

(19)대한민국특허청(KR)  
(12) 등록특허공보(B1)

(51) 。 Int. Cl.<sup>6</sup>  
A61K 49/00

(45) 공고일자 2005년03월22일  
(11) 등록번호 10-0477876  
(24) 등록일자 2005년03월10일

|             |                   |             |                 |
|-------------|-------------------|-------------|-----------------|
| (21) 출원번호   | 10-1999-7000708   | (65) 공개번호   | 10-2000-0029639 |
| (22) 출원일자   | 1999년01월28일       | (43) 공개일자   | 2000년05월25일     |
| 번역문 제출일자    | 1999년01월28일       |             |                 |
| (86) 국제출원번호 | PCT/US1997/003007 | (87) 국제공개번호 | WO 1998/04292   |
| 국제출원일자      | 1997년02월27일       | 국제공개일자      | 1998년02월05일     |

(81) 지정국

국내특허 : 오스트레일리아, 브라질, 캐나다, 중국, 체코, 헝가리, 이스라엘, 일본, 대한민국, 노르웨이, 뉴질랜드, 슬로바키아, 베트남, 폴란드, 러시아, 싱가포르,

EP 유럽특허 : 오스트리아, 벨기에, 스위스, 독일, 덴마크, 스페인, 프랑스, 영국, 그리스, 아일랜드, 이탈리아, 룩셈부르크, 모나코, 네덜란드, 포르투갈, 스웨덴, 핀란드,

(30) 우선권주장 08/681,710 1996년07월29일 미국(US)

(73) 특허권자 아쿠스피어 인코포레이티드.  
미합중국, 매사츄세츠 02139, 캠브리지, 38 시드니 스트리트

(72) 발명자 번스타인, 하워드  
미합중국, 매사츄세츠02139, 캠브리지, 929매사츄세츠애비뉴, 아파트  
먼트2비

스트라우, 줄리, 앤  
미합중국, 매사츄세츠01890, 윈체스터, 16프라토테라스

브러쉬, 헨리, 티.  
미합중국, 매사츄세츠02144, 소머빌, 911브로드웨이

처어취, 찰스, 씨.  
미합중국, 매사츄세츠02174, 알링턴, 38행콕스트리트

(74) 대리인 문창화

심사관 : 이재정

(54) 이미지 형성제로서 사용을 위하여 폴리머-리피드로 마이크로 캡슐화된 가스

명세서

기술분야

본 발명은 진단 이미지 형성제(diagnostic imaging agents) 분야와 관련되며, 특정적으로 충분한 시간 동안의 음파 반사성(echogenicity)을 유지시키기 위해 이미지화제 내부에 혼입된 지질(lipid)을 가지도록 만든 초미립(microparticulate)의 초음파 이미지화제와 관련된다.

배경기술

사람이나 동물의 내부기관이나 구조의 이미지를 얻기 위해 초음파를 사용할 때, 초음파, 즉 사람의 귀로 인식 가능한 범위를 벗어난 주파수에서의 소리 에너지 파동은 신체를 통과함에 따라 반사된다. 서로 다른 형태의 신체조직은

초음파를 다르게 반사시키고, 내부 구조의 상이성을 반영하는 초음파 파동에 의해 형성된 반사성이 검출되어 전기적으로 시각적인 표시로 전환된다.

컨트라스트(contrast)-강화제(contrast-enhancing agent) 없이 초음파의 반사에 의해 형성되는 초음파 이미지에서는, 구조의 상세한 사항들이 주변 조직으로부터 적절하게 식별되지 않기 때문에, 몇몇 의학적인 조건들하에서는 원하는 기관 또는 구조의 유용한 이미지를 얻는 것이 매우 어렵다. 특정한 생리학적 및 병리학적인 상태의 검출 및 관찰은 기관 또는 다른 구조나 원하는 부위에 약제를 주입하여 초음파 이미지의 컨트라스트(contrast)를 강화시킴으로써 실질적으로 개선될 수 있다. 다른 경우에 있어서, 컨트라스트(contrast)-강화제 자체의 이동을 검출하는 것은 매우 중요하다. 예를 들어, 관상혈관의 비정상성에 기인하는 것으로 알려져 있는 독특한 혈류 패턴은 오직 컨트라스트(contrast)제를 혈류 속에 주입하고 혈류의 동태를 관찰함으로써만 감지될 수 있다.

초음파 컨트라스트(contrast)제로서 유용한 물질은 신체를 통과할 때 의학적인 진단을 내릴 수 있도록 이미지를 형성하기 위하여 반사되는 초음파에 대하여 영향을 미침으로써 작용하게 된다. 다른 형태의 물질들은 서로 다른 방식으로 초음파에 영향을 미치고 영향의 정도도 다르다. 더욱이, 컨트라스트(contrast)-강화제에 의해 기인된 어떤 효과는 다른 것에 비해 보다 쉽게 측정되고 관찰된다. 컨트라스트(contrast)-강화제의 이상적인 조성을 선택하는데 있어서, 상기 컨트라스트(contrast)제가 신체를 통과할 때 초음파에 가장 극적인 효과를 나타내는 물질을 선택하는 것이 바람직하다. 또한, 이러한 초음파에 대한 효과는 쉽게 측정될 수 있다. 초음파 이미지(ultrasound image)에서 관찰될 수 있는 3가지 주요한 컨트라스트(contrast)-강화 효과(contrast-enhancing effecting)로는 후방산란(backscatter), 빔 감쇠(beam attenuation) 및 음속의 차이(speed of sound differential)가 있다.

삭제

**후방산란(BACKSCATTER)** : 신체를 통과한 초음파가 기관 또는 다른 신체조직과 같은 구조에 부딪혔을 때, 상기 구조는 초음파의 일부를 반사시킨다. 신체내의 다른 구조는 초음파 에너지를 다른 방식 및 다른 강도로 반사시킨다. 상기 반사된 에너지는 검출되어 초음파 파동이 통과된 구조를 이미지화하는데 이용된다. "후방산란(backscatter)"이란 용어는 특정한 물리적 성질을 갖는 물질에 의해 초음파 에너지가 에너지원쪽을 향하여 뒤쪽으로 산란되는 현상을 말한다.

초음파 이미지에서 볼 수 있는 컨트라스트(contrast)는 후방산란을 많이 일으키는 것으로 알려진 물질의 존재에 의해 강화될 수 있다고 오래전부터 인식되어 왔다. 그러한 물질이 신체의 특정 부위에 투여되었을 때, 상기 신체부위의 초음파 이미지와 물질을 포함하고 있지 않은 주변조직 사이의 컨트라스트(contrast)는 강화된다. 서로 다른 물질이 정도가 다른 후방산란을 일으키는 것은 그 물리적 성질 때문이라는 것은 쉽게 알 수 있다. 따라서, 컨트라스트(contrast)-강화제에 대한 연구는 안정하고 독성을 함유하지 않으며(non-toxic) 최대한의 후방산란을 나타내는 물질에 초점이 맞추어진다. 초음파 에너지의 후방산란을 유발하는 물질의 능력은 상기 물질의 압축될(compressed) 수 있는 능력과 같은 물질의 성질에 의존한다. 서로 다른 물질을 검사할 때, "산란 단면적(scattering cross-section)"으로 알려진 후방산란을 야기하는 물질의 능력에 대한 한 가지 특정 측정치를 비교하는 것은 유용하다. 특정한 물질의 산란 단면적은 산란의 반지름(radius)에 비례하고, 또한 초음파 에너지의 파동과 물질의 다른 물리적 성질에 의존한다. 상기와 같은 사실은 J. Ophir and K.J. Parker, *Contrast Agent in Diagnostic Ultrasound*, *Ultrasound in Medicine & Biology*, vol. 15, n. 4, p. 319, 323 (1989)에 기술되어 있다.

이미지 컨트라스트 형성제(image contrast agents)로서 여러 물질들의 유용성을 평가하는데 있어서, 어떤 형성제가 보다 높은 산란 단면적을 나타내는지, 따라서 어떤 형성제가 초음파 이미지에서 가장 높은 컨트라스트(contrast)를 제공할 것인지를 계산할 수 있다. 고체 입자의 압축성(compressibility)은 주변 매개체의 압축성보다는 훨씬 작고 상기 입자의 밀도는 훨씬 크다는 것을 추정할 수 있다. 상기와 같은 추정을 이용하여 고체 입자로 된 컨트라스트(contrast)-강화제의 산란 단면적이 1.75로 추정된다(Ophir and Parker, supra, at 325). 순수한 액체 산란체(a pure liquid scatter)의 경우, 상기 산란체와 주변 매개체의 단열압축성(adiabatic compressibility)과 밀도는 거의 같을 수 있는데, 상기 경우는 액체들이 0(zero)값의 산란 단면적을 갖는 결과를 가져올 수도 있다. 그러나, 만일 액체 형성제가 큰 부피를 가진다면 액체는 후방산란을 나타낼 수 있다. 예를 들어, 액체 형성제가 매우 작은 관으로부터 실질적으로 액체가 관을 전부 점유하는 매우 큰 관으로 통과된다면, 상기 액체는 측정 가능한 후방산란을 나타낼 수 있다. 그럼에도 불구하고, 당업자들은 순수한 액체를 자유 가스 마이크로버블(free gas Microbubble)과 비교하여 상대적으로 불충분한 산란체들(scatters)로 취급한다.

**빔 감쇠(BEAM ATTENUATION)** : 고체 컨트라스트-강화제들(solid contrast enhancing agents)로부터 관찰될 수 있는 또 다른 효과로는 초음파의 감쇠가 있다. 통상적인 이미지화에서 관찰되는 이미지 컨트라스트(contrast)는 조직 사이의 국소적인 감쇠 차이에 기인한다. (K.J. Parker, R.C. Wang, "Measurement of Ultrasonic Attenuation Within Resions selected from B-scan Images," *IEEE Trans. Biomed. Enar. BME* 30(8), p. 431-37 (1983); K.J. Parker, R.C. Wang, and R.M. Lerner, "Attenuation of Ultrasound Magnitude and Frequency Dependence for Tissue Characterization," *Radiology*, 153(3), p. 785-88 (1984).) 형성제(agent)의 주입 전후에 취해진 조직영역에서의 감쇠의 측정들은 개선된 이미지를 만들 수 있다는 것이 가설로 되어 있다. 그러나, 액체 형성제의 컨트라스트(contrast) 강화를 측정하기 위한 수단으로서의 감쇠 컨트라스트(contrast)에 기초한 기술이 제대로 개발되어 있지 않고, 비록 완전히 개발되었다 해도 상기 기술이 사용될 수 있는 내부 기관 또는 구조의 제한성 때문에 문제가 발생할 것이다. 예를 들어, 액체 컨트라스트(contrast) 형성제로 인하여 발생하는 감쇠 손실(a loss of attenuation)은 감쇠에 있어서 실질적인 차이가 측정되기 전에 주어진 혈관내에 존재할 필요가 있는 액체 컨트라스트 형성제의 큰 부피 때문에 심장혈관(cardiovascular) 시스템의 이미지상에서 관찰될 수 없을 것이다.

입자에 의한 에너지의 흡수는 "상대적인 운동(relativie motion)"으로 알려진 매커니즘에 의해 일어난다. 상대적인 운동에 의해 야기된 감쇠의 변화는 입자의 농도에 따라서 선형적으로 증가하고 입자와 주변 매개체 사이의 밀도 차이의 제곱(the square of the density)으로 증가하는 것으로 나타난다. (K.J. Parker, et al., "A Particulate Contrast Agent with Potential for Ultrasound Imaging of Liver," *Ultrasound in Medicine & Biology*, Vol. 13, No. 9, p. 555, 561 (1987)). 그러므로, 고체 입자들의 실질적인 축적이 발생하는 장소에서, 비록 효과가 후방산란 현상에 비하여 상당히 작은 양이며 심장혈관계의 진단(cardiovascular diagnoses)에서 감쇠컨트라스트는 거의 유

용성을 가지지 않은 것처럼 나타나지만, 감쇠 콘트라스트(contrast)는 이미지 콘트라스트 강화를 관할하기 위하여 존재하는 매커니즘이 될 수 있다.

**음속의 차이 :** 초음파 이미지에 있어서 콘트라스트(contrast)를 강화시키는 추가적인 기술은 음속이 통과되는 매질에 따라서 변한다는 사실에 기초하여 제안되어 왔다. 따라서, 만약 음속이 주변조직과 다른 충분히 큰 부피의 형성체가 표적부위로 주입될 수 있다면, 표적부위를 통과하는 음속의 차이는 측정될 수 있다.

요약하면, 진단 초음파(diagnostic ultrasound)는 신체의 내부 기관에 관한 정보를 얻기 위해 사용될 수 있는 강력하고도 대체될 수 없는 도구이다. 그레이 스케일 이미징(grey scale imaging)의 컬러 도플러(color Doppler)의 출현은 기술의 적용범위와 해결방법을 진보시켰다. 그러나, 비록 진단 초음파를 수행하는 기술이 현저하게 향상되었지만, 콘트라스트 형성제(contrast agents)를 만들고 사용하기 위하여, 심장 관류(cardiac perfusion)와 심실, 고형 기관, 신장 관류; 고형 기관 관류; 혈액 속도 및 흐름 방향에 대한 도플러 신호들에 대하여 실시간 이미징(real-time imaging) 실시간 동안 이미지의 해상도(resolution)를 향상시킬 필요성은 여전히 존재한다. 다양한 천연 및 합성 중합체가 공기와 같은 이미지 콘트라스트(contrast) 형성제를 캡슐화하는데 사용되어 왔다. 슈나이더 등은 공기가 채워진 중합체성 세 개의 마이크로 중합체 입자들(three micron, air-filled polymeric particles)을 기술하고 있다 (Schneider *et al.*, Invest. Radiol., Vol. 27, pp. 134-139 (1992)). 상기 입자들은 혈장내에서 그리고 적용된 혈압하에서 안정한 것으로 보고되었다. 그러나, 2.5MHz에서 그것들의 음파반사성(echogenicity)은 낮았다. 마이크로버블 현탁(microbubble suspension)은 초음파 처리된(sonicated) 알부민으로부터 얻어진다. (Feinstein *et al.*, J. Am. Coll. Cardiol., Vol. 11, pp. 59-65 (1988)) 파인슈타인은, 시험관내에서 우수한 안정성으로 기관지를 경유하는 정도의 크기로 형성되는 마이크로버블의 제조방법을 기술하고 있다. 그러나, 상기 마이크로버블은 혈압하에서의 불안정성 때문에 수초 생체내에서 존속기간이 짧고, 수초 동안 반감기(a half life) (거의 1회 통과와 해당)를 가진다. (Gottlieb, S. *et al.*, J. Am. Soc. Echo., Vol. 3, pp. 328 (1990), Abstract; ane Shapiro, J.R. *et al.*, J. Am. Coll. Cardiol., Vol. 16, pp. 1603-1607 (1990)) 젤라틴-캡슐화 공기 버블은 캐롤(Carroll) 등에 의해 기술되었다. (Carroll, B.A. *et al.*, Invest. Radiol., Vol. 15, pp. 260-266 (1980), ane Carroll, B.A. *et al.*, Radiology, Vol. 143, pp. 747-750 (1982)). 그러나 상기 버블들의 큰 크기(12와 80 $\mu$ m) 때문에 기관지 모세혈관을 통과하지 못할 것으로 추측된다. 젤라틴-캡슐화된 마이크로버블들은 또한 레이저 합자회사(Rasor Associates, Inc.)의 PCT/US80/00502 에 기술되어 있다. 상기 버블들은 젤라틴(gelatin)을 유착하는 것(coalescing)" 젤라틴으로 만들어진다.

삭제

또한, 갈락토스의 미세결정(SHU 454와 SHU508)에 의해 안정화된 마이크로버블은 프리쯔쉬 등에 의해 보고되었다(Fritzscht, T. *et al.*, Invest. Radiol. Vol. 23 (Suppl 1), pp. 302-305 (1988); and Fritzscht, T. *et al.*, Invest. Radiol. Vol. 25 (Suppl 1), pp. 160-161 (1990)). 상기 마이크로버블은 시험관내에서 15분간 지속하나, 생체내에서는 지속시간이 20초 이하이다(Rovai, D. *et al.*, J. Am. Coll. Cardiol., Vol. 10, pp. 125-134 (1987); and Smith, M. *et al.*, J. Am. Coll. Cardiol., Vol. 13, pp. 1622-1628 (1989)). 불소 함유 물질9fluorine-containing material)의 외피내에 캡슐화되어 있는 가스 마이크로버블은 몰레칼러 바이오시스템즈 주식회사의 WO 96/04018 에 기술되어 있다.

쉐링 주식회사의 유럽 특허출원 No. 90901933.5 에는 초음파 이미지화를 위한 마이크로캡슐화 가스 또는 휘발성 액체의 제법과 사용방법이 기술되어 있는데 t상기에서 마이크로캡슐은 합성 중합체(polymers) 또는 다당류로부터 형성된다. 신테티카(Sintetica) S. A. (O 458 745 A1)의 유럽특허출원 No. 91810366.4 에는 숙주 동물에 대한 주 사용 수용성 담체 또는 경구, 직장, 요도용 수용성 담체로서 주입을 위하여 수용성 캐리어(aqueous carrier) 내에 분산될 수 있는 계면성 중합체 멤브레인(interfacial polymer membrane)에 의해 결속되어 있는 치료 또는 진단목적의 공기 또는 가스 마이크로버블(microballoons)이 기술되어 있다. 델타 바이오테크놀로지사 (Delta Biotechnology Limited)의 WO 92/18164는 수용성 단백질용액의 온도, 분무속도, 입자크기 및 건조조건과 같은 조건들이 잘 조절된 상태에서의 분무조건법에 의해 이미지화를 위한 용도로 그 안에 가스가 포획되어 있는 속이 빈 구형체들(hollow sphere)을 형성하는 마이크로파티클의 제조방법이 기술되어 있다. WO 93/25242 는 폴리시아노아크릴레이트 또는 폴리에스테르의 셸(shell) 내부에 함유된 가스로 이루어진 초음파 이미지화를 위한 합성 마이크로파티클(synthesis of microparticles)이 기술되어 있다. WO 92/21382에는 가스를 함유하는 공유결합된 매트릭스를 포함하는 콘트라스트(contrast) 형성제 마이크로파티클의 제조방법이 기술되어 있고, 상기 매트릭스(matrix)는 탄수화물이다. 용거의 미국 특허 제5,334,381호, 5,123,414호 및 5,352,435호에는 초음파 콘트라스트(contrast) 형성제로서 사용하기 위한 리포솜들이 기술되어 있고 상기 형성제에는 다른 액체 또는 고체 콘트라스트(contrast) 강화제는 물론 가스, 또는 pH가 활성화되거나 또는 광활성을 갖는 가스성 전구체(gaseous precursor)와 같은 전구체(precursor)가 포함된다.

웨이(Quay)의 미국 특허 제5,393,524호에는 초음파 이미지에 있어서 콘트라스트(contrast)를 강화시키기 위한 불소화카본(fluorocarbons)을 포함하는 형성제들의 사용방법이 개시되어 있다. 상기 형성제들은 극히 작은 버블들, 또는 선택된 가스의 마이크로버블로 이루어져 있으며, 상기 버블들은 용액에서 오랫동안 존속할 수 있고 폐를 통과하기에 충분한 정도로 작아서 관상혈관계를 비롯한 다른 생명기관의 초음파 이미지화에 대한 사용이 가능하다. 니콜드에 의한 WO 95/23615에는 용액, 예를 들어 과불소화카본(perfluorocarbons)을 포함하는 단백질 용액의 코아세르베이션에 의해 형성되는 이미지화를 위한 마이크로캡슐을 기술되어 있다. 매사추세츠 기술원 (Massachusetts Institute of Technology)의 PCT/US94/08416는 공기 및 불소와 같은 가스를 내부에 포함하는 마이크로캡슐화된 이미지화제를 갖고 있는 폴리에틸렌 글리콜-폴리(락티드-코-글리콜리드)블록 폴리머로 형성된 마이크로파티클을 기술하고 있다. 소너스 파마슈티컬즈(Sonus Pharmaceuticals, Inc.)에 의한 WO 94/16739 에 기술된 바와 같이 고체와 액체가 비슷한 정도로 소리를 반사시킴에도 불구하고, 초음파 콘트라스트(contrast) 형성제로서 가스가 사용하기에 보다 효과적이고 바람직한 매질로 알려져 있다. 사실, 소너스의 상기 PCT 출원의 실시예 12에 나타난 바와 같이 단백질 마이크로캡슐은 에멀션(emulsion) 또는 콜로이드성 현탁액과 비교하여 미니-피그(mini-pigs)에 투여될 때 (주제가 된 효과 뿐만 아니라) 안전성 문제로 제외되었다.

다른 검출방법, 예를 들어, x-선, 양전자(positron) 또는 광자(photon) 방사 단층촬영, 또는 자기공명 이미지화를 사용하여 검출될 수 있는 마이크로파티클은 t상기 중 어느 것에서도 기술되지 않았다.

상기한 모든 사례에서, 이미지화제의 향상성 또는 안정성 유지와 제조의 용이성과 관련하여 이미지화제의 음파반사성(echogenicity)을 향상시키는 것이 바람직하다. 마이크로파티클의 음파반사성(echogenicity)을 향상시키는 방법의 하나는 캡슐화된 가스가 마이크로파티클 순환계에서 잔류하는 시간을 증가시키는 것이다. 불행히도, 대부분의 경우에 가스의 성질 또는 캡슐화물질에 관계없이 가스는 빠르게 확산되며, 특히 혈관순환계의 수용성 환경에서 빠르게 확산된다.

**발명의 상세한 설명**

그러므로, 본 발명의 목적은 음파반사성(echogenicity)이 현저하게 향상된 마이크로파티클을 제공하는 것이다. 본 발명의 또 다른 목적은 생체내의 몇몇 순환시간들보다 오래 존속할 수 있는 이미지화제를 함유하는 마이크로파티클을 제공하는 것이다. 또한, 본 발명의 목적은 장시간 동안 잔류하는 캡슐화된 가스를 제공하고, 그럼으로써 생체내에서 마이크로파티클의 음파반사성(echogenicity)을 증가시키는 것이다.

본 발명의 또 다른 목적은 이미지화제를 함유하는 마이크로파티클을 제공하는 것이다. 또한, 본 발명의 목적은 신체의 특정 영역에 대해 표적화된 이미지화제를 함유하는 마이크로파티클을 제공하는 것이다. 또한, 본 발명의 또 다른 목적은 그 안에 포획된 이미지화제를 포함하는 마이크로파티클을 제조하는 방법을 제공하는 것이다.

**발명의 요지**

가스, 특히 과불소화카본(perfluorocarbons)과 같이 불소화된 가스를 천연 또는 합성 중합체(polymer)와 지질(lipid)의 결합으로 형성된 마이크로파티클에 혼입시키는 것은 지질을 포함하지 않는 마이크로파티클(microparticles)과 비교할 때 현저하게 음파반사성(echogenicity)을 증가시킨다는 것이 밝혀진다. 소수성이고 마이크로파티클내로 수분의 물의 확산을 제한하는 지질들 이외의 다른 화합물들이 또한 음파반사성(echogenicity)을 향상시키기 위해 마이크로파티클에 혼입될 수 있다. 바람직한 실시예에서, 상기 중합체는 합성 생분해성 중합체들이다. 상기 마이크로파티클은 이미지화할 표적 장기에 적합한 직경으로 만들어지는데, 예를 들어, 혈관내 투여를 위해서는 직경 0.5 내지 8 미크론(microns)으로, 위장관 또는 다른 관강을 이미지화하기 위해 경구로 투여될 때는 직경 0.5 내지 5mm로 만들어진다. 바람직한 중합체(polymers) 폴리락트산-코-글리콜산, 폴리락티드 또는 폴리글리콜리드와 같은 폴리히드록시산(acids)이고, 가장 바람직하게는 폴리에틸렌 글리콜 또는 세망내피계(RES)에 의한 흡수를 저해하는 다른 물질과 결합된 것이다. 가장 바람직한 지질은 인지질이고, 바람직하게는 디팔미토일포스파티딜콜린(DPPC), 디스테아로일포스파티딜콜린(DSPC), 디아라키도일포스파티딜콜린(DAPC), 디베헤노일포스파티딜콜린(DBPC), 디트리코사노일포스파티딜콜린(DTPC), 디리노세로일포스파티딜콜린(DLPC)이 0.01-30(지질 중량/중합체중량)의 비율로 혼입되고, 가장 바람직하게는 0.1-10(지질중량/중합체중량)의 비율로 혼입된다.

**삭제**

이러한 마이크로파티클의 점착성은 생체점착성 중합체의 선택성을 통해 증가되거나 또는 감소될 수 있다. 예를 들어, 점착성은 중합체가 경구투여로 사용되는 경우에 증가될 수 있다. 표적화 또한, 중합체의 선택이나, 또는 특정한 타입의 조직 또는 세포 표면 분자에 특이적으로 결합하는 리간드(ligands)의 중합체내로 혼입하거나, 또는 커플링함으로써 이루어질 수 있다. 추가적으로, 상기 리간드들은 입자의 전하, 친유성 또는 친수성에 영향을 미치는 마이크로스피어(microspheres)에 부착될 수 있다. 상기 중합체성 마이크로파티클은 초음파 이미지, 자기 공명 이미지, 플루오로스코피, x-선 및 컴퓨터화된 단층촬영을 포함하는 다양한 진단 이미지화 절차에 유용하다. 상기 마이크로스피어는 기관 및 말초혈관 이미지화 뿐만 아니라 심장학적 처치, 혈액관류 처치를 포함하는 다양한 이미지화 처치에 이용될 수 있다.

**발명의 상세한 설명**

가스, 특히 과불소화카본을 포함하는 중합체-지질 마이크로파티클로 구성된 중합체 전달시스템을 위한 방법이 제공된다. 상기 마이크로파티클은 다양한 진단 초음파 이미지 처치에 유용하고, 특히 혈관 이미지화와 초음파 심장 검진과 같은 초음파 절차에 유용하다. 추가적인 지질의 혼입은 추가적인 지질이 없는 동일한 마이크로파티클과 비교할 때 음파반사성(echogenicity)을 유의성 있게 증가시킨다.

**마이크로파티클의 제조방법 및 시약**

여기에서 사용되는 마이크로파티클이란 용어는 다른 특징이 없는 한 마이크로파티클 뿐만 아니라 마이크로스피어와 마이크로캡슐을 포함한다. 마이크로파티클은 형상이 구형이거나 또는 아닐 수 있다. 마이크로캡슐은 다른 물질의 핵, 이 경우에 있어서는 가스를 둘러싸는 바깥쪽 중합체 껍질(shell)을 갖는 마이크로파티클로 정의된다. 마이크로파티클은 일반적으로 고형 중합체성 스피어(sphere)로, 이것은 아래에서 기술되는 것과 같은 이미지화 목적의 가스로 충전된 중합체를 이용하여 기공들(poers) 형성되는 벌집모양 구조를 포함할 수 있다.

**중합체(Polymers)**

비록 생분해성 매트릭스가 특히 정맥주사용으로 바람직하다 해도 비-생분해성 및 생분해성 매트릭스 양쪽 모두가 가스의 송달을 위해 지질과 혼합되어 사용될 수 있다. 비-침식성 중합체(non-erodible) 중합체는 경구 투여용으로 사용될 수 있다. 보다 재생가능한 합성 및 분해 때문에 합성 중합체가 바람직하다. 상기 중합체는 생체내 안정성에 요구되는 시간, 즉 이미지화하고자 하는 부위에 분포되는데 필요한 시간 및 이미지화에 요구되는 시간에 기초하여 선택된다. 및 실시예에서, 예를 들어, 초음파심장촬영, 신경음파촬영(neurosonography), 자궁난관컨트라스트(contrast) 및 고형기관에 대한 진단절차와 같은 용도로 사용되기 위해 약 20 내지 30분, 또는 그 이상의 시간 동안 생체내에서 안정성을 지닌 마이크로파티클이 제조될 수 있다. 상기 컨트라스트(contrast)제-캡슐화된 마이크로파티클의 생체내 안정성은 폴리에틸렌 글리콜(PEG)로 공중합된 폴리락티드 코 글리콜리드(Poly lactide co

glycolide)와 같은 중합체를 사용하여 제조과정 동안 조정될 수 있다. 만일 PEG가 외부 표면에 노출된다면, 그것의 친수성이 매우 크기 때문에 상기 마이크로파티클들로부터 이루어진 물질들의 순환시간이 연장될 수 있다.

대표적인 합성 중합체로는 다음과 같은 것들이 있다: 폴리(락트산), 폴리(글리콜산), 및 폴리(락트산-코-글리콜산)과 같은 폴리(히드록시산), 폴리글리콜리드, 폴리락티드, 폴리락티드-코-글리콜리드 공중합체 및 혼합물, 폴리엔히드라이드, 폴리오르토에스테르, 폴리아미드, 폴리카보네이트, 폴리에틸렌 및 폴리프로필렌과 같은 폴리알킬렌, 폴리(에틸렌 글리콜)과 같은 폴리알킬렌 글리콜, 폴리(에틸렌 옥사이드)와 같은 폴리알킬렌 옥사이드, 폴리(에틸렌 테레프탈레이트)와 같은 폴리알킬렌 테레프탈레이트, 폴리비닐 알코올, 폴리비닐 에테르, 폴리비닐 에스테르, 폴리(비닐 클로라이드)와 같은 폴리비닐 할로겐화물, 폴리비닐피롤리돈, 폴리실록산, 폴리(비닐 알코올), 폴리(비닐 아세테이트), 폴리스티렌, 폴리우레탄 및 그들의 공중합체, 알킬 셀룰로오스, 히드록시알킬 셀룰로오스, 셀룰로오스 에테르, 셀룰로오스 에스테르, 니트로 셀룰로오스, 메틸 셀룰로오스, 에틸 셀룰로오스, 히드록시프로필 셀룰로오스, 히드록시-프로필 메틸 셀룰로오스, 히드록시부틸 메틸 셀룰로오스, 셀룰로오스 아세테이트, 셀룰로오스 프로피네이트, 셀룰로오스 아세테이트 부티레이트, 셀룰로오스 아세테이트 프탈레이트, 카복시에틸 셀룰로오스, 셀룰로오스 트리아세테이트와 같은 유도된 셀룰로오스와 셀룰로오스 설페이트 소듐 염 (여기서는 "합성 셀룰로오스"에 공통적으로 관련됨), 아크릴산과 메타크릴산의 중합체 또는 공중합체, 또는 에스테르를 포함하는 그들의 유도체, 폴리(메틸 메타크릴레이트), 폴리(에틸 메타크릴레이트), 폴리(부틸 메타크릴레이트), 폴리(이소부틸 메타크릴레이트), 폴리(헥실 메타크릴레이트), 폴리(이소데실 메타크릴레이트), 폴리(라우릴 메타크릴레이트), 폴리(페닐 메타크릴레이트), 폴리(메틸 아크릴레이트), 폴리(이소프로필 아크릴레이트), 폴리(이소부틸 아크릴레이트) 및 폴리(옥타데실 아크릴레이트) (여기서는 "폴리아크릴산"과 공통적으로 관련됨), 폴리(부틸산), 폴리(발레르산) 및 폴리(락티드-코-카프로락톤), 그들의 공중합체 및 혼합물. 여기서 사용되는 "유도체(derivatives)"라는 용어는 화학기, 예를 들어 알킬, 알킬렌의 치환, 부가, 수산화, 산화, 및 당업자에 의해 통상적으로 행해질 수 있는 다른 변형을 갖는 중합체를 포함한다.

바람직한 비-생분해성 중합체의 예로는, 에틸렌 비닐 아세테이트, 폴리(메트)아크릴산, 폴리아미드, 그들의 공중합체 및 혼합물들이 포함된다.

바람직한 생분해성 중합체의 예로는 락트산 및 글리콜산과 같은 히드록시산의 폴리머, 폴리락티드, 폴리글리콜리드, 폴리락티드 코 글리콜리드 및 PEG를 가진 공중합체(copolymers), 폴리엔히드라이드, 폴리(오르토)에스테르, 폴리우레탄, 폴리(부틸산), 폴리(발레르산) 및 폴리(락티드-코-카프로락톤), 그들의 혼합물 및 공중합체가 포함된다.

바람직한 천연 중합체의 예로는 알부민 및 프롤라민(prolamines)(예를 들어, 제인(zein))과 같은 단백질과 알기네이트, 셀룰로오스 및 폴리히드록시알카노에이트(예를 들어, 폴리히드록시부티레이트)와 같은 다당류가 포함된다.

특히 소화관과 같은 점막 표면의 이미징화에 사용하기에 좋은 생체 점착성 중합체로는 폴리엔히드라이드, 폴리아크릴산, 폴리(메틸 메타크릴레이트), 폴리(에틸 메타크릴레이트), 폴리(부틸 메타크릴레이트), 폴리(이소부틸 메타크릴레이트), 폴리(헥실 메타크릴레이트), 폴리(이소데실 메타크릴레이트), 폴리(라우릴 메타크릴레이트), 폴리(페닐 메타크릴레이트), 폴리(메틸 아크릴레이트), 폴리(이소프로필 아크릴레이트), 폴리(이소부틸 아크릴레이트), 폴리(옥타데실 아크릴레이트)가 포함된다.

**용매(solvents)**

본 명세서에서 정의된 것처럼 중합체 용매는 휘발성 또는 비교적 낮은 끓는점을 갖고 진공상태에서 제거될 수 있으며 유효량(in trace amount)으로 사람에게 투여하기에 적합한 염화메틸렌과 같은 유기용매를 의미한다. 다른 용매들 예를 들어 에틸 아세테이트, 에탄올, 메탄올, 디메틸포름아미드(DMF), 아세톤, 아세토니트릴, 테트라히드로푸란(THF), 아세트산, 디메틸설폭사이드(DMSO) 및 클로로포름이 사용될 수 있으며 이들의 혼합물 또한 사용될 수 있다. 일반적으로, 중합체는 용매에 용해되어 0.1 내지 60%(w/v), 보다 바람직하게는 0.25 내지 30%의 농도를 갖는 중합체 용액을 형성한다.

**소수성 화합물(hydrophobic compounds)**

**지질**

일반적으로 소수성(hydrophobic)이므로 유효량(in an effective amount)에서 마이크로파티클(microparticles)에 의한 물의 침투 및/또는 흡수를 제한하는 화합물을 혼입하는 것은 내부에 캡슐화된 가스, 특히 과불소화카본과 같은 불소화된 가스를 갖고 있는 중합체성 마이크로파티클의 음파반사성(echogenicity)을 증가시키는 데 있어서 효과적이다. 중합체성 마이크로파티클내의 가스를 안정화시키는 데 사용될 수 있는 지질에는 다음과 같은 것들이 포함되나, 이들에 한정되는 것은 아니다: 지방산 및 그 유도체, 모노-, 디- 및 트리글리세라이드, 인지질, 스펅고리피드, 콜레스테롤 및 스테로이드 유도체, 테르펜 및 비타민, 지방산과 그 유도체에는 포화 및 불포화 지방산, 홀수 및 짝수의 지방산, 시스 및 트랜스 이성질체, 알코올, 에스테르, 무수물, 히드록시 지방산 및 프로스타글란딘을 포함하는 지방산 유도체가 포함되나 이들에 한정되는 것은 아니다. 사용될 수 있는 포화 및 불포화지방산에는 12 내지 22 개의 탄소원자를 갖는 직쇄 또는 측쇄상의 분자가 포함되나 이에 한정되는 것은 아니다. 사용될 수 있는 포화지방산의 예로는, 라우린산, 미리스틴산, 팔미틴산 및 스테아린산이 포함되나 이에 한정되는 것은 아니다. 사용될 수 있는 불포화지방산의 예로는 라우린산, 피세테린산(physeteric acid), 미리스톨레인산, 팔미톨레인산, 페트로셀린산 및 올레인산이 포함되나 이에 한정되는 것은 아니다. 사용될 수 있는 측쇄(branched) 지방산의 예로는 이소라우린산, 이소미리스틴산, 이소팔미틴산 및 이소스테아린산과 이소프레노이드가 포함되나 이에 한정되는 것은 아니다. 지방산 유도체에는 12-(((7'-디에틸아미노쿠마린-3-일)카보닐)메틸아미노)-옥타데카노인산; N-[12-(((7'디에틸아미노쿠마린-3-일)카보닐)메틸-아미노)옥타데카노일]-2-아미노팔미틴산, N 석시닐-디올레오일포스파티딜에탄올 아민 및 팔미토일-호모시스테인; 및/또는 그들의 결합이 포함된다. 사용될 수 있는 모노, 디 및 트리글리세라이드 또는 그들의 유도체에는 6 내지 24 탄소원자의 지방산 또는 지방산혼합물을 갖는 분자, 디글락토실

디글리세라이드, 1,2-디올레오일-sn-글리세롤; 1,2-c디팔미토일-sn-3 석시닐글리세롤; 및 1,3-디팔미토일-2-석시닐글리세롤이 포함되나 이들에 한정되는 것은 아니다.

삭제

삭제

삭제

사용될 수 있는 인지질에는 포스파티딘산, 포화 및 불포화지질 모두를 갖는 포스파티딜콜린, 포스파티딜 에탄올아민, 포스파티딜글리세롤, 포스파티딜세린, 포스파티딜이노시톨, 리조포스파티딜 유도체, 카디올리핀(cardiolipin), 및  $\beta$ -아실- $\gamma$ -알킬 인지질이 포함되나, 이들에 한정되는 것은 아니다. 인지질의 예로는 디올레오일포스파티딜콜린, 디미리스토일포스파티딜콜린, 디펜타데카노일포스파티딜콜린 디라우로일포스파티딜콜린, 디팔미토일포스파티딜콜린(DPPC), 디스테아로일포스파티딜콜린(DSPC), 디아라키도일포스파티딜콜린(DAPC), 디베헤노일포스파티딜콜린(DBPC), 디트리코사노일포스파티딜콜린(DTPC), 디리그노세로일파티딜콜린(DLPC); 및 디올레오일포스파티딜에탄올아민 또는 1-헥사데실-2-팔미토일글리세로포스포에탄올아민과 같은 포스파티딜에탄올아민이 포함되나, 이에 한정되는 것은 아니다. 비대칭 아실 체인을 갖는(즉, 6 개의 탄소(carbon)들로 이루어진 하나의 아실 체인과 탄소 12의 또 다른 아실 체인을 갖는) 합성 인지질 또한 사용될 수 있다.

삭제

사용될 수 있는 스펅고리피드에는 세라미드, 스펅고마이엘린, 세레브로사이드, 강글리오사이드, 설파티드 및 리조 설파티드가 포함된다. 스펅고리피드의 예로는 강글리오사이드 GM1과 GM2가 포함되나 이에 한정되는 것은 아니다.

사용될 수 있는 스테로이드에는 콜레스테롤, 황산 콜레스테롤, 헤미석신산 콜레스테롤, 6-(5-콜레스테롤 3 $\beta$ -일옥시)헥실-6-아미노-6-데옥시-1-티오- $\alpha$ -D 만노피라노사이드 및 콜레스테릴)4'-트리메틸 35 암모니오)부타노에이트가 포함되나, 이에 한정되는 것은 아니다.

사용될 수 있는 추가적인 지질 화합물로는 토고페롤과 그 유도체 및 스테아릴아민과 같은 오일과 유도체 오일이 포함된다.

DOTMA, N-[1-(2,3-디올레오일옥시)프로필-N,N,N-트리에틸암모늄클로라이드; DOTAP, 1,2-디올레오일옥시-3-(트리메틸암모니오)프로판; 및 DOTB, 1,2-디올레오일-3-(4'-트리메틸-암모니오)부타노일-sn 글리세롤과 같은 다양한 양이온(cationic) 지질이 사용될 수 있다.

가장 바람직한 지질은 인지질이고, 바람직하게는 DPPC, DDSPC, DAPC, DSPC, DTPC, DBPC, DLPC이고, 가장 바람직하게는 DPPC, DAPC 및 DBPC 이다.

지질의 함량범위는 0.1-30(지질중량/중합체중량)이고; 가장 바람직하게는 0.1-10(지질중량/중합체중량) 사이이다.

**다른 소수성 화합물**

다른 바람직한 소수성 화합물로는 트립토판, 트리오신, 이소류신, 류신 및 발린과 같은 아미노산, 알킬파라벤(예를 들어, 메틸파라벤) 및 안식향산과 방향족 (benzoic acid)이 포함된다.

**이미지화제(imaging agents)**

**가스(gases)**

생체적합성 또는 제약적으로 수용가능한 어떠한 가스도 마이크로파티클 내에 혼입될 수 있다. 가스라는 용어는 이미지화가 수행되는 온도에서 기체(gas) 또는 기체가 될 수 있는 임의의 화합물을 언급한다. 가스는 산소, 질소, 크세논, 아르곤, 질소와 같은 단일화합물, 또는 공기와 같은 혼합물일 수 있다. 불소첨가 가스(fluorinated gases)가 보다 바람직하다. 불소첨가 가스로는, 예를 들면, CF<sub>4</sub>, C<sub>2</sub>F<sub>6</sub>, C<sub>3</sub>F<sub>8</sub>, C<sub>4</sub>F<sub>8</sub>, SF<sub>6</sub>, C<sub>2</sub>F<sub>4</sub> 및 C<sub>3</sub>F<sub>6</sub>가 포함된다. 과불소화카본이 특히 바람직한데, 상기 물질은 사용 온도에서 응축되지 않고 제약적으로 수용가능한 비수용성 가스를 제공하기 때문이다.

**다른 이미지화제**

다른 이미지화제가 가스를 대신하여, 또는 가스와 함께 혼합되어 혼입될 수 있다. 유용한 이미지화제로는 양전자 방사 단층촬영(PET), 컴퓨터 단층촬영(CAT), 단일광자 방사 컴퓨터단층촬영, x-선, 플루오로스코피 및 자기공명이미지화(MRI)에 사용되는, 상업적으로 이용가능한 형성제가 사용될 수 있다. 상기와 같은 형성제가 부가된 마이크로파티클은 당해 분야에서 이용가능한 표준적인 기술과 상업적으로 이용가능한 장치를 사용하여 검출될 수 있다.



MRI에서 콘트라스트(contrast)제로 사용되는 적합한 형성제의 예로는, 철, 마그네슘, 망간, 구리 및 크롬 뿐만 아니라 디에틸렌 트리아민 펜아세트산(DTPA) 및 가토펜토테이트 디메글루민(gatopentotate dimeglumine)과 같은 최근 이용가능한 가탈리늄 킬레이트(gatalinium chelates)가 포함된다.

CAT와 x-선에 사용되는 형성제의 예로는, 디아트리지오이트(diatrizoate) 및 이오타라메이트(iothalamate)에 의해 대표되는 이온성 모노머, 이오파미돌, 이소헵솔 및 이오베르솔과 같은 비이온성 모노머, 이오트롤 및 이오디사놀(iodixanol)과 같은 비이온성 다이머, 예를 들어 이옥사갈트(ioxagalte)와 같은 이온성 다이머 등의 정맥주사용 요오드 제제가 포함된다. 다른 유용한 제제로는 경구용 바륨이 포함된다.

### 마이크로파티클들(microparticles) 및 그 제조방법

최적의 실시예에서 마이크로파티클은 분무건조법(spray drying)에 의해 만들어진다. 아래에서 설명하는 용매추출법(solvent extraction), 고온용융캡슐화법

(hot melt encapsulation) 및 용매증발법(solvent evaporation) 등과 같은 다른 기술도 사용될 수 있다. 중요한 특징은 마이크로파티클을 형성하기 전에 먼저 중합체가 지질에 용해되거나 용융되어야 한다는 것이다. 본 명세서에서 비록 지질이 혼입되는 것으로 특정하게 기술된다 해도, 다른 유용한 소수성 화합물이 지질을 대체할 수 있는 것으로 이해되어야 한다.

바람직한 실시예에서 캡슐화된 가스를 제거하기 위해 원하는 가스 스트림(stream)을 마이크로파티클에게 적용하고 즉, 진공상태로 추출한 다음 원하는 가스로 충전시키는 방식으로 가스를 치환할 수 있다.

#### a. 용매증발법(solvent evaporation)

본 방법에서 중합체와 지질은 염화메틸렌과 같은 휘발성 유기용매에 용해된다. 고체로서 또는 용액 상태에서 기공 형성제가 마이크로파티클 형성에 사용되는 상기 용액에 첨가될 수 있는데, 이것은 이미지화제로서 가스를 혼입하기 위함이다. 만일 혼입되는 것이 다른 이미지화제라면, 이미지화제는 고형 또는 용액의 어느 한 형태로 중합체 용액에 첨가될 수 있다. 상기 혼합물은 음파처리 또는 균질화되고, 분산 또는 유화된 다음에 트윈 20(TWEEN™ 20), 트윈 80(TWEEN™ 80), PEG 또는 폴리(비닐 알코올)과 같은 계면활성제를 함유하는 수용성 용액에 첨가되고 균질화되어 에멀션(emulsion)을 형성하게 된다. 상기와 같이 만들어진 에멀션(emulsion)은 대부분의 유기용매가 증발되어 마이크로스피어가 남게 될 때까지 교반된다. 몇 가지 다른 중합체 농도로도 사용될 수 있다 (0.05-0.60 g/ml). 다른 크기(1-1000 마이크론)와 형태를 가진 마이크로스피어가 이 방법에 의해 얻어질 수 있다. 이 방법은 폴리에스테르 및 폴리스티렌과 같은 비교적 안정한 중합체에 대해 유용하다.

용매증발법은 다음 문헌에 기술되어 있다. E. Mathiowitz, et al., J. Scanning Microscopy, 4, 329 (1990); L.R. Beck, et al., Fertil. Steril., 31, 545 (1979); and S. Benita, et al., J. Pharm. Sci., 7, 1721 (1984).

그러나, 폴리엔히드라이드 같은 불안정한 중합체는 수분의 존재에 의해 제조과정 중에 분해될 수 있다. 상기와 같은 중합체에 대해서는 완전한 유기용매 내에서 수행되는 다음의 두 가지 방법이 보다 유용하다.

#### b. 고온-용융 마이크로캡슐화법(Hot Melt Microencapsulation)

본 방법에 있어서 중합체와 지질은 먼저 용융되고 다음으로 형성제를 형성하는 기공성 고체입자 또는 고체나 액체 진단시약과 혼합된다. 상기 혼합물은 (실리콘 오일과 같은)혼화되지 않는(non-miscible) 용매에 현탁화되고, 계속적으로 교반되면서 상기 중합체의 용융점 보다 5°C 이상으로 가열된다. 일단 에멀션이 안정화되면 중합체 입자가 고형화될 때까지 냉각된다. 상기와 같이 만들어진 마이크로파티클은 유동성을 가진(free-flowing) 분말을 만들기 위해 바셀린 에테르(petroleum ether)와 같은 불용성(non-solvent) 중합체에 이용하여 천천히 흘러내리는 방법(decantation)으로 세척된다. 1 내지 1000 마이크론의 크기를 갖는 마이크로파티클은 상기 방법으로 얻어질 수 있다. 상기 기술로 만들어진 파티클의 외부 표면은 일반적으로 평활하고 조밀하다. 상기와 같은 방법은 폴리에스테르 및 폴리엔히드라이드로 만들어진 마이크로파티클을 제조하는데 이용된다. 그러나, 상기 방법은 분자량 1000-50000의 중합체의 제조에 제한된다.

고온-용융 마이크로캡슐화법은 E. Mathiowitz, et al., Reactive Polymer, 6, 275 (1987)에 기술되어 있다. 폴리엔히드라이드, 예를 들어 20 : 80의 분자비를 갖는 비스-카복시페녹시프로판과 세바신산(sebacic acid) (P(CPP-SA) 20:80)(Mw 20,000)으로 되어 있는 폴리엔히드라이드는 고온-용융 마이크로캡슐화법에 의해 제조될 수 있고, 또는 예를 들어, 폴리(푸마릭-코-세바식)(20:80)(Mw 15,000) 마이크로파티클은 고온-용융 마이크로캡슐화법에 의해 제조될 수 있다.

#### c. 용매제거법(solvent Removal)

본 기술은 원래 폴리엔히드라이드에 대해 고안되었다. 상기 방법에 있어서 기공 형성제(pore forming agent)는 염화메틸렌과 같은 휘발성 유기용매로서 선택된 중합체 또는 지질 용액에서 분산 또는 용해된다. 상기 혼합물은 유기성 오일(실리콘 오일 같은)에서 교반에 의해 현탁화되고 에멀션을 형성한다. 용매증발법과 달리 상기 방법은 높은 용융점과 다른 분자량을 갖는 중합체로부터 마이크로파티클을 만드는데 사용될 수 있다. 상기 방법으로 만들어진 파티클의 외형적인 형태는 사용된 중합체의 타입에 크게 의존한다.

#### d. 마이크로파티클의 분무건조법(spray drying of microparticles)

마이크로파티클은 생체적합성 중합체와 지질을 적절한 용매에 용해시키고, 기공형성제를 상기 중합체 용액에 분산시킨 다음에 중합체 용액을 분무건조하여 마이크로파티클을 형성하는 분무건조법에 의해 만들어질 수 있다. 본 명세서에서 중합체와 기공형성제의 용액을 "분무건조"하는 공정은 용액이 좋은 분무상을 만들기 위해 정밀하게 분말화되고 뜨거운 담체 가스와 직접적으로 접촉됨으로써 건조되는 공정으로 정의된다. 당해 기술분야에서 이용가능한 분무건조 장치를 사용함으로써 중합체 용액은 분무건조기의 입구를 통과하고 건조기내의 튜브를 지난 다음 출구를 통과하여 정밀하게 분해될(atomize) 수 있다. 온도는 사용된 가스 또는 중합체에 따라 변할 수 있다. 입구와 출구의 온도는 원하는 산물을 만들기 위해 조절될 수 있다.

중합체 용액의 미립자 크기는 중합체 용액을 분무하기 위해 사용되는 노즐의 기능, 노즐 압력, 유출속도, 사용된 중합체, 중합체의 농축도, 용매의 타입 및 분무온도(입구와 출구온도 모두)와 분자량에 관계된다. 일반적으로, 농도가 같은 경우 보다 큰 분자량이 캡슐의 크기가 보다 크다. 분무건조법의 전형적인 공정 파라미터는 다음과 같다: 중합체 농도 = 0.005-0.20g/ml, 입구 온도 = 30-1000°C, 출구온도 = 20-100°C, 폴리머 유출속도 = 5-200ml/min 및 노즐 직경 = 0.2-4mmID. 1 내지 10 마이크론의 직경 범위를 갖는 마이크로파티클은 중합체, 농도, 분자량 및 분무속도의 선택에 따라 정해지는 형태로 얻어질 수 있다.

만일, 이미지화제(image agent)가 고형이면 상기 이미지화제는 분무에 앞서 중합체용액에 첨가되는 고형입자로 캡슐화되거나, 또는 분무에 앞서 이미지화제가 수용액에 용해된 다음 중합체용액과 함께 에멀션화되거나, 또는 분무에 앞서 상기 고형물이 적절한 용매내의 중합체와 함께 공용해(cosolubilized)될 수 있다.

**e. 하이드로겔 마이크로스피어(hydrogel microparticles)**

폴리포스파젠(polyphosphazene) 또는 폴리메틸메타크릴레이트 같은 젤-타입 중합체로 된 마이크로파티클은 중합체를 수용성 용액에 용해시키고 필요한 경우 소정의 기공형성제와 제제를 현탁시키며 상기 혼합물에 지질을 현탁시키고, 상기 혼합물을 균질화한 후 미세한 방울들(microdroplets)을 형성하는 장치를 거쳐 이를 분출시키고, 반대로 대전된 이온 또는 폴리일렉트로라이트(polyelectrolyte)로 구성된 경화조(a hardening bath)에 넣은 다음 천천히 교반된다. 상기와 같은 처리체계의 장점은 제조후 폴리리신과 같은 다중 양이온성 중합체로 코팅함으로써 마이크로파티클의 표면을 추가적으로 변형시킬 수 있다는 능력을 가진다는 점이다. 마이크로파티클 입자는 다양한 크기의 분출제들(extruders)를 사용함으로써 조절되게 된다.

**마이크로파티클 형성을 촉진하는 첨가제(additive to facilitate microparticulate formation)**

이미지화제-함유 마이크로파티클이 합성되는 동안 다양한 계면활성제가 첨가될 수 있다. 사용될 수 있는(0.1-5 중량%) 유화제 또는 현탁화제로는 물리화학적으로 수용가능한 대부분의 유화제가 포함된다. 예를 들어, 담즙산염 또는 담즙산의 천연 및 합성형, 아미노산과 결합된 것과 타우로데옥시콜레이트와 같이 결합되지 않은 것 양쪽 모두 콜린산(cholic acid)이 포함된다.

기공형성제는 기공형성능을 증진시키기 위해 0.01 내지 90 중량 대 용량%의 양으로 함유될 수 있다. 예를 들어, 분무건조법, 용매증발법에서, 휘발성 염, 예를 들어 암모늄 비카보네이트, 초산 암모늄, 염화암모늄 또는 안식향산 암모늄 또는 다른 냉동건조된 염과 같은 기공형성제가 먼저 물에 용해된다. 기공형성제를 함유하는 상기 용액은 중합체 용액으로 에멀션화되어(emulsified) 중합체내에 기공형성 방울(drop)들을 만든다. 다음에 상기 에멀션은 분무건조되거나 또는 용매증발/추출 공정을 통해 제거된다. 중합체가 침전된 후 경화된 마이크로파티클이 동결되고 기공형성제를 제거하기 위해 동결건조된다.

**마이크로파티클의 크기(microparticle size)**

폐 모세혈관을 통과할 수 있는 주사가 가능한 마이크로파티클의 제조에 관한 바람직한 실시예에서 마이크로파티클은 약 1 내지 10 마이크론의 직경을 갖는다. 보다 큰 마이크로파티클은 폐를 막을 수 있고 보다 작은 마이크로파티클은 충분한 음파반사성(echogenicity)을 제공할 수 없다. 보다 큰 마이크로파티클은 주사(injection)외의 다른 경로, 예를 들어 (소화관의 검진을 위한) 경구, 다른 점막표면에서의 적용(직장, 질, 경구, 비강), 또는 흡입 등과 같이 투여될 때 유용하다. 경구투여에 대한 바람직한 입자 크기는 약 0.5 마이크론 내지 5mm이다. 제약적으로 수용가능한 유용한 운반체(carrier)로는 클리세올 및 트윈20(TWEEN™20)을 함유하는 식염수와 트윈20(TWEEN™20)을 함유하는 등장성 만니톨이 포함된다. 입자크기 분석은 광학 현미경, 스캐닝 전자현미경, 또는 투과 전자현미경에 의하여 쿨터 계수기(coulter counter)를 사용하여 수행될 수 있다.

**표적화(targeting)**

마이크로파티클은 마이크로파티클을 형성하는 중합체, 마이크로파티클의 크기, 및/또는 마이크로파티클에 대한 리간드의 결합 또는 부착의 선택을 통해 특이적 또는 비특이적으로 표적화될 수 있다. 예를 들어, 생물학적 활성분자, 또는 전하를 띠는 분자, 친유성 또는 친수성 입자가 마이크로파티클의 표면에 부착될 수 있다. 추가로 조직의 점착을 최소화하고, 또는 생체내에서 마이크로파티클의 특정 표적화를 촉진하는 분자가 마이크로파티클에 부착될 수 있다. 대표적인 표적화 분자에는, 항체, 레시틴 및 특정 타입의 세포 표면에 있는 수용체에 의해 특별히 결합되는 다른 분자가 포함된다.

**RES에 의한 흡수 억제(inhibition of uptake by the RES)**

마이크로파티클의 흡수와 제거는 또한 중합체의 선택 및/또는 점착과 흡수를 최소화하는 분자의 혼입 또는 커플링을 통해 최소화될 수 있다. 예를 들어, 마이크로파티클에 의한 조직의 점착은 마이크로파티클 표면에 대해 공유적으로 결합하는 폴리(알킬렌 글리콜) 성분에 의해 최소화될 수 있다. 표면 폴리(알킬렌 글리콜) 성분은 물에 대해 높은 친화성을 가져 입자 표면으로의 단백질의 흡수를 감소시킨다. 그러므로, 세망내피계(RES)에 의한 마이크로파티클



의 인식과 흡수가 감소된다. 예를 들어, 폴리(알킬렌 글리콜)의 말단 히드록실기(group)는 생물학적 활성분자 또는 전하를 나타내는 분자, 친유성 또는 친수성 입자를 마이크로파티클의 표면에 공유적으로 부착시키는데 사용될 수 있다. 당해 기술분야에서 이용가능한 방법으로 생체내에서 마이크로파티클의 전달 성질, 안정성 또는 다른 성질을 향상시키기 위하여 마이크로파티클에 어떠한 종류의 리간드를 부착시키는 방법이 이용될 수 있다.

**진단 적용(diagnostic applicaitons)**

마이크로파티클은 일반적으로 인산완충식염수 또는 식염수 또는 만니톨과 같은 제약적으로 수용가능한 운반체와 결합한 다음, 검진에 유효한 양으로 적절한 경로를 이용하여, 즉 일반적으로 주사에 의해 혈관으로, 또는 경구로 환자에게 투여된다. 캡슐화된 이미지화제를 함유하는 마이크로파티클은 간 및 신장질환의 검진에 대한 적용, 심장에 대한 적용, 종양의 크기와 조직의 검출 및 특정 그리고 말초혈액의 점도측정 등 뿐만 아니라 혈관 이미징(vascular imaging)에서도 이용된다. 마이크로파티클은 또한 조직 접착을 최소화하거나 또는 전술한 것과 같이 생체내에서 신체의 특정 영역에 마이크로파티클을 표적화하는 리간드와 결합될 수 있다.

**도면의 간단한 설명**

도 1은 중합체성 마이크로파티클에 혼입된 지질의 탄소 길이에 따른 효과를 나타낸 그래프로서 레시틴(검은 원), DPPC(흰 사각형), DSPC(흰 다이아몬드) 및 DAPC(X)에 대해 시간에 따른 후방산란 정도를 점으로 나타내었다.

**실시에**

상기의 방법과 조성이 다음과 같은 비제한적인 실시예에 의해 설명된다.

**실시예 1: 레시틴을 갖는 옥타플루오로프로판 PEG-PLGA/PLGA 마이크로파티클의 제조**

3.2g의 PEG-PLGA(75:25)(IV=0.75 dL/g Birmingham Polymers), 6.4g의 PLGA(50:50)(IV=.4 dL/g Henley Chemicals), 23mg 레시틴(Spectrum chemicals), 및 193mg의 팔미틴산(Spectrum chemicals)이 190ml의 염화메틸렌에 용해되었다. 0.70g/ml 초산 암모늄 10.8ml가 상기 중합체용액에 가해지고 중합체/초산 암모늄이 상기 중합체용액에 가해지고 상기 중합체/초산 암모늄 혼합물이 버티스(Virtis) 균질기를 사용하여 1분 동안 10,000 RPM으로 균질화되었다. 상기 용액은 20ml/min의 유속으로 펌프되고 부치 랩(Bucchi Lab) 분무건조기를 이용하여 분무건조되었다. 입구온도는 40°C이었다. 마이크로파티클 분말이 모아지고 120시간 동안 FTS 트레이 동결건조기로 동결건조되었다. 이 마이크로파티클은 5ml 퍼폼 바이알로 분배되어 부틸 스톱퍼로 밀봉되었다. 상기 바이알은 10 psig의 압력에서 옥토플루오로프로판으로 충전되고, 기체 상태에서(under gas) 3분간 계속적으로 정화되었다. 상기 시점 이후에 상기 바이알은 사용될 때까지 4°C로 저장되었다. 2.0 마이크론의 수 평균(a number average mean)을 가진 코울터 계수기를 사용할 때 상기 입자의 직경은 1-10 마이크론의 범위를 가졌다. 스캐닝 전자현미경은 입자가 일반적으로는 평활한 표면의 구형이며 때때로 톱니같은 형상을 가진다는 것을 보여주었다.

**실시예 2: 디팔미토일포스파티딜콜린(DPPC)을 가지고 있는 옥타플루오로프로판 PEG-PLGA/PLGA 마이크로파티클의 제조**

레시틴 대신에 29.6mg의 디팔미토일포스파티딜콜린(Avanti, Birmingham Al)이 사용되는 것을 제외하고는 실시예 1과 같은 방법으로 마이크로파티클을 제조하였다.

**실시예 3: 디스테아로일포스파티딜콜린(DSPC)을 가지고 있는 옥타플루오로프로판 PEG-PLGA/PLGA 마이크로파티클의 제조**

레시틴 대신에 29.9mg의 디스테아로일포스파티딜콜린(Avanti, Birmingham Al)이 사용되는 것을 제외하고는 실시예 2와 같은 방법으로 마이크로파티클을 제조하였다.

**실시예 4: 디아라키도일포스파티딜콜린(DAPC)을 가지고 있는 옥타플루오로프로판 PEG-PLGA/PLGA 마이크로파티클의 제조**

레시틴 대신에 29.9mg의 디아라키도일포스파티딜콜린(Avanti, Birmingham Al)이 사용되는 것을 제외하고는 실시예 2와 같은 방법으로 마이크로파티클을 제조하였다.

**실시예 5: 시험관내에서의 마이크로파티클의 후방산란 측정**

초점이 맞추어진 초음파빔(a focused ultrasound beam)에 마이크로파티클 현탁액 10 마이크로리터를 노출시킴으로써 실시예 1-4에서 제조된 옥타플루오로프로판 함유하는 각각의 중합체성 마이크로파티클의 후방산란을 얻었다. 샘플 내부의 깊이 함수(a function of depth)로서 후방산란된 음향 전력(acoustic power)은 다음과 같이 결정되었다. 펄스-수용체(Pulser-receiver, Panametrics® Model 5800)가 사용되어 초점이 맞추어진 초음파 트랜듀서(2.25MHz) 여기를 위한 충격을 주고(shock excite), 생리식염수의 마이크로파티클 현탁액 내부로 초음파의 펄스(a pulse of ultrasound)를 전송한다.

37°C로 온도가 조정된 온도 제어가능한 워터 베스(water bath)내에 위치하는 실린더 형의 샘플 챔버(식염수 55ml)에 상기 현탁액을 포함시켰다. 상기 챔버를 트랜듀서로부터 1.5 인치에 위치시키고 상기 위치에서 트랜듀서는 챔버의 어쿠스틱 윈드우(acoustic chamber) 상에 초점이 맞추어졌다. 현탁액내에서 마이크로파티클이 유지되도록 챔버

를 15rpm으로 회전시켰다. 용해된 산소 미터(meter)(Orion® Model 840)로 측정된 바와 같이 식염수의 용해된 가스 내용물이 약 90%의 공기 포화상태가 유지되도록 하였다. 어쿠스틱 파워 테스트 시스템의 작동은 LabVIEW® (National Instruments®)의 프로그램으로 운영되는 PC로 조절된다. 상기 컴퓨터는 펄스-수용체를 작동시켜 초음파 트랜듀서를 속 여기시킨다(shock excite).

삭제

후방산란된 신호가 상기 동일한 트랜듀서로 수용되고 되돌아 간신호(return signal)는 상기 펄스-수용체에 의해 증폭되었다. 상기 증폭된 신호는 100MSa/s에서의 디지털화를 위해 디지털 오실로스코프(LeCroy® model 9310AM)를 통과하였다. 디지털화된 신호는 계속적으로 진행되었다. 상기 신호는 정사각형(square), FFT에 의해 분석되었으며, 트랜듀서의 밴드폭 6 dB 이상으로 합성되었다. 임의의 유니트 (arbitrary units)에 있어서처럼 마이크로파티클 현탁액의 깊이의 함수로서 상기 시스템에 의하여 수집된 어쿠스틱 데이터는 합성 후방산란력(IBP)으로 전환되었다. IBP 대 깊이 데이터는 50 펄스부터 평균화되고, 가장 적합한 직선은 IBP 데이터를 통해 결정되고, 후방산란 계수에 비례하는 y-축 절편(y-intercept)이 결정되었다. 각각의 샘플은 총 시간 10분 이상으로 2.5분 간격으로 테스트되었다.

4개의 서로 다른 마이크로파티클을 각각에 대한 시간 함수로서 후방산란이 도 1에 나타나있다. 레시틴은 사슬 길이가 다른 인지질의 혼합이다. 인지질에 부착된 지방산 사슬길이가 길어짐에 따라 후방산란의 양은 보다 오랜시간 지속되는데, 상기 후방산란의 양은 마이크로파티클내의 옥타플루오로프로판의 증가된 안정성을 나타낸다. 고도로 정제된 인지질을 사용하는 것이 레시틴이 함유된 인지질의 혼합물과 비교하여 가스의 안정화면에서 보다 효과적이다.

(57) 청구의 범위

청구항 1.

(a) 마이크로파티클(microparticles)을 형성하기 전에, 중합체(polymers)와 소수성 화합물(hydrophobic compound)을 유기용매에 용해시키거나 또는 소수성 화합물과 함께 중합체를 용융시킴으로써 상기 중합체에 소수성 화합물을 혼입시키는 과정;

(b) 상기 중합체 용매를 제거하거나 또는 상기 중합체를 냉각시킴으로써 마이크로파티클을 형성하는 과정;

들을 포함하며,

상기에서 소수성 화합물은 0.01- 30 사이의 비율(지질중량/중합체중량)로 마이크로파티클 내의 중합체와 혼입되고,

상기에서 소수성 화합물은 지방산(fatty acids), 지방산 알코올(fatty acid alcohols), 지방산 무수물(fatty acid anhydrides), 히드록시 지방산(hydroxy fatty acids), 프로스타글란딘(prostaglandins), 인지질(phospholipids), 스펅고리피드(sphingolipids), 스테로이드(steroids) 및 스테로이드 유도체(derivatives), 지방 용해 비타민(fat soluble vitamins), 테르펜(terpenes), 트립토판(tryptophan), 티로신(tyrosine), 이소류신(isodeucine), 류신(leucine), 발린(valine), 알킬파라벤(alkyl paraben) 및 안식향 산(benzoic acids)으로 구성된 군으로부터 선택되는 것을 특징으로 하는 생체적합적(a biocompatible polymer)로 형성되고 내부에 가스가 혼입된(incorporated) 진단 이미징(diagnostic)을 위한 마이크로파티클을 제조하는 방법.

청구항 2.

삭제

청구항 3.

청구항 1에 있어서,

상기 소수성 화합물은 0.01 내지 30의 비율(지질 중량/중합체 중량)로 상기 중합체와 혼합되는(incorporate) 지질인 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 4.

청구항 3에 있어서,

상기 지질은 포스파티드 산류(phosphatidic acids), 포화 및 불포화 지질을 모두 갖는 포스파티딜콜린(phosphatidylcholines), 포스파티딜에탄올아민(phosphatidylethanolamines), 포스파티딜글리세롤(phosphatidylglycerols), 포스파티딜세린(phosphatidylglycerols), 포스파티딜이노시톨(phosphatidylinositols), 리조포스파티딜 유도체(lysophosphatidyl derivatives), 카디올리핀(cardiolipin) 및 β-아실-γ-알킬 인지질로 구성된 군으로부터 선택된 인지질인 것을 특징으로 하는 진단 이미징을 위한 마이크로파티클을 제조하는 방법.

**청구항 5.**

청구항 4에 있어서,

상기 인지질은 디올레오일포스파티딜콜린, 디미리스토일포스파티딜콜린, 디펜타데카노일포스파티딜콜린, 디라우로일포스파티딜콜린, 디팔미토일포스파티딜콜린, 디스테아로일포스파티딜콜린, 디아라키도일포스파티딜콜린, 디베헤노일포스파티딜콜린, 디트리코사노일포스파티딜콜린, 디리그노세로일포스파티딜콜린 및 포스파티딜에탄올아민으로 구성된 군으로부터 선택되는 것을 특징으로 하는 진단 이미징을 위한 마이크로파티클을 제조하는 방법.

**청구항 6.**

청구항 1에 있어서,

상기 가스는 불소첨가가스(fluorinated gases), 산소, 크세논(xenon), 아르곤, 헬륨 및 공기로 구성된 군으로부터 선택되는 것을 특징으로 하는 진단 이미징을 위한 마이크로파티클을 제조하는 방법.

**청구항 7.**

청구항 1에 있어서,

상기 가스는  $CF_4$ ,  $C_2F_6$ ,  $C_3F_8$ ,  $C_4F_8$ ,  $SF_6$ ,  $C_2F_4$  및  $C_3F_6$  으로 구성된 군으로부터 선택되는 것임을 특징으로 하는 진단 이미징을 위한 마이크로파티클을 제조하는 방법.

**청구항 8.**

청구항 7에 있어서,

상기 가스는 옥타플루오로프로판(octafluoropropane)인 것을 특징으로 하는 진단 이미징을 위한 마이크로파티클을 제조하는 방법.

**청구항 9.**

청구항 1에 있어서,

상기 마이크로파티클은 합성 중합체로 형성된 것을 특징으로 하는 진단 이미징을 위한 마이크로파티클을 제조하는 방법.

**청구항 10.**

청구항 1에 있어서,

상기 마이크로파티클은 천연 중합체로 형성된 것을 특징으로 하는 진단 이미징을 위한 마이크로파티클을 제조하는 방법.

**청구항 11.**

청구항 1에 있어서,

상기 마이크로파티클은 생체접착성 중합체(bioadhesive polymer)로 형성된 것임을 특징으로 하는 진단 이미징을 위한 마이크로파티클을 제조하는 방법.

**청구항 12.**

청구항 9에 있어서,

상기 마이크로파티클은 폴리(히드록시산), 폴리언히드라이드, 폴리오르토에스테르, 폴리아미드, 폴리카보네이트, 폴리알킬렌 테레프탈레이트

, 폴리비닐 에스테르, 폴리비닐 할로겐화물, 폴리실록산(polysiloxanes), 폴리(비닐 아세테이트), 폴리스티렌, 폴리우레탄 및 그들의 공중합체, 합성 셀룰로오스, 폴리아크릴산, 폴리(부틸산), 폴리(발레르산) 및 폴리(락티드-코-가프로락톤), 에틸렌비닐아세테이트, 그들의 공중합체 및 혼합물로 구성된 군으로부터 선택된 합성 중합체로 형성된 것을 특징으로 하는 진단 이미징을 위한 마이크로파티클을 제조하는 방법.

### 청구항 13.

(a) 마이크로파티클을 형성하기 전에, 중합체와 소수성 화합물을 유기용매에 용해시키거나 또는 중합체와 소수성 화합물을 용융시키는 단계;

(b) 상기 용매를 제거하거나 또는 상기 중합체를 냉각시킴으로써 마이크로파티클을 형성하는 단계;

들을 포함하는 단계들에 의하여 형성되고,

상기에서 소수성 화합물은 0.01- 30 사이의 비율(지질중량/중합체중량)로 마이크로파티클 내의 중합체와 혼입되고,

상기에서 소수성 화합물은 지방산, 지방산 알코올, 지방산 무수물, 히드록시 지방산, 프로스타글란딘, 인지질, 스펅고리퍼드, 콜레스테롤 및 스테로이드 유도체, 비타민, 테르펜, 트립토판, 티로신, 이소류신, 류신, 발린, 알킬파라벤 및 안식향산으로 구성된 군으로부터 선택되는 것임을 특징으로 하는 가스(a gas)를 혼입시키는 생체적합성을 가진 진단 이미징을 위한 중합체적 마이크로파티클(polymeric microparticles).

### 청구항 14.

삭제

### 청구항 15.

청구항 13에 있어서,

상기 소수성 화합물은 0.01 내지 30의 비율(지질 중량/중합체 중량)로 상기 중합체와 혼합되는 지질(lipid)인 것을 특징으로 하는 생체적합성을 가진 진단 이미징을 위한 중합체적 마이크로파티클.

### 청구항 16.

청구항 13에 있어서,

상기 지질은 포스파티드산류, 포화 및 불포화 지질을 모두 갖는 포스파티딜콜린, 포스파티딜에탄올아민, 포스파티딜글리세롤, 포스파티딜세린, 포스파티딜이노시톨, 리조포스파티딜 유도체, 카디올리핀(cardiolipin) 및  $\beta$ -아실-y-알킬 인지질로 구성된 군으로부터 선택된 인지질인 것을 특징으로 하는 생체적합성을 가진 진단 이미징을 위한 중합체적 마이크로파티클.

### 청구항 17.

청구항 16에 있어서,

상기 인지질은 디올레오일포스파티딜콜린, 디미리스토일포스파티딜콜린, 디펜타데카노일포스파티딜콜린, 디라우로일포스파티딜콜린, 디팔미토일포스파티딜콜린, 디스테아로일포스파티딜콜린, 디아라키도일포스파티딜콜린, 디베헤노일포스파티딜콜린, 디트리코사노일포스파티딜콜린, 디리그노세로일포스파티딜콜린 및 포스파티딜에탄올아민으로 구성된 군으로부터 선택되는 것을 특징으로 하는 생체적합성을 가진 진단 이미징을 위한 중합체적 마이크로파티클.

### 청구항 18.

청구항 13에 있어서,

상기 가스는 불소침가가스, 산소, 크세논(xenon), 아르곤, 헬륨 및 공기로 구성된 군으로부터 선택되는 것을 특징으로 하는 생체적합성을 가진 진단 이미징을 위한 중합체적 마이크로파티클.

**청구항 19.**

청구항 18에 있어서,

상기 가스는  $CF_4$ ,  $C_2F_6$ ,  $C_3F_8$ ,  $C_4F_8$ ,  $SF_6$ ,  $C_2F_4$  및  $C_3F_6$  으로 구성된 군으로부터 선택되는 것을 특징으로 하는 생체적합성을 가진 진단 이미징을 위한 중합체적 마이크로파티클.

**청구항 20.**

청구항 19에 있어서,

상기 가스는 옥타플루오로프로판인 것을 특징으로 하는 생체적합성을 가진 진단 이미징을 위한 중합체적 마이크로파티클.

**청구항 21.**

청구항 13에 있어서,

상기 마이크로파티클은 합성 중합체로 형성된 것을 특징으로 하는 생체적합성을 가진 진단 이미징을 위한 중합체적 마이크로파티클.

**청구항 22.**

청구항 21에 있어서,

상기 중합체는 폴리(히드록시산), 폴리엔히드라이드, 폴리오르토에스테르, 폴리아미드, 폴리카보네이트, 폴리알킬렌 테레프탈레이트, 폴리비닐 알코올, 폴리비닐 에테르, 폴리비닐 에스테르, 폴리비닐 할로겐화물, 폴리실록산(polysiloxanes), 폴리(비닐 아세테이트), 폴리스티렌, 폴리우레탄 및 그들의 공중합체, 합성 셀룰로오스, 폴리아크릴산, 폴리(부틸산), 폴리(발레르산) 및 폴리(락티드-코-카프로락톤), 에틸렌비닐아세테이트, 그들의 공중합체 및 혼합물로 구성된 군으로부터 선택되는 것을 특징으로 하는 진단 이미징을 위한 중합체적 마이크로파티클.

**청구항 23.**

청구항 15에 있어서,

상기 지질은 상기 중합체와 함께 액화되어 상기 마이크로파티클을 형성하는 것을 특징으로 하는 진단 이미징을 위한 중합체적 마이크로파티클.

**청구항 24.**

청구항 23에 있어서,

상기 지질과 상기 중합체는 모두 용매에 용해된 후, 마이크로파티클로 형성되는 것을 특징으로 하는 진단 이미징을 위한 중합체적 마이크로파티클.

**청구항 25.**

청구항 13에 있어서,

상기 가스는 중합체와 지질이 고화된 후 마이크로파티클에 혼입되는 것을 특징으로 하는 진단 이미징을 위한 중합체적 마이크로파티클.

**청구항 26.**

청구항 13에 있어서,

상기 중합체는 단백질과 다당류로 구성된 군으로부터 선택되는 천연 중합체인 것을 특징으로 하는 진단 이미징을 위한 중합체적 마이크로파티클.

### 청구항 27.

중합체와 소수성 화합물을 유기용매에 용해시키거나 또는 소수성 화합물과 함께 중합체를 용융시키는 과정;

마이크로파티클을 형성하기 위하여 상기 용매를 제거하거나 또는 상기 중합체를 냉각시키는 과정;

들을 포함하며,

상기에서 소수성 화합물은 0.01- 30 사이의 비율(지질중량/중합체중량)로 마이크로파티클 내의 중합체와 혼입되는 것을 특징으로 하는 생체적합성 소수성 중합체로 형성되고 가스상 이미징 형성제가 혼입되어 있는 마이크로파티클의 소수성을 증가시키는 방법.

### 청구항 28.

청구항 27에 있어서,

상기 소수성 화합물은 지방산, 지방산 알코올, 지방산 무수물, 히드록시 지방산, 프로스타글란딘, 인지질, 스펅고리피드, 콜레스테롤 및 스테로이드 유도체, 비타민 및 테르펜으로 구성된 군으로부터 선택되는 것을 특징으로 하는 특징으로 하는 마이크로파티클의 소수성을 증가시키는 방법.

### 청구항 29.

삭제

### 청구항 30.

삭제

### 요약

가스, 특히 과불소화카본과 같이 불소화된 가스를, 천연 또는 합성 중합체와 지질의 결합으로 형성된 마이크로파티클에 혼입시키는 것이, 지질을 포함하지 않는 마이크로파티클과 비교하여 유의성있게 음파반사성(echogenicity)을 향상시킨다는 것이 밝혀진다. 소수성이고 마이크로파티클내로 물의 침투 및/또는 흡수를 제한하는, 지질 이외의 다른 화합물들이 또한 음파반사성(echogenicity)을 향상시키기 위해 마이크로파티클에 혼입될 수 있다. 바람직한 실시예에서, 상기 중합체는 합성 생분해성 중합체이다. 상기 마이크로파티클은 이미징화할 표적 장기에 적합한 직경으로 만들어지는데, 예를 들어, 혈관내 투여를 위해서는 직경 0.5 내지 8 미크론으로, 위장관 또는 다른 관강을 이미징화하기 위해 경구로 투여될 때는 직경 0.5 내지 5mm로 만들어진다. 바람직한 중합체는 폴리락트산-코-글리콜산과 같은 폴리히드록시산이고, 가장 바람직하게는 폴리에틸렌 글리콜 또는 세망내피계(RES)에 의한 흡수를 저해하는 다른 물질과 컨주게이트된 것이다. 가장 바람직한 지질은 인지질이고, 바람직하게는 디팔미토일포스파티딜콜린(DPPC), 디스테아로일포스파티딜콜린

(DSPC), 디아라키도일포스파티딜콜린(DAPC), 디베헤노일포스파티딜콜린(DBPC), 디트리코사노일포스파티딜콜린, 디리그노세로일포스파티딜콜린(DLPC)이 0.01-30(지질중량/중합체중량)의 비율로 혼입되고, 가장 바람직하게는 0.1-10(지질중량/중합체중량)의 비율로 혼입된다. 다른 검출제를 사용하는 이미징화용 마이크로파티클도 유사한 방법으로 제조될 수 있다.

### 대표도

도 1

### 색인어

이미징화제, 콘트라스트(contrast)제, 마이크로파티클, 마이크로캡슐, 마이크로스피어, 불소첨가가스, 가스 이미징화제, 중합체-지질 마이크로캡슐, 마이크로캡슐화된 가스 이미징화제, 중합체-지질로 마이크로캡슐화된 가스 이미징화제

### 도면



도면1

