

(12) 특허협력조약에 의하여 공개된 국제출원

(19) 세계지식재산권기구
국제사무국



(10) 국제공개번호

(43) 국제공개일
2022년 1월 27일 (27.01.2022) WIPO | PCT

WO 2022/019701 A1

- (51) 국제특허분류:
A61L 31/04 (2006.01) C08L 89/00 (2006.01)
A61L 31/16 (2006.01) C08L 5/08 (2006.01)
A61L 31/14 (2006.01) C08K 5/053 (2006.01)
C08L 71/02 (2006.01)
- (21) 국제출원번호: PCT/KR2021/009540
- (22) 국제출원일: 2021년 7월 23일 (23.07.2021)
- (25) 출원언어: 한국어
- (26) 공개언어: 한국어
- (30) 우선권정보:
10-2020-0092274 2020년 7월 24일 (24.07.2020) KR
- (71) 출원인: (주)시지바이오 (CG BIO CO., LTD.) [KR/KR];
04349 서울시 용산구 이태원로 211, 3층(한남동, 한남빌딩), Seoul (KR).
- (72) 발명자: 박초희 (PARK, Cho Hee); 13585 경기도 성남시 분당구 선지봉로15번길 7, 101호(분당동), Gyeonggi-do (KR). 윤홍선 (YOON, Hong Sun); 17117 경기도 용인시 처인구 남사면 한숲로 84, 608동 1402호, Gyeonggi-do (KR). 박희준 (PARK, Hee Jun); 06366 서울시 강남구 헌릉로590길 100, 103동 202호, Seoul (KR). 문보미 (MOON, Bo Mi); 13357 경기도 성남시 중원구 광명로 103, 424호 (성남동), Gyeonggi-do (KR). 김귀재 (KIM, Gwi Jae); 13242 경기도 성남시 중원구 희망로320번길 4-1, 303호 (상대원동), Gyeonggi-do (KR).
- (74) 대리인: 특허법인 다나 (DANA PATENT LAW FIRM);
06242 서울시 강남구 역삼로 3길 11 광성빌딩 신관 5층, Seoul (KR).

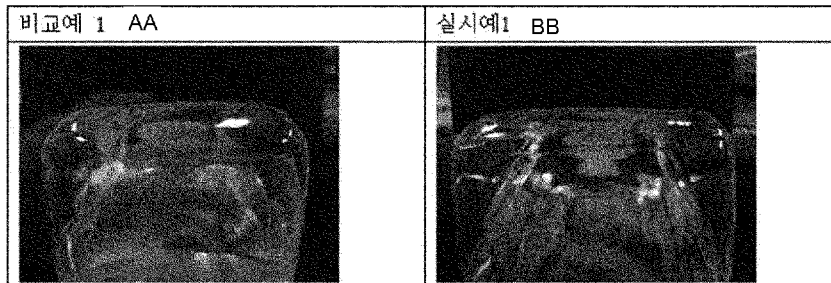
- (81) 지정국 (별도의 표시가 없는 한, 가능한 모든 종류의 국내 권리의 보호를 위하여): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DJ, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, IT, JO, JP, KE, KG, KH, KN, KP, KW, KZ, LA, LC, 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 국내 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), 유럽 (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))

(54) Title: ANTI-ADHESION POLYMER COMPOSITION

(54) 발명의 명칭: 유착방지용 고분자 조성물

[도1]



AA ... Comparative example
BB ... Example

(57) Abstract: The present invention relates to an anti-adhesion polymer composition. The anti-adhesion polymer composition according to the present invention effectively exhibits an anti-adhesion function while also having excellent adhesion performance so as to be continuously attached successfully to a wound site generated during surgery, has antibacterial and hemostatic properties, and has excellent formulation stability.

(57) 요약서: 본 발명은 유착방지용 고분자 조성물에 관한 것이다. 본 발명에 따른 유착방지용 고분자 조성물은 유착방지 기능을 효과적으로 발휘하면서도 수술 시 발생하는 상처부위에 지속적으로 잘 부착할 수 있도록 부착성능이 우수하고, 항균성이나 지혈성도 가지며, 제형 안정성이 우수하다.



WO 2022/019701 A1

명세서

발명의 명칭: 유착방지용 고분자 조성물

기술분야

- [1] 본 발명은 유착방지용 고분자 조성물에 관한 것으로, 특히 유착방지 기능을 효과적으로 발휘하면서도 상처부위에 지속적으로 잘 부착할 수 있도록 부착성능이 우수하고, 항균성 및 지혈성을 가지고 있을 뿐 아니라 최소침습수술법, 복강경 수술 등에 적합하도록 주사 가능한 제형으로 이루어지며, 성장인자의 담지가 가능한 유착방지용 고분자 조성물에 관한 것이다.

[2]

배경기술

- [3] 유착이란, 염증, 창상, 마찰, 수술 등에 의한 창상 등 상처의 치유 과정에서 혈액이 유출되어 응고하여 주변 장기 혹은 조직과 일차적인 유착이 발생하며, 여기에 세포가 침투해 들어가 조직화되면서 섬유조직이 과도하게 생성되거나 혈액이 유출되어 응고하여 서로 분리되어 있어야 할 주변 장기 또는 조직이 서로 달라붙는 현상을 의미한다. 또한 수술 부위에서 발생하는 염증 반응에 의해 수술 부위 주변에서 피브린(fibrin) 수치가 증가하는데, 이 때 섬유소 분해작용(fibrinolysis)이 정상적으로 이루어지면 유착이 발생하지 않으나, 어떠한 원인에 의해 섬유소 분해 작용반응이 억제되면 그로 인해 유착이 발생하게 된다.
- [4] 이러한 유착 현상은 특히 수술 후에 심각한 문제를 일으킨다. 유착 현상은 일반적으로 모든 종류의 수술 후에 발생할 수 있으며, 이로 인하여 수술 후 회복 과정에서 수술 주변 부위의 장기 또는 조직이 서로 부착하여 심각한 임상적 후유증이 발생할 수 있다. 일반적으로, 개복수술 후 67 ~ 93% 정도의 빈도로 유착이 발생하며 이중 일부는 자발적으로 분해되기도 하지만, 대부분의 경우 상처 치유 후에도 유착이 존재하여 각종 후유증을 유발한다. 유착에 의하여 발생하는 후유증으로는, 복강 수술의 경우 장기능 장애, 장폐색, 만성통증 등이 있으며, 특히 산부인과 수술 후의 유착은 불임을 유발하는 것으로 알려져 있다. (Eur. J. Surg . 1997, Supplement 577 , 32-39) 유착방지제는 수술 후 발생하는 조직 간 유착을 방지하여 2차 질환의 발생 가능성을 제거하는 것으로 환자의 안전에 직결되는 매우 중요한 의료용 제품이다.
- [5] 이러한 유착의 방지를 위해서 1) 수술 시 상처를 최소화하는 방법, 2) 항염제 사용 혹은 섬유소 형성을 막기 위해 조직 플라스미노겐 활성화제(tissue plasminogen activator)로 활성화시키는 방법, 3) 물리적 장벽(anti-adhesion barrier)을 사용하는 방법들이 개발되어 사용되고 있다.
- [6] 이 중에서 물리적 장벽을 사용하는 경우 조직의 상처가 치유되는 동안 인접한

조직 사이에 유착이 형성되는 것을 막아준다. 이러한 물리적 유착방지제는 조직의 상처가 치유되는 동안 인접 조직과의 유착 형성을 방지함과 동시에 일정 기간 후에는 자연적으로 분해 혹은 흡수되어 제거되어야 하며, 유착방지제에 사용되는 재료 자체 혹은 그 분해산물이 인체에 무해하여야 한다.

- [7] 현재 상업화된 유착방지제로 폴리에틸렌글리콜-폴리프로필렌 글리콜[Polyethylene glycol-polypropylene glycol (PEG-PPG)], 폴리에틸렌 옥사이드[Polyethylene Oxide(PEO)], 폴리락티에시드[Poly(lactic acid) (PLA)], 히알루론산[Hyaluronic acid], 카르복시메틸셀룰로오스[Carboxymethylcellulose (CMC)], 피브리노젠[Fibrinogen], 염화칼슘용액[Calcium chloride solution], 덱스트란[Dextran], 이코덱스트린 중합체[Icodextrin compound], 테프론[Teflon™], 산화재생셀룰로오스[Oxidized regenerated cellulose], 폴리글리칸에스터[Polyglycan ester], 폴록사머[poloxamer] 등이 사용되어 왔다.
- [8] 그러나 이러한 유착방지제 중 셀룰로오스 류나 덱스트란 류 등은 천연고분자이지만 생체를 구성하는 성분은 아니므로 생체 내에 삽입 시 이물반응을 일으킬 수 있는 것으로 알려져 있다. 또한 생체 내에 이러한 재료들에 대한 분해효소가 없어 분해가 일어나지 않기 때문에 산화 시키거나, 가수분해될 수 있도록 조작용 해줘야 하는 것으로 알려져 있다. 한편, 히알루론산을 주성분으로 하는 유착방지 용액이 사용되고 있으나, 히알루론산은 생체 내에서 반감기가 3일에 불과하여 쉽게 분해되기 때문에 유착방지 역할에 제약이 있다. 그리고 합성고분자 중 폴리락티에시드[Poly(lactic acid) (PLA)]는 분해 산물이 산성을 띠기 때문에 염증반응과 이물반응을 일으킬 수 있다는 단점을 갖는다.
- [9] 또한, 유착방지제로 사용된 물질에는 PEG-PPG-PEG 블록공중합체가 있다. 합성고분자인 PEG-PPG-PEG 블록공중합체는 바스프사(BASF)에서 생산되는 고분자로서 저온에서는 용액상태로 존재하나 온도가 올라가면 겔화되는 온도 감응성 재료로 알려져 있다. (미국 특허번호 제4,188,373호; 제4,478,822호; 제4,474,751호) 이러한 PEG-PPG-PEG 블록공중합체는 PEG와 PPG의 비율에 따라 여러 종류로 나뉘는데, 폴록사머 407로 알려져 있는 PEG-PPG-PEG 블록공중합체는 PPG블록의 분자량(polyoxypropylene molecular mass)이 4,000 g/mol 이고, 70% polyoxyethylene(PEG) 함량(content)을 갖는다. 또한 폴록사머 188로 알려져 있는 PEG-PPG-PEG 블록공중합체는 PPG블록의 분자량(polyoxypropylene molecular mass)이 1,800 g/mol이고, 80% polyoxyethylene(PEG) 함량(content)을 갖는다. 이러한 PEG 부분과 PPG 부분의 비율, 분자량 및 산도와 첨가제에 따라 겔화 및 물성에 영향을 준다.
- [10] 또한, 현재 상용화되고 있는 유착방이용 제제는, 형태적으로 용액, 필름 및 젤 형태의 것들로 구분된다.
- [11] 첫째로, 용액 형태의 유착방이용 제제는 유착방지 기능을 하기 전에 다른 부위로 흘러 들어가거나 너무 일찍 분해되는 경우가 있어 유착방지 기능을

제대로 하지 못하는 경우가 많다는 단점이 있다.

- [12] 둘째로, 필름 형태의 유착방지용 제제는 Seprafilm(Hyaluronic acid-CMC), Medishield(CMC-PEO), INTERCEED™(Oxidized regenerated cellulose), SurgiWrap(PLA) 등의 제품이 있으나, 이 제품들은 내부 장기에 적용 시 장기 표면에 잘 부착되지 않고, 부착되더라도 장기의 운동으로 인해 상처부위에 지속적으로 위치하지 못한다는 문제점 및, 조직 자체에서 이물질로 인식되어 서로 뭉쳐져서 장기 유착 방지 효과가 미흡한 것으로 보고 되고 있다. 그러나 이러한 단점에도 불구하고 유착방지의 원리 중 하나인 물리적 장벽(anti-adhesion barrier)을 확실히 제공할 수 있는 형태라는 점에서 이를 대체할 수 있는 제품이 아직은 확실하게 없는 것이 현실이다. 이러한 필름 형태의 제품은 주로 산부인과 또는 척추수술 등 제한적으로만 이용되고 있으며, 현재의 수술 트렌드인 최소침습수술법, 복강경 수술 등에 적용하기에는 형태적인 제약이 크다. 따라서 유착방지 기능을 확실하게 하기 위해서는, 수술 시 발생하는 상처부위에 지속적으로 잘 부착할 수 있는 부착성이 우수하고, 현재의 수술 트렌드인 최소침습수술법, 복강경 수술 등에 적합하도록 주사 가능한 제형의 유착방지제가 필요한 실정이다.

- [13] 마지막으로, 젤 형태의 유착방지용 제제는 주사 가능한 제형으로서 필름과 용액 형태의 단점을 극복하고자 개발이 되고 있다. 현재 Hyskon™ 이라는 덱스트란 70(Dextran 70)을 사용한 제품, Flowgel™이라는 PEG-PPG-PEG 공중합체를 사용한 제품, ADCON이라는 젤라틴(gelatin)을 사용한 제품, INTERGEL이라는 히알루론산(Hyaluronic acid)을 사용한 제품, GUARDIX-sol이라는 히알루론산-카복시메틸셀룰로오즈(Hyaluronic acid-CMC)를 사용한 제품 등이 있다. 상처 치유에 소요되는 기간은 상처의 정도에 따라 차이가 있지만 일반적으로 7일 정도이므로, 유착방지 효과를 기대할 수 있기 위해서는 7일 정도의 기간 동안은 상처부위가 정상적으로 재생될 수 있도록 도와야 하며, 7일 정도의 기간 동안은 상처 인접 조직들과 섬유조직이 형성되지 못하도록 하고 이후에는 자연스럽게 분해, 흡수, 및 제거되어야 한다. 그러나 상기 젤 형태의 유착방지제의 경우에는 상처가 치유되기 전에 녹아서 배출되어 상처 조직에 머무르는 시간이 부족하여 유착 방지 효과를 제대로 나타내지 못할 뿐 아니라, 셀룰로오즈 계열(CMC)과 덱스트란 등의 비생체유래 물질들은 생체 내에서 이물반응 등의 문제점이 있다.

- [14] 한국특허 제1082935호는 다공성 조직유착 방지용 서방성 제제 필름의 제조방법에 관한 것으로, 폴리락티드를 메틸알콜, 에틸알콜 및 아세톤 등의 유기용매에 녹여 다공성 필름으로 제조하고, 표면과 내부에 형성된 미세기공에 항생제 및 소염제를 도포한 것을 개시하고 있다. 그러나 폴리락티드는 폴리락티드에시드(polylactic acid: PLA)라고 불리는 합성고분자로 분해산물이 산성을 띠기 때문에 생체 내에서 분해될 경우 생체 내에 산성의 환경을 만들기 때문에 유해할 수 있고 생체 적합성이 떨어지는 단점을 지닌다. 또한 필름을

제조할 시, 폴리아크릴레이트를 메틸알콜, 에틸알콜 및 아세톤 등의 독성이 있는 유기용매를 사용함으로써 이들 유기용매가 제조과정에서 완전히 제거되지 않을 경우 생체 내에서 독성이 나타날 가능성이 높다는 문제를 지닌다.

- [15] 또한 한국특허 제1070358호는 겔화가 일어나는 셀룰로오스계 단섬유로 제조한 의료용 부직포 유착방지막을 개시하고 있다. 이 특허에서는 천연셀룰로오스 또는 재생셀룰로오스 소재를 사용하기 때문에 재료가 천연고분자이지만 생체를 구성하는 성분은 아니므로 생체 내에 삽입 시 이물반응을 일으킬 수 있다는 한계가 있다. 또한 생체 내에 셀룰로오스 계열의 재료들에 대한 분해효소가 없기 때문에 완전히 분해되어 분해산물로 처리되어 생체 밖으로 배출되지 않는다는 단점을 갖는다.
- [16] 한편, 미국특허 제6,294,202호는 히알루론산(hyaluronic acid: HA) 및 카르복시메틸셀룰로오스(carboxymethyl cellulose: CMC) 등의 음이온성 다당류와 폴리글리콜라이드의 소수성 고분자를 결합시켜 비수용성의 겔, 막, 폼, 섬유 등의 형태로 제조한 유착방지 조성물을 개시하고 있다. 그러나 카르복시메틸셀룰로오스는 생체 유래 물질이 아니므로 생체 내에서 이물반응이나 염증반응을 일으킬 수 있다. 한편, 폴리글리콜라이드(Polyglycolic acid (PGA))는 분해산물로 글리콜릭산(glycolic acid)을 방출하여 주변의 산도를 산성으로 낮추어 주변 조직을 자극하며 염증반응을 일으킬 수 있다. 또한, 막 형태로 제조할 경우 건조상태에서 재료 자체가 유연하지 못하고 딱딱하여 부서지기 쉬우며 수분에 접촉하는 경우 말리고, 막, 폼 또는 섬유형태로 제조할 경우에는 생체 내에서 고정되지 않고 접히거나 유착방지가 필요한 부분에 접착을 하지 못하는 등 취급에 불편함이 있다.
- [17] 또한 미국특허 제6,280,745호에는 유착을 방지할 목적으로 사용되는 약물 운반용 조성물이 개시되어 있다. 이 조성물은 폴리 옥시알킬렌 블록공중합체 등의 하나 이상의 구성 고분자(constitutive polymer)와 셀룰로오스 에테르류, 소듐 카르복시메틸셀룰로오스 및 폴리아크릴레이트 류의 변성 고분자(modifier polymer) 및 지방산 비누계의 소듐 올리에이트 소듐 라우레이트, 소듐 카프레이트, 소듐 카프릴레이트의 보조 계면활성제(co-surfactant)을 포함하고, 여기에 항생제, 항염증제 등을 포함한 여러 가지 약물 중에서 선택된 것을 추가로 포함하고 있다. 이 중 소듐 카르복시메틸셀룰로오스(CMC-Na)는 생체 유래 물질이 아닌 식물에서 얻은 셀룰로오스를 가공하여 제조된 것으로 생체 내에서 이물 반응을 일으킬 수 있는 것으로 알려져 있고, 폴리아크릴레이트 류 등의 다른 변성 고분자들도 생체 유래 물질이 아니어서 생체 적합성이 낮아 이 역시 이물반응을 일으킬 수 있다는 문제점을 갖는다.
- [18] 한국특허 제1330652호는 PEG-PPG-PEG 블록공중합체에 젤라틴 및 키토산을 첨가하여 유착방지 기능이 우수하고, 수술 시 발생하는 상처부위에 지속적으로 잘 부착할 수 있도록 부착성능이 우수한 유착방지용 조성물이 개시되어 있다. 그러나, 이러한 유착방지용 조성물은 보관 시간이 지남에 키토산이 석출되는

제형 안정성에 대한 문제점이 존재하며, 이에 의해 유착이 발생할 우려가 존재한다.

[19]

[20] [선행기술문헌]

[21] [특허문헌]

[22] 1. 한국특허 제1082935호

[23] 2. 한국특허 제1070358호

[24] 3. 미국특허 제6,294,202호

[25] 4. 미국특허 제6,280,745호

[26] 5. 한국특허 제1330652호

[27]

발명의 상세한 설명

기술적 과제

[28] 본 발명은 유착방지 기능을 효과적으로 발휘하면서도 수술 시 발생하는 상처부위에 지속적으로 잘 부착할 수 있도록 부착성능이 우수하고, 항균성이나 지혈성도 가지며, 제형 안정성이 우수한 유착방지용 고분자 조성물을 제공하는 것을 목적으로 한다.

[29] 본 발명은 현재의 수술 트렌드인 최소침습수술법, 복강경 수술 등에 적합한 유착방지용 고분자 조성물을 제공하는 것을 목적으로 한다.

[30] 본 발명은 생체 내에서 염증반응이나 이물반응을 가능한 한 억제하여 생체 적합성이 우수한 유착방지용 고분자 조성물을 제공하는 것을 목적을 한다.

[31]

기술적 해결방법

[32] 본 발명은 하기 화학식 1로 표현되는

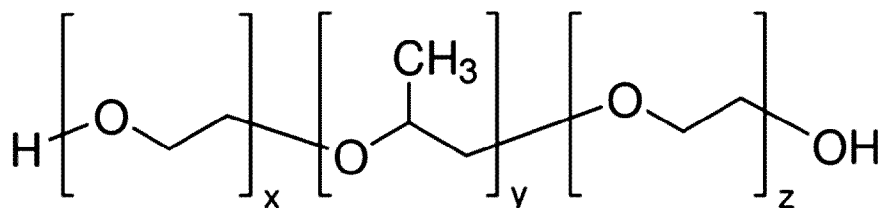
폴리에틸렌글리콜-폴리프로필렌글리콜-폴리에틸렌글리콜(PEG-PPG-PEG) 블록공중합체 24 내지 50 중량%; 젤라틴 0.03 내지 5 중량%; 키토산 0.03 내지 5 중량%; 및

[33] 산 용액 0.01 내지 1 중량%를 포함하는 유착방지용 고분자 조성물을 제공한다.

[34]

[35] [화학식 1]

[36]



[37]

[38] 상기 화학식 1에서, x 및 z는 각각 독립적으로 75 내지 110의 정수이고, y는 20

내지 70의 정수이며, PEG-PPG-PEG 블록공중합체의 분자량은 6,000 내지 20,000 Da이다.

[39]

[40] 또한, 본 발명은 젤라틴 0.03 내지 5 중량%, 키토산 0.03 내지 5 중량% 및 산 용액 0.01 내지 1 중량%을 증류수에 첨가하고 50 내지 70°C에서 10 내지 60 분 동안 교반하는 단계; 및

[41]

온도를 3 내지 7°C로 낮춘 후, 화학식 1로 표현되는 폴리에틸렌글리콜-폴리프로필렌글리콜-폴리에틸렌글리콜(PEG-PPG-PEG) 블록공중합체 24 내지 50 중량%를 첨가하고 1 내지 10 시간 동안 교반하는 단계를 포함하는 유착방지용 고분자 조성물의 제조 방법을 제공한다.

[42]

발명의 효과

[43]

본 발명에 따른 유착방지용 고분자 조성물은 외과, 복강경 및 내시경 수술로 인한 상처부위에 용액상태로 주사되어 도포되고 체온에 의하여 겔화됨으로써 상처부위의 유착을 억제하는 기능을 발휘할 수 있다. 또한, 본 발명의 조성물은 산 용액을 포함하여 조성물의 제형 안정성을 보다 향상시킬 수 있다.

[44]

도면의 간단한 설명

[45]

도 1은 산 첨가에 따른 키토산 안정화 측정 결과를 나타낸다.

[46]

도 2는 본 발명의 유착방지용 고분자 조성물의 유착방지 효과에 대한 평가 결과를 나타낸다.

[47]

발명의 실시를 위한 최선의 형태

[48]

본 발명은 화학식 1로 표현되는 폴리에틸렌글리콜-폴리프로필렌글리콜-폴리에틸렌글리콜(PEG-PPG-PEG) 블록공중합체 24 내지 50 중량%; 젤라틴 0.03 내지 5 중량%; 키토산 0.03 내지 5 중량%; 및

[49]

산 용액 0.01 내지 1 중량%를 포함하는 유착방지용 고분자 조성물 에 관한 것이다.

[50]

[51]

이하, 본 발명의 구성을 구체적으로 설명한다.

[52]

본 발명에 따른 유착방지용 고분자 조성물은 외과, 복강경 및 내시경 수술로 인한 상처부위에 용액상태로 주사되어 도포되고 체온에 의하여 겔화됨으로써 상처부위의 유착을 억제하는 기능을 발휘할 수 있다.

[53]

본 발명에서 폴리에틸렌글리콜-폴리프로필렌글리콜-폴리에틸렌글리콜(PEG-PPG-PEG) 블록공중합체는 저온에서는 용액상태로 존재하나 온도가 올라가면 겔화되는

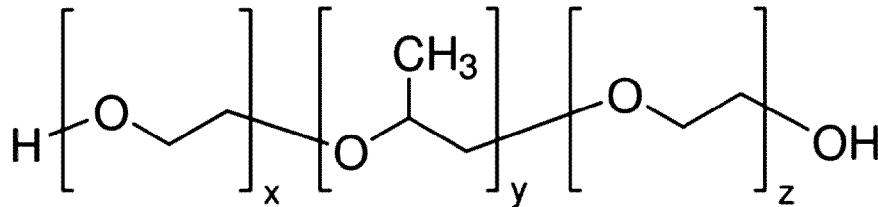
온도 감응성 재료이다. 본 발명에서는 PEG-PPG-PEG 블록공중합체를 사용하여 인체에 무해하고, 온도 감응 특성을 활용하여 사용이 편리하며, 유착방지의 효과를 증진시킨 유착방지용 고분자 조성물을 제조할 수 있다.

[54] 본 발명에서 PEG-PPG-PEG 블록공중합체는 하기 화학식 1로 표현될 수 있다.

[55]

[56] [화학식 1]

[57]



[58]

[59] 일 구체예에서, 화학식 1에서 x 및 z는 각각 독립적으로 75 내지 110의 정수이고, y는 20 내지 70의 정수일 수 있다. 또한, PEG-PPG-PEG 블록공중합체에서 폴리에틸렌글리콜(PEG)의 함량은 65 내지 85 중량%, 68 내지 82 중량% 또는 70 내지 80 중량%일 수 있다. 상기 PEG-PPG-PEG 블록공중합체는 PEG와 PPG 부분의 비율이나 분자량에 따라 겔화 및 물성에 영향을 줄 수 있다. 특히, PEG의 함량은 제형의 친수성을 결정하는 중요한 인자로서, 그 함량이 너무 적을 경우 제형 혼합이 어려워질 우려가 있다. 따라서, x, y 및 z를 전술한 범위 내로 조절하는 것이 좋다.

[60] 또한, PEG-PPG-PEG 블록공중합체의 분자량은 6,000 내지 20,000 Da, 또는 8,000 내지 10,000 Da일 수 있다. 상기 PEG-PPG-PEG 블록공중합체는 분자량에 의해 겔화 온도 및 혼합성에 영향을 받기 때문에, 분자량이 커지면 겔화 온도가 높아지며, 조성물 제조 시 혼합성이 떨어지게 된다. 따라서 본 발명에서는 PEG-PPG-PEG 블록공중합체의 분자량을 6,000 내지 20,000Da로 조절하여, 유착방지용 고분자 조성물의 제형을 최적화할 수 있다.

[61] 일 구체예에서, PEG-PPG-PEG 블록공중합체는 2종 이상의 PEG-PPG-PEG 블록공중합체의 혼합물일 수 있으며, 구체적으로, 2종의 PEG-PPG-PEG 블록공중합체의 혼합물일 수 있다.

[62] 2종의 PEG-PPG-PEG 블록공중합체를 사용할 때, 하나의 PEG-PPG-PEG 블록공중합체에서 x 및 z는 각각 독립적으로 90 내지 110의 정수이고, y는 40 내지 70의 정수일 수 있다. 또한, 다른 하나의 PEG-PPG-PEG 블록공중합체에서 x 및 z는 각각 독립적으로 75 내지 90의 정수이고, y는 20 내지 40의 정수일 수 있다.

[63] 일 구체예에서, PEG-PPG-PEG 블록공중합체는 독일 바스프사에서 생산되는 고분자를 사용할 수 있으며, 구체적으로, 시판 상표명 '플루로닉(Pluronic)' 또는 '폴록사머(Poloxamer)' 등을 사용할 수 있다. '플루로닉(Pluronic)' 또는

'폴록사머(Poloxamer)'의 PEG-PPG-PEG 블록공중합체는 PEG와 PPG의 비율에 따라 여러 종류로 나뉘는데, 본 발명에서는 상기 제품 중 2종 이상을 혼합하여 사용할 수 있다.

- [64] 본 발명의 실시예에서는 PEG-PPG-PEG 블록공중합체로 폴록사머 407 및 폴록사머 188을 사용하였다. 폴록사머 407은 PPG블록의 분자량(polyoxypropylene molecular mass)이 4,000 Da이고, 70% PEG 함량(content)을 갖는다. 또한, 폴록사머 188은 PPG블록의 분자량이 1,800 Da이고, 80% PEG 함량을 갖는다. 본 발명에서는 상기 두 성분을 혼합하여 유착방지 효과가 우수한 유착방지용 고분자 조성물을 제조할 수 있다.
- [65] 일 구체예에서, PEG-PPG-PEG 블록공중합체의 함량은 특별히 제한되지 않으며, 조성물 전체 중량 대비 24 내지 50 중량%일 수 있다. 2종의 PEG-PPG-PEG 블록공중합체를 사용하는 경우, 하나의 PEG-PPG-PEG 블록공중합체 및 다른 하나의 PEG-PPG-PEG 블록공중합체의 함량은 각각 12 내지 25 중량%일 수 있다. 상기 PEG-PPG-PEG 블록공중합체의 함량이 너무 적으면, 온도가 증가하여도 겔을 형성하기 어려우며, 함량이 너무 많을 경우 저온에서도 겔화되어 있으므로, 함량에 대한 적절한 제어가 필요하다. 즉, 상기 함량 범위에서 블록공중합체는 바람직한 겔화 특성을 나타낼 수 있다.
- [66] 본 발명에서 젤라틴 및 키토산은 생체유래 고분자로서, PEG-PPG-PEG 블록공중합체와 사이에 $O^{2-} \cdots H^+$, $N^{3-} \cdots H^+$ 이온 사이의 수소결합 및/또는 $NH^{3+} \cdots OH^-$ 작용기 사이의 이온결합에 의해 결합을 형성한다. 이러한 생체유래 고분자는 고분자 조성물의 부착성을 향상시켜 상기 조성물이 상처부위에 고정됨으로써 다른 부위로 이동하지 않도록 해주며, 이를 통해 상처부위의 유착방지 효과를 증대시킬 수 있다.
- [67] 본 발명에서 젤라틴은 물을 흡수하여 팽윤하는 성질을 가진다. 또한, 장 표면은 전반적으로 음전하(negative charge)를 띠는 것으로 알려져 있는 것에 반해, 장 표면 부착성 고분자인 젤라틴은 양이온성 그룹(Cationic group)으로서 전반적으로 양전하(positive charge)를 띠기 때문에, 장 표면과 젤라틴 사이에 전기적인 결합(electrostatic bonds)이 생성되어 접착을 지속함으로써 우수한 장 표면에 대한 부착성, 즉 생체 부착성(bioadhesive)을 가질 수 있다. 더욱이, 젤라틴은 상처부위의 삼투압을 증가시키고 혈소판 활성화를 촉진시키므로(TISSUE ENGINEERING, Volume 11, Number 7/8, 2005), 젤라틴을 포함하는 본 발명의 고분자 조성물은 혈액 응고를 촉진하는 지혈특성을 가질 수 있다.
- [68] 일 구체예에서, 젤라틴의 분자량은 200 내지 300 bloom일 수 있다.
- [69] 한편, 키토산은 하이드로겔류의 장 부착성 고분자 중 양이온성 그룹(Cationic group)에 속하는 고분자로 전반적으로 양전하를 띠기 때문에 장 표면과 전기적인 결합(electrostatic bonds)을 할 수 있으며, 장 표면 부착성에 관한 전기적 이론(electronic theory)에 의해서 장 표면에 머무르면서 부착할 수 있다. 따라서,

상기 키토산은 젤라틴의 장 표면 부착성을 보조적으로 도와 부착성을 더 향상시킬 수 있다. 또한, 키토산은 -NH₃ 작용기를 통해 추가의 항균 효과를 부여하여(J. Ocul. Pharmacol. Ther. 16 (2000) 261270) (J. Appl. Polym. Sci. 79 (2001) 13241335), 본 발명의 고분자 조성물은 우수한 항균 특성을 나타낼 수 있다.

- [70] 일 구체예에서, 키토산의 탈아세틸화도는 70 내지 90%일 수 있다.
- [71] 일 구체예에서, 젤라틴의 함량은 특별히 제한되지 않으며, 0.03 내지 5 중량%일 수 있다.
- [72] 또한, 일 구체예에서, 키토산의 함량은 특별히 제한되지 않으며, 0.03 내지 5 중량%일 수 있다. 상기 젤라틴 및/또는 키토산의 함량이 적을 경우, 이들 성분의 첨가 효과를 실질적으로 기대하기 어렵다. 또한, 젤라틴 및/또는 키토산의 함량이 많을 경우, 그 함량이 지나치게 많아 고분자 조성물 내에서 일부가 용해되지 않은 채로 잔류할 가능성이 있고, 3개월 정도의 장기간 보관시 조성물 중에서 키토산과 젤라틴이 분리되는 현상이 나타날 수 있어 장기 안정성 측면에서 바람직하지 않다. 즉, 전술한 젤라틴 및 키토산의 함량 범위에서 유착방지용 고분자 조성물은 생체 온도에서 바람직한 겔화 특성을 나타낼 수 있으며, 생체적합성을 부여할 수 있다.
- [73] 또한, 본 발명의 유착방지용 고분자 조성물은 산 용액을 포함한다. 상기 산 용액은 키토산의 용해도를 높일 수 있으며, 유착방지용 고분자 조성물의 제형 안정성을 향상시킬 수 있다.
- [74] 일 구체예에서, 산의 종류는 특별히 제한되지 않으며, 염산, 아세트산, 아스코르브산, 질산, 황산, 불산, 인산, 구연산, 젖산 및 포름산으로 이루어진 그룹으로부터 선택된 하나 이상일 수 있다.
- [75] 일 구체예에서, 산 용액으로 농도가 99.9% 또는 100%인 고순도의 산을 사용할 수 있다. 상기 산을 희석하여 사용하는 것도 가능하나, 본 발명의 실시예에서는 고순도의 산을 사용하였다.
- [76] 또한, 일 구체예에서, 산 용액의 함량은 특별히 제한되지 않으며, 유착방지용 고분자 조성물 전체 중량 대비 0.01 내지 1 중량%일 수 있다. 상기 함량 범위에서 키토산의 용해도가 우수하며, 함량이 1 중량%를 초과할 경우 조성물의 pH가 낮아져 체내 적용 시 부작용이 발생할 우려가 있다.
- [77] 본 발명에 따른 유착방지용 고분자 조성물은 전술한 성분 외에 성장인자를 추가로 포함할 수 있다.
- [78] 일 구체예에서, 성장인자의 종류는 특별히 제한되지 않으며, 상처부위의 조직 재생을 촉진시킬 수 있는 상피세포 성장인자(Epidermal growth factors; EGF, beta-urogastrone), 헤파린 결합성 EGF 유사 성장인자(Heparin-binding EGF-like growth factor; HB-EGF), 형질전환 성장인자- α (transforming growth factor- α ; TGF- α) 및 섬유아세포 성장인자(Fibroblast growth factors; FGFs)로 이루어진 그룹으로부터 선택된 하나 이상을 사용할 수 있다.

- [79] 일 구체예에서, 성장인자의 함량은 특별히 제한되지 않으며, 생체 항상성 및 부작용을 줄이는 관점에서, 선행 연구의 동물실험 결과를 기준으로 1 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 내지 1 mg/ml 가 적당하다.
- [80] 또한, 본 발명에 따른 유착방지용 고분자 조성물은 전술한 성분 외에 고분자 조성물의 상 분리를 억제하기 위한 안정화제를 추가로 포함할 수 있다. 상기 안정화제는 글리세롤, 글리세라이드류 및 글라이콜류로 이루어진 그룹으로부터 선택된 하나 이상일 수 있다.
- [81] 일 구체예에서, 안정화제는 1 내지 20 중량%의 함량으로 사용될 수 있다.
- [82] 본 발명에 따른 유착방지용 고분자 조성물의 pH는 3.5 이상일 수 있다. 상기 pH는 4.0 이상 또는 4.1 이상일 수 있으며, 그 상한은 6.0 이하일 수 있다. 혈액의 pH는 7.4이고, 체내의 경우 7.3 ~ 7.5로 약알칼리성이다. 따라서 강한 산성의 제품이 닿을 경우 체내의 pH에 의한 부작용이 발생할 우려가 있다. 본 발명에서는 pH 3.5 이상의 유착방지용 고분자 조성물을 사용하여, 체내에 사용시 장기에 영향을 미치지 않으며, 우수한 유착 방지 특성을 가질 수 있다.
- [83] 또한, 본 발명에 따른 유착방지용 고분자 조성물의 점도는 25°C에서 1,500 내지 5,000 cPs일 수 있으며, 27°C에서 15,000 내지 50,000 cPs일 수 있다. 상기 점도는 브룩필드 점도계를 사용하여 측정한 결과를 의미한다. 상기 점도 범위에서 유착방지용 고분자 조성물은 장 등의 장기에 용이하게 부착되고 또한 용이하게 분해될 수 있다. 특히, 37°C에서 15,000 cPs 이하의 점도를 가질 경우, 흐름성이 생겨 유착 효과가 감소할 우려가 있다. 또한, 상기 범위의 점도에서 조성물이 성장인자를 포함할 경우 상기 성장인자가 용이하게 방출될 수 있다. 점도가 너무 낮으면 장 부착 능력이 저하되며, 또한 너무 높으면 오히려 상기 조성물에 의한 유착이 발생할 수 있으므로 상기 범위로 조절하는 것이 좋다.
- [84]
- [85] 또한, 본 발명은 전술한 유착방지용 고분자 조성물의 제조 방법에 관한 것이다.
- [86] 상기 유착방지용 고분자 조성물은 (S1) 젤라틴 0.03 내지 5 중량%, 키토산 0.03 내지 5 중량% 및 산 용액 0.01 내지 1 중량%을 증류수에 첨가하고 50 내지 70°C에서 10 내지 60 분 동안 교반하는 단계; 및
- [87] (S2) 온도를 3 내지 7°C로 낮춘 후, 화학식 1로 표현되는 폴리에틸렌글리콜-폴리프로필렌글리콜-폴리에틸렌글리콜(PEG-PPG-PEG) 블록공중합체 24 내지 50 중량%를 첨가하고 1 내지 10 시간 동안 교반하는 단계를 통해 제조될 수 있다.
- [88]
- [89] 단계 (S1)은 젤라틴 및 키토산을 증류수에 첨가하고 교반하는 단계이다.
- [90] 일 구체예에서, 젤라틴 및 키토산은 전술한 젤라틴 및 키토산을 사용할 수 있으며, 그 함량은 유착방지용 고분자 조성물의 제조 시 사용되는 성분의 총 중량(100 중량%) 대비 각각 0.03 내지 5 중량%일 수 있다.
- [91] 일 구체예에서, 상기 단계는 50 내지 70°C에서 10 내지 60 분 동안 수행될 수

- 있다.
- [92] 일 구체예에서, 상기 단계는 100 내지 300 rpm에서, 중탕 교반에 의해 수행될 수 있다.
- [93] 단계 (S2)는 온도를 3 내지 7°C로 낮춘 후, 화학식 1로 표현되는 PEG-PPG-PEG 블록공중합체를 첨가한 후 교반하는 단계이다. 상기 단계를 통해 본 발명에 따른 유착방지용 고분자 조성물이 제조될 수 있다.
- [94] 일 구체예에서, 단계 (S2)를 수행하기 전에 안정화제를 첨가하는 단계를 추가로 포함할 수 있다. 상기 안정화제로 전술한 종류의 안정화제를 사용할 수 있으며, 본 발명에서는 글리세린을 사용할 수 있다.
- [95] 일 구체예에서, 상기 단계는 서서히 온도를 3 내지 7°C로 낮출 수 있다.
- [96] 일 구체예에서, 상기 단계에서 PEG-PPG-PEG 블록공중합체는 전술한 PEG-PPG-PEG 블록공중합체를 사용할 수 있으며, 그 함량은 유착방지용 고분자 조성물의 제조 시 사용되는 성분의 총 중량(100 중량%) 대비 24 내지 50 중량%일 수 있다. 특히, 2종의 PEG-PPG-PEG 블록공중합체를 사용할 수 있으며, 이 경우, 하나의 PEG-PPG-PEG 블록공중합체 및 다른 하나의 PEG-PPG-PEG 블록공중합체의 함량은 각각 12 내지 25 중량%일 수 있다.
- [97] 일 구체예에서, 상기 단계는 교반하에서 1 내지 10 시간 동안 수행될 수 있다.
- [98] 일 구체예에서, 본 발명에 따른 유착방지용 고분자 조성물은 제조 과정 중에 성장인자를 첨가하는 단계를 추가로 수행하거나, 또는 상처부위에 도포하기 전에 성장인자를 포함시켜 구성될 수 있다. 이 경우, 상처부위에 적용하기 전에 용시로(*in situ*) 주사기로 성장인자를 주입하여 혼합한 후 사용할 수 있다. 본 발명에 따른 유착방지용 고분자 조성물은 체온에 의하여 상기 유착방지용 고분자 조성물이 상처부위에 유착이 발생하지 않도록 막을 형성하며, 겔화됨으로써 성장인자의 방출이 이루어질 수 있다.
- [99]
- [100] 또한, 본 발명은 전술한 유착방지용 고분자 조성물의 적용 방법에 관한 것이다.
- [101] 본 발명에 따른 유착방지용 고분자 조성물은 첫째, 수술 시 또는 수술 후에 용액상태의 고분자 조성물을 상처 부위에 주사하는 단계, 둘째, 고분자 조성물에 포함된 생체유래 고분자에 의해 고분자 조성물이 상처 부위에 고정되는 단계, 셋째, 체온에 의해 온도가 올라가면서 용액상태의 고분자 조성물이 겔화되는 단계를 통해 적용될 수 있다.
- [102] 본 발명의 유착방지용 고분자 조성물은 적절한 조성으로 화학적으로 결합된 PEG-PPG-PEG 블록공중합체의 온도 감응성에 의하여 상온에서는 용액상태로 존재하다가 체내에 적용되면 37°C의 온도에 의해 겔화되어 상처조직 부위에 유착을 방지하는 장벽으로 작용하게 된다. 상온에서는 용액형태로 존재하므로 상처 부위에 주사할 수 있으며, 적용 후 겔화되어 상처부위에 국소적으로 집중되므로 유착에 대한 장벽 효과를 향상시킬 수 있다.
- [103] 상기 유착방지용 고분자 조성물은 겔화될 후, 시간이 지남에 따라 체내

분해효소 및 대사에 의해 상기 조성물이 분해되고, 배출 될 수 있다.

[104]

[105] 이하, 본 발명을 실시예를 통해 상세히 설명한다. 하기 실시예는 본 발명을 예시하는 것일 뿐 본 발명의 범위가 하기 실시예에 한정되는 것은 아니다. 본 실시예들은 본 발명의 개시가 완전하도록 하고, 본 발명이 속하는 기술 분야에서 통상의 지식을 가진 자에게 발명의 범주를 완전하게 알려주기 위해 제공되는 것이며, 본 발명은 청구항의 범주에 의해 정의될 뿐이다.

[106]

발명의 실시를 위한 형태

[107] 실시예

[108] 비교예 1.

[109] 젤라틴 0.05 중량%, 키토산 0.3 중량%를 멸균증류수에 넣고 55~60°C에서 150 rpm, 30 분 중탕 교반하였다. 그 후, 글리세린 10 중량%를 넣고 서서히 온도를 4~6°C로 낮추며 동일한 조건에서 교반하였다. 온도가 내려가면 폴록사머 188 17 중량%, 폴록사머 407 15 중량%를 넣고 100 rpm, 3 시간 동안 교반하여 유착방지용 고분자 조성물을 제조하였다.

[110]

[111] 실시예 1.

[112] 젤라틴 0.05 중량%, 키토산 0.3 중량%, 100% 아세트산 0.01 중량%를 멸균증류수에 넣고 55~60°C에서 150 rpm, 30 분 중탕 교반하였다. 글리세린 10 중량%를 넣고 서서히 온도를 4~6°C로 낮추며 동일한 조건에서 교반하였다. 온도가 내려가면 폴록사머 188 17 중량%, 폴록사머 407 15 중량%를 넣고 100 rpm, 3 시간 교반하여 유착방지용 고분자 조성물을 제조하였다.

[113]

[114] 실시예 2.

[115] 아세트산 0.01 중량% 대신 아세트산 0.1 중량%을 사용한 것을 제외하고는 실시예 1과 동일한 방법으로 유착방지용 고분자 조성물을 제조하였다.

[116]

[117] 실시예 3.

[118] 아세트산 0.01 중량% 대신 아세트산 0.5 중량%을 사용한 것을 제외하고는 실시예 1과 동일한 방법으로 유착방지용 고분자 조성물을 제조하였다.

[119]

[120] 실시예 4.

[121] 아세트산 0.01 중량% 대신 아세트산 1 중량%을 사용한 것을 제외하고는 실시예 1과 동일한 방법으로 유착방지용 고분자 조성물을 제조하였다.

[122]

[123] 비교예 2.

- [124] 아세트산 0.01 중량% 대신 아세트산 3 중량%을 사용한 것을 제외하고는 실시예 1과 동일한 방법으로 유착방지용 고분자 조성물을 제조하였다.
- [125]
- [126] 실시예 5.
- [127] 아세트산 0.01 중량% 대신 100% 염산 0.01 중량%을 사용한 것을 제외하고는 실시예 1과 동일한 방법으로 유착방지용 고분자 조성물을 제조하였다.
- [128]
- [129] 실시예 6.
- [130] 아세트산 0.01 중량% 대신 100% 인산 0.01 중량%을 사용한 것을 제외하고는 실시예 1과 동일한 방법으로 유착방지용 고분자 조성물을 제조하였다.
- [131]
- [132] 실시예 7.
- [133] 아세트산 0.01 중량% 대신 100% 구연산 0.01 중량%을 사용한 것을 제외하고는 실시예 1과 동일한 방법으로 유착방지용 고분자 조성물을 제조하였다.
- [134]
- [135] 실시예 8.
- [136] 아세트산 0.01 중량% 대신 100% 젖산 0.01 중량%을 사용한 것을 제외하고는 실시예 1과 동일한 방법으로 유착방지용 고분자 조성물을 제조하였다.
- [137]
- [138] 실험예 1. 산 첨가에 따른 키토산 안정화 영향
- [139] 산 첨가에 따른 키토산 안정화는 실시예 및 비교예에서 제조된 유착방지용 고분자 조성물을 4°C, 25°C 및 40°C에서 1일, 7일, 28일, 60일 동안 보관하여, 키토산의 석출 유무를 관찰하는 방법으로 평가하였다.
- [140]
- [141] 상기 평가 결과를 하기 표 1 및 도 1에 나타내었다.
- [142]

[143] [표1]

예	석출 유무		
	4°C	25°C	40°C
비교예 1	유 (7일)	유 (28일)	유 (28일)
실시예 1	무	무	무
실시예 2	무	무	무
실시예 3	무	무	무
실시예 4	무	무	무
비교예 2	무	무	무
실시예 5	무	무	무
실시예 6	무	무	무
실시예 7	무	무	무
실시예 8	무	무	무

[144]

[145]

[146] 상기 표 1 및 도 1에 나타난 바와 같이, 수용성 키토산을 사용하더라도 상기 키토산이 다른 물질과 혼합하여 용해되어 있을 경우, 안정화 되지 못하고 석출되는 것을 확인 할 수 있다. 키토산이 석출 될 경우, 짧게는 7일, 길게는 28일 안에 석출 현상이 나타났다(비교예 1).

[147] 상기 결과로부터, 본 발명에 따른 유착방지용 고분자 조성물에 산을 첨가함으로써, 키토산의 용해도를 높이고 제형 안정화가 이루어짐을 확인할 수 있다.

[148]

[149] **실험예 2. 산의 종류에 따른 점도 영향**

[150] 다양한 산의 첨가에 따라 제품의 특성인 점도에 영향을 미치는지 확인하였다.

[151] 구체적으로, 실시예 및 비교예에서 제조된 유착방지용 고분자 조성물에 대하여 온도에 따른 점도의 변화를 부룩필드(Brookfield) 점도계를 이용하여 측정하였다.

[152]

[153] 측정된 점도를 하기 표 2에 나타내었다.

[154]

[155] [표2]

	점도(cPs)	
	25°C	37°C
비교예 1	1916	27097
실시예 1	2366	27660
실시예 2	2020	18992
실시예 3	2195	16770
실시예 4	2897	25647
비교예 2	2241	18252
실시예 5	4785	45697
실시예 6	3061	35284
실시예 7	2879	23967
실시예 8	3294	26579

[156]

[157] 상기 표 2에 나타난 바와 같이, 산에 함량에 따라 점도에 큰 영향을 미치지 않으며, 유착방지용 고분자 조성물은 상온에서는 흐름성을 갖고, 체온에서 고점도의 겔을 형성하는 것을 알 수 있다. 이를 통해, 유착방지용 고분자 조성물이 체내에 부착이 가능한 것을 예상할 수 있다.

[158]

[159] **실험예 3. 산의 함량에 따른 pH 측정**

[160] 유착방지용 고분자 조성물에 산이 첨가됨에 따라, 물질의 pH에 미치는 영향을 확인하고, 체내에 사용하기 적합한 pH 범위를 설정하기 위해 실시예 및 비교예에서 제조된 유착방지용 고분자 조성물의 pH를 측정하였다.

[161]

[162] 측정 결과를 하기 표에 나타내었다.

[163]

[164] [표3]

	pH
비교예 1	4.54
실시예 1	4.49
실시예 2	4.21
실시예 3	4.05
실시예 4	3.72
비교예 2	3.36
실시예 5	3.92
실시예 6	3.66
실시예 7	4.02
실시예 8	4.10

[165]

[166] 혈액의 pH는 7.4이고, 체내의 경우 7.3 ~ 7.5로 약알칼리성이다. 따라서 강한 산성의 제품이 닿을 경우 체내의 pH에 의한 부작용이 발생할 수 있다.

[167] 본 실시예의 유착방지용 고분자 조성물은 pH가 3.5 이상으로 체내 사용에 적합한 것을 확인할 수 있다. 산 용액을 3 중량%로 포함하는 비교예 2는 pH가 3.5 미만이므로 체내에 적용시 부작용이 발생할 우려가 있다.

[168]

[169] **실험예 4. 응력 측정**

[170] 다양한 산의 첨가에 따라, 유착방지용 고분자 조성물의 부착성능에 영향을 미치는지 확인하였다.

[171] 구체적으로, 실시예 및 비교예에서 제조된 유착방지용 고분자 조성물에 대하여 응력을 측정하였으며, 본 발명의 실시예 1과 한국특허 제1330652호의 조성(실시예 1) 간의 응력을 비교하였다.

[172] 조성물을 각각 1 mL씩 포함하는 샘플을 슬라이드 글래스에 도포하고 37°C 인큐베이터에 10분 정도 넣어두어 겔화시킨 후, 만능시험기에 샘플을 도포한 슬라이드 글래스를 고정하고 고분자 조성물과 어댑터 표면을 접촉시킨 후, 고분자 조성물과 어댑터가 접촉되었다가 분리될 때의 최대 응력을 측정하였다.

[173]

[174] 측정 결과를 하기 표 4에 나타내었다.

[175]

[176] [표4]

샘플	최대응력(Mpa)
한국등록특허 1330652의 조성물	0.03
실시예 1	0.03

[177]

[178] 상기 표 4에 나타난 바와 같이, 한국특허 제1330652호의 조성물과 본 발명의 실시예 1의 유착방지용 고분자 조성물의 최대 응력에 차이가 없는 것을 확인할 수 있다. 이를 통해, 산을 첨가가 유착방지용 고분자 조성물의 부착능에 영향을 주지 않는다는 것을 확인할 수 있다.

[179]

[180] **실험예 5. 유착방지 시험**

[181] 쥐의 맹장 표면과 복막에 인위적인 상처를 내어 강제유착을 일으키고, 비교예 1과 실시예 1에 따라 제조한 본 발명의 유착방지용 고분자 조성물을 상처부위에 처리한 후, 1주일 후 쥐의 맹장과 복막의 유착방지 효과를 관찰하였다. 유착 정도는 0에서 5까지 구분하여 평가(유착 정도를 나타내는 스코어; 0= 유착이 일어나지 않은 경우, 1= 점상(focal)의 유착이 일부 일어난 경우, 2- 점상의 유착이 많은 경우, 3= 면상의 유착이 발생한 경우, 4= 면상의 유착이 깊게 발생한 경우, 5= 면상의 유착과 함께 혈관이 형성된 경우)하였으며, 그 결과를 도 2에 나타내었다.

[182]

[183] 도 2에 나타난 바와 같이, 생리식염수 군에서는 유착이 발생하였고, 비교예 1에서는 실시예 1보다 높은 유착율을 보이는 것을 확인할 수 있다. 이를 통해, 산을 첨가함으로써 제형의 안정성이 유지되고, 유착방지 효과에 영향을 미치는 것을 확인할 수 있다.

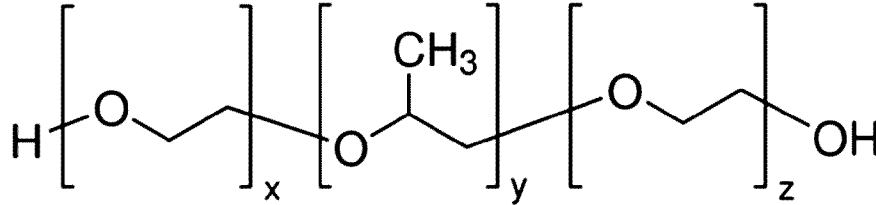
[184]

산업상 이용가능성

[185] 본 발명에 따른 유착방지용 고분자 조성물은 외과, 복강경 및 내시경 수술로 인한 상처부위에 용액상태로 주사되어 도포되고 체온에 의하여 겔화됨으로써 상처부위의 유착을 억제하는 기능을 발휘할 수 있다. 또한, 본 발명의 조성물은 산 용액을 포함하여 조성물의 제형 안정성을 보다 향상시킬 수 있다.

청구범위

- [청구항 1] 하기 화학식 1로 표현되는 폴리에틸렌글리콜-폴리프로필렌글리콜-폴리에틸렌글리콜(PEG-PPG-PEG) 블록공중합체 24 내지 50 중량%; 젤라틴 0.03 내지 5 중량%; 키토산 0.03 내지 5 중량%; 및 산 용액 0.01 내지 1 중량%를 포함하는 유착방지용 고분자 조성물:
[화학식 1]



상기 화학식 1에서, x 및 z는 각각 독립적으로 75 내지 110의 정수이고, y는 20 내지 70의 정수이며, PEG-PPG-PEG 블록공중합체의 분자량은 6,000 내지 20,000 Da이다.

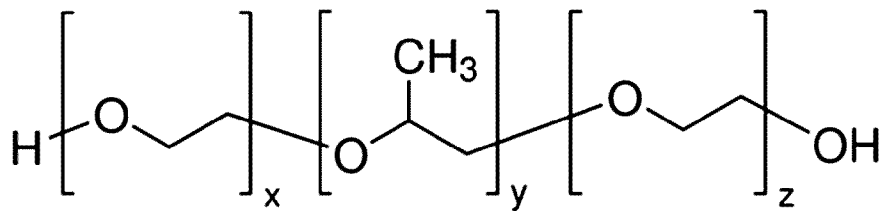
- [청구항 2] 제 1 항에 있어서,
PEG-PPG-PEG 블록공중합체는 2종 이상의 PEG-PPG-PEG 블록공중합체의 혼합물인 것인 유착방지용 고분자 조성물.
- [청구항 3] 제 2 항에 있어서,
2종의 PEG-PPG-PEG 블록공중합체를 사용할 때,
하나의 PEG-PPG-PEG 블록공중합체에서 x 및 z는 각각 독립적으로 90 내지 110의 정수이고, y는 40 내지 70의 정수이며,
다른 하나의 PEG-PPG-PEG 블록공중합체에서 x 및 z는 각각 독립적으로 75 내지 90의 정수이고, y는 20 내지 40의 정수인 것인 유착방지용 고분자 조성물.
- [청구항 4] 제 2 항에 있어서,
2종의 PEG-PPG-PEG 블록공중합체를 사용할 때, 하나의 PEG-PPG-PEG 블록공중합체 및 다른 하나의 PEG-PPG-PEG 블록공중합체의 함량은 각각 12 내지 25 중량%인 것인 유착방지용 고분자 조성물.
- [청구항 5] 제 1 항에 있어서,
산 용액에서 산은 염산, 아세트산, 아스코르브산, 질산, 황산, 불산, 인산, 구연산, 젖산 및 포름산으로 이루어진 그룹으로부터 선택된 하나 이상을 포함하는 것인 유착방지용 고분자 조성물.
- [청구항 6] 제 1 항에 있어서,
성장인자를 추가로 포함하며,
상기 성장인자는 상피세포 성장인자(Epidermal growth factors; EGF, beta-urogastrone), 헤파린 결합성 EGF 유사 성장인자(Heparin-binding

EGF-like growth factor; HB-EGF), 형질전환 성장인자- α (transforming growth factor- α ; TGF- α) 및 섬유아세포 성장인자(Fibroblast growth factors; FGFs)로 이루어진 그룹으로부터 선택된 하나 이상을 포함하는 것인 유착방지용 고분자 조성물.

[청구항 7] 제 1 항에 있어서,
안정화제를 추가로 포함하며,
상기 안정화제는 글리세롤, 글리세라이드류 및 글라이콜류로 이루어진 그룹으로부터 선택된 하나 이상을 포함하는 것인 것인 유착방지용 고분자 조성물.

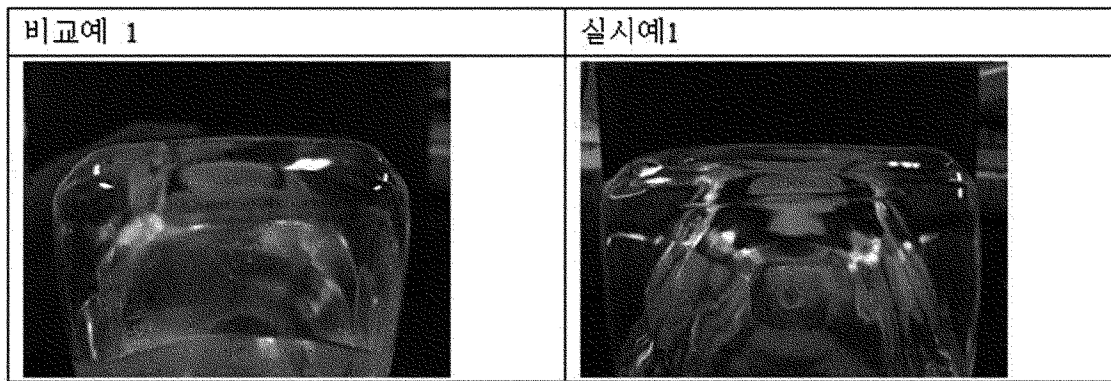
[청구항 8] 제 1 항에 있어서,
pH는 3.5 이상인 것인 유착방지용 고분자 조성물.

[청구항 9] 젤라틴 0.03 내지 5 중량%, 키토산 0.03 내지 5 중량% 및 산 용액 0.01 내지 1 중량%을 증류수에 첨가하고 50 내지 70°C에서 10 내지 60 분 동안 교반하는 단계; 및
온도를 3 내지 7°C로 낮춘 후, 하기 화학식 1로 표현되는 폴리에틸렌글리콜-폴리프로필렌글리콜-폴리에틸렌글리콜(PEG-PPG-PEG) 블록공중합체 24 내지 50 중량%를 첨가하고 1 내지 10 시간 동안 교반하는 단계를 포함하는 유착방지용 고분자 조성물의 제조 방법:
[화학식 1]



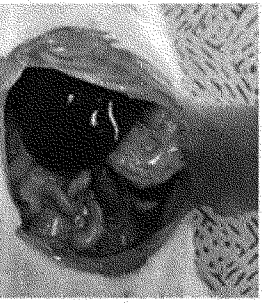


상기 화학식 1에서, x 및 z는 각각 독립적으로 75 내지 110의 정수이고, y는 20 내지 70의 정수이며, PEG-PPG-PEG 블록공중합체의 분자량은 6,000 내지 20,000 Da이다.

[도1]



[도2]

	비교예 1	실시예1	생리식염수
유착사진			
유착등급	1.2	0.6	2.5

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/KR2021/009540

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER		
A61L 31/04(2006.01)i; A61L 31/16(2006.01)i; A61L 31/14(2006.01)i; C08L 71/02(2006.01)i; C08L 89/00(2006.01)i; C08L 5/08(2006.01)i; C08K 5/053(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 31/04(2006.01); A61F 13/00(2006.01); A61K 47/30(2006.01); A61K 47/48(2006.01); A61L 15/42(2006.01); A61L 27/14(2006.01); A61L 27/52(2006.01); A61L 31/14(2006.01); C08J 3/075(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: 유착방지(anti-adhesion), 폴리에틸렌글리콜-폴리프로필렌글리콜-폴리에틸렌글리콜(polyethyleneglycol-polypropyleneglycol-polyethyleneglycol, PEG-PPG-PEG), 젤라틴(gelatin), 키토산(chitosan), 산용액(acid solution)		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
DY	KR 10-2013-0098768 A (CG BIO CO., LTD.) 05 September 2013 (2013-09-05) See paragraphs [0021], [0027], [0028], [0030], [0041] and [0045].	1-7,9
DA		8
Y	KR 10-2017-0047168 A (KOO, Tae Hoon) 04 May 2017 (2017-05-04) See paragraphs [0030], [0038] and [0039].	1-7,9
A	KR 10-2014-0140212 A (KUMOH NATIONAL INSTITUTE OF TECHNOLOGY INDUSTRY-ACADEMIC COOPERATION FOUNDATION et al.) 09 December 2014 (2014-12-09) See entire document.	1-9
A	KR 10-2019-0121630 A (ENDO VISION CO., LTD. et al.) 28 October 2019 (2019-10-28) See entire document.	1-9
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input checked="" type="checkbox"/> 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 26 October 2021		Date of mailing of the international search report 26 October 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.

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	KR 10-2011-0025530 A (AJOU UNIVERSITY INDUSTRY-ACADEMIC COOPERATION FOUNDATION) 10 March 2011 (2011-03-10) See entire document.	1-9
PX	KR 10-2189740 B1 (CG BIO CO., LTD.) 14 December 2020 (2020-12-14) See claims 1-7 and 9. * Published patent of a priority application of the present international application.	1-9

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.

PCT/KR2021/009540

Patent document cited in search report	Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)	Publication date (day/month/year)
KR 10-2013-0098768 A	05 September 2013	CN 104093432 A	08 October 2014
		CN 104093432 B	30 March 2016
		EP 2821087 A1	07 January 2015
		EP 2821087 B1	07 March 2018
		ES 2668503 T3	18 May 2018
		KR 10-1330652 B1	18 November 2013
		US 2015-0010490 A1	08 January 2015
		US 9327049 B2	03 May 2016
		WO 2013-129719 A1	06 September 2013
KR 10-2017-0047168 A	04 May 2017	KR 10-1887761 B1	10 August 2018
KR 10-2014-0140212 A	09 December 2014	None	
KR 10-2019-0121630 A	28 October 2019	EP 3782656 A1	24 February 2021
		JP 2021-518803 A	05 August 2021
		KR 10-2019-0121630 A	28 October 2019
		US 2021-0146001 A1	20 May 2021
		WO 2019-203556 A1	24 October 2019
KR 10-2011-0025530 A	10 March 2011	CN 102596275 A	18 July 2012
		CN 102596275 B	04 June 2014
		EP 2473210 A2	11 July 2012
		EP 2473210 B1	01 June 2016
		JP 2013-503688 A	04 February 2013
		JP 5608751 B2	15 October 2014
		KR 10-1103423 B1	06 January 2012
		US 2012-0156164 A1	21 June 2012
		US 8968716 B2	03 March 2015
		WO 2011-028031 A2	10 March 2011
WO 2011-028031 A3	14 July 2011		
KR 10-2189740 B1	14 December 2020	JP 6916353 B1	11 August 2021

A. 발명이 속하는 기술분류(국제특허분류(IPC)) A61L 31/04(2006.01)i; A61L 31/16(2006.01)i; A61L 31/14(2006.01)i; C08L 71/02(2006.01)i; C08L 89/00(2006.01)i; C08L 5/08(2006.01)i; C08K 5/053(2006.01)i		
B. 조사된 분야 조사된 최소문헌(국제특허분류를 기재) A61L 31/04(2006.01); A61F 13/00(2006.01); A61K 47/30(2006.01); A61K 47/48(2006.01); A61L 15/42(2006.01); A61L 27/14(2006.01); A61L 27/52(2006.01); A61L 31/14(2006.01); C08J 3/075(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: 유착방지(anti-adhesion), 폴리에틸렌글리콜-폴리프로필렌글리콜-폴리에틸렌글리콜(polyethyleneglycol-polypropyleneglycol-polyethyleneglycol, PEG-PPG-PEG), 젤라틴(gelatin), 키토산(chitosan), 산 용액(acid solution)		
C. 관련 문헌		
카테고리*	인용문헌명 및 관련 구절(해당하는 경우)의 기재	관련 청구항
DY DA	KR 10-2013-0098768 A ((주)시지바이오) 2013.09.05 단락 [0021], [0027], [0028], [0030], [0041], [0045]	1-7,9 8
Y	KR 10-2017-0047168 A (구태훈) 2017.05.04 단락 [0030], [0038], [0039]	1-7,9
A	KR 10-2014-0140212 A (금오공과대학교 산학협력단 등) 2014.12.09 전문	1-9
A	KR 10-2019-0121630 A (주식회사 엔도비전 등) 2019.10.28 전문	1-9
A	KR 10-2011-0025530 A (아주대학교산학협력단) 2011.03.10 전문	1-9
<input checked="" type="checkbox"/> 추가 문헌이 C(계속)에 기재되어 있습니다. <input checked="" type="checkbox"/> 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	국제조사보고서 발송일	
2021년10월26일(26.10.2021)	2021년10월26일(26.10.2021)	
ISA/KR의 명칭 및 우편주소	심사관	
대한민국 특허청 (35208) 대전광역시 서구 청사로 189, 4동 (둔산동, 정부대전청사)	정다원	
팩스 번호 +82-42-481-8578	전화번호 +82-42-481-5373	

C. 관련 문헌		
카테고리*	인용문헌명 및 관련 구절(해당하는 경우)의 기재	관련 청구항
PX	KR 10-2189740 B1 ((주)시지바이오) 2020.12.14 청구항 1-7, 9 * 본 국제출원 우선권 출원의 등록 공보임.	1-9

국제조사보고서에서 인용된 특허문헌	공개일	대응특허문헌	공개일
KR 10-2013-0098768 A	2013/09/05	CN 104093432 A	2014/10/08
		CN 104093432 B	2016/03/30
		EP 2821087 A1	2015/01/07
		EP 2821087 B1	2018/03/07
		ES 2668503 T3	2018/05/18
		KR 10-1330652 B1	2013/11/18
		US 2015-0010490 A1	2015/01/08
		US 9327049 B2	2016/05/03
		WO 2013-129719 A1	2013/09/06
KR 10-2017-0047168 A	2017/05/04	KR 10-1887761 B1	2018/08/10
KR 10-2014-0140212 A	2014/12/09	없음	
KR 10-2019-0121630 A	2019/10/28	EP 3782656 A1	2021/02/24
		JP 2021-518803 A	2021/08/05
		KR 10-2019-0121630 A	2019/10/28
		US 2021-0146001 A1	2021/05/20
		WO 2019-203556 A1	2019/10/24
KR 10-2011-0025530 A	2011/03/10	CN 102596275 A	2012/07/18
		CN 102596275 B	2014/06/04
		EP 2473210 A2	2012/07/11
		EP 2473210 B1	2016/06/01
		JP 2013-503688 A	2013/02/04
		JP 5608751 B2	2014/10/15
		KR 10-1103423 B1	2012/01/06
		US 2012-0156164 A1	2012/06/21
		US 8968716 B2	2015/03/03
		WO 2011-028031 A2	2011/03/10
WO 2011-028031 A3	2011/07/14		
KR 10-2189740 B1	2020/12/14	JP 6916353 B1	2021/08/11