



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2025-0056904
(43) 공개일자 2025년04월28일

- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C09K 11/06 (2006.01) A61K 49/00 (2006.01)
A61M 37/00 (2006.01) A61M 5/28 (2006.01)
C09B 23/08 (2006.01) C09B 67/38 (2006.01)
- (52) CPC특허분류
C09K 11/06 (2022.01)
A61K 49/0034 (2013.01)
- (21) 출원번호 10-2025-7005352
- (22) 출원일자(국제) 2023년08월24일
심사청구일자 없음
- (85) 번역문제출일자 2025년02월19일
- (86) 국제출원번호 PCT/JP2023/030491
- (87) 국제공개번호 WO 2024/043306
국제공개일자 2024년02월29일
- (30) 우선권주장
JP-P-2022-133013 2022년08월24일 일본(JP)

- (71) 출원인
가부시킴가이사 비타
일본 효고켄 고베시 츄오쿠 이소베도리 1초메 1방
20고 코와 빌딩 3에프
고쿠리츠다이가쿠호진 고베다이가쿠
일본 효고켄 고베시 나다쿠 롯코다이쵸 1방 1고
- (72) 발명자
츠치다, 시노부
일본 6500004 효고켄 고베시 츄오쿠 나카야마테도
리 3-2-1-1003
우라테, 다케시
일본 6578501 효고켄 고베시 나다쿠 롯코다이쵸
1-1 고쿠리츠다이가쿠호진 고베다이가쿠 내
- (74) 대리인
장수길, 이제형

전체 청구항 수 : 총 25 항

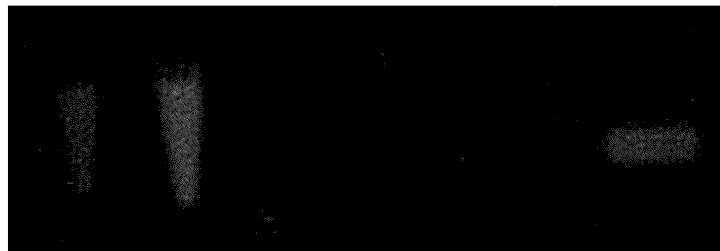
(54) 발명의 명칭 **형광 표지용 조성물, 형광 프로브, 주입제, 시린지 충전물, 의료 기구, 의료용 섬유 소재, 형광 표지용 조성물의 제조 방법 및 의료용 섬유 소재의 제조 방법**

(57) 요약

형광 표지용 조성물은, ICG계 화합물인 화합물 (A)와, 수산기 함유 유기 화합물 (B)를 함유한다. 이에 의해, 관찰 대상을 더 정확하게 식별할 수 있을 정도의 우수한 구획 식별성을 갖고, 발광 시간이 길고, 관찰 대상을 장시간에 걸쳐 관찰할 수 있고, 나아가, 생체에 대한 부담이 적고, 경제성이 우수한 형광 표지용 조성물 등을 제공할 수 있다.

대표도 - 도1b

원액(근적외 화상)



G E N A 종류수 ICG 기준

(52) CPC특허분류

A61M 37/00 (2013.01)

A61M 5/28 (2013.01)

C09B 23/086 (2013.01)

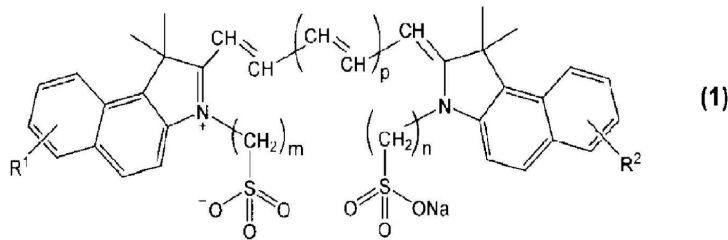
C09B 67/008 (2013.01)

명세서

청구범위

청구항 1

하기 식 (1)로 표시되는 화합물 (A)와,
수산기 함유 유기 화합물 (B)를 함유하는, 형광 표지용 조성물.



(식 중, R¹ 및 R²는, 각각 독립적으로, 수소, 탄소수 1 내지 13의 알킬기, 탄소수 1 내지 13의 알콕시기, 또는 술포네이트기를 나타내고, p는 1 내지 5의 정수이고, m 및 n은, 각각 독립적으로, 1 내지 12의 정수이다.)

청구항 2

제1항에 있어서, 상기 수산기 함유 유기 화합물 (B)는 알코올성 수산기 함유 화합물 (B1)을 포함하는, 형광 표지용 조성물.

청구항 3

제2항에 있어서, 상기 알코올성 수산기 함유 화합물 (B1)은 지방족 알코올류를 포함하는, 형광 표지용 조성물.

청구항 4

제2항에 있어서, 상기 화합물 (A) 0.0000001 내지 10질량%와,
상기 알코올성 수산기 함유 화합물 (B1) 1 내지 90질량%를 함유하는, 형광 표지용 조성물.

청구항 5

제2항에 있어서, 상기 화합물 (A) 및 상기 알코올성 수산기 함유 화합물 (B1)의 합계 100질량부에 대하여, 상기 알코올성 수산기 함유 화합물 (B1)을 97 내지 99.99998질량부 함유하는, 형광 표지용 조성물.

청구항 6

제1항에 있어서, 디메틸술포시드를 실질적으로 함유하지 않는, 형광 표지용 조성물.

청구항 7

제1항에 있어서, 추가로, 수지 (C)로서, 올레핀계 수지, 에폭시계 수지, 염화비닐계 수지, 불소계 수지, 폴리카르보네이트계 수지, 폴리아미드계 수지, ABS계 수지, 아세탈계 수지, 아크릴계 수지 및 실리콘계 수지로 이루어지는 군에서 선택되는 적어도 1종을 포함하는, 형광 표지용 조성물.

청구항 8

제1항에 있어서, 폴리우레탄계 수지를 함유하는, 형광 표지용 조성물.

청구항 9

제1항에 있어서, 25℃, 상대 습도 50%에 있어서, 고형상 또는 반고형상인, 형광 표지용 조성물.

청구항 10

제1항에 기재된 형광 표지용 조성물을 함유하는, 형광 프로브.

청구항 11

점막 위 또는 피부 위에 존재하는 대상물을 표지하는 표지용 주입제이며,

제1항에 기재된 형광 표지용 조성물을 함유하는, 주입제.

청구항 12

제11항에 있어서, (D) 성분으로서, 알긴산나트륨 및 히알루론산나트륨의 적어도 한쪽을 추가로 포함하는, 주입제.

청구항 13

제12항에 있어서, 상기 (D) 성분을, 합계로 0.01 내지 10질량% 포함하는, 주입제.

청구항 14

제1항에 기재된 형광 표지용 조성물과,

상기 형광 표지용 조성물이 충전된 시린지를 포함하는, 시린지 충전물.

청구항 15

제1항에 기재된 형광 표지용 조성물을 함유하는, 의료 기구.

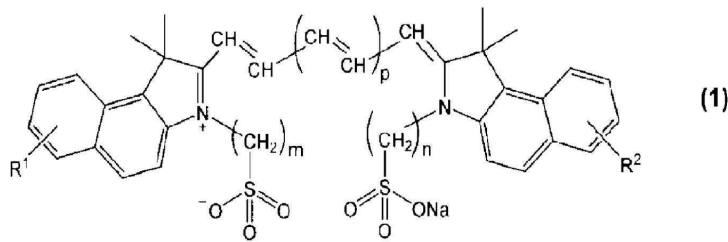
청구항 16

제15항에 있어서, 상기 의료 기구는, 스텐트, 튜브, 카테터, 클립, 3D 프린터용 필라멘트 및 수지체의 섬유 재료로 이루어지는 군에서 선택되는 하나인, 의료 기구.

청구항 17

하기 식 (1)로 표시되는 화합물 (A)와,

수산기 함유 유기 화합물 (B)를 함유하는 섬유 소재를 포함하는, 의료용 섬유 소재.



(식 중, R¹ 및 R²는, 각각 독립적으로, 수소, 탄소수 1 내지 13의 알킬기, 탄소수 1 내지 13의 알콕시기, 또는 술포네이트기를 나타내고, p는 1 내지 5의 정수이고, m 및 n은, 각각 독립적으로, 1 내지 12의 정수이다.)

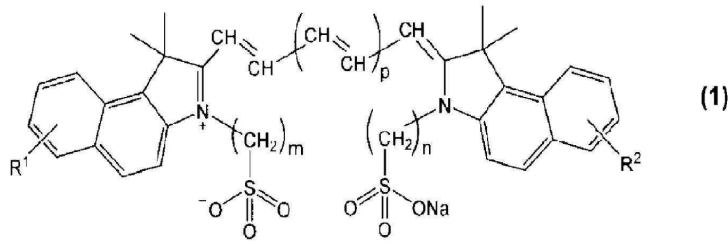
청구항 18

제17항에 있어서, 상기 수산기 함유 유기 화합물 (B)는 셀룰로오스 (B2)를 포함하는, 의료용 섬유 소재.

청구항 19

하기 식 (1)로 표시되는 화합물 (A)와, 수산기 함유 유기 화합물 (B)를 혼합하는 혼합 공정을 포함하는, 형광

표지용 조성물의 제조 방법.



(식 중, R^1 및 R^2 는, 각각 독립적으로, 수소, 탄소수 1 내지 13의 알킬기, 탄소수 1 내지 13의 알콕시기, 또는 술포네이트기를 나타내고, p 는 1 내지 5의 정수이고, m 및 n 은, 각각 독립적으로, 1 내지 12의 정수이다.)

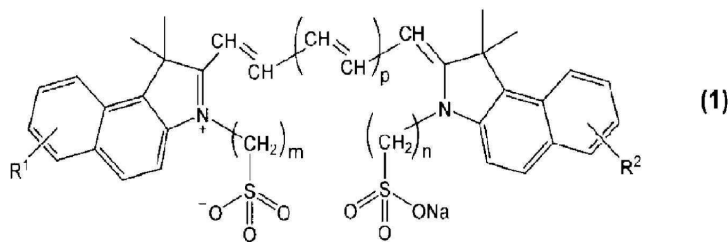
청구항 20

제19항에 있어서, 상기 혼합 공정에서는, 상기 화합물 (A) 0.0000001 내지 10질량%와, 상기 수산기 함유 유기 화합물 (B)로서의 알코올성 수산기 화합물 (B1) 1 내지 90질량%를 혼합하는, 형광 표지용 조성물의 제조 방법.

청구항 21

하기 식 (1)로 표시되는 화합물 (A)를 포함하는 용액을, 수산기 함유 유기 화합물 (B)를 함유하는 섬유 소재에 함침시키거나, 또는 스프레이 분무하는 함침 공정과,

매염제를 사용하여, 상기 화합물 (A)를 상기 섬유 소재에 정착시키는 매염 공정을 포함하는, 의료용 섬유 소재의 제조 방법.



(식 중, R^1 및 R^2 는, 각각 독립적으로, 수소, 탄소수 1 내지 13의 알킬기, 탄소수 1 내지 13의 알콕시기, 또는 술포네이트기를 나타내고, p 는 1 내지 5의 정수이고, m 및 n 은, 각각 독립적으로, 1 내지 12의 정수이다.)

청구항 22

제21항에 있어서, 상기 수산기 함유 유기 화합물 (B)는 셀룰로오스 (B2)를 포함하는, 의료용 섬유 소재의 제조 방법.

청구항 23

제21항에 있어서, 단백 제제를 상기 섬유 소재에 배어들게 하는 단백 처리 공정을 추가로 포함하는, 의료용 섬유 소재의 제조 방법.

청구항 24

제15항에 있어서, 상기 의료 기구는 피하 매립형 포트이고,

상기 피하 매립형 포트는,

셉텀과,

상기 셉텀을 보유 지지하는 하우징부와,
 상기 하우징부의 내부이고, 또한 상기 셉텀의 외측에 배치되는 지표 부재를 갖고,
 상기 지표 부재가, 상기 형광 표지용 조성물을 갖는, 의료 기구.

청구항 25

제24항에 있어서, 상기 지표 부재는 상기 셉텀을 둘러싸는 형상인, 의료 기구.

발명의 설명

기술 분야

[0001] 본 발명은 형광 표지용 조성물, 형광 프로브, 주입제, 시린지 충전물, 의료 기구, 의료용 섬유 소재, 형광 표지용 조성물의 제조 방법 및 의료용 섬유 소재의 제조 방법에 관한 것이다.

배경 기술

[0002] 혈관, 림프관, 장기 등의 생체 조직의 표면 또는 내부의 상태를 가시화하여 관찰하는 방법으로서, 생체 형광 이미징이 사용되고 있다. 생체 형광 이미징은, 형광 표지 화합물에 의해 특정한 단백질 또는 세포 기관에 표지(표시)를 붙이고, 그 형광 발광을 형광 현미경 또는 카메라 등에 의해 가시화하는 기술이다. 생체 형광 이미징에 사용되는 형광 표지 화합물로서, 예를 들어 인도시아닌 그린(ICG: indocyanine green)이 사용되고 있다.

[0003] ICG를 사용한 생체 형광 이미징은, 예를 들어 외과 영역에 있어서 임상 사용되고 있다. 예를 들어, 생체 내에 ICG를 주입하고, 여기광을 조사함으로써 형광 발광시켜, 형광 조영 부위 등의 관찰 대상을 촬상·모니터링한다. 이에 의해, 혈관, 림프관, 장기 등의 상태를 비침습적으로 관찰할 수 있다.

[0004] 이러한 생체 형광 이미징에 관한 기술의 일례가, 특허문헌 1에 개시되어 있다. 특허문헌 1에서는, 고무제 및 형광 염료를 포함하는 다목적 의료용 촬영용 마커가 개시되어 있다. 상기 형광 염료로서, ICG가 사용되고 있다.

[0005] 한편, 예를 들어 특허문헌 2에는, ICG를 단량체인 채로 입자에 대량으로 내포시키는 것을 목적으로 한, ICG 함유 입자의 제조 방법이 개시되어 있다. 상기 제조 방법은, ICG와, 입자와, 1mM 이상 10M 이하의 카오트로픽제를 포함하는 용액을 혼합하는 공정을 갖는다.

[0006] 또한, ICG 이외의 형광 표지 화합물의 예가, 특허문헌 3 및 특허문헌 4에 개시되어 있다. 더 상세하게는, 특허문헌 3 및 특허문헌 4에는, 근적외 영역의 여기광을 조사함으로써 근적외선 형광을 발하고, 검출기에서 검출할 수 있는 수지 조성물로서, 아조-붕소 착체 화합물을 포함하는 근적외 형광 색소를 함유하는 열가소성 수지 조성물이 개시되어 있다.

선행기술문헌

특허문헌

- [0007] (특허문헌 0001) 일본 특허 공개 제2019-167341호 공보
- (특허문헌 0002) 일본 특허 공개 제2014-227338호 공보
- (특허문헌 0003) 일본 특허 공개 제2015-025105호 공보
- (특허문헌 0004) 국제 공개 제2013/180127호

발명의 내용

해결하려는 과제

[0008] 특허문헌 1에 개시되어 있는 기술에서는, ICG의 용매로서, 디메틸설폭시드(DMSO) 등이 사용되고 있다. DMSO는, 피부 및 점막에 대한 자극성이 높고, 피부에 대한 침투성도 높은 용매이기 때문에, 사용을 최대한 피하는 것이

바람직하다. 또한, DMSO는, 세포 독성이 있기 때문에, 그 점에서도 사용을 최대한 피하는 것이 바람직하다.

[0009] 특허문헌 2에 개시되어 있는 기술은, ICG가 응집되지 않고 단량체인 채로 리포솜 내에 고농도로 내포시키는 것을 지향하고 있다. 그러나, 특허문헌 2에서는, 형광 조영 부위 등의 관찰 대상을 정확하게 식별하기 위한 형광 발광의 구획 식별성 및 관찰 대상을 장시간에 걸쳐 관찰하기 위한 발광 시간에 대하여 전혀 검토되어 있지 않다.

[0010] 특허문헌 3 및 특허문헌 4에 개시되어 있는 기술은, 아조-붕소 착체 화합물을 사용하기 때문에, 독성의 점에서 바람직하지 않다. 또한, 임상 등에서는 범용되어 있지 않은 신규 화합물이기 때문에, 대량 합성하면 비용이 들어, 경제성이 우수하지 않다.

[0011] 즉, 수술한 ICG를 사용한 생체 형광 이미징에서는, 형광 조영 부위 등의 관찰 대상의 구조, 형상, 상태를 정확하게 식별할 수 있을 정도의 우수한 구획 식별성을 갖는 것 및 발광 시간이 길고, 관찰 대상을 장시간에 걸쳐 관찰할 수 있는 것이 요망되고 있다. 그러나, ICG를 생체 내에 투여했을 때는, 발광 범위 및 발광 타이밍 등의 제어가 어렵고, 형광이 불충분해져 버리는 경우가 있어, 이러한 요망에 대하여 충분히 따를 수 없다. 예를 들어, 임상에 있어서 ICG의 정맥 주사 또는 투여를 행하였을 때 형광이 불충분하다면, 수술 부위의 상태를 정확하게 파악할 수 없거나, 또한 추가로 ICG의 정맥 주사를 해야만 하거나 하는 것이 생각된다. 또한, 형광이 과잉인 경우에는, ICG가 대사, 소실될 때까지 시술자가 대기해야만 하는 것 등도 생각된다.

[0012] 나아가, 생체 형광 이미징에서는, 독성이 적고, 생체에 대한 부담이 적은 것 및 형광 표지 화합물의 제조 비용을 억제하여 경제성이 우수한 것도 요망되고 있다.

[0013] 그러나, 이러한 요망을 모두 충족시키는 기술은 아직 개발되어 있지 않다.

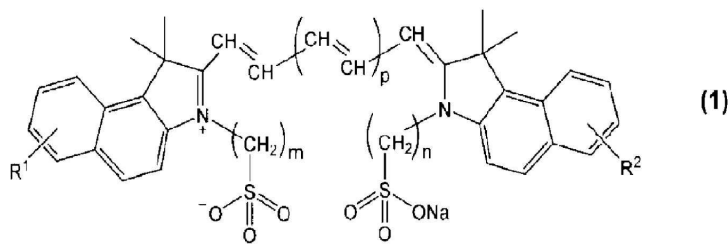
[0014] 본 발명은 이러한 현 상황을 감안하여 이루어진 것이고, 관찰 대상을 더 정확하게 식별할 수 있을 정도의 우수한 구획 식별성을 갖고, 발광 시간이 길고, 관찰 대상을 장시간에 걸쳐 관찰할 수 있고, 나아가, 생체에 대한 부담이 적고, 경제성이 우수한 형광 표지용 조성물, 형광 프로브, 주입제, 시린지 충전물, 의료 기구, 의료용 섬유 소재, 형광 표지용 조성물의 제조 방법 및 의료용 섬유 소재의 제조 방법을 제공하는 것을 목적으로 한다.

과제의 해결 수단

[0015] 본 발명의 일측면에 관한 형광 표지용 조성물은,

[0016] 하기 식 (1)로 표시되는 화합물 (A)와,

[0017] 수산기 함유 유기 화합물 (B)를 함유한다.



[0018]

[0019] (식 중, R¹ 및 R²는, 각각 독립적으로, 수소, 탄소수 1 내지 13의 알킬기, 탄소수 1 내지 13의 알콕시기, 또는 술포네이트기를 나타내고, p는 1 내지 5의 정수이고, m 및 n은, 각각 독립적으로, 1 내지 12의 정수이다.)

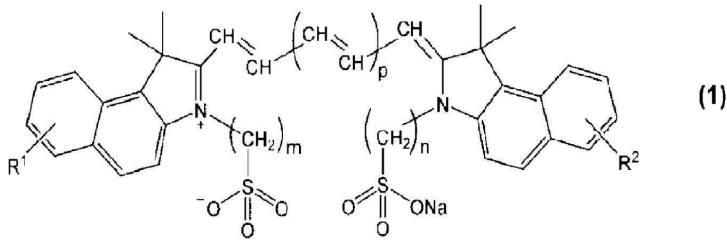
[0020] 본 발명의 다른 측면에 관한 형광 프로브는, 상기 형광 표지용 조성물을 함유한다.

[0021] 본 발명의 또 다른 측면에 관한 주입제는, 점막 위 또는 피부 위에 존재하는 대상을 표지하는 표지용 주입제이며, 상기한 형광 표지용 조성물을 함유한다.

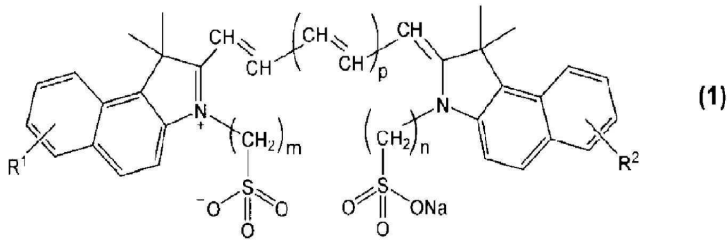
[0022] 본 발명의 또 다른 측면에 관한 시린지 충전물은, 상기 형광 표지용 조성물과, 상기 형광 표지용 조성물이 충전된 시린지를 포함한다.

[0023] 본 발명의 또 다른 측면에 관한 의료 기구는, 상기 형광 표지용 조성물을 함유한다.

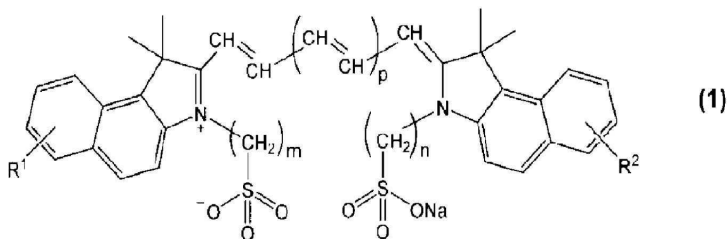
- [0024] 본 발명의 또 다른 측면에 관한 의료용 섬유 소재는,
 [0025] 하기 식 (1)로 표시되는 화합물 (A)와,
 [0026] 수산기 함유 유기 화합물 (B)를 함유하는 섬유 소재를 포함한다.



- [0027]
 [0028] (식 중, R¹ 및 R²는, 각각 독립적으로, 수소, 탄소수 1 내지 13의 알킬기, 탄소수 1 내지 13의 알콕시기, 또는 술포네이트기를 나타내고, p는 1 내지 5의 정수이고, m 및 n은, 각각 독립적으로, 1 내지 12의 정수이다.)
 [0029] 본 발명의 또 다른 측면에 관한 형광 표지용 조성물의 제조 방법은,
 [0030] 하기 식 (1)로 표시되는 화합물 (A)와, 수산기 함유 유기 화합물 (B)를 혼합하는 혼합 공정을 포함한다.



- [0031]
 [0032] (식 중, R¹ 및 R²는, 각각 독립적으로, 수소, 탄소수 1 내지 13의 알킬기, 탄소수 1 내지 13의 알콕시기, 또는 술포네이트기를 나타내고, p는 1 내지 5의 정수이고, m 및 n은, 각각 독립적으로, 1 내지 12의 정수이다.)
 [0033] 본 발명의 또 다른 측면에 관한 의료용 섬유 소재의 제조 방법은,
 [0034] 하기 식 (1)로 표시되는 화합물 (A)를, 수산기 함유 유기 화합물 (B)를 함유하는 섬유 소재에 함침시키거나, 또는 스프레이 분무하는 함침 공정과,
 [0035] 매염제를 사용하여, 상기 화합물 (A)를 상기 섬유 소재에 정착시키는 매염 공정을 포함한다.



- [0036]
 [0037] (식 중, R¹ 및 R²는, 각각 독립적으로, 수소, 탄소수 1 내지 13의 알킬기, 탄소수 1 내지 13의 알콕시기, 또는 술포네이트기를 나타내고, p는 1 내지 5의 정수이고, m 및 n은, 각각 독립적으로, 1 내지 12의 정수이다.)

발명의 효과

- [0038] 본 발명에 따르면, 관찰 대상을 더 정확하게 식별할 수 있을 정도의 우수한 구획 식별성을 갖고, 발광 시간이

길고, 관찰 대상을 장시간에 걸쳐 관찰할 수 있고, 나아가, 생체에 대한 부담이 적고, 경제성이 우수한 형광 표지용 조성물, 형광 프로브, 주입제, 시린지 충전물, 의료 기구, 의료용 섬유 소재, 형광 표지용 조성물의 제조 방법 및 의료용 섬유 소재의 제조 방법을 제공할 수 있다.

도면의 간단한 설명

[0039]

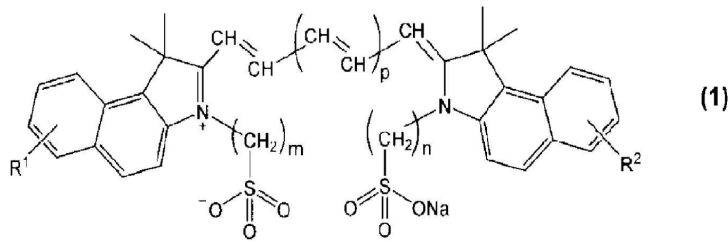
- 도 1a는 각 용액을 용기에 넣고 나열한 상태를 모식적으로 나타내는 설명도이다.
- 도 1b는 도 1a의 각 용기에 근적외광을 조사하여 얻어지는 근적외 화상을 나타내는 설명도이다.
- 도 2는 G 용액에 대하여 얻어지는 근적외 화상을 나타내는 설명도이다.
- 도 3는 E 용액에 대하여 얻어지는 근적외 화상을 나타내는 설명도이다.
- 도 4는 N 용액에 대하여 얻어지는 근적외 화상을 나타내는 설명도이다.
- 도 5는 A 용액에 대하여 얻어지는 근적외 화상을 나타내는 설명도이다.
- 도 6a는 희석액을 함침시킨 각 거즈를 나열한 상태를 모식적으로 나타내는 설명도이다.
- 도 6b는 도 6a의 각 거즈에 근적외광을 조사했을 때 얻어지는 근적외 화상을 나타내는 설명도이다.
- 도 7a는 돼지의 복강 내에, G 용액의 희석액을 함침시킨 거즈를 배치하고, 내시경 카메라로 촬영하여 얻어지는 화상을 모식적으로 나타내는 설명도이다.
- 도 7b는 도 7a의 거즈의 근적외 화상을 나타내는 설명도이다.
- 도 8a는 상기 복강 내에, E 용액의 희석액을 함침시킨 거즈를 배치하고, 내시경 카메라로 촬영하여 얻어지는 화상을 모식적으로 나타내는 설명도이다.
- 도 8b는 도 8a의 거즈의 근적외 화상을 나타내는 설명도이다.
- 도 9a는 상기 복강 내에, N 용액의 희석액을 함침시킨 거즈를 배치하고, 내시경 카메라로 촬영하여 얻어지는 화상을 모식적으로 나타내는 설명도이다.
- 도 9b는 도 9a의 거즈의 근적외 화상을 나타내는 설명도이다.
- 도 10a는 상기 복강 내에, A 용액의 희석액을 함침시킨 거즈를 배치하고, 내시경 카메라로 촬영하여 얻어지는 화상을 모식적으로 나타내는 설명도이다.
- 도 10b은 도 10a의 거즈의 근적외 화상을 나타내는 설명도이다.
- 도 11은 CV 포트의 구성예를 나타내는 사시도이다.
- 도 12는 상기 CV 포트의 단면도이다.
- 도 13은 상기 CV 포트의 분해 사시도이다.
- 도 14a는 예폭시계 수지의 성형에 의해 얻어지는 각 링을 나열한 상태를 모식적으로 나타내는 설명도이다.
- 도 14b는 도 14a의 각 링의 근적외 화상을 나타내는 설명도이다.
- 도 15는 도 14a의 각 링과 비교하여 ICG의 농도를 4배로 높인 용액을 첨가하여 성형한 링의 근적외 화상을 나타내는 설명도이다.
- 도 16a는 상기 CV 포트와 비교 포트를 나열한 상태를 모식적으로 나타내는 설명도이다.
- 도 16b는 G 용액을 사용하여 성형된 지표 부재를 갖는 상기 CV 포트의 근적외 화상을 나타내는 설명도이다.
- 도 17은 E 용액을 사용하여 성형된 지표 부재를 갖는 상기 CV 포트의 근적외 화상을 나타내는 설명도이다.
- 도 18은 N 용액을 사용하여 성형된 지표 부재를 갖는 상기 CV 포트의 근적외 화상을 나타내는 설명도이다.
- 도 19는 A 용액을 사용하여 성형된 지표 부재를 갖는 상기 CV 포트의 근적외 화상을 나타내는 설명도이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0040] 이하, 본 발명을 실시하기 위한 형태(이하, 간단히 「본 실시 형태」라고 한다.)에 대하여 상세하게 설명한다. 이하의 본 실시 형태는, 본 발명을 설명하기 위한 예시이고, 본 발명을 이하의 내용에 한정하는 취지는 아니다. 본 발명은 그 요지의 범위 내에서 적시로 적절히 변형하여 실시할 수 있다. 또한, 이하에서의 설명에 있어서, 수치 범위를 AA 내지 BB라고 기재했을 때, 상기 수치 범위에는, 하한 AA 및 상한 BB의 값이 포함되는 것으로 한다.

[0041] <형광 표지용 조성물>

[0042] 본 실시 형태에 관한 형광 표지용 조성물은, 하기 식 (1)로 표시되는 화합물 (A)와, 수산기 함유 유기 화합물 (B)를 함유하는 형광 표지용 조성물이다. 화합물 (A)는 인도시아닌 그린(「ICG」) 및 그의 유도체(「인도시아닌 그린 유도체」, 「ICG 유도체」)를 포함한다. 또한, 본 명세서에 있어서, ICG 및 ICG 유도체를, 「인도시아닌 그린계 화합물」(「ICG계 화합물」) 등이라고 총칭하는 경우가 있다.

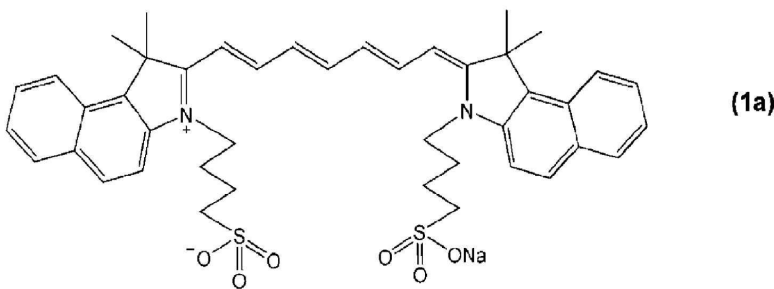


[0043]

[0044] (식 중, R¹ 및 R²는, 각각 독립적으로, 수소, 탄소수 1 내지 13의 알킬기, 탄소수 1 내지 13의 알콕시기, 또는 술포네이트기를 나타내고, p는 1 내지 5의 정수이고, m 및 n은, 각각 독립적으로, 1 내지 12의 정수이다.)

[0045] ((A) 성분: 인도시아닌 그린계 화합물)

[0046] 식 (1)로 표시되는 화합물 (A)에는, 인도시아닌 그린(ICG)이 포함된다. ICG는, 하기 식 (1a)로 나타나는 구조를 갖는 화합물(CAS No.3599-32-4)이고, 여기광 및 형광의 모두가 근적외 영역인 형광 유기 색소이다. 식 (1a)는 식 (1)에 있어서, R¹ 및 R²가 모두 수소이고, p가 2이고, m 및 n이 모두 4인 경우이다.



[0047]

[0048] R¹ 및 R²는, 각각 독립적으로, 수소, 탄소수 1 내지 13의 알킬기, 탄소수 1 내지 13의 알콕시기, 또는 술포네이트기를 나타내지만, 이것들은, 각각 독립적으로, 수소, 탄소수 1 내지 8의 알킬기, 탄소수 1 내지 8의 알콕시기인 것이 바람직하고, 수소, 탄소수 1 내지 4의 알킬기, 탄소수 1 내지 4의 알콕시기인 것이 보다 바람직하고, 수소인 것이 더욱 바람직하다.

[0049] p는 1 내지 5의 정수이지만, 1 내지 4인 것이 바람직하고, 2 내지 3인 것이 바람직하고, 2인 것이 더욱 바람직하다.

[0050] m 및 n은, 각각 독립적으로, 1 내지 12의 정수이지만, 1 내지 8인 것이 바람직하고, 2 내지 6인 것이 보다 바람직하고, 3 내지 5인 것이 더욱 바람직하고, 4인 것이 보다 더욱 바람직하다.

[0051] ICG는 600nm 이하의 파장의 여기 에너지를 거의 흡수하지 않고, 650 내지 900nm의 파장의 여기 에너지를 흡수하여 형광을 발한다. 이 때문에, 가시광의 조사에서는 형광의 시인이 곤란하지만, 여기광인 근적외광의 조사에 의해 발광하는 형광 발광을, 형광 현미경 또는 카메라 등으로 수광함으로써, 가시화하는 것이 용이해진다. 따

라서, 본 실시 형태에 관한 형광 표지용 조성물을 혈중에서의 생체 형광 이미징에 사용하는 경우, ICG의 여기광은, 600nm 이하의 가시광 영역에 강한 흡수를 갖는 헤모글로빈 등에 의해 흡수되지 않게 된다. 그 때문에, ICG의 여기광을 생체 조직의 내심부까지 도달시키는 것이 가능하여, 생체 투과성이 높다. 따라서, ICG는, 생체 조직의 관찰, 즉, 혈관, 림프관 및 장기의 상태 등의 관찰에 적합한 근적외 형광 유기 색소라고 할 수 있다.

[0052] 그러나, ICG는, 형광 발색이 불안정하거나, 충분한 형광 강도가 얻어지지 않거나, 단시간에 실효해 버리거나 하는 경우가 있다. 그 때문에, 임상에 있어서, 외과적 수술 등에 있어서의 절제 부위의 판정 등, 구획 식별성이 요구되는 장면 및 장시간에 걸쳐 경시적·계속적인 모니터링이 필요해지는 장면에서는, 종래의 ICG를 사용한 생체 형광 이미징에서는 불충분하여, 개선해야 할 점이 있다.

[0053] 이 점에서, 본 실시 형태에 따르면, ICG와, 후술하는 수산기 함유 유기 화합물을 병용함으로써, 안정된 형광 발색이 얻어짐과 함께, 충분한 형광 강도가 얻어지기 때문에, 형광 조영 부위 등의 관찰 대상의 구조 등을 더 선명하게 식별할 수 있을 정도로 우수한 구획 식별성이 얻어진다. 나아가, 발광 시간이 길기 때문에, 관찰 대상을 장시간에 걸쳐 관찰할 수 있다.

[0054] 이러한 이점이 얻어지는 이유로서는, 명확하지는 않지만, 이하와 같이 추측된다. ICG와 수산기 함유 유기 화합물을 병용함으로써, 양자가 수소 결합의 작용에 의해 견고하게 결합하여 안정된 형태를 취할 수 있다. 그 결과, 우수한 구획 식별성과 긴 발광 시간을 달성할 수 있을 것으로 생각된다(단, 본 실시 형태의 작용은 이것들에 한정되지 않음). 상기한 수소 결합으로서, 예를 들어 수산기 함유 유기 화합물이 갖는 수산기에 포함되는 수소 원자와, ICG에 포함되는 산소 원자의 결합을 생각할 수 있다.

[0055] 또한, 상기에서 설명한 사정은, ICG(식 (1a) 참조)와 기본 골격이 공통되는 ICG 유도체(식 (1)에 있어서, R^1 및 R^2 가 모두 수소이고, 또한 p가 1이고, 또한 m 및 n이 모두 4인 경우를 제외함)를 사용하는 경우에도 적합하다.

[0056] 또한, 형광 유기 색소로서는, 식 (1)로 표시되는 화합물(ICG계 화합물)만을 함유하는 것이 바람직하다. 즉, 형광 유기 색소는, ICG, ICG 유도체, 또는 그 양쪽의 어느 것만을 함유하는 것이 바람직하다. 예를 들어, 독성 및 경제성 등의 관점에서, 특허문헌 3 및 특허문헌 4에 개시되어 있는 바와 같은 아조-붕소 착체 화합물을 실질적으로 함유하지 않는 것이 바람직하다. 또한, 본 명세서 중, 「실질적으로 함유하지 않는다」 또는 「실질적으로 혼합되지 않는다」란, 당해 성분을 적극적으로 첨가 또는 혼합하지 않는 것을 의미하고, 불가피하게 함유 또는 혼합되는 것을 제외하는 것은 아니다. 「실질적으로 함유하지 않는다」인 경우의 가장 바람직한 형태는, 함유량이 제로인 경우이다.

[0057] ((B) 성분: 수산기 함유 유기 화합물)

[0058] 수산기 함유 유기 화합물 (B)는, 관능기로서 수산기(OH기)를 함유하는 유기 화합물이다. 수산기 함유 유기 화합물 (B)로서는, 예를 들어 알코올성 수산기 함유 화합물 (B1)을 사용할 수 있다. 또한, 상기한 ICG계 화합물을, 후술하는 의료용 섬유 소재에 적용하는 경우에는, 수산기 함유 유기 화합물 (B)로서, 셀룰로오스 (B2) 또는 실크 (B3)을 사용할 수 있다. 실크 (B3)은 티로신, 세린 등의 수산기 함유 아미노산을 조성의 일부에 포함하는 단백질이다. 또한, 물은 무기 화합물이기 때문에, 상기 수산기 함유 유기 화합물 (B)에는 포함되지 않는다. 나아가, ICG계 화합물을, 후술하는 수지재에 적용하는 경우에는, 에폭시계 수지 (B4)와 같이, 수산기를 함유하는 모노머가 중합된 폴리머를 사용할 수 있다.

[0059] ((B1) 성분: 알코올성 수산기 함유 화합물)

[0060] 알코올성 수산기 함유 화합물 (B1)로서는, 특별히 한정되지 않지만, 지방족 알코올류인 것이 바람직하다. 지방족 알코올류로서는, 탄소수 1 내지 10의 지방족 알코올류인 것이 보다 바람직하다. 탄소수 1 내지 10의 지방족 알코올류의 탄소수는 1 내지 5인 것이 더욱 바람직하고, 1 내지 4인 것이 보다 더욱 바람직하다.

[0061] 알코올성 수산기 함유 화합물 (B1)의 구체예로서는, 특별히 한정되지 않지만, 예를 들어 메탄올, 에탄올, 이소프로필알코올, 프로필렌글리콜 등의 모노알코올; 디에틸렌글리콜 등의 디올류; 글리세린 등의 트리올류; 및 만니톨 등의 당알코올류 등을 들 수 있다. 이것들 중에서도, 세포 독성 및 조직 장해성의 점에서, 에탄올, 이소프로필알코올, 글리세린 등이 바람직하다. 특히, 인화성, 인체에 대한 안전성의 점에서, 글리세린 등이 보다 바람직하다.

[0062] 알코올성 수산기 함유 화합물 (B1)은 1종 단독으로 사용해도 되고, 2종 이상을 병용해도 된다.

[0063] 형광 표지용 조성물에 있어서의 화합물 (A)의 함유량은, 특별히 한정되지 않지만, 0.000001 내지 10질량%인

다.

[0074] 또한, 형광 표지용 조성물은, 후술하는 바와 같이, 주입제로서 임상 사용할 수도 있다. 주입제에 대해서는 후술하지만, 액체여도 된다. 또한, 주입제는, 일정한 점성 또는 보형성 등을 부여하는 관점에서, 겔상 또는 반고체상이어도 된다. 겔상 또는 반고체상으로 하는 경우, 예를 들어 (D) 알긴산나트륨 및 히알루론산나트륨으로 이루어지는 군에서 선택되는 적어도 하나((D) 성분)를 배합하면 된다.

[0075] ((C) 성분: 수지)

[0076] 본 실시 형태에 관한 형광 표지용 조성물을 의료 기구 등의 각종 재료로서 사용하는 경우에는, 당해 형광 표지용 조성물은, 수지 (C)를 추가로 함유하는 것이 바람직하다. 예를 들어, 스텐트, 튜브, 카테터, 클립, 피하 배립형 포트의 셉텀 주위의 형광 발색부, 3D 프린터용 필라멘트, 수지체의 섬유 재료 등의 의료 기구의 성형 재료로서 형광 표지용 조성물을 사용함으로써, 이러한 의료 기구를 형광 발광시킬 수 있다. 또한, 의료 기구의 상체에 대해서는 후술한다.

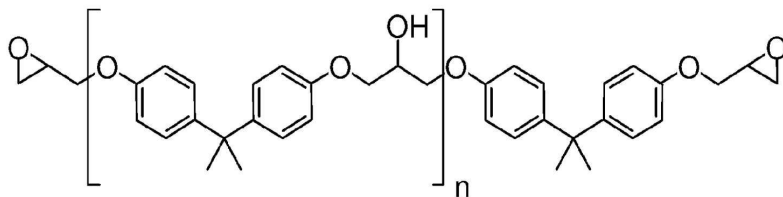
[0077] 종래, ICG는 내열성이 낮고, 수용성이기 때문에, 수지에 용융 혼련시키는 것이 곤란한 경우가 많다고 생각되고 있었다. 그러나, 상술한 화합물 (A)와, 알코올성 수산기 함유 화합물 (B1)을 병용함으로써, 성형 재료로서 사용 가능할 정도로 화합물 (A)를 수지 (C)에 용융 혼련시킬 수 있는 것을 본원 발명자는 발견했다.

[0078] 수지 (C)로서는, ICG가 수용성인 것을 감안하여, 가수 분해를 일으키지 않고, 또한 용점이 ICG인 용점(230℃ 정도)보다도 낮은 소재를 사용하는 것이 바람직하다. 예를 들어, 폴리우레탄계 수지, 올레핀계 수지, 에폭시계 수지, 염화비닐계 수지, 불소계 수지, 폴리카르보네이트계 수지, 폴리아미드계 수지, ABS계 수지, 아크릴계 수지 및 실리콘 수지로 이루어지는 군에서 선택되는 적어도 1종을 포함하는 것이 바람직하다. 이것들은 입수 용이한 수지이고, 또한 높은 안정성을 갖기 때문에, 의료 기구 등의 성형 재료로서 적합하다. 또한, 화합물 (A)의 형광 특성에 악영향을 미치지 않는 점에서도 적합하다.

[0079] 폴리우레탄계 수지는 적합한 수지이다. 이 경우, 알코올성 수산기 함유 화합물 (B1)로서는, 저비점의 유기 용매보다도, 고비점의 유기 용매(예를 들어, 글리세린)를 사용하는 쪽이, 고온 다습 하에서의 화합물 (A)의 용출을 효과적으로 억제하는 관점에서 바람직하다.

[0080] 올레핀계 수지로서는, 예를 들어 폴리에틸렌, 폴리프로필렌 등을 들 수 있다.

[0081] 에폭시계 수지 (B4)는 이하의 구조식으로 표시된다.



[0082]

[0083] 에폭시계 수지 (B4)는 그 자신이 함유하는 수산기가 ICG의 강인화 인자로서 작용하기 때문에, 알코올성 수산기 함유 화합물 (B1)을 반드시 필요로 하지 않는다. 그 때문에, 에폭시계 수지 (B4)는 다른 수지와 비교하여, 매우 강한 형광 활성을 갖는다. 예로서, 비스페놀 A, 비스페놀 F 또는 노볼락 등을 글리시딜에테르화한 에폭시 수지; 비스페놀 A에 프로필렌옥사이드, 에틸렌옥사이드 또는 폴리알킬렌글리콜을 부가하고, 글리시딜에테르화한 에폭시 수지; 지방족 에폭시 수지; 지환식 에폭시 수지; 폴리에테르계 에폭시 수지 등을 들 수 있다. 또한, 에폭시계 수지 (B4)는 금속에 코팅 등이 가능하기 때문에, 각종 겹자루 또는 가위류 등의 수술용 기구 등의 선단에 설치하는 소재로서 적합하다.

[0084] 염화비닐계 수지로서는, 예를 들어 염화비닐의 단독 중합체, 염화비닐-아세트산비닐 공중합체, 염화비닐-에틸렌 공중합체, 염화비닐-프로필렌 공중합체, 염화비닐-스티렌 공중합체, 염화비닐-염화비닐리텐 공중합체, 염화비닐-아크릴산에스테르 공중합체, 염화비닐-말레산에스테르 공중합체, 염화비닐-메타크릴산에스테르 공중합체, 염화비닐-아크릴로니트릴 공중합체 등을 들 수 있다.

[0085] 불소계 수지로서는, 예를 들어 폴리테트라플루오로에틸렌, 테트라플루오로에틸렌-퍼플루오로알킬비닐에테르 공

중합체, 테트라플루오로에틸렌-헥사플루오로프로필렌 공중합체, 테트라플루오로에틸렌-플루오로알킬비닐에테르-플루오로올레핀 공중합체, 에틸렌-테트라플루오로에틸렌 공중합체, 에틸렌-트리클로로플루오로에틸렌 공중합체 등을 들 수 있다.

[0086] 폴리카르보네이트계 수지로서는, 예를 들어 비스페놀 A 등을 중합 성분으로 하는 방향족 폴리카르보네이트 수지, 지방족 폴리카르보네이트 수지, 방향족-지방족 폴리카르보네이트 수지 등을 들 수 있다.

[0087] 폴리아미드계 수지로서는, 예를 들어 폴리테트라메틸렌아디파미드(나일론46), 폴리테트라메틸렌세바카미드(나일론410), 폴리헥사메틸렌아디파미드(나일론56), 폴리헥사메틸렌세바카미드(나일론510), 폴리카프로아미드(나일론6), 폴리헥사메틸렌아디파미드(나일론66), 폴리헥사메틸렌세바카미드(나일론610), 폴리헥사메틸렌도데카미드(나일론612), 폴리데카메틸렌아디파미드(나일론106), 폴리데카메틸렌세바카미드(나일론1010), 폴리데카메틸렌도데카미드(나일론1012), 폴리운데칸아미드(나일론11), 폴리운데카메틸렌아디파미드(나일론116), 폴리도데칸아미드(나일론12), 폴리크실렌아디파미드(나일론XD6), 폴리크실렌세바카미드(나일론XD10), 폴리메타크실틸렌아디파미드(나일론MXD6), 폴리파라크실틸렌아디파미드(나일론PXD6), 폴리테트라메틸렌테레프탈아미드(나일론4T), 폴리헥사메틸렌테레프탈아미드(나일론5T), 폴리헥사메틸렌테레프탈아미드(나일론6T), 폴리헥사메틸렌이소프탈아미드(나일론6I), 폴리노나메틸렌테레프탈아미드(나일론9T), 폴리데카메틸렌테레프탈아미드(나일론10T), 폴리운데카메틸렌테레프탈아미드(나일론11T), 폴리도데카메틸렌테레프탈아미드(나일론12T), 폴리테트라메틸렌이소프탈아미드(나일론4I), 폴리비스(3-메틸-4-아미노헥실)메탄테레프탈아미드(나일론PACMT), 폴리비스(3-메틸-4-아미노헥실)메탄이소프탈아미드(나일론PACMI), 폴리비스(3-메틸-4-아미노헥실)메탄도데카미드(나일론PACM12), 폴리비스(3-메틸-4-아미노헥실)메탄테트라데카미드(나일론PACM14) 등을 들 수 있다.

[0088] ABS계 수지로서는, 예를 들어 아크릴로니트릴·부타디엔·스티렌(ABS), 아크릴로니트릴·스티렌·아크릴(ASA), 아크릴로니트릴·에틸렌·스티렌(AES), 염화폴리에틸렌·아크릴로니트릴·스티렌(ACS), α -메틸스티렌계 ABS 수지, 난연 ABS 수지(FR-ABS), 강화 ABS 수지, 페닐말레이미드계 ABS 수지 등을 들 수 있다.

[0089] 아크릴계 수지로서는, 예를 들어 폴리메타크릴산메틸(PMMA), 폴리에틸메타크릴레이트 등의 단독 중합체(호모 폴리머); 메틸메타크릴레이트-스티렌 공중합체, 메틸메타크릴레이트- α -메틸스티렌 공중합체 등의 공중합체(코폴리머) 등을 들 수 있다.

[0090] 실리콘계 수지로서는, 예를 들어 메틸실리콘 수지, 메틸페닐실리콘 수지, 페닐실리콘 수지, 에폭시 변성 실리콘 수지, 폴리에스테르 변성 실리콘 수지, 아크릴 변성 실리콘 수지 등을 들 수 있다.

[0091] 또한, 아세탈계 수지는, ICG와의 혼련으로 가수 분해를 일으켜, 포르말데히드 등의 유해 물질을 배출할 가능성이 있다. 이 때문에, 수지 (C)는 아세탈계 수지를 포함하지 않는 것이 바람직하다.

[0092] 수지 (C)는 1종 단독으로 사용해도 되고, 2종 이상을 병용해도 된다.

[0093] 형광 표지용 조성물에 있어서의 수지 (C)의 함유량은, 특별히 한정되지 않지만, 80 내지 99.99998질량%인 것이 바람직하고, 85 내지 99.99999질량%인 것이 보다 바람직하고, 90 내지 99.9997질량%인 것이 더욱 바람직하다. 수지의 함유량을 상기 범위로 함으로써, 형광 발광에 의한 구획 식별성 및 발광 시간을 높은 레벨에서 유지하면서, 성형 재료로서 적합한 강도, 가공 특성, 내열화성 등을 얻을 수 있다. 또한, 형광 표지용 조성물이 수지 (C)를 포함하는 경우, 형광 표지용 조성물 중의 화합물 (A)의 농도가 어느 정도 낮은 쪽이, 강한 발광 강도가 얻어지는 경향도 있는 것을, 다양한 실험 결과로부터 알 수 있었다. 단, 그 특성은, 수지에 따라 다양하다.

[0094] 형광 표지용 조성물을 성형 재료로서 사용하는 경우, 형광 표지용 조성물의 25°C, 상대 습도 50%에 있어서의 상태는, 고형상 또는 반고형상인 것이 바람직하다. 반고형상이란, 액상과는 달리, 페이스트상 등과 같이 보형성을 갖는 것을 말한다. 형광 표지용 조성물이 이러한 상태이면, 화합물 (A)를 직접 혼련하는 경우에 비해, 헨들링성, 계량 정밀도 및 성형 재료 내에서의 균일 분산성이 향상된다. 나아가, 형광 표지용 조성물을 성형 재료로서 사용할 때, 마스터배치화할 수도 있다.

[0095] 형광 표지용 조성물을 고형상 또는 반고형상으로 하는 방법으로서, 상기한 수지 (C)를 배합해도 되고, 고형상 또는 반고형상인 알코올성 수산기 함유 화합물 (B1)을 배합해도 된다. 이 경우의 상기 알코올성 수산기 함유 화합물 (B1)로서는, 글리세린 등이 적합하다. 또한, 그밖의 고형상 또는 반고형상의 성분을 배합해도 된다.

[0096] <형광 표지용 조성물의 제조 방법>

[0097] 본 실시 형태의 형광 표지용 조성물의 제조 방법은, 상술한 화합물 (A)와, 수산기 함유 유기 화합물 (B)를 혼합하는 혼합 공정을 포함한다. 수산기 함유 유기 화합물 (B)로서는, 상술한 알코올성 수산기 함유 화합물 (B1)을

사용할 수 있다. 혼합 공정에 있어서의 혼합 방법은, 특별히 한정되지 않고, 공지된 방법을 선택할 수 있다. 혼합 공정에 있어서의 혼합 조건에 대해서는, 적절히 적합한 조건을 채용할 수 있다.

[0098] 혼합 공정에 있어서, 화합물 (A) 0.0000001 내지 10질량%와, 알코올성 수산기 함유 화합물 (B1) 1 내지 90질량 %를 함유하는 형광 표지용 조성물을 얻는 것이 바람직하다. 혼합 공정은, 반드시 1단계에서 행해질 필요는 없다. 먼저 고농도의 농축액을 얻는 공정을 행하고, 그 후, 사용 시 등에 농축액을 상기한 농도 범위가 되도록 희석하는 공정을 행해도 된다. 즉, 사용 시 등의 희석 농도는, 상기한 농도 범위인 것이 바람직하다.

[0099] 그밖의 공정으로서, 예를 들어 혼합 공정을 행한 후에, 혼합물을 가열하는 공정(가열 공정) 등을 행해도 된다.

[0100] <형광 프로브>

[0101] 상기한 형광 표지용 조성물은, 형광 프로브로서 적합하게 사용할 수 있다. 본 실시 형태에 따르면, 화합물 (A)에서 유래되는 유기 화합물 타입의 형광 프로브로서 사용할 수 있다. 예를 들어, 생체 내의 병변 물질 또는 생리 활성 물질을 검출할 때, 형광 프로브를 생체 내 또는 세포 내에 존재시킴으로써, 이러한 거동을 형광의 변화로서 실시간으로 고정밀도로 시인·관찰할 수 있다. 상술한 바와 같이, 본 실시 형태의 형광 표지용 조성물은, 헤모글로빈 등에 의해 여기광이 흡수되는 경우가 없기 때문에, 생체 조직의 내심부까지 여기광을 도달시켜, 그 상태를 시인·관찰할 수 있다. 또한, 형광 발광에 관해서는 구획 식별성이 우수하고, 조성물 자체의 수명이 길어지기 때문에, 장시간 계속해서 발광한다. 이러한 이점을 갖기 때문에, 본 실시 형태의 형광 표지용 조성물은 형광 프로브로서 적합하다.

[0102] <주입제>

[0103] 상기한 형광 표지용 조성물은, 주입제로서 적합하게 사용할 수 있다. 본 실시 형태의 주입제의 적합한 양태는, 점막 위 또는 피부 위에 존재하는 대상물을 표지하는 표지용 주입제이며, 상기한 형광 표지용 조성물을 함유하는 주입제이다. 상기 주입제는, 대상물이 위치하는 점막 아래 또는 피부 아래에 주입되어, 화합물 (A)의 여기광이 조사됨으로써 표지 가능해진다.

[0104] 본 실시 형태에 관한 주입제는, 임상용으로서 적합하게 사용할 수 있다. 예를 들어, 종양 등의 절제 대상 부위의 점막 아래 또는 피부 아래로의 각종 국소 주입에 주입제가 사용될 수 있다. 예를 들어, 점막 위 또는 피부 위에 형성된 종양 등의 병소를 절제하는 외과적 치료를 행하는 경우, 병소 주변의 점막 아래 또는 피부 아래에 주입제를 주입하고, 여기광을 조사함으로써 형광 발광시킨다. 이에 의해, 병소의 절리 예정선(남기는 측과 절제하는 측의 경계)을 정확하게 동정할 수 있다. 또한, 의사에 의한 눈으로 본 소견과 형광 관찰을 병용함으로써, 더 적절한 절리 예정선을 결정할 수도 있다.

[0105] 주입제의 경우, 수산기 함유 유기 화합물 (B)로서의 알코올성 수산기 함유 화합물 (B1)은 인체에 대한 안전성의 점에서, 글리세린, 또는 만니톨인 것이 바람직하다. 이것들은 1종 단독으로 사용해도 되고 2종 이상을 병용해도 된다.

[0106] 본 실시 형태에 관한 주입제는, (D) 성분으로서, 알긴산나트륨 및 히알루론산나트륨의 적어도 한쪽을 함유하는 것도 가능하다. 이 (D) 성분은, 점조도 증강제로서 기능시킬 수도 있다. 주입제가 (D) 성분을 함유함으로써, 예를 들어 병변 근방의 점막 하층 또는 피부 하층에 주입제를 주사하여, 주입 부분이 부상하도록 팽창시킬 수 있다. 이 상태에서 상기한 형광 관찰용 장치(카메라 등)에 의해 관찰함으로써, 병소 부분의 위치를 정확하게 파악할 수 있고, 병소 부분의 절리 예정선을 한층 정확하게 동정할 수 있다.

[0107] 그리고, 본 실시 형태에 관한 주입제에 있어서의, (D) 성분의 함유량은, 특별히 한정되지 않지만, (D) 성분 함계로 0.01 내지 10질량%인 것이 바람직하고, 0.05 내지 5질량%인 것이 보다 바람직하고, 0.05 내지 3질량%인 것이 더욱 바람직하고, 0.1 내지 1질량%인 것이 보다 더욱 바람직하다. 그러나, 충분한 점조도·국소 국한성이 얻어져 있는 경우, (D) 성분을 주입제에 전혀 함유시키지 않아도 유효하다.

[0108] 상술한 주입제에 관한 성분 및 배합 등의 내용은, 당연히 상기한 형광 표지용 조성물에도 채용할 수 있다.

[0109] <시린지 충전물>

[0110] 상기한 형광 표지용 조성물은, 시린지 충전물로서 적합하게 사용할 수 있다. 시린지 충전물은, 본 실시 형태의 형광 표지용 조성물이 시린지(주사통)에 미리 충전되어 구성된다. 시린지 충전물은, 프리필드·시린지 등이라고도 불린다. 시린지의 재료 및 치수 형상은 특별히 한정되지 않고, 용도에 따라 적합한 조건을 선택할 수 있다. 시린지는, 예를 들어 유리제여도 되고, 수지제여도 된다. 또한, 점막 아래에 주입하기 위한 국주 바늘의

튜브 내에도 형광 표지용 조성물을 충전시켜, 국주 바늘을 프리필드·시린지와 연결시킨 형태여도 된다.

[0111] 형광 표지용 조성물에서는, 농도 소광 현상을 억제하여, 충분한 형광 발광 강도 및 발광 시간을 확보하는 관점에서, 화합물 (A), 수산기 함유 유기 화합물 (B), 그밖의 용매 및 첨가 성분의 함유량 및 함유 비율을 적절하게 조정하는 것이 중요해진다. 그러나, 이들 약액의 배합을 시술 시에 행하는 것은 번잡하다. 미리 정확한 함유 비율이 되도록 투입한 형광 표지용 조성물을 시린지(+국주 바늘의 튜브)에 충전해 둬으로써, 이러한 번잡한 작업을 시술 시에 생략할 수 있다. 예를 들어, 화합물 (A)와, 수산기 함유 유기 화합물 (B)로서의 알코올성 수산기 함유 화합물 (B1)의 함유 비율이 상기한 적합한 범위에 있는 농축액을 시린지에 충전해 두고, 사용 시에, 생리 식염수 또는 주사용수 등에 의해 희석 조제하여 사용할 수 있다. 또한, 본 실시 형태의 시린지 충전물은, 형광 표지용 조성물의 농축액을 시린지 충전해 두는 구성에 한정되지는 않는다. 예를 들어, 형광 표지용 조성물을 그대로 주사 가능한 농도(희석액)로 시린지 충전하여, 시린지 충전물을 구성해도 된다.

[0112] <의료 기구>

[0113] 상기한 형광 표지용 조성물을 성형 재료로 하여, 의료 기구를 제작할 수 있다. 이러한 의료 기구로서는, 스텐트, 튜브, 카테터, 클립, 피하 매립형 포트의 셉텀 주위의 형광 발색부, 3D 프린터용 필라멘트, 수지체의 섬유 재료(예를 들어, 거즈사, 봉합사 등) 및 선단에 코팅 등을 실시한 각종 겸자류 또는 가위류 등의 수술용 기구 등을 들 수 있다. 이것들 중에서도, 형광 표지용 조성물이 적용되는 의료 기구는, 특히, 스텐트, 튜브, 카테터, 피하 매립형 포트의 셉텀 주위의 형광 발색부, 3D 프린터용 필라멘트, 수지체의 섬유 재료(예를 들어, 의료용 거즈, 스펀지, 알콜솜, 면구, 탐폰, 건사, 스펀지 등) 및 각종 겸자류 또는 가위류 등의 수술용 기구 등으로 이루어지는 군에서 선택되는 하나인 것이 바람직하다.

[0114] 의료 기구로서, 예를 들어 스텐트를 고려한 경우, 스텐트를 구성하는 재료에 형광 표지용 조성물을 포함시킨다. 스텐트를 생체 내에 배치하고, 화합물 (A)의 여기광인 근적외선을 스텐트에 조사함으로써, 스텐트를 형광 발광시킬 수 있다. 스텐트가, 예를 들어 담관 스텐트 또는 요관 스텐트인 경우, 스텐트의 형광 발광에 의해, 스텐트의 배치 위치를 정확하게 파악할 수 있다. 이에 의해, 수술 중에 잘못하여 담관 또는 요관을 손상시키는 리스크를 저감시킬 수 있다.

[0115] 의료 기구로서, 예를 들어 튜브를 고려한 경우, 튜브를 구성하는 재료에 형광 표지용 조성물을 포함시킨다. 튜브를 생체 내에 배치하여, 화합물 (A)의 여기광인 근적외선을 튜브에 조사함으로써, 튜브를 형광 발광시킬 수 있다. 예를 들어, 일레우스 튜브 등의 경우, 형광 발광에 의해 튜브의 배치 위치를 정확하게 파악할 수 있기 때문에, 복강경하 수술을 행하는 경우라도 장폐색 등의 부위를 더 정확하게 특정할 수 있다.

[0116] 의료 기구로서, 예를 들어 카테터를 고려한 경우, 카테터를 구성하는 재료에 형광 표지용 조성물을 포함시킨다. 카테터를 생체 내에 배치하고, 화합물 (A)의 여기광인 근적외선을 카테터에 조사함으로써, 카테터를 형광 발광시킬 수 있다. 예를 들어, 요관 카테터의 경우, 형광 발광에 의해 카테터의 배치 위치를 정확하게 파악할 수 있기 때문에, 수술 중에 잘못하여 요관을 손상시키는 리스크를 회피할 수 있다.

[0117] 의료 기구로서, 예를 들어 피하 매립형 포트의 셉텀을 고려한 경우, 특허문헌 4와 같이, 셉텀 혹은 하우징부를 구성하는 재료에 형광 표지용 조성물을 포함시킨 피하 매립형 포트에서는, 약제를 포함한 수지가 장기간 환자의 피하 조직에 직접 접하게 되어, 의료 안전상 바람직하지 않다. 바늘을 반복해서 천자하는 셉텀에는, 소재가 조금씩 깎이는 코어 링의 문제가 있고, 약제를 포함하는 것은 내구성 저하의 우려도 포함하여 바람직하지 않다. 또한, 하우징부에 약제를 포함시켜 형광 발색시키는 것은, 발광 범위가 너무 넓어져, 중앙의 셉텀부가 형광 음성이 되지않을 우려가 있다.

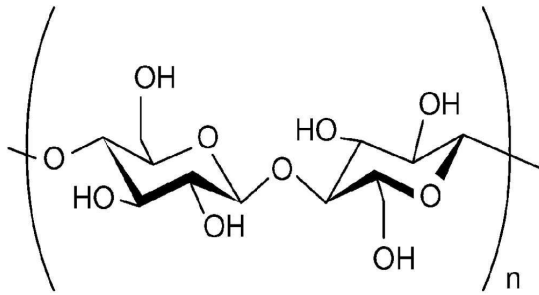
[0118] 형광 표지용 조성물을, 셉텀 주위의 하우징부에 내장시키면(하우징부의 외표면보다도 내측에 존재시키면), 발광 부분이 환자 피하 조직에 접하지 않고 셉텀의 위치를 인식시키는 것이 가능해진다. 형광 표지용 조성물의 형태로서는, 셉텀 주위에 배치되어 있으면, 링상이어도 되고 스폿의 집합이어도 된다. 이러한 피하 매립형 포트를 생체 내에 배치하고, 화합물 (A)의 여기광인 근적외선을 상기 포트에 조사함으로써, 셉텀 주위의 형광 표지용 조성물을 형광 발광시킬 수 있다.

[0119] 이에 의해, 예를 들어 비만 환자와 같이 피하 지방이 두꺼운 경우라도, 셉텀의 배치 위치를 용이하고 또한 정확하게 파악한 후에 천자할 수 있고, 천자 미스를 줄일 수 있다. 따라서, 천자 미스에 의해 항암제 등의 약액이 잘못하여 피하에 새는 리스크를 저감시킬 수 있다. 또한, 천자 미스를 회피하기 위해 불필요하게 대형화되는 경향이 있는 포트의 사이즈를 최소화하는 것도 가능해진다. 그 결과, 환자의 체벽의 정용성의 향상이 도모된다. 또한, 셉텀 및 하우징부로서는, 형광 표지용 조성물을 제외하고, 종래 사용되고 있던 소재를, 그대로

로 사용할 수 있기 때문에, 개발에 드는 장벽 및 비용도 최소화할 수 있다.

- [0120] 또한, 3D 프린터용 필라멘트에 형광 표지용 조성물을 적용함으로써, 다양한 「빛나는 의료 기구」를 용이하게 시작하는 것이 가능해진다.
- [0121] 상기한 본 실시 형태의 의료 기구의 제조 방법으로서, 특별히 한정되지 않지만, 공지된 방법을 채용할 수 있다. 예를 들어, 상기한 형광 표지용 조성물을, 금형 등을 사용하여 사출 성형하는 공정을 포함하는 제조 방법을 채용할 수 있다. 또한, 압출 성형, 압축 성형, 중공 성형, 캘린더 성형, 인플레이션 성형, 열성형 등을 행하여 의료 기구를 제조해도 된다.
- [0122] 또한, 의료 기구로서, 예를 들어 수지체의 섬유 재료를 고려한 경우, 상기 섬유 재료에 형광 표지용 조성물을 포함시킨다. 수지체의 섬유 재료로서는, 상술한 바와 같이, 예를 들어 거즈사, 수술용 등의 봉합사 등을 들 수 있다. 예를 들어, 거즈에 대해서는, 특허문헌 4와 같이, 거즈를 구성하는 면포의 일부에, 형광 표지용 조성물을 포함시킨 수지체의 섬유 재료를 엮고, 화합물 (A)의 여기광인 근적외선을 상기 거즈에 조사함으로써, 상기 거즈의 일부를 구성하는 상기 섬유 재료를 형광 발광시키는 것이 생각된다. 그러나, 거즈의 일부가 발광하는 것만으로는, 산일 시의 수색 또는 수술 조작의 지표로 하기 위해서는, 발광 강도가 불충분한 것이 생각된다. 한편, 수지체의 섬유 재료의 배합율을 높이면, 흡수성이 저하되어, 본래의 거즈 기능을 달성할 수 없을 우려가 있다. 이 때문에, 거즈를 구성하는 면포의 전부에 형광 표지용 조성물을 포함시키는 것이 바람직하다.
- [0123] 또한, 봉합사가 형광 표지용 조성물을 포함하는 경우, 화합물 (A)의 여기광인 근적외선을 봉합사에 조사함으로써, 봉합사가 형광 발광한다. 그러나, 수지체의 봉합사는, 비흡수성이기 때문에(체내에 흡수되지 않기 때문에), 약제를 포함한 섬유가 반영구적으로 환자 조직에 접촉하게 되어, 의료 안전상 바람직하지 않다. 또한, 바늘을 형광 발색시키는 방식에서는, 바늘은 체외로 취출되지만, 바늘에 수지가 부착되기 때문에, 본래의 예리함이 손상될 우려가 있다. 따라서, 예를 들어 봉합사의 선단에 바늘이 붙은 「바늘 부착 실」에 있어서, 바늘과 실을 연결하는 접착제에, 예를 들어 화합물 (A)를 포함한 에폭시계 수지를 사용하면, 상기와 같은 문제를 일으키는 일 없이, 산일한 바늘을 찾는 것이 가능해진다.
- [0124] 본 실시 형태에 따르면, 이러한 수지체의 섬유 재료를, 의료 분야에서의 사용 목적(의료 용도)에 한정되지 않고, 빛나는 섬유, 빛나는 재료 등으로 하여, 폭넓은 분야에 적합하게 사용할 수 있다. 또한, 섬유 재료가 수지체인 것에 의해, 화합물 (A)를 수지 중에 균일하게 분산 배합시킬 수 있기 때문에, 재료 전체를 균일하게 형광 발광시킬 수 있다.
- [0125] 또한, 수지체의 섬유 재료의 제조 방법으로서, 본 실시 형태의 형광 표지용 조성물(예를 들어, 화합물 (A)+수산기 함유 유기 화합물 (B))을 수지에 혼련하여 제사해도 되지만, 화합물 (A) 단독을 수지에 혼련하여 제사해도 된다.
- [0126] <의료용 섬유 소재>
- [0127] 본 실시 형태의 의료용 섬유 소재는, 상기한 화합물 (A)와, 수산기 함유 유기 화합물 (B)를 함유하는 섬유 소재를 포함하고, 화합물 (A)의 여기광이 조사됨으로써 발광 가능하다. 상기 의료용 섬유 소재에 화합물 (A)의 여기광을 조사하면, 의료용 섬유 소재로부터 형광 발광이 얻어지고, 그 형광 발광은, 우수한 구획 식별성과 긴 발광 시간을 갖는다. 작용 효과의 발현을 용이하면서도 확실하게 하는 관점에서, 섬유 소재가 함유하는 수산기 함유 유기 화합물 (B)는 셀룰로오스 (B2)를 포함하는 것이 바람직하고, 또한 실크 (B3) 등의 동물성 단백질을 포함하는 섬유를 포함하고 있어도 된다.

[0128] 여기서, 셀룰로오스 (B2)의 구조식을 이하에 나타낸다.



[0129]

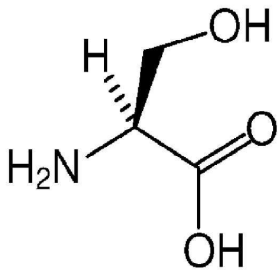
[0130] 또한, 실크 (B3)의 구조식을 이하에 나타낸다.



[0131]

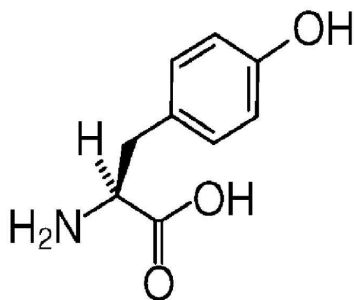
[0132] 또한, 상기한 구조식에 있어서, n=2이다. G는 글리신을 나타내고, A는 알라닌을 나타내고, S는 세린을 나타내고, T는 티로신을 나타낸다.

[0133] 세린의 구조식은 이하와 같다.



[0134]

[0135] 티로신의 구조식은 이하와 같다.



[0136]

[0137] 이러한 의료용 섬유 소재의 구체예로서는, 특별히 한정되지 않지만, 예를 들어 의료용 거즈, 스펀지, 알콜솜, 면구, 탐폰, 건사 등, 또는 이것들을 구성하는 섬유 소재 등을 들 수 있다. 예를 들어, 본 실시 형태에 관한 의료용 섬유 소재를 의료용 거즈로서 사용하는 경우, 외과적 수술 등의 임상에 있어서, 수술 중에서의 거즈의 체내로의 잔존 방지 등에 기여할 수 있다. 이러한 의료용 거즈의 사용 방법의 일례를, 이하에 설명한다.

[0138] 종래, 거즈의 체내로의 잔존 방지의 대책으로서, X선 조영제가 이겨서 넣어진 조영사가 직조된 수술용 거즈(X선 거즈) 등이 사용되고 있다. X선 거즈가 체내에 잔치되어 있으면, 렌트겐 촬영에 의해 조영사가 투영되기 때문

에, 거즈의 잔치 위치를 특정할 수 있다고 여겨지고 있다.

- [0139] 그러나, X선 거즈의 조영사는, 렌트겐 화상에서는 가늘고 하얗게 비치기 때문에, 뼈와 겹쳐 버리면 시인하기 어려워, 렌트겐 화상을 보고도 놓칠 가능성이 있다. 이 점에서, 본 실시 형태에 관한 의료용 거즈는, 녹색 또는 청색 등의 형광 발광에 의해 그 거즈 전체의 존재를 확실하게 확인할 수 있기 때문에, 간편한 방법이면서, 거즈의 확인이 용이하다. 또한, X선이 아니라 근적외광을 사용하기 때문에, 환자 및 스태프의 피폭 선량을 저감시킬 수 있어, 안전성이 높다.
- [0140] 본 실시 형태에 관한 의료용 거즈가 우수한 구획 식별성과 긴 발광 시간을 실현할 수 있는 이유로서는, 화합물 (A)와, 거즈에 함유되는 수산기 함유 유기 화합물 (B)인 셀룰로오스 (B2)의 수산기가, 수소 결합의 작용에 의해 견고하게 결합하여 안정된 형태를 취하기 때문이라고 생각된다(단, 본 실시 형태의 작용은 이것들에 한정되지 않는다). 따라서, 수술에 있어서, 박리 목표 지점에 미리 거즈를 유치해 두고, 이 거즈의 형광을 지표로 함으로써, 조작을 효율적으로 진행시켜 갈 수 있다.
- [0141] 사용하는 거즈는, 수산기 함유 유기 화합물 (B)(예를 들어, 셀룰로오스 (B2))를 함유하고 있으면 되고, 그밖의 재료 또는 치수 형상 등은 특별히 한정되지 않는다. 예를 들어, 사용하는 거즈는, 수술용 거즈(오퍼레이션 거즈) 등으로서 사용되는 적각 거즈여도 되고, 상처 또는 살상 개소에 닿는 재단 거즈, 절첩 거즈, 광폭 거즈 등이어도 된다. 또한, 사용하는 거즈에는, 에틸렌옥사이드 가스(EOG) 또는 오토클레이브 등에 의한 멸균 처리가 실시되어 있어도 된다.
- [0142] 화합물 (A)의 첨가량은, 특별히 한정되지 않지만, 예를 들어 외과적 수술 시의 출혈량을 정확하게 파악하는 관점에서, 일정한 첨가량으로 제어하는 것이 바람직하다. 예를 들어, 거즈 1㎡당의 화합물 (A)의 첨가량은, 0.001 내지 10g인 것이 바람직하고, 0.01 내지 5g인 것이 보다 바람직하고, 0.1 내지 3g인 것이 더욱 바람직하다. 또한, 본 거즈에 혈액이 부착되어도, 형광의 시인이 저해되는 경우는 없고, 혈액 중의 단백질과 ICG가 결합함으로써, 발광은 더 증강된다.
- [0143] 또한, 본 실시 형태에 관한 의료용 섬유 소재는, 상기한 알코올성 수산기 함유 화합물 (B1)을 추가로 함유하고 있어도 된다. 또한, 상기 의료용 섬유 소재는, 알코올성 수산기 함유 화합물 (B1) 대신에, 또는 알코올성 수산기 함유 화합물 (B1)에 더하여, 상기한 물을 포함하는 그밖의 첨가 성분을 함유하고 있어도 된다.
- [0144] 본 실시 형태에 관한 의료용 섬유 소재는, 매염제를 추가로 함유해도 된다. 매염제를 사용함으로써, 색소와 함께 화합물 (A)를 거즈에 정착시킬 수 있다. 매염제로서는, 명반, 산화철 등을 사용할 수 있다.
- [0145] 여기까지, 본 실시 형태에 관한 의료용 섬유 소재를 의료용 거즈로서 사용하는 경우의 일례를 설명했지만, 본 실시 형태에 관한 의료용 섬유 소재는, 이러한 사용 양태에 한정되는 것은 아니다. 예를 들어, 스펀지, 알콜솜, 면구, 탐폰, (바늘 부착)견사 등, 또는 이것들을 구성하는 섬유 소재 등으로서 의료용 섬유 소재를 사용하는 경우도, 의료용 거즈와 마찬가지로, 사용 시 등에 형광 발광시킬 수 있다. 또한, 상기한 (바늘 부착)견사는, 예를 들어 2기 수술 시 목표로서 사용되는 경우가 있다. (바늘 부착)견사가 형광 발광하면, 상기 목표를 용이하게 인식할 수 있기 때문에, 그러한 2기 수술을 행하는 경우에 매우 유용해진다.
- [0146] <의료용 섬유 소재의 제조 방법>
- [0147] 본 실시 형태에 관한 의료용 섬유 소재의 제조 방법은, 함침 공정과, 매염 공정을 포함한다. 함침 공정에서는, 상기한 화합물 (A)를 포함하는 용액을, 수산기 함유 유기 화합물 (B)를 함유하는 섬유 소재에 함침시킨다. 매염 공정에서는, 매염제를 사용하여 화합물 (A)를 섬유 소재에 정착시킨다.
- [0148] 섬유 소재로서는, 특별히 한정되지 않고, 수산기 함유 유기 화합물 (B)를 함유하고, 또한 화합물 (A)를 포함하는 용액을 함침 가능하면 된다. 이 경우의 수산기 함유 유기 화합물 (B)로서는, 셀룰로오스 (B2), 또는 실크 (B3)을 포함하는 것이 바람직하다. 또한, 실크 (B3)은 상술한 바와 같이, 수산기 함유 아미노산을 구성 성분에 갖는 단백질이다. 이러한 섬유 소재로서는, 예를 들어 의료용 거즈, 스펀지, 알콜솜, 면구, 탐폰, (바늘 부착)견사 등, 또는 이것들을 구성하는 섬유 소재 등을 들 수 있다. 예를 들어, 의료용 거즈, 스펀지, 알콜솜, 면구, 탐폰, (바늘 부착)견사 등에 상기 용액을 직접 함침시켜도 되고, 의료용 거즈, 스펀지, 알콜솜, 면구, 탐폰, (바늘 부착)견사 등을 구성하는 섬유 소재에 상기 용액을 함침시켜도 된다. 또한, 본 명세서 중에서 설명한 그밖의 섬유 재료 외에, 의료 분야 및 그밖의 분야에 있어서 일반적으로 사용되고 있는 섬유 소재 등도 사용할 수 있다. 또한, 상기 함침 공정은 스프레이 분무로 행해도 된다. 즉, 함침이란, 여기서는, 섬유 소재에 상기 용액을 스며들게 하는 것을 의미하지만, 상기 용액 중에 섬유 소재를 침지시킴으로써 함침시켜도 되고, 섬유

소재에 상기 용액을 스프레이 분무함으로써 함침시켜도 된다.

- [0149] 예를 들어, 거즈 등의 섬유 소재에 상기 용액을 함침시키는 경우, 함침 공정에서는, 섬유 소재에, 화합물 (A)와, 수산기 함유 유기 화합물 (B)로서의 알코올성 수산기 함유 화합물 (B1)을 적어도 함유하는 용액을 함침시켜도 된다. 이 경우, 알코올성 수산기 함유 화합물 (B1)을 화합물 (A)의 용매로서 사용할 수 있다. 함침 조건은, 특별히 한정되지 않고, 섬유 소재의 재질 및 치수 형상 등을 고려하여 적절히 적합한 조건을 선택할 수 있다. 예를 들어, 함침 시간은, 상온 상습 하에서, 1분 내지 3일간인 것이 바람직하고, 함침 시에는 차광하는 것이 바람직하다. 또한, 스프레이 분무에 의해 함침을 행하여도 되는 것은, 상술한 바와 같다.
- [0150] 의료용 섬유 소재의 제조 방법에 사용하는 용액은, 화합물 (A)와, 알코올성 수산기 함유 화합물 (B1)과, 물을 포함하는 조성물이어도 된다. 또한, 상기 용액은, 알코올성 수산기 함유 화합물 (B1)을 반드시 함유할 필요는 없다. 따라서, 상기 용액은 화합물 (A) 및 물만을 갖는 구성이어도 된다.
- [0151] 알코올성 수산기 함유 화합물 (B1)을 사용하는 경우, 예를 들어 메탄올, 에탄올, 이소프로필알코올 등의 저비점 또는 휘발성의 알코올성 수산기 함유 화합물을 사용해도 되고, 글리세린 등의 고비점의 알코올성 수산기 함유 화합물을 사용해도 된다.
- [0152] 알코올성 수산기 함유 화합물 (B1)로서, 저비점 또는 휘발성의 알코올성 수산기 함유 화합물을 사용하는 경우, 거즈에 형광 표지용 조성물을 함침시키면, 화합물 (A)가 거즈에 담지되고, 그 후, 알코올성 수산기 함유 화합물 (B1)은 휘발 또는 제거되어, 거즈에 화합물 (A)가 담지된다.
- [0153] 알코올성 수산기 함유 화합물 (B1)로서, 고비점의 알코올성 수산기 함유 화합물을 사용하는 경우, 거즈에 상기 용액을 함침시켜, 화합물 (A)가 거즈에 담지된 후, 알코올성 수산기 함유 화합물 (B1)은 제거되는 일 없이, 화합물 (A)와 함께 거즈에 담지된다.
- [0154] 본 실시 형태에서는, 상기 알코올성 수산기 함유 화합물 (B1) 중에서도, 저비점 또는 휘발성의 알코올성 수산기 함유 화합물인 것이 바람직하고, 에탄올, 이소프로필알코올인 것이 보다 바람직하고, 에탄올인 것이 더욱 바람직하다. 이러한 성분을 알코올성 수산기 함유 화합물 (B1)로서 사용함으로써, 간편한 방법인면서, 경제성이 우수하고, 또한 의료용 거즈에는 화합물 (A)만이 담지된 상태로 할 수 있다.
- [0155] 본 실시 형태에서는, 매염제에 의한 매염 공정으로서, 예를 들어 매염제에 의해 화합물 (A)를 거즈에 염착시키는 공정을 행한다. 염착 공정은, 선매염이어도 되고, 후매염이어도 되고, 동시 매염이어도 되지만, 화합물 (A)를 거즈에 염착시키는 관점에서는, 후매염인 것이 바람직하다. 매염제로서는 상기한 것을 사용할 수 있다. 매염 조건으로서, 특별히 한정되지 않는다.
- [0156] 매염제에 의한 염색 전에, 단백 제제를 섬유 소재에 배어들게 하는 단백 처리 공정을 행해도 된다. 단백 처리에 의해, 색소와 함께 화합물 (A)를 거즈에 정착시킬 수 있다. 상기 단백 제제로서는, 우유, 두유, 탈지분유 등을 사용할 수 있다.
- [0157] 또한, 본 실시 형태에서는, 필요에 따라, 멸균 공정을 행하는 것이 바람직하다. 멸균 조건은, 특별히 한정되지 않고, 의료용 거즈 등의 의료용 섬유 소재의 멸균 방법으로서 공지된 방법을 채용할 수 있다.
- [0158] 각종 겹자류 또는 가위류 등의 수술용 기구의 선단 등에, 예를 들어 형광 표지용 조성물을 포함하는 에폭시계 수지를 코팅 등을 한 기구를 제작해도 된다. 이 경우, 장기의 배후 등에 숨겨진 기구 선단 등을 시인하면서 조작을 행할 수 있기 때문에, 수술의 안전성을 향상시킬 수 있다.
- [0159] 이상 설명해 온 바와 같이, 본 실시 형태에 관한 형광 표지용 조성물은, 적어도, 관찰 대상의 구조 등을 더 정확하게 식별할 수 있을 정도의 우수한 구획 식별성을 갖고, 발광 시간이 길고, 관찰 대상을 장시간에 걸쳐 관찰할 수 있고, 나아가, 생체에 대한 부담이 적어, 경제성이 우수하다.
- [0160] 특히, 본 실시 형태에 관한 형광 표지용 조성물을 사용한 생체 형광 이미징에서는, 근적외 형광 유기 색소인 화합물 (A)를 사용하기 때문에, 가시광보다도 장파장인 근적외광을 여기광으로서 사용한다. 그 때문에, 생체 형광 이미징에 있어서, 생체 조직의 내재 물질로부터의 형광(자가 형광)을 검출하지 않아도 되고, 노이즈가 적다는 이점이 있다. 추가로, 수산기 함유 유기 화합물 (B)(특히 알코올성 수산기 함유 화합물 (B1))와 병용함으로써, 종래에 없는 안정된 형광 발색 및 충분한 형광 강도를 얻을 수 있다.
- [0161] 또한, 헤모글로빈 등의 생체 조직 중의 물질에 의해 여기광이 흡수되는 경우가 없고, 생체 조직의 내심부까지 광을 도달시킬 수 있기 때문에, 혈관, 림프관 및 장기 등의 상태 등도 관찰할 수 있는 등의 이점도 있다.

- [0162] 이러한 형광 표지용 조성물은, 형광 프로브, 주입제, 시린지 충전물, 의료 기구 및 의료용 섬유 소재 등으로서도 유용하고, 상기한 이점을 발휘할 수 있다. 또한, 형광 표지용 조성물 및 의료용 섬유 소재의 제조 방법에 대해서는, 입수 용이한 재료 또는 성분을 사용할 수 있고, 또한 간편한 방법에 의해 제조 가능하기 때문에, 제조 방법으로서의 이점도 겸비한다.
- [0163] 본 실시 형태에 관한 형광 표지용 조성물, 형광 프로브, 주입제, 시린지 충전물, 의료 기구 및 의료용 섬유 소재는, 상술한 다양한 이점을 갖는 점에서, ICG계 화합물(화합물(A))을 사용한 생체 형광 이미징에 적합하게 사용할 수 있다. 예를 들어, 의료 현장에서는, 혈관 조영, 중앙 형광 이미징, 감시 림프절을 포함하는 소속 림프절 동정, 수술 조작 목표의 표지, 손상을 회피해야 할 장기의 표지, 체내 유산 방지, 산일 방지 등에 응용할 수 있다. 나아가, 의료 현장 이외에도, 기초 의학 연구, 생명 과학, 재생 의료, 각종 진단, 건축 공학, 엔터테인먼트 등의 분야로의 응용도 기대된다. 즉, 본 실시 형태의 형광 표지용 조성물 등은, 의료 용도에 한정되지 않고, 그 이외의 폭넓은 용도로도 응용을 기대할 수 있다.
- [0164] 예를 들어, 건축물 중에서, 사용자(소유자)측이 알 필요가 없는 건축상의 포인트가 되는 장소를 건축자가 표지해 두고자 하는 경우, 본 실시 형태에서 설명한 형광 표지용 조성물을 건축 재료에 혼련 또는 도포해 두면, 사용자에게 알려지는 일 없이 특정한 장소(형광 표지용 조성물이 존재하는 개소)를 파악할 수 있다. 또한, 본 실시 형태에서 설명한 형광 표지용 조성물을 사용하여 「빛나는 콘택트 렌즈」를 만들면, 「빛나는 콘택트 렌즈」를 눈에 장착한 연기자는, 형광을 느끼는 일이 없고 시청자만이 눈의 광(콘택트 렌즈의 발광)을 인식할 수 있다. 즉, 본 실시 형태의 형광 표지용 조성물은, 연극의 연출로의 응용도 가능해지는 것을 기대할 수 있다.
- [0165] <검증>
- [0166] [ICG와 수지의 혼련에 대하여]
- [0167] 각종 수지에 안료(ICG+용매)를 혼련하고, 그 후, 압축 성형에 의해 시트를 제작할 수 있는지 여부를 검증했다.
- [0168] 각종 수지로서는, 폴리프로필렌(PP), 폴리염화비닐(PVC), 저밀도 폴리에틸렌(LDPE), 에틸렌·아세트산비닐 공중합 수지(EVA) 및 열가소성 폴리우레탄(TPU)의 5종류를 준비했다. 안료로서는, ICG 25mg×4개분을 글리세롤 10ml에 혼합하여 용해시킨 점조성 액체를 사용했다.
- [0169] 또한, 상기 안료를, 1phr, 3phr, 5phr, 7phr의 4패턴을 준비했다. 또한, phr은, per hundred resin의 약자이고, 수지의 중량을 100이라고 했을 때 안료가 어느 정도의 비율로 배합되어 있는지를 나타내는 단위이다. 예를 들어, 수지 100g에 대하여 안료가 Ag 들어 있다고 하면, 안료의 비율은 A(phr)라고 할 수 있다.
- [0170] 혼련의 수순은 이하와 같다.
- [0171] (공정 1: 예비 혼련)
- [0172] 예열해 둔 믹서에 수지를 투입하고, 가소화될 때까지 혼련했다. 상기 믹서로서는, 가부시키가이샤 도요 세이키 세이사쿠쇼제의 라보 플라스틱밀 4M150을 사용했다. 또한, 「라보 플라스틱밀」은, 가부시키가이샤 도요 세이키 세이사쿠쇼의 등록 상표이다. 이 공정을, 미리 준비한 수지별로 행하였다. 혼련은, 수지별로 설정한 온도에서 5분간 행하였다. 상기 혼련 온도는, 구체적으로는, 폴리프로필렌: 170℃, 폴리염화비닐: 150℃, 저밀도 폴리에틸렌: 140℃, 에틸렌·아세트산비닐 공중합 수지: 140℃, 열가소성 폴리우레탄: 150℃였다. 또한, 어떤 혼련 온도이든, ICG의 용점(230℃)보다도 낮은 온도이다.
- [0173] (공정 2: 안료 혼련)
- [0174] 공정 1에 의해 수지가 충분히 가소화된 것을 확인하고 나서, 안료를 투입하고, 혼련했다. 이때의 혼련 조건(시간, 온도)은 공정 1과 마찬가지로 하였다. 그 후, 혼련한 샘플(수지+안료)을 회수했다.
- [0175] (공정 3: 압축 성형)
- [0176] 상기 샘플을 가위로 미세하게 재단했다. 그리고, 내열성을 갖는 한 쌍의 폴리이미드 필름으로, 재단한 샘플을 끼워 넣고, 이 샘플이 들어간 필름을, 한 쌍의 금속판(예를 들어, 스테인리스강제의 판) 사이에 배치했다. 계속해서, 샘플이 들어간 필름을 포함하는 한 쌍의 금속판을, 한 쌍의 스페이서 사이에 배치했다. 그 후, 한 쌍의 스페이서를 서로 가까워지는 방향으로 압박하여, 원하는 두께까지 샘플을 1분간 용융 압축하여, 시트를 성형했다. 압축 성형 온도는 공정 1 및 2와 동일하게 했다. 성형 후, 한 쌍의 금속판을 적재대 상에 배치하고, 누름돌을 얹은 상태에서 실온에서 방랭했다. 또한, 시트의 상기 두께로서는, 1mm 두께(세로 110mm×가로 110mm)

와, 0.5mm 두께(세로 125mm×가로 125mm)의 2종류를 얻었다.

[0177] (결과)

[0178] 수지에 대한 안료의 혼련은, 모든 수지에 대하여 문제 없이 행할 수 있는 것을 확인했다. 또한, 안료가 어떤 비율이라도, 혼련을 문제 없이 행할 수 있는 것을 확인했다. 이에 의해, 혼련에 의한 ICG의 열 열화를 억제할 수 있다고 결론지을 수 있다.

[0179] [거즈의 검증]

[0180] 이어서, ICG를 포함하는 용액을 거즈에 스며들게 하고, 그 후, 거즈에 근적외광을 조사하여, 거즈를 형광 발광시킬 수 있는지 여부를 검증했다. 그 검증의 과정 및 결과를 이하에 나타낸다.

[0181] (원액의 준비)

[0182] 먼저, 원액으로서, G 용액, E 용액, N 용액, A 용액, 증류수의 각각을 준비했다. G 용액은, ICG 25mg을 글리세롤 10ml에 혼합하여 용해시킨 용액이다. E 용액은, ICG 25mg을 에탄올 10ml에 혼합하여 용해시킨 용액이다. N 용액은, ICG 25mg을 증류수 10ml에 혼합하여 용해시킨 용액이다. A 용액은, ICG 25mg을 5% BSA 용액 10ml에 혼합하여 용해시킨 용액이다. 또한, BSA는, 소혈청 알부민(Bovine Serum Albumin)이다. 증류수는, ICG를 함유하고 있지 않고, ICG를 포함하는 원액과의 비교 대상으로서 준비했다.

[0183] 도 1a는, 각 원액을 용기(투명 용기)에 넣고 나열한 상태를 모식적으로 나타내고 있다. 도 1a에서는, 좌측으로부터, G 용액, E 용액, N 용액, A 용액, 증류수의 순으로 각 용기가 나열되어 있다. 증류수를 넣은 용기의 우측 옆에는, ICG 기준 카드(1)를 배치하고 있다. ICG 기준 카드(1)는 발광 영역(1a)을 갖는다. 발광 영역(1a)은, ICG를 포함하는 영역이고, 여기광(근적외광)을 조사했을 때 형광 발광한다. 여기서는, ICG 기준 카드(1)의 발광 영역(1a)의 발광 휘도를 기준으로 하여, 근적외광의 조사 시의 발광의 유무 및 발광 부분의 휘도를 상대적으로 비교, 평가한다. 즉, ICG 기준 카드(1)는 발광 휘도의 상대적인 비교, 평가를 위해 사용된다.

[0184] 도 1b는, 각 용기에 근적외광을 조사하고, 각 용기를 근적외광 카메라(올림푸스사 VISERAELITE II)로 촬영하여 취득한 화상(이하, 근적외 화상이라고도 칭함)을 나타내고 있다. 동도로부터, 원액의 상태에서는, G 용액 및 E 용액의 발광 휘도가 높은 것을 알 수 있다.

[0185] 이어서, 각 원액을, 5배, 10배($\times 10^1$), 100배($\times 10^2$), 1000배($\times 10^3$), 10000배($\times 10^4$)로 희석한 희석액을 제작했다. 또한, 희석은, 여기서는 각 원액의 용매를 사용하여 행하였다. 도 2는, G 용액에 대하여 얻어지는 근적외 화상을 나타낸다. 또한, 도 2에서는, 편의적으로, 5배 희석의 용액을 포함하는 용기를 생략하고 나타낸다(도 3 내지 도 5에서도 마찬가지로 함). 도 2로부터, G 용액에서는, 희석 배율이 어느 것이더라도, 양호한(높은) 발광 휘도를 얻을 수 있는 것을 알 수 있다.

[0186] 도 3은, E 용액에 대하여 얻어지는 근적외 화상을 나타낸다. 동도로부터, E 용액에 대해서도, G 용액과 마찬가지로, 희석 배율이 어느 것이더라도, 양호한(높은) 발광 휘도를 얻을 수 있는 것을 알 수 있다.

[0187] 도 4는, N 용액에 대하여 얻어지는 근적외 화상을 나타낸다. 동도로부터, N 용액에서는, 1000배 희석일 때 높은 발광 휘도가 얻어지지만, 그밖의 희석 배율에서는 발광 휘도가 낮은 것을 알 수 있다.

[0188] 도 5는, A 용액에 대하여 얻어지는 근적외 화상을 나타낸다. 동도로부터, A 용액에서는, 10배 희석으로부터 10000배 희석에 걸쳐서 높은 발광 휘도를 얻을 수 있는 것, 특히, 100배 희석 및 1000배 희석에 있어서 더 높은 발광 휘도를 얻을 수 있는 것을 알 수 있다.

[0189] (거즈에 대한 함침)

[0190] 이어서, 상기에서 준비한 각 희석액으로부터, 원하는 희석 배율(여기서는, 증류수를 사용하여 행하였지만, 각 원액의 용매를 사용하여 행하여도 됨)의 희석액을 선택하고, 선택한 희석액을 거즈에 함침시켜, 근적외 화상을 취득했다. 여기서, 거즈로서는, 하쿠쥬지 가부시키가이샤제의 스테라제(멸균 완료, 5cm×5cm)를 사용했다. 또한, 「스테라제」는, 하쿠쥬지 가부시키가이샤의 등록 상표이다.

[0191] 도 6a는, G 용액, E 용액, N 용액, A 용액의 각각에 대하여, 5배, 10배, 100배, 1000배로 희석한 각 희석액을 함침시킨 거즈를 중형으로 나열한 상태를 모식적으로 나타내고 있다. 도 6a에서는, 최상단으로부터 최하단을 향해, G 용액, E 용액, N 용액, A 용액을 함침시킨 각 거즈를 나열하고, 좌측으로부터 우측을 향해, 5배, 10배, 100배, 1000배의 각 희석액을 함침시킨 각 거즈를 나열하고 있다. 또한, 도 6a에서는, 1000배의 희석액을 함침

시킨 거즈의 우측 옆에 ICG 기준 카드(1)를 배치하고, 또한 ICG 기준 카드(1)의 상측에 비처리 거즈(2)를 배치하고 있다. 비처리 거즈(2)는 함침을 행하고 있지 않은 단순한 거즈이다.

- [0192] 도 6b는, 도 6a의 각 거즈에 근적외광을 조사했을 때 얻어지는 근적외 화상을 나타내고 있다. 동도로부터, G 용액, E 용액, N 용액, A 용액의 어느 것에 대해서든, 10배 내지 1000배 희석의 희석액을 함침시킨 거즈에 있어서, 높은 발광 휘도를 얻을 수 있는 것을 알 수 있었다. 특히, 100배 희석의 희석액을 함침시킨 거즈에 있어서는, 최대의 발광 휘도를 얻을 수 있는 것을 알 수 있었다.
- [0193] 이어서, 상기 거즈를 사용하여 동물 실험을 행한 결과에 대하여 설명한다. 도 7a, 도 8a, 도 9a 및 도 10a는, 패지의 복강 내에, 비처리 거즈(2) 및 처리 거즈(3)를 배치하고, 내시경 카메라로 촬영한 화상을 모식적으로 나타내고 있다. 여기서, 도 7a의 처리 거즈(3)로서는, G 용액을 100배로 희석한 희석액을 함침시킨 거즈를 사용했다. 도 8a의 처리 거즈(3)로서는, E 용액을 100배로 희석한 희석액을 함침시킨 거즈를 사용했다. 도 9a의 처리 거즈(3)로서는, N 용액을 100배로 희석한 희석액을 함침시킨 거즈를 사용했다. 도 10a의 처리 거즈(3)로서는, A 용액을 100배로 희석한 희석액을 함침시킨 거즈를 사용했다.
- [0194] 도 7b, 도 8b, 도 9b 및 도 10b는, 도 7a, 도 8a, 도 9a 및 도 10a의 각 거즈에 근적외광을 조사했을 때 얻어지는 근적외 화상을 나타내고 있다. 이러한 도면으로부터, 복강 내에 있어서, 각 처리 거즈(3)는 근적외광을 조사했을 때 높은 발광 강도로 발광하는 것을 알 수 있었다.
- [0195] [피하 매립형 포트의 구성예]
- [0196] 도 11은 피하 매립형 포트로서의 CV 포트(central venous port)(10)의 구성예를 나타내는 사시도이다. 도 12는 도 10의 CV 포트(10)의 단면도이다. 도 13은 도 10의 CV 포트(10)의 분해 사시도이다. 또한, 도 11에서는, CV 포트(10)의 내부 구성을 명확하게 하기 위해, 하우징부(12)의 외형을 파선으로 나타낸다.
- [0197] CV 포트(10)는 셉텀(11)과, 하우징부(12)와, 지표 부재(13)를 갖는다. 셉텀(11)은, 예를 들어 연질의 실리콘 고무로 구성된다. 셉텀(11)은 대경부(11a)와, 소경부(11b)를 일체적으로 갖는다. 소경부(11b)는, 대경부(11a)보다도 작은 직경을 갖는다. 소경부(11b)는, 대경부(11a)의 상부에 대경부(11a)와 동축에서 위치한다. 셉텀(11)(예를 들어, 소경부(11b))에는, 약액을 주입하기 위한 휴버 바늘이 삽입 관통된다.
- [0198] 하우징부(12)는 셉텀(11)을 보유 지지하는 커버이고, 셉텀(11)(예를 들어, 소경부(11b))의 상면이 노출되도록 셉텀(11)을 보유 지지한다. 이러한 하우징부(12)는 외측 하우징(12a)과, 내측 하우징(12b)을 갖는다.
- [0199] 외측 하우징(12a)은, 예를 들어 투명한 아크릴 수지로 구성되어 있다. CV 포트(10)가 환자의 피하에 매립되었을 때, 외측 하우징(12a)의 외표면의 일부(예를 들어, 상면)는 환자의 피부와 접촉한다. 외측 하우징(12a)의 내주면에는, 나사 홈이 형성되어 있다. 내측 하우징(12b)은, 외측 하우징(12a)의 내측에 위치하는 백커버이다. 내측 하우징(12b)의 외주면에는 나사산이 형성되어 있다. 상기 나사산과 상기 나사 홈을 맞물리게 하면서, 외측 하우징(12a)의 내측에 내측 하우징(12b)을 비틀어 넣음으로써, 내측 하우징(12b)이 외측 하우징(12a)에 고정된다.
- [0200] 내측 하우징(12b)의 상부에는 오목부(12b1)가 형성되어 있다. 셉텀(11)의 대경부(11a)는, 오목부(12b1)에 삽입된 상태에서, 내측 하우징(12b)과 외측 하우징(12a)에서 상하 방향으로부터 끼워진다.
- [0201] 내측 하우징(12b)에는, 상기 약액을 수용하는 주액실(12b2)이 형성되어 있다. 주액실(12b2)은, 오목부(12b1)보다도 소경으로 형성되어, 오목부(12b1)의 하부에 위치한다. 셉텀(11)에 삽입 관통된 휴버 바늘을 통해 주액실(12b2)에 주입된 약액은, 주액실(12b2)과 연통하는 카테터(도시하지 않음)를 통해 혈관 등에 도입된다.
- [0202] 지표 부재(13)는 하우징부(12)의 내부이고, 또한 셉텀(11)의 외측에 배치된다. 더 상세하게는, 지표 부재(13)는 하우징부(12)(특히 외측 하우징(12a))의 외형보다도 내측에 위치한다. 또한, 지표 부재(13)는 셉텀(11)의 대경부(11a)의 상면에 배치됨과 함께, 소경부(11b)와 직경 방향으로 이격되어 배치된다(특히 도 12 참조). 지표 부재(13)는 외측 하우징(12a)으로 덮인다. 따라서, 지표 부재(13)와 소경부(11b) 사이에는 외측 하우징(12a)의 일부가 위치한다.
- [0203] 지표 부재(13)는 셉텀(11)(특히 소경부(11b))을 둘러싸는 링상의 부재이다. 또한, 지표 부재(13)의 형상은, 링상(평면으로 보아 원형)에는 한정되지 않고, 사각형, 타원 형상 등의 다른 형상이어도 된다. 또한, 지표 부재(13)는 둘레 방향으로 연속적으로 형성될 필요는 없고, 예를 들어 둘레 방향으로 간격을 두고 복수 배치되어 있어도 된다.

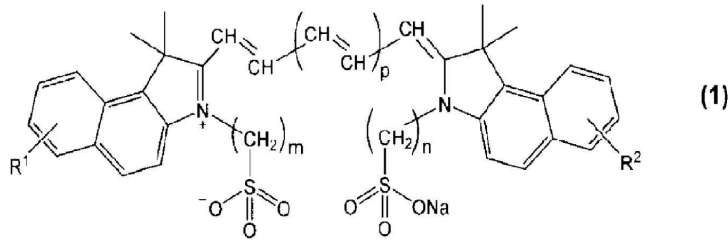
- [0204] 지표 부재(13)는 상술한 본 실시 형태의 형광 표지용 조성물을 갖는다. 구체적으로는, 지표 부재(13)는 형광 표지용 조성물로서의 상술한 안료(ICG+용매)를 수지에 혼련하고, 혼련한 수지를 예를 들어 링상으로 성형하여 구성된다. 지표 부재(13)가 형광 표지용 조성물을 갖는 구성에서는, 근적외광의 조사에 의해, 셉텀(11) 그 자체가 아니라, 하우징부(12)의 내부의, 환자의 피하 조직과 직접 접촉하지 않는 부분(지표 부재(13))을 형광 발광시켜, 셉텀(11)을 인식하는 것이 가능해진다. 이 때문에, 약제를 포함한 수지가 장기간 환자의 피하 조직에 직접 접하는 문제가 없어, 안전성을 확실하게 향상시킬 수 있다.
- [0205] 특히, 지표 부재(13)가 평면으로 보아 셉텀(11)을 둘러싸는 형상(예를 들어, 링상)인 것에 의해, 지표 부재(13)로 둘러싸인 영역에 셉텀(11)이 존재하는 것을 용이하게 인식할 수 있다. 이 때문에, 상기 영역을 지표로 하여, 휴버 바늘을 천자 하는 것이 용이해진다.
- [0206] [지표 부재의 발광 강도 검증]
- [0207] 이어서, 지표 부재(13)의 발광 강도에 대하여 검증한 결과를 이하에 나타낸다. 도 14a는, G 용액, E 용액, N 용액, A 용액 각각을, 1phr, 3phr, 5phr, 10phr의 비율로 예폭시계 수지에 혼합하여 성형한 링(지표 부재(13)에 상당)을 중형으로 나열한 상태를 모식적으로 나타내고 있다. 도 14a에서는, 최상단으로부터 최하단을 향해, G 용액, E 용액, N 용액, A 용액을 예폭시계 수지에 섞어 성형한 각 링을 나열하고 있다. 또한, 도 14a에서는, 좌측 단에, ICG 기준 카드(1)를 배치하고, 또한 ICG 기준 카드(1)의 상측에, 네거티브·컨트롤(4)을 배치하고 있다. 네거티브·컨트롤(4)은 각 링과의 비교를 위해 사용하고 있고, ICG를 포함하지 않는 예폭시 수지만으로 구성된다. 도 14a에서는, 추가로, ICG 기준 카드(1) 및 네거티브·컨트롤(4)의 우측 옆에, 좌측으로부터 우측을 향해, 비율이 1phr, 3phr, 5phr, 10phr의 순으로 각 링을 나열하고 있다.
- [0208] 도 14b는, 도 14a의 각 링(ICG 1v 링)에 근적외광을 조사했을 때 얻어지는 근적외 화상을 나타내고 있다. 또한, ICG 1v 링이란, 이하의 G 용액, E 용액, N 용액, A 용액을, 예폭시계 수지에 섞어 성형한 링이다. 즉, G 용액은, ICG 25mg을 글리세롤 10ml에 혼합하여 용해시킨 용액이다. E 용액은, ICG 25mg을 에탄올 10ml에 혼합하여 용해시킨 용액이다. N 용액은, ICG 25mg을 증류수 10ml에 혼합하여 용해시킨 용액이다. A 용액은, ICG 25mg을 5% BSA 용액 10ml에 혼합하여 용해시킨 용액이다. 동도로부터, G 용액, E 용액, N 용액, A 용액의 어느 것을 사용하여 성형된 링에 대해서도, ICG 기준 카드와 동등 또는 그 이상의 발광 휘도를 얻을 수 있는 것을 알 수 있었다. 특히, 3phr 이상의 링에 있어서는, 더 높은 발광 휘도를 얻을 수 있는 것을 알 수 있었다.
- [0209] 도 15는, 도 14a의 각 링(ICG 1v 링)을 ICG 4v 링으로 치환하고, 각 링에 근적외광을 조사했을 때 얻어지는 근적외 화상을 나타내고 있다. 또한, ICG 4v 링이란, 이하의 G 용액, E 용액, N 용액, A 용액을, 예폭시계 수지에 섞어 성형한 링이다. 즉, G 용액은, ICG 100mg을 글리세롤 10ml에 혼합하여 용해시킨 용액이다. E 용액은, ICG 100mg을 에탄올 10ml에 혼합하여 용해시킨 용액이다. N 용액은, ICG 100mg을 증류수 10ml에 혼합하여 용해시킨 용액이다. A 용액은, ICG 100mg을 5% BSA 용액 10ml에 혼합하여 용해시킨 용액이다. ICG 4v 링에서는, G 용액, E 용액, N 용액, A 용액의 어느 것을 사용하여 성형된 경우라도, 1phr 내지 10phr의 모든 링에서, 높은 발광 휘도를 얻을 수 있는 것을 알 수 있었다.
- [0210] 또한, 각 링의 표면을 연마하면, 근적외 화상에 있어서, 더 높은 발광 강도가 얻어지는 경향이 있었다.
- [0211] 도 16a는, 지표 부재(13)를 포함하는 CV 포트(10)와, 지표 부재(13)를 포함하지 않는 비교 포트(10A)를 상하로 나열한 상태를 모식적으로 나타내고 있다. 도 16a에서는, CV 포트(10)의 좌측에, 네거티브·컨트롤(4)을 배치하고 있다. 그리고, 네거티브·컨트롤(4)의 하측에 (비교 포트(10A)의 좌측에), ICG 기준 카드(1)를 배치하고 있다.
- [0212] 도 16b는, 도 16a의 CV 포트(10) 및 비교 포트(10A)에 근적외광을 조사했을 때 얻어지는 근적외 화상이며, CV 포트(10)의 지표 부재(13)가 G 용액을 10phr의 비율로 예폭시계 수지에 섞어 성형된 경우의 근적외 화상을 나타낸다. 도 17 내지 도 19는 각각, CV 포트(10)의 지표 부재(13)가 E 용액을 10phr, N 용액을 10phr, A 용액을 10phr의 각 비율로 예폭시계 수지에 섞어 성형된 경우의 근적외 화상을 나타낸다.
- [0213] 도 16b 및 도 17 내지 도 19에 나타난 바와 같이, G 용액, E 용액, N 용액, A 용액의 어느 것을 사용하여 링상의 지표 부재(13)를 성형한 경우라도, ICG 기준 카드와 동등 또는 그 이상의 발광 휘도를 얻을 수 있는 것을 알 수 있었다.
- [0214] <부기>
- [0215] 이상의 본 실시 형태에서 설명한 형광 표지용 조성물, 형광 프로브, 주입제, 시린지 충전물, 의료 기구, 의료용

섬유 소재, 형광 표지용 조성물의 제조 방법 및 의료용 섬유 소재의 제조 방법은, 이하의 부기에 기재된 바와 같이 표현할 수 있다.

[0216] 부기 (1)에 관한 형광 표지용 조성물은,

[0217] 하기 식 (1)로 표시되는 화합물 (A)와,

[0218] 수산기 함유 유기 화합물 (B)를 함유한다.



[0219]

[0220] (식 중, R¹ 및 R²는, 각각 독립적으로, 수소, 탄소수 1 내지 13의 알킬기, 탄소수 1 내지 13의 알콕시기, 또는 술포네이트기를 나타내고, p는 1 내지 5의 정수이고, m 및 n은, 각각 독립적으로, 1 내지 12의 정수이다.)

[0221] 부기 (2)에 관한 형광 표지용 조성물은, 부기 (1)에 기재된 형광 표지용 조성물에 있어서,

[0222] 상기 수산기 함유 유기 화합물 (B)는 알코올성 수산기 함유 화합물 (B1)을 포함한다.

[0223] 부기 (3)에 관한 형광 표지용 조성물은, 부기 (2)에 기재된 형광 표지용 조성물에 있어서,

[0224] 상기 알코올성 수산기 함유 화합물 (B1)은 지방족 알코올류를 포함한다.

[0225] 부기 (4)에 관한 형광 표지용 조성물은, 부기 (2) 또는 (3)에 기재된 형광 표지용 조성물에 있어서,

[0226] 상기 화합물 (A) 0.0000001 내지 10질량%와,

[0227] 상기 알코올성 수산기 함유 화합물 (B1) 1 내지 90질량%를 함유한다.

[0228] 부기 (5)에 관한 형광 표지용 조성물은, 부기 (2) 또는 (3)에 기재된 형광 표지용 조성물에 있어서,

[0229] 상기 화합물 (A) 및 상기 알코올성 수산기 함유 화합물 (B1)의 합계 100질량부에 대하여, 상기 알코올성 수산기 함유 화합물 (B1)을 97 내지 99.99998질량부 함유하는, 청구항 2 내지 3 중 어느 하나에 기재된 형광 표지용 조성물.

[0230] 부기 (6)에 관한 형광 표지용 조성물은, 부기 (1) 내지 (5)의 어느 것에 기재된 형광 표지용 조성물에 있어서,

[0231] 디메틸술포시드를 실질적으로 함유하지 않는다.

[0232] 부기 (7)에 관한 형광 표지용 조성물은, 부기 (1) 내지 (6)의 어느 것에 기재된 형광 표지용 조성물에 있어서,

[0233] 추가로, 수지 (C)로서, 올레핀계 수지, 에폭시계 수지, 염화비닐계 수지, 불소계 수지, 폴리카르보네이트계 수지, 폴리아미드계 수지, ABS계 수지, 아세탈계 수지, 아크릴계 수지 및 실리콘계 수지로 이루어지는 군에서 선택되는 적어도 1종을 포함한다.

[0234] 부기 (8)에 관한 형광 표지용 조성물은, 부기 (1) 내지 (7)의 어느 것에 기재된 형광 표지용 조성물에 있어서,

[0235] 폴리우레탄계 수지를 함유한다.

[0236] 부기 (9)에 관한 형광 표지용 조성물은, 부기 (1) 내지 (8)의 어느 것에 기재된 형광 표지용 조성물에 있어서,

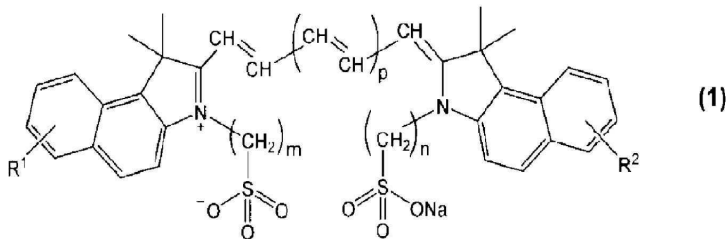
[0237] 25℃, 상대 습도 50%에 있어서, 고형상 또는 반고형상이다.

[0238] 부기 (10)에 관한 형광 프로브는,

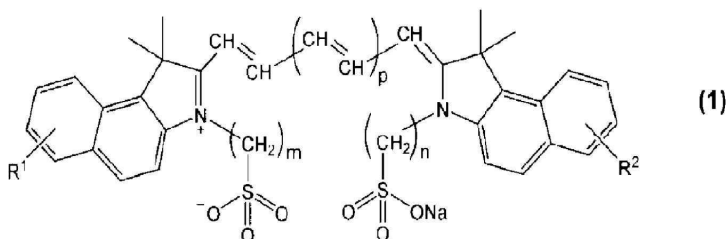
[0239] 부기 (1) 내지 (9)의 어느 것에 기재된 형광 표지용 조성물을 함유한다.

[0240] 부기 (11)에 관한 주입제는,

- [0241] 점막 위 또는 피부 위에 존재하는 대상물을 표지하는 표지용 주입제이며,
- [0242] 부기 (1) 내지 (9)의 어느 것에 기재된 형광 표지용 조성물을 함유한다.
- [0243] 부기 (12)에 관한 주입제는, 부기 (11)에 기재된 주입제에 있어서,
- [0244] (D) 성분으로서, 알긴산나트륨 및 히알루론산나트륨의 적어도 한쪽을 추가로 포함한다.
- [0245] 부기 (13)에 관한 주입제는, 부기 (12)에 기재된 주입제에 있어서,
- [0246] 상기 (D) 성분을, 합계로 0.01 내지 10질량% 포함한다.
- [0247] 부기 (14)에 관한 시린지 충전물은,
- [0248] 부기 (1) 내지 (9)의 어느 것에 기재된 형광 표지용 조성물과,
- [0249] 상기 형광 표지용 조성물이 충전된 시린지를 포함한다.
- [0250] 부기 (15)에 관한 의료 기구는,
- [0251] 부기 (1) 내지 (9)의 어느 것에 기재된 형광 표지용 조성물을 함유한다.
- [0252] 부기 (16)에 관한 의료 기구는, 부기 (15)에 기재된 의료 기구에 있어서,
- [0253] 상기 의료 기구는, 스텐트, 튜브, 카테터, 클립, 3D 프린터용 필라멘트 및 수지체의 섬유 재료로 이루어지는 군에서 선택되는 하나이다.
- [0254] 부기 (17)에 관한 의료용 섬유 소재는,
- [0255] 하기 식 (1)로 표시되는 화합물 (A)와,
- [0256] 수산기 함유 유기 화합물 (B)를 함유하는 섬유 소재를 포함한다.

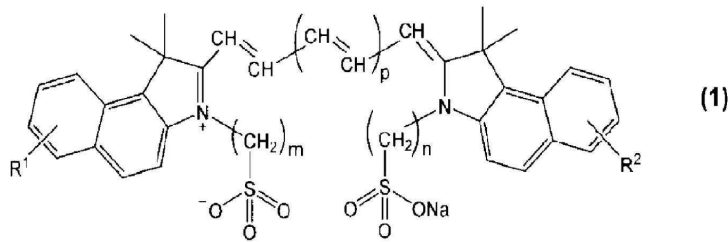


- [0257]
- [0258] (식 중, R¹ 및 R²는, 각각 독립적으로, 수소, 탄소수 1 내지 13의 알킬기, 탄소수 1 내지 13의 알콕시기, 또는 술포네이트기를 나타내고, p는 1 내지 5의 정수이고, m 및 n은, 각각 독립적으로, 1 내지 12의 정수이다.)
- [0259] 부기 (18)에 관한 의료용 섬유 소재는, 부기 (17)에 기재된 의료용 섬유 소재에 있어서,
- [0260] 상기 수산기 함유 유기 화합물 (B)는 셀룰로오스 (B2)를 포함한다.
- [0261] 부기 (19)에 관한 형광 표지용 조성물의 제조 방법은,
- [0262] 하기 식 (1)로 표시되는 화합물 (A)와, 수산기 함유 유기 화합물 (B)를 혼합하는 혼합 공정을 포함한다.



[0263]

- [0264] (식 중, R^1 및 R^2 는, 각각 독립적으로, 수소, 탄소수 1 내지 13의 알킬기, 탄소수 1 내지 13의 알콕시기, 또는 술포네이트기를 나타내고, p는 1 내지 5의 정수이고, m 및 n은, 각각 독립적으로, 1 내지 12의 정수이다.)
- [0265] 부기 (20)에 관한 형광 표지용 조성물의 제조 방법은, 부기 (19)에 기재된 형광 표지용 조성물의 제조 방법에 있어서,
- [0266] 상기 혼합 공정에서는, 상기 화합물 (A) 0.0000001 내지 10질량%와, 상기 수산기 함유 유기 화합물 (B)로서의 알코올성 수산기 화합물 (B1) 1 내지 90질량%를 혼합한다.
- [0267] 부기 (21)에 관한 의료용 섬유 소재의 제조 방법은,
- [0268] 하기 식 (1)로 표시되는 화합물 (A)를 포함하는 용액을, 수산기 함유 유기 화합물 (B)를 함유하는 섬유 소재에 함침시키거나, 또는 스프레이 분무하는 함침 공정과,
- [0269] 매염제를 사용하여, 상기 화합물 (A)를 상기 섬유 소재에 정착시키는 매염 공정을 포함한다.



- [0270]
- [0271] (식 중, R^1 및 R^2 는, 각각 독립적으로, 수소, 탄소수 1 내지 13의 알킬기, 탄소수 1 내지 13의 알콕시기, 또는 술포네이트기를 나타내고, p는 1 내지 5의 정수이고, m 및 n은, 각각 독립적으로, 1 내지 12의 정수이다.)
- [0272] 부기 (22)에 관한 의료용 섬유 소재의 제조 방법은, 부기 (21)에 기재된 의료용 섬유 소재의 제조 방법에 있어서,
- [0273] 상기 수산기 함유 유기 화합물 (B)는 셀룰로오스 (B2)를 포함한다.
- [0274] 부기 (23)에 관한 의료용 섬유 소재의 제조 방법은, 부기 (21) 또는 (22)에 기재된 의료용 섬유 소재의 제조 방법에 있어서,
- [0275] 단백 제제를 상기 섬유 소재에 배어들게 하는 단백 처리 공정을 추가로 포함한다.
- [0276] 부기 (24)에 관한 의료 기구는, 부기 (15)에 기재된 의료 기구에 있어서,
- [0277] 상기 의료 기구는 피하 매립형 포트이고,
- [0278] 상기 피하 매립형 포트는,
- [0279] 셉텀과,
- [0280] 상기 셉텀을 보유 지지하는 하우징부와,
- [0281] 상기 하우징부의 내부이고, 또한 상기 셉텀의 외측에 배치되는 지표 부재를 갖고,
- [0282] 상기 지표 부재가, 상기 형광 표지용 조성물을 갖는다.
- [0283] 부기 (25)에 관한 의료 기구는, 부기 (24)에 기재된 의료 기구에 있어서,
- [0284] 상기 지표 부재는 상기 셉텀을 둘러싸는 형상이다.
- [0285] 이상, 본 발명의 실시 형태에 대하여 설명했지만, 본 발명의 범위는 이것에 한정되는 것은 아니고, 발명의 주지를 일탈하지 않는 범위에서 확장 또는 변경하여 실시할 수 있다.

산업상 이용가능성

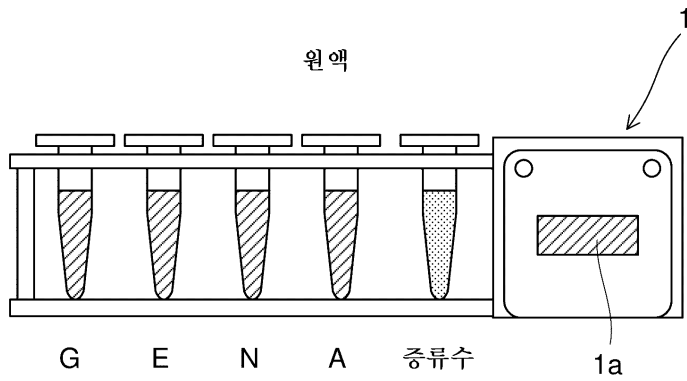
- [0286] 본 발명은, 예를 들어 생체 형광 이미징에 이용 가능하다.

부호의 설명

- [0287] 10: CV 포트(피하 매립형 포트)
- 11: 셉텀
- 12: 하우징부
- 13: 지표 부재

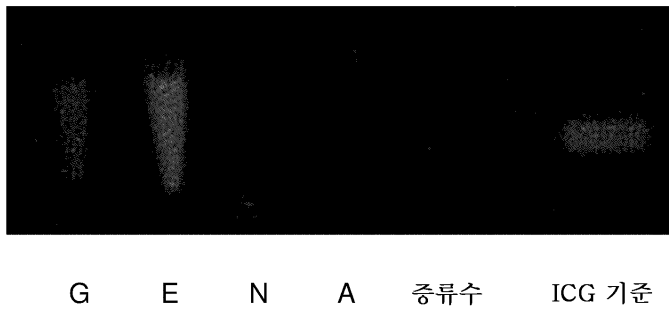
도면

도면1a



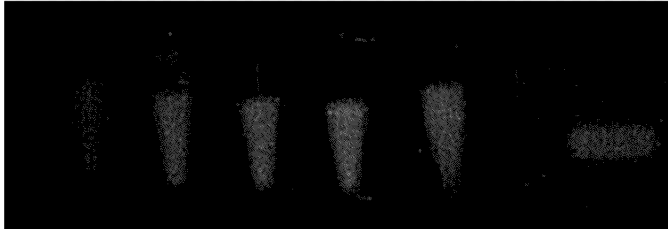
도면1b

원액(근적외 화상)



도면2

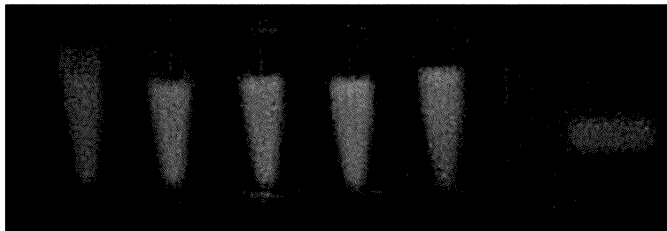
G 용액(근적외 화상)



원액 $\times 10$ $\times 10^2$ $\times 10^3$ $\times 10^4$ ICG 기준

도면3

E 용액(근적외 화상)



원액 $\times 10$ $\times 10^2$ $\times 10^3$ $\times 10^4$ ICG 기준

도면4

N 용액(근적외 화상)



원액 $\times 10$ $\times 10^2$ $\times 10^3$ $\times 10^4$ ICG 기준

도면5

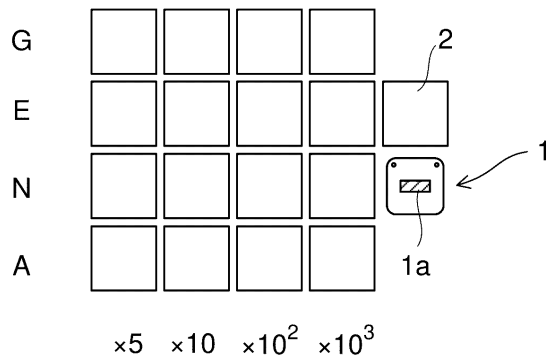
A 용액(근적외 화상)



원액 $\times 10$ $\times 10^2$ $\times 10^3$ $\times 10^4$ ICG 기준

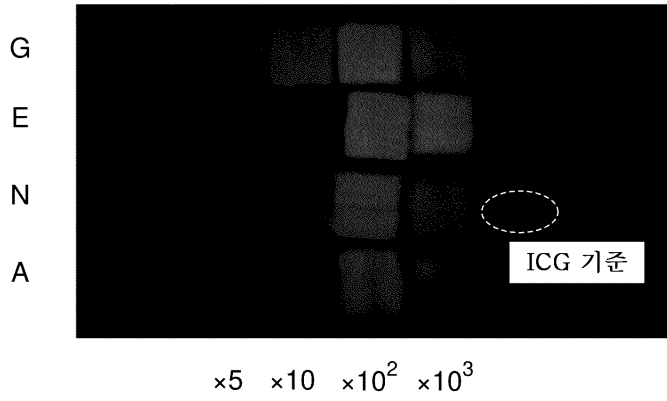
도면6a

거즈



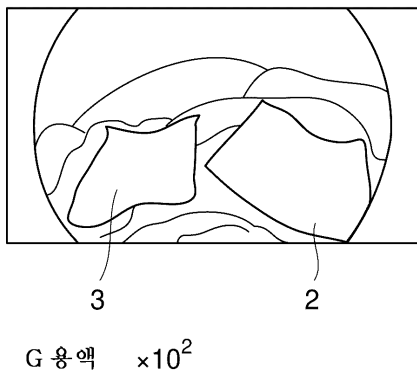
도면6b

거즈(근적외 화상)



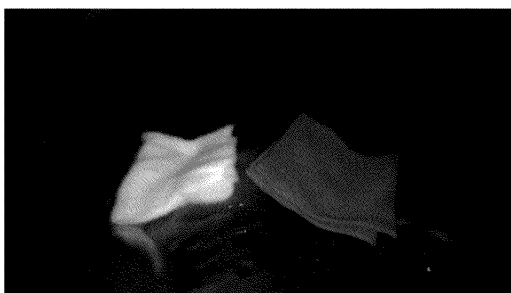
도면7a

복강 내 거즈_G 함침(내시경 화상)



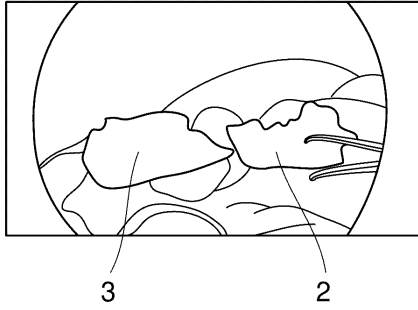
도면7b

복강 내 거즈_G 함침(근적외 화상)



도면8a

복강 내 거즈_E 함침(내시경 화상)



E 용액 $\times 10^2$

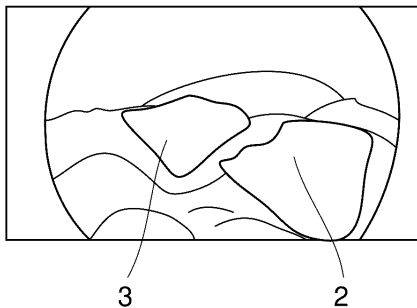
도면8b

복강 내 거즈_E 함침(근적외 화상)



도면9a

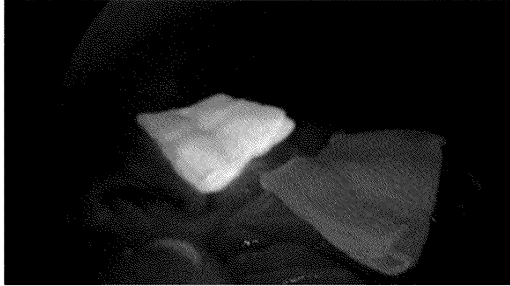
복강 내 거즈_N 함침(내시경 화상)



N 용액 $\times 10^2$

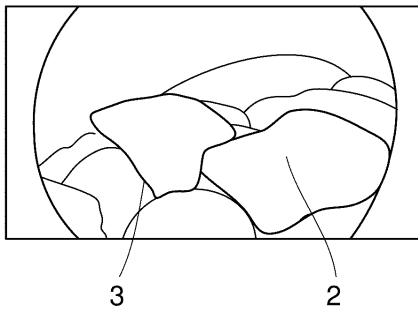
도면9b

복강 내 거즈_ N 함침(근적외 화상)



도면10a

복강 내 거즈_ A 함침(내시경 화상)



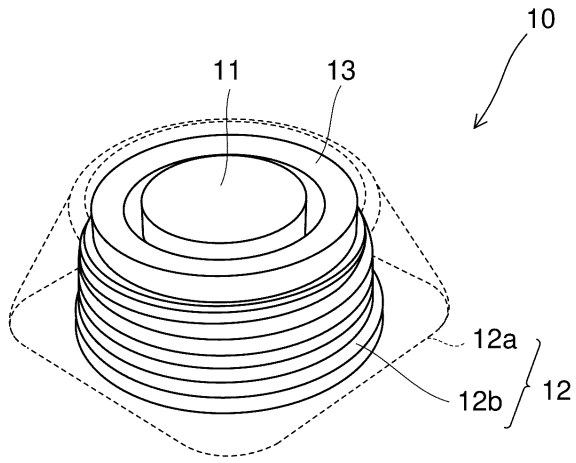
A 용액 $\times 10^2$

도면10b

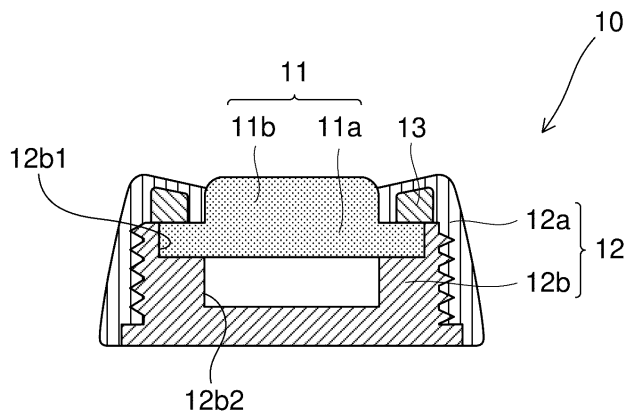
복강 내 거즈_ A 함침(근적외 화상)



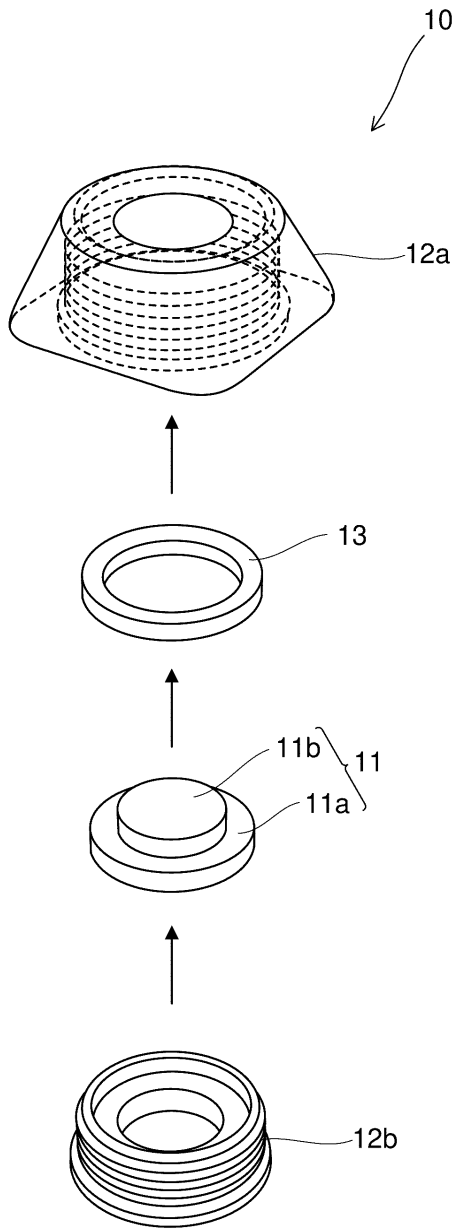
도면11



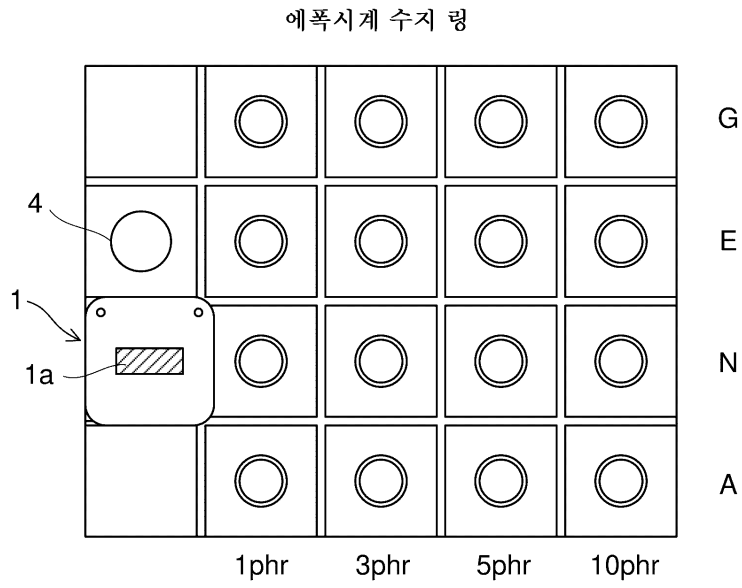
도면12



도면13

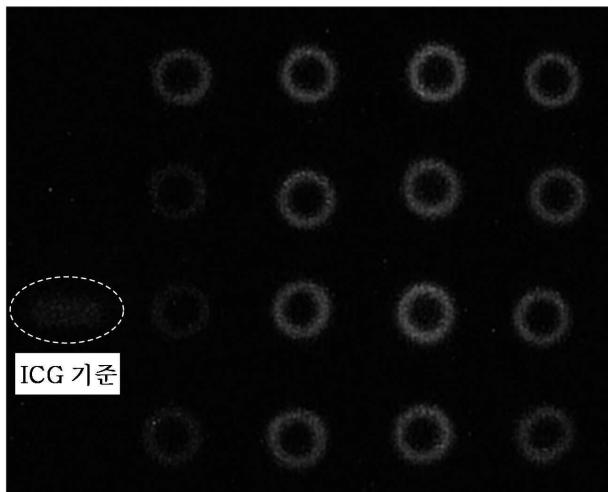


도면14a



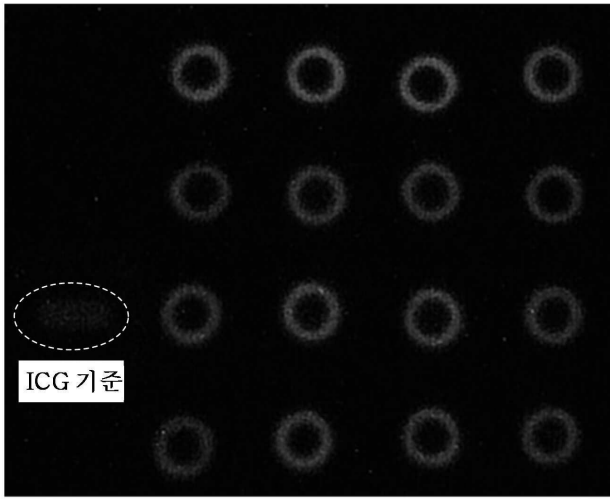
도면14b

에폭시계 수지의 ICG 1v 링

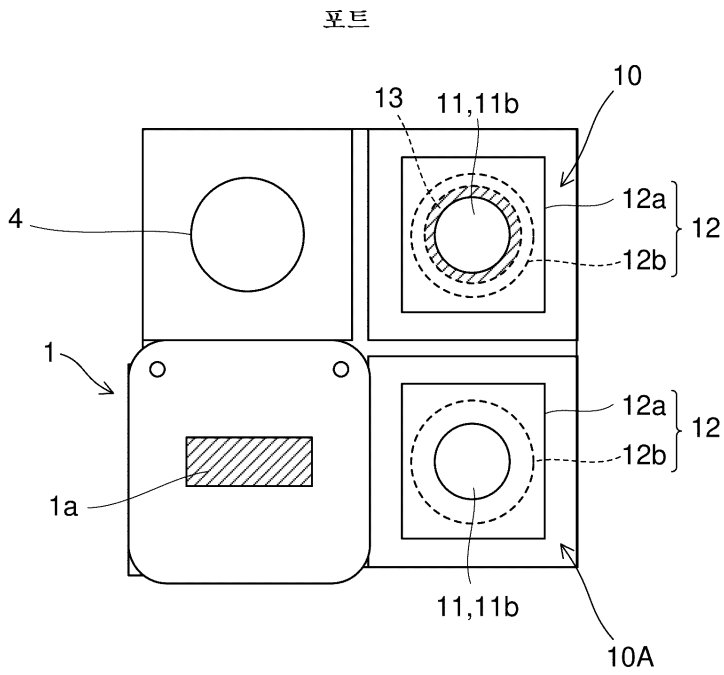


도면15

에폭시계 수지의 ICG 4v 링

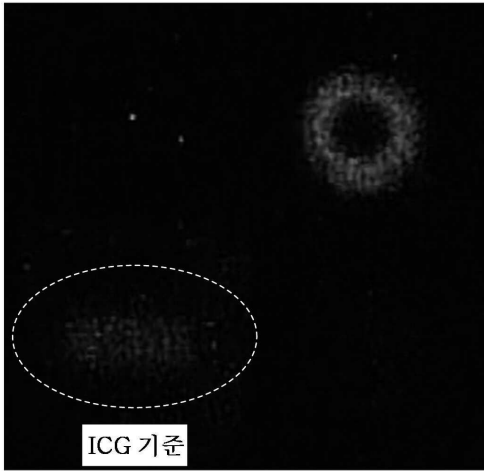


도면16a



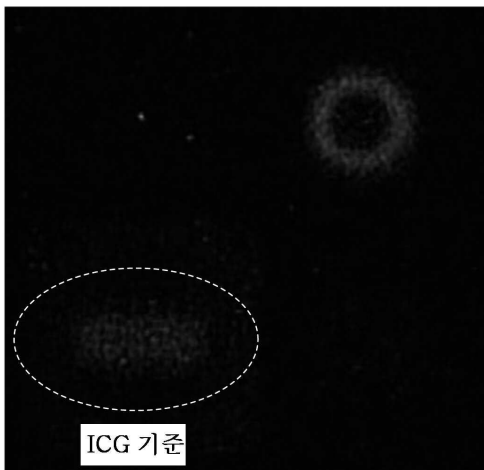
도면16b

포트(링:G10phr)



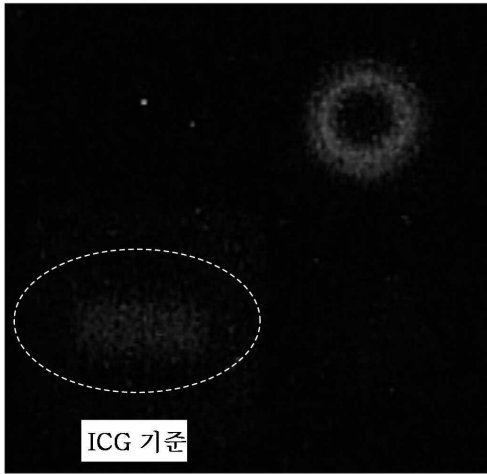
도면17

포트(링:E10phr)



도면18

포트(링:N10phr)



도면19

포트(링:A10phr)

