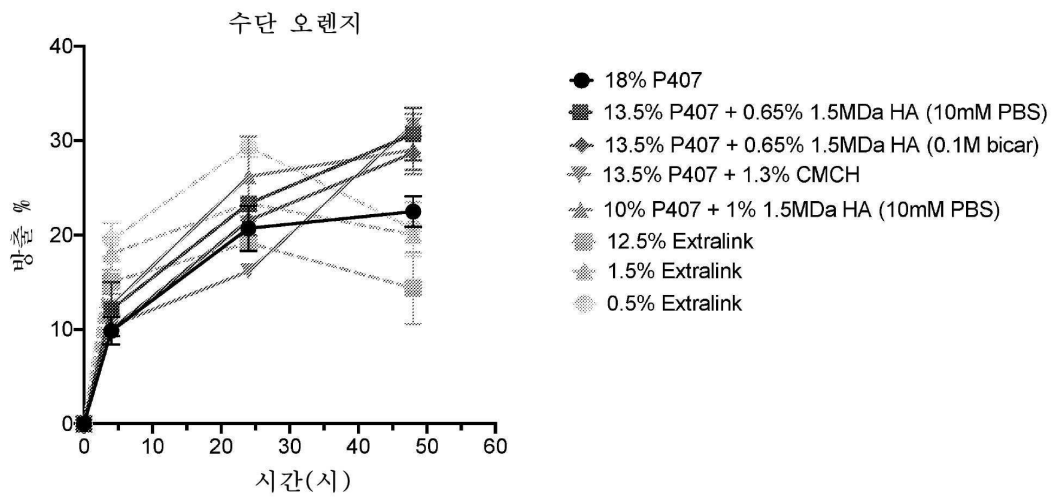
도면5c



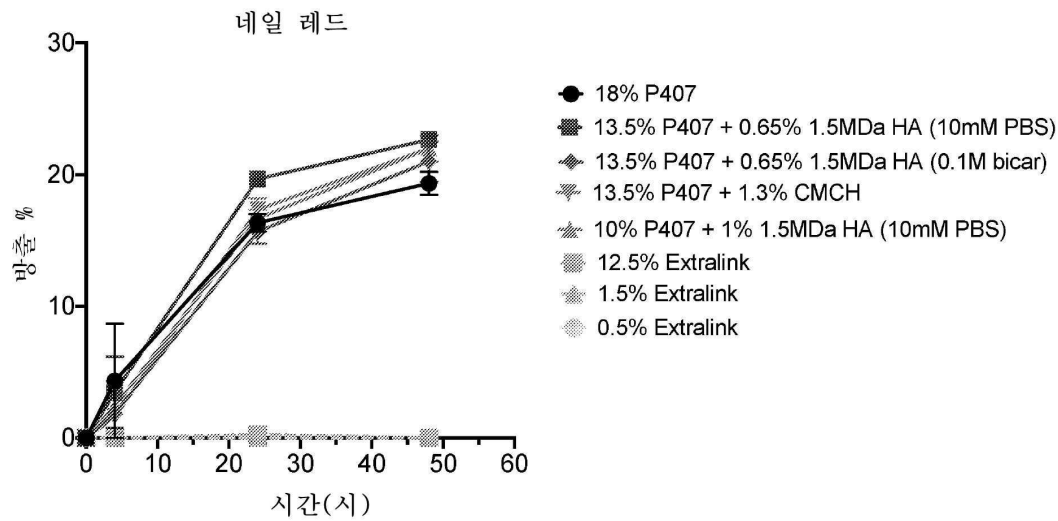
도면5d



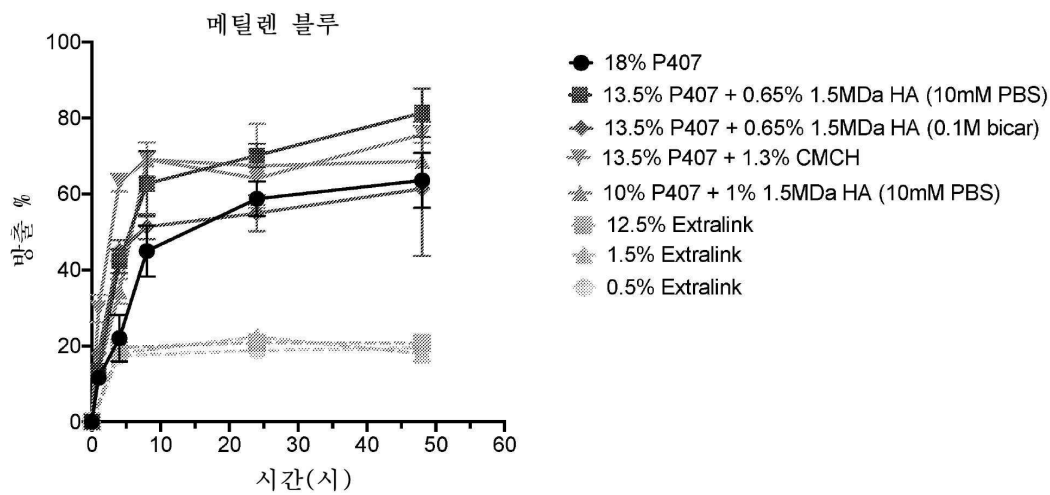
도면6a



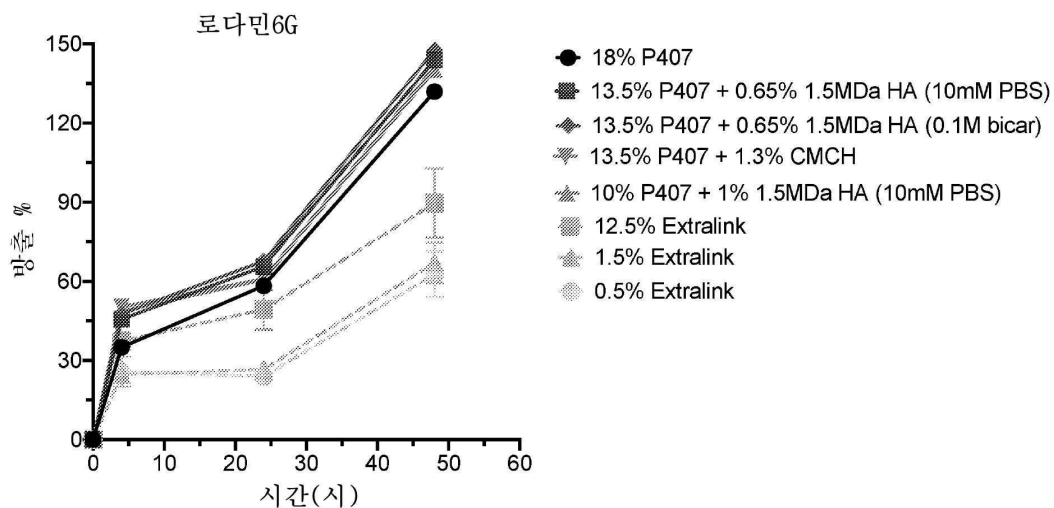
도면6b



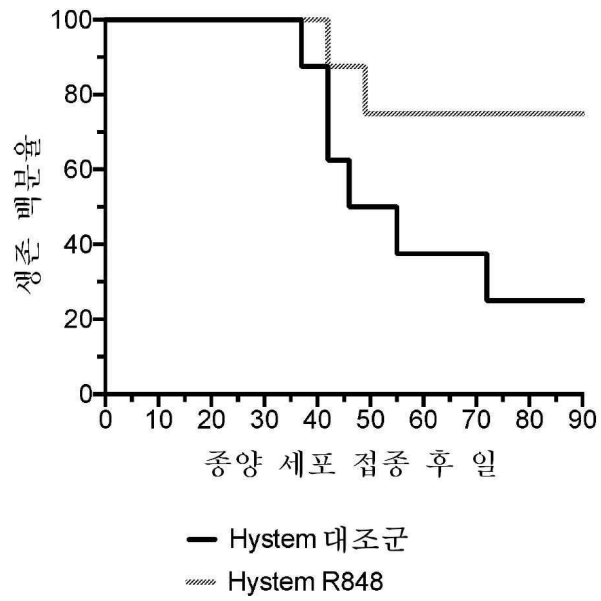
도면7a



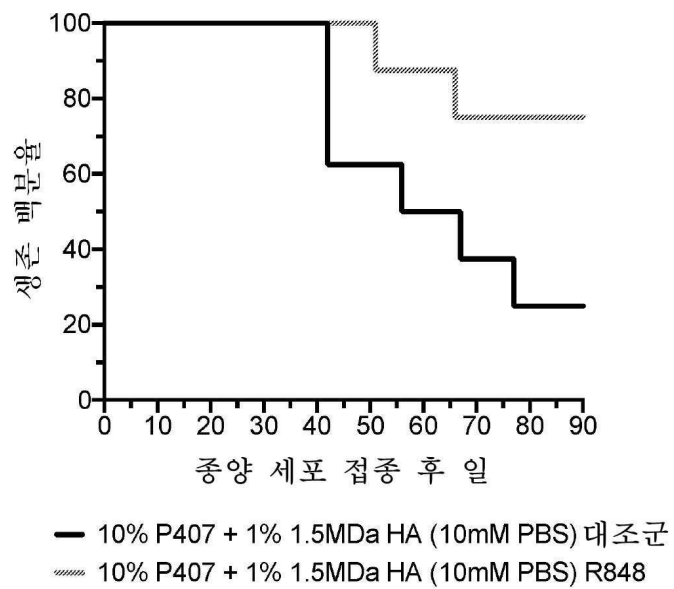
도면7b



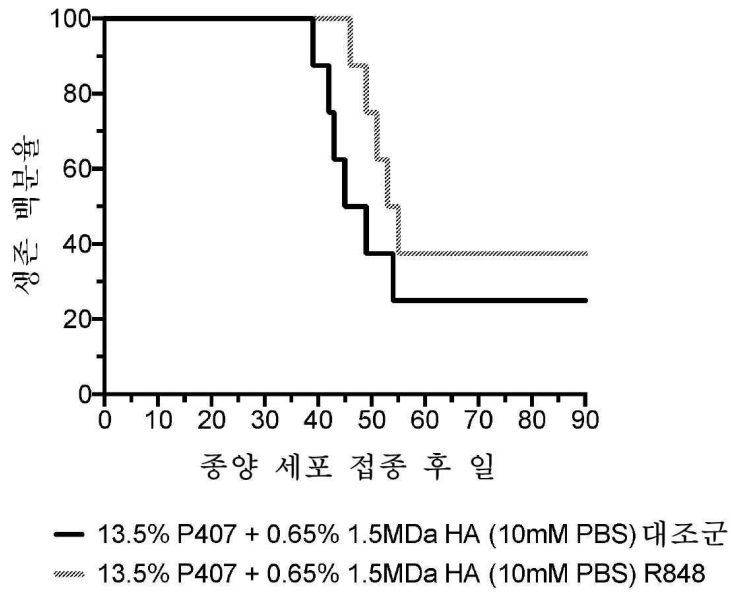
도면8a



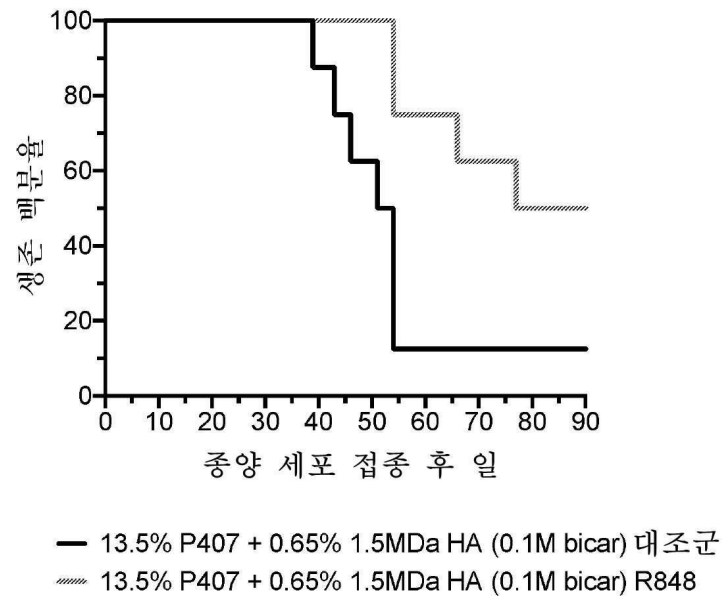
도면8b



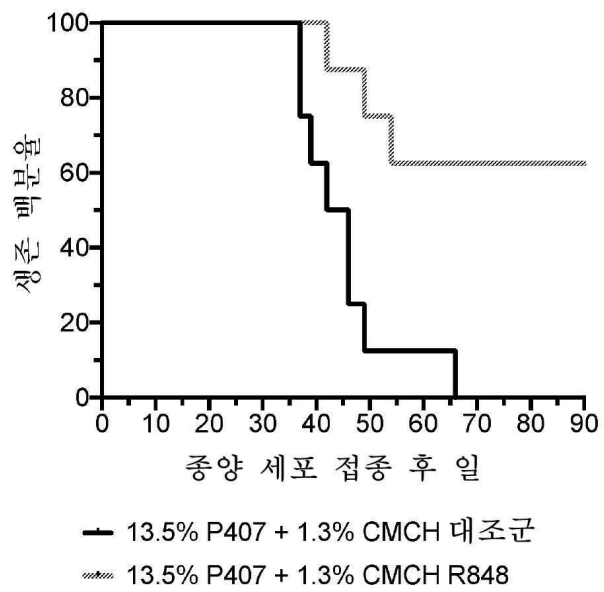
도면8c



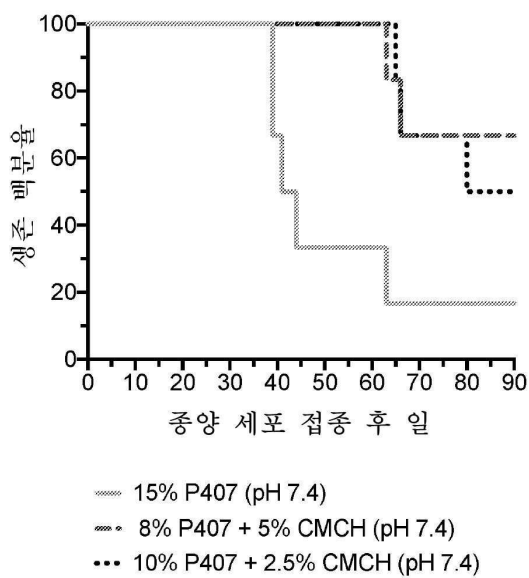
도면8d



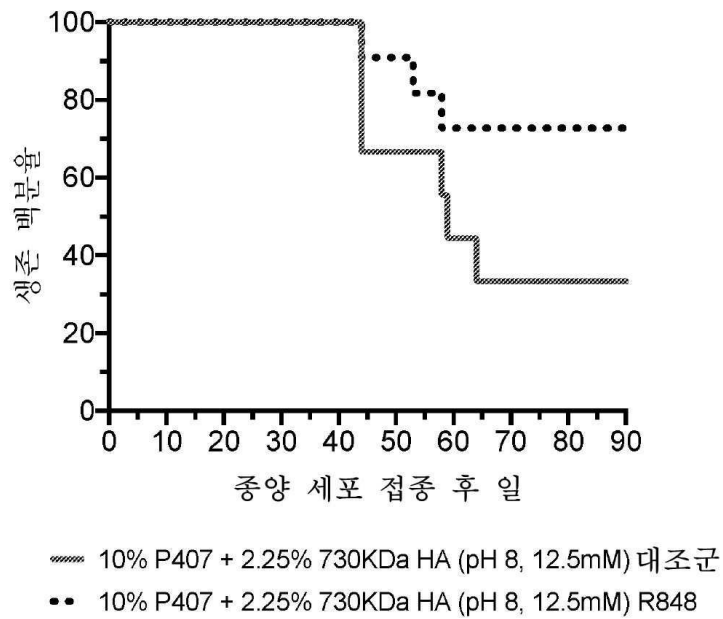
도면8e



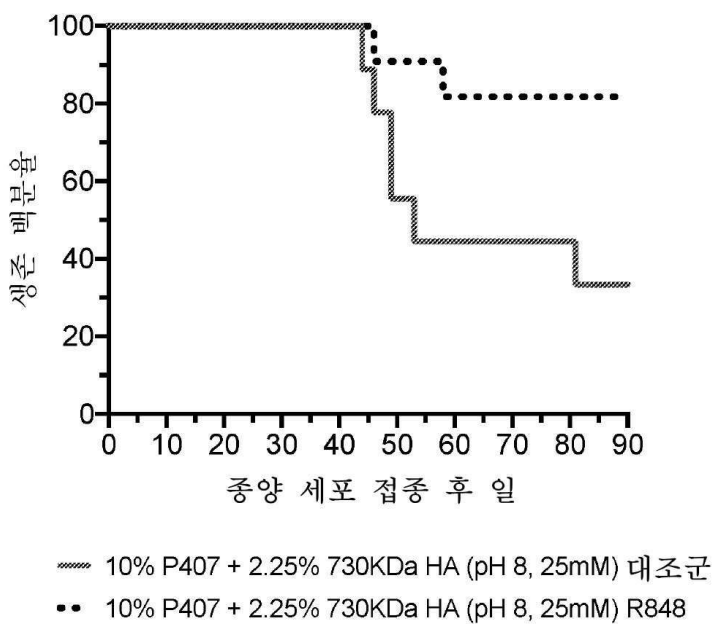
도면9



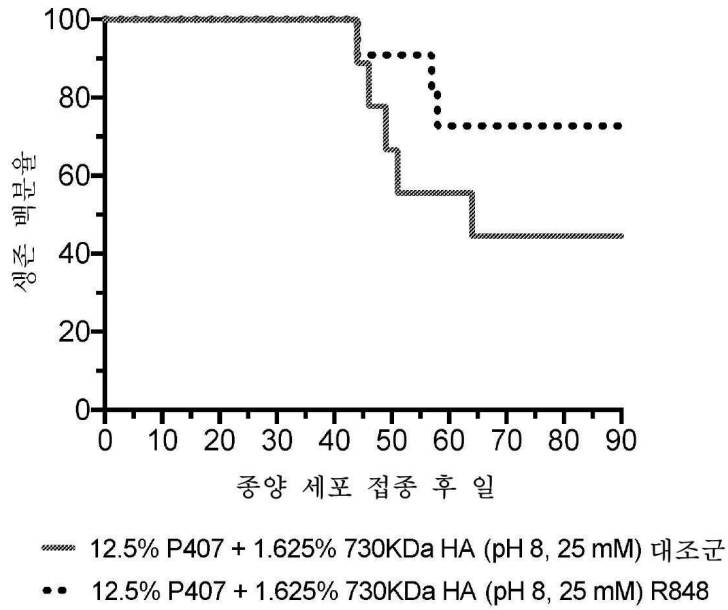
도면10a



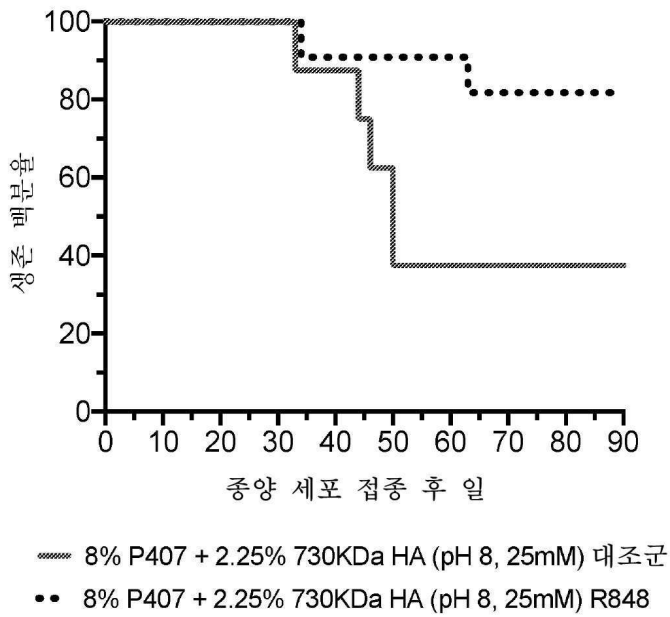
도면10b



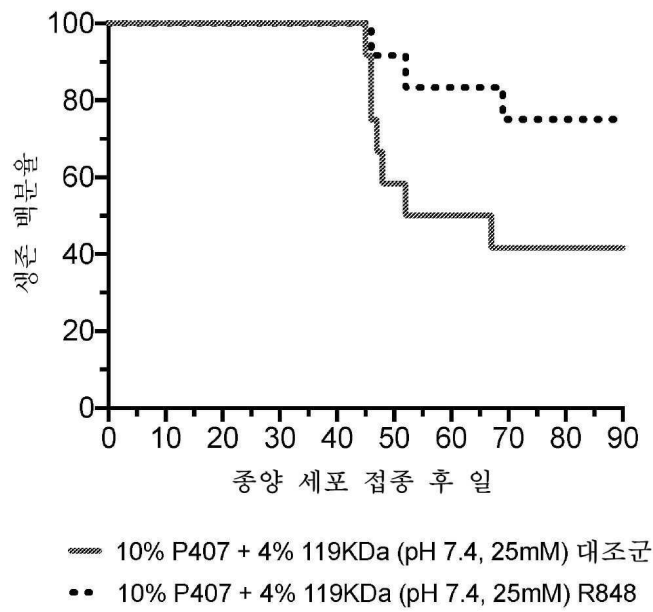
도면10c



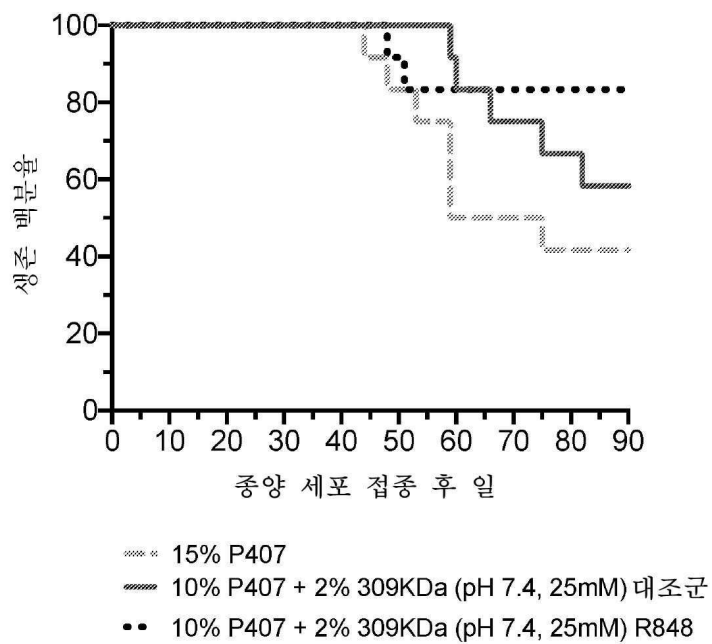
도면10d



도면11



도면12



도면13

