



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2016년08월22일
 (11) 등록번호 10-1649792
 (24) 등록일자 2016년08월12일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
 A61L 15/32 (2006.01) A61F 13/02 (2006.01)
 A61L 15/28 (2006.01)
 (21) 출원번호 10-2014-0089507
 (22) 출원일자 2014년07월16일
 심사청구일자 2014년07월16일
 (65) 공개번호 10-2016-0009724
 (43) 공개일자 2016년01월27일
 (56) 선행기술조사문헌
 KR1020070046093 A
 KR1020070009982 A
 KR1020130089522 A
 KR1020040005867 A

(73) 특허권자
 주식회사 제네웰
 경기도 성남시 중원구 사기막골로62번길 37, 스타타워 6층 (상대원동)
 (72) 발명자
 장지욱
 경기도 화성시 향남읍 행정동로 83, 806-101 (행정리, 상록하늘채아파트)
 조미란
 경기도 성남시 수정구 단대로23번길 32, 102-805 (뒷면에 계속)
 (74) 대리인
 조인제

전체 청구항 수 : 총 14 항

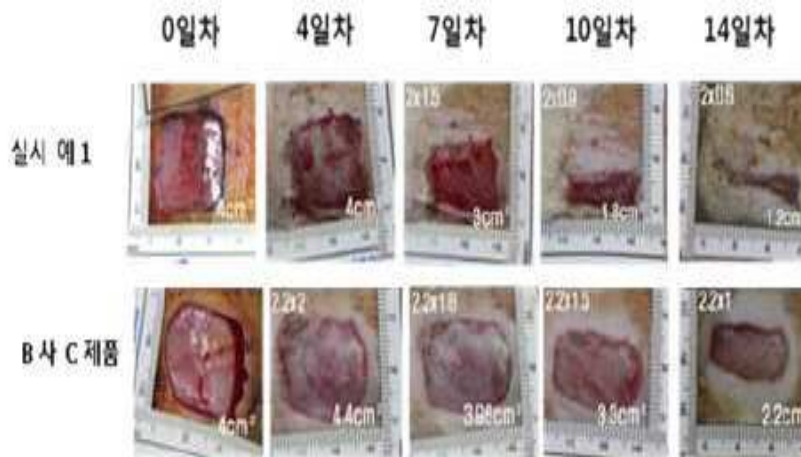
심사관 : 정재철

(54) 발명의 명칭 **비압박 지혈용 고분자 폼 제조용 조성물, 이를 이용한 비압박 지혈용 고분자 폼의 제조방법 및 비압박 지혈 팩킹용 고분자 폼**

(57) 요약

본 발명은 고분자 폼 제조용 조성물, 이를 이용한 고분자 폼의 제조방법 및 이로부터 수득된 팩킹용 고분자 폼에 관한 것으로, 보다 구체적으로는 콜라겐과 히알루론산 유도체 및 카르복시메틸셀룰로오스의 3성분을 기반으로 높은 수분 흡수율을 제공할 수 있는 고분자 폼 조성물, 및 이를 이용하여 고분자 폼을 제공함으로써 부비동 또는 비강내 창상면에 적용 시 콜라겐 자체의 1차 지혈 효과,에 더하여 체액 및 혈액의 흡수 팽창에 따른 압박에 의한 2차 지혈 효과,의 이중 지혈 효과를 제공하면서 상처에 대한 유착방지 효과를 제공할 수 있다.

대표도 - 도9



- 혁신을 이용한 상층유상 모델 시험 결과

(72) 발명자

이시우

경기도 성남시 중원구 사기막골로150번길 10 102
동 802호 (상대원동, 산성아파트)

이선황

경기도 수원시 팔달구 매산로28번길 21-5, 203 (매
산로2가, 매산빌)

손소라

충남 천안시 동남구 천안여상로 12, 304 (쌍용동,
신비주택)

김현정

경기도 안양시 동안구 흥안대로456번길 66,
104-1204 (평촌동, 삼성래미안아파트)

이 발명을 지원한 국가연구개발사업

과제고유번호 D131322

부처명 경기도

연구관리전문기관 (재)경기과학기술진흥원

연구사업명 기업개방형

연구과제명 지혈 및 유착방지 효과를 가지는 상처 재생 촉진형 비강용 창상피복재의 개발

기여율 1/1

주관기관 (주)제네웰

연구기간 2013.07.01 ~ 2014.06.30

명세서

청구범위

청구항 1

콜라겐, 히알루론산, 카르복시메틸셀룰로오스, 가교용 화합물 및 물을 포함하는 조성물로서,

조성물 총 100 중량% 중, 콜라겐, 히알루론산, 카르복시메틸셀룰로오스, 및 가교용 화합물은 1 내지 10 중량%이고, 물은 90 내지 99 중량%이며;

상기 콜라겐, 히알루론산, 및 카르복시메틸셀룰로오스의 성분들 총 100 중량% 중, 상기 콜라겐은 30 내지 70 중량%이고, 상기 히알루론산은 10 내지 25 중량%이고, 상기 카르복시메틸셀룰로오스는 20 내지 45 중량%이고;

상기 가교용 화합물은 폴리아크릴산, 폴리비닐알코올, 폴리비닐피롤리돈, 폴리아크릴아미드 및 폴리에틸렌옥사이드 중에서 선택된 1종 이상인 것을 특징으로 하는 비압박 지혈용 고분자 폼 제조용 조성물.

청구항 2

삭제

청구항 3

제1항에 있어서,

상기 콜라겐은 인간을 제외한 포유동물로부터 추출된 것으로 탈세포 처리물인 것을 특징으로 하는 비압박 지혈용 고분자 폼 제조용 조성물.

청구항 4

제1항에 있어서,

상기 히알루론산은 중량평균 분자량(Mw) 1,000,000 내지 1,900,000 g/mol인 것을 특징으로 하는 비압박 지혈용 고분자 폼 제조용 조성물.

청구항 5

제1항에 있어서,

상기 카르복시메틸셀룰로오스는 중량평균 분자량(Mw) 1,000 내지 80,000 g/mol 인 것을 특징으로 하는 비압박 지혈용 고분자 폼 조성물.

청구항 6

제1항에 있어서,

상기 고분자 폼 제조용 조성물은 카르복시메틸셀룰로오스, 하이드록시메틸셀룰로오스 및 알긴산, 알지네이트, 키틴, 키토산, 텍스트란, 글리코젠, 전분, 펙틴, 및 헤파린, 헤파린황산염, 콘드로이틴 황산염의 글리코사미노글리칸 중에서 선택된 1종 이상의 카르복시다당류를 더 포함하는 것을 특징으로 하는 비압박 지혈용 고분자 폼 제조용 조성물.

청구항 7

제1항에 있어서,

상기 가교용 화합물은 상기 콜라겐, 히알루론산, 및 카르복시메틸셀룰로오스의 성분 함량 총 100 중량부 기준으로, 0.01 내지 10 중량부 범위 내인 것을 특징으로 하는 비압박 지혈용 고분자 폼 제조용 조성물.

청구항 8

제1 항, 제3 항 내지 제7 항 중 어느 한 항의 비압박 지혈용 고분자 폼 제조용 조성물을 출발 물질로 하여 다단

계 동결 건조 후 고온 열 가교 및 가압 공정을 거쳐 고분자 폼을 제조하는 것을 특징으로 하는 비압박 지혈용 고분자 폼의 제조방법.

청구항 9

제8 항에 있어서,

상기 다단계 동결 건조는 0 내지 -40 °C에서 급속 동결 건조하는 1단 건조, 및

-40 내지 20 °C 하에 동결 건조기에서 10 mmHg 이하 압력으로 완속 동결 건조하는 2단 건조, 로 수행되는 것을 특징으로 하는 비압박 지혈용 고분자 폼의 제조방법.

청구항 10

제8 항에 있어서,

상기 고온 열 가교는 가교 화합물을 투입하고 100 내지 200 °C하에 급속 열 가교시킨 것을 특징으로 하는 비압박 지혈용 고분자 폼의 제조방법.

청구항 11

제8 항에 있어서,

상기 가압 공정은 1,000 내지 5,000 Psi 의 압력 하에 수행하는 것을 특징으로 하는 비압박 지혈용 고분자 폼의 제조방법.

청구항 12

제8 항의 방법에 의해 수득된 고분자 폼으로서,

생리식염수에 대한 흡수도가 10g/g 이상이고, 레오메터(rheometer)로 측정시 0.5Hz 에서 압축강도가 0.1 N 이상이고, 탄성도가 1000 pa 이상이며, 비압박 지혈 특성을 갖는 비압박 지혈 팩킹용 고분자 폼.

청구항 13

제12항에 있어서,

상기 팩킹은 부비동 또는 비강에 대한 팩킹인 것을 특징으로 하는 비압박 지혈 팩킹용 고분자 폼.

청구항 14

제1 항, 제3 항 내지 제7 항 중 어느 한 항의 고분자 폼 제조용 조성물을 출발 물질로 하여 열 건조에 의해 고분자 폼을 제조하는 것을 특징으로 하는 비압박 지혈용 고분자 폼의 제조방법.

청구항 15

제14 항에 있어서,

상기 고분자 폼은 필름 타입 혹은 블록 타입인 것을 특징으로 하는 비압박 지혈용 고분자 폼의 제조방법.

발명의 설명

기술 분야

[0001] 본 발명은 비압박 지혈용 고분자 폼 제조용 조성물, 이를 이용한 비압박 지혈용 고분자 폼의 제조방법 및 비압박 지혈 팩킹용 고분자 폼에 관한 것으로, 보다 구체적으로는 콜라겐과 히알루론산 유도체 및 카르복시메틸셀룰로오스의 3성분을 기반으로 높은 수분 흡수율을 제공할 수 있는 고분자 폼 조성물, 및 이를 이용하여 고분자 폼을 제공함으로써 부비동 또는 비강내 창상면에 적용 시 콜라겐 자체의 1차 지혈 효과,에 더하여 체액 및 혈액의 흡수 팽창에 따른 압박에 의한 2차 지혈 효과,의 이중 지혈 효과를 제공하면서 상처에 대한 유착방지 효과를 제공할 수 있는 비압박 지혈용 고분자 폼의 제조방법 및 이로부터 수득된 비압박 지혈 팩킹용 고분자 폼에 관한 것이다.

배경 기술

- [0002] 부비동 또는 비강내 수술 후 지혈의 목적으로 바세린 거즈나 창상피복재를 사용한다. 이러한 팩킹의 경우 출혈은 통제할 수 있지만 빈번한 비강 유착을 유발하고 거즈나 창상피복재 교체 시 환자에게 심각한 통증을 유발한다고 알려져 있다. 이러한 문제점을 극복하고자 최근 부비동 전용 팩킹 제품이 개발되어 판매되고 있다.
- [0003] 비강 팩킹의 종류에는 전통적인 방법으로 거즈나 바세린거즈를 사용하였고, 최근 비 흡수성 PVA(polyvinyl acetate sponge, Merocel[®]), 생분해성 합성소재로서 polyurethane(co-polyether-ester urethane, Nasopore[®]), 팩킹 및 생분해성 천연소재인 hyaluronic acid(Merogel[®]) 기반 제품이 개발되어 판매되고 있다.
- [0004] 이상적인 팩킹제의 특징으로는 우수한 지혈 효과, 과도한 혈병의 생성 방지, 중비갑개의 공간을 유지해야 하며 상피재생 촉진 및 유착방지 효과가 우수하여야 하며, 가장 중요한 것은 환자의 불편을 최소화하는 것이다.
- [0005] 특히 팩킹제의 가장 필수 조건은 지혈 성능이다. 수술 후 출혈이 통제 되지 않으면 환자가 위험해질 수 있고, 유출된 혈액이 혈병을 형성하여 혈병으로 인한 상처 유착과 조직 폐쇄가 일어날 수 있다. 중비갑개의 공간 유지는 점막이 재생될 때까지 물리적으로 유지되어야 하는데, 공간 유지가 되지 않으면 조직 폐쇄가 일어나 재수술을 해야 한다. 상피재생이 일어난 후 팩킹을 제거하게 되는데, 이때 팩킹이 조직과 유착되어 있으면 상피의 재손상과 출혈을 유발하여 재생이 늦어지고 통증을 유발할 수 있다.
- [0006] 현재까지 개발된 팩킹 제품의 경우 대부분 물리적 압박에 의한 지혈 제품이다. 실제 지혈제를 팩킹제로 사용하기도 하지만, 일반 지혈제의 경우 지혈성능은 우수하지만, 상처의 유착을 유발하고 육아종을 형성하는 문제점이 있다. 비분해성인 PVA 제품의 경우 제거가 필요하며 제거 시 고통과 출혈을 유발하고 잔존 시 만성 염증을 유발한다고 알려져 있다. 생분해성 합성소재의 경우 분해산물의 독성과 상처가 재생되기 전에 너무 빨리 분해되는 문제점을 가지고 있다. 이러한 단점을 극복하기 위하여 천연 재료인 히알루론산 유도체를 이용한 제품이 개발되어 판매되고 있지만, 물성이 약해 압박지혈이 불가능하고 전체적인 성능이 낮은 문제점이 있다.
- [0007] 참고로, 히알루론산(Hyaluronic acid)은 1934년 Meyer와 Palmer에 의해 눈의 유리액(vitreous humor)에서 처음 발견되었으며, 긴 선형의 다당류로 자연계에 널리 존재하는 생체 고분자 물질이다. 히알루론산은 물에 녹아 매우 높은 점성을 띠는 액체를 이루며 어느 곳으로부터 유래하였는가에 따라 분자량은 $10^3 \sim 10^7$ dalton에 이르는 높은 분자량의 다당류이다. 히알루론산은 우수한 생체적합성과 생분해성 그리고 조직 유착을 방지하는 특성으로 유착방지제로 주로 이용된다. 히알루론산 제품은 혈액, 체액 등의 수분에 쉽게 용해되기 때문에 디비닐술폰, 비스에폭시드 또는 포름알데히드로 가교하여 불용성을 향상시키는 방법이 개발되었다.
- [0008] 또한 콜라겐은 낮은 항원성, 지혈효과, 우수한 조직 재생효과를 가진 생체재료로 의료용으로 널리 사용되고 있다. 현재 상품화 되어 있는 제품에는 지혈제, 창상피복재, 뼈이식재, 미용성형이식재 및 봉합사 등이 있다. 콜라겐은 혈소판의 응집과 활성을 촉진시키는 매트릭스 단백질로 혈액이 유출되었을 때 혈소판이 빠르게 부착, 분산 및 활성화되어 혈소판의 응집을 촉진시키며, 혈액응고인자 X II의 활성을 촉진시킨다고 알려져 있다.
- [0009] 나아가 셀룰로오스를 구성하고 있는 글루코오스의 히드록시기를 카르복시메틸기로 치환한 카르복시메틸셀룰로오스 또한 의료 분야에서 유착방지제, 창상피복재, 지혈제 등의 용도로 많이 사용되고 있다. 카르복시메틸셀룰로오스도 친수성으로 수분에 용해되어 형상을 유지하지 못하는 문제점이 있다. 카르복시메틸셀룰로오스의 불용성을 증가시키기 위하여 폴리악릴산 중합체와 혼합하여 가교(PCT/US1995/006860)방법도 제시되었다.
- [0010] 이에 이러한 단점을 극복하기 위하여 천연 재료를 사용하면서 물성을 보강하고 특히 압박지혈을 제공할 수 있는 팩킹제에 대한 연구가 계속 요구되는 실정이다.

발명의 내용

해결하려는 과제

[0011] 상기한 문제점을 극복하고자, 본 발명자들은 예의 연구를 계속하던 중 콜라겐과 히알루론산 및 카르복시메틸셀룰로오스의 3성분을 기반으로 하는 고분자 폼으로서 적절한 비율의 혼합, 및 가교 처리 시 제공으로 우수한 압축강도와 탄성도 그리고 콜라겐에 의한 1차 지혈 효과에 더하여 체액이나 혈액 흡수 시 팽윤에 의한 압박과 같은 2차 지혈 효과를 부여하고 유착방지 특성 또한 확보하는 것을 확인하고 본 발명을 완성하기에 이르렀다.

[0012] 즉, 본 발명의 목적은 콜라겐과 히알루론산 유도체 및 카르복시메틸셀룰로오스의 3성분을 기반으로 높은 수분 흡수율을 제공할 수 있는 고분자 폼 제조용 조성물, 및 이를 이용하여 고분자 폼을 제공함으로써 부비동 또는 비강내 창상면에 적용 시 콜라겐 자체의 1차 지혈 효과,에 더하여 체액 및 혈액의 흡수 팽창에 따른 압박에 의한 2차 지혈 효과,의 이중 지혈 효과를 제공하면서 상처에 대한 유착방지 효과를 제공할 수 있는 비압박 지혈용 고분자 폼의 제조방법 및 이로부터 수득된 비압박 지혈 팩킹용 고분자 폼을 제공하려는데 있다.

과제의 해결 수단

[0013] 본 발명에 따르면, 콜라겐, 히알루론산, 카르복시메틸셀룰로오스, 가교용 화합물 및 물을 포함하는 조성물로서, 조성물 총 100 중량% 중, 상기 콜라겐, 히알루론산, 카르복시메틸셀룰로오스, 및 가교용 화합물은 1 내지 10 중량%이고, 상기 물은 90 내지 99 중량%이며; 상기 콜라겐, 히알루론산, 및 카르복시메틸셀룰로오스의 성분들 총 100 중량% 중, 상기 콜라겐은 30 내지 70 중량%이고, 상기 히알루론산은 10 내지 25 중량%이고, 상기 카르복시메틸셀룰로오스는 20 내지 45 중량%이고; 상기 가교용 화합물은 폴리아크릴산, 폴리비닐알코올, 폴리비닐피롤리돈, 폴리아크릴아미드 및 폴리에틸렌옥사이드 중에서 선택된 1종 이상인 것을 특징으로 하는 비압박 지혈용 고분자 폼 제조용 조성물을 제공한다.

[0014] 또한, 본 발명에 따르면, 상기 비압박 지혈용 고분자 폼 제조용 조성물을 출발 물질로 하여 다단계 동결 건조 후 고온 열 가교 및 가압 공정을 거쳐 고분자 폼을 제조하는 것을 특징으로 하는 비압박 지혈용 고분자 폼의 제조방법을 제공한다.

[0015] 나아가 본 발명에 따르면, 상기 방법에 의해 수득된 고분자 폼으로서, 생리식염수에 대한 흡수도가 10g/g 이상이고, 레오미터(rheometer)로 측정시 0.5Hz 에서 압축강도가 0.1 N 이상이고, 탄성도가 1000 pa 이상이며, 비압박 지혈 특성을 갖는 비압박 지혈 팩킹용 고분자 폼을 제공한다.

[0016] 또한, 상기 비압박 지혈용 고분자 폼 제조용 조성물을 출발 물질로 하여 열 건조에 의해 고분자 폼을 제조하는 것을 특징으로 하는 비압박 지혈용 고분자 폼의 제조방법을 제공한다.

발명의 효과

[0017] 본 발명에 의해 제조된 고분자 폼은 수분에서 높은 흡수도와 압축강도 팽창률을 가지며 비강 및 귀 또는 기타 삽입형 창상피복재로 사용되었을 경우, 체액 및 혈액을 흡수하고, 콜라겐에 의한 지혈 및 압박에 의한 2중 지혈 효과를 가지며, 상처에 들러 붙지 않는 유착방지 효과를 제공할 수 있다.

도면의 간단한 설명

[0018] 도 1은 본 발명의 제조방법에 따라 제조된 폼의 사진으로, 좌측은 건조된 상태의 팩킹용 고분자 폼의 사진이고, 우측은 수분 흡수 후 팽창 상태의 팩킹용 고분자 폼의 사진이다.

도 2는, 본 발명의 제조방법에 따라 제조된 팩킹용 고분자 폼의 전자주사현미경 사진(좌측 상하 x100, 우측 상하 x200)이다.

도 3은 본 발명의 실시예 1,2에 따라 제조된 팩킹용 고분자 폼, 비교예 1,2,3,4,5 및 추가 실시예 1,2의 팩킹용

고분자 폼 각각의 수분 흡수 후를 대비한 사진이다.

도 4는 실시예 1과 비교 예 3에서 제조된 샘플의 콜라게나아제 분해시험 결과를 나타낸 그래프이다.

도 5는 실시예 1로 제조된 샘플의 콜라게나아제 분해시험 후 분해 경향을 나타낸 사진이다.

도 6는 실시예1에서 제조된 샘플과 비교군의 전혈 응고 시험 결과를 대비한 그래프이다.

도 7는 실시예1에서 제조된 샘플과 비교군의 간질제 지혈 시험 결과를 대비한 그래프이다.

도 8은 실시예1에서 제조된 샘플과 비교군의 간문맥 지혈 시험 결과를 대비한 그래프이다.

도 9은 실시예1에서 제조된 샘플과 비교군의 창상 치유 결과를 육안 대비한 사진이다.

도 10은 실시예1에서 제조된 샘플과 비교군의 창상 치유 결과를 조직염색 대비한 사진이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

- [0019] 이하 본 발명을 상세하게 설명한다.

- [0020] 본 발명의 고분자 폼 제조용 조성물은 콜라겐, 히알루론산, 카르복시메틸셀룰로오스, 가교용 화합물 및 물을 포함하는 조성물로서, 조성물 총 100 중량% 중, 상기 콜라겐, 히알루론산, 카르복시메틸셀룰로오스, 및 가교용 화합물은 1 내지 10 중량%이고, 상기 물은 90 내지 99 중량%이며; 상기 콜라겐, 히알루론산, 및 카르복시메틸셀룰로오스의 성분들 총 100 중량% 중, 상기 콜라겐은 30 내지 70 중량%이고, 상기 히알루론산은 10 내지 25 중량%이고, 상기 카르복시메틸셀룰로오스는 20 내지 45 중량%이고; 상기 가교용 화합물은 폴리아크릴산, 폴리비닐알코올, 폴리비닐피롤리돈, 폴리아크릴아미드 및 폴리에틸렌옥사이드 중에서 선택된 1종 이상인 것을 특징으로 한다.

- [0021] 본 발명에서 사용하는 용어 "팩킹용 고분자 폼"은 달리 특정하지 않는 한, 외과수술을 위한 절개 후 상기 수술 절개부의 조직에 삽입한 다음 절개부를 봉합하도록 적용되는 고분자 폼을 지칭한다.

- [0022] 상기 조직은 일례로 피부조직 및 귀 내부조직과 같은 탄성을 필요로 하는 조직, 귀, 눈 및 코 등 압축 강도와 탄성을 함께 요구하는 공간이 있는 조직을 모두 포함하는 것을 지칭한다.

- [0023] 상기 콜라겐은 소, 돼지 등 포유동물(인간 제외)로부터 추출되거나 의료용으로 사용되는 것으로 콜라겐, 아텔로콜라겐 및 피부, 심근막, 뼈, 연골, 소장점막하조직, 양막 및 연조직 유래의 탈세포 처리 조직 및 젤라틴 중에서 선택된 1종 이상일 수 있다.

- [0024] 상기 히알루론산은 중량평균 분자량(Mw) 1,000,000 내지 8,000,000 g/mol, 혹은 1,000,000 내지 3,000,000 g/mol인 것일 수 있다.

- [0025] 상기 카르복시메틸셀룰로오스는 중량평균 분자량(Mw) 1,000 내지 100,000 g/mol 혹은 5,000 내지 50,000 g/mol인 것일 수 있다.

- [0026] 상기 고분자 조성물은 필요에 따라 카르복시메틸셀룰로오스, 하이드록시메틸셀룰로오스 및 알긴산, 알지네이트, 키틴, 키토산, 덱스트란, 글리코젠, 전분, 펙틴, 및 헤파린, 헤파린황산염, 콘드로이틴 황산염과 같은 글리코사미노글리칸 중에서 선택된 1종 이상의 카르복시다당류를 더 포함할 수 있으며, 일례로, 고분자 폼 제조용 조성물을 구성하는 전체 성분 100 중량부 기준으로 5 내지 100 중량부 범위 내로 더 포함될 수 있다.

- [0027] 상기 유효성분은 일례로 콜라겐과 히알루론산 및 카르복시메틸셀룰로오스 총 100 wt% 중 콜라겐 20 내지 99 wt%, 히알루론산 0.5 내지 30 wt% 및 카르복시메틸셀룰로오스 0.5 내지 50 wt%를 포함할 수 있고, 이 범위 내에서 상기 폼의 팽윤도, 압축강도 및 탄성도 등의 물성과 분해기간을 필요에 따라 조절하면서 제공 가능한 효과가 있다.

- [0028] 구체적인 예로, 상기 유효성분은 콜라겐과 히알루론산 및 카르복시메틸셀룰로오스 총 100 wt% 중 콜라겐 20 내지 80 wt%, 히알루론산 1 내지 25 wt% 및 카르복시메틸셀룰로오스 20 내지 40 wt%를 포함할 수 있다.
- [0029] 또 다른 예로, 상기 유효성분은 콜라겐과 히알루론산 및 카르복시메틸셀룰로오스 총 100 wt% 중 콜라겐 30 내지 80 wt%, 히알루론산 2.5 내지 25 wt% 및 카르복시메틸셀룰로오스 25 내지 35 wt%를 포함할 수 있다.
- [0030] 상기 콜라겐과 히알루론산 및 카르복시메틸셀룰로오스의 유효 성분과 가교용 화합물은, 상기 유효성분과 가교용 화합물 및 물의 성분들 총 100 중량% 기준으로, 1 내지 10 중량%, 혹은 2 내지 5 중량%이고, 물이 잔부, 즉 90 내지 99 중량%, 혹은 95 내지 98% 중량이며, 상기 범위 내에서 상기 품의 팽윤도, 압축강도 및 탄성도 등의 물성과 분해기간을 필요에 따라 조절하면서 제공 가능한 효과가 있다.
- [0031] 상기 히알루론산은 일례로 분자량(Mw)이 10,000 내지 3,000,000 g/mol인 것으로, 조성물의 종류의 분자량에 따라 다양한 농도로 제조할 수 있다.
- [0032] 상기 콜라겐은 소, 돼지 등 포유동물(인간 제외)로부터 추출되거나 의료용으로 사용되는 것으로, 일례로 추출된 조직을 탈세포 처리한 것일 수 있다.
- [0033] 일례로, 상기 조직은 피부, 심근막, 뼈, 연골, 소장점막하조직, 양막 및 연조직 중 선택된 것일 수 있다.
- [0034] 상기 탈세포 처리를 위해 탈세포 처리제가 사용될 수 있다.
- [0035] 상기 탈세포 처리제는 일례로 알칼리 및 극성 용매를 기반으로 하고, 추출된 조직 중 면역 및 이물반응 유발 물질을 1차적으로 제거하는 역할을 수행할 수 있다.
- [0036] 상기 알칼리는 일례로, 수산화나트륨, 수산화칼륨, 수산화암모늄, 칼슘카보네이트, 수산화마그네슘, 수산화칼슘 및 암모니아 중에서 선택된 1종 이상을 0.01M 내지 1M 농도 범위 내에서 사용하는 것일 수 있다.
- [0037] 구체적인 예로, 상기 알칼리는 수산화나트륨 0.4M 내지 0.6M을 사용할 수 있다.
- [0038] 상기 극성 용매는 일례로, 탄소수 1 내지 4의 알코올 중에서 선택된 1종 이상을 10 내지 100% 농도 범위 내로 사용하는 것일 수 있다.
- [0039] 구체적인 예로, 상기 극성 용매는 에탄올 50% 내지 80%인 것일 수 있다.
- [0040] 상기 알칼리와 극성 용매는 0.1~1 M의 농도로 1:9 ~ 9:1의 배합비 범위로 사용할 수 있다.
- [0041] 또한 필요에 따라, 상기 탈세포 처리 전 탄소수 1 내지 4의 알코올 중에서 선택된 1종 이상의 극성 용매로 전처리를 수행할 수 있다.
- [0042] 상기 전처리 및 탈세포 처리를 포함한 전체 공정은 일례로 다음과 같이 수행될 수 있다.
- [0043] 즉, 생체 조직으로부터 진피층을 물리적으로 분리하고(제1 단계), 분리한 진피층을 극성 용매를 사용하여 전처리하고(제2 단계), 상기 전처리물을 상술한 탈세포 처리제를 사용하여 처리하고(제3 단계), 수득된 탈세포 처리물은 세척 후 산을 이용하여 필요로 하는 pH로 조절하는(제4 단계) 것일 수 있다.
- [0044] 구체적으로는 상기 제1 단계를 통하여 표피층으로부터 진피층을 두께 100 μ m 내지 2mm까지 분리하고, 상기 제2 단계를 통하여 탄소수 1 내지 4의 알코올 중에서 1종 이상 선택되고 10 내지 100% 농도인 극성 용매를 사용하여 1 내지 72 시간 동안 처리하며, 상기 제3단계에서 탈세포 처리제로는 에탄올 50 내지 80%와 수산화나트륨 0.4M 내지 0.6M을 배합한 것을 사용하고, 상기 제4단계에서 산으로는 염산, 황산, 피아세트산, 아세트산 등에서 선택된 1종 이상을 사용하여 pH 2 내지 10으로 조절하는 것일 수 있다.

- [0045] 여기서 상기 제2 내지 제4단계는 0 내지 37 °C의 온도 하에 물리적 교반하여 수행될 수 있다.
- [0046] 그런 다음 상기 가교용 화합물은 일례로 폴리아크릴산, 폴리비닐알코올, 폴리비닐피롤리돈, 폴리아크릴아미드 및 폴리에틸렌옥사이드 중에서 선택된 1종 이상을, 고분자 폼 조성물을 구성하는 콜라겐과 히알루론산 및 카르복시메틸셀룰로오스의 총 100 중량부 기준으로 0.01 내지 10 중량부, 혹은 0.05 내지 1 중량부 범위 내로 투입할 수 있고, 이 범위 내에서 상기 폼의 팽윤도, 압축강도 및 탄성도 등의 물성과 분해기간을 필요에 따라 조절하면서 제공 가능한 효과가 있다.
- [0047] 본 발명의 고분자 폼의 제조방법은 일례로, 상기 고분자 폼 제조용 조성물을 출발 물질로 하여 다단계 동결 건조 후 고온 열 가교 및 가압 공정을 거쳐 고분자 폼을 제조하는 것을 특징으로 한다.
- [0048] 상기 다단계 동결 건조는 일례로 0°C 이하, 혹은 0°C 내지 -40 °C 하에 급속 동결 건조하는 1단 건조, 및 -40 내지 20 °C 하에 동결 건조기에서 10 mmHg 이하 압력으로 완속 동결 건조하는 2단 건조, 로 수행되는 것으로, 이 같은 다단계 동결 건조에 의해 상기 폼의 팽윤도, 압축강도 및 탄성도 등의 물성과 분해기간을 필요에 따라 조절하면서 제공 가능한 효과가 있다.
- [0049] 상기 고온 열 가교는 일례로, 가교 화합물을 투입하고 80 내지 200 °C, 혹은 100 내지 180 °C 하에 약 1hr 정도 급속 열 가교시킨 것일 수 있고, 이 같은 방식으로 상기 폼의 팽윤도, 압축강도 및 탄성도 등의 물성과 분해기간을 필요에 따라 조절하면서 제공 가능한 효과가 있다.
- [0050] 상기 가압 공정은 일례로, 프레스 등을 이용하여 1,000 내지 5,000 Psi 압력 하에 수행하는 것일 수 있고, 이 범위 내에서 상기 폼의 팽윤도, 압축강도 및 탄성도 등의 물성과 분해기간을 필요에 따라 조절하면서 제공 가능한 효과가 있다.
- [0051] 본 발명에서는 상기 방법에 의해 고분자 폼을 수득할 수 있으며, 상기 고분자 폼은 생리식염수에 대한 흡수도가 10g/g 이상이고, 레오미터(rheometer)로 측정시 0.5Hz 에서 압축강도가 0.1 N 이상이고, 탄성도가 1000 pa 이상이며, 비압박 지혈 특성을 갖는 팩킹용 고분자 폼일 수 있다.
- [0052] 본 발명에서 사용하는 용어 "비압박 지혈 특성"은 달리 특정하지 않는 한 압박하지 않을 때에도 지혈 특성을 제공하는 것을 지칭한다.
- [0053] 또한, 수분에 대한 안정성을 가지며 또한 삼출액을 적절히 흡수할 수 있으며 두께 팽창률이 200% 이상으로 분해되는 특성을 가지고 있다.
- [0054] 또한, 본 발명에 의한 스펀지 타입의 고분자 폼은 높은 흡수력으로 상처에서의 삼출물 및 혈액 등을 빠르게 흡수할 수 있으며, 비 압박에 의한 지혈효과, 탄성 및 압축강도에 의한 압박 지혈효과, 상처치유 및 유착방지에 도움을 줄 수 있다. 게다가 상기 스펀지 타입의 고분자 폼은 비강 또는 귀의 내부에 삽입 가능하고, 탄성 및 압축강도를 유지시켜 해당 부위에서 이탈되지 않아 환부에서 발생하는 유착을 방지할 수 있다. 또한 일정시간 동안 물리적인 장벽(barrier)을 형성하고 일정시간이 지나면 분해되어 생체에 흡수되거나 인위적으로 제거할 수 있다.
- [0055] 또한 상기 팩킹은 상술한 바와 같이, 일례로 피부조직 및 귀 내부조직과 같은 탄성을 필요로 하는 조직, 귀, 눈 및 코 등 압축 강도와 탄성을 함께 요구하는 공간이 있는 조직을 팩킹하는 것으로, 구체적인 예로는 부비동 또

는 비강에 대한 팩킹일 수 있다.

- [0056] 본 발명에서는 상술한 다단계 동결 건조 대신 상기 고분자 폼 제조용 조성물을 출발 물질로 하여 열 건조에 의해 고분자 폼을 제조할 수도 있다.
- [0057] 이 같은 방식으로 제공되는 고분자 폼은 필름 타입 혹은 블록 타입일 수 있다.
- [0058] 이같이 제공된 필름 타입 혹은 블록 타입의 고분자 폼은 부비동 수술이나 비강수술 및 중이염 수술 후 지혈 및 상처보호를 위한 드레싱제에 적용될 수 있다.
- [0059] 이하, 본 발명의 이해를 돕기 위하여 바람직한 실시예를 제시하나 하기 실시예는 본 발명을 예시하는 것일 뿐 본 발명의 범주 및 기술사상범위 내에서 다양한 변경 및 수정이 가능함은 당업자에게 있어서 명백한 것이며 이러한 변경 및 수정이 첨부된 특허청구범위에 속하는 것도 당연한 것이다.
- [0060] <실시 예 1>
- [0061] 출발 물질로서 콜라겐(돼지 피부로부터 추출한 것) 45 wt%, 히알루론산 (Shiseido Sodium Hyaluronate, Mw 1,300,000 g/mol, Shiseido) 10 wt% 및 카르복시메틸셀룰로오스 45 wt%(CMC, Mw 10,000 g/mol, CP KELCO)를 혼합하였다.
- [0062] 이때 가교용 화합물로서 폴리아크릴산을 상기 콜라겐, 히알루론산, 및 카르복시메틸셀룰로오스의 총 함량 100 중량부 기준 0.1 중량부로 포함하였다.
- [0063] 상기 조건으로 혼합한 원료의 건조 고형분 4 중량%와 정제수 95 중량%를 호모믹서로 혼합하였다. 제조된 수용액을 0 ~ -40 °C로 급속 동결한 다음 동결건조기(FVTFD 50R, 일신바이오베이스, Korea)에서 -40 ~ 20 °C의 온도에서, 10 mmHg 이하 압력으로 이틀간 완속 동결 건조시켰다.
- [0064] 동결 건조된 스펀지 타입의 폼을 고온오븐에서 120 °C에서 1시간 동안 열가교 한 후 프레스에서 2,000 psi로 가압시켜 팩킹용 고분자 폼을 제조하였다.
- [0065] 제조한 실시예 1의 방법으로 수득한 팩킹용 고분자 폼을 도 1에 도시하였다. 참고로 도 1 내 좌측은 건조된 상태의 팩킹용 고분자 폼의 사진이고, 우측은 수분 흡수 후 팽창 상태의 팩킹용 고분자 폼의 사진이다.
- [0066] 또한 실시예 1의 고분자 폼의 전자주사 현미경(각 배율 x100, x200)으로 표면과 단면을 측정된 사진을 각각 표 2에 정리하였다. 도 2에서 보듯이, 열린 구조의 다공형태를 확인할 수 있다.
- [0067] <실시 예 2>
- [0068] 상기 실시예 1에서 콜라겐을 50wt%, 히알루론산을 25wt%, 그리고 카르복시메틸셀룰로오스를 25wt%로 혼합한 것을 제외하고는 상기 실시예 1과 동일한 공정을 반복하고 팩킹용 고분자 폼을 제조하였다.
- [0069] <비교 예 1>
- [0070] 상기 실시예 1에서 가교용 화합물로서 폴리아크릴산을 투입하지 않았으며, 또한 동결 건조된 스펀지 타입의 폼에 대한 열가교 공정을 생략하고 프레스에서 2,000 psi로 가압시킨 것을 제외하고는 상기 실시예 1과 동일한 공정을 반복하고 팩킹용 고분자 폼을 제조하였다.
- [0071] <비교 예 2>

[0072] 상기 실시예 1에서 콜라겐을 0wt%, 히알루론산을 75wt%, 그리고 카르복시메틸셀룰로오스를 25wt%로 혼합한 것을 제외하고는 상기 실시예 1과 동일한 공정을 반복하고 팩킹용 고분자 폼을 제조하였다.

[0073] <비교 예 3>

[0074] 상기 실시예 1에서, 혼합한 원료의 건조 고형분 2 중량%와 정제수 98 중량%로 대체한 것을 제외하고는 상기 실시예 1과 동일한 공정을 반복하고 팩킹용 고분자 폼을 제조하였다.

[0075] <비교 예 4>

[0076] 상기 실시예 1에서 동결건조 공정한 것을 제외(동결건조 공정을 수행하지 않고 열가교 하였음)하고는 상기 실시예 1과 동일한 공정을 반복하고 팩킹용 고분자 폼을 제조하였다.

[0077] <비교 예 5>

[0078] 상기 실시예 1에서 동결 건조된 스펀지 타입의 폼을 120 °C에서 1시간 동안 열가교를 수행하지 않은 채 프레스에서 2,000 psi로 가압시킨 것을 제외하고는 상기 실시예 1과 동일한 공정을 반복하고 팩킹용 고분자 폼을 제조하였다.

[0079] <추가 실험예 1>

[0080] 상기 실시예 1에서 출발 물질로서 콜라겐을 다음과 같이 돼지 피부를 탈세포 처리한 것을 사용한 것을 제외하고는 상기 실시예 1과 동일한 공정을 반복하고 팩킹용 고분자 폼을 제조하였다.

[0081] 즉, 돼지 생체 조직, 표피층으로부터 진피층을 두께 100 μm 내지 2mm까지 물리적으로 분리하고, 분리한 진피층을 탄소수 1 내지 4의 알코올 중에서 1종 이상 선택되고 10 내지 100% 농도인 극성 용매를 사용하여 1 내지 72 시간 동안 상온에서 전처리하였다.

[0082] 상기 전처리물을 에탄올 50 내지 80%와 수산화나트륨 0.4M 내지 0.6M을 배합한 탈세포 처리제를 사용하여 상온에서 처리하고, 수득된 탈세포 처리물은 세척 후 염산, 황산, 피아세트산, 아세트산 등에서 선택된 1종 이상을 사용하여 상온에서 pH 2 내지 10으로 조절하였다.

[0083] <추가 실험예 2>

[0084] 상기 실시예 1에서 동결 건조된 스펀지 타입의 폼에 대한 120 °C에서 1시간 동안 열가교 수행을 24시간 동안 60 °C 오븐에서 건조한 것으로 대체하였고, 그런 다음 프레스에서 2,000 psi로 가압시킨 것을 제외하고는 상기 실시예 1과 동일한 공정을 반복하고 팩킹용 고분자 폼을 제조하였다.

[0085] 상기 실시예 1 내지 2, 및 비교 예 1 내지 5, 추가 실험예 1 내지 2에 대하여 각각 다음과 같은 시험을 수행하고 결과를 대비하였다.

[0086] <시험 예 1 : 흡수도 분석>

[0087] 수득된 고분자 폼의 흡수율을 다음과 같이 측정하고 결과를 하기 표 1 및 도 2에 정리하였다.

[0088] 흡수율은 각검체의 건조 무게를 칭량한 후 100 ml 플라스크에 넣은 후 생리식염수 50 ml을 넣어 5분간 방치한다. 5분 후 검체를 꺼내어 무게를 칭량한다. 흡수도는 하기 식으로 계산하였다.

[0089] [식 1]

[0090] 검체의 흡수도 = (흡수된 검체의 무게 - 건조된 검체의 무게)/건조된 검체 무게

표 1

[0091]

구분	3회 평균 흡수도(g/g)
실시 예1	(23.44 ± 0.73)g/g
실시 예2	(7.25 ± 0.43)g/g
비교 예1	(6.31 ± 0.62)g/g
비교 예2	(7.73 ± 1.2)g/g
비교 예3	(40.26 ± 2.49)g/g
비교 예4	(1.24 ± 0.21)g/g
비교 예5	(3.99 ± 1.11)g/g
추가 실험 예1	(18.36 ± 4.18)g/g
추가 실험 예2	(6.27 ± 0.91)g/g

[0092]

상기 표 1 및 도 2에서 보듯이, 흡수도 분석 결과 실시 예1 에서는 평균 23g/g 이상의 흡수도 결과를 확인하였고, 실시 예 2의 경우 평균 7g/g 내외의 흡수도를 확인하였다.

[0093]

반면, 비가교 샘플인 비교 예1에서는 6.31g/g의 흡수도는 확인하였지만 흡수 후 형태를 유지하지 못하였고, 혼합 비율이 부적절한 비교 예2에서는 실시예 2와 동등 내지는 유사한 흡수도를 제시하였으나 도 3과 같이 수분 흡수 후 형태를 유지하지 못하였다.

[0094]

또한, 비교 예 3은 실시 예 1에서 고형분 함량만 2%로 줄인 것으로 흡수도는 40g/g으로 불량하지 않았으나 이후 실험예에서 보듯이 다른 물성 측정치가 불량하였고, 비교 예4, 비교 예5, 추가 실험 예 2의 경우 낮은 흡수도를 나타내었으며, 추가 실험 예1의 경우 18g/g의 우수한 흡수도는 나타내었지만, 형태를 유지하지 못하였다.

[0095]

<시험 예 2 : 압축강도, 탄성률 분석>

[0096]

실시 예 1 내지 2, 및 비교 예 1 내지 5, 추가 실험예 1 내지 2의 고분자 폼 및 타사 제품인 상품명 Nasopore (생분해 폴리우레탄 기반)와 Merocel(생분해 히알루론산 기반)에 대한 압축강도와 탄성률을 다음과 같이 측정하고 결과를 하기 표 2 및 도 3였다.

[0097]

구체적으로 압축강도 및 탄성률은 레오메터((HAAKE MARS II, Thermo Scientific. inc)를 사용하여 측정하였다. 시료를 2x2 cm 크기로 절단하여 준비한 후 생리식염수에 5분간 팽윤 시킨 후 시편대위에 놓고 검체를 스핀들로 5 mm 가압한 후 0.5 Hz 진동 수에서 측정하였다. 검체를 5 mm 가압 후 0.5 Hz의 진동 수에서 분석한 이유는 재료가 비강 및 귀 등에 삽입된 환경과 유사하기 때문이다.

표 2

[0098]

구분	탄성도(pa)	압축강도(N)	비교
실시 예1	710	1.315	
실시 예2	50	0.259	
비교 예1	40	0.171	
비교 예2	-	-	팽윤 후 형태 없어짐
비교 예3	396	0.37	
비교 예4	556	0.33	
비교 예5	421	0.20	
추가 실험 예1	512	0.12	
추가 실험 예2	262	0.23	
Nasopore	336	0.77	
Merocel	2577	0.63	

[0099]

상기 표 2에서 보듯이, 탄성도 및 압축강도 시험 결과 실시 예1 에서는 탄성도 710 pa, 압축강도 1.3N 측정되었고, 실시 예2에서는 탄성도 50 pa, 압축강도 0.25 N이었다.

[0100]

반면 비교 예1에서는 탄성도가 40 pa, 압축강도 0.17 N으로 물리적 강도가 매우 약하였고, 비교 예2에서는 수분 흡수 후 형태가 없어져서 측정이 불가하였다.

[0101] 또한 비교 예 3에서는 탄성도 396 pa, 압축강도 0.37 N로 확인하였고, 비교 예 4에서는 탄성도 556 pa, 압축강도 0.33 N, 비교 예 5에서는 탄성도 421 pa, 압축강도 0.20으로 나타내었으며, 추가 시험 예 1에서는 탄성도 512 pa, 압축강도 0.12 N, 추가 시험 예2에서는 탄성도 262 pa, 압축강도 0.23 N으로 실시예 1에 비해 낮은 값을 확인할 수 있었다.

[0102] 더불어 시판 생분해성 폴리우레탄 제품인 Nasopore의 경우 탄성도 336 pa, 압축강도 0.77 N이며 시판 생분해성 히알루론산 제품인 Meroce1의 경우 탄성도 2577 pa 및 압축강도 0.77 N으로, 실시 예 1의 검체가 Nasopore보다 우수한 탄성도와 압축강도를 가짐을 확인하였다.

[0103] <시험 예 3 : 팽창률 분석>

[0104] 실시 예 1 내지 2 및 비교 예1 내지 5, 추가 실험예 1 내지 2와 타사 시판 폴리우레탄 제품Nasopore에 대한 두께 팽창률을 다음과 같이 측정하고 표 3에 정리하였다.

[0105] 구체적으로는, 건조상태에서 두께를 측정하고 생리식염수에서도 충분히 수화되도록 10분간 담군 후 꺼내어 두께를 3회 평균 측정하였다.

표 3

구분	건조상태(두께)	흡수상태(두께)	비고
실시 예1	1.83 ± 0.12	13.98 ± 0.2	
실시 예2	5.17 ± 0.28	13.1 ± 0.2	
비교 예1	2.6 ± 0.14	6.57 ± 1.0	
비교 예2	2.7 ± 0.77	-	팽윤 후 형태 없어짐
비교 예3	5.0 ± 0.2	15.8 ± 1.85	
비교 예4	6.25 ± 0.98	11 ± 3.06	
비교 예5	17.25 ± 0.19	16.5 ± 1	
추가 실험 예1	10.9 ± 0.65	6.79 ± 1.53	
추가 실험 예2	15.27 ± 0.20	10 ± 1.63	
Nasopore	12.62 ± 0.19	13.29 ± 0.19	

[0107] 상기 표 3에서 보듯이, 실시 예1에서는 건조상태 평균 두께가 1.83에서 수분 흡수 후 13.98로 약 7.6배 증가하였고, 실시 예 2에서는 건조상태 평균 두께 5.17에서 수분 흡수 후 13.1로 약 2.5배 증가하였다.

[0108] 한편, 비교 예1에서는 건조상태 평균 두께 2.6에서 수분 흡수 후 6.57로 약 2.5배 증가하였고, 비교 예 2에서는 건조상태 평균 두께 2.7에서 수분 흡수 후 녹아서 형태를 유지하지 못하였다.

[0109] 또한 비교 예 3의 경우 평균 두께가 5에서 15.8로 증가하였고, 비교 예 4의 경우 6.25에서 11로 증가하였으며, 비교 예 5의 경우 17에서 16으로 감소하였다. 추가 시험 예1의 경우 10에서 6으로 감소하였으며, 추가 시험 예2의 경우15에서 10으로 감소하였다. 두께가 감소한 그룹은 압축이 불가능하였으며, 수분 흡수 후 녹아서 형태를 유지하지 못하거나 팽창을 하지 못하는 경우에 해당한다. 특히 비교 예 3의 경우 건조 두께가 실시 예1보다는 크지만 최종 흡수 후 두께가 유사한 정도인 것을 확인할 수 있었다.

[0110] 참고로, 타사제품인 시판 폴리우레탄 Nasopore는 건조 상태와 수분 흡수 후의 두께 변화가 거의 없었다.

[0111] <시험 예 4: 분해 특성 분석>

[0112] 실시 예 1과 비교 예3으로 제조된 샘플의 분해특성을 확인하기 위하여 인체 환경을 모방한 콜라게나아제 분해시험을 이용하여 분해기간을 분석하였다. 타입 1형 콜라게나아제 1u/ml의 PBS 용액을 준비하고 샘플을 넣은 후 37 °C, 50 rpm 교반기에서 14일간 교반하였다. 3, 7, 10 및 14일 후 샘플을 꺼내어 실험 예 1의 방법으로 레오메터를 사용하여 압축강도를 측정하였다. n수는 4 ~ 5이었으며, 압축강도 값은 분해 시험 전 샘플(0일)을 기준으로 100% 단위로 환산하여 결과를 도출하였다. 실험 결과 실시 예1의 경우 시간이 경과함에 따라 서서히 물성 값이 감소하는 것을 확인하였으며, 14일 완전 분해되는 것을 확인할 수 있었다. 비교 예3의 경우 실시 예1 보다 빠른 분해 경향을 보였으며 10일 후 완전 분해되는 것을 확인하였다. 도 6은 실시 예1 샘플의 분해 사진으로 14일 후

색션으로 쉽게 제거 할 수 있는 겔 형태로 변화였다.

[0113] <시험 예 5: 지혈 성능 분석>

[0114] 실시 예 1로 제조된 샘플의 지혈 유효성을 확인하기 위하여 쥐를 이용한 간절제 모델 및 간문맥 모델과 전혈(Whole blood) 응고 실험을 통하여 평가하였다. 실험군은 실시 예1 샘플을 사용하였으며, 대조군으로 허가받은 지혈제 제품인 Surgicel fibrillar(존슨앤존슨, Ethicon, 미국)를 사용하였다.

[0115] 5-1. 전혈응고 시험

[0116] 전혈(Whole blood)응고 시험은 유리관 튜브에 제품을 10 mm³ 크기로 넣은 후 쥐의 혈액을 1 ml 채취하여 주입한다. 음성대조군으로 혈액만 적용한 그룹과 시험군을 비교하여 혈액이 굳는 시간을 측정하였다. 동물의 전혈을 이용한 지혈시간시험으로 실시 예 1 샘플에 대한 지혈 유효성을 평가하였다. 실험 결과 도 4에서 보는 바와 같이 음성대조군(Control)에서 2분에 혈액이 완전히 응고되는 것을 확인 할 수 있었으며, 양성대조군(Surgicel, J&J)의 경우 50초대에 혈액이 완전히 응고되었고 실험군의 경우 45초대에 혈액이 응고되는 것을 확인하였다. 음성대조군과 비교하여 양성대조군 및 실험군에서 보다 빠른 지혈시간을 확인할 수 있었다.

[0117] 5-2. 간절제 모델

[0118] 동물실험은 ISO 10993-2, 'Animal welfare requirements'에 준하여 실시하였다. 수술 전 쥐는 흡입마취(이소프로란 2%)기를 사용하여 마취 시켜 털을 제모한 후 포비돈으로 소독 후 무균 수술대에서 진행하였다. 간 절제 모델은 마취된 동물의 복부 중양을 절개한 후 간중엽(Middle lobe)잘 보이도록 한 후 Biopy punch를 이용하여 직경 8 mm로 절제한다. 간 절제 후 출혈부위에 제품을 덮고 일정한 힘(50 g의 추)을 가하여 5분간 지혈 시킨다. 5분 후 유출된 혈액량을 측정하였다. 실험 결과 도 5에서 보는 바와 같이 간절제 모델을 이용한 지혈능 확인 실험으로 지혈을 하지 않는 Control은 평균 3.53 g의 출혈량을 보였으며 대조군은 (Surgicel, J&J)은 1.57 g 그리고 실시 예1 샘플은 1.83 g의 출혈량을 나타내었다. 2그룹 모두 Control과 통계적으로 유의한 차이를 보임을 확인하였으며, 대조군과 실험군에 대한 통계적 유의한 차이는 없었다.

[0119] 5-3. 간문맥 손상 모델

[0120] 간문맥 손상 모델은 마취된 동물의 복부 중양을 절개한 후 간문맥이 잘보이도록 한 후 21 G의 니들로 혈관에 펀칭한다. 출혈부위에 제품을 덮고 5분간 지혈 시킨 후 유출된 혈액을 측정한다. 실험 결과 도 8에서 보는 바와 같이 간문맥 손상 모델을 이용한 지혈능 확인 실험으로 지혈을 하지 않는 Control은 평균 2.72 g의 출혈량을 보였으며 대조군인 Surgicel은 0.89 g, 실험군인 실시 예1은 0.39 g의 출혈량을 나타내었다. 3그룹 모두 Control과 통계적으로 유의한 차이를 보임을 확인하였으며, 대조군과 실험군 그룹간에 대한 통계적 유의한 차이는 없었다.

[0121] <시험 예 6 : 상처 치유능 분석>

[0122] 실시예 1의 스펀지 타입 탄성 창상피복재와 대조군의 스펀지 타입 탄성 창상피복재의 창상, 화상 및 흉터에 대한 치유효과 및 안전성을 평가하기 위해 동물모델(Sprague Dawley Rat)을 이용하여 실시하였다.

[0123] 백서의 등 부위에 2cmx2cm의 크기로 전층 창상모델을 만든 뒤 실험군(실시 예1)과 양성대조군(Collaheal[®])으로 창상부위를 보호하여 2, 4, 7, 10 및 14일에 디지털카메라로 창상의 크기와 염증반응을 확인 하였다(도 9). 또한, 14일에 이식물을 채취하여 조직병리학적 평가방법을 통하여 안전성과 유효성을 평가 하였다(도 10).

[0124] 시험결과 시험기간 중 실험동물에 특이증상 및 사망동물이 발생하지 않았으며, 분석 결과 도 9 및 도 10 모두에서 실험군과 양성대조군(Collaheal[®]) 모두 창상부위에서의 신생조직의 재생에 효과적이며 동등한 치유능력을 갖

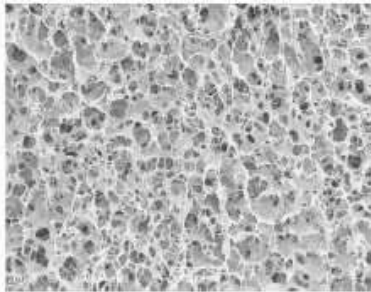
는 것으로 확인되었다. 추가적으로 두 그룹 모두 특이적인 염증 및 면역반응을 확인할 수 없었다.

도면

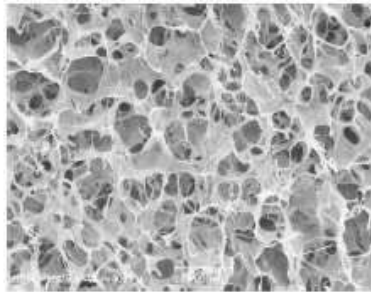
도면1



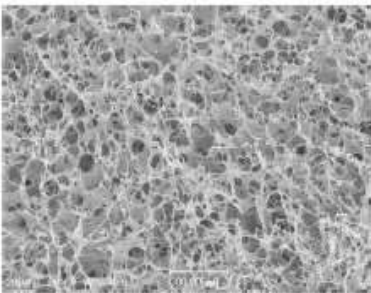
도면2



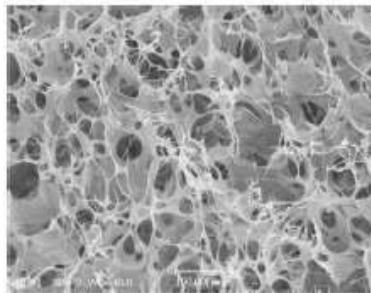
표면 100 배



표면 200 배






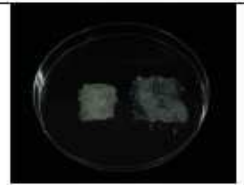


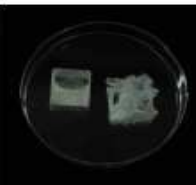


단면 100 배

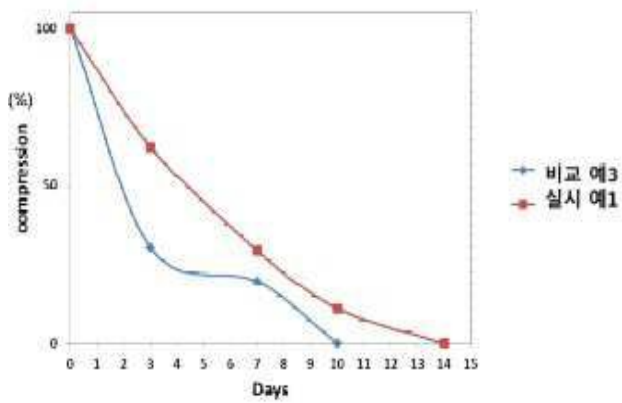


단면 200 배

도면3

		
실시 예 1	실시 예 2	
		
비교 예 1	비교 예 2	비교 예 3
		
비교 예 4	비교 예 5	
		
추가 실시예 1	추가 실시예 2	

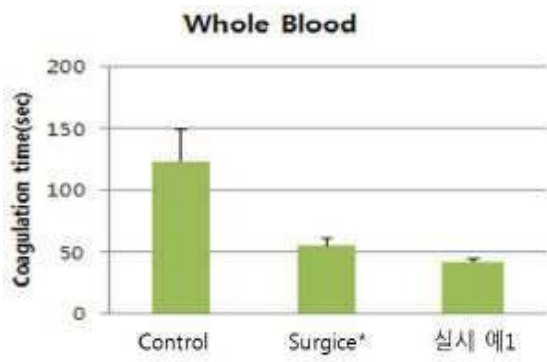
도면4



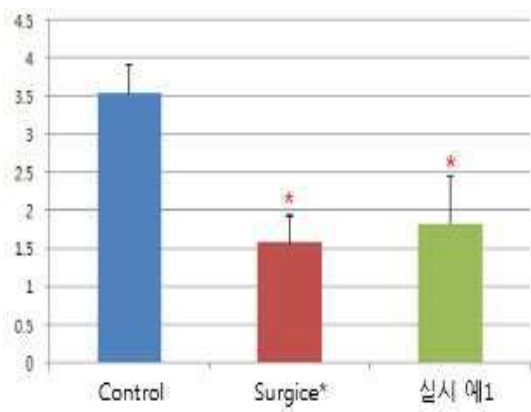
도면5



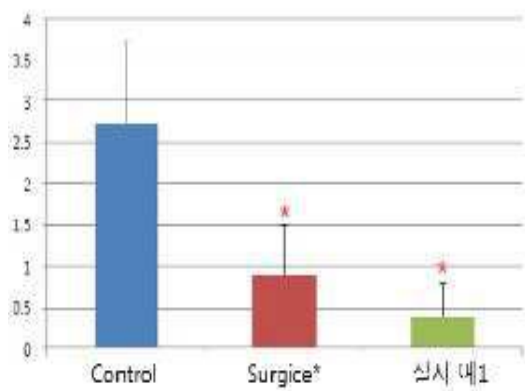
도면6



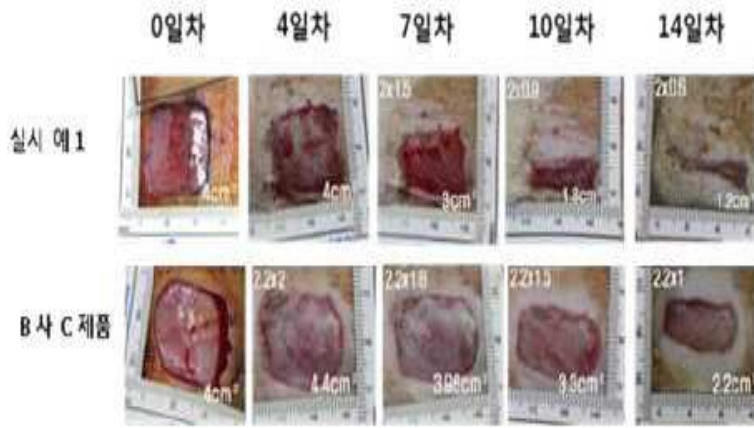
도면7



도면8



도면9



- 핵서플 이용된 성충유상 모넨 시험 결과

도면10

