



(19) 대한민국특허청(KR)  
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2015-0111109  
(43) 공개일자 2015년10월05일

- |  |  |
|--|--|
| <p>(51) 국제특허분류(Int. Cl.)<br/> <i>A61L 31/10</i> (2006.01) <i>A61L 27/34</i> (2006.01)<br/> <i>A61L 27/54</i> (2006.01) <i>A61L 31/16</i> (2006.01)</p> <p>(21) 출원번호 10-2014-0034585<br/>                 (22) 출원일자 2014년03월25일<br/>                 심사청구일자 2014년03월25일</p> | <p>(71) 출원인<br/>                 서울대학교산학협력단<br/>                 서울특별시 관악구 관악로 1 (신림동)</p> <p>(72) 발명자<br/>                 허찬영<br/>                 경기도 용인시 기흥구 구성3로64번길 2-24<br/>                 최영빈<br/>                 경기도 성남시 분당구 중앙공원로 53<br/>                 (뒷면에 계속)</p> <p>(74) 대리인<br/>                 박원미</p> |
|--|--|

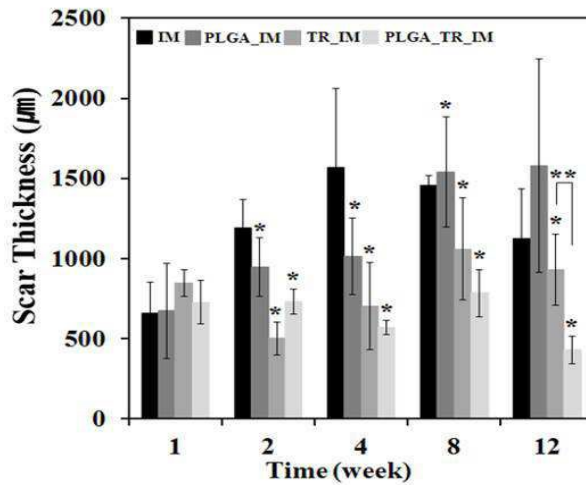
전체 청구항 수 : 총 8 항

(54) 발명의 명칭 생체적합성 고분자 물질 및 흉터형성 억제약물을 포함하는 의료장치 코팅 제형

**(57) 요약**

본원은 흉터형성 억제물질 및 조절방출 물질로서 생체적합성 고분자를 포함하는, 의료장치 코팅용 제형을 개시한다. 본원에 따른 제형은 이식 또는 비이식용의 다양한 의료장치에 사용되어 흉터억제 약물을 장기간 조절 방출하여, 의료장치의 사용부위에서 발생할 수 있는 흉터를 효과적으로 억제할 수 있다.

**대표도** - 도6a



(72) 발명자

**최성윤**

서울특별시 성북구 종암로24가길 80

**김병휘**

경기도 용인시 기흥구 신갈로 100

**허범강**

서울특별시 강북구 삼양로19길 25

**박민**

서울특별시 강남구 개포로35길 11

이 발명을 지원한 국가연구개발사업

과제고유번호 A0043 00017

부처명 산업통상자원부

연구관리전문기관 한국산업기술평가관리원

연구사업명 첨단 메디컬 신소재(섬유) 개발사업

연구과제명 항염증 기능성 도입을 통한 통증완화 봉합사의 개발

기여율 1/1

주관기관 메타바이오메드

연구기간 2012.07.01 ~ 2015.06.30

---

**명세서**

**청구범위**

**청구항 1**

흉터형성 억제약물 및 이의 방출 조절 물질로서 생체적합성 고분자를 포함하며, 상기 생체적합성 고분자 대 상기 흉터형성 억제약물의 질량비는 100 대 15 ~ 0이며, 상기 비에서 0은 포함하지 않는 것인, 의료장치 코팅용 제형.

**청구항 2**

제 1 항에 있어서,

상기 흉터형성 억제약물은 아세트메타신, 아크리바스틴, 알도스테론, 안타졸린, 아스테미졸, 아자타딘, 아젤라스틴, 베클로메타손, 베타메타손, 브롬페낙, 부클리진, 카르프로펜, 세티리진, 클로로피릴린, 클로로페니라민, 클레마스틴, 크로몰린, 시클리진, 시프로헵타딘, 텍사메타손, 디아졸린, 디클로페낙, 디펜히드라민, 에바스틴, 에메다스틴, 에피나스틴, 에토돌락, 펜부펜, 페노프로펜, 펙소페나딘, 플루드로코르티손, 플루르비프로펜, 플루로메탈론, 히드록시진, 이부프로펜, 인도메타신, 케토프로펜, 케토폴락 트로메타민, 케토티펜, 레보카바스틴, 레보세테리진, 로독사미드, 로라타딘, 로테프레드놀, 록소프로펜, 메드리손, 메피바카인, 메퀴타진, 메트딜라진, 메타피릴렌, 나부메톤, 나파졸린, 나프록센, 네도크로밀, 노라스테미졸, 노레바스틴, 울로파타딘, 페니다민, 페닐에프린, 옥사타미드, 옥시메타졸린, 페미롤라스트, 페니라민, 피쿠마스트, 프레드니실론, 프로메타진, 리멕살론, 레피리나스트, 몬테루카스트, 숄린닥, 수프로펜, 자피루카스트, 테트라히도졸린, 테르페나딘, 티아프로펜산, 토메팁, 트라닐라스트, 트리암시놀론, 트리메프라진, 트리프롤리딘 및 약제학적으로 허용되는 이들의 염 및 이들의 혼합물로 이루어진 그룹으로부터 선택되는, 의료장치 코팅용 제형.

**청구항 3**

제 1 항에 있어서,

상기 생체적합성 고분자는 폴리락타이드(Polylactide, PLA), 폴리글라이콜라이드(Polyglycolide, PGA), 폴리(락틴-코-글리콜산)(Poly(lactic-co-glycolic acid, PLGA), 폴리오르토에스테르(Polyorthoester), 폴리안하이드라이드(Polyanhydride), 폴리아미노산(Polyamino acid), 폴리하이드록시부티르산(Polyhydroxybutyric acid), 폴리카프로락톤(Polycaprolactone), 폴리알킬카보네이트(Polyalkylcarbonate), 에틸 셀룰로즈(Ethyl cellulose), 키토산(chitosan), 전분(starch), 구아검(guargum), 젤라틴(gelatin) 또는 콜라겐(collagen)인, 의료장치 코팅용 제형.

**청구항 4**

제 1 항에 있어서,

상기 생체적합성 고분자 대 상기 흉터형성 억제약물의 질량비는 100 대 15 부터 100 대 1인, 의료장치 코팅용 제형.

**청구항 5**

제 1 항에 있어서, 생체적합성 고분자는 PLGA인 의료장치 코팅용 제형.

**청구항 6**

제 1 항에 있어서,

상기 의료장치는 창상드레싱, 상처봉합용 제품, 밴드류, 메디컬 스폰지, 인공혈관, 요실금용 구조체, 장기 고정용 구조체, 협착방지 메시, 맥실로페이셜 메시, 헤르니아 메시, 실리콘 임플란트, 심장판막 섬유구조체, 봉합사, 백혈구 정화필터, 혈액정화필터, 정맥주사용 필터, 수혈용 필터, 치과용 섬유, 연골재생용 섬유 구조체, 인공인대, 인공신장, 혈액투석필터 및 심폐기용필터인, 의료장치 코팅용 제형.

**청구항 7**

제 1 항에 있어서,

상기 제형 중의 상기 흉터 형성 억제물질은 3일 이상의 기간동안 방출되는 것인, 의료장치 코팅용 제형.

**청구항 8**

제 1 항에 있어서,

상기 생체적합성 고분자는 그의 소수성, 분자량, 네트워크 구조 및 분해속도의 두 개 이상의 조합에 의해 약물의 방출이 조절되는 것인, 의료장치 코팅용 제형.

**발명의 설명**

**기술 분야**

[0001] 본 발명은 의료장치 코팅용 제형에 관한 것이다.

**배경 기술**

[0002] 의료장치는 인간의 질병 예방, 조기발견, 치료 등 의료행위에 널리 사용되고 있다. 예를 들면 현재 외과수술 후 수술 부위의 치유를 위하여 의료용 섬유(예. 봉합사, 창상피복재 등)가 사용되고 있지만 수술 후 나타나는 부작용을 제어할 수 있는 기능성 섬유는 감염, 염증 억제 측면으로만 국한되어 있다. 현재 상처의 치유에 있어 감염, 통증 등의 기본적 부작용 이외에도 조직의 비정상적인 재생으로 인하여 흉터가 발생하는 문제점이 대두되고 있으나 이에 대한 근본적 치료법은 부재한 상황이다.

[0003] 대한민국 등록특허 제0439165호는 약물방출 스텐트용 코팅 조성물 및 그의 제조방법에 관한 것으로, 생물학적 활성 물질과 수용성 고분자의 공침전물 및 가교 고분자 용액을 포함하는 조성물을 개시한다. 대한민국 등록특허 제1248368호는 약물이 탑재된 고분자 필름을 포함하는 봉합사 및 그의 제조방법에 관한 것으로, 약물이 탑재된 생분해성 고분자 층을 포함하는 필름으로 표면이 감긴 봉합사를 개시한다. 미국 공개특허 2011/0264139는 수소 라디칼을 포함하는 기관의 코팅용 조성물에 관한 것으로, 두 가지 이상의 상이한 분자량을 갖는 친수성 중합성 포함하며, 자외선에 의해 가교 가능한 작용기를 갖는 코팅 조성물을 개시한다.

[0004] 상기 특허는 흉터를 억제할 수 있는 코팅 제형에 대하여는 전혀 개시하고 있지 않으며, 따라서 흉터 형성을 효과적으로 억제하기 위해 약물이 특히 수일 이상 방출될 수 있도록 하는 이식 또는 비이식용 의료장치를 코팅할 수 있는 코팅 제형의 개발이 필요하다.

**발명의 내용**

**해결하려는 과제**

[0005] 본원에서는 흉터억제 약물이 방출될 수 있도록 하기 위해, 흉터억제 약물 및 생체적합성 고분자를 포함하는 의료장치 코팅용 조성물을 제공하고자 한다.

**과제의 해결 수단**

[0006] 한 양태에서 본원은 흉터형성 억제약물 및 이의 방출 조절 물질로서 생체적합성 고분자를 포함하며, 상기 생체적합성 고분자 대 상기 흉터형성 억제약물의 질량비는 100 대 15 ~ 0이며, 상기 비에서 0은 포함하지 않는 것인, 의료장치 코팅용 제형을 제공한다. 일 구현예에서 본원에서 생체적합성 고분자 대 상기 흉터형성 억제약물의 질량비는 100 대 15 부터 100 대 1을 포함하나, 이로 제한하는 것은 아니다. 일 구현예에서는 생체적합성 고분자로 PLGA가 사용될 수 있다.

[0007] 본원에 따른 코팅용 제형은 예를 들면 의료장치로 창상드레싱, 상처봉합용 제품, 밴드류, 메디컬 스폰지, 인공혈관, 요실금용 구조체, 장기 고정용 구조체, 협착방지 메시, 맥실로페이셜 메시, 헤르니아 메시, 실리콘 임플란트, 심장판막 섬유구조체, 봉합사, 백혈구 정화필터, 혈액정화필터, 정맥주사용 필터, 수혈용 필터, 치과용 섬유, 연골재생용 섬유 구조체, 인공인대, 인공신장, 혈액투석필터 및 심폐기용필터 등에 사용될 수 있다.

[0008] 본원에 따른 제형 중의 상기 흉터 형성 억제물질은 생체적합성 고분자의 소수성, 분자량, 네트워크 구조 및 분해속도의 두 개 이상의 특성의 조합에 의해 약물의 방출이 조절되며 최소 3일이상의 기간동안 방출된다.

**발명의 효과**

[0009] 본원에 따른 흉터형성 억제 약물을 포함하는 제형은 의료장치 등의 코팅에 사용되어 이로부터 장기간 약물이 방출되도록 하여, 이식 또는 비이식용의 다양한 의료장치의 사용으로 인해 발생하는 흉터의 형성을 효과적으로 억제할 수 있다.

**도면의 간단한 설명**

[0010] 도 1은 본원의 일 구현예에 따라 제조된 제형으로 코팅된 봉합사로부터의 약물의 전달 기간에 따른 누적방출량을 나타내는 그래프이다.

도 2는 본원의 일 구현예에 따라 제조된 제형으로 코팅된 보형물로부터의 약물의 전달 기간에 따른 누적방출량을 나타내는 그래프이다.

도 3a 및 3b는 마우스의 등 부위에 절개 (화살표)를 낸 후 상처를 본원의 일 구현예에 따라 제조된 제형으로 코팅된 봉합사 (SDS 및 MDS)로 봉합한 후 각각 5일 및 21일 후 그 외형을 촬영한 사진이다.

도 4a, 4b, 및 4c는 도 3a 및 3b의 마우스의 상처 부위 조직을 각각 5일, 12일 및 21일 후에 생검하여 염색한 후 콜라겐의 방향성(적색 화살표)을 현미경으로 관찰한 사진이다 (X200, 스케일바는 100 μm임).

도 5는 본원의 일 구현예에 따라 제조된 제형으로 코팅된 보형물을 마우스에 이식하는 과정을 나타내는 사진이다.

도 6a는 도 5의 보형물이 이식된 마우스에서 이식 후 1, 2, 4, 8 및 12 주에 흉터의 두께를 측정하여 그래프로 나타낸 것이다.

도 6b는 도 5의 보형물이 이식된 마우스에서 이식 후 1, 2, 4, 8 및 12 주에 콜라겐 밀도를 측정하여 그래프로 나타낸 것이다.

도 7a 내지 7e는 도 4의 보형물이 이식된 마우스에서 이식 후 각각 1, 2, 4, 8 및 12 주에 이식 부위의 조직을 생검하고 H&E 염색한 후 흉터 두께를 현미경으로 관찰한 사진이다 (X50, 스케일바는 1mm임).

도 8a 내지 8e는 도 4의 보형물이 이식된 마우스에서 이식 후 각각 1, 2, 4, 8 및 12 주에 이식 부위의 조직을 생검하고 Masson's trichrome 방법으로 염색한 후 콜라겐 밀도를 현미경으로 관찰한 사진이다 (X200, 스케일바는 100 μm임).

도 9는 정상적인 상처 치유 (왼편 사진)와 비대형 상처 (오른편 사진) 치유 과정에서 나타나는 콜라겐의 방향성을 관찰한 현미경 사진으로, 전자는 일정한 방향성을 가진 콜라겐이 축적되나, 비대형 상처의 경우 무질서한 방향성을 가진 콜라겐이 축적된다.

상기 도면에서 IM은 실리콘 보형물 자체를 이식한 그룹이고, PLGA\_IM은 약물을 포함하지 않은 고분자 물질만을 포함하는 제형으로 코팅한 보형물로 이식된 그룹을 나타내고, TR\_IM은 약물만을 포함하는 제형으로 코팅한 보형물로 이식된 그룹을 나타내고, PLGA\_TR\_IM은 고분자 대 약물을 100:1의 질량비로 포함하는 제형으로 코팅한 실리콘 보형물로 이식된 그룹을 나타낸다.

**발명을 실시하기 위한 구체적인 내용**

[0011] 한 양태에서 본원은 흉터형성 억제약물 및 방출 조절 물질로서 생체적합성 고분자를 포함하는, 의료장치 코팅용 제형에 관한 것이다.

[0012] 본원에서 사용된 용어 "의료 장치"는 의료행위와 관련하여 사용되는 임의의 장치를 포함하는 것으로, 이식용 및 비이식용 장치를 포함한다. 예를 들면 스텐트, 스텐트 그래프트, 카테터, 가이드 와이어, 신경혈관 비파열동맥류 코일, 벌룬, 필터 (예를 들면 백혈구 정화필터, 혈액정화필터, 정맥주사용 필터, 수혈용 필터 등), 창상 드레싱, 메디컬 스폰지, 치과용 섬유, 혈관 그래프트, 관내 포장 시스템 (intraluminal paving system), 심박조율기, 전극, 리드(lead), 세동제거기, 관절 및 골 임플란트, 척추 임플란트, 실리콘 임플란트, 접근포트 (access port), 대동맥내풍선펌프, 심장밸브, 봉합사, 인공심장, 인공혈관, 인공인대, 인공와우, 인공망막 및 기타 흉터 억제 코팅이 필요한 의료장치를 포함하나 이로 제한하는 것은 아니다.

[0013] 본원에서 사용된 용어 "흉터 억제제", "흉터형성 억제약물", "섬유형성 억제제", "흉터형성 억제제", "항-흉터형성 약물", "항-섬유화 약물", 및 "항-섬유증 약물"은 서로 상호 교환적으로 사용되며, 섬유형성 또는 흉터형성을 억제하는 약물로서, 이러한 약물은 염증 또는 급성 염증반응의 억제, 사이토카인 생성 또는 활성 억제, 결합조직 세포(섬유아세포, 평활근세포, 맥관성 평활근세포 등)의 이동 또는 증식의 억제, 혈관형성의 억제, 세포외 기질 생성의 감소 또는 세포외 기질 분해의 촉진, 및/또는 조직의 재구축 억제 등과 같은 기전을 통해 흉터 형성을 억제할 수 있는 약물을 의미한다.

[0014] 본원에 사용될 수 있는 흉터형성 억제약물은 예를 들면 혈관신생억제제, 5-리폭시게나제 억제제 및 길항제, 케모카인수용체길항제 CCR (1,3 및 5), 세포주기 억제제, 사이클린의존성단백질카이나제억제제, EGF (Epidermal Growth Factor) 수용체 카이나제 억제제, 엘라스타제 억제제, 인자 Xa 억제제, 파네실트렌스퍼라제 억제제, 피브리노겐 길항제, 구아닐레이트 사이클라제 촉진제, IL-4 작용제 및 면역조절제 등을 포함하며, 예를 들면 아세트메타신, 아크리바스틴, 알도스테론, 안타졸린, 아스테미졸, 아자타딘, 아젤라스틴, 베클로메타손, 베타메타손, 브롬페낙, 부클리진, 카르프로펜, 세티리진, 클로로피릴린, 클로로페니라민, 클레마스틴, 크로몰린, 시클리진, 시프로헵타딘, 텍사메타손, 디아졸린, 디클로페낙, 디펜히드라민, 에바스틴, 에메다스틴, 에피나스틴, 에토돌락, 펜부펜, 페노프로펜, 퀘소페나딘, 플루드코르티손, 플루르비프로펜, 플루로메탈론, 히드록시진, 이부프로펜, 인도메타신, 케토프로펜, 케토폴락 트로메타딘, 케토티펜, 레보카바스틴, 레보세테리진, 로독사미드, 로라타딘, 로테프레드놀, 록소프로펜, 메드리손, 메피바카인, 메퀴타진, 메트딜라진, 메타피릴린, 나부메톤, 나파졸린, 나프록센, 네도크로밀, 노라스테미졸, 노레바스틴, 올로파타딘, 페니타민, 페닐에프린, 옥사타미드, 옥시메타졸린, 페미롤라스트, 페니라민, 피쿠마스트, 프레드니솔론, 프로메타진, 리멕살론, 레피리나스트, 몬테루카스트, 숄린닥, 수프로펜, 자퍼루카스트, 테트라히도졸린, 테르페나딘, 티아프로펜산, 토메딕, 트라닐라스트, 트리암시놀론, 트리메프라진, 트리프롤리딘, 또는 약제학적으로 허용되는 이들의 염 또는 이들의 혼합물을 포함하나 이로 제한하는 것은 아니다.

[0015] 일 구현예에서는 본원의 제형은 흉터형성 억제약물로, 창상 부위에서 시토카인(cytokine)의 생성 또는 활성을 억제하는 물질이 사용된다. 예를 들면, 흉터형성에 주요 역할을 하는 인자인 TGF-β의 활성을 억제하는 물질 예를 들면 트라닐라스트(tranilast) 또는 그의 약제학적으로 허용 가능한 염을 포함한다. TGF-β는 손상된 조직의 복구를 시작하고 종결시키는 핵심적인 사이토카인으로서 이 TGF-β가 계속적으로 생산되면 조직의 섬유화를 일으킨다. 따라서 TGF-β의 억제는 과도한 세포 활성 및 증식을 방지하여 흉터형성을 억제 할 수 있다.

[0016] 본원의 제형은 조절 방출 물질로서 생체적합성 및/또는 생분해성 고분자 물질을 포함한다.

[0017] 본원에서 조절 방출 물질이란, 생체적합성 및/또는 생분해성 고분자로서 약물을 탑재하여 확산 또는 고분자의 분해를 통하여 약물의 방출 기간을 조절할 수 있는 물질은 고분자의 친/소수성, 다공성, 분자량, 네트워크 구조, 표면 전하, 분해 속도 등을 포함하는 특성의 제어를 통해 약물의 전달기간 및 전달 양을 조절하는

것이다.

- [0018] 본원에서 사용된 용어 "생체적합성"은 숙주에 도입시에 실질적인 유해 반응을 나타내지 않는 물질의 특성을 나타낸다. 예를 들면 외래 물체 또는 물질이 생체 내에 도입되는 경우에는 이것이 염증 반응 및/또는 면역 반응과 같은 유해 반응을 유도하지 않는 것을 의미한다. 생체적합성 물질은 생분해성 및 생체안정성 물질을 포함하나 이로 한정하는 것은 아니다.
- [0019] 본원에서 사용된 용어 "생분해성 고분자"는 생물체의 대사를 통한 분해의 한 과정에서 저분자량 화합물로 변하는 고분자 물질을 의미하며, 단순 가수분해 또는 효소의 작용으로 분해되는 고분자이다. 본원의 한 구현예에서 생분해성 고분자는 폴리락타이드(Polylactide, PLA), 폴리글라이콜라이드(Polyglycolide, PGA), 폴리(락틴-코-글리코산)(Poly(lactic-co-glycolic acid, PLGA), 폴리오르토에스테르(Polyorthoester), 폴리안하이드라이드(Polyanhydride), 폴리아미노산(Polyamino acid), 폴리하이드록시부티르산(Polyhydroxybutyric acid), 폴리카프로락톤(Polycaprolactone), 폴리알킬카보네이트(Polyalkylcarbonate), 폴리트리메틸렌카보네이트(PTMC) 또는 이들의 공중합체, 에틸 셀룰로즈(Ethyl cellulose), 키토산(chitosan), 전분(starch), 구아검(guargum), 젤라틴(gelatin) 또는 콜라겐(collagen)을 포함하나 이로 제한하는 것은 아니다.
- [0020] 본원에서는 고분자의 양이 늘어날수록 약물이 확산되어 빠져나오는 시간을 더 지체시켜서 약물 방출 기간을 조절할 수 있음을 증명하였다. 본원의 제형에서 상기 생체적합성 고분자 대 흉터형성 억제약물의 질량비는 100 대 15부터 그 이하로 100 대 0은 제외하는 것이다. 특히 일 구현예에서 생체적합성 고분자 대 흉터형성 억제약물의 질량비는 100 대 15 부터 100 대 1이며, 약물을 포함하는 한 100 대 1 이하의 비를 제외하는 것은 아니다.
- [0021] 상기와 같은 고분자대 약물의 질량비와 같이 포함되는 경우, 이를 통해 흉터 억제 약물이 3일 이상의 기간에 걸쳐 전달될 수 있으며, 이로 인해 그렇지 않은 경우, 예를 들어 하루만 약물이 노출된 경우와 비교했을 때 흉터 억제 효과가 향상된다. 본원에 따른 일 구현예에서 생체적합성 고분자 대 흉터형성 억제약물의 비가 100:15 (질량비) 일 경우 약물 전달 기간 3일이며, 생체적합성 고분자 대 흉터억제 약물의 비가 100:1 (질량비) 일 경우 약물전달기간 14일 이상이다.
- [0022] 본원에 따른 일 구현예에서는 생체적합성 고분자로서, PLGA가 사용되며 흉터억제 약물로서 트라닐라스트가 사용될 수 있으나 이로 제한하는 것은 아니다. 본원 발명에서는 사용한 PLGA는 제형 내에서 특히 적절한 소수성, 분자량, 네트워크 구조 및 분해속도에 의해 약물의 방출이 조절되며, 본원에 따른 PLGA 대 약물의 조성비에 의거하여 PLGA의 조성비가 높을수록 이러한 고분자의 효과가 커짐으로 인해 약물의 방출기간이 증가할 수 있다. 고분자는 약물 방출이 완전히 끝나기 전 모두 분해되지 않는 것이 바람직하며, 또한 코팅할 의료장치가 이식 후 모두 생분해되는 것이면 그와 함께 생분해될 수 있다.
- [0023] 본원에 따른 제형은 앞서 언급한 다양한 이식용 또는 비이식용 의료장치의 코팅에 사용될 수 있으며, 이를 위해 시트, 파우더, 레이어, 층, 용액 또는 조성물의 형태로 제조되어 질 수 있다. 일구현예에서는 코팅을 위한 용액 또는 조성물의 형태로 제조된다.
- [0024] 본원에 따른 일 구현예에서는 시트의 형태로 제조되어 봉합사의 코팅에 사용되어, 창상 등의 봉합에 사용될 수 있다. 본원에서 사용된 용어 "창상"은 조직 구조의 정상적인 온전함이 붕괴된 신체 손상을 나타낸다. 한 가지 면에서, 이 용어는 "수술 부위"를 포함하는 것이다. 다른 면에서, 이 용어는 타박상, 절창, 열창, 비-관통창(즉, 피부의 붕괴는 없으나 피부 아래쪽의 구조에 손상이 있는 창상), 개방창, 관통창, 천공성 창상, 자창, 감염창, 피하창, 화상 등을 비롯한 창상을 포함하는 것이다.
- [0025] 본원에 따른 다른 구현예에서는 조성물의 형태로 제조되어 예를 들면 기관 재건에 사용되는 지방 보형물과 같은 이식 보형물의 코팅에 사용될 수 있다.
- [0026] 본원에서 사용된 용어 "코팅"은 의료 장치에 본원에 따른 조성물을 부착시키는 것을 지칭한다. 예를 들면 상기 부착은 표면 흡착, 제조된 물질에 침지, 공유 결합 또는 이온 결합 또는 의료 장치의 표면의 단순한 층돌 부착을 포함하나, 이로 한정하지는 않는다. 코팅하는 방법은 당업계에 공지되어 있으며 예를 들면 Y, Ikada Biomaterials (1994) 15: 725-736; Antibacterial poly(D,L-lactic acid) coating of medical implants using a biodegradable drug delivery technology; 및 Golwitzer et al., Journal of Antimicrobial Chemotherapy (2003) 51: 585-591를 참조할 수 있다. 본원의 조성물은 이로 한정하는 것은 아니나 전기방사 또는 용액 캐스팅을 이용하여 의료장치에 코팅된다.
- [0027] 이하, 본 발명의 이해를 돕기 위해서 실시예를 제시한다. 그러나 하기의 실시예는 본 발명을 보다 쉽게 이해하



기 위하여 제공되는 것일 뿐 본 발명이 하기의 실시예에 한정되는 것은 아니다.

- [0028] **실시예**
- [0029] **실시예 1 봉합사 코팅용 제형의 제조**
- [0030] Poly (lactic-co-glycolic acid) (PLGA; 50:50; inherent viscosity = 0.41 dl/g)(Lakeshore Biochemicals, USA)와 흉터형성 억제약물로 트라닐라스트 (tranilast)(중외제약, 대한민국)를 100: 15의 중량비 (SDS) 및 100: 8.5의 중량비(MDS)로 혼합하였다.
- [0031] 구체적으로 SDS (single layer drug sheet)은 PLGA 1.5 g 과 트라닐라스트 0.225 g 을 5 ml 유기용매 혼합물 (Dichloromethane (DCM), Tetrahydrofuran (THF), dimethylformamide (DMF) = 3:1:1 v/v/v) 에 녹여 약물을 포함하는 고분자 용액을 제조하였다. 이어 상기 용액을 다음과 같이 전기방사기 (Nano INC, 대한민국)하여 필름 형태로 제조하고, 이를 봉합사에 코팅하였다.
- [0032] 전기방사는 제조된 용액을 10 ml 주사기에 넣어 준 후, 26 G의 주사기 팁을 연결하였다. 전기방사 기계 콜렉터에 가로 30 cm 세로 7 cm 의 철판을 부착시켰다. 콜렉터의 회전속도는 100 rpm 으로 고정 뒤, 주사기 팁과의 거리는 10 cm 로 하였다. 15 kV 전압을 주고, 좌우로 5 cm 를 움직이게 한 뒤, 유속을 3 ml/h 로 총량 1.0 ml 전기방사하였다.
- [0033] MDS (Multi-layered drug sheet)는 PLGA 1.5 g 과 트라닐라스트 0.3825 g 을 5 ml 유기용매 혼합물 (Dichloromethane (DCM), Tetrahydrofuran (THF), dimethylformamide (DMF) = 3:1:1 v/v/v) 에 녹여 약물을 포함하는 고분자 용액을 제조하였다. 이어 상기 고분자 용액을 전기방사하고 그 위에 약물을 포함하는 고분자 용액을 전기방사하고 다시 그 위에 고분자 용액을 전기방사하여 MDS를 제조하고, 이를 봉합사에 코팅하였다.
- [0034] 전기 방사는 상기 제조된 용액을 10 ml 주사기에 각각 넣어 준 후, 26 G 주사기 팁을 연결하였다. 전기방사 기계 콜렉터에 가로 30 cm 세로 7 cm 의 철판을 부착시켰다. 콜렉터의 회전속도는 100 rpm 으로 고정 뒤, 주사기 팁과의 거리는 10 cm 로 하였다. 15 kV 전압을 가한 후, 좌우로 5 cm 를 움직이게 한 뒤, 유속을 3 ml/h 로 하여 총 1.0 ml을 전기 방사하였다. 고분자 용액 0.5 ml 를 전기방사 한 뒤, 약물을 포함하는 고분자 용액 1 ml 를 전기방사 하고, 그 위에 다시 고분자 용액 0.5 ml 를 전기방사 하여 MDS를 제조하였다.
- [0035] 봉합사에 코팅을 위해서는 상기 제조된 SDS 및 MDS 제형을 가닥 (strand) 형태로 잘라낸 후, 봉합사 (VICRYL/W9114, Ethicon, USA) 표면에 감았다. 봉합사 표면 부착을 위하여, PLGA 의 유리전이온도 근방의 섭씨 47도에서 1시간 처리하였다.
- [0036] 봉합사로부터의 약물 방출은 다음과 같이 측정되었다. 정량분석을 위해서는 상기 코팅된 봉합사를 일정 2cm로 자른 후 10 ml 의 유기용매 DMF(dimethyl formaldehyde)에 넣어 모두 녹였다. 이어 상기 용액을 스펙트로포토미터 (UV-1800, Shimadzu, Japan)를 사용하여 흡광도(OD, optical density)를 332 nm에서 측정하였다. 이어 용액 내의 약물 농도 (mg/ml) 는 농도 = 11.9 X 흡광도의 식을 이용하여 환산하였다. 환산 식은 DMF에 정해진 양의 약물을 녹인 용액의 이미 알고 있는 몇 가지 농도들과 각 경우 측정된 흡광도 값들과의 관계식이다. 이렇게 환산된 농도 값에 다시 10 ml를 곱하여 실제 2 cm 봉합사에 탑재되어 있는 약물의 정량하고, 이를 다시 2 cm 로 나누어 봉합사 cm 당 코팅된 약물을 정량하였다.
- [0037] 인비트로 프로파일의 경우, 2 ml의 인산완충용액 (PBS; pH 7.4)이 채워진 시험관에 4 cm 의 코팅된 봉합사를 채워 넣은 후 37°C 배양기에 넣은 후 교반하였다. 이어 1,2,3,5,7,10,14 일째의 각각의 날에 상기 시험관에서 1 ml의 용액을 취한 후, 동량의 새로운 PBS 1 ml을 보충하였다. 취한 용액은 상술한 바와 같이 스펙트로포토미터 (UV-1800, Shimadzu, Japan)를 사용하여 흡광도를 측정 후 이 값에 8.9 를 곱하여 농도(mg/ml)를 환산하였다. 환산 식은 PBS에 정해진 양의 약물을 녹인 용액의 이미 알고 있는 몇 가지 농도들과 각 경우 측정된 흡광도 값들과의 관계식이다. 이와 같이 얻어진 각 날짜별 농도를 계산하여 누적 약물 방출 그래프를 작성하였다.
- [0038] 본원에 따른 제형으로 코팅된 봉합사로부터의 약물의 누적 방출량은 도 1에 기재되어 있다. SDS의 경우 약물이 3일간 조절 방출되었으며, MDS의 경우는 10일간 약물이 조절 방출되었다. 이는 고분자 대 약물 비율에서 고분자의 조성비가 더 높아질수록 약물 방출 기간이 더 길어지게 되며, 약물 방출 기간이 더 길어질수록 흉터 억제 효과가 더 좋아지는 것을 나타낸다.



[0039] **실시에 2 보형물 코팅용 제형의 제조 및 보형물 코팅**

[0040] TR-IM의 제조는 다음과 같이 수행하였다.

[0041] 우선 트라닐라스트 50 mg을 50 ml DMF에 용해하였다. 상기 용액을 자체 제작한 스프레이 장치 용기에 넣은 후 스프레이 노즐 구멍은 0.8 mm, 스프레이 압력은 1.03 bar로 고정하였다. 이어 임상에서 사용되고 있는 실리콘 임플란트 (SFS-LP, Hans Biomed, 대한민국)의 웰을 펀치를 이용하여 지름 2 cm, 두께 1.5 mm 크기로 제작된 원형의 샘플을 지름 1.5 mm의 테플론 마운트 위에 올려놓고, 샘플과 스프레이 노즐까지 거리를 20 cm로 설정하였다. 그리고 나서, 2초 동안 스프레이 코팅을 한 후, 30 분 동안, 상온에서 건조하였다. 이어 같은 공정으로 다시 2초 동안 스프레이 코팅을 하였다. 이어 진공조건에서 하루 동안 건조하여 잔류 유기용매를 제거하였다. 이어 2개의 보형물을 코팅된 면이 밖을 향하도록 한 후 의료용 에폭시를 이용하여 접합한 후 37도에서 하루 동안 경화시켜, 양면이 코팅된 보형물을 제조하였다.

[0042] PLGA\_TR\_IM은 다음과 같이 제조하였다.

[0043] PLGA 5 g과 트라닐라스트 50 mg을 50 ml DMF에 용해하였다. 상기 용액을 실험실에서 자체제작한 스프레이 장치 용기에 넣은 후 스프레이 노즐 구멍은 0.8 mm, 스프레이 압력은 1.03 bar로 고정하였다. 이어 임상에서 사용되고 있는 실리콘 임플란트 (SFS-LP, Hans Biomed, 대한민국)를 펀치를 이용하여 지름 2 cm, 두께 1.5 mm 크기로 제작된 원형의 샘플을 지름 1.5 mm의 테플론 마운트 위에 올려놓고, 샘플과 스프레이 노즐까지 거리를 20 cm로 설정하였다. 그리고 나서, 2초 동안 스프레이 코팅을 한 후, 30 분 동안, 상온에서 건조하였다. 이어 같은 공정으로 다시 2초 동안 스프레이 코팅을 하였다. 이어 진공조건에서 하루 동안 건조하여 잔류 유기용매를 제거하였다. 이어 2개의 보형물을 코팅된 면이 밖을 향하도록 한 후 의료용 에폭시를 이용하여 접합한 후 37도에서 하루 동안 경화시켜, 양면이 코팅된 보형물을 제조하였다.

[0044] 코팅된 보형물을 5 ml의 PBS (pH 7.4, Tween 20 1%v/v) 에 담근 후 37도의 교반 배양기에서 교반을 하였다. 이어 5, 10, 15 및 20일 제의 각각의 날에 상기 시험관에서 3 ml의 용액을 취한 후, 동량의 새로운 PBS를 보충하였다. 취한 용액은 상술한 바와 같이 스펙트로포토미터 (UV-1800, Shimadzu, Japan)를 사용하여 흡광도를 측정하여 농도를 계산하였으며, 각 날짜별 농도를 계산하여 누적 약물 방출 그래프를 작성하였다.

[0045] 본원에 따른 제형으로 코팅된 봉합사로부터의 약물의 누적 방출량은 도 2에 기재되어 있다. TR\_IM 즉 약물만 코팅한 실리콘 보형물을 이식한 그룹에서는 5일간 약물이 방출되었으며, PLGA\_TR\_IM 그룹 즉 고분자 대 약물을 100:1 조성비로 코팅한 실리콘 보형물을 이식한 그룹에서는 14일동안 약물이 방출되었다. 이는 고분자 대 약물 비에서 고분자의 비율이 100배 정도 많을 때 약물이 15일 이상 천천히 방출될 수 있음을 나타내며, 그 결과 약물이 장기간 방출되는 그룹의 흉터형성에 대한 억제효과가 더욱 뛰어났다. 마찬가지로 섬유화조직(흉터조직)에서의 콜라겐 밀도를 측정한 결과와도 일치하는 것이다.

[0046] **실시에 3 봉합사를 이용한 동물 실험**

[0047] 동물모델의 확립

[0048] 실시예 1에서 제조된 본원의 제형으로 코팅된 봉합사를 이용한 실험을 수행하기 위하여 마우스 모델을 제조하였다. 5마리의 9 주령의 SD 마우스(오리엔탈바이오, 대한민국)의 등 부위에 3x1cm 타원형으로 절개를 하여 상처를 유도하였으며, 상처부위는 자연적으로 장력이 걸리도록 하였다. 장력은 흉터 형성의 주요 인자로 상처 부위에서 흉터형성을 유도한다. 절개를 통한 상처 형성 후 상처 부위 안쪽으로 본원에서 제조된 봉합사를 이용하여 봉합한 후, 5, 12, 21일 후에 생검을 수행하여 외관 (도 3a 및 3b) 및 콜라겐 방향성 (도 4a 내지 4c)의 관찰을 통해 흉터 형성 정도를 관찰 하였다.

[0049] 흉터는 상처 부위에서 조직의 재생과정 중 비정상적인 세포 반응에 의해 발생한다. 흉터는 일반적인 상처 치유 과정에서 생성되는 콜라겐으로 구성되나, 그 축적 정도의 차이로 인해 발생하고 모든 상처부위에서는 일반적으로 흉터가 형성된다. 도 10에 나타난 바와 같이 흉터의 경우 일반적인 상처 치유와는 다르게 콜라겐의 방향성을 무질서하게 형성하며, 이러한 형상은 H&E 등의 염색 방법을 통해 평가할 수 있으며, 특히 비대형 흉터의 경우에는 콜라겐의 축적 방향에 특이성을 나타낸다.

[0050] 도 3a 및 3b에서 Injection 그룹은 하루만 약물이 존재할 경우의 효과를 보기 위해 일반 수술용 봉합사로 봉합

후 조직 주변에 액상의 약물을 주입한 경우이다. Original suture 그룹은 상처 봉합만을 한 약물 투여가 없는 그룹이고, SDS suture, MDS suture 그룹은 각각 코팅 제형 SDS (약물 3일 방출) 와 MDS (약물 10일 방출)로 코팅된 봉합사로 봉합된 그룹을 나타낸다.

[0051] 도 3a 및 3b에 나타난 바와 같이, 봉합 5일 후 상처가 아무는 정도가 매우 낮아 각 그룹간의 차이를 확인하기 어려웠으나, 21일 경과 후에는 Injection 그룹과 Original suture 그룹에서 흉터가 형성되었으나, 약물이 탑재된 SDS 3일간 전달) 과 MDS (10일간 전달) 의 경우 상처가 완전히 치유되는 기간으로 밝혀진 21일 이후에 상처 부위에서 외관상 뚜렷한 흉터가 발견되지 않은 것으로 나타났다. 이는 약물의 전달 기간이 길수록, 흉터 억제에 효과적이며, 적어도 3일 이상 전달되는 경우에 흉터 억제에 효과적임을 나타낸다. 이와 대조적으로 약물에 하루만 노출시킨 그룹 (injection) 에서는 흉터가 형성되었다.

[0052] 또한 도 4a 내지 4c에 나타난 바와 같이 봉합 후 5, 12 및 21일에 상처 부위의 생검을 진행하고, 파라핀 블록을 만든 후 이를 통해 파라핀 절편을 제작한 후 H&E (Hematoxylin 및 Eosin) 염색법을 통하여 콜라겐의 방향성을 조사하였다. 그 결과 Injection 그룹과 Original 그룹에서 흉터 형성이 발생함을 확인할 수 있는 무분별한 콜라겐의 방향성이 관찰되었으며, 약물이 탑재된 SDS 그룹과 MDS 그룹에서는 콜라겐이 상대적으로 방향성 있게 형성되는 것으로 나타났으며, 이는 약물이 탑재된 SDS, MDS 그룹에서 5일 후 상처부위에 정상적인 상처 치유 과정이 발생하고 있음을 나타내는 것이다.

[0053] 12일 후 2차적인 생검을 진행하고, 조직염색을 통하여 상처부위에서의 콜라겐 방향성을 확인한 결과, 5일 차와 마찬가지로 SDS 와 MDS 그룹에서 일정한 콜라겐의 방향성을 확인 하였다. Injection 그룹과 Original 그룹에서는 아주 약한 방향성이 관찰되었다. 이러한 결과는 SDS와 MDS 그룹에서 정상적인 상처 치유 단계(흉터를 형성하지 않음) 를 거치고 있음을 나타내는 것이다.

[0054] 이어 21일에 생검을 진행하고 조직염색을 수행한 결과 완전한 상처 치유 기간인 21일 후 상처 부위에서 콜라겐의 방향성을 확인하였다. Injection 그룹과 Original suture 그룹에서 무분별한 콜라겐의 방향성이 관찰되었으며, SDS 와 MDS 그룹에서는 콜라겐이 일정한 방향성을 가지고 축적됨을 확인하였다.

[0055] 이러한 결과는 조절된 약물의 방출 기간에 의해 흉터 형성이 인위적으로 유도된 상처부위에서 과도한 흉터가 없이 정상적으로 상처 치유가 일어나는 것을 나타낸다.

[0056] **실시에 4 보형물의 이식을 통한 동물 실험**

[0057] 동물모델의 확립

[0058] 실시예 1에서 제조된 본원의 제형으로 코팅된 보형물을 이용한 실험을 수행하기 위하여 도 5에 나타난 바와 같이 마우스 모델을 제조하였다. 5마리의 9 주령의 SD 마우스(오리엔탈바이오, 대한민국)의 등 부위를 가로 3cm 길이로 절개를 한 후 보형물을 이식하고, 절개 부위를 봉합하였다.

[0059] 보형물과 같은 이물질의 삽입 시 조직에서 이물질의 주변부로 이물 반응이 발생하게 되며, 조직 주변부로 콜라겐의 합성을 통해 이물질을 격리 시키는 반응이 발생한다. 이러한 반응은 이물질 주변부로 흉터를 형성하게 되고, 이러한 흉터의 주성분은 콜라겐이다. 이러한 이물질에 대한 반응을 통한 이물질 격리 현상은 흉터를 두텁게 형성시키며, 이러한 흉터의 두께는 부작용의 정도를 평가하는 지표로 사용될 수 있다. 실시예 2에 기술한 바와 같이 약물과 고분자를 일정 비율로 조합하여 보형물에 코팅을 시행하고, 제형을 통해 약물의 방출 기간을 조절함으로써, 콜라겐의 합성에 의한 흉터형성을 억제하고, 흉터에서의 콜라겐의 밀도를 감소시켜 흉터를 억제할 수 있는지 여부를 시험하였다.

[0060] 흉터 두께는 보형물 이식 후, 1, 2, 4, 8 및 12 주 경과 후 보형물 주변부에 형성되는 흉터를 생검한 후, 파라핀 블록을 만들고 이를 통해 파라핀 절편을 제작한 후, 이에 대한 H&E 염색을 수행하여 두께를 측정하는 것이다

[0061] 결과는 도 6a와 도 7a 내지 7e에 기재되어 있다. 흉터의 두께는 도 6의 사진에 보이는 양쪽 화살표이며, 각각의 흉터 두께의 평가는 흉터 형성 부위에서의 가장 얇은 부분의 두께를 측정하였으며, 이를 포함하여 최소 5개 이상 부위를 측정하고 이 값을 평균하여 사용하였다. 보형물의 위치는 검은색 단일 화살표로 표시되었다.

[0062] 도 6a 그래프 및 도 7a에 나타난 바와 같이, 1주 경과 후 각 그룹의 흉터 두께는 통계적으로 유의한 차이가 나타나지 않았다.

[0063] 도 6a 그래프 및 도 7b에 나타난 바와 같이, 2주 경과 후 흉터 두께에서 차이가 나타나기 시작하였으며, 약물이

탑재된 그룹의 흉터 형성이 감소된 것으로 나타났다. 약물이 탑재된 2개의 그룹에서 약물이 탑재되지 않은 IM 그룹 대비 흉터 두께가 얇게 형성되는 것으로 나타났다. 약물이 5일간 방출되는 TR\_IM 그룹과 14일간 약물이 방출되는 PLGA\_TR\_IM 그룹에서 IM 그룹대비 흉터 두께가 얇은 것으로 측정되었으며, 결과가 통계적으로 유의함을 확인하였다.

[0064] 도 6a 그래프 및 도 7c에 나타난 바와 같이, 4주 경과 후에도 꾸준히 흉터 두께에서 차이가 나타났으며, 약물이 탑재되지 않은 그룹은 지속적으로 흉터 형성이 일어나고, 흉터 두께가 증가하고 있는 것으로 나타났다. 약물이 5일간 방출되는 TR\_IM 그룹에서 여전히 흉터 두께가 낮게 유지되고 있으나, PLGA\_TR\_IM 그룹과 비교시, 낮은 수준의 흉터의 형성이 일어나고 있는 것으로 나타났다. 전체적으로 IM 그룹 대비 약물이 방출되는 그룹에서 흉터 형성이 억제됨을 확인하였다.

[0065] 도 6a 그래프 및 도 7d에 나타난 바와 같이, 8주 경과 후에도 통계적으로 유의한 계속적인 차이가 관찰되었다. 약물이 5일간 방출되는 TR\_IM 그룹에서 여전히 흉터 두께가 낮게 유지되고 있으나, PLGA\_TR\_IM 그룹과 비교시, 낮은 수준의 흉터의 형성이 일어나고 있는 것으로 나타났다. 전체적으로 IM 그룹 대비 약물이 방출되는 그룹에서 흉터 형성이 억제됨을 확인하였다.

[0066] 도 6a 그래프 및 도 7e에 나타난 바와 같이, 12주 경과 후 특이적으로 약물이 장기간(14일) 방출되는 PLGA\_TR\_IM 그룹에서 다른 그룹 대비 흉터 두께가 얇은 것으로 나타났다. 특히 약물이 단기간(5일) 방출되는 TR\_IM에 비해 약물이 14일 동안 장기간 방출되는 경우 흉터형성 억제 효과가 더욱 우수한 것으로 나타났다.

[0067] 콜라겐 밀도는 보형물 이식 후, 1, 2, 4, 8 및 12 주 경과 후 보형물 주변부에 형성되는 흉터를 이루는 조직을 생검한 후, 파라핀 절편을 제조한 후 이에 대하여 Masson' s trichrome 염색 (Sigma Aldrich, USA)을 제조자의 방법대로 이용하여 수행 한 후, 파란색을 나타내는 콜라겐 섬유만을 선택하여, Image J program (Wayne rasband national institute of health, USA)를 이용하여 수치화하여 밀도를 계산하였다. 결과는 도 6a와 도 8a 내지 8e에 기재되어 있다. 상기 도면에서 보형물의 위치는 검은색 단일 화살표로 표시하였다.

[0068] 도 6a 그래프 및 도 8a에 나타난 바와 같이, 1주 경과 후 각 그룹의 흉터 두께는 통계적으로 유의한 차이가 나타나지 않았다.

[0069] 도 6a 그래프 및 도 8b에 나타난 바와 같이, 2주 후 각 그룹간의 콜라겐의 밀도를 측정하였을 때, 약물이 탑재되지 않은 2개의 그룹(IM and PLGA\_IM) 에서 콜라겐 밀도가 높게 측정이 되었으며, 약물이 탑재된 2개의 그룹(TR\_IM 및 PLGA\_TR\_IM) 그룹에서 콜라겐의 밀도가 낮은 것으로 나타났다. IM 그룹 대비 콜라겐의 밀도 값이 통계적으로 유의한 차이가 나타났으며, 이는 약물에 의해 흉터 형성에 주요 역할을 하는 콜라겐의 합성이 감소되는 것을 나타낸다.

[0070] 도 6a 그래프 및 도 8c에 나타난 바와 같이, 4주 후 콜라겐의 밀도를 측정하였을 때, IM과 PLGA\_IM 그룹에서 밀도가 계속 증가하는 추세가 관찰되었으며, 약물이 탑재된 그룹에서는 콜라겐의 밀도가 낮은 수준에서 유지되어 콜라겐의 합성이 약물에 의해 억제되는 것으로 나타났다. IM 그룹 대비 콜라겐의 밀도 값이 통계적으로 유의한 차이가 나타났으며, 이는 약물에 의해 흉터 형성에 주요 역할을 하는 콜라겐의 합성이 감소되는 것을 나타낸다.

[0071] 도 6a 그래프 및 도 8d에 나타난 바와 같이, 8주 후 콜라겐의 밀도를 측정하였을 때, IM 그룹과 PLGA\_IM 그룹에서 꾸준히 콜라겐의 밀도가 증가하는 것으로 나타났으며, PLGA\_TR\_IM 의 경우 14일간 약물의 방출로 인해 8주 까지 그 약물의 효과로 인한 콜라겐의 합성 억제가 일어나는 것을 확인하였다. 반면 TR\_IM 그룹의 경우 약간씩 콜라겐의 합성량이 증가하는 추세를 나타냄으로써, 약물이 5일간 방출되는 경우 4주 이후로부터는 그 효과가 약해지는 것으로 나타났다. 또한 약물이 14일간 방출되는 경우 약물의 효과가 8주까지 유지되는 것을 확인하였다. 이러한 장기간의 조절된 방출로 인해 콜라겐 합성량이 감소하고, 흉터 형성 억제 효과가 유지되는 것을 알 수 있다.

[0072] 도 6a 그래프 및 도 8e에 나타난 바와 같이, 최종적으로 12주에 콜라겐의 밀도를 평가하여보았을 때, 특이 사항으로 TR\_IM 그룹에서의 콜라겐 밀도가 증가추세를 유지하고 있으며, 14일간 약물이 방출되는 PLGA\_TR\_IM 그룹과 유의한 밀도의 차이가 관찰되었다. 약물이 단기간(5일) 방출되는 것에 비해 장기간(14일) 방출되는 경우 콜라겐의 합성 감소 효과가 더 오랜 기간 효과적으로 유지되는 것으로 나타났다. 이러한 결과는 약물이 장기간 방출되는 경우, 약물의 효과가 12주까지 유지되며, 콜라겐의 합성을 감소시킴으로써 더욱 우수한 흉터형성 억제 효과를 가짐을 나타낸다.

[0073]

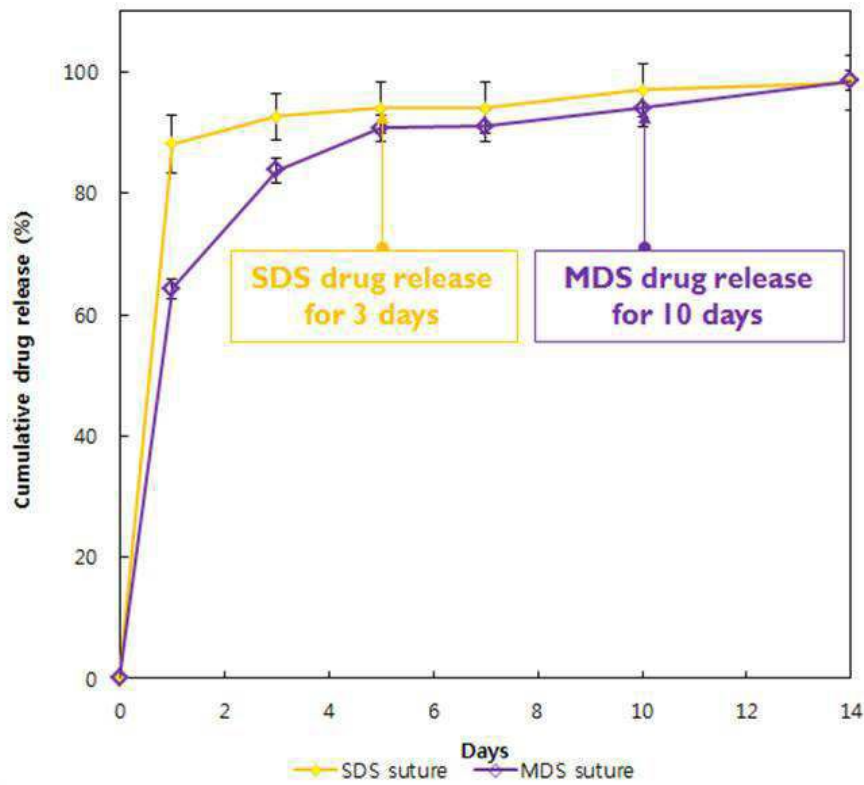
이상에서 본원의 예시적인 실시예에 대하여 상세하게 설명하였지만 본원의 권리범위는 이에 한정되는 것은 아니고 다음의 청구범위에서 정의하고 있는 본원의 기본 개념을 이용한 당업자의 여러 변형 및 개량 형태 또한 본원의 권리범위에 속하는 것이다.

[0074]

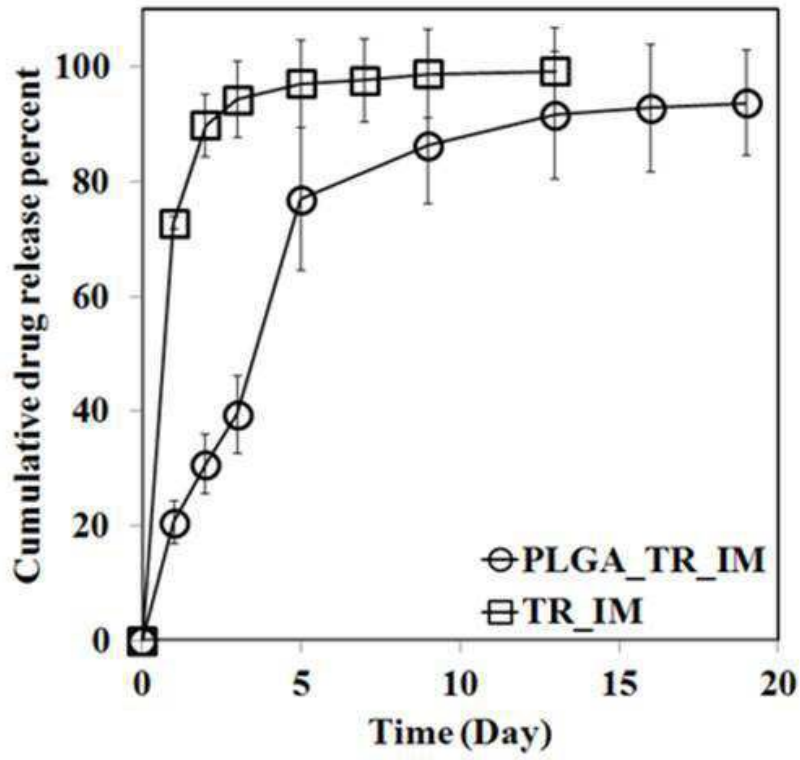
본 발명에서 사용되는 모든 기술용어는, 달리 정의되지 않는 이상, 본 발명의 관련 분야에서 통상의 당업자가 일반적으로 이해하는 바와 같은 의미로 사용된다. 본 명세서에 참고문헌으로 기재되는 모든 간행물의 내용은 본 발명에 도입된다.

도면

도면1

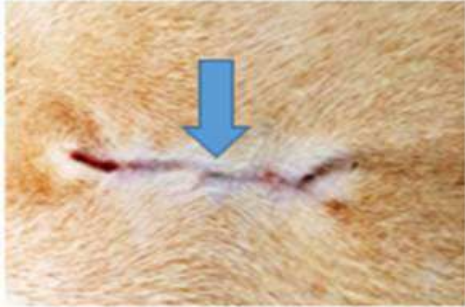


도면2



도면3a

5 days



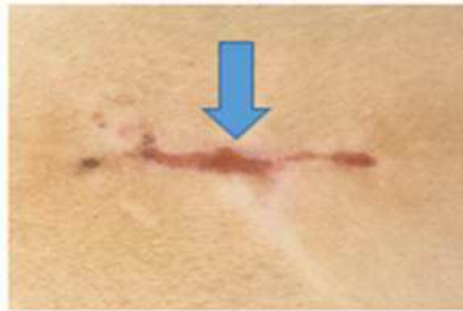
Injection



Original suture



SDS suture

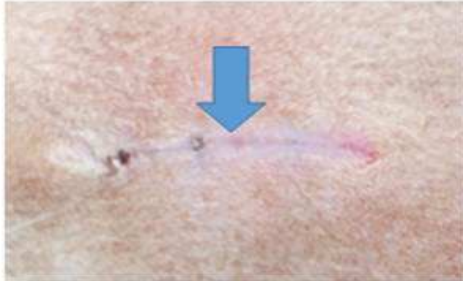


MDS suture

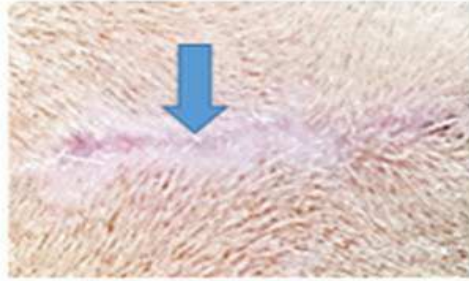


도면3b

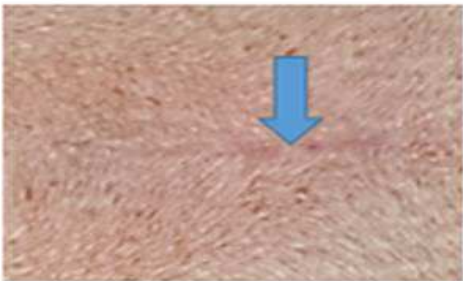
21 days



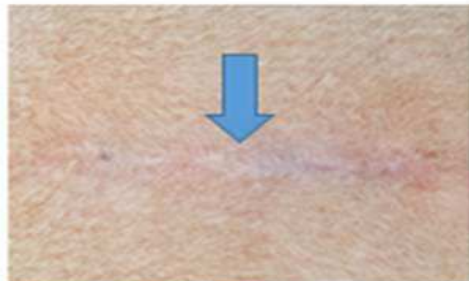
Injection



Original suture



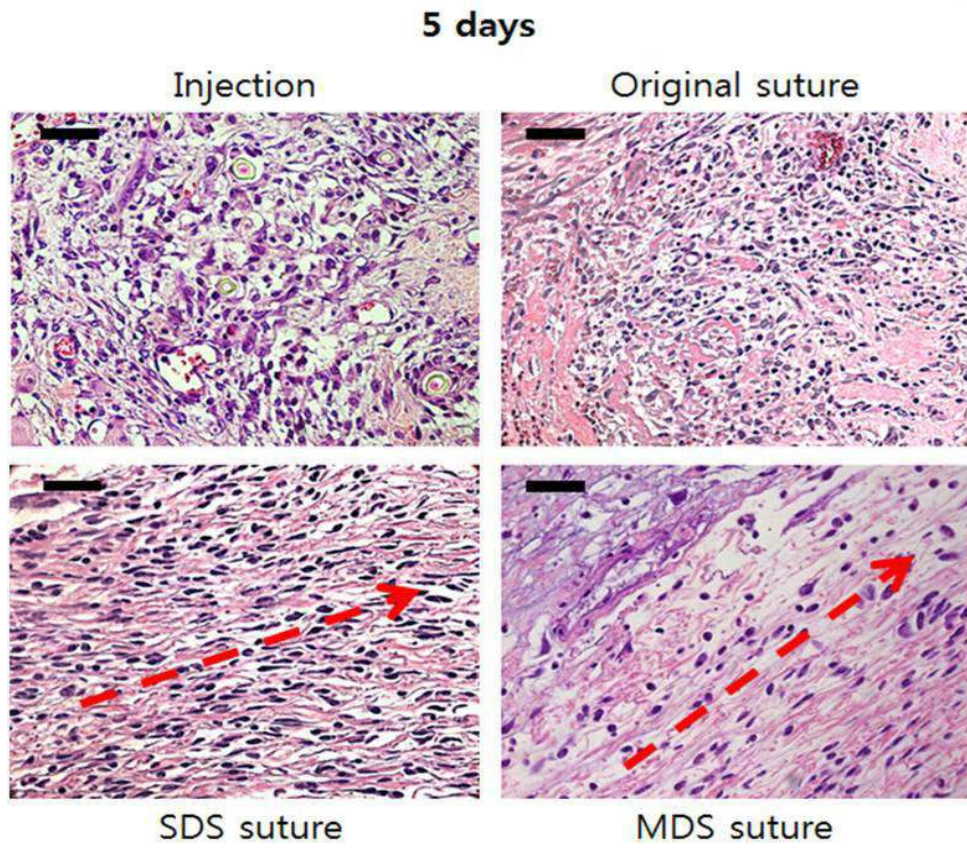
SDS suture



MDS suture



도면4a

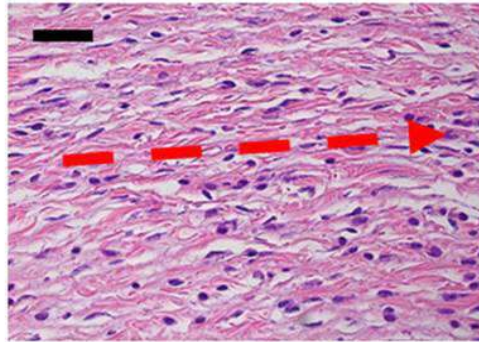
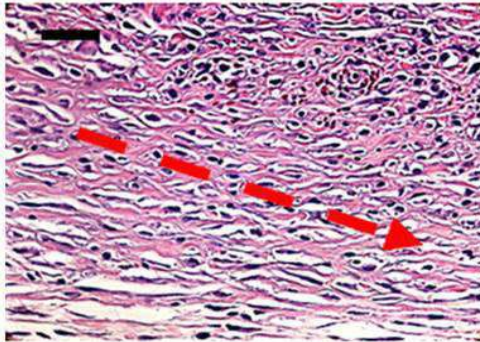
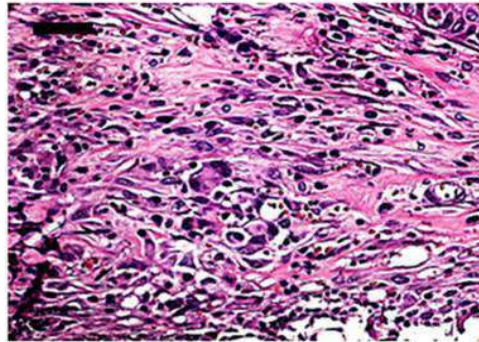
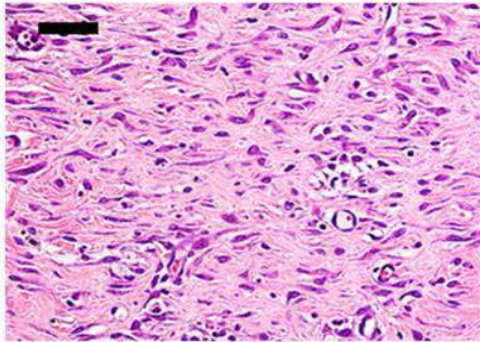


도면4b

12 days

Injection

Original suture

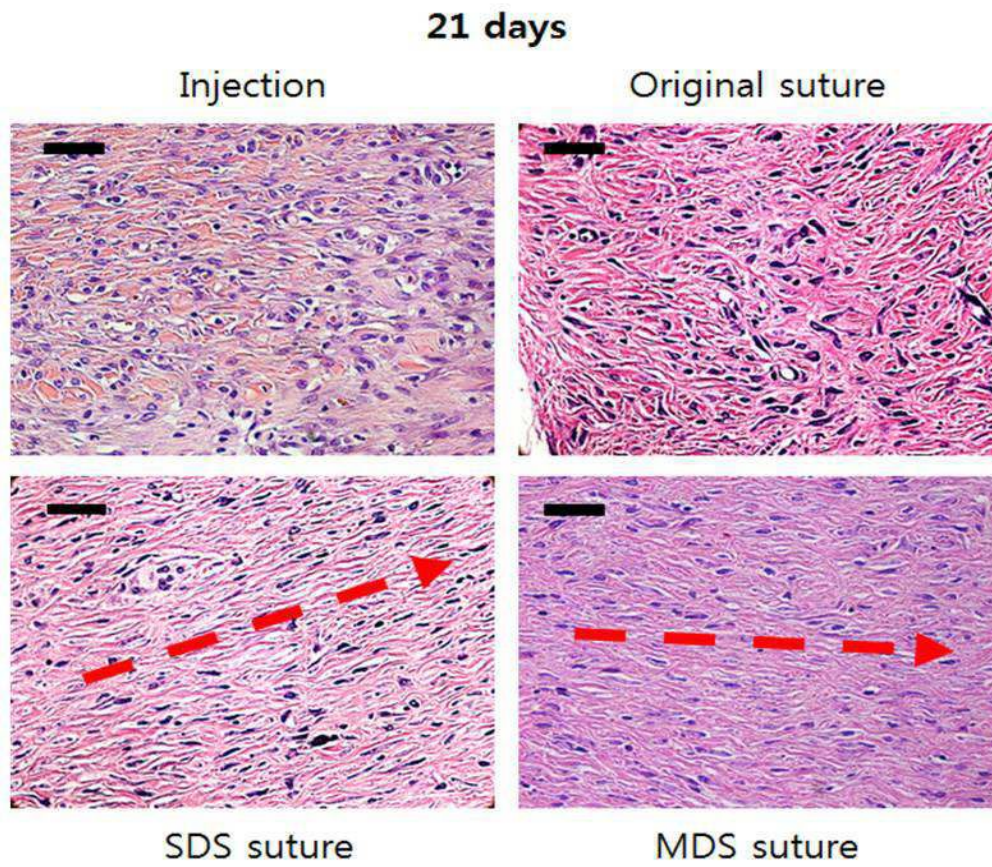


SDS suture

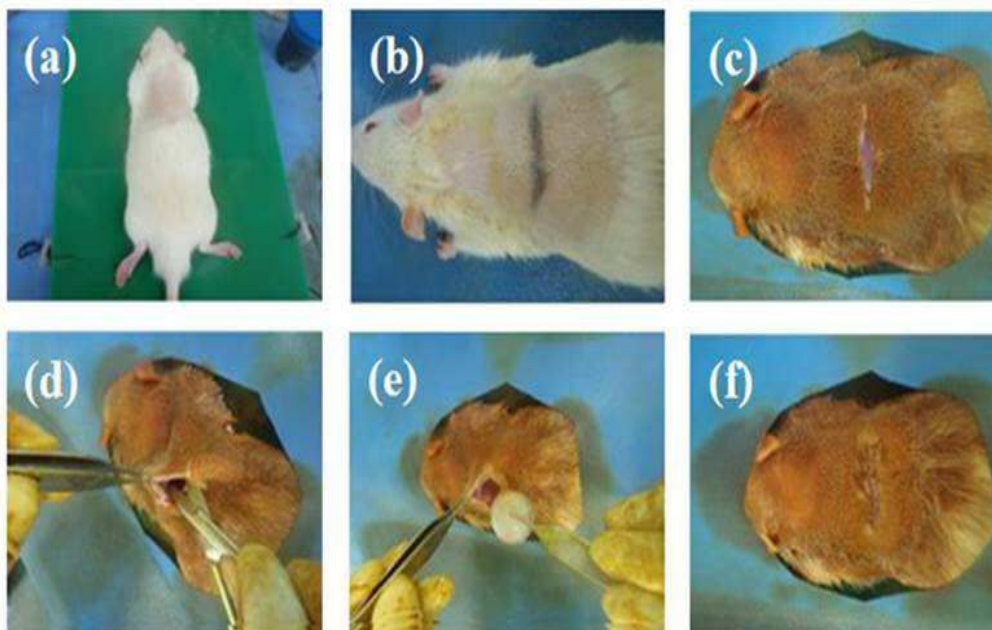
MDS suture



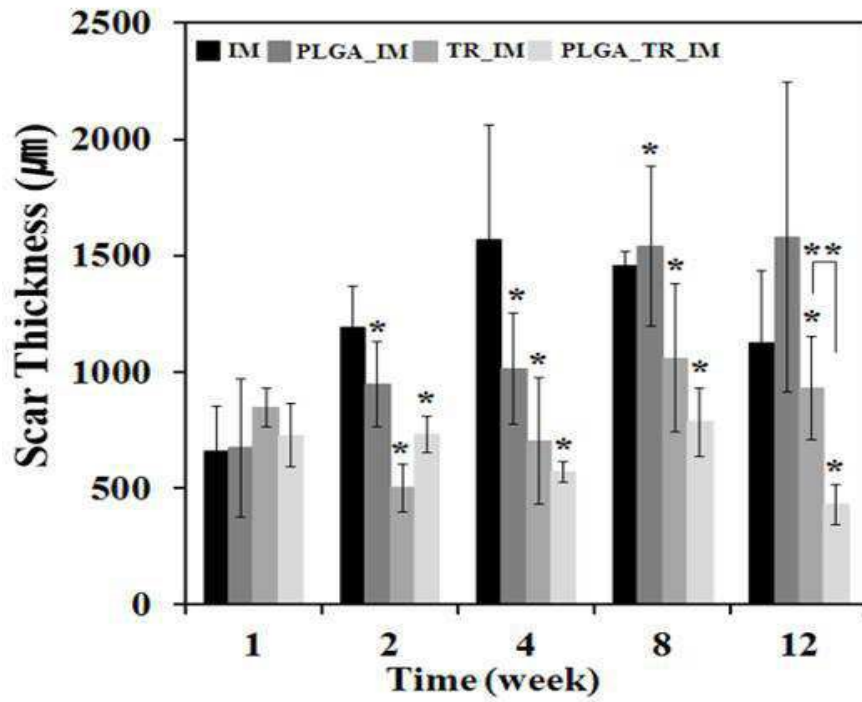
도면4c



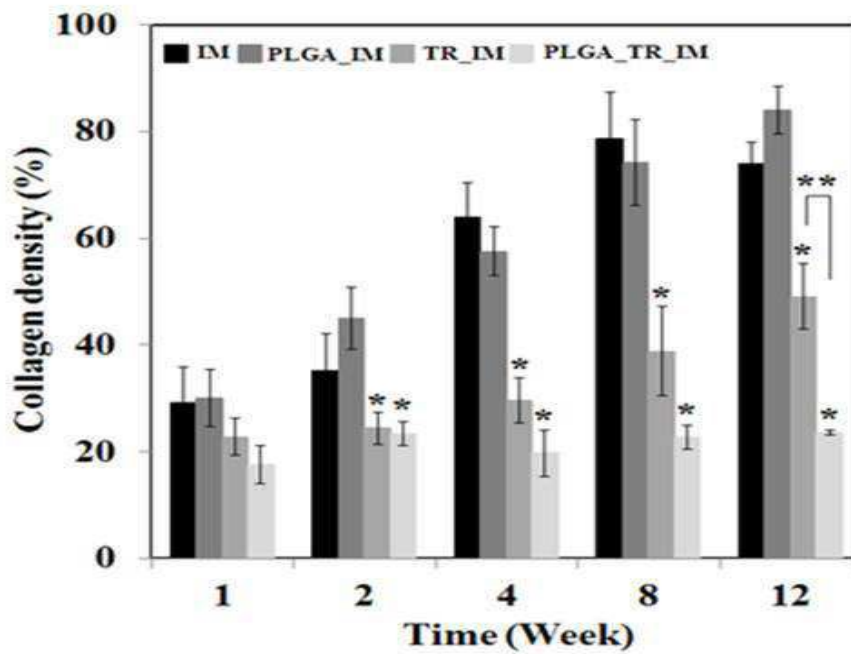
도면5



도면6a



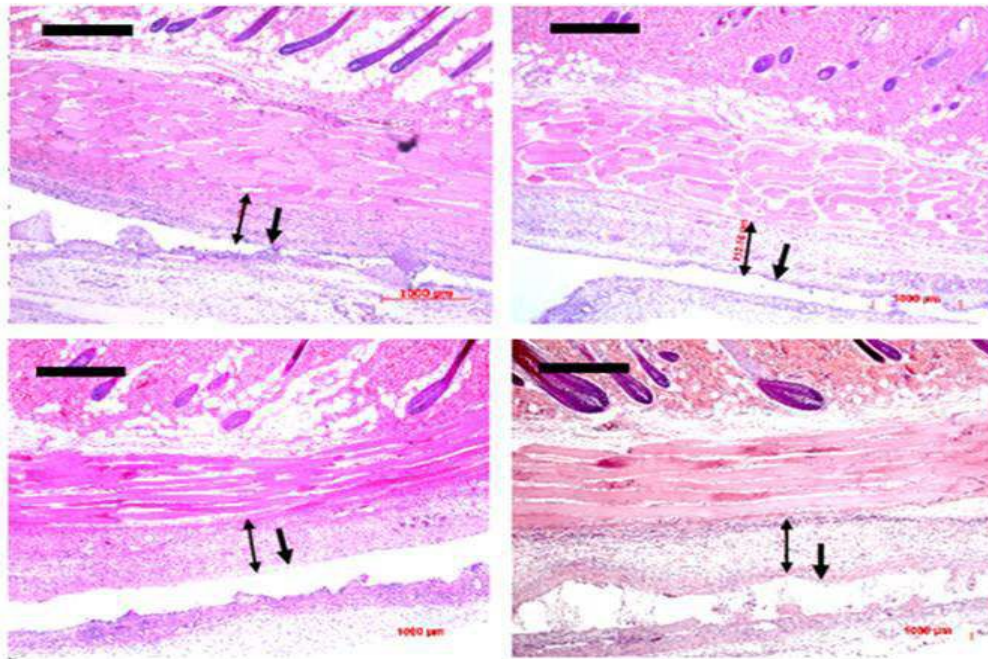
도면6b





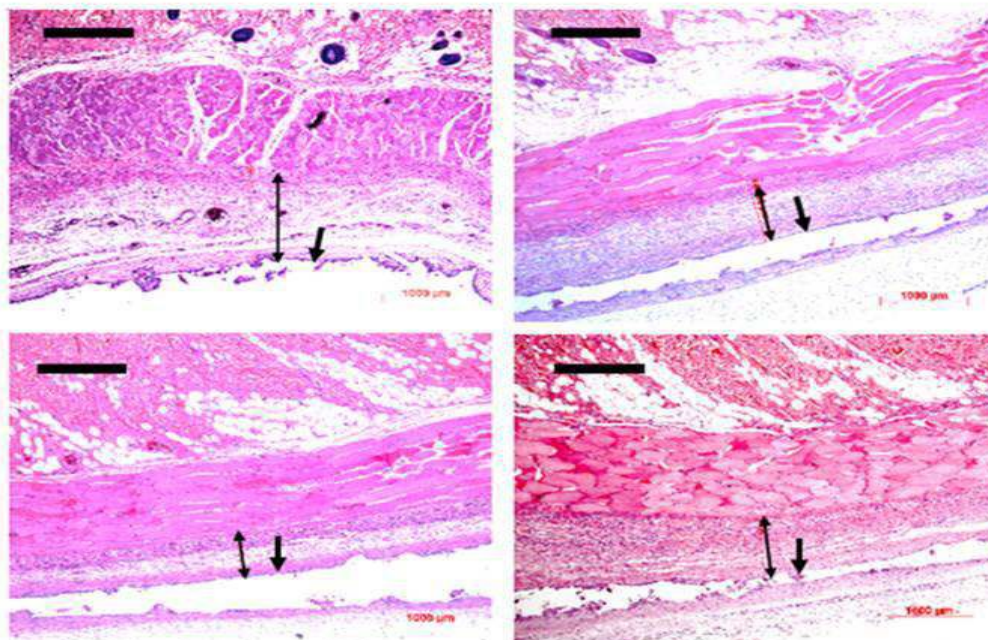
도면7a

1st week



도면7b

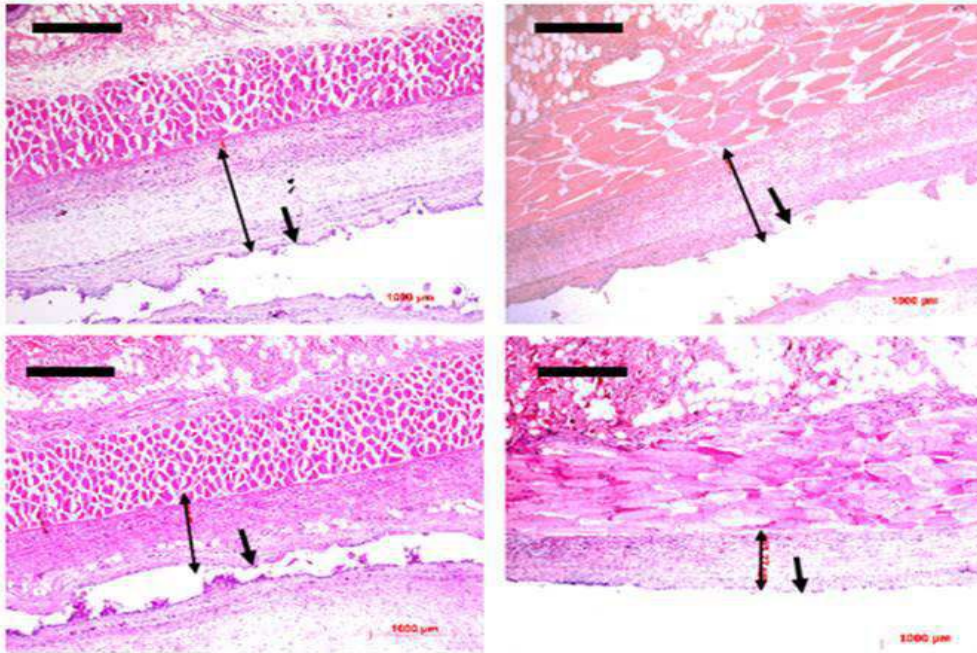
2nd week





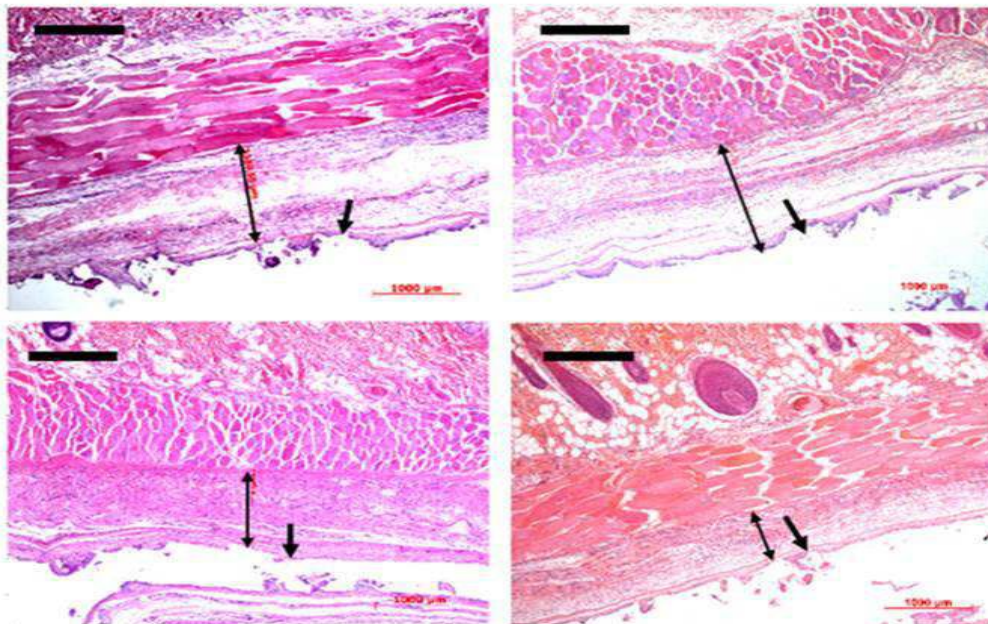
도면7c

4th week



도면7d

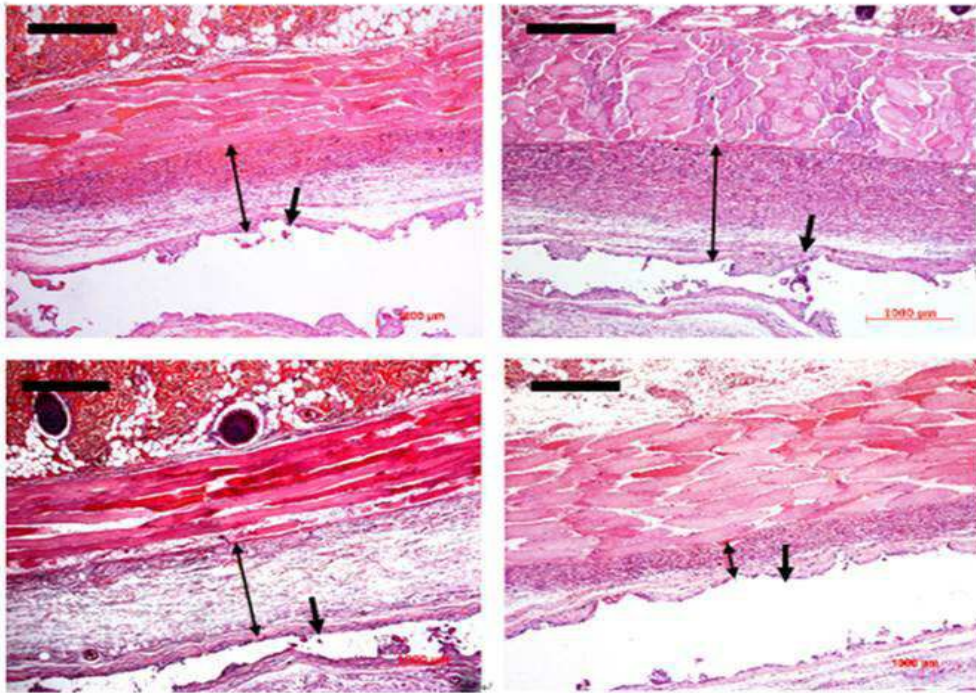
8th week





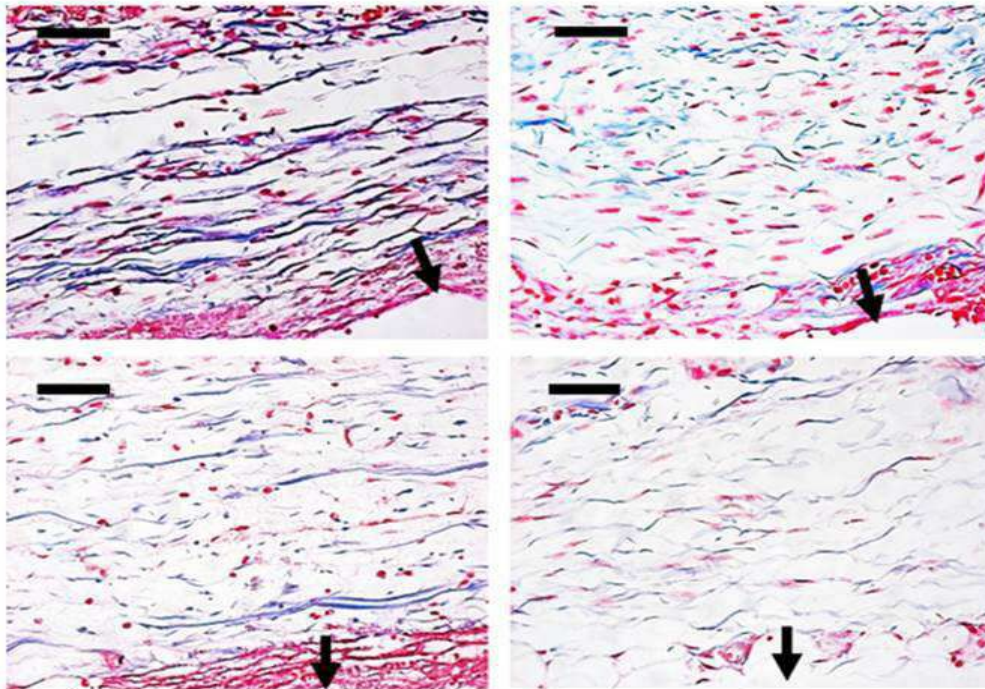
도면7e

12th week



도면8a

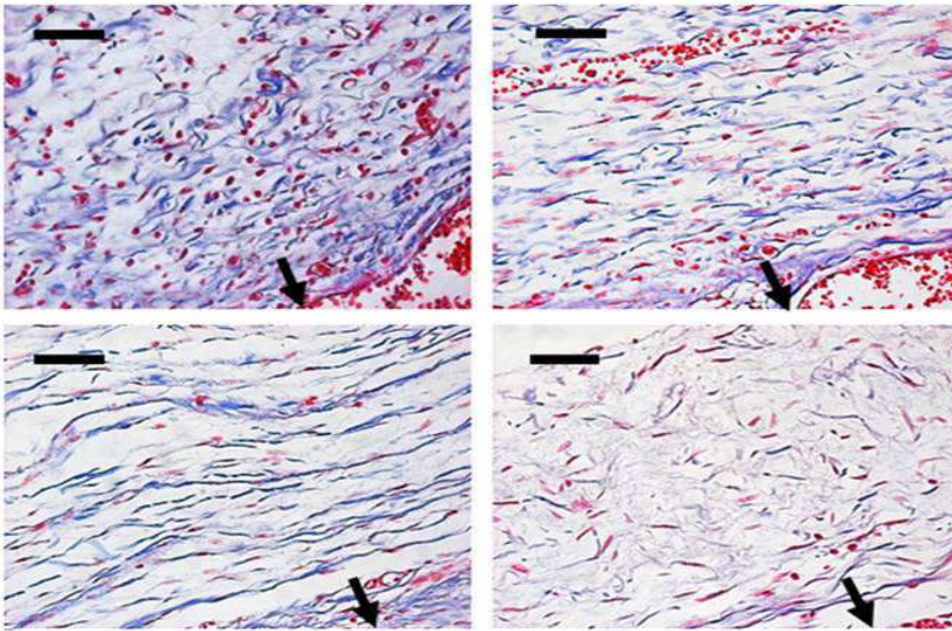
1st week





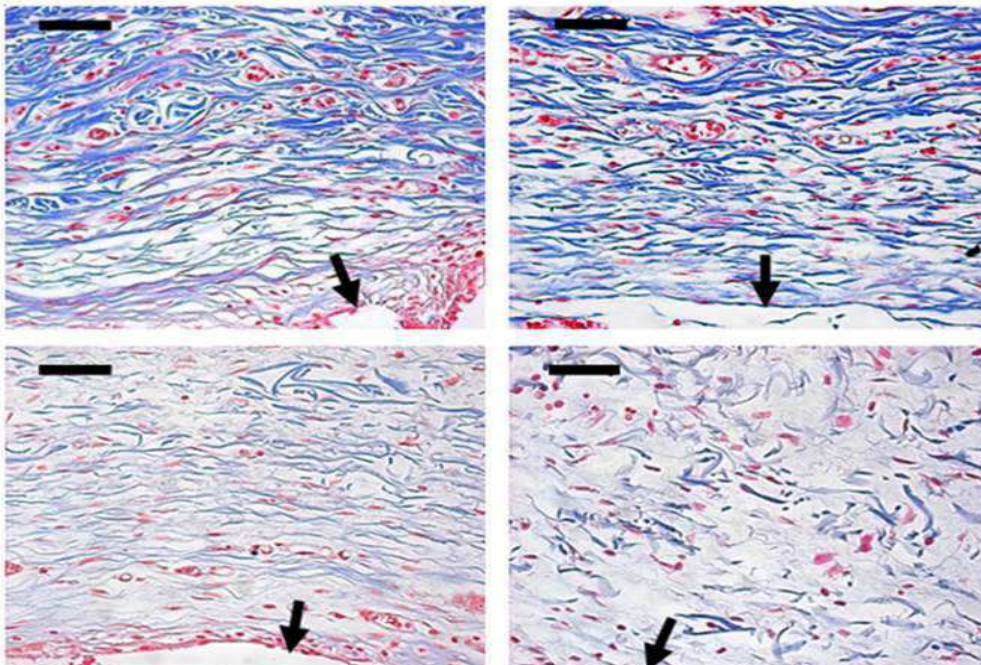
도면8b

2nd week



도면8c

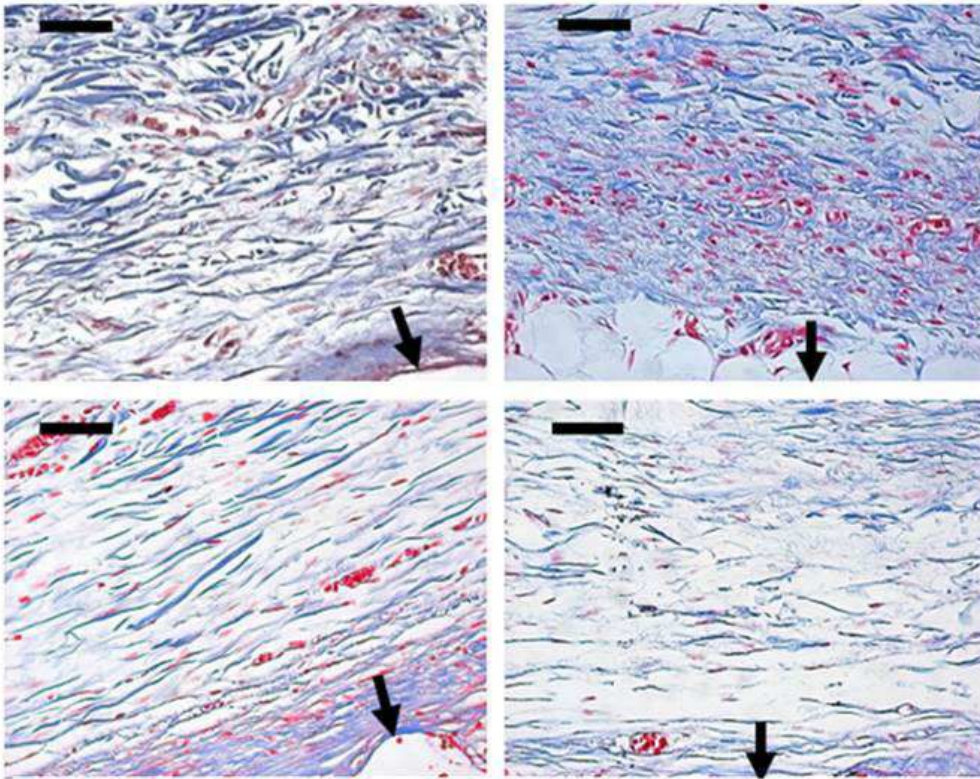
4th week





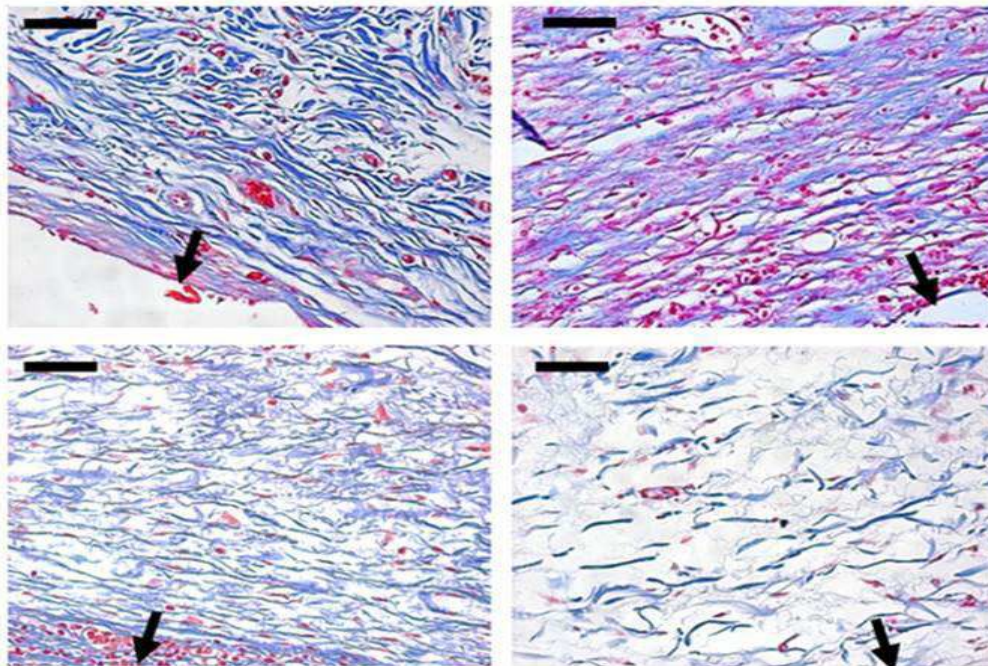
도면8d

8th week



도면8e

12th week



도면9

**Normal wound healing    Hypertrophic Scar**

