



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2020-0079248
(43) 공개일자 2020년07월02일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61L 24/04 (2006.01) A61L 24/00 (2006.01)
C08L 75/04 (2006.01)
(52) CPC특허분류
A61L 24/043 (2013.01)
A61L 24/0042 (2013.01)
(21) 출원번호 10-2020-7011304
(22) 출원일자(국제) 2018년10월01일
심사청구일자 없음
(85) 번역문제출일자 2020년04월20일
(86) 국제출원번호 PCT/NL2018/050649
(87) 국제공개번호 WO 2019/066657
국제공개일자 2019년04월04일
(30) 우선권주장
2019652 2017년09월29일 네덜란드(NL)

(71) 출원인
폴리가닉스 아이피 비.브이.
네덜란드 9727 디엘 호로닝언 로젠버그란 15에이
(72) 발명자
투렌, 마틴 프랭크
네덜란드 9727 디엘 호로닝언 로젠버그란 15에이
씨/오
반 더 빈, 주스틴
네덜란드 9727 디엘 호로닝언 로젠버그란 15에이
씨/오
(뒷면에 계속)
(74) 대리인
특허법인충현

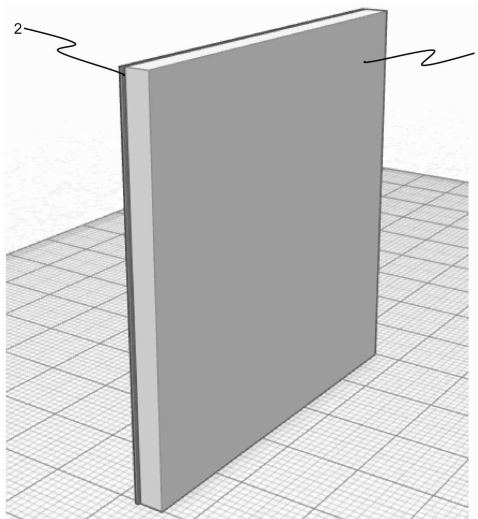
전체 청구항 수 : 총 15 항

(54) 발명의 명칭 조직-접착성 밀봉제 디바이스

(57) 요약

본 발명은 조직 밀봉용 생분해성 조직-접착성 디바이스로서, 조직-반응성 중합체와 화학식 (A-B-C-B)- n (상기 식에서 A는 폴리올을 의미하고, B는 디이소시아네이트 잔기를 의미하며, C는 디올 성분을 의미하고, n 은 반복단위의 수를 의미하며, 상기 BCB 세그먼트는 생체 흡수성임)에 따른 생분해성 담체 폴리우레탄의 배합물을 포함하는 조직-접착층을 포함하는 디바이스에 관한 것이다.

대표도 - 도1



(52) CPC특허분류

C08L 75/04 (2013.01)

A61L 2400/04 (2013.01)

(72) 발명자

물러, 드릭 에릭

네덜란드 9727 디엘 호로닝언 로젠버그렌 15에이
씨/오

허트시그, 돈 데오

네덜란드 9727 디엘 호로닝언 로젠버그렌 15에이
씨/오

데 브리어스, 하먼 헨릭쿠스

네덜란드 9727 디엘 호로닝언 로젠버그렌 15에이
씨/오

리벨스, 롬케 스테판 루돌프

네덜란드 9727 디엘 호로닝언 로젠버그렌 15에이
씨/오

명세서

청구범위

청구항 1

조직 밀봉용 생분해성 조직-접착성 디바이스로서, 조직-반응성 중합체와 화학식 $(A-B-C-B)_n$ (상기 식에서 A는 폴리올을 의미하고, B는 디이소시아네이트 잔기를 의미하며, C는 디올 성분을 의미하고, n 은 반복단위의 수를 의미하며, 상기 BCB 세그먼트는 생체 흡수성임)에 따른 생분해성 담체 폴리우레탄의 배합물을 포함하는 조직-접착층을 포함하는 디바이스.

청구항 2

제1항에 있어서, 상기 B-C-B 세그먼트가 다양한 블록 길이를 갖는 생분해성 조직-접착성 디바이스.

청구항 3

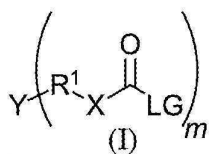
제1항 또는 제2항에 있어서, 상기 B-C-B 세그먼트가 2개의 디이소시아네이트 단위를 기반으로 하고 바람직하게는 12개가 넘는, 바람직하게는 14개가 넘는, 가장 바람직하게는 16개가 넘는 탄소원자를 포함하는 생분해성 조직-접착성 디바이스.

청구항 4

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 조직-반응성 중합체가 적어도 2개 이상의 아암을 포함하는 여러 개의 아암을 가진 조직-반응성 중합체를 포함하고, 상기 아암 각각이 조직 내 존재하는 아민기와 우레탄 또는 우레아 결합을 형성할 수 있는 반응성 관능기를 포함하는 생분해성 조직-접착성 디바이스.

청구항 5

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 조직-반응성 중합체가 화학식(I)을 갖는 생분해성 조직-접착성 디바이스:



상기 식에서 m 은 2 이상, 바람직하게는 2-12 범위, 더 바람직하게는 4-10, 더욱 더 바람직하게는 6-8의 정수이고, 가장 바람직하게는 m 은 8이고;

LG는 이탈기를 나타내며;

X는 S, NH 및 O로부터 선택되고;

R^1 은 중합체성(polymeric) 기를 나타내며;

Y는 코어 구조를 나타낸다.

청구항 6

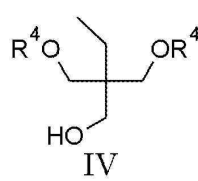
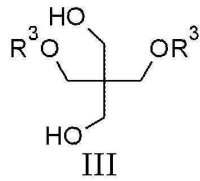
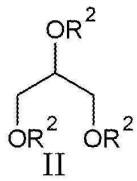
제1항 내지 제5항에 있어서, 상기 중합체성 기가 폴리에테르, 폴리에스테르, 폴리카르보네이트, 폴리우레탄, 폴리에테르우레탄, 폴리우레탄 우레아, 폴리(비닐피롤리돈), 폴리(사카리드), 폴리(비닐 알코올), 폴리옥사졸린 및 이들의 조합, 바람직하게는 폴리에테르 및 폴리에스테르로 이루어진 군으로부터 선택되고, 보다 바람직하게는 폴리(알킬렌 글리콜), 폴리(락트산), 폴리카프로락톤, 폴리디옥사논, 폴리(글리콜리드), 폴리(트리메틸렌 카르보네이트) 또는 이들의 조합, 가장 바람직하게는 폴리(에틸렌 글리콜)인 생분해성 조직-접착성 디바이스.

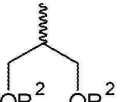
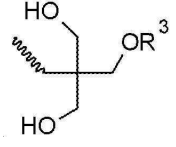
청구항 7

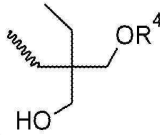
제5항 또는 제6항에 있어서, 상기 이탈기가 전자 끄는 기를 포함하는 알코올 라디칼, 바람직하게는 알코올이 퍼플루오로알킬 알코올, *p*-니트로-페놀, 3,4,5-트리클로로페놀, 펜타플루오로페놀, 1-벤조트리아졸릴 알코올, 1-히드록시-7-아자벤조트리아졸, 1-히드록시벤조트리아졸과 *N*-히드록시숙신이미드 알코올 및 *N*-히드록시말레이미드, *N*-히드록시프탈이미드, 엔도-*N*-히드록시-5-노르보르넨-2,3-디카르복시이미드와 *N*-히드록시술포숙신이미드 염과 같은 이들의 유도체로 이루어진 군으로부터 선택되고, 더 바람직하게는 *N*-히드록시숙신이미드 알코올인 알코올 라디칼인 생분해성 조직-접착성 디바이스.

청구항 8

제5항 내지 제7항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 코어 구조(Y)가 *m*개의 히드록실기를 포함하는 폴리올을 기재로 하고, 바람직하게는 Y가 하기 구조식(II), (III) 또는 (IV)의 폴리올을 기재로 하는 생분해성 조직-접착성 디바이스.



상기 식에서 각각의 R²는 개별적으로 H 또는  이고, 각각의 R³은 개별적으로 H 또는  이

고, 각각의 R⁴는 H 또는  이고, R², R³ 및 R⁴는 원하는 히드록실기의 양을 기준으로 선택될 수 있다.

청구항 9

제1항 내지 제8항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 조직-접착층이 바람직하게는 약 20 내지 150 mg/cm³ 범위의 총 밀도를 가진 발포체 구조를 포함하는 생분해성 조직-접착성 디바이스.

청구항 10

제1항 내지 제9항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 디바이스가 시트 구조를 포함하는 밀봉층을 더 포함하고, 바람직하게는 상기 밀봉층이 제1항 내지 제9항 중 어느 한 항에 정의되어 있는 상기 생분해성 담체 폴리우레탄을 포함하고, 더 바람직하게는 상기 시트층의 상기 생분해성 담체 폴리우레탄이 상기 조직-접착층의 상기 생분해성 담체 폴리우레탄과 동일한 생분해성 조직-접착성 디바이스.

청구항 11

제10항에 있어서, 상기 시트층이 착색제를 포함하는 생분해성 조직-접착성 디바이스.

청구항 12

제1항 내지 제11항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 조직-접착층이 바람직하게는 포스페이트, 카르보네이트, 아세테이트, 시트레이트, 굿 완충제 및 이들의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택되는 완충제를 더 포함하고, 보다 바람직하게는 상기 조직-접착층 내 완충제가 상기 조직-접착층의 부피를 기준으로 적어도 0.1 mg/cm³의 양, 바람직하게는 0.1 내지 15 mg/cm³ 범위의 양, 더 바람직하게는 2 내지 10 mg/cm³의 범위, 더욱 더 바람직하게는 약 4 mg/cm³와 같은 3 내지 5 mg/cm³의 범위로 존재하는 생분해성 조직-접착성 디바이스.

청구항 13

제1항 내지 제12항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 조직-접착층에서 상기 조직-반응성 중합체 대 상기 생분해성 담체 폴리우레탄의 중량비가 5:1 내지 1:10, 바람직하게는 2.5:1 내지 1:5 범위에 있는 조직 밀봉용 생분해성 조직-접착성 디바이스.

청구항 14

제1항 내지 제13항 중 어느 한 항에 있어서, 실시예 5에 기재되어 있는 방법에 의해 측정했을 때 간 조직에 대해 적어도 0.4 N, 바람직하게는 적어도 0.5 N, 더 바람직하게는 적어도 1 N, 가장 바람직하게는 1.5 N보다 큰 접착력을 가진 조직 밀봉용 생분해성 조직-접착성 디바이스.

청구항 15

제1항 내지 제14항 중 어느 한 항에 따른 조직-반응성 중합체와 생분해성 담체 폴리우레탄의 배합물을 포함하여 수술 방법, 특히 간, 폐, 췌장, 비장, 방광, 신장 및/또는 장 조직과 같은 복부 공동(복강, 흉강 및 골반강 포함)을 밀봉하는 방법에 사용하기 위한 중합체 조성물.

발명의 설명

기술 분야

[0001] 본 발명은 의료용 생체 흡수성(bioresorbable) 접착성 재료 분야이다. 특히 본 발명은 조직-접착성 중합체 배합물 및 이러한 배합물을 포함하여 조직, 특히 간, 폐, 췌장, 비장, 방광, 신장 및/또는 장 조직과 같은 인체 또는 동물 신체 내, 예를 들어 복부 공동(복강, 흉강 및 골반강 포함) 내 조직을 밀봉하기 위해 사용되는 디바이스에 관한 것이다.

배경 기술

[0002] 다양한 의료용으로 조직-접착성 재료가 사용되고 있다. 이들 재료는 예를 들어 상처를 덮거나 밀봉하여 체액 누출을 막거나 줄이기 위해 사용되고 있다. 조직-접착성 재료에 대한 특별한 용도는 인체 또는 동물 신체 내 조직의 밀봉이다. 예를 들어 외상 또는 수술 후에 벌어지거나 손상된 조직은 추가 합병증 예방 및/또는 치유 과정 촉진을 위해 밀봉할 필요가 있다. 이를 위해 비-생체 흡수성 용액들이 제공되어 왔지만, 이들 용액은 수술 후 디바이스 제거가 필요하다는 단점이 있다.

[0003] 생체 흡수성 디바이스의 일례가 W02011/079336에 기재되어 있다. 상기 공보에는 *N*-히드록시숙신이미드로 관능화된 글루타레이트 에스테르 스페이스로 관능화되어 있는 4개의 아암을 가진(4-armed) 폴리에틸렌글리콜과 같은 조직-접착성 중합체와 배합된 콜라겐, 젤라틴, 피브린 또는 다당류와 같은 생물학적 중합체의 배합물을 기재로 하는 상표명 Hemopatch™으로 입수 가능한 지혈 스펀지가 기술되어 있다. 상기 공보에 기술되어 있고 Hemopatch™으로서 입수 가능한 상기 디바이스의 단점은 수 분 후에 이미 조직으로부터 탈착되어 의도한 용도인 출혈 억제제로만 사용될 수 있다는 점이다.

[0004] 조직 밀봉제로서 빈번하게 사용되고 있는 또 다른 제품은 인간과 동물 기원의 피브린을 기재로 하는 상표명 Tachosil™(Takeda)으로 입수 가능하다. 피브린 계 접착제는 제조하기 어렵고 인간 및/또는 동물의 혈액을 피브린 공급원으로 사용하여 질병 전이 및 원치 않고 치명적인 면역 반응을 일으키는 잠재적인 위험성을 동반한다. 더욱이 Tachosil™과 같은 피브린계 밀봉제는 누액, 출혈 및 농양 형성과 같은 수술 후 절제 표면 관련 합병증을 줄이는데 효과적이지 않다. 따라서 피브린 밀봉제의 일상적 사용은 권장되지 않는다. 피브린 밀봉제는 담즙과 같은 체액에 대한 내성이 없다. 조직으로부터 상기 제품의 분리는 수 분 내로 일어난다. 따라서 상기 제품은 의도한 용도인 출혈 억제제로 제한된다.

[0005] 빈번하게 사용되고 있는 또 다른 조직 밀봉제 디바이스는 Covidien으로부터 상표명 Veriset™으로 입수할 수 있다. 이 디바이스는 3개의 층인 산화 셀룰로오스의 제1층(지혈 촉진 가능), 트리라이신의 제2중간층 및 4개의 아암을 가진 PEG NHS 중합체의 제3층으로 이루어져 있다. 이 디바이스의 단점은 담즙과 그 외 다른 체액들에 대한 내성이 없고 도포 후 24시간 내에 분해된다는 점이다. 따라서 이 디바이스는 장기간 조직 밀봉에 적합하지 않다.

[0006] WO 2012/052527에는 접착 장벽 성분층과 합성 접착성 중합체 성분층을 포함하는 생체 흡수성 패치가 개시되어 있다. 이 구성체의 단점은 상기 합성 접착성 중합체 성분층에 다당류가 사용되고/또는 이 층 안에는 일반적으로

접착성을 더 나빠지게 하기 때문에 또 다른 지지 중합체가 부족하다는 점이다.

- [0007] 상기 조직-접착성 재료는 담즙과 그 외 다른 (산성) 체액에 대한 내성이 있어 수술 중 또한 수술 후 출혈과 체액의 누출을 막거나 제한하기 위해 상기 조직-접착성 재료를 사용할 수 있는 것이 바람직하다. 예를 들어 간담도와 췌장 수술 후 출혈 및 다른 유체의 소실은 여전히 개량된 밀봉제 재료가 필요한 주요 문제이다.
- [0008] 나아가 상기 조직-접착성 재료는 많은 특성들을 특징으로 하는 것이 바람직하다. 상기 조직-접착성 생체 흡수성 재료는 비독성이고 최소의 염증 및/또는 면역 반응을 일으키는 것을 의미하는 생체 적합성이 있어야 한다. 상기 조직-접착성은 자극 효과를 갖지 않고/또는 조직의 치유 과정을 저해하지 않는 것 또한 바람직하다. 이러한 생체 적합성은 특히 상기 재료의 생체 흡수성에 의해 달성될 수 있다. 이와 관련하여 생체 흡수성은 상기 재료가 신체에 의해 분해되고 신체로부터 내보내질 수 있으며 기계적 제거를 필요로 하지 않음을 의미한다. 상기 재료의 분해는 전형적으로 예를 들면 신장 또는 간을 통해 대사 또는 배설될 수 있는 더 작은 크기의 화합물로 가수분해 및/또는 효소 절단을 통해 일어난다. 그러나 전형적으로 또한 상술한 바와 같이 담즙과 같은 체액으로 인해 상기 재료들의 분해가 너무 빠르게 일어나지 않는 것이 바람직하다. 간 조직의 치유 기간은 전형적으로 7 내지 14일 범위에 있다. Tachosil®, Veriset®과 Hemopatch®는 담즙 누출을 막기에는 담즙에 대한 내성이 충분하지 않다. 이에 따라 상기 재료의 분해는 7일 후, 바람직하게는 14일 후에 일어나는 것이 바람직하다. 예를 들어 문합(anastomotic) 및 식도 천공 누출을 또한 치료할 수 있도록 공기, 장액, 위액 등과 같은 그 외 다른 체액들에 대한 내성 또한 바람직하다.
- [0009] 또한 상기 디바이스는 충분한 조직 접착력을 가질 것이 요구된다. 또한 상기 디바이스는 수술 중 외과의에 의해 쉽게 도포되는 것이 바람직하다.

발명의 내용

해결하려는 과제

- [0010] 본 발명은 공지된 디바이스들의 상술한 바람직한 점들과 단점들 중 적어도 하나를 해소하는 디바이스에 관한 것이다.

과제의 해결 수단

- [0011] 따라서 본 발명은 조직 밀봉용 생분해성 조직-접착성 디바이스에 관한 것이다. 상기 디바이스는 조직-반응성 중합체와 화학식 $(A-B-C-B)_n$ (상기 식에서 A는 폴리올을 의미하고, B는 디이소시아네이트 잔기를 의미하며, C는 디올 성분을 의미하고, n 은 반복단위의 수를 의미하며, 상기 BCB 세그먼트는 생체 흡수성임)에 따른 생분해성 담체 폴리우레탄의 배합물을 포함하는 조직-접착층을 포함한다.
- [0012] 유리한 점은 상기 담체 폴리우레탄이 디바이스의 구조를 쉽게 변화시킬 수 있게 한다(즉, 예를 들어 폼, 겔 또는 시트가 형성될 수 있음)는 것이다. 더욱이 상기 담체 폴리우레탄의 생체 흡수성은 화학 조성의 변화에 변경될 수 있다.
- [0013] 상기 담체 폴리우레탄은 상기 배합물 내 존재하여 상기 중합체 배합물을 포함하는 상기 디바이스에 대한 구조적 지지를 제공한다. 상기 담체 폴리우레탄은 그 전체가 본 명세서에 참고문헌으로 포함되어 있는 PCT/NL2017/050201에 기재되어 있는 바와 같은 생의학용 폴리우레탄이다.
- [0014] 본 발명자들은 W02011/079336에 기재된 바와 같이 Hemopatch™ 내 단일 중합체 기재의 코팅과 같은 단일 중합체 기재의 접착층에 비해 상기 조직-반응성 중합체와 상기 생분해성 담체 폴리우레탄의 배합물을 사용하는 것이 또한 놀랍게도 특히 수 일의 더 긴(예. 7일 또는 14일 또는 이보다 훨씬 더 긴) 기간 동안 접착성 향상으로 이어진다는 것을 발견하였다. 단일 중합체 기재의 코팅과 관련하여 본 접근법을 이용하는 또 다른 이점은 이들 코팅 모두가 지지층에 충분히 접착될 수 있는 것은 아니라는 점이다. 본 발명에 따라 상기 조직-반응성 중합체와 상기 생분해성 담체 폴리우레탄의 배합물을 제공함으로써 이 문제를 해결할 수 있다. 간 조직의 치유 기간은 전형적으로 7내지 14일의 범위에 있다. Tachosil®, Veriset®과 Hemopatch®는 담즙 누출을 막기에는 담즙에 대한 내성이 충분하지 않다. 이에 따라 상기 재료의 분해는 7일 후, 바람직하게는 14일 후에 일어나는 것이 바람직하다. 예를 들어 문합 및 식도 천공 누출을 또한 치료할 수 있도록 공기, 장액, 위액 등과 같은 그 외 다른 체액들에 대한 내성 또한 바람직하다.
- [0015] 놀랍게도, 상기 배합물의 또 다른 장점은 예를 들어 Hemopatch™의 경우에서와 같이 (평활한) 코팅에 비해 발포

체의 전체 표면이 일반적으로 (내부 표면으로 인해) 더 크기 때문에 상기 조직-반응성 중합체의 사용 효율이 향상되는 것으로 증명되었다. 본 발명에 따른 디바이스를 누름으로써 추가 (내부) 표면적의 적어도 일부가 (습윤 환경에서 매트릭스형 구조를 형성함으로써) 조직과 접촉 및 반응할 수 있는 반면에, 평활하고 조밀한 코팅을 사용하는 경우에는 전혀 그렇지 않거나 훨씬 덜하게 된다. 이러한 이유로 발포체 구조가 특히 바람직하다.

[0016] 높은 내인열성과 같은 바람직한 기계적 특성을 유지하면서 용해도와 생분해성 특성이 향상된 담체 폴리우레탄 (PU)을 제공하는 것이 바람직하나, 이에 대해서는 W099/64491의 폴리우레탄이 공지되어 있다.

[0017] 이는 일반식 $(A-B-C-B)_n$ (상기 식에서 A는 폴리올을 의미하고, B는 디이소시아네이트 잔기를 의미하며, C는 디올 성분을 의미하고, n 은 반복단위의 수를 의미하며, B-C-B는 생체 흡수성임)을 가진 상기 폴리우레탄에 의해 달성될 수 있는 것으로 밝혀졌다.

[0018] 본 명세서에 기재되어 있는 본 발명의 폴리우레탄은 그의 화학 구조로 인해 본질적으로 생분해성이다. 그러나 바람직한 구현예들에 있어서, 상기 폴리우레탄의 구조에 대한 특정 선택의 결과로서 생분해성은 증가될 수 있다.

[0019] 명료성과 간결성을 위해서 본 명세서에 기재되어 있는 중합체와 세그먼트의 조성은 상기 중합체와 중합체 세그먼트를 만들거나 또는 이들이 기제로 하는 구성단위 또는 단량체에 의해 정의 및 그 명칭을 따라 명명될 수 있다. 그러나 동일한 조성(구조)으로 나타나지만 서로 다른 구성단위 또는 단량체를 사용하여 상기 중합체 또는 중합체 세그먼트가 얻어질 수 있다면, 이러한 중합체 또는 중합체 세그먼트도 본 명세서에서 사용하고 있는 특정 정의 또는 명칭에 의해 포함된다.

[0020] 이론에 국한되기를 바라지 않지만, 종래 기술에 기재되어 있는 종래의 폴리우레탄의 좋지 않은 생분해성은 이들 종래의 폴리우레탄이 기반으로 하고 있는 길이가 균일한 경질 5-블록 세그먼트(예를 들어 BDI-BDO-BDI-BDO-BDI (상기 식에서 BDI는 1,4-부탄 디이소시아네이트를 의미하고, BDO는 1,4-부탄 디올을 의미함)의 제한된 용해도에 기인할 수 있는 것으로 여겨진다. 상기 PU의 향상된 생분해성은 상기 우레탄(B-C-B) 세그먼트의 용해도를 향상시킴으로써 달성되며, 상기 우레탄(B-C-B) 세그먼트의 용해도 향상은 또한 상기 우레탄 세그먼트의 결정성을 감소시킴으로써 달성할 수 있다는 것이 밝혀졌다.

[0021] B-C-B 내 디이소시아네이트 잔기(B) 중 적어도 하나, 바람직하게는 2개 모두가 디올 성분(C)과 길이가 다른 우레탄 세그먼트는 생분해성인 우레탄 세그먼트로 나타나는 것으로 밝혀졌다.

[0022] 상기 디이소시아네이트 잔기와 상기 디올 성분의 길이는 상기 폴리우레탄의 주쇄에 존재하는 잔기 또는 성분의 부분들의 길이를 의미한다. 상기 디이소시아네이트 잔기(B)의 길이는 상기 우레탄 세그먼트가 기제로 하는 디이소시아네이트 화합물의 2개의 이소시아네이트기 사이의 길이로서 표현될 수도 있다. 비슷하게, 상기 디올 성분(C)의 길이는 상기 우레탄 세그먼트가 기제로 하는 디올 화합물의 2개의 히드록시기 사이의 길이로서 표현될 수도 있다. 상기 디이소시아네이트 잔기와 상기 디올 성분의 길이를 표현하기 위한 실제 방법은 상기 우레탄 잔기 사이의 상기 우레탄 세그먼트의 주쇄에 존재하는 잔기 및/또는 성분 각각의 원자수에 의해 표현하는 것이다. 이에 따라 예를 들면 1,6-헥산 디이소시아네이트(HDI) 및 1,4-부탄 디올(즉, B-C-B가 HDC-BDO-HDI임)을 기제로 하는 우레탄 세그먼트는 6개 원자의 길이를 가진 2개의 디이소시아네이트 잔기와 4개 원자의 길이를 가진 디올 화합물을 포함한다.

[0023] 길이가 동일한 디이소시아네이트 잔기와 디올 성분을 가진 우레탄 세그먼트를 포함하는 폴리우레탄에 비해 상기 디이소시아네이트 잔기(B)가 상기 디올 성분(C)과 다른 길이를 가진 상기 경질 세그먼트는 감소된 결정성을 갖는데; 상기 우레탄 세그먼트 내 상기 우레탄 잔기가 수소결합을 위해 그다지 잘 정렬되지 않기 때문일 것이다. 상기 제한된 수소 결합은 결정성 감소로 나타나는 것으로 믿어진다.

[0024] W099/64491에는 우레탄 기체의 우레탄 세그먼트의 균일성이 재료의 기계적 특성에 결정적인 요인임을 기술하고 있다. 그러나 길이가 다양한 우레탄 세그먼트를 가짐으로써 유사한 기계적 특성을 얻을 수도 있고 이러한 다양성이 실제로 생의학용 폴리우레탄의 생분해성을 향상시키는 것으로 밝혀졌다.

[0025] 본 발명의 특정 구현예에 있어서, 상기 생의학용 폴리우레탄의 상기 B-C-B 세그먼트(본 명세서에서는 우레탄 세그먼트라고도 함)는 다양한 블록 길이를 갖는다.

[0026] 본 명세서에서 사용하고 있는 용어 "세그먼트"와 "블록"은 소정 길이의 중합체 구조를 지칭한다. 중합체 기술 분야에서 긴 중합체 구조는 종종 블록이라고 하는 반면에 짧은 중합체 구조는 종종 세그먼트라고 한다. 이들 종래의 2개의 의미는 모두 본 명세서에서 사용하는 용어 "세그먼트" 뿐만 아니라 용어 "블록"에 포함되는 것으로

이해된다.

- [0027] 중합체 화학 분야에서 일반적인 바와 같이, 본 발명의 폴리우레탄은 실제로 소정의 중합체 중량 분포를 가질 수 있는 것으로 이해될 수 있다. 본 명세서에서 생의학용 폴리우레탄을 지칭할 때에는 서로 다른 화합물을 기재로 하는 폴리우레탄의 혼합물을 의미하기도 한다. 이 혼합물은 서로 다른 유형의 폴리올 (연질) 세그먼트 및/또는 상기 우레탄 세그먼트의 서로 다른 유형의 결과물일 수 있다. 예를 들어 상기 우레탄 세그먼트는 서로 다른 디올(C) 및/또는 디이소시아네이트(B)의 혼합물을 기재로 할 수 있다. 유사하게, 단일 폴리우레탄 중합체 분자는 B-C-B 세그먼트의 혼합물을 포함할 수 있다. 실제로, 다양한 블록 길이를 가진 우레탄 세그먼트를 포함하는 폴리우레탄은 전형적으로 서로 다른 디올의 혼합물을 가짐으로써 얻어진다(아래 참조). 더욱이 화학식(A-B-C-B)에 따른 상기 폴리우레탄 내 디이소시아네이트(B)는 동일하거나 다를 수 있다. 따라서 상기 폴리우레탄 내 임의의 단일 B-C-B 세그먼트는 동일하거나 서로 다른 2개의 디이소시아네이트(B)를 포함할 수 있다. 유사하게, 상기 폴리우레탄은 서로 다른 폴리올의 혼합물 또는 단일 유형의 폴리올을 포함할 수도 있다.
- [0028] 균일한 길이를 가진 우레탄 세그먼트를 포함하는 폴리우레탄과 달리, 상기 다양한 블록 길이로 인해 상기 우레탄 세그먼트가 결정성을 감소시키는 시스템이 얻어지는바, 이는 상기 우레탄 세그먼트 내 우레탄 잔기가 수소결합을 위해 그다지 잘 정렬되지 않기 때문이다. 상기 제한된 수소결합은 결정성 감소로 나타나는 것으로 믿어진다.
- [0029] 상기 감소된 결정성과 이에 따라 향상된 생분해성은 다른 길이를 가진 아주 적은 양(예. 5몰%)의 우레탄 세그먼트를 가짐으로써 관찰될 수도 있다. 바람직하게는 상기 B-C-B 세그먼트의 95몰% 미만, 더 바람직하게는 80몰% 미만, 더욱 더 바람직하게는 70몰% 미만, 가장 바람직하게는 60몰% 미만이 동일한 길이를 갖는다.
- [0030] 상기 우레탄 세그먼트의 블록 길이를 표현하기 위한 특히 쉬운 방법은 각각의 우레탄 결합(예. $-O-C(O)-NH$)에 포함되어 있는 3개의 원자를 배제한 상기 세그먼트의 주쇄에 포함된 선형 원자의 (이론) 수에 의해 표현하는 것으로, 예를 들어 상기 폴리우레탄의 제조시 결정할 수 있다. 바람직하게, 상기 우레탄 세그먼트는 주쇄 내 평균적으로 12개가 넘는, 바람직하게는 14개가 넘는, 더 바람직하게는 16개가 넘는 선형 원자들을 포함한다.
- [0031] 본 발명의 폴리우레탄을 기재로 하는 상기 재료(예. 시트)의 기계적 특성은 바람직하게는 1-50 MPa의 탄성률(modulus)을 갖는다. 용매 캐스팅에 의해 제조되는 3.5 중량% 발포체는 전형적으로 2.5 내지 10 kPa의 압축률을 갖는다.
- [0032] 상기 우레탄 세그먼트의 생분해성은 수소결합을 형성할 수 있는 (A-B-C-B) 단위당 우레탄 결합의 수를 4개 이하로 제한함으로써 증가될 수도 있다. 이와 같이 상기 B-C-B는 2개의 이소시아네이트 단위를 기반으로 하는 것이 바람직하다. 재차 이론에 국한되기를 바라지 않지만, 상기 수소결합을 제한하면 결정성 감소로 이우지는 것으로 믿어진다. B는 디이소시아네이트 블록을 의미하므로, 이에 따라 C는 디이소시아네이트 블록을 기반으로 하지 않는 것이 바람직하다. 그 결과, 이러한 폴리우레탄은 5-블록 우레탄 세그먼트를 포함하지 않는 대신에 3-블록 우레탄 세그먼트를 포함한다.
- [0033] B-C-B가 2개의 디이소시아네이트 단위를 기반으로 하고 균일한 블록 길이를 가진 구현예에서는 2개가 넘는(예를 들어 3개의) 디이소시아네이트 단위를 기반으로 하는 균일한 블록(예. B-C-B-C-B 블록)보다 상기 B-C-B 세그먼트의 생분해성이 일반적으로 더 좋다. 이와 같이, 본 특정 구현예에서는 상기 B-C-B 세그먼트가 균일한 블록 길이를 가질 수 있지만, 이것은 항상 요구되는 것은 아니고 본 명세서에서 상술한 바와 같이 상기 B-C-B 세그먼트는 다양한 길이를 가질 수도 있고/또는 상기 디이소시아네이트 잔기(B)는 상기 디올 성분(C)과 다른 길이를 가진 세그먼트 일 수 있다.
- [0034] 본 명세서에서 상술한 바와 같이, 상기 우레탄 세그먼트의 길이는 상기 폴리우레탄의 기계적 특성에 영향을 주는 것으로 밝혀졌다. 2개의 디이소시아네이트 단위를 기반으로 하는 우레탄 세그먼트를 포함하는 상기 폴리우레탄의 경우에 상기 B-C-B 세그먼트가 주쇄에 12개가 넘는, 바람직하게는 14개가 넘는, 더 바람직하게는 16개가 넘는 선형의 탄소원자들을 포함할 때 양호한 기계적 특성이 얻어진다.
- [0035] 바람직한 구현예에 있어서, 본 발명의 B-C-B 세그먼트는 비결정성이다. 상기 B-C-B 세그먼트의 생체 흡수성 및/또는 결정성은 다양한 방법을 이용하여 평가할 수 있다.
- [0036] 본 발명의 폴리우레탄의 열적 특성을 시차주사열량측정법(DSC)과 같은 열분석에 의해 측정하는 경우에 상기 우레탄 세그먼트는 용융 피크를 갖지 않는다. 이는 W099/64491에 기술된 바와 같이 폴리우레탄 내 (경질이고 균일하며 결정체를 이루는) 우레탄 세그먼트와는 강한 대조를 이룬다. 본 발명의 바람직한 구현예에 있어서, 상기

B-C-B 세그먼트는 이에 따라 DSC에 의해 측정되는 용융 피크를 실질적으로 갖지 않는다.

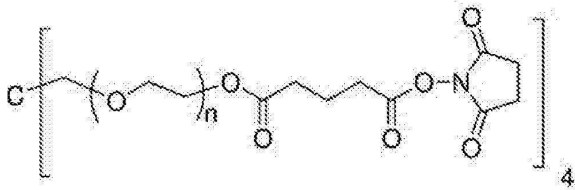
- [0037] 상기 B-C-B 세그먼트의 생체 흡수성을 평가하는 또 다른 방법은 ISO10993에 따라 상기 폴리우레탄의 시료를 분해 매질, 일반적으로 pH가 7.4인 쇠렌센(Sorensen) 완충용액에 노출시키고 37°C의 배양기에서 보관하는 체외(in vitro) 분해 연구를 실시하는 것이다. 소정의 간격으로 상기 시료의 잔여 질량을 분석한다. 본 발명의 바람직한 구현예에 있어서, 상기 폴리우레탄의 10 중량% 미만이 37°C에서 pH 7.4의 완충용액에 16시간 노출 후에 남는다.
- [0038] 본 발명의 바람직한 구현예에 있어서, B는 바람직하게는 1,4-부탄 디이소시아네이트(BDI), 1,5-펜탄 디이소시아네이트(PDI), 1,6-헥실 디이소시아네이트(HDI), 1,7-헵틸 디이소시아네이트(HpDI), 1,8-옥틸 디이소시아네이트(ODI), 1,9-노닐 디이소시아네이트(NDI), 1,10-데실 디이소시아네이트(DDI), 메틸렌 비스(4-시클로헥실이소시아네이트), 2,6-디이소시아네이토헥사노에이트와 이의 에스테르(L-라이신 디이소시아네이트, LDI), 5-이소시아네이트-1-(이소시아노메틸)-1,3,3-트리메틸시클로헥산(이소포론디이소시아네이트, IPDI) 및 이들의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택되는 선형 또는 분지형 C₄ 내지 C₁₁ 알킬 디이소시아네이트를 적어도 부분적으로 기재로 한다.
- [0039] 본 발명의 바람직한 구현예들에 있어서, C는 바람직하게는 글리콜, 디에틸렌 글리콜, 1,4-부탄 디올(BDO), 1,5-펜탄 디올(PDO), 1,6-헥실 디올(HDO), 1,7-헵틸 디올(HpDO), 1,8-옥틸 디올(ODO), 1,9-노닐 디올(NDO), 1,10-데실 디올(DDO), N-메틸 디에탄올아민(N-MDEA), 2,2-비스(히드록시메틸)프로판산, 타르타르산, 폴리에틸렌 글리콜, 폴리카프로락톤, 폴리 락티드 및 이들의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택되는 선형 또는 분지형 C₄ 내지 C₁₁ 알킬 디올을 적어도 부분적으로 기재로 한다.
- [0040] 상기 우레탄 세그먼트가 다양한 길이를 갖는 상기 구현예에서 C는 디올(X)과 디이소시아네이트(Y)의 XYX 반응 생성물인 디올일 수도 있는데, 여기서 디올(X)은 글리콜, 디에틸렌 글리콜, 1,4-부탄 디올(BDO), 1,5-펜탄 디올(PDO), 1,6-헥실 디올(HDO), 1,7-헵틸 디올(HpDO), 1,8-옥틸 디올(ODO), 1,9-노닐 디올(NDO), 1,10-데실 디올(DDO), N-메틸 디에탄올아민(N-MDEA), 2,2-비스(히드록시메틸)프로판산, 타르타르산, 폴리에틸렌 글리콜, 폴리 카프로락톤, 폴리 락티드 및 이들의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택되는 디올이고 디이소시아네이트(Y)는 1,4-부탄 디이소시아네이트(BDI), 1,5-펜탄 디이소시아네이트(PDI), 1,6-헥실 디이소시아네이트(HDI), 1,7-헵틸 디이소시아네이트(HpDI), 1,8-옥틸 디이소시아네이트(ODI), 1,9-노닐 디이소시아네이트(NDI), 1,10-데실 디이소시아네이트(DDI), 메틸렌 비스(4-시클로헥실이소시아네이트), 2,6-디이소시아네이토헥사노에이트와 이의 에스테르(L-라이신 디이소시아네이트, LDI), 5-이소시아네이트-1-(이소시아노메틸)-1,3,3-트리메틸시클로헥산(이소포론디이소시아네이트, IPDI) 및 이들의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택되는 디이소시아네이트이다.
- [0041] 상기 폴리우레탄의 기계적 특성은 C에 소량(예. 0.01 내지 10몰%)의 트리올이 포함시킴으로써 더욱 향상될 수 있다. 적합한 트리올의 예에는 글리세롤, 트리에탄올아민 등이 포함된다. 소량의 트리올이 존재함으로써 상기 폴리우레탄이 (부분) 가교될 수 있다.
- [0042] 상기 디올(C)의 적어도 일부는 카르복실산, 니트릴, 이소니트릴 또는 보호된 S, N, P 또는 O를 포함하는, 예를 들어 프로피온산 측기를 가진 C₁-C₁₀ 탄화수소로 치환될 수 있다. 이들 기는 예를 들어 활성화된 에스테르, 산 염화물, 무수물, 알데히드, p-니트로페닐 카르보네이트, 에폭시드, 이소시아네이트, 비닐 술폰, 말레이미드, σ -피리딜-디술포드 또는 티올에 의한 상기 폴리우레탄의 추가 관능화를 가능하게 할 수 있다. 적합한 치환된 디올의 예로는 5-히드록시-3-(히드록시메틸)발레르산, 2,2-비스(히드록시메틸)프로판산, 타르타르산 등이 있다.
- [0043] 블록의 주쇄 내 선형 원자의 수는 블록의 주쇄에 위치해 있는 원자의 가장 적은 수를 의미한다. 예를 들어, 상기 주쇄가 IPDI와 같은 환형 잔기를 포함할 때 상기 우레탄 결합 간 가장 적은 수의 원자를 계수하여야 한다. 이에 따라 예를 들어 IPDI-ODO-IPDI 블록의 경우에 상기 블록의 주쇄 내 선형 원자의 수는 16(4+8+4)이다.
- [0044] 상기 폴리올은 모든 디올, 트리올, 테트라올 등 또는 이들의 혼합물을 포함할 수 있다. 예를 들어, 상기 폴리올은 (A-B-C-B)_n에서 상기 디올 성분(C)에 대해 본 명세서에서 기재하고 있는 디올 중 일부를 포함할 수 있다. 폴리올(A)은 디올 성분(C)과 마찬가지로 동일하거나 서로 다른 디올 분자를 포함할 수 있다. 바람직한 구현예들에 있어서, 상기 폴리올은 500 내지 10000 g/mol 범위의 평균 분자량을 갖는다.
- [0045] 바람직하게 상기 폴리올은 예비 중합체(prepolymer)를 포함한다. 적합한 예비 중합체의 예에는 폴리에틸렌 글리콜(PEG)과 같은 폴리(알켄 옥사이드), 폴리카프로락톤(PCL) 또는 폴리(락트산)(PLA)과 같은 폴리에스테르 또는 이들의 혼합물이 포함된다. 바람직하게 상기 예비 중합체는 폴리에스테르를 포함한다.

- [0046] 본 발명에 따라 사용할 수 있는 예비 중합체들이 W099/64491에 개시되어 있다. 본 발명에 따라 사용할 예비 중합체는 바람직하게는 선형일 것이고, 특히 랜덤 코폴리에스테르와 같은 폴리에스테르를 포함하고 반응성 말단기를 포함할 것이다. 이들 말단기는 히드록실 또는 카르복실일 수 있다. 디히드록시 종결 예비 중합체를 갖는 것이 바람직하지만, 히드록시-카르복실 또는 디카르복실 종결 예비 중합체를 사용할 수도 있다. 상기 말단기의 속성은 공단량체의 유형, 이들의 양, 스타터(starter)의 유형(사용하는 경우) 및 상기 예비 중합체의 제조 반응 조건에 의해 결정된다.
- [0047] 상기 폴리에스테르를 포함하는 상기 예비 중합체에 대해 적합한 단량체는 개환 중합 조건에서 중합될 수 있는 환형 단량체이다. 환형 단량체의 예로는 락티드(L, D, LD, 메조), 글리콜리드, ϵ -카프로락톤, δ -발레로락톤, 트리메틸렌카르보네이트, 테트라메틸렌카르보네이트, 1,5-디옥세판-2-온, 파라-디옥사논 및 이들의 조합이 있다. 또 다른 바람직한 구현예에 있어서, A는 락티드 및 ϵ -카프로락톤만으로부터 유도되어 전형적으로 1000 내지 4000의 분자량을 가진 폴리에스테르이다.
- [0048] 상기 예비 중합체가 적어도 부분적으로 선형인 경우에는 스타터로서 적어도 부분적으로 2관능성 성분(예. 디올)을 사용하여 제조할 수 있지만, 3관능성 또는 그 이상의 성분을 사용하는 경우에는 성상의(star shaped) 예비 중합체를 얻을 수 있다.
- [0049] 본 발명의 특정 구현예에 있어서, 상기 폴리올 세그먼트는 친수성 세그먼트를 포함한다. 친수성 세그먼트를 포함하는 예비 중합체 세그먼트의 예들은 그 전체가 본 명세서에 참고문헌으로 포함되어 있는 W02004/062704에 기재되어 있다. 상기 친수성 세그먼트가 존재하면 상기 폴리우레탄 중합체를 기재로 하는 상기 디바이스의 흡수능을 증가시키고 생분해 속도에 영향을 줄 수도 있다. 상기 친수성 세그먼트는 예를 들어 폴리펩티드, 폴리(비닐알코올), 폴리(비닐피롤리돈), 폴리(히드록시메틸메타크릴레이트) 또는 폴리에테르로부터 유도될 수 있다. 친수성 세그먼트는 바람직하게는 폴리(에틸렌 글리콜)과 같은 폴리에테르이다.
- [0050] 상기 폴리올 세그먼트가 친수성 세그먼트를 포함하는 경우에 상기 폴리올 세그먼트는 바람직하게는 폴리에틸렌 글리콜을 1 내지 80 중량%, 더 바람직하게는 5 내지 60 중량%, 더욱 더 바람직하게는 20 내지 50 중량%, 가장 바람직하게는 50 중량%의 함량으로 포함한다.
- [0051] 가장 바람직한 구현예에 있어서, 상기 폴리올 세그먼트는 약 25 중량%의 락티드, 약 25 중량%의 ϵ -카프로락톤 및 약 50 중량%의 폴리에틸렌 글리콜을 기재로 하는 예비 중합체 세그먼트이다.
- [0052] 본 발명의 제품은 양호한 탄성률, 인장 강도 및 압축 탄성률과 같이 생의학용으로 이를 사용하기 위해 필요한 특성 간에 양호한 균형을 보인다. 염-침출(salt-leaching)과 동결 건조에 의해 이들 재료를 다공성 임플란트로 가공하여 전형적으로 150 μm 내지 300 μm 범위의 마크로기공을 가진 재료를 얻을 있다는 것이 밝혀졌다. 상기 재료는 압출기에서 즉석(in situ), 나아가 마크로기공 형성과 병행하여 즉석에서 제조할 수도 있다.
- [0053] 조직-반응성 중합체
- [0054] 상기 중합체 배합물의 조직-접착성은 특히 조직-반응성 기를 포함하는 상기 조직-반응성 중합체로부터 비롯된다. 따라서 본 명세서에 기재되어 있는 상기 조직-반응성 중합체는 또한 조직-접착성 중합체라고도 한다.
- [0055] "조직-반응성 관능기"는 조직과 반응하여 공유결합을 형성할 수 있는 모든 화학기, 관능기 또는 잔기를 의미한다. 세포(및 이에 따라 세포에 의해 형성되는 조직)는 전형적으로 외부 표면에 다양한 반응으로 반응할 수 있는 단백질과 탄수화물을 함유한다. 이에 따라 본 발명은 상기 조직-반응성 중합체가 조직과 반응하고 공유결합이 형성되는 개념을 기반으로 한다. 예를 들어 단백질의 아민은 활성화된 에스테르와 반응하여 아마이드 결합을 형성할 수 있고, 술폰기는 또 다른 술폰기와 반응하여 이황화 결합을 형성하거나 아민이 상기 관능기와 반응하여 우레탄 결합을 형성할 수 있다. 반-테르-발스 상호작용, 수소결합, 이온 상호작용 등과 같은 다른 결합 유형들이 본 발명의 조직-반응성 중합체의 전체 결합 능력에서 역할을 할 수도 있는 것으로 이해될 수 있다. 결합 유형 각각의 구체적인 발생과 강도는 일반적으로 조직의 유형, 상기 조직-반응성 중합체의 화학 조성과 이를 기재로 하는 상기 디바이스의 구조에 의존한다.
- [0056] 상기 조직-반응성 관능기는 수성 환경에서 적절하게 안정하지만, 동시에 조직에 대한 충분한 반응성이 있다. 상기 조직-반응성 관능기가 가수분해에 민감할 수 있지만 적절하게 안정하다는 것은 상기 조직-접착성 중합체가 조직과 반응하기에 충분히 긴 기간 동안 상기 기가 안정적으로 유지됨을 의미한다. 이와 같이, 본 발명에 따른 바람직한 조직-반응성 중합체는 활성화된 에스테르, 산 염화물, 무수물, 알데히드, *p*-니트로페닐 카르보네이트, 에폭시드, 이소시아네이트, 비닐 술폰, 말레이미드, σ -피리딜-디술폰, 티올 또는 이들의 조합인 조직-반응성

관능기를 포함한다. 활성화된 에스테르, 산 염화물, 무수물, 알데히드, 비닐 술폰, 말레이미드와 이소시아네이트는 전형적으로 조직의 아민 또는 또 다른 친핵체와 반응할 수 있는 친전자성 기이다. 티올 또는 α -피리딜-디설피드는 조직과 이황화 결합을 형성할 수 있다.

[0057] 상기 조직-반응성 중합체로서 적합한 종래의 조직-반응성 중합체의 예에는 *N*-히드록시숙신이미드(NHS) 에스테르와 같은 활성화된 에스테르로 관능화된 중합체들이 포함된다. 일반적으로 이들 중합체는 조직의 아민기와 반응하여 상기 조직과 상기 중합체 간 공유 아마이드 결합을 형성할 수 있고 이러한 반응성은 조직-접착성을 제공하는 것으로 여겨진다.

[0058] 종래의 조직-접착성 중합체의 구체적인 일례는 하기 화학식으로 표시되고 평균 분자량(M_n)이 10,000이며 4개의 아암을 가진 숙신이미딜 글루타레이트 종결 폴리(에틸렌 옥사이드)(CAS 번호 154467-38-6, 4-arm-PEG10k-SG라고도 함)이다:



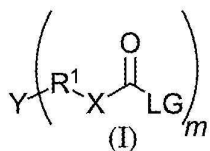
(4-arm-PEG10k-SG)

[0059] 4-arm-PEG10k-SG 및 유사한 중합체의 단점은 조직과 형성하는 상기 아마이드 결합 및 상기 에스테르 결합의 존재로 인해 특히 장기적으로 조직-접착이 비교적 약해진다는 점이다. 일반적으로 상기 중합체와 조직 사이의 접착력은 특히 장기적으로(즉, 수 일 내지 수 주) 큰 것이 바람직하다. 따라서 상기 조직-접착성 중합체는 더 긴 기간 동안 향상된 접착력을 제공하는 것이 바람직하다.

[0061] 놀랍게도 여러 개의 아암을 갖되 적어도 2개 이상의 아암 각각이 조직 내 존재하는 아민기와 우레탄, 티오우레탄 또는 우레아 결합을 형성할 수 있는 반응성 관능기를 포함하는 중합체에 의해 향상된 조직 접착력을 얻을 수 있는 것으로 밝혀졌다. 따라서 본 명세서에서는 상기 반응성 관능기를 조직-반응성 기라고도 한다.

[0062] 우레탄을 형성할 수 있는 관능기는 화학식 $X-C(O)-LG$ (상기 식에서 X는 산소 원자 O이고 LG는 이탈기를 의미함)에 의해 표시될 수 있다. 이와 같이 조직(즉, 동물 또는 신체 조직)과 형성시 상기 이탈기(LG)는 이탈할 수 있고 상기 조직-접착성 중합체는 $O-C(O)-NH$, 즉 우레탄 결합을 통해 조직에 공유결합된다. 유사하게, 요소를 형성할 수 있는 관능기는 화학식 $X-C(O)-LG$ (상기 식에서 X는 질소 원자 N이고 LG는 이탈기를 의미함)에 의해 표시될 수 있다. 이와 같이 조직(즉, 동물 또는 신체 조직)과 형성시 상기 이탈기(LG)는 이탈할 수 있고 상기 조직-접착성 중합체는 $N-C(O)-NH$, 즉 요소 결합을 통해 조직에 공유결합된다. 티오우레탄을 형성할 수 있는 관능기는 화학식 $X-C(O)-LG$ (상기 식에서 X는 황 원자 S이고 LG는 이탈기를 의미함)에 의해 표시될 수 있다. 이와 같이 조직(즉, 동물 또는 신체 조직)과 형성시 상기 이탈기(LG)는 이탈할 수 있고 상기 조직-접착성 중합체는 $S-C(O)-NH$, 즉 티오 우레탄 결합을 통해 조직에 공유결합된다.

[0063] 따라서 특정 구현예에 있어서, 상기 여러 개의 아암을 가진 조직-접착성 중합체는 화학식(I)에 따른 중합체이다:



[0064] 상기 식에서 m 은 2 이상, 바람직하게는 2-12 범위, 더 바람직하게는 4-10, 더욱 더 바람직하게는 6-8의 정수이고, 가장 바람직하게는 m 은 8이고;

[0066] LG는 이탈기를 나타내며;

[0067] X는 S, NH 및 O로부터 선택되고;

[0068] R^1 은 중합체성(polymeric) 기를 나타내며;

[0069] Y는 코어 구조를 나타내어;

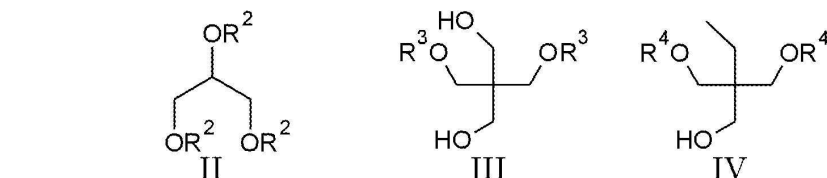
[0070] $R^1-X-C(O)-LG$ 는 반응성 관능기 $X-C(O)-LG$ 를 포함하는 각각의 아암을 나타낸다.

[0071] 상기 조직-접착성 중합체는 다양한 중합체 또는 중합체성 기를 기반으로 할 수 있다. 본 발명은 가장 통상적으로 사용되고 있는 종래의 여러 개의 아암을 가진 중합체와 마찬가지로 반드시 폴리(에틸렌 글리콜)로 한정되는 것은 아니다. 그러나 상기 조직-접착성 중합체가 친수성 중합체를 기재로 하는 경우에는 특히 조직과의 양호한 반응(즉, 우수한 접착성)을 얻을 수 있는 것으로 밝혀졌다. 적합한 친수성 중합체의 예에는 친수성 폴리에테르, 폴리에스테르, 폴리카르보네이트, 폴리우레탄, 폴리에테르우레탄, 폴리우레탄 우레아, 폴리(비닐피롤리돈), 폴리(사카리드), 폴리(비닐 알코올), 폴리옥사졸린 또는 이들의 조합이 포함된다. 상기 조직-접착성 중합체의 접착성에 불리하지 않는 한 소수성 중합체 부분의 존재가 반드시 배제되는 것은 아니다. 예를 들어 상기 조직-접착성 중합체의 친수성 부분이 상기 소수성 부분에 우선하므로 전반적으로 상기 중합체가 조직에 대한 접착성을 유지하도록 할 수 있다.

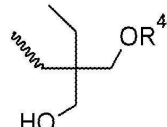
[0072] 특히 바람직한 중합체성 기에는 폴리에테르, 폴리에스테르, 예를 들어 폴리(알킬렌 글리콜) 또는 폴리(락트산)와 같은 폴리카르보네이트, 폴리(카프로락톤), 폴리디옥사논, 폴리(글리콜리드) 또는 폴리(트리메틸렌 카르보네이트)가 포함된다. 폴리(락트산) 및 폴리(카프로락톤)와 같은 폴리에스테르는 바람직한 친수성을 나타내지만, 특히 에테르와 조합시 상기 중합체에 에스테르 결합이 존재하면 폴리에테르와 폴리카르보네이트보다 접착성이 부족하게 된다. 따라서 더욱 더 바람직하게는 상기 중합체 또는 중합체성 기는 폴리(에틸렌 글리콜)(PEG), 폴리(카프로락톤)(PCL), 폴리(락트산)(PLA), 예를 들어 폴리(L-락트산)(PLLA), PCL과 PLA의 공중합체 또는 폴리(트리메틸렌 카르보네이트)(PTMC), 가장 바람직하게는 PEG를 포함한다.

[0073] 상기 반응성 관능기는 아민과 반응시 이탈하는 이탈기(LG)를 포함한다. 상기 이탈기가 조직-접착성 중합체와 조직의 반응성에 불리하지 않는 한 상기 이탈기는 반응 후 상기 중합체와 조직으로부터 이탈하기 때문에 접착력에 큰 영향을 주지 않는다. 그러나 조직에 대한 상기 중합체의 접착성은 상기 이탈기가 조직에 대한 상기 중합체의 반응 속도에 영향을 줄 수 있음으로 상기 이탈기의 선택에 의해 영향을 받을 수 있다. 상기 반응 속도는 접착이 실질적으로 일어나지 않을 정도로 너무 낮아서도 안 되지만, 상기 반응기가 물과 같은 조직 이외의 다른 성분과 너무 잘 반응할 정도로 너무 높아서도 안 된다. 이와 관련하여, 상기 이탈기(LG)는 바람직하게는 전자 끄는 기를 포함하는 알코올 라디칼, 바람직하게는 알코올이 퍼플루오로알킬 알코올, *p*-니트로-페놀, 3,4,5-트리클로로페놀, 펜타플루오로페놀, 1-벤조트리아졸릴 알코올, 1-히드록시-7-아자벤조트리아졸, 1-히드록시벤조트리아졸과 *N*-히드록시숙신이미드 알코올 및 *N*-히드록시말레이미드, *N*-히드록시프탈이미드, 엔도-*N*-히드록시-5-노르보르넨-2,3-디카르복시이미드와 *N*-히드록시술포숙신이미드 염과 같은 이들의 유도체로 이루어진 군으로부터 선택되고, 더 바람직하게는 *N*-히드록시숙신이미드 알코올인 알코올 라디칼이다.

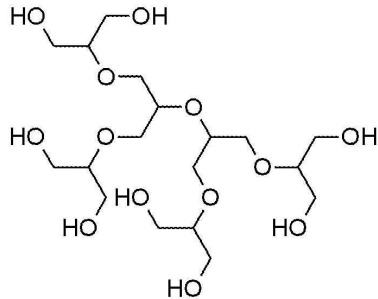
[0074] 상기 중합체의 다중-아암(multi-arm) 속성은 상기 아암들이 연결될 수 있는 다수의 반응성 기를 가진 코어(개시제라고도 함)에 기인한 것일 수 있다. 상기 코어 또는 개시제는 상기 아암이 기반으로 하는 중합체성 부분을 토대로 적절히 선택될 수 있다. 예를 들어 상기 중합체성 기가 폴리(락트산), 글리콜리드, 카프로락톤, 폴리(에틸렌 글리콜) 및/또는 폴리(트리메틸렌 카르보네이트)를 포함하는 바람직한 구현예들에서, 상기 코어는 글리세롤(GL), 펜타에리트리톨(P), 헥사글리세롤(HG), 트리펜타에리트리톨(TP), 트리메틸올프로판(TMP)과 디펜타에리트리톨(DP)과 같은 폴리올을 기재로 할 수 있다. 이와 같이, 바람직한 구현예에 있어서, 화학식(I)의 Y는 *m*개의 히드록실기를 포함하는 폴리올을 기재로 하고, 바람직하게 Y는 하기에 나타낸 구조식 (II), (III) 또는 (IV)의 폴리올을 기재로 한다.



[0076] 상기 식에서 각각의 R^2 는 개별적으로 H 또는 OR^2 이고, 각각의 R^3 은 개별적으로 H 또는 OR^3 이



고, 각각의 R^4 는 H 또는 HO 이다. R^2 , R^3 및 R^4 는 원하는 히드록실기의 양을 기준으로 선택될 수 있다. 예를 들어 헥사글리세롤(HG)은 화학식(III)으로서 펜타에리트리톨에 해당할 수 있다.



[0077]



[0078]

상기 식에서 화학식(III)의 R^2 각각은 OH 이다.

[0079]

특정 구현예에 있어서, 상기 코어는 여러 개의 아암을 가진 PEG를 제조하기 위한 개시제이고, 이후 락티드, 트리메틸렌카르보네이트, 글리콜리드 또는 카프로락톤과 중합 반응에서 후속 개시제로서 사용되어 이들 단량체 중 하나 이상에 의해 연장된 여러 개의 아암을 가진 PEG 세그먼트를 포함하는 여러 개의 아암을 가진 블록 공중합체를 형성한다. 또 다른 가능성은 상기 코어로부터 직접, 이에 따라 PEG의 존재 없이 락티드, 트리메틸렌카르보네이트, 글리콜리드 또는 카프로락톤과의 상기 중합 반응을 개시하는 것이다.

[0080]

Y는 단일 치환기로서 ($R^1\text{-X-C(O)-LG}$)를 포함할 수 있지만 예를 들어 $R^1\text{-X-H}$ 와 같은 추가 기(예를 들어 비-조직-반응성 기)를 포함할 수도 있다는 점을 분명히 해둔다. 일반적으로, 모든 아암들이 상기 조직-반응성 기를 포함하는 것이 바람직하지만, 예를 들어 제조 방법에서 제한으로 인해(아래 참조) 모든 아암들이 상기 조직-반응성 기로 치환되는 것은 아닐지도 모른다. 상기 조직-반응성 기를 포함하는 아암의 정도는 본 명세서에서는 치환도로서 표현된다. 상기 치환도는 하기 식과 병행하여 $^1\text{H-NMR}$ 에 의해 결정할 수 있다:

[0081]

$$\text{치환도}(\%) = \frac{A}{Q \times R} \times \frac{Z \times M_n}{B \times M_w} \times 100\% \quad (\text{IV})$$

[0082]

상기 식에서

[0083]

A는 상기 이탈기의 모든 양성자에 해당하는 피크 또는 피크들의 면적이고;

[0084]

Q는 이탈기 내 양성자의 수이며;

[0085]

R은 상기 조직-접착성 중합체의 아암의 총 수이고;

[0086]

B는 중합체 아암의 모든 양성자에 해당하는 피크 또는 피크들의 면적이며;

[0087]

Z는 상기 중합체성 기가 기재로 하는 상기 단량체 내의 양성자의 수이고;

[0088]

M_n 는 상기 중합체성 기가 기재로 하는 상기 단량체의 분자량이며;

[0089]

M_w 는 상기 반응성 관능기가 없는 상기 조직-접착성 중합체의 수평균 분자량이다.

[0090]

상기 치환도를 $^1\text{H-NMR}$ 에 의해 측정했을 때 60% 초과, 바람직하게는 80%를 초과할 때 양호한 접착력이 얻어졌다.

[0091]

또한 놀랍게도 상기 중합체의 조직-접착성은 상기 중합체의 수-평균 분자량(M_n)뿐만 아니라 아암의 수에 따라 증가한다는 것이 밝혀졌다. 또한 상기 관능성 반응성 기를 포함하는 아암 각각의 길이가 늘어날수록 더 좋은 접착력이 얻어진다. 이에 따라 관능성 반응성 기의 총량이 주로 접착력을 결정하는 것은 반드시 그런 것은 아니다. 특정 구현예들에 있어서, 상기 접착력은 주로 분자량과 함께 상기 관능성 반응성 기를 포함하는 아암의 양과 상

관관계가 있을 수 있다. 독성학적 관점에서는 소량의 관능성 반응성 기가 바람직하므로 관능성 반응성 기의 양이 상기 조직-접착성 중합체의 총 중량 대비 5% 미만, 더 바람직하게는 4% 미만, 가장 바람직하게는 3% 미만인 것이 바람직할 수 있다. 이들 양은 상기 관능성 반응성 기로서 NHS에 특히 적용 가능하다.

[0092] 상기 아암의 길이는 이들의 분자량으로 표현될 수 있다. 따라서 평균적으로 상기 아암 각각의 수-평균 분자량(M_n)은 바람직하게는 500 Da 내지 50 kDa, 더 바람직하게는 1-25 kDa, 가장 바람직하게는 2 내지 10 kDa의 범위이다. 또한 상기 여러 개의 아암을 가진 조직-접착성 중합체의 전체 수-평균 분자량은 바람직하게는 5 내지 100 kDa의 범위, 더 바람직하게는 10-80 kDa의 범위, 가장 바람직하게는 20-60 kDa의 범위이다. 예를 들어 40,000 g/mol(즉, 40 kDa)의 수-평균 분자량을 갖고 이에 따라 아암 각각의 수-평균 분자량이 약 5 kDa인 8개의 아암을 가진(PEG)에 의해 매우 양호한 결과가 얻어졌다. 상기 수-평균 분자량은 크기 배제 크로마토그래피(SEC) 및/또는 매트릭스 지원 레이저 탈착 이온화 비행시간형 질량분석법(MALDI-TOF-MS)과 같은 공지의 분석기술에 의해 결정될 수 있다.

[0093] 본 발명의 중합체는 의료용 발포체와 의료용 시트와 같은 의료용 디바이스에 적용하기에 특히 적합하다. 더욱 적합하게는 측벽에서 조직 커버 또는 밀봉부를 형성하는 스프레이로서 조직에 도포할 수 있다.

[0094] 본 발명의 바람직한 구현예에 있어서, 상기 조직-접착층은 바람직하게는 상기 담체 폴리우레탄과 상기 조직-접착성 중합체와 배합되는 완충제를 더 포함한다. 7이 넘는 pH를 유지할 수 있는 완충제가 바람직하다. 보다 바람직하게 상기 완충제는 pH를 8 내지 10의 범위에서 유지할 수 있다. 놀랍게도 상기 완충제의 존재가 특히 장기적으로(즉, 수 일 및 수 주) 상기 조직-접착성 디바이스의 조직-접착 특성을 향상시켰음이 밝혀졌다. 본 발명자들은 이론에 국한되기를 바라지 않지만 상기 완충제가 조직과 상기 조직-반응성 중합체의 반응 속도를 더 높게 하는 유리한(바람직하게는 높은) pH 값을 국소적으로 제공한다고 판단한다. 전형적으로 상기 완충제는 상기 조직-접착층의 부피를 기준으로 적어도 0.1 mg/cm³의 양, 바람직하게는 0.5 내지 15 mg/cm³ 범위의 양, 더 바람직하게는 2 내지 10 mg/cm³의 범위, 더욱 더 바람직하게는 약 4%와 같은 3 내지 5 mg/cm³의 범위로 존재할 수 있다. 이 범위는 Na₂HPO₄의 경우에 특히 바람직하다. 다른 완충제의 경우에 상기 양은 다를 수 있다.

[0095] 상기 완충제는 바람직하게는 상기 중합체 배합물의 분해 특성에 불리하지 않다. 또한 상기 완충제는 바람직하게는 생체 적합성이다. 따라서 상기 완충제는 바람직하게는 포스페이트(예를 들어 Na₂HPO₄), 카르보네이트, 보레이트, 아세테이트, 시트레이트, 예를 들어 바이신(bicine)과 같은 굿 완충제(Good's buffer, 바람직하게는 7이 넘는, 더 바람직하게는 8이 넘는 pH 범위에서 적용 가능한 것들) 등으로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0096] 특정 구현예에 있어서, 상기 담체 폴리우레탄 및 상기 조직-반응성 중합체 외에도 충전제 중합체가 존재할 수 있다. 상기 충전제 중합체는 전형적으로 상기 조직-반응성 관능기로 관능화되어 있지 않은 폴리에틸렌 글리콜을 기재로 한다. 상기 충전제 중합체의 기능은 상기 담체 폴리우레탄에 강성을 제공하는 것이다.

[0097] 특히 바람직한 구현예에 있어서, 상기 디바이스는 실질적으로 상기 조직-접착성 우레탄과 상기 조직-접착성 중합체로 이루어져 있다. 본 발명과 관련하여, 실질적으로 이루어져 있다는 것은 상기 디바이스의 총 중량 기준으로 상기 디바이스의 적어도 90%, 바람직하게는 95% 넘게 상기 조직-접착성 우레탄과 상기 조직-접착성 중합체로 이루어져 있다는 것을 의미한다. 약물(예를 들어, 지혈제, 항염증제 등)과 같은 다른 성분들도 상기 디바이스의 접착 특성을 원치않게 방해하지 않는 한 상기 디바이스에 존재할 수 있다.

[0098] 상기 디바이스는 발포체 구조, 시트 구조, 겔형 구조 또는 이들의 조합을 가질 수 있다. 상기 조직-접착층이 발포체 구조를 가진 상기 디바이스에 의해 특히 양호한 결과가 얻어졌으므로 바람직하다. 상기 발포형 조직-접착층의 기공률은 바람직하게는 약 60-99.9%, 바람직하게는 70-98%, 더 바람직하게는 80-98%의 범위이다. 상기 적절한 기공률은 상기 디바이스 제조 중에, 예를 들어 용액 내 상기 중합체의 특정 농도를 제공하고 이어서 동결 건조에 의해 상기 용매를 제거하여 다공성 발포체를 수득함으로써 얻을 수 있다. 상기 중합체의 농도가 높을수록 기공률은 더 낮아지고 그 반대도 마찬가지이다.

[0099] 본 발명에 따른 조직-접착층은 전형적으로 약 40 내지 250 mg/cm³ 범위의 총 밀도를 갖는다. 상기 총 밀도는 상기 조직-접착층 내 다양한 성분의 밀도를 고려함으로써 더욱 명확히 할 수 있다. 바람직하게 상기 조직 접착층 내 상기 폴리우레탄 담체의 밀도는 20-110 mg/cm³이고, 상기 조직-접착성 중합체의 밀도는 바람직하게는 10-200 mg/cm³이며, 상기 완충제가 존재한다면 상기 완충제의 밀도는 바람직하게는 0.1 내지 25 mg/cm³이다.

- [0100] 본 발명자들은 놀랍게도 상기 조직-접착층의 총 밀도가 서로 다른 조직에 대한 상기 디바이스의 접착에 영향을 준다는 것을 발견하였다. 더 높은 총 밀도, 예를 들어 약 50 내지 약 80 mg/cm³ 범위의 총 밀도를 가진 디바이스는 예를 들어 콜라겐과 간피막(liver capsule)과 같이 평탄한 조직에 대해 양호한 접착성을 제공하는 반면에, 이러한 디바이스는 더 높은 기공률, 예를 들어 80 내지 130 mg/cm³ 범위와 같은 80 mg/cm³ 이상의 총 밀도를 가진 유사한 디바이스보다 절제시 노출되는 간 조직과 같이 더 거친 조직에 대해 더 나쁜 접착성을 제공할 수 있다. 본 발명자들은 이론에 국한되기를 바라지 않지만 총 밀도가 낮아질수록 디바이스의 유연성은 더욱 작아지고 조직의 윤곽에 대한 형상의 일치성이 더욱 나빠지는 것으로 생각한다.
- [0101] 상기 조직-접착성 디바이스는 적어도 2개의 층을 포함하는 다층 구조를 가질 수 있다. 바람직한 구현예에 있어서, 상기 조직-접착층은 다른 층, 예를 들어 시트층에 인접해 있다. 특히 적합한 배치는 인접 위치해 있는 상기 시트층과 함께 발포된 조직-접착층이다. 상기 시트층은 예를 들어 생분해성 폴리에스테르 또는 폴리우레탄을 포함할 수 있다. 바람직하게 상기 시트층은 본 명세서에서 상술한 바와 같은 폴리우레탄을 포함하고, 보다 바람직하게 상기 시트층은 상기 조직-접착성 중합체와 동일한 담체 폴리우레탄을 포함한다. 이는 상기 시트층과 상기 (발포된) 조직-접착층 사이의 친화성을 향상시켜 도포 후 상기 층들이 분리되지 않게 한다.
- [0102] 상기 조직-반응성 중합체의 농도는 상기 조직-접착층 내에서 일정하거나 조직에 도포할 상기 디바이스의 면에 수직인 방향으로 점차 증가할 수 있다. 상기 농도가 점차 증가하는 상기 구현예에서 조직-반응성 중합체의 필요량은 제한될 수 있으며, 이는 상기 조직-접착성 폴리우레탄의 효율적인 사용에 유익할 수 있다.
- [0103] 상기 디바이스의 바람직한 구현예에 있어서, 도 1에 도시되어 있는 바와 같이 상기 디바이스는 경우에 따라 시트층(2)에 의해 적어도 부분적으로 덮여 있는 발포형 조직-접착층(1)을 포함한다. 상기 시트층은 누액에 대한 추가 내성을 제공할 수 있고 기계적 강도를 제공하여 압력으로 인한 상기 디바이스의 파열을 제한하는 것으로 밝혀졌다. 상기 시트층을 상기 발포체 층과 다르게 착색하여 사용시 상기 조직-접착 (발포체) 층이 상기 시트층과 보다 쉽게 구별될 수 있도록 하는 것이 바람직하다.
- [0104] 본 발명에 따른 조직-접착성 디바이스 및/또는 배합물은 수술 방법, 특히 간, 폐, 췌장, 비장, 방광, 신장 및/또는 장 조직과 같은 복부 공동(복강, 흉강 및 골반강 포함)을 밀봉하는 방법에서 사용할 수 있다. 상기 디바이스의 분해는 전형적으로 담즙 및 공기, 장액, 위액 등과 같은 그 외 다른 체액에 노출시에도 7일 후, 바람직하게는 14일 후에 일어나 예를 들어 문합 및 식도 천공 누출을 또한 치료할 수 있어 바람직하다.
- [0105] 본 명세서에서 사용하고 있는 단수 형태인 "하나", "한" 그리고 "상기"는 문맥상 명백하게 달리 나타내지 않는 한 복수의 형태도 포함하도록 의도된 것이다. 용어 "및/또는"은 열거된 관련 항목 중 하나 이상의 일부 및 모든 조합을 포함한다. 용어 "포함한다" 및/또는 "포함하는"은 명기된 특징부의 존재를 분명히 하는 것이지만 하나 이상의 다른 특징부의 존재 또는 추가를 배제하지 않는 것으로 이해될 것이다.
- [0106] 명료성과 간결한 설명을 위해서 동일 또는 별개의 구현예의 일부로서 특징부들이 본 명세서에 기재되어 있지만, 본 발명의 범위는 기재된 특징부들 모두 또는 일부의 조합을 갖는 구현예들을 포함할 수 있는 것으로 이해될 것이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

- [0107] 후술하는 비-제한적인 실시예에 의해 본 발명을 설명할 수 있다.
- [0108] **실시예 1 - 담체 폴리우레탄의 합성**
- [0109] 질소 분위기하 14-17일 동안 140℃의 온도에서 개시제로서 부탄디올과 촉매로서 옥토산 주석을 사용하여 DL-락티드와 ε-카프로락톤으로부터 폴리올(50 g, 0.025 mol, 2000 g/mol)을 합성하였다. 이어서, 상기 폴리올을 3.5 g(0.05 mol, 2당량)의 부탄디이소시아네이트(BDI)와 반응시켰다. 완전한 전환 후(1시간 내), FT-IR을 이용하여 이소시아네이트 농도([NCO])를 측정하였다. 상기 [NCO]를 사용하여 3-블록 폴리우레탄을 얻기 위해 첨가할 필요가 있는 사슬 연장제 디올 성분(1,6-헥산디올, HDO)의 양을 결정한다. 다음 방정식을 사용하였다:

$$\text{HDO의 질량(mg)} = \frac{[\text{NCO}] \times (m_{\text{중합체}} + m_{\text{BDI}}) \times M_{\text{HDO}}}{2} \times 0.98$$

- [0110]
- [0111] 용매로서 1,4-디옥산을 첨가하고(비율 1:1), 얻어진 반응 혼합물을 90℃로 가열하였다. 상기 반응 혼합물은 시

간이 지남에 따라 점도를 갖게 되었고 FT-IR을 사용하여 상기 반응 중에 [NCO]를 모니터링하였다. 유효 NCO기가 완전히 전환된 후, 상기 반응 혼합물을 1,4-디옥산으로 희석하였다.

[0112] 상술한 바와 유사한 방법으로 일련의 폴리우레탄들을 제조하였다. 동일한 폴리올을 사용하였지만, 서로 다른 디이소시아네이트 잔기를 및/또는 디올 성분들을 사용하였다. 얻어진 폴리우레탄들을 표 1에 제공하였다.

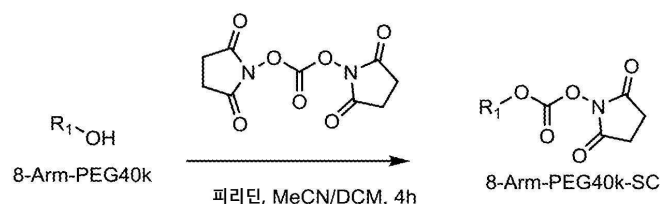
표 1

폴리우레탄	B-C-B 세그먼트 ¹	Mw (g/mol)	Mn (g/mol)
PU1	BDI-BDO-BDI	66200	49900
PU2	BDI-BDO-BDI-BDO-BDI	56400	35300
PU3	HDI-HDO-HDI	n.d.	n.d.
PU4	BDI-HDO-BDI	61400	44200
PU5	BDI-ODO-BDI	57700	37400
PU6	HDI-BDO-HDI	63100	41000
PU7	HDI-ODO-HDI	48800	31300

[0114] ¹A-B-C-B 중합체에서 A는 개시제로서 BDO를 사용하여 제조된 DL-락티드와 ε-카프로락톤의 공중합체.

실시예 2 - 조직-접착성 중합체의 합성

[0116] 40 kDa의 분자량을 가진 숙신이미딜 카르보네이트 종결 8-아암 PEG(8-arm-PEG40k-SC)의 합성을 아래의 반응식과 과정에 따라 실시하였다.



[0117]

[0118] 디클로로메탄(100 mL)과 아세트니트릴(200 mL) 중 시판 중인 8-Arm-PEG40k-OH(1.25 μmol, 1당량, 50 g)에 디숙신이미딜카르보네이트(0.03 mmol, 256.17 g/mol, 3당량, 7.69 g)를 교반하면서 첨가하였다. 피리딘(5 mL)을 첨가하였다. 얻어진 반응 혼합물을 4시간 동안 교반하고 용매를 진공에서 제거하였다. 잔류물을 450 mL의 에틸아세테이트에 가열하면서(45℃) 용해시켰다. 상기 혼합물에 tert-부틸메틸 에테르(TBME)를 450 mL의 양으로 첨가하고, 이어서 상기 결과물을 냉동고에서 냉각시켰다. 백색 고체(43 g, 수율 83%)가 생성되었고, 이를 결정화에 의해 정제하였다.

[0119] 6개의 서로 다른 배치들(batches)은 91-97% 범위의 치환도를 제공하였다. 상기 반응 시간 및/또는 숙신이미딜 카르보네이트의 당량을 증가시킴으로써 더 높은 치환도를 얻을 수 있다.

[0120] 이 과정을 서로 다른 출발 중합체 화합물을 사용하여 반복함으로써 표 2에 제공된 여러 개의 아암을 가진 해당 조직-접착성 중합체들을 수득하였다. 표에 있는 명칭은 [아암의 수]-[중합체성 기][수-평균 분자량]((코어))-[반응성 기]에 따라 구성되어 있다. 이에 따라 8-arm-PEG40k(HG)-SC는 헥사글리세롤 코어를 기재로 하는 분자량 40 kDa의 숙신이미딜 카르보네이트(SC) 종결 8-아암 PEG에 해당한다.

표 2

조직-접착성 중합체(TAP)	여러 개의 아암을 가진 조직-접착성 중합체
TAP1	8-arm-PEG40k(HG)-SC
TAP2	4-arm-PEG10k(HG)-SC
TAP3	4-arm-PEG20k(HG)-SC
TAP4	6-arm-PEG15k(DP)-SC
TAP5	8-arm-PEG20k(HG)-SC
TAP6	8-arm-PEG40k(TP)-SC
TAP7	8-armPCL40k(HG)-SC
TAP8	8-armPLA40k(HG)-SC

TAP9	8-armPCL/PLLA40k(HG)-SC
------	-------------------------

[0122] **실시예 3 - 디바이스 제조**

[0123] 본 발명에 따른 조직-접착층과 시트층을 포함하는 2-층 디바이스를 다음과 같이 제조하였다.

[0124] 상기 시트층은 다음과 같이 제조하였다.

[0125] 100 mL의 실험용 듀란(Duran)병 내 클로로포름(50 mL)에서 1 mg/mL D&C Green 염료의 염료 용액을 0.5시간 동안 교반하였다.

[0126] 필요량의 클로로포름(예를 들어 12개의 디바이스에 대해; 13.12 g의 담체 폴리우레탄 PU5를 162.85 mL의 클로로포름에 용해함)을 첨가하고, 이 혼합물을 4시간 동안 교반함으로써 폴리우레탄 용액을 제조하였다.

[0127] 다음, 상기 염료 용액 6.79 mL를 상기 폴리우레탄 용액 162.85 mL에 첨가하고 이 혼합물의 일부를 7×7의 몰드에 첨가하였다. 상기 몰드를 덮고 16시간 동안 방치하였다. 다음, 상기 커버를 상기 몰드로부터 제거하고 얻어진 시트를 추가 6시간 동안 방치하여 건조한 후 상기 용매가 완전히 제거되도록 상기 몰드를 진공 오븐에 16시간 동안 두었다.

[0128] 상기 시트층 상에 상기 조직-접착층을 다음과 같이 제조하였다.

[0129] 상기 (녹색의) 폴리우레탄 시트가 들어 있는 상기 몰드를 진공 오븐으로부터 꺼내 온도 -28℃의 냉동고에 4시간 동안 두었다.

[0130] 상기 담체 폴리우레탄 PU5의 용액(152 mL의 1,4-디옥산 중 4.84 g)을 제조하고, 상기 담체 폴리우레탄이 1,4-디옥산에 전부 용해될 때까지(약 1시간) 교반하였다. 상기 담체 폴리우레탄이 용해될 때, 완충제로서 제이인산나트륨(Na_2HPO_4) 190 mg을 첨가하였다. 상기 혼합물을 1시간 동안 교반하였다. 상기 혼합물에 상기 조직-접착성 중합체로서 TAP1을 1.9 g의 양으로 첨가하였다.

[0131] 다음, 제조한 상기 담체 폴리우레탄의 용액 약 12 mL를 상기 몰드 내 상기 시트층의 상부에 부었다.

[0132] 결과물을 동결 건조하여 용매를 제거하고 2-층의 디바이스를 수득하였다.

[0133] 표 3에 나타난 바와 같이, 상기 조직-접착성 중합체의 농도를 31 mg/cm^3 에서 일정하게 유지하면서 상기 담체 폴리우레탄의 양(mg/cm^3)과 완충제의 양(mg/cm^3)을 변화시켜 상기 조직-접착층 및 시트층을 포함하는 여러 개의 추가 2-층 디바이스들을 유사하게 제조하였다.

표 3

디바이스 번호	조성	PU5 (mg/cm^3)	TAP1 (mg/cm^3)	Na_2HPO_4 (mg/cm^3)
1	DP2,5 3% PG25	40	31	3
2	DP2,5 4% PG25	54	31	3
3	DP2,5 5% PG25	68	31	3
4	DP2,5 7% PG25	97	31	3
5	DP5,0 3% PG25	40	31	6
6	DP5,0 5% PG25	68	31	6

[0134]

[0135] **실시예 4 - 콜라겐에 대한 디바이스의 인장 강도(N) 및 파열 강도(mbar)**

[0136] 콜라겐(PCC)에 대한 실시예 3의 디바이스의 인장 강도 및 파열 강도(mbar)를 다음과 같이 측정하였다.

[0137] 건조한 콜라겐 소시지 케이싱(# 190; Nippi사, 일본)을 pH 7.4의 인산 완충 식염수 중 1 mL 에틸렌디아민테트라아세트산(EDTA)의 용액에 침지시키고 80℃에서 20분 동안 가열하였다. 그런 다음, 상기 소시지 케이싱을 증류수

로 폭넓게 세척하고, 사용하기 전까지 pH 8.0의 0.1M 4-(2-히드록시에틸)피페라진-1-에탄술폰산(HEPES)에 침지시켜 저장하였다. 사용 전에 상기 소시지 케이싱을 탈염수로 행구어 완충제 염을 제거해야 한다.

[0138] 인장 강도 측정을 위해서 20×50 mm 장방형 콜라겐 조각을 수술용 칼날로 절단하였다. 상기 디바이스의 정방형 시험품(크기 20×20 mm)을 수술용 칼날로 절단하였다. 상기 20×50 mm 장방형 콜라겐 조각을 정확히 중간을 절단하고 탈염수로 적셨다. 20×20 mm 시험품을 상기 절단부 위에 올려놓고, 10초 동안 압착하고, 이어서 2분 동안 1 kg의 압력을 가하였다. 파지용 추가 사포가 구비된 종이 클램프를 사용하여 시험품을 포함한 콜라겐을 인장 시험기의 클램프 안에 위치시켰다. 10 mm 분⁻¹의 일정한 크로스-헤드 속도로 인장 강도를 측정하고 하중 연신율 선도(load extension diagram)를 기록하였다. 그래프를 만들고(하중 대 연신율), 항복 하중(기울기 0)을 상기 시험품의 접착력으로서 결정한다.

[0139] 측정은 0일과 7일에서 수행하였다. 7일의 기간 동안 상기 시험품이 들어 있는 상기 장방형 콜라겐 조각을 쇠렌 완충용액에 넣고 37℃의 온도로 설정된 배양 오븐에 위치시킨다. 7일 후에 상술한 방법에 따라 인장 강도를 측정한다.

[0140] 파열압 시험을 위해서 상기 콜라겐에 30 mm 원을 펀칭하였다. 사용시 상기 원의 중앙에 4 mm 생검 펀치를 만들었다. 상기 기질 상에 테플론 링을 위치시켜 상기 결합부를 중앙에 위치시켰다. 20 mm 원형의 시료를 상기 결합부(탈염수로 미리 습윤함) 위에 놓고 1 kg의 추를 2분의 시간 동안 상기 디바이스 상부 위에 올려 놓았다.

[0141] 파열압 설정부는 유량 센서와 압력 센서에 연결된 압력 용기를 포함하는 본체(main unit)를 갖고 있다. 상기 유량 센서는 시료를 위치시킬 수 있는 시험 위치에 놓여진다. 상기 유량 센서를 조절함으로써 상기 시험 위치에서 압력을 제어/증강시킬 수 있어 압력 측면에서 시료의 성능을 평가할 수 있도록 하였다. 이 압력을 위에서 언급한 압력 센서에 의해 기록하였다.

[0142] 상기 시험품이 포함된 상기 콜라겐을 고정구 베이스(fixture base) 상에 위치시켰다. 상기 시험품이 들어있는 상기 콜라겐 상부에 O-링(22 mm ID)을 올려놓고 4개의 노브를 폐쇄시켜 고정하였다. 1 mL/분(60 g/h)의 유수율을 적용하였다. 측정 중에 최대 압력을 mbar 단위로 기록하였다. 측정은 0일과 7일에 수행하였다. 7일 기간 동안, 상기 시험품이 들어 있는 원형의 콜라겐 조각을 쇠렌 완충용액에 넣고 37℃의 온도로 설정된 배양 오븐에 위치시켰다. 7일 후에 상술한 방법에 따라 파열압을 측정하였다.

[0143] 그 결과는 도 2와 3에 도시되어 있다.

[0144] 상기 도면들은 상기 담체 중합체 농도가 인장 강도와 파열 강도의 측면에서 콜라겐과 같은 평탄하지 않은 조직에 대한 장기 접착력에 영향이 없음을 보여주고 있다. 또한 장기 접착력에 대한 더 높은 분자량의 영향을 보여주고 있다.

[0145] **실시예 5 - 간 피막에 대한 접착력(N)**

[0146] 평탄한 표면을 가진 간 피막에 대한 실시예 3의 디바이스의 접착력(N)을 도 4에 도시한 바대로 다음과 같이 측정하였다.

[0147] 접착력 시험용 돼지 간을 페트리 디쉬에 올려 놓았다. 간 기질의 두께를 변화시키고 타월을 사용하여 기질을 평평하게 하였다. 상기 디바이스의 시험품을 20×20 mm의 조각으로 절단하고 양면 테이프를 사용하여 피스톤에 부착시켰다. 상기 간의 표면을 식염수로 미리 적셨다. 상기 시험품을 10 N의 힘에 도달할 때까지 Instron 인장 시험기를 사용하여 20 mm/분의 증가율(ramp)로 상기 간 표면에 압착시켰다. 2분 후, 상기 시험품을 20 mm/분으로 간 표면으로부터 제거하고 요구되는 힘을 측정하였다. 최대 하중을 접착력(N)으로서 기록한다.

[0148] 그 결과는 도 5에 도시되어 있으며 상기 발포층의 밀도(중합체 농도)가 간 피막 조직에 대한 접착력을 결정함을 보여주고 있다. 3번 디바이스의 경우에 가장 강력한 접착력이 관찰된다.

[0149] **실시예 6 - 간 절제 부위에 대한 접착력(N)**

[0150] 간 피막보다 더 거친 표면을 가진 간 절제 부위에 대한 실시예 1의 디바이스의 접착력(N)을 실시예 5에 기재되어 있고 도 4에 도시되어 있는 바대로 측정하였다.

[0151] 그 결과는 도 6에 도시되어 있으며 상기 발포층의 밀도(중합체 농도)가 간 피막 조직에 대한 접착력을 결정함을 보여주고 있다. 1번 디바이스의 경우에 가장 강력한 접착력이 관찰된다.

[0152] **실시예 7 - 종래 디바이스와의 비교: 간 조직 접착력**

[0153] 실시예 3의 디바이스 및 시판 중인 디바이스 Tachosil™, Hemopatch™과 Veriset™의 간 피막에 대한 접착력(N)을 실시예 5에 기재되어 있는 바대로 시험하였다.

[0154] 그 결과가 도 7에 제공되어 있고 본 발명에 따른 디바이스의 접착력이 현저히 더 좋다는 것을 보여주고 있다.

[0155] **실시예 8 - 종래의 디바이스와의 추가 비교: 체외 인장 강도 시험**

[0156] 또한 실시예 4에 기재되어 있는 바대로 콜라겐계 기질에 대한 체외 인장 강도 측정으로 시판 중인 디바이스 Hemopatch™ 및 Veriset™을 1번 디바이스와 비교하였다. 그 결과를 0일의 기간에 대해서는 표 4에 나타내고 7일의 기간에 대해서는 표 5에 나타내었다.

표 4

[0157] 콜라겐 조직에 대한 인장 강도 측정 결과

조직 밀봉체	N	평균 인장 강도(N)	표준편차
Hemopatch™	10	0	0
Veriset™	13	0.5	0.6
1번 디바이스	10	3.5	0.6

[0158] 상기 3개의 밀봉체 중에서 1번 디바이스가 가장 높은 평균 인장 강도(3.5 ± 0.6 N)를 가졌고, 이어서 Veriset™ (0.5 ± 0.6 N)이 가졌다. 놀랍게도, Hemopatch™는 콜라겐에 대해 접착력을 전혀 보이지 않았다. 1번 디바이스의 접착력은 다른 밀봉체들보다 현저히 높은 것으로 나타났다($P < .05$).

표 5

[0159] 완충용액에서 7일 후 콜라겐 조직에 대한 인장 강도 측정 결과

조직 밀봉체	N	평균 인장 강도(N)	표준편차
Hemopatch™	10	0	-
Veriset™	10	0	-
1번 디바이스	7	2.1	0.3

[0160] 쇄렌센 완충용액에서 7일 후 콜라겐계 기질에 대한 체외 인장 강도 측정은 1번 디바이스를 사용할 때 가장 강한 접착력을 입증하고 있다. 상기 3개의 밀봉체 중에서 1번 디바이스가 가장 높은 평균 인장 강도(2.1 ± 0.3 N)를 가졌다. 놀랍게도, 이 경우에 Veriset™는 콜라겐에 대해 접착력을 전혀 보이지 않았다. 1번 디바이스의 접착력은 다른 밀봉체보다 현저히 높은 것으로 나타났다($P < .05$).

[0161] **실시예 8 - 종래 디바이스와의 추가 비교: 체외 파열압 시험**

[0162] 또한 실시예 4에 기재되어 있는 바대로 콜라겐계 기질에 대한 체외 파열압 측정으로 시판 중인 디바이스 Hemopatch™과 Veriset™을 1번 디바이스와 비교하였다. 그 결과를 0일의 기간에 대해서는 표 6에 나타내고 7일의 기간에 대해서는 표 7에 나타내었다.

표 6

[0163] 콜라겐 조직에 대한 파열압 측정 결과

조직 밀봉체	N	평균 파열압(mbar)	표준편차
Hemopatch™	10	0	-
Veriset™	13	88.2	77.7
1번 디바이스	10	138.6	18.8

[0164] 콜라겐 조직에 대한 체외 파열압 측정은 1번 디바이스를 사용할 때 가장 높은 급성 파열압을 입증하고 있다. 상

기 3개의 밀봉제 중에서 1번 디바이스가 가장 높은 파열압(138.6 ± 18.8 mbar)를 가졌고, 이어서 Veriset™(88.2 ± 77.7 N)이 가졌다. 또한 Hemopatch™는 콜라겐에 대해 어떠한 접착력도 보이지 않았다. 1번 디바이스의 접착력은 다른 밀봉제들보다 현저히 높은 것으로 나타났다($P < .05$).

표 7

[0165] 완충용액에서 7일 후 콜라겐 조직에 대한 파열압 측정 결과

조직 밀봉제	N	평균 파열압(N)	표준편차
Hemopatch™	10	0	0
Veriset™	10	0	0
1번 디바이스	10	110.7	25.7

[0166] 실시예 10 - 담즙액에 대한 내성

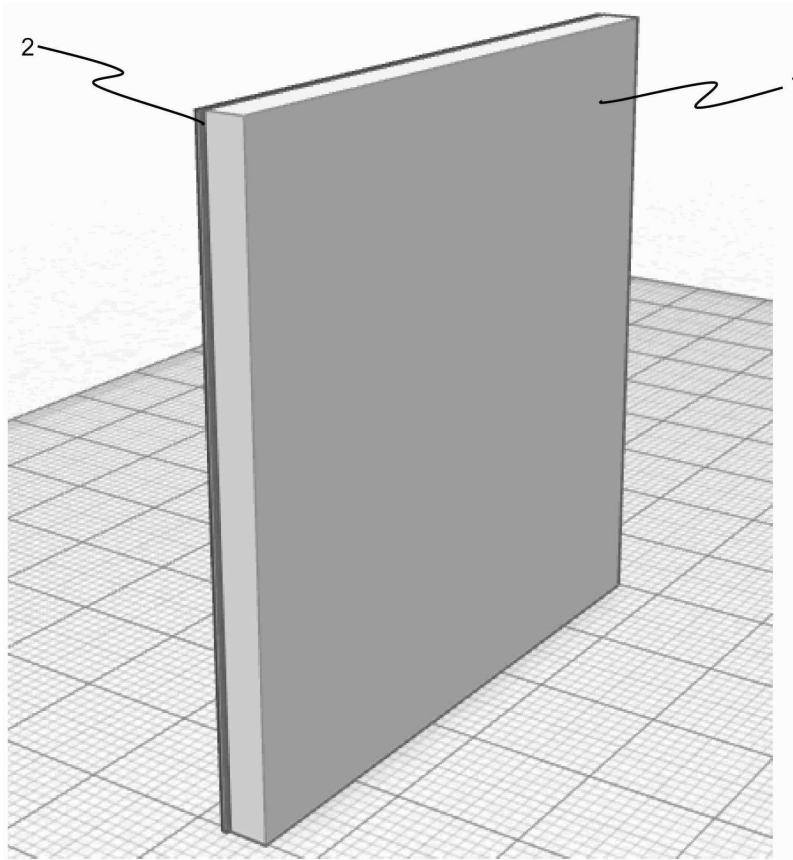
[0167] 상기 시판 중인 다양한 디바이스의 재료 및 본 발명에 따른 디바이스의 재료의 담즙액에 대한 내성을 조사하기 위해서 다음과 같은 실험을 실시하였다. 현지 도축장에서 갓 얻은 과량의 돼지 담즙액(20 mL)에서 상기 재료를 37℃의 온도에서 배양하였다. 상기 담즙액을 48시간마다 교체해 주었다. 소정의 기간(0h, 24h, 96h 및 168h) 후에 상기 재료를 배양 배지로부터 제거하고 부호너(Buchner) 깔때기를 사용하여 미리 무게를 잰 여과지 상에서 탈염수(3×5 mL)로 세척하였다. 상기 여과지를 포함해서 상기 재료를 냉동시킨 후 밤새 동결 건조하여 상기 시료 내 수분을 제거하였다. 상기 재료의 남은 질량을 측정하였다.

[0168] 도 8은 소 담즙액에서 다양한 조직 밀봉제의 남은 질량 대 배양시간을 보여주고 있다. 상기 그래프는 1번 디바이스(도 8에서 '폴리우레탄'으로 나타냄) 밀봉제 재료는 담즙액에 대한 내성이 있는 유일한 것임을 보여주고 있다. Veriset™는 48시간 내에 담즙액에 완전히 용해된다. Hemopatch™는 24시간 내에 거의 80%의 질량 감소율을 보이고, 이어서 Tachosil이 168시간(1주) 후에 거의 80%의 질량 감소율을 보인다.

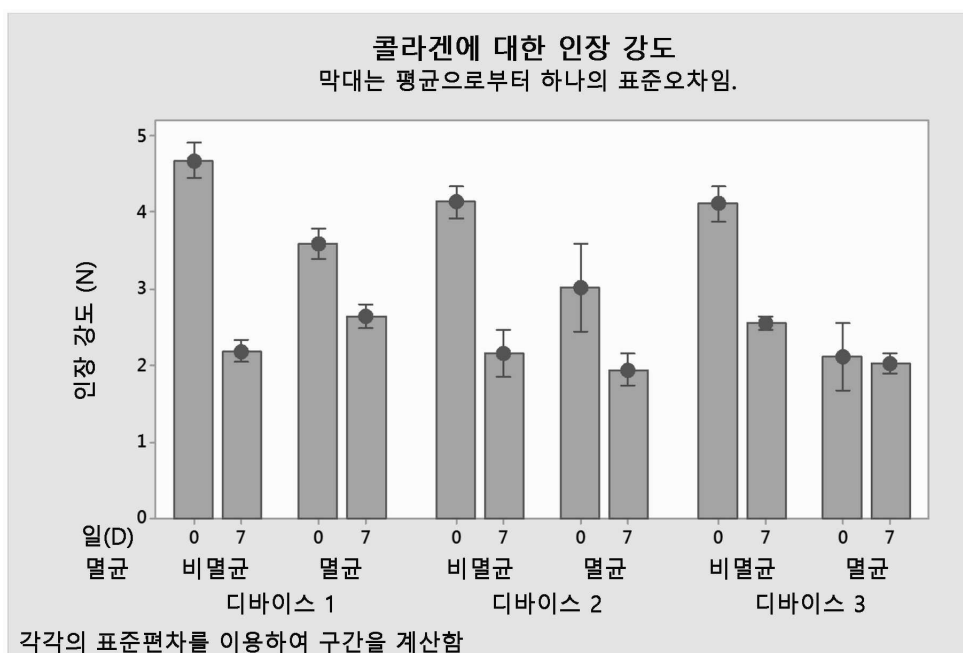
[0169] 실시예 8-10의 체외 연구는 시판 제품인 Hemopatch™, Veriset™과 Tachosil™이 장기간 유체의 누출을 방지하지 못한다는 것을 보여주고 있다. 이러한 시판 제품들의 주요 단점은 담즙액에 내성이 없다는 것이다. 예를 들어 이들 체외 실험을 토대로 Veriset™는 간과 콜라겐 조직에 대한 긴급한 접착성을 제공하지만 장기 인장 및 파열압 시험에 의해 밝혀진 바와 같이 도포 후 24시간 내에 조직으로부터 방출되는 결론을 얻을 수 있다. 따라서 이들 제품은 장기간 조직을 밀봉하기에 적합하지 않으므로 수술 후 담즙 누출과 재출혈에 의해 야기되는 합병증을 감소시키는 효과가 매우 제한적일 뿐이거나 전혀 없을 수 있다.

도면

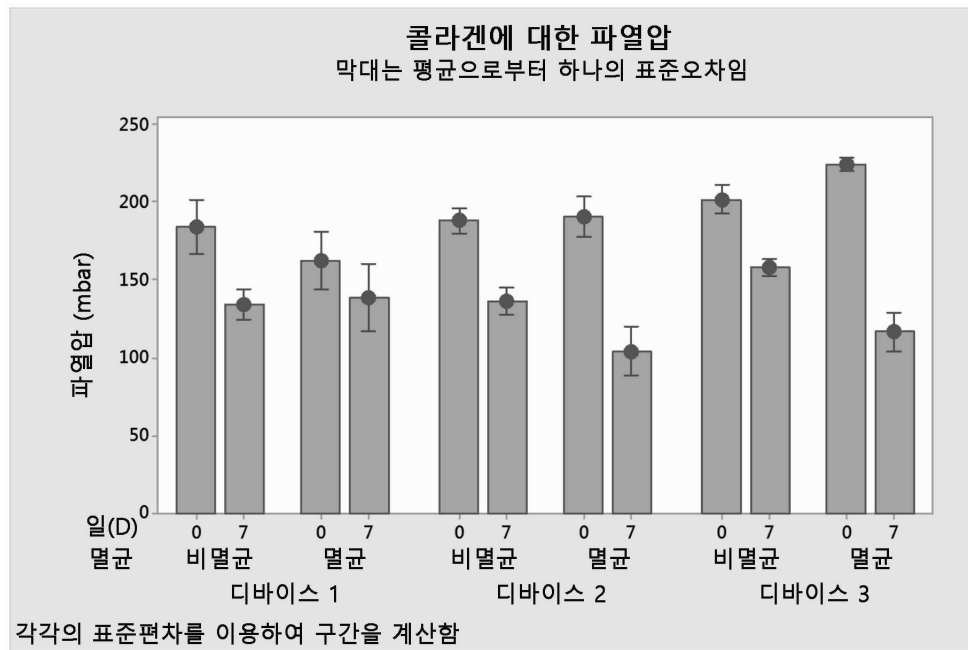
도면1



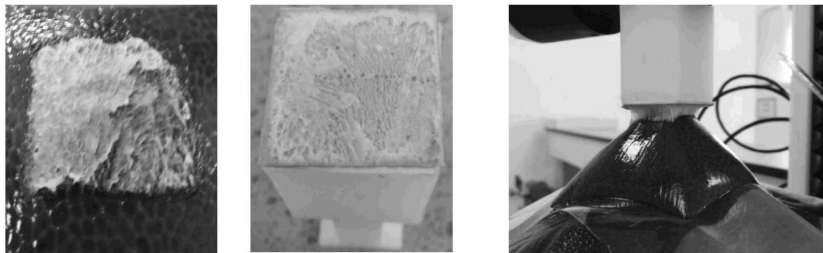
도면2



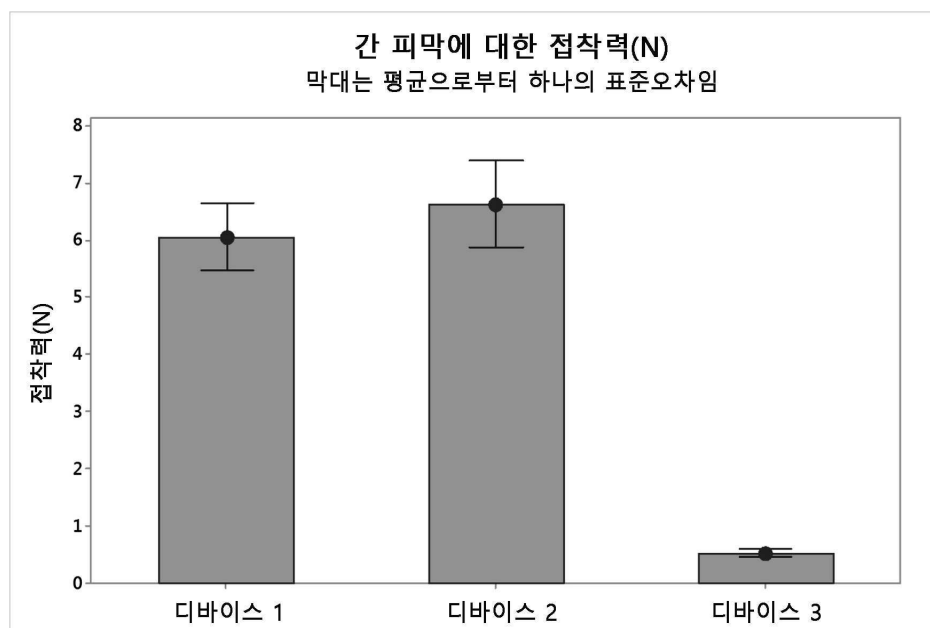
도면3



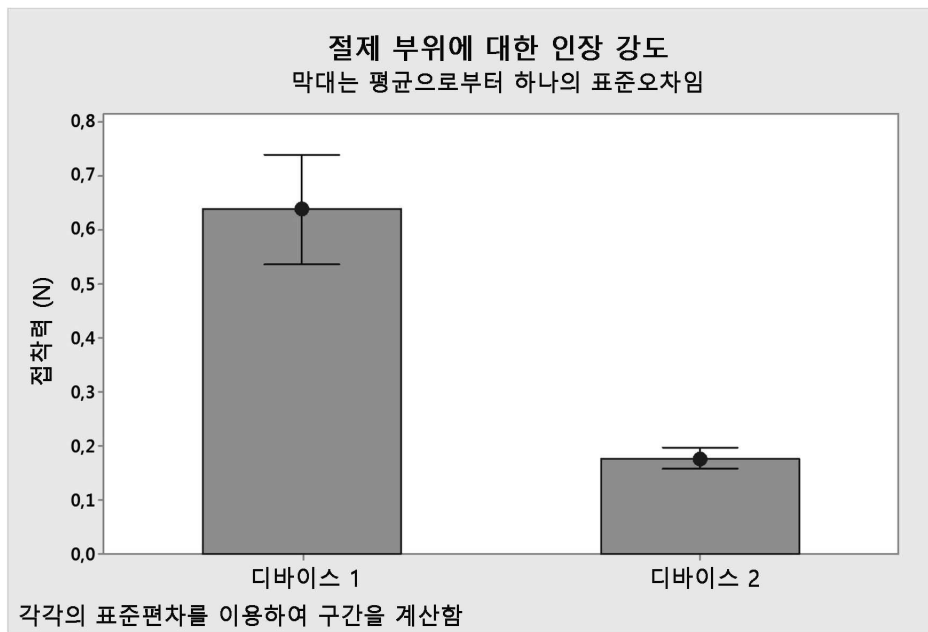
도면4



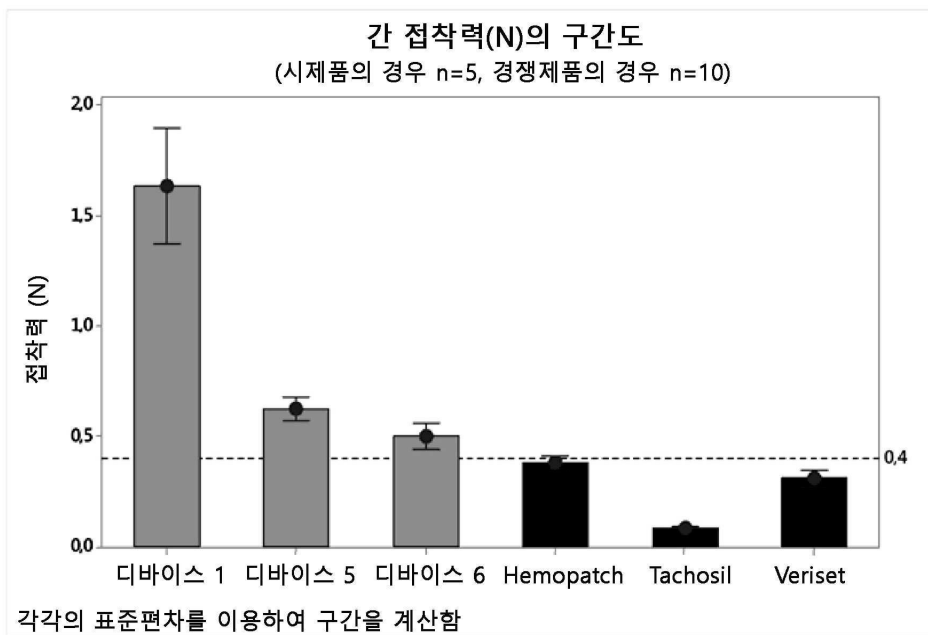
도면5



도면6



도면7



도면8

