

(19)대한민국특허청(KR)  
(12) 공개특허공보(A)

(51) Int. Cl.

A61K 31/74 (2006.01)

A61K 47/30 (2006.01)

(11) 공개번호

10-2006-0040329

(43) 공개일자

2006년05월10일

(21) 출원번호 10-2004-0089885

(22) 출원일자 2004년11월05일

(71) 출원인

나건

경기도 부천시 원미구 중동 1178 미리내마을 902-1509

이돈행

서울 강남구 역삼동 706-20 한화진넥스빌 2501호

이광희

서울 서초구 잠원동 60-3번지 신반포8차아파트 308-602

(72) 발명자

나건

경기도 부천시 원미구 중동 1178 미리내마을 902-1509

이돈행

서울 강남구 역삼동 706-20 한화진넥스빌 2501호

이광희

서울 서초구 잠원동 60-3번지 신반포8차아파트 308-602

(74) 대리인

이재량

심사청구 : 있음

(54) 내시경을 통하여 도포 가능한 체내 지혈제 및 그 도포 방법

요약

본 발명은 인체 내 위장관의 출혈성 병변에 적용되어 내시경적 지혈법을 통하여 시술할 수 있는 체내 지혈제 및 그 도포 방법에 관한 것이다. 상기 체내 지혈제는 내시경을 통하여 체내로 투입되어 체내의 점막손상 부위에 도포되어 점막손상부의 출혈을 막는 것으로서, 상기 내시경의 카테터를 통하여 유동할 수 있는 점성도와 생체적합성 및 수소결합, 이온결합 또는 소수성 결합에 의해 점막조직과 상호작용으로 유도된 생체부착성을 갖고, 다당류용액 또는 수용액 상에서 양이온성 또는 음이온성 반응 생성물을 포함하는 고분자 용액으로 이루어진 코팅제를 포함하는 것을 특징으로 하는 내시경을 통하여 도포 가능한 것이다. 상기와 같은 구성을 가진 내시경을 통하여 도포 가능한 체내 지혈제 및 지혈제 도포 방법에 따르면, 내시경을 통하여 코팅 지혈제를 도포함으로써 코팅제가 궤양 부위를 완전히 덮게 되므로, 궤양 부위의 지혈이 보다 완벽하게 이루어질 수 있을 뿐만 아니라 재출혈의 발생가능성을 현저하게 낮출 수 있다. 또한 본 발명의 체내 지혈제에 보조제를 첨가하여 도포하면, 보조제 성분의 약물효과 및 성장인자에 의하여 궤양 자체의 치료효과를 부가적으로 제공하는 이점을 가진다.

대표도

도 3

명세서

## 도면의 간단한 설명

도1은 본 발명의 일 실시예에 따른 체내 지혈제를 도포하기 전의 궤양 부위를 촬영한 사진,

도2는 본 발명의 일 실시예에 따른 지혈제 도포 직후의 궤양 부위를 촬영한 사진,

도3은 본 발명의 일 실시예에 지혈제 도포 후 72시간이 경과한 후의 궤양 부위를 촬영한 사진이다.

## 발명의 상세한 설명

### 발명의 목적

#### 발명이 속하는 기술 및 그 분야의 종래기술

본 발명은 내시경을 통하여 도포 가능한 체내 지혈제 및 그 도포 방법에 관한 것으로서, 특히 인체 내 위장관의 출혈성 병변에 적용되어 내시경적 지혈법을 통하여 시술할 수 있는 체내 지혈제 및 그 도포 방법에 관한 것이다.

위장관 출혈은 임상에서 흔히 접하는 질환으로서, 매년 인구 10만명 당 100명 정도의 환자가 입원치료를 받고 있으며 사망률은 8~10% 정도로 보고되고 있다. 위장관 출혈의 80% 이상은 상부위장관에서 발생하는데, 상부위장관 출혈이란 식도, 위, 십이지장의 병변에서 출혈되어 피를 토하거나 혈변이 발생하는 임상을 가지는 질환이다. 상부위장관 출혈은 내시경 검사를 통해 90% 이상 출혈 병소를 확인할 수 있으며, 40~50%가 위궤양 또는 십이지장궤양 출혈이 원인인 것으로 알려져 있다.

또한 최근에는 위나 대장의 용종절제술이나 조기 위암이나 대장암의 치료를 위한 점막절제술과 치료 내시경 시술이 많이 행해지고 있는 바, 이러한 시술 도중 또는 시술 후에 출혈이 되어 응급수술을 해야 하거나 심지어는 사망에 이르는 경우도 발생한다.

위와 같은 위장관 출혈의 치료 방법으로서 과거에는 수술적 치료가 행해져 왔으나, 최근에는 내시경을 이용한 지혈법이 일차적인 치료법으로 정립되고 있다.

종래에는 상기 내시경적 지혈 치료법으로서, 고장성 식염수, 에피네프린 혹은 알코올 등을 궤양에 직접 국소주사하는 방법, 전기열, 아르곤 혹은 레이저를 이용한 응고요법을 이용하는 방법, 클립을 이용한 지혈법 등이 사용되어 왔다.

그러나 상기와 같은 종래기술의 치료법은 궤양의 노출된 혈관 주위에 액체 상의 약을 주입하여 혈관을 압박하거나 혈관 자체를 결찰함으로써 출혈을 감소시키는 방법으로서, 상처부위의 궤양은 점막이 탈락된 상태로 방치되게 된다.

따라서 내시경적 지혈을 시술하였음에도 불구하고 지혈이 되지 않은 경우가 발생한다. 연구에 따르면 종래기술에 따른 내시경적 지혈 치료법을 사용하는 경우 70~80% 정도만이 지혈이 되는 것으로 밝혀졌다. 또한 일단 지혈이 된 후라도 3~4일 후에 재출혈이 발생하는 경우도 20~25%에 이르고 있다.

재출혈은 궤양 부위의 조직의 재생이 일어나 궤양을 치유하기 전에 혈관에서 출혈이 되는 것으로서, 궤양의 점막이 탈락되어 노출된 상태를 유지하면서 지혈을 하게 되는 종래기술에 따른 내시경적 치료법으로는 해결되기 어려운 문제점을 안고 있다.

또한 종래기술의 내시경적 치료법은 단순히 상처 부위의 지혈만을 목적으로 할 뿐 궤양 자체를 치료하는 것이 아니므로, 상처 부위의 치유가 느리고 재출혈의 가능성이 상존하는 단점을 가진다.

#### 발명이 이루고자 하는 기술적 과제

본 발명은 상기와 같은 문제점을 해결하기 위한 것으로서, 고분자로 이루어진 코팅제를 내시경을 통하여 체내의 궤양 부위에 분산 및 코팅함으로써 보다 완벽한 지혈이 이루어지고 재출혈의 가능성이 최소화될 수 있는 체내 지혈제 및 그 도포 방법을 제공하는 것을 목적으로 한다.

본 발명의 다른 목적은 궤양 부위의 지혈과 더불어 궤양 자체의 치유를 촉진할 수 있는 내시경을 통하여 도포 가능한 체내 지혈제 및 그 도포 방법을 제공하는 것이다.

### 발명의 구성 및 작용

상기와 같은 목적을 달성하기 위한 본 발명에 따른 내시경을 통하여 도포 가능한 체내 지혈제는 내시경을 통하여 체내로 투입되어 체내의 점막손상 부위에 도포되어 점막손상부의 출혈을 막는 지혈제로서, 다음과 같은 요건을 만족하는 것이다.

먼저 상기 체내 지혈제는 내시경의 카테터를 통하여 유동할 수 있는 점성도를 가진다.

둘째 상기 체내 지혈제는 생체적합성을 가져야 한다.

셋째, 상기 체내 지혈제는 수소결합, 이온결합 또는 소수성 결합에 의해 점막조직과 상호작용으로 유도된 생체부착성을 갖는다.

넷째, 상기 체내 지혈제는 다당류용액 또는 수용액 상에서 양이온성 또는 음이온성 반응 생성물을 포함하는 점막점착성 고분자 용액으로 이루어진다.

여러 차례의 시험 결과, 위와 같은 조건을 만족하는 코팅제로서 아래와 같은 재료를 적용할 수 있음을 찾아내었다.

먼저, 다당류용액 또는 수용액 상에서 양이온성 반응 생성물을 가지는 코팅제는 키토산(chitosan), 폴리라이신, 폴리히스티딘, 폴리 다이에칠아미노에틸, 메타크릴레이트로부터 하나 또는 그 이상을 선택하여 적용할 수 있다.

다당류용액 또는 수용액 상에서 음이온성 반응 생성물을 가지는 코팅제는 알진네이트(alginate), 카라긴난(carraginnan), 하이알루로인 산(hyaluronic acid), 콘드로이친 설페이트(chondroitin sulfate)로부터 하나 또는 그 이상을 선택하여 적용할 수 있다.

다당류용액 또는 수용액 상에서 비이온성을 가진 코팅제는 셀룰로오스(cellulose), 아카시아 검(caccia gum), 잔탄 검(xanthan gum), 플루란(flurane), 카보포르(carbopol), 폴리사머(plolxamer; 플루론익), 폴리 글리콜(PEC/폴리락티에시드(PLLA) 공중합체, 폴리락티익시드/글라이콜익 액시드(poly latic acid-co glycolic acid)로부터 하나 또는 그 이상을 선택하여 적용할 수 있다.

또한 본 발명의 일 실시예에 따르면, 양이온성 반응 생성물을 포함하는 고분자 용액으로 이루어진 제1 코팅제와 음이온성 반응 생성물을 포함하는 고분자 용액으로 이루어진 제2 코팅제를 이중 도포하여 사용하는 것도 가능하다. 상기 실시예에 따르면, 먼저 양이온성 반응 생성물을 포함하는 고분자 용액의 제1 코팅제를 내시경을 통하여 체내의 점막 손상부에 도포하고, 상기 제1 코팅제의 외면에 음이온성 반응 생성물을 포함하는 고분자 용액의 제2 코팅제를 도포한다.

이와 같이 이중 코팅제의 구성을 사용하게 되면, 제1 코팅제의 양전하와 제2 코팅제의 음전하가 상호 작용을 통하여 결합하고, 그 결합부는 소수성으로 변하게 된다. 따라서 위나 장벽의 궤양 부위에 도포된 부분의 코팅제 용액은 점막 부위와의 점착성을 그대로 유지하게 되는 한편 물 또는 위액과 접촉하는 외부는 소수성을 유지하게 되어, 코팅제가 장기간 그대로 유지될 수 있는 내구성을 보유한다.

이와 같이 본 실시예에 따른 이중 코팅제는 궤양 부위에 부착되어 출혈을 막아주고 궤양 부위가 외부에 노출되는 것을 방지함으로써 2차 감염을 예방할 수 있게 된다.

한편 상기 이중 코팅제로서 양이온성 반응 생성물의 제1 코팅제와 음이온성 반응 생성물의 제2 코팅제를 사용하는 예가 위에서 설명되었으나, 체내의 피부에 직접 부착되는 제1 코팅제를 음이온성 반응 생성물을 가지는 고분자 용액으로 구성하고, 제1 코팅제의 외면에 부착되는 제2 코팅제를 양이온성 반응 생성물을 가지는 고분자 용액으로 구성하는 것도 가능하다. 그러나 인체의 체내 피부가 음전하를 띠기 때문에 제1 코팅제로서 양이온성 반응 생성물을 가진 고분자 용액을 사용하는 것이 더욱 바람직하다.

본 발명에 따른 체내 지혈제의 또 다른 실시예로서 상기 코팅제에 후술하는 바와 같은 보조제를 더 첨가할 수 있다. 상기 보조제는 H<sub>2</sub> 수용체 길항제, 제산제, 수소이온펌프 저해제, 점프 방어력 향진제 등을 사용할 수 있다.

상기 H2 수용체 길항제는 산분비 억제제로서, 시메티딘, 라니티딘(ranitidine), 파모티딘(famotidine), 니자티딘(nizatidine) 및 로자티딘 중 선택된 하나 이상을 적용할 수 있다.

상기 제산제는 칼슘 카보네이트(calcium carbonate), 알루미늄 하이드록사이드(aluminium hydroxide) 및 마그네슘 하이드록사이드(magnesium hydroxide) 중 선택된 하나 이상을 적용할 수 있다.

상기 수소이온 펌프 저해제(proton pump inhibitor; PPI)는 오메프라졸(omeprazole), 라베프라졸(rabeprazole), 판토프라졸(pantoprazole) 중 선택된 하나 이상을 적용할 수 있다.

상기 점프 방어력 항진제는 레바미피드(rebamipide)를 적용할 수 있다.

이상과 같은 보조제를 본 발명에 따른 코팅제에 첨가하여 궤양 부위에 도포함으로써, 궤양 부위의 지혈 효과 뿐만 아니라 보조제에 의한 약물 효과 및 성장인자에 의하여 궤양 자체의 치유를 촉진시키는 효과를 가질 수 있다.

이하에서 본 발명에 따른 내시경을 통한 체내 지혈제 도포 방법의 일 실시예를 설명한다.

본 실시예에 따른 도포 방법은 내시경 카테터를 체내로 삽입하여 상기 카테터의 단부를 점막 손상부위로 접근시키는 제1 단계와, 체내 지혈제를 상기 내시경 카테터를 통해 체내로 주입함으로써 점막 손상부위에 도포시키는 제2 단계를 포함한다.

상기 체내 지혈제는 상기 내시경의 카테터를 통하여 유동할 수 있는 점성도와 생체적합성 및 수소결합, 이온결합 또는 소수성 결합에 의해 점막조직과 상호작용으로 유도된 생체부착성을 갖고, 다당류용액 또는 수용액 상에서 양이온성 또는 음이온성 반응 생성물을 포함하는 고분자 용액으로 이루어진 코팅제를 포함한다.

본 실시예에 따른 도포 방법에서 사용되는 체내 지혈제의 구체적인 기술구성은 위에서 설명한 것과 다르지 않으므로 이에 대한 상세한 설명은 생략한다.

본 실시예에 따른 도포 방법에서 이중 코팅제를 사용하는 경우에는, 상기 제2 단계가 양이온성 반응 생성물을 포함하는 고분자 용액으로 이루어진 제1 코팅제를 상기 점막 손상부위에 도포시키는 단계와, 음이온성 반응 생성물을 포함하는 고분자 용액으로 이루어진 제2 코팅제를 상기 제1 코팅제의 외면에 도포시키는 단계로 이루어진다.

이중 코팅막의 작용효과 및 이점은 위에서 이미 기술되었으므로, 상세한 설명을 생략한다.

이하에서 본 발명에 따른 내시경을 통하여 도포 가능한 체내 지혈제 및 그 도포 방법의 테스트 결과에 대하여 설명한다.

먼저 양이온성 반응생성물을 포함하는 키토산 1 내지 5g을 100ml의 초산용액(pH 3.0 내지 5.5)에 교반하면서 용해시켜 제1 코팅제 용액을 제조한다. 그 다음에 음이온성 반응생성물을 포함하는 알진네이트 1 내지 10g을 100ml의 증류수에 교반하면서 용해시켜 제2 코팅제 용액을 제조한다. 이 때 상기 용액의 농도는 용액이 내시경의 내부를 흘러 유동할 수 있을 정도로 설정하여야 한다.

상기 내시경의 카테터를 체내로 삽입하여 카테터의 단부를 궤양 부위에 위치시킨 다음, 제1 코팅제 용액을 상기 카테터를 통하여 주입함으로써 제1 코팅제 용액이 궤양 부위를 덮도록 분사시킨다. 그 다음에 제2 코팅제 용액을 상기 카테터를 통하여 주입함으로써 상기 제1 코팅제 용액의 위를 덮도록 분사시킨다.

도1 내지 도3은 위 실시예에 따른 공정을 통하여 제조된 지혈제를 궤양을 가진 환자에게 임상 시험한 결과를 촬영한 사진이다.

도1은 지혈제를 도포하기 전의 궤양 부위를 촬영한 것이고, 도2는 지혈제 도포 직후의 동일한 궤양 부위를 촬영한 것이며, 도3은 지혈제 도포 후 72시간이 경과한 후의 동일한 궤양 부위를 촬영한 것이다.

본 임상 시험에서 밝혀진 바와 같이, 코팅제가 시술 후 72시간 후까지 궤양의 점막 부위에 부착된 상태가 유지되고 궤양 부위는 거의 완쾌되었음을 확인하였다.

**발명의 효과**

본 발명에 따른 내시경을 통하여 도포 가능한 체내 지혈제 및 지혈제 도포 방법에 따르면, 내시경을 통하여 코팅 지혈제를 도포함으로써 코팅제가 궤양 부위를 완전히 덮게 되므로, 궤양 부위의 지혈이 보다 완벽하게 이루어질 수 있을 뿐만 아니라 재출혈의 발생가능성을 현저하게 낮출 수 있다. 또한 본 발명의 체내 지혈제에 보조제를 첨가하여 도포하면, 보조제 성분의 약물효과 및 성장인자에 의하여 궤양 자체의 치료효과를 부가적으로 제공하는 이점을 가진다.

**(57) 청구의 범위**

**청구항 1.**

내시경을 통하여 체내로 투입되어 체내의 점막손상 부위에 도포되어 점막손상부의 출혈을 막는 것으로서,

상기 내시경의 카테터를 통하여 유동할 수 있는 점성도와 생체적합성 및 수소결합, 이온결합 또는 소수성 결합에 의해 점막조직과 상호작용으로 유도된 생체부착성을 갖고, 다당류용액 또는 수용액 상에서 양이온성 또는 음이온성 반응 생성물을 포함하는 고분자 용액으로 이루어진 코팅제를 포함하는 것을 특징으로 하는 내시경을 통하여 도포 가능한 체내 지혈제.

**청구항 2.**

제1항에 있어서, 상기 코팅제는 키토산, 폴리라이신, 폴리히스티딘, 폴리 다이에칠아미노에틸, 메타크릴레이트로 이루어진 양이온성 고분자 그룹과 알지네이트, 카라긴난, 하이알уро인 산, 콘드로이친 설페이트로 이루어진 음이온성 고분자 그룹 및 셀룰로오스, 아카시아 검, 잔탄 검, 플루란, 카보포르, 폴리사머, 폴리 글리콜/폴리락틱엑시드 공중합체, 폴리락틱엑시드/클라이콜익 엑시드로 이루어진 비이이온성 고분자 그룹으로부터 선택된 하나인 것을 특징으로 하는 내시경을 통하여 도포 가능한 체내 지혈제.

**청구항 3.**

제1항에 있어서, 상기 코팅제는 체내의 점막손상부에 도포되는 양이온성 반응 생성물을 포함하는 고분자 용액으로 이루어진 제1 코팅제와,

상기 코팅제의 외면에 도포되는 음이온성 반응 생성물을 포함하는 고분자 용액으로 이루어진 제2 코팅제를 구비하는 것을 특징으로 하는 내시경을 통하여 도포 가능한 체내 지혈제.

**청구항 4.**

제1항에 있어서, 상기 코팅제에는 H2 수용체 길항제, 제산제, 수소이온펌프 저해제, 점프 방어력 항진제 중 선택된 하나 이상의 보조제를 더 첨가되고,

상기 H2 수용체 길항제는 시메티딘, 라니티딘, 파모티딘, 니자티딘 및 로자티딘 중 선택된 하나 이상이고,

상기 제산제는 칼슘 카보네이트, 알루미늄 하이드록사이드 및 마그네슘 하이드록사이드 중 선택된 하나 이상이고,

상기 수소이온 펌프 저해제는 오메프라졸, 라베프라졸, 판도프라졸 중 선택된 하나 이상이고,

상기 점프 방어력 항진제는 레바미피드인 것을 특징으로 하는 내시경을 통하여 도포 가능한 체내 지혈제

**청구항 5.**



내시경 카테터를 체내로 삽입하여 상기 카테터의 단부를 점막 손상부위로 접근시키는 제1 단계;

체내 지혈제를 상기 내시경 카테터를 통해 체내로 주입하여 점막 손상부위에 도포시키는 제2 단계;를 포함하고,

상기 체내 지혈제는 상기 내시경의 카테터를 통하여 유동할 수 있는 점성도와 생체적합성 및 수소결합, 이온결합 또는 소수성 결합에 의해 점막조직과 상호작용으로 유도된 생체부착성을 갖고, 다당류용액 또는 수용액 상에서 양이온성 또는 음이온성 반응 생성물을 포함하는 고분자 용액으로 이루어진 코팅제를 포함하는 것을 특징으로 하는 내시경을 통한 체내 지혈제 도포 방법

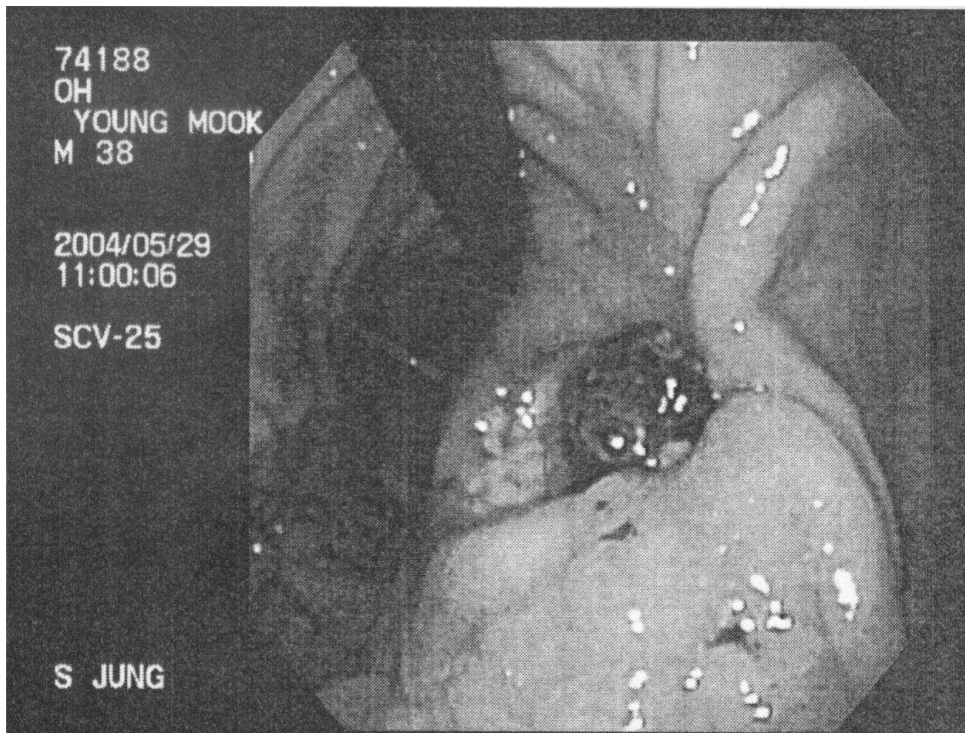
## 청구항 6.

제6항에 있어서, 상기 제2 단계는 양이온성 반응 생성물을 포함하는 고분자 용액으로 이루어진 제1 코팅제를 상기 점막 손상부위에 도포시키는 단계와,

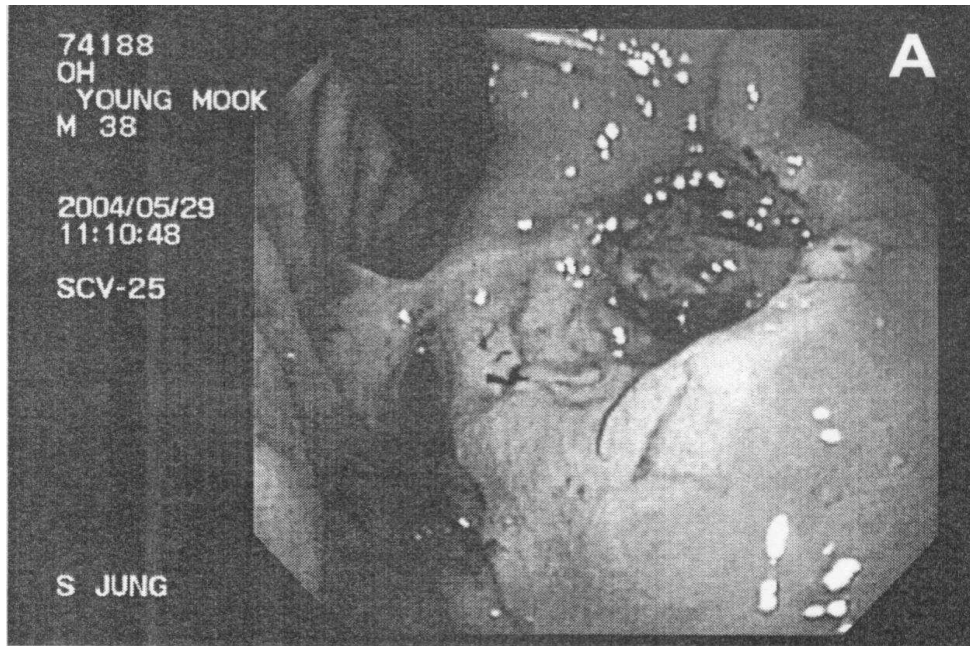
음이온성 반응 생성물을 포함하는 고분자 용액으로 이루어진 제2 코팅제를 상기 제1 코팅제의 외면에 도포시키는 단계를 구비하는 것을 특징으로 하는 내시경을 통한 체내 지혈제 도포 방법.

## 도면

도면1



도면2



도면3

