(12) 특허협력조약에 의하여 공개된 국제출원

(19) 세계지식재산권기구
국제사무국

(43) 국제공개일
2018 년 6 월 14 일 (14.06.2018)

WIPO | PCT

(10) 국제공개번호
WO 2018/106076 A1

(51) 국제특허분류:
A61L 15/28 (2006.01) *A61F 13/00* (2006.01)

(21) 국제출원번호: PCT/KR2017/014428

(22) 국제출원일: 2017 년 12 월 8 일 (08.12.2017)

(25) 출원언어: 한국어

(26) 공개언어: 한국어

(30) 우선권정보:
10-2016-0167263 2016 년 12 월 9 일 (09.12.2016) KR

(71) 출원인: **한국생산기술연구원 (KOREA INSTITUTE OF INDUSTRIAL TECHNOLOGY)** [KR/KR]; 31056 충청남도 천안시 서북구 입장면 양대기로길 89, Chungcheongnam-do (KR).

(72) 발명자: **임정남 (IM, Jung Nam)**; 16505 경기도 수원시 영통구 센트럴타운로 76, 6105동 1601호, Gyeonggi-do (KR). **도성준 (DOH, Song Jun)**; 16420 경기도 수원시 장안구 화산로 85, 114동 1004호, Gyeonggi-do (KR). **김태희 (KIM, Tae Hee)**; 16329 경기도수원시 장안구 만석로 29, 716동 206호, Gyeonggi-do (KR). **김윤진 (KIM, Yoon Jin)**; 17079 경기도 용인시 기흥구 사은로126번길 10, 119동 1604호, Gyeonggi-do (KR). **김채화 (KIM, Chae Hwa)**; 16342 경기도 수원시 장안구 장안로385번길 95, 113동 1103호, Gyeonggi-do (KR). **이규동 (LEE, Gyu Dong)**; 15586 경기도 안산시 상록구 학사1길 10-1, 스마트빌 205호, Gyeonggi-do (KR). **김가희 (KIM, Ga Hee)**; 16243 경기도 수원시 팔달구 창룡문로14번길 14-1, 301호, Gyeonggi-do (KR).

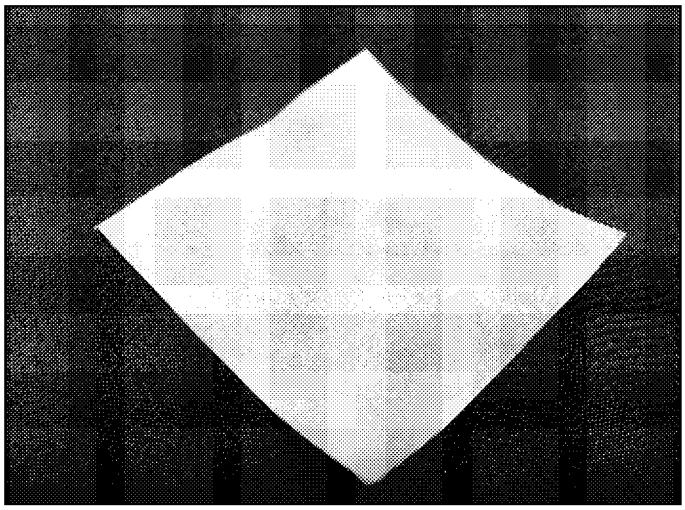
(74) 대리인: **특허법인 필앤온지 (PHIL & ONZI INT'L PATENT & LAW FIRM)**; 06643 서울시 서초구 서초중앙로 36, 3층, Seoul (KR).

(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, 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, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(84) 지정국 (별도의 표시가 없는 한, 가능한 모든 종류의 역내 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), 유

(54) **Title:** STYPTIC MATERIAL INCLUDING CALCIUM CARBOXYMETHYL CELLULOSE POWDER AND WATER-SOLUBLE CHITOSAN COMPOUND POWDER, AND METHOD FOR PRODUCING SAME

(54) **발명의 명칭:** 칼슘 카르복시메틸 셀룰로오스 파우더 및 수용성 키토산 화합물 파우더를 포함하는 지혈 소재 및 그의 제조 방법



(57) **Abstract:** Provided are a styptic material and a method for producing the same, the styptic material comprising: a sheet-type substrate; and a styptic layer formed on at least one surface of the sheet-type substrate and including calcium carboxymethyl cellulose powder.

(57) **요약서:** 시트형 기재; 및 상기 시트형 기재의 적어도 일면 상에 형성되고, 칼슘 카르복시메틸셀룰로오스 파우더를 포함하는 지혈층;을 구비하는 지혈 소재 및 이의 제조 방법이 제시된다.

[다음 쪽 계속]

WO 2018/106076 A1

럽 (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))

명세서

발명의 명칭: 칼슘 카르복시메틸 셀룰로오스 파우더 및 수용성 키토산 화합물 파우더를 포함하는 지혈 소재 및 그의 제조 방법

기술분야

[1] 본 발명은 칼슘 카르복시메틸 셀룰로오스 파우더 및 수용성 키토산 화합물 파우더를 포함하는 지혈 소재 및 그의 제조 방법에 관한 것이고, 보다 구체적으로는, 혈액 흡수능이 우수하고 혈액 응고 특성이 개선된 지혈 소재 및 그의 제조 방법에 관한 것이다.

[2] 본 출원은 2016년 12월 9일에 출원된 한국출원 제10-2016-0167263호에 기초한 우선권을 주장하며, 해당 출원의 명세서 및 도면에 개시된 모든 내용은 본 출원에 원용된다.

배경기술

[3] 다양한 환경에서, 인간을 포함한 동물은 상처를 입을 수 있다. 종종 출혈이 이러한 상처에 수반된다. 몇몇 경우에서, 상처 및 출혈은 위험하지 않고, 외부에서의 도움 없이 일반적인 혈액 응고 작용이 출혈을 정지시킨다. 불행히도 다른 경우에서는, 상당한 출혈이 발생할 수 있다.

[4] 특히, 과다출혈은 사람의 생명을 순식간에 위태롭게 만들어, 사망에 이르도록 만드는 중요한 원인 가운데 하나이며, 미국에서는 연간 5만 명 이상이 과다출혈로 사망한다는 보고가 있었다. 초기 효과적인 출혈 억제 만으로도 생존가능성을 크게 높일 수 있기에 전장에서, 일상 응급상황에서, 수술실에서 지혈제의 사용은 매우 필수적이다.

[5] 인류는 오래 전부터 출혈이 발생했을 시에 이를 조기에 막을 수 있는 지혈제 개발에 심혈을 기울여 왔고, 여러 가지 원인에 의한 출혈과 피부 손상 관리를 위한 다양한 제형이 개발되었다.

[6] 일반적인 거즈나 붕대의 경우에는 경미한 출혈에는 지혈의 효과가 있으나, 생명을 위협할 정도의 심한 출혈에는 그 적용에 한계가 있고, 콜라겐 상처 드레싱 또는 건조 피브린이나 트롬빈 상처 드레싱과 같은 현재 이용 가능한 지혈 소재는 포유류계 원료를 사용함으로써 제품간 물성차가 있기 쉬우며 보관성이 취약하고 감염 위험성과 과민 반응의 문제점도 가지고 있다.

[7] 산화셀룰로오스를 이용한 지혈제는 식물성 소재를 기반으로 하고 있지만 지혈 성능이 만족스럽지 못하다.

[8] 그 외, 혈액 내에서 응혈 형성의 촉진을 위해 제올라이트와 같은 무기물계 지혈제도 연구되었으나, 혈액의 응고에서 이러한 활성화 제올라이트의 사용은 바람직하지 않은 발열 효과를 나타내는 것으로 보고되었다. 발열 현상이 개선된 무기물계 지혈 제품도 개발되었으나, 여전히 과다 출혈에 적용하기에 혈액 응고 능력이 뛰어나지는 않으며, 긴박한 처치 상황에서 신속하게 출혈 부위의 형태에

맞게 적용하는데 한계가 있었다.

[9] 따라서, 종래에 연구되었던 지혈제 보다 더 개선된 우수한 지혈 기능을 가지며, 다양한 크기나 형태로 용이하게 처치가 가능한 지혈 소재의 개발이 여전히 요구되고 있는 실정이다.

발명의 상세한 설명

기술적 과제

[10] 본 발명이 해결하려는 과제는 혈액 흡수능이 우수하고 혈액 응고 시간이 빠른 지혈 소재를 제공하는 것이다.

[11] 본 발명이 해결하려는 다른 과제는 상기 지혈 소재의 제조 방법을 제공하는 것이다.

과제 해결 수단

[12] 이러한 과제를 해결하기 위하여, 본 발명의 일 측면에 따르면, 하기 구현예의 지혈 소재가 제공된다.

[13] 제1 구현예는,

[14] 시트형 기재; 및

[15] 상기 시트형 기재의 적어도 일면 상에 형성되고, 칼슘 카르복시메틸셀룰로오스 파우더를 포함하는 지혈층;을 구비하는 지혈 소재에 관한 것이다.

[16] 제2 구현예는, 제1항에 있어서,

[17] 상기 지혈층이 수용성 키토산 화합물 파우더를 더 포함하는 지혈 소재에 관한 것이다.

[18] 제3 구현예는, 제2 구현예에 있어서,

[19] 상기 지혈층 중 칼슘 카르복시메틸셀룰로오스 파우더 및 수용성 키토산 화합물 파우더의 중량비가 99:1 내지 1:99 인 지혈 소재에 관한 것이다.

[20] 제4 구현예는, 제1 구현예 내지 제3 구현예 중 어느 한 구현예에 있어서,

[21] 상기 지혈층이 소디움 카르복시메틸셀룰로오스를 더 포함하는 지혈 소재에 관한 것이다.

[22] 제5 구현예는, 제1 구현예 내지 제4 구현예 중 어느 한 구현예에 있어서,

[23] 상기 칼슘 카르복시메틸셀룰로오스 파우더 내의 Ca 및 Na의 중량비(Ca:Na)가 50:50 내지 100:0인 지혈 소재에 관한 것이다.

[24] 제6 구현예는, 제1 구현예 내지 제5 구현예 중 어느 한 구현예에 있어서,

[25] 상기 칼슘 카르복시메틸셀룰로오스 파우더가 5 내지 500 ㎛의 평균 입경을 갖는 지혈 소재에 관한 것이다.

[26] 제7 구현예는, 제1 구현예 내지 제6 구현예 중 어느 한 구현예에 있어서,

[27] 상기 칼슘 카르복시메틸셀룰로오스의 치환도가 0.3 내지 3.0인 지혈 소재에 관한 것이다.

[28] 제8 구현예는, 제2 구현예 내지 제7 구현예 중 어느 한 구현예에 있어서,

[29] 상기 수용성 키토산 화합물 파우더가 100 내지 1,000 ㎛의 평균 입경을 갖는 인

지혈 소재에 관한 것이다.

[30] 제9 구현예는, 제2 구현예 내지 제8 구현예 중 어느 한 구현예에 있어서,

[31] 상기 수용성 키토산 화합물이 60 내지 100%의 탈아세틸화도 및 5,000 내지 500,000 g/mol의 중량평균분자량을 갖는 지혈 소재에 관한 것이다.

[32] 제10 구현예는, 제2 구현예 내지 제9 구현예 중 어느 한 구현예에 있어서,

[33] 상기 수용성 키토산 화합물이 키토산 및 키토산 유도체 중 1종 이상인 지혈 소재에 관한 것이다.

[34] 제11 구현예는, 제1 구현예 내지 제10 구현예 중 어느 한 구현예에 있어서,

[35] 상기 시트형 기재가 부직포, 직물, 편물, 스펀지, 및 고분자 필름으로 이루어진 군으로부터 선택된 중 1종 이상을 포함하는 지혈 소재에 관한 것이다.

[36] 제12 구현예는, 제1 구현예 내지 제11 구현예 중 어느 한 구현예에 있어서,

[37] 상기 시트형 기재가 천공형 스펀레이스 부직포(perforated spunlace nonwoven)인 지혈 소재에 관한 것이다.

[38] 제13 구현예는, 제1 구현예 내지 제12 구현예 중 어느 한 구현예에 있어서,

[39] 상기 시트형 기재의 흡액도가 0.9% 생리식염수를 기준으로, 4.0g/100cm^2 이상인 지혈 소재에 관한 것이다.

[40] 제14 구현예는, 제1 구현예 내지 제13 구현예 중 어느 한 구현예에 있어서,

[41] 상기 지혈층의 중량이 상기 시트형 기재의 단위 면적당 20 내지 200 g/m^{2}인 지혈 소재에 관한 것이다.

[42] 제15 구현예는, 제1 구현예 내지 제14 구현예 중 어느 한 구현예에 있어서,

[43] 상기 지혈층이 상기 시트형 기재의 적어도 일면 상에 패턴층으로 형성된 지혈 소재에 관한 것이다.

[44] 제16 구현예는, 제15 구현예에 있어서,

[45] 상기 패턴층이 도트형(dot), 원형(circle), 다각형(polygon), 도넛형(doughnut), 띠형(stripe), 계단형(step), 요철형, 및 격자형(grid)으로 이루어진 군으로부터 선택된 1종 또는 2종 이상의 조합인 지혈 소재에 관한 것이다.

[46] 제17 구현예는, 제1 구현예 내지 제16 구현예 중 어느 한 구현예에 있어서,

[47] 상기 지혈 소재가 40% 이하의 혈액 응고 지수(Blood Clotting Index, BCI)를 가지고,

[48] 상기 혈액 응고 지수가 하기 식 1에 의해 정의되고, 이때 식 1 중 혈액응고 특성 평가 흡광도는 1cm × 1cm (가로×세로)의 크기의 지혈 소재에 혈액과 항응고제(소디움 시트레이트, sodium citrate, 3.8w/v%)를 9:1의 부피비로 혼합한 혼합액 50㎕를 적가하고, 0.2M $CaCl_2$ 수용액 5㎕를 첨가하여 1분간 37℃ 인큐베이터에서 응고시킨 후, 응고에 참여하지 않은 혈액을 다시 증류수 6.25㎖에 용출시키고, 그 용출액 200㎕을 채취하여 540nm의 파장에서 흡광도[AB]로 측정하고, 증류수 200㎕를 540nm의 파장에서 흡광도[AW]를 측정한 후 혈액 용출액에 포함된 증류수의 흡광도 영향을 배제하기 위해 하기 식 2에 의해 계산되고,

[49] 식 1 중 사용한 혈액의 흡광도[AI]는 사용한 혈액 50㎕를 증류수 6.25 ㎖와 혼합한 후 혼합용액 200 ㎕을 채취하여 540 nm의 파장에서 흡광도[AB]를 측정하고, 증류수 200 ㎕를 540 nm의 파장에서 흡광도[AW]를 측정한 후 혈액 용출액에 포함된 증류수의 흡광도 영향을 배제하기 위해 하기 식 3에 의해 계산되는 지혈 소재에 관한 것이다.

[50] [식 1]

[51] 혈액응고지수(BCI, %) = 혈액응고 특성 평가 흡광도[AS] × 100/사용한 혈액의 흡광도[AI]

[52] [식 2]

[53] 혈액응고 특성 평가 흡광도[AS] = 혈액 용출액 흡광도[AB] - 증류수 흡광도[AW]

[54] [식 3]

[55] 사용한 혈액의 흡광도[AI] = 혈액의 흡광도[AB] - 증류수 흡광도[AW].

[56] 제18 구현예는, 제1 구현예 내지 제17 구현예 중 어느 한 구현예에 있어서,

[57] 상기 지혈 소재가 60% 이하의 혈액 응고 지수(Blood Clotting Index, BCI)를 가지고,

[58] 상기 혈액 응고 지수가 하기 식 1에 의해 정의되고, 이때 식 1 중 혈액응고 특성 평가 흡광도는 1cm × 1cm (가로×세로)의 크기의 지혈 소재에 혈액과 항응고제(소디움 시트레이트, sodium citrate, 3.8w/v%)를 9:1의 부피비로 혼합한 혼합액 100㎕를 적가하고, 0.2M $CaCl_2$ 수용액 10㎕를 첨가하여 1분간 37℃ 인큐베이터에서 응고시킨 후, 응고에 참여하지 않은 혈액을 다시 증류수 12.5㎖에 용출시키고, 그 용출액 200㎕을 채취하여 540nm의 파장에서 흡광도[AB]로 측정하고, 증류수 200㎕를 540nm의 파장에서 흡광도[AW]를 측정한 후 혈액 용출액에 포함된 증류수의 흡광도 영향을 배제하기 위해 하기 식 2에 의해 계산되고,

[59] 식 1 중 사용한 혈액의 흡광도[AI]는 사용한 혈액 100㎕를 증류수 12.5 ㎖와 혼합한 후 혼합용액 200 ㎕을 채취하여 540 nm의 파장에서 흡광도[AB]를 측정하고, 증류수 200 ㎕를 540 nm의 파장에서 흡광도[AW]를 측정한 후 혈액 용출액에 포함된 증류수의 흡광도 영향을 배제하기 위해 하기 식 3에 의해 계산되는 지혈 소재에 관한 것이다.

[60] [식 1]

[61] 혈액응고지수(BCI, %) = 혈액응고 특성 평가 흡광도[AS] × 100/사용한 혈액의 흡광도[AI]

[62] [식 2]

[63] 혈액응고 특성 평가 흡광도[AS] = 혈액 용출액 흡광도[AB] - 증류수 흡광도[AW]

[64] [식 3]

[65] 사용한 혈액의 흡광도[AI] = 혈액의 흡광도[AB] - 증류수 흡광도[AW].

[66] 본 발명의 다른 측면에 따르면, 하기 구현예의 지혈 소재의 제조 방법이 제공된다.

[67] 제19 구현예는,

[68] 시트형 기재를 준비하는 단계;

[69] 상기 시트형 기재의 적어도 일면 상에 칼슘 카르복시메틸셀룰로오스 파우더를 포함하는 지혈층 형성용 조성물을 도포하는 단계; 및

[70] 상기 시트형 기재를 건조하는 단계를 포함하는 지혈 소재의 제조 방법에 관한 것이다.

[71] 제20 구현예는, 제19 구현예에 있어서,

[72] 상기 지혈층 형성용 조성물을 도포하는 단계 전에, 상기 시트형 기재의 적어도 일면 상에 함수 용매를 가하는 단계를 더 포함하거나,

[73] 상기 지혈층 형성용 조성물을 도포하는 단계 후에, 상기 도포된 시트형 기재를 수증기에 노출시키는 단계를 더 포함하는 지혈 소재의 제조 방법에 관한 것이다.

[74] 제21 구현예는, 제19 구현예 또는 제20 구현예에 있어서,

[75] 상기 지혈층 형성용 조성물에 수용성 키토산 화합물 파우더를 더 포함하는 지혈 소재의 제조 방법에 관한 것이다.

[76] 제22 구현예는, 제20 구현예 또는 제21 구현예에 있어서,

[77] 상기 함수 용매가 물, 또는 물과 유기용매의 혼합물인 지혈 소재의 제조 방법에 관한 것이다.

[78] 제23 구현예는, 제19 구현예 내지 제22 구현예 중 어느 한 구현예에 있어서,

[79] 상기 지혈층 형성용 조성물에 유연제를 더 포함하는 지혈 소재의 제조 방법에 관한 것이다.

발명의 효과

[80] 본 발명의 일 실시예에 따른 지혈 소재는 칼슘 2가 이온이 카르복시메틸 셀룰로오스의 카르복실기와 결합한 칼슘 카르복시메틸 셀룰로오스 소재를 포함함으로써, 카르복시메틸 셀룰로오스 분자쇄 간에 가교가 유도되어 겔 블로킹 현상이 줄어들어 흡액 속도가 현저하게 개선되고, 혈액이나 체액 접촉시 칼슘 이온을 방출함으로써 혈액 응고를 촉진시켜 지혈 성능이 더 개선될 수 있다.

[81] 또한, 본 발명의 일 실시예에 따른 지혈 소재는 칼슘 카르복시메틸 셀룰로오스 소재를 종래의 섬유상, 시트상, 또는 폼상으로 제조된 것과 비교하여 파우더 형태로 제조되어, 제조 공정이 매우 간단하며, 비표면적이 넓어 지혈 효과가 크게 개선되며, 사용시 시술부위의 형태에 맞게 용이하게 재단하여 적용할 수 있다.

[82] 또한, 본 발명의 일 실시예에 따른 지혈 소재는 수용성 키토산 화합물의 우수한 지혈 기능과, 칼슘 카르복시메틸 셀룰로오스의 뛰어난 흡액 및 보액 성능과 수분 흡수에 따른 증점 효과, 칼슘 이온 방출에 의한 응고 촉진 기능을 동시에

구비함으로써, 종래의 키토산 단독 사용시의 다소 느린 흡수 속도나 수난용성 키토산의 낮은 지혈 성능, 소디움 카르복시메틸 셀룰로오스 단독 사용시의 지혈 기능 저하 및 겔화에 따른 형태 안정성 저하의 문제 등이 해소되고, 우수한 흡액 특성 및 지혈 기능이 상호 시너지 효과를 나타낼 수 있게 된다.

[83] 본 발명의 일 실시예에 따른 지혈 소재는 지혈제 외에, 유착방지재, 창상피복재 등 다양한 의료용 소재로도 활용이 가능하다.

도면의 간단한 설명

[84] 본 명세서에 첨부되는 다음의 도면들은 본 발명의 바람직한 실시예를 예시하는 것이며, 후술하는 발명의 상세한 설명과 함께 본 발명의 기술사상을 더욱 이해시키는 역할을 하는 것이므로, 본 발명은 그러한 도면에 기재된 사항에만 한정되어 해석되어서는 아니 된다.

[85] 도 1a는 실시예 1에서 제조된 지혈 소재의 외관 사진이며, 도 1b는 실시예 8에서 제조된 지혈 소재의 외관 사진이다.

[86] 도 2는 실시예 1 내지 4 및 비교예 1에서 제조된 지혈 소재를 혈액 응고 특성 평가 1(혈액량 50㎕/cm^2) 방법에 따라서 평가한 1 분 후 혈액 응고 결과를 나타내는 사진이다.

[87] 도 3은 실시예 1 내지 4 및 비교예 1에서 제조된 지혈 소재를 혈액 응고 특성 평가 1(혈액량 50㎕/cm^2) 방법에 따라서 평가한 혈액응고지수를 나타내는 그래프이다.

[88] 도 4a 및 4b는 실시예 1에서 제조된 지혈 소재의 혈액 응고 형상을 관찰한 100배 및 3,000배 배율의 SEM 사진이다.

[89] 도 4c 및 4d는 실시예 2에서 제조된 지혈 소재의 혈액 응고 형상을 관찰한 100배 및 3,000배 배율의 SEM 사진이다.

[90] 도 4e 및 4f는 실시예 3에서 제조된 지혈 소재의 혈액 응고 형상을 관찰한 100배 및 3,000배 배율의 SEM 사진이다.

[91] 도 4g 및 4h는 실시예 4에서 제조된 지혈 소재의 혈액 응고 형상을 관찰한 100배 및 3,000배 배율의 SEM 사진이다.

[92] 도 4i 및 4j는 비교예 1에서 제조된 지혈 소재의 혈액 응고 형상을 관찰한 100배 및 3,000배 배율의 SEM 사진이다.

[93] 도 5는 실시예 1 내지 4에서 제조된 지혈 소재, 비교예 2 및 3의 시판 지혈드레싱 제품, 비교예 4의 스펀레이스 부직포, 및 비교예 5의 혈액을 혈액 응고 특성 평가 2(혈액량 100㎕/cm^2) 방법에 따라서 평가한 혈액응고지수를 나타내는 그래프이다.

[94] 도 6는 실시예 3 및 5 내지 7에서 제조된 지혈 소재를 혈액 응고 특성 평가 2(혈액량 100㎕/cm^2) 방법에 따라서 평가한 혈액응고지수를 나타내는 그래프이다.

[95] 도 7는 실시예 3 및 8에서 제조된 지혈 소재를 혈액 응고 특성 평가 2(혈액량

100㎕/cm²) 방법에 따라서 평가한 혈액응고지수를 나타내는 그래프이다.

발명의 실시를 위한 형태

[96] 이하, 본 발명을 상세히 설명하기로 한다. 이에 앞서, 본 명세서 및 청구범위에 사용된 용어나 단어는 통상적이거나 사전적인 의미로 한정해서 해석되어서는 아니 되며, 발명자는 그 자신의 발명을 가장 최선의 방법으로 설명하기 위해 용어의 개념을 적절하게 정의할 수 있다는 원칙에 입각하여 본 발명의 기술적 사상에 부합하는 의미와 개념으로 해석되어야만 한다.

[97] 따라서, 본 명세서에 기재된 실시예에 도시된 구성은 본 발명의 가장 바람직한 일 실시예에 불과할 뿐이고 본 발명의 기술적 사상에 모두 대변하는 것은 아니므로, 본 출원 시점에 있어서 이들을 대체할 수 있는 다양한 균등물과 변형예들이 있을 수 있음을 이해하여야 한다.

[98] 본 발명의 일 측면에 따른 지혈 소재는 시트형 기재; 및 상기 시트형 기재의 적어도 일면 상에 형성되고, 칼슘 카르복시메틸셀룰로오스 파우더를 포함한다.

[99] 또한 상기 시트형 기재는 부직포, 직물, 편물, 스펀지, 고분자 필름, 또는 이들 중 2종 이상의 혼합물의 형태를 가질 수 있다. 즉, 이들 중 2종이 상이 서로 적층되거나, 또는 1개의 기재층이 상이한 종류의 시트형 기재가 서로 2 이상의 영역으로 인접한 형태로도 형성될 수 있다.

[100] 구체적으로, 상기 시트형 기재는, 바람직하게는 편물 또는 부직포일 수 있으며, 더욱 바람직하기로는 부직포일 수 있으며, 더욱 구체적으로는 천공형 스펀레이스 부직포(perforated spunlace nonwoven)일 수 있다. 상기 시트형 기재의 형태가 부직포일 경우 제조 공정이 간단하고 기공 특성 제어가 용이하며 흡액 특성이 더욱 더 개선될 수 있다.

[101] 또한, 상기 시트형 기재가 친수성 또는 다공성일 경우에는, 혈액 접촉시 흡액 특성이 더 개선되는 잇점이 있다. 구체적으로, 상기 시트형 기재의 흡액도는 0.9% 생리식염수를 기준으로, 4.0g/100cm² 이상, 상세하게는 4.5g/100cm² 이상, 더 상세하게는 5.0g/100cm² 이상일 수 있다. 상기 시트형 기재의 흡액도가 이러한 범위를 만족하는 경우, 혈액 성분의 흡수량이 커져 지혈 소재와 혈액 응고 기전에 작용하는 성분이 접촉할 가능성이 높아질 수 있으며, 혈액 내 수분이 선택적으로 기재로 빨리 이동함으로써 혈액의 점도가 높아져 응고가 빨라질 수 있다.

[102] 상기 시트형 기재의 소재는 폴리우레탄, 폴리에스테르, 나일론, 폴리프로필렌, 폴리에틸렌, 폴리락트산, 폴리글리콜산, 폴리다이옥사논, 폴리카프로락톤, 폴리비닐알콜 등과 같은 합성 소재나 면, 비스코스레이온 등과 같은 천연 혹은 재생 섬유 등이 사용될 수 있으며, 여기에 제한되지는 않는다.

[103] 본 명세서에서, 파우더라 함은 잘게 부스러진 낟알을 총칭하는 분말 또는 가루를 의미하고, 그 크기에 따라 입체, 분체, 미분체, 초미분체로 분류될 수 있고, 예를 들면, 1 내지 1,000 ㎛, 또는 10 내지 1,000 ㎛, 또는 100 내지 1,000 ㎛의

평균 입경을 가질 수 있다.

[104] 상기 지혈층은 시트형 기재의 일면 또는 양면에 위치할 수 있으며, 상기 지혈층은 칼슘 카르복시메틸 셀룰로오스 파우더를 포함한다.

[105] 본 발명의 일 실시예에 따르면, 상기 지혈층은 칼슘 카르복시메틸 셀룰로오스 파우더 단독을 포함하는 경우 외에, 칼슘 카르복시메틸 셀룰로오스 파우더와 소디움 카르복시메틸 셀룰로오스 파우더의 혼합물, 또는 칼슘 카르복시메틸 셀룰로오스 파우더와 수용성 키토산 화합물 파우더의 혼합물, 또는 칼슘 카르복시메틸 셀룰로오스 파우더, 소디움 카르복시메틸 셀룰로오스 파우더, 및 수용성 키토산 화합물 파우더의 혼합물을 포함할 수 있다.

[106] 본 명세서에서, 상기 칼슘 카르복시메틸 셀룰로오스는 카르복시메틸 셀룰로오스의 카르복실기에 칼슘 2가 이온이 결합되어 있는 것을 의미한다.

[107] 상기 카르복시메틸 셀룰로오스라 함은 셀룰로오스(cellulose)를 구성하고 있는 글루코오스의 히드록시기가 카르복시메틸기로 치환된 것을 의미한다. 이러한 카르복시메틸 셀룰로오스는 수분 접촉시 겔화가 일어나 점도가 증가하는 증점 효과가 있어 풀, 식품, 화장품, 의약품 첨가제 및 석유 굴삭 등 다양한 분야에서 사용되고 있으며, 특히 생체적합성이 우수하여 의료용 소재로 널리 사용되고 있다.

[108] 또한, 상기 칼슘 카르복시메틸 셀룰로오스 파우더는 칼슘 카르복시메틸 셀룰로오스 전체 중량 대비 예를 들면, ICP-OES(Inductively Coupled Plasma Optical Emission Spectrometry)에 의해서 분석한 결과, 0.5 내지 16 중량%, 또는 1.0 내지 10 중량%, 또는 2 내지 8 중량%의 칼슘 함량을 가질 수 있다. 상기 칼슘 함량이 이런 범위를 만족하는 경우, 혈액과 접촉했을 때 지혈 성능이 더 강화되며, 흡액 속도가 개선될 수 있다.

[109] 또한, ICP-OES(Inductively Coupled Plasma Optical Emission Spectrometry)에 의해서 분석한 결과, 상기 칼슘 카르복시메틸 셀룰로오스 파우더 내의 Ca 및 Na의 중량비(Ca:Na)가 50:50 내지 100:0, 또는 60:40 내지 95:5, 또는 70:30 내지 90:10일 수 있다. 소디움 이온의 비율이 높은 경우 겔 블로킹 현상이 커져 혈액 흡수 속도가 더딘데 반해, 칼슘 이온의 비율이 높은 경우 칼슘 2가 이온이 카르복시메틸 셀룰로오스의 카복실기와 결합함으로써 카르복시메틸 셀룰로오스 간에 가교가 유도되어 겔 블로킹 현상이 줄어들어 흡액 속도가 매우 빨라질 수 있다. 또, 혈액과 접촉 시에는 칼슘 이온이 방출되어 혈액 응고를 더욱 촉진하는 촉매 역할을 할 수 있을 것으로 기대된다. 특히, 칼슘 카르복시메틸셀룰로오스 파우더 내의 Ca 및 Na의 중량비(Ca:Na)가 70:30 내지 90:10인 경우 칼슘 이온의 도입 효과와 함께, 지혈 소재를 기재에 부착하는 과정에서 사용하는 물에 의해 소디움 카르복시메틸 셀룰로오스 성분이 부분적으로 용해됨으로써 지혈 소재가 별도의 바인더 성분 없이도 기재에 용이하게 부착될 수 있다.

[110] 또한, 칼슘 카르복시메틸셀룰로오스 파우더 내의 Ca 및 Na의 중량비(Ca:Na)를

제어하는 방법 외에, 칼슘 카르복시메틸 셀룰로오스 파우더와 소디움 카르복시메틸 셀룰로오스 파우더의 중량비를 예를 들어, 50:50 내지 100:0의 범위 내에서 혼합하여 사용함으로써도, 카르복시메틸 셀룰로오스 자체에 칼슘과 소디움의 공존하여서 얻게 되는 전술한 유리한 효과를 동일하게 구현할 수 있다.

[111] 본 발명의 일 실시예에 따르면, 상기 칼슘 카르복시메틸 셀룰로오스의 치환도는 예를 들어, 0.3 내지 3.0, 바람직하게는 0.4 내지 1.5, 더욱 바람직하게는 0.5 내지 1.2일 수 있다. 상기 치환도가 이러한 범위를 만족하는 경우 칼슘 이온을 보다 많은 양을 도입할 수 있어 물이나 체액과 접촉했을 때 혈액 응고를 촉진시킬 수 있는 칼슘 이온의 해리를 향상시킬 수 있다. 또한, 칼슘 이온이 해리된 카르복시메틸 셀룰로오스가 부분적으로 용해되면서 혈액의 점도를 높일 수 있다. 여기서 치환도라 함은 셀룰로오스(cellulose)를 구성하고 있는 글루코오스의 히드록시기가 카르복시메틸기로 치환된 정도를 의미하는 것으로, 셀룰로오스 내에 3개의 히드록시기중 평균 1개의 히드록시기가 카르복시메틸기로 치환됐을 때 치환도를 1이라 한다.

[112] 상기 칼슘 카르복시메틸셀룰로오스 파우더는 5 내지 500㎛, 상세하게는 10 내지 200㎛, 더 상세하게는 50 내지 100㎛의 평균 입경을 가질 수 있다. 상기 칼슘 카르복시메틸셀룰로오스 파우더의 평균 입경이 이러한 범위를 만족하는 경우, 혈액 흡수 속도가 빠르고, 칼슘 카르복시메틸셀룰로오스 파우더의 비표면적이 넓어져 혈액 응고를 촉진할 수 있으며, 기재 내부로 칼슘 카르복시메틸셀룰로오스 파우더가 과량이 들어가 지혈성능이 떨어지는 현상을 줄일 수 있고, 평균 입경이 너무 커짐에 따라 비표면적이 작아져 혈액 응고 효과가 저하되는 문제도 방지할 수 있다.

[113] 키토산 화합물은 새우, 게, 바다가재, 갑오징어 등의 주요 구성 성분인 키틴의 탈아세틸화된 형태의 화합물이며 공업적으로 여러 가지 형태로 시판되고 있다.

[114] 이러한 키토산 화합물은 강한 투과성과, 높은 비표면적을 갖는 양전하 표면을 제공할 수 있고, 이러한 양전하 표면은 적혈구 및 혈소판의 상호 작용에 대하여 고도로 반응성인 표면을 생성할 수 있다. 적혈구 막은 음전하를 띠고, 이는 키토산 화합물의 양전하 표면으로 유인되고, 유인된 적혈구의 세포막은 키토산 화합물에 접촉하여 융합되어, 응혈이 매우 신속하게 형성될 수 있다. 이러한 이유로, 키토산 화합물은 매우 우수한 혈액 응고 특성을 나타내며, 또한 박테리아, 내독소, 및 미생물에 결합되어, 박테리아, 미생물, 및/또는 바이러스 제제를 사멸시키는 효과도 발휘할 수 있다.

[115] 본 발명의 일 실시예에 따른 지혈 소재는, 지혈층에 수용성 키토산 화합물 파우더를 더 포함할 수 있다.

[116] 본 명세서에서 수용성 키토산 화합물이라 함은 중성의 물에 용해되는, 즉 용해를 위해 별도의 산을 추가하지 않아도 물에 용해되는 키토산 화합물인 것을 의미한다. 이와 대비하여, 상기 수불용성 키토산 화합물이라 함은 중성의

물에서는 용해하지 않으나, 별도의 산을 첨가하여 pH가 낮아지면, 예를 들어 pH 6.5 이하가 되면, 용해되는 것을 의미한다.

[117] 본 발명의 일 실시예에서 키토산 화합물 파우더로서 수용성 키토산 화합물 파우더를 포함함으로써 칼슘 카르복시메틸셀룰로오스의 뛰어난 흡액 및 보액 성능, 수분 흡수에 따른 증점 효과 및 칼슘 이온에 의한 혈액 응고 촉진 촉매 역할을 구비함과 동시에, 수용성 키토산 화합물의 양이온성에 의한 혈액 응고 효과를 가짐으로써 지혈 기능이 상호 시너지 효과를 나타낼 수 있게 된다. 수용성 키토산 화합물은 강한 투과성과, 높은 비표면적을 갖는 양전하 표면(-NH^{3+})을 제공할 수 있고, 이러한 양전하 표면은 적혈구 및 혈소판의 상호 작용에 대하여 고도의 반응성을 갖는 표면을 형성할 수 있다. 적혈구 막은 음전하를 띠고, 이는 키토산 화합물의 양전하 표면으로 유인되며, 유인된 적혈구의 세포막은 키토산 화합물에 접촉하여 융합되어, 응혈이 매우 신속하게 형성될 수 있다. 수난용성 키토산 화합물은 혈액이나 체액과 접촉했을 때도 상기 양전하 표면의 제공이 어렵지만, 수용성 키토산 화합물의 경우 혈액이나 체액과 접촉시 양전하를 띠기 쉬워 지혈 소재로서 더욱 바람직하다.

[118] 상기 수용성 키토산 화합물은 키토산 및 키토산 유도체 중 1종 이상일 수 있다. 본 발명의 일 실시예에 따르면, 상기 수용성 키토산 화합물의 탈아세틸화도는 예를 들어, 60 내지 100%, 또는 80 내지 100%일 수 있고, 상기 수용성 키토산 화합물의 중량평균분자량은 예를 들어, 5,000 내지 500,000 g/mol, 또는 10,000 내지 300,000 g/mol일 수 있다. 구체적으로, 상기 탈아세틸화도 및 중량평균분자량이 이러한 범위를 만족하는 경우, 키토산 화합물의 수용성을 향상시킬 수 있으며, 지혈기능 및 창상 피복 효과를 더욱 개선시킬 수 있다.

[119] 또한, 상기 수용성 키토산 화합물 파우더는 예를 들어, 100 내지 1,000㎛, 상세하게는 100 내지 500㎛, 더욱 상세하게는 200 내지 400㎛의 평균 입경을 가질 수 있다. 상기 수용성 키토산 화합물 파우더의 평균 입경이 이러한 범위를 만족하는 경우, 혈액 흡수 속도가 빠르고, 기재 내부로 수용성 키토산 화합물 파우더가 과량 들어가 혈액 응고 효과를 저하시키는 현상이 감소될 수 있다. 또한, 상기 수용성 키토산 화합물 파우더의 평균 입경이 이러한 범위를 만족하는 경우, 수용성 키토산 화합물의 평균 입경이 너무 작아 비표면적이 지나치게 커짐에 따라 수용성 키토산 화합물의 용해가 과도하게 빨리 일어나 혈액 성분이 지혈층으로 흡수되는 것을 저하시키거나, 수용성 키토산 화합물의 평균 입경이 너무 커서 비표면적이 작아짐에 따라 혈액 응고 효과가 저하되는 문제도 해소될 수 있다.

[120] 상기 지혈층에서 상기 칼슘 카르복시메틸 셀룰로오스 파우더 및 수용성 키토산 화합물 파우더의 중량비는 99:1 내지 1:99이고, 또는 90:10 내지 10:90, 또는 80:20 내지 20:80, 또는 70:30 내지 30:70일 수 있다. 상기 중량비가 이러한 범위를 만족하는 경우, 형태안정성이 우수하고, 흡액 속도가 빠르면서, 증점 효과가 개선돼 지혈 효과가 탁월할 수 있다.

[121] 상기 지혈층의 단위면적당 중량은 20 내지 200 g/m^2, 바람직하게는 30 내지 180 g/m^2, 보다 바람직하게는 80 내지 150 g/m^{2}일 수 있다.

[122] 상기 지혈층의 단위면적당 중량이 이러한 범위를 만족하는 경우, 혈액 응고 특성이 개선될 수 있으며, 지혈층의 두께가 두꺼워져 지혈 소재가 뻣뻣해지는 문제가 해소될 수 있으며, 지혈 물질과 접촉할 수 있는 혈액양이 한정돼 있어 지혈물질의 양 대비 혈액 응고 효율이 떨어지는 문제도 방지될 수 있다.

[123] 본 발명의 일 실시예에 따르면, 상기 지혈층은 시트형 기재의 적어도 일면 상에 형성되는 경우, 상기 지혈층은 시트형 기재의 일면에 전부 형성될 수도 있고, 일부에만 형성될 수도 있다. 상기 지혈층이 시트형 기재의 일면에 전부 형성되거나, 일부에만 형성되는 경우에도, 두께가 서로 차이가 있는 다양한 입체적 형태의 패턴층으로도 형성될 수 있다.

[124] 이러한 패턴층으로는 도트형(dot), 원형(circle), 다각형(polygon), 도넛형(doughnut), 띠형(stripe), 계단형(step), 요철형, 및 격자형(grid)으로 이루어진 군으로부터 선택된 1종 또는 2종 이상의 조합일 수 있으며, 그 외 다양한 규칙적인 일정한 패턴이 없는 무정형의 패턴일 수도 있다.

[125] 본 발명의 일 실시예에 따라서, 지혈층의 적층량이 많은 것과 적은 것이 복합화된 패턴층을 적용하는 경우, 체액이나 혈액 접촉시 칼슘 카르복시메틸 셀룰로오스로 파우더부터 칼슘이온이 빠르게 방출되어 지혈 효과를 더 발휘할 수 있고, 또한, 이때 지혈층에 수용성 키토산 화합물 파우더가 더 포함된 경우에 지혈 기능 및 혈액 흡수 속도를 향상시킬 수 있다.

[126] 이러한 복합화된 패턴층의 더 바람직한 예로는 계단형 또는 요철형이 있을 수 있다.

[127] 본 발명의 일 실시예에 따른 지혈 소재는, 40% 이하, 상세하게는 30% 이하, 더 상세하게는 20% 이하의 혈액 응고 지수(Blood Clotting Index, BCI)를 가질 수 있다.

[128] 이때, 상기 혈액 응고 지수는 하기 식 1에 의해 정의되고, 이때 식 1 중 혈액응고 특성 평가 흡광도는 1cm × 1cm (가로×세로)의 크기의 지혈 소재에 혈액과 항응고제(소디움 시트레이트, sodium citrate, 3.8w/v%)를 9:1의 부피비로 혼합한 혼합액 50㎕를 적가하고, 0.2M $CaCl_2$ 수용액 5㎕를 첨가하여 1분간 37℃ 인큐베이터에서 응고시킨 후, 응고에 참여하지 않은 혈액을 다시 증류수 6.25㎖에 용출시키고, 그 용출액 200㎕을 채취하여 540nm의 파장에서 흡광도[AB]로 측정하고, 증류수 200㎕를 540nm의 파장에서 흡광도[AW]를 측정한 후 혈액 용출액에 포함된 증류수의 흡광도 영향을 배제하기 위해 하기 식 2에 의해 계산된다.

[129] 또한, 식 1 중 사용한 혈액의 흡광도[AI]는 사용한 혈액 50㎕를 증류수 6.25 ㎖와 혼합한 후 혼합용액 200 ㎕을 채취하여 540 nm의 파장에서 흡광도[AB]를 측정하고, 증류수 200 ㎕를 540 nm의 파장에서 흡광도[AW]를 측정한 후 혈액 용출액에 포함된 증류수의 흡광도 영향을 배제하기 위해 하기 식 3에 의해

계산된다.

[130] [식 1]

[131] 혈액응고지수(BCI, %) = 혈액응고 특성 평가 흡광도[AS] *100/사용한 혈액의 흡광도[AI]

[132] [식 2]

[133] 혈액응고 특성 평가 흡광도[AS] = 혈액 용출액 흡광도[AB] - 증류수 흡광도[AW]

[134] [식 3]

[135] 사용한 혈액의 흡광도[AI] = 혈액의 흡광도[AB] - 증류수 흡광도[AW].

[136] 또한, 본 발명의 일 실시예에 따른 지혈 소재는 전술한 혈액 응고 지수 평가 조건 보다 더 많은 출혈이 발생하는 상황에서의 혈액 응고 특성 평가시, 즉 혈액과 항응고제(소디움 시트레이트, sodium citrate, 3.8w/v%)를 9:1의 부피비로 혼합한 혼합액 50㎕ 대신에 100㎕를 사용한 경우에, 60% 이하, 상세하게는 55% 이하, 더 상세하게는 50% 이하, 더욱 더 상세하게는 40% 이하의 혈액 응고 지수(Blood Clotting Index, BCI)를 가질 수 있다.

[137] 이때, 상기 혈액 응고 지수는 하기 식 1에 의해 정의되고, 이때 식 1 중 혈액응고 특성 평가 흡광도는 1cm × 1cm (가로×세로)의 크기의 지혈 소재에 혈액과 항응고제(소디움 시트레이트, sodium citrate, 3.8w/v%)를 9:1의 부피비로 혼합한 혼합액 100㎕를 적가하고, 0.2M $CaCl_2$ 수용액 10㎕를 첨가하여 1분간 37℃ 인큐베이터에서 응고시킨 후, 응고에 참여하지 않은 혈액을 다시 증류수 12.5㎖에 용출시키고, 그 용출액 200㎕을 채취하여 540nm의 파장에서 흡광도[AB]로 측정하고, 증류수 200㎕를 540nm의 파장에서 흡광도[AW]를 측정한 후 혈액 용출액에 포함된 증류수의 흡광도 영향을 배제하기 위해 하기 식 2에 의해 계산되고,

[138] 식 1 중 사용한 혈액의 흡광도[AI]는 사용한 혈액 100㎕를 증류수 12.5 ㎖와 혼합한 후 혼합용액 200 ㎕을 채취하여 540 nm의 파장에서 흡광도[AB]를 측정하고, 증류수 200 ㎕를 540 nm의 파장에서 흡광도[AW]를 측정한 후 혈액 용출액에 포함된 증류수의 흡광도 영향을 배제하기 위해 하기 식 3에 의해 계산된다.

[139] [식 1]

[140] 혈액응고지수(BCI, %) = 혈액응고 특성 평가 흡광도[AS] × 100/사용한 혈액의 흡광도[AI]

[141] [식 2]

[142] 혈액응고 특성 평가 흡광도[AS] = 혈액 용출액 흡광도[AB] - 증류수 흡광도[AW]

[143] [식 3]

[144] 사용한 혈액의 흡광도[AI] = 혈액의 흡광도[AB] - 증류수 흡광도[AW].

[145] 또한, 본 발명의 일 실시예에 따른 지혈 소재에서 지혈층은, 첨가제를 추가로

포함할 수 있으며, 이러한 첨가제는 요구되는 특성에 따라 자유롭게 선택될 수 있고, 그 예로는 생리 활성 물질, 유연제, 지혈물질, 항균 물질, 세포, 효소, 항원, 안료 등을 들 수 있다.

[146] 본 발명의 일 실시예에 따르면, 지혈 소재의 유연성 혹은 점착력을 증가시키기 위하여 글리세롤, Tween®과 같은 유연제를 적당량 혼합할 수 있다.

[147] 또는 박테리아와 같은 미생물의 피부내 침투를 차단하기 위해 은, 은계 화합물, 트리클로산, 바이구아나이드계 화합물, 메틸렌 블루 등과 같은 항균 물질을 추가할 수 있다.

[148] 또한, 상기 생리 활성 물질이라 함은 미량으로 생체의 기능에 큰 영향을 미치는 물질을 의미하고, 비타민, 호르몬, 효소, 신경 전달 물질 등이 있을 수 있으며, 이들에 제한되는 것은 아니지만, 상처의 성질 또는 환자의 의료 상태에 따라 인간 혈청 알부멘, 소의 트롬빈, 인간 트롬빈(h 트롬빈), rh 트롬빈, 인자 VIIa, 인자 XIII, 재조합 인자 XIII(r인자 XIII), 트롬복산 A2, 프로스타글란딘-2a, 상피세포 성장 인자, 혈소판 유도 성장 인자, 폰 빌브란드 인자, 종양 괴사 인자(TNF), TNF-알파, 전환 성장 인자(TGF), TGF-알파, TGF-베타, 인슐린 유사 성장 인자, 섬유아세포 성장 인자, 각질세포 성장 인자, 신경 성장 인자, 페니실린, 암피실린, 메티실린, 아목시실린, 클라바목스, 클라불란산, 아목시실린, 아즈트레오남, 이미페넴, 스트렙토마이신, 카나마이신, 토브라마이신, 겐타마이신, 반코마이신, 클린다마이신, 에리트로마이신, 폴리믹신, 바시트라신, 암포테리신, 니스타틴, 리팜피신, 테트라사이클린, 독시사이클린, 클로람페니콜 및 이들의 조합을 포함할 수 있다. 상기 지혈물질로는 콜라겐, 젤라틴, 알지네이트, 산화셀룰로오스, 키틴 및 키틴 유도체, 키토산 유도체, 염화 칼슘 등이 첨가될 수 있다.

[149] 또한, 본 발명의 일 실시예에 따른 지혈 소재는 물리적 성질이 우수하여 신체의 구멍, 천공 등에 충진 지혈제로 사용될 수도 있고, 외과적 수술시 지혈 소재 등으로 사용될 수 있다.

[150] 본 발명의 다른 측면에 따르면, 시트형 기재를 준비하는 단계; 상기 시트형 기재의 적어도 일면 상에 칼슘 카르복시메틸셀룰로오스 파우더를 포함하는 지혈층 형성용 조성물을 도포하는 단계; 및 상기 시트형 기재를 건조하는 단계를 포함하는 지혈 소재의 제조 방법이 제공된다.

[151] 본 발명의 일 실시예에 따르면, 상기 칼슘 카르복시메틸 셀룰로오스 파우더는 소디움 카르복시메틸 셀룰로오스 파우더 또는 카르복시메틸 셀룰로오스 파우더에서 선택된 1종 이상을, 물, 소디움 카르복시메틸 셀룰로오스 파우더의 비용매, 및 칼슘 화합물을 포함하는 용액에 혼합하는 단계를 포함하는 방법에 의해 제조될 수 있다.

[152] 상기 소디움 카르복시메틸 셀룰로오스 파우더의 비용매로는 메탄올, 에탄올, 이소프로필 알코올, 아세톤, 염화 메틸렌, 아세트산 에틸, 클로로포름 등이 있을 수 있다. 예를 들면, 상기 비용매는 알코올일 수 있다. 칼슘 이온 처리할 때

사용하는 용매가 물; 및 소디움 카르복시메틸 셀룰로오스 파우더의 비용매;의 혼합 용매를 사용하는 이유는, 수용액 상에서 칼슘 이온을 도입 효율을 높이면서도, 처리 공정에서 사용한 과량의 물에 의해 소디움 카르복시메틸 셀룰로오스 파우더나 카르복시메틸 셀룰로오스 파우더가 용해되거나 겔화되어 파우더의 형태를 잃어버리는 것을 방지하기 위해서이다.

[153] 상기 물; 및 소디움 카르복시메틸 셀룰로오스 파우더 의 비용매를 포함하는 혼합 용액은, 비용매 및 물을 예를 들어 70:30 내지 95:5, 또는 75:25 내지 90:10의 부피비로 혼합한 혼합 용액으로 제조될 수 있다.

[154] 이때, 상기 칼슘 화합물은 염화칼슘, 칼슘 카보네이트, 구연산 칼슘, 클루콘산 칼슘, 글루비오네이트 칼슘, 수산화 칼슘, 칼슘 옥살레이트로 이루어진 군으로부터 선택된 1종 이상일 수 있으나, 여기에 제한되지는 않는다.

[155] 이후, 상기 물; 및 소디움 카르복시메틸 셀룰로오스 파우더 의 비용매; 및 칼슘 화합물을 포함하는 용액에 소디움 카르복시메틸 셀룰로오스 파우더 나 카르복시메틸 셀룰로오스 파우더를 첨가하여 교반기 등을 이용하여 교반함으로써 칼슘 카르복시메틸 셀룰로오스 파우더를 얻을 수 있다. 이때 반응 효율을 높이기 위해 가열할 수 있다.

[156] 상기 칼슘 화합물 용액 내 칼슘 화합물의 함량은 소디움 카르복시메틸 셀룰로오스 파우더 혹은 카르복시메틸 셀룰로오스 파우더 대비 0.25 몰비 이상, 또는 0.5 몰비 이상, 또는 1 몰비 이상일 수 있다. 상기 칼슘 화합물의 양이 이러한 범위를 만족하는 경우 적정 함량의 칼슘 이온이 포함된 칼슘 카르복시메틸 셀룰로오스 파우더를 제조할 수 있다.

[157] 이후, 얻어진 칼슘 카르복시메틸 셀룰로오스 파우더는 물; 및 칼슘 카르복시메틸 셀룰로오스의 비용매를 포함하는 혼합 용액을 이용하여, 수세하고, 추가로 칼슘 카르복시메틸 셀룰로오스 파우더의 비용매로 다시 수세하고, 이후 건조 처리될 수 있다.

[158] 상기 칼슘 카르복시메틸 셀룰로오스 파우더 의 비용매는 알코올일 수 있다. 상기 알코올은 메탄올, 에탄올, 프로판올 등이 1종 또는 2종 이상 혼합하여 사용될 수 있으며, 여기에 제한되지는 않는다.

[159] 본 발명의 일 실시예에 따르면, 전술한 바와 같이, 상기 지혈층 형성용 조성물에 수용성 키토산 화합물 파우더를 더 포함할 수 있다.

[160] 구체적으로, 본 발명의 일 실시예에 따르면, 상기 지혈층 형성용 조성물은 칼슘 카르복시메틸 셀룰로오스 파우더 단독을 포함하는 경우 외에, 칼슘 카르복시메틸 셀룰로오스 파우더와 소디움 카르복시메틸 셀룰로오스 파우더의 혼합물, 또는 칼슘 카르복시메틸 셀룰로오스 파우더와 수용성 키토산 화합물 파우더의 혼합물, 또는 칼슘 카르복시메틸 셀룰로오스 파우더, 소디움 카르복시메틸 셀룰로오스 파우더, 및 수용성 키토산 화합물 파우더의 혼합물을 포함할 수 있다. 상기 칼슘 카르복시메틸 셀룰로오스 파우더 및 수용성 키토산 화합물 파우더에 대한 사항은 전술한 바와 같다.

[161] 또한, 상기 지혈층 형성용 조성물은 지혈 소재에 요구되는 특성에 따라 첨가제를 더 포함할 수 있으며, 그 예로는 생리 활성 물질, 유연제, 지혈물질, 항균 물질, 세포, 효소, 항원, 안료 등을 들 수 있다.

[162] 본 발명의 일 실시예에 따르면, 상기 지혈층 형성용 조성물을 도포하는 단계 전에, 상기 시트형 기재의 적어도 일면 상에 함수 용매를 가하는 단계를 더 포함할 수 있고, 또는 상기 지혈층 형성용 조성물을 도포하는 단계 후에, 상기 도포된 시트형 기재를 수증기에 노출시키는 단계를 더 포함할 수 있다. 또는 상기 지혈층 형성용 조성물을 도포하는 단계 전에, 상기 시트형 기재의 적어도 일면 상에 함수 용매를 가하는 단계를 더 포함하고, 동시에 상기 지혈층 형성용 조성물을 도포하는 단계 후에, 상기 도포된 시트형 기재를 수증기에 노출시키는 단계를 모두 포함할 수도 있다.

[163] 시트형 기재의 적어도 일면 상에 함수 용매, 예를 들어 30/30 부피비의 물/에탄올 혼합용매를 적신 후에 상기 지혈층 형성용 조성물을 도포함으로써 수용성 혹은 수팽윤성을 갖는 지혈층 형성용 조성물이 함수 용매에 포함된 물에 일부 용해시킨 후 건조 과정을 거침으로써 별도의 바인딩 성분 없이도 기재에 용이하게 부착할 수 있다. 이 때 최종 지혈 소재의 유연성을 향상시키기 위해 함수 용매에 글리세롤을 소량(예를 들어 함수 용매 대비 1 내지 10 부피비)으로 추가할 수 있다. 또한, 공정의 편의성 및 유연성 향상을 위해 기재에 지혈층 형성용 조성물을 도포한 후 함수 용매, 예를 들어 소량의 유연제를 포함한 물을 분무함으로써 지혈층 형성용 조성물을 부분적으로 용해시킨 후 건조시킴으로써 별도의 바인딩 성분없이도 용이하게 기재에 부착할 수 있다.

[164] 이때, 상기 함수 용매는 물, 또는 물과 유기용매의 혼합물일 수 있다. 이때 사용되는 유기용매로는 지혈층 형성용 조성물의 비용매, 예를 들어, 메탄올, 에탄올, 프로판올과 같은 알코올이 있으며, 물과 유기용매의 혼합물인 경우, 물과 유기용매의 부피비는 100/0 내지 10/90이고, 상세하게는 100/0 내지 20/80이고, 상세하게는 100/0 내지 30/70일 수 있다. 이러한 부피비를 만족하는 경우, 지혈층 형성용 조성물을 부분적으로 용해시켜 기재에 용이하게 부착 할 수 있다. 유기용매의 경우 물보다 끓는 점이 낮은 것이 바람직하다.

[165] 본 발명의 일 실시예에 따르면, 지혈 소재를 제조한 후에 추가적으로 감마선 조사 단계를 더 실시할 수 있다.

[166] 이러한 감마선 조사 단계는 피부에 직접 적용되는 지혈 소재를 열이나 화학 약품을 사용하지 않으면서도 살균하는 효과를 가지게 된다. 특히, 감마선 조사에 의한 처리는 지혈 소재를 최종 제품으로 밀봉한 상태에서도 실시할 수도 있다. 상기 감마선 조사는 예를 들어, 5 내지 30 kGy의 조사량으로 실시될 수 있다.

[167]

[168] 이하, 본 발명의 이해를 돕기 위하여 실시예를 들어 상세하게 설명하기로 한다. 그러나, 본 발명에 따른 실시예들은 여러 가지 다른 형태로 변형될 수 있으며, 본 발명의 범위가 하기 실시예에 한정되는 것으로 해석되어서는 안 된다. 본 발명의

실시예들은 당업계에서 평균적인 지식을 가진 자에게 본 발명을 보다 완전하게 설명하기 위해 제공되는 것이다.

[169]

[170] 실시예 1 Ca-CMC 파우더 함유 지혈 소재의 제조

[171] <단계 1> 칼슘 카르복시메틸 셀룰로오스 파우더의 제조

[172] 에탄올(94.5%)과 증류수를 80:20의 부피비로 혼합한 혼합용액 2,500 mL에 $CaCl_2$를 용해하여 0.41 mol/L 용액을 제조하고, 여기에 소디움 카르복시메틸 셀룰로오스 파우더(Sodium Carboxymethyl Cellulose, Na-CMC, 치환도 0.6)를 50 g을 첨가하여 60 ℃에서 약 60 분간 교반기로 처리하여 칼슘 카르복시메틸 셀룰로오스 (Calcium Carboxymethyl Cellulose, Ca-CMC) 파우더를 제조하였다.

[173] 이렇게 제조된 칼슘 카르복시메틸 셀룰로오스 파우더는 에탄올과 증류수의 혼합용액 (80:20 부피비)을 이용하여 20 분간 수세하고, 이후 60℃의 에탄올과 증류수의 혼합용액 (80:20 부피비)과 함께 감압여과장치를 통해 2회 수세하였다. 수분을 제거하기 위해 99.5% 메탄올과 함께 감압여과장치를 통해 2 회 수세하였다. 수세한 칼슘 카르복시메틸 셀룰로오스 파우더를 진공오븐에서 50℃로 충분히 건조하였다. 이때, 얻어진 칼슘 카르복시메틸 셀룰로오스 파우더의 평균 입자 크기는 81 ㎛였으며, ICP-OES 측정시 Ca의 무게 분율은 4.7%, Na의 무게 분율은 0.9%였다.

[174]

[175] <단계 2> Ca-CMC 파우더 함유 지혈 소재의 제조 (90 g/m^2)

[176] 99.5% 메탄올과 증류수를 80:20의 부피비로 혼합하여 교반기로 강하게 교반하여 분산 매체를 준비하고, 여기에 상기 단계 1의 방법으로 제조된 칼슘 카르복시메틸 셀룰로오스 파우더를 첨가하여 충분히 혼련한 후, 수동제지기(hand sheet former)에 평량 40g/m^2인 플레인 타입(plain type)의 면소재의 스펀레이스 부직포를 거름망으로 사용하여 분산 매체를 제거하여 부직포의 일면에 칼슘 카르복시메틸 셀룰로오스 파우더의 지혈층을 형성시키고, 이후, 컨벡션 오븐에서 50℃로 건조하여 지혈 소재를 제조하였다. 이때, 지혈 소재에서 지혈층의 함량은 부직포 단위면적당 중량이 90 g/m^2이고, 지혈 소재의 평량은 130 g/m^2이었다. 상기 제조된 지혈 소재의 외관 사진을 도 1a에 나타내었다.

[177]

[178] 실시예 2 Ca-CMC 파우더/수용성 키토산 파우더 (중량비 70/30) 함유 지혈 소재의 제조

[179] 칼슘 카르복시메틸 셀룰로오스 파우더 단독 사용 대신에, 실시예 1의 단계 1에서 제조된 칼슘 카르복시메틸 셀룰로오스 파우더와 수용성 키토산 파우더(평균 직경 235 ㎛, 탈아세틸화도 80%, 중량평균분자량 183,000 g/mol)를 70:30의 중량비로 사용한 점을 제외하고는, 실시예 1과 동일한 방법으로 부직포의 일면에 칼슘 카르복시메틸 셀룰로오스 파우더와 수용성 키토산

파우더의 지혈층이 형성된 지혈 소재를 제조하였다. 이때, 지혈 소재에서 지혈층의 함량은 부직포 단위면적당 중량이 90 g/m^{2}이고, 지혈 소재의 평량은 130 g/m^{2}이었다.

[180]

[181] 실시예 3 Ca-CMC 파우더/수용성 키토산 파우더 (중량비 50/50) 함유 지혈 소재의 제조

[182] 칼슘 카르복시메틸 셀룰로오스 파우더와 수용성 키토산 파우더를 50:50의 중량비로 사용한 점을 제외하고는 실시예 2와 동일한 방법으로 부직포의 일면에 칼슘 카르복시메틸 셀룰로오스 파우더와 수용성 키토산 파우더의 지혈층이 형성된 지혈 소재를 제조하였다. 이때, 지혈 소재에서 지혈층의 함량은 부직포 단위면적당 중량이 90 g/m^{2}이고, 지혈 소재의 평량은 130 g/m^{2}이었다.

[183]

[184] 실시예 4 Ca-CMC 파우더/수용성 키토산 파우더 (중량비 30/70) 함유 지혈 소재의 제조

[185] 칼슘 카르복시메틸 셀룰로오스 파우더와 수용성 키토산 파우더를 30:70의 중량비로 사용한 점을 제외하고는 실시예 2와 동일한 방법으로 부직포의 일면에 칼슘 카르복시메틸 셀룰로오스 파우더와 수용성 키토산 파우더의 지혈층이 형성된 지혈 소재를 제조하였다. 이때, 지혈 소재에서 지혈층의 함량은 부직포 단위면적당 중량이 90 g/m^{2}이고, 지혈 소재의 평량은 130 g/m^{2}이었다.

[186]

[187] 실시예 5 Ca-CMC 파우더/수용성 키토산 파우더 (중량비 50/50) 함유 지혈 소재의 제조

[188] 칼슘 카르복시메틸 셀룰로오스 파우더와 수용성 키토산 파우더를 50:50의 중량비로 사용하고, 지혈층의 함량은 부직포 단위면적당 중량이 70 g/m^{2}이고, 지혈 소재의 평량이 110 g/m^{2}인 점을 제외하고는 실시예 2와 동일한 방법으로 지혈 소재를 제조하였다.

[189]

[190] 실시예 6 Ca-CMC 파우더/수용성 키토산 파우더 (중량비 50/50) 함유 지혈 소재의 제조

[191] 칼슘 카르복시메틸 셀룰로오스 파우더와 수용성 키토산 파우더를 50:50의 중량비로 사용하고, 지혈층의 함량은 부직포 단위면적당 중량이 50 g/m^{2}이고, 지혈 소재의 평량이 90 g/m^{2}인 점을 제외하고는 실시예 2와 동일한 방법으로 지혈 소재를 제조하였다.

[192]

[193] 실시예 7 Ca-CMC 파우더/수용성 키토산 파우더 (중량비 50/50) 함유 지혈 소재의 제조

[194] 칼슘 카르복시메틸 셀룰로오스 파우더와 수용성 키토산 파우더를 50:50의 중량비로 사용하고, 지혈층의 함량은 부직포 단위면적당 중량이 30 g/m^{2}이고,

지혈 소재의 평량이 70 g/m^{2}인 점을 제외하고는 실시예 2와 동일한 방법으로 지혈 소재를 제조하였다.

[195]

[196] 실시예 8 Ca-CMC 파우더/수용성 키토산 파우더(중량비 50/50) 함유 지혈 소재의 제조 (천공형 스펀레이스)

[197] 칼슘 카르복시메틸 셀룰로오스 파우더와 수용성 키토산 파우더를 50:50의 중량비로 사용하고, 평량 40g/m^{2}인 플레인 타입의 면소재의 스펀레이스 부직포 대신 평량 40g/m^{2}인 천공형(perforated type)의 면소재의 스펀레이스 부직포를 거름망으로 사용하며, 지혈층의 함량은 부직포 단위면적당 중량이 90 g/m^{2}이고, 지혈 소재의 평량이 130 g/m^{2}인 점을 제외하고는 실시예 2와 동일한 방법으로 지혈 소재를 제조하였다. 상기 제조된 지혈 소재의 외관 사진을 도 1b에 나타내었다.

[198]

[199] 비교예 1 수용성 키토산 파우더 함유 지혈 소재의 제조

[200] 칼슘 카르복시메틸 셀룰로오스 파우더 대신 수용성 키토산 파우더(평균 직경 235 ㎛), 탈아세틸화도 80%, 중량평균분자량 183,000 g/mol)을 사용한 점을 제외하고는 실시예 1의 단계 2와 동일한 방법으로 지혈 소재를 제조하였다. 이때, 지혈 소재에서 지혈층의 함량은 부직포 단위면적당 중량이 90 g/m^{2}이고, 지혈 소재의 평량은 130 g/m^{2}이었다.

[201]

[202] 실험예 : 칼슘 및 소디움 함량 관찰(ICP-OES)

[203] 실시예 1의 <단계 1>에서 칼슘 처리에 의해 칼슘 이온이 도입되었는지 확인하기 위해, 칼슘 처리 전후의 카르복시메틸 셀룰로오스 파우더의 칼슘 이온 및 소디움 이온의 함량을 유도결합 플라즈마분광기(ICP-OES)를 이용해 3회 측정하여 평균값을 구하였다.

[204] ICP 분석 결과 칼슘처리 전의 경우 소디움 카르복시메틸 셀룰로오스로부터 Na 원자가 검출되었으며(Na의 중량비율: 4.78%), Ca 원자는 검출되지 않았다. 칼슘 처리 후의 경우 Na 원자가 검출되었으며(Na 원자의 중량비율: 0.91%), Ca 원자가 검출되었다(Ca의 중량 비율: 4.73%). 이것으로부터 Ca 이온이 효과적으로 도입된 것을 확인할 수 있었으며, Ca/Na의 중량 비율은 84/16였다.

[205] 칼슘 이온 처리가 되지 않은 소디움 카르복시메틸 셀룰로오스의 경우에는, 겔 블로킹 현상이 약간 발생해 흡수 속도가 더딘데 반해, 칼슘 이온 처리가 된 경우에는 칼슘 2가 이온이 카르복시메틸 셀룰로오스의 카복실기와 결합함으로써 카르복시메틸 셀룰로오스 간에 가교가 유도되어 겔 블로킹 현상이 줄어들어 흡액 속도가 매우 빨라진다. 또, 혈액과 접촉 시에는 칼슘이 방출되어 혈액응고를 더욱 촉진할 수 있을 것으로 기대된다.

[206]

[207] 실험예 : 혈액 응고 특성 평가 1 - 혈액량 50㎕/cm^2

[208] 실시예 1 내지 4 및 비교예 1에서 제조된 지혈 소재에 대해 혈액 응고 특성을 평가하였다.

[209] 혈액 응고 특성은 하기 식 1에 의해 정의되는 혈액응고지수(Blood Clotting Index, BCI)로 평가하였고, 이때 식 1 중 혈액응고 특성 평가 흡광도는 단면적 1cm × 1cm (가로×세로) 크기의 지혈 소재의 시편에 혈액과 항응고제(sodium citrate, 3.8w/v%)를 9:1의 부피비로 혼합한 혼합액 50㎕를 적가하고, 0.2M $CaCl_2$ 수용액 5㎕를 첨가하여 37℃ 인큐베이터에서의 1, 2, 3, 5분동안 혈액을 응고시킨 후, 응고에 참여하지 않은 혈액을 다시 증류수 6.25 ㎖에 용출시키고, 그 용출액 200 ㎕을 채취하여 540 nm의 파장에서 흡광도[AB]를 측정하고, 증류수 200 ㎕를 540 nm의 파장에서 흡광도[AW]를 측정하고, 혈액 용출액에 포함된 증류수의 흡광도 영향을 배제하기 위해 하기 식 2에 의해 흡광도를 계산하였다.

[210] 또한, 식 1 중 사용한 혈액의 흡광도[AI]는 사용한 혈액 50㎕를 증류수 6.25 ㎖와 혼합한 후 혼합용액 200 ㎕을 채취하여 540 nm의 파장에서 흡광도[AB]를 측정하고, 증류수 200 ㎕를 540 nm의 파장에서 흡광도[AW]를 측정한 후 혈액 용출액에 포함된 증류수의 흡광도 영향을 배제하기 위해 하기 식 3에 의해 계산하였다.

[211] [식 1]

[212] 혈액응고지수(BCI, %) = 혈액 응고 특성 평가 흡광도[AS] *100/사용한 혈액의 흡광도[AI]

[213] [식 2]

[214] 혈액 응고 특성 평가 흡광도[AS] = 혈액 용출액 흡광도[AB] - 증류수 흡광도[AW]

[215] [식 3]

[216] 사용한 혈액의 흡광도[AI] = 혈액의 흡광도[AB] - 증류수 흡광도[AW].

[217]

[218] 상기 평가한 결과의 사진과 혈액응고지수 그래프를 각각 하기 도 2 및 3에 각각 나타내었다.

[219]

[220] 실험예 : 혈액 응고 형상 관찰(SEM)

[221] 혈액 응고 특성은 실시예 1 내지 4 및 비교예 1의 지혈 소재의 시편(단면적 1cm × 1cm (가로×세로) 크기)에 혈액과 항응고제(sodium citrate, 3.8w/v%)를 9:1의 부피비로 혼합한 혼합액 50㎕를 적가하고, 0.2M $CaCl_2$ 수용액 5㎕를 첨가하여 1분간 37℃ 인큐베이터에서 응고시켰다.

[222] 혈액 응고후 2% 파라포름알데히드/포스페이트 완충용액(2 % paraformaldehyde/phosphate-buffered saline)에 2시간 동안 침지시켜 혈액성분을 고정시켰다. 이를 에탄올의 비율을 점차 높여가면서 순차적으로 에탄올/증류수로 수세한 후 상온에서 건조하였다. 혈액 성분이 고착된 시료를 금으로 스퍼터 코팅한 후 전자 주사 현미경(FE-SEM; Hitachi SU-8010, Hitachi

High Technologies Co. Japan)으로 형상을 관찰하고, 그 결과를 도 4a 내지 4j에 나타내었다. 구체적으로, 실시예 1은 도 4a (100배 배율) 및 도 4b (3,000배 배율)로, 실시예 2는 도 4c (100배 배율) 및 도 4d (3,000배 배율)로, 실시예 3은 도 4e (100배 배율) 및 도 4f (3,000배 배율)로, 실시예 4는 도 4g (100배 배율) 및 도 4h (3,000배 배율)로, 비교예 1은 도 4i (100배 배율) 및 도 4j (3,000배 배율)로 각각 나타내었다.

[223] 도 3을 참조하면, 실시예 1 내지 4의 지혈 소재는 1분이 경과했을 때의 혈액 응고 지수가 20% 이하로 현저하게 낮아 혈액 응고 특성이 탁월함을 확인할 수 있었다. 수용성 키토산 파우더만 부착된 부직포인 비교예 1의 경우는 칼슘카복시메틸 셀룰로오스가 포함된 실시예와 비교했을 때 혈액 응고 특성이 현저히 떨어졌다.

[224] 도 4a 내지 4j을 참조하면, 실시예 1 내지 4의 지혈 소재에서 혈액 응고시간이 1분 경과한 경우에도 피브린이 형성되는 것이 관찰되었다. 특히 칼슘 카르복시메틸 셀룰로오스 파우더와 수용성 키토산 파우더가 혼합된 지혈층을 구비한 실시예 2 내지 4의 경우는 실시예 1에 비해 더 많은 피브린이 형성된 것이 관찰되었다. 비교예 1의 경우 수용성 키토산 파우더가 용해되어 표면이 매끄럽게 된 결과, 피브린 형성을 관찰하는 것이 상대적으로 어려웠다.

[225] 도 2, 3, 4a 내지 4j를 종합적으로 볼 때, 수용성 키토산 파우더만을 포함한 지혈층을 구비한 비교예 1의 지혈 소재보다는 칼슘 카르복시메틸 셀룰로오스 파우더를 함유하는 지혈층을 구비하는 실시예 1 내지 4의 지혈 소재가 우수한 혈액 응고 특성을 보였으며, 칼슘 카르복시메틸 셀룰로오스 파우더와 수용성 키토산 파우더가 복합화된 실시예 2 내지 4의 지혈 소재가 보다 우수한 혈액 응고 특성을 나타냄을 알 수 있었다.

[226]

[227] 실험예 : 혈액 응고 특성 평가 2 - 혈액량 100㎕/cm^2

[228] 보다 많은 출혈이 발생하는 상황에서의 혈액 응고 특성을 살펴보기 위해 혈액량을 늘려 실시예 1 내지 8의 지혈 소재와, 현재 시판되고 있는 표 1의 여러 지혈드레싱 제품(비교예 2 및 3), 및 40g/m^2 면소재의 스펀레이스 부직포 (비교예 4), 혈액 (비교예 5)에 대해 혈액 응고 특성을 평가하였다.

[229] [표1]

	상품명	제조사	주요 성분
비교예2	QuikClot®	Z-MEDICA	면 거즈 상에 클레이 미네랄(카올린)이 부착됨
비교예3	SURGICEL®	ETHICON	산화 재생 셀룰로오스(Oxidized regenerated cellulose)
비교예4	면 거즈		40g/m^2 의 면 스펀레이스 부직포
비교예5	혈액 단독		

[230]

[231] 즉, 시편에 혈액과 항응고제(sodium citrate, 3.8w/v%)를 9:1의 부피비로 혼합한 혼합액 100㎕를 적가하고, 0.2M $CaCl_2$ 수용액 10㎕를 첨가하여 혈액 응고시킨 후 증류수를 응고에 참여하지 않은 혈액을 다시 증류수 12.5 ㎖에 용출한 점을 제외하고는 전술한 혈액 응고 특성 평가 1과 동일한 방법으로 혈액응고지수(Blood Clotting Index, BCI)를 평가하였고, 그 결과를 각각 하기 도 5 내지 7에 나타내었다.

[232] 도 5를 참조하면, 실시예 1 내지 4의 지혈 소재는 기존 시판 제품인 비교예 2 및 3, 면 부직포인 비교예 4, 혈액인 비교예 5와 비교했을 때 시판 제품인 비교예 2 및 3, 면 부직포인 비교예 4는 혈액 응고 시간이 1분 경과했을 때 혈액 응고 지수가 80% 이상으로 혈액이 잘 응고되지 않았다. 이에 반해 실시예 1 내지 4의 경우 응고되지 않고 잔존하는 혈액이 적어 1분이 경과했을 때의 혈액 응고 지수가 60% 이하로 현저하게 낮아 혈액 응고 특성이 탁월함을 확인할 수 있었다.

[233] 도 6은 시트형 기재에 부착한 지혈층의 중량에 따른 지혈 특성을 평가한 것으로, 지혈층의 중량이 시트형 기재 단위 면적당 30 내지 70g/m^{2}인 경우에도 1분 후 혈액 응고 지수가 60% 이하였으며, 지혈층의 중량이 시트형 기재 단위 면적당 90g/m^{2}인 실시예 3의 경우 1분 후 혈액 응고 지수가 40% 이하로 혈액 응고가 잘 일어나는 것을 확인하였다.

[234] 도 7은 시트형 기재의 형태에 따른 혈액 응고 특성을 비교한 것으로, 시트형 기재로 0.9% 생리식염수에 대해 흡액도가 4.5g/100cm^{2}인 플레인(Plain) 타입의 부직포가 사용된 실시예 3의 지혈 소재보다, 흡액도가 5.0g/100cm^{2}인 천공(Perforated) 타입의 부직포가 사용된 실시예 8의 지혈 소재가, 1분 후 혈액 응고 지수가 더 낮게 나타났다. 시트형 기재의 흡액도가 높으면 혈액의 흡수가 빠르고, 특히 혈액 내 수분이 선택적으로 기재로 빨리 이동함으로써 지혈 소재에 포함된 혈액 응고 기전에 작용하는 지혈 성분이 혈액과 접촉할 가능성이 높아지거나, 물을 선택적으로 빨리 흡수함으로써 혈액의 점도가 높아져 혈액 응고가 빨라지는 것으로 보인다.

[235] 상기 기재의 흡액도는 건조된 기재의 중량과 면적을 측정하고, 0.9%

생리식염수에 10분간 침지한 후 흡액된 기재의 중량을 측정하여 다음과 같이 계산하였다.

[236] 기재의 흡액도 (g/100cm^2) = [흡액후 기재의 중량 (g) - 흡액전 기재의 중량(g)]/[흡액전 기재의 면적(cm^2)] X 100

청구범위

[청구항 1] 시트형 기재; 및
상기 시트형 기재의 적어도 일면 상에 형성되고, 칼슘 카르복시메틸셀룰로오스 파우더를 포함하는 지혈층;을 구비하는 지혈 소재.

[청구항 2] 제1항에 있어서,
상기 지혈층이 수용성 키토산 화합물 파우더를 더 포함하는 지혈 소재.

[청구항 3] 제2항에 있어서,
상기 지혈층 중 칼슘 카르복시메틸셀룰로오스 파우더 및 수용성 키토산 화합물 파우더의 중량비가 99:1 내지 1:99 인 지혈 소재.

[청구항 4] 제1항에 있어서,
상기 지혈층이 소디움 카르복시메틸셀룰로오스를 더 포함하는 지혈 소재.

[청구항 5] 제1항 또는 제4항에 있어서,
상기 칼슘 카르복시메틸셀룰로오스 파우더 내의 Ca 및 Na의 중량비(Ca:Na)가 50:50 내지 100:0인 지혈 소재.

[청구항 6] 제1항에 있어서,
상기 칼슘 카르복시메틸셀룰로오스 파우더가 5 내지 500㎛의 평균 입경을 갖는 지혈 소재.

[청구항 7] 제1항에 있어서,
상기 칼슘 카르복시메틸셀룰로오스의 치환도가 0.3 내지 3.0인 지혈 소재.

[청구항 8] 제2항에 있어서,
상기 수용성 키토산 화합물 파우더가 100 내지 1,000 ㎛의 평균 입경을 갖는 인 지혈 소재.

[청구항 9] 제2항에 있어서,
상기 수용성 키토산 화합물이 60 내지 100%의 탈아세틸화도 및 5,000 내지 500,000 g/mol의 중량평균분자량을 갖는 지혈 소재.

[청구항 10] 제2항에 있어서,
상기 수용성 키토산 화합물이 키토산 및 키토산 유도체 중 1종 이상인 지혈 소재.

[청구항 11] 제1항에 있어서,
상기 시트형 기재가 부직포, 직물, 편물, 스펀지, 및 고분자 필름으로 이루어진 군으로부터 선택된 중 1종 이상을 포함하는 지혈 소재.

[청구항 12] 제1항에 있어서,
상기 시트형 기재가 천공형 스펀레이스 부직포(perforated spunlace nonwoven)인 지혈 소재.

[청구항 13] 제1항에 있어서,

상기 시트형 기재의 흡액도가 0.9% 생리식염수를 기준으로, 4.0g/100cm^2 이상인 지혈 소재.

[청구항 14] 제1항에 있어서,
상기 지혈층의 중량이 상기 시트형 기재의 단위 면적당 20 내지 200 g/m^{2}인 지혈 소재.

[청구항 15] 제1항에 있어서,
상기 지혈층이 상기 시트형 기재의 적어도 일면 상에 패턴층으로 형성된 지혈 소재.

[청구항 16] 제15항에 있어서,
상기 패턴층이 도트형(dot), 원형(circle), 다각형(polygon), 도넛형(doughnut), 띠형(stripe), 계단형(step), 요철형, 및 격자형(grid)으로 이루어진 군으로부터 선택된 1종 또는 2종 이상의 조합인 지혈 소재.

[청구항 17] 제1항에 있어서,
상기 지혈 소재가 40% 이하의 혈액 응고 지수(Blood Clotting Index, BCI)를 가지고,
상기 혈액 응고 지수가 하기 식 1에 의해 정의되고, 이때 식 1 중 혈액응고 특성 평가 흡광도는 1cm × 1cm (가로×세로)의 크기의 지혈 소재에 혈액과 항응고제(소디움 시트레이트, sodium citrate, 3.8w/v%)를 9:1의 부피비로 혼합한 혼합액 50㎕를 적가하고, 0.2M $CaCl_2$ 수용액 5㎕를 첨가하여 1분간 37℃ 인큐베이터에서 응고시킨 후, 응고에 참여하지 않은 혈액을 다시 증류수 6.25㎖에 용출시키고, 그 용출액 200㎕을 채취하여 540nm의 파장에서 흡광도[AB]로 측정하고, 증류수 200㎕를 540nm의 파장에서 흡광도[AW]를 측정한 후 혈액 용출액에 포함된 증류수의 흡광도 영향을 배제하기 위해 하기 식 2에 의해 계산되고,
식 1 중 사용한 혈액의 흡광도[AI]는 사용한 혈액 50㎕를 증류수 6.25 ㎖와 혼합한 후 혼합용액 200 ㎕을 채취하여 540 nm의 파장에서 흡광도[AB]를 측정하고, 증류수 200 ㎕를 540 nm의 파장에서 흡광도[AW]를 측정한 후 혈액 용출액에 포함된 증류수의 흡광도 영향을 배제하기 위해 하기 식 3에 의해 계산되는 지혈 소재.

[식 1]
혈액응고지수(BCI, %) = 혈액응고 특성 평가 흡광도[AS] × 100/사용한 혈액의 흡광도[AI]

[식 2]
혈액응고 특성 평가 흡광도[AS] = 혈액 용출액 흡광도[AB] - 증류수 흡광도[AW]

[식 3]
사용한 혈액의 흡광도[AI] = 혈액의 흡광도[AB] - 증류수 흡광도[AW].

[청구항 18] 제1항에 있어서,

상기 지혈 소재가 60% 이하의 혈액 응고 지수(Blood Clotting Index, BCI)를 가지고,

상기 혈액 응고 지수가 하기 식 1에 의해 정의되고, 이때 식 1 중 혈액응고 특성 평가 흡광도는 1cm × 1cm (가로×세로)의 크기의 지혈 소재에 혈액과 항응고제(소디움 시트레이트, sodium citrate, 3.8w/v%)를 9:1의 부피비로 혼합한 혼합액 100㎕를 적가하고, 0.2M $CaCl_2$ 수용액 10㎕를 첨가하여 1분간 37℃ 인큐베이터에서 응고시킨 후, 응고에 참여하지 않은 혈액을 다시 증류수 12.5㎖에 용출시키고, 그 용출액 200㎕을 채취하여 540nm의 파장에서 흡광도[AB]로 측정하고, 증류수 200㎕를 540nm의 파장에서 흡광도[AW]를 측정한 후 혈액 용출액에 포함된 증류수의 흡광도 영향을 배제하기 위해 하기 식 2에 의해 계산되고,

식 1 중 사용한 혈액의 흡광도[AI]는 사용한 혈액 100㎕를 증류수 12.5 ㎖와 혼합한 후 혼합용액 200 ㎕을 채취하여 540 nm의 파장에서 흡광도[AB]를 측정하고, 증류수 200 ㎕를 540 nm의 파장에서 흡광도[AW]를 측정한 후 혈액 용출액에 포함된 증류수의 흡광도 영향을 배제하기 위해 하기 식 3에 의해 계산되는 지혈 소재.

[식 1]

혈액응고지수(BCI, %) = 혈액응고 특성 평가 흡광도[AS] ×100/사용한 혈액의 흡광도[AI]

[식 2]

혈액응고 특성 평가 흡광도[AS] = 혈액 용출액 흡광도[AB] - 증류수 흡광도[AW]

[식 3]

사용한 혈액의 흡광도[AI] = 혈액의 흡광도[AB] - 증류수 흡광도[AW].

[청구항 19] 시트형 기재를 준비하는 단계;

상기 시트형 기재의 적어도 일면 상에 칼슘 카르복시메틸셀룰로오스 파우더를 포함하는 지혈층 형성용 조성물을 도포하는 단계; 및

상기 시트형 기재를 건조하는 단계를 포함하는 지혈 소재의 제조 방법.

[청구항 20] 제19항에 있어서,

상기 지혈층 형성용 조성물을 도포하는 단계 전에, 상기 시트형 기재의 적어도 일면 상에 함수 용매를 가하는 단계를 더 포함하거나,

상기 지혈층 형성용 조성물을 도포하는 단계 후에, 상기 도포된 시트형 기재를 수증기에 노출시키는 단계를 더 포함하는 지혈 소재의 제조 방법.

[청구항 21] 제19항에 있어서,

상기 지혈층 형성용 조성물에 수용성 키토산 화합물 파우더를 더 포함하는 지혈 소재의 제조 방법.

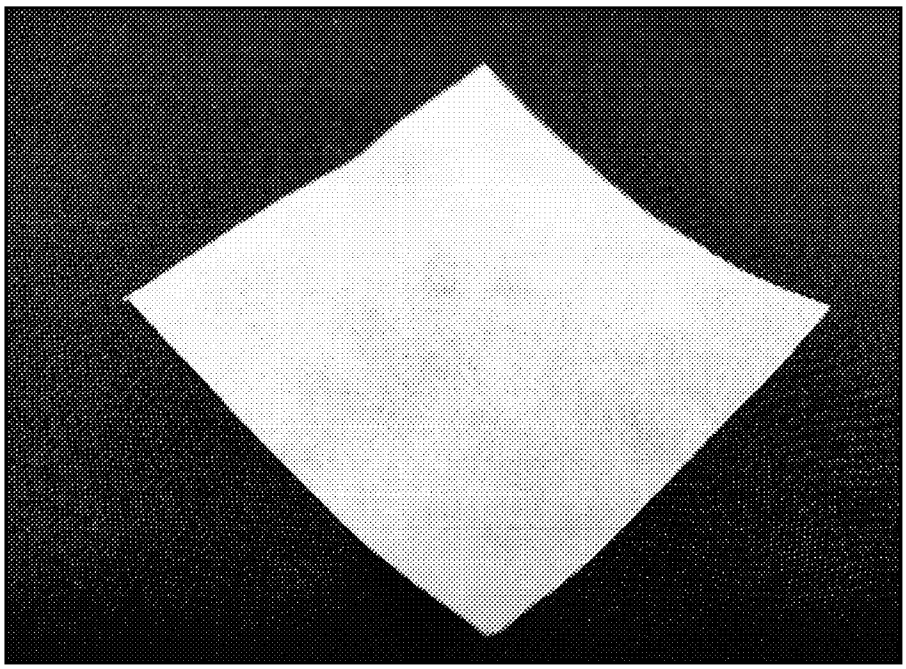
[청구항 22] 제20항에 있어서,

상기 함수 용매가 물, 또는 물과 유기용매의 혼합물인 지혈 소재의 제조

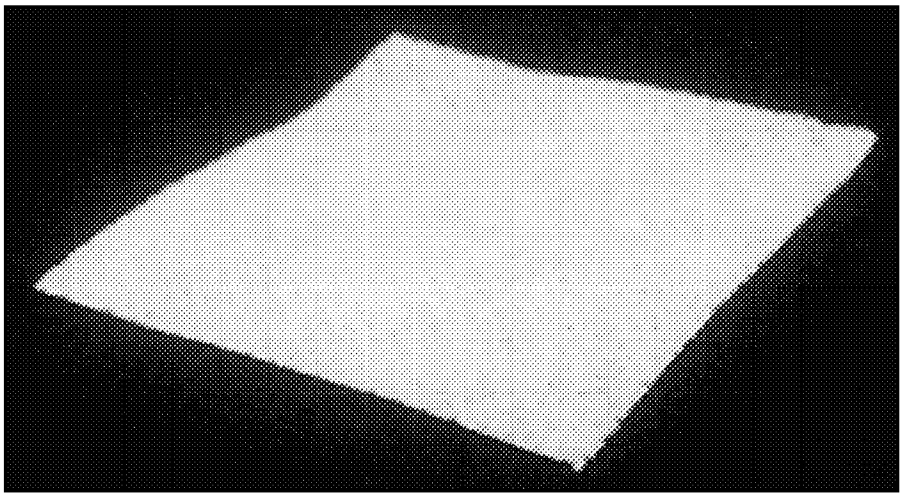
방법.

[청구항 23] 제19항에 있어서,
상기 지혈층 형성용 조성물에 유연제를 더 포함하는 지혈 소재의 제조 방법.

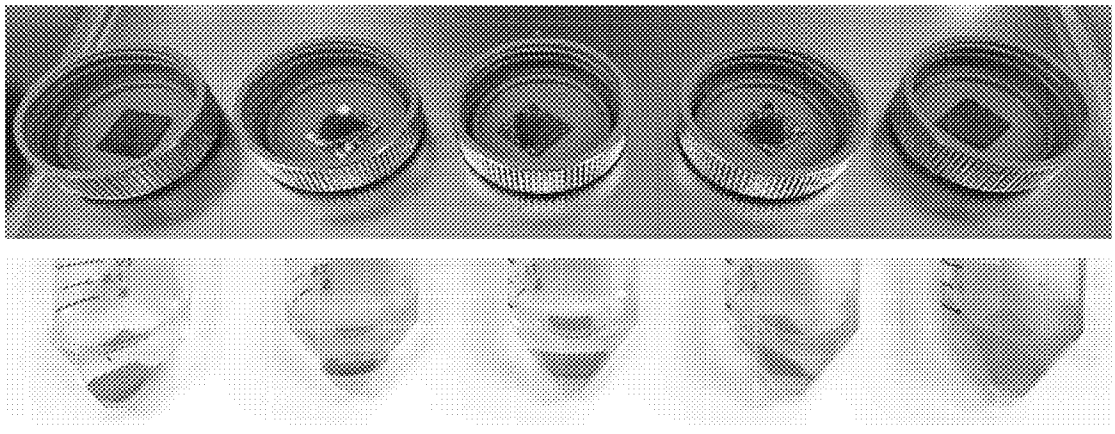
[도1a]



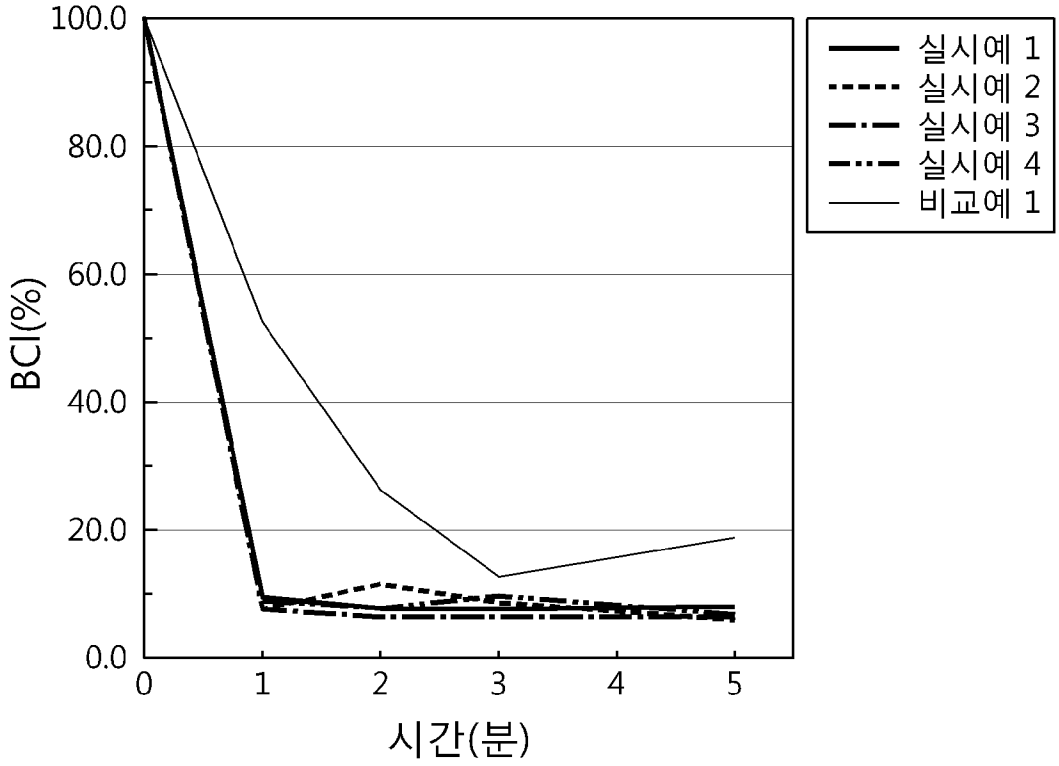
[도1b]



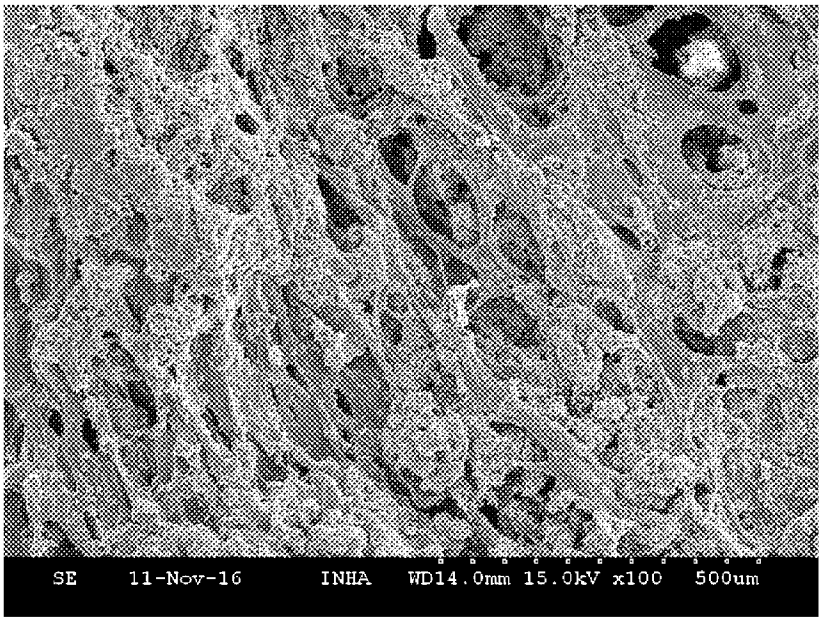
[도2]



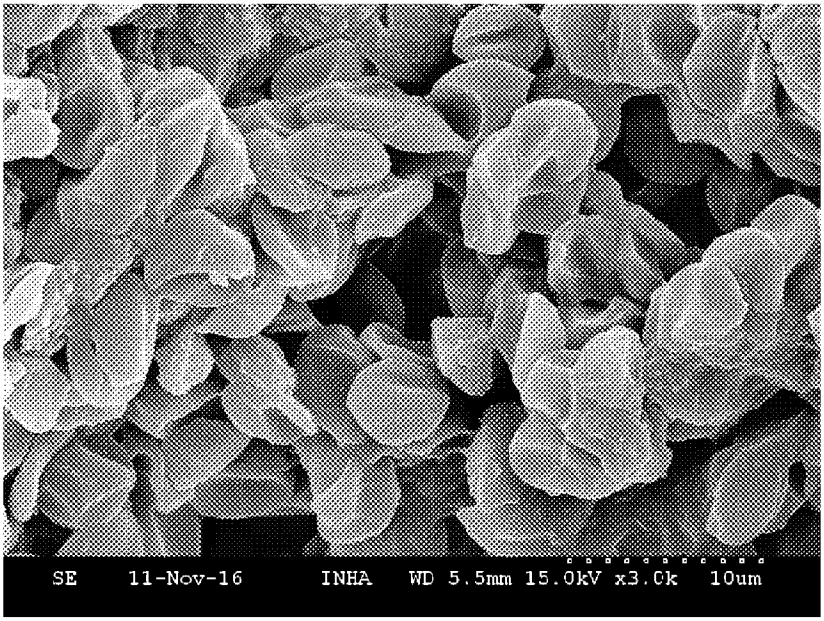
[도3]


100.0
80.0
60.0
40.0
20.0
0.0
BCI(%)
0
1
2
3
4
5
시간(분)
실시예 1
실시예 2
실시예 3
실시예 4
비교예 1

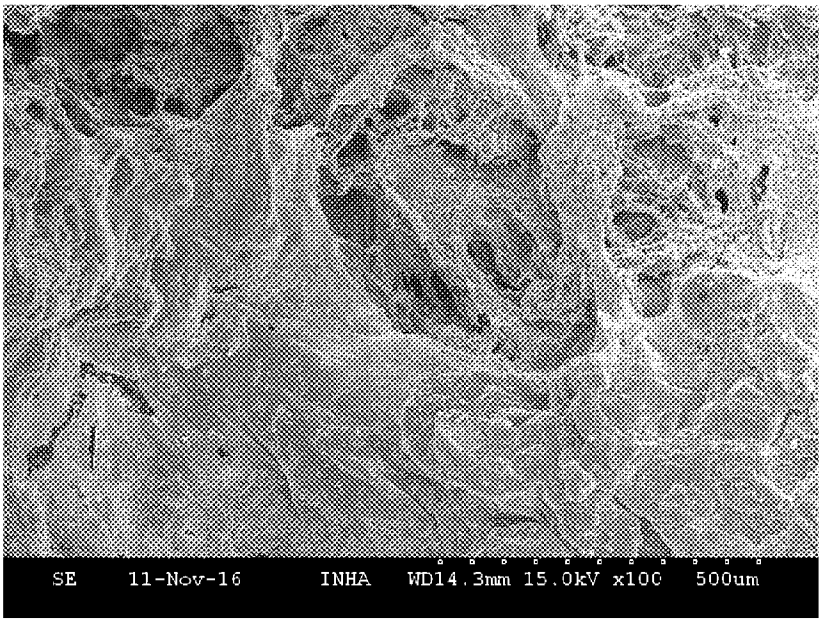
[도4a]


SE 11-Nov-16 INHA WD14.0mm 15.0kV x100 500um

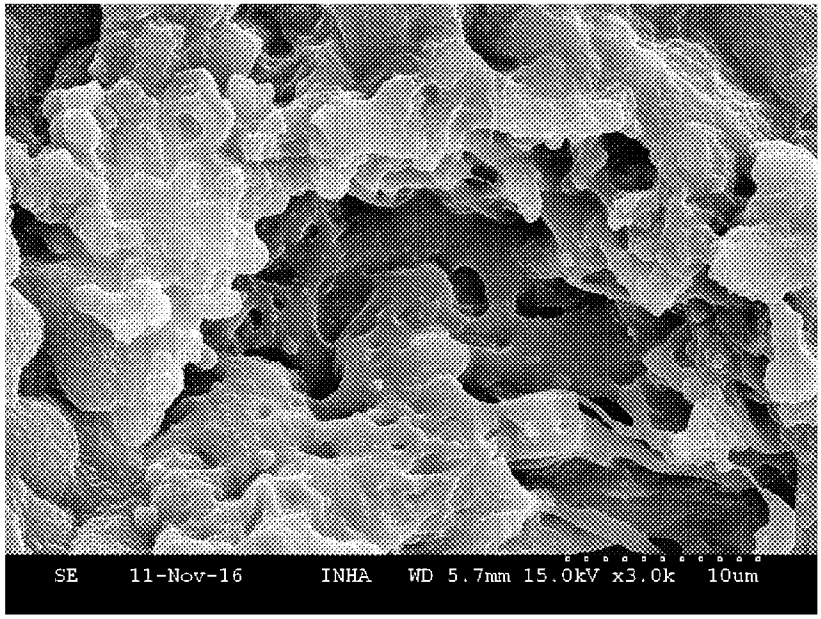
[도4b]


SE 11-Nov-16 INHA WD 5.5mm 15.0kV x3.0k 10um

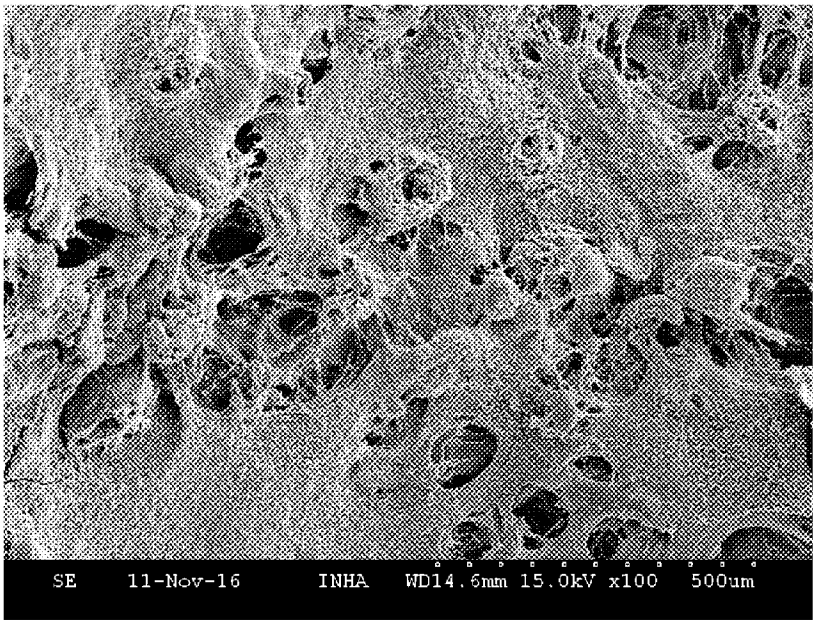
[도4c]


SE 11-Nov-16 INHA WD14.3mm 15.0kV x100 500um

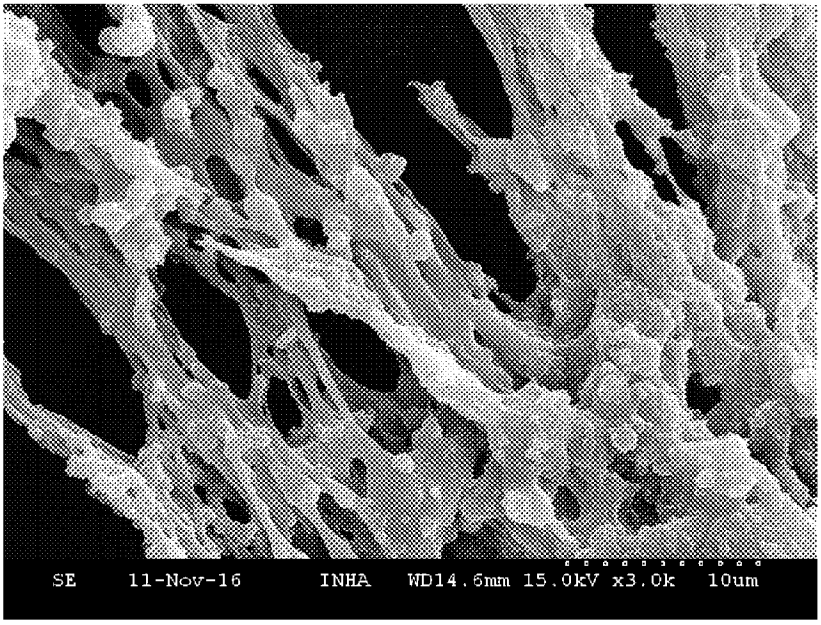
[도4d]


SE 11-Nov-16 INHA WD 5.7mm 15.0kV x3.0k 10um

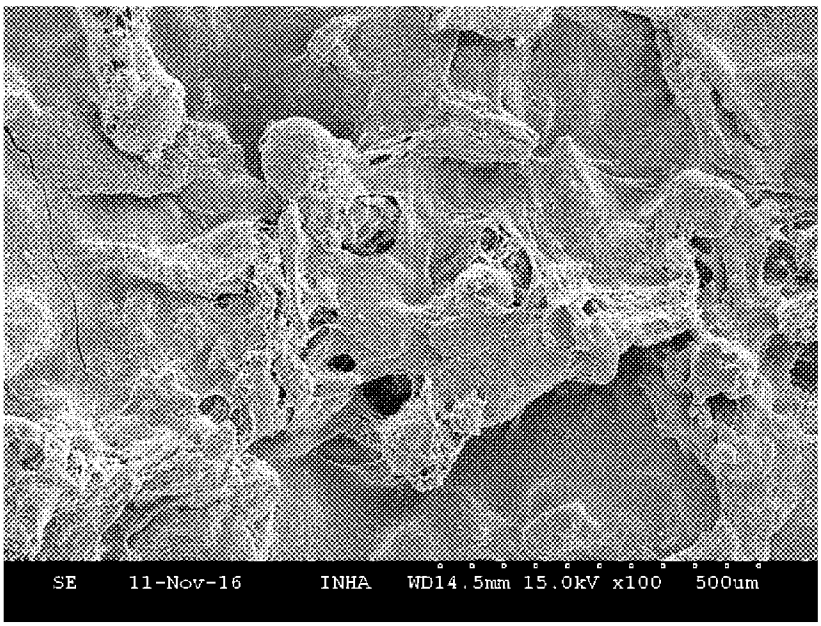
[도4e]


SE 11-Nov-16 INHA WD14.6mm 15.0kV x100 500um

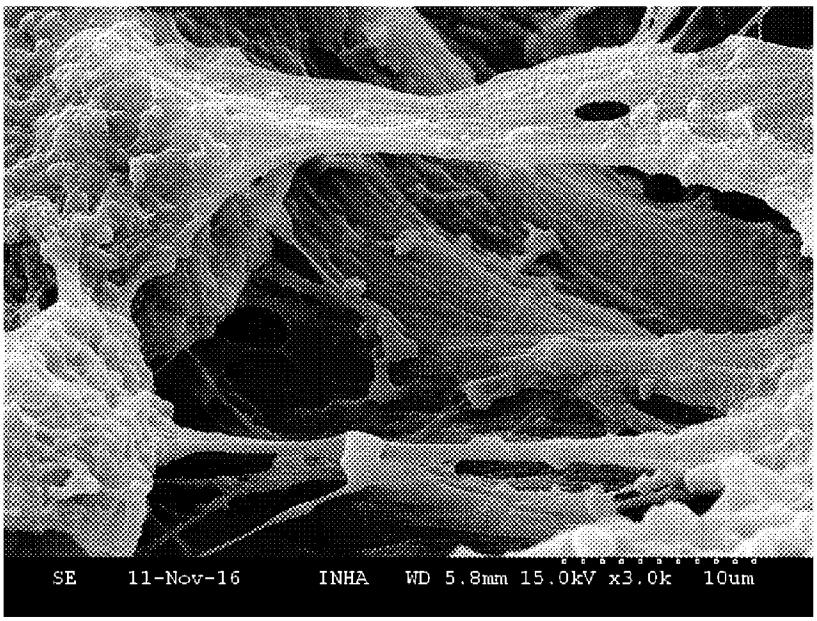
[도4f]


SE 11-Nov-16 INHA WD14.6mm 15.0kV x3.0k 10um

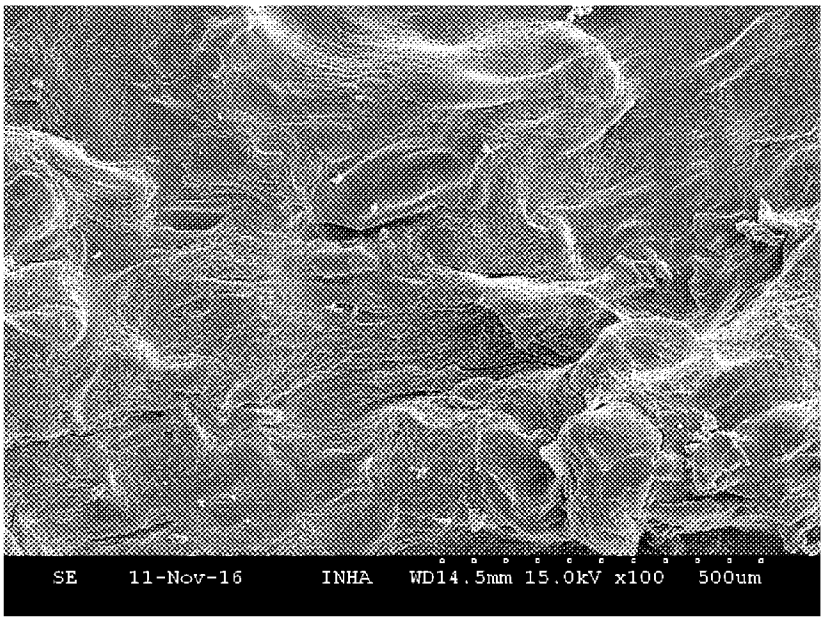
[도4g]


SE 11-Nov-16 INHA WD14.5mm 15.0kV x100 500um

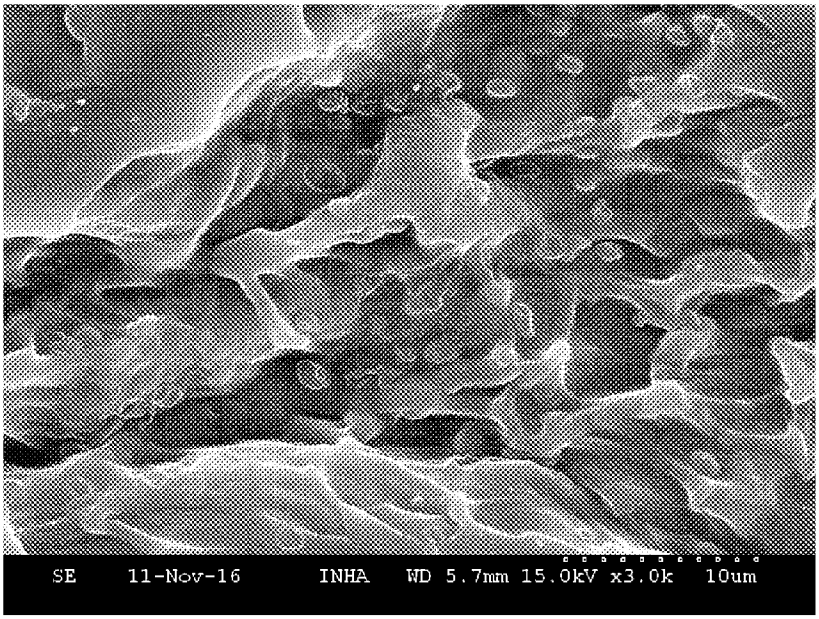
[도4h]


SE 11-Nov-16 INHA WD 5.8mm 15.0kV x3.0k 10um

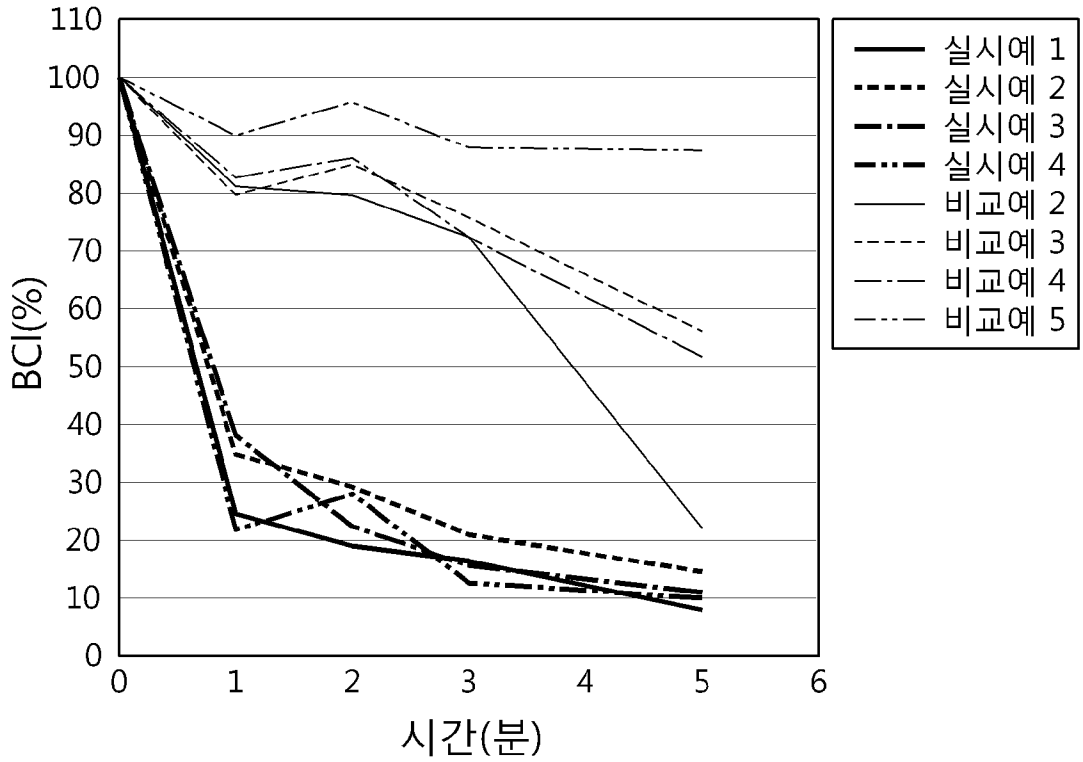
[도4i]


SE 11-Nov-16 INHA WD14.5mm 15.0kV x100 500um

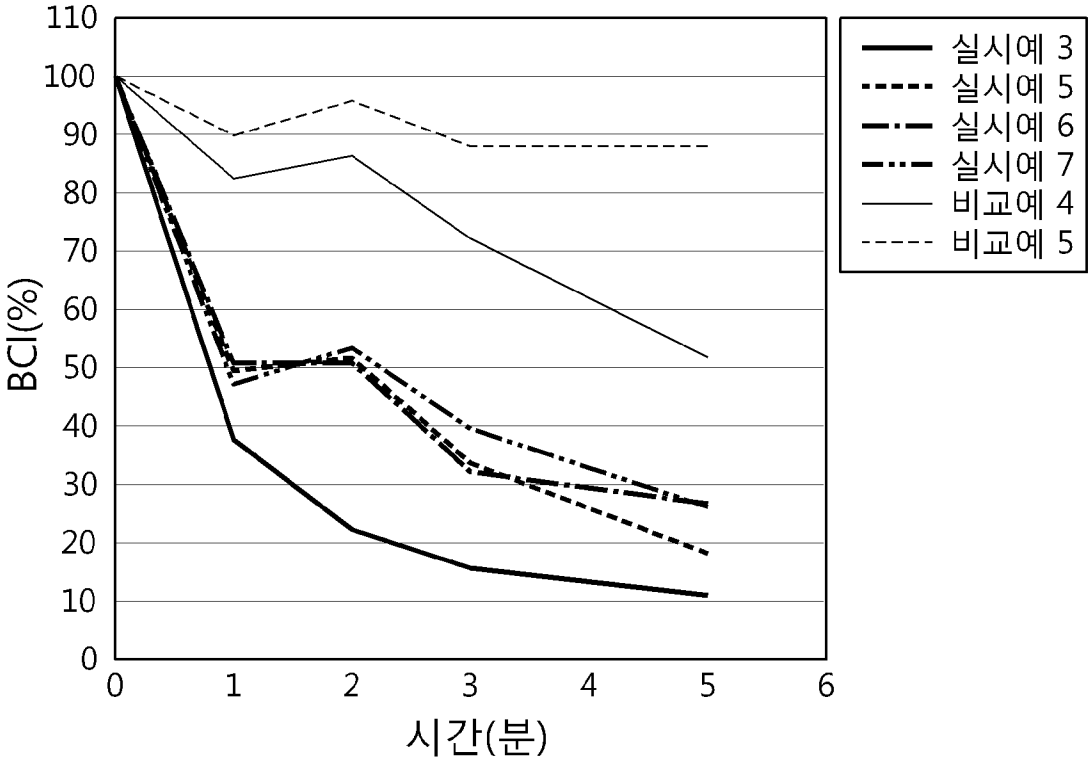
[도4j]


SE 11-Nov-16 INHA WD 5.7mm 15.0kV x3.0k 10um

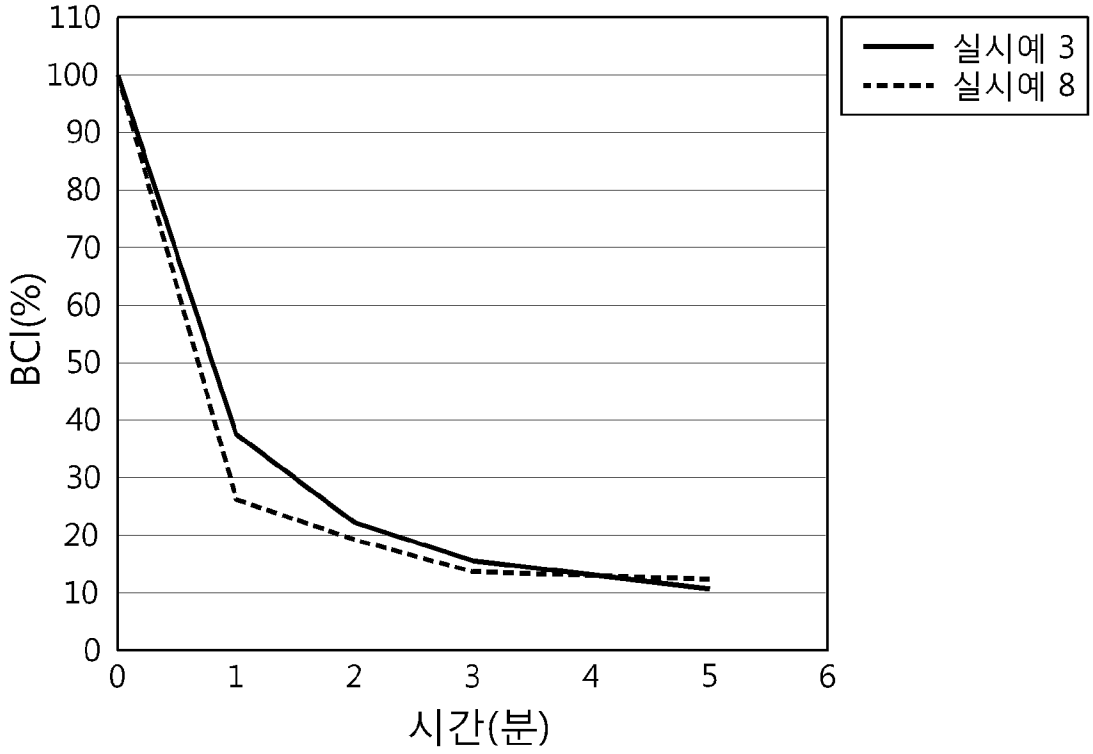
[도5]


110
100
90
80
70
60
50
40
30
20
10
0
BCI(%)
0
1
2
3
4
5
6
시간(분)
실시예 1
실시예 2
실시예 3
실시예 4
비교예 2
비교예 3
비교예 4
비교예 5

[도6]


110
100
90
80
70
60
50
40
30
20
10
0
BCI(%)
0
1
2
3
4
5
6
시간(분)
실시예 3
실시예 5
실시예 6
실시예 7
비교예 4
비교예 5

[도7]


110
100
90
80
70
60
50
40
30
20
10
0
BCI(%)
0
1
2
3
4
5
6
시간(분)
실시예 3
실시예 8

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/KR2017/014428

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

A61L 15/28(2006.01)i, A61F 13/00(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 15/28; A61L 15/20; A61L 15/22; A61F 13/00; A61L 15/00; A61K 31/728; D01F 4/00; A61K 38/17; A61K 38/48; D01F 2/00

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: hemostasis, calcium, carboxymethyl cellulose, powder, chitosan, sodium

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	JP 5569398 B2 (FERROSAN MEDICAL DEVICES A/S) 13 August 2014 See paragraphs [0082]-[0085], [0162], [0178], [0273], [0371], [0406], [0551]; claims 1-30; figures 1-7.	1-16,19,21,23
A		17-18,20,22
A	US 7252837 B2 (GUO, Jian Xin et al.) 07 August 2007 See the entire document.	1-23
A	KR 10-1318421 B1 (KOREA INSTITUTE OF INDUSTRIAL TECHNOLOGY) 16 October 2013 See the entire document.	1-23
A	KR 10-2007-0046093 A (FERROSAN A/S) 02 May 2007 See the entire document.	1-23
A	KR 10-1998-0025255 A (HONG, Young-Keun) 06 July 1998 See the entire document.	1-23
PX	KR 10-2017-0001474 A (KOREA INSTITUTE OF INDUSTRIAL TECHNOLOGY) 04 January 2017 See paragraphs [0020], [0050], [0064], [0068], [0071], [0080], [0081], [0085], [0088], [0092], [0104], [0117]-[0121], [0125]-[0126], [0144]-[0146], [0169], [0183]; claims 1-43.	1-12,14-16,19-23

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☒ 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

"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	Date of mailing of the international search report
15 MARCH 2018 (15.03.2018)	**15 MARCH 2018 (15.03.2018)**

Name and mailing address of the ISA/KR	Authorized officer
Korean Intellectual Property Office Government Complex-Daejeon, 189 Seonsa-ro, Daejeon 302-701, Republic of Korea Facsimile No. +82-42-481-8578	Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.
PCT/KR2017/014428

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member	Publication date
JP 5569398 B2	13/08/2014	CA 2716872 A1	11/09/2009
		CA 2716872 C	10/02/2015
		CN 102014973 A	13/04/2011
		EP 2259803 A2	15/12/2010
		EP 2259803 B1	05/09/2012
		JP 2011-513251 A	28/04/2011
		US 2011-0021964 A1	27/01/2011
		US 2014-0220130 A1	07/08/2014
		US 8642831 B2	04/02/2014
		US 9533069 B2	03/01/2017
		WO 2009-109194 A2	11/09/2009
		WO 2009-109194 A3	20/05/2010
US 7252837 B2	07/08/2007	EP 1378255 A2	07/01/2004
		EP 1378255 A3	28/01/2004
		EP 1378255 B1	03/01/2007
		JP 2004-160182 A	10/06/2004
		JP 4823476 B2	24/11/2011
		KR 10-1026334 B1	04/04/2011
		KR 10-2004-0002799 A	07/01/2004
		US 2004-0001879 A1	01/01/2004
KR 10-1318421 B1	16/10/2013	US 2016-0067370 A1	10/03/2016
		WO 2014-168307 A1	16/10/2014
KR 10-2007-0046093 A	02/05/2007	CA 2571981 A1	19/01/2006
		CA 2571981 C	30/12/2014
		CN 101001649 A	18/07/2007
		CN 101001649 B	31/08/2011
		EP 1786480 A1	23/05/2007
		EP 1786480 B1	21/09/2016
		JP 2008-505132 A	21/02/2008
		JP 4959557 B2	27/06/2012
		US 2007-0009578 A1	11/01/2007
		US 8021684 B2	20/09/2011
		WO 2006-005340 A1	19/01/2006
KR 10-1998-0025255 A	06/07/1998	AU 7456098 A	08/12/1998
		KR 10-0253160 B1	15/04/2000
		US 6344077 B1	05/02/2002
		WO 98-51709 A1	19/11/1998
KR 10-2017-0001474 A	04/01/2017	KR 10-1699924 B1	25/01/2017
		WO 2016-209048 A1	29/12/2016

국제조사보고서

국제출원번호
PCT/KR2017/014428

A. 발명이 속하는 기술분류(국제특허분류(IPC))

A61L 15/28(2006.01)i, A61F 13/00(2006.01)i

B. 조사된 분야

조사된 최소문헌(국제특허분류를 기재)
A61L 15/28; A61L 15/20; A61L 15/22; A61F 13/00; A61L 15/00; A61K 31/728; D01F 4/00; A61K 38/17; A61K 38/48; D01F 2/00

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: 지혈, 칼슘, 카르복시메틸 셀룰로오스, 파우더, 키토산, 소디움

C. 관련 문헌

카테고리*	인용문헌명 및 관련 구절(해당하는 경우)의 기재	관련 청구항
X	JP 5569398 B2 (FERROSAN MEDICAL DEVICES A/S) 2014.08.13 단락 [0082]-[0085], [0162], [0178], [0273], [0371], [0406], [0551]; 청구항 1-30; 도면 1-7 참조.	1-16,19,21,23
A		17-18,20,22
A	US 7252837 B2 (GUO, JIAN XIN 등) 2007.08.07 전문 참조.	1-23
A	KR 10-1318421 B1 (한국생산기술연구원) 2013.10.16 전문 참조.	1-23
A	KR 10-2007-0046093 A (훼로산 아크티에 셀스카브) 2007.05.02 전문 참조.	1-23
A	KR 10-1998-0025255 A (홍영근) 1998.07.06 전문 참조.	1-23
PX	KR 10-2017-0001474 A (한국생산기술연구원) 2017.01.04 단락 [0020], [0050], [0064], [0068], [0071], [0080], [0081], [0085], [0088], [0092], [0104], [0117]-[0121], [0125]-[0126], [0144]-[0146], [0169], [0183]; 청구항 1-43 참조.	1-12,14-16,19-23

☐ 추가 문헌이 C(계속)에 기재되어 있습니다.

☒ 대응특허에 관한 별지를 참조하십시오.

* 인용된 문헌의 특별 카테고리:

"A" 특별히 관련이 없는 것으로 보이는 일반적인 기술수준을 정의한 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
2018년 03월 15일 (15.03.2018)	2018년 03월 15일 (15.03.2018)

ISA/KR의 명칭 및 우편주소
대한민국 특허청
(35208) 대전광역시 서구 청사로 189,
4동 (둔산동, 정부대전청사)
팩스 번호 +82-42-481-8578

심사관
장기정
전화번호 +82-42-481-8364

국제조사보고서
대응특허에 관한 정보

국제출원번호
PCT/KR2017/014428

국제조사보고서에서 인용된 특허문헌	공개일	대응특허문헌	공개일
JP 5569398 B2	2014/08/13	CA 2716872 A1	2009/09/11
		CA 2716872 C	2015/02/10
		CN 102014973 A	2011/04/13
		EP 2259803 A2	2010/12/15
		EP 2259803 B1	2012/09/05
		JP 2011-513251 A	2011/04/28
		US 2011-0021964 A1	2011/01/27
		US 2014-0220130 A1	2014/08/07
		US 8642831 B2	2014/02/04
		US 9533069 B2	2017/01/03
		WO 2009-109194 A2	2009/09/11
		WO 2009-109194 A3	2010/05/20
US 7252837 B2	2007/08/07	EP 1378255 A2	2004/01/07
		EP 1378255 A3	2004/01/28
		EP 1378255 B1	2007/01/03
		JP 2004-160182 A	2004/06/10
		JP 4823476 B2	2011/11/24
		KR 10-1026334 B1	2011/04/04
		KR 10-2004-0002799 A	2004/01/07
		US 2004-0001879 A1	2004/01/01
KR 10-1318421 B1	2013/10/16	US 2016-0067370 A1	2016/03/10
		WO 2014-168307 A1	2014/10/16
KR 10-2007-0046093 A	2007/05/02	CA 2571981 A1	2006/01/19
		CA 2571981 C	2014/12/30
		CN 101001649 A	2007/07/18
		CN 101001649 B	2011/08/31
		EP 1786480 A1	2007/05/23
		EP 1786480 B1	2016/09/21
		JP 2008-505132 A	2008/02/21
		JP 4959557 B2	2012/06/27
		US 2007-0009578 A1	2007/01/11
		US 8021684 B2	2011/09/20
		WO 2006-005340 A1	2006/01/19
KR 10-1998-0025255 A	1998/07/06	AU 7456098 A	1998/12/08
		KR 10-0253160 B1	2000/04/15
		US 6344077 B1	2002/02/05
		WO 98-51709 A1	1998/11/19
KR 10-2017-0001474 A	2017/01/04	KR 10-1699924 B1	2017/01/25
		WO 2016-209048 A1	2016/12/29