

(12) 특허협력조약에 의하여 공개된 국제출원

(19) 세계지식재산권기구
국제사무국

(43) 국제공개일
2021년 12월 9일 (09.12.2021) **WIPO | PCT**

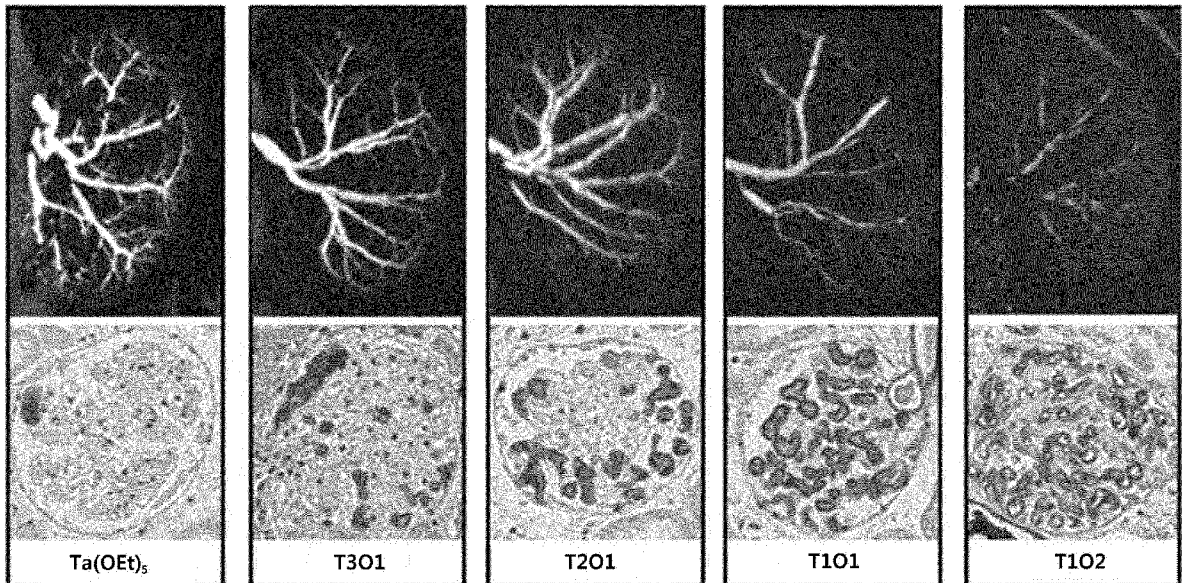


(10) 국제공개번호
WO 2021/246792 A1

- (51) 국제특허분류:
A61L 24/00 (2006.01) *A61B 17/12* (2006.01)
A61L 24/02 (2006.01) *A61B 17/00* (2006.01)
- (21) 국제출원번호: PCT/KR2021/006906
- (22) 국제출원일: 2021년 6월 3일 (03.06.2021)
- (25) 출원언어: 한국어
- (26) 공개언어: 한국어
- (30) 우선권정보:
10-2020-0067879 2020년 6월 4일 (04.06.2020) KR
- (71) 출원인: 서울대학교산학협력단 (SEOUL NATIONAL UNIVERSITY R&DB FOUNDATION) [KR/KR]; 08826 서울시 관악구 관악로 1, Seoul (KR). 서울대학교병원 (SEOUL NATIONAL UNIVERSITY HOSPITAL) [KR/KR]; 03080 서울시 종로구 대학로 101, Seoul (KR). 기초
- 과학연구원 (INSTITUTE FOR BASIC SCIENCE) [KR/KR]; 34126 대전시 유성구 엑스포로 55, Daejeon (KR).
- (72) 발명자: 현택환 (HYEON, Taeghwan); 08826 서울시 관악구 관악로 1, Seoul (KR). 고기호 (KO, Giho); 08826 서울시 관악구 관악로 1, Seoul (KR). 신광수 (SHIN, Kwangsoo); 08826 서울시 관악구 관악로 1, Seoul (KR). 김효철 (KIM, Hyocheol); 03080 서울시 종로구 대학로 101, Seoul (KR). 최진우 (CHOI, Jinwoo); 03080 서울시 종로구 대학로 101, Seoul (KR).
- (74) 대리인: 강문호 (KANG, Moonho); 06575 서울시 서초구 사평대로 70, Seoul (KR).
- (81) 지정국 (별도의 표시가 없는 한, 가능한 모든 종류의 국내 권리의 보호를 위하여): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DJ, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, IT, JO, JP, KE, KG, KH, KN, KP, KW,

(54) Title: EMBOLIC MATERIAL

(54) 발명의 명칭: 색전 물질



(57) Abstract: An embolic material is provided. An embolic material according to one embodiment of the present invention comprises a first sol-gel precursor compound. The embolic material may further comprise a second sol-gel precursor compound. The second sol-gel precursor compound may be formed by reacting the first sol-gel precursor compound with a precursor modulating compound. An embolic material according to another embodiment of the present invention is formed by mixing a sol-gel precursor compound with a precursor modulating compound, and the precursor modulating compound reacts with the sol-gel precursor compound to form a modified sol-gel precursor compound. An embolic material according to yet another embodiment of the present invention is formed by adding water to a mixture of a sol-gel precursor compound and a precursor modulating compound, wherein the precursor modulating compound reacts with the sol-gel precursor compound to form a modified sol-gel precursor compound.

[다음 쪽 계속]



WO 2021/246792 A1

KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK,
MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA,
PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD,
SE, SG, SK, SL, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ,
UA, UG, US, UZ, VC, VN, WS, ZA, ZM, ZW.

- (84) 지정국 (별도의 표시가 없는 한, 가능한 모든 종류의 역
내 권리의 보호를 위하여): ARIPO (BW, GH, GM, KE,
LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM,
ZW), 유라시아 (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), 유
럽 (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI,
FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK,
MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI
(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML,
MR, NE, SN, TD, TG).

공개:

— 국제조사보고서와 함께 (조약 제21조(3))

(57) 요약서: 색전 물질이 제공된다. 본 발명의 일 실시예에 따른 색전 물질은 제1 졸-겔 전구체 화합물을 포함한다. 상기 색전
물질은 제2 졸-겔 전구체 화합물을 더 포함할 수 있다. 상기 제2 졸-겔 전구체 화합물은 상기 제1 졸-겔 전구체 화합물과 전구
체 조절 화합물의 반응에 의해 형성될 수 있다. 본 발명의 다른 실시예에 따른 색전 물질은 졸-겔 전구체 화합물 및 전구체 조
절 화합물을 혼합하여 형성되고, 상기 전구체 조절 화합물은 상기 졸-겔 전구체 화합물과 반응하여 변형된 졸-겔 전구체 화합
물을 형성한다. 본 발명의 또 다른 실시예에 따른 색전 물질은 졸-겔 전구체 화합물 및 전구체 조절 화합물의 혼합물에 물을 첨
가하여 형성되고, 상기 전구체 조절 화합물은 상기 졸-겔 전구체 화합물과 반응하여 변형된 졸-겔 전구체 화합물을 형성한다.

명세서

발명의 명칭: 색전 물질

기술분야

- [1] 본 발명은 색전 물질에 관한 것이다.

배경기술

- [2] 색전술이란 고의적으로 혈관을 막아 혈액의 흐름을 방해하는 시술이다. 이는 동정맥기형, 동맥류, 출혈과 암 조직 절제 전 준비 단계 그리고 암 조직으로 향하는 혈관을 막아 암 조직을 파괴하는 기아 요법에서 쓰인다. 대표적인 최소 침습 시술 중 하나이기 때문에 개복 수술이나 다른 수술에 비해 비교적 환자에게 가해지는 피해가 적고 회복이 빠르다는 장점이 있다.
- [3] 색전술을 하기 위해 필수적인 색전 물질은 혈관 내에서 혈관을 막는 물질로서 크게 두 가지(고체, 액체)로 나눌 수 있다. 일반적으로 이 색전 물질을 혈관 조영을 진행하면서 카테터를 통해 원하는 곳에 정확히 전달하여 목표 혈관만 정밀하게 막는다. 고체형 색전 물질은 고분자 마이크로비드, 젤라틴 스폰지, 금속 코일 및 자가 혈전 등이 있다. 고체형 색전 물질은 구하기 쉽고 만들기 쉽다는 장점이 있지만 혈관 내에 고정하기 힘들고 외부 물질이기 때문에 면역반응이 일어나 염증이 생길 가능성이 있다. 또, 젤라틴 스폰지나 혈전 같은 경우 생분해가 되어 영구적인 색전을 위한 응용에는 사용하기 어렵다. 이러한 단점들 때문에 최근에 액체형 색전 물질이 개발되고 있다. 그러나, 종래의 액체형 색전 물질은 고체로 굳으면서 방출되는 물질에 의해 염증이 발생할 수 있고, 요구되는 위치에 색전을 유도하기가 어렵다.

발명의 상세한 설명

기술적 과제

- [4] 본 발명은 우수한 성능을 갖는 색전 물질을 제공한다.
- [5] 본 발명의 다른 목적들은 다음의 상세한 설명과 첨부한 도면으로부터 명확해질 것이다.

기술적 해결방법

- [6] 본 발명의 일 실시예에 따른 색전 물질은 제1 졸-겔 전구체 화합물을 포함한다. 상기 색전 물질은 제2 졸-겔 전구체 화합물을 더 포함할 수 있다. 상기 제2 졸-겔 전구체 화합물은 상기 제1 졸-겔 전구체 화합물과 전구체 조절 화합물의 반응에 의해 형성될 수 있다.
- [7]
- [8] 본 발명의 다른 실시예에 따른 색전 물질은 졸-겔 전구체 화합물 및 전구체 조절 화합물을 혼합하여 형성되고, 상기 전구체 조절 화합물은 상기 졸-겔 전구체 화합물과 반응하여 변형된 졸-겔 전구체 화합물을 형성한다.
- [9]

- [10] 본 발명의 또 다른 실시예에 따른 색전 물질은 졸-겔 전구체 화합물 및 전구체 조절 화합물의 혼합물에 물을 첨가하여 형성되고, 상기 전구체 조절 화합물은 상기 졸-겔 전구체 화합물과 반응하여 변형된 졸-겔 전구체 화합물을 형성한다.

발명의 효과

- [11] 본 발명의 실시예들에 따른 색전 물질은 우수한 성능을 가질 수 있다. 상기 색전 물질은 액체형으로 인체에 쉽게 주입될 수 있다. 상기 색전 물질의 중합 반응 속도를 제어할 수 있어 요구되는 위치에 색전을 유도할 수 있다. 상기 색전 물질의 점도를 조절하여 출혈 등 필요에 따라 빠르게 색전을 유도할 수 있다. 상기 색전 물질이 탄탈륨과 같은 전이 금속을 포함하는 경우 상기 전이 금속이 엑스레이를 흡수할 수 있어 혈관조영 장비에 충분히 보이기 때문에 조영 물질을 추가할 필요없이 바로 색전술에 사용될 수 있다.

도면의 간단한 설명

- [12] 도 1은 색전 물질의 ESI-MS 질량 스펙트럼을 나타낸다.
 [13] 도 2는 색전 물질의 동위원소에 의한 피크들의 시뮬레이션 결과를 나타낸다.
 [14] 도 3은 색전 물질의 에탄올 용출 시험 결과를 나타낸다.
 [15] 도 4는 색전 물질의 점도 측정 결과를 나타낸다.
 [16] 도 5는 색전증 쥐 신장의 CT 이미지 및 사구체의 H&E 염색 이미지를 나타낸다.
 [17] 도 6은 색전증 쥐의 ICP를 나타낸다.
 [18] 도 7은 색전증 사구체에 대한 부울 시험(Boolean test) 결과를 나타낸다.

발명의 실시를 위한 최선의 형태

- [19] 이하, 실시예들을 통하여 본 발명을 상세하게 설명한다. 본 발명의 목적, 특징, 장점은 이하의 실시예들을 통해 쉽게 이해될 것이다. 본 발명은 여기서 설명되는 실시예들에 한정되지 않고, 다른 형태로 구체화될 수도 있다. 여기서 소개되는 실시예들은 개시된 내용이 철저하고 완전해질 수 있도록 그리고 본 발명이 속하는 기술 분야에서 통상의 지식을 가진 자에게 본 발명의 사상이 충분히 전달될 수 있도록 하기 위해 제공되는 것이다. 따라서, 이하의 실시예들에 의하여 본 발명이 제한되어서는 안 된다.
- [20] 본 명세서에서 제1, 제2 등의 용어가 다양한 요소들(elements)을 기술하기 위해서 사용되었지만, 상기 요소들이 이 같은 용어들에 의해서 한정되어서는 안 된다. 이러한 용어들은 단지 상기 요소들을 서로 구별시키기 위해서 사용되었을 뿐이다.
- [21]
- [22] 본 발명의 일 실시예에 따른 색전 물질은 제1 졸-겔 전구체 화합물을 포함한다. 상기 색전 물질은 제2 졸-겔 전구체 화합물을 더 포함할 수 있다. 상기 제2 졸-겔 전구체 화합물은 상기 제1 졸-겔 전구체 화합물과 전구체 조절 화합물의 반응에 의해 형성될 수 있다.
- [23] 상기 제1 졸-겔 전구체 화합물은 탄탈륨 에톡사이드, 티타늄 에톡사이드,

- 메톡시 실레인, 및 에톡시 실레인 중에서 적어도 하나를 포함할 수 있다.
- [24] 상기 전구체 조절 화합물은 하이드록시기 및 카르복실기 중에서 적어도 하나를 가질 수 있다. 상기 전구체 조절 화합물은 올레일 알코올, 옥탄올, 및 아세트산 중에서 적어도 하나를 포함할 수 있다. 상기 전구체 조절 화합물은 상기 제1 졸-겔 전구체 화합물 및 상기 제2 졸-겔 전구체 화합물의 중합 반응 속도를 조절할 수 있다.
- [25] 상기 제1 졸-겔 전구체 화합물 및 상기 제2 졸-겔 전구체 화합물은 물과 접촉하여 중합 반응이 이루어질 수 있다.
- [26] 상기 색전 물질은 약물을 더 포함할 수 있다. 예를 들어, 상기 약물은 항암제를 포함할 수 있다.
- [27]
- [28] 본 발명의 다른 실시예에 따른 색전 물질은 졸-겔 전구체 화합물 및 전구체 조절 화합물을 혼합하여 형성되고, 상기 전구체 조절 화합물은 상기 졸-겔 전구체 화합물과 반응하여 변형된 졸-겔 전구체 화합물을 형성한다.
- [29] 상기 졸-겔 전구체 화합물은 탄탈륨 에톡사이드, 티타늄 에톡사이드, 메톡시 실레인, 및 에톡시 실레인 중에서 적어도 하나를 포함할 수 있다.
- [30] 상기 전구체 조절 화합물은 하이드록시기 및 카르복실기 중에서 적어도 하나를 가질 수 있다. 상기 전구체 조절 화합물은 올레일 알코올, 옥탄올, 및 아세트산 중에서 적어도 하나를 포함할 수 있다. 상기 전구체 조절 화합물은 상기 졸-겔 전구체 화합물 및 상기 변형된 졸-겔 전구체 화합물의 중합 반응 속도를 조절할 수 있다.
- [31] 상기 졸-겔 전구체 화합물 및 상기 변형된 졸-겔 전구체 화합물은 물과 접촉하여 중합 반응이 이루어질 수 있다.
- [32] 상기 색전 물질은 약물을 더 포함할 수 있다. 예를 들어, 상기 약물은 항암제를 포함할 수 있다.
- [33]
- [34] 본 발명의 또 다른 실시예에 따른 색전 물질은 졸-겔 전구체 화합물 및 전구체 조절 화합물의 혼합물에 물을 첨가하여 형성되고, 상기 전구체 조절 화합물은 상기 졸-겔 전구체 화합물과 반응하여 변형된 졸-겔 전구체 화합물을 형성한다.
- [35] 상기 졸-겔 전구체 화합물 및 상기 변형된 졸-겔 전구체 화합물은 상기 물에 의해 중합되어 프리폴리머(prepolymer)를 형성할 수 있다. 상기 물의 첨가량에 따라 상기 프리폴리머의 점도가 조절될 수 있다.
- [36] 상기 졸-겔 전구체 화합물은 탄탈륨 에톡사이드, 티타늄 에톡사이드, 메톡시 실레인, 및 에톡시 실레인 중에서 적어도 하나를 포함할 수 있다.
- [37] 상기 전구체 조절 화합물은 하이드록시기 및 카르복실기 중에서 적어도 하나를 가질 수 있다. 상기 전구체 조절 화합물은 올레일 알코올, 옥탄올, 및 아세트산 중에서 적어도 하나를 포함할 수 있다. 상기 전구체 조절 화합물은 상기 졸-겔 전구체 화합물 및 상기 변형된 졸-겔 전구체 화합물의 중합 반응 속도를 조절할

수 있다.

- [38] 상기 졸-겔 전구체 화합물 및 상기 변형된 졸-겔 전구체 화합물은 물과 접촉하여 중합 반응이 이루어질 수 있다.
- [39] 상기 색전 물질은 약물을 더 포함할 수 있다. 예를 들어, 상기 약물은 항암제를 포함할 수 있다.
- [40]
- [41] [졸-겔 전구체 화합물의 합성에 1]
- [42]
- [43] 탄탈륨 에톡사이드(tantalum ethoxide)(99.8%) 및 올레일 알코올(oleyl alcohol)(99%)을 Ar 보호 글로브 박스 내 유리 바이알에서 원하는 몰비로 혼합한다. T3O1 샘플은 탄탈륨 에톡사이드와 올레일 알코올을 3:1의 몰비로 혼합하여 합성되고, T2O1 샘플은 탄탈륨 에톡사이드와 올레일 알코올을 2:1의 몰비로 혼합하여 합성되고, T1O1 샘플은 탄탈륨 에톡사이드와 올레일 알코올을 1:1의 몰비로 혼합하여 합성되며, T1O2 샘플은 탄탈륨 에톡사이드와 올레일 알코올을 1:2의 몰비로 혼합하여 합성된다. 예를 들어, T3O1 샘플은 탄탈륨 에톡사이드 0.5g 및 올레일 알코올 128 μ l를 혼합하여 합성된다. 혼합물을 함유하는 바이알을 글로브 박스로부터 꺼내어 150°C로 설정된 핫 플레이트 위에 놓고 3시간 동안 탈기시킨다.
- [44] 색전 물질에 약물을 로딩하기 위해 탄탈륨 에톡사이드 또는 올레일 알코올을 바이알에 넣기 전에 약물을 바이알에 넣을 수 있다. 상기 약물은, 예를 들어, 소라페닙(sorafenib), 트립톨라이드(triptolide) 등의 항암제 등을 포함할 수 있다. 열에 약한 약물의 열화를 방지하기 위해 핫 플레이트의 온도는 90°C 미만으로 설정될 수 있다.
- [45]
- [46] [졸-겔 전구체 화합물의 합성에 2]
- [47]
- [48] 출혈에 적용하기 위한 점성 졸-겔 전구체 화합물은 탄탈륨 에톡사이드 및 올레일 알코올의 혼합물에 ddH₂O를 첨가하여 합성된다. 원하는 양의 ddH₂O를 무수 에탄올(99.5%)과 혼합하고, 실온에서 탄탈륨 에톡사이드 및 올레일 알코올의 혼합물을 함유하는 바이알에 주입한다. 바이알 내 혼합물을 교반하고, 상기 에탄올을 제거하기 위해 혼합물을 실온에서 밤새 탈기시킨다.
- [49]
- [50] [졸-겔 전구체 화합물의 특징]
- [51]
- [52] NMR 분광법
- [53] NMR 측정을 위해, 졸-겔 전구체 화합물을 글러브 박스 내에서 클로로포름-d(99.8%)로 전구체를 희석시켰다. NMR 분광기(Bruker Avance III 400 FT-NMR)를 사용하여 스펙트럼을 측정하였다.

[54]

[55] 질량 분석법

[56] 졸-겔 전구체 화합물을 글로브 박스 내에서 무수 아세토니트릴(99.8 %)과 혼합하고 완전히 흔들었다. 탄탈륨 에톡사이드와 올레일 알코올 사이의 반응은 치환 반응이기 때문에 다중 또는 단일-치환된 생성물이 있을 수 있다. 올레일 알코올 및 탄탈륨 에톡사이드는 모두 아세토니트릴과 혼합될 수 있지만, 삼치환 이상의 생성물은 아세토니트릴에서 혼합되지 않는다. 혼합 가능한 생성물은 통상적인 전자 스프레이 이온화 질량 분석법에 의해 특성화될 수 있다.

[57]

[58] 에탄올 용출 시험

[59] 에탄올 용출을 시험하기 위해, 20 μ l의 샘플을 에탄올의 사전 가수 분해 및 용출을 방지하기 위해 글로브 박스 내 여과지 위에 놓았다. 여과지를 글로브 박스에서 꺼내고 3ml의 H₂O를 여과지에 빠르게 첨가하였다. 각 시점에서, GC-MS를 위해 1ml의 액체를 샘플링하였다.

[60]

[61] 점도 측정

[62] 점도를 측정하기 위해, 샘플에 물을 첨가하였다. 탈기 후 추가 가수 분해 반응을 방지하기 위해 글로브 박스 내에서 점도계(Rheosense microVISC)를 사용하여 점도를 측정하였다.

[63]

[64] 졸-겔 속도 시험

[65] 상이한 색전 물질에 대해 물과의 접촉과의 상이한 경화 속도를 확인하기 위해 색전 물질을 세포 배양 배지에 직접 주입하였다. 구체적으로, 2mm의 배지를 35mm 플라스틱 배양 접시에 넣고 20 μ l의 각 색전 물질을 접시에 도입하였다. 카메라를 사용하여 경화 과정을 기록하였다.

[66]

[67] 졸-겔 전구체의 세포 독성 시험

[68] HepG2 세포를 돌베코 변형 이글 배지(Dulbecco's modified Eagle's Medium)에 시딩(seeding)하고 성장시켰다. 배지에 10% 소태아 혈청(fetal bovine serum, FBS), 100 μ g/mL 스트렙토마이신 및 100IU 페니실린을 보충하였다. 대기 중 5% CO₂ 및 100% 상대 습도를 포함하는 대기에서 37°C의 T75-플라스크에서 세포를 성장시켰다. 대수 성장기에서 HepG2 세포를 분리하고 웰당 50,000 세포의 밀도로 24-웰 마이크로플레이트에 시딩(seeding)(웰당 1ml)하였다. 지수 성장을 재개하기 위해 37°C에서 24시간 후 배지를 다양한 종류의 색전 물질을 함유한 배지와 교환하였다. 색전 물질은 물과의 접촉으로 경화되므로 세포에 처리하기 전에 정확한 농도로 희석하기가 어렵다. 따라서 웰에 색전 물질을 넣고 일부 물질이나 분자가 배지 전체에 용해되거나 퍼지게하였다. 이 용리된 물질은 세포의 세포 독성에 영향을 줄 수 있다. 각 웰에서 배지를 제거한 후 상이한

부피의 색전 물질(1, 0.5, 0.25 μ l)이 도입되고 새로운 배지(1ml)로 재충전되었다. 세포를 색전 물질에 24시간 노출시킨 후

MTT(3-[4,5-dimethylthiazol-2-yl]-2,5-diphenyltetrazolium bromide) 분석을 통해 세포 생존력을 평가하였다. 분석은 다음 방식으로 4회 반복하여 수행되었다.

세포는 0.833mg/ml의 MTT 용액과 함께 4시간 동안 배지에서 배양되었다.

이어서 MTT 용액을 제거하고 보라색 침전물은 1ml의

디메틸설폭사이드(dimethylsulfoxide, DMSO)에 용해되었다. 용액의 흡광도는 마이크로플레이트 리더를 사용하여 490nm에서 측정되었다.

[69]

[70] 도 1은 색전 물질의 ESI-MS 질량 스펙트럼을 나타내고, 도 2는 색전 물질의 동위원소에 의한 피크들의 시뮬레이션 결과를 나타낸다.

[71] 도 1 및 도 2를 참조하면, 졸-겔 전구체의 경우 반응 속도는 전이 금속에 붙어 있는 리간드($\text{Ta}(\text{OEt})_5$ 의 경우 에톡사이드기)의 질량에 따라 반응 속도가 크게 달라진다. 이를 이용하여 에탄올과 올레일 알코올 간의 치환 반응을 통해 반응 속도를 조절할 수 있다. 에탄올은 올레일 알코올에 비해 끓는점이 낮으므로 낮은 압력에서 온도를 높이면 에탄올이 분리되어 증발하고, 올레일 알코올은 중심 금속 원자인 Ta와 결합한다. 이 반응의 결과물을 NMR을 통해 확인할 수 있다.

[72]

[73] 도 3은 색전 물질의 에탄올 용출 시험 결과를 나타낸다.

[74] 도 3을 참조하면, 반응을 시작하는 $\text{Ta}(\text{OEt})_5$ 와 올레일 알코올의 비율을 통해 최종적으로 얻어지는 물질의 물과의 반응 속도를 조절할 수 있다. 물과의 반응 속도를 측정하기 위해 최종 화합물을 물과 반응시켜 방출되는 에탄올의 양을 GC-MS로 측정하였다. 반응 속도가 빠르면 빠를수록 시간에 따른 에탄올의 용출량이 많아지게 된다. 반응에 참여하는 올레일 알코올의 양이 더 많으면 많을수록 같은 시간에 방출된 에탄올의 양이 적은 것을 보았을 때 물과의 반응 속도가 느려지는 것을 확인할 수 있다.

[75]

[76] 도 4는 색전 물질의 점도 측정 결과를 나타낸다.

[77] 도 4를 참조하면, 졸-겔 전구체는 물과 반응하면서 고분자 중합과 비슷한 경로로 반응이 진행된다. 하나의 물 분자가 존재하면 이로 인해 졸-겔 전구체에 붙어 있는 리간드가 탈락되고 반응성이 높은 하이드록시기(-OH)로 대체된다. 이러한 하이드록시기는 다른 졸-겔 전구체의 리간드를 탈락시킬 수 있어 소량의 물만 넣어도 최종 분자량은 크게 증가한다. 동일한 분자 구성이라면 고분자에서 점도는 평균 분자량에 따라 증가하므로 졸-겔 전구체와 물을 미리 반응시켜놓으면 높은 점도의 물질을 얻을 수 있다. 또, 분자 구조는 바뀌지 않으므로 물과의 반응성은 유지할 수 있다.

[78]

수술 중 혈관이 절단되어 혈압에 의해 피가 뿜어져 나오는 상황에서는 혈압에 의해 혈액의 유속이 비교적 빠르므로 색전 물질이 혈압을 견디면서 고체로

빠르게 상변화가 되어야 한다. 이러한 점을 고려하면 물과의 반응성을 유지하면서 점도는 높은 물질이 필요하다. 졸-겔 전구체를 물과 미리 반응시켜 질량이 큰 중합체인 프리폴리머를 합성하여 점도를 높일 수 있다. 상기 프리폴리머는 올리고머를 포함할 수 있다.

[79]

[80] 도 5는 색전증 쥐 신장의 CT 이미지 및 사구체의 H&E 염색 이미지를 나타내고, 도 6은 색전증 쥐의 ICP를 나타내며, 도 7은 색전증 사구체에 대한 부울 시험(Boolean test) 결과를 나타낸다.

[81]

도 5 내지 도 7을 참조하면, CT 이미지에서 볼 수 있듯이 올레일 알코올의 함량이 높아지면 높아질수록 비교적 Ta의 함량이 줄어들므로 음영 효과가 감소한다. 기본 졸-겔 전구체로 선정된 Ta(OEt)₅을 주입하였을 때에는 혈관 내부가 완벽하게 막히지 않고 띄엄띄엄 있는 것을 보아 혈관 내부에서 너무 빨리 굳어 적절한 폐색을 일으키기 쉽지 않은 것을 볼 수 있다. 이러한 문제는 올레일 알코올의 함량이 높아지면서 해결할 수 있지만 너무 굳지 않아 신장 외부로 나가는 함량이 높아질 수 있다. 신장에서의 기능을 보여주는 가장 작은 혈관을 가지고 있는 사구체를 H&E 염색을 통해 관찰하였을 때 올레일 알코올의 함량에 따라 색전 형태가 달라지는 것을 확인할 수 있다. Ta(OEt)₅의 경우는 가장 두꺼운 혈관만 막히지만, 올레일 알코올의 함량이 높아지면 높아질수록 점점 더 얇은 혈관에도 들어갈 수 있다. 그러나, 올레일 알코올의 함량이 너무 높아지면 혈관 벽에서만 굳고 혈관 내부는 굳지 않고 흘러가버려 혈관 벽이 코팅되는 형태가 보이기도 한다. T3O1(Ta(OEt)₅:올레일 알코올의 몰비 = 3:1) 샘플이 적절한 음영 효과와 색전 효과를 모두 갖는 것으로 나타났다.

[82]

본 발명의 실시예들에 따른 색전 물질의 색전 능력을 확인하기 위해 쥐의 혈관을 의도적으로 끊어 내부 출혈 모델을 만들고 이를 지혈하는 실험을 진행하였다. 이 실험에서는 쥐의 허벅지에 있는 동맥을 끊어 실험을 하였는데 비교적 높은 혈압을 지니고 있어 점도가 낮거나 너무 늦게 굳는 색전 물질이라면 혈관을 막기 전에 혈액과 섞여 흘러 나가버려 지혈이 되지 않을 것으로 예상할 수 있다. 그러나, 본 발명의 색전 물질의 경우 물과 미리 반응시켜 점도를 높게 조절할 수 있으므로 혈압과 유속을 견디고 색전을 가능하게 하였다. 또, 시술이 끝난 후에 혈관이 확실히 막혀 출혈이 더 이상 일어나지 않는 것을 확인할 수 있었다. 체외로 빠져나온 혈액을 모두 제거한 후에 막힌 혈관을 확인할 수 있어 점도를 높인 물질이 확실히 혈관을 색전시키는데 효과적인 것으로 나타났다. 색전 물질이 혈관벽부터 완벽하게 막히는지 확인하기 위해 혈관을 H&E 염색하였다. 마이크로톰(microtoming) 과정이나 염색 과정에서 혈관의 중간 부분에서는 색전 물질이 탈락되어 확인하기 힘들었지만 혈관 벽 부분에서는 색전 물질이 존재하는 것을 보았을 때 혈관 벽부터 중심까지 혈관을 완벽하게 막아 지혈에 성공하였음을 알 수 있다.

[83]

색전 물질의 가장 중요한 응용 중 하나는 간암의 치료이다. 간암은 일반적으로

여러 가지 치료 방법이 있지만 가장 주된 방법은 절제술이다. 절제술의 경우 개복 수술이 필수적이고 재발을 방지하기 위해 암조직을 포함한 주위 조직도 잘라내기 때문에 환자의 불편함이 가중된다. 환자에게 가해지는 불편을 최소한으로 줄이기 위해 최소 침습 기술로서 카테터를 통해 색전 물질을 전달하여 암조직으로 향하는 동맥을 선택적으로 막고 항암제를 투여하는 TACE(Transarterial chemoembolization) 방법이 제안되고 있다. 본 발명의 실시예에 따른 색전 물질을 사용하여 TACE를 진행하였다. 혈관 조영 이미지와 CT 그리고 3D로 재구성한 이미지를 확인해보면 간암에 퍼져있는 혈관에 색전 물질이 가득 차있음을 확인할 수 있었다. 다른 상용화된 액상 색전 물질은 다른 항암제를 섞어서 주입하기는 불가능하다. 그러나, 본 발명의 실시예들에 따른 색전 물질은 여러 항암제를 쉽게 녹일 수 있어 국소부위에만 약물을 전달할 수 있다. 실제로 간암 치료제로 널리 쓰이는 소라페닙(sorafenib)과 트립톨라이드(triptolide)를 색전 물질과 섞어 HeLa 세포에 처리하였는데 항암제를 넣지 않은 색전 물질에 비해 독성이 훨씬 강한 것으로 나타났다. 또, ICP를 통해 암조직과 그렇지 않은 부위(간, 심장, 폐, 신장, 비장)에는 물질이 거의 검출되지 않았다. 항암제가 잘 전달되었는지 확인하기 위해 HPLC-MS를 통해 조직에 퍼져있는 소라페닙(sorafenib)의 양을 검출하였는데 암조직에 95% 이상 모여있는 것을 확인할 수 있었다. 간암 조직의 괴사율은 약물을 색전 물질과 함께 전달할 때 더 높게 나타났다. 색전술 후 H&E 염색을 통해 간의 조직을 확인한 결과 미세한 동맥까지 색전 물질이 채워져 있음을 확인할 수 있었고, 혈관벽에는 염증 반응이 일어나지 않음을 확인할 수 있었다. 이를 통해 색전 물질 자체의 독성보다 색전 효과가 암조직을 괴사시키는 주된 요인임을 확인할 수 있었다.

[84]

[85] 이제까지 본 발명에 대한 구체적인 실시예들을 살펴보았다. 본 발명이 속하는 기술 분야에서 통상의 지식을 가진 자는 본 발명이 본 발명의 본질적인 특성에서 벗어나지 않는 범위에서 변형된 형태로 구현될 수 있음을 이해할 수 있을 것이다. 그러므로 개시된 실시예들은 한정적인 관점이 아니라 설명적인 관점에서 고려되어야 한다. 본 발명의 범위는 전술한 설명이 아니라 특허청구범위에 나타나 있으며, 그와 동등한 범위 내에 있는 모든 차이점은 본 발명에 포함된 것으로 해석되어야 할 것이다.

산업상 이용가능성

[86] 본 발명의 실시예들에 따른 색전 물질은 우수한 성능을 가질 수 있다. 상기 색전 물질은 액체형으로 인체에 쉽게 주입될 수 있다. 상기 색전 물질의 중합 반응 속도를 제어할 수 있어 요구되는 위치에 색전을 유도할 수 있다. 상기 색전 물질의 점도를 조절하여 출혈 등 필요에 따라 빠르게 색전을 유도할 수 있다. 상기 색전 물질이 탄탈륨과 같은 전이 금속을 포함하는 경우 상기 전이 금속이

엑스레이를 흡수할 수 있어 혈관조영 장비에 충분히 보이기 때문에 조영 물질을 추가할 필요없이 바로 색전술에 사용될 수 있다.

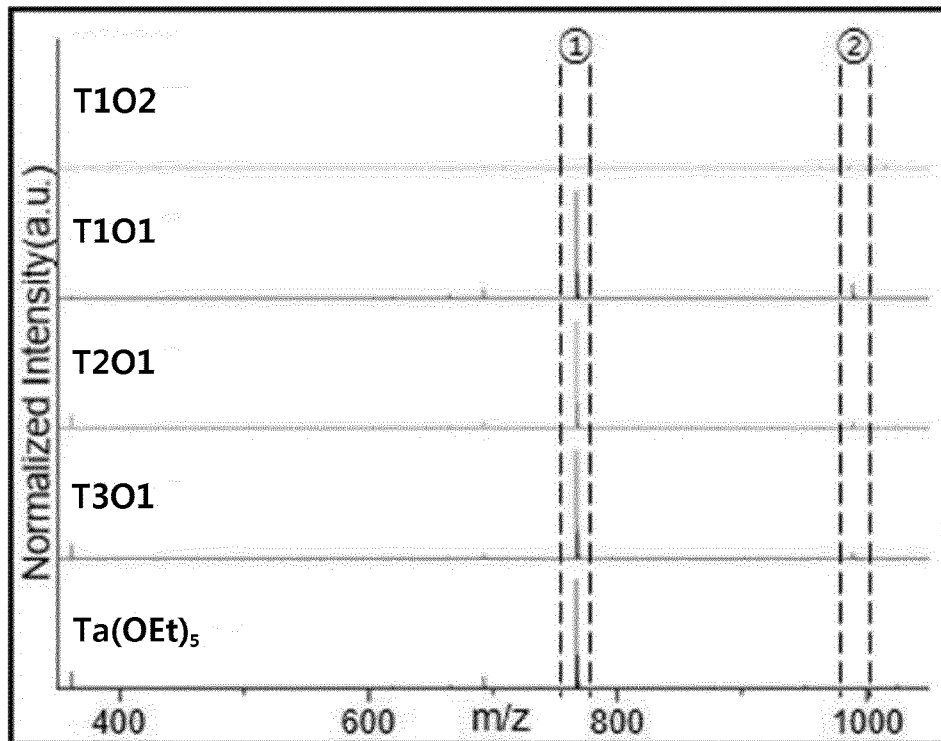
청구범위

- [청구항 1] 제1 졸-겔 전구체 화합물을 포함하는 색전 물질.
- [청구항 2] 제 1 항에 있어서,
제2 졸-겔 전구체 화합물을 더 포함하고,
상기 제2 졸-겔 전구체 화합물은 상기 제1 졸-겔 전구체 화합물과 전구체 조절 화합물의 반응에 의해 형성되는 것을 특징으로 하는 색전 물질.
- [청구항 3] 제 2 항에 있어서,
상기 제1 졸-겔 전구체 화합물은 탄탈륨 에톡사이드, 티타늄 에톡사이드, 메톡시 실레인, 및 에톡시 실레인 중에서 적어도 하나를 포함하는 것을 특징으로 하는 색전 물질.
- [청구항 4] 제 2 항에 있어서,
상기 전구체 조절 화합물은 하이드록시기 및 카르복실기 중에서 적어도 하나를 갖는 것을 특징으로 하는 색전 물질.
- [청구항 5] 제 4 항에 있어서,
상기 전구체 조절 화합물은 올레일 알코올, 옥탄올, 및 아세트산 중에서 적어도 하나를 포함하는 것을 특징으로 하는 색전 물질.
- [청구항 6] 제 2 항에 있어서,
상기 전구체 조절 화합물은 상기 제1 졸-겔 전구체 화합물 및 상기 제2 졸-겔 전구체 화합물의 중합 반응 속도를 조절하는 것을 특징으로 하는 색전 물질.
- [청구항 7] 제 2 항에 있어서,
상기 제1 졸-겔 전구체 화합물 및 상기 제2 졸-겔 전구체 화합물은 물과 접촉하여 중합 반응이 이루어지는 것을 특징으로 하는 색전 물질.
- [청구항 8] 제 1 항에 있어서,
약물을 더 포함하는 것을 특징으로 하는 색전 물질.
- [청구항 9] 졸-겔 전구체 화합물 및 전구체 조절 화합물을 혼합하여 형성되고,
상기 전구체 조절 화합물은 상기 졸-겔 전구체 화합물과 반응하여 변형된 졸-겔 전구체 화합물을 형성하는 것을 특징으로 하는 색전 물질.
- [청구항 10] 졸-겔 전구체 화합물 및 전구체 조절 화합물의 혼합물에 물을 첨가하여 형성되고,
상기 전구체 조절 화합물은 상기 졸-겔 전구체 화합물과 반응하여 변형된 졸-겔 전구체 화합물을 형성하는 것을 특징으로 하는 색전 물질.
- [청구항 11] 제 10 항에 있어서,
상기 졸-겔 전구체 화합물 및 상기 변형된 졸-겔 전구체 화합물은 상기 물에 의해 중합되어 프리폴리머(prepolymer)를 형성하는 것을 특징으로 하는 색전 물질.
- [청구항 12] 제 10 항에 있어서,

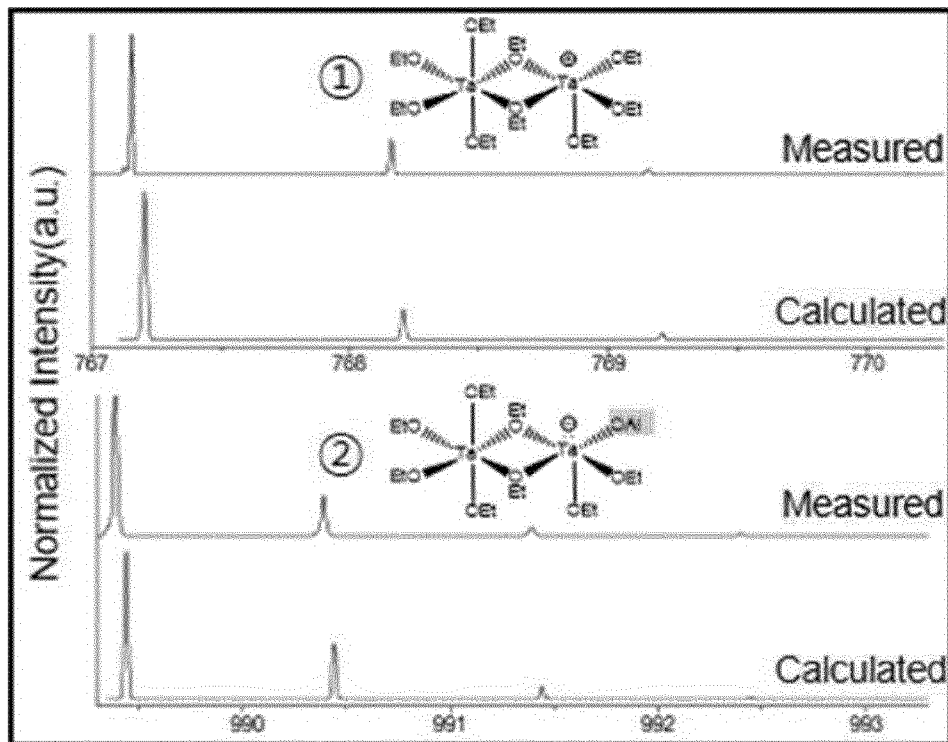
상기 물의 첨가량에 따라 상기 프리폴리머의 점도가 조절되는 것을 특징으로 하는 색전 물질.

- [청구항 13] 제 9 항 또는 제 10 항에 있어서,
상기 졸-겔 전구체 화합물은 탄탈륨 에톡사이드, 티타늄 에톡사이드, 메톡시 실레인, 및 에톡시 실레인 중에서 적어도 하나를 포함하는 것을 특징으로 하는 색전 물질.
- [청구항 14] 제 9 항 또는 제 10 항에 있어서,
상기 전구체 조절 화합물은 하이드록시기 및 카르복실기 중에서 적어도 하나를 갖는 것을 특징으로 하는 색전 물질.
- [청구항 15] 제 13 항에 있어서,
상기 전구체 조절 화합물은 올레일 알코올, 옥탄올, 및 아세트산 중에서 적어도 하나를 포함하는 것을 특징으로 하는 색전 물질.
- [청구항 16] 제 9 항 또는 제 10 항에 있어서,
상기 전구체 조절 화합물은 상기 졸-겔 전구체 화합물 및 상기 변형된 졸-겔 전구체 화합물의 중합 반응 속도를 조절하는 것을 특징으로 하는 색전 물질.
- [청구항 17] 제 9 항 또는 제 10 항에 있어서,
상기 졸-겔 전구체 화합물 및 상기 변형된 졸-겔 전구체 화합물은 물과 접촉하여 중합 반응이 이루어지는 것을 특징으로 하는 색전 물질.
- [청구항 18] 제 9 항 또는 제 10 항에 있어서,
약물을 더 포함하는 것을 특징으로 하는 색전 물질.

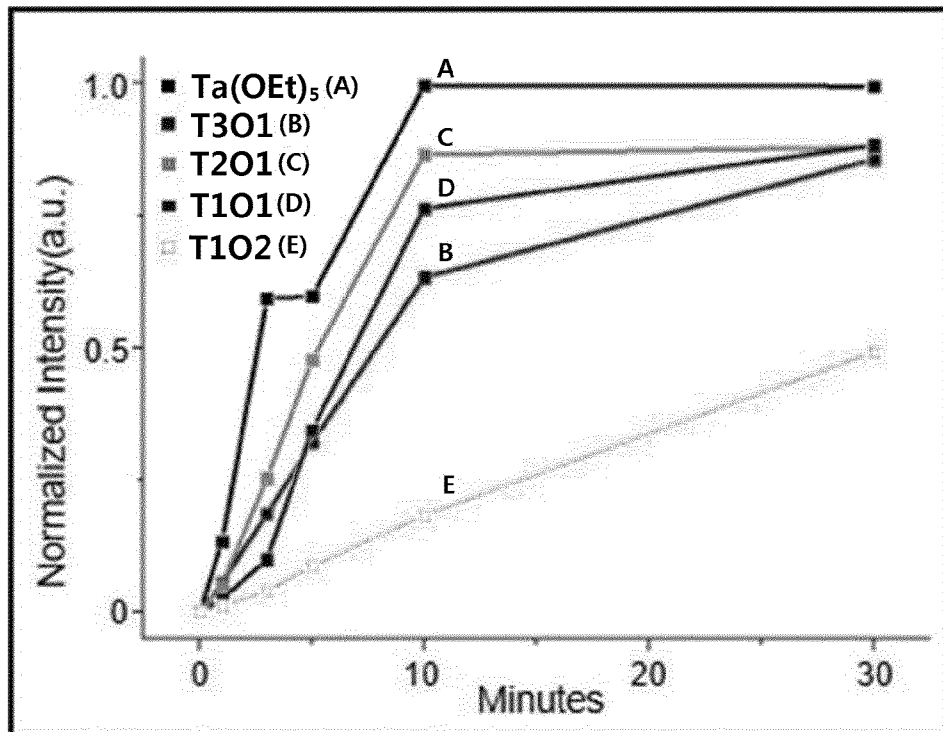
[도1]



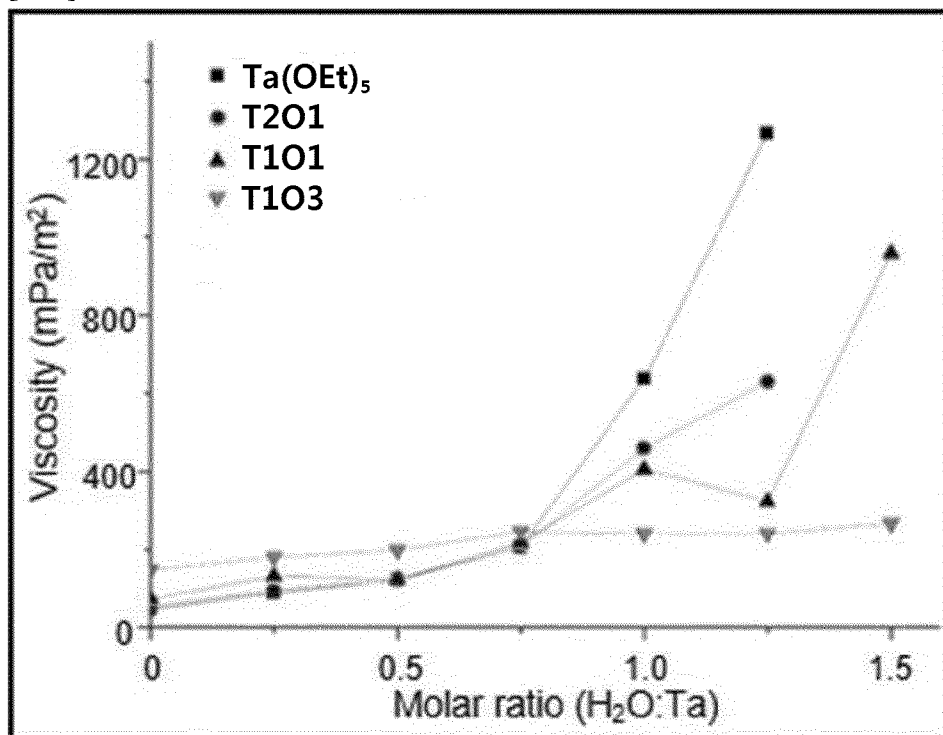
[도2]



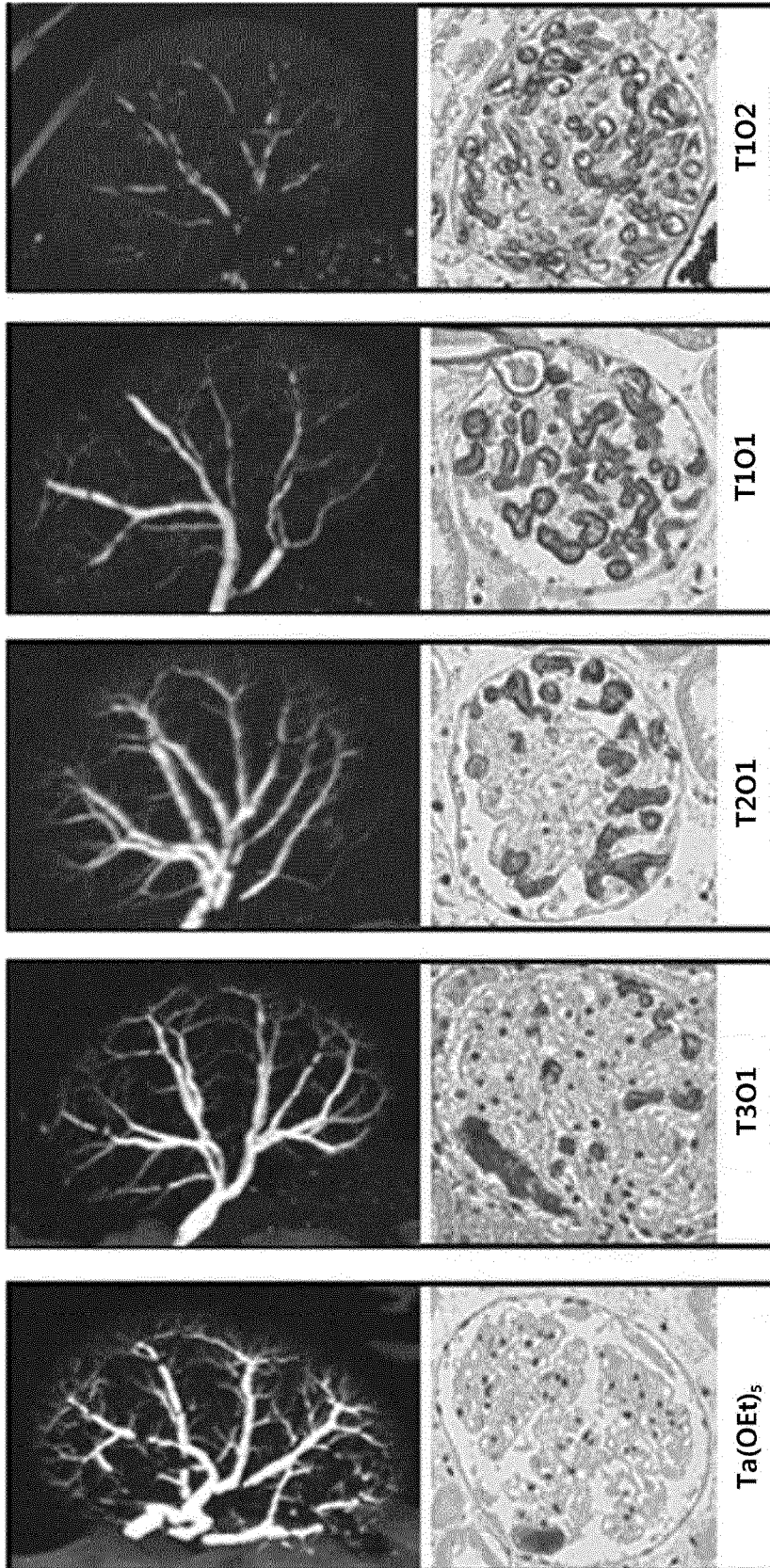
[도3]



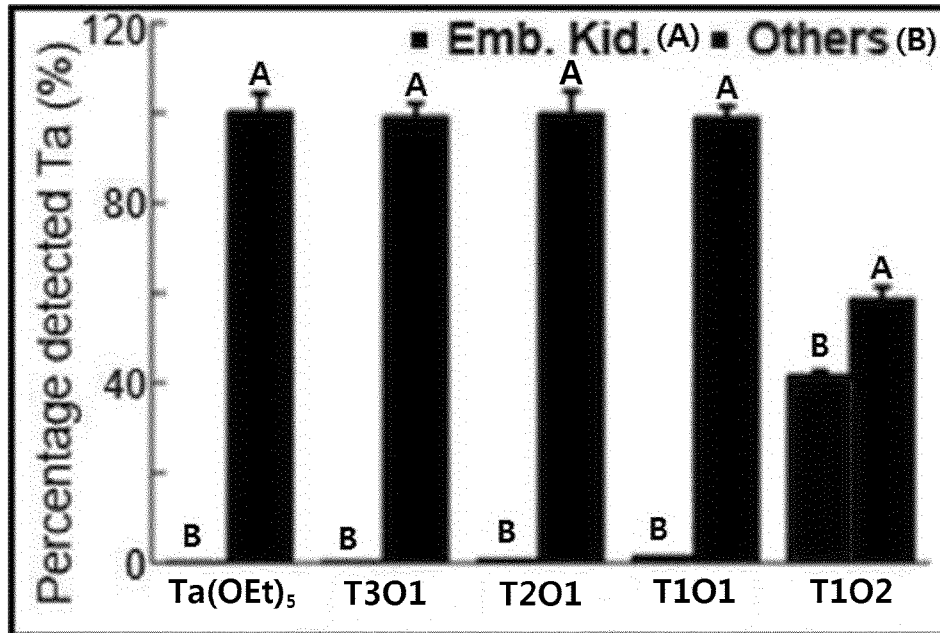
[도4]



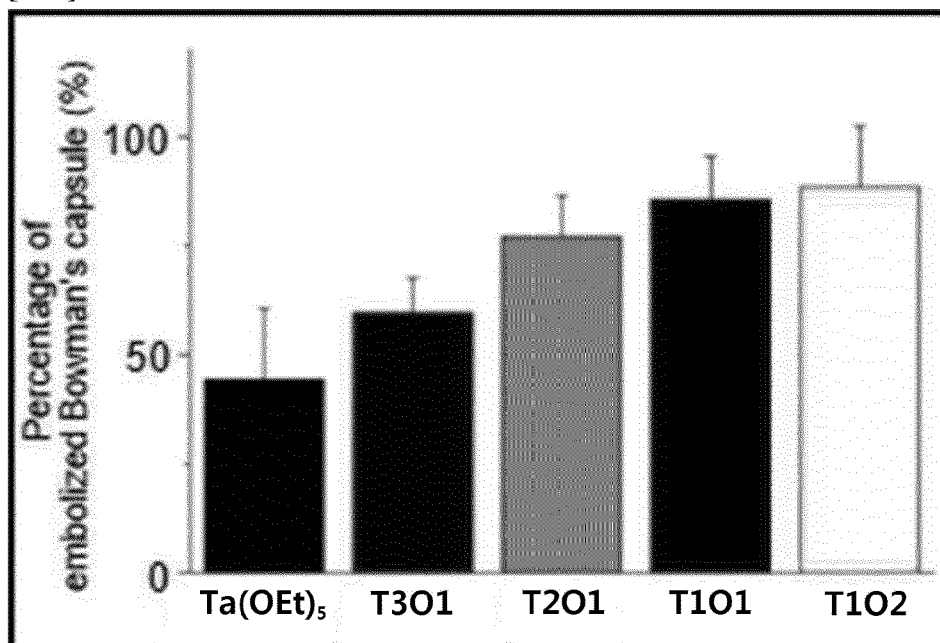
[도5]



[도6]



[도7]



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/KR2021/006906

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER A61L 24/00(2006.01)i; A61L 24/02(2006.01)i; A61B 17/12(2006.01)i; A61B 17/00(2006.01)i According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) A61L 24/00(2006.01); A61K 31/78(2006.01); A61K 47/22(2006.01); A61K 47/42(2006.01); A61L 15/64(2006.01); A61L 24/06(2006.01); A61L 26/00(2006.01); A61P 7/04(2006.01); A61Q 19/00(2006.01); B01J 13/14(2006.01) Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched Korean utility models and applications for utility models: IPC as above Japanese utility models and applications for utility models: IPC as above Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) eKOMPASS (KIPO internal) & keywords: 색전 물질(embolic material), 졸-겔 전구체 화합물(sol-gel precursor compound), 탄탈륨 에톡사이드(tantalum ethoxide), 올레일 알코올(oleyl alcohol)		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X A	KR 10-2019-0084286 A (TOKYO METROPOLITAN INDUSTRIAL TECHNOLOGY RESEARCH INSTITUTE et al.) 16 July 2019 (2019-07-16) See claims 3 and 8; and paragraphs [0059] and [0063].	1,8 2-7,9-18
X	JP 2007-325824 A (NATIONAL INSTITUTE FOR MATERIALS SCIENCE) 20 December 2007 (2007-12-20) See abstract; and claims 1 and 5.	1,8
A	CN 110559470 A (ZHEJIANG UNIVERSITY) 13 December 2019 (2019-12-13) See entire document.	1-18
A	US 2020-0114327 A1 (SOL-GEL TECHNOLOGIES LTD.) 16 April 2020 (2020-04-16) See entire document.	1-18
☒ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☒ See patent family annex.		
* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "D" document cited by the applicant in the international application "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 08 September 2021		Date of mailing of the international search report 08 September 2021
Name and mailing address of the ISA/KR Korean Intellectual Property Office Government Complex-Daejeon Building 4, 189 Cheongsaro, Seo-gu, Daejeon 35208 Facsimile No. +82-42-481-8578		Authorized officer Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/KR2021/006906

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	JP 2015-074633 A (SHIGA UNIV OF MEDICAL SCIENCE et al.) 20 April 2015 (2015-04-20) See entire document.	1-18

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.

PCT/KR2021/006906

Patent document cited in search report			Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)		Publication date (day/month/year)	
KR	10-2019-0084286	A	16 July 2019	EP	3542830	A1	25 September 2019
				JP	2018-079145	A	24 May 2018
				US	2019-0343992	A1	14 November 2019
				WO	2018-092836	A1	24 May 2018
JP	2007-325824	A	20 December 2007	None			
CN	110559470	A	13 December 2019	CN	110559470	B	09 February 2021
US	2020-0114327	A1	16 April 2020	AU	2009-277962	A1	04 February 2010
				BR	PI0916820	A2	03 November 2015
				CA	2732368	A1	04 February 2010
				CA	2732368	C	14 November 2017
				CA	2980792	A1	04 February 2010
				CA	2980792	C	28 April 2020
				CN	102112219	A	29 June 2011
				EA	201170271	A1	31 October 2011
				EP	2307129	A2	13 April 2011
				IL	210430	D0	31 March 2011
				JP	2011-529392	A	08 December 2011
				KR	10-2011-0084151	A	21 July 2011
				MX	2011000682	A	25 March 2011
				US	10688462	B2	23 June 2020
				US	2011-177951	A1	21 July 2011
				WO	2010-013250	A2	04 February 2010
				WO	2010-013250	A3	15 July 2010
				ZA	201101504	B	30 November 2011
JP	2015-074633	A	20 April 2015	JP	6226126	B2	08 November 2017

A. 발명이 속하는 기술분류(국제특허분류(IPC)) A61L 24/00(2006.01)i; A61L 24/02(2006.01)i; A61B 17/12(2006.01)i; A61B 17/00(2006.01)i		
B. 조사된 분야 조사된 최소문헌(국제특허분류를 기재) A61L 24/00(2006.01); A61K 31/78(2006.01); A61K 47/22(2006.01); A61K 47/42(2006.01); A61L 15/64(2006.01); A61L 24/06(2006.01); A61L 26/00(2006.01); A61P 7/04(2006.01); A61Q 19/00(2006.01); B01J 13/14(2006.01) 조사된 기술분야에 속하는 최소문헌 이외의 문헌 한국등록실용신안공보 및 한국공개실용신안공보: 조사된 최소문헌란에 기재된 IPC 일본등록실용신안공보 및 일본공개실용신안공보: 조사된 최소문헌란에 기재된 IPC 국제조사에 이용된 전산 데이터베이스(데이터베이스의 명칭 및 검색어(해당하는 경우)) eKOMPASS(특허청 내부 검색시스템) & 키워드: 색전 물질(embolic material), 졸-겔 전구체 화합물(sol-gel precursor compound), 탄탈륨 에톡사이드(tantalum ethoxide), 올레일 알코올(oleyl alcohol)		
C. 관련 문헌		
카테고리*	인용문헌명 및 관련 구절(해당하는 경우)의 기재	관련 청구항
X A	KR 10-2019-0084286 A (지호우도쿠리츠교우세이호우징 도료토리츠 산교기주츠켄큐센타 등) 2019.07.16 청구항 3, 8; 단락 [0059], [0063]	1,8 2-7,9-18
X	JP 2007-325824 A (NATIONAL INSTITUTE FOR MATERIALS SCIENCE) 2007.12.20 요약; 청구항 1, 5	1,8
A	CN 110559470 A (ZHEJIANG UNIVERSITY) 2019.12.13 전문	1-18
A	US 2020-0114327 A1 (SOL-GEL TECHNOLOGIES LTD.) 2020.04.16 전문	1-18
A	JP 2015-074633 A (SHIGA UNIV OF MEDICAL SCIENCE 등) 2015.04.20 전문	1-18
☐ 추가 문헌이 C(계속)에 기재되어 있습니다. ☒ 대응특허에 관한 별지를 참조하십시오.		
* 인용된 문헌의 특별 카테고리: “A” 특별히 관련이 없는 것으로 보이는 일반적인 기술수준을 정의한 문헌 “D” 본 국제출원에서 출원인이 인용한 문헌 “E” 국제출원일보다 빠른 출원일 또는 우선일을 가지나 국제출원일 이후에 공개된 선출원 또는 특허 문헌 “L” 우선권 주장에 의문을 제기하는 문헌 또는 다른 인용문헌의 공개일 또는 다른 특별한 이유(이유를 명시)를 밝히기 위하여 인용된 문헌 “O” 구두 개시, 사용, 전시 또는 기타 수단을 언급하고 있는 문헌 “P” 우선일 이후에 공개되었으나 국제출원일 이전에 공개된 문헌 “T” 국제출원일 또는 우선일 후에 공개된 문헌으로, 출원과 상충하지 않으며 발명의 기초가 되는 원리나 이론을 이해하기 위해 인용된 문헌 “X” 특별한 관련이 있는 문헌. 해당 문헌 하나만으로 청구된 발명의 신규성 또는 진보성이 없는 것으로 본다. “Y” 특별한 관련이 있는 문헌. 해당 문헌이 하나 이상의 다른 문헌과 조합하는 경우로 그 조합이 당업자에게 자명한 경우 청구된 발명은 진보성이 없는 것으로 본다. “&” 동일한 대응특허문헌에 속하는 문헌		
국제조사의 실제 완료일 2021년09월08일(08.09.2021)		국제조사보고서 발송일 2021년09월08일(08.09.2021)
ISA/KR의 명칭 및 우편주소 대한민국 특허청 (35208) 대전광역시 서구 청사로 189, 4동 (둔산동, 정부대전청사) 팩스 번호 +82-42-481-8578		심사관 정다원 전화번호 +82-42-481-5373

국제조사보고서에서 인용된 특허문헌	공개일	대응특허문헌	공개일
KR 10-2019-0084286 A	2019/07/16	EP 3542830 A1	2019/09/25
		JP 2018-079145 A	2018/05/24
		US 2019-0343992 A1	2019/11/14
		WO 2018-092836 A1	2018/05/24
JP 2007-325824 A	2007/12/20	없음	
CN 110559470 A	2019/12/13	CN 110559470 B	2021/02/09
US 2020-0114327 A1	2020/04/16	AU 2009-277962 A1	2010/02/04
		BR PI0916820 A2	2015/11/03
		CA 2732368 A1	2010/02/04
		CA 2732368 C	2017/11/14
		CA 2980792 A1	2010/02/04
		CA 2980792 C	2020/04/28
		CN 102112219 A	2011/06/29
		EA 201170271 A1	2011/10/31
		EP 2307129 A2	2011/04/13
		IL 210430 D0	2011/03/31
		JP 2011-529392 A	2011/12/08
		KR 10-2011-0084151 A	2011/07/21
		MX 2011000682 A	2011/03/25
		US 10688462 B2	2020/06/23
		US 2011-177951 A1	2011/07/21
		WO 2010-013250 A2	2010/02/04
		WO 2010-013250 A3	2010/07/15
		ZA 201101504 B	2011/11/30
JP 2015-074633 A	2015/04/20	JP 6226126 B2	2017/11/08