



(19) 대한민국특허청(KR)

(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2015년03월27일

(11) 등록번호 10-1506621

(24) 등록일자 2015년03월23일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)

A61L 15/48 (2006.01) A61L 15/22 (2006.01)

A61L 15/44 (2006.01) B82Y 5/00 (2011.01)

(21) 출원번호 10-2009-7008233

(22) 출원일자(국제) 2007년10월09일

심사청구일자 2012년10월09일

(85) 번역문제출일자 2009년04월22일

(65) 공개번호 10-2009-0060449

(43) 공개일자 2009년06월12일

(86) 국제출원번호 PCT/US2007/080849

(87) 국제공개번호 WO 2008/070270

국제공개일자 2008년06월12일

(30) 우선권주장

11/581,049 2006년10월13일 미국(US)

(56) 선행기술조사문헌

US20040086548 A1

WO2006041967 A1

US3963685 A

US4272518 A

전체 청구항 수 : 총 22 항

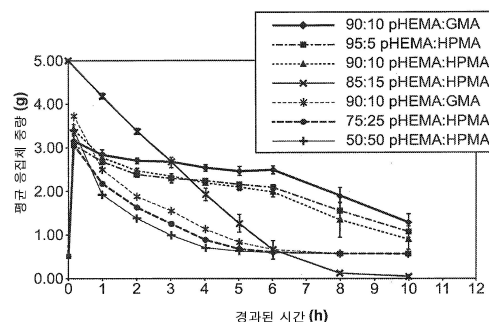
심사관 : 이훈재

(54) 발명의 명칭 인시츄 형성된 하이드로겔 상처 드레싱 및 생체물질 그리고 그들의 사용

(57) 요약

본 발명은 겔 나노입자 및 상처 또는 체액으로 구성된 형태-유지 및 형태-부합 응집체 상처 드레싱 및 생체물질을 형성하는 방법에 관한 것이며, 이때 응집체는 이에 한정되는 것은 아니지만 소수성-친수성 상호작용 및 수소 결합과 같은 비공유결합 물리력에 의해 함께 고정된다. 이 방법은 겔 나노입자의 건조 분말을 상처 부위에 도입하는 것을 포함하며 이때 나노입자는 혈액 또는 상처 삼출물의 일부를 흡수하여 청구된 형태-유지 응집체 드레싱으로 인시츄 결합된다. 이 방법은 또한 건조 나노입자 분말을 습한 신체 조직 내에 또는 위에 도입하여 청구된 형태유지 생체물질을 인비보 형성하는 것을 포함한다. 또한, 이 방법은 생의학제를 조합하여 다양한 의약 용도를 위해 약품처리된 응집체 드레싱 또는 생체물질을 생성하는 것을 포함한다. 본 발명은 또한 겔 나노입자의 형태-유지 응집체의 형성방법의 사용에 관한 것이다.

대표도



특허청구의 범위

청구항 1

a) 극성 액체 또는 적어도 하나가 극성인 둘 이상의 혼화성 액체의 혼합물, 및 유효량의 계면활성제 중에서, 적어도 하나가 2-알켄산, 하이드록시 (2C-4C) 알킬 2-알케노에이트, 디하이드록시 (2C-4C) 알킬 2-알케노에이트, 하이드록시 (2C-4C) 알콕시 (2C-4C) 알킬 2-알케노에이트, (1C-4C) 알콕시 (2C-4C) 알콕시 (2C-4C) 알킬 2-알케노에이트 또는 비시닐 에폭시 (1C-4C) 알킬 2-알케노에이트인, 모노머 또는 둘 이상의 모노머의 유효량을 중합하여 평균 직경이 1×10^{-6} m 미만인 다수의 폴리머 나노입자의 현탁액을 제조하는 단계; 및

b) 건조 분말에 잔류하는 극성 액체(들)의 양이 건조 분말의 총중량을 기준으로 10중량% 미만이 되도록 현탁액으로부터 액체(들)을 제거하는 단계를 포함하는 방법에 의해 제조된 건조 분말.

청구항 2

제1항에 있어서, 폴리머 나노입자는 평균 직경이 1 나노미터 내지 1 마이크로미터 또는 20 내지 800 나노미터인 것을 특징으로 하는 건조 분말.

청구항 3

제1항 또는 제2항에 있어서, 폴리머 나노입자는 평균 직경이 동일하거나 다르고, 하나 이상의 모노머로 형성되며, 그리고 다분산도가 좁거나 넓은 것을 특징으로 하는 건조 분말.

청구항 4

제1항에 있어서, 단계 a)는

하나 이상의 제1 작용물질(들)을 유효량으로 첨가하여 제1 작용물질-함유 액체를 제공하는 단계를 더 포함하며, 이 경우 중합 후에 제1 작용물질-함유 액체의 일부가 폴리머 나노입자에 의해 흡장되고;

그리고 단계 b)는

하나 이상의 제2 작용물질(들)을 유효량으로 단계 b)에 의해 제조된 건조 분말에 첨가하고 건조 배합하여 제2 작용물질-함유 건조 분말을 제공하는 단계를 더 포함하며, 이 경우 제1 작용물질(들)은 제2 작용물질(들)과 동일하거나 다를 수 있는 것을 특징으로 하는 건조 분말.

청구항 5

제1항 또는 제4항에 있어서, 단계 a)는 극성 액체 또는 극성 액체들의 혼합물 중의 모노머 또는 둘 이상의 다른 모노머를 포함하는 중합 시스템에 0.01 내지 10 몰퍼센트의 계면활성제를 첨가하는 단계, 및 모노머(들)를 중합하여 다수의 폴리머 나노입자를 형성하는 단계를 포함하며, 이때 모노머 또는 둘 이상의 모노머 중 적어도 하나는 하나 이상의 하이드록시기; 하나 이상의 에스테르기; 또는 하나 이상의 하이드록시기 및 하나 이상의 에스테르기를 포함하고, 극성 액체 또는 둘 이상의 극성 액체들 중 적어도 하나는 하나 이상의 하이드록시기를 포함하며, 첨가 단계는 가교제의 부재하에 행하는 것을 특징으로 하는 건조 분말.

청구항 6

제1항에 있어서, 모노머(들)은 2-알켄산, 하이드록시(2C-4C)알킬 2-알케노에이트, 디하이드록시(2C-4C) 알킬 2-알케노에이트, 하이드록시(2C-4C)알콕시(2C-4C)알킬 2-알케노에이트, (1C-4C)알콕시(2C-4C)알콕시(2C-4C)알킬 2-알케노에이트 및 비시닐 에폭시(1C-4C)알킬 2-알케노에이트, 및 이들의 2중 이상의 조합으로 구성되는 군에서 선택된 것을 특징으로 하는 건조 분말.

청구항 7

제6항에 있어서, 모노머(들)은 아크릴산, 메타크릴산, 2-하이드록시에틸 아크릴레이트, 2-하이드록시에틸메타크릴레이트, 디에틸렌글리콜 모노아크릴레이트, 디에틸렌글리콜 모노메타크릴레이트, 2-하이드록시프로필 아크릴레이트, 2-하이드록시프로필 메타크릴레이트, 3-하이드록시프로필 아크릴레이트, 3-하이드록시프로필 메타크릴

레이트, 디프로필렌 글리콜 모노아크릴레이트, 디프로필렌 글리콜 모노메타크릴레이트, 2,3-디하이드록시프로필 메타크릴레이트, 글리시딜 아크릴레이트, 글리시딜 메타크릴레이트, 및 이들의 2종 이상의 조합으로 구성되는 군에서 선택된 것을 특징으로 하는 건조 분말.

청구항 8

제1항에 있어서, 액체(들)는 물, (1C-10C) 알콜, (2C-8C)폴리올, (2C-8C)폴리올의 (1C-4C)알킬 에테르, (2C-8C)폴리올의 (1C-4C)산 에스테르, 하이드록시-말단 폴리에틸렌 옥사이드, 폴리알킬렌 글리콜 및 모노, 디- 또는 트리 카르복실산의 하이드록시(2C-4C)알킬 에스테르로 구성되는 군에서 선택된 것을 특징으로 하는 건조 분말.

청구항 9

제8항에 있어서, 액체(들)는 물, 메탄올, 에탄올, 이소프로필 알콜, 에틸렌 글리콜, 디에틸렌 글리콜, 트리에틸렌 글리콜, 폴리에틸렌 글리콜 200-600, 프로필렌 글리콜, 디프로필렌 글리콜, 1,4-부탄디올, 2,3-부탄디올, 1,6-헥산디올, 2,5-헥산디올, 에틸렌 글리콜 모노메틸 에테르, 에틸렌 글리콜 모노에틸 에테르, 메틸셀로솔브 에테르, 에틸렌 글리콜 모노아세테이트, 프로필렌 글리콜 모노메틸 에테르, 글리세린, 글리세롤 모노아세테이트, 트리(2-하이드록시에틸)시트레이트, 디(하이드록시프로필)옥살레이트, 글리세릴 디아세테이트, 및 글리세릴 모노부티레이트로 구성되는 군에서 선택된 것을 특징으로 하는 건조 분말.

청구항 10

제1항, 제4항, 제8항 또는 제9항에 있어서, 액체는 물인 것을 특징으로 하는 건조 분말.

청구항 11

제1항에 있어서, 단계 a)는 0.1 내지 15% 몰퍼센트의 가교제를 첨가하는 단계를 더 포함하는 것을 특징으로 하는 건조 분말.

청구항 12

제1항 또는 제4항에 있어서, 단계 a)는 중합 전에 극성 액체(들)에 하나 이상의 작용물질(들)을 유효 흡장량으로 첨가하여 작용물질-함유 폴리머 나노입자를 제공하는 단계를 더 포함하는 것을 특징으로 하는 건조 분말.

청구항 13

제4항에 있어서, 중합 전 극성 액체(들)에; 단계 b)에 의해 제조된 건조 분말에; 또는 중합 전 극성 액체(들) 및 단계 b)에 의해 제조된 건조 분말에; 유효량의 항생물질 화합물을 첨가하고 건조 배합하는 단계를 더 포함하는 것을 특징으로 하는 건조 분말.

청구항 14

제12항에 있어서, 작용물질-함유 폴리머 나노입자의 유효량은 0.1 내지 90 중량%의 작용물질(들)-함유 액체를 흡장하는 것을 특징으로 하는 건조 분말.

청구항 15

제1항에 있어서, 단계 a)는

하나 이상의 제1 작용물질(들)을 유효량으로 첨가하여 제1 작용물질-함유 액체를 제공하는 단계를 더 포함하며, 이 경우 중합 후에 제1 작용물질-함유 액체의 일부가 폴리머 나노입자에 의해 흡장되고;

그리고 단계 b)는

하나 이상의 제2 작용물질(들)을 유효량으로 단계 b)에 의해 제조된 건조 분말에 첨가하고 건조 배합하여 제2 작용물질-함유 건조 분말을 제공하는 단계를 더 포함하며, 이 경우 제1 작용물질(들)은 제2 작용 물질(들)과 동일하거나 다를 수 있는 것을 특징으로 하는 건조 분말.

청구항 16

제15항에 있어서,

제1 작용물질(들) 중 0.1 내지 90 중량%는 다수의 폴리머 나노입자에 의해 흡장되고, 제2 작용물질(들) 중 0.1 내지 90 중량%는 폴리머 입자들 사이에 포획된 것을 특징으로 하는 건조 분말.

청구항 17

제4항에 있어서, 단계 b)는 건조 분말에 하나 이상의 작용물질(들)을 첨가하고 배합하여 작용물질(들)/건조 분말 복합체를 제공하는 단계를 더 포함하는 것을 특징으로 하는 건조 분말.

청구항 18

제17항에 있어서, 작용물질(들)/건조 분말 복합체는 1 내지 90 중량%의 작용물질(들)을 함유하는 것을 특징으로 하는 건조 분말.

청구항 19

제4항 또는 제15항에 있어서, 작용물질(들)은 하나 이상의 생의학제(들)을 포함하며, 이들은 동일하거나 다를 수 있고, 하나 이상의 조직-성장 스캐폴드 재료; 세포 또는 혈소판; 하나 이상의 약학적 제제(들); 하나 이상의 약학적으로 허용가능한 부형제(들); 펩티드, 단백질; 다당류; 상처의 치료에 유용한 약학적 제제(들); 암의 치료에 유용한 약학적 제제(들); 항생물질; 통증의 치료에 유용한 약학적 제제(들); 감염의 치료에 유용한 약학적 제제(들); 안질환의 치료에 유용한 약학적 제제(들); 콜라겐; 히알루론산; 성장인자; 에리스로마이신; 독시사이클린; 리팜핀; VEGF 폴리펩티드(들); PDGF 폴리펩티드(들); 및 리도카인의 군에서 선택되는 것을 특징으로 하는 건조 분말.

청구항 20

제19항에 있어서, 하나 이상의 약학적으로 허용가능한 부형제는 건조 분말의 1 내지 50 중량퍼센트인 것을 특징으로 하는 건조 분말.

청구항 21

제20항에 있어서, 약학적으로 허용가능한 부형제는 수용성 필러 재료(들)인 것을 특징으로 하는 건조 분말.

청구항 22

제1항 또는 제4항에 있어서, 상기 건조 분말은 습한 상처 부위를 인시츄 치료하거나, 또는 형태-부합 응집체 생체물질을 인비보 형성하기 위한 의학의 제조에 사용되는 것을 특징으로 하는 건조 분말.

청구항 23

삭제

청구항 24

삭제

청구항 25

삭제

청구항 26

삭제

청구항 27

삭제

청구항 28

삭제

청구항 29

삭제

청구항 30

삭제

청구항 31

삭제

청구항 32

삭제

청구항 33

삭제

청구항 34

삭제

청구항 35

삭제

청구항 36

삭제

청구항 37

삭제

청구항 38

삭제

청구항 39

삭제

청구항 40

삭제

청구항 41

삭제

청구항 42

삭제

청구항 43

삭제

청구항 44

삭제

청구항 45

삭제

청구항 46

삭제

청구항 47

삭제

청구항 48

삭제

청구항 49

삭제

청구항 50

삭제

청구항 51

삭제

명세서

기술분야

[0001] 본 발명은 유기화학, 물리화학, 고분자화학, 약제화학, 의학 및 재료과학의 분야에 관한 것이다.

배경기술

[0002] 상처 드레싱의 주요 기능은 최적의 치유 환경을 제공하는 것이다. 하나의 드레싱이 모든 상처에 적합하지는 않으며, 상처 드레싱의 선택은 원인, 감염의 존재, 상처 형태 및 크기, 상처 치유의 단계, 비용 및 환자 수용성에 의존한다(Findlay D., Aust. Fam Physician, 1994:23(5):824-839). Lawrence에 따르면(Lawrence, J. C., Injury, 1982; 13:500-512), 드레싱 재료는 무균이고 강고하며, 흡수성이고 보호성이며, 저렴하고 신체의 윤곽에 부합해야 한다. 비독성이고, 저자극성이며, 그리고 상처로 침투할 수 있는 미립자 물질이 없어야 한다. 또한, 상처에 부착되지 않고 제거하기 용이하고 환자, 간호직원 및 그 밖의 사람들에게 수용가능한 외관을 가져야 한다.

[0003] 상처 드레싱은 1차 또는 2차 중 어느 하나로 분류될 수 있다. 1차 드레싱은 상처 위에 직접 위치한다. 이들은 보호, 지지 및 흡수를 제공하며, 건조함 및 감염을 방지하고, 2차 드레싱을 위한 접착 기반으로서 기능한다. 2차 드레싱은 추가적 지지, 흡수, 보호, 압박 및 흡장을 제공한다. 때때로 2차 드레싱은 압박 드레싱으로서 기능한다.

[0004] 국소 요법의 기본적인 목적을 달성하는데 이용가능한 다양한 드레싱이 있으며, 이들은 조직에 충분한 산소 및 순환을 제공하고, 치유하는 상처를 격리 및 보호하고, 과도한 삼출물을 제거함으로써 임상 감염을 제거하고, 청결하고 습윤한 환경을 유지하고, 그리고 완전한 상처 봉합을 달성한다. 치유 단계를 통해 상처가 진행함에 따라 여러가지 다른 형태의 제품이 필요할 수 있다. 이들 제품은 상처를 커버하는 겔을 형성하는 알지네이트, 상처 부위를 청결하게 하는 세정제, 콜라겐, 세포 이동을 촉진하는 비접착 커버, 자가분해 조직제거를 용이하게 하는 복합체 및 효소 조직제거제, 상처 내의 데드 스페이스를 차지하는 삼출물 흡수제 및 폼(foam), 감염을 치료 및 제어하기 위한 약품처리된 거즈 제품, 통증을 경감하고 자가분해 조직제거를 용이하게 하는 하이드로콜로이드 및 하이드로겔, 배액을 수집하여 함유하는 파우치, 피부 실란트, 및 마찰을 줄이고 자가분해 조직제거를 용이하게 하는 투명 필름을 포함한다(Robert G. Smith, Wound Care Product Selection, U.S. Pharmacist, 4/2003).

이들 제품은 다양하고 상이한 상처의 단계를 치료하는데 기여하지만, 모두 한계가 있다. 예를 들면, 알지네이트는 상처층을 탈수시킬 수 있고, 악취를 풍기고, 그리고 3도 화상 및 외과적 이식편 부위 상에 건조한 딱지가 존재하는 경우 사용이 금지된다. 콜라겐 드레싱도 3도 화상 및 괴저성 상처에서의 사용이 금지된다. 페트role이팅의 조합에 의해 비접착성으로 되는 거즈 봉대는 또한 제거시 새로운 피부를 억지로 떼어내는 경향이 있으며 상처에 보풀이 떨어진다. 게다가, 이들은 비흡수성이다. 하이드로콜로이드 드레싱은 제거하기 어려우며 통상적으로 이들 드레싱 아래에 악취를 풍기는 황갈색 배액이 모인다. 폼은 삼출물이 없는 상처 또는 건조한 딱지가 있는 상처에 추천되지 않는다. 현재 하이드로겔 드레싱은 다른 제품과 비교하여 많은 장점을 갖고 있지만, 이들은 다량의 물을 함유하므로(80-90%), 비흡수성이어서 심하게 삼출하는 상처에 대한 사용은 추천되지 않고, 단독으로 사용하면 박테리아를 상처 외부로 유지하지 않는다.

[0005] 이 개요는 상처 및 다른 치료 양식에 관하여 존재하여 왔으며, 또한 본 발명이 하이드로겔 상처 드레싱 및 생체 물질에 관련되므로 폴리머 하이드로겔의 상세한 설명이 제시된 것은 중요하다.

[0006] 겔은 액체를 흡수하여 전단계수가 0이 아닌 안정하고 대개 부드럽고 유연성 있는 조성물을 형성하는 3차원 폴리머 구조이다. 겔에 의해서 흡수된 액체가 물인 경우, 그 겔을 하이드로겔이라 한다. 하이드로겔의 중량 중 상당 부분을 물이 차지할 수 있다. 이는 많은 하이드로겔 형성 폴리머가 생물학적으로 불활성이라는 사실에 더하여, 하이드로겔을 광범위한 생의학 용도에 특히 유용하게 적용시킨다.

[0007] 예를 들어, 하이드로겔은 소프트 콘택트렌즈에 널리 사용된다. 또한, 이들은 겔 매트릭스로부터 방출되어 치유 과정에 도움이 될 수 있는 약물과 조합하여 또는 그렇지 않고 화상 및 상처 드레싱으로서 사용된다(미국특허 제 3,063,685호 및 제4,272,518호 참조). 하이드로겔은 혈액 여과기와 같은 의료기의 표면 젖음성을 개선하기 위한 코팅수단으로 사용된다(미국특허 제5,582,794호). 이들은 또한 생물학적 활성물질의 서방성 수단으로서 사용된다. 예를 들어, 미국특허 제5,292,515호는 친수성 저장소 약물 전달장치를 제조하는 방법을 개시한다. 상기 특허 제5,292,515호는 투수계수에 직접적으로 영향을 미치는 하이드로겔 피하 삽입물의 물함량을 변화시킴으로써 약물 방출 속도를 조절할 수 있음을 개시한다.

[0008] 상기 모든 출원에 있어서, 겔 또는 하이드로겔은 벌크(bulk) 형태, 즉 내부구조가 규칙적이지 않은 무정형 물질이다. 벌크 하이드로겔의 팽창속도는 느린데, 이는 물이 흡수되어야 할 표면적에 비해 내부부피가 크기 때문이다. 게다가, 흡수된 물에 녹거나 현탁된 물질은 물질이 겔 표면에 도달하는데 소요되는 거리에 의존하는 속도로 겔의 외부로 확산된다. 즉, 매트릭스 내부의 분자가 겔 외부표면에 도달하는 데는 많은 시간이 소요됨에 반해서, 하이드로겔 표면 주위의 분자는 빠르게 확산된다. 이런 현상은 미립자 겔을 사용함으로써 어느 정도 개선될 수 있다. 각각의 입자가 충분히 작다면, 입자 내에 분산된 물질은 표면으로 확산됨과 거의 동시에 방출될 것이다.

[0009] 미립자 겔은 직접유화중합 또는 역유화중합(Landfester, et al., *Macromolecules*, 2000, 33:2370)과 같은 많은 과정에 의해서 형성될 수 있고, 또는 이들은 겔을 건조한 다음 얻은 크세로겔을 원하는 크기의 입자로 분쇄함으로써 벌크 겔로부터 제조될 수 있다. 입자를 재용매화하여 미립자 겔을 형성할 수도 있다. 이러한 방법으로 직경이 마이크로(10^{-6} m) 내지 나노(10^{-9} m)인 입자를 제조할 수 있다. 이러한 크기 범위의 입자에 의해서 흡수된 물질의 분자들은 입자의 외부표면까지의 도달거리가 거의 같으며 대략 0차 방출속도를 나타낸다. 그러나, 미립자 겔은 단점이 있다. 가령, 입자를 선택한 목적위치로 보내거나 위치시키는 조절이 어렵다. 게다가, 벌크 하이드로겔은 형태가 유지되도록 제조됨으로써 다양한 의학용도에 생체물질로서 유용하지만, 현재 이용가능한 미립자 겔은 그렇지 못하다.

[0010] 동시 계류중인 미국특허출원 공보 US2004/0086548A1은 하이드로겔 입자로 형성된 형태-유지 응집체를 개시하여 벌크 하이드로겔의 형태-유지성과 미립자 겔의 물질 방출 조절을 조합한다. 상기 출원은 물 또는 다른 극성 액체에 하이드로겔 입자의 현탁액을 형성하고 입자들이 이에 한정되는 것은 아니지만 소수성/친수성 상호작용 및 수소결합을 포함하는 비공유결합 물리력에 의해서 함께 고정된 형태-유지 응집체로 결집될 때까지 현탁액을 농축시키는 단계를 포함하는 형태-유지 응집체를 형성하는 방법을 개시한다. 이 발명의 디바이스는, 예를 들면 약물 전달 임플란트, 연골 또는 뼈 재생을 위한 조직 스캐폴드, 및 성형가능한 약물 용출 콘택트렌즈 및 카테터로서 특히 유용하다.

[0011] 동시 계류중인 미국특허출원 공보 US 2005/0118270A1은 형태-유지 응집체를 인식층, 즉 응집체의 형태가 적용부위의 형태에 의해서 정해지도록 형성하는 방법을 개시한다. 응집체 형성은 극성 액체, 바람직하게는 물에 분산된 겔 입자의 현탁액을 도입함으로써 달성되며, 이때 겔 입자는 입자가 수용 매체에 분산되어 잔류할 수 있는 절대 제타 전위를 갖고, 이때 겔 입자의 절대 제타 전위는 감소한다. 겔 입자는 소수성-친수성 상호작용 및 수

소결합을 포함하는 비공유결합 물리력에 의해서 함께 고정된 형태-유지 응집체로 결집된다. 용도로는 관절 재생, 상처 치유, 인시츄 형성되는 약물 전달 임플란트, 및 성형 및 재건 수술과 같은 생의학적 사용을 포함하지만 이에 한정되는 것은 아니다.

[0012]

발명의 개요

[0013]

출원인은 상처 위에 직접 드레싱을 인시츄 형성하고, 다른 용도로는 습한 신체 조직 내에 또는 그 위에 생체물질을 인비보 형성하는 완전한 형태-부합 및 형태-유지 응집체를 개시한다. 전자의 용도에서, 하이드로겔 나노미립자 분말은 실질적으로 물과 혈청, 피브린 및 백혈구와 같은 다른 생물학적 화합물로 구성된 상처로부터의 혈액 또는 삼출물을 이용하며, 이 극성 액체를 흡수하여 소수성-친수성 상호작용 및 수소 결합을 포함하는 비공유결합 물리력에 의해 함께 고정된 조밀하게 패키징된 나노입자와 상처액의 구조로 결집된다. 응집체 드레싱은 입자들 사이의 보이드에서 이에 한정되는 것은 아니지만 수소결합과 같은 강한 입자간 인력 및 입자와 액체 사이의 수소결합에 의해서 그들의 특징적인 상처 부합 및 형태-유지 특성을 실현한다. 드레싱은 상처의 치유 단계 동안 완전한 막으로서 그대로 잔류하며, 상처가 더이상 습하지 않거나 치유되었을 때에 떨어진다. 후자의 용도에서, 분말은 어떤 체액을 이용하여 상술한 바와 동일한 힘에 의해 함께 고정된 형태-유지 응집체 생체물질을 인비보 형성한다. 이어지는 논의는 인시츄 형성되는 상처 드레싱에 주로 초점이 맞춰질 것이지만, 다양한 범위의 의학적 용도를 위해 인비보 형성된 생체물질에 대하여 동일한 특성이 제공될 수 있다.

[0014]

이들 드레싱 및 생체물질의 한 중요한 특징은 나노미립자 분말을 활성물질 또는 그 조합과 혼합하고 혼합된 재료를 상처 부위에 직접 적용하거나 습한 신체 조직 내에 또는 그 위에 인비보 위치시킴으로써 다양한 생물학적 및/또는 약학적 제제를 용이하게 통합시킬 수 있다는 것이다. 얻어진 봉대는 그 후 아래에 놓여진 상처층에 연장된 시간 동안 지속된 치료 화합물(들)의 전달을 제공하여 상처의 치료, 관리 및 최후 치유에 도움을 주고 및/또는 통증을 경감시킬 것이다. 화상, 박피, 피부 공여부, 편치 생검, 육창 및 혈관 궤양과 같은 다양한 삼출하는 상처를 위한 치료적 활성 화합물이 있는 또는 이들이 없는 보호, 비폐쇄, 생체적합, 형태-부합, 형태-유지 드레싱을 인시츄 형성하는 능력은 상처의 치료 및 관리에 있어서 중요한 진전을 나타낸다. 이들 드레싱은 상처 드레싱이 나타내어야 하는 모든 이상적인 특징을 가지며, 즉 이들 비폐쇄 드레싱은 이들이 나노입자와 상처 삼출물로 구성되므로 다공성이고, 외생적 박테리아로부터 상처를 보호하고, 드레싱의 형성에 있어서 상처의 삼출물을 이용하여 감염의 가능성을 제거하고, 이들은 하이드로겔이므로 청결하고 습기가 있는 환경을 유지하고, 완전한 상처 봉합을 달성한다.

[0015]

따라서, 본 발명은 극성 액체 또는 하나 이상이 극성인 둘 이상의 혼화성 액체의 혼합물 및 유효량의 계면활성제 중에서, 하나 이상이 2-알켄산, 하이드록시 (2C-4C) 알킬 2-알케노에이트, 디하이드록시 (2C-4C) 알킬 2-알케노에이트, 하이드록시 (2C-4C) 알콕시 (2C-4C) 알킬 2-알케노에이트, (1C-4C) 알콕시 (2C-4C) 알콕시 (2C-4C) 알킬 2-알케노에이트 또는 비시닐 에폭시 (1C-4C) 알킬 2-알케노에이트인 유효량의 모노머 또는 둘 이상의 모노머를 중합하여 평균 직경이 1×10^{-6} m 미만인 다수의 폴리머 나노입자의 현탁액을 제조하는 단계; 및 그 다음 건조 분말에 잔류하는 액체(들)의 양이 건조 분말의 총중량에 기초하여 10중량% 미만인 되도록 현탁액으로부터 액체(들)를 제거하는 단계에 의한 방법에 의해 제조된 폴리머 나노입자의 건조 분말을 제공한다.

[0016]

다른 양태에서, 본 발명은 건조 분말을 습한 상처 부위에 적용함으로써 습한 상처 부위 위에 형태-부합, 형태-유지 응집체 드레싱을 인시츄 형성하는 방법을 제공한다.

[0017]

또 다른 양태에서, 본 발명은 건조 분말을 습한 신체 조직에 적용함으로써 습한 상처 조직 내에 또는 위에 형태-부합, 형태-유지 응집체 생체물질을 인비보 형성하는 방법을 제공한다.

[0018]

또 다른 양태에서, 본 발명은 유효량의 건조 분말을 적용하는 단계를 포함하는 상처의 치료방법을 제공한다.

발명의 상세한 설명

[0037]

정의

[0038]

본원에 사용된 용어 "포함하는"은 조성물 및 방법이 언급한 구성요소들을 포함하지만 다른 것들을 배제하지는 않는다는 것을 의미하도록 의도된다. "필수적으로 구성되는"이 조성물 및 방법을 정의하는데 사용된 경우 조합에 대하여 어떤 필수적인 중요요소 중 다른 구성요소들을 배제함을 의미한다. 따라서, 본원에 정의된 구성요소로 필수적으로 구성되는 조성물은 분리 및 정제 방법으로부터의 미량의 오염물 및 인산완충식염수, 보존제 등과 같은 약학적으로 허용가능한 담체를 배제하지 않는다. "구성되는"은 미량 이상의 다른 성분의 구성요소 및 본 발명의 조성물을 투여하기 위한 실질적인 방법 단계를 배제함을 의미한다. 이들 각 연결 용어에 의해 정의된 구

체에는 본 발명의 범위 내에 있다.

- [0039] 범위를 포함하여 모든 수치 지정, 예컨대 pH, 온도, 시간, 농도 및 분자량은 0.1의 증분만큼 (+) 또는 (-) 변하는 근사치이다. 항상 명시적으로 기술하지 않더라도 수치 지정은 용어 "약"이 선행하는 것으로 이해된다. 또한 항상 명시적으로 기술하지 않더라도 본원에 설명된 시약은 단지 예시적이고 이러한 것의 동등물이 그 분야에 공지되어 있는 것으로 이해된다.
- [0040] 본원에 사용된 용어 "겔"은 그 자체로서는 특정 액체에 대해 불용성이지만 다량의 액체를 흡수 및 보유하여 안정하고, 때로 부드럽고 유연하지만 항상 어느 정도 형상-유지되는 구조를 형성할 수 있는 3차원 폴리머 구조를 뜻한다. 액체가 물인 경우, 그 겔을 하이드로겔이라 한다. 별도의 언급이 없는 경우, 본 명세서에서 용어 "겔"은 물 이외의 액체를 흡수한 폴리머 구조와 물을 흡수한 폴리머 구조 모두를 지칭하는데 사용되며, 당업자는 명세서의 내용으로부터 폴리머 구조가 단순히 "겔"을 가리키는지 아니면 "하이드로겔"을 가리키는지 쉽게 이해할 수 있을 것이다.
- [0041] 본원에 사용되는 용어 "극성 액체"는 화학분야의 당업자에게 일반적으로 이해되는 의미를 가진다. 요컨대, 극성 액체는 그 분자의 원자 중에 전자가 불균일하게 분포하므로 전기 쌍극자를 형성하는 것이다. 극성이 되기 위해서, 분자 내의 원자 중 적어도 하나가 다른 원자들보다 전기음성도가 커야 한다. 극성 액체의 예로는, 산소원자가 부분 음전하를 띠고 수소원자가 부분 양전하를 띠는 물과 O-H 부분이 유사하게 분극화된 알콜이 있으나, 이에 한정되는 것은 아니다.
- [0042] 본원에 사용된 "겔 입자"는 반드시 그런 것은 아니지만 일반적으로 구형이거나 실질적으로 그러한 개별적 형태의 미세 또는 초미세 겔을 뜻한다. 본원에 사용된 "겔 입자"는 친수성/소수성 상호작용 및 수소결합과 같은 비공유결합과 같은 물리적 힘에 의해 서로 고정된 개별입자의 작은 클러스터를 포함하며, 이때 클러스터는 이들을 포함하는 겔 입자 현탁액(현탁 시스템)의 안정성 또는 본 발명의 방법에서 나노입자 분말의 성능에 불리한 영향을 미치지 않는다. 클러스터는 현탁액 내 겔 입자농도 변화에 의해 형성되고 건조 단계 동안 나노입자가 분리된다. 즉, 높은 농도에서 개별입자가 비공유 결합을 위해 서로 충분히 근접하게 되어, 이들을 결집시킬 것이다.
- [0043] 본원에 사용된 "현탁액"은 고체가 불용성이고 액체 내에 고르게 분포하는 안정한 고체 분산액을 뜻한다. 분산액의 안정화를 돕기 위해 계면활성제를 첨가할 수 있다. 본원에 사용된 "현탁 시스템"은 본 발명의 겔 입자가 분산된 고체인 현탁액을 뜻한다. "안정"이란 고체가 이에 제한되는 것은 아니지만 원심분리 또는 여과와 같은 외력이 없는 한 적어도 24시간 동안 고르게 분산되어 있는 것을 뜻한다.
- [0044] 본원에 사용된 "계면활성제"는 화학분야의 당업자에게 일반적으로 이해되는 의미를 가진다. 즉, 계면활성제는 음이온성, 양이온성, 쌍비터이온성, 양쪽성 또는 전기적 중성인 가용성 화합물로서, 액체에 용해되어 액체의 표면장력을 줄이거나 두 액체 사이 또는 액체와 고체 사이의 계면장력을 줄여 준다.
- [0045] 본원에 사용된 "형태-부합 및 형태-유지 응집체"는 이에 한정되는 것은 아니지만 친수성/소수성 상호작용 및 수소결합과 같은 입자간 및 입자-액체간 힘에 의해 함께 고정된 다수의 겔 입자로 구성된, 습한 상처 위에 인시츄 형성된 구조 또는 습한 신체 조직 위에 또는 그 안에 인비모 형성된 생체물질질을 뜻하며, 이때 구조는 그것이 수화되어 잔류하는 한 무기한으로 유지된다.
- [0046] 본원에 사용된 용어 "모노머"는 화학분야의 당업자에게 이해되는 의미를 가진다. 즉, 모노머는 그 자체의 반복 단위의 거대분자, 즉 폴리머를 형성할 수 있는 작은 화학 화합물이다. 둘 이상의 다른 모노머가 반응하여 폴리머를 형성할 수 있으며, 이때 각 모노머는 수회 반복되고, 이 폴리머는 하나 이상의 모노머로 이루어졌다는 사실을 반영하여 코폴리머라고 한다.
- [0047] 본원에 사용된 용어 "크기"는 본 발명의 겔 입자를 설명하는데 사용된 경우 그것의 직경으로 표시되는 본질적으로 구형인 입자의 부피를 뜻하며, 따라서 그것의 부피와 직접적인 관련이 있다. 다수의 겔 입자를 지칭할 때 크기는 그들의 평균 직경으로 표시되는 다수의 입자의 평균 부피와 관련이 있다.
- [0048] 본원에 사용된 용어 "다분산도"는 현탁 시스템 내의 입자크기 범위를 뜻한다. "좁은 다분산도"는 직경으로 표시되는 개별 입자들의 크기 편차가 시스템 내의 입자의 평균 직경의 10% 이하인 현탁 시스템을 뜻한다. 현탁 시스템 내에 둘 이상 다수의 입자가 모두 좁은 다분산도인 것으로 기술되면, 두개의 뚜렷한 입자 집단이 존재한다는 것을 의미하며, 이때 각 집단의 입자들은 직경이 그 집단 내의 입자들의 평균 직경의 10% 이내에서 변하고, 두개의 평균은 뚜렷이 다르다. 이러한 현탁 시스템의 비제한적인 예는 각 입자의 직경이 $20\text{ nm} \pm 10\%$ 인 제1 입자 집단과 각 입자의 직경이 $40\text{ nm} \pm 10\%$ 인 제2 입자 집단을 포함하는 것이 될 수 있다.

- [0049] 본원에서 사용된 용어 "넓은 다분산도"는 입자 집단의 개별 입자들의 크기 편차가 집단 입자의 평균 크기의 10%를 넘는 현탁 시스템을 뜻한다.
- [0050] 본원에 사용된 용어 "다수"는 단순히 하나 보다 많은 것, 즉 둘 이상인 것을 뜻한다.
- [0051] 본원에 사용된 본 발명의 겔 입자와 관련한 "화학 조성"은 중합되어 입자의 폴리머 가닥을 형성하는 모노머의 화학 조성, 둘 이상의 모노머를 사용하여 입자의 폴리머 가닥을 형성하는 경우 다른 모노머들의 화학 조성 및 비율, 및/또는 입자 가닥을 서로 연결하는데 사용되는 어떤 가교제(들)의 화학 조성 및 양을 뜻한다.
- [0052] 본원에 사용된 "입자 가닥"은 단일 폴리머 분자 또는, 가닥이 존재하는 시스템 내에 가교제가 함유된 경우 둘 이상의 서로 연결된 폴리머 분자를 뜻한다. 특정 겔 입자에서 가교되는 폴리머 가닥의 평균 수와 두 폴리머 가닥 사이의 가교결합의 평균 수는 시스템 내의 가교제의 양과 폴리머 가닥의 농도에 따라 달라진다.
- [0053] 본원에 사용된 "작용물질"은 겔 입자에 의해 흡장되거나 본 발명의 형태-유지 응집체 드레싱 또는 생체물질에 포획된 물질을 뜻한다. 작용물질의 예로는 생의학제; 약학적 제제, 유전자, 단백질, 펩티드, 다당류, 성장인자, 단일클론항체, 항체 단편, 항원, 폴리펩티드, DNA, RNA 및 리보자임과 같은 생물학적 활성물질을 포함하지만 이에 한정되는 것은 아니다.
- [0054] 본원에서 용어 "약학적 제제"는 약물로서 사용되는 작은 분자 및 거대분자 화합물을 뜻한다. 전자 중에는 항생물질, 화학요법제(특히 백금화합물과 택솔 및 그 유도체), 진통제, 항우울제, 항알레르기제, 항부정맥제, 항염증제 화합물, CNS 자극제, 진정제, 항콜린제, 항동맥경화제 등이 있으나 이에 한정되는 것은 아니다. 거대분자 화합물의 예로는 단일클론항체(mAbs), Fabs, 단백질, 펩티드, 세포, 항원, 핵산, 효소, 성장인자 등이 있으나 이에 한정되는 것은 아니다. 약학적 제제는 국부용 또는 전신용으로 의도될 수 있다.
- [0055] 본원에 사용된 "하이드록시"는 -OH 기를 뜻한다.
- [0056] 본원에 사용된 용어 "알킬"은 직쇄 또는 분기쇄의 포화 지방족 탄화수소, 즉 탄소와 수소만으로 구성되는 화합물을 뜻한다. 알킬의 크기란 탄소 원자가 몇 개인지의 관점에서 식 (" a "C-" b "C)알킬로 표현되며 이때 a 와 b 는 정수이다. 예를 들어, (1C-4C)알킬은 1, 2, 3 또는 4개의 탄소 원자로 구성된 직쇄 또는 분기쇄 알킬을 뜻한다. 알킬기는 치환되거나 미치환될 수 있다.
- [0057] 본원에 사용된 용어 "알콕시"는 기 -O-알킬을 뜻하며 이때 알킬은 본원에 정의된 바이다. 알콕시의 크기는 탄소 원자가 몇 개인지의 관점에서 식 (" a "C-" b "C)으로 표현되며 이때 a 와 b 는 정수이다. 예를 들어, (1C-4C)알콕시는 1, 2, 3 또는 4개의 탄소 원자로 구성되는 직쇄 또는 분기쇄 O-알킬을 뜻한다. 알콕시기는 치환될 수도 그렇지 않을 수도 있다.
- [0058] 본원에 사용된 "에스테르"는 기 -C(O)O-알킬을 뜻하며 이때 알킬은 본원에 정의된 바이다.
- [0059] 본원에 사용된 "에테르"는 기 알킬-O-알킬을 뜻하며 이때 알킬은 본원에 정의된 바이다.
- [0060] 본원에 사용된 "2-알켄산"은 기 $(R^1)(R^2)C=C(R^3)-C(O)OH$ 를 뜻하며 이때 각 R^1 , R^2 , R^3 은 수소 및 알킬에서 독립적으로 선택되며 이때 알킬은 본원에 정의된 바이다. 이들 2-알켄산은 예를 들면 아크릴산, 메타크릴산 등으로 예시된다.
- [0061] 본원에 사용된 "2-알케노에이트"는 기 $(R^1)(R^2)C=C(R^3)-C(O)O$ -알킬을 뜻하며 이때 각 R^1 , R^2 , R^3 은 수소 및 알킬에서 독립적으로 선택되고 이때 알킬은 본원에 정의된 바이다.
- [0062] 본원에 사용된 용어 "하이드로겔 나노입자 사이의 보이드" 또는 "나노입자 사이"는 본 발명의 형태-유지 응집체 드레싱을 형성할 때 본질적으로 구형인 겔 입자들이 그들 주위에서 접촉할 때 발생하는 개방 공간을 뜻한다. 보이드의 부피는 구형체가 좁은 다분산도를 가지며 밀집된 배열로 채워져 있는 경우 구형체의 평균 반경의 0.414 배에 근접할 수 있다.
- [0063] 본원에 사용된 "가교제"는 3차원 구조로 얻어지는 폴리머 가닥 상의 관능기와 함께 공유결합을 형성할 수 있는 디-, 트리-, 또는 테트라-관능 화학 물질을 뜻한다.
- [0064] "수소결합"은 전기음성도가 큰 원자와 공유결합하고 있는 수소원자와 적어도 하나의 비공유 전자쌍을 가지는 다른 전기음성 원자 사이의 인력을 뜻한다. 수소결합의 세기는 약 23 kJ(킬로줄) mol^{-1} 로서 공유결합, 약 500 kJ mol^{-1} 과 반데르발스 인력, 약 1.3 kJ mol^{-1} 의 중간에 해당한다. 수소결합은 이들을 형성할 수 있는 조성물의 물

성에 큰 영향을 준다. 예를 들어, 에탄올은 산소원자와 공유결합하고 있는 수소원자를 가지며 또한 비공유 전자쌍(즉 "고립전자쌍")을 가지고 있으므로, 자체적인 수소결합할 수 있다. 에탄올의 끓는점은 78℃이다. 일반적으로, 분자량이 비슷한 화합물들은 끓는점도 비슷하다. 그러나, 에탄올과 분자량은 같지만 자체 분자 사이에 수소결합할 수 없는 디메틸에테르는 끓는점이 -24℃로서 에탄올에 비해 거의 100℃나 낮다. 에탄올 분자들 사이의 수소결합으로 인해 에탄올은 분자량이 훨씬 큰 물질처럼 행동하게 된다.

- [0065] 본원에 사용된 "부형제"는 약학적 조성물의 투여를 촉진하기 위해 첨가하는 불활성물질을 뜻한다. 부형제의 예로는 탄산칼슘, 인산칼슘, 당류 및 전분류, 수용성 폴리머 셀룰로스 유도체, 젤라틴, 식물유 및 폴리에틸렌 글리콜이 있으나 이에 한정되는 것은 아니다. "약학적으로 허용가능한 부형제"란 생체에 특별한 자극을 주지 않으며 투여되는 화합물의 생리활성 및 물성을 떨어뜨리지 않는 부형제를 뜻한다.
- [0066] 본원에 사용된 "~의 치료에 유용"은 약학적 제제가 직접 또는 간접적으로 대상 질환의 원인을 억제, 바람직하게는 파괴 또는 비활성화하거나 그 질환의 증상을 적어도 완화, 바람직하게는 제거하는 것으로 알려진 것을 뜻한다. 상처 치유에 관해서는 제제가 상처 봉합을 위한 시간을 적어도 감소시키는 것으로 알려져 있다.
- [0067] 본원에 사용된 용어 "암"은 세포분열 능력을 가지는 세포로 구성된 거의 모든 조직에서 발생할 수 있는 다수의 질환과 관련된 악성종양을 뜻한다. 암의 기본적인 특성은 성장과 기능에 대한 통제력이 감소하여 세포의 비정상성이 전이되어 침윤성 성장과 전이를 통해 치명적인 결과를 초래하는 데 있다.
- [0068] 본원에 사용된 "안질환"은 눈이 제 기능을 하지 못하여 시각에 영향을 주는 질환을 뜻한다. 안질환의 예로는 녹내장, 시력감퇴, 당뇨병성 망막증 및 백내장이 있으나 이에 한정되는 것은 아니다. 안질환의 치료에 유용한 약학적 제제의 예로는 항염증제, 항생물질, 항균제 및 감압제를 포함하지만 이에 한정되는 것은 아니다.
- [0069] 본원에 사용된 "전염"은 이에 한정되는 것은 아니지만 박테리아, 바이러스, 프리온, 진균류, 아메바 또는 원생동물과 같은 미생물에 의해 유발되는 질환 상태를 뜻한다. 전염의 치료에 유용한 약학적 제제의 예로는 항균제, 항생물질 및 정균제를 포함하지만 이에 한정되는 것은 아니다.
- [0070] 본 발명의 형태-유지 응집체 드레싱 또는 생체물질은 본 발명이 개시하는 바에 따른 조절을 통해 상기 질환의 치료 및/또는 예방에 유효한 것으로 현재까지 당업자에게 알려진 또는 알려질 수 있는 거의 모든 약학적 제제를 흡장 및/또는 포획할 수 있으며, 그러한 약학적 제제는 모두 본 발명의 범위에 속한다.
- [0071] 본원에 사용된 "약"은 해당 값의 $\pm 15\%$ 범위를 뜻한다.
- [0072] 본원에 사용된 용어 "인시츄"는 포유류, 특히 사람 위에 또는 내에서 적소에 직접 상처 드레싱을 형성하는 과정 또는 절차를 뜻한다.
- [0073] 본원에 사용된 용어 "생체물질"는 하이드로겔 나노입자 분말이 포유류, 특히 사람에서 습한 상처 조직으로 인비보 도입될 때 형성되는 형태-유지 및 형태-부합 물질을 뜻한다.
- [0074] 본원에 사용된 용어 "친수성/소수성 상호작용"은 물리적 힘에 의한 화학물질의 분자간 또는 분자내 상호작용으로서, 친수성 화합물 또는 화합물의 친수성 부위는 다른 친수성 화합물 또는 화합물의 친수성 부위와 결합하는 경향이 있고, 소수성 화합물 또는 화합물의 소수성 부위는 다른 소수성 화합물 또는 화합물의 소수성 부위와 결합하는 경향이 있다.
- [0075] 본원에 사용된 용어 "흡장"은 화학분야의 당업자에게 일반적으로 이해되는 의미를 가지며, 즉 일정 시간 동안 어떤 물질을 흡수 및 보유하는 것을 뜻한다. 본 발명과 관련해서는, 본 발명의 겔 입자가 형성되는 동안 그 입자 안에 물질이 흡수, 보유, 즉 흡장될 수 있다.
- [0076] 본원에 사용된 용어 "포획"은 본 발명의 형태-유지 응집체 드레싱 또는 생체물질을 포함하는 겔 입자들 사이의 보이드에 어떤 물질이 일정 시간 동안 체류하는 것을 뜻한다.
- [0077] 본원에 사용된 용어 "평균 분자량"은 본 발명의 개별 폴리머 가닥 또는 가교된 폴리머 가닥의 중량을 뜻한다. 본 발명의 목적상, 평균 분자량은 레이저 광산란 검출을 이용한 겔투과 크로마토그래피로 측정한다.
- [0078] 본원에 사용된 "성장인자"는 세포 표면에서 성장인자 수용체와 결합하여 세포의 크기성장과 분열을 촉진하는 폴리펩티드를 뜻한다. 성장인자 수용체는 각 성장인자에 대해 특이적으로 반응하므로 특정 성장인자에 대응하는 수용체를 발현하는 세포만이 해당 성장인자의 영향을 받는다. 성장인자의 예로는 혈관내피 성장인자(VEGF), 인슐린유사 성장인자 (IGF), 섬유아세포 성장인자(FGF), 표피 성장인자(EGF), 간세포 성장인자(HGF) 및 혈소판유래 성장인자(PDGF)가 있으나 이에 한정되는 것은 아니다.

- [0079] 본원에 사용된 "조직 골격"은 세포가 부착, 성장하여 상해 또는 질환으로 손실된 조직이 재생될 수 있도록 하는 골격으로서 인비보 사용되는 다공성 인조 3차원 세포의 매트릭스를 뜻한다.
- [0080] 본원에 사용된 "습한 상처"는 혈액 또는 삼출물일 수 있는 유체가 상처 부위에 존재하는 상처를 뜻한다.
- [0081] 본원에 사용된 "체액"은 포유류, 바람직하게는 사람의 신체 조직에 존재하는 액체를 뜻한다.
- [0082] 본원에 사용된 "삼출물"은 물과 백혈구, 피브린 및 혈청과 같은 다른 생물학적 물질로 실질적으로 구성된 상처 부위에 존재하는 유체를 뜻한다.
- [0083] 본원에 사용된 "작용물질/미립자 분말 복합체"는 나노입자 건조 분말과 작용물질 및/또는 약학적 부형제의 혼합물을 뜻한다.
- [0084] **구체에**
- [0085] 본 발명은 폴리머 나노입자의 건조 분말; 습한 상처 부위에 형태-부합, 형태-유지 응집체 드레싱을 인시츄 형성하는 방법; 습한 신체 조직 내에 또는 위에 형태-부합, 형태-유지 응집체 생체물질을 인비보 형성하는 방법 및 상처의 치료에 건조 분말의 사용을 제공한다. 이들 및 또 다른 구체에는 하기 상세히 논의된다.
- [0086] 한 구체예에서, 본 발명은 극성 액체 또는 하나 이상이 극성인 둘 이상의 혼화성 액체 및 유효량의 계면활성제 중에서, 하나 이상이 2-알켄산, 하이드록시 (2C-4C) 알킬 2-알케노에이트, 디하이드록시 (2C-4C) 알킬 2-알케노에이트, 하이드록시 (2C-4C) 알콕시 (2C-4C) 알킬 2-알케노에이트, (1C-4C) 알콕시 (2C-4C) 알콕시 (2C-4C) 알킬 2-알케노에이트 또는 비시닐 에폭시 (1C-4C) 알킬 2-알케노에이트인 유효량의 모노머 또는 둘 이상의 모노머를 중합하여 평균 직경이 1×10^{-6} m 미만인 다수의 폴리머 나노입자의 현탁액을 제조함으로써 제조되는 폴리머 나노입자의 건조 분말을 제공한다. 중합 후 건조 분말에 잔류하는 액체(들)의 양이 10중량% 미만인 되도록 현탁액으로부터 액체(들)를 제거하며, 이때 백분율은 건조 분말의 총중량에 기초한다.
- [0087] 일부 구체예에서, 상술한 방법의 겔 입자는 평균 직경이 약 1 나노미터 내지 약 1 마이크로미터인 한편, 다른 겔 입자는 평균 직경이 약 20 내지 약 800 나노미터이다. 대안적 구체예에서, 겔 입자의 평균 직경은 약 100 내지 약 700 나노미터이거나, 또는 대안적으로 약 40 내지 약 300 나노미터, 또는 대안적으로 약 100 내지 약 800 나노미터, 또는 대안적으로 약 300 내지 약 800 나노미터, 또는 대안적으로 약 600 내지 약 800 나노미터, 또는 대안적으로 약 50 내지 약 700 나노미터이다. 또 다른 구체예에서, 겔 입자의 평균 직경은 약 35 나노미터를 초과하거나, 또는 55 나노미터, 또는 약 75 나노미터를 초과하거나, 또는 약 100 나노미터를 초과하거나, 또는 약 150 나노미터를 초과하거나, 또는 약 200 나노미터를 초과하거나, 또는 약 250 나노미터를 초과하거나, 300 나노미터, 또는 약 350 나노미터를 초과하거나, 또는 약 400 나노미터를 초과한다.
- [0088] 일부 구체예에서, 상술한 방법의 겔 입자는 동일한 평균 직경이고, 하나 이상의 모노머로부터 형성되며, 다분산도가 좁다. 일부 구체예에서, 상술한 방법의 다수의 겔 입자는 클러스터 형성의 결과인 5-20% 범위 내의 농도이다. 본 발명의 범위 내의 대안적 농도는 약 5-10% 범위, 또는 대안적으로 약 5-15%, 또는 대안적으로 약 10-20%, 또는 대안적으로 약 15-20%, 또는 대안적으로 약 10-15%, 또는 대안적으로 약 6-19%, 또는 대안적으로 약 7-18%이며, 각각 클러스터 형성의 결과이다. 일부 구체예에서, 상술한 방법의 다수의 겔 입자는 평균 직경이 다르고, 하나 이상의 모노머로부터 형성되며, 분산도가 좁은 한편, 다른 것들은 다분산도가 넓다.
- [0089] 다른 구체예에서, 건조 분말은 하나 이상의 제1 작용물질(들)을 유효량 첨가하여 제1 작용물질-함유 액체를 제공하는 단계, 및 그 후 하나 이상의 제2 작용물질(들)을 유효량으로 건조 폴리머 나노입자에 첨가하고 건조 배합하여 제2 작용물질-함유 미립자 분말을 제공하는 단계에 의해 얻어지고, 이때 중합 후 제1 작용물질-함유 액체의 일부는 폴리머 나노입자에 의해 흡장되며, 제1 작용물질(들)은 제2 작용물질(들)과 동일하거나 상이해도 좋다.
- [0090] 다른 구체예에서, 건조 분말은 극성 액체 또는 극성 액체들의 혼합물 중에 모노머 또는 둘 이상의 다른 모노머를 포함하는 중합 시스템에 0.01 내지 10 몰퍼센트의 계면활성제를 첨가하는 단계, 및 모노머(들)를 중합하여 각 입자들이 다수의 폴리머 가닥을 포함하는 다수의 폴리머 나노입자를 형성하는 단계, 및 건조 분말을 얻기 위해서 나노입자를 건조하는 단계에 의해 얻어지며, 이때 모노머 또는 둘 이상의 모노머 중 하나 이상은 하나 이상의 하이드록시기 및/또는 하나 이상의 에스테르기를 포함하며, 극성 액체 또는 둘 이상의 액체 중 하나 이상은 하나 이상의 하이드록시기를 포함하고, 첨가는 가교제의 부재하에서 행해지고, 얻어진 비가교 폴리머 또는 코폴리머가 수불용성이지만 수팽윤성이다. 대안적 구체예에서, 계면활성제의 유효량은 약 0.01 중량퍼센트 내지 약 0.1 중량퍼센트, 또는 대안적으로 약 0.01 중량퍼센트 내지 약 0.2 중량퍼센트, 또는 대안적으로 약 0.01 중

량퍼센트 내지 약 0.3 중량퍼센트, 또는 대안적으로 약 0.01 중량퍼센트 내지 약 0.4 중량퍼센트, 또는 대안적으로 약 0.1 중량퍼센트 내지 약 1.0 중량퍼센트, 또는 대안적으로 약 0.1 중량퍼센트 내지 약 3.0 중량퍼센트, 또는 대안적으로 약 0.1 중량퍼센트 내지 약 5.0 중량퍼센트, 또는 대안적으로 약 0.1 중량퍼센트 내지 약 7.0 중량퍼센트, 또는 대안적으로 약 0.1 중량퍼센트 내지 약 9.0 중량퍼센트, 또는 대안적으로 약 0.02 중량퍼센트 내지 약 9.5 중량퍼센트이다.

[0091]

다른 구체예에서, 상술한 과정을 위한 모노머(들)는 2-알켄산, 하이드록시(2C-4C)알킬 2-알케노에이트, 디하이드록시(2C-4C) 알킬 2-알케노에이트, 하이드록시(2C-4C)알콕시(2C-4C)알킬 2-알케노에이트, (1C-4C)알콕시(2C-4C)알콕시(2C-4C)알킬 2-알케노에이트 및 비시닐 에폭시(1C-4C)알킬 2-알케노에이트 및 이들 중 둘 이상의 조합으로 구성되는 군에서 선택된다. 또 다른 구체예에서, 모노머(들)은 아크릴산, 메타크릴산, 2-하이드록시에틸 아크릴레이트, 2-하이드록시에틸메타크릴레이트, 디에틸렌글리콜 모노아크릴레이트, 디에틸렌글리콜 모노메타크릴레이트, 2-하이드록시프로필 아크릴레이트, 2-하이드록시프로필 메타크릴레이트, 3-하이드록시프로필 아크릴레이트, 3-하이드록시프로필 메타크릴레이트, 디프로필렌 글리콜 모노아크릴레이트, 디프로필렌 글리콜 모노메타크릴레이트, 2,3-디하이드록시프로필 메타크릴레이트, 글리시딜 아크릴레이트, 글리시딜 메타크릴레이트 및 이들 중 둘 이상의 조합으로 구성되는 군에서 선택된다. 다른 구체예에서, 모노머(들)는 메타크릴산, 2-하이드록시에틸 메타크릴레이트, 2-하이드록시프로필 메타크릴레이트, 3-하이드록시프로필 메타크릴레이트, 글리세롤 메타크릴레이트 및 이들 중 둘 이상의 조합을 포함하는 군에서 선택된다.

[0092]

다른 구체예에서, 상술한 과정을 위한 액체(들)는 물, (1C-10C) 알콜, (2C-8C)폴리올, (2C-8C)폴리올의 (1C-4C)알킬 에테르, (2C-8C)폴리올의 (1C-4C)산 에스테르, 하이드록시-말단 폴리에틸렌 옥사이드, 폴리알킬렌 글리콜 및 모노-, 디- 또는 트리-카르복실산의 하이드록시(2C-4C)알킬 에스테르로 구성되는 군에서 선택된다. 다른 구체예에서, 액체(들)은 물, 메탄올, 에탄올, 이소프로필 알콜, 에틸렌 글리콜, 디에틸렌 글리콜, 트리에틸렌 글리콜, 폴리에틸렌 글리콜 200-600, 프로필렌 글리콜, 디프로필렌 글리콜, 1,4-부탄디올, 2,3-부탄디올, 1,6-헥산디올, 2,5-헥산디올, 에틸렌 글리콜 모노메틸 에테르, 에틸렌 글리콜 모노에틸 에테르, 메틸셀룰로즈 에테르, 에틸렌 글리콜 모노아세테이트, 프로필렌 글리콜 모노메틸 에테르, 글리세린, 글리세롤 모노아세테이트, 트리(2-하이드록시에틸)시트레이트, 디(하이드록시프로필)옥살레이트, 글리세릴 디아세테이트 및 글리세릴 모노부티레이트로 구성되는 군에서 선택된다. 특정 구체예에서 액체는 물이다.

[0093]

다른 구체예에서, 건조 분말은 극성 액체 또는 극성 액체들의 혼합물 중에 모노머 또는 둘 이상의 다른 모노머를 포함하는 중합 시스템에 0.01 내지 10 몰퍼센트의 계면활성제를 첨가하는 단계; 0.01 내지 10 몰퍼센트의 계면활성제를 중합 시스템에 첨가하는 단계; 모노머(들)를 중합하여 각 입자가 다수의 폴리머 가닥을 포함하는 다수의 겔 나노입자를 형성하는 단계, 및 나노 입자를 건조하여 건조 분말을 얻는 단계를 포함하는 과정에 의해 얻어지며, 이때 모노머 또는 둘 이상의 모노머들 중 하나 이상은 하나 이상의 하이드록시 및/또는 하나 이상의 에스테르 기를 포함하며, 극성 액체 또는 둘 이상의 극성 액체 중 하나 이상은 하나 이상의 하이드록시기를 포함하고, 얻어진 비가교 폴리머 또는 코폴리머가 수불용성이지만 수팽윤성이고, 이때 상기 과정은 약 0.1 내지 약 15% 몰퍼센트의 가교제를 중합 시스템에 첨가하여 폴리머 가닥을 가교시키는 단계를 더 포함한다. 가교제는 에틸렌 글리콜 디아크릴레이트, 에틸렌 글리콜 디메타크릴레이트, 1,4-디하이드록시부탄 디메타크릴레이트, 디에틸렌 글리콜 디메타크릴레이트, 프로필렌 글리콜 디메타크릴레이트, 디에틸렌 글리콜 디메타크릴레이트, 디프로필렌 글리콜 디메타크릴레이트, 디에틸렌 글리콜 디아크릴레이트, 디프로필렌 글리콜 디아크릴레이트, 디비닐벤젠, 디비닐톨루엔, 디알릴 타르트레이트, 디알릴 말레이트, 디비닐타르트레이트, 트리알릴 멜라민, N,N'-메틸렌 비스아크릴아미드, 디알릴 말레이트, 디비닐에테르, 1,3-디알릴 2-(2-하이드록시에틸) 시트레이트, 비닐알릴 시트레이트, 알릴 비닐 말레이트, 디알릴 이타코네이트, 디(2-하이드록시에틸) 이타코네이트, 디비닐술폰, 헥사하이드로-1,3,5-트리알릴트리아진, 트리알릴 포스파이트, 디알릴 벤젠포스포네이트, 트리알릴 아코니테이트, 디비닐시트라코네이트, 트리메틸올프로판 트리메타크릴레이트 및 디알릴 푸마레이트로 구성되는 군에서 선택된다.

[0094]

다른 구체예에서, 가교된 폴리머 가닥은 평균 분자량이 약 3,000 내지 약 2,000,000이다. 대안적 구체예에서, 가교된 폴리머 가닥은 평균 분자량이 약 3,000 내지 약 200,000, 또는 대안적으로 약 3,000 내지 약 20,000, 또는 대안적으로 약 30,000 내지 약 2,000,000, 또는 대안적으로 약 300,000 내지 약 2,000,000, 또는 대안적으로 약 100,000 내지 약 1,000,000, 또는 대안적으로 약 50,000 내지 약 1,500,000이다.

[0095]

다른 구체예에서, 상술한 과정은 중합 전에 중합 시스템의 극성 액체(들)에 하나 이상의 작용물질(들)의 유효 흡장량을 첨가하는 단계를 더 포함한다. 다른 구체예에서, 작용물질-함유 겔 나노입자의 유효량은 0.1 내지 약 90 중량퍼센트 작용물질(들)-함유 액체를 흡장한다. 대안적 구체예에서, 작용물질-함유 겔 입자의 유효량은 약

1 내지 약 90 중량퍼센트 작용물질-함유 액체, 또는 대안적으로 약 10 내지 약 90 중량퍼센트, 또는 대안적으로 약 0.1 내지 약 70 중량퍼센트, 또는 대안적으로 약 0.1 내지 약 50 중량퍼센트, 또는 대안적으로 약 0.1 내지 약 20 중량퍼센트, 또는 대안적으로 약 10 내지 약 50 중량퍼센트를 포함한다.

[0096] 다른 구체예에서, 방법은 유효량의 하나 이상의 제1 작용물질(들)을 중합 시스템에 첨가하여 제1 작용물질-함유 액체를 제공하는 단계; 및 유효량의 하나 이상의 제2 작용물질(들)을 미립자 분말에 첨가하고 건조 배합하여 제2 작용물질-함유 미립자 분말을 제공하는 단계를 포함하고, 이때 중합 후 제1 작용물질-함유 액체의 일부는 폴리머 나노입자에 의해 흡장되고, 제1 작용물질(들) 제2 작용물질(들)과 동일하거나 상이할 수 있다. 또 다른 구체예에서, 제1 작용물질(들)의 0.1 내지 90 중량퍼센트는 다수의 하이드로겔 입자에 의해 흡장되며 제2 작용물질(들)의 0.1 내지 90 중량퍼센트는 나노입자들 사이에 포획된다.

[0097] 다른 구체예에서, 하나 이상의 작용물질(들)을 건조 분말에 첨가하고 배합하여 작용물질(들)/미립자 분말 복합체를 제공한다. 다른 구체예에서, 작용물질(들)/미립자 분말 복합체는 약 1 내지 90 중량퍼센트의 작용물질(들)을 함유한다.

[0098] 다른 구체예에서, 작용물질(들)은 동일하거나 다를 수 있는 하나 이상의 생의학제(들)을 포함한다. 또 다른 구체예에서, 생의학제(들)은 세포, 혈소판 또는 하나 이상의 조직-성장 스캐폴드 재료를 포함한다. 또 다른 구체예에서, 하나 이상의 생의학제(들)는 하나 이상의 약학적 제제(들)를 포함한다. 다른 구체예, 약학적 제제(들)는 하나 이상의 약학적으로 허용가능한 부형제(들)를 더 포함한다. 또 다른 구체예에서, 약학적 제제(들)는 펩티드, 단백질 또는 다당류를 포함한다. 다른 구체예에서, 약학적 제제(들)는 상처, 암, 통증, 감염 또는 눈질환의 치료에 유용하다. 다른 구체예에서, 약학적 제제(들)는 성장인자이다.

[0099] 다른 구체예에서, 방법은 건조 분말에 하나 이상의 약학적으로 허용가능한 부형제를 첨가하는 단계를 더 포함한다. 구체예에서, 하나 이상의 약학적으로 허용가능한 부형제는 건조 분말의 약 1 내지 약 50 중량퍼센트이다. 대안적 구체예에서, 하나 이상의 약학적으로 허용가능한 부형제는 건조 분말의 약 10 내지 약 50 중량퍼센트, 또는 대안적으로 약 20 내지 약 50 중량퍼센트, 또는 대안적으로 약 30 내지 약 50 중량퍼센트, 또는 대안적으로 약 40 내지 약 50 중량퍼센트, 또는 대안적으로 약 1.0 내지 약 40 중량퍼센트, 또는 대안적으로 약 1.0 내지 약 30 중량퍼센트, 또는 대안적으로 약 1.0 내지 약 20 중량퍼센트, 또는 대안적으로 약 1.0 내지 약 10 중량퍼센트, 또는 대안적으로 약 5.0 내지 약 45 중량퍼센트이다.

[0100] 다른 구체예에서, 약학적으로 허용가능한 부형제(들)는 수용성 필러 재료(들)이다.

[0101] 본 발명은 또한 습한 상처 부위에 폴리머 나노입자의 건조 분말을 적용함으로써 습한 상처 부위 위에 형태-부합, 형태-유지 응집체 드레싱을 인시츄 형성하는 방법을 제공하며, 이때 건조 분말은 평균 직경이 1×10^{-6} m 미만인 다수의 겔 입자를 포함하고, 이때 겔 입자는 하나 이상이 2-알켄산, 하이드록시 (2C-4C) 알킬 2-알케노에이트, 디하이드록시 (2C-4C) 알킬 2-알케노에이트, 하이드록시 (2C-4C) 알콕시 (2C-4C) 알킬 2-알케노에이트, (1C-4C) 알콕시 (2C-4C) 알콕시 (2C-4C) 알킬 2-알케노에이트 또는 비닐 에폭시 (1C- 4C) 알킬 2-알케노에이트인 모노머 또는 둘 이상의 모노머의 유효량을 극성 액체 또는 적어도 하나가 극성인 둘 이상의 혼화성 액체의 혼합물에서 중합함으로써 얻어진 유효량의 다수의 폴리머 가닥, 및 다수의 겔 입자를 안정화시키기 위한 유효량의 계면활성제를 포함한다.

[0102] 다른 구체예에서, 본 발명은 습한 신체 조직에 폴리머 나노입자의 건조 분말을 적용함으로써 습한 신체 조직 내에 또는 위에 형태-부합, 형태-유지 응집체 생체물질을 인비보 형성하는 방법을 제공하며, 이때 건조 분말은 평균 직경이 1×10^{-6} m 미만인 다수의 겔 입자를 포함하고, 이때 겔 입자는 하나 이상이 2-알켄산, 하이드록시(2C-4C) 알킬 2-알케노에이트, 디하이드록시(2C-4C) 알킬 2-알케노에이트, 하이드록시(2C-4C) 알콕시(2C-4C) 알킬 2-알케노에이트, (1C-4C) 알콕시(2C-4C) 알콕시(2C-4C) 알킬 2-알케노에이트 또는 비시닐 에폭시(1C-4C) 알킬 2-알케노에이트인 모노머 또는 둘 이상의 모노머의 유효량을 극성 액체 또는 적어도 하나가 극성인 둘 이상의 혼화성 액체의 혼합물에서 중합함으로써 얻어진 유효량의 다수의 폴리머 가닥, 및 다수의 겔 입자를 안정화시키기 위한 유효량의 계면활성제를 포함한다. 폴리머 나노입자는 체액을 흡수하여 입자들과 입자들 사이의 보이드 내의 체액 사이의 친수성-소수성 입자 상호작용 및 수소결합을 포함하는 비공유적 힘에 의해 함께 고정된 형태-부합 생체물질로 결집된다.

[0103] 본 발명의 조성물은 극성 액체 또는 적어도 하나가 극성인 둘 이상의 혼화성 액체의 혼합물 및 유효량의 계면활성제 중에서, 하나 이상이 2-알켄산, 하이드록시 (2C-4C) 알킬 2-알케노에이트, 디하이드록시 (2C-4C) 알킬 2-알케노에이트, 하이드록시 (2C-4C) 알콕시 (2C-4C) 알킬 2-알케노에이트, (1C-4C) 알콕시 (2C-4C) 알콕시 (2C-

4C) 알킬 2-알케노에이트 또는 비시닐 에폭시 (1C-4C) 알킬 2-알케노에이트인 모노머 또는 둘 이상의 모노머를 중합하는 단계 및 폴리머 나노입자에 잔류하는 액체의 양이 10% w/w 미만인 되도록 액체의 제거를 위한 동결건조 단계를 포함하는 방법에 의해 제조되는 폴리머 나노입자의 건조 분말을 적용하여 상처를 치료하는 것에 유용하다. 또 다른 구체예에서, 건조 분말은 하나 이상의 조직-성장 스케폴드 재료 또는 약학적 제제(들)를 더 포함한다. 또 다른 구체예에서, 건조 분말은 콜라겐, 히알루론산, 상처의 치료, 암의 치료, 통증의 치료, 안질환의 치료에 유용한 약학적 제제(들), 또는 성장인자 및 항생물질인 약학적 제제(들)을 더 포함한다. 또 다른 구체예에서, 약학적 제제는 리도카인, 에리스로마이신, 독시사이클린 또는 리팜핀이다. 또 다른 구체예에서, 약학적 제제는 VEGF 및 PDGF 폴리펩티드이다.

[0104]

본 발명의 상처 드레싱 및 생체물질은 액체 또는 극성, 혼화성 액체의 혼합물 및 계면활성제를 포함하는 현탁 시스템에서 특정 모노머를 우선 중합하여 분리된 겔 나노입자를 얻고, 입자를 그 다음 정제, 분리, 건조하여 습한 상처에 적용하여 완전한, 형태-부합 및 형태-유지 드레싱을 인시츄 형성함으로써 형성될 수 있다. 이들 하이드로겔 나노입자의 특유한 화학적 물리적 특성은 상처로부터의 혈액 또는 삼출물의 일부를 흡수하여 이들을 완전한 드레싱으로서 결집 및 함께 고정시킨다. 즉, 주로 물, 백혈구, 피브린 및 다른 생물학적 화합물인 혈액 또는 삼출물과 같은 극성 액체에 한번 노출된 본 발명의 입자는 이에 한정되는 것은 아니지만 소수성-친수성 상호작용 및 수소 결합과 같은 강한 입자간 및 입자-액체 상호작용에 의해 결집 및 고정되고, 후자는 본 발명의 겔 입자를 이루는 폴리머 가닥을 생성하는데 사용되는 모노머 중 하나 이상이 하나 이상의 하이드록시기 및/또는 하나 이상의 에스테르기를 포함하여야 한다는 사실에 의한다. 또한, 비흡수된 삼출물 일부는 입자들이 결집된 후 입자들 사이의 보이드 공간에 포획되어 잔류하며, 삼출물은 극성 물질이기 때문에 강한 수소 결합이 입자와 삼출물 사이에 형성된다. 건조, 나노미립자 분말을 사용하여 상처 드레싱을 인시츄 형성하기 위해서 중요한 요구조건은 상처 부위가 습해야 하고, 상처액이 존재하여야 하여야 한다는 것이며 그렇지 않으면 입자 응집체가 인시츄 형성될 수 없다.

[0105]

그러나, 습하지 않거나 최소량의 삼출물을 방출하지 않는 신체 조직 상에 의약제와 함께 또는 이것 없이 형태-유지 응집체 상처 드레싱을 형성할 수도 있다. 이 경우, 앞서 언급한 미국특허출원 공보 US 2004/0086548A1의 지침 및 본 발명 개시의 지침을 사용하여, 건조 나노미립자 분말을 극성 액체 또는 그 혼합물과 혼합하고 즉시 신체 조직에 적용한다. 나노입자는 앞서 논의한 강한 입자-입자 및 입자-액체 상호작용에 의해 형태-유지 및 형태-부합 응집체 드레싱으로 결집된다. 이들 드레싱 종류를 이용하기 위한 유일한 요구조건은 극성 용매 또는 그 혼합물이 안전하고, 비독성이며 국소 및 전신 용도를 위해 FDA 승인을 받는 것이다.

[0106]

또한, 건조 나노입자 분말과 극성, 가소화 액체 또는 그 혼합물의 혼합물에 휘발성 용매를 첨가하고, 성분들을 균질화하고 얻어진 혼합물을 밀봉가능한 용기에 패키징하여 용매의 증발을 방지할 수 있다. 삼출하지 않는 상처 또는 무손상 피부에 적용시 휘발성 용매는 적용 부위에 형태-유지 응집체 드레싱을 남기고 증발한다.

[0107]

겔 나노입자는 중합시 수불용성이고, 가교되거나 그렇지 않고, 수소 결합가능한 폴리머를 제공하는 모노머로부터 일반적으로 선택된 하나 이상의 모노머로 구성되는 중합 시스템에서 제조된다. 이 능력이 있는 모노머의 일반적 부류는 하이드록시(2C-4C)알킬 2-알케노에이트, 디하이드록시(2C-4C) 알킬 2-알케노에이트, 하이드록시(2C-4C)알콕시(2C-4C)알킬 2-알케노에이트, (1C-4C)알콕시(2C-4C)알콕시(2C - 4C)알킬 2-알케노에이트 및 비시닐 에폭시(1C-4C)알킬 2-알케노에이트 및 그 조합을 포함하지만 이에 한정되는 것은 아니다.

[0108]

모노머는 2-하이드록시에틸 아크릴레이트, 2-하이드록시에틸 메타크릴레이트, 디에틸렌 글리콜 모노아크릴레이트, 디에틸렌 글리콜 모노메타크릴레이트, 2-하이드로프로필 아크릴레이트, 2-하이드록시프로필 메타크릴레이트, 3-하이드록시프로필 아크릴레이트, 3-하이드록시프로필 메타크릴레이트, 글리세롤 메타크릴레이트, 디프로필렌 글리콜 모노메타크릴레이트, 디프로필렌 글리콜 모노아크릴레이트, 글리시딜 메타크릴레이트, 2,3-디하이드록시프로필 메타크릴레이트, 및 그 혼합물을 포함한다. 특정 모노머는 2-하이드록시에틸 메타크릴레이트 (HEMA), 2-하이드록시프로필 메타크릴레이트, 3-하이드록시프로필 메타크릴레이트, 및 글리세롤 메타크릴레이트이다.

[0109]

수소 결합을 형성할 수 없는 코모노머를 중합 시스템에 첨가하여 얻어지는 겔 입자의 물리적 화학적 특성을 변형시킬 수 있다. 상기 모노머들과의 컨주게이션에 사용할 수 있는 코모노머의 예는 아크릴아미드, N-메틸메타크릴아미드, N,N-디메타크릴아미드, 메틸비닐피롤리돈, N,N-디메틸아미노에틸 메타크릴레이트, N,N-디메틸아미노에틸 아크릴레이트를 포함하지만 이에 한정되는 것은 아니다. 이에 한정되는 것은 아니지만 아크릴산 및 메타크릴산과 같은 수소 결합 가능한 다른 코모노머를 중합 시스템에 첨가하여 얻어지는 겔 나노입자의 이온 특성 및 pH를 소망에 따라 변형시킬 수도 있다.

- [0110] 또한, 이에 제한되는 것은 아니지만 메틸 부티레이트, 부틸 아세테이트 등으로 대표되는 알킬 알카노에이트와 같은 비중합 첨가제를 중합 반응에 첨가하여 얻어지는 겔 입자의 물리적 화학적 특성을 더 변성시킬 수 있다.
- [0111] 가교제를 중합 시스템에 첨가하여 얻어지는 겔 입자의 3차원 구조를 강화할 수도 있다. 가교제는 비분해성이야 하며, 예컨대 에틸렌 글리콜 디아크릴레이트 또는 디메타크릴레이트, 1,4-부틸렌 디메타크릴레이트, 디에틸렌 글리콜 디메타크릴레이트, 프로필렌 글리콜 디메타크릴레이트, 디에틸렌 글리콜 디메타크릴레이트, 디프로필렌 글리콜 디메타크릴레이트, 디에틸렌 글리콜 디아크릴레이트, 디프로필렌 글리콜 디아크릴레이트, 디비닐벤젠, 디비닐톨루엔, 트리알릴 메라민, N,N'-메틸렌 비스아크릴아미드, 디알릴 말레에이트, 디비닐에테르, 디알릴 모노에틸렌 글리콜 시트레이트, 비닐 알릴 시트레이트, 알릴 비닐 말레에이트, 디비닐술폰, 헥사하이드로-1,3,5-트리알릴트리아진, 트리알릴 포스파이트, 디알릴 벤젠 포스포네이트, 무수말레산과 트리에틸렌 글리콜의 폴리에스테르, 디알릴 아코니트레이트, 디비닐 시트라코네이트, 트리메틸올프로판 트리메타크릴레이트 및 디알릴 푸마레이트가 있으며 이에 한정되는 것은 아니다. 다른 비분해성 가교제가 본원 개시에 기반한 당업자들에게 명백하며, 본 발명의 범위 내에 있다.
- [0112] 인시츄 형성된 얻어진 상처 드레싱 응집체를 포함하는 개별 겔 입자를 만드는 폴리머의 화학 조성은 안정하며 폭넓은 환경 또는 생리학적 조건의 범위 하에서 쉽게 열화되지 않는다. 인시츄 형성된 응집체 드레싱 및/또는 상처가 치유되고 및/또는 상처가 완전히 마를 때까지 적소에 잔류한다. 한편, 인비보 형성된 응집체 드레싱 및/또는 생체물질은 제어가능한 방식으로 선택한 조건하에서 강도 또는 완전성을 손실하도록 특정 용도에 기초하여 디자인될 수 있다. 예를 들면, 제한 없이 적절한 첨가제를 선택함으로써, 첨가제(들)가 다양한 환경 및/또는 생리학적 조건에 노출시 구조, 조성 및/또는 반응성을 변화시키므로 얻어진 응집체 드레싱이 보다 다공성으로 되도록 형성됨에 따라 이들은 응집체 매트릭스에 포획될 수 있다.
- [0113] 본 발명의 중합 시스템에 사용하기 위한 액체가 물인 경우 입자는 하이드로겔 입자이다.
- [0114] 일정한 유기 액체를 본 발명의 중합 시스템에 사용할 수도 있다. 일반적으로, 이들은 끓는점이 약 60℃ 이상, 또는 대안적으로 약 80℃, 100℃, 120℃, 140℃, 160℃, 180℃ 또는 약 200℃ 이상이어야 한다. 현재 사용할 수 있는 유기 액체는 생물학적으로 불활성, 비독성, 극성, 수혼화성 유기 액체이며, 예컨대 에틸렌 글리콜, 프로필렌 글리콜, 디프로필렌 글리콜, 부탄디올-1,3, 부탄디올-1,4, 헥산디올-2,5, 2-메틸-2,4-펜탄디올, 헵탄디올-2,4, 2-에틸-1,3-헥산디올, 디에틸렌 글리콜, 트리에틸렌 글리콜, 테트라에틸렌 글리콜, 및 고급 폴리에틸렌 글리콜 및 분자량이 최대 약 2000, 바람직하게는 최대 약 1600인 다른 수용성 옥시알킬렌 호모폴리머 및 코폴리머가 있지만 이에 제한되는 것은 아니다. 예를 들면, 평균 분자량이 200-1000인 에틸렌 옥사이드의 하이드록시-말단 폴리머, 분자량이 최대 약 1500, 바람직하게는 최대 약 1000인 수용성 옥시에틸렌옥시프로필렌 폴리올(특히 글리콜) 폴리머, 모노아세틴, 글리세린, 트리(하이드록시에틸) 시트레이트, 에틸렌 글리콜 모노메틸 에테르, 디(하이드록시프로필) 옥살레이트, 하이드록시프로필 아세테이트, 글리세릴 트리아세테이트, 글리세릴 트리부티레이트, 액체 소르비톨 에틸렌 옥사이드 부가물, 액체 글리세린 에틸렌 옥사이드 부가물, 디에틸렌 글리콜 모노에틸 에테르, 및 에틸렌 글리콜 디아세테이트를 사용할 수 있지만 이에 한정되는 것은 아니다.
- [0115] 본 발명의 구체예에서, 공칭 크기가 10^{-9} 미터 내지 10^{-6} 미터 범위 내인 하이드로겔 입자는 계면활성제를 함유하는 물에서 레독스, 자유 라디칼 또는 광-개시 중합에 의해 생성된다. 이 방식에서, 상대적으로 다분산도가 좁은 입자들이 생성될 수 있다. 만약 특정 용도를 위해서, 이에 한정되는 것은 아니지만 연장된 기간을 경과하여 생물학적 활성물질의 방출과 같은 것이 요망된다면, 이것은 인시츄 형성된 의약처리된 상처 드레싱 또는 인비보 생성된 치료적 생체물질을 포함하는 넓은 다분산도의 입자를 생성 및 분리하는데 유리할 수 있다.
- [0116] 한편, 목적이 연속적 방출 보다도 다른 시기에 약물의 순차적 방출 또는 일시 방출이면, 크기는 다르지만 각 크기 내의 다분산도가 좁은 둘 이상의 입자의 군을 사용할 수 있다. 예를 들면, 이에 제한되는 것은 아니지만, 크기는 다르지만 다분산도가 좁은 겔 입자들이 특정 생물학적 활성물질을 함유하는 별도의 중합 시스템에서 본원에 설명된 기술을 사용하여 형성될 수 있다. 분리 및 건조 후 물질-함유 입자들은 그 다음 단일 분말로서 조합되고 상처에 적용되어 의약처리된 형태-유지 드레싱을 생성할 수 있다.
- [0117] 다른 입자 크기에 인하여, 생물학적 활성물질은 다른 시기에 일시-방출될 것이다. 마찬가지로, 동일한 기술을 사용하지만 중합 시스템 중 하나에 제1 생물학적 활성물질을, 두번째 중합 시스템에 다른 생물학적 활성물질을 첨가하는 것은 입자가 그들의 특정 활성물질을 다른 시기에 방출, 즉 순차 방출시키게 할 것이다.
- [0118] 생물학적 활성물질을 이들 다양한 활성물질과 분리 건조된 나노입자를 혼합함으로써 본 발명에 설명된 상처 드레싱 및 생체물질에 도입할 수 있다. 습한 상처에 적용 후, 드레싱은 인시츄 형성되고 일부 활성물질(들)은 드

레싱을 포함하는 입자들 간의 보이드 공간에 포획된다. 이들 활성물질은 연장된 시간을 경과하여 드레싱으로부터 방출되어 상처 치유를 향상시키고, 방출 속도(들)는 드레싱을 포함하는 나노입자의 크기 이외에 분자량 및 수용해도와 같은 활성물질의 물리적 특성에 의해 영향을 받을 것이다. 예를 들어 분말 형태로 함께 배합하여 상처에 적용되는 다른 생물학적 활성 화합물과 조합하여 또는 그렇지 않고 흡장된 활성물질을 함유하는 다양한 크기의 건조 나노입자를 사용하여 다양한 의약처리된 드레싱 및/또는 생체물질을 생성할 수 있다는 것은 당업자에게 명백하고, 이러한 모든 드레싱은 본 발명의 개시 범위 내에 있다.

[0119]

본 발명의 응집체의 화학적 및 물리적 특성은 여러 요인의 영향을 받는다. 그 중 한가지는 개별 하이드로겔 나노입자를 형성하는 데 사용된 폴리머의 분자량이다. 분자량이 작은 폴리머로 구성되는 하이드로겔 입자는 일반적으로 안정하고 강한 응집체 상처 드레싱을 인시츄 형성하지 않는다는 것이 밝혀졌다. 따라서, 본 발명에서 고분자량 폴리머를 사용한다. 가교제를 사용함으로써 저분자량 폴리머와 관련된 몇몇 문제점을 개선할 수 있지만, 너무 많은 양의 가교제는 불리할 수 있다. 하이드로겔 입자가 많은 양의 가교제를 포함한다면 및/또는 그 가교제가 상당히 소수성이라면, 얻어진 폴리머 구조는 혈액 또는 삼출물의 최적 흡수 및 흡장을 허용할 수 없어 바람직하지 못한 응집체 드레싱이 형성될 수 있다. 따라서, 본 발명의 겔 입자를 포함하는 폴리머의 분자량은 약 3,000 내지 약 2,000,000 Da의 범위이다. 이는 적절한 시판의 모노머를 선택하거나, 원하는 분자량 범위의 폴리머를 제공하는 중합 시스템을 사용하거나, 중합 시스템 내에 짧은 폴리머 가닥과 함께 가교제를 가하여 원하는 분자량 범위에 도달함으로써 달성할 수 있다.

[0120]

입자크기도 또한 응집체 상처 드레싱의 특성에 영향을 미친다. 크기가 작은 겔 입자가 일반적으로 표면적 때문에 더 쉽고 빠르게 액체를 흡수하여 포획하고 보다 탄성이 큰 드레싱 매트릭스를 형성한다는 것이 확인되었다. 평균 직경이 약 1 내지 1,000 nm, 또는 대안적으로 약 10 내지 약 800 nm 범위 내인 것으로 특징지어지는 크기를 갖는 겔 입자를 사용할 수 있다.

[0121]

가교제를 사용하는 경우에는, 그 화학 조성 및 사용량, 즉 생성된 가교결합 밀도가 전술한 바와 같이 입자의 특성에 영향을 미치므로, 형성된 상처 드레싱의 특성에 영향을 미친다. 예를 들면, 너무 많은 가교제는 고분자량 폴리머 가닥을 제공할 수 있지만, 또한 하이드로겔 나노입자를 통틀어 너무 많은 소수성 특징 및 소수성 도메인을 형성하고, 따라서 인비보 형성되는 상처 또는 생체물질 상에 인시츄 제조되는 상처 드레싱의 형성 동안 발생하는 소수성-친수성 상호작용 및 수소결합(이에 한정되지 않음)과 같은 결정적인 강한 입자간 및 입자-액체 상호작용을 방지할 수 있다. 본 발명의 겔 입자를 제조하는데 사용되는 가교제의 양은 바람직하게는 모노머의 약 0.01 내지 약 10 몰퍼센트, 더 바람직하게는 약 0.1 내지 2 몰퍼센트이다.

[0122]

분리된 건조 나노입자 분말에 존재하는 계면활성제의 화학 조성 및 양은 극성 액체에 노출될 때 응집 속도 및 얻어지는 본 발명의 응집체 상처 드레싱의 물리적 화학적 특성에 영향을 미친다. 분리 공정 동안, 일정량의 계면활성제는 입자들이 건조 사이클 동안 농축되므로 입자의 자체 응집을 방지할 것이 요청된다. 그러나, 너무 많은 계면활성제는 건조 입자가 혈액, 상처 삼출물 또는 다른 극성 액체에 노출되었을 때 최적의 상처 드레싱 응집체를 형성하는 것을 방해할 수 있다. 나노입자 분말에 존재하는 계면활성제의 양은 나노입자 분말의 약 0.1 내지 6 중량퍼센트의 범위 내가 바람직하다. 또한 이들 겔 나노입자 상에 행해지는 분리 및 건조 과정은 입자들이 농축되고 자가-응집되는 것을 억제 또는 최소화하도록 하여야 한다는 것을 주지하는 것이 중요하며, 이때 포인트는 강한 입자-입자 및 입자-액체 상호작용이 계면활성제에 대한 고유 능력을 제압하여 입자들을 포획으로부터 유지하는 것이다. 분리 및 스프레이 건조 및 동결건조와 같은 건조 공정을 사용하는 반면, 자가 응집이 집중적으로 발생하여 얻어지는 건조 분말이 습한 상처 부위에 적용되었을 때 가능한 드레싱이 인시츄 형성되지 않으므로 직접 증발건조는 사용되지 않는다. 자가-응집을 최소화 또는 방지하는 한 다른 분리 및 건조 공정을 사용할 수 있다는 것은 당업자에게 명백하다. 물론 상기 논의한 다양한 파라미터는 서로 의존적이다.

[0123]

본 발명의 한 구체예에서, 계면활성제를 함유하는 물에서 비이온성 모노머를 중합시킴으로써 하이드로겔 나노입자가 생성된다. 하이드로겔 입자의 현탁액을 처리하여 반응하지 않은 모노머 및 그 밖의 다른 불순물을 제거한다. 입자를 분리, 건조하고 미립자 분말을 상처 또는 신체 조직에 인비보 적용하여, 일부 삼출물, 혈액 또는 다른 체액을 흡수하여 형태-유지, 형태-부합 상처 드레싱 또는 생체물질로 결집시킨다. 이에 한정되는 것은 아니지만 소수성-친수성 상호작용 및 수소결합과 같은 강한 입자간 및 입자-액체 상호작용에 의해 드레싱이 완전하고 형태-유지적으로 잔류한다. 즉, 나노입자 하이드로겔 분말을 높은 이온 강도의 매체, 예를 들어 PBS, 혈청, 상처 삼출물 또는 그 밖의 체액에 적용함으로써, 입자들이 조밀한 탄성, 형태-유지 응집체 드레싱으로 자가-조립된다. 구체예에서, 매체는 인비보이며, 즉 신체 조직 및 형태-유지 응집체는 분말이 적용되는 신체의 영역의 형태를 따르고 유지한다. 매체가 엑스비보이면, 이는 제한 없이 원하는 형태로 더 가압-형태화, 압출 또는 성형

될 수 있으며, 응집체가 수화 상태로 존재하는 한 유지된다.

- [0124] 본 발명의 응집체 상처 드레싱은 이에 한정되는 것은 아니지만 생물학적 활성물질 또는 물질들을 상처 부위와 같은 소정의 위치로 전달하는 것을 포함하여 많은 용도를 가진다. 타겟은 가축이 될 수 있으며 파충류, 포유류 및 조류와 같은 동물에게 의약품의 송달을 포함한다. 특히, 타겟은 사람이 될 수 있으며 환자에게 약학적 제제의 조절, 직접 전달을 포함한다.
- [0125] 본 발명의 다른 구체예는 중합 전에 중합 시스템에 생물학적 활성제를 용해 또는 현탁하는 것을 포함한다. 중합 반응이 진행되고 하이드로겔 나노입자가 형성됨에 따라, 생물학적 활성물질을 함유하는 액체는 형성된 입자에 의해 흡장된다. 그 다음 비흡장된 생물학적 활성제는 과잉의 모노머 및 계면활성제를 제거하기 위한 입자 처리 시 제거된다. 그 다음 생물학적 활성물질-함유 입자의 현탁액은 분리 건조되어 나노미립자 분말을 생성한다. 건조 과정은 이에 한정되는 것은 아니지만 스프레이 건조 및 동결건조를 포함하는 종래 수단에 의해 행해진다. 그 다음 분말은 엑스비보 또는 인비보 중 하나로 도입되며, 후자 경우 바람직하게는 입자들이 형태-유지, 형태-부합 응집체 약품처리된 드레싱으로 결집된 상처 부위로 분말을 적용함으로써 도입된다.
- [0126] 또한 본 발명의 한 구체예는 현탁 시스템으로부터 과량의 모노머 및 계면활성제와 함께 비흡장된 생물학적 활성제를 제거하고, 흡장된 생물학적 활성제를 함유하는 나노입자를 분리 및 건조한 다음, 상처 드레싱을 인시츄 형성하기 전에 나노미립자 분말에 전혀 다른 생물학적 활성물질을 첨가하여 응집체 형성시 후자를 포획하는 것이다. 응집체 내 보이드에 포획된 물질은 일반적으로 입자에 의해서 흡장된 물질과는 전혀 다른 속도로 방출된다. 이런 방법을 통해 넓은 범위의 방출속도를 얻을 수 있다. 상처 드레싱 응집체를 포함하는 개별 하이드로겔 입자의 화학 조성 및 입자 크기를 변화시킴으로써 송달 프로파일의 다양성을 확보할 수도 있다.
- [0127] 생체물질 응집체를 인비보 생성하면, 생물학적 활성물질의 종류 및 크기와 같은 물리적 특성 및 응집체 형성 속도에 따라서 일정량의 생물학적 활성물질이 입자 사이의 보이드 공간에 포획된다. 응집체 형성 속도는 겔 나노입자들의 입자 크기 및 조성, 건조 나노미립자 분말에 존재하는 계면활성제 또는 계면활성제 조합의 종류 및 양, 분말이 적용되는 극성 매체 및 매체의 온도의 함수이다.
- [0128] 상기 이외에, 다른 수용성 물질은 본 발명의 건조 겔 나노입자에 첨가하여 매체로의 도입시 형성되는 형태-유지 응집체의 응집속도 및 분해속도를 조절할 수 있으므로, 포획되는 활성제의 양 및 순차적 방출 속도를 더 제어할 수 있다. 또한, 이들 수용성 부형제는 인시츄 형성되는 상처 드레싱의 시간에 따른 다공도를 변화시키는데 사용할 수 있는데, 이는 이들이 상처 삼출물 또는 혈액으로 노출시 응집체로부터 용해되기 때문이다. 상기 공정을 하나 이상 사용하여, 넓은 범위의 생물학적 활성제에 대한 0차 또는 적어도 유사 0차 방출속도를 얻을 수 있다.
- [0129] 본 발명의 형태-유지 응집체 드레싱 또는 생체물질에 포획되거나 겔 입자에 의해서 흡장될 수 있는 제제의 종류 및 양은 다양한 인자에 따라 변한다. 무엇보다도, 제제는 그 크기, 표면전위, 극성, 입체장애 등에 의해서 상처와 같은 매체로 도입된 후에는 겔 입자가 형태-유지 응집체로 결집되거나 분산 겔 입자가 형성되는 것을 방해할 수 없으며, 이들 중 어느 하나는 본 발명의 목적을 이룰 수 없다. 상기는 문제되지 않는 것으로 일단 판단되면, 하이드로겔 입자의 크기가 입자에 조합될 수 있는 물질의 품질에 가장 직접적으로 영향을 미친다. 입자 자체의 크기가 흡장될 수 있는 제제의 최대량을 결정하는데 반해, 입자의 다분산도는 얻어진 인시츄 형성된 응집체 드레싱의 세공 크기에 영향을 미친다. 개별 항생 물질 분자, 항균제 및 진통제와 같이 상대적으로 작은 제제는 작은 겔 나노입자에 흡장되어 이들 작은 겔 입자로부터 형성되는 응집체에 쉽게 포획될 수 있음에 반해, 단일클론 항체, 단백질, 펩티드, 다당류 및 그 밖의 거대분자와 같은 상당히 큰 제제는 이들 나노입자에 흡장되기 어려울 수 있으며 이들을 효과적으로 포획하기 위해 훨씬 더 큰 입자 및/또는 더 넓은 다분산도를 포함하는 응집체 드레싱이 요청된다.
- [0130] 본원의 방법을 사용하여, 전달 속도를 정교하게 조절할 수 있다. 즉, 다른 크기 및 화학 조성의 겔 입자는 특정 제제를 수용할 수 있으며, 그 제제는 다양한 시간에 방출될 수 있다. 게다가, 몇몇 물질은 겔 입자 내에 흡장되고 다른 몇몇 물질은 형태유지 상처 드레싱 응집체의 입자들 사이 보이드에 포획되어 전달 유연성을 더욱 제공할 수 있다.
- [0131] 상술한 방법을 사용하여, 다른 작용제, 보다 일반적으로 양립불가능한 제제를 본 발명의 겔 입자에 수용하여 순차적으로 또는 일시에 방출할 수 있다. 순차적 방출은 양립불가능한 제제가 서로 만나는 것을 방지한다. 일시적 방출은 서로 조합되어 효능을 보이는 약물을 형성하는 둘 이상의 비활성 또는 최소 활성 생활성 제제의 전달을 허용한다. 이러한 방법에 있어서, 나노입자가 혈액 또는 삼출물과 조합하여 결집하여 아래의 상처 패드에 연장된 활성물질 방출을 제공하는 경우 활성종의 형성은 전구체를 포함하는 응집체가 상처 부위에 형성될 때까지 늦

출 수 있다.

[0132] 본 발명의 또 다른 양태에 있어서, 서로 크기가 다르며 다분산도가 좁은 둘 이상의 겔 입자를 사용하여 본 발명의 형태-유지 상처 드레싱 응집체를 형성한다. 물질의 포획 효율 및 이들의 순차적 방출속도는 단일 크기 좁은 다분산도의 입자를 사용하여 형성된 응집체의 것과 실질적으로 다르다. 어떤 특정 이론에 구속되지 않고, 이는 포획되는 물질의 존재하에서 응집 동안 상처 드레싱 응집체를 포함하는 입자간의 보이드가 혼합된 다분산도 입자에 의해 보다 효율적으로 채워질 가능성에 기인할 수 있는 것으로 생각된다. 이어지는 예는 해당 크기의 특정 제제에 대하여 응집체를 포함하는 입자의 크기 및 크기 비율이 응집체의 포획 효율 및 그것의 순차적 방출 속도 형성에 현저한 영향을 미친다는 것을 입증한다. 이 접근을 사용하여, 적절한 입자 크기 및 크기 비율을 사용하여 특정 물질의 방출 속도를 유사 0차 속도에 접근시킬 수 있다.

[0133] 따라서, 본 발명은 인시츄 형성된 상처 드레싱을 위한 상당히 다양한 물질 전달 플랫폼, 구체적으로는 생물학적 활성제 전달 플랫폼, 더 구체적으로는 약학적 제제 전달 플랫폼을 제공한다. 특정 구체예에서, 항생물질, 진통제, 성장인자 또는 혈관 시그널링제와 조합하거나 그렇지 않는 욕창, 혈관 폐양, 2도, 3도 및 4도 화상 및 피부 공여 부위에 대한 상처 드레싱이 습한 상처 및 피부 공여 부위 내에 또는 위에 나노미립자 분말을 도입함으로써 상처 부위에 직접 인시츄 형성될 수 있다. 약학적 제제 또는 제제들의 조합은 연장된 시간 동안 연속적으로, 특정 시간 간격으로 일시에, 둘 이상의 제제가 이들을 함유하는 응집체 드레싱의 형성 후에만 소정의 타겟 부위에서 상승적으로 상호반응할 수 있도록 소정의 지연 시간 후 동시에, 또는 하나의 제제가 다음 제제가 방출되기 전에 타겟 부위에 작용할 수 있거나 둘 이상의 제제가 상승적으로 상호반응할 수 있도록 순차적으로 전달될 수 있다.

[0134] 본 발명의 또 다른 구체예는 조직 골격과 같은 정형외과용으로 유용한 생체물질과 같이, 체액에 분말 나노입자를 도입함으로써 인시츄 형성된 형태-유지 응집체 재료의 사용이다. 본 발명의 형태-유지 및 형태-부합 응집체의 거대다공성 구조는 종래의 미세다공성 벌크 하이드로겔에서 발견되지 않는 특성인 실질적인 내증식을 허용하는 조성물을 제공한다. 게다가, 본 발명의 응집체는 기존의 벌크 하이드로겔보다 현저히 개선된 탄성, 전단 및 벌크 계수와 같은 물리적 특성을 나타낸다. 본 발명의 방법의 가능한 정형외과 용도는 연골 및 뼈 재건, 반월판 재건/대체, 인조 척추디스크, 인조 힘줄 및 인대, 및 뼈 결합충전제가 있으나 이에 한정되는 것은 아니다.

[0135] 본 발명의 응집체 재료의 형태 유지 특성 및 그들의 인시츄 형성되고 물을 보유하는 능력은 다양한 인비보 사용을 제안한다. 예를 들어, 약품처리된 또는 약품처리되지 않은 응집체를 소프트 콘택트렌즈로 성형할 수 있다. 심각한 안질환을 치료하기 위한 연질, 유연성, 생친화성 약물 전달 디바이스는 안질환 약학적 제제가 흡장 또는 포획된 분말 하이드로겔 나노입자가 눈의 뒤에 위치하도록 인시츄 형성될 수 있다. 형태-유지 응집체는 뼈 성장 인자가 입자에 의해서 흡장되거나 형성된 응집체에 포획된 나노미립자 분말을 도입함으로써 치주낭 내에 형성될 수 있다. 응집체는 또한 그 안에 항생물질의 전달에 의한 감염의 제어를 위하여 흡장 또는 포획된 항생물질을 갖는 한편, 뼈 재생은 뼈 성장인자의 제어된 방출을 통해 촉진된다. 또 다른 장점으로, 연성, 생친화성 형태-유지 응집체는 그 고유한 연성 및 친화성으로 인해서 그 부위에 부합성을 제공한다.

[0136] 본 방법으로 제조된 본 발명의 응집체는 생의학제 외의 재료의 호스트용 담체로 사용될 수 있다. 예를 들어, 금속 또는 금속 이온은 겔 입자 내에 흡장되거나, 응집체에 의해서 포획되거나, 이 둘 모두 가능하지만 이에 한정되는 것은 아니다. 금속 및/또는 이온은 상처 치유의 전기적 자극에서와 같이 다른 용도를 가질 수 있는 응집체의 전도도 및 방사선투과도를 변화시킬 수 있다.

[0137] 본 발명의 형태-유지, 형태-부합 응집체에 대한 이러한 용도 및 그 밖의 많은 다른 용도는 본원 개시에 기초한 해당 분야의 당업자에게 자명한 것이다. 이러한 용도들은 본 발명의 범주 내에 있다.

실시예

[0138] 실시예 1

[0139] HEMA를 사용한 하이드로겔 나노입자의 합성

[0140] 교반막대가 구비된 500 mL 메디아병에 4.52 g (34.8 mmol) 하이드록시에틸 메타크릴레이트(HEMA) 모노머, 77.74 mg (0.428 mmol) 에틸렌 글리콜 디메타크릴레이트 (EGDM), 0.2123 g (0.634 mmol) 소듐 도데실 술페이트 (SDS) 및 240 mL milli-Q H₂O를 채웠다. 이 병을 스파징 캡(sparging cap)으로 폐쇄하고 N₂로 1 hr 동안 실온에서 교반하면서 퍼지했다. 그 다음, 0.166 g 과황산칼륨 (K₂S₂O₈)을 21 mL의 Milli-Q H₂O에 용해하고 교반하면서 메디아병에 첨가했다. 이 병을 40 °C 워터 배스로 이동시키고 12 시간 동안 유지하였다. 얻어진 하이드로겔 입자의

현탁액은 탁한 청색이었다. 입자들을 동적 광산란으로 분석하였고 도 1에 나타난 바와 같이 평균 반경은 36.5 nm이었다. 입자들을 접선 유동 여과에 의해 정제하고 수성 현탁액에 저장하였다. 수개월 동안 응고는 발견되지 않았다.

[0141] 실시예 2

[0142] HPMA를 사용한 하이드로겔 나노입자의 합성

[0143] 교반막대가 구비된 150 mL 메디아병에 2.532 g (17.5 mmol)의 하이드록시프로필 메타크릴레이트 (HPMA) 모노머, 52.73 mg (0.266 mmol)의 에틸렌 글리콜 디메타크릴레이트(EGDM) 가교제, 107.6 mg (0.3730 mmol) 소듐 도데실 술페이트 (SDS), 및 118 mL의 질소 탈기된 Milli-Q H₂O를 채웠다. 이 병을 폐쇄하고 교반하여 투명한 용액을 형성하였다. 별도의 바이알에서 83 mg의 K₂S₂O₈을 2 mL의 Milli-Q H₂O에 용해하고 교반하면서 메디아병에 첨가하였다. 투명한 용액이 들어있는 메디아병을 40 °C 워터 배스로 이동시키고 일정한 온도에서 12 시간 동안 유지하였다. 얻어진 하이드로겔 나노입자의 현탁액은 탁한 청색이었다. 입자들을 레이저 광산란법으로 분석하여 평균 입자 크기가 21.3 nm이고 크기 범위는 14 nm 내지 41 nm인 것을 알았다. 현탁액은 약 1 질량% 고체 폴리머를 가졌다. 현재까지, 하이드로겔 나노입자의 현탁액은 실온에서 2년 동안 내용고성 또는 내용집성이었다.

[0144] 실시예 3

[0145] HEMA 및 HPMA를 사용한 하이드로겔 나노입자 코폴리머의 합성

[0146] 실시예 1의 합성방법을 사용하여, HEMA 모노머 및 HPMA 모노머를 사용하여 코폴리머 나노입자를 제조하였다. 표 1은 150 mL 메디아병에 첨가된 모노머의 상대 질량 및 mmol를 나타낸다:

표 1

샘플	질량 HEMA	mmol HEMA	질량 HPMA	mmol HPMA
95:5 pHEMA:HPMA	4.30 g	33.06	0.251 g	1.74
90:10 pHEMA:HPMA	4.07 g	31.32	0.501 g	3.48
85:15 pHEMA:HPMA	3.85 g	29.58	0.752 g	5.22
75:25 pHEMA:HPMA	3.40 g	26.10	1.25 g	8.70
50:50 pHEMA:HPMA	2.26 g	17.40	2.51 g	17.40

[0147] 그 다음 각 메디아병에 52.73 mg (0.266 mmol) EGDM, 107.6 mg (0.3730 mmol) 소듐 도데실술페이트(SDS), 및 118 mL의 질소 탈기된 Milli-Q H₂O를 채웠다. 이 병의 뚜껑을 덮고 실온에서 30분 동안 교반하였다. 5개 별도의 바이알에서 83 mg의 K₂S₂O₈를 2 mL의 Milli-Q H₂O에 각각 용해하고 교반하면서 각 메디아병에 첨가하였다. 투명한 용액이 있는 메디아병을 40 °C 워터 배스로 이동시키고 일정한 온도에서 12 시간 동안 유지하였다. 얻어진 하이드로겔 나노입자의 현탁액은 탁한 청색이었다.

[0149] 실시예 4

[0150] GMA를 사용한 하이드로겔 나노입자의 합성

[0151] 교반막대가 구비된 2000 mL 메디아병을 44.5 g (277 mmol)의 글리세롤 메타크릴레이트 (GMA) 모노머, 92 mg (0.464 mmol)의 에틸렌 글리콜 디메타크릴레이트(EGDM) 가교제, 2.04 g (0.3730 mmol) 소듐 도데실술페이트 (SDS), 및 118 mL의 질소 탈기된 Milli-Q H₂O으로 채웠다. 이 병을 폐쇄하고 교반하여 투명한 용액을 형성했다. 별도의 바이알에서 83 mg의 K₂S₂O₈을 2 mL의 Milli-Q H₂O에 용해하고 교반하면서 메디아병에 첨가하였다. 투명한 용액이 든 메디아병을 40 °C 워터 배스로 이동시키고 일정한 온도에서 12 시간동안 유지하였다. 얻어진 하이드로겔 나노입자의 현탁액은 탁한 청색이었다. 입자를 레이저 광산란법으로 분석하였고 평균 입자 크기는 21.3 nm이고 크기 범위는 14 nm 내지 41 nm인 것을 알았다. 현탁액은 약 1 질량% 고체 폴리머를 가졌다. 현재까지, 하

이드로겔 나노입자의 현탁액은 실온에서 2년 동안 내용고성 또는 내용집성이었다.

[0152] 실시예 5

[0153] HEMA 및 GMA를 사용한 하이드로겔 나노입자 코폴리머의 합성

[0154] 상기 합성방법을 사용하여, HEMA 및 글리세롤 메타크릴레이트 모노머를 사용하여 나노입자를 제조하였다. 표 2는 2000 mL 미디어병에 첨가된 모노머의 상대 질량 및 mmol을 나타낸다.

표 2

샘플	질량 HEMA	mmol HEMA	질량 GMA	mmol GMA
90:10 pHEMA:GMA	40.0 g	307.36	4.47 g	27.78
75:25 pHEMA:GMA	33.35	256.30	11.11 g	69.46

[0155] 그 다음 각 미디어병에 80 mg (.404 mmol)의 EGDM 가교제, 20.4 g (7.09 mmol) 소듐 도데실설페이트 (SDS), 및 2000 mL의 질소-탈기된 Milli-Q H₂O로 채웠다. 이 병을 폐쇄하고 교반하여 투명한 용액을 형성하였다. 2개 별도의 바이알에서 1.44 g (6.31 mmol)의 (NH₄)₂S₂O₈을 20 mL의 Milli-Q H₂O에 용해하고 교반하면서 2000 mL 미디어병에 첨가하였다. 투명한 용액이 든 미디어병을 50 °C 워터 베스로 이동시키고 일정한 온도에서 12 시간 동안 유지하였다. 얻어진 하이드로겔 나노입자의 현탁액은 탁한 청색이었다. 레이저 광산란법으로 입자를 분석하였고 표 4는 평균 입자 크기 및 크기 범위를 나타낸다.

[0157] 실시예 6

[0158] 나노입자 현탁액의 동결건조

[0159] 실시예 1-5의 나노입자 현탁액을 -80 °C에서 동결하였다. 고체 현탁액을 진공하에서 실온에서 VIRTIS 동결건조 시스템에서 건조하여 백색 분말을 제조하였다. 분말을 분쇄하고 선별하여 균일한 크기의 입자를 제조하였다. 분쇄된 분말의 밀도는 약 200 mg/mL이고 선별된 입자의 밀도는 약 120 mg/mL이었다. 입자들은 실온에서 6개월 동안 외관 및 벌크 밀도에 변화없이 안정한 분말로서 잔류하였다.

[0160] 실시예 7

[0161] 건조 나노입자 분말의 재분산

[0162] 실시예 6의 동결건조된 분말을 여러 용매에 노출시켜서 분쇄 또는 선별된 분말들이 현탁액으로서 재분산될 수 있는지 여부를 결정하였다. 하기 용매는 입자들을 재분산시키는 능력을 나타낸다:

[0163] 물, 에탄올, 메탄올, 이소프로판올 및 부탄올. 헥산 또는 에틸 아세테이트와 같은 비극성 용매는 분말을 분산시키지 않으며 동결건조된 분말과 조합했을 때 습한 분말의 불용성 덩어리를 형성하였다.

[0164] 실시예 8

[0165] PBS에서 폴리-HEMA 나노입자 분말의 응집

[0166] 실시예 6으로부터의 폴리-2-하이드록시에틸 메타크릴레이트 동결건조된 분말을 생리적 pH 및 이온 강도에서 인산완충식염수 용액에 첨가하였다. 수초 내에 분말이 결집하여 완전하고 강고한 응집체막을 형성하였다. 도 1은 나노입자 분말, 인산완충 식염수에 적용된 분말 및 형성후 얻어진 응집체의 사진을 나타낸다.

[0167] 실시예 9

[0168] PBS에서 코폴리머 나노입자 분말의 수화 및 응집 후 물의 손실 속도

[0169] 화학 조성이 다른 여러 나노입자 분말들을 인산완충식염수에 노출시켰다. 도 2는 다양한 비율의 HEMA 모노머, 글리세롤 메타크릴레이트 및 하이드록시프로필 메타크릴레이트로 구성된 이들 코폴리머 응집체에 대한 물의 손실에 대한 플롯의 결과를 나타낸다.

[0170] 도 2에서, 플롯은 pH = 7.4에서 인산완충식염수에서 500 mg의 분말을 사용하여 형성된 하이드로겔 나노입자 응집체에 대한 평균 중량을 나타낸다. 응집체들을 칭량하고 복귀시키고 37 °C에서 환경 챔버 내에서 건조시켰다. 플롯은 GMA를 함유하는 응집체 재료가 HEMA 또는 HPMA보다 높은 친수 특성 때문에 초기 물흡착이 가장 높다는 것을 나타낸다. 그러나, 시간에 따른 물 손실은 이들 응집체에 대하여 보다 빠르다. pHEMA:HPMA의 코폴리머는 초기 용액 흡착은 낮지만 빠르게 물 질량을 손실하지는 않는다.

[0171] 실시예 10

[0172] 나노입자 분말 및 PBS로부터 형성된 다양한 응집체막에 대한 유동학 데이터

[0173] 하기 표 3은 다른 종류의 나노입자 응집체에 대한 상대 탄성을 나타낸다. 해당 연구를 위해서, 응집체에 1 mm/초의 속도로 작용하는 Duofield 장력계를 사용하여 분말 및 PBS로부터 수화되면서 형성된 후의 나노입자 응집체에 장력을 가하였다. 응집체를 길이 1 cm이고 1 mm x 2 mm 치수의 넥(neck)을 갖는 도그본(dogbone) 형태로 절단하였다. 응집체를 파열될 때 까지 연신하고 3회의 반복 시도에 대하여 파열시 최대 장력을 측정하여 기록하였다.

표 3

샘플	연신 (mm) (StDev)	파열시 장력 (g) (StDev)
pHEMA	54 mm (3.54)	0.58 g (1.21)
90:10 pHEMA:GMA	98 mm (4.32)	0.12 g (1.13)
pHPMA	6 mm (2.17)	5.9 g (1.98)
90:10 pHPMA:GMA	69 mm (7.83)	0.19 g (3.34)
95:5 pHEMA:HPMA	46 mm (8.21)	0.71 g (1.31)
90:10 pHEMA:HPMA	41 mm (3.59)	1.3 g (2.91)
85:15 pHEMA:HPMA	38 mm (3.42)	2.7 g (1.83)
75:25 pHEMA:HPMA	22 mm (4.31)	3.8 g (1.95)
50:50 pHEMA:HPMA	11 mm (3.11)	5.1 g (0.61)

[0174]

[0175] 상기 데이터의 일반적인 추세는 GMA를 함유하는 재료는 결집하여 응집체를 형성하며, 이는 탄성은 높지만 연신시 파열 강도가 매우 낮다는 것을 나타낸다. 높은 비율의 GMA(15% 이상)는 매우 탄성적이지만 구조적 완전성을 갖지 않는 응집체가 되게 하였으며; 재료들은 액추에이터의 한계를 넘어서 연신되었지만, 급격한 압력 변화는 재료를 균열 및 파열시켰다. HEMA에 코모노머 HPMA의 첨가는 보다 강고하고 탄성이 적은 재료가 되게 하였으며, 이는 pHEMA의 탄성 일부를 유지하였지만 보다 소수성인 HPMA 코모노머가 증가함에 따라 파열 강도가 증가하였다. 이 탄성의 감소는 응집체 형성시 분말에 의한 PBS의 적은 흡수량 및 흡착량 때문이다.

[0176] 실시예 11

[0177] 약품처리된 생체물질을 제조하기 위한 생활성 화합물과 나노입자 분말의 건조 배합

[0178] 폴리-HEMA 나노입자 분말과 HEMA/GMA 코폴리머 나노입자 분말을 리도카인 또는 에리스로마이신 분말과 함께 건조 배합하였고, PBS로 노출시 응집체들은 응집체를 포함하는 입자들 사이에 활성물질을 포획하였다. 그 후 활성물질은 입자 크기, 응집체를 포함하는 폴리머 또는 코폴리머 나노입자의 친수성/소수성 특징 및 사용된 생활성 화합물의 물성에 따라서 제어된 속도로 방출된다. 도 3 및 4에 나타난 바와 같이, 방출 속도는 연장된 시간에 걸쳐서 특정 활성물질의 수준을 제공하도록 맞출 수 있다. 도 3은 3개의 다른 응집체로부터 리도카인의 방출을 나타내고 도 4는 에리스로마이신의 방출을 나타낸다.

[0179] 도 3 및 4는 조성이 동일한 응집체들에 대하여, 포획되고 이어서 방출되는 분자는 다른 방출 프로파일을 가질 수 있다는 것을 나타낸다. 이는 응집체를 포함하는 나노입자 사이에 포획된 분자의 물성 및 응집체의 친수성/소수성 특징 때문이다. 예를 들면, 상대적으로 소수성인 리도카인 분자는 코폴리머 나노입자 분말 중의 친수성 글리세롤 메타크릴레이트 코모노머의 양이 증가함에 따라 느린 속도로 방출되고, 에리스로마이신의 속도는 보다 친수성인 활성물질이므로 증가한다.

[0180] 실시예 12

[0181] PHEMA/PHPMA 나노입자 응집체에 1,10 페난트롤린의 조합

[0182] 1,10 페난트롤린, 메탈로프로테아제에서 금속에 결합하여 효소반응속도를 방해하는 소수성 프로테아제를 HEMA와 HPMA 나노입자 분말의 혼합물로 구성된 나노입자 응집체에 조합했다. 메탈로프로테아제의 유효 농도는 0.1 mmol/L이고, 최대 흡광도가 510nm인 UV-Vis 흡수 스펙트럼을 갖는다(McCarty, R. E. Analytical Biochem., 205, 371 -372, 1992). 1 mg의 1,10 페난트롤린과 100 mg의 하이드로겔 나노입자 분말을 분쇄하고 이것을 100 mL의 인산완충식염수에 첨가하여 개별 응집체를 형성함으로써 제어 방출 연구를 행하였다. 응집체를 100 mL의 PBS로 이동시키고 37 °C 워터 베스에 놓았다. PBS로 용출하는 1,10 페난트롤린의 양을 다른 시간 간격으로 분광 광도법으로 측정했다. 표 4에 나타난 바와 같이 하기 다른 평균 직경을 갖는 폴리-HEMA 나노입자 및 pHPPMA 나노입자를 각각 제조하였다.

표 4

샘플	직경
pHEMA (A)	100 nm
pHEMA (B)	42 nm
pHPMA (A)	96 nm
pHPMA (B)	38 nm

[0183]

[0184] 입자들을 85:15 pHEMA: pHPMA 중량 대 중량의 비율로 조합하고 혼합된 분말을 1:10 페난트롤린으로 분쇄하여 100 mg 분말 당 1밀리그램의 1:10 페난트롤린을 함유하는 복합체를 형성하였다.

[0185] 도 5는 나노입자들의 혼합물로 구성된 응집체 생체물질로부터 1,10 페난트롤린의 인비트로 방출을 나타낸다. 플롯은 다른 크기 및 화학 조성의 나노입자를 사용하여 나노입자 응집체로부터 1,10 페난트롤린의 방출을 조절하여 1일 내지 13일의 시간에 제어된 용량을 제공할 수 있다는 것을 보여준다.

[0186] 실시예 13

[0187] 인비보 박테리아 사멸 연구

[0188] 이 연구는 화상에서 흔히 발견되는 감염성 박테리아의 배양액에서 나노입자 응집체로부터 제어 방출된 독시사이클린 및 리팜핀의 유효성을 측정하기 위해 디자인되었다. 초기 연구는 제어된 약물 방출이 14일 동안 유효한 박테리아의 사멸을 행하는데 충분한지를 결정하도록 디자인되었다. 연속된 감염을 모의하기 위해서, 3개의 박테리아 균주, 스타필로코커스 아우레우스, 엔테로코커스 및 슈도모나스를 각각 별도의 한천 플레이트로 플레이팅하였다. 항생물질과 나노입자 분말을 건조 배합한 다음 분말을 5 mL의 인산완충식염수로 첨가함으로써 3 mg의 독시사이클린 및 1.5 mg의 리팜핀을 함유하는 150 mg의 나노입자 응집체를 제조하였다. 5분 동안 완전한 응집체를 형성하도록 했다. 응집체를 주의하여 접시 상의 박테리아 콜로니에 이동시키고 하기 나타난 바와 같이 억제환(Inhibition zone)을 촬영하였다. 24시간 마다 신선한 박테리아의 콜로니를 인큐베이션하고 동일한 응집체를 새로운 플레이트로 이동시켜서 항생물질이 있는 봉대의 억제를 시간에 따라 측정하였다. 제어 방출된 항생물질이 있는 나노입자 응집체를 시판의 비제어 방출된 은합침 항생물질 봉대와 비교하였다.

[0189] 프로젝트에서 시험된 박테리아:

[0190] 스타필로코커스 아우레우스 ATCC 25923 (SA라고 함)

[0191] 슈도모나스 에어루지노사 ATCC 27853 (Ps라고 함)

[0192] 엔테로코커스 패칼리스 ATCC 51299 (EF라고 함)

[0193] 사용된 재료:

[0194] 디스크 확산 감수성 시험 용도의 BBL 신속 접종 시스템

[0195] Mueller Hinton 한천

[0196] 프로토콜: 접종된 디스크의 표면 상에 아쿠아셀(Aquacel) Ag 시판 봉대 또는 두 활성물질을 함유하는 응집체의 20 mm 구멍을 뚫. 각 개별 드레싱을 연구기간 동안 24시간 마다 새롭게 접종된 디스크로 이동시키고 억제환을 관찰. 이 연구에서, 디스크 주변의 억제환이 6시간 동안 인큐베이션된 콜로니가 있는 새로운 플레이트에 대하여 24시간 내에 형성됨에 따라 박테리아 억제를 측정하였다. 각각에 대한 총 억제는 아쿠아셀 재료 또는 응집체 드

레싱 중 어느 하나의 20 mm 디스크를 포함하였다. 별도의 박테리아들의 균주가 접종된 Mueller Hinton 한천 상에서 샘플을 시험하였다(박테리아를 적절한 ml 당 1.5×10^8 콜로니 형성 유닛으로(CFU/mL) 희석하는데 사용되는 BBL 신속 방법). 각 박테리아에 대한 억제제의 플롯을 도 8에 나타낸다.

[0197] 상기 연구로부터, 응집체 드레싱 재료는 18-21일에 걸쳐서 스탕필로코커스 아우레우스, 슈도모나스 에어루지노사 및 엔테로코커스 패칼리스의 억제를 제공한다. 1% 은함침 하이드로겔 거즈의 시판의 붕대는 동일한 박테리아 균주에 대하여 10-12일 동안 억제를 제공하였다.

[0198] **실시예 14**

[0199] **상처 치유 연구**

[0200] 도 9의 이미지는 치유 동안 다른 시점에서 부분층(2cm 깊이)인 직경이 다른 (각각 2cm, 4cm 및 6cm) 상처에 적용된 약품처리되지 않은 나노입자 분말(85% 폴리-HEMA 나노입자와 15% 폴리-HPMA 나노입자의 혼합물)을 나타낸다. 분말을 직접 상처에 적용하고 삼출물을 이용하여 응집체 드레싱을 형성한다.

[0201] 이 연구에서, 나노입자 분말을 삼출하는 상처 표면에 적용하고 환부로 압박하였다. 2차 드레싱은 적용하지 않았다. 시판의 하이드로겔 드레싱의 치료 기준은 상처의 표면에 적용하고 2차 드레싱 및 일일 교환을 필요로 하였다. 이 나노입자 응집체 드레싱은 상처 치유 동안 드레싱의 교환을 필요로 하지 않고 여분의 또는 증가된 TNF- α 수준에서 발적과 같은 염증의 증거를 나타내지 않았다.

[0202] 드레싱을 또한 돼지 동물 모델에서 피부 이식편 공여 부위에 적용하였다. 도 10은 아쿠아셀과 비교하여 돼지 피부 이식편 공여 부위 상에 응집체 드레싱을 형성한 후 7일 동안의 치유 결과를 나타낸다.

[0203] 도 10은 응집체 재료가 시판의 붕대와 동등하거나 더 나은 치유력을 지닌 피부 이식편 공여 부위에 대한 효과적인 붕대로서 사용될 수 있다는 것을 나타낸다.

[0204] **실시예 15**

[0205] **성장인자와 나노입자 분말의 조합 및 상처 치유 모델에 성장인자 방출 붕대의 적용**

[0206] 85:15 pHEMA:pHPMA 나노입자로 구성된 하이드로겔 나노입자 분말을 성장인자, 혈관내피 성장인자(VEGF) 및 혈소판 유도 성장인자(PDGF)와 조합하고 상처에 적용하였다. 하기와 같이 분말을 제조하였다:

[0207] A. 물 내의 85:15 pHEMA:pHPMA 나노입자의 105 mL의 현탁액을 5 마이크로그램의 VEGF 단백질과 조합하였다. 현탁액을 완전히 혼합하여 균질성을 확보하고 수득한 2g의 분말을 동결건조하였고, 이를 5개, 400밀리그램 분획으로 나누었다. 각 분획은 1마이크로그램의 VEGF를 함유하였다.

[0208] B. 물 내의 85:15 pHEMA:pHPMA 나노입자의 105 mL의 현탁액을 20 마이크로그램의 PDGF 단백질과 조합하였다. 현탁액을 완전히 혼합하여 균질성을 확보하고 수득한 2g의 분말을 동결건조하였고, 이를 5개, 400밀리그램 분획으로 나누었다. 각 분획은 4 마이크로그램의 PDGF를 함유하였다.

[0209] C. 물 내의 85:15 pHEMA:pHPMA 나노입자의 105 mL의 현탁액을 5 마이크로그램의 VEGF 단백질 및 20 마이크로그램의 PDGF 단백질과 조합하였다. 현탁액을 완전히 혼합하여 균질성을 확보하고 수득한 2g의 분말을 동결건조하였고, 이를 5개, 400밀리그램 분획으로 나누었다. 각 분획은 1마이크로그램의 VEGF 및 4 마이크로그램의 PDGF를 함유하였다.

[0210] 돼지에 가로 1인치 세로 1인치의 전층 상처를 총 16개 상처를 위해 4개 상처 \times 4개 상처 격자로 형성하였다. 각 상처를 4개 종류 붕대 중 하나로 덮었다:

[0211] -붕대의 400 밀리그램 당 1 마이크로그램의 VEGF를 함유하는 나노입자 분말

[0212] -붕대의 400 밀리그램 당 4 마이크로그램의 PDGF를 함유하는 나노입자 분말

[0213] -붕대의 400 밀리그램 당 1 마이크로그램의 VEGF 및 4 마이크로그램의 PDGF를 함유하는 나노입자 분말

[0214] -성장인자가 없는 대조 나노입자 분말

[0215] 상처를 2차 붕대로 덮지 않았다. 각 상처 부위로부터 2일, 7일, 14일 및 21일에 생검을 취하고 샘플을 조직구조에 대하여 연구하였다.

[0216] 대조군 및 PDGF-처리된 상처의 조직구조를 도 11에 나타낸다. 나타난 조직구조 이미지에서, 우측의 생검은 활성

성장인자를 함유하지 않는 대조 봉대로 처리한 상처로부터 유래하였다. 좌측의 생검은 PDGF-수용된 나노입자 응집체 봉대로 처리된 상처로부터 유래하였다.

- [0217] 양측 생검은 7일째에 행하였다. 대조군에서, 상처층은 7일에 매우 깊고 매우 적은 과립형성을 나타낸다. 게다가, PDGF 수용된 상처에서 매우 큰 섬유아세포 보충이 있었다. 상처 구역을 각 조직구조 이미지의 박스에 나타내는 한편 각 이미지의 우측은 생검에서 상처 가장자리에서 제거된 건강한 조직을 나타낸다. 14일 및 21일에 동일한 결과가 현저한 과립형성 증가와 함께 발견되었다.
- [0218] 대조군 및 VEGF-처리된 상처의 조직구조를 도 12에 나타낸다. 나타난 조직구조 이미지에서, 우측의 생검은 활성 성장인자를 함유하지 않는 대조군 봉대로 처리한 상처로부터 유래한 것이다. 좌측의 생검은 VEGF-수용된 나노입자 응집체 봉대로 처리된 상처로부터 유래한 것이다. 봉대는 드레싱의 그래프 당 1마이크로그래프의 VEGF를 함유하였다. 양 생검은 7일째이다.
- [0219] 대조군에서 상처는 7일에 매우 깊고 매우 적은 과립형성을 나타낸다. 반대로, VEGF 처리된 상처는 상처 베드 내에 현저한 맥관구조 증가를 나타낸다. 상처 구역을 각 조직구조 이미지의 박스에 나타내는 한편 각 이미지의 우측은 생검에서 상처 가장자리에서 제거된 건강한 조직을 나타낸다.
- [0220] 대조군 및 조합된 VEGF과 PDGF-처리된 상처의 조직구조를 도 13에 나타낸다. 나타난 조직구조 이미지에서, 우측의 생검은 활성 성장인자를 함유하지 않는 대조군 봉대로 처리한 상처로부터 유래하였다. 좌측의 생검은 조합된 PDGF과 VEGF-수용된 나노입자 응집체 봉대로 처리한 상처로부터 유래하였다. 양 생검은 7일째이다.
- [0221] 대조군에서 상처는 7일에 매우 깊고 매우 적은 과립형성을 나타낸다. 게다가, 상처 베드 내에 현저한 맥관구조 증가 및 상처 가장자리에 증가된 레트(rhett) 형성이 있다. 상처 구역을 각 조직구조 이미지의 박스에 나타내는 한편 각 이미지의 우측은 생검에서 상처 가장자리에서 제거된 건강한 조직을 나타낸다. 상기 실험으로부터 나노입자 분말에 성장인자 또는 그 조합의 도입은 상처 치유에 상당한 효과를 미칠 수 있다는 것이 명백하다.
- [0222] **실시예 16**
- [0223] **삼출하지 않는 피부 표면 상에 나노입자 응집체 드레싱의 인시츄 제조**
- [0224] 하기와 같이 나노입자 분말, 에탄올 및 폴리에틸렌 글리콜-400을 포함하는 유동가능한 겔 형성체를 제조하였다:
- [0225] 조합된 현탁액이 85% pHEMA 및 15% pHPMA 존재하도록 실시예 1에 따라 제조된 양의 pHEMA 나노입자 현탁액을 실시예 2에 따라 제조된 양의 pHPMA 나노입자 현탁액과 혼합한다. 조합된 현탁액을 동결건조하고 얻어진 분말을 150 미크론 시브를 통해 털어내고 보관하였다.
- [0226] 1.15 g의 선별된 나노입자 분말을 100 ml 비이커에 넣고 1 g의 PEG400, 3 g의 에탄올과 0.10 g의 탈이온수의 혼합물을 상기 분말을 함유하는 비이커에 붓는다. 분말을 액체와 완전히 혼합하고 초기에 페이스트를 형성한다. 페이스트는 30초 이내에 점성 겔로 변화한다. 겔을 가열 밀봉가능한 분배관에 넣어 보관한다.
- [0227] 무손상 피부에 적용시, 모든 불규칙한 표면에 부합하고 그 아래의 피부에 직접적으로 부착되는 가소된 드레싱 응집체를 남기고 알콜이 증발한다.
- [0228] 본 발명을 상기 구체예와 관련하여 기술하였으나, 상기 내용 및 실시예는 예시로 의도되고 본 발명의 범위를 제한하는 것은 아니라는 것이 이해된다. 한 양태에서, 본 발명의 범위 내의 장점 및 변형은 본 발명이 관련된 분야의 당업자에게 명백할 것이다.

도면의 간단한 설명

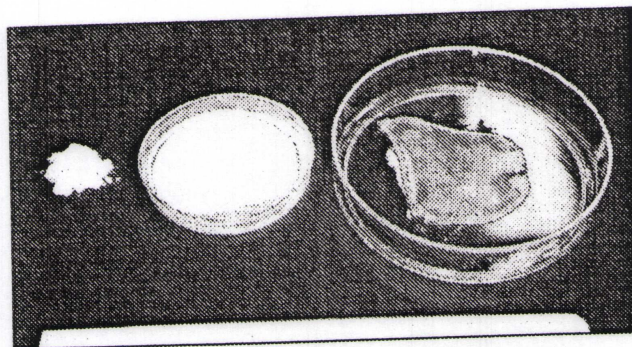
- [0019] 도 1은 하이드로겔 나노입자 분말, 인산완충식염수에 적용된 분말 및 분말을 수화시킨 후 얻어진 응집체막을 나타내는 사진이다.
- [0020] 도 2는 일정한 온도 및 습도에서 인산완충식염수에 적용된 500mg의 나노입자 분말로 형성된 응집체의 상대 질량 및 시간에 따른 이들 응집체의 질량 변화를 나타내는 플롯이다. 응집체는 다른 화학 조성을 가졌다.
- [0021] 도 3은 pHEMA 및 HEMA와 GMA의 코폴리머로 구성된 나노입자 응집체 화상 드레싱으로부터 리도카인의 방출을 나타내는 플롯이다.
- [0022] 도 4는 pHEMA 및 HEMA와 GMA의 코폴리머로 구성된 나노입자 응집체 화상 드레싱으로부터 에리스로마이신의 방출

을 나타내는 플롯이다.

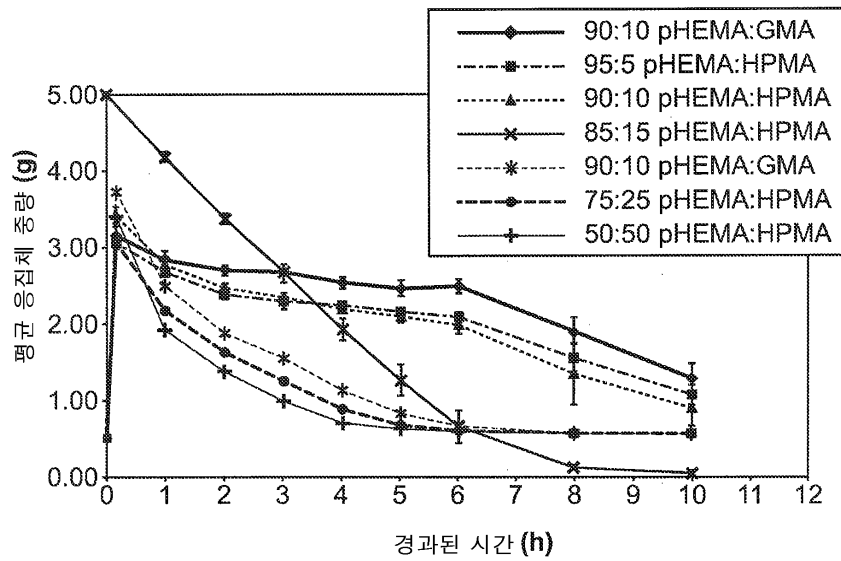
- [0023] 도 5는 직경이 다른 pHEMA와 pHMPA 입자의 혼합물로 구성된 나노입자 분말로부터 1,10-페난트롤린의 방출을 나타내는 플롯이다.
- [0024] 도 6은 독시사이클린 및 리팜핀이 수용된 나노입자 응집체로부터 페트리 디쉬 상에서 스탕필로코커스 아우레우스(*staph aureus*)의 억제력을 나타낸다.
- [0025] 도 7은 어떤 항생물질도 없는 대조 나노입자 응집체로부터 페트리 디쉬 상에서 스탕필로코커스 아우레우스(*staph aureus*)의 억제력을 나타낸다.
- [0026] 도 8은 시중의 은항생물질 함침된 붕대와 비교하여 독시사이클린 및 리팜핀을 함유하는 나노입자 응집체를 사용한 시간에 따른 박테리아 균주 슈도모나스 에어루지노사(*Pseudomonas aeruginosa*), 스탕필로코커스 아우레우스(*Staphylococcus aureus*), 및 엔테로코커스 패칼리스(*Enterococcus faecalis*)의 억제력의 플롯을 나타낸다.
- [0027] 도 9는 돼지 모델에서 전충 상처에 적용된 나노입자 분말을 나타낸다.
- [0028] 도 10은 시간에 따라 치유되는 돼지 모델에서 피부 이식편 공여 부위에 적용된 나노입자 분말 및 시중의 하이드로겔 드레싱을 나타낸다.
- [0029] 도 11은 혈소판 유도된 성장인자를 함유하는 나노입자 응집체 및 성장인자를 함유하지 않은 대조 응집체로 치료된 상처에 대한 조직구조를 나타낸다.
- [0030] 도 12는 혈관내피 성장인자를 함유하는 나노입자 응집체 및 성장인자를 함유하지 않은 대조 응집체로 치료된 상처에 대한 조직구조를 나타낸다.
- [0031] 도 13은 혈소판 유도된 성장인자와 혈관내피 성장인자의 조합을 함유하는 나노입자 응집체 및 성장인자를 함유하지 않는 대조 응집체로 치료된 상처에 대한 조직구조를 나타낸다.
- [0032] (표의 간단한 설명)
- [0033] 표 1은 코폴리머로 구성된 하이드로겔 나노입자를 형성하는데 사용되는 HEMA와 HPMA 모노머의 질량비 및 mmol비를 나타낸다.
- [0034] 표 2는 코폴리머로 구성된 하이드로겔 나노입자를 형성하는데 사용되는 HEMA와 GMA 모노머의 비를 나타낸다.
- [0035] 표 3은 화학 조성이 다른 나노입자들로 형성된 응집체에 대한 상대 신장 및 파열시 장력을 나타낸다.
- [0036] 표 4는 제어된 1,1-페난트롤린의 방출을 위한 화학 조성이 다른 나노입자의 혼합물의 응집체 형성에 사용되는 나노입자의 크기를 나타낸다.

도면

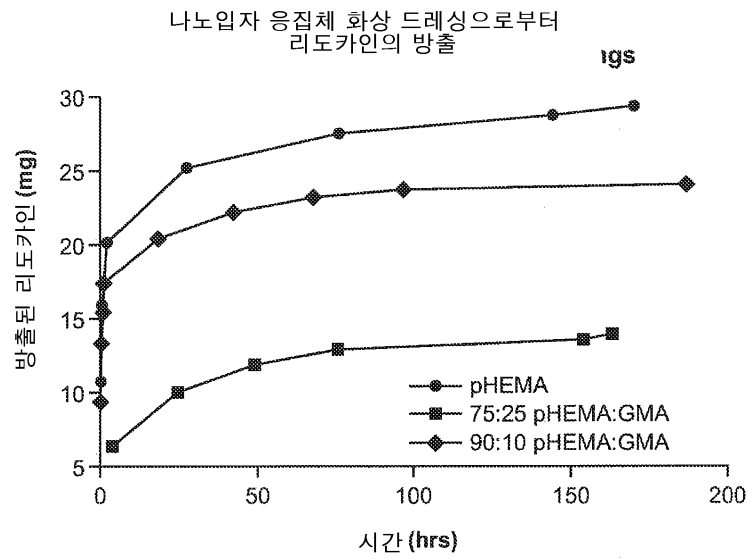
도면1



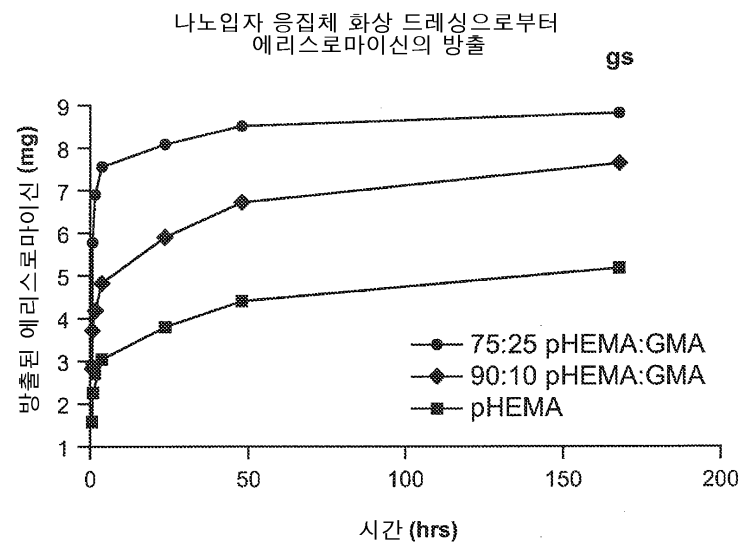
도면2



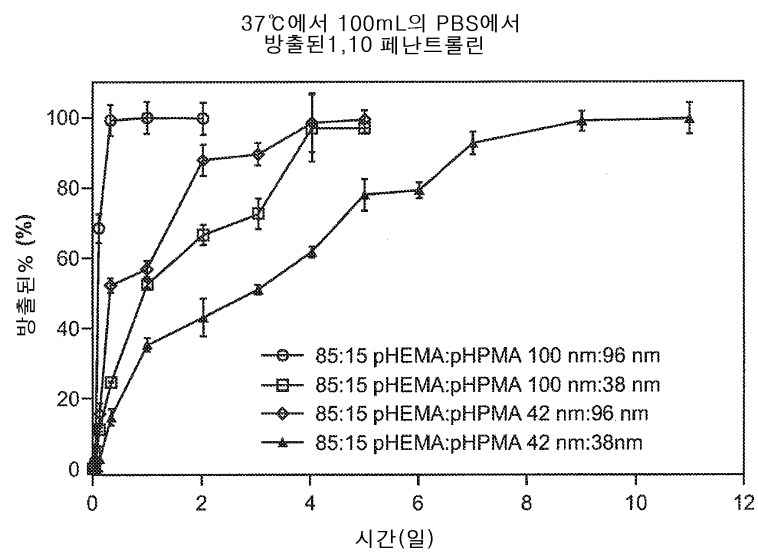
도면3



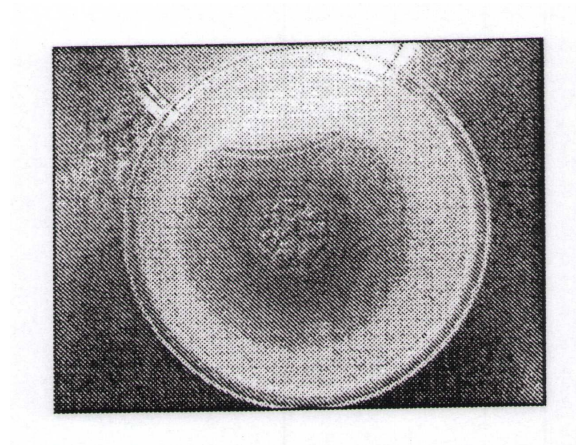
도면4



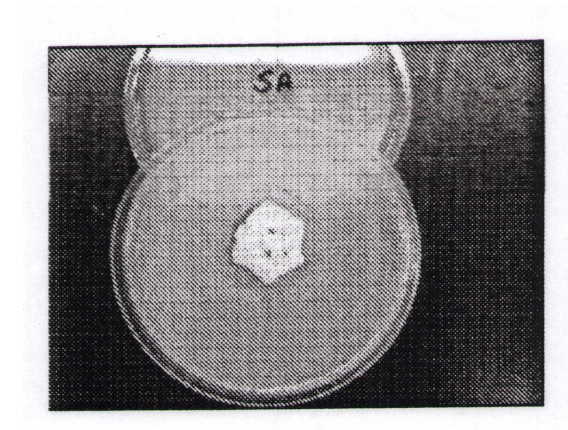
도면5



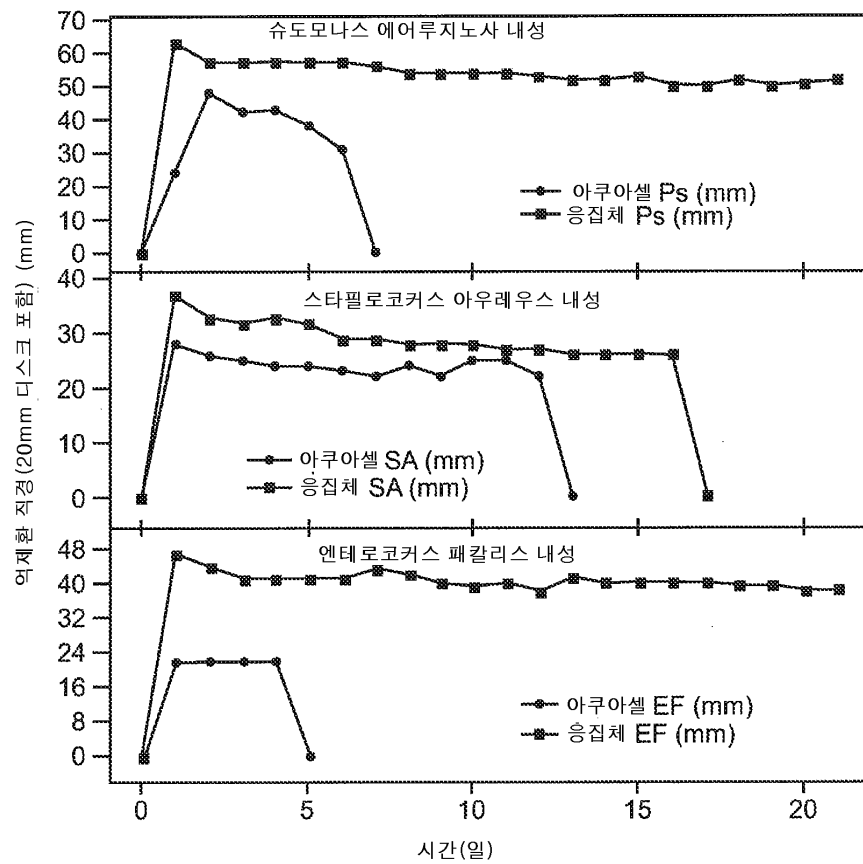
도면6



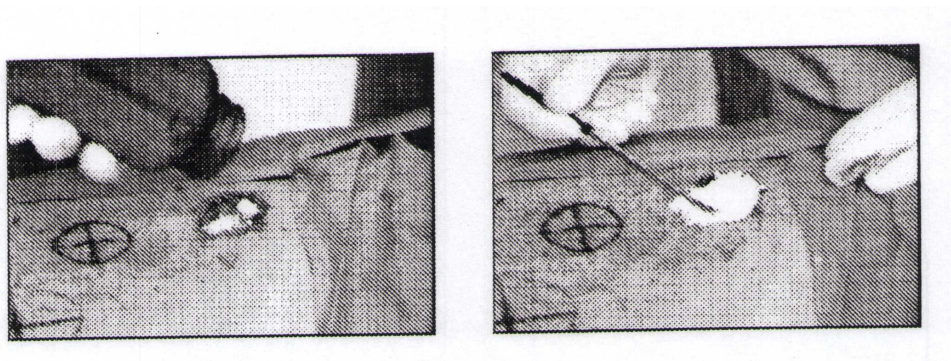
도면7



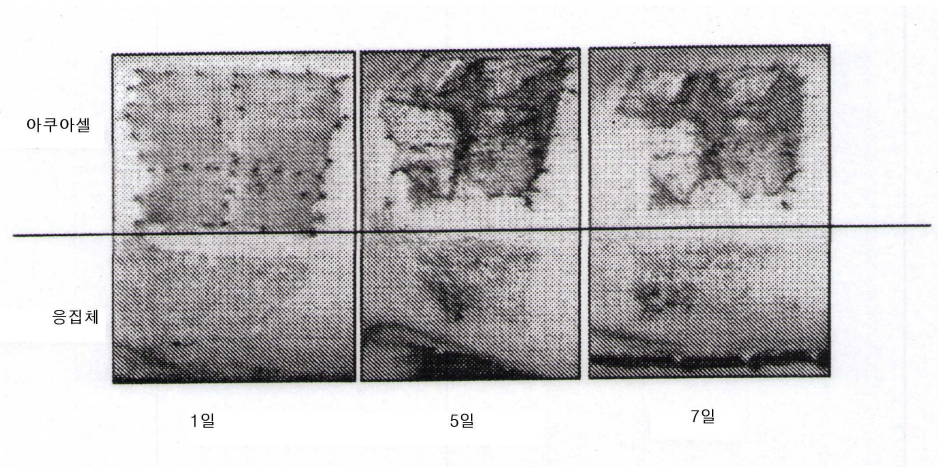
도면8



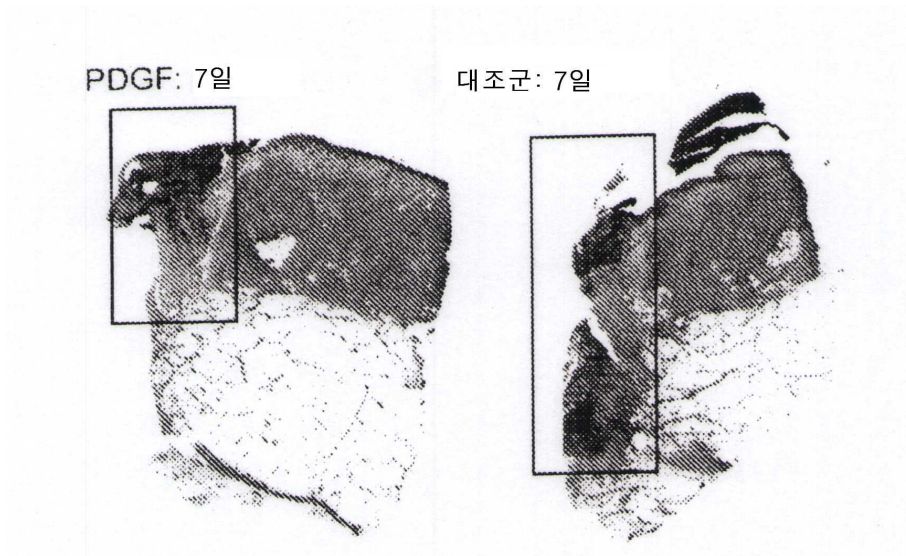
도면9



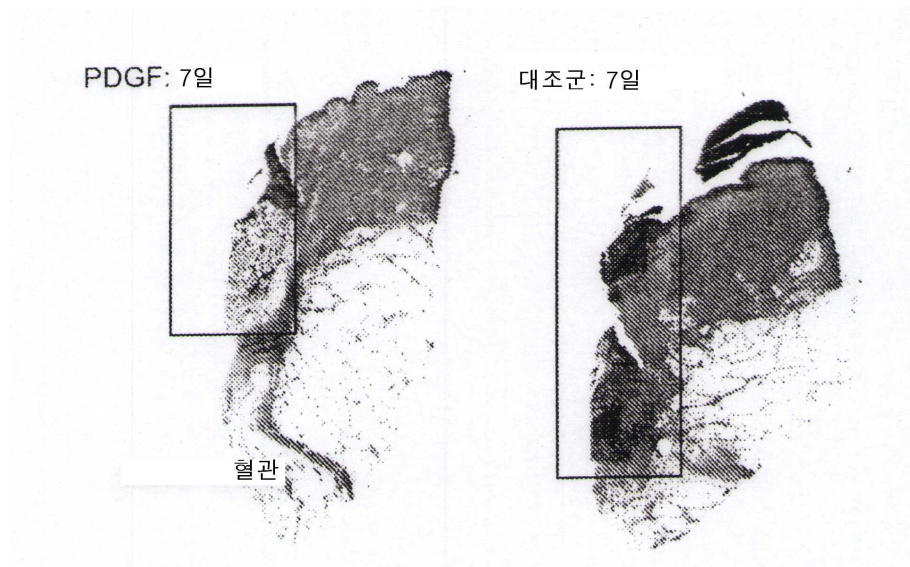
도면10



도면11



도면12



도면13

