



**(19) 대한민국특허청(KR)**  
**(12) 공개특허공보(A)**

(11) 공개번호 10-2018-0091864  
(43) 공개일자 2018년08월16일

- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)  
*A61L 31/14* (2006.01) *A61F 13/20* (2006.01)  
*A61F 13/36* (2006.01) *A61L 24/00* (2006.01)  
*A61L 24/08* (2006.01) *A61L 31/04* (2006.01)  
*A61L 31/16* (2006.01)
- (52) CPC특허분류  
*A61L 31/146* (2013.01)  
*A61F 13/2005* (2013.01)
- (21) 출원번호 10-2018-7018894
- (22) 출원일자(국제) 2018년11월30일  
 심사청구일자 없음
- (85) 번역문제출일자 2018년07월02일
- (86) 국제출원번호 PCT/US2016/064234
- (87) 국제공개번호 WO 2017/100057  
 국제공개일자 2017년06월15일
- (30) 우선권주장  
 14/962,493 2015년12월08일 미국(US)

- (71) 출원인  
**메드트로닉 줌드 인코퍼레이티드**  
 미국 플로리다주 32216 잭슨빌 사우스포인트 드라이브 노스 6743
- (72) 발명자  
**셔먼, 예단, 지.**  
 미국 플로리다주 32216-0980 잭슨빌 사우스포인트 드라이브 노스 6743  
**첸, 웨이**  
 미국 플로리다주 32216-0980 잭슨빌 사우스포인트 드라이브 노스 6743  
**쿰터, 테니스, 이.**  
 미국 플로리다주 32216-0980 잭슨빌 사우스포인트 드라이브 노스 6743
- (74) 대리인  
**김학제, 문혜정**

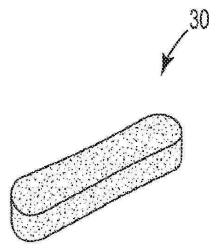
전체 청구항 수 : 총 30 항

(54) 발명의 명칭 **용해가능한 비강 스폰지**

**(57) 요약**

키토산, 제1 다당류 및 제2 다당류의 혼합물로부터 유도된 용해가능한 스폰지를 포함하는 이식가능한 물품이 개시된다. 다당류는 수평균 분자량 특성들이 상이하여 스폰지의 기계적 특성들을 제어할 수 있다.

**대표도** - 도1



(52) CPC특허분류

*A61F 13/36* (2013.01)  
*A61L 24/0015* (2013.01)  
*A61L 24/0036* (2013.01)  
*A61L 24/0042* (2013.01)  
*A61L 24/08* (2013.01)  
*A61L 31/042* (2013.01)  
*A61L 31/148* (2013.01)  
*A61L 31/16* (2013.01)  
*A61L 2300/404* (2013.01)

---

## 명세서

### 청구범위

#### 청구항 1

키토산 혼합물로부터 유도된 용해가능한 스폰지, 수평균 분자량이 130 만 이상인 제1 다당류 및 수평균 분자량이 50 만 내지 130 만인 제2 다당류를 포함하는 물품(article)으로서, 제1 다당류 및 제2 다당류는 키토산과 구별(distinct)되고, 용해가능한 스폰지는 압축 시험(Compression Test)에 따라 적어도 20 그램(grams)의 습식 압축 강도(wet compression strength) 또는 건식 압축 강도(dry compression strength) 중 하나 이상을 나타내는, 물품.

#### 청구항 2

제1항에 있어서, 적어도 부분적으로 수화될 때, 용해가능한 스폰지는 점막접착성(mucoadhesive)인, 물품.

#### 청구항 3

제2항에 있어서, 용해가능한 스폰지는 점착력 테스트(Adhesive Force Test)에 따라 적어도 20 그램 이상의 점착력을 나타내는, 물품.

#### 청구항 4

제1항에 있어서, 용해가능한 스폰지는 수화시에 용해되기 시작하는, 물품.

#### 청구항 5

제1항에 있어서, 용해가능한 스폰지는 압축 시험에 따라 적어도 100 그램의 습윤 압축 강도 또는 건식 압축 강도 중 하나 이상을 나타내거나, 용해 시험(Dissolution Test)에 따라 1 일 이상의 용해 속도를 나타내는, 물품.

#### 청구항 6

제1항에 있어서, 적어도 부분적으로 수화될 때, 용해가능한 스폰지는 로그 감소 테스트에 따라 최소 4 회 로그 감소의 24 시간 내지 14일의 평균 효과를 갖는, 물품.

#### 청구항 7

제1항에 있어서, 제1 다당류, 제2 다당류 또는 모두는 셀룰로오스(cellulose), 한천(agar), 알긴산염(alginate), 카라기난(carrageenan), 셀룰로오스 키틴(cellulose chitin), 콘드로이틴 설페이트(chondroitin sulfate), 덱스트란(dextran), 갈락토만난(galactomannan), 글리코겐(glycogen), 히알루론산(hyaluronic acid), 전분(starch) 또는 이들의 조합을 포함하는, 물품.

#### 청구항 8

제7항에 있어서, 셀룰로오스는 하이드록시프로필 셀룰로오스(hydroxypropyl cellulose), 하이드록시에틸 셀룰로오스(hydroxyethyl cellulose), 하이드록시프로필 메틸 셀룰로오스(hydroxypropyl methyl cellulose), 하이드록시메틸 셀룰로오스(hydroxymethyl cellulose), 또는 카르복시메틸 셀룰로오스(carboxymethyl cellulose)를 포함하는, 물품.

#### 청구항 9

제1항에 있어서, 제1 다당류 및 제2 다당류는 하이드록시에틸 셀룰로오스를 포함하는, 물품.

#### 청구항 10

제1항에 있어서, 용해가능한 스폰지는 해부학적 스텐트(anatomical stent) 또는 코 스텐트(nasal stent)인 제품.

**청구항 11**

제10항에 있어서, 코 스텐트는 부비동 공동 내에서 조직의 부착을 방지하는 제품.

**청구항 12**

제1항에 있어서, 키토산은 키토산 하이드로클로라이드(chitosan hydrochloride)인, 물품.

**청구항 13**

제12항에 있어서, 용해가능한 스폰지는 항균제인, 물품.

**청구항 14**

제1항에 있어서, 용해가능한 스폰지가 기계적 용해 또는 화학적 용해에 의해 분해되는, 물품.

**청구항 15**

제1항에 있어서, 물품은 비수용성 용매, 산, 염기, 완충제, 항균제, 치료제 및 기타 보조제들을 추가로 포함하는, 물품.

**청구항 16**

제15항에 있어서, 치료제의 적어도 일부는, 용해 및 압축 시험에 따라 결정된대로, 용해가능한 스폰지가 압축 강도를 나타내지 않을 때까지 용해가능한 스폰지에 시간 경과에 따라 존재하는, 물품.

**청구항 17**

제1항에 있어서, 상기 용해가능한 스폰지는 이온화 방사선에 의해 멸균되는, 물품.

**청구항 18**

제1항에 있어서, 상기 용해가능한 스폰지는 유체 흡수 시험(Fluid Absorption Test)에 따라, 30 초 미만에서 물 내에서의 완전한 수화 또는 초기 건조 중량의 10 배 이상의 유체 흡수 중 하나 이상을 나타내는, 물품.

**청구항 19**

제1항에 있어서, 스폰지는 약 4 내지 약 6 범위의 pH 값을 갖는, 물품.

**청구항 20**

(a) 키토산, 제1 다당류 및 제2 다당류를 혼합하여 용액을 형성시키는 단계로서, 제1 다당류는 130 만 이상의 수평균 분자량을 갖고, 제2 다당류는 50 만 내지 130 만의 수평균 분자량을 가지며, 제1 다당류 및 제2 다당류는 키토산과 구별되며, 용액은 225 1/s 및 25 °C에서 적어도 0.05 Pa/s의 점도를 갖는, 키토산, 제1 다당류 및 제2 다당류를 혼합하여 용액을 형성시키는 단계,

(b) 용액을 냉동시키는 단계, 및

(c) 냉동된 용액을 동결건조하여 스폰지를 형성시키는 단계로서, 상기 스폰지는 압축 시험에 따라, 적어도 20 그램의 습식 압축 강도 또는 건식 압축 강도 중 하나 이상을 나타내는, 냉동된 용액을 동결건조하여 스폰지를 형성시키는 단계를 포함하는, 방법.

**청구항 21**

제20항에 있어서, 상기 스폰지를 밀봉된 패키지(package)로 포장하고, 이온화 방사선을 사용하여 패키지 내의 스폰지를 멸균하는 단계를 추가로 포함하는 방법.

**청구항 22**

제20항에 있어서, 냉동 이전에 용액의 pH를 약 4 내지 약 6 범위의 pH로 조정하는 단계를 추가로 포함하는 방법.

**청구항 23**

제20항에 있어서, 제1 다당류 및 제2 다당류가 하이드록시에틸 셀룰로오스를 포함하는 방법.

**청구항 24**

제21항에 있어서, 이온화 방사선은 감마선, 자외선, X-선 또는 전자빔(E-Beam) 방사선을 포함하는 방법.

**청구항 25**

제21항에 있어서, 패키지로부터 스폰지를 제거하는 단계 및 스폰지를 수화시켜 점막접착성(mucoadhesive)인 유연한 스폰지를 형성하는 단계를 추가로 포함하는 방법.

**청구항 26**

제25항에 있어서, 스폰지가 점착력 테스트에 의해 적어도 20 그램 이상의 점막접착력을 나타내는 방법.

**청구항 27**

제25항에 있어서, 스폰지가 수화시 용해가능한 방법.

**청구항 28**

제20항에 있어서, 용액이 0.5 중량% 이상의 고형분 함량을 갖는 방법.

**청구항 29**

제20항의 방법에 의해 제조된 물품.

**청구항 30**

제1항에 의한 용해가능한 스폰지를 도포하는 단계를 포함하는 점막 조직의 치료방법.

**발명의 설명**

**기술분야**

[0001] 관련 출원에 대한 상호 참조

[0002] 본 출원은 2015년 12월 8일자로 출원된 "용해가능한 비강 스폰지(DISSOLVABLE NASAL SINUS SPONGE)"라는 제목의 미국가출원 제14/962,493호의 이익을 주장하며, 그 전체 내용은 본 명세서에 참고로 포함된다.

**배경기술**

[0003] 발명의 분야

[0004] 본 발명은 비강 또는 조직의 다른 부분에서 조직 및 구조물 내 또는 조직 및 구조물 위에 사용되는 용해가능한 스폰지들 또는 스텐트들에 관한 것이다.

[0005] 배경

[0006] 나잘 패킹(nasal packing) 및 스폰지들(스텐트)은 비강을 개방(스텐트 삽입)하고, 유체 또는 혈액을 흡수하고, 부비강 수술 후 부비강 내의 유착을 방지하기 위해 사용된다. 현재 시장에 존재하는 종래 비강 스텐트의 문제점은 수술 후 이들을 제거하여야 한다는 것이다. 비강 스텐트를 제거하면 환자에게 고통을 줄 수 있으며 흉터나 재-출혈을 유발할 수 있다. 또한, 용해가능하거나 단편화될 수 있는 종래의 스텐트들은 어떠한 치료 효과도 제공하지 않을 수 있으며, 결과적으로 스텐트에 사용된 특정 물질들로 인하여 감염을 유발할 수 있다.

**발명의 내용**

**해결하려는 과제**

- [0007] 본 발명은 키토산, 제1 다당류 및 제2 다당류의 혼합물로부터 유도된 용해가능한 스폰지를 포함하는 이식가능한 물품에 관한 것이다. 혼합물 다당류는 키토산 또는 이의 유도체가 아니며, 또한 상이한 수평균 분자량을 갖는다. 이와 관련하여, 제1 다당류 및 제2 다당류는 동일하거나 상이한 다당류일 수 있다. 생성된 용해가능한 스폰지는 압축된 형태로 포장되고 판매될 수 있고, 치료 부위에 이식하기 위하여 원하는 크기 또는 형태로 재단될 수 있으며, 이식 전 또는 후에 수화될 수 있다. 본 발명의 실시에는 출혈을 조절하고, 유착을 방지하고, 상처 치유를 돕고, 항균 효과를 제공하고 배액(drainage)을 흡수할 수 있다. 치료 부위에 이식한 후에, 스폰지는 신체에 흡수될 수 있거나 예를 들어, 기계적 강도의 감소에 의해 기계적으로, 또는 예를 들어, 수평균 분자량의 감소에 의해 화학적으로 단순히 용해될 수도 있다. 스폰지가 용해되면 고통스러운 나팔 패킹 제거 및 2차의 수술 후 절차가 필요하지 않다.
- [0008] 본 발명의 특정 실시예에서, 용해가능한 스폰지는 키토산, 제1 다당류 및 제2 다당류로부터 유도된 혼합물이다. 상이한 수평균 분자량 특성을 갖는 2 개의 다당류를 사용하여 스폰지의 기계적 특성을 제어할 수 있다. 본 발명의 개시 내용을 알고있는 당업자는 원하는 스펀트 특성들을 달성하기 위하여 키토산 및 다당류의 양을 선택할 수 있으며, 또한 동시에 시간에 따라 적절한 용해 속도를 정할 수 있다.
- [0009] 본 발명에 따르면, 130 만 이상의 수평균 분자량을 갖는 제1 다당류가 선택된다. 제1 다당류는 수평균 분자량이 50 만 내지 130 만 미만인 제2 다당류와 결합된다. 생성된 용해가능한 스폰지는 압축 시험에 따라 적어도 20g의 습식 압축 강도 또는 건식 압축 강도 중 하나 이상을 나타낸다. 건식 압축 강도는 스폰지가 찢어지거나 부러지거나 박리(flaking)없이 계속 사용될 수 있도록 유연한 상태를 유지하는 능력을 나타낸다. 습식 압축 강도는 스폰지가 적용시 형상 또는 형태를 유지하는 능력을 나타내고, 이에 의해 바람직한 수준의 스펀트 기술을 달성할 수 있다.
- [0010] 본 발명은 다른 측면에서, 이식가능한 물품을 제조하는 방법을 제공하며, 방법은 키토산, 제1 다당류 및 제2 다당류를 함유하는 용액을 제공하는 단계; 용액을 냉동시키는 단계; 용액을 동결 건조하여 스폰지를 형성시키는 단계; 밀봉된 패키지 내에 스폰지를 포장하고 스폰지를 살균하는 단계를 포함한다. 방법은 재수화될 때 용해가능한 스폰지로서 사용하기에 적합한 이식가능한 물품을 형성한다.
- [0011] 본 발명은 다른 양상에서, 조직 및 다른 신체 구조를 치료하는 방법을 제공하며, 방법은 키토산, 제1 다당류 및 제2 다당류를 포함하는 스폰지를 적용하는 단계를 포함하되, 다당류들은 상이한 수평균 분자량을 갖는다.

**도면의 간단한 설명**

- [0012] 도 1은 본 발명에 의한 스폰지의 사시도이다;
- 도 2는 본 발명에 의한 압축된 상태의 스폰지의 사시도이다; 및
- 도 3은 본 발명의 일 구현예에 의한 시간 경과에 따른 치료제의 존재를 도시한 그래프이다.

**발명을 실시하기 위한 구체적인 내용**

- [0013] 다음의 상세한 설명은 특정 실시예들을 설명하는 것으로 제한적인 의미로 해석되어서는 안된다. 본 명세서에서 모든 중량, 양 및 비율은 달리 명시하지 않는 한 중량(weight) 기준이다. 이하 표시된 용어의 의미는 다음과 같다:
- [0014] 용어 "접착"은 신체 조직 또는 보철 물질이 조직에 함께 부착(sticking)되어 오랜 기간 동안 긴밀히 접촉하도록 조직과 조직이 서로 부착되거나, 또는 정상적으로 개방된 공간을 가로질러 신체 구조, 인공 재료들 또는 조직을 서로 연결하는 조직의 형성을 의미한다.
- [0015] "항균성"은 황색 포도상 구균(*Staphylococcus aureus*), 녹농균(*Pseudomonas aeruginosa*), 폐렴연쇄상구균(*Streptococcus pneumonia*), 인플루엔자 균(*Haemophilus influenzae*), 모락셀라카타랄리스(*Moraxella catarrhalis*), 표피 포도구균(*Staphylococcus epidermidis*), 대장균(*Echerichia coli*), 시트로박터 프라우디(*Citrobacter freundii*), 엔테로박터 에어로게네스(*Enterobacter aerogenes*), 폐렴간균(*Klebsiella pneumonia*), 프로테우스 미라빌리스(*Proteus mirabilis*), 세라티아 마르세센스(*Serratia marcescens*), 부생성 포도상구균(*Staphylococcus saprophyticus*), 마이크로코커스 루테우스(*Micrococcus luteus*), 스트렙토코커스 뮤탄스(*Streptococcus mutans*), 디프테리아균(*Corynebacterium diphtheria*), 또는 코리네박테리움 투베르쿨로스테인icum(*Corynebacterium tuberculostearicum*)로 구성되는 하나 이상의 개체군에서 90 %를 초과하는 수치 감소 (즉, 적어도 1-로그 차수 감소)를 유발할 수 있는 능력을 의미한다.

- [0016] "용해가능한(dissolvable)"이란 물질과 관련하여 사용될 때 해당 물질이 신체에 흡수되거나 기계적 작용이나 화학적 작용에 의해 용액으로 분해되거나 전달될 수 있는 것을 의미한다.
- [0017] "유체"는 물질과 관련하여 사용될 때 그 물질이 저장 모듈러스( $G'$ )보다 큰 손실 모듈러스( $G''$ )와 1보다 큰 손실 탄젠트( $\tan \delta$ )를 갖는 액체를 의미한다.
- [0018] "겔"이란 물질과 관련하여 사용될 때 그 물질이 변형가능하고(즉, 고체가 아님),  $G''$ 는  $G'$ 보다 작고  $\tan \delta$ 는 1보다 작다는 것을 의미한다.
- [0019] "수화된"이란 용어는 본원의 장치 또는 물질과 관련하여 장치 또는 물질이 흡수를 통해 물을 함유하는 것을 의미한다. "완전히 수화된" 장치 또는 물질은 추가 수분을 흡수할 수 없다. "부분적으로 수화된" 장치 또는 물질은 추가 수분을 흡수할 수 있다.
- [0020] "점막접착성(mucoadhesive)"은 물질 또는 장치가 상피를 덮는 점액에 접착되는 것을 의미한다.
- [0021] "비강 또는 부비강(nasal or sinus cavities)"은 코와 부비동 내에서 정상적으로 공기가 채워진 통로들 및 챔버들을 정의하는 다양한 조직을 의미하며, 비공 또는 비후, 비관 또는 비갑개, 전두(frontal), 사골(ethmoid), 나비뼈(sphenoid) 및 상악동, 부비동 소공(sinus ostia) 및 코인두(nasopharynx)를 포함하되 이에 한정되지 않는다.
- [0022] "다당류"는 다당류 및 개질된 다당류의 유도체뿐만 아니라 개별적인 다당류 종류들 및 개질된 개별 다당류 종류들의 유도체들을 포함한다. 예를 들어, 용어 "하이드록시에틸 셀룰로오스(hydroxyethyl cellulose)"는 하이드록시에틸 셀룰로오스 유도체 및 개질된 하이드록시에틸 셀룰로오스를 포함한다.
- [0023] 도 1은 본 발명에 의한 압축되지 않은 상태의 스폰지의 실시예(30)를 도시하고, 도 2는 압축된 상태의 스폰지의 실시예(40)를 도시한다. 수화 이전의 비 압축 형태에서, 스폰지(30)는 키토산 및 키토산과 상이한 2 이상의 다당류로 형성된 본질적으로 무수 다공성 다당류 매트릭스를 제공한다. 스폰지(40)와 같은 압축된 스폰지는 대향 플레이트들(platens)을 구비한 프레스, 캘린더링 롤러들(calendaring rollers), 외부 공기 압력 또는 내부 진공이 가해진 플라스틱 백, 사용자의 손, 및 당업자에 의해 구상될 수 있는 다른 압축 기술들을 포함하는 다양한 기술들을 이용하여 형성될 수 있다. 개시된 스폰지의 압축되거나 압축되지 않은 형태는 의료 절차에 사용될 수 있다. 치료 부위에 스폰지(30) 또는 스폰지(40)와 같은 스폰지를 위치시키기 이전에, 스폰지는 원하는 크기 또는 형태로 트리밍될 수 있다(예를 들어, 트리밍이 제조 현장에서 행해지는 경우에 적합한 펀치 및 다이 또는 트리밍이 배치시에 이루어지는 경우에 가위 또는 메스를 사용). 이후, 트리밍되지 않은 스폰지 또는 트리밍된 스폰지는 의도된 장소에서 이식 전 또는 이식 후에 수화될 수 있다. 이전에 압축된 경우, 스폰지는 치료 부위에 삽입되기 전, 삽입되는 동안 또는 삽입된 후에 팽창될 수 있다.
- [0024] 본 발명의 용해가능한 스폰지의 실시예는 키토산, 제1 다당류 및 제2 다당류의 혼합물을 포함한다. 혼합물의 다당류들은 키토산 또는 이의 유도체들이 아니며, 또한 상이한 수평균 분자량을 갖는다. 분자량이 상이하기 때문에, 특정 실시예들은 제1 다당류 및 제2 다당류 모두와 동일한 다당류를 사용할 수 있다.
- [0025] 키토산, 제1 다당류 및 제2 다당류와 같은 성분들의 조합은 스폰지의 기계적 특징들의 설계 및 제어를 가능하게 한다. 예를 들어, 용해가능한 스폰지는 건식 및 습윤 모두의 압축 강도 값을 가지므로 바람직한 수준의 스텐트 기술을 가능하게 한다. 설계된 기계적 특징들은 찢어지거나, 파괴되거나, 박리되지 않고 비강 내에서의 위치결정 중에 물리적 형태의 스폰지를 유지하도록 선택된다. 그러나, 기계적 특징들은 초기 적용시 스폰지에 악영향을 미치지 않으며, 비강 내에서 제 위치에 있을 때 비강을 통한 자연 배액을 방해하지 않는다. 또한, 적어도 부분적으로 수화된 경우, 용해가능한 스폰지는 점막접착성이며, 따라서 용해될 때까지 원하는 시간 동안 스폰지를 제 위치에 유지시킨다.
- [0026] 키토산은 개시된 용해가능한 스폰지를 형성하는데 유용한 성분 중 하나로 사용되는 다당류 중 하나이다. 키토산은 키토산 및 변형된 키토산의 유도체들을 포함한다. 키토산 및 이들의 염들(시트르산염, 질산염, 락트산염, 인산염, 염화물 및 글루탐산염을 포함)의 비제한적인 예는 키토자임 에스. 에이.(KitoZyme S.A.), 플루카 화학(Fluka Chemie AG), FMC 바이오폴리머 AS의 노바매트릭스(NovaMatrix unit of FMC BioPolymer AS), 헤페 메디컬 키토산(Heppe Medical Chitosan GmbH) 및 시그마-알드리치(Sigma-Aldrich Co.)를 포함하는 다양한 상업적 공급처로부터 얻을 수 있다. 키토산은 또한 가수분해에 의한 키틴(폴리-N-아세틸-D-글루코사민)의 탈 아세틸화를 통해 N-아세틸기를 제거함으로써 합성될 수 있다. 생성된 올리고머 또는 중합체는 복수의 반복 단위들(예를 들어, 약 2 내지 약 10,000 반복 단위, 약 60 내지 약 600 반복 단위, 또는 선택된 최종 용도에 대하여 요구되

는 것과 같은 다른 양)을 갖는다. 반복 단위의 일부 또는 전부는 탈아세틸 아미노기(예를 들어, 총 반복 단위의 약 30 내지 약 100 % 또는 약 60 내지 약 100 %)를 포함하고, 아세틸화 아미노기를 함유하는 나머지 반복 단위(있는 경우)를 포함한다. 키토산은 글루코사민 단량체로 구성된 양이온성 중합체이며, 약 400 내지 약 2000 kDa, 약 10 내지 약 500 kDa 또는 약 10 내지 약 100 kDa와 같은 다양한 수평균 분자량을 가질 수 있다. 키토산은 예를 들어, 약 50 kDa 미만의 수평균 분자량을 갖는 초저 분자량 물질, 약 50 내지 약 200 kDa의 수평균 분자량을 갖는 저 분자량 물질, 약 200 내지 500 kDa의 수평균 분자량을 갖는 중간 분자량 물질 또는 약 500 kDa 초과 수평균 분자량을 갖는 고 분자량 물질일 수 있다.

[0027] 키토산 유도체들은, 예를 들어 하나 이상의 히드록실기 또는 아미노기가 유도체의 용해도 또는 점착 특성을 변경시키기 위한 목적으로 변형된 유도체들로도 사용될 수 있다. 예시적인 유도체들은 티올화된(thiolated) 키토산 및 예를 들어, 카르복시메틸화, 아세틸화, 알킬화 또는 설폰화된 비-티올화된 키토산(예를 들어, 0-알킬 에테르, 0-아실 에스테르, 양이온화된 트리메틸 키토산 및 폴리에틸렌 글리콜로 변형된 키토산) 유도체들을 포함한다. 키토산 유도체들은 다양한 공급처에서 얻을 수 있다. 예를 들어, 티올화된 키토산은 ThioMatrix Forschungs Beratungs GmbH 사 및 Mucobiomer Biotechnologische Forschungs-und Entwicklungs GmbH 사로부터 입수될 수 있거나 예를 들어 공개된 PCT 출원 WO 03/020771 A1에 기술된 바와 같은 키토산과 적합한 티올화 반응물과의 반응에 의해 제조될 수 있다.

[0028] 일부 실시예들에서 용해가능한 스폰지의 형성 및 적용에 적합한 특정 키토산 유도체는 키토산 하이드로 클로라이드(chitosan hydrochloride)이다. 6.6(산성 환경) 이하의 pH에서 키토산 하이드로 클로라이드는 항균 특성 및 지혈 특성을 제공하므로, 이 특정 키토산 유도체가 포함된 용해가능한 스폰지에 추가 효능을 추가한다. 아세트(acetic) 환경(pH = 6.6)에서 양전하된 키토산의 정전기력은 음전하를 띤 박테리아 세포막 벽으로 끝된다. 이러한 전하 상호작용은 항균 효과 수준을 제공하여 박테리아가 복제되는 것을 방지한다. 상업적으로 입수가능한 키토산 하이드로 클로라이드의 예는 헤페 메디컬 키토산(Heppe Medical Chitosan GmbH, Halle)(독일)사로부터 입수가능한 키토산 HCl이다.

[0029] 키토산 내에 용해가능한 스폰지를 형성하는 제1 및 제2 다당류는 수평균 분자량이 다양한 서로 다른 다당류 또는 동일한 다당류일 수 있다. 비 제한적인 예로는 셀룰로오스 한천(celluloses agars), 알긴산염(alginates), 카라기난(carrageenans), 키틴(chitins), 콘드로이틴 설페이트(chondroitin sulfates), 덱스트란스(dextrans), 갈락토만난(galactomannans), 글리코겐, 히알루 론산, 전분, 셀룰로오스 및 용해가능한 스폰지로 형성될 수 있는 기타 생체 적합성 다당류가 포함된다. 유도체들(산화된 다당류 및 염 포함) 및 다당류들(유도체들 포함)의 혼합물들이 또한 사용될 수 있다.

[0030] 특정 실시예에서, 셀룰로오스는 용해가능한 스폰지를 형성하는데 사용되는 제1 다당류 및 제2 다당류로서 사용될 수 있다. 비-제한적인 예로는 카르복시 메틸 셀룰로오스, 메틸 셀룰로오스, 에틸 셀룰로오스, 하이드록시 프로필 셀룰로오스, 하이드록시프로필 메틸 셀룰로오스 및 헤미셀룰로오스뿐만 아니라 산화 셀룰로오스를 포함하는 이의 유도체들을 들 수 있다. 용해가능한 스폰지를 형성하기에 적합한 실시예는 제1 다당류로서 하이드록시 에틸 셀룰로오스와 키토산을 갖는 제2 다당류를 통합한다.

[0031] 예시적인 셀룰로오스 재료들은 Dow Wolff Cellulosics(예를 들어, WALOCEL™ CRT 계열 나트륨 카르복시메틸 셀룰로오스 제품), Hercules, Inc.(예를 들어, AQUALON™ 셀룰로오스 겜 및 카르복시메틸 셀룰로오스 제품), Ashland(Natrosol 계열) 및 Sigma-Aldrich(예를 들어, No. C4021 미립자 셀룰로오스)를 포함하는 다양한 상업적 공급처로부터 취득될 수 있다. 셀룰로오스 재료는 바람직하게는 미립자 형태, 예를 들어, 평균 입자직경이 약 1 mm 미만, 약 100 μm 미만, 약 1 내지 약 80 μm, 또는 1 μm 미만인 자유-유동성 과립(free-flowing granules) 형태로 취득된다.

[0032] 다당류의 수평균 분자량은 용해가능한 스폰지의 비제한적으로 건조 압축 강도, 습윤 압축 강도, 용해 시간, 수화, 시간, 기공 크기 및 밀도를 포함하는, 원하는 물리적 특성들을 달성하도록 선택된다. 다당류 및 그 분자량의 선택은 고 분자량 및 저 분자량의 비율을 변경함으로써 스폰지 건조/습식 압축 강도, 용해 시간, 수화 시간, 기공 크기 및 밀도를 조절하는 능력을 제공한다. 고 분자량 물질은 이러한 특성들을 증가시킬 수 있는 반면 저 분자량 물질은 특성들을 감소시킬 수 있다.

[0033] 조합된 혼합물 중의 성분들의 양은 스폰지의 원하는 물리적 특성들을 달성하도록 변경될 수 있다. 예를 들어, 키토산, 제1 및 제2 다당류의 비율은 적절한 기계적 강도를 달성하고 충분한 스텐트 기능 및 용해 속도를 허용하도록 선택될 수 있다. 제1 및 제2 다당류는 예를 들어 약 99 % 내지 약 1 %의 제1 다당류 및 약 1 내지 약 99

%의 제2 다당류, 또는 약 80 내지 약 20 %의 제1 다당류 및 약 20 내지 약 80 %의 제2 다당류 또는 약 60 % 내지 약 40 %의 제1 다당류 및 약 40 내지 약 60 %의 제2 다당류를 포함할 수 있다. 전체적으로 다당류와 키토산의 혼합물은 약 20 % 내지 80 % 또는 80 % 내지 20 %이다.

[0034] 본 발명의 용해가능한 스폰지는 다른 첨가제들 또는 보조제들을 추가로 포함할 수 있다. 비 제한적인 예는 비수성 용매, 산, 염기, 완충제, 항균제, 치료제 및 기타 보조제들을 포함한다.

[0035] 키토산, 제1 다당류 및 제2 다당류의 선택에 기초하여 개시된 용해가능한 스폰지는 별도의 항균제를 첨가할 필요 없이 본질적으로 항균성일 수 있다. 바람직한 경우 별도의 항균제를 사용할 수 있다. 이러한 항균제의 유용한 목록은 예를 들어 미국 공개특허 제 US2007/0264310 A1에 개시된다. 특정 실시예들에서, 적어도 부분적으로 수화될 때 용해가능한 스폰지는 로그 감소 테스트(Log Reduction Test)에 따라 24 시간에서 7 일 사이의 항균 효과가 적어도 4 로그 감소의 효과를 갖는다. 로그 감소 테스트는 본 발명의 실시예 항목에 설명된다.

[0036] 개시된 용해가능한 스폰지에 사용될 수 있는 예시적인 치료제들은 진통제(analgesics), 항콜린제(anti-cholinergics), 항균제(anti-fungal agents), 항히스타민제(antihistamines), 스테로이드성 또는 비-스테로이드성 소염제(steroidal or non-steroidal anti-inflammatory agents), 항기생충 제(anti-parasitic agents), 항바이러스제(antiviral agents), 생물학적 조성물(biostatic compositions), 화학요법/항신생물 제(chemotherapeutic/antineoplastic agents), 사이토킨(cytokines), 충혈 완화제(decongestants), 지혈제(예를 들어, 트롬빈), 면역 억제제(immunosuppressors), 점액 용해제(mucolytics), 핵산, 펩타이드, 단백질, 스테로이드, 혈관수축제(vasoconstrictors), 비타민, 이들의 혼합물 및 당업자에게 공지된 다른 치료 물질들을 포함하는, 의도된 치료 부위에서의 사용에 적합한 임의의 물질들을 포함한다. 이러한 치료제의 유용한 목록은 예를 들어 언급된 미국공개공보 제US2007/0264310 A1호에 개시된다. 특정 실시예에 통합된 치료제는 스테로이드로 수화될 때 적어도 14 일 동안 활성을 유지할 수 있다. 치료제는 스폰지의 용해 시간(예를 들어, 적어도 14 일) 동안 활성을 유지한다.

[0037] 개시된 재수화성 겔 조성물 및 스폰지에 포함될 수 있는 다른 보조제는 염료, 안료 또는 다른 착색제들(예를 들어, FD & C 레드 No. 3, FD & C 레드 No. 20, FD & C 옐로우 No. 6, FD & C 블루 No. 2, D & C 그린 No. 5, D & C 오렌지 No. 4, D & C 레드 No. 8, 카라멜, 이산화티타늄, 비트 또는 베타-카로틴과 같은 과일 또는 식물성 착색제, 강황, 파프리카 및 당업자에게 공지된 다른 물질들; 인디케이터들(indicators); 아니스 오일(anise oil), 체리, 계피 오일, 감귤 오일(예를 들어, 레몬, 라임 또는 오렌지 오일), 코코아, 유칼립투스, 약초 방향제(예를 들어, 정향유, 세이지 유 또는 계수나무 유), 유당, 말토스, 멘톨, 페퍼민트 오일, 사카린, 사이클라민산나트륨(sodium cyclamate), 스피어민트 오일, 소르비톨, 수크로즈, 바닐린, 윈터그린 오일, 자일리톨 및 이들의 혼합물; 항산화제; 소포제; 및 증점제(thickeners) 및 요변성제(thixotropes)를 포함하는 레올로지 개질제들(rheology modifiers)을 포함한다. 개시된 재수화성 겔 조성물 및 스폰지는 바람직하게는 환자 조직 또는 구조물, 예를 들어 비강 또는 부비강 내의 점막 조직에 잠재적으로 해를 끼칠 수 있는 성분들을 함유하지 않는다.

[0038] 용해가능한 스폰지는 키토산, 제1 다당류 및 제2 다당류를 혼합하여 용액을 형성함으로써 생성된다. 제1 다당류의 수평균 분자량은 130 만 이상이며, 제2 다당류의 수평균 분자량은 50 만 내지 130 만 미만 또는 50 만 미만이다. 특정 실시예에서, 생성된 용액은 225 1/s 및 25 °C의 순수 속도(shear rate)에서 0.05 Pa/s 이상의 점도를 가질 수 있다. 또한, 특정 실시예들에서, 용액은 원하는 기계적 강도를 갖는 스폰지의 충분한 형성을 보장하기 위해 0.5 중량% 이상의 고체 함량을 갖는다. 용액의 pH는 용액의 형성 동안, 특히 특정 성분을 첨가하면서 용해도를 향상시키는 동안 조정될 수 있다. 냉동 전의 용액의 전체 pH는 염산 또는 수산화 나트륨과 같은 통상적으로 인지되는 산 또는 염기를 사용하여 약 4 내지 약 6의 수준 또는 범위로 최종적으로 개질될 수 있다. 이어서, 용액을 스폰지 내에서 큰 결정들의 형성을 방지하기에 충분한 온도로 동결 건조(냉동 건조)시킨다. 예시적인 온도 범위는 약 -20 °C 내지 -40 °C이다. 기존의 동결 건조 방법은 용해가능한 스폰지를 형성하는데 적합하다. 동결 건조에 대한 온도 및 압력 범위는 일반적으로 용액의 응고점(즉, -40 °C, 2255mT)에 의해 결정된다.

[0039] 특정 실시예에서, 동결 건조 주기는 물질을 5 °C(지속 시간 60 분)로 냉각 한 다음 -3 °C까지 경사 냉각(20 분간 지속)시키는 것을 포함할 수 있다. 그런 다음 물질을 -3 °C에서 120 분간 유지한 다음 -40 °C(120 분 지속)까지 경사 냉각 시킨 다음 스폰지가 건조해질 때까지 최종적으로 -40 °C(지속 시간 120 분)에서 유지한다. 또한 특정 실시예에서, 축합 반응을 통해 용해가능한 스폰지의 탈수 열가교 결합(dehydrothermal crosslinking)을 갖는 것이 가능하다. 그러나, 본 발명의 용해가능한 스폰지는 가교 결합되지 않는 것이 바람직하다. 키토산은 주로 이온 결합을 통해 셀룰로오스와 상호 작용할 수 있다.

- [0040] 개시된 용해가능한 스폰지는 일반적으로 최종 사용자에게 수송되기 이전에 멸균될 수 있는 적합한 밀봉 포장 내에 배치 될 것이다. 적합한 형태의 이온화 방사선은 감마선, 자외선, X-선 또는 전자 빔(E-Beam) 방사선을 포함한다. 감마 방사선 또는 전자 빔 처리와 같은 멸균 절차를 사용하여 제어된 사슬 절단을 발생시킴으로써 추가 특성 맞춤화가 수행될 수 있다. 콜드 이온화 방사선 멸균(cold ionizing radiation sterilization)(예를 들어, 콜드 전자 빔 살균)이 사슬 절단 정도를 제한하기 위해 사용될 수 있다.
- [0041] 생성된 용해가능한 스폰지는 종래의 비강 스텐트 및 해부학적 스텐트에 비해 개선된 스텐팅 성능을 가능하게 하는 물리적 특성들의 바람직한 조합을 나타낸다. 용해가능한 스폰지는 본 명세서의 실시예 부분에 기재된 압축 시험에 따라 적어도 20 g의 습윤 압축 강도 또는 건식 압축 강도 중 하나 이상을 나타낸다. 특정 실시예들에서, 압축 시험에 의하면 습윤 압축 강도 또는 건조 압축 강도는 40 g 이상, 80 g 이상, 또는 100 g 이상이다.
- [0042] 일 양상에서, 적어도 부분적으로 수화될 때 용해가능한 스폰지는 또한 점막접착성(mucoadhesive)일 수 있다. 용해가능한 스폰지의 다양한 실시예들은 본 발명의 실시예 부분에 기재된 접착력 테스트에 따라 적어도 20 그램 이상의 점막접착력(mucoadhesive force)을 나타낼 수 있다. 다른 실시예들은 접착력 테스트에 따라 적어도 30 그램 이상의 점막접착력을 나타낼 수 있다.
- [0043] 일부 실시예들에서, 용해가능한 스폰지는 신속하게 수화되고 상당한 양의 유체를 보유할 수 있는 용량을 갖는다. 용해가능한 스폰지는 유체 흡수 시험(Fluid Absorption Test)에 따라 30 초 이내에 물에서 하나 이상의 완전한 수화를 나타낼 수 있거나, 초기 건조 중량의 10 배 초과, 20 배 초과 또는 심지어 30 배 초과 유체 흡수를 나타낼 수 있다. 또한 본 발명의 결과적인 스폰지는 목표된 시간에 걸쳐 충분한 스텐트 기능을 제공하도록 선택적으로 설계된 바람직한 용해 속도를 나타낸다. 본원의 특정 실시예는 하기 실시예에 기재된 용해 시험(Dissolution Test)에 따라 1 일 이상의 용해 속도를 나타낸다.
- [0044] 개시된 용해가능한 스폰지는 치료 부위에 위치시키거나 삽입하기 전에 수화될 수 있거나, 건조한 상태에 놓여질 수 있고, 그 후 원위치(*in situ*)에서 수화될 수 있다(예를 들어, 외부적으로 공급된 수화용 유체의 첨가, 내인성 유체의 흡수 또는 이들 모두를 통해). 스폰지의 수화는 비교적 간단하며, 스폰지를 물 또는 다른 바람직한 성분들을 함유하는 수용액에 담그거나 포화시킴으로써 수행될 수 있다. 예를 들어, 생리 식염수는 선호되고 용이하게 이용가능한 수화 용액일 수 있고, 바람직하게 인산 완충 생리식염수(phosphate buffered saline, PBS)와 같은 다른 재료들이 사용될 수 있다.
- [0045] 예를 들어, 폴립 또는 부종성 조직으로부터 유체를 제거하기 위해 조직으로부터 물을 제거하는 것이 바람직한 경우, 고 삼투압 제제가 개시된 수화성 겔 조성물 및 스폰지에 사용될 수 있다. 예시적인 고 삼투압 제제들은 점액층의 삼투 함량을 직접적으로 또는 간접적으로 변화시키는 조직 또는 물질로부터 물을 흡수하는 푸로세미드(furosemide), 염화나트륨 겔 및 다른 염 제제들을 포함한다. 수용성 키토산 염 제형인 키토산 HCL은 또한 고삼투 기능을 제공할 수 있으며, 이의 삼투압은 스폰지 내 농도와 직접적으로 관련된다. 스폰지에 함유된 키토산은 조직 치유를 위한 과삼투 환경을 제공한다. 치료제의 서방성 또는 지연성 방출이 바람직한 경우, 방출제 개질제(release agent modifier)가 또한 포함될 수 있다.
- [0046] 개시된 용해가능한 스폰지는 바람직하게 박테리아 생물막을 파괴하고 그 회복을 저지하는 다단계 치료 요법의 일부로서 사용될 수 있다. 예를 들어, 세정/교란(Cleansing/Disrupting), 킬링(Killing), 통기, 보호/코팅 및 치유로 광범위하게 분류될 수 있는 일련의 단계들이 수행될 수 있다. 세정/교란 단계는 용매화 시스템을 투여함으로써 수행될 수 있다. 킬링 단계는 적절한 항균제를 치료 부위에 적용함으로써 수행될 수 있다. 이는 예를 들어, 별도로 적용되는 조성물로서, 용매화 시스템에 항균제를 포함하거나, 또는 용매화 시스템 및 별도로 적용되는 조성물 모두에 항균제를 포함시킴으로써 달성될 수 있다. 항균제는 또한 수술 후에 도포되거나 투여될 수 있다. 통기 단계는 예를 들어, 코 적용들에 대한 부비동 또는 부비동 소공인 폐색된 또는 부분적으로 폐색된 통로들을 개방함으로써 공기 통로를 제공하거나 처리된 조직에 대한 공기 통로를 개선시킴으로써 수행될 수 있다. 이것은 예를 들어 폐쇄된 조직 구조를 외과적으로 제거하거나 수동으로 그러한 구조들을 대체함으로써 달성될 수 있다. 보호/코팅 단계는 이렇게 처리된 조직의 적어도 일부를 개시된 용해가능한 스폰지로 덮음으로써 수행될 수 있다. 치유 단계는 세정, 보호 및 밀봉된 조직 표면을, 예를 들어, 염증 반응, 식균 작용, 점막 재형성, 교정 또는 정상 기능의 전체 또는 부분 복원의 조절과 같은 하나 이상의 치유 메카니즘들을 통해 정상 상태로 돌아가도록 허용함으로써 수행될 수 있다. 다중-단계 치료 요법은, 바람직하게 큰 고체 덩어리들을 흘리지(shedding) 않고, 예를 들어, 1 일 이상, 3 일 이상 또는 약 4 내지 14 일 동안인, 원하는 시간 내에 치료 부위로부터 사라지도록 스폰지가 충분히 생분해성이거나, 용해가능하거나, 또는 생체 재흡수성인 세정 단계를 포함하거나 그 다음에 이어질 수 있다. 개시된 방법은 수술을 필요로 하지 않고, 예를 들어 정상적인 흡인/흡입

(aspiration/suction) 기술을 통해 선택적 용매화 시스템을 적용 및 제거하거나, 또는 개시된 겔 조성물 또는 스폰지의 적용에 이어 영향을 받은 조직의 단순 플러싱(flushing)에 의해 유리하게 달성될 수 있다. 비교할 수 있는 일련의 단계들은 중이 또는 내이의 일부 또는 다른 해부학적 위치의 다단계 치료 요법에서 수행될 수 있다. 이러한 요법에 관한 보다 상세한 내용은 미국공개특허 제US2007/0264310 A1호에 개시된다.

[0047] 실시예들

[0048] 용해 및 압축 시험: 12 ml(Monoject) 주사기의 플런저를 제거하고 주사기의 루어 단부에 캡을 놓는다. 8cm 스폰지를 반으로 자르고 스폰지가 아래로 밀린 상태에서 주사기의 개방된 단부에 위치시킨다. 이어서 라이소자임(Lysozyme)(1g/L)이 함유된 1X PBS 용액 약 8ml를 주사기/스폰지에 넣고 스폰지를 수화시킨다. 수화된 스폰지를 테스트할 때까지 37 °C의 오븐에 놓는다. 이 구성은 환자의 생체 내(in-vivo)에서 보이는 계면과 유사한 공기/액체 계면을 생성한다. 10.2 kg 로드 셀을 12 mm 스페이서 블록을 사용하여 MTS 기계(MTS, Eden Prairie, MN)에 부착시킨다. 프로그램 테스트 속도를 1 in/min으로 설정한 다음 상단 압착판을 스페이서 블록의 상단(힘 0 g)에 닿을 때까지 낮춘다. 압착판이 제 위치에 놓이면 힘과 변위가 모두 제로가 된다. 주사기에서 스폰지를 제거하여 하부 압축 압착판 위에 놓는다. 변위가 0이 될 때까지 상단 판을 조정한다. 스폰지가 상부 압착 판에 닿으면 안된다. 지정된 테스트 속도로 자동 프로그램을 실행하고 최대 압축력(그램(grams))을 기록하여 샘플을 10mm 압축한다. 시간이 지남에 따라 스폰지를 압축하는데 필요한 힘은 스폰지 용해 시간(시간이 지남에 따라 사라짐)을 나타낸다. 시간이 지남에 따라 스폰지는 압축 강도가 없는 맑은 젤리 같은 물질로 점진적으로 용해되어 그 시점에서 완전히 용해된 것으로 간주된다. 수행되는 시험에 따라 스폰지는 매일 물로 세척하여 용해를 촉진할 수 있다.

[0049] 건식 압축 시험은 상술한 동일한 기술을 사용하여 수행되지만 스폰지는 시험 전에 수화되지 않으며 주사기 또는 리소자임 용액을 사용하지 않는다.

[0050] 접착력 시험: 8cm 스폰지를 반으로 자르고 개별 트레이들에 위치시키고 스폰지를 물(8ml)로 수화시킨다. 그 후, 샘플을 실온에서 밤새 건조시킨다. 블랙 소프트 00 고무 ½ 구체(직경 2)는 소시지 케이스로부터 콜라겐으로 덮여 있다. 시험하기 전에 표면 수분을 종이 타월로 닦는다. 종이 타월로 닦아서 스폰지에 남아있는 물을 제거한다. 스폰지는 구체와 스폰지가 MTS 기계로 0.45kg의 힘으로 압축되는 바닥 구에 배치된다. 접착력은 상부 콜라겐으로 피복된 구체와 하부 구체상의 스폰지를 분리하는데 필요한 힘의 양(그램)을 측정함으로써 측정된다.

[0051] 로그 감소 테스트: 스폰지는 USP 방법 # 190660 챕터 51에 따라 로그 감소 테스트된다. 3 개의 세균 균주가 사용되었다: 대장균 : ATCC 25922, 녹농균 : ATCC 9027, 및 황색포도상구균 : ATCC 25923. 실시예는 접종전에 무균 식염수 5.0ml로 수화시켰다. 배지는 대두 카제인 다이제스트 배지(soybean casein digest broth) 이다. 접종원 운반체는 식염수 T이고 성장 배지는 Tryptic Soy Agar이고 증화제는 Dey-Engley 배지(Dey-Engley Broth)이다. 스폰지의 항균 효과는 특정 로그 감소 값을 달성하는 시간으로 보고된다.

[0052] 유체 흡수 시험: 체액 흡수 시험은 건조 스폰지 샘플(8cm 길이의 스폰지를 반으로 자른 것(4cm 시험 샘플))의 무게를 측정하여 수행된다. 스폰지는 완전히 수화될 때까지 물에 잠긴다. 스폰지를 완전히 수화하는 시간을 측정하고 기록한다. 완전히 수화된 스폰지의 무게를 잰다. 스폰지 유체 흡수는 완전히 수화된 스폰지 중량을 건조 스폰지 중량으로 나눔으로써 결정된다.

[0053] 물질들

표 1

물질	공급처
키토산 하이드로클로라이드	Heppe Medical Chitosan GmbH, Halle, Germany
하이드록시 에틸셀룰로오스(HEC)(고분자량 ~ 1.3M)	Sigma-Aldrich Co., St. Louis, MO
하이드록시 에틸셀룰로오스(HEC)(중간 분자량 ~ 750k)	Ashland Inc. Covington, KY
인산염 완충 식염수	Sigma-Aldrich Co
리소자임	Sigma-Aldrich Co
수산화나트륨	Thermo Fisher Scientific, Boston, MA
염산	Thermo Fisher Scientific

[0054]

[0055] 실시예 1: 용해 스폰지 형성

[0056] 약 750k의 분자량을 갖는 약 4.8g의 하이드록시 에틸셀룰로오스 및 약 1.3M의 분자량을 갖는 약 3.2g의 하이드록시에틸 셀룰로오스를 비이커에 넣고 완전히 혼합하였다. 이어서, 약 350 ml의 물을 하이드록시에틸 셀룰로오스와 함께 비이커에 첨가하였다. 이어서, 혼합물을 핫 플레이트를 사용하여 약 30-40 °C의 온도로 가열하고, 패들 부착물(paddle attachment)을 구비한 오버헤드 믹서(overhead mixer)가 물질이 투명해지고(흐리지 않음), 모든 응집체들이 완전히 용해될 때까지 1.5-2 시간 동안 약 100-150 RPM에서 작동된다. 하이드록시에틸 셀룰로오스 용액의 pH를 염산을 사용하여 3-4로 조정하였다. 별도로, 약 2 그램의 키토산 HCL을 약 50 ml의 물이 첨가된 비이커에 넣었다. 키토산 하이드로 클로라이드 용액을 키토산 HCL이 완전히 용해되어 황색이 될 때까지 믹싱 로드를 구비한 교반 플레이트를 사용하여 혼합하였다. 키토산 용액을 100-150 RPM으로 교반하면서 하이드록시에틸 셀룰로오스 용액에 첨가한 다음 15-20 분 동안 혼합하여 두 용액을 완전히 혼합하였다. 수산화 나트륨을 사용하여 pH 값을 약 5로 조정하였다. 물질을 거품이 제거될 때까지 몇시간 동안 놓아두어 물질이 깨끗해지고 덩어리가 없어졌다. 생성된 용액을 알루미늄 주형(8cm x 1.5cm x 1.5cm)에 붓고 용기들을 방지하고 매끄러운 표면을 만들기 위해 알루미늄 판으로 덮었다. 그런 다음 알루미늄 몰드를 용액이 동결될 때까지 약 -20 °C의 냉동고에 넣었다. 이어서, 생성된 동결 물질을 -50 °C 및 약 0.05 torr 진공에서 72 시간 동안 동결 건조시켜 스폰지를 형성시켰다. 그런 다음 스폰지를 알루미늄 판의 몰드에서 꺼내 감마선 살균(33-40 kGy) 또는 전자빔 살균(22.5-27.5 kGy) 용으로 포장하였다. 스폰지는 용해 및 압축 시험, 점착력 시험 및 로그 감소 시험에 따라 평가되었다.

[0057] 실시예 2-6: 용액 점도가 스폰지 형성에 미치는 영향

[0058] 2.5 % 고형분을 갖는 실시예 1에 따라 제조된 초기 용액을 2.5 % 내지 1.25 %, 0.625 %, 0.3125 %, 0.151 %, 0.0756 %로 희석(50 % 씩)하여 실시예 2-6을 실시하였다. 이어서, 용액들은 실시예 1과 동일한 방법에 의해 스폰지로 형성되었다. 스폰지들은 고형분 함량이 0.5 중량 % 이상이고 점도가 0.05 Pa/s 이상으로 형성되었다. 점도, 고형분 중량 퍼센트 및 스폰지 품질을 표 2에 나타내었다. 실시예 4, 5, 6(표 2)은 고체 스폰지를 형성하지 않았다.

표 2

희석 실시예	점도 Pa s (@225 1/s)	중량 % (고형분)	스폰지 품질
1	1.405	2.5	우수한 스폰지
2	0.2553	1.25	우수한 스폰지
3	0.05285	0.625	우수한 스폰지
4	0.01345	0.3125	스폰지 아님
5	0.008495	0.151	스폰지 아님
6	0.006185	0.0756	스폰지 아님

[0059]

[0060] 실시예 7-9: 점착력 시험

[0061] 실시예에 따라 제조된 스폰지를 반으로 절단하고 개별 트레이들(1/2 스폰지)에 넣고 물(8ml)로 수화시켰다. 스폰지들을 실온에서 밤새 건조시켰다. 이어서 스폰지들의 점착력을 시험하였다. 표 3에 기재된 결과는 수화 스폰지가 37 gf(grams-force)의 평균 점착력을 가진 점막점착성임을 나타낸다.

표 3

실시예	점착력 (gf)
7	28.542
8	44.204
9	39.068

[0062]

[0063] 실시예 10: 치료법을 이용한 용해 시험.

[0064] 약물 치료제를 사용하여 실시예 1에 따라 제조된 스폰지를 수화시키고, 상기 해리 시험에 따라 스폰지를 평가하였다. 약제 A 약물 치료제를 사용하여 실시예 1에 따라 제조된 스폰지를 수화시키고, 상술된 용해 시험에 따라 스폰지를 평가하였다. 국소 스테로이드 트리암시놀론(Triamcinolone)(스테로이드 케날로그-40(Kenalog-40)의 활성 성분)을 사용하여 상술된 실시예 1에 따라 생성된 스폰지를 수화시켰다. 트리암시놀론은 상술한 용해 시험에 대하여 물/염분을 대체하였다. 도 3에 도시된 결과는 스폰지가 14 일 이내에 용해되었음을 나타낸다. 또한 도 3은 세정 용액에 존재하는 약물의 평균 농도가 용해 시간 내내 스폰지에 남아 있고 시간이 지남에 따라 스폰지에서 서서히 용출하는 것을 나타낸다.

[0065] 평균 약물 농도는 입증된 HPLC 방법 및 Zorbax Eclipse XDB-C18 "애질런트(Agilent)", Analytical 4.6 x 150mm, 5µm, PN 993967-902, SN USKH031027 컬럼, Zorbax Diol과 함께, PN 820950-911, 4.6 x 12.5mm, 4µm 가드 컬럼(Guard Column)을 사용하여 평가되었다. 입증된 HPLC 방법은 시험 농도 범위(88µg, 44µg, 22µg, 11µg, 5.5µg, 결과 R<sup>2</sup> = 0.99)에 걸쳐서, 3 회 반복하여 5 개의 서로 다른 농도에 대한 재현성 각각의 결과 R<sup>2</sup> = 0.9, 5 회 농도 3 회 반복 일일 정밀도(intra-day precision)(결과 R<sup>2</sup> = 0.9), 88µg/ml 내지 5.5µg/ml 시험 범위(표적 투여 량 40µg/ml) 및 80 % 이상의 정확도로 선형성에 대하여 검증되었다.

[0066] Examples 11-13: 로그 감소 테스트 결과들. 실시예 1에 따라 제조된 스폰지들에 대하여 로그 감소 시험 절차를 수행하였다. 결과를 표 4에 나타내었다.

표 4

실시예 11	유기체: 대장균 ATCC 25922	
	회수된 CFU/실시예	로그 감소
초기 접촉 시간	2.4 x 10 <sup>6</sup>	
24 시간 접촉 시간	1.5 x 10 <sup>2</sup>	4.2
3 일 접촉 시간	< 1.0 x 10 <sup>1</sup>	> 5.4
7 일 접촉 시간	< 1.0 x 10 <sup>1</sup>	> 5.4
실시예 12	유기체: 녹농균 ATCC 9027	
	회수된 CFU/실시예	로그 감소
초기 접촉 시간	2.4 x 10 <sup>6</sup>	
24 시간 접촉 시간	< 1.0 x 10 <sup>1</sup>	> 5.4
3 일 접촉 시간	< 1.0 x 10 <sup>1</sup>	> 5.4
7 일 접촉 시간	< 1.0 x 10 <sup>1</sup>	> 5.4
실시예 13	유기체: 황색포도상구균 ATCC 25923	
	회수된 CFU/실시예	로그 감소
초기 접촉 시간	1.3 x 10 <sup>6</sup>	
24 시간 접촉 시간	< 1.0 x 10 <sup>1</sup>	> 5.1
3 일 접촉 시간	< 1.0 x 10 <sup>1</sup>	> 5.1
7 일 접촉 시간	< 1.0 x 10 <sup>1</sup>	> 5.1

[0067]

[0068] 실시예 14: 유체 흡수 시험 결과:

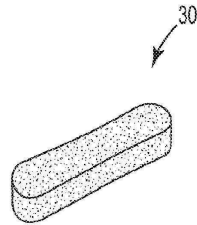
[0069] 실시예 1에 따라 제조된 스폰지로 수분 흡수 시험을 수행하였다. 실시예는 30 초 이하로 물에서의 완전한 수화 및 초기 건조 중량의 34 배 이상의 유체 흡수를 나타냈다.

[0070] 바람직한 실시예를 설명하기 위해 특정 실시예가 도시되고 설명되었지만, 동일한 목적을 달성하도록 계산된 다양한 변경 또는 동등한 구현들이 본 발명의 범위를 벗어나지 않고 도시되고 설명된 특정 실시예를 대체할 수 있다는 것이 당업자에게 자명할 것이다. 이 출원은 본 명세서에서 논의된 바람직한 실시예들의 임의의 개조 또는 변형들을 포함하는 것으로 의도된다. 그러므로, 본 발명은 청구 범위 및 그 균등물들에 의해서만 제한되는 것이

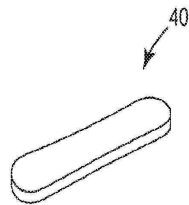
명백하게 의도된다.

도면

도면1



도면2



도면3

