



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2012년01월16일
(11) 등록번호 10-1105081
(24) 등록일자 2012년01월04일

(51) Int. Cl.
A61F 13/00 (2006.01) A61F 13/02 (2006.01)
A61F 15/00 (2006.01)
(21) 출원번호 10-2006-7012470
(22) 출원일자(국제출원일자) 2004년12월22일
심사청구일자 2009년12월22일
(85) 번역문제출일자 2006년06월22일
(65) 공개번호 10-2007-0001915
(43) 공개일자 2007년01월04일
(86) 국제출원번호 PCT/US2004/043147
(87) 국제공개번호 WO 2005/062896
국제공개일자 2005년07월14일
(30) 우선권주장
10/743,051 2003년12월23일 미국(US)
10/743,052 2003년12월23일 미국(US)
(56) 선행기술조사문헌
US04541426 A*
US06103369 A*
*는 심사관에 의하여 인용된 문헌

(73) 특허권자
헵콘 메디컬 테크놀로지스, 인크.
미국 97223 오레곤주 티가드 스위트 130 에스더블
유 케이스케이드 애버뉴 10575
(72) 발명자
맥카씨, 사이몬, 제이.
미국 97210 오레곤주 포틀랜드 엔더블유 고든 스트리트 3715
그레고리, 켄튼, 더블유.
미국 97201 오레곤주 포틀랜드 에스.더블유. 카운슬 크레스트드라이브 3737
모건, 존, 더블유.
미국 97201 오레곤주 포틀랜드 에스더블유 몽고메리 드라이브1957
(74) 대리인
장수길, 김영

전체 청구항 수 : 총 17 항

심사관 : 이대원

(54) 키토산과 같은 친수성 중합체 스폰지 구조체로부터 형성된 조직 드레싱 조립체, 시스템 및 방법

(57) 요약

본 발명은 친수성 중합체 스폰지 구조체로부터 형성된 조직 드레싱 조립체에 관한 것이다. 조직 드레싱 조립체는 예를 들어, (i) 조직 손상, 조직 외상 또는 조직 접근 부위의 지혈, 밀봉 또는 안정화, 또는 (ii) 항균 장벽의 형성, 또는 (iii) 항바이러스 패치의 형성, 또는 (iv) 출혈 장애의 중재(intervene), 또는 (v) 치료제의 방출, 또는 (vi) 점막 표면의 처치, 또는 (vii) 상기 (i) 내지 (vi)의 조합 중 하나 이상에 사용될 수 있다. 조직 드레싱 구조체는 예를 들어, (i) 사용 전의 기계적 조작에 의한 구조체의 상당 부분의 미세 균열, 또는 (ii) 사용 전에 구조체의 상당 부분에 형성된 표면 부조 패턴, 또는 (iii) 사용 전에 구조체의 상당 부분에 형성된 유체 유입 채널의 패턴, 또는 (iv) 스폰지 구조체 내부로의 시트재의 함침에 의해 유연성을 갖는다.

특허청구의 범위

청구항 1

(i) 사용 전의 기계적 조작에 의한 구조체의 상당 부분의 미세 균열, 또는 (ii) 사용 전에 구조체의 상당 부분에 형성된 표면 부조 패턴, 또는 (iii) 사용 전에 구조체의 상당 부분에 형성된 유체 유입 채널의 패턴 중 하나 이상을 포함하는 친수성 중합체 스폰지 구조체를 포함하며, 여기서 친수성 중합체 스폰지 구조체가 사용 전에 압축에 의해 0.6 내지 0.1 g/cm³의 밀도로 치밀화되고 키토산 생물질(biomaterial)을 포함하는 것인 조직 드레싱(dressing).

청구항 2

삭제

청구항 3

삭제

청구항 4

제1항에 있어서, 미세 균열이 굽히기, 비틀기, 회전, 진동, 찌르기(probing), 압축, 연신, 흔들기(shaking) 또는 주무르기(kneading) 중 하나 이상에 의해 생성된 조직 드레싱.

청구항 5

제1항에 있어서, 표면 부조 패턴이 열 압축에 의해 생성된 조직 드레싱.

청구항 6

제1항에 있어서, 친수성 중합체 스폰지 구조체가 바닥 표면 및 상부 표면을 포함하고, 표면 부조 패턴이 상부 표면에 형성되고 바닥 표면에는 형성되지 않은 조직 드레싱.

청구항 7

제1항에 있어서, 유체 유입 채널의 패턴이 천공을 포함하는 조직 드레싱.

청구항 8

제1항에 있어서, 친수성 중합체 스폰지 구조체가 바닥 표면 및 상부 표면을 포함하고, 유체 유입 채널이 바닥 표면에 형성된 조직 드레싱.

청구항 9

제1항에 있어서, 친수성 중합체 스폰지 구조체가 바닥 표면 및 상부 표면을 포함하고, 상부 표면에 접합된 유체 불투과성 이재를 또한 포함하는 조직 드레싱.

청구항 10

제1항에 있어서, 친수성 중합체 스폰지 구조체가 바닥 표면 및 상부 표면을 포함하고, 상부 표면에 접합된 유체 흡수성 물질을 또한 포함하는 조직 드레싱.

청구항 11

제1항의 조직 드레싱의 제조 방법.

청구항 12

(i) 조직 손상, 조직 외상 또는 조직 접근 부위의 지혈, 밀봉 또는 안정화, 또는 (ii) 항균 장벽의 형성, 또는 (iii) 항바이러스 패치의 형성, 또는 (iv) 출혈 장애의 중재(intervene), 또는 (v) 치료제의 방출, 또는 (vi) 점막 표면의 처치, 또는 (vii) 상기 (i) 내지 (vi)의 조합 중 하나 이상을 수행하기 위해 제1항의 조직 드레싱을 사용하는 방법.

청구항 13

친수성 중합체 스폰지 구조체 및 이 친수성 스폰지 구조체 내에 존재하는 하나 이상의 제직 또는 부직 또는 투과성 막형 시트를 포함하며, 친수성 중합체 스폰지 구조체가 압축에 의해 0.6 내지 0.1 g/cm³의 밀도로 치밀화된 것인 조직 드레싱.

청구항 14

삭제

청구항 15

제13항의 조직 드레싱의 제조 방법.

청구항 16

(i) 조직 손상, 조직 외상 또는 조직 접근 부위의 지혈, 밀봉 또는 안정화, 또는 (ii) 항균 장벽의 형성, 또는 (iii) 항바이러스 패치의 형성, 또는 (iv) 출혈 장애의 중재, 또는 (v) 치료제의 방출, 또는 (vi) 점막 표면의 처치, 또는 (vii) 상기 (i) 내지 (vi)의 조합 중 하나 이상을 수행하기 위해 제13항의 조직 드레싱을 사용하는 방법.

청구항 17

친수성 중합체 스폰지 구조체 및 이 친수성 스폰지 구조체에 고정된 흡수성 부재를 포함하며, 친수성 중합체 스폰지 구조체가 압축에 의해 0.6 내지 0.1 g/cm³의 밀도로 치밀화된 것인 조직 드레싱.

청구항 18

제17항에 있어서, 친수성 중합체 스폰지 구조체가 키토산 생물질을 포함하는 조직 드레싱.

청구항 19

제17항의 조직 드레싱의 제조 방법.

청구항 20

(i) 조직 손상, 조직 외상 또는 조직 접근 부위의 지혈, 밀봉 또는 안정화, 또는 (ii) 항균 장벽의 형성, 또는 (iii) 항바이러스 패치의 형성, 또는 (iv) 출혈 장애의 중재, 또는 (v) 치료제의 방출, 또는 (vi) 점막 표면의 처치, 또는 (vii) 상기 (i) 내지 (vi)의 조합 중 하나 이상을 수행하기 위해 제17항의 조직 드레싱을 사용하는 방법.

명세서

[0001] 관련출원

[0002] 본 출원은, 2001년 6월 14일자 미국 특허 가출원 60/298,773의 혜택을 청구한 2002년 6월 14일자 국제 출원 PCT/US02/18757의 37 C.F.R. § 371 하의 국내단계 출원인 2003년 12월 15일자 미국 특허 출원 10/480,827 (영문 명칭 "Wound Dressing and Method of Controlling Severe Life-Threatening Bleeding")의 일부 계속 출원인 2004년 12월 23일자 미국 특허 출원 10/743,052 (영문 명칭 "Wound Dressing and Method of Controlling Severe Life-Threatening Bleeding")의 일부 계속 출원이며, 상기 모든 문헌은 본원에 참고로 인용된다.

기술분야

[0003] 본 발명은 일반적으로 조직 손상, 또는 조직 외상, 또는 조직 접근 부위에 적용되어 출혈, 유체 노출 또는 삼출, 또는 다른 형태의 유체 손실을 경감시킬 뿐 아니라, 상기 부위 상에 보호 덮개를 제공하는 조직 드레싱에 관한 것이다.

배경기술

- [0004] 거즈 붕대로 지속적 압력을 가하는 것은 여전히 혈류, 특히 심각한 출혈 상처로부터의 혈류를 저지하는데 사용되는 주요한 중재(intervention) 기술이다. 그러나 이 방법은 심한 혈류를 막는데 효과적이지도 안전하지도 않다. 이것은 상처로부터의 출혈이 심하여 생명을 위협하는 경우 주요한 생존 문제가 되어 왔고, 지금도 여전히 그렇다.
- [0005] 콜라겐 상처 드레싱 또는 건조 피브린 트롬빈 상처 드레싱 또는 키토산 및 키토산 드레싱과 같은 지혈 붕대를 이용할 수 있으나, 이러한 드레싱들은 많은 혈류에 의한 용해에 대해 충분한 내성을 갖지 않는다. 이들은 또한 심한 혈류를 막는데 있어서 어떤 실제적인 목적에 기여할 수 있는 충분한 접착성을 보유하지도 않는다. 또한 현재 사용되고 있는 이들 외과용 지혈 붕대는 연약하여, 압력에 의한 굽힘 또는 하중에 의해 손상될 경우 파괴되기 쉽다. 이들은 또한 출혈액 중에 용해되기 쉽다. 이들 붕대의 이러한 용해 및 붕괴는 상처에 대한 접착력 상실을 유발하고 출혈이 줄지 않은 채 계속되도록 할 수 있으므로 큰 문제가 될 수 있다.
- [0006] 사용시 강건하고 지속적인 내용해성을 갖는 개선된 지혈 붕대가 요망된다.
- [0007] **발명의 요약**
- [0008] 본 발명은 친수성 중합체 스폰지 구조체로부터 형성된 조직 드레싱 조립체, 시스템 및 방법을 제공한다. 조직 드레싱 조립체는 예를 들어, (i) 조직 손상, 조직 외상 또는 조직 접근 부위의 지혈, 밀봉 또는 안정화, 또는 (ii) 항균 장벽의 형성, 또는 (iii) 항바이러스 패치의 형성, 또는 (iv) 출혈 장애의 중재, 또는 (v) 치료제의 방출, 또는 (vi) 점막 표면의 처치, 또는 (vii) 상기 (i) 내지 (vi)의 조합에 사용될 수 있다.
- [0009] 본 발명의 한 측면에 따르면, 친수성 중합체 스폰지 구조체는 (i) 사용 전의 기계적 조작에 의한 구조체의 상당 부분의 미세 균열, 또는 (ii) 사용 전에 구조체의 상당 부분에 형성된 표면 부조(relief) 패턴, 또는 (iii) 사용 전에 구조체의 상당 부분에 형성된 유체 유입 채널의 패턴 중 하나 이상을 포함한다.
- [0010] 본 발명의 다른 측면에 따르면, 조직 드레싱 조립체는 친수성 스폰지 구조체 내에 존재하는 제직 또는 부직 또는 투과성 막형 시트를 포함한다.
- [0011] 본 발명의 또 다른 측면에 따르면, 조직 드레싱 조립체는 친수성 스폰지 구조체에 고정된 흡수성 부재를 포함한다.
- [0012] 상기 측면 중 하나 이상은 도입은 스폰지 구조체에 추종성(compliance), 가요성(flexibility) 및 지속성(longevity)을 부여한다.
- [0013] 한 실시양태에서, 친수성 중합체 스폰지 구조체는 키토산 생물질(biomaterial)을 포함한다.
- [0014] 한 실시양태에서, 친수성 중합체 스폰지 구조체는 바람직하게는 압축에 의해 0.6 내지 0.1 g/cm³의 밀도로 치밀화된다.
- [0015] 본 발명의 다른 특징 및 이점은 하기 설명, 도면 및 청구의 범위의 기초하여 명백해질 것이다.

발명의 상세한 설명

[0053] 본 개시의 이해를 돕기 위해, 다루어진 주제를 그 순서대로 배열하여 아래 목록으로 요약하였다.

기재된 주제의 목록

- [0055] I. 조직 드레싱 패드 조립체
- [0056] A. 개관
- [0057] 1. 조직 드레싱 매트릭스
- [0058] 2. 이재
- [0059] 3. 주머니
- [0060] B. 조직 드레싱 패드 조립체의 사용
- [0061] 실시예 1
- [0062] C. 조직 드레싱 패드 조립체의 제조

[0063]	1. 키토산 용액의 제조
[0064]	2. 키토산 수용액의 탈기
[0065]	3. 키토산 수용액의 동결
[0066]	4. 키토산/얼음 매트릭스의 동결 건조
[0067]	5. 키토산 매트릭스의 치밀화
[0068]	7. 이재의 고정
[0069]	8. 주머니에 넣기
[0070]	9. 최종 멸균
[0071]	D. 친수성 중합체 스폰지 구조체의 접착성/유착밀봉성 평가
[0072]	1. 동맥 상처 밀봉 시험 장치
[0073]	2. 숙성(aging) 현상의 식별
[0074]	실시예 2
[0075]	3. 상이한 친수성 중합체 스폰지 구조체 형태들 간의 접착성/유착성 식별
[0076]	E. 친수성 중합체 스폰지 구조체의 추종성 변경
[0077]	1. 제어된 미세균열
[0078]	실시예 3
[0079]	2. 제어된 거대 무늬 형성(macro-texturing)
[0080]	실시예 4
[0081]	3. 제어된 수직 채널 형성
[0082]	실시예 5
[0083]	II. 조직 드레싱 시트 조립체
[0084]	A. 개관
[0085]	B. 조직 드레싱 시트 조립체의 사용
[0086]	C. 조직 드레싱 시트 조립체의 제조
[0087]	실시예 6 및 7
[0088]	III. 친수성 중합체 스폰지 구조체에 대한 추가의 적용(indication) 및 형태
[0089]	A. 신체 유체 손실 제어(예, 화상)
[0090]	1. 복합 드레싱 조립체(76)
[0091]	B. 항균 장벽
[0092]	실시예 8
[0093]	C. 항바이러스 패치
[0094]	D. 출혈 장애의 중재
[0095]	E. 제어된 치료제 방출
[0096]	F. 점막 표면의 처치
[0097]	IV. 결론
[0098]	본 기재는 당업자가 본 발명을 실시할 수 있도록 상세하고 정확하게 설명되어 있으나, 여기에 개시된 물리적 실

시양태들은 단지 본 발명을 예시하는 것으로서, 다른 특정 구조체로 구현될 수도 있다. 바람직한 실시양태를 기재하였지만, 세부적인 내용은 청구의 범위에 정의된 본 발명에서 벗어남 없이 변경될 수 있다.

[0099] **I. 조직 드레싱 패드 조립체**

[0100] **A. 개관**

[0101] 도 1은 조직 드레싱 패드 조립체(10)를 나타낸다. 사용시, 조직 드레싱 패드 조립체(10)는 혈액, 또는 신체 유체, 또는 습기의 존재하에 조직에 부착될 수 있다. 조직 드레싱 패드 조립체(10)는 출혈, 유체 누출 및 삼출, 또는 다른 형태의 유체 손상을 막기 위한, 조직 손상, 또는 조직 외상, 또는 조직 접근 부위(예, 도관 또는 주입관)의 지혈, 밀봉, 및(또는) 안정화를 위해 사용될 수 있다. 처치되는 조직 부위는 예를 들어 동맥 및(또는) 정맥 출혈부, 또는 열상, 또는 상처 입구/침투부, 또는 조직 천공, 또는 도관 접근 부위, 또는 화상, 또는 봉합부를 포함할 수 있다. 조직 드레싱 패드 조립체(10)는 또한 바람직하게는 조직 처치 부위 및 그 주변에 항박테리아 및(또는) 항균 및(또는) 항바이러스 보호 장벽을 형성할 수 있다.

[0102] 도 1은 사용 전의 상태에 있는 조직 드레싱 패드 조립체(10)를 나타낸다. 도 2에 가장 잘 나타낸 바와 같이, 조직 드레싱 패드 조립체(10)는 조직 드레싱 매트릭스(12), 및 조직 드레싱 매트릭스(12)의 한 표면에 중첩되는 패드 이재(14)를 포함한다. 바람직하게는, 조직 드레싱 매트릭스(12) 및 이재(14)는 돌보는 사람이 쉽게 식별할 수 있도록 상이한 색상, 무늬(texture)를 갖거나, 아니면 시각적 및(또는) 촉각적으로 차별화된다.

[0103] 조직 드레싱 패드 조립체(10)의 크기, 모양 및 형태는 그의 목적하는 용도에 따라 변할 수 있다. 패드 조립체(10)는 직선으로 둘러싸인 형태, 기다란 형태, 사각형, 원형, 타원형, 또는 이들의 복합적인 조합일 수 있다. 바람직하게는, 위에서 자세히 설명하는 바와 같이, 패드 조립체(10)의 모양, 크기 및 형태는 사용하는 동안이나 사용하기 이전에 절단, 굽힘 또는 성형에 의해 형성될 수 있다. 도 1에서는 외부 출혈 또는 유체 손실의 임시적인 억제에 매우 유용한 조직 드레싱 패드 조립체(10)의 대표적인 형태를 보여주고 있다. 예를 들어, 그의 크기는 $10\text{ cm} \times 10\text{ cm} \times 0.55\text{ cm}$ 이다.

[0104] **1. 조직 드레싱 매트릭스**

[0105] 조직 드레싱 매트릭스(12)는 바람직하게는, 나중의 치밀화 공정(아래에서 설명됨)에 의해 치밀화된, 탄성률이 낮은 친수성 중합체 매트릭스, 즉, 본질적으로 "압축되지 않은" 조직 드레싱 매트릭스(12)로부터 형성된다. 조직 드레싱 매트릭스(12)는 바람직하게는 혈액, 신체 유체, 또는 습기의 존재하에 반응하여 강력한 접착제 또는 풀이 되는 생체적합성 물질을 포함한다. 바람직하게는, 조직 드레싱 매트릭스는 또한 다른 이로운 속성, 예를 들면, 항박테리아 및(또는) 항균 항바이러스 특성, 및(또는) 손상에 대한 신체의 방어 작용을 촉진하거나 또는 다르게 향상시키는 특성을 갖는다.

[0106] 조직 드레싱 매트릭스(12)는 친수성 중합체 형태, 에컨대, 폴리아크릴레이트, 알기네이트, 키토산, 친수성 폴리아민, 키토산 유도체, 폴리에틸렌 이민, 크산탄, 카라기난, 4급 암모늄 중합체, 콘드로이틴 술페이트, 전분, 개질 셀룰로오스 중합체, 덱스트란, 히알루론산 또는 이들의 조합을 포함할 수 있다. 전분은 아밀로오스, 아밀로펙틴, 및 아밀로오스와 아밀로펙틴의 조합으로 된 것일 수 있다.

[0107] 바람직한 실시양태에서, 매트릭스(12)의 생체적합성 물질은 비포유류 물질을 포함하며, 가장 바람직하게는 폴리[β -(1 $\rightarrow$ 4)-2-아미노-2-데옥시-D-글루코피라노스]이며, 이것은 보다 흔하게는 키토산이라고 부른다. 매트릭스(12)를 위해 선택된 키토산은 바람직하게는 약 100 kDa 이상, 보다 바람직하게는 약 150 kDa 이상의 중량 평균 분자량을 갖는다. 가장 바람직하게는, 키토산의 중량 평균 분자량은 약 300 kDa 이상이다.

[0108] 매트릭스(12)를 형성할 때, 키토산을 바람직하게는 글루탐산, 락트산, 포름산, 염산 및(또는) 아세트산과 같은 산과 함께 용액에 넣는다. 상기 산 중에서 염산 및 아세트산이 가장 바람직한데, 이는 키토산 아세테이트 염 및 카토산 클로라이드 염은 혈액에서의 용해에 내성을 갖는 반면, 키토산 락테이트 염 및 키토산 글루타메이트 염은 그렇지 않기 때문이다. 분자량(Mw)이 더 큰 음이온은 키토산 염의 파라-결정질 구조를 파괴하여 구조체의 가소화 효과(가요성 증가)를 유발한다. 바람직하지 못하게도, 이것은 또한 이렇게 보다 큰 Mw를 갖는 음이온 염이 혈액 중에 신속하게 용해되게 한다.

[0109] 매트릭스(12)의 한 바람직한 형태는 키토산 아세테이트 용액을 동결 및 친용매화(lyophilizing)시켜 형성한 밀도 0.035 g/cm^3 미만의 "압축되지 않은" 키토산 아세테이트 매트릭스(12)를 포함하며, 이것을 나중에 압축하여 0.6 내지 0.25 g/cm^3 , 가장 바람직하게는 약 0.20 g/cm^3 의 밀도로 치밀화한다. 이 키토산 매트릭스(12)는 또한 압축된 친수성 스폰지 구조체로 규정될 수 있다. 치밀화된 키토산 매트릭스(12)는 상기한 바람직한 것으로 생

각되는 특성들을 모두 나타낸다. 이것은 또한 아래에서 보다 상세히 기재하는 바와 같이, 사용시 매트릭스에 강건성 및 지속성을 부여하는 특정한 구조적 및 기계적 이점을 갖는다.

[0110] 키토산 매트릭스(12)는 강건하고 투과성이며 비표면적이 높고 양으로 하전된 표면을 제공한다. 양으로 하전된 표면은 적혈구 및 혈소판 상호작용을 위한 고반응성 표면을 생성한다. 적혈구막은 음으로 하전되어 있어 키토산 매트릭스(12)로 끌린다. 세포막은 접촉시에 키토산 매트릭스(12)에 융합된다. 응혈이 매우 신속하게 형성될 수 있으므로, 지혈에 일반적으로 필요한 응혈 단백질에 대한 즉각적인 필요를 배제한다. 이러한 이유로 키토산 매트릭스(12)는 정상인 및 항응고화제로 처방된 개인 뿐 아니라, 혈우병 같은 응고 장애를 갖는 사람에게 모두 효과적이다. 키토산 매트릭스(12)는 또한 박테리아, 내독소 및 병원균과 결합하고, 접촉시에 박테리아, 병원균 및(또는) 바이러스를 사멸할 수 있다.

[0111] 키토산 매트릭스(12)의 구조, 조성, 제법, 및 다른 기술적 특징에 대한 보다 상세한 내용은 후에 기술하겠다.

[0112] 2. 이재(backing)

[0113] 조직 드레싱 패드 조립체는 돌보는 사람의 손가락 및 손으로 조작될 수 있는 크기 및 형태를 갖는다. 이재(14)는 돌보는 사람의 손가락과 손을 유체반응성 키토산 매트릭스(12)로부터 격리시킨다(예를 들어 도 8을 참조). 이재(14)는 키토산 매트릭스(12)가 돌보는 사람의 손가락이나 손에 부착되거나 달라붙지 않고 취급, 조작되어 조직 부위에 적용되는 것을 가능케 한다. 이재(14)는 합성 및 천연 중합체로 된 저탄성물 망 및(또는) 필름 및(또는) 직물(weave)을 포함할 수 있다. 임시적인 외부 상처에의 적용을 위한 바람직한 실시양태에서, 이재(14)는 유체 불투과성 중합체 물질, 예컨대, 폴리에틸렌(3M 1774T 폴리에틸렌 발포체 의료용 테이프, 0.056 cm 두께)을 포함할 수 있으나, 다른 유사 물질을 사용할 수도 있다.

[0114] 임시적 상처 적용에서 이재로 사용하기에 적합한 다른 중합체로는 셀룰로오스 중합체, 폴리에틸렌, 폴리프로필렌, 메탈로센 중합체, 폴리우레탄, 폴리비닐클로라이드 중합체, 폴리에스테르, 폴리아미드 또는 이들의 조합을 포함하나, 이에 한정되지는 않는다.

[0115] 내부 상처 적용의 경우, 재흡수성 이재를 친수성 스폰지 붕대 형태에 사용할 수 있다. 바람직하게는, 그러한 붕대 형태는 생분해성인 생체적합성 이재 물질을 사용할 것이다. 합성 생분해성 물질로는 폴리(글리콜산), 폴리(락트산), 폴리(ϵ -카프로락톤), 폴리(β -히드록시부티르산), 폴리(β -히드록시발레르산), 폴리디옥산온, 폴리(에틸렌 옥사이드), 폴리(말산), 폴리(타르트론산), 폴리포스파젠, 폴리에틸렌의 공중합체, 폴리프로필렌의 공중합체, 및 여기 언급된 중합체의 합성에 사용된 단량체들의 공중합체, 또는 이들의 조합이 포함될 수 있으나, 이에 한정되지는 않는다. 천연 생분해성 중합체로는 키틴, 알긴, 전분, 텍스트란, 콜라겐 및 알부민이 포함될 수 있으나, 이에 한정되지는 않는다.

[0116] 3. 주머니

[0117] 도 3에 나타난 바와 같이, 키토산 매트릭스(12)는 바람직하게는 사용전에 공기가 통하지 않는 열밀봉된 호일-라이닝된 주머니(16) 안에, 낮은 수함량으로, 바람직하게는 5% 미만의 수분으로 진공 포장한다. 이어서, 감마 조사를 이용하여, 조직 드레싱 패드 조립체(10)를 주머니(16) 내부에서 최종적으로 멸균시킨다.

[0118] 주머니(16)는 사용 순간에 돌보는 사람에 의해 뜯어져서 개봉될 수 있도록 구성된다. 주머니(16)는 한쪽 단부를 따라 박리됨으로써 조직 드레싱 패드 조립체(10)를 이용할 수 있게 한다. 주머니(16)의 대향 연부들을 잡고 양쪽으로 잡아당겨 사용하려는 조직 드레싱 패드 조립체(10)를 노출시킨다.

[0119] B. 조직 드레싱 패드 조립체(10)의 사용

[0120] 일단 주머니에서 제거되면(도 6 참조), 조직 드레싱 패드 조립체(10)는 즉시 목적하는 조직 부위에 부착될 수 있다. 접착을 촉진하기 위한 적용전 조작은 필요하지 않다. 예를 들어, 사용을 위해 보호재를 떼어내 접착면을 노출시킬 필요가 없다. 키토산 매트릭스(12)는 그 자체로 혈액, 유체, 또는 습기와 접촉시 강력한 접촉 특성을 나타내므로 접착면은 그대로(in-situ) 형성된다.

[0121] 바람직하게는, 조직 드레싱 패드 조립체(10)는 주머니(16)를 개봉한 후 1시간 이내에 손상 부위에 적용된다. 도 7에 나타난 바와 같이, 조직 드레싱 패드 조립체(10)는 부위의 형상 및 지형(morphology)에 일치하도록 미리 성형 및 개조할 수 있다. 도 14 및 15에 나타난 바와 같이, 처치 부위의 특정 형상 및 지형에 가장 잘 일치하도록, 조직 드레싱 패드 조립체(10)를 고의로 다른 형상, 예컨대, 컵 모양으로 성형할 수 있다. 처치 부위에 위치시키기 전의 조직 드레싱 패드 조립체(10)의 성형 또는 다른 조작 동안, 돌보는 사람은 손 또는 손가락의

습기와 키토산 매트릭스(12)가 접촉하지 않도록 해야 한다. 이러한 접촉은 키토산 매트릭스(12)가 끈적거리고 취급하기 어렵게 되도록 한다. 이것이 이재(14)의 주목적이다(이재(14)는 매트릭스의 기계적 지지력 및 강도를 증가시키기도 한다).

[0122] 도 8 내지 13은 동맥 및(또는) 정맥 출혈 손상의 처치를 위해 적용되는 키토산 조직 드레싱 패드 조립체(10)를 나타낸다. 도 8 및 9에 나타난 바와 같이, 조직 드레싱 패드 조립체(10)는, 키토산 매트릭스(12)가 격심한 출혈 부위 또는 다른 이유로 부착이 요망되는 부위를 향하도록 위치하여야 한다. 이재(14)는 돌보는 사람이 통상의 방식으로 압력을 가할 수 있도록 비점착성 표면을 제공한다. 바람직하게는, 부착이 요망되는 부위에 적용된 후, 돌보는 사람은 조직 드레싱 패드 조립체(10)의 위치변경을 피해야 한다.

[0123] 바람직하게는, 도 8에 나타난 바와 같이, 키토산 매트릭스(12)의 자연적인 접착 활성이 발현되도록 하기 위해, 2분 이상 동안 견고한 압력을 가한다. 키토산 매트릭스(12)의 접착 강도는 압력을 가하는 기간 동안, 약 5분까지 증가될 것이다. 이 시간 동안 조직 드레싱 패드 조립체(10) 전체에 압력을 고르게 인가하는 것이 보다 균일한 접착성 및 상처 밀봉을 제공할 것이다. 커를릭스(Kerlix) 롤(18)(도 10A 참조)을 이용하여 압력을 가하는 것이 매우 효과적인 것으로 나타났다.

[0124] 독특한 기계적 및 점착적 특성으로 인해, 필요할 경우, 상처 또는 조직 부위를 채우기 위해 2개 이상의 드레싱 패드 조립체(도 11 참조)를 중첩할 수 있다. 하나의 패드 조립체(10)의 키토산 매트릭스(12)는 인접한 드레싱 패드 조립체(10)의 이재(14)에 부착될 것이다.

[0125] 조직 드레싱 패드 조립체(10)는 또한 상처 또는 조직 부위의 크기에 일치하도록 부위상에서 인열 또는 절단될 수 있다. 양호한 조직 부착 및 밀봉을 제공하기 위해, 드레싱 패드 조립체(10)의 주변부가 상처 또는 조직 부위보다 적어도 1/2 인치만큼 더 큰 것이 바람직하다. 또한 드레싱 조립체의 보다 작은 패치 조각을 부위 크기에 맞도록 절단하여(도 13 참조), 처치 부위의 형상 및 지형에 가장 근접하도록 또다른 패드 조립체(10)의 주변부에 맞추어 부착시킬 수 있다.

[0126] 조직 드레싱 패드 조립체가 손상 부위에 달라붙지 않을 경우, 그것을 제거하여 폐기하고, 다른 새로운 드레싱 패드 조립체(10)를 적용할 수 있다. 조직이 심하게 파괴되었거나 조직면이 깊은 상처, 또는 관통상인 경우, 이재(14)를 벗겨내고 키토산 매트릭스(12)를 상처내에 채워넣은 후 제2의 드레싱으로 상처를 덮는 것이 매우 효과적인 것으로 나타났다.

[0127] 일단 2 내지 5 분 동안 압력을 가한 후 및(또는) 양호한 드레싱 부착 및 상처 또는 조직 부위의 회복에 의해 지혈의 억제가 달성된 후, 제2의 통상적인 드레싱(예, 거즈)을 적용하여 드레싱을 고정시키고, 상처에 깨끗한 장벽을 제공하는 것이 바람직하다(도 10B). 이후 상처가 물에 잠기게 되는 경우에는, 물이 통하지 않는 덮개를 적용하여 드레싱이 과수화되는 것을 방지하여야 한다.

[0128] 바람직하게는, FDA 세정된 임시 드레싱 형태의 경우, 조직 드레싱 패드 조립체(10)는 적용 후 48시간 이내에 정식 외과 치료를 위해 제거된다. 조직 드레싱 패드 조립체(10)는 상처에서 박리되고, 일반적으로는 단일의 완전한 드레싱으로서 상처에서 분리될 것이다. 일부 경우, 잔류 키토산 겔이 남을 수 있고, 이것은 염수 또는 물을 사용하면서 거즈 드레싱으로 부드럽게 문질러 제거할 수 있다. 키토산은 신체 내에서 생분해성이고 양성 물질인 글루코사민으로 분해된다. 그렇지만, 임시 드레싱의 경우에는, 정식 치료시 상처로부터 모든 키토산을 제거하도록 노력하는 것이 바람직하다. 앞서 논의한 바와 같이, 생분해성 드레싱은 내부 용도로 제조할 수 있다.

[0129] **실시예 1**

[0130] **사용 효과 보고**

[0131] 아프가니스탄 및 이라크에서의 해방작전 동안의 수술시 효과에 대한 군의료진의 보고는 상기 드레싱 패드 조립체의 부작용없는 성공적인 임상적 유용성을 입증하였다. 미국 텍사스주의 포트 샘 휴스턴(Fort Sam Houston)에 있는 미군 외과 연구소(US Army Institute for Surgical Research)에서 심각한 치명적 출혈이 있는 외상 모델에 대해 상기 드레싱 패드 조립체(10)를 평가하고, 이 드레싱을 표준 4×4 인치 면 거즈 드레싱과 비교하였다. 조직 드레싱 패드 조립체(10)는 출혈 손실을 현저히 감소시켰고, 소생 유체 요구량을 감소시켰다. 상기 조직 드레싱 패드 조립체(10)를 적용한 군은, 면 거즈 생존 군에 비해 1시간 후 생존율이 증가되었다. 군의료진은 통상의 상처 드레싱으로는 할 수 없는 상황에서, 총알, 유탄 및 지뢰에 의한 상처 및 다른 손상을 성공적으로 처치하였다.

[0132] **C. 조직 드레싱 패드 조립체의 제조**

[0133] 이제 상기 조직 드레싱 패드 조립체(10)의 바람직한 제조 방법을 설명하겠다. 도 16에 이 방법을 개략적으로 나타냈다. 물론 다른 방법을 사용할 수도 있음을 알아야 한다.

[0134] **1. 키토산 용액의 제조**

[0135] 키토산 용액의 제조에 사용되는 키토산은 바람직하게는 부분 탈아세틸화도가 0.78보다 크지만 0.97보다는 작다. 가장 바람직하게는, 키토산의 부분 탈아세틸화도는 0.85보다 크고 0.95보다 작다. 바람직하게는, 매트릭스로 가공하기 위해 선택된 키토산은 25℃의 1%(w/w) 아세트산(AA) 중의 1%(w/w) 용액의 점도가, 스펀들 LVI 30 rpm에서 약 100 센티포아즈 내지 약 2000 센티포아즈이다. 보다 바람직하게는, 키토산은 25℃의 1%(w/w) 아세트산(AA) 중의 1%(w/w) 용액의 점도가, 스펀들 LVI 30 rpm에서 약 125 센티포아즈 내지 약 1000 센티포아즈이다. 가장 바람직하게는, 키토산은 25℃의 1%(w/w) 아세트산(AA) 중의 1%(w/w) 용액의 점도가, 스펀들 LVI 30 rpm에서 약 400 센티포아즈 내지 약 800 센티포아즈이다.

[0136] 키토산 용액은 바람직하게는 25℃에서 고상 키토산 박편 또는 분말에 물을 첨가하고, 진동, 교반 또는 진탕에 의해 고체를 액체 중에 분산시켜 제조한다. 액체 중에 키토산을 분산시킨 후, 산 성분을 첨가하고, 분산액 전체에 혼합하여 고상 키토산을 용해시킨다. 용해 속도는 용액의 온도, 키토산의 분자량 및 교반 정도에 따라 달라질 것이다. 바람직하게는, 용해 단계는 교반익이 달린 밀폐식 탱크 반응기 또는 폐쇄된 회전 용기에서 수행한다. 이것은 키토산을 균질하게 분산되게 하고, 고점도 잔류물이 용기 측면에 포획될 가능성을 없앤다. 바람직하게는, 키토산 용액 백분율(w/w)은 키토산 0.5% 초과 및 키토산 2.7% 미만이다. 보다 바람직하게는, 키토산 용액 백분율(w/w)은 키토산 1% 초과 및 키토산 2.3% 미만이다. 가장 바람직하게는, 키토산 용액 백분율(w/w)은 키토산 1.5% 초과 및 키토산 2.1% 미만이다. 바람직하게는, 사용되는 산은 아세트산이다. 바람직하게는, 아세트산은 아세트산 용액 백분율(w/w)이 0.8% 초과 및 4% 미만인 되도록 용액에 첨가한다. 보다 바람직하게는, 아세트산은 아세트산 용액 백분율(w/w)이 1.5% (w/w) 초과 및 2.5% 미만인 되도록 용액에 첨가한다.

[0137] 키토산 매트릭스(12)의 구조 또는 형태를 제조하는 단계는 전형적으로 용액으로부터 실시되며, 동결(상분리 유발), 비용매 다이 압출(필라멘트 생성), 전기방사(필라멘트 생성), 상 역전 및 비용매 침전(투석 및 필터막 제조에 흔히 사용되는 것과 같음) 또는 미리 형성된 스폰지형 또는 직물(weave) 제품으로의 용액 코팅과 같은 기술을 사용하여 수행될 수 있다. 동결에 의해 2 개 이상의 구분되는 상을 형성하는 동결의 경우(전형적으로 물을 얼음으로 동결시키면서, 키토산 생물질을 별도의 고체상으로 분화시킴), 동결된 용매(전형적으로 얼음)를 제거하여 동결된 구조를 흐트러뜨리지 않으면서 키토산 매트릭스(12)를 생성하기 위한 추가의 단계가 필요하다. 이것은 동결 건조 및(또는) 동결 치환 단계에 의해 이루어질 수 있다. 필라멘트는 부직 방사 공정에 의해 부직 스폰지형 망으로 형성될 수 있다. 별법으로, 통상의 방사 및 위빙(weaving) 공정에 의해 필라멘트를 펠트 직물로 만들 수 있다. 생물질의 스폰지형 생성물을 제조하기 위해 사용될 수 있는 다른 방법으로는 고상 키토산 매트릭스(12)로부터 첨가된 포로젠(porogen)을 용해시키거나 상기 매트릭스로부터 물질을 천공하는 것이 포함된다.

[0138] **2. 키토산 수용액의 탈기**

[0139] 바람직하게는(도 16의 단계 B 참조), 키토산 생물질에서 일반적인 대기 기체를 탈기한다. 전형적으로, 탈기는 키토산 생물질로부터 충분한 잔류 기체를 제거하여, 이후 동결 단계를 거치는 동안 기체가 빠져나가 상처 드레싱 제품에 원치 않는 큰 공극 또는 큰 기포가 생기지 않도록 한다. 탈기 단계는 키토산 생물질을 일반적으로 용액 형태로 가열한 후 거기에 진공을 가하여 수행할 수 있다. 예를 들어, 탈기는 키토산 용액을 약 45℃로 가열하고 곧바로 약 500 mTorr의 진공을 약 5 분 동안 가하면서 용액을 교반하여 수행할 수 있다.

[0140] 한 실시양태에서, 초기 탈기 후의 조절된 분압으로 특정 기체를 용액에 첨가할 수 있다. 그러한 기체는 아르곤, 질소 및 헬륨을 포함하나 이에 한정되지 않는다. 이 단계의 이점은 상기 분압의 기체를 함유하는 용액이 동결시에 미세공극을 형성한다는 것이다. 미세공극은 이후 빙결전선(ice front)이 진행함에 따라 스폰지 전체로 운반된다. 이것은 스폰지 공극의 상호연결성을 보조하는 잘 정의되고 제어된 채널을 남긴다.

[0141] **3. 키토산 수용액의 동결**

[0142] 다음으로(도 16의 단계 C 참조), 키토산 생물질(상기한 바와 같이 이것은 이제 전형적으로 산 용액으로서 탈기된 상태임)을 동결 단계로 가져간다. 동결은 바람직하게는 주형 내에 지지된 키토산 생물질 용액을

냉각시키고, 용액 온도를 실온에서 빙점 미만의 최종 온도로 낮춤으로써 실시한다. 보다 바람직하게는, 이 동결 단계는 판형 냉각면을 통한 열 손실에 의해 주형 내의 키토산 용액에 열 구배를 도입하는 판형 동결 장치에서 수행한다. 바람직하게는, 이 판형 냉각면은 주형과 양호하게 열 접촉된다. 바람직하게는, 판형 동결 장치 표면과 접촉하기 전의 키토산 용액과 주형의 온도는 실온 근처이다. 바람직하게는, 판형 동결 장치 표면 온도는 주형 + 용액을 도입하기 전에 -10°C 이하이다. 바람직하게는, 주형 + 용액의 열 질량은 판형 동결장치 선반 + 열 전달 유체의 열 질량 미만이다. 바람직하게는, 주형은 금속 원소, 예컨대, 철, 니켈, 은, 구리, 알루미늄, 알루미늄 합금, 티탄, 티탄 합금, 바나듐, 몰리브덴, 금, 로듐, 팔라듐, 백금 및(또는) 이들의 조합으로부터 형성되나, 이에 한정되지 않는다. 또한, 주형은 키토산 용액의 산 성분 및 키토산 염 매트릭스와의 반응이 없도록 얇은 불활성 금속 코팅, 예컨대, 티탄, 크롬, 텅스텐, 바나듐, 니켈, 몰리브덴, 금 및 백금으로 코팅될 수 있다. 주형의 열 전달을 조절하기 위해, 금속 주형에 단일 코팅 또는 단일 부재를 사용할 수 있다. 바람직하게는, 주형 표면은 동결된 키토산 용액과 결합하지 않는다. 주형의 내부 표면은 바람직하게는, 폴리테트라플루오로에틸렌(테플론), 플루오르화 에틸렌 중합체(FEP), 또는 다른 플루오르화 중합체 물질로부터 형성된 얇고 영구적으로 결합된 플루오르화 이형 코팅으로 코팅된다. 코팅된 금속 주형이 바람직하지만, 벽이 얇은 플라스틱 주형이 용액의 지지를 위한 편리한 대안일 수 있다. 그러한 플라스틱 주형은 폴리비닐클로라이드, 폴리스티렌, 아크릴로니트릴-부타디엔-스티렌 공중합체, 폴리에스테르, 폴리아미드, 폴리우레탄 및 폴리올레핀으로부터 사출 성형, 기계 공작 또는 열형성(thermoforming)에 의해 제조된 주형이 포함되나, 이에 한정되지는 않는다. 단일 부재가 국소적으로 배치된 금속 주형의 이점은, 이들이 동결 스폰지 내에서의 열 흐름 및 구조의 제어를 향상시킬 수 있는 기회를 또한 제공한다는 것이다. 열 흐름 제어의 향상은 주형 내의 열 전도 부재와 단일 부재 위치 간의 열 전도성 차이가 큰 것에 기인한다.

[0143] 이와 같은 방식의 키토산 용액 동결은 제조되는 상처 드레싱 제품의 바람직한 구조를 가능하게 한다.

[0144] 아래에서 입증되는 바와 같이, 판 동결 온도는 최종 키토산 매트릭스(12)의 구조 및 기계적 특성에 영향을 미친다. 판 동결 온도는 바람직하게는 약 -10°C 이하, 보다 바람직하게는 약 -20°C 이하, 가장 바람직하게는 약 -30°C 이하이다. -10°C 에서 동결시, 압축되지 않은 키토산 매트릭스(12)의 구조는 매우 개방되어 있고 개방된 스폰지 구조가 전반적으로 수직적이다. -25°C 에서 동결시, 압축되지 않은 키토산 매트릭스(12)의 구조는 보다 폐쇄되지만 여전히 수직적이다. -40°C 에서 동결시, 압축되지 않은 키토산 매트릭스(12)의 구조는 폐쇄되고 수직적이지 않다. 대신, 키토산 매트릭스(12)는 강화된 맞물린 구조를 더 많이 포함한다. 키토산 매트릭스(12)의 접착성/유착밀봉성은 낮은 동결 온도를 사용할수록 개선되는 것으로 관찰된다. 약 -40°C 의 동결 온도는 뛰어난 접착성/유착성을 갖는 키토산 매트릭스(12)를 위한 구조를 형성한다.

[0145] 동결 단계 동안, 예정된 시간에 걸쳐 온도를 낮출 수 있다. 예를 들어, 키토산 생물질 용액의 동결 온도는 약 90분 내지 약 160분의 시간 동안 약 $-0.4^{\circ}\text{C}/\text{mm}$ 내지 약 $-0.8^{\circ}\text{C}/\text{mm}$ 의 일정한 온도 냉각 속도로 판 냉각시켜 실온에서 -45°C 까지 낮출 수 있다.

[0146] 4. 키토산/얼음 매트릭스의 동결 건조

[0147] 바람직하게는 동결된 키토산/얼음 매트릭스의 동결된 물질의 틈새 내로부터 물을 제거한다 (도 16의 단계 D). 이러한 물 제거 단계는 동결된 키토산 생물질의 구조적 완전성(integrity)을 손상시키지 않으면서 달성될 수 있다. 이것은 최종 키토산 매트릭스(12)의 구조적 배열을 흐트러뜨릴 수 있는 액체 상태를 생성하지 않으면서 이루어질 수 있다. 따라서, 동결된 키토산 생물질 중의 얼음은 고체 동결 상태에서 중간의 액체 상태를 형성함 없이 기체 상태로 전환된다(승화). 승화된 기체는 동결된 키토산 생물질보다 상당히 낮은 온도의 배출물 응축실에서 얼음으로서 포획된다.

[0148] 물 제거 단계를 실시하는 바람직한 방식은 동결건조 또는 친용매화(lyophilization)를 이용하는 것이다. 동결된 키토산 생물질의 동결건조는 동결된 키토산 생물질을 더욱 냉각시켜 수행할 수 있다. 이어서, 전형적으로 진공을 가한다. 다음으로, 비워진 동결된 키토산 물질을 서서히 가열할 수 있다.

[0149] 보다 구체적으로, 동결된 키토산 생물질을 약 -15°C , 보다 바람직하게는 약 -25°C , 가장 바람직하게는 약 -45°C 에서, 바람직하게는 약 1 시간 이상, 보다 바람직하게는 약 2 시간 이상, 가장 바람직하게는 약 3 시간 이상의 시간 동안 동결시킬 수 있다. 이 단계에 이어서 응축기를 약 -45°C 미만, 보다 바람직하게는 약 -60°C , 가장 바람직하게는 약 -85°C 의 온도로 냉각시킨다. 다음으로, 바람직하게는 약 100 mTorr 이하, 보다 바람직하게는 150 mTorr 이하, 가장 바람직하게는 약 200 mTorr 이상의 진공을 가할 수 있다. 비워진 동결된 키토산 물질을 바람직하게는 약 1 시간 이상, 보다 바람직하게는 약 5 시간 이상, 가장 바람직하게는 약 10 시간 이상 동안 약 -25°C , 보다 바람직하게는 약 -15°C , 가장 바람직하게는 -10°C 에서 가열할 수 있다.

[0150] 진공 압력을 200 mTorr 정도로 유지하면서, 약 20℃, 보다 바람직하게는 약 15℃, 가장 바람직하게는 약 10℃의 선반 온도에서 바람직하게는 약 36 시간 이상, 보다 바람직하게는 약 42 시간 이상, 가장 바람직하게는 약 48 시간 이상의 시간 동안 추가의 동결 건조를 수행한다.

[0151] 5. 키토산 매트릭스의 치밀화

[0152] 치밀화 전의 키토산 매트릭스(밀도가 약 0.03 g/cm³)를 "압축되지 않은 키토산 매트릭스"라고 부를 것이다. 이 압축되지 않은 매트릭스는 혈액에 신속하게 용해되고 기계적 특성이 열악하므로 지혈에 효과적이지 않다. 키토산 물질은 반드시 압축되어야 한다(도 16의 단계 E 참조). 가열된 판을 이용한 친수성 매트릭스 중합체 표면에 수직으로 압축 하중을 가하여, 건조된 "압축되지 않은" 키토산 매트릭스(12)를 압축하여 매트릭스의 두께를 감소시키고 밀도를 증가시킨다. 압축 단계(간단히 "치밀화"라고 부르기도 할 것임)는 키토산 매트릭스(12)의 접착 강도, 유착 강도 및 내용해성을 크게 증가시킨다. 한계밀도 (0.1 g/cm³에 가까움) 이상으로 압축된 적당하게 동결된 키토산 매트릭스(12)는 37℃의 혈류에 쉽게 용해되지 않는다.

[0153] 압축 온도는 바람직하게는 약 60℃ 이상, 보다 바람직하게는 약 75℃ 이상 약 85℃ 이하이다.

[0154] 치밀화 후, 매트릭스(12)의 밀도는 매트릭스(12)의 바닥("활성") 표면(즉, 조직에 노출되는 표면)과 매트릭스(12)의 상부 표면(이재(14)가 적용되는 표면)에서 다를 수 있다. 예를 들어, 활성 표면에서 측정된 평균 밀도가 0.2 g/cm³의 가장 바람직한 밀도치이거나 그에 근접하는 전형적인 매트릭스(12)에서, 상부 표면에서 측정된 평균 밀도는 예를 들어 0.05 g/cm³으로서 현저히 낮을 수 있다. 본 명세서에 기재된 치밀화된 매트릭스(12)의 바람직한 밀도 범위는, 혈액, 유체, 또는 습기에 대한 노출이 처음으로 발생하는 매트릭스(12)의 활성측 및 그 근방의 밀도 범위를 의도한 것이다.

[0155] 치밀화된 키토산 생물질은 다음은 바람직하게는 키토산 매트릭스(12)를 오븐에서 바람직하게는 약 75℃ 이하의 온도, 보다 바람직하게는 약 80℃의 온도, 가장 바람직하게는 약 85℃ 이하의 온도로 가열함으로써 예비 컨디셔닝한다(도 16의 단계 F 참조). 예비 컨디셔닝은 전형적으로 약 0.25 시간 이하, 바람직하게는 약 0.45 시간 이하, 가장 바람직하게는 약 0.50 시간 이하의 시간 동안 실시한다. 이 예비 컨디셔닝 단계는 접착성이 20 내지 30%로 약간 손실시키는 대신 내용해성을 더욱 현저히 개선한다.

[0156] 6. 이재의 치밀화된 키토산 매트릭스에의 고정

[0157] 이재(14)를 키토산 매트릭스(12)에 고정시켜 조직 드레싱 패드 조립체(10)를 형성한다(도 16의 단계 G 참조). 이재(14)는 키토산 매트릭스(12)의 상층과의 직접 접착에 의해 부착 또는 결합될 수 있다. 별법으로, 3M 9942 아크릴레이트 스킨 접착제(3M 9942 Acrylate Skin Adhesive)와 같은 접착제, 또는 피브린 풀, 또는 시아노아크릴레이트 풀을 사용할 수 있다.

[0158] 7. 주머니에 넣기

[0159] 이어서, 조직 드레싱 패드 조립체(10)를 주머니(16)에 포장할 수 있고(도 16의 단계 H 참조), 주머니는 바람직하게는 아르곤이나 질소 기체와 같은 불활성 기체로 퍼징하고, 비우고, 열 밀봉할 수 있다. 주머니(16)는 장시간(24개월 이상) 동안 내용물을 멸균 상태로 유지하는 역할을 할 뿐 아니라, 상기 시간 동안 대기 기체 침투 및 습기에 대한 매우 높은 장벽을 제공한다.

[0160] 8. 멸균

[0161] 주머니에 넣은 후, 가공된 조직 드레싱 패드 조립체(10)를 바람직하게는 멸균 단계로 가져간다(도 16의 단계 I 참조). 조직 드레싱 패드 조립체(10)는 여러 가지 방법으로 멸균할 수 있다. 예를 들어, 바람직한 방법은 조사, 예컨대 감마 조사를 이용하는 것이며, 이것은 상처 드레싱의 혈액 용해 저항성, 인장 강도 및 접착 특성을 더욱 향상시킬 수 있다. 조사는 약 5 kGy 이상, 보다 바람직하게는 약 10 kGy 이상, 가장 바람직하게는 약 15 kGy 이상의 양으로 수행할 수 있다.

[0162] D. 친수성 중합체 스폰지 구조체의 접착성/유착밀봉성 평가

[0163] 1. 동맥 상처 밀봉 시험 장치

[0164] 임의의 주어진 친수성 중합체 스폰지 구조체(조직 드레싱 패드 조립체(10)는 그의 한 예에 불과함)의 접착성은 이를 위해 특별히 고안된 시험 장치를 사용하여 확실하게 시험 및 확인될 수 있다. 대표적인 시험 장치(20)를 도 17에 나타내었다.

- [0165] 시험 장치(20)는 동맥 상처 밀봉 환경을 모사하는 플랫폼(platform)을 제공한다. 시험 장치(20)는 상기 환경 및 노출 시간에 대해, 패드 조립체(10) 또는 그러한 구조체로 제조된 제품과 같은 친수성 중합체 스폰지 구조체의 파열(또는 파괴) 강도를, 재현성 있고 통계적으로 유의하게 측정할 수 있게 한다. 시험 장치(20)는, 최종적인 라벨링 및 제품 출고 이전에, 정해진 객관적인 파열 강도 기준에 기초하여 조직 드레싱 패드 조립체(10) 또는 패드 조립체로 제조된 제품의 상대적인 접착성 및 유착성을 확인하기 위해, 전체적인 제조 공정의 일부로서 구현될 수도 있다. 시험 장치(20)는 생체내(in vivo) 사용시와 통계적으로 상호연관되는 재현성 있는 방식으로 파열 강도 데이터를 제공한다.
- [0166] 시험 장치(20)는 외부 동맥 상처 부위를 모사하는 시험 블록(22)을 포함한다. 시험 블록(22)은 조직을 모사하는 물질로 제조된 시험면(24)을 포함한다. 시험면(24)은 예를 들어 강성 폴리비닐 클로라이드 플라스틱으로 제조될 수 있다. 시험면(24)은 동맥 상처 입구를 모사한 직경이 약 4 mm인 천공(44)을 포함한다. 시험면(24)은, 예를 들어 400 그릿(grit) 사포로 천공(44) 둘레의 표면을 원형으로 문지름으로써, 조직을 모사하도록 처리될 수 있다.
- [0167] 하중 팔(arm)(26)을 시험면(24) 위에 천공과 정합되도록 위치시킨다. 하중 팔(26)은 공기압력원(28)에 연결된 공기작용식 실린더의 일부이다. 컨트롤러(30)(예, 프로그래밍된 마이크로프로세서)는 공기압력원과의 제어하여 하중 팔(26)을 작동시킨다. 공기 압력은 하중 팔(26)을 시험면(24)로 밀어내어 정해진 압력을 가한다.
- [0168] 도 17에 나타난 바와 같이, 시험용 크기의 친수성 중합체 스폰지 구조체(예, 조직 드레싱 패드 조립체(10))의 샘플(32)을 시험 유체(34)에 미리 적셨다가 시험면(24)에 놓는다. 키토산 매트릭스(12)를 천공 위에 위치시킨다. 그 후에, 하중 팔(26)을 작동시켜(도 18A 참조) 시험면(24)상의 미리 적신 시험용 크기의 샘플(32)에 압력을 가한다.
- [0169] 시험 유체(34)는 키토산 매트릭스(12)의 접착성을 활성화시키는 유체를 포함한다. 시험 유체(34)는 예를 들어 항응고 처리된(예를 들어, 시트레이트 이용) 소전혈을 포함할 수 있다. 이것을 시험 장치(20)의 시험 유체(34)로서 사용하는 목적에 있어서, 상기 혈액이 신선한 것이든 10일 지난 것이든 시험 결과에 큰 차이를 나타내지 않는다.
- [0170] 공급 도관(36)을 시험 블록(22)에 연결한다. 공급 도관(36)은 시험 유체(34)를 시험 블록(22)으로 이송하고 천공(44)을 통해 키토산 매트릭스(12)와 접촉시킨다. 공급 도관(36)의 다른쪽 단부는 주사기 구동 펌프(38)에 연결된다.
- [0171] 주사기 구동 펌프(38)는 모터(40)에 의해 흡인 및 방출 작용을 한다. 모터(40)는 다시 컨트롤러(30)에 연결된다. 컨트롤러(30)는 공기압력원을 제어함과 동시에 모터(40)을 통해 주사기 구동 펌프(38)의 작동을 명령한다.
- [0172] 흡인 사이클에서, 모터(40)는, 시험 유체(34)가 시험 유체원(42)로부터 주사기 구동 펌프(38)내로 흡인하도록 주사기 구동 펌프(38)를 작동시킨다. 흡인 사이클 동안 시험 블록(22)로부터 주사기 구동 펌프(38)로의 혈액의 역류는 인-라인(in-line) 단방향 점검 밸브(46b)에 의해 방지된다. 방출 사이클에서, 모터(40)는 시험 유체(34)가 주사기 구동 펌프(38)로부터 시험면(24)의 천공(44)을 통해 방출되도록 주사기 구동 펌프(38)를 작동시킨다. 방출 사이클 동안 시험 유체가 시험 유체원(42)으로 역류하는 것은 인-라인 단방향 점검 밸브(46a)에 의해 방지된다. 컨트롤러(30)는 방출 사이클 동안 시험 유체(34)가 천공(44)을 통해 이송되는 속도를 제어한다.
- [0173] 사용시, 도 18A를 참조하면, 시험용 크기의 샘플(32)을 시험 용액(34)에 미리 (예를 들어, 약 10초 이하 동안) 적신 채로 시험면(24)에 놓는다. 컨트롤러(30)는 하중 팔(26)을 작동시켜 천공 위의 시험용 크기의 샘플(32)에 압력(예, 약 60 kPa)을 인가한다. 바람직하게는, 실제 사용 조건을 모사하기 위해 정해진 하중 시간, 예컨대 약 3 분을 준수한다. 이 기간 동안에는, 컨트롤러(30)는 시험 유체(32)가 주사기 구동 펌프(38) 내로 이동하도록, 주사기 구동 펌프(38)를 흡인 사이클로 작동시킬 수 있다.
- [0174] 상기 기간이 끝나면(도 18B 참조), 컨트롤러(30)는 하중 팔(26)에 대한 공기압력을 이완시키고, 하중 팔(26)을 시험면(24)으로부터 회수한다. 컨트롤러(30)는 곧바로 주사기 구동 펌프(38)를 방출 사이클로 작동시킨다. 컨트롤러(30)는 시트르산 처리된 소전혈의 시험 블록(22)으로의 압력을 예정된 속도, 예컨대, 3 내지 16 mmHg/s, 바람직하게는 10 mmHg/s로 상승시킨다. 공급 도관(36) 내부의 압력은 컨트롤러(30)에 의해 연속적으로 모니터링되고 시간에 따라 기록된다.

- [0175] 컨트롤러(30)는 시험용 크기의 샘플의 최종 파괴가 일어날 때까지 예정된 속도로 계속하여 혈압을 높인다(도 18C 참조). 최종 파괴는 최고로 상승된 압력 상태가 소실되어 시험용 크기의 샘플이 시험면(24)에 대한 접촉성을 상실하고 더 이상 천공을 통해 가해지는 압력을 견딜 수 없음을 나타내는 때로 한다. 컨트롤러(30)는 시험용 크기의 샘플에서 최종적인 파괴가 일어나는 최고 압력 상태를 기록한다. 이 압력이 패드 조립체(10)의 파열 강도이다.
- [0176] 관찰된 최고 압력 상태(파열 강도)를 미리 정해진 "합격-불합격" 기준과 비교하였다. 대표적인 실시예에서, 750 mmHg 초과와 파열 강도는 "합격"을 나타낸다. 750 mmHg 미만의 파열 강도는 "불합격"을 나타낸다. 이 기준은 정상인의 심장 수축압보다 일반적으로 6배나 더 큰 압력 수준을 나타내므로 엄격한 "합격" 기준을 부과한다.
- [0177] 최종 파괴까지 압력을 계속 상승시키는 것의 다른 방법은, 3 내지 16 mmHg/s (바람직하게는, 10 mmHg/s)으로 일정한 상승 혈압(예컨대, 250 mmHg)까지 상승시키고, 예정된 기간(예컨대, 10 분) 동안 유지하는 것이다. 이 시험에서, 합격-불합격 기준은 10 분의 유지 시험 기간동안 혈압을 유지하는 시험용 크기의 샘플은 "합격"으로 간주하고, 10 분의 유지 기간 동안 혈압을 유지하지 않는 시험용 크기의 샘플은 "불합격"으로 간주한다.
- [0178] 조직 드레싱 패드 조립체의 전체 생산 제품 중 통계적으로 유의한 샘플을 전술한 시험 장치(20) 및 시험 방법을 이용하여 확인할 수 있다. 조속한 확인을 위해, 각각 전용 하중 팔(26) 및 시험 유체 공급 도관(36)이 있고, 다기관에 의해 하나의 공기압력원 및 주사기 구동 펌프(38)에 연결된 몇몇 시험 블록(22)들을 단일 컨트롤러(30)를 이용하여 직렬로 운용할 수 있다. 합격-불합격 기준은 전체 제품에 대한 복합적인 합격-불합격 비율로 정의할 수 있다. 예를 들어, 제품의 75% 이상의 최종 파열 강도가 750 mmHg 초과이면 통계학적으로 타당하게 전체 제품이 "합격"이라고 할 수 있다. 제품의 75% 미만의 최종 파열 강도가 750 mmHg 미만이면 전체 제품이 통계적으로 타당하게 "불합격"이라고 할 수 있다.

[0179] 2. 숙성 현상의 식별

- [0180] 상기한 시험 장치(20) 및 방법을 사용하여, 치밀화된 조직 드레싱 패드 조립체에서 놀랍지만 이로온 숙성 현상의 존재를 식별할 수 있다. 간단히 말하면, 사용 전의 저장 기간(즉, 상기한 방식으로 제조하고, 멸균하고, 주머니(16)에 포장한 후 사용하지 않고 저장하는 기간) 동안, 치밀화된 조직 드레싱 패드 조립체의 접착성은 현저히 개선된다. 숙성 현상으로 인해, 제조, 멸균 및 주머니에 넣기 후 수일내에 시험시에는 합격-불합격 기준을 통과하지 못했던 조직 드레싱 패드 조립체도 2개월 또는 3개월 후의 재시험시에는 합격-불합격 기준을 통과하였다.

[0181] 실시예 2

[0182] 숙성 현상

- [0183] 생산 직후보다 6개월 및 12개월 지난 후의 성능이 우수한 등, 시간에 따른 접착 효능 성능의 명백한 증가가 관찰되었으므로, 초기 시험에서 불합격된 제품을 재시험하기 위한 절차를 개시하였다.

- [0184] 최종 제품 시험에서 불합격되고 최소 2개월 숙성시킨 후 재시험한 7개의 조직 드레싱 패드 조립체 제품으로부터 하기 데이터를 얻었다. 표 1 및 2의 "압력"은 상기한 바와 같은 시험 샘플에서 최종 파괴가 발생한 최고 압력 상태(즉, 파열 강도)이다. 표 1 및 2에서 보듯이, 7개의 제품 중 6개가 성능의 증가를 나타내었으며, 이들 중 대부분은 상당한 증가를 보였다.

표 1

- [0185] 숙성 현상으로 인한 접착성의 증가

제품 번호	초기 결과			숙성 결과		
	일자	최소 압력 초과 파의 패드 조 립체	평균 압력	일자	최소 압력 초과 파의 패드 조 립체	평균 압력
(PL88)	2/25/2004	65%	935	7/23/2004	80%	1031
(PL90)	2/25/2004	65%	924	7/24/2004	90%	1242
(PL97)	3/9/2004	40%	772	7/27/2004	90%	1054
(PL100)	3/17/2004	64%	955	7/23/2004	90%	1139
(PL112)	4/22/2004	70%	919	7/27/2004	60%	867

(PL113)	5/6/2004	60%	849	7/26/2004	90%	1120
(PL124)	5/19/2004	50%	767	7/22/2004	80%	1022
평균		59%	874		83%	1068

표 2

숙성 현상으로 인한 접착성의 증가

제품 번호	패드 조립체 통과율의 변화 (%)	압력 변화	압력 변화율 (%)
(PL88)	15	96	10
(PL90)	25	318	34
(PL97)	50	282	37
(PL100)	26	184	19
(PL112)	-10	-52	-6
(PL113)	30	271	32
(PL124)	30	255	33
평균	24	193	23

이후의 제품도 동일 방식으로 평가하였다. 하기 표 3은 이 후속 기간 동안의 제품 합격-불합격 통계를 요약한 것이다. 제품의 절반은 실질적으로 감마 조사에 의한 멸균으로부터 회수하자마자 수행한 시험에서 초기 시험에서 통과하였다. 초기에 통과하지 못한 제품의 50%를 최소 2 개월의 숙성 기간 후에 재시험하였다. 이들 제품 중 79%가 통과하여, 숙성 효과의 존재를 확인하였으며, 제품의 총 합격율은 90%가 되었다.

표 3

[0188] 숙성 현상으로 인한 접착성의 증가

처음에 합격한 제품	처음에 불합격한 제품	"숙성 효과" 후에 합격	"숙성 효과" 후에 불합격
128	127		127
129	132	132	
130	133		133
131	134	134	
135	136	136	
144	137	137	
146	138	138	
151	139		139
154	140		140
155	141	141	
157	142	142	
158	143	143	
160	145	145	
164	147	147	
166	148	148	
171	149	149	
172	150	150	
173	152	152	
174	153	153	
175	156		156
176	159	159	
177	161	161	
178	162		162
179	163	163	
180	165	165	
181	167	167	
182	168	168	
183	169	169	
184	170	170	
29	29	23	6
재시험된 제품의 %	N/A	79	21
총 제품의 %	50	40	10

[0189] 상기 참조한 제품 중 14개는 초기 및 숙성 시험 결과 둘 다에 대해 시험 장치(20)를 사용하여 확인한 데이터가 데이터 템플릿에 들어 있었다. 이들을 하기 표 4에 표로 만들었다. 평균 파열 압력 및 합격-불합격 기준을 충족하는 시험 패드 조립체(10)의 백분율의 변화는 증가된 효능을 입증한다. 표 4는 숙성 후에 여전히 합격하지 못한 2 개의 제품(156 및 162)도 접착 효능이 증가되었음을 보여준다. 파열 압력의 평균 증가율(%)은 38%였다. 합격-불합격 기준을 충족하는 시험 조직 드레싱 패드 조립체의 수는 초기 시험 데이터에 비해 59% 증가하였다.

표 4

[0190] 숙성 현상으로 인한 접착성의 증가

제품	초기 평균 파열 압력	숙성 평균 파열 압력	변화율 (%)	기준을 충족하는 초기 패드 조립체의 백분율	기준을 충족하는 숙성 패드 조립체의 백분율	변화율 (%)
136	857	877	2	68	79	16
141	758	1020	35	60	79	32
148	757	1055	39	50	92	84

152	843	986	17	54	92	70
153	974	1096	13	58	92	59
156	776	872	12	50	71	42
159	794	1082	36	50	83	66
161	704	1305	85	42	96	129
162	617	939	52	30	67	123
163	765	1908	149	48	92	92
165	903	899	0	71	83	17
167	813	957	18	67	75	12
168	800	959	20	71	79	11
170	772	1145	48	54	96	78
평균	795	1079	38	55	84	59

[0191] 숙성 현상이라 불리는, 저장 시간에 따른 조직 드레싱 패드 조립체(10)의 성능 향상은 극적이고 실제적이다. 숙성 현상은 상기 키토산 매트릭스(12) 조성물의 내용해성의 강건성 및 지속성이 시간에 지남에 따라 증가됨을 나타낸다.

[0192] 3. 상이한 조직 드레싱 패드 조립체 형태들 간의 접착성/유착밀봉성의 식별

[0193] 상기한 시험 장치(20) 및 방법을 사용하여, 상이한 방식으로 제조된 치밀화된 조직 드레싱 패드 조립체들 간의 차이를 식별하고 정량화할 수 있다.

[0194] 예를 들어, 상기한 시험 장치(20) 및 방법을 사용하여, 제조 동안 키토산 매트릭스(12)가 동결되는 온도가 매트릭스의 구조 뿐 아니라 그의 접착성 및 유착성에도 영향을 미침을 식별할 수 있다.

[0195] 상이한 온도에서 동결된 압축되지 않은 키토산 매트릭스(12)의 구조 차이는 시각적으로 관찰될 수 있다. -10℃ 선반 위의 테플론 코팅된 5 cm 직경의 알루미늄 주형에서 동결시, 압축되지 않은 키토산 매트릭스(12)는 스폰지 구조체 전체에서 성기고 완전히 이격된 수직의 라멜라(lamella)를 갖는다. -25℃ 선반 위의 테플론 코팅된 5 cm 직경의 알루미늄 주형에서 동결시, 압축되지 않은 키토산 매트릭스(12)는 스폰지 구조체 전체에서 보다 덜 성기고 보다 촘촘하게 이격된, 그러나 여전히 수직인 라멜라를 갖는다. -40℃ 선반 위의 테플론 코팅된 5 cm 직경의 알루미늄 주형에서 동결시, 압축되지 않은 키토산 매트릭스(12)는 스폰지 구조체 전체에서 미세하고 가장 촘촘하게 이격된, 주형 단부로부터 스폰지의 위쪽 중앙부로 뻗어가는 라멜라를 갖는다. 상기 후자의 조건에서, 압축되지 않은 키토산 매트릭스(12)는 매트릭스 표면에 대해 수직으로 압축 하중을 가하는 치밀화 단계에 보다 적합한, 강화된 맞물린 구조를 더 많이 포함한다.

[0196] 상기한 시험 장치(20) 및 방법을 사용하여 세 가지 유형의 키토산 매트릭스의 파열 강도를 평가하면, 동결 온도가 감소함에 따라 주어진 키토산 매트릭스(12)의 접착성이 개선됨을 알 수 있다. 도 19는 기초 데이터의 그래프 표시이다. 3 개의 데이터 집합을 도 19에 도시하였으며, × 축은 동결 온도(-10℃, -25℃, 및 -40℃, 우측으로 갈수록 온도가 감소함)이고, y 축은 상기한 시험 장치(20) 및 방법에 의해 측정된 파열 압력(mmHg)이다. 이 세 데이터 집합의 ANOVA 분석(-10℃, -25℃, 및 -40℃ 각각에 대해 n=10, n=10, 및 n=18) 결과 매우 작은 p 값이 얻어졌다(p=11.77E-11). 도 19에서, 매트릭스의 물리적 구조가 성기고 개방된 수직 라멜라 구조에서 미세하고 강화된 맞물린 라멜라 구조로 변환에 따라 키토산 매트릭스(12)의 접착성이 개선됨을 볼 수 있다.

[0197] 도 19는 또한 상기한 시험 장치(20) 및 방법이 "덜 효과적인" 키토산 매트릭스(12)와 "보다 효과적인" 키토산 매트릭스(12)를 구분하기에 충분히 민감한 재현성 있는 데이터를 생성함을 보여준다.

[0198] E. 친수성 중합체 스폰지 구조체의 추종성의 변경

[0199] 사용 직전, 조직 드레싱 패드 조립체(10)를 주머니(16)로부터 제거한다(도 4 내지 6 참조). 조직 드레싱 패드 조립체(10)는 수분 함량이 낮으므로 주머니(16)에서 제거시 비교적 경직된 것처럼 보이고 목적 손상 부위의 굴곡지고 불규칙한 표면에 곧바로 잘 맞지 않을 수 있다. 목적 손상 부위에 위치시키기 전에 조직 드레싱 패드 조립체(10)를 굽히고(거나) 성형하는 것은 이미 설명했고 권장하였다. 패드 조립체(10)를 성형하는 능력은 심한 출혈을 억제하려 할 때 특히 중요한데, 이는 심각한 출혈을 억제하기 위해서는 패드 조립체(10)를 손상된 관에 즉시 병치시키는 것이 필요하기 때문이다. 일반적으로, 이러한 출혈 관은 불규칙한 모양의 상처내부에 깊숙이 존재한다.

[0200] 친수성 중합체 스폰지 구조체(패드 조립체(10)이 그의 한 예에 불과함)에서는, 구조체의 가요성 및 추종성이 높

을수록, 구조체를 상처의 모양에 맞추어 상처 내부의 불규칙한 표면에 스폰지 구조체를 병치할 때의 인열 및 파괴에 대한 저항성이 더 크다. 인열 및 파괴에 대한 저항성은 상처 밀봉 및 지혈 효능을 유지하는데에도 이롭다. 추종성 및 가요성은 친수성 중합체 스폰지 구조체(예, 패드 조립체(10))를 균열이나 현저한 패드 조립체(10)의 용해 없이 깊거나 갈라진 틈 모양의 상처에 적용할 수 있는 능력을 제공한다.

[0201] 키토산과 함께 용액에 특정 가소제를 사용하여 가요성 및 추종성을 개선하는 것은, 상기 특정 가소제가 패드 조립체(1)의 다른 구조적 속성을 변화시킬 수 있으므로 문제가 될 수 있다. 예를 들어, 키토산 글루타메이트 및 키토산 락테이트는 키토산 아세테이트보다 유연하다. 그러나 글루타메이트 및 락테이트 키토산 염은 혈액의 존재하에 신속하게 용해되는 반면, 키토산 아세테이트 염은 그렇지 않다. 즉, 개선된 추종성 및 가요성이 내용해성의 강건성 및 지속성의 감소에 의해 상쇄될 수 있다.

[0202] 추종성 및 가요성의 개선은, 제조 후의 임의의 친수성 중합체 스폰지 구조체의 기계적 조작에 의해, 내용해성의 강건성 및 지속성이라는 이로운 특성의 손실 없이 달성할 수 있다. 제조 후 그러한 기계적 조작을 수행할 수 있는 몇몇 방법을 이제 설명할 것이다. 이 방법은 키토산 매트릭스(12)의 관점에 기술할 것이나, 이 방법은 어떠한 형태의 친수성 중합체 스폰지 구조체에도 광범위하게 적용될 수 있으며, 키토산 매트릭스(12)는 상기 친수성 중합체 스폰지 구조체의 한 예에 불과함을 알아야 한다.

[0203] **1. 친수성 중합체 스폰지 구조체의 제어된 미세 균열**

[0204] 키토산 매트릭스(12)와 같은 친수성 중합체 스폰지 구조체의 제어된 미세균열은 건조 패드 조립체(10)의 계획적인 기계적 예비 컨디셔닝에 의해 달성될 수 있다. 이러한 형태의 패드 조립체(10)의 제어된 기계적 예비 컨디셔닝은 그의 사용시에 심각한 파괴를 발생시키지 않고, 개선된 가요성 및 추종성을 달성할 수 있다.

[0205] 바람직하게는, 도 20에 나타낸 바와 같이, 주머니(16)에 밀봉된 패드 조립체(10)(즉, 키토산 매트릭스(12))의 활성면을 위로 유지하고, 1 내지 1.5 mm 깊이의 반복되는 손가락 모양 자국(48)을 전체 표면에 적용할 수 있다. 국소적 압력을 적용한 후, 도 21A에 나타낸 바와 같이, 정사각형 패드 조립체(10)의 한 단부를 활성 면을 위로 유지한 채로 직경 7.5 cm × 길이 12 cm의 실린더(50)의 측면에 부착시킬 수 있다. 이어서, 실린더(50)를 패드 조립체(10)상으로 굴러서 직경 7.5 cm의 오목면을 패드 조립체(10)에 생성한다. 실린더(50)를 떼어내고 패드 조립체(10)를 90° 돌려서(도 21B 참조), 또다른 7.5 cm 직경의 오목면이 패드 조립체(10)에 형성되게 한다. 이 처리 후에, 패드 조립체(10)를 뒤집어서(즉, 이체(14)가 위로 오게 함)(도 21C 및 21D 참조), 90°로 어긋나는 7.5 cm 직경의 오목부가 패드 조립체(10)의 이체(14)에 형성되게 한다. 여기에 설명된 패드 조립체(10)의 조작은 그의 가공시 최종 출하 포장에 적재하여 밀봉하기 직전에 수행될 수 있다.

[0206] 위에 설명된 기계적 예비 컨디셔닝은 손가락으로 찌르기(probing) 및(또는) 실린더로 늘이기에 의해 예비 컨디셔닝으로 한정되지 않는다. 예비 컨디셔닝은 또한, 임의의 친수성 중합체 스폰지 구조체 내부의 기계적 변화를 제공하여 스폰지 지혈 효능의 현저한 손실이 없이 스폰지 굽힘 탄성률을 향상시키는 임의의 기술을 포함할 수 있다. 그러한 예비 컨디셔닝은, 굽히기, 비틀기, 회전, 진동, 찌르기(probing), 압축, 연신, 흔들기(shaking) 또는 주무르기(kneading)를 포함하나 이에 한정되지 않는 임의의 친수성 중합체 스폰지 구조체의 기계적 조작을 포함할 것이다.

[0207] **실시예 3**

[0208] **돼지 고동맥 손상 연구**

[0209] 상기한 바와 같이 가요성 및 추종성을 개선하기 위해 키토산 패드 조립체를 기계적으로 예비 컨디셔닝하여, 240 분 동안의 심한 출혈 손상 모델에 사용하였다. 돼지(N=14)는 각각 45 kg 정도였고, 마취되었으며(텔라졸 유입, 부프레노르핀, 산소 중 이소플루란), 평균 동맥압 및 결정질 및 고장성 염수에 의한 심장혈관 지지를 모니터링 하였다. 상처를 모사하기 위해 피부 및 근육의 횡절개부(정상적인 수술에서처럼 조직 면을 따라 절개한 것이 아님)를 각 동물의 좌우측 서혜부에 만들어 좌우측 고동맥을 노출시키고 부분적으로 격리시켰다. 노출된 고동맥은 외부 조직면으로부터 2.5 cm 내지 4.0 cm 아래에 있었다. 손상을 주기 전에, 노출된 고동맥 위에 진통제로서 부피바카인을 투여하였다(이것은 또한 혈관경련수축을 방지하기 위한 것임). 서혜관으로부터 1 내지 2 cm 에 2.7 mm 혈관 편치로 천공하여 고동맥 손상을 입혔고, 그 결과 거즈 제거 후 지속적인 강한 출혈이 1 분 동안 유지되었다. 대조 시험편으로서, 메들린 거즈 스폰지(Medline Gauze Sponge) (7.5 cm × 7.5 cm, 12겹) 2개를 접어서 7.5 cm × 3.8 cm 크기의 48겹 거즈(이하, 48PG)를 만들었다. 예비 컨디셔닝된 키토산 패드 조립체(10)를 4개의 5 cm × 5 cm × 0.55 cm의 시험편으로 절단하여 HCB라 하였다. 키토산 패드 조립체(10)로 된 4개의 HCB 조각 중 2개를 무작위로 선택하여 각각의 손상 시험에 사용하였다. 지혈을 시도하기 위해, HCB 또는

48PG를 즉시 천공 위에 적용하고 7.5 cm 거즈 롤로 지지하여, 3 분 동안 견고하게 유지하였다. 손상을 억제하기 위해 사용된 압력은 손상로부터 먼 곳의 펄스를 모니터링하여 관찰했을 때 동맥 혈류를 중단시키기에 충분하였다. 3분 후에 압력을 이완하였고, 7.5 cm 거즈 롤은 시험편의 위에 두었다. 각각의 시험편에 대한 지혈 시간을 기록하였다. 첫번째 시험편을 이용한 시도가 30분 이내에 지혈을 달성하지 못할 경우, 동일한 패드 조립체(10)를 이용한 두번째 시험편의 사용을 허용하였다. 또한, 만일 두 번째 시도가 240분 이상의 지혈을 달성 및 유지하는데 실패할 경우, HCB 또는 48PG 적용은 실패로 기록하였다. 만일 48PG가 첫번째 적용에 사용되었고, 그것이 처음 30분 이내에 실패했을 경우에는, HCB 패드 조립체(10)를 대체 패드 조립체(10)로서 사용할 수 있었다. 반대로, HCB가 첫번째로 사용되고 처음 30분 내에 실패한 경우에는, 48PG를 대체 패드 조립체(10)로서 사용할 수 있었다. HCB 및 48PG가 모두 하나의 손상에서 30분 이상 동안 지혈을 달성하는데 실패할 경우, 손상을 죄어서 다른 쪽 동맥을 사용할 수 있게 하였다. 240분 동안 지혈된 경우, 시험편은 장기간 수술 중 성공으로서 평가하였다. 동맥이 열려 있는지를 확인하기 위해 먼 곳에서 펄스를 점검하고, 시험편(HCB 또는 48PG)를 제거하여 응혈의 내구성 또는 출혈에 대해 점검하였다. 시험편의 완전성, 젤화 및 조직에의 접착성을 조사하였다. 고동맥으로부터의 혈액 손실을 기록하였다. 샘플을 조직학을 위해 수집하였다. 동물의 두번째 대퇴부 손상시의 적용 순서는 첫번째 대퇴부 손상의 반대로 하였다. 이러한 방식으로 모두 14 마리의 동물(28 개의 손상부)을 시험하였다.

[0210] 이 연구에서, HCB 시험(N=25)은 100%가 30 분 후에 지혈을 유지한 반면, 48PG(N=14)는 단지 21%만이 동일 시간 후에 지혈을 유지했다. 30분 후 HCB 및 48PG 시험의 각각의 지혈이 100% 및 21%이었으므로, 48PG의 대체 적용은 없었던 반면, HCB를 이용한 대체 적용은 11회였다. 240분 시점에서는, HCB의 85%가 지혈을 유지한 반면, 48PG는 단지 7%만이 지혈을 유지했다. 피셔 정확 검정(Fischer's Exact Test)에 의한 통계분석은 이 모델에서 48PG 군과 HCB 군의 지혈 효능 차이가 유의함을 보여주었다($P < 0.001$). 결과를 하기 표 5 및 표 6에 요약하였다.

표 5

[0211] 고동맥 연구에서의 시험 지혈 결과의 요약

시험 유형	30분 시점에서의 지혈		240분 시점에서의 지혈	
	성공	실패	성공	실패
48PG를 먼저 적용	3	11	1	13
48PG를 대체 적용	0	0	0	0
HCB를 먼저 적용	14	0	12	2
HCB를 대체 적용	11	0	9	2

표 6

[0212] 고동맥 연구에서 출혈에 대한 모든 시험편 시간의 요약

손상 번호	출혈까지의 시간 (분)					
	HCB를 먼저 적용		48PG		HCB를 대체 적용	
	시험편 1	시험편 2	시험편 1	시험편 2	시험편 1	시험편 2
1	5	240	0	5	5	240
2	5	240	5	5	5	240
3	10	240	5	5	12	240
4	25	240	5	5	235	
5	130		5	5	240	
6	210		5	5	240	
7	240		5	5	20	240
8	240		5	5	240	
9	240		5	92		
10	240		5	5	240	
11	240		10	5	240	
12	240		20	3	205	

13	240		45			
14	240		240			

[0213] 또한, 굽힘 시험 및 체외(in vitro) 모사된 급성 동맥 상처 밀봉 시험(상기한 시험 장치(20) 및 방법을 사용하였으며, 이를 짧게 "SAWS" 또는 "SAWS 시험"이라 함)을 조작된 패드 조립체 및 비조작된 패드 조립체에 대해 수행하였다. 각 패드 조립체(10)의 1/2로부터 10 cm × 1.27 cm × 0.55 cm의 스트립 2개를 잘라내었다. 이것을 사용하여 3점 굽힘 시험으로 굽힘 탄성률을 시험하였다. 3점 굽힘 시험은 인스트론(Instron) 단축 기계 시험기, 모델 번호 5844에서, 50 N 하중 셀을 이용하여 수행하였으며, 0.55 cm 두께의 시험편에 대해 굽힘 탄성률을 5.8 cm의 간격(span) 및 0.235 cm/s의 크로스헤드 속도에서 측정하였다. 다른 절반의 패드 조립체는 SAWS 시험에 사용하였다. 굽힘 시험 결과를 하기 표 7에 나타내었다. 굽힘 시험은 기계적 예비 컨디셔닝에 의해 가요성이 현저하게 개선됨을 입증한다. SAWS 시험의 결과를 하기 표 8에 나타내었다.

[0214] SAWS 시험 결과는 비처리 대조군에 비해 처리된 시험 샘플의 파괴 압력에 대한 평균 저항성이 1114 mmHg에서 753.7 mmHg로 32.4% 손실되었음을 나타낸다. 이 체외 시험은 SAWS 시험기의 평평한 시험판 표면상에서 수행한 것이지만, 손상부의 불규칙한 곡면상에서는, 고동맥 모델에 의해 입증된 바와 같이, 처리된 샘플이 높은 수준의 효능을 나타내었다. 기계적 조작에 의해 제공된 63%의 경도(stiffness) 감소는 키토산 매트릭스(12)를 손상부에 병치하는 것을 용이하게 하고, 이것은 명백하게 SAWS 효능의 32.4% 감소를 상쇄한다.

표 7

[0215] 굽힘 탄성률 시험의 요약

군	횟수	합계	평균(MPa)	분산(MPa ²)
비처리 대조 시험편	12	84.1	7.01	2.56
처리된 시험편	12	28.7	2.39	0.56

ANOVA α = 0.05		
변동요인	P-값	F 크릿(crit)
군 간	7.13E-09	4.30

표 8

[0217] 기계적으로 예비 컨디셔닝된 샘플의 SAWS 시험의 요약

	파괴 압력 (mmHg)	
	비처리 대조군	처리된 시험편
평균(N=16)	1114.75	753.69
표준편차	364.38	215.21

[0218] 2. 친수성 중합체 스폰지 구조체의 제어된 거대 무늬 형성

[0219] 주어진 친수성 중합체 스폰지 구조체의 제어된 거대 무늬형성(깊은 부조 패턴의 형성에 의함)은 사용시 패드 조립체(10)의 심한 파괴를 발생시키지 않고 가요성 및 추종성을 개선한다. 키토산 매트릭스(12)에 있어서 깊은 부조 패턴은 키토산 매트릭스(12)의 활성면, 또는 이재(14), 또는 두 면 모두에 형성할 수 있다.

[0220] 도 23A 및 23B에 나타난 바와 같이, 깊은(0.25 내지 0.50 cm) 부조 표면 패턴(52)(거대 무늬 표면)은 스폰지를 80℃에서 열 압축함으로써 패드 조립체(10)에 생성할 수 있다. 스폰지 열 압축은 제어되는 가열 장치(56)을 포함하는 양각 압축 압반(54)을 사용하여 수행할 수 있다. 사용될 수 있는 부조 패턴(52)의 다양한 대표적인 유형의 예를 도 24A 내지 24D에 나타내었다. 음각 부조 패턴이 가열된 압반(54)에 부착된 양각 부조에 의해 형성된다.

[0221] 패턴(52)의 목적은, 부조 패턴이 그의 길이를 따라 향상된 굴곡을 허용하는 국소적인 힌지(hinge)로서 작용하여, 부조(52)에 직각으로 굽힘 저항성을 감소시키게 함으로써, 건조 패드 조립체 추종성을 향상시키는 것이다.

[0222] 상기 부조(52)는 패드 조립체(10)의 이재(14)에만 적용하고, 손상부의 밀봉 및 국소적인 응혈 형성을 촉진하여 지혈을 제공하는 역할을 하는 키토산 매트릭스(12)에는 적용하지 않는 것이 바람직하다. 키토산 매트릭스(12)의 하부에 거대한 무너로 형성된 깊은 부조 패턴(52)은 혈액이 키토산 매트릭스(12)를 빠져나갈 수 있는 통로를 제공하여 밀봉성을 상실시킬 수 있다.

[0223] 이러한 가능성을 완화시키기 위해, 도 24E 및 24F에 나타난 유형의 부조 패턴(52)을 바닥 부조로서 사용할 수 있고, 이것은 밀봉성의 손실을 일으킬 가능성이 낮다. 따라서, 부조(52)는 매트릭스의 바닥에 사용될 수도 있지만, 이것은 이재(14) 또는 매트릭스의 상부 표면에 사용하는 경우에 비해 여전히 덜 바람직하다. 스폰지 압축시에 상부 및 하부 압반에 부착된 2개의 양각 부조 표면을 사용하면, 패드 조립체(10)의 상부 표면 및 바닥 표면에 동시에 부조 패턴을 가하는 것이 가능하다. 그러나, 도 23A 및 23B에 나타난 바와 같이 키토산 매트릭스(12)의 상부 표면에 하나의 양각 부조를 사용하여 하나의 깊은 부조를 생성하는 것이 보다 바람직하다.

[0224] **실시예 4**

[0225] 시험 패드 조립체(각각 10 cm × 10 cm × 0.55 cm이고, 이재(14)(3M 1774T 폴리에틸렌 발포체 의료용 테이프, 두께 0.056 cm)가 부착됨)에 대해 기계적 굴곡 시험을 행하였다. 하나의 패드 조립체(10) (패드 1)는 주로 수직인 라멜라 구조를 갖는 키토산 매트릭스(12)를 포함하였다(즉, 상기한 바와 같이 비교적 고온의 동결 온도에서 제조됨). 다른 패드 조립체(10) (패드 2)는 주로 수평의 맞물린 라멜라 구조를 갖는 키토산 매트릭스(12)를 포함하였다(즉, 상기한 바와 같이 비교적 낮은 동결 온도에서 제조됨).

[0226] 각각의 패드 1 및 패드 2를 반으로 잘랐다. 각각의 압축된 키토산 패드 1 및 2의 1/2 조각(5 cm × 10 cm × 0.55 cm)을 80℃에서 국소적으로 압축하여 도 23A의 형태로 이재(14)에 부조 패턴을 생성하였다. 패드 1 및 2의 나머지 1/2 조각들은 처리하지 않은 채로 두어 대조군으로서 사용하였다.

[0227] 외과용 메스를 사용하여 각각의 패드 조립체(10) 절반으로부터 3 개씩의 시험편(10 cm × 1.27 cm × 0.55 cm)을 잘라내었다. 이들 시험편에 대해 3점 굽힘 시험을 행하였다. 시험편은 상부 표면에 깊이 0.25 cm, 폭 0.25 cm의 부조 자국을 가졌다. 각각의 자국은 인접 자국으로부터 1.27 cm 분리되었다. 50N 하중 셀을 사용한 인스트론 단축 기계 시험기 모델 번호 5844에서 시험한 3점 굽힘 시험을 수행하여 간격(span) 5.8 cm 및 크로스헤드 속도 0.235 cm/s에서 0.55 cm 두께의 시험편에 대한 굽힘 탄성률을 측정하였다. 2종의 패드 1 및 2 (처리 및 비처리)에 대한 중간점 굽힘 변형에 대한 굽힘 하중의 그래프를 각각 도 25A 및 25B에 나타내었다. 패드 1 및 2를 위한 처리된 시험편과 비처리된 시험편의 굽힘 탄성률을 각각 표 9A 및 9B에 나타내었다.

[0228] 굽힘 시험은, 어느 유형의 건조 패드 조립체(10)에서나 제어된 거대 무너 형성에 의해 가요성이 현저히 개선됨을 입증한다.

표 9A

[0229] 패드 유형 1 (수직 라멜라)의 기계적 시험의 요약

	최대 굽힘 응력에서의 굽힘 하중 (N)	탄성률(자동) (MPa)	탄성률(영 탄성률-이 동판(Cursor)) (MPa)
1	0.5	2.7	2.7
2	0.5	2.3	2.3
3	0.6	3.1	3.1
4	1.2	8.3	8.2
5	1.1	9.5	9.5
6	1.1	8.5	8.5

시험편 번호 1	우측 단부 - 굽혀지는 힌지 형성
시험편 번호 2	내부 우측 단부 - 굽혀지는 힌지 형성
시험편 번호 3	중앙 - 굽혀지는 힌지 형성
시험편 번호 4	중앙 - 대조군
시험편 번호 5	내부 좌측 단부 - 대조군
시험편 번호 6	좌측 단부 - 대조군

표 9B

패드 유형 2 (수평 라멜라)의 기계적 시험의 요약

	최대 굽힘 응력에서의 굽힘 하중 (N)	탄성률(자동) (MPa)	탄성률(영 탄성률-이동 판) (MPa)
1	0.4	2.1	2.0
2	0.5	2.7	2.7
3	0.5	3.0	3.0
4	0.9	6.1	6.1
5	0.9	5.6	5.7
6	0.8	6.3	6.3

시험편 번호 1	우측 단부 - 힌지 형성
시험편 번호 2	내부 우측 단부 - 힌지 형성
시험편 번호 3	중앙 - 힌지 형성
시험편 번호 4	중앙 - 대조군
시험편 번호 5	내부 좌측 단부 - 대조군
시험편 번호 6	좌측 단부 - 대조군

3. 친수성 중합체 스폰지 구조체의 수직 채널의 제어된 형성

주어진 친수성 중합체 스폰지 구조체(키토산 매트릭스(12)는 그의 한 예에 불과함)에 제어된 방식으로 혈액을 도입하는 것은, 초기의 구조적 추종성을 개선할 뿐 아니라 구조체 용해에 대한 저항성의 지속성 면에서 바람직하다. 주어진 친수성 중합체 스폰지 구조체에 수직 채널을 제어된 방식으로 형성하는 것은 그의 사용시에 구조체의 심한 파괴를 발생하지 않고 가요성 및 추종성을 개선시킬 수 있다.

친수성 중합체 스폰지 구조체에 제어된 방식으로 혈액을 도입하는 것은 구조체의 초기 추종성을 개선할 뿐 아니라 구조체의 내용해성의 지속성에도 바람직하다. 구조체에 수직 채널을 도입함으로써, 혈액이 친수성 중합체 스폰지 구조체 내로 더욱 잘 흡수될 수 있다. 채널 단면적, 채널 깊이 및 채널 갯수 밀도를 조절하여 적당한 혈액 흡수 속도 및 친수성 중합체 스폰지 구조체 내로의 혈액 흡수의 분포를 보장할 수 있다. 키토산 매트릭스(12)에 있어서는 전형적으로 5 g 내지 15 g의 혈액 흡수에 따른 키토산 매트릭스(12) 질량의 200% 증가에 의해 굽힘 탄성률이 7 MPa에서 2 MPa로 72% 가까이 감소될 수 있다. 또한, 키토산 매트릭스(12)에 제어된 방식으로 혈액을 도입하면 유착성이 보다 높은 매트릭스가 얻어질 수 있다.

친수성 중합체 매트릭스의 이러한 강도 개선은 혈소판 및 적혈구와 같은 혈액 성분과 상기 매트릭스의 반응에 따른 결과이다. 혈액을 스폰지 구조체에 도입하고 스폰지 구조체와 혈액 성분이 반응하여 혈액 및 친수성 중합체 스폰지 구조체 "아말감"을 생성하도록 허용한 후, 생성된 스폰지 구조체는 신체 유체에 내용해성을 가지며, 특히 키토산 염 매트릭스의 경우, 염수 용액의 도입에 의해 쉽게 용해되지 않는다. 전형적으로 혈액과 친수성 중합체 스폰지 구조체의 반응전에, 특히 키토산 매트릭스의 경우에, 염수의 도입은 친수성 중합체 스폰지 구조체의 신속한 팽윤, 젤화 및 용해를 유발한다.

또한, 키토산 매트릭스(12)와 같은 주어진 친수성 중합체 스폰지 구조체에 혈액을 과도하게 도입하면 유체화 붕괴를 유발할 수 있다. 따라서, 평균 채널 단면적, 평균 채널 깊이 및 채널 갯수 밀도를 조절하여 혈액 흡수 속도가 친수성 중합체 스폰지 구조체의 구조를 압도하지 않아야 한다.

친수성 중합체 스폰지 구조체에 수직 채널을 제어된 방식으로 분포시키는 것은 스폰지 구조체 제조의 동결 단계 동안에 수행하여 달성할 수도 있고, 압축(치밀화) 단계 동안에 스폰지 구조체를 천공하여 기계적으로 달성할 수도 있다.

바닥 기핵 동결 단계에서는, 잔류 기체로 동결 용액을 과포화시킴으로서 수직 채널을 동결 용액에 도입할 수 있다. 상기 기체는 주형 내의 용액이 동결되기 시작할 때 용액의 바닥에서 기포를 생성한다. 기포는 동결 단계 동안 용액을 통해 상승하여 수직 채널을 남긴다. 친용매화 동안의 채널 둘레의 얼음의 승화는 생성되는 스폰지 매트릭스 내에 채널을 보존한다.

[0240] 별법으로, 채널은 또한 동결 단계 동안에 주형의 바닥에 수직 막대 부재를 위치시켜 형성할 수도 있다. 바람직하게는, 주형은 금속 원소, 예컨대, 철, 니켈, 은, 구리, 알루미늄, 알루미늄 합금, 티탄, 티탄 합금, 바나듐, 몰리브덴, 금, 로듐, 팔라듐, 백금 및(또는) 이들의 조합으로부터 형성되나, 이에 한정되지 않는다. 금속 막대 부재는 바람직하게는 금속 원소, 예컨대, 철, 니켈, 은, 구리, 알루미늄, 알루미늄 합금, 티탄, 티탄 합금, 바나듐, 몰리브덴, 금, 팔라듐, 로듐 또는 백금 및(또는) 이들의 조합으로부터 형성되나, 이에 한정되지 않는다. 주형은 또한, 키토산 용액의 산 성분 및 키토산 염 매트릭스와 반응하지 않도록 하기 위해, 얇은 불활성 금속 코팅, 예컨대 티탄, 크롬, 텅스텐, 바나듐, 니켈, 몰리브덴, 금 및 백금으로 코팅될 수도 있다. 단열 코팅 또는 단열 부재를 금속 주형 및 수직 막대 부재에 사용하여 주형 및 수직 막대 부재의 열 전달을 제어할 수 있다. 금속 주형 및 수직 금속 막대 부재가 바람직하지만, 플라스틱 주형 및 수직 플라스틱 수형 막대 부재가 채널 생성을 위한 편리한 대안일 수 있다. 단열 부재를 국소적으로 배치한 금속 주형 및 그의 금속 금속 막대 부재의 이점은 이들이 동결 스폰지 구조체 내부의 열 흐름 및 구조의 제어를 개선할 수 있는 기회를 또한 제공한다는 것이다. 이러한 열 흐름 제어의 개선은 주형의 열 전도 부재와 단열 부재 간의 열 전도성 차이가 크고, 막대 부재를 통해 친수성 중합체 스폰지 구조체 용액의 부피 내부에서 국소적인 열 구배를 형성할 수 있기 때문에 가능한 것이다.

[0241] 스폰지 구조체의 친용매화 후, 압축(치밀화) 단계 동안에 수직 채널을 도입할 수 있다. 예를 들어, 도 26A 및 26B에 나타낸 바와 같이, 스폰지 구조체의 바닥에 짧고(2.5 mm 깊이) 동등하게 이격된 천공(62)을 생성하도록 (도 27 참조), 압축 장치(58)에 바늘방식(pincushion) 형상의 패턴을 갖는 기구(60)가 있을 수 있다.

[0242] 천공(62)의 목적은 친수성 중합체 스폰지 구조체의 바닥으로의 제어된 느린 속도의 국소적 혈액 침투를 허용하기 위한 것이다. 이 침투의 목적은 먼저 건조 스폰지를 혈액으로 가소화하여 매트릭스의 보다 신속한 굽힘 변화를 허용하는 것이다. 다음으로는, 이후 신체 공동 내에 위치하는 용해 작용원에 내성을 갖도록 매트릭스를 안정화시키기 위해 혈액을 매트릭스 전체에 보다 균일하게 분산 및 혼합하기 위한 것이다. 천공된 바닥 표면이 없는 경우, 1, 6, 16 및 31분 후에 혈액이 단지 스폰지 구조체의 표면에만 침투되는 반면(< 1.5 mm 깊이), 천공의 존재시에는 상기 혈액이 31분 후 1.8 내지 2.3 mm 깊이로 침투하는 것으로 나타난다. 천공이 없는 매트릭스에 비해 천공된 매트릭스의 굽힘 탄성률이 보다 신속하게 감소하게 된다. 1, 6, 16 및 31분에서의 각각의 매트릭스 유형의 흡수성을 도 28에 나타내었다.

[0243] **실시예 5**

[0244] 천공 및 비천공 키토산 매트릭스 둘 다의 체외 SAWS 시험은, 표 10에서 입증되는 바와 같이, 두 매트릭스 유형이 모두 강한 혈류의 밀봉에 효과적임을 입증한다.

표 10

[0245] 천공 및 비천공된 시험편의 SAWS 체외 시험의 요약

	과괴 압력 (mmHg)	
	처리 시험편	비처리 대조군
평균(N=8)	835.6	1125.5
표준편차	324.8	294.3

[0246] 도 27의 바늘방식 디자인으로 천공한 샘플의 시험 결과는 비천공된 대조군에 비해 혈액 흡수 속도가 크게 향상되었음을 입증한다. 패드 조립체(10)의 적용 후 처음 30초 동안 천공된 시험편의 혈액 흡수 속도가 대조군 샘플보다 2 내지 3배 더 높으므로, 천공되어 복잡한 상처 부위의 심한 출혈 손상부에 친수성 중합체 스폰지 구조체의 개선된 병치를 허용할 경우 패드 조립체(10)의 추종성 향상이 보다 신속하다.

[0247] II. 조직 드레싱 시트 조립체

[0248] A. 개관

[0249] 도 29는 조직 드레싱 시트 조립체(64)를 나타낸다. 앞서 설명하고 도 1에 나타낸 바와 같은 조직 드레싱 패드 조립체(10)과 유사하게, 조직 드레싱 시트 조립체(64)는 사용시 혈액 또는 신체 유체 또는 습기의 존재하에 조직에 부착될 수 있다. 따라서 조직 드레싱 시트 조립체(64)도 출혈 또는 다른 형태의 유체 손실의 방지를 위해 조직 손상, 또는 외상 또는 접근 부위를 지혈, 밀봉 및(또는) 안정화하는데 사용될 수 있다. 조직 드레싱 패드 조립체(10)의 경우와 마찬가지로, 조직 드레싱 시트 조립체(64)에 의해 처리되는 조직 부위는 예를 들어, 동맥

및(또는) 정맥 출혈부, 또는 열상, 또는 상처 입구/침투부, 또는 조직 천공, 또는 도관 접근부, 또는 화상, 또는 봉합부를 포함할 수 있다. 조직 드레싱 시트 조립체(64)는 또한 조직 처치 부위 및 그 주변에 항박테리아 및(또는) 항균 및(또는) 항바이러스 보호 장벽을 형성할 수 있다.

[0250] 도 29는 사용 전의 상태에 있는 조직 드레싱 시트 조립체(64)를 나타낸다. 도 30에 가장 잘 나타나 있는 바와 같이, 조직 드레싱 시트 조립체(64)는 조직 드레싱 매트릭스(68)의 층들 사이에 둘러싸인 제직 또는 부직 망 물질로 된 시트 (66)을 포함한다. 조직 드레싱 매트릭스(68)는 시트(66)에 함침된다. 조직 드레싱 매트릭스(68)는 바람직하게는 조직 드레싱 패드 조립체(10)과 관련하여 설명한 바와 같은 키토산 매트릭스(12)를 포함한다. 그러나 다른 친수성 중합체 스폰지 구조체를 사용할 수 있다.

[0251] 조직 드레싱 시트 조립체(64)의 크기, 모양 및 형태는 그의 목적하는 용도에 따라 다를 수 있다. 시트 조립체(64)는 직선으로 둘러싸인 형태, 기다란 형태, 사각형, 원형, 타원형, 또는 이들의 복합적인 조합일 수 있다.

[0252] 조직 드레싱 시트 조립체(64)는 출혈 분야에서 친수성 중합체 스폰지 구조체의 신속한 추종성을 달성한다. 조직 드레싱 시트 조립체(64)는 바람직하게는 (조직 드레싱 패드 조립체(10)에 비해) 얇으며, 두께는 0.5 mm 내지 1.5 mm 범위이다. 시트 조립체(64)의 얇고 강화된 구조체의 바람직한 형태는, 면 거즈와 같은 흡수성 봉대 웨빙(webbing)으로 강화되고 그에 따른 봉대 두께가 1.5 mm 이하인 키토산 매트릭스(12) 또는 스폰지를 0.10 내지 0.20 g/cm²의 전형적인 키토산 매트릭스 밀도로 포함한다.

[0253] 시트 조립체(64)는 다중 시트 평면 형태(70)(도 31A 참조)로 포장하기 위한 콤팩트한 시트 형태(예, 10 cm × 10 cm × 0.1 cm), 또는 콤팩트한 감긴 시트 형태(72)(도 31B 참조)로 포장하기 위한 기다란 시트 형태(예, 10 cm × 150 cm × 0.1 cm)로 제조할 수 있다. 시트 (66)은 조립체(64) 전체를 강화시키는 한편, 혈액 흡수에 이용가능한 상당한 비표면적을 친수성 중합체 스폰지 구조체에 제공하기도 한다. 제직 또는 부직 시트(66)의 존재는 또한 친수성 중합체 스폰지 구조체를 강화시키는 역할을 한다.

[0254] 시트(66)은 예를 들어 셀룰로오스 유래 물질, 예컨대 거즈 면 망으로부터 형성된 제직 및 부직 망 물질을 포함할 수 있다. 바람직한 강화재의 예로는 흡수성 저탄성률 망 및(또는) 다공질 필름 및(또는) 다공질 스폰지 및(또는) 합성 및 천연 중합체의 직물이 포함된다. 합성 생분해성 물질로는 폴리(글리콜산), 폴리(락트산), 폴리(ε-카프로락톤), 폴리(β-히드록시부티르산), 폴리(β-히드록시발레르산), 폴리디옥산온, 폴리(에틸렌 옥사이드), 폴리(말산), 폴리(타르트론산), 폴리포스파젠, 폴리히드록시부티레이트, 및 여기 언급된 중합체의 합성에 사용된 단량체들의 공중합체가 포함될 수 있으나, 이에 한정되지는 않는다. 천연 중합체로는 셀룰로오스, 키틴, 알긴, 전분, 텍스트란, 콜라겐 및 알부민이 포함될 수 있으나, 이에 한정되지는 않는다. 비생분해성 합성 강화재로는 폴리에틸렌, 폴리에틸렌 공중합체, 폴리프로필렌, 폴리프로필렌 공중합체, 메탈로센 중합체, 폴리우레탄, 폴리비닐클로라이드 중합체, 폴리에스테르 및 폴리아미드가 포함되나, 이에 한정되지는 않는다.

[0255] B. 조직 드레싱 시트 조립체의 사용

[0256] 조직 드레싱 시트 조립체(64)는 매우 우수한 추종성을 가지며, 친수성 중합체 스폰지 구조체(예, 키토산 매트릭스(12))를 손상 부위에 즉시 우수하게 병치시킬 수 있게 한다. 또한, 시트의 강화는 전체 조립체가 강한 출혈 분야에서 용해에 저항성을 갖도록 한다. 시트 조립체(64)는 압력을 이용하여 친수성 중합체 스폰지 구조체(예, 키토산 매트릭스(12))를 상처 부위 내부로 적층, 압착 및(또는) 롤링(rolling)-즉, "채워넣기" (도 32 참조)-하여 강한 동맥 및 정맥 출혈에 대해 전체 구조체를 더욱 강화시키는 것이 가능하다. 도 32에 나타난 바와 같이 시트 구조체를 겹쳐지게 채워넣으면, 혈액과 웨빙 내부에 주입된 친수성 중합체(예, 키토산) 간의 상호작용에 의해, 상처가 매우 깊거나, 아니면 명백하게 접근하기 어려운 경우의 적용에 있어서 이점이 제공된다. 시트 조립체(64)를 출혈 상처 안에 채워넣고 겹쳐서 압축하는 것은 접착성이 높고 비가용성이며 순응성이 높은 봉대 형태를 제공한다.

[0257] C. 조직 드레싱 시트 조립체의 제조

[0258] 키토산 매트릭스(12)의 밀도가 0.15 gm/cm²에 가까운 조직 드레싱 시트 조립체(64)(10 cm × 10 cm × 0.15 cm)는 11 cm × 11 cm × 2 cm의 깊은 알루미늄 주형을 2% 키토산 아세테이트 용액(도 33의 단계 A 참조)으로 0.38 cm 깊이까지 충전하여 제조할 수 있다.

[0259] 도 33 (단계 B)에 나타난 바와 같이, 시트(66)(예를 들어 10 cm × 10 cm의 흡수성 거즈 웨빙의 층을 포함함)을 주형 내의 용액 위에 위치시키고 키토산으로 적셔지게 한다. 키토산은 시트(66)에 함침된다.

[0260] 도 33 (단계 C)에 나타난 바와 같이, 추가로 0.38 cm 깊이 키토산을 함침된 거즈 시트(66)의 위에 부을 수 있다.

[0261] 도 33 (단계 D)에 나타난 바와 같이, 주형을 예를 들어 비르티스 게네시스(Virtis Genesis) 25XL 동결건조기의 -30℃ 선반 위에 놓는다. 용액을 동결시키고, 그 후에 친용매화에 의해 얼음을 승화시킨다.

[0262] 도 33 (단계 E)에 나타난 바와 같이, 언어진 거즈로 강화된 시트 조립체(64)를 80℃ 압반 사이에서 0.155 cm 두께로 압착시킨다. 이어서, 압착된 시트 조립체(64)를 80℃에서 30분 동안 열처리(baking)한다(도 33의 단계 F 참조). 언어진 시트 조립체는 상술한 방식으로 멸균할 수 있다. 최종적인 멸균 및 저장을 위하여, 하나 이상의 시트 조립체를 열밀봉된 호일-라이닝된 주머니(74) 등에 시트 형태 또는 롤 형태로 포장할 수 있다(도 34 참조).

[0263] 실시예 6

[0264] 조직 드레싱 시트 조립체의 굽힘 특성

[0265] 조직 드레싱 시트 조립체의 3점 굽힘 시험을 행하였다. 3점 굽힘 시험은 인스트론 단축 기계 시험기 모델 번호 5844에서 50N 하중 셀로 행하여, 5.8 cm의 간격(span) 및 0.235 cm/s의 크로스헤드 속도에서 시험편의 굽힘 탄성률을 시험하였다. 결과를 도 35에 나타내었다. 도 35는 시험된 1.5 mm 두께의 조직 드레싱 시트 조립체가 5.5 mm 두께의 조직 드레싱 패드 조립체보다 훨씬 더 유연하다는 것을 입증한다.

[0266] 실시예 7

[0267] 조직 드레싱 시트 조립체의 접착성

[0268] 조직 드레싱 시트 조립체(64)의 시험편(5 cm × 5 cm × 0.15 cm)을 그의 제조 후 96 시간 이내에 절단하였다. 시트 조립체(64)는 시험 전에 감마 방사선 멸균을 행하지 않았다. 시험편을 시트르산 처리한 소전혈에 10초 동안 잠갔다가 곧바로 SAWS 시험에 사용하였다. 시험 동안, 3 개의 시험편을 함께 적층하여 밀도가 0.15 g/cm³ 정도인 적층체 키토산을 제공하였다. 이 시험의 결과를 도 36에 나타내었다.

[0269] 도 36A에 나타난 바와 같이, 조직 드레싱 시트 조립체(64)의 3개 층은 안정된 기간(즉, 약 400 초) 동안 80 mmHg에 가까운 상당한 생리학적 혈압을 유지하였다. 이것은 밀봉 및 응혈의 존재를 나타낸다.

[0270] 패드 조립체에서의 경험에 기초하여, 조직 드레싱 시트 조립체(64)가 감마 조사를 거친 후에는 보다 양호한 접착성/유착성이 얻어질 것으로 기대되었다. 도 36B는 이를 확인해 주는데, 감마 조사 후에 조직 드레싱 시트 조립체(64)의 3개 층은 0.55 cm 두께의 조직 드레싱 패드 조립체(10)와 매우 유사하게 기능하였다.

[0271] III. 친수성 중합체 스폰지 구조체에 대한 추가의 적용 및 형태

[0272] 상기 개시는 조직 드레싱 패드 조립체(10) 및 조직 드레싱 시트 조립체(64)를 주로 상처 부위의 출혈 및(또는) 유체 손실 억제 조건에 사용하는 것에 초점을 맞추었다. 다른 적용은 이미 언급되었으며, 이들 중 일부 및 다른 추가의 적용들을 이제 보다 상세히 설명할 것이다.

[0273] 물론, 압축된 친수성 중합체 스폰지 구조체(키토산 매트릭스는 한 예에 불과함)가 갖는 현저한 기술적 특징은 다양한 모양, 크기 및 형태의 드레싱 구조체에 혼입되어 여러가지의 상이한 적용에 사용될 수 있음을 알아야 한다. 설명되는 바와 같이, 주어진 압축된 친수성 중합체 스폰지 구조체(예, 키토산 매트릭스(12))가 취할 수 있는 모양, 크기 및 형태는 상기한 조직 드레싱 패드 조립체(10) 및 조직 드레싱 시트 조립체(64)로 한정되지 않고, 특정 적용의 요구에 따라 변형될 수 있다. 몇몇 대표적인 예를 기재할 것이고, 여기에는 제한의 의도가 전혀 없다.

[0274] A. 신체 유체 손실 억제(예, 화상)

[0275] 출혈의 억제는 신체 유체의 보존이 건강 및 어쩌면 생명의 보존과 동등한 적용의 한 예에 불과하다. 그러한 다른 적용은 화상의 처치이다.

[0276] 화상은 열 및 화염, 복사선, 일광, 전기, 또는 화학약품에 노출시 발생할 수 있다. 얇은 화상 또는 표면 화상(1도 화상이라고도 함)은 빨갛고 아프다. 이것은 약간 불어남과 눌렀을 때 흰색으로 바뀌고, 화상 위 피부는 1일 또는 2일 후에 벗겨질 수 있다. 표면 일부 두께 및 안쪽 일부 두께 화상이라고 하는 보다 두꺼운 화상(2도 화상이라고도 함)은 물집이 생기고 아프다. 전체 두께 화상(3도 화상이라고도 함)이 있는데, 이것은 피부의 모든 층에 손상을 유발한다. 화상을 입은 피부는 회거나 탄 것처럼 보인다. 이러한 화상은 신경이 손상된 경우

통증이 거의 또는 전혀 없을 수 있다.

[0277] 조직 화상 영역의 존재는 그 영역에서 유체 손실을 제어하는 피부의 능력을 떨어뜨릴 뿐 아니라(탈수 유발), 박테리아 및 미생물의 진입을 방지하는 능력을 떨어뜨린다. 따라서, 모든 화상 치료에 있어서 화상 부위를 덮기 위한 드레싱이 사용된다. 드레싱은 상기 영역과 공기를 분리하고, 고통을 감소시키며, 물질이 잡힌 피부를 보호한다. 항균성 크림 또는 연고 및(또는) 보습제가 또한 건조 방지 및 감염 예방을 위해 사용된다.

[0278] 친수성 중합체 스폰지 구조체(예, 앞서 기술한 유형의 키토산 매트릭스(12))를 패드 조립체(10) 또는 시트 조립체(64)의 형태로, 조직 화상 영역의 처치에 사용할 수 있다. 친수성 중합체 스폰지 구조체(예, 키토산 매트릭스(12))는 유체를 흡수하고 부착되어 화상 영역을 피복할 것이다. 친수성 중합체 스폰지 구조체(예, 키토산 매트릭스(12))는 또한 조직 화상 영역에서 항박테리아/항균 보호 장벽으로서 기능할 수 있다.

[0279] **1. 복합 드레싱 조립체**

[0280] 도 37 및 38은 역시 조직 화상 영역 및 상대적으로 큰 부피의 유체 누출 및(또는) 삼출이 예상될 수 있는 다른 손상 조직 영역의 처치에 사용될 수 있는 복합 드레싱 조립체(76)을 나타낸다. 복합 드레싱 조립체(76)은 유체 흡수성 부재(78) 또는 담체 및 유체 흡수성 부재(78)에 담지된 친수성 중합체 스폰지 구조체(예, 키토산 매트릭스(12))를 포함한다.

[0281] 유체 흡수성 부재(78)는 셀룰로오스 유래 물질, 예컨대 거즈 면 망으로부터 형성된 제직 및 부직 망 물질을 포함할 수 있다. 유체 흡수성 부재(78)의 다른 예로는 흡수성 저탄성물 망 및(또는) 다공질 필름 및(또는) 다공질 스폰지 및(또는) 합성 및 천연 중합체의 직물이 포함된다. 합성 생분해성 물질로는 폴리(글리콜산), 폴리(락트산), 폴리(ϵ -카프로락톤), 폴리(β -히드록시부티르산), 폴리(β -히드록시발레르산), 폴리디옥산온, 폴리(에틸렌 옥사이드), 폴리(말산), 폴리(타르트론산), 폴리포스파젠, 폴리히드록시부티레이트, 및 여기 언급된 중합체의 합성에 사용된 단량체들의 공중합체가 포함될 수 있으나, 이에 한정되지는 않는다. 천연 중합체로는 셀룰로오스, 키틴, 알긴, 전분, 텍스트란, 콜라겐 및 알부민이 포함될 수 있으나, 이에 한정되지는 않는다. 비생분해성 합성 강화체로는 폴리에틸렌, 폴리에틸렌 공중합체, 폴리프로필렌, 폴리프로필렌 공중합체, 메탈로센 중합체, 폴리우레탄, 폴리비닐클로라이드 중합체, 폴리에스테르 및 폴리아미드가 포함되나, 이에 한정되지는 않는다.

[0282] 친수성 중합체 스폰지 구조체는 예를 들어 전술한 유형의 키토산 매트릭스(12)(바람직하게는, 치밀화를 거친 것임)를 포함한다. 또한, 다른 유형의 키토산 구조체 또는 다른 형태의 친수성 중합체 스폰지 구조체 또는 조직 드레싱 매트릭스를 일반적으로 사용할 수 있다. 친수성 중합체 스폰지 구조체(예, 키토산 매트릭스(12))는, 예를 들어 친수성 중합체 스폰지 구조체로의 직접 접착 및(또는) 접착제, 또는 피브린 풀, 또는 시아노아크릴레이트 풀에 의해 흡수성 부재에 고정될 수 있다.

[0283] 흡수성 부재(78)의 주요 기능은 친수성 중합체 스폰지 구조체(예, 키토산 매트릭스(12))와 함께 위치하였을 때 조직 화상 영역(또는 다른 상처 부위) 또는 그 근방의 잔류 유체를 흡수하는 것이다. 이러한 방식으로, 친수성 중합체 스폰지 구조체(예, 키토산 매트릭스(12))는 복합 조립체의 유체 보유 기능을 전달할 필요가 없다. 도 37에 나타난 바와 같이, 유체 흡수성 부재(78)의 주변부는 바람직하게는, 흡수성 부재(78)의 유체 흡수 기능의 범위 및 용량을 증가시키기 위해, 친수성 중합체 스폰지 구조체(예, 키토산 매트릭스(12))의 주변부 너머로 연장된다.

[0284] 흡수성 부재(78)는 이렇게 하여 친수성 중합체 스폰지 구조체(예, 키토산 매트릭스(12))의 유체 보유 기능을 보완하고 공유한다. 흡수성 부재(78)는 친수성 중합체 스폰지 구조체(예, 키토산 물질)의 유체 보유 부담을 경감시켜, 친수성 중합체 스폰지 구조체가 유체 또는 혈액에 의해 너무 빨리 과수화되거나 과포화되어 그의 구조적 완전성을 상실하지 않도록 한다.

[0285] 도 39에 나타난 바와 같이, 흡수성 부재(78)와 친수성 중합체 스폰지 구조체(예, 키토산 매트릭스(12)) 간의 계면에는 천공(80)이 있거나 아니면 투과성으로 되어 있어, 친수성 중합체 스폰지 구조체 내부에 보유된 유체가 흡수성 부재(78)로 쉽게 운반되고, 이에 따라 친수성 중합체 스폰지 구조체의 유체 보유 부담을 감소시킬 수 있다.

[0286] 사용시, 유체 흡수성 부재(78)는 조직에의 부착을 위한 접착제를 가질 수 있다. 별법으로, 또는 조합으로, 제2의 통상적 드레싱(예, 거즈)를 적용하여 복합 드레싱 조립체(76)을 고정하고 상처에 청결한 장벽을 제공할 수 있다. 이후 상처가 물에 잠기게 되는 경우에는, 물이 통하지 않는 덮개를 적용하여 복합 드레싱 조립체(76)가

과수화되는 것을 방지하여야 한다.

[0287]

B. 향균 장벽

[0288]

특정 적용에서, 처치의 쫓점은, 손상에 의해 또는 내부 조직 영역으로의 접근구를 성립시킬 필요에 의해 손상된 조직 영역으로 박테리아 및(또는) 세균이 진입하는 것을 방지하는 것이다. 후자의 경우의 예로는 예를 들어 복막 투석의 수용, 또는 외부 방광 또는 결장절제술(colostomy) 백의 연결, 또는 장관외 영양섭취의 수행 또는 샘플링 및 모니터링 기구의 연결을 위한 유치도관의 설치; 또는 예를 들어 기관절개 또는 복강경 또는 내시경 절차시 신체 내부 접근을 위한 절개부의 형성, 또는 혈관 내로의 도관 기구의 도입 이후가 포함된다.

[0289]

도 40 및 41에서, 향균 개스킷 조립체(82)의 한 대표적인 실시양태를 나타내었다. 개스킷 조립체(82)는 접근 부위 및 특히 유치도관(88)이 존재하는 접근 부위 상에 위치되도록 하는 크기 및 형태를 갖는다. 향균 개스킷 조립체(82)는 조직에 접촉되는 담체 부재(84)를 포함하며, 여기에 향균 부재가 고정된다. 바람직하게는, 향균 부재는 앞서 기술한 유형의, 치밀화를 거친 키토산 매트릭스(12)를 포함한다. 또한, 다른 유형의 키토산 구조체, 또는 다른 친수성 중합체 스폰지 구조체, 또는 조직 드레싱 매트릭스를 일반적으로 사용할 수 있다.

[0290]

담체 부재(84)은 바람직하게는 향균 부재(바람직하게는, 키토산 매트릭스(12))을 접근 부위 상에 부착시키기 위한 접촉면(86)을 포함한다. 도 40 및 41에서, 향균 부재(12) 및 담체(84)는 유치도관(88)이 통과할 수 있는 관통 구멍(90)을 갖는다. 이 배열에서, 기밀하게 밀봉된 맛음새를 제공하기 위해, 관통 구멍(90)의 내경은 유치도관(88)의 외경과 근사치로 한다. 도관이 존재하지 않는 접근 부위 또는 절개부만이 있는 상황에서는 향균 부재가 관통 구멍을 포함하지 않을 것임을 알 것이다.

[0291]

다른 배열에서(도 42 참조), 전술한 바와 같은 조직 드레싱 패드 조립체(10)는 향균 개스킷 조립체(82)를 포함하도록, 접근 부위의 면적에 비례하는 크기 및 형태를 갖는다. 이 형태에서, 패드 조립체(10)에 유치도관(존재할 경우)의 통과를 수용하기 위한 관통 구멍(90)을 제공할 수 있다.

[0292]

다른 배열에서(도 43 참조), 전술한 바와 같은 조직 드레싱 시트 조립체(64)는 향균 개스킷 조립체(82)를 포함하도록, 접근 부위의 면적에 비례하는 크기 및 형태를 갖는다. 이 형태에서, 시트 조립체(64)에 유치도관(존재할 경우)의 통과를 수용하도록 관통 구멍(90)을 제공할 수 있다.

[0293]

실시예 8

[0294]

향균 특성

[0295]

치밀화된 키토산 아세테이트 매트릭스 및 치밀화된 키토산 아세테이트 매트릭스를 포함할 수 있는 다양한 형태의 드레싱은 하기 표 11에 요약된 체외 시험에 의해 입증된 바와 같이 향균 효능을 갖는다.

표 11

[0296]

USP 27<51> 치밀화된 키토산 아세테이트 매트릭스의 시험의 결과

유기체	Log ₁₀ 환원치						
	0시	24시	48시	72시	7일	14일	28일
에스. 아우레우스 (<i>S. Aureus</i>)	0.9	5.8	3.8	5.8	5.8	5.8	5.8
피. 아에루기노사 (<i>P. Aeruginosa</i>)	3.8	5.8	5.8	5.8	5.8	5.8	5.8
이. 콜라이 (<i>E. coli</i>)	0.0	2.8	5.1	5.1	5.1	5.1	5.1
씨. 알비칸스 (<i>C. albicans</i>)	5.5	5.5	5.5	5.5	5.5	5.5	5.5
에이. 니케르 (<i>A. niger</i>)	0.2	-0.3	0.8	0.6	-0.6	-0.3	-0.7

[0297]

치밀화된 키토산 매트릭스(12)는 그의 우수한 접착성 및 기계적 특성으로 인해 사지(상피용) 및 신체 내부의 향균 적용에 매우 적합하다. 그러한 적용은 환자가 쇼크 상태에 있어 정식 외과 치료를 받지 못할 경우 도관 리드 유입/퇴출 지점, 샘플링 및 투여용 생의학 기구의 유입/퇴출 지점 및 심한 상해 부위에서의 감염 및 출혈에 대한 단기 내지 중기(0 내지 120 시간) 억제에 포함될 것이다.

[0298]

C. 항바이러스 패치

[0299]

바이러스 작용원에 의해 유발되는 재발성 증상이 있다.

[0300]

예를 들어, 단순헤르페스 바이러스 타입 1 ("HSV1")은 일반적으로 단지 허리선의 위쪽에 있는 신체 조직을 감염

시킨다. 대부분의 경우의 단순포진을 유발하는 것이 HSV1이다. 단순포진(또는 병변)은 입술, 또는 입 주변 피부에서 발견되는 면창의 한 유형이다. 단순포진에 사용되는 몇몇 동의어는 "열성수포" 및 "재발성 구순 포진"이다.

[0301] 단순포진 바이러스 타입 2 ("HSV2")는 전형적으로 단지 허리선의 아래쪽에 있는 신체 조직만을 감염시킨다. "음부포진"으로도 알려진 것이 이 바이러스이다. HSV2 및 HSV1 모두 질 부위 및 그 둘레, 음경, 항문 주위, 및 엉덩이 및 넓적다리에 궤양(또는 병변이라고도 함)을 생성할 수 있다. 가끔식은 바이러스가 손상된 피부로 유입된 신체의 다른 부분에서 나타날 수도 있다.

[0302] 도 44 및 45는 항균 패치 조립체의 대표적인 실시양태를 나타낸다. 항균 패치 조립체(92)는 HSV1 또는 HSV2에 의한 유형의 병변, 또는 다른 형태의 바이러스성 피부 감염, 예컨대, 전염물렁종 및 사마귀 상에 위치할 수 있는 크기 및 형태를 갖는다. 항 바이러스 패치(92)는 조직에 접촉되는 담체 부재(94)를 포함하며, 여기에 항바이러스 부재가 고정된다. 바람직하게는, 항바이러스 부재는 앞서 기술한 유형의, 치밀화를 거친 키토산 매트릭스(12)를 포함한다. 또한, 다른 유형의 키토산 구조체, 또는 다른 친수성 중합체 스폰지 구조체, 또는 조직 드레싱 매트릭스를 일반적으로 사용할 수 있다.

[0303] 담체 부재(94)는 바람직하게는 항바이러스 부재(바람직하게는, 키토산 매트릭스(12))를 병변 부위 상에 부착시키기 위한 접촉면(96)을 포함한다.

[0304] 다른 배열에서(나타내지 않았음), 전술한 조직 드레싱 패드 조립체(10) 또는 조직 드레싱 시트 조립체(64) 또는 복합 드레싱 조립체(76)는 항바이러스 패치 조립체를 포함하도록 병변 부위의 면적에 비례하는 크기 및 형태를 가질 수 있다.

[0305] 치밀화된 키토산 매트릭스(12)은 그의 우수한 접착성 및 기계적 특성으로 인해 사지(상피용) 및 신체 내부에 항균 적용에 매우 적합하다. 항바이러스 패치 조립체(92)가 존재하여 바이러스 작용원을 사멸하고 병변 영역의 치유를 촉진할 것이다.

[0306] D. 출혈 장애의 중재

[0307] 출혈 또는 응고 장애의 종류는 다양하다. 예를 들어, 혈우병은 유전성 출혈 또는 응고 장애이다. 혈우병이 있는 사람은 혈액 중에 응혈에 필요한 "인자"라고 불리는 특정 단백질이 적거나 완전히 없기 때문에 출혈을 중단시키는 능력이 없다. 응혈 인자의 결여는 혈우병이 있는 사람으로 하여금 혈액 인자 수준이 정상적이거나 적절히 기능하는 사람에 비해 더 긴 시간 동안 출혈하게 한다. 특발혈소판감소자색반병(ITP)은 혈액 중 혈소판 수의 비정상적 감소를 특징으로 하는 또 다른 응고 장애이다. 혈소판의 감소는 이타박, 잇몸 출혈 및 내부 출혈을 유발할 수 있다.

[0308] 전술한 바와 같은 조직 드레싱 패드 조립체(10) 또는 조직 드레싱 시트 조립체(64) 또는 복합 드레싱 복합체(76)에 포함된 친수성 중합체 스폰지 구조체(예, 키토산 매트릭스(12))는 혈우병 또는 다른 응고 장애를 갖는 사람의 출혈 에피소드 경험을 중재하기 위한 중재 드레싱으로서 적용될 수 있는 크기 및 형태를 갖는다. 전술한 바와 같이, 키토산 매트릭스(12)는 적혈구 세포막을 끌어당기며, 적혈구 세포막은 접촉시 융합된다. 응혈에 매우 신속하게 형성될 수 있고 응고에 일반적으로 필요한 응혈 단백질이 불필요하다. 혈우병 또는 다른 응고 장애가 있는 사람의 출혈 에피소드 동안 키토산 매트릭스(12)의 존재는, 이와 같은 사람에게서 특정 방식으로 손상되어 있는 응혈 캐스케이드와 무관하게 응혈 과정을 촉진할 수 있다. 이러한 이유로, 드레싱 상의 키토산 매트릭스(12)의 존재는 혈우병과 같은 응고 장애를 갖는 사람의 중재 도구로서 효과적이다.

[0309] E. 제어된 치료제 방출

[0310] 친수성 중합체 스폰지 구조체(예, 전술한 키토산 매트릭스(12))는 하나 이상의 치료제를 혈류내로 제어된 방출 방식으로 전달하기 위한 국소 적용된 플랫폼을 제공할 수 있다. 치료제는 동결 단계 전 또는 후, 및 건조 및 치밀화 단계 전에 친수성 중합체 스폰지 구조체에 혼입될 수 있다. 치료제가 친수성 중합체 스폰지 구조체로부터 방출되는 속도는 치밀화의 양에 의해 조절될 수 있다. 친수성 중합체 스폰지 구조체가 보다 많이 치밀화될수록 구조체에 혼입된 치료제의 방출 속도는 더 낮아진다.

[0311] 친수성 중합체 스폰지 구조체(예, 키토산 매트릭스(12))에 혼입될 수 있는 치료제의 예로는 약 또는 약제, 줄기 세포, 항체, 항균제, 항바이러스제, 콜라겐, 유전자, DNA, 및 다른 치료제, 피브린 등의 지혈제, 성장 인자 및 유사 화합물이 포함되나, 이에 한정되지 않는다.

[0312] **F. 점막 표면**

[0313] 키토산 매트릭스(12)의 이로운 특성에는 식도, 위장관, 요로, 구강, 비강 및 기도 및 폐의 내막과 같은 신체 내부 점막 표면에 대한 접착성이 포함된다. 이러한 특징은 키토산 매트릭스(12)를 예를 들어, 상기 키토산 매트릭스(12)의 접착 밀봉성 및(또는) 응혈을 촉진하는 속성 및(또는) 항박테리아/항바이러스 특성이 이점을 제공하는 점막 표면을 치료하기 위한 장치 및 기구에 혼입하는 것을 가능하게 한다. 그러한 장치 및 방법은 혈관 연결술 및 다른 위장관 외과 절차, 식도 및 위 기능의 복구, 봉합 주변의 밀봉 등을 포함할 수 있다.

[0314] **IV. 결론**

[0315] 의료 및(또는) 외과 분야의 숙련자가 키토산 매트릭스(12)와 같은 임의의 친수성 중합체 스폰지 구조체를 신체 표면, 내부 또는 전반에 대한 다양한 적용을 채택할 수 있도록, 키토산 매트릭스(12)와 같은 친수성 중합체 스폰지 구조체가 다양한 크기 및 형태의 드레싱 또는 플랫폼에 (패드 형태, 시트 형태, 복합체 형태, 적층된 형태, 유연한 형태로) 쉽게 적용될 수 있음이 입증되었다.

[0316] 따라서, 상술한 본 발명의 실시양태는 단지 그 원리를 설명하는 것이고 그로 제한되지 않음을 분명히 해야 한다. 본 발명의 범위는 균등물을 포함하는 하기 청구의 범위에 의해 결정될 것이다.

도면의 간단한 설명

[0016] 도 1은 혈액, 유체, 또는 습기 존재하에 신체 조직에 부착될 수 있는 조직 드레싱 패드 조립체의 사시 조립도이다.

[0017] 도 2는 도 1에 나타난 조직 드레싱 패드 조립체의 사시 분해도이다.

[0018] 도 3은 최종 조사(irradiation) 및 저장을 위해 밀봉 주머니에 포장된 도 1의 조직 드레싱 패드 조립체의 사시도이다.

[0019] 도 4 및 5는 사용시 조직 드레싱 패드 조립체를 노출시키기 위해 찢어져 개방되고 있는 도 3의 밀봉 주머니의 사시도이다.

[0020] 도 6 및 7은 적용되기 전, 목적 조직 부위의 형상(topology)에 일치하도록 손으로 접거나 구부려 조작되고 있는 조직 드레싱 패드 조립체의 사시도이다.

[0021] 도 8 내지 10A/B는 지혈을 위해 목적 조직 부위에 적용되고 있는 조직 드레싱 패드 조립체의 사시도이다.

[0022] 도 11은 지혈을 위해 목적 조직 부위에 중첩되는 방식으로 적용된 2 개의 조직 드레싱 패드 조립체의 사시도이다.

[0023] 도 12 및 13은 절단되어 지혈을 위한 목적 조직 부위에 맞춰진 조직 드레싱 패드 조립체 조각의 사시도이다.

[0024] 도 14 및 15는 목적 조직 부위에 일치하도록, 손으로 오목한 모양 또는 컵 모양으로 성형하여 조작되는 조직 드레싱 패드 조립체의 사시도이다.

[0025] 도 16은 도 1에 나타난 조직 드레싱 패드 조립체를 생성하기 위한 방법의 단계들의 모식도이다.

[0026] 도 17은 모사된 동맥 상처 환경에서 도 1에 나타난 조직 드레싱 패드 조립체의 정확한 접착성 및 유착밀봉성을 정량화하기 위해 사용되는 시험 장치의 부분 모식도이다.

[0027] 도 18A 내지 18C는 조직 드레싱 패드 조립체의 시험 샘플에 대한 파열 압력 시험을 수행하기 위해 사용되고 있는 도 17의 시험 장치의 사용을 나타내는 부분 모식도이다.

[0028] 도 19는 도 17에 나타난 시험 장치를 사용하여 측정시, 상이한 동결 온도에서 제조된 친수성 중합체 스폰지 구조체들 간의 파열 압력 차이를 나타내는 그래프이다.

[0029] 도 20, 21A/B, 및 22A/B는 개선된 가요성 및 추종성을 제공하는 미세균열을 생성하기 위한 친수성 중합체 스폰지 구조체의 컨디셔닝 단계의 실시양태의 사시도이다.

[0030] 도 23A 및 23B는 개선된 가요성 및 추종성을 제공하는 깊은 부조 패턴을 형성하여 친수성 중합체 스폰지 구조체를 컨디셔닝하는 단계의 실시양태의 사시도이다.

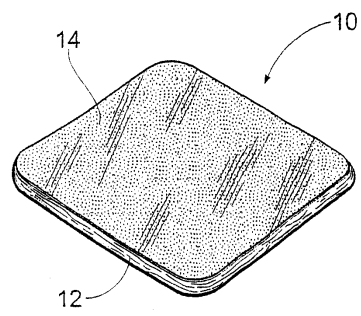
[0031] 도 24A 내지 24F는 도 23A 및 23B에 나타난 단계에 따라 친수성 중합체 스폰지 구조체를 컨디셔닝하기 위해 적

용될 수 있는 부조 패턴의 평면도이다.

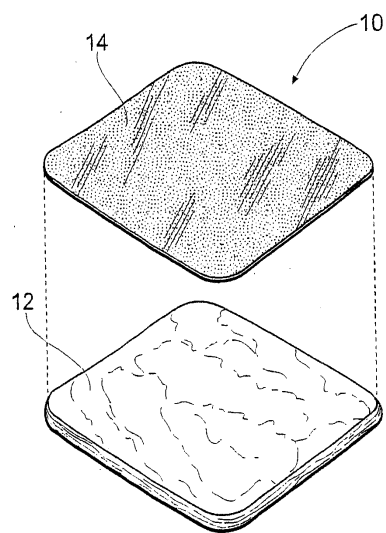
- [0032] 도 25A 및 25B는 도 23A 및 23B에 나타난 처리 단계가 제공할 수 있는 가요성 및 추종성의 개선을 예시하는 그래프이다.
- [0033] 도 26A 및 26B는 개선된 가요성 및 추종성을 제공하는 수직 채널(천공)을 형성하여 친수성 중합체 스폰지 구조체를 컨디셔닝하는 단계의 실시양태를 도시한다.
- [0034] 도 27은 도 26A 및 26B에 나타난 단계에 따라 친수성 중합체 스폰지 구조체를 컨디셔닝하기 위해 적용될 수 있는 수직(천공된) 채널의 평면도이다.
- [0035] 도 28은 도 26A 및 26B에 나타난 처리 단계가 제공할 수 있는 가요성 및 추종성의 개선을 예시하는 그래프이다.
- [0036] 도 29는 혈액, 유체, 또는 습기의 존재하에 신체 조직에 부착될 수 있는 조직 드레싱 시트 조립체의 사시 조립도이다.
- [0037] 도 30은 도 29의 조직 드레싱 시트 조립체의 사시 분해도이다.
- [0038] 도 31A는 시트 형태로 배열된 조직 드레싱 시트 조립체의 사시 조립도이다.
- [0039] 도 31B는 롤 형태로 배열된 조직 드레싱 시트 조립체의 사시 조립도이다.
- [0040] 도 32는 지혈을 위한 목적 조직 부위내로 채워넣어지는 롤 형태의 조직 드레싱 시트 조립체의 사시도이다.
- [0041] 도 33은 도 29의 조직 드레싱 시트 조립체를 생성하기 위한 방법의 단계들의 모식도이다.
- [0042] 도 34는 최종 조사 및 저장을 위해 밀봉 주머니에 포장된 도 29의 조직 드레싱 패드 조립체의 사시도이다.
- [0043] 도 35는 도 1의 비처리 조직 드레싱 패드 조립체와 비교한, 도 29의 조직 드레싱 시트 조립체의 가요성 및 추종성을 예시하는 그래프이다.
- [0044] 도 36A는 감마-조사 이전에, 도 29의 조직 드레싱 시트 조립체의 모사된 상처 밀봉 특성을 보여주는 그래프이다.
- [0045] 도 36B는 감마-조사 후의, 도 29의 조직 드레싱 시트 조립체의 모사된 상처 밀봉 특성을 보여주는 그래프이다.
- [0046] 도 37은 혈액, 유체, 또는 습기의 존재하에 신체 조직에 부착될 수 있는 복합 조직 드레싱 조립체의 사시 조립도이다.
- [0047] 도 38은 도 37의 복합 조직 드레싱 조립체의 사시 분해도이다.
- [0048] 도 39는 도 37의 복합 조직 드레싱 조립체의 측단면도이다.
- [0049] 도 40은 유치도관(indwelling catheter)의 접근 부위의 둘레에 부착되어 그를 밀봉하는 개스킷 조립체를 형성할 수 있는 크기 및 형태를 갖는 도 37의 복합 조직 드레싱 조립체의 사시도이다.
- [0050] 도 41은 도 40의 개스킷 조립체의 측단면도이다.
- [0051] 도 42는 유치도관의 접근 부위의 둘레에 부착되어 그를 밀봉하는 개스킷 조립체를 형성할 수 있는 크기 및 형태를 갖는, 도 1에 나타난 유형의 조직 드레싱 패드 조립체의 사시도이다.
- [0052] 도 43은 유치도관의 접근 부위의 둘레에 부착되어 그를 밀봉하는 개스킷 조립체를 형성할 수 있는 크기 및 형태를 갖는, 도 29에 나타난 유형의 조직 드레싱 시트 조립체의 사시도이다.

도면

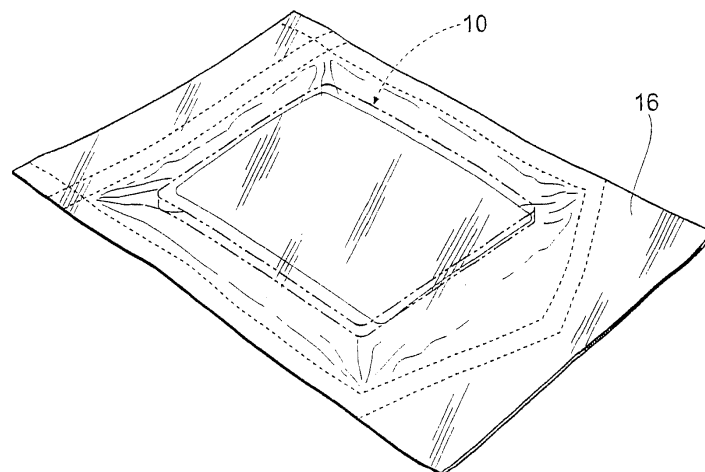
도면1



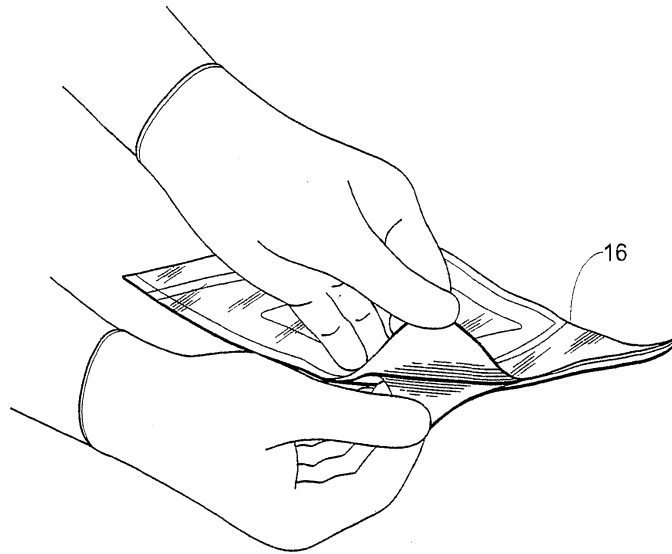
도면2



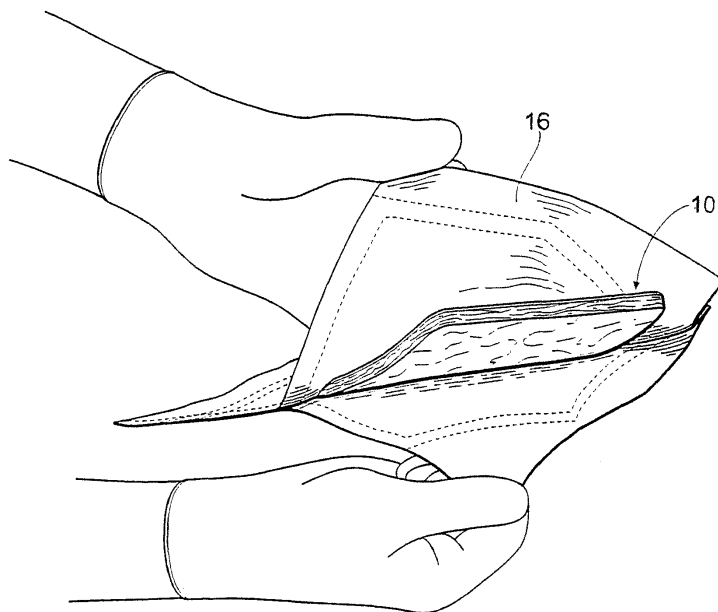
도면3



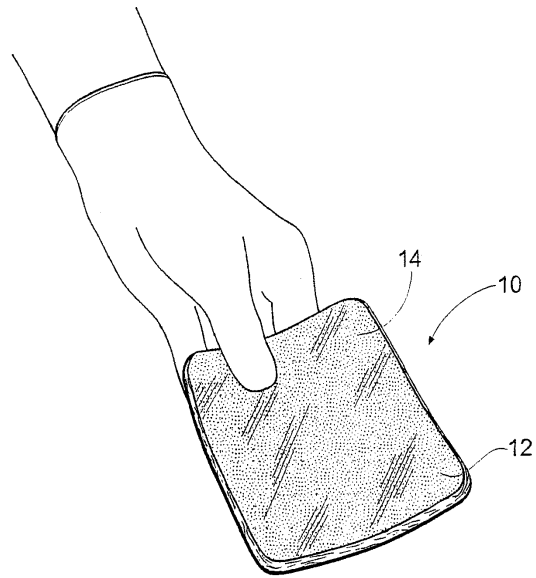
도면4



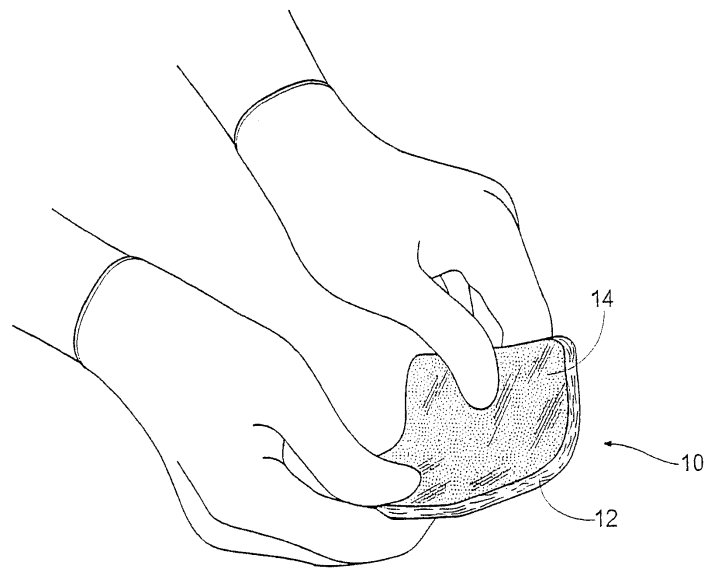
도면5



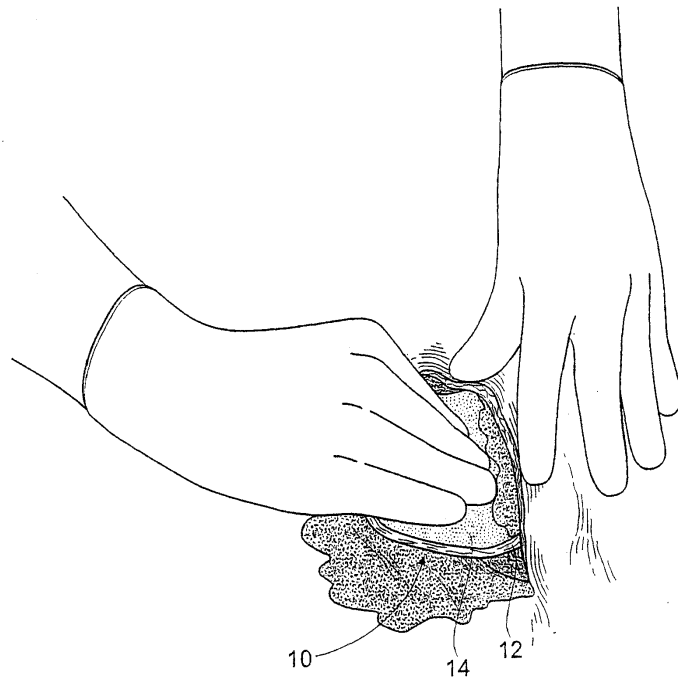
도면6



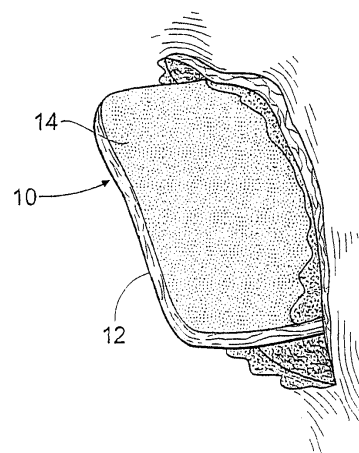
도면7



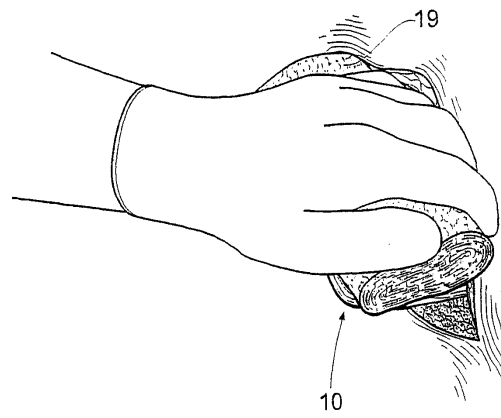
도면8



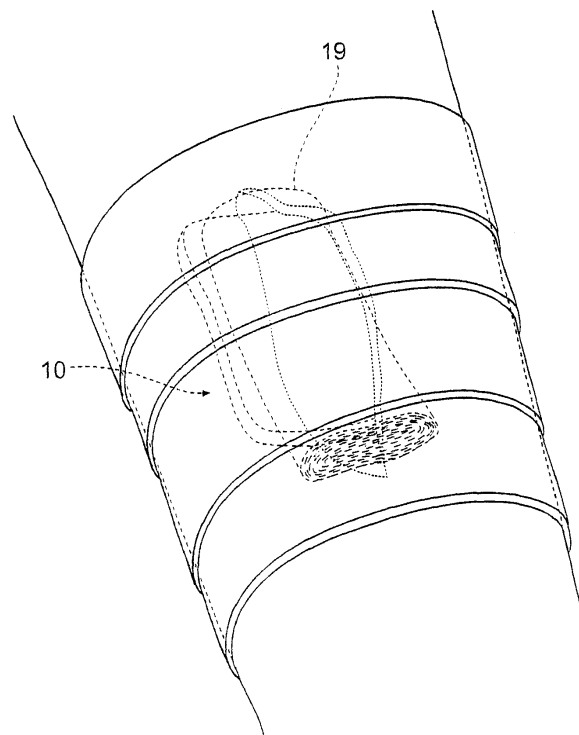
도면9



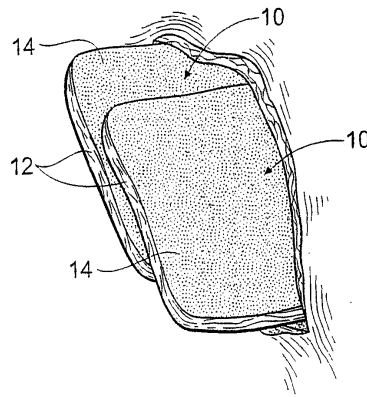
도면10A



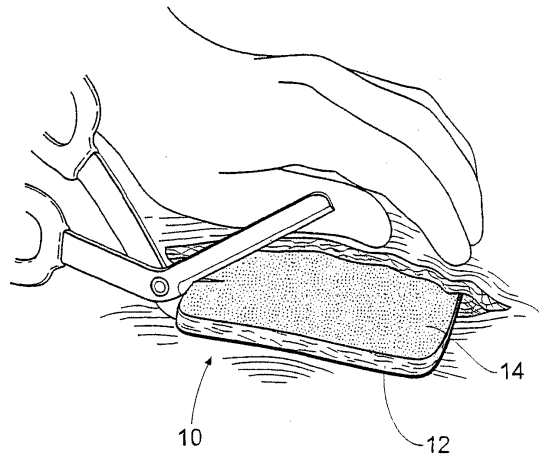
도면10B



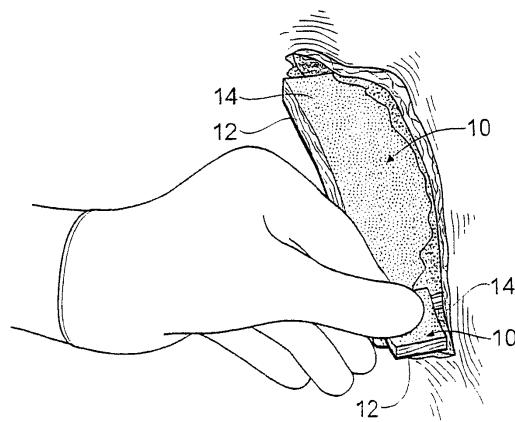
도면11



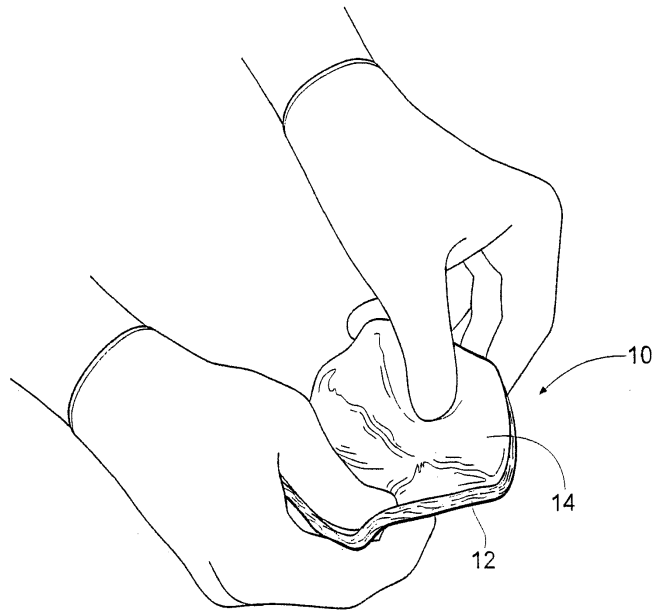
도면12



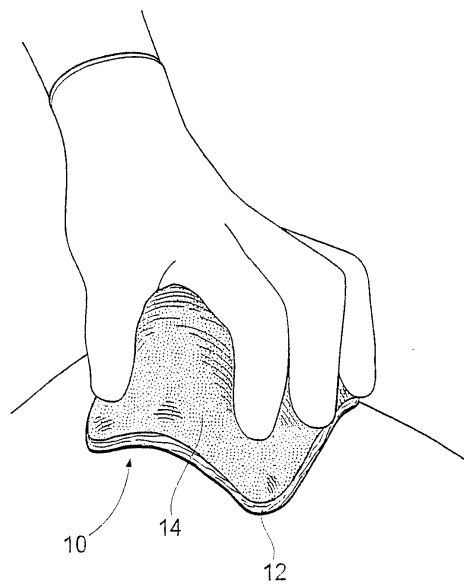
도면13



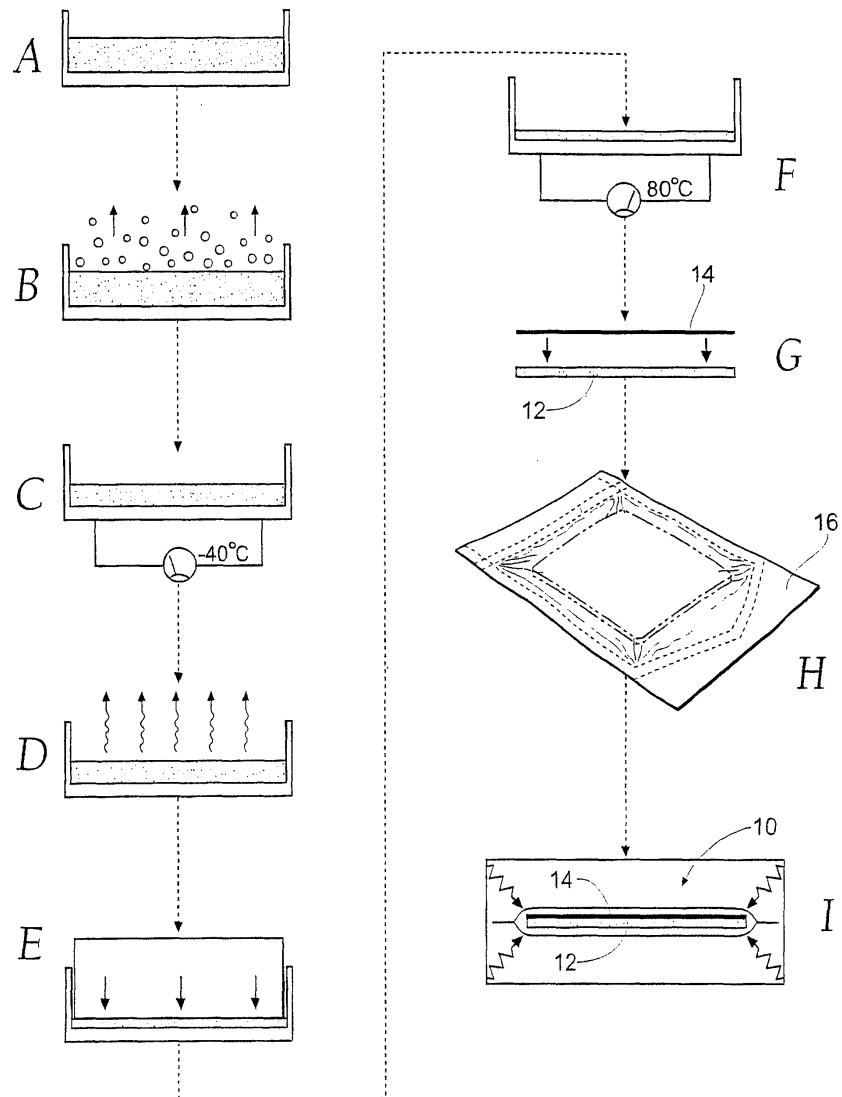
도면14



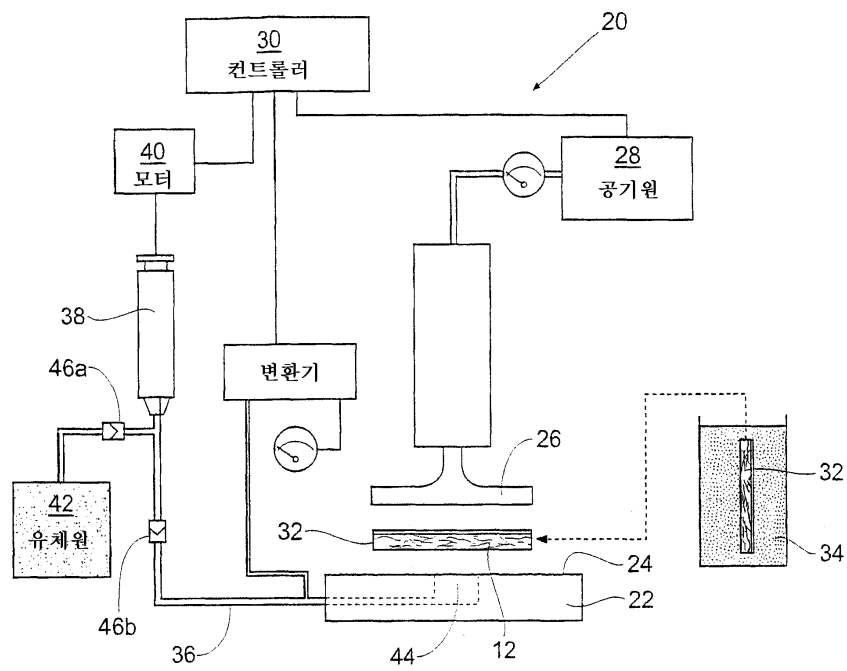
도면15



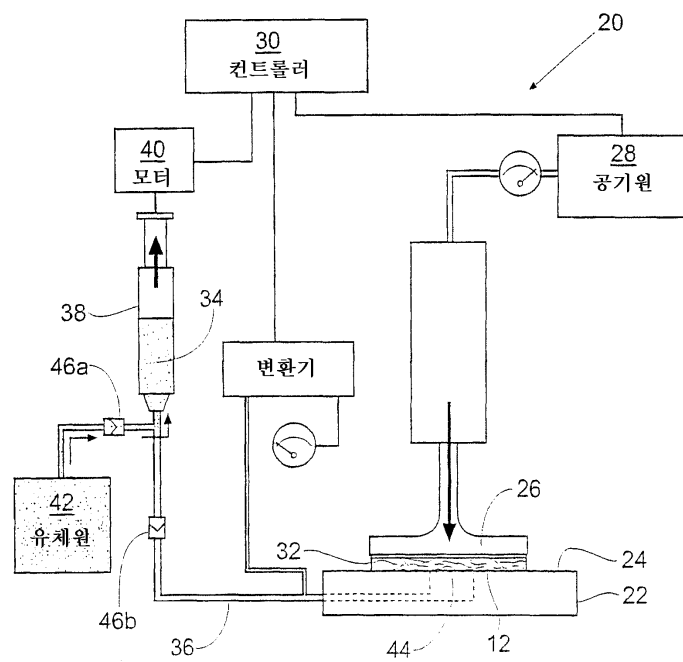
도면16



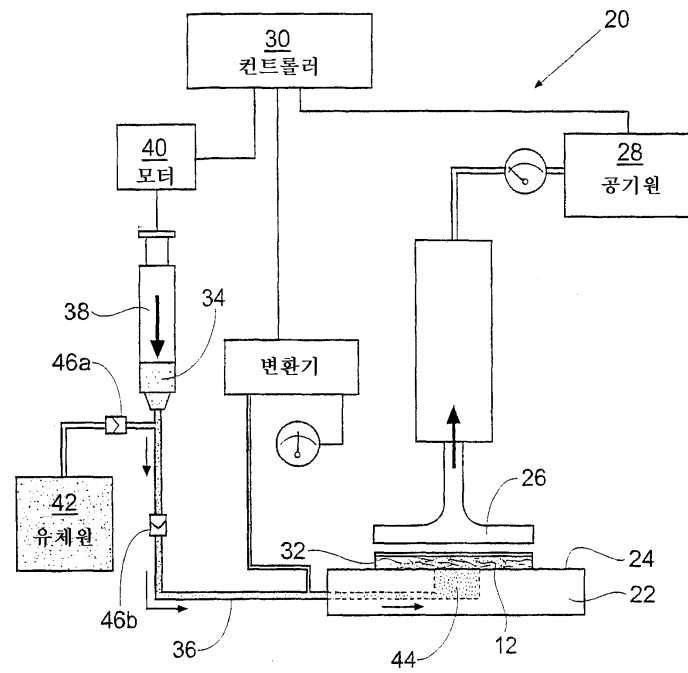
도면17



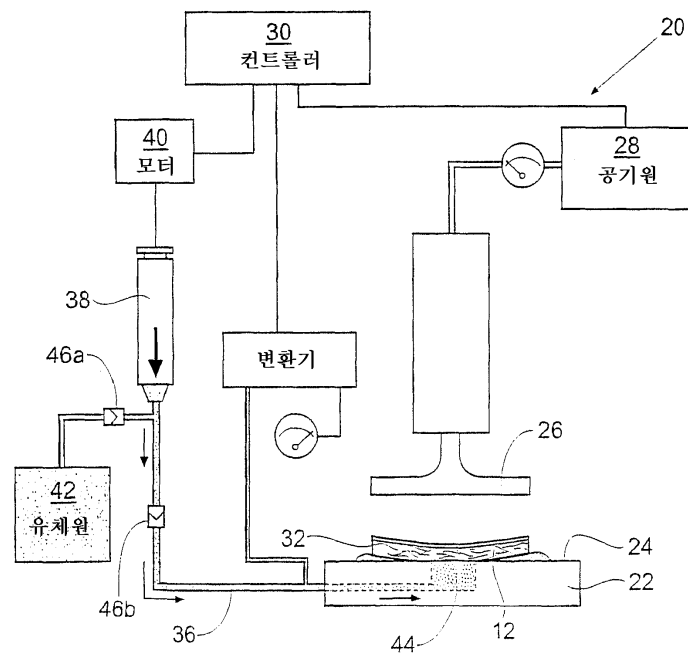
도면18A



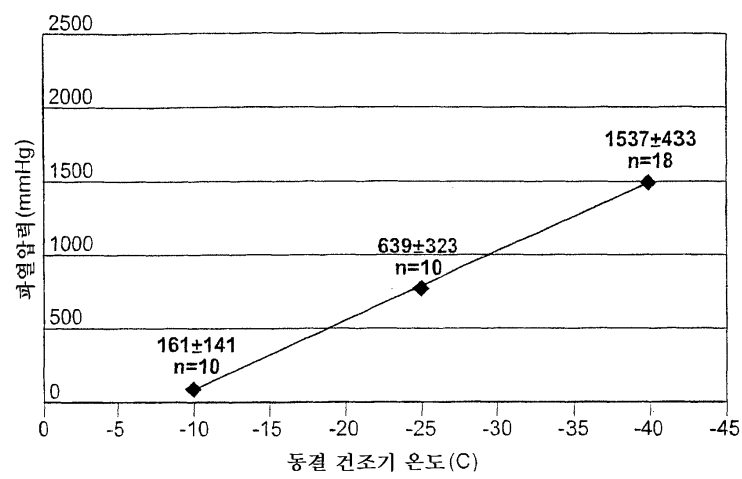
도면18B



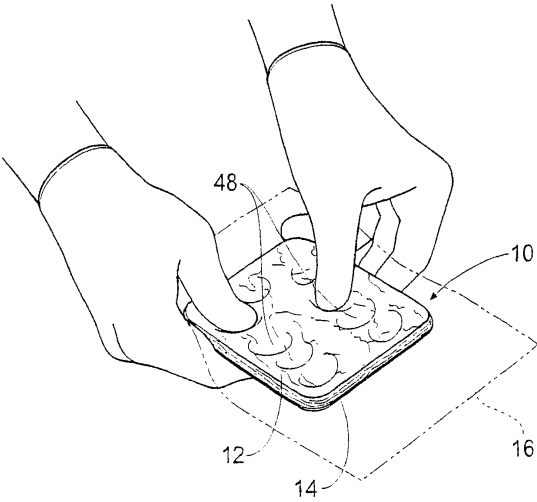
도면18C



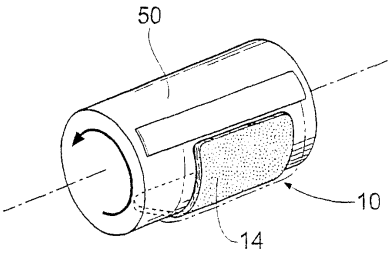
도면19



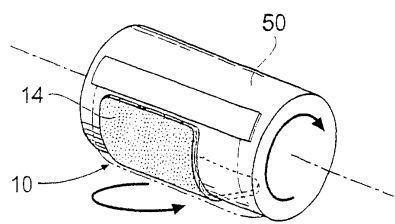
도면20



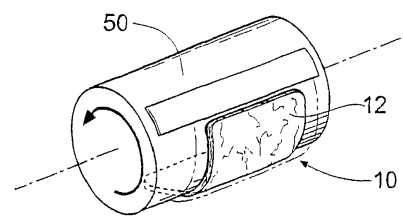
도면21A



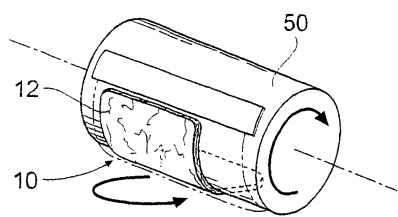
도면21B



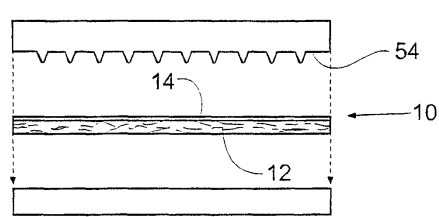
도면22A



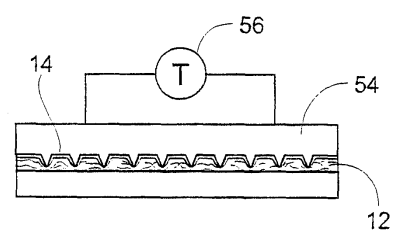
도면22B



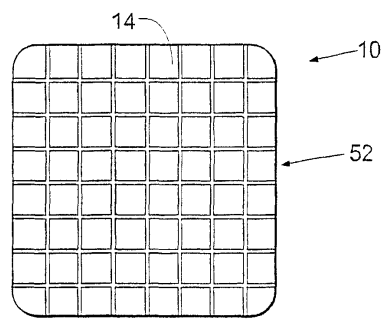
도면23A



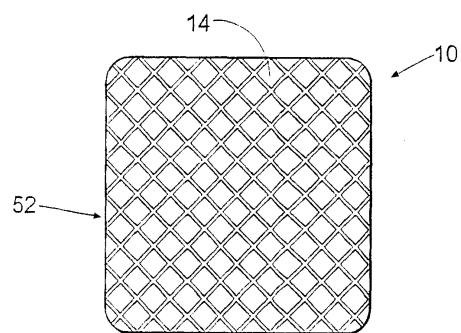
도면23B



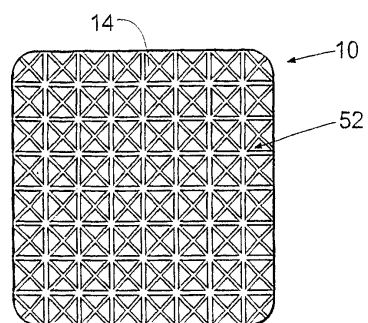
도면24A



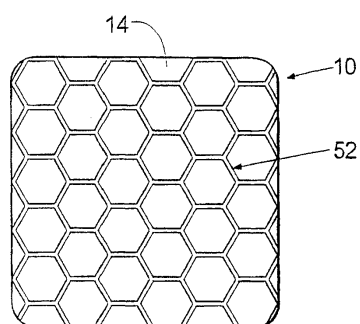
도면24B



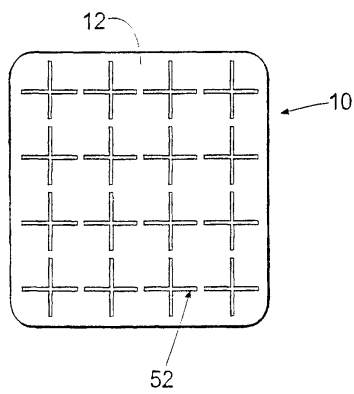
도면24C



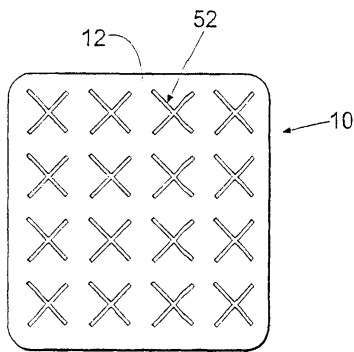
도면24D



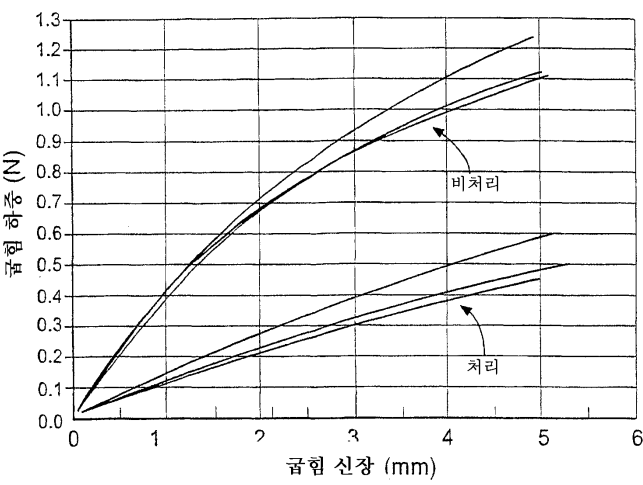
도면24E



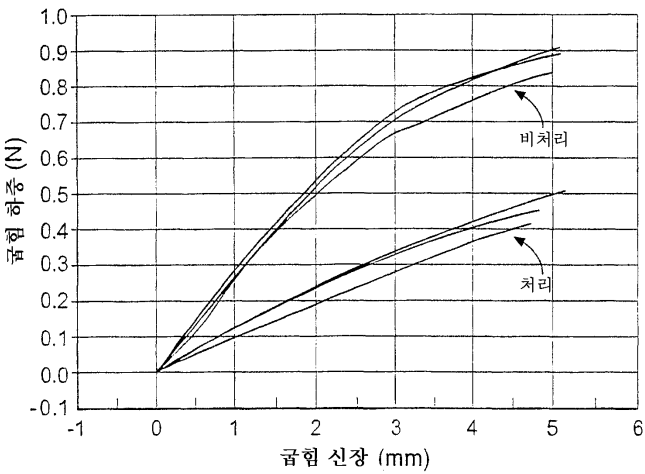
도면24F



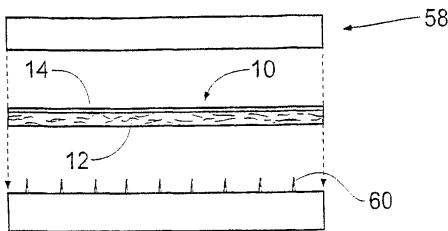
도면25A



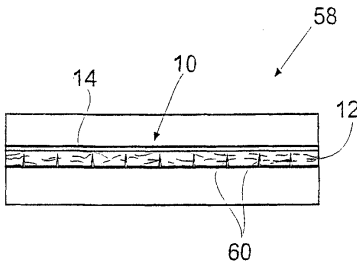
도면25B



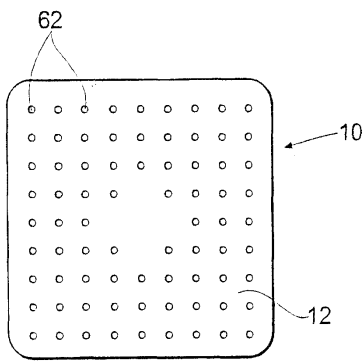
도면26A



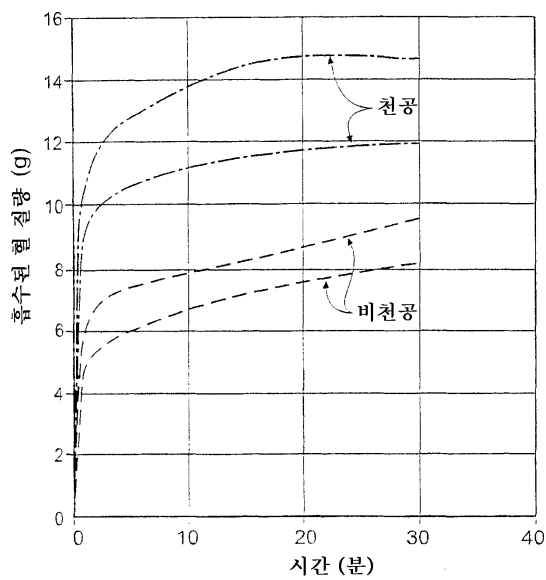
도면26B



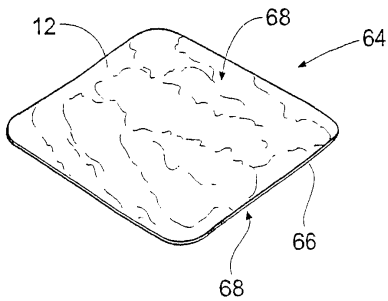
도면27



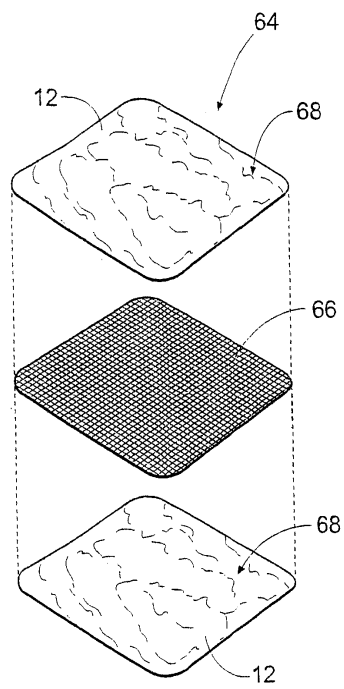
도면28



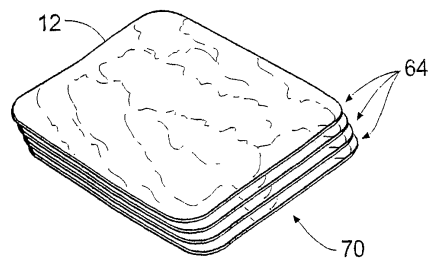
도면29



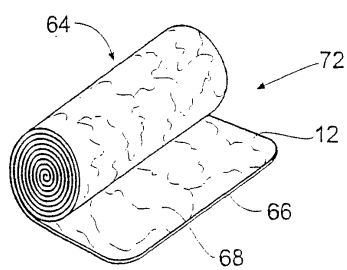
도면30



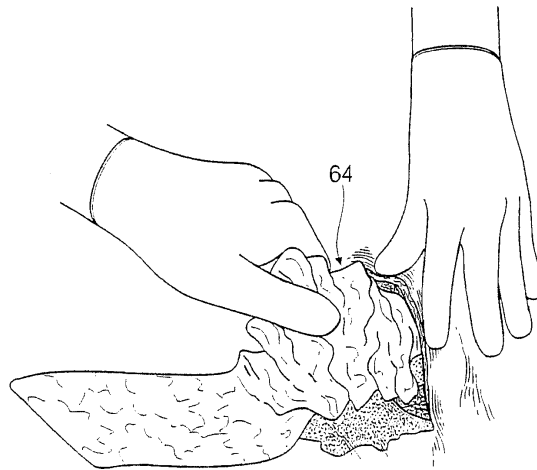
도면31A



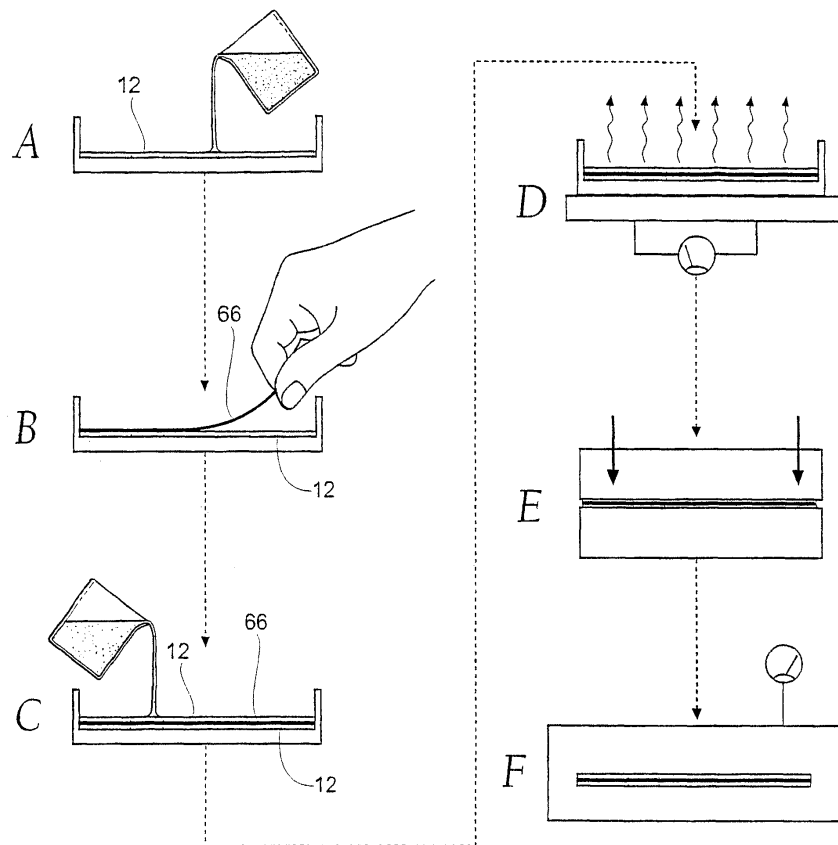
도면31B



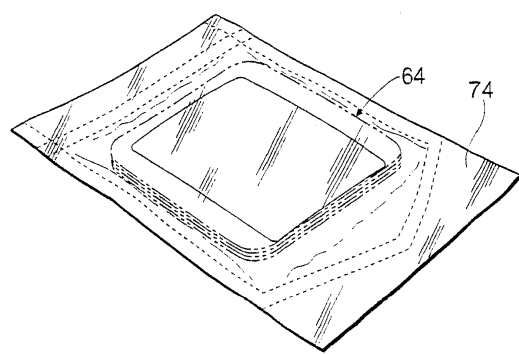
도면32



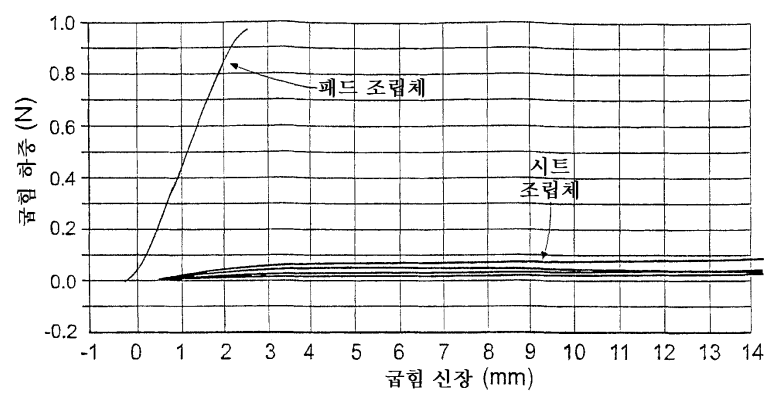
도면33



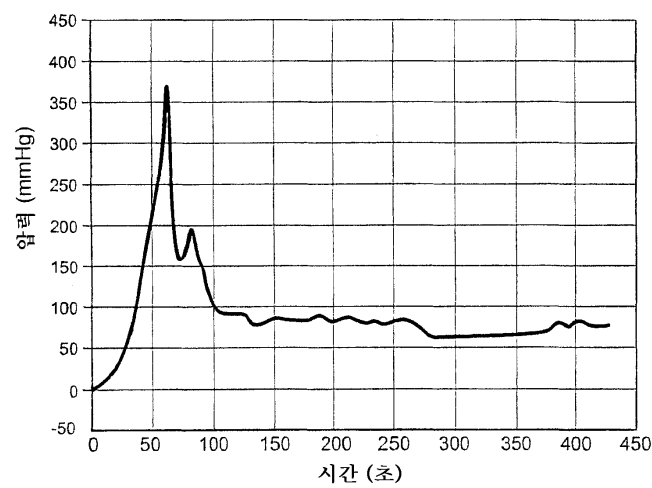
도면34



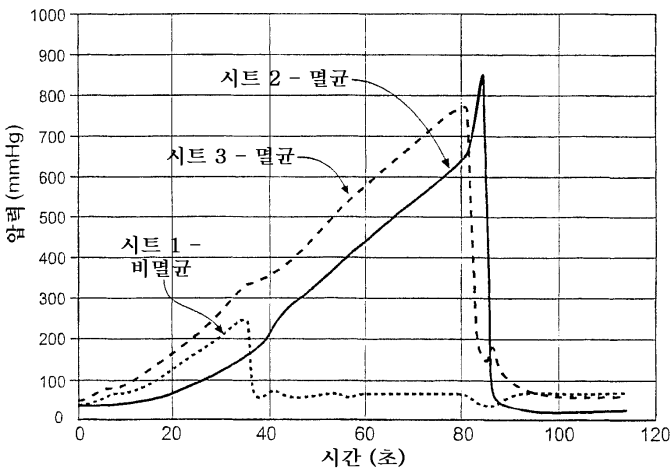
도면35



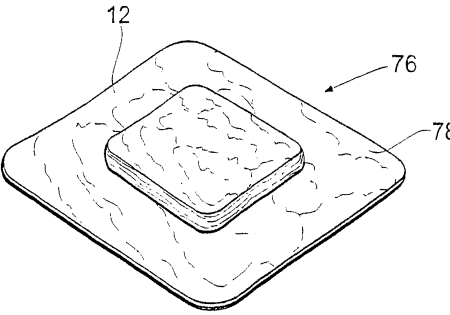
도면36A



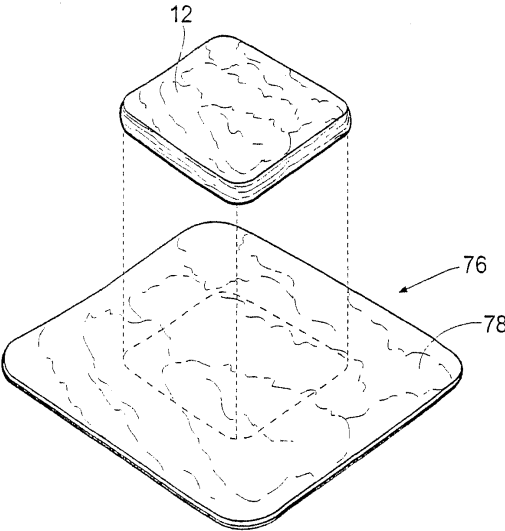
도면36B



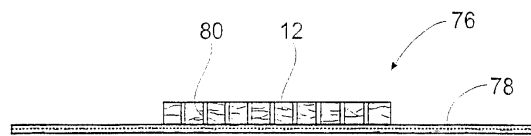
도면37



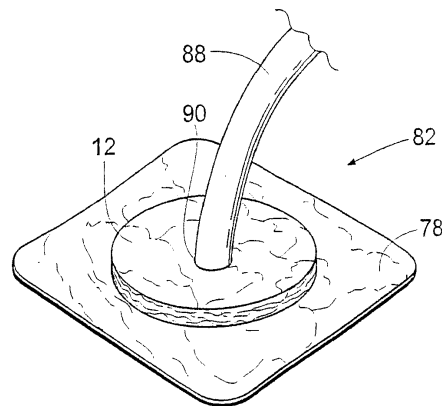
도면38



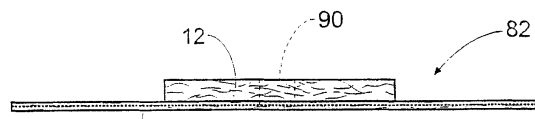
도면39



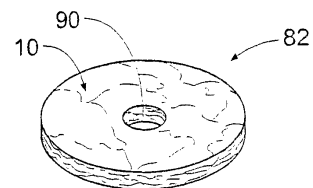
도면40



도면41



도면42



도면43

