



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2024-0067046
(43) 공개일자 2024년05월16일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61B 5/00 (2021.01) G01N 21/78 (2006.01)
(52) CPC특허분류
A61B 5/441 (2013.01)
A61B 5/412 (2013.01)
(21) 출원번호 10-2023-0153931
(22) 출원일자 2023년11월08일
심사청구일자 2023년11월08일
(30) 우선권주장
1020220148197 2022년11월08일 대한민국(KR)

(71) 출원인
울산과학기술원
울산광역시 울주군 언양읍 유니스트길 50
한양대학교 산학협력단
서울특별시 성동구 왕십리로 222(행당동, 한양대
학교내)
(72) 발명자
주진명
울산광역시 울주군 언양읍 유니스트길 50
구용희
울산광역시 울주군 언양읍 유니스트길 50
(뒷면에 계속)
(74) 대리인
리엔목특허법인

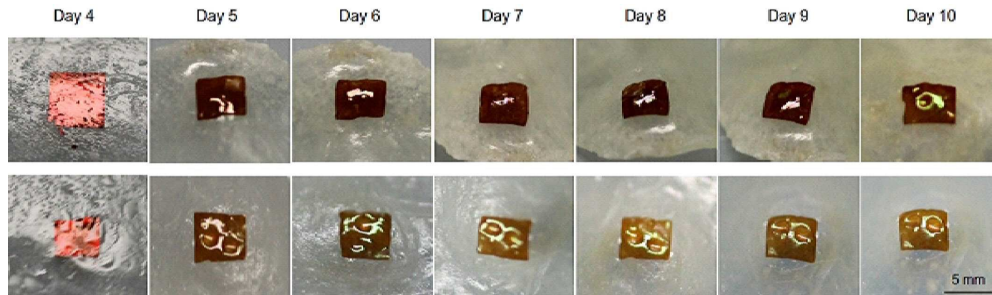
전체 청구항 수 : 총 16 항

(54) 발명의 명칭 산성도 감응성 하이드로겔 패치 및 이의 제조방법

(57) 요약

일 양상에 따른 제조방법으로 제조된 하이드로겔 패치에 의하면, 피부 상처 재생 중 감염 또는 염증, 즉 피부 조직 환경 변화를 조기에 감지 가능하고 이에 따라 조기 대응이 가능하다.

대표도 - 도14



(52) CPC특허분류

A61B 5/445 (2013.01)

A61B 5/6833 (2013.01)

G01N 21/78 (2013.01)

A61B 2562/12 (2013.01)

(72) 발명자

김민주

울산광역시 울주군 언양읍 유니스트길 50

신홍수

서울특별시 서초구 서초대로23길 74, 101동 701호
(방배동, 방배씨티아파트)

박희호

서울특별시 성동구 살곶이길 176, 101동 101호(사
근동, 사근동 벽산아파트)

이 발명을 지원한 국가연구개발사업

과제고유번호 1711155275

과제번호 2020R1C1C1006081

부처명 과학기술정보통신부

과제관리(전문)기관명 한국연구재단

연구사업명 개인기초연구(과기정통부)

연구과제명 면역 미세환경 모니터링 및 급성 이식 거부 반응 조기 진단을 위한 생체 삽입형 마

이크로 바이오칩 개발

기 여 율 20/100

과제수행기관명 울산과학기술원

연구기간 2022.03.01 ~ 2023.02.28

이 발명을 지원한 국가연구개발사업

과제고유번호 1711164230

과제번호 2020R1A4A3078645

부처명 과학기술정보통신부

과제관리(전문)기관명 한국연구재단

연구사업명 집단연구지원

연구과제명 생분해성 포토닉 소재 기반 조직 재생 제어 및 모니터링 연구실

기 여 율 80/100

과제수행기관명 한양대학교

연구기간 2022.03.01 ~ 2023.02.28

명세서

청구범위

청구항 1

- (a) 실리콘 기판을 1차 에칭용액에 담지한 후 전류를 공급하여 실리콘 층을 형성하는 단계;
- (b) 상기 형성된 실리콘 층을 2차 에칭용액에 담지하고 전류를 공급하여 광결정 필름을 제조하는 단계; 및
- (c) 상기 광결정 필름을 하이드로겔 필름 내부에 담지하는 단계를 포함하는, 광결정 필름을 포함하는 하이드로겔 패치의 제조방법.

청구항 2

청구항 1에 있어서, 상기 1차 에칭용액은 불산(HF) 및 에탄올을 0.5:1 내지 5:1의 비율로 혼합한 것인, 제조방법.

청구항 3

청구항 1에 있어서, 상기 2차 에칭용액은 불산 및 에탄올을 1:20 내지 1:120의 비율로 혼합한 것인, 제조방법.

청구항 4

청구항 1에 있어서, 상기 (a) 단계의 전류는 1 내지 20초 주기로 5 내지 400J(mA/cm^2)의 사인(sin)파형 전류를 5 내지 300회 공급하는 것인, 제조방법.

청구항 5

청구항 1에 있어서, 상기 (b) 단계의 전류는 100 내지 3000초 동안 3 내지 50J의 전류를 공급하는 것인, 제조방법.

청구항 6

청구항 1에 있어서, 상기 (a) 단계의 실리콘 기판은 0.00001 내지 0.1 $\Omega\text{m} \cdot \text{cm}$ 의 저항을 갖는 것인, 제조방법.

청구항 7

청구항 1에 있어서, 상기 (a) 단계에서 실리콘 기판이 식각되는 것인, 제조방법.

청구항 8

청구항 1에 있어서, 상기 (b) 단계에서 실리콘 층이 실리콘 기판에서 분리되는 것인, 제조방법.

청구항 9

청구항 1에 있어서, 상기 광결정 필름은 주름형 (rugate) 구조를 가지는 것인,

청구항 10

청구항 1에 있어서, 상기 (c) 단계의 하이드로겔 필름은 폴리에틸렌글리콜(PEG), 폴리에틸렌옥사이드(PEO), 폴리하이드록시에틸메타크릴레이트(PHEMA), 폴리아크릴산(PAA), 폴리비닐알코올(PVA), 폴리(N-이소프로필아크릴아미드)(PNIPAM), 폴리비닐피롤리돈(PVP), 폴리락트산(PLA), 폴리글리콜산(PGA) 및 폴리카프로락톤 (PCL), 젤라틴, 알지네이트, 카라기난, 키토산, 하이드록시알킬셀룰로오스, 알킬셀룰로오스, 실리콘, 고무, 아가, 카르복시비닐 공중합체, 폴리디옥솔란, 폴라아크릴아세테이트, 폴리비닐클로라이드 및 무수말레인산/비닐에테르로 구성된 군으로부터 선택된 하나 이상의 친수성 고분자로부터 제조되는 것인, 제조방법.

청구항 11

청구항 1의 제조방법으로 제조된, 광결정 필름을 포함하는 하이드로겔 패치.

청구항 12

청구항 11에 있어서, 상기 광결정 필름은 염기성 환경에서 가수분해되는 것인, 하이드로겔 패치.

청구항 13

청구항 11에 있어서, 상기 광결정 필름은 산성도(pH) 감응성을 갖는 것인, 하이드로겔 패치.

청구항 14

청구항 11에 있어서, 상기 광결정 필름은 빛 반사시 가시광선 영역의 피크 파장을 반사하는 것인, 하이드로겔 패치.

청구항 15

청구항 11에 있어서, 상기 광결정 필름은 산성도 변화와 함께 색 변화가 나타나는 것인, 하이드로겔 패치.

청구항 16

청구항 11의 하이드로겔 패치 색 변화를 관찰하는 단계를 포함하는, 피부 상처 재생 모니터링 방법.

발명의 설명

기술 분야

[0001] 본 발명은 산성도 감응성 하이드로겔 패치 및 이의 제조방법에 관한 것이다.

배경 기술

[0002] 피부는 몸의 가장 바깥을 둘러싸고 외부 환경으로부터 내부 장기를 보호한다. 피부 상처는 피부의 손상으로 피부 조직의 연속성과 완전성이 파괴되고, 피부부속기가 손상되는 것을 의미한다. 상처 치유는 지혈-염증-증식-성숙의 단계를 거치는데, 그 중 염증단계는 수 일에 걸쳐 인체의 면역체계가 세균이나 상처에 오염된 물질들을 제거하는 단계이다. 이 단계에서 상처 주위에 혈관이 늘어나고, 다양한 염증물질과 백혈구들의 작용으로 세균, 이

물질, 피사된 피부조직을 제거하며, 다양한 물질을 분비하여 상처 주위 세포들을 활성화시킨다.

- [0003] 피부 상처를 적절하게 관리하지 않으면 치유 지연, 교차 오염, 세균 감염 등 합병증의 위험이 높아지고, 과도한 흉터가 남아 일상생활에 지장을 주는 문제점이 생길 수 있다.
- [0004] 반면, 피부 상처 재생 과정에서의 상처 국소 산성도는 호중구와 대식세포의 대사작용으로 증감을 보이며, 상처가 감염이 된다면 pH는 상승하게 된다. 따라서, 산성도 변화 모니터링은 상처 재생이 잘 진행되고 있는지에 대한 파라미터 중에 하나이면서도 가장 중요한 상처 재생 인자이다.
- [0005] 이에 본 발명자들은 상기 문제점을 해결하기 위해 산성도 변화 모니터링을 위한 비침습적 방법을 찾기 위해 노력한 결과 산성도 감응성 광결정 필름을 구현하고 본 발명을 완성하였다.

발명의 내용

해결하려는 과제

- [0006] 본 출원의 다른 목적 및 이점은 첨부한 청구범위 및 도면과 함께 하기의 상세한 설명에 의해 보다 명확해질 것이다. 본 명세서에 기재되지 않은 내용은 본 출원의 기술 분야 또는 유사한 기술 분야 내 숙련된 자이면 충분히 인식하고 유추할 수 있는 것이므로 그 설명을 생략한다.
- [0007] 일 양상은 (a) 실리콘 기판을 1차 에칭용액에 담지한 후 전류를 공급하여 실리콘 층을 형성하는 단계;
- [0008] (b) 상기 형성된 실리콘 층을 2차 에칭용액에 담지하고 전류를 공급하여 광결정 필름을 제조하는 단계; 및
- [0009] (c) 상기 광결정 필름을 하이드로겔 필름 내부에 담지하는 단계를 포함하는, 광결정 필름을 포함하는 하이드로겔 패치의 제조방법을 제공한다.
- [0010] 다른 양상은 상기 제조방법으로 제조된, 하이드로겔 패치를 제공한다.
- [0011] 또 다른 양상은 상기 하이드로겔 패치 색 변화를 관찰하는 단계를 포함하는, 피부 상처 재생 모니터링 방법을 제공한다.

과제의 해결 수단

- [0012] 본 출원에서 개시된 각각의 설명 및 실시형태는 각각의 다른 설명 및 실시 형태에도 적용될 수 있다. 즉, 본 출원에서 개시된 다양한 요소들의 모든 조합이 본 출원의 범주에 속한다. 또한, 하기 기술된 구체적인 서술에 의하여 본 출원의 범주가 제한된다고 볼 수 없다.
- [0013] 일 양상은 (a) 실리콘 기판을 1차 에칭용액에 담지한 후 전류를 공급하여 실리콘 층을 형성하는 단계;
- [0014] (b) 상기 형성된 실리콘 층을 2차 에칭용액에 담지하고 전류를 공급하여 광결정 필름을 제조하는 단계; 및
- [0015] (c) 상기 광결정 필름을 하이드로겔 필름 내부에 담지하는 단계를 포함하는, 광결정 필름을 포함하는 하이드로겔 패치의 제조방법을 제공한다.
- [0016] 상기 (a) 단계는 실리콘 기판을 1차 에칭용액이 공급된 전해조에 담지시키고, 전류를 공급하여 전기화학방법으로 실리콘 기판을 식각하여 실리콘 층을 형성하는 단계이다.
- [0017] 용어 “식각(etching)”은 금속이나 유리의 표면을 화학적 방법으로 부식시켜 모양을 조각하는 공정을 말하며, 구체적으로 실리콘 기판의 표면을 부식시켜 깊이 방향으로 홈을 형성하는 공정을 말한다.
- [0018] 용어 “홈”은 “기공”, “공동(cavity)”, “채널(channel)”, “골(valley)”과 혼용될 수 있으며, 표면에서 움푹 들어가서 생긴 공간을 말한다. 그 형태는 제한되지 않는다.
- [0019] 도 1은 실리콘 기판을 전기화학방법으로 식각하는 방법을 나타내는 모식도로, 양극을 실리콘 기판에 연결하고 음극을 에칭용액에 연결하여 전류를 공급하여 불산에 의해 실리콘이 식각되는 모습을 나타낸다.
- [0020] 상기 (b) 단계는 상기 (a) 단계에서 형성된 실리콘 층에 전류를 공급하여 실리콘 기판으로부터 분리하여 광결정 필름을 제조하는 단계이다.
- [0021] 용어 “광결정(Photonic Crystal) 필름”은 빛의 파장과 비슷한 길이의 격자 주기를 갖는 필름을 말한다. 일반적으로 물체의 '색'은 물체에 도달하는 빛 중에서 반사되는 빛의 파장의 색깔이며, 광결정 필름은 격자 주기를

가져 색소 없이 색깔을 나타내며 이를 구조색(Structural Color)이라고 한다. 상기 광결정 필름은 주름진(rugate) 구조를 가질 수 있다.

- [0022] 용어 “주름진(rugate) 구조”는 연속적이고 일정한 사인(sin)파형 전류에 의해 광밴드갭(photonic band gap)이 형성된 구조로서, 특정 파장의 빛만 반사하는 구조이다.
- [0023] 도 2는 일 양상의 제조방법으로 제조된 광결정 필름의 측면 전자현미경 사진이다. 도 2에 따르면, 줄 간의 간격은 사인파형의 주기에 해당하는 길이이며 파형의 주기에 따라 그 길이가 달라질 수 있다.
- [0024] 주름진 구조의 광결정 필름은 공극률이 연속적으로 일정하게 변화하는 홈을 가지고 있다. 공극률이 다른 홈은 다른 굴절률을 가지고 있어 일정한 굴절률의 변화는 입사광 중 특정 파장영역만 완전 반사시켜 육안으로 하나의 구조색만 관찰되게 한다.
- [0025] 상기 홈의 모양, 크기 및 방향은 에칭용액 내 불산(hydrofluoric acid, HF) 및 에탄올의 혼합비율, 공급하는 전류의 세기, 파장의 주기, 공급 횟수 또는 실리콘 표면의 저항 등에 따라 결정된다.
- [0026] 이렇게 결정된 홈의 모양, 크기 및 방향은 가시광선 영역에서 자외선 영역에 이르기까지 다양한 영역의 빛을 반사하며, 주름진 구조의 광결정 필름은 빛 조사시 가시광선에서부터 근 자외선 영역에 이르는 다양한 영역에서 단일 파장을 반사하여 하나의 구조색을 나타내게 된다.
- [0027] 일 구체예에서, 상기 1차 에칭용액은 불산(HF) 및 에탄올을 0.5:1 내지 5:1의 비율로 혼합한 것일 수 있다. 예를 들어 상기 에칭용액은 0.5:1 내지 5:1, 0.5:1 내지 4:1, 0.5:1 내지 3:1, 0.5:1 내지 2:1, 0.5:1 내지 1:1, 1:1 내지 5:1, 1:1 내지 4:1, 1:1 내지 3:1, 또는 1:1 내지 2:1의 비율로 불산 및 에탄올을 혼합한 것일 수 있다.
- [0028] 일 구체예에서, 상기 (a) 단계의 전류는 1 내지 20초 주기로 5 내지 400J(mA/cm^2)의 사인(sin)파형 전류를 5 내지 300회 공급하는 것일 수 있다.
- [0029] 예를 들어 상기 사인파형 전류를 1 내지 20초, 1 내지 15초, 1 내지 10초, 3 내지 20초, 3 내지 15초, 3 내지 10초, 5 내지 20초, 5 내지 15초, 또는 5 내지 10초 주기로 공급하는 것일 수 있다. 예를 들어 상기 사인파형 전류를 5 내지 400J, 5 내지 350J, 5 내지 300J, 5 내지 250J, 5 내지 200J, 10 내지 400J, 10 내지 350J, 10 내지 300J, 10 내지 250J, 10 내지 200J, 15 내지 400J, 15 내지 350J, 15 내지 300J, 15 내지 250J, 또는 15 내지 200J의 전류밀도로 공급할 수 있다. 예를 들어, 사인파형 전류를 5 내지 300회, 5 내지 250회, 5 내지 200회, 5 내지 150회, 10 내지 300회, 10 내지 250회, 10 내지 200회, 또는 10 내지 150회 공급할 수 있다.
- [0030] 상기 1차 에칭용액 내 불산 및 에탄올의 혼합비율, 전류밀도, 파장의 주기, 및 공급 횟수의 범위를 벗어나는 경우, 형성된 광결정 필름이 반사하는 빛의 광선의 영역이 가시광선 영역에서 벗어나거나 실리콘 기판이 손상될 수 있다.
- [0031] 상기 (b) 단계는 광결정 필름을 제조하기 위해서 상기 (a) 단계와는 다른 조건하에서 수행되도록 구성할 수 있다.
- [0032] 일 구체예에서, 상기 2차 에칭용액은 불산 및 에탄올을 1:20 내지 1:120의 비율로 혼합한 것일 수 있다. 예를 들어 상기 에칭용액은 1:20 내지 1:120, 1:20 내지 1:100, 1:20 내지 1:80, 1:20 내지 1:60, 1:40 내지 1:120, 1:40 내지 1:100, 1:40 내지 1:80, 1:40 내지 1:60, 1:60 내지 1:120, 1:60 내지 1:100, 또는 1:60 내지 1:80의 비율로 불산 및 에탄올을 혼합한 것일 수 있고, 구체적으로 1:40 내지 1:80의 비율로 불산 및 에탄올을 혼합한 것일 수 있다.
- [0033] 일 구체예에서, 상기 (b) 단계의 전류는 100 내지 3000초 동안 3 내지 50J의 전류를 공급하는 것일 수 있다. 예를 들어, 전류를 100 내지 3000초, 100 내지 2000초, 100 내지 1500초, 500 내지 3000초, 500 내지 2000초, 또는 500 내지 1500초 동안 공급하는 것일 수 있고, 구체적으로 1100초 동안 공급하는 것일 수 있다. 예를 들어 상기 전류를 3 내지 50J, 3 내지 40J, 3 내지 30J, 3 내지 20J, 3 내지 10J, 10 내지 50J, 10 내지 40J, 10 내지 30J, 또는 10 내지 20J의 전류밀도로 공급할 수 있다.
- [0034] 상기 범위를 벗어나는 경우, 필름이 실리콘 기판에서 분리되지 않거나 필름에 얼룩이 지는 등 필름이 손상될 수 있다.
- [0035] 일 구체예에서, 상기 (a) 단계의 실리콘 기판은 0.00001 내지 0.1 $\Omega\text{m} \cdot \text{cm}$, 예를 들어 0.00001 내지 0.1 $\Omega\text{m} \cdot \text{cm}$, 0.00001 내지 0.01 $\Omega\text{m} \cdot \text{cm}$, 0.00001 내지 0.001 $\Omega\text{m} \cdot \text{cm}$, 0.00001 내지 0.0001 $\Omega\text{m} \cdot \text{cm}$, 0.0001 내지 0.1

$\Omega\text{m} \cdot \text{cm}$, 0.0001 내지 0.01 $\Omega\text{m} \cdot \text{cm}$, 0.0001 내지 0.001 $\Omega\text{m} \cdot \text{cm}$, 0.001 내지 0.1 $\Omega\text{m} \cdot \text{cm}$, 0.001 내지 0.01 $\Omega\text{m} \cdot \text{cm}$, 또는 0.01 내지 0.1 $\Omega\text{m} \cdot \text{cm}$ 의 저항을 갖는 것일 수 있다. 구체적으로 0.0001 내지 0.1 $\Omega\text{m} \cdot \text{cm}$ 의 저항을 갖는 것일 수 있다.

- [0036] 상기 범위를 벗어나는 경우, 형성된 광결정 필름이 반사하는 빛의 광선의 영역이 가시광선 영역에서 벗어날 수 있다.
- [0037] 상기 제조방법으로 제조된 광결정 필름은 빛 반사시 가시광선 영역의 피크 파장을 반사하는 것일 수 있다.
- [0038] 상기 (a) 단계 전에 실리콘 기판을 세척하는 단계를 더 포함할 수 있다.
- [0039] 상기 세척하는 단계는 실리콘 기판을 식각하기 전에 표면을 개질하기 위한 단계로, 별도의 에칭용액을 사용하여 전류를 공급할 수 있다.
- [0040] 상기 (c) 단계는 친수성 고분자 하이드로겔 용액을 제조하여 하이드로겔 필름을 제조하는 단계이다. 제조된 광결정 필름을 피부 부착을 위해 하이드로겔 내부에 담지할 수 있다.
- [0041] 일 구체예에서, 상기 (c) 단계의 하이드로겔 필름은 폴리에틸렌글리콜(PEG), 폴리에틸렌옥사이드(PEO), 폴리하이드록시에틸메타크릴레이트(PHEMA), 폴리아크릴산(PAA), 폴리비닐알코올(PVA), 폴리(N-이소프로필아크릴아미드)(PNIPAM), 폴리비닐피롤리돈(PVP), 폴리락트산(PLA), 폴리글리콜산(PGA) 및 폴리카프로락톤 (PCL), 젤라틴, 알지네이트, 카라기난, 키토산, 하이드록시알킬셀룰로오스, 알킬셀룰로오스, 실리콘, 고무, 아가, 카르복시비닐 공중합체, 폴리디옥솔란, 폴라아크릴아세테이트, 폴리비닐클로라이드 및 무수말레인산/비닐에테르로 구성된 군으로부터 선택된 하나 이상의 친수성 고분자로부터 제조되는 것일 수 있으나, 이에 제한되지 않고 상처의 정도, 크기, 개인 병력 등에 따라 친수성 고분자의 종류 및 비율을 적절하게 선택할 수 있다.
- [0042] 다른 양상은 상기 제조방법으로 제조된, 광결정 필름을 포함하는 하이드로겔 패치를 제공한다.
- [0043] 상기 하이드로겔 패치에 있어서, 언급된 용어 요소 중 이미 언급된 것과 동일한 것은 상기한 바와 같다.
- [0044] 일 구체예에서, 상기 광결정 필름은 염기성 환경에서 가수분해되는 것일 수 있다.
- [0045] 일 구체예에서, 상기 광결정 필름은 산성도 변화에 따라 색 변화가 나타나는 것일 수 있다.
- [0046] 상기 제조된 광결정 필름은 Si-H의 표면을 가지게 된다. 상기 광결정 필름은 주변 수산화이온(OH-)과 반응하여 가수분해되며, 상기 가수분해는 주름진 구조의 광결정 필름의 홈 공극률을 증가시킨다. 따라서, 가수분해된 광결정 필름은 빛 입사시 반사하는 파장의 길이가 감소되어 구조색에 청색편광이 나타나며 상기 가수분해된 광결정 필름은 산성도 변화에 따라 색 변화가 나타난다.
- [0047] 일 구체예에서, 상기 광결정 필름은 산성도(pH) 감응성을 갖는 것일 수 있다.
- [0048] 용어, “감응성”이란 주변 산성도 농도에 따라 가수분해 속도가 상이하고, 주변 산성도 변화에 가수분해가 즉각적으로 반응하는 것 즉, 산성도에 민감(sensitive)하게 반응하는 특성을 의미한다.
- [0049] 구체적으로, 상기 광결정 필름의 가수분해는 산성도 감응성을 가질 수 있고, 더욱 구체적으로 상기 광결정 필름은 산성도 변화와 함께 색 변화가 나타날 수 있다.
- [0050] 또한 상기 광결정 필름의 가수분해 속도는 홈의 모양, 크기 및 방향에 영향을 받으며 상기 (a)단계에 따라 결정될 수 있다.
- [0051] 또한, 상기 가수분해된 광결정 필름은 상처 재생의 강화효과가 있다. 이는 광결정 필름의 가수분해 과정에서 방출되는 부산물인 실리콘(Si)에 조직 재생 강화 효과가 있기 때문이다.
- [0052] 또 다른 양상은 하이드로겔 패치 색 변화를 관찰하는 단계를 포함하는, 피부 상처 재생 모니터링 방법을 제공한다.
- [0053] 상기 모니터링 방법에 있어서, 언급된 용어 요소 중 이미 언급된 것과 동일한 것은 상기한 바와 같다.
- [0054] 용어, “상처”는 상처의 원인에 따라 급성상처, 자상, 열상, 또는 화상 등으로 분류될 수 있으며, 상처의 깊이에 따라 표면층 상처, 부분층 상처, 및 전층 상처로 분류될 수 있다. 상기 상처는 표피와 진피 상층부까지의 손상인 부분층 상처를 의미할 수 있다.
- [0055] 용어 “피부”는 하이드로겔 패치가 부착된 부위를 말하며, 상기 피부는 포유동물의 피부일 수 있다.

예를 들면, 인간, 소, 말, 돼지, 개, 양, 염소, 고양이, 토끼, 또는 설치류의 피부일 수 있다.

[0056] 상기 모니터링 방법은 하이드로겔 패치의 색 변화를 관찰하여 피부 상처 재생 과정 중의 피부 산성도 변화를 판단할 수 있으며, 상기 색 변화는 피부 산성도에 민감하여 피부 상처 재생 과정 중의 감염 또는 염증 조기에 판단할 수 있다.

발명의 효과

[0057] 일 양상에 따른 제조방법으로 제조된 하이드로겔 패치를 사용하여 피부 상처 재생 중 감염 또는 염증, 즉 피부 조직 환경 변화를 조기에 감지하고 이에 따라 조기 대응이 가능하다.

도면의 간단한 설명

[0058] 도 1은 실리콘 기판을 전기화학방법으로 식각하는 방법을 나타내는 모식도이다.

도 2는 일 양상의 제조방법으로 제조된 광결정 필름의 측면 전자현미경 사진이다.

도 3은 일 양상에 따른 광결정 필름의 산성도 환경에 따른 색 변화를 육안으로 관찰한 이미지이다.

도 4는 일 양상에 따른 광결정 필름을 pH 5.5, 6.5, 7.5 또는 8.5 용액에서 0시간, 2시간, 4시간, 6시간, 8시간, 10시간, 12시간, 24시간 및 36시간 동안 배양후 반사하는 파장의 강도를 측정한 이미지이다.

도 5는 pH용액 별 피크 파장에 해당하는 값을 시간에 따라 플롯하여 시간 상수를 도출한 그래프이다.

도 6은 광결정 필름의 공극률 증가로 청색편이를 나타내는 광결정 필름의 측면도이다.

도 7은 pH 5.5 용액에 배양한 광결정 필름을 다시 pH 8.5 용액에서 배양하여 시간에 따른 피크 파장의 변화를 나타내는 그래프이다.

도 8은 일 양상에 따른 제조방법으로 제조된 광결정 필름, 및 광결정 필름을 포함하는 하이드로겔 패치의 이미지이다.

도 9는 염증 유도에 따른 피부 상처 재생 과정을 시간 경과에 따라 나타낸 그래프이다.

도 10은 염증 유도 시기에 따른 피부 조직 재생 수준을 나타내는 이미지이다. 위에서부터 대조군, 제거직후 LPS 처리군, 및 9일차 LPS 처리군이다.

도 11은 상처 부위의 산성도를 LPS 처리에 따라 모니터링한 결과를 나타낸 그래프이다.

도 12는 일 양상에 따른 하이드로겔 패치 부착 후 시간 경과에 따른 피부 상처 크기를 나타낸 그래프이다.

도 13은 일 양상에 따른 하이드로겔 패치 부착 후 상처 부위의 산성도를 LPS 처리에 따라 모니터링한 결과를 나타낸 그래프이다.

도 14는 시간 경과에 따른 하이드로겔 패치의 색 변화를 육안으로 확인한 이미지이다. 위에서부터 LPS 처리되지 않은 하이드로겔 패치, 및 LPS 처리된 하이드로겔 패치다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0059] 이하 본 발명을 실시예를 통하여 보다 상세하게 설명한다. 그러나, 이들 실시예는 본 발명을 예시적으로 설명하기 위한 것으로 본 발명의 범위가 이들 실시예에 한정되는 것은 아니다.

[0060] **실시예 1. 주름진(Rugate) 구조를 갖는 광결정 필름의 제작**

[0061] 하이드로겔 패치에 삽입할 주름진(rugate) 구조를 갖는 광결정 필름을 제조하였다. 이를 위해 비저항 0.0015 $\Omega \cdot \text{cm}$ 이하의 붕소 도펀트(100) 방향 실리콘 기판(Virginia Semiconductor Inc.에서 구입)을 사용하였다. 먼저, 48% HF(hydrofluoric acid):에탄올(1:1) 용액 속에 실리콘 기판을 넣고, HF 용액 에는 음극을, 기판에는 양극을 연결하여 60초 동안 전류밀도 60.0 mA/cm^2 (J)의 일정한 전류 밀도를 유지시켜 실리콘 기판을 세척해주었다. 그리고, 2차에 걸친 전기화학적 에칭을 수행하였다.

[0062] 1차 에칭은 실리콘 층을 형성하기 위한 단계로, 실리콘 기판을 48% HF:에탄올(3:1) 전해질 용액 속에 넣은 후, 최대 전류밀도 108J, 최소 전류밀도 15J, 주기 6.0 s 의 sin 파형 에칭 전류를 100회 반복하여 흘려주었다.

[0063] 그 다음, 2차 에칭은 상기 과정을 거친 실리콘 기판을 48% HF:에탄올(1:30) 전해질 용액 속에서 넣은 후, 10J의 일정한 전류 밀도를 1100초 동안 공급하였다. 그 결과, 상기 전해질 용액으로부터 상기 실리콘 기판이 들어올려짐으로써 광결정 필름을 수득하였다. 다시 말해, 상기 전해질 용액으로부터 들어올려진 실리콘 기판은 rugate filter 구조의 필름, 즉, 광결정 필름의 형태를 가짐을 확인하였다.

[0065] 실시예 2. 광결정 필름의 산성도 환경에 따른 색 변화 확인

[0066] 상기 제조한 광결정 필름의 산성도 환경에 따른 색 변화를 확인하였다. 구체적으로, 광결정 필름을 pH 5.5, 6.5, 7.5 또는 8.5 용액에서 0시간부터 36시간 동안 배양하고 그 이미지를 촬영하여 그 결과를 도 3에 나타내었다.

[0067] 그 결과, 도 3에 나타난 바와 같이, 모든 산성도에서 시간이 지나면서 필름의 색이 빨강색에서 초록색에서 변화하였다. 또한, pH가 높을수록 변화 속도가 빠른 것을 확인하였다.

[0069] 실시예 3. 광결정 필름의 산성도 감응성 확인

[0070] 3-1. 산성도에 따른 광결정 필름의 색 변화 속도 확인

[0071] 본 실시예에서는 산성도에 따른 피크 파장 변화로 필름 색 변화 속도를 유추하고자 하였다. 구체적으로, 상기 제조한 광결정 필름을 pH 5.5, 6.5, 7.5 또는 8.5 용액에서 0시간부터 36시간 동안 배양하여 시간 대 별로 반사하는 파장의 강도를 측정하고 그 결과를 도 4에 나타내었다. 그 후, pH용액 별 피크 파장에 해당하는 값을 시간에 따라 플롯(plot)한 그래프를 그리고 이를 통해 색 변화 속도 그래프를 도출하였다.

[0072] 그 결과, 도 5에 나타난 바와 같이, pH가 낮을수록 시간 상수가 커 필름의 색 변화가 느리고 pH가 높을수록 시간 상수가 작아 색 변화가 빠른 것을 확인하였다.

[0073] 도 6에 따르면, 필름의 실리콘이 수산화이온(OH⁻)과 반응하여 가수분해되어 필름의 공극률을 증가시킨다. 이러한 증가된 공극률은 빛의 굴절률을 감소시켜 청색 편이를 발생시킨다. 반사되는 파장은 $2 \times (\text{홀의 평균굴절률}) \times D_p$ (사인파형 한주기의 길이)로 나타낼 수 있다.

[0074] 상기 결과로, pH가 높을수록, 즉 수산화이온의 양이 많을수록 필름의 색 변화 속도가 빠르고 pH가 낮을수록 색 변화 속도가 느린 것을 알 수 있었다.

[0075] 3-2. 광결정 필름의 산성도 민감성 확인

[0076] 본 실시예에서는 광결정 필름의 색 변화 민감성을 관찰하여 산성도 감응성을 확인하고자 하였다. 구체적으로, pH 5.5 용액에서 배양한 필름의 산성도를 2시간, 4시간, 또는 6시간 후 pH 8.5으로 만들어 시간에 따른 피크 파장 길이를 조사하였다. 초기 pH를 5.5로 설정한 것은 정상 피부 조직이 약산성 조건이고, pH 8.5로 조정된 것은 염증 또는 감염 반응 발생시 피부 미세 환경이 염기성 조건이기 때문이다.

[0077] 도 7은 pH 5.5 용액에 배양한 군을 다시 pH 8.5 용액에서 배양하여 시간에 따른 피크 파장의 변화를 나타내는 그래프이다.

[0078] 그 결과, 도 7에 나타난 바와 같이, pH 5.5 용액에서 배양한 필름을 2시간, 4시간, 및 6시간 후 pH 8.5으로 만들면 그때부터 색 변화가 급격하게 발생하였다.

[0079] 상기 결과로 광결정 필름이 염기성 조건에 노출되었을 때부터, 민감하게 반응하여 색 변화를 발생시킴을 알 수 있었다.

[0081] 실시예 4. 광결정 필름을 포함하는 하이드로겔 패치의 제조

[0082] 상기 광결정 필름을 포함하는 친수성 고분자 하이드로겔 패치를 제조하였다.

[0083] 구체적으로, 10wt% 폴리비닐알코올(PVA, Mw 89,000-98,000, Sigma-Aldrich, 341584-500G) 10ml, 0 내지 8wt% 폴리카프로락톤(PCL, Sigma-Aldrich, 440752-250G), 및 디메틸설폭사이드(DMSO) 10ml를 혼합하여 친수성 고분자 하이드로겔 용액을 제조하였다. 혼합 용액을 120℃에서 150rpm으로 2시간 동안 가열하고 균질해진 용액을 직

경 20mm, 깊이 1mm 원형 테플론 몰드로 옮겼다. 그런 다음 5 x 5 mm 정사각형 광결정 필름을 미경화 PVA/PCL 용액 위에 놓고 광결정 필름을 하이드로겔 필름에 고정하였다. 24시간 후, 테플론 몰드에서 하이드로겔 패치를 수득하였다.

그 결과, 도 8에 나타난 바와 같이 초록색이었던 광결정 필름은 하이드로겔 패치에서는 빨간색으로 변화하였다. 이는 광결정 필름의 광밴드갭에 하이드로겔이 봉입되었기 때문이다.

실시예 5. 피부 상처 재생 과정 중의 염증 반응 관찰

본 실시예에서는 피부 상처 재생 과정 중의 염증 반응을 피부 산성도 모니터링으로 판단할 수 있음을 확인하고자 하였다.

5-1. 염증 유도에 따른 피부 상처 재생 과정 관찰

마우스 등 부분의 피부 조직을 일정 크기의 원 형태로 제거하였다. 제거 직후에 LPS 2.5mg/kg 를 처리하거나 9일 차에 LPS 2.5mg/kg를 처리하고 피부 상처 재생 과정을 관찰하였다. 본 실시예에서 대조군으로 무처리군을 사용하였다.

그 결과, 도 9에 나타난 바와 같이 상처 재생 과정 중 LPS 처리를 통한 염증반응은 피부 상처 재생 속도를 하락시켰다.

5-2. 염증 유도 시기에 따른 피부 상처 재생 과정 관찰

염증 유도 시기에 따른 피부 상처 재생 과정 관찰하기 위해 상기 상처 부위를 병리조직학적 분석을 수행하였다.

그 결과, 도 10에 나타난 바와 같이, LPS에 의한 염증 반응 시기에 따라 피부 조직 재생 수준(collagen area, epithelium thickness)의 차이가 있었다.

5-3. 염증 유도에 따른 산성도 모니터링

상기 실시예 5-1의 염증 유도 마우스에서 시간에 따른 상처 부위의 산성도를 모니터링 하였다. 본 실시예에서 음성대조군으로 마우스의 정상 조직을, 양성대조군으로 PBS 처리군을 사용하였다.

그 결과, 도 11에 나타난 바와 같이, 상처 부위에 LPS를 처리하지 않은 경우 pH가 8에서 점차적으로 5까지 감소되었다. 반면, 상처 직후 LPS를 처리한 경우 상처 회복이 느림과 동시에 pH의 변화도 느렸다. 9일 차에 LPS를 처리한 경우 염증 반응을 일으킨때부터 pH 변화가 느렸다.

상기 결과를 종합하면 피부 상처 재생 과정 중의 염증 반응의 시기에 따라 상처 회복 속도 및 재생 수준이 차이가 나며, 따라서 재생 중의 2차 염증을 조기에 진단하는 것이 필요하며 이는 상처 부위의 산성도 모니터링으로 도출할 수 있음을 나타낸다.

실시예 6. 하이드로겔 패치를 이용한 피부 상처 재생 과정 모니터링

본 실시예에서는 하이드로겔 패치의 색 변화로 피부 상처 재생 과정 모니터링에서의 하이드로겔 패치의 유용성을 확인하고자 하였다.

6-1. 피부 상처 재생 중 산성도 변화 모니터링

먼저, 마우스 등 부분의 피부 조직을 일정 크기의 원 형태로 제거하고 4일 후에는 상기 하이드로겔 패치를 상처 부위에 부착하고 조직 제거 5일 후에는 1µg/µl LPS를 처리하거나 처리하지 않았다. 시간이 경과됨에 따라 상처 크기를 육안으로 관찰하면서 산성도의 변화도 확인하였다. 본 실시예에서 음성대조군으로 LPS 및 패치 무처리군, 양성대조군으로 광결정필름이 없는 하이드로겔 패치를 사용하였다.

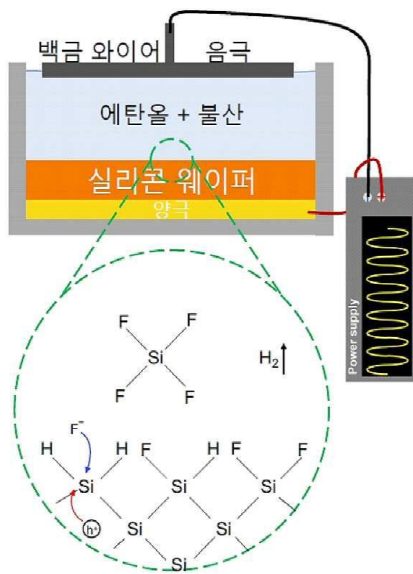
도 12는 일 양상에 따른 하이드로겔 패치 부착 후 시간 경과에 따른 상처 크기를 나타낸 그래프이고, 도 13은 상처 부위의 산성도를 LPS 처리에 따라 모니터링한 결과를 나타낸 그래프이다.

그 결과, 도 12에 나타난 바와 같이, LPS를 처리하여 염증을 유도한 상처는 그렇지 않은 상처와 비교하여 회복 속도가 더뎠다. 또한, 광결정 필름을 포함한 하이드로겔 패치가 부착된 피부는 그렇지 않은 피부와 비교하여 회복이 빨랐다.

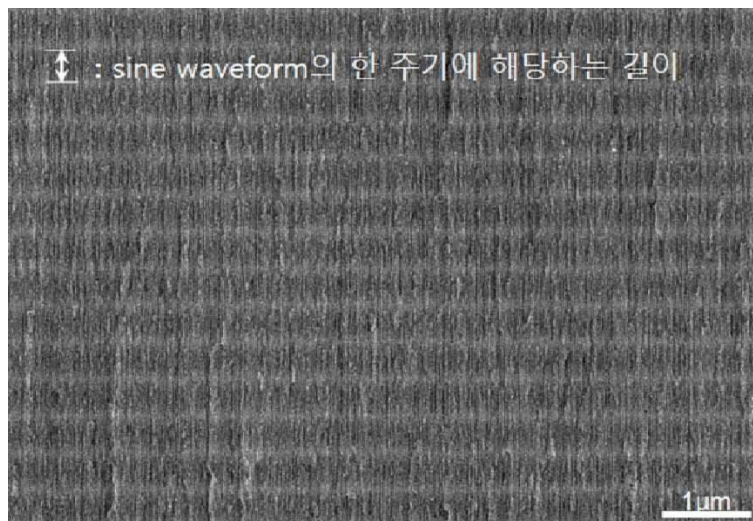
- [0105] 도 13에서도, LPS를 처리하지 않은 피부는 pH가 점차적으로 감소되었으나 5일차에 염증을 유도한 부위의 pH는 다시 증가되었으며 높은 산성도 환경을 가져 변화 속도가 더 빨랐다.
- [0106] **6-2. 피부 상처 재생 중 하이드로겔 패치의 색 변화 모니터링**
- [0107] 상기 실시예 6-1에서 부착한 하이드로겔 패치의 색을 육안으로 관찰하였다.
- [0108] 도 14는 시간 경과에 따른 하이드로겔 패치의 색 변화를 육안으로 확인한 결과이다.
- [0109] 그 결과, 도 14에 나타낸 바와 같이, LPS를 처리하지 않은 상처 부위의 하이드로겔 패치는 갈색을 유지하였다. 반면 LPS를 처리하여 2차 염증을 유도한 상처 부위의 하이드로겔 패치는 갈색에서 황색으로 색이 변화하였다. 특히 염증을 유도한 5일차에서 6일, 7일차로 넘어갈때의 색 변화가 가장 큼을 확인하였다.
- [0110] 상기 결과를 종합하면, 산성도에 감응하는 광결정 필름을 포함하는 하이드로겔 패치를 사용하여 상처 재생 과정 중의 염증 반응을 하이드로겔 패치의 색 변화 모니터링으로 조기에 진단할 수 있다.
- [0111] 전술한 본 발명의 설명은 예시를 위한 것이며, 본 발명이 속하는 기술분야의 통상의 지식을 가진 자는 본 발명의 기술적 사상이나 필수적인 특징을 변경하지 않고서 다른 구체적인 형태로 쉽게 변형이 가능하다는 것을 이해할 수 있을 것이다. 그러므로 이상에서 기술한 실시예들은 모든 면에서 예시적인 것이며 한정적이 아닌 것으로 이해해야만 한다.

도면

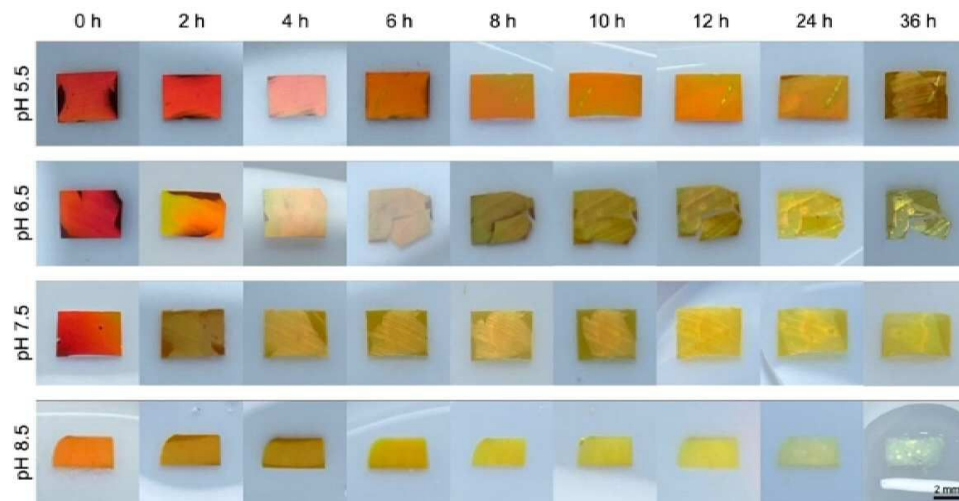
도면1



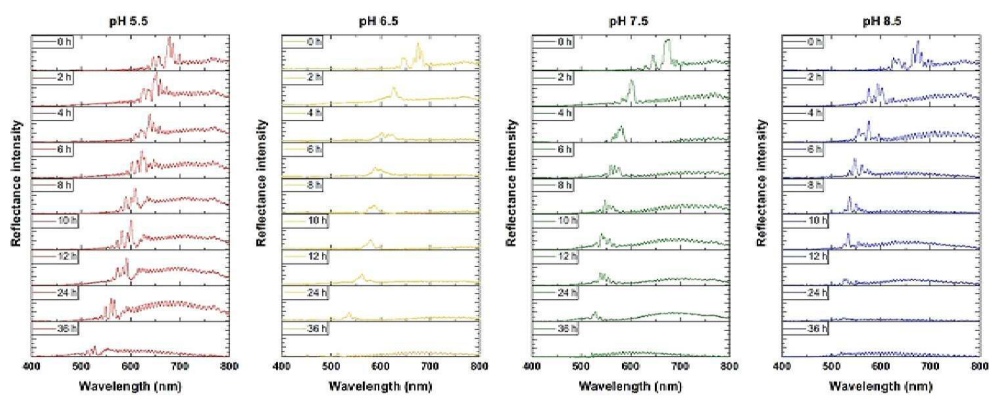
도면2



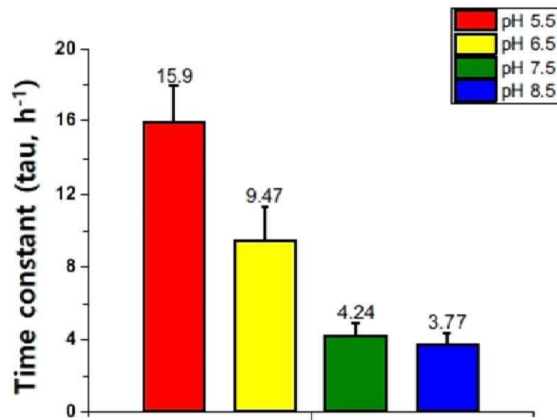
도면3



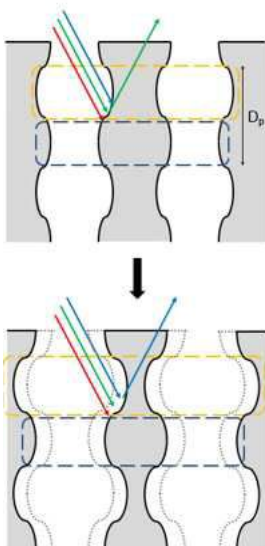
도면4



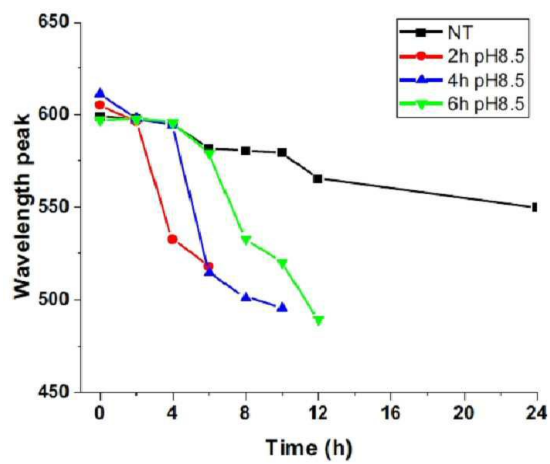
도면5



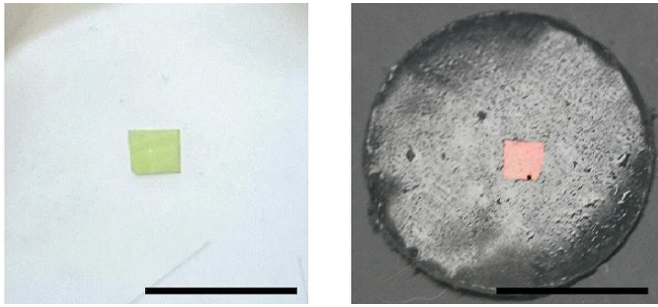
도면6



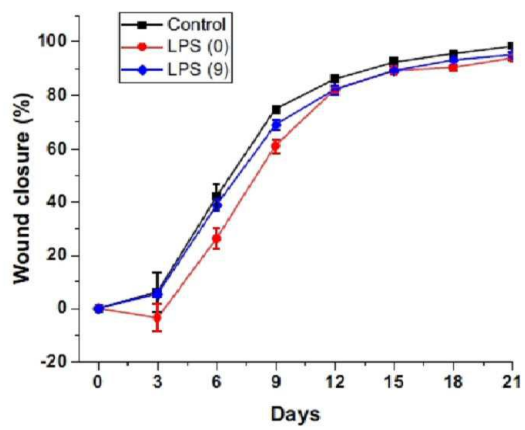
도면7



도면8



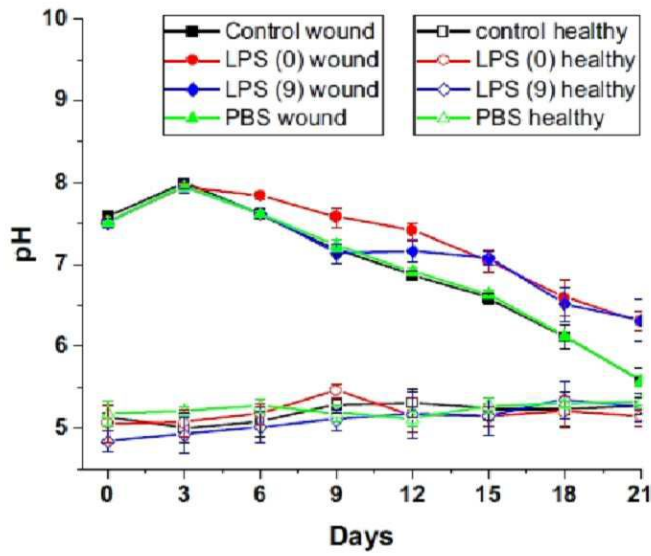
도면9



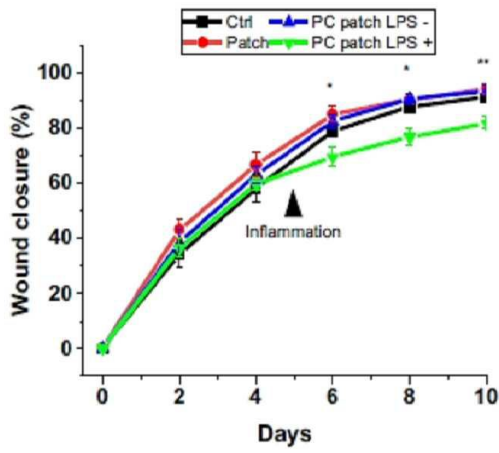
도면10



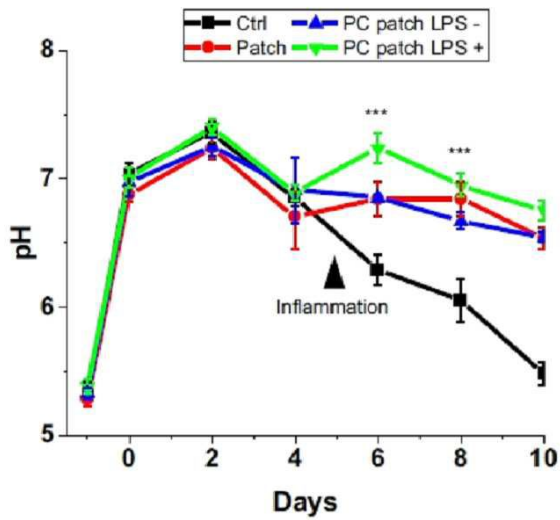
도면11



도면12



도면13



도면14

