



(19) 대한민국특허청(KR)

(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2018년04월30일

(11) 등록번호 10-1853283

(24) 등록일자 2018년04월24일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)

A61L 27/44 (2006.01) *A61L 27/56* (2006.01)
D01D 5/00 (2006.01)

(52) CPC특허분류

A61L 27/44 (2013.01)
A61L 27/56 (2013.01)

(21) 출원번호 10-2015-7005750

(22) 출원일자(국제) 2013년11월14일

심사청구일자 2015년08월18일

(85) 번역문제출일자 2015년03월04일

(65) 공개번호 10-2015-0086227

(43) 공개일자 2015년07월27일

(86) 국제출원번호 PCT/CN2013/001387

(87) 국제공개번호 WO 2014/075388

국제공개일자 2014년05월22일

(30) 우선권주장

201210457521.0 2012년11월14일 중국(CN)

(뒷면에 계속)

(56) 선행기술조사문헌

JP2007325543 A*

WO2011003422 A1*

*는 심사관에 의하여 인용된 문헌

(73) 특허권자

메드프린 리제너레이티브 메디컬 테크놀러지스 컴퍼니 리미티드

중국, 510663, 광동성 광주 뉴 하이테크 인더스트리얼 파크, 싸이언스 씨티, 란위에 로드 80, 존이, 3층

(72) 발명자

구오 제유에

중국, 510663, 광동성 광주 뉴 하이테크 인더스트리얼 파크, 싸이언스 씨티, 란위에 로드 80, 존이, 3층

라이 퀄린

중국, 510663, 광동성 광주 뉴 하이테크 인더스트리얼 파크, 싸이언스 씨티, 란위에 로드 80, 존이, 3층

(뒷면에 계속)

(74) 대리인

두호특허법인

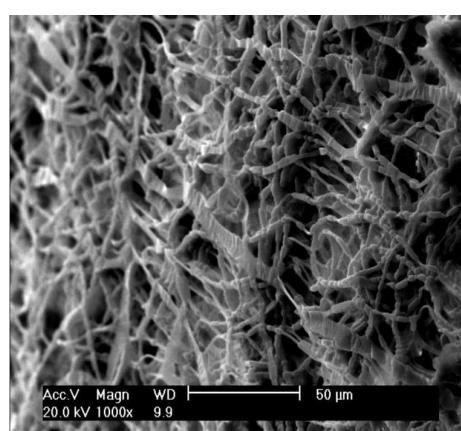
전체 청구항 수 : 총 40 항

심사관 : 정재철

(54) 발명의 명칭 조직 복구용 섬유막 및 그 제품 및 제조 방법

(57) 요약

본 발명은 조직 복구용 섬유막 및 그 제품 및 제조 방법에 관한 것으로서, 상기 조직 복구용 섬유막은 지름이 10 nm 내지 100 μm 인 섬유 필라멘트들이 상호 엮여 형성되고, 다공성 구조를 가지며, 플러피니스(fluffiness)가 200 내지 2,000 cm^3/g 이다. 또한, 본 발명은 조직 복구용 섬유막을 포함하는 복합 섬유막, 이식 가능 막 및 항부착 조직 복구 막 및 이들의 제조 방법 및 어플리케이션에 관한 것이다.

대 표 도 - 도1

(52) CPC특허분류

D01D 5/00 (2013.01)

(72) 발명자

왕 구오슈아이

중국, 510663, 광동성 광주 뉴 하이테크 인더스트리얼 파크, 싸이언스 씨티, 란위에 로드 80, 존이, 3층

잔 제펭

중국, 510663, 광동성 광주 뉴 하이테크 인더스트리얼 파크, 싸이언스 씨티, 란위에 로드 80, 존이, 3층

수 태오

중국, 510663, 광동성 광주 뉴 하이테크 인더스트리얼 파크, 싸이언스 씨티, 란위에 로드 80, 존이, 3층

유안 유유

중국, 510663, 광동성 광주 뉴 하이테크 인더스트리얼 파크, 싸이언스 씨티, 란위에 로드 80, 존이, 3층

(30) 우선권주장

201210457158.2 2012년11월14일 중국(CN)

201310372804.X 2013년08월23일 중국(CN)

명세서

청구범위

청구항 1

지름이 10 nm 내지 100 μm 이고 전기 방사에 의해 얻어지는 섬유 필라멘트들이 상호 엮여 형성되고,

다공성 구조를 가지며, 플러피니스(fluffiness)가 200 내지 2,000 cm^3/g 이고, 두께가 0.2 내지 2 mm이고, 인장 강도가 10 내지 300 N/cm인 조직 복구용 섬유막.

청구항 2

청구항 1에 있어서, 상기 섬유막의 평균 기공 크기는 50 내지 500 μm 인 조직 복구용 섬유막.

청구항 3

삭제

청구항 4

청구항 1 또는 2에 있어서, 상기 섬유막의 유연도는 50 내지 500 mN인 조직 복구용 섬유막.

청구항 5

청구항 1 또는 2에 있어서, 상기 섬유 필라멘트는 생분해성 재료, 비생분해성 재료 또는 이들의 조합으로부터 제조된, 조직 복구용 섬유막.

청구항 6

청구항 5에 있어서, 상기 생분해성 재료는 합성 생분해성 재료 또는 천연 고분자 재료이고; 상기 비생분해성 재료는 불소 고분자 재료, 폴리프로필렌 재료 또는 폴리우레탄 재료인, 조직 복구용 섬유막.

청구항 7

청구항 5에 있어서, 상기 섬유 필라멘트의 재료는 폴리락틱산, 폴리카프로락톤, 폴리글리코릭산, 폴리락틱-코-글리코릭산, 1,3-프로판디올 고분자, 콜라겐, 젤라틴, 피브린, 실크-피브로인, 엘라스틴 유사 웨티드 고분자, 키토산, 변형 키토산, 폴리비닐리덴 플루오라이드, 폴리테트라플루오로에틸렌, 폴리우레탄, 폴리카르보네이트 폴리우레탄, 폴리에테르계 폴리우레탄, 실란 변형된 폴리우레탄, 폴리에틸렌 글리콜, 폴리에틸렌 테레프탈레이트, 폴리메틸 메타크릴레이트, 폴리(3-히드록시부티레이트-코-3-히드록시발리레이트), 폴리(3-히드록시부티레이트-코-3-히드록시헥사노에이트), 폴리포스페이트, 폴리아미노 포름산 무수물, 폴리에스테르아미드, 폴리비닐 알코올, 폴리(파라-디옥사논), 폴리카르보네이트, 녹말, 셀룰로오스, 알기네이트, 콘드로이틴, 셀페이트, 헤파린, 글루코산 및 알긴산으로 이루어진 군에서 선택되는 어느 하나 또는 둘 이상인, 조직 복구용 섬유막.

청구항 8

청구항 1의 섬유막 및 직조층을 포함하며, 상기 섬유막은 설상봉합, 봉합, 유착, 열융합 또는 초음파 융합에 의해 상기 직조층과 합성되는, 조직 복구용 복합 섬유막.

청구항 9

청구항 8에 있어서, 상기 직조층은 폴리프로필렌, 폴리비닐리덴 플루오라이드, 폴리테트라플루오로에틸렌, 폴리에스테르, 폴리락틱산 및 폴리락틱-코-글리코릭산으로 제조된, 조직 복구용 복합 섬유막.

청구항 10

다음의 단계를 포함하는, 청구항 1의 조직 복구용 섬유막의 제조 방법:

- (1) 상이한 용해도 특성을 갖는 두 섬유질 재료를 해당 용매에 각각 용해시켜 2종의 균질 섬유질 재료 용액을

얻는 단계;

(2) (1) 단계에서 얻은 상기 2종의 균질 섬유질 재료 용액을 서로 다른 전기 방사 주입 시린지에 각각 넣어, 전기 방사를 통해 상호 복합하게 교차된, 서로 다른 용해도 특성을 갖는 2종의 섬유 필라멘트에 의해 형성된 섬유 막을 얻는 단계;

(3) 상기 섬유 필라멘트의 재료의 용해도 특성에 따라, (2) 단계에서 제조된 상기 섬유막의 어느 1종의 섬유 필라멘트를 용매로 녹이고 다른 1종의 섬유 필라멘트는 변하지 않게 유지시켜 상기 조직 복구용 섬유막을 얻는 단계.

청구항 11

다음의 단계를 포함하는, 청구항 1의 조직 복구용 섬유막의 제조 방법:

(1) 섬유질 재료를 용매에 용해시켜 균질 섬유질 재료 용액을 얻는 단계;

(2) (1) 단계에서 얻은 상기 균질 섬유질 재료 용액을 전기 방사 주입 시린지에 넣고, 전기 방사를 수행하여 섬유를 얻고, 상기 섬유를 막형 구조체에 수용시켜 섬유막을 얻는 단계;

(3) 용매와 함께 초음파 팽창을 수행한 후, (2) 단계에서 제조된 섬유막을 예비동결하고, 진공 동결 건조를 수행하여 상기 조직 복구용 섬유막을 얻는 단계.

청구항 12

다음의 단계를 포함하는, 청구항 1의 조직 복구용 섬유막의 제조 방법:

(1) 섬유질 재료를 용매에 용해시켜 균질 섬유질 재료 용액을 얻는 단계;

(2) (1) 단계에서 얻은 상기 균질 섬유질 재료 용액을 전기 방사 주입 시린지에 넣고 전기 방사를 통해 섬유막을 얻는 단계;

(3) (2) 단계에서 제조된 상기 섬유막을 상기 섬유막의 가로축 또는 세로축 방향을 따라 연신하고, 연신을 멈춘 다음 이 연신 상태에서 상기 섬유막의 크기를 조절하고, 상기 연신 방향에 수직인 방향을 따라 상기 섬유막을 연신하고, 연신을 멈춘 다음 이 연신 상태에서 상기 섬유막의 크기를 조절하여 솜털형 섬유총(A)을 얻는 단계.

청구항 13

청구항 10 내지 12 중 어느 한 항에 있어서, (2) 단계의 전기 방사 동안, 미세 주입 펌프의 속도가 0.1 내지 15.0 ml/h로 조절되고, 고전압 발전기의 전압이 5 내지 45 KV로 조절되며, 수신 장치의 수신 거리는 5.0 내지 30.0 cm로 조절되는, 조직 복구용 섬유막의 제조 방법.

청구항 14

솜털형 섬유총(A)을 포함하는, 여성 골반 기저 기능장애 치료를 위한 조직 복구용 이식 가능 막으로서, 상기 솜털형 섬유총(A)은 플러피니스(fluffiness)가 400 내지 1,500 cm^3/g 이고 유연도가 50 내지 500 mN인 청구항 1의 조직 복구용 섬유막인, 조직 복구용 이식 가능 막.

청구항 15

청구항 14에 있어서, 상기 이식 가능 막은 섬유 필라멘트의 방향성 배치에 의해 형성된 다공성 3차원 구조를 갖는 충인, 방향성 섬유총(B)을 더 포함하는, 이식 가능 막.

청구항 16

청구항 15에 있어서, 상기 방향성 섬유총(B)의 상기 섬유 필라멘트의 지름은 10nm 내지 20 μm 인, 이식 가능 막.

청구항 17

청구항 14 내지 16 중 어느 한 항에 있어서, 상기 이식 가능 막의 모든 충은 전기 방사, 초음파 응합 또는 봉합에 의해 결합된, 이식 가능 막.

청구항 18

청구항 14 내지 16 중 어느 한 항에 있어서, 상기 이식 가능 막은 지혈 약제, 항감염 약제, 세포 성장 조절 인자, 독성 억제제, 마취성 마이크로-나노 입자 및/또는 요실금 치료용 약제를 포함하는, 이식 가능 막.

청구항 19

청구항 14 내지 16 중 어느 한 항에 있어서, 상기 이식 가능 막의 표면은 지혈층을 포함하는, 이식 가능 막.

청구항 20

청구항 19에 있어서, 상기 지혈층은 콜라겐, 폴리옥시에틸렌 섬유, 키토산, 퍼브린, 웨티드 및/또는 트롬빈을 포함하는, 이식 가능 막.

청구항 21

청구항 19에 있어서, 상기 지혈층은 전기 방사, 동결 건조, 공기 건조 또는 진공 건조 방법으로 형성되는, 이식 가능 막.

청구항 22

청구항 14 내지 16 중 어느 한 항에 있어서, 상기 이식 가능 막은 상기 이식 가능 막의 상부와 하부 표면을 관통하는 관통 구멍을 갖는, 이식 가능 막.

청구항 23

청구항 10 내지 12 중 어느 한 항의 방법의 솜털형 섬유층(A)을 제조하는 단계를 포함하는, 청구항 14의 이식 가능 막의 제조 방법.

청구항 24

청구항 23에 있어서, 전기 방사에 의해 방향성 섬유층(B)을 제조하는 단계를 더 포함하는, 제조 방법.

청구항 25

청구항 14 내지 16 중 어느 한 항의 이식 가능 막을 포함하는, 여성 골반 기저 기능장애 치료용 이식 가능 의료 장치.

청구항 26

청구항 25에 있어서, 상기 의료 장치는 무장력 요실금 슬링 또는 골반 기저 패치인, 이식 가능 의료 장치.

청구항 27

청구항 26에 있어서, 상기 무장력 요실금 슬링은 주몸체부 및 단부를 포함하고, 상기 주몸체부는 상기 이식 가능 막으로 제조되며, 상기 단부는 수술 기구 견인 및/또는 고정에 사용되는, 이식 가능 의료 장치.

청구항 28

청구항 27에 있어서, 상기 주몸체부는 선형 또는 곡형의 외형 윤곽을 갖는, 이식 가능 의료 장치.

청구항 29

청구항 28에 있어서, 상기 곡형의 오목-볼록 폭 차이는 1 내지 5 mm인, 이식 가능 의료 장치.

청구항 30

청구항 26에 있어서, 상기 골반 기저 패치는 골반 장기 탈출 및 용기의 복구에 사용되는 중심 거대부를 포함하고, 상기 중심 거대부는 상기 이식 가능 막으로 제조되는, 이식 가능 의료 장치.

청구항 31

청구항 30에 있어서, 상기 골반 기저 패치는 상기 중심 거대부 주변에 위치하고 탈출 골반 장기를 매다는 데 사용되는 팔형 구조를 포함하는, 이식 가능 의료 장치.

청구항 32

한 표면층은 솜털형 섬유층(A')이고 다른 표면층은 항부착층(B')이며, 상기 솜털형 섬유층(A')은 청구항 1의 조직 복구용 섬유막인, 항부착 조직 복구 막.

청구항 33

청구항 32에 있어서, 상기 항부착층(B')은 키토산 및/또는 카르복시메틸 키토산을 포함하는, 항부착 조직 복구 막.

청구항 34

청구항 32 또는 33에 있어서, 상기 솜털형 섬유층(A')과 상기 항부착층(B') 사이에 중간층이 존재하는, 항부착 조직 복구 막.

청구항 35

청구항 34에 있어서, 상기 중간층은 직조층(C'), 또는 섬유층(D') 또는 이들의 조합을 포함하는, 항부착 조직 복구 막.

청구항 36

청구항 35에 있어서, 상기 섬유층(D')은 지름이 10 nm 내지 100 μm 인 섬유 필라멘트들이 상호 엮어 형성되고, 다공성 구조를 가지며, 플러피니스(fluffiness)가 200 내지 2,000 cm^3/g 인, 항부착 조직 복구 막.

청구항 37

청구항 32 또는 33에 있어서, 상기 항부착층(B')은 스프레이 코팅 또는 초음파 용접에 의해 다른 층들과 결합되는, 항부착 조직 복구 막.

청구항 38

청구항 10 내지 12 중 어느 한 항에 따른 방법으로 솜털형 섬유층(A')을 제조하는 단계, 및 스프레이 코팅 또는 초음파 용접에 의해 항부착층(B')과 다른 층들을 결합하는 단계를 포함하는, 청구항 32의 항부착 조직 복구 막의 제조 방법.

청구항 39

청구항 1의 조직 복구용 섬유막, 청구항 8의 조직 복구용 복합 섬유막, 또는 청구항 32 또는 33의 항부착 조직 복구 막으로부터 제조되는, 조직 복구용 제품.

청구항 40

청구항 39에 있어서, 상기 조직 복구용 제품은 탈장 복구 패치, 여성 골반 기저 장애 치료 시스템, 인공 회전 근개, 경질막 복구 패치, 척수막 복구 패치, 인공 피부, 심장막 패치, 인공 혈관, 인공 신경 도막, 인공 치주, 인공 인대, 인공 아킬레스건 및 뼈 복구 제품을 포함하는, 조직 복구용 제품.

청구항 41

청구항 40에 있어서, 상기 여성 골반 기저 장애 치료 시스템은 골반 기저 패치, 요실금 슬링 또는 누관 복구 패치인, 조직 복구용 제품.

청구항 42

삭제

청구항 43

삭제

청구항 44

삭제

발명의 설명**기술 분야**

[0001] 본 발명은 조직 복구용 섬유막, 및 조직 복구용 제품뿐만 아니라 그 제조 방법 및 응용에 관한 것이다.

배경 기술

[0002] 조직 및 기관 복구는 세계적인 의학 문제이다. 현대 수술에서, 탈장의 복구, 여성 골반 기저 기능장애의 치료, 경질막/척수막 결손 복구, 신경 도막 결손 복구, 혈관 복구, 인대 복구, 뼈 결손에 따른 복구 등과 같은 조직 및 기관의 복구가 종종 요구된다. 인간의 조직 구조와 기능의 특수성 때문에, 이상적인 조직 복구용 섬유막은 하기와 같은 특성을 보유해야 한다: (1) 기계적인 스트레스에 견딜 수 있고 건강한 조직이 완전히 형성되기 전에 복강 안에서 압력의 강도를 견딜 수 있는 특정 강도를 가질 것; (2) 조직 재생을 달성하기 위한 세포 부착, 이동 및 성장을 촉진할 것; (3) 인공적 생물학적 합성 물질의 사용으로 인한 감염을 피하기 위해 박테리아가 숨거나 번식하는 것을 방지할 것; (4) 인체에 이식된 후에 수축이나 변형 없이 우수한 치수 안정성을 유지할 것; (5) 구조적으로 안정하고 비응집 없이 원하는 모양으로 자르기 편리하며 조직의 봉합에 편리할 것; (6) 촉감이 부드럽고 형성이 편리하여 수술의 기동성을 향상시키고 환자의 불편을 감소시키며 수술의 효과를 강화시킬 것; 및 (7) 우수한 생체 적합성을 가지며 이상적인 복구를 달성하기 위하여 조직 성장을 유도할 것.

[0003] 종래의 조직 복구용 섬유막은 일반적으로 다음의 문제가 있다:

[0004] 1) 직조 메쉬는 조직 복구용 섬유막으로 가장 널리 사용되지만, 이러한 종류의 제품은 거친 표면, 상대적으로 딱딱한 조직 및 빈약한 생체 적합성을 가지며, 이물감 및 통증을 낳기 쉽고 이로써 미란과 감염과 같은 흔한 합병증을 초래하며; 나아가 이러한 재료로 초래되는 면역 거부 반응은 보다 강하여 수술의 후유증이 존재하며; 그리고 내장과 기관이 직접적으로 접촉하면 손상을 일으키기 쉬워 상대적으로 심각한 부착을 초래하고 심각한 이물 및 면역 반응을 촉발시키므로, 이를 제거하기 위해 2차의 수술이 요구되며, 그것은 환자에게 고통을 가져오며 심지어 환자의 생명을 위협할 수도 있다.

[0005] 2) 현재 연구되고 있는 전기 방사 막은 세포가 안에서 자라기 어렵거나 성장이 느리다는 단점이 흔히 있다.

[0006] 따라서 직조 또는 전기 방사 기술을 이용하여 형성된 종래의 조직 복구용 섬유막의 성능은 이상적이지 않은 것으로 보인다.

발명의 내용**해결하려는 과제**

[0007] 본 발명은 선행 기술의 위와 같은 문제점의 관점에서 이루어졌다. 본 발명의 목적은 우수한 기계적 강도를 갖고, 완벽한 복구 전에 충분한 기계적 지지를 제공할 수 있으며, 세포 부착 및 증식에 도움이 되며, 세포 분화를 유도하고, 조직 간의 긴밀한 봉합을 촉진시키며, 조직 복구용 제품의 수축 발생, 감염 유발, 내장 및 기관 등과의 부착 등을 감소시켜, 환자의 편의를 향상시키고 뼈를 복구를 달성하여 환자의 고통을 감소시킬 수 있는 조직 복구용 섬유막을 제공하는 것이다.

[0008] 다른 한편으로는, 본 발명의 목적은 우수한 유연함과 탁월한 생체 적합성을 갖고 견고한 복구를 형성하기 위한 조직 내 증식에 도움이 되며, 항감염 및 지혈 특성을 더 가질 수 있는 조직 복구용 이식 가능 막을 또한 제공하는 것이다.

[0009] 또한, 본 발명의 목적은 복구된 조직이 주변의 조직과 부착되는 것을 효과적으로 방지하는 항부착 조직 복구 막을 제공하는 것이다.

과제의 해결 수단

[0010] 본 발명은 위와 같은 문제점을 해결하기 위해 지름이 10 nm 내지 100 μm인 섬유 필라멘트들이 상호 엮어 형성되

고, 다공성 구조를 가지며, 플러피니스(fluffiness)가 200 내지 2,000 cm³/g인 조직 복구용 섬유막을 제공한다.

[0011] 바람직하게, 상기 섬유막의 평균 기공 크기는 50 내지 500 μm이고, 두께는 0.1 내지 2 mm, 바람직하게는 0.2 내지 2 mm이고, 인장 강도는 10 내지 300 N/cm이고 유연도는 50 내지 500 mN이다.

[0012] 또한, 본 발명은 조직 복구용 섬유막을 포함하는 여성 골반 기저 기능장애 치료를 위한 조직 복구용 이식 가능 막, 및 상기 조직 복구용 섬유막을 포함하는 항부착 조직 복구 막을 역시 제공한다.

[0013] 또한, 본 발명은 조직 복구용 섬유막, 조직 복구용 이식 가능 막 및 항부착 조직 복구 막의 제조 방법 및 응용을 제공한다.

발명의 효과

[0014] 본 발명은 종래 기술과 비교하면 다음의 유익한 효과가 있다:

[0015] (1) 본 발명에 의해 제공되는 조직 복구용 섬유막은 넓은 비표면적을 가짐으로써 세포 부착과 증식에 도움이 되며, 섬유 표면의 위상학적 구조 또한 세포 분화를 유도하는데 도움을 준다;

[0016] (2) 본 발명에 의해 제공되는 조직 복구용 섬유막은 통상적인 전기 방사 막의 구조와 비교하면 섬유모세포의 빠른 내증식에 더욱 도움이 되는 다공성의 솜털형(fluffy) 구조를 가져, 강화 및 고정 효과를 가지고 빠르고 이상적인 복구 효과를 달성한다;

[0017] (3) 본 발명에 의해 제공되는 조직 복구용 섬유막은 가볍고 조직이 유연하여 조직들의 긴밀한 봉합에 더욱 도움을 주며 환자의 편의를 향상시킨다;

[0018] (4) 본 발명에 의해 제공되는 조직 복구용 섬유막은 복구용 제품의 수축 발생, 감염 유발, 내장 및 기관 등의 조직 간의 부착을 감소시킬 수 있다;

[0019] (5) 본 발명에 의해 제공되는 조직 복구용 섬유막은 살아있는 세포의 성분들을 포함하지 않기 때문에, 재료의 원천이 풍부하고 비용이 상대적으로 낮으며, 동물 유래의 재료뿐만 아니라 자가 및 동종 재료의 충분하지 않은 원천이 희귀되고 저장과 유통이 쉽다.

[0020] (6) 본 발명에 의해 제공되는 섬유막의 제조 방법은 공정상 쉽고 생산 시간이 짧아서, 제품이 공정 중 오염되는 것을 효과적으로 방지할 수 있고, 제품의 품질을 제어하기 쉽고, 생산 표준을 실행하기 쉽고, 값싸고 효율적인 제품의 산업적 생산을 실현할 수 있다.

도면의 간단한 설명

[0021] 도 1은 실시예 4에서 얻은 솜털형 섬유막 부분의 주사 전자 현미경(SEM) 사진이다;

도 2는 실시예 4의 (2)단계에서 얻은 전기 방사 막 부분의 SEM 사진이다;

도 3은 실시예 4에서 얻은 솜털형 섬유막 A 및 실시예 4의 (2)단계에서 얻은 전기 방사 막 B의 섬유의 5,000X SEM 비교 사진이다;

도 4는 실시예 4에서 얻은 솜털형 섬유막 A 및 실시예 4의 (2)단계에서 얻은 전기 방사 막 B의 섬유의 10,000X SEM 비교 사진이다;

도 5는 수술 1개월 후의 실시예 8의 PP 그룹의 복구 효과 사진이다;

도 6은 수술 6개월 후의 실시예 8의 PVDF1 그룹의 복구 효과 사진이다;

도 7은 수술 6개월 후의 실시예 8의 PVDF2 그룹의 복구 효과 사진이다;

도 8은 수술 6개월 후의 실시예 8의 PVDF1 그룹의 복구 효과 사진이다;

도 9는 수술 6개월 후의 실시예 8의 PCU 그룹의 복구 효과 사진이다;

도 10은 수술 3개월 후의 실시예 10의 PLLA1 그룹의 병리학적 사진이다;

도 11은 수술 3개월 후의 실시예 10의 PLLA2 그룹의 병리학적 사진이다;

도 12는 수술 3개월 후의 실시예 10의 동물 유래 그룹의 병리학적 사진이다.

도 13은 수술 3개월 후의 실시예 10의 PLLA1 그룹의 해부학적 사진이다;

도 14는 수술 3개월 후의 실시예 10의 PLLA2 그룹의 해부학적 사진이다;

도 15는 수술 3개월 후의 실시예 10의 동물 유래 그룹의 해부학적 사진이다;

도 16은 본 발명의 무장력 요실금 슬링의 일례이다;

도 17은 본 발명의 무장력 요실금 슬링의 또 다른 예이다;

도 18은 본 발명의 전골반용 골반 기저 폐치의 일례이다;

도 19는 본 발명의 후골반용 골반 기저 폐치의 일례이다;

도 20은 미니어쳐 돼지의 질과 방광 사이에 이식된 지 4주 후의 실시예 21의 그룹 IV의 PVDF 솜털형 섬유층의 해부상의 효과 사진이다;

도 21은 미니어쳐 돼지의 질과 방광 사이에 이식된 지 4주 후의 실시예 21의 그룹 I의 PP 메쉬의 해부상의 효과 사진이다;

도 22는 실시예 1과 실시예 25의 결합에 의해 제조된 항부착 조직 복구막(재료 번호 1)의 동물 해부상 사진이다;

도 23은 실시예 23과 실시예 25의 결합에 의해 제조된 항부착 조직 복구막(재료 번호 3)의 동물 해부상 사진이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0022]

본 발명의 일 측면은 조직 복구용 섬유막 및 그 제조 방법에 관한 것이고, 본 발명의 다른 측면은 여성 골반 기저 기능 장애 치료용 이식 가능 막 및 솜털형 섬유층(A)으로서의 항부착 조직 복구 막에 대한, 조직 복구용 섬유막의 어플리케이션 및 그 제조 방법에 관한 것이다.

[0023]

I. 본 발명의 조직 복구용 섬유막

[0024]

본 발명의 조직 복구용 섬유막은 지름이 10 nm 내지 100 μm인 섬유 필라멘트들이 상호 엮어 형성되고, 다공성 구조를 가지며, 플러피니스(fuzziness)가 200 내지 2,000 cm³/g이다. 섬유 필라멘트의 지름은 바람직하게는 500 nm 내지 5 μm이다. 본 발명의 조직 복구용 섬유막의 플러피니스(fuzziness)는 바람직하게는 600 내지 1,600 cm³/g이고, 유연도는 바람직하게는 50 내지 500 mN, 보다 바람직하게는 200 내지 450 mN이고, 그 평균 공극 크기는 바람직하게는 50 내지 500 μm이고, 두께는 0.1 내지 2.0 mm이고, 바람직하게는 0.1 내지 1.0 mm, 보다 바람직하게는 0.2 내지 1.0 mm이며, 인장 강도는 바람직하게 20 내지 80 N/cm이다.

[0025]

본 발명에서 언급된 플러피니스(fuzziness)는 섬유막의 표면 밀도에 대한 겉보기 두께의 비의 1,000 배를 의미 한다:

[0026]

플러피니스(fuzziness) $B = \frac{\text{겉보기 두께 } T_0}{\text{표면 밀도 } \omega} \times 10^3$ 플러피니스는 cm³/g로 나타내고, 겉보기 두께는 mm로 나타내고 표면 밀도는 g/m²로 나타낸다. 겉보기 두께 T_0 의 측정 방법은 GB/T 7689.1-2001에 따라 FAST-1 압축성 직물 스타일 기구를 사용하여 수행되고, 겉보기 두께 T_0 는 2cN/cm²의 압력 강도 조건에서 섬유막의 두께와 100cN/cm²의 압력 강도 조건에서 섬유막의 두께와의 차이로 표현된다. 표면 밀도 ω 의 시험 모드에 따라, 섬유막의 두께를 무시할 수 있는 조건 하에서, 편면의 단위 면적당 질량이 측정된다.

[0027]

본 발명의 유연도는 GB/T 8942-2002 방법에 따라 측정된 막의 흔 저항력과 막과 틈 사이의 마찰력의 최대 벡터의 합으로 나타내고, mN로 표현된다. 유연도 값이 작을수록 막은 더 부드러워진다.

[0028]

본 발명의 섬유 필라멘트의 지름은 SEM에 의해 측정되고, 평균 기공 크기는 ASTM D 6767-2002을 참조하여 모세관식 유동 기공 크기 분석기를 사용하여 포점 방법에 의해 측정되고; 인장 강도는 Measurement for Fabric Breaking Strength and Elongation at Break of GB/T3923.1-1997의 방법에 의해 측정되며; 두께는 GB/T 7689.1-2001의 방법에 따라 압축성 직물 스타일 기구에 의해 측정된다.

- [0029] <조직 복구용 섬유막의 제조 방법>
- [0030] 본 발명의 조직 복구용 섬유막의 제조 방법은 전기 방사 단계를 포함한다.
- [0031] 본 발명의 조직 복구용 섬유막의 바람직한 제조 방법은 전기 방사 기술과 용매 용해 방법을 결합함으로써 수행 될 수 있는데, 특별히 다음의 단계를 포함할 수 있다:
- [0032] (1) 상이한 용해도 특성을 갖는 두 섬유 필라멘트 재료를 해당 용매에 각각 용해시켜 2종의 균질 섬유질 재료 용액을 얻는 단계;
- [0033] (2) (1)단계에서 얻은 상기 2종의 균질 섬유 필라멘트 재료 용액을 서로 다른 전기 방사 주입 시린지에 각각 넣고, 전기 방사를 위한 고전압 파워 패널 상에 2종의 섬유 필라멘트 재료에 상응하는 주입 바늘을 균일하게 정렬 시켜, 상호 복잡하게 교차된, 서로 다른 용해도 특성을 갖는 2종의 섬유 필라멘트에 의해 형성된 섬유막을 얻는 단계;
- [0034] (3) 상기 섬유 필라멘트 재료의 용해도 특성에 따라, (2)단계에서 제조된 섬유막의 어느 1종의 섬유 필라멘트를 녹이기 위한 적합한 용매를 선택하고, 다른 1종의 섬유 필라멘트는 변하지 않게 유지시켜 상기 조직 복구용 섬유막을 얻는 단계.
- [0035] (2)단계에서, 미세 주입 펌프의 속도는 바람직하게는 0.1 내지 15.0 ml/h, 보다 바람직하게는 3 내지 6 ml/h로 조절된다.
- [0036] (2)단계에서, 고전압 발전기의 전압은 바람직하게는 5 내지 45 KV, 보다 바람직하게는 20 내지 36 KV로 조절된다.
- [0037] (2)단계에서, 수신 장치의 수신 거리는 바람직하게는 5.0 내지 30.0 cm, 보다 바람직하게는 15 내지 20 cm로 조절된다.
- [0038] 본 발명에서, 상이한 용해도 특성을 갖는 2종의 섬유 필라멘트 재료는 상기 2종의 섬유 필라멘트 재료 중 오직 하나가 특정 용매에 용해될 수 있음을 나타낸다. 바람직하게는 1종의 섬유 필라멘트 재료는 PCU (폴리카르보네이트 폴리우레탄) 또는 PVDF (폴리비닐리덴 플루오라이드)이다. 바람직하게는 섬유 필라멘트 재료의 다른 종류는 PLLA (L-폴리락틱산) 또는 PLGA (폴리락틱-코-글리코릭산)이다.
- [0039] 본 발명의 조직 복구용 섬유막의 다른 바람직한 제조 방법은 다음의 단계를 포함한다:
- [0040] (1) 섬유 필라멘트 재료를 용매에 용해시켜 균질 섬유 필라멘트 재료 용액을 얻는 단계;
- [0041] (2) (1)단계에서 얻은 상기 균질 섬유 필라멘트 재료 용액을 전기 방사 주입 시린지에 넣고, 전기 방사를 수행 하여 섬유를 얻고, 상기 섬유를 막형 구조체에 수용시켜 섬유막을 얻는 단계;
- [0042] (3) 용매와 함께 초음파 팽창을 수행한 후, (2)단계에서 제조된 상기 섬유막을 예정된 온도에서 예비동결하고, 진공 동결 건조를 수행하여 상기 조직 복구용 섬유막을 얻는 단계.
- [0043] (2)단계에서, 미세 주입 펌프의 속도는 바람직하게는 0.1 내지 15.0 ml/h, 보다 바람직하게는 3 내지 6 ml/h로 조절된다.
- [0044] (2)단계에서, 고전압 발전기의 전압은 바람직하게는 5 내지 45 KV, 보다 바람직하게는 30 내지 36 KV로 조절된다.
- [0045] (2)단계에서, 수신 장치의 수신 거리는 바람직하게는 5.0 내지 30.0 cm, 보다 바람직하게는 15 내지 20 cm로 조절된다.
- [0046] (3)단계에서, (2)단계에서 제조된 섬유막은 바람직하게는 50 내지 95% 농도의 에탄올 수용액에 침윤되며, 그 다음에 초음파 팽창이 수행된다.
- [0047] (3)단계에서, 섬유막의 초음파 팽창용 용매는 바람직하게는 주입을 위한 물이다.
- [0048] (3)단계에서, (2)단계에서 제조된 섬유막은 바람직하게는 50 내지 95% 농도의 에탄올 수용액에 침윤되며, 그 다음 주입을 위한 물을 포함하는 초음파 기계에 놓여지며, 5 내지 15분 동안 초음파 팽창이 수행되고, 그대로 유지되고, 주입을 위한 물이 교체되고, 초음파 팽창이 다시 수행되고, 그리고 에탄올이 주입을 위한 물로 완전히 교체될 때까지 이와 같은 작업이 반복된다. 그 후에, 주입을 위한 물을 포함하고 있는 초음파 팽창 상태에 있는 섬유막은 2 내지 5시간 동안 -50°C에서 예비 동결을 위해 동결 건조 오븐에 넣고, 그 다음 조직 복구용 섬유막

을 얻기 위해 20 내지 26시간 동안 진공 동결 건조를 위해 진공 상태로 바꾼다.

[0049] 본 발명의 조직 복구용 섬유막의 또 다른 바람직한 제조 방법은 다음의 단계를 포함한다:

[0050] (1) 섬유 필라멘트 재료를 용매에 용해시켜 균질 섬유 필라멘트 재료 용액을 얻는 단계;

[0051] (2) (1)단계에서 얻은 상기 균질 섬유 필라멘트 재료 용액을 전기 방사 주입 시린지에 넣고, 전기 방사를 수행하여 섬유를 얻고, 상기 섬유를 막형 구조체에 수용시켜 섬유막을 얻는 단계;

[0052] (3) (2)단계에서 제조된 상기 섬유막을 상기 섬유막의 가로축 또는 세로축 방향을 따라 연신하고, 연신을 멈춘 다음 이 연신 상태에서 상기 섬유막의 크기를 조절하고, 상기 연신 방향에 수직인 방향을 따라 상기 섬유막을 연신하고, 연신을 멈춘 다음 이 연신 상태에서 상기 섬유막의 크기를 조절하여 조직 복구용 섬유막을 얻는 단계.

[0053] (2)단계에서, 미세 주입 펌프의 속도는 바람직하게는 0.1 내지 15.0 ml/h, 보다 바람직하게는 3 내지 6 ml/h로 조절된다.

[0054] (2)단계에서, 고전압 빌전기의 전압은 바람직하게는 5 내지 45 KV, 보다 바람직하게는 30 내지 36 KV로 조절된다.

[0055] (2)단계에서, 수신 장치의 수신 거리는 바람직하게는 5.0 내지 30.0 cm, 보다 바람직하게는 15 내지 20 cm로 조절된다.

[0056] (3)단계에서, 상기 가로 방향과 세로 방향의 연신 속도는 바람직하게는 각각 50 내지 400 mm/min, 보다 바람직하게는 5 내지 200 mm/min 이다.

[0057] (3)단계에서, 상기 가로 방향과 세로 방향의 연신 길이는 바람직하게는 각각 초기 길이의 1.5 내지 6 배이다.

[0058] (3)단계에서, 바람직하게는, 조직 복구용 섬유막을 얻기 위해서 (2)단계에서 제조된 섬유막의 2면은 불박이로 고정되며, 온도는 재료의 열변형 온도 아래인 0 내지 30°C로 설정되며, 섬유막은 50 내지 400 mm/min의 균일한 속도로 연신되고, 연신은 섬유막 길이가 초기 길이의 1.5 내지 6.0 배가 될 때까지 멈추지 않으며, 이 연신 상태에서 상온에서 1 내지 4시간 동안 섬유막의 크기를 조절한 다음 섬유막의 다른 2면은 불박이로 고정되며, 온도는 재료의 열변형 온도 아래인 0 내지 30°C로 설정되며, 섬유막은 이전 연신 방향에 수직인 방향을 따라 50 내지 400 mm/min의 균일한 속도로 연신되고, 연신은 섬유막 길이가 초기 길이의 1.5 내지 6.0 배가 될 때까지 멈추지 않으며, 이 연신 상태에서 상온에서 1 내지 4시간 동안 섬유막의 크기를 조절한다.

[0059] 본 발명의 조직 복구용 섬유막에 이용되는 섬유 필라멘트는 생분해성 재료, 비생분해성 재료 또는 이들의 조합으로 제조될수 있고, 상기 생분해성 재료는 합성 생분해성 재료 또는 천연고분자 재료이고; 상기 비생분해성 재료는 바람직하게는 불소 고분자 재료, 폴리프로필렌 재료 또는 폴리우레탄 재료일 수 있다.

[0060] 상기 생분해성 재료는 바람직하게는 폴리락틱산(PLA), 특히 L-폴리락틱산(PLLA), 폴리카프로락톤(PCL), 폴리글리코릭산(PGA), 폴리락틱-코-글리코릭산(PLGA) 또는 1,3-프로판디올 고분자(PDO), 콜라겐, 젤라틴, 피브린, 실크-피브로인, 엘라스틴 유사 펩티드 고분자, 키토산과 변형 키토산이다. 상기 불소 고분자 재료는 바람직하게는 폴리비닐리덴 플루오라이드(PVDF), 폴리테트라플루오로에틸렌(PTFE)이다.

[0061] 상기 폴리프로필렌 재료는 바람직하게는 신디오택틱 폴리프로필렌이다.

[0062] 폴리우레탄 재료는 바람직하게는 폴리우레탄(PU), 폴리카르보네이트 폴리우레탄(PCU), 폴리에테르계 폴리우레탄, 실란 변형된 폴리우레탄(SPU)이다.

[0063] 이용될 수 있는 다른 재료가 또한 포함된다: 폴리에틸렌 글리콜, 폴리에틸렌 테레프탈레이트(PET), 폴리메틸 메타크릴레이트, 폴리(3-히드록시부티레이트-코-3-히드록시발러레이트, 폴리(3-히드록시부티레이트-코-3-히드록시헥사노에이트, 폴리포스페이트, 폴리아미노 포름산 무수물, 폴리에스테르아미드, 폴리비닐 알코올, 폴리(파라-디옥사논), 폴리카르보네이트, 알기네이트, 콘드로이틴 설페이트, 혼파린, 글루코산 및 알긴산 등.

[0064] 도 1은 본 발명의 실시예 4의 상기 방법에 따라 얻은 조직 복구 섬유 막의 부분의 주사전자현미경(SEM) 사진이고, 도 2는 실시예 4의 상기 방법에 따른 (2)단계 이후에 얻은 전기 방사 막을 보인 것이다. 도 1 및 도 2에 나타낸 바와 같이, 본 발명의 조직 복구용 섬유 막은 통상적인 전기 방사에 의해 얻은 전기 방사 막과 미세 섬유 구조, 플러피니스(fluffiness) 및 유연도 면에서 다르게 보일 수 있으며, 플러피니스(fluffiness)와 유연도는 각각 130 cm³/g 과 870 mN에서 1,100 cm³/g, 400 mN로 변하며, 이는 본 발명의 조직 복구용 섬유막은 우수

한 플러피니스(fluffiness)와 유연도를 가지는 것을 의미한다.

[0065] 본 발명의 조직 복구용 섬유 막은 조직 복구용 복합 섬유막을 얻기 위해 직조층과 더 합성될 수 있다. 조직 복구용 복합 섬유막은 설상봉합, 봉합, 유착, 열융합, 초음파 융합 등에 의해 직조층과 합성될 수 있다. 또한, 섬유막 및 직조층의 통합 구조는 베이스 재료로 본 발명의 조직 복구 섬유막을 취하여 엑거나 엑은 라인들을 서로 관통하여 형성될 수 있다. 직조층은 우수한 기계적 강도를 가지며, 본 발명의 조직 복구용 섬유막과 결합된 다음에 본 발명의 조직 복구용 섬유막의 기계적 특성을 강화시킬 수 있고, 특히 탈장 복구, 여성의 골반 장기 탈출의 치료, 힘줄 복구와 같은 기계적 강도가 높게 요구되는 조직 복구 어플리케이션에 응용될 수 있다; 그동안, 본 발명의 조직 복구용 섬유막은 막의 고정 효과를 가지는 세포의 빠른 내증식에 이롭고, 그것의 유연도와 결합되고, 직조층의 이동 또는 주변 조직의 마찰에 의해 야기되는 손상을 줄이거나 피할 수 있고, 특히 여성 골반 기저 기능 장애의 치료에 응용될 수 있다.

[0066] <조직 복구용 섬유막의 어플리케이션>

[0067] 본 발명은 또한 조직 복구를 위한 제품 생산에 있어서 조직 복구용 섬유 막의 어플리케이션을 제공한다. 본 발명에서 "조직 복구"라는 용어는 재생시키는 및/또는 필수적인 복구 그리고 조직 결점 및/또는 손실 이후의 회복 뿐만 아니라 위치 및/또는 기능 회복 정상적인 해부학상의 위치 또는 정상적인 생리학상의 구조가 변화된(이완, 탈출, 융기 또는 이동과 같은) 조직 및/또는 장기 일탈 이후의 기능 회복을 포함한다. 예를 들면, 본 발명의 "조직 복구"는 탈장 복구, 여성 골반 기저 기능 장애의 치료(자궁, 질, 직장, 요도 그리고 방광과 같은 골반안 기관의 탈출 및 융기 및/또는 골반안의 근육 조직의 이완의 치료 또는 샛길 치료를 포함하는)에만 제한되지 않고, 그리고 인공적 조직(인공 회전 근개, 경질막(척수경질막), 피부, 심장막, 혈관, 신경 도막, 치주, 인대, 힘줄, 뼈 등과 같은) 재료(막, 브래킷 등과 같은)를 이용하여 조직 복구(충전) 또는 구조 치료를 포함하지만 이에 한정되는 것은 아니다. 바람직하게는, 본 발명의 조직 복구용 섬유막은 탈장 복구 폐치의 생산, 여성 골반 기저 기능 장애 치료 시스템(골반 기저 폐치, 요실금 슬링 또는 누관 복구 폐치를 포함하는), 인공 회전 근개, 경질막(척수경질막) 복구 폐치, 인공 피부, 심장막 복구 폐치, 인공 혈관, 인공 신경 도막, 인공 치주, 인공 인대, 인공 힘줄, 뼈 복구(충전) 제품 등에 이용된다.

[0068] 본 발명은 또한 조직 복구용 섬유막으로부터 제조된 조직 복구용 제품을 제공한다.

[0069] 본 발명의 조직 복구용 제품은 바람직하게는 탈장 복구 폐치, 여성 골반 기저 기능 장애의 치료 시스템(골반 기저 폐치, 요실금 슬링 또는 누관 복구 폐치를 포함하는), 인공 회전 근개, 경질막(척수경질막) 복구 폐치, 인공 피부, 심장막 복구 폐치, 인공 혈관, 인공 신경 도막, 인공 치주, 인공 인대, 인공 힘줄, 뼈 복구(충전) 제품 등이다.

[0070] 본 발명은 또한 조직 복구용 섬유막의 응용 및 조직 복구에 있어서 조직 복구용 제품을 제공한다. 바람직하게는, 본 발명은 조직 복구용 섬유막의 응용 및 탈장 복구에 있어서 조직 복구용 제품을 제공하고, 여성 골반 기저 기능 장애의 치료 시스템(골반 기저 복구, 요실금 치료 또는 누관 복구를 포함하지만 이에 한정되지는 않는), 인공 회전 근개 복구, 경질막(척수경질막) 복구, 인공 피부 복구, 심장막 복구, 혈관 복구, 신경 도막 복구, 치주 복구, 인대 복구, 힘줄 복구, 뼈 복구(충전)이다.

II. 본 발명의 조직 복구용 이식 가능 막

[0072] 본 발명은 또한 여성 골반 기저 기능 장애의 치료를 위한 조직 복구용 이식 가능 막과 관련이 있다. 이식 가능 막은 솜털형 섬유층(A)을 포함하는데, 솜털형 섬유층(A)은 지름이 10 nm 내지 100 μm인 섬유 필라멘트들이 상호 엮여 형성되고, 다공성 구조를 가지며, 플러피니스(fluffiness)가 400 내지 1,500 cm³/g이고, 유연도가 50 내지 500 mN이다. 본 발명의 이식 가능 막은 단일-층 막 또는 다중-층 막 일 수 있다. 이식 가능 막이 상기 단일-층 막인 경우에는, 솜털형 섬유층(A)만 포함된다.

[0073] 이식 가능 막이 다중-층 막인 경우에는, 재료, 구조 및 여성 골반 기저 기능 장애의 치료에 사용될 수 있는 제조 방법에 특별한 제한 없이 하나 또는 그 이상의 솜털형 섬유층(A)을 포함할 수 있고, 종래 여성 골반 기저 기능 장애의 치료에 이용될 수 있는 어떠한 재료, 구조 및 제조 방법도 사용될 수 있다. 여성 골반 기저 기능 장애의 치료에 이용될 수 있다. 바람직하게는, 이식 가능 막은 방향성 섬유층(B)을 더 포함할 수 있고, 상기 방향성 섬유층(B)은 섬유 필라멘트의 방향성 배치에 의해 형성된 다공성 3차원 구조를 갖는 층이다. 이식 가능 막의 모든 층은 전기 방사, 초음파 융합 또는 봉합 등에 의해 결합될 수 있다.

[0074] 상기 조직 복구용 섬유막은 바람직하게는 지름이 10 nm 내지 100 μm인 섬유 필라멘트들이 상호 엮여 형성되고,

다공성 구조를 가지며, 플러피니스(fluffiness)가 400 내지 1,500 cm³/g이고, 유연도가 50 내지 500 mN인 본 발명의 이식 가능 막인 솜털형 섬유층(A)으로 이용될 수 있다. 섬유 필라멘트의 지름은 바람직하게는 500 nm 내지 5 μm이고, 플러피니스(fluffiness)는 바람직하게는 800 내지 1,300 cm³/g이고, 유연도는 바람직하게는 200 내지 450 mN이다. 또한, 본 발명의 솜털형 섬유층(A)의 평균 기공 크기는 바람직하게는 50 내지 500 μm이고, 두께는 0.1 내지 2.0 mm, 바람직하게는 0.1 내지 1.0 mm, 보다 바람직하게는 0.2 내지 1.0 mm이고, 인장 강도는 바람직하게는 20 내지 80 N/cm이다.

[0075] 조직 복구용 섬유막의 제조 방법은 본 발명의 이식 가능 막인 솜털형 섬유층(A)의 생산 방법에 채택될 수 있다.

<방향성 섬유층(B)>

[0077] 방향성 섬유층(B)은 지름이 10 nm 내지 20 μm인 섬유 필라멘트의 방향성 배치에 의해 형성된 다공성 3차원 구조를 갖는 층이다. 방향성 섬유층(B)은 규칙적인 섬유 방향을 가지고, 근막 안 세포외 기질 안의 콜라겐 섬유의 방향을 가장할 수 있고, 세포 성장을 유도할 수 있고, 세포와 새롭게 분비된 세포외 기질을 위해 방향성의 뼈대를 제공할 수 있고, 구조적으로 가능한 한 많이 신체 그 자체의 조직 구조를 가장할 수 있고, 그렇게 함으로써 섬유모세포와 모세혈관의 내증식에 매우 도움이 되고 근육과 근막의 자가-복구에 핵심적인 역할을 하며, 긴 시간의 안정된 복구 효과를 달성할 수 있다. 따라서, 우수한 수술 후 복구 효과를 달성할 수 있고, 재발률을 감소시킬 수 있다.

[0078] 본 발명에서, 방향성 섬유층(B)은 바람직하게는 전기 방사를 이용하여 제조된다. 작동 조건은 다음과 같다: 미세 주입 펌프의 속도는 0.1 내지 15.0 ml/h로 조절되고, 고전압 발전기의 전압은 5 내지 45 KV로 조절되고, 수신 장치의 수신 거리는 5.0 내지 30.0 cm, 전기 방사 바늘의 이동 속도는 1 내지 20 cm/s로 조절되고, 그리고 수신 롤러의 회전 속도는 2,000 내지 6,000 분당회전수이다.

<막 재료>

[0080] 본 발명의 이식 가능 막은 비생분해성 재료, 생분해성 재료 또는 이들의 조합으로 제조될 수 있다. 상기 비생분해성 재료는 예를 들면 PVDF 및 PTFE와 같은, 불소 고분자 재료; 예를 들면 폴리에틸렌 및 폴리프로필렌과 같은, 폴리올레핀; 및 예를 들면 PU, PCU, 폴리에테르계 폴리우레탄 및 SPU 같은, 폴리우레탄 재료를 주로 포함한다. 상기 생분해성 재료는 예를 들면 PLA, PCL, PGA, PLGA 및 PDO와 같은 합성 물질; 예를 들면 콜라겐, 젤라틴, 피브린, 실크-피브로인 및 엘라스틴 유사 웨티드 고분자 같은 자연 고분자 재료; 및 키토산 및 변형 키토산을 주로 포함한다. 솜털형 섬유층(A), 방향성 섬유층(B) 및 다른 층들은 같거나 다른 섬유 재료로 제조될 수 있는데, 상기 방향성 섬유층(B)은 바람직하게는 우수한 기계적 강도뿐만 아니라, 탁월한 조직 적합성 및 내구성을 가지는 PVDF 재료로 제조되고; 솜털형 섬유층(A)은 바람직하게는 PVDF, PCU 및 PLA로 제조된다.

[0081] 이용될 수 있는 다른 재료가 또한 포함된다: 폴리에틸렌 글리콜, 폴리에틸렌 테레프탈레이트(PET), 폴리메틸 메타크릴레이트, 폴리(3-히드록시부티레이트-코-3-히드록시발러레이트, 폴리(3-히드록시부티레이트-코-3-히드록시헥사노에이트, 폴리포스페이트, 폴리아미노 포름산 무수물, 폴리에스테르아미드, 폴리비닐 알코올, 폴리(파라-디옥사논), 폴리카르보네이트, 알기네이트, 콘드로이틴 설페이트, 혼파린, 글루코산 및 알긴산 등.

<다른 층들>

[0083] 본 발명의 이식 가능 막은 또한 솜털형 섬유층(A) 및 방향성 섬유층(B)을 제외한 다른 층들을 포함할 수 있는데, 그것은 통상적인 전기 방사 기술로 제조된 비배향 섬유층(C), 직조층(D) 또는 기억 금속 층(E)일 수 있다.

[0084] 본 발명의 이식 가능 막은 또한 항감염 약제, 지혈약제 및/또는 마이크로-나노 입자를 포함할 수 있는데, 상기 항감염 약제, 지혈약제 및/또는 마이크로-나노 입자는 솜털형 섬유층(A), 방향성 섬유층(B) 및 비배향 섬유층(C) 안에 위치될 수 있고, 또한 상기 층들을 제외한 다른 층들 안에 위치될 수 있고, 그리고 또한 상기 이식 가능 막의 표면에 흡착될 수 있다.

[0085] 상기 항감염 약제는 암피실린, 스피라마이신, 살파, 퀴노론 및/또는 세파로스포린 항체를 포함한다. 상기 지혈약제는 6-아미노카르포산, p-아미노메틸 벤조산, 트라넥삼산, 삼칠삼 및/또는 윈난 바이야오 분말을 포함한다. 상기 마이크로-나노 입자는 이산화규소, 이산화타이타늄, 산화아연, 은, 니켈, 4급 암모늄염, 키토산, 칼슘 알기네이트, 폴리비닐 알코올 및/또는 자연 고분자 나노입자를 포함한다.

<후-처리>

- [0087] 본 발명의 이식 가능 막은 또한 후-처리를 통해 변형될 수 있는데, 예를 들면, 이식 가능 막은 구멍 뚫기, 가열 및 침지의 하나 또는 그 이상의 방법을 통해 처리될 수 있다. 상기 섬유막은 또한 금속 와이어 또는 고분자 섬유를 이용하여 봉합될 수 있다.
- [0088] 구멍 뚫기 처리 동안, 스템핑 구멍 뚫기, 레이저 구멍 뚫기 및 부분 압력 녹임 구멍 뚫기와 같은 방법이 섬유막의 상부와 하부 표면을 관통하는 관통 구멍을 형성하는데 이용될 수 있고, 상기 레이저 구멍 뚫기가 바람직하다. 변수를 조절하고 최적화함으로써, 레이저 절단에 의해 구멍이 형성된 후에, 구멍 주변의 일 부분은 조밀한 구조가 되기 위해 높은 온도에서 즉각적으로 녹여질 수 있고, 상기 구멍 주변의 녹여진 부분의 폭은 0.02 내지 0.05 mm이다. 상기 녹은 부분은 기공 크기를 조절하고, 제품의 전체적인 기계적인 특성을 유지하는 역할을 할 수 있다. 전기 방사를 이용하여 이식 가능 패치의 제조에 있어서, 금속 및 절연 엿갈린 그리드 또는 패터닝 정전 반발을 가진 전기수신 플레이트가 구멍 뚫기에 채택될 수 있다.
- [0089] 골반 기저 복구 시스템의 오랜 기간의 연구는 이식 가능 막의 기공 크기가 치료 효과에 결정적이라는 것을 보여 준다. 하지만, 관습적인 전기 방사 공정에 의해 제조된 스텐트는 다공성이 높지만, 기공 크기는 매우 작고; 일 반적인 기공 형성 방법은 전기 방사 스텐트의 기계적 특성에 크게 영향을 미칠 것이다. 본 발명은, 연구 및 다른 후-처리 기술의 비교를 통해서, 그리고 시험관과 체내에서 진행되는 많은 생물학적 실험을 통해, 높은 기계적 강도, 더 나은 유연도 및 우수한 치료 효과를 가지는 막 재료가 반복된 최적화 후에 얻어지고, 적절한 기공 크기 및 기공 배치를 갖는다. 특정 크기를 가지는 기공의 엿갈린 배치 또는 다른 크기의 기공의 조합의 채택은 조직 내성장, 및 조직 중의 대사물질의 빠른 배출 및 내부와 외부의 재료의 교환을 강화하는 동안 세포의 성장에 더욱 도움이 될 수 있다. 그 동안, 상기 기공은 조직 성장에 더 많은 공간을 제공하고, 그럼으로써 모세관 침투에 더욱 도움이 된다.
- [0090] 기계적 강도를 유지하기 위해서, 큰 기공과 작은 기공의 조합이 제조에 채택될 수 있다: 지름이 0.8 내지 1.6 mm인 큰 기공은 0.5 내지 1 cm의 간격으로 구멍이 뚫리며; 그리고 지름이 0.4 내지 0.6 mm인 2 내지 4의 작은 기공은 4개의 큰 기공마다 둘러싸여 균일하게 구멍이 뚫린다. 따라서, 복구 패치의 기계적 강도를 유지하는 동안에 기공의 수는 증가할 수 있고, 따라서 빠른 조직 성장에 더욱 도움이 된다.
- [0091] <이식 가능 의료 장치>
- [0092] 본 발명의 여성 골반 기저 기능 장애 치료용 이식 가능 의료 장치는 본 발명의 이식 가능 막을 포함한다. 특히, 상기 이식 가능 의료 장치는 무장력 요실금 슬링 또는 골반 기저 패치일 수 있다.
- [0093] 상기 무장력 요실금 슬링(이하에서는 슬링으로 언급된다)은 주몸체부와 단부를 포함하는데, 상기 주몸체부는 본 발명의 이식 가능 막으로 제조되고, 상기 단부는 수술 기구 견인 및/또는 고정에 이용된다.
- [0094] 바람직하게는, 상기 본 발명의 슬링은 도 16 내지 17에 나타난 외관을 가질 수 있다. 슬링은 주몸체부 1 및 단부 2를 포함한다. 슬링이 신체에 이식된 다음 주몸체부 1은 질의 앞벽과 요도의 중간층과 접촉하고, 요도 위에 위쪽을 향한 지지 힘을 가하기 위해 긴장된 상태를 유지할 수 있도록 속폐쇄근막으로 삽입되고, 상기 단부 2는 수술 기구 견인 및/또는 고정에 이용된다. 슬링의 폭은 바람직하게는 5 내지 30 mm이고, 슬링의 두께는 바람직하게는 0.1 내지 2 mm이다. 슬링의 주몸체부는 선형(도 16에 나타난 바와 같이) 또는 파형(도 17에 나타난 바와 같이)의 외형 윤곽 3을 가질 수 있는데, 상기 파형의 오목-볼록 폭 차이는 바람직하게는 1 내지 5 mm이다. 상세한 실시예에서, 상기 단부는 또한 주몸체부와 동일하거나 비슷한 파형의 외형 윤곽을 가질 수 있다. 상기 슬링이 골반의 속폐쇄근막 안에서 더욱 단단하게 고정되기 위해서, 파형의 외형 윤곽을 가지는 슬링이 바람직하게 쓰인다. 바람직하게는, 상기 슬링의 주몸체부 1은 기공으로부터 조직 내성장에 이로울 수 있도록 슬링의 주몸체부의 상부와 하부 표면을 관통하는 지금 0.1 내지 3 mm의 관통 구멍 4를 가지게 제공되고, 메쉬를 고정시키는데 더욱 역할을 한다. 보다 바람직하게는, 관통 구멍 4의 지름은 1.2 내지 3 mm이다.
- [0095] 골반 기저 패치는 골반 장기(방광, 요도, 직장, 질 및 소장과 같은) 탈출과 응기의 복구에 이용되는 중심 주몸체부를 포함하는데, 상기 중심 주몸체부는 본 발명의 이식 가능 막으로 제조된다. 골반 기저 패치에 이용되는 상기 이식 가능 막은 방향성 섬유층(B)을 포함한다. 바람직하게는, 본 발명의 골반 기저 패치는 도 18(전골반용)에 나타난 것과 같은 형태 그리고 도 19(후골반용)에 나타난 형태일 수 있다. 골반 기저 패치는 주변에 탈출 골반 장기를 매다는 데 이용되는 중심 거대부 6 및 팔형 구조 7을 포함하는데, 팔형 구조 7의 단부의 맨 끝은 팔형 구조의 견인부 8이 제공되고, 바람직하게는 중심 거대부 6 및 패치 주변의 팔형 구조 7은 상부 및 하부 표면을 관통하는 관통 구멍 5가 제공된다. 중심 거대부 6은 복구될 골반 기관의 형태에 따라서 조절될 수 있고, 팔형 구조 7의 형태 및 수 또한 복구될 내장 기관에 근거하여 특별히 조절될 수 있다.

- [0096] 본 발명의 이식각능한 막으로 제조되는 이식 가능 의료 장치는 여성 골반 기저 기능 장애의 치료에 이용될 수 있다. 본 발명의 무장력 요실금 슬링은 여성의 요실금 치료에 이용될 수 있고, 그리고 골반 기저 폐치는 골반 기관의 탈출 및 용기의 복구에 이용될 수 있다.
- [0097] **III. 본 발명의 항부착 조직 복구 막**
- [0098] 본 발명의 항부착 조직 복구 막의 한 표면층은 솜털형 섬유층 (A')이고, 다른 표면층은 항부착층(B')이고; 솜털형 섬유층(A')은 지름이 10 nm 내지 100 μm인 섬유 필라멘트들이 상호 엮여 형성되고, 다공성 구조를 가지고, 플러피니스(fluffiness)가 200 내지 2,000 cm³/g이고, 유연도가 50 내지 500 mN이다.
- [0099] 본 발명의 상기 항부착 조직 복구 막은 적어도 이중-층 구조를 가지는데, 재료, 구조 및 중간층의 제조 방법에 특별한 제한 없이 중간층은 솜털형 섬유층(A')과 항부착층(B') 사이에 선택적으로 배열될 수 있고, 종래 기술에서 이용될 수 있는 어떠한 재료, 구조 및 제조 방법도 조직 복구에 이용될 수 있다.
- [0100] <솜털형 섬유층(A')>
- [0101] 본 발명의 항부착 조직 복구막인 솜털형 섬유층(A')은 본 발명의 조직 복구용 섬유막을 채택하고, 섬유막의 제조 방법과 같은 방법에 의해 제조될 수 있다.
- [0102] 본 발명의 항부착 조직 복구막인 솜털형 섬유층(A')은 지름이 10 nm 내지 100 μm인 섬유 필라멘트들이 상호 엮여 형성되고, 다공성 구조를 가지고, 플러피니스(fluffiness)가 200 내지 2,000 cm³/g이고, 바람직한 유연도가 50 내지 500 mN이다. 상기 섬유 필라멘트의 지름은 바람직하게는 500 nm 내지 5 μm이고, 플러피니스(fluffiness)는 바람직하게는 400 내지 1,500 cm³/g이고, 보다 바람직하게는 800 내지 1,300 cm³/g이고, 유연도는 바람직하게는 200 내지 450 mN이다. 또한, 본 발명의 상기 솜털형 섬유층 (A')의 평균 기공 크기는 바람직하게는 50 내지 500 μm이고, 두께는 0.1 내지 2.0 mm, 바람직하게는 0.1 내지 1.0 mm, 보다 바람직하게는 0.2 내지 1.0 mm이고, 인장 강도는 바람직하게는 20 내지 80 N/cm이다.
- [0103] <막 재료>
- [0104] 본 발명의 솜털형 섬유층(A') 및 중간층은 비생분해성 재료, 생분해성 재료 또는 이들의 조합을 포함하는 막 재료로 제조될 수 있다. 상기 예를 들면 PVDF 및 PTFE와 같은, 불소 고분자 재료; 예를 들면 폴리에틸렌 및 폴리프로필렌과 같은, 폴리올레핀; 및 예를 들면 PU, PCU, 폴리에테르계 폴리우레탄 및 SPU 같은, 폴리우레탄 재료를 주로 포함한다. 상기 생분해성 재료는 예를 들면 PLA, PCL, PGA, PLGA 및 PDO와 같은 합성 물질; 예를 들면 콜라겐, 젤라틴, 피브린, 실크-피브로인 및 엘라스틴 유사 웹티드 고분자 같은 자연 고분자 재료; 및 키토산 및 변형 키토산을 주로 포함한다. 솜털형 섬유층(A'), 섬유층(D) 및 다른 층들은 같거나 다른 섬유 재료로 제조될 수 있는데, 상기 솜털형 섬유층(A')은 바람직하게는 PVDF, PCU 및 PLA로 제조된다.
- [0105] 이용될 수 있는 다른 재료가 또한 포함된다: 폴리에틸렌 글리콜, 폴리에틸렌 테레프탈레이트(PET), 폴리메틸 메타크릴레이트, 폴리(3-히드록시부티레이트-코-3-히드록시발리레이트, 폴리(3-히드록시부티레이트-코-3-히드록시헥사노에이트, 폴리포스페이트, 폴리아미노 포름산 무수물, 폴리에스테아미드, 폴리비닐 알코올, 폴리(파라-디옥사논), 폴리카르보네이트, 알기네이트, 콘드로이틴 살레이트, 혼파린, 글루코산 및 알긴산 등.
- [0106] <항부착층(B')>
- [0107] 본 발명의 항부착층(B')은 스프레이 또는 초음파 용접에 의해 다른 층들과 결합된다. 본 발명의 항부착 조직 복구 막이 이중-층 막인 경우에는, 항부착층(B')은 바람직하게는 스프레이에 의해 상기 솜털형 섬유층(A')과 합성된다. 이러한 방법을 통해, 항부착층(B')은 솜털형 섬유층(A')과 단단히 결합되기 위해 상기 솜털형 섬유층(A') 속으로 침윤될 수 있다.
- [0108] 스프레이에 의해 얻은 항부착막은 영양분의 공급을 보장하는 동안에 항부착 효과를 가지기 위하여, 특정 미세기공을 가진다. 스프레이 공정에서, 용액은 수압을 통해 밀려나가고, 노즐에서 몇몇의 작은 방울을 형성하기 위하여 세분화되는데, 섬유안에서 형성된 기공의 일부가 닫히도록 하기 위해서 솜털형 섬유층(A')과 접촉하고 섬유 표면속으로 침윤된 다음에 몇몇의 작은 방울이 서로 연결되고, 상기 방울로 형성된 미세기공은 작은 방울의 사이와 공간을 조절함으로써 조절될 수 있다. 이러한 방법에 의해 얻은 미세기공의 지금은 0.05 내지 3 μm의 범위 내일 수 있다. 스프레이에 의해 얻은 항부착층(B')은 압박 하에서 그들의 긴밀한 조합을 보장하기 위해 솜털형 섬유층(A')이 압박되는 조건하에서 상응하는 변형을 생산할 수 있도록 특정 유연도와 탄성을 가진다.

- [0109] 상기 항부착층(B')을 위한 스프레이 유체는 바람직하게는 키토산 및/또는 카르복시메틸 키토산 용액을 이용하여 제조된다. 키토산 및/또는 카르복시메틸 키토산의 분자량은 바람직하게는 300,000 내지 1,000,000이고, 보다 바람직하게는 500,000 내지 800,000이고, 열화 시간은 약 1 내지 3달이다. 키토산 및/또는 카르복시메틸 키토산 용액을 위한 용매는 아세트산 수용액, 염산, 희석한 황산(dilute sulphuric acid), 희석한 질산, 정제된 물 등 일 수 있다. 용매는 바람직하게는 아세트산 수용액인데, 아세트산의 함량은 1% 내지 36%(중량 분율)이고, 바람직하게는 3% 내지 15%이다. 아세트산 수용액속에 키토산 및/또는 카르복시메틸 키토산의 농도는 1% 내지 15%(질량/부피 분율)이고, 바람직하게는 3% 내지 8%이다.
- [0110] 항부착층(B')을 위한 스프레이 유체는 채택된 스프레이 장치에 특별한 제한을 가지지 않는다. 하지만 상기 스프레이 장치는 봉인될 필요가 있고, 스프레이 장치의 노즐로부터 뿜어져 나올 수 있도록 가압에 의하여 그 안에서 압축되기 위해 공급 유체가 가득 찰 수 있게 한다.
- [0111] 하기에 기재된 스프레이 방법은 본 발명에서 바람직하게 이용되는데, 다음의 단계를 포함한다:
- [0112] (1) 항부착 막 스프레이 유체를 형성하기 위해 키토산 및/또는 카르복시메틸 키토산을 용액에 용해하는 단계;
- [0113] (2) 액압 프레스에 연결되고 다음의 스프레이 변수 범위로 설정된 스프레이 장치 속으로 항부착 층 스프레이 유체를 넣고: 스프레이 흐름은, 0.005 ml/min 내지 0.1 ml/min; 스캐닝 공간은, 10 mm 내지 30 mm; 그리고 스캐닝 속도는 1 mm/s 내지 50 mm/s; 솜털형 섬유층(A'), 직조층(C), 섬유층(D) 또는 다른 중간층들의 표면에 상기 항부착 층 스프레이 유체를 스프레이하는 단계;
- [0114] (3) 후-처리: 담그고 건조하고, 수용액에 상기 (2) 단계에서 얻은 샘플을 담그고, 여분의 용매를 제거한 다음에 건조를 위해 건조 온도가 35 내지 60°C이고, 처리 시간이 2일인 공기 건조 오븐에 넣는 단계.
- [0115] 상기의 스프레이 및 후-처리 다음 절단하고, 포장하고, EO 살균 및 필요에 따라 다른 단계가 수행될 수 있다.
- [0116] <중간층>
- [0117] 본 발명의 항부착 조직 복구 막에서, 중간층은 솜털형 섬유층(A')과 상기 항부착층(B') 사이에 배열될 수 있고, 중간층은 약제층과 같은 조직 복구 막에 이용될 수 있는 직조층(C'), 또는 섬유층(D') 또는 다른 층들일 수 있다.
- [0118] 본 발명의 항부착 조직 복구 막은 3층, 4층 또는 다중-층 구조를 가질 수 있다. 첫번째 표면막은 특정한 솜털형 구조를 가지는 섬유막인 솜털형 섬유층이고, 또한 조직 복구와 재생을 빠르게 촉진할 수 있는 섬유막이다. 섬유막은 지름이 10 nm 내지 100 μm인 섬유 필라멘트들이 상호 엮여 형성되고, 다공성 구조를 가지며, 플러피니스(fluffiness)가 200 내지 2,000 cm³/g이다. 중간층은 직조층(C'), 또는 섬유층(D') 또는 이들의 조합일 수 있고, 직조층(C')은 전체적인 패치의 강도 강화용 직조 메쉬이고; 섬유층(D')는 전기 방사에 의해 얻은 섬유층일 수 있고, 바람직하게는 첫번째 층의 구조와 같은 솜털형 구조를 가지는 섬유층일 수 있다. 다른 표면층은 항부착 기능을 가지는 재료로 제조된 항부착층(B')이다. 솜털형 구조를 가지는 상기 섬유층과 상기 직조 메쉬층은 초음파 점용접, 봉합 등에 의해 함께 결합될 수 있다. 상기 항부착 층 및 중간층은 스프레이, 초음파 용접 등 바람직하게는 스프레이에 의해 함께 결합될 수 있다.
- [0119] 본 발명의 직조층(C')에 따르면, 상기 직조 메쉬(PP, PVDF, PTFE, PET 등으로부터 제조될 수 있는)는 바람직하게는 특정 농도를 가지는 고분자 용액에서 완전히 흡뻑 젖게된다. 고분자 재료는 바람직하게는 솜털형 섬유층(A)의 섬유 재료와 일치한다. 특정 기간의 시간 동안 담궈진 다음 직조층은 꺼내지고 직조층 위의 섬유 필라멘트가 고분자 재료의 상대적으로 얇은 층으로 둘러싸도록 하기 위해 가열에 의해 오븐 건조된다.
- [0120] 다중-층 구조를 가지는 상기 항부착 조직 복구 막은 바람직하게는 복벽 탈장 및 절개 탈장 복구에 이용된다. 이 디자인은 다음의 주요 이유로 채택된다: (1) 복벽 탈장 및 절개 탈장 복구로 높은 기계적 강도 요건을 가지고, 통상적은 단순한 전기 방사 막은 상기 요건을 충족시키기 어렵기 때문에, 직조 메쉬가 기계적 강도의 보장을 위해 추가적으로 배열된다; (2) 단순한 직조층을 이용한 탈장 복구를 위해서, 복구되고 성장한 조직은 상기 직조 메쉬와 잘 결합되지 않을 수 있고, 따라서 상기 직조 메쉬가 고정되지 않을 수 있어, 침식 및 수축이 형성되기 쉽다. 따라서, 직조 메쉬의 두 면은 침식 및 수축을 방지하기 위해 조직이 메쉬가 잘 복구되고 직조 메쉬를 둘러싸도록 할 수 있도록 각각 및 추가적으로 특정 솜털형 구조를 가지는 섬유막의 층이 제공된다; 그리고 (3) 복벽 탈장 및 절개 탈장 복구에, 상기 패치는 복강 내 복구를 위해 항부착 기능을 가질 것이 요구되는데, 장폐쇄증, 괴사 및 새로운 조직이 복강내 기관에 부착됨으로써 야기되는 것과 같은 것을 방지하기 위해, 항부착 기능

을 가진 4층 막 재료가 패치에 디자인되도록 한다.

[0121] 본 발명의 4층 구조를 가지는 항부착 조직 복구 막은 다음의 방법을 채택함으로써 제조될 수 있다:

[0122] (1) 전술한 솜털형 섬유층(A')의 제조 방법에 따라 특정 솜털형 구조 및 특정 두께를 가지는 2개의 섬유막을 준비하는 단계;

[0123] (2) 특정 농도를 가지는 고분자 용액에 기계적 강도를 위한 조건을 만족하는 직조 메쉬(PP, PVDF, PTFE, PET 등으로부터 제조될 수 있는)를 완전히 담그고, 고분자 재료는 (1)단계의 섬유막의 재료와 일치하여야 하며; 특정 기간의 시간 동안 담궈진 다음 직조층은 꺼내지고 직조층 위의 섬유 필라멘트가 고분자 재료의 상대적으로 얇은 층으로 둘러싸이도록 하기 위해 가열에 의해 오븐 건조되는 단계;

[0124] (3) (2)단계에서 얻은 폴리머로 둘러싸인 직조 메쉬를 (1)단계의 2개의 섬유막 사이에 위치시킨 다음, 초음파 용접 기계 상에 함께 위치시키고, 특정 초음파 전력 및 압력하에서, 직조 메쉬의 2면 상에 2개의 섬유막을 용접하는 단계;

[0125] (4) 전술한 스프레이 기술을 채택함으로서 (3) 단계에서 제조된 막의 한 표면 상에 항부착 재료를 스프레이하는 단계.

[0126] 실시예

<조직 복구용 섬유막의 제조: 실시예 1 내지 6>

[0128] 실시예 1

[0129] (1) N,N-디메틸 포름아미드 및 테트라하이드로퓨란의 혼합 용매에 PCU를 용해시키고, 용액 속의 PCU의 농도는 12 g/100mL로 조절되고, 균질 섬유 필라멘트 금속 용액을 얻기 위해 테트라하이드로퓨란에 대한 N,N-디메틸 포름아미드의 혼합비(부피비)는 1:1로 조절된다.

[0130] 헥사플루오로-이소-프로판올(HFIP)에 PLLA를 용해시키고, 균질 섬유 필라멘트 금속 용액을 얻기 위해 용액 속의 PLLA의 농도는 5 g/100mL로 조절된다.

[0131] (2) 2종의 균질 섬유 필라멘트 금속 용액을 2개의 전기 방사 주입 시린지에 각각 넣고, 2개의 재료에 상응하는 주입 바늘을 고전압 파워 패널에 균일하게 정렬시키고, 미세 주입 펌프의 속도는 6 ml/h로 조절되고, 고전압 발전기의 전압은 22 KV로 조절되고, 수신 장치의 수신 거리는 20 cm로 조절되고, 상이한 용해도 특성을 갖는 2종의 섬유 필라멘트가 얹히어 교차되어 형성된 섬유막은 2개의 재료의 동시 전기 방사를 통해서 제조되고, 섬유막이 0.5 mm 두께가 된 다음에 전기 방사를 끈다.

[0132] (3) 초음파 용접을 위해 꺼낸 막을 HFIP 용매에 넣고 PLLA 재료를 완전히 용해시키기 위해 6시간 동안 용해시키고, 잔여 PCU 재료가 변하지 않는 동안, 조직 복구용 섬유 막을 얻기 위해 용매로부터 불용성 재료가 제거된다.

[0133] 실시예 1에서 얻은 조직 복구용 섬유막의 섬유의 평균 지름은 2 μm이고, 막 두께는 0.5 mm이고, 평균 기공 크기는 350 μm이고, 인장 강도는 25 N/cm이고, 플러피니스(fuzziness)는 970 cm³/g이고, 유연도는 250 mN이다.

[0134] 실시예 2

[0135] (1) 부피비가 4:6인 N,N-디메틸 포름아미드/아세톤 혼합 용매에 PVDF를 용해시키고, 용액 속의 PVDF의 농도는 18 g/100mL로 조절되고; HFIP 용액에 PLLA를 용해시키고, 균질 섬유 필라멘트 금속 용액을 얻기 위해 용액 속의 PLLA의 농도는 5 g/100mL로 조절된다.

[0136] (2) 상기 2종의 균질 섬유 필라멘트 금속 용액을 2개의 전기 방사 주입 시린지에 각각 넣고, 미세 주입 펌프의 속도는 5 ml/h로 조절되고, 또한, 전기 방사는 상기 실시예 1의 (2)단계에서와 같은 방법을 채택함으로써 수행된다.

[0137] (3) 초음파 용접을 위해 꺼낸 막을 HFIP 용매에 넣고 조직 복구용 섬유 막을 제조하기 위해 PLLA 재료가 완전히 용해될 수 있도록 6시간 동안 용해시킨다.

[0138] 조직 복구용 섬유막의 섬유의 평균 지름은 3 μm이고, 막 두께는 0.5 mm이고, 평균 기공 크기는 450 μm이고, 인장 강도는 35 N/cm이고, 플러피니스(fuzziness)는 1,640 cm³/g이고, 유연도는 400 mN이다.

[0139] 실시예 3

- [0140] (1) 부피비가 4:6인 N,N-디메틸 포름아미드(N,N-dimethyl formamide)/아세톤(acetone) 혼합 용매에 PVDF를 용해시키고, 균질 섬유 필라멘트 금속 용액을 얻기 위해 용액 속의 PVDF의 농도는 18 g/100mL로 조절된다.
- [0141] (2) (1)단계에서 얻은 섬유 필라멘트 금속 용액을 전기 방사 주입 시린지에 넣고, 미세 주입 펌프의 속도는 6 mL/h로 조절되고, 고전압 발전기의 전압은 30 KV로 조절되고, 수신 장치의 수신 거리는 20 cm로 조절되고, 전기 방사에 의해 섬유를 얻고 막형 구조에 수용하고, 섬유막을 얻기 위해 막 두께가 약 0.5 mm가 된 다음에 전기 방사를 끈다.
- [0142] 여기에서 얻은 섬유막의 섬유의 평균 지름은 2 μm이고, 막 두께는 0.5 mm이고, 평균 기공 크기는 190 μm이고, 인장 강도는 43 N/cm이고, 플러피니스(fluffiness)는 170 cm³/g이고, 유연도는 930 mN이다.
- [0143] (3) (2)단계에서 제조된 섬유막은 95%부피 백분율의 농도의 에탄올 용액에 완전히 침윤된 다음, 상기 에탄올 용액에 침윤된 상기 섬유막을 꺼내고 섬유막을 주입을 위한 물에 완전히 잠길 수 있도록 주입을 위한 물을 포함하는 초음파 용기에 위치시키고, 초음파를 켜고 90W의 출력하에 10분 동안 지속시키고, 5 내지 10분동안 유지시킨 다음 초음파 용기 안에 주입을 위한 물을 교체하고, 상기 초음파를 다시 켜고 90W의 출력하에 10분 동안 지속시키고, 용액의 에탄올이 완전히 교체될 때까지 상기 작동을 7 내지 8번 반복한다. 그 뒤에, 주입을 위한 물과 초음파 용접을 당한 다음의 상기 섬유막은 꺼내지고, 예비동결을 위해 -50°C의 온도에서 4시간 동안 동결 건조 오븐에 둔 다음, 진공 동결 건조를 켜고, 조직 복구용 섬유막을 얻기 위해 상기 예비동결된 섬유막을 24시간 동안 진공 동결 건조한다.
- [0144] 조직 복구용 섬유막의 섬유의 평균 지름은 2 μm이고, 막 두께는 0.6 mm이고, 평균 기공 크기는 400 μm이고, 인장 강도는 48 N/cm이고, 플러피니스(fluffiness)는 1,530 cm³/g이고, 유연도는 420 mN이다.
- [0145] 실시예 4
- [0146] (1) HFIP 용매에 PLLA를 용해시키고, 균질 섬유 필라멘트 금속 용액을 제조하기 위해 용액 속의 PLLA의 농도는 6 g/100mL로 조절된다.
- [0147] (2) (1)단계에서 얻은 섬유 필라멘트 금속 용액을 전기 방사 주입 시린지에 넣고, 고전압 발전기의 전압은 20 KV로 조절되고, 수신 장치의 수신 거리는 15 cm로 조절되고, 또한, 섬유막을 얻기 위해 전기 방사는 상기 실시예 3의 (2)단계에서와 같은 방법에 따라 수행된다.
- [0148] 여기에서 얻은 섬유막의 섬유의 평균 지름은 2 μm이고, 막 두께는 0.5 mm이고, 평균 기공 크기는 115 μm이고, 인장 강도는 33 N/cm이고, 플러피니스(fluffiness)는 130 cm³/g이고, 유연도는 870 mN이다.
- [0149] (3) 그 뒤에, 섬유막의 2 면은 불박이로 고정되며, 60°C의 온도 조건하에서 100mm/min의 균일한 속도로 연신되고, 연신은 섬유막 길이가 초기 길이의 3배가 될 때까지 멈추지 않으며, 이 연신 상태에서 상온에서 4시간 동안 섬유막의 크기를 조절한 다음 꺼내지고, 섬유막의 다른 2면은 불박이로 고정되며, 이전 연신 방향에 수직인 방향을 따라 60°C의 온도 조건하에서 100mm/min의 균일한 속도로 연신되고, 연신은 섬유막 길이가 초기 길이의 3 배가 될 때까지 멈추지 않으며, 조직 복구용 섬유막을 얻기 위해 이 연신 상태에서 상온에서 4시간 동안 섬유막의 크기를 조절한다.
- [0150] 조직 복구용 섬유막의 섬유의 평균 지름은 2 μm이고, 막 두께는 0.6 mm이고, 평균 기공 크기는 450 μm이고, 인장 강도는 50 N/cm이고, 플러피니스(fluffiness)는 1,100 cm³/g이고, 유연도는 400 mN이다.
- [0151] 실시예 5
- [0152] (1) 부피비가 4:6인 N,N-디메틸 포름아미드/아세톤 혼합 용매에 PVDF 재료를 용해시키고, 균질 섬유 필라멘트 금속 용액을 얻기 위해 용액 속의 PVDF의 농도는 18 g/100mL로 조절된다.
- [0153] (2) (1)단계에서 얻은 섬유 필라멘트 금속 용액을 전기 방사 주입 시린지에 넣고, 섬유막을 얻기 위해 전기 방사는 상기 실시예 3의 (2)단계에서와 동일한 방법에 따라 수행된다.
- [0154] 여기에서 얻은 섬유막의 섬유의 평균 지름은 2 μm이고, 막 두께는 0.5 mm이고, 평균 기공 크기는 190 μm이고, 인장 강도는 43 N/cm이고, 플러피니스(fluffiness)는 170 cm³/g이고, 유연도는 930 mN이다.
- [0155] (3) 조직 복구용 섬유막은 95°C의 온도에서 섬유막이 섬유막 길이가 초기 길이의 2.5배가 될 때까지 연신된다는

것을 제외하고는, 상기 실시예 4의 (3)단계에서와 동일한 방법에 따라 연신됨으로써 얻어진다.

[0156] 조직 복구용 섬유막의 섬유의 평균 지름은 2 μm 이고, 막 두께는 0.6 mm이고, 평균 기공 크기는 400 μm 이고, 인장 강도는 65 N/cm이고, 플러피니스(fluffiness)는 1,300 cm^3/g 이고, 유연도는 450 mN이다.

[0157] 실시예 6

(1) 부피비가 1:1인 N,N-디메틸 포름아미드/테트라히드로퓨란 혼합 용매에 PCU 재료를 용해시키고, 균질 섬유 필라멘트 금속 용액을 얻기 위해 용액 속의 PCU 의 농도는 12 g/100mL로 조절된다.

(2) (1)단계에서 얻은 섬유 필라멘트 금속 용액을 전기 방사 주입 시린지에 넣고, 미세 주입 펌프의 속도는 5 mL/h로 조절되고, 고전압 발전기의 전압은 36KV로 조절되고, 수신 장치의 수신 거리는 25 cm로 조절되고, 전기 방사에 의해 섬유를 얻고 막형 구조에 수용하고, 섬유막을 얻기 위해 막 두께가 약 0.5 mm가 된 다음에 전기 방사를 끈다.

[0160] 여기에서 얻은 섬유막의 섬유의 평균 지름은 2 μm 이고, 막 두께는 0.5 mm이고, 평균 기공 크기는 160 μm 이고, 인장 강도는 52 N/cm이고, 플러피니스(fluffiness)는 110 cm^3/g 이고, 유연도는 510 mN이다.

[0161] (3) 조직 복구용 섬유막은 80°C의 온도에서 섬유막이 섬유막 길이가 초기 길이의 2.0배가 될 때까지 연신되고 6시간 동안 크기를 조절하는 것을 제외하고는, 상기 실시예 4의 (3)단계에서와 같은 방법에 따라 연신됨으로써 얻어진다.

[0162] 조직 복구용 섬유막의 섬유의 평균 지름은 2 μm 이고, 막 두께는 0.5 mm이고, 평균 기공 크기는 260 μm 이고, 인장 강도는 60 N/cm이고, 플러피니스(fluffiness)는 230 cm^3/g 이고, 유연도는 470 mN이다.

[0163] 실시예 7

[0164] 실시예 1,2,3,4,5 및 6에서 제조된 솜털형 섬유층은 각각 직조 PP(3DMAXTM Mesh, the Second Affiliated Hospital of Sun Yat-Sen University에 의해 제조된 샘플) 막과 겹쳐진 다음 20,000Hz의 진동수 초음파(Futan Mechanical Equipment Co., Ltd., type: JT-200-S)가 이용되고, 조직 복구용 섬유막의 복합막과 PP 직조막을 각각 얻기 위해 상기 모든 층들은 접초음파 응합에 의해 매 10cm마다 함께 연결된다.

<조직 복구용 섬유막의 동물 실험: 실시예 8 내지 12>

[0166] 실시예 8 탈장 복구에의 섬유막의 어플리케이션

[0167] 상기 실시예 1 및 5에서 제조된 조직 복구용 섬유막, 상기 실시예 5의 (2)단계에서 제조된 섬유막, 및 임상적으로 이용되는 PP(3DMAXTM Mesh, the Second Affiliated Hospital of Sun Yat-Sen University에 의해 제조된 샘플)을 3.5cm x 6cm의 조각으로 자르고, 쟁고, 멸균하고, PCU 탈장 복구 패치(실시예 1의 섬유막으로부터 제조) PVDF1 탈장 복구 패치(실시예 5의 섬유막으로부터 제조), PVDF2 탈장 복구 패치(실시예 5의 (2)단계에서 얻은 섬유막으로부터 제조), PP 탈장 복구 패치(PP 메쉬로부터 제조)를 만들었다.

[0168] 뉴질랜드 토끼 실험이 상기 탈장 복구 패치를 이용하여 수행된다. 총 60마리의 뉴질랜드 토끼가 있고, 각 2.5 내지 2.8 Kg의 무게가 나가고, 6 내지 12개월의 나이이다. 이 실험 토끼는 무작위로 4 그룹으로 나뉘고, 각 그룹마다 15마리의 실험동물이 있는, 다시 말하면 각각 PCU 그룹, PVDF1 그룹, PVDF2 그룹 및 PP 그룹이다. 실험 동물은 마비되고 피부 조직표본을 당하며, 등을 대고 눕고 판자(board)에 고정된다; 외과용 드레이프를 소독한 다음 약 8cm길이의 절개를 형성하고 근육이 노출되기 위해 토끼 복부 상의 하얀 선을 따라 복부 중앙의 피부를 4번 메스를 이용하여 절개하고, 2cm x 5cm 크기의 전충복벽(복막, 근육 및 근막 조직을 포함하는)이 절제된다; PCU 그룹, PVDF1 그룹, PVDF2 그룹 및 PP 그룹 각각은 PCU 탈장 복구 패치, PVDF1 탈장 복구 패치, PVDF2 탈장 복구 패치 및 PP 탈장 복구 패치를 채택하고, 0번 명주실이 상기 패치와 주위 근육 사이의 봉합을 방해하기 위해 이용되고, 4번 명주실은 피부간의 봉합을 방해하기 위해 이용된다.

[0169] 수술 후의 동물의 규칙적인 관찰 및 급식이 수행된다. 관찰 기간 동안, PCU 그룹, PVDF1 그룹, PVDF2 그룹의 모든 동물은 정상적으로 음식을 섭취할 수 있고 물을 마실 수 있고, 감염 또는 복막 탈장 없이, 상기 절개가 잘 치유된다. PP 그룹의 5 동물의 절개는 수술 5 내지 7일 후에 팽창되고, 3 동물은 수술 7 내지 10일 후에 죽고, 해부학적으로 패치와 내장 사이의 심각한 유착이 형성됨을 발견하였다.

[0170] 수술 1개월 후의 PP 그룹에서는 4 동물이 해부된 반면에, PCU 그룹, PVDF1 그룹, PVDF2 그룹 각각의 5 동물이

해부된다. PVDF2 그룹의 동물의 수술 부위는 PVDF1 그룹과 비교하였을 때 촉감상 약간 단단한 반면에, PCU 그룹, PVDF1 그룹의 동물의 수술 부위는 촉감상 부드럽다. 근육 층이 상기 패치의 가장자리 위에 2cm 절개되고, PCU 그룹의 패치, PVDF1 그룹의 패치 및 PVDF2 그룹의 패치는 시각적으로는 내장에 유착되지 않고, 모세혈관이 패치의 가장자리를 따라 중심으로 성장하고, 새로운 조직은 기본적으로 전체 패치를 덮었다. 현미경 결과는 섬유모세포의 과다증식 및 콜라겐 섬유, 소립프구 침윤($\leq 25/\text{HPF}$) 및 더 많은 모세혈관 증식(5 내지 10/ HPF)이 PCU 그룹, PVDF1 그룹 및 PVDF2 그룹의 패치 주변에 보이는 것을 나타낸다. 그리고 미시적으로, PVDF2 그룹과 비교하여 PCU 그룹 및 PVDF1 그룹에 더 많은 모세혈관이 있고, 그 차이는 통계학적으로 중요하다($P<0.05$). 따라서, PCU 그룹, PVDF1 그룹 및 PVDF2 그룹의 패치가 우수한 조직적합성을 가지고, 상기 PCU 그룹 및 PVDF1 그룹의 패치의 높은 플러피니스(fluffiness)가 조직 내성장에 더 유리하다고 볼 수 있다.

[0171] PP 그룹의 동물의 수술 부위는 다른 3 그룹 보다 촉감상 더 단단하고, 이물의 존재가 분명히 느껴질 수 있다. 피부 절개 후에, 새로운 조직의 얇은 층이 각각 패치의 표면을 덮지만, 패치로부터 찢어지기 쉽다고 볼 수 있다. 근육 층이 상기 패치의 가장자리 위에 2cm 절개되고, PP 그룹의 패치는 심하게 시각적으로 내장에 유착되고, 분리되기 쉽지 않다(도 5). 현미경 결과는 PP 그룹의 패치 안에 더 많은 구멍이 있고, 소량의 섬유모세포와 콜라겐이 구멍 주변에 형성되고, 소량의 모세혈관 증식($\leq 2/\text{HPF}$), 및 다량의 이물 거대 세포 및 림프구의 침윤이 보이는 것을 나타낸다. 따라서, PP 그룹의 패치는 궁핍한 조직적합성을 가지고, 세포 유착 및 분명한 거부반응 및 면역 염증반응에 도움이 되지 않는다고 볼 수 있다.

[0172] 수술 3개월 후, PP 그룹의 4 동물이 해부되고, 다른 그룹 각각의 5 동물이 해부된다. 상기 패치 주변의 2cm 범위 내에서 패치와 조직을 절개한다. PCU 그룹 및 PVDF1 그룹의 수술 부위는 촉감상 부드럽고, 자가조직과 가깝다. 막 안의 패치와 피부는 분명하고, 서로 분리되기 쉽다. 패치와 내장 기관 사이의 유착은 존재하지 않고, 다수의 새로운 조직이 패치로 성장한다. 현미경 결과는 패치의 주변은 콜라겐 섬유 및 섬유모세포와 단단히 결합되고; 소수의 모세혈관을 가지는(3 내지 5/ HPF), 다수의 콜라겐 세포가 패치 안쪽에 보이는 것을 나타낸다. PVDF2 그룹의 재료 수술부위는 촉감상 더 부드럽고, 막 안의 패치와 피부는 분명하고, 서로 분리되기 쉽다. 패치와 내장 기관 사이의 유착은 존재하지 않고, 패치의 안쪽의 절개 이후에, 새로운 조직은 적다. 현미경 결과는 더 많은 콜라겐 섬유가 패치의 표면에만 보이고, 패치 안에 새로운 조직은 없다는 것을 나타내는데, 따라서, PVDF2 막 안의 새로운 조직의 성장은 더 느리다고 볼 수 있다.

[0173] PP 그룹의 수술 부위는 촉감상 더 단단하고, 이물의 존재가 분명히 느껴질 수 있다. PP 그룹의 각각 패치의 표면에 새로운 조직의 상대적으로 얇은 층이 있다. 상기 새로운 조직과 피부는 막 안에서 분명하지 않고, 서로 분리되기 쉽지 않다. 패치는 내장 쪽에 심한 유착을 가지는 내장에 가깝고, 찢기가 어렵고, 장판이 부었다. 현미경 결과는 소량의 섬유모세포와 콜라겐이 패치 주변에 형성되고, 상대적으로 소량의 모세혈관 증식($\leq 2/\text{HPF}$)을 가지는 것을 나타낸다; 그리고 다량의 이물 거대 세포 및 림프구의 침윤은 분명한 거부반응 및 면역 염증반응을 나타낸다.

[0174] 수술 6개월 후, PP 그룹의 4 동물이 해부되고, 다른 그룹 각각의 5 동물이 해부된다. 상기 패치 주변의 2cm 범위 내에서 복구된 부분의 패치와 조직을 절개한다. PVDF1 그룹 및 PCU 그룹의 수술 부위는 도 6 및 도 9에 나타난 바와 같이 촉감상 매우 부드럽고, 패치는 패치로부터 분별하기 어려운 새로운 조직으로 통합되고, 막 안의 새로운 조직과 피부는 분명하고, 서로 분리되기 쉽다. 새로운 조직과 내장 기관 사이의 유착은 존재하지 않는다. 현미경 관찰은 패치의 이식된 부분의 주변은 콜라겐 섬유 및 섬유모세포와 단단히 결합됨을 나타내고; 다수의 콜라겐 섬유가 패치 안에 보인다. PVDF2 그룹의 재료 수술부위는 도 7 및 도 8에 나타난 바와 같이 촉감상 더 부드럽고, 패치와 새로운 조직은 여전히 서로 구별될 수 있다. 막 안의 패치와 피부는 분명하고, 서로 분리되기 쉽다. 패치와 내장 기관 사이의 유착은 존재하지 않는다. 현미경 관찰은 더 많은 콜라겐 섬유가 패치의 표면에 보이고, 패치 안의 절개 이후에, 보다 적은 새로운 조직이 여전히 있다는 것을 나타낸다.

[0175] PP 그룹의 수술 부위는 촉감상 더 단단하고, 이물의 존재가 분명히 느껴질 수 있다. PP 그룹의 패치와 피부는 막 안에서 분명하지 않고, 서로 분리되기 쉽지 않고; 패치와 내장 기관 사이의 유착은 존재한다; 현미경 결과는 소량의 섬유모세포와 콜라겐이 패치 주변에만 형성되고, 소량의 모세혈관 증식($\leq 5/\text{HPF}$)을 가지는 것을 나타내고 다량의 이물 거대 세포 및 림프구의 침윤이 표면에서 보이고, 이물반응 및 면역 염증반응이 심각하고; 이는 PP 그룹의 패치는 세포 유착 및 내성장에 도움이 되지 않고, 궁핍한 조직적합성 및 복구 효과를 가짐을 나타낸다.

[0176] 실시예 9 골반 기저 복구에의 섬유막의 어플리케이션

[0177] 미니어쳐 돼지 실험이 실시예 3에서 제조된 섬유막으로부터 제조된 골반 기저 복구 패치(PVDF3 패치) 실시예 3

의 2단계에서 제조된 섬유막으로부터 제조된 골반 기저 복구 패치(PVDF4 패치), 실시예 6에서 제조된 섬유막으로부터 제조된 골반 기저 복구 패치(PCU1 패치) 및 폴리프로필렌 재료로부터 제조된 골반 기저 복구 패치(PP 패치, Guangzhou Overseas Chinese Hospital of Johnson&Johnson ProliftTM에서 제조된)를 채택하여 수행된다. 상기 모든 패치를 2cm x 2cm 조각으로 자른다. 20 내지 25 kg 무게가 나가고 성적 성숙된 8마리 암컷의 미니어처 돼지를 선택하고, 4 그룹으로 나뉘고, 각 그룹마다 2마리의 돼지가 있는, 다시 말하면 PVDF3 그룹, PVDF4 그룹, PCU1 그룹 및 PP 그룹이다. 실험의 미니어처 돼지는 보통의 마취를 당하고, 하복부의 복벽이 방광, 자궁 및 질의 상부가 노출되도록 절개된다. 상기 패치는 각각 질과 방광 사이에 이식되고, 명주실로 고정된다. PVDF3 패치, PVDF4 패치, PCU1 패치 및 PP 패치가 각각 PVDF3 그룹, PVDF4 그룹, PCU1 그룹 및 대조군으로 제공되는 PP 그룹에 이용된다. 수술후의 동물의 규칙적인 급식 및 관찰이 수행된다. 관찰 기간 동안, 모든 실험 동물은 거동이 좋고, 암박방출 또는 이식 재료의 노출없이, 절개가 잘 치유된다. 수술 후에 동물은 음식을 섭취할 수 있고 물을 마실 수 있고, 샘플링 시간 동안 모두 생존한다.

[0178] 수술 4주 후, 골반 기저 복구 패치를 포함하여, 방광 및 질 간질조직 견본이 절개된다. PVDF3 그룹, PVDF4 그룹, PCU1 그룹 및 PP 그룹에서 PP 재료의 수술 부위가 촉감상 가장 단단하고, 그 다음 PVDF4 그룹의 재료, PCU1의 재료 순서로 부드럽고, PVDF3 그룹의 재료가 질감면에서 가장 부드럽다. PVDF3 그룹, PVDF4 그룹 및 PCU1 그룹의 패치의 표면은 새로운 상피층으로 덮이고, 패치는 새로운 조직으로부터 찢어지기 쉽지 않고, 새로운 모세혈관이 시작적으로, PP 그룹의 패치의 표면 또한 각각 새로운 조직층으로 덮이고, 패치는 새로운 조직으로부터 분리되기 쉽다. 병리학적 결과는 PVDF3 그룹의 패치의 안과 표면에 다량의 섬유모세포의 과다증식 및 콜라겐 섬유가 있고, 더 많은 모세혈관(5 내지 10/HPF)이 패치 안에 존재하고, 따라서, 새로운 조직이 상대적으로 높은 속도로 막 안에서 자란다고 볼 수 있다. PCU1 그룹 및 PVDF4 그룹의 패치의 표면에 더 많은 섬유모세포와 콜라겐 섬유가 있고, 소량의 모세혈관 증식(3 내지 5/HPF) 뿐만 아니라, 소량의 섬유모세포의 과다증식 및 콜라겐 섬유가 패치 안에서 보이고, 이것은 새로운 조직이 상대적으로 낮은 속도로 막 안에서 자라는 것을 나타낸다. 가벼운 면역 염증반응을 가지는 소량의 림프구 침윤이 PVDF4 그룹의 패치 안에 보인다. PP 그룹의 패치 주변에 더 많은 섬유모세포와 콜라겐, 상대적으로 소량의 모세혈관(2 내지 3/HPF), 및 소량의 이물 거대 세포($\leq 3/\text{HPF}$)가 있는데, 따라서 새로운 조직이 막과 전체로 성장할 수 없고, 이를 거부반응을 가지는 복구는 보다 느리다고 볼 수 있다.

[0179] 수술 12주 후, 골반 기저 복구 이식 재료를 포함하는 방광 및 질 샘플은 절개된다. PVDF3 그룹, PVDF4 그룹, PCU1 그룹 및 PP 그룹에서 PP 재료의 수술 부위가 촉감상 가장 단단하고, 그 다음 PVDF4 그룹의 재료, 그리고 복구된 부분과 주위의 조직과의 유연도의 차이가 상대적으로 분명히 존재하고; PCU1의 재료 순서로 부드럽고, PVDF3 그룹의 재료가 질감면에서 가장 부드럽다. PVDF3 그룹의 패치의 안과 표면에 다량의 섬유모세포의 과다증식 및 콜라겐 섬유가 보이고, 상기 패치는 성장한 조직과 결합되고 그들을 분리하고 구별할 수 없다. 현미경 결과는 패치가 이식된 부분의 주변은 콜라겐 섬유와 섬유모세포와 긴밀하게 결합되고, 새로운 조직은 막 재료로부터 구별할 수 없고, 다수의 콜라겐 섬유가 패치 안에 보이고, 재생 및 복구의 달성을 위해 새로운 조직이 막과 전체로 완전히 성장함을 나타낸다. PCU1 그룹의 패치는 새로운 조직과 분리하기 쉽지 않고, 새로운 조직은 성장하여 시작적으로 재료가 되고, 상기 재료는 상기 새로운 조직과 구별하기 어렵다. 현미경 관찰 결과는 다수의 섬유모세포 및 소량의 모세혈관(3 내지 5/HPF)이 패치의 표면에서 자라고, 상대적으로 소수의 모세혈관(2 내지 3/HPF)이 패치의 안에 보임을 나타낸다. PVDF4 그룹의 패치는 새로운 조직과 분리될 수 있고, 더 많은 섬유모세포 및 소수의 모세혈관(3 내지 5/HPF)이 패치의 표면에서 자라고, 상대적으로 소수의 모세혈관($\leq 2/\text{HPF}$)이 패치 안에 보인다. 더 많은 섬유모세포 및 상대적으로 소수의 모세혈관(2 내지 3/HPF)의 성장 또한 PP 그룹의 패치 표면에서 보이지만, 상기 패치는 성장한 조직으로부터 쉽게 분리될 수 있고, 따라서 상기 새로운 조직은 막과 전체로 성장할 수 없고, 복구 효과는 궁핍하다고 볼 수 있다.

[0180] 이식된 패치의 플러피니스(fluffiness)가 이식된 패치 표면으로의 세포와 조직의 신속한 유착 및 재료로의 그들의 성장에 중요한 역할을 하고, 패치의 높은 플러피니스(fluffiness) 및 유연도가 새로운 조직과 재료의 결합에 보다 이롭고; 낮은 플러피니스(fluffiness)는 막으로의 새로운 조직의 상대적으로 느린 성장을 유도할 것이라고 볼 수 있다.

[0181] 실시예 10 경질막 복구에의 섬유막의 어플리케이션

[0182] 실시예 4에서 제조된 조직 복구용 섬유막 및 실시예 4의 (2)단계에서 제조된 섬유막을 4cm x 6cm 조각으로 자르고, 쟁고, 멸균하고 각각 PLLA1 경질막 복구 패치(실시예4의 섬유막으로부터 제조), 및 PLLA2 경질막 복구 패치(실시예4의 (2)단계에서 얻은 섬유막으로부터 제조), 및 대조군으로 상업의 임상적으로 이용되는 동물 기관의 경질막 복구 패치(NAMOJIAN, the Third Affiliated Hospital of Sun Yat-Sen University에 의해 제조된 샘

풀)가 채택된다.

[0183] 10 내지 15 Kg의 무게가 나가고, 2 내지 3개월의 관찰 기간인 6마리의 수컷 또는 암컷의 건강한 개가 선택된다. 보통의 마취 및 더블-탑 개두술이 실험의 각각의 개에게 수행되고, 사람이 만든 양쪽의 부분적인 경질막 결합 및 뇌 조직의 손상을 가지고, 그 다음에 PLLA1 경질막 복구 패치 및 PLLA2 경질막 복구 패치를 이용하여 3마리의 개가 동시에 실험되어 경질막 조직 재형성 수술이 동일한 실험 개의 양쪽에 각각 이식된다. PLLA2 경질막 복구 패치 및 대조군으로 동물 기관의 경질막 복구 패치를 이용하여 3마리의 개가 동시에 실험되어 경질막 조직 재형성 수술이 동일한 실험 개의 양쪽에 각각 이식된다. 수술후의 동물의 규칙적인 급식 및 관찰이 수행되고, 표본이 각 관찰 기간의 마지막에 복구 패치상에 수집되고, 총 표본 및 미세 조직에 대한 비교 관찰이 수행된다. 지정된 시간 기간 동안 급식이 된 다음 모든 실험 동물들이 마취되고, 두개골이 전술한 개두술에 따라 노출되고, 복구 패치의 바깥 표면은 분리 및 노출되고, 동물들은 공기의 정맥내주사를 통해 회생되고, 두개골이 톱질된 다음 복구 패치 및 주위 조직이 열리고 절개된다. 복구 패치의 바깥 표면 및 조직, 주위 조직과의 관계, 낭포 및 경화의 존재, 및 내부 표면과 뇌 조직과의 유착이 시각적으로 관찰된다. 상기 표본은 병에 담기고 포르말린 비유동 액체에 담기고, 상기 표본병은 라벨이 붙여진다. 상온에서 1주 동안의 포르말린 고정이 수행된 다음 수술 부위의 부분 조직을 취해 관습적인 파라핀에 박고, 조직적 부분은 혈마토시린 및 에오신(HE)으로 염색된다.

[0184] 수술 후에 6마리의 개는 잘 회복되고, 절개는 분비물 없이 잘 치료된다. 수술 후에, 정상적으로 음식을 섭취할 수 있고 물을 마실 수 있고, 그들의 야외 활동은 운동이상증 없이 정상적이다. 3개월 후에, 공기의 정맥내 주사로 통해 회생되고, 표본이 복구 패치, 주변 경질막 및 뇌 조직을 내부 표면에 포함할 수 있도록, 표본은 수술 부위를 중심에 취함으로써 수술 부위 주변의 1cm보다 큰 범위 내에서 절개된다. 표본이 절개된 후에, 두개골 및 뇌척수막은 각각 층마다 분리되고, PLLA1 경질막 복구 패치가 이식된 부분의 상기 뇌척수막은 완벽하고, 패치가 이식된 부분은 섬유 조직으로 완전히 교체되고, 상기 이식된 재료는 보이지 않으며, 이식한 부위의 뇌척수막 내부 표면은 유착을 가지지 않고, 뇌척수막에 상응하는 뇌 조직은 유착 없이 부드러운 표면을 가진다. 해부상의 사진인 도 13에서 복구 효과가 나타나고, 병리학적 사진이 도 10에 나타나고; PLLA2 경질막 복구 패치가 이식된 부분의 상기 뇌척수막은 완벽하고, 이식된 재료의 부분은 새로운 섬유조직을 형성하기 위해 조각으로 나뉘어짐을 볼 수 있고, 뇌척수막에 상응하는 뇌 조직의 표면에 약간의 유착이 있고, 해부상의 사진인 복구 효과가 도 14에 나타나고, 병리학적 사진이 11에 나타난다.

0185] 실시예 11 피부 복구에의 섬유막의 어플리케이션

[0186] 실시예 4에서 제조된 조직 복구용 섬유막을 5cm x 5cm 조각으로 자르고, 셋고, 멀균하고 동물 실험을 수행하기 위해 인공 피부로 제조하였다. 총 12마리의 수컷 또는 암컷 실험 토끼가 있고, 2 내지 2.5 kg 무게가 나가고, 6 내지 8 개월의 나이이다. 상기 실험 토끼는 무작위로 각 그룹마다 6마리의 토끼가 있는, 2 그룹(실험 그룹 및 대조 그룹)으로 나뉜다. 각 토끼의 귀 가장자리의 정맥 마취 후에, 상기 동물은 특별한 작동 테이블 위에 놓여지고, 그 다음에 피부 약제 및 소독을 당한다. 등의 전충피부를 4cm x 4 cm 절제 면적을 가지도록 작은 칼로 절제한다. 그 다음에 인공 진피가 부착되고: 실험 그룹에는, 실시예 4의 섬유막으로부터 제조된 인공 피부를 외상 위에 붙이고, 봉합실로 1cm의 간격으로 고정한다. 블랭크 제어 처리(Bank control treatment)가 대조 그룹에 대해 수행된다. 실험 그룹 및 대조 그룹 둘 다에 대해, 상처는 각각 멀균 기름 거즈의 층으로 덮이고 멀균 거즈는 봉합 실을 이용하여 피부 주변에 고정된다.

[0187] 수술 후에, 동물들은 음식 섭취, 물 마심 및 체온이 정상인지 아닌지, 및 각 그룹의 상처로부터의 커버의 분리 시간을 알아보기 위해 관찰되고, 상처의 복구뿐만 아니라 다른 생리적인 활동들 또한 관찰된다.

[0188] 수술 2, 4, 및 8주 후에, 각 그룹의 2마리의 토끼가 회생되고, 등의 전체 상처 및 인접한 정상 피부를 채취하고, 포르말린으로 고정하고, HE로 염색하고, 진피 안의 신생 조직, 염증 반응, 표피 구조의 두께 및 부가 기관의 재생이 밝은 현미경 아래에서 관찰된다.

[0189] 대조군의 토끼의 모든 상처는 수술 후에 기름 거즈 또는 거즈에 부착된다. 보조 재료의 훌립이 존재하고, 다양한 조직액 삼출과 함께 상기 상처는 피가 난다. 완전히 치유된 후에, 상기 상처는 선형의 딱지를 가진다. 실험 그룹에 대해, 상처는 수술 후에 상처에 가깝게 붙은 기름 거즈 또는 거즈에 유착 없이 건조된다. 상기 상처는 붉은 빛을 띠지 않고, 붓거나 뜨겁지 않고, 피부 자극 또는 동물의 감염이 없다. 커버 재료 아래에 괴사 현상이 없다. 완전히 치유된 후에, 상처는 직사각형의 딱지를 가진다. 현미경 관찰을 통해, 치유된 상처 위의 피부의 가시세포는 두꺼워지고, 기저세포 증식이 활발하고, 겹질층의 겹질, 과립층의 가시세포증층 및 기저층이 모두 보인다. 진피층의 부가 기관, 땀샘, 모낭 및 다른 구조가 보이고, 다수의 섬유모세포가 피부 표면에 평행하게

정렬되고, 그 중에서 더 많은 모세혈관 증식, 및 소량의 부분 램프구 침윤이 있다고 볼 수 있다.

[0190] 관찰 결과는 실험 그룹의 항감염 능력 및 상처 출현 방지 효과가 대조 그룹에 비해 뛰어나다는 것을 나타낸다. 실험 그룹에 대해, 상기 상처는 피사 없이 붉은 빛을 띠거나 붓지 않는다. 조직적 관찰은 실시예 4의 섬유막으로부터 제조된 인공 피부 재료는 대조 그룹과 비교하여 더 우수한 피부 구조 재생 증진 능력을 가지는 것을 나타낸다.

[0191] 실시예 12 뼈 충전에의 섬유막의 어플리케이션

[0192] 실시예 2에서 제조된 조직 복구용 섬유막을 씻고, 멸균하고 토끼 동물 실험을 수행하기 위해 뼈 복구 스텐트로 제조된다. 3마리의 뉴질랜드 토끼가 있고, $2.5 \pm .5\text{Kg}$ 무게가 나가고, 한 마리 암컷 토끼, 및 두 마리 수컷 토끼를 포함한다. 보통의 마취 후에 피부 약제를 수행하고, 각 동물은 옆어지는 자세로 특별한 작동 테이블 위에 놓여지고, 요오드포 알코올로 소독되고, 멸균 드레싱을 놓고, 한 쌍의 수건 집개로 고정된다. 토끼 다리 위의 피부가 절개되고, 정강이 뼈 충판을 노출시키기 위해 디태쳐를 이용하여 골막을 분리시키고, 소속 뼈 드릴을 이용하여 토끼의 $1\text{cm} \times 2\text{cm}$ 의 정강이 결함이 만들어 지고, 실시예 2의 섬유막으로부터 제조된 뼈 복구 스텐트가 부채꼴 모양이 되도록 접하고 결합 속에 삽입되고, 충진제의 높이는 봉합을 위해 충진제가 뼈 결합 표면을 씻어낼 수 있도록 조절된다. 수술 14일 후에, 육안 관찰을 통해, 뼈잔기둥은 상대적으로 두껍고, 초음파 골밀도 기구의 검사를 통해, 새로운 스클로토인은 조밀하고, 더 많이 직조 뼈가 형성된다. 수술 3개월 후, 결합있는 골강의 표면에 다공증이 발생한다. 타진 중에, 땀구멍종은 정상 뼈 조직의 경도와 비슷하게 조직이 단단하고, 땀구멍종의 색은 자가뼈의 색과 일치한다. 회복 중에 염증반응은 발생하지 않는다. 수술 후에, 동물은 잘 회복되고, 정상적으로 음식을 섭취할 수 있고 물을 마실 수 있다. 사지 운동 기능이 점차로 회복된 후에, 운동이상을 발견되지 않는다.

[0193] 상기 실시예들은 본 발명의 섬유막의 플러피니스(fluffiness)가 200 내지 $2,000 \text{ cm}^3/\text{g}$ 를 가질 때의 이로운 효과를 설명하기에 충분하고, 다음과 같이 요약될 수 있다.

표 1

어플리케이션 타입	털장 복구를 위한 어플리케이션				골반 기저 복구를 위한 어플리케이션				경질막 복구를 위한 어플리케이션		
재료	PCU	PVDF1	PVDF2	PP	PVDF3	PCU1	PVDF4	PP	PLLA1	PLLA2	동물 유래(Animal origin)
플러피니스(Fluffiness) (cm^3/g)	970	1,300	170	85	1,530	230	170	76	1,100	130	180
유연도(Softness) (mN)	250	450	930	1,340	420	470	930	1,100	400	870	930
복구 효과	A	B	C	D	E	F	G	H	I	J	K

[0195] A: 매우 유연하고, 조직과의 좋은 탄성을 가짐. 내장 조직에의 부착 없이, 새로운 조직이 폐치의 안쪽과 바깥쪽에서 급격하게 자란다.

[0196] B: 매우 유연하고, 조직과의 좋은 탄성을 가짐. 내장 조직에의 부착 없이, 새로운 조직이 폐치의 안쪽과 바깥쪽에서 급격하게 자란다.

[0197] C: 상대적으로 유연하고, 조직과의 보통의 탄성을 가짐. 내장 조직에의 부착 없이, 새로운 조직이 폐치의 안쪽과 바깥쪽에서 느리게 자란다.

[0198] D: 상대적으로 단단하고, 조직과의 궁핍한 탄성을 가짐. 조직에의 심각한 부착과 함께, 새로운 조직이 폐치의 안쪽과 바깥쪽에서 자란다.

[0199] E: 매우 유연하고, 경도를 가진다. 새로운 조직이 급격하게 자라고, 폐치가 새로운 조직과 통합되며, 서를 구별하거나 분리할 수 없다.

[0200] F: 유연하고, 새로운 조직이 상대적으로 빠르게 자라고, 폐치 및 새로운 조직을 서로 분리하는 것이 쉽지 않다.

[0201] G: 상대적으로 유연하고, 새로운 조직이 느리게 자라고, 폐치 및 새로운 조직이 서로 구별 및 분리될 수 있지만

상대적으로 어렵다.

[0202] H: 상대적으로 단단하고, 새로운 조직이 패치의 양쪽과 바깥쪽에서 자라지 않고, 패치와 조직을 서로 분리하는 것이 상대적으로 쉽다.

[0203] I: 유연하고, 새로운 조직이 복구 경질막을 급격하게 형성할 수 있고, 재로는 상대적으로 빠르게 분해되고, 새로운 조직과 뇌조직간에 유착이 발생하지 않는다.

[0204] 상기 표로부터, 플러피니스(fluffiness)가 200 내지 2,000 cm^3/g 로 조절된 조직 복구 패치는 복구 효과를 달성하기 위해 새로운 조직을 형성하는 패치내의 세포의 빠른 성장을 유도할 수 있다고 볼 수 있다. 또한 생분해성 재료(PLLA)로, 플러피니스(fluffiness)가 200 내지 2,000 cm^3/g 의 범위를 벗어나는 패치와 비교하여, 이 범위 내의 플러피니스(fluffiness)를 가지는 패치는 더 빠른 복구 효과를 가지고, 재료는 더 빨리 분해된다. 또한, 유연도가 50 내지 500 mN의 범위 내인 패치를 이용하여 복구된 다음 수술 후의 편의는 복구된 부분의 상대적인 유연도 덕분에 상당히 개선되었다.

<복구용 이식 가능 섬유막의 제조: 실시예 13 내지 21>

[0206] 실시예 13

[0207] (1) 부피비가 4:6인 N,N-디메틸 포름아미드/아세톤 혼합 용매에 PVDF를 용해시키고, 균질 섬유 재료 용액 A를 얻기 위해 용액 속의 PVDF의 농도는 18g/100mL로 조절되고; HFIP 용액에 PLLA를 용해시키고, 균질 섬유 재료 용액 B를 얻기 위해 용액 속의 PLLA의 농도는 5 g/100mL로 조절된다.

[0208] (2) 상기 2종의 균질 섬유 재료 용액 A 및 B를 5개의 전기 방사 주입 시린지에 각각 넣고, 상기 4개의 주입 시린지는 PVDF 용액을 포함하고, 1개의 주입 시린지는 PLLA 용액을 포함한다. PVDF 용액에 상응하는 4개의 주입 바늘 및 PLLA 용액에 상응하는 1개의 주입 바늘을 고전압 파워 패널에 균일하게 정렬시키고, 미세 주입 펌프의 속도는 5 $\mu\text{l}/\text{h}$ 로 조절되고, 고전압 발전기의 전압은 30 KV로 조절되고, 수신 장치의 수신 거리는 25 cm로 조절되고, 상이한 용해도 특성을 갖는 2종의 섬유 필라멘트가 얹히어 교차되어 형성된 섬유막은 2개의 재료의 동시 전기 방사를 통해서 제조되고, 섬유막이 0.5 mm 두께가 된 다음에 전기 방사를 끈다.

[0209] (3) 솜털형 섬유층 (A1)을 얻기 위해 초음파 용접을 위해 꺼낸 막을 HFIP 용매에 넣고 PLLA 재료를 완전히 용해시키기 위해 6시간 동안 용해시킨다.

[0210] 상기 솜털형 섬유층 (A1)의 섬유의 평균 지름은 3 μm 이고, 막 두께는 0.5 mm이고, 평균 기공 크기는 350 μm 이고, 인장 강도는 60 N/cm이고, 플러피니스(fluffiness)는 420 cm^3/g 이고, 유연도는 470 mN이다.

[0211] 실시예 14

[0212] 부피비가 4:6인 N,N-디메틸 포름아미드 /아세톤 혼합 용매에 PVDF를 용해시키고, 균질 섬유 재료 용액을 얻기 위해 용액 속의 PLLA의 농도는 20g/100mL로 조절된다.

[0213] (2) (1)단계에서 얻은 섬유 재료 용액을 전기 방사 주입 시린지에 넣고, 미세 주입 펌프의 속도는 6 $\mu\text{l}/\text{h}$ 로 조절되고, 고전압 발전기의 전압은 30 KV로 조절되고, 수신 장치의 수신 거리는 25 cm로 조절되고, 전기 방사에 의해 섬유를 얻고, 막형 구조에 수용하고, 섬유막을 얻기 위해 막 두께가 약 0.5 mm가 된 다음에 전기 방사를 끈다.

[0214] 여기에서 얻은 섬유막의 섬유의 평균 지름은 2 μm 이고, 막 두께는 0.5 mm이고, 평균 기공 크기는 150 μm 이고, 인장 강도는 32 N/cm이고, 플러피니스(fluffiness)는 110 cm^3/g 이고, 유연도는 740 mN이다.

[0215] (3) (2)단계에서 제조된 섬유막은 솜털형 섬유층(A2)를 얻기 위해 실시예 2의 (3)단계와 동일한 방법에 따라 처리된다.

[0216] 솜털형 섬유층(A2)의 섬유의 평균 지름은 2 μm 이고, 막 두께는 0.6 mm이고, 평균 기공 크기는 380 μm 이고, 인장 강도는 37 N/cm이고, 플러피니스(fluffiness)는 1,105 cm^3/g 이고, 유연도는 400 mN이다.

[0217] 실시예 15

[0218] (1) 부피비가 4:6인 N,N-디메틸 포름아미드/아세톤 혼합 용매에 PVDF를 용해시키고, 균질 섬유 재료 용액을 얻기 위해 용액 속의 PLLA의 농도는 18 g/100mL로 조절된다.

- [0219] (2) (1) 단계에서 얻은 섬유 재료 용액을 전기 방사 주입 시린지에 넣고, 수신 장치의 수신 거리는 20 cm로 조절된다는 것을 제외하고는, 전기 방사가 실시예 14의 (2) 단계와 동일한 방법에 따라 수행된다.
- [0220] 여기에서 얻은 섬유막의 섬유의 평균 지름은 2 μm 이고, 막 두께는 0.5 mm이고, 평균 기공 크기는 190 μm 이고, 인장 강도는 43 N/cm이고, 플러피니스(fluffiness)는 170 cm^3/g 이고, 유연도는 930 mN이다.
- [0221] (3) 상기 섬유막의 2 면은 불박이로 고정되며, 솜털형 섬유층(A3)를 얻기 위해 실시예 4의 (3) 단계와 동일한 방법에 따라 95°C의 온도에서 연신된다.
- [0222] 솜털형 섬유층(A3)의 섬유의 평균 지름은 2 μm 이고, 막 두께는 0.6 mm이고, 평균 기공 크기는 400 μm 이고, 인장 강도는 65 N/cm이고, 플러피니스(fluffiness)는 1,410 cm^3/g 이고, 유연도는 400 mN이다.
- [0223] 실시예 16
- [0224] (1) N,N-디메틸 포름아미드 및 테트라하이드로퓨란의 혼합 용매에 PCU 재료를 용해시키고, 균질 섬유 재료 용액A를 얻기 위해 용액 속의 PCU의 농도는 12 g/100mL로 조절되고, 테트라하이드로퓨란에 대한 N,N-디메틸 포름아미드의 혼합비(부비비)는 1:1로 조절된다.
- [0225] HFIP에 PLLA를 용해시키고, 균질 섬유 재료 용액B를 얻기 위해 용액 속의 PLLA의 농도는 5 g/100mL로 조절된다.
- [0226] (2) 상기 2종의 균질 섬유 재료 용액 A 및 B를 4개의 전기 방사 주입 시린지에 각각 넣고, 상기 3개의 주입 시린지는 PCU 용액을 포함하고, 1개의 주입 시린지는 PLLA 용액을 포함한다. PCU 용액에 상응하는 3개의 주입 바늘 및 PLLA 용액에 상응하는 1개의 주입 바늘을 고전압 파워 펌프에 균일하게 정렬시키고, 미세 주입 펌프의 속도는 6 ml/h로 조절되고, 고전압 발전기의 전압은 28KV로 조절되고, 수신 장치의 수신 거리는 22 cm로 조절되고, 상이한 용해도 특성을 갖는 2종의 섬유 필라멘트가 얹히어 교차되어 형성된 섬유막은 2개의 재료의 동시 전기 방사를 통해서 제조되고, 섬유막이 0.5 mm 두께가 된 다음에 전기 방사를 끈다.
- [0227] (3) 초음파 용접을 위해 꺼낸 막을 HFIP 용매에 넣고 PLLA 재료를 완전히 용해시키기 위해 6시간 동안 용해시키고, 잔여 PCU 재료가 변하지 않는 동안, 솜털형 섬유층(A4)을 얻기 위해 조직 복구용 섬유 막을 얻기 위해 용매로부터 불용성 재료가 제거된다.
- [0228] 솜털형 섬유층(A4)의 섬유의 평균 지름은 2 μm 이고, 막 두께는 0.5 mm이고, 평균 기공 크기는 300 μm 이고, 인장 강도는 25 N/cm이고, 플러피니스(fluffiness)는 830 cm^3/g 이고, 유연도는 230 mN이다.
- [0229] 실시예 17
- [0230] 솜털형 섬유층 (A5)를 실시예 4와 동일한 방법에 따라 얻는다.
- [0231] 솜털형 섬유층 (A5)의 섬유의 평균 지름은 2 μm 이고, 막 두께는 0.6 mm이고, 평균 기공 크기는 450 μm 이고, 인장 강도는 50 N/cm이고, 플러피니스(fluffiness)는 1,100 cm^3/g 이고, 유연도는 400 mN이다.
- [0232] 실시예 18
- [0233] 부피비가 4:6인 N,N-디메틸 포름아미드/아세톤 혼합 용매에 PVDF를 용해시키고, 균질 섬유 재료 용액을 얻기 위해 용액 속의 PVDF의 농도는 20 g/100mL로 조절된다.
- [0234] 실시예 14에서 제조된 솜털형 섬유층(A2)는 수신 롤러의 표면을 덮고, 상기 PVDF 용액을 전기 방사 주입 시린지에 넣고, 미세 주입 펌프의 속도는 4 ml/h로 조절되고, 고전압 발전기의 전압은 28 KV로 조절되고, 수신 장치의 수신 거리는 20 cm로 조절되고, 전기 방사 바늘의 이동 속도는 10 cm/s로 조절되고, 수신 롤러의 회전 속도는 4,000 분당회전수이다. 전기 방사는 솜털형 섬유층 (A2) 상에 방향성 섬유층 (B1)을 형성하고 따라서 솜털형 섬유층 (A2)과 방향성 섬유층 (B1)을 포함하는 이중-층 섬유막을 얻기 위해 수행된다.
- [0235] 실시예 19
- [0236] (1) 부피비가 4:6인 N,N-디메틸 포름아미드/아세톤 혼합 용매에 PVDF 재료를 용해시키고, 균질 섬유 재료 용액을 얻기 위해 용액 속의 PVDF의 농도는 20 g/100mL로 조절된다.
- [0237] 상기 용액을 전기 방사 주입 시린지에 넣고, 미세 주입 펌프의 속도는 4 ml/h로 조절되고, 고전압 발전기의 전압은 28 KV로 조절되고, 수신 장치의 수신 거리는 20 cm로 조절되고, 전기 방사 바늘의 이동 속도는 10 cm/s로 조절되고, 수신 롤러의 회전 속도는 4,000 분당회전수이고, 전기 방사가 수행된다. 정돈된 방향을 가지는 단일-

막 방향성 섬유 막을 얻기 위해 섬유막의 두께가 약 0.3 mm 두께가 된 다음에 전기 방사를 끈다.

[0238] (2) 2종의 섬유막, 즉 (1)단계에서 얻은 방향성 섬유막(B2) 및 실시예 15에서 제조된 솜털형 섬유층 (A3)은 함께 겹쳐진 다음 솜털형 섬유층 (A3) 및 방향성 섬유막(B2)을 포함하는 이중-층 섬유막을 얻기 위해 20,000 Hz의 진동수 초음파(Futan Mechanical Equipment Co., Ltd., type: JT-200-S)를 이용하여 상기 모든 막은 점초음파 용합에 의해 매 10cm마다 함께 연결된다.

[0239] 실시예 20

[0240] <표면에 포함된 지혈층>

[0241] 0.9g의 염화소듐과 1.79g의 디소듐 하이드로진 포호해이트 도데카하이드레이트가 70mL의 수용액에 완전히 용해되고, 그 다음 36%의 농도(부피상)를 가지는 1.5mL의 아세트산 용액 및 20mL의 에탄올이 용액 A를 얻기 위해 균등하게 교반된다.

[0242] 2g의 산화 셀룰로오스 및 2g의 타입 II 콜라겐이 가열에 의해 상기 용액 A에서 녹고, 용액 B를 얻기 위해 냉각된다.

[0243] 동결 건조된 트롬빈 분말이 350 units/mL의 농도를 가지고 제조되고, 용액 C를 얻기 위해 10 mL의 트롬빈 용액이 상기 용액 B에 첨가된다.

[0244] 실시예 13, 14, 15, 16 및 17에서 제조된 솜털형 섬유층(A1 내지 5)은 10분동안 상기 용액 C에 담궈지고, 충분히 담궈진 막은 하룻밤 동안 동결 건조되고 잘려져 지혈 기능의 성분인 산화 셀룰로오스를 포함하는 골반 기저 복구 막 및 요구되는 사양의 무장력 슬링에 들어간다.

[0245] <골반 기저 복구에의 조직 복구용 이식 가능 막의 어플리케이션: 실시예 21 내지 22>

[0246] 실시예 21

[0247] 대조 그룹(그룹 I)로써 종래의 임상적으로 이용되는 PP 메쉬((3DMAXTM Mesh, the Second Affiliated Hospital of Sun Yat-Sen University에 의해 제조된 샘플), 대조 그룹(그룹 II)로써 실시예 13의 (2)단계에서 제조된 전기 방사 막을 절단하여 얻은 섬유막, 실시예 13에서 제조된 PVDF 솜털형 섬유층(A1)을 절단하여 얻은 이식 가능 막 1(그룹 III)뿐만 아니라, 실시예 14에서 제조된 PVDF 솜털형 섬유층(A2)을 절단하여 얻은 이식 가능 막 2(그룹 IV), 실시예 15에서 제조된 PVDF 솜털형 섬유층(A3)을 절단하여 얻은 이식 가능 막 3(그룹 V), 실시예 16에서 제조된 PCU 솜털형 섬유층(A4)을 절단하여 얻은 이식 가능 막 4(그룹 VI), 및 실시예 17에서 제조된 PLLA 솜털형 섬유층(A5)을 절단하여 얻은 이식 가능 막 5(그룹 VII)를 실험 그룹으로 채택하여 미니어쳐 돼지 실험이 수행된다. 상기 재료를 모두 2cm x 2cm 막으로 자른다. 20 내지 25 kg 무게가 나가고, 성적 성숙된 총 28마리의 건강한 암컷 미니어쳐 돼지를 선택하고, 무작위로 각 그룹마다 4마리의 돼지가 있는, 7 그룹으로 나뉜다.

[0248] 각 미니어쳐 돼지는 보통의 마취를 당하고 위보기 자세로 고정된다. 하복부의 복벽이 방광, 자궁 및 질의 상부가 노출되도록 절개된다. 상기 막은 각각 질과 방광 사이에 이식되고, 명주실로 고정된다. 수술 후의 동물의 규칙적인 급식 및 관찰이 수행된다. 관찰 기간 동안, 모든 실험 동물은 거동이 좋고, 돌출 또는 이식된 재료의 노출, 또는 발적 및 수술 부위의 부기 없이 절개가 잘 치유된다. 수술 후에 동물은 정신 상태뿐만 아니라, 물 마심 및 음식 섭취가 정상이고, 물을 마실 수 있고, 활동을 위한 충분한 공간 속에서 샘플링 시간 동안 모두 생존한다.

[0249] 수술 4주 후, 각 그룹의 2 동물이 희생되고, 복구 패치를 포함하는, 방광 및 질 간질조직 견본이 절개된다. 이식된 재료의 유연도에서, 대조 그룹 I의 PP 메쉬가 확실히 촉감상 단단하고, 이물감이 있으며, 그 다음 대조 그룹 II의 유연도이며, 그리고 실험 그룹의 모든 패치의 유연도는 크게 향상된다. 특히, 그룹 IV, V 및 VII의 패치의 유연도는 질감면에서 최적이고, 자가 조직의 패치에 가깝다.

[0250] 보통의 관찰로, 재료 안쪽의 조직 내성장과 새로운 조직 주위의 성장의 비교를 통해, 실험 그룹((III 내지 VI I)의 조직 내성장 및 막의 새로운 조직 주변의 접착력을 대조 그룹 I의 PP 메쉬 및 대조 그룹 II의 막과 비교하여 보다 우수하고. 다음과 같이 드러난다: 실험 그룹의 막의 표면은 각각 새로운 상피 조직의 막으로 덮이고, 혈관화 정도는 보다 높고, 막과 새로운 조직은 서로 분리되기 쉽지 않다; 4주 동안의 그룹 IV의 PVDF 재료의 이식 후의 해부상의 효과는 도 20에 나타나고, 이식 부위의 새로운 조직과 주위 조직 사이에 차이점은 없다. 그룹 I의 PP 메쉬 및 대조 그룹 II의 막의 표면 또한 새로운 조직의 막으로 덮이지만, 새로운 조직 상의 모세혈관은 드물고, 또한, 그룹 I의 PP 메쉬는 도 21에 나타난 바와 같이, 패치로부터 분리되기 쉽고, 새로운 조직으로부터

분리된 후에, 상기 재료는 새로운 조직의 내성장이 없고, 여전히 조직이 더 단단한 격자무늬이고, 실험 그룹은 새로운 조직과 더 강한 적합성 및 결합 능력을 가질 뿐만 아니라, 더 나은 세포 및 조직 내성장 효과를 가진다.

[0251] 병리학적 결과는 그룹 III 내지 VII의 이식 가능 막의 표면과 이들 막의 안에 다량의 섬유모세포의 과다증식 및 콜라겐 섬유가 있고, 더 많은 모세혈관(3 내지 5/HPF)이 패치 안에 존재한다; 다수의 모세혈관(5 내지 10/HPF)이 그룹 V의 패치 안에 존재한다. 따라서, 새로운 조직이 상대적으로 높은 속도로 막 안에서 자라고, 혈관화 정도는 높고, 높은 플러피니스(fluffiness)가 빠른 조직 내성장뿐만 아니라 세포 이동 및 증식에 보다 이롭다고 볼 수 있다. 그룹 II의 섬유막의 표면에 보다 많은 섬유모세포 및 콜라겐 섬유가 있고, 소량의 모세혈관 증식(2 내지 3/HPF) 뿐만 아니라, 소량의 섬유모세포의 과다증식 및 콜라겐 섬유가, 소량의 림프구의 침윤(<5/HPF)이 패치 안에 보이고, 가벼운 면역 염증 반응과 함께 새로운 조직이 막 안에서 상대적으로 낮은 속도로 자라는 것을 나타낸다. 그룹 I의 PP 메쉬 주변에 다량의 섬유모세포 및 콜라겐 섬유가 있고, 상대적으로 소량의 모세혈관 (<2/HPF), 그리고 소량의 이물 거대 세포(≤ 3 /HPF)가 있고, 따라서, 새로운 조직이 막과 전체로 성장할 수 없고, 이물 거부반응을 가지는 복구는 보다 느리다고 볼 수 있다.

[0252] 관찰은 수술 12주 후까지 계속되고, 그 기간 동안, 그룹 I의 PP메쉬가 이식된 미니어쳐 피그는 내벽과 레일에서 불쾌감을 나타내고, 꼬리를 물고, 정신 상태가 불량하다. 실험 미니어쳐 돼지의 나머지는 활동상 정상이고, 넓은 사육 장소에서 사육된다.

[0253] 수술 12주 후, 각 그룹의 2마리의 동물이 회생되고, 끝반 기저 복구 이식된 막을 포함하는, 방광 및 질 견본이 절개된다. 손으로 만져보면, 수술 4주 후와 비교하여 그룹 I의 PP 메쉬 재료가 여전히 특정 경도를 유지하고, 분명한 이물감이 있으며; 대조 그룹 II의 섬유 막이 보다 부드럽고, 하지만 여전히 촉감상 이식된 부위와 주위 조직 사이의 분명한 차이가 있고; 실험 그룹 III 내지 VII의 이식 가능 막의 유연도는 기본적으로 자가 조직과 비슷하고, 만져보았을 때 기본적으로 재료가 이식된 부분과 주위 조직 사이의 분명한 차이가 없고; 촉감상 그룹 V의 재료가 자가 조직과 거의 일치한다.

[0254] 육안 관찰을 통해, 그룹 III 내지 VII의 이식 가능 막의 재료는 성장한 조직과 통합되고, 조직으로부터 구별되거나 분리될 수 없고, 전체적으로 인간 조직에 가깝고, 혈관을 명확히 볼 수 있다. 현미경 관찰 결과는 그룹 III 내지 VII의 이식 가능 막의 주변은 콜라겐 섬유와 섬유세포와 긴밀하게 결합되고, 새로운 조직과 막 재료는 서로 구별하기 어려울 수 있고, 다량의 콜라겐 섬유가 막 안에서 보이고, 상기 새로운 조직은 막과 전체로 완전히 성장할 수 있고, 재건 및 복구가 달성된다고 볼 수 있다; 병리학적 결과는 다수의 섬유모세포와 콜라겐이 재료의 표면 및 이들 재료의 안에 보이고, 이물 거대 세포 또는 림프구가 보이지 않고, 재료와 새로운 조직은 통합되고, 따라서 구별하기 어렵다. 높은 플러피니스(fluffiness)가 조직 내성장 및 조직 재건에 보다 이롭고, 적절한 유연도가 이식된 부위의 새로운 조직과 주위 조직의 결합에 보다 이롭고, 상기 새로운 조직은 체내에서 이물감, 또는 새로운 또는 자가 조직에 마찰 손상을 야기시키지 않는다고 볼 수 있다.

[0255] 육안 관찰을 통해, 그룹 II의 섬유막은 새로운 조직으로부터 분리될 수 있고, 더 많은 모세혈관이 표면에서 보이고, 현미경 관찰 결과는 그룹 II의 섬유막의 주변과 콜라겐 섬유 및 섬유세포의 조합간의 분명한 경계가 있고, 새로운 조직과 막 재료는 서로 구별하기 쉽고, 표면에 다량의 콜라겐 섬유와 풍부한 모세혈관이 있고, 재료는 여전히 막 안에서 보이는 것을 나타낸다; 병리학적 결과는 더 많은 섬유모세포와 다량의 모세혈관(5 내지 10/HPF)이 재료의 표면에서 자라고, 소량의 모세혈관(≤ 3 /HPF) 및 이물 거대 세포(1/HPF)가 막 안에 보이는 것을 나타내고, 새로운 조직이 막으로 자라지만, 가벼운 이물반응과 함께 새로운 조직이 상대적으로 적다. 그룹 I의 PP 메쉬에서, 복구된 부분과 주위 조직 사이에 4단계 유착(nari 유착 점수 방법(a Nari adhesion scoring method) 1을 채택하여)이 발생하고, 재료는 성장한 조직으로부터 분리하기 더 쉽고, PP 재료는 명확히 보일 수 있고, 재료 안쪽에 조직 내성장 또는 관통은 보이지 않는다; 그리고 병리학적 결과는 소수의 섬유모세포 및 모세혈관이 오직 재료 주변에만 형성되고, 더 많은 모세혈관 증식(3 내지 5/HPF)과 다량의 이물 거대 세포의 침윤과 림프구가 표면에서 보이며, 이물반응 및 면역 거부는 심각하고, 복구 효과는 궁핍하다. 한편, 아마도 관찰 과정에서 일치하는 실험 돼지의 불쾌감은 강한 이물감 및 조직 감염 반응에 의해 야기되는 것일 수 있다.

[0256] 실시예 22

[0257] 이중-층 섬유막(이하에서는 무질서한 솜털형 막으로 언급된다)은 관습적인 전기 방사에 의해 얻은 비배향 섬유층(C) 및 실시예 19의 (2)단계의 방법에 의한 실시예 15에서 얻은 솜털형 섬유층(A3)로부터 제조된다.

[0258] 대조 그룹으로 상기 무질서한 솜털형 막과, 실험 그룹으로 실시예 19의 이중-층 섬유막(이하에서는 정돈된 솜털형 막으로 언급된다)으로, 정돈된 구조의 효과를 확인하기 위해 동물 실험을 수행한다.

- [0259] 2.0 내지 2.5 Kg의 무게가 나가고, 6 내지 12개월의 나이인, 총 12마리의 건강한 수컷 또는 암컷 뉴질랜드 토끼가 동물 실험으로 선택된다. 이 실험 토끼는 무작위로 각 그룹마다 4마리의 토끼가 있는, 3그룹으로 나뉜다. 실험 그룹 및 대조 그룹의 막은 모두 각각 복부 피하로 이식될 1cm x 4cm의 조각으로 자르고, 수술 2주 및 3주 후에 막 상의 조직 성장을 관찰한다.
- [0260] 이식 방법은 다음의 단계를 포함한다: 각 토끼의 복부에 피부 약제 및 소독을 하고, 복부 피부는 중간선을 따라 절개하고, 피하 근막 및 근육은 적절한 재료 이식 범위에 노출되게 무디게 분리된다. 실험 그룹의 1cm x 4cm의 3개의 샘플은 피하 근막 사이의 중간층의 왼편에 이식되고, 대조 그룹의 1cm x 4cm의 3개의 샘플은 오른편에 이식된다. 재료는 4번 실을 이용하여 상응하는 위치에 고정되고, 피하 근막 층 및 피부층은 각각 봉합된다.
- [0261] 2주 후에, 실험 그룹 및 대조 그룹의 솜털형 표면은 모두 얇은 섬유로 둘러싸지고, 이식 부위는 모세혈관이 풍부하다. 재료의 부분은 꺼내지고 관찰을 위해 염색되고, 분명한 세포 성장 및 이동 방향이 실험 그룹의 방향성 막 위에 존재하는 반면에, 산재한 세포 성장이 대조 그룹의 비배향 섬유막 위에 존재한다. 3개월 후에, 2개 그룹의 샘플의 부분이 관찰을 위해 꺼내지고, 분명한 섬유 조직 방향성의 조직감이 실험 그룹의 방향성 막 위에 존재하는 반면에, 대조 그룹의 비배향 섬유막 위에는 그러한 방향성의 조직감이 존재하지 않는다. 따라서, 방향성 경향의 섬유층(B)이 세포 이동의 유도 및 조직 탄성 성장의 유도에 보다 이롭고, 복구된 조직은 자연 근막 조직에 더 가깝다고 볼 수 있다.
- [0262] <항부착 조직 복구 막의 제조: 실시예 23 내지 26>
- [0263] 실시예 1 내지 3에서 제조된 조직 복구용 섬유막이 항부착 조직 복구 막의 솜털형 섬유층(A' 1 내지 3)으로 선택된다.
- [0264] 실시예 23
- [0265] (1) PP 직조 메쉬가 선택되고, 8 g/100ml 농도의 PVDF/ N,N-디메틸 포름아미드 및 아세톤 용액에 10분 동안 담그고, 꺼내고, 얇은 PVDF로 둘러싸진 직조 메쉬 막(C')을 얻기 위해 60°C의 건조 오븐에서 건조시킨다.
- [0266] (2) (1)단계에서 얻은 직조 메쉬 막(C')을 실시예 3에서 얻은 2개의 조직 복구용 섬유막(솜털형 섬유층(A'3)) 사이에 놓고, 섬유막과 초음파 용접 기계 위에 놓고, 조직 복구 막 베이스 재료를 얻기 위해 초음파 압력이 120N이고 진동수는 40 KHz의 조건하에서 8초 동안 초음파 용접을 수행한다.
- [0267] 실시예 24
- [0268] (1) PP 직조 메쉬가 선택되고, 3 g/100ml 농도의 PCU/ N,N-디메틸 포름아미드(N,N-dimethyl formamide) 및 테트라히드로퓨란(tetrahydrofuran) 용액에 10분 동안 담그고, 꺼내고, 얇은 PCU로 둘러싸진 직조 메쉬 막(C')을 얻기 위해 50°C의 건조 오븐에서 2시간 동안 건조시킨다.
- [0269] (2) (1)단계에서 얻은 직조 메쉬 막(C')을 실시예 1에서 얻은 2개의 조직 복구용 섬유막(솜털형 섬유층(A'3)) 사이에 놓고, 섬유막과 초음파 용접 기계 위에 놓고, 조직 복구 막 베이스 재료를 얻기 위해 초음파 압력이 120N이고 진동수는 40 KHz의 조건하에서 7초 동안 초음파 용접을 수행한다.
- [0270] 실시예 25
- [0271] (1) 몰질량 600,000의 키토산을 5% 농도(즉 아세트산의 질량 분율)의 아세트산 수용액에 용해시키고, 키토산의 농도가 3%(w/v)이고, 연한 노란색 용액을 얻는다.
- [0272] (2) 상기 연한 노란색 용액을 스프레이 장치에 놓고, 공압 장치와 외부적으로 연결되도록 스프레이 장치를 봉인하고, KZ-1 타입의 움푹 거진 원뿔 노즐과 조립하고, 액체 배출구 부피는 0.02 ml/min로 조절되고, 스프레이 속도는 10 cm/s로 조절되고, 스프레이 공간은 15 mm로 조절되고, 설정이 완료된 후, 스프레이를 위한 준비를 한다.
- [0273] (3) 실시예 1 내지 3에서 얻은 조직 복구용 섬유막(솜털형 섬유층(A' 1 내지 3)) 및 베이스 재료로 실시예 23 내지 24에서 얻은 샘플을 선택함으로써, 스프레이가 솜털형 섬유층의 외측 표면의 어디든 수행된다. 스프레이 장치는 (2)단계의 파라미터 설정에 기초하여 스프레이가 시작되고, 3 내지 5 분 동안 스프레이가 수행된 후에, 샘플은 건조를 위해 35°C 건조 오븐에 24시간 동안 놓여진다.
- [0274] (4) 샘플은 공기 건조 오븐에서 꺼내지고, 75%의 알코올에 침윤되고, 잠겨지기 위해 물에 24시간 동안 놓여진다.

- [0275] (5) 중간층을 포함하지 않거나 포함하는 항부착 조직 복구 막은 건조, 절단, 포장 및 멸균에 의해 얻는다.
- [0276] 실시예 26
- [0277] (1) 몰질량 700,000의 카르복시메틸 키토산(Carboxymethyl chitosan)을 5% 농도(즉 아세트산의 질량 분율)의 아세트산 수용액에 용해시키고, 카르복시메틸 키토산의 농도가 5%(w/v)이고, 특정 점도를 가지는 용액을 얻는다.
- [0278] (2) 상기 용액을 스프레이 장치에 놓고, 공압 장치와 외부적으로 연결되도록 스프레이 장치를 봉인하고, 일반적인 CC 타입의 웜풀 거진 원뿔 노즐과 조립하고, 액체 배출구 부피는 0.01 ml/min로 조절되고, 스프레이 속도는 15 cm/s로 조절되고, 스프레이 공간은 12 mm로 조절되고, 설정이 완료된 후, 스프레이를 위한 준비를 한다.
- [0279] (3) 실시예 1 내지 3에서 얻은 조직 복구용 섬유막(솜털형 섬유층(A' 1 내지 3)) 및 베이스 재료로 실시예 23 내지 24에서 얻은 샘플을 선택함으로써, 스프레이가 솜털형 섬유층의 외측 표면의 어디든 수행된다. 스프레이 장치는 (2)단계의 파라미터 설정에 기초하여 스프레이가 시작되고, 5 내지 7번 스프레이가 수행된 후에, 샘플은 건조를 위해 70°C 건조 오븐에 24시간 동안 놓여 진다.
- [0280] (4) 샘플은 공기 건조 오븐에서 꺼내지고, 95%의 알코올에 침윤되고, 잠겨지기 위해 물에 24시간 동안 놓여진다.
- [0281] (5) 중간층을 포함하지 않거나 포함하는 항부착 조직 복구 막은 건조, 절단, 포장 및 멸균에 의해 얻는다.
- [0282] < 항부착 조직 복구 막의 동물 실험>
- [0283] 실시예 27
- [0284] 실시예 25에서 제조된 항부착 조직 복구 막으로부터 4 그룹의 재료가 선택되고, 뉴질랜드 토끼의 전충복벽 결합 복구를 위한 동물 실험을 수행하기 위해 각 그룹의 재료를 각각 3.5cm x 6cm의 막으로 자른다.
- [0285] 4 그룹의 재료는 각각 다음과 같다.
- [0286] 재료 번호 1: 실시예 1과 실시예 25의 결합에 의해 제조된 항부착 조직 복구 막;
- [0287] 재료 번호 2: 실시예 3과 실시예 25의 결합에 의해 제조된 항부착 조직 복구막;
- [0288] 재료 번호 3: 실시예 23과 실시예 25의 결합에 의해 제조된 항부착 조직 복구막;
- [0289] 재료 번호 4: 실시예 24와 실시예 25의 결합에 의해 제조된 항부착 조직 복구막;
- [0290] 2.5 내지 2.8 Kg의 무게가 나가고, 6 내지 12개월의 나이인, 총 60마리의 뉴질랜드 토끼가 있다. 이 실험 토끼는 무작위로 4 그룹으로 나뉘고, 각 그룹마다 5마리의 실험동물이 있는, 다시 말하면 각각 재료 그룹 번호 1, 재료 그룹 번호 2, 재료 그룹 번호 3 및 재료 그룹 번호 4이다. 각 실험 동물은 마비되고 피부 약제를 당하며, 등을 대고 눕고 판자에 고정된다; 외과용 드레이프를 소독한 다음 약 8cm 길이의 절개를 형성하고 복벽의 근육 층이 노출되기 위해 토끼 복부 상의 하얀 선을 따라 복부 중앙의 피부를 4번 메스를 이용하여 절개하고, 2cm x 5cm 크기의 전충복벽(복막, 근육 및 근막 조직을 포함하는)이 절제된다; 재료 번호 1, 재료 번호 2, 재료 번호 3 및 재료 번호 4 각각은 각 그룹의 뉴질랜드 토끼에 상응하는 복벽의 절개 주변의 근육이 봉합된다, 4/0 명주 실이 상기 패치와 주위 근육 사이의 봉합을 방해하기 위해 이용되고, 4번 명주실은 또한 피부의 봉합을 방해하기 위해 이용된다.
- [0291] 모든 실험 동물은 수술 후 3일 내에 1 백만 IU/일의 폐니실린 근육내 주사를 맞고, 우리 안에서 정상적으로 먹이 및 물을 공급받는다. 관찰 기간 동안, 4 그룹의 모든 동물은 정상적으로 음식을 섭취할 수 있고, 물을 마실 수 있고, 수술 부위의 감염 또는 복부 팽창 형성 없이, 절개가 잘 치유되고, 모든 실험 동물은 장폐쇄증 등 없이 정상적으로 배변할 수 있다. 관찰 기간 동안에 실험 동물은 죽지 않는다. 1개월 후, 해부를 수행한다. 도 22는 실시예 1과 실시예 25의 결합에 의해 제조된 항부착 조직 복구 막(재료 번호 1)의 해부학상의 사진을 나타낸다; 그리고 도 23은 실시예 23과 실시예 25의 결합에 의해 제조된 항부착 조직 복구 막(재료 번호 3)의 해부학상의 사진을 나타낸다. 관찰 결과를 표 2에 나타낸다.

표 2

[0292]

4 그룹 재료의 해부상의 관찰

재료 그룹	해부상의 서술	인장 강도
재료 그룹 번호 1	조직의 좋은 탄성을 가지며, 촉감상 부드더움. 새로운 조직은 내장 조직에 부착 없이, 폐치 주변에 자란다.	27 N/cm
재료 그룹 번호 2	조직의 좋은 탄성을 가지며, 촉감상 더 부드러움. 새로운 조직은 내장 조직에 부착 없이, 폐치의 안쪽 및 바깥쪽에서 급격하게 자란다.	51 N/cm
재료 그룹 번호 3	촉감상 약간 단단하고, 조직은 내장 조직에 부착 없이, 폐치의 안쪽 및 바깥쪽에서 급격하게 자란다.	110 N/cm
재료 그룹 번호 4	촉감상 약간 단단하고, 조직은 내장 조직에 부착 없이, 폐치의 안쪽 및 바깥쪽에서 급격하게 자란다.	108 N/cm

[0293]

실험 결과는 모든 항부착 조직 복구 막은 효과적으로 조직 성장을 촉진시킬 수 있고, 막의 항부착 효과는 표면 층을 키토산 코팅하는 방법의 채택에 의해서 효과적으로 실현할 수 있고, 막의 강도는 PP 재료의 초음파 용접에 의해 크게 향상될 수 있다는 것을 보여준다.

부호의 설명

[0294]

1 : 주몰체부

2 : 단부

3 : 외형 윤곽

4 : 관통 구멍

5 : 폐치 내 관통 구멍

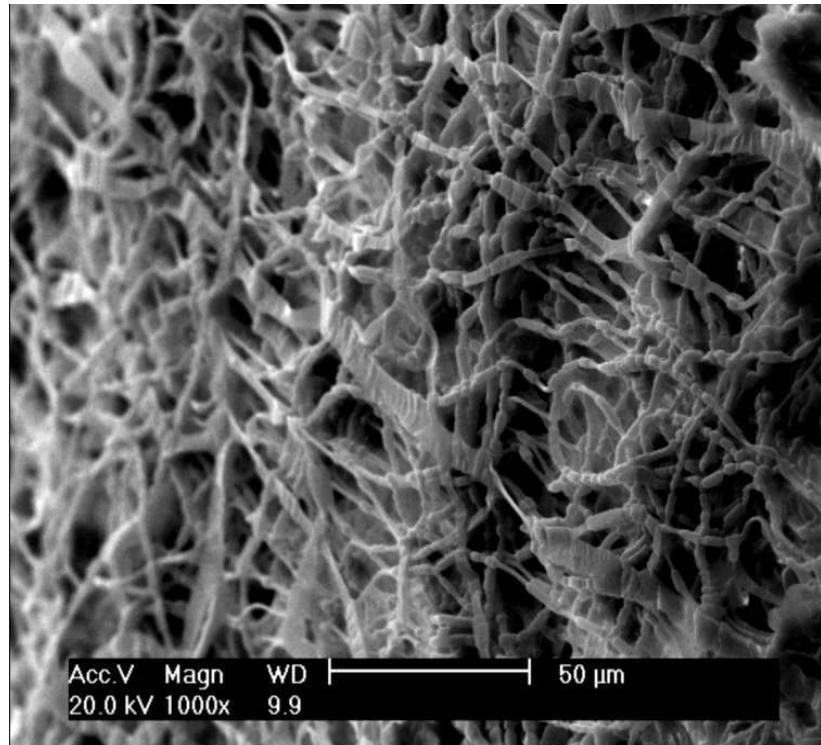
6 : 폐치 중앙의 거대부

7 : 폐치 주변의 팔형 구조

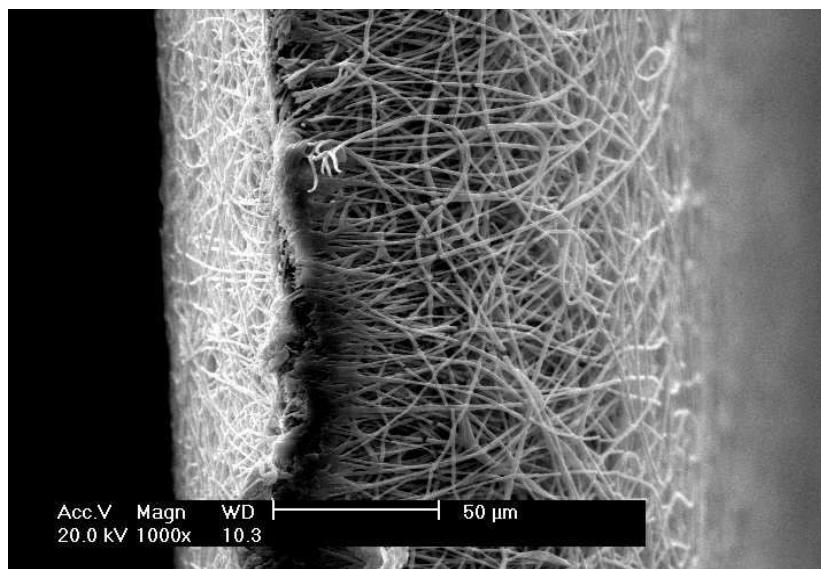
8 : 폐치의 팔형 구조의 견인부

도면

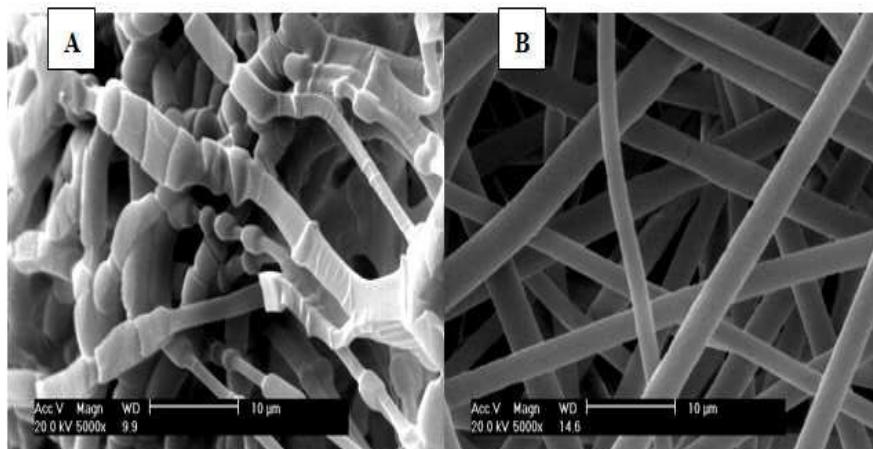
도면1



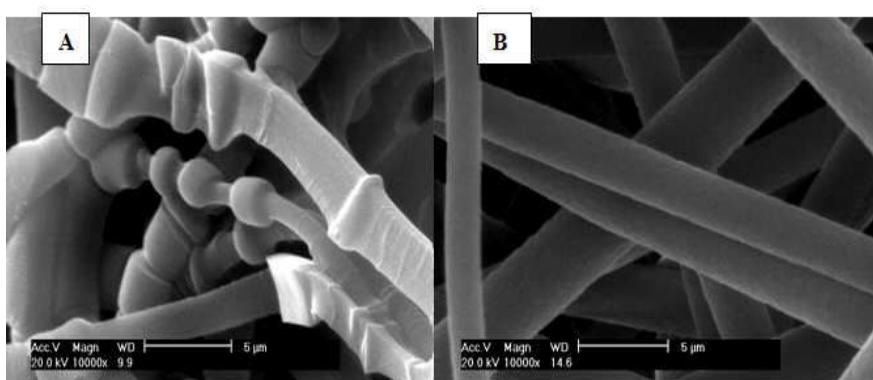
도면2



도면3



도면4



도면5



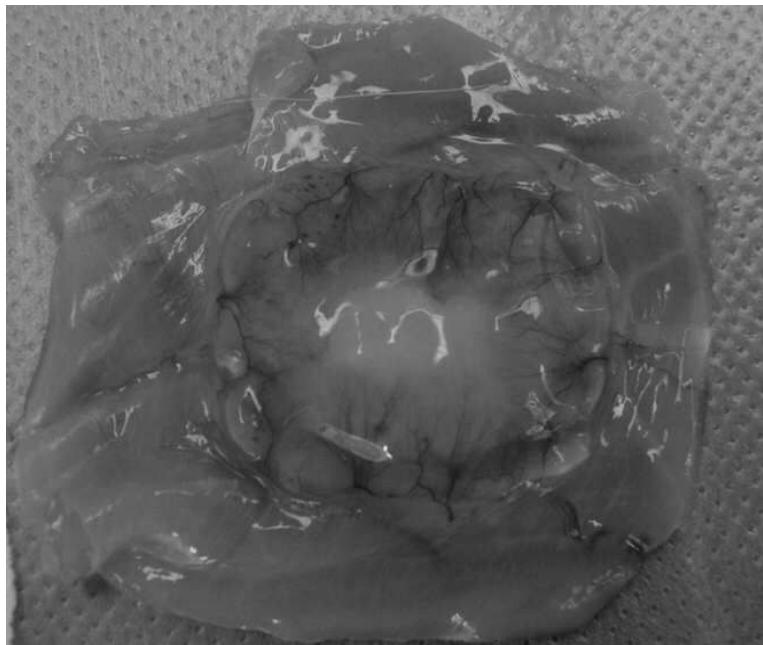
도면6



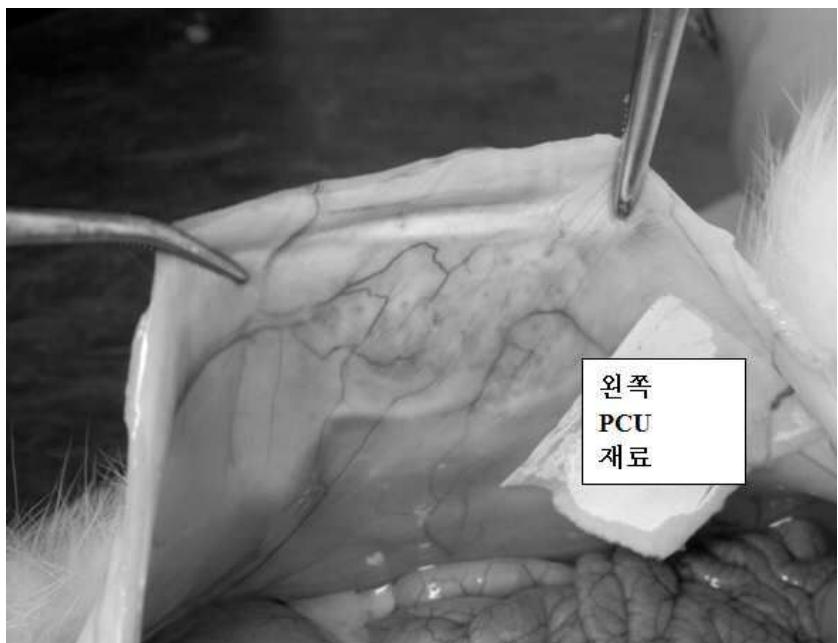
도면7



도면8



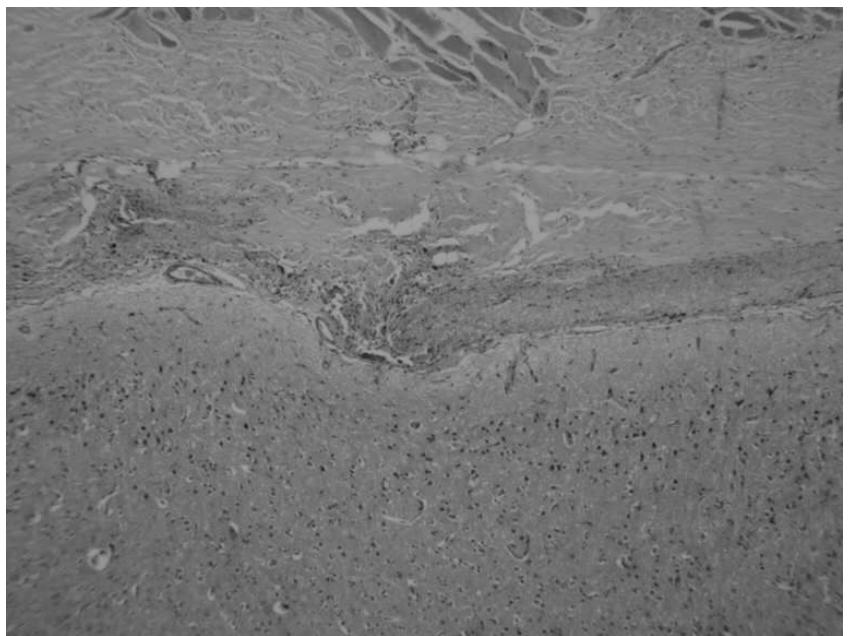
도면9



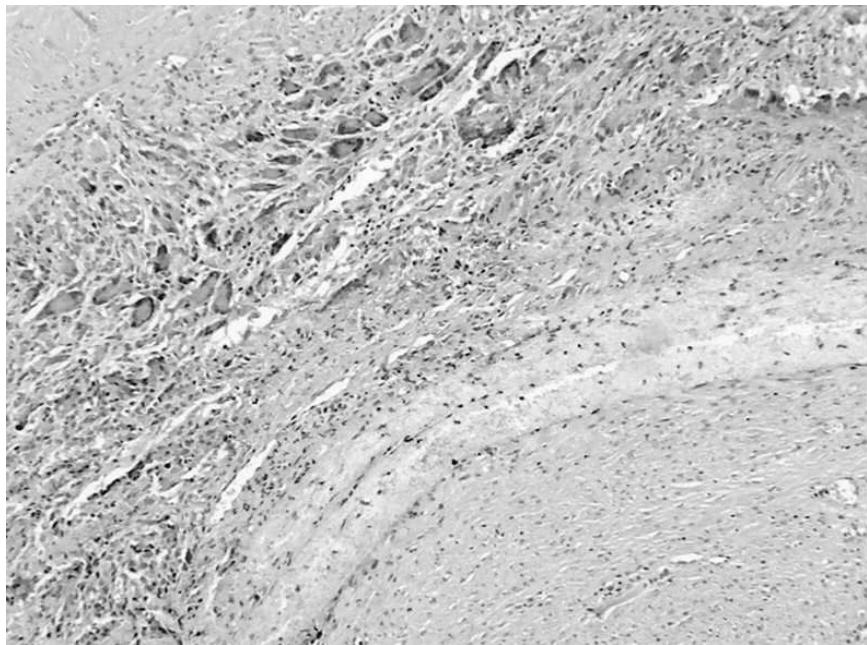
도면10



도면11



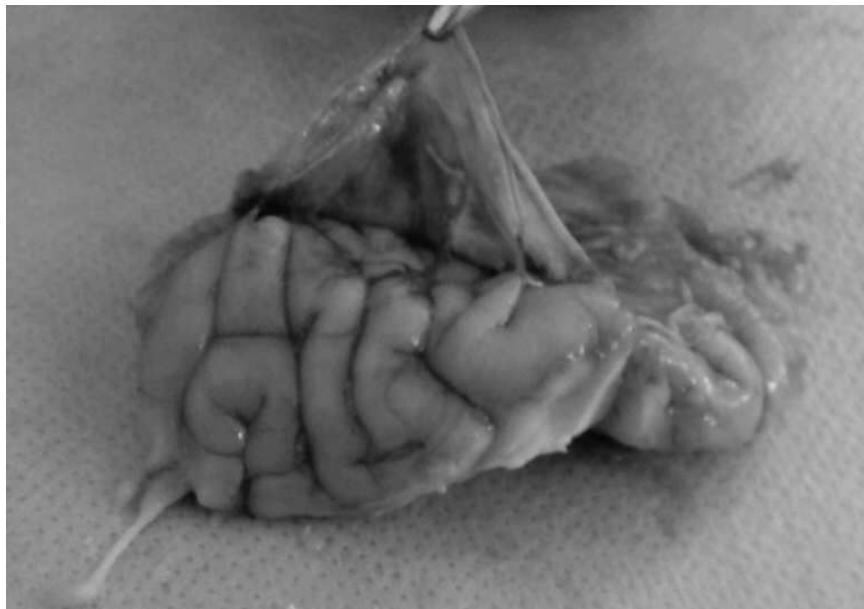
도면12



도면13



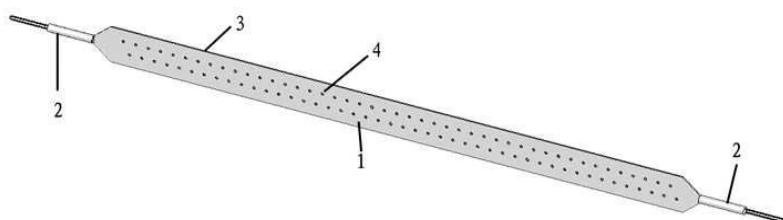
도면14



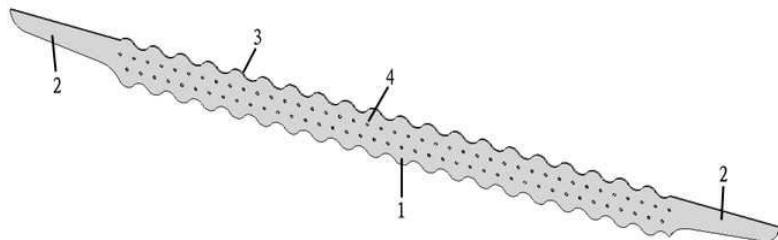
도면15



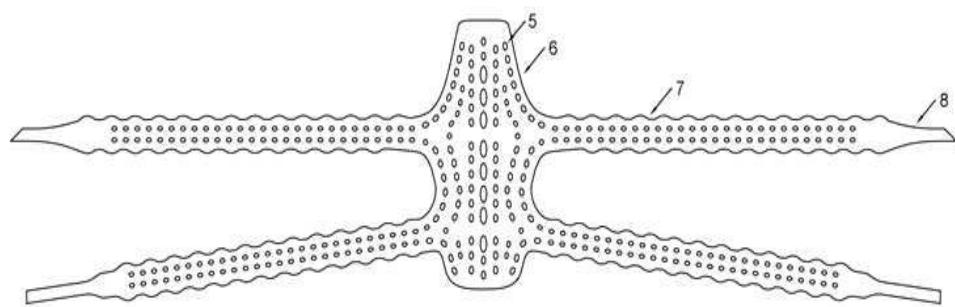
도면16



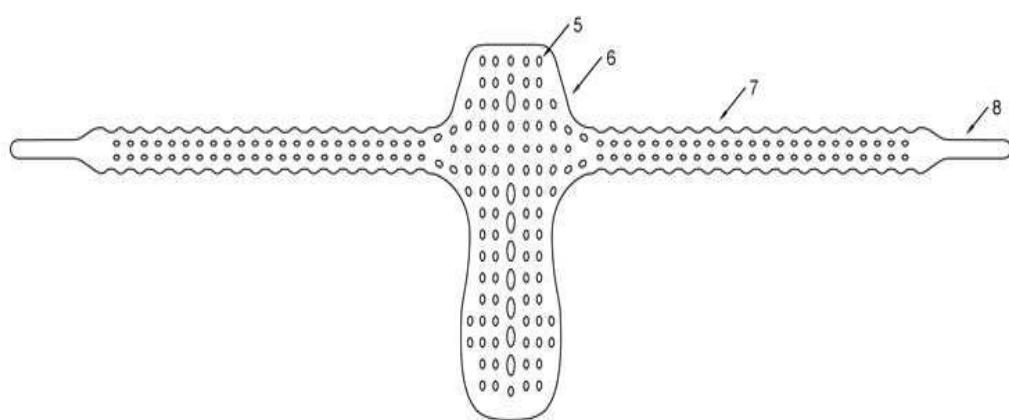
도면17



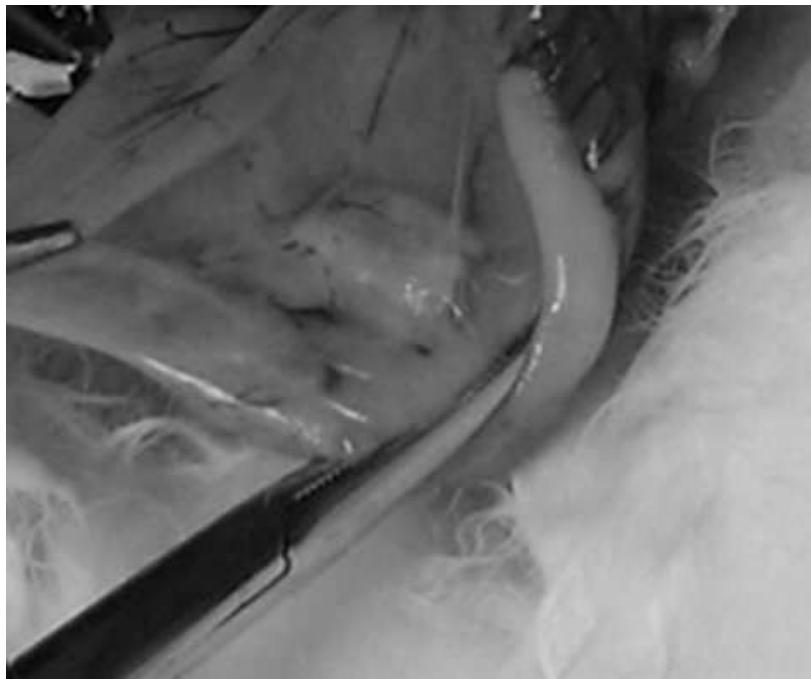
도면18



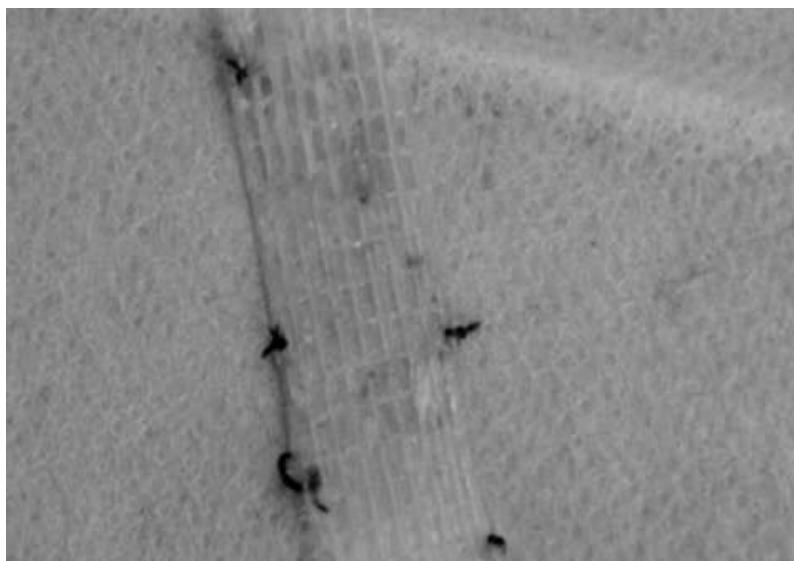
도면19



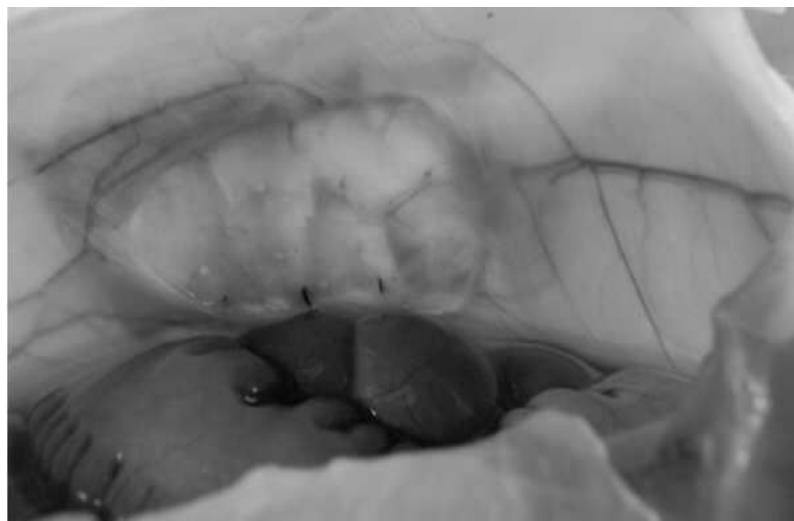
도면20



도면21



도면22



도면23

