



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2023년07월28일
(11) 등록번호 10-2560406
(24) 등록일자 2023년07월24일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C09D 4/06 (2006.01) C08F 220/38 (2006.01)
C08F 230/02 (2006.01) C08F 292/00 (2006.01)
C09D 151/00 (2006.01) C09D 5/16 (2006.01)
(52) CPC특허분류
C09D 4/06 (2013.01)
C08F 220/387 (2020.02)
(21) 출원번호 10-2021-0029893
(22) 출원일자 2021년03월08일
심사청구일자 2021년03월08일
(65) 공개번호 10-2021-0122078
(43) 공개일자 2021년10월08일
(30) 우선권주장
1020200038880 2020년03월31일 대한민국(KR)
(56) 선행기술조사문헌
European Polymer Journal, 2014, 53, 62-69.
Polymer Chemistry, 2018, 9, 3479-3487.

(73) 특허권자
연세대학교 산학협력단
서울특별시 서대문구 연세로 50 (신촌동, 연세대학교)
(72) 발명자
홍진기
서울특별시 서대문구 연세로 50 연세대학교
최우진
서울특별시 서대문구 연세로 50 연세대학교
(74) 대리인
특허법인 플러스

전체 청구항 수 : 총 11 항

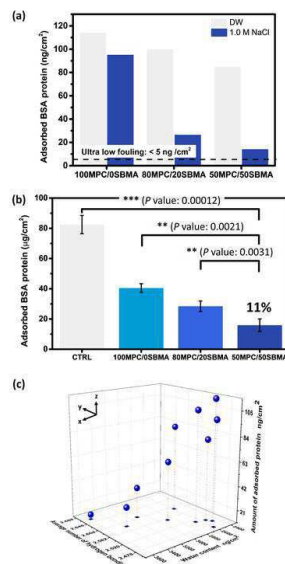
심사관 : 변진석

(54) 발명의 명칭 방오 효과를 나타내는 물품 및 이를 위한 표면처리 방법

(57) 요약

본 발명은 반-고분자전해질 효과를 구현하기 위한 양쪽성 고분자를 기재 표면으로부터 성장시켜 생체 유사 환경에서 더욱 향상된 방오 효과를 나타내는 고분자층을 포함하는 물품 및 이를 위한 표면처리 방법을 제공하는 것이다.

대표도 - 도3



(52) CPC특허분류

C08F 230/02 (2013.01)

C08F 292/00 (2013.01)

C09D 151/00 (2013.01)

C09D 5/16 (2013.01)

이 발명을 지원한 국가연구개발사업

과제고유번호 1711090618

과제번호 NRF-2017R1E1A1A01074343

부처명 과학기술정보통신부

과제관리(전문)기관명 한국연구재단

연구사업명 전략공모

연구과제명 피부세포의 노화억제를 위한 산화질소 나노전달체 개발에 관한
연구(3/6)(2017.11.1~2022.10.31)

기 여 율 1/1

과제수행기관명 연세대학교

연구기간 2019.03.01 ~ 2020.02.29

명세서

청구범위

청구항 1

기재 표면에 고정된 카테콜 아민계 화합물과 연결기를 통해 화학결합되고, 포스포릴콜린기를 포함하는 중합성 화합물과 셀로페타인기를 포함하는 중합성 화합물이 그래프트 랜덤 공중합되어 형성된 고분자층을 포함하는 물품.

청구항 2

제 1항에 있어서,

상기 고분자층은 수화에 의해 팽윤되며, 하기 관계식1을 만족하는 것인, 물품:

[관계식1]

$$1.1 \leq W_{\text{SALT}}/W_{\text{DRY}} \leq 2.0$$

상기 관계식1에서,

W_{DRY} 는 건조 조건에서의 고분자층 두께이고,

W_{SALT} 는 1.0M NaCl 용액 조건 중 평형상태 하에서의 팽윤된 고분자층 두께이고,

25℃에서 타원계측법에 의해 측정된 상기 W_{SALT} 및 W_{DRY} 의 단위는 nm이다.

청구항 3

제 1항에 있어서,

상기 고분자층은,

비특이성 오염원의 부착을 억제하는 것인, 물품.

청구항 4

제 3항에 있어서,

상기 비특이성 오염원은,

세균에 의해 생산된 다당체의 복합체, 다당체와 세균이 응집된 복합체, 휴믹산, 알긴산, 펩타이드, 단백질 및 이들의 염에서 선택되는 것인, 물품.

청구항 5

제 4항에 있어서,

상기 세균은,

슈도모나스(*Pseudomonas*) 속, 스태필로코커스(*Staphylococcus*) 속, 악티노마이세스(*Actinomyces*) 속, 네이세리아(*Neisseria*) 속 및 포르피로모나스 (*Porphyromonas*) 속에서 선택되는 것인, 물품.

청구항 6

제 1항에 있어서,

상기 물품은,

방오 효과를 갖는 체내 삽입형 의료기기인, 물품.

청구항 7

제 1항에 있어서,
상기 물품은,
방오 효과를 갖는 구강용 의료기기인, 물품.

청구항 8

카테콜 아민계 화합물 기반 중합 개시 단량체를 기재 표면에 고정하는 단계; 및
상기 기재의 표면으로부터 포스포릴콜린기를 포함하는 중합성 화합물과 설포베타인기를 포함하는 중합성 화합물을 그래프트 랜덤 공중합시켜 고분자층을 형성하는 단계; 를 포함하는 표면처리 방법.

청구항 9

제 8항에 있어서,
상기 고분자층을 형성하는 단계는,
0 내지 60℃에서 수행되는 것인, 표면처리 방법.

청구항 10

제 8항에 있어서,
상기 기재는,
산소 플라즈마 공정 또는 UV-오존 공정을 통해 하이드록시기(-OH, *hydroxy group*)를 형성한 것인, 표면처리 방법.

청구항 11

제 8항에 있어서,
상기 카테콜 아민계 화합물 기반 중합 개시 단량체는,
상기 카테콜 아민계 화합물과 2-브로모이소부티릴 브로마이드, 4-브로모부티릴 클로라이드 및 2-클로로이소부티릴 클로라이드에서 선택된 화합물을 반응시켜 제조된 것인, 표면처리 방법.

발명의 설명

기술 분야

[0001] 본 발명은 방오 효과를 나타내는 물품 및 표면처리 방법에 관한 것이다. 구체적으로, 본 발명은 반-고분자전해질 효과를 구현하기 위한 양쪽성 고분자를 기재 표면으로부터 성장시켜 생체 유사 환경에서 더욱 향상된 방오 효과를 나타내는 고분자층을 포함하는 물품 및 이를 위한 표면처리 방법을 제공하는 것이다.

배경 기술

[0002] 양쪽성 화합물은 하나의 분자에 양전하, 음전하가 모두 존재하여 쌍극자 모멘트가 높은 물질로, 이러한 양쪽성 화합물을 단량체로 하여 중합한 물질을 양쪽성 고분자 (zwitterionic polymer)라 한다. 양쪽성 고분자는 물과 결합하는 수화능이 매우 뛰어나, 효과적인 비특이성 오염원의 부착을 억제하는 효과, 즉 방오 효과 (anti-fouling effect)를 가진다. 또한, 충분한 수화에 의해 수막 (hydration shell)이 형성될 경우, 이는 비특이성 오염원의 흡착을 열역학적으로 억제하는 에너지 베리어 (energy barrier)로 작용한다. 비특이성 오염원이 기재 표면에 형성된 수막에 흡착하는 것은 비특이성 오염원의 관점에서 초기 이동 엔트로피의 감소를 의미하며, 기재 표면의 관점에서 초기 구조적 엔트로피의 감소를 의미하기에 비특이성 오염원의 수막 흡착은 열역학적으로 비자발적이다. 더욱이, 체내 환경 등의 다양한 염이 용액 내에 존재하는 환경 (ionic solution)에서는 고분자 간의 상호작용이 염에 의해서 큰 폭으로 변화하게 된다. 이때, 고분자 간의 상호작용은 방오 효과를 결정하는 중요한 요소 중 하나로 작용한다. 일 예로, 고분자 간의 상호작용 (inter-/intra electrostatic interaction)이

물 분자와의 쌍극자 상호작용 보다 강할 경우 수막 형성이 최소화되어 방오 효과가 감소하게 된다. 이에 따라, 대표적인 방오성 고분자인 폴리에틸렌글리콜 (polyethylene glycol)은 다양한 염이 존재하는 생체 환경에서는 방오 효과가 감소한다.

[0003] 한편, 고분자전해질 (polyelectrolyte)의 경우, 염이 고분자전해질의 극성 부분간의 연결고리 (linkage)로 작용하여 상호작용이 강해지는 고분자전해질 효과(polyelectrolyte effect)를 갖는다. 하지만, 양쪽성 고분자의 경우, 이론적으로는 반대 이온을 갖는 두 극성 작용기에 의해 고분자 간의 상호작용이 약해지는 현상이 가능하다. 이와 같은 양쪽성 고분자의 특성을 반-고분자전해질 효과(anti-polyelectrolyte effect)라 한다. 즉, 반-고분자전해질 효과가 가능한 특정 양쪽성 고분자로 기능화된 표면의 경우, 생체 환경에서도 향상된 수화능으로 우수한 방오 효과의 구현이 가능할 수 있을 것이라 가정되지만, 관련된 연구는 아직 미미하다.

[0004] 관련 연구의 일 예로, 비특허문헌1 및 비특허문헌2에서는 반-고분자전해질 효과를 하이드로젤 (hydrogel)에 접목하는 방향으로 진행하는 방법을 개시하고 있지만, 이는 의료기기 표면 등을 기능화 하는 데는 어려움이 있다. 다른 일 예로, 특허문헌1에서는 기관 표면의 그래프트 중합방법을 개시하고 있지만, 85℃보다 높은 온도에서 중합을 개시시키는 열중합법을 이용함에 따라 폴리우레탄 카테터 등과 같은 의료기기 표면을 기능화 하는 데는 적합하지 않다. 또한, 기재된 염석법은 일반적으로 양쪽성 고분자를 그래프트하는데는 적합하지 않다.

선행기술문헌

특허문헌

[0005] (특허문헌 0001) US 6358557 B1

비특허문헌

[0006] (비특허문헌 0001) European Polymer Journal, 2014, 53, 62-69

(비특허문헌 0002) Polymer Chemistry, 2018, 9, 3479-3487

발명의 내용

해결하려는 과제

[0007] 본 발명의 목적은 상기 배경기술에서 서술한 반-고분자전해질 효과가 발휘되는 양쪽성 고분자를 설계 및 합성하여, 비특이성 오염원의 부착을 억제하는 효과를 체내 환경에서 극대화할 수 있는 물품 및 이를 위한 표면처리 방법을 제공하는 것이다.

과제의 해결 수단

[0008] 상술된 목적을 위하여, 본 발명에서는 기재 표면에 고정된 카테콜 아민계 화합물과 연결기를 통해 화학결합되고, 포스포릴콜린기를 포함하는 중합성 화합물과 설포베타인기를 포함하는 중합성 화합물이 그래프트 랜덤 공중합되어 형성된 고분자층을 포함하는 물품이 제공된다.

[0009] 본 발명의 일 실시예에 따른 물품에 있어서, 상기 고분자층은 수화에 의해 팽윤되며, 하기 관계식1을 만족하는 것일 수 있다.

[0010] [관계식1]

[0011] $1.1 \leq \text{WC}_{\text{SALT}}/\text{WC}_{\text{DRY}} \leq 2.0$

[0012] [상기 관계식1에서,

[0013] WC_{DRY} 는 건조 조건에서의 고분자층 두께이고,

[0014] WC_{SALT} 는 1.0M NaCl 용액 조건 중 평형상태 하에서의 팽윤된 고분자층 두께이고,

- [0015] 25℃에서 타원계측법에 의해 측정된 상기 WC_{SALT} 및 WC_{DRY}의 단위는 nm이다.]
- [0016] 본 발명의 일 실시예에 따른 물품에 있어서, 상기 고분자층은 비특이성 오염원의 부착을 억제하는 것일 수 있다.
- [0017] 본 발명의 일 실시예에 따른 물품에 있어서, 상기 비특이성 오염원은 세균에 의해 생산된 다당체의 복합체, 다당체와 세균이 응집된 복합체, 휴믹산, 알긴산, 펩타이트, 단백질 및 이들의 염 등에서 선택되는 것일 수 있다.
- [0018] 본 발명의 일 실시예에 따른 물품에 있어서, 상기 세균은 슈도모나스(*Pseudomonas*) 속, 스태필로코커스(*Staphylococcus*) 속, 악티노마이세스(*Actinomyces*) 속, 네이세리아(*Neisseria*) 속 및 포르피로모나스(*Porphyromonas*) 속 등에서 선택되는 것일 수 있다.
- [0019] 본 발명의 일 실시예에 따른 물품은 방오 효과를 갖는 체내 삽입형 의료기기일 수 있다.
- [0020] 본 발명의 일 실시예에 따른 물품은 방오 효과를 갖는 구강용 의료기기일 수 있다.
- [0021] 또한, 본 발명에서는 카테콜 아민계 화합물 기반 중합 개시 단량체를 기재 표면에 고정하는 단계; 및 상기 기재의 표면으로부터 포스포릴콜린기를 포함하는 중합성 화합물과 설포베타인기를 포함하는 중합성 화합물을 그래프트 랜덤 공중합시켜 고분자층을 형성하는 단계; 를 포함하는 표면처리 방법이 제공된다.
- [0022] 본 발명의 일 실시예에 따른 표면처리 방법에 있어서, 상기 고분자층을 형성하는 단계는 0 내지 60℃에서 수행되는 것일 수 있다.
- [0023] 본 발명의 일 실시예에 따른 표면처리 방법에 있어서, 상기 기재는 산소 플라즈마 공정 또는 UV-오존 공정을 통해 하이드록시기(-OH, hydroxy group)를 형성한 것일 수 있다.
- [0024] 본 발명의 일 실시예에 따른 표면처리 방법에 있어서, 상기 카테콜 아민계 화합물 기반 중합 개시 단량체는 상기 카테콜 아민계 화합물과, 2-브로모이소부티릴 브로마이드, 4-브로모부티릴 클로라이드 및 2-클로로이소부티릴 클로라이드 등에서 선택된 화합물을 반응시켜 제조된 것일 수 있다.

발명의 효과

- [0025] 본 발명에 따른 양쪽성 고분자로 기능화된 표면을 갖는 물품은 생체 유사 환경에서 단일 단백질 in vitro 흡착 모델에서 초저 방오 (ultra-low fouling) 기준에 달하는 수준을 보인다. 또한, 본 발명에 따르면 반-고분자전해질 효과에 의해, (1) 장시간동안 단일 세균의 흡착량을 약 60% 억제하였으며, (2) 인간 침에 생성되는 바이오필름의 형성을 약 85% 억제하였다. 나아가, (3) 최종적으로 중등물 구강 환경내에서 약 1주일까지도 80% 수준의 방오 효과를 나타내었다. 이와 같은 생체 유사 환경에서의 현저한 방오 효과의 구현으로, 본 발명은 다양한 의료기기의 표면처리로의 적용 가능성이 기대된다.
- [0026] 또한, 본 발명은 상용 양쪽성 화합물을 이용하여 반-고분자전해질 효과에 시너지효과의 발휘가 가능한 양쪽성 고분자를 기재 표면으로부터 합성하는 효과적인 기술 및 표면처리 물품을 제시했을 뿐 아니라, 양쪽성 고분자의 반-고분자전해질 효과를 검증할 수 있는 논리적 실험 프로토콜을 제시한다는 점에서 의의를 갖는다. 이어, 추후 관련 분야의 분석 기준의 기초가 될 것으로 기대된다.

도면의 간단한 설명

- [0027] 도 1(a) 및 도 1(b)는 본 발명에 따른 표면처리 방법의 모식도이고,
- 도 1(c) 내지 도 1(e)는 본 발명에 따른 실시예 및 비교예에 대하여, X선 광전자 분광법을 통해 비교한 도면이고,
- 도 1(f) 내지 도 1(h)는 본 발명에 따른 실시예 및 비교예에 대하여, Raman 분광법을 이용한 화학적 구조 분석 결과를 도시한 도면이고,
- 도 2(a) 및 도 2(d)은 본 발명에 따른 반-고분자전해질 양쪽성 고분자의 개념도이고,
- 도 2(b) 및 도 2(c)는 본 발명에 따른 실시예 및 비교예에 대하여, 타원계측법을 통한 반-고분자전해질 양쪽성 고분자의 성능 검증을 도시한 도면이고,
- 도 2(e)는 본 발명에 따른 실시예 및 비교예에 대하여, 퀴츠 크리스탈 마이크로 밸런스 (QCM)를 통한 반-고분자

전해질 양쪽성 고분자의 성능 검증을 도시한 도면이고,

도 2(f)는 본 발명에 따른 실시예 및 비교예에 대하여, Raman 분광법을 통한 반-고분자전해질 양쪽성 고분자의 성능 검증을 도시한 도면이고,

도 3(a) 내지 도 3(d)는 생체 유사 환경에서 반-고분자전해질 효과 양쪽성 고분자에 의한 향상된 단일 단백질의 *in vitro* 흡착 억제력을 검증한 도면이고,

도 4(a) 내지 도 4(c)는 반-고분자전해질 효과 양쪽성 고분자에 의한 향상된 2종류의 단일 세균의 *in vitro* 흡착 억제력을 검증한 도면이고,

도 5(a) 내지 도 5(d)는 반-고분자전해질 효과 양쪽성 고분자에 의해 인간 침 유래 *ex vivo* 바이오 필름 형성 억제 효과를 검증한 도면이고,

도 6(a) 내지 도 6(c)는 중동물 구강 내 환경에서 반-고분자전해질 효과 양쪽성 고분자에 의해 억제된 *in vivo* 바이오 필름 형성 억제 효과를 검증한 도면이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

- [0028] 본 발명에 따른 방오 효과를 나타내는 물품 및 표면처리 방법에 대하여 이하 후술하나, 이때 사용되는 기술 용어 및 과학 용어에 있어서 다른 정의가 없다면, 이 발명이 속하는 기술 분야에서 통상의 지식을 가진 자가 통상적으로 이해하고 있는 의미를 가지며, 하기의 설명에서 본 발명의 요지를 불필요하게 흐릴 수 있는 공지 기능 및 구성에 대한 설명은 생략한다.
- [0029] 본 명세서의 용어, '포함한다'는 '구비한다', '함유한다', '가진다' 또는 '특징으로 한다' 등의 표현과 등가의 의미를 가지는 개방형 기재이며, 추가로 열거되어 있지 않은 요소, 재료 또는 공정을 배제하지 않는다.
- [0030] 본 명세서의 용어, '고분자층'은 본 발명에 따른 중합성 화합물을 그래프트 중합시켜 형성된 고분자층을 의미하며, '스마트 양쪽성 고분자'와 등가의 의미로 해석된다.
- [0031] 또한, 본 명세서에서 사용되는 단수 형태는 문맥에서 특별한 지시가 없는 한 복수 형태도 포함하는 것으로 의도할 수 있다.
- [0032] 또한, 본 명세서에서 특별한 언급 없이 사용된 단위는 중량을 기준으로 하며, 일 예로 % 또는 비의 단위는 중량%(wt%) 또는 중량비를 의미한다.
- [0033] 본 발명자들은 상기 배경기술에서 서술한 바와 같이 반-고분자전해질 효과가 가능한 특정 양쪽성 고분자로 기능화된 표면의 경우, 생체 환경에서도 향상된 수화능으로 우수한 방오 효과의 구현이 가능할 수 있을 것이라 가정하에서 연구를 수행하였다. 그 결과, 포스포릴콜린기를 포함하는 중합성 화합물과 셀포베타인기를 포함하는 중합성 화합물을 조합하여 양성과 음성의 전하밀도의 차이를 조절함으로써, 반-고분자전해질 효과의 구현이 가능함을 확인하였다. 특히, 본 발명에 따르면 다양한 염이 존재하는 생체 유사 환경에서 보다 향상된 수화능을 구현함으로써 비특이성 오염원의 흡착 및 부착을 효과적으로 억제할 수 있음을 확인하였다.
- [0034] 포스포릴콜린기를 포함하는 양쪽성 고분자는 가장 범용적으로 사용되는 양쪽성 고분자로 우수한 방오 효과를 갖는다 많은 연구에서 보고된 바 있지만, 포스포릴콜린기만을 포함하는 양쪽성 고분자의 경우 염의 존재 및 농도에 따라 이의 물성은 변화를 보이지 않는 것으로 알려져 있다(Journal of Colloid and Interface Science, 2014, 432, 47-56). 또한, 셀포베타인기를 포함하는 양쪽성 고분자는 반-고분자전해질 효과의 구현이 가능하다고 알려져 있지만 생체 유사 환경에서의 방오 효과는 상대적으로 낮다. 그러나, 이들을 조합하여 설계된 양쪽성 고분자의 경우, 반-고분자전해질 효과의 구현이 가능함은 물론 놀랍게도 생체 유사 환경에서도 향상된 수화능을 나타낼 수 있어, 향상된 방오 효과를 구현할 수 있는 본 발명의 수단이 되었다.
- [0035] 본 발명을 구체적으로 설명한다.
- [0036] 본 발명의 일 실시예에 따른 물품은 상술한 바와 같이 포스포릴콜린기와 셀포베타인기를 포함하는 중합성 화합물로부터 유도된 양쪽성 고분자로 표면처리된 것일 수 있다.
- [0037] 구체적으로, 본 발명의 일 실시예에 따른 물품은 기재 표면에 고정된 카테콜 아민계 화합물과 연결기를 통해 화학결합되고, 포스포릴콜린기를 포함하는 중합성 화합물과 셀포베타인기를 포함하는 중합성 화합물이 그래프트되어 형성된 고분자층을 포함하는 것일 수 있다. 여기서, 상기 고분자층은 포스포릴콜린기를 포함하는 단위와 셀포베타인기를 포함하는 단위를 동시에 포함하는 양쪽성 고분자를 포함하는 것으로, 상기 양쪽성 고분자는 그라

프트-프롬 방법을 통해 기재 표면으로부터 성장된 것일 수 있다.

- [0038] 상술한 바와 같이, 그라프트-프롬 방법을 통해 제조된 본 발명에 따른 고분자층은 반-고분자전해질 효과를 구현한다. 나아가, 생체 유사 환경 조건에서 보다 향상된 수화능을 나타냄에 따라 비특이성 오염원에 대한 흡착 억제 효과를 보다 극대화시킬 수 있다. 구체적으로, 본 발명에 따르면 생체 유사 환경 조건 하에서 현저한 방오 효과를 구현할 수 있는 물품, 즉 단일 단백질에 대한 초저 방오 (ultra-low fouling) 기준에 달하는 수준까지 도달할 수 있는 물품을 제공할 수 있다는 점에서 괄목할만하다.
- [0039] 또한, 본 발명에 따른 고분자층은 양쪽성 고분자의 기능화 밀도를 높이고 기재 표면으로부터 양쪽성 고분자를 견고하게 성장시킴으로써, 기재에 대한 강한 흡착으로 다양한 양태의 지지체에 양쪽성 고분자가 도입될 수 있도록 한다. 여기서, 상기 화학결합은 공유결합일 수 있다.
- [0040] 본 발명의 일 실시예에 따른 물품에 있어서, 상기 고분자층의 방오 효과는 수화 관점 및 에너지 관점 등의 측면에서, 그 상승효과를 평가할 수 있다. 상기 고분자층은 수화에 팽윤되며, 다양한 염이 존재하는 생체 유사 환경에서 보다 향상된 수화능을 구현함으로써 비특이성 오염원의 흡착 및 부착을 효과적으로 억제할 수 있다.
- [0041] 구체적으로, 상기 고분자층은 하기 관계식1을 만족하는 것일 수 있다.
- [0042] [관계식1]
- [0043] $1.1 \leq \text{WC}_{\text{SALT}}/\text{WC}_{\text{DRY}} \leq 2.0$
- [0044] [상기 관계식1에서,
- [0045] WC_{DRY} 는 건조 조건에서의 고분자층 두께이고,
- [0046] WC_{SALT} 는 1.0M NaCl 용액 조건 중 평형상태 하에서의 팽윤된 고분자층 두께이고,
- [0047] 25℃에서 타원계측법에 의해 측정된 상기 WC_{SALT} 및 WC_{DRY} 의 단위는 nm이다.]
- [0048] 이와 같은 조건을 만족함에 따라, 생체 유사 환경 하에서 본 발명에 따른 물품의 표면에 형성된 수막은 단백질 등 비특이성 오염원의 부착 및 흡착을 효과적으로 억제할 수 있다. 이의 경우, 본 발명과 같은 바이오 테크놀로지 기술분야에서 인식되는 현저한 수준에 해당할 뿐 아니라 기존 어떠한 연구에서도 확인된 바 없는 상승된 효과에 해당한다.
- [0049] 보다 좋게는, 상기 관계식1이 1.2이상, 또는 1.1 내지 1.8이하, 또는 1.2 내지 1.5을 만족하는 것일 수 있다.
- [0050] 뿐만 아니라, 상기 고분자층은 동시에 하기 관계식2를 만족하는 것일 수 있다.
- [0051] [관계식2]
- [0052] $1.2 \leq \text{WC}_{\text{SALT-A}}/\text{WC}_{\text{DRY}} \leq 2.5$
- [0053] [상기 관계식2에서,
- [0054] WC_{DRY} 는 건조 조건에서의 고분자층 두께이고,
- [0055] $\text{WC}_{\text{SALT-A}}$ 는 1.0M CaCl_2 용액 조건 중 평형상태 하에서의 팽윤된 고분자층 두께이고,
- [0056] 25℃에서 타원계측법에 의해 측정된 상기 $\text{WC}_{\text{SALT-A}}$ 및 WC_{DRY} 의 단위는 nm이다.]
- [0057] 보다 좋게는, 상기 관계식2가 1.3이상, 또는 1.4이상, 또는 1.5 내지 2.3, 또는 1.5 내지 1.8을 만족하는 것일 수 있다.
- [0058] 본 발명의 일 실시예에 따른 물품에 있어서, 상기 고분자층은 목적에 따라 다양한 두께로 형성될 수 있으며, 구체적으로는 10 내지 200nm, 보다 구체적으로는 20 내지 100nm의 두께로 형성될 수 있으나, 이에 한정되는 것은 아니다.
- [0059] 본 발명의 일 실시예에 따른 물품에 있어서, 약 27nm의 건조두께로 형성된 고분자층은 25℃에서 증류수 조건 중 평형상태 하에서 팽윤된 고분자층의 수분함량(ng/cm^2)이 2800이하이고, 1.0M NaCl 용액 조건 중 평형상태 하에서 팽윤된 고분자층의 수분함량이 3000이상, 3100이상, 3200 내지 4000이하를 만족하는 것일 수 있다. 또한, 이와

같은 수화능은 2가 염인 CaCl_2 등에서 보다 시너지를 보일 수 있다.

- [0060] 에너지 관점에서도 수화를 해석하고자 Raman 분광법을 통해 물 분자의 평균 수소 결합 개수를 계산한 결과, NaCl 또는 CaCl_2 등과 같은 염을 포함하는 생체 유사 환경 조건에서 향상된 수치로 확인되었다(하기 도 2(f) 참고).
- [0061] 앞서 살핀 바와 같이, 본 발명의 일 실시예에 따른 물품에 있어서, 상기 고분자층은 수화에 의한 안정하고 두꺼운 수막을 형성함으로써, 비특이성 오염원의 부착을 억제한다. 이와 같은 특성으로, 본 발명에 따른 물품의 표면은 비특이성 오염원의 부착 과정 중 엔트로피의 감소를 유도하여 에너지 배리어로서 항오염 효과를 열역학적으로 유도한다.
- [0062] 상기 비특이성 오염원은 유기물과 미생물 등에 의해 형성된 겔 형태의 오염원, 즉 생물막(biofilm)과 등가의 의미로 해석될 수 있다. 이러한 비특이성 오염원의 비한정적인 일 예로는 세균에 의해 생산된 다당체의 복합체, 다당체와 세균이 응집된 복합체, 휴믹산, 알긴산, 펩타이드, 단백질 및 이들의 염 등에서 선택되는 것일 수 있다.
- [0063] 일 예로, 상기 고분자층은 단일 단백질, 구체적으로 혈청 단백질(BSA)에 대하여 생체 유사 환경 조건하, 초저 방오 기준에 달하는 수준의 방오 효과를 구현할 수 있다.
- [0064] 일 예로, 약 27nm의 건조두께로 형성된 고분자층은 증류수 조건 중 평형상태 하에서 200 ng/cm^2 이하의 BSA 흡착량을 구현하며, 종게는 150 ng/cm^2 이하, 보다 종게는 120 ng/cm^2 이하의 BSA 흡착량을 구현한다. 이와 동시에, 상기 고분자층은 1.0M NaCl 용액 조건 중 평형상태 하에서, 약 32nm의 두께로 팽창되어 80 ng/cm^2 이하 종게는 50 ng/cm^2 이하, 보다 종게는 20 ng/cm^2 이하의 BSA 흡착량을 구현함으로써, 초저 방오 기준에 달하는 수준의 방오 효과를 구현할 수 있다.
- [0065] 일 예로, 상기 고분자층은 단일 세균, 구체적으로 그람 음성균인 슈도모나스(*Pseudomonas*) 속 또는 그람 양성균인 스태필로코커스(*Staphylococcus*) 속 균주에 대한 흡착을 억제한다. 이에, 본 발명은 이들 세균으로부터 유발되는 비특이성 오염원의 형성을 억제함으로써, 우수한 방오 효과를 구현한다. 나아가, 본 발명에 따르면 상술된 세균에 의한 2차 질병을 최소화할 수 있다는 점에서 이점을 가질 수 있다.
- [0066] 일 예로, 상기 고분자층은 체내에서 생성되는 바이오 필름의 형성 초기에서 후기를 대표하는 악티노마이세스(*Actinomyces*) 속, 네이세리아(*Neisseria*) 속 및 포르피로모나스(*Porphyromonas*) 속 등에서 선택되는 균주의 흡착을 억제함으로써, 면역 내성이 있는 바이오필름에 도달하는 시간을 늦춤으로써, 우수한 방오 효과를 구현한다.
- [0067] 이와 같은 효과의 구현으로, 본 발명의 일 실시예에 따른 고분자층은 비특이성 오염원의 흡착 및 부착을 억제하기 위한 다양한 양태의 의료기기, 의료용품 등의 물품 표면개질 용도로 유용하게 활용될 수 있다.
- [0068] 일 예로, 상기 물품은 방오 효과를 갖는 체내 삽입형 의료기기일 수 있다. 이의 비한정적인 일 예로는 혈관조영 카테터(angiography catheter), 혈관성형 카테터(angioplasty catheter), 비뇨기과 카테터(urology catheter), 투석 카테터(dialysis catheter), 스완-간즈 카테터(Swan-Ganz catheter), 중심 정맥 카테터(central venous catheter), 말초 삽입 중심 카테터(peripherally inserted central catheter), 카테터 커넥터(catheter connector), 투석 막(dialysis membrane), 의료용 튜빙(medical tubing), 상처 치료 용품(wound care article), 정형외과 용품(orthopedic article), 필름(film), 드레이프(drape), 바이오센서(biosensor), 치아 임플란트(dental implant), 심장 판막(heart valve), 심장 바이-패스 머신(heart by-pass machine), 체외 혈액 장치(extracorporeal blood device), 신경 도관(nerve conduit), 혈관 이식편(vascular graft), 스텐트(stent) 또는 콘택트 렌즈(contact lens) 등의 의료기기일 수 있다.
- [0069] 일 예로, 상기 물품은 방오 효과를 갖는 구강용 의료기기일 수 있다. 이의 비한정적인 일 예로는 임플란트(implant), 마우스피스, 교정 장치, 코골이 방지장치 등의 의료기기일 수 있다.
- [0070] 상기 물품은 사(wound closure), 스테이플(staple), 수처(suture), 메쉬(mesh), 버팀 장치(buttressing device), 수처 보강재(suture reinforcement), 또는 상처 치료 드레싱(wound care dressing) 등의 의료용품일 수 있으나, 이에 한정되지 않는다.
- [0071] 본 발명에 따른 표면처리 방법에 대하여, 구체적으로 설명한다.

- [0072] 본 발명에 따른 표면처리 방법은 카테콜 아민계 화합물 기반 중합 개시 단량체를 기재 표면에 고정하는 단계; 및 상기 기재의 표면으로부터 포스포릴콜린기를 포함하는 중합성 화합물과 설포베타인기를 포함하는 중합성 화합물을 그래프트 중합시켜 고분자층을 형성하는 단계;를 포함하는 것일 수 있다.
- [0073] 추후 의료가기 등으로의 활용을 고려하여 고밀도로 기능화가 가능한 그래프트-프롬 방법 중, Surface-Initiated activator regenerated by electron transfer atom transfer radical polymerization (SI-ARGET ATRP)를 채택하였다. 본 발명의 특징을 자세하게 기술하면 다음과 같다.
- [0074] 본 발명에 따른 표면처리 방법에 있어서, 상기 고분자층은 알릴 포스포릴콜린 및 2-메타크릴로일옥시에틸 포스포릴콜린 등에서 선택되는 포스포릴콜린기를 포함하는 중합성 화합물과 설포베타인 메타아크릴레이트, 설포베타인 메타아크릴아미드 및 설포베타인 비닐 화합물 등에서 선택되는 설포베타인기를 포함하는 중합성 화합물로부터 유도된 양쪽성 고분자로, 고밀도 고분자층을 제공할 수 있다. 여기서, 상기 메타아크릴레이트는 아크릴레이트와 (메타)아크릴레이트 모두를 포함하는 의미로 해석될 수 있고, 상기 메타아크릴아미드는 아크릴아미드와 (메타)아크릴아미드 모두를 포함하는 의미로 해석될 수 있다.
- [0075] 일 예로, 상기 양쪽성 고분자는 포스포릴콜린기를 포함하는 단위와 설포베타인기를 포함하는 단위를 1:9 내지 9:1 몰비로 포함하는 랜덤 공중합체일 수 있으며, 목적에 따라 다양한 양태의 몰비로 조절될 수 있음은 물론이다. 좋게는, 1:3 내지 9:1 비율, 보다 좋게는 1:1 내지 8:2 몰비로 각 단위를 포함하는 랜덤 공중합체인 것일 수 있다. 또한, 특히 좋게는 상술된 범위의 몰비를 만족하되 설포베타인기를 포함하는 단위의 몰비가 높을수록 항오염 효과가 보다 우수하다.
- [0076] 일 예로, 상기 양쪽성 고분자는 3,000 내지 100,000 g/mol의 수평균분자량을 만족하는 것일 수 있다. 이때, 상기 수평균분자량은 핵자기공명법(^1H NMR)에 의해 측정된 것일 수 있다.
- [0077] 상술된 효과의 구현을 위해, 구체적으로 2-메타크릴로일옥시에틸 포스포릴콜린과 설포베타인 메타아크릴레이트를 랜덤 공중합하였다. 본 발명에 따르면, 2-메타크릴로일옥시에틸 포스포릴콜린과 설포베타인 메타아크릴레이트를 단량체로 사용하여 기재 표면으로부터 차곡차곡 쌓아 올려서 고분자층을 형성한다. 이때, 상기 고분자층은 브러쉬(brush) 형태로 카테콜 아민계 화합물 기반 중합 개시 단량체가 고정된 기재 표면으로부터 성장된다. 이렇게 성장된 고분자층은 그 형태 및 두께를 정밀하게 제어되며, 고밀도의 고분자층을 기재 표면에 도입할 수 있기 때문에 높은 수준의 방오 효과를 기대할 수 있다.
- [0078] 용액 상에서 진행되는 일반적인 ATRP와는 달리, SI-ARGET ATRP를 수행하기 위해서는 우선, 고분자 중합 반응 이전에 개시제를 표면에 고정화해야 한다. 첫 단계에서 이루어지는 개시제의 채우기 밀도(packing density)는 고분자층을 얼마나 조밀하게 도입할 수 있는 지에 대한 주요 인자이기 때문에 각별한 주의가 필요하다. 본 발명에서는 기재 표면에 결합된 카테콜 아민계 화합물에 2-브로모이소부틸 브로마이드, 4-브로모부틸 클로라이드 및 2-클로로이소부틸 클로라이드 등에서 선택된 화합물을 반응시켜 제조된 카테콜 아민계 화합물 기반 중합 개시 단량체를 기재 표면에 견고하게 고정된다. 이는 SI-ARGET ATRP를 수행하기 위한 개시제의 역할뿐만 아니라 강력한 환원제로서의 역할을 한다.
- [0079] 상기 카테콜 아민계 화합물은 상기 기재와 화학결합을 이룰 수 있으며, 여기서 상기 화학결합은 반데르발스 결합, 이온결합, 수소결합 및 공유결합 등에서 선택되는 적어도 하나일 수 있다.
- [0080] 일 예로, 상기 기재는 카테콜 작용기와 상술된 결합을 이룰 수 있는 기재라면 무방하고, 이의 비한정적인 일 예로는 폴리에틸렌, 폴리프로필렌, 폴리아크릴레이트, 폴리메틸메타크릴레이트, 폴리스티렌, 폴리에틸렌 테레프탈레이트 또는 폴리에틸렌 테레프탈레이트 등의 고분자 기재를 들 수 있다. 또한, 상기 기재는 유리; 실리콘 등의 세라믹; 및 금, 구리 등의 금속; 등에서 선택되는 것일 수 있다.
- [0081] 일 예로, 상기 기재는 표면에 수소결합할 수 있는 작용기를 갖는 것일 수 있다.
- [0082] 일 예로, 상기 기재가 표면에 수소결합할 수 있는 작용기를 갖지 않은 기재라면 산소 플라즈마 공정 또는 UV-오존 공정을 통해 하이드록시기($-\text{OH}$, hydroxy group)를 도입할 수도 있다. 또한, 산처리나 방사선을 가해서 하이드록시기($-\text{OH}$)와 같은 작용기를 도입하는 방안도 고려될 수 있다.
- [0083] 이후, 상기 기재의 표면으로부터 포스포릴콜린기를 포함하는 중합성 화합물과 설포베타인기를 포함하는 중합성 화합물이 랜덤 공중합체의 형태로, 그래프트 중합되어 고분자층을 형성하는 단계가 수행된다. 상기 단계는 상온 및 공기 중에서 수행될 수 있을 정도로, 굉장히マイル드한 공정조건으로 수행된다는 점에서 상업적으로도 매우 유리하다. 또한, 통상의 광중합 또는 열중합을 사용하지 않고도 대면적 표면에 적용 가능하다는 이점을 제공할

수 있다.

- [0084] 일 예로, 상기 단계는 0 내지 60℃, 또는 10 내지 50℃, 또는 상온 내지 40℃에서 수행될 수 있다.
- [0085] 일 예로, 상기 단계는 금속촉매 및 리간드 등을 이용할 수 있으며, 통상의 방법에 따른 사용량으로 사용될 수 있다.
- [0086] 일 예로, 상기 금속촉매는 CuBr_2 , CuCl_2 , $\text{CuCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$, FeCl_3 , FeCl_2 , $\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$, FeBr_2 , FeBr_3 , $[\text{Fe}(\text{CpCl}_2)]_n$ (n은 정수), $\text{RuCl}_2(\text{PPh}_3)_2$, $\text{RuCl}_3 \cdot \text{XH}_2\text{O}$, $\text{Ru}[\text{CpPPh}_3\text{Cl}_2]$, $[\text{RuCpCl}_2]_n$ (n은 정수), RuCl_3 , NiBr_2 , NiCl_2 , $\text{Fe}(\text{OAc})_2$, $\text{Ru}[\text{CpCl}_2]_3$, $\text{NiCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ 및 $\text{NiBr}_2(\text{PPh}_3)_2$ 등에서 선택되는 것일 수 있다.
- [0087] 일 예로, 상기 리간드는 트리페닐포스핀, 2,2',6,2"-터피리딘, 1,1,4,7,10,10-헥사메틸트리에틸렌테트라아민, N,N,N',N',N''-펜타메틸다이에틸렌트리아민, N,N,N',N'-테트라메틸에틸렌다이아민, 2,2'-바이피리딘, 다이페닐-2-피리딜포스핀, 트리부틸포스핀, 2-아미노-3-메틸-5-니트로피리딘, 2-다이페닐포스피노-2'-(N,N'-다이메틸아미노)바이페닐, 2-[(다이페닐포스피노)메틸]피리딘, 9,9-다이메틸-4,5-비스(다이페닐포스피노)크산탄, 테트라-2-피리디닐피라진, 2,4,6-트리스(2-피리딜)-s-트리아진, 에틸렌다이아민, 다이-(2-피콜릴)아민, 헥사메틸포스포르아미드, N,N'-다이메틸에틸렌다이아민, N,N-다이메틸티오펜-2-메틸아민, 트리페닐포스페이트, 트리메틸포스파이트, 트리메틸포스페이트, 트리페닐포스파이트, 이미노-트리스(다이메틸아미노)포스포레인, 2-(다이페닐포스피노)벤즈알데히드, 1,4,8,11-테트라메틸-1,4,8,11-테트라아자사이클로테트라데칸, 1,3-비스(다이페닐포스피노)프로판, 비스(다이페닐포스피노)메탄, 에틸렌비스(다이페닐포스핀), 트리-t-부틸포스핀, 다이페닐(2-메톡시페닐)포스핀 및 2-피리딘티오아미드로 등에서 선택되는 것일 수 있다.
- [0088] 상술한 바와 같이 본 발명에 따르면, 추가의 환원제의 도입을 통해 산화된 촉매를 다시 환원시킬 수 있기 때문에 공기 조건에서도 중합이 가능하다는 장점이 있다. 허나, 목적에 따라 비활성기체 조건에서 수행될 수 있음은 물론이다.
- [0089] 이하, 아래의 실시 예를 들어 본 발명을 더욱 구체적으로 설명하며, 하기의 실시예는 본 발명의 예시 목적을 위한 것으로서 본 발명의 보호 범위를 제한하고자 하는 것은 아니다. 또한, 양쪽성 고분자에서 MPC: SBMA의 몰농도 비율을 기준으로 시편을 명명한다. 100MPC/0SBMA, 80MPC/20SBMA, 50MPC/50SBMA는 각 MPC: SBMA 몰농도 비율이 100:0, 80:20, 50:50이며 전체 유입 몰농도는 0.3M로 유지한다.
- [0090] (실시예 1 및 실시예2)
- [0091] **SI-ARGET를 이용한 실시예1(80MPC/20SBMA), 실시예2(50MPC/50SBMA) 제작**
- [0092] 양쪽성 고분자를 만드는 과정은 크게 2단계로 나뉘며 각 과정은 아래와 같다 (도 1(a) 및 도 1(b) 참고)
- [0093] **(1단계)** 카테콜 아민계 화합물 기반 중합 개시 단량체 합성 및 기재 표면에 고정
- [0094] 1. 도파민 (dopamine hydrochloride, DA) 0.4 g을 디메틸포름아미드 (dimethylformamide, DMF) 용매 20 mL에 상온(25℃)에서 충분히 녹였다. 여기서 DA는 카테콜 (catechol)기의 우수한 접착능력을 기반으로 다양한 표면에 개시제를 고정하기 위해 사용된다.
- [0095] 2. 트리에틸아민 (triethylamine, TEA) 150 μL , α -bromoisobutyryl bromide (BiBB) 161 μL 를 1번 용액에 첨가하였다. 여기서, BiBB는 SI-ARGET ATRP에서 촉매로 역할하는 bromide를 보유하는 물질이며, TEA는 DA와 BiBB의 결합을 유도하는 촉매로 작용한다.
- [0096] 3. 질소 환경을 만들어준 후, 3시간 동안 DA와 BiBB의 반응을 상온에서 진행하였다. 이때, 제작된 결과물을 DA-BiBB로 명명한다.
- [0097] 4. 3번 용액을 40 mM Tris buffer (pH 8.5) 용액과 충분히 섞어주었다.
- [0098] 5. 산소 플라즈마 처리한 기재 표면 (예. Si웨이퍼)을 4번 용액에 담지한 후 3시간동안 반응을 진행하여, DA-BiBB의 고정을 진행하였다.
- [0099] **(2단계)** 고정된 중합 개시 단량체를 기점으로 중합: 도면 1(b) 참고
- [0100] 1. 샘플별 MPC와 SBMA를 농도에 맞게 정량한 후, 물: 메탄올 1:1 혼합용액(wt:wt)에 동시에 녹여 랜덤 공중합 준비를 하였다. 여기서, 물: 메탄올 1:1 혼합용액은 사전 연구 (Biomacromolecules 2012, 13, 589-593)에서 SI-ARGET ATRP 최적 용매 조건으로 보고되어 있어 착안한 조건이다.

- [0101] 2. 브롬화제이구리 (Copper(II) bromide, CuBr_2) 1 mM, 2,2'-바이피리딘 (2,2'-bipyridine, bpy) 2 mM, L-ascorbic acid 10 mM를 정량하였다. 이때, CuBr_2 는 역반응을 촉진시키는 촉매, bpy는 CuBr_2 의 용매에 대한 용해도를 높이는 리간드, L-ascorbic acid는 산화된 Cu(II)를 Cu(I)로 환원시키는 환원제로 역할한다. 여기서, CuBr_2 , bpy를 먼저 1번 용액에 충분히 녹인 이후 L-ascorbic acid를 마지막으로 첨가하였다. L-ascorbic acid 넣는 순간 반응이 시작된다.
- [0102] 3. 1단계 5에서 준비한 중합 개시 단량체가 고정된 기재 표면을 2단계 2번에서 준비한 용액에 완전히 담지한 후 25°C 6시간동안 반응을 진행하였다.
- [0103] (비교예 1)
- [0104] SI-ARGET를 이용한 비교예1(100MPC/OSBMA)의 제작
- [0105] 상기 실시예1의 2단계에서 MPC만을 농도에 맞게 정량한 후 사용하고, 상기 실시예1과 동일한 방법으로 반응시켰다.
- [0106] (화학적 평가)
- [0107] X선 광전자 분광법 (X-ray photoelectron spectroscopy, XPS), Raman 분광법 (Raman spectroscopy) (도 1(c) 내지 도 1(h) 참고)
- [0108] 실시예 및 비교예에서 합성한 양쪽성 고분자들(샘플)의 화학적 구조를 분석하기 위해 XPS 분석을 진행하였다. 양쪽성 고분자 내에 MPC 함량이 증가할 경우, 인 스펙트럼 (P_{2p} spectrum)의 134.8 eV ($-(\text{PO}_4)^-$)이 증가하는 것을 도면 1(d)에서 확인 가능하다. 또한, SBMA 함량과 황 스펙트럼 (S_{2p} spectrum)의 169 eV ($-(\text{SO}_3)^-$)의 선형적 관계를 도면 1(e)에서 확인 가능하다. 반면, MPC, SBMA 모두 4차 암모늄을 가지기에 질소 스펙트럼 (N_{1s} spectrum)에서 402eV ($-\text{N}^+(\text{CH}_3)_3$) peak 면적의 차이가 유효하지 않다 (도면 1(c) 참고). 따라서, XPS를 통하여 제작한 샘플의 화학적 구조 및 작용기를 분석하였으며 성공적인 양쪽성 고분자 합성을 결론지을 수 있었다.
- [0109] 또한, 균일한 양쪽성 고분자 개질을 검증하기 위해 Raman 분광법을 채택하였다. 여기서, 도 1(f) 내지 도 1(h)는 각 100MPC/OSBMA, 80MPC/20SBMA, 50MPC/50SBMA에 해당된다. 양쪽성 고분자의 에스터 작용기 (1570 cm^{-1} Raman shift)를 공간 분석한 결과, 상당히 조밀한 수준으로 개질된 것을 확인할 수 있었다. 도 1(f) 내지 도 1(h)에 삽입된 히스토그램을 통해 정량적으로도 개질이 100% 스며들음을 확인하였다. 이하, 이를 통하여 빈틈없이 비특이성 오염원에 대한 흡착을 억제할 수 있음을 확인하였다.
- [0110] (반-고분자전해질 효과의 검증)
- [0111] 타원계측법 (Ellipsometer), 쿼츠 크리스탈 마이크로 밸런스 (QCM), Raman 분광법 (Raman spectroscopy) (도 2 참고)
- [0112] 양쪽성 고분자의 전하 밀도가 등방성(symmetric)이면 염이 균일하게 분포하여 삼투압 현상이 억제되게 된다. 그에 따라 염은 극성 작용기를 연결하는 linkage로 작용하여 반-고분자전해질 효과는 불가능하다. 반면, 전하 밀도가 비등방성(asymmetric)이면 불균일한 염 분포에 의해 삼투압이 작용하여 반-고분자전해질 효과가 구현된다. 본 발명에서 MPC, SBMA는 각각 등방성, 비등방성 전하밀도를 대표하는 양쪽성 단량체이다.
- [0113] 제작한 샘플들의 두께 관점에서 반-고분자전해질 효과를 판단하기 위해 타원계측법 분석을 진행하였다. 염에 의해 반-고분자전해질 효과가 구현되면 양쪽성 고분자 내부 인력이 약해져 고분자는 팽창된다 (도 2(a) 참고). 이를 검증하기 위해 건조 및 생체 유사 염 농도 조건에서 양쪽성 고분자들의 두께를 측정하였다 (도 2(b) 참고). 도 2(c)에 요약된 바와 같이, SBMA가 포함된 양쪽성 고분자는 생체 유사 환경에서 염에 의해 팽창되며 반-고분자전해질 효과가 구현되는 것이 검증되었다.
- [0114] 구체적으로, 실시예1의 경우, 건조 조건에서 고분자층의 두께는 27.01nm이고, 0.154M NaCl 용액 조건 중 평형상태 하에서 팽윤된 고분자층의 두께는 32.19nm이고, 1.0M NaCl 용액 조건 중 평형상태 하에서 팽윤된 고분자층의 두께는 33.26nm이고, 1.0M CaCl_2 용액 조건 중 평형상태 하에서 팽윤된 고분자층의 두께는 45.17nm로 확인되었다.

- [0115] 또한, 실시예2의 경우, 건조 조건에서 고분자층의 두께는 26.8nm이고, 0.154M NaCl 용액 조건 중 평형상태 하에서 팽윤된 고분자층의 두께는 31.97nm이고, 1.0M NaCl 용액 조건 중 평형상태 하에서 팽윤된 고분자층의 두께는 37.65nm이고, 1.0M CaCl₂ 용액 조건 중 평형상태 하에서 팽윤된 고분자층의 두께는 42.63nm로 확인되었다.
- [0116] 또한, 수화 관점에서도 반-고분자전해질 효과를 검증하기 위해 QCM, Raman 분광법을 채택하였다. 체내 환경에서 반-고분자전해질 효과가 발휘되어 약화된 고분자 인력을 물 분자와의 결합으로 대체하여 향상된 수화능이 나타난다 (도 2(d) 참고). 수화를 질량 수준에서 해석하고자 QCM을 도입하면, 도 2(c)와 동일한 경향성으로 SBMA가 포함된 양쪽성 고분자에서만 생체 유사 환경에서 수화가 향상된 것을 확인할 수 있었다 (도 2(e) 참고). 이후, 에너지 관점에서도 수화를 해석하고자 Raman 분광법을 이용하였다. Raman 분광법 결과를 토대로 물 분자의 평균 수소 결합 개수를 계산한 결과, 80MPC/20SBMA, 50MPC/50SBMA가 염에 의해서 향상된 것을 알 수 있다 (도 2(f) 참고). 특히, SBMA의 몰비가 높은 실시예2(50MPC/50SBMA)에서 보다 향상된 반-고분자전해질 효과를 발휘함을 확인할 수 있었다.
- [0117] 결과적으로 80MPC/20SBMA, 50MPC/50SBMA는 내부 전하 밀도 비등방성 때문에 반-전해질 고분자 효과가 가능한 것을 확인하였다. 본 발명에서는 반-고분자전해질 효과가 가능한 80MPC/20SBMA, 50MPC/50SBMA를 스마트 양쪽성 고분자라 명명한다.
- [0118] **(스마트 양쪽성 고분자의 생체 유사 환경에서 향상된 방오 효과 검증)**
- [0119] **단일 단백질 *in vitro* 흡착 모델 (도 3 참고)**
- [0120] 체내 풍부한 혈청 단백질인 bovine serum albumin (BSA)를 이용하여 스마트 양쪽성 고분자가 생체 유사 환경에서 방오 효과가 향상되는지 확인하였다. 유사 연구/발명들과 동일하게 *in situ* QCM을 이용하여 BSA 흡착량을 추적한 결과, 스마트 양쪽성 고분자에서만 염에 의해서 방오 효과가 향상되는 것을 확인하였다 (도 3(a) 참고). 이때, 놀랍게도 방오 효과가 초저 방오 (ultra-low fouling, 도면3(a) 점선) 기준에 달하는 수준이다. 도 3(a)의 결과를 요약한 결과, 수화 능력은 방오 효과와 긍정적인 상호 관계가 있어 반-고분자전해질 효과는 방오 효과에 매우 긍정적인 영향을 미치는 것을 확인할 수 있다 (도 3(c) 참고).
- [0121] 도 3(a)의 실험 조건 (20분 단백질 흡착)은 학술 분석에 최적화되어 있지만, 실용적인 관점에서는 다소 현실성이 떨어진다. 이를 보완하기 위해 (37℃ 온도, 5% 이산화탄소/95% 산소 조성) 체내 환경으로 조성하고 장시간 (12시간) 동안 단백질 흡착을 진행하여 응용 관점에서 현실적인 접근법을 채택하였다. 스마트 양쪽성 고분자 (50MPC/50SBMA)의 경우, 대조군 대비 89%정도 단백질 흡착을 억제하는 결과를 보였다 (도 3(b) 참고).
- [0122] **(스마트 양쪽성 고분자의 생체 유사 환경에서 향상된 방오 효과 검증)**
- [0123] **2종 단일 균 *in vitro* 흡착 모델 (도 4 참고)**
- [0124] 100% 활성을 지닌 2종류의 단일 세균 모델을 이용하여 반-고분자전해질 효과의 우수성을 검증하였다. 이때, 세균 모델은 단백질 모델 보다 흡착을 억제하기 어려운 것으로 보고 되어있다. 본 발명에서는 그람 양성균 스타필로코쿠스 아우레우스 (*S.aureus*), 그람 음성균 슈도모나스 아에루기노사 (*P.aeruginosa*)를 이용하였다.
- [0125] 양쪽성 고분자로 개질된 표면 위에 48시간 장시간 세균을 배양한 결과는 도 4(a)와 같다. 대조군 (CTRL)과 일반 양쪽성 고분자 (100MPC/0SBMA)는 균이 겹겹이 증식(노랑 화살표)이 두드러진다. 반면, 스마트양쪽성 고분자는 놀랍게도 균이 증식되지 않는 영역 (주황색 화살표, 80MPC/20SBMA)와 잔존하는 양쪽성 고분자 (흰색 화살표, 50MPC/50SBMA)가 확인되었다. 이는 스마트 양쪽성 고분자가 확실하게 세균 흡착을 억제함을 시사한다.
- [0126] 도 4(b) 내지 도 4(c)에서 다층으로 증식된 세균의 두께를 측정하여 세균 흡착량을 정량하였다. 그 결과, 상기 단백질 모델 실험과 같은 경향성으로 스마트 양쪽성 고분자는 매우 우수한 방오 효과를 나타내었다. 특히, 그람 음성균 *P.aeruginosa*의 경우, 50MPC/50SBMA 스마트 양쪽성 고분자는 대조군 대비 60% 억제된 균 증식을 보였다.
- [0127] **(스마트 양쪽성 고분자의 생체 유사 환경에서 향상된 방오 효과 검증)**
- [0128] **인간 침 유래 *ex vivo* 바이오 필름 형성 모델 (도 5 참고)**
- [0129] 체내에서 세균이 지속적으로 흡착될 때 직면하는 치명적인 문제점은 바이오 필름 형성이다. 부유하는 세균이 삽입형 의료기기 표면에 흡착 및 증식되면 바이오 필름을 형성한다. 이는 체내 면역 반응과 항생제에 내성이 있어 한번 형성되면 제거하기 매우 까다롭다 (도 5(a)). 본 발명에서는 항생제를 복용하지 않는 5명의 침을 이용하여 48시간 동안 양쪽성 고분자 표면에 바이오 필름 형성을 촉진 및 유도하였다. 형광 염색을 이용하여 분석한

결과, 대조군과 일반적 양쪽성 고분자(100MPC/0SBMA)과는 다르게 스마트 양쪽성 고분자에서 바이오 필름 형성이 큰 폭으로 억제된 것을 확인하였다 (도 5(b) 참고). 바이오 필름의 두께 또한 반-고분자전해질 효과에 의해서 감소하였다 (도 5(c) 참고). 하지만, 두께를 이용한 분석은 바이오 필름이 한번 형성되면 계속 성장하는 특성 (도 5(b) 50MPC/50SBMA 참고)은 반영하지 못한 요소이다. 보다 정량적으로 바이오 필름의 밀도를 정량 평가한 결과, 50MPC/50SBMA는 대조군 대비 85%정도 바이오 필름 형성을 억제하는 것을 확인할 수 있다 (도 5(d) 참고).

[0130] (스마트 양쪽성 고분자의 생체 환경에서 향상된 방오 효과 검증)

[0131] 중동물 *in vivo* 바이오 필름 형성 모델 (도 6 참고)

[0132] 최종적으로 생체 환경에서 스마트 양쪽성 고분자가 유효한 방오 기능을 하는지 검증하기 위해 중동물 구강 내에 1주일간 적용하였다. 방오 효과가 가장 뛰어났던 50MPC/50SBMA를 채택하여 중동물 (비글 모델) 전용 치아 고정 장치(retainer) 표면을 개질하였다. 이때, 1주일 간 행동 제약 없는 3 마리의 중동물에 도입되어 재료 관점에서 매우 혹독한 실험을 진행하였다 (도 6(a) 참고).

[0133] 도 6(b)에는 3일차, 7일차 별로 고정 장치에 형성된 바이오 필름의 형태학적 분석 결과가 요약되어 있다. 대조군 표면에는 복잡하고 두꺼운 바이오 필름이 형성된 반면, 스마트 양쪽성 고분자의 경우 비교적 간단하고 얇은 바이오 필름이 형성된 것을 확인 가능하다.

[0134] 또한, 비글 모델 구강에 존재하는 3종류의 대표 균주의 유전자 분석을 진행하였다 (도 6(c) 참고). 여기서, *Neisseria*, *Actinomyces*, *Porphyromonas* 순으로 바이오 필름 형성 초기에서 후기를 대표하는 균주이다. 이를 통하여 스마트 양쪽성 고분자는 초기 세균의 흡착을 억제하여 면역 내성이 있는 성숙한 (matured) 바이오 필름에 도달하는 시간을 늦추는 것을 확인하였다.

[0135] 결과적으로 나노미터 수준의 고분자가 반-고분자전해질 효과를 기초로 하여 *in vivo*에서도 충분히 효능을 할 수 있음을 확인하였다.

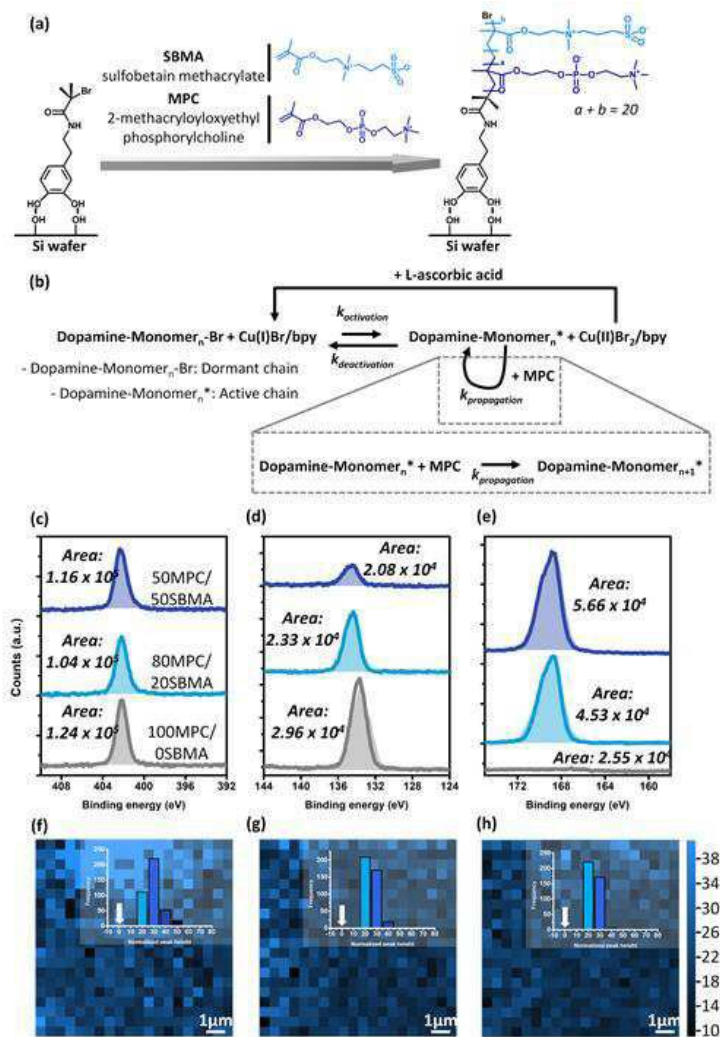
[0136] 이와 같은 결과로부터, 본 발명에 따르면 방오 기능을 필요로하는 통상의 의료기기는 물론 체내 삽입형 의료기기, 특히 구강용 의료기기에 그 활용성이 기대된다.

[0137] 이상과 같이 본 발명에서는 특정된 사항들과 한정된 실시예에 의해 설명되었으나 이는 본 발명의 보다 전반적인 이해를 돕기 위해서 제공된 것일 뿐, 본 발명은 상기의 실시예에 한정되는 것은 아니며, 본 발명이 속하는 분야에서 통상의 지식을 가진 자라면 이러한 기재로부터 다양한 수정 및 변형이 가능하다.

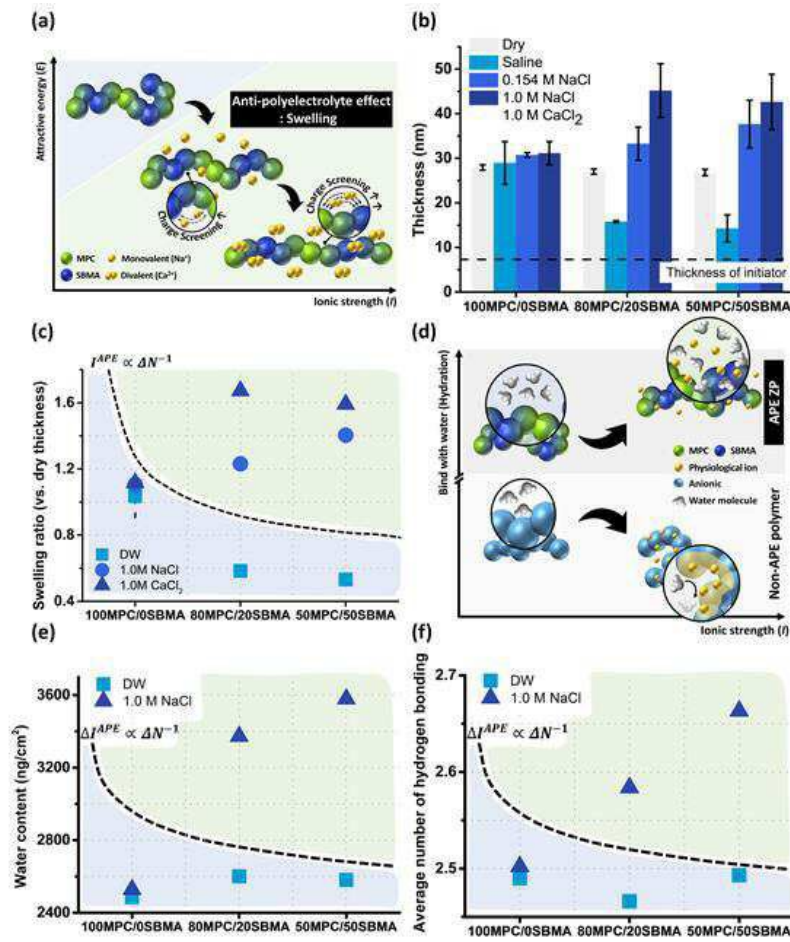
[0138] 따라서, 본 발명의 사상은 설명된 실시예에 국한되어 정해져서는 아니되며, 후술하는 특허청구범위뿐 아니라 이 특허청구범위와 균등하거나 등가적 변형이 있는 모든 것들은 본 발명 사상의 범주에 속한다고 할 것이다.

도면

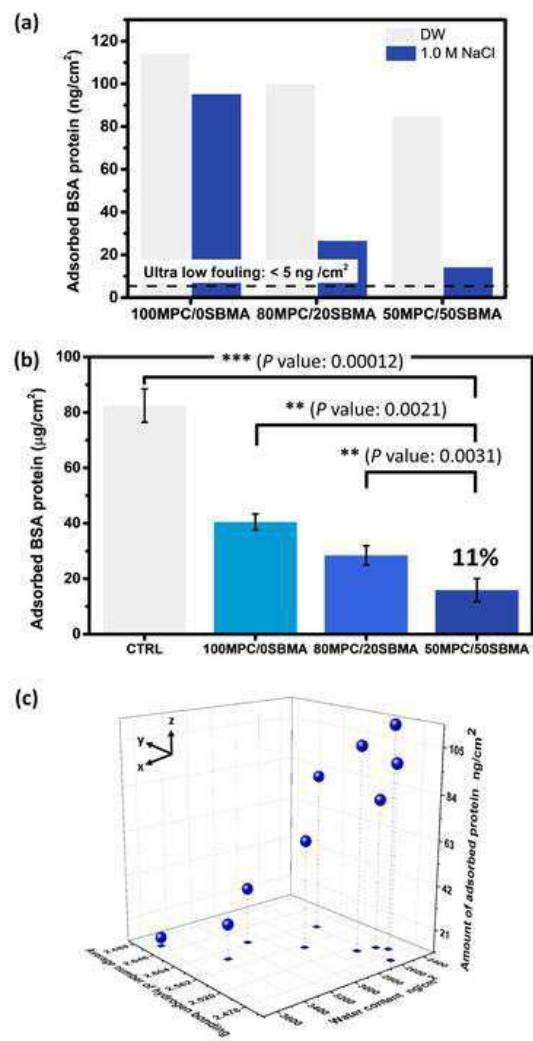
도면1



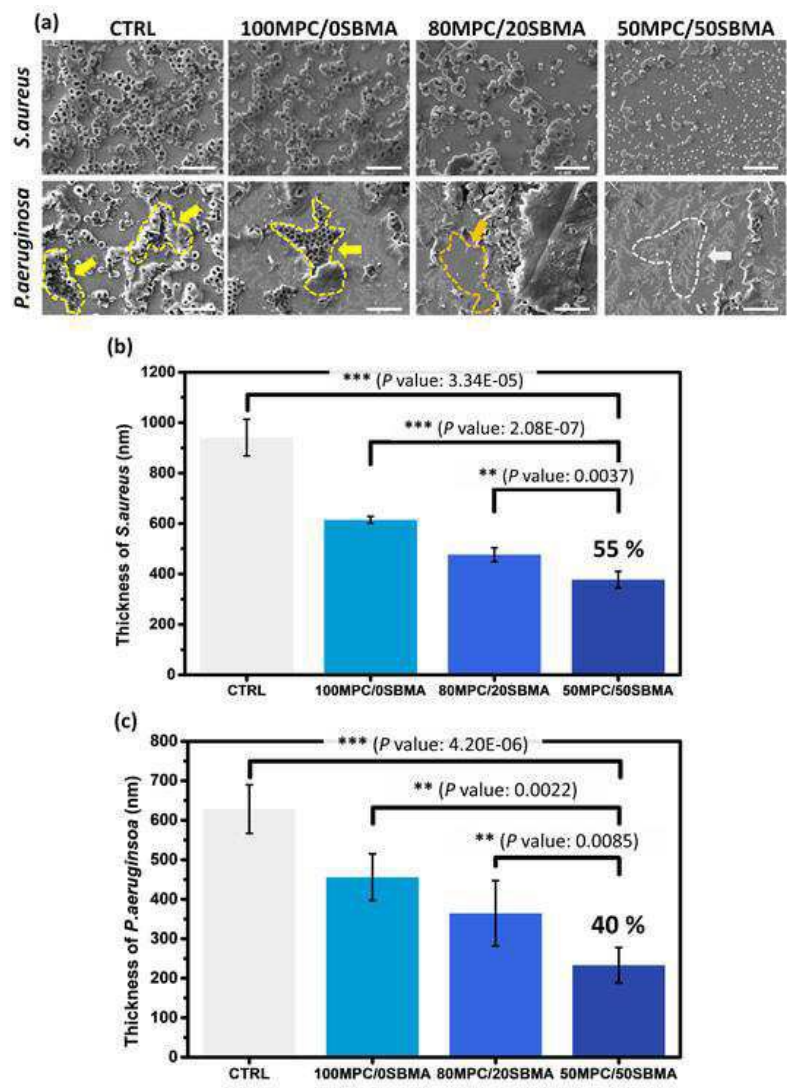
도면2



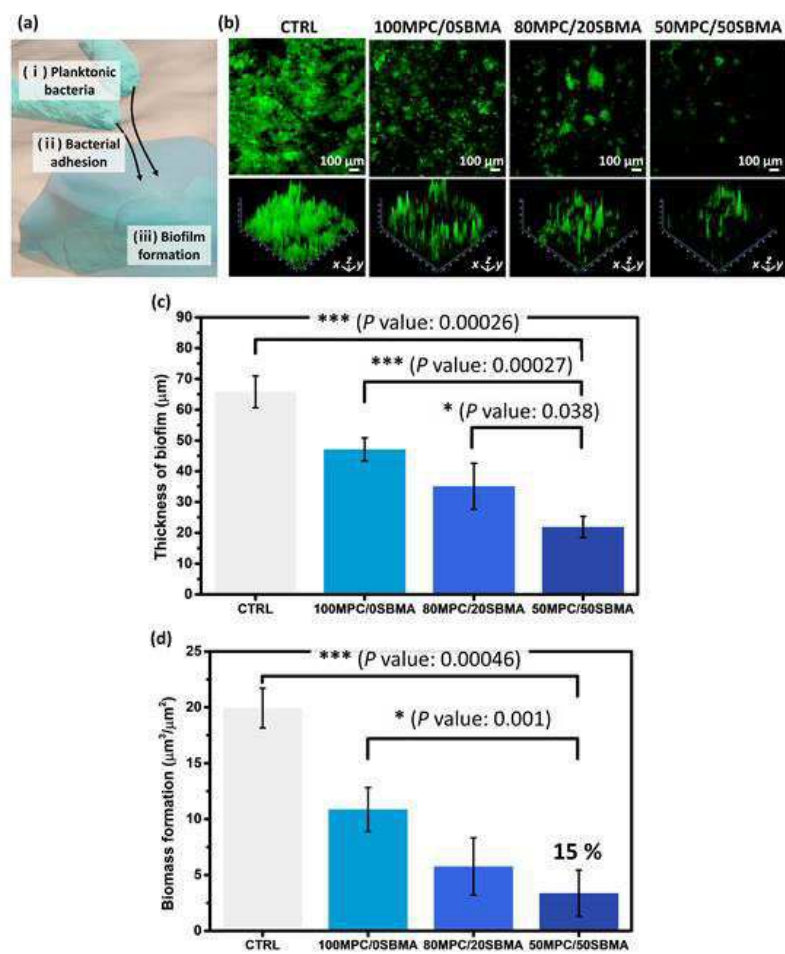
도면3



도면4



도면5



도면6

