

(19)대한민국특허청(KR)  
(12) 등록특허공보(B1)

(51) Int. Cl. A61K 31/74 (2006.01)	(45) 공고일자 (11) 등록번호 (24) 등록일자	2006년06월13일 10-0588614 2006년06월02일
---------------------------------------	-------------------------------------	--

(21) 출원번호 (22) 출원일자	10-2003-0079065 2003년11월10일	(65) 공개번호 (43) 공개일자	10-2005-0045113 2005년05월17일
------------------------	--------------------------------	------------------------	--------------------------------

(73) 특허권자                    주식회사 바이오레인  
   서울특별시 성동구 행당동 17 한양대신소재공학관 14-308

(72) 발명자                        김진홍  
   서울특별시송파구풍납2동강변현대아파트101-708

   이영우  
   경기도수원시권선구고색동태산1차아파트103동1508호

   이윤기  
   경기도고양시일산구대화동장성마을대명아파트206동1007호

(74) 대리인                        조인제

심사관 : 김희수

(54) 기포를 포함하는 유착방지제

요약

본 발명은 기포를 포함하는 유착방지제에 관한 것으로, 더욱 상세하게는 생체유래 고분자 및/또는 비생체유래 생체적합성 고분자 및/또는 이들의 유도체를 주성분으로 하고, 물에 팽윤시 기포를 포함하는 구조를 가지는 것을 특징으로 하는 유착 방지용 다공성 재료에 관한 것이다. 본 발명에 의한 유착방지용 다공성 재료는 생체유래 혹은 비생체유래 생체적합성 물질을 사용하여 이물반응을 최소화 하고, 기포를 포함하는 구조로 제조하여 물리적 장벽 역할을 향상시키고, 일정시간 동안 체내에서 머물러 있다가 완전하게 분해 흡수되며, 수술 후 상처가 치유되는 것을 방해하지 않고, 수술 부위에 적용시 최대한 편리함을 제공하는 효과가 있다.

대표도

도 1

색인어

유착방지, 필름, 스폰지, 기포, 비생체유래 생체적합성 고분자, 생체유래고분자, 의료, 생체흡수성

명세서

## 도면의 간단한 설명

- 도 1은 기포가 포함된 본 발명의 유착방지용 스폰지 구조를 나타낸 단면도이다.
- 도 2는 효소 분해전 본 발명의 유착방지용 스폰지의 팽윤된 모습을 나타낸 사진이다.
- 도 3은 효소 분해전 본 발명의 유착방지용 스폰지의 팽윤된 모습을 나타낸 현미경 사진이다.
- 도 4는 효소 분해후 본 발명의 유착방지용 스폰지의 상태를 나타낸 사진이다.
- 도 5는 효소 분해후 본 발명의 유착방지용 스폰지의 상태를 나타낸 현미경 사진이다.
- 도 6은 효소 분해후 기포를 포함하지 않은 유착방지용 필름의 상태를 나타낸 사진이다.
- 도 7은 효소 분해후 유착방지용 필름의 상태를 나타낸 현미경 사진이다.
- 도 8은 효소 분해전 본 발명의 유착방지용 스폰지의 상태를 나타낸 전자현미경 사진이다.
- 도 9는 효소 분해후 본 발명의 유착방지용 스폰지의 상태를 나타낸 전자현미경 사진이다.
- 도 10은 효소 분해전 유착방지용 필름의 상태를 나타낸 전자현미경 사진이다.
- 도 11은 효소 분해후 유착방지용 필름의 상태를 나타낸 전자현미경 사진이다.
- 도 12는 본 발명에 의한 스폰지의 동물실험에 따른 유착정도를 필름과 비교하여 나타낸 그래프이다.
- 도 13은 본 발명에 의한 스폰지의 동물실험에 따른 유착세기를 필름과 비교하여 나타낸 그래프이다.
- 도 14는 본 발명에 의한 스폰지의 동물실험에 따른 유착면적을 필름과 비교하여 나타낸 그래프이다.

## 발명의 상세한 설명

### 발명의 목적

#### 발명이 속하는 기술 및 그 분야의 종래기술

본 발명은 기포를 포함하는 유착방지에 관한 것으로, 더욱 상세하게는 생체유래 고분자 및/또는 비생체유래 생체적합성 고분자 및/또는 이들의 유도체를 주성분으로 하고, 물에 팽윤시 기포를 포함하는 구조를 가지는 것을 특징으로 하는 유착방지용 다공성 재료에 관한 것이다.

유착이란 염증, 창상, 마찰, 수술에 의한 창상 등의 이유에 의해서 발생한 조직손상에 대해 상처의 치유 과정에서 섬유 조직이 과도하게 발생하거나 혹은 혈액이 유출되어 응고되어 서로 떨어져 있어야 할 장기나 조직들이 달라붙는 것으로써 실제로 모든 수술 후 발생할 수 있으며, 심각한 임상적 후유증을 초래할 수 있다.

유착은 일반적으로 개복 수술후 67% 내지 93% 정도의 빈도로 발생하며, 미국의 통계 자료에 의하면 수술 후 유착에 의해 발생하는 후유증으로 소장폐색이 49% 내지 74%, 불임이 15% 내지 20%, 만성골반통증이 20% 내지 50%, 후속 수술 시 장 천공이 19% 정도에 이르는 것으로 알려져 있다.

유착은 수술 후 발생한 삼출물 중 혈액의 응고과정에서 생기는 섬유소에 의해 시작된다. 이 후 몇 일간 여러가지 세포 인자들이 섬유소 모체에 포함되며, 이후 대식세포, 섬유모세포, 거대세포를 포함하는 혈관육아조직으로 대체된다. 수술후 4일이 경과하면 대부분의 섬유소는 없어지고 더 많은 섬유모세포와 교원질이 형성된다. 5일에서 10일간 섬유모세포는 유착 내에서 배양되어 2주 후에는 주로 섬유모세포들이 존재한다. 1, 2개월 후에는 교원질섬유가 불연속적인 다발로 조직화 된다.

복강 내 유착의 발생기전에 대해서는 그레인저(Granger)가 발표한 논문(Granger DA, Incidence and causes of pelvic adhesions, *Infert. Reprod. Med. Clin. North Am.*, 1994; 5(3): 391-404)에 자세히 설명되어 있는데, 이에 따르면 복막은 외측의 중피층과 하부 기질의 2개의 층으로 구성되어 있으며, 복막이 손상되면 하부기질이 노출되어 대식세포에 의해 혈관활성인자인 키닌(kinins)과 히스타민(histamine)이 즉시 방출된다. 이 물질들은 국소적으로 모세혈관의 투과성을 증대시키고 염증세포를 포함한 장액혈액상 모체의 형성을 초래한다. 이들 세포는 사이토카인(cytokine)과 성장인자를 생산할 수 있으며, 이들의 역할에 대해 확실히 규명되어 있지는 않지만, 쥐 맹장 마찰 모델에 의하면 인터루킨-1(Interleukin-1; IL-1)이 유착정도를 증가시키고, 이 증가는 투여량 혹은 시간 의존적이 아니며, 따라서 IL-1이 유착형성의 초기 매체 역할을 하고 있음을 제안하고 있다. 더욱이 염증성 삼출액에는 섬유소가 풍부하고 상처표면에 혈병을 형성한다. 섬유소가 분해(3일)되면서 중피가 재생(5일)되면 정상적으로 상처가 치유된다. 섬유소의 분해는 플라스미노젠(plasminogen)의 섬유소 분해효소인 플라스민(plasmin)으로의 전환에 의존하며, 이 반응은 중피와 하부 기질에 함께 존재하는 티슈 플라스미노젠 액티베이터(tissue plasminogen activator; tPA)에 의해 촉진된다. 하지만 만약 섬유소의 분해가 일어나지 않으면 섬유소모체에 염증세포와 섬유모세포가 침투하여 유착이 조직화 되는 것이다.

이러한 유착을 줄이는 일반적인 방법에는 수술시 상처를 최소화하는 것, 항염제의 사용, 피브린 분해를 증진, 유착이 형성된 표면을 박리하는 방법이 이용되어져 왔으나 근래에 들어서는 섬유소 및 세포의 부착을 방지하기 위한 물리적인 방법을 사용하는 방법이 개발되어 사용되고 있다.

유착방지에 효과적인 방법으로 사용되어지는 경우, 조직 혹은 장기의 상처가 치유되는 동안 물리적 방법으로써 작용하면서 상처가 치유되는 것에 영향을 주면 안되며, 인접한 조직 사이에 유착이 형성되는 것을 막아주어야 한다. 또한 일정기간의 상처 치유가 끝난 후에는 분해 혹은 흡수되어 제거되어야 하며, 방벽용 재료 자체 혹은 그 분해산물이 인체에 무해하여야 한다.

이러한 방벽용으로 사용되는 유착 방지제는 형태상 크게 두 가지로 분류 할 수 있는데 첫째는 젤형을 포함한 용액형 방벽이며, 둘째는 필름, 부직포, 스폰지형을 포함하는 막형태의 방벽이다.

용액형 유착방지 재료는 락테이트 링거 용액, 텍스트란-70 용액, 헤파린 용액, 카르복시메틸셀룰로오스나트륨 용액(이하 CMC 용액), 히알루론산 용액, 콘드로이틴설페이트 용액, 폴리에틸렌 글리콜(Polyethylene glycol)용액, 플록사머 용액 등이 있다.

텍스트란-70은 고분자량을 가지며, 텍스트로스(dextrose)의 32% 용액으로 사용되고, 조직들을 서로 뜨도록 부유시키는 것이 주된 기전인 것으로 보인다. CMC 용액은 근접한 장막 표면 사이에 점성의 장벽을 형성할 수 있는 수용성의 고분자이다.

히알루론산 용액은 장 표면을 코팅하고 매끄럽게 하는 능력을 가지며, 잠재적으로 수술 후 유착을 형성하게 하는 것을 방지한다. 히알루론산 용액을 이용한 동물 연구에서 복강 내 유착 형성을 줄인다는 결과가 증명되어왔다.(SIHOLZMAN,MD, 1994) 그러나 이러한 생체고분자 용액들은 생체내에서 지나치게 빨리 흡수되어 원하는 유착방지 효과를 나타낼 수 없다.

한편 합성고분자인 폴리에틸렌글리콜 등은 생체 내에서 분해가 되지 않으므로 분자량이 작은 재료만이 사용될 수 있으며, 이 경우 흡수되어 대사경로를 거쳐 배출되는 것으로 알려져 있다. 반면, 분자량이 작은 것만을 사용해야 하므로 흡수가 빨리 일어나게 되어 유착방지를 위한 방벽역할을 충분히 오랫동안 지속할 수 없다는 단점이 있다.

막형태의 유착방지제는 산화재생 셀룰로오스(Oxidized-regenerated cellulose, ORC), 익스펜디드 PTFE(Expanded polytetrafluoroethylene, 이하 'ePTFE'라 한다), 히알루론산과 카르복시메틸셀룰로오스 나트륨(이하 CMC)으로 구성된 필름등이 있다. 산화재생 셀룰로오스는 원래 지혈제로써 도입되었고, 레트(rat)의 맹장 외상 후 유착형성을 감소시키는 것으로 나타났으나, 완전한 지혈이 없이는 효과가 없었다.

또한 아로라(Arora) 등은 산화재생셀룰로오스는 대식세포(macrophage), 호산구(eosinophils), 이물거세포(foreign body giant cell) 등을 수반하는 면역반응을 야기 시킨다고 보고한 바 있다(Arora et al. 1994; Haney & Doty 1992).

ePTFE는 화학적으로 활성이 없는 쉬트 형태이며, 세포의 침투를 막아준다. 이것은 심혈관 수술에서 심막 대체물로서 특별하게 고안된 것이다(Minale et al. 1988; Revuelta et al. 1985). 그러나 이 막(membrane)은 조직에 대해 안전하지만, 생체흡수성은 아니기 때문에 필요에 따라 다시 이것을 제거하는 수술을 요한다. 또한 상처부위에 확실히 고정해야 하는 단점이 있다.

미합중국특허 제 5,017,229; 5,527,893; 5,760,200호 등에서는 폴리사카라이드의 일종인 히알루론산(HA, Hyaluronic acid)과 CMC(carboxymethyl cellulose) 및 화학적 가교제로 이루어진 비수용성 필름에 대하여 기술한 바 있다. 그러나 이 필름들은 다량의 가교제를 제거하기 위한 강도높은 세정공정이 요구되며, 건조상태에서 지나치게 딱딱하기 때문에 부서지기 쉬우며 수분에 접촉시 크게 변형되므로 수술중에 젖은 장갑을 낀 채 취급이 곤란한 단점을 가지고 있어서 사용시 주의가 요구된다.

따라서 현재까지 성공적인 유착방지제가 개발되었다고 보기 어렵다.

### 발명이 이루고자 하는 기술적 과제

본 발명의 첫번째 목적은 수술 후 발생하는 유착을 최소화 하거나 방지할 수 있으며, 일차 수술 후 유착의 형성을 막아주며, 유착을 제거할 목적으로 의도된 이차 수술 후의 유착의 재형성을 방지하며, 체내에서 분해 및/또는 흡수가 가능하며 몸 밖으로 완전히 배출 가능한 물에 팽윤시 기포를 포함한 유착방지제를 제공하는 것이다.

본 발명의 또 다른 목적은 수술 후 상처가 치유되는 과정에 영향을 미치지 않고, 체내에서 분해와 흡수되는 일정한 시간을 조절하여 상처가 치유되는 동안 유착형성을 방지할 수 있는 유착방지제를 제공하는 것이다.

본 발명의 상기 목적 및 기타 목적들은 하기 설명되는 본 발명에 의하여 모두 달성될 수 있다.

### 발명의 구성 및 작용

상기 목적을 달성하기 위하여 본 발명은

생체유래 고분자 및/또는 비생체유래 생체적합성 고분자 및/또는 이들의 유도체를 주성분으로 하고, 물에 팽윤시 기포를 포함하는 구조를 가지는 것을 특징으로 하는 유착방지제를 제공한다.

상기 생체유래 고분자는 글리코스아미노글리칸의 일종인 콘드로이틴설페이드, 더마탄설페이드, 케라탄설페이드, 헤파란설페이드, 히알루론산 및 이를 포함하는 프로테오글리칸; 콜라겐 및 그 분해산물인 젤라틴; 엘라스틴, 라미닌, 피브로넥틴, 비트로넥틴, 트롬보스폰틴, 티네이신, 엔탁틴; 헤파린, 히루딘, 피브린; 인지질; 케라틴;으로 이루어진 군으로부터 선택된 1종 이상일 수 있다.

상기 비생체유래 생체적합성 고분자는 폴리락틱산(PLA), 폴리글리콜산(PGA) 및 이의 공중합체(PLGA), 폴리-ε-카프롤락톤, 폴리-N-이소프로필아크릴아미드 (PNIPAM) 및 이의 공중합체, 폴리펩티드, 산화재생셀룰로오스, 카르복시에틸셀룰로오스(CEC), 카르복시메틸셀룰로오스(CMC)등의 셀룰로오스 유도체, 키토산, 키틴 및 이들의 유도체, 글루칸, 알긴산 나트륨(sodium alginate), PEG, PEG-PPG-PEG 블록 공중합체로 이루어진 폴록사머, 폴리무수물(polyanhydride), 폴리아세탈, 폴리케탈, 폴리-ortho-에스테르, 폴릴포스파젠 등으로 이루어진 군으로부터 선택되는 1종 이상일 수 있다.

상기 기포는 인체에 무해한 기체를 포집한 기포일 수 있으며, 상기 기포는 질소, 산소, 이산화탄소, 헬륨, 아르곤으로 이루어진 군으로부터 선택되는 1종 이상일 수 있다.

상기 유착방지제는 생체유래 고분자가 0.1 내지 10중량%; 비생체유래 생체적합성 고분자가 0.1 내지 10중량%; 및 반응개시제가 0.01 내지 0.5중량%의 양으로 더 포함되고, 잔량으로 물이 포함되어 제조될 수 있으며, 상기 반응개시제는 카보디이미드 계열(carbodiimides), 글리시딜 에테르 계열(glycidyl ethers), 비닐술폰 계열(vinyl sulphones), 에폭사이드 계열(epoxides), 및 알데히드 계열(aldehydes)로 이루어진 군으로부터 선택되는 1종 이상일 수 있다.

상기 유착방지제의 공극의 크기는 1 $\mu$ m 내지 1000 $\mu$ m일 수 있다.

상기 유착방지제의 밀도는 0.01g/ml 내지 0.7g/ml일 수 있다.

상기 유착방지제의 공극율은 10% 내지 500%일 수 있다.

상기 유착방지제의 팽윤도(수화 후 스폰지 무게/수화 전 스폰지 무게)는 10 내지 300일 수 있다.

상기 유착방지제는 24시간 동안 효소분해 후, 무게감소율이 1%내지 60%일 수 있다.

상기 유착방지제는 기포를 포함하는 구조로 이루어져 있으며, 더 좋게는 양쪽의 표면이 치밀한 구조를 갖는 3중 구조를 이룰 수도 있다. 또한 치밀층/기포층/치밀층의 구조로 이루어져 기포가 유지되기 쉽도록 만들어진 구조일 수 있다.

이하, 본 발명에 대하여 상세히 설명하면 다음과 같다.

본 발명에 의한 유착방지제는 생체유래 물질을 사용하여 이물반응을 최소화 하고, 기포를 포함하는 구조로 제조하여 일정 시간 동안 체내에서 머물러 있다가 완전하게 분해 흡수되며, 수술 후 상처가 치유되는 것을 방해하지 않고, 수술 부위에 편리하게 적용이 가능하다.

본 발명에 의한 유착방지제는 적절한 조성의 생체유래 고분자와 비생체유래 생체적합성 고분자를 혼합 혹은 화학적으로 결합시켜 기포를 포함하는 구조로 제조한다. 이 스폰지는 상처의 치유기간 동안 유착방지를 위한 방벽의 역할을 하게 되며, 최종적으로 상처 조직이 치유되면 이 스폰지는 분해 및 흡수되어 완전히 체내에서 사라지게 된다.

상기 생체유래 고분자는 글리코스아미노글리칸의 일종인 콘드로이틴설페이드, 더마탄설페이트, 케라탄설페이트, 헤파란설페이트 및 히알루론산 및 이를 포함하는 프로테오 글리칸; 콜라겐 및 그 분해산물인 젤라틴; 엘라스틴, 라미닌, 피브로넥틴, 비트로넥틴, 트롬보스폰딘, 티네이신, 엔탁틴; 헤파린, 히루딘, 피브린; 인지질; 케라틴;으로 이루어진 군으로부터 선택된 1종 이상일 수 있다.

상기 비생체유래 생체적합성 고분자는 폴리락티산(PLA), 폴리글리콜산(PGA) 및 이의 공중합체(PLGA), 폴리-ε-카프롤락톤, 폴리-N-이소프로필아크릴아미드(PNIPAM), 및 이의 공중합체, 폴리펩티드, 산화재생셀룰로오스, 카르복시에틸셀룰로오스(CEC), 카르복시메틸셀룰로오스(CMC) 등의 셀룰로오스 유도체, 키토산과 키틴 및 이들의 유도체, 글루칸, 알긴산 나트륨(sodium alginate), PEG, PEG-PPG-PEG 블록 공중합체로 이루어진 폴록사머, 폴리무수물(polyanhydride), 폴리아세탈, 폴리케탈, 폴리-ortho-에스테르, 폴리포스파젠 등으로 이루어진 군으로부터 선택되는 1종 이상이 가능하다.

본 발명에서 만들어진 기포를 포함하는 유착방지용 스폰지의 구조는 도 1과 같다.

종래의 물리적 방벽으로 제안된 유착방지용 스폰지나 필름 같은 경우 상처 부위에 부착되어 사용시 상처에서 유출된 혈액이나, 세포, 섬유소등이 팽윤된 스폰지나 필름등에 스며들어 다른 조직들과의 완벽한 방벽 역할을 제대로 수행하지 못하는 단점이 있었으나, 본 발명에서 제조된 스폰지에 포함된 기포들은 닫힌 상태로 되어있기 때문에 물에 팽윤시 기포층을 유지할 수 있다. 따라서 스폰지에 포함된 기포로 인해 기체로 이루어진 방벽 역할을 수행할 수 있다.

기포가 포함된 유착방지용 스폰지에 상처에서 유출된 혈액이나 세포, 섬유소등이 스며들어갈 가능성이 떨어지기 때문에 방벽으로써 보다 확실한 유착방지 효과를 나타낼 수 있다.

또한 본 발명에서 제조된 스폰지에 포함되는 기포의 공극율을 조정함으로써 생체 내 효소 활동에 의한 스폰지의 분해 속도를 늦출 수 있어 화학적 가교결합을 위한 가교제의 남용과 분해속도 조절을 위해 사용된 화학적 결합의 부반응으로 인한 인체내 이물반응도 막을 수 있다.

본 발명의 기포를 포함하는 스폰지는 제조단계에서 기포 속에 들어가는 기체를 다양하게 포집하여 제조할 수 있다. 상기 기포는 질소, 산소, 이산화탄소, 헬륨, 아르곤으로 이루어진 군으로부터 선택되는 1종 이상일 수 있다.

이러한 기포는 수술 후 유착방지제를 생체내에 적용시 체액에 의하여 대체되어 채워지지 않고 기체를 포함한 채 유지되어 가스장벽(gas barrier)의 역할을 한다. 이러한 기포를 포함시킨 구조의 유착방지제를 제조하는 방법으로는 동결건조, 염용출, 에멀전화, 양용매/비용매 혼합, 발포제 첨가 등의 방법중에서 선택된 하나 혹은 그 이상의 방법을 사용한다. 기포의 구조는 폐쇄형 기포가 가장 이상적이나 액체 혹은 체액에 의해 대체되어 채워지지 않도록 잘 조절된 둘 이상의 기포가 연결된 구조를 이룰 수도 있다.

또한 본 발명의 유착방지제는 생체내에서의 분해 속도를 조절하기 위하여 화학적으로 가교를 할 수 있다. 화학적 가교에 사용되는 반응제는 라디칼 개시제, 양이온 개시제, 음이온개시제 등 중에서 선택된다. 이러한 반응 개시제 중에서 카보디

이미드 계열(carbodiimides), 글리시딜 에테르 계열(glycidyl ethers), 비닐술폰 계열(vinyl sulphones), 에폭사이드 계열(epoxides), 알데히드 계열(aldehydes) 등이 추천된다. 예로는 1-에틸-3-(3-디메틸아미노프로필)카보디이미드(EDAC), 1,4-부탄디올디글리시딜 에테르, 디비닐술폰 등이 있다.

또한 가교방법으로는 교반, 가열, UV, 초음파, 플라즈마, 감마선 등에서 선택된 하나 이상의 방법을 이용한다.

본 발명에 의한 유착방지제의 특성은 공극율(%), 공극의 크기, 밀도 및 팽윤도에 따라서 그 물성이 달라질 수 있다.

본 발명에 의한 유착방지제의 밀도는 0.01g/ml 내지 0.7g/ml인 것이 바람직하며, 밀도가 0.01g/ml미만인 경우에는 다공성의 구조가 지나치게 풍부하여 닫힌 기포층을 형성하지 못하고 열려있는 구조를 형성하여 수술후 발생한 삼출물이 스며들어 유착을 방지하는 방벽 역할을 수행하지 못하는 문제가 있으며, 0.7g/ml을 초과하는 경우에는 스폰지의 구조가 지나치게 치밀하게 이루어져 다공성의 기포를 포함하는 구조로 이루어질 수 없는 문제가 발생할 수 있다.

또한 본 발명에 의한 유착방지제의 공극의 크기는 1 $\mu$ m 내지 1000 $\mu$ m인 것이 바람직하며, 공극률은 10 내지 500%인 것이 바람직하다. 상기 공극률이 500%를 초과하는 경우에는 생체 내 효소 활동에 의해 기포를 포함하는 스폰지의 분해속도가 지연되어 일정시간 동안 분해되어 흡수되지 못하는 문제가 있고, 10%미만인 경우에는 생체내 효소 활동에 의한 분해가 신속히 이루어져 일정시간 동안 유착방지 방벽 역할을 수행하지 못하고 흡수되어 버리는 문제가 있다.

또한 본 발명에 의한 유착방지제의 팽윤도(수화 후 스폰지 무게/수화 전 스폰지 무게)는 10 내지 300인 것이 바람직하며, 10미만인 경우에는 스폰지가 수분을 흡수하지 못함으로써 생체내에서 분해가 이루어지지 않는 문제가 있으며, 300을 초과하는 경우에는 스폰지의 팽윤시 스폰지가 물에 용해되어 기포를 포함하는 구조가 될 수 없는 문제가 있다.

본 발명의 유착방지제는 기포를 포함하는 구조로 이루어져 있으며, 더 좋게는 양쪽의 표면이 치밀한 구조를 갖는 3중 구조를 이룰 수도 있다. 즉, 치밀층/기포층/치밀층의 구조로 이루어져 기포가 유지되기 쉽도록 만들어진 구조일 수 있다.

상기 닫힌 기포를 포함하는 스폰지 구조를 만드는 방법은 스폰지 가열압착, 스폰지표면 코팅, 스폰지표면 코팅후 가열압착, 스폰지 구조의 양측면에 동일한 재료로 제조된 필름을 전사한 후 가열압착 또는 스폰지 구조의 양측면을 얇게 녹인 후 가교의 방법들을 단독 또는 혼용하여 사용할 수 있다.

이하, 실시예를 통하여 본 발명을 더욱 상세히 설명하지만 본 발명의 범위가 실시예에 한정되는 것은 아니다.

[실시예 1]

가열 압착방법에 의한 유착방지용 스폰지의 제조

1% 히알루론산 용액과 1% CMC 용액을 1:1의 비율로 혼합한다. 동결건조 후 스폰지의 중량 대비 0.25%의 1-에틸-3-(3-디메틸아미노프로필) 카보디이미드(1-ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl) carbodiimide; EDAC) 아세트산과 물(9:1)의 혼합용액에 첨가 후 12시간 이상 가교반응한다. 그 후 에탄올로 3회 이상 충분히 세척후 건조한다. 건조된 스폰지를 120 $^{\circ}$ C, 2mm의 두께로 가열압착 한다. 이렇게 만들어진 스폰지는 도 2와 도 3에서와 같이 물에 녹지 않고 팽윤되며, 팽윤시 무수한 기포를 포함한다.

[실시예 2]

표면 코팅방법에 의한 유착방지용 스폰지의 제조

동결건조 과정까지의 스폰지 제조방법은 실시예 1과 같다. 스폰지의 표면에 히알루론산과 카르복시메틸셀룰로오스 혼합용액을 코팅후에 중량 대비 0.25%의 1-에틸-3-(3-디메틸아미노프로필) 카보디이미드(1-ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl) carbodiimide ;EDAC)를 아세트산과 물(9:1)의 혼합용액에 첨가 후 12시간 이상 가교반응한다. 그 후 에탄올로 3회 이상 충분히 세척후 건조한다.

[실시예 3]

표면 코팅 후 압착 방법에 의한 유착방지용 스폰지의 제조

상기 실시예 2에서 에탄올로 3회 이상 충분히 세척 후 건조까지의 과정과 같다. 건조된 스폰지를 120℃, 2mm의 두께로 가열압착 한다.

[실시예 4]

염용출법에 의한 유착방지용 스폰지의 제조 후 가열압착

1% 히알루론산 용액과 1% CMC 용액을 1:1의 비율로 혼합한다. 동결건조 후 에탄올과 증류수를 9:1의 비율로 혼합한 용액에 침지시킨 후 1N HCl을 사용하여 pH를 2.5로 조정한다. 6시간 동안 산처리 후 에탄올과 증류수의 비율이 각각 5:5, 4:6, 3:7, 2:8로 세척한다. pH가 6.8 내지 7.2가 될 때까지 여러차례 세척 후에 에탄올로 최종 세척후 건조한 스폰지르르 120℃, 2mm의 두께로 가열압착 한다.

[비교예]

기포를 포함하지 않는 유착방지 필름의 제조

1% 히알루론산 용액과 1% CMC 용액을 1:1의 비율로 혼합한다. 혼합용액의 고형분의 중량 대비 0.25%의 1-에틸-3-(3-디메틸아미노프로필) 카보디이미드(1-ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl) carbodiimide; EDAC)를 혼합용액에 첨가 후 12시간 이상 가교반응 후 건조한다.

[실험예 1]

기포를 포함하는 스폰지와 기포를 포함하지 않는 필름의 효소 분해 비교

상기 실시예 1 내지 4에서 제조된 기포를 포함하는 스폰지와, 상기 비교예 에서 제조된 기포를 포함하지 않는 필름을 히알루론산 1mg당 10unit의 효소액(히알루로니데이즈(Hyaluronidase))을 제조후 스폰지와 필름을 효소액에 침지시킨 다음 37℃ 이산화탄소 배양기에서 24시간 동안 효소 반응한다. 시험관내(in vitro) 분해가 되는 것을 효소 분해 전과 후로 나누어서 물성을 비교하고 그 결과를 하기의 표 1과 표 2에 각각 나타내었다.

하기 표 1과 2에서와 같이 실시예 1 내지 4에서 제조된 기포를 포함하는 스폰지와 비교예의 기포를 포함하지 않는 필름의 효소분해 후 각각 물성을 비교해본 결과 표 1에서는 실시예와 비교예의 물성이 차이점을 크게 나타내지 않았으나, 표 2에서는 효소분해 후의 물성에서는 비교예의 경우 무게 변화량에서 실시예에 비하여 보다 많은 무게 손실이 나타났다. 이것은 효소 활동에 의해서 기포층을 포함하지 않은 필름이 신속하게 분해되는 것을 알 수 있다.

**【표 1】**  
효소분해전 물성

	스폰지				필름
	실시예 1	실시예 2	실시예 3	실시예 4	비교예
밀도(g/ml)	0.13	0.15	0.17	0.08	0.34
팽윤도(Ws/Wd)	198.87	169.58	154.46	135.40	177.73
공극률(%)	159.26	123.27	107.17	130.12	

**【표 2】**  
효소분해후 물성

	스폰지				필름
	실시예 1	실시예 2	실시예 3	실시예 4	비교예
무게감소율(%)	35.63	23.63	40.41	41.93	54.40

밀도(g/ml)	0.14	0.21	0.20	0.22	0.24
팽윤도(Ws/Wd)	171.95	177.71	146.64	165.08	121.02
공극률(%)	135.10	56.00	62.33	84.32	

[실험예 2]

기포를 포함하는 스폰지와 기포를 포함하지 않은 필름의 유착정도, 유착세기 및 유착면적의 측정

쥐의 맹장과 복막에 강제유착을 일으키고 실시예 1의 기포층을 포함하는 유착방지용 스폰지와 비교예의 기포를 포함하지 않은 필름을 이용하여 이에 따른 유착방지 효과를 관찰하였다. 유착정도와 유착세기는 하기의 기준에 의하여 평가하였고, 유착면적은 유착된 부분의 가로 세로 길이를 측정 후 면적을 구하였다.

상기 실험예의 결과는 도 12 내지 14에 나타내었다.

<유착정도>

- 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

<유착세기>

- 0 : 유착이 일어나지 않은 경우
- 1 : 필름형이며 매우 약한 힘으로도 떨어지는 유착
- 2 : 중간정도의 힘이 요구되는 유착
- 3 : 상당한 압력이 걸려야 뗄 수 있는 유착
- 4 : 유착이 매우 강해서 떼기 힘들거나 매우 큰 압력이 요구되는 유착

하기 도 12 내지 14에서 알 수 있는 바와 같이, 본 발명에 의한 실시예 1의 기포를 포함하는 스폰지와 비교예의 기포를 포함하지 않은 필름의 경우에는 아무 처리도 하지 않은 대조군에 비하여 유착정도, 유착세기 및 유착면적이 매우 낮게 나옴을 알 수 있었으며, 또한 실시예 1의 기포를 포함하는 스폰지의 경우가 비교예의 필름보다 상대적으로 유착정도와 유착세기가 낮게 나옴을 알 수 있었다. 즉, 기포를 포함하는 스폰지가 유착방지에 더 효과적임을 알 수 있었다.

**발명의 효과**

이상에서 설명한 바와 같이, 본 발명에 의한 유착방지제는 생체유래 물질을 사용하여 이물반응을 최소화 하고, 기포를 포함하는 구조로 제조하여 일정시간 동안 체내에서 머물러 있다가 완전하게 분해 흡수되며, 수술 후 상처가 치유되는 것을 방해하지 않고, 수술 부위에 적용시 최대한 편리함을 제공하는 효과가 있는 유용한 발명인 것이다.



상기에서 본 발명은 기재된 구체예를 중심으로 상세히 설명되었지만, 본 발명의 범주 및 기술사상 범위 내에서 다양한 변형 및 수정이 가능함은 당업자에게 있어서 명백한 것이며, 이러한 변형 및 수정이 첨부된 특허청구범위에 속하는 것도 당연한 것이다.

**(57) 청구의 범위**

**청구항 1.**

생체유래 고분자, 비생체유래 생체적합성 고분자 및 이들의 유도체로 이루어지는 군으로부터 선택되는 1종 이상을 주성분으로 하는 유착방지제에 있어서,

상기 유착방지제가, 물에 팽윤시 닫힌 구조의 기포를 포함하는 구조를 가지는 것을 특징으로 하는 유착방지제.

**청구항 2.**

제 1 항에 있어서,

상기 생체유래 고분자가 0.1 내지 10중량%;

상기 비생체유래 생체적합성 고분자가 0.1 내지 10중량%; 및

반응개시제가 0.01 내지 0.5중량%의 양으로 더 포함되고, 잔량으로 물이 포함되어 제조되는 것을 특징으로 하는 유착방지제.

**청구항 3.**

제 1 항에 있어서,

상기 생체유래 고분자가 히알루론산인 것을 특징으로 하는 유착방지제.

**청구항 4.**

제 1 항에 있어서,

상기 비생체유래 생체적합성 고분자가 카르복시메틸셀룰로오스(CMC)인 것을 특징으로 하는 유착방지제.

**청구항 5.**

제 2 항에 있어서,

상기 반응개시제가 카보디이미드 계열(carbodiimides) 반응개시제인 것을 특징으로 하는 유착방지제.

**청구항 6.**

제 1 항에 있어서,

상기 기포가 인체에 무해한 기체를 포집한 기포인 것을 특징으로 하는 유착방지제.

#### 청구항 7.

제 1 항에 있어서,

상기 기포가 질소, 산소, 이산화탄소, 헬륨, 아르곤으로 이루어진 군으로부터 선택되는 1종 이상인 것을 특징으로 하는 유착방지제.

#### 청구항 8.

제 1 항에 있어서,

상기 유착방지제의 공극의 크기가  $1\mu\text{m}$  내지  $1000\mu\text{m}$ 인 것을 특징으로 하는 유착방지제.

#### 청구항 9.

제 1 항에 있어서,

상기 유착방지제의 밀도가  $0.01\text{g/ml}$  내지  $0.7\text{g/ml}$ 인 것을 특징으로 하는 유착방지제.

#### 청구항 10.

제 1 항에 있어서,

상기 유착방지제의 공극율이 10% 내지 500%인 것을 특징으로 하는 유착방지제.

#### 청구항 11.

제 1 항에 있어서,

상기 유착방지제의 팽윤도가 10 내지 300인 것을 특징으로 하는 유착방지제.

#### 청구항 12.

제 1 항에 있어서,

상기 유착방지제를 24시간 동안 효소분해 후, 무게감소율이 1내지 60%인 것을 특징으로 하는 유착방지제.

#### 청구항 13.

제 1 항에 있어서,

상기 유착방지제가 기포를 포함하는 구조로, 제조시 열과 압력을 가해 제조되는 것을 특징으로 하는 유착방지제.

청구항 14.

제 1 항에 있어서,

상기 유착방지제가 기포를 포함하는 구조로, 제조시 표면에 코팅을 시켜 제조되는 것을 특징으로 하는 유착방지제.

청구항 15.

제 1 항에 있어서,

상기 유착방지제가 기포를 포함하는 구조로, 제조시 스폰지 구조의 양측면에 동일한 재료로 제조된 필름을 전사한 후 열과 압력을 가해 제조되는 것을 특징으로 하는 유착방지제.

청구항 16.

제 1 항에 있어서,

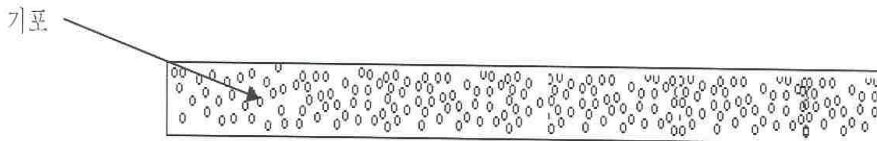
상기 유착방지제가 기포를 포함하는 구조로, 제조시 스폰지 구조의 양측면을 얇게 녹인 후 가교하는 방법으로 제조되는 것을 특징으로 하는 유착방지제.

청구항 17.

제 1 항 내지 제 16항중 어느 한 항에 따른 유착방지제의 형태가 스폰지형태인 것을 특징으로 하는 유착방지제.

도면

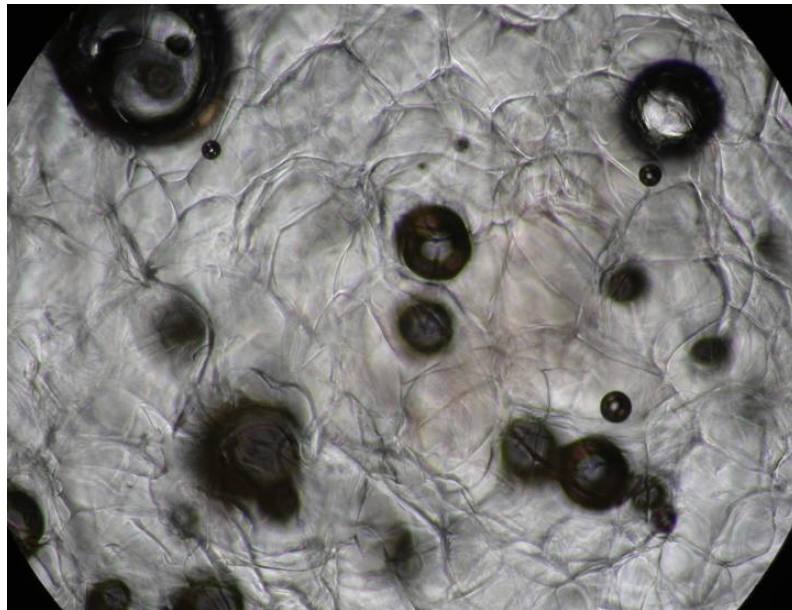
도면1



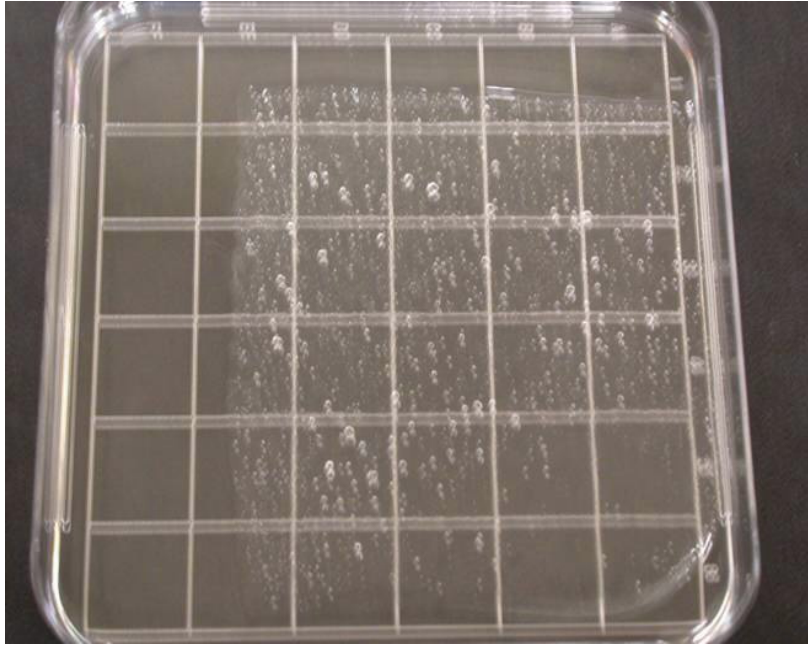
도면2



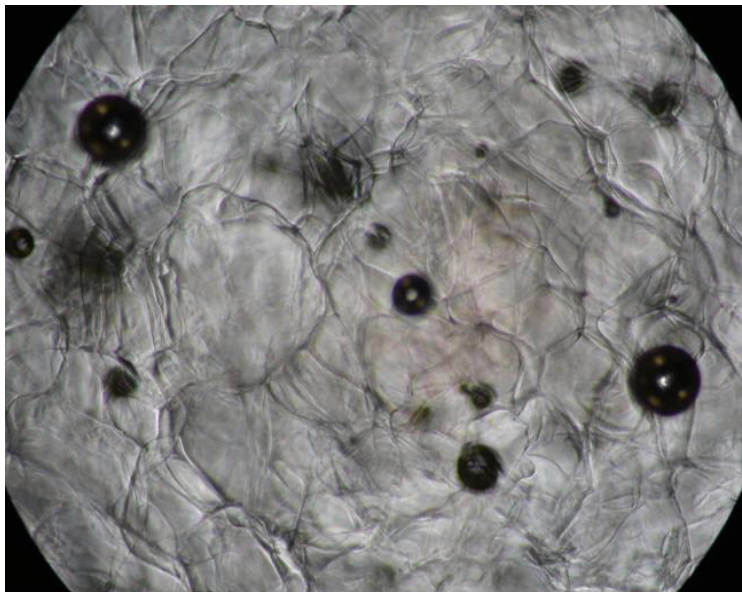
도면3



도면4



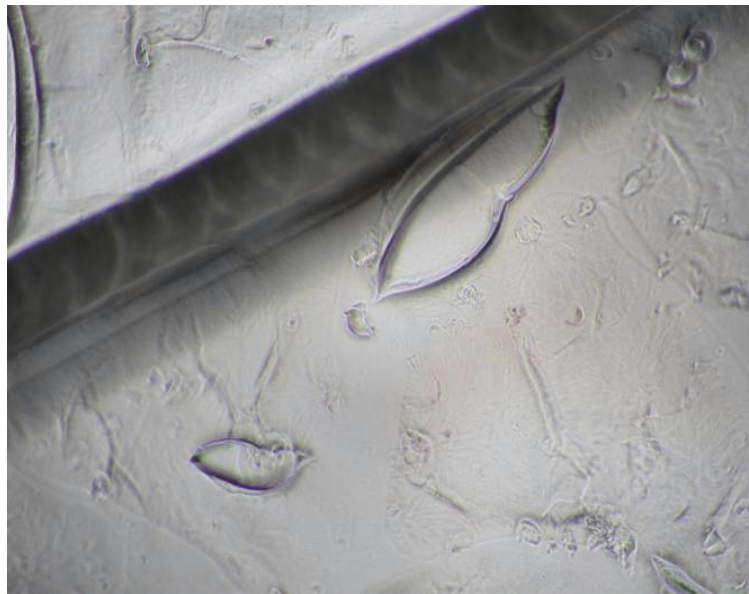
도면5



도면6

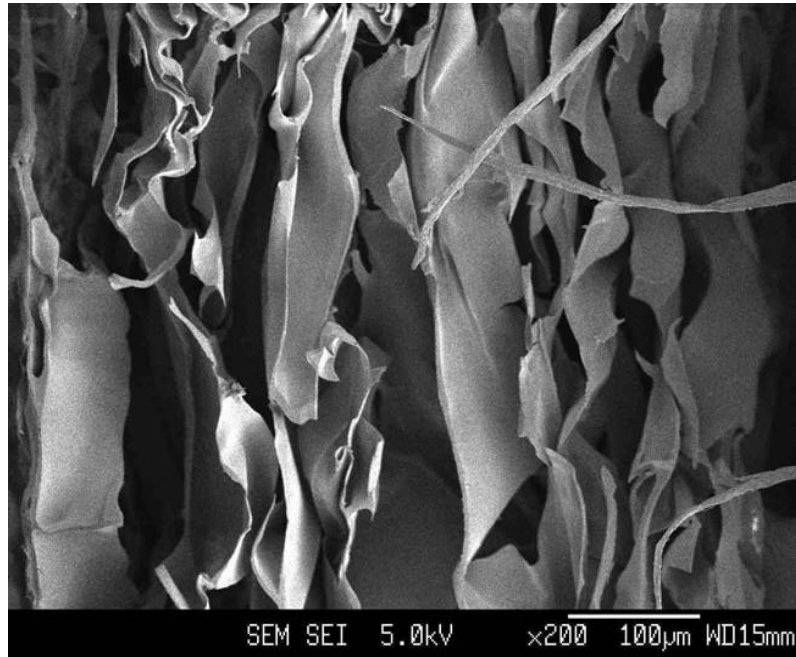


도면7

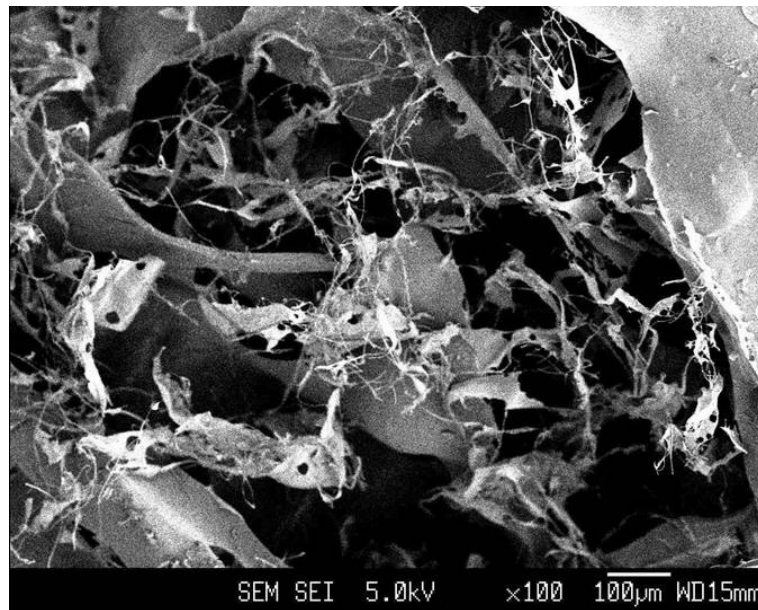




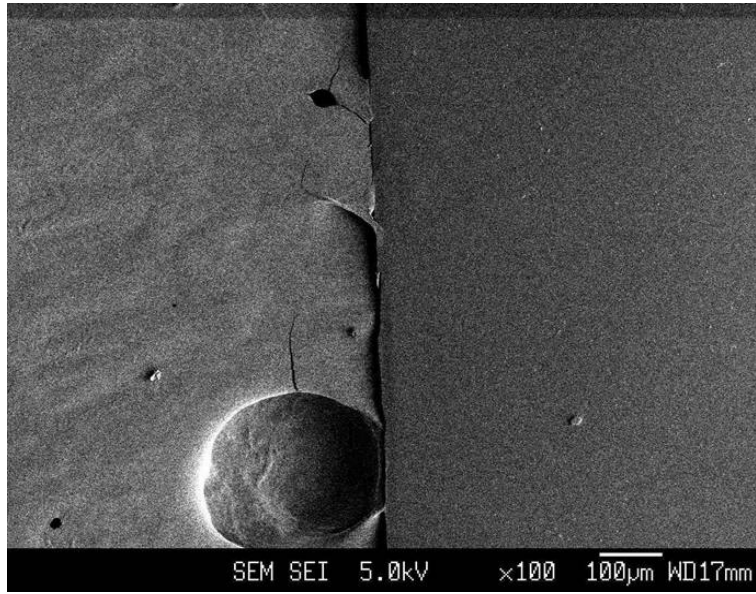
도면8



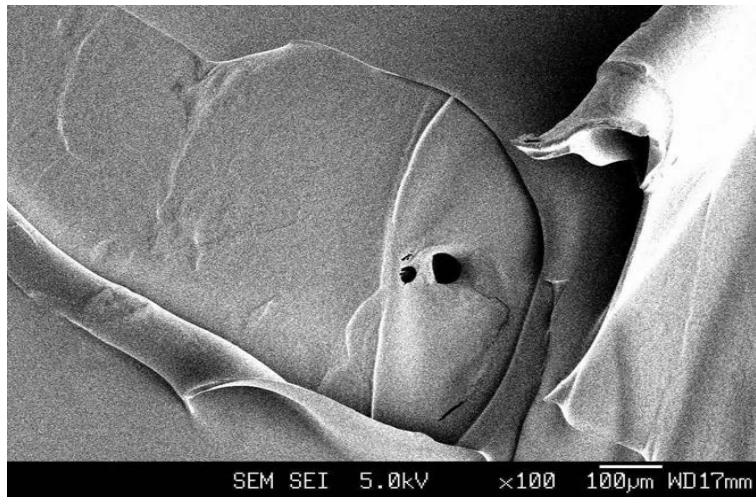
도면9



도면10

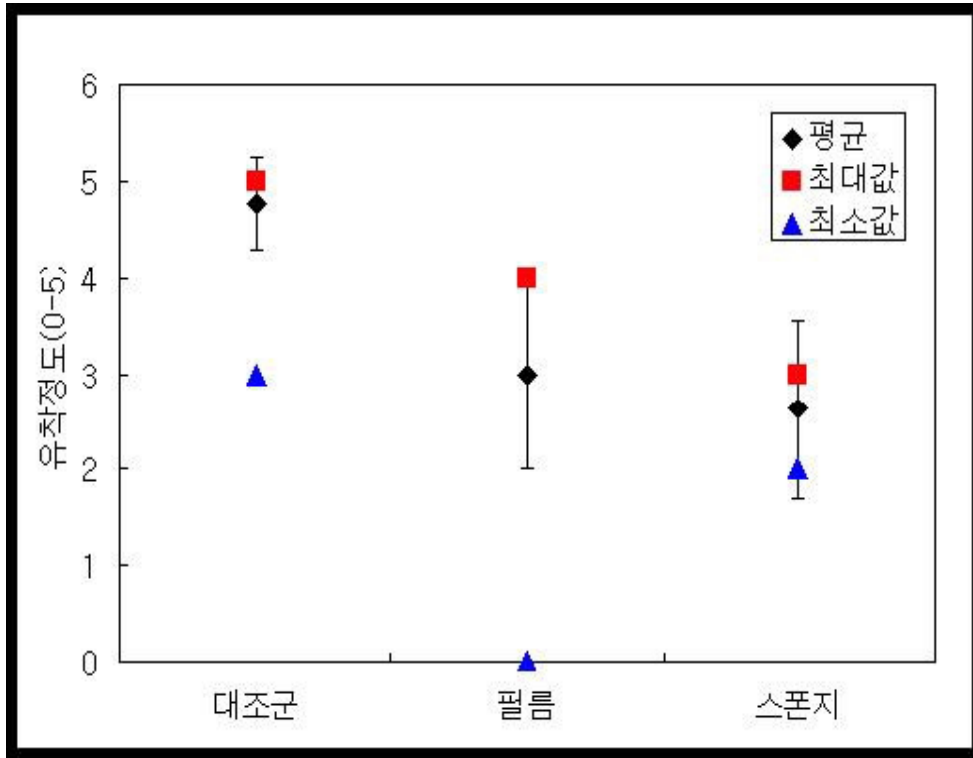


도면11

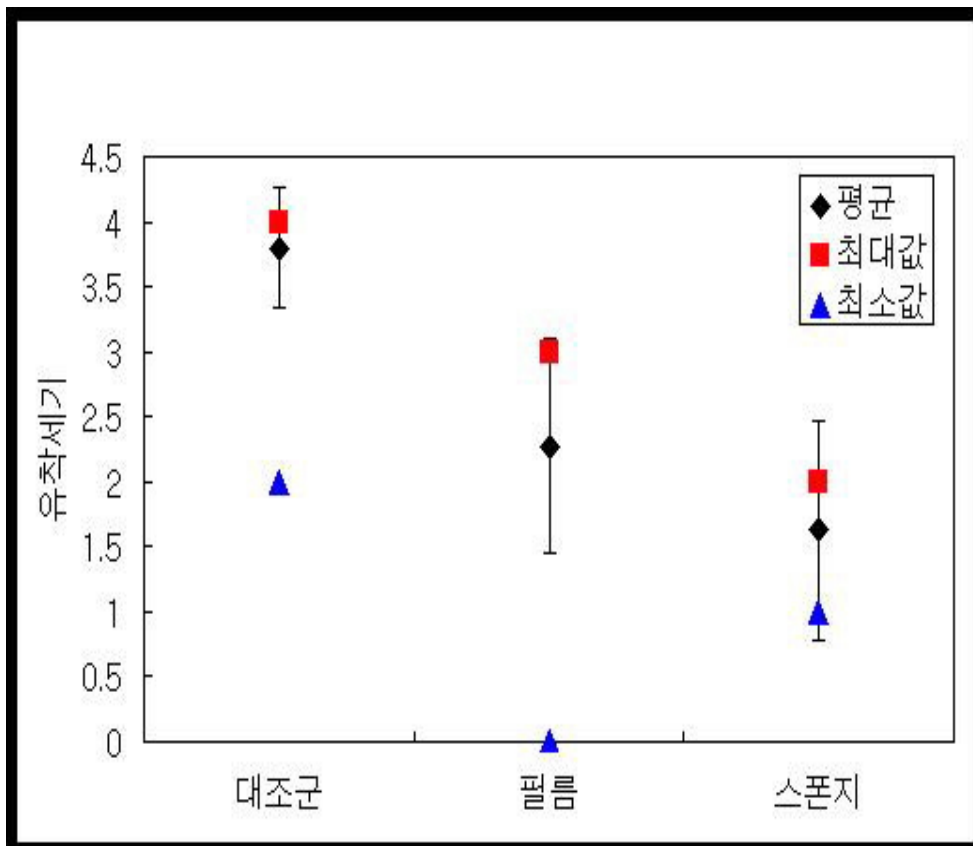




도면12



도면13



도면14

