



2018 년 11 월 15 일 (15.11.2018) WIPO | PCT

(51) 국제특허분류:

A61L 24/06 (2006.01)

A61K 9/107 (2006.01)

A61L 24/00 (2006.01)

A61K 47/34 (2006.01)

C08G 73/10 (2006.01)

(21) 국제출원번호:

PCT/KR2018/005327

(22) 국제출원일:

2018 년 5 월 10 일 (10.05.2018)

(25) 출원언어:

한국어

(26) 공개언어:

한국어

(30) 우선권정보:

10-2017-0059418 2017 년 5 월 12 일 (12.05.2017) KR

(71) 출원인: 성균관대학교산학협력단 (RESEARCH & BUSINESS FOUNDATION SUNGKYUNKWAN UNIVERSITY) [KR/KR]; 16419 경기도 수원시 장안구 서부로 2066, Gyeonggi-do (KR).

(72) 발명자: 김덕준 (KIM, Duk Joon); 06729 서울시 강남구 도곡로 78길 22, 103동 1601호, Seoul (KR). 임수연 (LIM, Soo Youn); 16496 경기도 수원시 팔달구 권광로364번길 7-2, 18동 308호, Gyeonggi-do (KR). 안연호 (AHN, Yeon Ho); 39293 경상북도 구미시 형곡로 73, 301동 1409호, Gyeongsangbuk-do (KR).

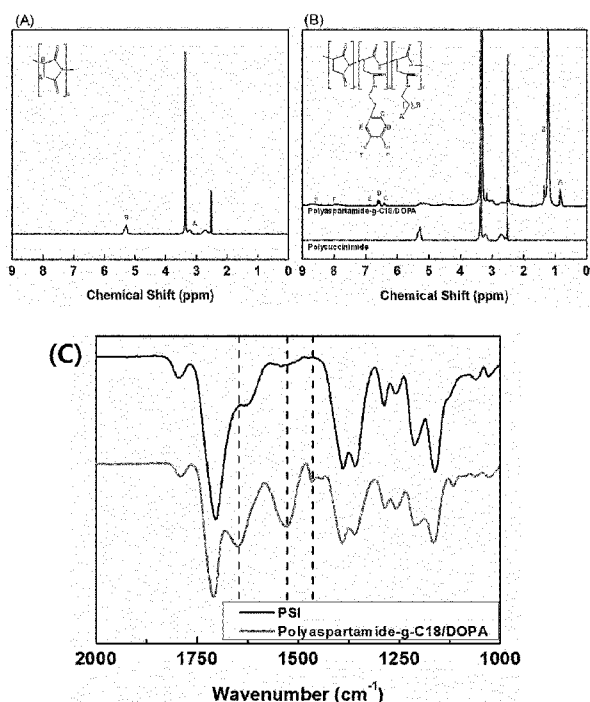
(74) 대리인: 남건필 등 (NAM, Gun Pil et al.); 07299 서울시 영등포구 영인로 775, 에이스하이테크시티2동 508호, Seoul (KR).

(81) 지정국 (별도의 표시가 없는 한, 가능한 모든 종류의 국내 권리의 보호를 위하여): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DJ, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JO, JP, KE, KG, KH, KN, KP, KW, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, 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 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

(54) Title: BIODEGRADABLE POLYMER PARTICLE-TYPE ADHESIVE HAVING BIOADHESION PROPERTIES, PRODUCTION METHOD THEREFOR AND BIOADHESIVE DRUG DELIVERY SYSTEM COMPRISING BIODEGRADABLE POLYMER PARTICLES

(54) 발명의 명칭: 생체 접착성을 갖는 생분해성 고분자 입자형 접착제, 이의 제조 방법, 및 생분해성 고분자 입자를 포함하는 생체 접착성 약물 전달 시스템



(57) Abstract: The present invention relates to a biodegradable polymer particle-type adhesive having bioadhesion properties, a production method therefor and a bioadhesive drug delivery system comprising biodegradable polymer particles. The biodegradable polymer particle-type adhesive having bioadhesion properties has a polysuccinimide backbone, wherein the adhesive is formed of a polymer comprising a monomer having a dopamine functional group and an alkylamine functional group connected via a side chain, and has a micelle structure in an aqueous system.

(57) 요약서: 생체 접착성을 갖는 생분해성 고분자 입자형 접착제, 이의 제조 방법, 및 생분해성 고분자 입자를 포함하는 생체 접착성 약물 전달 시스템에서, 생체 접착성을 갖는 생분해성 고분자 입자형 접착제는 폴리숙신이미드 백본(backbone)을 가지되, 도파민 작용기 및 알킬아민 작용기가 측쇄로 연결된 단량체를 포함하는 폴리머로 형성되고, 수계에서 마이셀 구조를 갖는다.

(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML,
MR, NE, SN, TD, TG).

공개:

— 국제조사보고서와 함께 (조약 제21조(3))

명세서

발명의 명칭: 생체 접착성을 갖는 생분해성 고분자 입자형 접착제, 이의 제조 방법, 및 생분해성 고분자 입자를 포함하는 생체 접착성 약물 전달 시스템

기술분야

- [1] 본 발명은 생체 접착성을 갖는 생분해성 고분자 입자형 접착제, 이의 제조 방법, 및 생분해성 고분자 입자를 포함하는 생체 접착성 약물 전달 시스템에 관한 것으로, 보다 구체적으로는 생체 적합성이 높고 의료분야에서 이용될 수 있는 생체 접착성을 갖는 생분해성 고분자 입자형 접착제, 이의 제조 방법, 및 생분해성 고분자 입자를 포함하는 생체 접착성 약물 전달 시스템에 관한 것이다.

배경기술

- [2] 의료 분야에서 상처를 접합하는 방법으로서, 상처를 꿰매거나 스테플(staple)을 상처 부위에 붙이는 방법이 주로 이용되고 있다. 하지만, 이러한 상처 접합 기술은 실이나 스테플이 남아 있어 접합 시술 후에 추가적으로 이와 같은 접합 수단의 제거가 수반되어야 한다는 번거로움이 있고, 상처의 감염 가능성도 높은 문제가 있다.
- [3] 이와 같은 문제를 해결하기 위해서 실리카 입자나 철과 같은 금속 나노입자 등을 이용하여 상처를 접합하는 방법이 연구되었고, 고농도의 접착제를 제조할 수 있어 빠른 접착이 가능하게 한다. 그러나 실리카 입자나 금속 나노입자는 무기물로서 생분해성이 없어 인체에 잔류하고, 생체 적합성이 낮아 생체 내에서 이물질 반응이 일어날 가능성이 있다는 단점이 있다.

발명의 상세한 설명

기술적 과제

- [4] 본 발명의 일 목적은 생체 적합성이 높고 접착성도 갖는 생체 접착성을 갖는 생분해성 고분자 입자형 접착제를 제공하는 것이다.
- [5] 본 발명의 다른 목적은 상기 생분해성 고분자 입자형 접착제의 제조 방법을 제공하는 것이다.
- [6] 본 발명의 또 다른 목적은 생분해성 고분자 입자를 포함하는 생체 접착성 약물 전달 시스템을 제공하는 것이다.

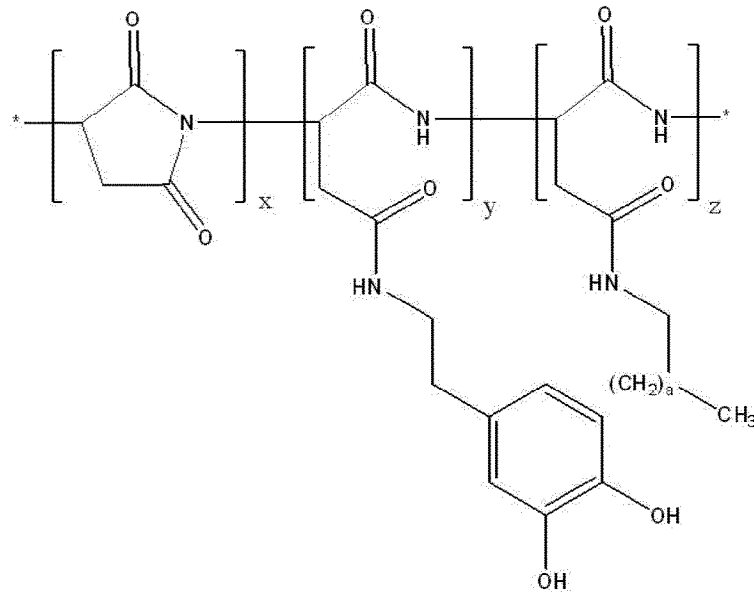
과제 해결 수단

- [7] 본 발명의 일 목적을 위한 생체 접착성을 갖는 생분해성 고분자 입자형 접착제는 폴리숙신이미드 백본(backbone)을 가지되, 도파민 작용기 및 알킬아민 작용기가 측쇄로 연결된 단량체를 포함하는 폴리머로 형성되고, 수계에서 마이셀 구조를 갖는다.
- [8] 일 실시예에서, 상기 폴리머는 하기 화학식 1로 나타내는 구조를 포함할 수

있다.

[9] [화학식 1]

[10]



[11] 상기 화학식 1에서, x, y, z 및 a는 각각 독립적으로 정수를 나타낸다.

[12] 일 실시예에서, 상기 생분해성 고분자 입자를 구성하는 폴리머의 농도가 높을수록 수계에서의 입자 크기가 증가할 수 있다. 이때, 폴리머의 농도는 수계를 구성하는 매질에 폴리머가 가해진 정도를 의미한다.

[13] 본 발명의 다른 목적을 위한 생분해성 고분자 입자의 제조 방법은 폴리숙신이미드를 제조하는 단계; 폴리숙신이미드를 백분으로 하여 도파민과 알킬아민을 그라프트 하여, 상기 화학식 1로 나타내는 구조를 포함하는 폴리머를 제조하는 단계; 및 상기 폴리머를 수계에 분산시켜 마이셀 구조의 생분해성 고분자 입자로 제조하는 단계를 포함한다.

[14] 본 발명의 또 다른 목적을 위한 생체 접착성 약물 전달 시스템은 상기 생분해성 고분자 입자에 약물이 담지된 것을 특징으로 한다.

[15] 일 실시예에서, 상기 생체 접착성 약물 전달 시스템의 약물이 담지된 생분해성 고분자는 접착성을 갖는다.

[16] 일 실시예에서, 약물이 담지된 생분해성 고분자 입자는 상기 화학식 1로 나타내는 구조를 포함하는 폴리머와 약물을 유기용매를 매질로 하여 혼합하여 혼합물을 형성하는 단계; 상기 혼합물을 침전시켜 침전물을 얻는 단계; 및 상기 침전물을 수계에 분산시키는 단계를 포함하는 방법에 의해 제조될 수 있다.

발명의 효과

[17] 상기에서 설명한 본 발명의 생체 접착성을 갖는 생분해성 고분자 입자형 접착제, 이의 제조 방법, 및 생분해성 고분자 입자를 포함하는 생체 접착성 약물 전달 시스템에 따르면, 생분해성 고분자 입자 그 자체의 생체 적합성이 좋고, 접착성을 가지므로 인체에 무해한 상처 접합제로 이용하기가 매우 적합하다.

- [18] 또한, 이러한 생체 접착성을 갖는 생분해성 고분자 입자형 접착제는 용이하게 약물이 담지될 수 있으므로 약물이 담지된 생분해성 고분자 입자를 약물 전달 시스템에 안정적으로 이용할 수 있다. 따라서 본 발명에 따른 생분해성 고분자 입자는 치료제로서 이용하는 동시에 높은 생체 접착성을 갖기 때문에 생체 적합성이 필수적인 의료 분야에 널리 이용될 수 있다.

도면의 간단한 설명

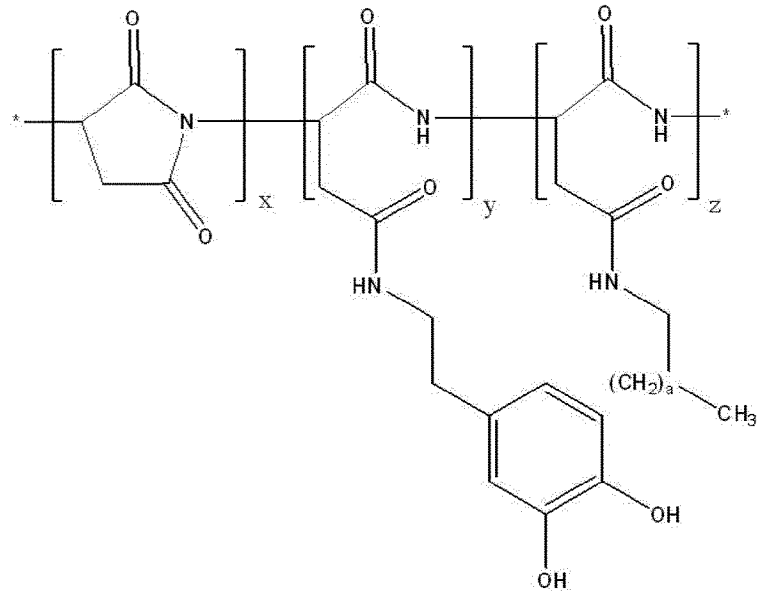
- [19] 도 1은 본 발명에 따른 샘플 1과 PSI의 화학 구조 분석 결과를 나타낸 도면이다.
- [20] 도 2는 본 발명에 따른 샘플 1의 물속에서 촬영된 TEM 이미지를 나타낸 도면이다.
- [21] 도 3은 본 발명에 따른 샘플들의 농도에 따른 접착 강도와 다른 물질들과의 접착 강도 비교 결과를 나타낸 도면이다.
- [22] 도 4는 본 발명에 따른 고분자 입자의 생체 적합성 평가 결과를 나타낸 도면이다.
- [23] 도 5는 봉합사를 이용한 경우와 본 발명에 따른 고분자 입자를 이용하여 봉합한 경우의 상처 회복 테스트 결과를 나타낸 도면이다.
- [24] 도 6은 본 발명에 따른 고분자 입자를 이용한 약물 전달 특성을 나타낸 도면이다.

발명의 실시를 위한 형태

- [25] 이하, 본 출원에서 사용한 용어는 단지 특정한 실시 예를 설명하기 위해 사용된 것으로서 본 발명을 한정하려는 의도가 아니다. 단수의 표현은 문맥상 명백하게 다르게 뜻하지 않는 한, 복수의 표현을 포함한다. 본 출원에서, "포함하다" 또는 "가지다" 등의 용어는 명세서 상에 기재된 특징, 단계, 동작, 구성요소, 부분품 또는 이들을 조합한 것이 존재함을 지정하려는 것이지, 하나 또는 그 이상의 다른 특징들이나 단계, 동작, 구성요소, 부분품 또는 이들을 조합한 것들의 존재 또는 부가 가능성을 미리 배제하지 않는 것으로 이해되어야 한다.
- [26] 다르게 정의되지 않는 한, 기술적이거나 과학적인 용어를 포함해서 여기서 사용되는 모든 용어들은 본 발명이 속하는 기술 분야에서 통상의 지식을 가진 자에 의해 일반적으로 이해되는 것과 동일한 의미를 가지고 있다. 일반적으로 사용되는 사전에 정의되어 있는 것과 같은 용어들은 관련 기술의 문맥 상 가지는 의미와 일치하는 의미를 가지는 것으로 해석되어야 하며, 본 출원에서 명백하게 정의하지 않는 한, 이상적이거나 과도하게 형식적인 의미로 해석되지 않는다.
- [27] 본 발명에 따른 생체 접착성을 갖는 생분해성 고분자 입자형 접착제는 폴리숙신이미드 백본(backbone)을 가지되, 도파민 작용기 및 알킬아민 작용기가 측쇄로 연결된 단량체를 포함하는 폴리머가 형성하는 마이셀 구조를 갖는다. 이때, 생분해성 고분자 입자는 수계에서 마이셀 구조를 갖게 된다.
- [28] 일 실시예에서, 본 발명에 따른 생분해성 고분자 입자를 형성하는 폴리머는 하기 화학식 1로 나타내는 공중합 구조를 포함할 수 있다.

[29] [화학식 1]

[30]



[31] 상기 화학식 1에서, x, y, z 및 a는 각각 독립적으로 정수를 나타낸다.

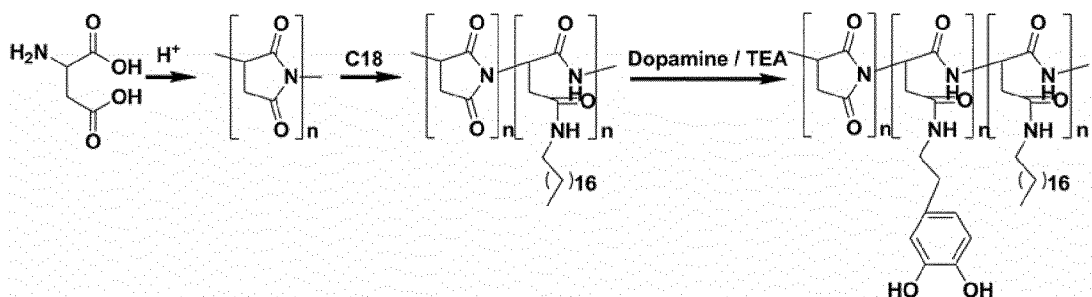
[32] 구체적인 일례로, 폴리숙신이미드에 C18(octadecylamine)을 이용하여 그라프트시키는 경우에 a는 16을 나타낼 수 있다.

[33] 상기 화학식 1로 나타내는 공중합 구조의 폴리머는 생분해성을 갖는 안정한 폴리숙신이미드를 합성하고, 이에 도파민과 알킬아민을 펜던트로 치환시킴으로써 제조할 수 있다. 도파민의 치환을 위해서 DOPA(dopamine hydrochloride)가 이용될 수 있고, 알킬아민의 치환을 위해서 C18이 이용될 수 있다. 이와 같이 합성된 폴리머는 물을 매질로 하는 수계에서 마이셀 구조의 입자가 된다. 이러한 생분해성 고분자 입자는 폴리숙신이미드를 백본으로 하고 있기 때문에 생분해성을 갖는 동시에 측쇄에 연결된 작용기에 의해서 접착성을 가질 수 있다.

[34] 일 실시예에서, 본 발명에 따른 생분해성 고분자 입자를 형성하는 폴리머는 하기 반응식 1과 같은 반응식을 통해서 제조될 수 있다.

[35] [반응식 1]

[36]



[37] 상기 반응식 1에서, 각 단량체의 n은 서로 독립적으로 정수를 나타내고, C18이 옥타데실아민을, Dopamine이 DOPA를, TEA는 트리메틸아민을 나타낸다.

- [38] 수계에서 마이셀 구조를 갖는 생분해성 고분자 입자는 약물의 담지체로 이용될 수 있고, 생분해성 고분자 입자에 약물에 담지됨으로써 생체 접착성 약물 전달 시스템을 구성할 수 있다. 이러한 약물 전달 시스템은 상기 폴리머와 약물을 유기 용매를 이용하여 혼합한 후 침전시킴으로써 침전물을 얻을 수 있고, 침전물을 수계에 분산시킴으로써 약물 전달 시스템을 구현할 수 있다.
- [39] 본 발명에 따른 생분해성 고분자 입자는 생분해성 및 생체적합성을 가지면서 동시에 접착성도 가지므로 치료제로서 이용하는 동시에 높은 생체 접착성을 갖기 때문에 생체 적합성이 필수적인 의료 분야에 널리 이용될 수 있다.
- [40] 이하에서는, 구체적인 제조에 및 이의 특성 평가를 통해서 본 발명에 대해서 보다 구체적으로 설명하기로 한다.
- [41] **샘플 1(polyaspartamide-g-C18/DOPA)의 준비**
- [42] **(1) PSI의 합성**
- [43] PSI는 o-인산(o-phosphoric acid, Sigma Aldrich사 구입)을 산 촉매(acid catalyst)로 이용하여 L-아스파르트산(L-aspartic acid, Sigma Aldrich사 구입)의 응집법(condensation method)을 통해 합성하였다. L-아스파르트산을, o-인산의 존재에서 중량비 7:3으로 혼합된 메시틸렌(Mesitylene, Sigma Aldrich사 구입)과 설포란(Sulforane, Sigma Aldrich사 구입)의 혼합 용매에 첨가하여 현탁액(suspension)을 준비하였다. 상기 현탁액을 질소가스 분위기의 175°C 온도 조건에서 교반하였다. 부수적으로 생성된 물(by-product water)을 환류 냉각기(reflux condenser)와 함께 딘-스타크 트랩(Dean-Stark trap)을 이용하여 제거하였다.
- [44] 8시간 후에, 반응 생성물은 대량의 메탄올(excess methanol)로 침전되고, 중성화될 때까지 여러 번 세정하였고, 70°C에서 적어도 하루 동안 진공 오븐에서 건조시킴으로써 PSI를 얻었다.
- [45] **(2) polyaspartamide-g-C18/DOPA의 합성**
- [46] 상기와 같이 준비된 PSI를 C18(octadecylamine, Sigma Aldrich사 구입)과 DOPA(dopamine hydrochloride, Sigma Aldrich사 구입)으로 그래프트시켰다. 구체적으로, C18을 PSI와 DMF(N,N-dimethylformamide, Sigma Aldrich사 구입) 용액에 상온에서 첨가하였고, 혼합물을 70°C의 상압, 질소가스 분위기에서 24시간동안 연속 교반하였으며, DOPA와 TEA(trimethylamine, Sigma Aldrich사 구입)를 여기에 첨가하였다. 24시간 후에, 반응 혼합물은 대량의 에테르를 이용하여 침전시켰고, 이소프로판올을 이용하여 여러 번 세정하였고, 진공 오븐에서 건조하였다. 이를 통해서, 최종 생성물로서 본 발명의 일 실시예에 따른 샘플로서 polyaspartamide-g-C18/DOPA 생성물을 얻었다.
- [47] 이때, C18과 DOPA의 사용량의 몰랄비(molar ratio)를 20:50으로 한 경우를 샘플 1로서 C20D50으로 표시하고, 20:100으로 한 경우를 샘플 2로서 C20D100으로 표시하기로 한다.
- [48] **분석 및 특성 평가**

[49] (1) 분자량

[50] 우베로테 점도계(Ubbelohde viscometer)를 이용하여 점도 평균분자량(viscosity average molecular weight)을 측정하였다. 고분자 용액은 DMF(N,N-dimethylformamide)를 이용하여 제조하였으며 0.5 g/L의 농도로 제조하였다. 점도 평균분자량은 Neri et al.(*J Med Chem.* 1973, 16, 893-897.)에 의해 도출된 하기 식 1에 따라 계산하였다.

[51] [식 1]

$$[52] \quad n = 3.52 \times \eta_r^{1.35}$$

[53] (상기 식 1에서, n은 중합도(degree of polymerization)를 나타내고, η 은 고분자 용액의 환원 점도(reduced viscosity)를 나타낸다.)

[54] 본 발명에서, PSI의 환원 점도는 27이고, 상기 식 1에 따라 계산된 샘플 1과 샘플 2 각각의 분자량은 6,000 g/mol인 것을 확인할 수 있다.

[55] (2) 화학 구조 분석(NMR 분석 및 IR 분석)

[56] FT-NMR(Fourier transform nuclear magnetic resonance spectroscopy, 500 Hz, Unity Inova사, 미국)을 이용하여 ^1H -NMR 스펙트라를 얻었다. 이 분석 실험은 DMSO-d₆(Dimethylsulfoxide-d₆, Cambridge Isotope Laboratories, Inc. 구입 (Tewksbury, MA, USA))에 샘플 1이나 PSI를 용해시킨 분석 용액을 이용하여 수행하였다. 또한, 고분자 파우더에 의한 ATR(Attenuated Total Reflectance) 액세서리 장치를 갖는 FT-IR(Fourier transform infrared spectroscopy, Bruker IFS-66/S(상품명, Bruker사, Germany)을 이용하여 FT-IR 스펙트라를 얻었다. 그 결과를 도 1에 나타낸다.

[57] 도 1은 본 발명에 따른 샘플 1과 PSI의 화학 구조 분석 결과를 나타낸 도면으로서, 도 1의 (A)는 PSI에 대한 ^1H -NMR 결과이고, (B)는 샘플 1에 대한 ^1H -NMR 결과를 나타내며, (C)는 샘플 1과 PSI의 IR 그래프이다.

[58] 도 1의 (A) 및 (B)를 참조하면, PSI의 ^1H -NMR 스펙트라에서는 PSI의 메탄과 메틸렌 프로톤들이 5.4~5.1, 3.3~3.1 및 2.8~2.6 ppm에서 나타나는 것을 확인할 수 있다. 그래프트된 C18과 DOPA에 의해서 나타나는 특징적인 프로톤 피크들이 NMR을 통해서 명확하게 확인되므로, PSI 백본에 DOPA와 C18이 그래프트되어 있음을 확인할 수 있다.

[59] 도 1의 (C)를 참조하면, PSI에서 이미드 고리의 존재에 의해서 명백한 1727, 1393, 1217 및 1163 cm^{-1} 에서 피크가 나타나고, IR 밴드는 1649, 1535 및 1460 cm^{-1} 에서 나타나는 것을 확인할 수 있다. PSI에서 나타나는 3개의 IR 밴드 각각은, 아미드기, DOPA의 벤젠 고리 및 C18의 $-\text{CH}_2$ -에 의한 것이다. 이러한 명백한 IR 밴드들은 DOPA와 C18이 PSI 백본에 안정적으로 잘 그래프트 되었음을 입증하는 증거로 볼 수 있다.

[60] 한편, 상기의 NMR 및 IR 결과를 통해서 계산한 샘플 1(C20D50)에서 C18의

치환 정도(substitution degree, SD)는 16이고, DOPA의 치환 정도는 25였다.

[61] 또한, 샘플 2(C20D100)에 대해서도 동일하게 분석한 결과, C18의 치환 정도는 16, DOPA의 치환 정도는 37로 나타난 것을 확인할 수 있었다.

[62] (3) 구조 분석

[63] 샘플 1 및 샘플 2 각각을 이용하여 마이셀(micelle) 구조를 물속에서 형성하였다. 고분자 마이셀은 DLS(dynamic light scattering, ELS-Z(상품명, Otsuka사, 일본))와 TEM(transmission electron microscopy, JEM-2100F(상품명, JEOL사, 일본))을 이용하여 그 크기를 측정하였다. DLS 장치는 또한 물속에서 고분자 마이셀의 입자 분포 및 평균 크기를 측정하는데 이용되었다. 0.1 wt%의 고분자 용액을 탄소 코팅된 구리 그리드 상에 떨어뜨리고, 몇 분의 시간이 경과한 후에 표시(stain)를 위해서 텅스텐 용액의 액적(dropwise)을 첨가한 후 그리드를 오븐에서 건조시켰다. 그 결과를 도 2에 나타낸다.

[64] 도 2는 본 발명에 따른 샘플 1의 물속에서 촬영된 TEM 이미지를 나타낸 도면이다.

[65] 도 2를 참조하면, 샘플 1의 0.1 wt% 고분자 용액에 의해 생성된 입자는 구형을 나타내며, 전체적으로 균일한 입자 크기를 가지면서 균일하게 분산되어 있는 것을 확인할 수 있다. 이때의 평균 크기는 248.1 nm이었다.

[66] 또한, 샘플 1을 이용하여 농도를 0.5 wt%, 1.0 wt%, 2.5 wt% 및 5.0 wt%로 증가시켜 측정한 입자(마이셀 구조의 입자)의 크기는 257.0 nm, 256.5 nm, 255.9 nm, 319.6 nm 순인 것을 확인할 수 있다.

[67] 샘플 2를 이용하여 샘플 1과 동일하게 실험을 수행한 결과, 농도가 0.1 wt%, 0.5 wt%, 1.0 wt%, 2.5 wt% 및 5.0 wt%로 증가할수록 220 nm, 213.3 nm, 219.1 nm, 236.8 nm, 261.7 nm로 나타나는 것을 확인할 수 있다.

[68] 이러한 결과는, DOPA가 덜 함유된 샘플 1이 샘플 2에 비해서 소수성이 낮기 때문에(상대적으로 친수성이 높다고 볼 수 있음) 마이셀 구조가 더 커진 것으로 볼 수 있다. 즉, 입자의 응집에 의해 형성되는 마이셀 구조의 크기는 고분자 용액의 농도에 의해 영향을 받는다. 따라서, 고농도에서는 상대적으로 더 많이 응집되어 큰 마이셀 구조를 이루는 것으로 볼 수 있다.

[69]

[70] (4) 접착 특성 평가

[71] 본 발명에서 합성된 고분자의 접착특성을 측정하기 위해서 UTM(Universal Testing Machine, QC-508E(상품명, COMETECH사, Taiwan))을 이용하였다. 생체와 비슷한 물질을 이용하여 측정하기 위해 PDMA(poly (dimethyl acrylamide)) 하이드로 겔을 이용하여 측정을 진행하였다. 농도에 따른 접착 강도와 다른 물질들과 비교한 접착 강도 결과를 측정하였다. 그 결과를 도 3에 나타낸다.

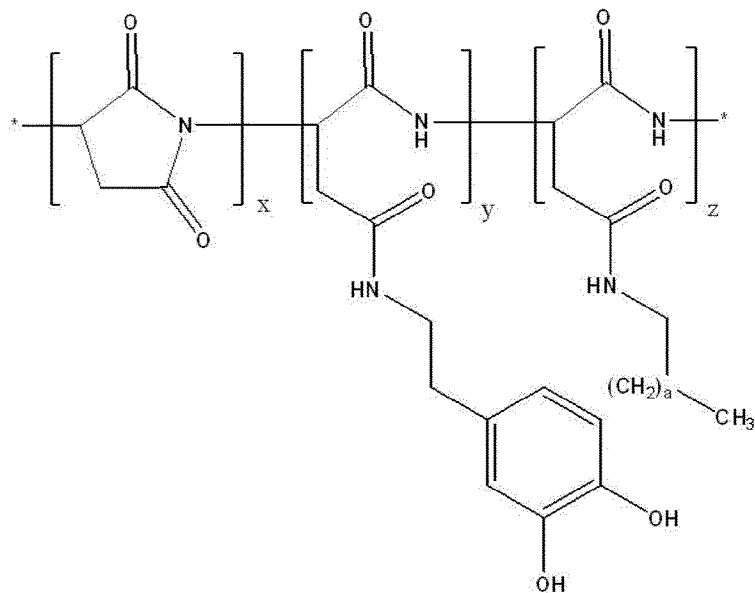
[72] 도 3은 본 발명에 따른 샘플들의 농도에 따른 접착 강도와 다른 물질들과의 접착 강도 비교 결과를 나타낸 도면이다.

- [73] 도 3의 (A)가 샘플 1(C20D50)에 관한 것이고, (B)가 샘플 2(C20D100)에 관한 것이다.
- [74] 도 3의 (A)와 (B)를 참조하면, 고분자 용액의 농도가 높아질수록 접착 강도가 높게 나타나는 것을 확인할 수 있고, 최대 32 J/m²를 나타내는 것을 확인할 수 있다. 또한, 도 3의 (C)에서는 기존에 접착제로서 알려져 있는 물질들인 Ludox(50 wt% 실리카 용액)나 PHEA에 비해서 현저하게 높은 접착 강도를 나타내는 것을 확인할 수 있다.
- [75] **(5) 생체 적합성 평가(MTT assay)**
- [76] 제조된 생체 접착제가 생체에 사용한 지 적합한지 확인하기 위해 흑색종 암세포를 이용해 MTT assay를 이용해 세포의 생존을 확인하였다. 흑색종 암세포를 48시간동안 배양하여 고분자 입자를 첨가하여 24시간 동안 고분자와 세포를 함께 두어 세포가 어느 정도 살아남는지에 대해서 UV 장비를 이용하여 측정하였다. 그 결과를 도 4에 나타낸다.
- [77] 도 4는 본 발명에 따른 고분자 입자의 생체 적합성 평가 결과를 나타낸 도면이다.
- [78] 도 4를 참조하면, 고분자의 양에 따라서 세포의 양에 거의 변화가 없는 것을 확인할 수 있다. 즉, 본 발명에 따른 입자를 접착제로 사용하더라도 생체에 무해하다는 것을 확인할 수 있다.
- [79] **(6) 쥐를 이용한 in vivo test**
- [80] 생체 무해성을 확인한 뒤 직접 쥐를 이용하여 상용 가능 여부를 확인하였다. 봉합사를 이용하여 봉합한 쥐와 생체 접착제를 이용하여 봉합한 쥐를 6일간 관찰한 후 단면촬영을 진행해 비교하였다. 그 결과를 도 5에 나타낸다.
- [81] 도 5는 봉합사를 이용한 경우와 본 발명에 따른 고분자 입자를 이용하여 봉합한 경우의 상처 회복 테스트 결과를 나타낸 도면이다.
- [82] 도 5에서 (A)가 봉합사를 이용한 경우이고, (B)가 본 발명에 따른 고분자 입자를 이용한 경우인데, 봉합사를 이용한 봉합의 경우 중앙부위에 세포가 성장하고 있음을 알 수 있는 반면, 본 발명에 따른 고분자 입자를 이용한 봉합의 경우 세포가 이미 성장을 완료해 상처부위가 완전히 회복됨을 확인할 수 있다.
- [83] **(7) 약물 담지 후 시간당 방출 확인**
- [84] 접착과 동시에 약물을 방출 할 수 있음을 확인하기 위해서 약물(Amoxicillin)을 입자에 물리적으로 담지하여 시간대별로 약물을 방출함을 확인하였다. 그 결과를 도 6에 나타낸다.
- [85] 도 6은 본 발명에 따른 고분자 입자를 이용한 약물 전달 특성을 나타낸 도면이다.
- [86] 도 6을 참조하면, 담지된 약물이 12시간동안 25 %까지 급격히 방출되며 그 이후로는 약간만 방출하는 경향을 나타내는 것을 확인할 수 있다. 이는 물리적 담지의 한계점으로 방출 비율이 낮지만 제조된 고분자 입자는 약물을 방출함과 동시에 접착이 가능하다는 장점을 가진다는 것을 확인할 수 있는 데이터이다.

- [87] 상기에서는 본 발명의 바람직한 실시예를 참조하여 설명하였지만, 해당 기술 분야의 숙련된 당업자는 하기의 특허 청구 범위에 기재된 본 발명의 사상 및 영역으로부터 벗어나지 않는 범위 내에서 본 발명을 다양하게 수정 및 변경시킬 수 있음을 이해할 수 있을 것이다.

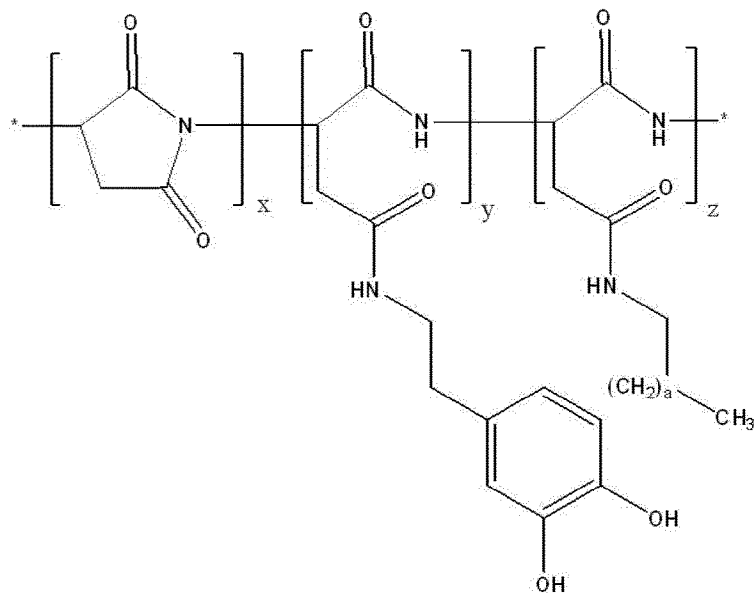
청구범위

- [청구항 1] 폴리숙신이미드 백본(backbone)을 가지되, 도파민 작용기 및 알킬아민 작용기가 측쇄로 연결된 단량체를 포함하는 폴리머로 형성되고, 수계에서 마이셀 구조를 갖는 것을 특징으로 하는, 생체 접착성을 갖는 생분해성 고분자 입자형 접착제.
- [청구항 2] 제1항에 있어서, 상기 폴리머는 하기 화학식 1로 나타내는 구조를 포함하는 것을 특징으로 하는, 생체 접착성을 갖는 생분해성 고분자 입자형 접착제;
- [화학식 1]



상기 화학식 1에서, x, y, z 및 a는 각각 독립적으로 정수를 나타낸다.

- [청구항 3] 제1항에 있어서, 폴리머의 농도가 높을수록 그 크기가 증가하는 것을 특징으로 하는, 생체 접착성을 갖는 생분해성 고분자 입자형 접착제.
- [청구항 4] 폴리숙신이미드를 제조하는 단계; 폴리숙신이미드를 백본으로 하여 도파민과 알킬아민을 그라프트 하여, 하기 화학식 1로 나타내는 구조를 포함하는 폴리머를 제조하는 단계; 및 상기 폴리머를 수계에 분산시켜 마이셀 구조의 생분해성 고분자 입자로 제조하는 단계를 포함하는, 생체 접착성을 갖는 생분해성 고분자 입자형 접착제의 제조 방법;
- [화학식 1]



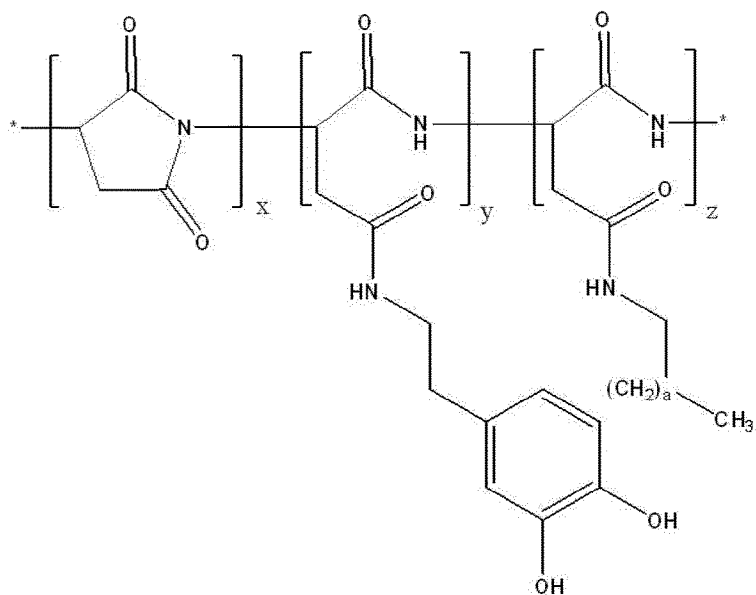
상기 화학식 1에서, x, y, z 및 a는 각각 독립적으로 정수를 나타낸다.

[청구항 5] 폴리숙신이미드 백본(backbone)을 가지되, 도파민 작용기 및 알킬아민 작용기가 측쇄로 연결된 단량체를 포함하는 폴리머로 형성되고, 수계에서 마이셀 구조를 갖는 생체 접착성을 갖는 생분해성 고분자 입자에 약물이 담지된 것을 특징으로 하는, 생분해성 고분자 입자를 포함하는 생체 접착성 약물 전달 시스템.

[청구항 6] 제5항에 있어서, 약물이 담지된 생분해성 고분자는 접착성을 갖는 것을 특징으로 하는, 생분해성 고분자 입자를 포함하는 생체 접착성 약물 전달 시스템.

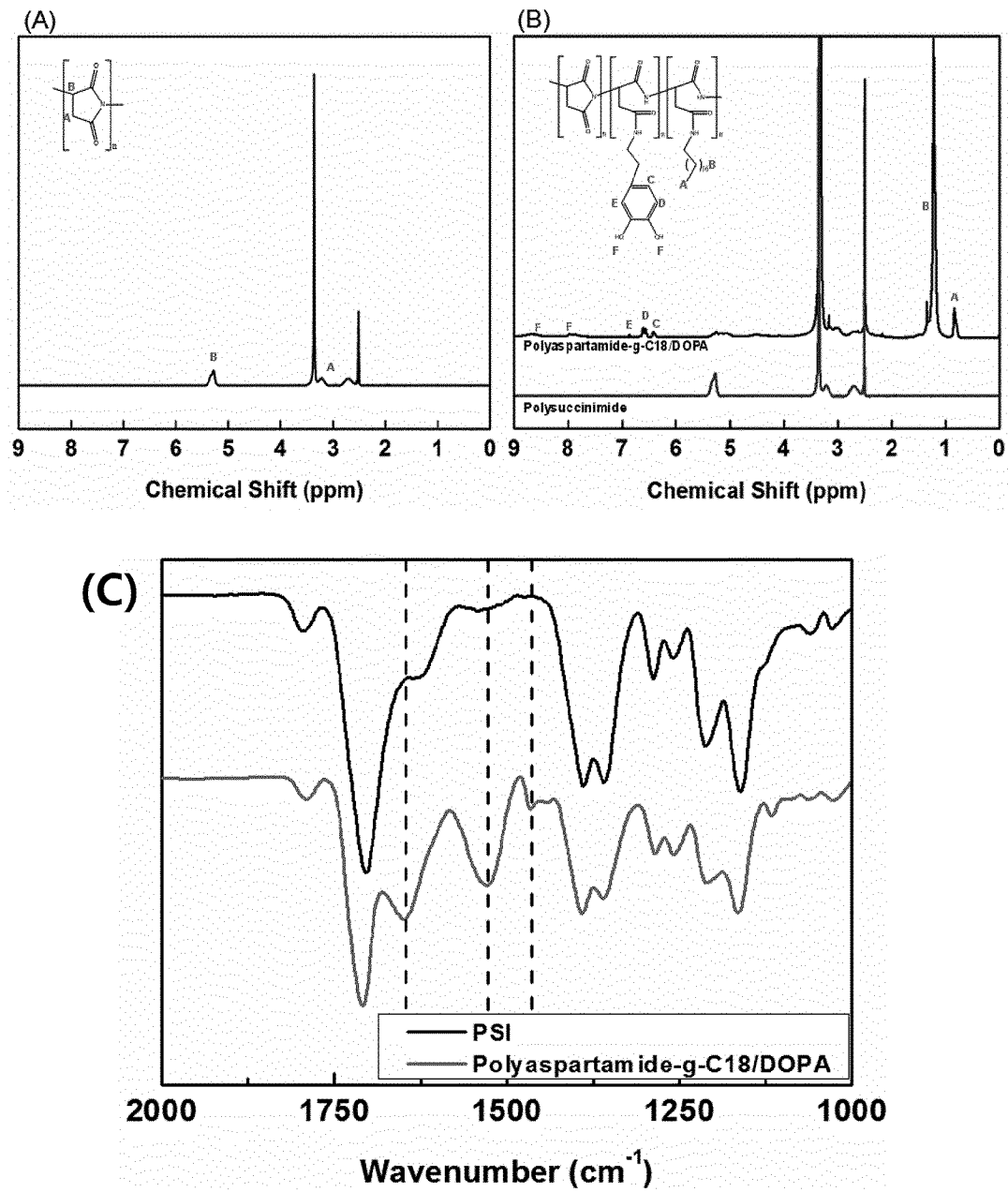
[청구항 7] 제5항에 있어서, 약물이 담지된 생분해성 고분자 입자는 하기 화학식 1로 나타내는 구조를 포함하는 폴리머와 약물을 유기용매를 매질로 하여 혼합하여 혼합물을 형성하는 단계; 및 상기 혼합물을 침전시켜 침전물을 얻는 단계; 및 상기 침전물을 수계에 분산시키는 단계를 포함하는 방법에 의해 제조된 것을 특징으로 하는, 생분해성 고분자 입자를 포함하는 생체 접착성 약물 전달 시스템;

[화학식 1]

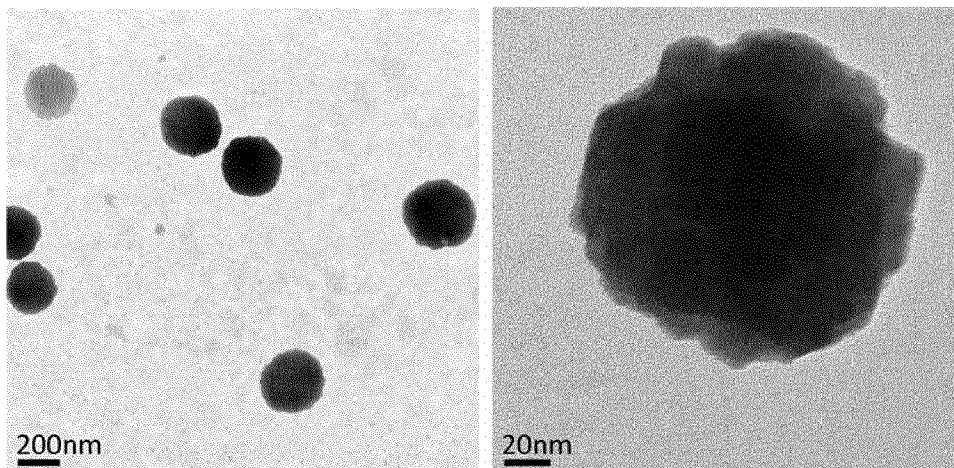


상기 화학식 1에서, x, y, z 및 a는 각각 독립적으로 정수를 나타낸다.

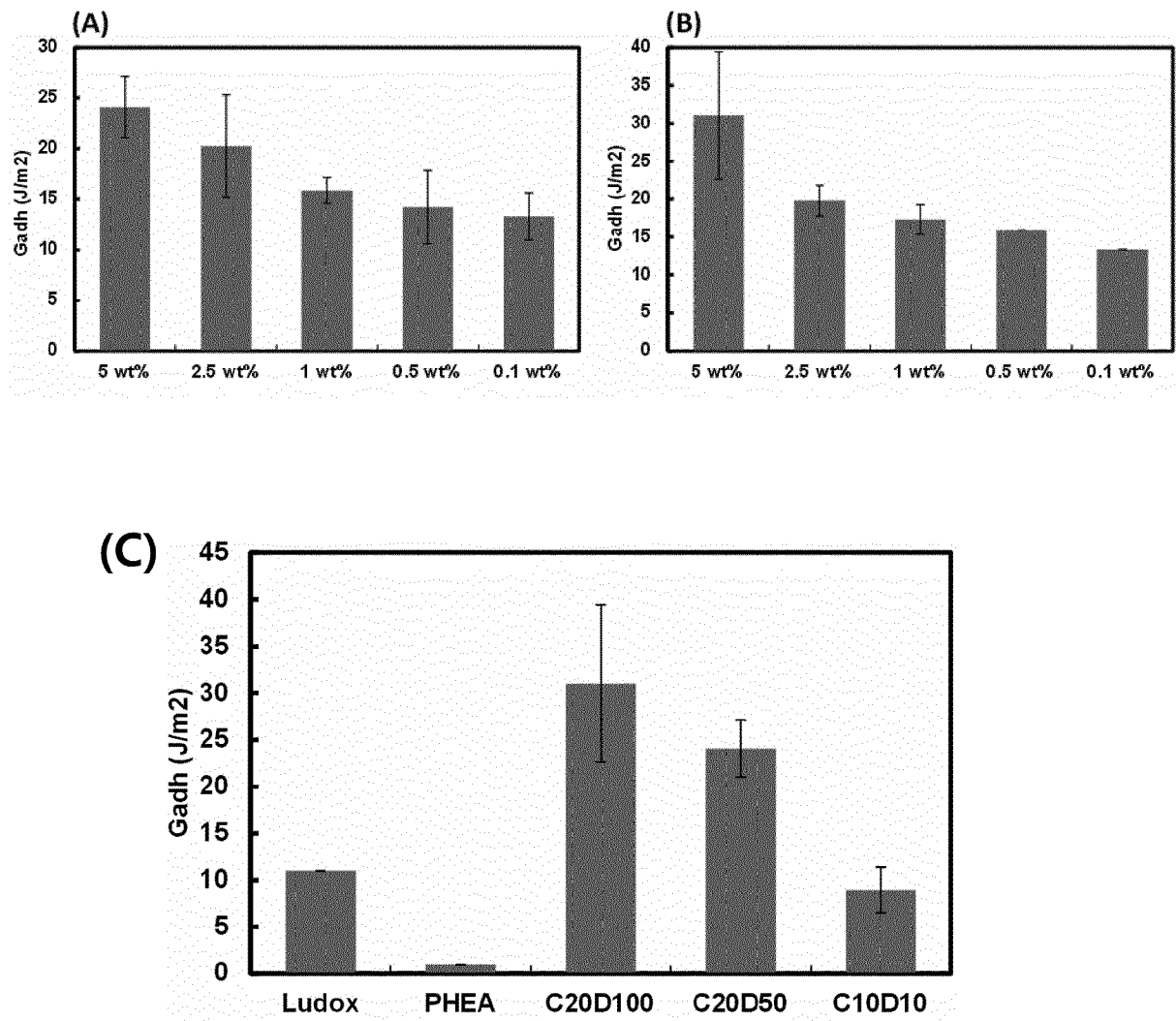
[도1]



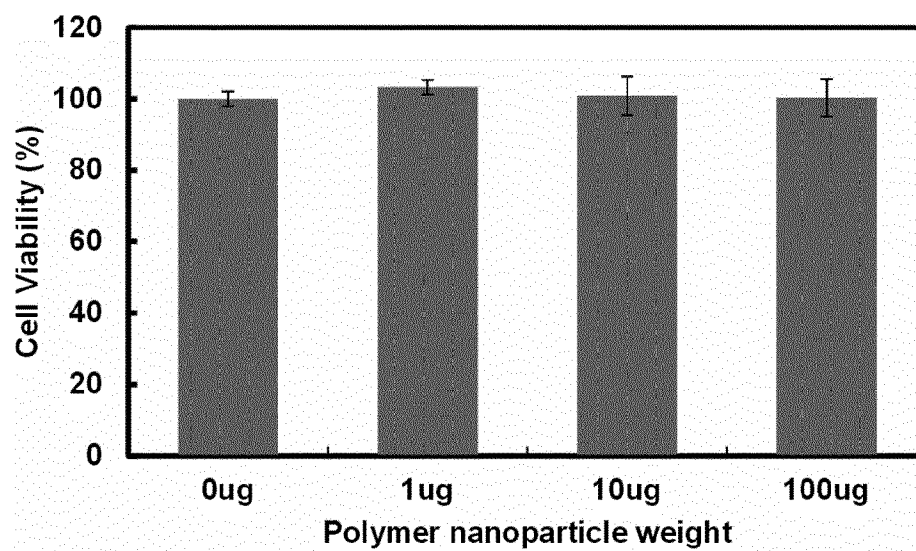
[도2]



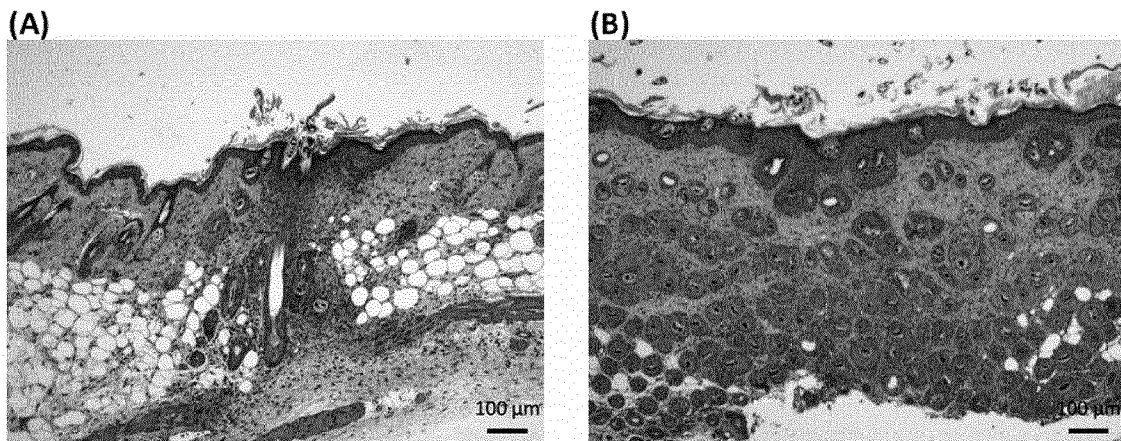
[도3]



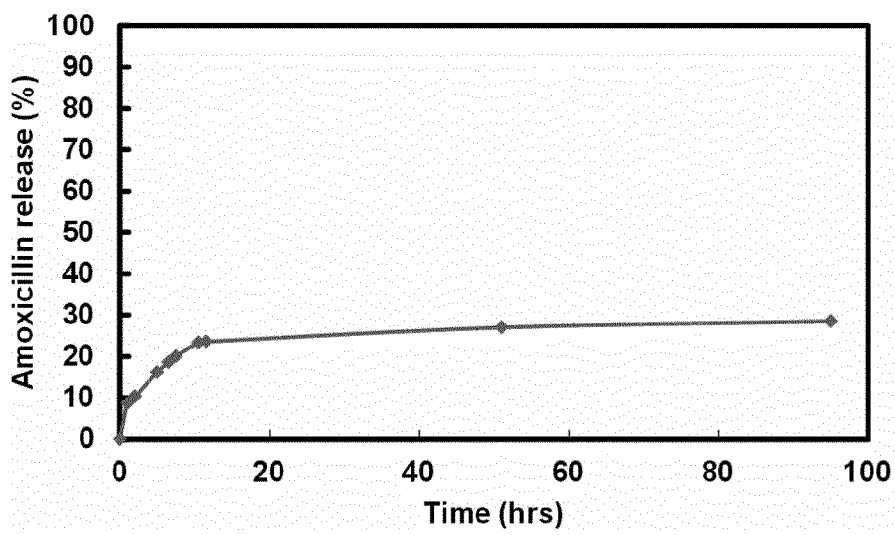
[도4]



[도5]



[도6]



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/KR2018/005327

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

A61L 24/06(2006.01)i, A61L 24/00(2006.01)i, C08G 73/10(2006.01)i, A61K 9/107(2006.01)i, A61K 47/34(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 24/06; A61K 47/34; A61K 9/06; A61L 24/04; A61K 31/40; A61L 24/00; C08G 73/10; A61K 9/107

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: polysuccinimide, dopamine, alkylamine, micelle, bio adhesive property, biodegradability, adhesive, drug delivery system

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	AN, J. H. et al., "Surface Modification Using Bio-inspired Adhesive Polymers Based on Polyaspartamide Derivatives", Polymer International, 2011, vol. 60, pages 1581-1586 See abstract; pages 1581, 1582; and formula 1.	1-7
Y	KIM, J. H. et al., "Synthesis and Characterization of Poly(aspartic acid) Derivatives Conjugated with Various Amino Acids", Journal of Polymer Research, 2011, vol. 18, pages 881-890 See pages 881, 886; and formula 2.	1-7
A	KR 10-2017-0036989 A (RESEARCH & BUSINESS FOUNDATION SUNGKYUNKWAN UNIVERSITY) 04 April 2017 See claims 1, 13.	1-7
A	KR 10-2013-0133692 A (KOREA NATIONAL UNIVERSITY OF TRANSPORTATION INDUSTRY-ACADEMIC COOPERATION FOUNDATION) 09 December 2013 See claims 1, 2, 12.	1-7
A	KR 10-2002-0089772 A (SUNBIO INC.) 30 November 2002 See claims 1, 2.	1-7



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

09 AUGUST 2018 (09.08.2018)

Date of mailing of the international search report

09 AUGUST 2018 (09.08.2018)

Name and mailing address of the ISA/KR

Korean Intellectual Property Office
Government Complex Daejeon Building 4, 189, Cheongsu-ro, Seo-gu,
Daejeon, 35208, Republic of Korea

Facsimile No. +82-42-481-8578

Authorized officer

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.

PCT/KR2018/005327

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member	Publication date
KR 10-2017-0036989 A	04/04/2017	KR 10-1818815 B1 US 2017-0088680 A1	16/01/2018 30/03/2017
KR 10-2013-0133692 A	09/12/2013	KR 10-1357866 B1 KR 10-1563398 B1 KR 10-2013-0133691 A KR 10-2013-0135104 A WO 2013-180457 A1 WO 2013-180458 A1 WO 2013-180459 A2 WO 2013-180459 A3	03/02/2014 26/10/2015 09/12/2013 10/12/2013 05/12/2013 05/12/2013 05/12/2013 16/01/2014
KR 10-2002-0089772 A	30/11/2002	KR 10-0444944 B1	18/08/2004

A. 발명이 속하는 기술분류(국제특허분류(IPC))

A61L 24/06(2006.01)i, A61L 24/00(2006.01)i, C08G 73/10(2006.01)i, A61K 9/107(2006.01)i, A61K 47/34(2006.01)i

B. 조사된 분야

조사된 최소문헌(국제특허분류를 기재)

A61L 24/06; A61K 47/34; A61K 9/06; A61L 24/04; A61K 31/40; A61L 24/00; C08G 73/10; A61K 9/107

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: 폴리숙신이미드, 도파민, 알킬아민, 마이셀, 생체 접착성, 생분해성, 접착제, 약물 전달 시스템

C. 관련 문헌

카테고리*	인용문헌명 및 관련 구절(해당하는 경우)의 기재	관련 청구항
Y	AN, J. H. 등, "Surface modification using bio-inspired adhesive polymers based on polyaspartamide derivatives", Polymer International, 2011, 60권, 페이지 1581-1586 초록; 페이지 1581, 1582; 및 도식 1 참조.	1-7
Y	KIM, J. H. 등, "Synthesis and characterization of poly(aspartic acid) derivatives conjugated with various amino acids", Journal of Polymer Research, 2011, 18권, 페이지 881-890 페이지 881, 886; 및 도식 2 참조.	1-7
A	KR 10-2017-0036989 A (성균관대학교산학협력단) 2017.04.04 청구항 1, 13 참조.	1-7
A	KR 10-2013-0133692 A (한국교통대학교산학협력단) 2013.12.09 청구항 1, 2, 12 참조.	1-7
A	KR 10-2002-0089772 A (선바이오(주)) 2002.11.30 청구항 1, 2 참조.	1-7

☐ 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

2018년 08월 09일 (09.08.2018)

국제조사보고서 발송일

2018년 08월 09일 (09.08.2018)

ISA/KR의 명칭 및 우편주소



대한민국 특허청
(35208) 대전광역시 서구 청사로 189,
4동 (둔산동, 정부대전청사)

팩스 번호 +82-42-481-8578

심사관

한인호

전화번호 +82-42-481-3362



국제조사보고서에서 인용된 특허문헌	공개일	대응특허문헌	공개일
KR 10-2017-0036989 A	2017/04/04	KR 10-1818815 B1 US 2017-0088680 A1	2018/01/16 2017/03/30
KR 10-2013-0133692 A	2013/12/09	KR 10-1357866 B1 KR 10-1563398 B1 KR 10-2013-0133691 A KR 10-2013-0135104 A WO 2013-180457 A1 WO 2013-180458 A1 WO 2013-180459 A2 WO 2013-180459 A3	2014/02/03 2015/10/26 2013/12/09 2013/12/10 2013/12/05 2013/12/05 2013/12/05 2014/01/16
KR 10-2002-0089772 A	2002/11/30	KR 10-0444944 B1	2004/08/18