



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2020-0065635
(43) 공개일자 2020년06월09일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)

A61L 24/00 (2006.01) A61L 24/04 (2006.01)

A61L 26/00 (2006.01) A61L 27/52 (2006.01)

(52) CPC특허분류

A61L 24/0031 (2013.01)

A61L 24/04 (2013.01)

(21) 출원번호 10-2018-0152293

(22) 출원일자 2018년11월30일

심사청구일자 2018년11월30일

(71) 출원인

충남대학교산학협력단

대전광역시 유성구 대학로 99 (궁동, 충남대학교)

(72) 발명자

박원호

서울특별시 서초구 효령로 84, 103동 304호(방배동, 대우효령아파트)

김민희

대전광역시 유성구 온천북로33번길 35-17, 822호 (봉명동, 나이스팰리스)

(74) 대리인

김홍균

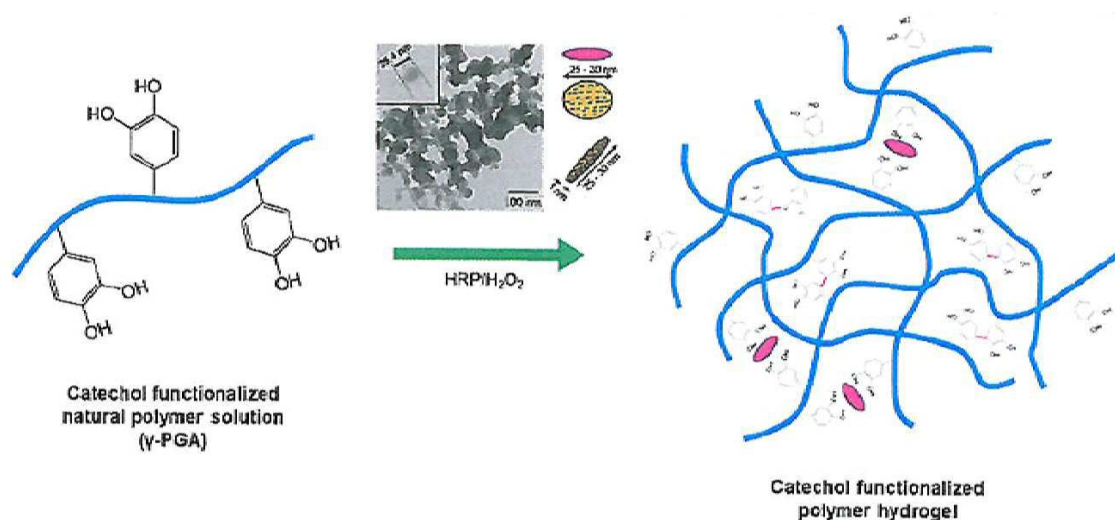
전체 청구항 수 : 총 7 항

(54) 발명의 명칭 접착력 및 응집력이 향상된 수화젤형 조직접착제의 제조방법 및 이에 의해 제조된 조직접착제

(57) 요약

본 발명에 따른 접착력 및 응집력이 향상된 수화젤형 조직접착제의 제조방법은 폴리감마글루탐산, 도파민 및 커플링제를 반응시켜 폴리감마글루탐산의 카르복실기에 카테콜기가 도입된 폴리감마글루탐산 유도체를 제조하는 단계; 상기 폴리감마글루탐산 유도체, 라포나이트 및 호스래디시 퍼옥시다아제(horseradish peroxidase)를 혼합하여 제1 용액을 제조하는 단계; 과산화수소를 증류수에 희석시켜 제2 용액을 제조하는 단계; 및 상기 제1 용액과 상기 제2 용액을 혼합하여 가교반응을 통해 경화시키는 단계를 포함할 수 있다.

대표도 - 도1



(52) CPC특허분류

A61L 26/0009 (2013.01)

A61L 26/008 (2013.01)

A61L 27/52 (2013.01)

이 발명을 지원한 국가연구개발사업

과제고유번호 2018R1A2A2A05021100

부처명 한국연구재단

연구관리전문기관 충남대학교 산학협력단

연구사업명 중견연구자지원사업 후속연구지원(개인)

연구과제명 페놀/카테콜기가 도입된 천연고분자의 주입형 광가교 젤화시스템에 대한 연구

기 여 율 1/1

주관기관 충남대학교

연구기간 2018.03.01 ~ 2021.02.28

명세서

청구범위

청구항 1

폴리감마글루탐산, 도파민 및 커플링제를 반응시켜 폴리감마글루탐산의 카르복실기에 카테콜기가 도입된 폴리감마글루탐산 유도체를 제조하는 단계;

상기 폴리감마글루탐산 유도체, 라포나이트 및 호스래디시 퍼옥시다아제(horseradish peroxidase)를 혼합하여 제1 용액을 제조하는 단계;

과산화수소를 증류수에 희석시켜 제2 용액을 제조하는 단계; 및

상기 제1 용액과 상기 제2 용액을 혼합하여 가교반응을 통해 경화시키는 단계를 포함하는 접착력 및 응집력이 향상된 수화젤형 조직접착제의 제조방법.

청구항 2

제1항에 있어서,

상기 폴리감마글루탐산 유도체를 제조하는 단계에서,

상기 폴리감마글루탐산 0.5 내지 5.0 중량%와 상기 도파민 0.1 내지 5.0 중량%를 반응시키는 접착력 및 응집력이 향상된 수화젤형 조직접착제의 제조방법.

청구항 3

제1항에 있어서,

상기 커플링제는 1-에틸-3-(3-디메틸아미노)프로필 카르보디이미드(1-ethyl-3-(3-dimethylamino) propyl carbodiimide, EDC) 및 N-히드록시 숙신이미드(N-hydroxy succinimide, NHS)인 접착력 및 응집력이 향상된 수화젤형 조직접착제의 제조방법.

청구항 4

제1항에 있어서,

상기 폴리감마글루탐산 유도체는 상기 카르복실기를 기준으로 상기 카테콜기를 10 내지 50몰% 포함하는 접착력 및 응집력이 향상된 수화젤형 조직접착제의 제조방법.

청구항 5

제1항에 있어서,

상기 제1 용액을 제조하는 단계에서,

상기 폴리감마글루탐산 유도체 함량은 10 내지 40중량%, 상기 라포나이트 함량은 1 내지 5중량%, 상기 호스래디시 퍼옥시다아제 농도는 1 내지 500 U/ml인 접착력 및 응집력이 향상된 수화젤형 조직접착제의 제조방법.

청구항 6

제1항에 있어서,

상기 제2 용액의 농도는 5 내지 500mM인 접착력 및 응집력이 향상된 수화젤형 조직접착제의 제조방법.

청구항 7

제1항 내지 제6항 중 어느 한 항에 기재된 제조방법으로 제조되는 조직접착제.

발명의 설명

기술 분야

[0001] 본 발명은 접착력 및 응집력이 향상된 수화젤형 조직접착제의 제조방법 및 이에 의해 제조된 조직접착제에 관한 것이다.

배경 기술

[0002] 조직접착제(Tissue adhesives)는 적용이 쉽고 빠르며 봉합사를 제거할 필요가 없을 뿐만 아니라 시술 후 흉터가 적은 등의 장점들로 인하여 최근 많이 사용되고 있는 봉합방법이다. 조직접착제의 접착성을 나타내기 위해서 주로 사용되는 성분은 시아노아크릴레이트계 화합물이다. 즉, 메틸시아노아크릴레이트, 부틸시아노아크릴레이트, 옥틸시아노아크릴레이트와 같은 시아노아크릴레이트계 단량체를 포함하는 조직접착제는 시술 후 중합반응에 의해 경화됨으로써 외부의 상처를 봉합하거나 내부의 출혈을 지혈시킨다.

[0003] 그러나, 조직접착제로서 시아노아크릴레이트계 단량체만을 사용하는 경우에는 경화된 후에 쉽게 부서지는 경향이 있어 피부 주름을 넘어 사용하기 어려우며, 점도가 낮아 조직 봉합시에 상처 주변으로 쉽게 흘러내리거나 시술자의 수술 장갑 등이 봉합부위나 주변에 접착되는 등의 문제점이 지적되어 왔다. 또한, 시아노아크릴레이트를 포함하는 조성물의 경우, 접착강도가 큰 점에서는 우수하지만, 생체친화성이 부족하여 중추 신경, 혈관 등에 직접 접촉하는 부위에 사용할 수 없다.

[0004] 또한, 시판중인 조직접착제는 원재료에 따라 천연, 합성 또는 반합성 접착제로 구분할 수 있다. 일반적으로 천연 접착제는 체내 지혈기전으로 널리 알려진 피브린이나 알부민 등의 단백질, 키토산이나 알긴산 등의 다당류계 고분자를 사용한다. 천연 접착제의 경우, 우수한 생체적합성으로 인체에 적용했을 때 염증반응이나 면역반응 없이 접착기전을 발현할 수 있지만, 접착강도가 높지 않아 주로 연조직용 접착제로 사용하거나 응급상황에서의 초기 지혈제로 사용되는 등 제한된 용도에만 사용이 가능하다. 반면, 천연 접착제와 달리 합성 또는 반합성 접착제를 이용하는 경우에는 우수한 접착강도로 인해 성형수술 등의 피부용 접착제로 많이 사용되지만 경화시간이 짧고 세포독성이나 잠재적인 면역반응을 유발할 수 있어 체내 장기접착제로의 사용에는 어려움이 있다. 또한, FDA 승인을 받아 사용되는 접착제는 젖은 환경에서의 접착특성이 현저하게 감소한다는 단점을 지니고 있으며, 대부분 해외 수입에 의존하고 있다.

[0005] 한편, 생체 유래 재료를 포함하는 조성물의 경우에는 생체친화성이 높아 치유를 저해하기 어려운 점에서는 우수하지만, 접착강도가 낮은 문제점이 있다.

[0006] 이에, 생체적합성이 우수하면서도 높은 접착력을 나타내는 조직접착제의 개발이 필요한 실정이다.

발명의 내용

해결하려는 과제

[0007] 본 발명은 상기와 같은 종래 기술의 문제점을 해결하기 위하여, 계면 접착력 및 응집력이 향상된 수화젤형 조직접착제의 제조방법을 제공하는 것을 목적으로 한다.

[0008] 또한, 상기 제조방법으로 제조되며 우수한 접착특성을 발현할 수 있는 조직접착제를 제공하는 것도 목적으로 한다.

과제의 해결 수단

[0009] 본 발명의 일 실시예에 따른 수화젤형 조직접착제의 제조방법은 폴리감마글루탐산, 도파민 및 커플링제를 반응시켜 폴리감마글루탐산의 카르복실기에 카테콜기가 도입된 폴리감마글루탐산 유도체를 제조하는 단계; 상기 폴리감마글루탐산 유도체, 라포나이트 및 호스래디시 퍼옥시다제(horseradish peroxidase)를 혼합하여 제1 용액을 제조하는 단계; 과산화수소를 증류수에 희석시켜 제2 용액을 제조하는 단계; 및 상기 제1 용액과 상기 제2 용액을 혼합하여 가교반응을 통해 경화시키는 단계를 포함할 수 있다.

[0010] 상기 폴리감마글루탐산 유도체를 제조하는 단계에서, 상기 폴리감마글루탐산 4 내지 30중량%와 상기 도파민 0.5 내지 10중량%를 반응시킬 수 있다.

[0011] 여기서, 상기 커플링제는 1-에틸-3-(3-디메틸아미노)프로필 카르보디이미드(1-ethyl-3-(3-dimethylamino) propyl carbodiimide, EDC) 및 N-히드록시 숙신이미드(N-hydroxy succinimide, NHS)일 수 있다.

[0012] 또, 상기 폴리감마글루탐산 유도체는 상기 카르복실기를 기준으로 상기 카테콜기를 10 내지 50몰% 포함할 수 있다.

[0013] 또한, 상기 제1용액을 제조하는 단계에서, 상기 폴리감마글루탐산 유도체 함량은 4 내지 30중량%, 상기 라포나이트 함량은 0.1 내지 5중량%, 상기 호스래디시 퍼옥시다아제 농도는 1 내지 500 U/ml일 수 있다.

[0014] 아울러, 본 발명의 일 실시예에 따른 조직접착제는 상기 제조방법으로 제조될 수 있다.

발명의 효과

[0015] 본 발명의 실시예에 따르면, 수화젤형 조직접착제는 유기용매를 사용하지않고 커플링 반응을 통해 폴리감마글루탐산 고분자와 도파민을 반응시켜 카테콜기를 도입하고, 카테콜의 산화를 통한 수화젤로, 판상 형태의 나노입자를 추가 도입하여 제조됨으로써 조직 표면에서의 공유결합에 의한 계면 접착력 발현과 동시에 나노입자와 카테콜기 간의 물리적 가교형성을 통한 접착제의 응집력이 향상될 수 있다.

[0016] 또한, 이러한 수화젤형 조직접착제는 상처치유, 지혈 또는 유착방지제, 조직공학용 지지체, 약물/세포전달시스템으로도 적용될 수 있으며, 라포나이트의 우수한 골재생능으로 인해 치과용 골 이식이나 접착용도, 골재생용 지지체로도 용이하게 적용할 수 있다.

도면의 간단한 설명

[0017] 도 1은 본 발명의 일 실시예에 따른 수화젤형 조직접착제의 제조방법을 개략적으로 나타낸 개념도이다.

도 2는 카테콜이 도입된 폴리감마글루탐산의 $^1\text{H-NMR}$ 결과 및 도파민 함량에 따른 반응도 변화를 나타낸 결과이다.

도 3은 카테콜 산화에 의한 폴리감마글루탐산 수용액의 젤화거동을 나타낸 사진이다.

도 4는 카테콜이 도입된 폴리감마글루탐산 수용액의 반응도(카테콜 함량)에 따른 젤화시간 변화를 나타낸 결과이다.

도 5는 카테콜이 도입된 폴리감마글루탐산 수용액의 농도에 따른 젤화시간 변화를 나타낸 결과이다.

도 6은 라포나이트 첨가에 따른 폴리감마글루탐산 수화젤의 물리적 강도 변화를 나타낸 결과이다.

도 7은 카테콜이 도입된 폴리감마글루탐산 수화젤의 라포나이트 함량에 따른 돼지피부에서의 접착강도 변화 및 시판 제품(Tisseel)과의 비교 결과이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0018] 본 발명은 다양한 변경을 가할 수 있고 여러 가지 형태를 가질 수 있는 바, 특정 실시예들을 도면에 예시하고 본문에 상세하게 설명하고자 한다. 그러나, 이는 본 발명을 특정한 개시 형태에 대해 한정하려는 것이 아니며, 본 발명의 사상 및 기술 범위에 포함되는 모든 변경, 균등물 내지 대체물을 포함하는 것으로 이해되어야 한다.

[0019] 각 도면을 설명하면서 유사한 참조부호를 유사한 구성요소에 대해 사용하였다. 첨부된 도면에 있어서, 구조물들의 치수는 본 발명의 명확성을 위하여 실제보다 확대하여 도시한 것이다. 제1, 제2 등의 용어는 다양한 구성요소들을 설명하는데 사용될 수 있지만, 상기 구성요소들은 상기 용어들에 의해 한정되어서는 안 된다. 상기 용어들은 하나의 구성요소를 다른 구성요소로부터 구별하는 목적으로만 사용된다. 예를 들어, 본 발명의 권리 범위를 벗어나지 않으면서 제1 구성요소는 제2 구성요소로 명명될 수 있고, 유사하게 제2 구성요소도 제1 구성요소로 명명될 수 있다. 단수의 표현은 문맥상 명백하게 다르게 뜻하지 않는 한, 복수의 표현을 포함한다.

[0020] 본 출원에서, "포함하다" 또는 "가지다" 등의 용어는 명세서 상에 기재된 특징, 숫자, 단계, 동작, 구성요소, 부품 또는 이들을 조합한 것이 존재함을 지정하려는 것이지, 하나 또는 그 이상의 다른 특징들이나 숫자, 단계, 동작, 구성요소, 부분품 또는 이들을 조합한 것들의 존재 또는 부가 가능성을 미리 배제하지 않는 것으로 이해되어야 한다. 또한, 층, 막, 영역, 판 등의 부분이 다른 부분 "상에" 있다고 할 경우, 이는 다른 부분 "바로 위에" 있는 경우뿐만 아니라 그 중간에 또 다른 부분이 있는 경우도 포함한다. 반대로 층, 막, 영역, 판 등의 부분이 다른 부분 "하에" 있다고 할 경우, 이는 다른 부분 "바로 아래에" 있는 경우뿐만 아니라 그 중간에 또 다른 부분이 있는 경우도 포함한다. 또한, 본 출원에서 "상에" 배치된다고 하는 것은 상부뿐 아니라 하부에 배치되는 경우도 포함하는 것일 수 있다.

- [0021] 이하, 첨부된 도면들을 참조하여 본 발명의 실시예를 보다 상세히 설명하고자 한다.
- [0022] 일 실시예에 따른 수화젤형 조직접착제의 제조방법은 폴리감마글루탐산, 도파민 및 커플링제를 반응시켜 폴리감마글루탐산의 카르복실기에 카테콜기가 도입된 폴리감마글루탐산 유도체를 제조하는 단계; 상기 폴리감마글루탐산 유도체, 라포나이트 및 호스래디시 퍼옥시다아제(horseradish peroxidase)를 혼합하여 제1 용액을 제조하는 단계; 과산화수소를 증류수에 희석시켜 제2 용액을 제조하는 단계; 및 상기 제1 용액과 상기 제2 용액을 혼합하여 가교반응을 통해 경화시키는 단계를 포함할 수 있다.
- [0023] 도 1은 일 실시예에 따른 수화젤형 조직접착제의 제조방법을 개략적으로 나타낸 개념도이다.
- [0024] 폴리감마글루탐산 유도체를 제조하는 단계는 미생물에 의해 생산되는 생체적합성/생분해성 고분자인 폴리감마글루탐산의 접착력을 향상시키기 위하여, 유기용매 없이 커플링 반응을 통해 폴리감마글루탐산과 도파민을 반응시켜, 폴리감마글루탐산의 카르복실기에 도파민의 카테콜기를 도입하는 단계일 수 있다.
- [0025] 이때, 폴리감마글루탐산과 도파민의 반응비를 조절을 통해 카테콜기의 반응도를 조절할 수 있다. 폴리감마글루탐산 4 내지 30중량%와 도파민 0.5 내지 10중량%를 반응시킬 수 있으며, 바람직하게는 폴리감마글루탐산 0.5 내지 5.0 중량%과 도파민 0.1 내지 5.0 중량%를 반응시킬 수 있다. 또한, 보다 바람직하게는 폴리감마글루탐산 및 도파민을 1:0.19~1.90의 중량 비율로 반응시킬 수 있다. 이러한 중량비율로 반응시킴으로써, 폴리감마글루탐산 유도체는 폴리감마글루탐산의 카르복실기를 기준으로 카테콜기를 10 내지 50몰% 포함할 수 있다. 카테콜기의 함량이 상기 범위일 경우, 수화젤의 망상구조를 이루는 가교점이 많아져 수화젤의 물리적 강도가 증가하게 되며, 조직 접착력도 향상될 수 있다.
- [0026] 또한, 커플링제는 1-에틸-3-(3-디메틸아미노)프로필 카르보디이미드(1-ethyl-3-(3-dimethylamino) propyl carbodiimide, EDC) 및 N-히드록시 숙신이미드(N-hydroxy succinimide, NHS)일 수 있다. 반응물질인 폴리감마글루탐산, 도파민과 커플링제의 혼합 비율은 1:2 내지 1:1일 수 있으나, 이에 한정되는 것은 아니다.
- [0027] 이후, 제1 용액을 제조하는 단계는 증류수에 폴리감마글루탐산 유도체, 라포나이트 및 호스래디시 퍼옥시다아제를 혼합하는 단계일 수 있다.
- [0028] 여기서, 폴리감마글루탐산 유도체의 함량은 제1 용액을 기준으로 4 내지 30중량%인 것이 바람직하며, 더욱 바람직하게는 20 내지 30중량%일 수 있다. 수화젤의 가교도는 폴리감마글루탐산 유도체의 작용기인 카테콜기 외에 유도체의 함량에 의해서도 조절될 수 있으며, 이러한 유도체의 함량이 높을수록 가교도는 증가하지만, 30중량%를 초과하는 경우에는 침전이 일어나 균일한 수화젤을 생성하기 어려울 수 있다. 반면, 유도체의 함량이 10중량% 미만일 경우에는 가교도가 낮아 수화젤이 제대로 생성되지 못할 수도 있고, 수화젤의 강도가 약하게 될 수 있다.
- [0029] 라포나이트는 통상 화장품용 증점제로 사용되는 판상 형태의 생체활성 나노입자로, 평균 직경/길이가 25 내지 30nm일 수 있다. 이러한 라포나이트는 조직 표면에서의 공유결합에 의해 계면 접착력 발현과 동시에 카테콜기와 물리적 가교를 형성하여 응집력을 향상시킬 수 있다. 이러한 라포나이트의 함량은 제1 용액을 기준으로 0.1 내지 5중량%인 것이 바람직하며, 더욱 바람직하게는 2 내지 4중량%일 수 있고, 더욱더욱 바람직하게는 3중량%일 수 있다.
- [0030] 호스래디시 퍼옥시다아제는 생체적합성 산화제로, 폴리감마글루탐산 유도체의 카테콜기를 산화시켜 공유결합을 형성할 수 있다. 이러한 호스래디시 퍼옥시다아제의 농도는 1 내지 500 U/ml 인 것이 바람직하다.
- [0031] 이후, 제2 용액을 제조하는 단계는 과산화수소를 증류수에 희석시켜 과산화수소의 농도를 5 내지 500mM로 형성하는 단계일 수 있다. 이러한 희석을 통하여 과산화수소의 농도를 조절함으로써, 호스래디시 퍼옥시다아제와 과산화수소의 비율을 조절할 수 있다. 호스래디시 퍼옥시다아제와 과산화수소의 농도가 각각 상기 범위를 벗어날 경우에는 겔화가 일어나지 않을 수 있다.
- [0032] 이어서, 제1 용액과 제2 용액을 혼합함으로써 가교반응을 통해 경화시킴으로써 수화젤형 조직접착제를 제조하는 단계를 수행할 수 있다. 이때, 생체적합성 산화제인 호스래디시 퍼옥시다아제 및 과산화수소는 폴리감마글루탐산 유도체의 카테콜을 산화시켜 공유결합을 형성하여 졸-겔 전이가 일어나 수화젤이 형성될 수 있다. 또한, 반응하지 않은 카테콜기와 생체활성 나노입자인 라포나이트간의 물리적 상호작용으로 인해 수화젤의 응집력이 증가되어 접착강도가 향상될 수 있다. 또한, 제1 용액과 제2 용액의 혼합비(중량비)는 1:1 내지 5:1일 수 있으며, 바람직하게는 1:1 내지 3:1일 수 있다. 제1 용액과 제2 용액의 혼합비(중량비)는 더욱 바람직하게는 1:1일 수 있으며, 이 경우 고분자 용액의 농도는 1/2로 희석된다. 이러한 단계는 이액형 주사기를 이용하여 제1 용액과

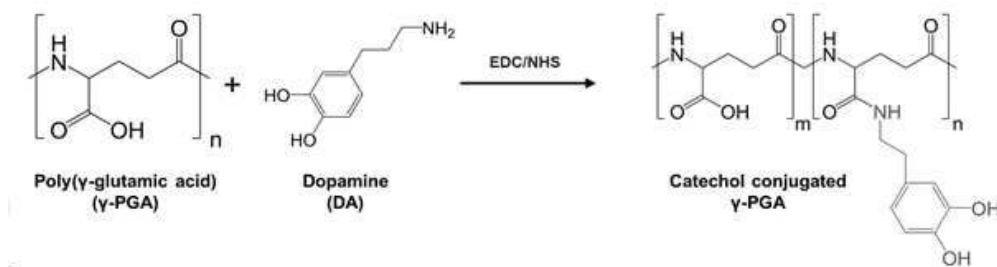
제2 용액을 혼합하여 수행될 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다.

[0033] 전술한 바와 같이 제조된 수화젤형 조직접착제는 생체적합성 및 생분해성 재료를 사용함으로써 화약약품의 사용을 최소화하면서도 생체재료로서의 우수한 특성을 나타낼 수 있으며, 향상된 접착력 및 응집력을 가질 수 있다. 또한, 접착력 및 응집력이 향상됨에 따라, 조직접착제뿐만 아니라 피부조직이나 연조직용 이외에도 생체활성 나노입자를 통한 골재생용 지지체 등으로의 적용이 가능할 수 있다.

[0035] 이하, 본 발명을 실시예를 통하여 상세히 설명하면 다음과 같다. 단, 하기 실시예는 본 발명을 예시하는 것일 뿐, 본 발명이 하기 실시예에 의해 한정되는 것은 아니다.

[0037] [제조예 1] 폴리감마글루탐산 유도체의 제조

[0038] [반응식] 폴리감마글루탐산 유도체의 제조를 위한 모식도



[0039] 유리바이알에 폴리감마글루탐산(분자량 1,000,000)을 카르복실 유닛 기준으로 10 mmol(1.00 g)을 넣고, 증류수 100 ml를 넣어 상온에서 3시간 동안 교반하여 균일하게 용해시킨 후, 반응용액의 온도를 4℃로 낮추었다. EDC 및 NHS를 폴리감마글루탐산의 카르복실 유닛 대비 각각 1당량(10 mmol, 1.92 g), 2당량(20 mmol, 2.30 g)으로 정량하여 투입하였다.

[0041] 5분 경과 후, 도파민을 폴리감마글루탐산의 카르복실 유닛 대비 0.1 내지 1 당량(1-10 mmol)으로 정량하여 투입하고 교반하였다. 한시간 뒤 반응온도를 상온으로 올려 12시간 동안 반응시켰다.

[0042] 반응 종료 후 투입된 EDC, NHS 및 미반응 도파민을 제거하기 위해 증류수에서 72시간 이상 투석을 통해 잔류물질을 완전히 제거하고, 최종적으로 카테콜이 도입된 폴리감마글루탐산 화합물을 얻었다. 얻어진 폴리감마글루탐산 화합물의 ¹H-NMR 측정결과를 도 2에 나타내었다.

[0044] [실험예 1] 젤화시간의 측정

[0045] 제조예 1에 따라 제조된 카테콜이 도입된 폴리감마글루탐산을 호스래디시 퍼옥시다아제와 과산화수소 첨가를 통해 가교반응시켜 이의 젤화시간을 측정하였다. 고분자용액의 젤화는 첨가되는 호스래디시 퍼옥시다아제와 과산화수소에 의해 카테콜기가 산화되며, 두개의 산화된 카테콜이 화학적 가교를 형성하며 수화젤이 형성되게 된다. 도 3에 카테콜 산화에 의한 폴리감마글루탐산 수용액의 젤화거동을 도시하였다.

[0046] 또한, 카테콜이 도입된 폴리감마글루탐산의 반응도에 따른 젤화시간을 확인하기 위해 증류수에 반응도가 다른 시료를 16 중량%로 녹여 수용액을 제조하였다. 제조된 용액에 호스래디시 퍼옥시다아제와 과산화수소를 각각 50 U/ml, 50 mM 을 첨가하여 회전식 점도계를 이용하여 점도변화를 통해 젤화시간을 측정하였으며, 그 결과는 도 4에 도시하였다. 도 4에서 알 수 있는 바와 같이, 반응도가 10%에서 40%로 증가함에 따라 점도가 급격하게 증가하는 젤화시간이 240초에서 약 30초 이내로 단축되는 것을 확인하였다.

[0047] 또한, 카테콜이 도입된 폴리감마글루탐산의 농도에 따른 젤화시간을 확인하기 위해 증류수에 40% 반응도의 시료를 4-20 중량%로 녹여 수용액을 제조하였다. 제조된 용액에 호스래디시 퍼옥시다아제와 과산화수소를 각각 50 U/ml, 50 mM 을 첨가하여 회전식 점도계를 이용하여 점도변화를 통해 젤화시간을 측정하였으며, 그 결과는 도 5에 도시하였다. 도 5에서 알 수 있는 바와 같이, 고분자 농도가 4%인 경우에는 수화젤이 형성되지 않았으며, 8% 농도에서는 부분적으로 점도가 증가하며 수화젤을 형성하였다. 또한, 농도가 12%에서 20%까지 증가함에 따라 젤

화시간이 1분 이내로 감소하는 것을 확인하였다.

[0049] [실험예 2] 물리적 강도 측정

[0050] 제조예 1에 따라 제조된 카테콜이 도입된 폴리감마글루탐산을 호스래디시 퍼옥시다아제와 과산화수소 첨가를 통해 가교반응시켜 이의 저장탄성률을 측정하였다. 라포나이트가 각각 2, 4 중량% 분산된 증류수에 16 중량%로 개질한 폴리감마글루탐산 시료를 녹여 수용액을 제조하였다. 제조된 용액에 호스래디시 퍼옥시다아제와 과산화수소를 각각 50 U/ml, 50 mM 을 첨가하여 레오미터를 이용하여 저장탄성률을 측정하였으며, 그 결과는 도 6에 도시하였다. 도 6에서 알 수 있는 바와 같이, 라포나이트가 2%에서 4%로 증가함에 따라 저장탄성률이 454 Pa에서 1750, 2250 Pa로 각각 증가하는 것을 확인하였다. 수화젤의 물리적 강도의 증가는 접착제로 적용함에 있어 수화젤의 응집력 증가를 통해 접착강도를 향상시킬 수 있다.

[0052] [실험예 3] 폴리감마글루탐산 수화젤의 접착강도

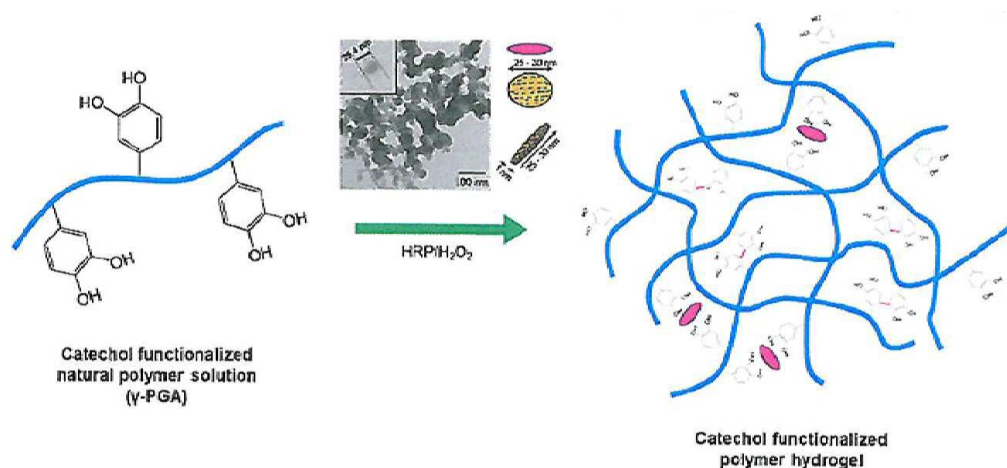
[0053] 제조예 1에 따라 제조된 카테콜이 도입된 폴리감마글루탐산을 호스래디시 퍼옥시다아제와 과산화수소 첨가를 통해 가교반응시켜 이의 접착강도를 측정하였다. 증류수에 라포나이트를 1-4 중량% 분산시킨 후, 16 중량%의 개질된 폴리감마글루탐산과 호스래디시 퍼옥시다아제를 녹여 수용액 1을 제조하였다. 냉동된 돼지피부를 상온에서 해동한 후 26 mm x 76 mm 크기로 절단하였다. 수용액 1을 돼지 피부 표면에 도포하였다(25 mm x 25 mm). 이후, 과산화수소를 첨가하여 젤화를 유도하고, 동일한 크기의 돼지피부를 접합한 후 200 g 하중을 가하여 10분 동안 방치하여 젤이 경화되도록 하였다. 10분이 지난 후, 하중을 제거하고 인장시험기를 이용하여 접착된 돼지피부가 서로 박리될 때까지 5 mm/min의 속도로 전단력을 부과하며 박리될 때까지 가해지는 최대 하중을 접착강도로 하여 측정하였다. 또한, 비교를 위해 피브린글루(Tisseel[®], Baxter, USA)에 대해 동일하게 시험하였다. 상기 조직 접착제의 접착강도 결과를 도 7에 나타내었다. 상기 조직접착제는 라포나이트 농도가 증가함에 따라 접착강도가 약 3배 증가하는 것을 확인할 수 있었으며, 피브린글루와 비교하여 약 4.3배의 강한 접착력을 나타내었다.

[0055] 이상에서는 본 발명의 바람직한 실시예를 참조하여 설명하였지만, 해당 기술 분야의 숙련된 당업자 또는 해당 기술 분야에 통상의 지식을 갖는 자라면, 후술될 특허청구범위에 기재된 본 발명의 사상 및 기술 영역으로부터 벗어나지 않는 범위 내에서 본 발명을 다양하게 수정 및 변경시킬 수 있음을 이해할 수 있을 것이다.

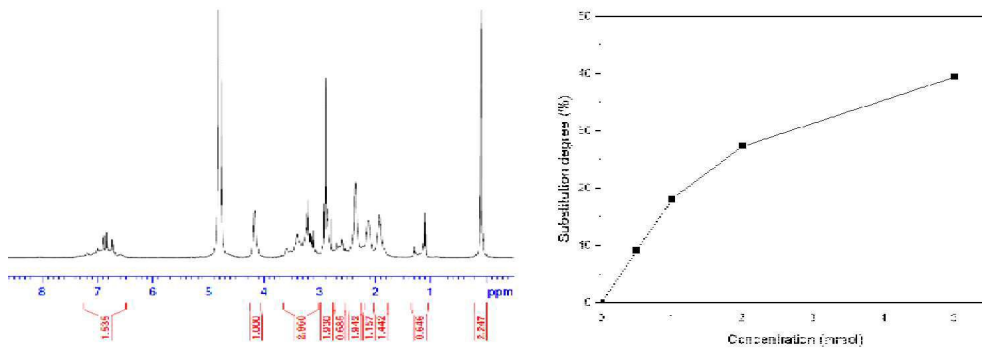
[0056] 따라서, 본 발명의 기술적 범위는 명세서의 상세한 설명에 기재된 내용으로 한정되는 것이 아니라 특허청구범위에 의해 정하여져야만 할 것이다.

도면

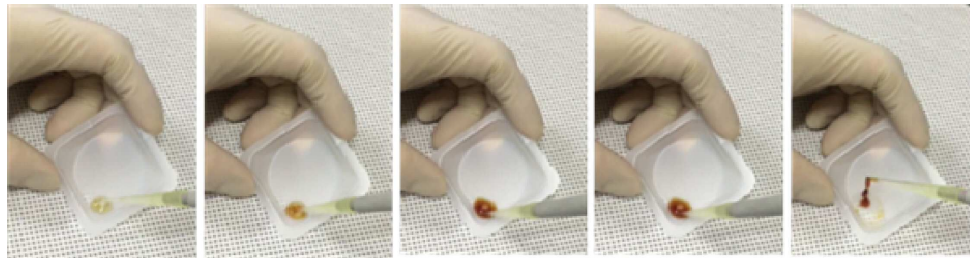
도면1



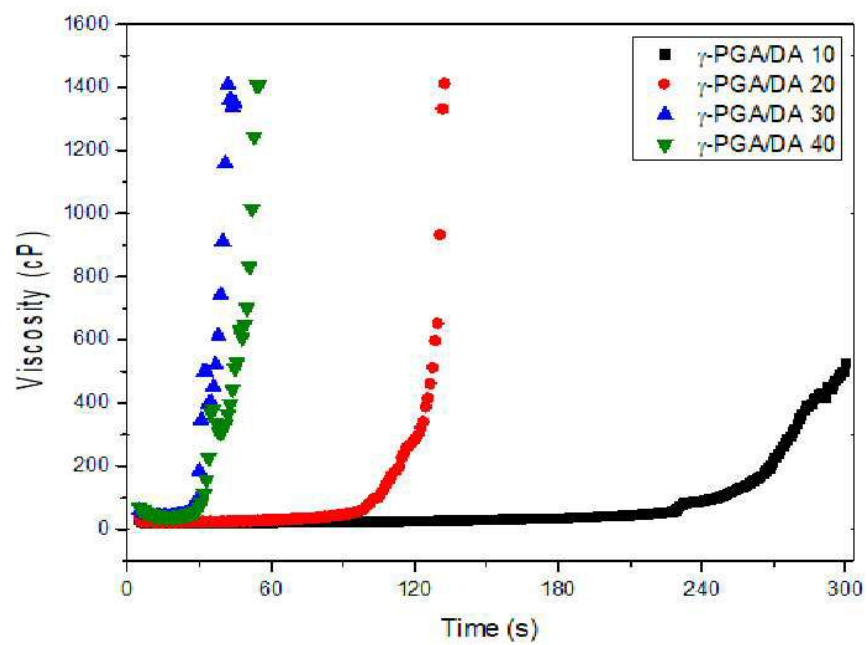
도면2



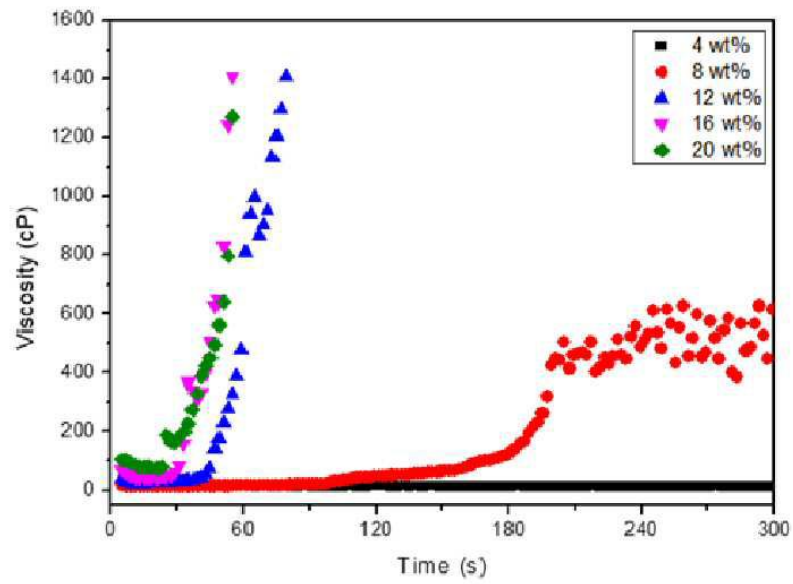
도면3



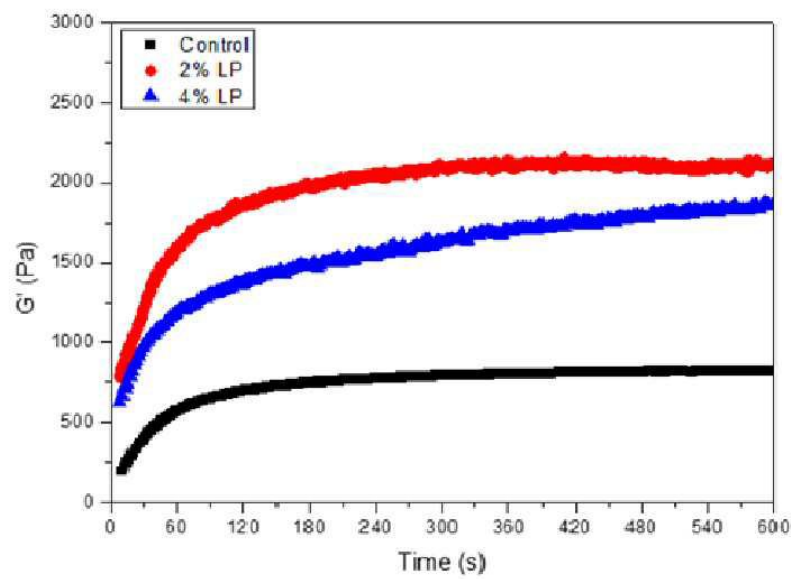
도면4



도면5



도면6



도면7

