

**(19) 대한민국특허청(KR)**
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2019-0111299

(43) 공개일자 2019년10월02일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)

A61L 24/04 (2006.01) **A61B 17/12** (2006.01)

(52) CPC특허분류

A61L 24/04 (2013.01)**A61B 17/12186** (2013.01)

(21) 출원번호 10-2018-0033254

(22) 출원일자 2018년03월22일

심사청구일자 2018년03월22일

(71) 출원인

울산대학교 산학협력단

울산광역시 남구 대학로 93(무거동)

아주대학교산학협력단

경기도 수원시 영통구 월드컵로 206 (원천동)

(뒷면에 계속)

(72) 발명자

이덕희

서울특별시 광진구 능동로27가길 1-6, 301호

황선문경기도 부천시 원미구 조마루로 134 아주아파트
1114동 503호

(뒷면에 계속)

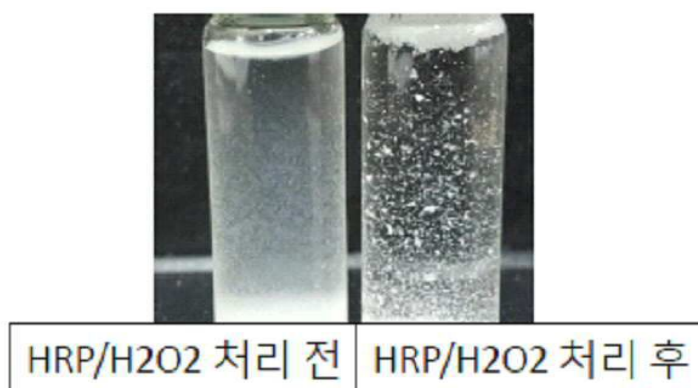
(74) 대리인

제일특허법인(유)

전체 청구항 수 : 총 21 항

(54) 발명의 명칭 **색전 재료용 조성물 및 색전 재료의 제조 방법****(57) 요약**

본 발명은 색전 재료용 조성물 및 색전 재료의 제조 방법에 관한 것으로서, 본 발명에 따르면, 색전 재료의 직경을 제어함으로써 색전술이 적용될 수 있는 혈관 또는 혈관성 병변의 범위를 확장할 수 있고, 혈관에 주입되는 색전 재료의 직경을 최소화함으로써 색전술에 사용되는 도관의 내/외경을 최소화할 수 있으며, 시술자가 색전 재료의 형성 시간을 제어함으로써 계획한 시간 내에 색전술을 실시할 수 있다.

대표도 - 도2

(52) CPC특허분류

A61L 2300/418 (2013.01)

A61L 2430/36 (2013.01)

(71) 출원인

동국제약 주식회사

서울특별시 강남구 테헤란로108길 7 (대치동)

재단법인 아산사회복지재단

서울특별시 송파구 올림픽로43길 88 (풍납동)

(72) 발명자

최준호

서울시 동작구 신대방 85길 105동 1802호 (신대방동, 강남아파트)

신재전

서울시 마포구 월드컵로 338 상암월드컵 파크 3단지 305동303호

맹준영

서울 서초구 남부순환로347길 90(서초동)

김태일

서울시 양천구 목동동로 430, 612동506호(목동, 목동신시가지아파트6단지)

이가영

서울 광진구 뚝섬로 56가길 28 한솔리베르아파트 1703호

박기동

서울특별시 서초구 사임당로 137, 3동 701호

손주영

경기도 수원시 영통구 동수원로 539-7 101호

이정옥

경기도 수원시 영통구 매여울로 40번길 64, 302호

방상우

경기도 성남시 분당구 불정로 219, 107동 1704호 (정자동, 한솔마을)

황순영

충청북도 청주시 흥덕구 대신로 73번길 14, 금호어울림APT, 107동 1302호

김정훈

경기도 용인시 수지구 광교호수로 431 레이크포레아파트 101동 402호(상현동)

명세서

청구범위

청구항 1

수용성 고분자 및 페놀 유도체가 우레탄 결합에 의해 연결된 화합물; 및
에틸렌디아민을 포함하는,
색전 재료(embolic materials)용 조성물.

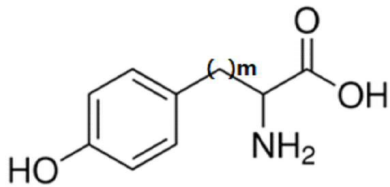
청구항 2

제1항에 있어서,
상기 수용성 고분자가 폴리비닐알콜(PVA), 다지 폴리에틸렌글리콜(multi-arm PEG), 히알루론산 및 텍스트란을 포함하는 군으로부터 선택되는 1종 이상인,
색전 재료용 조성물.

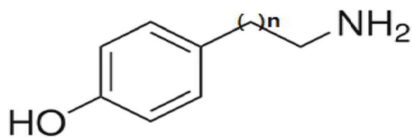
청구항 3

제1항에 있어서,
상기 페놀 유도체가 하기 화학식 1로 표시되는 화합물 및 화학식 2로 표시되는 화합물을 포함하는 군으로부터 선택되는 1종 이상인,
색전 재료용 조성물:

[화학식 1]



[화학식 2]

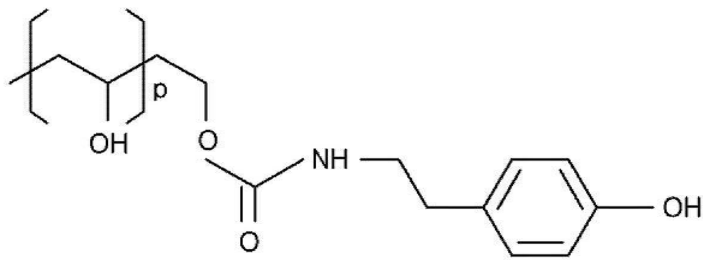


(상기 식에서, m 및 n은 각각 독립적으로 1 내지 5의 정수이다).

청구항 4

제1항에 있어서,
상기 수용성 고분자와 페놀 유도체가 우레탄 결합에 의해 연결된 화합물이, 하기 화학식 3으로 표시되는 화합물인,
색전 재료용 조성물:

[화학식 3]



(상기 식에서, p는 1 내지 300의 정수이다).

청구항 5

제1항에 있어서,

상기 조성물이, 상기 수용성 고분자와 페놀 유도체가 우레탄 결합에 의해 연결된 화합물이 상기 에틸렌디아민에 의해 가교되어 형성된 제 1 미세입자를 포함하는 것인,

색전 재료용 조성물.

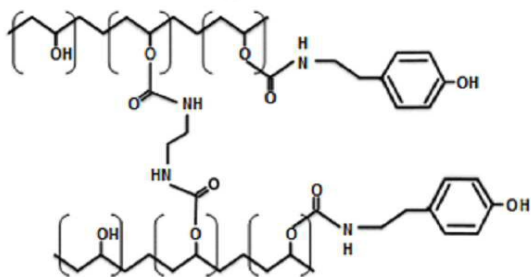
청구항 6

제5항에 있어서,

상기 제 1 미세입자가 하기 화학식 4로 표시되는 구조를 포함하는,

색전 재료용 조성물:

[화학식 4]



청구항 7

제5항에 있어서,

상기 조성물이 호스래디쉬 퍼옥시다제(horseradish peroxidase) 수용액 및 과산화수소 수용액을 추가로 포함하는,

색전 재료용 조성물.

청구항 8

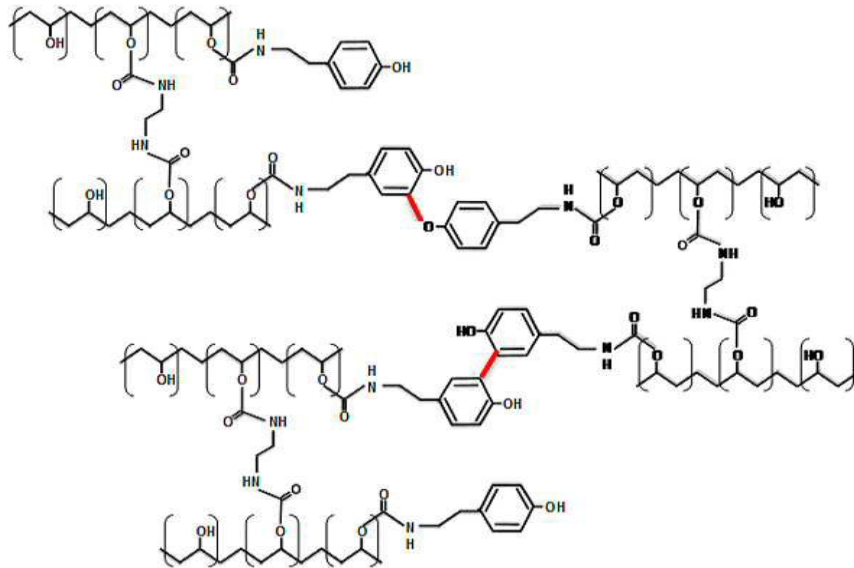
제5항에 있어서,

상기 조성물이, 복수의 제 1 미세입자가 호스래디쉬 퍼옥시다제 수용액 및 과산화수소 수용액에 의해 대상체의 체내에서(*in vivo*) 계내(*in situ*) 가교되거나 또는 대상체의 체외에서(*ex vivo*) 가교되어 형성된 제 2 미세입자를 포함하는 것인,

색전 재료용 조성물.

청구항 9

제8항에 있어서,
상기 제 2 미세입자가 하기 화학식 5로 표시되는 구조를 포함하는,
색전 재료용 조성물:
[화학식 5]



청구항 10

제8항에 있어서,
상기 제 2 미세입자의 평균 직경이 40 내지 3,000 μm 인,
색전 재료용 조성물.

청구항 11

제5항 또는 제8항에 있어서,
상기 조성물이 메트리자미드(metrizamide), 이오파미돌(iopamidol), 이오딧사놀(iodixanol), 이오헥솔(iohexol), 이오베르솔(ioversol), 이오프로미드(iopromide), 이오비트리돌(iobitridol), 이오메프롤(iomeprol), 이오펜톨(iopentol), 이오파미론(iopamiron), 이옥실란(ioxilan), 이오톨란(iotrolan), 이오톨롤(iotrol) 및 이들의 혼합물을 포함하는 군으로부터 선택되는 1종 이상의 비이온성 조영제를 추가로 포함하는,
색전 재료용 조성물.

청구항 12

수용성 고분자 및 페놀 유도체가 우레탄 결합으로 연결된 화합물을 제조하는 단계; 및
상기 수용성 고분자 및 페놀 유도체가 우레탄 결합으로 연결된 화합물을 에틸렌디아민에 의해 가교시켜 제 1 미세입자를 제조하는 단계를 포함하는,
색전 재료의 제조 방법.

청구항 13

제12항에 있어서,
복수의 제 1 미세입자가 호스래디쉬 퍼옥시다제 수용액 및 과산화수소 수용액에 의해 대상체의 체내에서 계내 가교되거나 또는 대상체의 체외에서 가교되어 제 2 미세입자를 형성하는 단계를 추가로 포함하는,

색전 재료의 제조 방법.

청구항 14

제13항에 있어서,

상기 호스레디쉬 퍼옥시다제 수용액의 농도가 0.01 mg/ml 이상인,

색전 재료의 제조 방법.

청구항 15

제13항에 있어서,

상기 과산화수소 수용액의 농도가 0.001 중량% 이상인,

색전 재료의 제조 방법.

청구항 16

제12항 또는 제13항에 있어서,

메트리자미드, 이오파미돌, 이오덕사놀, 이오헥솔, 이오베르솔, 이오프로미드, 이오비트리돌, 이오메프롤, 이오펜톨, 이오파미론, 이옥실란, 이오토를란, 이오토를 및 이들의 혼합물을 포함하는 군으로부터 선택되는 1종 이상의 비이온성 조영제를 첨가하는 단계를 추가로 포함하는,

색전 재료의 제조 방법.

청구항 17

제12항에 있어서,

상기 수용성 고분자가 폴리비닐알콜(PVA), 다지 폴리에틸렌글리콜(multi-arm PEG), 히알루론산 및 텍스트란을 포함하는 군으로부터 선택되는 1종 이상인,

색전 재료의 제조 방법.

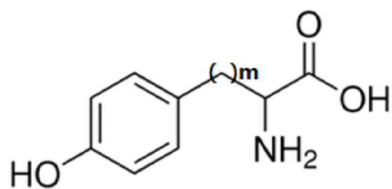
청구항 18

제12항에 있어서,

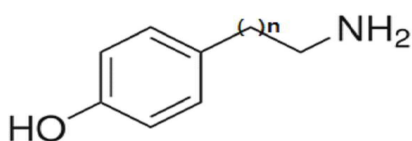
상기 페놀 유도체가 하기 화학식 1로 표시되는 화합물 및 화학식 2로 표시되는 화합물을 포함하는 군으로부터 선택되는 1종 이상인,

색전 재료의 제조 방법:

[화학식 1]



[화학식 2]



(상기 식에서, m 및 n은 각각 독립적으로 1 내지 5의 정수이다).

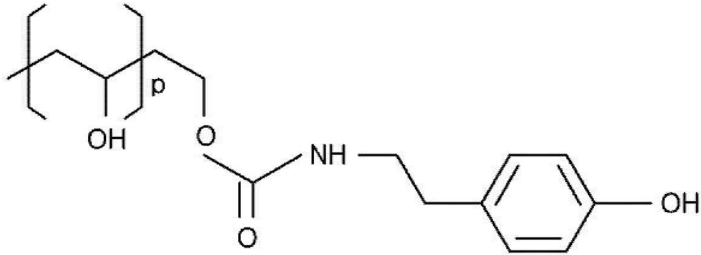
청구항 19

제12항에 있어서,

상기 수용성 고분자와 페놀 유도체가 우레탄 결합에 의해 연결된 화합물이 하기 화학식 3으로 표시되는 화합물인,

색전 재료의 제조 방법:

[화학식 3]



(상기 식에서, p 는 1 내지 300의 정수이다).

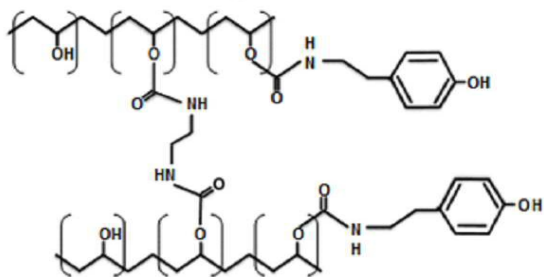
청구항 20

제12항에 있어서,

상기 제 1 미세입자가 하기 화학식 4로 표시되는 구조를 포함하는,

색전 재료의 제조 방법:

[화학식 4]



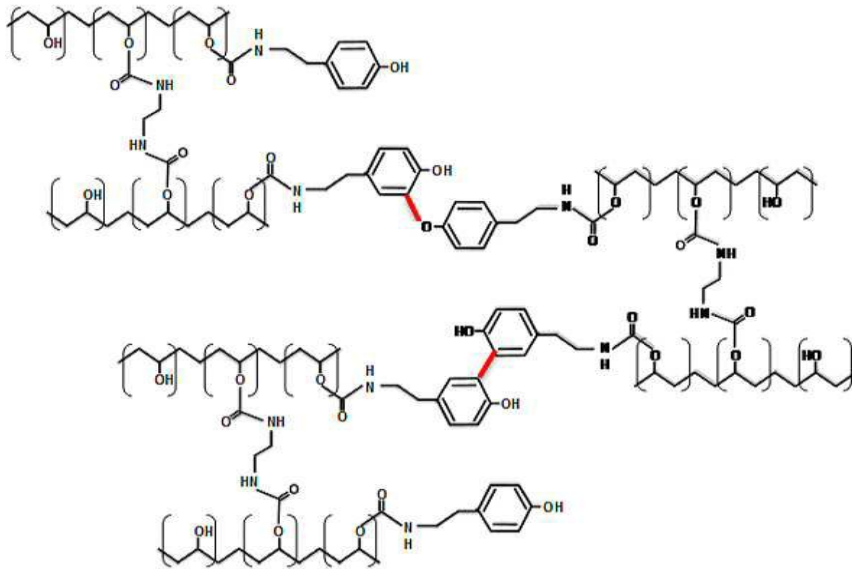
청구항 21

제13항에 있어서,

상기 제 2 미세입자가 하기 화학식 5로 표시되는 구조를 포함하는,

색전 재료의 제조 방법:

[화학식 5]



발명의 설명

기술 분야

[0001] 본 발명은 색전 재료(embolic materials)용 조성물 및 색전 재료의 제조 방법에 관한 것이다.

배경 기술

[0002] 최근 색전술(embolization)에 관한 관심이 증대되고 있다. 색전술은 외과 수술로는 치료할 수 없는 위치에 병변이 존재하는 때 또는 외과적 수술보다 더 좋은 결과를 기대할 수 있을 때, 혈류 내에 특정 물질을 주입하여 혈류를 차단함으로써 치료하는 기법을 말한다. 즉 혈관을 통한 색전술은 병적인 혈관을 선택적으로 폐색하여 병변의 혈류를 차단하는 기법을 통칭하는 것이다. 이러한 색전술은 특히 혈관 분포가 많은 과혈관성 종양, 동정맥기형, 동정맥루 등의 혈관병변의 치료나, 외상성 또는 결핵과 같은 염증성의 치료에 이용된다.

[0003] 색전술에 사용 가능한 색전 재료로는 금속 코일(metallic coil), 액상조직접착제(liquid tissue adhesive), 바륨 함침 사일라ستيك볼(barium impregnated silastic balls), 메타크릴레이트(methacrylate), 스테인레스강(stainless steel) 및 입자상 물질(particulated material) 등을 포함한 여러 재료들이 개발되었는데, 1970년대 이후부터는 폴리비닐알콜(PVA)이 많이 이용되고 있다.

[0004] PVA를 색전 재료로 사용할 때 미세도관(microcatheter)과 주사기를 사용하여 대상체의 체내로 주입할 수 있다. 이러한 기술은 질병의 치료 시 환자의 고통을 최소화하고 치료효과를 높이며 상처의 감염이 방지되는 등의 장점이 있다.

선행기술문헌

특허문헌

[0005] (특허문헌 0001) 한국 특허공개공보 제2003-0080576호

발명의 내용

해결하려는 과제

[0006] 색전 재료로서 PVA는 많은 장점이 있지만, 그 입자의 직경을 자유롭게 제어하지 못하는 단점이 있었다. 인체의 혈관은 약 10 μ m 이하의 직경을 갖는 모세혈관부터 약 2 cm 이상의 직경을 갖는 대동맥까지 그 종류 및 직경이 매우 다양하다. 따라서, 색전 재료의 직경을 제어함으로써 다양한 혈관에 모두 적용될 수 있는 색전 재료를 제공하는 것이 과제로 남아 있다.

[0007] 또한, 색전술 시술 시 목적하는 직경을 갖는 색전 재료를 목적한 시간 내에 수득할 수 있도록 색전 재료의 형성 시간을 제어하는 기술을 개발하는 것도 과제로 남아 있다.

[0008] 상기와 같은 과제를 해결하기 위하여,

[0009] 본 발명의 목적은 상기 PVA의 장점을 갖고, 그 직경 및 형성 시간을 제어함으로써 시술자가 계획한 시간 내에 다양한 혈관에 적용 가능한 색전 재료의 제조 방법 및 상기 색전 재료의 제조에 사용되는 색전 재료용 조성물을 제공하는 것이다.

과제의 해결 수단

[0010] 상기 목적을 달성하기 위해 일 실시예는,

[0011] 수용성 고분자 및 페놀 유도체가 우레탄 결합에 의해 연결된 화합물; 및

[0012] 에틸렌디아민을 포함하는 색전 재료용 조성물을 제공한다.

[0013] 또한, 일 실시예는,

[0014] 수용성 고분자 및 페놀 유도체가 우레탄 결합으로 연결된 화합물을 제조하는 단계; 및

[0015] 상기 화합물을 에틸렌디아민에 의해 가교시켜 제 1 미세입자를 제조하는 단계를 포함하는, 색전 재료의 제조 방법을 제공한다.

발명의 효과

[0016] 본 발명에 따르면, 시술자가 색전 재료의 직경을 제어함으로써 색전술이 적용될 수 있는 혈관 또는 혈관성 병변의 범위를 확장할 수 있고, 혈관에 주입되는 색전 재료의 직경을 최소화함으로써 색전술에 사용되는 도관의 내/외경을 최소화할 수 있으며, 색전 재료의 형성 시간을 제어함으로써 계획한 시간 내에 색전술을 실시할 수 있다.

도면의 간단한 설명

[0017] 도 1a 및 도 1b는 각각 폴리비닐알콜(PVA) 및 폴리비닐알콜-티라민(PVA-TA) 화합물의 ^1H -NMR 분석 결과이다.

도 2는 실시예 1에 의해 제조된 PVA-TA 미세입자를 호스래디시 퍼옥시다제(HRP) 수용액 및 과산화수소 수용액으로 추가 가교하기 전(왼쪽) 및 후(오른쪽)의 상태를 관찰한 사진이다.

도 3은 실시예 1에 의해 제조된 PVA-TA 미세입자를 HRP 및 과산화수소 수용액으로 추가 가교 시 변화되는 미세입자의 구조를 개략적으로 나타낸 것이다.

도 4는 실시예 1 내지 6 및 비교예 1 및 2에 따라 제조된 미세입자의 크기를 측정한 결과이다.

도 5는 실시예 7 내지 16에 따라 미세입자를 제조할 때 그 크기가 변하지 않는 시점까지의 시간을 측정한 결과이다.

도 6은 각각 폴리비닐알콜-티라민(PVA-TA) 미세입자 및 폴리비닐알콜(PVA) 미세입자의 IR 분석 결과이다(각각 (a) 및 (b)).

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0018] 이하, 실시예를 통해 본 발명을 상세하게 설명한다. 실시예는 발명의 요지가 변경되지 않는 한, 다양한 형태로 변형될 수 있다.

[0019] 본 명세서에서 "포함"한다는 것은 특별한 기재가 없는 한 다른 구성요소를 더 포함할 수 있음을 의미한다.

[0020] 본 명세서에서 "대상체"는 비-영장류(예컨대, 암소, 돼지, 말, 고양이, 개, 래트 등) 및 영장류(예컨대, 원숭이 및 인간)와 같은 포유동물을 지칭하며, 바람직하게는 인간이다.

[0021] 본 명세서에서 "색전 재료"는 혈류 내에 특정 물질을 주입하여 혈류를 차단하는 색전술에 사용되는 물질을 의미하며, 상기 색전술은 수동 색전술 및 능동 색전술을 모두 포함하는 개념이다.

[0022] 본 명세서에서 “우레탄 결합”은 하기 화학식 $[-NH-\overset{\overset{O}{\parallel}}{C}-O-]$ 로 표시되는 결합을 의미한다.

[0023] 본 발명은 수용성 고분자 및 페놀 유도체가 우레탄 결합에 의해 연결된 화합물; 및 에틸렌디아민을 포함하는, 색전 재료용 조성물을 제공한다.

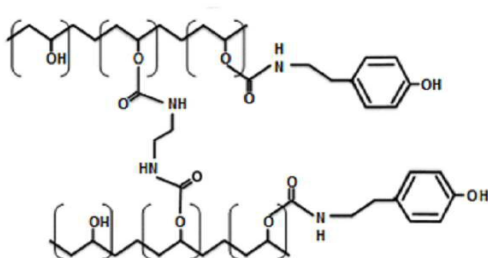
[0024] 본 발명의 일 실시예에 있어서,

[0025] 상기 조성물은, 상기 수용성 고분자와 페놀 유도체가 우레탄 결합에 의해 연결된 화합물이 상기 에틸렌디아민에 의해 가교되어 형성된 제 1 미세입자를 포함할 수 있고, 상기 화합물의 가교 시 에틸렌디아민과 동일한 가교 작용을 하는 물질이라면 제한 없이 적용 가능하다.

[0026] 본 발명의 일 실시예에 있어서,

[0027] 상기 제 1 미세입자는 하기 화학식 4로 표시되는 구조를 포함할 수 있다.

[0028] [화학식 4]



[0029]

[0030] 본 발명의 일 실시예에 있어서,

[0031] 상기 조성물은 호스래디시 퍼옥시다제(horseradish peroxidase) 수용액 및 과산화수소 수용액을 추가로 포함할 수 있다.

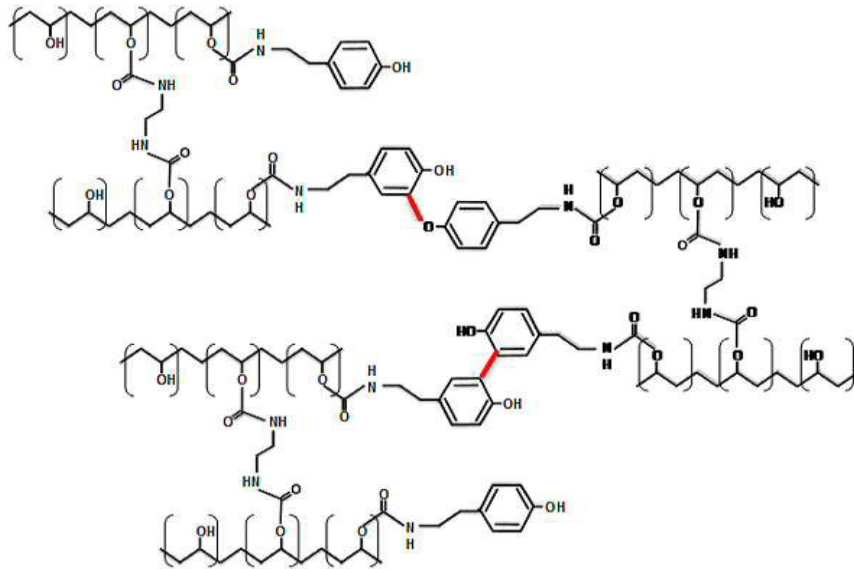
[0032] 본 발명의 일 실시예에 있어서,

[0033] 상기 조성물은, 복수의 제 1 미세입자가 호스래디시 퍼옥시다제 수용액 및 과산화수소 수용액에 의해 대상체의 체내에서 체내(*in situ*) 가교되거나 또는 대상체의 체외에서(*ex vivo*) 가교되어 형성된 제 2 미세입자를 포함할 수 있다. 앞서 기재한 바와 같이, 인체의 혈관은 그 종류 및 직경이 매우 다양하기 때문에 목적하는 혈관의 종류에 따라 시술자가 색전 재료의 직경을 제어하는 것이 중요하며, 상기 조성물에 포함되는 과산화수소 수용액의 농도를 조절함으로써 제 2 미세입자의 직경을 제어할 수 있다. 상기 과산화수소 수용액의 농도에 따른 미세입자 크기의 변화를 도 4에 나타내었다. 또한, 색전술은 시술자가 계획한 시간 내에 시술이 완료되어야 하므로 시술자가 색전 재료의 형성 시간을 제어할 수 있어야 한다. 상기 조성물에 포함되는 호스래디시 퍼옥시다제 수용액의 농도를 조절함으로써 가교 시간을 제어할 수 있고, 이에 따라 목적하는 직경을 갖는 제 2 미세입자를 수득하기 위한 시간을 제어할 수 있다. 상기 조성물에 포함되는 호스래디시 퍼옥시다제의 농도와 가교 시간은 반비례하므로, 시술자가 계획한 시술 시간 내에 시술을 완료하기 위해 호스래디시 퍼옥시다제의 농도를 적절히 선택할 수 있다. 상기 호스래디시 퍼옥시다제 수용액의 농도에 따른 미세입자 크기의 변화를 관찰하였으며, 실험 시작 시부터 미세입자 크기가 변화되지 않는 시점까지의 시간을 측정하여 그 결과를 도 5에 나타내었다.

[0034] 본 발명의 일 실시예에 있어서,

[0035] 상기 제 2 미세입자는 하기 화학식 5로 표시되는 구조를 포함할 수 있다.

[0036] [화학식 5]



[0037]

[0038] 앞서 기재한 바와 같이, 상기 호스래디시 퍼옥시다제 수용액의 농도를 조절함으로써 가교 시간을 제어할 수 있고, 이에 따라 목적하는 직경을 갖는 제 2 미세입자를 수득하기 위한 시간을 제어할 수 있다. 따라서, 상기 호스래디시 퍼옥시다제 수용액의 농도는 0.01 mg/mL 이상일 수 있고, 바람직하게는 0.01 mg/mL 내지 0.1 mg/mL, 더 바람직하게는 0.01 mg/mL 내지 0.05 mg/mL일 수 있으나, 이에 한정되는 것은 아니며 시술 목적에 따라 그 양을 조절할 수 있다. 본 명세서에서 호스래디시 퍼옥시다제 수용액의 농도 단위인 "mg/mL"은 물 1 mL 중 용해된 호스래디시 퍼옥시다제의 질량(mg)을 의미한다.

[0039] 또한, 앞서 기재한 바와 같이, 목적하는 혈관의 종류에 따라 시술자가 색전 재료의 직경을 제어하는 것이 중요하며, 상기 과산화수소 수용액의 농도를 조절함으로써 제 2 미세입자의 직경을 제어할 수 있다. 따라서, 상기 과산화수소 수용액의 농도는 0.001 중량% 이상일 수 있고, 바람직하게는 0.001 중량% 내지 1 중량%, 더 바람직하게는 0.1 내지 0.5 중량%일 수 있으나, 이에 한정되는 것은 아니며 시술 목적에 따라 그 양을 조절할 수 있다. 본 명세서에서 과산화수소 수용액의 농도 단위인 "중량%"은 과산화수소 수용액 100 g 중에 용해된 과산화수소의 질량(g)을 의미한다.

[0040] 본 발명의 일 실시예에 있어서,

[0041] 상기 제 2 미세입자의 평균 직경은 40 내지 3,000 μm 일 수 있고, 바람직하게는 250 내지 2,500 μm 일 수 있으며, 더 바람직하게는 500 내지 1,200 μm 일 수 있으나, 상기 제 2 미세입자의 직경은 목표 혈관 병변의 특징에 따라 달라질 수 있으므로 상기 범위로 한정되는 것은 아니다.

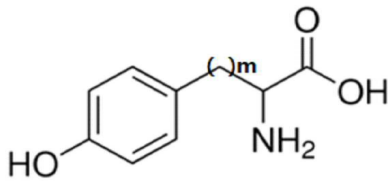
[0042] 본 발명의 일 실시예에 있어서,

[0043] 상기 수용성 고분자는 폴리비닐알콜(PVA), 다지 폴리에틸렌글리콜(multi-arm-PEG), 히알루론산 및 텍스트란을 포함하는 군으로부터 선택되는 1종 이상일 수 있고, 바람직하게는 폴리비닐알콜일 수 있으나 이에 한정되는 것은 아니다.

[0044] 본 발명의 일 실시예에 있어서,

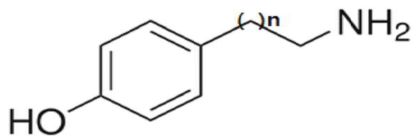
[0045] 상기 페놀 유도체는, 하기 화학식 1로 표시되는 화합물 및 하기 화학식 2로 표시되는 화합물을 포함하는 군으로부터 선택되는 1종 이상일 수 있다:

[0046] [화학식 1]



[0047]

[0048] [화학식 2]



[0049]

[0050] 상기 식에서, m 및 n은 각각 독립적으로 1 내지 5의 정수이다.

[0051] 상기 페놀 유도체는 바람직하게는 티라민(tyramine) 또는 타이로신(tyrosine)일 수 있으나, 이에 한정되는 것은 아니다.

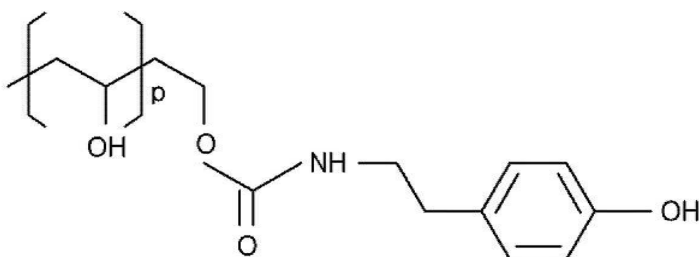
[0052] 본 발명의 일 실시예에 있어서,

[0053] 상기 색전 재료용 조성물은 비이온성 조영제를 추가로 포함할 수 있고, 상기 비이온성 조영제는 X-선, 컴퓨터 단층촬영술(CT), 상자성 또는 초상자성 조영제로 이루어진 군으로부터 선택될 수 있다. 또한 상기 비이온성 조영제는 요오드를 포함할 수 있고, 구체적으로 메트리자미드(metrizamide), 이오파미돌(iopamidol), 이오딧사놀(iodixanol), 이오헥솔(iohexol), 이오베르솔(ioversol), 이오프로미드(iopromide), 이오비트리돌(iobitridol), 이오메프롤(iomeprol), 이오펜톨(iopentol), 이오파미론(iopamiron), 이옥실란(ioxilan), 이오틀란(iotrolan), 이오틀롤(iotrol) 및 이의 혼합물을 포함하는 군으로부터 선택되는 1종 이상일 수 있으며, 바람직하게는 이오파미돌일 수 있으나 이에 한정되는 것은 아니다.

[0054] 본 발명의 일 실시예에 있어서,

[0055] 상기 수용성 고분자와 페놀 유도체가 우레탄 결합에 의해 연결된 화합물은 하기 화학식 3으로 표시되는 화합물일 수 있다:

[0056] [화학식 3]



[0057]

[0058] 상기 식에서, p는 1 내지 300의 정수이다.

[0059] 본 발명의 일 실시예에 있어서,

[0060] 상기 우레탄 결합에 의해 연결된 화합물의 농도는 1 내지 10 mg/mL일 수 있고, 바람직하게는 5 내지 10 mg/mL일 수 있으나 이에 한정되는 것은 아니다.

[0061] 본 발명에 따른 색전 재료용 조성물은, 바람직하게는 주사에 의해 대상체에 투여될 수 있다. 상기 색전 재료용 조성물은 주사기에 부착된 바늘에 의해 주사될 수 있으며, 투여는 혈관으로 실시되거나, 치료를 필요로 하는 표적 부위, 예컨대 종양 덩어리 등에 직접 실시될 수 있다.

[0062] 또 본 발명은 수용성 고분자 및 페놀 유도체가 우레탄 결합으로 연결된 화합물을 제조하는 단계; 및

[0063] 상기 화합물을 에틸렌디아민에 의해 가교시켜 제 1 미세입자를 제조하는 단계를 포함하는, 색전 재료의 제조 방법을 제공한다.

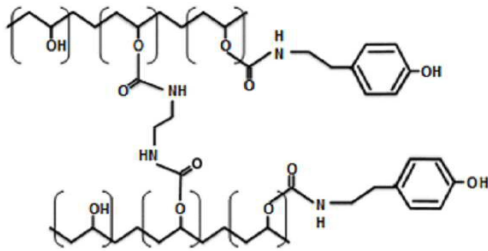
[0064] 본 발명의 일 실시예에 있어서,

[0065] 상기 제 1 미세입자를 제조하는 단계에서 에틸렌디아민과 동일한 작용을 하는 물질이라면 그 사용에 제한이 없다.

[0066] 본 발명의 일 실시예에 있어서,

[0067] 상기 제 1 미세입자는 하기 화학식 4로 표시되는 구조를 포함할 수 있다:

[0068] [화학식 4]

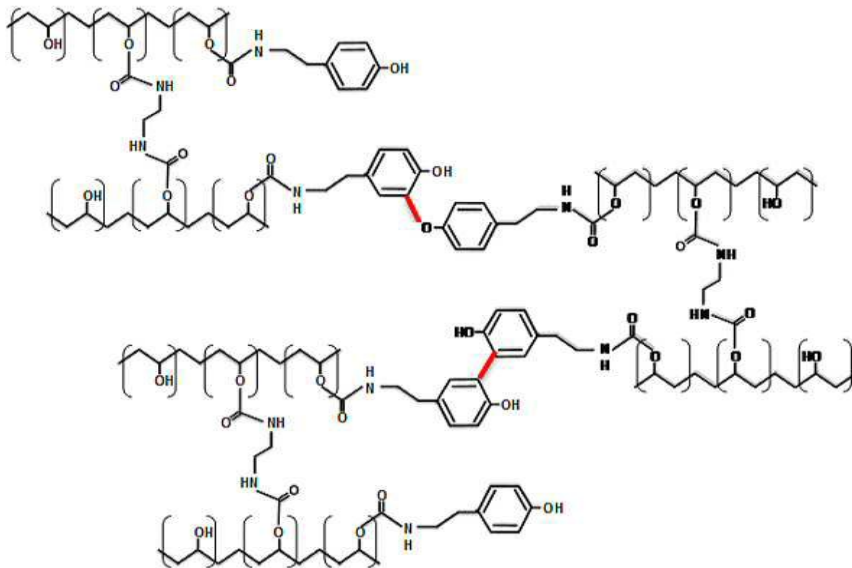


[0069]

[0070] 본 발명의 일 실시예에 있어서,

[0071] 상기 제 2 미세입자는 하기 화학식 5로 표시되는 구조를 포함할 수 있다.

[0072] [화학식 5]



[0073]

[0074] 본 발명의 일 실시예에 있어서,

[0075] 상기 색전 재료의 제조 방법은, 복수의 제 1 미세입자가 호스레디시 퍼옥시다제 수용액 및 과산화수소 수용액에 의해 대상체의 체내에서 계내 가교되거나 또는 대상체의 체외에서 가교되어 제 2 미세입자를 형성하는 단계를 추가로 포함할 수 있다.

[0076] 앞서 기재한 바와 같이, 인체의 혈관은 그 종류 및 직경이 매우 다양하기 때문에 목적하는 혈관의 종류에 따라 기술자가 색전 재료의 직경을 제어하는 것이 중요하며, 상기 과산화수소 수용액의 농도를 조절함으로써 제 2 미세입자의 직경을 제어할 수 있다. 상기 과산화수소 수용액의 농도에 따른 미세입자 크기의 변화를 도 4에 나타내었다. 또한, 색전술은 기술자가 계획한 시간 내에 기술이 완료되어야 하므로 기술자가 색전 재료의 형성 시간을 제어할 수 있어야 한다. 상기 호스레디시 퍼옥시다제 수용액의 농도를 조절함으로써 가교 시간을 제어할 수 있고, 이에 따라 목적하는 직경을 갖는 제 2 미세입자를 수득하기 위한 시간을 제어할 수 있다. 상기 호스

래디시 퍼옥시다제의 농도와 가교 시간은 반비례하므로, 시술자가 계획한 시술 시간 내에 시술을 완료하기 위해 호스래디시 퍼옥시다제의 농도를 적절히 선택할 수 있다. 상기 호스래디시 퍼옥시다제 수용액의 농도에 따른 미세입자 크기의 변화를 관찰하였으며, 실험 시작 시부터 미세입자 크기가 변화되지 않는 시점까지의 시간을 측정하여 그 결과를 도 5에 나타내었다.

[0077] 이에 따라, 상기 호스래디시 퍼옥시다제 수용액의 농도는 0.01 mg/mL 이상일 수 있고, 바람직하게는 0.01 mg/mL 내지 0.1 mg/mL, 더 바람직하게는 0.01 mg/mL 내지 0.05 mg/mL일 수 있으나, 이에 한정되는 것은 아니며 시술 목적에 따라 그 양을 조절할 수 있다. 본 명세서에서 호스래디시 퍼옥시다제 수용액의 농도 단위인 "mg/mL"는 물 1 mL 중 용해된 호스래디시 퍼옥시다제의 질량(mg)을 의미한다. 또한, 상기 과산화수소 수용액의 농도는 0.001 중량% 이상일 수 있고, 바람직하게는 0.001 중량% 내지 1 중량%, 더 바람직하게는 0.1 내지 0.5 중량%일 수 있으나, 이에 한정되는 것은 아니며 시술 목적에 따라 그 양을 조절할 수 있다. 본 명세서에서 과산화수소 수용액의 농도 단위인 "중량%"는 과산화수소 수용액 100 g 중에 용해된 과산화수소의 질량(g)을 의미한다.

[0078] 본 발명의 일 실시예에 있어서,

[0079] 상기 제 2 미세입자의 평균 직경은 40 내지 3000 μm 일 수 있고, 바람직하게는 250 내지 2500 μm 일 수 있으며, 더 바람직하게는 500 내지 1200 μm 일 수 있으나, 상기 제 2 미세입자의 직경은 목표 혈관 병변의 특징에 따라 달라질 수 있으므로 상기 범위로 한정되는 것은 아니다.

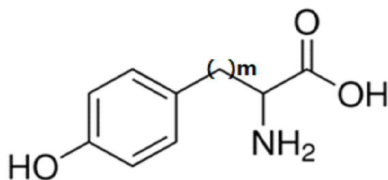
[0080] 본 발명의 일 실시예에 있어서,

[0081] 상기 수용성 고분자는 폴리비닐알콜(PVA), 다지 폴리에틸렌글리콜(multi-arm-PEG), 히알루론산 및 텍스트란을 포함하는 군으로부터 선택되는 1종 이상일 수 있고, 바람직하게는 폴리비닐알콜일 수 있으나 이에 한정되는 것은 아니다.

[0082] 본 발명의 일 실시예에 있어서,

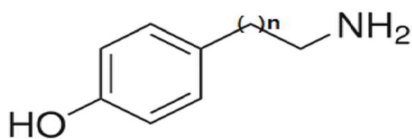
[0083] 상기 페놀 유도체는, 하기 화학식 1로 표시되는 화합물 및 하기 화학식 2로 표시되는 화합물을 포함하는 군으로부터 선택되는 1종 이상일 수 있다:

[0084] [화학식 1]



[0085]

[0086] [화학식 2]



[0087]

[0088] 상기 식에서, m 및 n은 각각 독립적으로 1 내지 5의 정수이다.

[0089] 상기 페놀 유도체는 바람직하게는 티라민(tyramine) 또는 타이로신(tyrosine)일 수 있으나, 이에 한정되는 것은 아니다.

[0090] 본 발명의 일 실시예에 있어서,

[0091] 상기 색전 재료의 제조 방법은, 상기 제 1 또는 제 2 미세입자를 비이온성 조영제와 혼합하는 단계를 추가로 포함할 수 있다. 상기 비이온성 조영제와 혼합하는 단계는, 제 1 미세입자를 호스래디시 퍼옥시다제 수용액 및 과산화수소 수용액을 사용하여 가교시켜 제 2 미세입자를 제조하는 단계가 포함되는 경우, 상기 호스래디시 퍼옥시다제 수용액 및 과산화수소 수용액의 첨가 이전 또는 이후에 수행될 수 있다.

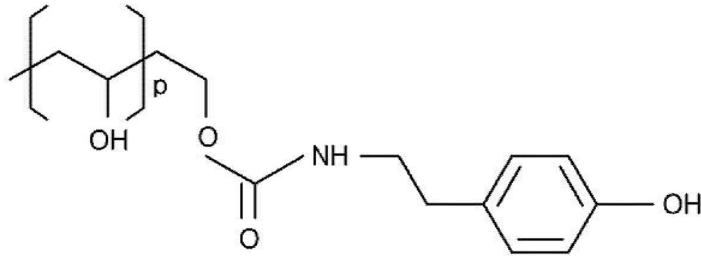
[0092] 상기 비이온성 조영제는 X-선, 컴퓨터 단층촬영술(CT), 상자성 또는 초상자성 조영제로 이루어진 군으로부터 선

택될 수 있다. 또한 상기 비이온성 조영제는 요오드를 포함할 수 있고, 구체적으로 메트리자미드(metrizamide), 이오파미돌(iopamidol), 이오딧사놀(iodixanol), 이오헥솔(iohexol), 이오베르솔(ioversol), 이오프로미드(iopromide), 이오비트리돌(iobitridol), 이오메프롤(iomeprol), 이오펜톨(iopentol), 이오파미론(iopamiron), 이옥실란(ioxilan), 이오톨란(iotrolan), 이오톨롤(iotrol) 및 이의 혼합물을 포함하는 군으로부터 선택되는 1종 이상일 수 있으며, 바람직하게는 이오파미돌일 수 있으나 이에 한정되는 것은 아니다.

[0093] 본 발명의 일 실시예에 있어서,

[0094] 상기 수용성 고분자와 페놀 유도체가 우레탄 결합에 의해 연결된 화합물은 하기 화학식 3으로 표시되는 화합물일 수 있다:

[0095] [화학식 3]



[0096]

[0097] 상기 식에서, p는 1 내지 300의 정수이다.

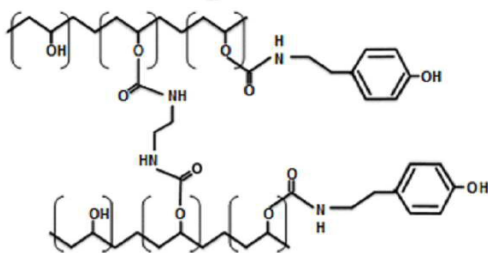
[0098] 본 발명의 일 실시예에 있어서,

[0099] 상기 우레탄 결합에 의해 연결된 화합물의 농도는 1 내지 10 mg/mL일 수 있고, 바람직하게는 5 내지 10 mg/mL일 수 있으나 이에 한정되는 것은 아니다.

[0100] 본 발명의 일 실시예에 있어서,

[0101] 상기 제 1 미세입자는 하기 화학식 4로 표시되는 구조를 포함할 수 있다:

[0102] [화학식 4]

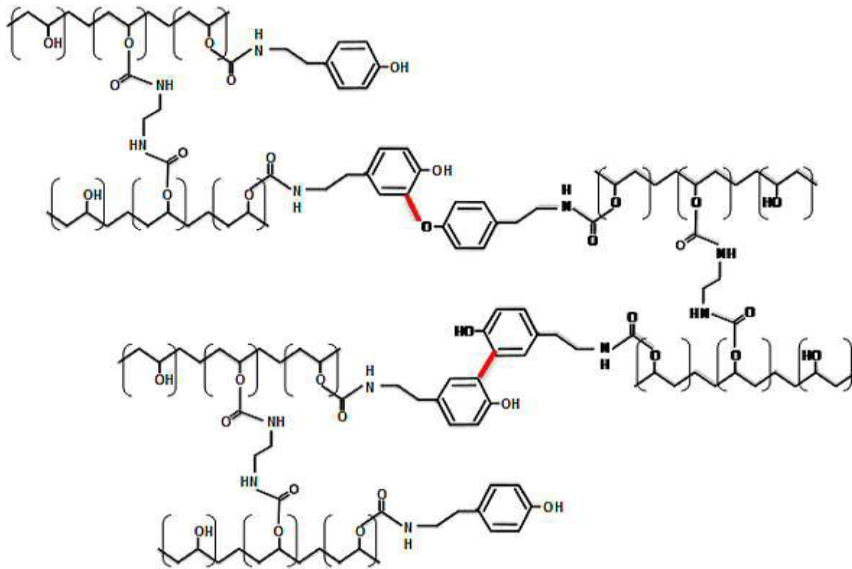


[0103]

[0104] 본 발명의 일 실시예에 있어서,

[0105] 상기 제 2 미세입자는 하기 화학식 5로 표시되는 구조를 포함할 수 있다.

[0106] [화학식 5]



[0107]

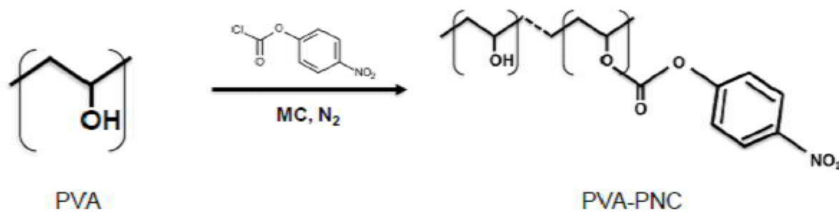
[0108] 이하, 본 발명을 하기 실시예에 의하여 더욱 상세하게 설명한다. 단, 하기 실시예는 본 발명을 예시하기 위한 것일 뿐, 본 발명의 범위가 이들만으로 한정되는 것은 아니다.

[0109] **실시예 1. PVA-TA 미세입자의 제조**

[0110] 1.1. PVA-PNC 화합물의 합성

[0111] 폴리비닐알콜(PVA) 1g, 4-디메틸아미노피리딘 0.305g, 트리에틸아민 0.253g 및 4-니트로페닐 클로로포르메이트 0.504g을 질소 분위기 하 메틸렌 클로라이드(MC) 용매 중에서 혼합하여, 하기 반응식 1로 표시되는 반응을 진행하였다. 반응 결과 하기 화학식으로 표시되는 PVA-PNC 화합물을 수득하였다.

[0112] [반응식 1]

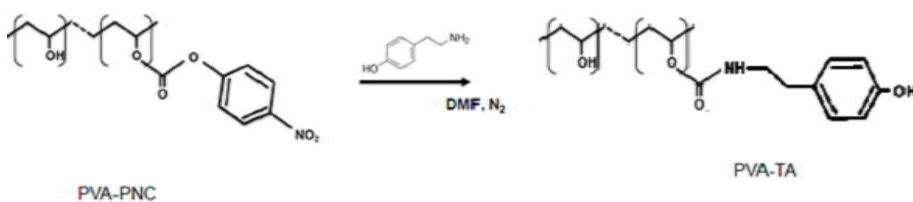


[0113]

[0114] 1.2. PVA-TA 화합물의 합성

[0115] 상기 1.1에서 수득한 PVA-PNC 화합물 1g 및 티라민 0.343g을 질소 분위기 하 디메틸 포름아미드(DMF) 용매 중에서 혼합하여, 하기 반응식 2로 표시되는 반응을 진행하였다. 반응 결과 PVA-TA 화합물을 수득하였으며, 수득한 화합물에 대한 ¹H-NMR 결과를 도 1b에 나타내었다.

[0116] [반응식 2]

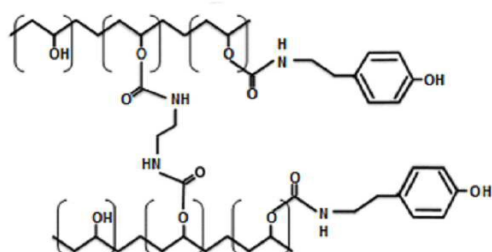


[0117]

[0118] 1.3. PVA-TA 미세입자의 제조

[0119] 상기 1.2에서 수득한 PVA-TA 화합물에 에틸렌디아민($\text{NH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$) 1.3 mL을 가하여 가교 반응을 진행하였다. 가교 반응 결과, 하기 화학식 4로 표시되는 구조를 포함하는 PVA-TA 미세입자를 수득하였다. 수득한 미세입자의 사진을 도 2(왼쪽)에 나타내었고, PVA-TA 미세입자의 IR 스펙트럼을 도 6에 나타내었다.

[0120] [화학식 4]

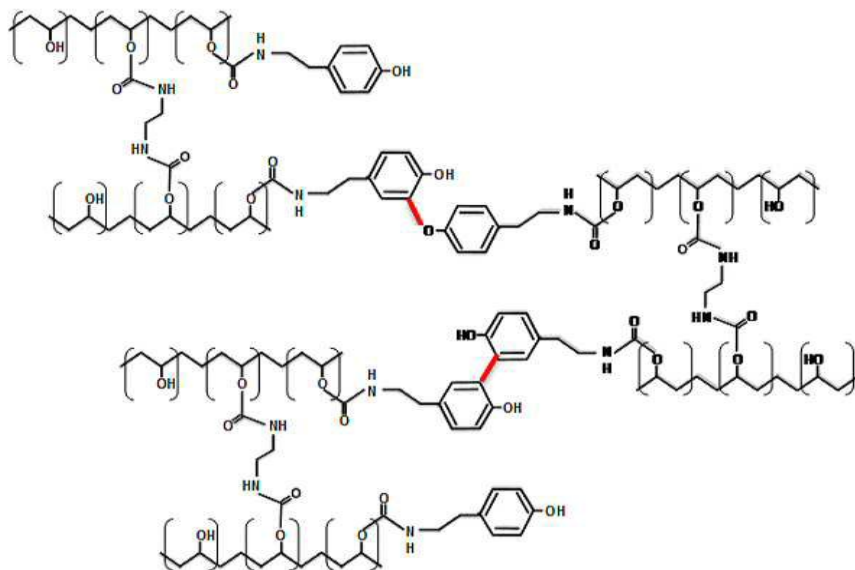


[0121]

[0122] 1.4. 호스래디시 퍼옥시다제 수용액 및 과산화수소 수용액에 의한 PVA-TA 미세입자의 추가 가교

[0123] 상기 1.3에서 수득한 PVA-TA 미세입자를 사용하여 제조한 5 mg/mL의 PVA-TA 수용액에 0.05 mg/mL의 호스래디시 퍼옥시다제 수용액 및 0.1 중량%의 과산화수소 수용액을 가하여 가교 반응을 진행하였다. 가교 반응 결과, 하기 화학식 5로 표시되는 구조를 포함하는 미세입자를 수득하였다. 수득한 미세입자의 사진을 도 2(오른쪽)에 나타내었고, 추가 가교 시 미세입자의 변화를 나타내는 모식도를 도 3에 나타내었다.

[0124] [화학식 5]



[0125]

[0126] 실시예 2 내지 16. PVA-TA 미세입자의 제조

[0127] 호스래디시 퍼옥시다제 수용액 및 과산화수소 수용액의 농도를 하기 표 1과 같이 변경한 것을 제외하고는 실시예 1과 동일한 방법으로 가교된 PVA-TA 미세입자를 제조하였다.

[0128] 비교예 1. PVA-TA 미세입자의 제조

[0129] 과산화수소 수용액을 첨가하지 않은 것을 제외하고는 실시예 1과 동일한 방법으로 미세입자를 제조하였다.

[0130] 비교예 2. PVA-TA 미세입자의 제조

[0131] PVA-TA 수용액의 농도를 10 mg/mL로 한 것과 과산화수소 수용액을 첨가하지 않은 것을 제외하고는 실시예 1과 동일한 방법으로 미세입자를 제조하였다.

[0132] 실시예 1 내지 16 및 비교예 1 및 2에 따른 미세입자 제조 시 사용한 물질의 농도를 하기 표 1에 나타내었다.

표 1

구분	PVA-TA(mg/mL)	HRP 농도(mg/mL)	H ₂ O ₂ 농도(중량%)
실시예 1	5	0.05	0.1
실시예 2	5	0.05	0.5
실시예 3	5	0.05	1
실시예 4	10	0.05	0.1
실시예 5	10	0.05	0.5
실시예 6	10	0.05	1
실시예 7	5	0.01	0.5
실시예 8	5	0.02	0.5
실시예 9	5	0.03	0.5
실시예 10	5	0.04	0.5
실시예 11	5	0.05	0.5
실시예 12	10	0.01	0.5
실시예 13	10	0.02	0.5
실시예 14	10	0.03	0.5
실시예 15	10	0.04	0.5
실시예 16	10	0.05	0.5
비교예 1	5	0.05	-
비교예 2	10	0.05	-

제조예 1. 색전 재료용 조성물의 제조

상기 실시예 1의 1.3에 따라 제조된 미세입자 5 mg 및 이오파미돌 600 mg을 혼합하여 색전 재료용 조성물을 제조하였다.

제조예 2. 색전 재료용 조성물의 제조

상기 실시예 1의 1.4에 따라 제조된 미세입자 10 mg 및 이오파미돌 600 mg을 혼합하여 색전 재료용 조성물을 제조하였다.

시험예 1. 미세입자 크기의 측정

실시예 1 내지 6 및 비교예 1 및 2에 따라 제조된 미세입자의 크기를 동적광산란장치를 이용해 측정하였으며, 그 결과를 하기 표 2 및 도 4에 나타내었다.

표 2

구분	미세입자크기(μ m)
실시예 1	753.2 $\pm$ 82.2
실시예 2	972.1 $\pm$ 70.5
실시예 3	950.8 $\pm$ 121.3
실시예 4	638.2 $\pm$ 54.3
실시예 5	781.7 $\pm$ 81.3
실시예 6	814.9 $\pm$ 154.1
비교예 1	197.3 $\pm$ 3.7
비교예 2	201.4 $\pm$ 2.4

상기 결과로부터 알 수 있듯이, 미세입자 제조 시 과산화수소 수용액을 첨가하지 않는 경우 색전 재료로 사용하기에 적합한 범위의 미세입자 크기를 얻을 수 없었다. 즉, 미세입자 제조 시 과산화수소 수용액을 첨가하고, 그 농도를 조절함으로써 미세입자의 크기를 변화시킬 수 있으며, 따라서 본 발명에 따른 미세입자는 상이한 직경을 갖는 다양한 혈관에 색전 재료로 사용될 수 있음을 알 수 있다.

시험예 2. 미세입자 크기 변화 시간의 측정

실시예 7 내지 16에 따라 미세입자를 제조할 때 그 크기가 변하지 않는 시점까지의 시간을 측정하였으며, 그 결

과를 하기 표 3 및 도 5에 나타내었다.

표 3

구분	시간(sec)
실시예 7	712±24
실시예 8	533±19
실시예 9	212±15
실시예 10	118±8
실시예 11	81±4
실시예 12	683±17
실시예 13	571±23
실시예 14	319±13
실시예 15	132±3
실시예 16	93±6

[0145]

[0146]

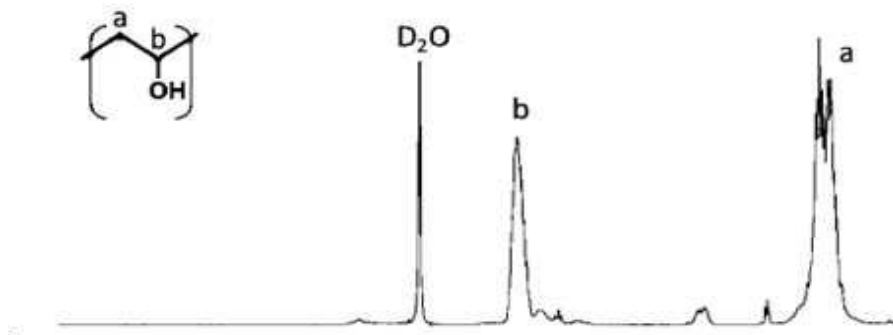
상기 결과로부터, 호스래디시 퍼옥시다제 수용액의 농도를 조절함으로써 가교시간을 제어할 수 있고, 이에 따라 목적하는 직경을 갖는 미세입자를 수득하기 위한 시간을 제어할 수 있다는 것을 알 수 있었다.

[0147]

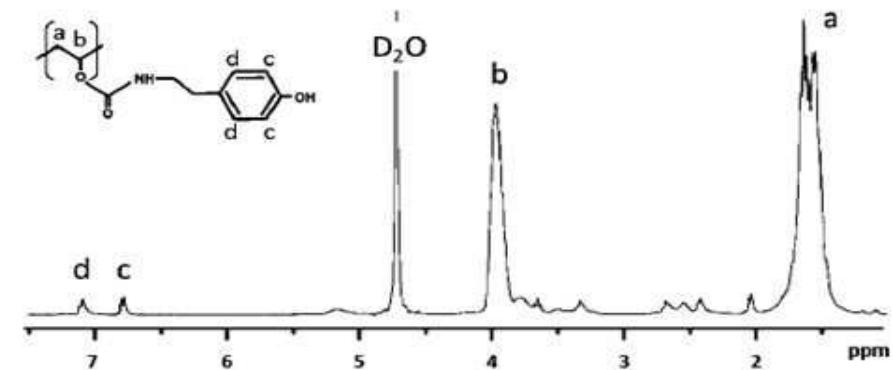
이상, 본 발명의 일 실시예에 대하여 설명하였으나, 해당 기술 분야에서 통상의 지식을 가진 자라면 청구범위에 기재된 본 발명의 사상으로부터 벗어나지 않는 범위 내에서, 구성 요소의 부가, 변경, 삭제 또는 추가 등에 의해 본 발명을 다양하게 수정 및 변경시킬 수 있을 것이며, 이 또한 본 발명의 권리범위 내에 포함된다고 할 것이다.

도면

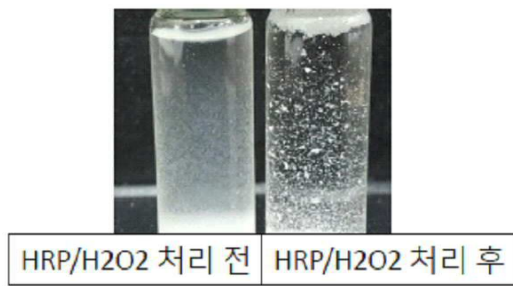
도면1a



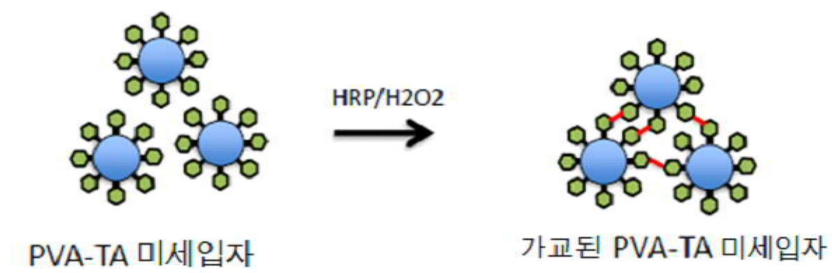
도면1b



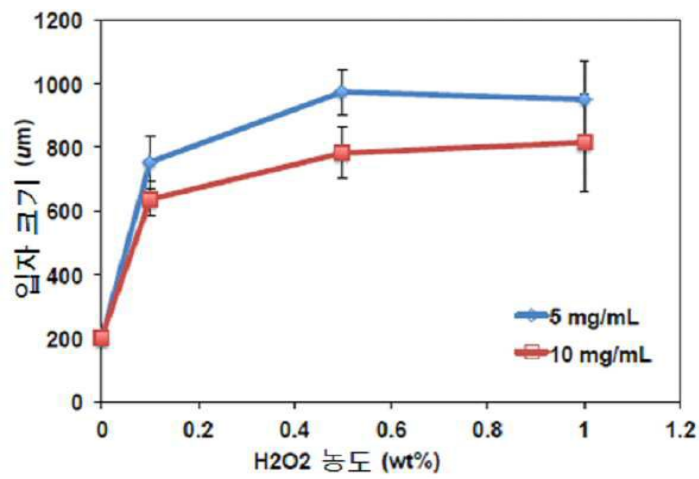
도면2



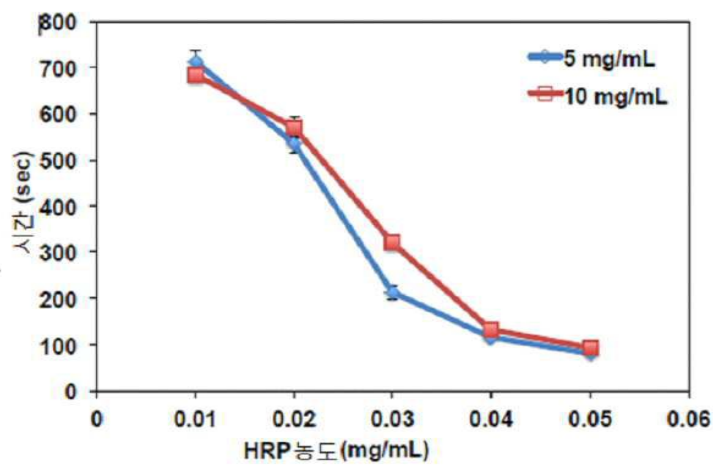
도면3



도면4



도면5



도면6

