

(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2022-0042890

(43) 공개일자 2022년04월05일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)

C08G 65/26 (2006.01) C08G 65/334 (2006.01)

C08J 3/075 (2006.01)

(52) CPC특허분류

C08G 65/2636 (2013.01)

C08G 65/3346 (2013.01)

(21) 출원번호 10-2020-0126268

(22) 출원일자 2020년09월28일

심사청구일자 2020년09월28일

(71) 출원인

연세대학교 산학협력단

서울특별시 서대문구 연세로 50 (신촌동, 연세대학교)

홍익대학교 산학협력단

서울특별시 마포구 와우산로 94 (상수동)

(72) 발명자

김병수

서울특별시 서대문구 가재울미래로 2, 130동 901호(남가좌동, DMC파크뷰자이)

홍영주

경기도 수원시 장안구 경수대로976번길 22, 155동 1601호(조원동, 수원 한일타운)

(뒷면에 계속)

(74) 대리인

팬코리아특허법인

전체 청구항 수 : 총 18 항

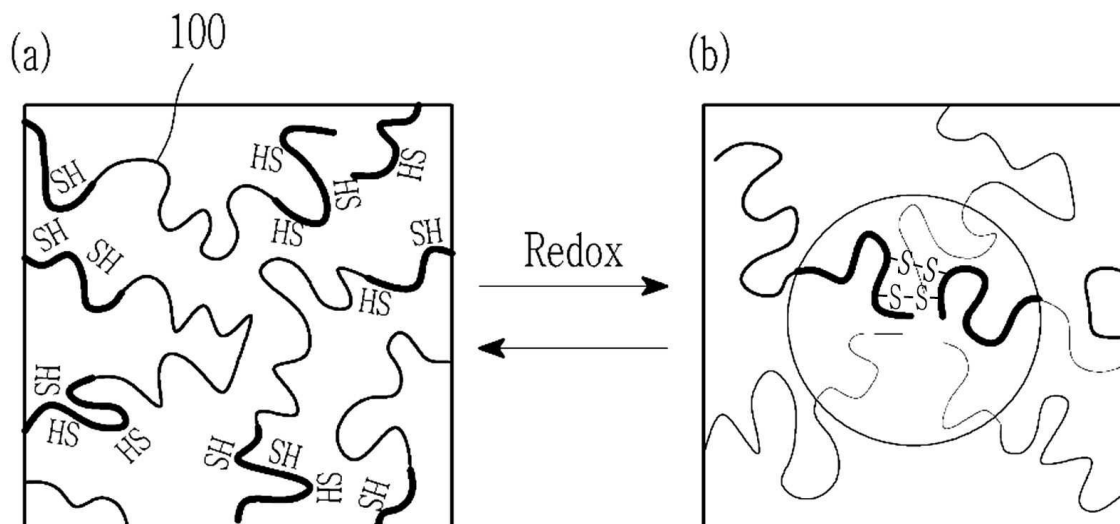
(54) 발명의 명칭 공중합체, 공중합체의 제조 방법, 및 상기 공중합체를 포함하는 산화환원 감응형 하이드로겔

(57) 요약

2 이상의 하기 화학식 1로 표현되는 모이어티, 및 상기 2 이상의 모이어티들 사이에 존재하는 연결기를 포함하고, 상기 연결기는 하기 화학식 2로 표현되는 구조단위를 포함하는 공중합체, 상기 공중합체의 제조방법, 및 상기 공중합체를 포함하는 산화환원 감응형 하이드로겔을 제공한다.

(뒷면에 계속)

대표도 - 도1



명세서

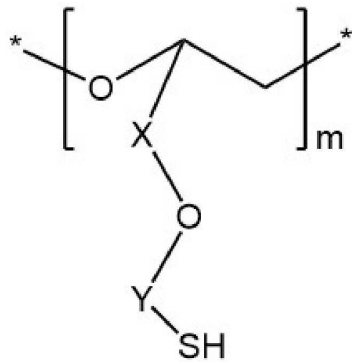
청구범위

청구항 1

2 이상의 하기 화학식 1로 표현되는 모이어티, 및 상기 2 이상의 모이어티들 사이에 존재하는 연결기를 포함하고

상기 연결기는 하기 화학식 2로 표현되는 구조단위를 포함하는 공중합체:

[화학식 1]



상기 화학식 1에서,

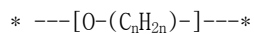
X는 단일결합 또는 치환 또는 비치환된, 포화 또는 불포화의 C1 내지 C6 지방족 탄화수소기이고,

Y는 치환 또는 비치환된 C1 내지 C18 알킬렌기이고,

m은 1 이상의 정수이고,

*은 연결 지점이다:

[화학식 2]



상기 화학식 2에서,

n은 2 이상 4 이하의 정수이고,

*는 연결지점이다.

청구항 2

제1항에서, 화학식 1의 X는 치환 또는 비치환된 C1 내지 C4 알킬렌기, 치환 또는 비치환된 C2 내지 C4 알케닐렌기, 또는 이들의 조합인 공중합체.

청구항 3

제1항에서, 화학식 1의 X는 치환 또는 비치환된 메틸렌기, 치환 또는 비치환된 에틸렌기, 치환 또는 비치환된 프로필렌기, 치환 또는 비치환된 부틸렌기, 또는 이들의 조합인 공중합체.

청구항 4

제1항에서, 화학식 1 의 Y는 치환 또는 비치환된 C2 내지 C8 알킬렌기인 공중합체.

청구항 5

제1항에서, 화학식 1 의 Y는 치환 또는 비치환된 에틸렌기, 치환 또는 비치환된 프로필렌기, 치환 또는 비치환된 부틸렌기, 치환 또는 비치환된 펜틸렌기, 치환 또는 비치환된 헥실렌기, 또는 이들의 조합인 공중합체.

청구항 6

제1항에서, 화학식 1의 m은 5 내지 50의 정수인 공중합체.

청구항 7

제1항에서, 상기 연결기의 수 평균 분자량은 250 내지 100,000 g/mol 인 공중합체.

청구항 8

제1항에서, 상기 공중합체의 수평균 분자량은 500 내지 200,000 g/mol인 공중합체.

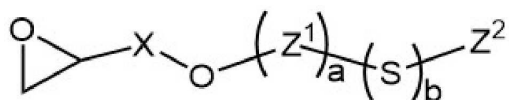
청구항 9

제1항에서, 상기 공중합체의 다분산도는 1 내지 2인 공중합체.

청구항 10

치환 또는 비치환된 폴리알킬렌글리콜과 하기 화학식 3으로 표현되는 화합물을 반응시키는 단계, 및
다이티오프레이톨(Dithiothreitol, DTT), 글루타치온(Glutathione, GSH), 트리스(2-카르복시에틸)포스핀(Tris(2-carboxyethyl)phosphine, TCEP), 베타-머카보에탄올(beta-Mercaptoethanol, BME), 또는 이들의 조합을 포함하는 환원제를 처리하는 단계를 포함하는 공중합체의 제조 방법:

[화학식 3]



상기 화학식 3에서,

X는 단일결합 또는 치환 또는 비치환된, 포화 또는 불포화의 C1 내지 C6 지방족 탄화수소기이고,

Z^1 은 치환 또는 비치환된, 포화 또는 불포화의 C1 내지 C18 지방족 탄화수소기, 치환 또는 비치환된, 포화 또는 불포화의 C1 내지 C18 헤테로 지방족 탄화수소기, 또는 이들의 조합이고,

Z^2 는 수소, 또는 1가의 유기기이고,

a, 및 b는 각각 독립적으로 0 또는 1이다.

청구항 11

제10항에서, 상기 치환 또는 비치환된 폴리알킬렌글리콜은 폴리에틸렌글리콜, 폴리프로필렌글리콜, 메톡시폴리에틸렌글리콜, 에톡시폴리에틸렌글리콜, 프로폭시폴리에틸렌글리콜, 메톡시폴리프로필렌글리콜, 에톡시폴리프로필렌글리콜, 프로폭시폴리프로필렌글리콜, 또는 이들의 조합인 공중합체의 제조 방법.

청구항 12

제10항에서, 화학식 3의 Z^1 은 치환 또는 비치환된 에틸렌기, 치환 또는 비치환된 프로필렌기, 치환 또는 비치환된 부틸렌기, 치환 또는 비치환된 펜틸렌기, 치환 또는 비치환된 헥실렌기, 또는 이들의 조합인 공중합체의 제조 방법.

청구항 13

제10항에서, 화학식 3의 Z^2 는 치환 또는 비치환된 C2 내지 C18 알케닐기, 또는 적어도 하나의 카르보닐기를 포함하는 C2 내지 C13 1가의 유기기인 공중합체의 제조 방법.

청구항 14

제10항에서, 화학식 3의 b가 1인 경우, a는 1인 공중합체의 제조 방법.

청구항 15

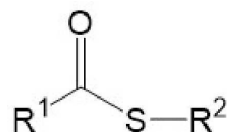
제10항에서, 화학식 3의 b가 0인 경우, 상기 치환 또는 비치환된 폴리알킬렌글리콜과 하기 화학식 3으로 표현되는 화합물을 반응시키는 단계 후,

치환 또는 비치환된 티오에스터 화합물을 처리하는 단계를 더 포함하는 공중합체의 제조 방법.

청구항 16

제15항에서, 상기 티오에스터 화합물은 하기 화학식 4로 표현되는 공중합체의 제조 방법.

[화학식 4]



상기 화학식 4에서,

R^1 및 R^2 는 각각 독립적으로 수소 또는 치환 또는 비치환된 C1 내지 C12 알킬기이다.

청구항 17

제16항에서, 화학식 4의 R^1 은 치환 또는 비치환된 메틸기, 치환 또는 비치환된 에틸기, 치환 또는 비치환된 프로필기, 치환 또는 비치환된 부틸기, 또는 이들의 조합이고,

R^2 는 수소인 공중합체의 제조 방법.

청구항 18

제1항 내지 제9항 중 어느 한 항의 공중합체를 포함하는 산화환원 감응형 하이드로겔.

발명의 설명

기술 분야

[0001] 공중합체, 공중합체의 제조 방법, 및 상기 공중합체를 포함하는 산화환원 감응형 하이드로겔에 관한 것이다.

배경 기술

[0002] 하이드로겔은 수용성 고분자로서, 물리적 결합, 및/또는 화학적인 결합에 의해 3차원의 가교를 형성하여 망상 구조를 가진다. 예를 들어, 상기 물리적 결합은 수소결합, 반데르발스 힘, 소수성 상호작용 등일 수 있고, 화학적 결합은 공유 결합일 수 있다.

[0003] 하이드로겔은 높은 친수성을 가지면서도 물에는 용해되지 않으며, 고분자 간의 물리적 결합, 및/또는 화학적 결합을 유도하여 겔 형태를 형성할 수 있으므로, 생의학, 약물학, 조직 공학, 미용 등의 다양한 바이오 소재 분야에 적용할 수 있는 물질로 주목받고 있다.

[0004] 그러나, 생의학, 약물학, 조직 공학, 미용 등의 분야의 소재로 적용하기 위해서는, 생체 적합성을 가지면서도, 외부 자극에 감응할 수 있는 하이드로겔, 및/또는 상기 하이드로겔의 제조 방법의 개발이 필요하다.

발명의 내용

해결하려는 과제

[0005] 일 구현예에서는 산화환원 감응성, 자가치유성, 주입성 및 생체 적합성이 있어 생의학, 약물학, 조직 공학, 미용 등의 다양한 바이오 소재 분야에 적용될 수 있는 공중합체를 제공하고자 한다.

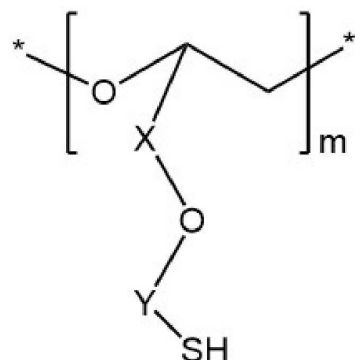
[0006] 다른 구현예에서는 상기 공중합체의 제조방법을 제공하고자 한다.

[0007] 또 다른 구현예에서는 상기 공중합체를 포함하는 산화환원 감응형 하이드로겔을 제공하고자 한다.

과제의 해결 수단

[0008] 본 발명의 일 구현예는, 2 이상의 하기 화학식 1로 표현되는 모이어티, 및 상기 2 이상의 모이어티들 사이에 존재하는 연결기를 포함하고, 상기 연결기는 하기 화학식 2로 표현되는 구조단위를 포함하는 공중합체를 제공한다.

[0009] [화학식 1]



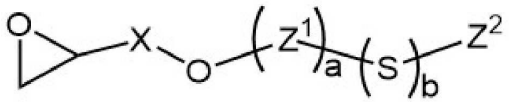
[0010]

[0011] 상기 화학식 1에서,

[0012] X는 단일결합 또는 치환 또는 비치환된, 포화 또는 불포화의 C1 내지 C6 지방족 탄화수소기이고,

[0013] Y는 치환 또는 비치환된 C1 내지 C18 알킬렌기이고,

[0014] m은 1 이상의 정수이고,

- [0015] *은 연결 지점이다:
- [0016] [화학식 2]
- [0017]
$$* \text{---}[\text{O}-(\text{C}_n\text{H}_{2n})-\text{O}]\text{---}*$$
- [0018] 상기 화학식 2에서,
- [0019] n은 2 이상 4 이하의 정수이고,
- [0020] *는 연결지점이다.
- [0021] 화학식 1의 X는 치환 또는 비치환된 C1 내지 C4 알킬렌기, 치환 또는 비치환된 C2 내지 C4 알케닐렌기, 또는 이들의 조합일 수 있다.
- [0022] 화학식 1의 X는 치환 또는 비치환된 메틸렌기, 치환 또는 비치환된 에틸렌기, 치환 또는 비치환된 프로필렌기, 치환 또는 비치환된 부틸렌기, 또는 이들의 조합일 수 있다.
- [0023] 화학식 1의 Y는 치환 또는 비치환된 C2 내지 C8 알킬렌기일 수 있다.
- [0024] 화학식 1의 Y는 치환 또는 비치환된 에틸렌기, 치환 또는 비치환된 프로필렌기, 치환 또는 비치환된 부틸렌기, 치환 또는 비치환된 펜틸렌기, 치환 또는 비치환된 헥실렌기, 또는 이들의 조합일 수 있다.
- [0025] 화학식 1의 m은 5 내지 50의 정수일 수 있다.
- [0026] 상기 연결기의 수 평균 분자량은 250 내지 100,000 g/mol 일 수 있다.
- [0027] 상기 공중합체의 수평균 분자량은 500 내지 200,000g/mol일 수 있다.
- [0028] 상기 공중합체의 다분산도는 1 내지 2일 수 있다.
- [0029] 본 발명의 다른 구현예에서는 치환 또는 비치환된 폴리알킬렌글리콜과 하기 화학식 3으로 표현되는 화합물을 반응시키는 단계, 및
- [0030] 다이티오프레이트(Dithiothreitol, DTT), 글루타치온(Glutathione, GSH), 트리스(2-카르복시에틸)포스핀(Tris(2-carboxyethyl)phosphine, TCEP), 베타-머카보에탄올(beta-Mercaptoethanol, BME), 또는 이들의 조합을 포함하는 환원제를 처리하는 단계를 포함하는 공중합체의 제조 방법을 제공한다.
- [0031] [화학식 3]
- [0032] 
- [0033] 상기 화학식 3에서,
- [0034] X는 단일결합 또는 치환 또는 비치환된, 포화 또는 불포화의 C1 내지 C6 지방족 탄화수소기이고,
- [0035] Z¹은 치환 또는 비치환된, 포화 또는 불포화의 C1 내지 C18 지방족 탄화수소기, 치환 또는 비치환된, 포화 또는 불포화의 C1 내지 C18 헤테로 지방족 탄화수소기, 또는 이들의 조합이고,
- [0036] Z²는 수소, 또는 1가의 유기기이고,
- [0037] a, 및 b는 각각 독립적으로 0 또는 1이다.
- [0038] 상기 치환 또는 비치환된 폴리알킬렌글리콜은 폴리에틸렌글리콜, 폴리프로필렌글리콜, 메톡시폴리에틸렌글리콜, 에톡시폴리에틸렌글리콜, 프로폭시폴리에틸렌글리콜, 메톡시폴리프로필렌글리콜, 에톡시폴리프로필렌글리콜, 프로폭시폴리프로필렌글리콜, 또는 이들의 조합일 수 있다.
- [0039] 화학식 3의 Z¹은 치환 또는 비치환된 에틸렌기, 치환 또는 비치환된 프로필렌기, 치환 또는 비치환된 부틸렌기, 치환 또는 비치환된 펜틸렌기, 치환 또는 비치환된 헥실렌기, 또는 이들의 조합일 수 있다.
- [0040] 화학식 3의 Z²는 치환 또는 비치환된 C2 내지 C18 알케닐기, 또는 적어도 하나의 카르보닐기를 포함하는 C2 내

지 C13인 1가의 유기기일 수 있다.

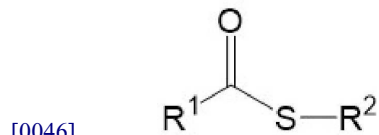
[0041] 화학식 3의 b가 1인 경우, a는 1일 수 있다.

[0042] 상기 공중합체의 제조 방법은 화학식 3의 b가 0인 경우, 상기 치환 또는 비치환된 폴리알킬렌글리콜과 하기 화학식 3으로 표현되는 화합물을 반응시키는 단계 후,

[0043] 치환 또는 비치환된 티오에스터 화합물을 처리하는 단계를 더 포함할 수 있다.

[0044] 상기 티오에스터 화합물은 하기 화학식 4로 표현될 수 있다.

[0045] [화학식 4]



[0047] 상기 화학식 4에서,

[0048] R¹ 및 R²는 각각 독립적으로 수소 또는 치환 또는 비치환된 C1 내지 C12 알킬기이다.

[0049] 화학식 4의 R¹은 치환 또는 비치환된 메틸기, 치환 또는 비치환된 에틸기, 치환 또는 비치환된 프로필기, 치환 또는 비치환된 부틸기, 또는 이들의 조합일 수 있고, R²는 수소일 수 있다.

[0050] 본 발명의 또 다른 구현예에서는 상기 공중합체를 포함하는 산화환원 감응형 하이드로겔을 제공한다.

발명의 효과

[0051] 상기 구현예에 따른 공중합체는 산화환원 감응성, 자가치유성, 주입성 및 생체 적합성이 있어 생의학, 약물학, 조직 공학, 미용 등의 다양한 바이오 소재 분야에 적용할 수 있는 산화환원 감응형 하이드로겔을 제공할 수 있다.

도면의 간단한 설명

[0052] 도 1의 (a)는 본원 실시예에 따른 공중합체(100)가 졸 형태를 갖는 모습을 개략적으로 나타낸 모식도이고, 도 1의 (b)는 본원 실시예에 따른 공중합체(100) 중 적어도 하나의 티올기가 산화되어 공중합체 간의 이황화 결합을 형성함으로써, 겔을 형성하는 모습을 개략적으로 모식도이고,

도 2는 실시예 1-1, 1-2, 1-4, 1-6, 2-1, 2-2, 2-4, 2-6, 2-9, 3-9, 및 4-4의 하이드로겔을 각각 넣은 바이알을 볼텍스 믹서로 혼합한 후 4일 뒤 정면에서 관찰한 사진이고,

도 3은 온도에 따른 실시예 1-2의 하이드로겔의 G'과 G'' 값의 변화를 나타낸 그래프이고,

도 4는 주파수에 따른 실시예 1-2, 1-5, 1-7, 및 1-8의 하이드로겔의 G'과 G'' 값의 변화를 나타낸 그래프이고,

도 5는 나란히 붙여 놓은 붉은 색을 띠는 실시예 1-3의 하이드로겔과 투명한 실시예 1-3의 하이드로겔을 24시간 후 양쪽에서 잡아당겨 관찰한 사진이고,

도 6은 계면에 과산화수소(H₂O₂)를 처리하여 나란히 붙여 놓은 붉은 색을 띠는 실시예 1-3의 하이드로겔과 투명한 실시예 1-3의 하이드로겔을 24시간 후 양쪽에서 잡아당겨 관찰한 사진이고,

도 7은 압력(strain) 변화에 따른 실시예 1-2의 하이드로겔의 G'과 G'' 값의 변화를 나타낸 그래프이고,

도 8의 a는 붉은 색을 띠는 실시예 1-2의 하이드로겔을 물에 주입한 직후의 사진이고, 도 8의 b는 24시간 후의 사진이고,

도 9는 처리된 과산화수소의 양에 따른 실시예 1-8의 하이드로겔의 G'과 G'' 값의 변화를 주파수에 따라 나타낸 그래프이고,

도 10은 실시예 1-8의 하이드로겔의 이완 시간을 첨가된 DTT의 양과 처리된 과산화수소의 양에 따라 나타낸 그래프이고,

도 11은 인간 피부 섬유 아세포 및 녹색 형광 단백질이 표지된 인간 제대정맥 내피세포에 실시예 1-3의 하이드로젤을 각각 넣고 1일 후와 3일 후에 세포수를 각각 5회씩 측정하여, 그 평균값을 나타내고, 표준편차를 오차범위로 나타낸 그래프이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

- [0053] 이하, 첨부한 도면을 참조하여 본 발명의 구현예에 대하여 본 발명이 속하는 기술분야에서 통상의 지식을 가진 자가 용이하게 실시할 수 있도록 상세히 설명한다. 그러나 본 발명은 여러 가지 상이한 형태로 구현될 수 있으며 여기에서 설명하는 구현예에 한정되지 않는다.
- [0054] 본 명세서에서 사용된 용어는 실시예들을 설명하기 위한 것이며 본 발명을 제한하고자 하는 것은 아니다. 본 명세서에서, 단수형은 문구에서 특별히 언급하지 않는 한 복수형도 포함한다. 명세서에서 사용되는 '포함한다(comprises)' 및/또는 '포함하는(comprising)'은 언급된 구성요소, 또는 단계는 하나 이상의 다른 구성요소, 또는 단계의 존재 또는 추가를 배제하지 않는다.
- [0055] 본 명세서에서 특별한 정의가 없는 한, '치환된'이란, 화합물 중의 수소 원자가 중수소, 할로젠 원자(F, Br, Cl, 또는 I), 히드록시기, 니트로기, 시아노기, 아미노기, 아지도기, 아미디노기, 히드라지노기, 히드라조노기, 카르보닐기, 카르바밀기, 티올기, 에스터기, 카르복실기나 그의 염, 술폰산기나 그의 염, 인산이나 그의 염, C1 내지 C30 알킬기, C2 내지 C30 알케닐기, C2 내지 C30 알키닐기, C6 내지 C30 아릴기, C7 내지 C30 아릴알킬기, C1 내지 C30 알콕시기, C1 내지 C20 헤테로알킬기, C3 내지 C20 헤테로아릴알킬기, C3 내지 C30 사이클로알킬기, C3 내지 C15의 사이클로알케닐기, C6 내지 C15 사이클로알키닐기, C2 내지 C30 헤테로고리기 및 이들의 조합에서 선택된 치환기로 치환된 것을 의미한다.
- [0056] 또한 상기 치환된 할로젠 원자(F, Br, Cl, 또는 I), 히드록시기, 니트로기, 시아노기, 아미노기, 아지도기, 아미디노기, 히드라지노기, 히드라조노기, 카르보닐기, 카르바밀기, 티올기, 에스터기, 카르복실기나 그의 염, 술폰산기나 그의 염, 인산이나 그의 염, C1 내지 C30 알킬기, C2 내지 C30 알케닐기, C2 내지 C30 알키닐기, C6 내지 C30 아릴기, C7 내지 C30 아릴알킬기, C1 내지 C30 알콕시기, C1 내지 C20 헤테로알킬기, C3 내지 C20 헤테로아릴알킬기, C3 내지 C30 사이클로알킬기, C3 내지 C15의 사이클로알케닐기, C6 내지 C15 사이클로알키닐기, C2 내지 C30 헤테로고리기 중 인접한 두 개의 치환기가 융합되어 고리를 형성할 수도 있다. 예를 들어, 상기 치환된 C6 내지 C30 아릴기는 인접한 또 다른 치환된 C6 내지 C30 아릴기와 융합되어 치환 또는 비치환된 플루오렌 고리를 형성할 수 있다.
- [0057] 또한, 본 명세서에서 별도의 정의가 없는 한, '헤테로'란, N, O, S, Se 및 P에서 선택된 헤테로 원자를 1개 내지 3개 함유한 것을 의미한다.
- [0058] 본 명세서에서 "알킬렌기"는 하나 이상의 치환체를 선택적으로 포함하는 2 이상의 가수(valence)를 가지는 직쇄 또는 분지쇄의 포화 지방족 탄화수소기이다.
- [0059] 또한 "지방족 탄화수소기"는 C1 내지 C30의 직쇄 또는 분지쇄 알킬기를 의미하며, "방향족 탄화수소기"는 C6 내지 C30의 아릴기 또는 C2 내지 C30의 헤테로아릴기를 의미하며, "치환족 탄화수소기"는 C3 내지 C30의 사이클로알킬기, C3 내지 C30의 사이클로알케닐기 및 C3 내지 C30의 사이클로알키닐기를 의미한다.
- [0060] 본 명세서에서, "포화 지방족 탄화수소기"란, 별도의 정의가 없는 한, 분자 내 탄소와 탄소원자 사이의 결합이 단일결합으로 이루어진 탄화수소기를 의미한다. 상기 포화 지방족 탄화수소기는 C1 내지 C20 포화 지방족 탄화수소기일 수 있다. 예를 들어, 상기 포화 지방족 탄화수소기는 C1 내지 C10 포화 지방족 탄화수소기, C1 내지 C8 포화 지방족 탄화수소기, C1 내지 C6 포화 지방족 탄화수소기 C1 내지 C4 포화 지방족 탄화수소기, 또는 C1 내지 C2 포화 지방족 탄화수소기일 수 있다. 예를 들어, C1 내지 C6 포화 지방족 탄화수소기는 메틸기, 에틸기, 프로필기, 아이소프로필기, n-부틸기, 아이소부틸기, sec-부틸기, 2,2-디메틸프로필기 또는 tert-부틸기일 수 있다.
- [0061] 본 명세서에서, "불포화 지방족 탄화수소기"란, 별도의 정의가 없는 한, 적어도 하나의 이중 결합, 또는 삼중 결합을 포함하는 지방족 탄화수소기를 의미한다. 상기 불포화 지방족 탄화수소기는 C2 내지 C20 불포화 지방족 탄화수소기일 수 있다. 예를 들어, 상기 불포화 지방족 탄화수소기는 C2 내지 C10 불포화 지방족 탄화수소기, C2 내지 C8 불포화 지방족 탄화수소기, C2 내지 C6 불포화 지방족 탄화수소기 C2 내지 C4 불포화 지방족 탄화수소기, 또는 C2 또는 C3 불포화 지방족 탄화수소기일 수 있다. 예를 들어, 상기 불포화 지방족 탄화수소기는 알케닐기 또는 알키닐기 일 수 있으며, 예를 들어, C2 내지 C6 불포화 지방족 탄화수소기는 에테닐기,

프로페닐기, 부테닐기, 펜테닐기, 헥세닐기, 에틸닐기, 프로피닐기, 부티닐기, 펜티닐기, 또는 헥시닐기일 수 있다.

[0062] 본 명세서에서 "알킬(alkyl)기"란, 별도의 정의가 없는 한, 선형 또는 분지형 지방족 탄화수소기를 의미한다. 알킬기는 어떠한 이중결합이나 삼중결합을 포함하고 있지 않은 "포화 알킬(saturated alkyl)기"일 수 있다. 상기 알킬기는 C1 내지 C20인 알킬기일 수 있다. 예를 들어, 상기 알킬기는 C1 내지 C10 알킬기, C1 내지 C8 알킬기, C1 내지 C6 알킬기, 또는 C1 내지 C4 알킬기일 수 있다. 예를 들어, C1 내지 C4 알킬기는 메틸, 에틸, 프로필, 아이소프로필, n-부틸, 아이소부틸, sec-부틸, 또는 tert-부틸기일 수 있다.

[0063] 본 명세서에서 "알케닐(alkenyl)기"란, 별도의 정의가 없는 한, 적어도 하나의 이중결합을 포함하는 선형 또는 분지형 불포화 지방족 탄화수소기를 의미한다. 상기 알케닐기는 C2 내지 C20인 알킬기일 수 있다. 예를 들어, 상기 알케닐기는 C2 내지 C10 알케닐기, C2 내지 C8 알케닐기, C2 내지 C6 알케닐기, 또는 C2 내지 C4 알케닐기일 수 있다. 예를 들어, C2 내지 C6 알케닐기는 에테닐기, 프로페닐기, 부테닐기, 펜테닐기, 또는 헥세닐기일 수 있다.

[0064] 본 명세서에서 "알키닐(alkynyl)기"란, 별도의 정의가 없는 한, 적어도 하나의 삼중결합을 포함하는 선형 또는 분지형 불포화 지방족 탄화수소기를 의미한다. 상기 알키닐기는 C2 내지 C20인 알킬기일 수 있다. 예를 들어, 상기 알키닐기는 C2 내지 C10 알키닐기, C2 내지 C8 알키닐기, C2 내지 C6 알키닐기, 또는 C2 내지 C4 알키닐기일 수 있다. 예를 들어, C2 내지 C6 알키닐기는 에틸닐기, 프로피닐기, 부티닐기, 펜티닐기, 또는 헥시닐기일 수 있다.

[0065] 본 명세서에서, 중합체는 올리고머(oligomer)와 중합체(polymer)를 포함한 것을 의미한다.

[0066] 본 명세서에서 별도의 정의가 없는 한, 공중합체는 교호 공중합체 (Alternating copolymer), 블록 공중합체 (Block copolymer), 랜덤 공중합체 (Random copolymer), 가지 공중합체 (Graft copolymer), 가교 공중합체 (Crosslinked copolymer), 또는 이들을 모두 포함하는 것을 의미한다.

[0067] 하이드로겔을 제조하기 위해서는 3차원의 그물망 구조를 형성할 수 있는 공중합체가 필요하고, 하이드로겔을 생의학, 약물학, 조직 공학, 미용 등의 분야의 소재로 적용하기 위해서는, 상기 공중합체가 생체 적합성 및 자가 치유성을 가지면서도, 외부 자극에 감응할 수 있어야 한다. 그러나 종래의 하이드로겔 제조에 사용된 공중합체는 폴리알킬렌, 폴리 에스터 등 기반의 주쇄를 가짐으로써, 일반적으로 생체 독성을 갖는바, 생체 독성이 낮고 면역 반응을 일으키지 않으면서도, 외부자극에 의해 가역적으로 물성을 조절할 수 있는 공중합체가 필요하다.

[0068] 이하, 일 구현예에 따른 공중합체를 설명한다.

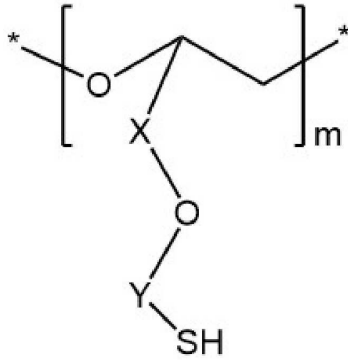
[0069] 상기 공중합체는 친수성을 갖는 공중합체일 수 있고, 예컨대, 3 이상의 블록을 포함하는 블록 공중합체일 수 있다. 3 이상의 블록들 중 적어도 하나의 블록은 주쇄로 치환 또는 비치환된 알킬렌 글리콜을 포함하고, 측쇄로 티올기를 말단에 포함하는 1가의 유기기를 포함하는 반복단위들을 포함할 수 있다.

[0070] 예를 들어, 3 이상의 블록들은 모두 주쇄로 치환 또는 비치환된 알킬렌 글리콜을 포함하고, 3 이상의 블록들 중 적어도 하나의 블록은 특정 화학식으로 표현되는 반복단위들을 포함할 수 있고, 예를 들어, 3 이상의 블록들 중 적어도 하나의 블록은 후술하는 화학식 1로 표현될 수 있다. 이에 따라, 상기 공중합체는 친수성을 가지면서도, 상기 공중합체 간의 화학적 결합(예컨대, 공유 결합)에 의해 3차원의 그물망 구조를 형성하는 하이드로겔을 제공할 수 있으며, 강한 물성을 부여할 수 있다.

[0071] 상기 연결기는 친수성을 갖는 중합체일 수 있다. 예를 들어, 상기 연결기는 치환 또는 비치환된 C1 내지 C20 헤테로지방족 탄화수소를 포함하는 중합체일 수 있고, 예를 들어, 적어도 하나의 산소 원자를 포함하는 치환 또는 비치환된 C1 내지 C20 헤테로지방족 탄화수소를 포함하는 중합체일 수 있고, 예를 들어, 후술하는 하기 화학식 2로 표현되는 구조단위를 포함할 수 있다. 이에 따라, 공중합체가 우수한 생체 친화성을 가짐으로써, 생의학, 약물학, 조직 공학, 미용 등의 분야의 소재로 적용될 수 있다.

[0072] 일 예로, 상기 공중합체는 2 이상의 하기 화학식 1로 표현되는 모이어티, 및 상기 2 이상의 모이어티들 사이에 존재하는 연결기를 포함할 수 있고, 상기 연결기는 하기 화학식 2로 표현되는 구조단위를 포함할 수 있다. 이에 따라, 공중합체가 폴리알킬렌 글리콜 기반의 주쇄를 가짐으로써, 우수한 생체 친화성을 가질 수 있다. 또한, 화학식 1로 표현되는 모이어티의 티올기에 의해 공중합체 간의 이황화 결합(disulfide bond)이 형성될 수 있고, 공중합체가 산화제 및/또는 환원제에 의해 반응할 수 있으며, 상기 공중합체는 산화 환원 감응성을 갖는 하이드로겔을 제공할 수 있다.

[0073] [화학식 1]



[0074]

[0075] 상기 화학식 1에서,

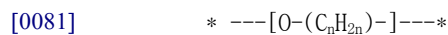
[0076] X는 단일결합 또는 치환 또는 비치환된, 포화 또는 불포화의 C1 내지 C6 지방족 탄화수소기이고,

[0077] Y는 치환 또는 비치환된 C1 내지 C18 알킬렌기이고,

[0078] m은 1 이상의 정수이고,

[0079] *은 연결 지점이다:

[0080] [화학식 2]



[0082] 상기 화학식 2에서,

[0083] n은 2 이상 4 이하의 정수이고,

[0084] *는 연결지점이다.

[0085] 일 예로, 화학식 1의 X는 단일결합 또는 치환 또는 비치환된, 포화 또는 불포화의 C1 내지 C4 지방족 탄화수소기일 수 있고, 예를 들어, 화학식 1의 X는 단일결합 또는 치환 또는 비치환된, 포화 또는 불포화의 C1 내지 C3 지방족 탄화수소기일 수 있고, 예를 들어, 화학식 1의 X는 단일결합 또는 치환 또는 비치환된, 포화 또는 불포화의 C1 또는 C2 지방족 탄화수소기일 수 있다.

[0086] 일 예로, 화학식 1의 X는 치환 또는 비치환된 C1 내지 C4 알킬렌기, 치환 또는 비치환된 C2 내지 C4 알케닐렌기, 또는 이들의 조합일 수 있다.

[0087] 일 예로, 화학식 1의 X는 치환 또는 비치환된 메틸렌기, 치환 또는 비치환된 에틸렌기, 치환 또는 비치환된 프로필렌기, 치환 또는 비치환된 부틸렌기, 또는 이들의 조합일 수 있으나, 이에 한정되지는 않는다.

[0088] 일 예로, 화학식 1의 Y는 치환 또는 비치환된 C2 내지 C16 알킬렌기일 수 있고, 예를 들어, 치환 또는 비치환된 C2 내지 C12 알킬렌기일 수 있고, 예를 들어, 치환 또는 비치환된 C2 내지 C10 알킬렌기일 수 있고, 예를 들어, 치환 또는 비치환된 C2 내지 C8 알킬렌기일 수 있고, 예를 들어, 치환 또는 비치환된 C2 내지 C6 알킬렌기일 수 있고, 예를 들어, 치환 또는 비치환된 C2 내지 C4 알킬렌기일 수 있고, 예를 들어, 치환 또는 비치환된 C2 또는 C3 알킬렌기일 수 있다.

[0089] 일 예로, 화학식 1의 Y는 치환 또는 비치환된 에틸렌기, 치환 또는 비치환된 프로필렌기, 치환 또는 비치환된 부틸렌기, 치환 또는 비치환된 펜틸렌기, 치환 또는 비치환된 헥실렌기, 또는 이들의 조합일 수 있으나, 이에 한정되는 것은 아니다.

[0090] 일 예로, 화학식 1의 X와 Y의 탄소수의 합은 20 이하일 수 있고, 예를 들어, 16 이하일 수 있고, 예를 들어, 12 이하일 수 있고, 예를 들어, 10 이하일 수 있고, 예를 들어, 8 이하일 수 있고, 예를 들어, 6 이하일 수 있다. 또한, 화학식 1의 X와 Y의 탄소수의 합은 1 이상일 수 있고, 예를 들어, 2 이상일 수 있고, 예를 들어, 3 이상일 수 있다. 공중합체가 상술한 범위를 만족하는 화학식 1의 X 및 Y의 탄소수 합을 가짐으로써, 물에 용해되지 않으면서도 더욱 우수한 친수성을 가질 수 있다.

[0091] 일 예로, 화학식 1의 X와 Y의 탄소수는 서로 같거나 다를 수 있다. 예를 들어, X의 탄소수보다 Y의 탄소수가 더

많을 수 있다. 구체적으로, X는 치환 또는 비치환된 메틸렌기이고, Y는 치환 또는 비치환된 에틸렌기, 또는 치환 또는 비치환된 프로필렌기, 치환 또는 비치환된 부틸렌기일 수 있으나, 이에 한정되는 것은 아니다.

[0092] 일 예로, 화학식 1의 m은, 2 이상의 정수일 수 있고, 예를 들어, 2 내지 100의 정수일 수 있고, 예를 들어, 3 내지 80의 정수일 수 있고, 예를 들어, 4 내지 60의 정수일 수 있고, 예를 들어, 5 내지 50의 정수일 수 있고, 예를 들어, 5 내지 44의 정수일 수 있고, 예를 들어, 5 내지 30의 정수일 수 있고, 예를 들어, 5 내지 20의 정수일 수 있고, 예를 들어, 5 내지 14의 정수일 수 있고, 예를 들어, 8 내지 12의 정수일 수 있다. 이에 따라, 상기 공중합체는 더욱 우수한 산화환원 감응성을 나타낼 수 있고, 산화제 또는 환원제에 의해 가역적인 반응을 할 수 있고, 자가치유 특성을 가질 수 있다.

[0093] 일 예로, 상기 화학식 2에서, n은 2 또는 3일 수 있으나, 바람직하게는 n은 2일 수 있다.

[0094] 구체적으로, 상기 연결기는 폴리에틸렌글리콜, 폴리프로필렌글리콜, 메톡시폴리에틸렌글리콜, 에톡시폴리에틸렌글리콜, 프로폭시폴리에틸렌글리콜, 메톡시폴리프로필렌글리콜, 에톡시폴리프로필렌글리콜, 프로폭시폴리프로필렌글리콜, 또는 이들의 조합을 포함할 수 있다.

[0095] 일 예로, 상기 연결기는 상기 화학식 2로 표시되는 구조단위를 2 내지 2,500개 포함할 수 있고, 예를 들어, 2 내지 2,300개 포함할 수 있고, 예를 들어, 2 내지 1,000개 포함할 수 있고, 예를 들어, 2 내지 500개 포함할 수 있고, 예를 들어, 2 내지 100개 포함할 수 있고, 예를 들어, 2 내지 50개 포함할 수 있고, 예를 들어, 2 내지 35개 포함할 수 있고, 예를 들어, 2 내지 34개 포함할 수 있으나, 이들에 제한되지는 않는다.

[0096] 상기 연결기의 수 평균 분자량은 250 내지 100,000 g/mol 일 수 있고, 예를 들어, 300 내지 80,000 g/mol 일 수 있고, 예를 들어, 350 내지 70,000 g/mol 일 수 있고, 예를 들어, 400 내지 66,000 g/mol 일 수 있고, 예를 들어, 440 내지 50,000 g/mol 일 수 있고, 예를 들어, 440 내지 25,000 g/mol 일 수 있고, 예를 들어, 440 내지 20,000 g/mol 일 수 있고, 예를 들어, 440 내지 15,000 g/mol 일 수 있고, 예를 들어, 440 내지 10,000 g/mol 일 수 있다. 상기 연결기가 상술한 범위의 수 평균 분자량을 가짐으로써, 공중합체가 물에 용해되지 않으면서도 더욱 우수한 수분 함유량을 가져 조직과 비슷한 성질을 나타낼 수 있고, 조직 공학 분야에 효과적으로 적용될 수 있다.

[0097] 일 구현예에 따른 공중합체는 상기 화학식 1로 표현되는 모이어티(모이어티 A)를 2 개 포함하고, 상기 2개의 화학식 1로 표현되는 모이어티를 연결하는 1개의 연결기(모이어티 B)를 포함할 수 있다. 즉, 상기 공중합체는 ABA 형 삼중블록 공중합체일 수 있다.

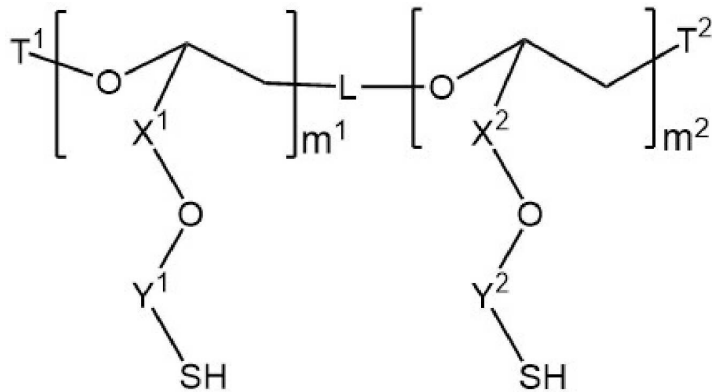
[0098] 도 1의 (a)는 본원 실시예에 따른 공중합체(100)가 줄 형태를 갖는 모습을 개략적으로 나타낸 것이고, 도 1의 (b)는 본원 실시예에 따른 공중합체(100) 중 적어도 하나의 티올기가 산화되어 공중합체 간의 이황화 결합을 형성함으로써, 겔을 형성하는 모습을 개략적으로 나타낸 것이다.

[0099] 도 1을 참조하면, 상기 ABA형 삼중블록 공중합체에서 상기 화학식 1로 표현되는 모이어티 (모이어티 A)는 전술한 바와 같이 산화 환원 감응성 및 자가치유 특성을 부여할 수 있다. 이에 따라, 상기 ABA 형 삼중블록 공중합체는, 산화환원 감응형 하이드로겔 제조에 적용될 수 있고, 상대적으로 적은 양의 공중합체로도 겔 형태를 형성할 수 있다.

[0100] 한편, 상기 2개의 화학식 1로 표현되는 모이어티를 연결하는 1개의 연결기(모이어티 B)는 산화제 및 환원제에 비교적 안정할 수 있다. 또한, 상기 ABA형 삼중블록 공중합체는 압력(예컨대, 전단 응력)을 가해질 경우, 겔 상태에서 줄 형태로 변형될 수 있고, 가해진 압력(예컨대, 전단 응력)을 제거 시 겔 형태로 복귀될 수 있는 압출에 의한 주입 가능성 하이드로겔을 제조할 수 있다. 이에 따라, 상기 하이드로겔을 원하는 모양으로 3D 프린팅할 수 있고, 조직 공학 분야에 더욱 효과적으로 적용할 수 있다.

[0101] 예컨대, 상기 공중합체는 하기 화학식 1-1로 표현될 수 있다.

[0102] [화학식 1-1]



[0103]

[0104] 상기 화학식 1-1에서, X^1 및 X^2 는 서로 같거나 다르고, 각각 독립적으로 단일결합 또는 치환 또는 비치환된, 포화 또는 불포화의 C1 내지 C6 지방족 탄화수소기이고,

[0105] Y^1 및 Y^2 는 서로 같거나 다르고, 각각 독립적으로 치환 또는 비치환된 C1 내지 C18 알킬렌기이고,

[0106] T^1 및 T^2 는 서로 같거나 다르고, 각각 독립적으로 수소, 히드록시기, 치환 또는 비치환된 C1 내지 C20 지방족 탄화수소기, 치환 또는 비치환된 C1 내지 C20 헤테로지방족 탄화수소기, 치환 또는 비치환된 C3 내지 C20 지환족 탄화수소기, 치환 또는 비치환된 C1 내지 C20 헤테로지환족 탄화수소기, 치환 또는 비치환된 C6 내지 C20 방향족 탄화수소기, 치환 또는 비치환된 C2 내지 C20 헤테로 방향족 탄화수소기, 또는 이들의 조합이고,

[0107] m^1 및 m^2 는 서로 같거나 다르고, 각각 독립적으로 1 이상의 정수이고,

[0108] L은 상술한 화학식 2로 표현되는 구조단위를 포함하는 2가의 기이고, 여기서 상기 화학식 2는 전술한 바와 같다.

[0109] 일 예로, 상기 화학식 1-1에서, X^1 및 X^2 는 각각 독립적으로 단일결합 또는 치환 또는 비치환된, 포화 또는 불포화의 C1 내지 C4 지방족 탄화수소기일 수 있고, 예를 들어, 화학식 1의 X는 단일결합 또는 치환 또는 비치환된, 포화 또는 불포화의 C1 내지 C3 지방족 탄화수소기일 수 있고, 예를 들어, 화학식 1의 X는 단일결합 또는 치환 또는 비치환된, 포화 또는 불포화의 C1 또는 C2 지방족 탄화수소기일 수 있다.

[0110] 구체적으로, 상기 화학식 1-1에서, X^1 및 X^2 는 각각 독립적으로 치환 또는 비치환된 C1 내지 C4 알킬렌기, 치환 또는 비치환된 C2 내지 C4 알케닐렌기, 또는 이들의 조합일 수 있다. 더욱 구체적으로, 상기 화학식 1-1에서, X^1 및 X^2 는 각각 독립적으로 치환 또는 비치환된 메틸렌기, 치환 또는 비치환된 에틸렌기, 치환 또는 비치환된 프로필렌기, 치환 또는 비치환된 부틸렌기, 또는 이들의 조합일 수 있으나, 이에 한정되지는 않는다.

[0111] 일 예로, 상기 화학식 1-1에서, Y^1 및 Y^2 는 각각 독립적으로 치환 또는 비치환된 C2 내지 C16 알킬렌기일 수 있고, 예를 들어, 치환 또는 비치환된 C2 내지 C12 알킬렌기일 수 있고, 예를 들어, 치환 또는 비치환된 C2 내지 C10 알킬렌기일 수 있고, 예를 들어, 치환 또는 비치환된 C2 내지 C8 알킬렌기일 수 있고, 예를 들어, 치환 또는 비치환된 C2 내지 C6 알킬렌기일 수 있고, 예를 들어, 치환 또는 비치환된 C2 내지 C4 알킬렌기일 수 있고, 예를 들어, 치환 또는 비치환된 C2 또는 C3 알킬렌기일 수 있다.

[0112] 구체적으로, 상기 화학식 1-1에서, Y^1 및 Y^2 는 각각 독립적으로 치환 또는 비치환된 에틸렌기, 치환 또는 비치환된 프로필렌기, 치환 또는 비치환된 부틸렌기, 치환 또는 비치환된 펜틸렌기, 치환 또는 비치환된 헥실렌기, 또는 이들의 조합일 수 있으나, 이에 한정되는 것은 아니다.

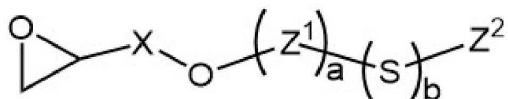
[0113] 예를 들어, 상기 화학식 1-1에서, X^1 과 Y^1 의 탄소수의 합은 20 이하일 수 있고, 예를 들어, 16 이하일 수 있고, 예를 들어, 12 이하일 수 있고, 예를 들어, 10 이하일 수 있고, 예를 들어, 8 이하일 수 있고, 예를 들어, 6 이하일 수 있다. 또한, 화학식 1-1의 X^1 과 Y^1 의 탄소수의 합은 1 이상일 수 있고, 예를 들어, 2 이상일 수 있고, 예를 들어, 3 이상일 수 있다.

- [0114] 예를 들어, 상기 화학식 1-1에서, X^2 와 Y^2 의 탄소수의 합은 20 이하일 수 있고, 예를 들어, 16 이하일 수 있고, 예를 들어, 12 이하일 수 있고, 예를 들어, 10 이하일 수 있고, 예를 들어, 8 이하일 수 있고, 예를 들어, 6 이하일 수 있다. 또한, 화학식 1-1의 X^2 와 Y^2 의 탄소수의 합은 1 이상일 수 있고, 예를 들어, 2 이상일 수 있고, 예를 들어, 3 이상일 수 있다.
- [0115] 예를 들어, 상기 화학식 1-1에서, X^1 및 X^2 의 탄소수가 Y^1 및 Y^2 의 탄소보다 많을 수 있고, 예를 들어, X^1 및 X^2 는 각각 독립적으로 치환 또는 비치환된 메틸렌기일 수 있고, Y^1 및 Y^2 는 각각 독립적으로 치환 또는 비치환된 에틸렌기, 또는 치환 또는 비치환된 프로필렌기, 치환 또는 비치환된 부틸렌기일 수 있으나, 이에 한정되는 것은 아니다.
- [0116] 일 예로, 상기 화학식 1-1에서, T^1 , 및 T^2 는 각각 독립적으로 수소, 히드록시기, 치환 또는 비치환된 C1 내지 C20 헤테로지방족 탄화수소기, 또는 이들의 조합일 수 있다.
- [0117] 일 예로, 상기 화학식 1-1에서, T^1 , 및 T^2 중 적어도 하나는 수소, 또는 히드록시기일 수 있고, 예를 들어, T^1 , 및 T^2 는 각각 독립적으로 수소, 또는 히드록시기일 수 있고, 예를 들어, T^1 은 수소이고, T^2 는 히드록시기일 수 있다.
- [0118] 일 예로, 상기 화학식 1-1에서, m^1 , 및 m^2 는 각각 독립적으로 2 이상의 정수일 수 있고, 예를 들어, 2 내지 100의 정수일 수 있고, 예를 들어, 3 내지 80의 정수일 수 있고, 예를 들어, 4 내지 60의 정수일 수 있고, 예를 들어, 5 내지 50의 정수일 수 있고, 예를 들어, 5 내지 44의 정수일 수 있고, 예를 들어, 5 내지 30의 정수일 수 있고, 예를 들어, 5 내지 20의 정수일 수 있고, 예를 들어, 5 내지 14의 정수일 수 있고, 예를 들어, 8 내지 12의 정수일 수 있다.
- [0119] 일 예로, 상기 화학식 1-1에서, X^1 및 X^2 는 서로 같고, Y^1 및 Y^2 는 서로 같고, m^1 , 및 m^2 는 서로 같을 수 있다.
- [0120] 일 예로, 상기 화학식 1-1에서, L은 상기 화학식 2로 표시되는 구조단위를 2 내지 2,500개 포함할 수 있고, 예를 들어, 2 내지 2,300개 포함할 수 있고, 예를 들어, 2 내지 1,000개 포함할 수 있고, 예를 들어, 2 내지 500개 포함할 수 있고, 예를 들어, 2 내지 100개 포함할 수 있고, 예를 들어, 2 내지 50개 포함할 수 있고, 예를 들어, 2 내지 35개 포함할 수 있고, 예를 들어, 2 내지 34개 포함할 수 있으나, 이들에 제한되지는 않는다.
- [0121] 일 예로, 상기 화학식 1-1에서, L의 수 평균 분자량은 250 내지 100,000 g/mol 일 수 있고, 예를 들어, 300 내지 80,000 g/mol 일 수 있고, 예를 들어, 350 내지 70,000 g/mol 일 수 있고, 예를 들어, 400 내지 66,000 g/mol일 수 있고, 예를 들어, 440 내지 50,000 g/mol일 수 있고, 예를 들어, 440 내지 25,000 g/mol일 수 있고, 예를 들어, 440 내지 20,000 g/mol일 수 있고, 예를 들어, 440 내지 15,000 g/mol일 수 있고, 예를 들어, 440 내지 10,000 g/mol일 수 있다.
- [0122] 일 예로, 상기 공중합체의 수평균 분자량은 500 내지 200,000 g/mol일 수 있고, 예를 들어, 1,000 내지 100,000 g/mol일 수 있고, 예를 들어, 1,000 내지 70,000 g/mol일 수 있고, 예를 들어, 3,000 내지 50,000 g/mol일 수 있고, 예를 들어, 5,000 내지 35,000 g/mol일 수 있고, 예를 들어, 6,000 내지 30,000 g/mol일 수 있다.
- [0123] 일 예로, 상기 공중합체의 다분산도는 1 내지 2일 수 있고, 바람직하게는 1 내지 1.5일 수 있다.
- [0125] 본 발명의 다른 구현예에서는 상기 공중합체의 제조 방법을 제공한다.
- [0126] 일 구현예에 따른 상기 공중합체의 제조 방법은 전구체 중합체를 제조한 후 후처리하여 공중합체를 제조할 수 있고, 상기 후처리는 환원제를 처리하는 것일 수 있다.
- [0127] 상기 환원제는 예컨대, 다이티오프레이트(Dithiothreitol, DTT), 글루타치온(Glutathione, GSH), 트리스(2-카복시에틸)포스핀(Tris(2-carboxyethyl)phosphine, TCEP), 베타-머카보에탄올(beta-Mercaptoethanol, BME), 또는 이들의 조합을 포함하는 것일 수 있으나, 이에 한정되는 것은 아니다.
- [0128] 일 예로, 치환 또는 비치환된 폴리알킬렌글리콜과 하기 화학식 3으로 표현되는 화합물을 반응시키는 단계, 및

[0129] 다이티오프레이톨(Dithiothreitol, DTT), 글루타치온(Glutathione, GSH), 트리스(2-카르복시에틸)포스핀(Tris(2-carboxyethyl)phosphine, TCEP), 베타-머카보에탄올(beta-Mercaptoethanol, BME), 또는 이들의 조합을 포함하는 환원제를 처리하는 단계를 포함할 수 있다.

[0130] 이에 따라, 공중합체가 제조되는 동안 모노머와 모노머, 또는 모노머와 공중합체가 서로 먼저 반응하는 부반응을 상쇄할 수 있다. 예컨대, 모노머의 티올기와 다른 모노머의 티올기, 또는 모노머의 티올기와 공중합체의 티올기가 서로 반응하는 부반응을 상쇄할 수 있다.

[0131] [화학식 3]



[0132] [0133] 상기 화학식 3에서, X는 상기 화학식 1에서 정의한 것과 같고,

[0134] Z^1 은 치환 또는 비치환된, 포화 또는 불포화의 C1 내지 C18 지방족 탄화수소기, 치환 또는 비치환된, 포화 또는 불포화의 C1 내지 C18 헤테로 지방족 탄화수소기, 또는 이들의 조합이고,

[0135] Z^2 는 수소, 또는 1가의 유기기이고,

[0136] a, 및 b는 각각 독립적으로 0 또는 1이다.

[0137] 일 예로, 상기 치환 또는 비치환된 폴리알킬렌글리콜은 상술한 화학식 2로 표현되는 구조단위를 포함하는 것일 수 있다.

[0138] 예를 들어, 상기 치환 또는 비치환된 폴리알킬렌글리콜은 폴리에틸렌글리콜, 폴리프로필렌글리콜, 메톡시폴리에틸렌글리콜, 에톡시폴리에틸렌글리콜, 프로폭시폴리에틸렌글리콜, 메톡시폴리프로필렌글리콜, 에톡시폴리프로필렌글리콜, 프로폭시폴리프로필렌글리콜, 또는 이들의 조합일 수 있다.

[0139] 일 예로, 상기 치환 또는 비치환된 폴리알킬렌글리콜의 수 평균 분자량은 250 내지 100,000 g/mol 일 수 있고, 예를 들어, 300 내지 80,000 g/mol 일 수 있고, 예를 들어, 350 내지 70,000 g/mol 일 수 있고, 예를 들어, 400 내지 66,000 g/mol 일 수 있고, 예를 들어, 440 내지 50,000 g/mol 일 수 있고, 예를 들어, 440 내지 25,000 g/mol 일 수 있고, 예를 들어, 440 내지 20,000 g/mol 일 수 있고, 예를 들어, 440 내지 15,000 g/mol 일 수 있고, 예를 들어, 440 내지 10,000 g/mol 일 수 있다.

[0140] 일 예로, 화학식 3의 Z^1 은 치환 또는 비치환된, 포화 또는 불포화의 C1 내지 C18 지방족 탄화수소기일 수 있고, 예를 들어, 치환 또는 비치환된, 포화 또는 불포화의 C2 내지 C16 지방족 탄화수소기일 수 있고, 예를 들어, 치환 또는 비치환된, 포화 또는 불포화의 C2 내지 C12 지방족 탄화수소기일 수 있고, 예를 들어, 치환 또는 비치환된, 포화 또는 불포화의 C2 내지 C10 지방족 탄화수소기일 수 있고, 예를 들어, 치환 또는 비치환된, 포화 또는 불포화의 C2 내지 C8 지방족 탄화수소기일 수 있고, 예를 들어, 치환 또는 비치환된, 포화 또는 불포화의 C2 내지 C6 지방족 탄화수소기일 수 있고, 예를 들어, 치환 또는 비치환된, 포화 또는 불포화의 C2 내지 C4 지방족 탄화수소기일 수 있고, 예를 들어, 치환 또는 비치환된, 포화 또는 불포화의 C2 또는 C3 지방족 탄화수소기일 수 있다. 여기서, 치환 또는 비치환된, 포화 또는 불포화의 지방족 탄화수소기는 치환 또는 비치환된 알킬렌기, 치환 또는 비치환된 알케닐렌기, 치환 또는 비치환된 알키닐렌기, 또는 이들의 조합을 포함하는 것을 의미할 수 있다.

[0141] 일 예로, 화학식 3의 Z^1 은 치환 또는 비치환된 C2 내지 C16 알킬렌기일 수 있고, 예를 들어, 치환 또는 비치환된 C2 내지 C12 알킬렌기일 수 있고, 예를 들어, 치환 또는 비치환된 C2 내지 C10 알킬렌기일 수 있고, 예를 들어, 치환 또는 비치환된 C2 내지 C8 알킬렌기일 수 있고, 예를 들어, 치환 또는 비치환된 C2 내지 C6 알킬렌기일 수 있고, 예를 들어, 치환 또는 비치환된 C2 내지 C4 알킬렌기일 수 있고, 예를 들어, 치환 또는 비치환된 C2 또는 C3 알킬렌기일 수 있다.

[0142] 구체적으로, 화학식 3의 Z^1 은 치환 또는 비치환된 에틸렌기, 치환 또는 비치환된 프로필렌기, 치환 또는 비치환된 부틸렌기, 치환 또는 비치환된 펜틸렌기, 치환 또는 비치환된 헥실렌기, 또는 이들의 조합일 수 있으나, 이에 한정되는 것은 아니다.

[0143] 일 예로, 화학식 3의 Z^2 는 치환 또는 비치환된 C2 내지 C18 알케닐기, 또는 적어도 하나의 카르보닐기를 포함하는 C2 내지 C13인 1가의 유기기일 수 있다.

[0144] 예를 들어, 상기 적어도 하나의 카르보닐기를 포함하는 C2 내지 C13인 1가의 유기기는 $*-C(=O)R^a$ 일 수 있고, 여기서, R^a 는 치환 또는 비치환된 C1 내지 C12 알킬기, 치환 또는 비치환된 C2 내지 C12 알케닐기, 치환 또는 비치환된 C2 내지 C12 알키닐기, 또는 이들의 조합일 수 있다. 구체적으로, R^a 는 치환 또는 비치환된 C1 내지 C12 알킬기, 예를 들어, 치환 또는 비치환된 C1 내지 C11 알킬기, 예를 들어, 치환 또는 비치환된 C1 내지 C9 알킬기, 예를 들어, 치환 또는 비치환된 C1 내지 C7 알킬기, 예를 들어, 치환 또는 비치환된 C1 내지 C5 알킬기, 예를 들어, 치환 또는 비치환된 C1 내지 C3 알킬기, 예를 들어, 치환 또는 비치환된 C1 또는 C2 알킬기, 또는 이들의 조합일 수 있다. 더욱 구체적으로, R^a 는 치환 또는 비치환된 메틸기, 치환 또는 비치환된 에틸기, 치환 또는 비치환된 프로필기, 치환 또는 비치환된 부틸기, 또는 이들의 조합일 수 있다.

[0145] 일 예로, b가 1일 경우, Z^2 는 적어도 하나의 카르보닐기를 포함하는 C2 내지 C13인 1가의 유기기일 수 있고, 여기서, 적어도 하나의 카르보닐기를 포함하는 C2 내지 C13인 1가의 유기기는 전술한 바와 같을 수 있다.

[0146] 일 예로, b가 0일 경우, Z^2 는 치환 또는 비치환된 C2 내지 C18 알케닐기일 수 있다. 구체적으로, b가 0일 경우, Z^2 는 치환 또는 비치환된 C2 내지 C16 알케닐기일 수 있고, 예를 들어, 치환 또는 비치환된 C2 내지 C12 알케닐기일 수 있고, 예를 들어, 치환 또는 비치환된 C2 내지 C10 알케닐기일 수 있고, 예를 들어, 치환 또는 비치환된 C2 내지 C8 알케닐기일 수 있고, 예를 들어, 치환 또는 비치환된 C2 내지 C6 알케닐기일 수 있고, 예를 들어, 치환 또는 비치환된 C2 내지 C4 알케닐기일 수 있고, 예를 들어, 치환 또는 비치환된 C2 또는 C3 알케닐기일 수 있다. 더욱 구체적으로, b가 0일 경우, Z^2 는 치환 또는 비치환된 에테닐기, 치환 또는 비치환된 프로페닐기, 치환 또는 비치환된 부테닐기, 또는 이들의 조합일 수 있으나, 이에 한정되는 것은 아니다.

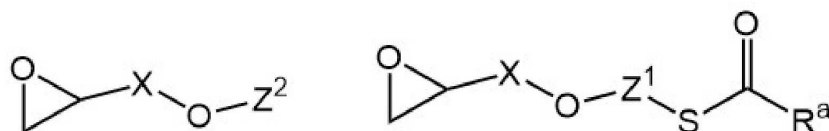
[0147] 일 예로, 화학식 3의 a 및 b는 서로 같거나 다를 수 있으나, 바람직하게는 서로 같을 수 있다.

[0148] 일 예로, 화학식 3의 b가 1인 경우, a는 1일 수 있다.

[0149] 일 예로, 화학식 3의 b가 0인 경우, a는 0일 수 있다.

[0150] 일 예로, 상기 화학식 3은 하기 화학식 3-1 또는 3-2로 표현될 수 있다.

[0151] [화학식 3-1] [화학식 3-2]



[0153] 상기 화학식 3-1, 및 3-2에서, X, Z^1 , Z^2 , 및 R^a 는 각각 전술한 바와 같다.

[0154] 예를 들어, 상기 화학식 3-1의 Z^2 는 치환 또는 비치환된 C2 내지 C18 알케닐기일 수 있다. 구체적으로, 상기 화학식 3-1의 Z^2 는 치환 또는 비치환된 C2 내지 C16 알케닐기일 수 있고, 예를 들어, 치환 또는 비치환된 C2 내지 C12 알케닐기일 수 있고, 예를 들어, 치환 또는 비치환된 C2 내지 C10 알케닐기일 수 있고, 예를 들어, 치환 또는 비치환된 C2 내지 C8 알케닐기일 수 있고, 예를 들어, 치환 또는 비치환된 C2 내지 C6 알케닐기일 수 있고, 예를 들어, 치환 또는 비치환된 C2 내지 C4 알케닐기일 수 있고, 예를 들어, 치환 또는 비치환된 C2 또는 C3 알케닐기일 수 있다. 더욱 구체적으로, 상기 화학식 3-1의 Z^2 는 치환 또는 비치환된 에테닐기, 치환 또는 비치환된 프로페닐기, 치환 또는 비치환된 부테닐기, 또는 이들의 조합일 수 있으나, 이에 한정되는 것은 아니다.

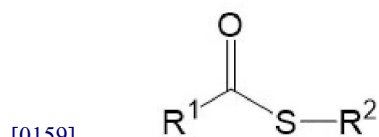
[0155] 일 예로, 상기 공중합체의 제조 방법은 화학식 3의 b가 0인 경우, 상기 치환 또는 비치환된 폴리알킬렌글리콜과 하기 화학식 3으로 표현되는 화합물을 반응시키는 단계 후, 치환 또는 비치환된 티오에스터 화합물을 처리하는 단계를 더 포함할 수 있다. 이에 따라, 중합 과정에서의 부반응을 더욱 감소시킬 수 있다.

[0156] 구체적으로, 상기 공중합체의 제조 방법은 상기 화학식 3으로 표현되는 화합물이 상술한 3-1로 표현될 경우, 상

기 치환 또는 비치환된 폴리알킬렌글리콜과 하기 화학식 3으로 표현되는 화합물을 반응시키는 단계 후, 치환 또는 비치환된 티오에스터 화합물을 처리하는 단계를 더 포함할 수 있다.

[0157] 일 예로, 상기 티오에스터 화합물은 하기 화학식 4로 표현될 수 있다.

[0158] [화학식 4]



[0160] 상기 화학식 4에서,

[0161] R^1 및 R^2 는 각각 독립적으로 수소 또는 치환 또는 비치환된 C1 내지 C12 알킬기이다.

[0162] 일 예로, 상기 화학식 4의 R^1 및 R^2 는 각각 독립적으로 수소, 치환 또는 비치환된 메틸기, 치환 또는 비치환된 에틸기, 치환 또는 비치환된 프로필기, 치환 또는 비치환된 부틸기, 또는 이들의 조합일 수 있다.

[0163] 일 예로, 상기 화학식 4의 R^1 및 R^2 중 적어도 하나는 수소일 수 있다.

[0164] 일 예로, 상기 화학식 4의 R^1 및 R^2 는 중 적어도 하나는 치환 또는 비치환된 C1 내지 C6 알킬기일 수 있다. 구체적으로 상기 화학식 4의 R^1 및 R^2 중 적어도 하나는 치환 또는 비치환된 메틸기, 치환 또는 비치환된 에틸기, 치환 또는 비치환된 프로필기, 치환 또는 비치환된 부틸기, 또는 이들의 조합일 수 있다.

[0165] 일 예로, 상기 화학식 4의 R^1 은 치환 또는 비치환된 C1 내지 C6 알킬기이고, R^2 는 수소일 수 있다.

[0166] 구체적으로, 화학식 4의 R^1 은 치환 또는 비치환된 메틸기, 치환 또는 비치환된 에틸기, 치환 또는 비치환된 프로필기, 치환 또는 비치환된 부틸기, 또는 이들의 조합일 수 있고, R^2 는 수소일 수 있다.

[0168] 또 다른 구현예에 따르면, 상술한 공중합체를 포함하는 산화환원 감응형 하이드로겔을 제공한다. 상기 산화 환원 감응형 하이드로겔은 전술한 바와 같이, 상술한 공중합체를 포함함으로써, 생체 친화성을 가질 수 있고, 산 화제 및/또는 환원제에 의해 가역적으로 반응할 수 있어 자가치유성을 나타낼 수 있고, 압출에 의해 주입 가능 할 수 있다. 이에 따라, 상기 산화환원 감응형 하이드로겔은 생의학, 약물학, 조직 공학, 미용 등의 다양한 바 이오 분야의 소재로 효과적으로 적용될 수 있다.

[0169] 예컨대, 산화환원 감응형 하이드로겔은 체내의 글루타치온 등의 환원제와 반응하여 약물을 선택적으로 방출할 수 있는 체내 삽입용 약물 전달체, 압출 기반 3D 프린팅을 통한 조직 공학 재료, 의료용 패치, 모발의 이항화 결합과 반응할 수 있는 모발 처리용 조성물 등으로 적용될 수 있다. 예컨대, 상기 모발 처리용 조성물은 목적에 따라 계면활성제, 염료 등 다양한 첨가제를 더 포함함으로써, 모발의 모양을 형태화하거나 변형하기 위한 조성 물, 모발의 컨디셔닝용 조성물, 모발용 화장품 조성물, 모발의 세척용 조성물, 모발의 염색용 조성물 등으로 사 용될 수 있다.

[0170] 한편, 상기 산화환원 감응형 하이드로겔은 용매를 더 포함할 수 있고, 상기 용매는 상술한 공중합체에 대한 충 분한 용해성 또는 분산성을 가지는 것이면 특별히 한정되지 않으나, 예컨대, 물, 인산염 완충 식염수(PBS), 생 리식염수(NaCl 수용액), 바닷물, 혈액, 또는 이들의 조합을 포함일 수 있다.

[0171] 상기 산화환원 감응형 하이드로겔은 첨가제를 더 포함할 수 있고, 상기 첨가제의 종류 및/또는 함량을 조절하여 상기 산화환원 감응형 하이드로겔의 물성을 조절할 수 있다.

[0172] 일 예로, 상기 첨가제는 산화제, 환원제, 또는 이들의 조합일 수 있다. 상기 산화제 및 환원제의 종류는 구체적 으로 한정되지는 않으나, 바람직하게는 황(S)를 포함하는 것일 수 있고, 구체적으로 다이티오 트레잇톨(DTT), 글루타치온(GSH), 트리스(2-카르복시에틸)포스핀(TCEP), 베타-머카보에탄올(BME), 또는 이들의 조합일 수 있다. 이에 따라, 산화환원 감응형 하이드로겔에 더욱 우수한 자가치유성 및 주입 가능성을 부여할 수 있다.

[0173] 상기 공중합체는 상기 산화환원 감응형 하이드로겔의 전체 중량을 기준으로 약 0.1 내지 50 중량%, 예를 들어,

0.2 내지 30 중량%, 예를 들어, 0.3 내지 20 중량%, 예를 들어, 0.4 내지 10 중량%, 예를 들어, 0.5 내지 7 중량%, 예를 들어, 1 내지 5 중량%로 포함될 수 있다.

[0174] 상기 첨가제는 상기 공중합체에 포함된 티올 모이어티에 대해 0.1 내지 30 당량, 예를 들어, 0.5 내지 20 당량, 예를 들어, 1 내지 15 당량, 예를 들어, 2 내지 10 당량, 예를 들어, 2 내지 7 당량, 예를 들어, 2 내지 5 당량, 예를 들어, 2 내지 4 당량으로 포함될 수 있다.

[0175] 상기 하이드로겔은 추가적으로 상술한 공중합체, 용매, 및 첨가제 외의 다른 화합물을 더 포함할 수 있다.

[0177] 이하, 본 발명의 구체적인 실시예들을 제시한다. 다만, 하기에 기재된 실시예들은 본 발명을 구체적으로 예시하거나 설명하기 위한 것에 불과하며, 이로써 본 발명이 제한되어서는 안된다.

[0180] 공중합체의 합성

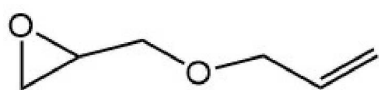
[0181] 합성예 1

[0182] 공중합체 1은 음이온 고리열림 중합반응(anionic ring-opening polymerization)에 의해 전구체 공중합체 1의 제조 후, 상기 전구체 공중합체 1을 티오아세트산과 티올-엔 반응시키고, 티오에스터기를 제거하여 제조된다.

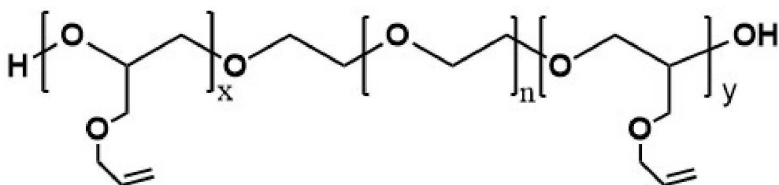
[0183] (1) 먼저, 전구체 공중합체 1은 불활성 아르곤 분위기 하 500ml 플라스크에서 제조되며, 반응기를 진공 하에서 화염건조하고, 3번 아르곤으로 다시 채운다. 질소 흐름 하에서 플라스크에 20,000 Da의 수 평균 분자량(M_n)을 갖는 α, ω -히드록시 말단의 폴리에틸렌글리콜 (α, ω -hydroxy-terminated PEO, 20g, 1.0 mmol)을 넣고 고진공 하에서 밤새 건조시킨다. 여기에, 무수 테트라하이드로퓨란(THF)을 넣고 40℃에서 교반한다. 여기에, 주사기를 통해 포타슘 나프탈레나이드(potassium naphthalenide, 0.3M in THF)을 밝은 녹색이 지속될 때까지 적가한다. 이후, 하기 화학식 3a로 표현되는 화합물(1.8 g, 16mmol)을 넣고 40℃에서 24시간 반응시킨 후, 메탄올을 넣어 퀀칭시키고 핵산으로 침전시켜 전구체 공중합체 1을 얻는다. 상기 전구체 공중합체 1은 하기 화학식 1-1-1로 표현되고, 상기 화학식 1-1-1에서, x 및 y는 8이다. ($M_n, {}^1H\ NMR = 21,800g/mol$, $M_n, GPC = 20,000\ g/mol$, PDI(\bar{D} , polydispersity index)=1.04)

[0184] 상기 전구체 공중합체 1의 ${}^1H\ NMR$ (400 MHz, $CDCl_3$): δ 5.985.83 (m, 1H), 5.315.21 (d, 1H), 5.215.12 (d, 1H), 4.033.96 (d, 1H), 3.703.38 (m, 96H)

[0185] [화학식 3a]



[0186]
[0187] [화학식 1-1-1]

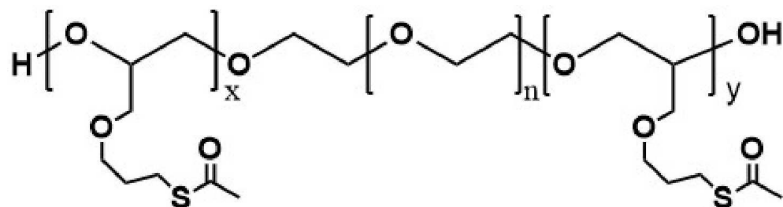


[0188]
[0189] (2) 이후, 상기 전구체 공중합체 1(5g, 0.23mmol), 티오 아세트산 (0.84g, 11.04mmol, 상기 전구체 공중합체 1의 엔 모이어티에 대해 3.0 당량), 및 2,2-다이메톡시-2-페닐아세트페논(DMPA, 47mg, 0.184mmol, 상기 전구체 공중합체 1의 엔 모이어티에 대해 0.05 당량)을 70mL의 메탄올에 넣고. 질소 버블링을 통해 탈기한 후, ${}^1H\ NMR$ 분석 시 알켄 피크가 완전히 사라질 때까지 약 2 시간 동안 UV 광 ($\lambda = 365\ nm$)을 조사하며 반응시킨다. 이후, 메탄올을 감압 하에서 제거하고, 농축된 혼합물을 차가운 에테르로 2회 침전시킨 후, 침전물을 1일 동안 고진공 하에서 건조하여 전구체 공중합체 1'를 얻는다. 상기 전구체 공중합체 1'은 하기 화학식 1-1-2로 표현되고,

상기 화학식 1-1-2에서, x 및 y는 8이다. (분리 수율: 80-90%, $M_n, {}^1\text{H NMR}$ = 23,030 g/mol, M_n, GPC = 21,100 g/mol, PDI(\bar{D} , polydispersity index)=1.12)

[0190] 상기 전구체 공중합체 1'의 ${}^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 3.703.38 (m, 82H), 2.95 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 1.88 (s, 3H), 1.020.93 (m, 2H)

[0191] [화학식 1-1-2]

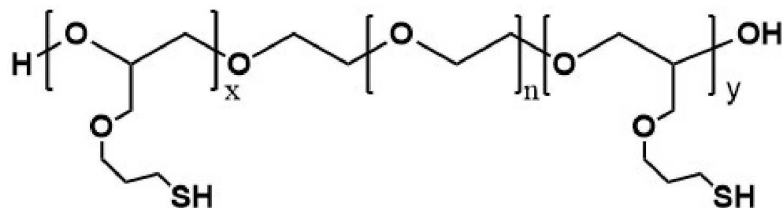


[0192]

[0193] (3) 이후, 상기 전구체 공중합체 1' (4g, 0.17mmol)를 1:1 부피비의 메탄올과 물의 혼합용매(50mL)에 용해시킨 후, 수산화소듐(NaOH, 0.44mg, 11.12mmol, 상기 전구체 공중합체 1'의 티오에스터 모이어티에 대해 4.0 당량)을 첨가하여 70 ° C에서 24 시간 동안 가열하면서 가수 분해한다. 실온으로 냉각시킨 후, 1M HCl 용액을 넣어 혼합물의 pH를 8.5로 조정하고, 실온에서 12 시간 동안 다이티오프레이트(DTT, 0.86g, 5.56mmol, 상기 전구체 공중합체 1'의 가수 분해로 생성된 티올 모이어티에 대해 2 당량)으로 환원시킨다. 이후, 투석막을 이용하여 (Fisher Scientific 社, MWCO 12K dialysis membrane) 메탄올로 정제한 후 2일 동안 물로 정제하고, 정제된 고체를 동결건조하여 공중합체 1을 얻는다.

[0194] 상기 공중합체 1은 하기 화학식 1-1-3으로 표현되고, 상기 화학식 1-1-3에서, x 및 y는 8이다. (M_n = 22,150 g/mol)

[0195] [화학식 1-1-3]



[0196] 합성예 2

[0199] (1) 상기 화학식 3a로 표현되는 화합물(1.8 g, 16 mmol) 대신 상기 화학식 3a로 표현되는 화합물(3.15 g, 28 mmol)을 사용한 것을 제외하고는 합성예 1의 (1)과 동일한 방법으로 전구체 공중합체 2를 얻는다. 상기 전구체 공중합체 2는 상기 화학식 1-1-1로 표현되고, 상기 화학식 1-1-1에서, x 및 y는 14이다. ($M_n, {}^1\text{H NMR}$ = 21,670 g/mol, M_n, GPC = 20,500 g/mol, PDI(\bar{D} , polydispersity index)=1.05)

[0200] (2) 이후, 상기 전구체 공중합체 1(5g, 0.23mmol) 대신 상기 전구체 공중합체 2(2.8 g, 0.13 mmol)을 사용한 것을 제외하고는 합성예 1의 (2)와 동일한 방법으로 전구체 공중합체 2'을 얻는다. 상기 전구체 공중합체 2'는 상기 화학식 1-1-2로 표현되고, 상기 화학식 1-1-2에서 x 및 y는 14이다. ($M_n, {}^1\text{H NMR}$ = 23,830 g/mol, M_n, GPC = 22,500 g/mol, PDI(\bar{D} , polydispersity index)=1.19)

[0201] (3) 이후, 상기 전구체 공중합체 1' (4g, 0.17mmol) 대신 상기 전구체 공중합체 2' (2.4 g, 0.099 mmol)을 사용한 것을 제외하고는 합성예 1의 (3)과 동일한 방법으로 공중합체 2를 제조하였다. 상기 공중합체 2는 상기 화학식 1-1-3으로 표현되고, 상기 화학식 1-1-3에서, x 및 y는 14이다. (M_n = 23,750 g/mol)

[0203] **합성예 3**

[0204] (1) 상기 화학식 3a로 표현되는 화합물(1.8 g, 16 mmol) 대신 상기 화학식 3a로 표현되는 화합물(4.5 g, 40 mmol)을 사용한 것을 제외하고는 합성예 1의 (1)과 동일한 방법으로 전구체 공중합체 3을 얻는다. 상기 전구체 공중합체 3은 상기 화학식 1-1-1로 표현되고, 상기 화학식 1-1-1에서, x 및 y는 20이다. ($M_n, 1H\ NMR = 24,600$ g/mol, $M_n, GPC = 21,600$ g/mol, PDI(\bar{D} , polydispersity index)=1.04)

[0205] (2) 이후, 상기 전구체 공중합체 1(5g, 0.23mmol)대신 상기 전구체 공중합체 3(2.26 g, 0.09 mmol)을 사용한 것을 제외하고는 합성예 1의 (2)와 동일한 방법으로 전구체 공중합체 3' 을 얻는다. 상기 전구체 공중합체 3' 는 상기 화학식 1-1-2로 표현되고, 상기 화학식 1-1-2에서 x 및 y는 20이다. ($M_n, 1H\ NMR = 27,680$ g/mol, $M_n, GPC = 25,000$ g/mol, PDI(\bar{D} , polydispersity index)=1.07)

[0206] (3) 이후, 상기 전구체 공중합체 1' (4g, 0.17mmol) 대신 상기 전구체 공중합체 3' (1.9 g, 0.07 mmol)을 사용한 것을 제외하고는 합성예 1의 (3)과 동일한 방법으로 공중합체 3을 제조하였다. 상기 공중합체 3은 상기 화학식 1-1-3으로 표현되고, 상기 화학식 1-1-3에서, x 및 y는 20이다. ($M_n = 25,360$ g/mol)

[0208] **합성예 4**

[0209] (1) 상기 화학식 3a로 표현되는 화합물(1.8 g, 16 mmol) 대신 상기 화학식 3a로 표현되는 화합물(9.9 g, 88 mmol)을 사용한 것을 제외하고는 합성예 1의 (1)과 동일한 방법으로 전구체 공중합체 4를 얻는다. 상기 전구체 공중합체 4는 상기 화학식 1-1-1로 표현되고, 상기 화학식 1-1-1에서, x 및 y는 44이다.

[0210] (2) 이후, 상기 전구체 공중합체 1(5g, 0.23mmol) 대신 상기 전구체 공중합체 4(1.25 g, 0.04 mmol)를 사용한 것을 제외하고는 합성예 1의 (2)와 동일한 방법으로 전구체 공중합체 4' 를 얻는다. 상기 전구체 공중합체 4' 는 상기 화학식 1-1-2로 표현되고, 상기 화학식 1-1-2에서 x 및 y는 44이다.

[0211] (3) 이후, 상기 전구체 공중합체 1' (4g, 0.17mmol) 대신 상기 전구체 공중합체 4' (1.14 g, 0.03 mmol)를 사용한 것을 제외하고는 합성예 1의 (3)과 동일한 방법으로 공중합체 4를 제조하였다. 상기 공중합체 4는 상기 화학식 1-1-3으로 표현되고, 상기 화학식 1-1-3에서, x 및 y는 44이다. ($M_n = 31,790$ g/mol)

[0213] **하이드로겔의 제조**

[0214] 상기 합성예 1에서 얻어진 공중합체 1을 각각 공중합체 1에 포함된 티올 모이어티에 대해 0, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 9, 및 15 당량의 DTT와 함께 pH 7.0의 인산염 완충 식염수(Phosphate-buffered saline, PBS) 용액에 넣고 녹여, 공중합체의 함량이 약 3wt%인 실시예 1-1 내지 1-9의 하이드로겔을 제조한다. 또한, 합성예 2 내지 4에서 얻어진 공중합체 2 내지 4를 사용하여, 같은 방법으로 실시예 2-1 내지 2-9, 3-1 내지 3-9, 및 4-1 내지 4-9의 하이드로겔을 제조한다. 제조된 하이드로겔은 실온에서 96시간 이상 평형을 유지시킨다.

[0216] **평가 1. 겔 형성성**

[0217] 하이드로겔 제조 시 첨가된 DTT의 함량, 및 온도에 따른 하이드로겔의 겔 형성성을 평가한다.

[0218] **평가 1-1: DTT 함량에 따른 겔 형성성**

[0219] 실시예 1-1, 1-2, 1-4, 1-6, 2-1, 2-2, 2-4, 2-6, 2-9, 3-9, 및 4-4의 하이드로겔을 각각 투명한 바이알에 넣은 후, 20초 동안 바이알을 뒤집은 뒤 겔의 형성성을 관찰한다.

[0220] 도 2는 실시예 1-1, 1-2, 1-4, 1-6, 2-1, 2-2, 2-4, 2-6, 2-9, 3-9, 및 4-4의 하이드로겔을 넣은 바이알을 볼텍스 믹서로 혼합한 후 4일 뒤 정면에서 관찰한 사진이다.

[0221] 도 2를 참조하면, 화학식 1-1-3으로 표현되는 공중합체에서 x 및 y의 길이가 증가할수록, 하이드로겔의 겔 형성성이 증가하는 것을 확인할 수 있다. 특정 이론에 구속되려는 것은 아니나, 하이드로겔이 제조되는 동안 공중합

체의 티올기 간에 이황화 결합(disulfide bond)이 자발적으로 자가 조립되어 겔이 생성되는 것으로 생각된다. 또한, 첨가된 DTT의 양이 증가될수록, 하이드로겔에 공중합체 간의 이황화 결합이 존재하는 것보다 티올기가 존재하는 것이 더 많아지고, 하이드로겔이 겔 형태보다 졸 형태를 더 많이 가질 것으로 생각된다.

[0223] **평가 1-2: 온도에 따른 겔 형성성**

[0224] MCR302 레오 미터 (오스트리아 Anton Paar 社)의 약 1mm의 간격으로 배치된 두 개의 25mm의 직경을 갖는 평행 플레이트 사이에 상기 실시예 1-2의 하이드로겔을 로드한다. Peltier 액세서리를 사용하여 온도를 제어하고 덮개를 사용하여 수분 증발을 최소화한다. 1Hz의 주파수 및 2°C/min의 램프 속도에서 G' 과 G'' 에서의 온도 의존성을 측정한다. 여기서, G' 은 저장 모듈러스(Storage modulus)를 의미하고, G'' 은 손실 모듈러스(Loss modulus)를 의미한다.

[0225] 도 3은 온도에 따른 실시예 1-2의 하이드로겔의 G' 과 G'' 값의 변화를 나타낸 그래프이다.

[0226] 도 3을 참조하면, 측정된 0 내지 60°C의 온도 범위에서 G' 가 G'' 보다 큰 값을 가지며, 실시예 1-2의 하이드로겔은 상기 온도 범위에서 겔 형태인 것을 확인할 수 있다. 또한, 상기 온도범위에서 G' 과 G'' 값이 모두 비교적 평행하게 각각 독립적으로 유지되는바, 상기 온도범위에서 안정한 상태를 유지하는 것을 확인할 수 있다. 이에 따라, 실시예 1-2의 하이드로겔을 일반적인 바이오 소재로 적용하기 적합할 것으로 생각된다.

[0228] **평가 2: 유동성**

[0229] MCR302 레오 미터 (오스트리아 Anton Paar 社)의 약 1mm의 간격으로 배치된 두 개의 25mm의 직경을 갖는 평행 플레이트 사이에 상기 실시예 1-2, 1-5, 1-7, 및 1-8의 하이드로겔을 로드한다. Peltier 액세서리를 사용하여 온도를 제어하고 덮개를 사용하여 수분 증발을 최소화한다. 0.5 % 및 1 %의 변형 진폭에서 0.1 내지 100 rad/s로 주파수에 따른 G' 과 G'' 값을 측정한다. 여기서, G' 과 G'' 은 전술한 바와 같다.

[0230] 도 4는 주파수에 따른 실시예 1-2, 1-5, 1-7, 및 1-8의 하이드로겔의 G' 과 G'' 값의 변화를 나타낸 그래프이다.

[0231] 도 4를 참조하면, DTT의 함량이 적은 실시예 1-2의 하이드로겔은 G' 과 G'' 값이 모두 비교적 평행하게 각각 독립적으로 유지되는바, 측정된 주파수 범위에서 안정적인 견고한 겔 형태를 유지하는 것을 확인할 수 있다. 반면, DTT의 함량이 높은 실시예 1-7과 1-8의 하이드로겔에서는 G'' 값이 G' 보다 우세해지고, $G' \sim \omega^2$ 과 $G'' \sim \omega^1$ 에서는 말단 이완(terminal relaxation)이 관찰되는바, 실시예 1-7과 1-8의 하이드로겔은 유체의 졸 형태를 갖는 것을 확인할 수 있다.

[0232] 또한, 도 4를 참조하면, 첨가된 DTT의 함량이 높을 수록, G' 과 G'' 이 교차하는 주파수가 긴 것을 확인할 수 있고, 하이드로겔의 이완 시간은 G' 과 G'' 이 교차하는 주파수와 반비례하는바, 하이드로겔의 이완 시간이 짧은 것을 알 수 있다.

[0233] 특정 이론에 구속되려는 것은 아니나, 첨가된 DTT의 함량이 높을 수록, 공중합체 1의 티올기가 이황화 결합을 형성한 수가 적어져 하이드로겔이 이완되고, 이에 따라, 상기 공중합체 1을 포함하는 하이드로겔의 유동성이 증가하는 것으로 생각된다.

[0235] **평가 3: 자가 치유 특성**

[0236] 로다민 B(rhodamine B)를 사용하여 붉은 색을 띠는 실시예 1-3의 하이드로겔을 준비하고, 로다민 B(rhodamine B)를 사용하지 않아 투명한 실시예 1-3의 하이드로겔을 준비한다. 붉은 색을 띠는 실시예 1-3의 하이드로겔과 투명한 실시예 1-3의 하이드로겔을 밀봉된 용기에 나란히 붙여서 놓고, 24시간 후 관찰한다.

[0237] 도 5는 밀봉된 용기에서 나란히 붙여 놓은 붉은 색을 띠는 실시예 1-3의 하이드로겔과 투명한 실시예 1-3의 하이드로겔을 24시간 후 양쪽에서 잡아당겨 관찰한 사진이다.

[0238] 도 5를 참조하면, 나란히 붙여 놓은 하이드로겔은 서로 접합되어 자가치유 특성을 갖는 것을 확인할 수 있다.

[0240] 평가 4: 산화환원 감응성

[0241] 로다민 B(rhodamine B)를 사용하여 붉은 색을 띠는 실시예 1-3의 하이드로겔을 준비하고, 로다민 B(rhodamine B)를 사용하지 않아 투명한 실시예 1-3의 하이드로겔을 준비한다. 붉은 색을 띠는 실시예 1-3의 하이드로겔과 투명한 실시예 1-3의 하이드로겔을 밀봉된 용기에 나란히 붙여서 놓고, 계면에 과산화수소(H_2O_2)를 처리한 후, 24시간 후 관찰한다.

[0242] 도 6은 밀봉된 용기에서 계면에 과산화수소(H_2O_2)를 처리하여 나란히 붙여 놓은 붉은 색을 띠는 실시예 1-3의 하이드로겔과 투명한 실시예 1-3의 하이드로겔을 24시간 후 양쪽에서 잡아당겨 관찰한 사진이다.

[0243] 도 6을 참조하면, 도 5에서와 달리 계면에 과산화수소(H_2O_2)를 처리한 나란히 붙여 놓은 하이드로겔은 자가치유 특성을 갖지 않는 것을 확인할 수 있다. 이에 따라, 실시예 1-3의 하이드로겔은 산화환원제에 대해 감응성을 가지며, 산화환원제를 처리하여 하이드로겔의 자가치유 특성, 기계적 특성 등을 제어 가능한 것을 확인할 수 있다.

[0245] 평가 5: 주입성(Injectability)

[0246] 1Hz의 주파수에서 3분 간격으로 1% 및 300%의 압력(strain)을 가하여, 실시예 1-2의 하이드로겔의 전단 반응성, 및 압출에 의한 주입 가능성을 확인한다.

[0247] 도 7은 압력 변화에 따른 실시예 1-2의 하이드로겔의 G' 과 G'' 값의 변화를 나타낸 그래프이다. 여기서, G' 와 G'' 은 전술한 바와 같다.

[0248] 도 7을 참조하면, 전단력이 가해질 경우, 실시예 1-2의 하이드로겔이 겔 상태에서 졸 형태로 변환되는 것을 확인할 수 있고, 전단력이 사라지면 다시 겔 형태로 복귀하는 것을 확인할 수 있다. 이에 따라, 실시예 1-2의 하이드로겔은 압출에 의한 주입 시에는 압력에 의해 졸 형태를 가질 것이고, 주입 직후에는 겔 형태로 복귀할 것인바, 주입 가능성을 가지는 것을 확인할 수 있다.

[0249] 또한, 물에 18G의 바늘로 로다민 B(rhodamine B)를 사용하여 붉은 색을 띠는 실시예 1-2의 하이드로겔을 주입하고 1일 후 관찰한다.

[0250] 도 8의 a는 붉은 색을 띠는 실시예 1-2의 하이드로겔을 물에 주입한 직후의 사진이고, 도 8의 b는 24시간 후의 사진이다.

[0251] 도 8의 a를 참조하면, 바늘로 주입 시 가해지는 압력에 의해 실시예 1-2의 하이드로겔이 졸 형태로 변환되어 원하는 형태로 주입되었다가, 주입된 직후 겔 형태로 복귀하는 것을 확인할 수 있고, 도 8의 b를 참조하면, 24시간 후에도 로다민 B가 확산되어 색이 얼어진 것을 제외하고는, 겔의 형태가 유지되는 것을 확인할 수 있다. 이에 따라, 실시예 1-2의 하이드로겔은 약물 전달을 위한 저장소(drug delivery reservoir), 및 압출 기반 3D 프린팅을 통한 조직 공학 재료 등으로 적용될 수 있을 것으로 생각된다.

[0253] 평가 6: 가역적인 산화환원 반응성

[0254] 실시예 1-8의 하이드로겔에, 공중합체의 티올 모이어티에 대해 9, 4.5, 4, 2, 및 0 당량으로 과산화수소를 각각 처리하고, MCR302 레오 미터 (오스트리아 Anton Paar 社)의 약 1mm의 간격으로 배치된 두 개의 25mm의 직경을 갖는 평행 플레이트 사이에 각각의 하이드로겔을 로드한다. Peltier 액세서리를 사용하여 온도를 제어하고 덮개를 사용하여 수분 증발을 최소화한다. 0.5 % 및 1 %의 변형 진폭에서 0.1 내지 100 rad/s로 주파수에 따른 G' 과 G'' 값을 측정한다. 여기서, G' 와 G'' 은 전술한 바와 같다.

[0255] 도 9는 처리된 과산화수소의 양에 따른 실시예 1-8의 하이드로겔의 G' 과 G'' 값의 변화를 주파수에 따라 나타낸 그래프이고,

[0256] 도 10은 실시예 1-8의 하이드로겔의 이완 시간을 첨가된 DTT의 양과 처리된 과산화수소의 양에 따라 나타낸 그래프이다.

[0257] 도 9와 도 10을 전술한 도 4와 비교하면, 과산화수소가 처리된 당량만큼 하이드로겔에서의 DTT의 환원 효과가 상쇄되는 것을 확인할 수 있다. 즉, 실시예 1-8의 하이드로겔은 산화제와 환원제의 첨가에 따라 가역적인 산화

환원 반응성을 갖는 것을 확인할 수 있다.

[0259] **평가 7: 생체 적합성**

[0260] 인간 피부 섬유 아세포(HDF, Lonza社(Switzerland)) 및 녹색 형광 단백질이 표지된 인간 제대정맥 내피세포(GFP-HVC, Angio Proteomie社(USA))에 각각 실시예 1-3의 하이드로겔을 넣고, 1일 후와 3일 후 세포 수를 각각 측정한다.

[0261] 도 11은 인간 피부 섬유 아세포 및 녹색 형광 단백질이 표지된 인간 제대정맥 내피세포에 실시예 1-3의 하이드로겔을 각각 넣고 1일 후와 3일 후에 세포수를 각각 5회씩 측정하여, 그 평균값을 나타내고, 표준편차를 오차범위로 나타낸 그래프이다. 도 11에서, 대조군은 실시예 1-3의 하이드로겔을 처리하지 않은 것이다.

[0262] 도 11을 참조하면, 실시예 1-3의 하이드로겔을 처리하더라도, 대조군과 비교하여 세포수가 거의 감소하지 않은 것을 확인할 수 있고, 이에 따라, 실시예 1-3의 하이드로겔은 낮은 세포 독성을 가지며, 우수한 생체 적합성을 가지는 것을 확인할 수 있다.

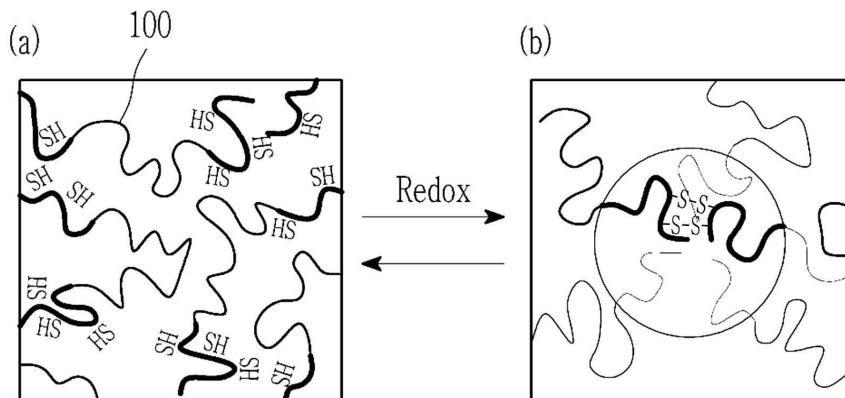
[0264] 이상 본 발명의 바람직한 실시예에 대해 상세하게 설명하였으나, 본 발명은 이에 한정되는 것이 아니고, 다음의 청구범위에서 정의하고 있는 본 발명의 기본 개념을 이용한 당업자의 여러 변형 및 개량 형태 또한 본 발명의 권리 범위에 속하는 것이다.

부호의 설명












[0266] 100: 본원 실시예에 따른 중합체

도면

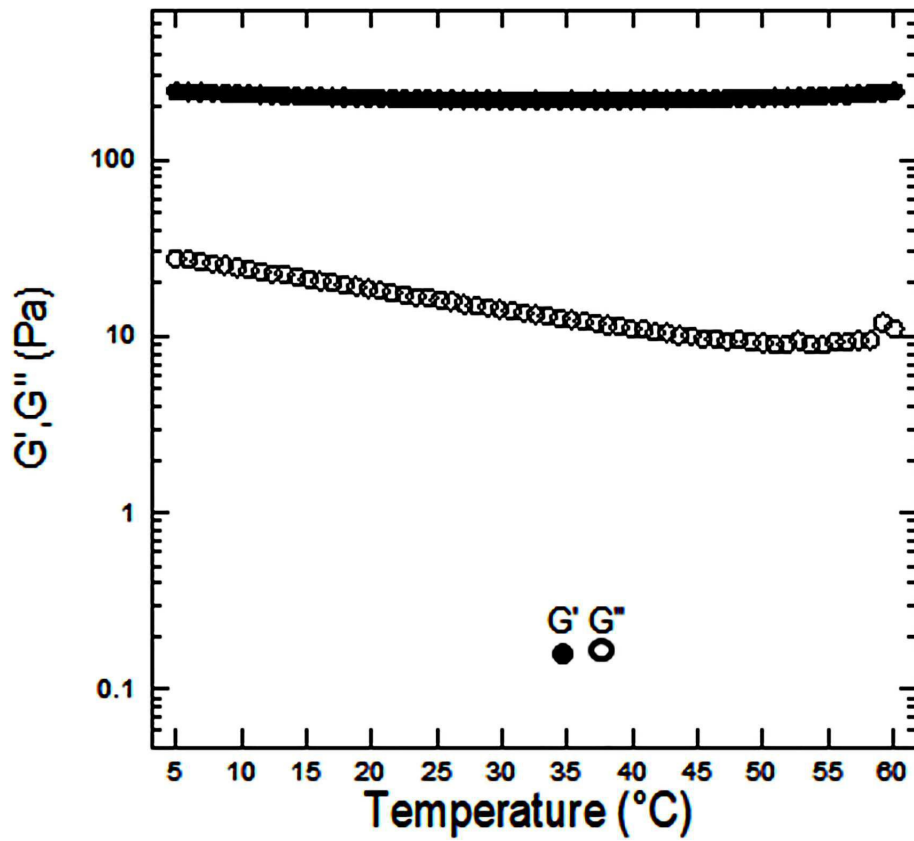
도면1



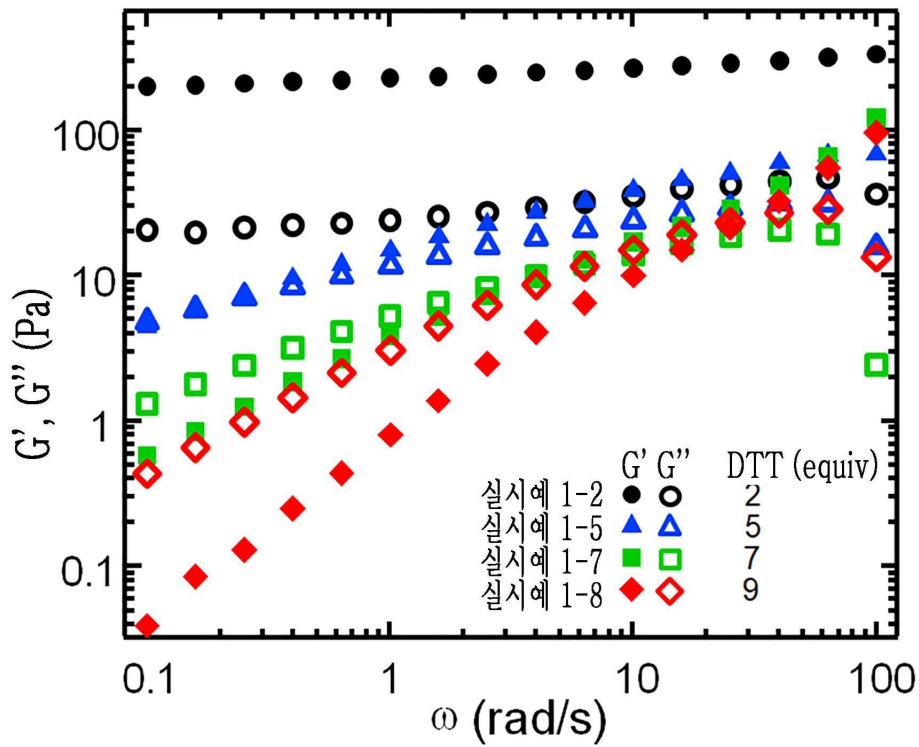
도면2

DTT 중합체	0 당량	2 당량	4 당량	6 당량	15 당량
공중 합체 1 3wt%					
공중 합체 2 3wt%					
공중 합체 3 3wt%					
공중 합체 4 3wt%					

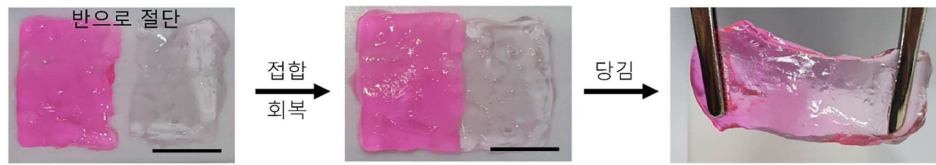
도면3



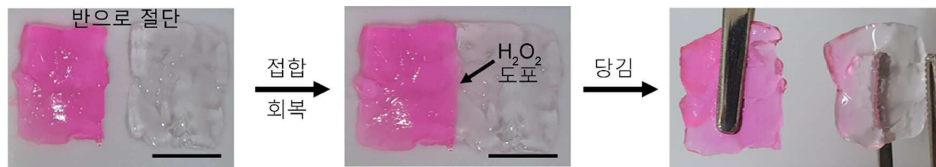
도면4



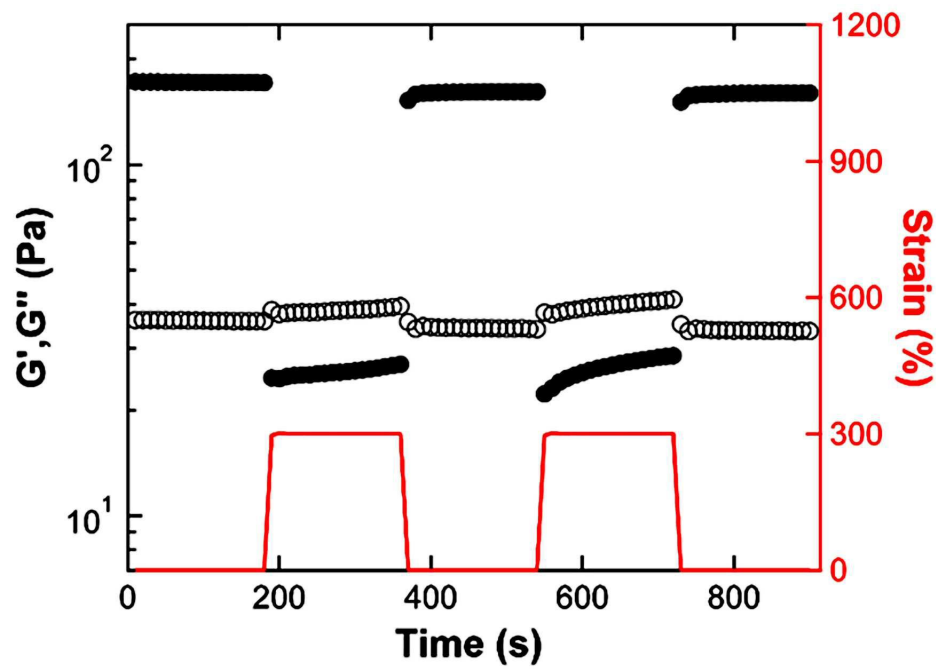
도면5



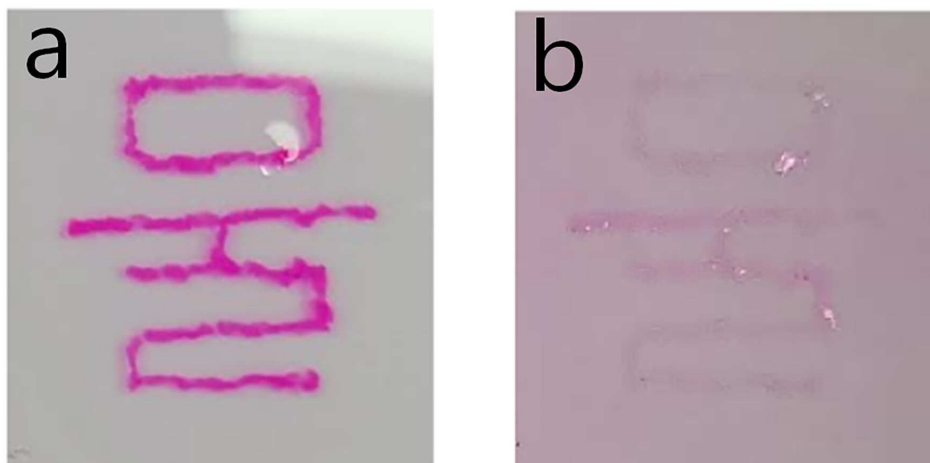
도면6



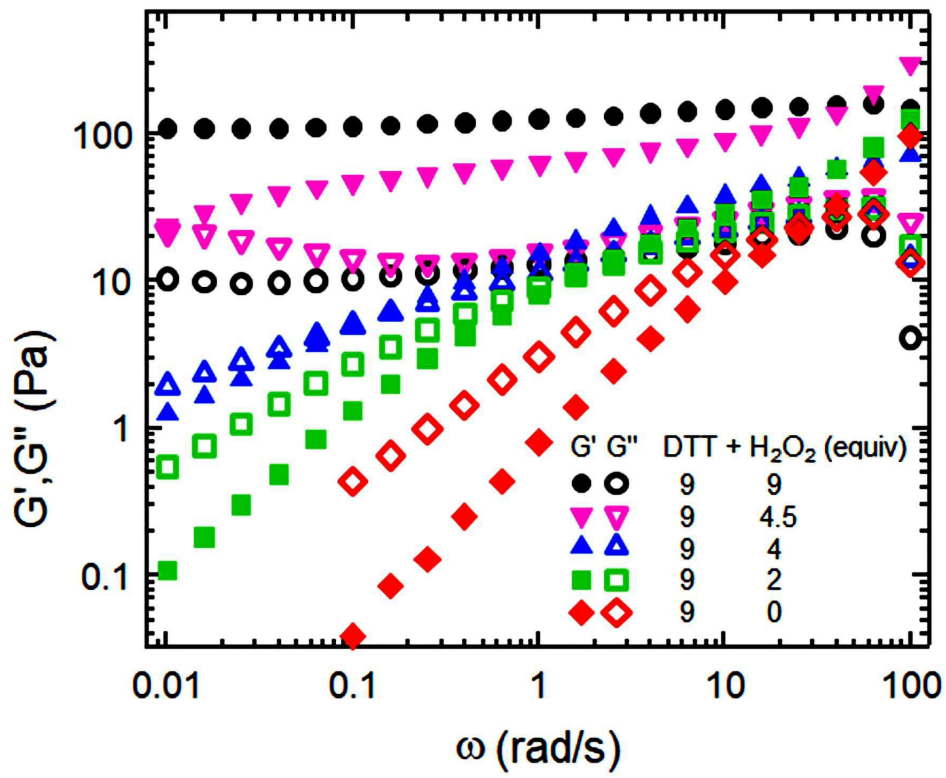
도면7



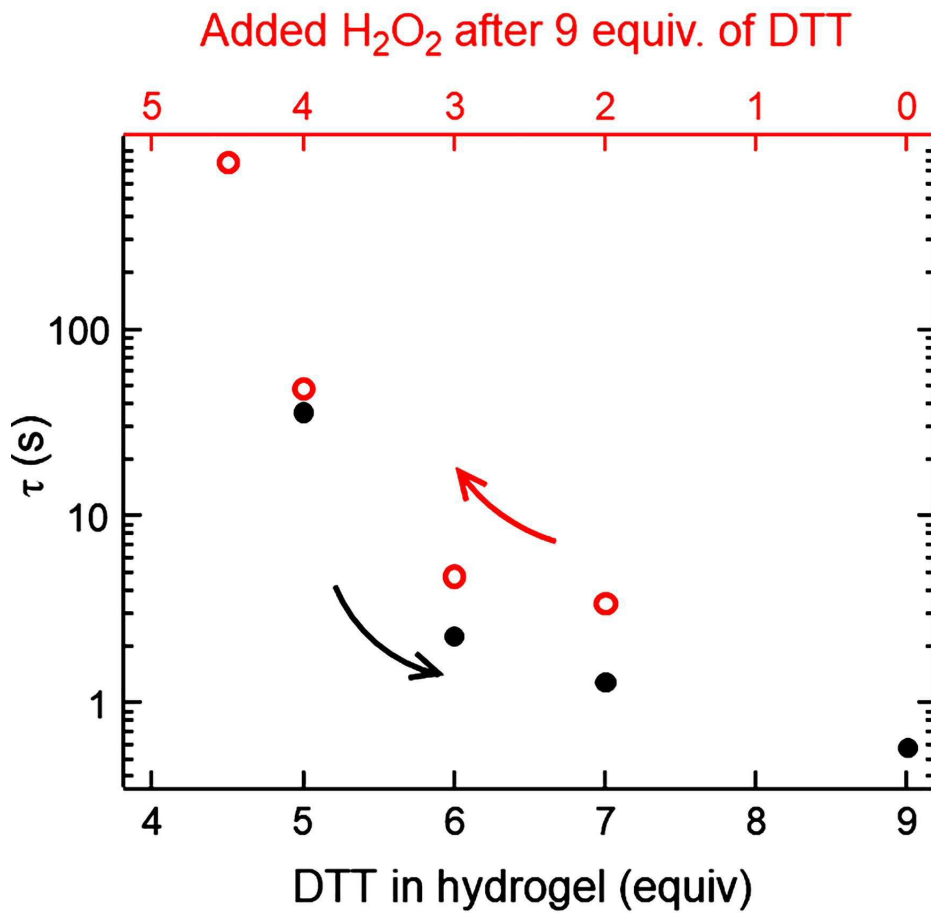
도면8



도면9



도면10



도면11

