



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2012-0114031
(43) 공개일자 2012년10월16일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61L 15/28 (2006.01) C08B 37/08 (2006.01)
C08F 2/46 (2006.01) A61L 27/52 (2006.01)
(21) 출원번호 10-2011-0031768
(22) 출원일자 2011년04월06일
심사청구일자 2011년04월06일

(71) 출원인
한국원자력연구원
대전광역시 유성구 대덕대로989번길 111(덕진동)
(72) 발명자
김소연
대전광역시 유성구 은구비로 31, 열매마을 502동
501호 (지족동)
임윤묵
전라북도 정읍시 학산로 103-4, 101동 701호 (상동, 대우드림채)
(74) 대리인
이원희

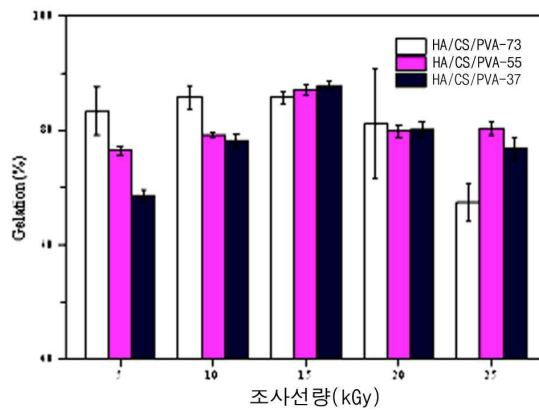
전체 청구항 수 : 총 12 항

(54) 발명의 명칭 **히알루론산과 콘드로이틴 설페이트를 함유한 수화겔 및 이의 제조방법**

(57) 요약

본 발명은 히알루론산 및 콘드로이틴 설페이트를 함유한 의료용 고분자 수화겔 및 이의 제조방법에 관한 것이다. 본 발명에 따른 수화겔은 가교제나 개시제와 같은 유해한 화학 첨가물을 사용하지 않고 방사선 조사를 이용하여 3차원 구조로 가교된 수화겔을 제조하므로 독성이 없을 뿐만 아니라, 80% 이상의 높은 함수율을 유지하고, 수화겔의 조성비를 조절하여 수화겔의 분해거동을 조절할 수 있으므로, 궤양, 상처 및 화상 치료용 수화겔 등 다양한 의료용 수화겔로 유용하게 사용될 수 있다.

대표도 - 도1



(72) 발명자

권희정

전라북도 전주시 완산구 세내로 241, 엘드 수목토
1차 103동 2005호 (효자동2가)

박중석

대전광역시 중구 평촌로 111, 102동 1803호 (태평
동, 태평아파트)

노영창

대전광역시 유성구 엑스포로 448, 211동 901호 (전
민동, 엑스포아파트)

이 발명을 지원한 국가연구개발사업

과제고유번호 2009-0093745

부처명 교육과학기술부

연구사업명 원자력연구개발사업 (방사선융합기술)

연구과제명 방사선 이용 다기능 동물실험 대체용 인공피부 제조 기술 개발

주관기관 한국원자력연구원

연구기간 2010.10.01 ~ 2011.09.30

특허청구의 범위

청구항 1

천연고분자 유도체로서 가교 가능한 관능기를 갖는 적어도 하나의 히알루론산 유도체 및 콘드로이틴 설페이트 유도체와, 합성고분자로서 적어도 하나의 폴리비닐알콜, 폴리아크릴산, 폴리에틸렌옥사이드, 폴리하이드록시에틸메타크릴레이트 및 폴리비닐피롤리돈을 포함하고, 상기 천연고분자 유도체와 합성고분자가 방사선에 의해 가교된 의료용 고분자 수화겔.

청구항 2

제1항에 있어서, 상기 가교 가능한 관능기를 갖는 히알루론산 유도체는 글리시딜 메타크릴레이트가 치환된 히알루론산인 것을 특징으로 하는 의료용 고분자 수화겔.

청구항 3

제1항에 있어서, 상기 콘드로이틴 설페이트 유도체는 메타크릴레이트가 치환된 콘드로이틴 설페이트인 것을 특징으로 하는 의료용 고분자 수화겔.

청구항 4

천연고분자에 가교가 가능한 관능기를 도입하여 천연고분자 유도체를 제조하는 단계(단계 1);

상기 단계 1에서 제조한 천연고분자 유도체를 합성고분자와 함께 증류수에 혼합하여 혼합수용액을 제조하는 단계(단계 2);

상기 단계 2에서 제조한 혼합수용액을 형틀에 붓고 방사선을 조사하여 겔 상태의 시트를 제조하는 단계(단계 3)를 포함하는 제1항의 의료용 고분자 수화겔의 제조방법.

청구항 5

제4항에 있어서, 상기 단계 1의 천연고분자 유도체는 히알루론산 유도체 및 콘드로이틴 설페이트 유도체로 이루어지는 군으로부터 선택되는 1종 이상인 것을 특징으로 하는 의료용 고분자 수화겔의 제조방법.

청구항 6

제5항에 있어서, 상기 히알루론산 유도체는 글리시딜 메타크릴레이트가 치환된 히알루론산인 것을 특징으로 하는 의료용 고분자 수화겔의 제조방법.

청구항 7

제5항에 있어서, 상기 콘드로이틴 설페이트 유도체는 메타크릴레이트가 치환된 콘드로이틴 설페이트인 것을 특징으로 하는 의료용 고분자 수화겔의 제조방법.

청구항 8

제4항에 있어서, 상기 단계 2의 합성고분자는 폴리비닐알콜, 폴리아크릴산, 폴리에틸렌옥사이드, 폴리하이드록

시에틸메타크릴레이트 및 폴리비닐피롤리돈으로 이루어지는 군으로부터 선택되는 1종 이상인 것을 특징으로 하는 의료용 고분자 수화겔의 제조방법.

청구항 9

제4항에 있어서, 상기 단계 3의 방사선은 감마선, 자외선 및 전자선으로 이루어진 군에서 선택되는 1종인 것을 특징으로 하는 의료용 고분자 수화겔의 제조방법.

청구항 10

제9항에 있어서, 상기 방사선의 조사량은 5 ~ 25 kGy인 것을 특징으로 하는 의료용 고분자 수화겔의 제조방법.

청구항 11

천연고분자 유도체로서 글리시딜 메타크릴레이트가 치환된 히알루론산 및 메타크릴레이트가 치환된 콘드로이틴 설페이트와, 합성고분자로서 적어도 하나의 폴리비닐알콜 및 폴리아크릴산이 30:70 ~ 70:30의 중량비로 혼합되고, 상기 천연고분자 유도체와 합성고분자의 함량이 5 중량%이며, 잔부로서 물을 포함하는 조성물에 10 ~ 20 kGy의 방사선을 조사하여 가교되는 의료용 고분자 수화겔.

청구항 12

제1항의 의료용 고분자 수화겔을 이용한 궤양, 상처 또는 화상 치료용 드레싱.

명세서

기술분야

[0001] 본 발명은 히알루론산과 콘드로이틴 설페이트를 함유한 수화겔 및 이의 제조방법에 관한 것이다.

배경기술

[0002] 일반적으로, 상처 치유 과정은 급성기, 수복기 및 반흔화 단계로 구분된다.

[0003] 급성기는 삼출기라고도 하며, 조직이 파괴되든지 이물질이 혼입된 손상된 부위에서 이들을 제거하기 위한 일련의 반응이 일어나는 단계로서, 이때 염증반응 및 혈액응고 반응이 수반된다.

[0004] 수복기는 증식기라고도 하며, 혈관이 새로 생기고 손상된 부위가 늘어나 손상 부위의 회복이 일어나는 단계로서, 이 시기에서는 활발한 세포증식 또는 결합조직의 일종인 육아조직내의 세포간 물질인 콜라겐이나 프로테오글라이칸의 활발한 합성이 이루어져 표피 세포가 가동성을 획득하고, 분열증식하여 표피조직을 재생한다.

[0005] 반흔화 단계는 활발한 세포의 증식은 느려지고, 콜라겐 섬유가 가교되면서 손상 부위의 물리적 강도가 증대되는 단계로서, 최종적으로, 혈관계도 퇴축하고 주위의 정상 조직과는 다른 조직이 손상 부위에 자리잡게 된다. 상기와 같은 단계를 반복함으로써 상처가 치유되게 된다.

[0006] 한편, 상처 치유시 중요한 혈액공급이 부족할 경우 궤양(ulcer)이 나타난다. 특히, 심장에서 가장 멀리 떨어져 있는 발은 가장 흔한 궤양 발생 부위이다. 만성 궤양의 원인은 당뇨병성 궤양(diabetic ulcer)과 허혈성 궤양(ischemic ulcer)으로 나눌 수 있다. 허혈성 궤양 중 정맥성 궤양이 가장 흔한 형태이고, 다음이 동맥성 궤양과 당뇨병성 신경장애에 의한 궤양이다.

- [0007] 상술한 바와 같이, 상처가 치유되기 위한 모든 경우에 새로운 육아조직이 생성되어야 한다. 이러한 육아조직은 상처 위에 존재하면서, 상처 분비물을 흡수하지 못하는 괴사조직과는 양립할 수 없다. 따라서, 괴사조직의 제거는 상처 치유과정에서 선행되어야 한다. 이러한 괴사조직의 제거 방법으로는 효소이용법 및 화학약품 처리법이 알려져 있다. 그러나, 상기 방법들은 괴사 부위뿐만 아니라 정상세포에도 영향을 미치고(효소이용법), 상처 부위를 치료하는 데 번거로움이 따르는 문제가 있다(화학약품 처리법). 그러므로 상처 치유를 위한 단계에서 정상조직을 건드리지 않고 괴사조직만을 상처로부터 용이하게 제거하기 위한 방법 및 기술에 대한 연구가 요구되고 있다.
- [0008] 일반적으로 상처의 치료는 수분환경을 유지하는 경우가 건조한 상태보다 치료속도가 훨씬 빠른 것은 이미 공지의 사실인바[Rake B.A, Appl. Nurs. Res. 1998, 11, 174-182], 상처 치료를 위한 최적의 수화겔(hydrogels)을 제조하기 위한 노력이 진행되어 오고 있다.
- [0009] 수화겔은 습윤 상태가 지속적으로 요구되는 화상치료 또는 피부 재생을 목적으로 사용되는 재료로서 상기 수화겔이 대개 60% 이상의 수분을 함유하여야만 상기 목적에 이용될 수 있다. 심한 화상 치료의 경우, 최종적으로는 자가이식이나 환자의 섬유아세포의 생체 내(in vitro) 배양한 조직을 이식하게 되는데, 상기의 기술을 시행하기까지는 상당한 시간을 요구하기 때문에 시술 전에 환부의 감염을 막는 것이 선행되어야 한다. 이때, 수화겔이 혈액, 체액 및 생체조직과 친화성이 있어 상처용 드레싱으로 사용될 수 있다. 이외에도 수화겔은 콘택트 렌즈 및 연골에도 사용될 수 있다.
- [0010] 상기 목적에 이용될 수 있는 수화겔을 제조하기 위해서는 수화겔을 형성할 수 있는 고분자의 선택이 선행되어야 한다. 상기 고분자는 공유결합, 수소결합, 반발반스 결합 또는 물리적 응집 등 여러 요인에 의한 3차원의 망상 구조를 가져야 하며, 카복실기(COOH), 아미드기(CONH₂), 아미도기(CONH), 술포기(SO₃H) 등의 친수성 관능기를 포함하여 물을 흡수하면서도 물에 용해되지 않아야 한다.
- [0011] 또한, 여러 가지 고분자 수화겔은 외부 환경의 변화(온도, pH, 용매조성, 전기장, 광도, 화학물질 등)에 대하여 민감하게 반응하여 연속적 또는 불연속적으로 흡수율 등의 물성변화를 나타내게 된다.
- [0012] 더욱 상세하게는, 상기 수화겔에 사용될 수 있는 고분자는 구조의 특성상 모세관 및 삼투압 현상에 의해 물을 흡수하여 수분을 함유하게 되고, 정전기적, 친유성 상호작용뿐만 아니라 대개는 고분자쇄 사이에 공유결합 구조 때문에 물에 용해되지 않는 특징을 가져야 한다.
- [0013] 일반적으로, 수화겔에 사용되는 고분자는 합성고분자, 천연고분자 또는 그들의 혼합으로 제조되며, 상기 합성고분자는 폴리비닐알콜, 폴리에틸렌옥사이드, 폴리하이드록시에틸메타크릴레이트, 폴리비닐피롤리돈 등의 친수성 합성고분자를 선택하여 사용할 수 있고, 상기 천연고분자는 히알루론산, 콘드로이틴 설페이트, 젤라틴, 아가(agar), 알긴산염(alginate), 콜라겐, 키토산 등을 선택하여 사용할 수 있다.
- [0014] 이러한 수화겔의 제조방법으로는 화학적인 방법 및 방사선 조사기술을 이용하는 방법이 있다. 이들 중 화학 가교제 또는 개시제를 첨가하여 제조하는 화학적 방법보다는 방사선을 조사함으로써, 화학 가교제나 개시제를 제거할 필요가 없고, 이들 물질의 잔류로 인한 독성문제를 해결하고, 가교와 동시에 멸균을 겸할 수 있는 방사선 조사기술을 이용하는 방법이 주목을 받고 있다. 또한, 방사선 조사기술을 이용하는 방법은 가교 과정에서 열을 가하지 않아도 될 뿐만 아니라, 냉각상태에서도 가교가 가능하다는 장점이 있으며, 조성물을 변화시킬 필요없이 방사선 조사량의 조절만으로도 물리적 특성을 자유롭게 조절할 수 있다.
- [0015] 상기 수화겔에 대한 종래 기술로는, 미국 등록특허 제5,389,376에 방사선 가교법을 이용한 상처치료용 드레싱의 제조방법을 개시하고 있다. 상기 제조방법은 폴리비닐피롤리돈에 아가, 폴리에틸렌옥사이드를 혼합하고 이것을 방사선으로 조사하여 가교하여 이루어진다. 상기 발명은 방사선의 가교법의 특징, 즉 가교와 멸균을 동시에 추

진할 수 있는 장점이 있으나, 폴리비닐피롤리돈과 아가의 혼합시 수화겔의 강도가 낮고, 혼용성이 좋지 않아서 강도가 약해 찢어지는 문제가 있다.

- [0016] 또한, 미국 등록특허 제5,480,717호에서는 점착제가 부착된 고분자 필름에 폴리비닐피롤리돈 수용액을 캐스팅하고 방사선으로 조사하여 제조된 수화겔을 개시하고 있다. 상기 발명의 수화겔은 강도는 약한 반면, 점착성이 너무 강하여 상처로부터 수화겔을 제조할 때 폴리비닐피롤리돈이 잔류하는 문제가 있다.
- [0017] 나아가, 일본 공개특허 제9-267453호 공보에서는 폴리비닐알콜을 기본 소재로 하고 여기에 다른 적층체를 첨가하여 물성을 개선하는 기술에 대하여 개시하고 있다. 상기 발명은 단순히 방사선 조사로 제품을 제조하기 때문에 물성 개선에 한계가 있어, 방사선 조사를 하지 않고는 포장재에 형태를 유지시키면서 넣을 수 없기 때문에 2회에 걸쳐 방사선을 조사해야 하며, 환부에 장기 사용시에는 항균제를 별도로 사용해야 하는 문제가 있다.
- [0018] 또한, 대한민국 특허공개 제2001-0086864호에서 폴리비닐피롤리돈 합성 고분자를 키토산, 키토산과 폴리에틸렌옥사이드, 또는 알긴산나트륨과 폴리에틸렌옥사이드와 혼합하여 수용액을 제조하는 단계 (단계 1); 상기 단계 1의 수용액을 시트 형태로 성형하는 단계 (단계 2); 상기 단계 2의 시트를 포장하는 단계 (단계 3); 및 상기 단계 3의 포장된 시트에 방사선을 조사하는 단계 (단계 4)로 이루어지는 상처 치료용 수화겔 드레싱의 제조방법을 개시하였고,
- [0019] 대한민국 특허공개 제2003-0060458호에서는 폴리비닐피롤리돈, 폴리비닐알콜, 및 키토산, 이들의 혼합물로 구성되는 군에서 선택되는 생체 적합성 고분자의 수용액 또는 상기 생체적합성 고분자와 글리세린의 혼합물 수용액을 막 상에 도포하고 동결 및 해동을 수행하여 예비 수화겔을 성형하는 단계; 막 상에 성형된 예비 수화겔을 포장재료를 사용하여 포장하는 단계; 및 상기 포장된 예비 수화겔에 방사선을 조사하여 제조하는 상처 치료용 수화겔의 제조방법을 개시하였으며,
- [0020] 대한민국 특허공개 제2004-0085646호에서는 폴리비닐피롤리돈, 다가알코올 및 카라기난으로 이루어진 조성물을 포함하는 수화겔 드레싱, 트레이 및 방사선 조사에 의한 그의 제조방법 및 이를 이용한 상처치료용 드레싱 또는 피부미용 팩제를 개시하였다.
- [0021] 그러나, 이들은 12시간 이상 공기 중에 노출되면 수분이 증발되어 상처치료의 기능을 할 수 없으므로 사용가능 시간이 짧은 문제가 있다.
- [0022] 히알루론산(hyaluronic acid, HA)은 연골조직의 ECM(Extracellular matrix)에서 다량 발견되는 β -1,3-N-아세틸-D-글루코사민과 β -1,4-D-글루쿠론산으로 이루어져 있는 천연 글리코사미노글리칸(glycosaminoglycan) 고분자의 일종으로 우수한 생체적합성으로 인해 조직공학과 약물전달시스템 등의 다양한 바이오 의학 분야에 사용되고 있다. 특히 상피조직에서 히알루론산의 존재는 케라틴세포의 증식을 증가시킬 뿐 아니라 레티노산의 증가 및 피부 수화를 증가시킨다는 것이 보고되었다.
- [0023] 콘드로이틴 설페이트(condroitin sulfate, CS)는 D-글루로닉산과 N-아세틸 갈락토사민, 설페이트로 이루어진 황산화 글리코사미노글리칸으로서 연골과 결합조직에 함유되어있다. 특히, CS는 동물모델에서 항염증 효과가 보고되었으며 FDA 승인된 화상치료용 피부 대체제의 피층(dermal layer)의 한 성분으로 사용되고 있다.
- [0024] 이러한 우수한 생체적합성을 갖는 HA 및 CS는 높은 수용성을 가져 3차원 구조의 수화겔을 제조하기 위해서는 가교 가능한 화학구조를 갖도록 화학적 개질이 필요하다.
- [0025] 하지만, 수용성 천연고분자인 히알루론산(HA)과 콘드로이틴 설페이트(CS)의 경우 우수한 생체적합성 및 응용 가능성이 있으나, 자체적으로 가교 가능한 기능기를 포함하고 있지 않기 때문에 현재까지 방사선 조사기술을 이용하여 수화겔을 제조한 예가 없었다.
- [0026] 이에, 본 발명자들은 우수한 생체적합성을 갖는 수용성 천연고분자인 HA와 CS를 사용하여 3차원 망상구조를 갖

는 수화겔을 제조하는 방법을 연구하던 중, HA와 CS에 가교 가능한 관능기를 도입하고 방사선을 조사하여 제조한 수화겔이 독성이 없을 뿐만 아니라, 80% 이상의 높은 함수율을 유지하고, 수화겔의 조성비를 조절하여 수화겔의 분해거동을 조절할 수 있음을 확인하고 본 발명을 완성하였다.

발명의 내용

해결하려는 과제

- [0027] 본 발명의 목적은 천연고분자 유도체 및 합성고분자를 함유하는 의료용 고분자 수화겔을 제공하는 것이다.
- [0028] 본 발명의 다른 목적은 상기 수화겔의 제조방법을 제공하는 것이다.
- [0029] 본 발명의 또 다른 목적은 상기 수화겔을 이용한 궤양, 상처 및 화상 치료용 드레싱을 제공하는 것이다.

과제의 해결 수단

- [0030] 상기 목적을 달성하기 위하여, 본 발명은 천연고분자 유도체로서 가교 가능한 관능기를 갖는 적어도 하나의 히알루론산 유도체 및 콘드로이틴 설페이트 유도체와, 합성고분자로서 적어도 하나의 폴리비닐알콜, 폴리아크릴산, 폴리에틸렌옥사이드, 폴리하이드록시에틸메타크릴레이트 및 폴리비닐피롤리돈을 포함하고, 상기 천연고분자 유도체와 합성고분자가 방사선에 의해 가교된 의료용 고분자 수화겔을 제공한다.
- [0031] 또한, 본 발명은 천연고분자에 가교가 가능한 관능기를 도입하여 천연고분자 유도체를 제조하는 단계(단계 1);
- [0032] 상기 단계 1에서 제조한 천연고분자 유도체를 합성고분자와 함께 증류수에 혼합하여 혼합수용액을 제조하는 단계(단계 2);
- [0033] 상기 단계 2에서 제조한 혼합수용액을 형틀에 붓고 방사선을 조사하여 겔 상태의 시트를 제조하는 단계(단계 3)를 포함하는 제1항의 의료용 고분자 수화겔의 제조방법을 제공한다.
- [0034] 나아가, 본 발명은 상기 수화겔을 이용한 궤양, 상처 또는 화상 치료용 드레싱을 제공한다.

발명의 효과

- [0035] 본 발명에 따른 천연고분자 유도체 및 합성고분자를 함유한 수화겔은 가교제나 개시제와 같은 유해한 화학 첨가물을 사용하지 않고 방사선 조사를 이용하여 3차원 구조로 가교된 수화겔을 제조하므로 독성이 없을 뿐만 아니라, 80% 이상의 높은 함수율을 유지하고, 수화겔의 조성비를 조절하여 수화겔의 분해거동을 조절할 수 있으므로, 궤양, 상처 및 화상 치료용 수화겔 등 다양한 의료용 수화겔로 유용하게 사용될 수 있다.

도면의 간단한 설명

- [0036] 도 1은 HA/CS/PVA 수화겔의 겔화율을 나타내는 그래프이다.
- 도 2는 HA/CS/PAAc 수화겔의 겔화율을 나타내는 그래프이다.
- 도 3은 증류수에서 수화겔의 함수 속도를 나타내는 그래프이다.
- 도 4는 PBS 용액에서 수화겔의 함수 속도를 나타내는 그래프이다.
- 도 5는 효소양에 따른 HA/CS/PVA 수화겔의 생분해성을 나타내는 그래프이다.
- 도 6은 HA/CS/PVA 수화겔의 조성비에 따른 생분해성을 나타내는 그래프이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

- [0037] 이하, 본 발명을 상세히 설명한다.
- [0038] 본 발명은 천연고분자 유도체로서 가교 가능한 관능기를 갖는 적어도 하나의 히알루론산 유도체 및 콘드로이틴 설페이트 유도체와, 합성고분자로서 적어도 하나의 폴리비닐알콜, 폴리아크릴산, 폴리에틸렌옥사이드, 폴리하이드록시에틸메타크릴레이트 및 폴리비닐피롤리돈을 포함하고, 상기 천연고분자 유도체와 합성고분자가 방사선에 의해 가교된 의료용 고분자 수화겔을 제공한다.
- [0039] 본 발명에 따른 의료용 고분자 수화겔에서, 상기 천연고분자 유도체는 3차원의 망상구조를 형성하여야 하고, 친수성 관능기를 포함하여 물을 흡수할 뿐만 아니라, 물에 용해되지 않는 특성이 요구된다.
- [0040] 따라서, 상기 의료용 고분자 수화겔을 이루는 천연고분자 유도체로는 히알루론산, 콘드로이틴 설페이트 등의 생체적합성이 뛰어난 친수성 천연고분자에 가교가 가능한 관능기를 도입한 것을 단독 또는 혼합하여 사용할 수 있으며, 바람직하게는 글리시딜 메타크릴레이트가 치환된 히알루론산 및 메타크릴레이트가 치환된 콘드로이틴 설페이트를 혼합하여 사용할 수 있다.
- [0041] 상기 히알루론산(hyaluronic acid, HA)은 연골조직의 ECM(Extracellular matrix)에서 다량 발견되는 β -1,3-N-아세틸-D-글루코사민과 β -1,4-D-글루쿠론산으로 이루어져 있는 천연 글리코사미노글리칸(glycosaminoglycan) 고분자의 일종으로 우수한 생체적합성으로 인해 조직공학과 약물전달시스템 등의 다양한 바이오 의학 분야에 사용되고 있다.
- [0042] 상기 콘드로이틴 설페이트(condroitin sulfate, CS)는 D-글루로닉산과 N-아세틸 갈락토사민, 설페이트로 이루어진 황산화 글리코사미노글리칸으로서 연골과 결합조직에 함유되어있다. 특히, CS는 동물모델에서 항염증 효과가 보고되었으며 FDA 승인된 화상치료용 피부 대체제의 피층(dermal layer)의 한 성분으로 사용되고 있다.
- [0043] 하지만, 이러한 우수한 생체적합성을 갖는 HA 및 CS를 높은 수용성을 가지는 3차원 구조의 수화겔로 제조하기 위해서는 가교 가능한 화학구조를 갖도록 화학적 개질이 필요하기 때문에, 본 발명에서는 천연고분자를 가교 가능한 관능기를 치환하여 사용할 수 있으며, 바람직하게는 글리시딜 메타크릴레이트기 또는 메타크릴레이트기를 치환하여 사용할 수 있다.
- [0044] 본 발명에 따른 의료용 고분자 수화겔에서, 상기 합성고분자 역시 3차원의 망상구조를 형성하여야 하고, 친수성 관능기를 포함하여 물을 흡수할 뿐만 아니라, 물에 용해되지 않는 특성이 요구된다.
- [0045] 따라서, 상기 의료용 고분자 수화겔을 이루는 합성고분자로는 폴리비닐알콜, 폴리아크릴산, 폴리에틸렌옥사이드, 폴리하이드록시에틸메타크릴레이트, 폴리비닐피롤리돈 등을 단독 또는 혼합하여 사용할 수 있으며, 바람직하게는 폴리비닐알콜 또는 폴리아크릴산을 사용할 수 있다.
- [0046] 본 발명에 따른 의료용 고분자 수화겔에서, 상기 천연고분자 유도체와 합성고분자는 비율에 관계없이 혼합하여 사용할 수 있으며, 바람직하게는 30:70 - 70:30의 중량비로 혼합하여 사용할 수 있다.
- [0047] 본 발명에 따른 상기 의료용 고분자 수화겔은 가교제나 개시제와 같은 유해한 화학 첨가물을 사용하지 않고 방사선 조사를 이용하여 3차원 구조로 가교된 수화겔을 제조하므로 독성이 없을 뿐만 아니라, 80% 이상의 높은 흡수율을 유지하고, 수화겔의 조성비를 조절하여 수화겔의 분해거동을 조절할 수 있는 장점이 있다.
- [0048] 또한, 본 발명은 상기 의료용 고분자 수화겔의 제조방법을 제공한다.
- [0049] 구체적으로, 천연고분자에 가교가 가능한 관능기를 도입하여 천연고분자 유도체를 제조하는 단계(단계 1);
- [0050] 상기 단계 1에서 제조한 천연고분자 유도체를 합성고분자와 함께 증류수에 혼합하여 혼합수용액을 제조하는 단

계(단계 2);

[0051] 상기 단계 2에서 제조한 혼합수용액을 형틀에 붓고 방사선을 조사하여 겔 상태의 시트를 제조하는 단계(단계 3)를 포함하는 의료용 고분자 수화겔의 제조방법을 제공한다.

[0052] 이하, 본 발명의 의료용 고분자 수화겔을 제조 단계별로 상세히 설명한다.

[0053] 본 발명에 따른 제조방법에 있어서, 상기 단계 1은 천연고분자에 가교 가능한 관능기를 도입하여 천연고분자 유도체를 제조하는 단계이다.

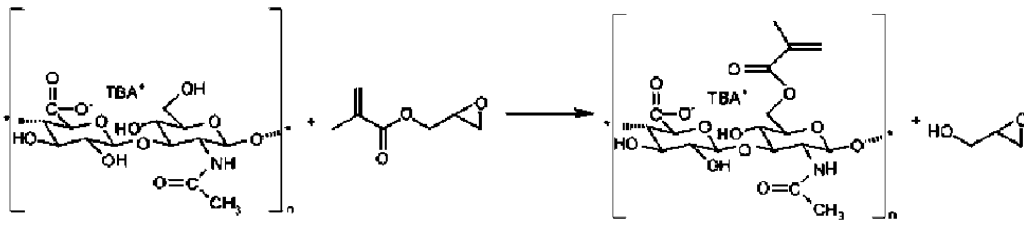
[0054] 구체적으로, 천연고분자에 가교 가능한 메타크릴기(methacryl group)를 치환하여 가교 가능한 화학 구조를 갖도록 개질한 천연고분자 유도체를 제조한다.

[0055] 이때, 상기 천연고분자 유도체는 3차원의 망상구조를 형성되어야 하고, 친수성 관능기를 포함하여 물을 흡수할 뿐만 아니라, 물에 용해되지 않는 특성이 요구된다.

[0056] 따라서, 상기 천연고분자 유도체로는 히알루론산, 콘드로이틴 설페이트 등의 생체적합성이 뛰어난 친수성 천연고분자에 가교가 가능한 관능기를 도입한 것을 단독 또는 혼합하여 사용할 수 있으며, 바람직하게는 글리시딜 메타크릴레이트가 치환된 히알루론산 및 메타크릴레이트가 치환된 콘드로이틴 설페이트를 혼합하여 사용할 수 있다.

[0057] 상기 글리시딜 메타크릴레이트가 치환된 히알루론산은 하기 반응식 1에 의해 제조될 수 있고, 상세한 합성방법은 실시예에 나타내었다.

[0058] [반응식 1]



히알루론산 (HA) 글리시딜 메타크릴레이트 메타크릴기가 치환된 HA

[0059]

[0060] 상기 메타크릴레이트가 치환된 콘드로이틴 설페이트는 하기 반응식 2에 의해 제조될 수 있고, 상세한 합성방법은 실시예에 나타내었다.

[0072] 나아가, 본 발명은 상기 수화겔을 이용한 궤양, 상처 및 화상 치료용 드레싱을 제공한다.

[0073] 본 발명에 따른 천연고분자 유도체 및 합성고분자를 함유한 수화겔은 가교제나 개시제와 같은 유해한 화학 첨가물을 사용하지 않고 방사선 조사를 이용하여 3차원 구조로 가교된 수화겔을 제조하므로 독성이 없을 뿐만 아니라, 80% 이상의 높은 흡수율을 유지하고, 수화겔의 조성비를 조절하여 수화겔의 분해거동을 조절할 수 있으므로, 궤양, 상처 및 화상 치료용 수화겔 등 다양한 의료용 수화겔로 유용하게 사용될 수 있다.

[0074] 이하, 본 발명을 하기의 실시예에 의하여 더욱 상세히 설명한다. 단, 하기의 실시예는 본 발명을 예시하는 것일 뿐, 본 발명의 내용이 하기의 실시예에 의해 한정되는 것은 아니다.

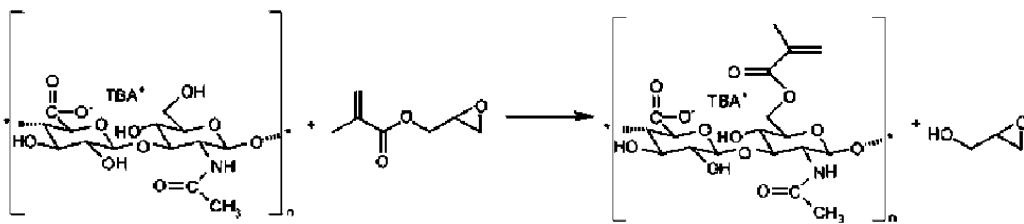
[0075] <실시예 1> 방사선 조사를 이용한 수화겔(HA/CS/PVA)의 제조 1

[0076] 단계 1-1: 천연고분자 히알루론산(HA) 유도체의 합성

[0077] 수용성 천연고분자인 HA는 자체적으로는 가교가 가능한 기능을 포함하고 있지 않기 때문에 가교가 가능한 메타크릴기가 치환된 HA 유도체를 하기 반응식 1과 같이 합성하고자 하였다.

[0078] 구체적으로, 히알루론산 1 g을 증류수:아세톤(1:1) 혼합용매 100 ml에 첨가하여 1 중량% HA 용액을 제조한 후 피드율(feed ratio)을 변화시키면서 트리에틸아민 2.2 ml와 글리시딜 메타크릴레이트 2.2 ml를 천천히 적하하며, 60 ℃에서 1시간 동안 반응시킨 후 실온에서 24시간 동안 추가로 반응시켰다. 다음으로, 글리시딜 메타크릴레이트가 치환된 HA를 과량의 아세톤에 침적시킨 후, 다시 물에 용해시키고 침전을 얻는 과정을 2번 반복하였다. 상기 얻어진 생성물을 냉동건조하여 글리시딜 메타크릴레이트가 치환된 히알루론산 유도체(이하, gm-HA라 칭함)를 얻었다.

[0079] [반응식 1]



[0080] 히알루론산 (HA) 글리시딜 메타크릴레이트 메타크릴기가 치환된 HA

[0081] 단계 1-2: 천연고분자 콘드로이틴 설페이트(CS) 유도체의 합성

[0082] HA와 마찬가지로 가교 가능한 화학구조를 갖는 CS 유도체를 합성하기 위해서 하기 반응식 2와 같이 제조하였다.

[0083] 구체적으로, CS 0.5 g을 25 ml 증류수에 녹인 후 피드율을 변화시키면서 메타크릴산을 천천히 30분 동안 적하시켰다. 상기 CS 반응용액에 5N 수산화나트륨 용액을 pH 8.0에 도달할 때까지 가하고, 실온에서 2시간 동안 반응시킨 후, 4 ℃에서 24시간 동안 추가로 반응시켰다. 다음으로, 반응 혼합물을 차가운 메탄올에 침전시키고 여러 번 세척하는 과정을 거쳐 미반응물을 제거하였다. 상기 결과 생성물을 냉동건조하여 메타크릴레이트가 치환된 콘드로이틴 설페이트(이하, m-CS라 칭함) 유도체를 제조하였다.

- [0096] <실시예 5> 방사선 조사를 이용한 수화겔(HA/CS/PAAc)의 제조 2
- [0097] 실시예 1의 단계 2에서 히알루론산 유도체와 콘드로이틴 설페이트 유도체를 4:1의 중량비로 혼합한 혼합물과 PAAc를 50:50 중량비로 증류수 14 ml에 총 5 중량%가 되도록 첨가하여 혼합수용액을 제조한 것을 제외하고는 실시예 1의 방법과 동일하게 수행하여 수화겔을 제조하였다.
- [0098] <실시예 6> 방사선 조사를 이용한 수화겔(HA/CS/PAAc)의 제조 3
- [0099] 실시예 1의 단계 2에서 히알루론산 유도체와 콘드로이틴 설페이트 유도체를 4:1의 중량비로 혼합한 혼합물과 PAAc를 30:70 중량비로 증류수 14 ml에 총 5 중량%가 되도록 첨가하여 혼합수용액을 제조한 것을 제외하고는 실시예 1의 방법과 동일하게 수행하여 수화겔을 제조하였다.
- [0100] <비교예 1> 가교제를 이용한 수화겔(HA/CS/PVA)의 제조 1
- [0101] 실시예 1의 단계 2에서 제조한 HA/CS/PVA 고분자 혼합수용액에 가교제로 폴리에틸렌글리콜디메타크릴레이트(PEGDM) 500 μ l를 첨가한 후, 건조 질소기체를 15분간 불어넣어 산소를 제거하였다.
- [0102] 다음으로, 개시제로 암모늄 퍼옥시디설페이트(APS) 0.01 g 및 가속제 N,N,N',N'-테트라메틸에틸렌디아민(TEMED) 100 μ l를 첨가하여 반응혼합물을 제조하였다. 상기 반응혼합물을 30초 동안 교반한 후, 질소분위기하에서 24시간 동안 반응을 진행시켜 화학적 결합에 의해 3차원 가교구조를 갖는 수화겔을 제조하였다.
- [0103] <비교예 2> 가교제를 이용한 수화겔(HA/CS/PVA)의 제조 2
- [0104] 비교예 1에서 실시예 1의 단계 2에서 제조한 고분자 혼합수용액을 사용한 것 대신에 실시예 2에서 사용한 고분자 혼합수용액을 사용한 것을 제외하고는 비교예 1의 방법과 동일하게 수행하여 수화겔을 제조하였다.
- [0105] <비교예 3> 가교제를 이용한 수화겔(HA/CS/PVA)의 제조 3
- [0106] 비교예 1에서 실시예 1의 단계 2에서 제조한 고분자 혼합수용액을 사용한 것 대신에 실시예 3에서 사용한 고분자 혼합수용액을 사용한 것을 제외하고는 비교예 1의 방법과 동일하게 수행하여 수화겔을 제조하였다.
- [0107] <비교예 4> 가교제를 이용한 수화겔(C-HA/CS/PAAc)의 제조 1
- [0108] 비교예 1에서 실시예 1의 단계 2에서 제조한 고분자 혼합수용액을 사용한 것 대신에 실시예 4에서 사용한 고분자 혼합수용액을 사용한 것을 제외하고는 비교예 1의 방법과 동일하게 수행하여 수화겔을 제조하였다.
- [0109] <비교예 5> 가교제를 이용한 수화겔(C-HA/CS/PAAc)의 제조 2
- [0110] 비교예 1에서 실시예 1의 단계 2에서 제조한 고분자 혼합수용액을 사용한 것 대신에 실시예 5에서 사용한 고분자 혼합수용액을 사용한 것을 제외하고는 비교예 1의 방법과 동일하게 수행하여 수화겔을 제조하였다.
- [0111] <비교예 6> 가교제를 이용한 수화겔(C-HA/CS/PAAc)의 제조 3
- [0112] 비교예 1에서 실시예 1의 단계 2에서 제조한 고분자 혼합수용액을 사용한 것 대신에 실시예 6에서 사용한 고분자 혼합수용액을 사용한 것을 제외하고는 비교예 1의 방법과 동일하게 수행하여 수화겔을 제조하였다.
- [0113] 하기 표 1에 실시예 1 ~ 6 및 비교예 1 ~ 6에서 제조한 수화겔의 조성비를 나타내었다.

표 1

[0114]	수화겔 샘플명	공급 중량비(%)			가교제(PEGDM) 첨가 유무
		[HA/CS]	PVA	PAAc	
실시예 1	HA/CS/PVA-73	70	30	0	X
실시예 2	HA/CS/PVA-55	50	50	0	X
실시예 3	HA/CS/PVA-37	30	70	0	X
실시예 4	HA/CS/PAAc-73	70	0	30	X
실시예 5	HA/CS/PAAc-55	50	0	50	X
실시예 6	HA/CS/PAAc-37	30	0	70	X
비교예 1	C-HA/CS/PVA-73	70	30	0	0
비교예 2	C-HA/CS/PVA-55	50	50	0	0
비교예 3	C-HA/CS/PVA-37	30	70	0	0
비교예 4	C-HA/CS/PAAc-73	70	0	30	0
비교예 5	C-HA/CS/PAAc-55	50	0	50	0
비교예 6	C-HA/CS/PAAc-37	30	0	70	0

[0115] <실험예 1> 수화겔의 겔화율 평가

[0116] 실시예 1 ~ 6에서 제조한 수화겔의 조사선량에 따른 겔화율을 측정하기 위하여 다음과 같이 실험을 하였다.

[0117] 구체적으로, 상기 실시예 1 ~ 6에서 감마선을 5, 10, 15, 20, 25 kGy 조사선량으로 회전조사하여 제조된 수화겔 샘플들을 건조시켜 5×5 mm 크기의 정사각형 형태로 절단한 다음, 건조 무게를 측정하고 이를 증류수에 48 시간 동안 침지시켜 가교되지 않은 부분을 용해시켰다. 용해되지 않은 부분을 진공 오븐에 넣어 37 °C에서 48 시간 건조시킨 후 건조된 겔 무게를 측정하였다. HA/CS/PVA 및 HA/CS/PAAc 수화겔의 겔화율(gel content)은 다음 수학적 식 1에 의해 계산하였다.

수학적 식 1

$$\text{겔화율}(\%) = \left(\frac{\text{건조된 겔의 무게}}{\text{처음 사용된 고분자의 무게}} \right) \times 100$$

[0118]

[0119] 도 1에 실시예 1 ~ 3에서 제조한 수화겔의 겔화율을 나타내었고, 도 2에 실시예 4 ~ 6에서 제조한 수화겔의 겔화율을 나타내었다.

[0120] 도 1은 HA/CS/PVA 수화겔의 겔화율을 나타내는 그래프이다.

[0121] 도 2는 HA/CS/PAAc 수화겔의 겔화율을 나타내는 그래프이다.

[0122] 도 1 및 도 2에 나타난 바와 같이, 두 가지 타입의 수화겔 모두 15 kGy 조사선량에서 가장 안정적이고 높은 겔화(85% 이상)를 나타내었다. 실시예 1 ~ 3에서 제조한 HA/CS/PVA 수화겔의 경우 15 kGy 조사선량에서 약 85~88% 정도의 겔화를 나타내었고(HA/CS/PVA-73=85.8%; HA/CS/PVA-55=87.1%; HA/CS/PVA-37=87.7%), HA/CS/PAAc 수화겔의 경우 그보다 높은 약 91~93% 정도의 겔화를 나타내었다(HA/CS/PAAc-73=93.1%; HA/CS/PAAc-55=91.3%; HA/CS/PAAc-37=92.0%). 그러나, 15 KGy 조사선량 이상을 조사했을 경우 이보다 겔화 정도가 낮아짐을 확인할 수 있었는데, 이는 강한 방사선 조사에 의한 천연고분자 HA와 CS의 부분적인 파괴에 따른 결과로 사료된다.

[0123] 따라서, 본 발명에 따른 수화겔은 85% 이상의 높은 겔화율을 나타내므로, 상처, 궤양 및 화상 치료용 수화겔로

유용하게 사용할 수 있다.

[0124] <실험예 2> 수화겔의 함수율 평가

[0125] 실시예 1 ~ 6 및 비교예 1 ~ 6에서 제조한 수화겔의 함수율을 알아보기 위하여 다음과 같이 실험을 하였다.

[0126] 구체적으로, 실시예 1 ~ 6 및 비교예 1 ~ 6에서 제조한 HA/CS/PVA 및 HA/CS/PAAc 수화겔을 5×5 mm의 크기로 준비하고 무게감소가 없을 때까지 40 °C 온도에서 충분히 건조시킨 다음, 무게를 정량하였다. 다음으로, 정량된 건조 수화겔을 37 °C에서 PBS 용액과 증류수 중에 중량의 변화가 없을 때까지 각각 침지시킨 후 수화겔의 무게를 측정하였다. 수화겔이 팽윤되기 전과 후의 무게를 기준으로 하여, 하기 수학식 2에 의하여 수화겔의 함수율을 계산하였다.

수학식 2

$$\text{함수율}(\%) = \left[\frac{(W_s - W_d)}{W_s} \right] \times 100$$

[0127]

[0128] 상기 수학식 2에서, W_s 는 팽윤된 수화겔의 무게이고, W_d 는 건조된 수화겔의 무게이다.

[0129] 하기 표 2에 실시예 1 ~ 6 및 비교예 1 ~ 6에서 제조한 각 수화겔의 함수율을 나타내었다.

표 2

[0130]

	수화겔 샘플	증류수	PBS
실시예 1	HA/CS/PVA-73	97.60 ± 0.0755	94.95 ± 0.1595
실시예 2	HA/CS/PVA-55	98.23 ± 0.1420	93.66 ± 0.6887
실시예 3	HA/CS/PVA-37	97.18 ± 0.3597	96.23 ± 0.7775
실시예 4	HA/CS/PAAc-73	95.92 ± 0.1861	93.16 ± 0.4867
실시예 5	HA/CS/PAAc-55	95.51 ± 0.2110	96.43 ± 0.3459
실시예 6	HA/CS/PAAc-37	97.92 ± 0.0844	97.84 ± 0.6783
비교예 1	C-HA/CS/PVA-73	95.92 ± 0.0924	91.24 ± 0.0289
비교예 2	C-HA/CS/PVA-55	94.27 ± 0.0384	86.34 ± 0.4509
비교예 3	C-HA/CS/PVA-37	92.20 ± 0.1660	84.91 ± 0.9018
비교예 4	C-HA/CS/PAAc-73	93.48 ± 0.1380	90.13 ± 0.1595
비교예 5	C-HA/CS/PAAc-55	92.35 ± 0.2297	89.84 ± 0.3501
비교예 6	C-HA/CS/PAAc-37	89.74 ± 0.0469	85.40 ± 0.2311

[0131]

표 2에 나타난 바와 같이, 조성비에 관계없이 대부분의 수화겔이 80% 이상의 높은 함수율을 나타냈다. 수용성 고분자만으로 이루어진 HA/CS/PVA 및 HA/CS/PAAc 수화겔의 특성상 상당히 높은 함수율을 나타내었고, 조성비에 따른 차이는 크지 않았다. PBS 용액에서의 함수율은 용액 내의 염에 의한 효과에 의해 증류수에서의 함수율에 비해 다소 낮아짐을 확인할 수 있었다. 또한, 화학적 가교제를 사용하여 제조된 비교예 1 ~ 6의 수화겔은, 방사선 가교에 의해 제조된 실시예 1 ~ 6의 수화겔과 함수율을 비교했을 경우, 절대적인 비교가 가능하지는 않지만 방사선 가교에 의한 수화겔보다는 증류수와 PBS용액 모두에서 다소 낮은 함수율을 나타내었다. 이는 실시예에서 방사선 조사에 의해 제조된 수화겔이 비교예에서 화학적 결합에 의해 제조된 수화겔에 비해 다소 가교밀도가 낮기 때문인 것으로 사료된다.

[0132] 따라서, 본 발명에 따른 수화겔은 80% 이상의 높은 흡수율을 나타내므로, 상처, 궤양 및 화상 치료용 수화겔로 유용하게 사용할 수 있다.

[0133] <실험예 3> 수화겔의 흡수 속도 평가

[0134] 실시예 1 ~ 6에서 합성한 수화겔의 흡수 속도(swelling kinetics)를 측정하기 위하여 다음과 같이 실험을 수행하였다.

[0135] 구체적으로, 상기 실시예 1 ~ 6에서 합성한 HA/CS/PVA와 HA/CS/PAAc 수화겔을 5×5 mm의 크기로 준비하고 무게 감소가 없을 때까지 40 °C 온도에서 충분히 건조시킨 다음, 무게를 정량하였다. 다음으로, 정량된 건조 수화겔을 37 °C에서 PBS용액과 증류수 각각에 침적시켜 시간에 따른 수화겔의 흡수율을 측정하여 각 수화겔의 흡수 속도를 평가하였다. 도 3 및 도 4에 각 수화겔의 흡수 속도를 그래프로 나타내었다.

[0136] 도 3은 증류수에서 수화겔의 흡수 속도를 나타내는 그래프이다.

[0137] 도 4는 PBS 용액에서 수화겔의 흡수 속도를 나타내는 그래프이다.

[0138] 도 3 및 도 4에 나타난 바와 같이, 모든 수화겔은 상당히 빠른 흡수 속도를 나타내었으며 24시간 이내에 평형상태에 도달하였다. 또한, PBS 용액에서 흡수 속도가 증류수보다 약간 지연되는 결과를 나타내었는데, 이는 실험예 2의 흡수율 결과와도 일치함을 확인하였다.

[0139] 따라서, 본 발명에 따른 수화겔은 상당히 빠른 흡수 속도를 나타내므로, 상처, 궤양 및 화상 치료용 수화겔로 유용하게 사용할 수 있다.

[0140] <실험예 4> 수화겔의 생분해성 평가

[0141] 실시예 1 ~ 3에서 합성한 HA/CS/PVA 수화겔의 효소에 의한 생분해성을 알아보기 위하여 다음과 같이 실험을 하였다.

[0142] 구체적으로, 히알루로디나아제(hyaluronidase)를 사용하여 효소의 양 및 수화겔의 조성비 변화(실시예 1 ~ 3)에 따른 생분해성을 평가하였다. 5×5 mm 크기의 수화겔을 PBS 용액 내에서 24시간 동안 항량(constant weight)이 될 때까지 팽윤시킨 후 무게를 측정하였다. 다음으로, 히알루로디나아제 0, 1, 10, 50, 100 U/ml의 농도를 갖는 PBS 용액을 제조하여 상기 팽윤된 수화겔 샘플을 침지시켜 시간에 따른 중량의 변화를 측정하였다. 이때, 효소 용액은 3일마다 새로운 용액으로 교환하였다. 도 5에 효소양에 따른 수화겔의 생분해성을 그래프로 나타내었고, 도 6에 수화겔의 조성비에 따른 수화겔의 생분해성을 그래프로 나타내었다.

[0143] 도 5는 효소양에 따른 HA/CS/PVA 수화겔의 생분해성을 나타내는 그래프이다.

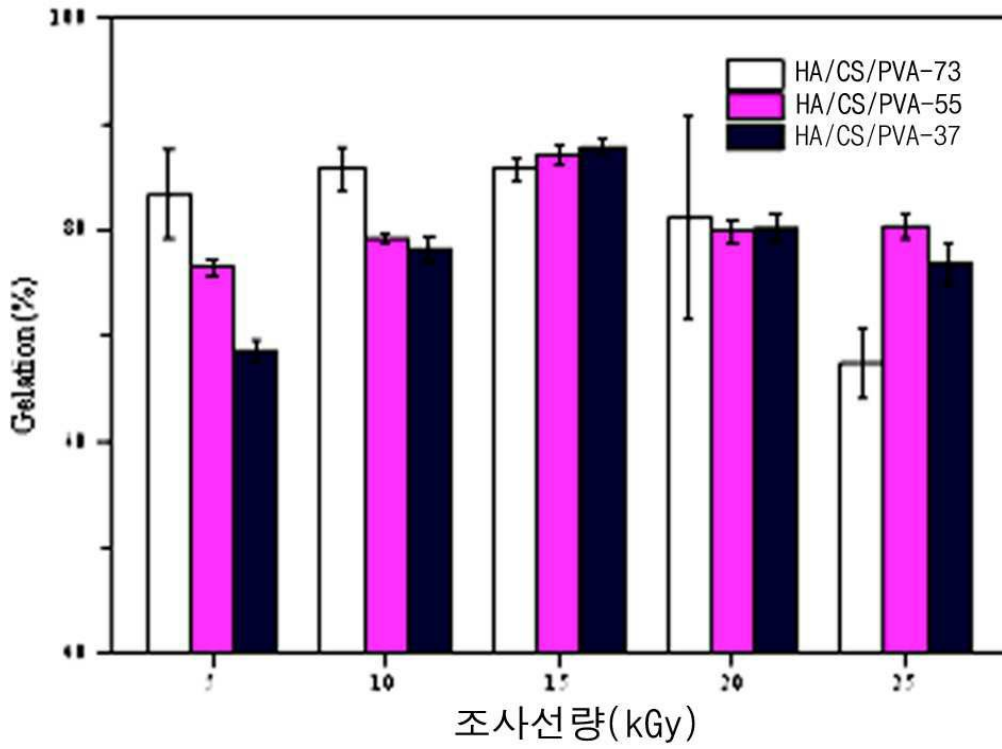
[0144] 도 6은 HA/CS/PVA 수화겔의 조성비에 따른 생분해성을 나타내는 그래프이다.

[0145] 도 5 및 도 6에 나타난 바와 같이, 효소를 사용하지 않은 대조군인 경우 6일이 경과할 때까지 초기 수화겔의 무게에서 다소 증가하는 경향을 나타내었다. 반면에, 히알루로디나아제 용액에 침지시킨 실시예 2에서 제조한 HA/CS/PVA-55 수화겔의 경우 효소의 농도가 증가함에 따라 점차 분해속도가 빨라지는 경향을 확인할 수 있었다. 또한, 동일한 효소농도 조건(50 U/ml)에서, 수화겔의 조성비 중 합성고분자인 PVA의 함량이 증가함에 따라 생분해 속도가 점차적으로 줄어들음을 확인할 수 있었다. 이러한 결과로, 수화겔의 조성비 조절을 통해 수화겔의 생분해 속도를 조절할 수 있는 것을 확인하였다.

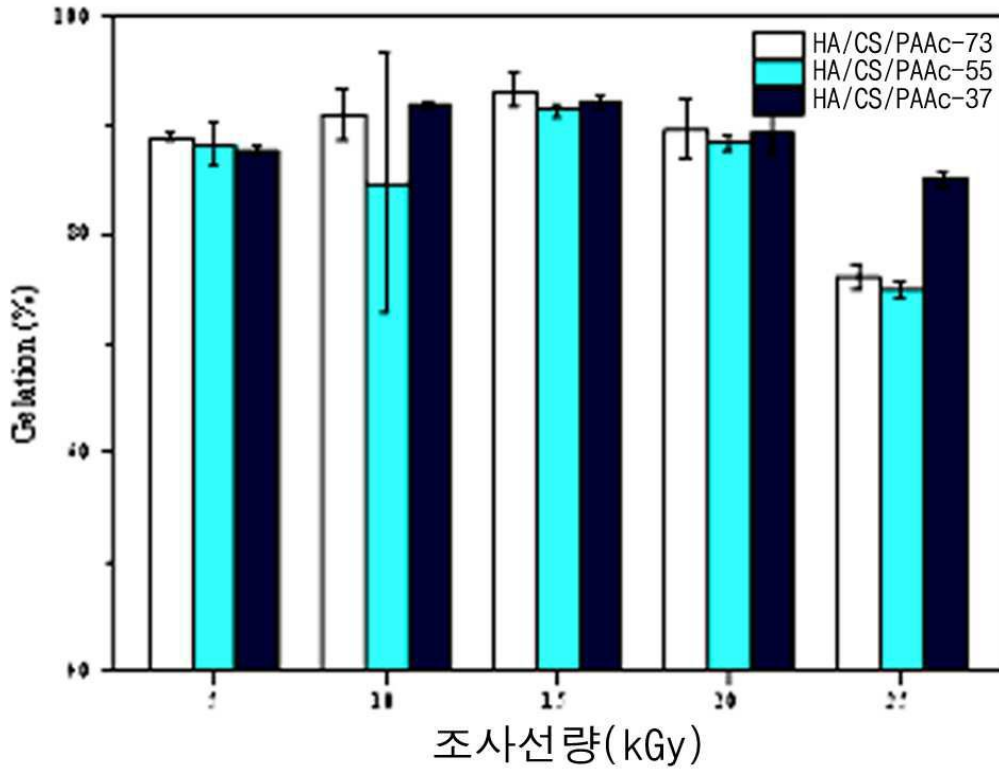
[0146] 따라서, 본 발명에 따른 수화겔은 조성비 조절을 통해 수화겔의 생분해 속도를 조절할 수 있으므로, 상처, 궤양 및 화상 치료용 수화겔로 유용하게 사용할 수 있다.

도면

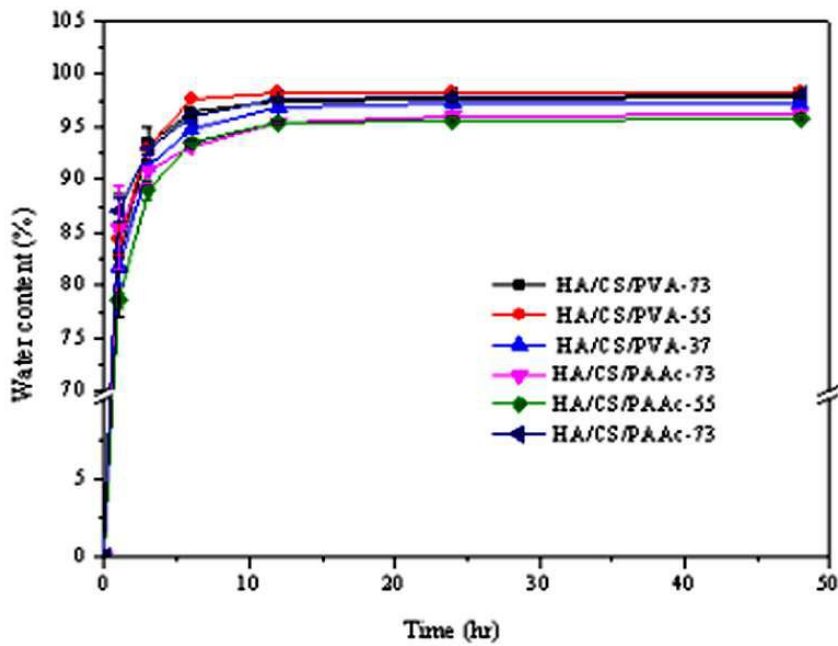
도면1



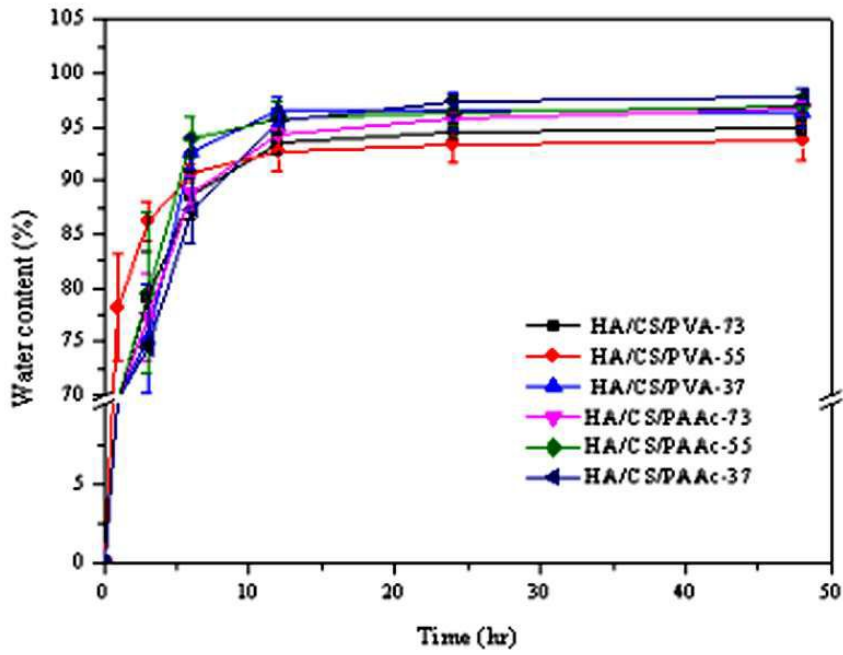
도면2



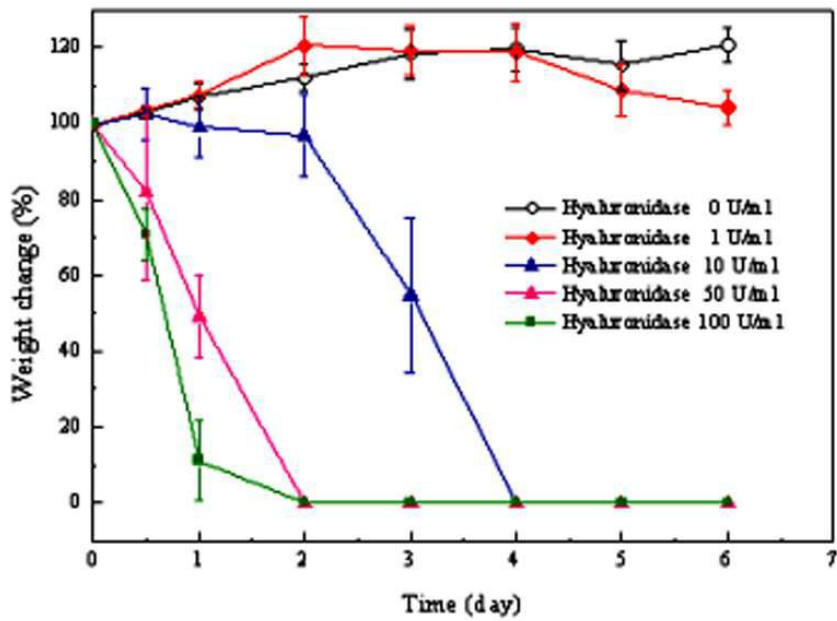
도면3



도면4



도면5



도면6

