

항균 코팅제

고종성[†]

한국과학기술정보연구원

(2013년 2월 20일 접수; 2013년 3월 24일 수정; 2013년 3월 25일 채택)

Antimicrobial Coating Agent

Jong-Sung Ko[†]

**Korea Institute of Science and Technology Information,
Seoul, 130-741, Korea*

(Received February 20, 2013 ; Revised March 24, 2013 ; Accepted March 25, 2013)

요약 : 본 연구는 항균성 코팅제의 개념과 동향파악으로 항균성 코팅제의 연구개발의 방향을 설정하는데 도움을 주기 위한 것이다. 항균제는 미생물을 제거하거나 성장을 저지하는데 사용되는 화합물이며 항균 코팅제에 함유되는 항균제용 재료는 무기물, 금속, 저분자 유기물, 천연유기물, 고분자가 있다. 항균코팅제는 생활용품, 병원용품, 산업용품, 전자제품, 의류, 건축 내장재 등의 표면의 항균성 부여에 쓰인다. 기존 항생제는 세균의 세포벽을 손상하지 않고 미생물을 침투하나 항균성 고분자는 세포막을 파괴하므로 항생제의 내성을 방지할 수 있다. 대부분의 고분자 항균제는 양이온 고분자에 초점을 맞추고 있다. 항균제의 분자설계와 코팅제 배합의 합리화로 항균제의 선택성, 내구성, 독성 문제가 개선될 것이다.

주제어 : 항균제, 미생물, 고분자, 코팅, 분자설계

Abstract : This article describes the concept and the trend of antimicrobial coating agents, which will help to establish the direction of the research and development on antimicrobial coating agent. Antimicrobial agents are compounds that inhibit or kill microorganisms. They are classified into inorganic, metallic, low molecular weight organic, natural organic, and polymeric compounds. Antimicrobial coatings are applied to the surface of daily necessities, medical devices, industrial products, electrical appliances, fabrics, and interior building materials, etc. Conventional antibiotics penetrate microbes without damaging bacterial cell walls, leading to drug resistance which polymeric antimicrobials can prevent by disrupting cell walls. Most polymeric antimicrobials are focused on cationic polymers. Improvement in the selectivity and durability of antimicrobials and reduction of their toxicity will come true by more reasonable design of molecular structures and their combination in coating system.

Keywords : antimicrobial agent, microbe, polymer, coating, molecular design

[†]주저자 (E-mail : jsko1@resear.re.kr)

1. 서론

미생물은 맨 눈으로 관찰할 수 없는 작은 생물로 진균, 원생동물, 세균, 바이러스, 조류를 포함한다. 미생물은 자연환경이나 산업시설의 불활성 표면 또는 생체표면과 같은 기질에 부착하여 세포의 고분자물질(세포외 DNA, 다당류, 단백질)을 분비, 바이오필름을 형성하며 이들 고분자에 둘러싸여 세균은 역경에 저항한다. 세균의 바이오필름은 중이염, 골수염, 폐렴과 같은 광범한 감염증의 원인이 된다. 세균에 의한 바이오필름 감염은 고착 세균이 숙주 면역반응에 저항할 수 있고 항생제, 살균제, 유체역학적 전단력에 더욱 저항적이어서 문제가 된다. 인공삽입물이나 카테터와 같은 의료 디바이스를 체내 삽입한 환자와 면역계 이상 환자는 바이오 필름 감염을 독자적으로 해결하기 어렵다. 부착 미생물은 미생물 저해제에 저항이 커서 바이오필름을 제거하려면 고농도의 살균제나 항생제를 투여하게 되어 주변에 심각한 손상을 주고 다제 내성균이 출현하게 된다. 따라서 바이오필름의 형성을 사전에 방지하는 것이 어떤 다른 치료보다 중요하다. 바이오필름 형성을 방지하는 유효한 방법은 기질 표면에 금속 유도체, 폴리암모늄염, 항생제와 같은 항균제를 고정하거나 도포하는 것이다[1]. 병원성 미생물의 증식을 감소, 지연, 저해하는 물질인 항균제는 저분자 유기물, 고분자 유기물, 금속, 세라믹이 있다. 항균코팅제는 기재 표면에 항균성을 부여하고 바이오 필름 형성을 방지하기 위한 코팅제이다. 기재 표면의 항균성 부여는 항균제의 표면 공유결합, 항균제 혼합 코팅제의 도포, 기재 중 혼합 성형 후의 항균제의 표면이행이 있다.

본 연구의 목적은 최근의 항균성 코팅 재료에 관한 리뷰[1, 2, 11, 73, 74] 및 논문 자료를 근거로 고분자를 위주로 항균성 코팅재료의 분자 설계 및 효능의 상관성을 살펴보는 것이다.

2. 미생물

2.1. 세포외막 구조

미생물은 과가 다르면 세포벽 조성도 달라 항균성 고분자는 막에 따라 작용이 틀린 중 의존성 항균 작용을 한다. 그람양성균, 그람음성균, 효모의 주요한 차이가 Fig. 1에 요약되어 있다[2]. 세균은 세포벽의 성질에 따라 그람양성균과 그람음

성균으로 나눈다. 그람양성균은 두꺼운 펩티도글리칸 층(~20-80nm)이 세포벽의 거의 90%를 차지한다. 그람음성균은 이 층이 ~10nm로 얇고 세포벽 조성의 15-20%를 차지한다. 그람양성균은 음하전의 테이코산이 펩티도글리칸 층의 외부로 돌출하고 때로는 표면에 추가적인 음하전을 도입하는 인지질 이중층에 결합되어 있다. 그람음성균에서는 이 성분은 발견되지 않는다. 펩티도글리칸 층은 외부 막으로 알려진 추가 인지질 이중층의 밑에 묻혀 있다. 펩티도글리칸 대신에 미생물의 효모과는 세포벽이 ~140nm의 두꺼운 키틴과 글루칸 가교 고분자 그물구조와 인산디에스테르 결합을 갖는 당단백질의 외부층으로 구성되어 있으며 생리 pH에서 균일 분산된 음하전 착체가 되게 한다[2].

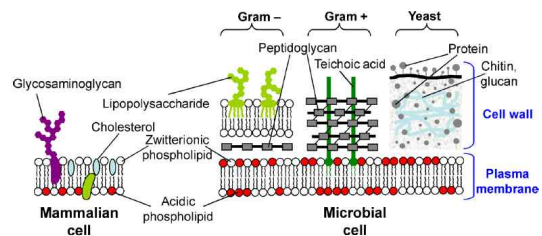


Fig. 1. Cross-sectional diagram showing major differences between cell envelope of mammalian cells and various microbial families[2].

2.2. 항균성 평가

항균제는 용혈작용 측정 시 포유류 세포에 독성이 없고 미생물만 선택적 표적으로 죽여야 한다. 항균제의 선택성은 세균 발육의 저지에 필요한 최소농도(Minimal Inhibitory Concentration, MIC, 세균최소발육저지농도)와 항균제에 노출 시 적혈구 세포의 50%가 용해하는 농도(HC50)로 측정한다. 항균제의 능력과 선택성 영향인자는 소수성/친수성 균형, 양하전성 화학적 작용기, 분자량, 생분해성을 포함한다[2].

3. 항균성 펩티드

3.1. 항균성 펩티드

항균성 펩티드(AMP)는 수많은 생체(미생물, 채소, 곤충, 물고기, 양서류, 포유류)가 분비하고 있다. 이들 펩티드는 막을 투과하여 병원성 미생

물(세균, 진균류)에 특이적으로 작용한다. 항균성 펩티드는 일반적으로 양이온으로 총 전하는 제로이고 양친매성이다. 양이온성 AMP는 (1) 선상 나선형 펩티드, (2) 일종의 아미노산이 주종인 펩티드, (3) 이황화 가교가 하나인 펩티드, (4) 이황화 가교가 둘 이상인 펩티드의 4종으로 분류된다[3].

AMP는 주로 인지질과의 상호작용으로 세포막의 배열질서를 교란한다. 그러나 모든 AMP가 막에 작용을 하는 것은 아니다. 상당수의 펩티드는 세균 세포 내에서 단백질이나 세포벽 합성을 저해하거나 DNA, RNA와의 상호작용으로 항균작용을 한다.

AMP의 항균제로서의 장점은 항균 스펙트럼이 넓고 살균 시작이 빠르고 내성 유발이 적고 광범한 항염증 작용이 있는 것이다. 그러나 독성, 단백질 가수분해 감수성, pH 민감성, 반복 적용 후의 감각과 알레르기, 합성 고비용은 단점이다. 따라서 몇몇 AMP만이 임상실험 단계로 진입했으며 임상결과에 대한 미국 FDA의 허가를 받은 펩티드는 없다. AMP에 기반을 둔 천연 항균성 코팅으로 흥미를 끄는 것은 양서류와 물고기가 각종 항균성 펩티드를 함유한 피부가 화학적 방어 점액을 분비하여 미생물이 피부에 집락형성을 방지하는 것이다. 이러한 전략을 이용한 항균 코팅 방법으로 고체 표면에 AMP 분자를 물리적 또는 화학적으로 고정화 하는 여러 방법이 개발되었다. 펩티드 분자의 고정화에서 도전해야 할 과제는 주변의 세균 세포에 대한 접근성과 항균 지속성을 유지하는 것이다[1].

3.2. 항균성 펩티드의 고정화

재료 표면에 AMP를 고정화하는 방법으로 양이온 고분자와 음이온고분자를 교대로 표면에 흡착하는 layer-by-layer(LBL) 기법이 개발되었다. 펩티드 분자는 LBL 공정에 의한 polyelectrolyte (PEM) 중에 파묻는다. 이 기법은 PEM을 구성하는 전해질 고분자 사슬과 정전기적 상호작용을 할 수 있는 하전성이 큰 수용성 AMP에만 한정된다. 그러나 고분자 전해질과 펩티드 분자의 강한 정전기적 상호작용으로 펩티드를 변성하거나 운동성을 감소시켜 항균성을 상당히 제한할 수 있다[1].

음하전 다당류로서 소수성인 알킬기로 개질한 carboxymethylpullulan은 소수성 응집체를 형성하며 물에 대한 용해도가 낮은 AMP인 gramicidine A를 물에 가용화 할 수 있으며 양이온성 poly(L-lysine)과 LBL 막(Fig. 2)이 형성된다. 이 막은 주변의 용액에 펩티드를 장기적으로 서서히 방출하며 막 표면과 미생물(*Enterococcus faecalis*)의 직접 접촉으로 우수한 항균성을 나타내었다[1, 80].

국부 독성이나 용혈성 문제로 체내 이용이 불가능한 AMP를 막에서 확산을 방지하기 위해 공유 결합한 표면의 항균성은 AMP의 그래프팅 배향성, 표면밀도, 접근성, 운동성과 같은 고정화 파라미터에 의존성이 높다[1].

ITO 유리 표면을 에폭시기를 갖는 실란을 결합 후 양이온성 리포펩티드인 polymyxin B와 에폭시기가 결합반응을 한 것은 cm² 당 *E. coli* 현탁액 ml 당 5 로그의 감소를 보였으며 펩티드의 용출이 없었다(Fig. 3)[4].

펩티드 분자가 고정화 되면 배향과 운동성이 어려워지는 문제를 해결하기 위해 AMP 분자를 oligo(ethylene glycol) methacrylate의 비접착성 공중합체 브리시에 연결하였다. 친수성이 강한 브리시는 AMP와 표면 사이에 유연한 연결고리를 제공하며 표면의 펩티드에 대한 억제작용을 감소시킨다. 고체 기재 표면에서 개시한 ATRP 중합으로 형성된 공중합체 브리시인 oligo(ethylene glycol) 히드록시기와 magainin I 말단의 cysteine 부위의 티올기가 헤테로링커인 (p-Maleimidophenyl)Isocyanate를 통하여 연결된다. 접합된 magainin I은 그램 양성균인 *L. ivanovi*와 그램 음성균인 *P. aeruginosa*에 항균성을 유지한다(Fig. 4)[5]. 천연 AMP는 낮은 생체 이용도, 낮은 단백질 가수분해 안정성, 일부 세포

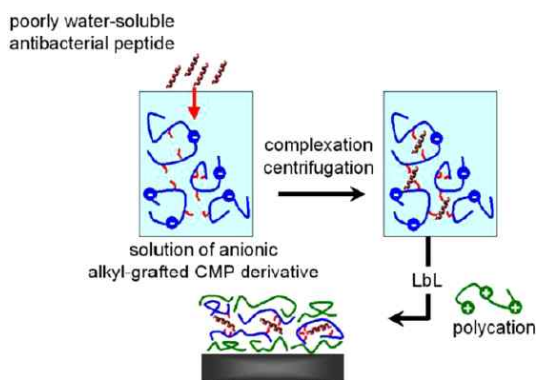


Fig. 2. Preparation of amphiphilic polyelectrolyte films containing poor water-soluble gramicidin A[1, 80].

독성 문제로 실용 연결이 어렵다. 이들 문제를 극복하기 위해 AMP의 물성을 모방한 합성 항균성 고분자 코팅제가 검토되고 있다[8]. Fig. 5에서 (a)는 기재 표면의 티올기, 말레이미드기, 에폭시기와 AMP의 티올기의 결합반응이고 (B)는 알킨과 아자이드 사이의 Huisgen 1,3-양극성 고리부가반응에 의한 AMP의 결합이다[7].

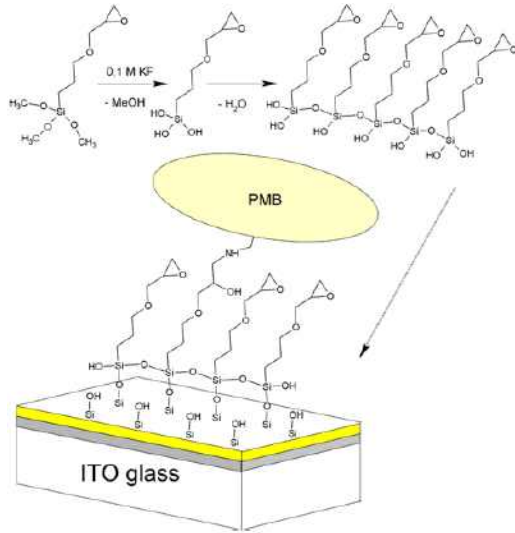


Fig. 3. Schematic presentation of linker preparation and immobilisation of polymyxin B (PMB) on solid support (coated ITO glass slide)[4].

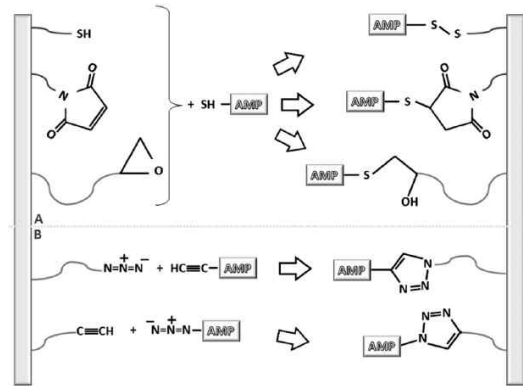


Fig. 5. Examples of chemical strategies for controlled covalent attachment of AMPs on surfaces: (A) use of thiol-bearing peptides(Cys usually as thiol donor) for covalent immobilization onto thiol-, maleimide- or epoxide-modified surfaces; (B) use of the Huisgen 1,3-dipolar cycloaddition for immobilization of either alkyne-bearing peptides onto azide-modified surfaces or azide-bearing peptides onto alkyne-modified surfaces[6].

4. 정족수 인식 분자 코팅

4.1. 정족수 인식 시스템

바이오필름 내의 미생물은 정족수 인식 [quorum sensing(QS)]이라는 과정을 통해 세포 간 통신을 할 수 있다. 이 통신 시스템은 자가유도인자라고 하는 작은 신호발생 분자가 중재하여 국부 세균 밀도를 감지하고 유전자 표현을 조정한다. QS 중에 포함되는 자가유도인자로는 그람 양성균의 올리고펩티드, 그람음성균의 N-acyl homoserine lactone(acyl-HSL)이 있다. 자가유도인자는 세포밀도 의존적으로 축적된다. 자가유도인자의 농도가 특정 값을 넘으면 세포는 기능을 조절하여 응답한다. 세포의 응답은 다른 세균종의 존재 여부에 의존한다. QS 조절 하의 세균 기능은 표면부착, 세포외 고분자 생산, 바이오계면활성제 합성, 포자형성, 수용능, 생물발광, 영양격리 화합물과 독성인자의 분비를 포함한다. QS 경로를 방해하여 세균의 기능에 영향을 주어 바이오

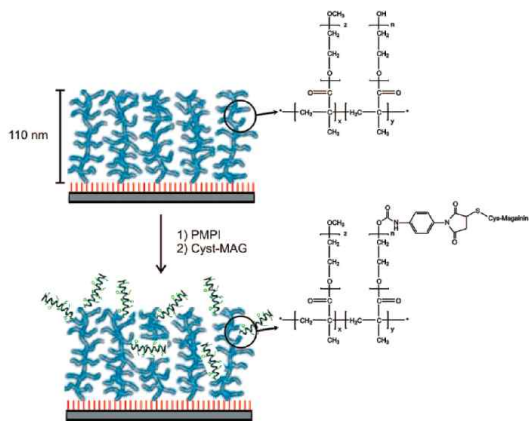
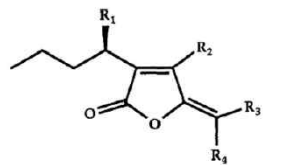


Fig. 4. Oriented Grafting of MAG-Cys Derivative on Poly(MOE2MA-co-HOEGMA) Brushes via a PMPI Heterolinker[5].

필름 형성을 저해하는 기능을 갖는 분자 전략이 개발되었다. 이들은 유전자 변형에 근거를 두고 있다. QS 기구에 영향을 주는 다른 접근법으로 acyl-HSL 수용체를 방해하거나 신호전달에 개입하는 단백질을 방해할 수 있는 경쟁적 분자의 첨가에 기반을 두고 있다. 이들 저해제는 acyl-HSL 유사물, 2(5H) furanone, acyl-HSL과 구조적으로 무상관 화합물의 3종이 있다. 이들 물질들은 다양한 그람양성균과 그람음성균에 작용하며 세균을 죽이는 것이 아니라 세균의 바이오필름 형성을 저해하는 것이므로 세균의 내성을 일으키지 않아 바이오필름 방지 코팅제로서 큰 관심을 받고 있다[1].

4.2. 정족수 인식 저해분자의 고정화

호주의 고유종 홍조류인 *Dulse pulchra*는 fimbrolide(Fig. 6)라고 하는 할로겐화 내성을 일으키지 않아 바이오필름 방지 코팅제로서 큰 관심을 받고 있다[1].



	R1	R2	R3	R4
compound 1	H	Br	Br	Br
compound 2	H	Br	H	Br
compound 3	OAc	Br	H	Br
compound 4	OH	Br	H	Br
compound 5	OAc	Br	H	I
compound 8	H	H	Br	Br

Fig. 6. Structural variations of five halogenated furanones produced by the benthic marine macroalga *D. pulchra* (compounds 1-5). Compound 8 was produced synthetically[1, 81].

4.2. 정족수 인식 저해분자의 고정화

호주의 고유종 홍조류인 *Dulse pulchra*는 fimbrolide(Fig. 6)라고 하는 할로겐화 furanone류를 분비한다. 바이오필름 형성을 관장하는 제어시스템을 붕괴하기 위한 정족수 인식 저해분자를 고정화 하기 위한 합성법이 검토되었다. furanone 중 일부는 세포독성과 돌연변이 유발성이 있어서 의료용으로 한계가 있다[1].

카테터의 표면을 플라즈마 처리로 아민기를 부여한 후 EDC, PAA의 수용액과의 반응으로 PAA를 결합한다. 이 PAA에 4-azidoaniline과의 결합으로 나타난 azide기에 공유결합으로 고정화한 furanone 분자층은 *S. epidermis*의 바이오필름 형성을 저해한다. 이것은 furanone 분자가 공유결합 후에도 QS에 관여하는 신호분자와 특이 상호작용을 하는 것을 증명하는 것이다[1].

5. 에센셜 오일 함유 코팅

5.1. 항균성 에센셜 오일

에센셜오일(EO)은 로즈마리, 오레가노, 백리향과 같은 식물의 꽃, 싹, 씨앗에서 추출한 방향성 오일이다. 에센셜 오일 중 일부는 그람양성균과 그람음성균에 광범하게 항균성을 보인다. 따라서 EO는 미생물로부터 식물을 보호한다. EO는 기도 감염과 같은 감염증 치료에 전통적으로 사용되어 왔다. EO는 일반적으로 식물에서 스템 증류로 추출한다. 이외에 유기용제, 초임계 탄산가스으로도 추출된다. EO는 소수성으로 인해 세균 세포막을 침투하여 항균작용을 하는 것으로 추정된다. EO는 여러 화합물의 혼합으로 단일 기구가 아닌 복합기구조로 상승효과를 나타내는 것으로 보인다. 동일 식물에서도 숙성도, 수확 시기, 지리적 위치에 따라 EO의 조성이 틀린 문제가 있다. EO는 고온과 자외선에 불안정한 문제도 있다. EO 중 일부는 내복하면 독성인 것도 있다. EO가 피부 접촉 또는 흡입으로 알레르기, 구토, 메스꺼움, 현기증, 두통, 어지러움을 일으킬 수 있다[1].

5.2. 에센셜 오일 함유 코팅제

알긴산염, 키토산, 히드록시프로필메틸셀룰로오스, 유청단백질과 같은 바이오 고분자 중에 마늘, 오레가노, 레몬그라스, 계피, 로즈마리, palmarosa와 같은 식물의 EO를 함유한 필름을 절단 과일의 보호용 가식성 필름으로 쓰면 항균성이 발휘되어 과일의 유통기간이 연장된다. 그러나 과일의 경도, 맛, 색상이 영향을 받는다. 필름 중의 오일로 인해 필름의 기계적 물성, 수증기 투과도를 변화시킨다. 바실유를 함유한 폴리에틸렌 압출 필름은 1년이 경과하여도 *E. coli*에 저해성을 유지하였다[1].

6. 용균성 효소 코팅

효소는 생체 촉매로 화학반응의 활성화 에너지를 낮추는 단백질이다. 효소는 기질의 활성부위를 통하여 상호작용으로 기질을 변화시킨다. 오손방지 코팅에서는 바이오필름의 구조를 손상시킨다. 효소는 물체 표면에 부착하려고 세균이 이용하는 단백질이나 당단백을 손상시키거나 세균 세포의 발육을 손상한다. 효소는 과산화수소나 차아할로겐산과 같은 살균제를 생성한다[1].

심해 *Pseudomonas* 균은 유충의 집착을 강력히 감소시키는 프로테아제를 생성한다. 이것은 유충이 분비하는 집착성 단백질과 탄수화물을 절단하기 때문이다. 해양집적 구조물의 생물부착 방지에 효소 고정화법이 널리 적용되어왔다. 그러나 카테터와 같은 바이오메디컬 디바이스의 세균 집락형성 방지에 효소 고정화법을 쓰려면 효소의 불필요한 분자만 분해하는 선택성에 유의해야 한다 [1].

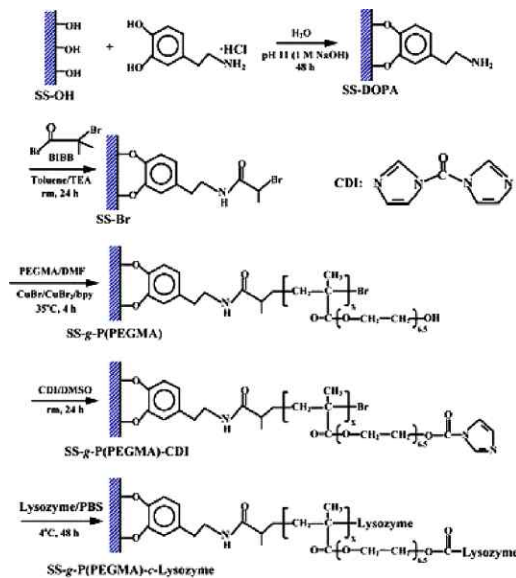


Fig. 7. Schematic diagram illustrating the methodology used to immobilize lysozyme onto stainless steel (SS-OH) surfaces[1, 7].

6.1. 효소의 고정화

단백질과 탄수화물을 분해하는 효소는 세균 부착을 저해하는 기능이 기대된다. 스테인리스강 표

면의 히드록시기와 결합한 catecholic DOPA의 말단 아민기에 결합한 알킬브로마이드를 개시제로 PEGMA를 ATRP법으로 중합하였다. 1,1'-carbonyl diimidazole을 링커로 PEG의 말단의 히드록시기에 라이소자임을 결합한 코팅막(Fig. 7)은 PEG의 세균부착방지 기능과 라이소자임의 세균의 펩티도글리칸의 가수분해에 대한 촉매기능으로 세균세포벽 손상에 의한 살균기능을 복합한 것이다. 이 코팅막에 접촉한 *S. aureus*의 90%, *E. coli*의 80%가 손상된다[1, 7].

Amino(propyl)triethoxysilane으로 개질한 실리카나 실리콘 표면에 그래프트 된 poly(ethylene-co-maleic anhydride)의 MA와 항균 코팅에서 가장 많이 쓰이는 효소의 아미노기와 결합하면 *S. epidermidis*의 증식이 효소 미처리 필름에 비하여 크게 감소하였다[1, 8-10].

7. 은 함유 코팅

은 나노입자인 AgNP는 고분자 나노복합재료에 가장 많이 쓰이는 고분자이다. 은과 그 화합물은 세균, 바이러스, 진균에 대해서 광범위한 항미생물 작용이 있다. 은은 포유류 세포보다 미생물에 대하여 독성이 크다. 금속상태의 은은 수분과 반응하여 반응성이 큰 Ag^+ 이온이 되어 단백질과 결합하여 세포벽과 핵막의 구조변화를 일으켜 세포를 괴사시킨다. Ag^+ 는 또한 DNA, RNA의 염기와 착체가 되어 미생물 복제를 억제한다. 폴리이미드, PP에 은 입자를 함유한 나노복합재료의 Ag^+ 방출은 PP보다 폴리이미드가 많다. 고분자의 소수성과 결정성이 Ag^+ 의 방출에 영향을 준다. Ag^+ 방출과 항균성은 잘 일치한다[11]

7.1. 커플링제를 이용한 은의 고정화

스테인리스강 표면의 크롬 산화물의 히드록시기에 3-aminopropyltriethoxysilane을 Si-O-Cr의 결합으로 커플링 하여 노출된 아민기에 배위 결합으로 고정화된 은 나노입자가 공기 중 또는 수중의 산소로 산화된 은 이온은 *E. coli*에 대한 살균율이 99% 이상이고 저지대 직경은 28mm이다(Fig. 8)[12].

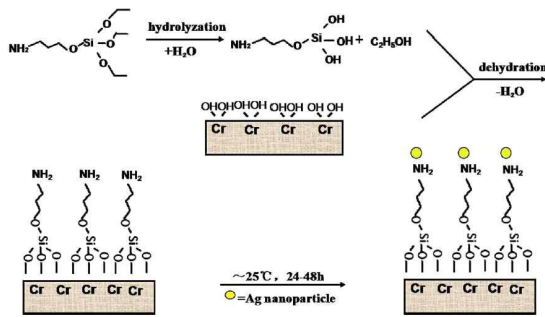


Fig. 8. Reaction mechanism between silver nanoparticles and stainless steel through APTES[11].

7.2. LBL 막 중의 함침 은 환원

layer-by-layer(LBL) 조립에 의한 박막 형성은 단순성, 견고성, 다능성으로 관심을 끄는 기법이다. 석영과 실리콘 웨이퍼를 poly(diallyldimethylammonium chloride) (PDDA) 수용액과 Poly(styrene sulfonate) (PSS) 수용액에 교대로 반복하여 침적 및 세척으로 7개의 PDDA/PSS 이중층을 올린 다. LBL 층을 AgNO₃ 수용액에 침적하여 은 이온을 도입 후 NaBH₄ 수용액으로 처리 및 수세로 환원하면 은 나노입자가 된다. 은 나노입자를 함유하는 LBL 막은 장기간 *E. coli*에 항균성이 있고 은 함유량이 클수록 항균성이 커진다(Fig. 9)[13].

7.3. 제올라이트 표면 은 나노 입자 부착

Sodium clinoptilolite zeolite를 AgNO₃ 수용액에 침적 후 건조하여 수소 분위기하 고온 환원하여 형성된 은 나노입자 부착 제올라이트는 수중에서 *E. coli* 및 *S. typhi*에 살균력이 우수하였다. 살균력은 은 부착량에 의존성이었다. 부착 은은 수중에 침출되지 않아 재사용이 가능하다[14].

8. 항균성 고분자

항균성 작용기를 갖는 고분자는 양친매성 고분자로 고분자의 친수성이나 분자량은 살균제의 방출속도, 상승작용 면에서 최종 항균작용에 큰 영향을 준다. 고분자 자체에 항균작용을 부여한 항균성 고분자는 고분자 매트릭스를 통한 저분자 살균제의 확산으로 인한 불편과 인체에 대한 독

성을 피할 수 있고 항균기간을 연장할 수 있다 [15].

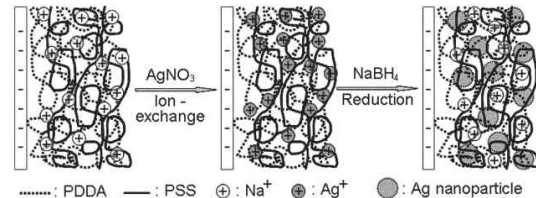


Fig. 9. Schematic of the procedure for fabricating PEMs containing silver ions or silver nanoparticles[13].

8.1. 사차 질소 함유 고분자

대부분의 세균 세포벽은 음하전 되어 있고 phosphatidylethanolamine(70%)을 주성분으로 함유한다. 따라서 대부분의 항균성 고분자는 양하전 되어 있다. 사차암모늄기를 갖는 고분자가 가장 많이 항균제로 검토되고 있다. 양이온 고분자의 항균작용 기구는 세포벽/세포막에 파괴적인 작용을 하는 것이 일반적으로 인정되고 있다. 그람양성균 세포벽의 펩티도글리칸 외층의 충전이 허술하여 고분자 사슬이 세포 내부로 깊이 침투하여 세포막과 상호작용을 할 수 있어서 고분자는 항균제로 유용할 수 있다. 반면에 그람음성균 세포벽은 고분자 항균제의 부정적 작용에 대항하여 내부 세포막을 보호하는 이중층 인지질 구조의 막이 추가로 있다[11].

8.1.1. 방향족 및 헤테로 고리 구조 고분자

사차암모늄 부분과 방향족이나 복소환 구조를 갖는 양이온성 고분자는 주로 폴리스티렌, 폴리비닐피리딘의 유도체이다. 폴리(4-비닐피리딘) (P4VP)은 결사슬에 피리딘이 있는 피리딘류 타입의 항균성 고분자가 된다. 사차화 P4VP의 항균성은 알킬기의 길이에 달려 있다. 다른 길이의 알킬(프로필~헥사데실)브로마이드를 갖는 사차화 P4VP는 약물에 내성이 있는 *S. epidermidis*, *P. aeruginosa*, *E. coli*를 죽이며 특히 N-hexylated P4VP의 항균성이 뚜렷하다[16-17].

사차화 폴리비닐피리딘은 항균성은 있지만 생체적합성이 부족하다. 친수성 부분과 생체적합성 부분을 공중합 하여 항균성과 생체적합성을 개선할 수 있다. N-hexylated P4VP를 친수성/생체적합성인 HEMA, PEGMA와 공중합 한 것은 *E. coli*에 대한 항균성이 강화된다[18]. 이들 공중합

체의 일부는 항균성이 순수 사차 폴리비닐피리딘의 20배 이상이다. 이것은 공중합체의 표면 젖음성이 증가하기 때문이다. 공중합체의 PEGMA는 임계 4VP 함량인 12-15중량% 이하에서는 용혈을 방지한다[19]. Fig. 10의 피리디늄-메타크릴레이트 공중합체에서 정전하의 위치와 알킬기의 길이비가 같으면 막 파괴 능력이 증폭되나 포유류 세포 독성도 증가하며 세포응집이 용혈의 주요인이다[11, 20].

반대이온이 항균작용에 영향을 줄 수 있다. poly(4-vinyl 2-hydroxyethyl pyridinium) chloride의 Cl⁻를 Br⁻, OH⁻, SH⁻, NO₃⁻, BF₄⁻, CF₃COO⁻로 치환 시 이들 반대이온 중 OH⁻를 갖는 고분자는 *M. circenelioids*, *A. niger*, *B. coagulans*에 대해서 MIC가 각각 1.04mg/mL, 0.52mg/mL, 0.065mg/mL로 항균작용이 가장 강력하였다[11, 21].

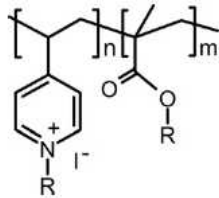


Fig. 10. pyridinium-methacrylate copolymer[11, 20].

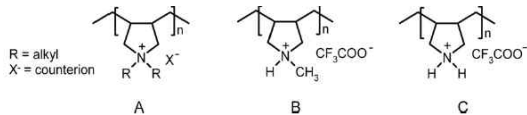


Fig. 11. PDAATFA and PDAMATFA, cationic secondary and tertiary polyamines[22].

poly(diallylammonium trifluoroacetate) (PDAATFA), Poly(diallylmethylammonium trifluoroacetate)(PDAMATFA), 양하전성 이차 및 삼차 폴리아민(Fig. 11)은 분자량이 작으면 *E. coli*와 *S. aureus*에 대한 MIC는 커졌다. 이 사실은 고분자의 소수성 질량을 크게 하고 고분자 코일을 확대하고 순 하전과 단일 고분자 전해질의 양하전 부위의 수가 증가하는 것과 관계가 있다[11, 22].

8.1.2. 아크릴, 메타크릴 고분자

대부분의 양이온성 사차 고분자전해질은 아크

릴이나 메타크릴 유도체이며 2-(dimethylamino) ethyl methacrylate (DMAEMA)와 같은 메타크릴 모노머가 많이 쓰인다. 단독 또는 공중합체에 전하, 소수성, 분자량, 기타 변수를 고려하여 항균성 고분자가 검토되었다. 고분자가 초기 접촉 세균의 표면성장을 감소시키는 것이 중요하다. 사차암모늄 화합물의 항균성은 질소결합 유기기, 질소원자수, 반대이온에 달려 있다. 질소에 보통 네 개의 구조가 같거나 다른, 알킬기, 아릴기, 복소환기가 붙어 있으며 이들 중의 최소한 하나는 긴 알킬 사슬로 외부 세포벽의 이중층과 친화성이 있는 소수성 세그먼트이다. 양친매성의 알킬기가 길수록 세포벽의 지질 이중층과의 소수성 상호작용이 증가하여 항균성이 커진다[23]. 사차암모늄기에 결합된 알킬기의 탄소수가 8개 이상이면 수중에서 활성이 강한 살균성을 나타낸다[24]. DABCO를 결합한 메타크릴레이트 모노머에서 DABCO의 한쪽 질소에는 부틸기나 헥실기가 결합되고 다른 쪽 질소가 메타크릴 부위에 결합된다(Fig. 12)[11, 25].

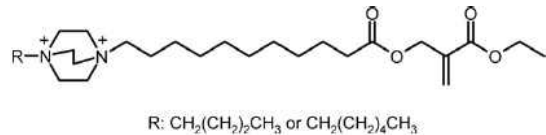


Fig. 12. methacrylate monomers based on DABCO[25].

DMAEMA를 benzyl chloride(BC), butyl bromide(BB), dodecyl bromide(DB), hexadecyl bromide(HB)로 사차화 한 모노머(Fig. 13)의 *S. aureus*, *E. coli*에 대한 항균성 시험(최소살균농도, MBC)에서 치환 알킬기가 길수록 세포벽의 지질 이중층과의 소수성 상호작용이 커져 항균성이 증가한다. DMAEMA-BC, DMAEMA-BB 모노머의 시험미생물에 대한 MBC 값은 50 mg/mL이고 이들의 고분자의 항균성은 훨씬 크다. 반면에 DMAEMA-DB, DMAEMA-HB 모노머는 해당 고분자보다 항균성이 크다. 이것은 고분자의 물 용해도가 낮아서 세포벽으로의 침투 가능성에 한계가 있기 때문이다. 이들 고분자는 시험동물에 무자극성이며 투여량이 적으면 병리적 변화가 안 보였다[11, 26].

(CBAA)(Fig. 14)의 사차암모늄과 에스테르기 사이에 C1, C3, C5의 알킬렌기가 있는 3종의 모노머를 표면에 금을 피복한 실리콘 칩에 “graft

onto” 중합을 하였다. 이들 고분자 피복 표면은 높은 피브리노겐 흡착을 보이거나 가수분해 후는 양쪽 이온성 고분자가 되며 항오염성을 보인다. E. coli에 대한 항균성은 스페이서 길이가 길수록 커진다. 선상 polyCBAA-ester는 가수분해 되면 무독성 PCBAA가 된다[11, 27].

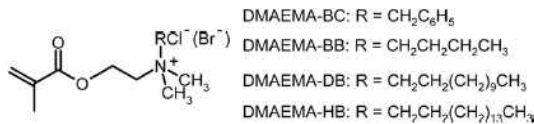


Fig. 13. quaternary ammonium salt monomers with different lengths of alkyl group from DMAEMA by quaternization with halides[26].

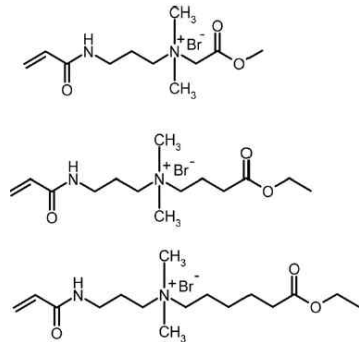


Fig. 14. alkyl esters of (carboxyalkylene)-3-acrylamidoalkyl dimethyl ammonium bromide (CBAAs)[27].

양쪽이온성 고분자인 Fig. 15의 A나 B를 “graft onto” 중합한 표면은 단백질 흡착 저항성이 크며 fibrinogen, lysozyme, 인간 용모성 고나도트로핀(hCG)과 같은 단백질의 비특이 흡착을 방지한다. anti-hCG를 고분자 표면에 고정화하면 hCG가 특이 결합을 하는 반면 비특이 단백질 흡착에는 강한 저항을 한다. polysulfobetaine(Fig. 15. B)이 피복된 유리표면은 *S. epidermidis*와 *P. aeruginosa*의 3시간의 단기흡착은 각각 92%와 96%의 감소를 보였다[11, 28-30]. 사차암모늄 화합물을 PEG화 하여 생체적합성을 부여한다. DMAEMA와 PEGMA를 공중합하고 3차 아민을 여러 종류의 작용기의 RX로 사차화 한다(Fig. 16). RX의 R이 메틸기의 *B. subtilis*에 대한 MIC 값은 20mg/L로 제일 작다. Br-(CH₂)_q-R

에서 MIC는 알킬>알코올>>아민~산이다. 따라서 이들 고분자의 용혈성 거동은 소수성과 관계가 있다[11, 31].

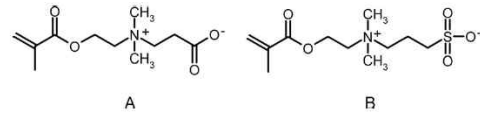


Fig. 15. 2-carboxy-N,N-dimethyl-N-(2-methacryloyloxyethyl) ethanaminium inner salt(A),N-(3-sulfopropyl)-N-(methacryloyloxyethyl)-N,N-dimethylammonium betaine(B)[28-30].

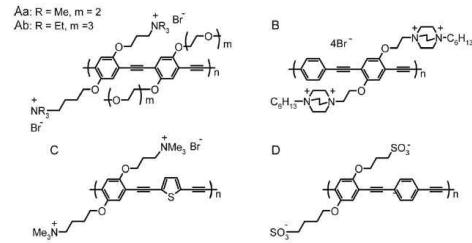


Fig. 16. Copolymers of quaternized DMAEMA and PEGMA[31].

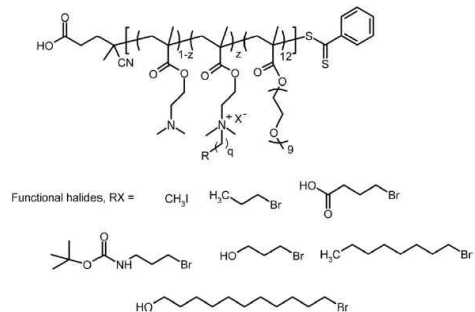


Fig. 17. poly(phenylene ethynylene)(PPE)-based cationic conjugated polyelectrolytes[32-35].

8.1.3. 양이온 공액 고분자 전해질

양성 이온성을 갖는 공액고분자 전해질(CPE)도 항균성 사차화 고분자이다. poly(phenylene ethynylene)(PPE)계 양성 이온성 공액고분자 전해질의 벤젠 고리에 사차암모늄기를 부여한 것(Fig. 17)은 일광에서는 살균제로 유효하고 어둠에서는 살균효과가 적다. 이들 고분자는 용액에서나 고정화 상태에서 그람음성균, 그람양성균의 성장

을 억제한다. 일광항균활성은 PPE가 UV-Vis에 노출되면 일중항 O₂가 발생하기 때문이다[11, 32-35].

8.1.4. 폴리실록산

유연성 사슬의 폴리실록산에 사차암모늄염을 부여한 항균성 고분자는 세균과의 접촉성이 좋으며 친수성 무기부분과 소수성 유기부분의 양친매성으로 사차암모늄기가 고농도로 미생물 세포벽 부근에 모인다. 살균성 N,N-dialkylimidazolium salt(ImS)기를 매단 polysiloxane(Fig. 18)의 수용액은 *Enterococcus hirae*, *S. aureus*, *E. coli*, *Proteus vulgaris*, *P. aeruginosa*에 대하여 항균성이 있고 기존 살균성 사차암모늄 염기를 갖는 polysiloxane과 유사하였다[11, 36].

8.1.5 사차 암모늄기 말단 고분자

폴리옥사졸린은 리빙 양이온 개환중합으로 합성되는 의사펩티드이다[37-39]. 폴리옥사졸린은 단순히 중합개시단계와 정지단계에서 말단기를 제어하고 모노머의 결사슬(Fig. 19)의 R을 바꾸면 물성이 조절된다. 폴리옥사졸린은 독성이 낮고 기능의 융통성으로 말단 살균작용기의 고분자가 된다. Fig. 19의 고분자의 주사슬의 성질이 말단 항균작용기의 항균성에 영향을 준다. 그러나 고분자의 길이는 항균성과 무관하다. 위성 작용기는 전체 고분자 사슬의 살균작용에 큰 영향이 있다. 그 이유는 폴리옥사졸린의 응집거동의 결과이다. 단일분자 미셀이 형성하면 항균성이 더 좋아진다[11, 40-42].

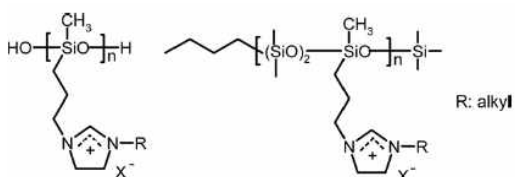


Fig. 18. Polysiloxanes with pendant biocidal N,N-dialkylimidazolium salt (ImS) groups[36].

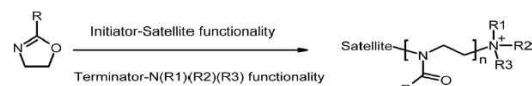


Fig. 19. poly(oxazoline)s end-functionalized with quaternary ammonium salts [37-39].

8.1.6. 주사슬 내 사차 질소 원자 함유 고분자

대부분의 항균성 양이온 고분자는 사차 질소를 결사슬에 갖는다. Fig. 20 A는 주 사슬에 디메틸 암모늄을 갖는 올리고머로 소수성 부위의 길이로 양친매성이 조절된다. 이 고분자는 코팅제 성분으로 사용 시 소수성 때문에 코팅 표면에 자체 오염 제거성을 부여한다. Fig. 20 B는 에피클로로히드린과 벤질아민의 축합중합물로 *P. aeruginosa*, *K. pneumoniae*, *M. luteus*, *B. subtilis*, *A. niger*, *E. faecalis*, *C. albicans*, *A. niger*, *P. digitatum*에 대한 MIC 측정에 의한 항균성 평가에서 고분자의 길이가 길수록 세균과 효모의 증식억제 효과가 크며 균류에는 반대효과를 보였다[11].

8.2. 구아니딘 함유 고분자

Polyguanidine과 polybiguanide는 높은 물 용해도, 우수한 살균성, 광범한 항균 스펙트럼, 무독성으로 인해 항균제로 주목을 받고 있다. 이들 고분자는 chlorcyan, cyanamid 또는 dicyanamid (polybiguanides의 경우)와 디아민의 반응 또는 구아디니늄염과 디아민의 축합중합으로 합성된다 (Fig. 21)[45]. 이들 고분자는 *B. subtilis*, *E. coli*, *S. aureus*, *Saccharomyces cerevisiae*에 대한 액체배지 대량희석법에 의한 MIC 측정에서 benzalkonium chloride의 MIC와 비슷한 수준이며 효과적인 항균성에 800 Da의 평균분자량이 필요함이 확인되었다[11, 46-47].

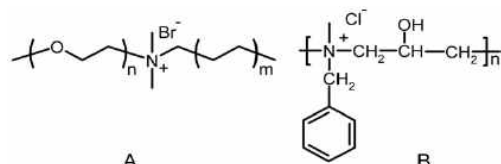


Fig. 20. Polymers with quaternary nitrogen atoms within the main chain[43, 44].

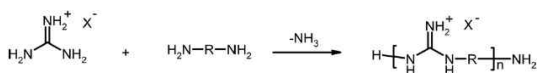


Fig. 21. polycondensation of a guanidinium salt with a diamine[45].

8.3. 천연 펩티드 모방 고분자

항균성 펩티드는 숙주방어펩티드라고도 하는데 선천성면역반응의 중요한 부분으로 모든 생명 유기체에서 생산된다. defensin, cathelicidin

(LL-37), magainin과 같은 펩티드는 세균, 바이러스, 곰팡이에 대해서 광범하고 효과적인 항균작용을 한다. 이들 펩티드는 +로 하전 되어 있고 소수성과 친수성 부분이 있어서 수성환경에서 용해되며 지질이 풍부한 세포막을 통과한다. 목표 미생물 막에서 펩티드는 다양한 기구로 세포를 죽인다. 그러나 숙주방어 펩티드는 제조비가 높고 단백질 가수분해성이 있고 약물동태학이 제대로 밝혀지지 않아 약물적용이 곤란하였다[11, 48].

8.3.1. 합성 펩티드.

펩티드는 (L- α -아미노산)을 유지하는 천연 펩티드 골조, D- α -아미노산, β -펩티드, 펩티드와 같은 비천연 골조의 펩티드에 대한 연구가 진행되었다. 아미노산 부위를 10-30개 갖는 AMP는 고상합성과 용액 커플링이 있다. 이들 순차 합성기법은 펩티드 사슬 조성의 정밀제어에 용통성을 발휘할 수 있다. 아미노산 부위를 10-30개 갖는 AMP는 고상합성과 용액 커플링이 있다. 이들 순차 합성기법은 펩티드 사슬 조성의 정밀제어에 용통성을 발휘할 수 있다. 천연 펩티드인 idolicidine의 합성 유사체는 독성이 낮고 항균성은 높다[49]. grasitin의 합성 유사체는 그람양성균과 그람음성균에 강한 항균성을 보이며 인간적혈구에 대한 독성이 현저히 낮다[11, 50].

Fig. 22의 합성 β 펩티드[11, 51-52], 합성 α/β -펩티드[53-54]와 managainin 유도체의 *E. coli*, *B. subtilis*, *E. faecium*에 대한 항균성을 비교한 결과, 전하와 친수/소수비가 선택성과 무독성에 중요한 인자임을 확인하였다. 이들 펩티드는 나선을 이루지 않으나 항균성이 더 우수하여 양친매성 나선형태의 채택이 선택성 항균성 부여에 필수조건은 아니다[11].

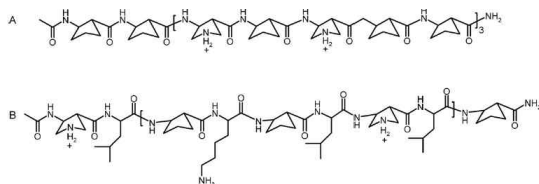


Fig. 22. antimicrobial β -peptides and α/β -peptides[51-54]

8.4. 폴리노르보르넨 유도체

*E. coli*와 *B. subtilis*에 대한 항균성 및 용혈성 실험에서 Fig 23의 폴리노르보르넨 유도체는 소

수성/친수성 균형 조절로 선택성과 용혈성 사이의 선택성을 높일 수 있다 [55]. 항균 효율은 반복단위의 알킬기길이에 의존한다. 고분자 A는 항균성이 없고 고분자 C는 항균성이나 독성이 있는 반면 아민기 대신 구아니딘기를 도입한 고분자 E는 항균성과 선택성이 우수하다[11, 56].

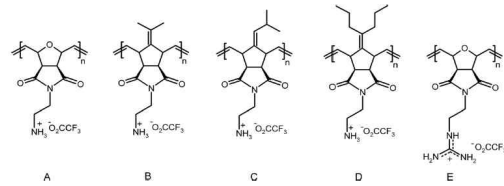


Fig. 23. polynorbornene derivatives[55, 56]

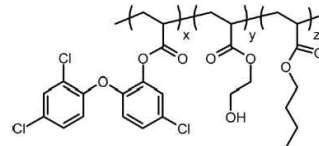


Fig. 24. Terpolymer of modified trichlosan acrylate, hydroxyethyl acrylate, and butyl acrylate[57].

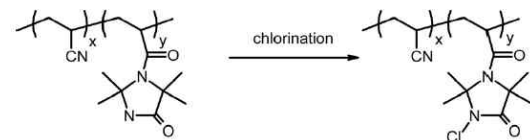


Fig. 25. Polymeric N-halamines[58].

8.5. 할로겐 고분자

Triclosan의 히드록실기를 이용, 아크릴화 하여 hydroxyethyl acrylate와 butyl acrylate와 공중합 시 triclosan 함유 모노머의 비율이 큰 고분자일 수록 *S. epidermidis*, *E. coli*, *Cellulophaga lytica*, *Navicula incerta*에 대한 항균성이 증가한다(Fig. 24)[11, 57].

N-halamine은 imide, amide, amine의 염소화로 형성되는 N-X(X는 주로 Cl)의 공유결합을 하나 이상 함유하는 헤테로고리 화합물로 정의된다. N-halamine을 갖는 고분자는 환경에 우려를 일으키지 않고 광범한 미생물을 신속히 완전히 죽일 수 있어서 유망한 항균제이다. N-Cl 결합에서 발생한 Cl⁻ 이온은 미생물의 역셉터에 결합하여 효소와 대사과정을 저해, 미생물을 파괴한다.

1-acryloyl-2,2,5,5-tetramethylimidazolidine-4-one를 VA, AN, MMA와 공중합 하여 염소 표백 처리하면 N-3 amide기의 일부가 안정한 N-halamine기로 변하여 강력하고 내구성이 있고 재생성이 있는 항균제(Fig. 25)가 된다[11, 58].

8.6. 포스포늄 및 술포늄 함유 고분자

사차 포스포늄이나 술포늄을 갖는 항균성 고분자의 작용기구는 사차암모늄 함유 고분자와 유사하여 세포막과 세포벽에 손상을 주어 살균한다. 2-chloroethylvinyl ether와 vinylbenzyl chloride의 공중합체(Fig. 26)는 *C. albicans*, *Aspergillus flavus*, *Fusarium oxysporum*, *B. subtilis*, *E. coli*, *S. aureus*에 대해서 좋은 항균성을 보인다. 일반적으로 phosphonium 함유 양이온 고분자 살균제는 사차암모늄염 고분자보다 더 효과적이다. 항균성은 고분자의 포스포늄 부위가 많을수록 증가한다[11, 59-63].

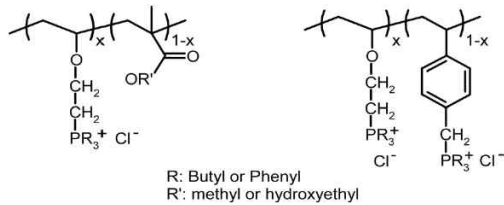


Fig. 26. Phosphonium-containing polymers [59-63]

8.7. 페놀 및 벤조산 유도체 고분자

페놀은 세포 표면과 작용하여 세포막을 붕괴하여 세포 내 성분을 방출하여 세포사를 일으킨다. 페놀은 또한 세포질 성분의 세포 내 응집으로 세포사 또는 세포 배양을 저해하게 한다. Fig. 27의 각각의 모노머에 비하여 고분자의 항균성이 떨어진다[64]. 고분자 A와 B는 각각 가수분해하여 하이드로퀴논과 p-hydroxybenzoic acid를 방출한다. 고분자 B의 펜던트 기의 방출은 훨씬 느려 항균지속성은 A와 C에 비하여 상당히 길다. 고분자 D의 poly(4-vinylphenol)은 *S. aureus*와 *B. subtilis*에 대하여 전기방사 섬유에서는 항균성이지만 분체 형태에서는 항균성이 없다[65]. 따라서 고분자의 분자량과 형태가 항균성에 영향을 주는 것을 알 수 있다. 벤즈알데히드 유도체는 환경안전 항균제로 항균작용 범위가 넓어 살균제, 살진균제, 살조제로 이용되고 있다. 단독중합체 E는 MMA와의 공중합체에 비하여 *Bacillus*

macroides, *P. aeruginosa*에 대해서 약간 더 좋은 항균성이 있다[11, 66].

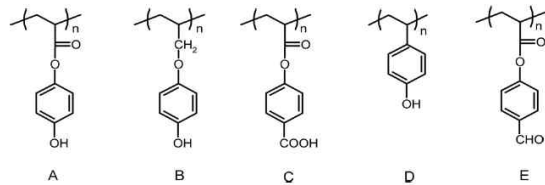


Fig. 27. Phenol and benzoic acid derivative polymers[64-66]

8.8. 유기금속 고분자

O-Sn, N-Sn 결합을 고분자 사슬에 갖는 것은 강력한 살균제로 인정되고 있다. (N-tri-n-butyltin) maleimide(TBTM)와 m-acryloylamino-(tri-n-butyltin benzoate) (ATBTB)(Fig. 28)를 각각 같은 몰 비로 스티렌과 공중합 시 *S. aureus*, *S. epidermidis*, *S. faecalis*, *E. coli*, *Bacillus megaterium* 등에 대한 항균성은 TBTM 공중합체가 ATBTB 공중합체보다 더 크며 두 공중합체 모두 그람양성균에 더 민감하다[11, 67].

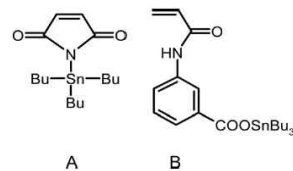


Fig. 28. TBTM and ATBTB[67]

8.9. 기타 분자 구조

소수성의 알킬 결사슬이 핵심, 옥틸, 도데실인 항균성 폴리비닐아민(Fig. 29)은 핵심이 *E. coli*에 대한 항균성이 더 크고 옥틸은 *B. subtilis*에 항균성이 더 크다. 이들 고분자의 항균성은 pH 7.5에서도 충분한 하전을 갖기 때문이다[11, 68].

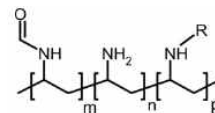


Fig. 29. polyvinylamine[68].

폴리에스테르폴리올(Fig. 30), 폴리이소시아네이트 가교제(Fig. 31), 사차암모늄염 폴리올(Fig.

32), di-n-butylidilauryltin(촉매), NMP(용매)로 구성된 혼합액을 알루미늄 기판상에 코팅, 가열 경화 후의 항균성 시험에서 그람양성균 *Staphylococcus aureus*, 그람음성균 *E. coli*에 우수한 항균성을 보였다[69].

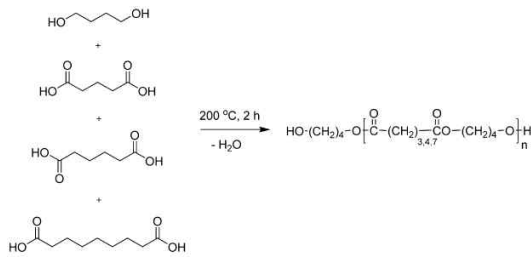


Fig. 30. Synthetic scheme of solventless liquid oligoester[69].

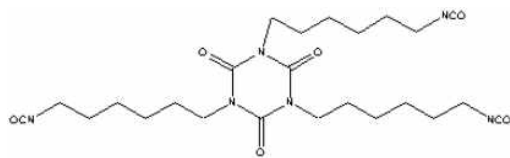


Fig. 31. Isocyanate crosslinker[69].

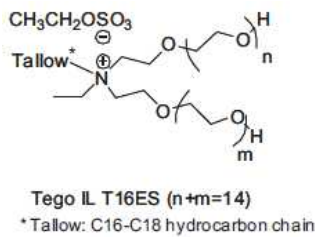


Fig. 32. Ionic liquid quaternary ammonium compound structure[69].

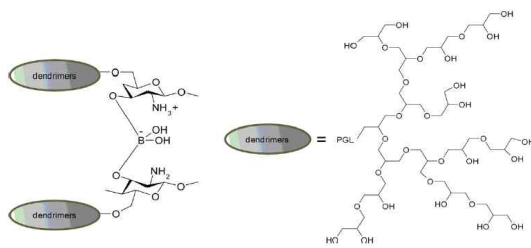


Fig. 33. Dendritic structures based on polyglycerol(PGL) and O-carboxymethylated chitosan crosslinked by boric acid[70]

폴리글리세롤(PGL)과 O-카르복시메틸화 키토산이 결합된 덴드리머를 봉산으로 가교한 것(Fig. 33)의 *S. aureus*, *P. aeruginosa*에 대한 저지대 직경은 봉산의 두 배이다. 이 덴드리머는 중국산 햄스터 난소 세포에 대한 독성이 낮았다[70].

polyhedral oligomeric silsesquioxane(POSS)은 직경이 1-3nm의 나노 크기의 독특한 새장 구조로 고분자 중 에 혼입하면 나노복합체가 되어 유리전이점 상승, 기계적 물성 상승, 사용가능 온도 증가, 연소성 저하, 유동특성 강화의 효과가 있다. POSS에 에폭시, 아민, 비닐, 알코올, 카르복시산, 플루오르화알킬, 이미드와 같은 작용기를 결합하면 유기-무기 하이브리드 나노재료로 쓸 수 있다. Fig. 34의 사차암모늄기를 도입한 POSS(Q-POSS),

HO-PDMS-OH, methyltriacetoxysilane 혼합용액의 알루미늄 기판 코팅막은 그람음성균인 *E. coli*와 그람양성균인 *S. aureus*의 항균성 시험에서 Q-POSS 중에 사차화암모늄 함량이 적을수록, 알킬 사슬이 길수록 항균성이 컸다[71].

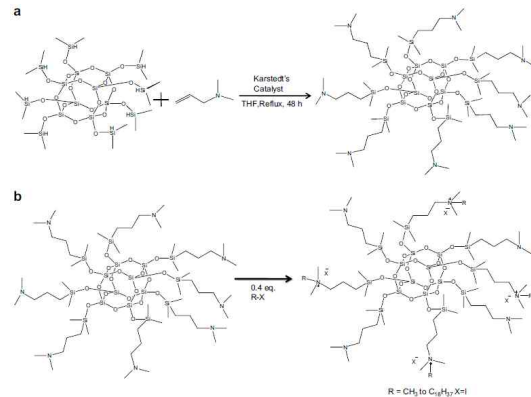


Fig. 34. (a) Synthesis of tertiary-amino-functionalized POSS. (b) An idealized structure of the partially quaternized Q-POSS[71].

9. 항균제의 기재 표면 결합

상처부위에 존재하는 포자는 임플란트 표면에 부착, 증식하여 바이오필름을 형성하여 감염을 일으킨다. 부착, 증식하는 세균 군집은 세포외 다당류를 분비하여 항생제와 숙주유방어체계로부터 세균을 보호한다. 디바이스 관련 감염을 방지하려

면 표면에 세균 부착을 방지하는 항균성 코팅을 한다. 디바이스 표면에 항균성을 부여하는 방법 중 Fig. 35에서 저분자 항균제함유 코팅제로 기재를 피복하는 방법은 항균지속성과 효과에 한계가 있다. 기재 표면에 항균제를 공유결합 하는 방법은 항균 지속성의 장점이 있다[72]. 기재 표면의 항균성 부여는 Fig. 36과 같이 기재 표면에 작용기를 부여하고 이 작용기를 이용하여 항균제를 결합하는 것이다. 항균제와 표면과의 사이에 링커를 도입하는 경우도 있다. 고분자 표면에 이미 작용기가 존재하면 바로 항균제를 결합할 수 있다[73].

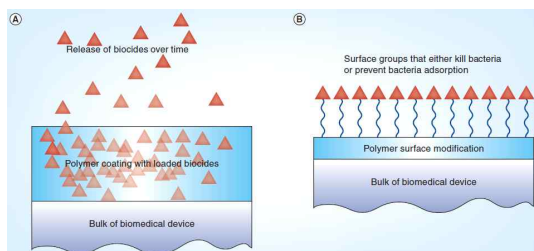


Fig. 35. Strategies for antibacterial coatings. (A) Coating the surface of a device with a polymer film containing biocides that are released with time. (B) Attachment to the surface of a biomedical service of compounds that either kill bacteria or prevent bacterial adsorption[72].

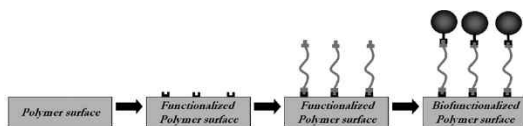


Fig. 36. Concept of biological surface modification[73].

플라즈마 처리, 플라즈마 중합, 방사선 처리, 습식 화학처리로 기재 표면에 작용기를 도입할 수 있다. 폴리우레탄과 같은 탄화수소 고분자는 산소함유기가 생성된다. 폴리아미드와 다른 질소 함유 고분자는 질소 함유 작용기가 생성된다. 플라즈마 표면처리로 프리라디칼, 히드록시기, 아미노기, 과산화물기가 생성된다. PET, 셀룰로오스, 면, 실리콘 고무는 아르곤 플라즈마 처리 후 항

균제를 결합한다. PE는 He 플라즈마 처리 후 항균제를 결합한다. 생성된 반응성기는 특정 재료와 결합하거나 주변의 산소, 공기와 접촉하여 히드록실기와 과산화물로 전환한다. PET, PP, PE 표면을 산소와 탄산가스 플라즈마로 처리하면 히드록실기, 카르보닐기, 알데히드기, 카르복시기가 생성된다. PP를 암모니아/질소 플라즈마 처리하면 아민기가 생성된다[74].

습식 화학처리법으로 표면은 주로 산화된다. 유리, 실리콘, 스테인리스강, 티타늄 합금, 구리-니켈 합금은 과산화수소, 과산화수소/농황산 (piranha solution) 혼합액, 발연질산으로 처리하여 항균제를 결합한다. 열가소성 폴리우레탄의 산화에는 무수크롬산/농황산(Jones 시약)이 사용된다[74].

PET, 나일론은 산이나 알칼리로 가수분해하면 작용기가 생성되어 항균제를 결합할 수 있다. 면 섬유 표면은 p-toluenesulfonyl chloride로 표면을 처리하면 더욱 히드록시기가 생성된다. PE, PVC, 셀룰로오스를 자외선 존재 하 SO₂/Cl₂로 처리하면 -SO₂Cl기가 생성되어 추가 결합반응을 할 수 있다. 11-hydroxyundecylphosphonic acid로 금속표면을 처리하면 히드록시기가 생긴다[74].

표면 작용기 부여에 불꽃 처리, 코로나 처리가 있다. 불꽃 처리로 표면은 산화된다. 코로나 처리(에어 플라즈마)는 고전압을 이용하여 전극과 처리할 고분자 표면 사이의 공기가 이온화하여 극성기가 생성한다. 이들 방법으로 고분자 표면의 젖음성, 접착성, 표면 에너지가 향상된다. PP는 코로나 처리 후 항균제를 결합한다[74].

기재 표면을 항균성 부분을 도입하는데 그래프트 중합이 보통 쓰인다. “grafting from” 기법은 기재 표면의 중합 개시점을 이용하여 모노머를 중합하는 것이고 “grafting onto” 기법은 미리 중합한 고분자 사슬을 기재의 작용기에 결합하는 것이다. “grafting from” 기법은 접근 특성상 프리라디칼 중합으로 한정된다[74].

poly(fluoroethylenepropylene)(FEP)는 투명하고 화학적으로 불활성이어서 의료용 디바이스 소재로 잘 쓰인다. 그러나 FEP의 표면은 단백질이 흡착하여 세포 및 세균 부착, 혈소판 응집을 일으켜 카테터, 투석기, 혈관이식 등을 포함하는 혈액 접촉 디바이스로 사용이 곤란하다. 이 문제의 한 가지 해결법은 친수성, 생체친화성, 항균성 분자를 고분자 표면에 공유결합 하는 것이다.

poly(fluoroethylene propylene)(FEP)을 2-hydroxyethyl methacrylate (HEMA)와 항균제 모노머인 3-hexadecyl-1-vinylimidazolium bromide(VIB)의 용액 중에 침적하여 질소 분위기 중 자외선 조사하면 Fig 37과 같이 그래프트 중합한 표면이 되며 그람 양성균인 *S. aureus*가 접촉 시 즉각 죽는다[75].

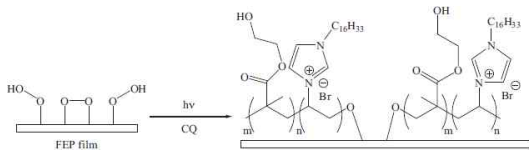


Fig. 37. Schematic diagram of surface reactions on FEP[75].

10. 저분자량 항균제의 고분자 결합

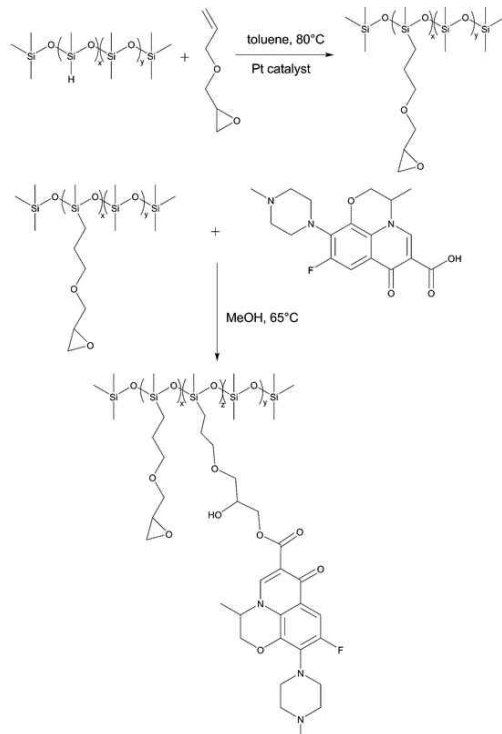


Fig. 38. Synthetic scheme used to produce the Levofloxacin-containing polysiloxane [77].

바이오필름 관련 감염은 소변과 정맥 카테터와 같은 인체 내 삽입 의료기구에 기인한다. 살리실산을 아크릴 모노머화한 살리실산아크릴릴레이트를 이소시아네이트기 함유 우레탄아크릴레이트 프리폴리머(Desmolux VP LS 2396, Bayer)와 혼합한 코팅액을 도포, 경화한 소변 카테터는 인공 소변 접촉 시 가수분해된 살리실산에 의해 5일간 *E. coli*에 의한 바이오필름의 형성을 현저히 억제하였다[76]. Fig. 38과 같이 항생제인 Levofloxacin을 PDMS에 결합하면 항생제가 균 일분산하며 방출지속성이 우수하고 체내 매입형 의료 디바이스의 코팅용으로 적합하다. 광범한 병원성 그람양성균 및 그람음성균에 항균성이 우수하다[77].

11. 저분자량 항균제 혼합 고분자

Ampicillin sodium salt를 함유하는 Poly(ϵ -caprolactone)(PCL) 전기방사 섬유를 끈 실은 그람 양성균 *S. aureus*와 그람음성균 *Klebsiella pneumoniae*에 대한 증식 저지대 시험에서 96시간 동안 ampicillin sodium salt가 방출되면서 항균성을 나타낸다. ampicillin sodium salt는 PCL과의 상용성이 낮아 섬유 표면으로 이행하여 축적되어 항균성을 보인다. 본 전기방사 섬유는 수술부위의 감염을 억제할 수 있다(Fig. 39)[78].

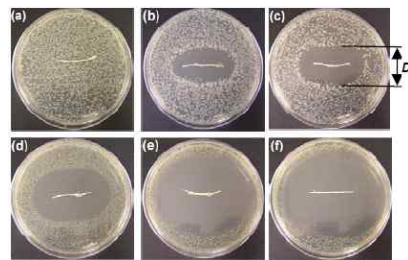


Fig. 39. Zone of inhibition photos of yarns containing ampicillin concentration of (a) 2%, (b) 12%, and (c) 20% against *Klebsiella pneumoniae*; (d) 2%, (e) 12%, and (f) 20% against *Staphylococcus aureus*[78].

그람 양성균에 강력한 항균제인 Rifampicin을 PLGA 미소구에 담지하면 폐에서 지속 방출되어

Mycobacterium tuberculosis 균에 항균성을 보였으며 폐 전달용 흡입제제로 가능성이 있다(Fig. 40)[79].

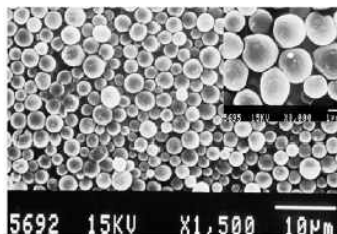


Fig. 40. Scanning electron micrograph of RIF-loaded PLGA microspheres prepared from emulsion[79].

12. 항균성 코팅제 사용 예

항균성 페인트는 thiazoline계, imodazoline계, 은 입자, benzimidazole계의 항균제를 폴리아우레탄, 아크릴 수지 등에 혼합한 것이 판매된다.

13. 결 론

항균제는 유기계, 무기계, 금속계로 대별된다. 유기계 항균제는 저분자와 고분자가 있다. 또한 합성계와 천연계로 구분된다. 합성 항균성 고분자는 독성, 단기항균성의 일반적인 저분자량 항균제에 비하여 항균성, 지속성, 독성, 자극성이 개선되고 항균 범위를 분자설계에 의하여 조절할 수 있고 막 형성성이 있어서 연구개발이 활발하다.

항균성 고분자는 대부분 양하전 부위와 소수성 부위로 구성되고 양하전은 세포막의 음하전과 상호작용하며 소수성 부위는 세균의 세포막과 회합하여 세포막을 붕괴시킨다. 항균성 고분자는 사차 암모늄, 사차 포스포늄, 술포늄, 할로겐, 페놀, 벤조산 등의 항균 기능 그룹을 폴리(메타)아크릴레이트, 폴리실록산 등의 고분자에 결합한 것이다.

항균성 고분자의 설계 고려사항은 항균제는 미생물과 충분히 접촉해야 하고 미생물 세포외막으로의 접촉을 촉진하기 위해 충분한 양하전을 가져야 하며 세포막에 결합하거나 통합하는 소수성 부분을 가져야 한다. 항균성 고분자 설계 시 고분자의 소수/친수 균형, 분자량, 소수성 알킬 그

룹의 길이, 고분자의 유리전이점을 고려해야 한다.

항균성 코팅제는 항균성 고분자, 고분자 매트릭스/무기 또는 금속 항균제, 고분자/항균성 유기 항균제, 개질에 의한 항균성 부여 고분자가 있다. 고분자 또는 저분자 상태의 항균제를 기재에 직접 공유결합 하는 방식은 “grafting onto”와 “grafting from”이 있다. 항균 코팅막은 항균제 방출형과 접촉 시 항균성 발휘형이 있다. 화장품의 경우 저분자의 피부 침투에 의한 자극을 피하기 위해 항균제의 고분자화를 고려할 수 있다.

감사의 글

본 연구는 한국과학기술정보연구원(KISTI)이 과학기술진흥기금과 복원기금으로 수행하는 「ReSEAT 프로그램」에 의해 수행되었습니다.

본 연구가 있기까지 장기간 지원해주신 (주)선일 이무호 회장님께 감사드립니다.

참고문헌

1. K. Glinel et al., "Antibacterial surfaces developed from bio-inspired approaches", *Acta Biomaterialia* 8, 1670 (2012)
2. Amanda C. Englera et al., "Emerging trends in macromolecular antimicrobials to fight multi-drug-resistant infections", *Nano Today*, 7, 201 (2012)
3. Haugh BE et al., "The medicinal chemistry of short lactoferricin-based antibacterial peptides", *Curr. Med. Chem.*, 14, 1 (2007)
4. M. Mohorcic et al., Surface with antimicrobial activity obtained through silane coating with covalently bound polymyxin B, *J. Mater. Sci. Mater. Med.*, 21, 2775 (2010)
5. Glinel K et al., Antibacterial and antifouling polymer brushes incorporating antimicrobial peptide. *Bioconjug. Chem.*, 20, 71 (2009).
6. Fabiola Costa et al., Covalent immobilization of antimicrobial peptides(AMPs) onto biomaterial surfaces,

- Acta Biomaterialia*, 7, 1431 (2011)
7. Yuan S et al. Lysosymecoupled poly (ethylene glycol) methacrylate)-stainless steel hybrids and their antifouling and antibacterial surfaces. *Langmuir*, 27, 2761 (2011)
 8. Tasso M et al., Covalent immobilization of subtilisin A onto thin films of maleic anhydride copolymers. *Macromol .Biosci.*, 9, 922 (2009)
 9. Cordeiro AL et al., Immobilized enzymes affect biofilm formation. *Biotechnol. Lett.*, 33, 1897 (2011)
 10. Tasso M et al., Antifouling potential of Subtilisin A immobilized onto of maleic anhydride copolymer thin films. *Biofouling*, 25, 505 (2009)
 11. Alexandra Muñoz-Bonilla et al., Polymeric materials with antimicrobial activity, *Progress in Polymer Science*, 37, 281 (2012)
 12. Limei Chen et al., Chemical assembly of silver nanoparticles on stainless steel for antimicrobial applications, *Surface & Coatings Technology*, 204, 3871 (2010)
 13. Xingjie Zan et al., Polyelectrolyte multilayer films containing silver as antibacterial coatings, *Thin Solid Films*, 518, 5478 (2010)
 14. Roberto Guerra et al., Growth of Escherichia coli and Salmonella typhi inhibited by fractal silver nanoparticles supported on zeolites, *Microporous and Mesoporous Materials*, 147, 267 (2012)
 15. Wouter et al., Novel Antimicrobial Coatings and Surfaces, Eindhoven University of Technology, 1 (2006)
 16. Tiller JC et al., Designing surfaces that kill bacteria on contact. *Proc. Nat.l Acad. Sci. USA*, 98, 5981 (2001)
 17. Tiller JC et al., Polymer surfaces derivatized with poly(vinyl-Nhexylpyridinium) kill airborne and waterborne bacteria. *Biotechnol. Bioeng.*, 79, 465 (2002)
 18. Sellenet PH et al., Synergistic activity of hydrophilic modification in antibiotic polymers, *Biomacromolecules*, 8, 19 (2007)
 19. Allison BC et al., Hemocompatibility of hydrophilic antimicrobial copolymers of alkylated 4-vinylpyridine. *Biomacromolecules*, 8, 2995 (2007)
 20. Sambhy V et al, Antibacterial and hemolytic activities of pyridinium polymers as a function of the spatial relationship between the positive charge and the pendant alkyl tail. *Angew. Chem. Int. Ed.*, 47, 1250 (2008)
 21. Sharma S, Chauhan G, Gupta R, Ahn JH. Tuning anti-microbial activity of poly(4-vinyl 2-hydroxyethyl pyridinium) chloride by anion exchange reactions. *J. Mater. Sci. Mater. Med.*, 2, 717 (2010)
 22. Timofeeva LM et al., Secondary and tertiary polydiallylammonium salts: novel polymers with high antimicrobial activity. *Biomacromolecules*, 10, 2976 (2009)
 23. Sauvet G et al., Biocidal polymers active by contact,. V. Synthesis of polysiloxanes with biocidal activity. *J Appl .Polym. Sci.*, 75, 1005 (2000).
 24. Abel T et al, Preparation and investigation of antibacterial carbohydratebased surfaces. *Carbohydr. Res.*, 337, 2495 (2002)
 25. Dizman B et al., Synthesis and antimicrobial activities of new water-soluble bis-quaternary ammonium methacrylate polymers. *J. Appl. Polym. Sci.*, 94, 635 (2004)
 26. Lu G et al., Studies on the synthesis and antibacterial activities of polymeric quaternary ammonium salts from dimethylaminoethyl methacrylate. *React. Funct. Polym.*, 67, 355 (2007)
 27. Zhang Z et al., The hydrolysis of cationic polycarboxybetaine esters to zwitterionic polycarboxybetaines with controlled properties. *Biomaterials*, 29, 4719 (2008)
 28. Zhang Z et al., Surface grafted sulfobetaine polymers via atom transfer radical polymerization as superlow fouling coatings. *J. Phys. Chem. B*, 110, 10799

- (2006)
29. Cheng G et al., Inhibition of bacterial adhesion and biofilm formation on zwitterionic surfaces. *Biomaterials*, 28, 4192 (2007)
 30. Zhang Z et al., Dual-functional biomimetic materials: nonfouling poly(carboxybetaine) with active functional groups for protein immobilization. *Biomacromolecules*, 27, 3311 (2006)
 31. Venkataraman S et al., Design, syntheses and evaluation of hemocompatible pegylated-antimicrobial polymers with well-controlled molecular structures. *Biomaterials*, 31, 1751 (2010)
 32. Lu L et al., Biocidal activity of a light-absorbing fluorescent conjugated polyelectrolyte. *Langmuir*, 21, 10154 (2005)
 33. Chemburu S et al., Light-induced biocidal action of conjugated polyelectrolytes supported on colloids. *Langmuir*, 24, 11053 (2008)
 34. Corbitt TS et al., Conjugated polyelectrolyte capsules: light-activated antimicrobial micro roach motels. *ACS Appl. Mater. Interfaces*, 1, 48 (2009)
 35. Wang Y et al., Membrane perturbation activity of cationic phenylene ethynylene oligomers and polymers: selectivity against model bacterial and mammalian membranes. *Langmuir*, 26, 12509 (2010)
 36. Mizerska U et al., Polysiloxane cationic biocides with imidazolium salt (ImS) groups, synthesis and antibacterial properties. *Eur. Polym. J.*, 45, 779 (2009)
 37. Hoogenboom R. Poly(2-oxazoline)s: a polymer class with numerous potential applications. *Ang. Chem. Int. Ed.*, 48, 7978 (2009)
 38. Makino A et al., Chemistry of 2-oxazolines: a crossing of cationic ring-opening polymerization and enzymatic ring-opening polyaddition. *J. Polym. Sci. Part A Polym. Chem.*, 48, 1251 (2010)
 39. Adams N et al., Poly(2-oxazolines) in biological and biomedical application contexts. *Adv. Drug. Deliv. Rev.*, 59, 1504 (2007)
 40. Waschinski CJ et al., Poly(oxazoline)s with telechelic antimicrobial functions. *Biomacromolecules*, 6, 235 (2005)
 41. Waschinski CJ et al., Influence of satellite groups on telechelic antimicrobial functions of polyoxazolines. *Macromol. Biosci.*, 5, 149 (2005)
 42. Waschinski CJ et al., Insights in the antibacterial action of poly(methyloxazoline)s with a biocidal end group and varying satellite groups. *Biomacromolecules*, 9, 1764 (2008)
 43. Harney MB et al., Surface selfconcentrating amphiphilic quaternary ammonium biocides as coating additives. *ACS Appl. Mater. Interfaces*, 1, 39 (2009)
 44. Cakmak I et al., Synthesis and characterization of novel antimicrobial cationic polyelectrolytes. *Eur. Polym. J.*, 40, 2373 (2004)
 45. Zhang Y et al., Synthesis and antimicrobial activity of polymeric guanidine and biguanidine salts. *Polymer*, 40, 6189 (1999)
 46. Feiertag P et al., Structural characterization of biocidal oligoguanidines. *Macromol. Rapid Commun.*, 24, 567 (2003)
 47. Albert M et al., Structure-ctivity relationships of oligoguanidines -influence of counterion, diamine, and average molecular weight on biocidal activities. *Biomacromolecules*, 4, 1811 (2003)
 48. Marr AK et al., Antibacterial peptides for therapeutic use: obstacles and realistic outlook. *Curr. Opin. Pharmacol.*, 6, 468 (2006)
 49. Halevy R et al., Membrane binding and permeation by indolicidin analogs studied by a biomimetic lipid/polydiacetylene vesicle assay. *Peptides*, 24, 1753 (2003)
 50. Tamaki M et al., Syntheses of lowhemolytic antimicrobial gratsin peptides. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 19, 2856 (2009)

51. Epanand RF et al., Antimicrobial 14-helical peptides: potent bilayer disrupting agents. *Biochemistry(Mosc)*, 43, 9527 (2004)
52. Porter EA et al., Nonhaemolytic α -amino-acid oligomers. *Nature*, 404, 565 (2000)
53. Schmitt MA et al., Unexpected relationships between structure and function in α β -peptides, antimicrobial foldamers with heterogeneous backbones. *J. Am. Chem. Soc.*, 126, 6848 (2004)
54. Schmitt MA et al., Interplay among folding, sequence, and lipophilicity in the antibacterial and hemolytic activities of α / β -peptides. *J. Am. Chem. Soc.*, 129, 417 (2006)
55. Ilker MF et al., Tuning the hemolytic and antibacterial activities of amphiphilic polynorbornene derivatives. *J. Am. Chem. Soc.*, 126, 15870 (2004)
56. Gabriel GJ et al., Synthetic mimic of antimicrobial peptide with nonmembrane-disrupting antibacterial properties. *Biomacromolecules*, 9, 2980 (2008)
57. Kugel AJ et al., Combinatorial materials research applied to the development of new surface coatings XII: novel, environmentally friendly antimicrobial coatings derived from biocide-functional acrylic polyols and isocyanates. *J. Coat. Technol. Res.*, 6, 107 (2009)
58. Sun Y et al., Novel refreshable N-halamine polymeric biocides containing imidazolidin-4-one derivatives. *J. Polym. Sci. Part A Polym. Chem.*, 39, 3073 (2001)
59. Kenawy ER et al., Biologically active polymers. V. Synthesis and antimicrobial activity of modified poly(glycidyl methacrylate-co-2-hydroxyethyl methacrylate) derivatives with quaternary ammonium and phosphonium salts. *J. Polym. Sci. Part A Polym. Chem.*, 40, 2384 (2002)
60. Kenawy ER et al., Biologically active polymers, 6a: synthesis and antimicrobial activity of some linear copolymers with quaternary ammonium and phosphonium groups. *Macromol. Biosci.*, 3, 107 (2003)
61. Kenawy E-R et al., Biologically active polymers: VII. Synthesis and antimicrobial activity of some crosslinked copolymers with quaternary ammonium and phosphonium groups. *React. Funct. Polym.*, 66, 419 (2006)
62. Mahmoud Y et al., Anti-Candida and mode of action of two newly synthesized polymers: a modified poly (methylmethacrylate-co-vinylbenzoylchloride) and a modified linear poly (chloroethylvinylether-co-vinylbenzoylchloride) with special reference to *Candida albicans* and *Candida tropicalis*. *Mycopathologia*, 157, 145 (2004)
63. Kenawy ER et al., Biologically active polymers. IV. Synthesis and antimicrobial activity of tartaric acid polyamides. *J. Appl. Polym. Sci.*, 102, 4780 (2006)
64. Park ES et al., Antimicrobial activity of phenol and benzoic acid derivatives. *Int. Biodeterior. Biodegrad.*, 47, 209 (2001)
65. Kenawy ER et al., Antimicrobial properties of modified and electrospun poly(vinyl phenol). *Macromol. Biosci.*, 2, 261 (2002)
66. Subramanyam E et al., Synthesis, characterization, and evaluation of antifouling polymers of 4-acryloyloxybenzaldehyde with methyl methacrylate. *J. Appl. Polym. Sci.*, 112, 2741 (2009)
67. Al-Muaiikel NS et al., Synthesis and characterization of novel organotin monomers and copolymers and their antibacterial activity. *J. Appl. Polym. Sci.*, 77, 740 (2000)
68. Westman E-H et al., Assessment of antibacterial properties of polyvinylamine (PVAm) with different charge densities and hydrophobic modifications. *Biomacromolecules*, 10, 1478 (2009)
69. M.B. Yagci et al., Antimicrobial polyurethane coatings based on ionic liquid quaternary ammonium compounds, *Progress*

- in Organic Coatings*, 72, 343 (2011)
70. De Queiroz AAA et al., Physicochemical and antimicrobial properties of boron-complexed polyglycerol-hitosan dendrimers. *J Biomater. Sci .Polym. Ed.*, 17, 689 (2006)
 71. Partha Majumdar et al., Synthesis and antimicrobial activity of quaternary ammonium-functionalized POSS (Q-POSS) and polysiloxane coatings containing Q-POSS, *Polymer*, 50, 1124 (2009)
 72. Klasimir Vasilev et al., Antibacterial Surfaces for biomedical devices, *Expert Rvi. Med. Devices.*, 6, 553 (2009)
 73. J.M. Goddard et al., Polymer surface modification for the attachment of bioactive compounds, *Prog. Polym. Sci.*, 32, 698 (2007)
 74. Alex Kugel et al., Antimicrobial coatings produced by "tethering" biocides to the coating matrix: A comprehensive review, *Progress in Organic Coatings*, 72, 222 (2011)
 75. Laura Sisti et al., Antibacterial coatings on poly(fluoroethylene) films via grafting of 3-hexadecyl-1-vinylimidazolium bromide, *Progress in Organic Coatings*, 73, 257 (2012)
 76. Paul J. Nowatzki et al., Salicylic acid-releasing polyurethane acrylate polymers as anti-biofilm urological catheter coatings, *Acta Biomaterialia*, 8, 1869 (2012)
 77. Kugel A et al., Antimicrobial polysiloxane polymers and coatings containing pendant levofloxacin. *Polym. Chem.*, 1, 442 (2010)
 78. Hang Liu et al, Antimicrobial Properties and Release Profile of Ampicillin from Electrospun Poly(ϵ -caprolactone) Nanofiber Yarns", *Journal of Engineered Fibers and Fabrics*, 5, 10 (2010)
 79. T.V.P. Doan et al., Formulation and in vitro characterization of inhalable rifampicin-loaded PLGA microspheres for sustained lung delivery, *International Journal of Pharmaceutics*, 414 112 (2011)
 80. Guyomard A et al., Incorporation of a hydrophobic antibacterial peptide into amphiphilic polyelectrolyte multilayers: a bioinspired approach to prepare biocidal thin coatings. *Adv. Funct Mater.*, 18, 758 (2008)
 81. Manefield M et al., Evidence that halogenated furanones from *Delisea pulchra* inhibit acylated homoserine lactone (AHL)-mediated gene expression by displacing the AHL signal from its receptor protein, *Microbiology*, 145, 283 (1999)