



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2013-0050153
(43) 공개일자 2013년05월15일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07C 255/08 (2006.01) C07C 253/30 (2006.01)
C09J 4/04 (2006.01)
(21) 출원번호 10-2011-0115354
(22) 출원일자 2011년11월07일
심사청구일자 2011년11월07일

(71) 출원인
경희대학교 산학협력단
경기도 용인시 기흥구 덕영대로 1732, 국제캠퍼스
내 (서천동, 경희대학교)
(72) 발명자
박헌국
서울특별시 동대문구 무학로34길 8 (용두동)
임진익
서울특별시 동대문구 회기로25길 31, 경희대학교
의과대학 의공학교실 (회기동)
(뒷면에 계속)
(74) 대리인
손민

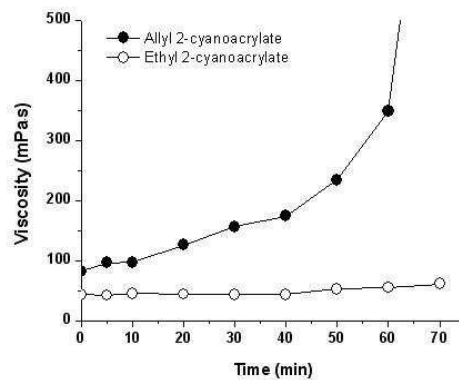
전체 청구항 수 : 총 9 항

(54) 발명의 명칭 알릴 2-시아노아크릴레이트 예비중합체, 이의 제조방법 및 상기 예비중합체를 포함하는 생체 접착제 조성물

(57) 요약

본 발명은 알릴 2-시아노아크릴레이트 예비중합체, 이의 제조방법 및 상기 예비중합체를 포함하는 생체접착제 조성물에 관한 것으로, 더욱 상세하게는 알릴 2-시아노아크릴레이트와 같은 분자 내 이중결합을 2개 이상 갖는 2-시아노아크릴레이트를 가열하여 예비중합시킴으로써 알릴기의 이중결합 부분에서 예비중합 반응을 일으켜 제조한 시아노기에 인접한 위치에 분자내 이중결합이 1개 이상 남아 있는 형태의 알릴 2-시아노아크릴레이트 예비중합체, 이의 제조방법 및 상기 예비중합체를 포함하는 생체접착제 조성물에 관한 것이다.

대표도 - 도1



(72) 발명자

이진우

서울특별시 동대문구 회기로25길 31, 경희대학교
의과대학 의공학교실 (회기동)

김지혜

서울특별시 동대문구 회기로25길 31, 경희대학교
의과대학 의공학교실 (회기동)

이 발명을 지원한 국가연구개발사업

과제고유번호 A110216

부처명 보건복지부

연구사업명 보건의료연구개발사업

연구과제명 손상조직 치료용 천연물기반 고기능성 생체접착제의 개발

주관기관 경희대학교 산학협력단

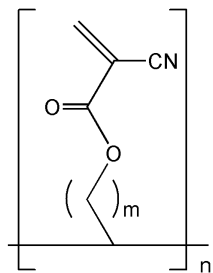
연구기간 2011.05.01 ~ 2014.03.31

특허청구의 범위

청구항 1

하기 화학식 1로 표시되는 화합물:

[화학식 1]



상기 식에서,

n은 2 내지 1000의 정수이고,

m은 1 내지 20의 정수이다.

청구항 2

제1항에 있어서, 상기 n은 10 내지 100의 정수인 화합물.

청구항 3

제1항에 있어서, 상기 m은 1 내지 5의 정수인 화합물.

청구항 4

제1항에 있어서, 상기 화학식 1로 표시되는 화합물의 분자량은 1,000 내지 1,000,000인 화합물.

청구항 5

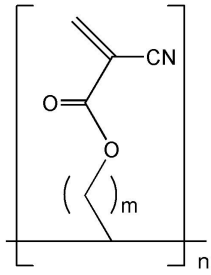
제1항에 있어서, 상기 화학식 1로 표시되는 화합물의 점도는 80 내지 400 mPa · s인 화합물.

청구항 6

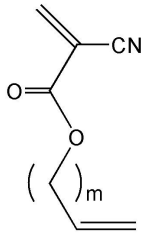
하기 단계를 포함하는 하기 화학식 1로 표시되는 화합물의 제조방법:

하기 화학식 2로 표시되는 화합물을 가열하여 예비중합시킴으로써 하기 화학식 1로 표시되는 화합물을 제조하는 단계(단계 1).

[화학식 1]



[화학식 2]



상기 식에서,

n은 2 내지 1000의 정수이고,

m은 1 내지 20의 정수이다.

청구항 7

제6항에 있어서, 상기 단계 1)의 가열은 50 내지 200 ℃에서 수행하는 제조방법.

청구항 8

제6항에 있어서, 상기 단계 1)의 가열은 3초 내지 2시간 동안 수행하는 제조방법.

청구항 9

제1항 내지 제5항 중 어느 한 항의 화합물을 포함하는 생체접착제 조성물.

명세서

기술분야

[0001] 본 발명은 알릴 2-시아노아크릴레이트 예비중합체, 이의 제조방법 및 상기 예비중합체를 포함하는 생체접착제 조성물에 관한 것으로, 더욱 상세하게는 알릴 2-시아노아크릴레이트와 같은 분자 내 이중결합을 2개 이상 갖는 2-시아노아크릴레이트를 가열하여 예비중합시킴으로써 알릴기의 이중결합 부분에서 예비중합 반응을 일으켜 제조한 시아노기에 인접한 위치에 분자내 이중결합이 1개 이상 남아 있는 형태의 알릴 2-시아노아크릴레이트 예비중합체, 이의 제조방법 및 상기 예비중합체를 포함하는 생체접착제 조성물에 관한 것이다.

배경기술

[0002] 의료 분야 중에서도 특히 외과적 처치분야에서 심미적 효과를 목적으로 하는 수술법 및 관련 제품들이 연일 연구 및 발표되고 있는바 과거에는 기능과 심미적 요소가 분리된 방법이나 제품들이 주류를 이루었으나 최근에는

기능성과 심미적인 요소가 결합된 발전된 형태의 처치방법을 선호하는 경향으로 나아가고 있다. 가장 널리 사용되는 기술로는 규모에 상관없이 외과 수술 또는 사고 등에 의해 피부가 절개되었을 시 최종적으로 봉합을 진행하게 된다.

[0003] 일반적으로는 비분해성 또는 생분해성 봉합사를 이용하되, 많은 문제점이 제기되고 있다. 먼저, 환부가 클수록 봉합사의 사용 길이와 피부 상 봉합 단위수가 늘어나게 된다. 따라서 심미적인 관점에서 좋지 않다. 또한, 봉대를 덮은 후 자주 갈아줘야 하는 불편함이 있어왔다. 더 커다란 문제점은 봉합사가 지나간 부위가 그대로 흉터로 남는 것이라 할 수 있다. 더구나 얼굴이나 손, 다리 등과 같이 노출을 많이 하는 부위의 경우에는 환자들이 사용을 꺼려하기도 하고 흉터를 없애는 2차 수술을 부득이 할 수밖에 없는 상황이 생기기도 한다.

[0004] 상기와 같은 문제점을 해결하고자 봉합사를 대신할 만한 몇 가지 제품들이 판매되고 있으며 몇몇 대형병원을 중심으로 사용되고 있는 것으로 알려져 있다. 대표적인 것이 시아노아크릴레이트 접착제와 피브린 글루 그리고 젤라틴 글루 및 우레탄계 접착제이며, 이중 시아노아크릴레이트류로써 현재 시판되는 것으로는 옥틸 2-시아노아크릴레이트(상품명: Dermabond)와 N-부틸 2-시아노아크릴레이트 (상품명: Histoacryl)로써 모두 미국이나 독일로부터 수입된 완제품들이다. 그러나 이들의 문제점은 수분과의 급격한 반응속도와 시아노아크릴레이트가 가진 특성상 중합이 종료된 폴리알킬시아노아크릴레이트는 매우 단단한 물성을 가지고 있는바 생체조직에 적용은 가능하나 시술 후 피부 등과 같이 유연한 부위에서는 물리적 성질의 차이로 인해 불편함과 거부감 등을 호소하는 경우가 많으며, 충격강도가 약해짐으로 인해 종종 실금이 가거나 백화되는 현상도 있어왔다.

[0005] 이를 해결하고자 많은 연구자들이 시아노아크릴레이트의 물성을 바꾸고자 시도 하였으나 그다지 가시적인 성과를 거두고 있지 못한 실정이다. 따라서, 저분자량의 가소제 등을 사용하지 않고 인위적인 반응성 접착제의 사용 없이 향상된 접착력이 부여된 생체 친화성 시아노아크릴레이트의 개발이 필요하다.

[0006] 이러한 배경 하에서, 본 발명자들은 알릴 2-시아노아크릴레이트와 같은 분자 내 이중결합을 2개 이상 갖는 2-시아노아크릴레이트를 가열하여 예비중합시킴으로써 알릴기의 이중결합 부분에서 예비중합 반응을 일으켜 시아노기에 인접한 위치에 분자내 이중결합이 1개 이상 남아 있는 형태의 생체접착제용 화합물을 제조함으로써 보다 강력한 피착체와의 결합력을 가지며 독성이 낮은 생체 접착제 조성물 제공할 수 있음을 확인함으로써 본 발명을 완성하였다.

발명의 내용

해결하려는 과제

[0007] 본 발명의 목적은 알릴 2-시아노아크릴레이트를 가열함으로써 예비중합하여 얻은 변성 알릴 2-시아노아크릴레이트를 제공하는 것이다.

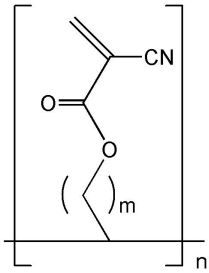
[0008] 본 발명의 다른 목적은 상기 변성 알릴 2-시아노아크릴레이트의 제조방법을 제공하는 것이다.

[0009] 본 발명의 또 다른 목적은 상기 변성 알릴 2-시아노아크릴레이트를 포함하는 생체접착제 조성물을 제공하는 것이다.

과제의 해결 수단

[0010] 상기 과제를 해결하기 위해, 본 발명은 하기 화학식 1로 표시되는 화합물을 제공한다.

[0011] [화학식 1]



[0012]

[0013] 상기 식에서,

[0014] n은 2 내지 1000의 정수이고,

[0015] m은 1 내지 20의 정수이다.

[0016] 바람직하기로, 상기 n은 10 내지 100의 정수이다.

[0017] 바람직하기로, 상기 m은 1 내지 5의 정수이다.

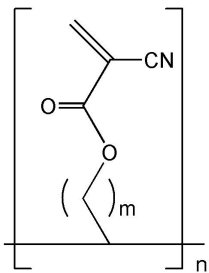
[0018] 바람직하기로, 상기 화학식 1로 표시되는 화합물의 분자량은 1,000 내지 1,000,000이다.

[0019] 바람직하기로, 상기 화학식 1로 표시되는 화합물의 점도는 80 내지 400 mPa · s이다.

[0020] 또한, 본 발명은 하기 단계를 포함하는 하기 화학식 1로 표시되는 화합물의 제조방법을 제공한다.

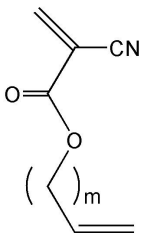
[0021] 1) 하기 화학식 2로 표시되는 화합물을 가열하여 예비중합시킴으로써 하기 화학식 1로 표시되는 화합물을 제조하는 단계(단계 1).

[0022] [화학식 1]



[0023]

[0024] [화학식 2]



[0025]

[0026] 상기 식에서,

- [0027] n은 2 내지 1000의 정수이고,
- [0028] m은 1 내지 20의 정수이다.
- [0029] 바람직하기로, 상기 n은 10 내지 100의 정수이다.
- [0030] 바람직하기로, 상기 m은 1 내지 5의 정수이다.
- [0031] 바람직하기로, 상기 화학식 1로 표시되는 화합물의 분자량은 1,000 내지 1,000,000이다.
- [0032] 바람직하기로, 상기 화학식 1로 표시되는 화합물의 점도는 80 내지 400 mPa · s이다.
- [0033] 상기 단계 1은, 화학식 2로 표시되는 화합물을 가열하여 예비중합시킴으로써 화학식 1로 표시되는 화합물을 제조하는 단계로서, 단량체인 화학식 2로 표시되는 화합물을 가열하여 예비중합시킴으로써 화학식 1로 표시되는 중합 화합물을 제조하는 단계이다.
- [0034] 종래 생체접착제용 2-시아노아크릴레이트의 중합은 음이온 중합에 의해 시아노기에 인접한 이중결합 부분에서 중합 반응이 일어나 분자내 이중결합이 소멸된 형태의 생체접착제용 2-시아노아크릴레이트 중합체 화합물을 얻었다. 또한, 알릴 2-시아노아크릴레이트와 같은 분자 내 이중결합을 2개 이상 갖는 2-시아노아크릴레이트의 중합의 경우도 음이온 중합에 의해 시아노기에 인접한 이중결합 부분에서 중합 반응을 일으키고 이어서 가열을 통해 알릴기의 이중결합 부분에서 또 다시 중합 반응을 일으킴으로써 분자내 이중결합이 소멸된 형태의 생체접착제용 2-시아노아크릴레이트 중합체 화합물을 얻었다.
- [0035] 그러나, 본 발명은 가열을 통한 예비중합을 수행함으로써 알릴기의 이중결합 부분에서 예비중합 반응을 일으킴으로써 시아노기에 인접한 위치에 분자내 이중결합이 1개 남아 있는 형태의 화학식 1로 표시되는 생체접착제용 화합물을 제조할 수 있다. 이와 같은 형태의 화합물은 생체접착제 용도로 피부에 도포된 이후에 남아 있는 시아노기 인접의 이중결합을 통해 상기 2-시아노아크릴레이트의 급격한 중합 효과에 의한 상처 부위의 보호 효과를 얻을 수 있다. 또한, 알릴기의 이중결합 위치에서 예비중합됨으로써 2-시아노아크릴레이트의 알킬 사슬이 길어져 독성이 떨어지는 효과를 얻을 수 있다. 또한, 예비중합 시 가열 온도 및 가열 시간을 조절함으로써 제조되는 생체접착제용 2-시아노아크릴레이트의 점도를 용이하게 조절할 수 있다.
- [0036] 본 발명에서, 상기 단계 1)의 가열은 50 내지 200℃에서 수행하는 것이 바람직하다. 만일 가열 온도가 상기 범위 밖이면 예비중합이 완결되지 않거나 부반응이 발생하는 단점이 있다.
- [0037] 본 발명에서, 상기 단계 1)의 가열은 3초 내지 2시간 동안 수행하는 것이 바람직하다. 만일 가열 시간이 상기 범위 밖이면 예비중합이 완결되지 않거나 부반응이 발생하는 단점이 있다.
- [0038] 또한, 본 발명은 상기 화학식 1로 표시되는 화합물을 포함하는 생체접착제 조성물을 제공한다.
- [0039] 본 발명에서 사용하는 용어 '생체접착제'는 두 생물학적 물질들 간의 접착을 유도하는 물질을 의미한다. 본 발명의 생체접착제는 시아노아크릴레이트를 기초로 한 생체접착제이다. 본 발명의 생체접착제는 예를 들어 치과용, 의료용 생체접착제로서 사용될 수 있으며, 특히 치과용 접착제로서 연조직용의 생체접착제, 또는 의료

용 접착제로서 수술에 의한 절개 및 손상에 대해 수복 보조수단으로 사용되는 생체조직 및 혈관의 접합용 접착제로 사용될 수 있다.

[0040] 종래 생체 접착제는 그 성분이 상처 속에 침투함으로써 염증이 발생하는 문제점과 단단한 성질의 코팅막에 비해 접착능력은 다소 떨어지는 문제 및 피부와의 물리적인 성질의 차이와 이로 인한 거부감등이 대표적인 문제점으로 부상하고 있다. 본 발명의 생체접착제 조성물은 상기 화학식 1로 표시되는 분자내 이중결합이 1개 존재하는 2-시아노아크릴레이트 화합물을 기초로 한 것이다. 본 발명의 생체접착제 조성물은 2-시아노아크릴레이트 내에 존재하는 이중결합을 통한 급격한 중합효과에 의해 상처 내부로 접착제 성분의 침투가 저해되어 염증 등의 부작용을 현저히 줄이는 등 상처부위의 보호 효과를 제공하고 향상된 접착력을 나타낼 수 있다. 또한, 본 발명의 생체접착제 조성물은 알릴기의 이중결합 위치에서 예비중합되어 알킬 사슬이 길어진 2-시아노아크릴레이트를 사용함으로써 독성이 낮은 장점이 있다. 더 나아가, 본 발명의 생체접착제 조성물은 상처부위를 감싸주듯 덮어주어 빠른 치료효과 등을 나타낼 수 있으며, 경우에 따라 약물 방출 매트릭스로도 사용이 가능하다. 또한, 본 발명의 생체접착제 조성물에 사용되는 성분들이 값싸고 쉽게 입수할 수 있는 물질이므로 경제성까지 제고할 수 있는 생체 접착제 조성물을 제공할 수 있다.

발명의 효과

[0041] 본 발명은 알릴 2-시아노아크릴레이트와 같은 분자 내 이중결합을 2개 이상 갖는 2-시아노아크릴레이트를 가열하여 예비중합시킴으로써 알릴기의 이중결합 부분에서 예비중합 반응을 일으킴으로써 시아노기에 인접한 위치에 분자내 이중결합이 1개 이상 남아 있는 형태의 생체접착체용 화합물을 제조함으로써 보다 강력한 피착체와의 결합력을 가지며 독성이 낮은 생체 접착제 조성물 제공할 수 있는 효과가 있다.

도면의 간단한 설명

[0042] 도 1은 실시예 1과 비교예 1의 2-시아노아크릴레이트 예비중합체의 가열 시간에 따른 점도 변화 조사 결과를 나타내는 그래프이다.

도 2는 본 발명 2-시아노아크릴레이트 예비중합체의 결합강도 테스트 과정을 보여주는 사진도이다.

도 3은 본 발명 2-시아노아크릴레이트 예비중합체의 결합강도 테스트 결과를 나타내는 그래프이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0043] 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.

실시예 1

[0045] 알릴 2-시아노아크릴레이트 10 ml를 유리시험관에 담고 진공상태로 밀봉하였다. 상기 밀봉된 유리시험관을 150℃의 오일 배쓰에 넣어 5, 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70분간 가열하면서 각 시간별 가열된 시아노아크릴레이트를 상온으로 식힌 후 각각의 점도 변화를 관찰하였다.

실시예 2

[0047] 오일 배쓰의 온도를 100℃로 한 것을 제외하고는 상기 실시예 1과 동일한 방법으로 알릴 2-시아노아크릴레이트를 가열하면서 각 시간별 가열된 시아노아크릴레이트를 상온으로 식힌 후 각각의 점도 변화를 관찰하였다.

비교예 1

[0049] 알릴 2-시아노아크릴레이트 대신 에틸 2-시아노아크릴레이트를 사용한 것을 제외하고는 상기 실시예 1과 동일한

방법으로 에틸 2-시아노아크릴레이트를 가열하면서 각 시간별 가열된 시아노아크릴레이트를 상온으로 식힌 후 각각의 점도 변화를 관찰하였다.

실험예 1: 본 발명 2-시아노아크릴레이트 예비중합체의 가열 시간에 따른 점도 변화 조사

상기 실시예 1과 비교예 1의 2-시아노아크릴레이트 예비중합체의 가열 시간에 따른 점도 변화 조사 결과를 도 1에 나타내었다. 아울러, 실시예 1의 2-시아노아크릴레이트 예비중합체의 가열 시간에 따른 점도 값을 하기 표 1에 나타내었다.

표 1

시간 (분)	점도 (mPa.s)
0	82
5	96
10	97
20	126
30	156
40	174
50	234
60	384

상기 표 1과 도 1을 통해, 본 발명의 2-시아노아크릴레이트 예비중합체의 점도는 가열 시간에 따라 증가함을 알 수 있다. 반면, 도 1을 통해 분자내 이중결합이 1개 존재하는 에틸 2-시아노아크릴레이트에서는 가열 시간에 따라 점도 증가가 나타나지 않음을 알 수 있다. 이를 통해, 가열에 따른 예비중합이 음이온 중합에 관여하는 시아노기 인접의 이중결합 부위의 중합이 아니며, 알릴기의 이중결합 부위에서 일어나는 중합반응임을 확인할 수 있다.

실험예 2: 본 발명 2-시아노아크릴레이트 예비중합체의 결합강도 조사

상기 실시예 1에서 가열 시간을 5분으로 하여 제조한 2-시아노아크릴레이트 예비중합체의 결합강도를 조사하였다. 대조구로서 비교예 1에서 에틸 2-시아노아크릴레이트를 사용하고 가열 시간을 5분으로 하여 제조한 것을 사용하였다.

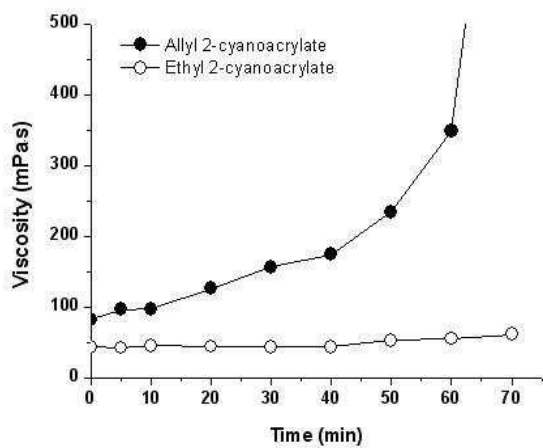
결합강도의 테스트는 도 2와 같이 소의 피부를 가로 2.5 cm, 세로 5 cm 크기로 자른 다음(a), 상기 잘라진 소의 피부 상에 가로, 세로 각각 1 cm 영역으로 접착제를 바른 후(b), 이를 겹친 후 3분 동안 상온에 방치(c) 후 1 mm/min의 속도로 끊어질 때까지 당겨 결합강도를 측정하였다.

그 결과를 도 3에 나타내었다.

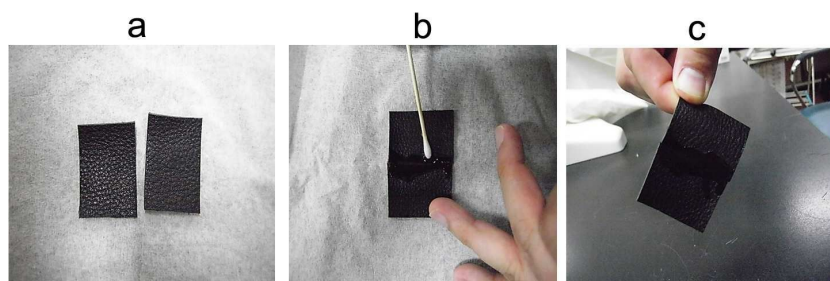
도 3을 통해 알 수 있듯이, 에틸 2-시아노아크릴레이트를 사용한 비교예 1에서 제조한 것을 사용한 대조구에 비해 실시예 1의 2-시아노아크릴레이트 예비중합체를 사용한 경우 상승된 결합강도를 나타내었다.

도면

도면1



도면2



도면3

