



등록특허 10-2593373



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2023년10월23일
(11) 등록번호 10-2593373
(24) 등록일자 2023년10월19일

- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C08G 63/47 (2006.01) *A61L 24/04* (2006.01)
A61L 26/00 (2006.01) *C08L 67/06* (2006.01)
- (52) CPC특허분류
C08G 63/47 (2013.01)
A61L 24/046 (2013.01)
- (21) 출원번호 10-2018-7001449
- (22) 출원일자(국제) 2016년06월17일
심사청구일자 2021년06월16일
- (85) 번역문제출일자 2018년01월16일
- (65) 공개번호 10-2018-0019669
- (43) 공개일자 2018년02월26일
- (86) 국제출원번호 PCT/EP2016/064015
- (87) 국제공개번호 WO 2016/202984
국제공개일자 2016년12월22일

- (30) 우선권주장
15172795.5 2015년06월18일
유럽특허청(EPO)(EP)
62/181,270 2015년06월18일 미국(US)

- (56) 선행기술조사문헌
JP2009523864 A*
WO2014190302 A1*
- *는 심사관에 의하여 인용된 문헌

전체 청구항 수 : 총 17 항

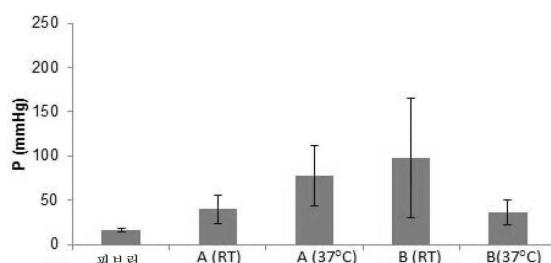
심사관 : 윤종화

(54) 발명의 명칭 실린트 조성물

(57) 요약

a) 일반 화학식 $(-A-B-)_n$ 의 중합체 단위를 포함하는 예비중합체를 포함하는 개선된 접착제 및 실린트 특성을 갖는 조성물로서, 상기 식에서 A는 치환된 또는 비치환된 에스테르를 나타내고, B는 2개 이상의 산 에스테르 작용기를 포함하는 치환된 또는 비치환된 산 에스테르를 나타내고, n은 1 초과의 정수를 나타내고; 조성물에서 그라프팅된 무수물의 함량은 다중산의 1mol당 0.05mol 미만인 조성물.

대 표 도 - 도1



(52) CPC특허분류

A61L 26/0019 (2013.01)

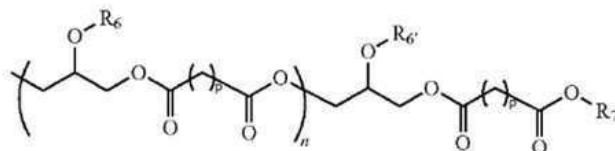
C08L 67/06 (2013.01)

명세서

청구범위

청구항 1

일반 화학식 $(-A-B-)_n$ 의 중합체 단위를 포함하는 예비중합체를 포함하는 조성물로서, 상기 일반 화학식에서, A는 치환된 또는 비치환된 에스테르를 나타내고, B는 다중산으로부터 유도되고, 2개 이상의 산 에스테르 작용기를 포함하는 치환된 또는 비치환된 산 에스테르를 나타내고, 상기 예비중합체는 하기 일반 화학식 (I)을 가지고:



(I)

상기 일반 화학식 (I)에서,

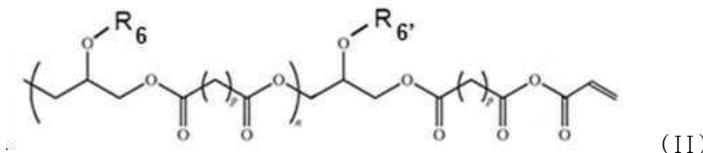
p 및 n은 각각 개별적으로 1 이상의 정수를 나타내고;

각 개별적인 단위에서 R_6 및 R_6' 는 독립적이며, 중합체 사슬이거나; 또는 각 개별적인 단위에서 R_6 및 R_6' 는 독립적이며, $-C(=O)-CR_3=CR_4R_5$ 이며, 여기서 R_3 , R_4 , R_5 는 서로 독립적으로 $-H$, 알킬, 아릴, 치환된 알킬, 치환된 아릴, 카복실산, 에스테르, 아미드, 아민, 우레탄, 에테르, 및 카보닐로 이루어진 군으로부터 선택되거나; 또는 각 개별적인 단위에서 R_6 및 R_6' 는 독립적이며, $-H$, 알킬, 아릴, 헤테로사이클, 사이클로알킬, 방향족 헤테로사이클, 멀티사이클로알킬, 에스테르, 에테르, 할라이드, 카복실산, 아미노, 알킬아미노, 디알킬아미노, 트리알킬아미노, 아미도, 카바모일, 티오에스테르, 티올, 알콕시, 또는 우레이도기이고;

R_7 은 $-H$, 알킬, 아릴, 치환된 알킬, 치환된 아릴, 아민, 우레탄, 티올 또는 티오에스테르로 이루어진 군으로부터 선택되고;

조성물에서 그라프팅된 무수물의 함량은 다중산 1 mol당 0.05 mol 미만이고,

상기 그라프팅된 무수물은 하기 일반 화학식 (II)를 가지는 조성물:



(II)

상기 일반 화학식 (II)에서, n, p, R_6 및 R_6' 는 상기 일반 화학식 (I)에서 정의된 바와 동일하다.

청구항 2

제1항에 있어서, 무수물을 포함하지 않는 조성물.

청구항 3

제1항 또는 제2항에 있어서, p는 4-10의 정수인 조성물.

청구항 4

제3항에 있어서, p = 8인 조성물.

청구항 5

제1항 또는 제2항에 있어서, 예비중합체가 다중산 1 mol당 0.25 내지 0.8 mol의 활성화도를 가지는 조성물.

청구항 6

제1항 또는 제2항에 있어서, 광개시제를 더 포함하는 조성물.

청구항 7

제1항 또는 제2항에 있어서, 광개시제의 존재 하에 광으로 경화되는 경우에, 하기 특성 중 하나 이상을 가지는 조성물:

- i) 0.3 N/cm^2 초과의 90° 인발 강도; 및
- ii) 80 mmHg 초과의 과열 성능.

청구항 8

제1항에 따른 조성물의 제조 방법으로서,

- i) 각 기의 R이 독립적으로 수소 또는 알킬인 일반 화학식 -OR의 2개 이상의 작용기를 포함하는 제1 성분; 및 2개 이상의 산 에스테르 작용기를 포함하는 제2 성분의 중축합;
 - ii) 단계 i)에 의해 제조된 예비중합체의, 아크릴화제와의 반응에 의한 활성화;
 - iii) 알코올, 아민 또는 설프하이드릴 화합물로부터 선택된 친핵체와의 반응을 통해 예비중합체의 카르복실 말단의 캡핑에 의한 무수물 함량의 감소; 임의로
 - iv) 아실화 반응에 의한 하이드록실기의 차단; 및/또는 임의로
 - v) 단계 ii) 내지 iv) 중 적어도 하나의 단계에 의해 제조되는 활성화된 예비중합체의 정제
- 를 포함하는 제조 방법.

청구항 9

제8항에 있어서, 제1 성분은 글리세롤을 포함하는 제조 방법.

청구항 10

제8항 또는 제9항에 있어서, 제2 성분은 세박산을 포함하는 제조 방법.

청구항 11

제8항 또는 제9항에 있어서, 아크릴화제는 염화아크릴로일인 제조 방법.

청구항 12

제8항에 있어서, 친핵체는 에탄올을 포함하는 제조 방법.

청구항 13

제8항 또는 제9항에 있어서, 정제는 여과 및/또는 염수 세척을 포함하는 제조 방법.

청구항 14

제1항에 따른 조성물 또는 제8항에 따른 방법에 의해 제조된 조성물의 경화 방법으로서, 광개시제의 존재 하에 광으로 조성물을 경화시키는 것을 포함하는 경화 방법.

청구항 15

제14항에 따른 방법에 의해 수득가능한 경화된 조성물.

청구항 16

제1항 또는 제2항에 있어서, 조직을 접착시키거나 또는 봉합시키기 위해 사용되는 조성물.

청구항 17

제1항 또는 제2항에 있어서, 조직을 의료 장치의 표면에 접착시키기 위해 사용되는 조성물.

청구항 18

삭제

청구항 19

삭제

청구항 20

삭제

청구항 21

삭제

청구항 22

삭제

발명의 설명**기술 분야**

[0001]

본 발명은 조성물, 조성물의 제조 방법, 조성물의 경화 방법, 이로부터 수득가능한 경화된 조성물, 조성물의 용도 및 조성물의 사용 방법에 관한 것이다.

배경 기술

[0002]

심장 절개 수술은 전형적으로 심혈관 구조의 부착 또는 봉합 기반 폐쇄(suture-based closure)를 필요로 한다. 그러나, 이는 보다 긴 수술 시간, 출혈 또는 피열(dehiscence)의 합병증의 증가된 위험, 및 이에 따른 악화된 결과를 야기하는 어린 유아 조직의 약함 및 질환에 걸리거나 또는 손상된 성인 조직으로 인해 기술적으로 도전적인 것일 수 있다. 또한, 심폐 바이패스(CPB)는 심장 절개 수술에 대해 요구되고, 이는 염증 반응 및 잠재적 신경적 합병증을 포함하는 상당한 부작용을 가진다.

[0003]

심장의 결함 예컨대 심방 및 심실 중격 결손(attrial and ventricular septal defect)(ASD 및 VSD)의 봉합을 위한 카테터-기반 중재시술은 최근 과정의 침습을 감소시키기 위해 부상되고 있고, 박동하는 심장 내에 장치를 고정하는 것이 주요 극복과제로 남아있다. 상세하게는, 심장 중격 결손의 카테터-기반 봉합을 위한 장치의 고정은 현재 조직을 고정하는 기계적 수단을 필요로 한다. 이는 중요한 구조, 예컨대 심장 판막 또는 특수 전도 조직에 대해 손상을 야기할 수 있다. 또한, 부적절한 조직 가장자리가 결손 주변에 존재하는 경우, 인공삽입물이 축출될 수 있고, 이는 주변 구조를 손상시키고, 또한 남아있는 결손을 벗어나, 장치 적용이 제한된다. 이에 따라, 이러한 방법은 결손의 해부학상 위치 및 기하학적 형상에 따라 선별된 환자에서만 적용될 수 있다.

[0004]

급속하게 경화되는 연질의 유연한 조직 실런트는 유의미한 실런트 특성을 가지고, 생체적합성이고, 혈액의 존재 하에서의 작용은 강력한 해결수단을 제공한다. 이는 기계적 포착 또는 고정에 대한 필요 없이 조직 표면 또는 보철 장치를 함께 조직에 접착하기 위해 사용될 수 있으며, 이에 의해 조직 압착 및 미란(erosion)이 회피되고, 이는 또한 최소 침습 수술 과정에서 이용될 수 있다. 이러한 물질은 최소 침습 심장 봉합뿐만 아니라, 잠재적으로 최소 흉터 및 손상을 가진 연조직의 복구시 넓은 범위의 응용분야에서 찾을 수 있다. 예를 들면, 혈관 수술 시, 봉합 기반 문합(suture-based anastomosis)은 항상 즉각적 지혈 봉합을 야기하는 것은 아니고, 혈전증에 대해 취약하게 하는 내피에서의 부정(irregularity)이 일어날 수 있다. 또한, 영구적 봉합의 존재는 수술 부분에서 추가적 염증 및 흉터를 갖는 외부 신체 반응을 야기할 수 있고, 이는 말단 혈관 폐색의 위험이 증가될 수 있

다. 조직 실런트는 즉각적으로 봉합되고, 최소 흉터 또는 조직 손상을 갖는 이러한 수술을 달성할 수 있다.

[0005] 특별하게는 심혈관 및/또는 위장 적용을 위한 이상적인 조직 실런트는 대부분의 하기 특성을 가져야 한다: (1) 적용 부위에서 유지되면서도 원하는 부분에 용이한 적용을 가능하게 하는, 경화 이전의 최적 점도 또는 액체 유사 특성, (2) 체액에 의한 최소의 씻겨짐 및 최초 침습 과정 동안의 이식된 디바이스의 재배치 및 이의 전달을 용이하게 하기 위한 원하는 경우만의 활성화, (3) 특별하게는 혈액 및/또는 다른 체액의 존재 하에서의 유의미한 접착 강도, (4) 고도의 이동성 조직에의 접착의 기계적 하중, 예를 들면 심장의 수축, 또는 대혈관에서의 맥박에 저항하는 능력, (5) 지혈 및/또는 기밀 봉합을 형성하는 능력, (6) 최소 염증 반응, 및 (7) 치유 과정에 대해 중요한, 특히 성장하는 신체에서의 외래 물질의 장기 영향이 불확실하기 때문에 소아과 적용분야에 대해 중요한 생분해성.

[0006] 불행하게도, 현재 임상적으로 이용가능한 실런트, 예컨대 의료적 등급의 시아노아크릴레이트(CA) 또는 페브린 실런트는 용이하게 씻겨지거나 또는 동적 습윤 조건 하에 경화되고, 독성이며, 이에 따라 내부적으로 사용될 수 없으며, 및/또는 취약한 실런트 및/또는 접착제 특성을 나타내어 이로써 이들은 심실 및 주요 혈관 내부의 힘에 견딜 수 없다. 또한, 수많은 이러한 실런트는 디바이스의 미세 조정 또는 재배치를 매우 어렵게 하는 활성화 특성을 나타낸다. 또한, 개발 중인 수많은 실런트는 단지 조직 표면에서의 작용기와의 화학 반응을 통해서만 조직 봉합을 달성하고, 이에 따라 혈액의 존재 하에 효과적이지 못하게 된다.

[0007] 시아노아크릴레이트에 대한 대안이 연구되고 있다. US 8143042 B2는 가교결합성 작용기, 예컨대 아크릴레이트기를 함유하는 예비중합체의 가교결합에 의해 제조되는 생분해성 엘라스토머를 기재하고 있다. 또한, 이는 중합체의 점성을 증가시키기 위해 중합체 상의 유리 하이드록실기의 수를 증가시키는 것이 바람직함을 개시하고 있다. 또한, 골격 종의 하이드록실기의 수를 증가시키는 것은 생리학적 용액에서의 향상된 소수성 가용성(hydrophobicity solubility)을 야기한다. 이는 중합체의 접착의 주요 메카니즘은 작용기들, 예를 들면, 중합체 및 이것이 적용되는 조직 상의 유리 하이드록실기들 간의 화학적 상호작용임을 제시한다. 그러나, 이러한 유형의 화학적 상호작용은 문헌[Artzi et al., *Adv. Mater.* 21, 3399-3403 (2009)]에 나타난 바와 같이 체액, 특히 혈액의 존재 하에 효과적이지 않게 된다.

[0008] 마찬가지로, 문헌[Mahdavi, et al., 2008, *PNAS*, 2307-2312]은 나노패턴화된 엘라스토머성 중합체를 기재하고 있고, DXTA 중의 말단 알데하이드기와 조직의 단백질 중의 아민기 사이의 공유 가교결합을 촉진함으로써 접착제의 접착 강도를 증가시키기 위해 알데하이드 작용기를 갖는 산화된 텍스트란(DXTA)의 박막에 적용하는 것을 제안한다.

[0009] 본질적으로 경화 과정 동안 생성된 라디칼과 조직의 작용기 사이의 공유 결합에 기초한 이러한 접착 메카니즘은 다수의 제한을 가진다. 반응성 화학물질을 갖는 접착제의 사용은 예비중합체의 적용 이전에 조직 표면이 건조될 것을 요구하고, 이는 심장 분야, 예컨대 비상 조치 과정에서의 사용이 매우 어려운 극복과제가 되게 한다. 추가적으로, 반응성 화학물질은 단백질 또는 조직을 변성시킬 수 있고, 바람직하지 않은 면역 반응 예컨대 국소적 염증을 촉진하고, 이는 접착 거부반응을 야기할 수 있다. 또한, 단지 조직의 표면에만 결합하는 반응성 화학물질은 계면이 보다 구분되고, 이에 따라 접착제와 조직 사이의 계면에서 기계적 특성에 있어서의 불일치가 존재할 수 있기 때문에 더 낮은 접착력을 가지기 쉽다.

[0010] 엘라스토머성의 가교결합된 폴리에스테르는 US 20130231412 A1에 개시되어 있다. 생분해성 중합체는 US 7722894 B2에 개시되어 있다. 접착제 물품은 WO2009067482 A1 및 WO2014190302 A1에 개시되어 있다. 혈액 내성 수술용 접착제는 문헌["A Blood-Resistant Surgical Glue for Minimally Invasive Repair of Vessels and Heart Defects" *Sci Transl Med*, 2014년 1월 8일: Vol. 6, Issue 218, p. 218ra6, Nora Lang, Maria Pereira 이외 다수] 및 WO2014190302 A1에 기재되어 있다. 그러나, 원하는 부위에 용이하게 적용될 수 있고, 경화 이전에 원하는 부위에 원위치에서 유지되고, 체액에 의해 씻겨 제거되지 않고, 생체적합성이고 (비독성), 심지어 체액, 예컨대 혈액의 존재 하에서도 심실 및 주요 혈관의 내부에서 조우되는 것과 같은 강한 실런트/접착제 힘을 나타내는, 개선되고 상업적으로 실시가능한 조직 실런트/접착제에 대한 필요성이 여전히 존재한다.

발명의 내용

본 발명의 요약

[0011] 본 발명은 일반 화학식 $(-A-B-)_n$ 의 중합체 단위를 포함하는 예비중합체를 포함하는 조성물을 제공하고, 상기 식에서 A는 치환된 또는 비치환된 에스테르를 나타내고, B는 2개 이상의 산 에스테르 작용기를 포함하는 치환된

또는 비치환된 산 에스테르를 나타내고, n은 1 초과의 정수를 나타내고; 조성물에서 그라프팅된 무수물의 함량은 다중산 1mol당 0.05mol 미만이다.

[0013] 또한, 본 발명은 본 발명에 따른 조성물의 제조 방법을 제공한다.

[0014] 본 발명은 추가로 자극, 예를 들면, 광개시제의 존재 하의 광으로 조성물을 경화시키는 것을 포함하는, 본 발명에 따른 조성물의 경화 방법을 제공한다.

[0015] 또한, 본 발명은 본 발명에 따른 경화 방법에 의해 수득가능한 경화된 조성물을 제공한다. 바람직한 구현예에 따라, 상기 경화된 조성물은, 즉, 이는 액체 또는 기체의 누출을 방지하는 봉합을 제공할 수 있는 실린트이다.

[0016] 본 발명은 추가로 조직을 접착시키거나 또는 봉합시키기 위한 또는 의료 장치의 표면에 조직을 접착하기 위한 본 발명에 따른 조성물의 사용 방법 및 용도를 제공한다.

[0017] 또한, 본 발명은 조직의 봉합 방법을 제공하며, 본 방법은 조직의 표면에 본 발명에 따른 조성물을 적용하는 단계 및 상기 조성물을 경화시키는 단계를 포함한다.

[0018] 본 발명은 추가로 의료 장치의 표면에 조직을 접착시키기 위한 방법을 제공하며, 본 방법은 본 발명에 따른 조성물을 조직 및/또는 의료 장치의 표면에 적용하는 단계 및 상기 조성물을 경화시키는 단계를 포함한다. 바람직한 구현예에서, 의료 장치는 또 다른 의료 장치에 접착될 수 있거나, 또는 의료 장치의 일부가 의료 장치의 어셈블리 내에서 함께 접착될 수 있다.

도면의 간단한 설명

[0019] 도 1 내지 3 및 5는 본 발명에 따른 조성물의 폴리 성능(burst performance)을 나타내는 그래프이다.

도 4는 본 발명에 따른 조성물을 사용하여 봉합된 대퇴 동맥 이식편의 사진이다.

도 6은 피브린 단독(FN), 폴리테트라플루오로에틸렌(PTFE)으로 코팅된 피브린, 또는 폴리글리세롤 세바케이트 아크릴레이트(PGSA)로 코팅된 피브린의 존재 하의 두개관 결손부에서의 골 성장을 나타낸다. 이는 랫트 두부의 3D 도면, 0주 및 4주차의 두개관 결손부의 3D 단층 골집적적 재구성, 및 상이한 성분으로의 두개관 결손부에서의 새로운 골 형성의 체적을 나타낸다.

도 7은 상이한 두께를 갖는 PGSA 디스크로부터의 모델 약물의 방출을 나타내는 그래프이다.

도 8은 상이한 정도의 아크릴화를 갖는 PGSA 디스크로부터의 모델 약물의 방출을 나타내는 그래프이다.

도 9는 3D 인쇄된 PGSA의 사진이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

예비중합체

[0020] 본 발명에 따른 예비중합체는 일반 화학식 $(-A-B-)_n$ 의 중합체 단위를 포함하고, 상기 식에서, A는 치환된 또는 비치환된 에스테르를 나타내고, B는 2개 이상의 산 또는 산 에스테르 작용기를 포함하는 치환된 또는 비치환된 산 또는 산 에스테르를 나타내고, n은 1 초과의 정수를 나타낸다.

[0021] 성분 A는 폴리올, 예컨대 디올, 트리올, 테트라올 이상의 것으로부터 유도될 수 있다. 적합한 폴리올은 디올, 예컨대 알칸 디올; 트리올, 예컨대 글리세롤, 트리메틸올프로판, 트리에탄올아민; 테트라올, 예컨대 에리트리톨, 펜타에리트리톨; 및 더 고차의 폴리올, 예컨대 소르비톨을 포함한다. 불포화된 디올, 예컨대 테트라데카-2,12-디엔-1,14-디올, 또는 메크로모노머 디올 예컨대, 예를 들면 산화폴리에틸렌, 및 N-메틸디에타노아민(MDEA)을 포함하는 다른 디올이 사용될 수 있다. 바람직하게는, 폴리올은 치환된 또는 비치환된 글리세롤이다.

[0022] 성분 B는 다중산, 예컨대 이산 또는 보다 고차의 산으로부터 유도될 수 있다. 다양한 이산, 또는 그 이상의 다른 산이 사용될 수 있다. 예시적인 산은 비제한적으로 글루타르산(5개의 탄소), 아디프산(6개의 탄소), 피넬산(7개의 탄소), 세박산(8개의 탄소), 및 아젤라산(9개의 탄소)를 포함한다. 예시적인 장쇄 이산은 10개 초과, 15개 초과, 20개 초과, 25개 초과의 탄소 원자를 갖는 이산을 포함한다. 비-지방족 이산이 또한 사용될 수 있다. 예를 들면, 다수의 부류의 하나 이상의 이중 결합을 갖는 상기 이산이 폴리올-이산 공중합체를 제조하기 위해 사용될 수 있다. 바람직하게는, 이산은 치환된 또는 비치환된 세박산이다.

- [0024] 그 내용이 본원에 참조로 포함된 미국특허출원 공보 제2011-0008277호, 미국특허 제7,722,894호, 및 미국특허 제8,143,042호에 기재된 폴리올계 중합체가 또한 엘라스토머성 중합체 물질을 형성하기 위한 예비중합체로 사용될 수 있다.
- [0025] 다수의 치환기, 예컨대 아민, 알데하이드, 하이드라자이드, 아크릴레이트 및 방향족기는 탄소 사슬에 도입될 수 있다. 예시적인 방향족 이산은 테레프탈산 및 카복시페녹시-프로판을 포함한다. 또한, 이산은 마찬가지로 치환기를 포함할 수 있다. 예를 들면, 반응성기 예컨대 아민 및 하이드록실은 가교결합에 이용가능한 부위의 수를 증가시키기 위해 사용될 수 있다. 아미노산 및 다른 생체분자는 생물학적 특성을 변경하기 위해 사용될 수 있다. 방향족기, 지방족기, 및 할로겐 원자는 중합체 중의 내부-사슬 상호작용을 변경하기 위해 사용될 수 있다.
- [0026] 예비-중합체는 폴리아미드 또는 폴리우레탄 골격을 추가로 포함할 수 있다. 예를 들면, 폴리아민(2개 이상의 아미노기를 포함함)이 폴리올과 함께 또는 폴리올과의 반응 이후 다중산과 반응시키기 위해 사용될 수 있다. 예시적인 폴리(에스테르 아미드)는 문헌[Cheng, et al., Adv. Mater. 2011, 23, 1195-11100]에 기재된 것을 포함하고, 이의 내용은 본원에 참조로 포함된다. 다른 예에서, 폴리이소시아네이트(2개 이상의 이소시아네이트기를 포함함)가 폴리올과 함께 또는 폴리올과의 반응 이후 다중산과 반응시키기 위해 사용될 수 있다. 예시적인 폴리에스테르 우레탄은 US2013231412에 기재된 것을 포함한다.
- [0027] 굴절률과 함께 구비된 젤투과 크로마토그래피로 측정된 예비중합체의 중량 평균 분자량은 약 1,000 달톤 내지 약 1,000,000 달톤, 약 1,000 달톤 내지 약 1,000,000 달톤, 바람직하게는 약 2,000 달톤 내지 약 500,000 달톤, 보다 바람직하게는 약 2,000 달톤 내지 약 250,000 달톤, 가장 바람직하게는 약 2,000 달톤 내지 약 100,000 달톤일 수 있다. 중량 평균 분자량은 약 100,000 달톤 미만, 약 75,000 달톤 미만, 약 50,000 달톤 미만, 약 40,000 달톤 미만, 약 30,000 달톤 미만, 또는 약 20,000 달톤 미만일 수 있다. 중량 평균 분자량은 약 1000 달톤 내지 약 10,000 달톤, 약 2000 달톤 내지 약 10,000 달톤, 약 3000 달톤 내지 약 10,000 달톤, 약 5,000 달톤 내지 약 10,000 달톤일 수 있다. 바람직하게는, 이것은 약 3000 달톤이다.
- [0028] 본원에 사용되는 용어 "약"은 주어진 값 또는 범위의 10% 이내, 바람직하게는 8% 이내, 보다 바람직하게는 5% 이내를 의미한다. 특정 구현예에 따라, "약 X"는 X를 의미한다.
- [0029] 예비중합체는 굴절률과 함께 구비된 젤투과 크로마토그래피에 의해 측정되는 20.0 미만, 보다 바람직하게는 10.0 미만, 보다 바람직하게는 5.0 미만, 보다 더 바람직하게는 2.5 미만의 다분산도를 가질 수 있다. 바람직하게는 이는 약 2.5이다.
- [0030] 예비중합체는 80°C에서 100 내지 2000 cP, 보다 바람직하게는 200 내지 1000 cP, 보다 더 바람직하게는 300 내지 500 cP의 용융 점도를 가질 수 있다.
- [0031] 예비중합체는 중합체의 1 내지 200 mg KOH/g, 보다 바람직하게는 중합체의 10 내지 100 mg KOH/g, 보다 더 바람직하게는 중합체의 50 내지 100 mg KOH/g의 산가를 가질 수 있다. 바람직하게는, 이는 중합체의 약 80 mg KOH/g이다.
- [0032] 예비중합체에서의 다중산에 대한 폴리올의 몰비는 1:1, 1:2, 1:3, 1:4, 1:5, 1:6, 1:7, 1:8, 1:9 및 1:10, 10:1, 9:1, 8:1, 7:1, 6:1, 5:1, 4:1, 3:1, 2:1, 1:1일 수 있다. 다중산에 대한 폴리올의 몰비는 또한 2:3, 3:2, 3:4, 또는 4:3일 수 있다. 또한, 중합체는 2개 이상의 상이한 비의 혼합물의 결과일 수 있다. 바람직하게는 이는 약 1:1이다.
- [0033] 활성화된 예비중합체
- [0034] 본 발명의 예비중합체는 바람직하게는 활성화된다. 이는 가교결합을 형성하기 위해 반응될 수 있거나 또는 반응되는 작용기를 도입함으로써 활성화될 수 있다. 예비중합체는 예비중합체 골격 상의 하나 이상의 작용기를 반응할 수 있거나 또는 반응될 수 있는 하나 이상의 작용기와 반응시켜 활성화시킴으로써 경화된 중합체를 야기하는 가교결합을 형성한다.
- [0035] 예비중합체 골격 상에서 활성화되는 적절한 작용기는 하이드록시기, 카복실산기, 아민, 및 이들의 조합, 바람직하게는 하이드록시 및/또는 카복실산을 포함한다. 예비중합체 상의 유리 하이드록실 또는 카복실산기는 중합체 사슬들 사이에 가교결합을 형성할 수 있는 모이어티로 하이드록시기를 작용화시킴으로써 활성화될 수 있다. 활성화되는 기는 예비-중합체 내의 A 및/또는 B 모이어티 상의 유리 하이드록실 또는 카복실산기일 수 있다.
- [0036] 유리 하이드록시 또는 카복실기는 다양한 작용기, 예를 들면 비닐기로 작용화될 수 있다. 비닐기는 당해 기술분

야에 공지된 다양한 기술, 예컨대 비닐화 또는 아크릴화에 의해 도입될 수 있다. 본 발명에 따라, 비닐기는 하기 구조 $-CR_1=CR_2R_3$ 를 포함하고, 상기 식에서, R_1 , R_2 , R_3 는 서로 독립적으로 H, 알킬 예컨대 메틸, 에틸, 아릴 예컨대 페닐, 치환된 알킬, 치환된 아릴, 카복실산, 에스테르, 아미드, 아민, 우레탄, 에테르, 및 카보닐로 이루어진 군으로부터 선택된다.

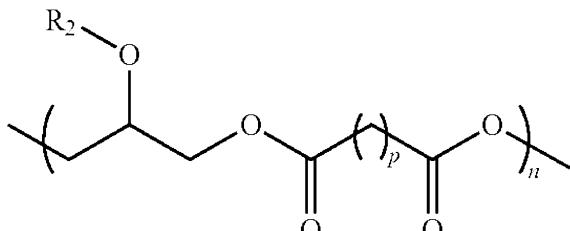
[0037] 바람직하게는, 작용기는 아크릴레이트기이거나 또는 이를 포함한다. 본 발명에 따라, 아크릴레이트기는 치환된 또는 비치환된 아크릴로일기를 포함하는 모이어티이다. 아크릴레이트는 하기 기 $-C(=O)-CR_1=CR_2R_3$ 를 포함할 수 있고, 상기 식에서, R_1 , R_2 , R_3 는 서로 독립적으로 H, 알킬 예컨대 메틸 또는 에틸, 아릴 예컨대 페닐, 치환된 알킬, 치환된 아릴, 카복실산, 에스테르, 아미드, 아민, 우레탄, 에테르, 및 카보닐로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0038] 바람직하게는, R_1 , R_2 및 R_3 는 H이고; 또는 R_1 은 CH_3 이고, R_2 및 R_3 는 H이고; 또는 R_1 및 R_2 는 H이고, R_3 는 CH_3 이고; 또는 R_1 및 R_2 는 H이고, R_3 는 페닐이다.

[0039] 또한, 비닐기는 예비중합체 상의 유리 카복실기를 사용하여 예비중합체의 골격에 도입될 수 있다. 예를 들면, 히드록시에틸 메타크릴레이트는 카보닐 디이미다졸 활성화 화학을 사용하여 예비중합체의 COOH 기를 통해 도입될 수 있다.

[0040] 활성화도는 변화될 수 있고, 실온 또는 최대 $40^{\circ}C$, 바람직하게는 $37^{\circ}C$ 의 고온에서 최적의 파열 성능 특성을 달성하기 위해 다중산 또는 폴리올 1mol당 0.2 내지 0.9 mol, 바람직하게는 다중산 또는 폴리올 1mol당 0.3 내지 0.8 mol, 가장 바람직하게는 다중산 또는 폴리올 1mol당 0.4 내지 0.6 mol, 예컨대 다중산 또는 폴리올 1mol당 0.5 mol일 수 있다. 활성화도가 상기 기재된 바와 같고, 반응성 작용기가 아크릴레이트인 경우, 즉 상기와 같은 아크릴화도가 가장 바람직하다.

[0041] 활성화된 예비중합체는 바람직하게는 하기 일반 화학식 (I)을 가진다:

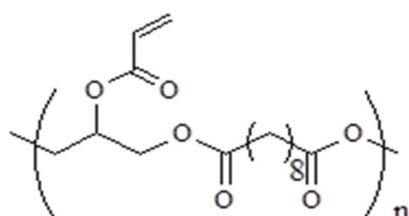


[0042] [0043] 상기 식에서, n 및 p 는 독립적으로 1 이상의 정수를 나타내고, 각 개별적인 단위에서의 R_2 는 수소 또는 중합체 사슬 또는 $-C(=O)-CR_3=CR_4R_5$ 를 나타내고, 상기 식에서 R_3 , R_4 , R_5 는 서로 독립적으로 H, 알킬 예컨대 메틸 또는 에틸, 아릴 예컨대 페닐, 치환된 알킬, 치환된 아릴, 카복실산, 에스테르, 아미드, 아민, 우레탄, 에테르, 및 카보닐로 이루어진 군에서 선택된다.

[0044] 바람직하게는, R_3 , R_4 및 R_5 는 H이고; 또는 R_3 는 CH_3 이고, R_4 및 R_5 는 H이고; 또는 R_3 및 R_4 는 H이고, R_5 는 CH_3 이고; 또는 R_3 및 R_4 는 H이고, R_5 는 페닐이다.

[0045] 바람직하게는, p 는 1-20, 보다 바람직하게는 2-10, 보다 더 바람직하게는 4-10의 정수이다. $p=8$ 인 경우가 가장 바람직하다.

[0046] 바람직한 예비중합체는 하기 구조를 가진다:



[0047]

[0048]

상기 식에서, n은 1 이상의 정수를 나타낸다.

[0049]

아크릴레이트 또는 다른 비닐기 이외에, 다른 제제가 예비중합체를 활성화시키기 위해 사용될 수 있다. 이러한 제제의 예는 비제한적으로, 촉매로서의 효소, 포스젠-유형 시약, 이산 염화물, 비스-무수물, 비스-할라이드, 금 속 표면, 및 이들의 조합을 사용하는, 글리시딜, 에파클로로히드린, 트리페닐포스핀, 디에틸 아조디카복실레이트(DEAD), 디아지린, 디비닐아디페이트, 및 디비닐세바케이트를 포함한다. 이 제제는 추가로 이소시아네이트, 알데하이드, 에폭시, 비닐 에테르, 티올, DOPA 잔기 또는 N-하이드록시석신이미드 작용기를 포함한다.

[0050]

활성화된 예비중합체는 추가로 하나 이상의 추가적인 물질과 반응하여 중합체 사슬들 간의 가교결합을 변경할 수 있다. 예를 들면, 경화/가교결합 이전에 또는 그 과정에서, 하나 이상의 하이드로겔 또는 다른 올리고머성 또는 단량체성 또는 중합체 전구체(예를 들면, 아크릴레이트기를 함유하도록 개질될 수 있는 전구체) 예컨대 폴리(에틸렌 글리콜), 텍스트란, 키토산, 하이알루론산, 알기네이트, 예를 들면, 아크릴산을 포함하는 다른 아크릴레이트 기반 전구체, 부틸 아크릴레이트, 2-에틸헥실 아크릴레이트, 메틸 아크릴레이트, 에틸 아크릴레이트, 아크릴로니트릴, n-부탄올, 메틸 메타크릴레이트, 아크릴 무수물, 메타크릴산 무수물 및 TMPTA, 트리메틸올 프로판 트리메타크릴레이트, 펜타에리트리톨 트리메타크릴레이트, 펜타에리트리톨 테트라메타크릴레이트, 에틸렌 글리콜 디메타크릴레이트, 디펜타에리트리톨 펜타 아크릴레이트, 비스-GMA(비스 폐놀 A 글리시딜 메타크릴레이트) 및 TEGDMA(트리-에틸렌, 글리콜 디메타크릴레이트), 수크로오스 아크릴레이트; 다른 티올 기반 전구체(단량체성 또는 중합체); 다른 에폭시 기반 전구체; 및 이들의 조합이 아크릴레이트화된 예비중합체(예를 들면, PGSA)와 반응될 수 있다.

[0051]

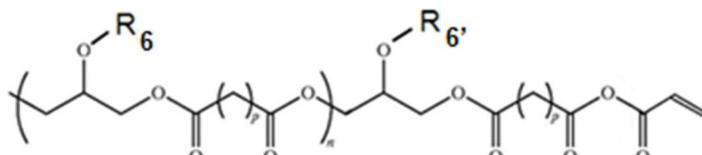
활성화된 예비중합체는 착색제의 존재 하에 제조되고 및/또는 이와 혼합될 수 있다. 착색제의 바람직한 예는 의료 장치, 약학적 제품 또는 화장품에 사용하기 위해 FDA에 의해 권장되는 것이다. <http://www.fda.gov/ForIndustry/ColorAdditives/ColorAdditiveInventories/>를 참조한다. 보다 바람직하게는, 이러한 제제는 FD&C 1이다.

[0052]

무수물

[0053]

본 발명의 발명자들은 무수물 화합물이 예를 들면 염화아크릴로일(AcCl) 및 유리 카복실산의 반응을 통한 예비 중합체의 활성화로부터 생성될 수 있다는 것을 인식하였다. 이러한 무수물의 예는 하기 일반 화학식 (II)를 가진다:



[0054]

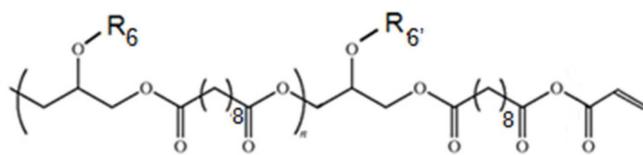
상기 식에서, p 및 n은 각각 독립적으로 1 이상의 정수를 나타내고; 각 개별적인 단위에서의 R₆ 및 R_{6'}는 독립적이며, 중합체 사슬일 수 있거나 또는 각 개별적인 단위에서의 R₆ 및 R_{6'}는 독립적이고 -C(=O)-CR₃=CR₄R₅일 수 있고, 여기서 R₃, R₄, R₅는 서로 독립적으로 H, 알킬 예컨대 메틸 또는 에틸, 아릴 예컨대 폐닐, 치환된 알킬, 치환된 아릴, 카복실산, 에스테르, 아미드, 아민, 우레탄, 에테르, 및 카보닐로 이루어진 군으로부터 선택되고; 또는 각 개별적인 단위에서의 R₆ 및 R_{6'}는 독립적이며, 알킬, 아릴, 헤테로사이클, 사이클로알킬, 방향족 헤테로사이클, 멀티사이클로알킬, 에스테르, 에테르, 할라이드, 카복실산, 아미노, 알킬아미노, 디알킬아미노, 트리알킬아미노, 아미도, 카바모일, 티오에테르, 티올, 알콕시, 또는 우레이도기일 수 있다.

[0056]

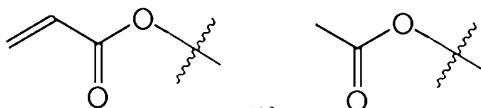
p는 1-20, 2-10, 또는 십지어 4-10의 정수, 예컨대 p=8일 수 있다.

[0057]

무수물은 하기 구조를 가질 수 있다:



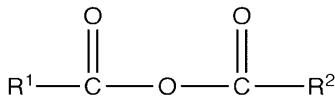
[0058]



상기 식에서, R_6 또는 R_6' 는 독립적으로 중합체 사슬 또는 또는 을 나타낸다.

예비중합체의 활성화 과정에서, 비대칭형 및 대칭형 무수물 모두가 발생될 수 있다.

비대칭형 무수물(또한 혼합 무수물로서 지칭됨)은 하기 일반 구조식을 갖는 카복실산 무수물이다:



상기 식에서 R^1 및 R^2 는 상이하고 R^1 및 R^2 는 수소 원자 암기기 아릴기의 군에서 선택된다

대칭형 무수물을 하기 일ば 구조식을 갖는 카불식사 무수물이다:



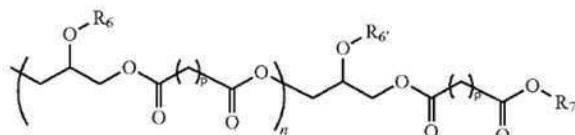
이 글은 저에게 있어 P^1 은 솔직한 일과 진실한 고백을 그려내는 실험이다.

본 발명의 발명자는 이하에서 무수물의 이러한 존재가 시간에 걸쳐 불순물(예를 들면, 저분자량 아크릴레이트)을 증가시키고, 조성물이 매우 도포되기 어렵게 되는 것을 야기하는 예비중합체의 불안정성과 상관되는 것을 나타내고 있다. 따라서, 시간에 걸쳐 불순물의 수준에서의 제한된 변화, 분자량에서의 제한된 변동, 및 이에 따른 점도에서의 제한된 변화를 갖는 실런트 및/또는 접착제로서 사용될 수 있는 예비중합체를 포함하는 안정한 조성물을 수립하는 것이 필요로 되다.

본 발명에 따라, 조성물에서의 그라프팅된 무수물의 총 함량의 몰비는 핵자기 공명(NMR)에 의해 측정되는 바와 같은 다중산 1mol당 0.05mol 미만이다. 바람직하게는, 조성물에 존재하는 그라프팅된 무수물이 존재하지 않는다. 보다 바람직하게는, 조성물에 존재하는 그라프팅된 또는 비그라프팅된 무수물이 존재하지 않는다.

조성물의 그라프팅된 무수물의 함량은 에탄올 캡핑에 의해 또는 다른 친핵성 치환 반응을 사용하여 합성 과정에서 조절될 수 있다. 이러한 화학 반응은 본 기술분야에 잘 알려져 있다. 이러한 반응에 대한 적합한 시약은 알코올, 아민 또는 설프하이드릴 화합물을 포함한다. 에탄올의 첨가는 바람직하게는 30 내지 50°C, 바람직하게는 35 내지 45°C의 범위, 예를 들면, 40°C의 온도에서가 바람직하다. 에탄올 캡핑 단계의 기간은 바람직하게는 10 내지 40시간 동안, 보다 바람직하게는 24시간 동안 실시된다. 에탄올에 대한 중합체 용액(~10% w/v)의 체적비는 20:1의 범위. 보다 바람직하게는 10:1의 범위. 보다 더 바람직하게는 5:1의 범위이다.

캡핑 단계시, 활성화된 예비중합체 사슬에서의 유리 카복실산 밀단의 구조는 하기와 같다:



상기 식에서, p 및 n 은 각각 개별적으로 1 이상의 정수를 나타내고; 각 개별적인 단위에서의 R_6 및 R_6' 는 독립적이며, 중합체 사슬일 수 있거나 또는 각 개별적인 단위에서 R_6 및 R_6' 는 독립적이며, $-C(=O)-CR_3=CR_4R_5$ 일 수 있으며, 여기서 R_3 , R_4 , R_5 는 서로 독립적으로 H , 알킬 예컨대 메틸, 또는 에틸, 아릴 예컨대 페닐, 치환된 알킬, 치환된 아릴, 카복실산, 에스테르, 아미드, 아민, 우레탄, 에테르, 및 카보닐로 이루어진 군으로부터 선택되거나; 또는 각 개별적인 단위에서 R_6 및 R_6' 는 독립적이며, $-H$, 알킬, 아릴, 헤테로사이클, 사이클로알킬, 방향족 헤테

로사이클, 멀티사이클로알킬, 에스테르, 에테르, 할라이드, 카복실산, 아미노, 알킬아미노, 디알킬아미노, 트리알킬아미노, 아미도, 카바모일, 티오에테르, 티올, 알록시, 또는 우레이도기일 수 있고; 여기서 R₇은 -H, 알킬예컨대 메틸 또는 에틸, 아릴 예컨대 페닐, 치환된 알킬, 치환된 아릴, 아민, 우레탄, 티올 또는 티오에스테르로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0073] 에탄올로의 캡핑의 경우, R₇은 -CH₂CH₃이다.

[0074] 미반응된 친핵성기는 예비중합체 활성화 이후 부분적으로 또는 완전하게 차단되거나 또는 보호될 수 있다. 차단 또는 보호 반응의 예는 본 기술분야에서 잘 알려져 있다. 히드록실 보호 또는 차단기는 아실; 환형 또는 비환형, 분지형 또는 비분지형, 치환된 또는 비치환된 알킬; 환형 또는 비환형, 분지형 또는 비분지형, 치환된 또는 비치환된 알케닐; 환형 또는 비환형, 분지형 또는 비분지형, 치환된 또는 비치환된 알키닐; 환형 또는 비환형, 분지형 또는 비분지형, 치환된 또는 비치환된 헤테로알케닐; 또는 환형 또는 비환형, 분지형 또는 비분지형, 치환된 또는 비치환된 헤테로알키닐; 치환된 또는 비치환된 아릴; 또는 치환된 또는 비치환된 헤테로아릴을 포함한다.

경화

[0075] 본 발명에 따른 조성물은 수술용 조성물일 수 있고, 조직 실런트 및/또는 접착제로서 사용될 수 있다. 조성물은 이들이 주사기 또는 카테터를 통해 원하는 부분에 적용될 수 있는 유동 특성을 가지나, 체액, 예컨대 물 및/또는 혈액에 의해 씻겨 제거되지 않고 적용 부위에서 원위치로 유지되기에 충분한 점성을 갖는다.

[0077] 바람직하게는, 조성물의 점도는 500 cP 내지 100000 cP, 보다 바람직하게는 1000 내지 50000 cP, 보다 더 바람직하게는 2000 내지 40000 cP, 가장 바람직하게는 2500 내지 25000 cP이다. 점도 분석은 2.2mL 챔버 및 SC4-14 스픈들을 갖는 브룩필드 DV-II + Pro 점도계를 사용하여 수행되고, 분석 과정에서의 속도는 5 내지 80 rpm로 변화된다. 상기 언급한 점도는 의료적 적용을 위한 관련 온도 범위, 즉, 실온 내지 최대 40°C, 바람직하게는 37°C로 존재한다.

[0078] 조성물은 또한 체액, 예컨대 혈액에 의한 씻겨짐에 저항적이도록 충분하게 소수성이다. 이는 원하는 부위로의 전달뿐만 아니라 최소 침습 수술 과정에서 본 발명의 조성물을 사용하여 이식된 디바이스의 재배치를 용이하게 한다. 소수성은 중합체 골격의 소수성 특징(예를 들면, 더 긴 알킬 사슬이 짧은 사슬보다 더 소수성임) 및 활성화도를 비롯하여 예비중합체의 화학적 조성에 좌우된다. 본 발명의 예비중합체는 경화 이전 가교결합을 포함하나, 이는 전형적으로 유기 용매, 예컨대 디클로로메탄 또는 에틸 아세테이트에서 가용성이기 때문에 완전하게 가교결합되지 않는다. 본 발명의 조성물은 경화시 실런트 강도에서의 실질적 감소 없이 투여 및 경화 이전에 체액, 예컨대 혈액에서 인큐베이션될 수 있다.

[0079] 본 발명의 조성물은 체액, 예컨대 혈액에서 안정적이다. 보다 상세하게는, 본 발명의 조성물은 가교결합을 개시하기 위해 의도적으로 인가되는 자극, 예컨대 광, 예를 들면 자외선, 열, 또는 화학 개시제의 존재 없이 체액에서 자발적으로 가교결합되지 않는다.

[0080] 본 조성물은 예컨대, 예를 들면 광개시 중합, 열개시 중합, 및 산화환원 개시 중합에 의해 자유 라디칼 개시 반응을 사용하여 경화될 수 있다.

[0081] 바람직하게는, 본 조성물은 반응을 촉진하기 위한 광개시제의 존재 하에 광, 예를 들면 자외선(UV)으로 조사된다. 적합한 광개시제의 예는 비제한적으로 하기를 포함한다: 2-디메톡시-2-페닐-아세토페논, 2-하이드록시-1-[4-(하이드록시에톡시)페닐]-2-메틸-1-프로파논(Irgacure 2959), 1-하이드록시사이클로헥실-1-페닐 케톤(Irgacure 184), 2-하이드록시-2-메틸-1-페닐-1-프로파논(Darocur 1173), 2-벤질-2-(디메틸아미노)-1-[4-모폴리닐] 페닐]-1-부탄온(Irgacure 369), 메틸벤조일포르메이트(Darocur MBF), 옥시-페닐-아세트산-2-[2-옥소-2-페닐-아세톡시-에톡시]-에틸 에스테르(Irgacure 754), 2-메틸-1-[4-(메틸티오)페닐]-2-(4-모폴리닐)-1-프로파논(Irgacure 907), 디페닐(2,4,6-트리메틸벤조일)-포스핀 옥사이드(Darocur TPO), 포스핀 옥사이드, 페닐 비스(2,4,6-트리메틸 벤조일)(Irgacure 819), 및 이들의 조합.

[0082] 바람직하게는, 본 조성물은 반응을 촉진하기 위한 광개시제의 존재 하에 가시광(전형적으로 청색광 또는 녹색광)으로 조사된다. 가시광에 대한 광개시제의 예는 비제한적으로 하기를 포함한다: 디페닐(2,4,6-트리메틸벤조일)-포스핀 옥사이드, 에오신 Y 디나트륨염, N-비닐-2-페롤리돈(NVP) 및 트리에탄올아민, 및 캄포르퀴논.

[0083] 생체내 광중합 및 다른 의료적 적용과 관련된 조성물의 응용분야에서, 세포친화성 광개시제의 사용이 바람직하며, 관리 기관에 의해 요구될 수 있다. 넓은 범위의 포유동물 세포 유형 및 종에 걸쳐 최소 세포독성(세포

사멸)을 야기하는 광개시제 Irgacure 2959가 사용될 수 있고, 그러나, 비독성적 양에 의해 이의 위험을 감소시키는 것이 가능하다.

[0084] 광중합이 일어나게 하기 위해서, 본 조성물(및 적용가능한 경우 이것이 적용되는 기재)은 바람직하게는 심지어 이것이 착색된 경우에도 광에 대해 충분하게 투과성이다.

[0085] 본 조성물이 생체내 경화되는 응용분야에서, 경화가 일어나는 온도는 바람직하게는 조성물이 적용되는 조작을 손상시키지 않도록 조절된다. 이러한 조절은 경화 광노출 시간(예를 들면, 60초 미만, 바람직하게는 30초 미만)을 감소시키기 위해 관리될 수 있다. 바람직하게는, 본 조성물은 조사 과정에서 45°C 이하, 보다 바람직하게는 37°C 이하, 보다 더 바람직하게 25°C 이하로 가열된다.

[0086] 광화학적 가교결합 이외에, 본 조성물은 열적으로 미츠노부-유형 반응(Mitsunobu-type reaction), 산화환원-쌍개시 중합, 예를 들면 벤조일 파산화물, N,N,-디메틸-p-톨루이딘, 과황산암모늄, 또는 테트라메틸렌디아민(TEMED)에 의해 및 이작용성 살프하이드릴 화합물을 사용하는 마이클 유형 첨가 반응(Michael-type addition)에 의해 경화될 수 있다.

[0087] 중합시, 예비중합체는 개선된 실런트 특성을 갖는 가교결합된 네트워크를 형성하고, 심지어 혈액 및 다른 체액의 존재 하에 충분한 실런트 강도를 나타낸다. 경화 이후 수득되는 본 발명의 실런트는 바람직하게는 기저 조직의 움직임, 예를 들면, 심장 및 혈관의 수축에 저항성이도록 충분하게 탄성적이다. 실런트는 봉합을 제공할 수 있고, 이는 유체 또는 가스의 누출을 방지한다. 실런트는 바람직하게는 생분해성 및 생체적합성이, 이는 최소 염증 반응을 야기한다. 실런트는 바람직하게는 엘라스토머성이다.

[0088] 생분해성은 생체내에서 예컨대 인산 완충 식염수(PBS) 중에서 또는 산성 또는 알칼리성 조건 하에 평가될 수 있다. 생분해성은 또한 동물, 예컨대, 마우스, 래트, 개, 돼지 또는 인간의 생체내에서 평가될 수 있다. 분해 속도는 시험관내 또는 생체내에서 시간에 걸쳐 중합체의 질량의 손실 및/또는 두께의 손실을 측정함으로써 평가될 수 있다.

[0089] 경화된 조성물은 80 mmHg 초과, 바람직하게는 100 mmHg 내지 200 mmHg의 범위 이상, 예를 들면 400mmHg 또는 500mmHg의 파열 압력을 나타낼 수 있다. 파열 압력 또는 강도는 조성물로 코팅된 절개부를 갖는 외식된 돼지의 경동맥 혈관을 파열하여 얻은 압력값을 지칭한다.

[0090] 또한, 경화된 조성물 단독 또는 패치 또는 조직 상에 코팅된 경화된 조성물은 바람직하게는 0.3 N/cm^2 이상, 보다 바람직하게는 0.5 N/cm^2 이상, 보다 더 바람직하게는 2 N/cm^2 이상, 예를 들면, 1.5 N/cm^2 내지 2 N/cm^2 이상의 90° 인발 접착 강도를 나타낸다. 인발 접착 강도는 평평한 기재, 예컨대 금속성 스타브 상에 고정된 돼지 장조직의 장막내, 혈관 또는 심근 조직과 같은 습윤 조직에 접착 물품 또는 샘플을 접착함으로써 얻어지는 접착력 값을 지칭한다. 90° 인발 접착 강도 시험은 접착제 탈착 이전에 표면적이 견딜 수 있는 (장력으로의) 최대 수직력을 결정한다.

[0091] 바람직한 구현예에 따라, 본 발명의 조성물은 광 개시제의 존재 하에 광으로 경화되고, 경화된 조성물은 0.5 N/cm^2 이상, 바람직하게는 1 N/cm^2 이상, 보다 더 바람직하게는 2 N/cm^2 이상, 예를 들면, 1.5 N/cm^2 내지 2 N/cm^2 , 그러나 바람직하게는 5 N/cm^2 초과, 예를 들면, 최대 6 N/cm^2 또는 7 N/cm^2 이상의 90° 인발 접착 강도를 나타낸다.

[0092] 본 발명의 조성물은 광 개시제의 존재 하에 광으로 경화되는 경우에 하기 특성 중 하나 이상을 가진다:

[0093] i) 0.3 N/cm^2 초과, 바람직하게는 0.5 N/cm^2 이상의 90° 인발 강도;

[0094] ii) 80 mmHg 초과, 바람직하게는 100 내지 200 mmHg 이상의 파열 성능.

[0095] 본 발명의 조성물은 실런트로서 사용되고, 즉, 경화 이후 배리어를 형성하거나 또는 공극 체적을 충전함으로써 (예를 들면, 유체, 기체) 누출을 방지할 수 있다.

[0096] 바람직한 구현예에 따라, 본 발명의 조성물은 또한 접착제로서 사용되고, 즉, 경화 이후 표면에 강하게 결합되거나 또는 하나의 표면을 다른 것에 결합할 수 있다.

[0097] 습윤된 생물학적 조직의 접착 및 봉합 이외에, 조성물은 폴리에틸렌 테레프탈레이트, 팽창된 폴리에틸렌 테레프탈레이트, 폴리에스테르, 폴리프로필렌, 실리콘, 폴리우레탄, 아크릴, 고정된 조직(예를 들면 심막), 세라믹 또

는 이들의 임의의 조합을 포함하는 다양한 친수성 또는 소수성, 천연 또는 합성 기재에 접착되고, 봉합될 수 있다.

[0098] 제조 방법

[0099] 본 발명의 조성물의 제조 방법은 하기를 포함한다:

[0100] i) 각 기의 R이 독립적으로 수소 또는 알킬인 일반 화학식 -OR의 2개 이상의 작용기를 포함하는 제1 성분; 및

[0101] 2개 이상의 산 에스테르 작용기를 포함하는 제2 성분의 중축합;

[0102] ii) 단계 i)에 의해 제조된 예비중합체의 활성화;

[0103] iii) 무수물 함량의 조절; 임의로

[0104] iv) 유리 하이드록실기의 차단; 및/또는 임의로

[0105] v) 단계 ii) 및/또는 iii) 및/또는 iv)에 의해 제조되는 활성화된 예비중합체의 정제.

[0106] 상기 제1 성분은 폴리올, 예컨대 디올, 트리올, 테트라올 이상의 것일 수 있다. 적합한 폴리올은 디올, 예컨대 알칸 디올; 트리올, 예컨대 글리세롤, 트리메틸올프로판, 트리에탄올아민; 테트라올, 예컨대 에리트리톨, 펜타에리트리톨; 및 더 고차의 폴리올, 예컨대 소르비톨을 포함한다. 불포화된 디올, 예컨대 테트라데카-2,12-디엔-1,14-디올, 또는 매크로모노머 디올 예컨대 폴리에틸렌 옥사이드, 및 N-메틸디에타노아민(MDEA)을 포함하는 다른 디올이 또한 사용될 수 있다. 바람직하게는, 폴리올은 치환된 또는 비치환된 글리세롤이다.

[0107] 상기 제2 성분은 다중산, 예컨대 이산 또는 더 고차의 산일 수 있다. 다양한 이산, 또는 더 고차의 산이 사용될 수 있다. 예시적인 산은 비제한적으로 글루타르산(5개의 탄소), 아디프산(6개의 탄소), 피멘산(7개의 탄소), 세박산(8개의 탄소), 및 아젤라산(9개의 탄소)을 포함한다. 예시적인 장쇄 이산은 10개 초파, 15개 초파, 20개 초파, 25개 초파의 탄소 원자를 갖는 이산을 포함한다. 비-지방족 이산이 또한 사용될 수 있다. 예를 들면, 하나 이상의 이중 결합을 갖는 여러 부류의 상기 이산이 폴리올-이산 공중합체를 제조하기 위해 사용될 수 있다.

[0108] 예시적인 방향족 이산은 테레프탈산 및 카복시페녹시-프로판을 포함한다. 이산은 또한 치환기 또한, 예를 들면 아민 및 하이드록실 치환기를 포함할 수 있다.

[0109] 바람직하게는, 이산은 치환된 또는 비치환된 세박산이다.

[0110] 상기 제1 및 제2 성분은 0.5:1 내지 1.5:1, 바람직하게는 0.9:1.1, 가장 바람직하게는 1:1의 제1 성분:제2 성분 몰비 범위로 함께 첨가된다. 제1 성분은 글리세롤이고, 제2 성분은 세박산이고, 1:1 몰비로 첨가되는 경우에, 세박산의 2개의 카복실기에 대해 글리세롤 상에 3개의 하이드록실기가 존재한다. 따라서, 글리세롤 상의 추가의 하이드록실기는 활성화 단계 과정에서 사용된다.

[0111] 단계 i)에 대한 조건은 특별히 제한되지 않으나, 100 내지 140°C, 바람직하게는 진공 하에서의 120 내지 130°C의 온도 범위, 바람직하게는 질소를 포함하는 불활성 분위기를 포함할 수 있다.

[0112] 단계 ii)의 활성화제는 바람직하게는 치환된 또는 비치환된 아크릴로일기를 포함하는 모이어티인 아크릴레이트기를 포함하는 아크릴화제(acrylating agent)이다. 아크릴레이트는 하기 기 $-C(=O)-CR_1=CR_2R_3$ 를 포함할 수 있고, 여기서 R_1 , R_2 , R_3 는 서로 독립적으로 H, 알킬 예컨대 메틸 또는 에틸, 아릴 예컨대 페닐, 치환된 알킬, 치환된 아릴, 카복실산, 에스테르, 아미드, 아민, 우레탄, 에테르, 및 카보닐로 이루어진 군에서 선택된다.

[0113] 바람직하게는, R_1 , R_2 및 R_3 는 H이고; 또는 R_1 은 CH_3 이고, R_2 및 R_3 는 H이고; 또는 R_1 및 R_2 는 H이고, R_3 는 CH_3O 이고; 또는 R_1 및 R_2 는 H이고, R_3 는 페닐이다.

[0114] 가장 바람직하게는, 아크릴화제는 염화아크릴로일이다.

[0115] 아크릴화 공정 과정에서, 아크릴화된 단량체의 카복실산기와의 반응으로부터 생성된 무수물이 형성될 수 있다. 바람직한 구현예에 따라, 무수물 함량은 에탄올 캡핑에 의해 또는 다른 친핵성 치환 반응을 사용하여 단계 (iii)에서 조절된다. 이러한 단계 (iii)에 대한 적합한 시약은 알코올, 아민 또는 설프하이드릴 화합물을 포함한다. 에탄올의 첨가는 바람직하게는 30 내지 50°C, 바람직하게는 35 내지 45°C의 범위, 예를 들면 40°C의 온도에서의 것이다. 에탄올 캡핑 단계의 기간은 바람직하게는 10 내지 40시간 동안, 보다 바람직하게는 24시간 동안 실시된다. 에탄올에 대한 중합체 용액의 체적비는 20:1의 범위, 보다 바람직하게는 10:1의 범위, 보다 더 바람

직하게는 5:1의 범위이다.

[0116] 하이드록실 차단 또는 보호가 수행될 수 있다 (단계 iv))). 본 기술분야에 알려진 기술이 적용될 수 있다. 바람직하게는, 하이드록실은 염화에타노일과 같은 화합물을 사용하는 아실화 반응을 통해 차단된다.

[0117] 나머지 수준의 그라프팅된 무수물이 바람직하게는 다중산 1mol당 0.05 mol 미만의 수준으로 제공될 수 있다.

[0118] 그라프팅된 무수물의 형성은 또한 활성화, 즉, 단계 (iv) 이전에 임의의 유리 카복실산기의 차단을 통해 예방될 수 있고, 이는 단계 (ii) 이전에 일어난다.

[0119] 단계 i) 내지 iv)는 예를 들면 디클로로메탄(DCM), 에틸 아세테이트(EtOAc), 디메틸아미노페리딘(DMAP), 및 트리에틸아민(TEA) 또는 이들의 임의의 조합을 포함하는 하나 이상의 용매 또는 촉매의 존재 하에 실시될 수 있다.

[0120] 정제 단계 v)는 임의의 용매 및 미반응된 생성물이 단계 iii) 및 iv)로부터 제조된 예비중합체로부터 제거되는 것을 보장하기 위해 실시된다. 이러한 단계는 여과 및/또는 수세척 단계를 포함할 수 있다. 이러한 단계 v)가 수세척 단계를 포함하는 경우에, 유기상과 수성상 사이에서의 급속한 상분리가 허용되는 조건이 바람직할 것이다. 예를 들면, 수세척 과정에서의 상분리는 수성상에서 가용화된 염의 사용에 의해 개선될 수 있다. 염의 예는 비제한적으로 염화나트륨, 중탄산나트륨을 포함한다. 대안적으로, 반응 과정에서 생성된 염은 유기 용매 예컨대 에틸 아세테이트, n-메틸 테트라하이드로푸란, 테트라하이드로푸란을 사용하는 여과를 통해 제거될 수 있다.

[0121] 또한, 정제 단계는 바람직하게는 자유 라디칼 개시제, 예를 들면, 부틸화된 하이드록시톨루엔(BHT), 모노메틸에테르-하이드로퀴논(MEHQ), 폐닐부틸-니트론(PBN), 및/또는 광개시제, 예를 들면 Irgacure 2595 또는 디페닐-트리메틸-포스핀 옥사이드(TPO)의 첨가, 바람직하게는 예비중합체의 활성화를 방해하지 않는 효율적인 용매 및 불순물 제거를 보장하기 위한 초임계 CO_2 를 통한 용매 증발 및/또는 추출을 포함하는 후속 단계 중 하나 이상 보다 바람직하게는 이들 모두가 후속될 수 있다.

사용 방법

[0122] 본 조성물은 예컨대 분배 팁(spreading tip)을 통한 주사기 또는 카테터로의 적용에 의해, 분무 또는 브러쉬를 사용함으로써 원하는 부위로 직접적으로 적용될 수 있다. 본 조성물은 바람직하게는 14 내지 20, 바람직하게는 14 내지 18의 게이지를 갖는 주사기 바늘을 통해 주사 가능하도록 충분하게 비접촉이나, 최소의 셧겨짐으로 투여의 부위에서 원위치에서 유지되도록 충분하게 접촉이다. 본 조성물은 적용 이전에 또는 적용 과정에서 광개시제, 안정제, 치료, 예방, 및/또는 진단 제제, 및/또는 하나 이상의 부형제와 혼합될 수 있다.

[0123] [0124] 상기 물질은 봉합 또는 접착되는 부위에 직접적으로 사용, 즉 직접적으로 적용될 수 있다. 대안적으로, 상기 물질은 장치, 예컨대 패치 또는 테이프에 적용되어 패치를 원하는 부위에 접착시킬 수 있다. 본 기술분야에 알려진 종래의 패치, 패치 물질 또는 이식 물질, 천연 또는 합성 물질이 사용될 수 있다. 주요 혈관, 심근 조직에 사용하기 위한 패치 및/또는 상처(예를 들면, 당뇨성 궤양)를 치료하기 위한 하드는 본 기술분야에 알려져 있다. 생체적합성, 생분해성 수술용 테이프가 예를 들면 수술 과정에서의 출혈을 중지시키기 위해 사용될 수 있다. 테이프가 생분해성이기 때문에, 외과의가 폐쇄된 상처를 봉합하기 이전에 제거될 필요는 없다. 다른 적합한 물질의 예는 폴리에틸렌 테레프탈레이트, 팽창된 폴리에틸렌 테레프탈레이트, 폴리에스테르, 폴리프로필렌, 실리콘, 폴리우레탄, 아크릴, 고정된 조직(예를 들면 심막), 세라믹 또는 이들의 임의의 조합을 포함한다.

[0125] 조성물 또는 접착제층의 두께는 적용 및 투여 부위에 따라 변화될 수 있다. 코팅의 두께는 적어도 약 50 마이크론, 60 마이크론, 70, 마이크론, 74 마이크론, 75 마이크론, 80 마이크론, 100 마이크론, 125 마이크론, 150 마이크론, 175 마이크론, 200 마이크론, 225 마이크론, 250 마이크론, 275 마이크론, 300 마이크론, 325 마이크론, 350 마이크론, 375 마이크론, 400 마이크론, 425 마이크론, 450 마이크론, 475 마이크론, 500 마이크론, 525 마이크론, 550 마이크론, 575 마이크론, 600 마이크론, 625 마이크론, 650 마이크론, 675 마이크론, 700 마이크론, 또는 725 마이크론일 수 있다.

[0126] 활성화된 예비중합체의 봉합 및 접착 특성은 상이한 방법을 통해 유도될 수 있다. 바람직한 방법은 광개시제의 존재 하에서의 광 자극을 통한 것이다. 다른 잠재적 자극은 본 기술분야에 알려진 적합한 개시제의 존재 하에서의 열, 또는 상기 기재된 바와 같은 네트워크 중합(network polymerization)을 유도할 수 있는 반응성 화학물질의 사용을 포함한다.

[0127] 실린트/접착체 강도는 조성물을 경화 과정에서 예압(preload)에 가함으로써 개선될 수 있다. 이는 특히 예비중

합체가 패치 상에 코팅되고, 이후 조직에 적용되는 것과 관련된 구현예에 대해 유용할 수 있다. 경화 과정에서 코팅된 패치에 인가되는 예압은 이것이 접착 강도에서의 개선을 야기하는 경우에 변화될 수 있다. 패치에 인가되는 예압력(preload force)은 약 0.5 N 내지 약 10 N, 바람직하게는 약 1 N 내지 약 8 N, 보다 바람직하게는 약 2 N 내지 약 8 N, 가장 바람직하게는 약 3 N 내지 약 7 N일 수 있다. 예압의 인가는 접착제가 조직을 관통하게 보조할 수 있다.

[0128] 용도

A. 조직 봉합 및 접착

본 발명에 따른 조성물은 조직, 이식 물질 예컨대 PTFE-기반 이식편, 또는 이들의 조합을 포함하는 표적화된 표면을 접착시키거나 또는 봉합하기 위해 사용될 수 있다. 표적화된 표면을 접착시키거나 또는 봉합하기 위한 방법은 표면에 조성물을 적용하는 단계 및 조성물을 경화시키는 단계를 포함한다.

특별한 구현예에 따라, 본 발명의 조성물은 특별하게는 유체, 기체 등의 누출을 방지하도록 배리어를 형성하거나 또는 공극을 충전하기 위해 사용된다. 예를 들면, 본 발명의 조성물은 수술용 실런트로서 사용될 수 있다. 적용분야의 예는, 예를 들면 상처 또는 외상으로 인해 또는 혈관에의 이식 봉합 이후 또는 혈관내 시술에서의 혈관 접근 과정에서 출혈을 중지시키는 것을 포함한다. 적용분야의 예는 혈관 문합술에서의 봉합에 대한 부가물 및 ePTFE 이식편, 예를 들면 ePTFE 혈관 이식편에서의 봉합에 대한 부가물로서의 용도를 포함한다. 실런트는 외과의가 폐쇄된 상처를 봉합하기 이전 또는 이후에 제거될 필요가 없고, 이는 이것이 시간에 따라 분해될 것이기 때문이다. 다른 적용분야에 따라, 본 발명의 조성물은 추가로 봉합 없는 조건으로, 예를 들면 혈관 절개의 무봉합 폐쇄(sutureless closure)를 위해 사용될 수 있다. 치료될 수 있는 다른 유형의 상처는 비제한적으로 누출되는 상처, 폐쇄되기 어렵거나 또는 일반 생리적 기작을 통해 적절하게 치유하는데 실패된 상처를 포함한다. 적용은 인간 또는 수의과적 사용을 위해 신체의 내부 및 외부 모두에 수행될 수 있다.

적용 과정에서 또는 물의 존재시 자발적으로 활성화되는 종래의 조직 접착제 또는 친수성이고, 이에 따라 경화 이전에 씻겨져 제거되는 접착제와는 달리, 본 발명에 따른 조성물은 활성화 또는 전이(displacement) 없이 습윤 기재에 적용될 수 있다. 본 조성물은 또한 견조 기재에 적용될 수 있다.

또한, 본 조성물은 의료 장치의 표면에 조직을 접착시키기 위해 사용될 수 있다. 조성물은 조직에 장치를 접착시키기 위해 또는 장치의 일부 또는 전체로서 의료 장치에서 사용될 수 있다. 의료 장치의 표면에 조직을 접착시키기 위한 방법은 조성물을 조직 및/또는 의료 장치의 표면에 적용하는 단계 및 조성물을 경화시키는 단계를 포함한다. 또한, 본 조성물은 조직에 연결하기 위해 사용될 수 있고, 이는 생체내에서 하나 이상의 조직을 포함한다.

본 발명에 다른 조성물은 또한 생분해성 스텐트로 제작될 수 있다. 스텐트(stent)는 혈관을 통한 유량을 증기시키기 위해 혈관의 직경을 증가시킬 수 있고, 그러나 스텐트가 생분해성이기 때문에, 혈관은 혈전증 또는 혈관을 재협소화시킬 수 있는 스텐트의 흉터 조직의 피복의 감소된 위험도를 가지며 직경이 증가될 수 있다. 조성물은 미피복된 스텐트보다 조직에의 손상을 줄이는 방식으로 혈관벽에 스텐트를 접착시키는 것을 보조하기 위해 또는 신체 내부에서의 이의 전이를 회피하기 위해 스텐트의 외부 표면을 피복할 수 있다. 마찬가지로, 조성물은 조직에 접착될 수 있는 적합한 계면을 제공하기 위해 조직에 접촉된 임의의 장치의 표면을 피복할 수 있다.

본 발명에 따른 조성물은 접착제 또는 실런트가 요구되는 다른 다양한 응용분야에서 사용될 수 있다. 이는 비제한적으로 폐 절제 이후 공기 누출; 수술 과정에 대한 시간을 감소시키는 것; 경막을 봉합시키는 것; 복강경검사 과정을 용이하게 하는 것; 분해성 피부 접착제로서의 것; 안정성 또는 접착성에 대한 필요성을 방지하거나 또는 감소시키기 위한 헤르니아 매트릭스(hernia matrix)로서의 것; 혈액 손실을 방지하는 것; 수술 과정에서 기관 또는 조직을 다루는 것; 각막 이식편을 원위치에 고정시키는 것; 약물을 전달하고 및/또는 심근경색증 이후에 심장의 확장을 줄이기 위해 심장에 패치를 적용하는 것; 다른 물질을 조직에 접착시키는 것; 봉합 또는 스테이플(staple)을 강화시키는 것; 조직 전반에 힘을 분산시키는 것; 누출을 방지하는 것; 화상 피부(burnt skin)로부터 수분 증발을 방지하기 위한 피부 상의 차단막으로서의 것; 흉터방지 또는 항균 약물의 전달을 위한 패치로서의 것; 조직에 장치를 접착시키는 것; 구강 내에 장치를 고정시키기 위해, 예컨대 틀니 및 구강내 기구를 고정하기 위한 테이프로서 접막에 장치를 접착시키는 것; 연조직을 골에 고정시키기 위한 테이프로서의 것; 골유도 복구에서의 성형성 배리어(mouldable barrier)로서의 것, 및 조직에서의 구멍의 형성을 방지하는 것, 조직의 기계적 특성을 향상/증가시키는 것 등을 포함한다.

B. 생체활성 분자의 전달

[0137] 또한, 기재된 본 발명에 따른 조성물은 물질이 실런트/접착제로서 사용하는 기간에 걸쳐 방출되는 하나 이상의 약학적, 치료적, 예방적 및/또는 진단적 제제를 포함할 수 있다. 상기 제제는 예를 들면 2000, 1500, 1000, 750, 또는 500 Da 미만의 분자량을 갖는 소분자 제제, 생체분자, 예를 들면, 펩타이드, 단백질, 효소, 핵산, 당류, 성장 인자, 세포 부착 서열 예컨대 RGD 서열 또는 인테그린, 세포의 기질 성분, 또는 이들의 조합일 수 있다. 소분자 제제의 예시적인 부류는 비제한적으로 항-염증제, 진통제, 항미생물제, 및 이들의 조합을 포함한다. 예시적인 성장 인자는 비제한적으로 TGF- β , 산성 섬유아세포 성장 인자, 염기성 섬유아세포 성장 인자, 표피 성장 인자, IGF-I 및 II, 혈관 내피-유래된 성장 인자, 골 형태형성 단백질, 혈소판-유래된 성장 인자, 헤파린-결합 성장 인자, 조혈 성장 인자, 펩타이드 성장 인자, 또는 핵산을 포함한다. 예시적인 세포외 기질 성분은 비제한적으로 콜라겐, 파이브로네틴, 라미닌, 엘라스틴 및 이들의 조합을 포함한다. 또한, 프로테오글리칸 및 글리코사미노글리칸은 본 발명의 조성물과 공유결합적으로 또는 비-공유결합적으로 회합될 수 있다.

[0138] 활성화되지 않은 예비중합체 상의 작용기는 하나 이상의 제제, 예컨대 소분자 제제 및/또는 생체분자를 공유결합적으로 접착시키기 위해 사용될 수 있다. 대안적으로, 하나 이상의 제제는 제제의 존재 하에 조성물을 경화시킴으로써 경화된 조성물 내에 물리적으로 포집될 수 있다.

[0139] 바람직한 구현예에 따라, 생체활성 분자의 보다 느린 방출 프로파일은 본 발명에 따라 아크릴화도를 증가시킴으로써 얻어질 것이다.

C. 조직 지지체

[0141] 본 물질은 기계적 기능을 할 수 있도록 신체 내에서 형상화된 물품을 형성함으로써 조직 지지체를 생성하기 위해 사용될 수 있다. 형상화된 물품은 3D 프린팅을 포함하는 본 기술분야에 공지된 다양한 제조 기술에 의해 생산될 수 있다.

[0142] 이러한 물품은 2개의 조직을 함께 고정하거나 또는 신체 내부 또는 외부의 특정 위치로 조직을 배치시키는 것과 같은 기능을 발휘할 수 있다.

[0143] 조직, 예를 들면, 조직의 내강 예컨대 혈관은 혈관 중재술 이후의 재협착증, 재폐색 또는 혈관 경련 수축을 방지하기 위해 본 물질의 층으로 코팅될 수 있다.

[0144] 또한, 본 조성물은 하나 이상의 유형의 세포, 예컨대 결합 조직 세포, 기관 세포, 근육 세포, 신경 세포 및 이들의 조합을 포함할 수 있다. 임의로, 본 물질은 힘줄세포, 섬유아세포, 인대 세포, 내피 세포, 폐 세포, 상피 세포, 평활근 세포, 심장 근육 세포, 골격 근육 세포, 소도세포, 신경 세포, 간세포, 신장 세포, 방광 세포, 요상피 세포, 연골세포, 및 골-형성 세포 중 하나 이상과 함께 시팅된다. 세포와 물질의 조합은 사용되어 조직 복구 및 재생을 지지하기 위해 사용될 수 있다.

D. 접착방지 배리어

[0146] 본원에 기재된 본 물질은 수술 과정 이후에 접착의 형성을 감소시키거나 또는 방지하기 위해, 예를 들면 장치의 이식 또는 뇌 수술 이후의 두개관에의 뇌 조직의 접착을 방지하기 위해, 복막 접착을 방지하기 위해 적용될 수 있다.

E. 기타 응용분야

[0148] 또한, 본 조성물은 장비, 예컨대 수술 기기, 예를 들면, 겹자 또는 리트랙터(retractor)를 코팅하여 물체를 다루는 장비의 능력을 향상시킬 수 있다. 또한, 본원에서 사용될 수 있는 물질은 예를 들면 분해 생성물의 잠재적 독성을 감소시키기 위한 생체적합성인 분해성 접착제를 가지는 것이 유용한 산업 응용분야, 예컨대 해양 응용분야, 예를 들면, 수중 사용 또는 보트의 표면에의 접착시에 사용될 수 있다. 또한, 본 물질은 3D 프린팅을 포함하는 본 기술분야에 공지된 다양한 기술에 의해 성형된 물체를 생산하기 위해 사용될 수 있다. 성형된 물체는 마이크로 또는 나노규모의 해상도를 가질 수 있다.

[0149] 본 발명은 이후의 하기 실시예를 참조하여 비제한적으로 이하에서 예시될 것이다.

실시예

[0151] 하기 일반 프로토콜은 폴리 글리세롤 세바케이트(PGS) 예비중합체를 합성하기 위해 초기에 적용되었다.

[0152] 1. 등몰량의 글리세롤 및 세박산을 침량하였다.

[0153] 2. 반응 혼합물 온도를 단량체가 완전하게 용융될 때까지 120 내지 130°C로 설정하였다.

- [0154] 3. 시약의 용융시, 배스 또는 반응 온도를 120°C의 표적값으로 감소시켰고, 교반을 시작하였다.
- [0155] 4. 플라스크 내의 공기를 3개의 진공/폐징 사이클을 사용하여 질소로 대체하였다.
- [0156] 5. 반응은 8시간 동안 후속되었다.
- [0157] 6. 질소 서플라이를 이후 제거하였고, 압력을 15mBars의 표적으로 설정된 진공 펌프를 사용하여 감소시켰다.
- [0158] 표적화된 Mw(약 3000 Da) 및 다분산도(<3)가 달성될 때까지 반응을 후속하였다. 표적화된 글리세롤:세박산 몰비는 1:1이었다. 수득된 PGS 예비중합체는 TEA의 존재 하에 PGS와 염화아크릴로일의 반응을 통해 활성화되었고, 그 다음 여과 또는 수세척을 통한 정제가 후속되었다.
- [0159] 수득된 PGS 중합체는 아크릴화될 수 있으나, PGSA 합성 및 저장 과정에서 분자량 변화에서의 높은 변동성이 관찰되었다. 불안정성에 대한 근본 원인은 무수물 불안정성(anhydride instability)에 기여할 수 있다.
- [0160] DCM 중의 활성화된 예비중합체의 50%w/w 용액의 한달 간의 안정성 연구는 심지어 -18°C 저장 조건에서도 지속된 분자량 벌달을 나타내었다. 1810 cm^{-1} 에서의 FTIR에서의 밴드 및 2.4 및 2.5 ppm에서의 NMR에 있어서의 삼중향이 검출되었고, 염화아크릴로일 및 유리 카복실산의 반응에 의해 형성된 무수 부산물에 기인하였다. 삼중향의 강도는 저장 과정에서 시간에 걸쳐 감소되었고, 따라서, PGSA 50% w/w Mw 변동과 관련될 수 있다.
- [0161] 1. PGS 예비중합체를 상기 기재한 바와 같이 합성하였다.
- [0162] 2. DMAP(중합체 그램당 1mg), TEA(중합체의 5 그램당 1.4 mL) 및 200 ppm BHT의 존재 하에 10%w/v DCM 중에서의 PGS 예비중합체의 AcCl(중합체의 5 그램당 0.8 mL)와의 하룻밤 아크릴화. AcCl 및 TEA의 양은 상이한 정도의 아크릴레이션이 달성되도록 조정될 수 있다.
- [0163] 3. 합성 및 저장 과정에서 무수물을 제거하고, Mw 성장을 방지하기 위한, 합성 과정에서 40°C에서의 에탄올 캡핑화. 1:5의 DCM에 대한 에탄올의 체적비를 사용하였다.
- [0164] 4. 에탄올 및 DCM의 부분 증발
- [0165] 5. 수세척을 통한 정제
- [0166] 6. 400 ppm BHT의 첨가
- [0167] 7. DCM 중의 50% w/w 용액에 도달되는 부분 용매 증발, 이후 200ppm의 MEHQ의 첨가 및 4°C에서의 저장
- [0168] 8. Irgacure 2959(2-하이드록시-4'-(2-하이드록시에톡시)-2-메틸프로파오페논 또는 Irgacure 651(2,2-디메톡시-1,2-디페닐에탄-1-온) 또는 Irgacure TPO(디페닐(2,4,6-트리메틸벤조일)포스핀 옥사이드)의 혼입 및 초임계 CO_2 를 통한 용매 제거
- [0169] FTIR 및 NMR에서의 무수물과 연관된 밴드의 감소에 의해 확인되는 바와 같이 무수물이 합성 과정에서 제거되는 경우에, 에탄올 캡핑화는 마찬가지로 정제/초임계 CO_2 단계 과정에서 제거되는 에틸 아크릴레이트 및 아크릴산의 방출을 야기하는 아크릴레이트 무수물의 분리로 인하여, PGSA의 아크릴화도(degree of acrylation)의 감소를 야기한 것이 관찰되었다.
- [0170] 안정성과 관련하여, Mw에서의 제한된 변동은 -20°C에서의 50 %w/w 용액에서 저장된 생성물에 대해 관찰되었다. 건조 생성물에 대해, 제한된 Mw 변화는 -20°C에서 저장되는 경우에 12개월 이후에 관찰되었고, 생성물이 안정한 것으로 보였다. 하기 사양을 갖는 장비를 사용하는 젤 투과 크로마토그래피를 통해 Mw를 결정하였다:
- [0171] 사용되는 GPC 장비는 하기 사양을 가졌다:
- [0172] 컬럼 - 전치컬럼 CLM3008(10 x 4.6) mm² 구비된 LT6000L, (300 x 8) mm, 10 μm
- [0173] 유량 - 1.0 mL/min
- [0174] 주입 체적 - 100 μL
- [0175] 컬럼 온도 - 35°C
- [0176] 굴절계 온도 - 35°C
- [0177] 용리 방식 - 등용매

[0178] 이동상 - 테트라하이드로푸란(THF)

[0179] 실시예 1: 파열 성능 시험 - 실시예 A 및 B

[0180] 무수물 없는 다수의 안정한 중합체를 이후 파열 모델에서 평가하여 혈관 결손부를 봉합하기 위해 이의 능력을 결정하였다. 모든 경우, 상기 기재된 방법에 따라 제조된 ~3000 Da의 MW를 갖는 PGS로부터 출발된 PGSA가 사용되었다.

[0181] PGSA 파열 성능을 폐지 경동맥에 봉합된 6 mm 직경의 ePTFE 이식편 봉합에 대해 평가하였다. 접착제 도포 이전에, 봉합선은 약 10 mmHg에서 누출이 시작되었다. 대략 0.2 mL의 PGSA를 주사기를 사용하여 봉합선 주변에 적용하였고, 제형을 대략 1분 동안 광으로 경화시켰다. 파열 성능을 향상시켰고, 봉합선이 누출하기 시작하는 압력을 측정하였다. 150 mmHg 초과의 파열값을 얻을 수 있다.

[0182] 초기 예비중합체의 점도는 PGSA 파열 성능에 대한 중요 파라미터이었다. PGSA의 점도는 하기 표에 요약된 바와 같이 적용 온도 및 아크릴화도에 좌우되었다:

실시예	아크릴레이션화도	실온에서의 점도(cP)	37°C에서의 점도(cP)
A	0.3	~17000	~4200
B	0.5	~9800	~3500

[0183]

[0184] 실시예 A 및 B에서의 중합체는 동등한 중량 평균 분자량을 가진다.

[0185] 점도 분석을 2.2mL 챔버 및 SC4-14 스피드 DV-II + Pro 점도계를 사용하여 수행하였다. 분석 과정에서의 속도는 5 내지 80 rpm으로 변화되었다.

[0186] 제형 A 및 B 모두는 광개시제로서 Irgacure 2959를 포함하였고, 320-390nm 필터가 구비된 Omnicure S100, 텁에서의 봉규산염으로의 70% 강도를 사용하여 광 활성화되었다.

[0187] 상기 아크릴화도를 갖는 제형을 상이한 온도에서 시험하였고, 폐지 경동맥에 대해서 봉합된 2mm 종방향 절개부에서의 피브린보다 더 나은 파열 성능을 입증하였다. 그 결과는 도 1에 나타나 있다.

[0188] 실시예 A는 실온에서의 좋지 않은 퍼짐성을 가졌고, 이는 향상된 파열 성능과 함께 37°C로 생성물을 가열함(점도를 감소시킴)으로써 개선되었다. 실시예 B는 향상된 파열 성능과 함께 실온에서의 양호한 퍼짐성(아크릴화도가 높을수록 점도는 낮아짐)을 가졌다. 전반적으로, 두 실시예에 대해, 상업적으로 사용되는 피브린과 비교하여 상당하게 개선된 파열 성능이 달성되었다.

[0189] 또한, PGSA는 혈관 조직보다 ePTFE 기재에 대해 더 나은 파열 성능을 나타내었다. ePTFE에서 2mm 종방향 절개부를 봉합한 실시예 A 및 B의 파열 성능은 도 2에 나타나 있다. 이러한 설정에서 달성될 수 있는 최대 힘은 ~300 mmHg이었고, 이는 온전한 ePTFE가 이 압력에서 누출되기 시작하였기 때문이다.

[0190] 또한, PGSA는 봉합에 대한 부가물로서의 ePTFE 혈관 이식편에서 양호한 파열 성능을 입증하였다. PGSA 파열 성능을 폐지 경동맥에 대해 봉합된 5mm 직경의 ePTFE 이식편에서의 밀봉에 대해 평가하였다. 접착제 도포 이전에, 봉합선은 약 10 mmHg에서 누출이 시작되었다. PGSA 도포시, 파열 성능은 향상되었고, 봉합선은 도 3에 나타난 바와 같은 압력에서 누출되기 시작한다.

[0191] 도 4에 나타난 바와 같은 성공적인 결과로 대퇴 동맥 이식편의 양 동물 모델에서 생체내에서 효능이 입증되었다.

[0192] 전반적으로, 우수한 안정성뿐만 아니라, 무수물이 없는 PGSA는 ePTFE 혈관 이식편에서 봉합에 대한 부가물로서 사용되기 위해 충분한 성능을 나타내었다.

[0193] 실시예 2: 상이한 광개시제 시스템을 사용한 본 발명에 따른 PGSA 성능의 파열 성능

[0194] 파열 시험을 봉합에 의해 생성된 ePTFE-혈관 문합시 상이한 광개시제 시스템(실시예 B, C 및 D)을 포함하는 상이한 제형의 봉합 능력을 평가하기 위해 파열 시험을 실시하였다. 일반적으로 외과의에 의해 이용되는 조건에 해당하는 더 적은 수의 봉합(8-10개의 연속 봉합)을 봉합선 누출을 보장하기 위해 사용되었다. 제형 B, C 및 D는 동일한 중량 평균 분자량 및 아크릴화도 (즉, 0.5)를 가진다. 시험에 대한 실련트는 하기 표에 구체화된 바

와 같이 봉합선에 따라 적용되고, 광으로 경화되었다.

실시예	광개시제	광활성화 조건
B	Irgacure 2959, ~0.1%w/w, scCO ₂ 추출 단계 과정에서 흔입됨	320-390nm 필터가 구비된 Omnicure S1000, 팁에서의 봉규산염으로의 70% 강도, 60 초
C	수동 혼합을 통해 흔입된 Irgacure 651 (1%w/w)	Opsytec 365 nm LED, 10% 강도, 120 초
D	수동 혼합을 통해 흔입된 CQ (1%w/w) 및 EDB (1%w/w)	Smarlite Focus blue LED, 460-490nm, ~300mW/cm ² , 60 seconds
E	수동 혼합을 통해 흔입된 Irgacure TPO (0.5% w/w)	ThorLabs LED, 405 nm, 600 mW, 3x30 초

[0195]

CQ/EDB = 캄포르퀴논/에틸-4-디메틸아미노 벤조에이트

[0197]

물을 80mL/min의 유량으로 용기 내로 펌핑하였다. 상이한 제형에 대한 파열 강도는 시험 과정에서 달성된 최대 압력으로서 기록되었다. 그 결과는 도 5에 기록되어 있다. 전반적으로, 동등한 파열 성능은 독립적으로 사용되는 광개시제/광원 시스템에 독립적으로 발견된다. 중요하게는, CQ/EDB를 갖는 제형은 주위 광에 대한 강한 감수성을 나타내고, 한편 다른 제형은 적어도 15분 동안 가시적 젤화/가교결합 없이 주위 광 하에 용이하게 취급될 수 있다.

[0198]

실시예 3: 생체적합성

[0199]

글리세롤 1mol당 ~0.45 mol의 아크릴화도 및 ~5.000 Da의 중량 평균 분자량을 갖는 PGSA를 ISO 10993(세포독성, 염증 반응, 유전독성, 혈액적합성, 생분해성 포함)에 따라 생체적합성에 대해 평가하였다. 임상 용량에서, 생체적합성 문제는 확인되지 않았다.

[0200]

실시예 4: 골에서의 성능 및 생체적합성

[0201]

넓은 범위의 배리어 물질이 유도된 골 재생에서 사용되었다. 임상 실시에서 사용됨에서 불구하고, 이러한 물질은 제한들, 즉, 외과 절제(비-재흡수성 물질), 조기 재흡수 및 배치 가변성(batch variability)(자연 기원의 재흡수성 물질)의 필요성에 대한 문제를 겪고 있다.

[0202]

PGSA는 유도된 골 복구에서의 성형성 배리어로서 적용되는 흥미로운 특성을 가지고, 이는 중합 이전에 이의 점도(용이한 성형성), 소수성(습윤 환경에서 용이하게 찢겨지지 않음), 및 급속한 온-디맨드 중합(기재에의 고정을 촉진함)을 포함한다. 이러한 특성은 심지어 해부학적 부위에 접근하는 것이 용이하지 않은 습윤 조직을 봉합하는데 이상적이게 한다.

[0203]

골에의 PGSA 접착은 기계적 시험을 통해 평가되었고, 흥미로운 접착을 나타내었다. 생체적합성 측면을 조사하기 위해서, 본 발명의 PGSA 맴브레인은 (결손부 내의 맴브레인 함입을 방지하기 위해) 피브린 하이드로겔로 충전된 비임계적 크기의 래트 골 결손부와 골막 사이의 배리어로서 이식되었다. 이러한 결손부에서의 골 내성장은 이후 피브린 접착제 단독 또는 피브린 접착제와의 PTFE 맴브레인으로 충전된 결손부들 중 하나에 대해 마이크로 단층 촬영에 의해 비교되었다. 수술후 합병증, 감염, 체중의 변화, 동물 거동, 또는 일반 건강 문제가 4주의 이식 동안 관찰되지 않았다. 모든 그룹에서, 조직의 치유는 일반적이었다. 4주차에서, 새로운 골 형성이 모든 그룹에서 유사하였고(PGSA 4.7 ± 1.18 mm³, 피브린 단독 4.6 ± 0.27 mm³ 및 PTFE: 5.1 ± 2.32 mm³), 이는 PGSA 맴브레인의 양호한 생체적합성을 확립하고, 골 복구 적용분야에서 본 발명의 물질의 사용을 지지한다. 이러한 결과는 도 6에 기록되어 있다(상부 이미지는 0주차에서의 두개관 결손부의 3D 도면이고; 좌측 하부 이미지는 0주 및 최대 4주차에서의 두개관 결손부의 3D 단층 골집적적 재구성이고; 하부 우측 이미지는 피브린 단독, 피브린 및 ePTFE 맴브레인 또는 피브린 및 PGSA 맴브레인으로 충전된 두개관 결손부에서의 새로운 골 형성의 체적을 나타내는 그래프임).

[0204]

실시예 5: 착색제의 흔입

[0205]

착색된 물질을 가지는 것이 일부 응용분야에 대해 바람직 할 수 있다. 본 발명의 실린트 PGSA의 제조 과정에서

착색제의 혼입의 실현가능성을 평가하였다. FD&C 1을 시험제로서 사용하였다. FD&C 1 함유 PGSA를 하기 단계에 따라 제조하였다:

[0206] 1. FD&C 1 용액을 25 mL의 에탄올 중에서 0.2g의 FD&C 1을 혼합함으로써 제조하였다.

[0207] 2. 용액을 교반하고 여과시켰다(0.2 μm 기공).

[0208] 3. 3 μL의 이러한 용액(24pg의 에리오클라우신)을 PGSA 용액(디클로로메타 중의 50% w/w)의 그램당 첨가하였다

[0209] 4. 용액을 정제하였고, 용매를 초임계 이산화탄소 공정을 사용하여 제거하였다.

[0210] 초임계 CO₂ 추출시, 최종 생성물에서의 FD&C 1의 최종 농도는 ~50ppm이었다. 이러한 양은 이의 투명 특성을 유지하는 청색 실런트를 달성시켰고, 한편 표적화된 기재에 도포되는 경우에 더 나은 가시화(visualization)가 가능하였다. 따라서, 착색제의 혼입은 PGSA의 봉합 특성 또는 중합 키네틱에 영향을 주지 않는 것으로 나타났다.

실시예 6: 산화환원제를 사용하는 중합

[0211] 산화환원제의 존재 하의 본 발명의 PGSA의 중합의 실현가능성을 평가하였다. 간략하게는, 하기 방법에 따랐다:

[0213] 1. 환원제 및 산화제의 표적화된 양을 얻었고, 가능한 경우 분쇄하였다 (또는 필요에 따라 가용화시켰다).

[0214] 2. 0.5 g의 PGSA를 15분 동안 37°C에서 증온시켰다.

[0215] 3. PGSA를 표적화된 양의 산화제와 혼합하였고, 이후, 환원제와 혼합하였다.

[0216] 4. 중합을 육안으로 평가하였다.

[0217] 얻어진 결과는 하기 표에 요약되어 있다.

환원제	산화제	중합
4 N, N 트리메틸-아닐린 →1.88% w/w	과황산암모늄 →1.164% w/w	유
4 N, N 트리메틸-아닐린 →0.94% w/w	과산화벤조일 →0.11% w/w	유
4 N, N 트리메틸-아닐린 →0.82% w/w	Tert 부틸퍼옥시-벤조에이트 →0.71% w/w	유
TEMED →3.1% w/w	과황산암모늄 →1.164% w/w	무
TEMED →3.1% w/w	과산화벤조일 →0.22% w/w	무
TEMED →0.62% w/w	Tert 부틸퍼옥시-벤조에이트 →0.54% w/w	무
Ac. 아스코르브산 →16% w/w	과황산암모늄 →5.82% w/w	유
Ac. 아스코르브산 →16% w/w	과산화벤조일 →0.66% w/w	무
이황산 나트륨(NaHSO ₃) →4.2% w/w	과황산암모늄 →5.82% w/w	무
3-(디메틸아미노) 프로피온니트릴. →4.35% w/w	과황산암모늄 →2.91% w/w	무
모어염 →2.69% w/w	과황산암모늄 →2.91% w/w	무

[0218]

표에 기록된 농도는 PGSA 건조 중량과 관련된다.

실시예 7: 약물 전달에서의 용도

[0221] 광경화된 (405 nm LED, ~100mW/cm²) 경화된 PGSA로부터의 소분자를 방출하는 실현가능성을 평가하였다. 모델 분자 하이드로글로로티아지드를 본 연구에 대해 사용하였다.

[0222] 7.1. 우선, 상이한 기술을 사용하여 중합체 내에 약물을 혼입시켰다:

- [0223] 1. 37°C에서 예열된 PGSA와 약물 결정의 수동 혼합을 통한 혼입
- [0224] 2. 용매의 사용, 이후 용매 증발을 통한 혼입
- [0225] 정의된 약물 장입 및 크기의 중합된 PGSA 디스크를 제조하였다. 약물의 방출 프로파일을 진탕 하 37°C에서 PBS 중에의 디스크의 함침 이후 평가하였다. 상청액을 특정 시점에서 제거하였고, UV/Vis 분광계를 사용하여 측정된 방출된 약물의 농도를 측정하였다.
- [0226] 중합체에 약물을 혼입하기 위해 사용되는 기술은 관찰된 방출 프로파일에 주요 영향을 주는 것으로 보이지 않는다.
- [0227] 7.2. 캡슐화된 약물의 방출 프로파일을 조정하기 위해 상이한 전략이 이후 시험된다.
- [0228] 1. 중합체 디스크 기하학형상에서의 변화:
- [0229] 본 발명의 PGSA의 6 mm 직경의 디스크에 대해, 방출 프로파일은 도 7에 기록된 바와 같이 디스크의 두께를 변화 시킴으로써 조정될 수 있다. 실시예 F는 200 μm 두께 ($n=4$)의 디스크를 나타내고, 실시예 G는 400 μm 두께 ($n=4$)의 디스크를 나타내고, 실시예 H는 800 μm 두께 ($n=4$)의 디스크를 나타낸다. 더 두꺼운 디스크는 더 느린 방출 프로파일을 야기한다.
- [0230] 2. 중합체 아크릴화도에서의 변화
- [0231] 상이한 사양을 갖는 본 발명의 PGSA의 사용은 약물 방출 프로파일을 조정하는 것을 가능하게 한다. 이는 동등한 조건 하에 하이드로클로로티아지드를 캡슐화하기 위해 사용되는 상이한 아크릴화도를 갖는 일정 범위의 PGSA 유도체를 제조함으로써 입증된다. 아크릴화도를 증가시키는 것은 더 느린 방출 프로파일을 야기한다. 결과는 도 8에 기록되어 있다. 아크릴화도(글리세롤 1mol당 mol)는 하기 표에 나타나 있다:

실시예	아크릴레이션화도 (글리세롤의 mol/mol)
I	0.95
J	0.32
K	0.45
L	0.95 + 0.32 1:1 질량비의 경우
M	0.95 + 0.45 1:1 질량비의 경우

- [0232]
- [0233] 실시예 8: 3D 프린팅
- [0234] 본 발명의 PGSA를 상업적으로 이용가능한 직접 조명 과정(DLP) 방법을 사용하는 405 nm LED가 구비된 Autodesk Ember 3D 프린터를 사용하여 3D 프린팅하였다. 3D 프린터는 작은 PGSA 체적을 사용할 수 있도록 변형된 종래의 것이었고, 점성의 액체 PGSA를 ~100°C로 예열하여 이의 점도를 감소시켰다. 또한, PGSA는 광 분산 특성을 조절하기 위해 UV 차단 화합물(Mayzo OB+)로 도핑되었다.
- [0235] 이러한 조건 하에서, 하기 프린팅 파라미터를 바람직하게 평가하였다:

제1 총 시간(Sec)	총시간에서의 연소 (Sec)	모델 총 시간 (Sec)	분리 각도 (Deg)	수지 트레이 온도 (설씨)	LED 전력 (%)	Z 축 분리 리프트 (mm)	분리 스윕 속도 (RPM)
4	4	2	5	100	58.8	750	4

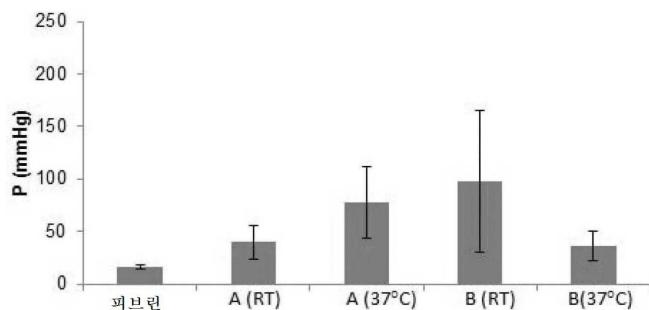
- [0236]
- [0237] 마이크로미터 규모 해상도를 갖는 구조체를 도 9에 상세한 바와 같이 프린팅하였다.
- [0238] 실시예 9:
- [0239] 본 발명의 PGSA의 성능을 혈관 절개부의 무봉합 폐쇄에 대해 생체내 폐지 모델에서 상업적으로 이용가능한 실린트(글루타르알데하이드(BSAG))와 비교하였다.
- [0240] 경동맥(CA) 및 목정맥의 2 mm 결손부가 생성되었고, 봉합의 사용 없이 본 발명의 PGSA 또는 소 혈청 알부민 및

글루타르알데하이드(BSAG)로 폐쇄시켰다.

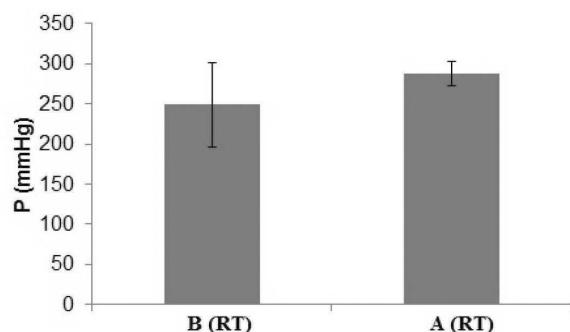
- [0241] 이러한 실험은 본 발명의 PGSA가 혈관의 결손부를 효과적으로 봉합하는 것을 나타내었고, BSAG와 대조적으로 협착증의 징후를 나타내지 않고 낮은 염증 반응을 나타내었다.

도면

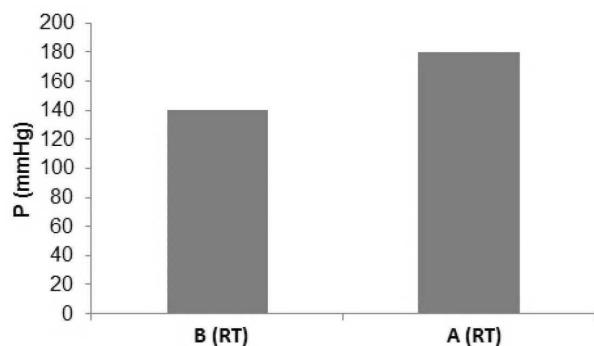
도면1



도면2



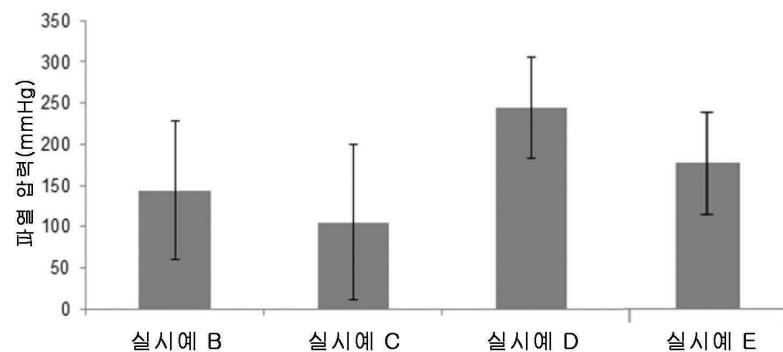
도면3



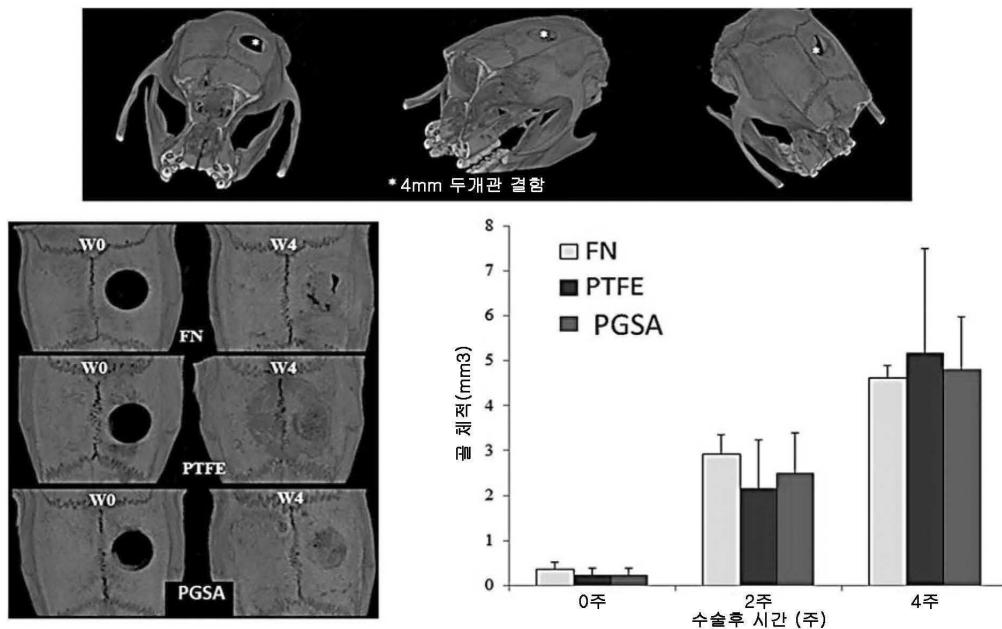
도면4



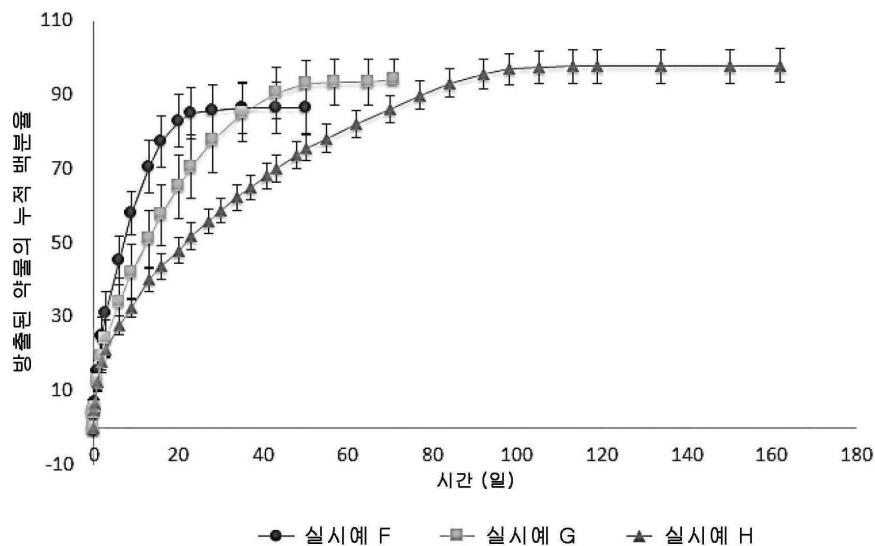
도면5



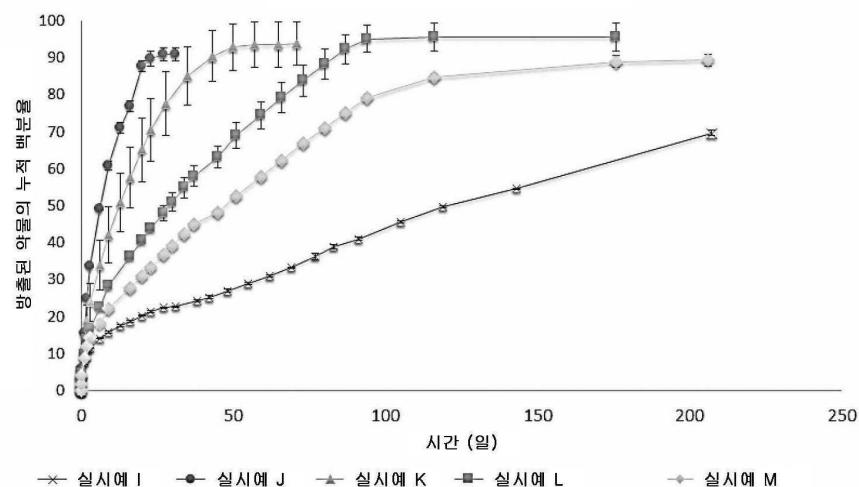
도면6



도면7

25%로 장입된 디스크로부터의
하이드로클로로티아지드의 방출

도면8

25%로 장입된 디스크로부터의
HCT의 방출

도면9

