



**(19) 대한민국특허청(KR)**  
**(12) 공개특허공보(A)**

(11) 공개번호 10-2019-0106091  
(43) 공개일자 2019년09월18일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)  
C08J 5/18 (2006.01) A61J 3/00 (2006.01)  
A61K 47/36 (2017.01) A61K 8/02 (2006.01)  
A61K 8/73 (2006.01) A61K 9/70 (2006.01)  
A61Q 19/00 (2006.01) B29D 7/01 (2006.01)  
C08L 5/08 (2006.01)

(52) CPC특허분류  
C08J 5/18 (2013.01)  
A61J 3/00 (2013.01)

(21) 출원번호 10-2018-0027063  
(22) 출원일자 2018년03월07일  
심사청구일자 2018년03월07일

(71) 출원인  
**(주)진우바이오**  
서울특별시 성북구 화랑로14길 5, 903에이이호(하  
월곡동)

(72) 발명자  
**권동건**  
경기도 용인시 기흥구 구성로 105-15,  
동일하이빌1차아파트 106동 1802호

**홍주연**  
경기도 구리시 동구릉로 64, 101동 504호  
(뒷면에 계속)

(74) 대리인  
**특허법인(유한) 해담**

전체 청구항 수 : 총 12 항

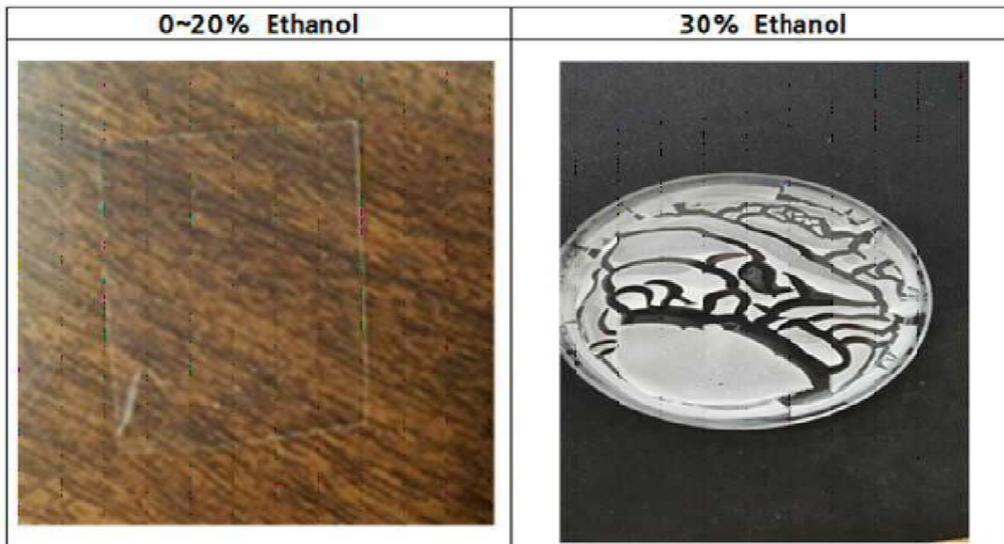
(54) 발명의 명칭 **히알루론산염 필름의 제조방법 및 이로부터 제조된 히알루론산염 필름**

**(57) 요약**

본 발명은 히알루론산염 필름의 제조방법 및 이로부터 제조된 히알루론산염 필름에 관한 것으로, 더욱 상세하게는 용매 캐스팅 (Solvent Casting) 또는 대량 생산이 용이한 자동 도포기에 의한 히알루론산염 필름의 제조방법 및 이로부터 제조되어 화장품용 마스크 팩, 의약품과 의료기기용 패치, 필름형 유착방지제 등으로 활용 가능한 히알루론산염 필름에 관한 것이다.

본 발명의 히알루론산염 필름은 기존 액상의 제품과 달리, 표면이 건조된 필름이므로, 미생물 오염에 대한 염려가 전혀 없고, 생산/관리/유통/사용이 용이할 뿐만 아니라 기계적 물성도 우수하여 화장품, 의약품, 의료기기용 팩, 패치, 인공 피부 등의 다양한 용도로 적용이 가능하다.

**대표도** - 도1



(52) CPC특허분류

- A61K 47/36 (2013.01)
- A61K 8/0212 (2013.01)
- A61K 8/735 (2013.01)
- A61K 9/7007 (2013.01)
- A61Q 19/00 (2013.01)
- B29D 7/01 (2013.01)
- C08L 5/08 (2013.01)
- C08J 2305/08 (2013.01)

(72) 발명자

**방지현**

경기도 안양시 동안구 시민대로327번길 55, 108동 2804호 (평촌더샵센트럴시티아파트)

**임승택**

서울특별시 도봉구 해등로 32, 서울가든아파트 10 6동 303호

**최소망**

경기도 성남시 중원구 금상로30번길 6-7

**김슬기**

서울특별시 마포구 만리재로 105, 백상프로포즈오피스텔 902호

**하 만**

서울특별시 성북구 종암로14길 6-1

**이영모**

서울특별시 중구 다산로22길 33, 신당밸류 303호

이 발명을 지원한 국가연구개발사업

- 과제고유번호 117071-02
- 부처명 농림축산식품부
- 연구관리전문기관 농림식품기술기획평가원
- 연구사업명 고부가가치식품개발사업
- 연구과제명 구강건조증 개선을 위한 가식성 히알루론산 필름 소재 개발 및 제품화
- 기 여 율 1/2
- 주관기관 (주)진우바이오
- 연구기간 2018.01.01 ~ 2018.12.31

이 발명을 지원한 국가연구개발사업

- 과제고유번호 116159-02
- 부처명 농림축산식품부
- 연구관리전문기관 농림식품기술기획평가원
- 연구사업명 농생명산업기술개발사업
- 연구과제명 히알루론산을 활용한 고기능성 피부외용제의 제조 및 제품화 기술개발
- 기 여 율 1/2
- 주관기관 (주)진우바이오
- 연구기간 2017.12.05 ~ 2018.12.04

## 명세서

### 청구범위

#### 청구항 1

- (a) 히알루론산염을 용매로 용해시켜 히알루론산염 용액을 제조하는 단계; 및
- (b) 히알루론산염 용액을 용매 캐스팅 또는 자동도포기 캐스팅 방법으로 건조하는 단계를 포함하는 것을 특징으로 하는 히알루론산염 필름의 제조방법.

#### 청구항 2

제1항에 있어서, 상기 용매 캐스팅은 (a) 히알루론산염을 용매로 용해시켜 0.1~30중량%의 히알루론산염 용액을 제조하는 단계; 및 (b) 상기 제조된 히알루론산염 용액을 형틀에 주입하고, 상대습도 30~70%, 건조 온도 30~50℃ 조건에서 건조시키는 단계를 포함하는 것을 특징으로 하는 히알루론산염 필름의 제조방법.

#### 청구항 3

제2항에 있어서, 상기 히알루론산염은 분자량이 0.1~2.5MDa인 것을 특징으로 하는 히알루론산염 필름의 제조방법.

#### 청구항 4

제2항에 있어서, 상기 용매는 물 또는 0.01~29부피% 에탄올 수용액인 것을 특징으로 하는 히알루론산염 필름의 제조방법.

#### 청구항 5

제2항에 있어서, 상기 히알루론산염 용액의 건조는 항온항습기에서 수행되는 것을 특징으로 하는 히알루론산염 필름의 제조방법.

#### 청구항 6

제1항에 있어서, 상기 자동도포기 캐스팅은 (a) 히알루론산염을 용매로 용해시켜 0.1~30중량%의 히알루론산염 용액을 제조하는 단계; (b) 상기 제조된 히알루론산염 용액을 자동 도포기에 주입하고, 0.025~5mm의 두께로 필름을 캐스팅하는 단계; 및 (c) 캐스팅 된 필름을 30~50℃ 조건에서 건조시키는 단계를 포함하는 것을 특징으로 하는 히알루론산염 필름의 제조방법.

#### 청구항 7

제6항에 있어서, 상기 히알루론산염 용액의 점도는 300~100,000cPs인 것을 특징으로 하는 히알루론산염 필름의 제조방법.

#### 청구항 8

분자량이 0.1~2.5MDa인 히알루론산염으로 제조되고, 15~320Mpa의 인장강도, 3~68%의 신장율을 갖는 것을 특징으로

로 하는 히알루론산염 필름.

**청구항 9**

제8항에 있어서, 상기 히알루론산염 필름의 수분 함량은 5~30중량%인 것을 특징으로 하는 히알루론산염 필름.

**청구항 10**

제8항에 있어서, 상기 히알루론산염 필름의 두께는 0.025~5mm이며, 표면이 균일하고, 색상이 투명한 것을 특징으로 하는 히알루론산염 필름.

**청구항 11**

제8항에 있어서, 상기 히알루론산염 필름은 수분을 제외한 성분중 히알루론산염의 함량이 10~100중량%인 것을 특징으로 하는 히알루론산염 필름.

**청구항 12**

제8항에 있어서, 상기 히알루론산염 필름은 마스크 팩, 패치, 인공피부 및 유착 방지제로 구성된 군에서 선택되는 용도로 사용되는 것을 특징으로 하는 히알루론산염 필름.

**발명의 설명**

**기술 분야**

[0001] 본 발명은 히알루론산염 필름의 제조방법 및 이로부터 제조된 히알루론산염 필름에 관한 것으로, 더욱 상세하게는 용매 캐스팅 (Solvent Casting) 또는 대량 생산이 용이한 자동 도포기에 의한 히알루론산염 필름의 제조방법 및 이로부터 제조되어 화장품용 마스크 팩, 의약품과 의료기기용 패치, 필름형 유착방지제 등으로 활용 가능한 히알루론산염 필름에 관한 것이다.

**배경 기술**

[0002] 히알루론산염 (Sodium Hyaluronate, Hyaluronic Acid)은 진피 층에 존재하는 뮤코 다당류로서 N-아세틸-D-글루코사민(N-acetyl glucosamine)과 D-글루쿠론산(D-Glucuronic acid)이 β-1, 4 글루코시드 결합으로 구성된 이당류들이 히알루론산염 사슬을 형성하기 위해 β-1, 3 글루코시드 결합으로 연결되어 있는 생체 고분자 물질이다.

[0003] 히알루론산염은 백색의 분말이지만, 물에 녹으면 투명의 액체가 되며, 분자 내에 많은 수산기(-OH)로 인해 높은 수분 보유력을 지니며, 분자량이 0.5~3.0MDa 정도로 매우 크기 때문에 높은 점탄성을 나타낸다.

[0004] 또한, 히알루론산염은 인체의 결합조직, 상피 및 신경조직 등에 고루 분포되어 있으며 다양한 생리 활성을 지닌 생체 적합성 재료로서 피부 재생과 보습, 탄력 유지 및 주름 개선에 대한 효과가 입증됨에 따라, 최근 이를 함유하는 항 노화 관련 화장품, 식품, 의약품, 의료기기용 필러 등에 대한 수요가 급격히 증가하고 있다.

[0005] 수분이 최소화된 히알루론산염 분말 제품의 경우 분자 내 체인이 매우 강직하게 연결되어 미생물 또는 외부 환경 변화에 덜 민감하여 안정성이 우수하지만, 히알루론산염 분말 내 수분 함유량이 증가하게 되면 분자 내 체인이 유연해져 미생물 오염과 분자량 저하로 인한 물성 변화 등이 촉진되어 안정성이 급격하게 저하된다.

[0006] 현재 시판되고 있는 히알루론산염 완제품은 대부분 액상 형태로 과량의 물을 함유하고 있어 미생물 오염의 염려로 인해 제품화 시 무균 설비에서 제조하거나 안전성 면에서 염려가 되는 방부제를 반드시 사용하여야 하므로 범용성과 안전성 관점에서 산업적 용도로 확대가 어려운 문제점이 있다.

[0007] 특히, 히알루론산염을 주 원료로 하는 관절 주사제나 필러 등의 경우 제품 내 히알루론산염의 함량이 1~3% 정도로 미량이고, 대부분 97~99% 정도가 물로 되어 있어 체내 투입 시 빠르게 분해되어 빈번한 투여가 필요한 실정이다. 또한 이들 제품의 경우 점성이 매우 크기 때문에 주사 형태로 피부 투입 시 높은 압력으로 인해 환자의 고통 발생은 물론 시술 부위의 멍 등을 유발하는 불편한 점이 있다.

[0008] 미국등록특허 제6,630,167호는 히알루론산염과 독성 가교제를 이용한 겔 형태의 유착 방지제를 개시하였고, 한국공개특허 제2009-0012439호는 히알루론산 및 카르복시메칠셀룰로즈 복합체 필름 표면에 가교활성화제 및 가교활성보조제를 반응시켜 유도체화한, N-아실우레아 펜단트 형태 및 오토-가교결합 형태가 혼재한 히알루론산 및 카르복시메칠셀룰로즈 복합체 유도체 필름 및 그 제조방법을 개시하였다. 하지만, 상기 특허들은 겔 제조 후 독성의 가교제 등을 완벽히 제거하지 못하였기에, 이로 인한 부작용의 염려가 있었다.

[0009] 이상 살펴본 바와 같이, 다양한 생리활성을 갖는 히알루론산염에 대한 수요는 증가하고 있으나, 아직까지 히알루론산염 필름에 대한 연구는 전무한 상황이다.

[0011] 이에, 본 발명자들은 다양한 용도로 활용 가능한 히알루론산염 필름을 제조하기 위하여 노력한 결과, 자동도포기 캐스팅 또는 용매 캐스팅 방법을 이용할 경우 히알루론산염 필름을 제조할 수 있다는 것을 확인하고 본 발명을 완성하게 되었다.

### 발명의 내용

#### 해결하려는 과제

[0012] 본 발명의 목적은 생체 적합성과 항 노화 기능을 지녀 다양한 분야에서 활용되고 있는 히알루론산염 필름의 제조 방법을 제공하는데 있다.

[0013] 본 발명의 다른 목적은 히알루론산염을 고농도로 함유하고, 표면이 균일한 히알루론산염 필름 및 이를 대량으로 생산하는 방법을 제공하는데 있다.

[0014] 본 발명의 또 다른 목적은 미생물에 대한 저항성과 우수한 기계적 물성을 갖는 히알루론산염 필름 및 이를 포함하는 마스크 팩, 패치, 의료기기용 인공 피부와 유착 방지제를 제공하는데 있다.

#### 과제의 해결 수단

[0015] 상기 목적을 달성하기 위하여, 본 발명은 (a) 히알루론산염을 용매로 용해시켜 히알루론산염 용액을 제조하는 단계; 및 (b) 히알루론산염 용액을 용매 캐스팅 또는 자동도포기 캐스팅 방법으로 건조하는 단계를 포함하는 것을 특징으로 하는 히알루론산염 필름의 제조방법을 제공한다.

[0016] 본 발명에 있어서, 상기 용매 캐스팅은 (a) 히알루론산염을 용매로 용해시켜 0.1~30중량%의 히알루론산염 용액을 제조하는 단계; 및 (b) 상기 제조된 히알루론산염 용액을 형틀에 주입하고, 상대습도 30~70%, 건조 온도 30~50℃ 조건에서 건조시키는 단계를 포함하는 것을 특징으로 한다.

[0017] 본 발명에 있어서, 상기 자동도포기 캐스팅은 (a) 히알루론산염을 용매로 용해시켜 0.1~30중량%의 히알루론산염 용액을 제조하는 단계; (b) 상기 제조된 히알루론산염 용액을 자동 도포기에 주입하고, 0.025~5mm의 두께로 필름을 캐스팅하는 단계; 및 (c) 캐스팅 된 필름을 30~50℃ 조건에서 건조시키는 단계를 포함하는 것을 특징으로 한다.

[0018] 본 발명은 또한, 분자량이 0.1~2.5MDa인 히알루론산염으로 제조되고, 15~320Mpa의 인장강도, 3~68%의 신장율을 갖는 것을 특징으로 하는 히알루론산염 필름을 제공한다.

#### 발명의 효과

[0019] 본 발명의 히알루론산염 필름의 제조방법은 대량 생산이 용이하고, 히알루론산염의 점도 및 필름의 두께 조절을 통해 물성을 쉽게 조절할 수 있다.

#### 도면의 간단한 설명

[0020] 도 1은 히알루론산염 농도에 따라 용매캐스팅 방법으로 제조된 히알루론산염 필름의 사진이다.

도 2는 건조방법에 따라 용매캐스팅 방법으로 제조된 히알루론산염 필름의 사진이다.

도 3은 통상적인 자동 도포기의 설명도이다.

도 4는 히알루론산염의 점도에 따라 자동도포기 캐스팅 방법으로 제조된 히알루론산염 필름의 사진이다.

도 5는 어플리케이터 두께에 따라 자동도포기 캐스팅 방법으로 제조된 히알루론산염 필름의 사진이다.

**발명을 실시하기 위한 구체적인 내용**

- [0021] 본 발명에서는 물 또는 에탄올 수용액으로 히알루론산염을 용해시킨 후, 특정 항온 항습조건에서 건조시키는 용매 캐스팅 법을 이용할 경우, 생산, 보관, 유통 및 사용단계에서 미생물에 의하여 쉽게 오염되는 기존 액상의 히알루론산염 제품의 문제점을 해결할 수 있는 히알루론산염 필름을 제조할 수 있다는 것을 확인하고자 하였다.
- [0022] 본 발명의 실시예에서는 히알루론산염의 분자량, 농도 및 건조방법을 다양한 조건으로 하여 필름을 제조하고, 이들의 제품화를 위한 기계적 강도 및 미생물에 대한 안정성을 평가하였다.
- [0023] 그 결과, 0.1~2.5MDa 분자량의 히알루론산염 0.1~30중량% 용액을 30~70%의 상대습도 및 30~50℃의 온도조건에서 건조시킨 경우, 표면이 매끄럽고, 기계적 강도 및 미생물에 대한 안정성이 우수한 필름을 제조할 수 있다는 것을 확인할 수 있었다. 또한, 제조된 히알루론산염 필름은 일반 가위나 칼로 원하는 형태로 쉽게 성형이 가능할 정도로 기계적 물성이 우수하고 작업실 내 수분에 대한 안정성도 우수함을 확인할 수 있었다.
- [0024] 또한, 본 발명에서는 히알루론산염 용액을 자동 도포기에 주입하고 건조시킬 경우, 다양한 두께의 히알루론산염 필름을 균일하게 대량으로 제조할 수 있고, 히알루론산염 용액의 점도와 두께 조절을 통하여 물성 조절이 가능하다는 것을 확인하고자 하였다.
- [0025] 본 발명에서는 물 또는 에탄올 수용액으로 히알루론산염을 용해시켜, 0.1~30중량%의 히알루론산염 용액을 제조한 다음, 자동 도포기에 주입시키고, 다양한 두께로 캐스팅 후 30~50℃ 조건에서 건조시켜 히알루론산염 필름을 제조하였다. 그 결과, 0.1~30 중량%의 히알루론산염 용액 (300~100,000cPs)을 자동 도포기에서 캐스팅 후, 30~50℃의 온도 조건에서 건조시키면, 표면이 균일한 히알루론산염 필름을 대량으로 제조할 수 있다는 것을 확인할 수 있었다. 또한, 제조된 히알루론산염 필름은 기계적 물성이 우수하여, 일반 가위, 칼 및 일반 성형 몰드를 사용하여 원하는 형태로 쉽게 성형이 가능하다는 것을 확인할 수 있었다.
- [0026] 따라서, 본 발명은 일 관점에서, (a) 히알루론산염을 용매로 용해시켜 히알루론산염 용액을 제조하는 단계; 및 (b) 히알루론산염 용액을 용매 캐스팅 또는 자동도포기 캐스팅 방법으로 건조하는 단계를 포함하는 것을 특징으로 하는 히알루론산염 필름의 제조방법에 관한 것이다.
- [0027] 본 발명에 있어서, 상기 용매 캐스팅은 (a) 히알루론산염을 용매로 용해시켜 0.1~30중량%의 히알루론산염 용액을 제조하는 단계; 및 (b) 상기 제조된 히알루론산염 용액을 형틀에 주입하고, 상대습도 30~70%, 건조 온도 30~50℃ 조건에서 건조시키는 단계를 포함하는 것을 특징으로 한다.
- [0028] 본 발명에 있어서, 히알루론산염은 히알루론산에 염이 결합되어 있는 것으로서, 히알루론산나트륨, 히알루론산칼슘, 히알루론산칼륨 등을 예시할 수 있으나 이에 한정되는 것은 아니다.
- [0029] 상기 히알루론산염은 분자량에 따라 피부투과, 흡수, 기계적 물성이 달라질 수 있으므로 0.1~2.5MDa인 것을 사용하는 것이 바람직하다. 히알루론산염은 분자량이 0.1MDa 미만인 경우에는 필름 형성이 어렵고, 2.5MDa을 초과할 경우에는 고 점성으로 필름 표면이 불균일한 문제가 있다.
- [0030] 상기 용매는 히알루론산염을 용해시키기 위한 것으로서, 100% 물 또는 에탄올 수용액을 사용할 수 있으며, 에탄올 수용액은 에탄올의 함량이 0.01~29부피%인 것이 바람직하다. 물을 단독으로 사용하여 히알루론산염을 용해시킬 경우에는 미생물 오염 방지를 위하여 많은 주의가 필요하지만, 에탄올 수용액으로 히알루론산염을 용해시킬 경우에는 에탄올 함량이 증가함에 따라 미생물 오염 방지효과가 우수할 뿐만 아니라 필름 형성시간을 단축시킬 수 있는 효과가 있다. 하지만, 에탄올 함량이 30부피%를 이상 경우에는 히알루론산염의 분자량이 증가함에 따라 필름이 불투명해지거나 필름이 형성되지 않는 문제점이 있다.
- [0031] 본 발명의 용매 캐스팅 방법에 있어서, 상기 히알루론산염 용액의 농도는 0.1~30중량%인 것이 바람직하다. 상기 히알루론산염 용액의 농도가 0.1중량% 미만인 경우에는 필름 성형의 어려움이 있고, 30중량%를 초과할 경우에는 고 점성으로 인하여 필름 표면이 불규칙하게 될 우려가 있다.
- [0032] 본 발명에서는 히알루론산염 필름을 제조하기 히알루론산염 용액을 형틀에 주입하고, 상대습도 30~70%, 건조온

도 30~50℃ 조건에서 6~12시간동안 건조시키는 단계를 수행한다.

- [0033] 상기 형틀은 히알루론산염 용액을 수용할 수 있는 것이라면, 특별한 제한없이 사용이 가능하며, 아크릴, 유리 또는 서스 (SUS) 소재의 몰드를 예시할 수 있다.
- [0034] 본 발명의 용매 캐스팅 방법에 있어서, 건조는 상기 상대습도 및 건조온도 조건을 만족시킬 수 있다면 제한 없이 수행할 수 있는데, 향온향습기에서 수행하는 것이 바람직하다. 상대습도 또는 건조온도 조건이 상기 범위를 벗어날 경우에는 필름이 형성되지 않거나, 불균일한 표면의 필름이 형성될 우려가 있다.
- [0035] 상기 건조시간은 히알루론산염 용액의 농도 및 형틀의 크기에 따라 상기 범위 내에서 적절히 조절할 수 있다.
- [0036] 본 발명에 있어서, “용매 캐스팅”이라는 용어는 필름 제조 시 널리 사용되는 방법으로 유기물을 용매에 완전히 녹인 후, 용매를 날려서 유기물을 굳히는 방법을 의미한다.
- [0037] 상기 용매 캐스팅법으로 제조된 히알루론산염 필름은 인장강도 및 신장율이 우수한 것을 특징으로 한다. 예를 들어, 히알루론산염의 분자량이 0.1~2.5MDa인 경우, 인장강도가 약 30~320.0Mpa이고, 신장율은 약 12~68%가 되어, 기존의 액상 히알루론산염 제품과 달리 미생물 오염이 없고, 관리 및 사용이 쉬워서 다양한 용도로 이용될 수 있다.
- [0038] 본 발명에 따라 제조된 히알루론산염 필름은 5~20중량%의 수분을 함유하는 것을 특징으로 한다. 상기 수분의 함량이 5중량% 미만인 경우에는 표면이 경화되어 파손되거나 사용시 불편함이 있고, 20중량%를 초과할 경우에는 필름의 형태를 유지할 수 없는 문제점이 있다.
- [0039] 또한, 본 발명에 따라 제조된 히알루론산염 필름은 두께가 0.025~5mm이며, 표면이 균일하고, 색상이 투명한 것을 특징으로 한다. 히알루론산염 필름은 두께에 따라 그 용도를 달리 할 수 있는데, 히알루론산염 이외의 다른 성분이 함유될 경우에는 0.025~5mm 두께의 필름을 제조할 수 없다. 하지만, 본 발명의 히알루론산염 필름은 수분을 제외한 성분중 히알루론산염의 함량이 10~100중량%이므로, 0.025~5mm 두께를 가질 수 있다.
- [0040] 상기 히알루론산염 필름은 화장품용 마스크팩, 패치, 의료기기용 유착 방지제 등으로 활용 가능하다.
- [0041] 참고로, 유착(adhesion)은 보통 염증의 치유 과정에서 볼 수 있는 것으로, 육아조직이나 반흔(scar)을 형성할 때 서로 엉겨 붙거나, 다량으로 석출(析出)되는 섬유소가 엉기는 것을 의미한다. 일반적으로, 개복수술 후 67~93%정도의 빈도로 유착이 발생하며 이 중 일부는 자발적으로 분해되기도 하지만, 대부분의 경우 상처 치유 후에도 유착이 존재하여 각종 후유증을 유발하므로, 수술 후의 상처 부위를 감싸 덮어주거나 약물학적 작용 등으로 주변조직과의 유착 발생을 물리, 화학적으로 차단하기 위하여 유착 방지제가 사용된다.
- [0043] 한편, 본 발명에 있어서, 상기 자동도포기 캐스팅은 (a) 히알루론산염을 용매로 용해시켜 0.1~30중량%의 히알루론산염 용액을 제조하는 단계; (b) 상기 제조된 히알루론산염 용액을 자동 도포기에 주입하고, 0.025~5mm의 두께로 필름을 캐스팅하는 단계; 및 (c) 캐스팅 된 필름을 30~50℃ 조건에서 건조시키는 단계를 포함하는 것을 특징으로 한다.
- [0044] 본 발명에 있어서, 히알루론산염은 히알루론산에 염이 결합되어 있는 것으로서, 히알루론산나트륨, 히알루론산칼슘, 히알루론산칼륨 등을 예시할 수 있으나 이에 한정되는 것은 아니다.
- [0045] 본 발명의 자동도포기 캐스팅 방법에 있어서, 히알루론산염의 분자량은 특별한 제한없이 사용할 수 있으나, 0.1~2.5MDa인 것이 바람직하다. 또한, 상기 히알루론산염 용액의 히알루론산염의 함량은 0.1~30중량%인 것을 특징으로 한다. 즉, 상기 히알루론산염 용액의 농도가 0.1중량% 미만인 경우에는 필름 성형의 어려움이 있고, 30중량%를 초과할 경우에는 높은 점도로 인하여 필름 표면이 불규칙하게 될 우려가 있다. 참고로, 상기 범위의 히알루론산염 용액의 점도는 300~100,000cPs에 해당된다. 저분자량의 히알루론산의 경우 고농도로 용해하여 상기 기준 점도를 맞추어야 하며 고분자량의 히알루론산의 경우 저농도로 용해하여 상기 기준 점도를 맞추어야 균일한 필름을 제조할 수 있다.
- [0046] 히알루론산염을 용해시키기 위한 용매의 종류 및 사용량은 앞서 설명한 바와 동일하다.
- [0047] 상기 캐스팅 단계는 5~20mm/s의 속도로 일정하게 수행하는 것이 바람직하다.
- [0048] 본 발명에 있어서, 자동 도포기는 일반 필름 제조시 널리 사용되는 기기로서, 도 3에 도시된 바와 같이 본체와 필름의 두께를 조절하는 어플리케이션 및 두께조절 다이얼을 포함한다.

- [0049] 본 발명에 있어서, 히알루론산염 필름의 두께는 0.025~5mm인 것이 바람직하다. 히알루론산염 필름의 두께가 0.025mm 미만인 경우는 필름 형성이 어렵고, 5mm를 초과할 경우에는 필름의 두께가 두꺼워짐에 따라 흐름성이 커져 표면에 주름이 발생하고 건조 시 장시간이 소요되는 단점이 있다.
- [0050] 본 발명에 있어서, 캐스팅 된 필름의 건조는 30~50℃ 조건에서 6~24시간동안 수행하는 것이 바람직하다. 상기 건조는 30~50℃에서 수행되는 한, 특별한 제한없이 다양한 건조방법으로 수행될 수 있다.
- [0051] 참고로, 용매 캐스팅 방법으로 히알루론산염 필름을 건조시키는 경우에는 항온항습 건조 조건에서는 필름이 형성되지만, 순환 건조조건에서는 필름이 형성되지 않는 문제점이 있다.
- [0052] 상기 건조시간은 히알루론산염 용액의 농도 및 자동 도포기 내의 어플리케이션의 조절에 따라 상기 범위 내에서 적절히 조절할 수 있다.
- [0053] 상기 자동 도포기 캐스팅법으로 제조된 히알루론산염 필름은 분자량이 0.1~2.5MDa인 히알루론산염으로 제조되고, 30~320Mpa의 인장강도, 12~68%의 신장율을 갖는 것을 특징으로 하며, 히알루론산염 필름의 물성은 히알루론산염 용액의 점도 및 두께에 따라 조절이 가능하다.
- [0054] 본 발명에 따라 제조된 히알루론산염 필름은 5~20중량%의 수분을 함유하는 것을 특징으로 한다. 상기 수분의 함량이 5중량% 미만인 경우에는 표면이 경화되어 파손되거나 사용시 불편함이 있고, 20중량%를 초과할 경우에는 필름의 형태를 유지할 수 없는 문제점이 있다.
- [0055] 상기 히알루론산염 필름은 화장품용 마스크 팩, 패치, 의료기기용 인공 피부, 유착 방지제 등으로 활용 가능하다.
- [0057] 이하, 실시예를 통하여 본 발명을 더욱 상세히 설명하고자 한다. 이들 실시예는 오로지 본 발명을 예시하기 위한 것으로, 본 발명의 범위가 이들 실시예에 의해 제한되는 것으로 해석되지 않는 것은 당 업계에서 통상의 지식을 가진 자에게 있어서 자명할 것이다.
- [0059] **실시예 1: 용매 캐스팅을 이용한 히알루론산염 필름 제조**
- [0060] **1-1: 분자량 변화에 따른 필름 형성능 확인**
- [0061] 히알루론산염 분자량에 따른 필름 형성능을 확인하기 위하여, 분자량 0.1MDa, 0.8MDa, 1.2MDa, 2.5MDa 총 4가지의 히알루론산 나트륨(히알루론산염 (Hi-Aqua™), (주) 진우바이오)을 20부피% 에탄올 수용액에 0.5~10.0중량% 농도로 용해시킨 후, 각각을 아크릴 몰드에 주입한 다음 항온항습 건조기 (상대 습도 50%, 온도 40℃)에서 6~24시간 건조하여 히알루론산염 필름을 제조하였다.
- [0062] 그 결과, 분자량이 0.8, 1.2, 2.5MDa 경우에는 0.5% 농도 이상의 경우 필름이 잘 형성되었으나 0.1MDa의 5% 이상으로 용해하여야 필름이 잘 형성됨을 확인 할 수 있었다.
- [0063] 제조된 히알루론산염 필름의 수분 함량을 수분 함량 측정기로 측정한 결과, 0.1MDa 필름은 11중량%, 0.8MDa 필름은 13중량%, 1.2MDa 필름은 15중량%, 2.5MDa 필름은 30중량%의 수분을 함유하고 있는 것을 알 수 있었다. HA 자체의 우수한 수분 함유량으로 인해 수분 함량이 10% 미만인 필름은 제조가 불가능하며 필름 내 수분 함유량은 히알루론산의 분자량에 따라 10~30%정도로 됨을 알 수 있었다.
- [0065] **1-2: 용매 조건에 따른 필름 형성능 확인**
- [0066] 용매 조건에 따른 필름 형성능을 확인하기 위하여, 분자량 1.2MDa 히알루론산 나트륨을 0~30부피% 에탄올 수용액에 1.0중량% 농도로 용해시킨 후, 각각을 아크릴 몰드에 주입한 다음 항온항습 건조기 (상대 습도 50%, 온도 40℃)에서 12시간 건조하여 히알루론산염 필름을 제조하였다.
- [0067] 그 결과, 에탄올수용액 중 에탄올의 농도가 0~20부피%인 경우에는 투명한 필름이 매우 잘 형성되는 반면에, 에탄올의 농도가 30부피%인 경우에는 히알루론산염이 잘 용해되지 않아 필름이 잘 형성되지 않는 것을 확인할 수 있었다(도 1).

[0068] 또한, 100% 물만을 사용하여 필름을 제조하는 경우 간헐적으로 미생물에 오염되어 필름이 불투명하게 형성되는 반면에, 에탄올 함량이 5% 이상인 경우 필름화 과정에서 미생물 오염이 거의 발생하지 않았다.

[0069] 또한, 에탄올 수용액 중 에탄올의 농도가 증가함에 따라 보다 빠른 시간 안에 필름이 형성되는 것을 알 수 있었다. 용매로서 정제수만 사용하는 경우 약 24시간 의 건조시간이 필요하지만, 에탄올 수용액의 경우 12시간 이내에 필름 형성이 가능하다는 것을 확인할 수 있었다.

[0071] **1-3: 건조 조건에 따른 필름 형성능 확인**

[0072] 건조 조건에 따른 필름 형성능을 확인하기 위하여, 분자량 1.2MDa의 히알루론산 나트륨을 20부피% 에탄올 수용액에 1.0중량% 농도로 용해시키고, 각각을 아크릴 몰드에 주입한 다음 항온항습 건조기 (상대 습도 50~90%와 온도 30~60℃)에서 12시간 이상 건조하여 히알루론산염 필름을 제조하였다.

[0073] 그 결과, 상대 습도 80% 이상에서는 24시간 이상 건조시켜도 필름이 형성되지 않았고, 온도가 30℃에서 40℃로 높아질수록 보다 빠른 시간 (12시간에서 24시간) 내에 필름이 형성되는 것을 알 수 있었다.

[0074] 참고로, 히알루론산염의 경우 50℃ 이상의 온도에서 장 시간 방치 시 분자량이 감소되어 기계적 물성이 저하될 수 있으므로 50℃ 이하에서 건조시키는 것이 바람직하다.

[0076] **비교예 1: 순환건조기를 이용한 필름 형성능 확인**

[0077] 항온항습 건조기 대신에 순환 건조기(Convection Oven)를 이용하여 40℃에서 12시간 이상 일반 건조시킨 것을 제외하고는 실시예 1-3과 동일한 방법으로 히알루론산염 필름을 제조하였다. 제조된 필름의 형태를 확인한 결과, 표면이 주름지며, 일부 기포가 함유된 필름이 형성된 것을 확인할 수 있었다.

[0079] **비교예 2: 진공 건조기를 이용한 필름 형성능 확인**

[0080] 항온항습 건조기 대신에 진공 건조기 (~0.05mbar)를 이용하여 40℃에서 12시간 이상 건조시킨 것을 제외하고는 실시예 1-3과 동일한 방법으로 히알루론산염 필름을 제조하였다. 제조된 필름의 형태를 확인한 결과, 표면이 주름지며 양 끝이 말린 형태의 필름이 형성된 것을 확인할 수 있었다.

[0082] **실험예 1: 히알루론산염 필름의 기계적 물성 측정**

[0083] 분자량 0.8MDa, 1.2MDa 및 2.5MDa의 히알루론산 나트륨(히알루론산염 (Hi-Aqua™), (주) 진우바이오)을 20부피% 에탄올 수용액에 1.0중량% 농도로 분자량 0.1MDa 히알루론산의 경우 5중량% 농도로 용해시켜, 각각을 아크릴 몰드에 주입한 다음 항온항습 건조기 (상대 습도 50%, 온도 40℃)에서 12시간 건조하여 히알루론산염 필름을 제조하였다.

[0084] 제조된 히알루론산염 필름의 기계적 물성을 측정하기 위하여, TA-XT2i Texture Analyzer (Stable Micro System, UK)를 사용하여 제조된 필름을 3cm × 5cm로 자르고, 인장그립(Tensile grips) 부분에 장착한 후 인장강도 및 신장율을 측정하고 그 결과를 표 1에 나타내었다.

**표 1**

[0086]

	히알루론산염 분자량			
	0.1MDa	0.8MDa	1.2MDa	2.5MDa
인장 강도 (Tensile Strength)	15.1	111.1	151.5	300.0
신장율 (%)	3	35	45.5	65.0

[0087] 표 1로부터, 0.1MDa 분자량의 히알루론산염 필름의 인장강도는 15.1Mpa이고, 신장율은 3%이었고, 0.8MDa 분자량의 히알루론산염 필름의 인장강도는 111.1Mpa이고, 신장율은 35%이었고, 1.2MDa 분자량의 히알루론산염 필름의

인장강도는 151.5Mpa이고, 신장율은 45.5%이었고, 2.5MDa 분자량의 히알루론산염 필름의 인장강도는 300.0Mpa이고, 신장율은 65.0%이었다. 즉, 제조된 히알루론산염 필름은 기계적 물성이 우수하며, 분자량이 증가함에 따라 인장강도와 신장율 모두 증가한다는 것을 알 수 있었다.

**[0089] 실험예 2: 히알루론산염 필름의 미생물에 대한 안정성 측정**

[0090] 총 균수는 검체 중에 존재하는 세균 중 표준 한천 배지 내에서 발육할 수 있는 균의 수를 말한다. 히알루론산염 필름의 미생물에 대한 오염 안정성을 평가하기 위하여, 검체와 표준한천배지를 페트리디쉬에 혼합 응고시키고, 배양한 다음 발생한 세균의 집락수로부터 검체 중의 생균 수를 산출하였다.

[0091] (1) 시액 및 시약 준비

[0092] -표준한천배지(Plate count agar)

[0093] Tryptone 5.0g, Yeast extract: 2.5g, Dextrose 1.0g 및 Agar 15.0g에 증류수를 가하여 1,000mL로 만들고 pH 7.0±0.2로 조정 후 121℃로 15분간 멸균하였다.

[0094] - 멸균 생리 식염수

[0095] 0.9% 염화 나트륨 수용액으로, 121℃로 15분간 멸균하여 사용하였다.

[0097] (2) 시험 방법

[0098] 실험예 1에서 제조된 분자량 1.2MDa을 이용한 히알루론산염 고체 필름과 분자량 1.2MDa인 히알루론산 염을 일반 정제수에 1%부피로 용해시킨 액상 제품을 각각 일반 실험실에 15일간 노출시켰다.

[0099] 다음으로, 히알루론산염 필름과, 히알루론산염 액 0.5g을 각각 멸균 생리 식염수 50mL에 용해시킨 다음, 43~45℃의 멸균된 표준 한천 배지 250mL에 투입하고, 흔들어 섞었다.

[0100] 배지가 굳기 전에 페트리디시 접시에 혼합액을 붓고 냉각 응고시킨 후, 35±1℃에서 24~48시간 배양하였다. 배양 후 생성된 집락(콜로니)의 수를 측정하고 이를 0.5g으로 나누어 총 균수를 측정한 후 그 결과를 표 2에 나타내었다.

**표 2**

[0102]	공기 노출 전		공기 노출 후	
	히알루론산염 용액	히알루론산염 필름	히알루론산염 용액	히알루론산염 필름
미생물수 (cfu/g)	0	0	1,500~5,000	0~8

[0103] 표 2로부터, 15일간 공기 노출 후 1% 히알루론산염 용액의 경우 미생물은 1,500~5,000cfu 정도이나, 히알루론산염 필름의 경우 0~8cfu 정도로 노출 전과 거의 변화가 없다는 것을 알 수 있었다.

**[0105] 실시예 2: 자동도포기 캐스팅을 이용한 히알루론산염 필름 제조**

**[0106] 2-1: 분자량 변화에 따른 필름 형성능 확인**

[0107] 히알루론산염 분자량에 따른 필름 형성능을 확인하기 위하여, 분자량 0.1MDa, 0.8MDa, 1.2MDa, 1.5MDa 및 2.5MDa 총 5가지의 히알루론산 나트륨 (Hi-Aqua™) ((주) 진우바이오)을 20부피% 에탄올 수용액에 0.1~30중량% 농도로 용해시킨 후, 300cPs 미만(저점도), 300~100,000cPs(최적 점도) 및 100,000cPs 초과(고점도)로 제조한 다음 자동 도포기 (COAD 411, 의왕기계, 한국)의 어플리케이션을 조절하여 0.025~5mm 두께의 필름을 캐스팅 후 향온향습 건조기 (상대 습도 50%, 온도 40℃)에서 6~24시간 건조하여 히알루론산염 필름을 제조하고, 점도에 따른 필름의 상태를 도 4에 나타내었다.

[0108] 참고로, 자동 도포기를 이용한 필름 제조를 위한 히알루론산염의 점도는 다음의 조건 하에서 측정하였다.

[0109] 측정기기 Brookfield RV-II 점도계 (Spindle No. 7번, 12 rpm, 25℃)

[0111] 도 4에 도시된 바와 같이, 히알루론산염의 분자량에 상관없이 히알루론산염 용액의 점도 값이 300cPs 미만(저점도)인 경우에는 필름이 형성되지 않았고, 300~100,000cPs(최적 점도)이면 자동 도포기에 의해 표면이 균일한 필름 제조가 가능하였으나, 100,000cPs 초과(고점도)이면 표면이 서로 엉기어 고르지 못한 외형을 지니기 때문에 필름이 형성되지 않는다는 것을 확인할 수 있었다.

[0113] **2-2: 건조 조건에 따른 필름 형성능 확인**

[0114] 건조 조건에 따른 필름 형성능을 확인하기 위하여, 분자량 1.2MDa 히알루론산 나트륨을 10부피% 에탄올 수용액에 2.0중량% 농도로 용해시킨 후 자동 도포기 내의 어플리케이터로 필름의 두께를 0.1mm로 조절하여 캐스팅하고, 항온항습 건조기(상대 습도 50~90%와 온도 30~60℃)와 순환 건조기(온도 30~60℃)에서 6~24시간 건조하여 히알루론산염 필름을 제조하고, 건조 조건에 따른 필름의 상태를 확인하였다.

[0115] 그 결과, 자동 도포기에 의하여 제조된 히알루론산염 필름은 항온항습 건조기 뿐만 아니라, 순환 건조기에서도 필름 표면이 매우 균일하게 잘 형성되는 것을 확인할 수 있었다.

[0116] 또한, 순환 건조기를 이용할 경우에는 항온항습 건조기에서 보다 건조 시간이 12시간 이상 단축되어 보다 신속하게 히알루론산염 필름을 생산할 수 있음을 확인할 수 있었다.

[0118] **비교예 3: 히알루론산염 용액 점도에 따른 필름 형성능 확인**

[0119] 히알루론산염의 용액 점도에 따른 필름 캐스팅에 의한 필름 형성능을 확인하기 위하여 분자량 0.1~2.5MDa인 히알루론산나트륨 (Hi-Aqua™) ((주) 진우바이오)을 10부피% 에탄올 수용액에 0.1~30중량%의 농도로 용해시킨 후 자동 도포기의 어플리케이터로 필름의 두께를 0.1mm로 조절하여 캐스팅하고 항온항습 건조기(상대 습도 50%와 온도 50℃)에서 24시간 이상 건조하여 히알루론산염 필름을 제조하고, 점도에 따른 필름의 상태를 확인하였다.

[0120] 그 결과, 히알루론산염의 분자량에 상관없이 히알루론산염 용액의 점도 값이 300cPs 미만(저점도)의 경우에는 필름 형성이 불가능하고, 100,000cPs 초과(고점도)일 경우에는 과도한 점성으로 인해 표면이 균일한 필름 형성이 불가능하지만, 최적 점도에서 건조 시 표면이 균일한 필름이 형성된다는 것을 확인할 수 있었다.

[0122] **비교예 4: 필름 두께에 따른 필름 형성능 확인**

[0123] 자동 도포기의 어플리케이터의 두께 조절에 따른 히알루론산염의 필름 형성능을 확인하기 위하여 분자량 1.2MDa 히알루론산 나트륨을 10부피% 에탄올 수용액에 2.0중량% 농도로 용해시킨 후 필름 어플리케이터로 필름의 두께를 0.024~5.001mm로 조절하여 캐스팅하고 항온 항습 건조기(상대 습도 50%와 온도 50℃)에서 24시간 이상 건조하여 히알루론산염 필름을 제조하고, 건조 조건에 따른 필름의 상태를 확인하였다.

[0124] 도 5에 도시된 바와 같이, 필름의 두께가 0.025mm 미만일 경우에는 필름 표면에 굴곡이 있어서 활용이 곤란하였고, 5mm를 초과할 경우에는 성형이 불가능한 상태로 캐스팅되며, 성형이 되더라도 필름 표면이 균일하지 못하고, 건조시간 또한 오래 걸려 필름 제조에 적합하지 않다는 것을 확인할 수 있었다.

[0126] **실험예 3: 히알루론산염 필름의 기계적 물성 측정**

[0127] 실시예 2-1에서 제조된 히알루론산염 필름의 기계적 물성을 측정하기 위하여, TA-XT2i Texture Analyzer (Stable Micro System, UK)를 사용하여 제조된 필름(두께: 1mm)을 3cm ×5cm로 자르고, 인장그립(Tensile grips) 부분에 장착한 후 인장강도 및 신장율을 측정하고 그 결과를 표 3에 나타내었다.

**표 3**

	히알루론산염 용액의 분자량 (MDa)				
	0.1	0.8	1.2	1.5	2.5
[0128]					

인장 강도 (Tensile Strength)	30~35	120~130	151~170	210~240	300~321
신장율 (%)	12~15	25~33	45~50	55~58	65~68

[0129] 히알루론산염 필름의 기계적 물성 측정 결과, 기계적 물성은 히알루론산염의 농도나 히알루론산의 용액의 점도에는 영향 받지 않고 분자량에 영향을 받는다는 것을 알 수 있었다.

[0130] 표 3으로부터, 히알루론산염의 분자량이 높아질수록 인장 강도가 30에서 321MPa로 증가하며, 신장율은 12%에서 68%로 증가된 것을 알 수 있었다.

[0132] **실험예 4: 히알루론산염 필름의 수분 함량 측정**

[0133] 실시예 2-1에서 제조된 히알루론산염 필름의 수분 함량을 측정하기 위하여, 제조된 필름(두께: 1mm)의 수분 함량을 수분측정기로 측정하고 그 결과를 표 4에 나타내었다.

**표 4**

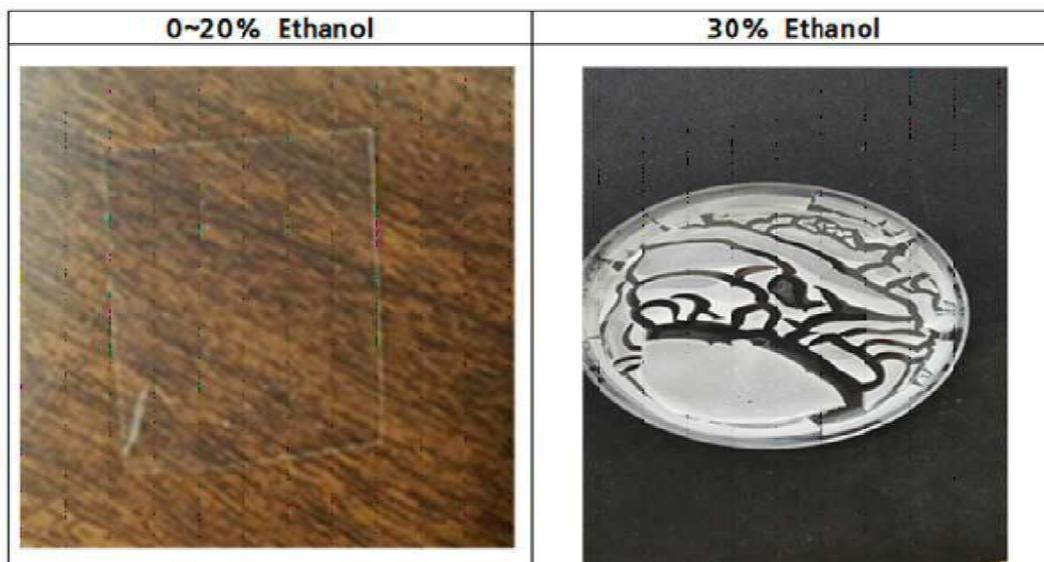
	히알루론산염 용액의 분자량 (MDa)				
	0.1	0.8	1.2	1.5	2.5
수분 함량 (%)	12	13	15	25	30

[0135] 표 4에 나타난 바와 같이, 제조된 히알루론산염 필름의 수분 함량을 수분 함량 측정기로 측정한 결과, 12~30중량%인 것을 확인할 수 있었다. 실시예 1-3의 용매 캐스팅에 의한 필름과 동일하게 HA 자체의 우수한 수분 함유량으로 인해 수분 함량이 10% 미만인 필름은 제조가 불가능하며 필름 내 수분 함유량은 히알루론산의 분자량에 따라 10~30%정도로 됨을 알 수 있었다.

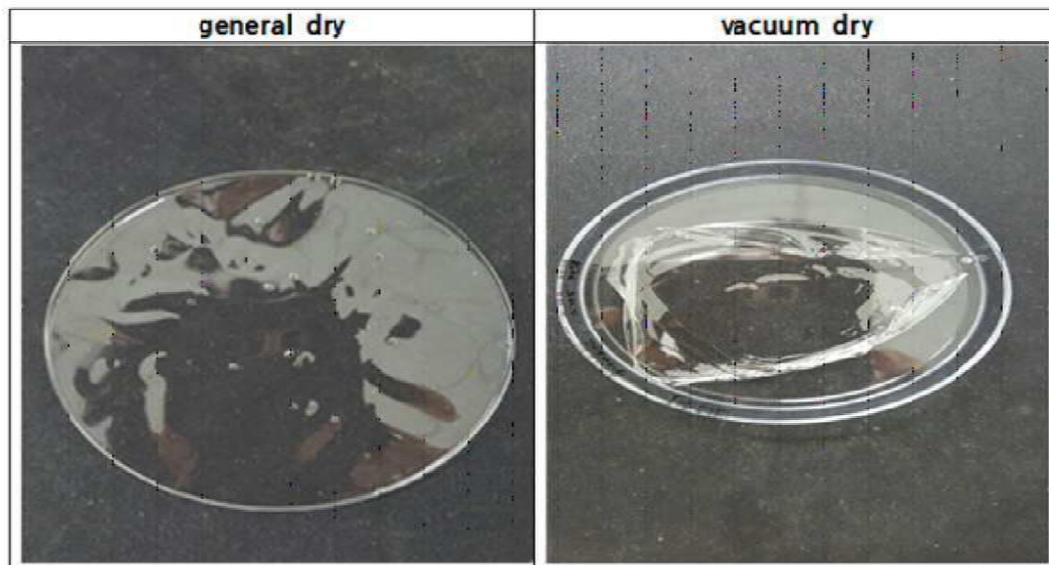
[0137] 이상으로 본 발명 내용의 특정한 부분을 상세히 기술하였는바, 당업계의 통상의 지식을 가진 자에게 있어서 이러한 구체적 기술은 단지 바람직한 실시 양태일 뿐이며, 이에 의해 본 발명의 범위가 제한되는 것이 아닌 점은 명백할 것이다. 따라서 본 발명의 실질적인 범위는 첨부된 청구항들과 그것들의 등가물에 의하여 정의된다고 할 것이다.

**도면**

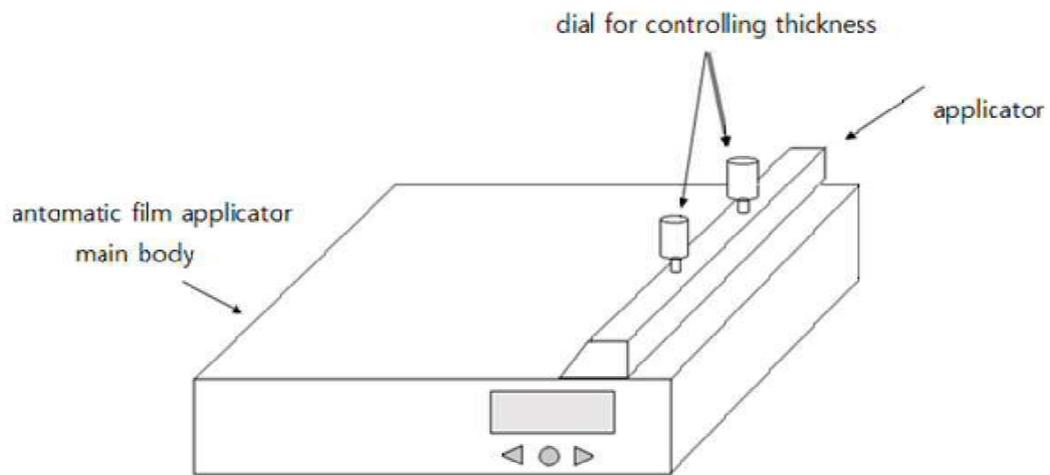
**도면1**



도면2



도면3



도면4



도면5

Applicator thickness : 0.025mm below	Applicator thickness : 5mm excess
	