



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2012-0077821
(43) 공개일자 2012년07월10일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)

A01N 25/08 (2006.01) A01N 25/34 (2006.01)
A01N 31/00 (2006.01) A61L 31/00 (2006.01)

(21) 출원번호 10-2010-0139910

(22) 출원일자 2010년12월31일
심사청구일자 2011년10월11일

(71) 출원인

주식회사 삼양바이오팜

서울특별시 종로구 종로33길 31 (연지동)

(72) 발명자

윤혜성

대전광역시 유성구 엑스포로 448, - 103동 1304호 (전민동, 엑스포아파트)

김현균

대전광역시 서구 청사로 5, 106동 1402호 (월평동, 하나로아파트)

(뒷면에 계속)

(74) 대리인

김영철, 김 순 영

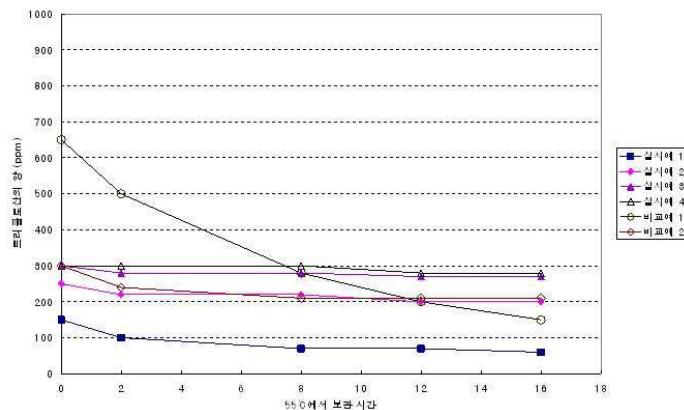
전체 청구항 수 : 총 21 항

(54) 발명의 명칭 매트릭스형 항균 비히클 및 그의 제조방법

(57) 요약

본 발명은 항균제 및 점착제를 포함하는 매트릭스층; 상기 매트릭스층의 한 면에 형성되는 항균제 방출층; 및 상기 매트릭스층의 타 면에 형성되는 박리층으로 이루어지는 매트릭스형 항균 비히클 및 그의 제조방법을 제공한다. 본 발명의 항균 비히클은 의료 용구를 포함하는 패키지 내부에 포함되어 항균제를 의료 장치나 패키지 표면에 지속적으로 방출시킬 수 있으므로 장기 보관시에도 의료 용구나 패키지 표면의 항균제의 농도를 지속적으로 유지시킬 수 있다.

대표도 - 도1



(72) 발명자

신왕수

대전광역시 동구 새울로68번길 7-8 (용운동)

김선우

대전광역시 유성구 엑스포로 501, 청구아파트 10
5동 1306호 (전민동)

특허청구의 범위

청구항 1

항균제 및 점착제를 포함하는 매트릭스층;

상기 매트릭스층의 한 면에 형성되는 항균제 방출층; 및

상기 매트릭스층의 타 면에 형성되는 박리층으로 이루어지는 매트릭스형 항균 비히클.

청구항 2

제1항에 있어서,

상기 항균제는 할로젠화 하이드록실 에테르, 아실옥시디페닐 에테르 또는 이들의 혼합물을 포함하는 것을 특징으로 하는 매트릭스형 항균 비히클.

청구항 3

제2항에 있어서,

상기 항균제는 매트릭스층 조성물 총 중량에 대하여 0.1~80 중량%로 함유되는 것을 특징으로 하는 매트릭스형 항균 비히클.

청구항 4

제1항에 있어서,

상기 점착제는 비수용성 아크릴계 고분자를 포함하는 것을 특징으로 하는 매트릭스형 항균 비히클.

청구항 5

제4항에 있어서,

상기 비수용성 아크릴계 고분자는 2-에틸헥실 아크릴레이트, 비닐아크릴레이트 및 비닐아크릴산으로 이루어진 그룹에서 선택된 하나의 단일 중합체 또는 둘 이상의 공중합체인 것을 특징으로 하는 매트릭스형 항균 비히클.

청구항 6

제4항에 있어서,

상기 점착제는 매트릭스층 조성물 총 중량에 대하여 20~99.9중량%로 함유되는 것 특징으로 하는 매트릭스형 항균 비히클.

청구항 7

제1항에 있어서,

상기 매트릭스층은 계면활성제 및 알코올 중에 하나 이상을 더 포함하는 것을 특징으로 하는 매트릭스형 항균 비히클.

청구항 8

제7항에 있어서,

상기 계면활성제 및 알코올은 1 : 1 내지 1 : 4의 중량비로 포함되는 것을 특징으로 하는 매트릭스형 항균 비히클.

청구항 9

제7항에 있어서,

상기 계면활성제는 비이온성 계면활성제이고, 매트릭스층 조성물 총 중량에 대하여 0.1~30 중량%로 더 함유되는 것을 특징으로 하는 매트릭스형 항균 비히클.

청구항 10

제7항에 있어서,

상기 알코올은 600 달톤 이하의 분자량을 가지는 알코올이고, 매트릭스층 조성물 총 중량에 대하여 1~30 중량%로 더 함유되는 것을 특징으로 하는 매트릭스형 항균 비히클.

청구항 11

제7항에 있어서,

상기 계면활성제는 글리세롤 모노라우레이트, 글리세롤 모노올리에이트, 글리세롤 모노리놀레이트, 글리세롤 트리라우레이트, 글리세롤 트리올리에이트, 글리세롤 트리카프릴레이트, 프로필렌글리콜 모노라우레이트, 프로필렌글리콜 디라우레이트, 카프릴릭/카프릭 트리글리세라이드, 메틸 라우레이트, 메틸 카프레이트, 이소프로필 미리스테이트, 이소프로필 팔미테이트, 에틸 올리에이트, 올레일 올리에이트, 소르비탄 모노라우레이트, 소르비탄 모노올리에이트, 폴리옥시에틸렌 라우릴에테르, 폴리옥시에틸렌 세틸에테르, 폴리옥시에틸렌 스테아릴에테르, 폴리옥시에틸렌 올레일에테르, 폴리옥시에틸렌 스테아레이트, 폴리옥시에틸렌-9-노닐페닐에테르, 폴리에틸렌글리콜-40 하이드로게네이티드 캐스터오일, 폴리에틸렌글리콜-35 캐스터오일, 옥토시놀-11, 트윈의 지방산 에스테르 및 스펀의 지방산 에스테르로 이루어진 그룹에서 선택된 하나 또는 둘 이상의 혼합물인 것을 특징으로 하는 매트릭스형 항균 비히클.

청구항 12

제7항에 있어서,

상기 알코올은 에탄올, 이소프로판올, 부탄올, 벤질알코올, 트리아세틴, 트랜스큐톨, 프로필렌글리콜, 글리세린 및 600달톤 이하의 분자량을 가진 폴리에틸렌글리콜로 이루어진 그룹에서 선택된 하나 또는 둘 이상의 혼합물인 것을 특징으로 하는 매트릭스형 항균 비히클.

청구항 13

제1항에 있어서,

상기 항균제 방출층은 폴리에스테르, 폴리우레탄, 폴리에틸렌 및 레이온으로 이루어진 그룹에서 선택된 하나 이상의 물질로 이루어진 다공성 필름 또는 부직포로 이루어지는 것을 특징으로 하는 매트릭스형 항균 비히클.

청구항 14

항균제 방출층 또는 박리층 상에 항균제 및 점착제를 포함하는 점착용액을 도포하는 단계;

상기 도포된 점착 용액을 건조하여 매트릭스층을 형성하는 단계; 및

상기 매트릭스층 상에 박리층 또는 항균제 방출층을 적층하는 단계를 포함하는 매트릭스형 항균 비히클 제조 방법.

청구항 15

제14항에 있어서,

상기 매트릭스층에서 항균제는 할로젠화 하이드록실 에테르, 아실옥시디페닐 에테르 또는 이들의 혼합물을 포함하고, 점착제는 비수용성 아크릴계 고분자를 포함하는 것을 특징으로 하는 매트릭스형 항균 비히클 제조 방법.

청구항 16

제14항에 있어서,

상기 매트릭스층은 비이온성 계면활성제 및 600 달톤 이하의 분자량을 가진 알코올 중에 하나 이상을 더 포함하는 것을 특징으로 하는 매트릭스형 항균 비히클 제조 방법.

청구항 17

이식 가능한 의료 용구 및 제1항 내지 제13항의 어느 한 항에 따른 매트릭스형 항균 비히클을 포함하는 항균성 의료용구 패키지.

청구항 18

제17항에 있어서,

상기 이식 가능한 의료 용구는 수술용 봉합사, 수술용 메쉬, 봉합사 클립, 봉합사 앵커, 정형외과용 흡수성 핀과 스크류, 유착 방지 메쉬, 유착 방지 필름, 탈장 고정용 장치, 스텐트 및 카테터로 이루어진 군에서 선택되는 것을 특징으로 하는 항균성 의료용구 패키지.

청구항 19

이식 가능한 의료 용구를 제1항 내지 제13항의 어느 한 항에 따른 매트릭스형 항균 비히클에 노출시키는 단계; 및

상기 의료 용구와 상기 매트릭스형 항균 비히클을, 유효량의 항균제를 상기 매트릭스형 비히클로부터 의료 용구로 방출시키기에 충분한 시간, 온도 및 압력 조건에 적용시키는 단계를 포함하는 항균성 의료 용구의 제조 방법.

청구항 20

이식 가능한 의료 용구와 제1항 내지 제13항의 어느 한 항에 따른 매트릭스형 항균 비히클을 패키지 내에 위치시키는 단계; 및

패키지, 의료 용구와 상기 매트릭스형 항균 비히클을, 유효량의 항균제가 상기 매트릭스형 비히클로부터 의료 용구나 패키지로 방출되기에 충분한 시간, 온도 및 압력 조건에 적용시키는 단계를 포함하는 항균성 의료용구의 제조 방법.

청구항 21

제19항 또는 제20항에 있어서,

상기 충분한 온도, 시간 및 압력 조건은 30℃~80℃, 3~19시간, 대기압 또는 감압하인 것을 특징으로 하는 항균성 의료용구의 제조 방법.

명세서

기술 분야

[0001] 본 발명은 항균제를 의료 장치 표면에 지속적으로 방출시키는 항균제 공급원으로서, 의료 장치 보관시 의료 장치 표면의 항균제의 감소를 최소화할 수 있는 매트릭스형 항균 비히클에 관한 것이다.

배경 기술

[0002] 의료 장비, 의료 기기로 환자들을 접촉시키는 경우에는 항상 감염의 위험성이 있다. 특히 신체 내부로 넣어 사용되는 의료 용구는 체내의 조직이나 체액 등과 직접 접촉하게 되어 감염의 위험성이 크게 증가한다. 이러한 감염의 위험성을 줄이기 위하여 감염 억제제를 의료용구에 도입하는 노력이 있어 왔다.

[0003] 종래 트리클로산의 항균성을 이용한 구강청결제 치약 등으로 제형화된 제품들이 시판되고 있다. 또한 의료 장치의 표면에 부착하는 항균제로 사용되는 연구가 다양하게 진행된 바 있다. 미국 특허 제 7,513,093호에는 수술시 사용하는 봉합사에 트리클로산을 코팅하여 제조된 항균봉합사 관련 기술이 기재된바 있다. 구체적으로 트리클로산 항균제를 용매와 혼합하여 봉합사 표면에 코팅하는 방법으로 트리클로산 항균제를 공급하는 기술이 기재된바 있다.

[0004] 그러나, 의료 용구 사용의 충분한 시간 동안 감염 억제 효력을 유지하기 위하여 충분한 양의 항균제를 의료 용구에 도입해야 하는데, 이는 의료 용구 표면 특성에 좋지 않은 영향을 줄 수 있고, 항균성과 함께 세포 독성을 동시에 가질 수도 있다. 또한, 감염 억제제를 포함하는 의료용구가 체내에 사용되는 동안 원하는 수준으

로 감염 억제 활성이 유지되어야 한다.

- [0005] 따라서, 의료 용구 표면 특성에 좋지 않은 영향을 주거나, 세포 독성을 가지지 않는 적절한 양의 항균제를 의료 용구에 도입하면서도 장기간 항균성이 유지되는 기술을 개발할 필요가 있었다.

발명의 내용

해결하려는 과제

- [0006] 본 발명은 상기 문제점을 해결하기 위하여, 항균제를 의료 장치 표면에 지속적으로 방출시킴으로써, 의료 장치의 보관시에 항균제의 감소를 최소화할 수 있는 매트릭스형 항균 비히클을 제공하는 것을 목적으로 한다.

과제의 해결 수단

- [0007] 상기한 목적을 달성하기 위하여, 본 발명은 항균제 및 점착제를 포함하는 매트릭스층; 상기 매트릭스층의 한 면에 형성되는 항균제 방출층; 및 상기 매트릭스층의 타 면에 형성되는 박리층으로 이루어지는 매트릭스형 항균 비히클을 제공한다.
- [0008] 또한, 본 발명은 항균제 방출층 또는 박리층 상에 항균제 및 점착제를 포함하는 점착용액을 도포하는 단계; 상기 도포된 점착 용액을 건조하여 매트릭스층을 형성하는 단계; 및 상기 매트릭스층 상에 박리층 또는 항균제 방출층을 적층하는 단계를 포함하는 매트릭스형 항균 비히클 제조방법을 제공한다.
- [0009] 또한, 본 발명은 이식 가능한 의료 용구를 상기 매트릭스형 항균 비히클에 노출시키는 단계; 및 상기 의료 용구와 상기 매트릭스형 항균 비히클을, 유효량의 항균제를 상기 매트릭스형 비히클로부터 의료 용구로 방출시키기에 충분한 시간, 온도 및 압력 조건에 적용시키는 단계를 포함하는 항균성 의료 용구의 제조방법을 제공한다.
- [0010] 또한, 본 발명은 이식 가능한 의료 용구와 상기 매트릭스형 항균 비히클을 패키지내에 위치시키는 단계; 및 패키지, 의료 용구와 상기 매트릭스형 항균 비히클을, 유효량의 항균제가 상기 매트릭스형 비히클로부터 의료 용구나 패키지로 방출되기에 충분한 시간, 온도 및 압력 조건에 적용시키는 단계를 포함하는 항균성 의료용구의 제조방법을 제공한다.

발명의 효과

- [0011] 본 발명의 항균 비히클은 의료 용구를 포함하는 패키지 내부에 포함되어 항균제를 의료 장치나 패키지 표면에 지속적으로 방출시킬 수 있으므로 장기 보관시에도 의료 용구나 패키지 표면의 항균제의 농도를 지속적으로 유지시킬 수 있다.

도면의 간단한 설명

- [0012] 도 1은 실시예 1-4 및 비교예 1의 매트릭스형 비히클을 의료용 봉합사에 적용하였을 때, 55℃에서 보관일이 경과함에 따라서 봉합사에서 검출된 트리클로산 함량을 비교하여 나타낸 그래프이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

- [0013] 이하, 본 발명을 상세히 설명한다.
- [0014] 본 발명의 항균 비히클은 의료 용구를 포함하는 패키지 내에서 의료 장치나 패키지에 항균제를 부가하는 목적으로 사용된다. 본 발명의 "의료 용구"란 의료 용구, 의료 장치, 수술 시 사용되는 치료 및 보조 기구 등을 포함한다.
- [0015] 본 발명의 일 실시예에 따른 매트릭스형 항균 비히클은, 순차로 적층된 항균제 방출층, 매트릭스층 및 박리층을 포함한다.
- [0016] 본 발명의 일 실시예에서, 상기 항균제는 할로겐화 하이드록실 에테르, 아실옥시디페닐 에테르 또는 이들의 혼합물을 포함할 수 있으나, 이에 제한되는 것을 아니다. 예를 들어 미국 특허 제 3,629,477호에 기재된 것일 수 있으며, 구체적으로, 할로겐화 2-하이드록시디페닐 에테르 및/또는 할로겐화 2-아실옥시 디페닐 에테르, 더 구체적으로 트리클로로산으로 불리는 2,4,4'-트리클로로-2'-하이드록시디페닐 에테르를 사용할 수 있다. 트리클로산은 수술 후 또는 수술 부위의 감염과 관련되는 다수의 미생물에 대해 항균력을 발휘할 수 있다. 이러

한 미생물은 제한 없이 포도상 구균, 표피 포도상 구균, 황색 포도상구균, 메티실린-내성의 표피 포도상구균, 메티실린-내성의 황색 포도상구균 및 이들의 조합을 포함한다.

- [0017] 본 발명의 일 실시예에서, 상기 항균제는 매트릭스층 조성물 총 중량에 대하여 0.1~80 중량%, 구체적으로 10~60중량%으로 포함될 수 있다. 상기 항균제의 함량이 0.1중량% 미만이면, 의료 용구에 부가되는 항균제의 농도가 감소하고 이에 의료 용구의 항균성을 부여하기 어렵고, 80중량%를 초과하면, 항균제가 매트릭스층 내에서 제대로 용해되지 않고 석출될 수 있다. 또한 적정량 이상의 트리클로산이 의료 용구에 부가될 경우 그 의료 용구는 과량의 트리클로산에 의해 독성을 유발할 수 있다.
- [0018] 본 발명의 일 실시예에서, 상기 점착제는 비수용성 아크릴계 고분자를 포함할 수 있다. 비수용성 아크릴계 고분자는 통상적인 경고제(plaster) 등에서 점착제로서 사용되던 수용성 고분자에 비해, 점착력이 우수하고 점착 내구성 또한 우수하다. 또한, 본 발명의 항균제는 물에 거의 녹지 않고(practically insoluble) 용융온도(55~57℃)가 낮아 비수용성 아크릴계 고분자가 용해된 유기 용매에 대해 용해도가 높으므로 매트릭스층 내의 항균제의 농도를 보다 증가시킬 수 있고 초기에 방출되는 양을 조절하면서 서서히 방출되게 할 수 있다. 따라서, 본 발명의 항균 비히클은 1년 이상, 바람직하게는 3년 이상 의료 용구나 패키지 표면이 항균제의 감소 없이 우수한 항균력을 나타낼 수 있다. 또한, 점착 내구성이 뛰어난 비수용성 아크릴계 고분자를 포함한 점착제를 사용함으로써, 점착제의 사용량을 감소시키고, 비히클의 두께를, 예를 들어, 30~300 μm , 바람직하게는 100~200 μm 로 줄일 수 있으므로, 의료 용구 패키지의 디자인 등을 바꾸지 않아도 되는 장점을 가진다.
- [0019] 본 발명의 일 실시예에서, 상기 비수용성 아크릴계 고분자는 2-에틸헥실 아크릴레이트, 비닐아크릴레이트 및 비닐아크릴산으로 이루어진 그룹에서 선택된 하나의 단량체를 중합한 단일 중합체 또는 둘 이상의 단량체를 중합한 공중합체일 수 있으나, 이에 제한되지는 않는다.
- [0020] 본 발명의 일 실시예에서, 상기 점착제는 매트릭스층 조성물 총 중량에 대하여 20~99.9 중량%, 구체적으로 45~85중량%으로 포함된다. 상기 점착제의 함량이 20중량% 미만이면, 매트릭스 층 및 이를 포함하는 매트릭스형 비히클이 적절한 점착성을 가지기 어렵고, 99.9중량%를 초과하면, 매트릭스 층 내 항균제를 충분히 담지하기 어렵다.
- [0021] 본 발명의 일 실시예에서, 상기 매트릭스층은 계면활성제를 더 포함할 수 있다. 상기 계면활성제는 음이온성, 양이온성, 양쪽성 및 비이온성을 포함할 수 있고, 구체적으로 비이온성 계면활성제를 포함할 수 있다. 상기 비이온성 계면활성제에 의해 항균제의 이동이 조절되어 본 발명 항균제의 초기 방출량을 조절할 수 있다.
- [0022] 본 발명의 일 실시예에서, 상기 계면활성제는 매트릭스층 조성물 총 중량에 대하여 0.1~30 중량%, 구체적으로 1~15중량%으로 더 포함될 수 있다. 계면활성제는 일정 함량까지는 이에 비례하여 항균제 성분의 방출을 조절할 수 있으나, 그 이상의 함량에서는 방출 조절능력을 향상시키지 않기 때문이다.
- [0023] 상기 비이온성 계면활성제로는, 예를 들어, 글리세롤 모노라우레이트, 글리세롤 모노올리에이트, 글리세롤 모노리놀레이트, 글리세롤 트리라우레이트, 글리세롤 트리올리에이트, 글리세롤 트리카프릴레이트, 프로필렌글리콜 모노라우레이트, 프로필렌글리콜 디라우레이트, 카프릴릭/카프릭 트리글리세라이드, 메틸 라우레이트, 메틸 카프레이트, 이소프로필 미리스테이트, 이소프로필 팔미테이트, 에틸 올리에이트, 올레일 올리에이트, 소르비탄 모노라우레이트, 소르비탄 모노올리에이트, 폴리옥시에틸렌 라우릴에테르, 폴리옥시에틸렌 세틸에테르, 폴리옥시에틸렌 스테아릴에테르, 폴리옥시에틸렌 올레일에테르, 폴리옥시에틸렌 스테아레이트, 폴리옥시에틸렌-9-노닐페닐에테르, 폴리에틸렌글리콜-40 하이드로게네이티드 캐스터오일, 폴리에틸렌글리콜-35 캐스터오일, 옥토시놀-11, 트윈의 지방산 에스테르 및 스팬의 지방산 에스테르로 이루어진 그룹에서 선택된 하나 또는 둘 이상의 물질이며, 구체적으로는, 소르비탄 모노올리에이트, 글리세롤 모노라우레이트, 글리세롤 모노올리에이트 및 소르비탄 모노라우레이트로 이루어진 그룹에서 선택된 하나 또는 둘 이상의 혼합물을 사용할 수 있다.
- [0024] 본 발명의 일 실시예에서, 상기 매트릭스층은 알코올을 더 포함할 수 있다. 구체적으로 상기 알코올은 600 달톤 이하의 분자량을 가지는 알코올일 수 있다. 본 발명의 항균제는 600달톤 이하의 낮은 분자량을 가진 알코올에 대해 높은 용해도를 나타내므로 상기 항균제가 상기 알코올이 포함된 매트릭스 층 내에서 높은 용해도로 용해되어 있다가 일정 온도, 시간 및 압력을 가했을 시 항균제의 방출이 더욱 촉진된다.
- [0025] 본 발명의 일 실시예에서, 600달톤 이하의 분자량을 가지는 알코올은 $\text{C}_1\text{-C}_{12}$ 의 알코올일 수 있고, 예를 들어, 메탄올, 에탄올, 이소프로판올, 부탄올, 벤질알코올, 트리아세틴, 트랜스큐톨, 프로필렌글리콜, 글리세린 및 600달톤 이하의 분자량을 가진 폴리에틸렌글리콜로 이루어진 그룹에서 선택된 하나 또는 둘 이상의 혼합물일

수 있다. 구체적으로는 에탄올 또는 이소프로판올을 사용할 수 있다.

- [0026] 본 발명의 일 실시예에서, 상기 알코올은 매트릭스층 조성물 총 중량에 대하여 1~30 중량%, 구체적으로 1~5중량% 더 포함될 수 있다. 알코올은 일정 함량까지는 이에 비례하여 항균제의 외부로의 이동 및 용해도를 향상시키나, 그 이상의 함량에서는 점착제의 농도를 감소시키기 때문이다.
- [0027] 본 발명의 일 실시예에서, 상기 매트릭스층이 계면활성제 및 알코올을 더 포함하는 경우 매트릭스층 내에서 상기 계면활성제 : 알코올은 1 : 1 내지 1 : 4의 중량비로 포함될 수 있다. 이러한 함량비로 포함함에 따라, 상기 항균제 성분의 초기 방출 조절을 할 수 있다.
- [0028] 본 발명의 일 실시예에서, 상기 항균제 방출층은 다공성 필름 또는 부직포 형태일 수 있고, 폴리에스테르, 폴리우레탄, 폴리에틸렌 및 레이온으로 이루어진 그룹에서 선택된 하나 이상의 물질을 사용할 수 있다. 상기 항균제 방출층은 항균제가 포함된 매트릭스층을 덮고 있으며 매트릭스층으로부터 항균제가 휘발되어 의료 용구나 패키지 표면에 부가되는 것을 도와 주는 역할을 한다.
- [0029] 본 발명의 일 실시예에서, 상기 박리층은 매트릭스형 비히클이 의료 장치 패키지 등에 부착되기 전에는 항균제를 포함한 매트릭스층을 덮어 보호하다가 부착 직전에 제거되는 층이다. 이러한 박리층은 통상적으로 적용되는 항균제 불투과성 필름을 포함할 수 있다.
- [0030] 본 발명의 일 실시예는 항균제 방출층 또는 박리층 상에 항균제 및 점착제를 포함하는 점착용액을 도포하는 단계; 상기 도포된 점착 용액을 건조하여 매트릭스층을 형성하는 단계; 및 상기 매트릭스층 상에 박리층 또는 항균제 방출층을 적층하는 단계를 포함하는 매트릭스형 항균 비히클 제조방법을 제공한다.
- [0031] 본 발명의 일 실시예에서, 상기 매트릭스층에서 항균제는 할로젠화 하이드록실 에테르, 아실옥시디페닐 에테르 또는 이들의 혼합물을 포함하고, 점착제는 비수용성 아크릴계 고분자를 포함할 수 있다.
- [0032] 본 발명의 일 실시예에서, 상기 매트릭스층은 비이온성 계면활성제 및 600 달톤 이하의 분자량을 가진 알코올 중에 하나 이상을 더 포함할 수 있다.
- [0033] 매트릭스층을 구성하는 물질의 종류와 중량은 상술한 바와 같다. 항균제 방출층을 구성하는 물질의 종류와 중량도 상술한 바와 같다.
- [0034] 본 발명의 일 실시예에서, 상기 제조방법은 항균제 방출층 및 박리층 중의 하나 이상의 층 상에 비이온성 계면활성제, 600 달톤 이하의 분자량을 가진 알코올 또는 이들의 혼합물을 포함하는 점착 용액을 도포하여 점착층을 형성하는 단계를 더 포함할 수 있다.
- [0035] 상기 점착 용액을 제조하는 단계에서는, 본 발명의 점착제를 n-헥산, 톨루엔 또는 에틸아세테이트 등의 유기 용매에 녹여 얻은 점착 용액을 사용할 수 있으며, 상기 점착 용액에 항균제를 가하여 용해시킬 수 있다. 또한, 상기 점착 용액에 본 발명의 계면활성제 및 600달톤 이하의 분자량을 가진 알코올 중에 하나 이상을 더 포함시킬 수 있다.
- [0036] 상기 도포 단계는 이들 휘발성 성분이 포함된 용액을 스프레이 방식으로 분사하거나, 노즐을 통해 일정량 도포함으로써 진행할 수 있다.
- [0037] 상기 도포된 점착 용액을 80~120℃의 고온에서 1 내지 10분의 단시간 동안 건조하여, 상기 점착 용액에 포함된 유기 용매를 증발시켜 제거할 수 있다.
- [0038] 본 발명의 일 실시예는 이식 가능한 의료 용구 및 상기 매트릭스형 항균 비히클을 포함하는 항균성 의료용구 패키지를 제공한다.
- [0039] 본 발명의 항균 비히클은, 이로써 제한되는 것으로 아니지만, 일반적으로 이식이 가능한 의료 용구 예를 들어, 멀티 또는 모노필라멘트 등의 수술용 봉합사, 수술용 메쉬, 봉합사 클립, 봉합사 앵커, 정형외과용 흡수성 핀과 스크류, 유착 방지메쉬 및 유착방지 필름, 탈장 고정용 장치, 스텐트, 카테터 등과 이를 포함하는 패키지에 적용할 수 있다. 상기에는 흡수성 및 비흡수성인 이식 가능한 의료 용구가 또한 포함된다. 본 발명이 항균 비히클이 적용되는 의료 장치 또는 패키지는 항균제를 포함하지 않은 것이거나 이미 포함된 것일 수 있다.
- [0040] 본 발명을 통해 제조된 매트릭스형 항균 비히클은 의료용구의 패키지 내에 부착되어 의료 용구와 패키지에 항균제를 공급하는 공급원으로서의 역할을 수행한다.
- [0041] 본 발명의 일 실시예는 이식 가능한 의료 용구를 상기 매트릭스형 항균 비히클에 노출시키는 단계 및 상기 의

료 용구와 상기 매트릭스형 항균 비히클을, 유효량의 항균제를 상기 매트릭스형 비히클로부터 의료 용구로 방출시키기에 충분한 시간, 온도 및 압력 조건에 적용시키는 단계를 포함하는 항균성 의료 용구의 제조방법을 제공한다. 상기 제조방법에서 충분한 온도, 시간 및 압력 조건은 30℃~80℃, 3~19시간, 대기압 또는 감압하의 조건일 수 있다.

[0042] 본 발명의 일 실시예는 이식 가능한 의료 용구 와 상기 매트릭스형 항균 비히클을 패키지내에 위치시키는 단계 및 패키지, 의료 용구와 상기 매트릭스형 항균 비히클을, 유효량의 항균제가 상기 매트릭스형 비히클로부터 의료 용구나 패키지로 방출되기에 충분한 시간, 온도 및 압력 조건에 적용시키는 단계를 포함하는 항균성 의료용구의 제조방법을 제공한다. 상기 제조방법에서 충분한 온도, 시간 및 압력 조건은 30℃~80℃, 3~19시간, 대기압 또는 감압하의 조건일 수 있다.

[0043] 의료용구는 패키지 안에서 멸균 혹은 건조를 실시하는데 본 발명의 매트릭스형 항균 비히클을 의료 장치의 패키지에 부착하면 멸균 또는 건조 시에 항균제를 방출하게 함으로써 항균제를 의료장치 또는 패키지에 부가하고 또한 보관 시에도 매트릭스형 항균 비히클에서 지속적으로 항균제가 방출되므로 의료 장치 표면의 항균제의 양을 일정하게 유지시킬 수 있다. 본 발명의 매트릭스형 항균 비히클을 의료 용구가 포함되어 있는 패키지에 위치시킨 후 상기 패키지 및 의료 용구를 상기 멸균 또는 건조는 유효량의 항균제가 매트릭스형 비히클로부터 의료 용구나 패키지로 방출되기에 충분한 조건, 예를 들어, 온도, 시간, 압력 조건이 30℃~80℃, 3~19시간, 대기압 또는 감압 하에서 멸균 또는 건조하여 항균제가 의료 용구와 패키지 표면에 부착되게 한다.

[0044] 이하 본 발명을 실시예에 의해 상세히 설명한다.

[0045] 단, 하기 실시예는 본 발명을 예시하는 것일 뿐, 본 발명의 내용이 하기 실시예에 의해 한정되는 것은 아니다.

[0046] 실험예 1) 매트릭스형 항균 비히클 제조 및 미생물 생육 억제 영역 측정

[0047] 다음과 같은 방법으로, 항균제 방출층과 박리층 사이에 항균제가 함유된 매트릭스층을 위치시키고 라미네이팅 하여 매트릭스형 비히클(실시예 1~4)을 제조하였으며, 매트릭스층의 조성 성분은 아래 표 2과 같다.

[0048] 50 ml 용량의 샘플병에 아크릴레이트 점착제(National Starch & Duro-Tak, 87-2196)를 투입한 후, 표 2의 항균제인 트리클로산 첨가해 점착 용액이 완전히 균일한 상태가 될 때까지 200rpm으로 교반하였다. 상기 점착 용액의 기포를 제거하기 위하여 10분 이상 방치하여 점착 용액을 제조하였다.

[0049] 이후, 박리용 필름(3; 3M Scotchpak 9744, 1022, 3M paper release liner 1361, 9743) 상에 점착 용액을 도포하고, 랩코터 드라이어(Lab coater and Dryer, 스위스 Mathis사)를 이용해 80 내지 120℃에서 8 내지 12분간 고온 건조하여 박리형 필름과 매트릭스층을 형성하였다.

[0050] 항균제 방출층 부직포 (Vilene nonwoven polyester, 3M nonwoven polyurethane 9905, 3M spunlaced nonwoven polyester 1538, 3M rayon nonwoven 1533, 3M rayon acetate)를 앞에 형성된 매트릭스층 위에 위치시키고 라미네이팅 하여 2cm x 2cm 매트릭스형 비히클을 제조하였다.

[0051] 상기 매트릭스형 비히클을 의료용 종이 위에 부착한 후 네오소브 봉합사 (㈜ 삼양사)를 적당한 크기로 와인딩 하여 종이에 감싸 알루미늄 패키지에 넣어 20~60℃에서 질소와 감압을 번갈아 가면서 약 5시간 가량 건조하였다. 이후, 습도 10~60%가 되도록 가습 및 산화에틸렌 가스(Ethylene oxide gas)를 투입하면서 40~80℃에서 약 2~8시간 멸균하였다. 잔류 산화에틸렌 가스 제거 및 수분 건조를 위하여 40~80℃, 감압하에서 약 4~16시간 건조하였다.

[0052] 이후 봉합사를 패키지로부터 제거하고, 봉합사 표면에 있는 항균제 함량을 HPLC를 이용하여 표 1의 기기작동 조건에 따라서 측정하고 그 결과를 표 2에 기재하였다. 항균제 함량을 측정하기 위해 봉합사를 1cm 이하로 잘게 자른 후 500mg을 정밀하게 취하여 메탄올 10mL를 넣고 1시간 150rpm에서 교반하였다 이 액을 0.45um 시린지 필터로 여과한 뒤 여과액 2mL를 취한 액을 검액으로 하여 트리클로산의 함량을 측정하였다.

[0053] 비교예 1는 크래프트지를 5중량% 트리클로산 용액에 침지시켜 건조 후 실시예와 동일하게 멸균을 실시하고 항균제 함량을 측정하였다. 비교예 2는 매트릭스층내의 조성은 실시예 2와 동일하게 하되 항균제 방출층을 포함하지 않는 비히클을 제조하고 동일한 방법으로 항균제 함량을 측정하였다.

표 1

[0054]

1)	기기명	:	고속 액체크로마토그래프
2)	칼 럼	:	안지름 4.6mm, 길이 150mm인 관에 5 μ m의 옥타데실 실릴화한 실리카겔을 충전한 칼럼 또는 이와 유사한 칼럼
3)	이동상	:	1000mL의 물에 6.5g의 인산수소화나트륨을 녹인 후 1000mL의 이소프로필알콜을 가해 혼화한 후 라우릴황산나트륨을 6g 첨가한 후 녹인다. 이 액에 인산을 가해 pH 3.0으로 조절한 것을 이동상으로 한다.
4)	유 속	:	1.0 mL/min
5)	온 도	:	40℃
6)	주입량	:	10 μ l
7)	검출기	:	자외부 흡광광도계 (239nm)

표 2

[0055]

구분	매트릭스층의 조성성분 (중량 %)				불합사표면의 평균 제량 (ug/g)
	트리클로산 USP	아크릴레이트 점 착제	에탄올	소르비탄 모노올 리에이트	
실시예 1	20	80	-	-	150
실시예 2	25	75	-	-	250
실시예 3	28	70	6	6	300
실시예 4	28	70	3	9	300
비교예 1					650
비교예 2	25	75	-	-	300

[0056]

또한 불합사를 실시예 및 비교예 패키지로부터 제거하고, KISO20645 참고로 하여 디스크 확산법으로 미생물 생육 억제 시험 영역을 측정하여 표 3에 기재하였다. 즉, 37℃에서 24시간 동안 트립신 분해 대두 브로스에 서 성장시킨 포도상 구균을 대략 $1 \times 10^6 \sim 10^8$ cfu (colony forming units)/ml의 농도의 멸균 0.85% 염수로 희석 하였다. 박테리아가 없는 밀층에 대해서는 10ml의 agar를 준비하여 멸균한 페트리 디쉬에 담고 응결시켰다. 윗층에 대해서는 150ml의 agar를 1.5×10^8 cfu/ml의 박테리아 농도를 가지는 접종액 (Inoculum) 1ml과 함께 접종하여 잘 섞일 수 있도록 강하게 저어주었다. 5ml의 agar를 각각의 페트리 디쉬에 붓고, 응결시켰다. 5cm 길이의 불합사를 배지와 잘 접촉시킨 후 37℃에서 24시간 동안 배양하였다. 배양 후에 박테리아 증식을 확인하고 증식이 억제된 영역 (inhibition zone)을 측정했다. 불합사에서부터 증식이 억제된 영역의 가장자리 까지를 측정하는 것을 실시하였다.

표 3

[0057]

미생물	NO.	시료수	최소	최대	평균
황색 포도 상 구균	실시예 1	3	10	12	11
	실시예 2	3	14	16	15
	실시예 3	3	22	26	24
	실시예 4	3	20	25	23
	비교예 1	3	30	40	35
	비교예 2	3	18	24	21
표피 포도 상 구균	실시예 1	3	11	12	12
	실시예 2	3	16	18	17
	실시예 3	3	25	27	26
	실시예 4	3	24	26	25
	비교예 1	3	35	37	36
	비교예 2	3	20	25	23

[0058]

실험예 2) 불합사에서 검출된 항균제 함량 비교

- [0059] 본 발명의 봉합사를 55℃에서 보관하면서 봉합사에서 검출된 트리클로산 함량을 비교하고 도 1에 나타내었다.
- [0060] 비교예 1은 보관시간이 경과함에 따라 트리클로산 함량이 급격하게 감소하였으나, 본 발명의 비히클은 지속적으로 봉합사에 항균제를 공급함으로써 봉합사 표면의 함량이 일정하게 유지되어 안정한 봉합사를 제공할 수 있음을 시사하였다. 비교예 2는 본 발명의 실시예와 비교시 일정 기간 동안 봉합사 내의 항균제의 함량은 유지되었으나 초기에 항균제 감소의 폭이 큼을 알 수 있었다. 항균제 방출층이 초기에 항균제가 과량으로 방출됨을 막음과 동시에 항균제 함량을 균일하게 유지하게 하는 역할을 함을 알 수 있었다.
- [0061] 이상으로 본 발명의 특정한 부분을 상세히 기술하였는 바, 당업계의 통상의 지식을 가진 자에게 있어서 이러한 구체적인 기술은 단지 바람직한 구현예일 뿐이며, 이에 본 발명의 범위가 제한되는 것이 아닌 점은 명백하다. 따라서, 본 발명의 실질적인 범위는 첨부된 청구항과 그의 등가물에 의하여 정의된다고 할 것이다.

도면

도면1

