



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2012-0094450
(43) 공개일자 2012년08월24일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)

C07C 229/34 (2006.01) C07C 227/12 (2006.01)

C07C 227/44 (2006.01) A61L 24/04 (2006.01)

(21) 출원번호 10-2012-0015940

(22) 출원일자 2012년02월16일

심사청구일자 2012년02월16일

(30) 우선권주장

1020110013871 2011년02월16일 대한민국(KR)

(71) 출원인

경희대학교 산학협력단

경기도 용인시 기흥구 덕영대로 1732, 국제캠퍼스내 (서천동, 경희대학교)

(72) 발명자

박현국

서울시 동대문구 용두동 119-21

임진익

서울시 동대문구 회기동 1번지 경희대학교 의과대학 의공학교실

(74) 대리인

손민

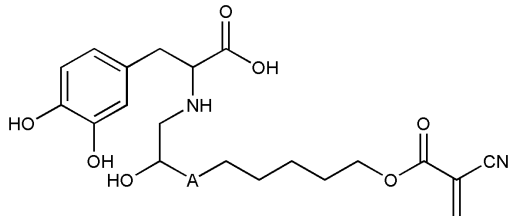
전체 청구항 수 : 총 11 항

(54) 발명의 명칭 L-3, 4-디하이드록시페닐알라닌과 시아노아크릴레이트를 이용한 생체 접착제 및 그의 제조방법

(57) 요약

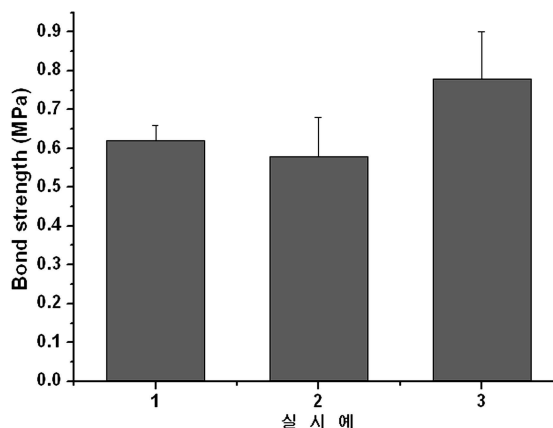
본 발명은 피착체와의 강력한 결합력과 향상된 물성을 가진 코팅막을 형성시킬 수 있는 생체 접착제를 제공하는 것으로, 하기 화학식 1로 표시되는 화합물, 그의 제조방법 및 이를 포함하는 생체접착제를 제공하기 위한 것이다.

[화학식 1]



상기 식에서, A의 정의는 명세서에 정의된 바와 같다.

대표도 - 도1

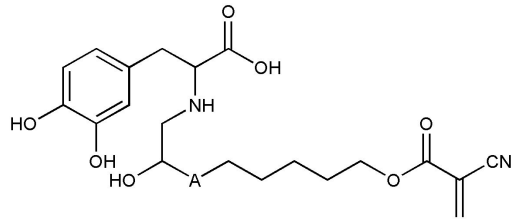


특허청구의 범위

청구항 1

하기 화학식 1로 표시되는 화합물:

[화학식 1]



상기 식에서,

A는 결합 또는 $-(CH_2)_n-B-(CH_2)_m-$ 이고,

B는 CH_2 또는 O이고,

상기 n 및 m은 각각 1 내지 9의 정수이고, 및

상기 n과 m의 합은 2 내지 10이다.

청구항 2

제1항에 있어서, 상기 A는 결합, C_{1-10} 알킬렌, 또는 $-(CH_2)-O-(CH_2)-$ 인 것을 특징으로 하는 화합물.

청구항 3

제2항에 있어서, 상기 A는 결합, 에틸렌, 또는 $-(CH_2)-O-(CH_2)-$ 인 것을 특징으로 하는 화합물.

청구항 4

제1항에 있어서, 상기 화학식 1로 표시되는 화합물은,

- 1) (2S)-2-(7-(2-시아노아크릴로일옥시)-2-하이드록시헵틸아미노)-3-(3,4-디하이드록시페닐)프로판산,
- 2) (2S)-2-(8-(2-시아노아크릴로일옥시)-2-하이드록시옥틸아미노)-3-(3,4-디하이드록시페닐)프로판산, 및
- 3) (2S)-2-(3-(5-(2-시아노아크릴로일옥시)펜틸옥시)-2-하이드록시프로필아미노)-3-(3,4-디하이드록시페닐)프로판산으로 구성되는 군으로부터 선택되는 어느 하나인 것을 특징으로 하는 화합물.

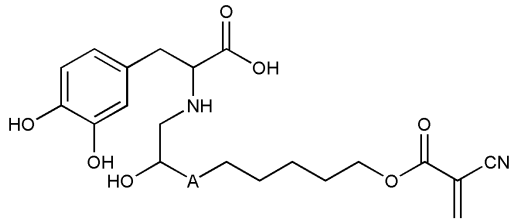
청구항 5

하기 화학식 2로 표시되는 화합물과 하기 화학식 3으로 표시되는 화합물을 반응시켜 하기 화학식 4로 표시되는 화합물을 제조하는 단계(단계 1); 및

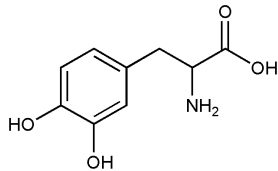
하기 화학식 4로 표시되는 화합물과 하기 화학식 5로 표시되는 화합물을 반응시켜 하기 화학식 1로 표시되는 화합물을 제조하는 단계(단계 2)

를 포함하는 하기 화학식 1로 표시되는 화합물의 제조방법:

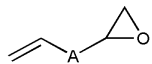
[화학식 1]



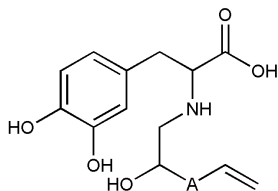
[화학식 2]



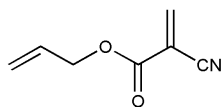
[화학식 3]



[화학식 4]



[화학식 5]



상기 화학식 1, 3 및 4에서, A의 정의는 제1항과 같다.

청구항 6

제5항에 있어서, 상기 단계 1에서, 상기 화학식 2로 표시되는 화합물과 상기 화학식 3으로 표시되는 화합물의 질량비는 1:1 내지 1:10인 것을 특징으로 하는 제조방법.

청구항 7

제5항에 있어서, 상기 단계 2에서, 상기 화학식 4로 표시되는 화합물과 상기 화학식 5로 표시되는 화합물의 질량비는 1:1 내지 1:10인 것을 특징으로 하는 제조방법.

청구항 8

제5항에 있어서, 상기 단계 2의 반응은, 캄포퀸 및 2-(디메틸아미노)에틸 메타크릴레이트, 에틸 4-디메틸아미노벤조에이트 및 디페닐아이오도니움 헥사플루오로포스페이트 중 선택되는 어느 하나 이상의 광증감제의 존재하에 자외선의 조사로 수행되는 것을 특징으로 하는 제조방법.

청구항 9

제5항에 있어서, 상기 단계 2의 반응은, 벤조일 페록사이드, 아세틸 페록사이드, 디아우일 페록사이드, 디-tert-부틸 페록사이드, 쿠밀 하이드로페록사이드, 하이드로겐 페록사이드, 포타슘 퍼설페이트, 암모늄 퍼설페이트 및 아조비스이소부티로니트릴로 구성되는 군으로부터 선택되는 라디칼 개시제의 존재하에 수행되는 것을 특징으로 하는 제조방법.

청구항 10

제8항 또는 제9항에 있어서, 상기 단계 2의 반응은 염산, 황산, 질산, 초산, 포름산 및 p-톨루엔설포네이트(p-toluenesulfonate)로 구성되는 군으로부터 선택되는 용매가 첨가되는 것을 특징으로 하는 제조방법.

청구항 11

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항의 화합물을 포함하는 생체 접착제.

명세서

기술 분야

[0001] 본 발명은 피착체와의 강력한 결합력과 향상된 물성을 가진 코팅막을 형성시킬 수 있는 생체 접착제 및 이의 제조방법에 관한 것이다.

배경 기술

[0002] 의료 분야 중에서도 특히 외과적 처치분야에서, 외과 수술 등에 의해 피부가 절개된 경우에는 최종적으로 절개된 피부의 봉합이 진행되어야 한다.

[0003] 봉합시에는, 일반적으로는 비분해성 또는 생분해성 봉합사가 사용되는데, 절개 부위가 클수록 봉합사의 사용 길이와 봉합 단위수가 늘어나게 된다. 또한, 봉합 후에는 봉대 등으로 덮은 후 자주 봉대를 갈아주어야 하는 불편함이 있으며, 또한 봉합사가 지나간 부위가 그대로 흉터로 남는 문제점이 있다. 특히, 얼굴, 손, 다리 등과 같이 노출이 많은 부위에 대해서는 환자들이 봉합사의 사용을 꺼리기도 하고, 흉터를 없애는 2차 수술이 요구되는 등 여러 가지 문제점이 있다.

[0004] 상기 봉합사를 이용한 봉합을 대체하기 위하여, 생체 접착제를 사용하는 방법이 알려져 있다. 생체 접착제란, 피부, 혈관 또는 뼈와 같은 생체조직 사이의 결합이나, 인공재료와 생체조직과의 결합에 사용하는 접착제를 의미하는데, 몇몇 대형병원을 중심으로 봉합사 대신 사용되고 있는 것으로 알려져 있다.

[0005] 생체 접착제의 일례로, 시아노아크릴레이트 접착제와 피브린 글루, 그리고 젤라틴 글루 및 우레탄계 접착제이며(대한민국특허 등록번호 제10-0328733호, 대한민국특허 등록번호 제10-0450142호), 이 중 시아노아크릴레이트는 피부 표면 또는 공기 중에 있는 습기의 OH-에 의한 친핵성 공격에 의해 단량체로부터 고분자화 반응이 개시되어 사슬연장 단계와 사슬연장의 종료 단계로 진행되어 중합이 종료되는 것으로 알려져 있다(D. Kotzev, V. Kotzev, International Journal of Adhesion and Adhesives, Volume 12, Issue 3, July 1992, Pages 150-157; Pratik J. Mankidy, Ramakrishnan Rajagopalan, Henry C. Foley, Polymer, Volume 49, Issue 9, 29 April 2008, Pages 2235-2242). 한편, 상기 중합 종료반응은 그 속도가 매우 빠르기 때문에, 이를 이용한 산업용 접착제를 순간접착제라 불리고 있다.

[0006] 한편, 시아노아크릴레이트는 분자내 알킬 종류에 따라 몇몇 종류가 체내에 독성이 거의 없음이 알려졌으며 (Gabriela Ciapetti, Susanna Stea, Elisabetta Cenni, Alessandra Sudanese, Daniela Marraro, Aldo Toni, Arturo Pizzoferrato, Biomaterials, Volume 15, Issue 1, 1994, Pages 63-67; C. E. Evans, G. C. Lees, I. A. Trail, The Journal of Hand Surgery: Journal of the British Society for Surgery of the Hand, Volume 24, Issue 6, December 1999, Pages 658-661), 이를 토대로 피부나 손톱 또는 발톱, 그리고 치아 등의 봉합이 필요한 부위에 적용하는 시도 및 관련 제품들이 보고되고 있다.

[0007] 현재 시판되는 것으로는 Octyl 2-cyanoacrylate(상품명: Dermabond)과 N-Butyl 2-cyanoacrylate(상품명: Histoacryl)이 알려져 있으며, 모두 미국이나 독일로부터 수입된 완제품들이다. 상기 제품들은 수분과의 급격한 반응속도와 중합이 종료된 폴리알킬시아노아크릴레이트는 매우 단단한 물성을 가지고 있는 바 생체조직에 적용은 가능하나, 시술 후 피부 등과 같이 유연한 부위에서는 물리적 성질의 차이로 인해 불편함과 거부감등을 호소하는 경우가 많으며, 충격강도가 약해짐으로 인해 종종 실금이거나 백화되는 현상도 보고되고 있다.

[0008] 상기와 같은 문제점을 해결하고자, 시아노아크릴레이트의 물성을 바꾸는 시도가 있어 왔으며, 일례로 시아노아크릴레이트에 폴리에틸렌글리콜(PEG)이나 저분자량의 에테르계 접착강화제 또는 에스테르계 가소제를 혼합하면 물성변화가 있다는 보고가 있으며, 폴리(DL-락티드)(PDLA)나 폴리(락티드-코-글리콜라이드)(PLGA)등을 일정량 혼합하고자 하는 연구도 보고된 바가 있다(대한민국특허 등록번호 제10-0523662호; 대한민국특허 등록번호 제10-0810836호; 대한민국특허 등록번호 제10-0827264).

[0009] 또한, 시아노아크릴레이트를 화학적으로 변성시켜 물성을 조절하고자 하는 연구도 보고되고 있다(대한민국특허 공개번호 제10-2009-0077759호). 그러나, 저분자량의 가소제나 PEG의 경우 가소성을 부여할 수 있으나 중합체로부터 용출되어 나와 체내에 영향을 줄 수 있으며, PDLA나 PLGA의 경우 비교적 단단한 물성을 가지기는 하나 강한 접착력을 부여하기에는 부족함이 있는 것으로 알려져 있다. 또한 화학적 변성은 중합반응에 영향을 주며 생체 친화성에도 영향이 있으므로 극히 제한된 산업용 접착제에만 사용이 가능하였다. 상기의 문제점들로 인하여, 저분자량의 가소제등을 사용하지 않고 인위적인 반응성 접착제의 사용 없이 향상된 접착력이 부여된 생체 친화성 시아노아크릴레이트의 개발이 요구되고 있다.

[0010] 이에 본 발명자들은 상기의 문제점이 해결된 생체 접착제를 연구하던 중, 변성 아미노산을 시아노아크릴레이트 생체 접착제에 도입시킴으로써 피착체와의 강력한 결합력과 향상된 물성을 가진 코팅막을 형성시킬 수 있고, 또한 점도 조절이 용이하여 상처내부로 접착제 성분의 침투가 저해됨으로써 염증 등의 부작용을 현저히 줄일 수 있을 뿐 만 아니라 경제성까지 제고할 수 있는 생체 접착제를 제공할 수 있음을 확인하여, 본 발명을 완성하였다.

발명의 내용

해결하려는 과제

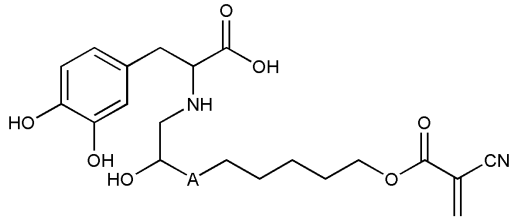
[0011] 본 발명은 피착체와의 강력한 결합력과 향상된 물성을 가진 코팅막을 형성시킬 수 있는 생체 접착제를 제공하는 것이다.

[0012] 또한 본 발명은 상기 생체 접착제의 제조방법을 제공하기 위한 것이다.

과제의 해결 수단

[0013] 상기의 과제를 해결하기 위하여, 본 발명은 하기 화학식 1로 표시되는 화합물을 제공한다.

[0014] [화학식 1]



[0015]

[0016] 상기 식에서,

[0017] A는 결합 또는 $-(CH_2)_n-B-(CH_2)_m-$ 이고,

[0018] B는 CH_2 또는 O이고,

[0019] 상기 n 및 m은 각각 1 내지 9의 정수이고, 및

[0020] 상기 n과 m의 합은 2 내지 10이다.

[0021] 바람직하게는, 상기 A는 결합, C_{1-10} 알킬렌, 또는 $-(CH_2)-O-(CH_2)-$ 이고, 보다 바람직하게는 상기 A는 결합, 에틸렌($-CH_2-CH_2-$), 또는 $-(CH_2)-O-(CH_2)-$ 이다.

[0022] 또한, 상기 화학식 1은 가능한 모든 광학이성질체를 포함한다.

[0023] 상기 화학식 1로 표시되는 화합물의 일례는,

[0024] 1) (2S)-2-(7-(2-시아노아크릴로일옥시)-2-하이드록시헵틸아미노)-3-(3,4-디하이드록시페닐)프로판산 ((2S)-2-(7-(2-cyanoacryloyloxy)-2-hydroxyheptylamino)-3-(3,4-dihydroxyphenyl)propanoic acid),

[0025] 2) (2S)-2-(8-(2-시아노아크릴로일옥시)-2-하이드록시옥틸아미노)-3-(3,4-디하이드록시페닐)프로판산 ((2S)-2-(8-(2-cyanoacryloyloxy)-2-hydroxyoctylamino)-3-(3,4-dihydroxyphenyl)propanoic acid),

[0026] 3) (2S)-2-(3-(5-(2-시아노아크릴로일옥시)펜틸옥시)-2-하이드록시프로필아미노)-3-(3,4-디하이드록시페닐)프로판산((2S)-2-(3-(5-(2-cyanoacryloyloxy)pentyloxy)-2-hydroxypropylamino)-3-(3,4-dihydroxyphenyl)propanoic acid)이다.

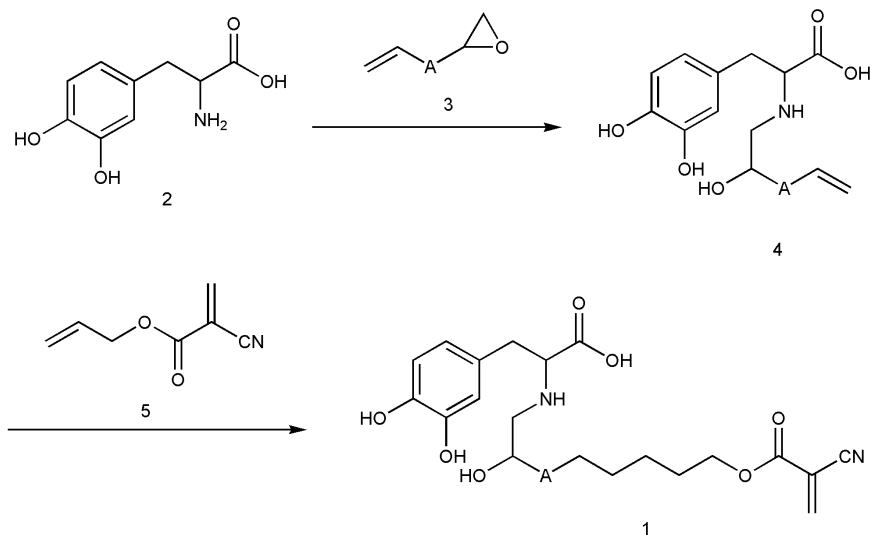
[0027] 상기 화학식 1로 표시되는 화합물은 시아노아크릴레이트에 변형된 아미노산이 도입된 구조를 가지고 있다. 상기 화학식 1의 구조의 기본이 되는 3,4-dihydroxyphenylalanine(DOPA), 특히 L-3,4-dihydroxyphenylalanine(L-DOPA)는 페닐알라닌(Phenylalanine)의 변형된 아미노산으로서, 바위에 강하게 결합되어 있는 홍합으로부터 발견된 물질이다. 체내에서 거부감이나 부작용이 알려지지 않았으며, 수분이 존재하에 강한 접착력을 발휘하는 것으로 알려져 있다.

[0028] 상기 DOPA에 시아노아크릴레이트를 도입함으로써, 피착체와의 강력한 결합력과 향상된 물성을 가진 코팅막을 형성시킬 수 있어, 생체 접착제로 사용될 수 있으며, 이를 위하여 상기 화학식 1과 같은 구조를 통하여 DOPA에 시아노아크릴레이트를 도입할 수 있다.

[0029] 또한, 본 발명은 하기 반응식 1로 표시되는 바와 같이, 하기 화학식 2로 표시되는 화합물과 하기 화학식 3으로 표시되는 화합물을 반응시켜 하기 화학식 4로 표시되는 화합물을 제조하는 단계(단계 1); 및

[0030] 하기 화학식 4로 표시되는 화합물과 하기 화학식 5로 표시되는 화합물을 반응시켜 하기 화학식 1로 표시되는 화합물을 제조하는 단계(단계 2)를 포함하는 상기 화학식 1로 표시되는 화합물의 제조방법을 제공한다.

[0031] [반응식 1]



[0032]

[0033] 상기 반응식에 A의 정의는 상기에서 정의된 바와 같다.

[0034]

상기 단계 1은, 화학식 2로 표시되는 화합물에 이중결합을 도입하기 위한 반응으로서, 화학식 2로 표시되는 화합물의 아미노기와, 화학식 3으로 표시되는 화합물의 에폭시기를 반응시키는 단계이다.

[0035]

상기 반응에서, 화학식 2로 표시되는 화합물과 상기 화학식 3으로 표시되는 화합물의 질량비는 1:1 내지 1:10 인 것이 바람직하다.

[0036]

상기 반응은 상온에서 약 5시간 교반함으로서 수행될 수 있으며, 이에 따라 화학식 2로 표시되는 화합물에 이중결합이 도입될 수 있다.

[0037]

상기 단계 2는, 이중결합이 도입된 화학식 4로 표시되는 화합물과 화학식 5로 표시되는 화합물을 반응시켜, 시아노아크릴레이트를 도입하는 반응으로서, 화학식 4로 표시되는 화합물의 이중결합과, 화학식 5로 표시되는 화합물의 이중결합을 반응시키는 단계이다.

[0038]

상기 반응에서, 상기 화학식 4로 표시되는 화합물과 상기 화학식 5로 표시되는 화합물의 질량비는 1:1 내지 1:10인 것이 바람직하다.

[0039]

또한, 상기 단계 2의 반응은 광중합에 의한 방법, 또는 상온 및 가열 조건에서 라디칼개시제에 의한 반응으로 진행될 수 있다. 광중합에 의한 방법에서는, 광중합을 위한 개시제인 캄포퀴논(Camphorquinone; CQ)과 함께, 2-(디메틸아미노)에틸 메타크릴레이트(2-(Dimethylamino)ethyl methacrylate; DEMA), 에틸 4-디메틸아미노벤조에이트(ethyl 4-dimethylaminobenzoate; E4), 디페닐아이오도늄 헥사플루오로포스페이트(diphenyliodonium hexafluorophosphate; DPIHP) 중 선택되는 어느 하나 이상의 광중합제와 혼합한 후 400 nm 이하의 자외선광을 약 10초간 조사할 수 있다. 또한, 가열 및 상온 조건에서 라디칼 개시제에 의한 반응에서는, 벤조일 페록사이드(benzoyl peroxide), 아세틸 페록사이드(acetyl peroxide), 디라우일 페록사이드(dilauryl peroxide), 디-tert-부틸 페록사이드(di-tert-butyl peroxide), 쿠밀 하이드로페록사이드(cumyl hydroperoxide), 하이드로젠 페록사이드(hydrogen peroxide), 포타슘 퍼설파이트(potassium persulfate), 암모늄 퍼설파이트(ammonium persulfate) 또는 아조비스이소부티로니트릴(azobisisobutyronitrile; AIBN)과 같은 라디칼 개시제가 사용될 수 있다. 이 때 사용 용매로서 염산, 황산, 질산, 초산, 포름산 또는 p-톨루엔설포네이트(p-toluenesulfonate)와 같은 용매가 첨가될 수 있다.

[0040] 또한, 본 발명은 상기 화학식 1로 표시되는 화합물을 포함하는 생체 접착제를 제공한다.

[0041] 본 발명에서 사용되는 용어 '생체 접착제'란, 피부, 혈관 또는 뼈와 같은 생체조직 사이의 결합이나, 인공재료와 생체조직과의 결합에 사용하는 접착제를 의미한다. 본 발명에 따른 생체 접착제는 순간적으로 접착하고, 이때 열이나 유해물질 등이 발생하지 않으며, 거부반응도 일어나지 않는다는 특징이 있다. 따라서, 본 발명에 따른 생체 접착제는 의료분야에 유용하게 사용될 수 있다.

발명의 효과

[0042] 본 발명에 따른 변성 아미노산을 시아노아크릴레이트 생체 접착제에 도입시킨 화합물은, 피착체와의 강력한 결합력과 향상된 물성을 가진 코팅막을 형성시킬 수 있고, 또한 점도 조절이 용이하여 상처 내부로 접착제 성분의 침투가 저해됨으로써 염증 등의 부작용을 현저히 줄일 수 있을 뿐만 아니라 경제성까지 제고할 수 있어, 의료분야에서 생체 접착제로 유용하게 사용될 수 있다.

도면의 간단한 설명

[0043] 도 1은, 본 발명의 일실시예에 따른 생체 접착제의 결합강도를 나타낸 것이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0044] 이하, 실시예를 통하여 본 발명을 더욱 상세히 설명하고자 한다. 이들 실시예는 오로지 본 발명을 보다 구체적으로 설명하기 위한 것으로, 본 발명의 범위가 이들 실시예에 의해 제한되는 것은 아니다.

[0045] **실시예 1: (2S)-2-(7-(2-시아노아크릴로일옥시)-2-하이드록시헵틸아미노)-3-(3,4-디하이드록시페닐)프로판산((2S)-2-(7-(2-cyanoacryloyloxy)-2-hydroxyheptylamino)-3-(3,4-dihydroxyphenyl)propanoic acid)의 제조**

[0046] L-3,4-디하이드록시페닐알라닌(L-3,4-dihydroxyphenylalanine; L-DOPA)에 3,4-에폭시-1-부텐(3,4-Epoxy-1-butene)을 질량비 1:2로 혼합한 후, 약 5시간동안 상온에서 교반하였다.

[0047] 염산 100 μ l에 상기 이중결합이 도입된 L-DOPA 및 알릴 2-시아노아크릴레이트(allyl 2-cyanoacrylate; L-DOPA에 대한 무게비 10%)를 혼합하였다. 이때, 벤조일페록사이드(benzoylperoxide)를 전체 무게비 0.3%로 가하여 용해시킨 후 70℃에서 약 10분간 가열하였다.

[0048] 점도증가를 실시간으로 관찰하면서 점도가 60 mPa?s가 되면 가열을 멈추고 점도가 있는 투명한 용액을 회수하였다. 회수된 용액을 밀봉하여 4℃ 이하에서 보관하였다.

[0049] **실시예 2: (2S)-2-(8-(2-시아노아크릴로일옥시)-2-하이드록시옥틸아미노)-3-(3,4-디하이드록시페닐)프로판산((2S)-2-(8-(2-cyanoacryloyloxy)-2-hydroxyoctylamino)-3-(3,4-dihydroxyphenyl)propanoic acid)의 제조**

[0050] L-3,4-디하이드록시페닐알라닌(L-3,4-dihydroxyphenylalanine; L-DOPA)에 1,2-에폭시-5-헥센(1,2-epoxy-4-hexene)을 질량비 1:3으로 혼합한 후, 약 5시간동안 상온에서 교반하였다.

[0051] 염산 100 μ l에 상기 이중결합이 도입된 L-DOPA 및 알릴 2-시아노아크릴레이트(allyl 2-cyanoacrylate; L-DOPA에 대한 무게비 10%)를 혼합하였다. 이때, 벤조일페록사이드(benzoylperoxide)를 전체 무게비 0.3%로 가하여 용해시킨 후 70℃에서 약 10분간 가열하였다.

[0052] 점도증가를 실시간으로 관찰하면서 점도가 20 mPa?s가 되면 가열을 멈추고 점도가 있는 투명한 용액을 회수하

였다. 회수된 용액을 밀봉하여 4℃ 이하에서 보관하였다.

[0053]

[0054]

실시예 3: (2S)-2-(3-(5-(2-시아노아크릴로일옥시)펜틸옥시)-2-하이드록시프로필아미노)-3-(3,4-디하이드록시페닐)프로판산((2S)-2-(3-(5-(2-cyanoacryloyloxy)pentyl oxy)-2-hydroxypropylamino)-3-(3,4-dihydroxyphenyl)propanoic acid)의 제조

[0055]

L-3,4-디하이드록시페닐알라닌(L-3,4-dihydroxyphenylalanine; L-DOPA)에 알릴 글리시딜 에테르(allyl glycidyl ether)을 질량비 1:3으로 혼합한 후, 약 5시간동안 상온에서 교반하였다.

[0056]

염산 100 μ l에 상기 이중결합이 도입된 L-DOPA 및 알릴 2-시아노아크릴레이트(allyl 2-cyanoacrylate; L-DOPA에 대한 무게비 10%)를 혼합하였다. 이때, 벤조일페록사이드(benzoylperoxide)를 전체 무게비 0.3%로 가하여 용해시킨 후 70℃에서 약 10분간 가열하였다.

[0057]

점도증가를 실시간으로 관찰하면서 점도가 20 mPa·s 가 되면 가열을 멈추고 점도가 있는 투명한 용액을 회수하였다. 회수된 용액을 밀봉하여 4℃ 이하에서 보관하였다.

[0058]

실험예 1: 결합강도 측정

[0059]

생체 접착제의 주요 특성인 결합강도를 하기와 같이 측정하였다. 구체적으로, 실시예 1 내지 3에서 제조된 점도가 있는 접착제 1 g을 각각 소 피부(10mm×10mm)에 도포하였다. 다시 도포층 위에 또 다른 소 피부를 덮은 후 24시간 자연 건조시킨 후 기계적 강도 측정기(Instron model 4467, Canton, MA, USA)를 이용하여 1 mm/min의 속도로 당겨주었으며, 떨어지기 전 가장 높은 강도를 결합강도로 측정하여, 그 결과를 도 1에 나타내었다.

[0060]

[0061]

도 1에 나타난 바와 같이, 실시예 1의 3,4-에폭시-1-부텐(3,4-Epoxy-1-butene)이 실시예 2의 1,2-에폭시-5-헥센(1,2-epoxy-4-hexene)보다 낮은 분자량으로 인해 반응성이 다소 향상되어, 실시예 1의 결합강도가 실시예 2보다 상승한 것으로 확인되었다. 또한, 실시예 3의 알릴글리시딜에테르(allylglycidyl ether)의 분자구조에 기인하여 다른 실시예 보다 단단한 물성의 접착제가 얻어졌으며 높은 결합강도를 나타냄을 확인할 수 있었다.

[0062]

실험예 2: 세포독성 측정

[0063]

생체접착제가 세포독성을 나타내는지 확인하기 위하여 하기와 같은 실험을 실시하였다. 구체적으로, Fibroblast 10,000개를 24 well plate에 접종하고 24시간 후, 실시예 1 내지 3의 접착제를 각각 30 μ l씩 가하였다. 대조군으로 사용된 생체접착제인 Dermabond(더마본드)를 동일하게 가한 후, 배지를 1.5 ml씩 채우고 24시간 배양한 후 MTT assay로 590 nm의 흡광도를 측정하여 그 결과를 하기 표 1에 나타내었다.

표 1

[0064]

생체 접착제	더마본드	실시예 1	실시예 2	실시예 3
세포 생존률(%)	52 $\pm$ 4	38 $\pm$ 5	41 $\pm$ 3	49 $\pm$ 3

[0065]

실시예 1로부터 실시예 3으로 갈수록 분자량이 커져감에 따라 독성이 조금씩 낮아짐을 확인할 수 있었다.

도면

도면1

