

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第6573990号
(P6573990)

(45) 発行日 令和1年9月11日(2019.9.11)

(24) 登録日 令和1年8月23日(2019.8.23)

(51) Int. Cl.			F I		
C08J	5/18	(2006.01)	C08J	5/18	CFG
A61L	15/32	(2006.01)	A61L	15/32	310
A61L	27/24	(2006.01)	A61L	27/24	
A61L	31/04	(2006.01)	A61L	31/04	120
A61K	47/42	(2017.01)	A61K	47/42	

請求項の数 6 (全 10 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2017-560906 (P2017-560906)	(73) 特許権者	506204243
(86) (22) 出願日	平成27年6月23日 (2015.6.23)		セウォン セロンテック カンパニー リ
(65) 公表番号	特表2018-522091 (P2018-522091A)		ミテッド
(43) 公表日	平成30年8月9日 (2018.8.9)		SEWON CELLONTECH CO
(86) 国際出願番号	PCT/KR2015/006356		, LTD.
(87) 国際公開番号	W02016/195152		大韓民国 ソウル特別市 ヨンドンポグ
(87) 国際公開日	平成28年12月8日 (2016.12.8)		ウィサダンデロ 83、韓国HPビルディ
審査請求日	平成29年11月24日 (2017.11.24)		ング(ヨイドドン)
(31) 優先権主張番号	10-2015-0078507	(74) 代理人	100108671
(32) 優先日	平成27年6月3日 (2015.6.3)		弁理士 西 義之
(33) 優先権主張国・地域又は機関	韓国 (KR)	(72) 発明者	イ・ジュンホ
			大韓民国 ソウル市 ソンパグ ハンガラ
			ムロ 20ギル 12 プンナプトン ゴ
			クドンドリームタウン A-402

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 紫外線を用いたコラーゲンフィルムの製造方法、これを用いて製造されたコラーゲンフィルム、およびコラーゲンフィルムを用いて製造された生体材料

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

コラーゲン（光反応性化合物が結合したコラーゲン及び線維化コラーゲンを除く）を pH 2 ~ 5 の酸性溶液に対して 0.2 ~ 3 % の割合で溶解してコラーゲン溶液を製造するコラーゲン溶液製造段階と、

前記コラーゲン溶液 0.4 ~ 1.8 mL / cm² を厚さ 50 ~ 100 μm のフィルムを製造するための鋳型に分注する段階と、

鋳型に分注した前記コラーゲン溶液に強度が 0.10 ~ 0.50 mW / cm² である紫外線を 12 ~ 48 時間照射して物理的に架橋させる架橋段階と、

前記架橋したコラーゲンを温度 5 ~ 30 で 72 ~ 168 時間、前記鋳型上で自然乾燥させる乾燥段階と、

乾燥したコラーゲンフィルムを前記鋳型から分離する段階と、

を含んでなる方法によって、

折り曲げたり折り畳んだりして使用可能である柔軟性を有する厚さ 50 ~ 100 μm の生体材料用フィルムを得ることを特徴とする、

紫外線を用いたコラーゲンフィルムの製造方法。

【請求項2】

前記酸性溶液に溶解されたコラーゲン溶液から気泡を除去する気泡除去段階をさらに含むことを特徴とする、請求項1に記載の紫外線を用いたコラーゲンフィルムの製造方法。

【請求項3】

10

20

前記コラーゲンは、ブタ皮膚組織またはカモの足皮膚組織から分離されたものを使用する、請求項 1 に記載の紫外線を用いたコラーゲンフィルムの製造方法。

【請求項 4】

前記酸性溶液はリン酸または塩酸水溶液であることを特徴とする、請求項 1 に記載の紫外線を用いたコラーゲンフィルムの製造方法。

【請求項 5】

前記架橋段階では、紫外線の波長が 200 ~ 280 nmであることを特徴とする、請求項 1 に記載の紫外線を用いたコラーゲンフィルムの製造方法。

【請求項 6】

前記生体材料は、創傷被覆材、人工鼓膜パッチ、歯科用遮蔽膜、人工角膜、人工レンズ、癒着防止膜、薬物送達製剤および人工臓器のいずれか一つであることを特徴とする、請求項 1 に記載の コラーゲンフィルムの製造方法。

10

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、紫外線を用いたコラーゲンフィルムの製造方法、これを用いて製造されたコラーゲンフィルム、およびコラーゲンフィルムを用いて製造された生体材料に関し、特に、動物組織から分離したコラーゲンを紫外線を用いて架橋させることによりフィルムを製造する、紫外線を用いたコラーゲンフィルムの製造方法、これを用いて製造されたコラーゲンフィルム、およびコラーゲンフィルムを用いて製造された生体材料に関する。

20

【背景技術】

【0002】

生体材料 (B i o m a t e r i a l) とは、損傷したか機能を喪失した人体組織および器官の機能を代替するために、体内で間欠的かつ持続的に周囲の組織と接触して体液に晒される人工的な物質と定義することができる。

【0003】

人体に活用される生体材料は、大きさおよび形態的な観点から検討してみると、修復されるべき組織の部位に類似しなければならず、持続的な効果を維持するために機械的・物理的性質も本来の組織とできり限り同じでなければならない。

【0004】

30

したがって、適用部位および使用目的に適合するように様々な形態で製造されており、特に、生物学的高分子が原料である場合には、溶液 (S o l u t i o n)、フィルム (F i l m)、スポンジ (S p o n g e)、繊維 (F i b e r s)、ハイドロゲル (H y d r o g e l) の剤形に分類される。

【0005】

各形態別製品開発群として、溶液剤形は、皮膚移植材料、コーティング剤、薬物送達体、および細胞培養用マトリックスがあり、フィルム剤形は、創傷被覆材、薬物送達製剤、癒着防止膜、鼓膜および角膜などの形態がある。施術である鼓膜パッチ術 (鼓膜穿孔辺縁部位にパッチを当てて、上皮層がパッチに沿って再生されるように誘導する施術法) に用いられるパッチの形で利用するのに適する。

40

【0006】

眼科では、角膜手術の後、または角膜損傷が発生した場合に利用可能なレンズなどの形で利用可能であり、歯科では、組織再生誘導術 (G u i d e d T i s s u e R e g e n e r a t i o n) のために、フィルムのような遮蔽膜 (欠損部位露出防止、菌流入防止、および骨再生のための機能的再建に適した空間確保などの目的) に利用可能である。それだけでなく、医療用目的の薬物送達製剤、癒着防止膜、人工臓器などにも利用可能である。

【0007】

人体に損傷が発生した場合、本来の組織に再生させることを最善の目的としてみると、様々な生体材料の中でもコラーゲンを応用することは非常に合理的であるといえる。その

50

理由は、コラーゲンは人体内のほぼすべての組織に分布し、人体の構築に必要なタンパク質だからである。

【0008】

コラーゲンは、生体適合性および組織親和性に優れるうえ、低い抗原性、細胞付着能力、分化および増殖促進作用、止血効果、および生体内で完全に分解した後に吸収される特徴を持っているので、医療用材料として優れた特性を持つ。

【0009】

医療用生体材料としてコラーゲンを使用する場合、適用部位と目的に応じて適切な形態および強度を維持するために架橋工程を経なければならない。

【0010】

コラーゲン架橋方式は、化学的架橋法と物理的架橋法に大別される。化学的架橋法には、ホルムアルデヒド (Formaldehyde)、グルタルアルデヒド (Glutaraldehyde)、カルボジイミド (Carbodiimides (EDC))、ポリエポキシ化合物 (Polyepoxy compounds) などの架橋剤を用いた方法がある。物理的架橋法には、乾熱処理、紫外線照射、ガンマ線照射を用いた方法がある。

【0011】

ライフコードインターナショナル株式会社の韓国登録特許第10-0536478号は、人工臓器製造用生分解性高分子基質を開発するために、凍結乾燥されたコラーゲンを1~2%よりも低い低濃度のコラーゲン溶液に再溶解した後、グルコサミノグリカンを架橋結合させてフィルム状の生分解性コラーゲン基質を製造した。

【0012】

ゼネウエル株式会社の韓国登録特許第10-1434041号は、生体組織由来の素材から製造された再生誘導用メンブレインを開発するために、生体組織由来の素材を膨張、粉碎、フィルタリングした後、ヘキサメチレンジイソシアネート、エポキシ基、カルボイミド、またはアジ化アシルなどの化学的架橋処理、または50~100 torrの真空度で50~200の熱を加える熱架橋処理によってメンブレインを製造した。

【0013】

これらの方法を含め、現在用いられる大部分のコラーゲン架橋は、生体内に残留して毒性を示すことが可能な架橋物質を用いて、生体材料の安全性を確保することが難しい。また、凍結乾燥の後、再溶解、さらに物理的架橋を行うなどの複数の段階にわたった架橋過程が要求されて生産工程が複雑であり、長い時間が必要とされるうえ、エネルギー消費が大きいという欠点がある。

【0014】

そこで、本発明は、かかる問題点を解決するための研究を進め、コラーゲン溶液を化学的架橋剤や凍結乾燥過程なしで紫外線架橋のみでコラーゲンフィルムを製造することができる条件および方法を確立した。

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

【0015】

本発明が解決しようとする技術的課題は、コラーゲン溶液を化学的架橋剤や凍結乾燥過程なしで紫外線架橋のみでフィルムを製造することにより、表面が滑らかな剤形のコラーゲンフィルムを製造することができる、紫外線を用いたコラーゲンフィルムの製造方法を提供することにある。

【0016】

本発明が解決しようとする他の技術的課題は、上述したような紫外線を用いたコラーゲンフィルムの製造方法を用いて製造されたコラーゲンフィルムを提供することにある。本発明が解決しようとする別の技術的課題は、上述したようなコラーゲンフィルムを用いて製造された医療用目的の生体材料を提供することにある。

【課題を解決するための手段】

【0017】

10

20

30

40

50

上記の目的を達成するために、本発明の紫外線を用いたコラーゲンフィルムの製造方法は、コラーゲンを酸性溶液に溶解してコラーゲン溶液を製造するコラーゲン溶液製造段階と、前記コラーゲン溶液に紫外線を照射して物理的に架橋させる架橋段階と、前記架橋したコラーゲンを自然乾燥させる乾燥段階とを含むことを特徴とする。

【0018】

また、前記酸性溶液に溶解されたコラーゲン溶液から気泡を除去する気泡除去段階をさらに含むことを特徴とする。

【0019】

また、前記紫外線を用いたコラーゲンフィルムの製造方法を用いて製造されたコラーゲンフィルムを提供することを特徴とする。

10

【0020】

また、前記コラーゲンフィルムを用いて製造された生体材料を提供し、前記生体材料は、創傷被覆材、人工鼓膜パッチ、歯科用遮蔽膜、人工角膜、人工レンズ、癒着防止膜、薬物送達製剤、および人工臓器のいずれか一つであることを特徴とする。

【発明の効果】

【0021】

上述した本発明によれば、コラーゲンと紫外線照射をフィルムの製造に利用し、表面が滑らかな剤形のコラーゲンフィルムを製造することができる。

【0022】

また、コラーゲン膜を用いて創傷被覆材、人工鼓膜パッチ、人工角膜、人工レンズ、歯科用遮蔽膜、薬物送達製剤、癒着防止膜および人工臓器などを製造することができる。

20

【0023】

また、生体毒性物質である化学的架橋剤を使用せずに凍結乾燥および乾熱処理などの工程を必要としない製造方法を用いることにより、産業的に適用可能な効率の良いコラーゲンフィルムの製造方法として用いることができる。

【図面の簡単な説明】

【0024】

【図1】本発明に係る紫外線を用いたコラーゲンフィルムの製造方法の一実施例を示す工程図である。

【図2】本発明によってブタ皮膚組織を用いて製造したコラーゲンフィルムの図面代用写真である。

30

【図3】本発明によってカモの足皮膚組織を用いて製造したコラーゲンフィルムの図面代用写真である。

【図4】本発明に係るコラーゲンフィルムを用いて様々な大きさに製造した創傷被覆材の図面代用写真である。

【図5】本発明に係るコラーゲンフィルムを用いて様々な大きさに製造した歯科用遮蔽膜の図面代用写真である。

【図6】本発明に係るコラーゲンフィルムの柔軟性を確認するために様々な形態で製造した図面代用写真である。

【図7】本発明に係るコラーゲンフィルムを用いて製造した人工鼓膜用パッチの図面代用写真である。

40

【発明を実施するための最良の形態】

【0025】

本発明は、様々な変更を加えることができ、様々な実施例を有することができるので、特定の実施例を図面に例示し、詳細な説明に説明する。

【0026】

しかし、これは本発明を特定の実施形態について限定するものではなく、本発明の思想および技術範囲に含まれるすべての変更、均等物ないし代替物を含むものと理解されるべきである。

【0027】

50

本発明は、従来の方法の問題点を補完して化学的物質の添加、凍結乾燥などの工程を取り除いた単純な工程であって、効率的で産業的にも適用可能な、紫外線を用いたコラーゲンフィルムの製造方法に関する。

【0028】

また、前述の製造方法で製造されたコラーゲンフィルムを用いて医療用目的の生体材料を提供するのである。

【0029】

本発明において、コラーゲンとは、各種動物の組織を酸処理し或いはペプシンなどの酵素を処理して抽出されるタンパク質のことをいう。

【0030】

以下、添付図面を参照して本発明の実施例を説明する。

図1は本発明に係る紫外線を用いたコラーゲンフィルムの製造方法の一実施例を示す工程図である。次に、これを参照して、紫外線を用いたコラーゲンフィルムの製造方法を説明する。

【0031】

本発明の医療用コラーゲンフィルムは、

- 1) コラーゲンを酸性溶液に溶解してコラーゲン溶液を製造するコラーゲン溶液製造段階(S100)、
 - 2) 前記製造されたコラーゲン溶液を鋳型に分注し、分注されたコラーゲン溶液に紫外線を照射して物理的に架橋させる架橋段階(S300)、および
 - 3) 前記架橋したコラーゲンを自然乾燥させる乾燥段階(S400)
- によって製造される。

【0032】

次に、本発明の方法を段階的に詳細に説明する。

まず、コラーゲン溶液を、前記酸性溶液に対して0.2~3%の割合で酸性溶液に溶解または希釈し、好ましくは0.6~1%の割合で溶解または希釈する。

【0033】

コラーゲンの溶解および希釈に使用される酸性溶液は、pH2~5、好ましくはpH2~3のリン酸または塩酸などの水溶液である。

【0034】

利用できるコラーゲンは、哺乳類、鳥類、魚類などの様々な組織を含む。

【0035】

希釈されたコラーゲン溶液は、気泡を含まないことが好ましいが、希釈されたコラーゲン溶液製造段階(S100)で気泡が発生するおそれがある。

【0036】

従って、希釈されたコラーゲン溶液の気泡を除去する気泡除去段階(S200)をさらに含むことができる。

【0037】

その後、希釈されたコラーゲン溶液をプラスチック鋳型に分注する。

希釈されたコラーゲン溶液を用いて、厚さ50~100 μm のフィルムを製造するために鋳型に分注する量は、0.4~1.8 mL/cm^2 であり、好ましくは0.6~1.2 mL/cm^2 である。

【0038】

ここで、フィルムの厚さが50 μm 以下である場合、鋳型から得ることが難しく、破れ易くてコントロールが難しい。

【0039】

また、フィルムの厚さが100 μm 以上である場合、比較的柔軟でないため適用部位が制限され、割れ易くてコントロールが難しい。

【0040】

その後、希釈されたコラーゲン溶液が分注された鋳型を室温で紫外線によって架橋させ

10

20

30

40

50

る。

【0041】

このとき、紫外線の波長は、10～380nmであり、好ましくは200～280nmある。

【0042】

照射される紫外線の強度は、0.10～0.50mW/cm²であり、好ましくは0.35～0.38mW/cm²である。

【0043】

紫外線照射時間は12～48時間であり、好ましくは24～26時間である。

【0044】

架橋したコラーゲンは、自然乾燥させる乾燥段階(S400)を経てコラーゲンフィルムに製造される。

【0045】

乾燥温度は、5～30℃であり、好ましくは15～24℃である。

【0046】

また、乾燥時間は、72～168時間であり、好ましくは96～120時間である。

【0047】

高温を用いて乾燥させると、コラーゲタンパク質の変性を誘発して目的の効果を得ることができず、滑らかな表面を持つフィルムを得るのが難しい。

【0048】

また、風を生じさせて乾燥させると、フィルムの厚さが一定でなくて不透明なフィルムを得ることができる。

一方、水分を容易に除去するための設備がさらに利用できる。

【0049】

図2は本発明によってブタ皮膚組織を用いて製造したコラーゲンフィルムの図面代用写真であり、図3は本発明によってカモの足皮膚組織を用いて製造したコラーゲンフィルムの図面代用写真である。

【0050】

前述したような紫外線を用いたコラーゲンフィルムの製造方法によって、図2および図3のようなコラーゲンフィルム100を得ることができる。次に、これを下記の[実施例1]によって考察する。

【0051】

[実施例1]

ブタ皮膚組織またはカモの足皮膚組織からコラーゲンを分離した後、蒸留水に塩酸を添加し、pH2～3の酸溶液を用いてコラーゲンの濃度が0.6～1%となるように溶解および希釈した。

【0052】

この際、コラーゲンの濃度を測定するために、ヒドロキシプロリン分析法を使用する。コラーゲン溶解または希釈の際に気泡が形成された場合、24時間4℃で保管して気泡を除去した。

【0053】

気泡の除去されたコラーゲン溶液をプラスチック材質の鋳型に分注した。

【0054】

厚さ50～100μmのコラーゲンフィルムを得るために、単位面積(cm²)あたり0.6～1.2mLのコラーゲン溶液を分注した。

【0055】

その後、コラーゲン溶液が分注された鋳型に室温で波長253nmの紫外線を照射した。

【0056】

紫外線を0.35～0.38mW/cm²の強度で24～26時間照射することにより

10

20

30

40

50

30 ~ 36 J / cm² のエネルギーを伝達してコラーゲンを架橋させた。

【0057】

その後、架橋済みのコラーゲン溶液を鋳型上で乾燥させた。

【0058】

96 ~ 120 時間 15 ~ 24 の温度を維持し、風が吹かず不純物が流入しない状態で乾燥させた。

【0059】

乾燥完了の後、図2および図3に示すように、表面が滑らかな剤形のコラーゲンフィルム100が製造された。

【0060】

図4は本発明に係るコラーゲンフィルムを用いて様々な大きさに製造した創傷被覆材の図面代用写真であり、図5は本発明に係るコラーゲンフィルムを用いて様々な大きさに製造した歯科用遮蔽膜の図面代用写真であり、図6は本発明に係るコラーゲンフィルムの柔軟性を確認するために様々な形態で製造した図面代用写真であり、図7は本発明に係るコラーゲンフィルムを用いて製造した人工鼓膜用パッチの図面代用写真である。

【0061】

前述したような製造工程によってコラーゲンフィルムを製造した後、様々な医療用生体材料を製造するために、前述の架橋および乾燥したコラーゲンフィルムを鋳型から分離した。

【0062】

分離された（取り外した）コラーゲンフィルム100を一定の大きさに切断して、本発明の生体材料である創傷被覆材、歯科用遮蔽膜および人工鼓膜パッチなどを製造することができる。次に、これを下記の【実施例2】によって考察する。

【0063】

【実施例2】

図4および図5に示すように、創傷被覆材または歯科用遮蔽膜の規格に適合するように、外科用メスを用いて1 ~ 20 cmの様々な大きさにコラーゲンフィルムを切断した。紫外線架橋を用いて製造したコラーゲンフィルム100は、適用しようとする部位や目的に応じて様々な形状に切断可能であり、図6に示すように、柔軟性に優れるため、折り曲げたり折り畳んだりして使用可能であることを確認した。

【0064】

また、図7に示すように、人工鼓膜パッチの規格に適合するように、BIOPSY PUNCHを用いて直径8 mm、厚さ50 ~ 100 μmの大きさにコラーゲンフィルムを切断した。

【0065】

切断したコラーゲンフィルムは、表面が滑らかであるため、鼓膜パッチ術への利用に適した材料であることを確認した。

【0066】

一方、本発明のコラーゲンフィルムを用いた生体材料は、人工角膜、人工レンズ、薬物送達製剤、癒着防止膜、人工臓器などにも利用することができ、使用先に応じて様々な形態および大きさに切断して使用すればよいので、前述したような別途の実施例は省略する。

【産業上の利用可能性】

【0067】

本発明に係る紫外線を用いたコラーゲンフィルムの製造方法は、化学的物質の添加や凍結乾燥、乾熱処理などの工程が取り除かれた単純な工程を用いることにより、産業的に適用可能な効率のよいコラーゲンフィルムの製造方法として利用可能である。

【0068】

また、本発明に係るコラーゲンフィルムは、医療用目的の創傷被覆材、人工鼓膜パッチ、人工角膜、人工レンズ、歯科用遮蔽膜、薬物送達製剤、癒着防止膜、人工臓器などに利

10

20

30

40

50

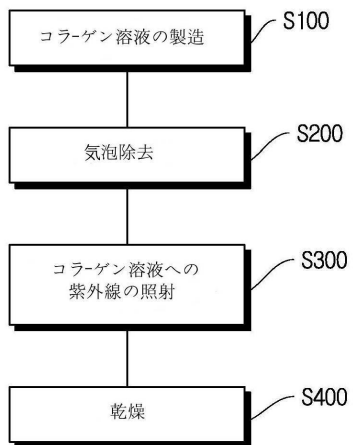
用可能である。

【符号の説明】

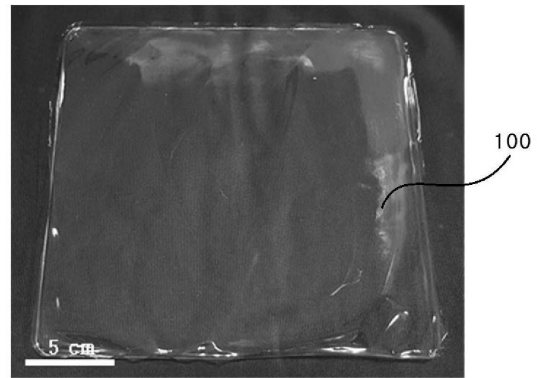
【0069】

- 100 コラーゲンフィルム
- S100 コラーゲン溶液製造段階
- S200 気泡除去段階
- S300 架橋段階
- S400 乾燥段階

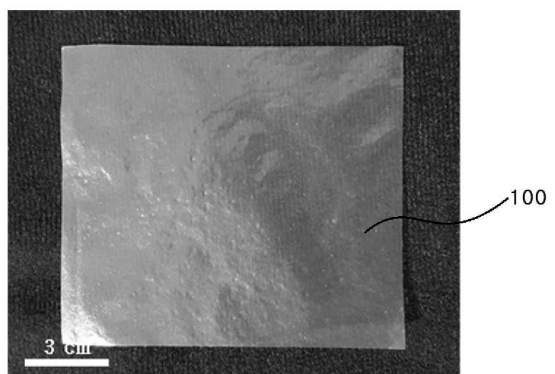
【図1】



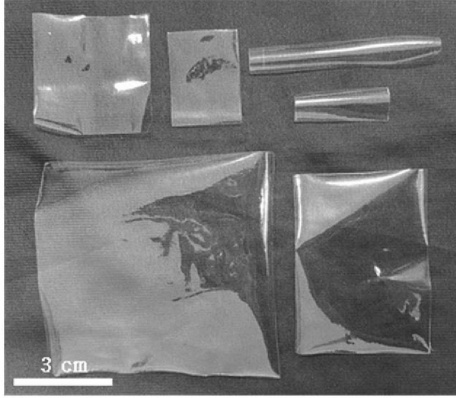
【図2】



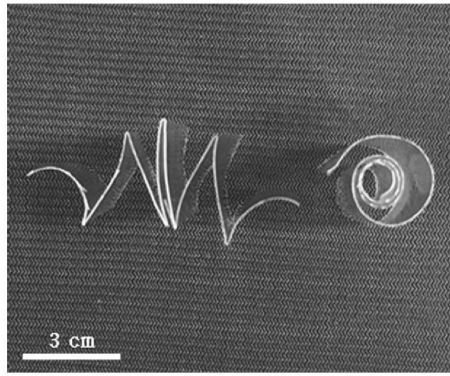
【図3】



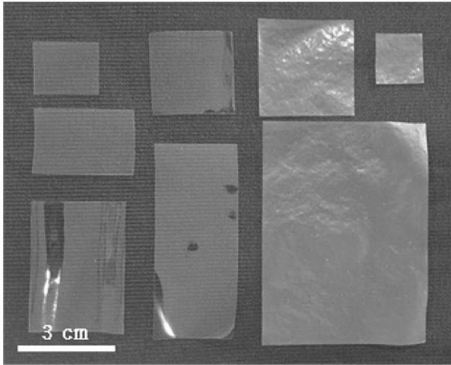
【 図 4 】



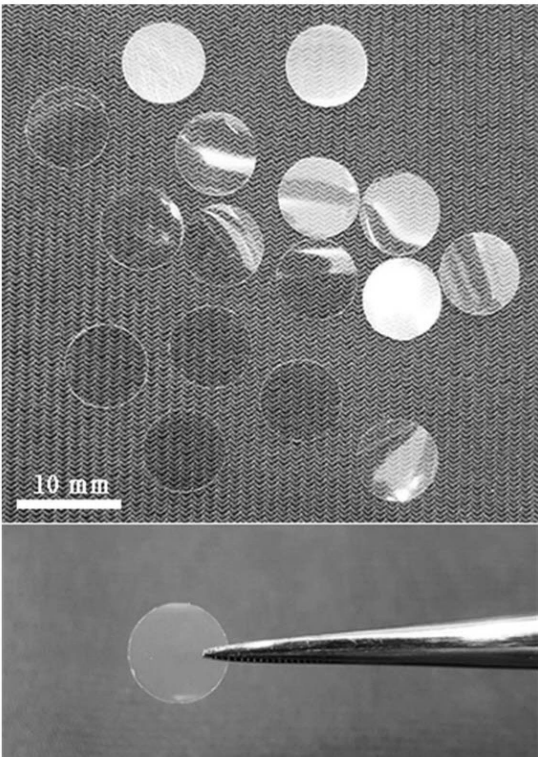
【 図 6 】



【 図 5 】



【 図 7 】



フロントページの続き

- (51)Int.Cl. F I
 C 0 8 J 3/24 (2006.01) C 0 8 J 3/24 C E Z Z
- (72)発明者 ユ・ジチョル
 大韓民国 ギョンギド ナミョンジュシ ジンジョブプ グンガンロ 1530-14 ジンジョ
 ブハウストリ アパート 103-301
- (72)発明者 イ・ミョンソン
 大韓民国 ギョンギド プチョンシ ウォンミグ オクサンロ 33 チュンドン ヨンファマウ
 ル デウォン アパート 1414-301
- (72)発明者 キム・キス
 大韓民国 ソウル市 ソンブクク アンアムロ9ガギル 51 アンアムドン5ガ ドングアンタ
 ウン #106
- (72)発明者 イ・ジュングン
 大韓民国 ソウル市 チュンナング ミョンモクロ 78ギル ミョンモクドン 8
- (72)発明者 ソ・ドンサム
 大韓民国 ソウル市 ノウォング ジュンゲロ 233 ジュンゲドン チョング3チャアパート
 103-403
- (72)発明者 ジャン・ジョンホ
 大韓民国 ソウル市 ガンナムグ サムソンロ 417 デチドン デチ Posco The
 Sharpアパート 102-302

審査官 加賀 直人

- (56)参考文献 特開平06-306095(JP,A)
 特開2014-218453(JP,A)
 特開昭62-266064(JP,A)
 韓国公開特許第10-2013-0108269(KR,A)
 国際公開第2005/079879(WO,A1)

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

C 0 8 J 5 / 1 8
 A 6 1 K 4 7 / 4 2
 A 6 1 L 1 5 / 3 2
 A 6 1 L 2 7 / 2 4
 A 6 1 L 3 1 / 0 4
 C 0 8 J 3 / 2 4