

(12) 특허협력조약에 의하여 공개된 국제출원

(19) 세계지식재산권기구  
국제사무국



(10) 국제공개번호

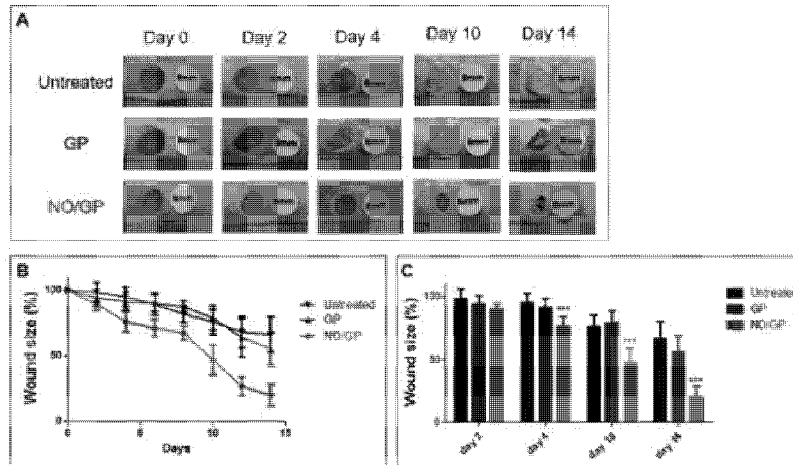
(43) 국제공개일  
2018년 10월 18일 (18.10.2018) WIPO | PCT

WO 2018/190613 A1

- (51) 국제특허분류: A61L 26/00 (2006.01)
- (21) 국제출원번호: PCT/KR2018/004191
- (22) 국제출원일: 2018년 4월 10일 (10.04.2018)
- (25) 출원언어: 한국어
- (26) 공개언어: 한국어
- (30) 우선권정보: 10-2017-0046153 2017년 4월 10일 (10.04.2017) KR  
10-2018-0019353 2018년 2월 19일 (19.02.2018) KR
- (71) 출원인: 부산대학교 산학협력단 (PUSAN NATIONAL UNIVERSITY INDUSTRY-UNIVERSITY COOPERATION FOUNDATION) [KR/KR]; 46241 부산시 금정구 부산대학로63번길 2 (강진동, 부산대학교), Busan (KR).
- (72) 발명자: 유진욱 (YOO, Jin-Wook); 46246 부산시 금정구 금강로379번길 50, 102동 605호, Busan (KR). 이주호 (LEE, Ju Ho); 47546 부산시 연제구 거제대로136번길 30, 102동 503호, Busan (KR).
- (74) 대리인: 특허법인 태백 (TAEBAEK INTELLECTUAL PROPERTY LAW FIRM); 08506 서울시 금천구 가산디지털1로151 이노플렉스1차 601호, 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, DJ, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JO, JP, KE, KG, KH, KN, KP, KW, 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,

(54) Title: HYDROGELIZED POWDER COMPOSITION FOR WOUND HEALING AND METHOD FOR PRODUCING SAME

(54) 발명의 명칭: 하이드로젤화 되는 창상 치료용 파우더 조성물 및 이의 제조방법



(57) Abstract: The present invention relates to a powder composition for wound healing comprising S-nitrosoglutathione (GSNO), alginate salt, pectin and polyethylene glycol (PEG) as active ingredients, and a method for producing the same. As the composition according to the present invention uses GSNO in combination with an in situ hydrogel-forming system on the basis of alginate having appropriate drug release control capability, the composition has advantages of both an acid and a film so that the formulation stability is high when stored; can quickly change into a gel to cover a wound or provide a moisture environment when applied to a wound site; effectively removes germs present in exudative wounds; and can promote wound healing through promotion of cell differentiation and collagen synthesis.

(57) 요약서: 본 발명은 S- 나이트로스글루타치온(S-nitrosoglutathione; GSNO), 알지네이트염, 펙틴 및 폴리에틸렌글리콜(PEG)을 유효성분으로 포함하는 창상(wound) 치료용 파우더 조성물 및 이의 제조방법에 관한 것으로, 본 발명에 따른 조성물은 적절한 약물 방출 조절 능력을 지닌 알지네이트 기반의 in situ 하이드로젤 형성 시스템과 GSNO를 함께 사용하여, 산제와 필름제의 장점을 모두 갖춰 보관 시에는 제제 안정성을 높이고, 상처 부위에 적용하였을 때에는 신속하게 겔로 변화하여 상처를 피복하거나 수분 환경을 제공할 수 있으며, 더불어 삼출성 상처에 존재하는 세균을 효과적으로 제거하고, 세포 분화와 콜라겐 합성 촉진을 통해 상처 회복을 촉진할 수 있다.

WO 2018/190613 A1

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 역  
내 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), 유  
럽 (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 제21조(3))
- 청구범위 보정 기한 만료 전의 공개이며, 보정서를 접수  
하는 경우 그에 관하여 별도 공개함 (규칙 48.2(h))

## 명세서

### 발명의 명칭: 하이드로겔화 되는 창상 치료용 파우더 조성물 및 이의 제조방법

#### 기술분야

- [1] 본 발명은 창상 적용 시 하이드로겔화 되는 창상 치료용 파우더 조성물 및 이의 제조방법에 관한 것이다.

#### 배경기술

- [2] 우리 몸을 밖에서 감싸고 있는 피부는 일상생활에서 여러 가지 위험한 물리적 손상에 노출되어 있다. 따라서 피부의 기계적 손상, 타박상, 화상 등 우리 주위에서 많은 요인들로 인해 상처가 발생한다. 상처는 사람의 조직이 가지는 해부학적인 연속성이 외부의 작용에 의해 그 본래의 연속성을 상실한 상태를 말한다. 예를 들어 우리의 피부는 표피, 진피, 피하지방으로 이루어져 있는데, 베이거나 넘어지는 등의 외상에 의해서 이러한 표피나 진피, 피하지방 등의 연속성을 상실한 것을 상처라고 한다.
- [3] 일반적으로 창상, 외상 등과 같은 피부의 상처를 효과적으로 치료하기 위하여 드레싱(Wound dressing)을 사용한다. 상처 치료용 드레싱이 가져야 할 특성으로서 상처와의 접촉 면에서 적당한 습기의 유지능력, 상처분비물의 조절 능력, 상처에 대한 드레싱의 부착 및 제거의 용이성, 외부의 상처 부위 간의 공기 및 수증기 관통성, 외부에 대한 상처부위의 단열성, 박테리아의 침입에 대한 저항성, 인체에 대한 무독성, 우수한 기계적 물성 등이 요구된다.
- [4] 현재 가장 대중화된 상처의 치유 방법으로는 연고를 바르는 것인데, 가장 많이 사용되는 피부 상처 치유 촉진 제품으로는 마테카솔(동국제약), 센티카(삼진제약) 및 티나텍스(종근당) 등이 있다.
- [5] 인체에서 자발적으로 형성되는 산화질소 공여체인 S-나이트로소글루타치온(S-Nitrosoglutathione; 이하 'GSNO')을 함유한 산화질소 방출성 필름은 인체에 적용할 수 있는 기계적 특성을 가질 뿐 아니라, 서서히 산화질소를 방출하며 상처 감염의 주원인이 되는 병원균을 억제하고 상처를 신속하게 치료할 수 있기 때문에 상기 필름은 상처치료에 유용하게 사용될 수 있다.
- [6] 그러나 필름 제형의 특성상 삼출물이 나오는 상처, 광범위한 상처 혹은 움직임이 많은 신체부위의 상처 등에는 적용하기에 한계가 있다. 또한, 제조 공정 상의 문제로 -20°C 외의 냉장, 상온 등의 보관 조건에서는 GSNO의 안정성을 담보할 수 없는 한계점이 있다.
- [7] 또한, 넓은 면적의 상처 혹은 움직임이 많은 부분의 상처인 경우에는 필름 형태의 제제보다 하이드로겔 형태의 제형이 보다 유용하게 사용될 수 있으나, S-나이트로소글루타치온을 비롯한 대부분의 산화질소 공여체는 수분이 있는 환경에서 불안정하여 빠르게 분해되므로, 필름제로 제형화 하기에는 제제의

안정성을 확보하기가 매우 어렵다는 문제가 있다. 반면, 산제의 경우 안정성은 뛰어나지만 상처 부위의 습윤 환경을 제공할 수 없고 NO의 방출 패턴 또한 급격하게 이루어져 치료 효과를 유지할 수 있는 농도를 장시간 유지하기 어렵다는 문제가 있다.

## 발명의 상세한 설명

### 기술적 과제

- [8] 본 발명의 목적은 상처 회복 촉진 효과와 항균 효과를 지닌 산화질소 공여체 S-나이트로글루타치온(S-Nitrosoglutathione)을 상처 부위의 삼출물을 흡수하여 겔 형태로 신속하게 바뀔 수 있도록 하는, 창상 적용 시 하이드로겔화 되는 창상 치료용 파우더 조성물을 제공하는 것이다.
- [9] 본 발명의 다른 목적은 창상 적용 시 신속하게 하이드로겔화 되는 창상 치료용 파우더 조성물의 제조방법을 제공하는 것이다.

### 과제 해결 수단

- [10] 상기 목적을 달성하기 위하여, 본 발명은 S-나이트로글루타치온(S-Nitrosoglutathione; GSNO), 알지네이트염, 펙틴 및 폴리에틸렌글리콜(PEG)을 유효성분으로 포함하는 창상(wound) 치료용 파우더 조성물을 제공한다.
- [11] 상기 다른 목적을 달성하기 위하여, 본 발명은 (1) 분말 형태의 GSNO, 알지네이트염, 펙틴 및 PEG를 각각 분쇄하는 단계; (2) 상기 단계 (1)에서 제조한 분쇄물을 모두 혼합하는 단계; 및 (3) 상기 단계 (2)에서 제조한 혼합물을 체에 통과시키는 단계를 포함하는 창상 치료용 파우더 조성물의 제조방법을 제공한다.

### 발명의 효과

- [12] 본 발명은 창상 적용 시 하이드로겔화 되는 창상 치료용 파우더 조성물 및 이의 제조방법에 관한 것으로, 본 발명의 파우더 조성물은 하이드로겔화 되어 필름 형태의 제제보다 대면적의 창상 부위를 효과적으로 치료할 수 있는 바, 특히, 욕창이나 화상 등과 같은 삼출물이 있고 감염될 여지가 높으며 광범위하게 생길 수 있는 상처에 기존의 상품화된 제품보다 적합한 특성을 지니고 있고, 사용된 물질들은 모두 생체적합성이 뛰어난 물질들이므로 독성 문제를 해결하였으며, 또한 제조 과정이 단순하여 대량생산에 용이하며, 밀봉용기에 보관 시 상온에서 또한 안정하다.

### 도면의 간단한 설명

- [13] 도 1은 본 발명의 창상 적용 시 하이드로겔화 되는 산화질소 함유 창상 치료 파우더 조성물의 수분 흡수와 그에 따른 형태 변화를 나타낸 것이다.
- [14] 도 2는 본 발명의 파우더 조성물의 저장 안정성을 나타낸 것이다.
- [15] 도 3은 본 발명의 파우더 조성물의 수분 흡수 정도에 따른 NO 방출 실험의 결과이다.

- [16] 도 4는 본 발명의 파우더 조성물의 *in vitro* 항균 실험(antibacterial test)의 결과이다.
- [17] 도 5는 본 발명의 파우더 조성물의 공초점 레이저 형광 현미경(Confocal laser fluorescence microscopy)을 이용한 항균 능력 시험의 결과이다.
- [18] 도 6은 본 발명의 파우더 조성물의 녹농균(*Pseudomonas aeruginosa*) 감염 동물 모델에서의 상처 회복 능력 시험 결과를 나타낸 것이다.
- [19] 도 7은 *in vivo* 동물 모델에서 상처에 있는 균 수 정량 실험의 결과를 나타낸 것이다.
- [20] 도 8은 치료 개시 후 14일째 되는 시점에서 상처 표면에 있는 균 확인 시험(Twort's gram staining) 결과를 나타낸 것이다(정상 피부(A), 비처리군(B, C), 파우더 담체 처리군(D), 본 발명의 파우더 조성물 처리군(E)).
- [21] 도 9는 조직학적 염색을 통한 조직 회복 정도를 비교하여 나타낸 것이다(A, B, C, D는 H&E 염색, E, F, G, H는 메이슨 트리크롬(Masson's trichrome) 염색 기법을 사용한 것으로서, A, E는 정상 조직, B, F는 비처리군, C, G는 파우더 담체만을 처리한 그룹, D, H는 본 발명의 파우더 조성물을 처리한 그룹임. E: 표피(epidermis), F: 섬유조직(fibrous tissue) G: 육아조직(granulation tissue), H: 모공(hair follicle), I: 면역세포(immune cells), M: 근육(muscle)).
- [22] 도 10은 분쇄 과정을 포함 또한 비포함한 제조방법으로 제조된 조성물 파우더의 GSNO 함량 균일성을 확인한 결과이다.
- [23] 도 11은 본 발명의 조성물 파우더에서 알지네이트염의 함량에 따른 치료 효과를 비교한 결과이다.
- [24] 도 12는 본 발명의 조성물 파우더에서 펙틴 및 PEG의 포함 여부에 따른 겔화 형성 실험 결과를 나타낸 것이다.

### 발명의 실시를 위한 최선의 형태

- [25] 이하, 본 발명을 보다 상세히 설명한다.
- [26] 본 발명의 발명자들은 GSNO와 알지네이트염을 기반으로 할 경우 상처 회복 촉진 효과가 우수하고 항균 효과로 인하여 상처 부위의 삼출물을 효과적으로 흡수함으로써 겔 형태로 신속하게 변환할 수 있고, 이로 인해 필름형태의 제제보다 파우더 형태의 제제를 사용할 경우 넓은 면적의 상처 치료에 유용할 수 있음을 밝혀내어 본 발명을 완성하였다.
- [27] 따라서 본 발명은 S-나이트로소글루타치온(S-Nitrosoglutathione; GSNO), 알지네이트염, 펙틴 및 폴리에틸렌글리콜(PEG)을 유효성분으로 포함하는 창상(wound) 치료용 파우더 조성물을 제공한다.
- [28] 본 발명은 겔화제로서 알지네이트를 사용하는 바, 상처 회복 촉진 효과와 항균 효과를 지닌 산화질소 공여체 GSNO가 상처 부위의 삼출물을 흡수하여 겔 형태로 신속하게 바뀔 수 있도록 하여, *in situ*에서 하이드로겔 형성이 가능하다.
- [29] 상기 파우더 조성물에서 주요 활성 성분인 GSNO는 체내에도 존재하는

산화질소 공여체이며, 분해되면서 발생하는 산화질소(NO)에 의해 세포 분화, 콜라겐 합성과정 등에 관여하여 이를 촉진하고 상처의 회복을 돕는다. 또한, 발생한 산화질소에 의한 산화 스트레스는 항균 효과를 갖는데, 이러한 기전은 내성을 거의 일으키지 않으며 그람 음/양성 구분 없이 항균 효과를 나타내므로 피부 상처 감염에 사용하기 적합하다.

- [30] 본 발명의 일 실시예에서, 상기 파우더 조성물 100 중량부에 대하여, GSNO 2 중량부 내지 10 중량부, 알지네이트염 10 중량부 내지 40 중량부, 펙틴 5 중량부 내지 20 중량부 및 PEG 50 중량부 내지 80 중량부로 포함될 수 있는 바, 상기 수치 범위로 포함되는 경우, 상처 부위에서 균일하고 튼튼한 겔로의 변성이 신속하게 이루어졌으며, 또한 상처 치유 효과가 극대화되므로 바람직하다.
- [31] 보다 바람직하게는, 상기 GSNO : 알지네이트염 : 펙틴 : PEG는 4 : 21 : 11 : 64의 중량비로 포함될 수 있다.
- [32] 상기 파우더 조성물은 창상 부위에서 1분 내지 3분 내에 하이드로겔 형태로 변성될 수 있는 바, 본 발명에 따른 파우더 조성물은 산제 형태나 필름 형태에서 나타나는 문제점을 해결하고, 각각의 형태의 장점들만을 모두 나타낼 수 있다.
- [33] 특히, 상기 파우더 조성물은 창상 부위에서 산화질소(NO)를 서방출함으로써 창상을 치료하거나, 녹농균(*Pseudomonas aeruginosa*) 또는 메티실린 내성 황색포도알균(methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*; MRSA) 중 어느 하나 이상의 균에 대한 항균 활성을 나타냄으로써 창상을 치료할 수 있는 바, 본 발명의 일 실시예에서, 본 발명의 파우더 조성물은 일산화질소의 서방출성이 향상되었고, 또한, 병원 내 감염균 중 가장 문제가 되는 그람 양성균인 MRSA와 그람 음성균인 *P. aeruginosa* 의 2종 균에 대해 99.99% 이상의 살균 효과를 나타냄을 검증하였다.
- [34] 상기 창상은 찰과상, 열상, 화상, 자상, 절상, 결출상, 관통상 및 좌상에서 선택된 어느 하나 이상일 수 있으나, 이에 제한되지는 않는다.
- [35]
- [36] 더욱이, 본 발명은 (1) 분말 형태의 GSNO, 알지네이트염, 펙틴 및 PEG를 각각 분쇄하는 단계; (2) 상기 단계 (1)에서 제조한 분쇄물을 모두 혼합하는 단계; 및 (3) 상기 단계 (2)에서 제조한 혼합물을 체에 통과시키는 단계를 포함하는 창상 치료용 파우더 조성물의 제조방법을 제공한다.
- [37] 상기 단계 (1) 내지 (3)에서, 상기 파우더 조성물 100 중량부에 대하여, GSNO 2 중량부 내지 10 중량부, 알지네이트염 10 중량부 내지 40 중량부, 펙틴 5 중량부 내지 20 중량부 및 PEG 50 중량부 내지 80 중량부로 포함될 수 있는 바, 이러한 범위 내로 포함되어 제조될 때 상처 부위에서 균일하고 튼튼한 겔로의 변성이 신속하게 이루어졌으며, 또한 상처 치유 효과가 극대화되는 파우더 조성물이 제조될 수 있다.
- [38] 상기 단계 (3)에서, 상기 체는 80  $\mu\text{m}$  내지 100  $\mu\text{m}$ 의 평균직경의 다공성 구조일 수 있으나, 이에 제한되지는 않는다.

- [39] 보다 상세하게는, 상기 단계 (3)에서, 제조된 창상 치료용 파우더 조성물은 GSNO : 알지네이트염 : 펙틴 : PEG를 4 : 21 : 11 : 64의 중량비로 포함하고 있을 수 있다.

#### 발명의 실시를 위한 형태

- [40] 이하, 본 발명의 이해를 돕기 위하여 실시예를 들어 상세하게 설명하기로 한다. 다만 하기의 실시예는 당업계에서 평균적인 지식을 가진 자에게 본 발명을 보다 완전하게 설명하기 위해 제공되는 것이며 본 발명의 내용을 예시하는 것일 뿐이므로 본 발명의 범위가 하기 실시예에 한정되는 것은 아니다.

[41]

[42] <실시예 1> 본 발명에 따른 창상 치료용 파우더 조성물의 제조

- [43] 본 발명에 따른 창상 치료용 파우더 조성물을 제조하기 위하여, 먼저 GSNO, 소듐 알지네이트, 펙틴 및 PEG(MW: 8000)를 170호 표준체(구멍의 평균직경이 90  $\mu\text{m}$ 임)를 통과할 정도로 분쇄하였다. 그 후, GSNO : 알지네이트염 : 펙틴 : PEG를 4 : 21 : 11 : 64의 중량비로 혼합한 후 170호 체를 통과시킴으로써 본 발명에 따른 창상 치료용 파우더 조성물을 제조하였다. 대조군으로는 분쇄 과정을 거치지 않은 GSNO, 소듐 알지네이트, 펙틴 및 PEG(MW: 8000)를 상기와 동일한 중량비로 혼합하여 제조한 겔링 파우더(비교예 1)를 사용하였고, GSNO를 포함하지 않은 담체의 경우, 소듐 알지네이트 : 펙틴 : PEG를 2 : 1 : 6의 중량비로 섞어 제조한 것을 사용하였다.

[44]

[45] <실험예 1> 수분 흡수와 그에 따른 형태 변화 분석

- [46] 상기 실시예 1에서 제조한 파우더 조성물을 대상으로, 수분 흡수 실험을 통해 시간에 따른 형태 변화를 확인하였다. 구체적으로, *in vitro* 실험 방법은 다음과 같았다: 먼저 셀룰로오스 멤브레인을 상처 삼출물을 흡내 낸 모조의 상처 유체(simulated wound fluid ; SWF) 위에 접촉시킨 후, 상기 실시예 1에서 제조한 파우더 조성물 40 mg을 셀룰로오스 멤브레인 위에 고르게 분포시켰다. 이때, 물 분자가 셀룰로오스 멤브레인 너머로 확산되어 파우더 조성물에 흡수되므로 지정된 시간마다 사진을 촬영하고 그 무게를 측정하여 흡수한 유체(삼출물)의 양을 측정하였다.

- [47] 또한, *in vivo* 실험 방법은 다음과 같았다: 7주령 ICR 마우스를 마취한 후 등 쪽 부분의 털을 제거하고 8 mm 생검 펀치(biopsy punch)로 전층 상처를 생성하였다. 그 위에 상기 실시예 1에서 제조한 파우더 조성물 40 mg을 고르게 뿌린 후 지정된 시간에 따라 사진을 촬영하였다.

- [48] 그 결과, 도 1에 나타난 바와 같이, 실시예 1에서 제조한 파우더 조성물은 350 %까지의 수분을 흡수할 수 있는 능력이 있으며 겔 형태로 신속하게 변화됨을 확인하였다(도 1(A): *in vitro* 상 수분 흡수 실험에서 시간에 따른 파우더의 상태 변화를 나타낸 것, 도 1(B): *in vivo* 마우스 모델에서의 풀 두께 절제 상처(full

thickness excision wound)에 파우더를 처리하였을 때 파우더의 상태 변화를 나타낸 것, 도 1(C): 파우더의 수분 흡수 능력을 측정한 것).

[49]

[50] &lt;실험예 2&gt; 저장 안정성 분석

[51] 상기 실시예 1에서 제조한 파우더 조성물을 대상으로, 저장 안정성을 분석하였다. 구체적인 실험 방법은 다음과 같았다: 상기 실시예 1에서 제조한 파우더 조성물을 10 mg 씩 마이크로튜브에 넣은 후 4°C 냉장고 및 37°C 인큐베이터에 넣었다. 그 후, 일정 시간마다 3개의 마이크로튜브를 꺼내어 물에 녹인 후 자외가시부 흡광광도계로 335 nm에서의 흡광도를 측정하여 GSNO의 양을 정량, 비교하였다.

[52] 그 결과, 도 2에 나타난 바와 같이, 140일 동안, 4°C와 37°C 보관 조건에서도 파우더 조성물의 의미 있는 GSNO의 분해는 관찰되지 않은 것을 확인할 수 있었고, 이러한 점을 볼 때, 상기의 저장 조건에서는 약물의 분해 우려 없이 보관이 가능하다는 것을 알 수 있었다.

[53]

[54] &lt;실험예 3&gt; GNSO의 수분 흡수 정도에 따른 NO 방출 실험 분석

[55] 상기 실시예 1에서 제조한 파우더 조성물을 대상으로, 수분 흡수 정도에 따른 GNSO 방출량을 확인하였다. 구체적으로, 다음과 같은 실험 방법을 수행하였다: 50 mg의 상기 실시예 1에서 제조한 파우더 조성물을 바닥면이 평평한 2 ml 마이크로 튜브 바닥에 고루 분산시킨 후, 삼출물을 적게 흡수한 상태(200 % 흡수), 가장 많이 흡수한 상태(350 %), 흡수할 수 있는 양보다 더 많은 양의 삼출물에 노출되었을 상태(500 %)에 해당되는 양의 SWF를 각각의 튜브에 넣어주었다. 그 후 37°C 인큐베이터에 넣고 일정 시간마다 3개씩의 마이크로 튜브를 취하여 물에 녹인 후 자외가시부 분광광도계를 이용하여 남아있는 GSNO의 양을 측정, 비교 분석하였다.

[56] 그 결과, 도 3에 나타난 바와 같이, 파우더가 적은 양의 수분에 노출되었을 때, 많은 양의 수분에 노출되었을 때, 최대 흡수점 이상의 수분 환경에 있을 때의 모든 조건에서 24시간 이상의 NO 방출 패턴을 나타내었다.

[57]

[58] &lt;실험예 4&gt; in vitro 항균 실험(antibacterial test)

[59] 상기 실시예 1에서 제조한 파우더 조성물을 대상으로, in vitro에서 항균 실험을 수행하였다. 구체적으로, 다음과 같은 실험 방법을 수행하였다: *P. aeruginosa* (PAO1, KCTC에서 구입) 및 MRSA (USA 300, ATCC에서 구입) 균을 12시간 배양한 후, 최대 흡수량만큼의 실시예 1에서 제조한 파우더 조성물에 10<sup>8</sup> CFU/ml 정도의 균을 가하여 24시간 배양하였고, CFU를 측정함으로써 비교, 분석하였다. 또한, BacLight live/dead kit를 사용하여 상기 실시예 1에서 제조한 파우더 조성물에 24시간 노출시킨 균을 염색하였고, 공초점 레이저 형광 현미경으로 촬영하였다.

- [60] 그 결과, 도 4에 나타난 바와 같이, *in vitro*에서 *P. aeruginosa*와 MRSA 균에 처리 시 모두 99.99% 이상의 균이 감소함을 확인할 수 있었다.
- [61] 또한, 도 5에 나타난 바와 같이, 조성물을 처리한 그룹에서는 거의 모든 점들이 빨간색으로 보였는데, 이는 대부분의 균이 사멸했다는 것을 나타낸다(초록색 형광은 살아있는 균을, 빨간색 형광은 죽어있는 균을 나타냄).
- [62]
- [63] <실험예 5> 상처 회복 능력 시험 분석
- [64] 상기 실시예 1에서 제조한 파우더 조성물을 대상으로, 세균 감염 ICR 마우스 모델에서 상처 회복 능력을 확인하였다. 구체적으로, 다음과 같은 실험 방법을 수행하였다: 6주령의 ICR 마우스를 구입하여 1주 동안 적응시킨 후 마취하고 털을 제거하였다. 등 부분에 8 mm의 생검 펀치를 이용하여 전층 상처를 생성하였고 상처마다 10<sup>9</sup> CFU의 *P. aeruginosa* 균을 가한 후 상처를 밀봉, 2일간 방치하여 감염된 전층 상처를 만들었다. 그 후, 2일마다 상기 실시예 1에서 제조한 파우더 조성물 및 GSNO가 없는 파우더 조성물(파우더 담체), 비처리 그룹의 총 3 그룹으로 나누어 처리를 하고 그때마다 사진을 촬영하여 그 크기를 비교, 분석하였다.
- [65] 그 결과, 도 6에 나타난 바와 같이, 시간에 따라 상처의 크기가 현저하게 감소하는 것을 확인할 수 있었고, 파우더를 처리한 그룹이 비처리군이나 파우더 담체(carrier)만 넣은 그룹에 비해 현저하게 뛰어난 상처 크기 감소 효과를 나타내었다.
- [66]
- [67] <실험예 6> *in vivo* 균 수 정량 및 Twort의 그람 염색법
- [68] 상기 실시예 1에서 제조한 파우더 조성물을 대상으로, 마우스 모델에서 상처에 있는 균 수를 정량하였다. 이때 다음과 같은 실험 방법을 수행하였다: 6주령의 ICR 마우스를 구입하여 1주 동안 적응시킨 후 마취하고 털을 제거하였다. 등 부분에 8 mm의 생검 펀치를 이용하여 전층 상처를 생성하였고 상처마다 10<sup>9</sup> CFU의 *P. aeruginosa* 균을 가한 후 상처를 밀봉, 2일간 방치하여 감염된 전층 상처를 만들었다. 그 후 상기 실시예 1에서 제조한 파우더 조성물 및 GSNO가 없는 파우더 조성물(파우더 담체), 비처리 그룹의 총 3 그룹으로 나누어 처리를 하고 정해진 날짜마다 3마리의 마우스를 안락사시켜 상처 부위를 뜯어낸 후 잘게 분쇄하고 희석하여, *P. aeruginosa* 균만 선택적으로 성장 가능한 세트리미드(cetrimide) 배지에서 배양하였고, CFU를 측정하였다.
- [69] 또한, Twort의 그람 염색법을 다음과 같이 수행하였다: 실험 마지막 날인 14일째에 동물을 안락사시킨 후 상처 부위를 채취하여 파라핀 블록(paraffin block)으로 만들어 보존하였다. 상기 블록을 5 um 두께로 절단하여 슬라이드 글라스 위에 붙이고 12시간 37°C 오븐에서 건조시켰다. 자일렌을 이용하여 파라핀을 제거하고 100% 에탄올, 95% 에탄올을 각각 가하고 증류수로 세척하였다. 크리스탈 바이올렛으로 1차 염색, 내추럴 레드(Natural red) 및

패스트 그린(fast green) 용액으로 2차 염색한 후, 자일렌으로 투명 과정을 거쳐서 마운팅 미디어를 넣고 커버글라스를 덮었다. 마지막으로 광학 현미경을 이용하여 1000배 확대한 배율에서 1 um 정도 길이의 빨간색을 띄는 *P. aeruginosa* 균을 관찰, 촬영하였다.

[70] 그 결과, 도 7에 나타난 바와 같이, *P. aeruginosa* 감염 ICR 마우스 모델에서 상처에 존재하는 균의 양을 측정하였을 때, 상기 파우더 조성물 처리군에서 세균의 양이 현저히 감소하였는 바, 본 발명에 따른 파우더 조성물이 상처 부위의 균을 효과적으로 제거할 수 있다는 것을 증명하였다.

[71] 또한, 치료 개시 후 14일째 되는 시점에서 상처 표면에 있는 균 확인 시험 (Twort's gram staining)의 결과를 나타내는 도 8의 내용과 같이, 치료 개시 후 14일째 되던 날의 상처 부분을 조직학적으로 관찰하여 거기에 *P. aeruginosa* 균이 있는지 시각화하는 조직 염색 기법을 통해, 비처리군에서는 매우 많은 수의 균을 시각적으로 관찰할 수 있었으나, 상기 파우더 조성물을 처리한 그룹에서는 탐지가 되지 않을 정도로 적은 균만 존재한다는 것을 볼 수 있었다(정상 피부(A), 비처리군(B, C), 파우더 담체 처리군(D), 본 발명의 파우더 조성물(E) 처리군).

[72]

[73] <실험예 7> 조직 회복 정도 분석

[74] 상기 실시예 1에서 제조한 파우더 조성물을 대상으로, 조직 확인을 위한 헤마톡실린(Hematoxylin) & 에오신(Eosin) 염색(H&E 염색)과 콜라겐 양 확인을 위한 메이슨의 트리크롬 염색 기법(masson's trichrome staining)을 수행하였다. 구체적으로, 다음과 같은 방법으로 수행하였다: 실험 마지막 날인 14일째에 동물을 안락사시킨 후 상처 부위를 채취하여 파라핀 블록으로 만들어 보존하였다. 그 후 5 um 두께로 절단하여 슬라이드 글라스 위에 붙이고 12시간동안 37°C 오븐에서 건조시켰다. 자일렌을 이용하여 파라핀을 제거하고 100 % 에탄올, 95 % 에탄올을 각각 가하였고, 증류수로 세척하였다. H&E 염색법의 경우, 헤마톡실린과 에오신으로 차례대로 염색하였고, 메이슨의 트리크롬 염색의 경우, 판매자(ABCAM)가 제공한 염색 방법 순서에 따라 염색하였다. 그 후 광학 현미경을 이용하여 200배의 배율에서 조직을 비교, 관찰하여 촬영하였다.

[75] 그 결과, 도 9A 내지 D를 참조하면, 파우더 조성물을 처리하였을 때, 비처리군이나 파우더 담체만을 처리한 그룹에 비해 보다 정상 조직에 가까운 정도로 회복이 잘 된 것을 볼 수 있었다. 또한, 도 9E 내지 9H를 참조하면, 상기 파우더 조성물을 처리한 그룹에서 다른 두 그룹에 비해 많은 콜라겐 양을 관찰할 수 있었다.

[76]

[77] <실험예 8> 실험 방법에 따른 파우더 입자 특성의 비교

[78] 상기 실시예 1에서 제조한 파우더 조성물과 분쇄 과정을 거치지 않고 제조된 비교예 1을 대상으로 함량 균일성을 확인하였다. 즉, 각 파우더를 펼쳐 놓고

무작위로 10 곳에서 샘플링하여 GSNO의 함량을 측정하였다. 이때, 10 mg 정도의 파우더의 무게를 측정하고 물에 녹인 후 자외가시부 분광광도계를 이용하여 335 nm에서 흡광도를 측정하여 GSNO의 함량을 측정, 비교하였다. 또한, 하우스너 비율은 탭 밀도와 벌크 밀도를 구하여 이들의 비로 계산하였다.

[79] 그 결과, 도 10에 개시된 바와 같이, 분쇄 과정을 거친 실시예 1의 파우더 조성물은 GNSO가 더 고르게 분포되어 균일성이 높은 제제를 제조할 수 있음을 확인하였고, 또한 하우스너 비율이 증가하여 분체 상태에서 유동성이 저하되므로, 실제 상처에 적용 시 파우더가 겔로 변하기 전에 흘러내리는 현상을 더 감소시킬 수 있음을 확인하였다.

[80]

[81] <실험예 9> 다른 겔화제와의 겔 형성 시간 비교

[82] 알지네이트 대신 다른 겔화제를 사용할 경우 겔 형성 능력에 차이가 생기는지 여부를 확인하기 위하여, GSNO를 혼합하지 않은 것을 제외하고는 상기 실시예 1과 동일한 방법으로 다양한 겔화제를 함유하는 파우더 담체 조성물을 제조하였다. 구체적으로, 비교예로서 겔화제인 알지네이트 대신 각각 히알루론산(Hyaluronate), 카라기난(Carrageenan), 폴록사머(Poloxamer), 젤라틴(Gelatin), 구아검(Guar gum), CMC-Na 또는 키토산(Chitosan)을 사용하여 비교예 2 내지 8 파우더 담체 조성물을 제조하였다. 이때, 각 조성물의 함량 비율은 실시예 1의 파우더 조성물의 GSNO를 제외한 부형제 비율과 동일하게, 겔화제 : 펙틴 : PEG = 2 : 1 : 6 이었다.

[83] 이후, 10 mg의 각 조성물을 바닥이 평평한 2 ml 튜브에 넣고 100  $\mu$ l의 PBS를 떨어뜨린 다음 겔이 되는 시점을 측정하였다. 이때, 겔이 되는 시점으로서 튜브를 뒤집어서 가볍게 두드렸을 때 생성된 겔이 5초 이상 떨어지지 않고 튜브에 붙어 있는 시점을 기준으로 하였다.

[84] 그 결과, *in situ* 하이드로겔 형성 파우더로 사용하기 위해서는 3분 이내의 신속한 겔 형성 능력이 필수적인 바, 하기 <표 1>을 참조하면, 알지네이트와 히알루론산을 제외한 나머지 겔화제의 경우 겔 형성까지 10분 이상 경과하였으므로 *in situ* 하이드로겔 형성 파우더의 겔화제로서는 부적합함을 알 수 있다. 즉, 알지네이트 및 히알루론산이 *in situ* 하이드로겔 형성 현상을 보였으나, 히알루론산은 알지네이트에 비해 느린 겔화 속도를 보였으므로, 신속한 겔 형성을 위해서는 알지네이트가 가장 최적의 겔화제임을 증명하였다.

[85] [표1]

Sample	평균 겔 형성 시간	S.D	비고
Alginate	0.86 분	0.11	NO/GP
Hyaluronate	3.27 분	0.17	-
Carrageenan	부적합(10분 이상)	-	빠른 시간에 겔을 형성하여야 하는 in situ 하이드로겔 형성 파우더 제제에 적합하지 않음
Poloxamer	부적합(10분 이상)	-	
Gelatin	부적합(10분 이상)	-	
Guar gum	부적합(10분 이상)	-	
CMC-Na	부적합(10분 이상)	-	
Chitosan	부적합(10분 이상)	-	

[86]

[87] <실험예 10> 알지네이트 함량에 따른 치료 효과 비교

[88] 낮은 농도의 알지네이트를 포함할 경우에도 치료 효과가 있는지 확인하기 위해, 상기 실시예 1에서 개시한 제조방법대로 파우더 조성물을 제조하되, 알지네이트 함량을 10%(전체 중량에 대하여)로 하여, 효과가 검증된 GSNO의 중량비인 2%의 GSNO를 함유하는 파우더 및 10%의 GSNO를 함유하는 파우더를 제조하였다. 이때 함량 비율로서 GSNO : 알지네이트염 : 펙틴 : PEG가 2 : 10 : 5 : 83 및 10 : 10 : 5 : 75 가 되도록 제조하였다. 그리고 높은 농도의 알지네이트가 실제 상처에 미치는 영향을 알아보기 위해, 40 %의 알지네이트를 함유하는 파우더를 제조(GSNO : 알지네이트염 : 펙틴 : PEG는 4 : 40 : 20 : 36)하였고, 실시예 1에서 제조한 파우더 조성물과 동일하게 마우스 동물 모델에 처리하였다.

[89] 이때, 구체적인 실험 방법은 다음과 같았다: 6주령의 ICR 마우스를 구입하여 1주동안 적응시킨 후 마취, 털을 제거하였다. 등 부분에 8 mm의 생검 편치를 이용하여 전층 상처를 생성하고 위의 약물 및 GSNO가 없는 담체 파우더 조성물, 비처리그룹으로 나누어 약물을 처리하고 2일마다 사진을 촬영하여 그 크기를 비교, 분석하였다.

[90] 그 결과, 도 11a를 참조하면, 15% 미만의 낮은 함량의 알지네이트(2% 및 10%)를 이용한 조성물 파우더의 경우, 삼출물을 적절히 흡수하지 못해 겔 형태를 유지하지 못했고, GSNO가 쉽게 제거되었으며, 특히 마우스에 처리한 경우 유의미한 치료 효과가 나타나지 않았다. 반면, 도 11b를 참조하면, 15 내지 30%의 알지네이트를 포함하는 파우더 조성물은 삼출물을 흡수하여 겔 형태를 유지하면서 지속적으로 NO를 방출하였고, 특히 마우스 모델에서 유의미한 치료 효과를 나타내었다. 또한, 도 11c를 참조하면, 알지네이트가 너무 높은 비율(30% 초과)로 포함된 경우, 흡수력이 너무 높아 창상 부위가 건조해지고 드레싱이

상처에 강하게 엉겨 붙는 현상이 발생하여, 일반적인 창상에 사용하기에는 어려울 것으로 판단하였다.

[91]

[92] <실험예 11> 펙틴 및 PEG의 역할 확인 실험

[93] 펙틴 및 PEG의 역할을 확인하기 위해 알지네이트를 22 중량부로 고정하고 펙틴과 PEG의 양을 변경하여 실험하였다. 즉, 상기 실시예 1에서 개시한 제조방법대로 파우더 조성물을 제조하되, 알지네이트 22 중량부와 펙틴 77 중량부(알지네이트:펙틴 = 2:7 중량비)만 포함된 경우(A), 알지네이트 22 중량부와 PEG 77 중량부(알지네이트:PEG = 2:7 중량비)만 포함된 경우(B), 및 알지네이트 22 중량부와 펙틴 11 중량부 및 PEG 66 중량부(알지네이트:펙틴:PEG = 2:1:6 중량비)가 포함된 경우(C)의 파우더를 각각 제조한 뒤, 겔 형성 실험을 수행하였다. 구체적인 방법은 다음과 같았다: 제조한 각각의 파우더를 작은 디쉬에 50 mg씩 고르게 퍼트린 다음, 1 ml의 증류수를 고르게 가하여 형성되는 겔의 형상을 관찰, 촬영하였다.

[94] 그 결과, 도 12에 나타난 바와 같이, PEG가 없는 경우(A), 서로 파우더 입자들끼리 엉기는 현상이 발생하여 파우더가 뿌려진 부분에만 점도 높은 겔이 형성되었고, 펙틴이 없는 경우(B), 균일한 겔이 형성되지만 겔의 강도가 약했고, 겔이 완전히 흐르지 않을 때까지의 시간이 펙틴이 있는 경우보다 오래 걸리는 것을 확인할 수 있었다. 본 발명의 실시예 1과 같이, 알지네이트, 펙틴, PEG가 모두 포함되어 있는 경우(C), 신속하면서도 균일하게 겔이 형성되는 것을 확인하였다.

[95] 이러한 실험 결과로부터, 과량의 펙틴 또는 PEG는 균일하고 튼튼한 겔의 형성에 좋지 않고, 펙틴은 5 내지 20 중량부, PEG는 50 내지 80 중량부로 포함된 제제가 *in situ* 하이드로겔 형성 파우더로 적합함을 알 수 있었다.

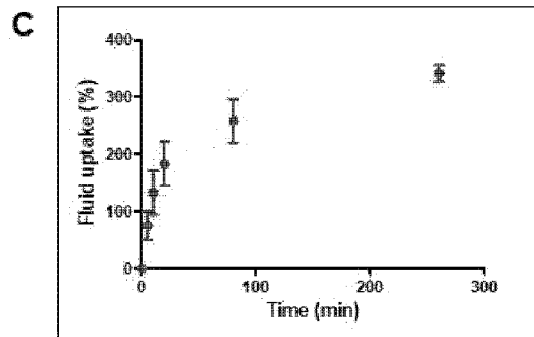
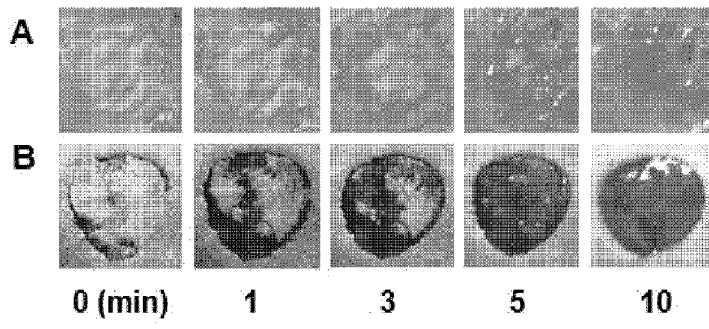
[96]

[97] 이상으로 본 발명 내용의 특정한 부분을 상세히 기술하였는 바, 당업계의 통상의 지식을 가진 자에게 있어서, 이러한 구체적 기술은 단지 바람직한 실시양태일 뿐이며, 이에 의해 본 발명의 범위가 제한되는 것이 아닌 점은 명백하다. 즉, 본 발명의 실질적인 범위는 첨부된 청구항들과 그것들의 등가물에 의하여 정의된다.

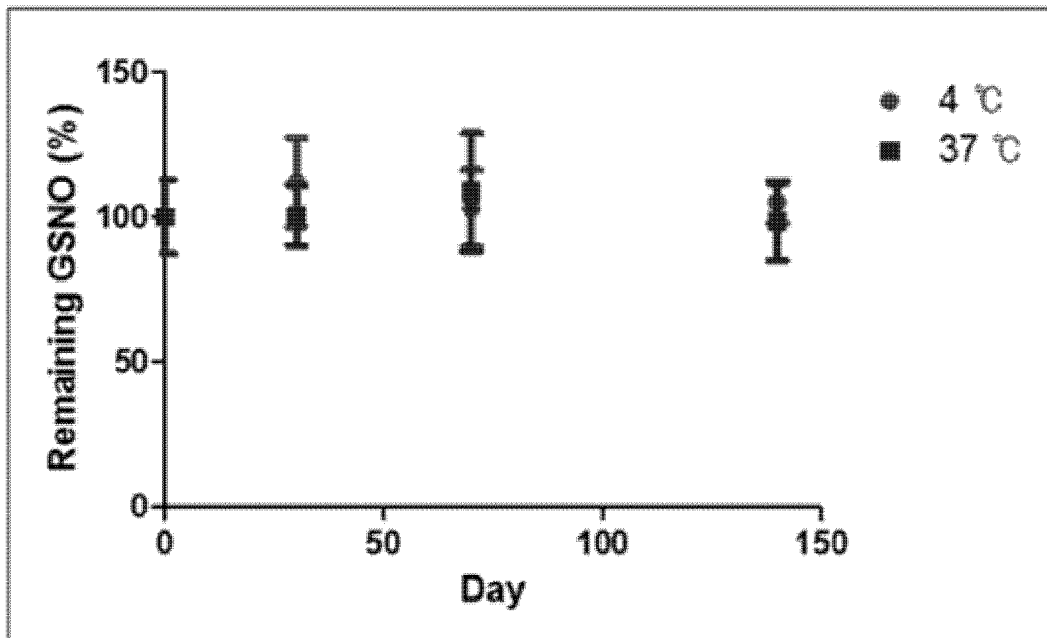
## 청구범위

- [청구항 1] S-나이트로소글루타치온(S-Nitrosoglutathione; GSNO), 알지네이트염, 펙틴 및 폴리에틸렌글리콜(PEG)을 유효성분으로 포함하는 창상(wound) 치료용 파우더 조성물.
- [청구항 2] 제 1 항에 있어서, 상기 파우더 조성물 100 중량부에 대하여, GSNO 2 중량부 내지 10 중량부, 알지네이트염 10 중량부 내지 40 중량부, 펙틴 5 중량부 내지 20 중량부 및 PEG 50 중량부 내지 80 중량부로 포함되는 것을 특징으로 하는 창상 치료용 파우더 조성물.
- [청구항 3] 제 1 항에 있어서, 상기 GSNO : 알지네이트염 : 펙틴 : PEG는 4 : 21 : 11 : 64의 중량비로 포함되는 것을 특징으로 하는 창상 치료용 파우더 조성물.
- [청구항 4] 제 1 항에 있어서, 상기 파우더 조성물은 창상 부위에서 1분 내지 3분 내에 하이드로겔 형태로 변성되는 것을 특징으로 하는 창상 치료용 파우더 조성물.
- [청구항 5] 제 1 항에 있어서, 상기 파우더 조성물은 창상 부위에서 산화질소(NO)를 서방출함으로써 창상을 치료하는 것을 특징으로 하는 창상 치료용 파우더 조성물.
- [청구항 6] 제 1 항에 있어서, 상기 파우더 조성물은 녹농균(*Pseudomonas aeruginosa*) 또는 메티실린 내성 황색포도알균(methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*) 중 어느 하나 이상의 균에 대한 항균 활성을 나타냄으로써 창상을 치료하는 것을 특징으로 하는 창상 치료용 파우더 조성물.
- [청구항 7] 제 1 항에 있어서, 상기 창상은 찰과상, 열상, 화상, 자상, 절상, 결출상, 관통상 및 좌상에서 선택된 어느 하나 이상인 것을 특징으로 하는 창상 치료용 파우더 조성물.
- [청구항 8] (1) 분말 형태의 GSNO, 알지네이트염, 펙틴 및 PEG를 각각 분쇄하는 단계;  
(2) 상기 단계 (1)에서 제조한 분쇄물을 모두 혼합하는 단계; 및  
(3) 상기 단계 (2)에서 제조한 혼합물을 체에 통과시키는 단계를 포함하는 창상 치료용 파우더 조성물의 제조방법.
- [청구항 9] 제 8 항에 있어서, 상기 단계 (1) 내지 (3)에서, 상기 파우더 조성물 100 중량부에 대하여, GSNO 2 중량부 내지 10 중량부, 알지네이트염 10 중량부 내지 40 중량부, 펙틴 5 중량부 내지 20 중량부 및 PEG 50 중량부 내지 80 중량부로 포함되는 것을 특징으로 하는 창상 치료용 파우더 조성물의 제조방법.
- [청구항 10] 제 8 항에 있어서, 상기 단계 (3)에서, 제조된 창상 치료용 파우더 조성물은 GSNO : 알지네이트염 : 펙틴 : PEG를 4 : 21 : 11 : 64의 중량비로 포함하는 것을 특징으로 하는 창상 치료용 파우더 조성물.

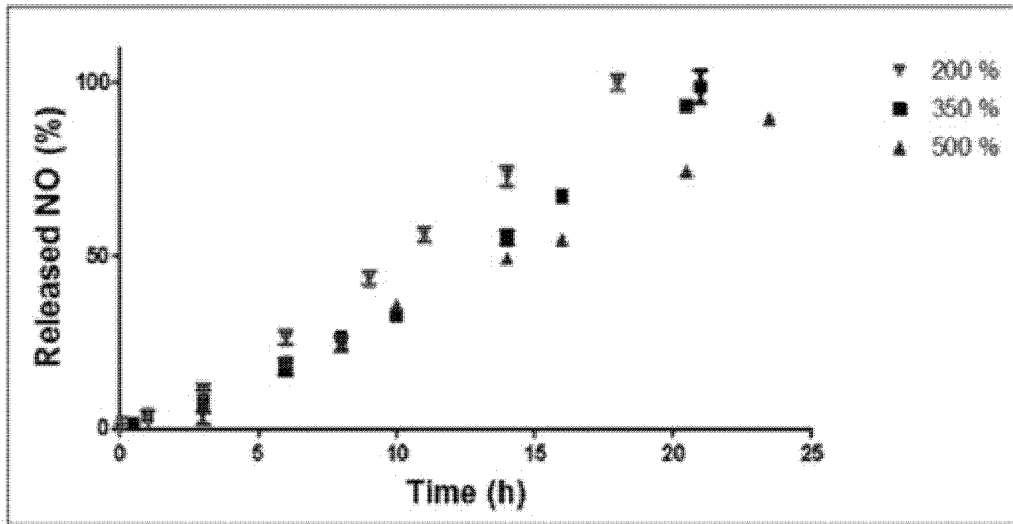
[도1]



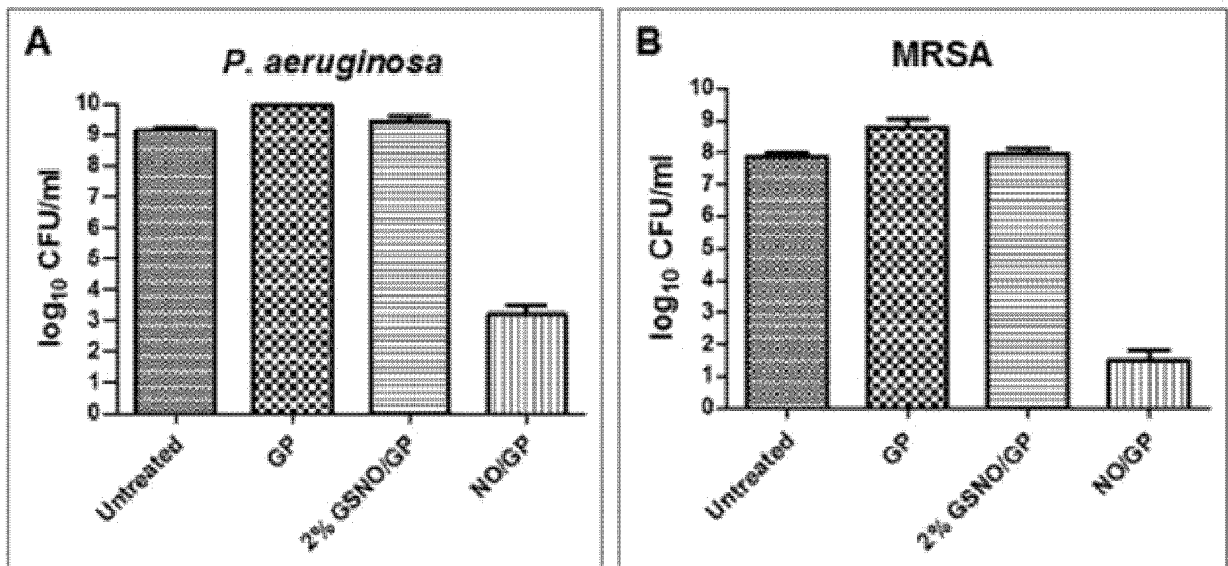
[도2]



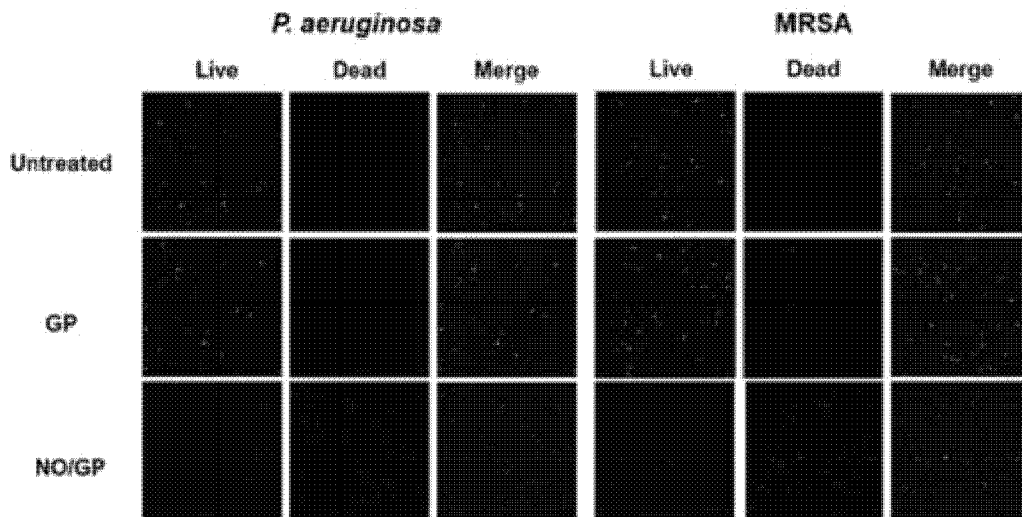
[도3]



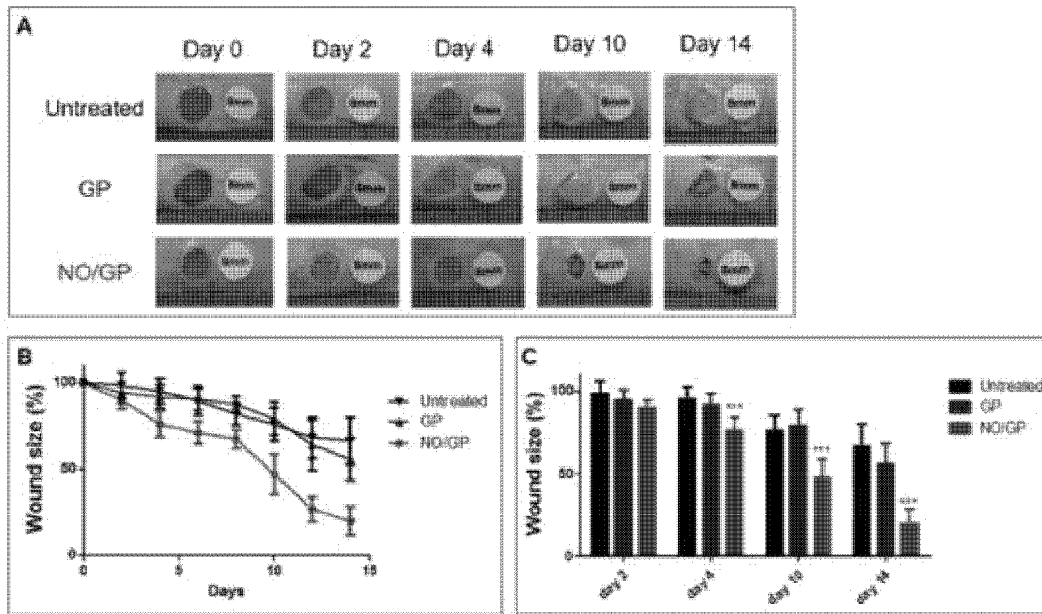
[도4]



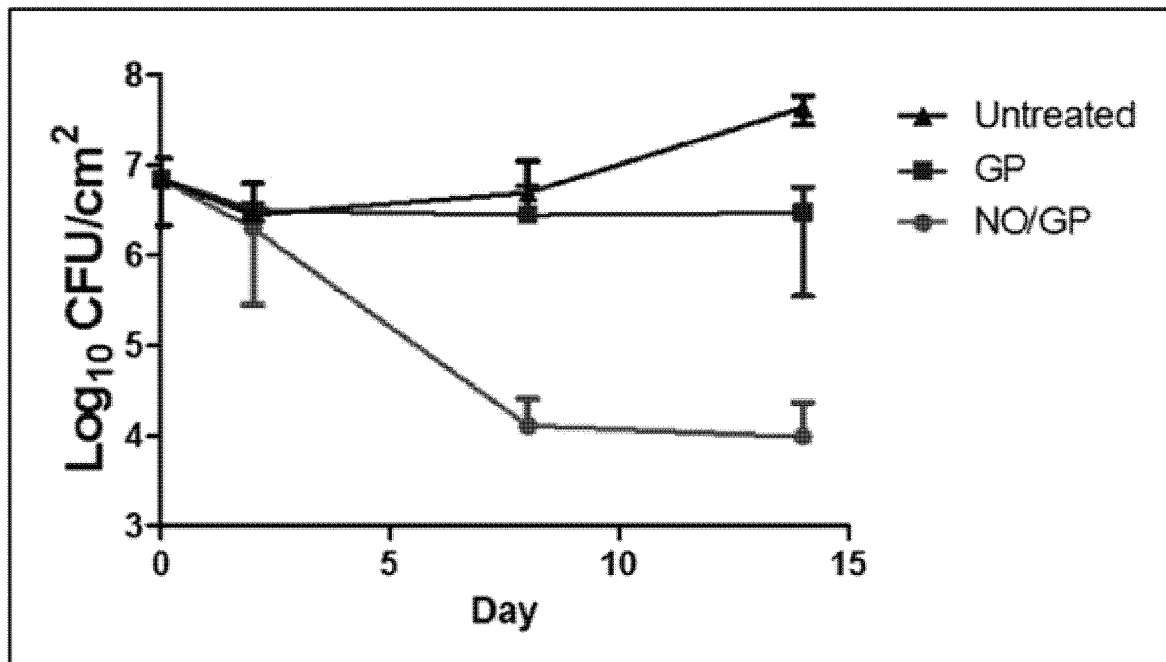
[도5]



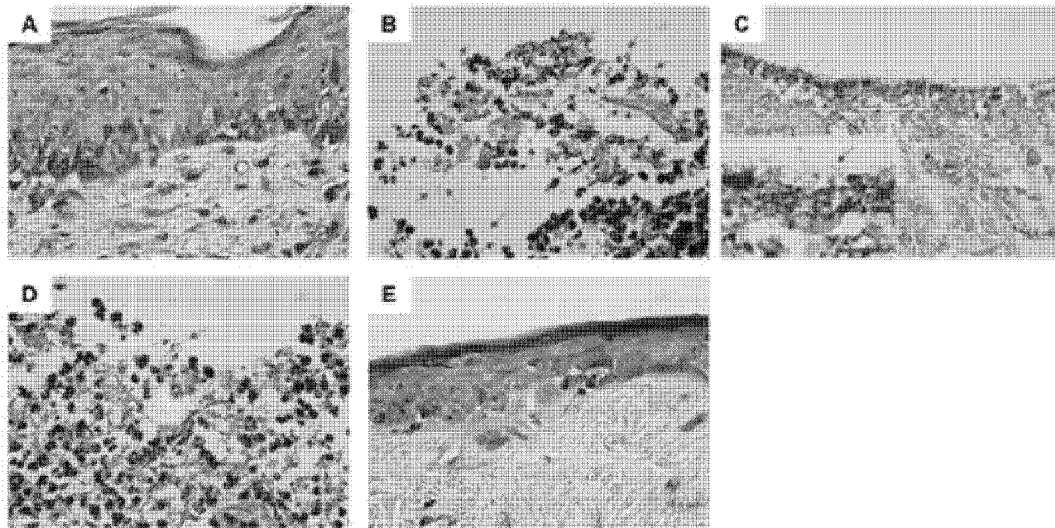
[도6]



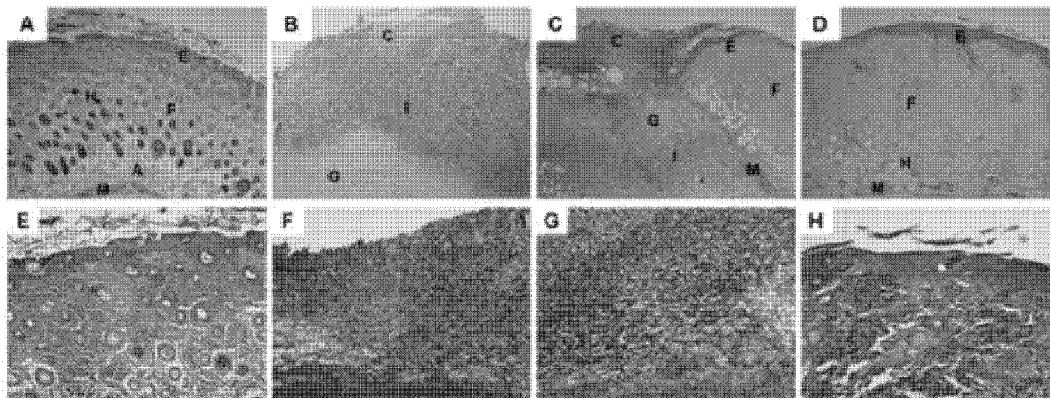
[도7]



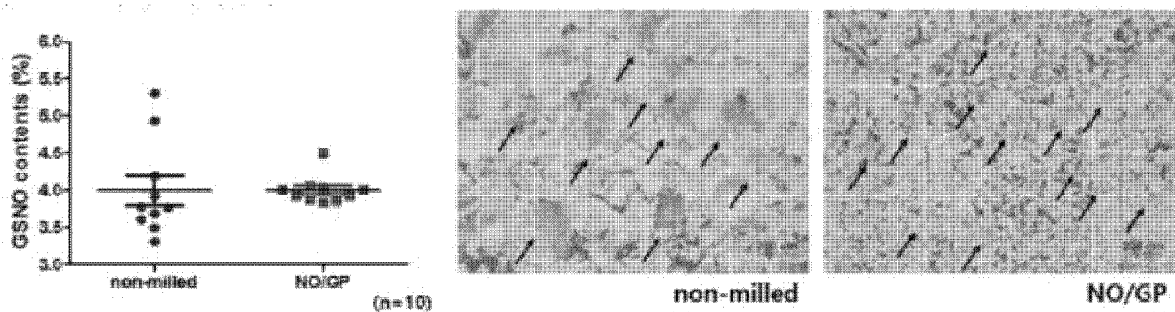
[도8]



[도9]



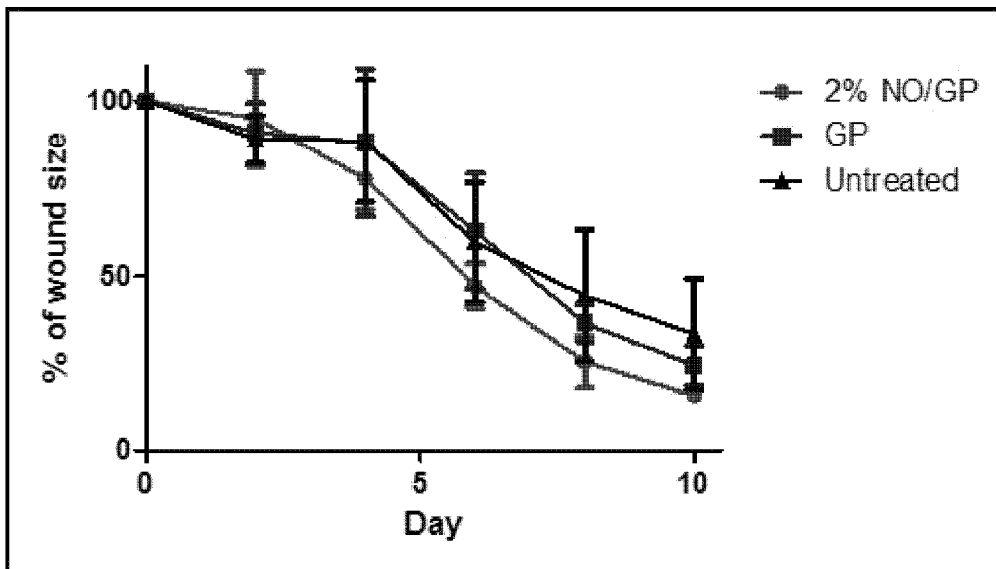
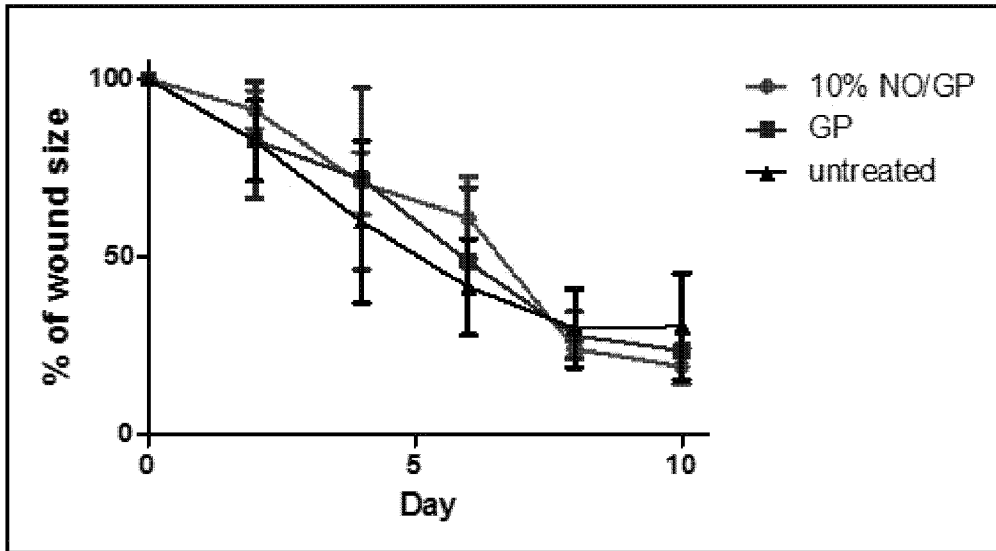
[도10]



Sample	GSNO contents (%)	RSD (%)	Hausner ratio
non-milled	4±0.64	16.06	1.34±0.04
NO/GP	4±0.19	4.77	1.97±0.06

↑=GSNO, 작은 크기의 GSNO는 현미경상에서 분홍색으로 관찰되지 않음, 일정 크기 이상의 GSNO만 분홍색으로 관찰됨

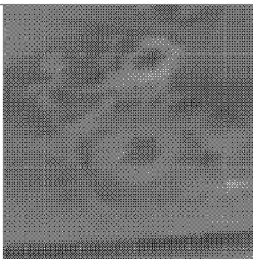
[도11a]



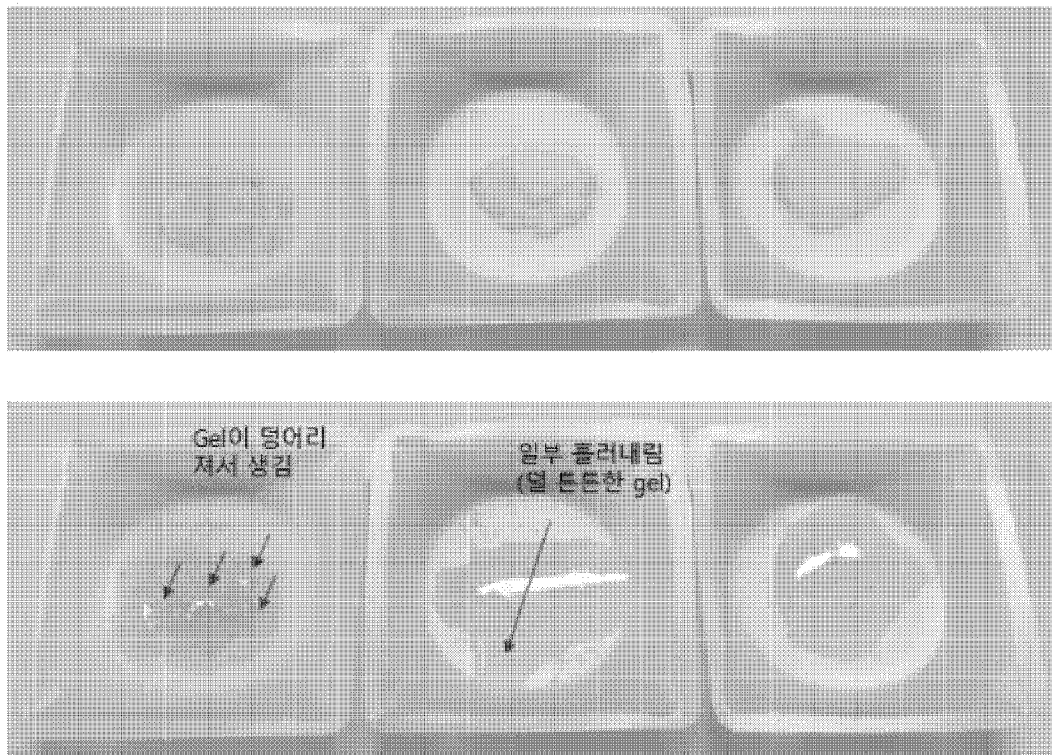
[도11b]



[도11c]



[도12]



## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/KR2018/004191

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

*A61L 26/00(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)

A61L 26/00; A01N 43/04; A61K 31/395; A61K 9/72; A61L 15/44; A61K 31/715; A61K 9/70; A61K 36/899

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: s-Nitrosoglutathione, alginate salt, pectin, polyethyleneglycol, wound, powder

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	KR 10-2015-0102704 A (PUSAN NATIONAL UNIVERSITY INDUSTRY-UNIVERSITY COOPERATION FOUNDATION) 07 September 2015	1,2,4-9
A	See abstract; paragraphs [0006]-[0012], [0021], [0060]-[0064], claims 1-8.	3,10
Y	HOFFMAN, Allan S., Hydrogels for Biomedical Applications, Advanced Drug Delivery Reviews, 2012, Vol. 64, No. 9, pp. 18-23	1,2,4-9
A	See abstract; pages 19, 21, 22; table 1; figures 3, 4.	3,10
A	KR 10-2005-0077464 A (CHOI, Jae Cheol) 02 August 2005 See the entire document.	1-10
A	KR 10-2010-0021564 A (NOLABS AB.) 25 February 2010 See the entire document.	1-10
A	KR 10-0408772 B1 (THE UNIVERSITY OF AKRON) 31 March 2004 See the entire document.	1-10
PX	LEE, Juho, Nitric Oxide (NO)-Releasing In Situ Hydrogel Forming Powder as a Wound Dressing for Infected Wound Treatment, In : 2017 AAPS annual meeting and exposition, SAN DIEGO, November 2017	1,2,4-9
PA	See the entire document.	3,10

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	"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
"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date	"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
"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)	"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
"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	"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

07 AUGUST 2018 (07.08.2018)

Date of mailing of the international search report

07 AUGUST 2018 (07.08.2018)

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. +82-42-481-8578

Authorized officer

Telephone No.

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

International application No.

**PCT/KR2018/004191**

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member	Publication date
KR 10-2015-0102704 A	07/09/2015	CN 106456563 A	22/02/2017
		EP 3120840 A1	25/01/2017
		KR 10-1555523 B1	18/09/2015
		US 2016-0367492 A1	22/12/2016
		US 9861591 B2	09/01/2018
		WO 2015-130096 A1	03/09/2015
KR 10-2005-0077464 A	02/08/2005	KR 10-0592429 B1	21/06/2006
KR 10-2010-0021564 A	25/02/2010	BR P10721507 A2	08/01/2013
		BR P10809324 A2	23/09/2014
		CA 2687640 A1	02/10/2008
		CA 2687648 A1	02/10/2008
		CN 101730527 A	09/06/2010
		CN 101742990 A	16/06/2010
		EP 2142179 A1	13/01/2010
		EP 2142179 B1	26/04/2017
		EP 2142181 A1	13/01/2010
		EP 2142181 B1	20/12/2017
		JP 2010-522050 A	01/07/2010
		JP 2010-538682 A	16/12/2010
		JP 5172940 B2	27/03/2013
		KR 10-2010-0025506 A	09/03/2010
		MX 2009010434 A	09/12/2009
		RU 2009139781 A	10/05/2011
		US 2010-0152683 A1	17/06/2010
		US 2010-0178319 A1	15/07/2010
		WO 2008-116497 A1	02/10/2008
		WO 2008-116497 A8	02/10/2008
WO 2008-116925 A1	02/10/2008		
KR 10-0408772 B1	31/03/2004	AU 3971595 A	23/05/1996
		AU 688627 B2	12/03/1998
		CA 2203901 A1	09/05/1996
		CA 2203901 C	08/01/2008
		DE 69533166 T2	14/07/2005
		DK 0788308 T3	01/11/2004
		EP 0788308 A1	22/11/2000
		EP 0788308 A4	31/05/2000
		EP 0788308 B1	16/06/2004
		ES 2224138 T3	01/03/2005
		JP 10-508305 A	18/08/1998
		JP 4072736 B2	09/04/2008
		MX 9703084 A	31/07/1997
		NO 313863 B1	16/12/2002
		NO 971926 A	10/06/1997
		US 5519020 A	21/05/1996
		WO 1996-13164 A1	09/05/1996

<b>A. 발명이 속하는 기술분류(국제특허분류(IPC))</b> <b>A61L 26/00(2006.01)i</b>		
<b>B. 조사된 분야</b> 조사된 최소문헌(국제특허분류를 기재) A61L 26/00; A01N 43/04; A61K 31/395; A61K 9/72; A61L 15/44; A61K 31/715; A61K 9/70; A61K 36/899 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:s-나이트로소글루타치온, 알지네이트염, 펙틴, 폴리에틸렌글리콜, 창상, 분말		
<b>C. 관련 문헌</b>		
카테고리*	인용문헌명 및 관련 구절(해당하는 경우)의 기재	관련 청구항
Y A	KR 10-2015-0102704 A (부산대학교 산학협력단) 2015.09.07 요약; 단락 [0006]-[0012], [0021], [0060]-[0064], 청구항 1-8 참조.	1,2,4-9 3,10
Y A	HOFFMAN, ALLAN S., Hydrogels for biomedical applications, Advanced Drug Delivery Reviews, 2012, Vol.64, No 9, pp 18-23 초록; 페이지 19,21,22; 표1; 도면3,4 참조.	1,2,4-9 3,10
A	KR 10-2005-0077464 A (최재철) 2005.08.02 전체 문헌 참조.	1-10
A	KR 10-2010-0021564 A (노랩스 에이비) 2010.02.25 전체 문헌 참조.	1-10
A	KR 10-0408772 B1 (더유니버시티오브아크론) 2004.03.31 전체 문헌 참조.	1-10
PX	LEE JUHO, Nitric Oxide (NO)-Releasing In Situ Hydrogel Forming Powder as a Wound Dressing for Infected Wound Treatment, In : 2017 AAPS annual meeting and exposition, SAN DIEGO, 2017.11	1,2,4-9
PA	전체 문헌 참조.	3,10
<input type="checkbox"/> 추가 문헌이 C(계속)에 기재되어 있습니다. <input checked="" type="checkbox"/> 대응특허에 관한 별지를 참조하십시오.		
* 인용된 문헌의 특별 카테고리: “A” 특별히 관련이 없는 것으로 보이는 일반적인 기술수준을 정의한 문헌 “E” 국제출원일보다 빠른 출원일 또는 우선일을 가지나 국제출원일 이후에 공개된 선출원 또는 특허 문헌 “L” 우선권 주장에 의문을 제기하는 문헌 또는 다른 인용문헌의 공개일 또는 다른 특별한 이유(이유를 명시)를 밝히기 위하여 인용된 문헌 “O” 구두 개시, 사용, 전시 또는 기타 수단을 언급하고 있는 문헌 “P” 우선일 이후에 공개되었으나 국제출원일 이전에 공개된 문헌 “T” 국제출원일 또는 우선일 후에 공개된 문헌으로, 출원과 상충하지 않으며 발명의 기초가 되는 원리나 이론을 이해하기 위해 인용된 문헌 “X” 특별한 관련이 있는 문헌. 해당 문헌 하나만으로 청구된 발명의 신규성 또는 진보성이 없는 것으로 본다. “Y” 특별한 관련이 있는 문헌. 해당 문헌이 하나 이상의 다른 문헌과 조합하는 경우로 그 조합이 당업자에게 자명한 경우 청구된 발명은 진보성이 없는 것으로 본다. “&” 동일한 대응특허문헌에 속하는 문헌		
국제조사의 실제 완료일 2018년 08월 07일 (07.08.2018)		국제조사보고서 발송일 2018년 08월 07일 (07.08.2018)
ISA/KR의 명칭 및 우편주소 대한민국 특허청 (35208) 대전광역시 서구 청사로 189, 4동 (둔산동, 정부대전청사) 팩스 번호 +82-42-481-8578		심사관 한인호 전화번호 +82-42-481-3362



국제조사보고서에서 인용된 특허문헌	공개일	대응특허문헌	공개일
KR 10-2015-0102704 A	2015/09/07	CN 106456563 A	2017/02/22
		EP 3120840 A1	2017/01/25
		KR 10-1555523 B1	2015/09/18
		US 2016-0367492 A1	2016/12/22
		US 9861591 B2	2018/01/09
		WO 2015-130096 A1	2015/09/03
KR 10-2005-0077464 A	2005/08/02	KR 10-0592429 B1	2006/06/21
KR 10-2010-0021564 A	2010/02/25	BR PI0721507 A2	2013/01/08
		BR PI0809324 A2	2014/09/23
		CA 2687640 A1	2008/10/02
		CA 2687648 A1	2008/10/02
		CN 101730527 A	2010/06/09
		CN 101742990 A	2010/06/16
		EP 2142179 A1	2010/01/13
		EP 2142179 B1	2017/04/26
		EP 2142181 A1	2010/01/13
		EP 2142181 B1	2017/12/20
		JP 2010-522050 A	2010/07/01
		JP 2010-538682 A	2010/12/16
		JP 5172940 B2	2013/03/27
		KR 10-2010-0025506 A	2010/03/09
		MX 2009010434 A	2009/12/09
		RU 2009139781 A	2011/05/10
		US 2010-0152683 A1	2010/06/17
		US 2010-0178319 A1	2010/07/15
		WO 2008-116497 A1	2008/10/02
WO 2008-116497 A8	2008/10/02		
WO 2008-116925 A1	2008/10/02		
KR 10-0408772 B1	2004/03/31	AU 3971595 A	1996/05/23
		AU 688627 B2	1998/03/12
		CA 2203901 A1	1996/05/09
		CA 2203901 C	2008/01/08
		DE 69533166 T2	2005/07/14
		DK 0788308 T3	2004/11/01
		EP 0788308 A1	2000/11/22
		EP 0788308 A4	2000/05/31
		EP 0788308 B1	2004/06/16
		ES 2224138 T3	2005/03/01
		JP 10-508305 A	1998/08/18
		JP 4072736 B2	2008/04/09
		MX 9703084 A	1997/07/31
		NO 313863 B1	2002/12/16
		NO 971926 A	1997/06/10
		US 5519020 A	1996/05/21
		WO 1996-13164 A1	1996/05/09