

	(19) 대한민국특허청(KR) (12) 공개특허공보(A)	(11) 공개번호 (43) 공개일자	10-2014-0055257 2014년05월09일
(51) 국제특허분류(Int. Cl.) C08B 37/08 (2006.01)	(21) 출원번호 (22) 출원일자 심사청구일자	(71) 출원인 충남대학교산학협력단 대전광역시 유성구 대학로 99 (궁동, 충남대학교) (72) 발명자 허강무 이정정	(74) 대리인 특허법인 신우

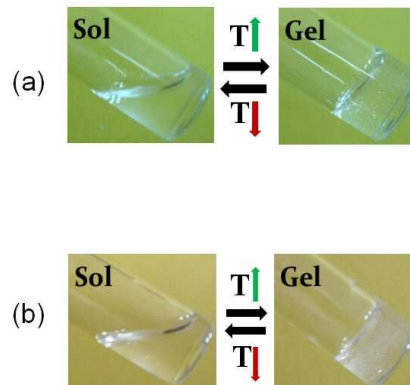
전체 청구항 수 : 총 14 항

(54) 발명의 명칭 **소수성 치환기를 갖는 글리콜 키토산 유도체, 이의 제조방법 및 용도**

(57) 요약

본 발명은 소수성 치환기를 갖는 글리콜 키토산 유도체, 이의 제조방법 및 이의 용도에 관한 것으로, 더욱 상세하게는 2번 위치의 아민기의 일부가 아세틸기 및 소수성기로 치환된 구조를 갖는 글리콜 키토산 유도체로서, 상기 글리콜 키토산 유도체는 특정 온도에서 가역적인 졸-겔 전이를 일으키는 온도감응 특성으로 인해 의약 분야, 바이오 분야, 및 전자 분야 등에 다양하게 적용할 수 있다.

대표도 - 도9

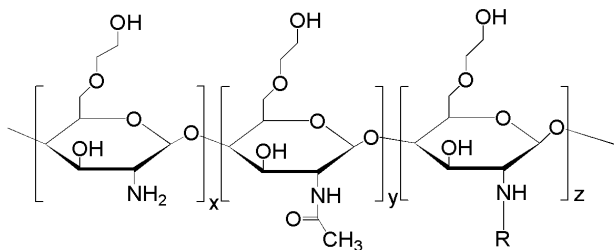


특허청구의 범위

청구항 1

하기 화학식 1에 나타낸 바와 같이 2번 위치의 아민기의 일부가 아세틸기와 소수성기(R)로 치환되어, 온도에 따라 가역적인 졸-겔 전이가 가능한 특성을 갖는 소수성 치환기를 갖는 글리콜 키토산 유도체:

[화학식 1]



(상기 화학식 1에서,

R(소수성기)은 시아노기, 니트로기, C1~C18의 알킬기, C1~C18의 할로알킬기, C3~C8의 사이클로알킬기, C1~C20의 아실기, C1~C8의 알콕시기, C1~C8의 알킬카르보닐기, C1~C8의 알콕시카르보닐기, C6~C14의 아릴기, C6~C10의 아릴알킬기, 및 C6~C10의 아릴카르보닐기로 이루어진 군에서 선택된 1종을 포함하고,

이때 상기 아실기는 $-C(=O)-R_1$ 로 표시되고, R_1 은 C1~C18의 알킬기, C1~C18의 할로알킬기, C3~C8의 사이클로알킬기, C1~C8의 알콕시기, C1~C8의 알킬카르보닐기, C1~C8의 알콕시카르보닐기, C6~C14의 아릴기, C6~C10의 아릴알킬기, 및 C6~C10의 아릴카르보닐기로 이루어진 군에서 선택된 1종을 포함하고,

x, y, z는 10 내지 10000의 정수이고, 이들의 몰%는 $0.1 \leq x \leq 0.6$, $0.1 \leq y \leq 0.2$, 및 $0.2 \leq z \leq 0.8$ 이다.)

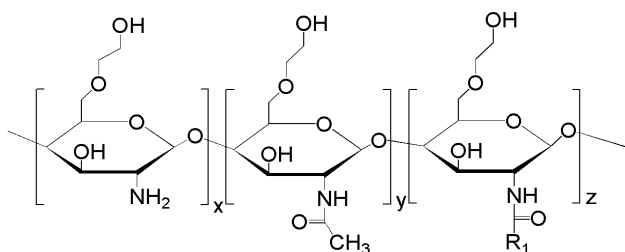
청구항 2

제1항에 있어서, 상기 소수성 치환기를 갖는 글리콜 키토산 유도체의 소수성 치환기의 치환도는 20~95%인 것을 특징으로 하는 소수성 치환기를 갖는 글리콜 키토산 유도체.

청구항 3

제1항에 있어서, 상기 소수성 치환기를 갖는 글리콜 키토산 유도체는 하기 화학식 2로 표시되는 것을 특징으로 하는 소수성 치환기를 갖는 글리콜 키토산 유도체:

[화학식 2]



(상기 화학식 2에서, x, y, 및 z는 화학식 1에서 언급한 바와 같고, R_1 은 C1~C18의 알킬기인 것을 특징으로 하는 소수성 치환기를 갖는 글리콜 키토산 유도체.

청구항 4

제3항에 있어서, 상기 화학식 2의 글리콜 키토산 유도체는 치환도가 20~70%인 것을 특징으로 하는 소수성 치환기를 갖는 글리콜 키토산 유도체.

청구항 5

제1항에 있어서, 상기 소수성 치환기를 갖는 글리콜 키토산 유도체는 하기 화합물 중에서 선택된 1종을 포함하는 것을 특징으로 하는 소수성 치환기를 갖는 글리콜 키토산 유도체:

- (i) N-프로피오닐레이트 글리콜 키토산;
- (ii) N-부티로일레이트 글리콜 키토산;
- (iii) N-펜타니오닐레이트 글리콜 키토산;
- (iv) N-헥사니오닐레이트 글리콜 키토산.

청구항 6

제5항에 있어서, 상기 소수성 치환기를 갖는 글리콜 키토산 유도체가 N-프로피오닐레이트 글리콜 키토산인 경우 치환도는 20~67%, N-부티로일레이트 글리콜 키토산인 경우 치환도는 20~55%, N-펜타니오닐레이트 글리콜 키토산인 경우 치환도는 20~50%, N-헥사니오닐레이트 글리콜 키토산인 경우 치환도는 20~30%인 것을 특징으로 하는 소수성 치환기를 갖는 글리콜 키토산 유도체.

청구항 7

제1항에 있어서, 상기 소수성 치환기를 갖는 글리콜 키토산 유도체는 중량평균분자량이 200~5,000,000인 것을 특징으로 하는 소수성 치환기를 갖는 글리콜 키토산 유도체.

청구항 8

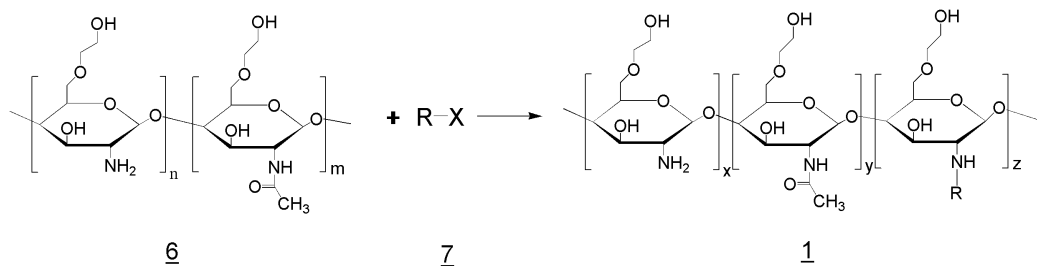
제1항에 있어서, 상기 소수성 치환기를 갖는 글리콜 키토산 유도체의 임계하한온도(LCST : low critical solution temperature)는 15~70℃인 것을 특징으로 하는 소수성 치환기를 갖는 글리콜 키토산 유도체.

청구항 9

하기 반응식 1로 표시되며,

화학식 6의 N-아세틸화된 글리콜 키토산 유도체와 화학식 7의 RX 유도체를 반응시켜 화학식 1의 소수성 치환기를 갖는 글리콜 키토산 유도체를 제조하는 방법:

[반응식 1]



(상기 반응식 1에서,

R(소수성기)은 시아노기, 니트로기, C1~C18의 알킬기, C1~C18의 할로알킬기, C3~C8의 사이클로알킬기, C1~C20의 아실기, C1~C8의 알콕시기, C1~C8의 알킬카르보닐기, C1~C8의 알콕시카르보닐기, C6~C14의 아릴기, C6~C10의 아릴알킬기, 및 C6~C10의 아릴카르보닐기로 이루어진 군에서 선택된 1종을 포함하고,

이때 상기 아실기는 -C(=O)-R₁로 표시되고, R₁은 C1~C18의 알킬기, C1~C18의 할로알킬기, C3~C8의 사이클로알킬기, C1~C8의 알콕시기, C1~C8의 알킬카르보닐기, C1~C8의 알콕시카르보닐기, C6~C14의 아릴기, C6~C10의 아릴알킬기, 및 C6~C10의 아릴카르보닐기로 이루어진 군에서 선택된 1종을 포함하고,

x, y, z는 10 내지 10000의 정수이고, 이들의 몰%는 0.1≤x≤0.6, 0.1≤y≤0.2, 및 0.2≤z≤0.8 이고,

n과 m은 10 내지 10000의 정수이고, 이들의 몰%는 0.8≤n≤0.975 및 0.025≤m≤0.2 이고,

X는 이탈기이다.)

청구항 10

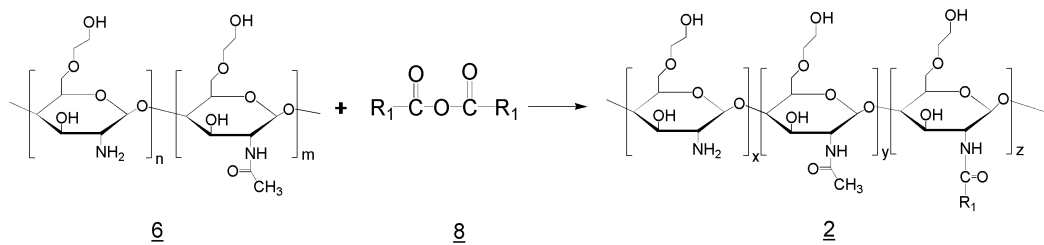
제9항에 있어서, 상기 X는 하이드록시; Cl, F, 및 I를 포함하는 할로젠 원소; C1~C4의 알콕시기; $-C(=O)-OH$; 또는 $-C(=O)-O-C(=O)-$ 인 것을 특징으로 하는 소수성 치환기를 갖는 글리콜 키토산 유도체의 제조방법.

청구항 11

하기 반응식 2로 표시되며,

화학식 6의 N-아세틸화된 글리콜 키토산과 화학식 8의 아실화제를 반응시켜 화학식 2의 소수성 치환기를 갖는 글리콜 키토산 유도체를 제조하는 방법:

[반응식 2]

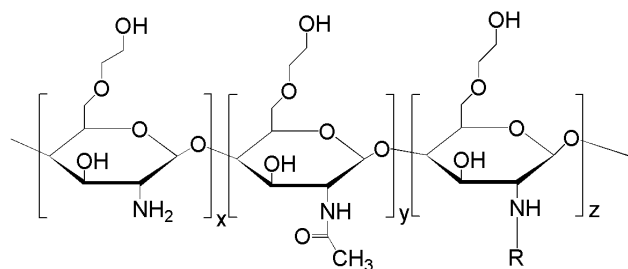


(상기 반응식 2에서, x, y, 및 z는 화학식 1에서 언급한 바와 같고, R_1 은 C1~C18의 알킬기이다.)

청구항 12

하기 화학식 1의 소수성 치환기를 갖는 글리콜 키토산 유도체 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 포함하여 약물을 포접 후 방출하는 약물 전달체:

[화학식 1]



(상기 화학식 1에서,

R(소수성기)은 시아노기, 니트로기, C1~C18의 알킬기, C1~C18의 할로알킬기, C3~C8의 사이클로알킬기, C1~C20의 아실기, C1~C8의 알콕시기, C1~C8의 알킬카르보닐기, C1~C8의 알콕시카르보닐기, C6~C14의 아릴기, C6~C10의 아릴알킬기, 및 C6~C10의 아릴카르보닐기로 이루어진 군에서 선택된 1종을 포함하고,

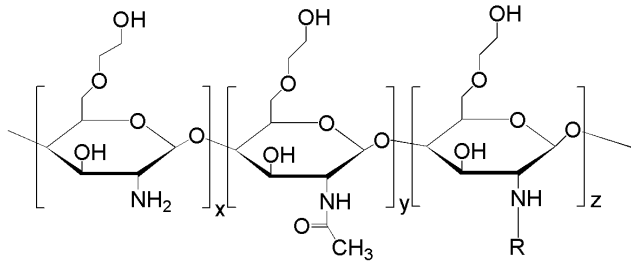
이때 상기 아실기는 $-C(=O)-R_1$ 로 표시되고, R_1 은 C1~C18의 알킬기, C1~C18의 할로알킬기, C3~C8의 사이클로알킬기, C1~C8의 알콕시기, C1~C8의 알킬카르보닐기, C1~C8의 알콕시카르보닐기, C6~C14의 아릴기, C6~C10의 아릴알킬기, 및 C6~C10의 아릴카르보닐기로 이루어진 군에서 선택된 1종을 포함하고,

x, y, z는 10 내지 10000의 정수이고, 이들의 몰%는 $0.1 \leq x \leq 0.6$, $0.1 \leq y \leq 0.2$, 및 $0.2 \leq z \leq 0.8$ 이다.)

청구항 13

하기 화학식 1의 소수성 치환기를 갖는 글리콜 키토산 유도체 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 포함하여 세포를 지지 또는 전달하는 세포 캐리어:

[화학식 1]



(상기 화학식 1에서,

R(소수성기)은 시아노기, 니트로기, C1~C18의 알킬기, C1~C18의 할로알킬기, C3~C8의 사이클로알킬기, C1~C20의 아실기, C1~C8의 알콕시기, C1~C8의 알킬카르보닐기, C1~C8의 알콕시카르보닐기, C6~C14의 아릴기, C6~C10의 아릴알킬기, 및 C6~C10의 아릴카르보닐기로 이루어진 군에서 선택된 1종을 포함하고,

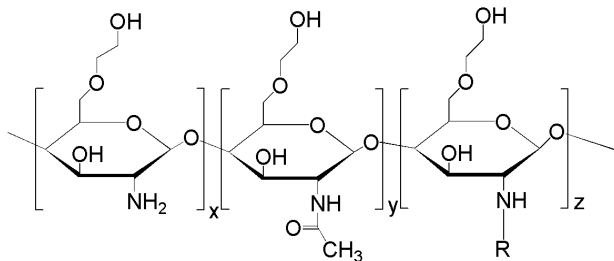
이때 상기 아실기는 $-C(=O)-R_1$ 로 표시되고, R_1 은 C1~C18의 알킬기, C1~C18의 할로알킬기, C3~C8의 사이클로알킬기, C1~C8의 알콕시기, C1~C8의 알킬카르보닐기, C1~C8의 알콕시카르보닐기, C6~C14의 아릴기, C6~C10의 아릴알킬기, 및 C6~C10의 아릴카르보닐기로 이루어진 군에서 선택된 1종을 포함하고,

x, y, z는 10 내지 10000의 정수이고, 이들의 몰%는 $0.1 \leq x \leq 0.6$, $0.1 \leq y \leq 0.2$, 및 $0.2 \leq z \leq 0.8$ 이다.)

청구항 14

하기 화학식 1의 소수성 치환기를 갖는 글리콜 키토산 유도체를 포함하는 온도감응 센서:

[화학식 1]



(상기 화학식 1에서,

R(소수성기)은 시아노기, 니트로기, C1~C18의 알킬기, C1~C18의 할로알킬기, C3~C8의 사이클로알킬기, C1~C20의 아실기, C1~C8의 알콕시기, C1~C8의 알킬카르보닐기, C1~C8의 알콕시카르보닐기, C6~C14의 아릴기, C6~C10의 아릴알킬기, 및 C6~C10의 아릴카르보닐기로 이루어진 군에서 선택된 1종을 포함하고,

이때 상기 아실기는 $-C(=O)-R_1$ 로 표시되고, R_1 은 C1~C18의 알킬기, C1~C18의 할로알킬기, C3~C8의 사이클로알킬기, C1~C8의 알콕시기, C1~C8의 알킬카르보닐기, C1~C8의 알콕시카르보닐기, C6~C14의 아릴기, C6~C10의 아릴알킬기, 및 C6~C10의 아릴카르보닐기로 이루어진 군에서 선택된 1종을 포함하고,

x, y, z는 10 내지 10000의 정수이고, 이들의 몰%는 $0.1 \leq x \leq 0.6$, $0.1 \leq y \leq 0.2$, 및 $0.2 \leq z \leq 0.8$ 이다.)

명세서

기술분야

[0001] 본 발명은 온도에 따라 가역적인 졸-겔 전이 특성을 갖는 소수성 치환기를 갖는 글리콜 키토산 유도체, 이의 제조방법 및 용도에 관한 것이다.

배경기술

[0002] 상전이 고분자란 외부자극에 의해 민감하게 감응하여 연속적으로 또는 불연속적으로 수화도 등의 물성 변화를

보이는 고분자로서, 이때 외부 자극으로는 pH, 이온 및 대사물 등의 화학적 또는 생화학적 자극이 있으며 온도, 빛 전기장 그리고 용매 등의 물리적 자극이 있다.

- [0003] 그 중 온도감응성 고분자는 온도의 변화에 민감하게 반응하는 성질을 가지고 있기 때문에 약물 전달 시스템에 있어서 매우 중요한 고분자이다. 이러한 온도감응성 고분자를 처음으로 발표한 연구자는 Heskin과 Geillet으로 [M. Heskins and J. E Guillet, *J. Macromol. Sci. Chem.*, A2, 1441 (1968)], 그 예로는 poly(N-isopropylacrylamide)(poly(NIPAAm)이 있으며 그 응용 범위가 다양하기 때문에 많은 연구자들이 온도감응성 고분자에 대한 연구를 활발하게 진행중이다.
- [0004] 일례로, 온도감응성 고분자는 온도변화에 의하여 상전이가 유도되면 민감하게 반응하여 온도변화에 따라 약물방출이 조절된다는 점에서 지능형 약물전달 시스템 및 센서로 효용가치가 있으며, 수용액 상태로 체내 주입 후 원하는 부위에서 겔을 형성하여 사용 후 수술적 절차 불필요하기 때문에, 서방성 의약 전달 시스템, 조직 성장 임플란트 등의 의약 및 바이오 분야에 적용하고 있다.
- [0005] 대한민국 특허공개 제2011-0021570호는 온도감응 형광 공액고분자를 온도 센서로서 사용한 미세유동칩 내 마이크로 채널의 온도를 측정하는 방법을 개시하고 있으며, 상기 온도감응 고분자로서 폴리다이아세틸렌을 사용하고 있다.
- [0006] 대한민국 특허등록 제10-0474528호는 의료용에 사용할 목적으로 아크릴아미드계 중합체, 아크릴아미드계 단량체-비닐계 단량체의 공중합체 또는 아크릴아미드계 단량체-아크릴계 단량체의 공중합체로 구성되는 군중에서 선택되는 온도감응성 고분자와 다당류를 그래프팅한 고분자를 언급하고 있다.
- [0007] 또한, 대한민국 특허등록 제10-0668046호는 폴리에틸렌글리콜로 구성된 친수성부와, 카프로락톤(CL) 세그먼트가 필수성분으로 함유되고, 파라다이어옥사논(PDO) 세그먼트, 트리메틸렌카보네이트(TMC) 세그먼트, 또는 이들 세그먼트가 동시에 함유된 생분해성 폴리에스터계 소수성부로 구성되었으며, 공중합체의 분자량이 2,000~7,000 g/mole인 것을 특징으로 하는 생체적합성 및 온도감응성의 폴리에틸렌글리콜/생분해성 폴리에스터 블록 공중합체를 제시하고 있다.
- [0008] 이외에도 환경 분야에 대한 응용 또한 검토되고 있으며, 대한민국 특허등록 제10-1109147호는 하폐수 내에 포함되어 있는 미량의 유해 화학물질을 효과적으로 분해, 제거함과 함께 회수, 재활용할 수 있는 광촉매를 구비한 온도감응형 삼차원 공중합체를 제시하고 있으며, 상기 온도감응 공중합체로서 P(NIPAAm)(Poly(N-isopropylacrylamide))를 제시하고 있다.

선행기술문헌

특허문헌

- [0009] (특허문헌 0001) 대한민국 특허공개 제2011-0021570호
(특허문헌 0002) 대한민국 특허등록 제10-0474528호
(특허문헌 0003) 대한민국 특허등록 제10-0668046호
(특허문헌 0004) 대한민국 특허등록 제10-1109147호

비특허문헌

- [0010] (비특허문헌 0001) M. Heskins and J. E Guillet, *J. Macromol. Sci. Chem.*, A2, 1441 (1968)

발명의 내용

해결하려는 과제

- [0011] 이에 본 발명에서는 온도에 따라 가역적인 졸-겔 전이 특성을 갖도록 치환기의 종류 및 치환도가 제어된 소수성 치환기를 갖는 글리콜 키토산 유도체 및 이의 제조방법을 제공하는 것을 목적으로 한다.
- [0012] 또한, 본 발명은 상기 온도감응 특성을 갖는 소수성 치환기를 갖는 글리콜 키토산 유도체의 용도를 제공하는 것

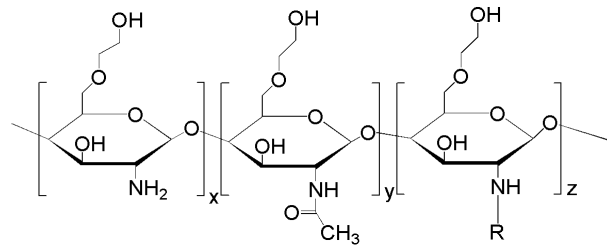
을 다른 목적으로 한다.

과제의 해결 수단

상기 목적을 달성하기 위해, 본 발명은 하기 화학식 1에 나타낸 바와 같이 2번 위치의 아민기의 일부가 아세틸기와 소수성기(R)로 치환되어,

온도에 따라 가역적인 졸-겔 전이가 가능한 특성을 갖는 소수성 치환기를 갖는 글리콜 키토산 유도체를 제공한다:

[화학식 1]



(상기 화학식 1에서,

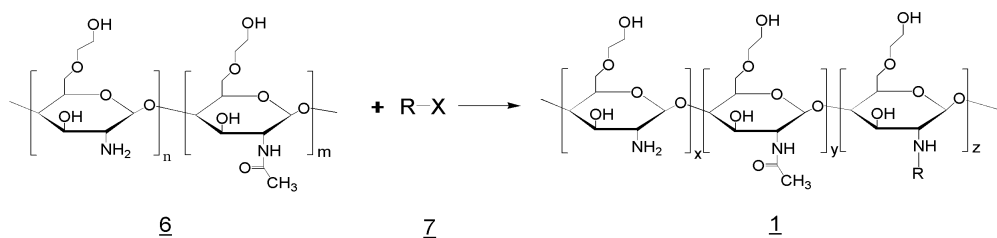
R(소수성기)은 시아노기, 니트로기, C1~C18의 알킬기, C1~C18의 할로알킬기, C3~C8의 사이클로알킬기, C1~C20의 아실기, C1~C8의 알콕시기, C1~C8의 알킬카르보닐기, C1~C8의 알콕시카르보닐기, C6~C14의 아릴기, C6~C10의 아릴알킬기, 및 C6~C10의 아릴카르보닐기로 이루어진 군에서 선택된 1종을 포함한다.

바람직하기로, 상기 아실기는 $-C(=O)-R_1$ 로 표시되고, 이때 R_1 은 C1~C18의 알킬기, C1~C18의 할로알킬기, C3~C8의 사이클로알킬기, C1~C8의 알콕시기, C1~C8의 알킬카르보닐기, C1~C8의 알콕시카르보닐기, C6~C14의 아릴기, C6~C10의 아릴알킬기, 및 C6~C10의 아릴카르보닐기로 이루어진 군에서 선택된 1종을 포함하고,

x, y, z는 10 내지 10000의 정수이고, 이들의 몰%는 $0.1 \leq x \leq 0.6$, $0.1 \leq y \leq 0.2$, 및 $0.2 \leq z \leq 0.8$ 이다.)

또한, 본 발명은 화학식 6의 N-아세틸화된 글리콜 키토산 유도체와 화학식 7의 RX 유도체를 반응시켜 화학식 1의 소수성 치환기를 갖는 글리콜 키토산 유도체를 제조하는 방법을 제공한다:

[반응식 1]



(상기 반응식 1에서, R, x, y, z는 화학식 1에서 전술한 바와 같고,

n과 m은 10 내지 10000의 정수이고, 이들의 몰%는 $0.8 \leq n \leq 0.975$ 및 $0.025 \leq m \leq 0.2$ 이고,

X는 이탈기이다.)

또한, 본 발명은 상기 화학식 1의 소수성 치환기를 갖는 글리콜 키토산 유도체 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 포함하여 약물을 포접 후 방출하는 약물 전달체로서의 용도를 제공한다.

또한, 본 발명은 상기 화학식 1의 소수성 치환기를 갖는 글리콜 키토산 유도체 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 포함하여 세포를 지지 또는 전달하는 세포 캐리어로서의 용도를 제공한다.

또한, 본 발명은 상기 화학식 1의 소수성 치환기를 갖는 글리콜 키토산 유도체를 포함하는 온도감응 센서로서의 용도를 제공한다.

발명의 효과

- [0030] 본 발명에서 제시하는 소수성 치환기를 갖는 글리콜 키토산 유도체는 특정 온도에서 가역적인 졸-겔 전이를 일으키는 온도감응 특성과 함께 양친성 및 생체 적합성으로 인해 의약 분야, 바이오 분야, 및 전자 분야 등에 다양하게 적용할 수 있다.
- [0031] 특히, 소수성 치환기의 종류 및 치환도에 따라 졸-겔 전이 온도의 조절이 가능하여 그 응용 가능성을 더욱 확대할 수 있다.

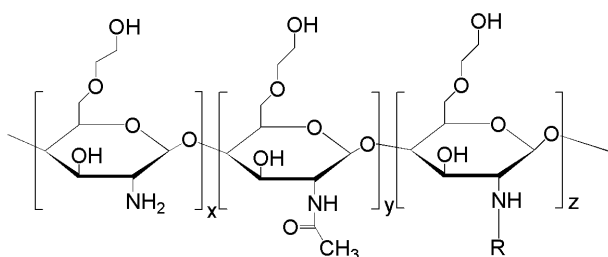
도면의 간단한 설명

- [0032] 도 1은 실시예 1 내지 5에서 제조한 프로피오닐레이트 글리콜 키토산의 ^1H -NMR 스펙트럼이다.
- 도 2는 실시예 6 내지 10에서 제조한 부티로일레이트 글리콜 키토산의 ^1H -NMR 스펙트럼이다.
- 도 3은 실시예 11 내지 14에서 제조한 펜타니오닐레이트 글리콜 키토산의 ^1H -NMR 스펙트럼이다.
- 도 4는 실시예 15 내지 18에서 제조한 헥사니오닐레이트 글리콜 키토산의 ^1H -NMR 스펙트럼이다.
- 도 5는 실시예 1 내지 4에서 제조한 프로피오닐레이트 글리콜 키토산의 FT-IR 스펙트럼이다.
- 도 6은 실시예 6 내지 9에서 제조한 부티로일레이트 글리콜 키토산의 FT-IR 스펙트럼이다.
- 도 7은 실시예 11 내지 14에서 제조한 펜타니오닐레이트 글리콜 키토산의 FT-IR 스펙트럼이다.
- 도 8은 실시예 15 내지 18에서 제조한 헥사니오닐레이트 글리콜 키토산의 FT-IR 스펙트럼이다.
- 도 9(a)는 실시예 3에서 제조한 프로피오닐레이트 글리콜 키토산의 졸-겔 거동을 보여주는 사진이고, 도 9(b)는 실시예 17에서 제조한 헥사니오닐레이트 글리콜 키토산의 졸-겔 거동을 보여주는 사진이다.
- 도 10은 실시예 3, 4, 8, 9, 13, 16 및 17에서 제조한 -NH 알킬아실 글리콜 키토산의 졸-겔 임계 온도를 보여주는 그래프이다.
- 도 11은 온도에 따른 -NH 알킬아실 글리콜 키토산의 ^1H NMR 스펙트럼으로, (a)는 실시예 4, (b)는 실시예 9, (c)는 실시예 13, 및 (d)는 실시예 17의 -NH 알킬아실 글리콜 키토산이다.
- 도 12는 관능기의 종류에 따른 -NH 알킬아실 글리콜 키토산의 임계 치환도를 보여주는 그래프이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

- [0033] 이하 본 발명을 더욱 상세히 설명한다.
- [0034] 본 발명에서는 특정 온도에서 가역적인 졸-겔 전이를 하는 온도감응 특성을 갖는 유도체 및 이의 제조방법을 제시하고, 이를 의약 분야, 바이오 분야, 및 전자 분야에 응용할 수 있는 용도를 제시한다.
- [0035] 구체적으로, 본 발명에서 제시하는 글리콜 키토산 유도체는 5번 위치에 글리콜기가 치환된 글리콜 키토산 유도체에 있어서, 하기 화학식 1에 나타난 바와 같이 2번 위치의 아민기의 일부가 아세틸기와 소수성(R)기로 치환된 구조를 갖는다:

- [0036] [화학식 1]



- [0037]
- [0038] (상기 화학식 1에서,

[0039] R(소수성기)은 시아노기, 니트로기, C1~C18의 알킬기, C1~C18의 할로알킬기, C3~C8의 사이클로알킬기, C1~C20의 아실기, C1~C8의 알콕시기, C1~C8의 알킬카르보닐기, C1~C8의 알콕시카르보닐기, C6~C14의 아릴기, C6~C10의 아릴알킬기, 및 C6~C10의 아릴카르보닐기로 이루어진 군에서 선택된 1종을 포함하고,

[0040] 이때 상기 아실기는 $-C(=O)-R_1$ 로 표시되고, R_1 은 C1~C18의 알킬기, C1~C18의 할로알킬기, C3~C8의 사이클로알킬기, C1~C8의 알콕시기, C1~C8의 알킬카르보닐기, C1~C8의 알콕시카르보닐기, C6~C14의 아릴기, C6~C10의 아릴알킬기, 및 C6~C10의 아릴카르보닐기로 이루어진 군에서 선택된 1종을 포함하고,

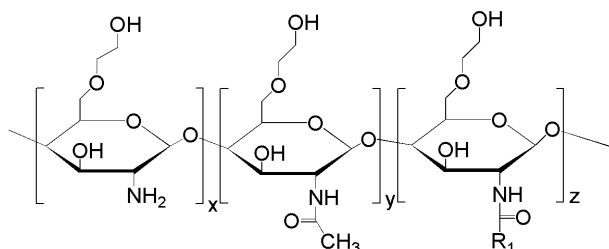
[0041] x, y, z는 10 내지 10000의 정수이고, 이들의 몰%는 $0.1 \leq x \leq 0.6$, $0.1 \leq y \leq 0.2$, 및 $0.2 \leq z \leq 0.8$ 이다.)

[0042] 이때, C1~C18의 알킬기는 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, 부틸, 펜틸, 헥실, 헵틸, 옥틸, 데실, 라우릴기이고, C1~C18의 할로알킬기는 알킬기의 수소원자가 클로린, 플루오린, 또는 이오딘으로 치환된 알킬기이고, C3~C8의 사이클로알킬기는 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로펜틸, 시클로헥실, 또는 시클로헵틸기이고, C1~C8의 알콕시기는 메톡시, 에톡시, 프로폭시, 이소프로폭시, 부톡시, 헥실옥시기, 또는 옥틸옥시기이고, C1~C8의 알킬카르보닐기는 포름일기, 아세틸기, 프로피오닐기, 또는 부티릴기이고, C1~C8의 알콕시카르보닐기는 메톡시카르보닐, 에톡시카르보닐, 프로폭시카르보닐, 부톡시카르보닐, 헥실옥시카르보닐, 또는 옥틸옥시카르보닐이고, C6~C14의 아릴기는 페닐 또는 나프틸기이고, C6~C10의 아릴알킬기는 벤질 또는 페네틸기이고, C6~C10의 아릴카르보닐기는 벤조일 또는 톨루일기이고, C2~C20의 아실기는 $-C(=O)-R_1$ 로 표시되고, 이때 R_1 은 C1~C18의 알킬기이다.

[0043] 바람직하기로, 상기 화학식 1의 소수성 치환기를 갖는 글리콜 키토산 유도체는 R이 알킬아실기이고, 더욱 바람직하기로는 C1~C18의 알킬아실기, 가장 바람직하기로는 C2~C18의 알킬기이고, $0.25 \leq x \leq 0.6$, $0.025 \leq y \leq 0.2$, 및 $0.2 \leq z \leq 0.7$ 이다.

[0044] 더욱 바람직한 구현예에 따르면, 상기 화학식 1의 소수성 치환기를 갖는 글리콜 키토산 유도체는 하기 화학식 2로 표시되는 R_1 이 C1~C18의 알킬기인 알킬아실기($-C(=O)R_1$)로 치환된 화합물이다.

[0045] [화학식 2]

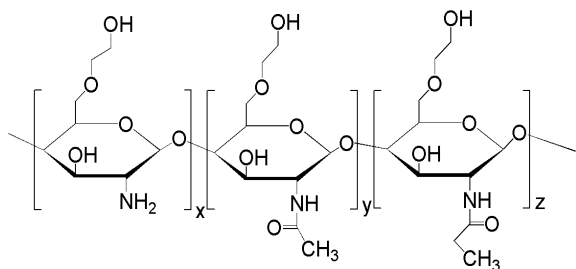


[0046]

[0047] [상기 화학식 2에서, x, y, z, R_1 은 전술한 바와 같다]

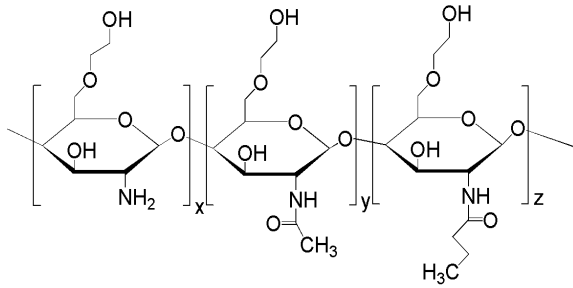
[0048] 더욱 바람직하기로, 본 발명에 따른 글리콜 키토산 유도체는 하기 화학식 3의 N-프로피오닐레이트 글리콜 키토산, 화학식 4의 N-부티로일레이트 글리콜 키토산, 화학식 5의 N-펜타니오닐레이트 글리콜 키토산, 및 화학식 6의 N-헥사니오닐레이트 글리콜 키토산이다.

[0049] [화학식 3]



[0050]

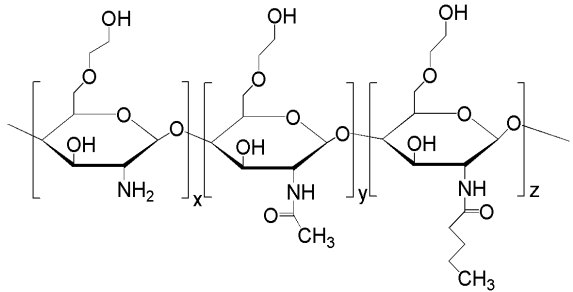
[0051] [화학식 4]



[0052]

[0053]

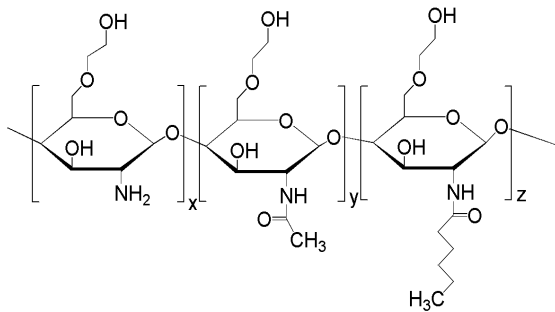
[화학식 5]



[0054]

[0055]

[화학식 6]



[0056]

[0057]

본 발명에 따른 소수성 치환기를 갖는 글리콜 키토산 유도체는 화학식 1에서 보이는 바와 같이 치환기로서 글리콜기, 아민기, 아세틸기 및 소수성기가 존재한다. 상기 글리콜기와 아민기는 친수성을, 아세틸기와 소수성기는 소수성을 나타내 본 발명에 따른 글리콜 키토산 유도체는 양친성 고분자라 할 수 있다.

[0058]

이에 본 발명에 따른 소수성 치환기를 갖는 글리콜 키토산 유도체는 수용액 내에서 소수성기에 의해 분자간 또는 분자내 소수성 결합에 의해 소수성 블록으로 인해 자기 집합체를 이루어 수용액 내에서 미세 영역을 형성하고, 상기 친수성 블록이 바깥쪽으로 감싸면서 친수성기가 수용액과 직접 접촉하여 물에 용해되는 특성을 갖는다. 이에 상기 소수성 치환기를 갖는 글리콜 키토산 유도체는 높은 용해도 특성과 함께 수용액 내 나노 수준의 크기를 갖는 마이셀을 형성할 수 있다.

[0059]

한편, 본 발명에 따른 소수성 치환기를 갖는 글리콜 키토산 유도체의 임계하한온도(LCST : low critical solution temperature)는 15~70℃이며, 상기 범위 내에서 가역적인 졸-겔 전이 특성을 갖는다. 도 9(a) 및 (b)를 보면, 상온에서 글리콜 키토산 유도체가 졸 상태이나 온도를 가하자 겔로 변하고, 다시 온도를 낮추어 졸 상태로 변함을 확인하였다.

[0060]

이러한 가역적인 졸-겔 전이 특성은 온도에 의해 졸 상태에서 겔 상태로, 다시 겔 상태에서 졸 상태로 상이 변화할 수 있어 상기 유도체의 응용 가능성을 더욱 높일 수 있다. 이때 졸-겔 전이가 일어나는 졸-겔 임계 온도는 다양한 파라미터에 의해 제어가 가능하며, 바람직하기로 글리콜 키토산 내 치환기의 치환도, 및 치환기의 종류 및 용해도에 따라 달라질 수 있다.

[0061]

구체적으로, 소수성기(아세틸기, R)의 치환도가 높을수록 용해도는 감소하며 졸-겔 임계 온도는 낮아지는 경향을 갖는다. 또한, 소수성기(R)의 소수화도가 증가할수록(치환기의 종류, 또는 알킬기의 경우 알킬기의 개수가 증가함을 의미) 졸-겔 임계 온도가 변화하는 경향을 나타낸다. 그리고, 용매 내 낮은 농도로 용해될 경우 졸-

겔 임계 온도는 높아지는 경향을 나타낸다. 정리하면, 졸-겔 임계 온도를 높이려면 소수성기의 치환도를 높이거나 농도를 낮추고, 졸-겔 임계 온도를 낮추려면 치환기의 종류를 변경하거나 알킬기의 개수를 변화하는 방향으로 진행할 수 있다. 그 중, 동일 조성의 경우 치환도에 따라 졸-겔 임계 온도의 변화가 선형으로 나타나므로, 졸-겔 임계 온도를 제어하기 위해선 치환도를 조절하는 게 가장 유리하다 할 수 있다.

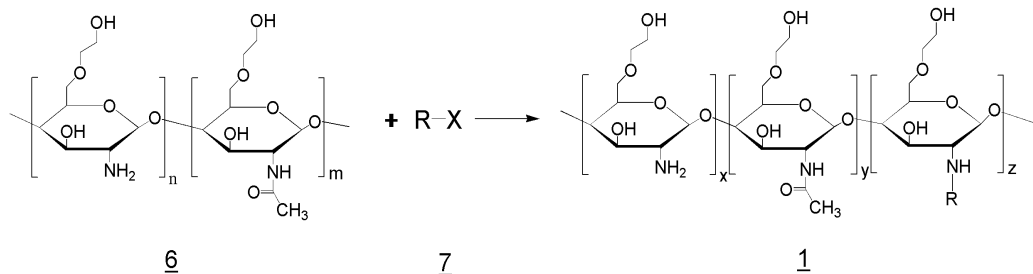
[0062] 이러한 졸-겔 전이의 발생은 일정 수준의 치환도의 범위에서 일어나며, 졸-겔 전이가 가능한 임계 치환도는 20~95% (화학식 1에서의 z 값 대응), 바람직하기로 20~70%로, 상기 범위를 벗어나면 가역적인 졸-겔 전이가 발생하지 않는다. 상기 임계 치환도는 치환기의 종류에 따라 달라질 수 있으며, 본 발명의 실시예에서 제조한 -NH 아실 글리콜 키토산의 치환도는 20~67%의 범위 내에서 졸-겔 전이가 발생한다.

[0063] 보다 구체적으로, N-프로피오닐레이트 글리콜 키토산인 경우 치환도는 20~67%, N-부티로일레이트 글리콜 키토산인 경우 치환도는 20~55%, N-펜타니오닐레이트 글리콜 키토산의 경우 치환도는 20~50%, N-헥사니오닐레이트 글리콜 키토산인 경우 치환도는 20~30%인 경우 졸-겔 전이가 발생한다.

[0064] 또한, 졸-겔 임계 온도는 소수성 치환기를 갖는 글리콜 키토산 유도체의 분자량에 따라 달라질 수 있으며, 바람직하기로 상기 유도체는 중량평균분자량이 100~5,000,000, 바람직하기로 200~100,000의 범위에서 사용할 수 있다.

[0065] 전술한 바의 소수성 치환기를 갖는 글리콜 키토산 유도체의 제조는 하기 반응식 1에 나타난 바와 같이, 화학식 6의 N-아세틸화된 글리콜 키토산과 화학식 7의 RX 화합물을 반응시켜 제조한다:

[0066] [반응식 1]



[0067] (상기 반응식 1에서, R, x, y, 및 z는 상기 화학식 1에서 언급한 바를 따르며, n과 m은 10 내지 10000의 정수이고, 이들의 몰%는 $0.8 \leq n \leq 0.975$ 및 $0.025 \leq m \leq 0.2$ 이고, X는 이탈기이다.)

[0069] 출발물질로 N-아세틸화된 글리콜 키토산 유도체는 5번 위치의 아민기의 일부가 N-아세틸화가 된 것으로, 공지된 방법을 이용하여 직접 제조하거나 시판되는 것을 구입하여 사용한다. 직접 제조할 경우, 글리콜 키토산을 아세틸화제와 반응시켜 N-아세틸화된 글리콜 키토산 유도체를 제조하고, 이때 시판의 글리콜 키토산으로서는 WAKO사, SIGMA사, 도쿄카세사로부터 판매되고 있는 것을 구입하여 사용이 가능하다. 상기 아세틸화제로는 아세트산 무수물 및 아세트산 클로라이드 중에서 선택 사용할 수 있으며, 바람직하기로, 아세트산 무수물을 사용한다.

[0070] R-X 화합물은 N-아세틸화된 글리콜 키토산 유도체의 아민(NH_2)과 반응을 통해 -NH-R로 치환될 수 있는 물질로서, 이때 R은 전술한 바의 소수성기이고, X는 이탈기이다.

[0071] 바람직하기로 X는 하이드록시; Cl, F, 및 I를 포함하는 할로젠 원소; C1~C4의 알콕시기; $-\text{C}(=\text{O})-\text{OH}$; 또는 $-\text{C}(=\text{O})-\text{O}-\text{C}(=\text{O})-$ 이다.

[0072] 상기한 반응은 최종 얻고자 하는 글리콜 키토산 내 소수성기(R)의 치환도에 따라 N-아세틸화된 글리콜 키토산 유도체와 RX 화합물의 몰비를 달리할 수 있으며, 일례로 0.1:10~10:0.1의 몰비 내에서 적절히 조절할 수 있다.

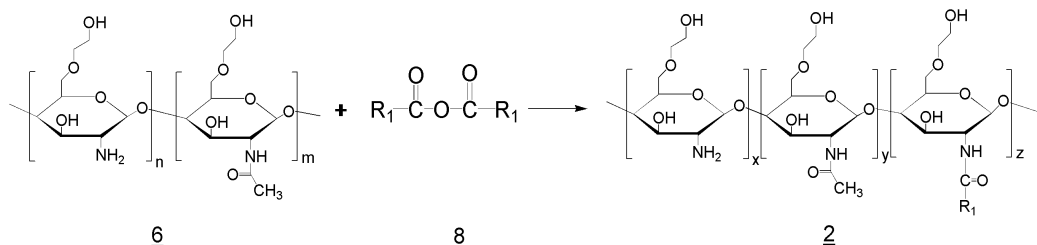
[0073] 이때 반응은 -10 내지 60 $^{\circ}\text{C}$ 이며, 바람직하기로는 15 내지 25 $^{\circ}\text{C}$ 이고, 반응시간은 10 내지 50 시간이며, 바람직하기로는 40 내지 50 시간 동안 수행한다. 또한, 필요한 경우 반응 용매, 촉매, 반응 종결제 등의 사용이 가능하다. 사용 가능한 용매는 본 발명에서 특별히 한정하지 않으며, 물, 메탄올, 에탄올, 프로판올, 이소프로판올, 부탄올 등의 저급 알코올과, 디클로로메탄, 트리클로로메탄, 테트라클로로메탄, 톨루엔, 디메틸아세트아마이드, N-메틸피롤리돈, 디메틸술폰사이드, 자이렌, 벤젠, n-부틸아세테이트, 메틸시클로헥산, 디메틸

시클로헥산 및 이들의 혼합 용매로 이루어진 군에서 선택된 1종이 가능하다.

[0074] 상기 반응식 1에 나타난 바와 같이, 글리콜 키토산을 R-X 화합물과 반응시켜 5번 위치의 아민기의 수소가 N-소수성기로 치환되고, 이때 R-X 화합물을 다양하게 변화시켜 2번 위치의 아민기에 다양한 소수성기를 도입할 수 있다.

[0075] 일례로, 화학식 2의 아실기로 치환된 글리콜 키토산을 제조할 경우, 하기 반응식 2에 나타난 바와 같이, 화학식 6의 N-아세틸화된 글리콜 키토산과 화학식 8의 아실화제를 반응시켜 제조한다:

[반응식 2]

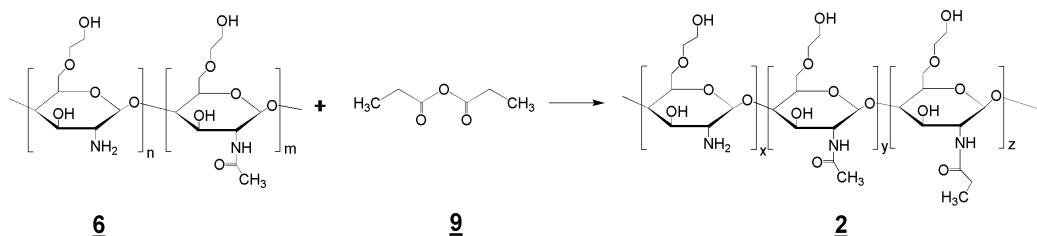


[0077]

[0078] 상기 반응식 2의 반응은 별도의 용매 사용 없이 상온에서 수행 가능하며, 이때 화학식 8의 무수화물의 몰비에 따라 아실기(-C(=O)R₁)의 치환도를 조절한다.

[0079] 구체적으로, 상기 소수성기가 프로필 아실기인 화학식 3의 N-프로피오닐레이트 글리콜 키토산의 경우 하기 반응식 3에 나타난 바와 같이 화학식 6의 N-아세틸화된 글리콜 키토산과 화학식 9의 프로피오닉 무수물을 반응시켜 제조한다:

[반응식 3]



[0081]

[0082] 본 발명에 따른 소수성 치환기를 갖는 글리콜 키토산 유도체는 특정 온도에서의 온도감응 특성으로 인해 의학 분야, 바이오 분야, 및 전자 분야 등에 다양하게 적용할 수 있다.

[0083] 일례로, 약물을 포접하고 전달하는 약물 전달체, 세포를 배양, 지지 및 전달하기 위한 세포 전달체, 조직 공학용 지지체, 가스 저장체, 가스 여과체, 화학반응용 촉매 담지체, 온도감응 센서 등의 다양한 분야에 적용이 가능하다.

[0084] 구체적으로, 대부분의 약물이 소수성 및 난용성인 것을 고려할 때 본 발명의 소수성 치환기를 갖는 글리콜 키토산 유도체는 유도체 내 소수성기로 인해 상기 소수성 및 난용성의 약물을 용이하게 포접할 수 있다. 특히, 소수성기가 존재하는 소수성 블록에 의해 자기 집합체를 이루어 수용액 내에서 마이셀을 형성하여 소수성 및 난용성의 높은 함량으로 포접이 가능하다. 또한, 졸-겔 전이 특성을 가짐으로써, 약물을 포접 후 온도 조절에 의해 겔 상태로 전환 후 다시 온도 조절에 의해 졸 상태로 전이함으로써 약물을 방출할 수 있어, 효과적인 약물 전달체로서 사용이 가능하다.

[0085] 이때 본 발명의 유도체는 친수성기(아민기, 글리콜기)를 또한 포함하여 친수성 약물 또한 용이하게 포접이 가능하다.

[0086] 사용 가능한 친수성, 소수성 및 난용성 약물은 본 발명에서 특별히 한정하지 않으며, 이 분야에서 공지된 약물이면 어느 것이든 가능하다. 대표적으로, 수용성 약물로는 인산베타메사존, 인산텍사메타존, 인산프레드니솔론, 숙신산프레드니솔론, 숙신산히드로코르티존, 반코마이신, 빈크리스틴, 빈블라스틴, 숙신산클로람페니콜, 라타복세프, 세프피롬, 카루모남, 인산클린다마이신 및 아바카비르 등이 있고, 소수성 및 난용성

약물로는 에난트산 테스토스테론, 프로피온산테스토스테론, 테스토스테론, 에스트라디올, 발레르산에스트라디올, 벤조산에스트라디올, 아세트산텍사메타존, 베타메타존, 디프로피온산베타메타존, 발레르산베타메타존, 아세트산프레드니솔론, 시클로스포린, 타크롤리무스, 파클리탁셀, 염산이리노테칸, 시스플라틴, 메소트렉세이트, 카르모푸르, 테가푸르, 독소루비신, 클라리스로마이신, 아즈트레오남, 세프니딜, 날리딕스산, 오픈록사신, 노르오픈록사신, 케토프로펜, 플루르비프로펜, 플루르비프로펜악세틸, 클로로프로마진, 다이아제팜, 니페디핀, 염산니카르디핀, 베실산아무로디핀, 칸데사르탄실렉세틸, 아시클로비르, 비다라빈, 에파비렌즈, 알프로스타딜, 디노프로스톤, 유비데카레논, 비타민 A (레티놀), 비타민 D, 비타민 E 및 비타민 K 등이 있다.

[0087] 또한, 본 발명에 따른 소수성 치환기를 갖는 글리콜 키토산 유도체는 생체적합성 및 양친성 특성 뿐만 아니라 온도에 따라 가역적인 졸-겔 전이를 조절할 수 있어, 세포 전달체와 같은 바이오 분야에도 적용할 수 있다.

[0088] 즉, 본 발명에 따른 유도체의 양친성으로 인해 친수성 또는 소수성을 갖는 세포가 지지되며, 이때 졸-겔 임계 온도를 벗어나도록 온도를 조절할 경우 상기 유도체의 졸-겔 전이로 인해 지지된 세포가 탈착될 수 있어 세포 전달체로서 사용될 수 있다. 또한, 상기 유도체의 하이드로겔 특성으로 인해 다양한 세포의 배양에도 사용이 가능하다.

[0089] 사용 가능한 세포는 본 발명에서 특별히 한정하지 않으며, 이 분야에서 공지된 바의 어떤 세포, 성장인자, 펩타이드 등이 사용이 가능하고, 일례로 상피세포, 섬유아세포, 골아세포, 연골세포, 간세포, 인간 유래 제대혈 세포 및 인간 골수유래 중간엽 줄기세포등이 가능하며, 바람직하기로 인간 골수 유래 중간엽 줄기세포가 사용될 수 있다. 또한, 성장인자로써는 변환성장인자(transforming growth factor- β , TGF), 인슐린-유사 성장인자(insulin-like growth factor, IGF), 표피 성장인자(epidermal growth factor, EGF), 신경세포 성장인자(nerve growth factor, NGF), 혈관 내피세포 성장인자(vascular endothelial growth factor, VEGF), 섬유아세포 성장인자(fibroblast growth factor, FGF), 간세포 성장인자(hepatocyte growth factor, HGF), 혈소판유래 성장인자(platelet-derived growth factor, PDGF) 및 골형성단백질(bone morphogenetic protein, BMP)이 가능하다.

[0090] 이러한 소수성 치환기를 갖는 글리콜 키토산 유도체는 상기 분야 이외에 온도감응 특성으로 인해 센서와 같은 반도체 분야에 사용할 수 있다. 일례로, 온도에 따라 가역적인 졸-겔 전이가 발생하므로, 온도감응 센서나 물질을 감지하는 감각 센서로 사용할 수 있다.

[0091] 상기 언급한 분야 이외에 본 발명에 따른 소수성 치환기를 갖는 글리콜 키토산 유도체는 온도감응 고분자나 하이드로겔이 응용되는 분야에 모두 사용이 가능하다.

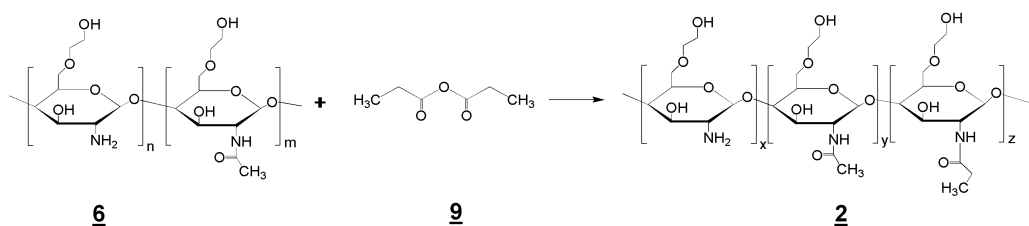
[0092] 실시예

[0093] 이하 본 발명의 바람직한 실시예를 기재한다. 하기 실시예는 본 발명을 보다 명확히 표현하기 위한 목적으로 기재될 뿐 본 발명의 내용이 하기 실시예에 한정되는 것은 아니다.

[0094] **실시예 1: N-프로피오닐레이트 글리콜 키토산의 제조**

[0095] 하기 반응식 3에 나타난 바에 의해 표제 고분자를 제조하였다.

[0096] [반응식 3]



[0097]

[0098] 반응기에 아세틸화된 글리콜 키토산 10g(중량평균분자량 400 kDa, 아세틸화도 9.34 ± 2.50 % (^1H NMR 측정시), Sigma-Aldrich, Inc., USA)을 증류수 1000ml에 용해한 다음, 프로피오닉 무수물 1.95g을 첨가한 후, 상온에서 48 시간 동안 교반하였다. 이때 글리콜 키토산과 프로피오닉 무수물의 몰비는 1:0.6 이었다.

[0099] 이어 반응을 종료 한 후, 차가운 아세톤으로 침전시켜 반응물을 얻고, 원심분리를 통해 고형물을 얻었다. 분리한 고형물을 분획 분자량 (Molecular Weight Cut-off) 2 kDa의 투석막을 사용하여 3일 동안 증류수로 투석한 뒤

이어서 동결건조하였다.

실시예 2: N-프로피오닐레이트 글리콜 키토산의 제조

아세틸화된 글리콜 키토산과 프로피오닉 무수물을 몰비가 1:0.7 이 되도록 함량을 조절한 것을 제외하고, 상기 실시예 1과 동일하게 수행하여 표제의 글리콜 키토산을 제조하였다.

실시예 3: N-프로피오닐레이트 글리콜 키토산의 제조

아세틸화된 글리콜 키토산과 프로피오닉 무수물을 몰비가 1:0.8 이 되도록 함량을 조절한 것을 제외하고, 상기 실시예 1과 동일하게 수행하여 표제의 글리콜 키토산을 제조하였다.

실시예 4: N-프로피오닐레이트 글리콜 키토산의 제조

아세틸화된 글리콜 키토산과 프로피오닉 무수물을 몰비가 1:0.9 가 되도록 함량을 조절한 것을 제외하고, 상기 실시예 1과 동일하게 수행하여 표제의 글리콜 키토산을 제조하였다.

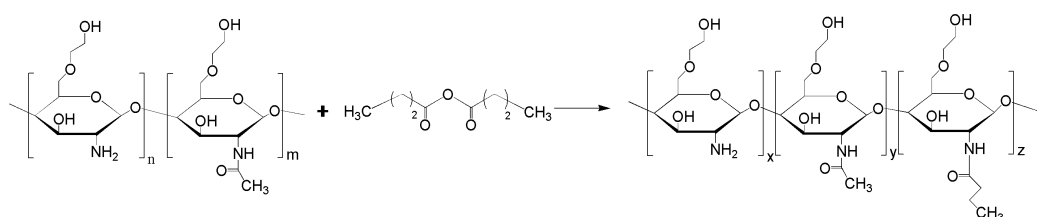
실시예 5: N-프로피오닐레이트 글리콜 키토산의 제조

아세틸화된 글리콜 키토산과 프로피오닉 무수물을 몰비가 1:1 이 되도록 함량을 조절한 것을 제외하고, 상기 실시예 1과 동일하게 수행하여 표제의 글리콜 키토산을 제조하였다.

실시예 6: N-부티로일레이트 글리콜 키토산의 제조

하기 반응식 4에 나타난 바와 같이, 프로피오닉 무수물 대신 부티릭 무수물을 1.58g 사용한 것을 제외하고 상기 실시예 1과 동일하게 수행하여 표제 고분자를 제조하였다. 이때 아세틸화된 글리콜 키토산과 부티릭 무수물은 몰비가 1:0.4 로 반응을 진행하였다.

[반응식 4]



실시예 7: N-부티로일레이트 글리콜 키토산의 제조

아세틸화된 글리콜 키토산과 부티릭 무수물을 몰비가 1:0.5 가 되도록 함량을 조절한 것을 제외하고, 상기 실시예 7과 동일하게 수행하여 표제의 글리콜 키토산을 제조하였다.

실시예 8: N-부티로일레이트 글리콜 키토산의 제조

아세틸화된 글리콜 키토산과 부티릭 무수물을 몰비가 1:0.6 이 되도록 함량을 조절한 것을 제외하고, 상기 실시예 8과 동일하게 수행하여 표제의 글리콜 키토산을 제조하였다.

실시예 9: N-부티로일레이트 글리콜 키토산의 제조

아세틸화된 글리콜 키토산과 부티릭 무수물을 몰비가 1:0.7 이 되도록 함량을 조절한 것을 제외하고, 상기 실시예 9과 동일하게 수행하여 표제의 글리콜 키토산을 제조하였다.

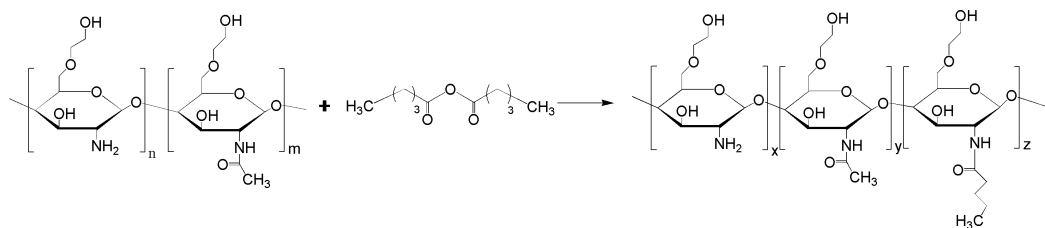
[0118] 실시예 10: N-부티로일레이트 글리콜 키토산의 제조

[0119] 아세틸화된 글리콜 키토산과 부티릭 무수물을 몰비가 1:0.8 이 되도록 함량을 조절한 것을 제외하고, 상기 실시예 6과 동일하게 수행하여 표제의 글리콜 키토산을 제조하였다.

[0120] 실시예 11: N-펜타니오닐레이트 글리콜 키토산의 제조

[0121] 하기 반응식 5에 나타난 바와 같이, 프로피오닉 무수물 대신 발레릭 무수물을 0.12g 사용한 것을 제외하고 상기 실시예 2와 동일하게 수행하여 표제의 글리콜 키토산을 제조하였다. 이때 아세틸화된 글리콜 키토산과 발레릭 무수물은 몰비가 1:0.3 으로 반응을 진행하였다.

[0122] [반응식 5]



[0123]

[0124] 실시예 12: N-펜타니오닐레이트 글리콜 키토산의 제조

[0125] 아세틸화된 글리콜 키토산과 발레릭 무수물을 몰비가 1:0.4 가 되도록 함량을 조절한 것을 제외하고, 상기 실시예 11과 동일하게 수행하여 표제의 글리콜 키토산을 제조하였다.

[0126] 실시예 13: N-펜타니오닐레이트 글리콜 키토산의 제조

[0127] 아세틸화된 글리콜 키토산과 발레릭 무수물을 몰비가 1:0.5 가 되도록 함량을 조절한 것을 제외하고, 상기 실시예 11과 동일하게 수행하여 표제의 글리콜 키토산을 제조하였다.

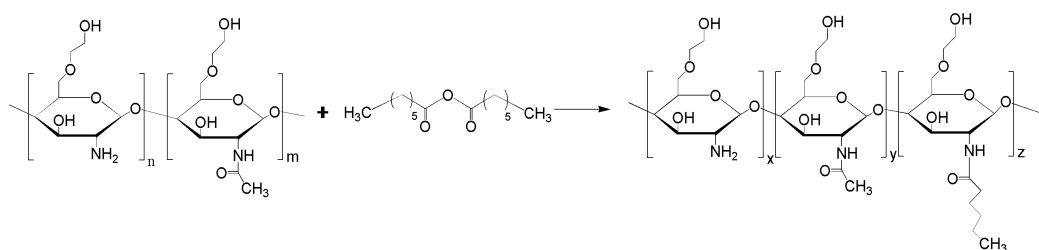
[0128] 실시예 14: N-펜타니오닐레이트 글리콜 키토산의 제조

[0129] 아세틸화된 글리콜 키토산과 발레릭 무수물을 몰비가 1:0.6 이 되도록 함량을 조절한 것을 제외하고, 상기 실시예 11과 동일하게 수행하여 표제의 글리콜 키토산을 제조하였다.

[0130] 실시예 15: N-헥사니오닐레이트 글리콜 키토산의 제조

[0131] 하기 반응식 6에 나타난 바와 같이, 프로피오닉 무수물 대신 헥사노익 무수물을 1.07g 사용한 것을 제외하고 상기 실시예 2와 동일하게 수행하여 표제의 글리콜 키토산을 제조하였다. 이때 아세틸화된 글리콜 키토산과 헥사노익 무수물은 몰비가 1:0.2 로 반응을 진행하였다.

[0132] [반응식 6]



[0133]

[0134] 실시예 16: N-헥사니오닐레이트 글리콜 키토산의 제조

[0135] 아세틸화된 글리콜 키토산과 헥사노익 무수물을 몰비가 1:0.3 이 되도록 함량을 조절한 것을 제외하고, 상기 실시예 16과 동일하게 수행하여 표제의 글리콜 키토산을 제조하였다.

[0136] **실시예 17: N-헥사니오닐레이트 글리콜 키토산의 제조**

[0137] 아세틸화된 글리콜 키토산과 헥사노익 무수물을 몰비가 1:0.4 가 되도록 함량을 조절한 것을 제외하고, 상기 실시예 16과 동일하게 수행하여 표제의 글리콜 키토산을 제조하였다.

[0138] **실시예 18: N-헥사니오닐레이트 글리콜 키토산의 제조**

[0139] 아세틸화된 글리콜 키토산과 헥사노익 무수물을 몰비가 1:0.5 가 되도록 함량을 조절한 것을 제외하고, 상기 실시예 16과 동일하게 수행하여 표제의 글리콜 키토산을 제조하였다.

[0140] **실험예 1: 치환도 및 수율 분석**

[0141] 상기 실시예 1 내지 20에서 제조한 글리콜 키토산의 치환도 및 수율을 측정하여 하기 표 1에 나타내었다. 이때 대조예로는 출발물질인 글리콜 키토산을 사용하였다.

표 1

[0142]

구분	치환도(%)	수율(%)	구분	치환도(%)	수율(%)
대조예	9.3±2.5	-	-	-	-
실시예 1	48.3±1.6	80.2	실시예 10	75.9±2.8	82.9
실시예 2	57.4±2.1	78.7	실시예 11	26.7±1.9	77.6
실시예 3	66.6±2.2	76.8	실시예 12	36.7±2.1	75.5
실시예 4	74.5±1.9	82.2	실시예 13	50.0±1.8	79.3
실시예 5	87.4±1.5	81.7	실시예 14	68.1±1.2	80.5
실시예 6	36.3±1.1	80.7	실시예 15	19.0±1.6	76.4
실시예 7	47.5±1.8	79.5	실시예 16	28.2±2.0	78.8
실시예 8	55.2±2.1	77.3	실시예 17	36.5±2.0	82.3
실시예 9	61.4±1.8	81.6	실시예 18	54.2±1.9	75.8

[0143] **실험예 2: ¹H-NMR 분석**

[0144] 상기 실시예 1 내지 20에서 제조한 -NH 알킬아실 글리콜 키토산의 합성 여부를 확인하기 위해 ¹H-NMR 분석을 수행하였으며, 얻어진 결과를 도 1 내지 도 4에 나타내었다.

[0145] 도 1은 실시예 1 내지 5의 프로피오닐레이트 글리콜 키토산의 ¹H-NMR 스펙트럼이고, 도 2는 실시예 6 내지 10의 부티로일레이트 글리콜 키토산의 ¹H-NMR 스펙트럼이며, 도 3은 실시예 11 내지 15의 펜타니오닐레이트 글리콜 키토산의 ¹H-NMR 스펙트럼이고, 도 4는 실시예 16 내지 20의 헥사니오닐레이트 글리콜 키토산의 ¹H-NMR 스펙트럼이다. 상기 도 1 내지 4를 통해 각 반응이 바람직하게 이루어졌음을 알 수 있다.

[0146] **실험예 3: FT-IR 분석**

[0147] 상기 실시예 1 내지 20에서 제조한 -NH 알킬아실 글리콜 키토산의 합성 여부를 확인하기 위해 FT-IR 분석을 수행하였으며, 얻어진 결과를 도 5 내지 도 8에 나타내었다.

[0148] 도 5는 실시예 1 내지 4의 프로피오닐레이트 글리콜 키토산의 FT-IR 스펙트럼으로, 이때 (a)는 실시예 4, (b)는 실시예 3, (c)는 실시예 2, (d)는 실시예 1의 글리콜 키토산을, (d)는 대조예의 글리콜 키토산이다. 도 5를 참조하면, (a) 내지 (d)의 스펙트럼은 출발물질인 대조예 (d)의 피크에 나타나지 않던 -CH₂-: 2860~2930 cm⁻¹,

C=O: 1655 cm^{-1} , -NH₂: 1596 cm^{-1} , -NH-: 1555 cm^{-1} 에서 피크가 나타나 프로피오닐레이트 반응이 이루어졌음을 알 수 있다.

[0149] 도 6은 실시예 6 내지 9의 부티로일레이트 글리콜 키토산의 FT-IR 스펙트럼이고, 이때 (a)는 실시예 9, (b)는 실시예 8, (c)는 실시예 7, (d)는 실시예 6의 글리콜 키토산을, (d)는 대조예의 글리콜 키토산이다. 도 6을 참조하면, (a) 내지 (d)의 스펙트럼은 출발물질인 대조예 (d)의 피크에 나타나지 않던 -CH₂-: $2860\sim 2930\text{ cm}^{-1}$, C=O: 1655 cm^{-1} , -NH₂: 1596 cm^{-1} , -NH-: 1555 cm^{-1} 에서 피크가 나타나 부티로일레이트 반응이 이루어졌음을 알 수 있다.

[0150] 도 7은 실시예 11 내지 14의 펜타노일레이트 글리콜 키토산의 FT-IR 스펙트럼으로, 이때 (a)는 실시예 14, (b)는 실시예 13, (c)는 실시예 12, (d)는 실시예 11의 글리콜 키토산을, (d)는 대조예의 글리콜 키토산이다. 도 7을 참조하면, (a) 내지 (d)의 스펙트럼은 출발물질인 대조예 (d)의 피크에 나타나지 않던 -CH₂-: $2860\sim 2930\text{ cm}^{-1}$, C=O: 1655 cm^{-1} , -NH₂: 1596 cm^{-1} , -NH-: 1555 cm^{-1} 에서 피크가 나타나 펜타노일레이트 반응이 이루어졌음을 알 수 있다.

[0151] 도 8은 실시예 16 내지 19의 헥사노일레이트 글리콜 키토산의 FT-IR 스펙트럼으로, 이때 (a)는 실시예 19, (b)는 실시예 18, (c)는 실시예 17, (d)는 실시예 16의 글리콜 키토산을, (d)는 대조예의 글리콜 키토산이다. 도 8을 참조하면, (a) 내지 (d)의 스펙트럼은 출발물질인 대조예 (d)의 피크에 나타나지 않던 -CH₂-: $2860\sim 2930\text{ cm}^{-1}$, C=O: 1655 cm^{-1} , -NH₂: 1596 cm^{-1} , -NH-: 1555 cm^{-1} 에서 피크가 나타나 헥사노일레이트 반응이 이루어졌음을 알 수 있다.

[0152] 실험예 4: 졸-겔 전이 특성 분석

[0153] 상기 실시예 3 및 실시예 17에서 제조한 -NH 알킬아실 글리콜 키토산을 각각 5wt% 농도로 희석한 후 졸-겔 거동을 확인하였다.

[0154] 도 9(a)는 실시예 3에서 제조한 -NH 알킬아실 글리콜 키토산의 졸-겔 거동을 보여주는 사진이고, 도 9(b)는 실시예 17에서 제조한 -NH 알킬아실 글리콜 키토산의 졸-겔 거동을 보여주는 사진이다. 도 9(a) 및 도 9(b)에 나타난 바와 같이, 온도를 올리면 -NH 알킬아실 글리콜 키토산이 졸 상태에서 겔 상태로 변환되고(실시예 3: 55°C, 실시예 17: 29°C), 다시 이 온도를 낮추자 졸 상태로 상전이됨을 확인하였다. 이러한 상전이는 가역적으로 진행되어 본 발명에 따른 소수성 치환기를 갖는 -NH 알킬아실 글리콜 키토산 유도체의 응용 가능성을 더욱 높일 수 있다.

[0155] 실험예 5: 농도에 따른 졸-겔 임계 온도 분석

[0156] 상기 졸-겔 전이 특성의 확인으로 인해, 실시예에서 제조한 -NH 알킬아실 글리콜 키토산의 농도에 따른 졸-겔 임계 온도를 측정하였다. 이때 졸-겔 임계 온도는 -NH 알킬아실 글리콜 키토산을 물에 3, 4, 5, 6, 7wt% 농도로 용해시킨 후 온도를 가하면서 겔 상태로 변화하는 시점의 온도를 측정하였다.

[0157] 도 10은 실시예 3, 4, 8, 9, 13, 16 및 17에서 제조한 -NH 알킬아실 글리콜 키토산의 농도에 따른 겔화 온도를 보여주는 그래프이다. 도 10에 따르면, 동일 농도(3 wt%)에서 아실기 내 알킬기의 개수에 따라 졸-겔 임계 온도가 변하였다. 실시예 4의 프로피오닐레이트 글리콜 키토산과 실시예 8의 부티로일레이트 글리콜 키토산을 보면 알킬기의 수가 증가하여 졸-겔 임계 온도가 증가하는 것처럼 보였으나, 실시예 4의 부티로일레이트 글리콜 키토산과 실시예 17의 헥실레이트 글리콜 키토산을 비교하면 아실기 내 알킬기의 수가 증가한 경우 오히려 졸-겔 임계 온도가 감소하였다. 이는 아실기 내 알킬기의 수를 조절함으로써 글리콜 키토산 유도체의 졸-겔 임계 온도를 변화시킬 수 있음을 의미한다.

[0158] 또한, 실시예 4의 프로피오닐레이트 글리콜 키토산을 보면 농도가 증가할수록 졸-겔 임계 온도는 낮아지는 경향을 보였으며, 이는 다른 -NH 알킬아실 글리콜 키토산에서도 동일한 경향을 나타냈다.

[0159] 그리고, 치환도가 서로 다른 실시예 8 및 9의 부티로일레이트 글리콜 키토산을 보면, 7 wt% 농도에서 실시예 8

의 부티로일레이트 글리콜 키토산의 졸-겔 임계 온도가 높은 경향을 보였다. 이는 -NH 알킬아실의 치환도가 높을 경우 졸-겔 임계 온도를 낮출 수 있어, 알킬아실기의 치환도에 따라 졸-겔 임계 온도를 제어할 수 있음을 의미한다.

[0160] **실험예 6: 온도 변화에 따른 조성 변화 분석**

[0161] 상기 실험예 5의 결과로부터 본 발명에 따른 -NH 알킬아실 글리콜 키토산이 온도에 따라 화학 변화가 일어나는지 확인하기 위해, 각각을 3wt% 농도로 제조한 후 온도를 20℃, 30℃, 40℃, 50℃, 60℃ 및 70℃로 변화시켜 ¹H NMR 분석을 수행하였다.

[0162] 도 11은 온도에 따른 -NH 알킬아실 글리콜 키토산의 ¹H NMR 스펙트럼으로, (a)는 실시예 4, (b)는 실시예 9, (c)는 실시예 13, 및 (d)는 실시예 17의 -NH 알킬아실 글리콜 키토산이다. 도 11을 참조하면, 온도가 증가하더라도 -NH 알킬아실 글리콜 키토산의 조성에는 변화가 없음을 알 수 있다. 이는 졸-겔 전이가 가교 등의 다른 조성 변화없이 이루어짐을 의미한다.

[0163] **실험예 7: 졸-겔 전이가 가능한 임계 치환도 분석**

[0164] 본 발명에 따른 -NH 알킬아실 글리콜 키토산의 졸-겔 전이가 일어날 수 있는 임계 치환도를 측정하여 도 12에 나타내었다.

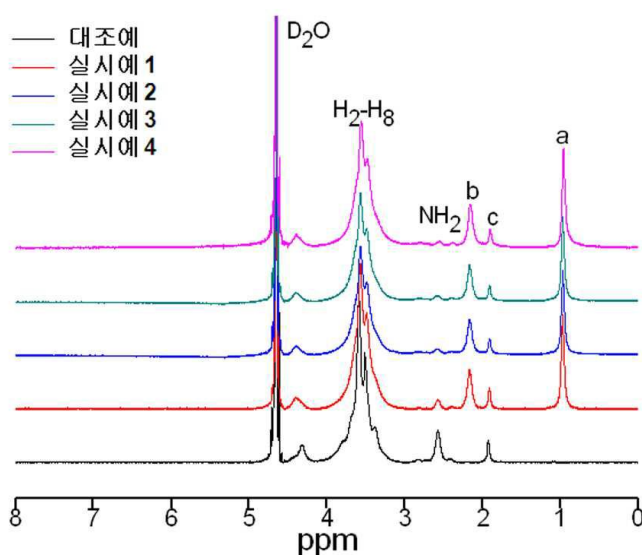
[0165] 도 12는 관능기의 종류에 따른 -NH 알킬아실 글리콜 키토산의 임계 치환도를 보여주는 그래프이다. 도 12를 보면, 대조예(아세틸)인 글리콜 키토산의 경우 약 84%, 아실기인 프로피오닐의 경우 67%, 부투일기의 경우 55%, 펜타노일의 경우 50%, 및 헥사노일의 경우 30%의 임계 치환도를 나타내었다.

산업상 이용가능성

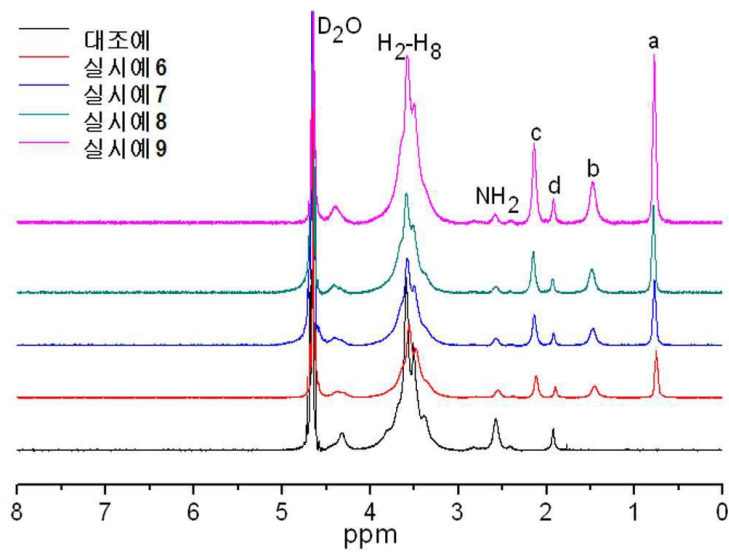
[0166] 본 발명에 따른 소수성 치환기를 갖는 글리콜 키토산은 가역적인 온도에 따라 졸-겔 전이가 가능하여 의약 분야, 바이오 분야, 및 전자 분야 등에 다양하게 적용할 수 있다.

도면

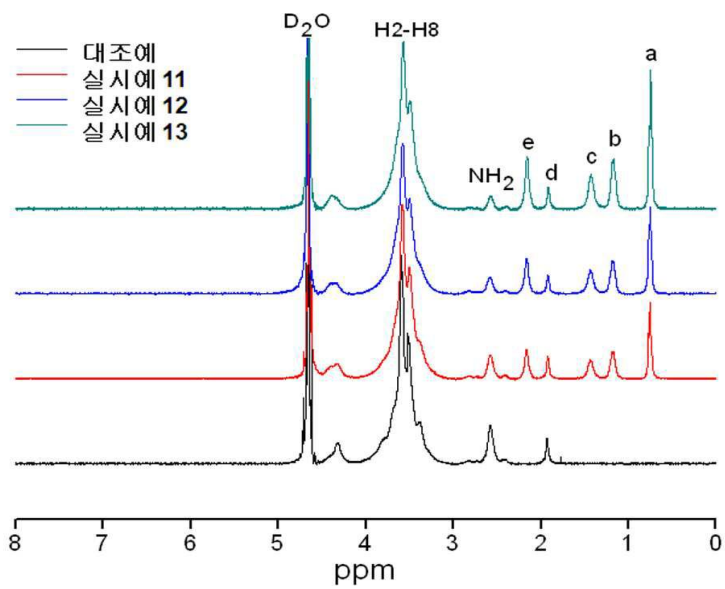
도면1



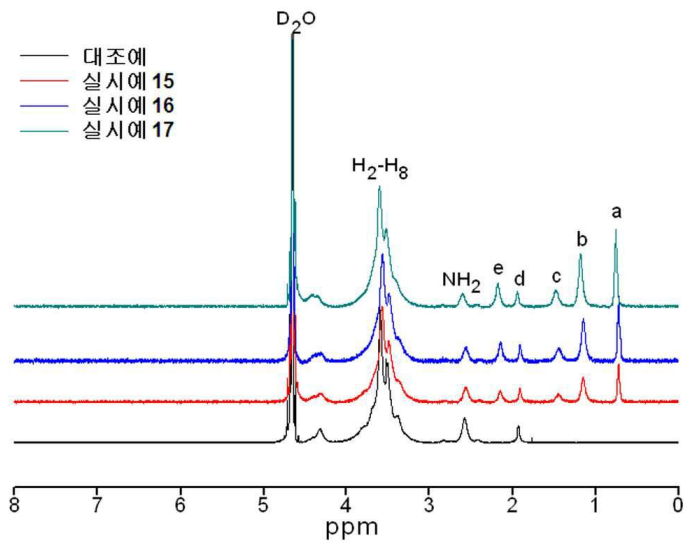
도면2



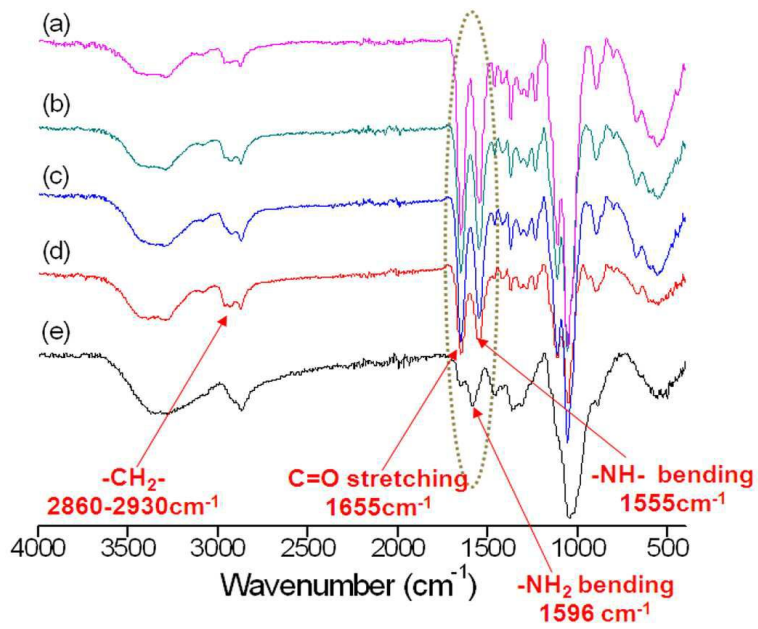
도면3



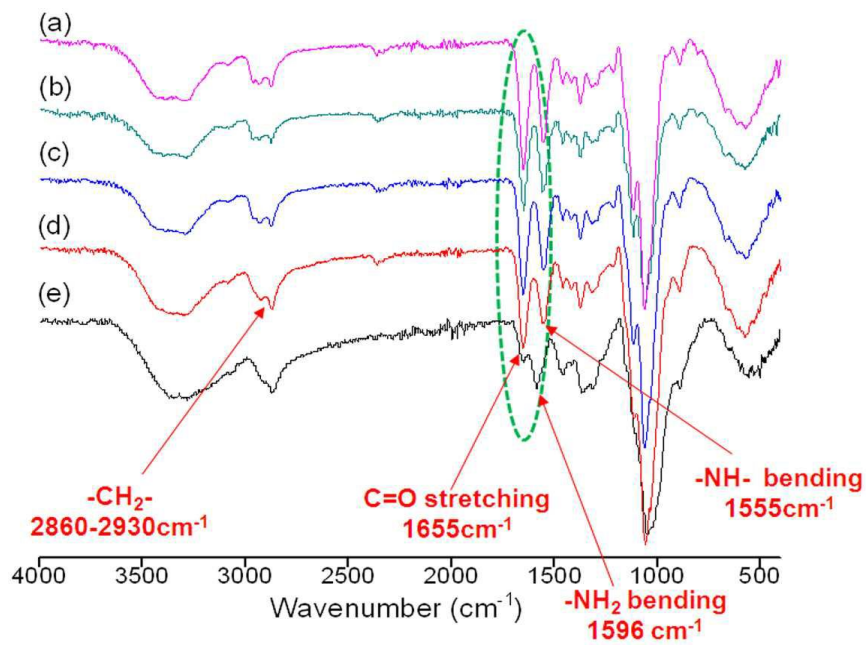
도면4



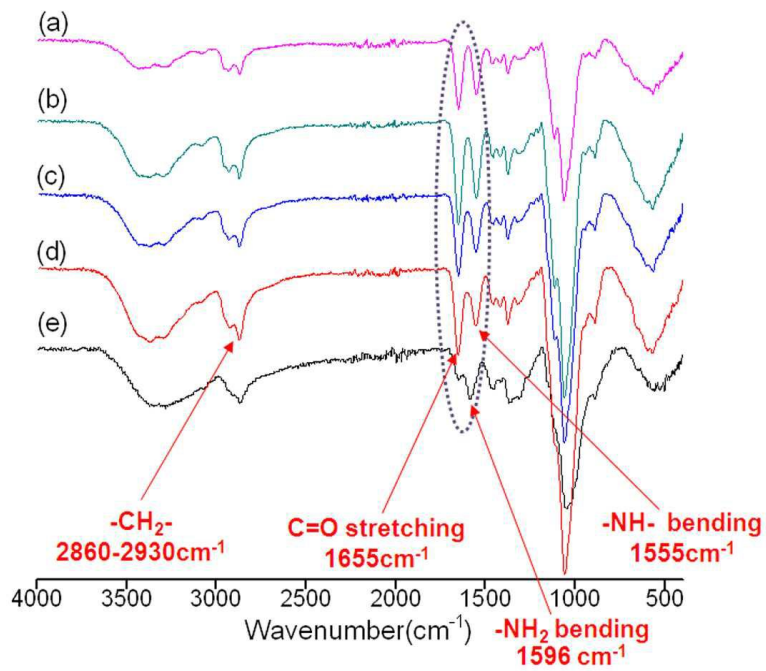
도면5



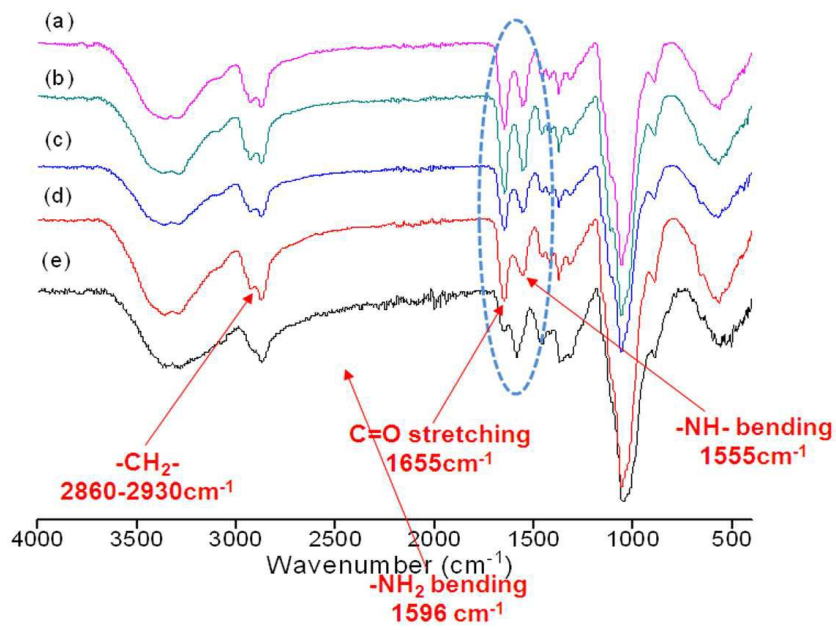
도면6



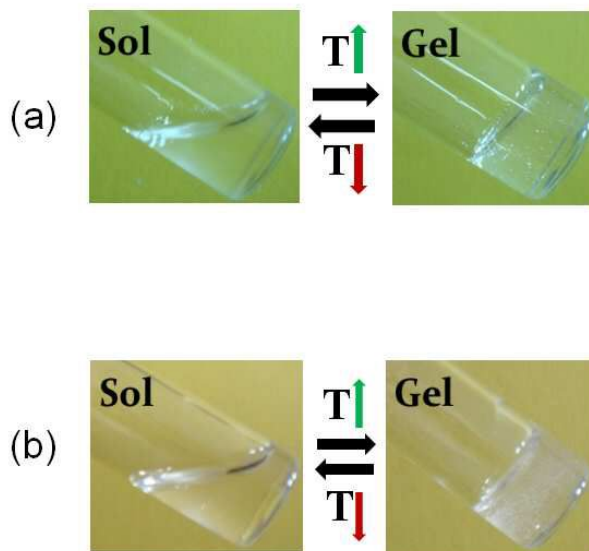
도면7



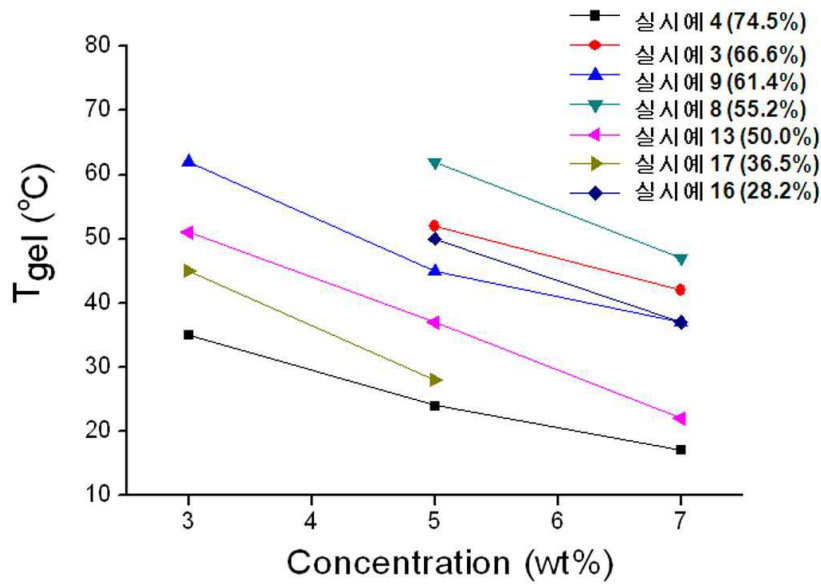
도면8



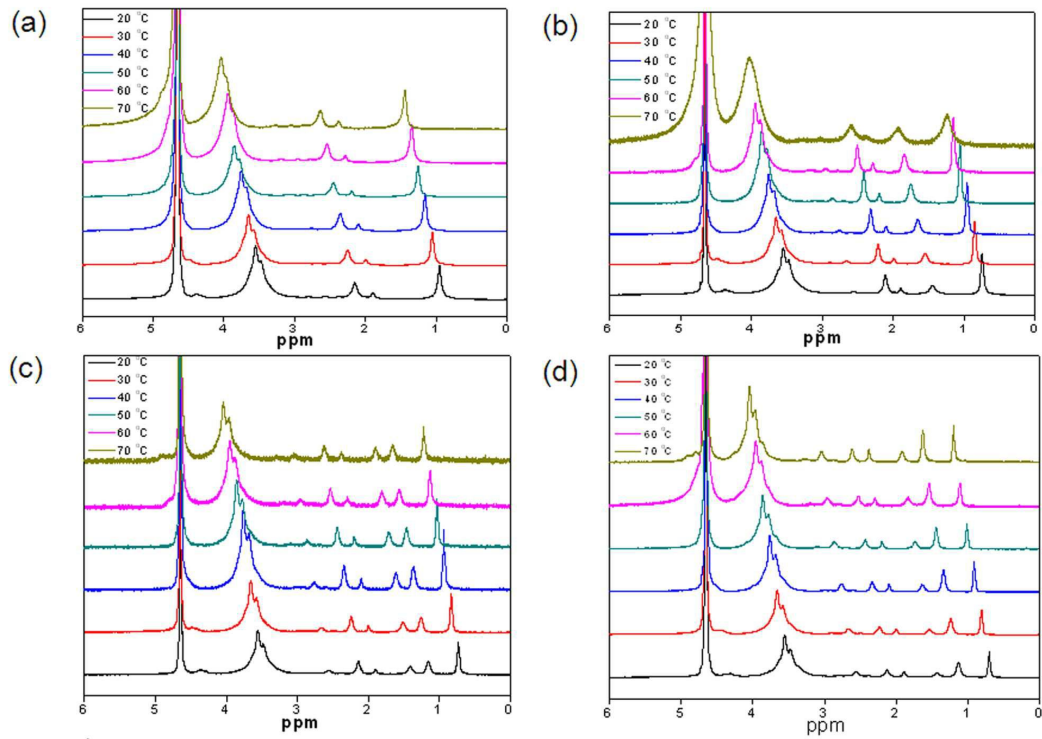
도면9



도면10



도면11



도면12

