

(12) 특허협력조약에 의하여 공개된 국제출원

(19) 세계지식재산권기구
국제사무국

(43) 국제공개일
2017년 5월 18일 (18.05.2017)



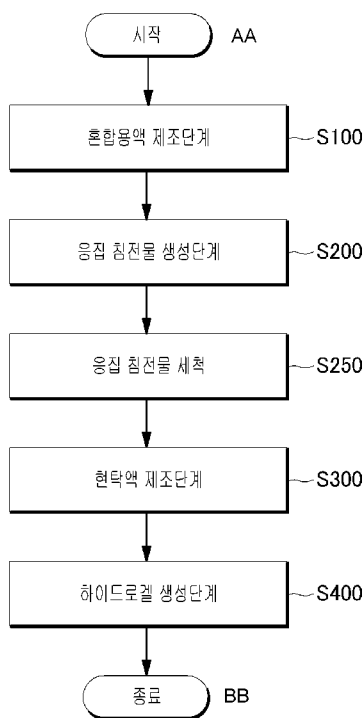
(10) 국제공개번호
WO 2017/082538 A1

- (51) 국제특허분류: *A61L 31/14* (2006.01) *C08J 3/075* (2006.01)
A61L 31/04 (2006.01)
- (21) 국제출원번호: PCT/KR2016/010995
- (22) 국제출원일: 2016년 9월 30일 (30.09.2016)
- (25) 출원언어: 한국어
- (26) 공개언어: 한국어
- (30) 우선권정보: 10-2015-0159510 2015년 11월 13일 (13.11.2015) KR
- (71) 출원인: 서강대학교산학협력단 (SOGANG UNIVERSITY RESEARCH FOUNDATION) [KR/KR]; 04107 서
- 울시 마포구 백범로 35 (신수동, 서강대학교), Seoul (KR).
- (72) 발명자: 남두현 (NAM, Do-hyun); 06760 서울시 서초구 방배선행길 2, 109동 801호 (방배동, 방배래미안아파트), Seoul (KR).
- (74) 대리인: 특허법인 엠에이피에스 (MAPS INTELLECTUAL PROPERTY LAW FIRM); 06543 서울시 서초구 사평대로 343, 4층 (반포동, 제일약품빌딩), 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,

[다음 쪽 계속]

(54) Title: ADHESION PREVENTING HYDROGEL AND PREPARATION METHOD THEREFOR

(54) 발명의 명칭 : 유착 방지용 하이드로젤 및 이의 제조 방법



(57) Abstract: The present invention relates to: an adhesion preventing hydrogel, which uses a biopolymer so as to be harmless to the human body and has an excellent adhesive property so as to have an excellent adhesion preventing effect; and a preparation method therefor.

(57) 요약서: 바이오폴리머를 이용하여 인체에 무해하며, 점착성이 뛰어나 유착 방지 효과가 탁월한 유착 방지용 하이드로젤 및 이의 제조 방법에 관한 것이다.

- S100 ... Step of preparing mixture solution
S200 ... Step of generating aggregated precipitate
S300 ... Wash aggregated precipitate
S400 ... Step of preparing suspension
S500 ... Step of generating hydrogel
AA ... Start
BB ... End



WO 2017/082538 A1



HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JP, KE, KG, 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, 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))

명세서

발명의 명칭: 유착 방지용 하이드로젤 및 이의 제조 방법 기술분야

- [1] 본원은, 유착 방지용 하이드로젤 및 이의 제조 방법에 관한 것이다. 구체적으로, 본원은 바이오폴리머를 이용하여 인체에 무해하며, 점착성이 뛰어나 유착 방지 효과가 탁월한 유착 방지용 하이드로젤 및 이의 제조 방법에 관한 것이다.

배경기술

- [2] 유착은 신체 내부의 장기가 수술, 감염, 염증 등으로 인해 상처를 입거나 중피층의 기저막이 주변 조직에 접촉되었을 때 발생된다. 이러한 장기의 상처는 신체 내부의 자가 치유 반응을 유도하며, 이러한 자가 치유 반응을 이용해 상처 부위의 지혈과 조직 회복 반응을 위한 섬유소가 생성된다. 이러한 섬유소의 생성은 신체의 자가 치유 반응을 위해서는 필수적인 것이지만, 자가 치유 반응이 장시간에 걸쳐 지속되는 경우 과도한 섬유소가 분비되어 섬유아세포를 증가시킬 수 있으며, 이로 인해 새로운 혈관들이 생겨남으로써 상처의 자가 치유가 진행되는 장기가 인접한 다른 장기와 유착되는 현상이 발생할 수 있다.
- [3] 일반적으로, 장기의 수술, 감염, 또는 염증이 발생할 경우, 장기의 유착 발생률은 약 55% 내지 93%에 이르는 것으로 알려져 있다. 이 중 일부의 경우 발생된 유착이 자발적으로 분해가 되기도 하지만, 대부분의 경우에는 장기의 상처 치유 후에도 유착이 존재하여 각종 후유증을 유발하기도 한다. 이러한 유착에 의한 후유증의 종류는 매우 다양한데, 미국의 통계자료를 참조한 하나의 예시로, 소장 폐색, 불임, 만성 골반증 및 후속 수술 시의 장천공 등을 들 수 있다.
- [4] 따라서, 이러한 유착 이전에 근거하여, 일련의 과정 중 유착에 기여하는 요인을 찾아 약물을 주입함으로써 유착 발생을 방지하고자 하는 많은 연구가 진행되어 왔으며, 그 중 하나의 예시로, 유착 방지막이 있다.
- [5] 유착 방지막은 수술 과정 중 유착이 예상되는 부분을 물리적 장벽으로 막아 장기의 상처 부위를 감싸거나 덮어줌으로써 장기의 상처 부위가 주변의 다른 조직과 접촉하지 못하도록 그 접촉을 차단하는 역할을 하는 것으로, 기존의 상용화되고 있는 유착 방지막의 종류는 용액 타입, 필름 형태 및 젤 형태가 대부분이다.
- [6] 그러나, 상기와 같은 용액 타입의 유착 방지막의 경우, 점착성이 충분하지 않아 체내에서 흘러내려 상처에 정확히 도포되기 어려우며, 유착 방지 기능을 하기 전에 다른 부위로 흘러 들어가거나 너무 일찍 분해되어 유착 방지 기능을 제대로 수행할 수 없다는 문제점이 있었다. 또한, 필름 형태의 유착 방지막은 내부 장기로의 부착이 어려우며, 장기의 운동으로 인해 상처 부위에 지속적으로 정확하게 위치하지 못하는 등 다양한 문제점이 존재한다.
- [7] 이러한 용액 타입 및 필름 타입의 유착 방지막은 장기의 상처 부위로의 제대로

된 점착이 힘들기 때문에 유착 방지 기능을 제대로 할 수 없다는 문제점이 있었으며, 따라서, 이러한 유착 방지막의 상처 부위로의 점착성을 향상시키기 위해 젤 형태의 유착 방지막이 도입되었다. 그러나, 젤 형태의 유착 방지막의 경우, 장기의 상처가 치유되기 전에 녹아버려 상처 조직에 머무르는 시간이 부족하다는 치명적인 문제점을 갖고 있었다.

[8] 따라서, 장기의 상처가 치유되기까지 상처 조직에 충분히 머무를 수 있으며, 장기의 상처 조직에 대한 점착성이 뛰어나 우수한 유착 방지 효과를 제공할 수 있는 유착 방지 수단의 제공이 절실히 요구된다.

[9] 대한민국 공개특허 제2014-0115149호는, 히알루론산의 제조방법 및 상기 제조방법으로 제조된 히알루론산을 포함하는 유착방지용 조성물에 대해 개시하고 있다.

발명의 상세한 설명

기술적 과제

[10] 본원은, 장기의 상처 조직에 대한 점착성이 뛰어나 유착 방지 효과가 우수한 유착 방지용 하이드로젤로서, 구체적으로는 히알루론산(hyaluronic acid) 기재 및 입실론 폴리-L-라이신(epsilon poly-L-lysine)의 복합체를 포함하며, 상기 복합체는 상기 히알루론산 기재 및 상기 입실론 폴리-L-라이신의 혼합 용액으로부터 수득되는 응집 침전물을 포함하는 현탁액을 열처리하여 생성되는 것인, 유착 방지용 하이드로젤을 제공하고자 한다.

[11] 그러나, 본원이 해결하고자 하는 과제는 이상에서 언급한 과제로 제한되지 않으며, 언급되지 않은 또 다른 과제들은 아래의 기재로부터 당업자에게 명확하게 이해될 수 있을 것이다.

과제 해결 수단

[12] 본원의 제 1 측면은, 히알루론산(hyaluronic acid) 기재 및 입실론 폴리-L-라이신(epsilon poly-L-lysine)의 복합체를 포함하는, 유착 방지용 하이드로젤로서, 상기 복합체는 상기 히알루론산 기재 및 상기 입실론 폴리-L-라이신의 혼합 용액으로부터 수득되는 응집 침전물을 포함하는 현탁액을 열처리하여 생성되는 것인, 유착 방지용 하이드로젤을 제공한다.

[13] 본원의 제 2 측면은, 히알루론산 기재를 함유하는 용액 및 입실론 폴리-L-라이신을 함유하는 용액을 혼합하여 혼합 용액을 제조하는 단계; 상기 혼합 용액 중에 형성된 상기 히알루론산 기재 및 입실론 폴리-L-라이신의 응집 침전물을 분리하는 단계; 상기 분리된 응집 침전물을 분산 용매에 분산시켜 현탁액을 제조하는 단계; 및 상기 현탁액을 열처리하여 히알루론산 기재 및 입실론 폴리-L-라이신을 포함하는 복합체를 포함하는 유착 방지용 하이드로젤을 수득하는 단계를 포함하는, 유착 방지용 하이드로젤의 제조 방법을 제공한다.

발명의 효과

- [14] 본원의 일 구현예에 따르면, 장기의 상처 조직으로의 점착성이 뛰어나며, 소수성을 나타내고, 흐름성이 낮아 유착 방지 효과가 우수한 유착 방지용 하이드로젤 및 이의 제조 방법을 제공할 수 있다.
- [15] 본원의 일 구현예에 있어서, 히알루론산(hyaluronic acid) 기재 및 입실론 폴리-L-라이신(epsilon poly-L-lysine)의 복합체를 포함하는 유착 방지용 하이드로젤은, 인체에 무해한 바이오폴리머로부터 제조될 수 있으므로, 유착 방지에 따른 신체의 거부 반응을 최소화할 수 있다.
- [16] 또한, 본원의 일 구현예에 있어서, 히알루론산(hyaluronic acid) 기재 및 입실론 폴리-L-라이신(epsilon poly-L-lysine)의 복합체를 포함하는 유착 방지용 하이드로젤은, 최소 침습 수술법이나 복강경 수술등과 같이, 신체 내부의 장기로의 접근 경로가 협소한 경우에도 상처 조직이 발생된 장기에 유착 방지용 하이드로젤을 주사함으로써 접근할 수 있으므로, 다양한 상황에서 적용될 수 있어 사용이 용이할 수 있다는 장점을 갖는다.

도면의 간단한 설명

- [17] 도 1의 (a) 및 (b)는, 본원의 일 구현예에 있어서, 유착 방지용 하이드로젤의 제조 방법 중 히알루론산 기재 및 입실론 폴리-L-라이신의 혼합 용액을 교반하여 응집 침전물이 생성되는 것을 나타낸 모식도이다.
- [18] 도 2는, 본원의 일 구현예에 있어서, 유착 방지용 하이드로젤의 제조 방법 중 응집 침전물이 분산된 현탁액을 나타낸 모식도이다.
- [19] 도 3의 (a) 내지 (c)는, 본원의 일 구현예에 있어서, 유착 방지용 하이드로젤의 제조 방법 중 응집 침전물이 분산된 현탁액을 열처리하여 하이드로젤이 생성되는 것을 나타낸 모식도이다.
- [20] 도 4는, 본원의 일 구현예에 따른 유착 방지용 하이드로젤의 제조 방법을 나타낸 모식도이다.
- [21] 도 5는, 본원의 실시예 1에 따른 유착 방지용 하이드로젤의 점탄성 평가 결과를 나타낸 그래프이다.
- [22] 도 6은, 비교예 1 및 2에 따른 유착 방지용 제품의 점탄성 평가 결과를 나타낸 그래프이다.
- [23] 도 7은, 본원의 실시예 1에 따른 유착 방지용 하이드로젤의 점성 평가 결과를 나타낸 그래프이다.
- [24] 도 8은, 비교예 1 및 2에 따른 유착 방지용 제품의 점성 평가 결과를 나타낸 그래프이다.
- [25] 도 9의 (a) 내지 (d)는, 본원의 일 실시예에 따른 유착 방지용 하이드로젤의 흐름성 평가 결과를 나타낸 이미지이다.
- [26] 도 10의 (a) 및 (b)는, 본원의 일 실시예에 따른 유착 방지용 하이드로젤의 유착 방지 평가 결과를 나타낸 이미지이다.

발명의 실시를 위한 최선의 형태

- [27] 아래에서는 첨부한 도면을 참조하여 본원이 속하는 기술 분야에서 통상의 지식을 가진 자가 용이하게 실시할 수 있도록 본원의 실시예를 상세히 설명한다. 그러나 본원은 여러 가지 상이한 형태로 구현될 수 있으며 여기에서 설명하는 실시예에 한정되지 않는다. 그리고 도면에서 본원을 명확하게 설명하기 위해서 설명과 관계없는 부분은 생략하였으며, 명세서 전체를 통하여 유사한 부분에 대해서는 유사한 도면 부호를 붙였다.
- [28] 본원 명세서 전체에서, 어떤 부분이 다른 부분과 “연결”되어 있다고 할 때, 이는 “직접적으로 연결”되어 있는 경우뿐 아니라, 그 중간에 다른 소자를 사이에 두고 “전기적으로 연결”되어 있는 경우도 포함한다.
- [29] 본원 명세서 전체에서, 어떤 부제가 다른 부제 “상에” 위치하고 있다고 할 때, 이는 어떤 부제가 다른 부제에 접해 있는 경우뿐 아니라 두 부제 사이에 또 다른 부제가 존재하는 경우도 포함한다.
- [30] 본원 명세서 전체에서, 어떤 부분이 어떤 구성 요소를 “포함” 한다고 할 때, 이는 특별히 반대되는 기재가 없는 한 다른 구성 요소를 제외하는 것이 아니라 다른 구성 요소를 더 포함할 수 있는 것을 의미한다. 본원 명세서 전체에서 사용되는 정도의 용어 “약”, “실질적으로” 등은 언급된 의미에 고유한 제조 및 물질 허용오차가 제시될 때 그 수치에서 또는 그 수치에 근접한 의미로 사용되고, 본원의 이해를 돕기 위해 정확하거나 절대적인 수치가 언급된 개시 내용을 비양심적인 침해자가 부당하게 이용하는 것을 방지하기 위해 사용된다. 본원 명세서 전체에서 사용되는 정도의 용어 “~(하는) 단계” 또는 “~의 단계”는 “~를 위한 단계”를 의미하지 않는다.
- [31] 본원 명세서 전체에서, 마쿠시 형식의 표현에 포함된 “이들의 조합(들)”의 용어는 마쿠시 형식의 표현에 기재된 구성 요소들로 이루어진 군에서 선택되는 하나 이상의 혼합 또는 조합을 의미하는 것으로서, 상기 구성 요소들로 이루어진 군에서 선택되는 하나 이상을 포함하는 것을 의미한다.
- [32] 본원 명세서 전체에서, “A 및/또는 B”의 기재는 “A 또는 B, 또는 A 및 B”를 의미한다.
- [33] 이하, 첨부된 도면을 참조하여 본원의 구현에 및 실시예를 상세히 설명한다. 그러나, 본원이 이러한 구현에 및 실시예와 도면에 제한되지 않을 수 있다.
- [34] 본원의 제 1 측면은, 히알루론산(hyaluronic acid) 기재 및 입실론 폴리-L-라이신(epsilon poly-L-lysine)의 복합체를 포함하는, 유착 방지용 하이드로젤로서, 상기 복합체는 상기 히알루론산 기재 및 상기 입실론 폴리-L-라이신의 혼합 용액으로부터 수득되는 응집 침전물을 포함하는 현탁액을 열처리하여 생성되는 것인, 유착 방지용 하이드로젤을 제공한다.
- [35] 본원의 일 구현예에 있어서, 상기 유착 방지용 하이드로젤은 바이오폴리머(biopolymer)로부터 제조되는 유착 방지용 하이드로젤로서, 상기 유착 방지용 하이드로젤은 신체 내부의 장기가 수술 등으로 인하여 상처를 입는 경우, 상처를 입은 장기가 다른 장기와 유착되는 것을 방지하도록 장기의 상처

조직을 코팅하여 장기의 유착 현상을 방지하는 용도로서 사용될 수 있다. 예를 들어, 상기 유착 방지용 하이드로젤의 제조 원료로서 사용되는 상기 바이오폴리머는 히알루론산(hyaluronic acid) 기재 및/또는 입실론 폴리-L-라이신(epsilon-poly-L-lysine)일 수 있다.

- [36] 본원의 일 구현예에 있어서, 상기 히알루론산 기재는 히알루론산(hyaluronic acid) 또는 상기 히알루론산의 염과 같이 다양한 화합물질 중 상기 히알루론산의 분류 체계로 분류된 물질로서, 예를 들어 상기 히알루론산 또는 상기 히알루론산염을 포함할 수 있다.
- [37] 본원의 일 구현예에 있어서, 상기 히알루론산 또는 히알루론산 염은 상기 유착 방지용 하이드로젤의 유착 방지 특성에 일조할 수 있는 물질일 수 있다.
- [38] 히알루론산은, N-아세틸글루코사민(N-acetyl glucosamine)과 글루쿠론산(glucuronic acid)을 기본 단위로 분자량이 수백만에 이르며, 거의 모든 생체에서 동일한 구조로 발견되는 선형 고분자(liner polymer)로서, 주로 세포 외 기질(extracellular matrix)의 구성분일 수 있다.
- [39] 본원의 일 구현예에 있어서, 상기 세포 외 기질은, 신체의 조직 내 또는 세포 외의 공간을 채우고 있는 생체 고분자의 복잡한 집합체이며, 따라서, 상기 세포 외 기질을 구성할 수 있는 상기 히알루론산 또는 상기 히알루론산의 분류 체계로 분류될 수 있는 상기 히알루론산 기재는 생체 내의 유착 방지제로서 안전한 적용이 가능할 수 있다.
- [40] 본원의 일 구현예에 있어서, 상기 입실론 폴리-L-라이신은 미국 및 일본에서 수년 전부터 식품 보존제(food preservatives)로 사용되는 등 사람에게 안전한 것으로 알려져 있는 물질로서, 박테리아의 발효로 생성되는 필수아미노산인 L-라이신(L-lysine)의 폴리펩티드(polypeptide)이며, 라이신 상호간의 알파-카르복실기(α -carboxyl group)와 입실론-아미노기(ϵ -amino group)가 펩타이드 결합(peptide bonding)으로 연결된 선형 고분자(liner polymer)를 의미한다.
- [41] 따라서, 본원의 일 구현예에 있어서, 상기 유착 방지용 하이드로젤은, 사람에게 안전한 상기 히알루론산 기재 및 상기 입실론 폴리-L-라이신으로부터 제조될 수 있으므로, 사람의 신체를 대상으로 적용되어 안전하게 사용될 수 있다.
- [42] 본원의 일 구현예에 있어서, 상기 유착 방지용 하이드로젤은, 분산매 중 분산질이 분산되어 있으며, 그 유동성이 미비하여 잘 흐르지 않는 물질로 이해될 수 있으며, 따라서, 상기 유착 방지용 하이드로젤은 분산매 중의 바이오폴리머 물질이 분산된 형태로 제조될 수 있으며, 유동성이 거의 없어 잘 흐르지 않는 물질일 수 있다.
- [43] 도 1은, 상기 히알루론산 기재 및 상기 입실론 폴리-L-라이신의 혼합 용액을 교반하여 응집 침전물이 생성되는 것을 나타낸다.
- [44] 본원의 일 구현예에 있어서, 상기 히알루론산 기재(1)는 상기 히알루론산 또는 상기 히알루론산의 염을 포함할 수 있으며, 예를 들어 상기 히알루론산의 염은

히알루론산 나트륨(sodium hyaluronate), 히알루론산 칼륨(kalium hyaluronate), 히알루론산 칼슘(calcium hyaluronate), 히알루론산 마그네슘(magnesium hyaluronate), 히알루론산 아연(zinc hyaluronate), 히알루론산 코발트(cobalt hyaluronate), 히알루론산 테트라부틸암모늄(Hyaluronic acid tetrabutylammonium), 및 이들의 조합들로 이루어진 군으로부터 선택된 1 종 또는 2 종 이상의 혼합 또는 화합물일 수 있다.

- [45] 본원의 일 구현예에 있어서, 상기 히알루론산 기재(1)는 무정형의 고체 형태일 수 있으며, 상기 입실론 폴리-L-라이신(2) 또한 고체 형태로 제공될 수 있다. 예를 들어, 상기 히알루론산 기재(1) 및 상기 입실론 폴리-L-라이신(2)은 각각 상기 유착 방지용 하이드로젤을 형성하게 될 농도의 조절을 위해 용액 형태로서 제공될 수 있다.
- [46] 본원의 일 구현예에 있어서, 상기 히알루론산 기재(1) 및 상기 입실론 폴리-L-라이신(2)의 혼합 용액은 약 0.1% 내지 약 5 % (w/v) 상기 히알루론산 기재(1)의 용액 및 약 0.1% 내지 약 5 % (w/v) 상기 입실론 폴리-L-라이신(2)의 용액의 혼합을 이용해 제조될 수 있다. 예를 들어, 상기 히알루론산 기재(1)의 용액은 상기 혼합 용액 100 ml당 약 0.1 g 내지 약 5 g의 히알루론산 또는 히알루론산의 염이 포함될 수 있으며, 상기 입실론 폴리-L-라이신(2)의 용액은 상기 혼합 용액 100 ml당 약 0.1 g 내지 약 5 g의 입실론 폴리-L-라이신이 포함될 수 있다.
- [47] 본원의 일 구현예에 있어서, 상기 혼합 용액 중 상기 히알루론산 기재(1)의 용액 및 상기 입실론 폴리-L-라이신(2) 용액의 중량비는 약 1 : 0.2 내지 4일 수 있다. 예를 들어, 상기 혼합 용액 중 상기 히알루론산 기재(1)의 용액 및 상기 입실론 폴리-L-라이신(2) 용액의 중량비는 약 1 : 0.2 내지 4, 약 1 : 0.2 내지 3, 약 1 : 0.2 내지 2, 약 1 : 0.2 내지 1, 약 1 : 1 내지 4, 약 1 : 1 내지 3, 약 1 : 1 내지 2, 약 1 : 2 내지 4, 약 1 : 2 내지 3, 또는 약 1 : 3 내지 4일 수 있다.
- [48] 본원의 일 구현예에 있어서, 상기 히알루론산 기재(1) 및 상기 입실론 폴리-L-라이신(2)의 혼합 용액 제조 시, 상기 히알루론산 기재(1) 및 상기 입실론 폴리-L-라이신(2)이 용액 형태로 제공되는 것은 상기 혼합 용액의 농도 조절을 용이하게 하기 위함이며, 또한, 별도의 용매 없이 상기 히알루론산 기재(1) 및 상기 입실론 폴리-L-라이신(2)을 혼합할 수 있으므로, 상기 히알루론산 기재(1) 및 상기 입실론 폴리-L-라이신(2)의 혼합 및 이에 따른 작용을 용이하게 하기 위함에 있다.
- [49] 본원의 일 구현예에 있어서, 상기 히알루론산 기재(1)의 분자량은 약 10,000 내지 약 5,000,000 달톤이며, 상기 입실론 폴리-L-라이신(2)의 분자량은 약 3,000 내지 약 10,000 달톤일 수 있다.
- [50] 본원의 일 구현예에 있어서, 예를 들어, 상기 히알루론산 기재(1)의 분자량은 약 10,000 내지 약 5,000,000 달톤, 약 10,000 내지 약 4,000,000 달톤, 약 10,000 내지 약 3,000,000 달톤, 약 10,000 내지 약 2,000,000 달톤, 약 10,000 내지 약 1,000,000

달톤, 약 10,000 내지 약 500,000 달톤, 약 10,000 내지 약 300,000 달톤, 약 10,000 내지 약 100,000 달톤, 약 10,000 내지 약 50,000 달톤, 약 50,000 내지 약 5,000,000 달톤, 약 50,000 내지 약 4,000,000 달톤, 약 50,000 내지 약 3,000,000 달톤, 약 50,000 내지 약 2,000,000 달톤, 약 50,000 내지 약 1,000,000 달톤, 약 50,000 내지 약 500,000 달톤, 약 50,000 내지 약 300,000 달톤, 약 50,000 내지 약 100,000 달톤, 약 100,000 내지 약 5,000,000 달톤, 약 100,000 내지 약 4,000,000 달톤, 약 100,000 내지 약 3,000,000 달톤, 약 100,000 내지 약 2,000,000 달톤, 약 100,000 내지 약 1,000,000 달톤, 약 1,000,000 내지 약 5,000,000 달톤, 약 1,000,000 내지 약 4,000,000 달톤, 약 100,000 내지 약 3,000,000 달톤, 또는 약 1,000,000 내지 약 2,000,000 달톤일 수 있다.

- [51] 본원의 일 구현예에 있어서, 예를 들어, 상기 입실론 폴리-L-라이신(2)의 분자량은 약 3,000 내지 약 10,000 달톤, 약 3,000 내지 약 8,000 달톤, 약 3,000 내지 약 6,000 달톤, 약 3,000 내지 약 4,000 달톤, 약 4,000 내지 약 10,000 달톤, 약 4,000 내지 약 8,000 달톤, 약 4,000 내지 약 6,000 달톤, 약 6,000 내지 약 10,000 달톤, 약 6,000 내지 약 8,000 달톤, 약 8,000 내지 약 10,000 달톤, 또는 약 4,000 내지 약 5,000 달톤일 수 있다.
- [52] 일반적으로, 고분자는 분자량이 매우 큰 화합물을 의미하며, 고분자가 될 수 있는 물질의 분자량 기준은 학계 및 학설 등에 따라 매우 상이할 수 있으나, 일반적으로 분자량이 약 10,000 달톤 이상인 것을 고분자 화합물 또는 고분자로 칭하게 된다. 그러나, 현재에 있어서 고분자임을 판단하는 척도로서 해당 물질의 분자량을 기준으로 결정하는 것은 무의미하며, 최근 추세에 따르면, 상기 고분자는 단지 분자량이 매우 많다는 것을 의미하는 것일 수 있다.
- [53] 따라서, 상기 히알루론산 기재(1) 및 상기 입실론 폴리-L-라이신(2)은 각각의 분자량이 약 10,000 달톤 내지 약 5,000,000 달톤 및 약 3,000 내지 약 10,000 달톤으로써, 분자량이 매우 많은 고분자로 이해될 수 있다.
- [54] 본원의 일 구현예에 있어서, 상기 기재된 중량비를 이용해 상기 히알루론산 기재(1)의 용액 및 상기 입실론 폴리-L-라이신(2)의 용액이 혼합되어 상기 혼합 용액을 구성할 수 있으며, 상기 혼합 용액이 교반됨으로써 상기 혼합 용액에 포함되는 상기 히알루론산 기재(1) 및 상기 입실론 폴리-L-라이신(2)은 응집되어 상기 응집 침전물(3)을 형성하며 상기 혼합 용액 내에서 침전될 수 있다.
- [55] 도 1을 참조하면, 상기 히알루론산 기재(1) 및 상기 입실론 폴리-L-라이신(2) 및 용매(s)를 포함할 수 있는 상기 혼합 용액이 용기 내에서 교반[도 1(a)]됨에 따라, 상기 히알루론산 기재(1) 및 상기 입실론 폴리-L-라이신(2)이 응집하여 상기 응집 침전물(3)을 형성하고, 상기 응집 침전물(3)이 상기 혼합 용액 내에서 침전하는 것[도 1의 (b)]을 확인할 수 있다.
- [56] 본원의 일 구현예에 있어서, 상기 히알루론산 기재 또는 상기 입실론 폴리-L-라이신을 함유하는 용액의 용매(s)는 물(중류수), 글리세롤(glycerine), 또는 프로필렌 글리콜(propylene glycol)을 포함할 수 있으나, 이에 제한되지 않을

수 있다.

- [57] 구체적으로, 상기 혼합 용액이 교반되면서, 상기 혼합 용액에 포함되는 상기 히알루론산 기재(1) 및 상기 입실론 폴리-L-라이신(2)은 상호간의 인력과 같은 분자 간의 힘을 이용하여 서로 엉킴으로써 상기 응집 침전물(3)을 형성하여 상기 혼합 용액 중의 하부로 침전될 수 있다.
- [58] 즉, 상기 응집 침전물(3)은 상기 혼합 용액에 교반에 의해 상기 히알루론산 기재(1) 및 상기 입실론 폴리-L-라이신(2)이 화학반응을 일으켜 생성된 상기 히알루론산 기재(1) 및 상기 입실론 폴리-L-라이신(2)과는 다른 새로운 화합물이 아니라, 상기 혼합 용액의 교반에 따라 상기 히알루론산 기재(1) 및 상기 입실론 폴리-L-라이신(2)이 분자간 상호 인력으로 인해 서로 느슨하게 집합하는 결합 형태로 형성되는 것일 수 있다.
- [59] 따라서, 상기 히알루론산 기재(1) 및 상기 입실론 폴리-L-라이신(2)의 느슨한 집합 형태로 형성되는 상기 응집 침전물(3)은, 상기 현탁액 속에 분산매(dispersion medium)로 첨가되고 분산되어 상기 하이드로젤의 균일한 물성 확보에 일조할 수 있다.
- [60] 상기 혼합 용액 내에서 생성되어 상기 혼합 용액 내의 하부로 침전된 상기 응집 침전물(3)은, 상기 혼합 용액으로부터 수집되어 상기 현탁액의 분산매를 포함할 수 있다. 상기 혼합 용액으로부터 수집된 상기 응집 침전물(3)은 분산 용매를 이용해 복수 회 세척될 수 있는데, 이를 통해, 상기 히알루론산 기재(1) 및 상기 입실론 폴리-L-라이신(2)의 미 응집물 또는 상기 혼합 용액 내에 존재할 수 있는 불순물 등의 다양한 오염물질을 상기 응집 침전물(3)로부터 분리시킴으로써, 보다 순도 높은 상기 응집 침전물(3)을 확보할 수 있다.
- [61] 도 2는, 본원의 유착 방지용 하이드로젤에 있어서, 응집 침전물이 분산된 현탁액을 나타낸다.
- [62] 상기 현탁액은 분산 용매(d)에 상기 응집 침전물(3)이 분산된 것일 수 있다. 즉, 상기 응집 침전물(3)은 상기 현탁액에 포함되는 용매로서 제공되는 상기 분산 용매(d)에 분산될 수 있는데, 이를 통해 상기 현탁액은 열처리되어 상기 하이드로젤을 형성할 수 있다. 여기서, 예를 들어 상기 분산 용매(d)는 증류수를 포함하는 것일 수 있다.
- [63] 도 3은, 본원의 유착 방지용 하이드로젤에 있어서, 응집 침전물이 분산된 현탁액의 열처리를 통한 하이드로젤의 생성 과정을 나타낸다.
- [64] 본원의 일 구현예에 있어서, 상기 유착 방지용 하이드로젤은 상기 히알루론산 기재 및 상기 입실론 폴리-L-라이신의 혼합 용액 중의 응집 침전물이 분산된 현탁액을 열처리하여 생성될 수 있다.
- [65] 본원의 일 구현예에 있어서, 상기 현탁액은 열처리되어 상기 하이드로젤(4)을 형성할 수 있다. 상기 현탁액의 열처리 온도 조건으로는 다양한 선택이 가능하나, 상기 현탁액을 열처리하는 수단에 따라서 열처리의 온도 및 열처리 소요시간이 상이할 수 있다.

- [66] 본원의 일 구현예에 있어서, 상기 유착 방지용 하이드로젤(4)은 상기 열처리에 의하여 소수성(hydrophobic) 성질을 나타내는 것일 수 있다. 예를 들어, 상기 히알루론산 기재(1)의 -COO기의 음전하(- charge)와 -NH₂기의 산성염(acid salt)에 의한 양전하(+ charge)가 상호 전기적 인력으로 작용하면, 상기 음전하와 양전하가 상쇄되고, 이에 따라 유착 방지용 하이드로젤(4)의 분자 전체가 소수성 성질을 띄게 되어 수용액 상에서 침전이 될 수 있으나, 이에 제한되지 않을 수 있다.
- [67] 본원의 일 구현예에 있어서, 상기 유착 방지용 하이드로젤(4)은 상기 열처리에 의하여 높은 탄성력 및 높은 점착성을 나타내는 것일 수 있다. 예를 들어, 상기 유착 방지용 하이드로젤은 상기 히알루론산 기재(1) 및 입실론 폴리-L-라이신(2)의 혼합 용액을 교반 및 열처리함으로써 상기 히알루론산 기재(1)와 상기 입실론 폴리-L-라이신(2)이 분자간 상호 인력으로 인해 서로 느슨하게 집합하는 결합 형태로 형성되며, 이에 따라 열처리를 하지 않은 유착 방지용 하이드로젤에 비하여 높은 탄성력 및 높은 점착성을 나타내는 것일 수 있다.
- [68] 본원의 일 구현예에 있어서, 상기 열처리는 약 50°C 내지 약 150°C의 온도 범위에서 수행되는 것일 수 있다. 예를 들어, 상기 열처리는 약 50°C 내지 약 150°C, 약 50°C 내지 약 130°C, 약 50°C 내지 약 110°C, 약 50°C 내지 약 90°C, 약 50°C 내지 약 70°C, 약 70°C 내지 약 150°C, 약 70°C 내지 약 130°C, 약 70°C 내지 약 110°C, 약 70°C 내지 약 90°C, 약 90°C 내지 약 150°C, 약 90°C 내지 약 130°C, 약 90°C 내지 약 110°C, 약 110°C 내지 약 150°C, 약 110°C 내지 약 130°C, 약 130°C 내지 약 150°C, 또는 약 70°C 내지 약 130°C의 온도에서 수행되는 것일 수 있다.
- [69] 본원의 일 구현예에 있어서, 상기 현탁액은 약 50°C 내지 약 100°C의 온도에서 약 40 분 내지 약 80 분간 중탕되는 방식[도 3의 (b-1)]으로 열처리되어 상기 하이드로젤(4)을 생성할 수 있다. 예를 들어, 상기 현탁액은 약 50°C 내지 약 100°C의 온도에서 약 40 분 내지 약 80 분, 약 40 분 내지 약 70 분, 약 40 분 내지 약 60 분, 약 40 분 내지 약 50 분, 약 50 분 내지 약 80 분, 약 50 분 내지 약 70 분, 약 50 분 내지 약 60 분, 약 60 분 내지 약 80 분, 약 60 분 내지 약 70 분, 약 70 분 내지 약 80 분, 또는 약 15 분 내지 약 60 분 동안 중탕되는 방식으로 열처리되어 유착 방지용 하이드로젤을 생성할 수 있다.
- [70] 중탕 방식의 열처리는, 가열하고자 하는 물체가 담긴 용기(10)를 직접 가열하지 않고, 물이나 오일과 같은 용매가 담긴 중탕기(20)에 넣어 간접적으로 열을 가하여 가열 대상 물체를 데우는 방식으로서, 상기 현탁액을 열처리하기 위한 별도의 복잡한 장비가 필요 없으며, 실험상 수반되는 비용적인 면에서도 경제적인 장점이 있으나, 중탕 방식은 물이나 오일과 같은 열전달 매개로 상기 현탁액을 가열하는 방식이기 때문에 상기 중탕 방식의 열처리가 상기 현탁액에 가할 수 있는 온도는 한계가 있을 수 있다.
- [71] 따라서, 상기 현탁액을 열처리함에 있어서, 상기한 중탕 방식의 열처리가

- 적용될 시에는, 열처리 온도의 제한으로 인하여 비교적 긴 열처리 시간이 소요되며, 예를 들어, 약 40 분 내지 약 80 분간 열처리 시간이 소요될 수 있다.
- [72] 본원의 일 구현예에 있어서, 상기 중탕 방식의 열처리 외에도, 상기 현탁액은 오토클레이브(autoclave)(30)를 이용해 약 100°C 내지 약 150°C의 온도에서 약 5 분 내지 약 30 분간 열처리[도 3의 (b-2)]되어 상기 하이드로젤(4)을 생성할 수 있다. 예를 들어, 상기 현탁액은 약 100°C 내지 약 150°C의 온도에서 약 5 분 내지 약 30 분, 약 5 분 내지 약 20 분, 약 5 분 내지 약 10 분, 약 10 분 내지 약 30 분, 약 10 분 내지 약 20 분, 약 20 분 내지 약 30 분, 또는 약 15 분 내지 약 60 분 동안 오토클레이브를 이용해 열처리 하여 유착 방지용 하이드로젤을 생성할 수 있다.
- [73] 상기 오토클레이브(30)는 가열 대상 물체를 대상으로 고온, 고압 하에서 화학반응, 추출, 또는 살균 등을 할 수 있는 내열내압의 장치로서, 상기 현탁액이 상기 오토클레이브(30)를 이용해 열처리 될 시에는, 상기 오토클레이브(30)를 이용해 제공되는 내압기능으로 인하여 상기 현탁액의 열처리가 보다 용이할 수 있으며, 따라서, 상기한 중탕 방식의 열처리보다 보다 높은 온도로 보다 적은 시간을 소요하여 상기 하이드로젤(4)을 생성시킬 수 있다.
- [74] 본원의 일 구현예에 있어서, 상기 현탁액의 열처리 시간이 40 분 미만일 경우, 유착 방지용 하이드로젤이 다 생성되지 않고 흰색의 불투명한 침전물과 함께 공존할 수 있으며, 상기 현탁액의 열처리 시간이 80 분을 초과하는 경우, 유착 방지용 하이드로젤이 모두 생성되고 나서 가열이 계속해서 진행됨에 따라 생성된 유착 방지용 하이드로젤의 고분자가 일부분해되어 저분자화 될 수 있으므로, 상기 현탁액의 열처리 시간은 약 40 분 내지 약 80 분 동안 진행되는 것이 적합할 수 있다.
- [75] 본원의 일 구현예에 있어서, 상기 현탁액의 열처리는 중탕 방식의 열처리 또는 상기 오토클레이브(30)를 이용한 열처리를 포함하나, 상기 현탁액으로부터 본원의 유착 방지용 하이드로젤(4)을 생성할 수 있으면 그 외 어떠한 열처리 수단이라도 사용이 가능할 수 있다.
- [76] 상기 열처리의 목적은 상기 히알루론산 기재(1) 및 상기 입실론 폴리-L-라이신(2)의 응집 침전물(3)을 이용해 점착성을 갖는 상기 하이드로젤(4)을 형성함에 있다.
- [77] 그러나, 본원의 유착 방지용 하이드로젤(4)은 사람의 신체, 보다 구체적으로는, 사람 신체의 장기에 유착이 방지되는 것을 목적으로 제공되는 것으로서, 이를 위해서 상기 하이드로젤(4)의 멸균이 필수적이다. 상기 유착 방지용 하이드로젤(4)은 상기 현탁액이 열처리 되는 과정을 통해 멸균될 수 있으므로, 유착 방지용으로서 사람에게 적용되더라도 그 안전성이 보장될 수 있다.
- [78] 본원의 제 2 측면은, 히알루론산 기재를 함유하는 용액 및 입실론 폴리-L-라이신을 함유하는 용액을 혼합하여 혼합 용액을 제조하는 단계; 상기 혼합 용액 중에 형성된 상기 히알루론산 기재 및 입실론 폴리-L-라이신의 응집 침전물을 분리하는 단계; 상기 분리된 응집 침전물을 분산 용매에 분산시켜

현탁액을 제조하는 단계; 및 상기 현탁액을 열처리하여 히알루론산 기재 및 입실론 폴리-L-라이신을 포함하는 복합체를 포함하는 유착 방지용 하이드로젤을 수득하는 단계를 포함하는, 유착 방지용 하이드로젤의 제조 방법을 제공한다.

- [79] 본원의 제 2 측면에 따른 유착 방지용 하이드로젤의 제조 방법에 대하여, 본원의 제 1 측면과 중복되는 부분들에 대해서는 상세한 설명을 생략하였으나, 그 설명이 생략되었더라도 본원의 제 1 측면에 기재된 내용은 본원의 제 2 측면에 동일하게 적용될 수 있다.
- [80] 본원의 일 구현예에 있어서, 상기 유착 방지용 하이드로젤은 바이오폴리머(biopolymer)로부터 제조되는 유착 방지용 하이드로젤로서, 상기 유착 방지용 하이드로젤은 신체 내부의 장기가 수술 등으로 인하여 상처를 입는 경우, 상처를 입은 장기가 다른 장기와 유착되는 것을 방지하도록 장기의 상처 조직을 코팅하여, 장기의 유착 현상을 방지하는 용도로서 사용될 수 있다. 예를 들어, 상기 유착 방지용 하이드로젤의 제조 원료로서 사용되는 상기 바이오폴리머는 히알루론산(hyaluronic acid) 기재 및/또는 입실론 폴리-L-라이신(epsilon-poly-L-lysine)일 수 있다.
- [81] 본원의 일 구현예에 있어서, 상기 유착 방지용 하이드로젤의 제조 방법은 도 4의 흐름도를 이용해 설명될 수 있다.
- [82] 본원의 일 구현예에 있어서, 상기 유착 방지용 하이드로젤의 제조 방법은, 상기 히알루론산 기재(1)의 용액 및 상기 입실론 폴리-L-라이신(2)의 용액을 혼합하여 상기 혼합 용액을 제조하는 혼합 용액 제조단계(S100), 상기 혼합 용액을 교반하여 상기 히알루론산 기재(1) 및 상기 입실론 폴리-L-라이신(2)을 응집시켜 상기 응집 침전물(3)을 생성하는 응집 침전물 생성단계(S200), 상기 혼합 용액으로부터 회수된 상기 응집 침전물(3)을 분산 용매(d)에 분산시켜 현탁액을 제조하는 현탁액 제조단계(S300), 및 상기 현탁액을 열처리하여 상기 하이드로젤(4)을 생성하는 하이드로젤 생성단계(S400)를 포함할 수 있다.
- [83] 본원의 일 구현예에 있어서, 상기 분산 용매는 물(증류수), 글리세롤(glycerine), 또는 프로필렌 글리콜(propylene glycol)을 포함할 수 있으나, 이에 제한되지 않을 수 있다.
- [84] 상기 혼합 용액 제조단계(S100)에서, 상기 히알루론산 기재(1)의 용액 및 상기 입실론 폴리-L-라이신(2)의 용액의 중량비는 약 1:0.2 내지 4일 수 있다. 예를 들어, 상기 혼합 용액 중 상기 히알루론산 기재(1)의 용액 및 상기 입실론 폴리-L-라이신(2) 용액의 중량비는 약 1:0.2 내지 4, 약 1:0.2 내지 3, 약 1:0.2 내지 2, 약 1:0.2 내지 1, 약 1:1 내지 4, 약 1:1 내지 3, 약 1:1 내지 2, 약 1:2 내지 4, 약 1:2 내지 3, 약 1:3 내지 4일 수 있다.
- [85] 본원의 일 구현예에 있어서, 상기 히알루론산 기재 또는 상기 입실론 폴리-L-라이신을 함유하는 용액의 용매는 물(증류수), 글리세롤(glycerine), 또는 프로필렌 글리콜(propylene glycol)을 포함할 수 있으나, 이에 제한되지 않을 수

있다.

- [86] 본원의 일 구현예에 있어서, 상기 히알루론산 기재는 상기 히알루론산 또는 상기 히알루론산의 염을 포함할 수 있으며, 예를 들어 상기 히알루론산의 염은 히알루론산 나트륨(sodium hyaluronate), 히알루론산 칼륨(kalium hyaluronate), 히알루론산 칼슘(calcium hyaluronate), 히알루론산 마그네슘(magnesium hyaluronate), 히알루론산 아연(zinc hyaluronate), 히알루론산 코발트(cobalt hyaluronate), 히알루론산 테트라부틸암모늄(Hyaluronic acid tetrabutylammonium) 이 및 이들의 조합들로 이루어진 군으로부터 선택된 1 종 또는 2 종 이상의 혼합 또는 화합물일 수 있다.
- [87] 히알루론산은, N-아세틸글루코사민(N-acetyl glucosamine)과 글루쿠론산(glucuronic acid)을 기본 단위로 분자량이 수백만에 이르며, 거의 모든 생체에서 동일한 구조로 발견되는 선형 고분자(liner polymer)로서, 주로 세포 외 기질(extracellular matrix)의 구성분일 수 있다.
- [88] 본원의 일 구현예에 있어서, 상기 세포 외 기질은, 신체의 조직 내 또는 세포 외의 공간을 채우고 있는 생체 고분자의 복잡한 집합체이며, 따라서, 상기 세포 외 기질을 구성할 수 있는 상기 히알루론산 또는 상기 히알루론산의 분류 체계로 분류될 수 있는 상기 히알루론산 기재는 생체 내의 유착 방지제로서 안전한 적용이 가능할 수 있다.
- [89] 본원의 일 구현예에 있어서, 상기 입실론 폴리-L-라이신은 미국 및 일본에서 수년 전부터 식품 보존제(food preservatives)로 사용되는 등 사람에게 안전한 것으로 알려져 있는 물질로서, 박테리아의 발효로 생성되는 필수아미노산인 L-라이신(L-lysine)의 폴리펩티드(polypeptide)이며, 라이신 상호간의 알파-카르복실기(α -carboxyl group)와 입실론-아미노기(ϵ -amino group)가 펩타이드 결합(peptide bonding)으로 연결된 선형 고분자(liner polymer)를 의미한다.
- [90] 따라서, 본원의 일 구현예에 있어서, 상기 유착 방지용 하이드로젤은, 사람에게 안전한 상기 히알루론산 기재 및 상기 입실론 폴리-L-라이신으로부터 제조될 수 있으므로, 사람의 신체를 대상으로 적용되어 안전하게 사용될 수 있다.
- [91] 본원의 일 구현예에 있어서, 상기 유착 방지용 하이드로젤은, 분산매 중 분산질이 분산되어 있으며, 그 유동성이 미비하여 잘 흐르지 않는 물질로 이해될 수 있으며, 따라서, 상기 유착 방지용 하이드로젤은 분산매 중의 바이오폐리머 물질이 분산된 형태로 제조될 수 있으며, 유동성이 거의 없어 잘 흐르지 않는 물질일 수 있다.
- [92] 본원의 일 구현예에 있어서, 상기 히알루론산 또는 상기 히알루론산의 염은 분자량이 약 10,000 내지 약 5,000,000 달톤인 것일 수 있으며, 상기 입실론 폴리-L-라이신(2)은 분자량이 약 3,000 내지 약 10,000 달톤인 것일 수 있다.
- [93] 본원의 일 구현예에 있어서, 예를 들어, 상기 히알루론산 또는 상기 히알루론산의 염의 분자량은 약 10,000 내지 약 5,000,000 달톤, 약 10,000 내지 약

4,000,000 달톤, 약 10,000 내지 약 3,000,000 달톤, 약 10,000 내지 약 2,000,000 달톤, 약 10,000 내지 약 1,000,000 달톤, 약 10,000 내지 약 500,000 달톤, 약 10,000 내지 약 300,000 달톤, 약 10,000 내지 약 100,000 달톤, 약 10,000 내지 약 50,000 달톤, 약 50,000 내지 약 5,000,000 달톤, 약 50,000 내지 약 4,000,000 달톤, 약 50,000 내지 약 3,000,000 달톤, 약 50,000 내지 약 2,000,000 달톤, 약 50,000 내지 약 1,000,000 달톤, 약 50,000 내지 약 500,000 달톤, 약 50,000 내지 약 300,000 달톤, 약 50,000 내지 약 100,000 달톤, 약 100,000 내지 약 5,000,000 달톤, 약 100,000 내지 약 4,000,000 달톤, 약 100,000 내지 약 3,000,000 달톤, 약 100,000 내지 약 2,000,000 달톤, 약 100,000 내지 약 1,000,000 달톤, 약 1,000,000 내지 약 5,000,000 달톤, 약 1,000,000 내지 약 4,000,000 달톤, 약 100,000 내지 약 3,000,000 달톤, 또는 약 1,000,000 내지 약 2,000,000 달톤일 수 있다.

[94] 본원의 일 구현예에 있어서, 예를 들어, 상기 입실론 폴리-L-라이신(2)의 분자량은 약 3,000 내지 약 10,000 달톤, 약 3,000 내지 약 8,000 달톤, 약 3,000 내지 약 6,000 달톤, 약 3,000 내지 약 4,000 달톤, 약 4,000 내지 약 10,000 달톤, 약 4,000 내지 약 8,000 달톤, 약 4,000 내지 약 6,000 달톤, 약 6,000 내지 약 10,000 달톤, 약 6,000 내지 약 8,000 달톤, 약 8,000 내지 약 10,000 달톤, 또는 약 4,000 내지 약 5,000 달톤일 수 있다.

[95] 일반적으로, 고분자는 분자량이 매우 큰 화합물을 의미하며, 고분자가 될 수 있는 물질의 분자량 기준은 학계 및 학설 등에 따라 매우 상이할 수 있으나, 일반적으로 분자량이 약 10,000 달톤 이상인 것을 고분자 화합물 또는 고분자라 칭하게 된다. 그러나, 현재에 있어서 고분자임을 판단하는 척도로서 해당 물질의 분자량을 기준으로 결정하는 것은 무의미하며, 최근 추세에 따르면, 상기 고분자는 단지 분자량이 매우 많다는 것을 의미하는 것일 수 있다.

[96] 따라서, 상기 히알루론산 기재(1) 및 상기 입실론 폴리-L-라이신(2)은 각각의 분자량이 약 10,000 달톤 내지 약 5,000,000 달톤 및 약 3,000 내지 약 10,000 달톤으로써, 분자량이 매우 많은 고분자로 이해될 수 있다.

[97] 예를 들어, 상기 히알루론산 기재(1)는 상기 입실론 폴리-L-라이신(2)에 비해 분자량 및 분자량의 범위가 더 클 수 있는데, 종래 시중에 시판되고 있는 상기 히알루론산 기재(1)의 분류체계를 제공하는 상기 히알루론산은 분자량에 따라 그 물성이 상이해질 수 있다. 그러나, 상기 유착 방지용 하이드로젤(4)은 상기 유착 방지용 하이드로젤(4)에 포함되는 상기 히알루론산 기재(1)의 분자량에 크게 영향을 받지 않고, 본원의 목적인 상기 유착 방지용 하이드로젤(4)의 특징인 유착 방지 효과를 제공할 수 있다.

[98] 본원의 일 구현예에 있어서, 혼합 용액 제조단계(S100) 이후, 상기 응집 침전물 생성단계(S200)는, 상기 혼합 용액 제조단계(S100)를 통해 제조된 상기 혼합 용액을 교반하여, 상기 히알루론산 기재(1) 및 상기 입실론 폴리-L-라이신(2)이 응집된 상기 응집 침전물(3)을 생성할 수 있다.

[99] 구체적으로, 상기 혼합 용액이 교반되면서, 상기 혼합 용액에 포함되는 상기

히알루론산 기재 및 상기 입실론 폴리-L-라이신은 상호간의 인력과 같은 분자간의 힘을 이용하여 서로 엉킴으로써 상기 응집 침전물을 형성하여 상기 혼합 용액 중의 하부로 침전될 수 있다.

- [100] 즉, 상기 응집 침전물은 상기 혼합 용액에 교반에 의해 상기 히알루론산 기재 및 상기 입실론 폴리-L-라이신이 화학반응을 일으켜 생성된 상기 히알루론산 기재 및 상기 입실론 폴리-L-라이신과는 다른 새로운 화합물이 아니라, 상기 혼합 용액의 교반에 따라 상기 히알루론산 기재 및 상기 입실론 폴리-L-라이신이 분자간 상호 인력으로 인해 서로 느슨하게 집합하는 결합 형태로 형성되는 것일 수 있다.
- [101] 따라서, 상기 히알루론산 기재 및 상기 입실론 폴리-L-라이신의 느슨한 집합 형태로 형성되는 상기 응집 침전물은, 상기 현탁액 속에 분산매로 첨가되고 분산되어 상기 하이드로젤의 균일한 물성 확보에 일조할 수 있다.
- [102] 상기 혼합 용액 내에서 생성되어 상기 혼합 용액 내의 하부로 침전된 상기 응집 침전물은, 상기 혼합 용액으로부터 수집되어 상기 현탁액의 분산매를 포함할 수 있다. 상기 혼합 용액으로부터 수집된 상기 응집 침전물은 분산 용매를 이용해 복수 회 세척될 수 있는데, 이를 통해, 상기 히알루론산 기재 및 상기 입실론 폴리-L-라이의 미 응집물 또는 상기 혼합 용액 내에 존재할 수 있는 불순물 등의 다양한 오염물질을 상기 응집 침전물로부터 분리시킴으로써, 보다 순도 높은 상기 응집 침전물을 확보할 수 있다. 여기서, 예를 들어 상기 분산 용매(d)는 증류수를 포함하는 것일 수 있다.
- [103] 본원의 일 구현예에 있어서, 상기 응집 침전물은 상기 혼합 용액을 20 분 내지 30 분 동안 교반하여 상기 히알루론산 기재 및 상기 입실론 폴리-L-라이신을 응집시켜 상기 혼합 용액 내에서 침전시킴으로써 생성되는 것일 수 있다. 예를 들어, 상기 응집 침전물 생성단계(S200)는, 상기 혼합 용액을 약 20 분 내지 약 30 분 동안 교반할 수 있으며, 상기 혼합 용액에 포함되는 상기 히알루론산 기재(1) 및 상기 입실론 폴리-L-라이신(2)은 상기 혼합 용액의 교반에 따라 상기 히알루론산 기재(1)의 -COO기의 음전하(- charge)와 -NH₂기의 산성염(acid salt)에 의한 양전하(+ charge)가 상호 전기적 인력으로 작용하면, 상기 음전하와 양전하가 상쇄되고, 이에 따라 유착 방지용 하이드로젤(4)의 분자 전체가 소수성 성질을 띠게 되어 용해도 차이에 의하여 상기 응집 침전물(3)을 형성하여 상기 혼합 용액 내에서 침전될 수 있다.
- [104] 본원의 일 구현예에 있어서, 상기 응집 침전물을 증류수를 이용하여 복수 회 세척한 후 분산 용매에 분산시키는 것을 추가 포함하는 것일 수 있다. 예를 들어, 상기 응집 침전물 생성단계(S200)에서 생성된 상기 응집 침전물(3)은 상기 혼합 용액으로부터 회수되어 상기 현탁액의 분산매를 포함할 수 있는데, 그 전에, 상기 응집 침전물(3)은 증류수를 이용하여 복수 회 세척(S250)될 수 있다.
- [105] 따라서, 상기 혼합 용액 내에서 침전된 상태로 제공되는 상기 응집 침전물(3)간 존재할 수 있는 불순물이 상기 증류수를 통한 세척을 이용해 상기 응집

침전물(3)로부터 제거될 수 있으며, 이렇게 미리 오염물질이 제거된 상기 응집 침전물(3)을 이용해 상기 히알루론산 기재(1)는 사람의 신체 장기에 적용 가능한 더욱 순도 높고 오염이 사전 차단된 상기 하이드로젤(4)의 구성요소가 될 수 있다.

- [106] 이어서, 상기 현탁액 제조단계(S300)는 상기 응집 침전물(3)을 분산 용매(d)에 분산시켜 현탁액을 제조할 수 있다.
- [107] 본원의 일 구현예에 있어서, 상기 현탁액은 액체 속의 미세한 고체의 입자가 분산해서 떠 있는 것으로서, 증류수와 같은 분산 용매(d)로 제공되는 용매 상에 상기 히알루론산 기재(1) 및 상기 입실론 폴리-L-라이신(2)의 응집 침전물(3)로 제공되는 용질이 분산된 것을 의미할 수 있다.
- [108] 이어서, 상기 현탁액 제조단계(S300)를 이용해 제조된 상기 현탁액은 상기 하이드로젤 생성단계(S400)를 통해 상기 하이드로젤(4)이 될 수 있다.
- [109] 본원의 일 구현예에 있어서, 상기 하이드로젤 생성단계(S400)은 상기 현탁액을 약 50°C 내지 약 100°C의 온도에서 열처리함으로써 유착 방지용 하이드로젤을 생성할 수 있다. 예를 들어, 상기 유착 방지용 하이드로젤은, 상기 히알루론산 기재(1) 및 입실론 폴리-L-라이신(2)의 혼합 용액으로부터의 현탁액을 열처리함으로써 상기 히알루론산 기재(1)와 상기 입실론 폴리-L-라이신(2)이 분자간 상호 인력으로 인해 서로 느슨하게 집합하는 결합 형태로 형성되며, 이에 따라 열처리를 하지 않은 유착 방지용 하이드로젤에 비하여 높은 탄성력 및 높은 점착성을 나타내는 것일 수 있다. 상기 현탁액의 열처리 온도 조건으로는 다양한 선택이 가능하나, 상기 현탁액을 열처리하는 수단에 따라서 열처리의 온도 및 열처리 소요시간이 상이할 수 있다.
- [110] 본원의 일 구현예에 있어서, 상기 하이드로젤 생성단계(S400)는 상기 현탁액을 약 50°C 내지 약 100°C의 온도에서 약 40 분 내지 약 80 분간 중탕하거나, 또는 오토클레이브(30)를 이용해 상기 현탁액을 약 100°C 내지 약 150°C의 온도에서 약 5 분 내지 약 30 분간 열처리하여 상기 하이드로젤(4)을 생성할 수 있다.
- [111] 본원의 일 구현예에 있어서, 예를 들어, 상기 현탁액은 약 50°C 내지 약 100°C의 온도에서 약 40 분 내지 약 80 분, 약 40 분 내지 약 70 분, 약 40 분 내지 약 60 분, 약 40 분 내지 약 50 분, 약 50 분 내지 약 80 분, 약 50 분 내지 약 70 분, 약 50 분 내지 약 60 분, 약 60 분 내지 약 80 분, 약 60 분 내지 약 70 분, 약 70 분 내지 약 80 분, 또는 약 15 분 내지 약 60 분 동안 중탕되는 방식으로 열처리되어 유착 방지용 하이드로젤을 생성할 수 있다.
- [112] 중탕 방식의 열처리는, 가열하고자 하는 물체가 담긴 용기(10)를 직접 가열하지 않고, 물이나 오일과 같은 용매가 담긴 중탕기(20)에 넣어 간접적으로 열을 가하여 가열 대상 물체를 데우는 방식으로서, 상기 현탁액을 열처리하기 위한 별도의 복잡한 장비가 필요 없으며, 실험상 수반되는 비용적인 면에서도 경제적인 장점이 있으나, 중탕 방식은 물이나 오일과 같은 열전달 매개로 상기 현탁액을 가열하는 방식이기 때문에 상기 중탕 방식의 열처리가 상기 현탁액에

가할 수 있는 온도는 한계가 있을 수 있다.

- [113] 따라서, 상기 현탁액을 열처리함에 있어서, 상기한 중탕 방식의 열처리가 적용될 시에는, 열처리 온도의 제한으로 인하여 비교적 긴 열처리 시간이 소요되며, 예를 들어, 약 40 분 내지 약 80 분간 열처리 시간이 소요될 수 있다.
- [114] 본원의 일 구현예에 있어서, 예를 들어, 상기 현탁액은 약 100°C 내지 약 150°C의 온도에서 약 5 분 내지 약 30 분, 약 5 분 내지 약 20 분, 약 5 분 내지 약 10 분, 약 10 분 내지 약 30 분, 약 10 분 내지 약 20 분, 약 20 분 내지 약 30 분, 또는 약 15 분 내지 약 60 분 동안 오토클레이브를 이용해 열처리 하여 유착 방지용 하이드로젤을 생성할 수 있다.
- [115] 상기 오토클레이브(30)는 가열 대상 물체를 대상으로 고온, 고압 하에서 화학반응, 추출, 또는 살균 등을 할 수 있는 내열내압의 장치로서, 상기 현탁액이 상기 오토클레이브(30)를 이용해 열처리 될 시에는, 상기 오토클레이브(30)를 이용해 제공되는 내압기능으로 인하여 상기 현탁액의 열처리가 보다 용이할 수 있으며, 따라서, 상기한 중탕 방식의 열처리보다 보다 높은 온도로 보다 적은 시간을 소요하여 상기 하이드로젤(4)을 생성시킬 수 있다.
- [116] 본원의 일 구현예에 있어서, 상기 현탁액의 열처리 시간이 40 분 미만일 경우, 유착 방지용 하이드로젤이 다 생성되지 않고 흰색의 불투명한 침전물과 함께 공존할 수 있으며, 상기 현탁액의 열처리 시간이 80 분을 초과하는 경우, 유착 방지용 하이드로젤이 모두 생성되고 나서 가열이 계속해서 진행됨에 따라 생성된 유착 방지용 하이드로젤의 고분자가 일부분해되어 저분자화 될 수 있으므로, 상기 현탁액의 열처리 시간은 약 40분 내지 80 분 동안 진행되는 것이 적합할 수 있다.
- [117] 상기 중탕 방식의 열처리 및 상기 오토클레이브(30)를 통한 열처리는 상기 유착 방지용 하이드로젤의 제조 방법을 적용하여 상기 하이드로젤(4)의 제조를 수행할 수 있는 작업자에 의해 선택적으로 사용이 가능하다.
- [118] 본원의 일 구현예에 있어서, 상기 현탁액의 열처리는 중탕 방식의 열처리 또는 상기 오토클레이브(30)를 이용한 열처리를 포함하나, 상기 현탁액으로부터 본원의 유착 방지용 하이드로젤(4)을 생성할 수 있으면 그 외 어떠한 열처리 수단이라도 사용이 가능할 수 있다.
- [119] 본원의 일 구현예에 있어서, 상기 유착 방지용 하이드로젤(4)은 사람의 신체, 보다 구체적으로는, 사람 신체의 장기에 유착이 방지되는 것을 목적으로 제공되는 것으로서, 이를 위해서 상기 하이드로젤(4)의 멸균이 필수적이다. 상기 유착 방지용 하이드로젤(4)은 상기 현탁액이 열처리 되는 과정을 통해 멸균될 수 있으므로, 유착 방지용으로서 사람에게 적용되더라도 그 안전성이 보장될 수 있다.

발명의 실시를 위한 형태

- [120] 이하, 본원의 실시예를 통하여 본 발명을 더욱 상세하게 설명하고자 하나,

하기의 실시예는 본원의 이해를 돕기 위하여 예시하는 것 일뿐, 본원의 내용이 하기 실시예에 한정되는 것은 아니다.

[121] 유착 방지용 하이드로젤의 제조

[122] 유착 방지용 하이드로젤은, 하기 표 1에 나타난 바와 같이, 상기 히알루론산 나트륨의 분자량, 상기 현탁액의 열처리 수단, 상기 현탁액의 열처리 온도 및 상기 현탁액의 열처리 시간에 따라 실시예 1 내지 4 로 분류되었다. 또한, 상기 실시예 1에 따른 유착 방지용 하이드로젤의 대조군으로서 비교예 1 내지 3에 따른 유착 방지제를 제 1 사, 제 2 사 및 제 3 사의 제품으로부터 선정하여 준비하였다[비교예 1: Medicurtrain, 비교예 2: Guardix-sol, 비교예 3: Protescal)].

[123] 실시예 1

[124] 먼저, 2,000,000 달톤의 분자량을 갖는 0.5 %(w/v) 히알루론산 나트륨의 용액과 4,500의 분자량을 갖는 0.5 %(w/v) 입실론 폴리-L-라이신의 용액을 1:1의 중량비로 혼합하여 혼합 용액을 제조하였으며, 상기 제조된 혼합 용액에서 각각의 용매는 증류수를 사용하였다. 제조된 상기 혼합 용액은 용기 내에서 30 분간 교반하여, 상기 혼합 용액 내에서 응집되어 침전되는 응집 침전물을 생성하였다. 상기 응집 침전물은 상기 혼합 용액으로부터 회수되어 증류수를 이용해 3 회 세척된 후, 분산 용매로서 증류수에 분산되었다. 마지막으로, 상기 응집 침전물이 상기 분산 용매에 분산된 현탁액을 오토클레이브를 이용하여 124°C에서 15 분 동안 열처리하여 유착 방지용 하이드로젤을 획득 하였다.

[125] 실시예 2

[126] 상기 실시예 1의 제조 방법과 동일한 방법을 이용하여 유착 방지용 하이드로젤을 제조하되, 증류수에 분산된 현탁액을 중탕 방법을 이용하여 80°C에서 60 분 동안 열처리하여 유착 방지용 하이드로젤을 획득 하였다.

[127] 실시예 3

[128] 1,000,000 달톤의 분자량을 갖는 0.5 %(w/v) 히알루론산 나트륨의 용액과 4,500의 분자량을 갖는 0.5 %(w/v) 입실론 폴리-L-라이신의 용액을 1:1의 중량비로 혼합하여 혼합 용액을 제조하였다. 제조된 상기 혼합 용액은 용기 내에서 30 분간 교반하여, 상기 혼합 용액 내에서 응집되어 침전되는 응집 침전물을 생성하였다. 상기 응집 침전물은 상기 혼합 용액으로부터 회수되어 증류수를 이용해 3 회 세척된 후, 증류수에 분산되었다. 마지막으로, 상기 응집 침전물이 상기 증류수에 분산된 현탁액을 오토클레이브를 이용하여 124°C에서 15 분 동안 열처리하여 유착 방지용 하이드로젤을 획득 하였다.

[129] 실시예 4

[130] 상기 실시예 3의 제조 방법과 동일한 방법을 이용하여 유착 방지용 하이드로젤을 제조하되, 증류수에 분산된 현탁액을 중탕 방법을 이용하여 80°C에서 60 분 동안 열처리하여 유착 방지용 하이드로젤을 획득 하였다.

[131] [표1]

	히알루론산 나트륨의 분자량(달톤)	입실론 폴리-L-라이신의 분자량(달톤)	현탁액의 열처리 수단	현탁액의 열처리 온도(°C)	현탁액의 열처리 시간(분)
실시예 1	2,000,000	4,500	오토클레이브	124	15
실시예 2	2,000,000	4,500	증탕	80	60
실시예 3	1,000,000	4,500	오토클레이브	124	15
실시예 4	1,000,000	4,500	증탕	80	60

[132] 유착 방지용 하이드로젤의 물성 평가

[133] 1. 유착 방지용 하이드로젤의 유변학적 특성(rheological property)

[134] 실시예 1에 따른 유착 방지용 하이드로젤에 대한 점탄성 평가 및 점성 평가를 AR200ex 레오미터를 이용하여 시행하였다. 비교예로서, Medicurain(히알루론산+하이드록시에틸 스타치, 비교예 1) 및 Guardix-sol(히알루론산+카복시메틸 셀룰로오스, 비교예 2)의 점탄성 평가 및 점성 평가를 AR200ex 레오미터(Rheometer)를 이용하여 시행한 뒤 실시예 1의 평가 결과와 함께 하기 표 2에 나타냈다.

[135] [표2]

	G'/G''(Pa) - 3.5 Hz	Viscosity (Pa·s)
실시예 1 (HA+PLL)	14,000 / 12,000	2,300
비교예 1 (HA+HES) Medicurain (신품제약)	119.9 / 52	69
비교예 2 (HA+CMC) Guardix (한미약품)	3.94 / 10.65	1.13

*HA=Hyaluronic Acid, *HES=HydroxyEthyl Starch,

*CMC=CarboxyMethyl Cellulose

[136] 상기 표 2에 나타난 바와 같이, 본원의 유착 방지용 하이드로젤은 비교예 1 및 2의 타사 제품과 비교하여 더 높은 점탄성과 점성을 나타내는 것을 확인할 수 있다.

[137] 도 5는, 본원의 실시예 1에 따른 유착 방지용 하이드로젤의 점탄성 평가 결과를 나타내며, 도 6은 타사 제품[비교예 1: Medicurain, 비교예 2: Guardix-sol]의 유착 방지용 하이드로젤의 점탄성 평가 결과를 나타낸다. 도 5에 나타난 바와 같이, 실시예 1의 유착 방지용 하이드로젤은, 진동수가 증가함에 따라 진동하고 있는 상기 하이드로젤에 축적되는 탄성 에너지의 크기인 저장 탄성률(G')과 진동하고 있는 상기 하이드로젤이 1 진동마다 상실하는 탄성 에너지의 크기인 손실 탄성률(G'')의 교차점이 발생하는 것을 확인할 수 있다. 상기 저장 탄성률(G')과

손실 탄성률(G'')의 교차는 탄성 특성을 갖는 액상 고분자의 전형적인 특성으로서, 상기 점탄성 평가 결과를 통해 실시예 1에 따른 유착 방지용 하이드로젤은 탄성적 특성을 갖는 것을 확인할 수 있다. 여기서, 상기 실시예 1에 따른 유착 방지용 하이드로젤은, 높은 탄성적 특성이 부여되도록 가교제에 의한 가교결합(cross-linking)으로 형성된 것이 아니라, 히알루론산 나트륨 및 입실론 폴리-L-라이신의 혼합 후 열처리에 의해 형성된 것이지만, 10,000 Pa에 가까운 저장 탄성률(G')을 갖는 것으로 확인되었다. 이를 통해, 상기 실시예 1에 따른 유착 방지용 하이드로젤은, 기존의 상업화되어 사용되고 있는 가교 결합된 하이드로젤유착 방지용 제품인 도 6의 비교예 1 및 2가 나타내는 일반적인 저장 탄성률(G')인 500 내지 1,200 Pa보다, 훨씬 높은 수치의 저장 탄성률(G')을 갖는 것으로 확인되었다.

[138] 도 7은, 본원의 실시예 1에 따른 유착 방지용 하이드로젤의 점성 평가 결과를 나타내며, 도 8은 타사 제품[비교예 1: Medicurtrain, 비교예 2: Guardix-sol]의 유착 방지용 하이드로젤의 제품의 점성 평가 결과를 나타낸다. 도 7에 나타낸 바와 같이, 상기 실시예 1에 따른 유착 방지용 하이드로젤은, 온도 25°C, 전단속도(shear rate) 1 sec⁻¹에서 결정되는 점도가 1300 내지 1400 pascal-sec으로서, 도 8의 비교예 1 및 2가 의미하는 기존의 상업화되어 사용되고 있는 유착 방지용 하이드로젤제품들에 비해, 약 10 내지 15 배 높은 점성을 갖는 것을 확인하였다.

[139] 결과적으로, 본원의 일 실시예에 따라 제조된 유착 방지용 하이드로젤은, 높은 탄성력과 동시에 높은 점성력을 갖는 것으로 확인되었다.

[140] **2. 유착 방지용 하이드로젤의 흐름성 평가**

[141] 실시예 1에 따른 유착 방지용 하이드로젤과, 상기 실시예 1에 따른 유착 방지용 하이드로젤의 대조군으로서 비교예 1 내지 3에 따른 유착 방지제를 제1 사, 제2 사 및 제3 사의 제품으로부터 선정하여 준비하였다[비교예 1: Medicurtrain, 비교예 2: Guardix-sol, 비교예 3: Protescal].

[142] 상기 실시예 1에 따른 유착 방지용 하이드로젤과 상기 비교예 1 내지 3에 따른 유착 방지제를 실험용 쥐로부터 소정 크기로 채취하여 평평한 판에 고정된 쥐의 복근 상에 적하시켰고, 상기 실시예 1에 따른 유착 방지용 하이드로젤과 상기 비교예 1 내지 3에 따른 유착 방지제가 적하된 쥐의 복근 각각이 고정된 판을 수직하게 세워 상기 실시예 1에 따른 유착 방지용 하이드로젤과 상기 비교예 1 내지 3에 따른 유착 방지제의 흐름성을 비교하였다.

[143] 도 9는 본원의 실시예 1에 따른 유착 방지용 하이드로젤 및 비교예 1 내지 3의 유착 방지용 하이드로젤과의 흐름성 평가 결과를 나타낸다. 도 9에 나타낸 바와 같이, 실시예 1에 따른 유착 방지용 하이드로젤은 적하된 뒤 시간이 흐른 뒤에도 적하된 영역으로부터 흐르지 않는 반면, 비교예 1 내지 3에 따른 유착 방지제는 적하된 뒤 시간이 흐름에 따라 적하된 영역으로부터 지속적으로 흘러 내리는 것이 확인되었다.

[144] 따라서, 실시예 1에 따른 유착 방지용 하이드로젤은 종래 시중에 시판되어 사용되고 있는 유착 방지제인 비교예 1 내지 3보다 형상 보존력이 우수하여 잘 흐르지 않는 뛰어난 물성을 갖는 것으로 확인되었다.

[145] **3. 유착 방지용 하이드로젤의 유착 방지 평가**

[146] 상기 실시예 1 내지 4에 따른 유착 방지용 하이드로젤과, 상기 실시예 1 내지 4에 따른 유착 방지용 하이드로젤의 대조군으로서 생리식염수를 이용한 비교예 4를 준비하였으며, 실시예 1 내지 4에 따른 유착 방지용 하이드로젤과, 비교예 4에 따른 생리식염수를 실험용 쥐[7 주령의 수컷 Sparague-Dawley rat(SLC)]의 손상된 맹창 및 복벽의 찰과상 모델에 적용하여 유착 방지 평가를 시행하였다. 실시예 1 내지 4에 따른 유착 방지용 하이드로젤과 비교예 4에 따른 생리식염수가 적용될 각각의 상기 실험용 쥐의 유착 유발을 위해, 상기 실험용 쥐의 복부를 개복하여 맹장을 채취한 후, 상기 맹장을 마찰하여 1.2 cm × 1.2. cm 크기의 손상면을 형성하였으며, 상기 쥐의 복부 내부에서 상기 맹장의 손상면과 대향되는 영역에 위치하는 상기 쥐의 복강막 또한 상기 맹장에 형성된 손상면과 동일한 크기로 손상되도록 상기 맹장의 손상방식과 동일한 방식으로 손상면을 형성하였다.

[147] 다음으로, 상기 맹장을 다시 상기 실험용 쥐의 복부 내에 삽입하여 상기 맹장의 손상면이 상기 복강막의 손상면에 맞닿도록 하여 봉합하였다. 이후, 상기 실시예 1 내지 4에 따른 유착 방지용 하이드로젤과 상기 비교예 4에 따른 생리식염수를 각각의 실험용 쥐의 상기 맹장 및 상기 복강막이 서로 마주보는 손상면 상에 도포한 후, 개복된 상기 실험용 쥐의 복부를 다시 봉합하였다. 봉합이 끝난 각각의 실험용 쥐는 물과 먹이를 충분히 주며 1 주간 키운 후 희생시켜 유착 방지 평가를 시행하였으며, 그 결과는 아래의 표 3과 같다.

[148] [표3]

	유착의 정도	유착의 강도	유착의 면적(cm ²)	유착 면적 감소율(%)
대조군	3.75 ± 0.46*	3.05 ± 0.00*	0.84 ± 0.00*	0
실시예 1	0.00 ± 0.00**	0.00 ± 0.00**	0.00 ± 0.00**	100
실시예 2	0.00 ± 0.00**	0.00 ± 0.00**	0.00 ± 0.00**	100
실시예 3	0.00 ± 0.00**	0.00 ± 0.00**	0.00 ± 0.00**	100
실시예 4	0.00 ± 0.00**	0.00 ± 0.00**	0.00 ± 0.00**	100

[149] 상기 표 3에 기재된 유착의 정도는 0 내지 5의 범위로 평가되었다. 상기 표 3에 나타난 자료는 평균±S.D(n=0.5)를 나타내며, *는 대조군에 대해 p<0.05, **는 대조군에 대해 p<0.05이다. 상기 유착의 정도를 평가하는 수치의 범위(0 내지 5)는, 유착이 없는 경우(0), 하나의 얇은 필름형 유착 형성(1), 둘 이상의 얇은 필름형 유착 형성(2), 점 상의 집중화된 두꺼운 유착 형성(3), 판상의 집중화된

유착 형성(4), 혈관이 형성된 매우 두꺼운 유착 또는 하나 이상의 판상의 두꺼운 유착 형성(5)을 관점으로 결정되었다.

- [150] 또한, 상기 표 3에 기재된 유착의 강도는 1 내지 4의 범위로 평가되었다. 상기 유착의 강도를 평가하는 수치의 범위(1 내지 4)는, 필름형이며 매우 약한 힘으로도 떨어지는 유착(1), 중간 정도의 힘이 있어야 떨어지는 유착(2), 상당한 압력을 통한 힘이 있어야 떨어지는 유착(3), 유착이 매우 강해서 떨어지기 힘들거나, 매우 큰 압력을 통한 힘이 있어야 떨어지는 유착(4)을 관점으로 결정되었다. 상기 표 3에 나타난 바와 같이, 생리식염수를 유착 방지제로 사용한 비교예 4를 도포한 손상 장기는 판상의 집중화된 유착에 가까우며 상당한 압력을 이용한 힘이 있어야 떨어 수 있는 유착이 발생한 반면, 실시예 1 내지 4에 따른 유착 방지용 하이드로젤을 도포한 손상 장기는 유착이 전혀 발생되지 않은 것으로 확인되었다. 여기서, 상기 실시예 1 내지 4에 따른 유착 방지용 하이드로젤은 구성 원료가 될 수 있는 상기 히알루론산 나트륨이 고분자량인 것(실시예 1, 2)과 저분자량인 것(실시예 3, 4)과 관계 없이 모두 유착이 발생되지 않은 것을 확인할 수 있다. 즉, 상기 유착 방지용 하이드로젤은 구성 재료로 포함될 수 있는 히알루론산 기제의 분자량에 대해 큰 영향을 받지 않으므로, 구성 재료의 선정에 있어 더욱 유연한 선택이 가능할 수 있다.
- [151] 도 10은, 본원의 실시예 1에 따른 유착 방지용 하이드로젤의 유착 방지 평가 결과를 도시한다. 본원의 실시예 1에 따른 유착 방지 하이드로젤을 통한 유착 방지는, 도 10에 나타난 실시예 1에 따른 유착 방지용 하이드로젤이 도포된 실험용 쥐의 맹장 및 복강막의 손상면의 유착 방지 결과를 통해 가시적으로 살펴볼 수 있다. 도 10에 나타난 바와 같이, 비교예 4에 따른 생리식염수가 도포된 실험용 쥐의 맹장 및 복강막의 손상면은 유착이 발생[도 10의 (a)]한 반면, 실시예 1에 따른 유착 방지용 하이드로젤이 도포된 실험용 쥐의 맹장 및 복강막의 손상면은 유착이 전혀 발생되지 않은 것[도 10의 (b)]을 확인할 수 있다.
- [152] 따라서, 본원의 일 실시예에 따른 유착 방지용 하이드로젤은, 손상된 장기에 도포되어 일정한 시간이 지나도 도포된 면으로부터 이탈하지 않고 작용하며, 이에 다른 유착 방지 효과가 매우 뛰어난 것으로 확인되었다.
- [153] 전술한 본원의 설명은 예시를 위한 것이며, 본원이 속하는 기술분야의 통상의 지식을 가진 자는 본원의 기술적 사상이나 필수적인 특징을 변경하지 않고서 다른 구체적인 형태로 쉽게 변형이 가능하다는 것을 이해할 수 있을 것이다. 그러므로 이상에서 기술한 실시예들은 모든 면에서 예시적인 것이며 한정적이 아닌 것으로 이해해야만 한다. 예를 들어, 단일형으로 설명되어 있는 각 구성 요소는 분산되어 실시될 수도 있으며, 마찬가지로 분산된 것으로 설명되어 있는 구성 요소들도 결합된 형태로 실시될 수 있다.
- [154] 본원의 범위는 상기 상세한 설명보다는 후술하는 특허청구범위에 의하여 나타내어지며, 특허청구범위의 의미 및 범위 그리고 그 균등 개념으로부터 도출되는 모든 변경 또는 변형된 형태가 본원의 범위에 포함되는 것으로

해석되어야 한다.

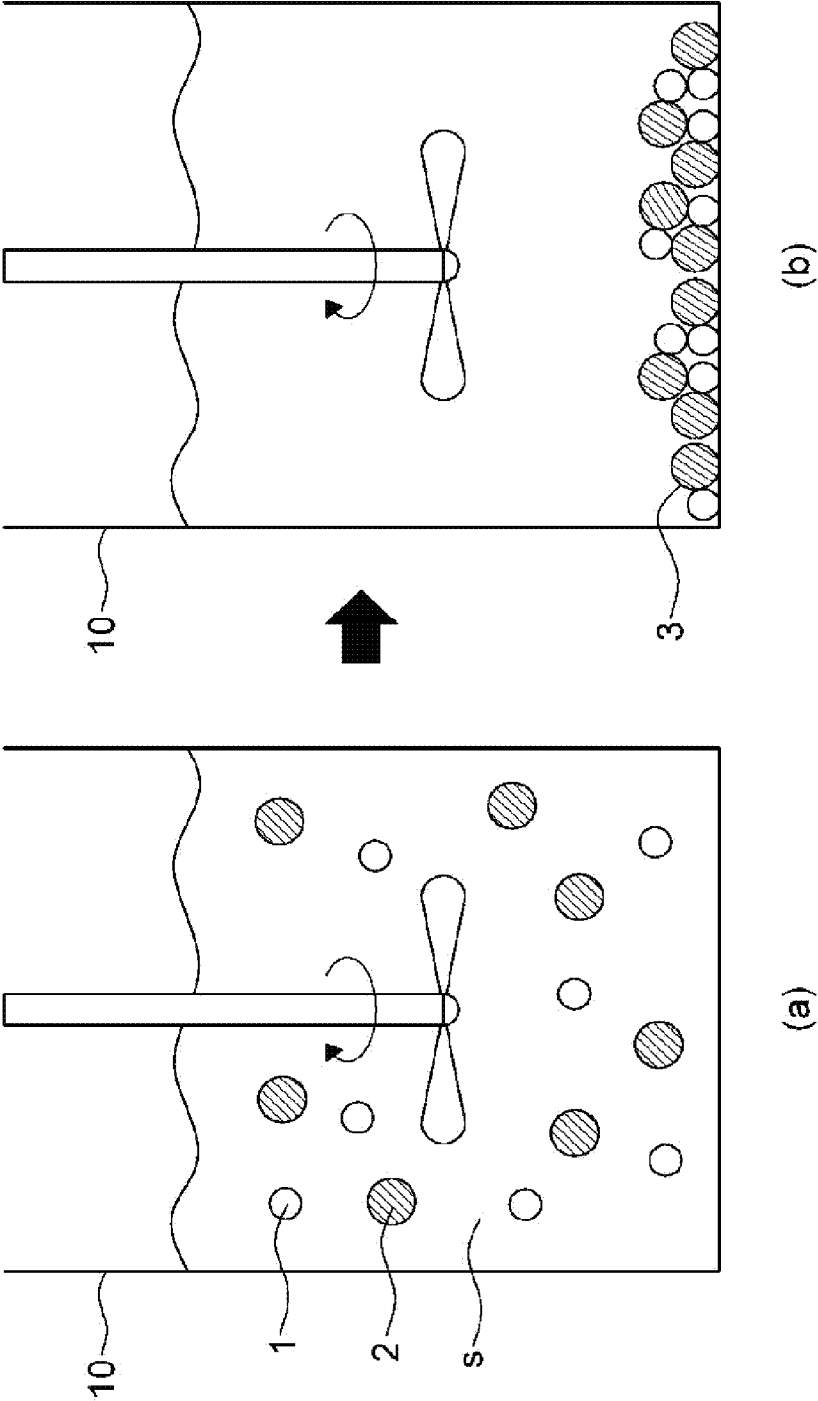
- [155] 부호의 설명
- [156] 1: 히알루론산 기재
- [157] 2: 입실론 폴리-L-라이신
- [158] 3: 응집 침전물
- [159] 4: 하이드로젤
- [160] s: 용매
- [161] d: 분산 용매
- [162] 10: 용기
- [163] 20: 중탕기
- [164] 30: 오토클레이브

청구범위

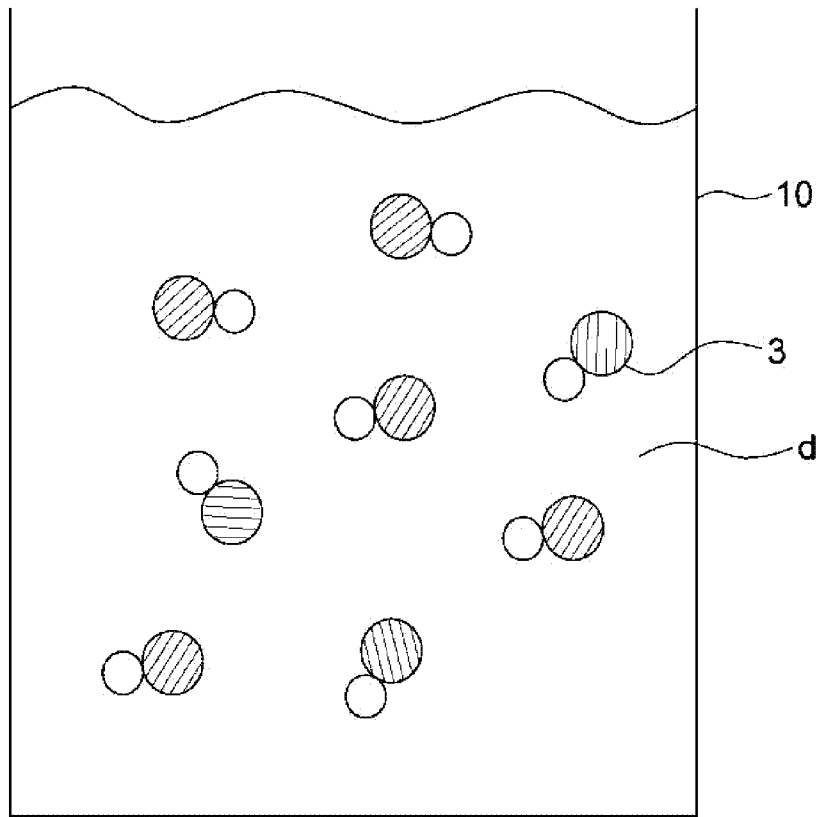
- [청구항 1] 히알루론산(hyaluronic acid) 기재 및 입실론 폴리-L-라이신(epsilon poly-L-lysine)의 복합체를 포함하는, 유착 방지용 하이드로겔로서, 상기 복합체는 상기 히알루론산 기재 및 상기 입실론 폴리-L-라이신의 혼합 용액으로부터 수득되는 응집 침전물을 포함하는 현탁액을 열처리하여 생성되는 것인, 유착 방지용 하이드로겔.
- [청구항 2] 제 1 항에 있어서, 상기 열처리는 50°C 내지 150°C의 온도 범위에서 수행되는 것인, 유착 방지용 하이드로겔.
- [청구항 3] 제 1 항에 있어서, 상기 히알루론산 기재는 히알루론산 또는 상기 히알루론산의 염을 포함하는 것인, 유착 방지용 하이드로겔.
- [청구항 4] 제 3 항에 있어서, 상기 히알루론산의 염은 히알루론산 나트륨, 히알루론산 칼륨, 히알루론산 칼슘, 히알루론산 마그네슘, 히알루론산 아연, 히알루론산 코발트, 히알루론산 테트라부틸암모늄, 및 이들의 조합들로 이루어진 군으로부터 선택되는 물질을 포함하는 것인, 유착 방지용 하이드로겔.
- [청구항 5] 제 1 항에 있어서, 상기 히알루론산 기재 및 상기 입실론 폴리-L-라이신의 중량비는 1:0.2 내지 4 인 것인, 유착 방지용 하이드로겔.
- [청구항 6] 제 1 항에 있어서, 상기 히알루론산 기재의 분자량은 10,000 달톤 내지 5,000,000 달톤이고, 상기 입실론 폴리-L-라이신의 분자량은 3,000 달톤 내지 10,000 달톤인 것인, 유착 방지용 하이드로겔.
- [청구항 7] 히알루론산 기재를 함유하는 용액 및 입실론 폴리-L-라이신을 함유하는 용액을 혼합하여 혼합 용액을 제조하는 단계; 상기 혼합 용액 중에 형성된 상기 히알루론산 기재 및 입실론 폴리-L-라이신의 응집 침전물을 분리하는 단계; 상기 분리된 응집 침전물을 분산 용매에 분산시켜 현탁액을 제조하는 단계; 및 상기 현탁액을 열처리하여 히알루론산 기재 및 입실론 폴리-L-라이신의 복합체를 포함하는 유착 방지용 하이드로겔을 수득하는 단계; 를 포함하는, 유착 방지용 하이드로겔의 제조 방법.
- [청구항 8] 제 7 항에 있어서, 상기 히알루론산 기재의 분자량은 10,000 달톤 내지 5,000,000 달톤이고, 상기 입실론 폴리-L-라이신의 분자량은 3,000 달톤 내지 10,000 달톤인

- 것인, 유착 방지용 하이드로젤의 제조 방법.
- [청구항 9] 제 7 항에 있어서,
상기 히알루론산 기재는 히알루론산 또는 상기 히알루론산의 염을 포함하는 것인, 유착 방지용 하이드로젤의 제조 방법.
- [청구항 10] 제 7 항에 있어서,
상기 히알루론산의 염은 히알루론산 나트륨, 히알루론산 칼륨, 히알루론산 칼슘, 히알루론산 마그네슘, 히알루론산 아연, 히알루론산 코발트, 히알루론산 테트라부틸암모늄, 및 이들의 조합들로 이루어진 군으로부터 선택되는 물질을 포함하는 것인, 유착 방지용 하이드로젤의 제조 방법.
- [청구항 11] 제 7 항에 있어서,
상기 유착 방지용 하이드로젤을 수득하는 단계는, 상기 현탁액을 50°C 내지 100°C의 온도에서 40 분 내지 80 분간 중탕함으로써 수행되는 것인, 유착 방지용 하이드로젤의 제조 방법.
- [청구항 12] 제 7 항에 있어서,
상기 유착 방지용 하이드로젤을 수득하는 단계는, 상기 현탁액을 오토클레이브(autoclave)를 이용하여 100°C 내지 150°C의 온도에서 5 분 내지 30 분간 열처리함으로써 수행되는 것인, 유착 방지용 하이드로젤의 제조 방법.
- [청구항 13] 제 7 항에 있어서,
상기 혼합 용액에서 상기 히알루론산 기재 및 상기 입실론 폴리-L-라이신의 중량비는 1:0.2 내지 4인 것인, 유착 방지용 하이드로젤의 제조 방법.

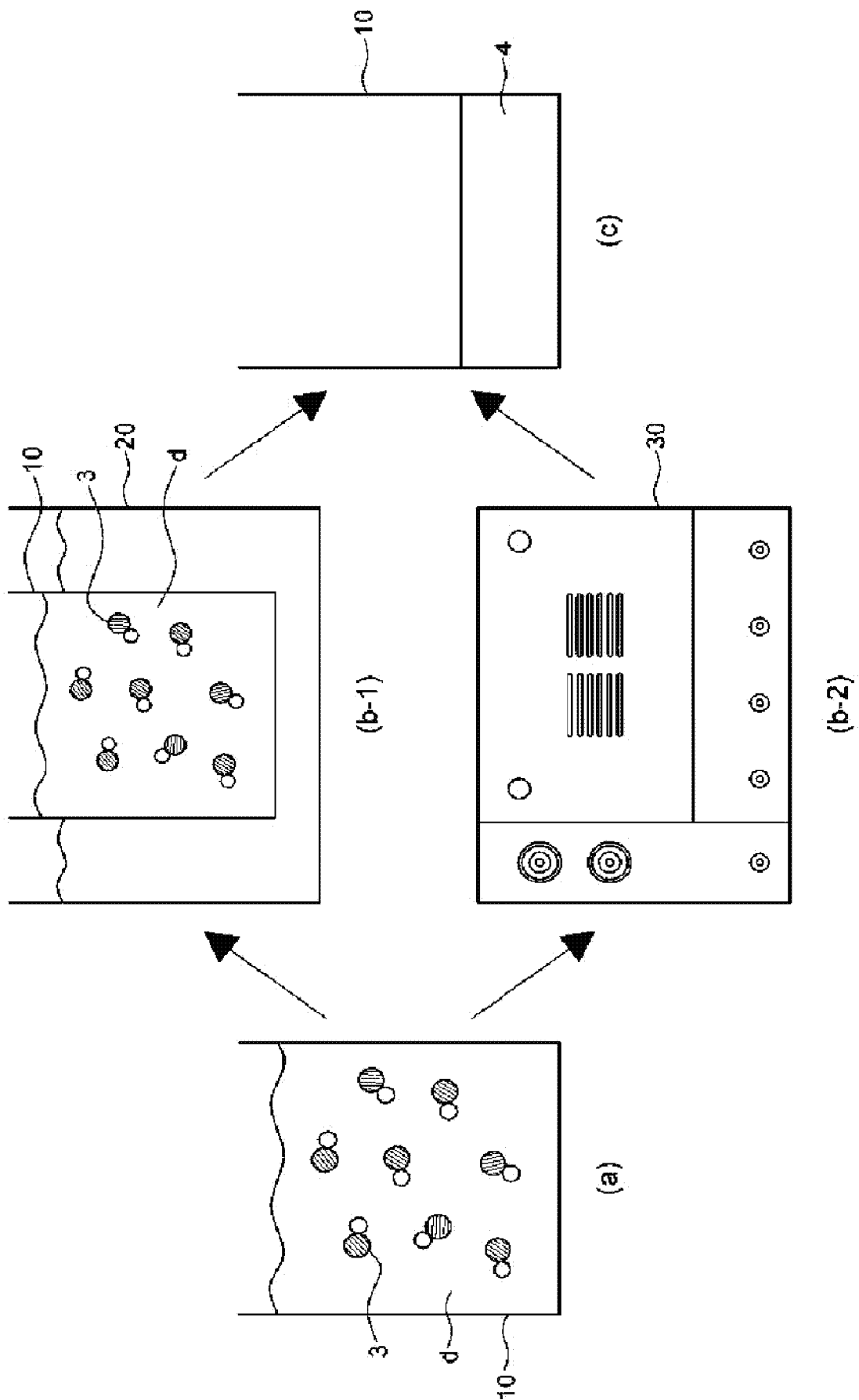
[도1]



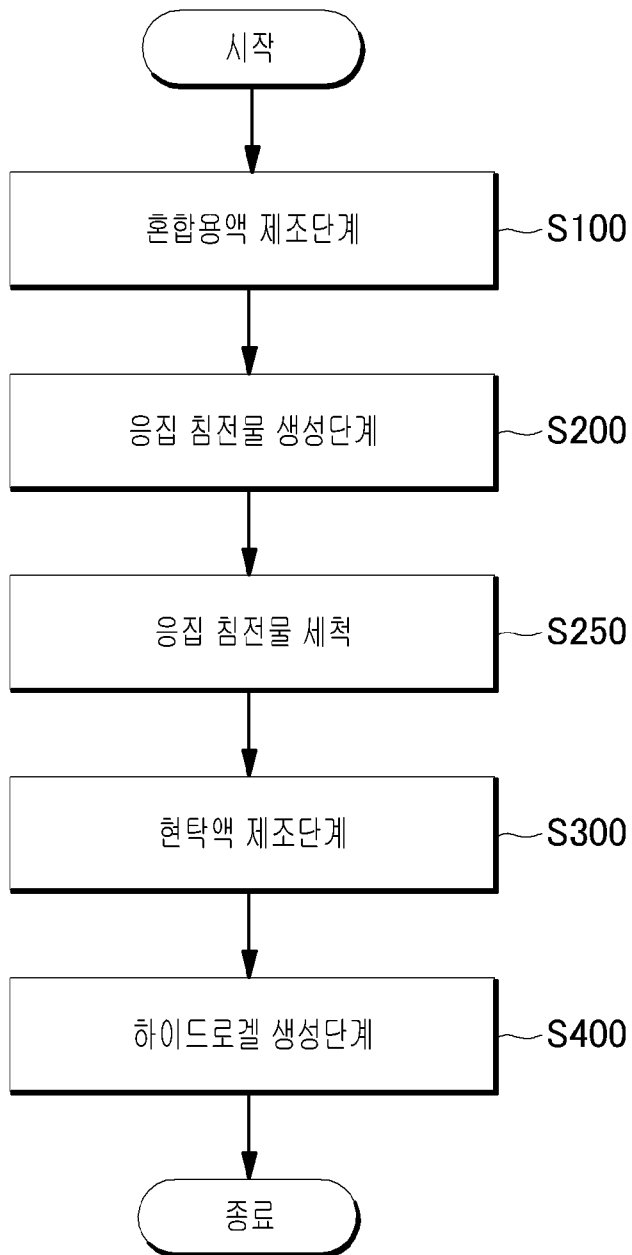
[도2]



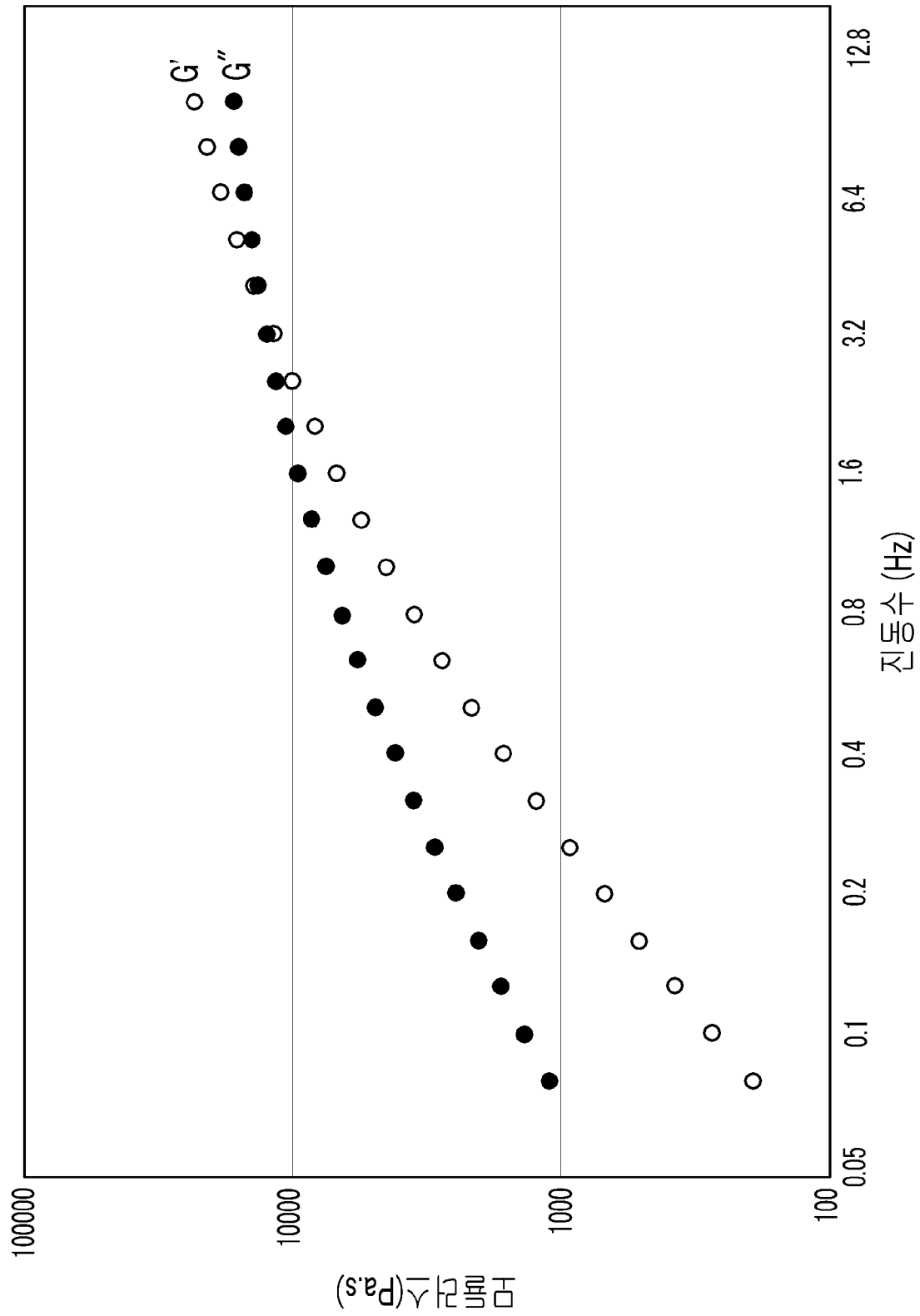
[도3]



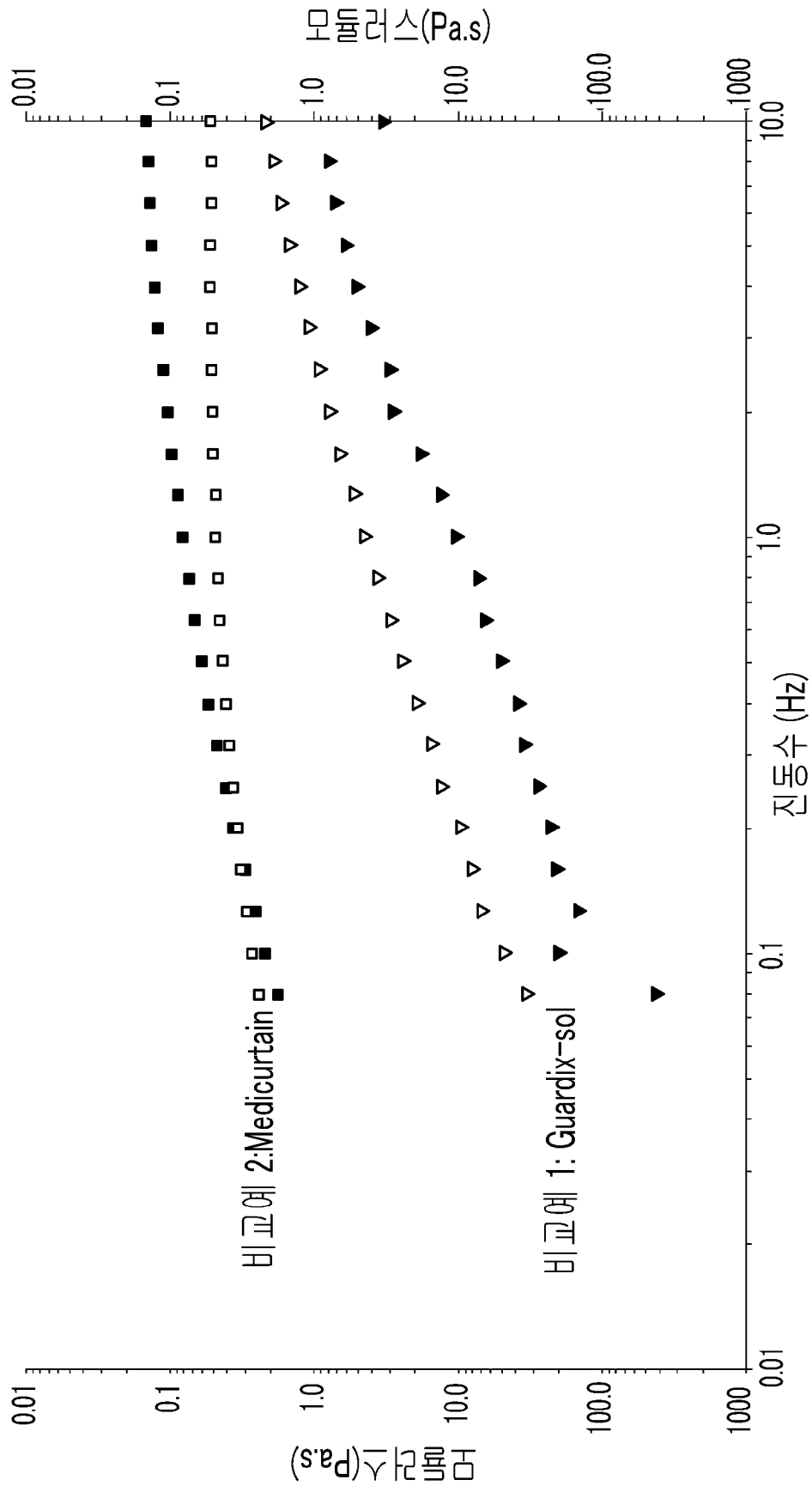
[도4]



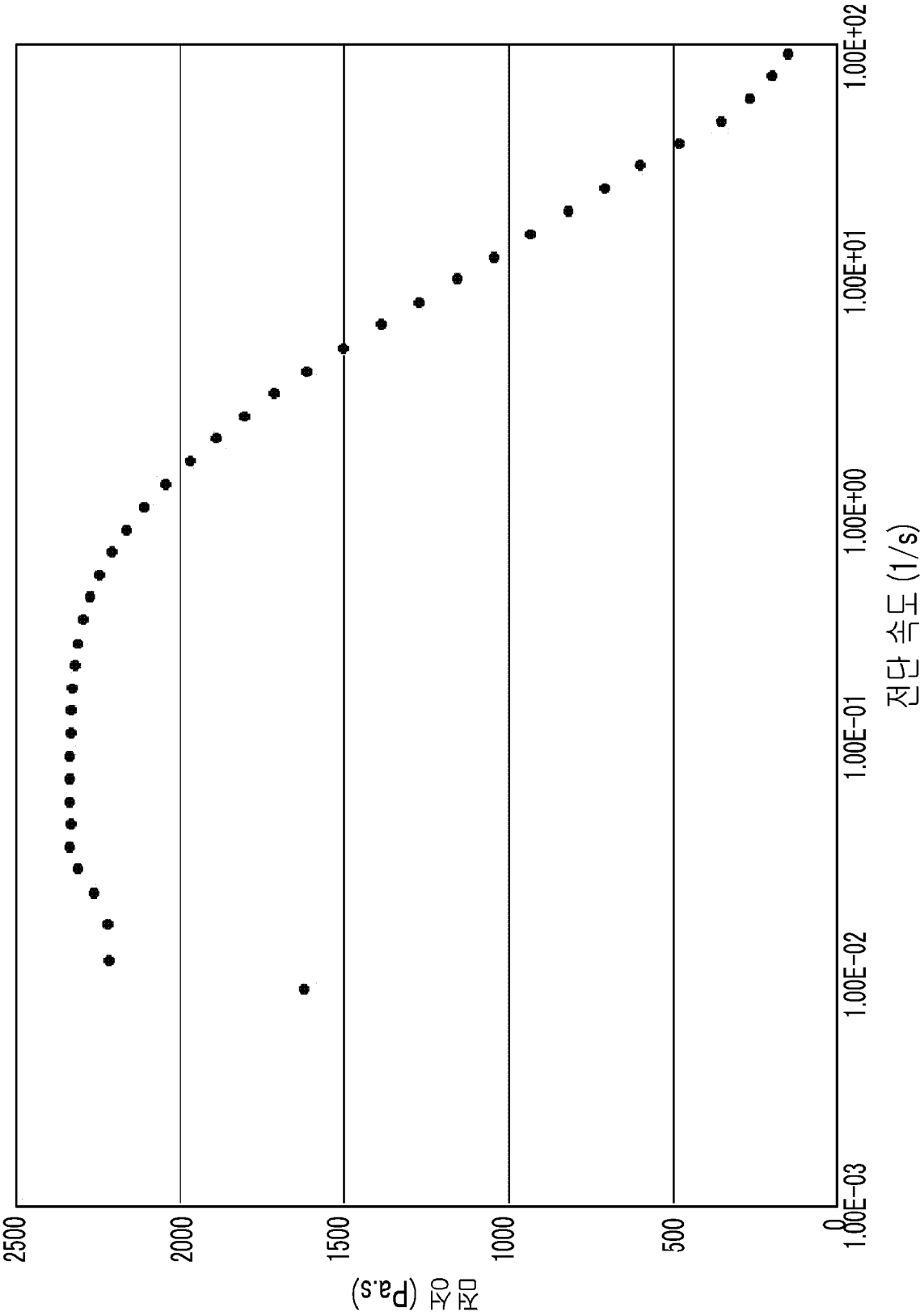
[도5]



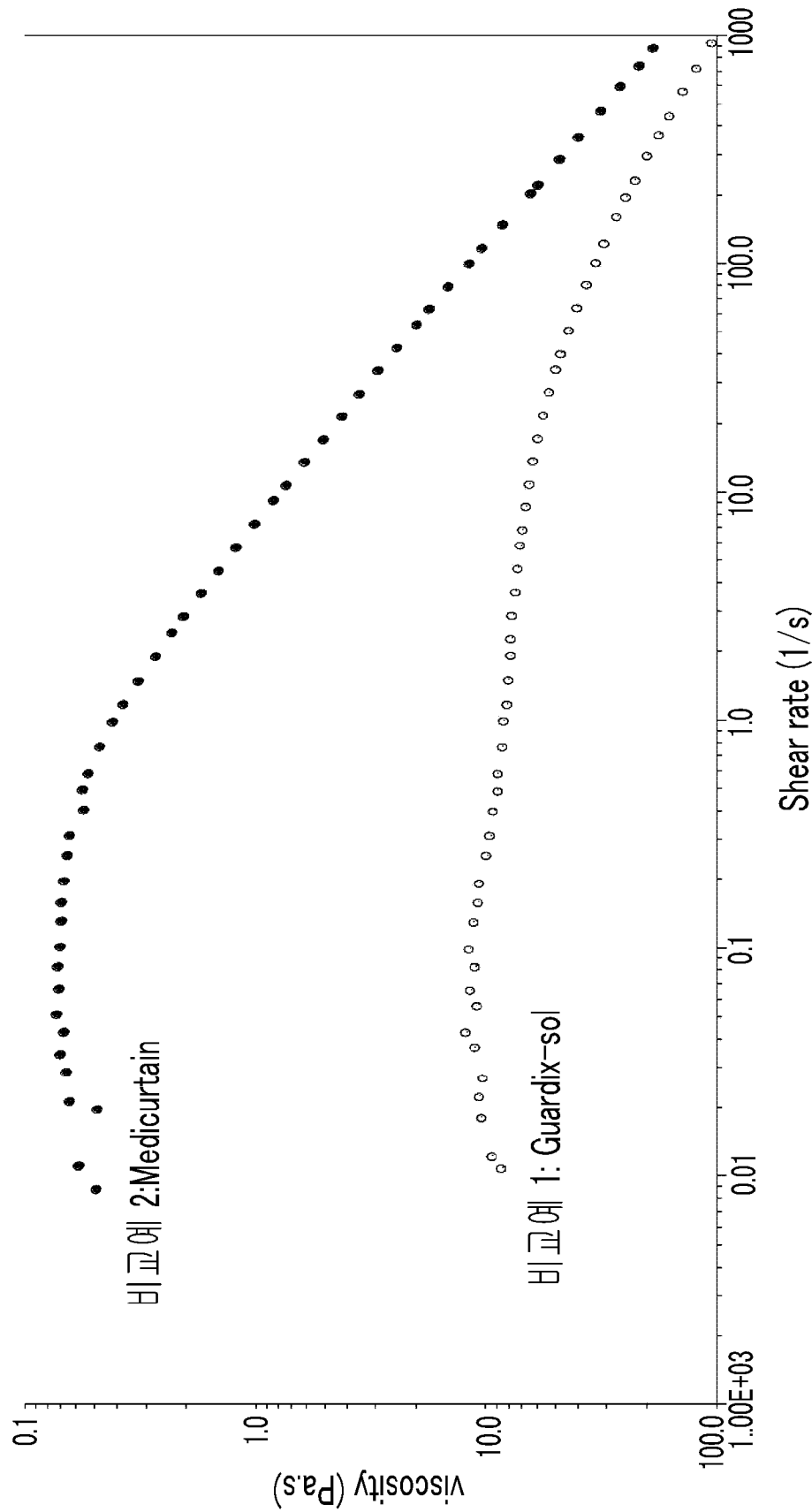
[도6]



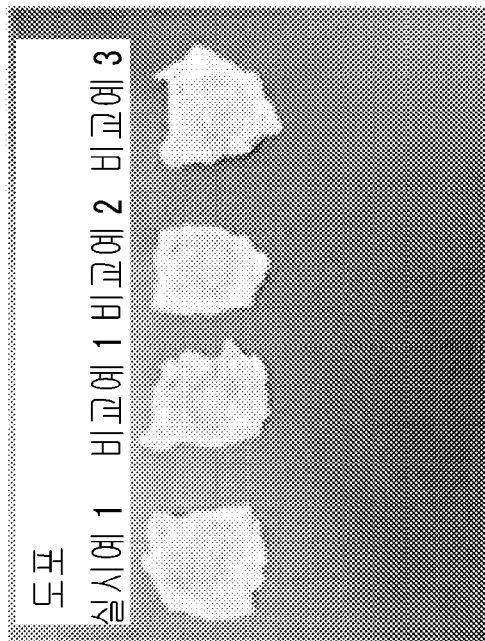
[도7]



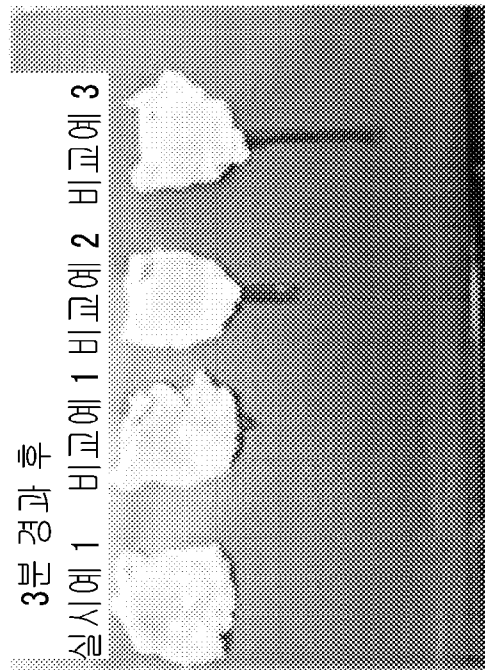
[도8]



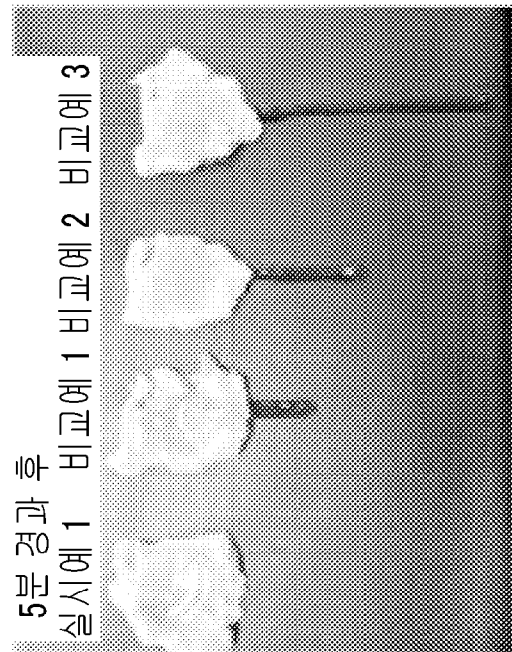
[도9]



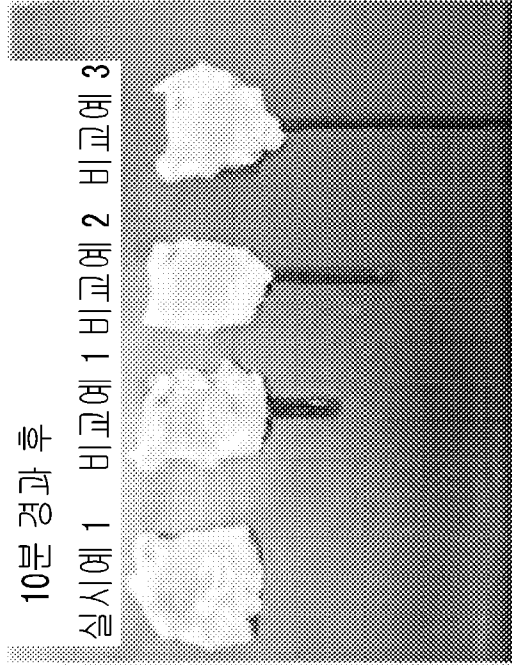
(a)



(b)



(c)

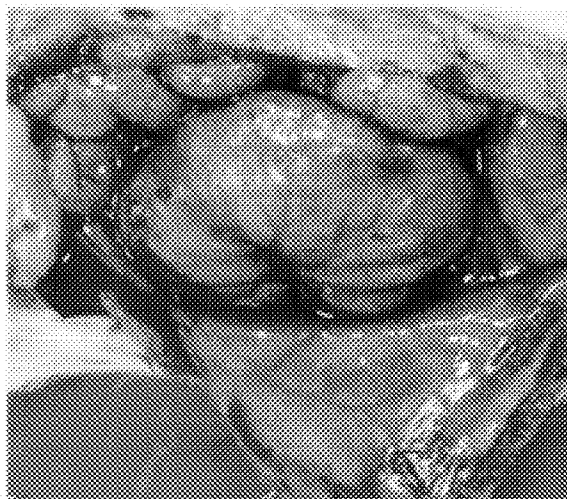


(d)

[도10]



(a)



(b)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/KR2016/010995**A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER***A61L 31/14(2006.01)i, A61L 31/04(2006.01)i, C08J 3/075(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 31/14; C08G 12/06; A61K 31/721; B82Y 5/00; A61K 35/12; A61K 31/728; A61K 35/32; C08B 37/08; A61L 31/04; C08J 3/075

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: hyaluronic acid, epsilon, poly-lysine, antiadhesion, emulsion, precipitation

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 6486285 B2 (FUJITA, A.) 26 November 2002 Abstract; column 5, line 19-column 10, line 31; claims 1-16.	1-13
A	KR 10-2004-0009891 A (LG LIFE SCIENCES LTD.) 31 January 2004 See the entire document.	1-13
A	KR 10-2015-0114422 A (AJOU UNIVERSITY INDUSTRY-ACADEMIC COOPERATION FOUNDATION) 12 October 2015 See the entire document.	1-13
A	KR 10-1163415 B1 (HANNAM UNIVERSITY INSTITUTE FOR INDUSTRY-ACADEMIA COOPERATION) 12 July 2012 See the entire document.	1-13
A	KR 10-2007-0025724 A (BIORANE CO., LTD.) 08 March 2007 See the entire document.	1-13



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 DECEMBER 2016 (23.12.2016)

Date of mailing of the international search report

23 DECEMBER 2016 (23.12.2016)

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/KR2016/010995

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member	Publication date
US 6486285 B2	26/11/2002	JP 2001-278984 A JP 4044291 B2 KR 10-0721752 B1 US 2001-0018464 A1	10/10/2001 06/02/2008 25/05/2007 30/08/2001
KR 10-2004-0009891 A	31/01/2004	EP 1539824 A1 JP 2006-505633 A US 2006-0166928 A1 WO 2004-011503 A1	15/06/2005 16/02/2006 27/07/2006 05/02/2004
KR 10-2015-0114422 A	12/10/2015	WO 2015-152596 A1	08/10/2015
KR 10-1163415 B1	12/07/2012	KR 10-2011-0080690 A	13/07/2011
KR 10-2007-0025724 A	08/03/2007	EP 1937323 A1 JP 2009-506861 A US 2008-0254091 A1 WO 2007-029913 A1	02/07/2008 19/02/2009 16/10/2008 15/03/2007

A. 발명이 속하는 기술분류(국제특허분류(IPC))

A61L 31/14(2006.01)i, A61L 31/04(2006.01)i, C08J 3/075(2006.01)i

B. 조사된 분야

조사된 최소문헌(국제특허분류를 기재)

A61L 31/14; C08G 12/06; A61K 31/721; B82Y 5/00; A61K 35/12; A61K 31/728; A61K 35/32; C08B 37/08; A61L 31/04; C08J 3/075

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: 히알루론산, 입실론 폴리라이신, 유착방지, 에멀전, 침전

C. 관련 문헌

카테고리*	인용문헌명 및 관련 구절(해당하는 경우)의 기재	관련 청구항
X	US 6486285 B2 (FUJITA, A.) 2002.11.26 요약; 컬럼 5, 라인 19 - 컬럼 10, 라인 31; 청구항 1-16.	1-13
A	KR 10-2004-0009891 A (주식회사 엘지생명과학) 2004.01.31 전문 참조.	1-13
A	KR 10-2015-0114422 A (아주대학교산학협력단) 2015.10.12 전문 참조.	1-13
A	KR 10-1163415 B1 (한남대학교 산학협력단) 2012.07.12 전문 참조.	1-13
A	KR 10-2007-0025724 A (주식회사 바이오레인) 2007.03.08 전문 참조.	1-13

☐ 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 12월 23일 (23.12.2016)

국제조사보고서 발송일

2016년 12월 23일 (23.12.2016)

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
US 6486285 B2	2002/11/26	JP 2001-278984 A JP 4044291 B2 KR 10-0721752 B1 US 2001-0018464 A1	2001/10/10 2008/02/06 2007/05/25 2001/08/30
KR 10-2004-0009891 A	2004/01/31	EP 1539824 A1 JP 2006-505633 A US 2006-0166928 A1 WO 2004-011503 A1	2005/06/15 2006/02/16 2006/07/27 2004/02/05
KR 10-2015-0114422 A	2015/10/12	WO 2015-152596 A1	2015/10/08
KR 10-1163415 B1	2012/07/12	KR 10-2011-0080690 A	2011/07/13
KR 10-2007-0025724 A	2007/03/08	EP 1937323 A1 JP 2009-506861 A US 2008-0254091 A1 WO 2007-029913 A1	2008/07/02 2009/02/19 2008/10/16 2007/03/15