



(19) 대한민국특허청(KR)

(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2022년08월03일

(11) 등록번호 10-2428696

(24) 등록일자 2022년07월29일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)

B01D 67/00 (2006.01) *A61M 1/16* (2006.01)

B01D 69/12 (2006.01) *B01D 71/40* (2006.01)

(52) CPC특허분류

B01D 67/0093 (2022.08)

A61M 1/16 (2022.05)

(21) 출원번호 10-2020-0140913

(22) 출원일자 2020년10월28일

심사청구일자 2020년10월28일

(65) 공개번호 10-2022-0056382

(43) 공개일자 2022년05월06일

(56) 선행기술조사문헌

US20070125709 A1*

KR100859995 B1

Separation and Purification Technology, 207, 2018.6.19., 83~91

Scientific Reports, Vol. 7, Article number: 2721, 2017. 6. 2.

*는 심사관에 의하여 인용된 문헌

(73) 특허권자

연세대학교 원주산학협력단

강원도 원주시 흥업면 연세대길 1

연세대학교 산학협력단

서울특별시 서대문구 연세로 50 (신촌동, 연세대학교)

(72) 발명자

양재원

강원도 원주시 복거리길 60-21(무실동)

성학준

서울특별시 강남구 선릉로126길 22, 101동 502호 (삼성동, 롯데캐슬프레미어아파트)

신영민

서울특별시 서대문구 모래내로 309, 103동 1003호 (홍은동, 두산아파트)

(74) 대리인

김보정

전체 청구항 수 : 총 16 항

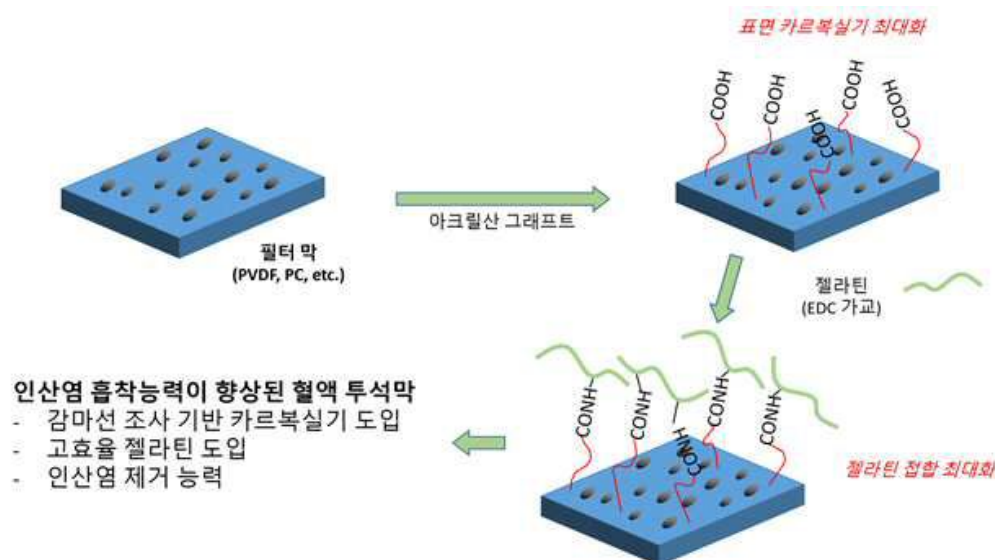
심사관 : 김경미

(54) 발명의 명칭 인산염 흡착능력이 향상된 혈액 투석막 및 이의 제조방법

(57) 요약

본 발명은 인산염 흡착능력이 향상된 혈액 투석막 및 이의 제조방법에 관한 것으로, 구체적으로 본 발명은 감마선(gamma irradiation) 동시조사법을 이용하여 투석막의 표면을 아크릴산(acrylic acid)으로 개질하고, 젤라틴(gelatin)을 화학적으로 접합하였을 때, 투석막의 인산염(phosphate) 흡착 효과가 증가하는 것을 확인하였으므로, 상기 혈액 투석막을 혈액투석 시 인산염 제거에 유용하게 이용할 수 있고, 제조과정 중 투석막에 추가적인 물질을 접합하는 방법을 인산염 이외에 다양한 물질을 제거하는데 유용하게 이용하는 것이 가능하다.

대표도 - 도1



(52) CPC특허분류

A61M 1/1623 (2022.05)

B01D 67/009 (2013.01)

B01D 69/12 (2022.08)

B01D 71/40 (2022.08)

명세서

청구범위

청구항 1

인산염 흡착능력이 향상된 혈액 투석막으로서,

상기 혈액 투석막은 젤라틴이 코팅된 것이고,

상기 혈액 투석막은

소수성 투석막으로 이루어진 제1층;

상기 소수성 투석막에 그래프트(graft)되어 형성된 아크릴산(acrylic acid) 또는 아크릴계 고분자의 그래프트 중합체로 이루어진 제2층; 및

상기 아크릴산 또는 아크릴계 고분자에 접합된 젤라틴으로 이루어진 제3층;으로 이루어지는 것을 특징으로 하는, 인산염 흡착능력이 향상된 혈액 투석막.

청구항 2

삭제

청구항 3

제1항에 있어서, 상기 소수성 투석막은 폴리비닐리덴 플루오라이드(polyvinylidene fluoride, PVDF), 폴리카보네이트(polycarbonate, PC), 폴리설향(polysulfone, PSF), 폴리에테르설향(polyethersulfone, PES), 폴리 에테르이미드(polyetherimide, PEI), 폴리이미드(polyimide, PI), 폴리에틸렌(polyethylene, PE), 폴리프로필렌(polypropylene, PP) 및 폴리아미드(polyamide, PA)로 이루어진 군으로부터 선택되는 어느 하나 이상인 것을 특징으로 하는, 인산염 흡착능력이 향상된 혈액 투석막.

청구항 4

제1항에 있어서, 상기 소수성 투석막은 감마선을 조사함으로써 친수성 투석막으로 개질되는 것을 특징으로 하는, 인산염 흡착능력이 향상된 혈액 투석막.

청구항 5

제4항에 있어서, 상기 감마선은 1 내지 30 kGy의 선량으로 조사되는 것을 특징으로 하는, 인산염 흡착능력이 향상된 혈액 투석막.

청구항 6

제4항에 있어서, 상기 감마선은 6 내지 180 분간 조사되는 것을 특징으로 하는, 인산염 흡착능력이 향상된 혈액 투석막.

청구항 7

제1항에 있어서, 상기 그래프트는 상기 소수성 투석막에 아크릴산을 처리하여 카르복실기(carboxy group)를 부착하는 것을 특징으로 하는, 인산염 흡착능력이 향상된 혈액 투석막.

청구항 8

제7항에 있어서, 상기 아크릴산은 0.1 내지 10 중량%의 농도인 것을 특징으로 하는, 인산염 흡착능력이 향상된 혈액 투석막.

청구항 9

제1항에 있어서, 상기 젤라틴은 20 내지 2000 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 의 농도인 것을 특징으로 하는, 인산염 흡착능력이 향상된 혈액 투석막.

청구항 10

- 1) 제1층의 소수성 투석막에 감마선 동시조사법을 이용하여 아크릴산 또는 아크릴계 고분자의 그래프트 중합체와 용매를 포함하는 용액으로 그래프트 중합반응시켜 제2층을 제조하는 단계;
- 2) 상기 제2층 상에 젤라틴을 접합하여 제3층을 제조하는 단계;를 포함하는, 인산염 흡착능력이 향상된 혈액 투석막의 제조방법.

청구항 11

제10항에 있어서, 상기 소수성 투석막은 폴리비닐리덴 플루오라이드(polyvinylidene fluoride, PVDF), 폴리카보네이트(polycarbonate, PC), 폴리설향(polysulfone, PSF), 폴리에테르설향(polyethersulfone, PES), 폴리 에테르이미드(polyetherimide, PEI), 폴리이미드(polyimide, PI), 폴리에틸렌(polyethylene, PE), 폴리프로필렌(polypropylene, PP) 및 폴리아미드(polyamide, PA)로 이루어진 군으로부터 선택되는 어느 하나 이상인 것을 특징으로 하는, 인산염 흡착능력이 향상된 혈액 투석막의 제조방법.

청구항 12

제10항에 있어서, 상기 소수성 투석막은 감마선을 조사함으로써 친수성 투석막으로 개질되는 것을 특징으로 하는, 인산염 흡착능력이 향상된 혈액 투석막의 제조방법.

청구항 13

제10항에 있어서, 상기 감마선은 1 내지 30 kGy의 선량으로 조사되는 것을 특징으로 하는, 인산염 흡착능력이 향상된 혈액 투석막의 제조방법.

청구항 14

제10항에 있어서, 상기 감마선은 6 내지 180 분간 조사되는 것을 특징으로 하는, 인산염 흡착능력이 향상된 혈액 투석막의 제조방법.

청구항 15

제10항에 있어서, 상기 그래프트는 상기 소수성 투석막에 아크릴산을 처리하여 카르복실기(carboxy group)를 부착하는 것을 특징으로 하는, 인산염 흡착능력이 향상된 혈액 투석막의 제조방법.

청구항 16

제15항에 있어서, 상기 아크릴산은 0.1 내지 10 중량%의 농도인 것을 특징으로 하는, 인산염 흡착능력이 향상된 혈액 투석막의 제조방법.

청구항 17

제10항에 있어서, 상기 젤라틴은 20 내지 2000 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 의 농도인 것을 특징으로 하는, 인산염 흡착능력이 향상된 혈액 투석막의 제조방법.

발명의 설명

기술 분야

[0001] 본 발명은 인산염 흡착능력이 향상된 혈액 투석막 및 이의 제조방법에 관한 것으로, 혈액 투석막 표면에 젤라틴을 코팅하여 인산염 흡착능력이 향상된 혈액 투석막 및 이의 제조방법에 관한 것이다.

배경 기술

[0003] 만성신부전은 당뇨, 사구체 신염, 고혈압 등 다양한 원인으로 정상 신장 기능의 10 내지 15 % 이하로 신장 기능이 감소되는 질병으로, 정상적인 신장 기능 유지를 위하여 투석이나 신장이식수술과 같은 신 대체요법이 필요한 질환이다. 2016년 말 한국 신장학회 등록 위원회 자료수집에 따르면 신 대체요법 치료를 받는 환자는 전체 87,014명이며, 인구 백만 명당 1,689명으로 점점 증가 추세이다. 이 중 혈액투석 치료를 받는 환자는 만성신부전 환자의 72 %를 차지하고 있으며, 매년 지속적으로 증가하는 것으로 보고되고 있다.

[0004] 혈액투석 환자는 신부전으로 인해 사구체 여과율이 저하되어 있으며, 주 2 내지 3회 혈액투석을 받음에도 불구하고 정기적인 혈액투석 치료만으로는 인의 효과적인 제거가 어려워 고인산혈증이 나타나고, 이러한 고인산혈증은 이차성 부갑상샘 항진증과 신장성 골형성 장애, 심혈관 석회화를 악화시켜 사망률을 증가시키는 중요한 요인으로 보고되고 있다. 특히, 고인산혈증으로 인한 만성신부전 환자의 사망률은 혈청 칼슘 \times 인 값(calcium-phosphorus($\text{Ca}\times\text{P}$) product)이 높을수록 더욱 증가하며, 인 5.0 mg/dl 이상, 칼슘 10.0 mg/dl 이상인 경우 사망률이 더 높은 것으로 나타나고 있다. 따라서 미국 국립신장학회의 2009 지침서에는 혈청 인의 수치를 3.5 내지 5.5 mg/dl , 혈청 칼슘은 8.4 내지 9.4 mg/dl , $\text{Ca}\times\text{P}$ product는 55 mg^2/dl^2 이하로 유지하도록 권고하고 혈청 인의 수치 5.5 mg/dl 이상을 고인산혈증으로 분류하고 있으며, 한국 건강보험 심사평가원에서도 혈액투석에 대한 적정성 평가 항목에 $\text{Ca}\times\text{P}$ product 충족률을 중요 평가 항목으로 지정하고 있다. 따라서 만성신부전 환자의 사망률을 증가시키는 고인산혈증에 관한 예방 및 관리가 매우 중요하며, 특히 혈액투석 환자의 고인산혈증을 관리하기 위하여 현재 권장되는 식사요법 및 인 결합제와 같은 경구 약물 요법의 병행 사용보다 편리하게 예방 및 관리할 수 있는 방법을 개발하여 제공하는 것이 무엇보다 필요한 실정이다. 또한, 인 결합제와 같은 경구 약물 요법은 환자가 소화기계 부작용을 호소한다는 점에서 부작용을 줄일 수 있는 방법을 개발하는 것이 필요하다.

[0006] 이에 본 발명자들은 경구 약물 요법의 부작용을 줄이고, 혈액투석 환자의 편리하고 효과적인 인산염 관리를 위한 방법을 개발하기 위하여 노력한 결과, 투석막의 표면을 아크릴산(acrylic acid)으로 개질하고 젤라틴(gelatin)을 이용하여 화학적으로 가교한 투석막을 혈액투석에 이용하였을 때, 투석막의 인산염(phosphate) 흡착 효과가 증가하는 것을 확인하였다. 따라서, 상기 혈액 투석막을 혈액투석 시 인산염 제거에 유용하게 이용할 수 있고, 제조과정 중 투석막에 추가적인 물질을 코팅하는 방법을 인산염 이외에 다양한 물질을 제거하는 데 유용하게 이용할 수 있다.

발명의 내용

해결하려는 과제

[0008] 본 발명은 인산염 흡착능력이 향상된 혈액 투석막 및 이의 제조방법에 관한 것이다.

과제의 해결 수단

[0010] 상기 목적을 달성하기 위하여, 본 발명은 인산염 흡착능력이 향상된 혈액 투석막으로서, 상기 혈액 투석막은 젤라틴이 화학적으로 접합된 것인, 혈액 투석막을 제공한다.

[0011] 또한, 본 발명은 1) 제1층의 소수성 투석막에 감마선 동시조사법을 이용하여 아크릴산 또는 아크릴계 고분자의 그래프트 중합체와 용매를 포함하는 용액으로 그래프트 중합반응시켜 제2층을 제조하는 단계; 및 2) 상기 제2층상에 젤라틴을 접합하여 제3층을 제조하는 단계;를 포함하는, 인산염 흡착능력이 향상된 혈액 투석막의 제조방법을 제공한다.

발명의 효과

[0013] 본 발명에서는 감마선(gamma irradiation)을 조사하여 투석막의 표면에 아크릴산(acrylic acid)을 도입한 후 젤라틴(gelatin)을 화학적으로 접합한 혈액 투석막이 인산염(phosphate) 흡착 효과가 증가하는 것을 확인하였으므로, 상기 젤라틴이 접합된 혈액 투석막을 혈액투석 시 인산염 제거에 유용하게 이용할 수 있고, 제조과정 중 투석막에 다양한 물질의 접합이 가능하여 인산염 이외에 다양한 물질을 제거하는데 유용하게 이용할 수 있다.

도면의 간단한 설명

[0015] 도 1은 본 발명에 따른 인산염 흡착능력이 증가한 혈액 투석막의 제조 과정을 나타낸 도이다.

도 2는 본 발명에 따른 투석막의 혈액 투석 시 인산염 제거 과정을 나타낸 도이다.

도 3은 본 발명에 따른 투석막의 AAc 농도에 따른 AAc의 그래프트 차이를 확인한 도이다.

도 4는 본 발명에 따른 투석막에 그래프트된 AAc의 젤라틴 결합 여부를 확인한 도이다.

도 5는 본 발명에 따른 투석막의 인 제거능을 확인한 도이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0016] 이하, 본 발명을 상세히 설명한다.

[0018] 본 발명은 인산염 흡착능력이 향상된 혈액 투석막으로서, 상기 혈액 투석막은 젤라틴이 화학적으로 접합된 것인, 혈액 투석막을 제공한다.

[0019] 본 발명에서, 상기 혈액 투석막은 소수성 투석막으로 이루어진 제1층; 상기 소수성 투석막에 그래프트(graft)되어 형성된 아크릴산(acrylic acid) 또는 아크릴계 고분자의 그래프트 중합체로 이루어진 제2층; 및 상기 아크릴산 또는 아크릴계 고분자에 접합된 젤라틴으로 이루어진 제3층;으로 이루어지는 것을 특징으로 하는, 인산염 흡착능력이 향상된 혈액 투석막일 수 있다.

[0020] 본 발명에서, 상기 소수성 투석막은 통상의 투석막에서 지지체의 성분으로 사용되는 화합물의 경우 제한없이 사용될 수 있으나, 바람직하게는 폴리비닐리덴 플루오라이드(polyvinylidene fluoride, PVDF), 폴리카보네이트(polycarbonate, PC), 폴리설폰(polysulfone, PSF), 폴리테르술폰(polyethersulfone, PES), 폴리 에테르이미드(polyetherimide, PEI), 폴리이미드(polyimide, PI), 폴리에틸렌(polyethylene, PE), 폴리프로필렌(polypropylene, PP) 및 폴리아미드(polyamide, PA)로 이루어진 군으로부터 선택되는 어느 하나 이상일 수 있고, 구체적으로 플루오라이드 및 폴리카보네이트로 이루어진 군으로부터 선택되는 어느 하나 이상일 수 있으며, 더욱 구체적으로 플루오라이드일 수 있으나, 이에 한정되지 않으며 투석막의 용도에 따라 성분을 변경할 수 있다.

[0021] 본 발명에서, 아크릴계 고분자는 아크릴 단량체가 중합반응하여 제조되는 고분자로서, 예를 들면, 아크릴산, 메틸아크릴레이트, 에틸아크릴레이트, n-부틸아크릴레이트, 에틸부틸아크릴레이트, 메타크릴레이트, 메틸 메타크릴레이트, 에틸 메타크릴레이트, 프로필 메타크릴레이트, 부틸아크릴레이트, 이소옥틸메타크릴레이트 등이 있으나, 이에 한정되는 것은 아니다.

[0022] 본 발명에서, 상기 소수성 투석막은 감마선을 조사함으로써 친수성 투석막으로 개질될 수 있으나, 이에 한정되지 않는다. 보다 구체적으로, 본 발명에서 소수성 투석막에 아크릴산 또는 아크릴계 고분자 용액에 함침한 후 감마선을 조사함으로써 친수성 투석막으로 개질될 수 있다. 친수성 투석막으로 개질됨으로써 젤라틴과의 결합이 용이해질 수 있으며, 제1층 내지 제3층이 화학적으로 결합되어 다른 물질의 투석에 영향없이 인산염 흡착능력이 향상될 수 있다.

- [0023] 또한, 상기 감마선은 1 내지 30 kGy의 선량으로 조사될 수 있고, 구체적으로 5 내지 20 kGy의 선량으로 조사될 수 있으며, 보다 구체적으로 10 kGy의 선량으로 조사될 수 있으나, 이에 한정되지 않으며 선량에 따른 효과의 차이를 보이는 경우 이를 적절히 조절할 수 있다.
- [0024] 또한, 상기 감마선은 6 내지 180분간 조사될 수 있고, 구체적으로 30 내지 120분간 조사될 수 있으며, 보다 구체적으로 60분간 조사될 수 있으나, 이에 한정되지 않으며 조사 시간에 따른 차이를 보이는 경우 이를 적절하게 조절할 수 있다.
- [0025] 본 발명에서, 상기 그래프트는 상기 소수성 투석막에 아크릴산을 처리하여 카르복실기(carboxy group)를 부착할 수 있으나, 이에 한정되지 않는다.
- [0026] 또한, 상기 아크릴산은 0.01 내지 20 중량%의 농도일 수 있고, 구체적으로 0.1 내지 10%의 농도일 수 있으며, 더욱 구체적으로 1 내지 5%의 농도일 수 있으나, 이에 한정되지 않으며 아크릴산 농도에 따른 차이를 보이는 경우 이를 적절하게 조절할 수 있다.
- [0027] 본 발명에서, 상기 젤라틴은 20 내지 2000 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 의 농도일 수 있고, 구체적으로 100 내지 1000 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 의 농도일 수 있으며, 더욱 구체적으로 200 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 의 농도일 수 있으나, 이에 한정되지 않으며 젤라틴 농도에 따른 차이를 보이는 경우 이를 적절하게 조절할 수 있다.
- [0029] 본 발명은
- [0030] 1) 제1층의 소수성 투석막에 감마선 동시조사법을 이용하여 아크릴산 또는 아크릴계 고분자의 그래프트 중합체와 용매를 포함하는 용액으로 그래프트 중합반응시켜 제2층을 제조하는 단계;
- [0031] 2) 상기 제2층 상에 젤라틴을 접합하여 제3층을 제조하는 단계;를 포함하는, 인산염 흡착능력이 향상된 혈액 투석막의 제조방법을 제공한다.
- [0032] 본 명세서에서 감마선 동시조사법은 방사선 조사법의 하나로써, 두 가지 이상의 상이한 물질을 혼합한 상태에서 감마선을 조사하는 것을 의미한다. 본 발명에서, 감마선 동시조사법을 통해 두 가지 이상의 상이한 물질을 결합시킬 수 있으며, 감마선의 높은 물질 투과력으로 상이한 두 물질을 내외부에 전체적으로 고르게 결합시킬 수 있다. 또한, 그래프트 중합반응 이후 제3층을 결합하기 위하여, 상대적으로 투과력이 적은 전자선보다 감마선이 바람직하며, 전조사법보다 동시조사법이 바람직할 수 있다.
- [0033] 본 발명에서, 그래프트 중합반응을 위하여 가교용액을 이용할 수 있다. 가교용액은 1-에틸-3-(3-디메틸 아미노 프로필)카보디이미드 [1-ethyl-3-(3-dimethyl aminopropyl)carbodiimide; EDC], N-하이드록시숙신이미드 (hydroxysuccinimide; NHS)를 포함할 수 있으나, 이에 한정되지 않는다. 가교용액을 통해 화학적으로 가교됨으로써, 고체상에서도 높은 가교밀도를 형성할 수 있다.
- [0034] 상기 소수성 투석막, 아크릴계 고분자, 감마선, 그래프트 및 젤라틴은 상기 인산염 흡착능력이 향상된 혈액 투석막에 대한 설명과 동일한 바, 구체적인 설명은 상기 내용을 원용한다.
- [0036] 본 발명의 구체적인 실시예에서, 본 발명자들은 인산염 흡착능력이 향상된 혈액 투석막을 제조하였다.
- [0037] 또한, 본 발명자들은 투석막에 감마선을 조사하여 아크릴산으로 표면을 개질하고, 젤라틴을 화학적으로 접합하여 본 발명에 따른 혈액 투석막을 제조하였고, 이를 이용한 혈액투석 시 인산염 흡착 효과가 증가하는 것을 확인하였다.
- [0038] 따라서, 본 발명에 따른 혈액 투석막 및 이의 제조방법을 투석막에 추가적인 물질을 접합하는 방법으로 인산염 이외에도 다양한 물질을 제거하는데 유용하게 이용할 수 있다.
- [0040] 이하, 본 발명을 실시예 및 실험예에 의하여 상세히 설명한다.
- [0041] 단, 하기 실시예 및 실험예는 본 발명을 예시하는 것일 뿐, 본 발명의 내용이 하기 실시예 및 실험예에 의하여 한정되는 것은 아니다.
- [0043] <실시예 1> 인산염 흡착 효과가 증가한 혈액 투석막의 제조
- [0044] <1-1> 감마선 동시조사법을 이용한 아크릴산(acrylic acid, AAc) 그래프트(graft)
- [0045] 혈액 투석막으로 두께 100 μm , 기공 크기(pore size) 10 μm 의 폴리비닐리덴 플루오라이드(Polyvinylidene fluoride, PVDF)를 와즈맨(Whatman[®])에서 구입하여 5 × 10 cm 크기로 자르고, 70 % 에탄올에 담지하여 적신

후 500 ml의 증류수에 재담지하여 에탄올 성분을 완전히 제거하였다. 그다음, 상기 PVDF 막을 1 및 5 중량%(wt %)의 아크릴산(AAc) 수용액에 각각 함침하고, Co^{60} 에서 발생하는 감마선(gamma ray, γ -ray)을 상온에서 10 kGy의 선량으로 60분 동안 조사하여 상기 PVDF 막 표면에 아크릴산을 도입해 친수성으로 개질하였다. 이후, AAc로 그래프팅(grafting)된 PVDF 막을 증류수 500 ml로 3번 행구어 그래프트되지 않은 AAc를 제거하고, 1일 동안 진공건조하였다.

[0047] <1-2> 젤라틴 결합

[0048] 상기 실시예 <1-1>에서 수득된 AAc가 그래프트된 PVDF 막을 1 mM의 EDC/NHS가 용해되어 있는 pH 5.0의 MES 완충액(MES buffer, Sigma Aldrich)에 담지한 후, 상온에서 30분 동안 교반하여 카르복실기(carboxy group)를 활성화하였다. 그다음, 상기 카르복실기가 활성화된 PVDF 막을 200 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 의 젤라틴이 용해된 pH 8.5의 중탄산 나트륨 완충액(sodium bicarbonate buffer, Sigma Aldrich)에 담지하고 120분간 교반하여 젤라틴을 막 표면에 코팅하는 형태로 접합하였다. 이후, 상기 젤라틴이 코팅된 PVDF 막을 증류수 500 ml로 3번 행구어 미 접합된 젤라틴을 제거하고, 동결건조한 다음 포장하여 보관하였다.

[0050] <실험예 1> PVDF 막의 AAc 농도에 따른 AAc 그래프트 차이 확인

[0051] 동일한 감마선 조사량에서 AAc 농도에 따른 PVDF 막에 대한 AAc 그래프트 정도를 확인하기 위하여 본 실험을 진행하였다. 구체적으로, 상기 <실시예 1-1>에 따른 AAc가 그래프트된 PVDF 막을 제조하여 FTIR 스펙트럼 분석을 수행하였다. 대조군으로 AAc 수용액 대신 순수한 물을 이용한 PVDF 막을 사용하였다.

[0052] 그 결과, 도 3에서 나타낸 바와 같이, 대조군을 제외한 실험군에서 AAc의 도입에 따른 수산기($-\text{OH}$)의 흡수가 3300 cm^{-1} 에서 관찰되는 것을 확인하였고(도 3A), 그래프트된 AAc에서 유래한 카보닐기($\text{C}=\text{O}$)의 흡수 피크가는 1650 cm^{-1} 에서 관찰되는 것을 확인하였다(도 3B). 상기 결과를 통해 동일한 감마선 선량에서는 아크릴산의 농도에 따른 그래프트 차이가 미미한 것을 확인하였다.

[0054] <실험예 2> PVDF 막에 그래프트된 AAc에 결합하는 젤라틴 확인

[0055] 상기 <실시예 1>에서 제조된 AAc가 그래프트된 PVDF 막에 젤라틴 접합 여부를 확인하기 위하여 본 실험을 진행하였다. 구체적으로, 상기 <실시예 1-2>에 따라 제조한 카르복실기가 활성화된 PVDF 막을 젤라틴 접합 유무에 따라 FTIR 스펙트럼 분석을 수행하였다.

[0056] 그 결과, 도 4에서 나타낸 바와 같이, AAc가 그래프트된 PVDF 막에 젤라틴을 접합한 경우 그래프트된 AAc에서 관찰되었던 카르복실기의 $-\text{OH}$ group에 대한 흡수가 감소한 것을 확인하였다(도 4A). 또한, AAc 도입 및 젤라틴 단백질 구조에서 기인하는 $\text{C}=\text{O}$ 의 흡수 피크가 겹쳐 관찰되는 것을 확인하였고, 젤라틴의 $\text{N}-\text{H}$ 굽힘에 대한 흡수가 1520 cm^{-1} 에서 관찰되는 것을 확인하였다(도 4B). 상기 결과를 통해 본 발명의 젤라틴이 감마선 조사를 이용해 그래프트된 AAc의 카르복실기를 통하여 PVDF 막에 화학적으로 접합된 것을 알 수 있다.

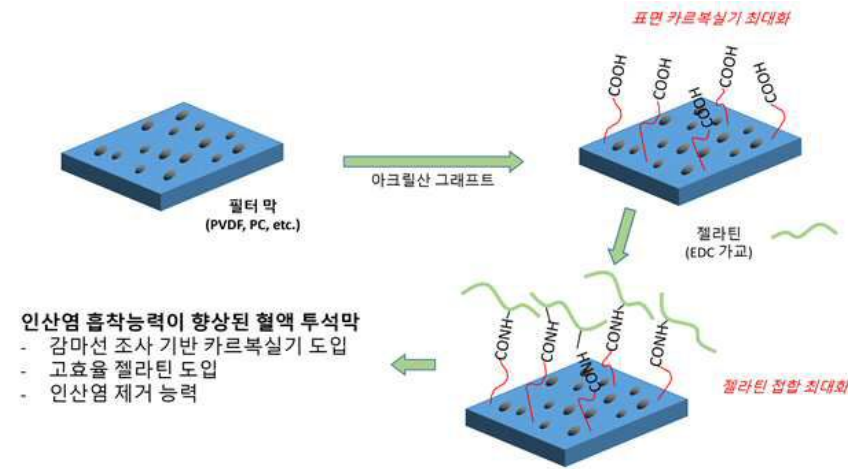
[0058] <실험예 3> 젤라틴이 접합된 PVDF 막의 인 제거능 확인

[0059] 상기 <실시예 1>에서 제조한, 젤라틴이 접합된 PVDF 막의 인 제거능을 확인하기 위하여 본 실험을 진행하였다. 구체적으로, 상기 <실시예 1-1>에 따라 제조한 감마선 조사를 통해 AAc가 그래프트된 PVDF 막, 및 상기 <실시예 1>에 따라 제조한 젤라틴이 접합된 PVDF 막을 이용하여 혈액투석의 샘플링을 행하고, 인 농도를 측정하였다. 대조군으로 감마선 조사 및 젤라틴을 처리하지 않은 PVDF 막, 즉 젤라틴이 접합되지 않은 기존의 투석막을 사용하였다.

[0060] 그 결과, 도 5에서 나타낸 바와 같이, 기존의 투석막 및 AAc가 도입된 투석막의 잔존 인산염을 기준으로 젤라틴이 접합된 PVDF 막은 약 85 %의 인산염만이 잔존하여 대조군 대비 인 제거율이 약 15 % 증가하는 것을 확인하였다. 상기 결과를 통해 젤라틴이 접합된 혈액 투석막은 혈액투석 시 인산염 제거 능력이 향상되는 것을 확인하였다. 또한, 본 발명에 따라 감마선을 이용하여 소수성을 갖는 혈액 투석막 표면에 AAc를 그래프트하고, 이를 이용하여 젤라틴을 화학적으로 접합함으로써, 투석막의 인산염(phosphate) 흡착 능력이 향상된 것을 확인하였다.

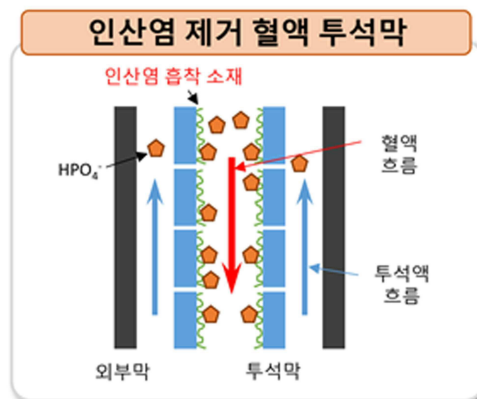
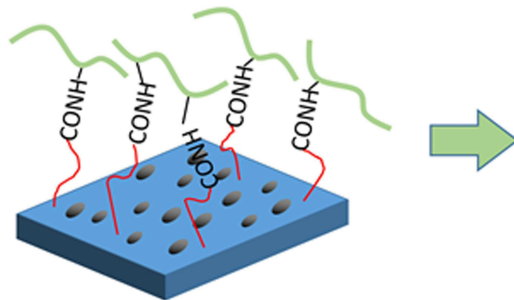
도면

도면1

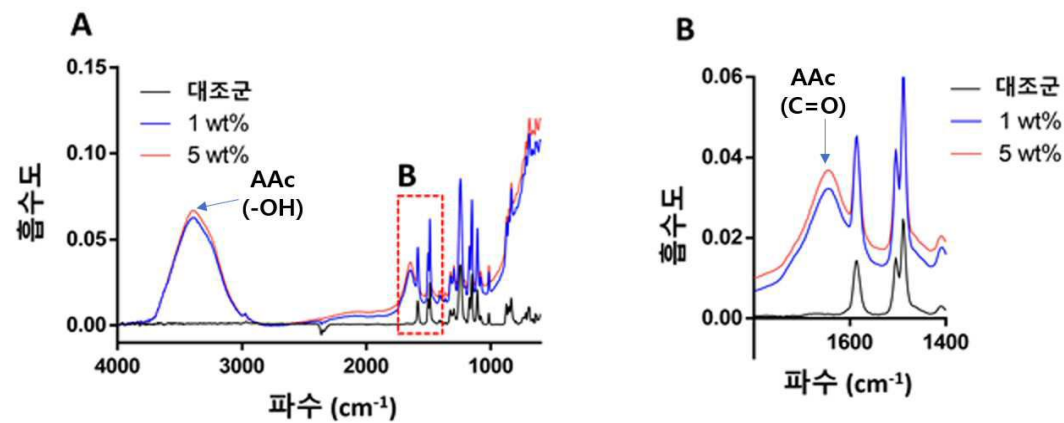


도면2

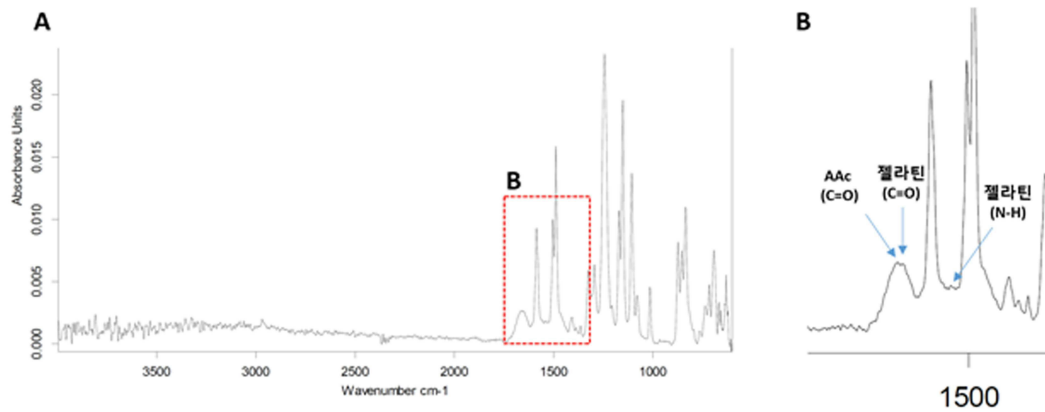
혈액 투석막의 표면 개질



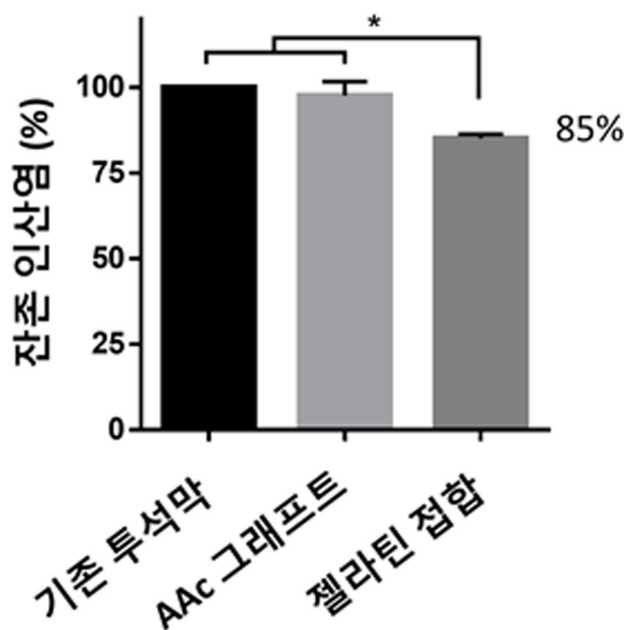
도면3



도면4



도면5



【심사관 직권보정사항】

【직권보정 1】

【보정항목】 청구범위

【보정세부항목】 청구항 13

【변경전】

제10항에 있어서, 상기 단계 감마선은 1 내지 30 kGy의 선량으로 조사되는 것을 특징으로 하는, 인산염 흡착능력이 향상된 혈액 투석막의 제조방법.

【변경후】

제10항에 있어서, 상기 감마선은 1 내지 30 kGy의 선량으로 조사되는 것을 특징으로 하는, 인산염 흡착능력이 향상된 혈액 투석막의 제조방법.

【직권보정 2】

【보정항목】 청구범위

【보정세부항목】 청구항 14

【변경전】

제10항에 있어서, 상기 단계 감마선은 6 내지 180 분간 조사되는 것을 특징으로 하는, 인산염 흡착능력이 향상된 혈액 투석막의 제조방법.

【변경후】

제10항에 있어서, 상기 감마선은 6 내지 180 분간 조사되는 것을 특징으로 하는, 인산염 흡착능력이 향상된 혈액 투석막의 제조방법.