



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2013년03월19일
 (11) 등록번호 10-1242573
 (24) 등록일자 2013년03월06일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
 A61K 9/70 (2006.01) A61K 35/64 (2006.01)
 A61K 47/30 (2006.01) A61P 1/04 (2006.01)
 (21) 출원번호 10-2010-0092427
 (22) 출원일자 2010년09월20일
 심사청구일자 2010년09월20일
 (65) 공개번호 10-2012-0030729
 (43) 공개일자 2012년03월29일
 (56) 선행기술조사문헌
 KR1020090107339 A*
 US20040054313 A1*
 KR100853301 B1
 Nuclear Instruments and Methods in Physics
 Research B. 2007, Vol.265, pages 385-389
 *는 심사관에 의하여 인용된 문헌

(73) 특허권자
 한국원자력연구원
 대전광역시 유성구 대덕대로989번길 111(덕진동)
 (72) 발명자
 노영창
 대전광역시 유성구 엑스포로 448, 211동 901호 (전민동, 엑스포아파트)
 박중석
 대전광역시 중구 평촌로 111, 102동 1803호 (태평동, 태평아파트)
 임윤묵
 전라북도 정읍시 학산로 103-4 (상동)
 (74) 대리인
 이원희

전체 청구항 수 : 총 7 항

심사관 : 이예리

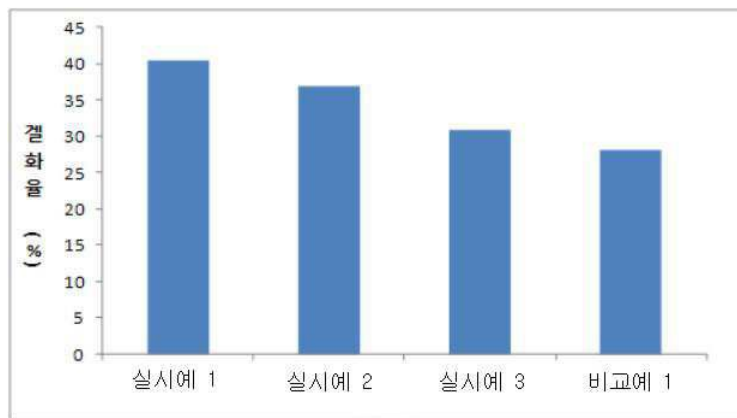
(54) 발명의 명칭 꿀을 포함하는 궤양 치료용 겔의 제조방법 및 이에 따라 제조되는 궤양 치료용 겔

(57) 요약

본 발명은 꿀을 포함하는 궤양 치료용 겔의 제조방법 및 이에 따라 제조되는 궤양 치료용 겔에 관한 것으로서 상세하게는 생체적합성 고분자, 꿀 및 방부제를 정제수에 용해시켜 수용액을 제조하는 단계(단계 1); 상기 단계 1의 수용액을 트레이에 부어 겔 상태 시트 형태로 성형하는 단계(단계 2); 및 상기 단계 2의 겔 상태 시트에 방사선을 조사하는 단계(단계 3)를 포함하는 것을 특징으로 하는 꿀을 포함하는 궤양 치료용 겔의 제조방법을 제공한다.

상기 제조방법을 통하여 제조된 겔은 상처치료용으로 사용하기 위한 기본 특성, 수분 증발량 감소, 체액 흡수 박테리아로부터의 감염 예방, 상처나 피부에 부착성, 투명성, 취급 용이성, 저장성 및 멸균이 가능한 특성을 가지며, 항생제로서 적용할 수 있는 효과가 있다.

대표도 - 도1



이 발명을 지원한 국가연구개발사업
과제고유번호 53531-10
부처명 교육과학기술부
연구사업명 원자력 기술 개발사업
연구과제명 방사선 이용 기능성 고분자 개발
주관기관 한국원자력연구원
연구기간 2010.03.01 ~ 2011.02.28

특허청구의 범위

청구항 1

생체적합성 고분자, 꿀 및 방부제를 정제수에 용해시켜 수용액을 제조하는 단계(단계 1);

상기 단계 1의 수용액을 트레이에 부어 겔 상태 시트 형태로 성형하는 단계(단계 2); 및

상기 단계 2의 겔 상태 시트에 방사선을 조사하는 단계(단계 3)를 포함하고, 상기 생체적합성 고분자는 폴리비닐알콜, 폴리비닐피롤리돈, 폴리아크릴산 및 폴리에틸렌옥사이드로 이루어지는 군으로부터 선택되는 합성 고분자 또는 카라기난, 소듐카르복시메틸셀룰로오스, 젤라틴, 아가, 알긴산염 및 키토산으로 이루어지는 군으로부터 선택되는 천연 고분자인 것을 특징으로 하는 궤양 치료용 겔의 제조방법.

청구항 2

삭제

청구항 3

제1항에 있어서, 상기 단계 1에서 생체적합성 고분자가 혼합되는 중량비는 전체 수용액에 대하여 1 내지 50 중량%인 것을 특징으로 하는 궤양 치료용 겔의 제조방법.

청구항 4

제1항에 있어서, 상기 단계 1에서 꿀이 혼합되는 중량비는 전체 수용액에 대하여 1 내지 30 중량%인 것을 특징으로 하는 궤양 치료용 겔의 제조방법.

청구항 5

제1항에 있어서, 상기 단계 1의 방부제는 메틸 파라벤, 에틸 파라벤, 프로필 파라벤, 부틸 파라벤, 이소부틸 파라벤 및 페녹시 에탄올을 포함하는 군으로부터 선택되는 것을 특징으로 하는 궤양 치료용 겔의 제조방법.

청구항 6

제1항에 있어서, 상기 단계 1의 방부제가 혼합되는 중량비는 전체 수용액에 대하여 0.01 내지 0.1 중량%인 것을 특징으로 하는 궤양 치료용 겔의 제조방법.

청구항 7

제1항에 있어서, 상기 단계 3의 방사선은 감마선, 자외선 및 전자선을 포함하는 군으로부터 선택되는 것을 특징으로 하는 궤양 치료용 겔의 제조방법.

청구항 8

제1항에 있어서, 상기 단계 3의 방사선의 조사량은 2 내지 200 kGy 인 것을 특징으로 하는 궤양 치료용 겔의 제조방법.

청구항 9

삭제

명세서

기술분야

[0001] 본 발명은 꿀을 포함하는 궤양 치료용 겔의 제조방법 및 이에 따라 제조되는 궤양 치료용 겔에 관한 것이다.

배경기술

[0002] 궤양은 염증이나 괴사로 인해 그 상피가 탈락하여 조직표면이 국소적으로 결손되거나 함몰된 것을 의미하며, 조직의 염증이 진행되면 중성백혈구와 대식세포에서 나오는 리소좀 효소로 인해 조직이 파괴되나, 조직으로 산소와 영양분을 공급하는 동맥이나 정맥에 문제가 있어서 갑자기 또는 서서히 혈액공급이 안 될 때 궤양이 발생할 수 있다. 즉, 염증을 일으킬 수 있는 모든 원인은 궤양을 발생시키는 원인이 되고, 세균에 의한 감염으로 염증이 진행되고 농양이 형성되면 정상 조직의 일부가 파괴되고 이것이 더욱 진행되면 궤양으로 발전한다.

[0003] 이러한 발생과정으로 인해, 궤양은 피부를 비롯하여 소화기·호흡기·심혈관·비뇨생식기 등에 발생할 수 있다. 특히, 조직의 산소 및 영양분의 결핍으로 인한 궤양은 당뇨병으로 인한 합병증인 주로 발이나 다리에 생기는 당뇨병성 궤양이 대표적이다.

[0004] 벌꿀은 과거부터 외상과 구내염 등에 대한 민간요법제로서 이용되어 왔으나 벌꿀의 항생제로서의 작용에 대해서는 최근에 와서야 재조명되고 있다. 특히 항생제의 내성에 대한 우려가 증대되면서 벌꿀이 갖는 세균억제능력에 대한 연구가 이루어지고 있다.

[0005] 벌꿀이 갖는 세균억제능력은 기원전부터 전하여 지는 것으로서 벌꿀이 갖고 있는 미지의 세균에 대한 억제물질을 INHIBINE으로 불러오고 있었다. 근래 와서 벌꿀의 외과적 상처에 대한 과학적인 효과는 Bromfield(1973)와 Keast-Butler(1980)에 의하여 궤양의 치료제로서 특히 난치성 궤양치료제로서 효과가 있다는 보고와 외상에 대한 치료제로서 효과가 우수하다는 보고가 있다.(Effem, 1988;McInerly, 1990;Zulma, 1989)

[0006] Willix 등(1992)은 외상에 주로 관계하는 7종류의 세균에 대한 벌꿀의 억제능력을 증명하였으며, El-sukhon 등(1994)은 벌꿀의 세균에 대한 억제능력은 Gram-positive보다는 negative에서 보다 유효하고 바실러스 균(Bacillus cereus)의 포자발아 억제능력도 인정된다고 보고하였다.

[0007] 위와 같은 세균억제능력은 벌꿀이 갖는 높은 당 함량에 따른 고장액에 의한 삼투압작용과 벌꿀의 낮은 pH도 관계를 하나 주로 과산화수소 함량에 기인하는 것으로 추정되고 있다.(Bogodanov, 1984,1997;Allen 등, 1991; Mollan,1992)

[0008] 이에 본 발명자들은 민간요법으로 이용되어왔던 꿀의 세균억제능력을 이용하여 종래의 치료제보다 수분 증발량을 감소시켜 장시간 최적의 습윤 환경을 조성하고 벌꿀의 첨가로 점착력과 유연성을 향상시키는 본 발명의 꿀을 포함하는 궤양치료용 겔을 완성하였다.

발명의 내용

해결하려는 과제

[0009] 본 발명의 목적은 꿀을 포함하는 궤양 치료용 겔의 제조방법 및 이에 따라 제조되는 궤양 치료용 겔을 제공하는 것이다.

과제의 해결 수단

[0010] 상기 목적을 달성하기 위해 본 발명은 생체적합성 고분자, 꿀 및 방부제를 정제수에 용해시켜 수용액을 제조하는 단계(단계 1); 상기 단계 1의 수용액을 트레이에 부어 겔 상태 시트 형태로 성형하는 단계(단계 2); 및 상기 단계 2의 겔 상태 시트에 방사선을 조사하는 단계(단계 3)를 포함하는 것을 특징으로 하는 꿀을 포함하는 궤양 치료용 겔의 제조방법을 제공한다.

발명의 효과

[0011] 본 발명의 꿀을 포함하는 궤양 치료용 겔의 제조방법을 통하여 제조된 궤양 치료용 겔은 상처치료용으로 사용하기 위한 기본 특성, 수분 증발량 감소, 체액 흡수 박테리아로부터의 감염 예방, 상처나 피부에 부착성, 투명성, 취급 용이성, 저장성 및 멸균이 가능한 특성을 가지며, 항생제로서 적용할 수 있는 효과가 있다.

도면의 간단한 설명

[0012] 도 1은 본 발명의 실시예 1 내지 3 및 비교예 1에 의해 제조된 겔의 겔화율을 나타낸 그래프이고;
 도 2는 본 발명의 실시예 1 내지 3 및 비교예 1에 의해 제조된 겔의 수분증발 정도를 나타낸 그래프이고;
 도 3은 본 발명의 실시예 1 내지 3 및 비교예 1에 의해 제조된 겔의 압축강도를 나타낸 그래프이고;
 도 4는 본 발명의 실시예 및 비교예들에 의해 제조된 겔의 궤양 치료 효과에 관한 동물실험 결과를 나타낸 그래프이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0013] 이하, 본 발명을 상세하게 설명한다.

[0014] 본 발명은 생체적합성 고분자, 꿀 및 방부제를 정제수에 용해시켜 수용액을 제조하는 단계(단계 1); 상기 단계 1의 수용액을 트레이에 부어 겔 상태 시트 형태로 성형하는 단계(단계 2); 및 상기 단계 2의 겔 상태 시트에 방사선을 조사하는 단계(단계 3)를 포함하는 것을 특징으로 하는 꿀을 포함하는 궤양 치료용 겔의 제조방법을 제공한다.

[0015] 이하 본 발명을 단계별로 구체적으로 설명한다.

[0016] 상기 제조방법의 단계 1은 생체적합성 고분자, 꿀 및 방부제를 정제수에 용해시켜 수용액을 제조한 단계이다.

[0017] 이때, 단계 1에서 사용되는 생체적합성 고분자는 폴리비닐알콜, 폴리비닐피롤리돈, 폴리아크릴산 및 폴리에틸렌 옥사이드로 이루어지는 군으로부터 선택되는 합성 고분자 또는 카라기난, 소듐카르복시메틸셀룰로오스, 젤라틴, 아가, 알긴산염 및 키토산으로 이루어지는 군으로부터 선택되는 천연 고분자인 것이 바람직하며, 소듐 카르복실메틸 셀룰로오스인 것이 더욱 바람직하다. 상기 소듐 카르복실메틸 셀룰로오스는 3차원의 망상구조로서 친수성 관능기를 포함함으로써 물을 함유할 수 있는 특성을 가지기 때문에 본 발명의 겔에 사용되기 적합한 장점이 있다.

[0018] 또한 상기 단계 1에서 생체적합성 고분자가 수용액으로 혼합되는 중량비는 1 내지 50 중량%인 것이 바람직하다.

[0019] 만약 혼합되는 생체적합성 고분자가 1 중량% 미만으로 혼합될 경우에는 상처를 치료하는 약물을 수용할 수 있을 정도의 겔 강도를 유지할 수 없는 문제가 있고, 50 중량%를 초과하는 경우에는 수용액을 준비하는데 어려움이 생기는 문제가 있다.

- [0020] 상기 단계 1에서 꿀이 수용액으로 혼합되는 중량비는 1 내지 20 중량%인 것이 바람직하다.
- [0021] 만약 혼합되는 꿀의 중량비가 1 중량% 미만인 경우에는 점착력 및 유연성을 충분히 향상시킬 수 없고, 20 중량%를 초과하는 경우에는 약물을 수용할 수 있을 정도의 겔 강도를 유지할 수 없다.
- [0022] 또한, 단계 1에서 첨가되는 방부제는 겔의 변질을 막기 위하여 사용되며, 항산화제로서 살균, 방부제의 역할을 함과 동시에 피부의 노화를 방지하는데도 효과가 있다. 이때 상기 방부제로는 메틸 파라벤, 에틸 파라벤, 프로필 파라벤, 부틸 파라벤, 이소부틸 파라벤 및 페녹시 에탄올을 사용하는 것이 바람직하며, 상기 방부제가 수용액으로 혼합되는 중량비는 0.01 내지 0.1 중량%인 것이 바람직하다.
- [0023] 만약 첨가되는 방부제의 양이 0.01 중량% 이하인 경우에는 살균 및 방부제로서 겔의 변질을 막기 어렵고, 0.1 중량% 이상으로 함유하였을 경우에는 함량 증가에 따른 효과의 향상을 기대하기 어렵다.
- [0024] 상기 제조방법의 단계 2는 단계 1에서 제조된 수용액을 트레이에 부어 겔 상태 시트로 형성시키는 단계이다.
- [0025] 상기 단계 2에서는 상기 단계 1에서 얻어진 수용액을 트레이에 붓고 겔 상태 시트 형태로 성형 상온에 방치하여 수용액의 온도가 40 ℃ 이하로 내려가게 되면 생체 적합성 고분자의 특성에 의해 물리적 겔화가 되어 트레이 안에서 시트가 형성된다. 본 발명에서의 상기 트레이는 용도에 따라 일반적인 모양 또는 다양한 크기, 두께 및 모양으로 제작된 것을 사용할 수 있으며, 이에 제한을 두지 않는다.
- [0026] 상기 제조방법의 단계 3은 단계 2에서 형성된 겔 상태 시트에 방사선을 조사하는 단계로서, 이를 통하여 고분자를 가교 시키는 것과 동시에 멸균을 시키게 된다.
- [0027] 단계 3에서 고분자를 가교시킴으로써 원하는 물성의 수화겔을 얻을 수 있으며, 이때, 사용되는 방사선은 감마선, 자외선 및 전자선 등을 사용할 수 있다.
- [0028] 이때 상기 방사선의 조사량은 2 내지 200 kGy인 것이 바람직하다. 만약 2 kGy 미만인 경우에는 방사선 조사에 의한 생체적합성 고분자간의 효과적인 가교 형성을 기대할 수 없고, 200 kGy를 초과하는 경우에는 가교량의 증가로 인한 겔 강도의 비대로 인해 수화겔의 유연성이 저하되고, 고분자의 방사선 열화 문제가 발생한다.
- [0029] 또한, 본 발명은 상기 제조방법에 의해 제조되는 꿀을 포함하는 궤양 치료용 겔을 제공한다.
- [0030] 본 발명의 궤양 치료용 겔은 상처치료용으로 사용하기 위한 기본 특성, 수분 증발량 감소, 체액 흡수 박테리아로부터의 감염 예방, 상처나 피부에 부착성, 투명성, 취급 용이성, 저장성 및 멸균이 가능한 특성을 가지며, 항생제로서 적용할 수 있는 효과가 있다.
- [0031] 이하, 본 발명을 하기의 실시예에 의해 더욱 상세히 설명한다.
- [0032] 단, 하기의 실시예는 본 발명을 예시할 뿐, 본 발명의 내용이 하기의 실시예에 의해 한정되는 것은 아니다.
- [0033] <실시예 1>
- [0034] 궤양 치료용 수화겔의 제조 1
- [0035] 단계 1: 생체 적합성 고분자로 소듐 카르복실 메틸 셀룰로오스 20 g과 밤꿀 10g, 프로필 파라벤 0.02g을 정제

수 69.98g에 용해시켜 수용액을 제조하였다.

- [0036] 단계 2: 단계 1에서 제조된 수용액을 트레이에 붓고 상온에 방치하여 시트 형태의 수화겔로 성형하였다.
- [0037] 단계 3: 단계 2에서 형성된 겔에 감마선을 총 조사량이 75 kGy가 되도록 조사하여 고분자를 가교시키고 멸균을 시켜주었다.
- [0038] <실시예 2>
- [0039] 퀘양 치료용 수화겔의 제조 2
- [0040] 상기 실시예 1의 단계 1에서 밤꿀 대신 잡꿀을 사용한 것을 제외하고는 실시예 1과 동일하게 수행하였다.
- [0041] <실시예 3>
- [0042] 퀘양 치료용 수화겔의 제조 3
- [0043] 상기 실시예 1의 단계 1에서 밤꿀 대신 아카시아꿀을 사용한 것을 제외하고는 실시예 1과 동일하게 수행하였다.
- [0044] <실시예 4>
- [0045] 퀘양 치료용 수화겔의 제조 4
- [0046] 상기 실시예 1의 단계 1에서 밤꿀 대신 마누카꿀을 사용한 것을 제외하고는 실시예 1과 동일하게 수행하였다.
- [0047] <비교예 1>
- [0048] 상기 실시예 1의 단계 1에서 밤꿀 대신 프로필렌글리콜을 사용한 것을 제외하고는 실시예 1과 동일하게 수행하였다.
- [0049] <비교예 2>
- [0050] 상업용 Smith & Nephew사의 Intrasite gel을 사용하였다.
- [0051] <실험예 1>
- [0052] 겔화율 분석
- [0053] 본 발명에 실시예 1 내지 3에 따라 제조된 퀘양 치료용 겔 및 비교예 1에 따라 제조된 겔을 1.3 × 1.3 cm 크기로 자르고, 진공 오븐에 넣어 일정한 무게에 이를 때까지 건조시켰으며, 각각의 표본들을 100 ml 병에 하나씩 넣고 정제수로 채워주었다. 병들을 shaking water bath에 넣어 37 °C, 60 rpm으로 489 시간 작동시킨 후 병에서 표본들을 꺼내어 다시 진공 오븐에 넣고 일정한 무게에 이를 때까지 건조시켰다. 겔화율을 구하는 식은 하기 계산식 1과 같으며 그 결과는 도 1에 나타내었다.
- [0054] <수학식 1>
- [0055] 겔화율(%) = $W_d / W_i \times 100$
- [0056] W_d : 추출하여 건조한 표본의 무게

- [0057] W_i : 최초로 건조된 표본의 무게

- [0058] 도 1에 나타난 바와 같이 같은 함량에서 밤꿀을 사용하여 제조한 실시예 1에 의해 제조된 겔의 겔화율이 가장 높게 나타났으며, 전체적으로 본 발명의 꿀을 사용하여 제조한 겔의 겔화율이 다가알코올인 폴리프로필렌을 사용한 겔보다 겔화율이 높았다. 이를 통해서 본 발명의 꿀을 사용하여 제조된 케양 치료용 겔이 기존의 다가알코올을 사용하여 제조되었던 겔보다 뛰어난 특성을 가짐을 확인할 수 있었다.

- [0059] <실험예 2>
- [0060] 수분 증발율 측정
- [0061] 본 발명에 실시예 1 내지 3에 따라 제조된 케양 치료용 겔 및 비교예 1에 따라 제조된 겔을 페트리 디쉬에 담아, 인체에서 수분 증발 정도를 측정하기 위하여 37 °C로 조절된 항온 수조에 놓고 시간별 수분 증발율의 변화를 측정하였고, 그 결과는 도 2에 나타내었다.

- [0062] 도 2에 나타난 바와 같이 본 발명의 실시예들에 의해 제조된 겔이 프로필렌글리콜을 사용한 겔보다 수분 증발이 서서히 진행된 것을 확인할 수 있었고, 특히 본 발명의 실시예 1에 따라 제조된 밤꿀을 사용하여 제조된 겔은 수분 증발율이 가장 서서히 진행되었음을 확인할 수 있었다.
- [0063] 이를 통하여 케양 치료 목적 면에서 본 발명의 꿀을 포함하는 케양 치료용 겔이 기존의 겔보다 뛰어난 효과를 가짐을 알 수 있었다.

- [0064] <실험예 3>
- [0065] 압축강도 측정
- [0066] 본 발명에 실시예 1 내지 3에 따라 제조된 케양 치료용 겔 및 비교예 1에 따라 제조된 겔을 가로 × 세로 × 높이를 10 × 10 × 15 mm의 크기로 자르고 Instron 4443으로 겔의 50% 수축시의 압축강도를 측정하였고 그 결과는 도 3에 나타내었다.

- [0067] 도 3에 나타난 바와 같이 본 발명의 실시예 1에 따라 제조된 밤꿀을 사용하여 제조된 겔의 압축강도가 가장 높게 나타났으며, 본 발명의 꿀을 사용하여 제조된 겔이 비교예 1의 폴리프로필렌을 사용하여 제조된 겔보다 전체적으로 높은 압축강도 값을 가지는 것을 알 수 있었다.
- [0068] 또한 실험예 1에서 나타난 겔화율과 압축강도가 비례하는 것을 알 수 있었으며, 이를 통하여 본 발명의 꿀을 포함하는 케양 치료용 겔의 기계적 특성이 우수함을 확인할 수 있었다.

- [0069] <실험예 4>
- [0070] 케양치료 동물실험 결과
- [0071] 디비디비 마우스 (db/db mouse)를 마취 시킨후, 대전자 부위의 털을 깎고 복위로 한 다음, 직경 1cm의 스테인리스 재질 압력봉을 압력기구로 사용하여 140 mmHg의 압력을 24시간동안 가하여 케양을 유발 시켰다. 케양 부위를 생리 식염수로 세척 후, 본 발명에 실시예 1 내지 4에 따라 제조된 케양 치료용 페이스트 및 비교예 1,2의 물질로 드레싱 한 마우스와 드레싱 처리하지 않은 마우스의 케양 치료효과를 관찰 하였고, 그 결과는 도 3에 나타내었다.
- [0072] 도 3에 나타난 케양 치료율은 하기 수학적 식 2에 의하여 계산되었다.

[0073] <수학식 2>

$$\text{퀘양치료율 (\%)} = \frac{\text{드레싱 치료후 퀘양면적}}{\text{드레싱 치료전 퀘양면적}} \times 100$$

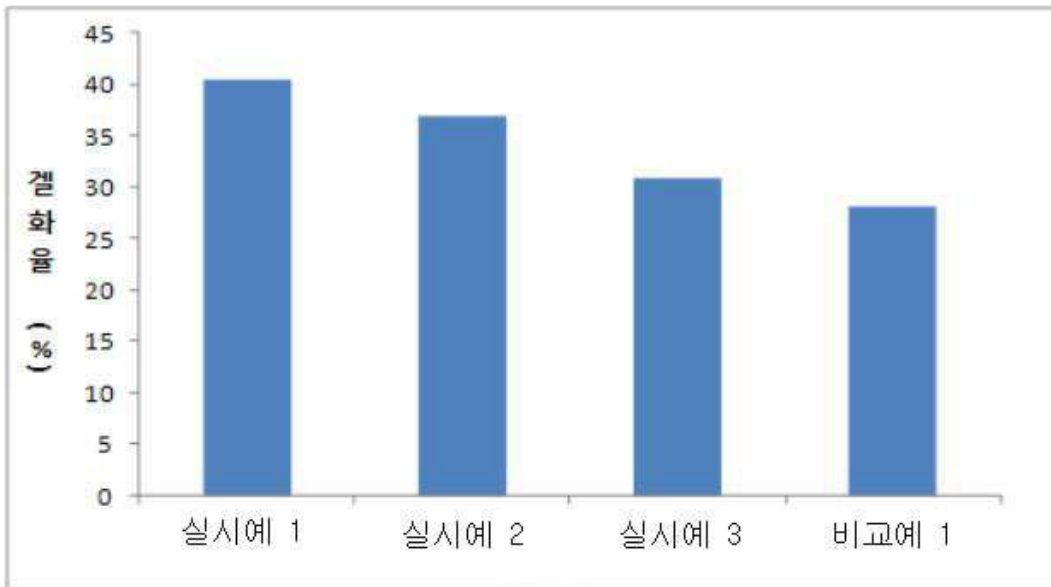
[0074]

[0075] 도 3에 나타난 바와 같이 퀘양 치료 후 드레싱 처리를 하지 않은 경우 퀘양면적이 늘어난 후 서서히 퀘양이 자연치료 되는 것을 알 수 있다. 하지만 본 발명의 실시예 1 내지 4에 의해 제조된 겔의 경우 퀘양면적이 빠르게 줄어드는 것을 알 수 있었다. 또한 비교예 1 및 2와 비교하였을 때에도 퀘양 치료효과가 빠른 것을 알 수 있었고, 퀘양이 완치되기까지의 시간을 10일 가까이 단축시키는 것을 확인하였다.

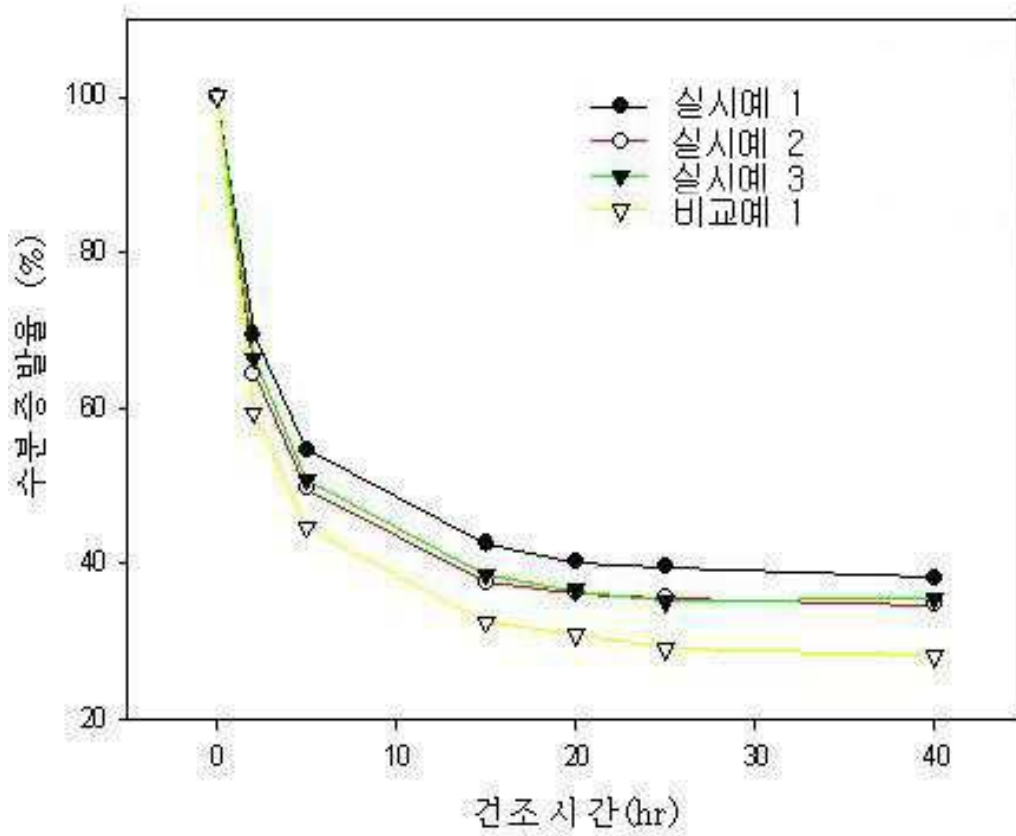
[0076] 이를 통하여 본 발명의 꿀을 포함하는 퀘양 치료용 겔이 프로필렌글리콜을 사용한 겔 및 상업용 제품보다 뛰어난 퀘양 치료효능을 가지는 것을 확인할 수 있었다.

도면

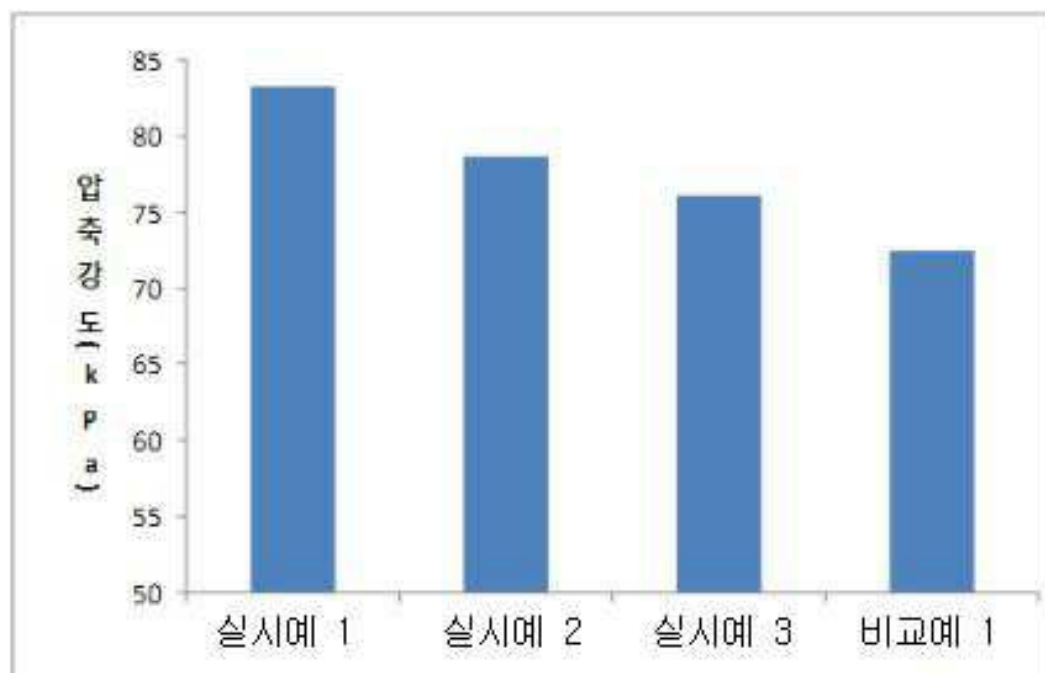
도면1



도면2



도면3



도면4

