



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2022-0116920
(43) 공개일자 2022년08월23일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A01N 37/02 (2006.01) C09D 133/04 (2006.01)
C09D 5/14 (2006.01)
(52) CPC특허분류
A01N 37/02 (2013.01)
C09D 133/04 (2013.01)
(21) 출원번호 10-2021-0020380
(22) 출원일자 2021년02월16일
심사청구일자 2021년02월16일

(71) 출원인
연세대학교 산학협력단
서울특별시 서대문구 연세로 50 (신촌동, 연세대학교)
더 리젠츠 오브 더 유니버시티 오브 미시간
미국 미시간 48109-2590 앤아버, 휴런 파크웨이 1600, 세컨드플로어, 오피스 오브 테크놀로지 트랜스퍼
(72) 발명자
최성환
서울특별시 서대문구 연세로 50-1
권재성
서울특별시 서대문구 연세로 50-1
(뒷면에 계속)
(74) 대리인
파도특허법인유한회사

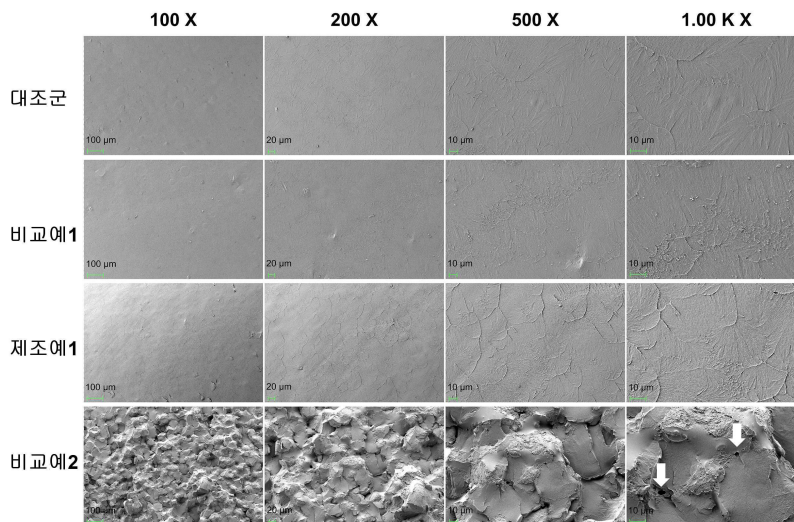
전체 청구항 수 : 총 17 항

(54) 발명의 명칭 항균 또는 항진균용 조성물

(57) 요약

본 발명은 메톡시에틸 아크릴레이트를 포함하는 항균 또는 항진균용 조성물에 관한 것이다.

대표도 - 도2



(52) CPC특허분류
C09D 5/14 (2013.01)
 (72) 발명자

켄이치 쿠로다
 미국 미시간 48176 셀린, 콜로니 드라이브 1276

김걸
 서울특별시 서대문구 연세로 50-1

이 발명을 지원한 국가연구개발사업

과제고유번호	9991006740
과제번호	202011D04-01
부처명	다부처
과제관리(전문)기관명	(재단)범부처전주기의료기기연구개발사업단
연구사업명	범부처전주기의료기기연구개발사업
연구과제명	바이오필름 부착 억제 치과용 iPMMA 핵심기술 개발(총괄)
기 여 율	1/1
과제수행기관명	연세대학교 산학협력단
연구기간	2020.09.01 ~ 2021.02.28

명세서

청구범위

청구항 1

메톡시에틸 아크릴레이트(methoxyethyl acrylate)를 포함하는, 향균 또는 항진균용 조성물.

청구항 2

제 1항에 있어서,

상기 조성물은 폴리 메틸 메타크릴레이트(poly methyl methacrylate)를 추가로 포함하는 것인, 조성물.

청구항 3

제 2항에 있어서,

상기 폴리 메틸 메타크릴레이트는 분말형 메틸 메타크릴레이트와 액체형 메틸 메타크릴레이트를 혼합한 것인, 조성물.

청구항 4

제 3항에 있어서,

상기 조성물은 전체 조성물에 대하여 42 내지 59.8 wt%의 분말형 메틸 메타크릴레이트, 30 내지 39.8 wt%의 액체형 메틸 메타크릴레이트, 및 1 내지 20 wt%의 메톡시에틸 아크릴레이트를 포함하는 것인, 조성물.

청구항 5

제 4항에 있어서,

상기 조성물은 전체 조성물에 대하여 45 내지 59.2 wt%의 분말형 메틸 메타크릴레이트, 33 내지 39.5 wt%의 액체형 메틸 메타크릴레이트, 및 1.5 내지 18 wt%의 메톡시에틸 아크릴레이트를 포함하는 것인, 조성물.

청구항 6

제 1항에 있어서,

상기 조성물은 스트렙토코커스 무탄스(*Streptococcus mutans*), 스트렙토코커스 소브리누스 (*Streptococcus sobrinus*), 스트렙토코커스 상기스 (*Streptococcus sanguis*), 스트렙토코커스 미티스 (*Streptococcus mitior*), 락토바실러스 카제이 (*Lactobacillus casei*), 락토바실러스 아시도필루스 (*Lactobacillus acidophilus*), 포르피로모나스 진지발리스(*Porphyromonas gingivalis*), 트레포네마 덴티콜라(*Treponema denticola*), 액티노마이세스 나이슬룬디(*Actinomyces naeslundii*), 베일로넬라 파르볼라(*Veillonella parvula*), 액티노마이세스 비스코서스 (*Actinomyces viscosus*), 및 액티노마이세스 네슬룬디 (*Actinomyces naeslundii*)로 이루어진 군에서 선택되는 하나 이상에 대한 향균 활성을 갖는 것인, 조성물.

청구항 7

제 1항에 있어서,

상기 조성물은 칸디다 알비칸스(*Candida albicans*), 대장균(*Escherichia coli*), 포도상 구균(*Staphylococcus aureus*), 녹농균(*Pseudomonas aeruginosa*), 및 아스퍼질러스 니거(*Aspergillus niger*)로 이루어진 군에서 선택되는 하나 이상에 대한 항진균 활성을 갖는 것인, 조성물.

청구항 8

제 1항에 있어서,

상기 조성물은 안정화제, 난연제, 대전방지제, 연화제, 강화제, 충전제, 형광 증백제, 윤활제, 함입 감소제, 중

축제 촉매, 소포제, 유화제, 증점제, 및 향료로 이루어진 군에서 선택되는 하나 이상을 추가로 포함하는 것인, 조성물.

청구항 9

제 1항에 있어서,

상기 조성물은 접착성 물질을 추가로 포함하는 것인, 조성물.

청구항 10

제 9항에 있어서,

상기 접착성 물질은 하이드록시프로필 메틸셀룰로스 (Hydroxypropyl Methylcellulose), 하이드록시에틸 셀룰로스 (Hydroxyethyl Cellulose), 하이드록시프로필 셀룰로스 (Hydroxypropyl Cellulose), 폴리비닐 알코올 (Polyvinyl Alcohol), 폴리비닐 피롤리돈 (Polyvinyl Pyrrolidone), 카보머 (Carbomer), 및 초산 비닐 수지 (Polyvinyl Acetate)로 이루어진 군에서 선택되는 하나 이상인 것인, 조성물.

청구항 11

액체형 메틸 메타크릴레이트와 분말형 메틸 메타크릴레이트를 혼합하는 단계;를 포함하는, 향균 또는 항진균용 조성물의 제조 방법.

청구항 12

제 11항에 있어서,

상기 액체형 메틸 메타크릴레이트는 메톡시에틸 아크릴레이트와 전처리 혼합된 상태로 이용되는 것인, 제조 방법.

청구항 13

제 1항의 조성물을 포함하는, 의료 장치.

청구항 14

제 13항에 있어서,

상기 조성물은 의료 장치의 표면을 코팅하는 형태로 포함되는 것인, 의료 장치.

청구항 15

제 13항에 있어서,

상기 의료 장치는 체내 수복재료, 치아 임시수복재, 치아 영구 수복재, 소아용 치아수복재, 의치, 치과용 임플란트, 마우스피스, 교합안정장치, 나이트 가드, 구강 내 교정 장치, 악악 교정 장치, 코골이 교정 장치, 또는 체외 교정 장치인 것인, 의료 장치.

청구항 16

(a) 제 1항의 조성물을 준비하는 단계;

(b) 상기 (a) 단계의 조성물을 저온 중합시켜 혼합 수지를 형성하는 단계; 및

(c) 상기 (b) 단계로부터 수득된 수지를 의료 기구에 포함시키는 단계;를 포함하는, 의료 장치의 제조 방법.

청구항 17

제 16항에 있어서,

상기 의료 장치는 체내 수복재료, 치아 임시수복재, 치아 영구 수복재, 소아용 치아수복재, 의치, 치과용 임플란트, 마우스피스, 교합안정장치, 나이트 가드, 구강 내 교정 장치, 악악 교정 장치, 코골이 교정 장치, 또는 체외 교정 장치인 것인, 의료 장치의 제조 방법.

발명의 설명

기술 분야

[0001] 본 발명은 항균성 또는 항진균성이 개선된 조성물에 관한 것이다.

배경 기술

[0002] 다양한 중합체 수지들이 치과에서 의치베이스 아크릴 수지로 사용되고 있다. 그 특성상 임플란트 수술의 뼈 시멘트로 생의학 분야에서 다양한 중합체 수지가 사용되고 있다. 생의학 응용 분야의 경우 세포 독성, 시험관 내 및 생체 내 생체 적합성, 항균 효과와 같은 생물학적 특성 평가는 재료와 생물학적 시스템 간의 상호 작용에 대한 필수 정보를 제공하며, 이는 새로운 재료 또는 새로운 응용 프로그램의 개발에 사용될 수 있다. 또한, 특성을 개선하기 위해 첨가제를 사용하려면 합성 방법을 수정하고 결과물과 관련된 새로운 특성을 평가해야 한다.

[0003] 한편, 병원성 미생물에 의한 생물 의학 장치의 감염이나 군집화를 방지하기 위해 항균제로 생물 의학 분야에서는 나노 입자 (AgNP)를 사용하고 있다. 치과에서 AgNP는 수복 재료의 기계적 특성을 개선하고 치과 보철물 표면의 식민지화를 촉진하는 데 사용되고 있지만, 세포의 심각한 변형을 발생하는 등의 생체 적합성에서 문제가 되고 있다.

[0004] 이에, 인체 내의 온도, 산도, 압력 및 습도 변화 등에 견딜 수 있는 적절한 단단함을 구비하고, 세균류 및 진균류의 번식이 어려우며, 인체에 대한 알레르기 및 내분비 교란과 같은 악영향을 끼치는 물질에 대한 용출이 없는 안정성 높은 소재가 요구되고 있다.

[0005] 발명의 배경이 되는 기술은 본 발명에 대한 이해를 보다 용이하게 하기 위해 작성되었다. 발명의 배경이 되는 기술에 기재된 사항들이 선행기술로 존재한다고 인정하는 것으로 이해되어서는 안 된다.

발명의 내용

해결하려는 과제

[0006] 본 발명의 목적은 항균 또는 항진균성이 향상되고, 기계적 특성이 개선된 메톡시에틸 아크릴레이트를 포함하는 조성물을 제공하는 것이다. 추가로, 본 발명의 목적은 방오 작용과 함께 이에 따른 항균 또는 항진균 활성을 갖는 의료 장치에 적용될 수 있는 조성물을 제공하는 것이다.

[0007] 그러나, 본 발명이 이루고자 하는 기술적 과제는 이상에서 언급한 과제에 제한되지 않으며, 언급되지 않은 또 다른 과제들은 아래의 기재로부터 당업계에서 통상의 지식을 가진 자에게 명확하게 이해될 수 있을 것이다.

과제의 해결 수단

[0008] 이하, 본원에 기재된 다양한 구현예가 도면을 참조로 기재된다. 하기 설명에서, 본 발명의 완전한 이해를 위해서, 다양한 특이적 상세사항, 예컨대, 특이적 형태, 조성물 및 공정 등이 기재되어 있다. 그러나, 특정의 구현예에는 이들 특이적 상세 사항 중 하나 이상 없이, 또는 다른 공지된 방법 및 형태와 함께 실행될 수 있다. 다른 예에서, 공지된 공정 및 제조 기술은 본 발명을 불필요하게 모호하게 하지 않게 하기 위해서, 특정의 상세사항으로 기재되지 않는다. "한 가지 구현예" 또는 "구현예"에 대한 본 명세서 전체를 통한 참조는 구현예와 결부되어 기재된 특별한 특징, 형태, 조성 또는 특성이 본 발명의 하나 이상의 구현예에 포함됨을 의미한다. 따라서, 본 명세서 전체에 걸친 다양한 위치에서 표현된 "한 가지 구현예에서" 또는 "구현예"의 상황은 반드시 본 발명의 동일한 구현예를 나타내지는 않는다. 추가로, 특별한 특징, 형태, 조성, 또는 특성은 하나 이상의 구현예에서 어떠한 적합한 방법으로 조합될 수 있다.

[0009] 본 발명 내 특별한 정의가 없으면 본 명세서에 사용된 모든 과학적 및 기술적인 용어는 본 발명이 속하는 기술 분야에서 당 업자에 의하여 통상적으로 이해되는 것과 동일한 의미를 가진다.

[0010] 본 발명에서, MEA는 메톡시에틸 아크릴레이트(methoxyethyl acrylate)의 약어이다. 바람직하게는, 본 발명에서 MEA는 2-메톡시에틸 아크릴레이트(2-methoxyethyl acrylate)의 약어이다. 본 발명에서, MEA는 Sigma사로부터 시판되는 것을 사용하였다(분자량 = 130.14). 본 발명에서, PME는 폴리 메톡시에틸 아크릴레이트(Poly methoxyethyl acrylate)의 약어이다. 본 발명에서, PMMA는 폴리 메틸 메타아크릴레이트(poly methyl methacrylate)의 약어이다.

- [0011] 본 발명에서, 탄성계수(elastic modulus)는 재료가 탄성구간 내에서 변형률에 대한 응력의 비를 의미한다. 응력과 변형률과의 관계를 표현하는 도표인 응력-변형률 곡선(stress-strain curve)에서 직선 구간의 기울기를 나타내는 것이다. 탄성계수가 크면 뻣뻣한 재료(stiff)이고 낮으면 유연한(flexible) 재료이다
- [0012] 본 발명에서, 경도(hardness)는 재료 표면의 단단한 정도를 나타내는 것이다. 압흔에 대한 저항성으로 측정하는 것은 브리넬(Brinell), 록웰(Rockwell), 비커스(Vickers), 및 크누프(Knoop)를 들 수 있다. 반발력에 의한 정도로 측정하는 것은 Shore를 들 수 있으며, 굽힘에 대한 저항성으로 측정하는 것은 Mohrs를 들 수 있다.
- [0013] 본 발명에서, 젖음성(Wettability)은 고체 물질이 액체물질에 의해 젖어드는 정도를 의미한다.
- [0014] 본 발명에서, 접촉각(contact angle)은 고체의 액체에 대한 젖음성의 표현척도로 고체 표면 위에 놓인 액체방울이 고체표면과 이루는 각을 의미한다. 일반적으로 고체의 표면 에너지가 클수록 액체의 표면장력이 작을수록 접촉각이 작아진다. 물에 대한 접촉각이 큰 물질을 혐수성(hydrophobic), 작은 물질을 친수성(hydrophilic)이라고 할 수 있다.
- [0016] 본 발명에서, 다분산지수(polydispersity index, PDI)는 입자 또는 분자들의 질량, 크기, 모양, 입체 규칙성 따위의 분자 특성이 균일하지 않은 용액의 척도를 나타내는 지수를 의미한다. 본 발명에서는 폴리머의 다분산지수를 $\overline{M}_w/\overline{M}_n$ 으로 표기한다. 폴리머의 다분산지수는 중량 평균 물질량/수 평균 물질량이다.
- [0018] 본 발명에서, 겔 침투 크로마토그래피 (Gel Permeation Chromatography, GPC)는 다공성 겔을 컬럼에 충전시켜 분자량 차이에 의해 물질을 분리하는 방법이다. 본 발명에서 사용한 GPC법은 모두 폴리 (메틸메타크릴레이트)를 기준으로 수 평균 분자량(\overline{M}_n), 중량 평균 분자량(\overline{M}_w), 및 다분산지수($\overline{M}_w/\overline{M}_n$)를 측정하였다.
- [0020] 상기 목적을 달성하기 위하여, 메톡시에틸 아크릴레이트를 포함하는, 향균 또는 향진균용 조성물을 제공한다.
- [0021] 본 발명의 일 구체예에서, 상기 조성물은 폴리 메틸 메타크릴레이트를 추가로 포함한다. 본 발명의 다른 구체예에서, 상기 메톡시에틸 아크릴레이트는 수 평균 분자량(\overline{M}_n)이 1000 내지 100000일 수 있다. 본 발명의 또 다른 구체예에서, 상기 메톡시에틸 아크릴레이트는 수 평균 분자량(\overline{M}_n)이 1050 내지 90000일 수 있다. 본 발명의 또 다른 구체예에서, 상기 메톡시에틸 아크릴레이트는 MEA의 수 평균 분자량(\overline{M}_n) 값보다는 크고, 100000 이하일 수 있다. 본 발명의 또 다른 구체예에서, 상기 메톡시에틸 아크릴레이트는 중량 평균 분자량(\overline{M}_w)이 1500 내지 400000일 수 있다. 본 발명의 또 다른 구체예에서, 상기 메톡시에틸 아크릴레이트는 중량 평균 분자량(\overline{M}_w)이 1500 내지 350000일 수 있다. 본 발명의 또 다른 구체예에서, 상기 메톡시에틸 아크릴레이트는 MEA의 중량 평균 분자량(\overline{M}_w) 값보다는 크고, 400000 이하일 수 있다. 본 발명의 또 다른 구체예에서, 상기 메톡시에틸 아크릴레이트는 다분산지수가 1.1 내지 3.0일 수 있다. 본 발명의 또 다른 구체예에서, 상기 메톡시에틸 아크릴레이트는 다분산지수가 1.2 내지 2.5일 수 있다. 본 발명의 또 다른 구체예에서, 상기 메톡시에틸 아크릴레이트는 다분산지수가 1.3 내지 2.0일 수 있다. 본 발명의 또 다른 구체예에서, 상기 메톡시에틸 아크릴레이트는 MEA의 다분산지수 값보다는 크고, 3.0 이하일 수 있다. 본 발명의 또 다른 구체예에서, 상기 폴리 메틸 메타크릴레이트는 분말형 메틸 메타크릴레이트 및 액체형 메틸 메타크릴레이트를 혼합한 것이다. 본 발명의 또 다른 구체예에서, 상기 조성물은 전체 조성물에 대하여 42 내지 59.8wt%의 분말형 메틸 메타크릴레이트, 30 내지 39.8wt%의 액체형 메틸 메타크릴레이트 및 1 내지 20wt%의 메톡시에틸 아크릴레이트를 포함한다. 본 발명의 또 다른 구체예에서, 상기 조성물은 전체 조성물에 대하여 45 내지 59.2wt%의 분말형 메틸 메타크릴레이트, 33 내지 39.5wt%의 액체형 메틸 메타크릴레이트 및 1.5 내지 18wt%의 메톡시에틸 아크릴레이트를 포함한다. 본 발명의 또 다른 구체예에서, 상기 조성물은 스트렙토코커스 무탄스(*Streptococcus mutans*), 스트렙토코커스 소브리누스(*Streptococcus sobrinus*), 스트렙토코커스 상기스(*Streptococcus sanguis*), 스트렙토코커스 미티스(*Streptococcus mitior*), 락토바실러스 카제이(*Lactobacillus casei*), 락토바실러스 아시도필루스(*Lactobacillus acidophilus*), 포르피로모나스 진지발리스(*Porphyromonas gingivalis*), 트레포네마 덴티콜라(*Treponema denticola*), 액티노마이세스 나이슬룬디(*Actinomyces naeslundii*), 베일로넬라 파르볼라(*Veillonella parvula*), 액티노마이세스 비스코서스(*Actinomyces viscosus*), 및 액티노마이세스 네슬룬디(*Actinomyces naeslundii*)로 이루어진 군에서 선택되는 하나 이상에 대한 항균 활성을 가진다. 본 발명의 또 다른 구체예에서, 상기 조성물은 칸디다 알비칸스(*Candida albicans*), 대장균(*Escherichia coli*), 포도상 구균

(*Staphylococcus aureus*), 녹농균(*Pseudomonas aeruginosa*), 및 아스퍼질러스 니거(*Aspergillus niger*)로 이루어진 군에서 선택되는 하나 이상에 대한 항진균 활성을 가진다. 본 발명의 또 다른 구체예에서, 상기 조성물은 체내 수복재료, 치아 임시수복재, 치아 영구 수복재, 소아용 치아수복재, 의치, 치과용 임플란트, 마우스피스, 교합안정장치, 나이트 가드, 구강 내 교정 장치, 악악 교정 장치, 코골이 교정 장치 또는 체외 교정 장치에 사용될 수 있다. 본 발명의 또 다른 구체예에서, 상기 조성물 상의 생물막(biofilm)의 두께는 대조군 대비 60% 내지 70% 감소 효과가 있다. 본 발명의 또 다른 구체예에서, 상기 조성물 상의 생물막(biofilm)의 생물량(biomass) 밀도는 대조군 대비 70% 내지 80% 감소 효과가 있다. 본 발명의 또 다른 구체예에서, 상기 조성물은 안정화제, 난연제, 대전방지제, 연화제, 강화제, 충전제, 형광 중백제, 윤활제, 함입 감소제, 중축제 촉매, 소포제, 유화제, 증점제, 및 향료로 이루어진 군에서 선택되는 하나 이상을 추가로 포함한다. 본 발명의 또 다른 구체예에서, 상기 조성물은 접착성 물질을 추가로 포함하는 것이다. 본 발명의 또 다른 구체예에서, 상기 접착성 물질은 하이드록시프로필 메틸셀룰로스 (Hydroxypropyl Methylcellulose), 하이드록시에틸 셀룰로스 (Hydroxyethyl Cellulose), 하이드록시프로필 셀룰로스 (Hydroxypropyl Cellulose), 폴리비닐 알코올 (Polyvinyl Alcohol), 폴리비닐 피롤리돈 (Polyvinyl Pyrrolidone), 카보머 (Carbomer), 및 초산 비닐 수지 (Polyvinyl Acetate) 로 이루어진 군에서 선택되는 하나 이상인 것이다.

[0022]

본 발명의 또 다른 구체예에서, 본 발명에 따른 조성물에서 겔 침투 크로마토그래피로 측정된 PMEAs의 수 평균 분자량(M_n)이 1000 이상, 100000 이하이면 저분자량 PMEAs라고 한다. 본 발명의 또 다른 구체예에서, 저분자량 PMEAs는 겔 침투 크로마토그래피에 의한 수 평균 분자량(M_n)이 1050 내지 90000인 것이다. 본 발명의 또 다른 구체예에서, 저분자량 PMEAs는 본 발명에 따른 조성물에서 겔 침투 크로마토그래피로 측정된 PMEAs의 수 평균 분자량(M_n)이 1050 내지 8000인 것이다. 본 발명의 또 다른 구체예에서, 저분자량 PMEAs는 본 발명에 따른 조성물에서 겔 침투 크로마토그래피로 측정된 PMEAs의 수 평균 분자량(M_n)이 1100 내지 80000인 것이다. 본 발명의 또 다른 구체예에서, 저분자량 PMEAs는 본 발명에 따른 조성물에서 겔 침투 크로마토그래피로 측정된 PMEAs의 수 평균 분자량(M_n)이 1100 내지 20000인 것이다. 본 발명의 또 다른 구체예에서, 본 발명에 따른 조성물에서 겔 침투 크로마토그래피(GPC)로 측정된 PMEAs의 수 평균 분자량(M_n)이 본 발명에서의 GPC법에 기반한 MEAs의 수 평균 분자량(M_n) 값보다는 크고, 100000 이하이면 저분자량 PMEAs라고 한다. 본 발명의 또 다른 구체예에서, 본 발명에 따른 조성물에서 겔 침투 크로마토그래피(GPC)로 측정된 PMEAs의 수 평균 분자량(M_n)이 본 발명에서의 GPC법에 기반한 MEAs의 중량 평균 분자량(M_w) 값보다는 크고, 400000 이하이면 저분자량 PMEAs라고 한다. 본 발명의 또 다른 구체예에서, 본 발명에 따른 조성물에서 겔 침투 크로마토그래피로 측정된 PMEAs의 중량 평균 분자량(M_w)이 1500 이상, 400000 이하이면 저분자량 PMEAs라고 한다. 본 발명의 또 다른 구체예에서, 저분자량 PMEAs는 겔 침투 크로마토그래피에 의한 중량 평균 분자량(M_w)이 1500 내지 350000인 것이다. 본 발명의 또 다른 구체예에서, 저분자량 PMEAs는 겔 침투 크로마토그래피에 의한 중량 평균 분자량(M_w)이 1700 내지 300000인 것이다. 본 발명의 또 다른 구체예에서, 저분자량 PMEAs는 겔 침투 크로마토그래피에 의한 중량 평균 분자량(M_w)이 1700 내지 280000인 것이다. 본 발명의 또 다른 구체예에서, 저분자량 PMEAs는 겔 침투 크로마토그래피에 의한 중량 평균 분자량(M_w)이 1700 내지 80000인 것이다. 본 발명의 또 다른 구체예에서, 본 발명에 따른 조성물에서 겔 침투 크로마토그래피(GPC)로 측정된 PMEAs의 수 평균 분자량(M_n)이 본 발명에서의 GPC법에 기반한 MEAs의 다분산지수 값보다는 크고, 3.0 이하이면 저분자량 PMEAs라고 한다. 본 발명의 또 다른 구체예에서, 저분자량 PMEAs는 겔 침투 크로마토그래피에 의한 다분산지수가 1.1 내지 3.0인 것이다. 본 발명의 또 다른 구체예에서, 저분자량 PMEAs는 겔 침투 크로마토그래피에 의한 다분산지수가 1.2 내지 2.5인 것이다. 본 발명의 또 다른 구체예에서, 저분자량 PMEAs는 겔 침투 크로마토그래피에 의한 다분산지수가 1.3 내지 2.0인 것이다. 본 발명의 또 다른 구체예에서, 본 발명에 따른 조성물에서 겔 침투 크로마토그래피로 측정된 PMEAs의 수 평균 분자량(M_n)이 100000 초과이면 고분자량 PMEAs라고 한다. 본 발명의 또 다른 구체예에서, 고분자량 PMEAs는 겔 침투 크로마토그래피에 의한 수 평균 분자량(M_n)이 90000 초과인 것이다. 본 발명의 또 다른 구체예에서, 고분자량 PMEAs는 본 발명에 따른 조성물에서 겔 침투 크로마토그래피로 측정된 PMEAs의 수 평균 분자량(M_n)이 80000 초과인 것이다. 본 발명의 또 다른 구체예에서, 본 발명에 따른 조성물에서 겔 침투 크로마토그래피로 측정된 PMEAs의 중량 평균 분자량(M_w)이 400000 초과이면 고분자량 PMEAs라고 한다. 본 발명의 또 다른 구체예에서, 고분자량 PMEAs는 겔 침투 크로마토그래피에 의한 중량 평균 분자량(M_w)이 350000 초과인 것이다. 본 발명의 또 다른 구체예에서, 고분자량 PMEAs는 겔 침투 크로마토그래피에 의한 중량 평균 분자량(M_w)이 300000 초과인 것이다. 본 발명의 또 다른 구체예에서, 고분자량 PMEAs는 겔 침투 크로마토그래피에 의한 중량 평균 분자량(M_w)이 280000 초과인 것이다.

[0024]

또한, 목적을 달성하기 위하여, 액체형 메틸 메타크릴레이트와 분말형 메틸 메타크릴레이트를 혼합하는 단계;를

포함하는, 항균 또는 항진균용 조성물의 제조 방법을 제공한다.

[0025] 본 발명의 일 구체예에서, 상기 액체형 메틸 메타크릴레이트는 메톡시에틸 아크릴레이트와 전처리 혼합된 상태로 이용되는 것이다.

[0027] 또한, 목적을 달성하기 위하여, (a) 상기 항균 또는 항진균용 조성물의 전체 질량에 대하여 30 내지 39.8wt%의 액체형 메틸 메타크릴레이트를 준비하는 단계; (b) 상기 (a) 단계로부터 수득된 물질에 분말형 메틸 메타크릴레이트를 혼합시키는 단계; 및 (c) 상기 (b) 단계로부터 수득된 물질을 저온 중합시켜 혼합 수지를 형성하는 단계;를 포함하는, 항균 또는 항진균용 조성물의 제조 방법을 제공한다.

[0028] 본 발명의 일 구체예에서, 상기 (a) 단계에서, 액체형 메틸 메타크릴레이트와 메톡시에틸 아크릴레이트를 균일하게 혼합시켜 혼합 용액을 수득하는 단계를 추가로 포함한다.

[0030] 또한, 목적을 달성하기 위하여, 상기된 조성물을 포함하는, 의료 장치를 제공한다.

[0031] 본 발명의 일 구체예에서, 상기 조성물은 의료 장치의 표면을 코팅하는 형태로 포함되는 것이다. 본 발명의 다른 구체예에서, 상기 의료 장치는 체내 수복재료, 치아 임시수복재, 치아 영구 수복재, 소아용 치아수복재, 의치, 치과용 임플란트, 마우스피스, 교합안정장치, 나이트 가드, 구강 내 교정 장치, 악악 교정 장치, 코골이 교정 장치 또는 체외 교정 장치이다.

[0033] 또한, 목적을 달성하기 위하여, (a) 제 1항의 조성물을 준비하는 단계; (b) 상기 (a) 단계의 조성물을 저온 중합시켜 혼합 수지를 형성하는 단계; 및 (c) 상기 (b) 단계로부터 수득된 수지를 의료 기구에 포함시키는 단계;를 포함하는, 의료 장치의 제조 방법을 제공한다.

[0034] 본 발명의 일 구체예에서, 상기 의료 장치는 체내 수복재료, 치아 임시수복재, 치아 영구 수복재, 소아용 치아수복재, 의치, 치과용 임플란트, 마우스피스, 교합안정장치, 나이트 가드, 구강 내 교정 장치, 악악 교정 장치, 코골이 교정 장치, 또는 체외 교정 장치인 것이다.

[0036] 또한, 목적을 달성하기 위하여, (a) 상기 항균 또는 항진균용 조성물의 전체 질량에 대하여 30 내지 39.8wt%의 액체형 메틸 메타크릴레이트를 준비하는 단계; (b) 상기 (a) 단계로부터 수득된 물질에 분말형 메틸 메타크릴레이트를 혼합시키는 단계; (c) 상기 (b) 단계로부터 수득된 물질을 저온 중합시켜 혼합 수지를 형성하는 단계; 및 (d) 상기 혼합 수지를 SiC 사포로 연마하는 단계;를 포함하는, 의료 장치 제조 방법을 제공한다.

[0037] 본 발명의 일 구체예에서, 상기 (a) 단계에서, 액체형 메틸 메타크릴레이트와 메톡시에틸 아크릴레이트를 균일하게 혼합시켜 혼합 용액을 수득하는 단계를 추가로 포함한다. 본 발명의 다른 구체예에서, 상기 (a) 단계에서, 메톡시에틸 아크릴레이트는 수 평균 분자량(Mn)이 1000 내지 100000인 것이다. 본 발명의 다른 구체예에서, 상기 (a) 단계에서, 메톡시에틸 아크릴레이트는 중량 평균 분자량(Mw)이 1500 내지 400000인 것이다. 본 발명의 또 다른 구체예에서, 상기 (a) 단계에서, 메톡시에틸 아크릴레이트는 상기 조성물의 전체 질량에 대하여 1 내지 20wt%이다. 본 발명의 또 다른 구체예에서, 상기 (b) 단계에서, 분말형 메틸 메타크릴레이트는 항균 또는 항진균용 조성물의 전체 질량에 대하여 42 내지 59.8wt%이다. 본 발명의 또 다른 구체예에서, 상기 (a) 단계에서, 12시간 내지 48시간 동안 연속 교반하는 단계를 추가로 포함한다. 본 발명의 또 다른 구체예에서, 상기 (a) 단계에서, 18시간 내지 36시간 동안 연속 교반하는 단계를 추가로 포함한다. 본 발명의 또 다른 구체예에서, 상기 (a) 단계에서, 20시간 내지 28시간 동안 연속 교반하는 단계를 추가로 포함한다. 본 발명의 또 다른 구체예에서, 상기 (b) 단계에서, 5초 내지 30초 동안 교반하는 단계를 추가로 포함한다. 본 발명의 또 다른 구체예에서, 상기 (b) 단계에서, 8초 내지 22초 동안 교반하는 단계를 추가로 포함한다. 본 발명의 또 다른 구체예에서, 상기 (b) 단계에서, 10초 내지 18초 동안 교반하는 단계를 추가로 포함한다.

발명의 효과

[0038] 본 발명은 특정 조성 비율의 메톡시에틸 아크릴레이트를 포함하는 조성물을 제공함으로써, 보다 개선된 기계적 특성, 즉, 굽힘 강도, 탄성 계수 및 경도를 제공하며, 향상된 항균 또는 항진균성을 제공할 수 있는 효과가 있다.

다.

[0039] 본 발명은, 의료 장치에 적용되어 방오 작용과 함께 이에 따른 항균 또는 항진균 활성을 제공하는 조성물을 제공한다. 박테리아 또는 진균류에 의해 야기되는 감염에 의한 염증 반응을 예방하고, 우수한 항균력을 갖는 의료 장치를 제공할 수 있는 효과가 있다.

도면의 간단한 설명

[0040] 도 1은 본 발명에 따른 조성물의 기계적 성질인 (A) 굽힘 강도; (B) 탄성 계수; (C) 비커스 경도를 나타내는 그래프이다.

도 2는 본 발명에 따른 조성물을 포함하는 시편 파단 표면의 SEM 이미지(100X, 200X, 500X 및 1.00K×배율)이다. 흰색 화살표는 모공을 나타낸다.

도 3은 본 발명에 따른 조성물을 포함하는 시편의 젖음성 및 단백질 흡착을 나타내는 그래프이다. 도 3의 (A)는 접촉각에 대한 그래프이고, 도 3의 (B)는 흡착된 BSA의 양을 나타내는 그래프이다.

도 4는 본 발명에 따른 조성물에 대한 진균 및 세균 부착 및 생존력에 대한 도면이다. 도 4의 (A) 및 (D)는 시편 표면에 부착된 스트렙토코커스 무탄스 (A) 및 칸디다 알비칸스 (D)의 대표적인 생/사균 염색 이미지이고; 스케일 바는 500 μ m이다. 도 4의 (B) 및 (E)는 표면에 부착된 스트렙토코커스 무탄스 (B) 및 칸디다 알비칸스 (E)에서 파생된 WST 계수이다 ($P < 0.001$). 도 4의 (C) 및 (F)는 각각 표면에 부착되어 있는 것을 보여주는 주사 전자 이미지이고, 5000X 및 2000X 배율로 표시하였다.

도 5는 타액 유래 생물막 분석에 관한 도면이다. 도 5의 (A)는 본 발명에 따른 조성물을 포함하는 시편 표면에 부착된 생물막의 대표적인 생/사균 염색 이미지이고, 도 5의 (B) 및 (C)는 각각 생물막 두께의 정량 분석 및 생물막 생물량의 정량 분석에 관한 그래프이다 ($P < 0.001$).

도 6은 본 발명에 따른 조성물에서의 기계적 내구성을 보여주는 그래프이다. 도 6의 (A)는 굽힘 강도이고, 도 6의 (B)는 탄성 계수이며, 도 6의 (C)는 비커스 경도이다.

도 7은 본 발명에 따른 조성물에서의 생화학적 내구성을 보여주는 이미지 및 그래프이다. 도 7의 (A)는 정적 침지 노화 후 표면에 부착된 생물막의 대표적인 생/사균 염색 이미지이고, 도 7의 (B)는 생물막 두께의 정량 분석이며, 도 7의 (C)는 생물막 생물량의 정량 분석이다 ($P < 0.05$).

도 8은 로다민 표지된 제조예 1 및 비교예 2의 공초점 레이저 현미경 이미지이다. 여기서, 스케일 바는 500 μ m이다.

도 9는 (A) 표면 광택 및 (B) 직접 투과율을 나타내는 그래프이다($P < 0.001$).

도 10은 단백질 흡착, 즉 (A) 비교예 1, (B) 제조예 1, (C) 비교예 2의 흡착된 BSA의 양에 대한 그래프이다 (** $P < 0.01$, *** $P < 0.001$).

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0041] 이하, 실시예를 통하여 본 발명을 더욱 상세히 설명하고자 한다. 이들 실시예는 오로지 본 발명을 보다 구체적으로 설명하기 위한 것으로서, 본 발명의 요지에 따라 본 발명의 범위가 이들 실시예에 의해 제한되지 않는다는 것은 당 업계에서 통상의 지식을 가진 자에게 있어서 자명할 것이다.

[0043] [폴리 메톡시에틸 아크릴레이트 중합체의 합성]

[0044] 폴리 메톡시에틸 아크릴레이트 중합체 합성 재료 준비

[0045] 메타크릴로일 티오카르바모일 로다민-B(Methacryloyl thiocarbamoyl Rhodamine-B, RhB)는 Polysciences사에서 시판되는 것을 사용하였다. 메톡시 에틸 아크릴레이트 (MEA) 및 메틸 머캅토프로피오네이트 (methyl mercaptopropionate, MMP) 및 시약 등급 용매는 Fisher Scientific에서 구입하여 사용하였다. 2,2'-아조비스이소부티로니트릴(2,2'-Azobisisobutyronitrile, AIBN)은 Sigma-Aldrich에서 구입하고, 사용하기 전에 뜨거운 메탄올로 재결정하였다. 겔 침투 크로마토그래피 (GPC)는 THF를 용매로 사용하여 1ml/min의 속도로 Shimadzu 기기에서 수행시켰다. 기기에 사용되는 교정 표준은 1,000,000에서 92까지의 폴리 (메틸메타크릴레이트)를 표준제로

사용하였다. 겔 침투 크로마토그래피 (GPC) 분석은 Waters Styragel ($7.8 \times 300\text{mm}$) HR 0.5, HR 1, 및 HR 4 컬럼이 순차적으로 장착된 Waters 1515 HPLC 기기를 사용하여 수행하고, 시차 굴절계 (RI)로 검출시켰다. ^1H NMR은 Varian MR400 (400MHz) 및 Bruker 600 NMR을 사용하여 수행하고 데이터는 MestReNova 소프트웨어를 사용하여 분석하였다.

[0047] 사슬 이동제를 사용한 폴리 메톡시에틸 아크릴레이트(PMEA) 합성

[0048] 둥근 바닥 플라스크에서, 메톡시에틸 아크릴레이트, 사슬 이동제, 즉 메틸 머캅토프로피오네이트 (MMP) 및 AIBN을 아세트니트릴에 용해시켜 단량체 농도를 약 2M로 생성하였다. 반응 혼합물을 밀봉하고 질소 가스로 45분 동안 퍼징한 다음 70 °C의 오일 배스에 침지하였다. 반응을 70 °C에서 16시간 동안 교반한 후, 반응을 드라이아이스/아세톤 배스에서 냉각시켜 중합을 중단하고 반응을 공기에 노출시켰다. 용매를 증발시키고 용액을 빠르게 교반하는 차가운 헥산에 적가하였다. 헥산층을 따라 내고, 점성 중합체를 소량의 디클로로메탄에 다시 용해시키고 빠르게 교반하는 차가운 헥산에 적가하였다. 헥산층을 따라 내고 중합체를 진공 하에서 24시간 동안 건조시켜 점성 중합체를 얻었다. 전환율과 중합도는 사슬 이동제의 양성자의 상대 비율과 폴리머의 상대 비율을 통합하여 NMR로 확인하였다. 단량체와 사슬 이동제의 비율은 PMEA 중합체의 다양한 분자량을 얻기 위해 다양하게 하였다.

표 1

	Moles of MEA monomer	Moles MMP	Moles of AIBN	Yield
PMEA-1a	0.11	0.011	0.002	97%
PMEA-2a	0.11	0.0011	0.0002	83%
PMEA-3a	0.11	0.00011	0.00002	73%
PMEA-4a	0.11	-		69%
PMEA-1	0.35	0.035	0.007	95%
PMEA-2	0.35	0.0035	0.0007	93%
PMEA-3	0.35	0.00035	0.00007	88%
PMEA-4	0.35	0	0.0035	85%

[0050] 이들 중 PMEA-1, PMEA-2, PMEA-3, 및 PMEA-4를 제조예 1 및 실험예에서 사용하였다.

[0052] 로다민-B 태그를 사용한 단쇄 고분자를 위한 고분자 합성

[0053] PMEA-Rh 폴리머 합성을 위한 프로토콜은 미량의 형광 태그에 대해 메타크릴로일 티오카바모일 로다민-B (methacryloyl thiocarbamoyl rhodamine-B) (0.0000385몰, 0.01몰%)를 첨가하여 단쇄 폴리머와 정확히 동일한 방식으로 수행하였다.

표 2

Polymer	M_n NMR	M_n GPC	M_w GPC	D_m
PMEA-1a	1700	1680	2200	1.3
PMEA-2a	8100	9900	19000	1.9
PMEA-3a	38000	59200	164000	2.8
PMEA-4a	-	83000	400000	5.0
PMEA-1	1400	1200	2000	1.6
PMEA-2	10300	13700	18000	1.3
PMEA-3	67800	76700	148000	1.9
PMEA-4	-	116000	412000	3.5
PMEA-1RhB	1270	1640	2300	1.4
PMEA-4RhB	-	30000	210000	7.0

[0056] [실시예]

[0057] 재료

[0058] 본 발명에서는 자가-중합 교정용 아크릴 수지 (Ortho-Jet, Lang Dental Manufacturing Co. Inc.)를 사용하였다. 폴리 메틸 메타아크릴레이트(PMMA, poly (methyl methacrylate)) 및 폴리 메톡시에틸 아크릴레이트 (PMEA, poly (2-methoxyethyl acrylate))를 혼합하여 시편을 제조하였다. 표 1 및 표 2에 나타난 바와 같이 분 자량이 상이한 PMEA-1, PMEA-2, PMEA-3, 및 PMEA-4를 각각 종류별로 사용하였다. 보다 구체적으로는, PMEA 및 PMMA를 혼합하여 제작된 시편은 배합식 (PMEA/(PMEA + 분말형 메틸 메타크릴레이트(MMA powder) + 액체형 메틸 메타크릴레이트(MMA liquid)))을 사용하여 시편에서 각각의 PMEA의 비율을 0% (대조군), 3%, 5% 및 10%로 하여 표 3에 표기된 비율로 혼합하여 제조하였다.

표 3

Groups	PMEA (MEA)-based acrylic resin, wt%		PMEA (MEA), wt%
	MMA powder	MMA liquid	
Control	60.0	40.0	0
3% PMEA (MEA)	58.2	38.8	3.0
5% PMEA (MEA)	57.0	38.0	5.0
10% PMEA (MEA)	54.0	36.0	10.0

[0060]

[0062] 시편 제조 및 기계적 특성 확인

[0063] 분말형 메틸 메타크릴레이트(MMA powder)는 액체형 메틸 메타크릴레이트(MMA liquid)과 3:2의 질량비로 혼합되도록 하였다. 우선, PMEA(MEA) 중합체를 24시간 동안 연속 교반하면서 액체형 메틸 메타크릴레이트와 균일하게 혼합하였다. 표준화된 폴리 아세탈 수지 몰드를 사용하여 각 실험에 대해 다양한 모양 (디스크 또는 막대 모양) 및 크기로 시편을 준비하였다. PMEA (MEA)-액체형 메틸 메타크릴레이트의 혼합 용액을 분말형 메틸 메타크릴레이트에 첨가하고 혼합물을 15초 동안 교반한 다음 저온 중합 (60℃, 4.0 bar, 15 min, Air Press Unit, Sejong Dental) 후 몰드 (디스크 또는 바 모양)에 부어 넣었다. 시편은 SiC 종이 (최대 2000 grit)로 연마하였다. 시험 전에 모든 중합된 시편은 ISO 표준에 따라 48시간 동안 증류수에서 37℃에서 보관하였다. 10% PMEA-3 및 10% PMEA-4는 빠른 경화로 인해 제작되지 않았다.

[0064] 기계적 특성은 ISO 20795-2에 따라 평가하였다. 3.3 (높이)×10 (너비)×25 (길이) mm의 치수로 시편을 제작하였다. 3점 굽힘 시험을 위해 범용 시험기 (모델 3366, Instron)를 사용하고, 굽힘 강도와 탄성 계수를 스패ん 길이 50mm, 크로스 헤드 속도 5mm/min에서 측정하였다. 굽힘 강도와 탄성 계수는 ISO에 정의된 표준 방정식에 따라 계산하였다. 비커스 경도는 300gf (2.94N)의 시험 하중에서 경도계 (DMH-2, Matsuzawa Seiki Co. Ltd.)를 사용하여 30초 동안 측정하였다. 각 시편에 대해 평균값은 세 곳에서 측정한 결과로 계산하였다.

[0065] 그 결과, 도 1에 나타난 바와 같이, PMMA를 포함하는 수지의 기계적 특성을 확인할 수 있었다. 감소하는 경향은 PMEA의 양이 증가함에 따라 굽힘 강도 (도 1의 (A)), 탄성 계수 (도 1의 (B)) 및 비커스 경도 (도 1의 (C))에 대해 관찰하였다. 그러나, 3% PMEA 및 5% PMEA 시편은 탄성 계수 및 비커스 경도에서 대조군 시편보다 유의하게 높은 값을 보였으며 굽힘 강도의 현저한 감소가 없어 이상적인 기계적 특성을 나타내었다. PMEA-1 시편의 기계적 특성은 3% 및 5%에서 손상되지 않았지만 10%에서 현저하게 감소하였다. 3% PMEA-3와 3% PMEA-4의 굽힘 강도는 현저히 떨어졌으며 백분율이 5%로 증가하면 ISO 표준에 따른 값을 나타내었다. 또한, 분자량이 증가함에 따라 기계적 특성은 함량에 관계없이 PMEA-1에서 PMEA-4로 크게 감소하는 것으로 나타났다. 기계적 특성 및 단백

질 흡착 시험 결과에 따라 대조군, MEA, PMEА-1 및 PMEА-4 시편을 선택하여 후속 실험을 수행하였다 ($P < 0.05$).

이하에서는 저분자량 PMEА 및 PMMA를 포함하는 조성물을 제조예 1로 설정하였다. PMMA만을 포함하는 조성물을 대조군으로 설정하고, MEА만을 포함하는 조성물을 비교예 1로 설정하였다. 본 발명에서, MEА는 Sigma사로부터 시판되는 것을 사용하였다(분자량 = 130.14). 본 발명에서 고분자량 PMEА 및 PMMA를 포함하는 조성물을 비교예 2로 설정하였다 (표 4 참고).

표 4

구분	조성
제조예 1 내지 3	저분자량 PMEА 및 PMMA를 포함하는 조성물
대조군	PMMA만을 포함하는 조성물
비교예 1	MEА만을 포함하는 조성물
비교예 2	고분자량 PMEА 및 PMMA를 포함하는 조성물

[실험예]

형태학적 특성

본 발명에 따른 조성물을 포함하는 시편을 특성화하기 위해 3.3 (높이)×10 (너비)×25 (길이) mm 크기의 막대 모양 시편을 컴퓨터로 제어된 범용 시험기로 파쇄하였다. 시편의 파단된 표면은 이온 코팅기 (ACE600; Leica)를 사용하여 5nm Pt로 코팅된 다음 5kV에서 전계 방출 주사전자현미경 (FE-SEM; Merin, Carl Zeiss, Oberkochen, Germany)을 통해 검사 및 사진 촬영하였다.

그 결과, 비교예 1 시편과 대조군 시편 사이에는 눈에 띄는 차이가 없었으며, 매끄러운 파단 표면을 보여주었다 (도 2). 제조예 1 시편은 약간 튀어나온 질감을 보였지만 전체 파단면은 평평하게 유지하였다. 다른 시편과 달리 비교예 2 시편의 표면은 높은 수준의 요철을 보였으며 1.00K×(흰색 화살표)에서 다양한 크기의 기공이 관찰하였다.

젖음성

표준화된 폴리 아세탈 수지 주형을 사용하여 디스크 모양의 시편 (직경: 15mm, 두께: 2mm)을 제작하였다. 건조한 상태에서 5 μ L의 증류수를 시편 표면에 떨어뜨리고 10초 후 접촉각 고니오미터 (SmartDrop, Fentobiomed Inc.)를 사용하여 접촉각을 측정하였다. 측정은 각 시편에 대해 2회 반복하고 평균값을 기록하였다.

결과는 분자량이 증가함에 따라 접촉각이 약간 감소하는 경향 (젖음성의 증가를 의미함)을 보여주었다 (도 3의 (A)). 여전히 대조군, 비교예 1 및 제조예 1 시편 간에는 유의한 차이가 없었다. 비교예 2는 가장 낮은 접촉각 (72.13 ± 2.29)을 나타내어 가장 높은 젖음성을 나타내었다 ($P < 0.001$).

단백질 흡착

디스크 모양의 시편을 제작하고 (직경: 15mm, 두께: 2mm) 실온에서 1시간 동안 신선한 인산염 완충 식염수 (PBS; Gibco)에 담갔다. 그런 다음 각 시편을 소 혈청 알부민 (BSA; Pierce Biotechnology) 브로스 (2mg의 단백질/mL의 PBS, 100 μ L)에 담갔다. 37℃에서 5% CO₂에서 4시간 동안 배양한 후, 시편에 부착되지 않은 단백질은 PBS로 두 번 세척하여 제거하였다. 그런 다음 micro-bicinchoninic acid (200 μ L; Micro BCATM Protein Assay Kit, Pierce Biotechnology)를 사용하여 시편에 부착된 단백질의 양을 측정한 다음 37℃에서 30분 동안 배양하였다. 표면에 흡착된 단백질의 양은 562 nm에서 광학 밀도(OD)를 기준으로 정량화되며, 마이크로 플레이트 리더 (Epoch, BioTek Instruments)를 사용하여 측정하였다.

대조군 시편의 BSA 흡착에 대한 OD 값은 다른 실험 그룹보다 높았다 (도 3의 (B)). 분자량이 증가함에 따라 단백질 흡착의 감소 경향이 관찰하였다. 비교예 2는 가장 낮은 단백질 흡착 (0.25 ± 0.016)을 확인하였으나 제조

예 1과 유의한 차이가 없었다 ($P < 0.01$).

[0082] 진균 및 세균 부착 및 생존력

[0083] 디스크 모양의 시편을 제작하였다 (직경: 10mm, 두께: 2mm). 진균 및 세균 분석은 칸디다 알비칸스(*Candida albicans*, 한국 구강 미생물학 컬렉션 (KCOM) 1301) 및 스트렙토코커스 무탄스(*Streptococcus mutans*, ATCC 25175)를 사용하여 수행하였다. 24웰 플레이트를 사용하여 진균 또는 세균 현탁액 (1 mL, 1×10^8 세포/mL)을 각 시편에 첨가한 다음 37°C에서 24시간 동안 배양하였다. 배양 후, PBS로 2회 세척하여 비부착성 진균 또는 세균을 제거하였다. 시편 표면에 부착된 세균은 뇌 심장 침출액 (Brain Heart Infusion, BHI, 1mL)에서 5분 동안 초음파 처리 (SH-2100, 새한 초음파)를 통해 수확하였다.

[0084] Microbial Viability Assay Kit-WST (Dojindo, Kumamoto, Japan)는 제조업체의 기술 매뉴얼에 따라 살아있는 미생물 수에 정비례하는 비색 지표로 사용하였다. 96웰 플레이트를 사용하여 채색 시약 (10 μ L)을 수확한 세균 현탁액 (190 μ L)에 첨가하고 37°C에서 2시간 동안 배양한 다음 마이크로 플레이트 리더 (Epoch, BioTek Instruments)를 사용하여 450nm에서 흡광도를 측정하였다. 결과는 세 번 수행된 실험의 평균으로 나타내었다.

[0085] 제조업체의 프로토콜에 따라 부착성 세균의 생존력을 검사하기 위해 생균/사균 생존 키트 (Molecular Probes, Eugene, OR, USA)를 사용하였다. 칸디다 알비칸스 및 스트렙토코커스 무탄스는 위에서 언급한 것과 동일한 방식으로 배양하였다. 염색된 시편은 공초점 레이저 현미경 (CLSM; LSM880, Carl Zeiss, Thornwood, NY, USA)으로 관찰하였다. 살아있는 세균은 녹색으로 보였고 죽은 세균은 붉게 보였다.

[0086] 현미경 검사를 위해 시편에 부착된 세균을 0.1M PBS에 2% 글루타르알데히드-파라포름알데히드로 실온에서 최소 30분 동안 고정시켰다. 시편을 0.1M PBS에 2시간 동안 용해된 1% OsO₄로 후 고정하고, 점차적으로 상승하는 일련의 에탄올에서 탈수하고, 이소아밀아세테이트로 처리하고, 임계점 건조 (LEICA EM CPD300; Leica, Wien, Austria)를 실시하였다. 그런 다음, 디스크는 이온 코터 (ACE600; Leica)를 사용하여 5nm Pt로 코팅하였다. 전계 방출 주사 전자 현미경 (FE-SEM; Merin, Carl Zeiss, Oberkochen, Germany)을 통해 7 kV에서 검사하고 사진을 찍었다.

[0087] 모든 시편은 주로 살아있는 세균 (녹색으로 염색됨)로 덮여있었다 (그림 4의 (A) 및 (D)). 대조군 시편은 가장 강한 녹색 형광을 보였고 제조예 1은 다른 그룹보다 세균 부착이 적었다. WST (Water Soluble Tetrazolium) 분석 (도 4의 (B) 및 (E))은 칸디다 알비칸스 및 스트렙토코커스 무탄스 모두에서 제조예 1 시편에서 가장 낮은 OD 값을 보여주었다 ($P < 0.001$). 더욱이 비교예 1는 대조군보다 세균 부착이 적지만 그 차이는 크지 않았다. 이 결과는 FE-SEM 이미지 (도 4의 (C) 및 (F))에 의해 추가로 확인하였다.

[0089] 타액 유래 생물막(biofilm) 모델 및 생물량(biomass) 측정

[0090] 인간 타액은 제 64 차 헬싱키 세계의 사회 선언의 윤리 원칙에 따라 연세대학교 치과병원 (서울, 대한민국) 기관 심의위원회에서 승인한 절차 (2-2019-0049)에 따라 채취하였다. 타액을 기증하기 전에 모든 참가자로부터 서면 동의를 얻었다. 6명의 성인에게서 얻은 인간 타액을 동일한 비율로 혼합한 다음 멸균 글리세롤에 30%로 희석하여 -80°C에 보관하였다.

[0091] 생물막 모델은 타액 환경을 시뮬레이션하고 안정적인 미생물 성장 환경을 얻기 위해 McBain 배지에서 배양하였다. 배양 배지 (1.5 mL)를 각 시편 (직경: 10 mm, 두께: 2 mm)에 떨어뜨리고 생물막을 37°C에서 48시간 동안 배양하고, 배양 8시간, 16시간 및 24시간 후에 추가 배양 배지 (1.5 mL)를 추가하였다.

[0092] 시편은 제조자 프로토콜에 따라 살아있는/사멸된 세균 생존 키트 (Molecular Probes, Eugene, OR, USA)로 염색하였다. CLSM 하에서 5개의 부위를 무작위로 선택하여 시편 표면의 생물막을 관찰하였다. 생물막 두께는 이미지의 수직 축을 기준으로 Zen 소프트웨어 (Carl Zeiss)를 사용하여 측정하였다. 평균 생물량은 ImageJ 소프트웨어 (NIH)와 함께 COMSTAT 플러그인 (덴마크 공과 대학교)을 사용하여 측정하였다.

[0093] 도 5는 단일 세균에 대해 얻은 것과 일치하는 여러 그룹에 대한 생물막의 이미지, 생물막 두께 및 생물량을 확인할 수 있었다 (도 5의 (A)). 생물막 생물량 및 두께는 대조군 그룹의 제조예 1 및 비교예 2 시편에서 현저하게 감소하였다 (도 5의 (B) 및 (C)) ($P < 0.001$). 비교예 2 그룹은 대조군 및 비교예 1 그룹보다 적은 생물막 형성을 보였다. 비교예 1 시편은 생물막 생물량 측면에서 대조군 시편과 크게 다르지 않았지만 상당히 낮은 생물

막 두께를 나타내었다 ($P < 0.001$).

[0095] 내구성 시험

[0096] 기계적 특성에 대한 열 순환 노화(thermocycling aging) 및 장기 항-생물막 효과(long-term anti-biofilm effect)에 대한 정적 침지 노화(static immersion aging) 방법을 사용하여 내구성 분석을 수행하였다. 시험편은 1개월에 해당하는 850 사이클 동안 45초의 체류 시간 및 5초의 이송 시간으로 설정된 열 순환 장비 (Thermal Cyclic Tester, R & B Inc., Daejeon, Korea)에 적용하였다. 그 후, 위에서 언급한 것과 동일한 방법으로 기계적 시험을 수행하였다. 디스크 모양의 시편 (직경: 10mm, 두께: 2mm)을 37°C에서 7일 동안 증류수에 담근 후 장기 항-생물막 효과를 분석하였다. 타액 유래 생물막 모델 분석은 앞서 언급한 것과 동일한 절차로 수행하였다.

[0097] 본 시험은 기계적 및 생화학적 내구성을 평가하기 위해 다양한 노화 조건에서 수행하였다. 노화-열 순환 그룹은 노화 이전 그룹과 유사한 기계적 특성 경향을 보였다 (도 6). 비교예 1과 제조예 1은 노화-열 순환 후 굽힘 강도가 크게 감소한 반면 탄성 계수는 크게 증가하였다. 비교예 2의 굽힘 강도는 노화 후에도 크게 변하지 않았고 탄성 계수는 크게 증가하였다. 대조군과 비교예 2군은 노화 후 비커스 경도가 유의하게 증가했으며, 비교예 1군과 제조예 1군의 차이는 크게 변하지 않았다 ($P < 0.05$).

[0098] 생화학적 내구성을 평가하기 위해 정적 침지 노화를 수행하였다. 모든 그룹에서 노화 전후에 유의한 차이가 없었다 (도 7). 그것은 노화 후 생물막 형성의 유사한 경향을 보여주었다. 제조예 1은 가장 낮은 생물막 두께와 생물량을 나타내었다 ($P < 0.05$).

[0100] 표면 분리

[0101] 로다민 표지 제조예 1과 비교예 2를 준비하였다. 로다민 함량은 0.1 몰%이었다. 막대 모양의 시편은 위에서 언급한 것과 동일한 방법으로 제작하였다. 컴퓨터로 제어되는 만능 시험기를 사용하여 시편을 파쇄하고 절단면을 SiC 종이 (최대 2000 grit)에 연마하여 준비하였다. 단면의 형광 이미지는 CLSM 하에서 관찰하였다.

[0102] 도 8은 PMEA-PMMA 수지의 분리 층을 확인할 수 있었다. 공초점 레이저 현미경을 사용하여 제조예 1 시편에서 선명하고 높은 밝기 경계가 명확하게 관찰하였다. 순수한 PMMA 시편을 로다민 염색없이 대조군으로 사용했기 때문에 이미지가 더 어두워졌다. 비교예 2는 명확한 분리 표면을 보이지 않았다.

[0104] 표면 광택 및 직접 투과율

[0105] 표면 광택 및 투명도를 측정하기 위해 디스크 모양의 시편 (직경: 15mm, 두께: 2mm)을 제작하였다. 표면 광택은 보정된 적외선 광택계 (IG-330, Horiba)를 사용하여 입사각 60°에서 측정하였다. 각 표면에 대해 평균값은 6회 측정값으로 계산하였다.

[0106] 직접 투과율(T%)을 분석하기 위해 자외선 가시광선(UV/vis) 분광 광도계 (Lambda 20, PerkinElmer)를 사용하였다. 측정은 5 nm의 데이터 간격으로 400-780 nm의 파장 범위에서 수행하였다. 525 nm에서 평균 T% 값은 재료 간의 차이를 나타내는데 사용하였다.

[0107] 비교예 1 및 제조예 1 시편은 표면 광택과 직접 투과율 모두에서 대조군 시편과 비교하여 유의한 차이가 없었던 반면, 비교예 2는 상당한 감소를 보였다 (도 9)($P < 0.001$).

[0109] 비교예 1, 제조예 1 및 비교예 2의 접착각 및 단백질 흡착.

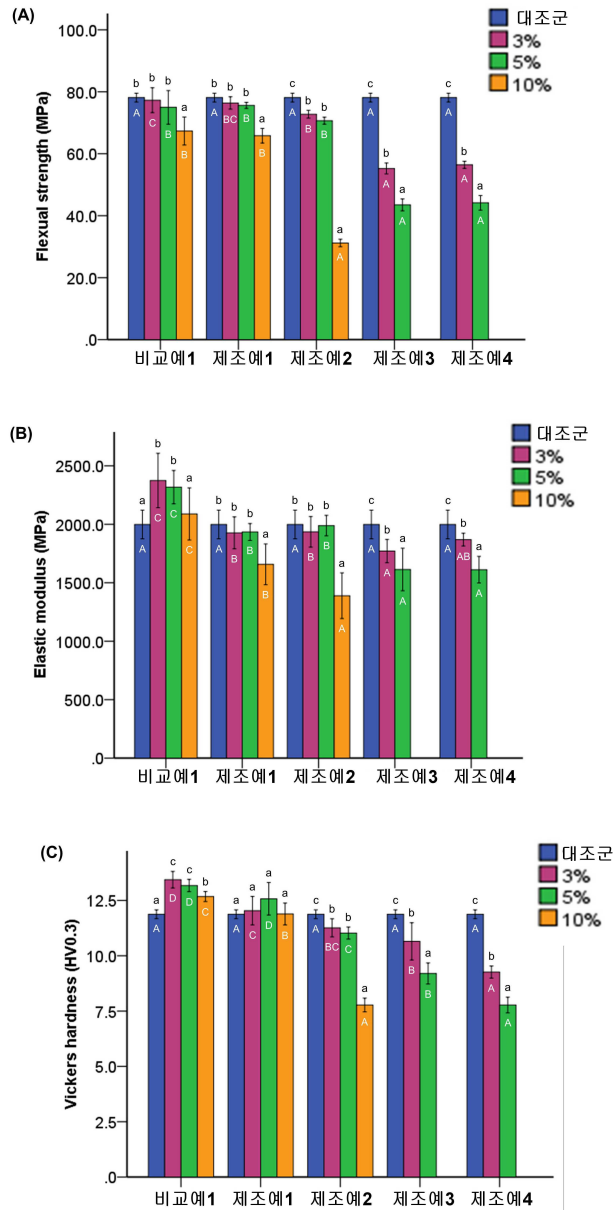
[0110] 도 10은 비교예 1에서 MEA의 함량이 증가함에 따라 접착각의 변화가 없었음을 보여주며(표 3 참고), 제조예 1과 비교예 2에서는 현저한 감소를 관찰하였다 ($P < 0.001$). 도 10에 나타난 바와 같이, 단백질 흡착 측면에서 표 3의 10% 비율로 함유하는 비교예 1 시편은 다른 그룹에 비해 단백질 흡착이 적었다 ($P < 0.001$). 제조예 1은 단백질 흡착을 3%, 5%, 10% 모두에서 현저하게 감소시켰으며, 그들 사이에는 유의한 차이가 없었다 ($P < 0.001$). 3% 비교예 2는 대조군 및 5% 비교예 2 그룹보다 낮은 단백질 흡착을 나타내었다 ($P < 0.01$).

[0112]

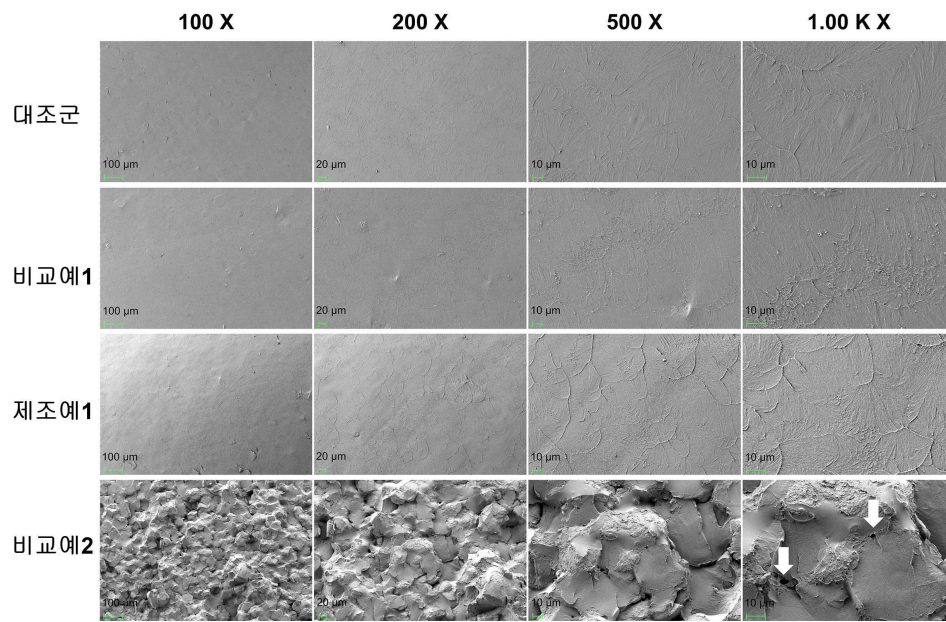
이상으로 본 발명의 특징한 부분을 상세히 기술하였는 바, 당업계의 통상의 지식을 가진 자에게 있어서 이러한 구체적인 기술은 단지 바람직한 구현예일 뿐이며, 이에 본 발명의 범위가 제한되는 것이 아닌 점은 명백하다. 따라서, 본 발명의 실질적인 범위는 첨부된 청구항과 그의 등가물에 의하여 정의된다고 할 것이다.

도면

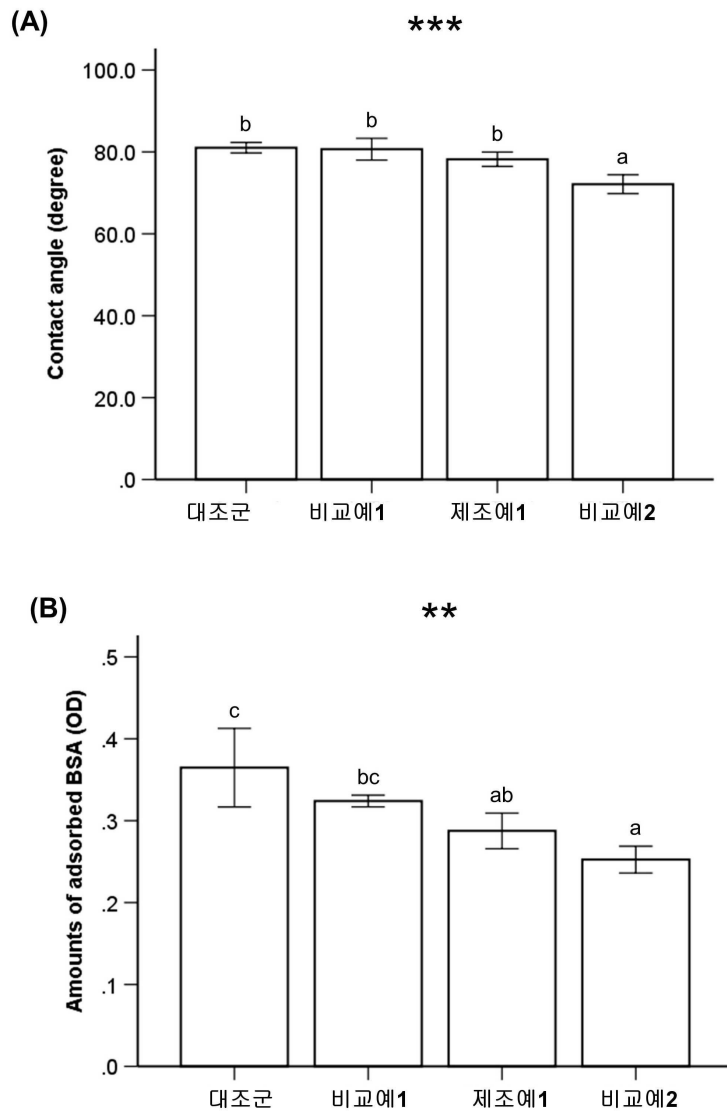
도면1



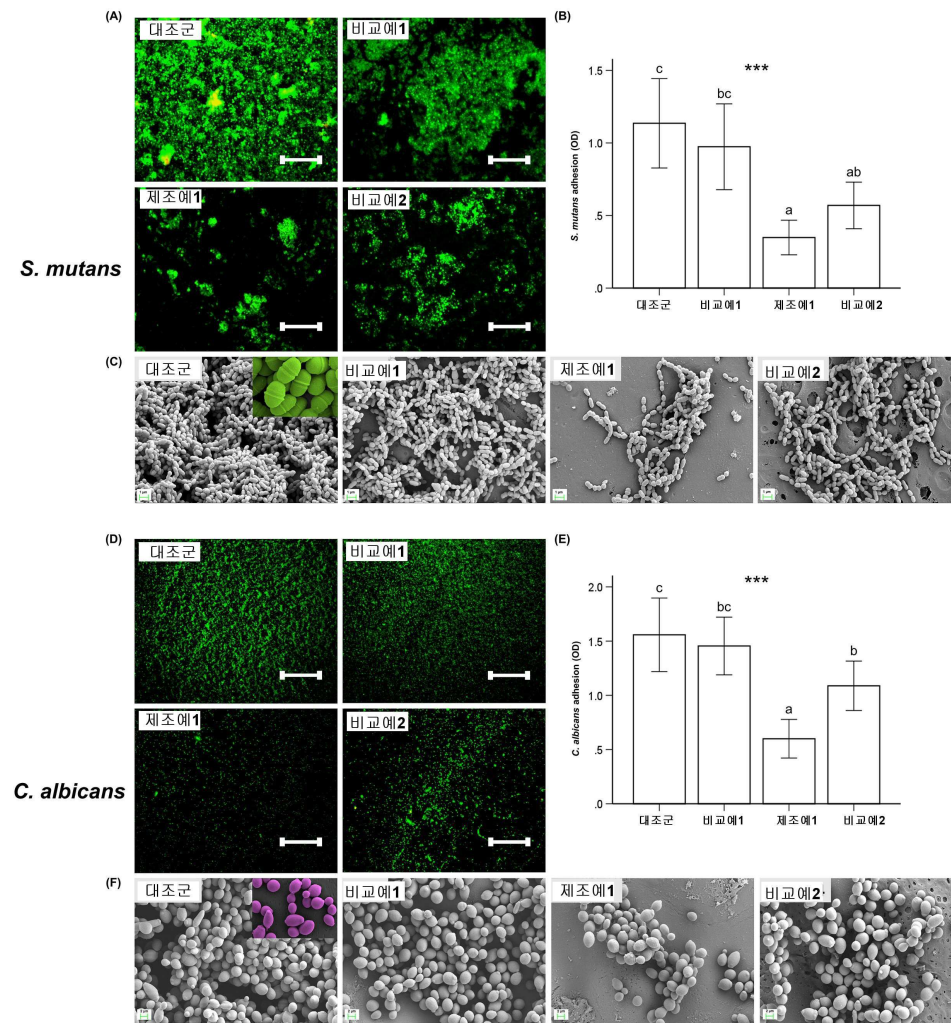
도면2



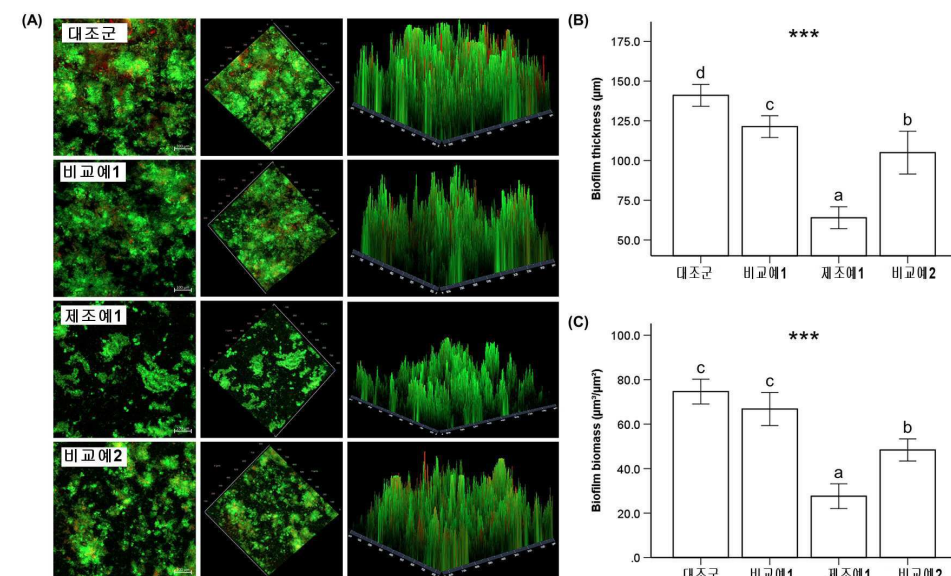
도면3



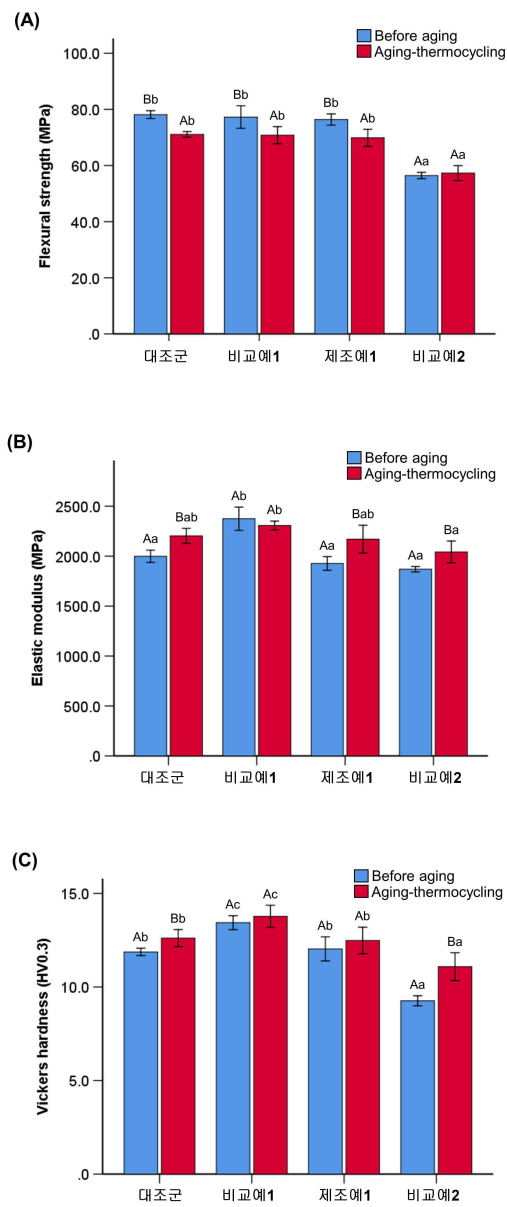
도면4



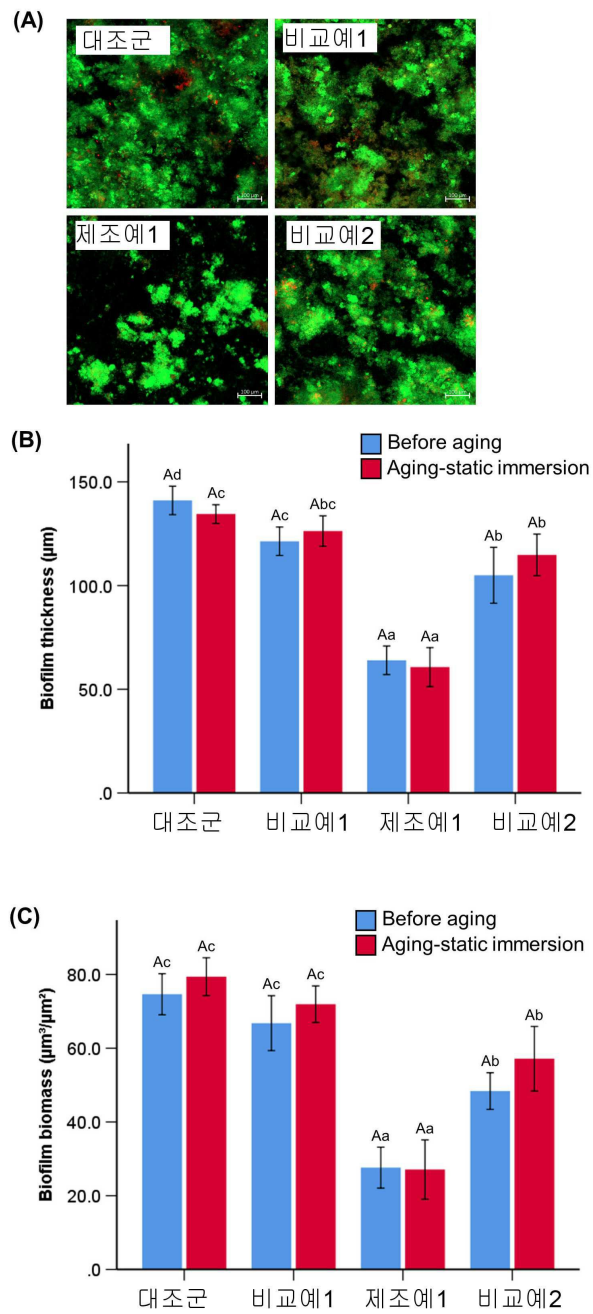
도면5



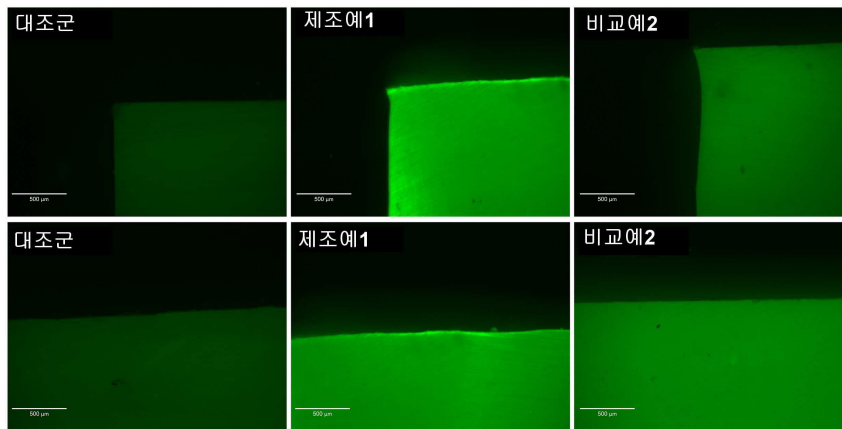
도면6



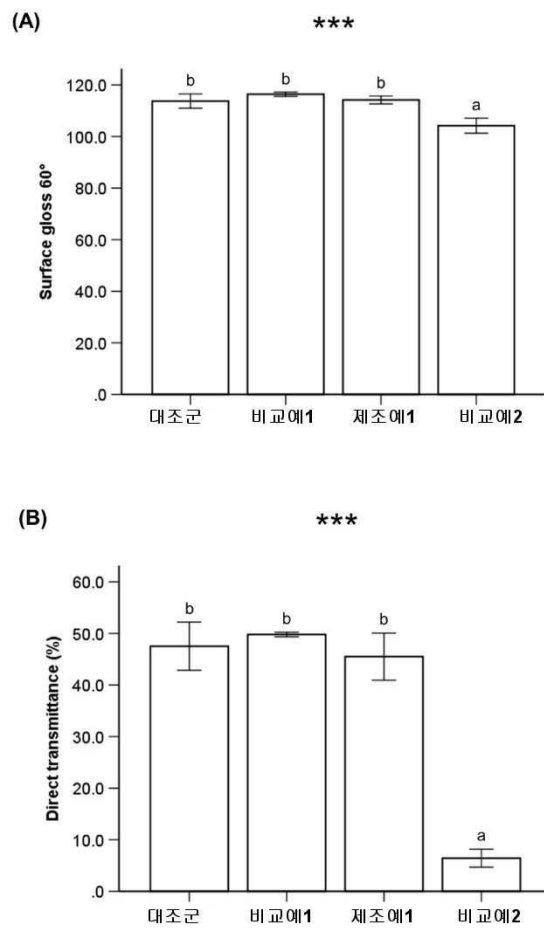
도면7



도면8



도면9



도면10

