



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2023-0014461
(43) 공개일자 2023년01월30일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)

A61L 27/34 (2006.01) A61L 27/14 (2006.01)
C08J 7/043 (2020.01) C08J 7/16 (2006.01)
C09D 143/00 (2006.01) C09D 143/02 (2006.01)
C09D 7/61 (2018.01)

(52) CPC특허분류

A61L 27/34 (2013.01)
A61L 27/14 (2013.01)

(21) 출원번호 10-2021-0095828

(22) 출원일자 2021년07월21일

심사청구일자 2021년07월21일

(71) 출원인

주식회사 아이센스

서울시 서초구 반포대로 28길 43(서초동)

울산과학기술원

울산광역시 울주군 언양읍 유니스트길 50

(72) 발명자

신현서

서울특별시 서초구 반포대로28길 43(서초동)

조주영

서울특별시 서초구 반포대로28길 43(서초동)

(뒷면에 계속)

(74) 대리인

특허법인리채

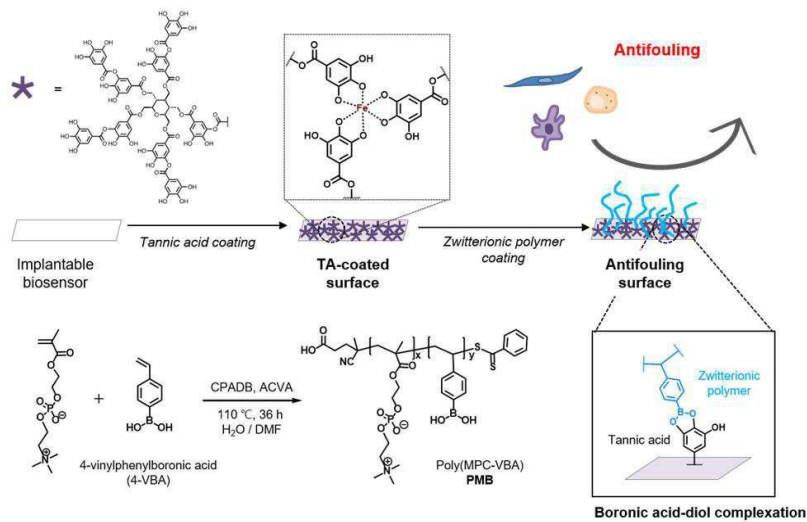
전체 청구항 수 : 총 20 항

(54) 발명의 명칭 고분자 재료의 표면 처리용 조성물, 키트 및 표면 처리 방법

(57) 요약

본 발명은 고분자 재료의 표면 처리용 조성물에 관한 것으로, 보다 상세하게는 메타크릴로일옥시에틸 포스포릴콜린(MPC, methacryloyloxyethyl phosphorylcholine) 및 4-비닐페닐보론산(4-VBA, 4-vinylphenylboronic acid)을 포함하여 중합된 공중합체를 포함함으로써, 상기 조성물로 표면 처리된 고분자 재료 또는 고분자 재료를 포함하는 체내 이식재의 표면에 단백질이 흡착되는 것을 방지하여 섬유화, 혈전 형성 또는 염증 세포 흡착을 저해하는 효과가 있다.

대표도 - 도1



(52) CPC특허분류

C08J 7/042 (2022.01)

C08J 7/043 (2022.01)

C08J 7/16 (2013.01)

C09D 143/00 (2013.01)

C09D 143/02 (2013.01)

C09D 7/61 (2018.01)

C08J 2367/00 (2013.01)

(72) 발명자

김수진

서울특별시 서초구 반포대로28길 43(서초동)

양보나

서울특별시 서초구 반포대로28길 43(서초동)

강근희

서울특별시 서초구 반포대로28길 43(서초동)

유자형

울산광역시 울주군 언양읍 유니스트길 50

김도현

울산광역시 울주군 언양읍 유니스트길 50

박가은

울산광역시 울주군 언양읍 유니스트길 50

양경석

울산광역시 울주군 언양읍 유니스트길 50

최은성

울산광역시 울주군 언양읍 유니스트길 50

명세서

청구범위

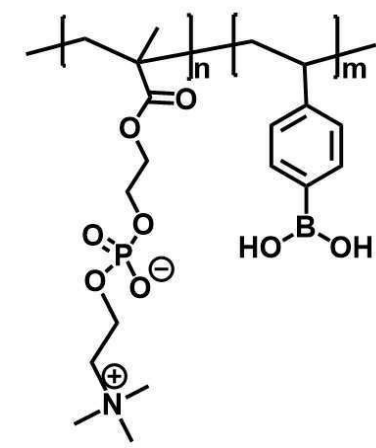
청구항 1

메타크릴로일옥시에틸 포스포틸콜린(MPC, methacryloyloxyethyl phosphorylcholine) 및 4-비닐페닐보론산(4-VBA, 4-vinylphenylboronic acid)을 포함하여 중합된 공중합체를 포함하는 고분자 재료의 표면 처리용 조성물.

청구항 2

청구항 1에 있어서, 상기 공중합체는 하기 화학식 1로 표시되는 반복단위를 포함하는 고분자 재료의 표면 처리용 조성물.

[화학식 1]



(식 중, n은 5 내지 300의 정수이고, m은 5 내지 300의 정수임.)

청구항 3

청구항 1에 있어서, 상기 공중합체의 중량 평균 분자량(Mw)은 1,000 g/mol 내지 500,000 g/mol인 고분자 재료의 표면 처리용 조성물.

청구항 4

청구항 1에 있어서, 상기 공중합체는 상기 메타크릴로일옥시에틸 포스포틸콜린 및 상기 4-비닐페닐보론산이 1 내지 10:1의 몰비로 중합된 것인 고분자 재료의 표면 처리용 조성물.

청구항 5

청구항 1에 있어서, 상기 고분자 재료는 열가소성 폴리우레탄(thermoplastic polyurethane, TPU), 폴리카보네이트(polycarbonate, PC), 폴리디메틸실록산(polydimethylsiloxane, PDMS), 폴리비닐클로라이드(polyvinyl chloride, PVC), 폴리에틸렌글라이콜(polyethylene glycol, PEG), 실리콘(silicone), 테프론(PTFE, Teflon), 폴리스티렌(polystyrene), 나일론(Nylon), 폴리에틸렌테레프탈레이트(PET), 폴리아크릴레이트(polyacrylate), 폴리프로필렌(polypropylene, PP), 폴리에틸렌(polyethylene, PE), 폴리에테르에테르케톤(PEEK), 폴리술폰(polysulfone, PS), 페놀수지(Phenol), 에폭시(epoxy resin), 폴리글리콜라이드(PGA), 폴리락타이드(PLLA), 폴

리카프로락톤(PCL), PLGA(poly(lactic-co-glycolic acid), PLCL (poly(ϵ -caprolactone-co-lactide), 폴리다이옥산논(PDO), 폴리트리메틸렌 카보네이트(PTMC), 폴리안하이드라이드, 폴리오르쏘에스테르, 폴리포스파젠, 히알루론산, 알긴산, 키토산, 콜라겐, 젤라틴 및 폴리아미노산으로 이루어진 군에서 선택된 적어도 하나인 고분자 재료의 표면 처리용 조성물.

청구항 6

청구항 1 내지 5 중 어느 한 항의 조성물을 포함하는 고분자 재료의 표면 처리용 키트.

청구항 7

청구항 6에 있어서, 탄닌산(tannin acid) 용액을 더 포함하는 고분자 재료의 표면 처리용 키트.

청구항 8

청구항 7에 있어서, 무기염 용액을 더 포함하는 고분자 재료의 표면 처리용 키트.

청구항 9

청구항 8에 있어서, 상기 무기염은 철(Fe) 염, 칼슘(Ca) 염, 포타슘(K) 염, 마그네슘(Mg) 염, 아이오딘(I) 염, 구리(Cu) 염, 아연(Zn) 염, 망간(Mn) 염, 크로뮴(Cr) 염, 바나듐(V) 염 및 몰리브덴(Mo) 염으로 이루어진 군에서 선택된 적어도 하나인 고분자 재료의 표면 처리용 키트.

청구항 10

청구항 1 내지 5 중 어느 한 항의 조성물로 표면 처리된 고분자 재료를 포함하는 체내 이식재.

청구항 11

청구항 10에 있어서, 상기 체내 이식재는 연속 혈당 모니터링 센서인 체내 이식재.

청구항 12

고분자 재료의 표면 중 적어도 일부에 탄닌산을 코팅하는 단계; 및 상기 탄닌산이 코팅된 고분자 재료에 청구항 1 내지 5 중 어느 한 항의 조성물을 처리하는 단계;를 포함하는 고분자 재료의 표면 처리 방법.

청구항 13

청구항 12에 있어서, 상기 탄닌산을 코팅하는 단계는 상기 고분자 재료를 탄닌산 용액과 무기염 용액에 번갈아 담가서 수행되는 것인 고분자 재료의 표면 처리 방법.

청구항 14

청구항 13에 있어서, 상기 탄닌산 용액과 상기 무기염 용액의 농도비(w/v%)는 10:0.2 내지 8인 고분자 재료의 표면 처리 방법.

청구항 15

청구항 13에 있어서, 상기 무기염은 철(Fe) 염, 칼슘(Ca) 염, 포타슘(K) 염, 마그네슘(Mg) 염, 아이오딘(I) 염, 구리(Cu) 염, 아연(Zn) 염, 망간(Mn) 염, 크로뮴(Cr) 염, 바나듐(V) 염 및 몰리브덴(Mo) 염으로 이루어진 군에서 선택된 적어도 하나인 고분자 재료의 표면 처리 방법.

청구항 16

청구항 13에 있어서, 상기 탄닌산 용액의 농도는 0.5 내지 20 mg/ml인 고분자 재료의 표면 처리 방법.

청구항 17

청구항 12에 있어서, 상기 조성물을 처리하는 단계는 상기 탄닌산의 다이올과 상기 공중합체의 보론산이 반응되어 수행되는 고분자 재료의 표면 처리 방법.

청구항 18

청구항 12에 있어서, 상기 조성물 내의 상기 공중합체의 농도는 150 mg/ml 이상인 고분자 재료의 표면 처리 방법.

청구항 19

청구항 12에 있어서, 상기 고분자 재료는 열가소성 폴리우레탄(thermoplastic polyurethane, TPU), 폴리카보네이트(polycarbonate, PC), 폴리디메틸실록산(polydimethylsiloxane, PDMS), 폴리비닐클로라이드(polyvinyl chloride, PVC), 폴리에틸렌글라이콜(polyethylene glycol, PEG), 실리콘(silicone), 테프론(PTFE, Teflon), 폴리스티렌(polystyrene), 나일론(Nylon), 폴리에틸렌테레프탈레이트(PET), 폴리아크릴레이트(polyacrylate), 폴리프로필렌(polypropylene, PP), 폴리에틸렌(polyethylene, PE), 폴리에테르에테르케톤(PEEK), 폴리술폰(polysulfone, PS), 페놀수지(Phenol), 에폭시(epoxy resin), 폴리글리콜라이드(PGA), 폴리락타이드(PLLA), 폴리카프로락톤(PCL), PLGA(poly(lactic-co-glycolic acid), PLCL (poly(ϵ -caprolactone-co-lactide), 폴리다이옥산논(PDO), 폴리트리메틸렌 카보네이트(PTMC), 폴리안하이드라이드, 폴리오르쏘에스테르, 폴리포스파젠, 히알루론산, 알긴산, 키토산, 콜라겐, 젤라틴 및 폴리아미노산으로 이루어진 군에서 선택된 적어도 하나인 고분자 재료의 표면 처리 방법.

청구항 20

청구항 12에 있어서, 상기 고분자 재료는 체내 이식재에 포함되는 것인 고분자 재료의 표면 처리 방법.

발명의 설명

기술 분야

[0001] 본 발명은 고분자 재료의 표면 처리용 조성물, 키트 및 고분자 재료의 표면 처리 방법에 관한 것이다.

배경 기술

[0003] 최근 사회의 고령화와 의료기기의 발달에 의해, 질병의 진단 혹은 체내 조직/기관의 기능 보조의 역할로 인공 삽입물에 대한 관심과 수요가 급증하고 있다. 삽입물을 구성하는 생체 재료는 금속, 세라믹, 고분자 등의 형태

가 있으며, 혈액에 직접 접촉하는 카테터와 스텐트를 비롯한 의료기기, 바이오센서, 약물 전달체 등 체내 삽입형 기기에서 다양하게 응용되고 있다. 인공 삽입물을 구성하는 생체 재료는 체내 활동에 전혀 영향을 주지 않는 비활성 물질로 이루어져야 하며, 장시간 조직 및 혈액에 직접적으로 접촉하므로 생체 적합성이 뛰어난 소재로 구성되어야 한다. 이를 위해 생체 재료의 표면 처리 기술에 대한 연구가 지속적으로 진행되고 있다.

[0004] 한편, 외부에서 삽입된 인공 생체 재료는 체내 면역 시스템에 의해 외부 물질로 인식되어 이물 반응(Foreign body reaction)을 일으킨다. 조직과 혈액 내의 단백질이 표면에 흡착되는 것을 시작으로, 흡착된 단백질이 변성되면서 혈소판이나 거식 세포 등이 주변으로 모여든다. 대부분의 삽입물은 식세포작용에 의해 삼켜지기엔 규모가 크기 때문에, 모여든 거식 세포들이 융합하여 다핵 거대 세포(Multinucleated giant cell; Foreign body giant cell)를 형성하고 이로부터 나오는 신호 인자는 섬유아세포(fibroblast)를 주변으로 모여들게 하여 콜라겐으로 형성된 섬유성 캡슐막을 형성한다.

[0005] 바이오파울링(Biofouling)이란 생체 재료 표면에 단백질이 흡착되는 것을 일컫는다. 이러한 단백질 흡착은 이물 반응의 개시 현상으로, 후에 섬유화, 혈전 형성 및 염증 세포 흡착을 촉진시켜 염증(inflammation)을 유도한다. 따라서 소재 표면을 단백질의 흡착을 억제할 수 있는 성질로 변화시키는 표면 처리 기술은 인공 생체 재료 삽입시 문제가 되는 이물 반응을 최소화할 수 있는 방법으로 주목 받고 있다.

[0006] 방오(Anti-fouling) 코팅이란 단백질, 세포, 미생물 등 생체 물질이 표면에 달라붙지 못하게 하기 위하여 생체 적합성 소재로 표면을 코팅하는 것을 일컫는다. 기존 인공 삽입물의 경우, 생체적합성이 높다고 알려진 의료용 실리콘(silicone), 고어텍스(Gore-Tex) 등에서도 이물 반응이 자주 유발되고 혈전 형성 또는 섬유화 조직의 비대화로 인한 염증과 통증이 유발되는 등 부작용에 의해 그 활용이 제한되었다. 많은 연구자들이 항이물반응성 소재 표면 개발의 필요성을 느끼고 있으며, 방오 성질을 가지는 고분자를 활용한 표면 처리법이 주목받고 있다. 이는 이물 반응을 유발하는 생체 적합성 문제를 개선하여 삽입형 의료기기 혹은 질병 진단을 위한 바이오 센서에서 적용이 가능하며 그 범위는 무궁무진하다.

선행기술문헌

특허문헌

[0008] (특허문헌 0001) 한국등록특허 제2196034호

발명의 내용

해결하려는 과제

[0009] 본 발명은 고분자 재료의 표면 처리용 조성물을 제공하는 것을 목적으로 한다.

[0010] 본 발명은 고분자 재료의 표면 처리용 키트를 제공하는 것을 목적으로 한다.

[0011] 본 발명은 표면 처리된 고분자 재료를 포함하는 체내 이식재를 제공하는 것을 목적으로 한다.

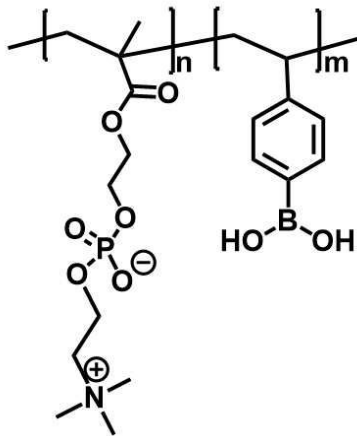
[0012] 본 발명은 고분자 재료의 표면 처리 방법을 제공하는 것을 목적으로 하다.

과제의 해결 수단

[0014] 1. 메타크릴로일옥시에틸 포스포릴콜린(MPC, methacryloyloxyethyl phosphorylcholine) 및 4-비닐페닐보론산(4-VBA, 4-vinylphenylboronic acid)을 포함하여 중합된 공중합체를 포함하는 고분자 재료의 표면 처리용 조성물.

[0015] 2. 위 1에 있어서, 상기 공중합체는 하기 화학식 1로 표시되는 반복단위를 포함하는 고분자 재료의 표면 처리용 조성물.

[0016] [화학식 1]



[0017]

[0018] (식 중, n 은 5 내지 300의 정수이고, m 은 5 내지 300의 정수임.)

[0019] 3. 위 1에 있어서, 상기 공중합체의 중량 평균 분자량(M_w)은 1,000 g/mol 내지 500,000 g/mol인 고분자 재료의 표면 처리용 조성물.

[0020] 4. 위 1에 있어서, 상기 공중합체는 상기 메타크릴로일옥시에틸 포스포릴콜린 및 상기 4-비닐페닐보론산이 1 내지 10:1의 몰비로 중합된 것인 고분자 재료의 표면 처리용 조성물.

[0021] 5. 위 1에 있어서, 상기 고분자 재료는 열가소성 폴리우레탄(thermoplastic polyurethane, TPU), 폴리카보네이트(polycarbonate, PC), 폴리디메틸실록산(polydimethylsiloxane, PDMS), 폴리비닐클로라이드(polyvinyl chloride, PVC), 폴리에틸렌글라이콜(polyethylene glycol, PEG), 실리콘(silicone), 테프론(PTFE, Teflon), 폴리스티렌(polystyrene), 나일론(Nylon), 폴리에틸렌테레프탈레이트(PET), 폴리아크릴레이트(polyacrylate), 폴리프로필렌(polypropylene, PP), 폴리에틸렌(polyethylene, PE), 폴리에테르에테르케톤(PEEK), 폴리술폰(polysulfone, PS), 페놀수지(Phenol), 에폭시(epoxy resin), 폴리글리콜라이드(PGA), 폴리락타이드(PLLA), 폴리카프로락톤(PCL), PLGA(poly(lactic-co-glycolic acid), PLCL (poly(ϵ -caprolactone-co-lactide), 폴리다이옥산논(PDO), 폴리트리메틸렌 카보네이트(PTMC), 폴리안하이드라이드, 폴리오르쏘에스테르, 폴리포스파젠, 히알루론산, 알긴산, 키토산, 콜라겐, 젤라틴 및 폴리아미노산으로 이루어진 군에서 선택된 적어도 하나인 고분자 재료의 표면 처리용 조성물.

[0022] 6. 위 1 내지 5 중 어느 한 항의 조성물을 포함하는 고분자 재료의 표면 처리용 키트.

[0023] 7. 위 6에 있어서, 탄닌산(tannin acid) 용액을 더 포함하는 고분자 재료의 표면 처리용 키트.

[0024] 8. 위 7에 있어서, 무기염 용액을 더 포함하는 고분자 재료의 표면 처리용 키트.

[0025] 9. 위 8에 있어서, 상기 무기염은 철(Fe)염, 칼슘(Ca) 염, 포타슘(K) 염, 마그네슘(Mg) 염, 아이오딘(I) 염, 구리(Cu) 염, 아연(Zn) 염, 망간(Mn) 염, 크로뮴(Cr) 염, 바나듐(V) 염 및 몰리브덴(Mo) 염으로 이루어진 군에서 선택된 적어도 하나인 고분자 재료의 표면 처리용 키트.

[0026] 10. 위 1 내지 5 중 어느 한 항의 조성물로 표면 처리된 고분자 재료를 포함하는 체내 이식재.

[0027] 11. 위 10에 있어서, 상기 체내 이식재는 연속 혈당 모니터링 센서인 체내 이식재.

[0028] 12. 고분자 재료의 표면 중 적어도 일부에 탄닌산을 코팅하는 단계; 및 상기 탄닌산이 코팅된 고분자 재료에 위 1 내지 5 중 어느 한 항의 조성물을 처리하는 단계;를 포함하는 고분자 재료의 표면 처리 방법.

[0029] 13. 위 12에 있어서, 상기 탄닌산을 코팅하는 단계는 상기 고분자 재료를 탄닌산 용액과 무기염 용액에 번갈아 담가서 수행되는 것인 고분자 재료의 표면 처리 방법.

[0030] 14. 위 13에 있어서, 상기 탄닌산 용액과 상기 무기염 용액의 농도비(w/v%)는 10:0.2 내지 8인 고분자 재료의 표면 처리 방법.

[0031] 15. 위 13에 있어서, 상기 무기염은 철(Fe) 염, 칼슘(Ca) 염, 포타슘(K) 염, 마그네슘(Mg) 염, 아이오딘(I) 염,

구리(Cu) 염, 아연(Zn) 염, 망간(Mn) 염, 크로뮴(Cr) 염, 바나듐(V) 염 및 몰리브덴(Mo) 염으로 이루어진 군에서 선택된 적어도 하나인 고분자 재료의 표면 처리 방법.

[0032] 16. 위 13에 있어서, 상기 탄닌산 용액의 농도는 0.5 내지 20 mg/ml 인 고분자 재료의 표면 처리 방법.

[0033] 17. 위 12에 있어서, 상기 조성물을 처리하는 단계는 상기 탄닌산의 다이올과 상기 공중합체의 보론산이 반응되어 수행되는 고분자 재료의 표면 처리 방법.

[0034] 18. 위 12에 있어서, 상기 조성물 내의 상기 공중합체의 농도는 150 mg/ml 이상인 고분자 재료의 표면 처리 방법.

[0035] 19. 위 12에 있어서, 상기 고분자 재료는 열가소성 폴리우레탄(thermoplastic polyurethane, TPU), 폴리카보네이트(polycarbonate, PC), 폴리디메틸실록산(polydimethylsiloxane, PDMS), 폴리비닐클로라이드(polyvinyl chloride, PVC), 폴리에틸렌글라이콜(polyethylene glycol, PEG), 실리콘(silicone), 테프론(PTFE, Teflon), 폴리스티렌(polystyrene), 나일론(Nylon), 폴리에틸렌테레프탈레이트(PET), 폴리아크릴레이트(polyacrylate), 폴리프로필렌(polypropylene, PP), 폴리에틸렌(polyethylene, PE), 폴리에테르에테르케톤(PEEK), 폴리술폰(polysulfone, PS), 페놀수지(Phenol), 에폭시(epoxy resin), 폴리글리콜라이드(PGA), 폴리락타이드(PLLA), 폴리카프로락톤(PCL), PLGA(poly(lactic-co-glycolic acid), PLCL (poly(ϵ -caprolactone-co-lactide), 폴리다이옥산논(PDO), 폴리트리메틸렌 카보네이트(PTMC), 폴리안하이드라이드, 폴리오르쏘에스테르, 폴리포스파젠, 히알루론산, 알긴산, 키토산, 콜라겐, 젤라틴 및 폴리아미노산으로 이루어진 군에서 선택된 적어도 하나인 고분자 재료의 표면 처리 방법.

[0036] 20. 위 12에 있어서, 상기 고분자 재료는 체내 이식재에 포함되는 것인 고분자 재료의 표면 처리 방법.

발명의 효과

[0038] 본 발명의 조성물로 표면 처리된 고분자 재료를 포함하는 체내 이식재는 이식재 표면에서 체내 단백질 흡착, 표면 섬유화 및 염증 세포 흡착이 저해될 수 있고, 궁극적으로 체내에 삽입되어도 성능이 떨어지지 않을 수 있다.

[0039] 또한 본 발명의 조성물로 표면 처리된 고분자 재료를 포함하는 체내 이식재는 체내 삽입시 발생하는 체내 혈전 형성 또는 염증 반응을 지연시킬 수 있다.

도면의 간단한 설명

[0041] 도 1은 탄닌산(tannin acid)과 메타크릴로일옥시에틸 포스포릴콜린(MPC, methacryloyloxyethyl phosphorylcholine) 및 4-비닐페닐보론산(4-VBA, 4-vinylphenylboronic acid)을 포함하여 중합된 공중합체를 이용하여 고분자 재료의 표면을 처리하는 과정을 대략적으로 나타낸 것이다.

도 2a는 MPC 및 4-VBA의 공중합체의 ^1H NMR 분석 결과를 나타낸 것이고, 도 2b는 MPC 및 4-VBA의 공중합체의 겔 투과 크로마토그래피 분석 결과를 나타낸 것이다.

도 3은 탄닌산 용액의 농도 및 고분자(MPC 및 4-VBA의 공중합체) 용액에의 담금 시간 최적화 실험 결과를 나타낸 것이다.

도 4는 탄닌산 용액에의 담금 횟수 최적화 실험 결과를 나타낸 것으로, 도 4a는 탄닌산 용액에의 담금 횟수 별 접촉각을 나타낸 것이고, 도 4b는 안정성 테스트 이후 접촉각을 나타낸 것이다.

도 5는 원자현미경(Atomic Force Microscopy; AFM) 분석을 통해 기존 기판(Bare), 탄닌산 코팅 기판(TA) 및 탄닌산-고분자 코팅 기판(TA-PMB)의 표면 거칠기를 비교한 것이다.

도 6은 X선 광전자 분광기(X-ray Photoelectron Spectroscopy; XPS) 분석을 통해 기존 기판(Bare), 탄닌산 코팅 기판(TA) 및 탄닌산-고분자 코팅 기판(TA-PMB)의 표면 화학 조성을 비교한 것이다.

도 7은 주사전자현미경(Scanning Electron Microscope; SEM) 분석을 통해 기존 기판(Bare), 탄닌산 코팅 기판(TA) 및 탄닌산-고분자 코팅 기판(TA-PMB)의 코팅 전 후 표면 및 두께 변화를 비교한 것이다.

도 8은 탄닌산, 무기염 비율 최적화 실험 결과를 나타낸 것으로, 도 8a는 탄닌산 10회 코팅 시 염화철 농도에 따른 접촉각을 비교한 것이고, 도 8b는 탄닌산 1회 코팅 시 염화철 농도에 따른 접촉각을 비교한 것이다.

도 9는 단백질 흡착 실험 결과를 나타낸 것이다.

도 10은 세포 흡착 실험 결과를 나타낸 것이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

이하, 본 발명을 상세히 설명한다.

본 발명은 고분자 재료의 표면 처리용 조성물을 제공한다.

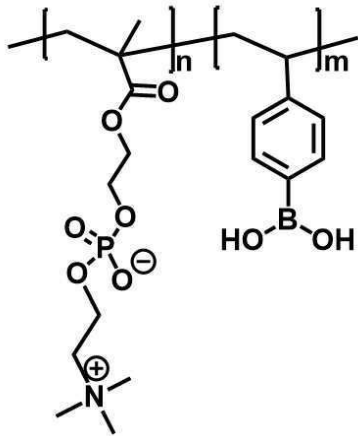
고분자 재료의 표면 처리용 조성물은 메타크릴로일옥시에틸 포스포릴콜린(MPC, methacryloyloxyethyl phosphorylcholine) 및 4-비닐페닐보론산(4-VBA, 4-vinylphenylboronic acid)을 포함하여 중합된 공중합체를 포함한다.

고분자 재료의 표면 처리용 조성물은 메타크릴로일옥시에틸 포스포릴콜린(MPC, methacryloyloxyethyl phosphorylcholine) 및 4-비닐페닐보론산(4-VBA, 4-vinylphenylboronic acid)의 공중합체를 포함할 수 있다.

메타크릴로일옥시에틸 포스포릴콜린은 양전하와 음전하를 동시에 갖고 있는 쌍극성 이온(zwitterion)으로, 친수성이 강해 수막을 형성할 수 있다. 구체적으로 단량체 당 약 8개의 물 분자와의 정전기적 인력에 의해 강한 상호작용이 가능하다.

공중합체는 하기 화학식 1로 표시되는 반복단위를 포함할 수 있다.

[화학식 1]



화학식 1에서 n 은 5 내지 300, 50 내지 250, 40 내지 200, 30 내지 150, 20 내지 100 또는 5 내지 25의 정수일 수 있고, m 은 5 내지 300, 50 내지 250, 40 내지 200, 30 내지 150, 20 내지 100, 10 내지 50 또는 5 내지 25의 정수일 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다.

공중합체의 중량 평균 분자량(M_w)은 1,000 g/mol 내지 500,000 g/mol, 2,000 g/mol 내지 400,000 g/mol, 3,000 g/mol 내지 300,000 g/mol, 4,000 g/mol 내지 200,000 g/mol, 5,000 g/mol 내지 100,000 g/mol, 6,000 g/mol 내지 50,000 g/mol, 7,000 g/mol 내지 40,000 g/mol, 8,000 g/mol 내지 30,000 g/mol 또는 9,000 g/mol 내지 20,000 g/mol일 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다. 중량 평균 분자량은 예를 들면, GPC(Gel Permeation Chromatograph)를 사용하여 측정할 수 있다.

공중합체는 당업자에게 공지된 방법으로 제조될 것일 수 있고, 예를 들면 가역적 첨가-분열 연쇄이동 중합반응(reversible addition-fragmentation chain-transfer (RAFT) polymerization), 원자 이동 라디칼 중합반응(atom transfer radical polymerization (ATRP)) 또는 니트로옥시드 매개 중합(nitroxide-mediated radical polymerization (NMRP))에 의해 제조될 것일 수 있고, 보다 구체적으로 가역적 첨가-분열 연쇄이동 중합반응에 의해 제조될 것일 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다.

공중합체는 메타크릴로일옥시에틸 포스포릴콜린 및 4-비닐페닐보론산의 랜덤 공중합체(random-co-polymer)일 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다.

공중합체는 메타크릴로일옥시에틸 포스포릴콜린 및 4-비닐페닐보론산이 1 내지 10:1, 1 내지 9:1, 2 내지 8:1, 2 내지 7:1, 3 내지 6:1 또는 3 내지 5:1의 몰비로 포함되어 중합된 것일 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다.

다.

- [0056] 고분자 재료는 생체 재료로 이용될 수 있다. 생체 재료는 질병의 진단, 치료 및 예방 등의 수단으로 생체에 적용될 수 있는 소재를 총칭하며, 손상되었거나 기능을 상실한 인체 조직 및 기관을 대체하여 사용되는 인공 장기, 인공 조직 및 치료 용품 등의 기본 재료를 의미한다.
- [0057] 고분자 재료는 열가소성 폴리우레탄(thermoplastic polyurethane, TPU), 폴리카보네이트(polycarbonate, PC), 폴리디메틸실록산(polydimethylsiloxane, PDMS), 폴리비닐클로라이드(polyvinyl chloride, PVC), 폴리에틸렌글라이콜(polyethylene glycol, PEG), 실리콘(silicone), 테프론(PTFE, Teflon), 폴리스티렌(polystyrene), 나일론(Nylon), 폴리에틸렌테레프탈레이트(PET), 폴리아크릴레이트(polyacrylate), 폴리프로필렌(polypropylene, PP), 폴리에틸렌(polyethylene, PE), 폴리에테르에테르케톤(PEEK), 폴리술폰(polysulfone, PS), 페놀수지(Phenol), 에폭시(epoxy resin), 폴리글리콜라이드(PGA), 폴리락타이드(PLLA), 폴리카프로락톤(PCL), PLGA(poly(lactic-co-glycolic acid), PLCL (poly(e-caprolactone-co-lactide), 폴리다이옥산논(PDO), 폴리트리메틸렌 카보네이트(PTMC), 폴리안하이드라이드, 폴리오르쏘에스테르, 폴리포스파젠, 히알루론산, 알긴산, 키토산, 콜라겐, 라틴 및 폴리아미노산으로 이루어진 군에서 선택된 적어도 하나일 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다.
- [0058] 용어 "표면 처리"는 처리 대상의 표면을 개질하여 표면의 특성을 변화시키는 것을 의미하고, 처리는 표면을 코팅하는 것을 포함하며, 처리 대상의 표면에서 발생 가능성이 있는 물리적, 화학적 또는 생물학적 현상 및 반응을 최소화하기 위한 것일 수 있다. 구체적으로 처리 대상이 고분자 재료인 경우, 표면 처리는 염증 세포 흡착 또는 염증 반응을 최소화하기 위한 것일 수 있다.
- [0059] 조성물은 용매를 더 포함할 수 있다. 용매는 메타크릴로일옥시에틸 포스포릴콜린 및 4-비닐페닐보론산을 포함하여 중합된 공중합체를 잘 용해하는 것이라면 그 종류는 제한되지 않는다. 용매는 예를 들면 극성 용매일 수 있고, 구체적으로 물, 메탄올, 에탄올, 프로판올, 부탄올, 아세트산, 에틸렌 글리콜, 디메틸설폭사이드 또는 디메틸포름아미드일 수 있으며, 보다 구체적으로 메탄올 또는 에탄올일 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다.
- [0060] 조성물은 예를 들면, 고분자 재료의 표면 상에 탄닌산(tannin acid) 용액, 또는 탄닌산 용액 및 무기염 용액(예컨대, 철 염 용액)이 먼저 사용된 후에 사용될 수 있다. 고분자 재료의 표면에 탄닌산 용액을 무기염 용액과 함께 사용하는 경우 고분자 재료의 표면의 물질과 무관하게 코팅막을 형성할 수 있다.
- [0061] 탄닌산 용액, 또는 탄닌산 용액 및 무기염 용액을 사용한 이후 조성물을 사용하면 탄닌산의 다이올과 조성물 내 공중합체의 보론산이 반응하여 가교를 형성할 수 있으므로 더욱 용이하게 고분자 재료의 표면 처리를 할 수 있다.
- [0062] 본 발명의 조성물로 고분자 재료의 표면을 처리하는 경우 고분자 재료 표면에 단백질이 흡착되는 것을 방지하고 섬유화를 억제하는 효과를 나타낼 수 있다. 이러한 특성을 고려하여 본 발명의 조성물로 표면 처리된 고분자 재료는 체내 이식재의 구성 성분으로 사용될 수 있다.
- [0063] 본 발명의 조성물과 탄닌산 용액을 이용하여 고분자 재료의 표면을 처리하는 경우 표면 처리된 고분자 재료가 체내에 이식되더라도 체내 염증 반응을 지연시킬 수 있다. 이는 탄닌산의 항산화 및 항염증 효과에 기인한 것일 수 있다.
- [0065] 또한, 본 발명은 고분자 재료의 표면 처리용 키트를 제공한다.
- [0066] 고분자 재료의 표면 처리용 키트는 상기 고분자 재료의 표면 처리용 조성물을 포함한다.
- [0067] 키트는 탄닌산(tannin acid) 용액을 더 포함할 수 있다.
- [0068] 키트는 탄닌산 용액 및 무기염 용액을 더 포함할 수 있고, 무기염은 철(Fe) 염, 칼슘(Ca) 염, 포타슘(K) 염, 마그네슘(Mg) 염, 아이오딘(I) 염, 구리(Cu) 염, 아연(Zn) 염, 망간(Mn) 염, 크로뮴(Cr) 염, 바나듐(V) 염 및 몰리브덴(Mo) 염으로 이루어진 군에서 선택된 적어도 하나일 수 있고, 구체적으로 철(Fe) 염일 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다.
- [0070] 또한, 본 발명은 체내 이식재를 제공한다.
- [0071] 체내 이식재는 상기 고분자 재료의 표면 처리용 조성물로 표면 처리된 고분자 재료를 포함한다.
- [0072] 체내 이식재는 신체 속에 삽입되거나 이식될 수 있는 물질로, 신체 내에 영구적 또는 반영구적으로 존재할 수

있는 물질뿐만 아니라 일시적으로 존재할 수 있는 물질을 포함한다.

- [0073] 체내 이식재에 포함된 표면 처리된 고분자 재료는 이식재의 최외각에 배치된 것일 수 있다. 이 경우 최외각에 배치된 표면 처리된 고분자 재료에 의해 이식재 상에 흡착되는 단백질이 감소하고, 체내에서 섬유화, 혈전 형성 또는 염증 세포 흡착이 저해된다.
- [0074] 체내 이식재는 바이오 센서, 인공 혈관, 카테터, 드레인, 셉트, 케놀라, 튜브, 가이드와이어, 뼈집, 도관, 핀, 막대, 나사, 판, 봉합사, 패취, 풍선, 스텐트, 멤브레인, 치과 임플란트, 치과 재료, 조직 재생용 지지체, 약물 전달체 및 유전자 전달체로 이루어진 군에서 선택된 적어도 하나일 수 있고, 구체적으로 바이오 센서일 수 있으며, 보다 구체적으로 연속 혈당 모니터링 센서일 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다.
- [0076] 또한, 본 발명은 고분자 재료의 표면 처리 방법을 제공한다.
- [0077] 고분자 재료의 표면 처리 방법은 (a) 고분자 재료의 표면 중 적어도 일부에 탄닌산을 코팅하는 단계; 및 (b) 상기 고분자 재료의 표면 처리용 조성물을 이용하여 탄닌산이 코팅된 코팅층에 조성물 내의 공중합체를 코팅하는 단계;를 포함한다.
- [0078] 고분자 재료, 표면 처리, 조성물 및 공중합체는 전술한 범위 내의 것일 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다.
- [0079] (a) 탄닌산을 코팅하는 단계는 당업자에게 공지된 방법에 의한 것일 수 있다.
- [0080] 탄닌산을 코팅하는 단계는 예를 들면, 고분자 재료를 탄닌산 용액에 담가 담금 코팅(dip-coating) 하는 것일 수 있고, 구체적으로 탄닌산 용액에 10회 이상 담가 수행되는 것일 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다.
- [0081] 탄닌산을 코팅하는 단계는 예를 들면, 고분자 재료를 탄닌산 용액과 무기염 용액에 번갈아 담가 담금 코팅 하는 것일 수 있고, 구체적으로 탄닌산 용액과 무기염 용액에 각 10회 이상 번갈아 담가 수행되는 것일 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다.
- [0082] 탄닌산 용액의 농도는 0.5 내지 20 mg/ml, 1 내지 18 mg/ml, 2 내지 17 mg/ml, 3 내지 16 mg/ml, 5 내지 15 mg/ml, 6 내지 14 mg/ml, 7 내지 13 mg/ml, 8 내지 12 mg/ml 또는 9 내지 11 mg/ml일 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다.
- [0083] 탄닌산 용액 및 무기염 용액의 농도비(w/v%) 는 10:0.2 내지 8, 10:0.5 내지 7, 10:0.7 내지 6, 10:1 내지 5, 10:1 내지 4, 10:1 내지 3, 10:1 내지 2, 10:2 내지 5, 10:3 내지 5 또는 10:4 내지 5일 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다.
- [0084] 무기염은 철(Fe) 염, 칼슘(Ca) 염, 포타슘(K) 염, 마그네슘(Mg) 염, 아이오딘(I) 염, 구리(Cu) 염, 아연(Zn) 염, 망간(Mn) 염, 크로뮴(Cr) 염, 바나듐(V) 염 및 몰리브덴(Mo) 염으로 이루어진 군에서 선택된 적어도 하나일 수 있고, 구체적으로 철(Fe) 염일 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다.
- [0085] (a) 단계 수행 후, (b) 탄닌산이 코팅된 코팅층에 조성물 내의 공중합체를 코팅하는 단계를 수행한다.
- [0086] (b) 공중합체를 코팅하는 단계는 상기 고분자 재료의 표면 처리용 조성물을 이용한 것일 수 있다.
- [0087] 조성물 내의 공중합체의 농도는 150 mg/ml 이상, 160 mg/ml 이상, 170 mg/ml 이상, 180 mg/ml 이상, 190 mg/ml 이상, 200 mg/ml 이상, 210 mg/ml 이상, 220 mg/ml 이상, 230 mg/ml 이상, 240 mg/ml 이상 또는 250 mg/ml 이상일 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다.
- [0088] 공중합체를 코팅하는 단계는 예를 들면, 탄닌산의 다이올과 조성물 내의 공중합체의 보론산이 반응되어 수행되는 것일 수 있다. 이 경우, 다이올과 보론산이 가교를 형성할 수 있으므로 공중합체를 탄닌산 코팅층에 용이하게 코팅할 수 있다.
- [0089] 공중합체를 코팅하는 단계는 예를 들면, 탄닌산이 코팅된 코팅층이 형성된 고분자 재료를 조성물에 담가 담금 코팅하여 수행되는 것일 수 있다. 이 경우, 담금 시간은 1시간 이하, 30분 이하, 15분 이하, 10분 이하, 5분 이하, 60초 이하, 30초 이하, 15초 이하, 10초 이하 또는 5초 이하일 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다.
- [0090] 탄닌산을 이용해 코팅한 후 100 mg/ml 이하의 농도로 공중합체를 코팅하는 경우, 탄닌산이 코팅된 코팅층이 형성된 고분자 재료를 조성물에 담가 딥코팅하는 담금시간을 1시간 이상 길게 수행하더라도 공중합체가 우수한 효율로 코팅되지 않을 수 있다.
- [0091] 고분자 재료의 표면 처리 방법의 대상이 되는 고분자 재료는 체내 이식재에 포함되는 것일 수 있고, 구체적으로

고분자 재료는 이식재의 최외각에 배치된 것일 수 있다. 체내 이식재는 전술한 범위 내의 것일 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다.

[0092] 본 발명의 방법은 물리적 흡착을 통해 고분자 재료에 탄닌산 코팅층을 형성하는 물리적 흡착 방법과, 화학적 반응을 통해 탄닌산 코팅층에 메타크릴로일옥시에틸 포스포릴콜린 및 4-비닐페닐보론산을 포함하여 중합된 공중합체를 코팅시키는 화학적 흡착 방법을 동시에 이용할 수 있다.

[0093] 이 경우, 비교적 간단하게 코팅이 가능한 물리적 흡착의 장점뿐만 아니라, 선택적 결합이 가능하고 코팅 시 사용되는 용액의 농도 또는 코팅 시간을 조절함으로써 표면 처리의 효율성을 높일 수 있는 화학적 흡착의 장점도 가질 수 있다.

[0094] 본 발명의 방법에 의해 표면 처리된 고분자 재료 또는 그 고분자 재료가 포함된 체내 이식재를 이용하는 경우, 표면에 단백질이 흡착되는 것을 방지하는 효과가 있어, 체내에서 섬유화, 혈전 형성 또는 염증 세포 흡착을 저해할 수 있다.

[0096] 이하, 본 발명을 구체적으로 설명하기 위해 실시예를 들어 상세하게 설명하기로 한다.

[0098] 실시예

[0100] 본 발명자들은 녹차, 카카오, 다크 초콜릿 등에서 추출 가능한 식물성 폴리페놀인 항산화 효과 및 항염증 효과를 갖는 탄닌산과 더불어 쌍극성 이온 고분자인 메타크릴로일옥시에틸 포스포릴콜린(MPC, methacryloyloxyethyl phosphorylcholine)을 함께 이용하여(도 1), 방오성 코팅 재료로 활용할 수 있음을 확인하였다.

[0102] 분석 장비 및 조건

[0103] ^1H NMR 스펙트럼은 핵자기공명분광기(Agilent 400 MHz FT-NMR)를 사용하여 측정하였다. 분자량 및 다분산지수(PDI) 값은 0.05 M 질산나트륨(NaNO_3)을 함유하는 수성 완충액에서 겔 투과 크로마토그래피(GPC, Agilent 1260 infinity)를 사용하여 측정하였다. Shodex SB-803HQ 칼럼을 35 °C에서 사용하였으며, 유속은 1.0 ml/min으로 설정하였다.

[0104] 기관의 친수성은 물 접촉각 측정기(Phoenix 300)를 사용하여 평가하였다.

[0105] 기관 표면 형태 및 거칠기는 원자현미경(Multimode V-AFM, Veeco)을 사용하여 측정하였다. 샘플은 Tapping mode in air 조건을 사용하여 측정되었다. X선 광전자 분광기(XPS, K-alpha, ThermoFisher)를 사용하여 기관 표면 화학성분 조성을 분석하였다. 두께 분석용 샘플을 준비하는 과정으로 마이크로톰(Ultramicrotome, CR-X, RMC)을 이용하여 기관 단면을 절단하였다. 표면 형태 및 두께를 측정하기 위하여 금속 코팅 처리 후 저온주사전자현미경(Cold FE-SEM, S-4800, Hitachi High-Technologies)을 사용하여 14 kV에서 기관 상부 및 단면 이미지를 측정하였다.

[0106] 단백질 및 세포 흡착 평가 시 스테레오 현미경 (Axiozoom, Zeiss)을 사용하여 형광 이미지를 측정하였다 (AxioCam, 노출시간: 2000 ms).

[0108] Step 1. 생체 적합성 고분자 합성 및 분석

[0109] 1-1. 방법

[0110] 본 실시예에서는 가역적 첨가-분열 연쇄 이동 중합 반응(reversible addition-fragmentation chain-transfer (RAFT) polymerization)을 통한 2-메타크릴로일옥시에틸 포스포릴콜린 (MPC)과 4-비닐페닐보론산 (4-VBA(4-vinylphenylboronic acid))의 랜덤 공중합체(random-co-polymer)인 poly(MPC-r-VBA)를 합성하였다. 구체적인 방법은 하기와 같다.

[0111] 25 ml 2구 둥근바닥플라스크에 2-메타크릴로일옥시에틸 포스포릴콜린 (MPC) (2 g, 40 eq), 시아노(싸이오벤조일 싸이오)펜탄산 (4-cyanopentanoic acid dithiobenzoate: CPADB) (47 mg, 1 eq), 아조비스(시아노길초산) (4,4'-azobis(4-caynovaleric acid: ACVC) (47 mg, 1 eq)을 넣고 H_2O (4 ml)에 녹여 반응물이 충분히 용해되도록 교반하였다. 4-비닐페닐보론산 (4-VBA) (250 mg, 10 eq)을 DMF (1 ml)에 녹이고 이전 혼합물에 첨가하였다. 이후 아르곤 가스 분위기에서 탈기(degassing) 과정을 거쳤다. 환류냉각기(reflux)를 사용하여 110 °C로 미리 가열된 오일배스에서 36시간 교반하였다. 이후 상온에서 식힌 뒤 고분자 정제를 위한 침전 과정을 거쳤다. 50 ml conical tube에 아세톤 40 ml 를 넣고 반응 혼합물을 2.5 ml씩 넣어 침전을 유도하였다. 원심 분리기로 상층액과 침전물을 분리하고 침전물은 메탄올 2 ml에 다시 녹여 아세톤 40 ml에 다시 침전하는 과정을 두 번 반복하였

다. 이후 침전물을 모아 감압 농축하여 최종 화합물을 수득하였다(1.58 g, 94 %).

1-2. 결과

겔 투과 크로마토그래피(GPC) 분석을 통해 poly(MPC-r-VBA)은 $M_n = 10,000$, $PDI = 1.46$ 를 가지는 것을 확인하였으며, ^1H NMR 분석에서 MPC:VBA = 4:1의 비율로 중합한 것을 확인하였다(GPC (PEG 표준): $M_n = 10$ kDa, $PDI = 1.46$, (^1H NMR (400 MHz, 메탄올- d_6): δ 7.76-6.89, 4.41-3.95, 3.94-3.58, 3.33-3.15, 2.12-1.54, 1.20-0.79). 메타크릴로일옥시에틸 포스포릴콜린과 4-비닐페닐보론산의 비율은 2-메타크릴로일옥시에틸 포스포릴콜린의 알킬기와 4-비닐페닐보론산의 방향족기의 적분 값의 비율인 4:1로 확인하였다(도 2a 및 도 2b).

고분자 poly(MPC-r-VBA)는 물, 메탄올, 에탄올 등 극성 용매에서는 높은 용해도를 보였으나, 테트라하이드로퓨란(THF), 사이클로펜탄온(cyclopentanone) 등의 무극성 용매에서는 극히 낮은 용해도를 나타내는 것을 확인하였다.

Step 2. 폴리우레탄 기질 위 고분자 고정 능력 평가 - 안정성 평가

2-1. 방법

열가소성 폴리우레탄 기질 위 poly(MPC-r-VBA)를 단단히 고정하기 위해 탄닌산을 먼저 코팅하였다. 탄닌산에 무기염인 철(Fe)을 첨가하여 코팅 막을 형성하였다. 이후, 탄닌산의 다이올(diols)과 고분자의 보론산(boronic acid)을 접합시켜 고분자 코팅을 진행하였다.

한편, 열가소성 폴리우레탄 기질의 팽창 및 탈착을 최소화하기 위한 전략으로, 극성 용매에서 짧은 시간 내 딥코팅(dip coating)을 진행하였다. 또한, 코팅 효과를 극대화시키기 위한 전략으로, 탄닌산 용액의 담금 횟수를 조절하여 다층박막적층법(Layer-by-Layer, LBL) 코팅을 진행하였다. 탄닌산 용액과 염화철($FeCl_3$) 용액을 번갈아 딥코팅하는 방식으로, 두 용액 사이 에탄올로 씻는 과정을 거치며 탄닌산과 철이 부분별하게 응집되어 기관 위에 흡착되는 것을 막고자 하였다. 매 회 건조함으로써 다음 회 딥코팅 용액에 담그는 과정에서의 탈착을 최소화하였다.

고농도의 poly(MPC-r-VBA) 용액을 사용하여 단시간의 딥코팅에도 탄닌산의 다이올(diols)과 접합이 용이하도록 조건을 설계하였다. 탄닌산을 먼저 기관에 코팅한 이후, poly(MPC-r-VBA)이 안정적으로 고정되었는지를 평가하였다.

코팅 물질과 기질 간의 고정 능력 및 안정성을 코팅된 물질과 물 사이의 접촉각을 측정해 평가하였다. 추가적으로 주사전자현미경(scanning electron microscopy: SEM)을 통해 코팅 표면의 형상 및 거칠기를 확인하였고, X선 광전자 분광기(X-ray Photoelectron Spectroscopy; XPS)를 통해 표면의 조성을 확인하였다.

본 발명의 쌍극성 이온 고분자인 MPC는 친수성의 성질을 띠고 있는데, 쌍극성 이온 고분자가 기질에 안정하게 코팅되면 물과의 접촉각이 감소하는 반면, 기질과의 고정 능력이 불안정하면 물과의 접촉각이 증가되는 경향을 보인다. 따라서, 접촉각이 감소하는 것을 통해 고분자 코팅 여부를 확인할 수 있기에, 코팅 전/후의 접촉각 변화를 측정함으로써 코팅 조건 최적화 실험을 진행하였다.

2-2. 결과

(1) 탄닌산 농도 최적화 실험

탄닌산 용액의 농도에 따른 고분자 코팅 효과를 비교하기 위하여, 탄닌산 1, 10 mg/ml 용액으로 각각 코팅을 진행하였다. 본 실험은 메탄올 용매를 사용하였으며, 탄닌산 코팅 시 담금 횟수는 20회로 설정하였다.

접촉각 측정 결과, 탄닌산 10 mg/ml 용액에서 코팅 시 세척 후에도 낮은 접촉각을 유지하는 것을 관찰하였으며, 고분자가 표면에 효과적으로 고정되었음을 확인하였다(도 3).

(2) 고분자 담금 시간 최소화 실험

poly(MPC-r-VBA) 코팅 시 담금 시간을 최소화하기 위해 poly(MPC-r-VBA) 100 mg/ml 용액에서 1시간 담금, poly(MPC-r-VBA) 250 mg/ml 용액에서 1초 담금으로 두가지 실험군을 설정하였으며 메탄올 용매에서 진행하였다.

접촉각 측정 결과, 1초간 고농도의 고분자 용액에 담금 후 24시간 건조 과정을 거친 경우 세척 후에도 낮은 접촉각을 유지하는 것을 관찰하였다(도 3). 본 실험의 결론으로 1초간 담금에도 고분자 고정 효과가 확인되어 앞

으로의 코팅 실험에서 담금 시간은 1초로 설정하였다.

[0134] (3) 탄닌산 담금 횟수 최적화 실험

[0135] 탄닌산 용액 담금 횟수에 따른 고분자 코팅 효과를 비교하기 위하여, 탄닌산 10 mg/ml 용액에서 담금 횟수를 1 회, 10회, 20회로 각각 설정한 후 poly(MPC-r-VBA)를 코팅하도록 설계하였다. 본 실험은 에탄올 용매를 사용하였다. 접촉각 측정 결과, 탄닌산 용액 담금 횟수가 많을수록 낮은 접촉각을 확인하였다(도 4a).

[0136] 이후 물에 대한 용출 테스트를 진행하기 위하여, 물에서 7 일간 담금 이후 접촉각 변화를 측정하였다. 탄닌산 1 회 담금 시 접촉각이 다시 높아진 것으로 보아 1회 코팅 시 poly(MPC-r-VBA)가 안정적으로 고정되었다고 보기 어렵다. 그러나, 담금 횟수가 10회 이상일 때는 낮은 접촉각을 유지하는 것을 관찰하였다. 본 실험의 결론으로 탄닌산 담금횟수가 10회 이상일 시 고분자가 표면에 단단하게 고정됨을 확인하였다(도 4b).

[0137] 위 최적화 실험을 기반으로, 탄닌산 10 mg/ml 용액에서 10 회 담금 이후 고분자 250 mg/ml 용액에서 1회 담금 조건으로 표면 분석 및 방오성 기능 평가를 진행하였다.

[0139] (4) 표면 분석

[0140] TPU(Thermoplastic Polyurethane) 기판 위 고분자가 코팅되었는지를 확인하기 위하여 표면 거칠기 및 두께 변화, 표면 화학 조성 변화를 분석하였다. 위 최적화 실험을 기반으로, 탄닌산 10 mg/ml 용액, 염화철 5 mg/ml 용액에서 번갈아 10 회씩 담금 이후 고분자 250 mg/ml 용액에서 1회 담금 조건으로 표면 분석을 진행하였다.

[0141] 1) 원자현미경(Atomic Force Microscopy; AFM) 분석

[0142] 원자현미경 분석으로 코팅 전과 후의 표면 거칠기를 비교하였다. 기존 기판(Bare)의 표면은 상대적으로 매끄러운 반면에 탄닌산 코팅 기판(TA)과 탄닌산-고분자 코팅 기판(TA-PMB)의 표면이 거칠어짐을 확인하였다(도 5)

[0143] 2) X선 광전자 분광기(X-ray Photoelectron Spectroscopy; XPS) 분석

[0144] X선 광전자 분광기 분석으로 코팅 전과 후의 표면 화학 조성 변화를 비교하였다. 기존 기판(Bare), 탄닌산 코팅 기판(TA), 탄닌산-고분자 코팅 기판(TA-PMB)에서 나타나는 특정 원소의 피크 유무를 확인함으로써 고분자 코팅 여부를 알 수 있다. 고분자는 MPC를 포함하고 있기 때문에, 고분자 코팅 이후 ~188 eV에서 P(2s) 피크, ~133 eV에서 P(2p) 피크의 세기가 증가할 것이고, 보론산(boric acid)를 포함하고 있기 때문에 ~190 eV에서 B(1s) 피크의 세기가 증가할 것이다. 분석 결과, 탄닌산-고분자 코팅 기판에서 해당 피크가 관찰됨으로써 고분자가 코팅되었음을 확인하였다(도 6).

[0145] 3) 주사전자현미경(Scanning Electron Microscope; SEM) 분석

[0146] 주사전자현미경 분석으로 코팅 전과 후의 표면 및 두께 변화를 비교하였다. TPU 기판에서 TPU를 포함한 코팅 막의 두께는 $14.5 \pm 0.2 \mu\text{m}$ 로 측정되었다. 탄닌산 코팅 기판에서 TPU를 포함한 코팅 막의 두께는 $18.1 \pm 0.4 \mu\text{m}$ 으로 확인되어, 탄닌산 코팅으로 인해 두께는 약 $3.6 \mu\text{m}$ 증가함을 확인하였다. 탄닌산-고분자 코팅 기판에서 TPU를 포함한 코팅 막의 두께는 $17.7 \pm 0.6 \mu\text{m}$ 으로 확인되어, 탄닌산-고분자 코팅 이후 두께는 약 $3.2 \mu\text{m}$ 증가함을 확인하였다(도 7).

[0148] (5) 탄닌산, 무기염 비율 최적화 실험

[0149] 탄닌산의 다이올기는 금속과 결합하여 코팅막을 형성한다. 이전 실험에서는 5 mg/ml 염화철 용액을 사용하였는데, 과량의 금속은 탄닌산의 모든 다이올기와 결합하여 이후 고분자 코팅 시 보론산과의 축합 반응을 방해할 수 있다. 이에, 탄닌산 코팅 시 낮은 농도의 염화철 용액을 사용하여 코팅을 진행하면 보론산과 접합할 수 있는 다이올기가 많아 코팅이 용이할 것이라 가정하였다.

[0150] 이전 실험에서 염화철 용액 농도는 5 mg/ml로 고정되었다. "(3) 탄닌산 담금 횟수 최적화 실험"과 동일한 조건 하에 염화철 용액 농도를 1 mg/ml, 5 mg/ml로 각각 달리하여 실험을 진행하였다. 탄닌산 용액의 농도는 10 mg/ml, 담금 횟수는 10 회로 고정하였다.

[0151] 접촉각 측정 결과, 비교적 낮은 농도의 1 mg/ml 염화철 용액에서 코팅한 기판이 더 연한 색을 띠며 낮은 접촉각을 보였다(도 8a). 추후 해당 코팅 조건으로 표면 분석 및 흡착 실험을 진행하고자 한다.

[0152] 탄닌산과 염화철 비율을 조절한다면 고분자 코팅 효과를 높일 수 있을 것이라 예상하여, 염화철 용액의 농도를 낮추어 탄닌산 코팅 시 담금 횟수를 최소화하는 방안을 모색하였다. 0.1, 1, 5 mg/ml 염화철 용액을 사용하여

탄닌산 1회 코팅 시 고분자의 고정 효과를 비교하였다.

[0153] 접촉각 측정 결과 탄닌산 1회 코팅으로는 염화철 용액 농도와 무관하게 고분자를 표면에 단단하게 고정시키지 못하여 높은 접촉각이 관찰되었다(도 8b).

[0155] 하기 표 1은 위 "(1) 탄닌산 농도 최적화 실험", "(2) 고분자 담금 시간 최소화 실험", "(3) 탄닌산 담금 횟수 최적화 실험" 및 "(5) 탄닌산, 무기염 비율 최적화 실험"을 정리한 것이다.

표 1

구분	TA 농도	고분자 담금 시간	TA 담금 횟수	탄닌산:무기염
코팅 전략	높은 농도를 이용한 탄닌산 코팅	1초간 담금 코팅(딤 코팅) 시도	탄닌산 1회 코팅 시도	낮은 농도의 염화철 용액으로 탄닌산 코팅
코팅 방법	탄닌산 10 mg/ml 농도에서 20회 담금 코팅 이후 고분자 코팅	고분자 250 mg/ml 용액에서 1초간 담금 코팅	탄닌산 1회, 10회, 20회 담금 코팅 이후 고분자 코팅	염화철 1 mg/ml 용액에서 탄닌산 담금 코팅 진행
결과	접촉각 40° 이하	접촉각 25°	탄닌산 10회 이상 담금시 접촉각 40° 이하	접촉각 20° 이하
고찰	탄닌산 10 mg/ml 용액이 적절함	1초간 담금으로 고분자 코팅이 가능함	탄닌산 10회 이상 담금이 적절함	염화철 1 mg/ml 용액 사용시 고분자 고정 효과가 뛰어남

Step 3. 생체 적합성 고분자의 방오성 기능 평가 - Antifouling study

3-1. 단백질 흡착 평가

[0160] 흡착 실험에 가장 흔히 사용되는 단백질 소혈청 알부민(BSA)에 형광물질인 플루오레세인이소티오시안산염(Fluorescein isothiocyanate, FITC)을 접합한 BSA-FITC를 준비하였다. TPU 기판 위에 BSA-FITC를 흡착시킨 후, 흡착 정도를 비교하기 위하여 형광 이미지를 분석하였다.

[0161] 형광 이미지 측정 결과, 탄닌산을 코팅한 기판과 탄닌산 기반 고분자 코팅한 기판에서 형광물질이 감소한 것으로 보인다.

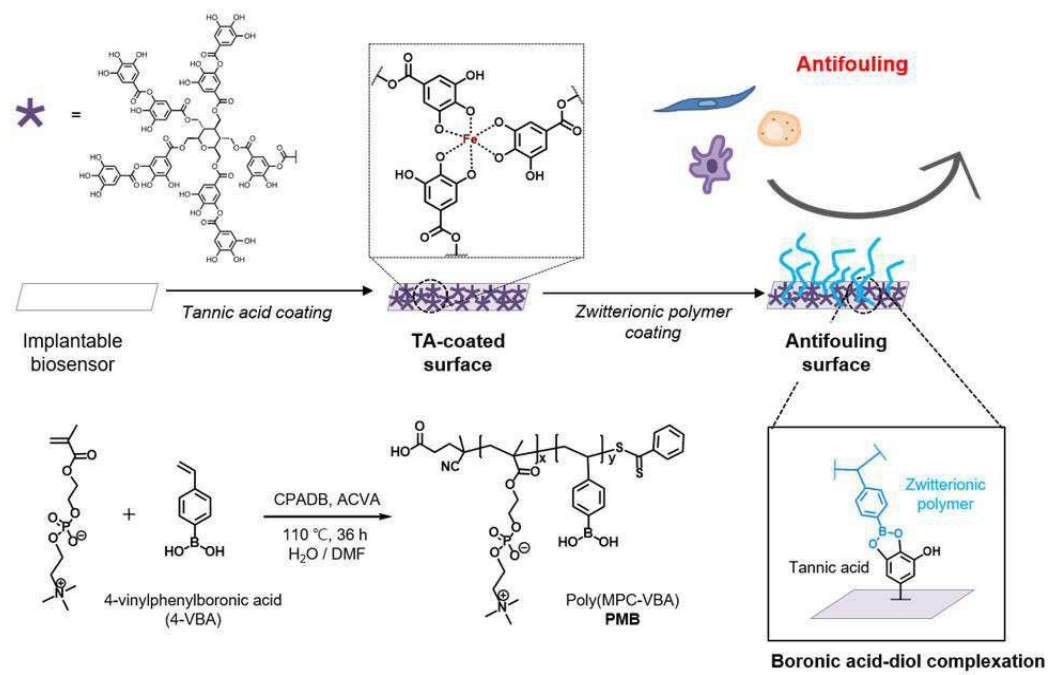
3-2. 세포 흡착 평가

[0164] TPU(Thermoplastic Polyurethane) 고분자 코팅 기판에 세포를 처리해 준 이후 세포핵 염색체인 4',6'-디아미디노-2-페닐 인돌(4,6-Diamidino-2-phenylindole, DAPI)을 이용하여 형광 이미지를 분석하였다. 기판이 마운팅된 슬라이드 글라스를 스테레오 현미경(Axio zoom microscope)을 이용해 4', 6'-디아미디노-2-페닐 인돌(DAPI)의 형광을 100X 에서 관찰하였다.

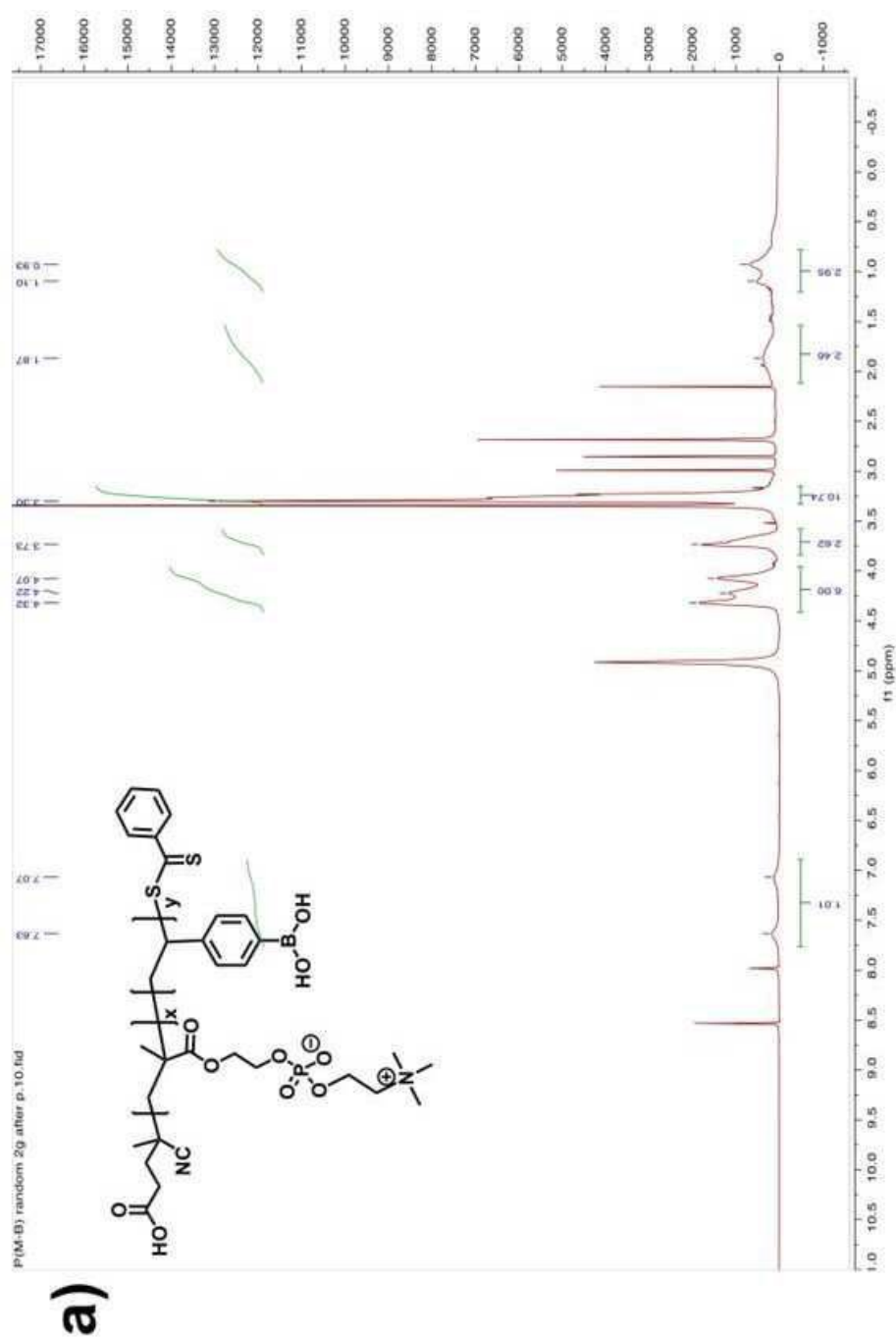
[0165] 형광 이미지 측정 결과, 탄닌산 코팅 기판과 탄닌산-고분자 코팅 기판에서 염색된 세포가 관찰되지 않았다(도 10).

도면

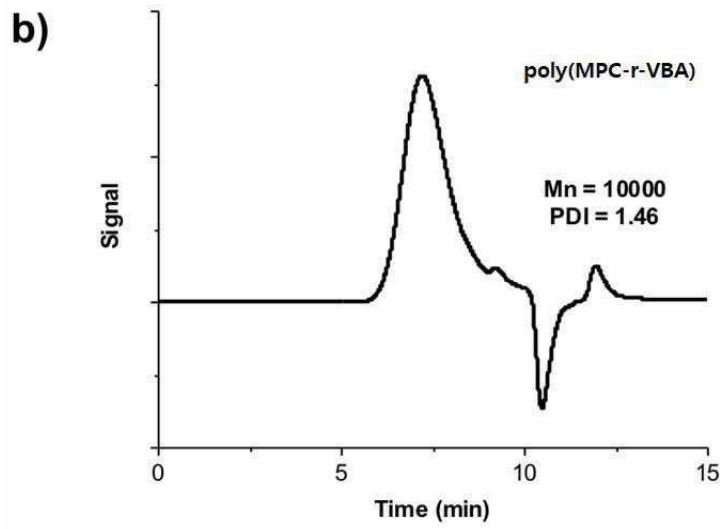
도면1



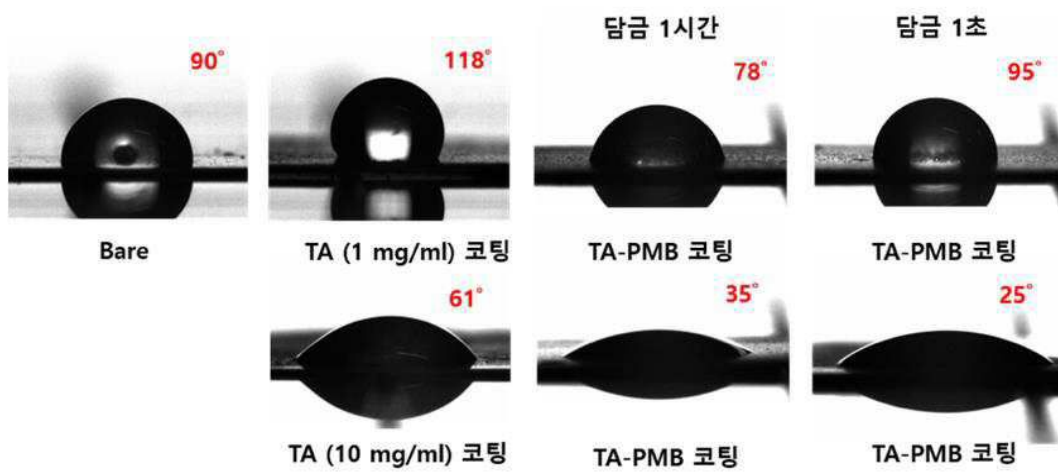
도면2a



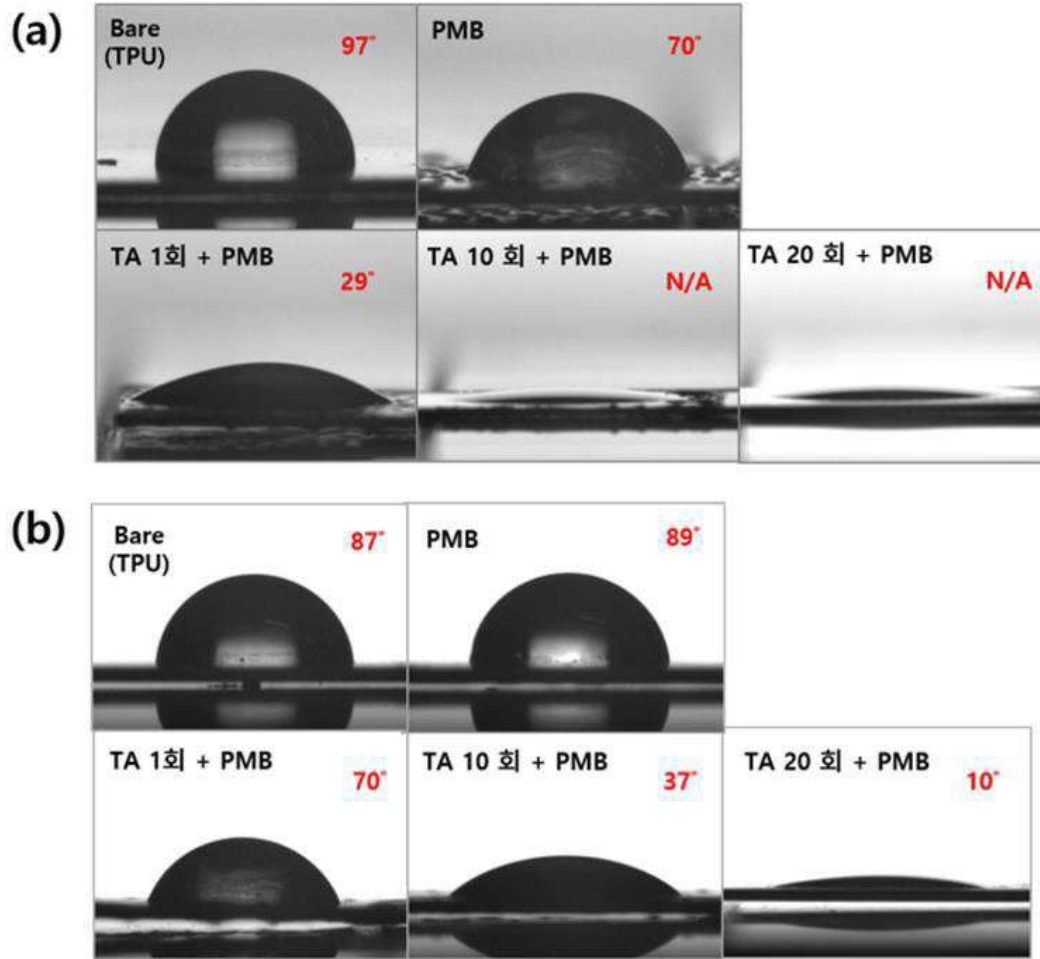
도면2b



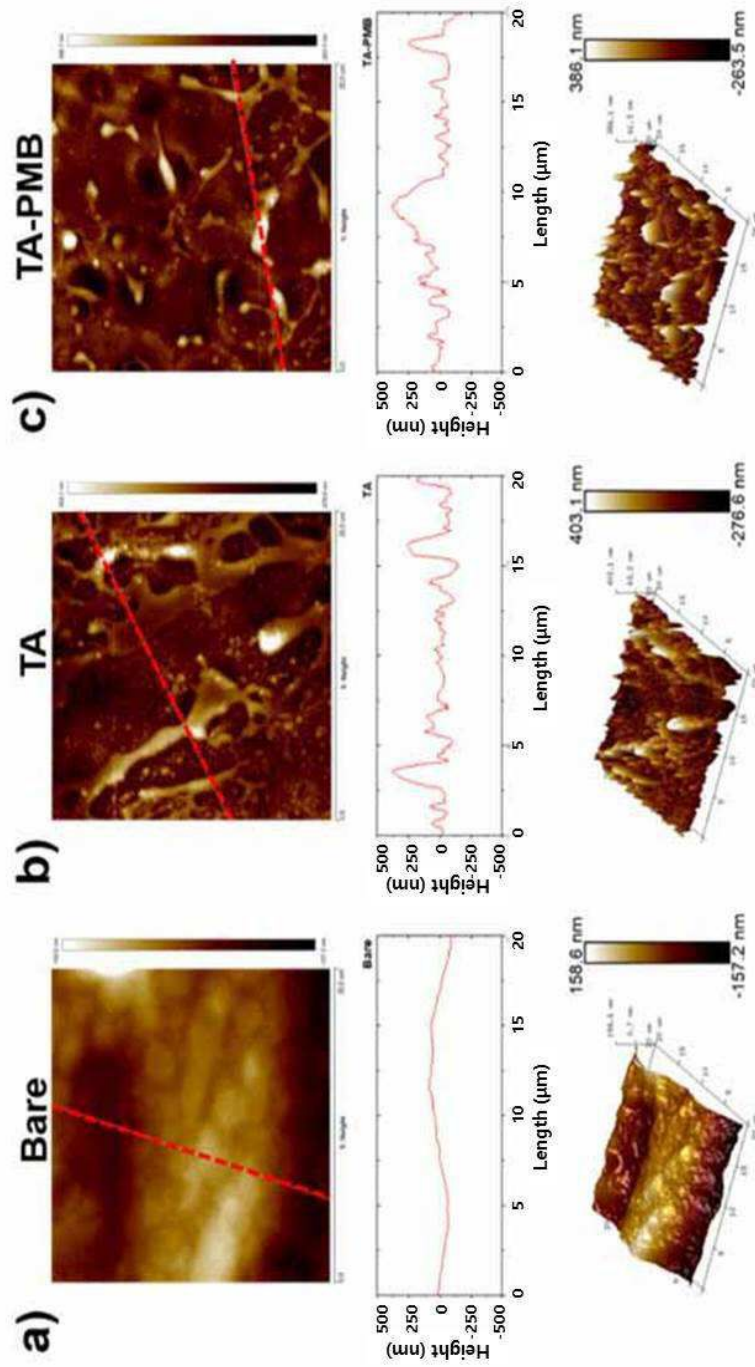
도면3



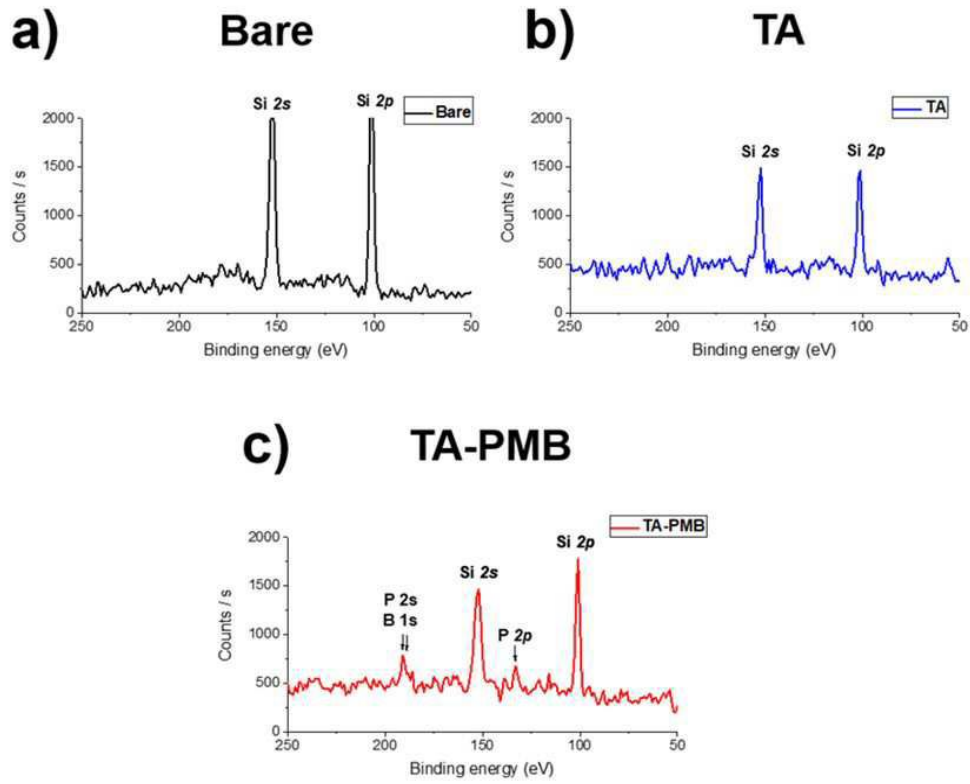
도면4



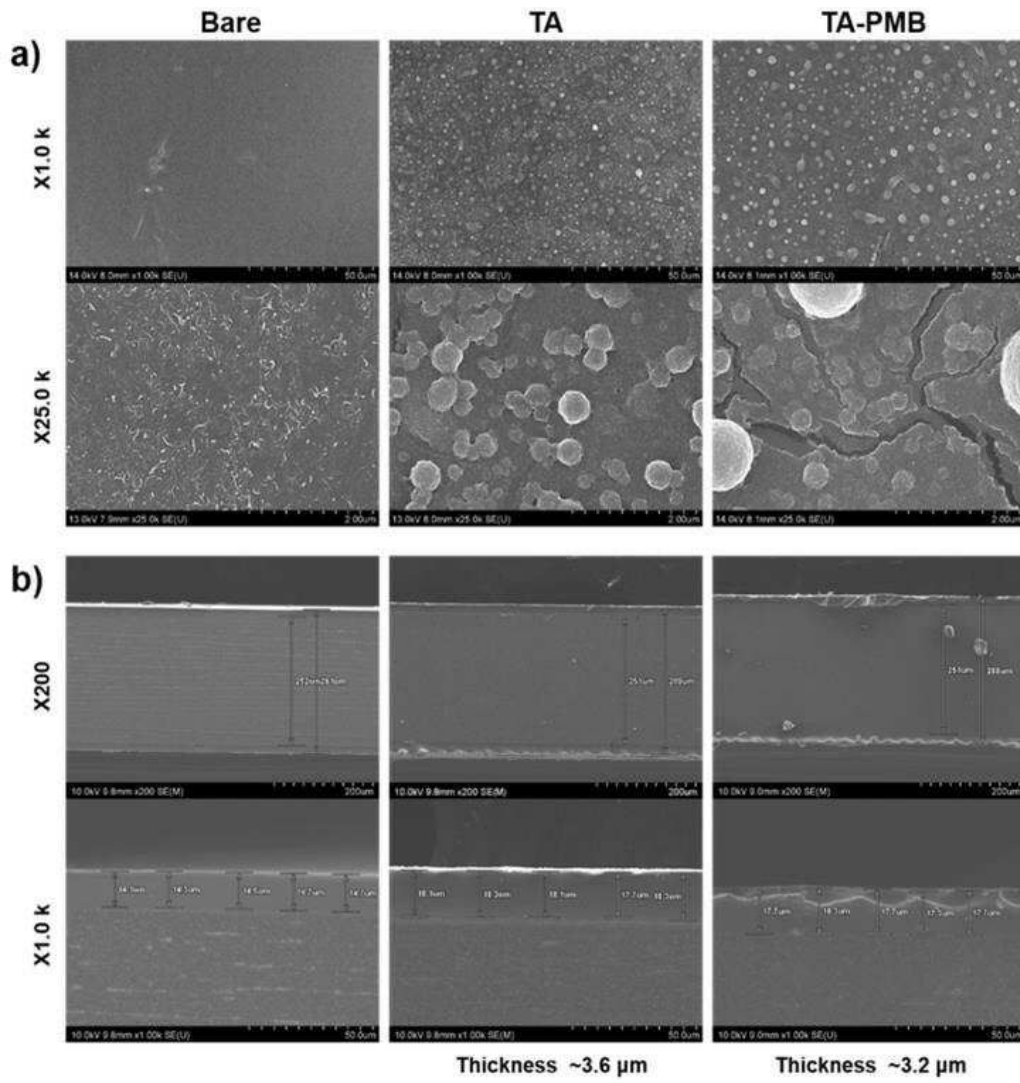
도면5



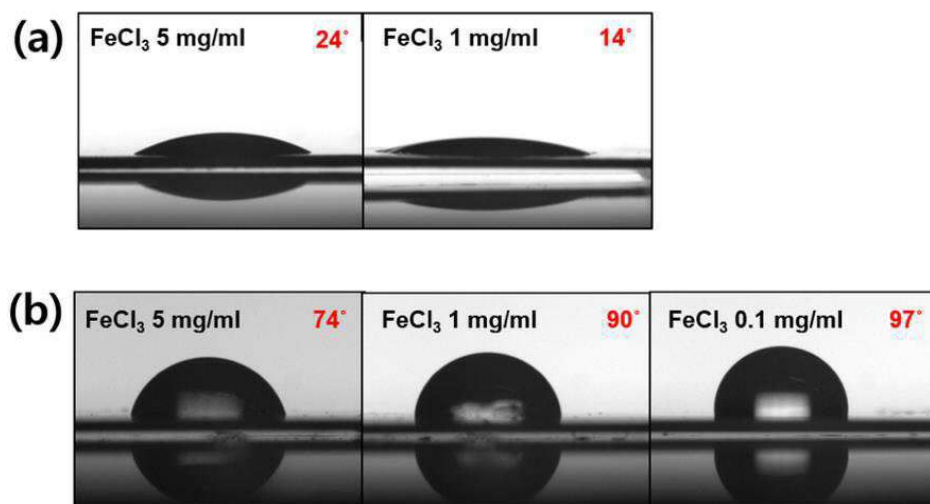
도면6



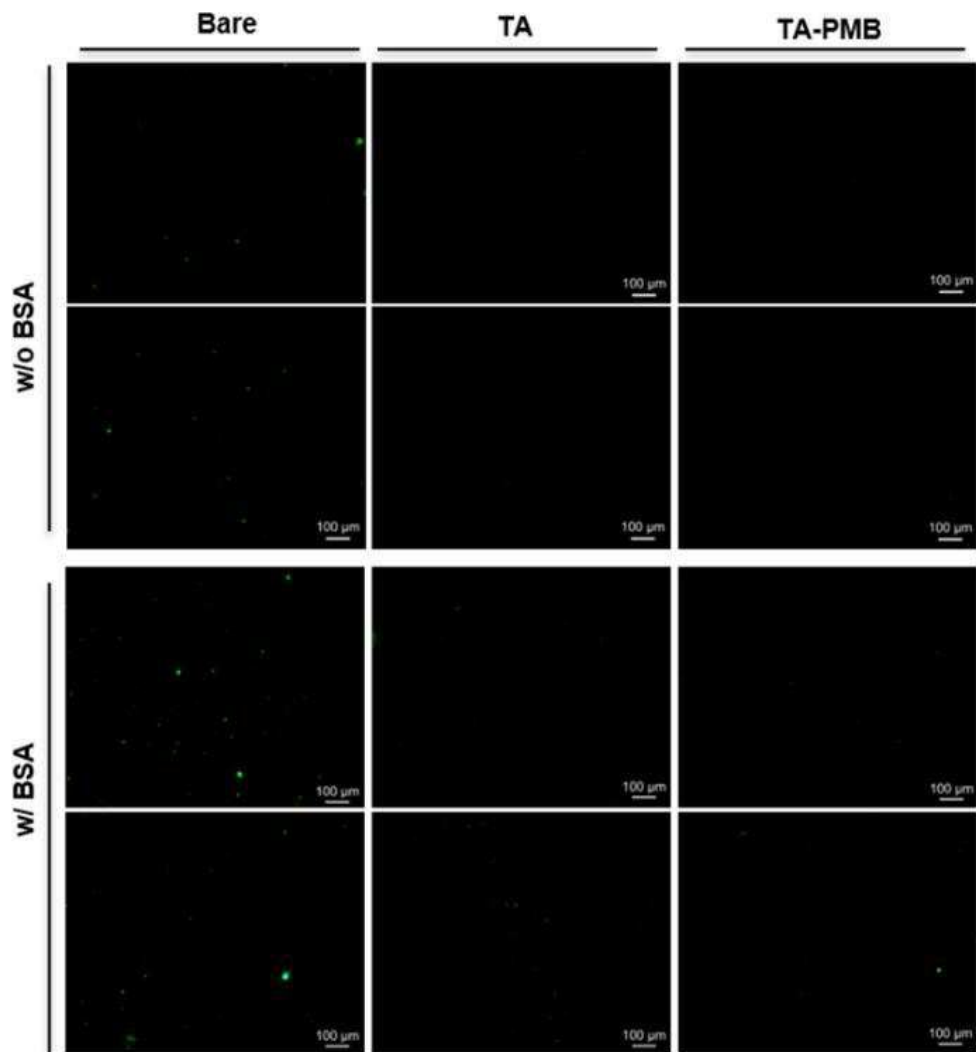
도면7



도면8



도면9



도면10

