



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2023-0018490
(43) 공개일자 2023년02월07일

<p>(51) 국제특허분류(Int. Cl.) A61L 31/04 (2006.01) A61K 47/36 (2017.01) A61K 47/38 (2006.01) A61L 31/12 (2006.01)</p> <p>(52) CPC특허분류 A61L 31/042 (2013.01) A61K 47/36 (2013.01)</p> <p>(21) 출원번호 10-2022-7046355</p> <p>(22) 출원일자(국제) 2021년06월01일 심사청구일자 없음</p> <p>(85) 번역문제출일자 2022년12월29일</p> <p>(86) 국제출원번호 PCT/JP2021/020791</p> <p>(87) 국제공개번호 WO 2021/246388 국제공개일자 2021년12월09일</p> <p>(30) 우선권주장 JP-P-2020-095280 2020년06월01일 일본(JP)</p>	<p>(71) 출원인 가부시키키가이샤 오즈카 세이야꾸 고쥬 일본 도쿠시마켄 나루토시 무야쵸 다페이와 아자 구구하라 115</p> <p>(72) 발명자 오하타 아츠시 일본 7728601 도쿠시마켄 나루토시 무야쵸 다페이와 아자 구구하라 115 가부시키키가이샤 오즈카 세이야꾸 고쥬 나이 야마시타 히로미치 일본 7728601 도쿠시마켄 나루토시 무야쵸 다페이와 아자 구구하라 115 가부시키키가이샤 오즈카 세이야꾸 고쥬 나이 후지모토 시오리 일본 7728601 도쿠시마켄 나루토시 무야쵸 다페이와 아자 구구하라 115 가부시키키가이샤 오즈카 세이야꾸 고쥬 나이</p> <p>(74) 대리인 김진희, 김태홍</p>
---	--

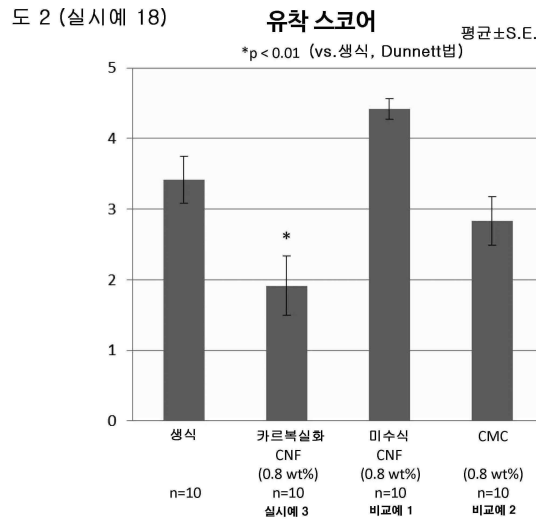
전체 청구항 수 : 총 18 항

(54) 발명의 명칭 유착 방지제 및 그것을 이용한 유착 방지 방법

(57) 요약

본 발명은, 유착 방지제 및 그것을 이용한 유착 방지 방법을 제공한다. 본 발명은, 음이온화된 나노셀룰로오스 및 음이온화된 나노키틴으로 이루어진 군에서 선택되는 적어도 1종의 음이온화된 나노 재료를 포함하는 유착 방지제, 및 상기 유착 방지제를 이용한 유착 방지 방법에 관한 것이다.

대표도 - 도2



(52) CPC특허분류

A61K 47/38 (2013.01)

A61L 31/12 (2013.01)

A61L 2400/12 (2013.01)

명세서

청구범위

청구항 1

유효 성분으로서 음이온화된 나노셀룰로오스 및 음이온화된 나노키틴으로 이루어진 군에서 선택되는 적어도 1종의 음이온화된 나노 재료를 포함하는 유착 방지제.

청구항 2

제1항에 있어서,

음이온화된 나노 재료가 음이온화된 나노셀룰로오스인 유착 방지제.

청구항 3

제2항에 있어서,

음이온화된 나노셀룰로오스가, 음이온화된 셀룰로오스 나노섬유 및 셀룰로오스 나노결정으로 이루어진 군에서 선택되는 적어도 1종인 유착 방지제.

청구항 4

제2항 또는 제3항에 있어서,

음이온화된 나노셀룰로오스에 포함되는 음이온성 기가, 카르복실기, 카르복시메틸기, 인산에스테르기 및 황산에스테르기로 이루어진 군에서 선택되는 적어도 1종인 유착 방지제.

청구항 5

제1항에 있어서,

음이온화된 나노 재료가 음이온화된 나노키틴인 유착 방지제.

청구항 6

제5항에 있어서,

음이온화된 나노키틴이, 음이온화된 키틴 나노섬유 및 음이온화된 키틴 나노결정으로 이루어진 군에서 선택되는 적어도 1종인 유착 방지제.

청구항 7

제5항 또는 제6항에 있어서,

음이온화된 나노키틴에 포함되는 음이온성 기가, 카르복실기, 카르복시메틸기, 인산에스테르기 및 황산에스테르기로 이루어진 군에서 선택되는 적어도 1종인 유착 방지제.

청구항 8

제1항 내지 제7항 중 어느 한 항에 있어서,

액상 매체를 더 포함하고, 음이온화된 나노 재료가 액상 매체 중에 분산되어 이루어진 유착 방지제.

청구항 9

제8항에 있어서,

액상 매체가 물을 포함하는 매체인 유착 방지제.

청구항 10

제8항 또는 제9항에 있어서,

유착 방지제 중의 음이온화된 나노 재료의 농도가 0.1~10 중량%인 유착 방지제.

청구항 11

제8항 내지 제10항 중 어느 한 항에 있어서,

유착 방지제의 점도(37℃)가 0.5~2000 mPa·s인 유착 방지제.

청구항 12

제8항 내지 제11항 중 어느 한 항에 있어서,

유착 방지제에 포함되는 총 고형분 중의 음이온화된 나노 재료의 함유량이 25 중량% 이상인 유착 방지제.

청구항 13

제1항 내지 제12항 중 어느 한 항에 있어서,

복강 내의 장기 또는 조직에 적용하기 위한 유착 방지제.

청구항 14

복강 내의 장기 또는 조직의 유착 방지에 사용하기 위한, 음이온화된 나노셀룰로오스 및 음이온화된 나노키틴으로 이루어진 군에서 선택되는 적어도 1종의 음이온화된 나노 재료.

청구항 15

유착 방지제를 제조하기 위한, 음이온화된 나노셀룰로오스 및 음이온화된 나노키틴으로 이루어진 군에서 선택되는 적어도 1종의 음이온화된 나노 재료의 용도.

청구항 16

유착 방지제로서 사용하기 위한, 음이온화된 나노셀룰로오스 및 음이온화된 나노키틴으로 이루어진 군에서 선택되는 적어도 1종의 음이온화된 나노 재료.

청구항 17

제1항 내지 제13항 중 어느 한 항에 기재된 유착 방지제를, 복강 내의 장기 또는 조직에 적용하는 것을 포함하는 유착 방지 방법.

청구항 18

유착 방지제의 제조 방법으로서, 유효 성분으로서 음이온화된 나노셀룰로오스 및 음이온화된 나노키틴으로 이루어진 군에서 선택되는 적어도 1종의 음이온화된 나노 재료와 액상 매체를 혼합하는 공정을 포함하는 제조 방법.

발명의 설명

기술 분야

[0001] 본 발명은, 유착 방지제 및 그것을 이용한 유착 방지 방법에 관한 것이다.

배경 기술

[0002] 유착이란, 서로 분리되어 있어야 하는 조직의 표면이 선유성의 조직으로 연결 또는 융합된 상태인 것을 말한다. 복부 수술 후에는 높은 빈도로 유착이 발생하여, 유착성 장폐색, 재수술의 어려움 및 리스크 증대, 임신 가능성의 저하, 및 만성 복통의 원인이 된다. 특히, 유착에 기인하는 장폐색에 빠진 경우에는 생명의 위협에 이르기 때문에, 임상적으로도 중대한 문제가 되고 있다.

[0003] 유착을 방지하는 수단으로서, 시트형의 유착 방지제(세프라필름(등록상표), 인터시드(등록상표)) 및 겔형의 유착 방지제(에드스프레이(등록상표))가 시판되고 있다. 이들 모두는 복벽 절개창 아래 또는 손상부에 첩부 또는

스프레이하여, 절개창 또는 손상부와 인접하는 장기와의 사이에 물리적 격벽을 형성하는 것에 의해 유착을 경감한다.

- [0004] 시트형의 유착 방지제는, 첩부 부위의 유착을 경감했다고 하는 증거가 확인되었지만, 한편으로는 유착성 장폐색의 발생율을 저하시킨다고 하는 증거는 없다는 계통적 리뷰가 보고되어 있다(예컨대, 비특허문헌 1). 겔형의 유착 방지제는, 2액을 혼합하여 손상 부위 주변에 분무하여 빠르게 겔화시킴으로써 유착 방지 효과를 발휘하는 것이지만, 2액의 조제가 번잡하고 또한 유착 방지 효과는 적용 부위에 국한된다. 이러한 기존의 유착 방지제가 유착성 장폐색을 완전히 방지할 수 없는 이유는, 유착 발생이 명확하게 예측되는 복벽 절개창 아래 또는 손상부에 대해서만 사용되기 때문이다.
- [0005] 실제로는, 유착이 발생하는 부위는 불특정하고 복강 내의 광범위에 걸쳐 있기 때문에, 기존의 유착 방지제를 이용하더라도 복강내 전체의 유착을 완전하게 방지할 수는 없다. 또한, 유착성 장폐색의 원인의 대부분은, 유착 발생 부위의 예측이 어려운 장관, 특히 소장이 관여하는 유착이기 때문에, 유착 방지 제품을 더욱 더 개선하는 것이 요구되고 있다.
- [0006] 이러한 임상적인 문제를 해결하기 위해서는, 유착 발생이 명확하게 예측되는 복벽 절개창 아래 또는 손상부뿐만 아니라, 유착 발생 부위의 예측이 어려운 장관, 특히 소장과 같은 복강 내의 광범위에 걸친 유착을 방지해야 한다.
- [0007] 특허문헌 1에는, 펄프 유래 나노셀룰로오스 수분산액을 간장 절제면에 도포하는 것에 의해, 유착 방지 효과가 확인된다는 것이 기재되어 있다. 또한, 특허문헌 2에는, 미생물 셀룰로오스 재료를 상해 부위에 적용함으로써, 상해 부위에 조직 유착을 최소한으로 할 수 있다는 것이 기재되어 있다.
- [0008] 특허문헌 3 및 비특허문헌 2에는, TEMPO 산화셀룰로오스 나노섬유(TOCN), 메틸셀룰로오스, 카르복시메틸셀룰로오스 및 폴리에틸렌글리콜로 이루어진 하이드로겔 조성물이, 복막 조직의 유착 방지에 이용될 수 있다는 것이 기재되어 있다. 해당 겔 조성물은, 4℃에서는 투명 액체이지만, 25℃ 및 37℃에서 겔화하여 유동성이 없어지는 성질을 갖고 있다는 것이 기재되어 있다.

선행기술문헌

특허문헌

- [0009] (특허문헌 0001) 특허문헌 1 : 국제공개 제2015/099083호; 실시예 19
(특허문헌 0002) 특허문헌 2 : 국제공개 제2010/080264호
(특허문헌 0003) 특허문헌 3 : 미국특허출원공개 제2019/0015564호 명세서

비특허문헌

- [0010] (비특허문헌 0001) 비특허문헌 1 : Intra - peritoneal prophylactic agents for preventing adhesions and adhesive intestinal obstruction after non-gynaecological abdominal surgery, Cochrane Database Syst Rev. 2009 Jan 21;(1):CD005080. doi: 10.1002/14651858.CD005080.pub2.
(비특허문헌 0002) 비특허문헌 2 : Materials Science and Engineering C 102(2019) 12-21

발명의 내용

해결하려는 과제

- [0011] 본 발명은, 신규의 유착 방지제 및 그것을 이용한 유착 방지 방법을 제공하는 것을 과제로 한다. 또한, 유착 발생이 예측되는 조직 또는 장기의 손상 부위 또는 염증 부위뿐만 아니라, 복강 내의 광범위한 유착을 방지할 수 있는 유착 방지제, 및 그것을 이용한 유착 방지 방법을 제공하는 것을 과제로 한다.

과제의 해결 수단

- [0012] 본 발명자는, 상기 과제를 해결하기 위해 예의 검토한 결과, 음이온화된 나노셀룰로오스 또는 음이온화된 나노키틴의 수성 분산액이, 손상 부위 또는 염증 부위에 있어서 효과적으로 유착을 방지할 수 있다는 것을 발견했다. 또한, 해당 수성 분산액은 체온 부근에서 증점하지 않기 때문에(점도가 높아지지 않고 유동성을 유지하기 때문에), 손상 부위 또는 염증 부위뿐만 아니라 그 주변의 복강 내까지 폭넓게 적용할 수 있어, 복강 내의 광범위한 유착을 방지할 수 있다는 것도 발견했다. 이러한 지견에 기초하여 더욱 검토하는 것에 의해 본 발명을 완성하기에 이르렀다
- [0013] 즉, 본 발명은 유착 방지제 및 그것을 이용한 유착 방지 방법을 제공한다.
- [0014] 제1항. 유효 성분으로서 음이온화된 나노셀룰로오스 및 음이온화된 나노키틴으로 이루어진 군에서 선택되는 적어도 1종의 음이온화된 나노 재료를 포함하는 유착 방지제.
- [0015] 제2항. 음이온화된 나노 재료가 음이온화된 나노셀룰로오스인, 제1항에 기재된 유착 방지제.
- [0016] 제3항. 음이온화된 나노셀룰로오스가, 음이온화된 셀룰로오스 나노섬유 및 셀룰로오스 나노결정으로 이루어진 군에서 선택되는 적어도 1종인, 제2항에 기재된 유착 방지제.
- [0017] 제4항. 음이온화된 나노셀룰로오스에 포함되는 음이온성기가, 카르복실기, 카르복시메틸기, 인산에스테르기 및 황산에스테르기로 이루어진 군에서 선택되는 적어도 1종인, 제2항 또는 제3항에 기재된 유착 방지제.
- [0018] 제5항. 음이온화된 나노 재료가 음이온화된 나노키틴인, 제1항에 기재된 유착 방지제.
- [0019] 제6항. 음이온화된 나노키틴이, 음이온화된 키틴 나노섬유 및 음이온화된 키틴 나노결정으로 이루어진 군에서 선택되는 적어도 1종인, 제5항에 기재된 유착 방지제.
- [0020] 제7항. 음이온화된 나노키틴에 포함되는 음이온성기가, 카르복실기, 카르복시메틸기, 인산에스테르기 및 황산에스테르기로 이루어진 군에서 선택되는 적어도 1종인, 제5항 또는 제6항에 기재된 유착 방지제.
- [0021] 제8항. 액상 매체를 더 포함하고, 음이온화된 나노 재료가 액상 매체 중에 분산되어 이루어지는, 제1항 내지 제7항 중 어느 한 항에 기재된 유착 방지제.
- [0022] 제9항. 액상 매체가 물을 포함하는 매체인, 제8항에 기재된 유착 방지제.
- [0023] 제10항. 유착 방지제 중의 음이온화된 나노 재료의 농도가 0.1~10 중량%인, 제8항 또는 제9항에 기재된 유착 방지제.
- [0024] 제11항. 유착 방지제의 점도(37℃)가 0.5~2000 mPa·s인, 제8항 내지 제10항의 어느 한 항에 기재된 유착 방지제.
- [0025] 제12항. 유착 방지제에 포함되는 총 고형분 중의 음이온화된 나노 재료의 함유량이 25 중량% 이상인, 제8항 내지 제11항의 어느 한 항에 기재된 유착 방지제.
- [0026] 제13항. 복강 내의 장기 또는 조직에 적용하기 위한, 제1항 내지 제12항 중 어느 한 항에 기재된 유착 방지제.
- [0027] 제14항. 복강 내의 장기 또는 조직의 유착 방지에 사용하기 위한, 음이온화된 나노셀룰로오스 및 음이온화된 나노키틴으로 이루어진 군에서 선택되는 적어도 1종의 음이온화된 나노 재료.
- [0028] 제15항. 유착 방지제를 제조하기 위한, 음이온화된 나노셀룰로오스 및 음이온화된 나노키틴으로 이루어진 군에서 선택되는 적어도 1종의 음이온화된 나노 재료의 용도.
- [0029] 제16항. 유착 방지제로서 사용하기 위한, 음이온화된 나노셀룰로오스 및 음이온화된 나노키틴으로 이루어진 군에서 선택되는 적어도 1종의 음이온화된 나노 재료.
- [0030] 제17항. 제1항 내지 제13항 중 어느 한 항에 기재된 유착 방지제를, 복강 내의 장기 또는 조직에 적용하는 것을 포함하는 유착 방지 방법.
- [0031] 제18항. 유착 방지제의 제조 방법으로서, 유효 성분으로서 음이온화된 나노셀룰로오스 및 음이온화된 나노키틴으로 이루어진 군에서 선택되는 적어도 1종의 음이온화된 나노 재료와 액상 매체를 혼합하는 공정을 포함하는 제조 방법.

발명의 효과

- [0032] 본 발명의 유착 방지제는, 유착을 방지하고자 하는 부위에 유효 성분인 음이온화된 나노 재료를 적용하는 것에 의해, 효과적으로 유착을 방지할 수 있다. 본 발명의 유착 방지제는, 유효 성분을 포함하는 분산액(특히 수성 분산액)의 제형으로 할 수 있다. 해당 분산액은, 체온 부근에서도 점도가 작고 적당한 유동성을 갖기 때문에, 유착 발생이 명확하게 예측되는 복벽 절개창 아래 또는 손상부뿐만 아니라, 유착 발생의 예측이 어려운, 장관(특히 소장) 등의 복강 내의 광범위에 걸친 조직 표면 전체에, 유효 성분을 접촉 또는 부착시킬 수 있는 이점을 갖는다.
- [0033] 본 발명의 유착 방지제는, 이와 같이 복벽 절개창 아래 또는 손상부에 국한되지 않고, 복강 내의 광범위에 걸친 유착을 방지하는 것이 가능해지기 때문에, 임상적으로 중대한 문제가 되고 있는 유착성 장폐색의 원인이 되는 장관(특히 소장)이 관여하는 유착을 방지할 수 있다.
- [0034] 본 발명의 유착 방지제는, 손상 부위의 치유에 필요한 기간에 있어서 유착을 효과적으로 방지할 수 있기 때문에, 유착에 의한 합병증을 저감할 수 있다. 치유 후에는 체내에 흡수되기 때문에, 이물 반응 등에 의한 새로운 유착을 야기하지도 않는다.
- [0035] 본 발명의 유착 방지제는, 전형적으로는 유효 성분을 포함하는 분산액의 제형이기 때문에, 사용전에 복잡한 처리(사전 조합, 형상 조정 등)를 거칠 필요가 없어, 취급성이 우수하다. 또한, 해당 분산액은, 실온에서부터 체온 부근까지 적당한 유동성을 갖고 있기 때문에, 그대로 손상 부위의 표면을 포함하는 복강 내의 넓은 범위에 걸쳐 적용(적하, 스프레이, 도포, 딥(침지), 주입 등)할 수 있다. 그 때문에, 유착 방지제는, 개복 수술뿐만 아니라 저침습의 내시경 수술에 있어서 바람직하게 이용된다.
- [0036] 본 발명의 유착 방지제는, 유효 성분으로서 음이온화된 나노 재료를 포함하고 있기 때문에, 상기 우수한 유착 방지 효과를 발휘한다고 생각된다. 이것에 대하여, 미수식의 나노 재료 또는 양이온화된 나노 재료에서는, 본 발명과 같은 유착 방지 효과는 발휘할 수는 없고, 오히려 유착을 악화시켜 버리는 경우가 있다(도 2~4 및 9, 비교예 1 및 4~7을 참조). 또한, 서브나노 오더의 평균 직경을 갖는 셀룰로오스 분자쇄(직경 0.4 nm 정도)를 갖는 카르복시메틸셀룰로오스(CMC)에서는, 음이온화되어 있더라도 용액의 제형으로는 본 발명과 같은 우수한 유착 방지 효과는 얻어지지 않는다(도 2 및 3, 비교예 2 및 3을 참조).

도면의 간단한 설명

- [0037] 도 1은 음이온화된 나노 재료의 현미경 사진이다. (a) 카르복실화 CNF, (b) 카르복실화 CNC, (c) 카르복실화 키틴 NC
- 도 2는 실시예 18에 나타난 유착 방지 시험의 결과를 도시하는 그래프이다.
- 도 3은 실시예 19에 나타난 유착 방지 시험의 결과를 도시하는 그래프이다.
- 도 4는 실시예 20에 나타난 유착 방지 시험의 결과를 도시하는 그래프이다.
- 도 5는 실시예 21에 나타난 유착 방지 시험의 결과를 도시하는 그래프이다.
- 도 6은 실시예 22에 나타난 유착 방지 시험의 결과를 도시하는 그래프이다.
- 도 7은 실시예 23에 나타난 유착 방지 시험의 결과를 도시하는 그래프이다.
- 도 8은 실시예 24에 나타난 유착 방지 시험의 결과를 도시하는 그래프이다.
- 도 9는 실시예 25에 나타난 유착 방지 시험의 결과를 도시하는 그래프이다.
- 도 10은 실시예 26에 나타난 유착 방지 시험의 결과를 도시하는 그래프이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

- [0038] 이하, 본 발명의 구체적인 실시형태에 관해 상세히 설명한다.
- [0039] 1. 유착 방지제
- [0040] 본 발명의 유착 방지제는, 유효 성분으로서 음이온화된 나노셀룰로오스 및 음이온화된 나노키틴으로 이루어진 군에서 선택되는 적어도 1종의 음이온화된 나노 재료를 포함하는 것을 특징으로 한다. 본 발명의 유착 방지제는, 음이온화된 나노 재료와 액상 매체를 포함하고, 음이온화된 나노 재료가 액상 매체 중에 분산되어 이루어지는 분산액의 제형인 것이 바람직하다.

- [0041] (1) 음이온화된 나노셀룰로오스
- [0042] 음이온화된 나노 재료 중 음이온화된 나노셀룰로오스에 대해 설명한다. 식물의 세포벽 중에서는, 평균 섬유 직경이 약 3~4 nm인 셀룰로오스 마이크로피브릴(엘리멘터리 피브릴)이 기본 골격 물질(기본 엘리먼트)로서 존재한다. 이 셀룰로오스 마이크로피브릴은, 셀룰로오스 분자쇄(평균 직경은 약 0.4 nm)의 수십개가 규칙적으로 집합한 다발로 이루어지는 극세의 단섬유이며, 이 셀룰로오스 마이크로피브릴이 모여 식물의 골격을 형성하고 있다. 본 발명에 있어서, 나노셀룰로오스란, 식물 섬유를 포함하는 재료(예컨대, 목재 펄프 등)를 그 섬유를 나노사이즈 레벨까지 해체한 것이다. 또한, 여기서 말하는 섬유 직경이란 섬유의 직경을 의미한다.
- [0043] 본 발명의 음이온화된 나노셀룰로오스는, 나노셀룰로오스의 표면에 존재하는 셀룰로오스 분자쇄 상의 글루코오스의 수산기의 일부가 음이온화, 즉 음이온성 기로 화학 수식된 것이다. 그 때문에, 음이온 변성된 나노셀룰로오스로 표기하는 경우도 있다.
- [0044] 나노셀룰로오스는, 일반적으로 그 제조 방법에 유래하여 기본 구조가 상이한 경우가 있고, 그 차이에 기초하여, 예컨대 섬유형의 셀룰로오스 나노섬유(이하 「CNF」라고도 표기함)와, 결정형의 셀룰로오스 나노결정(이하 「CNC」라고도 표기함)으로 분류할 수 있다.
- [0045] 본 발명의 음이온화된 CNF의 평균 섬유 직경은, 통상 3~100 nm이며, 바람직하게는 3~50 nm이며, 보다 바람직하게는 3~10 nm이다. 그 평균 섬유 길이는, 통상 0.3~200 μm 이며, 바람직하게는 0.5~50 μm , 보다 바람직하게는 0.5~10 μm 이다. 어스펙트비는, 통상 50 이상이며, 바람직하게는 50~10000이며, 보다 바람직하게는 50~1000이다. 또한, 여기서 말하는 평균이란 상가평균을 의미한다.
- [0046] 본 발명의 음이온화된 CNC의 평균 섬유 직경은, 통상 3~100 nm이며, 바람직하게는 3~50 nm이며, 보다 바람직하게는 3~10 nm이다. 그 평균 섬유 길이는, 통상 100~400 nm이며, 바람직하게는 100~300 nm이며, 보다 바람직하게는 100~200 nm이다. 어스펙트비는, 통상 50 미만이다.
- [0047] 본 발명의 음이온화된 나노셀룰로오스는, 이 CNF 및 CNC의 각각이 음이온화된 것이며, 상기 CNF 및 CNC 각각의 특징을 갖고 있다. 본 발명의 음이온화된 나노셀룰로오스는, 음이온화된 셀룰로오스 나노섬유(이하 「음이온화 CNF」라고도 표기함), 및 음이온화된 셀룰로오스 나노결정(이하 「음이온화 CNC」라고도 표기함)을 모두 포함하는 개념이다.
- [0048] 본 발명의 음이온화된 나노셀룰로오스가 갖는 음이온성 기로는, 탈양성자화하여 마이너스 전하를 띌 수 있는 것이며, 예컨대 카르복실기(-COOH), 황산에스테르기(-O-SO₃H), 인산에스테르기(-O-PO₃H₂), 카르복시메틸기(-CH₂COOH), 아인산에스테르기(-P(OR)₃, -P(O)(OR)₂), 여기서 R은 독립적으로 수소 원자 또는 유기기(예컨대 알킬기 등)이다.), 질산에스테르기(-O-NO₂H) 등을 들 수 있다.
- [0049] 본 발명의 음이온화된 나노셀룰로오스로는, 바람직하게는 카르복실기를 갖는 나노셀룰로오스(이하 「카르복실화 나노셀룰로오스」라고도 표기함), 황산에스테르기를 갖는 나노셀룰로오스(이하 「황산에스테르화 나노셀룰로오스」라고도 표기함), 인산에스테르기를 갖는 나노셀룰로오스(이하 「인산에스테르화 나노셀룰로오스」라고도 표기함), 카르복시메틸기를 갖는 나노셀룰로오스(이하 「카르복시메틸화 나노셀룰로오스」라고도 표기함) 등을 들 수 있다.
- [0050] 이들은, 필요에 따라, 양이온성의 원자 또는 원자단과 함께 염을 형성하고 있어도 좋다. 해당 염으로는, 알칼리 금속(예컨대, 리튬, 나트륨, 칼륨 등)의 염, 암모늄염, 유기 암모늄(예컨대, 테트라알킬암모늄 등)과의 염 등을 들 수 있다. 바람직하게는 알칼리 금속의 염이며, 보다 바람직하게는 나트륨염이다. 또, 본 발명의 음이온화된 나노셀룰로오스는, 상기 음이온성 기를 갖는 나노셀룰로오스 및 그 염을 포함하는 의미로 이용된다.
- [0051] 카르복실화 나노셀룰로오스는, 셀룰로오스를 구성하는 글루코오스의 6위의 수산기, 또는 글루코오스의 2위 및 3위의 수산기가 카르복실기로 화학 수식된 구조를 갖고 있다. 예컨대, 해당 6위의 수산기의 일부가 산화되어 카르복실기로 변환된 것(예컨대, TEMPO를 이용한 산화법), 해당 2위 및 3위의 수산기의 일부가 산화되어 카르복실기로 변환된 것(예컨대, 차아염소산나트륨 5수화물을 이용한 산화법) 등을 들 수 있다. 카르복실화 나노셀룰로오스는, 공지의 방법, 예컨대 일본특허공개 제2008-001728호, 일본특허공개 제2017-155024호, 국제공개 제2018/230354호, ACS Sustainable Chem Eng 2020, 8, 17800-17806 등에 따라 또는 준하여 제조할 수 있다.
- [0052] 카르복실화 나노셀룰로오스에서의 카르복실기의 농도(작용기 도입량)는, 통상 0.1~10 mmol/g이며, 바람직하게는 0.1~5 mmol/g이며, 보다 바람직하게는 0.1~2.5 mmol/g이다. 작용기 도입량은, 통상 카르복실화 나노셀룰로

오스를 포함하는 수분산액(슬러리)을 알칼리 수용액(예컨대, 수산화나트륨 수용액 등)으로 중화 적정하는 것에 의해 구할 수 있다. 예컨대, 실시예의 [도입 작용기 함량의 측정 1]의 기재에 따라 측정할 수 있다.

- [0053] 황산에스테르화 나노셀룰로오스는, 통상 나노셀룰로오스의 표면에 존재하는 셀룰로오스를 구성하는 글루코오스의 2위, 3위 및/또는 6위의 수산기의 일부가 황산으로 화학 수식된 구조를 갖고 있다. 황산에스테르화 나노셀룰로오스는, 공지 방법, 예컨대 국제공개 제2018/131721호 등에 따라서 또는 준하여 제조할 수 있다.
- [0054] 황산에스테르화 나노셀룰로오스에서의 황산에스테르기의 농도(작용기 도입량)는, 통상 0.1~10 mmol/g이며, 바람직하게는 0.1~5 mmol/g이며, 보다 바람직하게는 0.1~2.5 mmol/g이다. 작용기 도입량은, 통상 황산에스테르화 나노셀룰로오스를 포함하는 수분산액(슬러리)을 알칼리 수용액(예컨대, 수산화나트륨 수용액 등)으로 중화 적정하는 것에 의해 구할 수 있다. 예컨대, 실시예의 [도입 작용기 함량의 측정 2]의 기재에 따라 또는 준하여 측정할 수 있다.
- [0055] 인산에스테르화 나노셀룰로오스는, 통상 나노셀룰로오스의 표면에 존재하는 셀룰로오스를 구성하는 글루코오스의 2위, 3위 및/또는 6위의 수산기의 일부가 인산으로 화학 수식된 구조를 갖고 있다. 인산에스테르화 나노셀룰로오스는, 공지 방법, 예컨대 국제공개 제2014/185505호 등에 따라서 또는 준하여 제조할 수 있다.
- [0056] 인산에스테르화 나노셀룰로오스에서의 인산에스테르기의 농도(작용기 도입량)는, 통상 0.1~10 mmol/g이며, 바람직하게는 0.1~5 mmol/g이며, 보다 바람직하게는 0.1~2.5 mmol/g이다. 작용기 도입량은, 예컨대 실시예의 [도입 작용기 함량의 측정 2]의 기재에 따라 또는 준하여 측정할 수 있다.
- [0057] 카르복시메틸화 나노셀룰로오스에서의 카르복시메틸기의 농도(작용기 도입량)는, 통상 0.06~3.82 mmol/g이며, 바람직하게는 0.3~3.64 mmol/g이며, 보다 바람직하게는 0.6~3.44 mmol/g이다. 작용기 도입량은, 예컨대 실시예의 [도입 작용기 함량의 측정 1]의 기재에 따라서 또는 준하여 측정할 수 있다.
- [0058] 본 발명의 유착 방지제에는, 음이온화된 나노셀룰로오스를 1종 또는 복수종 포함하고 있어도 좋다. 음이온화된 나노셀룰로오스 중, 유착 방지의 효과가 보다 향상되는 관점에서, 음이온화 CNF보다 음이온화 CNC가 바람직하다.
- [0059] (2) 음이온화된 나노키틴
- [0060] 음이온화된 나노 재료 중 음이온화된 나노키틴에 관해 설명한다.
- [0061] 키틴이란, 절족동물이나 갑각류의 외골격, 즉 외피, 연체동물의 각피의 표면 등의 많은 무척추동물의 체표를 덮는 큐티큘라(cuticula)나, 버섯 등 균류의 세포벽 등의 주성분이다. 키틴은, 직쇄형의 합질소 다당 고분자이며, 폴리-β1-4-N-아세틸글루코사민을 의미하고, 그 구조는, 셀룰로오스와 유사한 구조이지만, 2위 탄소의 수산기가 아세트아미드기로 되어 있다. 즉, N-아세틸글루코사민의 1,4-중합물이다. 나노키틴이란, 상기 원료로부터 얻어지는 키틴을 나노사이즈 레벨까지 해체한 것이다.
- [0062] 본 발명의 음이온화된 나노키틴은, 나노키틴의 표면에 존재하는 N-아세틸글루코사민의 수산기의 일부가 음이온화, 즉 음이온성 기로 화학 수식된 것이다. 그 때문에, 음이온 변성된 나노키틴으로 표기되는 경우도 있다.
- [0063] 나노키틴은, 일반적으로 그 제조 방법에 유래하여 기본 구조가 상이한 경우가 있고, 그 차이에 기초하여, 예컨대 섬유형의 키틴 나노섬유(이하 「키틴 NF」라고도 표기함)와, 결정형의 키틴 나노결정(이하 「키틴 NC」라고도 표기함)으로 분류할 수 있다.
- [0064] 본 발명의 음이온화된 키틴 NF의 평균 섬유 직경은, 통상 3~100 nm이며, 바람직하게는 3~50 nm이며, 보다 바람직하게는 3~10 nm이다. 그 평균 섬유 길이는, 통상 0.5~200 μm이며, 바람직하게는 0.5~50 μm, 특히 바람직하게는 0.5~10 μm이다. 어스펙트비는, 통상 50 이상이며, 바람직하게는 50~10000, 보다 바람직하게는 50~1000이다.
- [0065] 본 발명의 음이온화된 키틴 NC의 평균 섬유 직경은, 통상 3~100 nm이며, 바람직하게는 3~50 nm이며, 보다 바람직하게는 3~10 nm이다. 그 평균 섬유 길이는, 통상 100~400 nm이며, 바람직하게는 100~300 nm이며, 보다 바람직하게는 100~200 nm이다. 어스펙트비는, 통상 50 미만이다.
- [0066] 본 발명의 음이온화된 나노키틴은, 이 키틴 NF 및 키틴 NC의 각각이 음이온화된 것이며, 상기 키틴 NF 및 키틴 NC 각각의 특징을 갖고 있다. 본 발명의 음이온화된 나노키틴은, 음이온화된 키틴 나노섬유(이하 「음이온화 키틴 NF」라고도 표기함), 및 음이온화된 키틴 나노결정(이하 「음이온화 키틴 NC」라고도 표기함)을 모두 포함하는 개념이다.

- [0067] 본 발명의 음이온화된 나노키틴이 갖는 음이온성 기로는, 탈양성자화하여 마이너스의 전하를 띌 수 있는 기이며, 예컨대 카르복실기(-COOH), 황산에스테르기(-O-SO₃H), 인산에스테르기(-O-PO₃H₂), 카르복시메틸기(-CH₂COOH), 아인산에스테르기(-P(OR)₃, -P(O)(OR)₂, 여기서 R은 상기와 동일함), 질산에스테르기(-O-NO₂H) 등을 들 수 있다. 그 중, 카르복실기가 바람직하다.
- [0068] 본 발명의 음이온화된 나노키틴으로는, 바람직하게는 카르복실기를 갖는 나노키틴(이하, 「카르복실화 나노키틴」라고도 표기함), 황산에스테르기를 갖는 나노키틴(이하, 「황산에스테르화 나노키틴」라고도 표기함), 인산에스테르기를 갖는 나노키틴(이하, 「인산에스테르화 나노키틴」라고도 표기함), 카르복시메틸기를 갖는 나노키틴(이하 「카르복시메틸화 나노키틴」라고도 표기함) 등을 들 수 있다.
- [0069] 이들은, 필요에 따라, 양이온성의 원자 또는 원자단과 함께 염을 형성하고 있어도 좋다. 상기 염으로는, 알칼리 금속(예컨대, 리튬, 나트륨, 칼륨 등)의 염, 암모늄염, 유기 암모늄(예컨대, 테트라알킬암모늄 등)과의 염 등을 들 수 있다. 바람직하게는 알칼리 금속의 염이며, 보다 바람직하게는 나트륨염이다. 또, 본 발명의 음이온화된 나노키틴은, 상기 음이온성 기를 갖는 나노키틴 및 그 염을 포함하는 의미로 이용된다.
- [0070] 카르복실화 나노키틴은, 통상 나노키틴의 표면에 존재하는 N-아세틸글루코사민의 6위의 수산기의 일부가 카르복실기로 화학 수식된 구조를 갖고 있다. 예컨대, 상기 6위의 수산기의 일부가 산화(예컨대, TEMPO 산화)되어 카르복실기로 변환된 것 등을 들 수 있다. 카르복실화 나노키틴은, 공지 방법, 예컨대 Biomacromolecules 2008, 9, 192-198 등에 따라 또는 준하여 제조할 수 있다.
- [0071] 카르복실화 나노키틴에서의 카르복실기의 농도(작용기 도입량)는, 통상 0.1~10 mmol/g이며, 바람직하게는 0.1~5 mmol/g이며, 보다 바람직하게는 0.1~2.5 mmol/g이다. 작용기 도입량은, 예컨대 실시예의 [도입 작용기 함량의 측정 1]의 기재에 따라 측정할 수 있다.
- [0072] 황산에스테르화 나노키틴은, 통상 나노키틴의 표면에 존재하는 N-아세틸글루코사민의 3위 및/또는 6위의 수산기의 일부가 황산으로 화학 수식된 구조를 갖고 있다. 황산에스테르화 나노키틴은, 공지 방법, 예컨대 Carbohydrate Polymers, 2018, 197, 349-358 등에 따라 또는 준하여 제조할 수 있다.
- [0073] 황산에스테르화 나노키틴에서의 황산에스테르기의 농도(작용기 도입량)는, 통상 0.1~10 mmol/g이며, 바람직하게는 0.1~5 mmol/g이며, 보다 바람직하게는 0.1~2.5 mmol/g이다. 작용기 도입량은, 예컨대 실시예의 [도입 작용기 함량의 측정 2]의 기재에 준하여 측정할 수 있다.
- [0074] 인산에스테르화 나노키틴에서의 인산에스테르기의 농도(작용기 도입량)는, 통상 0.1~10 mmol/g이며, 바람직하게는 0.1~5 mmol/g이며, 보다 바람직하게는 0.1~2.5 mmol/g이다. 작용기 도입량은, 예컨대 실시예의 [도입 작용기 함량의 측정 2]의 기재에 준하여 측정할 수 있다.
- [0075] 카르복시메틸화 나노키틴에서의 카르복시메틸기의 농도(작용기 도입량)는, 통상 0.06~3.82 mmol/g이며, 바람직하게는 0.3~3.64 mmol/g이며, 보다 바람직하게는 0.6~3.44 mmol/g이다. 작용기 도입량은, 예컨대 실시예의 [도입 작용기 함량의 측정 1]의 기재에 따라 또는 준하여 측정할 수 있다.
- [0076] 본 발명의 유착 방지제에는, 음이온화된 나노키틴을 1종 또는 복수종 포함하고 있어도 좋다. 본 발명의 음이온화된 나노키틴 중, 음이온화 키틴 NC이 바람직하고, 카르복실화된 키틴 나노결정(이하 「카르복실화 키틴 NC」라고도 표기함)이 보다 바람직하다.
- [0077] (3) 액상 매체
- [0078] 본 발명의 유착 방지제에 포함할 수 있는 액상 매체는, 약학적으로 허용할 수 있는 물을 포함하고 있는 것이 바람직하다. 즉, 액상 매체는 수성 액상 매체인 것이 바람직하다.
- [0079] 상기 수성 액상 매체로는, 예컨대 멸균수, 정제수, 증류수, 이온 교환수, 초순수 등의 물; 생리적 식염수, 염화나트륨 수용액, 염화칼륨 수용액, 염화칼슘 수용액, 염화마그네슘 수용액, 황산나트륨 수용액, 황산칼륨 수용액, 탄산나트륨 수용액, 탄산수소나트륨 수용액, 아세트산나트륨 수용액, 링거액 등의 전해질 수용액; 인산 완충 용액, 트리스염산 완충 용액 등의 완충 용액; 글리세린, 에틸렌글리콜, 에탄올, 이소프로필알코올 등의 수용성 유기물을 함유하는 수용액; 글루코스, 수크로스, 말토스 등의 당분자를 함유하는 수용액; 폴리에틸렌글리콜, 폴리비닐알코올 등의 수용성 고분자를 포함하는 수용액; 옥틸글루코사이드, 도데실말토사이드, 플루로닉(등록상표)(폴리에틸렌글리콜/폴리프로필렌글리콜/폴리에틸렌글리콜 공중합체) 등의 계면활성제를 포함하는 수용액; 세포내액, 세포외액, 간질액, 림프액, 수액, 혈액, 위액, 혈청, 혈장, 타액, 눈물, 정액, 뇨 등의 체액;

또는 이들의 혼합액 등을 들 수 있다. 그 중, 정제수, 생리적 식염수, 링거액 등이 바람직하다.

[0080] 본 발명의 유착 방지제는, 상기 성분 외에, 보존 안정성의 향상, 치료 효과 및 유착 방지 효과의 촉진, 취급성의 향상, 세균 감염의 방지 등의 관점에서, 필요에 따라, 항균제, 항생제, 항염증제, 혈행개선제, 스테로이드제, 효소 저해제, 증식 인자, 각종 비타민 등의 약리 성분; 부형제, 점도 조절제, 겔화제, pH 조절제, 완충제, 방부제, 항산화제, 착색제 등의 첨가제; 질소 가스, 탄산 가스 등의 가스 담체 등을 더 포함하고 있어도 좋다.

[0081] (4) 제형

[0082] 본 발명의 유착 방지제는, 복강 내의 조직이나 장기의 표면에 적용하기 때문에, 음이온화된 나노 재료가 액상 매체(특히 수성 액상 매체)에 분산된 분산액(특히 수성 분산액)의 제형인 것이 바람직하다. 본 발명의 유착 방지제에는, 음이온화된 나노 재료를 1종 또는 복수종 포함하고 있어도 좋다. 본 발명의 유착 방지제가 분산액인 경우, 해당 분산액에는, 유착 방지 효과가 발휘되는 유효량의 음이온화된 나노 재료를 포함하고 있다. 유착 방지제(분산액) 중에 포함되는 음이온화된 나노 재료의 농도는, 유착 방지제(분산액)의 총량에 대하여, 통상 0.01~10 중량%(wt%)이며, 바람직하게는 0.1~5 중량%이며, 보다 바람직하게는 0.2~3 중량%이며, 특히 바람직하게는 0.3~2 중량%이다.

[0083] 본 발명의 유착 방지제는, 유착 방지를 위한 유효 성분으로서 음이온화된 나노 재료를 포함하며, 바람직하게는 유효 성분으로서 음이온화된 나노 재료를 필수로 하여 이루어지고, 보다 바람직하게는 유효 성분으로서 음이온화된 나노 재료만으로 이루어진다. 유착 방지제에 포함되는 총 고형분 중의 음이온화된 나노 재료의 함유량은, 통상 25 중량% 이상이며, 바람직하게는 30~100 중량%이며, 보다 바람직하게는 30~80 중량%이며, 특히 바람직하게는 30~60 중량%이다. 총 고형분 중의 음이온화된 나노 재료의 함유량이 100 중량% 미만일 때, 본 발명의 유착 방지제는 전해질, 당 등의 첨가제를 포함한다.

[0084] 본 발명의 유착 방지제가 분산액인 경우, 조작성이나 복강 내에서 광범위하게 적용할 수 있다고 하는 관점에서, 상온에서부터 체온 부근까지의 범위에서 적당한 유동성을 갖고 있는 것이 바람직하다. 예컨대, 유착 방지제(분산액)의 점도는, 그 온도가 0~40℃(나아가 25~37℃, 특히 37℃ 부근)일 때, 통상 0.5~2000 mPa·s이며, 0.5~1000 mPa·s인 것이 바람직하다. 특히, 음이온화된 나노결정인 경우, 0.5~100 mPa·s인 것이 보다 바람직하다. 이것에 의해, 유착 방지제(분산액)를, 유착 발생이 예측되는 손상 부위뿐만 아니라, 유착 발생의 예상이 어려운 부위를 포함하는 복강 내의 조직 표면 전체에 접촉 또는 부착시킬 수 있다. 또, 점도는, 실시예에 기재된 바와 같이, 회전식 점도계를 이용하여 측정할 수 있다.

[0085] 본 발명의 유착 방지제의 pH는, 생체에 대한 안전성의 관점에서, 통상 4~8이며, 바람직하게는 6~7.5이다.

[0086] 본 발명의 유착 방지제는, 상기 분산액을, 예컨대 액제; 에어졸제나 펌프 스프레이제 등의 스프레이제; 도포제; 주사제 등의 제형으로 할 수도 있다. 그 사용 형태에 따라, 조직 위에 직접 적용할 수 있고, 또한 조작성이 좋은 제형으로 제제화할 수 있다.

[0087] 본 발명에 따른 유착 방지제는, 제약상 허용되는 담체를 더 포함하는 조성물이어도 좋다. 제약상 허용되는 담체는, 사용하는 제형에 맞춰 선택할 수 있고, 가스 담체 또는 액체 담체 등이어도 좋다.

[0088] (5) 바람직한 양태

[0089] 유착 방지제의 바람직한 실시형태로는, 음이온화된 나노 재료 및 액상 매체(특히 수성 액상 매체)를 포함하는 수성 분산액이며, 음이온화된 나노 재료가, 카르복실기의 농도가 0.1~2.5 mmol/g인 카르복실화된 나노셀룰로오스(특히 카르복실화 CNC)이며, 유착 방지제에 포함되는 카르복실화된 나노셀룰로오스의 농도가 0.3~2 중량%(wt%)이며, 유착 방지제에 포함되는 총 고형분 중의 음이온화된 나노 재료의 함유량이 30~100 중량%이며, 온도가 25~37℃(특히 37℃ 부근)에서의 점도가 0.5~2000 mPa·s(특히 0.5~1000 mPa·s)인 유착 방지제를 들 수 있다.

[0090] 유착 방지제의 바람직한 다른 실시형태로는, 음이온화된 나노 재료 및 액상 매체(특히 수성 액상 매체)를 포함하는 수성 분산액이며, 음이온화된 나노 재료가, 황산에스테르기의 농도가 0.1~2.5 mmol/g인 황산에스테르화된 나노셀룰로오스(특히 황산에스테르화 CNC)이며, 유착 방지제에 포함되는 황산에스테르화된 나노셀룰로오스의 농도가 0.3~2 중량%(wt%)이며, 유착 방지제에 포함되는 총 고형분 중의 음이온화된 나노 재료의 함유량이 30~100 중량%이며, 온도가 25~37℃(특히 37℃ 부근)에서의 점도가 0.5~2000 mPa·s(특히 0.5~1000 mPa·s)인 유착 방지제를 들 수 있다.

- [0091] 유착 방지제의 바람직한 다른 실시형태로는, 음이온화된 나노 재료 및 액상 매체(특히 수성 액상 매체)를 포함하는 수성 분산액이며, 음이온화된 나노 재료가, 인산에스테르기의 농도가 0.1~2.5 mmol/g인 인산에스테르화된 나노셀룰로오스(특히 인산에스테르화 CNC)이며, 유착 방지제에 포함되는 인산에스테르화된 나노셀룰로오스의 농도가 0.3~2 중량%(wt%)이며, 유착 방지제에 포함되는 총 고형분 중의 음이온화된 나노 재료의 함유량이 30~100 중량%이며, 온도가 25~37℃(특히 37℃ 부근)에서의 점도가 0.5~2000 mPa·s(특히 0.5~1000 mPa·s)인 유착 방지제를 들 수 있다.
- [0092] 유착 방지제의 바람직한 다른 실시형태로는, 음이온화된 나노 재료 및 액상 매체(특히 수성 액상 매체)를 포함하는 수성 분산액이며, 음이온화된 나노 재료가, 카르복시메틸기의 농도가 0.06~3.82 mmol/g인 카르복시메틸화된 나노셀룰로오스(특히 카르복시메틸화 CNC)이며, 유착 방지제에 포함되는 카르복시메틸화된 나노셀룰로오스의 농도가 0.3~2 중량%(wt%)이며, 유착 방지제에 포함되는 총 고형분 중의 음이온화된 나노 재료의 함유량이 30~100 중량%이며, 온도가 25~37℃(특히 37℃ 부근)에서의 점도가 0.5~2000 mPa·s(특히 0.5~1000 mPa·s)인 유착 방지제를 들 수 있다.
- [0093] 유착 방지제의 바람직한 다른 실시형태로는, 음이온화된 나노 재료 및 액상 매체(특히 수성 액상 매체)를 포함하는 수성 분산액이며, 음이온화된 나노 재료가, 카르복실기의 농도가 0.1~2.5 mmol/g인 카르복실화된 나노키티(특히 카르복실화 키티 NC)이며, 유착 방지제에 포함되는 카르복실화된 나노키티의 농도가 0.3~2 중량%(wt%)이며, 유착 방지제에 포함되는 총 고형분 중의 음이온화된 나노 재료의 함유량이 30~100 중량%이며, 온도가 25~37℃(특히 37℃ 부근)에서의 점도가 0.5~2000 mPa·s(특히 0.5~1000 mPa·s)인 유착 방지제를 들 수 있다.
- [0094] 2. 유착 방지제의 조제
- [0095] 본 발명에 따른 유착 방지제는, 음이온화된 나노 재료 및 액상 매체를 포함하는 것이 바람직하고, 본 발명의 유착 방지 효과를 발휘할 수 있는 범위에서, 필요에 따라 다른 성분을 더 첨가해도 좋다. 유착 방지제는, 통상 음이온화된 나노 재료와 액상 매체를 혼합하여 조제할 수 있다. 구체적으로는, 액상 매체 중에 음이온화된 나노 재료를 균일하게 분산시키는 것에 의해 조제할 수 있다. 분산 방법으로는, 초음파 분산법, 교반법(예컨대, 호모믹서 등) 등을 이용하여 균일하게 분산시키는 것에 의해 조제할 수 있다.
- [0096] 본 발명의 유착 방지제는, 복강 내의 장기, 조직 등에 적용되기 때문에, 멸균 처리되어 있는 것이 바람직하다. 멸균 처리는, 고압 증기 멸균, 여과 멸균, 전자선 멸균 등의 공지의 방법을 채용할 수 있다.
- [0097] 3. 유착 방지제의 사용 방법
- [0098] 본 발명의 유착 방지제는, 유착을 방지하는 부위에 사용(적용)함으로써 효과적으로 유착을 방지할 수 있다.
- [0099] 유착을 방지하는 부위로는, 예컨대 사람 또는 동물의 장기, 조직 등에서의 염증 부위 또는 손상 부위를 들 수 있다. 특히, 수술의 절개 부위, 수술 중의 처치에 의해 인위적으로 생긴 손상 부위, 체내의 내인성 또는 외인성의 염증 부위 등을 들 수 있다. 장기로는, 예컨대 위, 소장, 대장, 십이지장, 장간막, 복막, 맹장, 간장, 심장, 심막, 폐, 뇌, 난소, 자궁, 비장, 대망, 안구 등을 들 수 있고, 조직으로는, 예컨대 골, 척추, 신경, 연골, 인대, 건, 피부, 관(혈관, 난관 등), 지방 등을 들 수 있다.
- [0100] 본 발명의 유착 방지제는, 점도가 작고 적당한 유동성을 갖는 액상 분산체(예컨대, 수성 분산액)의 제형으로 하는 것에 의해, 유착 발생이 명확하게 예측되는 상기 복벽 절개창 아래 또는 손상부뿐만 아니라, 유착 발생 부위의 예측이 어려운 장관, 특히 소장과 같은 복강 내의 광범위에 걸친 조직 표면 전체에 유효 성분을 접촉 또는 부착시켜 유착을 방지할 수 있다.
- [0101] 본 발명의 유착 방지제는, 액상 분산체(예컨대, 수성 분산액)의 제형으로 할 수 있고, 통상 액체, 스프레이제(에어졸레, 펌프 스프레이제 등), 도포제, 주사제 등으로 제제화할 수 있다. 이 제제를, 유착을 방지하는 부위의 표면에, 적하, 노출, 스프레이, 도포하거나 하여 투여할 수 있다.
- [0102] 유착 방지제의 사용량은, 그 유착 방지 효과를 발휘할 수 있는 양이라면 특별히 한정되지 않는다. 유착 방지제(액상 분산체)는, 유착을 방지하는 부위가 유착 방지제로 회복되도록 적용할 수 있다.
- [0103] 본 발명의 유착 방지제는, 2액 제형의 유착 방지제에 필요한 사용전의 조합, 시트형의 유착 방지제에 필요한 형상 또는 사이즈의 조정 등과 같은 복잡한 전처리를 거치지 않고 그대로 유착을 방지하는 부위에 적용할 수 있기 때문에, 취급성이 우수하다. 그 때문에, 특히 저침습의 내시경 수술에 있어서 바람직하게 이용된다.

- [0104] 본 명세서에서 이용되는 용어 「를 포함한다」, 「를 함유한다」 또는 「을 갖는다」에는, 「를 필수로 하여 이루어진다」 및 「만으로 이루어진다」의 개념도 포함하는 것으로 해석된다.
- [0105] **실시예**
- [0106] 이하, 본 발명을 실시예에 의해 구체적으로 설명하지만, 본 발명은 이들에 한정되는 것이 아니다.
- [0107] 실시예 및 비교예에 이용한 재료에 관해 설명한다. 또, 이하의 실시예 및 비교예에서 이용하는 약기호의 의미는 다음과 같다.
- [0108] CNF : 셀룰로오스 나노섬유
- [0109] CNC : 셀룰로오스 나노결정
- [0110] CMC : 카르복시메틸셀룰로오스
- [0111] 키틴 NC : 키틴 나노결정
- [0112] 키틴 NF : 키틴 나노섬유
- [0113] 키토산 NF : 키토산 나노섬유
- [0114] TEMPO : 2,2,6,6-테트라메틸피페리딘 1-옥실
- [0115] DMSO : 디메틸설폭사이드
- [0116] 실시예 및 비교예에서 얻어진 분산액의 성질은, 이하와 같이 측정했다.
- [0117] [고형분 농도의 측정]
- [0118] 고형분 농도는, 수분계(MOC63u, 주식회사 시마즈 제작소 제조)를 이용하여 측정했다. 표준 건조 자동 정지 모드(건조 온도 : 105℃, 종료 조건 : 30초간의 수분 변화율이 0.05% 이하)에서 분산액의 고형분 농도를 측정했다.
- [0119] [형상(섬유 길이, 섬유 직경)의 측정]
- [0120] 주사형 프로브 현미경을 이용하여 섬유 형상을 측정했다. 초순수로 0.005 중량%(wt%)로 희석한 분산액 10 μL를 운모 기판에 적하하고, 실온에서 건조시켜, 관찰용 시료로 했다. 시료를 주사형 프로브 현미경(환경 제어형 유닛 E-sweep, 주식회사 히타치 하이테크 사이언스 제조)에 셋팅하고, 마이크로캔틸레버 SI-DF40(주식회사 히타치 하이테크 사이언스 제조)를 이용하여, DFM 모드에서 섬유 화상을 취득했다(도 1의 (a), 도 1의 (b) 및 도 1의 (c)).
- [0121] 화상으로부터 랜덤으로 50개의 섬유를 선택하고, 화상 해석 소프트웨어(Gwyddion, <http://gwyddion.net/>)를 이용하여 1개 1개의 섬유 길이 및 섬유 직경을 측정하여, 각각 최소 및 최대의 수치 범위로 나타냈다. 또한, 섬유 길이 및 섬유 직경의 평균을 상가평균으로 구했다. 또, 섬유의 섬유 길이의 최대치에 관해서는 정확한 측정이 어렵기 때문에, 대략적인 값으로 나타냈다.
- [0122] 도입 작용기 함량의 측정 1] (카르복실기의 농도)
- [0123] 전도도 측정법에 의해 카르복실기 농도를 측정했다. 구체적으로는, 나노셀룰로오스 분산액 또는 나노키틴 분산액을 0.3 wt%로 조정된 후, 0.1N 염산 수용액에 의해 pH를 약 2.0으로 조정했다. 전위차 자동 적정 장치(AT-510, 교토 전자 공업 주식회사 제조)를 이용하여, 0.05N 수산화나트륨 수용액을 적하하여, pH가 11이 될 때까지 전기 전도도를 측정했다. 전기 전도도의 변화가 느린 약산의 중화 단계에서 소비된 수산화나트륨량(V)으로부터, 하기 식에 따라 카르복실기 농도를 구했다.
- [0124] 카르복실기 농도(mmol/g)=V(mL)×0.05/나노셀룰로오스 중량(g)
- [0125] 카르복실기 농도(mmol/g)=V(mL)×0.05/나노키틴 중량(g)
- [0126] 도입 작용기 함량의 측정 2] (인산에스테르기 또는 황산에스테르기의 농도)
- [0127] 선행문헌(일본특허공개 제2017-25468호)을 참고로, 인산에스테르기 또는 황산에스테르기 농도를 측정했다. 구체적으로는, 인산에스테르화 CNF 분산액 또는 황산에스테르화 CNF 분산액을 0.2 wt%로 조정하고, 강산성 이온 교환 수지에 의한 처리를 행한 후에, 0.1N 수산화나트륨 수용액을 적하하여, 전기 전도도를 측정했다. 강산의 중화 단계에서 소비된 수산화나트륨량(V)으로부터, 하기 식에 따라서, 인산에스테르기 또는 황산에스테르기 농도

를 구했다.

- [0128] 인산에스테르기 농도(mmol/g)= $V(\text{mL}) \times 0.1$ /나노셀룰로오스 중량(g)
- [0129] 황산에스테르기 농도(mmol/g)= $V(\text{mL}) \times 0.1$ /나노셀룰로오스 중량(g)
- [0130] [점도의 측정]
- [0131] 회전식 점도계(HAAKE RS-6000, 서모피셔 사이언티픽 주식회사 제조)를 이용하여 점도를 측정한다. 실제로는, Rot 모드(회전 점도 측정)에서, 각 분산액을 하부 플레이트(Lower Plate TMP60)에 얹고, 센서(Cone C60/1° Ti L)를 이용하여 측정하고(Rot 시간 의존성 측정; 모드 : CR, 전단 속도 : 100 1/s, 갭 0.052 mm, 온도 : 25°C 및 37°C), 측정 개시 5분 후까지의 점도 평균치를 측정했다. 또, 순수의 점도는, 25°C에서 0.83 $\text{mPa} \cdot \text{s}$, 37°C에서 0.70 $\text{mPa} \cdot \text{s}$ 였다.
- [0132] [카르복실기를 도입한 CNF의 제조예]
- [0133] 선행문헌(일본특허공개 제2013-249448호, 셀룰로오스 섬유 B6의 제조)을 참고로, 카르복실기를 도입한 CNF를 제조했다.
- [0134] 구체적으로는, 침엽수 펄프 2 g에, 물 150 mL, 브롬화나트륨 0.25 g, TEMPO 시약 0.025 g을 가하고, 13 wt% 차아염소산나트륨 수용액(공산화제)을 24.0 mmol/g 이 되도록 가하여, 반응을 시작했다. 반응 중에는, 0.5N 수산화나트륨을 적하하면서 분산액의 pH를 10~11로 유지하고, pH의 변화가 보이지 않을 때까지 반응시켰다(반응 시간은 120분).
- [0135] 반응 종료 후, 0.1N 염산을 첨가하여 중화하고, 여과와 수세를 반복하여 정제한 후, 마이크로피브릴의 표면이 산화된 셀룰로오스 섬유를 얻었다. 원심 분리기로 고액 분리한 후, 순수를 가하여 고형분 농도 4 wt%로 조정했다.
- [0136] 24% 수산화나트륨 수용액으로 슬러리의 pH를 10으로 조정하고, 슬러리의 온도를 30°C로 하여 수소화붕소나트륨을 셀룰로오스의 섬유에 대하여 0.2 mmol/g 가하고, 2시간 반응시킴으로써 환원 처리했다. 반응 후, 0.1N 염산을 첨가하여 중화하고, 여과와 수세를 반복하여 정제한 후, 셀룰로오스 섬유를 얻었다.
- [0137] 여기에 순수를 가하여 1 wt%로 희석하고, 고압 호모게나이저(산화 엔지니어링사 제조, H11)를 이용하여 압력 100 MPa로 1회 처리하여, 카르복실기를 도입한 CNF를 제조했다.
- [0138] [실시에 1~4] (카르복실화 CNF 분산액의 조제)
- [0139] 상기 카르복실기를 도입한 CNF에, 고형분 농도가 0.2 wt%(실시에 1), 0.4 wt%(실시에 2), 0.8 wt%(실시에 3) 및 1.2 wt%(실시에 4)가 되도록 증류수(오오즈카 증류수, 주식회사 오오즈카 제약 공장 제조)를 가한 후, 고속 회전 믹서(폴리톤 호모게나이저, 주식회사 센트럴 과학 무역 제조) 처리를 행함으로써 균일한 카르복실화 CNF 분산액을 얻었다. 얻어진 분산액은, 121°C, 20분간의 고압 증기 멸균 처리를 행했다.
- [0140] [인산에스테르기를 도입한 CNF의 제조예]
- [0141] 선행문헌(일본특허공개 제2017-25468호, 비교예 2)을 참고로, 인산에스테르기를 도입한 CNF를 제조했다.
- [0142] 구체적으로는, 요소 30.0 g, 인산이수소나트륨 2수화물 16.6 g, 인산수소이소나트륨 12.4 g을 순수 32.8 g에 용해시켜 인산화 시약을 조제했다. 침엽수 표백 크래프트 펄프의 시트를 커터 밀 및 핀 밀로 처리하여 면형의 섬유로 한 후, 이 섬유를 건조 중량으로 30 g 취하고, 인산화 시약을 균일하게 스프레이하여, 약액 함침 펄프를 얻었다.
- [0143] 다음으로, 약액 함침 펄프를 140°C로 가열한 덤퍼 부착 송풍 건조기로 120분간 가열 처리하여, 인산에스테르화 펄프를 얻었다. 이것을 펄프 질량으로 3 g 분취하고, 이온 교환수 300 mL를 가하고, 교반하여 균일하게 분산시킨 후, 여과 탈수하여 탈수 시트를 얻는 공정을 2회 반복했다. 이어서, 얻어진 탈수 시트를 이온 교환수 300 mL로 희석하고, 교반하면서 1N 수산화나트륨을 적하하고 이온 교환수 300 mL를 가하여, pH 12~13의 펄프 슬러리를 얻었다. 이 펄프 슬러리를 탈수하여 탈수 시트를 얻은 후, 이온 교환수 300 mL를 가하고, 교반하여 균일하게 분산시킨 후, 여과 탈수하여 탈수 시트를 얻는 공정을 2회 반복했다.
- [0144] 세정 탈수 후에 얻어진 인산에스테르화 펄프의 탈수 시트에 이온 교환수를 가하고 교반하여, 0.5 wt%의 슬러리로 했다. 이 슬러리를 해설 처리 장치(M 테크닉사 제조, 클리어믹스-2.2S)를 이용하여, 21500 회전/분으로 30분간 처리하여, 인산에스테르기를 도입한 CNF를 제조했다.

- [0145] [실시에 5~6] (인산에스테르화 CNF 분산액의 조제)
- [0146] 상기 인산에스테르기를 도입한 CNF에, 고형분 농도가 0.8 wt%(실시에 5) 및 1.2 wt%(실시에 6)가 되도록 증류수를 가한 후, 고속 회전 믹서 처리를 행함으로써 균일한 인산에스테르화 CNF 분산액을 얻었다. 얻어진 분산액은, 121℃, 20분간의 고압 증기 멸균 처리를 행했다.
- [0147] [황산에스테르기를 도입한 CNF의 제조에]
- [0148] 선행문헌(국제공개 제2018/131721호, 실시에 14)을 참고로, 황산에스테르기를 도입한 CNF를 제조했다.
- [0149] 구체적으로는, DMSO 18 g, 무수아세트산 2 g(해섬 용액에서의 농도는 9.8 wt%)과 황산 0.5 g(해섬 용액에서의 농도는 2.4 wt%)을 50 mL의 샘플병에 넣고 충분히 교반한 후, 해섬 용액을 조제했다. 이 해섬 용액에 셀룰로오스 펄프 0.6 g을 가하고, 실온(23℃)에서 80분 교반했다. 다음으로, 0.75 wt% 탄산수소나트륨 수용액 400 mL를 가하여, 실온(23℃)에서 10분간 혼합한 후, 원심 분리에 의해 상청을 제거했다. 남은 침전물(셀룰로오스 섬유)에 순수 400 mL를 가하여 균일 분산될 때까지 교반하고, 원심 분리에 의해 상청을 제거하고, 동일한 조작을 4회 반복했다.
- [0150] 원심 분리에 의해 얻어진 침전물에 순수를 가하고, 전체 중량이 150 g가 될 때까지 회석했다. 이것을, 고속 회전 믹서(폴리트론 호모게나이저, 주식회사 센트럴 과학 무역 제조)를 이용하여 3분간 교반함으로써, 황산에스테르기를 도입한 CNF를 제조했다.
- [0151] [실시에 7] (황산에스테르화 CNF 분산액의 조제)
- [0152] 상기 황산에스테르기를 도입한 CNF에, 고형분 농도가 0.8 wt%(실시에 7)가 되도록 증류수를 가한 후, 고속 회전 믹서 처리를 행함으로써, 균일한 황산에스테르화 CNF 분산액을 얻었다.
- [0153] [비교예 1] (미수식 CNF 분산액의 조제)
- [0154] 셀룰로오스 마이크로피브릴의 표면에 화학 수식을 하지 않은 미수식 CNF로서, 시판하는 BiNFi-s(등록상표), WMa-10002(주식회사 스키노머신 제조, 고형분 농도 2.0 wt%)를 사용했다. 고형분 농도가 0.8 wt%(비교예 1)가 되도록 증류수를 가한 후, 고속 회전 믹서 처리를 행함으로써 미수식 CNF 분산액을 얻었다. 얻어진 분산액은, 121℃, 20분간의 고압 증기 멸균 처리를 행했다.
- [0155] [비교예 2~3] (CMC 용액의 조제)
- [0156] 마이크로피브릴을 갖지 않는 셀룰로오스로서, 시판하는 카르복시메틸셀룰로오스나트륨(셀로젠 AG 검 M 쿄쿠호, 에테르화도 0.82, 다이이치 공업 제약 주식회사 제조)을 사용했다. 고형분 농도가 0.8 wt%(비교예 2) 및 1.5 wt%(비교예 3)가 되도록 증류수에 용해시킨 후, 121℃, 20분간의 고압 증기 멸균 처리를 행했다.
- [0157] [실시에 8~13] (카르복실화 CNC 분산액의 조제)
- [0158] 셀룰로오스 마이크로피브릴 표면의 글루코오스의 6위에 카르복실기를 도입한 CNC로서, 시판하는 카르복실화 CNC(Cellulose Lab사 제조, TEMPO 산화품, 작용기 농도 1.2 또는 2.0 mmol/g, 고형분 농도 2.0 wt%)를 사용했다. 고형분 농도가 0.1 wt%(실시에 8), 0.5 wt%(실시에 9), 1.0 wt%(실시에 10), 1.5 wt%(실시에 11) 및 2.0 wt%(실시에 12), 1.2 wt%(실시에 13)가 되도록 증류수를 가한 후, 고속 회전 믹서 처리를 행함으로써 균일한 카르복실화 CNC 분산액을 얻었다. 얻어진 분산액은, 121℃, 20분간의 고압 증기 멸균 처리를 행했다.
- [0159] [카르복실기를 도입한 CNC의 제조에]
- [0160] 선행문헌(국제공개 제2018/230354호, ACS Sustainable Chem Eng 2020, 8, 17800-17806)을 참고로, 셀룰로오스 마이크로피브릴 표면의 글루코오스의 2위 및 3위에 카르복실기를 도입한 CNC를 제조했다.
- [0161] 구체적으로는, 차아염소산나트륨 5수화물(후지 필름 와코준야쿠 주식회사 제조) 42.8 g에, 물, 6M 염산, 미수식 CNC(고형분량 1 g)을 가하고 교반하여, 농도 22%, pH 11.0의 수용액으로 했다. 상기 수용액을 30℃로 보온하면서, pH 11.0을 유지하기 위해 5M 수산화나트륨을 첨가하여, 2시간 스티러로 교반했다. 얻어진 액에 산화 환원 전위가 -100 mV 이하가 될 때까지 아황산나트륨을 가하고, 잔존하는 차아염소산나트륨을 환원하여 반응을 종료했다. 투석 튜브(재질 : 재생 셀룰로오스, 분획 분자량 : 3,500, Fisher Scientific사 제조)에 넣고, 1주간 투석을 행했다. 초음파 호모게나이저(LUH300, 야마토 과학 주식회사 제조)를 이용하여, 정진폭 제어 모드(출력 진폭 설정치 : 55%)로 3분간의 인터벌 운전(1분간 ON→ 1분간 OFF)을 행하여, 현탁액을 초음파 파쇄했다. 파쇄 처리 후의 현탁액을 원심 분리하여 상청을 회수하고, 카르복실기를 도입한 CNC를 제조했다.

- [0162] [실시예 14] (카르복실화 CNC 분산액의 조제)
- [0163] 상기 카르복실기를 도입한 CNC에, 고형분 농도가 1.0 wt%(실시예 14)가 되도록 증류수(오오츠카 증류수, 주식회사 오오츠카 제약 공장 제조)를 가하여, 카르복실화 CNC 분산액을 얻었다. 얻어진 분산액은, 121℃, 20분간의 고압 증기 멸균 처리를 행했다.
- [0164] [황산에스테르기를 도입한 CNC의 제조예]
- [0165] 선행문헌(Cellulose Commun, 2016, 23, 193-199)을 참고로, 황산에스테르기를 도입한 CNC를 제조했다.
- [0166] 구체적으로는, 목재 유래 미결정 셀룰로오스(나칼라이 테스크 주식회사) 10 g을 65% 황산 100 mL에 현탁하고, 45℃에서 60분간 교반했다. 증류수 200 mL를 가하고, 반응을 정지시켰다. 반응액을 원심 분리하여 상청을 디켄트로 버리고, 침전물에 증류수를 적량 가하여 격렬하게 진탕함으로써 완전히 현탁한 후, 다시 원심 분리했다. 원심 분리 후의 상청이 투명한 동안, 이 세정 공정을 반복했다. 원심 분리 후 상청이 탁한 상태가 되면 상청을 회수했다. 상청이 탁한 동안은 회수 공정을 계속하고, 탁함이 없어진 시점에서 회수를 종료했다. 회수한 CNC 현탁액을 투석막(MWC014000)에 넣고, 투석 외액이 중성이 될 때까지 투석했다. CNC 현탁액을 투석막에 넣은 채로 10% 농도의 폴리에틸렌글리콜(분자량 20000) 용액에 침지하고, 고형분 농도가 2% 정도가 될 때까지 농축했다.
- [0167] [실시예 15] (황산에스테르화 CNC 분산액의 조제)
- [0168] 상기 황산에스테르기를 도입한 CNC에, 고형분 농도가 1.0 wt%(실시예 15)가 되도록 증류수(오오츠카 증류수, 주식회사 오오츠카 제약 공장 제조)를 가하여, 황산에스테르화 CNC 분산액을 얻었다. 얻어진 분산액은, 121℃, 20분간의 고압 증기 멸균 처리를 행했다.
- [0169] [카르복시메틸기를 도입한 CNC의 제조예]
- [0170] 선행문헌(LWT-Food Science and Technology, 2017, 86, 318-326)을 참고로, 카르복시메틸기를 도입한 CNC를 제조했다.
- [0171] 구체적으로는, CNC 분말(Cellulose Lab사 제조) 1 g을 이소프로판올 100 mL에 현탁하고 교반했다. 12N 수산화나트륨 수용액 1 mL를 적하하고, 교반을 계속했다. 클로로아세트산 1.42 g을 이소프로판올 15 mL에 용해시켜 용액으로서 적하하고, 50℃에서 50분간 교반했다. 12N 수산화나트륨 수용액 1 mL를 적하하고, 60℃에서 1시간 더 교반했다. 90% 아세트산 수용액 0.5 mL를 적하하고, 중성으로 했다. 반응액이 실온으로 내려갈 때까지 정치했다. 키리아마 로트로 여과하고, 잔사를 80% 메탄올 75 mL로 2회 세정한 후, 메탄올 50 mL로 1회 세정했다. 45℃에서 24시간 건조시켜, 분말형의 카르복시메틸기를 도입한 CNC를 얻었다.
- [0172] [실시예 16] (카르복시메틸화 CNC 분산액의 조제)
- [0173] 상기 카르복시메틸기를 도입한 CNC를, 고형분 농도가 1.0 wt%(실시예 16)가 되도록 증류수(오오츠카 증류수, 주식회사 오오츠카 제약 공장 제조)에 용해시킨 후, 121℃, 20분간의 고압 증기 멸균 처리를 행했다.
- [0174] [비교예 4] (미수식 CNC 분산액의 조제)
- [0175] 셀룰로오스 마이크로피브릴의 표면에 화학 수식을 하지 않은 미수식 CNC로서, 시판하는 CNC(Cellulose Lab사 제조, 탈황산품, 고형분 농도 2.0 wt%)를 사용했다. 고형분 농도가 1.5 wt%(비교예 4)가 되도록 증류수를 가한 후, 고속 회전 믹서 처리를 행함으로써 균일한 미수식 CNC 분산액을 얻었다. 얻어진 분산액은, 121℃, 20분간의 고압 증기 멸균 처리를 행했다.
- [0176] [비교예 5] (4급 암모늄화 CNC 분산액의 조제)
- [0177] 셀룰로오스 마이크로피브릴 표면에 4급 암모늄기를 도입한 CNC로서, 시판하는 4급 암모늄화 CNC(Cellulose Lab사 제조, 고형분 농도 1.5 wt%)(비교예 5)를 사용했다. 고속 회전 믹서 처리 후, 121℃, 20분간의 고압 증기 멸균 처리를 행했다.
- [0178] [카르복실기를 도입한 키틴 NC의 제조예]
- [0179] Fan 등의 방법(Biomacromolecules 2008, 9, 192-198)을 참고로, 카르복실화 키틴 NC을 제조했다.
- [0180] 구체적으로는, 키틴 분말(후지 필름 와코준야쿠 주식회사 제조) 3 g에, 물 300 mL, 브롬화나트륨 0.3 g, TEMPO 시약 0.048 g을 가하고, 차아염소산나트륨 5수화물(유효 염소 39% 이상) 10.1 g을 첨가하여, 실온에서 반응을 시작했다. 반응 중에는, 0.5N 수산화나트륨 수용액을 적하하면서 분산액의 pH를 10으로 유지하고, 45분간 반응

시킨 후, 에탄올(99.5)을 10 mL 첨가하고, 산화 반응을 정지시켰다. 0.5N 수산화나트륨 수용액으로 반응액의 pH를 7.0 부근으로 조정 한 후, 원심 분리에 의해 상청을 제거했다. 남은 침전물에 초순수를 가하여 균일 분산될 때까지 교반하고, 원심 분리에 의해 상청을 제거하고, 동일한 조작을 3회 반복했다.

- [0181] 원심 분리에 의해 얻어진 침전물에 초순수 50 mL를 가하여 현탁한 후, 투석 튜브(재질 : 재생 셀룰로오스, 분획 분자량 : 3,500, Fisher Scientific사 제조)에 넣고, 5일간 투석했다. 초음파 호모게나이저(LUH300, 야마토 과학 주식회사 제조)를 이용하여, 정진폭 제어 모드(출력 진폭 설정치 : 55%)로 60분간의 인터벌 운전(1분간 ON→1분간 OFF)을 행하여, 현탁액을 초음파 파쇄했다. 파쇄 처리 후의 현탁액을 원심 분리하여 상청을 회수하고, 카르복실기를 도입한 키틴 NC를 제조했다.
- [0182] [실시에 17] (카르복실화 키틴 NC의 조제)
- [0183] 상기 카르복실기를 도입한 키틴 NC에, 고형분 농도가 1.0 wt%(실시에 17)가 되도록 증류수를 가한 후, 고속 회전 믹서 처리를 행함으로써 균일한 카르복실화 키틴 NC 분산액을 얻었다.
- [0184] [비교예 6] (미수식 키틴 NF 분산액의 조제)
- [0185] 키틴 마이크로피브릴의 표면에 화학 수식을 하지 않은 미수식 키틴 NF로서, 시판하는 키틴 NF(BiNF_i-s(등록상표), SFO-20002, 주식회사 스키노머신 제조, 고형분 농도 2.0 wt%)를 사용했다. 고형분 농도가 1.0 wt%(비교예 6)가 되도록 증류수를 가한 후, 고속 회전 믹서 처리를 행함으로써 균일한 미수식 키틴 NF 분산액을 얻었다. 얻어진 분산액은, 121℃, 20분간의 고압 증기 멸균 처리를 행했다.
- [0186] [비교예 7] (키토산 NF 분산액의 조제)
- [0187] 키토산 마이크로피브릴의 표면에 화학 수식을 하지 않은 키토산 NF로서, 시판하는 키토산 NF(BiNF_i-s(등록상표), EFO-20002, 주식회사 스키노머신 제조, 고형분 농도 2.0 wt%)를 사용했다. 고형분 농도가 1.0 wt%(비교예 7)가 되도록 증류수를 가한 후, 고속 회전 믹서 처리를 행함으로써 균일한 미수식 키토산 NF 분산액을 얻었다. 얻어진 분산액은, 121℃, 20분간의 고압 증기 멸균 처리를 행했다.
- [0188] 실시예 1~17 및 비교예 1~7의 분산액의 성질(형상, 작용기, 분산액의 점도)의 측정 결과를 표 1에 나타낸다.

[0189] [표 1]

No.	샘플의 명칭	형상		적용기			분산액의 점도			
		분류	섬유 길이 (nm)	섬유 직경 (nm)	극성	수식	농도 (mmol/g)	농도 (wt%)	25°C (mPa · s)	37°C
실시예1	카르복실화 CNF	섬유형	500~5000	3~4	음이온	카르복실기	2.0	0.2	45.3	39.8
실시예2								0.4	117	123
실시예3								0.8	734	684
실시예4								1.2	1176	1100
실시예5								0.8	807	680
실시예6								1.2	1759	1726
실시예7								0.8	907	963
비교예1	미수식 CNF	분자쇄	-	-	음이온	카르복실메틸기	3.9*	0.8	45.5	73.3
비교예2								0.8	41.1	30.2
비교예3								1.5	148	107
실시예8	카르복실화 CMC	결정형	140~200	5~20	음이온	카르복실기	1.2	0.1	0.91	0.74
실시예9								0.5	1.71	0.99
실시예10								1.0	2.34	1.38
실시예11								1.5	2.43	2.00
실시예12								2.0	3.38	2.77
실시예13								2.0	36.9	36.5
실시예14								1.0	1.45	1.41
실시예15	황산에스터화 CNF	결정형	140~200	5~20	음이온	황산에스터기	0.19	1.0	1.34	1.26
실시예16								1.0	1.33	1.13
비교예4								1.5	2.97	2.51
비교예5								1.5	41.7	36.9
실시예17								1.4	1.65	1.27
비교예6								1.0	108	109
비교예7								1.0	12.1	24.2
비교예8	미수식 카틴	섬유형	500~5000	10~50	음이온	-	-	1.0	108	109
비교예9	카토산 NF	섬유형	500~5000	20~50	음이온	-	-	1.0	12.1	24.2

* 에테르화도(0.82)를 농도(mmol/g)로 환산하여 기재

[0190]

[0191]

[실시예 18] (마우스 유착 모델을 이용한 카르복실화 CNF 분산액의 유착 방지 효과-미수식 CNF 분산액 및 CMC 용액과의 비교)

[0192]

(시험 방법)

[0193]

6~7 주령의 BALB/cA Jc1계 수컷 마우스(일본 클리어 주식회사 제조)를 이용하여, 케타민·자일라진 혼합 마취 하에 개복한 후, 맹장을 노출시켰다. 맹장의 장간막 반대측의 1개소를, 바이폴라 코아글레이션 포셉스(E4052-CT, 코비디언 재팬 주식회사 제조)를 이용하여 5 W의 출력(SurgiStat, 코비디언 재팬 주식회사 제조)으로 1초간 소작(燒灼)했다. 그 후, 카르복실화 CNF 분산액(실시예 3), 미수식 CNF 분산액(비교예 1), 또는 CMC 용액(비교예 2)을 0.25 mL/body로 복강 내에 적하 투여하고, 폐복했다. 대조군은 동량의 생리 식염액으로 했다. 한편, 본 시험 방법은, Kosaka 등의 방법(Nature Medicine 2008, Vol.14, No.4, 437-441)을 참고로 했다. 시술 후 7일째에 시험군을 은닉한 상태로, 맹장 소작부와 다른 장기의 유착을 하기의 6단계의 스코어로 평가했다. 군마다, 유착 스코어의 평균치±표준 오차를 산출했다.

[0194]

스코어 0 : 유착없음

- [0195] 스코어 1 : 1개소의 얇은 막형의 유착
- [0196] 스코어 2 : 2개소 이상의 얇은 막형의 유착
- [0197] 스코어 3 : 국소적으로 두꺼운 유착
- [0198] 스코어 4 : 과중형으로 부착된 두꺼운 유착 또는 2개소 이상의 국소적으로 두꺼운 유착
- [0199] 스코어 5 : 매우 두껍고 혈관신생도 보이는 유착 또는 2개소 이상의 과중형으로 부착된 두꺼운 유착
- [0200] (시험 결과)
- [0201] 유착 평가의 결과를 도 2에 도시했다. 카르복실화 CNF 분산액은, 대조군과 비교하여 명확하게 유착 스코어를 저감했다. 한편, 미수식 CNF 분산액 및 CMC 용액은 유착 스코어를 저감하지 않았다.
- [0202] 이러한 결과로부터, 분산액 중의 셀룰로오스가 마이크로피브릴 구조(셀룰로오스 분자쇄의 집합체)를 갖는 섬유형인 것, 또한, 그 표면이 카르복실기에 수식되어 있는 것에 의해 유착 방지 작용이 얻어진다는 것을 알았다.
- [0203] [실시에 19] (마우스 유착 모델을 이용한 카르복실화 CNC 분산액의 유착 방지 효과-미수식 CNC 분산액, 4급 암모늄화 CNC 분산액, 및 CMC 용액과의 비교)
- [0204] (시험 방법)
- [0205] 실시예 18과 동일한 방법 및 조건으로 시험을 행했다. 카르복실화 CNC 분산액(실시에 11), 미수식 CNC 분산액(비교예 4), 4급 암모늄화 CNC 분산액(비교예 5) 또는 CMC 용액(비교예 3)을 0.25 mL/body로 투여했다. 대조군은 동량의 생리 식염액으로 했다.
- [0206] (시험 결과)
- [0207] 유착 평가의 결과를 도 3에 도시했다. 카르복실화 CNC 분산액은, 대조군과 비교하여 명확하게 유착 스코어를 저감했다. 한편, 미수식 CNC 분산액, 4급 암모늄화 CNC 분산액 및 CMC 용액은 유착 스코어를 저감하지 않았다.
- [0208] 이러한 결과로부터, 분산액 중의 셀룰로오스가 마이크로피브릴 구조를 갖는 결정형인 것, 또한, 그 표면이 카르복실기에 수식되어 있는 것에 의해 유착 방지 작용이 얻어진다는 것을 알았다. 한편, 4급 암모늄화한 CNC 분산액에서는 유착 방지 효과가 보이지 않았기 때문에, 마이크로피브릴 표면의 수식 작용기를, 양이온성이 아니라 음이온성으로 하는 것이 중요하다고 추찰되었다.
- [0209] [실시에 20] (랫 소장 유착 모델을 이용한 음이온화 CNF 분산액의 유착 방지 효과-미수식 CNF 분산액과의 비교)
- [0210] (시험 방법)
- [0211] 7~8주령의 Cr1 : CD(SD)계 수컷 랫(일본 찰스리버 주식회사)를 이용하여, 케타민·자일라진 혼합 마취 하에 개복하여, 정소 상체 주위 지방을 절제했다. 회장부를 체외에 노출시키고, 맹장으로부터 10 cm 범위의 소장을 손가락에 감은 건조 거즈로 일혈이 인정을 보일 정도로 찢아냈다. 장기를 복강 내로 되돌리고, 생리 식염액 10 mL를 이용하여 복강 내를 세정했다. 세정 후의 잔액은 가능한 한 흡인 제거했다. 그 후, 카르복실화 CNF 분산액(실시에 3), 인산에스테르화 CNF 분산액(실시에 5), 황산에스테르화 CNF 분산액(실시에 7), 또는 미수식 CNF 분산액(비교예 1)을 2 mL/body로 복강 내에 적하 투여하고, 폐복했다. 대조군은 동량의 생리 식염액으로 했다. 한편, 본 시험 방법은, 야마우치 등의 방법(일본특허공개 평7-101866호)을 참고로 했다. 시술 후 7일째에 시험군을 은닉한 상태로, 장관을 포함하는 복강 내의 광범위하게 형성되는 유착의 길이를 측정했다. 군마다 유착의 길이(mm)의 평균치±표준 오차를 산출했다.
- [0212] (시험 결과)
- [0213] 유착 평가의 결과를 도 4에 도시했다. 카르복실화 CNF 분산액, 인산에스테르화 CNF 분산액 및 황산에스테르화 CNF 분산액은, 대조군과 비교하여 모두 명확하게 유착의 길이를 저감했다. 한편, 미수식 CNF 분산액은 유착의 길이를 저감하지 않았다.
- [0214] 이러한 결과로부터, 셀룰로오스 나노섬유의 마이크로피브릴 표면의 화학 수식은, 카르복실기에 한정되지 않고, 인산에스테르기나 황산에스테르기와 같은 음이온성 작용기로 치환함으로써 유착 방지 작용이 얻어진다는 것을 알았다.

- [0215] [실시예 21] (래트 소장 유착 모델을 이용한 각종 음이온화 CNC 분산액의 유착 방지 효과-생리 식염액과의 비교)
- [0216] (시험 방법)
- [0217] 실시예 20과 동일한 방법 및 조건으로 시험을 행했다. 카르복실화 CNC 분산액(실시예 14, 글루코오스의 2위 및 3위의 수산기를 카르복실기로 수식), 황산에스테르화 CNC 분산액(실시예 15), 또는 카르복시메틸화 CNC 분산액(실시예 16)을 2 mL/body로 투여했다. 대조군은 각각 동량의 생리 식염액으로 했다.
- [0218] (시험 결과)
- [0219] 유착 평가의 결과를 도 5에 도시했다. 카르복실화 CNC 분산액, 황산에스테르화 CNC 분산액 및 카르복시메틸화 CNC 분산액은, 대조군과 비교하여 모두 유착의 길이를 저감했다.
- [0220] 이러한 결과로부터, 셀룰로오스 나노결정의 마이크로피브릴 표면의 화학 수식은, 카르복실기에 한정되지 않고, 황산에스테르기나 카르복시메틸기와 같은 음이온성 작용기로 치환함으로써 유착 방지 작용이 얻어진다는 것을 알았다. 또한, 글루코오스의 2위 및 3위의 수산기를 카르복실기로 수식한 CNC(실시예 14) 및 이후에 실시예 23에 나타내는 바와 같이 글루코오스의 6위의 수산기를 카르복실기로 수식한 CNC(실시예 10)는 모두 유착의 길이를 저감하고 있기 때문에, 유착 방지 작용에 있어서 카르복실기의 수식 위치에 선택성은 없다는 것을 알았다.
- [0221] [실시예 22] (래트 소장 유착 모델을 이용한 카르복실화 CNF 분산액의 유착 방지 효과-농도 의존성)
- [0222] (시험 방법)
- [0223] 실시예 20과 동일한 방법 및 조건으로 시험을 행했다. 0.2 wt%(실시예 1), 0.4 wt%(실시예 2) 및 0.8 wt%(실시예 3)의 카르복실화 CNF 분산액을 2 mL/body로 투여했다. 대조군은 동량의 생리 식염액으로 했다.
- [0224] (시험 결과)
- [0225] 유착 평가의 결과를 도 6에 도시했다. 대조군과 비교하여 0.2 wt%, 0.4 wt% 및 0.8 wt%의 농도에 있어서 유착의 길이를 저감했다. 또한, 0.4 wt% 및 0.8 wt%의 농도에 있어서는 유의미하게 유착의 길이를 저감했다.
- [0226] [실시예 23] (래트 소장 유착 모델을 이용한 카르복실화 CNC 분산액의 유착 방지 효과-농도 의존성)
- [0227] (시험 방법)
- [0228] 실시예 20과 동일한 방법 및 조건으로 시험을 행했다. 0.1 wt%(실시예 8), 0.5 wt%(실시예 9), 1.0 wt%(실시예 10), 1.5 wt%(실시예 11) 및 2.0 wt%(실시예 12)의 카르복실화 CNC 분산액을 2 mL/body로 투여했다. 대조군은 동량의 생리 식염액으로 했다.
- [0229] (시험 결과)
- [0230] 유착 평가의 결과를 도 7에 도시했다. 대조군과 비교하여 0.1~2.0 wt%의 모든 농도에서 유착의 길이를 저감했다. 또한, 1.5 및 2.0 wt%에서는 유의미하게 유착의 길이를 저감했다.
- [0231] [실시예 24] (래트 소장 유착 모델을 이용한 카르복실화 CNF 분산액과 카르복실화 CNC 분산액의 유착 방지 효과의 비교)
- [0232] (시험 방법)
- [0233] 실시예 20과 동일한 방법 및 조건으로 시험을 행했다. 1.2 wt%의 카르복실화 CNF 분산액(실시예 4)과 1.2 wt%의 카르복실화 CNC(실시예 13) 분산액을 2 mL/body로 투여했다. 대조군은 동량의 생리 식염액으로 했다.
- [0234] (시험 결과)
- [0235] 유착 평가의 결과를 도 8에 도시했다. 카르복실화 CNF 분산액 및 카르복실화 CNC 분산액은, 대조군과 비교하여 모두 유착의 길이를 저감하고, 카르복실화 CNC 분산액은, 카르복실화 CNF 분산액에 대하여 유의미하게 유착의 길이를 저감했다.
- [0236] 이러한 결과로부터, 유착 방지의 효과가 보다 향상되는 관점에서, 카르복실화 CNF보다 카르복실화 CNC가 더욱 바람직하다는 것을 알았다.
- [0237] [실시예 25] (래트 소장 유착 모델을 이용한 카르복실화 키틴 NC 분산액의 유착 방지 효과-미수식 키틴 NF 분산

액, 키토산 NF 분산액과의 비교)

- [0238] (시험 방법)
- [0239] 실시예 20과 동일한 방법 및 조건으로 시험을 행했다. 카르복실화 키틴 NC 분산액(실시예 17), 미수식 키틴 NF 분산액(비교예 6), 또는 키토산 NF 분산액(비교예 7)을 2 mL/body로 투여했다. 대조군은 동량의 생리 식염액으로 했다.
- [0240] (시험 결과)
- [0241] 유착 평가의 결과를 도 9에 도시했다. 카르복실화 키틴 NC 분산액은, 대조군과 비교하여 명확하게 유착의 길이를 저감했다. 한편, 미수식 키틴 NF 분산액은 유착의 길이를 저감하지 않았다. 양이온성의 키토산 NF 분산액에서는, 분명한 유착의 악화가 보였다(10예 중 6예에서 다수의 장기가 얽힌 괴상의 유착을 형성했기 때문에 유착의 길이를 정확하게 측정할 수 없었다. 따라서, 유착의 길이의 평균을 구하는 것은 불가능했다).
- [0242] 이러한 결과로부터, 셀룰로오스와 마찬가지로, 키틴의 마이크로피브릴 표면이 카르복실기에 수식되어 있는 것의 의해 유착 방지 작용이 얻어진다는 것을 알았다.
- [0243] [실시예 26] (토끼 아킬레스건 유착 모델을 이용한 음이온화 CNF 분산액의 유착 방지 효과)
- [0244] (시험 방법)
- [0245] 11주령의 Kbl : JW계 수컷 토끼(키타야마 라베스 주식회사 제조)를 이용하여, 케타민·자일라진 혼합 마취 하에 아킬레스건(가자미근) 주위의 피부를 면도한 후, 전용 장구와 깁스(스리엠 재팬 주식회사 제조)를 이용하여 무릎 관절을 90°, 발목 관절을 180°로 고정했다. 동물을 복와위로 고정하고, 발목 주위의 피부를 포비돈 요오드(Meiji Seika 파마 주식회사 제조) 및 소독용 에탄올(후지 필름 와코준야쿠 주식회사)로 교대로 닦아내어 충분히 소독했다. 처치부의 피부를 2.5 cm 절개하고, 2 cm의 주위 조직을 절제하여, 가자미근을 단리했다. 건을 메스로 절단한 후, 5-0 봉합사를 이용하여 단결찰 및 Modified-Kessler법으로 봉합했다. 출혈이 없는 것을 확인한 후, 시술 부위를 생리 식염액으로 세정했다. 카르복실화 CNF 분산액(실시예 4) 또는 인산에스테르화 CNF 분산액(실시예 6)을 0.30 mL/body로 시술 부위에 적하 투여하여 폐창했다. 대조군은 동량의 생리 식염액으로 했다. 피부를 3-0 나일론사로 봉합했다. 폐창부에 의료 탈지면(큐어레트, 가와모토 산업 주식회사 제조)을 놓고, 그 위에 깁스용 붕대(올텍스, 무라나카 의료기 주식회사 제조)로 덮었다. 대퇴부로부터 손끝까지 깁스로 고정하고, 그 위에 신축 붕대(엘라스토포어, 니치반 주식회사 제조)로 깁스를 보호했다. 시술 후 14일째에 시험군을 은닉한 상태로, 가자미근의 처치 범위 2 cm를 5개의 영역으로 나누어, 각각의 영역의 유착을 하기 5단계의 스코어로 평가했다. 5개의 영역의 합계를 개체 대표값으로 하고, 군마다 유착 스코어의 평균치±표준 오차를 산출했다.
- [0246] 스코어 0 : 유착없음
- [0247] 스코어 1 : 용이하게 무딘 박리 가능
- [0248] 스코어 2 : 무딘 박리 가능
- [0249] 스코어 3 : 일부에 예리한 박리를 요한다
- [0250] 스코어 4 : 전부에 예리한 박리를 요한다
- [0251] (시험 결과)
- [0252] 유착 평가의 결과를 도 10에 도시했다. 카르복실화 CNF 분산액 및 인산에스테르화 CNF 분산액은, 대조군과 비교하여 유착 스코어를 저감했다.
- [0253] 이러한 결과로부터, 음이온화 CNF는, 복부 장기의 유착 방지에 한정되지 않고, 수족의 건에 있어서도 유착 방지 작용을 발휘한다는 것을 알았다.

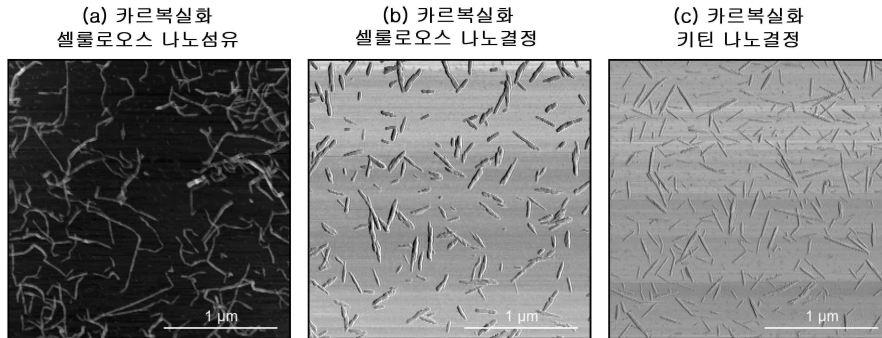
산업상 이용가능성

- [0254] 본 발명의 유착 방지제는, 유착을 방지하는 부위에 적용하는 것에 의해 효과적으로 유착을 방지할 수 있다.

도면

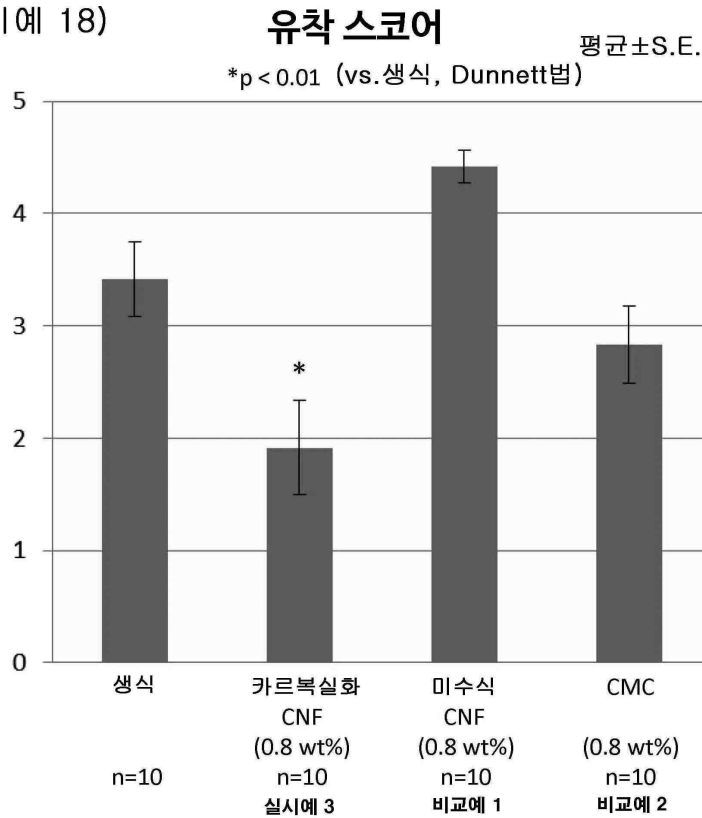
도면1

도 1



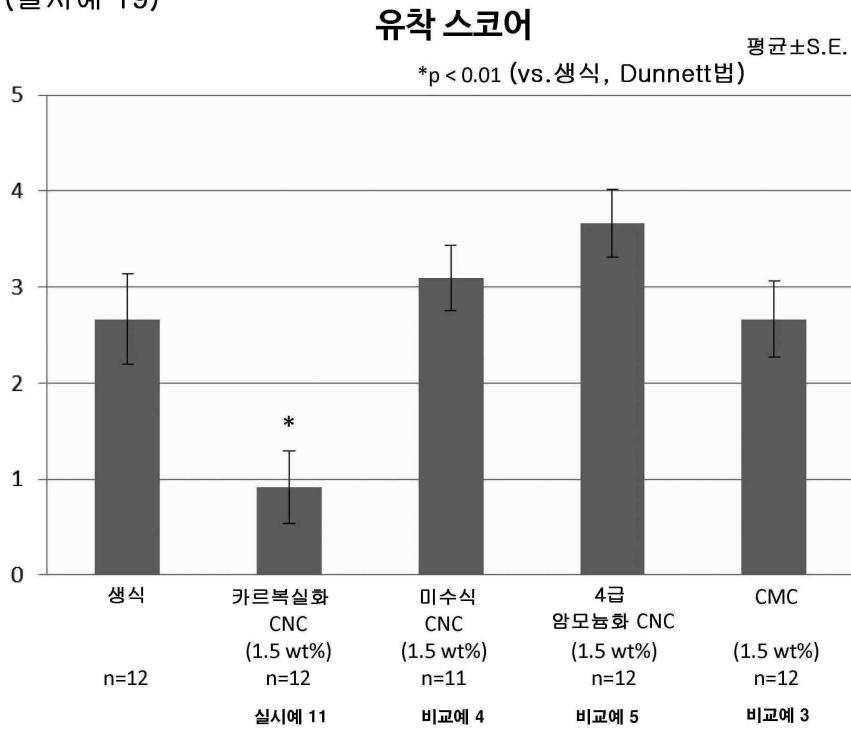
도면2

도 2 (실시예 18)



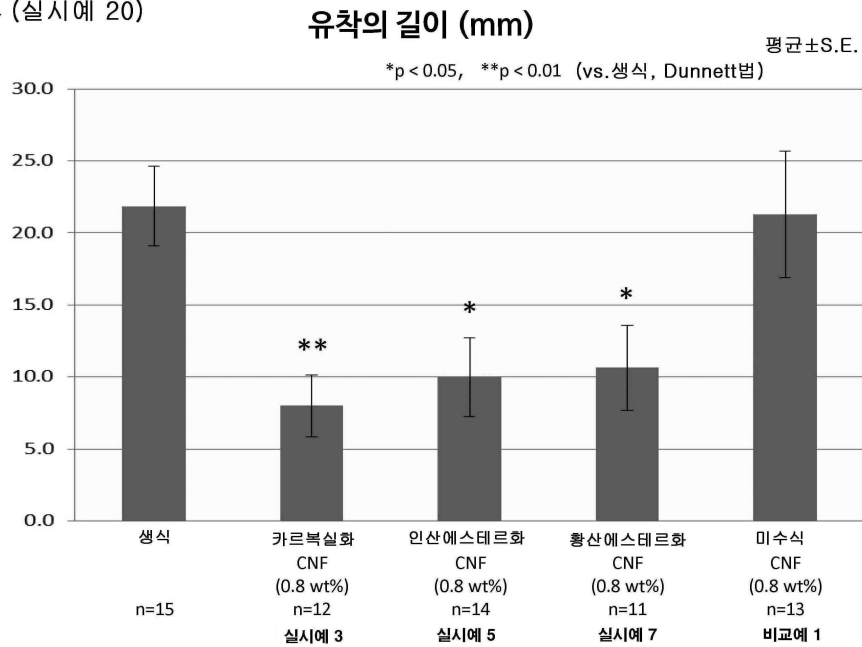
도면3

도 3 (실시에 19)



도면4

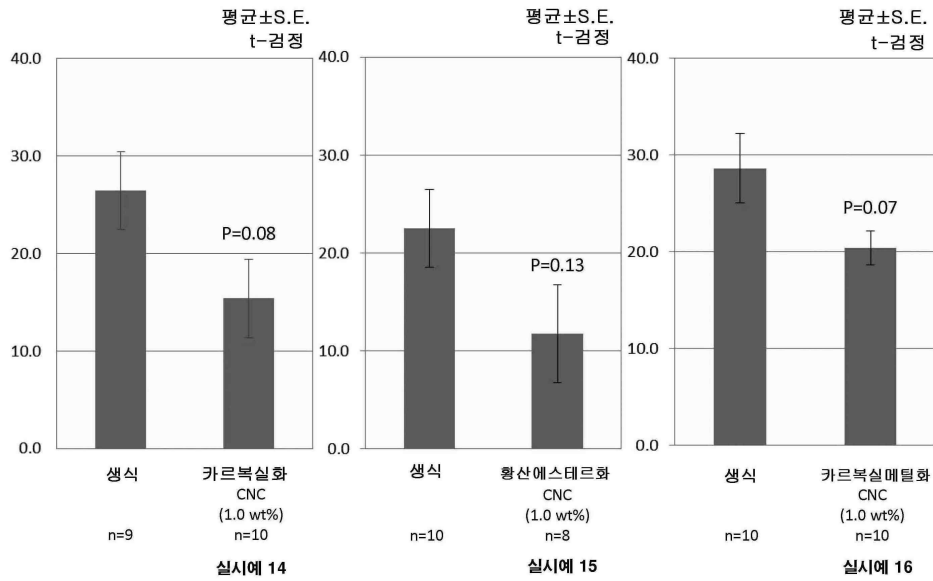
도 4 (실시에 20)



도면5

도 5 (실시에 21)

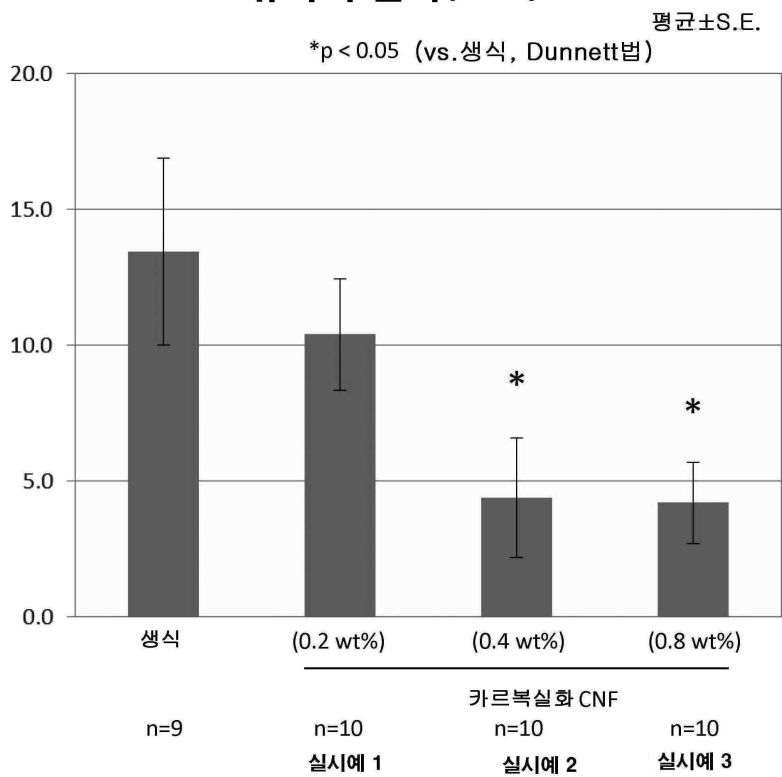
유착의 길이(mm)



도면6

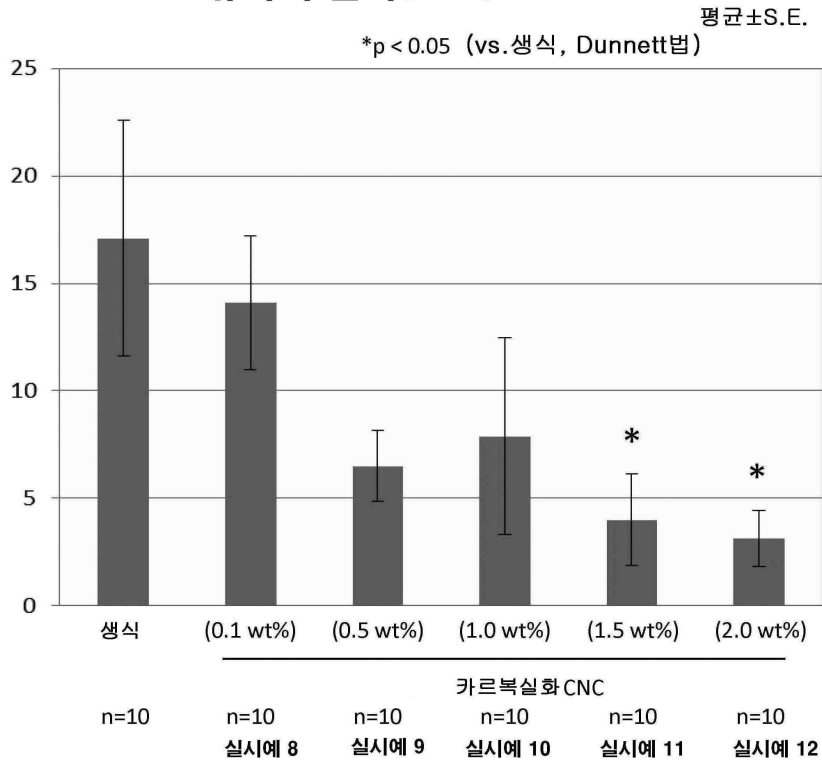
도 6 (실시에 22)

유착의 길이(mm)



도면7

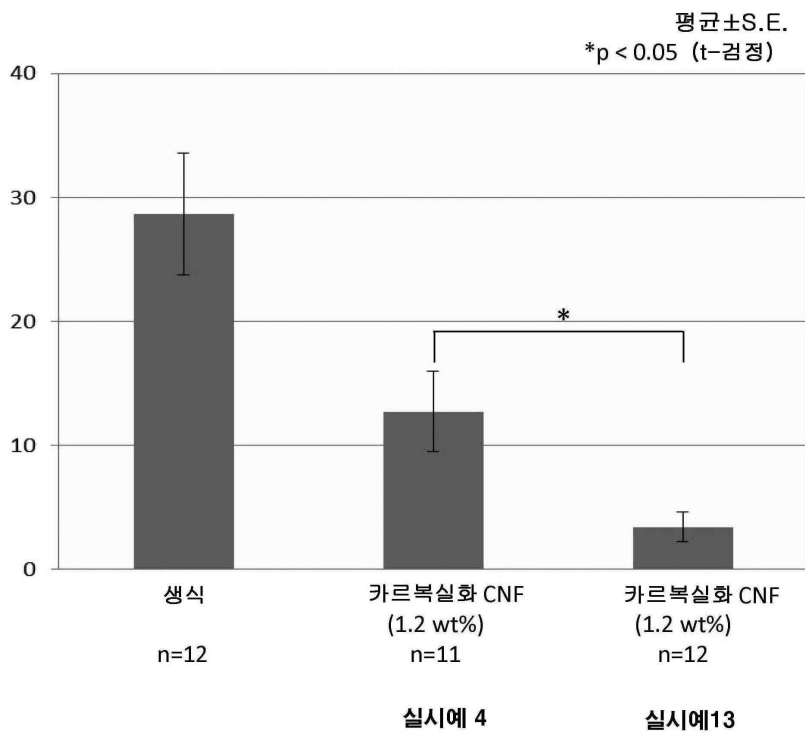
도 7 (실시예 23) 유착의 길이(mm)



도면8

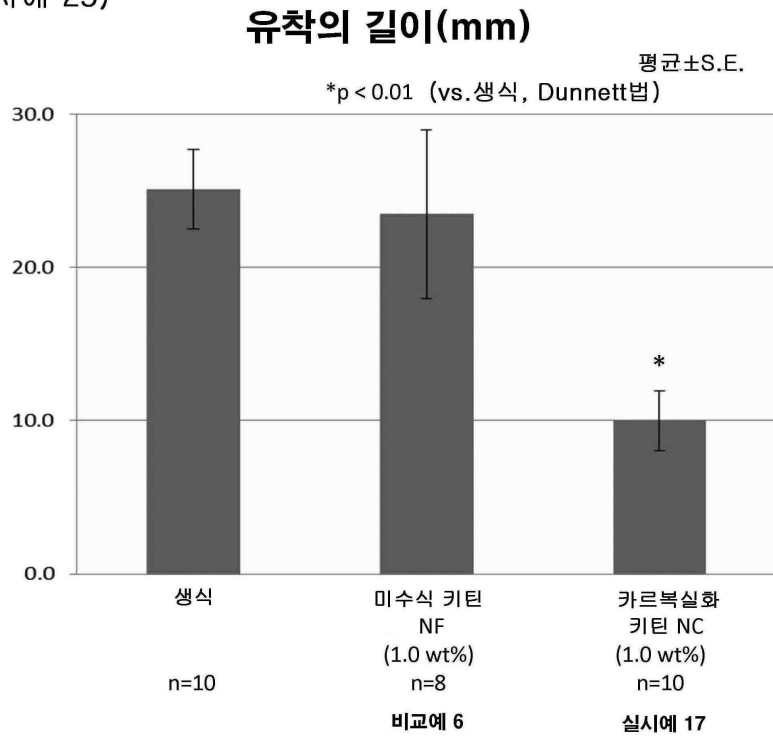
도 8 (실시예 24)

유착의 길이(mm)



도면9

도 9 (실시에 25)



도면10

도 10 (실시에 26)

