

(12) 특허협력조약에 의하여 공개된 국제출원

(19) 세계지식재산권기구  
국제사무국

(43) 국제공개일  
2016년 10월 20일 (20.10.2016)



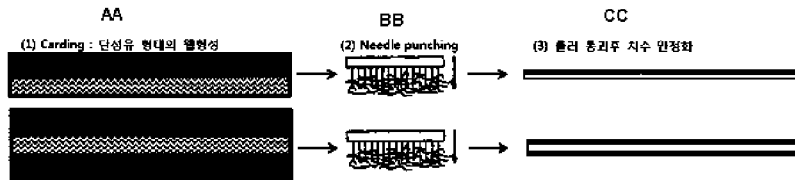
(10) 국제공개번호  
WO 2016/167560 A1

- (51) 국제특허분류:  
A61K 9/70 (2006.01) A61K 38/39 (2006.01)  
A61K 47/30 (2006.01) A61K 38/01 (2006.01)  
A61K 38/48 (2006.01) A61K 31/717 (2006.01)  
A61K 38/36 (2006.01)
- (21) 국제출원번호: PCT/KR2016/003872
- (22) 국제출원일: 2016년 4월 14일 (14.04.2016)
- (25) 출원언어: 한국어
- (26) 공개언어: 한국어
- (30) 우선권정보:  
10-2015-0053041 2015년 4월 15일 (15.04.2015) KR
- (71) 출원인: 주식회사 삼양바이오팜 (SAMYANG BIOPHARMACEUTICALS CORPORATION) [KR/KR]; 03129 서울시 종로구 종로 33길 31, Seoul (KR).
- (72) 발명자: 김현균 (KIM, Hyun Kyoon); 34195 대전시 유성구 동서대로 725, 1202 동 1302호, Daejeon (KR). 김진수 (KIM, Jin Su); 21335 인천시 부평구 갈월서로 26, 3동 601호, Incheon (KR). 윤혜성 (YOON, Hye Sung); 34049 대전시 유성구 엑스포로 448, 305동 601호, Daejeon (KR). 김준배 (KIM, Jun Bae); 34049 대전시 유성구 엑스포로 448, 304동 1402호, Daejeon (KR). 여규동 (YEO, Guw Dong); 34048 대전시 유성구 엑스포로 501, 107동 402호, Daejeon (KR).
- (74) 대리인: 특허법인 한성 (HANSUNG INTELLECTUAL PROPERTY); 06233 서울시 강남구 강남대로 84길 23, 4층, Seoul (KR).
- (81) 지정국 (별도의 표시가 없는 한, 가능한 모든 종류의 국내 권리의 보호를 위하여): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JP, KE, KG, KN, KP, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.
- (84) 지정국 (별도의 표시가 없는 한, 가능한 모든 종류의 역내 권리의 보호를 위하여): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), 유라시아 (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), 유럽 (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

- 공개:
- 국제조사보고서와 함께 (조약 제 21 조(3))
  - 청구범위 보정서와 함께 (조약 제 19 조(1))

(54) Title: MULTIFUNCTIONAL HEMOSTATIC AGENT AND METHOD FOR PREPARING SAME

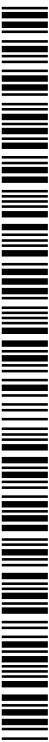
(54) 발명의 명칭: 다기능성 지혈제 및 그 제조 방법



AA ... Carding: Monofilament type web formation  
 BB ... Needle punching  
 CC ... Dimensional stabilization after passing through rollers

(57) Abstract: Provided is a non-woven fabric type composite hemostatic agent, obtained by overlapping (i) at least one web of a first polymer selected from the group consisting of biodegradable polymers, oxidative regeneration cellulose, and alkali metal salt neutralizers of oxidative regeneration cellulose and (ii) at least one web of a second polymer selected from the group consisting of oxidative regeneration cellulose and alkali metal salt neutralizers thereof, followed by needle punching, compressing, and integrating.

(57) 요약서: (i) 생분해성 고분자, 산화 재생 셀룰로스 및 산화 재생 셀룰로스의 알칼리금속염 중화물로 이루어진 균으로부터 선택되는 제 1 고분자의 웹 하나 이상 및 (ii) 산화 재생 셀룰로스 및 그 알칼리금속염 중화물로 이루어진 균으로부터 선택되는 제 2 고분자의 웹 하나 이상을 겹쳐서 니들펀칭 (needle punching)한 후 압착하여 일체화시킨 부직포 형태의 복합 지혈제가 제공된다.



WO 2016/167560 A1

## 명세서

### 발명의 명칭: 다기능성 지혈제 및 그 제조 방법

#### 기술분야

- [1] 본 발명은 다기능성 지혈제 및 그 제조 방법에 관한 것으로서, 보다 상세하게는, (i) 생분해성 고분자, 산화 재생 셀룰로스 및 산화 재생 셀룰로스의 알칼리금속염 중화물로 이루어진 군으로부터 선택되는 제1 고분자의 웹 하나 이상 및 (ii) 산화 재생 셀룰로스 및 그 알칼리금속염 중화물로 이루어진 군으로부터 선택되는 제2 고분자의 웹 하나 이상을 겹쳐서 니들펀칭(needle punching)한 후 압착하여 일체화시킨 부직포 형태의 복합 지혈제로서, 지혈 효과와 유착 방지 기능을 동시에 갖는 다기능성 지혈제 및 그 제조방법에 관한 것이다.

#### 배경기술

- [2] 흡수성 직물 또는 편물인 산화 재생 셀룰로스(Oxidized regenerated cellulose, ORC)를 포함하는 지혈제는 생체 내의 혈액 응고 캐스케이드 (Coagulation cascade)에 참여하지 않고, 출혈부위의 혈액과 접촉하게 되면 부풀게 되어(swelling) 일종의 '코르크(Cork) 마개'역할을 하여 출혈부위를 뒤덮고, 혈액 응고(Clot formation)에 스캐폴드(scaffold)를 제공하게 되고, 혈관 주위의 조직을 수축시켜서 지혈작용을 하게 된다(A New Surgical Absorbable Hemostatic Agent; American Journal of Surgery, Volume 100, 439-446, September 1960).
- [3] 또한, 산화 재생 셀룰로스에 있는 카르복시기(-COOH)에 있는 활성 수소를 알칼리금속(예: 나트륨(Na))으로 치환시킨 중화물인 산화 재생 셀룰로스-알칼리금속 염(예: ORC-Na)은 기존의 산화 재생 셀룰로스보다 혈액을 빨아들이는 능력이 향상되어 좀더 우수한 지혈효과를 가지게 된다.
- [4] 한편, 생체적합성, 생분해성 고분자 물질을 편물(knit) 형태로 제조한 뒤, 여기에 지혈효과를 강화하는 성분인 트롬빈(Thrombin), 피브리노겐(Fibrinogen), 카복시메틸셀룰로스(CMC), 콜라겐(Collagen), 젤라틴(Gelatin) 등을 분산, 도포하여 지혈효과를 나타내는 기술이 있다. 그러나, 산화 재생 셀룰로스에 직접 트롬빈과 피브리노겐 등을 도포하는 경우, 재생 셀룰로스가 지혈작용시 산성(acidic)을 띠게 되어 트롬빈과 피브리노겐 등의 활성을 변성시키는 문제점이 발생할 수 있으며, 이러한 변성을 막기 위해서는 폴리사카라이드 같은 흡수성 발포제를 함께 사용해야 하는 단점이 있다.
- [5] 또한, 국제공개특허 WO2006/044882호 및 WO2007/117237호에는 생분해성 고분자의 부직포 층과 산화 재생 셀룰로스의 직물 또는 편물 층으로 이루어진 다층 구조의 지혈제가 개시되어 있다. 이것은 산화 재생 셀룰로스를 직물 또는 편물 형태로, 생분해성 고분자를 부직포 형태로, 각각 별도로 제조한 후 결합시켜 제조되는 다층 구조의 지혈제이다. 그러나, 이러한 다층 구조 지혈제의 경우, 용매에 여러 번 침지시키거나 건조하는 공정이 요구되어 전체적으로

공정이 복잡하며 지혈 및 유착 방지 효과가 충분치 않은 단점이 있다.

## 발명의 상세한 설명

### 기술적 과제

- [6] 본 발명은 상기한 종래기술의 문제점을 해결하고자 한 것으로, 향상된 지혈 효과와 유착 방지 기능을 동시에 가지며, 일체형 구조로서 치수 안정성도 우수한 다기능성 지혈제 및 그 제조방법을 제공하는 것을 기술적 과제로 한다.

### 과제 해결 수단

- [7] 상기한 기술적 과제를 해결하고자 본 발명은,
- [8] (i) 생분해성 고분자, 산화 재생 셀룰로스 및 산화 재생 셀룰로스의 알칼리금속염 중화물로 이루어진 균으로부터 선택되는 제1 고분자의 웹 하나 이상 및 (ii) 산화 재생 셀룰로스 및 그 알칼리금속염 중화물로 이루어진 균으로부터 선택되는 제2 고분자의 웹 하나 이상을 겹쳐서 니들펀칭(needle punching)한 후 압착하여 일체화시키고,
- [9] 상기 (i) 및 (ii)의 고분자 웹은 서로 상이한 지혈 또는 유착방지 효과를 갖는 것인, 부직포 형태의 일체형 복합 지혈제를 제공한다.
- [10] 본 발명의 또 다른 측면에 따르면
- [11] (i) 생분해성 고분자, 산화 재생 셀룰로스 및 산화 재생 셀룰로스의 알칼리금속염 중화물로 이루어진 균으로부터 선택되는 제1 고분자의 웹 하나 이상, (ii) 산화 재생 셀룰로스 및 그 알칼리금속염 중화물로 이루어진 균으로부터 선택되는 제2 고분자의 웹 하나 이상, 및 (iii) 산화 재생 셀룰로스 및 그 알칼리금속염 중화물로 이루어진 균으로부터 선택되는 제3 고분자의 웹 하나 이상을 겹쳐서 니들펀칭(needle punching)한 후 압착하여 일체화시키고,
- [12] 상기 (i), (ii) 및 (iii)의 고분자 웹은 서로 상이한 지혈 또는 유착방지 효과를 갖는 것인, 부직포 형태의 일체형 복합 지혈제를 제공한다.
- [13] 본 발명의 또 다른 측면에 따르면
- [14] 생분해성 고분자의 웹 하나 이상과 산화 재생 셀룰로스의 웹 하나 이상;
- [15] 생분해성 고분자의 웹 하나 이상과 산화 재생 셀룰로스의 알칼리금속염 중화물의 웹 하나 이상;
- [16] 산화 재생 셀룰로스의 웹 하나 이상과 그의 알칼리금속염 중화물의 웹 하나 이상;
- [17] 서로 상이한 산화도를 갖는 2 이상의 산화 재생 셀룰로스 또는 그 알칼리금속염 중화물의 웹; 또는
- [18] 생분해성 고분자의 웹 하나 이상, 산화 재생 셀룰로스의 웹 하나 이상 및 산화 재생 셀룰로스의 알칼리금속염 중화물의 웹 하나 이상을 겹쳐서 니들펀칭(needle punching)한 후 압착하여 일체화시킨 것을 특징으로 하는 부직포 형태의 일체형 복합 지혈제를 제공한다.
- [19] 본 발명의 또 다른 측면에 따르면

- [20] (1) (i) 생분해성 고분자, 산화 재생 셀룰로스 및 그 알칼리금속염 중화물로 이루어진 군으로부터 선택되는 제1 고분자의 웹 하나 이상과 (ii) 산화 재생 셀룰로스 및 그 알칼리금속염 중화물로 이루어진 군으로부터 선택되는 제2 고분자의 웹 하나 이상을 겹쳐서 니들펀칭하는 단계; 및
- [21] (2) 상기 (1)단계의 결과물을 압착하는 단계:
- [22] 를 포함하고, 상기 (i) 및 (ii)의 고분자 웹은 서로 상이한 지혈 또는 유착 방지 효과를 갖는 일체형 복합 지혈제의 제조방법이 제공된다.

### 발명의 효과

- [23] 본 발명은 ORC의 낮은 pH를 차폐하는 기능을 수행하기 위하여 생분해성 고분자 단섬유 웹 및/또는 ORC 중화물 단섬유 웹을 사용하고, 지혈 촉진 물질로 트롬빈, 피브리노겐 뿐만 아니라, 콜라겐, 젤라틴 등의 물질을 사용하며, 지혈 촉진 물질을 생분해성 고분자 및/또는 ORC 중화물 단섬유 웹에 침지나 파우더 도포 등을 통해 적용하여, 지혈 및 유착방지 기능이 강화된 단일 부직포 형태의 다기능성 지혈제를 제공한다.
- [24] 본 발명의 지혈제는 기존의 지혈재료들보다 현저히 향상된 지혈 효과 및 유착 방지 효과를 동시에 나타낸다. 따라서 본 발명의 지혈제를 출혈부위에 적용하면, 탁월한 지혈효과는 물론 출혈 부위와 주변 장기 내지 조직들이 유착되는 것을 방지하여 상처치유를 촉진하는 효과를 나타낸다.
- [25] 또한, 본 발명에 따르면, i) 단섬유 부직포 배트 상태에서 이소프로판올(IPA) 세척과 고온 오븐 건조를 하지 않아 형태 안정성이 우수하고, ii) 니들펀칭 후 응용에 여러 번 침지시키거나 건조하는 공정이 필요 없어 공정을 간소화할 수 있다.

### 도면의 간단한 설명

- [26] 도 1은 본 발명에 따른 지혈제 제조방법의 일 구체예를 모식도로 나타낸 것이다.

### 발명의 실시를 위한 최선의 형태

- [27] 이하, 본 발명을 더욱 상세히 설명한다.
- [28] 본 발명의 지혈제에 있어서, 생분해성 고분자로는 생체적합성 및 생분해성을 갖춘 통상의 고분자 물질이 사용될 수 있으며, 바람직하게는 락트산-글리콜산 공중합체(PGLA), 폴리글리콜산(PGA), 폴리(1,4-디옥산-2-온)(PDO), 폴리카프로락톤(PCL), 폴리글리콜산-폴리카프로락톤(PGA-PCL) 공중합체 및 이들의 혼합물로 이루어진 군으로부터 선택된 것이 사용될 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다.
- [29] 본 발명의 일 구체예에 따르면, 생분해성 고분자로 락트산-글리콜산 공중합체(PGLA), 폴리글리콜산(PGA), 폴리(1,4-디옥산-2-온)(PDO), 폴리카프로락톤(PCL), 폴리글리콜산-폴리카프로락톤(PGA-PCL) 공중합체 또는 이들의 혼합물이 사용될 수 있다.

- [30] 바람직하게는, 상기 생분해성 고분자로서 감마선 조사(예컨대, Cobalt 60 radiation)되어 체내 흡수 시간을 2~4주 정도로 단축시킨 것을 사용할 수 있다. 예를 들어, 락트산-글리콜산 공중합체(PGLA910)의 파이버는 생체 내 흡수 기간이 70일 정도이지만, 50Mrad의 Cobalt 60 radiation을 쬐여주면 평균 흡수 시간이 14일 정도로 단축된다. 이렇게 감마선 조사를 통해 체내 흡수 시간이 2주 정도로 줄어든 생분해성 고분자를 사용함으로써 지혈제의 지혈효과를 한층 더 강화시킬 수 있다.
- [31] 본 발명의 지혈제에 포함되는 생분해성 고분자의 양에는 특별한 제한이 없으며, 원하는 지혈효과에 따라 적절히 선택될 수 있다. 이에 한정되는 것은 아니나, 본 발명의 바람직한 일 구체예에 따르면, 지혈제 내의 고분자의 합계 100 중량부당 5 내지 50 중량부의 생분해성 고분자가 사용될 수 있다.
- [32] 상기와 같은 고분자의 직물 또는 편물을, 카딩(carding)을 통해 짧은 단섬유 형태의 섬유상 웹(fibrillar web)으로 제조할 수 있으며, 이렇게 제조된 고분자 웹이 본 발명의 지혈제 제조에 사용될 수 있다. 상기 단섬유의 길이는 통상 5~50mm 정도일 수 있다.
- [33] 본 발명의 지혈제에 있어서, 산화 재생 셀룰로스는 카르복시기(-COOH)를 갖는 산화된 재생 셀룰로스를 의미하며, 그 알칼리금속염 중화물은 산화된 재생 셀룰로스를 알칼리금속염 화합물로 처리하여 산화된 재생 셀룰로스 내에 존재하는 카르복시기의 활성 수소를 알칼리금속으로 치환시킨 염을 의미한다. 산화된 재생 셀룰로스 내의 카르복시기 함량은 13~24중량%일 수 있다. 상기 알칼리금속의 예는 리튬, 나트륨, 칼륨 등이며, 보다 바람직하게는 나트륨 또는 칼륨이고, 가장 바람직하게는 나트륨이다. 상기 알칼리금속염 화합물로는, 예컨대 나트륨 아세테이트, 칼륨 아세테이트, 나트륨 시트레이트, 나트륨 푸마레이트 등이 사용될 수 있으며, 처리시, 산화된 재생 셀룰로스의 카르복시기의 함량과 동일 몰의 알칼리금속염 화합물을 사용할 수 있으나 상기한 사항들에 한정되는 것은 아니다. 상기 알칼리금속염 화합물 처리에 의해 산화된 재생 셀룰로스의 카르복시기가 -COOM(M: 알칼리금속)으로 전환되는 비율은 바람직하게는 30 내지 70%, 보다 바람직하게는 40 내지 60%, 가장 바람직하게는 50% 정도이나, 이것으로 한정되는 것은 아니다.
- [34] 본 발명의 일 구체예에 따르면, 산화도가 13~17%인 산화 재생 셀룰로스 또는 그의 알칼리금속염 중화물은 유착 방지 효과를 강화시키는 측면에서 바람직하고, 산화도가 17% 초과 내지 24%, 예를 들어 18~24%인 산화 재생 셀룰로스 또는 그의 알칼리금속염 중화물은 지혈 효과를 강화시키는 측면에서 바람직하다. 따라서, 본 발명의 지혈제에 있어서, 바람직하게는, 출혈부위에 맞닿는 부분에는 지혈을 위하여 산화도가 18~24%인 산화 재생 셀룰로스 또는 그의 알칼리금속염 중화물을 배치하고, 그 반대면에는 장기 유착 방지를 위하여 산화도가 13~17%인 산화 재생 셀룰로스 또는 그의 알칼리금속염 중화물을 배치할 수 있다.

- [35] 본 발명의 지혈제에 포함되는 산화 재생 셀룰로스 또는 그 알칼리금속염 중화물의 양에는 특별한 제한이 없으며, 원하는 지혈효과 내지 유착 방지 효과에 따라 적절히 선택될 수 있다. 이에 한정되는 것은 아니나, 본 발명의 바람직한 일 구체예에 따르면, 지혈제 내의 고분자의 합계 100 중량부당 50 내지 95 중량부의 산화 재생 셀룰로스 또는 그 알칼리금속염 중화물이 사용될 수 있다.
- [36] 상기와 같은 산화 재생 셀룰로스 또는 그 알칼리금속염 중화물의 직물 또는 편물을, 카딩(carding)을 통해 짧은 단섬유 형태의 섬유상 웹(fibrillar web)으로 제조할 수 있으며, 이렇게 제조된 산화 재생 셀룰로스 또는 그 알칼리금속염 중화물의 웹이 본 발명의 지혈제 제조에 사용될 수 있다. 상기 단섬유의 길이는 통상 5~50mm 정도일 수 있다.
- [37] 생분해성 고분자의 웹, 산화 재생 셀룰로스의 알칼리금속염 중화물의 웹, 또는 생분해성 고분자의 웹 및 산화 재생 셀룰로스의 알칼리금속염 중화물의 웹은 바람직하게 지혈 촉진 성분을 포함할 수 있다. 상기 지혈 촉진 성분은 트롬빈(thrombin), 피브리노겐(fibrinogen), 트롬보플라스틴(thromboplastin), 카세인 키나제 II(casein-kinase II), 티슈 팩터(tissue factors), 카복시메틸셀룰로스(CMC), 콜라겐, 젤라틴 및 이들의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택될 수 있다.
- [38] 본 발명의 일 구체예에 따르면, 지혈 촉진 성분으로 트롬빈, 피브리노겐 또는 이들의 혼합물이 사용될 수 있다. 이 경우, 지혈 촉진 성분인 트롬빈, 피브리노겐 등을 생리식염수 또는 완충액에 용해시키고, 이 용액에 생분해성 고분자 또는 산화 재생 셀룰로스의 알칼리금속염 중화물의 직물 또는 편물을 침지시킨 뒤 건조하여 지혈 촉진 성분을 포함하는 생분해성 고분자 또는 산화 재생 셀룰로스의 알칼리금속염 중화물의 직물 또는 편물을 제조한 뒤, 이를 카딩하여 지혈 촉진 성분이 포함된 생분해성 고분자 또는 산화 재생 셀룰로스의 알칼리금속염 중화물의 웹을 제조할 수 있다.
- [39] 본 발명의 다른 구체예에 따르면, 지혈 촉진 성분으로 콜라겐, 젤라틴 또는 이들의 혼합물이 사용될 수 있다. 이 경우, 지혈 촉진 성분인 콜라겐, 젤라틴 등의 용액에 생분해성 고분자 또는 산화 재생 셀룰로스의 알칼리금속염 중화물의 직물 또는 편물을 침지시킨 뒤 건조하거나, 또는 콜라겐, 젤라틴 등의 용액을 동결 건조시킨 파우더를 생분해성 고분자 또는 산화 재생 셀룰로스의 알칼리금속염 중화물의 직물 또는 편물에 첨가하여, 지혈 촉진 성분을 포함하는 생분해성 고분자 또는 산화 재생 셀룰로스의 알칼리금속염 중화물의 직물 또는 편물을 제조한 뒤, 이를 카딩하여 지혈 촉진 성분이 포함된 생분해성 고분자 또는 산화 재생 셀룰로스의 알칼리금속염 중화물의 웹을 제조할 수 있다.
- [40] 생분해성 고분자 또는 산화 재생 셀룰로스의 알칼리금속염 중화물의 웹에 지혈 촉진 성분이 포함되는 경우, 그 양에는 특별한 제한이 없으며, 지혈 촉진 성분의 종류 및 원하는 지혈효과에 따라 적절히 선택될 수 있다.
- [41] 본 발명의 일 구체예에 따르면, 생분해성 고분자 또는 산화 재생 셀룰로스의

알칼리금속염 중화물의 웹 단위 면적당 트롬빈은 5~200 IU/cm<sup>2</sup>, 보다 바람직하게는 10~100 IU/cm<sup>2</sup>에 해당하는 양으로 존재할 수 있고, 피브리노겐은 1~100 mg/cm<sup>2</sup>, 보다 바람직하게는 2~50 mg/cm<sup>2</sup>에 해당하는 양으로 존재할 수 있으나, 이에 한정되는 것은 아니다.

[42] 본 발명의 다른 구체예에 따르면, 생분해성 고분자 또는 산화 재생 셀룰로스의 알칼리금속염 중화물의 웹 단위 면적당 콜라겐이나 젤라틴은 각각 5~200 mg/cm<sup>2</sup>, 보다 바람직하게는 10~150 mg/cm<sup>2</sup>에 해당하는 양으로 존재할 수 있으나, 이에 한정되는 것은 아니다.

[43] 상기와 같은 (i) 및 (ii), 또는 (i), (ii) 및 (iii)의 고분자의 웹 하나 이상을 겹쳐서 니들펀칭(needle punching)한 후, 그 결과물을 압착하여 본 발명의 일체형 복합 지혈제를 제조할 수 있다. 부직포의 제조를 위하여 통상 사용되는 니들펀칭 장비 및 방법이 본 발명에서 제한없이 사용될 수 있으며, 상기 압착은 예컨대 롤러를 사용하여 수행될 수 있다. 이렇게 하여 제조된 일체형 복합 지혈제는 우수한 지혈 효과 및 유착 방지 효과를 동시에 나타내는 한편 치수 안정성도 우수하다는 장점이 있다.

[44] 이하, 실시예들을 통하여 본 발명을 보다 상세하게 설명한다. 그러나, 이들 실시예에 의하여 본 발명이 제한되는 것은 아니다.

[45] [실시예]

[46] 제조예 1: PGLA 단독 지혈제

[47] 지혈 촉진 성분으로서 트롬빈 및/또는 피브리노겐을 pH 8.0~8.5 버퍼 용액에 용해시켜 만든 지혈 촉진 성분 용액에, 감마조사를 통해 체내 흡수기간을 14일로 맞춘 생분해성 고분자인 PGLA910 파이버로 만든 직물(5x7cm, 0.5그램)을 일정 시간 동안 침지시키고, 지혈 촉진 성분들의 활성이 변성되지 않도록 저온에서 동결건조하고, 상온에서 진공 건조한 후, 질소가스와 함께 알루미늄 파우치에 넣고 포장하여 지혈제를 만들었다. 제조된 지혈제의 단위 면적당 존재하는 지혈 촉진 성분의 양은 표 1에 나타낸 바와 같다(샘플번호 2는 지혈 촉진 성분 미함유).

[48] 제조예 2: PGLA/ORC 복합 지혈제

[49] PGLA910 파이버로 만든 직물을 카딩을 통해 피브릴라 웹으로 만들고, 이것을 니들펀칭을 통해 부직포로 만들었다. 지혈 촉진 성분으로서 트롬빈 및/또는 피브리노겐을 pH 8.0~8.5 버퍼 용액에 용해시켜 만든 지혈 촉진 성분 용액에, PGLA910 파이버로 만든 부직포(5cm x 7cm)를 일정 시간 동안 침지시키고, 지혈 촉진 성분들의 활성이 변성되지 않도록 저온에서 동결건조하고, 상온에서 진공 건조하였다. 한편, 산화 재생 셀룰로스(ORC) 편물도 마찬가지로 방법으로 카딩공정을 거쳐 웹으로 만들었다. PGLA910 파이버로 만든 부직포(5cm x 7cm, 0.5그램)와 ORC 피브릴라 웹(5cm x 7cm, 0.5그램)을 겹쳐서 니들펀칭하여 하나의 부직포로 만들고, 롤러를 통과시켜 복합 지혈제를 만들었다. 제조된 지혈제의 단위 면적당 존재하는 지혈 촉진 성분의 양은 표 2에 나타낸 바와 같다(샘플번호 1은 지혈 촉진 성분 미함유).

[50] 제조예 3: PGLA/ORC 복합 지혈제

[51] 지혈 촉진 성분으로서 콜라겐 및/또는 젤라틴의 용액을 동결 건조하여 파우더 형태로 만들고, 이것을 생분해성 고분자인 PGLA910 파이버로 만든 직물에 포함시켰다. 이후 지혈 촉진 성분이 포함된 PGLA910 파이버의 직물을 카딩 공정을 거쳐 웹으로 만들었다. 한편, 산화 재생 셀룰로스(ORC) 편물도 마찬가지로 웹으로 만들었다. 제조된 두 종류의 웹을 겹쳐서 니들펀칭하여 하나의 부직포로 만들고, 롤러를 통과시켜 복합 지혈제를 만들었다. 제조된 지혈제의 단위 면적당 존재하는 지혈 촉진 성분의 양은 표 3에 나타낸 바와 같다(샘플번호 1은 지혈 촉진 성분 미함유).

[52] 제조예 4: PGLA/ORC-Na 복합 지혈제

[53] PGLA910 파이버로 만든 직물을 카딩을 통해 피브릴라 웹으로 만들고, 이것을 니들펀칭을 통해 부직포로 만들었다. 지혈 촉진 성분으로서 트롬빈 및/또는 피브리노겐을 pH 8.0~8.5 버퍼 용액에 용해시켜 만든 지혈 촉진 성분 용액에, PGLA910 파이버로 만든 부직포(5cm x 7cm, 0.5그램)을 일정 시간 동안 침지시키고, 지혈 촉진 성분들의 활성이 변성되지 않도록 저온에서 동결건조하고, 상온에서 진공 건조하였다. 한편, 산화도가 20%인 산화 재생 셀룰로스의 나트륨염 중화물(ORC-Na)의 편물(5cm x 7cm, 0.5그램)도 마찬가지로 웹으로 만들었다. 제조된 두 종류의 웹을 겹쳐서 니들펀칭하여 하나의 부직포로 만들고, 롤러를 통과시켜 복합 지혈제를 만들었다. 제조된 지혈제의 단위 면적당 존재하는 지혈 촉진 성분의 양은 표 4에 나타낸 바와 같다(샘플번호 1은 지혈 촉진 성분 미함유).

[54] 실험예 1

[55] 돼지의 비장 (Swine spleen)을 15 mm의 길이와 3 mm 깊이로 부분 절제한 뒤, 이에 대하여 제조예 1~4의 지혈제들의 지혈효과를 테스트하였다. 테스트 결과를 하기 표들에 나타내었다.

[56] [표 1] 제조예 1의 PGLA 단독 지혈제 (각각 N=7)

[57]

샘플번호	샘플명	트롬빈 (IU/cm <sup>2</sup> )	피브리노겐 (mg/cm <sup>2</sup> )	지혈시간 (분)
1	수술용 거즈	0	0	>13
2	PGLA910 직물	0	0	10.3±3.2
3	PGLA910 직물	50	0	7.5±3.8
4	PGLA910 직물	50	5	4.5±0.5
5	PGLA910 직물	50	10	3.6±0.7
6	PGLA910 직물	0	5	7.2±1.3
7	PGLA910 직물	0	10	5.5±1.8

[58] [표 2] 제조예 2의 PGLA/ORC 복합 지혈제 (각각 N=7)

[59]

샘플번호	샘플명	트롬빈 (IU/cm <sup>2</sup> )	피브리노겐 (mg/cm <sup>2</sup> )	지혈시간 (분)
1	PGLA910/ORC 복합 지혈제	0	0	3.5±1.5
2	PGLA910/ORC 복합 지혈제	50	0	2.7±1.1
3	PGLA910/ORC 복합 지혈제	50	5	2.2±0.6
4	PGLA910/ORC 복합 지혈제	50	10	1.9±0.5
5	PGLA910/ORC 복합 지혈제	0	5	2.5±0.4
6	PGLA910/ORC 복합 지혈제	0	10	2.1±0.2

[60]

[표 3] 제조예 3의 PGLA/ORC 복합 지혈제 (각각 N=5)

[61]

샘플번호	샘플명	콜라겐 (mg/cm <sup>2</sup> )	젤라틴 (mg/cm <sup>2</sup> )	지혈시간 (분)
1	PGLA910/ORC 복합 지혈제	0	0	3.7±1.6
2	PGLA910/ORC 복합 지혈제	50	0	2.8±0.8
3	PGLA910/ORC 복합 지혈제	100	0	2.7±0.7
4	PGLA910/ORC 복합 지혈제	50	50	2.3±0.6
5	PGLA910/ORC 복합 지혈제	100	50	1.5±0.5
6	PGLA910/ORC 복합 지혈제	100	100	1.2±0.2
7	PGLA910/ORC 복합 지혈제	0	50	2.8±0.6
8	PGLA910/ORC 복합 지혈제	0	100	2.6±0.4

[62]

[표 4] 제조예 4의 PGLA/ORC-Na 복합 지혈제 (각각 N=7)

[63]

샘플번호	샘플명	트롬빈 (IU/cm <sup>2</sup> )	피브리노겐 (mg/cm <sup>2</sup> )	지혈시간 (분/초)
1	PGLA910/ORC-Na 복합 지혈제	0	0	2.0±0.8
2	PGLA910/ORC-Na 복합 지혈제	50	0	1.8±0.4
3	PGLA910/ORC-Na 복합 지혈제	50	5	1.3±0.5
4	PGLA910/ORC-Na 복합 지혈제	50	10	1.1±0.3
5	PGLA910/ORC-Na 복합 지혈제	0	5	1.5±0.4
6	PGLA910/ORC-Na 복합 지혈제	0	10	1.3±0.2

[64]

[65]

제조예 5: PGLA/ORC-Na/ORC-Na 복합 지혈제

[66]

지혈 촉진 성분이 포함된 PGLA910 파이버 직물을 카딩 공정을 거쳐 웹으로 만들었다(5cm x 7cm, 0.3그램). 한편, 산화도가 20%인 산화 재생 셀룰로스의 나트륨염 중화물(ORC-Na)의 편물도 마찬가지로 방법으로 웹으로 만들었다(산화도 20%의 ORC-Na: 5cm x 7cm, 0.3그램). 한편, 산화도가 15%인 산화 재생 셀룰로스의 나트륨염 중화물(ORC-Na)의 편물(산화도 15%의 ORC-Na: 5cm x 7cm, 0.3그램)도 마찬가지로 방법으로 웹으로 만들었다. 제조된 세 종류의

웹을 겹쳐서 니들편칭하여 하나의 부직포로 만들고, 롤러를 통과시켜 복합 지혈제를 만들었다. 제조된 지혈제에 사용된 지혈 촉진 성분의 종류는 표 5의 각주에 나타낸 바와 같다.

[67] 실험예 2

[68] 랫드를 이용하여 유착 방지 효능 평가를 실시하였다. 복부의 복벽과 복막을 절개하고, 맹장의 장막이 손상될 정도로 찰과시켰다. 이후 찰과시킨 맹장을 다시 복강 내로 위치한 후, 맹장의 찰과 부위와 반대편인 우측 복벽에 2 x 2 cm 정도의 손상을 만들어준 후, 맹장의 찰과 부위와 복벽의 손상 부위가 바로 접할 수 있도록 하였다. 제조예 5의 복합 지혈제를 맹장찰과 부위에 적용시킨 후 절개부위를 봉합하였다. 수술 10일후에 각각의 유착정도를 하기 Knightly Scoring System에 따라 평가하였다.

[69]

Score	Adhesion grading scale (Knightly Scoring System)
0	유착없음
1	하나의 가늘고 쉽게 분리되는 유착
2	많이 넓지는 않으면서 당기는 힘이 약한 유착
3	다수의 넓은 내장의 유착
4	장간막, 장, 그물막, 복막 등을 침범하는 다수의 넓고 치밀한 유착

[70]

[71] [표 5] 제조예 5의 PGLA/ORC-Na/ORC-Na 복합 지혈제 (각각 N=7)

[72]

유착정도	대조군	샘플1	샘플2
Score 0	0	5	6
Score 1	0	1	1
Score 2	1	1	0
Score 3	1	0	0
Score 4	5	0	0

[73] 대조군: 손상된 맹장에 아무런 처치 없이 봉합한 경우

[74] 샘플1: 트롬빈, 피브리노젠+PGLA910 / ORC20 / ORC15 복합 지혈제

[75] 샘플2: 콜라겐, 젤라틴+PGLA910 / ORC20 / ORC15 복합 지혈제

[76]

[77] 제조예 6: ORC-Na/ORC 복합 지혈제

[78] 산화도가 15%인 산화 재생 셀룰로스의 나트륨염 중화물(ORC-Na)의 편물을 카딩 공정을 거쳐 웹으로 만들었다. 한편, 산화도가 20%인 산화 재생 셀룰로스의 편물도 마찬가지로 방법으로 웹으로 만들었다. 제조된 두 종류의 웹을 겹쳐서 니들편칭하여 하나의 부직포로 만들고, 롤러를 통과시켜 복합 지혈제를 만들었다. ORC-Na에 지혈촉진물질을 포함시킬 수도 있다. 제조 방법은 다음과

같다.

[79] (1) 산화 재생 셀룰로스(ORC15%)의 나트륨염 중화물(ORC-Na)를 피브릴라 웹으로 만들고(5cm x 7cm, 0.5그램), 지혈 촉진 성분으로서 트롬빈 및/또는 피브리노겐을 활성이 변성되지 않도록 저온에서 동결건조하고, 상온에서 진공 건조하여 파우더 형태로 만들고, 이 파우더를 ORC-Na 피브릴라 웹에 도포시켰다. 산화도가 20%인 산화 재생 셀룰로스의 편물을 카딩하여 웹으로 만들고(5cm x 7cm, 0.5그램), 이것을 지혈촉진 성분을 포함하는 ORC-Na 웹과 겹쳐서 니들펀칭하여 단일 부직포로 된 복합지혈제로 만들었다.

[80] (2) ORC-Na를 피브릴라 웹으로 만들고(5cm x 7cm, 0.5그램), 지혈 촉진 성분으로서 콜라겐이나 젤라틴을 파우더 형태로 ORC-Na에 도포하였다. 산화도가 20%인 산화 재생 셀룰로스의 편물을 카딩하여 웹으로 만들고(5cm x 7cm, 0.5그램), 이것을 지혈촉진 성분을 포함하는 ORC-Na 웹과 겹쳐서 니들펀칭하여 단일 부직포로 된 복합지혈제로 만들었다. 제조된 지혈제에 사용된 지혈 촉진 성분의 종류와 양은 표 6과 표 7에 나타낸 바와 같다.

[81]

[82] [표 6] 제조예 6-(1)의 ORC-Na/ORC 복합 지혈제 (각각 N=7)

[83]

샘플번호	샘플명	트롬빈 (IU/cm <sup>2</sup> )	피브리노겐 (mg/cm <sup>2</sup> )	지혈시간 (분)
1	ORC-Na/ORC 복합 지혈제	0	0	2.1±0.5
2	ORC-Na/ORC 복합 지혈제	50	0	1.7±0.4
3	ORC-Na /ORC 복합 지혈제	50	10	1.2±0.3
4	ORC-Na /ORC 복합 지혈제	0	10	1.4±0.2

[84] [표 7] 제조예 6-(2)의 ORC-Na/ORC 복합 지혈제 (각각 N=7)

[85]

샘플번호	샘플명	콜라겐 (mg/cm <sup>2</sup> )	젤라틴 (mg/cm <sup>2</sup> )	지혈시간 (분)
1	ORC-Na /ORC 복합 지혈제	0	0	2.2±0.6
2	ORC-Na /ORC 복합 지혈제	50	0	1.6±0.3
3	ORC-Na /ORC 복합 지혈제	50	50	1.3±0.2
4	ORC-Na /ORC 복합 지혈제	0	50	1.5±0.3

[86]

[87] 제조예 7: ORC-Na/ORC20%/ORC15% 복합 지혈제

[88] 산화도가 15%인 산화 재생 셀룰로스의 나트륨염 중화물(ORC-Na)의 편물을 카딩공정을 거쳐 웹을 만들었다(5cm x 7cm, 0.3그램). 한편, 산화도가 20%인 산화 재생 셀룰로스의 편물과 산화도 15%인 산화 재생 셀룰로스도 마찬가지로 방법으로 웹으로 만들었다(각각 5cm x 7cm, 0.3그램). 제조된 세 종류의 웹을 겹쳐서 니들펀칭하여 하나의 부직포로 만들고, 롤러를 통과시켜 복합 지혈제를

만들었다. 제조된 지혈제에 사용된 지혈 촉진 성분의 종류는 표 8의 각주에 나타낸 바와 같다.

[89] 실험예 3

[90] 제조예 7의 복합 지혈제를 적용한 것을 제외하고는, 실험예 2에 기재된 방법 및 Scoring System을 사용하여 유착정도를 평가하였다.

[91]

[92] [표 8] 제조예 7의 ORC-Na/ORC20/ORC15 복합 지혈제 (각각 N=7)

[93]

유착정도	대조군	샘플1	샘플2
Score 0	0	6	5
Score 1	0	1	1
Score 2	0	0	1
Score 3	1	0	0
Score 4	6	0	0

[94] 대조군: 손상된 맹장에 아무런 처치 없이 봉합한 경우

[95] 샘플1: 트롬빈, 피브리노젠+ORC-Na / ORC20 / ORC15 복합 지혈제

[96] 샘플2: 콜라겐, 젤라틴+ORC-Na / ORC20 / ORC15 복합 지혈제

## 청구범위

- [청구항 1] (i) 생분해성 고분자, 산화 재생 셀룰로스 및 산화 재생 셀룰로스의 알칼리금속염 중화물로 이루어진 균으로부터 선택되는 제1 고분자의 웹 하나 이상 및 (ii) 산화 재생 셀룰로스 및 그 알칼리금속염 중화물로 이루어진 균으로부터 선택되는 제2 고분자의 웹 하나 이상을 겹쳐서 니들펀칭(needle punching)한 후 압착하여 일체화시키고, 상기 (i) 및 (ii)의 고분자 웹은 서로 상이한 지혈 또는 유착방지 효과를 갖는 것인, 부직포 형태의 일체형 복합 지혈제.
- [청구항 2] 제1항에 있어서, (iii) 산화 재생 셀룰로스 및 그 알칼리금속염 중화물로 이루어진 균으로부터 선택되는 제3 고분자의 웹 하나 이상을 추가로 겹쳐서 일체화시키고, 상기 (i), (ii) 및 (iii)의 고분자 웹은 서로 상이한 지혈 또는 유착방지 효과를 갖는 것을 특징으로 하는 복합 지혈제.
- [청구항 3] 제1항에 있어서, 생분해성 고분자의 웹 하나 이상과 산화 재생 셀룰로스의 웹 하나 이상; 생분해성 고분자의 웹 하나 이상과 산화 재생 셀룰로스의 알칼리금속염 중화물의 웹 하나 이상; 산화 재생 셀룰로스의 웹 하나 이상과 그의 알칼리금속염 중화물의 웹 하나 이상; 서로 상이한 산화도를 갖는 2 이상의 산화 재생 셀룰로스 또는 그 알칼리금속염 중화물의 웹; 또는 생분해성 고분자의 웹 하나 이상, 산화 재생 셀룰로스의 웹 하나 이상 및 산화 재생 셀룰로스의 알칼리금속염 중화물의 웹 하나 이상을 겹쳐서 일체화시킨 것을 특징으로 하는 복합 지혈제.
- [청구항 4] 제1항에 있어서, 생분해성 고분자가 락트산-글리콜산 공중합체(PGLA), 폴리글리콜산(PGA), 폴리(1,4-디옥산-2-온)(PDO), 폴리카프로락톤(PCL), 폴리글리콜산-폴리카프로락톤(PGA-PCL) 공중합체 및 이들의 혼합물로 이루어진 균으로부터 선택되는 것을 특징으로 하는 복합 지혈제.
- [청구항 5] 제1항에 있어서, 생분해성 고분자가 감마선 조사된 것임을 특징으로 하는 복합 지혈제.
- [청구항 6] 제1항에 있어서, 고분자 웹이, 고분자의 직물 또는 편물을 카딩(carding)하여 제조된 섬유상 웹임을 특징으로 하는 복합 지혈제.
- [청구항 7] 제1항에 있어서, 생분해성 고분자의 웹, 산화 재생 셀룰로스의 알칼리금속염 중화물의 웹, 또는 생분해성 고분자의 웹 및 산화 재생 셀룰로스의 알칼리금속염 중화물의 웹이 지혈 촉진 성분을 포함하는 것을 특징으로 하는 복합 지혈제.
- [청구항 8] 제7항에 있어서, 지혈 촉진 성분이 트롬빈, 피브리노겐, 트롬보플라스틴,

카세인 키나제 II, 티슈 팩터, 카복시메틸셀룰로스, 콜라겐, 젤라틴 및 이들의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택되는 것을 특징으로 하는 복합 지혈제.

- [청구항 9] 제1항에 있어서, 산화 재생 셀룰로스의 알칼리금속염 중화물이 산화 재생 셀룰로스의 나트륨염인 것을 특징으로 하는 복합 지혈제.
- [청구항 10] 제1항에 있어서, 산화 재생 셀룰로스 또는 그 알칼리금속염 중화물의 산화도가 13~24%인 것을 특징으로 하는 복합 지혈제.
- [청구항 11] 제10항에 있어서, 출혈부위에 맞닿는 부분에 산화도가 18~24%인 산화 재생 셀룰로스 또는 그 알칼리금속염 중화물이 배치되고, 그 반대면에 산화도가 13~17%인 산화 재생 셀룰로스 또는 그 알칼리금속염 중화물이 배치되는 것을 특징으로 하는 복합 지혈제.
- [청구항 12] (1) (i) 생분해성 고분자, 산화 재생 셀룰로스 및 그 알칼리금속염 중화물로 이루어진 군으로부터 선택되는 제1 고분자의 웹 하나 이상과 (ii) 산화 재생 셀룰로스 및 그 알칼리금속염 중화물로 이루어진 군으로부터 선택되는 제2 고분자의 웹 하나 이상을 겹쳐서 니들펀칭하는 단계; 및 (2) 상기 (1)단계의 결과물을 압착하는 단계; 를 포함하고, 상기 (i) 및 (ii)의 고분자 웹은 서로 상이한 지혈 또는 유착 방지 효과를 갖는 것인, 제1항 내지 제11항 중 어느 한 항에 따른 부직포 형태의 일체형 복합 지혈제의 제조방법.

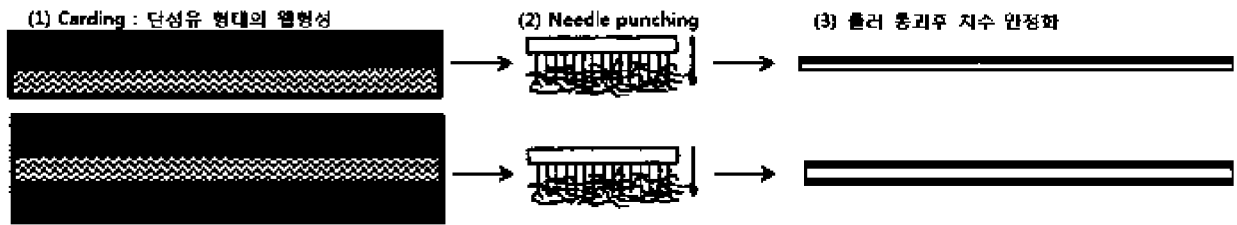
## 청구범위 보정서

국제사무국 접수일: 2016년 9월 26일 (26.09.2016)

- [청구항 1] (i) 생분해성 고분자, 산화 재생 셀룰로스 및 산화 재생 셀룰로스의 알칼리금속염 중화물로 이루어진 군으로부터 선택되는 제1 고분자의 웹 하나 이상 및 (ii) 산화 재생 셀룰로스 및 그 알칼리금속염 중화물로 이루어진 군으로부터 선택되는 제2 고분자의 웹 하나 이상을 겹쳐서 니들펀칭(needle punching)한 후 압착하여 일체화시킨 것이고, 상기 (i) 및 (ii)의 고분자 웹은 서로 상이한 지혈 또는 유착방지 효과를 가지며, 상기 산화 재생 셀룰로스 또는 그 알칼리금속염 중화물의 산화도가 13~24%인, 부직포 형태의 일체형 복합 지혈제.
- [청구항 2] 제1항에 있어서, (iii) 산화 재생 셀룰로스 및 그 알칼리금속염 중화물로 이루어진 군으로부터 선택되는 제3 고분자의 웹 하나 이상을 추가로 겹쳐서 일체화시키고, 상기 (i), (ii) 및 (iii)의 고분자 웹은 서로 상이한 지혈 또는 유착방지 효과를 갖는 것을 특징으로 하는 복합 지혈제.
- [청구항 3] 제1항에 있어서, 생분해성 고분자의 웹 하나 이상과 산화 재생 셀룰로스의 웹 하나 이상; 생분해성 고분자의 웹 하나 이상과 산화 재생 셀룰로스의 알칼리금속염 중화물의 웹 하나 이상; 산화 재생 셀룰로스의 웹 하나 이상과 그의 알칼리금속염 중화물의 웹 하나 이상; 서로 상이한 산화도를 갖는 2 이상의 산화 재생 셀룰로스 또는 그 알칼리금속염 중화물의 웹; 또는 생분해성 고분자의 웹 하나 이상, 산화 재생 셀룰로스의 웹 하나 이상 및 산화 재생 셀룰로스의 알칼리금속염 중화물의 웹 하나 이상을 겹쳐서 일체화시킨 것을 특징으로 하는 복합 지혈제.
- [청구항 4] 제1항에 있어서, 생분해성 고분자가 락트산-글리콜산 공중합체 (PGLA), 폴리글리콜산(PGA), 폴리(1,4-디옥산-2-온)(PDO), 폴리카프로락톤(PCL), 폴리글리콜산-폴리카프로락톤(PGA-PCL) 공중합체 및 이들의 혼합물로 이루어진 군으로부터 선택되는 것을 특징으로 하는 복합 지혈제.
- [청구항 5] 제1항에 있어서, 생분해성 고분자가 감마선 조사된 것임을 특징으로 하는 복합 지혈제.
- [청구항 6] 제1항에 있어서, 고분자 웹이, 고분자의 직물 또는 편물을 카딩(carding)하여 제조된 섬유상 웹임을 특징으로 하는 복합 지혈제.
- [청구항 7] 제1항에 있어서, 생분해성 고분자의 웹, 산화 재생 셀룰로스의 알칼리금속염 중화물의 웹, 또는 생분해성 고분자의 웹 및 산화 재생 셀룰로스의 알칼리금속염 중화물의 웹이 지혈 촉진 성분을 포함하는 것을 특징으로 하는 복합 지혈제.
- [청구항 8] 제7항에 있어서, 지혈 촉진 성분이 트롬빈, 피브리노겐, 트롬보플라스틴, 카세인 키나제 II, 티슈 팩터, 카복시메틸셀룰로스, 콜라겐, 젤라틴 및 이들의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택되는

- 것을 특징으로 하는 복합 지혈제.
- [청구항 9] 제1항에 있어서, 산화 재생 셀룰로스의 알칼리금속염 중화물이 산화 재생 셀룰로스의 나트륨염인 것을 특징으로 하는 복합 지혈제.
- [청구항 10] 제1항에 있어서, 출혈부위에 맞닿는 부분에 산화도가 18~24%인 산화 재생 셀룰로스 또는 그 알칼리금속염 중화물이 배치되고, 그 반대면에 산화도가 13~17%인 산화 재생 셀룰로스 또는 그 알칼리금속염 중화물이 배치되는 것을 특징으로 하는 복합 지혈제.
- [청구항 11] (1) (i) 생분해성 고분자, 산화 재생 셀룰로스 및 그 알칼리금속염 중화물로 이루어진 균으로부터 선택되는 제1 고분자의 웹 하나 이상과 (ii) 산화 재생 셀룰로스 및 그 알칼리금속염 중화물로 이루어진 균으로부터 선택되는 제2 고분자의 웹 하나 이상을 겹쳐서 니들펀칭하는 단계; 및  
 (2) 상기 (1)단계의 결과물을 압착하는 단계;를 포함하고,  
 상기 (i) 및 (ii)의 고분자 웹은 서로 상이한 지혈 또는 유착 방지 효과를 가지며,  
 상기 산화 재생 셀룰로스 또는 그 알칼리금속염 중화물의 산화도가 13~24%인,  
 제1항 내지 제10항 중 어느 한 항에 따른 부직포 형태의 일체형 복합 지혈제의 제조방법.

[도 1]



## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/KR2016/003872

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

*A61K 9/70(2006.01)i, A61K 47/30(2006.01)i, A61K 38/48(2006.01)i, A61K 38/36(2006.01)i, A61K 38/39(2006.01)i, A61K 38/01(2006.01)i, A61K 31/717(2006.01)i*

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

A61K 9/70; A61K 47/30; A61L 15/28; A61L 15/24; A61L 15/32; A61L 15/64; A61K 38/48; A61K 47/26; A61K 38/36; A61K 38/39; A61K 38/01; A61K 31/717

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Korean Utility models and applications for Utility models: IPC as above  
Japanese Utility models and applications for Utility models: IPC as above

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

eKOMPASS (KIPO internal) & Keywords: hemostatic agent, nonwoven type, biodegradable polymer, oxidized regenerated cellulose, alkali metal salt neutralizer, polymer web, oxidation degree, needle punching, compression, hemostasis, prevention of adhesion

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	KR 10-2009-0028690 A (ETHICON INC. et al.) 19 March 2009 See abstract; claims 1-32; paragraphs [0008], [0015], [0016], [0024], [0034].	1-4,6-8,12
Y		5,9
A		10-11
Y	KR 10-2014-0086072 A (SAMYANG BIOPHARMACEUTICALS CORPORATION) 08 July 2014 See abstract; claim 1; paragraph [0016].	5
Y	EP 0659440 A1 (JOHNSON & JOHNSON MEDICAL, INC.) 28 June 1995 See abstract; claims 1-11; page 3, line 51-page 4, line 13.	9
A	KR 10-2007-0084400 A (ETHICON INC.) 24 August 2007 See abstract; claims 1-30.	1-12
A	US 2011-0070288 A1 (ANDJELIC, S.) 24 March 2011 See abstract; paragraphs [0031]-[0042], [0050].	1-12

Further documents are listed in the continuation of Box C.

See patent family annex.

\* Special categories of cited documents:

“A” document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

“E” earlier application or patent but published on or after the international filing date

“L” document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

“O” document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

“P” document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

“T” later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

“X” document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

“Y” document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

“&” document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

23 AUGUST 2016 (23.08.2016)

Date of mailing of the international search report

23 AUGUST 2016 (23.08.2016)

Name and mailing address of the ISA/KR



Korean Intellectual Property Office  
Government Complex-Daejeon, 189 Seonsa-ro, Daejeon 302-701,  
Republic of Korea

Facsimile No. 82-42-472-7140

Authorized officer

Telephone No.

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**  
Information on patent family members

International application No.

**PCT/KR2016/003872**

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member	Publication date
KR 10-2009-0028690 A	19/03/2009	CA 2649081 A1	18/10/2007
		CN 101460202 A	17/06/2009
		EP 2018190 A1	28/01/2009
		JP 05037603 B2	03/10/2012
		JP 2009-533135 A	17/09/2009
		KR 10-1321724 B1	29/10/2013
		WO 2007-117237 A1	18/10/2007
		KR 10-2014-0086072 A	08/07/2014
EP 0659440 A1	28/06/1995	AT 219949 T	15/07/2002
		AU 677118 B2	10/04/1997
		AU 8171894 A	29/06/1995
		BR 9405232 A	01/08/1995
		CA 2138850 A1	24/06/1995
		CA 2138850 C	19/06/2007
		CN 1070704 C	12/09/2001
		CN 1109756 A	11/10/1995
		CZ 288792 B6	12/09/2001
		CZ 9403245 A3	18/10/1995
		DE 659440 T1	10/10/1996
		DE 69430897 T2	23/01/2003
		DK 0659440 T3	14/10/2002
		EP 0659440 B1	03/07/2002
		ES 2080034 T1	01/02/1996
		ES 2080034 T3	01/01/2003
		FI 946038 A0	22/12/1994
		GR 950300073 T1	31/01/1996
		HU 71587 A2	28/12/1995
		HU T71587 A	28/12/1995
		JP 07-255830 A	09/10/1995
		JP 3602178 B2	15/12/2004
		KR 10-1995-0016789 A	20/07/1995
		MY 131908 A	28/09/2007
		NO 944986 A	26/06/1995
		PL 178356 B1	28/04/2000
		PL 306475 A1	26/06/1995
		PT 659440 E	31/10/2002
		PT 659440 T	31/10/2002
		RU 2136319 C1	10/09/1999
RU 94044342 A	20/10/1996		
SG 75781 A1	24/10/2000		
US 5484913 A	16/01/1996		
ZA 9410283 A	24/06/1996		
KR 10-2007-0084400 A	24/08/2007	AU 2005-295367 A1	27/04/2006
		AU 2005-295367 B2	02/12/2010
		CA 2584717 A1	27/04/2006
		CA 2584717 C	17/12/2013

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**  
Information on patent family members

International application No.

**PCT/KR2016/003872**

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member	Publication date
		CA 2626683 A1	27/04/2006
		CA 2626683 C	02/07/2013
		CN 101137402 A	05/03/2008
		CN 101137402 B	11/01/2012
		EP 1802358 A2	04/07/2007
		EP 1802358 B1	25/02/2015
		EP 2345430 A1	20/07/2011
		EP 2345430 B1	25/11/2015
		JP 2008-516819 A	22/05/2008
		JP 2012-122187 A	28/06/2012
		JP 5058808 B2	24/10/2012
		JP 5437419 B2	12/03/2014
		KR 10-1256360 B1	30/04/2013
		KR 10-2013-0060276 A	07/06/2013
		US 2006-0084338 A1	20/04/2006
		US 2006-0084930 A1	20/04/2006
		US 7666803 B2	23/02/2010
		US 7749204 B2	06/07/2010
		WO 2006-044878 A2	27/04/2006
		WO 2006-044878 A3	08/09/2006
		WO 2006-044881 A2	27/04/2006
		WO 2006-044881 A3	21/09/2006
US 2011-0070288 A1	24/03/2011	AU 2010-298598 A1	12/04/2012
		AU 2010-298598 B2	16/10/2014
		BR 112012006453 A2	08/09/2015
		CA 2774945 A1	31/03/2011
		CN 102630169 A	08/08/2012
		CN 102630169 B	17/12/2014
		EP 2480260 A2	01/08/2012
		EP 2480260 A4	18/12/2013
		EP 2480260 B1	02/03/2016
		ES 2573699 T3	09/06/2016
		JP 2013-505109 A	14/02/2013
		JP 5749271 B2	15/07/2015
		MX 2012003455 A	20/04/2012
		RU 2012116082 A	27/10/2013
		RU 2565431 C2	20/10/2015
		US 8349354 B2	08/01/2013
		WO 2011-037760 A2	31/03/2011
		WO 2011-037760 A3	09/06/2011

**A. 발명이 속하는 기술분류(국제특허분류(IPC))**

A61K 9/70(2006.01)i, A61K 47/30(2006.01)i, A61K 38/48(2006.01)i, A61K 38/36(2006.01)i, A61K 38/39(2006.01)i, A61K 38/01(2006.01)i, A61K 31/717(2006.01)i

**B. 조사된 분야**

조사된 최소문헌(국제특허분류를 기재)

A61K 9/70; A61K 47/30; A61L 15/28; A61L 15/24; A61L 15/32; A61L 15/64; A61K 38/48; A61K 47/26; A61K 38/36; A61K 38/39; A61K 38/01; A61K 31/717

조사된 기술분야에 속하는 최소문헌 이외의 문헌

한국등록실용신안공보 및 한국공개실용신안공보: 조사된 최소문헌란에 기재된 IPC  
일본등록실용신안공보 및 일본공개실용신안공보: 조사된 최소문헌란에 기재된 IPC

국제조사에 이용된 전산 데이터베이스(데이터베이스의 명칭 및 검색어(해당하는 경우))

eKOMPASS(특허청 내부 검색시스템) & 키워드:복합 지혈제, 부직포 형태, 생분해성 고분자, 산화 재생 셀룰로스, 알칼리금속염 중화물, 고분자의 웹, 산화도, 니들편칭, 압착, 지혈, 유착 방지

**C. 관련 문헌**

카테고리*	인용문헌명 및 관련 구절(해당하는 경우)의 기재	관련 청구항
X	KR 10-2009-0028690 A (에디컨인코포레이티드 등) 2009.03.19 요약; 청구항 1-32; 단락 [0008], [0015], [0016], [0024], [0034] 참조.	1-4, 6-8, 12
Y		5, 9
A		10-11
Y	KR 10-2014-0086072 A (주식회사 삼양바이오팜) 2014.07.08 요약; 청구항 1; 단락 [0016] 참조.	5
Y	EP 0659440 A1 (JOHNSON & JOHNSON MEDICAL, INC.) 1995.06.28 요약; 청구항 1-11; 페이지 3, 라인 51-페이지 4, 라인 13 참조.	9
A	KR 10-2007-0084400 A (에디컨인코포레이티드) 2007.08.24 요약; 청구항 1-30 참조.	1-12
A	US 2011-0070288 A1 (ANDJELIC, S.) 2011.03.24 요약; 단락 [0031]-[0042], [0050] 참조.	1-12

추가 문헌이 C(계속)에 기재되어 있습니다.

대응특허에 관한 별지를 참조하십시오.

\* 인용된 문헌의 특별 카테고리:

“A” 특별히 관련이 없는 것으로 보이는 일반적인 기술수준을 정의한 문헌

“T” 국제출원일 또는 우선일 후에 공개된 문헌으로, 출원과 상충하지 않으며 발명의 기초가 되는 원리나 이론을 이해하기 위해 인용된 문헌

“E” 국제출원일보다 빠른 출원일 또는 우선일을 가지나 국제출원일 이후에 공개된 선출원 또는 특허 문헌

“X” 특별한 관련이 있는 문헌. 해당 문헌 하나만으로 청구된 발명의 신규성 또는 진보성이 없는 것으로 본다.

“L” 우선권 주장에 의문을 제기하는 문헌 또는 다른 인용문헌의 공개일 또는 다른 특별한 이유(이유를 명시)를 밝히기 위하여 인용된 문헌

“Y” 특별한 관련이 있는 문헌. 해당 문헌이 하나 이상의 다른 문헌과 조합하는 경우로 그 조합이 당업자에게 자명한 경우 청구된 발명은 진보성이 없는 것으로 본다.

“O” 구두 개시, 사용, 전시 또는 기타 수단을 언급하고 있는 문헌

“&” 동일한 대응특허문헌에 속하는 문헌

“P” 우선일 이후에 공개되었으나 국제출원일 이전에 공개된 문헌

국제조사의 실제 완료일

2016년 08월 23일 (23.08.2016)

국제조사보고서 발송일

2016년 08월 23일 (23.08.2016)

ISA/KR의 명칭 및 우편주소

대한민국 특허청  
(35208) 대전광역시 서구 청사로 189,  
4동 (둔산동, 정부대전청사)  
팩스 번호 +82-42-481-8578

심사관

박정민

전화번호 +82-42-481-3516



국제조사보고서에서 인용된 특허문헌	공개일	대응특허문헌	공개일
KR 10-2009-0028690 A	2009/03/19	CA 2649081 A1	2007/10/18
		CN 101460202 A	2009/06/17
		EP 2018190 A1	2009/01/28
		JP 05037603 B2	2012/10/03
		JP 2009-533135 A	2009/09/17
		KR 10-1321724 B1	2013/10/29
		WO 2007-117237 A1	2007/10/18
KR 10-2014-0086072 A	2014/07/08	KR 10-1624625 B1	2016/05/26
EP 0659440 A1	1995/06/28	AT 219949 T	2002/07/15
		AU 677118 B2	1997/04/10
		AU 8171894 A	1995/06/29
		BR 9405232 A	1995/08/01
		CA 2138850 A1	1995/06/24
		CA 2138850 C	2007/06/19
		CN 1070704 C	2001/09/12
		CN 1109756 A	1995/10/11
		CZ 288792 B6	2001/09/12
		CZ 9403245 A3	1995/10/18
		DE 659440 T1	1996/10/10
		DE 69430897 T2	2003/01/23
		DK 0659440 T3	2002/10/14
		EP 0659440 B1	2002/07/03
		ES 2080034 T1	1996/02/01
		ES 2080034 T3	2003/01/01
		FI 946038 A0	1994/12/22
		GR 950300073 T1	1996/01/31
		HU 71587 A2	1995/12/28
		HU T71587 A	1995/12/28
		JP 07-255830 A	1995/10/09
		JP 3602178 B2	2004/12/15
		KR 10-1995-0016789 A	1995/07/20
		MY 131908 A	2007/09/28
		NO 944986 A	1995/06/26
		PL 178356 B1	2000/04/28
		PL 306475 A1	1995/06/26
PT 659440 E	2002/10/31		
PT 659440 T	2002/10/31		
RU 2136319 C1	1999/09/10		
RU 94044342 A	1996/10/20		
SG 75781 A1	2000/10/24		
US 5484913 A	1996/01/16		
ZA 9410283 A	1996/06/24		
KR 10-2007-0084400 A	2007/08/24	AU 2005-295367 A1	2006/04/27
		AU 2005-295367 B2	2010/12/02
		CA 2584717 A1	2006/04/27
		CA 2584717 C	2013/12/17

국제조사보고서에서 인용된 특허문헌	공개일	대응특허문헌	공개일
		CA 2626683 A1	2006/04/27
		CA 2626683 C	2013/07/02
		CN 101137402 A	2008/03/05
		CN 101137402 B	2012/01/11
		EP 1802358 A2	2007/07/04
		EP 1802358 B1	2015/02/25
		EP 2345430 A1	2011/07/20
		EP 2345430 B1	2015/11/25
		JP 2008-516819 A	2008/05/22
		JP 2012-122187 A	2012/06/28
		JP 5058808 B2	2012/10/24
		JP 5437419 B2	2014/03/12
		KR 10-1256360 B1	2013/04/30
		KR 10-2013-0060276 A	2013/06/07
		US 2006-0084338 A1	2006/04/20
		US 2006-0084930 A1	2006/04/20
		US 7666803 B2	2010/02/23
		US 7749204 B2	2010/07/06
		WO 2006-044878 A2	2006/04/27
		WO 2006-044878 A3	2006/09/08
		WO 2006-044881 A2	2006/04/27
		WO 2006-044881 A3	2006/09/21
US 2011-0070288 A1	2011/03/24	AU 2010-298598 A1	2012/04/12
		AU 2010-298598 B2	2014/10/16
		BR 112012006453 A2	2015/09/08
		CA 2774945 A1	2011/03/31
		CN 102630169 A	2012/08/08
		CN 102630169 B	2014/12/17
		EP 2480260 A2	2012/08/01
		EP 2480260 A4	2013/12/18
		EP 2480260 B1	2016/03/02
		ES 2573699 T3	2016/06/09
		JP 2013-505109 A	2013/02/14
		JP 5749271 B2	2015/07/15
		MX 2012003455 A	2012/04/20
		RU 2012116082 A	2013/10/27
		RU 2565431 C2	2015/10/20
		US 8349354 B2	2013/01/08
		WO 2011-037760 A2	2011/03/31
		WO 2011-037760 A3	2011/06/09