(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2023년11월28일
(11) 등록번호 10-2607628
(24) 등록일자 2023년11월24일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 9/08 (2006.01) *A61K 35/38* (2015.01)
A61K 47/34 (2017.01) *A61K 47/36* (2017.01)
A61K 47/38 (2006.01) *A61K 9/06* (2006.01)
A61L 31/04 (2006.01) *A61L 31/14* (2006.01)
A61L 31/16 (2006.01) *A61P 13/02* (2006.01)
(52) CPC특허분류
A61K 9/08 (2013.01)
A61K 35/38 (2013.01)
(21) 출원번호 10-2020-7012893
(22) 출원일자(국제) 2018년10월01일
심사청구일자 2020년10월11일
(85) 번역문제출일자 2020년05월05일
(65) 공개번호 10-2020-0068691
(43) 공개일자 2020년06월15일
(86) 국제출원번호 PCT/JP2018/036709
(87) 국제공개번호 WO 2019/069858
국제공개일자 2019년04월11일
(30) 우선권주장
JP-P-2017-195713 2017년10월06일 일본(JP)
(56) 선행기술조사문헌
KR1020040017297 A*
KR1020170061530 A
WO2017120493 A1
*는 심사관에 의하여 인용된 문헌

(73) 특허권자
주식회사 제이비엠
일본, 1330052, 도쿄 에도가와-구 히가시코이와 3-1-14
(72) 발명자
요시오카 히로시
일본 2570026 가나가와현 하다노-시 시모오치아이 11-1
사무엘 아브라함 제이케이
일본 4000866 야마나시현 고후-시 와카마츠-쵸 3-8
(74) 대리인
이종승

전체 청구항 수 : 총 3 항 심사관 : 김미화

(54) 발명의 명칭 **요도 협착 치료제 및 요도 협착 치료방법**

(57) 요 약

본 발명은 요도 협착 치료에서 저침습성 경요도 내시경적 시술로 재협착을 방지할 수 있는 요도 협 착치료제 및 요도 협착 치료방법을 제공하는 것을 목적으로 하고 있다. 본 발명은 하이드로겔 형성 고분자를 적어도 포함하고, 10℃에서의 저장탄성률이 50 Pa 이하이면서 37℃에서의 저장탄성률이 100 Pa 이상인 것을 특징으로 하는 요도 협 착치료제를 제공한다. 본 발명은 또한 경요도 내시경적 시술로 절개 처치한 요도 내면에 상기 요도 협착 치료제를 10℃ 이하의 온도로 냉각하여 주입하고, 실온 이상의 온도에서 해당 요도 내면에 유치하는 조작을 적어도 포함하는 것을 특징으로 하는 요도 협착 치료방법을 제공한다.

(52) CPC특허분류
A61K 47/34 (2013.01)
A61K 47/36 (2013.01)
A61K 47/38 (2013.01)
A61K 9/06 (2013.01)
A61L 31/04 (2013.01)
A61L 31/145 (2013.01)
A61L 31/16 (2013.01)
A61P 13/02 (2018.01)

명 세 서

청구범위

청구항 1

하이드로겔 형성 고분자와 구강 점막 세포를 적어도 포함하고, 10℃에서의 저장탄성률이 50 Pa 이하이고 37℃에서의 저장탄성률이 100 Pa 이상인 것을 특징으로 하는, 요도 협착 치료제.

청구항 2

삭제

청구항 3

제1항에 있어서, 상기 구강 점막 세포가 환자 자신의 구강 점막 세포인 것을 특징으로 하는, 요도 협착 치료제.

청구항 4

상기 제1항 또는 제3항의 요도 협착 치료제로서,

10℃ 이하의 온도로 냉각된 상기 요도 협착 치료제가 경요도 내시경적 시술로 절개 처리된 요도 내면에 주입되고;

상기 요도 협착 치료제가 실온 이상의 온도에서 상기 요도 내면에 유지되는 것인, 요도 협착 치료제.

발명의 설명

기 술 분 야

[0001] 본 발명은 요도 협착증 치료에 유용한 치료제에 관한 것이다. 본 발명은 또한 요도 협착증의 치료방법에 관한 것이다.

배 경 기 술

[0002] 요도 협착증은 전립선 비대증이나 방광암에 대한 요도 내시경 수술 후유증, 교통사고나 노동 작업 중 사고에 의한 외상, 선천적 요도 질환인 요도 하열 등 여러 요인으로 생긴다. 상처 또는 염증에 의해 요도 점막에 상처가 생기고 상기 상처가 수복되는 과정에서 요도 점막이나 요도 점막을 둘러싼 요도 해면체에 흉터가 발생하여 요도가 좁아지는 질환이다.

[0003] 요도 협착증의 치료 방법으로서 외과적으로 요도를 재건하는 치료법이 존재하지만, 침습성이 높고 장기 입원이 필요하게 되므로, 최근에는 최소 침습으로 간편한 부지 (bougie, 요도 확장구) 또는 벌룬 카테터 (balloon catheter), 콜드 나이프 (cold-knife), 레이저 등을 이용한 요도 내시경적 확장 기법이 시술되고 있다 (하야시타 시게아키, 키리야마 다케오, 히로나카 히로시, 요시카와 세이, 남성 요도 협착증에 대한 내요도 절개술 경험, 비뇨기과 간행물 ((1972), 18 (8): 588-593).

선행기술문헌

비특허문헌

[0004] (비특허문헌 0001) 비특허문헌1 : 하야시다 시게아키, 키리야마 다케오, 히로나카 히로시, 요시카와 시즈카, 남자 요도 협착증에 대한 내요도 절개술 경험, 비뇨기과 간행물(1972), 18(8): 588-593

발명의 내용

해결하려는 과제

[0005] 그러나, 상기 종래 치료법은 흉터 조직화 된 요도 내면 상피세포를 재건하는 능력이 매우 낮기 때문에 요도 협착이 재발하는 문제가 있다. 이에, 본 발명은 요도 협착 치료에서 저침습성 경요도 내시경적 시술에 의해 재협착을 방지할 수 있는 요도 협착 치료제 및 요도 협착 치료방법을 제공하는 것을 목적으로 한다.

과제의 해결 수단

[0006] 본 발명자들은 요도 협착증의 치료법으로서 경요도 내시경적 시술로 절개 처리한 요도 내면에 대해 특정 물성을 가진 하이드로겔을 가하는 것이, 상기 절개 처리한 부위의 상피화를 촉진할 뿐만아니라, 해당 부위가 흉터 조직화 하여 요도 협착이 재발하는 것을 유효하게 방지하는 것을 발견하고 본 발명을 완성했다.

[0007] 또한 본 발명자들은 동물세포를 상기 하이드로겔 중에 포함시키는 것이 상기 과제의 해결에 효과적임을 확인하였다. 특히 동물세포가 환자 자신의 구강 점막 세포인 것이 효과적임을 확인하였다.

[0008] 즉, 본 발명의 과제는 하이드로겔을 형성할 수 있는 고분자를 적어도 포함하고, 10℃에서의 저장탄성률이 50 Pa 이하, 37℃에서의 저장탄성률이 100 Pa 이상인 것을 특징으로 하는 요도 협착 치료제에 의해 해결된다.

[0009] 또한 본 발명은 상기 요도 협착 치료제가 동물세포를 포함하는 것을 특징으로 하는 요도 협착 치료제에 의해 해결된다.

[0010] 또한 본 발명에서의 과제는 상기 동물세포가 환자 자신의 구강 점막세포임을 특징으로 하는 요도 협착 치료제에 의해 해결된다.

[0011] 또한 본 발명의 과제는 경요도 내시경적 시술로 절개 처리한 요도 내면에 하이드로겔을 형성하는 고분자를 적어도 포함하고, 10℃에서의 저장탄성률이 50 Pa 이하, 37℃에서의 저장탄성률이 100Pa 이상인 것을 특징으로 하는 요도 협착 치료제를 10℃ 이하의 온도로 냉각시켜 주입하고, 실온 이상의 온도에서 상기 요도 내면에 유치하는 조작을 적어도 포함하는 것을 특징으로 하는 요도 협착 치료법으로 해결된다.

발명의 효과

[0012] 이상 설명한 바와 같이, 본 발명에 따르면, 경요도 내시경적 시술로 처리한 요도 내면에 특정 물성을 가진 하이드로겔을 유치함으로써, 절개 부위의 상피화를 촉진하고, 상기 부위가 흉터 조직화 하여 요도 협착이 재발하는 것을 효과적으로 방지할 수 있다.

[0013] 또한 상기 하이드로겔이 동물세포 (특히 환자 자신의 구강 점막세포)를 함유함으로써 요도 내면 절개처리 부위의 상피화가 더욱 촉진될 수 있다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0014] 이하, 본 발명의 내용에 대해 상세하게 설명한다.

[0015] (하이드로겔 형성 고분자)

[0016] 본 발명에서의 “하이드로겔 형성 고분자”란 가교 (cross linking) 구조 내지 그물망 구조를 열가역적으로 생성하고, 상기 구조를 기초로 하여 그 내부에 물 등의 분산 액체를 유지하는 하이드로겔을 열가역적으로 형성할 수 있는 성질을 가진 고분자를 말한다. 또한, “하이드로겔”이란 고분자로 이루어진 가교 내지 그물망 구조와 상기 구조 중에 지지 내지 유지된 물을 포함하는 겔을 의미한다.

[0017] (저장탄성률)

[0018] 본 발명에서 하이드로겔의 저장탄성률 측정은 문헌 (H. Yoshioka 등, Journal of Macromolecular Science, A31(1), 113(1994))에 기재된 방법으로 실시할 수 있다. 즉, 관측 주파수 1 Hz에서 시료의 동적탄성률을 소정의 온도 (10℃, 25℃ 또는 37℃)로 측정하고, 상기 시료의 저장탄성률 (G′ , 탄성항)을 구한다. 이와 같은 측정에 있어서는 아래의 측정조건이 적합하게 사용 가능하다.

[0019] <동적, 손실 탄성률 측정 조건>

[0020] 측정기기(상품명): 스트레스-제어식 레오미터 AR500, TA 인스트루먼트사

[0021] 시료 용액의 양: 약 0.8 g

[0022] 측정용 셀의 형상 및 치수: 아크릴제 평행 접시 (직경 4.0 ㎝), 간격 600 ㎛

[0023] 측정 주파수: 1 Hz

[0024] 적용 스트레스: 선형 영역 내.

[0025] 본 발명에서의 요도 협착 치료제는 저장탄성률이 10℃에서 50 Pa 이하, 바람직하게는 30 Pa 이하 (특히 10 Pa 이하)이며, 또한 저장탄성률이 37℃에서 100 Pa 이상, 바람직하게 200 Pa 이상 (특히 300 Pa 이상) 이다.

[0026] 본 발명의 요도 협착 치료제는 10℃ 이하의 저온에서 요도 협착 치료 부위에 주입하여 체온으로 요도 협착 치료제를 요도 협착 치료 부위에 유치한다. 요도 협착 치료제의 10℃에서의 저장탄성률이 50 Pa를 넘으면 딱딱함이 너무 커서 카테터를 통한 주입이 어렵다.

[0027] 한편, 본 발명의 요도 협착 치료제의 37℃에서의 저장탄성률이 100 Pa 미만이면 그 강도가 부족하여 요도 협착 치료 부위에 장기간 유치하는 것이 어렵다.

[0028] 또한 남성 환자의 경우, 요도 협착 치료 부위가 음경부에 있는 것이 많고, 체외로 노출되기 때문에 외부 온도의 영향을 받기 쉽다. 본 발명의 “하이드로겔 형성 고분자” 수용액의 실온 (25℃)에서의 저장탄성률이 100 Pa 이하로 떨어지는 경우, 외부 온도 저하로 인해 쉽게 유동화하기 때문에 동물세포의 요도 협착 치료 부위에 대한 유치가 불완전하게 된다. 그 결과 반흔 조직화된 요도 내면 상피세포를 재건하는 능력이 낮기 때문에 요도 협착이 재발하는 것이 문제가 된다. 따라서 본 발명의 요도 협착 치료제의 저장탄성률은 25℃에서 100 Pa 이상, 바람직하게는 200 Pa 이상 (특히 300 Pa 이상) 이다.

[0029] 본 발명의 요도 협착 치료제에 상기와 같이 우수한 저장탄성률을 제공하는 "하이드로겔 형성 고분자"는 후술하는 바와 같은 구체적인 화합물로부터 상기 스크리닝 방법 (저장탄성률 측정법)에 따라 용이하게 선택할 수 있다.

[0030] 그 하이드로겔이 보다 더 낮은 온도에서 가역적으로 유동성을 나타내는 고분자의 구체적인 예로는, 예를 들어 폴리프로필렌 옥사이드와 폴리에틸렌 옥사이드의 블록 공중합체 등으로 대표되는 폴리알킬렌 옥사이드 블록 공중합체; 메틸 셀룰로오스, 히드록시 프로필 셀룰로오스 등의 에테르화 셀룰로오스; 키토산 유도체 (K, R, Holme, etal. Macromolecules, 3828(1991) 등이 알려져 있다.

[0031] (바람직한 하이드로겔 형성 고분자)

[0032] 본 발명의 “하이드로겔 형성 고분자”로서 유용하게 사용될 수 있는 가교 형성에 소수성 결합을 이용한 하이드로겔 형성 고분자는, 담점 (cloud point)을 가진 복수의 블록과 친수성 블록이 결합되어 이루어지는 것이 바람직하다.

[0033] 상기 친수성 블록은 보다 낮은 온도에서 해당 하이드로겔이 수용성이 되기 위해 존재하는 것이 바람직하며, 또한 담점을 가진 여러 블록은 하이드로겔이 더 높은 온도에서 겔 상태로 변화하기 위해 존재하는 것이 바람직하다. 즉, 담점을 갖는 블록은 이 담점보다 낮은 온도에서는 물에 용해되고, 이 담점보다 높은 온도에서는 물에 불용성으로 변화하기 때문에, 이러한 담점보다 높은 온도에서, 상기 블록은 겔을 형성하기 위한 소수결합으로 이루어진 가교점으로서 역할을 한다.

[0034] 본 발명에 이용되는 하이드로겔은 이의 소수성 결합이 온도의 상승과 함께 강해질 뿐만 아니라, 그 변화가 온도에 대하여 가역적이라는 성질을 이용한 것이다. 1개 분자 내에 여러 개의 가교점이 형성되고 안정성이 뛰어난 겔이 형성된다는 점에서 "하이드로겔 형성 고분자"가 "담점을 가진 블록"을 여러 개 보유하는 것이 바람직하다.

[0035] 한편, 상기 “하이드로겔 형성 고분자” 중 친수성 블록은 전술한 바와 같이, 상기 “하이드로겔 형성 고분자”가 보다 낮은 온도에서 수용성으로 변화시키는 기능을 가지고 있으며, 상기 전이 온도보다 높은 온도에서 소수성 결합력이 지나치게 증대하여 상기 하이드로겔이 응집 침전되어 버리는 것을 방지하면서 함수 겔의 상태를 형성시키는 기능을 가진다.

[0036] 또한 본 발명에 이용되는 "하이드로겔 형성 고분자"는 생체 내에서 분해, 흡수되는 것이 바람직하다. 즉, 본 발명의 “하이드로겔 형성 고분자”가 생체 내에서 가수분해 반응이나 효소 반응에 의해 분해되어 생체에 무해한 저분자량체로 흡수, 배출되는 것이 바람직하다.

[0037] 본 발명의 “하이드로겔 형성 고분자”가 담점을 갖는 복수의 블록과 친수성의 블록이 결합되어 이루어지는 것

인 경우에는 담점을 갖는 블록과 친수성의 블록 중 적어도 어느 하나, 바람직하게는 둘 모두 생체 내에서 분해, 흡수되는 것이 바람직하다.

[0038] (담점을 가진 복수의 블록)

[0039] 담점을 갖는 블록은 물에 대한 용해도 - 온도계수가 음을 나타내는 고분자 블록인 것이 바람직하며, 보다 구체적으로는, 폴리프로필렌옥사이드, 프로필렌옥사이드와 다른 알킬렌옥사이드의 공중합체, 폴리 N-치환 아크릴아미드 유도체, 폴리 N-치환 옥사이드 유도체, 폴리 N-치환 아크릴아미드 유도체와 N-치환 메타아크릴아미드 유도체와의 공중합체, 폴리비닐메틸에테르, 및 폴리비닐알코올 부분 산화물로 이루어진 군으로부터 선택되는 고분자가 바람직하다.

[0040] 담점을 지닌 블록을 생체 내에서 분해, 흡수되는 것으로 하기 위해서는 담점을 갖는 블록을 소수성 아미노산과 친수성 아미노산으로 이루어진 폴리펩타이드로 하는 것이 효과적이다. 또는 폴리락트산이나 폴리글리콜산 등의 폴리에스테르형 생분해성 폴리머를 생체 내에서 분해, 흡수되는 담점을 갖는 블록으로 이용할 수 있다.

[0041] 상기 고분자 (담점을 갖는 블록)의 담점이 4℃보다 높고 40℃ 이하인 것이 본 발명에 이용되는 고분자 (담점을 갖는 복수의 블록과 친수성의 블록이 결합된 화합물)의 저장탄성률을 소정의 온도에서 원하는 값으로 한다는 점에서 바람직하다.

[0042] 여기서 담점의 측정은 예를 들어 상기 고분자 (담점을 갖는 블록)의 약 1질량%의 수용액을 냉각하여 투명한 균일용액으로 한 후, 천천히 승온 (승온 속도 약 1℃/min)하여 상기 용액이 처음으로 백탁되는 점을 담점과 방법으로 하는 것이 가능하다.

[0043] 본 발명에 사용 가능한 폴리 N-치환 아크릴아미드 유도체, 폴리 N-치환 메타아크릴아미드 유도체의 구체적인 예를 이하 열거한다. 폴리-N-아크로일피페리딘; 폴리-N-n-프로필메타크릴아미드; 폴리-N-이소프로필아크릴아미드; 폴리-N,N-디에틸아크릴아미드; 폴리-N-이소프로필메타크릴아미드; 폴리-N-시클로프로필아크릴아미드; 폴리-N-아크릴로일피롤리딘;폴리-N,N-에틸메틸아크릴아미드; 폴리-N-시클로프로필메타크릴아미드; 폴리-N-에틸아크릴아미드. 상기 고분자는 단독중합체 (호모폴리머) 이거나, 상기 중합체를 구성하는 단량체와 다른 단량체와의 공중합체일 수 있다. 이와 같은 공중합체를 구성하는 다른 단량체로는 친수성 단량체, 소수성 단량체 모두 사용될 수 있다. 일반적으로 친수성 단량체와 공중합하면 생성물의 담점은 상승하고, 소수성 단량체와 공중합하면 생성물의 담점은 감소한다. 따라서, 이들과 함께 중합해야 할 단량체를 선택하는 것에 의해서도, 목적하는 담점 (예를 들면 4℃ 보다 높고 40℃ 이하의 담점)을 가지는 고분자를 얻을 수 있다.

[0044] (친수성 단량체)

[0045] 상기 친수성 단량체로는 N-비닐피롤리돈, 비닐피리딘, 아크릴아미드, 메타크릴아미드, N-메틸아크릴아미드, 히드록시에틸메타크릴레이트, 히드록시에틸아크릴레이트, 히드록시메틸아크릴레이트, 산성기를 가진 아크릴산, 메타아크릴산 및 이의 염, 비닐술폰산, 스티렌술폰산 등 및 염기성기를 갖는 N, N-디메틸아미노에틸메타크릴레이트, N, N-디에틸아미노에틸메타크릴레이트, N,N-디메틸아미노프로필아크릴아미드 및 이들의 염 등을 들 수 있으며, 이에 한정되는 것은 아니다.

[0046] (소수성 단량체)

[0047] 한편 상기 소수성 단량체로는 에틸아크릴레이트, 메틸메타크릴레이트, 글리시딜메타크릴레이트 등의 아크릴레이트 유도체 및 메타크릴레이트 유도체, N-n-부틸메타아크릴아미드 등의 N-치환 알킬메타아크릴아미드 유도체, 염화비닐, 아크릴로니트릴, 스티렌, 아세트산비닐 등이 있으나, 이에 한정되는 것은 아니다.

[0048] (친수성 블록)

[0049] 한편, 상기 담점을 가진 블록과 결합해야 할 친수성 블록으로는, 구체적으로, 메틸셀룰로오스, 덱스트란, 폴리에틸렌옥사이드, 폴리비닐알코올, 폴리N-비닐피롤리돈, 폴리비닐피리딘, 폴리아크릴아미드, 폴리메타크릴아미드, 폴리N-메틸아크릴아미드, 폴리히드록시메틸아크릴레이트, 폴리아크릴산, 폴리메타릴산, 폴리비닐술폰산, 폴리스티렌술폰산 및 이의 염; 폴리N,N-디메틸아미노에틸메타크릴레이트, 폴리N,N-디에틸아미노에틸메타크릴레이트, 폴리N,N-디메틸아미노프로필아크릴아미드 및 이의 염 등이 있다.

[0050] 또한 친수성 블록은 생체 내에서 분해, 대사, 배설되는 것이 바람직하며, 알부민, 젤라틴 등의 단백질, 히알루론산, 헤파린, 키틴, 키토산 등의 다당류 등의 친수성 생체 고분자가 바람직하게 사용된다.

[0051] 담점을 갖는 블록과 상기 친수성 블록과의 결합 방법은 특별히 제한되지 않지만, 예를 들어, 상기 어느 하나의

블록에 중합성 관능기 (예를 들어, 아크릴로일기)를 도입하여 다른 쪽의 블록을 주는 단량체를 공동 중합시킴으로써 실시할 수 있다. 또한, 최대 점을 가지는 블록과 상기 친수성 블록과의 결합물은, 담점을 가지는 블록을 제공하는 단량체와 친수성의 블록을 제공하는 단량체와의 블록 공중합에 의해 수득할 수 있다. 또한 담점을 갖는 블록과 친수성 블록의 결합은 미리 둘 모두에 반응 활성 관능기 (예를 들어, 수산기, 아미노기, 카르복실기, 이소시아네이트기 등)를 도입하고 이들을 화학반응에 의해 결합시킴으로써 수행 할 수 있다. 이 때, 친수성의 블록 중에는 일반적으로 반응 활성인 관능기를 복수 도입한다. 또한 담점을 가진 폴리프로필렌옥사이드와 친수성 블록의 결합은, 예를 들어, 음이온 중합 또는 양이온 중합으로 프로필렌 옥사이드와 “다른 친수성 블록”을 구성하는 모노머 (예를 들어, 에틸렌옥사이드)를 반복하여 순차적으로 중합시킴으로써, 폴리프로필렌옥사이드와 “친수성 블록” (예를 들어, 폴리에틸렌옥사이드)이 결합된 블록 공중합체를 얻을 수 있다. 이러한 블록 공중합체는 폴리프로필렌옥사이드의 말단에 중합성기 (예를 들어, 아크릴로일기)를 도입한 후 친수성 블록을 구성하는 모노머를 공중합시켜 얻을 수 있다. 또한 친수성 블록 중에 폴리프로필렌옥사이드 말단의 관능기 (예를 들어, 수산기)와 결합 반응할 수 있는 관능기를 도입하여 양쪽을 반응시키는 것에 의해서도 본 발명에서 사용되는 고분자를 얻을 수 있다. 또한 폴리프로필렌글리콜의 양단에 폴리에틸렌글리콜이 결합된 브룰로닉 F-127 (상품명, 아사히 덴가 고교 주식회사 제품) 등의 재료를 연결시킴으로써 본 발명에 사용되는 “하이드로겔 형성 고분자”를 수득 할 수 있다.

[0052] 이 담점을 갖는 블록을 포함한 양태 있어서, 본 발명의 고분자는 담점보다 낮은 온도에서는 분자 내에 존재하는 상기 "담점을 갖는 블록"이 친수성 블록과 함께 수용성이므로 완전히 물에 용해되어 졸 상태를 나타낸다. 그러나, 이러한 고분자 수용액의 온도를 상기 담점보다 높은 온도로 가온하면, 분자 내에 존재하는 "담점을 갖는 블록"이 소수성이 되어 소수성 상호작용에 의해 별개 분자간 회합한다.

[0053] 한편 친수성 블록은 이때 (담점보다 높은 온도로 가온되었을 때)에도 수용성이므로 본 발명의 고분자는 물에서 담점을 갖는 블록간의 소수성 회합부를 가교점으로 한 3차원 망목 구조를 갖는 하이드로겔을 생성한다. 상기 하이드로겔의 온도를 다시 분자 내에 존재하는 “담점을 갖는 블록”의 담점보다 낮은 온도로 냉각하면 상기 담점을 가진 블록이 수용성이 되고 소수성 회합에 의한 가교점이 풀려 하이드로겔 구조가 소실되어 본 발명의 “하이드로겔 형성 고분자”는 다시 완전한 수용액이 된다. 이와 같이, 바람직한 양태에 있어서 본 발명의 고분자의 물성 변화는 분자 내에 존재하는 담점을 갖는 블록의 해당 담점에서의 가역적인 친수성, 소수성의 변화에 따른 것이므로, 온도 변화에 대응하여 완전한 가역성을 가진다.

[0054] 본 발명자들의 검토에 따르면 상기의 "하이드로겔 형성 고분자"의 수중에서의 미묘한 친수성-소수성의 균형은 세포를 배양할 때 세포의 안정성에 기여하는 것으로 생각된다.

[0055] (겔의 용해성)

[0056] 상기와 같이, 본 발명의 하이드로겔 형성 고분자는 체온 (37℃)에서 실질적으로 수불용성을 나타내며, 빙냉 하에서 가역적으로 수용성을 나타낸다. 상기 “실질적으로 수불용성”이란 37℃에서 물 100 ㎖에 용해하는 상기 고분자의 양이 5.0 g 이하 (나아가 0.5 g 이하, 특히 0.1 g 이하)인 것이 바람직하다.

[0057] 한편, 상기 빙냉 하 “수용성”이란 10℃에서 물 100 ㎖에 용해하는 상기 고분자의 양이 0.5 g 이상 (나아가 1.0 g 이상)인 것이 바람직하다. 또한, “가역적으로 물 가용성을 나타내는”은 상기 "하이드로겔 형성의 고분자"의 수용액이 일단 37℃에서 "실질적으로 수불용성"의 겔 상태가 된 후에도, 10℃에서 상기 수용성을 나타내는 것을 의미한다.

[0058] 상기 고분자는 10% 수용액이 5℃에서 10 ~ 3,000 센티포이즈 (나아가 50 ~ 1,000 센티포이즈)의 점도를 나타내는 것이 바람직하다. 이러한 점도는 예를 들어 다음과 같은 측정조건 하에서 측정하는 것이 바람직하다.

[0059] 점도계: 스트레스 제어식 레오미터 (기종명: AR500, TA인스트루먼트사)

[0060] 로터직경: 60 ㎜

[0061] 로터형상: 평행평판

[0062] 본 발명에서의 “하이드로겔 형성 고분자”의 수용액은 37℃에서 다량의 물속에 침쇄하여도 상기 겔은 실질적으로 용해하지 않는다. 상기 “하이드로겔 형성 고분자”가 형성하는 하이드로겔의 상기 특성은 예를 들어 다음과 같이 확인할 수 있다. 즉, “하이드로겔 형성 고분자” 0.15 g을 빙냉 하에서 증류수 1.35 g에 용해하여 10 wt%의 수용액을 제작하고, 상기 수용액을 지름 35 ㎜인 플라스틱 페트리 접시 안에 주입하고 37℃ 가습하여 두께 약 1.5 ㎜의 겔을 상기 접시 내에 형성시킨 후, 상기 겔을 포함하는 접시의 전체의 중량(f g)을 측정한다.

이어서 상기 겔을 포함하는 접시 전체를 250 ㎖의 수중에 37℃에서 10시간 동안 정치한 후, 상기 겔을 포함하는 접시 전체의 중량 (g 그램)을 측정하여 겔 표면으로부터의 해당 겔의 용해 유무를 평가한다. 이 때, 본 발명의 하이드로겔 형성 고분자에서는 상기 겔의 중량 감소율, 즉 (f-g)/f가 5.0% 이하인 것이 바람직하고, 나아가 1.0% 이하 (특히 0.1% 이하)인 것이 더 바람직하다.

[0063] 본 발명에서의 "하이드로겔 형성 고분자"의 수용액은 37℃에서 겔화 시킨 후 다량 (부피 대비, 겔의 0.1 ~ 100배 정도)의 물속에 잠기더라도 장기간에 걸쳐 해당 겔은 용해되지 않는다. 이와 같이 본 발명에 사용되는 고분자의 특성은, 예를 들어, 상기 고분자 내에 담점을 갖는 블록이 2개 이상 (복수 개) 존재하는 것에 의해서 달성된다.

[0064] 이와 관련하여, 폴리프로필렌옥사이드의 양단에 폴리에틸렌옥사이드가 결합하여 이루어진 상기 블루로닉 F-127을 이용하여 같은 겔을 제작한 경우에는, 수 시간의 정치에 의해 상기 겔이 완전히 물에 용해되는 것을 본 발명자들은 확인하였다.

[0065] 겔화되지 않은 상태에서 세포독성을 가능한 한 낮은 수준으로 억제하는 점에 있어서, 물에 대한 농도, 즉 {(고분자)/(고분자 + 물)} × 100 (%)에서 20% 이하 (나아가 15% 이하, 특히 10% 이하)의 농도에서 겔화가 가능한 "하이드로겔 형성 고분자"를 이용하는 것이 바람직하다.

[0066] 본 발명에 이용되는 "하이드로겔 형성 고분자"의 분자량은 3만 이상 3,000만 이하가 바람직하며, 보다 바람직하게는 10만 이상 1,000만 이하, 더 바람직하게는 50만 이상 500만 이하이다.

[0067] 본 발명에서 요도 협착 치료제의 저장탄성률을 바람직한 범위로 조정하는 것은, 상기와 같이 "하이드로겔 형성 고분자"의 종류를 선택하는 것과 함께 요도 협착 치료제 중 "하이드로겔 형성의 고분자"의 농도를 조정하는 것에 의해서도 가능하다. 일반적으로 본 발명의 요도 협착 치료제의 저장탄성률은 "하이드로겔 형성 고분자"의 농도를 높이면 증대하며, 상기 농도를 낮추면 감소한다.

[0068] (첨가염)

[0069] 본 발명에서의 요도 협착 치료제는 상기 "하이드로겔 형성 고분자"를 적어도 포함하는 것이지만, 생체 체액에 가까운 pH나 침투압을 갖게 하기 위해 pH 완충액이나 생리식염수 등의 염류를 첨가하는 것이 바람직하다.

[0070] (동물세포)

[0071] 본 발명에서의 요도 협착 치료제는 동물세포를 분산시켜 사용할 수 있다. 동물세포로는 요도점막 상피세포가 가장 바람직하다. 채취의 용이성과 면역 거부반응을 피하기 위해서는 자기 구강 점막세포가 유용하게 이용된다.

[0072] 동물세포로서 면역관용성이 높다는 관점에서 분화세포 외에 미분화세포를 이용할 수도 있다. 미분화 세포의 예로는 줄기세포, iPS 세포 등의 다능성 줄기세포나 간엽계 줄기세포를 들 수 있다.

[0073] 본 발명의 요도 협착 치료제는 동물세포를 요도 협착 치료제로 사용하기 직전에 혼합할 수 있으나, 예비적으로 세포를 요도 협착 치료제에 분산시켜 세포를 증식시킨 후 요도 협착 부위에 적용할 수도 있다.

[0074] 상기 세포가 미분화 세포인 경우에는 미분화 상태로 증식시킨 후에 점막 상피세포 계통으로 분화 유도할 수 있다.

[0075] (사이토카인)

[0076] 본 발명에서의 요도 협착 치료제에는 요도 협착 부위의 점막세포 상피화를 촉진시킬 목적으로 각종 사이토카인을 함유할 수 있다. 사이토카인은 수용성이므로 그대로 요도 협착 부위에 주입하여도 쉽게 확산되는데, 본 발명의 요도 협착치료제는 "하이드로겔 형성 고분자"를 통해 섬세한 고분자 망목을 형성하고 있으므로 시토카인의 확산을 억제한다. 따라서 요도 협착 부위 주변에 사이토카인을 고농도로 유지할 수 있으므로 사이토카인의 효과를 장기간 유지할 수 있다.

[0077] 본 발명에서 적합하게 이용되는 사이토카인은 요도 협착 부위의 점막세포 상피화를 촉진하는 것이면 특별히 제한 없이 사용할 수 있지만, 그 작용으로 세포의 미분화 유지, 증식 촉진, 요도 점막 상피세포 계통으로의 분화 유도 촉진 등의 작용을 갖는 것이 바람직하다.

[0078] (요도 협착 치료 방법)

[0079] 본 발명에서의 요도 협착 치료제는 경요도 내시경적 시술로 절개 처리한 요도내면에 유치함으로써 절개처리 부

위의 상피화를 촉진하고, 해당 부위의 흉터조직에 의해 요도 협착이 재발하는 것을 유효하게 방지한다.

[0080] 환자에 대해 정상적인 경요도 내시경적 절개술을 통해 요도 협착 부위를 절개하고 요도 카테터를 삽입한 후, 요도 카테터 주위와 요도 내면 절개 부위 사이에 얼음처럼 차가운 본 발명의 요도 협착 치료제를 요도 카테터와는 다른 카테터를 통해 주입한다. 본 발명에서의 요도 협착 치료제는 체온에 의해 데워져 즉시 겔화되어, 요도내면 절개 부위 전체를 덮도록 유치된다. 수술 후 약 3주간 요도 카테터를 제거하면 협착 절개 부위는 흉터화되지 않고 점막 상피세포로 덮여 양호한 소변 유통이 확보된다.

[0081] 본 발명의 요도 협착 치료제는 얼음 냉수에 용해하는 성질이 있으므로 수술 후 어떤 이유로든 본 발명의 요도 협착 치료제를 제거하고자 하는 경우 얼음 냉수로 쉽게 씻어낼 수 있다.

[0082] 실시예

[0083] 이하 "하이드로겔 형성 고분자"의 제조예 및 본 발명의 실시예를 기술하고 본 발명을 더욱 구체적으로 설명한다. 단, 본 발명의 범위는 특허청구범위에 의하여 한정되는 것으로, 하기 실시예에 의해 한정되는 것은 아니다.

[0084] 제조예 1

[0085] 폴리프로필렌옥사이드-폴리에틸렌옥사이드 공중합체 (프로필렌옥사이드/에틸렌 옥사이드 평균 중합도 약 60/180, 아사히 덴까 고교 주식회사 제품: 블루로닉 F-127) 10 g을 건조 클로로포름 30 ㎖에 용해하고, 오산화인 공존 하에, 헥사메틸렌이소시아네이트 0.13 g을 넣고 비점 환류 하에 6시간 반응시켰다. 용매를 감압 증류 후 잔류물을 증류수에 용해하고, 분획 분자량 50만의 한외여과막을 이용하여 한외여과 하여 고분자량 중합체와 저분자량 중합체를 분획하였다. 수득한 수용액을 동결하고, F-127 고중합체 및 F-127 저중합체를 얻었다.

[0086] 상기 수득한 F-127 고중합체 (본 발명의 하이드로겔 형성 고분자, "하이드로겔 형성 고분자"-1) 1 g을 9 g의 증류수에 얼음 냉각하여 용해하여 10 wt%의 수용액을 얻었다. 상기 수용액의 저장탄성률을 스트레스 제어식 레오미터 (AR500, TA인스트루먼트사)를 이용하여 적용 주파수 1 Hz로 측정한 결과, 10℃에서 4 Pa, 25℃에서 1,890 Pa, 37℃에서 6,660Pa 이었다. 이러한 온도의존성 저장탄성률 변화는 가역적으로 반복 관측됐다. 한편 상기 F-127 저중합체를 영하 10 wt%의 농도로 증류수에 용해시킨 것은 60℃ 이상으로 가열해도 전혀 겔화되지 않았다.

[0087] 제조예 2

[0088] 트리메틸올프로판 1몰에 에틸렌옥사이드 160몰을 양이온 중합으로 부가하여 평균 분자량 약 7,000의 폴리에틸렌옥사이드트리올을 얻었다. 상기 수득한 폴리에틸렌옥사이드트리올 100 g을 증류수 1,000 ㎖에 용해한 후 실온에서 여과 과망간산칼륨 12 g을 서서히 첨가하여 그대로 약 1시간 산화반응 시켰다. 고형물을 여과하여 제거한 후, 생성물을 클로로포름에서 추출하고 용매 (클로로포름)를 감압 증류하여 폴리에틸렌옥사이드트리카르복실 중합체 90 g을 얻었다. 상기 수득한 폴리에틸렌옥사이드트리카르복실 중합체 10 g과 폴리프로필렌옥사이드 디아미노 중합체 (프로필렌옥사이드 평균 중합도 약 65, 미국 제퍼슨 케미컬사, 상품명: 제퍼민 D-4000, 담점: 약 9℃) 10 g을 사염화탄소 1,000 ㎖에 용해하고 디시클로헥실카르보디이미드 1.2 g을 더한 후 끓는점 환류 하에 6시간 동안 반응시켰다. 반응액을 냉각하고 고형물을 여과하여 제거한 후 용매 (4염화탄소)를 감압 증류하고 잔류물을 진공 건조하여 복수의 폴리프로필렌옥사이드와 폴리에틸렌옥사이드가 결합된 본 발명의 하이드로겔 형성 고분자 (“하이드로겔 형성 고분자”-2)를 얻었다. 상기 고분자 1 g을 19 g의 증류수에 얼음처럼 차가운 조건하에 용해하여 5 wt%의 수용액을 얻었다. 상기 수용액의 저장탄성률을 스트레스 제어식 레오미터 (AR500, TA인스트루먼트사)를 이용하고 주파수 1 Hz로 측정한 결과, 10℃에서 1 Pa, 25℃에서 550 Pa, 37℃에서 3,360 Pa 이었다. 이러한 온도의존성 저장탄성률 변화는 가역적으로 반복 관측됐다.

[0089] 제조예 3

[0090] N-이소프로필아크릴아미드 (이스트만코닥사) 96 g, N-아크릴옥시숙신이미드(니폰케미칼사) 17 g 및 n-부틸메타크릴레이트 (관동화학주식회사) 7 g을 클로로포름 4,000 ㎖에 용해하고 질소 치환 후 N,N'-아조비스이소부티로니트릴 1.5 g을 첨가하고, 혼합물을 60℃에서 6시간 중합시켰다. 반응 용액을 농축한 후 디에틸에테르에 재침전시켰다. 여과에 의해 고형물을 회수한 후 진공 건조하여 78 g의 폴리(N-이소프로필아크릴아미드-코-N-아크릴옥시숙신이미드-코-n-부틸메타크릴레이트)를 얻었다. 상기 수득한 폴리(N-이소프로필아크릴아미드-코-N-아크릴옥시숙신이미드-코-n-부틸메타크릴레이트)에 과량의 이소프로필아민을 첨가하여 폴리(N-이소프로필아크릴아미드-코-n-부틸메타크릴레이트)를 얻었다. 상기 폴리(N-이소프로필 아크릴아미드-코-n-부틸필메타크릴레이트) 수용액

의 담점은 19℃였다.

[0091] 상기 폴리(N-이소프로필아크릴아미드-코-N-아크릴옥시숙신이미드-코-n-부틸메타크릴레이트) 10g 및 양쪽 말단 아미노화 폴리에틸렌옥사이드 (분자량 6,000, 가와켄 파인케미칼 주식회사) 5 g을 클로로포름 1,000 ㎖에 용해하고 50℃에서 3시간 반응시켰다. 실온까지 냉각시킨 후, 이소프로필아민 1 g을 첨가하고 1시간 동안 방치한 다음, 반응 용액을 농축하여 고체를 여과에 의해 회수 한 후 잔류물을 디에틸에테르에 침전시키고, 진공건조를 수행하여 복수의 폴리(N-이소프로필아크릴아미드-코-n-프로필메타크릴레이트)와 폴리에틸렌옥사이드가 결합된 본 발명의 하이드로겔 형성 고분자 (“하이드로겔 형성 고분자”-3)를 얻었다. 상기 수득한 고분자 1 g을 빙냉하에 9 g의 증류수에 용해시켜 10 wt% 수용액을 얻었다. 상기 수용액의 저장탄성률을 스트레스-제어 레오미터 (AR500, TA 인스트루먼트사)를 사용하여 적용 주파수 1 Hz로 측정한 결과, 10℃에서 1 Pa 이하, 25℃에서 30 Pa, 37℃에서 250 Pa였다. 이러한 온도의존성 저장탄성률 변화는 가역적으로 반복 관측됐다.

[0092] 제조예 4

[0093] (멸균방법)

[0094] 상기 기술한 본 발명의 하이드로겔 형성 고분자 ("하이드로겔 형성 고분자"-3)의 2.0 g을 EOG (에틸렌옥사이드 가스) 멸균백 (상품명, 호그 메디컬사 제조)에 넣었다. EOG 멸균장치 (이지팩, 이우치 모리에이도 제조)로 EOG를 상기 멸균백에 충전하고 실온에서 하룻밤 방치하였다. 40℃에서 반나절 동안 방치한 후, EOG를 멸균백에서 제거하고 에어레이션 하였다. 상기 멸균백을 진공 건조기 (40℃)에 넣고 폭기 중에 반나절 방치하여 멸균하였다. 멸균처리에 의해 의해 고분자 수용액의 저장탄성률이 변하지 않는 것을 별도로 확인하였다.

[0095] 제조예 5

[0096] N-이소프로필아크릴아미드 71.0 g 및 n-부틸메타크릴레이트 4 g을 에탄올 1,117 g에 용해시켰다. 다음, 폴리에틸렌글리콜디메타크릴레이트 (PDE6000, 닛폰 유와지방 제조) 22.6 g을 물 773 g에 용해시키고 질소 기류 하에서 70℃로 가습하였다. 70℃의 질소 기류를 유지하면서 N,N,N',N'-테트라메틸에틸렌디아민 (TEMED) 0.8 ㎖와 10% 수성황산암모늄 (APS) 수용액 8 ㎖를 30분 동안 혼합물에 첨가하고, 여기에 TEMED 0.8 ㎖와 10% APS 수용액 8 ㎖를 30분 간격으로 4차례 더해 중합반응을 완료하였다. 상기 반응액을 10℃ 이하로 냉각한 후, 10℃의 냉각증류수 5 L를 넣어 희석하고, 분획 분자량이이 100,000인 한외여과막을 사용하여 10℃에서 2 L까지 농축하였다.

[0097] 상기 농축액에 냉각 증류수 4 L를 첨가하여 희석하고, 상기 한외여과농축 조작을 반복 수행하였다. 상기 희석 및 한외여과농축 조작을 5회 반복하여 분자량 100,000 이하인 분자를 제거하였다. 상기 한외여과에 의해 여과되지 않은 것 (한외여과막에 잔류한 것)을 회수 및 동결건조하여 분자량 100,000 이상인 본 발명의 하이드로겔 형성 고분자 ("하이드로겔 형성 고분자"-5) 72 g을 얻었다.

[0098] 상기 수득한 본 발명의 하이드로겔 형성 고분자 (“하이드로겔 형성 고분자”-5) 1 g을 빙냉하에 9 g의 증류수에 용해시켜 10 wt%의 수용액을 얻었다. 상기 수용액의 저장탄성률을 스트레스-제어 레오미터 (AR500, TA 인스트루먼트사)를 사용하고 주파수 1 Hz로 측정한 결과, 10℃에서 1 Pa 이하, 25℃에서 80 Pa, 37℃에서 460 Pa였다. 이러한 온도의존성 저장탄성률 변화는 가역적으로 반복 관측됐다.

[0099] 제조예 6

[0100] N-이소프로필아크릴아미드 42.0 g 및 n-부틸메타크릴레이트 4.0 g을 에탄올 592 g에 용해하였다. 그리고, 폴리에틸렌글리콜디메타크릴레이트 (PDE6000, 일본유지 주식회사) 11.5 g을 물 65.1 g에 용해시키고, 혼합물을 질소 가스 하에서 70℃로 가온하였다. 70℃ 질소 가스를 유지하면서 N,N,N',N'-테트라메틸에틸렌디아민 (TENED) 0.4 ㎖ 및 10% 과황산암모늄 (ammonium persulfate, APS) 수용액 4 ㎖를 30분 동안 혼합물에 가하고, TENED 0.4 ㎖와 10% APS 수용액 4 ㎖를 30분 간격으로 4회 첨가하여 중합반응을 종료하였다. 상기 반응액을 59℃ 이하로 냉각한 후 5℃의 냉각 증류수 5 L를 넣어 희석하고, 분별 분자량이 100,000인 한외여과막을 사용하여 5℃에서 2 L로 농축하였다.

[0101] 상기 농축액에 냉각 증류수 4 L를 가하여 희석하고, 상기 한외여과농축 조작을 반복하였다. 상기 희석 및 한외여과농축 조작을 5회 반복하여 분자량 100,000 이하인 용액을 제거하였다. 상기 한외여과에 의해 여과되지 않은 것(한외 여과막 내에 잔류한 것)을 회수하여 동결 건조하여 분자량 100,000 이상의 본 발명의 하이드로겔 형성 고분자 ("하이드로겔 형성 고분자"-6) 40 g을 수득하였다.

[0102] 상기 수득한 본 발명의 하이드로겔 형성 고분자 (“하이드로겔 형성 고분자”-6) 1 g을 빙냉 하에 9 g의 증류수에 용해시켜 10 wt% 수용액을 얻었다. 상기 수용액의 저장탄성률을 스트레스-제어 레오미터 (AR500, TA인스트

루먼트사)를 사용하고 주파수 1 Hz로 측정한 결과, 10℃에서 43 Pa, 25℃에서 680 Pa, 37℃에서 1,310 Pa였다. 이러한 온도의존성 저장탄성률 변화는 가역적으로 반복 관측됐다.

[0103] 제조예 7

[0104] N-이소프로필아크릴아미드 45.5 g 및 n-부틸메타크릴레이트 0.56 g을 에탄올 592 g에 용해했다. 상기 용해 혼합물에 폴리에틸렌글리콜디메타크릴레이트(PDE6000, 일본유지 주식회사) 1.5 g을 물 65.1 g에 용해시킨 수용액을 더하고 질소 가스 하에서 70℃로 가온했다. 질소 가스 하에서 70℃를 유지하면서 N,N,N',N'-테트라메틸에틸렌디아민 (TENED) 0.4 ㎖와 10% 과황산암모늄 (APS) 수용액 4 ㎖를 가하고 30분간 교반 반응시켰다. 이어서, TENED 4.0 ㎖와 10% APS 수용액 4 ㎖를 30분 간격으로 4회 첨가하여 중합반응을 완성하였다. 상기 반응액을 10℃ 이하로 냉각한 후 10℃의 냉각 증류수 5 L를 넣어 희석하고, 분획분자량이 100,000인 한외여과막을 이용하여 10℃에서 2 L까지 농축하였다. 상기 농축액에 냉각증류수 4 L를 더해 희석하고, 상기 한외여과농축 조작을 반복하였다. 상기 희석 및 한외여과농축 조작을 다시 5회 반복하여 분자량 100,000 이하인 용액을 제거하였다. 상기 한외여과에 의해 여과되지 않은 것(한외 여과막 내에 잔류한 것)을 회수하여 동결 건조하여 분자량 100,000 이상인 본 발명의 하이드로겔 형성 고분자 ("하이드로겔 형성 고분자"-7) 22 g을 수득하였다. 상기 수득한 하이드로겔 형성 고분자 ("하이드로겔 형성 고분자"-7) 1 g을, 빙냉 하에 9 g의 증류수에 용해시켜 10 wt% 수용액을 수득하였다. 상기 수용액의 저장탄성률을 스트레스-제어 레오미터 (AR500, TA인스트루먼트사)를 사용하고주파수 1 Hz로 측정한 결과, 10℃에서 1 Pa 이하, 25℃에서 1 Pa 이하, 37℃에서 90 Pa였다. 이러한 온도의존성 저장탄성률 변화는 가역적으로 반복 관측됐다.

[0105] 실시예 1

[0106] 상기 제조예 6에서 수득한 동결건조 하이드로겔 형성 고분자-6을 상기 제조예 4와 마찬가지로 EOG 멸균하였다. EOG 멸균 후의 하이드로겔 형성 고분자-6을 10 wt% 농도로 인산완충액에 빙냉 하에 용해했다. 남성 요로 협착 환자의 구강 점막 조직 (2 ㎝ × 1 ㎝)을 수집하고 콜라게나아제 처리한 세포에 환자 본인의 혈청 (세포와 동량)을 첨가한 후, 상기 하이드로겔 형성 고분자-6의 인산 완충액에 빙냉 하에 분산시켰다. 상기 세포 분산액을 37℃로 승온하여 겔화시킨 다음 10일간 배양하여 세포 수를 약 10배로 증식시켰다. 환자에 대해 경요도 내시경적 절개술로 요도 협착 부위를 절개하고 요도 카테터를 삽입한 다음, 요도 카테터 주위와 요도 내면 절개 부위 사이에 상기 세포배양한 후 본 발명의 요도 협착 치료제를 빙냉 하에 주입하였다. 본 발명에서의 요도 협착 치료제는 체온에 의해 즉시 겔화되어 요도내면 절개 부위 전체를 덮도록 배치되었다. 수술 후 3주에 상기 요도 카테터를 제거하였다. 협착 절개 부위는 흔적없이 점막 상피세포로 덮여 양호한 소변 유통이 확보되었다. 10명의 환자에게 동일한 치료를 시행했으며 모든 환자에게서 재협착이 관찰되지 않았다.

[0107] 실시예 2

[0108] 남성 요로 협착 환자의 구강 점막 세포와 혈청을 첨가하지 않는 것 이외에는 상기 실시예 1과 동일한 방법의 치료를 10명의 환자에 대해 실시 하였다. 그 결과, 모든 환자에서 재협착이 관찰되지 않았으나, 2가지 예에서 협착 절개 부위 병변이 관찰되었다.

[0109] 실시예 3

[0110] 상기 제조예 6에서 수득한 동결건조 하이드로겔 형성 고분자-6 대신에 상기 제조예 5에서 얻은 동결건조 하이드로겔 형성 고분자-5를 사용하는 것을 제외하고 상기 실시예 2와 같은 치료를 10명의 환자에게 수행하였다. 그 결과, 2가지 예예서 재협착이 관찰되었다.

[0111] 비교예 1

[0112] 상기 제조예 6에서 얻은 동결건조 하이드로겔 형성 고분자-6 대신 상기 제조예 7에서 얻은 동결건조 하이드로겔 형성 고분자-7을 사용한 것을 제외하고 상기 실시예 1과 같은 방법의 치료를 10명의 환자에게 실시하였다. 그 결과, 모든 환자에서 협착 절개 부위의 병변이 관찰되었다. 상기 하이드로겔 형성 고분자-7의 37℃에서의 저장탄성률이 100 Pa 미만으로 낮기 때문에 본 발명의 요도 협착 치료제로서 기능하지 않은 것으로 간주되었다.

[0113] 비교예 2

[0114] 상기 실시예 1에서 EOG 멸균 후 동결건조된 하이드로겔 형성 고분자-6을 11 wt%의 농도로 인산완충액에 빙냉 하에서 용해하였다. 상기 수용액의 저장탄성률을 스트레스-제어 레오미터 (AR500, TA인스트루먼트사)를 사용하고 주파수 1 Hz로 측정한 결과, 10℃에서 75 Pa였다. 상기 용액은 빙냉 하에서도 유동성이 낮아서 카테터를 통해

요도 협착 부위에 주입할 수 없었으며, 본 발명에서의 요로 협착 치료제로 기능하지 않았다.