



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2019년04월23일
(11) 등록번호 10-1971652
(24) 등록일자 2019년04월17일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C08L 29/04 (2006.01) A61K 47/32 (2017.01)
A61K 47/36 (2017.01) A61L 15/22 (2006.01)
A61L 15/42 (2006.01) C08J 3/24 (2006.01)
C08K 5/00 (2006.01) C08L 5/08 (2006.01)
(52) CPC특허분류
C08L 29/04 (2013.01)
A61K 47/32 (2013.01)
(21) 출원번호 10-2017-0153819
(22) 출원일자 2017년11월17일
심사청구일자 2017년11월17일
(56) 선행기술조사문헌
KR1020060134346 A*
*는 심사관에 의하여 인용된 문헌

(73) 특허권자
인하대학교 산학협력단
인천광역시 미추홀구 인하로 100(용현동, 인하대학교)
(72) 발명자
양수근
인천광역시 서구 송학로495번길 7, 110동 602호
(검암동, 서해그랑블)
심봉섭
인천광역시 연수구 컨벤시아대로42번길 96, 601동 603호 (송도동, 더샵 엑스포6단지)
(뒷면에 계속)
(74) 대리인
네이트특허법인

전체 청구항 수 : 총 3 항

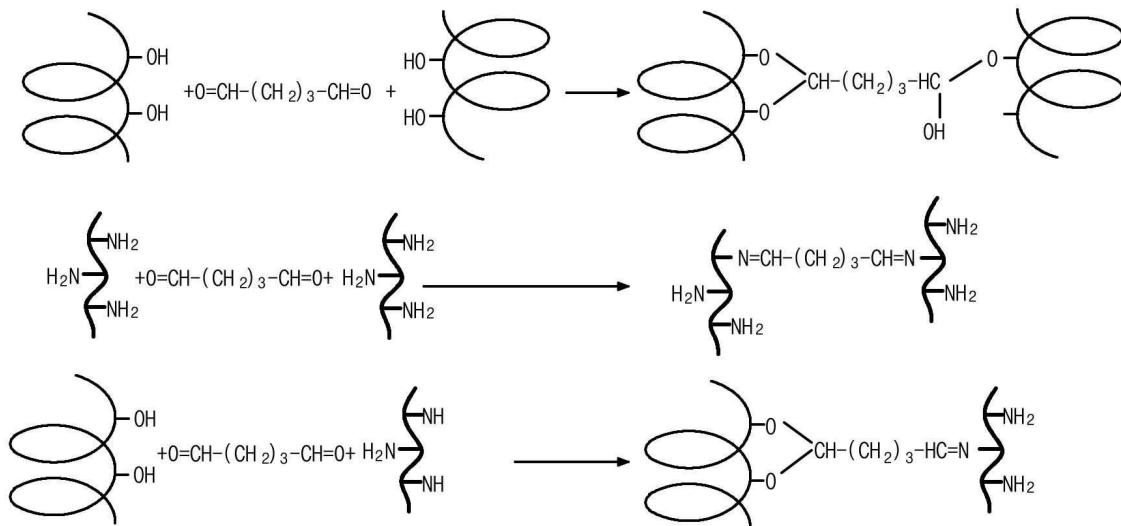
심사관 : 나수연

(54) 발명의 명칭 자가 팽창형 고분자 매트릭스, 그 제조 방법 및 의학적 응용

(57) 요약

본 발명은 폴리비닐알코올 모이어티와, 키토산 모이어티가 가교결합(cross-linking)된 고분자 매트릭스, 그 제조 방법 및 의학적 응용에 관한 것이다. 본 발명의 구성 성분은 인체에 대한 안정성이 확보된 폴리비닐알코올 모이어티와, 팽창 능력이 우수하며 생체적합성을 가지는 키토산 모이어티로 이루어진다. 본 발명에 따른 고분자 매트릭스는 혈액 등의 수분을 함유하는 체액 성분과 반응하여 4배 이상으로 자가 팽창할 수 있기 때문에, 안전성 및 생체적합성이 우수한 지혈 소재로 활용될 수 있을 것으로 기대된다

대표도 - 도1



(52) CPC특허분류

A61K 47/36 (2013.01)
A61L 15/225 (2013.01)
A61L 15/425 (2013.01)
C08J 3/24 (2013.01)
C08K 5/0025 (2013.01)
C08L 5/08 (2013.01)
A61L 2400/04 (2013.01)

(72) 발명자

우경배

서울특별시 양천구 신목로 16, 102동 1202호

다바 엔지니어

인천광역시 남구 토금북로 14 (용현동)

이 발명을 지원한 국가연구개발사업

과제고유번호	16-CM-SS-07
부처명	산업통상자원부, 방위사업청
연구관리전문기관	민군협력진흥원
연구사업명	민·군겸용기술개발사업
연구과제명	흡수팽창형 지혈용 의료기기의 개발
기 여 율	1/1
주관기관	인하대 병원
연구기간	2016.08.01 ~ 2018.06.30

명세서

청구범위

청구항 1

폴리비닐알코올(Polyvinyl alcohol, PVA)과 키토산(chitosan) 사이의 가교결합 반응을 유도하여, 폴리비닐알코올(Polyvinyl alcohol, PVA) 모이어티와 키토산(chitosan) 모이어티가 가교결합(cross-linking)된 고분자 매트릭스를 제조하는 방법으로서, 상기 고분자 매트릭스는 폴리비닐알코올 모이어티와 상기 키토산 모이어티가 10:3 내지 10:1의 중량비율로 혼합되어 있으며, 가교결합을 형성하기 전의 상기 폴리비닐알코올의 점도는 18.5 내지 23.5 mPas이고, 상기 고분자 매트릭스가 다공성 구조를 가질 수 있도록, 상기 가교결합을 형성하는 과정 또는 상기 가교결합을 형성한 이후에 에테르계 계면활성제, 에스테르계 계면활성제 및 전분으로 구성되는 군에서 선택되는 다공 형성제(porogen)가 첨가되고, 알데하이드계 가교제를 첨가하여 가교결합을 형성하는 고분자 매트릭스를 수득하고, 상기 수득된 고분자 매트릭스를 압착하여 제조되며, 5배 내지 20배의 부피 팽창률을 가지는 고분자 매트릭스를 제조하는 방법.

청구항 2

제 1항에 있어서, 상기 가교결합 반응에 사용된 가교제는, 포름알데하이드, 글루타르알데하이드 및 텍스트란 폴리알데하이드로 구성되는 군에서 선택되는 고분자 매트릭스를 제조하는 방법.

청구항 3

제 1항에 있어서, 상기 가교결합을 형성하기 전의 상기 키토산의 분자량은 10,000 내지 300,000 Da인 고분자 매트릭스를 제조하는 방법.

청구항 4

삭제

청구항 5

삭제

청구항 6

삭제

청구항 7

삭제

청구항 8

삭제

청구항 9

삭제

청구항 10

삭제

청구항 11

삭제

청구항 12

삭제

발명의 설명

기술 분야

[0001] 본 특허출원은 대한민국 정부 산업통상자원부 및 방위사업청 산하 기관인 민군협력진흥원의 "민·군겸용기술개발사업(과제번호: 16-CM-SS-07)"과 인하대학교 WCSL(World Class Smart Lab) 연구지원사업의 수행 결과물에 관한 것이다.

[0002] 본 발명은 고분자 매트릭스에 관한 것으로, 더욱 상세하게는 흡수 및 자가 팽창형 고분자 매트릭스, 그 제조 방법 및 지혈 소재로서의 고분자 매트릭스의 의학적 응용에 관한 것이다.

배경 기술

[0003] 의학적으로 출혈(bleeding; hemorrhage)이란, 일반적으로 외출혈(external bleeding)을 이야기하며 이는 외부의 충격으로 인한 혈관 손상 혹은 파괴로 혈액이 신체의 밖으로 새어 나오는 경우를 지칭한다. 반대로 피가 신체 밖으로 나가는 상처가 아닌 생체조직이나 체강으로 빠지는 출혈은 내출혈(internal bleeding)이라 한다.

[0004] 출혈은 혈압이 강하면 강할수록, 상처가 크면 클수록 매우 빠르고 대량으로 나타나며 체내 혈액량에서 30% 전후로 손실되었을 때 과다출혈로 사망할 수 있다. 외상으로 인한 출혈 이외에도 치료를 위하여 수술을 받는 과정에서 출혈은 빈번하게 일어나며 수술 중 혹은 수술 후에 과다출혈에 의한 사망에 이르는 경우도 있다. 교통사고 등 외상으로 인해 사망한 환자는 2005년도 대한민국 국민의 사망원인 중에서 5위를 차지하며 외상성 출혈로 인한 사망이 상당 부분을 차지한다. 출혈은 전투현장에서 군인의 가장 큰 사망원인이기도 하다. 대다수의 부상자는 치료시설로 이송되기 전이나 이송 도중 과다출혈로 사망하게 되는데 이라크 및 아프카니스탄 등에서 전투 부상자의 거의 50% 이상이 과다출혈로 사망하였다는 보고가 있다.

[0005] 지속적인 대량의 출혈에 의하여 출혈 부위가 외부로 드러난 경우에는 깨끗한 거즈나 수건으로 상처를 직접 압박해서 출혈을 막는 것이 가장 우선적인 처치법이라고 알려져 있다. 하지만 출혈 부위가 체심부에 있거나 다양한 형태로 나타나 압박 지혈로 효과적인 처치가 어려운 경우 또는 출혈이 지속되는 경우에는 지혈을 위한 다양한 기능의 고분자 혹은 생물학적 지혈제가 연구, 개발되고 있다.

[0006] 현재까지 개발된 고분자 혹은 생물학적 소재를 이용한 지혈제는 주로 수술 중에 발생하는 출혈을 제어하기 위한 용도로 발명되었다. 이러한 지혈제는 (1) 출혈부위에 산포하는 분말형, (2) 출혈 부위를 압박하고 동시에 혈액을 흡수하는 지혈을 하는 거즈 혹은 스폰지형, (3) 접착력을 가지는 하이드로젤형 등이 알려져 있다. 개발된 제품의 특성을 보면 외상성 출혈에 사용할 수 있는 지혈제에 대한 개발이나 제품은 상대적으로 부족한 형편이다.

[0007] 분말형 지혈제로는 분말이 가지는 고유한 흡수 팽창의 원리를 이용한 "WoundStat"이란 제품이 있다. WoundStat은 주성분이 점토성 광물인 smectite로서, 수분과 접촉하여 팽창하면서 지혈 능력을 나타낸다. 미국에서 아프카니스탄 전쟁 시 주로 사용되었으나, 손상된 혈관에서 폐색 혈전이 발생하고, 내피 세포에 대한 독성 등의 부작용으로 2008년 초 사용이 중단되었다. 한편, 퀵클롯("QuikClot")은 금속 제올라이트를 원료로 초기에는 분말형으로 만들었으나 사용 시 발열로 인한 조직 화상, 환자 이송 시 바람에 의한 안구 유해성 등의 문제로 거즈 형태로 개선되었다. 하지만 QuikClot 제형의 Combat Gauze는 거즈를 사용하기 때문에 지혈능력 및 적용에 한계가 있다.

[0008] 수술 중 일어나는 출혈을 제어하기 위한 분말형태의 지혈제와 관련해서 많은 연구 및 개발이 수행되었다. 일례로, 대한민국 특허 10-1201056호에서는 가수분해(hydrolysis)를 통해 알데하이드(aldehyde)를 도입한 다당류 고분자가 제 1 성분이며, 아미노기를 함유하는 고분자를 제 2 성분으로 하며 두 성분을 동시에 출혈 부위에 가하면 조직과 시프염(schiff base)을 형성하여 접착 및/지혈 성능을 갖는다고 설명한다. 하지만 산화한 다당류의 알데하이드 및 고분자 아미노기의 시프 반응을 이용한 접착형 지혈제에서, 알데하이드 및 고분자 아미노기의 독성 문제가 있으며 출혈이 지속적일 일어나거나 출혈의 양이 많은 경우에는 효과가 매우 제한적이다.

[0009] 접착 성능을 가진 액상형의 의료용 지혈제는 접착력이 강한 시아노아크릴레이트계 글루(glues)와 생체 내 혈액

응고 단백질을 첨가한 피브린 글루가 알려져 있다.

- [0010] 시아노아크릴레이트계 글루의 경우("Dermabond", "Indermil" 등의 상품명으로 시판되고 있음), 접착력이 강하여 우수한 지혈제로 사용될 수 있다. 하지만, 시아노아크릴레이트계 글루는 인체 및 환경에 악영향을 미치는 것으로 알려진 포름알데하이드를 분해 산물로 방출하는 등 독성이 강한 단점이 있어, 현재는 피부 등 제한된 부위에만 적용되고 있다.
- [0011] 다른 액상형 지혈제로는 대표적으로 티셀("tisseel")이란 상품명으로 판매되는 피브린 고분자가 있다. 피브린 고분자 지혈제는 피브린의 혈액 응고 기전을 그대로 적용하여 지혈 성능에서는 매우 우수하나, 피브린의 응고에 필수적으로 요구되는 트롬빈 활성체와 칼슘 이온의 동시 사용이 불가피하고 냉동 보관 및 사용 전 실온 조건을 부합시켜야 한다는 단점이 있다. 또한 피브린과 같은 단백질 성분을 포함하고 있기 때문에, 이로 인한 면역 문제, 보관 및 사용 편리성 결여, 고가 등의 요인으로 혈액에서 추출한 생물학적 제품으로 2차 감염에 대한 상당한 우려가 있다.
- [0012] 매트릭스 혹은 스폰지 형태의 흡수성 지혈제는 혈액의 수분을 흡수하며 지혈 작용을 한다. 혈액의 수분이 흡수되면 혈액의 점도가 상승하고 혈액 중 알부민, 혈소판, 혈구 등 고형분의 농도를 급격히 올라가는데 혈소판이 출혈부위에 부착하면서 피브리노겐, 트롬빈 등 각종 화학물질을 분비하고 혈관 수축과 함께 주변의 혈소판 침착을 유도한다. 동시에 혈소판 표면의 당-단백질막이 활성화되어 피브리노겐이 불용성 피브린으로 활성화되면서 이웃한 혈소판과 응집하게 된다. 이러한 과정이 반복되면 지혈작용을 하게 된다. 따라서 매트릭스형 지혈제의 성능은 흡수 성능과 함께 매트릭스의 강도에 가장 크게 영향을 받게 된다.
- [0013] 관련하여, 대한민국 특허 10-1318421는 생리식염수에 대하여 흡액도가 20g/g 이상이며, 부피가 4배 이상으로 팽창하는 것을 특징으로 하는 수난용성 카복시메틸셀룰로오스 폼에 대한 발명을 제시한다. 이때, 카복시메틸셀룰로오스 파우더 용액을 동결건조하여 매트릭스를 수득한 후 산처리와 압착을 통해서 카복시메틸셀룰로오스 폼을 제조하는 방법에 대한 기술을 하고 있다. 하지만 상기 선행기술에서 기술하는 산-처리 방법으로는 카복시메틸셀룰로오스의 가교결합을 유도할 수 없으며 이에 따라 수득하는 카복시메틸셀룰로오스 폼의 강도가 매우 약하여 출혈 부위를 압박하거나 밀봉의 용도로 사용하기에는 부적합하다.

발명의 내용

해결하려는 과제

- [0014] 본 발명의 목적은 생체에 대한 안정성이 담보되면서 생체적합성이 우수하며, 자가 팽창 특성이 우수한 고분자 매트릭스, 고분자 매트릭스를 제조하는 방법 및 고분자 매트릭스를 함유하는 지혈 소재를 제공하고자 하는 것이다.

과제의 해결 수단

- [0015] 전술한 목적을 가지는 본 발명의 일 측면에 따르면, 본 발명은 폴리비닐알코올(Polyvinyl alcohol, PVA) 모이어티와 키토산(chitosan) 모이어티가 가교결합(cross-linking)된 고분자 매트릭스를 제공한다.
- [0016] 일례로, 상기 폴리비닐알코올 모이어티와, 상기 키토산 모이어티는 2:1 내지 10:1의 중량비율로 혼합될 수 있다.
- [0017] 하나의 예시적인 실시형태에서, 상기 고분자 매트릭스는 다공성 구조를 가질 수 있다.
- [0018] 또한, 상기 고분자 매트릭스는 최초 자기 부피의 4배 내지 20배, 바람직하게는 4배 내지 10배, 더욱 바람직하게는 4배 내지 8배의 부피로 팽창할 수 있는 것을 특징으로 한다.
- [0019] 본 발명의 다른 측면에 따르면, 본 발명은 폴리비닐알코올(Polyvinyl alcohol, PVA)과 키토산(chitosan) 사이의 가교결합 반응을 유도하여, 폴리비닐알코올(Polyvinyl alcohol, PVA) 모이어티와 키토산(chitosan) 모이어티가 가교결합(cross-linking)된 고분자 매트릭스를 제조하는 방법을 제공한다.
- [0020] 일례로, 상기 가교결합 반응에 사용된 가교제는, 포름알데하이드, 글루타르알데하이드, 텍스트란 폴리알데하이드, 디메틸아디피미데이트 디하이드로클로라이드, 디메틸 수베리미데이트 디하이드로클로라이드, 디숙신이미딜 수베레이트, 숙신이미딜-4(N-말레이미도메틸)-사이클로헥산-1-카르복실레이트, N-숙신이미딜-3-(2-피리디닐티오)-프로피오네이트, N-숙신이미딜 (4-요오도아세틸)-아미노벤조에이트, m-말레이미도벤조일-N-하이드록시숙신이미드 에스테르로 구성되는 군으로부터 선택될 수 있다.

- [0021] 일례로, 가교결합을 형성하기 전의 상기 폴리비닐알코올의 점도는 3 내지 25 mPas일 수 있다.
- [0022] 또한, 상기 가교결합을 형성하는 과정 또는 상기 가교결합을 형성한 이후에 다공 형성제(porogen)가 첨가되는 것을 특징으로 한다.
- [0023] 상기 다공 형성제는 에테르계 계면활성제, 에스테르계 계면활성제, 양이온성 계면활성제, 알칼리성 탄산염, 전분(starch) 및 이들의 조합으로 구성되는 군에서 선택될 수 있다.
- [0024] 또한, 상기 가교결합을 형성하기 전의 상기 키토산의 분자량은 10,000 내지 300,000 Da인 것을 특징으로 한다.
- [0025] 본 발명의 또 다른 측면에 따르면, 본 발명은 전술한 고분자 매트릭스를 유효 성분으로 함유하는 지혈제를 제공한다.

발명의 효과

- [0026] 본 발명에서는 폴리비닐알코올 고분자와 키토산을 가교결합을 통하여 결합한 고분자 매트릭스를 제조하여, 키토산의 양-이온성 특성으로 인한 지혈 능력을 유지할 수 있다. 유리 키토산으로 야기될 수 있는 알레르기 반응 등에 대한 문제점을 해소하였으며, 키토산의 양을 발명의 목적에 따라 고농도까지 조절하여 충분한 흡수, 팽창 능력을 유지할 수 있게 되었다.
- [0027] 본 발명에 따라 발명에 따라 제조한 고분자 매트릭스는 창상이나 총상으로 인해 함몰된 상처부위에 적용이 가능하며 적용 후에 혈액을 흡수하고 자가 팽창하여 지혈효과를 나타낸다. 본 발명에 따라 제조한 고분자 매트릭스는 기존의 제품에 적용된 고분자 소재가 가지는 생체적합성 문제와 함께 팽창 압력과 흡수 능력을 크게 개선하였다.
- [0028] 따라서 본 발명에 따라 폴리비닐알코올 모이어티와, 키토산 모이어티가 가교결합을 통하여 연결되는 고분자 매트릭스를 활용하여, 인체에 대한 부작용이나 독성이 없어 생체적합성이 우수하고 효율적인 지혈 소재로 응용될 수 있다.

도면의 간단한 설명

- [0029] 도 1은 본 발명의 예시적인 실시형태에 따라 폴리비닐알코올 모이어티와 키토산 모이어티가 가교결합을 형성하면서 고분자 매트릭스가 합성되는 과정을 개략적으로 도시한 도식도이다.
- 도 2는 본 발명의 예시적인 실시예에 따라 폴리비닐알코올 모이어티와 키토산 모이어티의 가교결합에 의해 합성된 고분자 매트릭스가 팽창하기 전의 형상(좌측 A)과 팽창한 이후의 형상(우측 B)을 보여주는 사진이다.
- 도 3은 본 발명의 예시적인 실시형태에 따라 폴리비닐알코올 모이어티와 키토산 모이어티의 가교결합에 의해 합성된 고분자 매트릭스의 표면을 관찰한 주사전자현미경(SEM) 사진이다.
- 도 4는 본 발명의 예시적인 실시예에 따라 폴리비닐알코올 모이어티와 키토산 모이어티의 가교결합에 의해 합성된 고분자 매트릭스의 수분 흡수에 따른 무게 변화율을 측정한 결과를 나타낸 그래프이다.
- 도 5는 본 발명의 예시적인 실시예에 따라 폴리비닐알코올 모이어티와 키토산 모이어티의 가교결합에 의해 합성된 고분자 매트릭스의 수분 흡수에 따른 부피 변화율을 측정한 결과를 나타낸 그래프이다.
- 도 6은 본 발명의 예시적인 실시예에 따라 폴리비닐알코올 모이어티와 키토산 모이어티의 가교결합에 의해 합성된 고분자 매트릭스의 최고팽창압력을 측정한 결과를 나타낸 그래프이다.
- 도 7은 본 발명의 예시적인 실시예에 따라 폴리비닐알코올 모이어티와 키토산 모이어티의 가교결합에 의해 합성된 고분자 매트릭스의 혈액적합성(용혈성)을 평가한 결과를 나타낸 그래프이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

- [0030] 본 발명은 폴리비닐알코올 분자와 키토산 분자가 가교결합을 통하여 제조된 복합체(complex) 형태의 공중합체가 혈액을 흡수하여 자가 팽창할 수 있으며, 인체에 대한 부작용이 없어서 안전하고 효율적인 지혈 소재로 활용될 수 있다는 점에 근거한다. 이하, 필요한 경우에 첨부하는 도면을 참조하면서 본 발명을 상세하게 설명한다.
- [0031] 본 발명의 일 측면에 따르면, 본 발명은 폴리비닐알코올(Polyvinyl alcohol, PVA) 모이어티와, 키토산(chitosan) 모이어티가 가교결합(cross-linking)을 통하여 연결된 공중합체 형태의 고분자 매트릭스에 관한 것

이다.

- [0032] 수성 고분자 소재는 그 동안 창상 등의 치료 목적으로 사용하는 창상피복재의 드레싱 형태로 주로 개발되어 왔으며 최근 지혈제, 유착방지제등 새로운 용도로 개발되고 있다. 창상 피복용 드레싱으로 개발되는 고분자는 탈지면 혹은 흡수패드의 형태를 띠게 되며 유착방지제는 필름은 얇고 투명한 종이의 형태를 가지거나 고분자 젤의 형태를 가지게 된다. 따라서 같은 성분의 고분자를 사용하더라도 그 사용목적에 따라 제조방법과 최종의 외적 혹은 물리화학적 성상이 달라지게 된다.
- [0033] 일례로, 지혈 작용 및 생체적합성을 개선하기 위하여, 분자 구조 내에 산화된 구조가 없는 셀룰로오스, 즉 재생 셀룰로오스 블록에 키토산을 코팅하는 것을 고려해 볼 수 있다. 통상적으로 재생 셀룰로오스를 제조하기 위해서는 셀룰로오스 천연 펄프를 20%(w/v)의 수산화나트륨과 같은 강알칼리로 처리하여 알칼리셀룰로오스로 화학 변형을 시킨 뒤에, 분쇄, 상온 보관 후에 이산화황 처리를 하여 고-점성을 가지는 셀룰로오스 용액을 제조한다. 고-점성 셀룰로오스 용액은 다시 수산화나트륨으로 처리하고, 스피닝과 황산 처리를 통하여 섬유화된 재생 셀룰로오스를 얻는다. 이때, 황산 처리를 통하여 당 구조 내에 카르보닐기나 카르복실기 구조가 다시 하이드록시기 구조로 환원된 셀룰로오스를 재생 셀룰로오스라고 한다.
- [0034] 그런데 재생 셀룰로오스를 의료용 소재로 적용할 때 많은 문제점이 있다. 의료용 고분자 소재로서 목적하는 형상과 물리화학적 성질을 얻기 위해서 고분자 소재의 분자량을 용이하게 조절하며 특히 균일한 분자량의 물질을 수득하여야 한다. 그런데, 전술한 바와 같이, 재생 셀룰로오스는 천연 펄프를 강알칼리 또는 강산으로 처리하여 얻게 되는데, 이 경우 지혈 목적에 사용하는 적절한 분자량의 고분자를 얻기 어렵다는 단점을 가지고 있다. 특히, 셀룰로오스 소재의 특성 상 상처의 밀봉이나 침부를 통한 혈액 흡수 및 지혈에는 어느 정도 효과가 있으나, 자상이나 총상 등에 대한 지혈을 위하여 체내에 깊숙하게 삽입하여 사용할 경우, 셀룰로오스 소재는 적합하지 않다.
- [0035] 또한, 재생 셀룰로오스 블록에 키토산을 코팅하기 위하여 셀룰로오스 블록을 세척하고, 키토산을 용해시킨 아세트산 용액에 침지한 후 건조하여 팽창형 셀룰로오스 블록을 제조한다. 기본적으로 아세트산과 함께 키토산의 생체적합성에 대해서는 완전한 임상적 확증이 없을 뿐만 아니라, 출혈 부위에서 흘러나온 유리 키토산(free chitosan)이 가지는 다양한 문제점을 해결하기 어렵다. 특히, 최근에 키토산에 대하여 급성 알레르기 반응을 보이는 환자에 대한 보고가 급증하고 있는데, 이에 대한 적절한 보완책이 요구된다.
- [0036] 이에 본 발명에서는 폴리비닐알코올 분자와 키토산 고분자를 교차결합을 통하여 화학적으로 결합시킨 일종의 공중합체(co-polymer) 형태의 고분자 매트릭스를 사용하여, 유리 키토산이 생성되지 않도록 조절하였다. 키토산의 양이온성 특성으로 인한 지혈 능력이 손실되지 않고 유지되는 동시에, 유리 키토산으로 야기될 수 있는 알레르기 반응 등의 우려를 줄일 수 있으며, 키토산의 함량을 조절하여 다양한 목적과 형상을 가지는 지혈 소재로 활용될 수 있도록 하였다. 일례로, 본 발명에 따라 제조되는 고분자 매트릭스는, 수분을 흡수하여 최초 부피에서 적어도 4배 이상 자가 팽창하여 압박형 지혈 소재로 활용될 수 있다.
- [0037] 본 발명에 따른 고분자 매트릭스를 구성하는 제 1 고분자 모이어티인 폴리비닐알코올은 폴리아세트산비닐(아세트산비닐 수지)을 가수분해하여 얻어질 수 있으며, 일반 유기 용매에는 잘 녹지 않는 친수성(hydrophilic) 고분자이다. 폴리비닐알코올은 공업적으로 코팅제나 점증제, 화장품의 원료로도 사용되고 있으며, 의학적으로는 혈관 색전제, 안과 제제에 점증제, 유방 등의 성형 재건 수술의 스폰지 삽입물, 직장 탈출증 및 대장 탈장 환자에게 40여 년간 재건 수술을 위해 사용되었으며, 경구나 경피 독성을 나타내지 않는다고 알려져 있다.
- [0038] 본 발명에 따라 사용될 수 있는 폴리비닐알코올의 중량평균분자량(Mw)은 대략 2,000 내지 2,000,000이다. 이러한 중량평균분자량을 가지는 폴리비닐알코올을 사용할 때, 키토산과 가교결합을 용이하게 형성할 수 있다. 하나의 예시적인 실시형태와 관련해서, 본 발명의 목적에 접합하게 사용할 수 있는 폴리비닐알코올은 대표적으로 쿠라레이(Kuraray)에서 생산하여 포발(PovalTM)과 엑세발(ExcevalTM) 상품명으로 되는 것을 사용할 수 있다. 폴리비닐알코올은 사포닌화 정도에 따라 제품군을 선택하여 사용할 수 있으며 본 발명의 목적에는 18-88, 23-88, 26-88, 20-98, 17-94NA의 제품 중에 하나 이상의 제품을 선택하여 단독으로 사용하거나 혼합하여 사용할 수 있다.
- [0039] 하나의 예시적인 실시형태에서, 제 1 고분자 모이어티인 폴리비닐알코올은 가교결합을 형성하기 전에 점도가 3 내지 25 mPas일 수 있다. 폴리비닐알코올의 점도가 전술한 범위를 충족할 때, 키토산과의 가교결합이 용이하게 형성될 수 있다.
- [0040] 한편, 본 발명에 따른 고분자 매트릭스를 구성하는 제 2 고분자 모이어티인 키토산은, 키토산은 양이온성 고분

자로 혈액과 접촉하여 혈소판 응집을 촉진하는 역할을 하여 지혈제 혹은 지혈용 의료기기에 기능성 첨가제로 다양하게 사용되어 왔다(European Journal of Medicine. Series B, 2015, Vol. 2, Is. 1, pp. 24-33, 2015). 본 발명에 적합하게 사용할 수 있는 키토산은 10,000 내지 300,000 Da의 분자량을 가질 수 있다. 일례로, 키토산은 분자량 10K-70K Da의 수용성 올리고머 키토산, 50K-190K Da의 저분자량 키토산, 200K-300K Da의 중분자량 키토산, 310K-375K Da의 고분자량 키토산을 사용할 수 있으며 그 선택에 제한을 받지 않는다. 이 경우, 전술한 폴리비닐알코올과 가교결합을 용이하게 형성할 수 있으며, 본 발명에 따른 고분자 매트릭스가 다공성 구조를 가지는 경우에도 충분히 만족스러운 물성을 확보할 수 있기 때문이다.

[0041] 본 발명은 폴리비닐알코올과 키토산을 가교결합하여 고분자 매트릭스를 제조한 것을 특징으로 한다. 발명자는 폴리비닐알코올에 다양한 고분자를 혼합하여 교차결합 시켜 제조한 고분자 매트릭스의 강도의 흡수력 등을 측정 한 결과 키토산을 적용한 경우, 보다 우수한 흡수력과 자가팽창력, 생체적합성을 얻을 수 있다는 것을 확인하였다.

[0042] 본 발명의 예시적인 실시형태에 따라, 폴리비닐알코올 분자와 키토산 분자 사이의 가교결합을 위해서 가교제(cross-linking agent)를 사용할 수 있다. 일례로, 가교제는 알데하이드기를 가지는 것을 사용할 수 있지만, 그 외에도 키토산 분자를 구성하는 아민기와 반응하여 가교결합을 형성할 수 있는 임의의 가교제가 사용될 수 있다.

[0043] 일례로, 분자의 양 끝에 동일한 작용기를 가지고 있는 '호모이기능성(homo-bifunctional)' 가교제인 글루타르알데하이드(glutar aldehyde), 텍스트란 폴리알데하이드(dextran polyaldehyde), 디메틸아디피미데이트 디하이드로클로라이드(dimethyl adipimidate2HCl, DMA), 디메틸 수베리미데이트 디하이드로클로라이드(dimethyl suberimidate2HCl, DMS), 디숙신이미딜 수베레이트 (disuccinimidyl suberate, DSS)가 사용될 수 있다. 아울러, 숙신이미딜-4(N-말레이미도메틸)-사이클로헥산-1-카복실레이트(succinimidyl-4(N-maleimidomethyl)-cyclohexane-1-carboxylate, SMCC), N-숙신이미딜-3-(2-피리딜디티오-프로피오네이트) (N-succinimidyl-3-(2-pyridyldithio)-propionate), N-숙신이미딜 (4-요오도아세틸)-아미노벤조에이트(N-succinimidyl (4-iodoacetyl)-aminobenzoate, SIAB), m-말레이미도벤조일-N-하이드록시숙신이미드 에스테르(m-maleimido benzoyl-N-hydroxysuccinimide ester, MBS) 등의 '헤테로이기능성(hetero-bifunctional)' 가교제가 사용될 수 있다. 이들 각각의 가교제를 반응시키기 위한 용매라든가 최적 pH 등은 이미 잘 알려져 있으므로 자세한 설명은 생략한다. 사용하는 가교제의 양은 사용하는 폴리비닐알코올과 키토산의 분자량과 투입량에 따라 조절이 가능하며 반응에 참여하지 않은 가교제, 예를 들어 알데하이드계 가교제는 반응 후에 추가로 투입하는 글리신 등의 아미노산을 통한 마스킹 반응이나 세척, 정제 과정을 통하여 제거할 수 있다. 일례로, 가교제는 고분자 매트릭스를 구성하는 폴리비닐알코올-키토산 고분자로 이루어지는 고분자 총 중량에 대하여 대략 0.05 내지 0.5 mL/g, 바람직하게는 0.1 내지 0.2 mL/g의 농도로 첨가될 수 있지만, 본 발명이 이에 한정되지 않는다.

[0044] 일례로, 가교제로서 글루타르알데하이드를 사용하여 폴리비닐알코올과 키토산 사이의 가교결합이 이루어지는 메커니즘이 도 1에 개략적으로 도시되어 있다. 알데하이드는 반응에 참여하는 두 가지 고분자 즉 폴리비닐알코올의 하이드록시기(-OH)와 키토산의 하이드록시기(-OH)간의 가교결합은 물론이고, 폴리비닐알코올의 단-분자 내에서의 가교결합(도 1의 상단 부분), 키토산의 단-분자 내에서의 가교결합(도 1의 중단 부분), 폴리비닐알코올의 하이드록시기(-OH)와 키토산의 아민기(-NH₂) 사이의 가교결합(도 1의 하단 부분) 등 다양한 구조의 가교결합을 유도하여 최종 고분자 매트릭스를 수득하게 된다. 본 발명에 따라 제조된 고분자 매트릭스는 우수한 팽창력을 보여 매우 증가된 압박 지혈 효과를 낼 수 있다.

[0045] 하나의 예시적인 실시형태에서, 본 발명의 고분자 매트릭스가 실제로 적용되는 상황 등에 따라, 가교결합에 참여하는 폴리비닐알코올과 키토산의 양을 조절할 수 있다. 하나의 예시적인 실시형태에서, 폴리비닐알코올 모이어티와 키토산 모이어티는 2:1 내지 10:1의 중량비율로 배합될 수 있다. 폴리비닐알코올 모이어티와 키토산 모이어티의 중량 비율이 전술한 조건을 충족할 때, 혈액 등의 수분과 반응하여 4배 이상의 자가 팽창 효과를 달성할 수 있으며, 유리 키토산이 생성되지 않으면서, 인체에 대한 독성 및 부작용이 없고 생체적합성이 뛰어난 고분자 매트릭스를 제조할 수 있다.

[0046] 일례로, 폴리비닐알코올과 키토산의 분자량에 따라 사용하는 양을 조절할 수 있으며, 폴리비닐알코올과 키토산의 중량비로 10:0.1부터 10:1, 10:5, 10:10, 5:10까지 다양하게 조절이 가능하다. 중량비는 사용하는 폴리비닐알코올과 키토산의 분자량에 따라 조절을 할 수 있다.

[0047] 필요한 경우에, 폴리비닐알코올 모이어티와 키토산 모이어티가 가교결합을 통하여 형성된 고분자 매트릭스가 다공성 구조를 가질 수 있다. 다공성(porous) 고분자 매트릭스를 형성하기 위하여, 폴리비닐알코올 모이어티와 키토산

토산 모이어티가 가교결합을 형성하는 과정 또는 가교결합을 형성한 이후에 적절한 다공 형성제(porogen)가 첨가될 수 있다.

[0048] 사용될 수 있는 다공 형성제는 에테르계 계면활성제/유화제(ether-based surfactant/emulsifier), 에스테르계 계면활성제/유화제(ester-based surfactant/emulsifier), 양이온성 계면활성제/유화제, 알칼리성 탄산염 및/또는 전분(starch)일 수 있다. 에테르계 계면활성제/유화제로서, 친수성 폴리에틸렌 옥사이드 사슬을 가지는 비-이온성 계면활성제인 폴리에틸렌글리콜 p-(1,1,3,3,-테트라부틸)-페닐에테르(상품명 Triton X-100)을 사용할 수 있다. 또한, 에스테르계 계면활성제/유화제로서는 지방산 에스테르류, 일례로 폴리에톡시화 소르비탄 지방산 에스테르류(polyethoxylated ester of sorbitans)를 들 수 있다. 이러한 지방산 에스테르류는 스팸(Span) 또는 트윈(Tween) 등의 상품명으로 상업적으로 판매되고 있다.

[0049] 구체적으로, 본 발명에 따라 다공 형성제로 사용될 수 있는 지방산 에스테르류는 소르비탄 모노라우레이트(sorbitan monolaurate, Tween 20, Span 20), 소르비탄 모노팔미테이트(sorbitan monopalmitate, Tween 21, Span 40), 소르비탄 모노스테아레이트(sorbitan monostearate, Tween 40, Span 40), 소르비탄 모노올리레이트(sorbitan monooleate, Tween 60, Span 80), 소르비탄 세스퀴올리레이트(sorbitan sequioleate, Tween 61), 소르비탄 트리올리레이트(sorbitan trioleate, Tween 65), 소르비탄 이소스테아레이트(sorbitan isostearate, Tween 80) 등을 들 수 있다.

[0050] 양이온성 계면활성제/유화제는 예를 들어 알킬 암모늄염, 알킬피리디늄염, 알킬이마다졸리늄염, 제4급 암모늄염 및/또는 제1급~제3급 지방족 아민염을 사용할 수 있다. 구체적으로, 양이온성 계면활성제는 킬트리메틸암모늄 브로마이드(cetyltrimethylammonium bromide; CTAB), 테트라데실트리메틸암모늄 브로마이드(tetradecylmethylammonium bromide; TTAB), 세틸메틸암모늄 클로라이드(cetylmethylammonium chloride; CTAC), 헥사데실트리메틸암모늄 브로마이드(hexadecyltrimethylammonium bromide; HTAB), N-도데실피리디늄 클로라이드(N-dodecyl pyridinium chloride), 및/또는 벤잘코늄 클로라이드(benzalkonium chloride, alkyldimethyl benzylammonium chloride)을 사용할 수 있다.

[0051] 또한, 다공 형성제로 사용될 수 있는 알칼리성 탄산염은 예를 들면 중탄산나트륨(NaHCO_3), 탄산나트륨(Na_2CO_3), 중탄산칼륨(KHCO_3), 탄산칼륨(K_2CO_3), 중탄산칼슘($\text{Ca}(\text{HCO}_3)_2$), 탄산칼슘(CaCO_3), 탄산마그네슘(MgCO_3), 중탄산마그네슘($\text{Mg}(\text{HCO}_3)_2$), 중탄산암모늄(NH_4HCO_3), 탄산암모늄($(\text{NH}_4)_2\text{CO}_3$), 중탄산가돌리늄($\text{Gd}(\text{HCO}_3)_3$), 탄산 가돌리늄($\text{Gd}_2(\text{CO}_3)_3$), 중탄산리튬(LiHCO_3), 탄산리튬(LiCO_3), 중탄산루비듐(RbHCO_3), 탄산 루비듐(Rb_2CO_3), 탄산아연(ZnCO_3), 중탄산아연($\text{Zn}(\text{HCO}_3)_2$), 탄산철(II)(FeCO_3), 중탄산철(II)($\text{Fe}(\text{HCO}_3)_2$), 탄산은(Ag_2CO_3), 중탄산은(AgHCO_3), 탄산금(III)($\text{Au}_2(\text{CO}_3)_3$), 탄산금(I)(Au_2CO_3) 및 이들의 조합으로 구성되는 군에서 선택될 수 있다.

[0052] 하나의 예시적인 실시형태에서, 고분자 매트릭스에 형성되는 다공 구조에서 각각의 기공은 마이크로포러스(microporous) 다공 구조, 메조포러스(mesoporous) 다공 구조, 및/또는 매크로포러스(macroporous) 다공 구조를 가질 수 있다. 본 명세서에서 마이크로포러스 다공이란, 기공의 평균 직경이 2 nm 미만인 다공성 구조를 의미하고, 메조포러스 다공이란, 기공의 평균 직경이 2 nm 이상 50 nm 미만인 다공성 구조를 의미하며, 매크로포러스 다공이란, 기공의 평균 직경이 50 nm 이상의 다공성 구조를 의미한다.

[0053] 다공성 고분자 매트릭스를 형성하기 위해 사용되는 다공 형성제의 양이 특별히 한정되는 것은 아니지만, 다공 형성제는 고분자 매트릭스를 구성하는 폴리비닐알코올-키토산 고분자 총 중량에 대하여 대략 0.001 내지 1.0 g/g, 바람직하게는 0.001 내지 0.5 g/g의 농도로 첨가될 수 있지만, 본 발명이 이에 한정되지 않는다.

[0054] 필요한 경우에, 가교제 처리 및/또는 다공 형성제 처리에 의하여 다공성 고분자 매트릭스를 제조할 때에, 염산, 황산, 질산 등의 무기계 강산을 반응물에 첨가하여 반응물의 pH를 조절하여 양이온성 고분자인 키토산과 가교제에 의한 가교반응을 촉진할 수 있다. 하나의 예시적인 실시형태에서, 무기계 강산은 폴리비닐알코올과 키토산의 고분자 총 중량에 대하여 0.05 내지 0.5 mL/g의 농도로 첨가하여 반응물의 pH를 대략 4 내지 5.5 정도로 조절할 수 있지만, 본 발명이 이에 한정되는 것은 아니다.

[0055] 본 발명의 또 다른 측면에 따르면, 본 발명은 폴리비닐알코올 모이어티와, 키토산 모이어티가 가교결합을 통하여 결합된 고분자 매트릭스를 유효 성분으로 함유하는 지혈제에 관한 것이다. 예를 들어, 고분자 매트릭스를 포함하는 지혈제는 가공 방법에 따라 분말(powder), 졸(sol), 겔(gel), 부직포, 직물 또는 스폰지 형태로 다양하게 제조될 수 있다. 이때, 본 발명에 따른 고분자 매트릭스는 지혈제를 지지하는 기재로서의 역할을 수행하며, 출혈 부위를 덮고 혈관 주위의 조직을 수축시킴으로써 지혈 작용을 할 수 있다.

[0056] 필요한 경우, 본 발명에 따른 지혈제는 전술한 고분자 매트릭스 이외에도 하나 이상의 지혈 촉진 성분, 예를 들어 트롬빈(thrombin), 트롬보플라스틴(thromboplastin), 피브리노겐(fibrinogen), 카세인 키나아제 II(casein kinase II), 콜라겐(collagen), 젤라틴(gelatin) 및 이들의 조합으로 구성되는 군에서 선택되는 지혈 촉진 성분을 포함할 수 있다. 이들 지혈 촉진 성분들을 생리 식염수 등에 용해시키고, 이 용액에 전술한 고분자 매트릭스의 부직포 또는 직물 등을 침지, 건조하는 방법으로 지혈제를 제조할 수 있다.

[0057] 이하, 예시적인 실시형태를 통하여 본 발명을 설명하지만, 본 발명이 하기 실시예에 기재된 기술사상으로 한정되지 않는다.

[0058] 실시예 1: 고분자 매트릭스 제조

[0059] 폴리비닐알코올-키토산이 가교결합을 통하여 결합된 고분자 매트릭스를 다음과 같이 제조하였다. 점도 3.5~4.5(mPaS)인, 10% 폴리비닐알코올 수용액을 물중탕을 통해서 제조하고, 평균분자량 300,000 Da인 키토산 파우더 5 g을 넣어준 후, 70 ~ 80℃에서 1 ~ 3시간 교반하였다. 실온에서 폴리비닐알코올-키토산 용액을 완전히 식혀준 후, 폴리비닐알코올-키토산 15 g을 호모게나이저 용기에 넣어주고 계면활성제인 NaHCO₃ 0.5 내지 5.0g의 탄산나트륨과, 37% 포름알데하이드 5 ~ 10 mL을 호모게나이저 용기에 넣어주고 3000 rpm으로 2분간 믹싱하였다. 믹싱 후에 35% 염산 4 mL를 용액에 첨가하고 3000 rpm으로 2분간 호모게나이저를 이용하여 믹싱하여 형성된 몰드에 부었다. 용액이 함유된 몰드를 60~70℃ 오븐에서 3시간 방치하여 가교반응을 유도하여 고분자 매트릭스를 제조하였다. 제조한 고분자 매트릭스를 흐르는 물에 충분히 씻겨주었다. 세척한 고분자 매트릭스를 상온에서 하룻동안 건조하고 이를 다시 압축용 몰드에 넣은 뒤에 압축하여 최종 산물을 제조하였다. 본 실시예에 따라 사용된 폴리비닐알코올, 키토산의 물성 및 첨가량과, 다공 형성제의 종류를 표 1에 명시하였다.

[0060] 실시예 2 ~ 10: 고분자 매트릭스 제조

[0061] 하기 표 1에 명시된 조성에 따라 폴리비닐알코올, 키토산 파우더 및 기공 형성제를 사용하여 각각 고분자 매트릭스를 제조하였다. 이때, 기공형성제로서의 옥수수 전분, 탄산나트륨, 스펀류/트윈류의 계면활성제는 고분자 소재인 폴리비닐알코올-키토산 중량에 대하여 각각 0.1 ~ 5.0 g(전분), 0.5 ~ 5.0 g(탄산나트륨), 0.05 ~ 0.5 g(계면활성제)이었다.

표 1

고분자 매트릭스의 조성

실시예	폴리비닐알코올		키토산		다공 형성제
	점도 ^a	중량(g)	평균분자량	중량(g)	
1	3.5-4.5	10	300,000	5	NaHCO ₃
2	11.5-14.5	10	100,000	3	전분
3	16-20	10	70,000	2	Sorbitan monostearate
4	18.5-21.5	10	10,000	2	Tween 20
5	18.5-21.5	10	300,000	1	NaHCO ₃
6	16-20	10	70,000	1	polyethylene glycol p-(1,1,3,3-tetrabutyl)phenyl ether
7	18.5-21.5	10	10,000	3	전분
8	18.5-21.5	10	300,000	1	polyethylene glycol p-(1,1,3,3-tetrabutyl)phenyl ether
9	18.5-21.5	10	10,000	1	polyethylene glycol p-(1,1,3,3-tetrabutyl)phenyl ether
10	16-20	10	100,000	0.5	전분

^a: (mPaS), 4% in H₂O, 20℃

[0063] 실험예 1: 고분자 매트릭스의 자가 팽창 평가

[0064] 실시예 1에서 제조된 동전 형태로 압축된 고분자 매트릭스에 대한 자가 팽창 정도를 평가하였다. 팽창하기 전의

고분자 매트릭스의 형상을 좌측 A에, 수분과 반응하여 팽창한 이후의 고분자 매트릭스의 형상을 좌측 B에 각각 나타내었다. 수분과 반응하여 실시예 1에서 합성된 고분자 매트릭스가 4배 이상 팽창한 것을 확인할 수 있다.

실험예 2: 고분자 매트릭스의 성상 평가

실시예 1에서 제조된 고분자 매트릭스의 형태학적 구조를 SEM을 이용하여 분석하였다. 제조된 고분자 매트릭스를 24시간 동안 건조기에서 완전히 건조한 후 백금을 코팅하고, 5 kV의 가속 전압으로 SEM을 사용하여 표면 형태를 관찰하였다. 관찰한 고분자 매트릭스의 SEM 사진 분석 결과를 도 3에 나타낸다. 도 3에 나타난 바와 같이, 고분자 매트릭스는 다공성 구조를 가진 스폰지 형태를 가진 것으로 나타났다. 혈액의 흡수 및 팽창 성능은 고분자 매트릭스의 공극의 특성에 따라 달라질 수 있으며 공극의 크기 및 공극율은 제조조건과 조성 및 사용하는 포로젠의 종류에 따라 달라진다. SEM을 통하여 고분자 매트릭스의 공극의 크기와 밀도를 관찰한 결과, 상기 실시예를 통하여 제조한 고분자 매트릭스는 출혈부위에서 혈액을 흡수하여 자가팽창하고 이를 통하여 지혈효과를 충분히 낼 수 있을 것으로 판단된다.

실험예 3: 고분자 매트릭스의 흡수력 측정(무게 변화)

실시예 1 내지 실시예 10에서 각각 제조된 고분자 매트릭스의 흡수력을 흡수 후 흡수된 물의 양을 저울을 이용하여 측정 후 계산을 하였다. 무게 변화율은 하기 식 1을 이용하여 계산하였으며, 무게변화율을 측정하였다. 본 실험예에 따라 측정한 결과를 도 4에 나타낸다.

$$\text{무게변화율 (\%)} = \frac{W_F - W_I}{W_I} \times 100 \quad (1)$$

(식 1에서 W_I 는 제조 직후의 고분자 매트릭스의 무게를 의미하고, W_F 는 샘플이 포함된 petri dish에 $37 \pm 2^\circ\text{C}$ 인 DI water를 샘플이 완전히 젖을 수 있도록 붓고 1분간 방치한 후, 샘플을 1분간 거름종이 위에 놓고 측정한 무게이다).

도 4에 나타난 바와 같이, 무게변화율의 경우 폴리비닐알코올과 키토산이 가교결합을 통하여 제조된 고분자 매트릭스는 모두 500%가 넘는 우수한 수분 흡수량을 보여주었으며 이를 통해서 상기 실시예를 통하여 제조한 고분자 매트릭스는 출혈부위에서 충분한 양의 혈액을 흡수하며 이를 통하여 지혈효과를 충분히 낼 수 있을 것으로 판단된다.

실험예 4: 고분자 매트릭스의 부피변화율 측정

실시예 1 내지 실시예 10에서 각각 제조된 고분자 매트릭스의 부피변화율을 길이 측정 장비를 이용하여 측정하였다. 부피변화율은 하기 식 2를 이용하여 계산하였으며, 측정 결과를 도 5에 나타낸다.

$$\text{피변화율} = \frac{V_F - V_I}{V_I} \times 100(\%) \quad (2)$$

(식 2에서, V_I 는 제조 직후 고분자 매트릭스의 지름 및 높이를 측정한 후 원기둥 형태로 가정하여 계산한 부피를 의미하고, V_F 는 샘플이 포함된 petri dish에 $37 \pm 2^\circ\text{C}$ 인 DI water를 샘플이 완전히 젖을 수 있도록 붓고 1분간 방치한 후, 샘플을 1분간 거름종이 위에 놓고 지름 및 높이를 측정한 후 원기둥 형태로 가정하여 계산한 부피를 의미한다)

도 5에 나타난 바와 같이, 본 발명에 따라 폴리비닐알코올과 키토산이 가교결합을 통하여 제조된 고분자 매트릭스는 모두 500%가 넘는 우수한 부피변화율을 보여주었으며 이를 통해서 상기 실시예를 통하여 제조한 고분자 매트릭스는 출혈 부위에서 나오는 혈액을 흡수하고 팽창하여 출혈 부위를 막는 것으로 지혈 효과를 충분히 낼 수 있을 것으로 판단된다.

실험예 5: 고분자 매트릭스의 팽창력 측정

실시예 1 내지 실시예 10에서 각각 제조된 고분자 매트릭스의 흡수팽창압력을 인장강도기의 압력측정 모드를 이용하여 측정하였다. 인장강도기의 하단부에 petri dish를 놓고, 여기에 실시예 1 내지 실시예 10에서 각각 제조된 고분자 매트릭스를 시료로 정착하였다. 시료 위에 지그를 내려주어서 시료의 윗면에 지그가 닿게 만들어주고 영점을 맞추어 준다. 그 후 샘플이 든 petri dish에 $37 \pm 2^\circ\text{C}$ 인 DI water를 샘플이 모두 젖을 수 있도록 부어준 후 팽창압력을 랩뷰 프로그램을 이용해서 측정하였다. DI water를 흡수한 고분자 매트릭스는 팽창을 하면서 힘

을 가해지며 이 때 가해지는 압력을 측정된 결과는 도 6에 도시하였다.

[0079] 도 6에 나타난 바와 같이, 폴리비닐알코올과 키토산이 가교결합을 통해 제조된 고분자 매트릭스는 최고팽창압력이 매우 양호하였다. 상기 실시예를 통하여 제조한 고분자 매트릭스는 출혈부위에서 혈액을 흡수하여 자가팽창하고 이를 통하여 지혈효과를 충분히 낼 수 있을 것으로 판단된다.

[0080] 실험예 6: 고분자 매트릭스의 혈액적합성(용혈성) 평가

[0081] 용혈성 시험은 혈액과 생체에 적용하는 생체재료 사이의 상호작용을 평가하는 시험법이다. 본 시험에서는 실시예 4에 따라 제조한 흡수 팽창형 고분자 매트릭스를 생리 식염수에 37℃에서 72시간 담지한 후 얻은 용출액을 시험액으로 사용하였으며 용혈성을 나타내는 독성 양성대조군(positive control)으로 증류수를 사용하고, 용혈 독성이 없는 무독성 음성대조군(negative control)으로 생리 식염액을 사용하였다. 시험은 각 시험액 10 mL과 혈액 0.2 mL을 혼합한 후 37℃에서 1시간 보관한 후 원심분리 후 상등액 300 μ L에 드라빈스 용액 (Drabkin's soln.) 4.5 mL을 혼합하고 15분 반응 후 UV 540 nm에서 흡광도를 측정하였다. 이때 흡광도가 흡광도에 2% 이상인 경우 용혈성 독성이 있는 것으로 해석된다. 측정 결과를 도 7에 나타낸다. 도 7에 나타난 바와 같이, 실시예에 따라 제조한 폴리비닐알코올과 키토산의 가교결합에 의해 생성된 고분자 매트릭스는 용혈독성을 나타내지 않아 안전하게 인체에 적용이 가능하다는 것을 확인하였다.

[0082] 실험예 7: 고분자 매트릭스의 지혈 능력 측정

[0083] 실시예 2, 4, 9에 따라 각각 제조된 고분자 매트릭스의 지혈 성능을 다음과 같이 측정하였다. 몸무게 300 ~ 350g의 흰쥐의 대퇴동맥 부위를 수술을 통해서 개방하여 함몰 부위를 만든 후에 대퇴혈관을 가위로 잘라 출혈을 일으키고 출혈과 동시에 실시예 2, 4, 9에 따라 각각 제조한 고분자 매트릭스를 함몰 부위에 삽입하고 외부를 클립핑으로 봉합하였다. 클립핑한 부위를 통해서 더 이상 혈액이 흘러 나오지 않는 시간을 지혈시간으로 측정하였으며 그 결과를 아래 표 2에 나타내었다. 실시예에 따라 제조된 고분자 매트릭스의 지혈 성능을 확인할 수 있다.

표 2

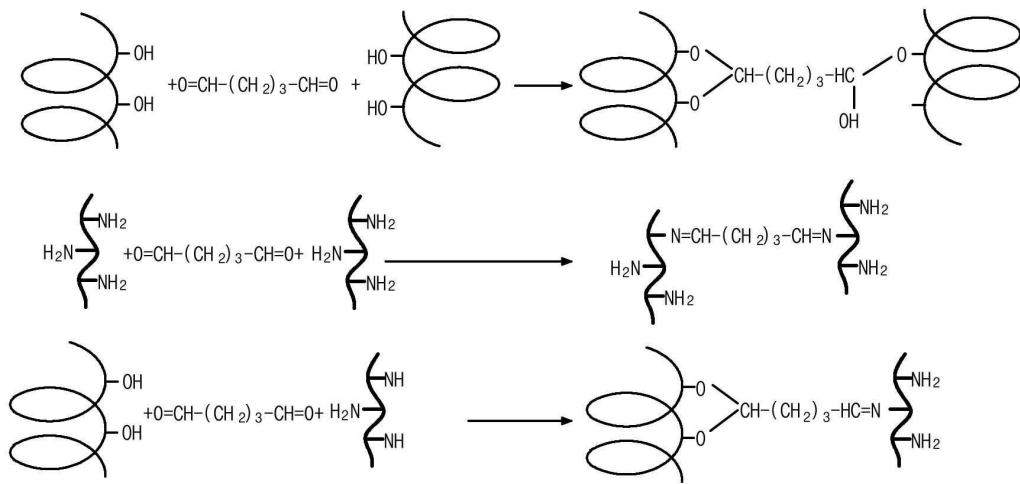
[0084] 고분자 매트릭스의 지혈 성능

시료	실시예 2	실시예 4	실시예 9	비-처리
지혈 시간	4분 이내	4분 이내	4분 이내	5분 이상

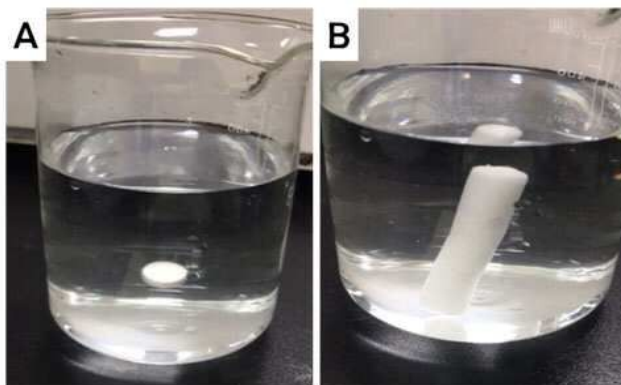
[0085] 상기에서는 본 발명의 예시적인 실시형태 및 실시예에 기초하여 본 발명을 설명하였으나, 본 발명이 상기 실시형태 및 실시예에 기재된 기술사상으로 한정되는 것은 아니다. 오히려 본 발명이 속하는 기술분야에서 통상의 지식을 가진 자라면 전술한 실시형태 및 실시예를 토대로 다양한 변형과 변경을 용이하게 추고할 수 있다. 하지만, 이러한 변형과 변경은 모두 본 발명의 권리범위에 속한다는 점은, 첨부하는 청구범위에서 분명하다.

도면

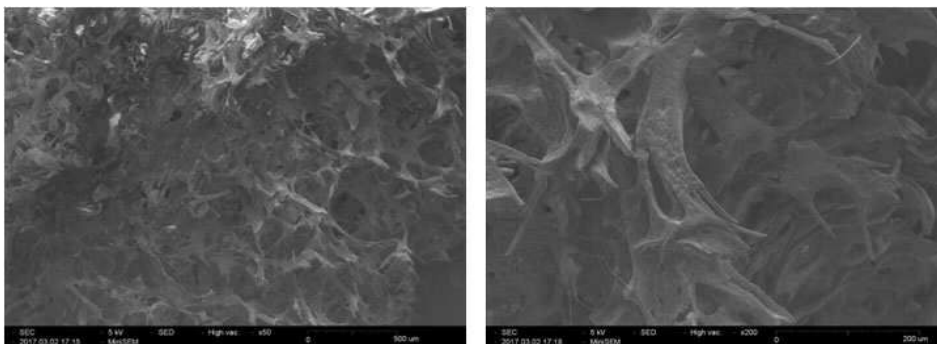
도면1



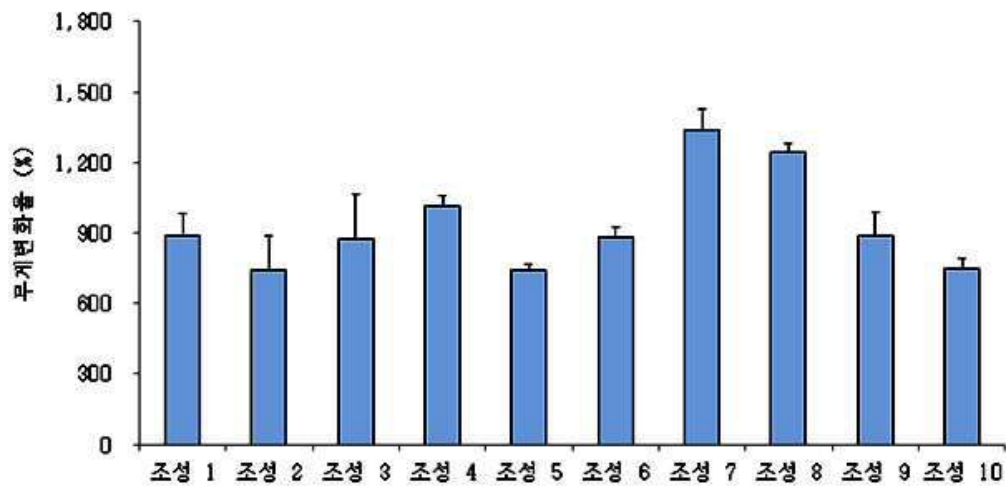
도면2



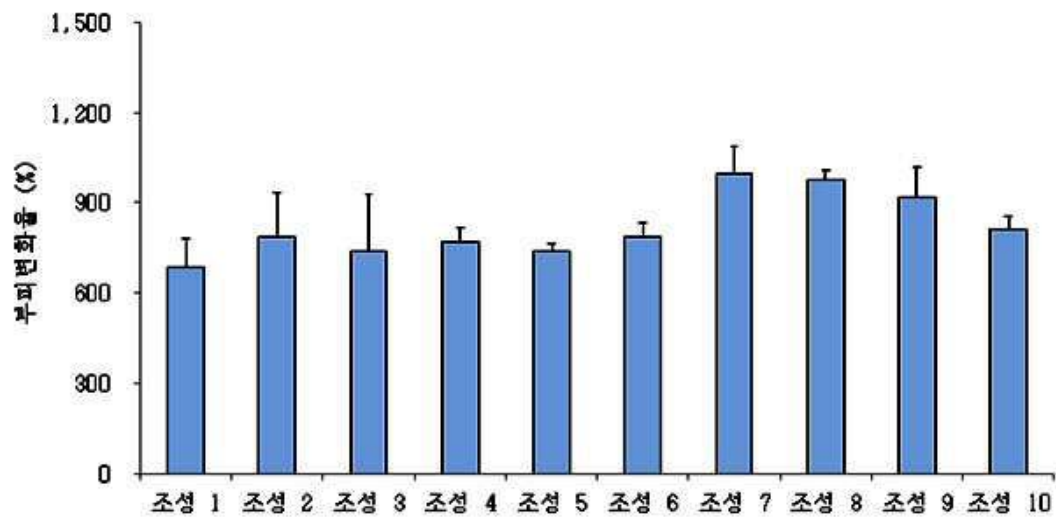
도면3



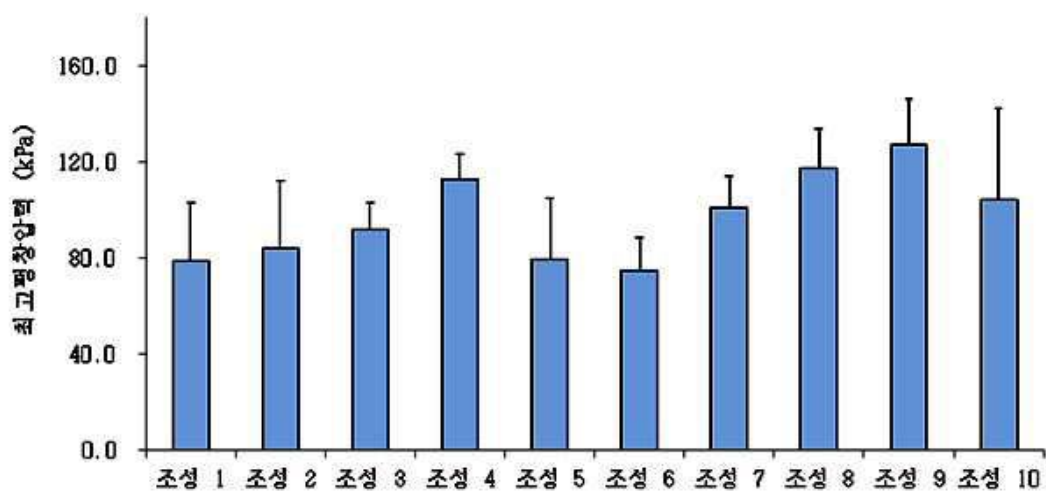
도면4



도면5



도면6



도면7

