



(19) 대한민국특허청(KR)

(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2016년02월25일

(11) 등록번호 10-1597804

(24) 등록일자 2016년02월19일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)

C07F 7/18 (2006.01) C07C 323/52 (2006.01)

C09J 4/02 (2006.01)

(21) 출원번호 10-2014-0067700

(22) 출원일자 2014년06월03일

심사청구일자 2014년06월03일

(65) 공개번호 10-2015-0139286

(43) 공개일자 2015년12월11일

(56) 선행기술조사문헌

논문1: J AM CHEM SOC.

JP2012197233 A

논문2: CHEM. MATER.

US20130084543 A1

(73) 특허권자

포항공과대학교 산학협력단

경상북도 포항시 남구 청암로 77 (지곡동)

(72) 발명자

황동수

경상북도 포항시 남구 지곡로 155, 4동 601호 (지곡동, 교수아파트)

배효근

대구광역시 북구

(뒷면에 계속)

(74) 대리인

유미특허법인

전체 청구항 수 : 총 20 항

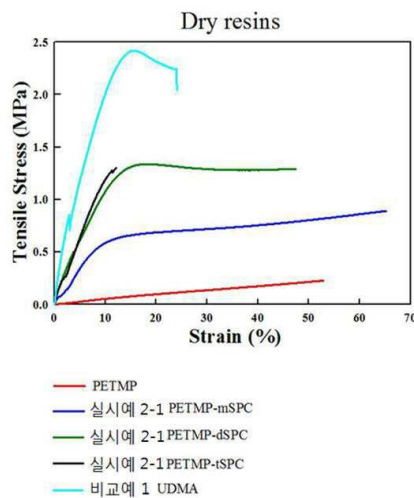
심사관 : 김범직

(54) 발명의 명칭 카테콜기와 티올기를 함유하는 화합물, 이의 제조방법 및 용도

(57) 요약

본 발명은 카테콜과 티올기를 동시에 함유하는 화합물, 이의 제조방법, 및 이를 포함하는 생체 접착제 및 방오 용도에 관한 것이다.

대표도 - 도1a



(72) 발명자

이도훈

경상북도 포항시 남구 중앙로131번길 29, 406 (대
도동)

임찬웅

대구광역시 중구 달성공원로10길 9 (달성동)

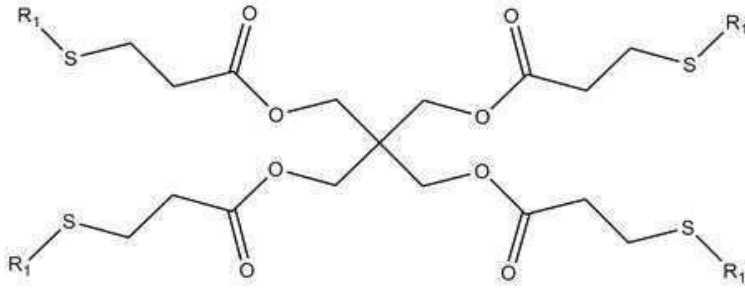
명세서

청구범위

청구항 1

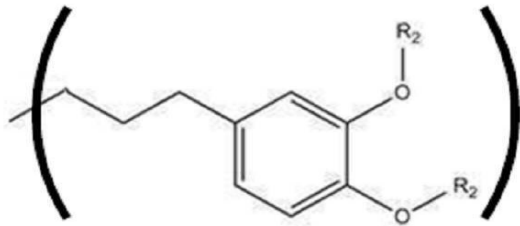
하기 화학식 1을 갖는 화합물:

[화학식 1]



상기 화학식 1에서, R¹는 각각 독립적으로 수소 또는 화학식 2의 치환기이고, R¹중 적어도 하나는 화학식 2의 치환기를 가지며,

[화학식 2]

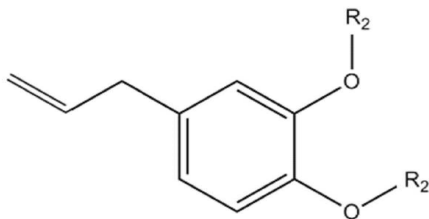


상기 화학식 2에서 R²는 H 또는 트리알킬실릴기이며, 상기 알킬기는 C1-C4 알킬기이다.

청구항 2

제 1 항에 있어서, 상기 화학식 1을 갖는 화합물은 화학식 3의 실릴화 카테콜 화합물과 펜타에리스리톨 테트라(3-머캅토프로피오네이트)의 반응으로 제조된 것인 화합물:

[화학식 3]



상기 화학식 3에서,

R^2 는 트리알킬실릴기이며 상기 알킬기는 C1-C4 알킬기이다.

청구항 3

제 2 항에 있어서, 상기 화학식 3을 갖는 화합물은 1-트리알킬실라놀일-4-(프로프-2-에닐)벤젠, 1-트리알킬실라놀일-3-(프로프-2-에닐)벤젠, 또는 1,2-디(트리알킬실라놀일)-4-(프로프-2-에닐)벤젠인 화합물.

청구항 4

제 2 항에 있어서, 상기 화학식 3을 갖는 화합물은 유제놀과 트리알킬실란의 반응으로 제조되는 화합물이며, 상기 트리알킬실란의 알킬은 탄소수 1-4의 알킬인 화합물.

청구항 5

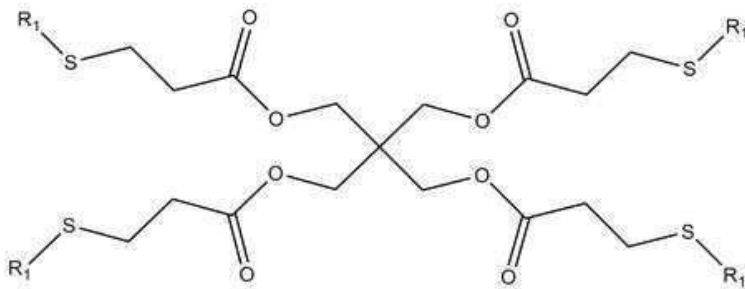
제1항 내지 제4항중 어느 한항에 따른 화학식 1을 갖는 화합물,

아크릴계 모노머 또는 메타아크릴계 모노머,

과요오드화산염, 및

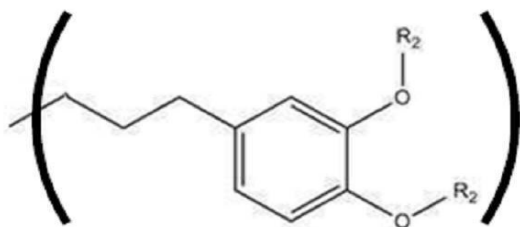
라디칼 광중합개시제를 포함하는 중합 조성물을 중합하여 제조되는 접착제 조성물:

[화학식 1]



상기 화학식 1에서, R^1 는 각각 독립적으로 수소 또는 화학식 2의 치환기이고, R^1 중 적어도 하나는 화학식 2의 치환기를 가지며,

[화학식 2]



상기 화학식 2에서 R^2 는 H 또는 트리알킬실릴기이며, 상기 알킬기는 C1-C4 알킬기이다.

청구항 6

제 5 항에 있어서, 상기 아크릴계 모노머 또는 메타아크릴계 모노머는 우레탄메타아크릴레이트, 2-하이드록시에

틸메타아크릴레이트, 메틸메타아크릴레이트, 비스페놀에이글라이시딜메타아크릴레이트, 다이메틸아미노에틸메타아크릴레이트, 에틸렌글리콜다이메타아크릴레이트, 글리세롤다이메타아크릴레이트, 글라이시딜메타아크릴레이트 및 트라이에틸렌글리콜다이메타아크릴레이트로 이루어지는 군에서 선택된 1종 이상인 접착제 조성물.

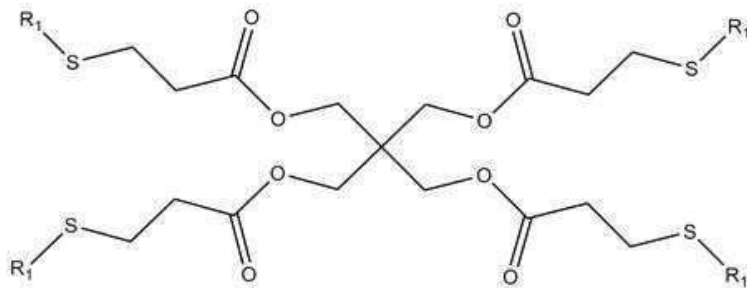
청구항 7

제 5 항에 있어서, 상기 아크릴계 모노머 또는 메타아크릴계 모노머는 중합 조성물 100중량% 기준으로 5중량% 내지 95중량%로 포함되는 것인 접착제 조성물.

청구항 8

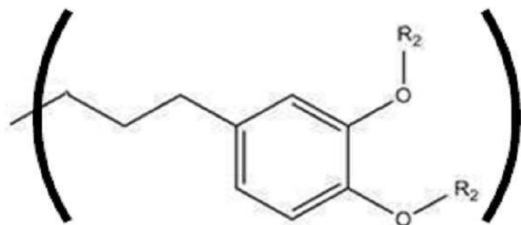
제1항 내지 제4항중 어느 한항에 따른 화학식 1을 갖는 화합물 및 과요오드화산염을 포함하는 접착제 조성물:

[화학식 1]



상기 화학식 1에서, R¹는 각각 독립적으로 수소 또는 화학식 2의 치환기이고, R¹중 적어도 하나는 화학식 2의 치환기를 가지며,

[화학식 2]



상기 화학식 2에서 R²는 H 또는 트리알킬실릴기이며, 상기 알킬기는 C1-C4 알킬기이다.

청구항 9

제5항에 있어서, 상기 과요오드화산염은 테트라부틸암모늄 과요오드산염 또는 소듐 과요오드화산염인 접착제 조성물.

청구항 10

제5항에 있어서, 상기 과요오드화산염은 조성물중 카테콜 1몰 기준으로 2.5몰 내지 10몰의 함량비로 포함하는 것인 접착제 조성물.

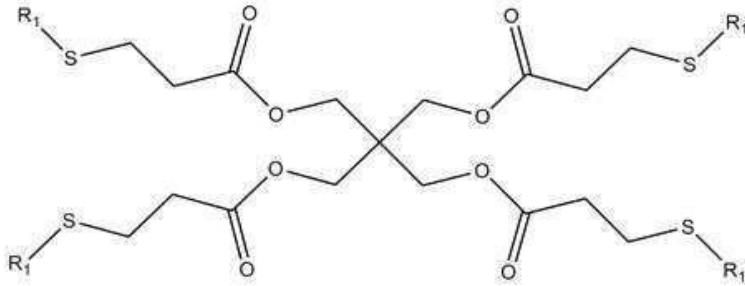
청구항 11

제5항에 있어서, 상기 접착제 조성물은 에탄올, 메탄올, 디클로로메탄, 아세톤, 클로로포름 및 헥산으로 이루어지는 군에서 선택된 1종 이상의 용매를 추가로 포함하는 것인 접착제 조성물.

청구항 12

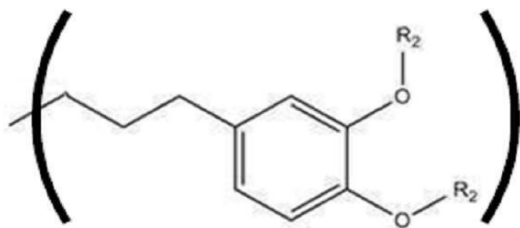
하기 화학식 4을 갖는 화합물의 적어도 일말단에, 화학식 1의 화합물이 연결된 폴리머:

[화학식 1]



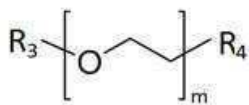
상기 화학식 1에서, R¹는 각각 독립적으로 수소 또는 화학식 2의 치환기이고, R¹중 적어도 하나는 화학식 2의 치환기를 가지며,

[화학식 2]



상기 화학식 2에서 R²는 H 또는 트리알킬실릴기이며, 상기 알킬기는 C1-C4 알킬기이며,

[화학식 4]



상기 화학식 4에서,

R³ 및 R⁴는 각각 독립적으로 수소, 아크릴기, 또는 메타아크릴기일 수 있으며, R³ 및 R⁴ 중 적어도 하나는 수소가 아니며,

m은 10 내지 200의 정수이다.

청구항 13

제 12 항에 있어서, 상기 화학식 2의 R2가 트리알킬실릴기인 경우, 산용액으로 처리하여 트리알킬실릴기가 제거되어 수소인 것인 폴리머.

청구항 14

제 12 항에 있어서, 상기 n은 15 내지 150인 폴리머.

청구항 15

제 12 항에 있어서, 상기 화학식 4의 화합물은 폴리(에틸렌글리콜)아크릴레이트, 폴리(에틸렌글리콜)디아크릴레이트, 폴리(에틸렌글리콜)메타크릴레이트, 또는 폴리(에틸렌글리콜)디메타크릴레이트에서 유래된 것인 폴리머.

청구항 16

제12항 내지 제15항중 어느 한항에 따른 폴리머를 포함하는 접착성능을 갖는 방오제 조성물.

청구항 17

제 16 항에 있어서, 상기 방오제 조성물은 철, 알루미늄, 구리, 금, 지르코니아, 유리, 또는 플라스틱 재질의 기재에 접착성능을 갖는 것인 방오제 조성물.

청구항 18

제8항에 있어서, 상기 과요오드화산염은 테트라부틸암모늄 과요오드산염 또는 소듐 과요오드화산염인 접착제 조성물.

청구항 19

제8항에 있어서, 상기 과요오드화산염은 조성물중 카테콜 1몰 기준으로 2.5몰 내지 10몰의 함량비로 포함하는 것인 접착제 조성물.

청구항 20

제8항에 있어서, 상기 접착제 조성물은 에탄올, 메탄올, 디클로로메탄, 아세톤, 클로로포름 및 헥산으로 이루어지는 군에서 선택된 1종 이상의 용매를 추가로 포함하는 것인 접착제 조성물.

발명의 설명

기술 분야

[0001] 본 발명은 카테콜과 티올기를 함유하는 화합물, 이의 제조방법, 및 이를 포함하는 생체 접착제 및 방오 용도에 관한 것이다.

배경 기술

[0002] 바위 등의 표면에 부착하여 서식하는 홍합은 접착단백질을 생성하여 분비하는데, 이 접착단백질은 대부분 카테콜 작용기를 가지고 있는 3,4-디히드록시페닐-L-알라닌(DOPA)를 함유한다 (Waite, J. H., Biology Review. 58:209-231 (1983)). DOPA는 홍합의 접착단백질이 접착력을 갖게 하는 핵심적인 아미노산으로 금속이온과의 배위를 통해 표면에 접착하거나 스스로 가교제로 작용하기도 한다. 하지만 DOPA의 접착능력 자체가 우수하다고 하더라도 공기 중에서 쉽게 도파퀴논(dopa quinone)으로 산화되어 히드록시기가 카르복실기로 변하고, 이로 인해 DOPA는 금속과 배위하는 특성을 잃게 된다. 또한, 산화되면 다른 물질과 반응하여 원하지 않는 가교반응을 일으

켜 접착능력이 저하될 수 있는 단점이 있다.

- [0003] 이런 부반응을 없애기 위해서는 카테콜 유도체를 만들 때 산소가 존재하지 않는 환경에서 반응을 수행해야 하기 때문에 생산단가가 상대적으로 높으며, DOPA를 활용한 접착제를 개발하고 상용화 하기 위해서는 DOPA가 산화되는 것을 막을 수 있는 기작을 개발하는 것이 필수적이었다.
- [0004] 따라서, DOPA의 산화문제를 해결하고자, 카테콜의 접착기작의 핵심인 동시에 반응성의 원인인 히드록시기(hydroxyl group)을 보호하여, 유제놀(eugenol)을 Tris(Pentafluorophenyl) Borane (TPFPB) 촉매 하에서 트리에틸실란(triethylsilane)과 반응을 시켜, 알킬실릴기가 치환된 카테콜을 개발하고, 이를 폴리실록산의 티올기와 결합한 폴리머를 개시하고 있다(Heo J et al., J. Am. Chem. Soc., 2012, 134, 20139-2014)
- [0005] 일반적으로 치과용 혹은 외과용으로 사용되는 생체 접착제들은 크게 합성소재를 기반으로 하는 접착제와 홍합등과 같은 생물체에서 유래하거나 영감을 얻은 소재를 활용한 접착제로 나뉜다. 전자는 강한 기계적 성질을 가지는 장점이 있지만 생체적합성의 문제가 끊임없이 제기되고 있고, 후자의 경우 이와 반대로 생체적합성이 비교적 뛰어나더라도 기계적 성질이 강하지 않아 뼈와 같은 단단한 조직에 사용하기에는 부적합한 면이 있다.
- [0006] 본 발명은 수중 환경에서도 우수한 접착력을 가지는 홍합접착단백질에서 유래한 DOPA를 모사하면서, DOPA의 높은 가격 문제를 극복하기 위해 이와 유사하면서도 가격 경쟁력이 우수한 유사 물질을 개발할 필요성이 있다.

발명의 내용

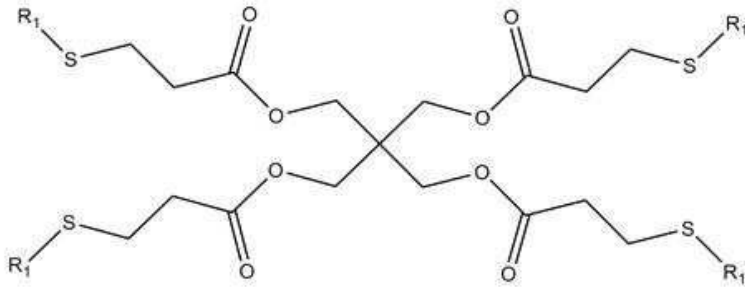
해결하려는 과제

- [0007] 본 발명의 목적은 카테콜기와 티올기를 함유하는 화합물, 이의 제조방법, 및 상기 화합물의 생체 접착제와 방오제의 용도를 제공하는 것이다.
- [0008] 본 발명의 또 다른 목적은, 펜타에리쓰리톨 테트라(3-머캅토프로피오네이트)의 유도체, 이의 제조방법, 및 상기 화합물의 생체 접착제 용도를 제공하는 것이다.
- [0009] 본 발명의 또 다른 목적은 카테콜과 티올기를 동시에 함유하는 화합물에, 방오성 폴리머를 결합한 카테콜과 티올기를 함유하는 폴리머 및 이의 제조방법을 제공하는 것이다.
- [0010] 본 발명의 또 다른 목적은 카테콜과 티올기를 함유하는 방오성 폴리머를 포함하는 생체 접착제 또는 방오제 조성물을 제공하는 것이다.

과제의 해결 수단

- [0011] 본 발명은 하나의 분자내에 카테콜과 티올기를 함유하는 화합물, 이의 제조방법, 및 이를 포함하는 생체 접착제 및 방오제 용도에 관한 것이다.
- [0012] 더욱 상세하게는, 본 발명은 카테콜 유도체인 유제놀과 트리에틸실란 화합물을 반응시켜 실릴화 카테콜 화합물을 제조하고, 상기 실릴화 카테콜 화합물을 티올기를 함유하는 화합물과 반응시켜 카테콜기와 티올기를 함유하는 화합물, 더욱 자세하게는 펜타에리쓰리톨 테트라(3-머캅토프로피오네이트)의 유도체, 이의 제조방법, 및 이를 포함하는 접착제용 또는 방오제용 조성물에 관한 것이다.
- [0013] 상기 유제놀은 이중결합 말단을 가지고 있기 때문에, 유제놀을 이용하여 제조된 실릴기 보호된 카테콜은, 다른 범용고분자와 중합해서 공중합체(copolymer)를 합성할 수 있으며 기존 고분자를 카테콜로 기능화시킬 수 있는 장점이 있다. 상기 실릴화 카테콜은 방오특성을 갖는 폴리머와 결합하여 카테콜기와 티올기를 함유하는 폴리머를 제조할 경우, 다양한 의료용 표면에 방오용 소재로도 응용이 가능하다.
- [0014] 이하, 본 발명을 더욱 자세히 설명하고자 한다.
- [0015] 본 발명은 카테콜과 티올기를 함유하는 하기 화학식 1의 일반식을 갖는 화합물, 더욱 자세하게는 펜타에리쓰리톨 테트라(3-머캅토프로피오네이트)의 유도체에 관한 것이다.

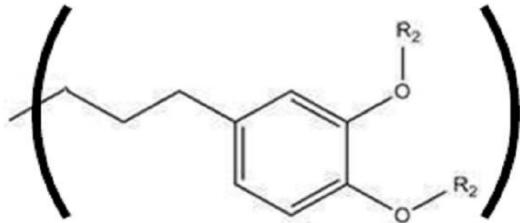
화학식 1



[0016]

[0017] 상기 화학식 1에서, R¹는 각각 독립적으로 수소 또는 화학식 2의 치환기이고, R¹중 적어도 하나는 화학식 2의 치환기를 가지며,

화학식 2



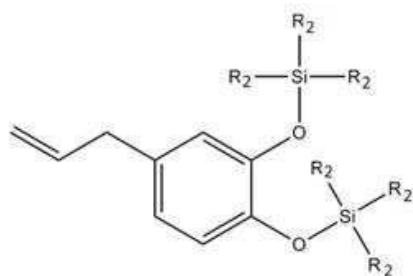
[0018]

[0019] 상기 화학식 2에서 R²는 H 또는 트리알킬실릴기이며, 상기 알킬기는 C1-C4 알킬기이다.

[0020] 상기 화학식 1의 화합물은 펜타에리쓰리톨 테트라(3-머캅토프로피오네이트)의 유도체이다. 상기 화학식 1을 갖는 화합물은 화학식 3의 실릴화 카테콜 화합물과 펜타에리쓰리톨 테트라(3-머캅토프로피오네이트)의 반응으로 제조된 것인 화합물이며, 상기 화학식 2의 치환기는 화학식 3의 실릴화 카테콜 화합물 (silyl protected catechol, SPC)에 포함된 프로페닐기의 말단 탄소와 펜타에리쓰리톨 테트라(3-머캅토프로피오네이트)의 티올기 사이에 공유결합으로 연결된 화합물이다.

[0021] 상기 화학식 3의 실릴화 카테콜 화합물은 다음과 같다.

화학식 3



[0022]

[0023] 상기 화학식 3에서,

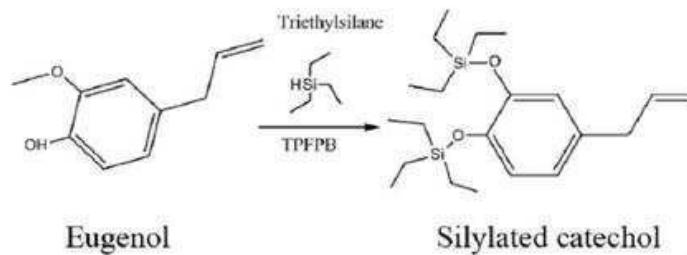
[0024] R₂는 각각 독립적으로 선택되며, 수소, 또는 C1-C4 알킬기이며, 바람직하게는 메틸 또는 에틸이다.

[0025] 상기 화학식 3을 갖는 실릴화 카테콜 화합물의 구체적인 예는 1-트리알킬실라놀일-4-(프로프-2-에닐)벤젠, 1-트리알킬실라놀일-3-(프로프-2-에닐)벤젠, 1,2-디(트리알킬실라놀일)-4-(프로프-2-에닐)벤젠일 수 있으며, 상기 알킬은 C1-C4 알킬이다.

[0026] 상기 화학식 3을 갖는 실릴화 카테콜 화합물은 화학식 3을 갖는 화합물은 유제놀과 트리알킬실란의 반응으로 제조되는 화합물일 수 있다. 유제놀은 이중결합 말단을 가지고 있기 때문에, 유제놀을 이용하여 제조된 실릴기로 보호된 카테콜은, 다른 범용고분자와 중합해서 공중합체(copolymer)를 합성할 수 있으며 기존 고분자를 카테콜로 기능화시킬 수 있는 장점이 있다.

[0027] 유제놀(Eugenol)은 정향나무(*Eugenia aromaticum*)에서 추출한 에센셜 오일의 정향유의 주성분으로 벤젠고리에 하나의 히드록시기와 하나의 메톡시기를 가지고 있으며, 소독 및 진통작용을 가진 무색 또는 유황색, 점조질의 액체로 특이한 향기가 있다. 상기 화학식 3의 화합물은 유제놀을 하기 반응식 1과 같이 실란화합물, 예를 들면 트리알킬실란과 촉매를 이용한 반응시켜 화학식 3을 갖는 실릴화 카테콜 (SPC)을 합성한다 (J. Am. Chem. Soc., 2012, 134, 20139-2014).

[0028] [반응식 1]

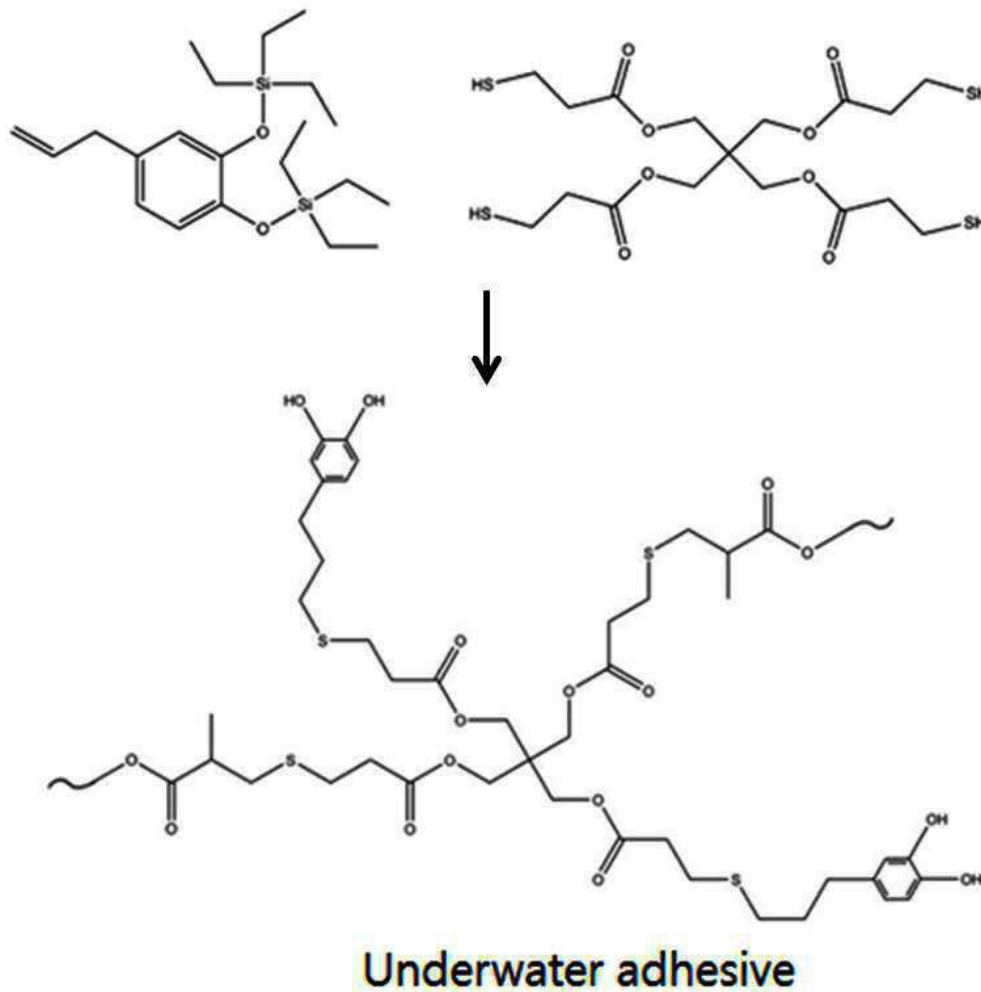


[0029]

[0030] 본 발명에서, 유제놀에서 유래한 화학식 3의 물질에 약산을 첨가하였을 때 상기 트리알킬실란기가 탈착 (deprotection)되면서 수소원자로 치환되어 DOPA의 두 개의 히드록시기와 같은 구조를 가지게 되면서 상기의 화합물이 DOPA와 같이 접착력을 가질 수 있다.

[0031] 본 발명에 따른 카테콜기와 티올기를 포함하는 에리쓰리톨 유도체의 제조방법은 하기 반응식 2에 따라 수행될 수 있다.

[0032] [반응식 2]



[0033]

[0034]

본 발명에서는 티올기를 갖는 펜타에리스리톨 테트라키스(3-머캅토프로피오네이트)에 티올의 양과 실릴화 카테콜의 양을 조절하면서 실릴화 카테콜과 티올기를 모두 함유하는 펜타에리스리톨 유도체를 제조할 수 있다. 즉, 한분자의 펜타에리스리톨 유도체에 도입하고자 하는 SPC 화합물의 분자수를 고려하여 한분자의 펜타에리스리톨 유도체에 포함되는 SPC 화합물의 치환기수를 결정할 수 있다. 구체적으로, 티올 화합물 1분자당 4개의 티올을 가지고 있기 때문에 1개의 SPC분자가 결합할 경우 SPC 1mol과 티올 화합물 1mol을 반응시키고, 두 개의 SPC분자가 결합할 경우 SPC 2mol과 티올화합물 1mol, 세 개가 SPC분자가 결합할 경우 SPC 3mol, 티올화합물 1mol로 반응시켜 제조할 수 있다. 본 발명에 따른 카테콜기와 티올기를 함유하는 화합물, 더욱 자세하게는 펜타에리스리톨 테트라(3-머캅토프로피오네이트)의 유도체, 이의 제조방법, 및 이를 포함하는 접착제용 조성물에 관한 것이다. 상기 카테콜기와 티올기를 함유하는 화합물, 더욱 자세하게는 펜타에리스리톨 테트라(3-머캅토프로피오네이트)의 유도체는 상술한 바와 같다.

[0035]

본 발명에서, 본 발명에 따른 화학식 1을 갖는 화합물을 함유하는 접착제 조성물을 제공하는 것이다. 본 발명의 일구현예에서, 상기 접착제 조성물은 화학식 1을 갖는 화합물, 아크릴계 모노머 또는 메타아크릴계 모노머, 과요오드산염 및 중합개시제를 포함하는 중합 조성물을 중합하여 제조되는 것이다. 본 발명의 또다른 구현예에서, 상기 접착제 조성물은 화학식 1을 갖는 화합물 및 과요오드산염을 포함하는 접착제 조성물을 제공한다.

[0036]

상기 아크릴계 모노머 또는 메타아크릴계 모노머는 우레탄메타아크릴레이트, 2-하이드록시에틸메타아크릴레이트, 메틸메타아크릴레이트, 비스페놀에이글라이시딜메타아크릴레이트, 다이메틸아미노에틸메타아크릴레이트, 에틸렌글리콜다이메타아크릴레이트, 글리세롤다이메타아크릴레이트, 글라이시딜메타아크릴레이트 및 트리아에틸렌글리콜다이메타아크릴레이트로 이루어지는 군에서 선택된 1종 이상의 화합물일 수 있다.

[0037] 상기 아크릴계 모노머 또는 메타아크릴계 모노머는 중합 조성물 100중량%기준으로 5중량% 내지 95중량%로 포함되는 것일 수 있다. 상기 아크릴계 모노머 또는 메타아크릴계 모노머의 함량은 화학식 1의 화합물의 특성인 세포독성, 중합율 및 접착율등을 더욱 뚜렷하게 부각, 및 상기 모노머의 특성인 상용성 및 경도등을 고려하여 설정한 것이다.

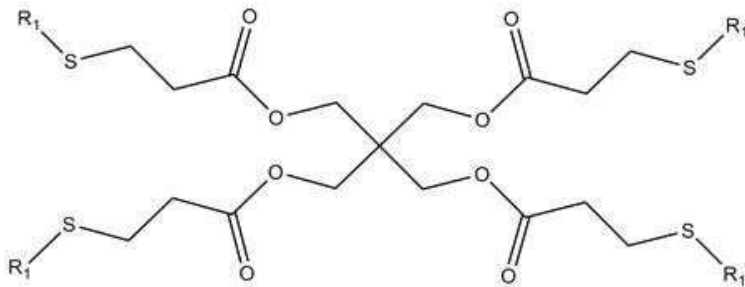
[0038] 상기 과요오드화산염은 PETMP-monoSPC, PETMP-diSPC, 및 PETMP-triSPC의 접착력을 부여하기 카테콜을 산화시켜 가교를 형성하게 하는 기능을 수행하며, 테트라부틸암모늄 과요오드산 염을 테트라부틸암모늄 과요오드산염 또는 소듐 과요오드화산일 수 있다. 상기 과요오드화산염은 조성물중 카테콜 1몰 기준으로 2.5몰 내지 10몰의 함량비로 포함될 수 있다.

[0039] 본 발명의 또 다른 일예에서, 상기 카테콜과 티올기를 함유하는 하기 화학식 1의 일반식을 갖는 화합물, 더욱 자세하게는 접착특성을 갖는 펜타에리스리톨 테트라(3-머캡토프로피오네이트)의 유도체와 방오특성을 갖는 폴리머가 공유결합으로 결합된 카테콜기와 티올기를 함유하며 접착특성과 방오특성을 모두 갖는 폴리머를 제공한다.

[0040] 상기 방오특성을 갖는 폴리머는 통상 폴리에틸렌글리콜(PEG) 또는 이의 유도체일 수 있으며, 상기 유도체의 예는 PEG의 적어도 하나의 말단이 수소, 아크릴기, 및 메타크릴기로 이루어지는 군에서 선택된 1종 이상의 치환기로 치환된 것일 수 이 있으며, 바람직하게는 적어도 하나의 말단이 아크릴기 및 메타크릴기중 어느 하나의 치환기로 치환된 것일 수 있으며, 더욱 바람직하게는 PEG의 양말단이 아크릴기 및 메타크릴기중 어느 하나의 치환기로 치환된 것일 수 있다. PEG는 생체적합성이 뛰어난과 동시에 단백질, 세포흡착 등에 대한 저항성이 있는 것으로 잘 알려져 있다.

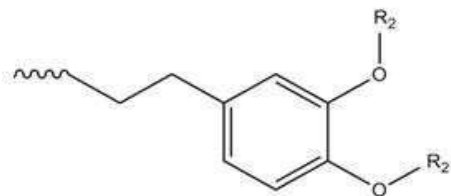
[0041] 본 발명에 따른 방오특성을 갖는 폴리머의 일예는 하기 화학식 4을 갖는 화합물의 적어도 일말단에, 화학식 1의 화합물이 연결된 폴리머이다:

[0042] [화학식 1]



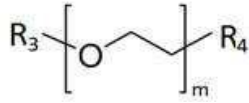
[0043] 상기 화학식 1에서, R¹는 각각 독립적으로 수소 또는 화학식 2의 치환기이고, R¹중 적어도 하나는 화학식 2의 치환기를 가지며,

[0045] [화학식 2]



[0046] 상기 화학식 2에서 R²는 H 또는 트리알킬실릴기이며, 상기 알킬기는 C1-C4 알킬기이며,

화학식 4



[0048]

[0049]

상기 화학식 4에서,

[0050]

R^3 및 R^4 는 각각 독립적으로 수소, 아크릴기, 또는 메타아크릴기일 수 있으며, R^3 및 R^4 중 적어도 하나는 수소가 아니며,

[0051]

m 은 10 내지 200의 정수, 바람직하게는 15 내지 150의 정수이다.

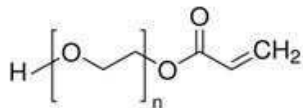
[0052]

상기 폴리머는 상기 화학식 2의 R_2 가 트리알킬실릴기인 경우, 산용액으로 처리하여 트리알킬실릴기가 제거되어 수소인 것인 폴리머일 수 있다.

[0053]

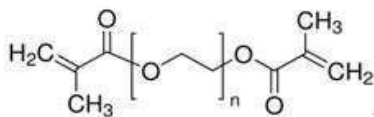
상기 화학식 4을 갖는 화합물의 구체적인 예로는 하기 화학식 5 내지 8을 갖는 화합물일 수 있으며, 즉, 폴리(에틸렌글리콜)아크릴레이트, 폴리(에틸렌글리콜)디아크릴레이트, 폴리(에틸렌글리콜)메타크릴레이트, 폴리(에틸렌글리콜)디메타크릴레이트일 수 있다.

화학식 5



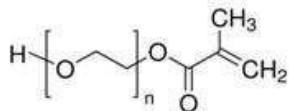
[0054]

화학식 6



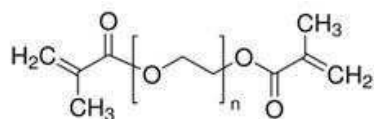
[0055]

화학식 7



[0056]

화학식 8



[0057]

[0058]

본 발명에 따른 카테콜기와 티올기를 함유하는 폴리머는 PEG의 일말단이 화학식 1을 갖는 화합물과 티올기를 통

해 결합된 것(디블록)이거나, 또는 PEG의 양말단이 화학식 1을 갖는 화합물과 티올기를 통해 결합된 것(트리블록)일 수 있다.

[0059] 본 발명에 따른 카테콜기와 티올기를 함유하는 폴리머는 실릴화 카테콜 유도체를 포함하며, 상기 폴리머에 산을 처리하면 실릴기가 탈보호되어 뛰어난 결합력을 유지하는 소재로 사용하는 것이 가능하다. 치과용 재료의 경우, 인산을 처리하여 사용 중에 손쉽게 실릴화 보호기를 제거할 수 있는 장점이 있다. 실릴화 카테콜 유도체는, 카테콜 작용기를 실릴기로 보호하고 있기 때문에 다양한 합성과정 중에 손쉽게 산화되는 카테콜을 다양한 합성 과정에서 보호할 수 있다는 장점을 가지고 있다.

[0060] 본 발명은 수중 환경에서도 우수한 접착력을 가지는 혼합 접착 단백질에서 유래한 DOPA를 모사하면서, DOPA의 높은 가격 문제를 극복하기 위해 이와 유사하면서도 가격 경쟁력이 우수한 유사 물질을 활용하고, 이 물질의 산화를 방지하는 합성 과정을 거친 후, 이중결합에 쉽게 반응을 일으키는 티올 화합물에 연결하여 카테콜기와 티올기를 포함하는 에리쓰리톨 유도체를 제조한다. 또한, 상기 에리쓰리톨 유도체를 아크릴기 또는 메타아크릴기를 함유하는 방오탁성을 갖는 폴리머에 결합하여 화학식 4의 화합물을 제조한다. 카테콜기와 티올기를 함유하는 폴리머는 하기 반응식 3에 따라 제조할 수 있다.

[0061] 상기 유제놀은 이중결합 말단을 가지고 있기 때문에, 유제놀을 이용하여 제조된 실릴기 보호된 카테콜은, 다른 범용고분자와 중합해서 공중합체(copolymer)를 합성할 수 있으며 기존 고분자를 카테콜로 기능화시킬 수 있는 장점이 있다. 상기 실릴화 카테콜은 방오탁성을 갖는 폴리머와 결합하여 카테콜기와 티올기를 함유하는 폴리머를 제조할 경우, 다양한 의료용 또는 산업적 용도 (선박등)에 방오탁 소재로도 응용이 가능하다.

[0062] 본 발명의 일구현예는 카테콜기와 티올기를 함유하는 폴리머를 포함하는 생체 접착제 또는 방오탁 조성물을 제공하는 것이다. 상기 카테콜기와 티올기를 함유하는 폴리머는 상술한 바와 같다.

[0063] 본 발명의 생체접착제 조성물은 피부, 혈관, 소화기, 뇌신경, 성형외과, 정형외과 등의 여러 영역에서 사용될 수 있다. 예컨대, 본 발명의 생체적합성 생체조직접착제는 외과 수술용 봉합사를 대체 할 수 있고, 불필요한 혈관을 폐색하는데 사용될 수 있으며, 안면조직, 연골 등의 연조직과 뼈, 치아 등의 경조직 지혈 및 봉합에 이용될 수 있고, 가정 상비약으로 적용하는 것이 가능하다. 본 발명의 생체적합성 생체접착제 조성물의 다양한 응용 분야를 정리하면 다음과 같다:

[0064] 일구현예로, 본 발명의 생체접착제는 인체의 내부 및 외부 표면에 적용될 수 있으며, 즉 본 발명의 생체접착제는 피부와 같은 인체의 외부 표면 또는 외과수술 과정에서 노출되는 내부기관의 표면 등에 국소적으로 적용될 수 있다. 또한, 본 발명의 생체접착제는 조직의 손상된 부분을 접착시키거나 조직에서 공기/유체가 누출되는 것을 봉합하거나, 의료기구를 조직에 접착시키거나 또는 조직의 결합부분을 채우는데 이용될 수 있다. 본 명세서에서 용어 "생체 조직"은 특별하게 제한되지 않으며, 예를 들어 피부, 뼈, 신경, 액손, 연골, 혈관, 각막, 근육, 근막, 뇌, 전립선, 유방, 자궁내막, 폐, 비장, 소장, 간, 정소, 난소, 경부, 직장, 위, 림프절, 골수 및 신장 등을 포함한다.

[0065] 다른 구현예로, 본 발명의 생체접착제는 상처치유(wound healing)에 이용될 수 있다. 예를 들어, 본 발명의 생체적합성 생체접착제는 상처에 적용되는 드레싱으로 이용될 수 있다.

[0066] 다른 구현예로, 본 발명의 생체접착제는 피부 봉합에 이용될 수 있다. 즉, 본 발명의 생체접착제는 국소적으로 적용되어 상처를 봉합하는 데 이용되어, 봉합사를 대체 할 수 있다. 또한, 본 발명의 생체접착제는 탈장 복원에도 적용될 수 있으며, 예를 들어 탈장복원에 이용되는 메쉬의 표면 코팅에 이용될 수 있다.

[0067] 다른 구현예로, 본 발명의 생체접착제는 혈관과 같은 관 구조의 봉합 및 누출을 방지하는 데에도 이용될 수 있다. 또한, 본 발명의 생체접착제는 지혈에도 이용될 수 있다.

[0068] 다른 구현예로, 본 발명의 생체접착제는 수술 후의 유착방지제로 이용될 수 있다. 유착이란 모든 수술 부위에서 발생하는 것으로 수술 부위의 주변에서 다른 조직들이 상처 주위에 달라붙는 현상이다. 유착은 수술 후 97% 정도 발생을 하며, 특히 그 중에서 5-7%가 심각한 문제를 야기한다. 이러한 유착을 방지하기 위해서 수술시 상처를 최소화하거나 소염제를 사용하기도 한다. 또한 섬유소의 형성을 방지하기 위하여 TPA(tissue plasminogen activator)를 활성화하거나 결정성 용액, 고분자 용액, 고체 막 등의 물리적 장벽을 사용하고 있지만 이러한 방법들은 생체 내에서 독성을 나타낼 수 있으며 다른 부작용을 나타낼 수 있다. 본 발명의 생체접착제는 수술 후에 노출된 조직에 적용되어 그 조직과 주위의 조직 사이에 발생하는 유착을 방지하는 데 이용될 수 있다.

[0069] 본 발명의 일구현예에 따른 방오탁 조성물에 있어서, 상기 카테콜기와 티올기를 함유하는 폴리머는 방오탁성을 가

지므로, 실릴화 카테콜 유도체의 접착성과 함께 방오특성을 보유한다. 본 발명에 따른 방오 조성물은 수중환경에서 우수한 방오 특성뿐만 아니라, 수중환경에서 물과의 마찰력을 최소화하므로, 선박등 수중 환경에서 사용하는 제품의 표면에 방오제(anti-fouling) 조성물을 적용할 경우 더욱 바람직하다. 바람직하게는, 상기 방오제 조성물은 알루미늄, 구리, 금, 지르코니아, 유리, 또는 플라스틱 재질의 기재에 접착성을 갖는다.

[0070]

본 발명에 따른 방오 조성물을 대상 표면에 적용하는 방법은 알려진 다양한 코팅방법으로 수행할 수 있다. 대상으로 되는 기재는 특별히 제한되지 않지만, 수중 구조물, 선박, 어망, 어구의 어느 하나인 것이 바람직하다. 예를 들면, 상술한 방오도로 조성물을, 화력·원자력 발전소의 급배수구 등의 수중 구조물, 항만의 해안 도로, 해저터널, 항만 설비, 운하·수로 등과 같은 각종 해양 토목공사의 옹기 확산 방지막, 선박, 어업 자재(예 : 로프, 어망, 어구, 낚시찌, 부이) 등의 각종 성형체의 표면에, 통상의 방법에 따라서 1회~여러 차례 도포하면, 방오성이 뛰어나고, 방오제 성분이 장기간에 걸쳐 서방 가능하고, 두껍게 도포해도 적당한 가요성을 가져서 내크랙성이 뛰어난 방오도막 피복 선박 또는 수중 구조물 등이 얻어진다.

발명의 효과

[0071]

본 발명은 접착물질이나 가교물질로 사용될 가능성이 충분한 DOPA를 활용하기 위한 발명으로써, 기존에 DOPA가 가지고 있었던 단점 중의 하나인 산화성을 DOPA의 히드록시기에 실란기를 부착시켜 감소시켰고, 티올-인 반응을 활용하여 티올을 포함하는 물질에 카테콜 유도체를 부착시킨 후 남아있는 티올이 다시 이중결합을 포함하는 물질과의 중합에 관여할 수 있도록 하였으며, 실제 메타아크릴레이트 물질에 부착시켜 중합 여부를 확인하였다. 또한 본 발명에서 제시한 메타아크릴레이트가 부착된 물질은, 합성에 사용된 메타아크릴레이트 자체에 비해 인성이 증가하는 경향을 보이고 자기회복능력을 보여 기존의 메타아크릴레이트보다 우수한 물성을 보였으며, 메타아크릴레이트 기반의 생체접착제들의 단점으로 지적되었던 생체적합성의 문제를 극복하는 경향을 보였다. 이 조성물의 발명을 통해 DOPA를 포함한 카테콜의 기능적인 장점을 더욱 부각시키고 동시에 기존 합성소재 기반의 접착제의 단점을 극복할 가능성을 제시함으로써 치과용, 의료용 뼈 접착제 등에 적용할 수 있는 접착제의 핵심 물질로 활용할 수 있는 효과가 있다.

도면의 간단한 설명

[0072]

도 1a는 본 발명의 일실시예에 따라 우레탄메타아크릴레이트 50 중량%와 PETMP-monoSPC, PETMP-diSPC, 및 PETMP-triSPC 각각을 10 중량%, 에탄올 용매 36.5 중량%를 혼합한 후 건조상태에서의 물질의 기계적 특성 평가 결과를 나타낸 그래프이다.

도 1b는 본 발명의 일실시예에 따른 우레탄메타아크릴레이트 50 중량%와 PETMP-monoSPC, PETMP-diSPC, 및 PETMP-triSPC 각각을 10 중량%, 에탄올 용매 36.5 중량%를 혼합한 후 습윤상태에서의 물질의 기계적 특성 평가 결과를 나타낸 그래프이다.

도 2a는 비교예 1 및 2와 비교하여, 본원 실시예 2-1에서 제조한 PETMP-diSPC를 포함하는 접착제 조성물의 접착력의 비교 결과를 나타낸 그래프이다.

도 2b는 실시예 2-1 내지 2-3에서 서로 다른 혼합비로 혼합된 SPC 화합물과 과요오드화산염을 이용하여 제조한 접착제 조성물의 접착력의 시험 결과를 나타낸 그래프이다.

도 2c는 실시예 3-1 내지 3-3에서 서로 다른 혼합비로 혼합된 SPC 화합물과 과요오드화산염을 이용하여 제조한 접착제 조성물의 접착력의 시험 결과를 나타낸 그래프이다.

도 3은 실시예 3-1에서 제조한 접착제 조성물에 대해 2시간 및 20시간동안 부착된 상태로 유지한 시료의 인장강도를 측정할 결과를 나타내는 그래프이다.

도 4는 본 발명의 일실시예에 따른 더블록 및 트리블록이 물질 표면에 코팅된 모습을 나타낸 모식도이다.

도 5는 본 발명의 일실시예에 따라 김포자 부착실험을 이용한 방오능 시험결과로서, 표면에 붙어 있는 세포의 총 숫자를 나타낸 그래프이다.

도 6은 본 발명의 일실시예에 따라 김포자 부착실험을 이용한 방오능 시험결과로서, 표면에 붙어 있는 세포 중

헛뿌리(rhizoid)가 없는 세포의 숫자를 나타낸 그래프이다.

도 7은 본 발명의 일실시예에 따라 김포자 부착실험을 이용한 방오능 시험결과로서, 표면에 붙어있는 세포 중 헛뿌리가 있는 세포의 숫자를 나타낸 그래프이다.

도 8은 본 발명의 일실시예에 따른 동물세포활성 실험 결과로서, 방오용 조성물이 코팅된 유리표면 위의 생존 조골세포 수는 상기 조성물이 코팅되지 않은 유리표면 위의 생존 조골세포 수를 나타낸 그래프이다.

도 9은 본 발명의 일실시예에 따라 트리블록의 표면 코팅이 초음파 처리 이후에도 처리 전과 매우 유사한 방오능을 보였으며, 이를 통해 초음파 처리에도 트리블록 코팅이 탈락되지 않고 방오능을 보이는 것을 나타낸 그래프이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0073] 이하, 실시예를 통하여 본 발명을 더욱 상세히 설명하고자 한다. 이들 실시예는 오로지 본 발명을 보다 구체적으로 설명하기 위한 것으로, 본 발명의 범위가 이들 실시예에 의해 제한되는 것은 아니다.

[0074] **실시예 1. 에리쓰리톨 유도체의 제조**

[0075] **1-1. 실릴화 카테콜 유도체(silyl-protected catechol, SPC)의 합성**

[0076] 유제놀(eugenol)(Sigma Aldrich) 1g, 트리에틸실란(triethylsilane)(Alfa Aesar) 1.56g을 상온에서 혼합하였다. 5분간 교반 후 반응의 촉매인 트리스(펜타플루오로페닐)보레인 (Tris(Pentafluorophenyl)Borane, TFPFB)(Alfa Aesar) 18.7mg을 혼합하였다. 반응이 종료된 후 상기 합성물을 다이클로로메탄 용매 10ml에 녹여 중성 알루미늄 입자가 담긴 주사기필터에 내려 반응 후에 남은 촉매(트리스(펜타플루오로페닐)보레인)를 제거하여 실릴화 카테콜(SPC)을 합성하였다.

[0077] 본 실시예에서 사용한 화합물은 다음과 같다.

[0078] 유제놀 : Sigma Aldrich(E51791, CAS 97-53-0)

[0079] 트리에틸실란 : Alfa Aesar(A10320, CAS 617-86-7),

[0080] 트리스(펜타플루오로페닐)보레인 : Alfa Aesar(L18054, CAS 1109-15-5)

[0081] 다이클로로메탄 : JUNSEI(34355-0350, CAS 75-09-2).

[0082] 상기 합성한 합성물의 구조를 확인하기 위해 상기 합성물에서 용매를 제거한 후 수소 핵자기공명 분광장치를 통해 반응 후의 합성물의 구조를 확인하였다.

[0083] ¹H NMR (CDCl₃) 0.74 (q, 12 H, -Si-CH₂-CH₃) 0.98 (t, 18 H, -Si-CH₂-CH₃) 3.26 (d, 2 H, -CH₂-CH=CH₂) 5.03 (m, 2 H, -CH=CH₂) 5.94 (m, 1 H, -CH=CH₂) 6.61 (m, 2 H, Ar-H) 6.73 (d, 1 H, Ar-H) ppm

[0084] **1-2. 에리쓰리톨 유도체의 제조**

[0085] 상기 실시예 1-1에서 합성한 실릴화 카테콜 1g과 pentaerythritol tetrakis(4-mercaptopropionate)(PETMP)1.29g, 그리고 반응의 촉매로 2,2-dimethoxy-2-phenylacetophenone 34mg을 아세톤 용매 하에서 혼합한 후, 340nm 대의 파장을 내는 UV램프로 30분간 중합하여 화합물 PETMP-monoSPC (분자내 PETMP 한분자당 SPC 한분자가 결합된 화합물)를 합성하였다.

[0086] 상기 방법과 실질적으로 동일한 방법으로, pentaerythritol tetrakis(4-mercaptopropionate) 0.65g을 사용하여 화합물 PETMP-diSPC (분자내 PETMP 한분자당 SPC 2 분자가 결합된 화합물)를 합성하였다.

[0087] 상기 방법과 실질적으로 동일한 방법으로, pentaerythritol tetrakis(4-mercaptopropionate) (PETMP) 0.43g을 사용하여 화합물 PETMP-triSPC (분자내 PETMP 한분자당 SPC 3분자가 결합된 화합물)를 제조하였다.

[0088] 상기 합성된 화합물 PETMP-monoSPC, PETMP-diSPC, 및 PETMP-triSPC에 대해 수소 핵자기공명 분광장치를 통해 반응 후의 합성물의 구조를 확인하였다.

- [0089] PETMP-monoSPC의 NMR 데이터
- [0090] ^1H NMR (CDCl_3) 0.74 (q, 12 H, $-\text{Si}-\text{CH}_2-\text{CH}_3$) 0.98 (t, 18 H, $-\text{Si}-\text{CH}_2-\text{CH}_3$) 1.64 (tq, $-\text{SH}$, 3 H) 1.84 (quin, 2 H, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{Ar}$), 2.51 (t, 2 H, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{Ar}$) 2.59 (m, 4 H, $-\text{CH}_2-\text{S}-\text{CH}_2-$) 2.68 (m, 6 H, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{SH}$) 2.78 (m, 8 H, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{SH}$) 4.19 (s, 8 H $-\text{C}-\text{CH}_2-\text{O}-$) 6.61 (m, 2 H, $\text{Ar}-\text{H}$) 6.72 (d, 1 H, $\text{Ar}-\text{H}$) ppm
- [0091] PETMP-diSPC의 NMR 데이터
- [0092] ^1H NMR (CDCl_3) 0.74 (q, 24 H, $-\text{Si}-\text{CH}_2-\text{CH}_3$) 0.98 (t, 36 H, $-\text{Si}-\text{CH}_2-\text{CH}_3$) 1.64 (tt, 2 H, $-\text{SH}$) 1.84 (quin, 4 H, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{Ar}$), 2.50 (t, 4 H, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{Ar}$) 2.61 (m, 8 H, $-\text{CH}_2-\text{S}-\text{CH}_2-$) 2.68 (m, 4 H, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{SH}$) 2.77 (m, 8 H, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{SH}$) 4.17 (s, 8 H $-\text{C}-\text{CH}_2-\text{O}-$) 6.61 (m, 4 H, $\text{Ar}-\text{H}$) 6.72 (d, 2 H, $\text{Ar}-\text{H}$) ppm
- [0093] PETMP-triSPC의 NMR 데이터
- [0094] ^1H NMR (CDCl_3) 0.73 (q, 36 H, $-\text{Si}-\text{CH}_2-\text{CH}_3$) 0.97 (t, 54 H, $-\text{Si}-\text{CH}_2-\text{CH}_3$) 1.63 (tt, 1 H, $-\text{SH}$) 1.83 (quin, 6 H, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{Ar}$), 2.50 (t, 6 H, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{Ar}$) 2.60 (m, 12 H, $-\text{CH}_2-\text{S}-\text{CH}_2-$) 2.68 (m, 2 H, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{SH}$) 2.76 (m, 8 H, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{SH}$) 4.17 (s, 8 H $-\text{C}-\text{CH}_2-\text{O}-$) 6.61 (m, 6 H, $\text{Ar}-\text{H}$) 6.72 (d, 3 H, $\text{Ar}-\text{H}$) ppm
- [0095] **실시예 2. 에리쓰리톨 유도체를 이용한 접착제의 제조 (접착제 1)**
- [0096] 2-1: 혼합 물비 1:3의 과요오드산염과 카테콜의 혼합물
- [0097] 우레탄메타아크릴레이트(Urethane dimethacrylate) 50 중량%와, 실시예 1에서 합성한 화합물 PETMP-monoSPC, PETMP-diSPC, 및 PETMP-triSPC 각각 10 중량%, 에탄올 용매 36.5 중량%를 혼합한 후, 광중합 개시제인 Camphorquinone과 보조개시제인 2-부톡시에틸-4-디메틸아미노벤조에이트를 각각 1 중량%, 2.5 중량%의 비율로 혼합하고, 실시예 1의 화합물의 접착력을 부여하기 카테콜을 산화시켜 가교를 형성하게 하는 테트라부틸암모늄 과요오드산 염(tetrabutylammonium periodate)을 전체 혼합물에 포함된 카테콜에 대하여 1:3의 물 비로 처리하고, 1N 염산 수용액을 처리하여 트리에틸실릴기를 제거하여 접착제를 얻었다.
- [0098] 2-2: 혼합 물비 1:6의 과요오드산염과 카테콜의 혼합물
- [0099] 상기 방법과 실질적으로 동일한 방법으로, 테트라부틸암모늄 과요오드산 염을 전체 혼합물에 포함된 카테콜에 대하여 1:6의 물 비로 처리하고, 1N 염산 수용액을 처리하여 트리에틸실릴기를 제거하여 접착제를 얻었다.
- [0100] 2-3: 혼합 물비 1:9의 과요오드산염과 카테콜의 혼합물
- [0101] 상기 방법과 실질적으로 동일한 방법으로, 테트라부틸암모늄 과요오드산 염을 전체 혼합물에 포함된 카테콜에 대하여 1:9의 물 비로 처리하고, 1N 염산 수용액을 처리하여 트리에틸실릴기를 제거하여 접착제를 얻었다.
- [0102] 상기 실시예 2-1, 2-2, 및 2-3에 따라 상기 다양한 혼합비를 갖는 테트라부틸암모늄 과요오드산 염(tetrabutylammonium periodate)을 혼합물을 사용하여 제조된 접착제의 접착력 시험은 하기 실시예 4-2에 나타났다.
- [0103] **비교예 1: 우레탄디메타아크릴레이트 단독 접착제의 제조**
- [0104] 본 발명의 폴리머의 접착력에 대한 대조군으로는 실시예 2이 포함하고 있는 모든 화합물 중, 실시예 1에서 제시한 화합물을 제외하고, 우레탄디메타아크릴레이트와 용매 및 중합개시제만을 함유하고 있는 기준 물질로 사용하였다.

- [0105] **비교예 2: 테트라부틸암모늄 과요오드산 염을 포함하지 않는 접착제의 제조**
- [0106] 본 발명의 폴리머의 접착력에 대한 또 다른 대조군으로 실시예 2이 포함하고 있는 모든 화합물 중, 테트라부틸암모늄 과요오드산 염을 제외한 실시예 1의 화합물, 우레탄디메타아크릴레이트와 용매 및 중합개시제만을 함유한 후 1N 염산 수용액으로 산성화하여 처리하여 트리에틸실릴기를 제거한 물질을 또 다른 대조군으로 사용하였다.
- [0107] **실시예 3: 에리쓰리톨 유도체와 과요오드화염의 혼합물 접착제**
- [0108] 3-1: 혼합 물비 1:3의 과요오드산염과 카테콜의 혼합물
- [0109] 실시예 1의 PETMP-monoSPC, PETMP-diSPC, 및 PETMP-triSPC의 접착력을 부여하기 카테콜을 산화시켜 가교를 형성하게 하는 테트라부틸암모늄 과요오드산 염을 전체 혼합물에 포함된 카테콜에 대하여 1:3의 물비로 처리하고, 1N 염산 수용액을 처리하여 용액을 처리하여 트리에틸실릴기를 제거하고, 5분간 물리적 전단힘(shearing stress)를 가하여 접착제 조성물을 제조하였다.
- [0110] 3-2: 혼합 물비 1:6의 과요오드산염과 카테콜의 혼합물
- [0111] 상기 실시예 3-1과 동일하게 접착제를 제조하되, 테트라부틸암모늄 과요오드산 염을 전체 혼합물에 포함된 카테콜에 대하여 1:6의 물비로 처리하였다.
- [0112] 3-3: 혼합 물비 1:9의 과요오드산염과 카테콜의 혼합물
- [0113] 상기 실시예 3-1과 동일하게 접착제를 제조하되, 테트라부틸암모늄 과요오드산 염을 전체 혼합물에 포함된 카테콜에 대하여 1:9의 물비로 처리하였다.
- [0114]
- [0115] 상기 실시예 3-1, 3-2, 및 3-3에 따라 상기 다양한 혼합비를 갖는 테트라부틸암모늄 과요오드산 염(tetrabutylammonium periodate)을 혼합물을 사용하여 제조된 접착제의 접착력 시험은 하기 실시예 4-2에 나타냈다.
- [0116] **실시예 4: 접착제의 물성 확인**
- [0117] 4-1: 기계적 물성확인
- [0118] 실시예 2의 접착제 및 실시예 3의 접착제와, 비교예 1의 접착제의 접착물성을 확인하였다.
- [0119] 실시예 2의 접착제에서 접착력에 관여하는 화합물인 테트라부틸암모늄 과요오드산 염을 제외하여 제조한 비교예 2에 해당하는 접착제를 가로, 세로, 두께 각각 1cm, 3cm, 1cm인 알루미늄 몰드에 일정량 주입한 후 470nm 파장대의 청색광 램프로 20분간 중합하였다. 중합 후 막대 형태의 시료를 1mm/min의 속도로 끊어질 때까지 당겨 인장강도를 측정하였다. SPC함유량의 증가에 따라 PETMP를 함유한 레진의 기계적 특성이 좋아지는 것을 확인할 수 있었다. 기계적 특성 평가 결과를 도 1a 및 도 1b에 나타냈다.
- [0120] 도 1a는 본 발명의 일실시예에 따라 우레탄메타아크릴레이트 50 중량%와 PETMP-monoSPC, PETMP-diSPC, 및 PETMP-triSPC 각각을 10 중량%, 에탄올 용매 36.5 중량%를 혼합한 후 건조상태에서의 물질의 기계적 특성 평가 결과를 나타낸 그래프이다. 도 1b는 본 발명의 일실시예에 따른 우레탄메타아크릴레이트 50 중량%와 PETMP-mSPC, PETMP-diSPC, 및 PETMP-triSPC 각각을 10 중량%, 에탄올 용매 36.5 중량%를 혼합한 후 습윤상태에서의 물질의 기계적 특성 평가 결과를 나타낸 그래프이다. 도 1a 및 도 1b에 따르면 SPC함유량의 증가에 따라 PETMP를 함유한 레진의 기계적 특성이 변화하는 것을 확인할 수 있었다.

- [0121] 4-2: 접착력 시험
- [0122] 실시예 2에서 제조한 접착제의 접착력을 실험하기 위해, 실시예 2의 접착제를 가로, 세로 각각 1cm 면적에 해당하도록 아크릴레이트로 이루어진 투명 아크릴 막대의 끝 부분에 도포한 후 부착 면적이 해당 면적에 해당하도록 두 개의 아크릴 막대를 부착시켰으며 이를 470nm 파장대의 청색광 램프에 5분간 노출시켜 충분히 중합시켰다. 서로 부착된 아크릴 막대는 INSTRON(모델명: 3544)를 이용하여, 1mm/min의 속도로 당겨 접착력 측정 실험을 실행하여 두 막대 사이에 적용된 접착제의 접착력이 사라질 때까지의 가장 강한 힘을 측정하였다.
- [0123] 비교예 1의 우레탄메타아크릴레이트만 함유한 중합 조성물, 비교예 2의 테트라부틸암모늄 과요오드산 염을 포함하지 않는 접착제, 실시예 2의 접착력 비교 결과를 도 2a에 나타내었다. 도 2a는 본 발명의 일실시예에 따른 우레탄메타아크릴레이트만 함유물질과 PETMP-diSPC를 포함하는 접착제 조성물의 접착력의 비교 결과를 나타낸 그래프이다.
- [0124] 또한 실시예 2-1 내지 2-3 접착제 조성물에 대한 접착력 시험결과를 도 2b에 나타내고, 실시예 3-1 내지 3-3 접착제 조성물에 대해서도 동일한 방법으로 접착력의 시험하여 도 2c에 나타냈다. 도 2a 내지 도 2c에 나타난 바와 같이, 실시예 2-1 내지 실시예 2-3에서 제조한 PETMP-diSPC와 테트라부틸암모늄 과요오드산 염을 처리한 시료가 우수한 인장강도를 갖는 것을 확인할 수 있었다.
- [0125] 실시예 3에서 제조한 접착제 조성물의 접착력을 실험하기 위해 실시예 3-1의 폴리머를 가로, 세로 각각 1cm 면적에 해당하도록 아크릴레이트로 이루어진 투명 아크릴 막대의 끝 부분에 도포한 후 부착 면적이 해당 면적에 해당하도록 두 개의 아크릴 막대를 포개어 20시간 동안 상온에서 보관 한 후, 상기 제시된 방법과 동일하게 접착력을 측정하였다. 실시예 3에서 제조한 접착제(20hrs)와 실시예 3-1의 접착제 조성물을 아크릴 막대에 도포한 후 2시간 동안 상온에서 포개었을 때의 시간에 따른 접착력의 비교 결과를 도 3에 나타내었다.
- [0126] 도 3에 나타난 바와 같이, 실시예 3-1에서 제조한 PETMP-monoSPC를 이용한 접착제 조성물을 2시간 동안 부착된 상태로 유지한 시료보다 20시간 동안 부착된 상태로 유지한 시료가 더 우수한 인장강도를 갖는 것을 확인할 수 있었다. 이러한 결과를 시간경과에 따른 카테콜의 가교화 진행이 더 이루어져 접착력이 증가한 것으로 이해된다.
- [0127] **실시예 5. PEG와 에리쓰리톨 유도체의 폴리머 제조**
- [0128] 본 실시예에서는 PEG에 SPC가 양 말단에 결합된 폴리머를 활용하여 방오능을 측정하였다. PEG의 양말단에 실시예 1-2에서 합성한 에리쓰리톨유도체인 PETMP-triSPC가 결합된 폴리머를 합성하였다. 즉, 폴리에틸렌글리콜 디아크릴레이트(POLYETHYLENE GLYCOL DIACRYLATE, PEGDMA)와 폴리에틸렌글리콜 디메타크릴레이트(POLYETHYLENE GLYCOL DIMETHACRYLATE, PEGDA)의 양 말단의 메타아크릴레이트 혹은 아크릴레이트 그룹에 PETMP-triSPC를 공유 결합으로 결합한 폴리머[(PETMP-triSPC)-PEG-(PETMP-triSPC)]를 제조하였다.
- [0129] 구체적으로, 방오성 폴리머(트리블록)를 제조하고자, 분자량이 700g/mol인 PEGDA 0.2mmol(140mg)에 대하여 PETMP-triSPC를 1mmol(867mg)을 첨가하여 순수한 에탄올 용매 2ml에 완전히 녹였다. 각각의 물질이 완전히 용해된 용액에 1N 수산화나트륨 수용액을 처리하여 용액을 염기성화한 후 반응 용액이 두 층으로 나뉘는 것을 확인하였고, 이후 진공 상태를 만들어 화합물 용해에 사용하였던 순수 에탄올을 증발시켜 제거하였다. 반응물질에 헥세인(JUNSEI) 2ml을 넣어 반응하지 않고 남은 과량의 PETMP-triSPC를 용해시킨 후 원심분리 하여 침전물 형태로 생성된 최종 반응물인 양말단에 카테콜기가 부착된 PEG블록을 포함하는 방오성 폴리머(트리블록)를 회수하였다.
- [0130] PEG의 어느 하나의 말단에만 PETMP-triSPC가 결합된 방오성 폴리머(디블록)를 제조하고자, 상기 트리블록의 제조에 사용된 PEGDA대신에 polyethyleneglycol methyl ether acrylate(Alfa Aesar)를 사용하는 것을 제외하고는 동일한 방법으로 방오성 폴리머(디블록)를 제조하였다.
- [0131] 트리블록 NMR 데이터
- [0132] ^1H NMR (CDCl₃) 0.76 (m, 69 H, -Si-CH₂-CH₃) 0.96 (m, 109 H, -Si-CH₂-CH₃) 1.83 (m, 12 H, -CH₂-CH₂-CH₂-Ar) 2.50 (q, 12 H, -CH₂-CH₂-Ar) 2.59 (m, 26 H, -CH₂-S-CH₂-) 2.67 (d, J=6.04 Hz, 4 H, -CH₂-CH₂-SH) 2.76 (m,

19 H, $-CH_2-CH_2-SH$) 3.65 (m, 52 H, $-O-CH_2-CH_2-O-$) 3.69(t, 6 H, $-CO-O-CH_2-CH_2-O-$) 4.16 (s, 16 H, $-C-CH_2-O-$) 4.25 (m, 5 H, $-CO-O-CH_2-CH_2-O-$) 6.66 (m, 18 H, Ar-H) ppm

[0133] **실시에 6. 김포자 부착실험을 이용한 폴리머의 방오능 시험**

[0134] 실시예 5에서 제조한 방오성 폴리머 디블록 및 트리블록에 대해서, 0.1N HCl에 약 1시간 동안 보관하여, 실릴 보호기를 제거해주고, 도 4와 같이 표면에 루프(loop)를 형성할 수 있도록 코팅하였다.

[0135] 김포자 부착실험은 김포자를 인공해수 pH 8.2에 1×10^4 개/ml 농도로 희석하고, 24-well 세포배양접시(Falcon, USA)에 들어가는 직경 10 mm인 둥근 모양의 유리 표면을 상기 방오물질을 코팅해서 넣은 후, 상기 세포를 1×10^4 개/well의 양으로 주입하고 하루 동안 동안 인큐베이터에서 배양하였다. 하루 후에 인공해수로 한번 씻어준 후, 표면에 붙어있는 세포를 현미경으로 관찰하면서 붙어있는 세포수를 정량화하였다. 상기 유리 표면의 코팅되지 않은 표면을 대조군으로 사용하였다.

[0136] 상기 정량화된 세포수를 도 5, 도 6, 및 도 7에 나타내었다. 도 5는 표면에 붙어있는 세포의 총 숫자를 나타낸 그래프이다. 도 6은 표면에 붙어 있는 세포 중 헛뿌리(rhizoid)가 없는 세포의 숫자를 나타낸 그래프이다. 도 7은 표면에 붙어있는 세포 중 헛뿌리가 있는 세포의 숫자를 나타낸 그래프이다.

[0137] 도 5 내지 도 7에 나타난 바와 같이, PEG 양끝에 SPC들이 달려서 양끝이 카테콜기로 고정되어있는 물질(트리블록)이 가장 우수한 방오능을 보이며, 한쪽 말단에만 SPC들이 달려서 한쪽 말단이 카테콜기로 고정되어 있는 물질(디블록) 역시 기존 표면(Titania)보다 우수한 방오능을 보임을 확인할 수 있었다.

[0138] **실시에 7. 세포생존능력실험을 통한 방오능 측정**

[0139] 7-1: 세포배양액의 준비

[0140] 오염(fouling)을 일으키는 세포로서, 표면에 부착하여야 생활주기(life-cycle)를 형성하는 특징을 갖는 MC3T3(mouse osteoblast cell line)을 이용하였다. 먼저, 쥐 조골모세포(MC3T3-E1; Riken cell bank)를 10% FBS (fetal bovine serum; Hyclone), 1% antibiotic-antimycotic(Hyclone)이 포함된 동물세포배양액(alpha-MEM; Hyclone)을 사용하여 37°C 인큐베이터에서 배양하였다. 상기 세포를 세포배양 접시에서 떼어내어 1% antibiotic-antimycotic(Hyclone)이 포함된 동물세포배양액(alpha-MEM; Hyclone; FBS-free)에 2×10^5 개/ml로 희석한 세포배양액을 제조하였다.

[0141] 7-2: 방오성 폴리머가 코팅된 표면상의 세포 배양

[0142] 실시예 5의 [(PETMP-triSPC)-PEG-(PETMP-triSPC)] 트리블록 폴리머를 24-well 세포배양접시(Falcon, USA)에 들어가는 직경 10 mm인 둥근 모양의 유리로 된 커버 글라스에 코팅하였으며, 20초 초음파 처리 후 코팅된 정도를 확인하였다. 코팅된 커버 글라스를 24 well에 넣었다.

[0143] 상기 준비된 코팅된 커버 글라스를 포함하는 24-well 세포배양접시의 각 well에, 세포배양액을 1×10^5 개/well의 양으로 주입하고 동물세포배양액을 추가하여 세포와 동물세포배양액의 부피가 총 500 ul가 되도록 한 후 37°C 인큐베이터에서 배양하였다.

[0144] 대조군 실험으로서, 동일한 직경 10 mm인 둥근 모양의 유리로 된 커버 글라스에 방오성 폴리머의 코팅을 수행하지 않고, 24 well에 주입하여 동일한 방법으로 세포배양을 수행하였다.

[0145] 7-3. 생존 세포수 측정

[0146] CCK-8 (cell counting kit-8; Dojindo, Japan) 용액 50ul(microliter)을 well에 주입하고, 2시간 추가 배양한 후, 450nm 파장에서의 흡광도를 측정하였고, 동일한 방법으로 매 24시간 마다 살아있는 세포를 정량화하였다. 또한, 이를 계속 배양하기 위해서 PBS로 씻어내고, 10% FBS (fetal bovine serum; Hyclone), 1% antibiotic-

antimycotic(Hyclone)이 포함된 동물세포배양액(alpha-MEM; Hyclone) 500ul를 넣어 37°C 인큐베이터에서 배양하였다. 3일 동안 배양하면서 배양 시간에 따른 상대적인 흡광계수를 측정하고, 접촉시와 비교해 상대적인 생존 세포수를 측정하였다. 상기 측정된 생존 세포수를 도 8에 나타내었다.

[0147] 살아있는 세포는 미토콘드리아에서 2-(2-methoxy-4-nitrophenyl)-3-(4-nitrophenyl)-5-(2,4-disulfophenyl)-2H tetrazolium (WST-8)를 물에 녹는 포르마잔(formazan)으로 환원시켜주기 때문에 분광기(spectrophotometer)를 통하여 450nm에서의 흡광도를 측정하여 배지 속에 녹아 있는 포르마잔의 양을 측정하여 살아있는 세포의 양을 측정할 수 있다. 따라서, 본 실험에서 CCK가 첨가된 배지의 450nm에서 상대적 흡광계수는 특정표면 위의 상대적인 생존 세포수를 의미한다.

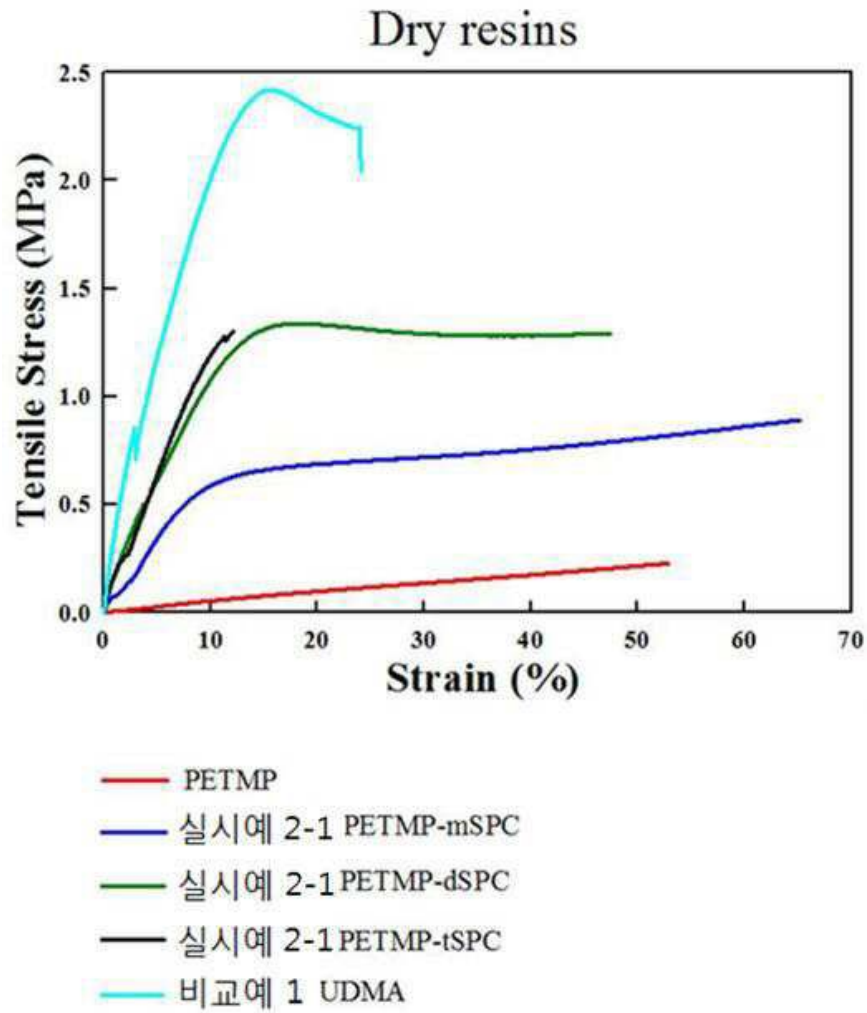
[0148] 도 8에 나타난 바와 같이, 방오성 폴리머가 코팅된 유리표면 위의 생존 조골세포 수는, 대조군인 방오성 폴리머가 코팅되지 않은 유리표면 위의 생존 조골세포 수에 비하여는 약75% 정도 적었다. 생존능력(Viability)이 낮을 수록 세포들이 표면에 부착하지 않는 것을 나타내며, 따라서 본 발명의 방오성 폴리머의 방오능이 우수한 것으로 나타났다.

[0149] 또한 본 발명의 폴리머의 코팅이 초음파 세척으로 인해 탈착 여부와 이로 인한 방오능의 저하가 관찰되는지를 관찰하였다. 상기 실시예 7-2에서 제조한 실시예5의 트리블록 화합물이 코팅된 커버글라스를 20초간 초음파 처리 한 후 상기 제시된 방법과 동일하게 세포를 배양하여 생존 세포수를 측정하였고 그 결과를 도 8에 나타내었다. 이 실험을 통하여 초음파 처리의 유무에 상관없이 결과 PEG의 양말단에 카테콜기로 고정되어 있는 물질(트리블록)들이 우수한 방오능을 가짐을 알 수 있다. 상기 실험결과를 도 9에 나타냈다.

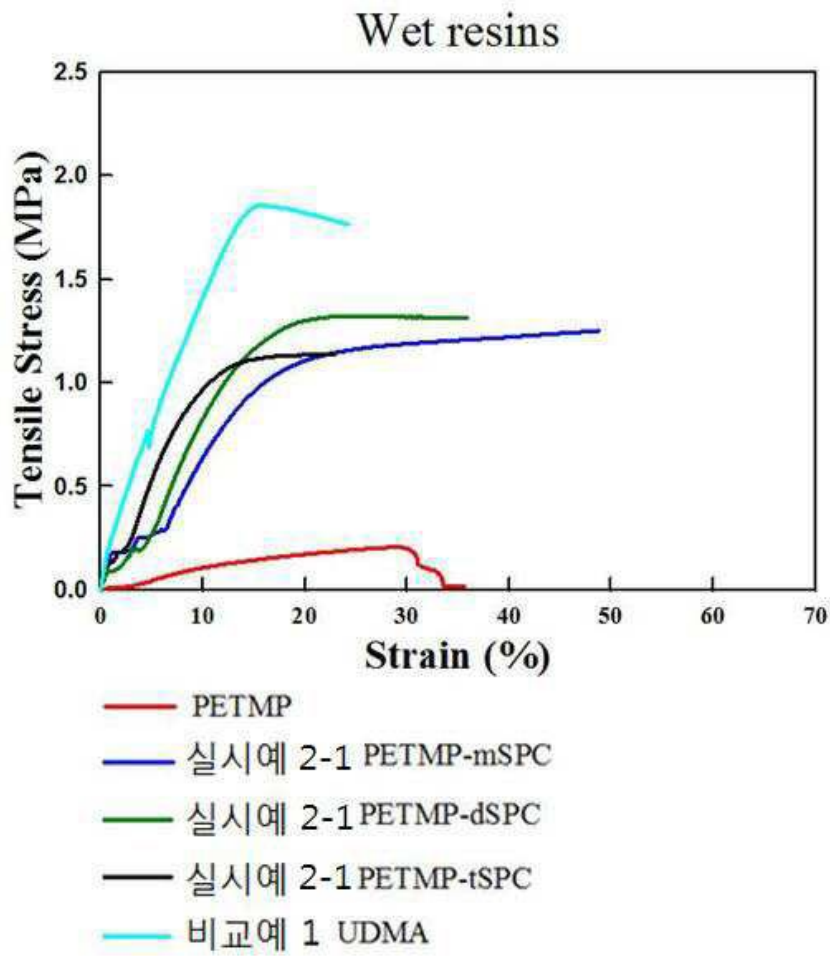
[0150] 도 9은 본 발명의 일실시예에 따라 트리블록의 표면 코팅이 초음파 처리 이후에도 처리 전과 매우 유사한 방오능을 보였으며, 이를 통해 초음파 처리에도 트리블록 코팅이 탈락되지 않고 방오능을 보이는 것을 나타낸 그래프이다.

도면

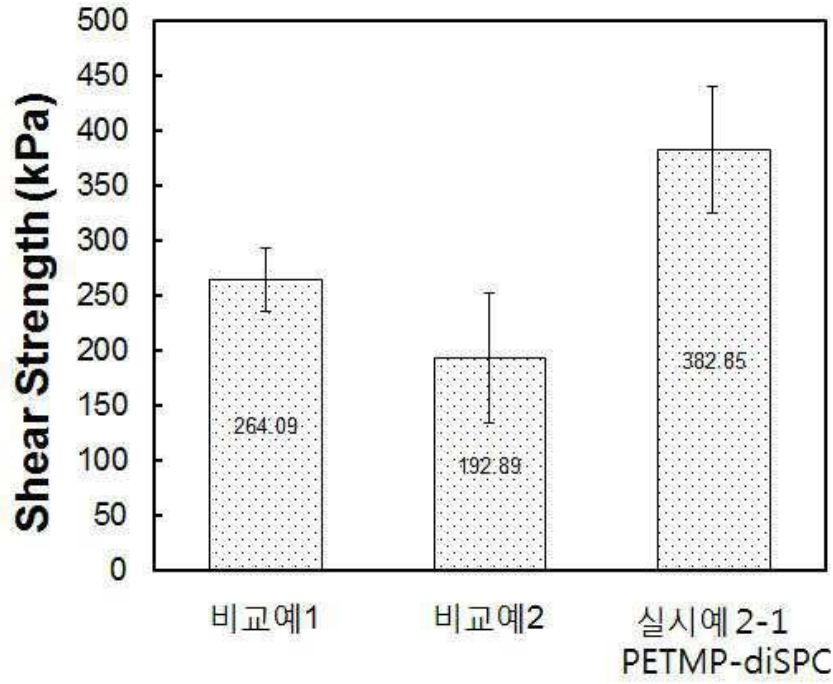
도면1a



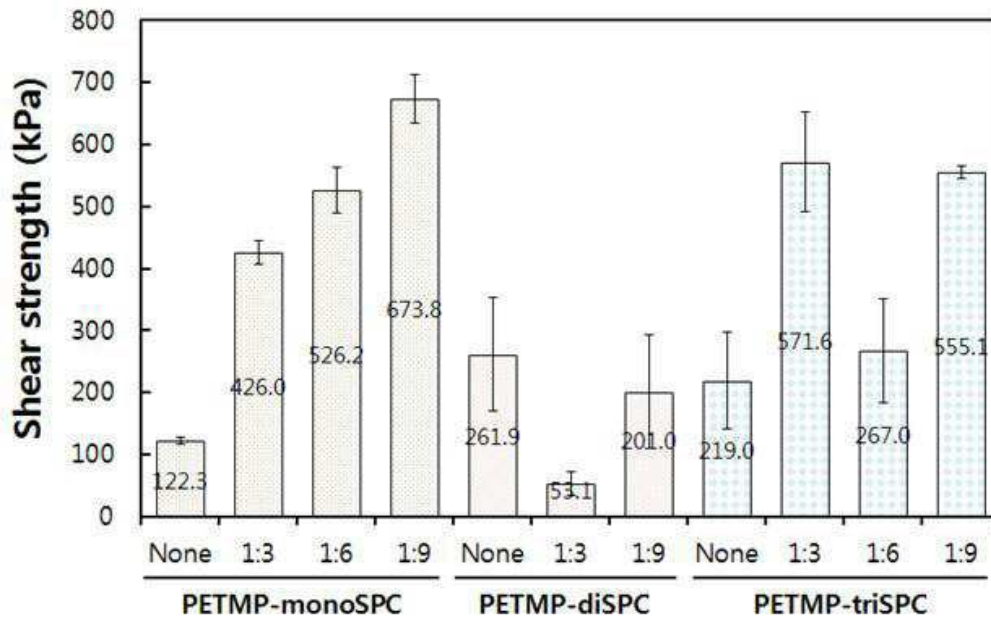
도면1b



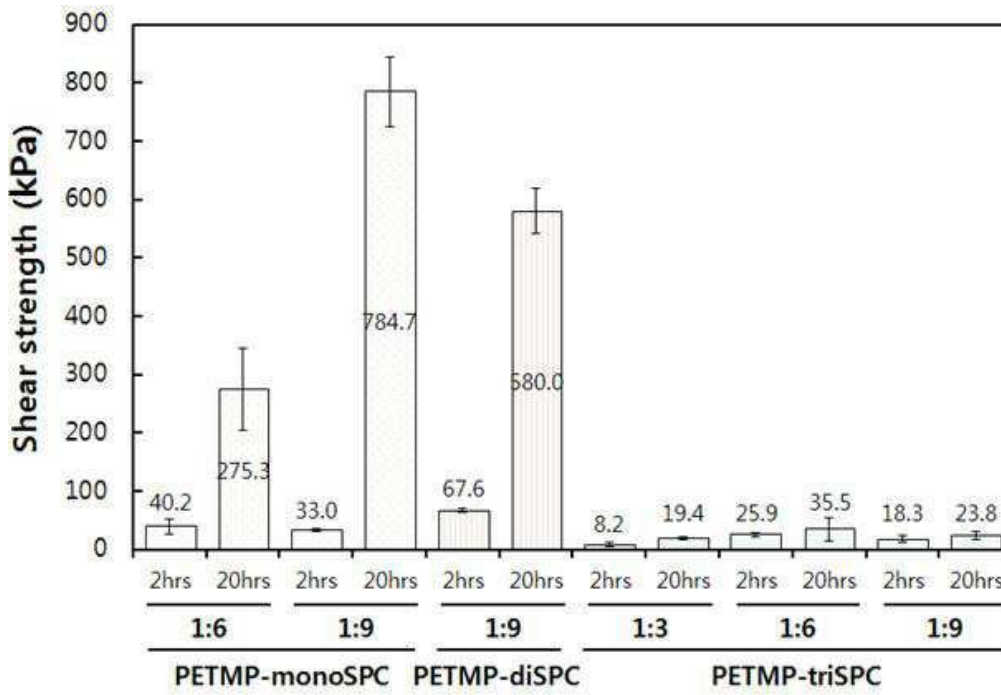
도면2a



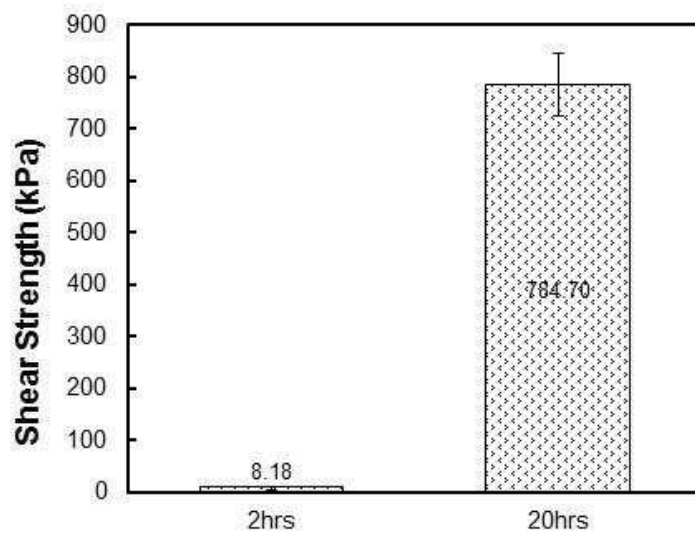
도면2b



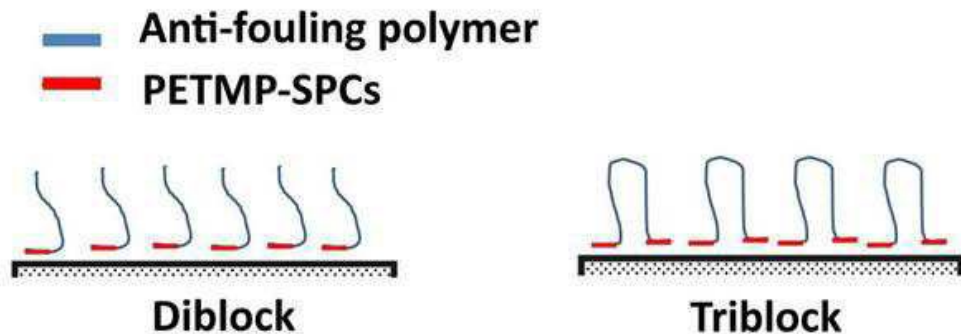
도면2c



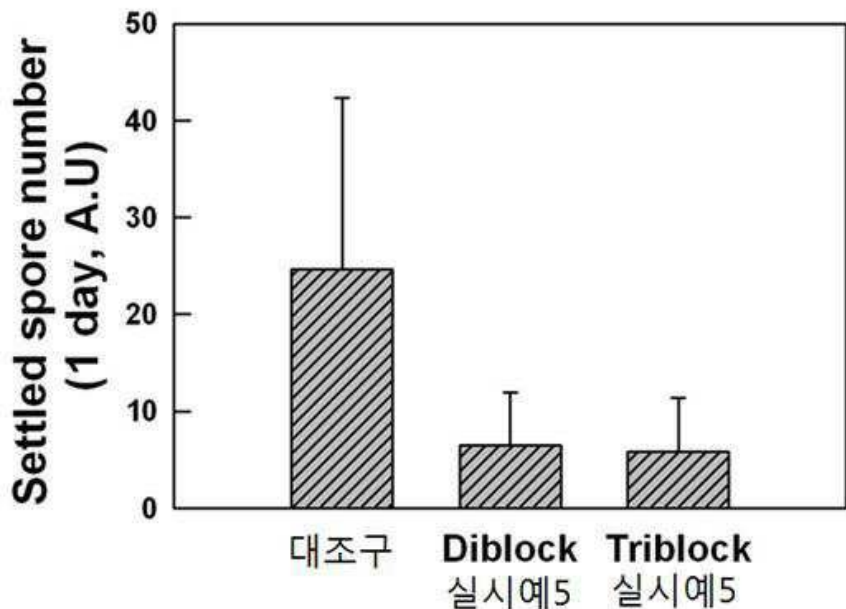
도면3



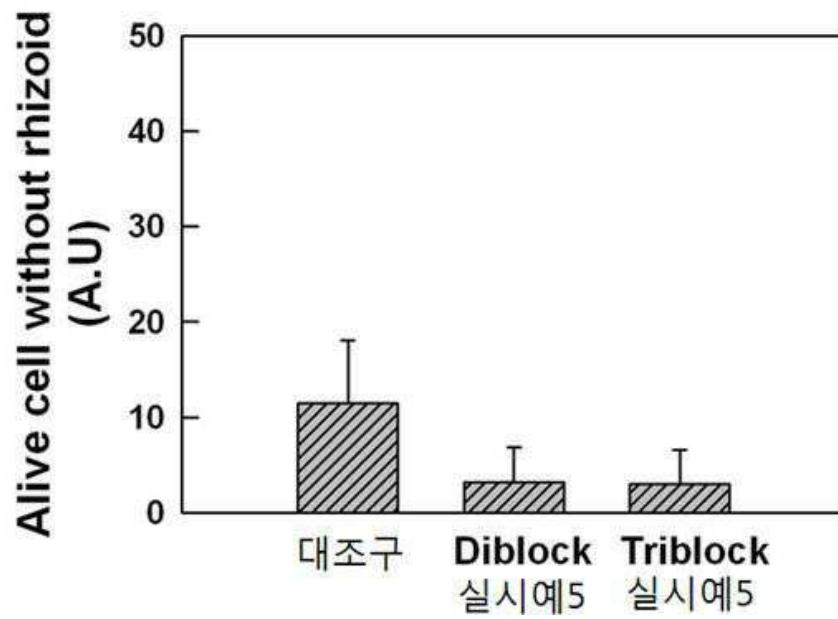
도면4



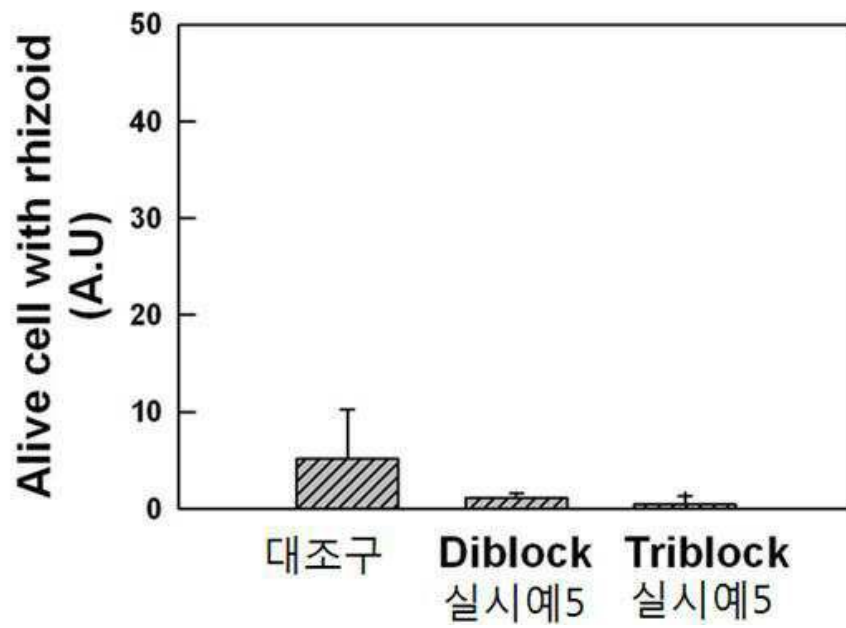
도면5



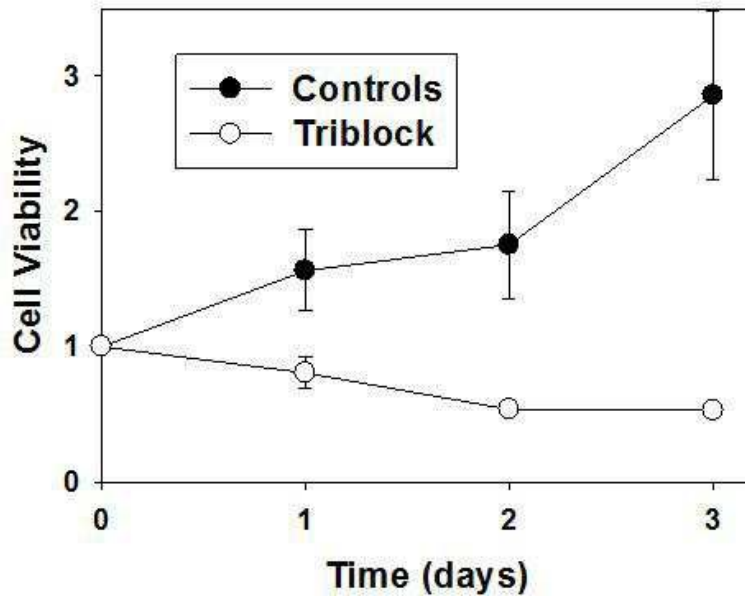
도면6



도면7



도면8



도면9

