

(12) 특허협력조약에 의하여 공개된 국제출원

(19) 세계지식재산권기구  
국제사무국

(43) 국제공개일

2021년 6월 17일 (17.06.2021)



(10) 국제공개번호

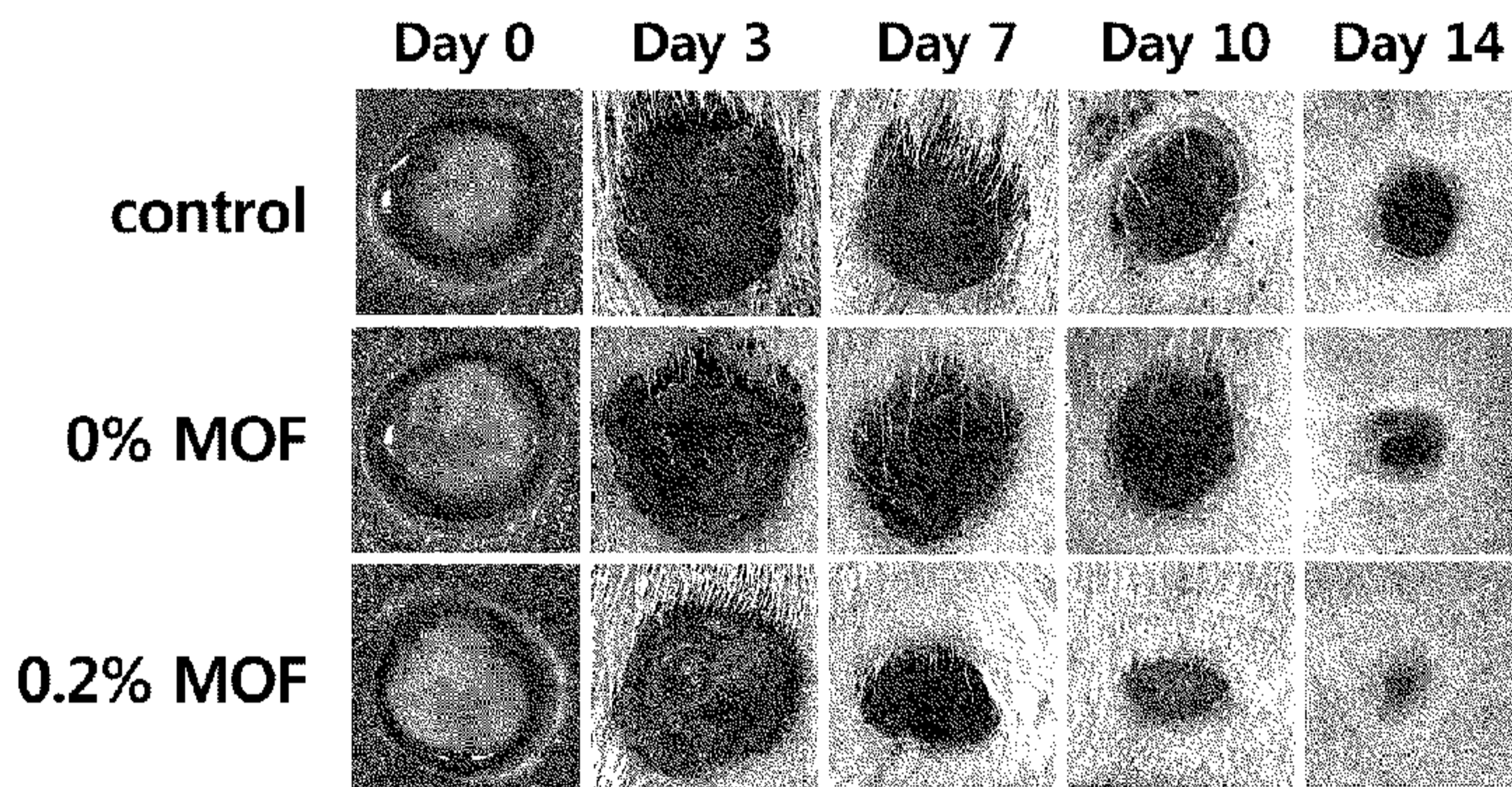
WO 2021/118292 A2

- (51) 국제특허분류: **A61K 31/28** (2006.01) **CO., LTD.)** [KR/KR]; 39372 경상북도 구미시 1공단로5길 56, Gyeongsangbuk-do (KR).
- (21) 국제출원번호: PCT/KR2020/018159 (72) 발명자: 허찬영 (**HEO, Chan Yeong**); 16850 경기도 용인시 수지구 성북2로 86, 103동 601호, Gyeonggi-do (KR). 남선영 (**NAM, Sun-Young**); 14027 경기도 안양시 만안구 삼덕로 57, 101동 1102호, Gyeonggi-do (KR). 정재현 (**JEONG, Jae Heon**); 13607 경기도 성남시 분당구 백현로 206, 417동 203호, Gyeonggi-do (KR). 최경민 (**CHOI, Kyungmin**); 08097 서울시 양천구 목동동로 50, 1208동 106호, Seoul (KR). 신동식 (**SHIN, Dong-Sik**); 04180 서울시 마포구 새창로8길 72, 210동 601호, Seoul (KR). 류언진 (**RYU, Un Jin**); 04310 서울시 용산구 청파로47길 100, 557호, Seoul (KR). 김성수 (**KIM, Seong-soo**); 26406 강원도 원주시 모란1길 51, 103동 1202호, Gangwon-do (KR). 김원일 (**KIM, Wonil**); 39372 경상북도 구미시 1공단로5길 56, Gyeongsangbuk-do (KR). 박재진 (**PARK, Jaejin**); 39345 경상북도 구미시 광평길 31, 208호, Gyeongsangbuk-do (KR). 서민기 (**SEO, Mingi**);
- (22) 국제출원일: 2020년 12월 11일 (11.12.2020)
- (25) 출원언어: 한국어
- (26) 공개언어: 한국어
- (30) 우선권정보:  
10-2019-0167194 2019년 12월 13일 (13.12.2019)KR  
10-2020-0172690 2020년 12월 10일 (10.12.2020)KR
- (71) 출원인: 서울대학교병원 (**SEOUL NATIONAL UNIVERSITY HOSPITAL**) [KR/KR]; 03080 서울시 종로구 대학로 101, Seoul (KR). 숙명여자대학교산학협력단 (**SOOKMYUNG WOMEN'S UNIVERSITY INDUSTRY-ACADEMIC COOPERATION FOUNDATION**) [KR/KR]; 04310 서울시 용산구 청파로47길 100, Seoul (KR). 주식회사 원바이오젠 (**WONBIOGEN**

(54) Title: COMPOSITION FOR WOUND HEALING, CONTAINING METAL-ORGANIC FRAMEWORK

(54) 발명의 명칭: 금속-유기 골격체를 포함하는 상처 치유용 조성물

[도.3a]



(57) Abstract: The present invention relates to: a composition for wound healing, containing a metal-organic framework (MOF) as an active ingredient; and a wound dressing material comprising a hydrophilic superabsorbent polymer comprising the MOF, and the composition and the wound dressing material have a wound healing ability, specifically, the excellent effect of healing a wound by promoting fibroblast movement, do not significantly differ from a control group with respect to cytotoxicity, thereby exhibiting excellent safety when applied to a wound site, and have the excellent effect of having a wound recovery rate high enough to be checked with the naked eye over time.

(57) 요약서: 본 발명은 금속-유기 골격체(metal-organic framework, MOF)를 유효성분으로 포함하는 상처 치유용 조성물 및 상기 금속-유기 골격체를 포함하는 친수성 고흡수성 고분자를 포함하는 창상 피복재에 관한 것으로, 상기 조성물 및 창상 피복재는 상처 치유능, 구체적으로 섬유아세포 이동을 촉진시켜 상처를 치유하는 우수한 효과가 있고, 세포 독성에 있어 대조군과 유의미한 차이가 없어 창상 부위에 적용 시 우수한 안전성을 가지며, 시간이 경과함에 따라 육안으로 확인할 수 있을 정도로 높은 창상 회복률을 가지는 우수한 효과가 있다.

[다음 쪽 계속]

39904 경상북도 칠곡군 왜관읍 구상길 180, 104동 802호, Gyeongsangbuk-do (KR).

(74) 대리인: 최우성 (CHOI, Woo-sung); 03151 서울시 종로구 종로5길 58 석탄회관빌딩 10층, 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, IT, 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, SE, SG, SK, SL, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, WS, ZA, ZM, ZW.

(84) 지정국 (별도의 표시가 없는 한, 가능한 모든 종류의 국내 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:

— 국제조사보고서 없이 공개하며 보고서 접수 후 이를 별도 공개함 (규칙 48.2(g))

## 명세서

### 발명의 명칭: 금속-유기 골격체를 포함하는 상처 치유용 조성물

#### 기술분야

- [1] 본 명세서에는 금속-유기 골격체(metal-organic framework, MOF)를 유효성분으로 포함하는 상처 치유용 조성물 및 상기 금속-유기 골격체를 포함하는 친수성 고흡수성 고분자를 포함하는 창상 피복재가 개시된다.
- [2] [이 발명을 지원한 국가연구개발사업]
- [3] 본 연구는 중소벤처기업부의 기술개발사업[S2737226]의 지원에 의한 연구임.

#### 배경기술

- [4] 피부는 표피, 진피, 피하지방 등 크게 3개의 층으로 구성되어 있으며, 각층의 피부 조직은 피부의 여러 기능을 담당하는 다양한 세포들과 이를 둘러싼 물질들로 구성되어 있다. 피부가 손상을 입었을 경우 손상부위가 세균과 외부의 독소에 의해 침입을 받게 되고, 이에 대한 피부의 방어기능으로 염증이 유발되기도 한다.
- [5] 창상 치유(wound healing)는 손상된 피부에 대한 조직의 반응으로 조직회복 과정으로 화학주성, 세포의 분화 및 복제, 지질 단백질의 합성, 혈관생성 등을 포함하는 복잡한 생물학적 과정이다.
- [6] 손상된 피부에 대한 조직 회복과정은 세포의 증식과 함께 손상된 피부부위를 회복시키기 위한 세포 이동과정이 복합적으로 작용한다. 즉 손상된 피부조직을 복구하기 위해 피부 세포 생성이 활발해지고 새롭게 생성된 세포를 손상된 부위로 이동시켜 새로운 피부조직을 형성하게 하는 과정을 거친다. 따라서 창상 치유를 위해서는 피부 세포의 증식을 촉진하고, 생성된 피부 세포가 손상된 피부 부위로 이동되는 것을 조절하는 작용을 담당하는 약물의 사용이 필수적이다.
- [7] 한편, 상처의 치료를 신속하게 하고 이차적인 각종 부작용을 최소화하기 위해서는 적절한 피복재 또는 드레싱을 이용한 상처 치료가 필수적이다. 화상, 외상, 창상, 욕창 등과 같은 피부 상처의 종래 치료 방법으로는 창상에 소독약을 도포하고, 거즈, 솜과 같은 흡수성 재료를 이용하여 창상 부위를 덮어 창상에서 발생하는 삼출액을 흡수하여 상처 부위를 건조시키는 방법으로 치료하였으나, 근래 연구 결과로는 창상 부위에 적당한 습윤환경이 유지되는 것이 오히려 창상 치료에 효과적임이 밝혀지면서 다양한 형태, 재료의 창상 피복재들이 개발되어 시판되고 있다.
- [8] 이러한 배경 하에, 본 발명자들은 우수한 상처 치유 효과를 보이면서 동시에 창상 피복재로 제조 가능한 물질에 관하여 연구를 수행하여, 본 발명을 완성하였다.
- [9] [선행기술문헌]
- [10] [특허문헌]

- [11] (특허문헌 1) KR 10-2019-0072333 A
- [12] (특허문헌 2) KR 10-2019-0083593 A
- [13] (특허문헌 3) KR 10-2010-0023073 A

## 발명의 상세한 설명

### 기술적 과제

- [14] 일 측면에서, 본 발명의 목적은 금속-유기 골격체(metal-organic framework, MOF)를 유효성분으로 포함하는 상처 치유용 조성물을 제공하는 것이다.
- [15] 다른 측면에서, 본 발명의 목적은, 금속-유기 골격체를 포함하는 친수성 고흡수성 고분자를 포함하는 창상 피복재를 제공하는 것이다.

### 기술적 해결방법

- [16] 일 측면에서, 본 발명은, 금속-유기 골격체(metal-organic framework, MOF)를 유효성분으로 포함하는 상처 치유용 조성물을 제공한다.
- [17] 다른 측면에서, 본 발명은, 금속-유기 골격체를 포함하는 친수성 고흡수성 고분자를 포함하는 창상 피복재를 제공한다.

### 발명의 효과

- [18] 본 발명은, 금속-유기 골격체(MOF)를 포함하는 조성물에 관한 것으로, 상처 치유능, 구체적으로 섬유아세포 이동을 촉진시켜 상처를 치유하는 우수한 효과가 있고, 세포 독성에 있어 대조군과 유의미한 차이가 없어 창상 부위에 적용 시 우수한 안전성을 가지며, 상기 금속-유기 골격체를 포함하는 친수성 고흡수성 고분자를 포함하는 창상 피복재의 경우 시간이 경과함에 따라 육안으로 확인할 수 있을 정도로 우수한 창상 회복률을 가지는 효과가 있다.

### 도면의 간단한 설명

- [19] 도 1은 본 발명의 일 실시예에 따른, 금속-유기 골격체가 처리된 섬유아세포의 세포 독성 실험 결과를 나타낸 그래프이다. x축은 24, 48, 72 시간별 처리된 금속-유기 골격체의 농도(대조군(Control), 0.1, 1 및 10  $\mu\text{g/ml}$ )를, y축은 섬유아세포 생존율을 나타낸다.
- [20] 도 2a 및 도 2b는 본 발명의 일 실시예에 따른, 금속-유기 골격체를 스크래치가 생성된 마우스 섬유아세포에 처리하였을 때 금속-유기 골격체의 상처 치유능을 나타낸 도로서, 도 2a는 상기 상처 치유능을 시간에 따른 섬유아세포의 이동을 촬영한 사진이고, 도 2b는 상기 섬유아세포의 이동 면적을 비교한 그래프이다. 도 2b의 그래프의 x축은 5, 10, 20 시간별 처리된 금속-유기 골격체의 농도(대조군(Control), 1, 10 및 100  $\text{ng/ml}$  농도)이고, y축은 섬유아세포의 이동 면적(%)을 나타내며, 섬유아세포의 이동 면적 값이 높을수록 우수한 상처 치유능이 있다.
- [21] 도 3a 및 3b는 본 발명의 일 실시예에 따른, 금속-유기 골격체가 분산된 하이드로젤(대조군(Control), 0 중량%, 0.2 중량% 함량)을 등 부위에 창상이 만들어진 백서에 드레싱한 후 0, 3, 7, 10 및 14 일이 경과하였을 때의 사진(도

3a)과 상처 구축 면적을 비교한 그래프(도 3b)이다. 도 3b의 그래프의 x축은 상기 드레싱 이후 경과된 시간(일)을, y축은 상처 구축(contracture) 면적(%)을 나타내며, 상처 구축 면적이 낮을수록 우수한 상처 치유능이 있다.

### 발명의 실시를 위한 형태

- [22] 이하, 본 발명을 상세하게 설명한다.
- [23] 본 발명의 일 측면에 있어서, 용어 "금속-유기 골격체(metal-organic framework, MOF)"는 금속 클러스터와 유기 링커(organic linker, 또는 유기 다리 리간드(organic bridging ligands))가 배위결합에 의해 연결되어 3차원적인 구조를 형성하는 다공성 물질을 의미하며, 금속 이온과 유기 리간드의 선택에 따라 다양한 MOF를 만들 수 있다. 상기 MOF는 구조 내에 빈 공간이 존재하는 다공성인 특징이 있으며, MOF를 이루는 금속 이온 및 유기 리간드의 종류와 결합 방식에 따라 기공의 크기, 기공도, 3차원 구조, 표면적 등이 다양하게 설계될 수 있다. 이러한 다공성으로 인해 MOF는 매우 표면적이 넓은 뿐만 아니라 열려 있는 기공 구조를 가지고 있기 때문에 기존에 알려진 다른 다공성 물질에 비해 대량의 분자 또는 용매 등의 이동이 가능하며, 촉매나 가스 저장체로 사용될 경우 활성자리(active site)가 많아 효율의 극대화를 가져 올 수 있다는 장점이 있다. 또한, 상기 MOF는 높은 온도에서 변형이 쉽게 일어나지 않으며 단단한 골격을 가지고 있어 화학적 안정성 및 열 안정성이 우수하다.
- [24]
- [25] 일 측면에서, 본 발명은 금속-유기 골격체(metal-organic framework, MOF)를 유효성분으로 포함하는 상처 치유용 조성물을 제공한다.
- [26] 본 발명의 일 측면에 있어서, 상기 금속-유기 골격체는 Al 및 Zr로 이루어진 군으로부터 선택되는 1종 이상의 금속 이온과,  
 4,4'-비페닐디카르복실산(4,4'-biphenyldicarboxylic acid),  
 벤젠-1,4-디카르복실산(benzene-1,4-dicarboxylic acid),  
 9,10-안트라센디카르복실산(9,10-anthracenedicarboxylic acid),  
 비페닐-3,3,5,5'-테트라카르복실산(biphenyl-3,3,5,5'-tetracarboxylic acid),  
 비페닐-3,4,5-트리카르복실산(biphenyl-3,4,5-tricarboxylic acid),  
 5-브로모이소프탈산(5-bromoisophthalic acid),  
 5-시아노-1,3-벤젠디카르복실산(5-cyano-1,3-benzenedicarboxylic acid),  
 2,2-디아미노-4,4'-스틸벤디카르복실산(2,2-diamino-4,4'-stilbenedicarboxylic acid),  
 2,5-디아미노테레프탈산(2,5-diaminoterephthalic acid),  
 1,1,2,2-테트라(4-카르복실페닐)에틸렌(1,1,2,2-tetra(4-carboxylphenyl)ethylene),  
 2,5-디하이드록시테레프탈산(2,5-dihydroxyterephthalic acid),  
 2,2-디니트로-4,4'-스틸벤디카르복실산(2,2-dinitro-4,4'-stilbenedicarboxylic acid),  
 5-에티닐-1,3-벤젠디카르복실산(5-ethynyl-1,3-benzenedicarboxylic acid),  
 2-하이드록시테레프탈산(2-hydroxyterephthalic acid),

2,6-나프탈렌디카르복실산(2,6-naphthalenedicarboxylic acid),  
 1,2,4,5-테트라키스(4-카르복시페닐)벤젠(1,2,4,5-tetrakis(4-carboxyphenyl)benzene),  
 4,4,4"-s-트리아진-2,4,6-트리일-트리벤조산(4,4,4"-s-triazine-2,4,6-triyl-tribenzoic acid),  
 1,3,5-트리카르복시벤젠(1,3,5-tricarboxybenzene),  
 1,4,7,10-테트라아자시클로도데칸-N,N',N'',N'''-테트라아세트산(1,4,7,10-tetraazacyclododecane-N,N',N'',N'''-tetraacetic acid),  
 1,3,5-트리스(4-카르복시[1,1'-비페닐]-4-일)벤젠(1,3,5-tris(4-carboxy[1,1'-비페닐]-4-yl)benzene),  
 1,3,5-트리스(4-카르복시페닐)벤젠(1,3,5-tris(4-carboxyphenyl)benzene),  
 1,3,5-트리스카르복시페닐에틸렌벤젠(1,3,5-triscarboxyphenylethynylbenzene)으로 이루어진 군으로부터 선택되는 1종 이상의 유기 리간드포함할 수 있다.  
 구체적으로, 상기 금속-유기 골격체는 MOF-808 ( $Zr_6O_4(OH)_4(BTC)_2(HCOO)_6$ ), MOF-801( $Zr_6O_4(OH)_4(\text{fumarate})_6$ ),  $Zr_6O_6(BDC)_6$ ,  $Zr_6O_6(NH_2-BDC)_6$ ,  $Zr_6O_6(OH)_4(BPDC)_6$ ,  $Al_3O(OH)(H_2O)_2(BDC-NH_2)_3$  및  $Al(OH)(BDC)$  일 수 있고, 보다 구체적으로 MOF-808 ( $Zr_6O_4(OH)_4(BTC)_2(HCOO)_6$ )일 수 있으나, 피부의 상처 부위에 처리 시 안전성이 보장되고 상처 치유 용도로 사용될 수 있으며 나아가 창상 피복재의 유효성분으로 포함하기에 안전성, 안정성 및 상처 치유능이 있는 금속-유기 골격체라면 그 종류는 제한되지 않는다.

[27] 본 발명의 일 측면에 있어서, 상기 금속-유기 골격체는 피부 세포 이동을 촉진시킬 수 있다. 또한, 본 발명의 일 측면에 있어서, 상기 금속-유기 골격체를 포함하는 조성물은 피부 세포 이동을 촉진시킬 수 있다. 상처 치유 과정의 경우 세포 증식(proliferation) 및 이동(migration)이 중요한데, 상기 금속-유기 골격체는 세포의 이동을 촉진함으로써 상처 치유 효과를 향상시킬 수 있다. 구체적으로 상기 피부 세포는 피부 섬유아세포일 수 있으나, 이에 제한되지 않는다. 본 발명의 일 실시예에 따르면, 스크래치가 생성된 섬유아세포에 금속-유기 골격체를 처리 시, 시간이 경과할수록 그리고 금속-유기 골격체의 농도가 높을수록 대조군에 비하여 섬유아세포의 이동이 빠름을 확인하였는바, 상기 금속-유기 골격체를 포함하는 조성물은 섬유아세포 이동 촉진에 따른 우수한 상처 치유 효과가 있음을 확인하였다(실험예 2 및 도 2a 및 2b).

[28] 본 발명의 일 측면에 있어서, 상기 금속-유기 골격체는 0.001 내지 10  $\mu\text{g/ml}$  일 수 있다. 구체적으로, 상기 금속-유기 골격체는 0.001  $\mu\text{g/ml}$  이상, 0.005  $\mu\text{g/ml}$  이상, 0.01  $\mu\text{g/ml}$  이상, 0.02  $\mu\text{g/ml}$  이상, 0.03  $\mu\text{g/ml}$  이상, 0.04  $\mu\text{g/ml}$  이상, 0.05  $\mu\text{g/ml}$  이상, 0.06  $\mu\text{g/ml}$  이상, 0.07  $\mu\text{g/ml}$  이상, 0.08  $\mu\text{g/ml}$  이상, 0.09  $\mu\text{g/ml}$  이상, 0.1  $\mu\text{g/ml}$  이상, 0.11  $\mu\text{g/ml}$  이상, 0.12  $\mu\text{g/ml}$  이상, 0.13  $\mu\text{g/ml}$  이상, 0.14  $\mu\text{g/ml}$  이상, 0.15  $\mu\text{g/ml}$  이상, 0.16  $\mu\text{g/ml}$  이상, 0.17  $\mu\text{g/ml}$  이상, 0.18  $\mu\text{g/ml}$  이상, 0.19  $\mu\text{g/ml}$  이상, 0.2  $\mu\text{g/ml}$  이상, 0.3  $\mu\text{g/ml}$  이상, 0.4  $\mu\text{g/ml}$  이상, 0.5  $\mu\text{g/ml}$  이상, 0.6  $\mu\text{g/ml}$  이상, 0.7  $\mu\text{g/ml}$  이상, 0.8  $\mu\text{g/ml}$  이상, 0.9  $\mu\text{g/ml}$  이상, 1  $\mu\text{g/ml}$  이상, 2  $\mu\text{g/ml}$  이상, 4  $\mu\text{g/ml}$  이상, 6  $\mu\text{g/ml}$  이상, 8  $\mu\text{g/ml}$  이상 또는 10  $\mu\text{g/ml}$  이상일 수 있고, 상기

금속-유기 골격체는 10  $\mu\text{g/ml}$  이하, 8  $\mu\text{g/ml}$  이하, 6  $\mu\text{g/ml}$  이하, 4  $\mu\text{g/ml}$  이하, 2  $\mu\text{g/ml}$  이하, 1  $\mu\text{g/ml}$  이하, 0.9  $\mu\text{g/ml}$  이하, 0.8  $\mu\text{g/ml}$  이하, 0.7  $\mu\text{g/ml}$  이하, 0.6  $\mu\text{g/ml}$  이하, 0.5  $\mu\text{g/ml}$  이하, 0.4  $\mu\text{g/ml}$  이하, 0.3  $\mu\text{g/ml}$  이하, 0.2  $\mu\text{g/ml}$  이하, 0.19  $\mu\text{g/ml}$  이하, 0.18  $\mu\text{g/ml}$  이하, 0.17  $\mu\text{g/ml}$  이하, 0.16  $\mu\text{g/ml}$  이하, 0.15  $\mu\text{g/ml}$  이하, 0.14  $\mu\text{g/ml}$  이하, 0.13  $\mu\text{g/ml}$  이하, 0.12  $\mu\text{g/ml}$  이하, 0.11  $\mu\text{g/ml}$  이하, 0.1  $\mu\text{g/ml}$  이하, 0.09  $\mu\text{g/ml}$  이하, 0.08  $\mu\text{g/ml}$  이하, 0.07  $\mu\text{g/ml}$  이하, 0.06  $\mu\text{g/ml}$  이하, 0.05  $\mu\text{g/ml}$  이하, 0.04  $\mu\text{g/ml}$  이하, 0.03  $\mu\text{g/ml}$  이하, 0.02  $\mu\text{g/ml}$  이하, 0.01  $\mu\text{g/ml}$  이하, 0.005  $\mu\text{g/ml}$  이하 또는 0.001  $\mu\text{g/ml}$  이하일 수 있으나, 피부의 상처 부위에 처리 시 세포 독성이 안전성이 보장될 정도이고 상처 치유 용도로 사용될 수 있으며 나아가 창상 피복재의 유효성분으로 포함하기에 안전성, 안정성 및 상처 치유능이 있을 정도의 농도라면 이에 제한되지 않는다.

[29] 본 발명의 일 측면에 있어서, 상기 금속-유기 골격체는 조성물 총 중량을 기준으로 0.01 내지 10 중량%로 포함될 수 있다. 구체적으로, 상기 금속-유기 골격체는 조성물 총 중량을 기준으로 0.01 중량% 이상, 0.05 중량% 이상, 0.1 중량% 이상, 0.11 중량% 이상, 0.12 중량% 이상, 0.13 중량% 이상, 0.14 중량% 이상, 0.15 중량% 이상, 0.16 중량% 이상, 0.17 중량% 이상, 0.18 중량% 이상, 0.19 중량% 이상, 0.2 중량% 이상, 0.25 중량% 이상, 0.3 중량% 이상, 0.35 중량% 이상, 0.4 중량% 이상, 0.45 중량% 이상, 0.5 중량% 이상, 0.55 중량% 이상, 0.6 중량% 이상, 0.65 중량% 이상, 0.7 중량% 이상, 0.71 중량% 이상, 0.72 중량% 이상, 0.73 중량% 이상, 0.74 중량% 이상, 0.75 중량% 이상, 0.76 중량% 이상, 0.77 중량% 이상, 0.78 중량% 이상, 0.79 중량% 이상, 0.8 중량% 이상, 0.85 중량% 이상, 0.9 중량% 이상, 0.95 중량% 이상, 1 중량% 이상, 5 중량% 이상 또는 10 중량% 이상으로 포함될 수 있고, 상기 금속-유기 골격체는 조성물 총 중량을 기준으로 10 중량% 이하, 5 중량% 이하, 1 중량% 이하, 0.95 중량% 이하, 0.9 중량% 이하, 0.89 중량% 이하, 0.88 중량% 이하, 0.87 중량% 이하, 0.86 중량% 이하, 0.85 중량% 이하, 0.84 중량% 이하, 0.83 중량% 이하, 0.82 중량% 이하, 0.81 중량% 이하, 0.8 중량% 이하, 0.75 중량% 이하, 0.7 중량% 이하, 0.65 중량% 이하, 0.6 중량% 이하, 0.55 중량% 이하, 0.5 중량% 이하, 0.45 중량% 이하, 0.4 중량% 이하, 0.35 중량% 이하, 0.3 중량% 이하, 0.29 중량% 이하, 0.28 중량% 이하, 0.27 중량% 이하, 0.26 중량% 이하, 0.25 중량% 이하, 0.24 중량% 이하, 0.23 중량% 이하, 0.22 중량% 이하, 0.21 중량% 이하, 0.2 중량% 이하, 0.15 중량% 이하, 0.1 중량% 이하, 0.05 중량% 이하 또는 0.01 중량%로 포함될 수 있으나, 피부의 상처 부위에 처리 시 세포 독성이 안전성이 보장될 정도이고 상처 치유 용도로 사용될 수 있으며 나아가 창상 피복재의 유효성분으로 포함하기에 안전성, 안정성 및 상처 치유능이 있을 정도의 함량이라면 이에 제한되지 않는다.

[30] 본 발명의 일 측면에 있어서, 상처는 생체가 손상된 것을 모두 아우르는 의미로서, 생체가 손상된 상태를 말하는 것으로서, 창상이라고도 한다. 상기 상처는 창상, 비-치유 외상성 상처, 방사선조사에 의한 조직의 파괴, 찰과상,

열상, 결출상, 관통상, 총상, 절상, 화상, 동상, 피부궤양, 피부건조, 피부각화증, 갈라짐, 터짐, 피부염, 수술상 또는 혈관질환 상처, 타박상, 각막창상, 욕창, 와창, 만성궤양, 수술 후 봉합부위, 척추상해성 상처, 부인과적 상처, 화학적 상처 및 여드름으로 구성되는 군에서 선택되는 어느 하나 이상일 수 있으나, 이에 제한되지 않는다. 또한, 본 발명의 일 측면에 있어서 상처와 창상은 상호 교환적으로 사용될 수 있다. 본 발명의 일 실시예에 따르면, 피부 전 층에 창상이 유발된 백서의 등 부위에 본 발명의 일 측면에 따른 금속-유기 골격체를 포함하는 피복재로 드레싱한 경우, 시간이 경과함에 따라 창상이 치유되는바, 본 발명의 일 실시예에 따른 금속-유기 골격체를 포함하는 조성물은 창상 치유능을 가짐으로써 고기능성 창상 치료 또는 상처 치유용 피복재로서 활용이 가능함을 확인하였다(실험예 3 및 도 3).

- [31] 본 발명의 일 측면에 있어서, 상기 조성물은 피부 외용제 조성물일 수 있고, 액상, 크림상, 페이스트상 또는 고체상일 수 있다.
- [32] 본 발명의 일 측면에 있어서, 상기 조성물은 약학적 조성물 또는 화장품 조성물일 수 있다.
- [33] 본 발명의 일 측면에 있어서, 상기 약학적 조성물은 상처 치유 또는 치료용 조성물일 수 있다.
- [34] 상기 약학적 조성물은 국소 적용에 적합한 모든 제형으로 제공될 수 있다. 예를 들면, 피부 외용 용액제, 현탁제, 유액제, 겔, 패취 또는 분무제일 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다. 상기 제형은 당해 분야의 통상적인 방법에 따라 용이하게 제조될 수 있으며, 계면 활성제, 부형제, 수화제, 유화 촉진제, 현탁제, 삼투압 조절을 위한 염 또는 완충제, 착색제, 향신료, 안정화제, 방부제, 보존제 또는 기타 상용하는 보조제를 적당히 사용할 수 있다.
- [35] 상기 약학적 조성물에는 상기 성분 외에 필요에 따라 약학적으로 허용 가능한 담체, 부형제 또는 희석제를 더욱 포함할 수 있다. 상기 약학적으로 허용 가능한 담체, 부형제 또는 희석제는 본 발명의 효과를 해하지 않는 한 제한되지 않으며, 예를 들어 충전제, 증량제, 결합제, 습윤제, 봉해제, 계면활성제, 윤활제, 감미제, 방향제, 보존제 등을 포함할 수 있다.
- [36] 상기 약학적으로 허용 가능한 담체, 부형제 또는 희석제의 대표적인 예로는, 락토즈, 덱스트로스, 슈크로스, 솔비톨, 만니톨, 자일리톨, 말티톨, 전분, 젤라틴, 글리세린, 아카시아 고무, 알지네이트, 칼슘포스페이트, 칼슘카보네이트, 칼슘실리케이트, 셀룰로즈, 메틸 셀룰로즈, 미정질 셀룰로즈, 폴리비닐 피롤리돈, 물, 메틸히드록시벤조에이트, 프로필히드록시벤조에이트, 탈크, 마그네슘 스테아레이트, 광물유, 프로필렌글리콜, 폴리에틸렌글리콜, 식물성 오일, 주사가능한 에스테르, 위텝솔, 마크로골, 트윈 61, 카카오지, 라우리지 등을 들 수 있다.
- [37] 또한, 본 발명의 일 측면에 있어서, 금속-유기 골격체를 의약외품으로 사용하는 경우, 추가로 동일 또는 유사한 기능을 나타내는 유효성분을 1종 이상 함유할 수

있다. 예컨대, 공지의 상처 치유 성분을 포함할 수 있다. 추가 성분은 전체 조성물 중량에 대하여 0.0001 중량% 내지 10 중량%로 포함될 수 있을 것이며, 상기 함량 범위는 피부 안전성, 본 발명의 일 측면에 따른 금속-유기 골격체의 제형화 시의 용이성 등의 요건에 따라 조절될 수 있을 것이다.

- [38] 본 발명의 일 실시예에 따른 약학적 조성물의 유효성분은 대상의 연령, 성별, 체중, 병리 상태 및 그 심각도, 투여 경로 또는 처방자의 판단에 따라 달라질 것이다. 이러한 인자에 기초한 적용량 결정은 당업자의 수준 내에 있으며, 이의 1일 사용 용량은 예를 들어 0.1mg/kg/일 내지 5000 mg/kg/일, 보다 구체적으로는 50 mg/kg/일 내지 500 mg/kg/일이 될 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다.
- [39] 본 발명의 일 측면에 있어서, 상기 화장료 조성물은 상처 완화 또는 회복용 조성물일 수 있다.
- [40] 상기 화장료 조성물은 국소 적용에 적합한 모든 제형으로 제공될 수 있다. 예를 들면, 용액, 수상에 유상을 분산시켜 얻은 에멀전, 유상에 수상을 분산시켜 얻은 에멀전, 현탁액, 고체, 겔, 분말, 페이스트, 포말(foam) 또는 에어로졸 조성물의 제형으로 제공될 수 있다. 이러한 제형의 조성물은 당해 분야의 통상적인 방법에 따라 제조될 수 있다.
- [41] 상기 화장료 조성물은 상기한 물질 이외에 주 효과를 손상시키지 않는 범위 내에서, 구체적으로는 주 효과에 상승 효과를 줄 수 있는 다른 성분들을 함유할 수 있다. 본 발명의 일 측면에 따른 화장료 조성물은 비타민, 고분자 펩티드, 고분자 다당 및 스펅고 지질로 이루어진 군에서 선택된 물질을 포함할 수 있다. 또한 본 발명의 일 측면에 따른 화장료 조성물은 보습제, 에몰리언트제, 계면활성제, 자외선 흡수제, 방부제, 살균제, 산화 방지제, pH 조정제, 유기 및 무기 안료, 향료, 냉감제 또는 제한(制汗)제를 포함할 수 있다. 상기 성분의 배합량은 본 발명의 목적 및 효과를 손상시키지 않는 범위 내에서 당업자가 용이하게 선정 가능하며, 그 배합량은 조성물 전체 중량을 기준으로 0.01 내지 5 중량%, 구체적으로 0.01 내지 3 중량%일 수 있다.
- [42] 본 발명의 일 측면에 있어서, 상기 조성물은 의약품 조성물일 수 있다. 또한, 구체적으로, 본 발명의 일 측면에 있어서, 상기 조성물은 금속-유기 골격체를 유효성분으로 포함하는 상처 치유용 의약품 조성물일 수 있다.
- [43] 상기 의약품 조성물에는 상기 성분 외에 필요에 따라 약학적으로 허용 가능한 담체, 부형제 또는 희석제를 더욱 포함할 수 있다. 상기 약학적으로 허용 가능한 담체, 부형제 또는 희석제는 본 발명의 효과를 해하지 않는 한 제한되지 않으며, 예를 들어 충전제, 증량제, 결합제, 습윤제, 붕해제, 계면활성제, 윤활제, 감미제, 방향제, 보존제 등을 포함할 수 있다.
- [44] 상기 약학적으로 허용 가능한 담체, 부형제 또는 희석제의 대표적인 예로는, 락토즈, 덱스트로스, 슈크로스, 솔비톨, 만니톨, 자일리톨, 말티톨, 전분, 젤라틴, 글리세린, 아카시아 고무, 알지네이트, 칼슘포스페이트, 칼슘카보네이트, 칼슘실리케이트, 셀룰로즈, 메틸 셀룰로즈, 미정질 셀룰로즈, 폴리비닐

피롤리돈, 물, 메틸히드록시벤조에이트, 프로필히드록시벤조에이트, 탈크, 마그네슘 스테아레이트, 광물유, 프로필렌글리콜, 폴리에틸렌글리콜, 식물성 오일, 주사가능한 에스테르, 위텡솔, 마크로골, 트윈 61, 카카오지, 라우리지 등을 들 수 있다.

[45] 또한, 본 발명의 일 측면에 따른 금속-유기 골격체를 의약외품으로 사용하는 경우, 추가로 동일 또는 유사한 기능을 나타내는 유효성분을 1종 이상 함유할 수 있다. 예컨대, 공지의 상처 치유 성분을 포함할 수 있을 것이다. 추가 성분은 전체 조성물 중량에 대하여 0.0001 중량% 내지 10 중량%로 포함될 수 있을 것이며, 상기 함량 범위는 피부 안전성, 본 발명의 일 측면에 따른 금속-유기 골격체의 제형화 시의 용이성 등의 요건에 따라 조절될 수 있을 것이다.

[46] 본 발명의 일 측면에 따른 의약외품 조성물은 소독 청결제, 샤워폼, 연고액, 물티슈, 코팅제 등을 예시할 수 있으나 이에 제한되는 것이 아니며, 의약외품의 제제화 방법, 용량, 이용방법, 구성성분 등은 기술분야에 공지된 통상의 기술로부터 적절히 선택될 수 있다.

[47]

[48] 다른 측면에서, 본 발명은 금속-유기 골격체(metal-organic framework, MOF)를 포함하는 친수성 고흡수성 고분자를 포함하는 창상 피복재를 제공한다. 상기 창상 피복재는 상처 치유용일 수 있다. 상기 금속-유기 골격체 및 상처에 대한 설명은 상술한 바와 같다.

[49] 본 발명의 일 측면에 있어서, 상기 친수성 고흡수성 고분자는 높은 흡수력을 나타내는 고흡수성 고분자(Super Absorbent Polymer, SAP) 중 친수성을 나타내는 고분자를 의미한다. 상기 고흡수성 고분자는 일반적으로 녹말, 폴리아크릴산, 폴리비닐알코올, 폴리에틸렌 옥시드 등의 수용성 고분자를 가교에 의해 물에 불용화하여 얻어지며, 분자 중의 수백 배의 물을 흡수할 수가 있다. 상기 고흡수성 고분자는 구체적으로 폴리아크릴산, 폴리비닐알콜, 젤라틴, 알지네이트 또는 키토산일 수 있으나, 이에 제한되지 않는다. 또한, 상기 친수성 고흡수성 고분자는 하이드로젤(hydrogel), 히알루론산, 폴리비닐 피롤리돈, 카르복시메틸 셀룰로오스, 하이드록시 에틸 셀룰로오스, 잔탄검 및 소듐히알루로네이트로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상일 수 있고, 구체적으로 하이드로젤일 수 있으나, 본 발명의 일 측면에 따른 금속-유기 골격체가 분산될 수 있고, 피부의 상처 부위에 드레싱하였을 때 안전성이 보장되고 상처 치유 효과를 보이며, 창상 피복재의 유효성분으로 포함하기에 안전성, 안정성 및 상처 치유능이 있을 정도의 친수성 고흡수성 고분자라면 그 종류는 제한되지 않는다.

[50] 본 발명의 일 실시예에 따르면, 피부 전 층에 창상이 유발된 백서의 등 부위에 본 발명의 일 측면에 따른 금속-유기 골격체가 분산된 하이드로젤을 포함하는 창상 피복재로 드레싱한 경우, 시간이 경과함에 따라 창상이 치유되는바, 본 발명의 일 실시예에 따른 금속-유기 골격체를 포함하는 친수성 고흡수성

고분자를 포함하는 창상 피복재는 우수한 상처 치유 또는 창상 치유 효과가 있음을 확인하였다(실험예 3 및 도 3).

- [51] 본 발명은 다른 관점에서, 상처 치유가 필요한 피험자에 금속-유기 골격체(metal-organic framework, MOF)를 포함하는 조성물을 투여 또는 도포하는 것을 포함하는 상처 치유 방법에 관한 것일 수 있다. 본 발명의 일 관점에 있어서, 상기 방법의 투여 또는 도포는 본 명세서에 기재된 투여 또는 도포 방법 및 투여 또는 도포 용량에 따라 수행될 수 있다.
- [52] 본 발명은 또 다른 관점에서, 상처 치유용 약학 조성물을 제조하기 위한 금속-유기 골격체(metal-organic framework, MOF)의 용도에 관한 것일 수 있다.
- [53] 본 발명은 또 다른 관점에서, 상처 치유용 화장품 조성물을 제조하기 위한 금속-유기 골격체(metal-organic framework, MOF)의 용도에 관한 것일 수 있다.
- [54] 본 발명은 또 다른 관점에서, 상처 치유용 의약품 조성물을 제조하기 위한 금속-유기 골격체(metal-organic framework, MOF)의 용도에 관한 것일 수 있다.
- [55] 본 발명은 또 다른 관점에서, 금속-유기 골격체(metal-organic framework, MOF)를 포함하는 조성물의 상처 치유 용도에 관한 것일 수 있다.
- [56] 본 발명은 또 다른 관점에서, 상처 치유 용도의 금속-유기 골격체(metal-organic framework, MOF)를 포함하는 조성물에 관한 것일 수 있다.
- [57] 본 발명은 또 다른 관점에서, 상처 치유가 필요한 피험자에 금속-유기 골격체(metal-organic framework, MOF)를 포함하는 친수성 고흡수성 고분자를 포함하는 창상 피복재를 드레싱하는 것을 포함하는 상처 치유 방법에 관한 것일 수 있다. 본 발명의 일 관점에 있어서, 상기 방법의 드레싱은 본 명세서에 기재된 드레싱 방법 및 드레싱 용량에 따라 수행될 수 있다.
- [58] 본 발명은 또 다른 관점에서, 창상 피복재를 제조하기 위한 금속-유기 골격체(metal-organic framework, MOF)를 포함하는 친수성 고흡수성 고분자를 포함하는 창상 피복재의 용도에 관한 것일 수 있다.
- [59] 본 발명은 또 다른 관점에서, 금속-유기 골격체(metal-organic framework, MOF)를 포함하는 친수성 고흡수성 고분자를 포함하는 창상 피복재의 상처 치유 용도에 관한 것일 수 있다.
- [60] 본 발명은 또 다른 관점에서, 상처 치유 용도의 금속-유기 골격체(metal-organic framework, MOF)를 포함하는 친수성 고흡수성 고분자를 포함하는 창상 피복재를 포함하는 조성물에 관한 것일 수 있다.
- [61]
- [62] 이하, 실시예 및 실험예를 들어 본 발명의 구성 및 효과를 보다 구체적으로 설명한다. 그러나 아래 실시예 및 실험예는 본 발명에 대한 이해를 돕기 위해 예시의 목적으로만 제공된 것일 뿐 본 발명의 범주 및 범위가 그에 의해 제한되는 것은 아니다.
- [63]
- [64] **[실시예 1] 금속-유기 골격체로 MOF-808 제조**

[65]

[66] 창상 치유용 조성물 및 창상 피복재의 유효성분으로 포함되는 금속-유기 골격체(metal-organic framework, MOF)로서 MOF-808을 제조하기 위해 하기와 같은 과정을 수행하였다.

[67] 구체적으로, 50 mL 유리바이알에 금속 부분인 0.485g (1.5 mmol)의  $ZrOCl_2 \cdot 8H_2O$ 을 11.25 mL의 *N,N'*-디메틸포름아미드(*N,N'*-dimethylformamide, DMF)에 녹인 후, 포름산 22.5 mL를 추가로 혼합하였다. 여기에, 트리메시산(trimesic acid) 0.105g (0.5 mmol)이 혼합되어 있는 11.25 mL의 DMF 용액을 혼합한 후, 130 °C에서 2일 동안 반응시켰다. 이후, 증류수와 아세톤으로 세척한 후 증류수에 옮겨 동결 건조하여, MOF-808을 제조하였다.

[68]

[69] [실시예 2] 창상 피복재 제조

[70]

[71] 상기 실시예 1에서 제조된 금속-유기 골격체인 MOF-808를 포함하는 창상 피복재를 제조하기 위해 하기와 같은 과정을 수행하였다.

[72] 친수성 고흡수성 고분자로 하이드로젤(시그마 알드리치社, Poly(acrylic acid) 306223)을 필요로 하는 점도에 맞게 초순수에 500 ml 총 중량을 기준으로 0.1 내지 10 중량%로 녹였다. 완전히 녹인 고분자 용액에 상기 실시예 1에서 제조된 MOF-808을 0.1중량% 만큼 넣고, 초음파 분산기(호모게나이저)(CAT社, X1740)에 2,500 rpm 내지 10,000 rpm의 속도로 1 시간 동안 분산시킨 후, 기계식 교반기(machinical stirrer)(대한과학, HT-120DX)에 용액을 옮긴 후, pH 조절제로 트리에탄올아민(KPX 社) 0.1 중량%를 드롭핑하면서 500 rpm 내지 1,000 rpm의 속도로 1 시간 동안 교반하여 MOF-808을 포함하는 하이드로젤을 제조하였다.

[73]

[74] [실험예 1] 금속-유기 골격체(MOF)의 세포 독성 확인

[75]

[76] 상기 실시예 1에서 제조된 금속-유기 골격체인 MOF-808의 세포에 미치는 독성 정도와 상처 치유용 조성물의 유효성분으로서의 적합성을 확인하기 위해 하기와 같은 실험을 수행하였다. 실험 방법은 ISO 10993 biological evaluation of medical devices- Part 5: test for in vitro cytotoxicity, test on extracts에 제시된 방법을 활용하였으며, 이 때 사용된 세포주는 마우스 섬유아세포(NIH 3T3, ATCC)이다.

[77]

세포 독성 평가는 10% 소태혈청(fetal bovine serum)(Gibco, Certified FBS)을 포함한 DMEM 배양액(Gibco, DMEM, powder, high glucose)을 사용하여 상기 마우스 섬유아세포를 3 내지 4차 계대 배양한 후 사용하였다. 상기 계대 배양된 세포를  $1 \times 10^5$  개의 농도로 96 웰 플레이트(well plate)에 분주하여 DMEM 배양액으로 단층 배양한 후, 상기 배양액을 제거하고 여기에 상기 실시예 1에서 제조된 MOF-808을 각각 0.1, 1 및 10  $\mu\text{g/ml}$  농도로 처리하였다. 이 때, 대조군에는 아무 것도 처리하지 않고 DMEM 배양액만 처리하였다. 그런 다음, 각각의

섬유아세포를 5% CO<sub>2</sub>, 37 °C 배양기에서 24, 48, 72 시간 동안 배양한 후 현미경(OLYMPUS, CKX53 Inverted Microscope)으로 관찰하고, MTT assay를 통해 세포의 생존율을 측정하였으며, 그 결과는 도 1과 같다.

- [78] 도 1에 나타난 바와 같이, 24, 48 및 72 시간 동안의 실험에서 0.1 내지 10 µg/ml 농도의 MOF-808이 처리된 섬유아세포는 대조군에 상응할 정도의 세포 생존율을 보였다. 구체적으로, 24, 48 및 72 시간 동안 0.1 및 1 µg/ml 농도에서의 세포 생존율을 대조군과 유사하거나 우수하였다. 또한, 10 µg/ml 농도에서의 48 및 72 시간 동안 세포 생존율은 대조군의 약 87.9%, 88.5%에 해당하는 세포 생존율을 보였다. 특히, 대조군과 비교할 때 0.1 µg/mL의 농도 이하의 MOF-808이 처리된 섬유아세포에서는 약 100% 정도로 세포 생존율이 우수하게 유지되고 있음을 알 수 있었다.
- [79] 이를 통해, 본 발명의 일 실시예에 따른 금속-유기 골격체를 포함하는 조성물은 대조군과 비교할 때 세포 독성에 있어 유의미한 차이가 없음을 알 수 있다. 이 수치는 식약청의 창상 치료제 제품허가기준 세포독성규격(ISO 10993-5 세포독성시험(용출법)에 의한 평가에서 Grade 2, 세포가 50% 이상으로 생존하고 세포 용혈 및 세포간 빈 공간이 넓지 않은 경우에는 적합)을 만족하는 Grade 1(세포생존율 80% 이상)에 해당하므로 본 발명의 일 측면에 따른 금속-유기 골격체를 포함하는 조성물은 창상 부위에 적용 시 우수한 안전성을 가진다.

[80]

[81] **[실험예 2] MOF의 상처 치유능 평가 (Migration assay)**

[82]

[83] 상기 실시예 1에서 제조된 금속-유기 골격체인 MOF-808의 상처 치유능 평가를 위해 생체 외 스크래치 상처 분석(*in vitro* scratch wound assay) 실험을 하기와 같이 수행하였다.

[84] 먼저, 6 웰 플레이트(well plate)에 상기 실시예 1의 마우스 섬유아세포와 동일한 섬유아세포를 5x10<sup>6</sup> 개의 농도로 분주하고 DMEM 배양액(Gibco, DMEM, powder, high glucose)으로 단층 배양한 후, 100% 융합(confluent) 상태에서 스크래치를 생성하고 부유 세포들을 제거하였다. 그런 다음, 상기 실시예 1의 MOF-808의 유효성을 확인하기 위해 MOF-808을 1, 10 및 100 ng/ml의 농도로 무혈청(serum free) DMEM 배양액에 분산시켜 처리한 후 지정 시간(0, 5, 10, 20시간)을 기준으로 현미경(OLYMPUS, CKX53 Inverted Microscope)으로 세포를 관찰하고, Image J(NIH)를 통해 면적을 계산하였으며, 그 결과는 도 2a 및 2b와 같다. 이 때, 대조군에는 아무 것도 처리하지 않은 무혈청 DMEM 배양액을 처리하였다.

[85] 도 2a 및 2b에 나타난 바와 같이, 대조군에 비하여 1, 10 및 100 ng/ml 농도의 MOF-808이 처리된 실험군은 높은 상처 치유능을 보였다. 이는, MOF-808의 유무에 기인한 것으로, 시간에 따른 섬유아세포의 이동을 측정한 결과, 시간이 경과할수록 그리고 MOF-808의 농도가 높을수록, 즉 100 ng/ml 농도의

실험군에서 섬유아세포의 이동이 빠른 것을 확인하였다.

[86] 이를 통해, 본 발명의 일 실시예에 따른 금속-유기 골격체를 포함하는 조성물은 우수한 상처 치유능이 있으며, 이는 섬유아세포 이동 촉진에 따른 상처 치유능인바, 본 발명의 일 측면에 따른 금속-유기 골격체를 포함하는 조성물은 시간이 경과할수록 우수한 상처 치유 효과를 가진다.

[87]

[88] [실험예 3] MOF를 포함하는 창상 피복재의 동물 모델에서의 상처 수복능 평가

[89]

[90] 상기 실시예 1에서 제조된 금속-유기 골격체인 MOF-808의 동물 모델에서의 상처 치유능 평가 및 창상 피복재로서의 효능을 확인하기 위하여, 상기 실시예 2에서 제조된 창상 피복재, 즉 MOF-808을 포함하는 창상 피복재를 이용하여 하기와 같은 동물 실험을 수행하였다. 본 동물 실험은 4주령의 암컷(240g 내지 270g) Sprague-Dawley 종 백서를 동물 모델로 이용하였다.

[91] 구체적으로, 실험을 진행하기 전 일주일간 실험실 환경에 적응시키기 위해 20 내지 24°C, 40 내지 60% 습도에서 12시간 주기로 명암이 자동으로 조절되는 환경에서 백서를 사육하였다. 동물 실험용 피복재인 대조군 및 실험군은 드레싱 전 알루미늄 파우치에 밀봉한 후 감마선 멸균처리(25 kGy) 하였다. 대조군으로는 유효성분, 즉 상기 실시예 1에서 제조된 MOF-808을 포함하지 않은 하이드로젤(0% MOF)을 사용하였으며, 실험군은 상기 실시예 2에서 제조된 하이드로젤로서 MOF-808을 하이드로젤 총 중량을 기준으로 0.2 중량% 함유한 하이드로젤(0.2% MOF)을 사용하였다. 동물 실험은 백서의 등 부위에 직경 12 mm의 원형으로 피부 전 층에 창상을 만든 후 상기 대조군 및 실험군의 각 하이드로젤을 상처 부위 전체에 균일하게 드레싱할 정도로 드레싱하고 상처 부위의 보호를 위해 방수필름인 테가덤(3M, 테가덤 1626W)으로 상처 부위를 감싼 후 4일 간격으로 교환해주었으며, 그 결과는 도 3a 및 3b와 같다. 이 때, 상기 하이드로젤 및 MOF-808를 모두 상처 부위에 드레싱하지 않은 백서의 등 부위의 창상 치유 경과도 동일한 시간 간격으로 관찰하였으며, 이는 도 3a 및 3b의 control에 해당한다.

[92] 도 3a 및 3b에 나타난 바와 같이, 백서의 등 부위에 유발시킨 피부 전 층 창상이 상기 실시예 2에서 제조된 창상 피복재(MOF-808을 포함하는 하이드로젤) 처리 후 시간이 경과함에 따라 상피화가 진행되어 창상이 치유되는 것을 확인할 수 있다. 대조군과 비교할 때 실험군의 창상 회복률이 육안으로 확인할 수 있을 정도로 높은 것을 확인하였다.

[93] 이를 통해 본 발명의 일 실시예에 따른 금속-유기 골격체를 포함하는 조성물 및 창상 피복재는 창상 치유능을 가짐으로써 고기능성 창상 치료용 피복재로서 활용이 가능함을 알 수 있었다.

[94]

[95] 따라서, 본 발명의 일 측면에 따른 금속-유기 골격체(MOF)는 우수한 상처

치유능이 있으며, 상기 금속-유기 골격체가 분산된 친수성 고흡수성 고분자를 포함하는 창상 피복재는 우수한 상처 수복능 및 상처 치유능이 있다.

## 청구범위

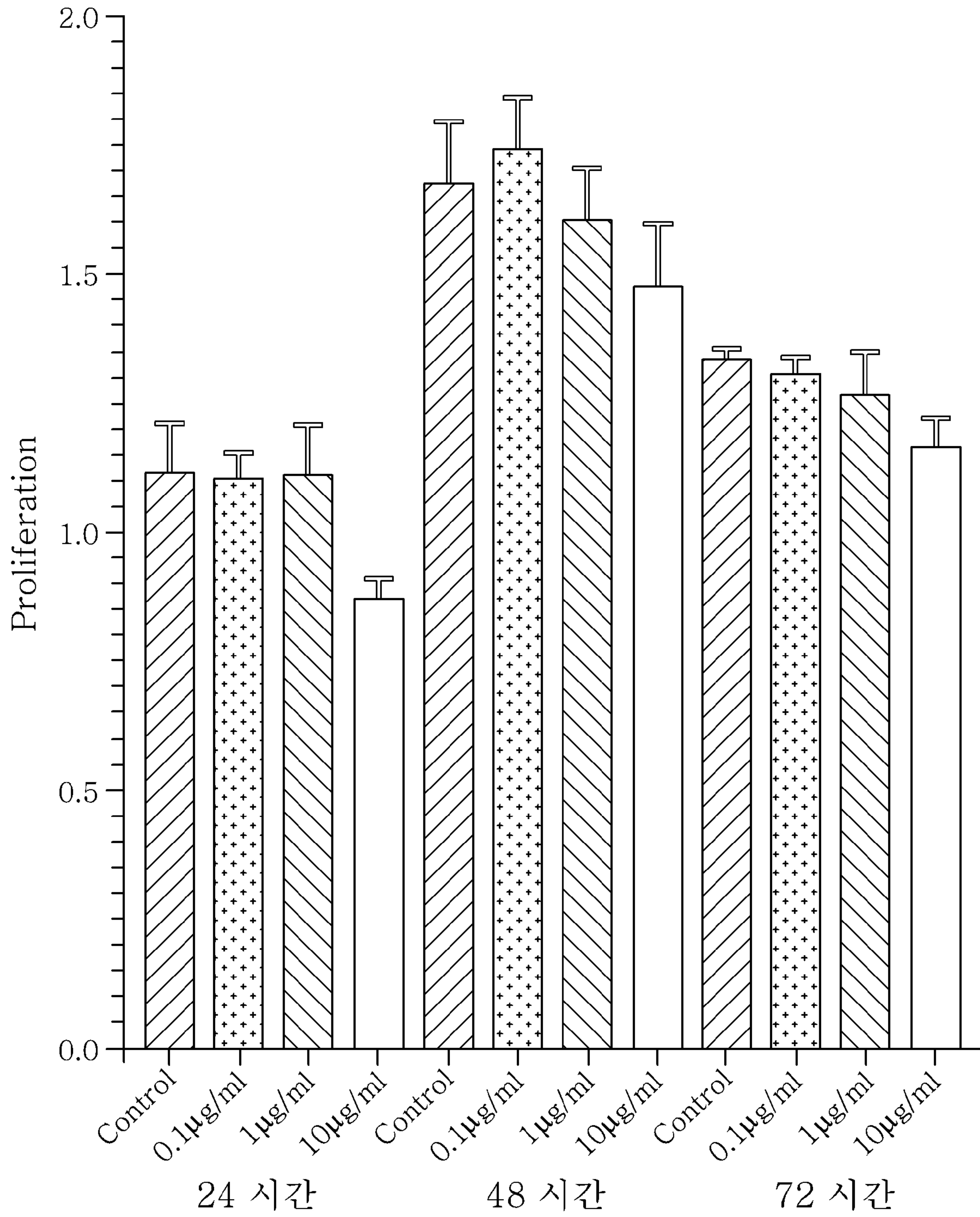
- [청구항 1] 금속-유기 골격체(metal-organic framework, MOF)를 유효성분으로 포함하는 상처 치유용 조성물.
- [청구항 2] 제1항에 있어서,  
 상기 금속-유기 골격체는 Al 및 Zr로 이루어진 군으로부터 선택되는 1종 이상의 금속 이온과, 4,4'-비페닐디카르복실산(4,4'-biphenyldicarboxylic acid), 벤젠-1,4-디카르복실산(benzene-1,4-dicarboxylic acid), 9,10-안트라센디카르복실산(9,10-anthracenedicarboxylic acid), 비페닐-3,3,5,5'-테트라카르복실산(biphenyl-3,3,5,5'-tetracarboxylic acid), 비페닐-3,4',5-트리카르복실산(biphenyl-3,4',5-tricarboxylic acid), 5-브로모이소프탈산(5-bromoisophthalic acid), 5-시아노-1,3-벤젠디카르복실산(5-cyano-1,3-benzenedicarboxylic acid), 2,2-디아미노-4,4'-스틸벤디카르복실산(2,2-diamino-4,4'-stilbenedicarboxylic acid), 2,5-디아미노테레프탈산(2,5-diaminoterephthalic acid), 1,1,2,2-테트라(4-카르복시페닐)에틸렌(1,1,2,2-tetra(4-carboxylphenyl)ethylene), 2,5-디하이드록시테레프탈산(2,5-dihydroxyterephthalic acid), 2,2-디니트로-4,4'-스틸벤디카르복실산(2,2-dinitro-4,4'-stilbenedicarboxylic acid), 5-에티닐-1,3-벤젠디카르복실산(5-ethynyl-1,3-benzenedicarboxylic acid), 2-하이드록시테레프탈산(2-hydroxyterephthalic acid), 2,6-나프탈렌디카르복실산(2,6-naphthalenedicarboxylic acid), 1,2,4,5-테트라키스(4-카르복시페닐)벤젠(1,2,4,5-tetrakis(4-carboxyphenyl)benzene), 4,4,4''-s-트리아진-2,4,6-트리일-트리벤조산(4,4,4''-s-triazine-2,4,6-triyl-tribenzoic acid), 1,3,5-트리카르복시벤젠(1,3,5-tricarboxybenzene), 1,4,7,10-테트라아자시클로도데칸-N,N',N'',N'''-테트라아세트산(1,4,7,10-tetraazacyclododecane-N,N',N'',N'''-tetraacetic acid), 1,3,5-트리스(4-카르복시[1,1'-비페닐]-4-일)벤젠(1,3,5-tris(4-carboxy[1,1'-비페닐]-4-yl)benzene), 1,3,5-트리스(4-카르복시페닐)벤젠(1,3,5-tris(4-carboxyphenyl)benzene), 1,3,5-트리스카르복시페닐에티닐벤젠(1,3,5-triscarboxyphenylethynylbenzene)으로 이루어진 군으로부터 선택되는 1종 이상의 유기 리간드를 포함하는, 상처 치유용 조성물.
- [청구항 3] 제1항에 있어서,  
 상기 금속-유기 골격체는 MOF-808 ( $Zr_6O_4(OH)_4(BTC)_2(HCOO)_6$ )인, 상처 치유용 조성물.
- [청구항 4] 제1항에 있어서,  
 상기 금속-유기 골격체는 피부 세포 이동을 촉진시키는, 상처 치유용

- 조성물.
- [청구항 5] 제1항에 있어서,  
상기 금속-유기 골격체는 0.001 내지 10  $\mu\text{g/ml}$ 인, 상처 치유용 조성물.
- [청구항 6] 제1항에 있어서,  
상기 금속-유기 골격체는 조성물 총 중량을 기준으로 0.01 내지 10 중량%로 포함되는, 상처 치유용 조성물.
- [청구항 7] 제1항에 있어서,  
상기 상처는 창상, 비-치유 외상성 상처, 방사선조사에 의한 조직의 파괴, 화상, 찰과상, 열상, 결출상, 관통상, 총상, 절상, 화상, 동상, 피부궤양, 피부건조, 피부각화증, 갈라짐, 터짐, 피부염, 수술상 또는 혈관질환 상처, 타박상, 각막창상, 욕창, 와창, 만성궤양, 수술 후 봉합부위, 척추상해성 상처, 부인과적 상처, 화학적 상처 및 여드름으로 이루어진 군으로부터 선택되는 어느 하나 이상인, 상처 치유용 조성물.
- [청구항 8] 제1항에 있어서,  
상기 조성물은 피부 외용제 조성물인, 상처 치유용 조성물.
- [청구항 9] 제1항에 있어서,  
상기 조성물은 약학적 조성물인, 상처 치유용 조성물.
- [청구항 10] 제1항에 있어서,  
상기 조성물은 화장료 조성물인, 상처 치유용 조성물.
- [청구항 11] 제1항에 있어서,  
상기 조성물은 의약외품 조성물인, 상처 치유용 조성물.
- [청구항 12] 금속-유기 골격체(metal-organic framework, MOF)를 포함하는 친수성 고흡수성 고분자를 포함하는 창상 피복재.
- [청구항 13] 제12항에 있어서,  
상기 금속-유기 골격체는 Al 및 Zr로 이루어진 군으로부터 선택되는 1종 이상의 금속 이온과, 4,4'-비페닐디카르복실산(4,4'-biphenyldicarboxylic acid), 벤젠-1,4-디카르복실산(benzene-1,4-dicarboxylic acid), 9,10-안트라센디카르복실산(9,10-anthracenedicarboxylic acid), 비페닐-3,3,5,5'-테트라카르복실산(biphenyl-3,3,5,5'-tetracarboxylic acid), 비페닐-3,4',5-트리카르복실산(biphenyl-3,4',5-tricarboxylic acid), 5-브로모이소프탈산(5-bromoisophthalic acid), 5-시아노-1,3-벤젠디카르복실산(5-cyano-1,3-benzenedicarboxylic acid), 2,2-디아미노-4,4'-스틸벤디카르복실산(2,2-diamino-4,4'-stilbenedicarboxylic acid), 2,5-디아미노테레프탈산(2,5-diaminoterephthalic acid), 1,1,2,2-테트라(4-카르복실페닐)에틸렌(1,1,2,2-tetra(4-carboxylphenyl)ethylene), 2,5-디하이드록시테레프탈산(2,5-dihydroxyterephthalic acid), 2,2-디니트로-4,4'-스틸벤디카르복실산(2,2-dinitro-4,4'-stilbenedicarboxylic acid), 5-에티닐-1,3-벤젠디카르복실산(5-ethynyl-1,3-benzenedicarboxylic acid),

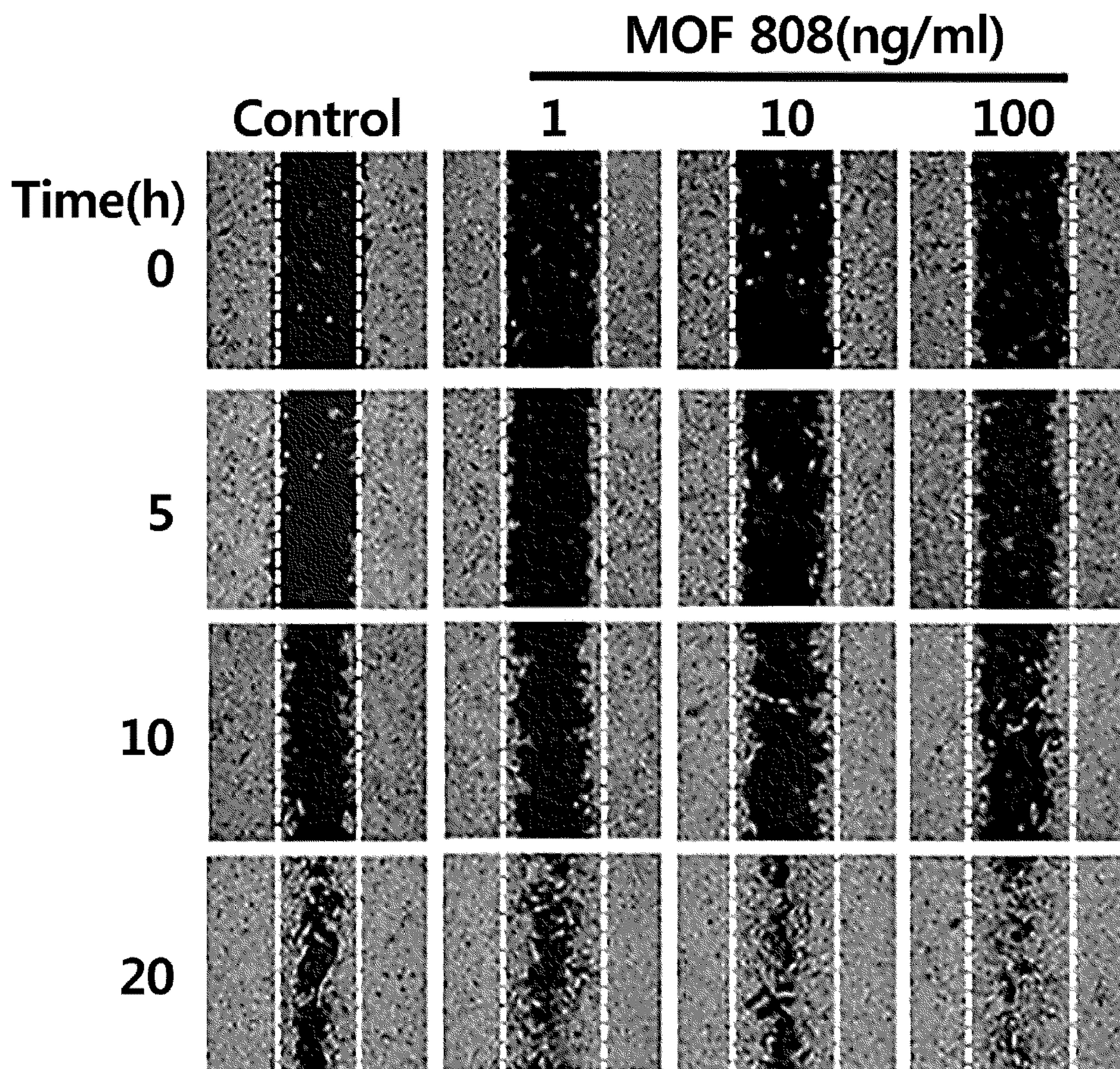
acid), 2-하이드록시테레프탈산(2-hydroxyterephthalic acid),  
 2,6-나프탈렌디카르복실산(2,6-naphthalenedicarboxylic acid),  
 1,2,4,5-테트라키스(4-카르복시페닐)벤젠(1,2,4,5-tetrakis(4-carboxyphenyl)benzene),  
 4,4,4"-s-트리아진-2,4,6-트리일-트리벤조산(4,4,4"-s-triazine-2,4,6-triyl-tribenzoic acid), 1,3,5-트리카르복시벤젠(1,3,5-tricarboxybenzene),  
 1,4,7,10-테트라아자시클로도데칸-N,N',N'',N'''-테트라아세트산(1,4,7,10-tetraazacyclododecane-N,N',N'',N'''-tetraacetic acid),  
 1,3,5-트리스(4-카르복시[1,1'-비페닐]-4-일)벤젠(1,3,5-tris(4-carboxy[1,1'-비페닐]-4-yl)benzene),  
 1,3,5-트리스(4-카르복시페닐)벤젠(1,3,5-tris(4-carboxyphenyl)benzene),  
 1,3,5-트리스카르복시페닐에틸렌벤젠(1,3,5-triscarboxyphenylethynylbenzene)으로 이루어진 군으로부터 선택되는 1종 이상의 유기 리간드를 포함하는, 창상 피복재.

- [청구항 14] 제12항에 있어서,  
 상기 금속-유기 골격체는 MOF-808 ( $Zr_6O_4(OH)_4(BTC)_2(HCOO)_6$ )인, 창상 피복재.
- [청구항 15] 제12항에 있어서,  
 상기 친수성 고흡수성 고분자는 하이드로젤(hydrogel)인, 창상 피복재.
- [청구항 16] 제12항에 있어서,  
 상기 금속-유기 골격체는 친수성 고흡수성 고분자 총 중량을 기준으로 0.01 내지 10 중량%로 포함되는, 창상 피복재.

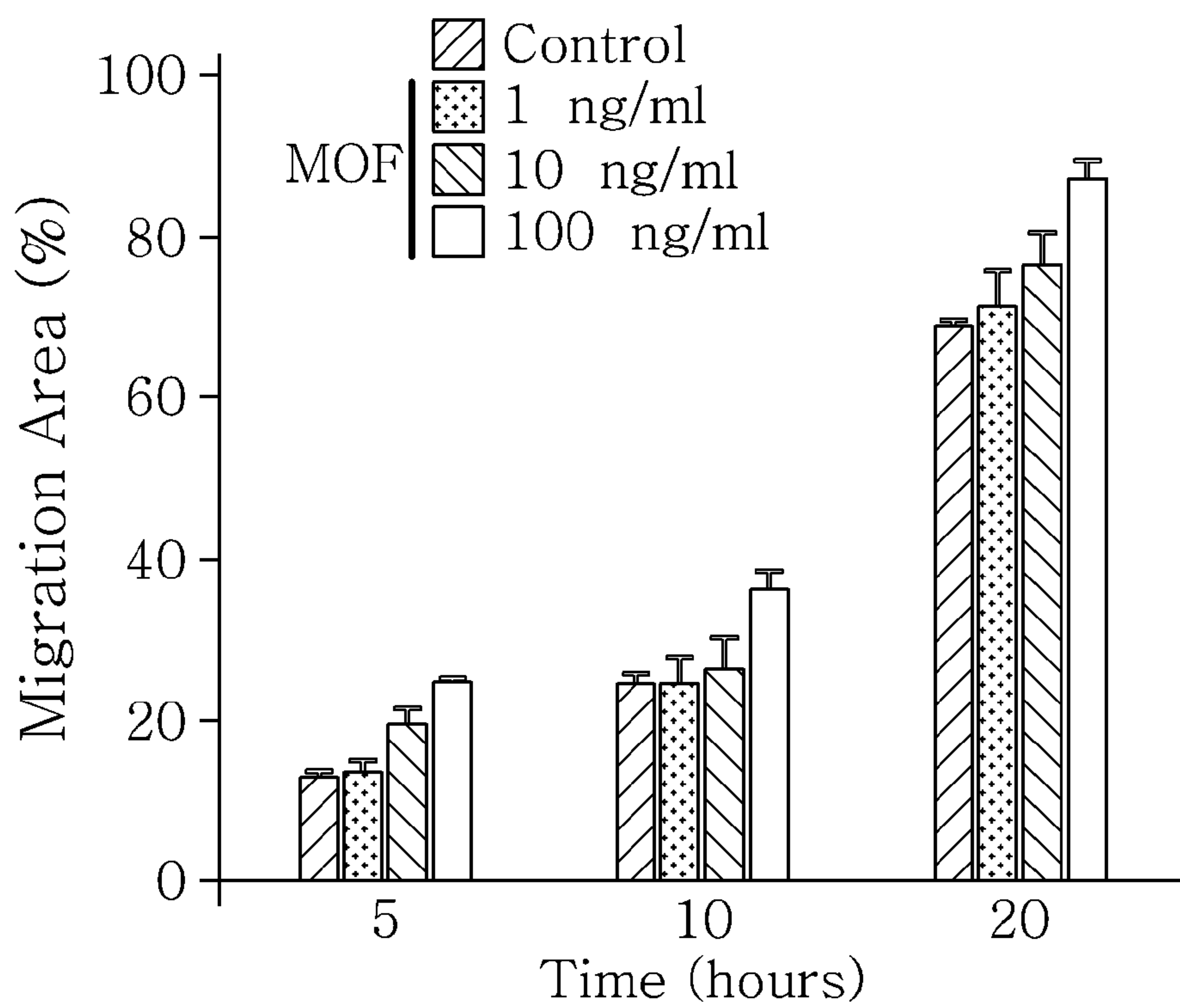
[도1]



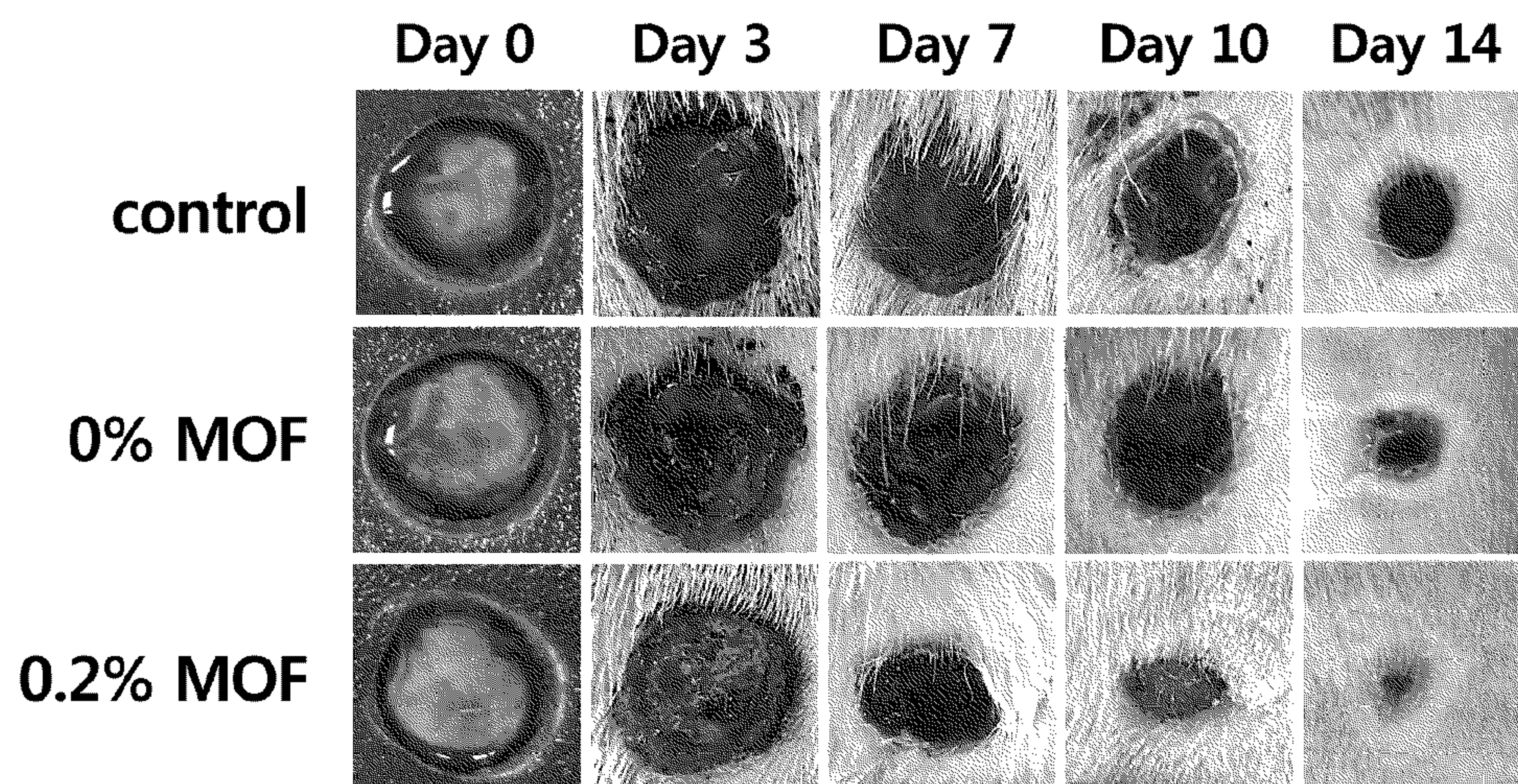
[도2a]



[도2b]



[도3a]



[도3b]

