



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2014-0146813
(43) 공개일자 2014년12월29일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C08B 37/08 (2006.01) C08L 5/08 (2006.01)
(21) 출원번호 10-2013-0069575
(22) 출원일자 2013년06월18일
심사청구일자 없음

(71) 출원인
충남대학교산학협력단
대전광역시 유성구 대학로 99 (궁동, 충남대학교)
(72) 발명자
허강무
대전광역시 유성구 대학로 99 (충남대학교 고분자
공학과)
이정정
대전광역시 유성구 대학로 99 (충남대학교 고분자
공학과)
(74) 대리인
특허법인 신우

전체 청구항 수 : 총 8 항

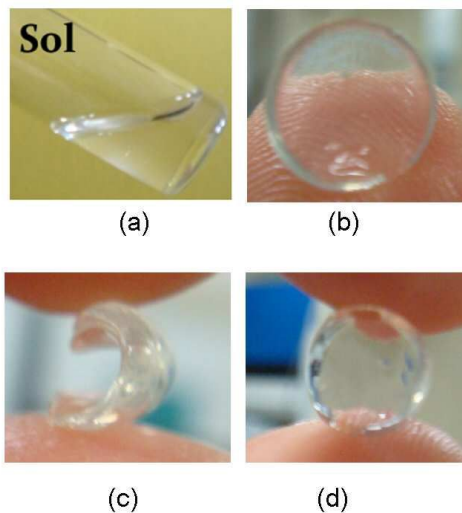
(54) 발명의 명칭 **졸-겔 전이 온도 감응성을 갖는 글리콜 키틴 유도체, 이의 제조방법 및 이를 가교화하여 제조된 하이드로겔**

(57) 요약

본 발명은 졸-겔 전이 온도 감응성을 갖는 글리콜 키틴 유도체, 이의 제조방법 및 이를 가교화하여 제조된 하이드로겔에 관한 것으로, 더욱 상세하게는 특정 온도에서 졸-겔 전이가 일어나고 분자 구조 내 이중 결합을 포함하는 글리콜 키틴 유도체 및 이의 제조방법과, 상기 글리콜 키틴 유도체의 이중 결합의 가교화 반응에 의해 제조되는 하이드로겔에 관한 것이다.

상기 글리콜 키틴 유도체 및 이를 가교화한 하이드로겔은 우수한 생체 적합성으로 인해 의약 분야, 바이오 분야, 및 전자 분야 등에 다양하게 적용할 수 있다

대표도 - 도5

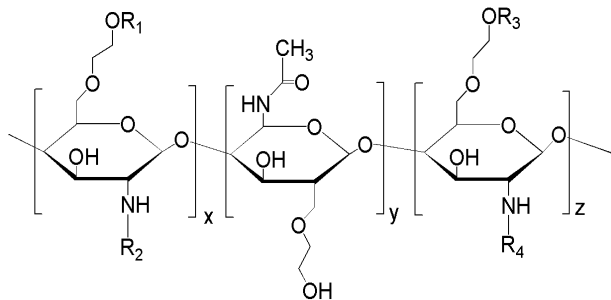


특허청구의 범위

청구항 1

하기 화학식 1로 표시되며, R_1 내지 R_3 중 어느 하나가 가교 결합이 가능한 이중 결합을 포함하고 온도에 따른 줄-켈 전이가 일어나는 온도 감응성을 갖는 글리콜 키틴 유도체:

[화학식 1]



(상기 화학식 1에서,

R_1 내지 R_3 는 서로 같거나 다르며, H, 또는 아크릴로일기이고,

상기 아크릴로일기는 $-(R_5)_q-C(=O)-C(R_6)=CH_2$ 이고,

이때 R_5 는 $-(CH_2)_n-CH(OH)-(CH_2)_n-$, $-(CH_2)_n-$, $-O-$,

$-(CH_2)_n-O-$, $-(CH_2)-$, $-C(CH_2OH)(CH_3)(CH_2)-$, $-CH(OH)-(CH_2)_n-$,

또는 $-(CH_2-O-CH_2)C(CH_2-O-CH_3)_2-(CH_2)-O-$ 이며,

이때 $1 \leq n \leq 5$ 의 정수이고, q 는 0 또는 1의 정수이고,

R_6 는 H, C1~C5의 알킬기, 또는 OH이고,

R_7 은 H, C1~C5의 알킬기, 또는 OH이고,

R_4 는 H, 아세틸기, 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,

x , y , z 는 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 아크릴로일기는 아크릴레이트기, 메타크릴레이트기, 2-하이드록시에틸 아크릴레이트기, 2-하이드록시에틸 메타크릴레이트기, 2-하이드록시프로필 아크릴레이트기, 2-하이드록시프로필 메타크릴레이트기, 2-하이드록시부틸 아크릴레이트기, 2-하이드록시부틸 메타크릴레이트기, 네오펜틸글리코모노 아크릴레이트기, 네오펜틸글리코모노 메타크릴레이트기, 1,6-헥산디올모노 아크릴레이트기, 모노 메타크릴레이트기, 하이드록시프로필 글리시딜 아크릴레이트기, 하이드록시프로필 글리시딜 메타크릴레이트기, 하이드록시부틸 글리시딜 아크릴레이트기, 펜타에리스리톨펜타 글리시딜 메타크릴레이트기, 및 이들의 조합으로 이루어진 군에서 선택된 1종을 포함하는 것을 특징으로 하는 글리콜 키틴 유도체.

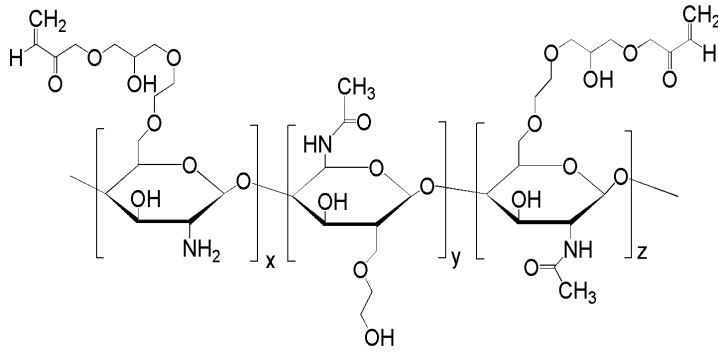
청구항 3

제1항에 있어서, 상기 글리콜 키틴 유도체의 아크릴로일기의 치환도는 2~95%인 것을 특징으로 하는 글리콜 키틴 유도체.

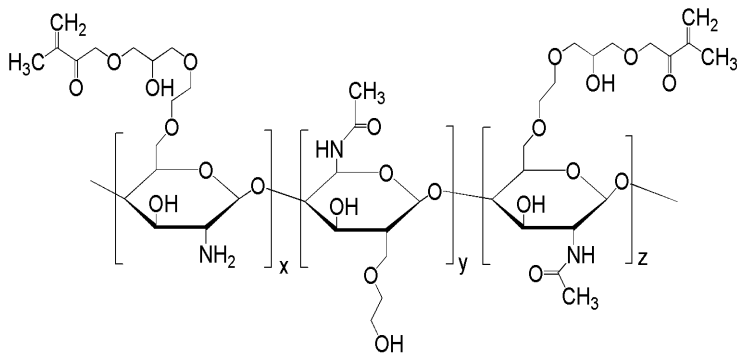
청구항 4

제1항에 있어서, 상기 글리콜 키틴 유도체는 하기 화합물 중에서 선택된 1종을 포함하는 것을 특징으로 하는 글리콜 키틴 유도체:

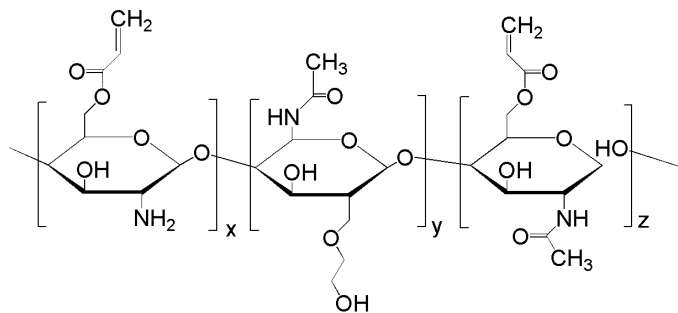
[화학식 2]



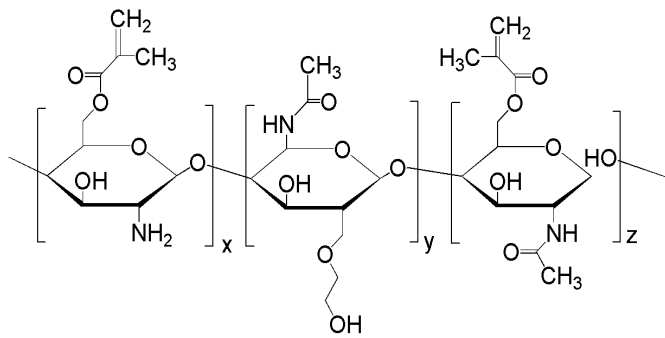
[화학식 3]



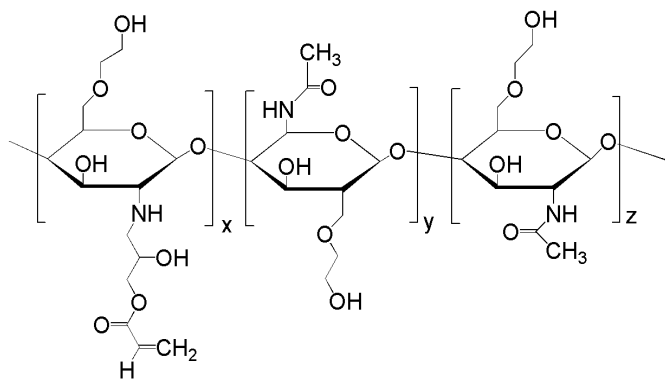
[화학식 4]



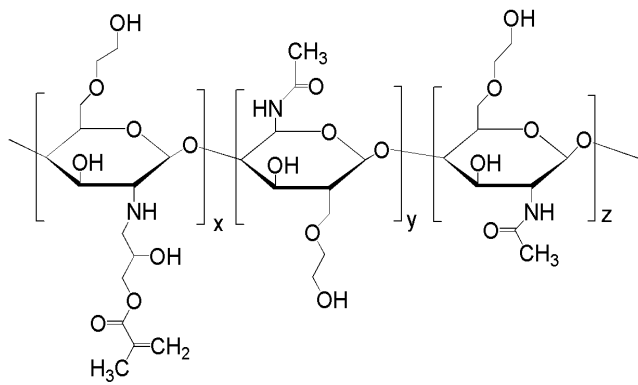
[화학식 5]



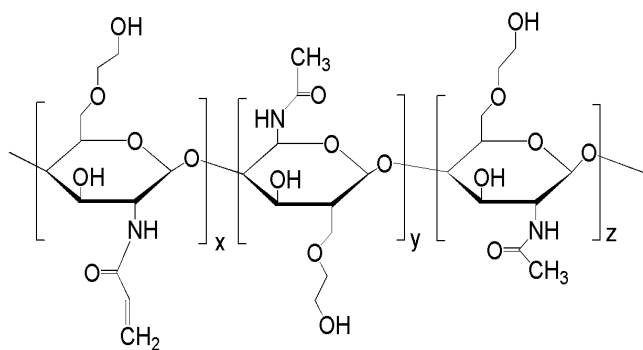
[화학식 6]



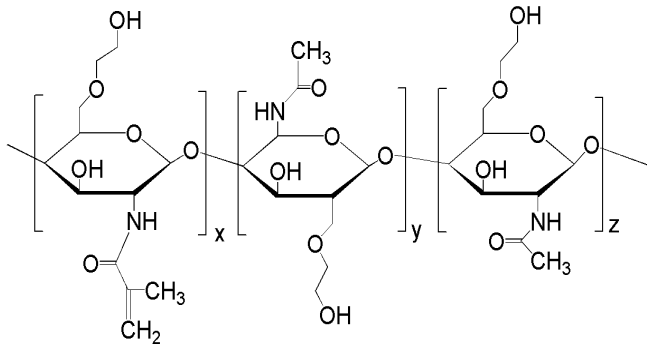
[화학식 7]



[화학식 8]



[화학식 9]



[상기 화학식 2 내지 9에서, x, y, z는 전술한 바와 같다]

청구항 5

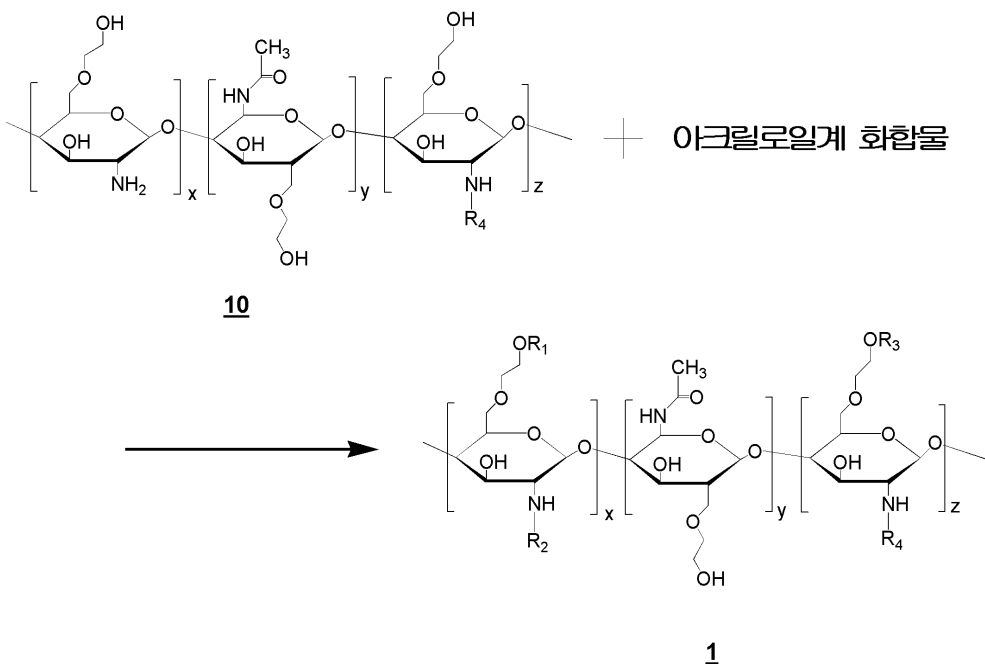
제1항에 있어서, 상기 글리콜 키틴 유도체의 임계하한온도(LCST : low critical solution temperature)는 15 ~70℃인 것을 특징으로 하는 글리콜 키틴 유도체.

청구항 6

하기 반응식 1로 표시되며,

화학식 6의 글리콜 키틴 유도체와 아크릴로일계 화합물을 반응시켜 수행하는 화학식 1의 글리콜 키틴 유도체의 제조방법:

[반응식 1]



(상기 반응식 1에서,

R₁ 내지 R₃는 서로 같거나 다르며, H, 또는 아크릴로일기이고,

상기 아크릴로일기는 $\text{-(R}_5\text{)}_q\text{-C(=O)-C(R}_6\text{)=CH(R}_7\text{)}$ 이고,

이때 R_5 는 $-(CH_2)_n-CH(OH)-(CH_2)_n-$, $-(CH_2)_n-$, $-O-$,
 $-(CH_2)_n-O-$, $-(CH_2)-$, $-C(CH_2OH)(CH_3)(CH_2)-$, $-CH(OH)-(CH_2)_n-$,
 또는 $-(CH_2-O-CH_2)C(CH_2-O-CH_3)_2-(CH_2)-O-$ 이며,

이때 $1 \leq n \leq 5$ 의 정수이고, q 는 0 또는 1의 정수이고,

R_6 는 H, C1~C5의 알킬기, 또는 OH이고,

R_7 은 H, C1~C5의 알킬기, 또는 OH이고,

R_4 는 H, 아세틸기, 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,

x , y , z 는 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 7

제6항에 있어서, 상기 아크릴로일계 화합물은 아크릴로일 클로라이드, 메타크릴로일 클로라이드, 글리시딜 아크릴레이트, 글리시딜 메타크릴레이트, 글리시딜 에틸 아크릴레이트, 글리시딜 에틸 메타크릴레이트, 글리시딜 프로필 아크릴레이트, 글리시딜 프로필 메타크릴레이트, 글리시딜 부틸 아크릴레이트, 글리시딜 부틸 메타크릴레이트, 에폭시펜틸 아크릴레이트, 에폭시펜틸 메타크릴레이트, 에폭시헥틸 아크릴레이트, 에폭시헥틸 메타크릴레이트, 하이드록시에틸 글리시딜 아크릴레이트, 하이드록시에틸 글리시딜 메타크릴레이트, 하이드록시프로필 글리시딜 아크릴레이트, 하이드록시프로필 글리시딜 메타크릴레이트, 하이드록시부틸 글리시딜 아크릴레이트, 하이드록시부틸 글리시딜 메타크릴레이트, 네오펜틸글리콜모노 아크릴레이트, 네오펜틸글리콜모노메타크릴레이트, 하이드록시프로필 글리시딜 아크릴레이트, 하이드록시프로필 글리시딜 메타크릴레이트, 하이드록시부틸 글리시딜 아크릴레이트, 펜타에리스리톨펜타 글리시딜아크릴레이트, 하이드록시프로필 글리시딜 아크릴레이트, 하이드록시프로필 글리시딜 메타크릴레이트, 하이드록시부틸 글리시딜 아크릴레이트, 펜타에리스리톨펜타 글리시딜 메타크릴레이트, 및 이들의 조합으로 이루어진 군에서 선택된 1종을 포함하는 것을 특징으로 하는 글리콜 키틴 유도체의 제조방법.

청구항 8

청구항 1항의 글리콜 키틴 유도체를 가교 반응시켜 얻어지는 온도 감응성 하이드로겔.

명세서

기술분야

[0001] 본 발명은 온도에 따라 가역적인 졸-겔 전이 특성을 갖는 글리콜 키틴 유도체, 이의 제조방법 및 이를 가교화하여 제조된 하이드로겔에 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 진행 중이다.

[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 원

하는 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 폴리다이아세틸렌 온도감응 형광 공액고분자를 미세유동칩 내 마이크로 채널의 온도를 측정하기 위한 센서로서의 용도를 개시하고 있고, 대한민국 특허등록 제10-0474528호는 아크릴아미드계 공중합체가 의료 용도에 사용 가능함을 언급하고 있고, 대한민국 특허등록 제10-0668046호는 폴리에틸렌 글리콜/생분해성 폴리에스터 블록 공중합체가 온도 감응성 및 생체 적합성을 가져 의약 등의 분야에 적용 가능함을 개시하고 있어, 온도 감응성 고분자의 응용은 넓다고 할 수 있다.
- [0006] 온도 감응성 고분자의 세포 스캐폴드와 같은 조직 공학 분야에 적용하기 위해선 일정 수준의 강도와 같은 물리적인 특성이 만족되어야 한다. 이에 가교화된 하이드로겔 형태로 사용하는데, 이러한 하이드로겔의 제조는 가교제를 첨가하여 가교화하는 등 화학적인 가교 방법이 주로 사용되고 있다.
- [0007] 대한민국 특허공개 제2009-0002946호는 약물의 방출속도를 제어할 수 있으므로, 주사제형 약물전달체로서 유용하게 사용할 수 있는 P(NIPAAm-co-VPAC) 하이드로겔을 제시하고 있다. 이때 상기 하이드로겔은 APS(ammomium peroxydisulfate)의 개시제를 이용하여 라디칼 반응에 의한 화학적인 가교화 방법을 채택하고 있다.
- [0008] 이러한 화학적 가교 방법은 세포 스캐폴드의 경우 체내 내에서는 불가능하며, 외부에서 가교화 후 삽입되어야 하는 등 그 이용 면에서 한계가 있어, 주로 드레싱과 같은 외상용에 사용하고 있다.
- [0009] 일례로, 대한민국 특허공개 제2010-0096676호는 단백질 약물을 포함하는 알지네이트/벤토나이트 하이드로겔이 pH에 대한 민감성을 가져, 약염기 상태에서 양호한 약물의 방출효과를 갖고, 벤토나이트 성분에 의하여 약물의 방출 속도가 제어가 가능한 외상용 드레싱에 바람직하게 사용가능함을 개시하고 있다.

선행기술문헌

특허문헌

- [0010] (특허문헌 0001) 대한민국 특허공개 제2011-0021570호
(특허문헌 0002) 대한민국 특허등록 제10-0474528호
(특허문헌 0003) 대한민국 특허등록 제10-0668046호
(특허문헌 0004) 대한민국 특허등록 제10-1109147호
(특허문헌 0005) 대한민국 특허공개 제2011-0021570호
(특허문헌 0006) 대한민국 특허공개 제2010-0096676호

비특허문헌

- [0011] (비특허문헌 0001) M. Heskins and J. E Guillet, J. Macromol. Sci. Chem., A2, 1441 (1968)

발명의 내용

해결하려는 과제

- [0012] 이에 본 발명자들은 온도에 따라 가역적인 졸-겔 전이 특성을 가지며 하이드로겔 제조가 가능한 신규한 고분자를 제조하고자 다각적인 연구를 진행하여 이중 결합을 갖는 글리콜 키틴 유도체를 제조하고, UV 등에 의해 쉽게 가교가 가능하여 하이드로겔의 물리적 및 화학적 특성을 향상시킬 수 있음을 확인하여 본 발명을 완성하였다.
- [0013] 따라서, 본 발명은 온도에 따라 가역적인 졸-겔 전이 특성을 가지며 이중 결합을 갖는 글리콜 키틴 유도체, 이의 제조방법 및 이의 용도를 제공하는 것을 그 목적으로 한다.
- [0014] 또한, 본 발명은 상기 글리콜 키틴 유도체를 가교 결합하여 제조되는 하이드로겔을 제공하는 것을 다른 목적으로 한다.

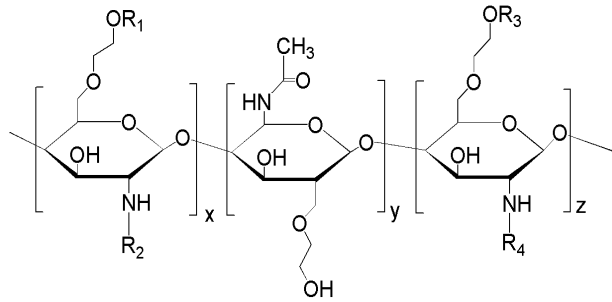
과제의 해결 수단

[0015]

상기 목적을 달성하기 위해, 본 발명은 하기 화학식 1로 표시되며, R_1 내지 R_3 중 어느 하나가 가교 결합이 가능한 이중 결합을 포함하고 온도에 따른 졸-겔 전이가 일어나는 온도 감응성을 갖는 글리콜 키틴 유도체를 제공한다:

[0016]

[화학식 1]



[0017]

[0018]

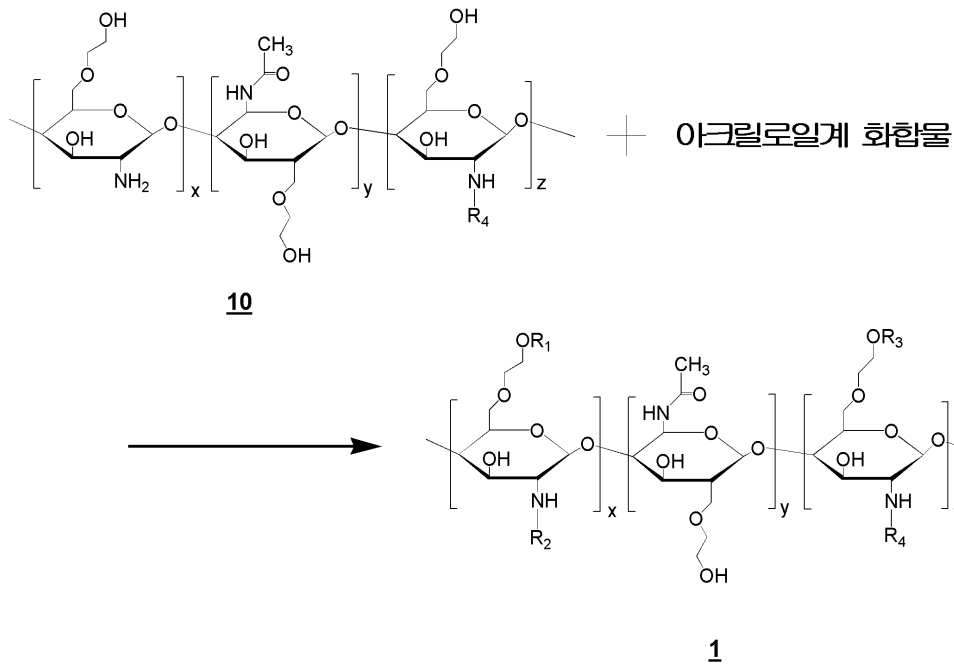
(상기 화학식 1에서 R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , x , y , z 는 명세서 내 설명한 바와 같다)

[0019]

또한, 본 발명은 하기 반응식 1로 표시되며, 화학식 6의 글리콜 키틴 유도체와 아크릴로일계 화합물을 반응시켜 수행하는 화학식 1의 글리콜 키틴 유도체의 제조방법을 제공한다:

[0020]

[반응식 1]



[0021]

[0022]

(상기 반응식 1에서 R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , x , y , z 는 명세서 내 설명한 바와 같다)

[0023]

또한, 본 발명은 상기 화학식 1로 표시되는 글리콜 키틴 유도체를 가교 반응시켜 얻어지는 온도 감응성 하이드로겔을 제공한다.

발명의 효과

[0024]

본 발명에서 제시하는 글리콜 키틴 유도체는 특정 온도에서 가역적인 졸-겔 전이를 일으키는 온도감응 특성을

가지고 우수한 생체 적합성으로 인해 의학 분야, 바이오 분야, 및 전자 분야 등에 다양하게 적용할 수 있다.

[0025] 상기 글리콜 키틴 유도체는 상온에서 액상(sol)으로 존재하여 주사제형을 제조하여 UV나 전자선 등의 조사를 통해 이중 결합을 가교화한 하이드로겔을 제조할 수 있다. 이러한 가교화된 하이드로겔은 물리적 및 화학적 안정성을 향상시켜 체내에 주입되는 셀 스캐폴드 등의 조직 공학과 약물 전달 시스템 분야에 바람직하게 적용이 가능할 뿐만 아니라 전술한 의학, 바이오 및 전자 분야에 다양하게 응용될 수 있다.

도면의 간단한 설명

[0026] 도 1은 본 발명의 글리콜 키틴 유도체 및 이의 가교화 반응을 보여주는 모식도이다.

도 2는 실시예 4 내지 6에서 제조한 글리콜 키틴 유도체의 $^1\text{H-NMR}$ 스펙트럼이다.

도 3은 실시예 12 내지 14에서 제조한 글리콜 키틴 유도체의 $^1\text{H-NMR}$ 스펙트럼이다.

도 4는 실시예 12 내지 14에서 제조한 글리콜 키틴 유도체의 FT-IR 스펙트럼으로,

도 5의 (a)는 실시예 12를 포함하는 조성물, (b) 내지 (d)는 이로써 제조된 하이드로겔을 보여주는 사진이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

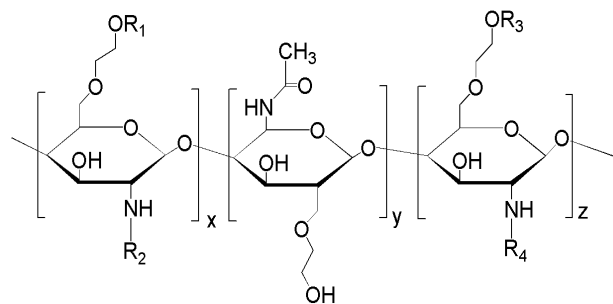
[0027] 이하 본 발명을 더욱 상세히 설명한다.

[0028] 본 발명에서는 특정 온도에서 가역적인 졸-겔 전이를 하는 온도감응 특성을 갖는 유도체 및 이의 제조방법을 제시하고, 이를 가교화하여 제조되는 하이드로겔과 이를 의학 분야, 바이오 분야, 및 전자 분야에 응용할 수 있는 용도를 제시한다.

[0029] 특히, 분자 구조 내에 가교 결합이 가능하도록 이중 결합을 포함함으로써 UV에 의해 쉽게 가교되어 물리적 및 화학적인 안정성이 향상된다.

[0030] 구체적으로, 본 발명에서 제시하는 온도 감응성 글리콜 키틴(glycol chitin) 유도체는 NH_2 및 OH 의 수소 원자가 이중 결합을 포함하는 관능기에 의해 치환된 구조를 가지며, 바람직하기로 하기 화학식 1로 표시될 수 있다:

화학식 1



[0031]

[0032] (상기 화학식 1에서,

[0033] R_1 내지 R_3 는 서로 같거나 다르며, H, 또는 아크릴로일기이고,

[0034] 상기 아크릴로일기는 $-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{R}_5)-\text{C}(=\text{O})-\text{C}(\text{R}_6)=\text{CH}_2$ 이고,

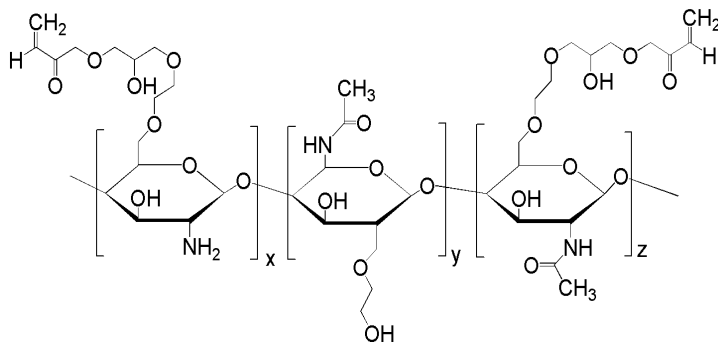
[0035] 이때 R_5 는 $-(\text{CH}_2)_n-\text{CH}(\text{OH})-(\text{CH}_2)_n-$, $-(\text{CH}_2)_n-$, $-\text{O}-$,

[0036] $-(\text{CH}_2)_n-\text{O}-$, $-(\text{CH}_2)_n-$, $-\text{C}(\text{CH}_2\text{OH})(\text{CH}_3)(\text{CH}_2)-$, $-\text{CH}(\text{OH})-(\text{CH}_2)_n-$,

[0037] 또는 $-(\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2)\text{C}(\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_3)_2-(\text{CH}_2)-\text{O}-$ 이며,

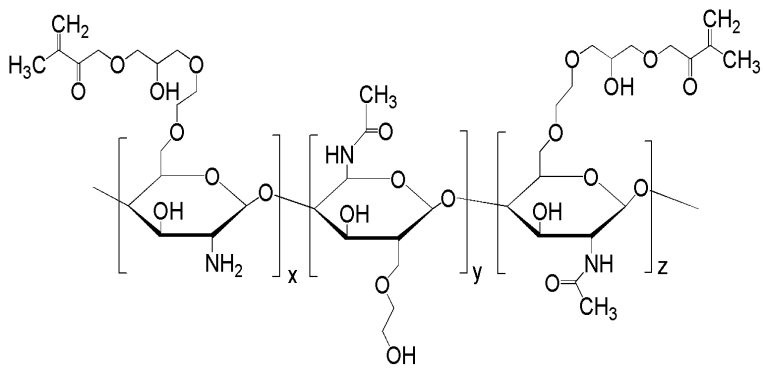
- [0038] 이때 $1 \leq n \leq 5$ 의 정수이고, q 는 0 또는 1의 정수이고,
- [0039] R_6 는 H, C1~C5의 알킬기, 또는 OH이고,
- [0040] R_7 은 H, C1~C5의 알킬기, 또는 OH이고,
- [0041] R_4 는 H, 아세틸기, 시아노기, 니트로기, C1~C18의 알킬기, C1~C18의 할로알킬기, C3~C8의 사이클로알킬기, C1~C20의 아실기, C1~C8의 알콕시기, C1~C8의 알킬카르보닐기, C1~C8의 알콕시카르보닐기, C6~C14의 아릴기, C6~C10의 아릴알킬기, 및 C6~C10의 아릴카르보닐기로 이루어진 군에서 선택된 1종을 포함하고,
- [0042] x, y, z 는 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)
- [0043] 바람직하기로, 상기 아크릴로일기는
$$-\text{[}\underset{\text{q}}{\overset{\text{5}}{\text{R}_5}}\text{]}_q-\overset{\text{O}}{\underset{\text{||}}{\text{C}}}-\overset{\text{R}_6}{\underset{\text{|}}{\text{C}}}=\overset{\text{R}_7}{\underset{\text{|}}{\text{CH}}}$$
로 표시되고, 이때 R_5 는 $-(CH_2)_n-CH(OH)-(CH_2)_n-$ 이고, R_6 는 H, 또는 CH_3 이고, R_7 은 H, 또는 CH_3 이고, $1 \leq n \leq 5$ 의 정수이며, q 는 0 또는 1의 정수이고, (실시예의 물질을 구체적으로 포함)
- [0044] R_4 는 $-C(=O)CH_3$ 이고,
- [0045] $0.25 \leq x \leq 0.6$, $0.025 \leq y \leq 0.2$, 및 $0.2 \leq z \leq 0.7$ 이다.
- [0046] 더욱 바람직하기로, 상기 아크릴로일기는 아크릴레이트기, 메타크릴레이트기, 2-하이드록시에틸 아크릴레이트기, 2-하이드록시에틸 메타크릴레이트기, 2-하이드록시프로필 아크릴레이트기, 2-하이드록시프로필 메타크릴레이트기, 2-하이드록시부틸 아크릴레이트기, 2-하이드록시부틸 메타크릴레이트기, 네오펜틸글리코모노 아크릴레이트기, 네오펜틸글리코모노 메타크릴레이트기, 1,6-헥산디올모노 아크릴레이트기, 모노 메타크릴레이트기, 하이드록시프로필 글리시딜 아크릴레이트기, 하이드록시프로필 글리시딜 메타크릴레이트기, 하이드록시부틸 글리시딜 아크릴레이트기, 펜타에리스리톨펜타 글리시딜 메타크릴레이트기, 및 이들의 조합으로 이루어진 군에서 선택된 1종이 가능하다.
- [0047] 더더욱 바람직하기로, 상기 화학식 1의 글리콜 키틴 유도체는 R_1 및 R_3 가 아크릴로일기이고, R_2 는 H이고, R_4 는 $-C(=O)CH_3$ 이다.
- [0048] 또한, 화학식 1의 온도 감응성 글리콜 키틴 유도체는 R_1 및 R_3 가 H이고, R_2 가 아크릴로일기이고, R_4 는 $-C(=O)CH_3$ 이다.
- [0049] 본 발명의 바람직한 구현예에 따르면, 상기 화학식 1의 온도 감응성 글리콜 키틴 유도체는 하기 화학식 2 내지 9로 표시되는 화합물이다.

화학식 2



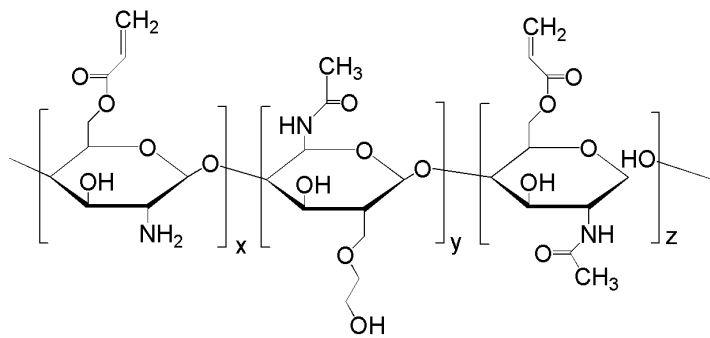
[0050]

화학식 3



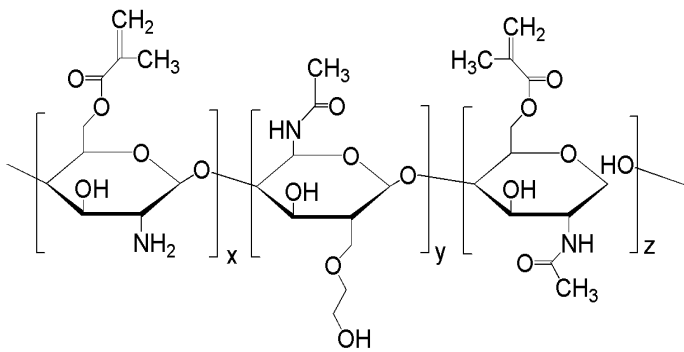
[0051]

화학식 4



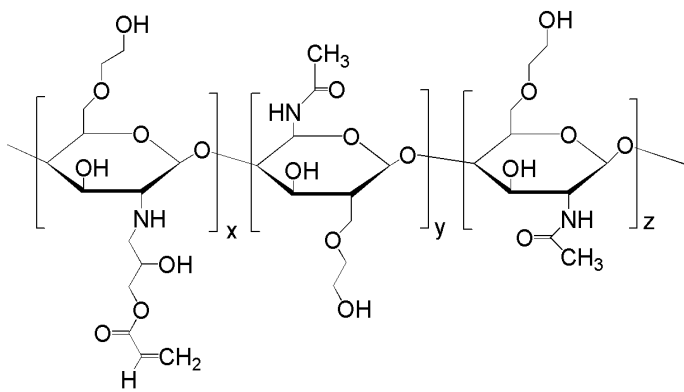
[0052]

화학식 5



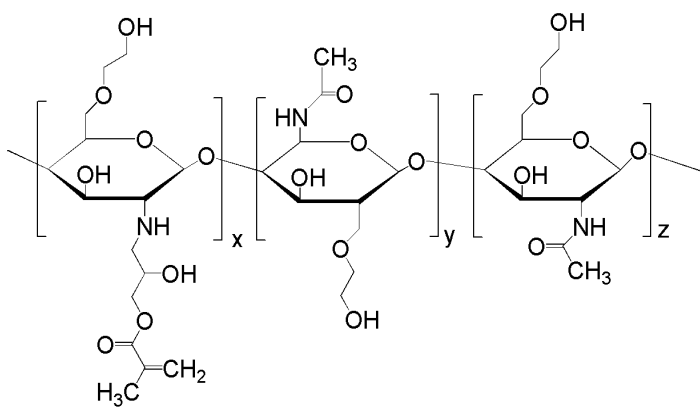
[0053]

화학식 6



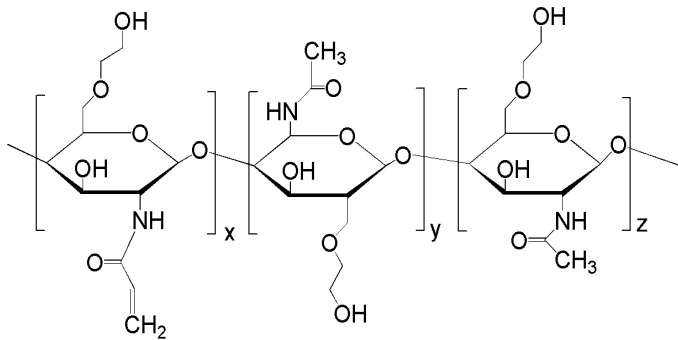
[0054]

화학식 7



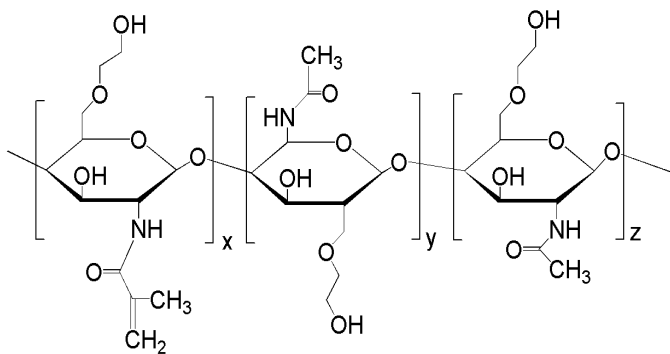
[0055]

화학식 8



[0056]

화학식 9



[0057]

[0058] [상기 화학식 2 내지 9에서, x, y, z는 전술한 바와 같다]

[0059] 화학식 1의 글리콜 키틴 유도체는 수용액과 직접 접촉하여 물에 용해되는 특성을 갖는다. 이러한 글리콜 키틴 유도체는 상온에서 졸 상태를 유지하다가 특정 온도에서 겔로 전환되는 졸-겔 전이 온도 감응성을 갖는다. 구체적으로, 상기 글리콜 키틴 유도체의 임계하한온도(LCST : low critical solution temperature)는 15~70℃, 바람직하기로 20~40℃이며, 더욱 바람직하기로 20~30℃의 범위 내에서 가역적인 졸-겔 전이 특성을 갖는다.

[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 제어 가능하며, 바람직하기로 글리콜 키틴 내 치환기의 치환도, 및 치환기의 종류 및 용해도에 따라 달라질 수 있다.

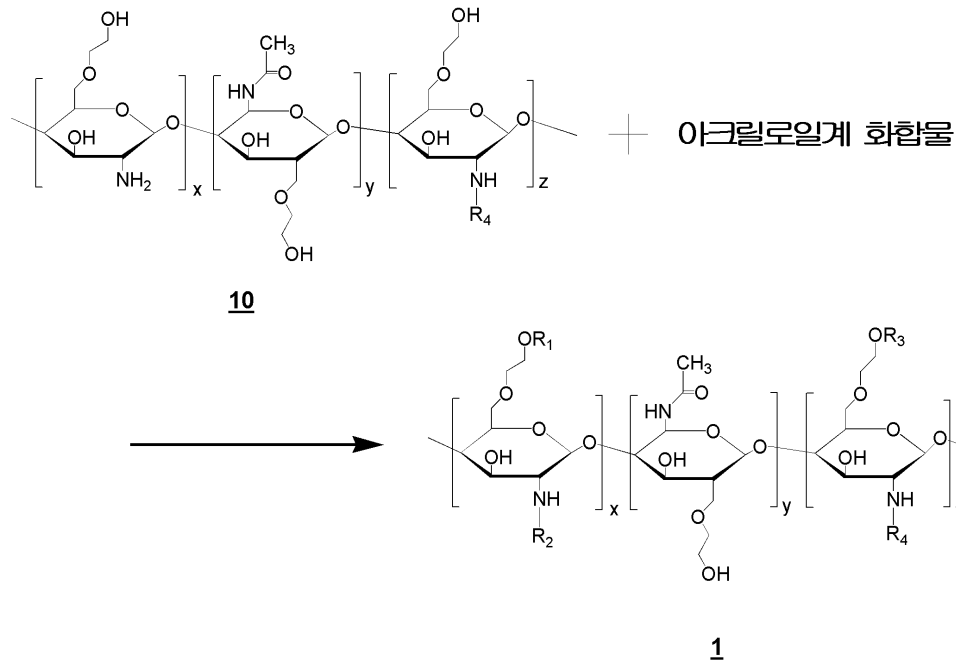
[0061] 바람직하기로, 화학식 1의 글리콜 키틴 유도체의 졸-겔 전이가 가능한 임계 치환도는 아민기 또는 글리콜기의 2~95% (화학식 1에서의 z 값 대응), 바람직하기로 2~70%가 아크릴로일기로 치환된 것으로, 상기 범위를 벗어나면 가역적인 졸-겔 전이가 발생하지 않는다. 상기 임계 치환도는 치환기의 종류에 따라 달라질 수 있으며, 화학식 2 및 3의 유도체는 10~70%, 화학식 4 및 5의 유도체는 2~30%에서 졸-겔 전이가 발생한다.

[0062] 또한, 졸-겔 임계 온도는 관능기의 종류 뿐만 아니라 분자량에 따라 달라질 수 있으며, 바람직하기로 상기 화학식 1의 글리콜 키틴 유도체는 중량평균분자량이 100~5,000,000, 바람직하기로 200~100,000의 범위에서 사용할 수 있다.

[0063] 전술한 바의 글리콜 키틴 유도체는 제조는 하기 반응식 1에 나타난 바와 같이, 화학식 10의 글리콜 키틴 유도체

와 아크릴로일계 화합물을 반응시켜 제조한다:

[반응식 1]



(상기 반응식 1에서, R₁, R₂, R₃, R₄, x, y, z, 및 n은 상기 화학식 1에서 언급한 바를 따른다)

출발물질로 화학식 10의 유도체는 5번 위치의 아민기의 일부가 아세틸화가 된 것으로, 공지된 방법을 이용하여 직접 제조하거나 시판되는 것을 구입하여 사용한다. 직접 제조할 경우, 글리콜 키토산을 아세틸화제와 반응시켜 아세틸화된 글리콜 키틴 유도체를 제조하고, 이때 시판의 글리콜 키틴으로서 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.

바람직하기로, 화학식 10의 유도체는 아세틸화도가 5~99%, 더욱 바람직하기로 50~95% 인 것을 사용한다.

또한, R₄가 아세틸기와 같은 다른 관능기인 경우 상기 아세틸화된 글리콜 키틴 유도체에, 일례로 프로피오닉 무수물과 반응시켜 아실기가 도입된 글리콜 키틴 유도체를 제조할 수 있다.

화학식 10의 글리콜 키틴 유도체와 반응하는 아크릴로일계 화합물은 R₁, R₂ 및 R₃에 아크릴로일기를 도입하기 위한 화합물로서, R₁, R₂ 및 R₃의 정의를 만족하는 관능기를 도입할 수 있는 물질이면 어느 것이든 가능하다.

일례로, 아크릴로일 클로라이드, 메타크릴로일 클로라이드, 글리시딜 아크릴레이트, 글리시딜 메타크릴레이트, 글리시딜 에틸 아크릴레이트, 글리시딜 에틸 메타크릴레이트, 글리시딜 프로필 아크릴레이트, 글리시딜 프로필 메타크릴레이트, 글리시딜 부틸 아크릴레이트, 글리시딜 부틸 메타크릴레이트, 에폭시펜틸 아크릴레이트, 에폭시펜틸 메타크릴레이트, 에폭시헥틸 아크릴레이트, 에폭시헥틸 메타크릴레이트, 하이드록시에틸 글리시딜 아크릴레이트, 하이드록시에틸 글리시딜 메타크릴레이트, 하이드록시프로필 글리시딜 아크릴레이트, 하이드록시프로필 글리시딜 메타크릴레이트, 하이드록시부틸 글리시딜 아크릴레이트, 하이드록시부틸 글리시딜 메타크릴레이트, 네오펜틸글리콜모노 아크릴레이트, 네오펜틸글리콜 모노메타크릴레이트, 하이드록시프로필 글리시딜 아크릴레이트, 하이드록시프로필 글리시딜 메타크릴레이트, 하이드록시부틸 글리시딜 아크릴레이트, 하이드록시부틸 글리시딜 메타크릴레이트, 펜타에리스리톨펜타 글리시딜 아크릴레이트, 펜타에리스리톨펜타 글리시딜 메타크릴레이트, 및 이들의 조합으로 이루어진 군에서 선택된 1종이 가능하다.

- [0072] 상기한 반응은 최종 얻고자 하는 글리콜 키틴 내 R_1 , R_2 및 R_3 의 치환도에 따라 화학식 10과 아크릴로일계 화합물의 몰비를 달리할 수 있으며, 일례로 0.1:10~10:0.1의 몰비 내에서 적절히 조절할 수 있다.
- [0073] 이때 반응은 -10 내지 60 °C이며, 바람직하기로는 15 내지 25 °C이고, 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, 디메틸 아세트아마이드, N-메틸피롤리돈, 디메틸술폰사이드, 자이렌, 벤젠, n-부틸아세테이트, 메틸시클로헥산, 디메틸 시클로헥산 및 이들의 혼합 용매로 이루어진 군에서 선택된 1종이 가능하다.
- [0074] 이때 화학식 10과 아크릴로일계 화합물의 반응에 있어, pH 조절에 의해 글리콜 키틴 유도체의 R_1 , R_2 및 R_3 의 치환 위치를 조절할 수 있다.
- [0075] 화학식 2 내지 5와 같이 R_1 및 R_3 에 (메트)아크릴레이트가 치환된 0-아크릴레이트 치환 글리콜 키틴 유도체는 하기 반응식 2 내지 4와 같이, 아세틸화된 글리콜 키틴과 글리시딜 (메트)아크릴레이트 또는 아크릴로일 (메트)아크릴레이트를 pH가 11~13의 범위에서 반응시켜 제조된다.
- [0076] 또한, 화학식 6 내지 9와 같이, R_2 에 (메트)아크릴레이트가 치환된 N-아크릴레이트 치환 글리콜 키틴 유도체는 하기 반응식 5 내지 7과 같이, 아세틸화된 글리콜 키틴과 글리시딜 (메트)아크릴레이트 또는 아크릴로일 (메트)아크릴레이트를 pH 8~10 범위에서 반응시켜 제조된다.
- [0077] 본 발명에 따른 화학식 1의 글리콜 키틴 유도체는 이미 언급한 바와 같이, 특정 온도에서 가역적인 졸-겔 전이를 하는 온도감응 특성을 가져, 의학 분야, 바이오 분야, 및 전자 분야 등에 다양하게 적용할 수 있다.
- [0078] 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.
- [0079] 구체적으로, 대부분의 약물이 소수성 및 난용성인 것을 고려할 때 화학식 1의 글리콜 키틴 유도체는 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.
- [0080] 사용 가능한 친수성, 소수성 및 난용성 약물은 본 발명에서 특별히 한정하지 않으며, 이 분야에서 공지된 약물이면 어느 것이든 가능하다. 대표적으로, 수용성 약물로는 인산베타메사존, 인산텍사메타존, 인산프레드니졸론, 숙신산프레드니졸론, 숙신산히드로코르티존, 반코마이신, 빈크리스틴, 빈블라스틴, 숙신산클로람페니콜, 라타목세프, 세프피름, 카루모남, 인산클린다마이신 및 아바카비르 등이 있고, 소수성 및 난용성 약물로는 에난트산, 테스토스테론, 프로피온산테스토스테론, 테스토스테론, 에스트라디올, 발레르산에스트라디올, 벤조산에스트라디올, 아세트산텍사메타존, 베타메타존, 디프로피온산베타메타존, 발레르산베타메타존, 아세트산프레드니졸론, 시클로스포린, 타크롤리무스, 파클리탁셀, 염산이리노테칸, 시스플라틴, 메소트렉세이트, 카르모푸르, 테가푸르, 독소루비신, 클라리스로마이신, 아즈트레오남, 세프니딜, 날리딕스산, 오플록사신, 노르플록사신, 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.
- [0081] 또한, 본 발명에 따른 화학식 1의 글리콜 키틴 유도체는 생체적합성 특성 뿐만 아니라 온도에 따라 가역적인 졸-겔 전이를 조절할 수 있어, 세포 전달체와 같은 바이오 분야에도 적용할 수 있다.
- [0082] 즉, 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.
- [0083] 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 체대혈 세포 및 인간 골수유래 중간엽 줄기세포 등이 가능하며, 바람직하기로 인간 골수 유래 중간엽 줄기세포가 사용될

수 있다. 또한, 성장인자로써 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.

[0084] 이러한 화학식 1의 글리콜 키틴 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.

[0085] 특히, 본 발명에 따른 화학식 1의 글리콜 키틴 유도체는 분자 구조 내 포함된 이중 결합으로 인해 가교화가 가능하며, 별도의 가교화제의 사용 없이도 하이드로겔로 쉽게 제조될 수 있다.

[0086] 도 3은 본 발명에서 제시하는 하이드로겔의 UV에 의한 경화를 보여주는 모식도로서, 이중 결합이 UV 조사로 가교화된 구조의 하이드로겔을 제조함을 보여준다.

[0087] 하이드로겔은 화학적 및/또는 물리적 가교에 의해 얻어지는 3차원 구조의 매트릭스로서, 화학식 1의 글리콜 키틴 유도체가 온도 상승에 의해 겔로 변환된 것에 비해 물리적 및 화학적인 물성이 크게 향상될 뿐만 아니라 화학식 1의 글리콜 키틴 유도체가 지닌 온도 감응성 및 생체 적합성을 유지한다.

[0088] 또한, 화학식 1의 글리콜 키틴 유도체는 물에 쉽게 용해되어 상온에서 졸(sol) 상태를 가져 사용시에는 액상 상태로 사용하고, UV나 전자선 등의 조사에 의해 하이드로겔로 가교화하여 다양한 분야에 응용할 수 있으며, 상기 언급한 응용 분야에서 더욱 활발히 적용될 수 있다.

[0089] 일례로, 화학식 1의 글리콜 키틴을 광 개시제와 함께 물에 용해시켜 체내(인간 및 동물 등)에 주입할 수 있는 주사 제형(injectable) 키트(kit)로 제조할 수 있다. 상기 주사 제형 키트는 상온에서는 액상이며, 체내 주입 후 UV나 전자선 조사 등에 의해 가교화를 수행하여 체내 상태에서 하이드로겔로의 제조를 가능케 한다. 또한, 상온에서 액상을 유지하므로 다양한 몰드에 투입 후 UV나 전자선 조사 등에 의해 쉽게 성형이 가능하여 시트나 디스크 등 다양한 형태로 제작이 가능하다는 이점이 있다.

[0090] 일례로, 약물 전달제로 사용할 경우 높은 물리적 화학적 안정성으로 인해 하이드로겔의 분해 속도가 늦어 약물을 서서히 방출할 수 있는 서방 특성을 확보할 수 있다. 또한, 조직공학용 세포 스캐폴드(cell scaffold)로서 사용이 가능하다. 통상 하이드로겔은 효소에 의해 분해가 발생하여 기계적 강도와 같은 물성이 저하되는데, 가교화된 하이드로겔을 사용할 경우 세포의 분화 및 성장이 충분히 이루어질때 까지 기계적 강도를 유지할 수 있다.

[0091] 이러한 하이드로겔의 물리적 및 화학적 특성은 화학식 1의 글리콜 키틴 유도체의 분자량이나 관능기의 종류에 따라 달라질 수 있으며, 특히 가교화 정도에 의해 크게 영향을 받는다.

[0092] 다시 말하면, 하이드로겔의 가교화 정도는 광 개시제에 영향을 받으며, 이때 광 개시제의 농도를 조절하여 하이드로겔의 겔화 시간, 분해 시간, 기계적 강도, 화학적 내성, 및 함수율 등 물리화학적 성질을 조절할 수 있다.

[0093] 광 개시제는 본 발명에서 특별히 한정하지 않으며, 통상적으로 사용하는 아크릴로일계 화합물(예, 아크릴레이트계)에 사용하는 광 개시제면 어느 것이든 사용 가능하다. 일례로, 벤조페논, N-메틸 디에탄올-아민-벤조페논, 파라-페닐벤조페논, 4,4'-디에틸아미노벤조페논, 2-히드록시-2-메틸-1-페닐-프로판-1-온, 2-벤질-2-(디메틸아미노)-1-[4-(4-모르폴리닐)페닐]-1-부탄온, 아세토페논, 2,2-디메톡시-2-페닐아세토페논, 1-히드록시-시클로헥실-페닐 케톤, 벤질디메틸케탈(Benzyl dimethyl ketal), 2,4-디메틸티오크산톤(2,4-dimethylthioxanthone), 2,4-디에틸티오크산톤(2,4-diethylthioxanthone), 클로로티오크산톤, 벤조인 메틸 에테르, 벤조인 에틸 에테르, 벤조인 이소부틸 에테르, 파라-디메틸아미노벤조산 에틸에스터, 포스핀 옥사이드, 디에톡시 아세토페논, 4-벤조일벤조산, [(9-옥소-2-티옥산타닐)-옥시]아세트산, 2-하이드록시 티오잔톤, 비닐옥시메틸벤조인 메틸 에테르 및 이들의 조합으로 이루어진 군에서 선택된 1종이 가능하다.

[0094] 상업적으로 수득가능한 시바가이거(Ciba Geigy)사의 이가큐어(Irgacure)#2959 (1-[4-(2-하이드록시에톡시)페닐-(2-하이드록시-2-프로필)케톤, 1-[4-(2-hydroxyethoxy)phenyl-(2-hydroxy-2-propyl)ketone]), 이가큐어(Irgacure)#184 (하이드록시사이클로헥실페닐케톤 (hydroxycyclohexylphenylketone)), 이가큐어(Irgacure)#907

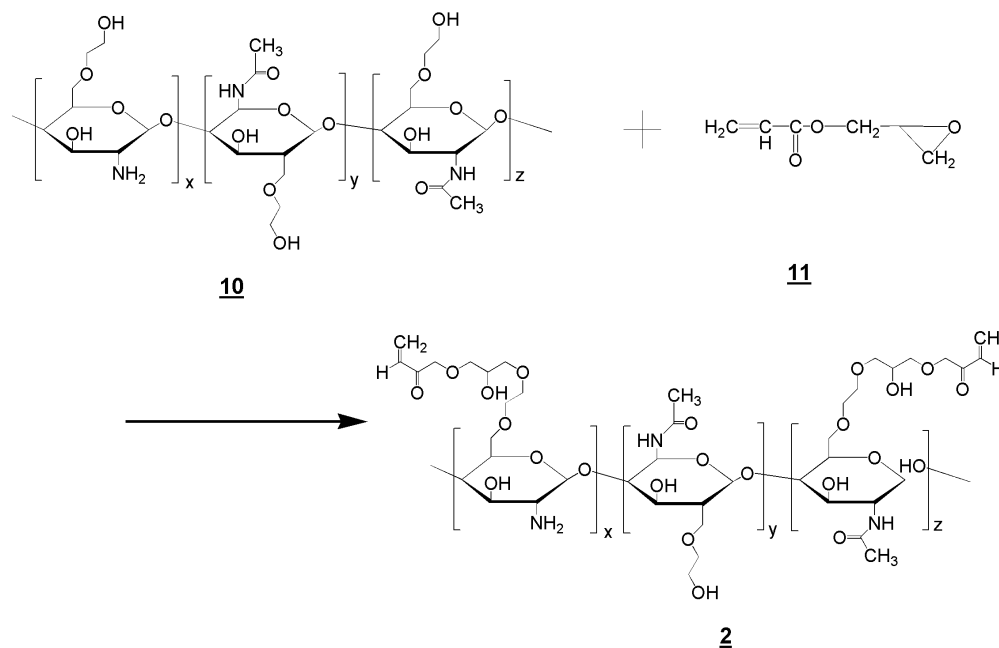
(2-메틸-1[4-(메틸티오)페닐]-2-모폴리노-프로판-1-온(2-methyl-1[4-(methythio)phenyl]-2-morpholino-propan-1-on)), 이가큐어(Irgacure)#500 (하이드록시케톤과 벤조페논(hydroxy-ketones and benzophenone)), 이가큐어(Irgacure)#651 (벤질디메틸케톤(benzildimethyl-ketone)), 다로큐어(Darocure)#1173(2-하이드록시-2-메틸-1-페닐-프로판-1-온(2-hydroxy-2-methyl-1-phenyl-propan-1-one)), 다로큐어(Darocure)#116, CGI#1800 (비스아실포스핀옥사이드(bisacyl phosphine oxide)) 또는 CGI#1700 (비스아실포스핀옥사이드와 벤조페논(bisacyl phosphine oxide and hydroxy ketone))을 사용할 수 있다.

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.

실시예 1

하기 반응식 2에 나타난 바에 의해 표제 고분자를 제조하였다.

[반응식 2]



반응기에 아세틸화된 글리콜 키틴 10g(중량평균분자량 400 kDa, 아세틸화도 90%(¹H NMR 측정시), Sigma-Aldrich, Inc., USA)을 증류수 1000ml에 용해한 다음, 글리시딜 아크릴레이트 2.5mL을 첨가 후 NaOH를 첨가하여 pH를 12가 되도록 조절하였다. 이어 40℃에서 48 시간 동안 교반하여 반응을 진행하였다.

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 동결건조하여 화학식 2의 화합물을 제조하였다.

실시예 2

50℃에서 반응을 수행한 것을 제외하고, 상기 실시예 1과 동일하게 수행하여 화학식 2의 화합물을 제조하였다.

실시예 3

60℃에서 반응을 수행한 것을 제외하고, 상기 실시예 1과 동일하게 수행하여 화학식 2의 화합물을 제조하였다.

[0106]

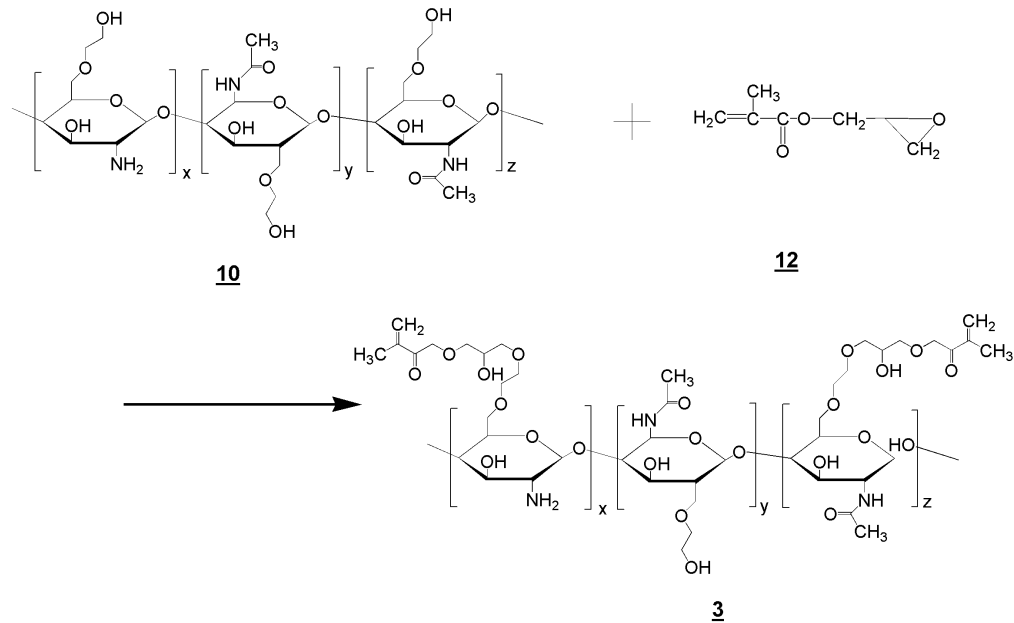
실시예 4

[0107]

하기 반응식 3에 나타난 바와 같이, 글리시딜 아크릴레이트 대신 글리시딜 메타크릴레이트를 사용한 것을 제외하고, 상기 실시예 1과 동일하게 수행하여 화학식 3의 화합물을 제조하였다.

[0108]

[반응식 3]



[0109]

[0110]

실시예 5

[0111]

50℃에서 반응을 수행한 것을 제외하고, 상기 실시예 4와 동일하게 수행하여 화학식 3의 화합물을 제조하였다.

[0112]

실시예 6

[0113]

60℃에서 반응을 수행한 것을 제외하고, 상기 실시예 4와 동일하게 수행하여 화학식 3의 화합물을 제조하였다.

[0114]

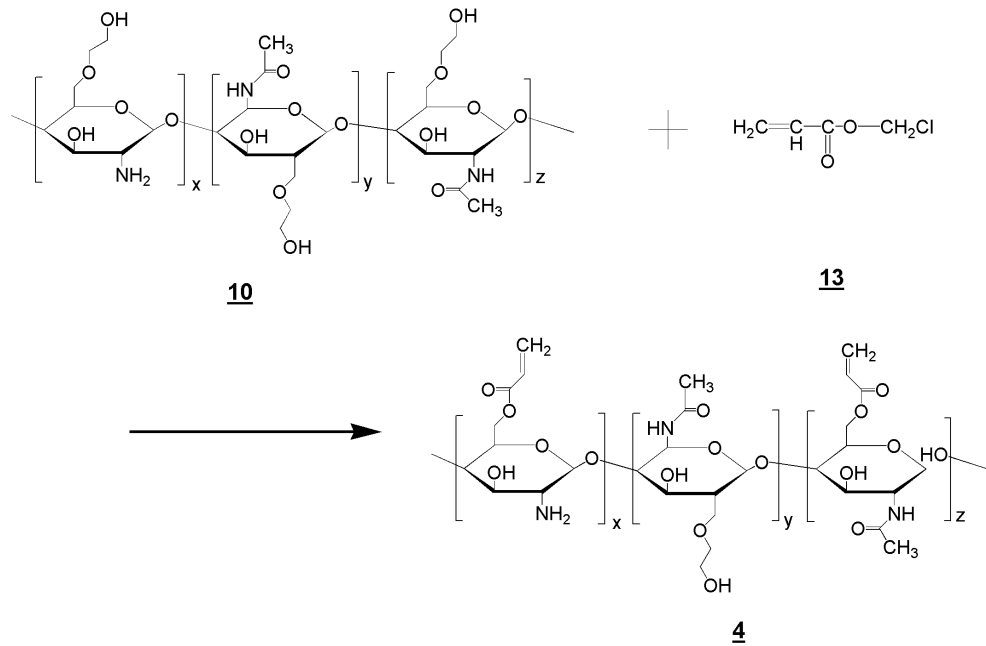
실시예 7

[0115]

하기 반응식 4에 나타난 바와 같이, 글리시딜 아크릴레이트 대신 아크릴로 클로라이드를 사용한 것을 제외하고, 상기 실시예 1과 동일하게 수행하여 화학식 4의 화합물을 제조하였다.

[0116]

[반응식 4]



[0117]

[0118]

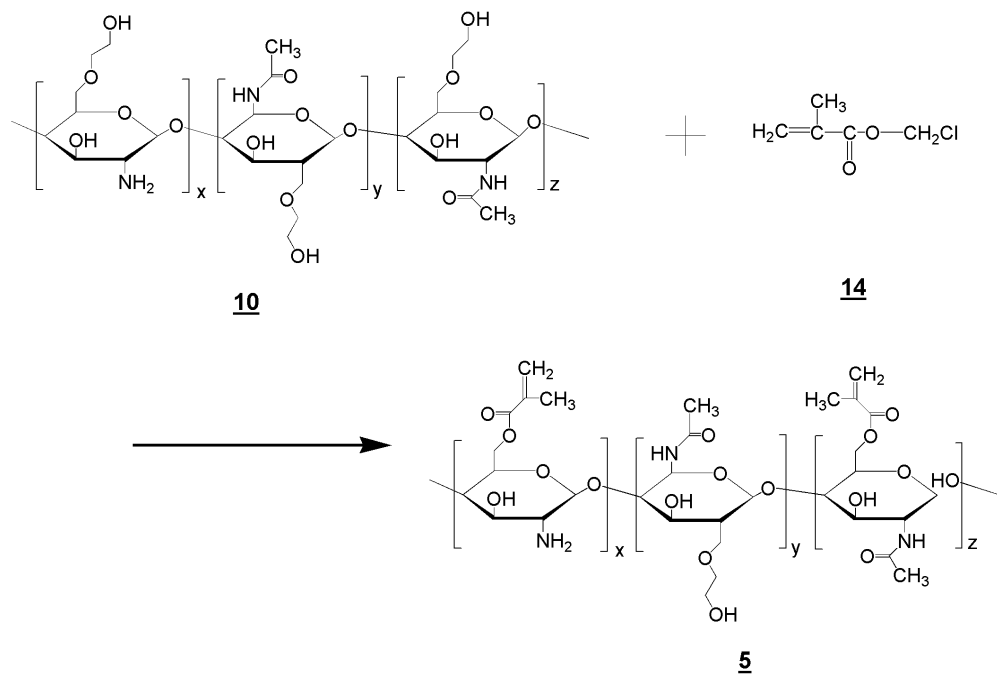
실시예 8

[0119]

하기 반응식 5에 나타난 바와 같이, 글리시딜 아크릴레이트 대신 메타아크릴로일 클로라이드를 사용한 것을 제외하고, 상기 실시예 1과 동일하게 수행하여 화학식 5의 화합물을 제조하였다.

[0120]

[반응식 5]



[0121]

[0122]

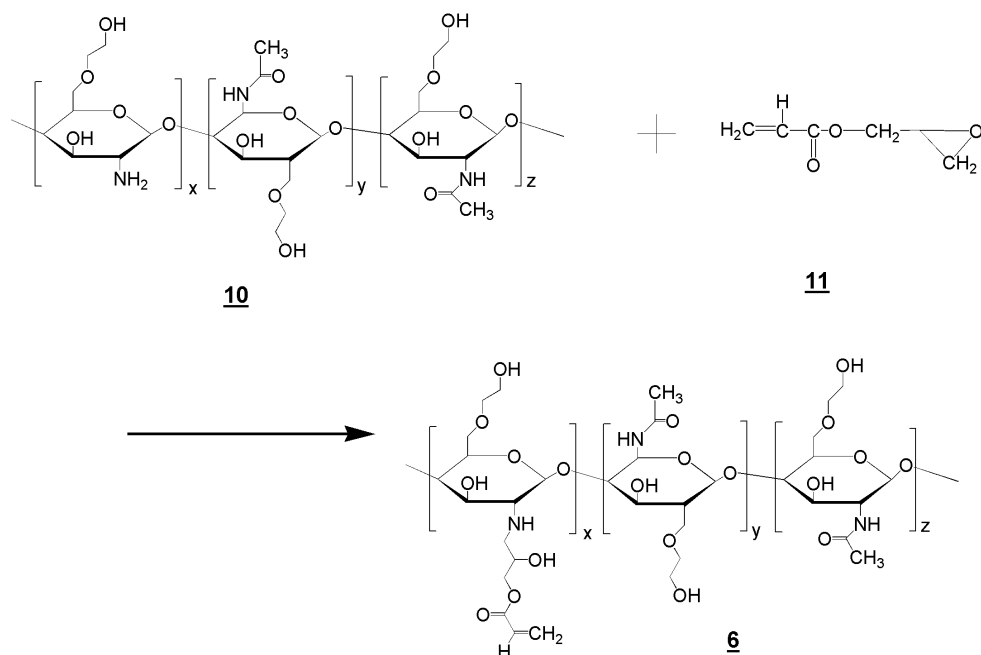
실시예 9

[0123]

하기 반응식 6과 같이 반응을 수행하여 화학식 4의 화합물을 제조하였다.

[0124]

[반응식 6]



[0125]

[0126]

반응기에 아세틸화된 글리콜 키틴 10g(중량평균분자량 400 kDa, 아세틸화도 9.34 ± 2.50 %(^1H NMR 측정시), Sigma-Aldrich, Inc., USA)을 증류수 1000ml에 용해한 다음, 글리시딜 아크릴레이트를 0.5mL을 첨가 후 NaOH를 첨가하여 pH를 9.2가 되도록 조절하였다. 이어 40℃에서 48 시간 동안 교반하여 반응을 진행하였다.

[0127]

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.

[0128]

실시예 10

[0129]

글리시딜 아크릴레이트를 1ml을 사용한 것을 제외하고, 상기 실시예 9와 동일하게 수행하여 화학식 3의 화합물을 제조하였다.

[0130]

실시예 11

[0131]

글리시딜 아크릴레이트를 2.5mL을 사용한 것을 제외하고, 상기 실시예 9와 동일하게 수행하여 화학식 3의 화합물을 제조하였다.

[0132]

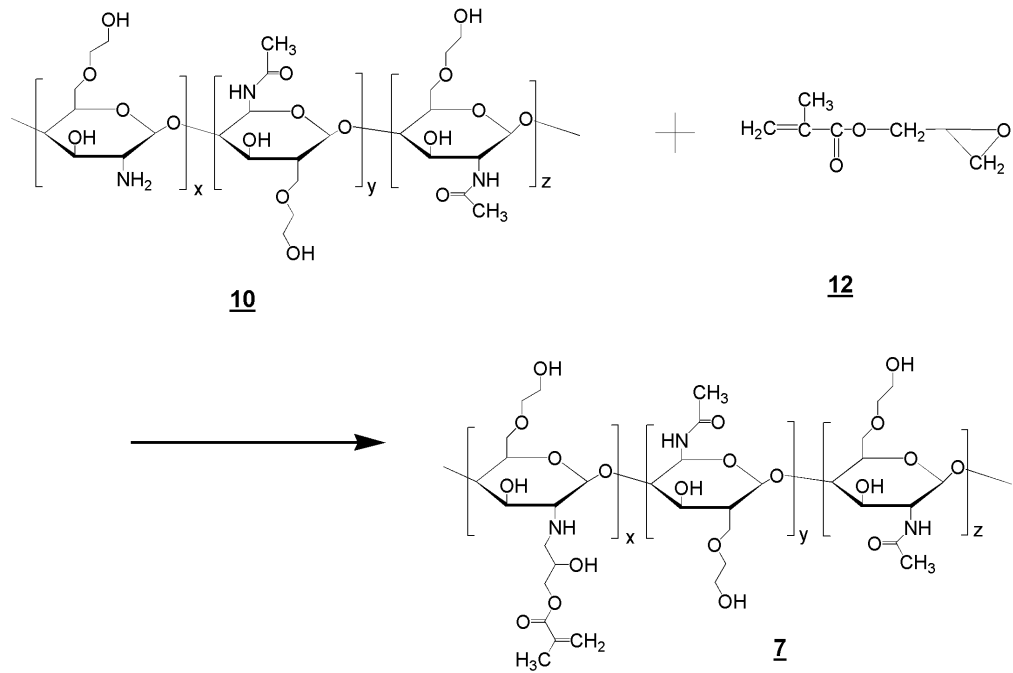
실시예 12

[0133]

하기 반응식 7에 나타난 바와 같이, 글리시딜 아크릴레이트 대신 글리시딜 메타크릴레이트를 사용한 것을 제외하고, 상기 실시예 9와 동일하게 수행하여 표제의 글리콜 키틴 유도체를 제조하였다.

[0134]

[반응식 7]



[0135]

[0136]

실시예 13

[0137]

글리시딜 메타크릴레이트를 1ml을 사용한 것을 제외하고, 상기 실시예 10과 동일하게 수행하여 화학식 3의 화합물을 제조하였다.

[0138]

실시예 14

[0139]

글리시딜 메타크릴레이트를 2.5ml을 사용한 것을 제외하고, 상기 실시예 10과 동일하게 수행하여 화학식 3의 화합물을 제조하였다.

[0140]

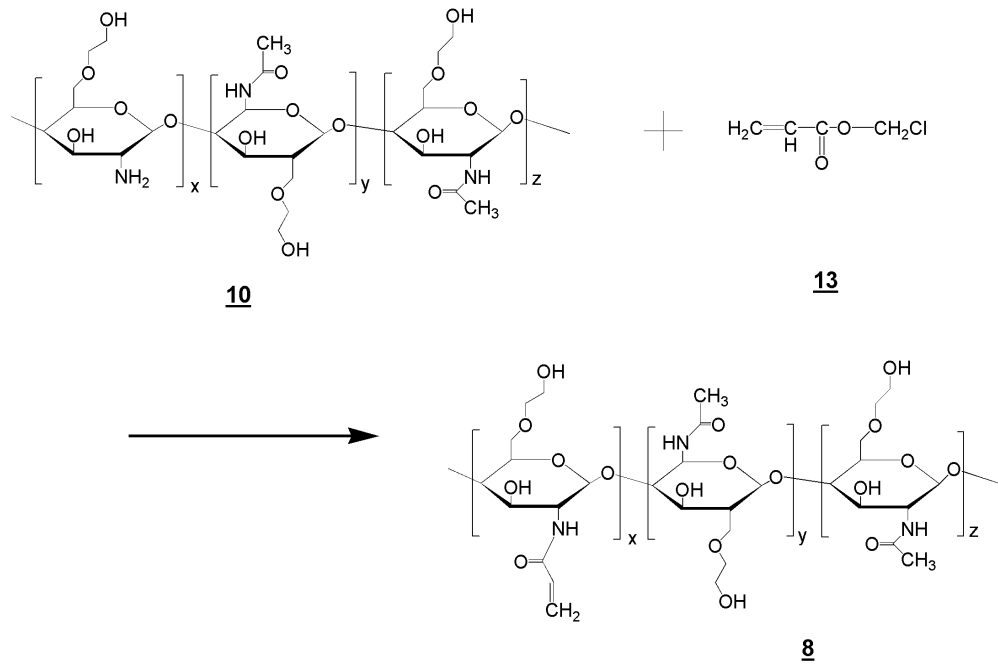
실시예 15

[0141]

하기 반응식 8에 나타난 바와 같이, 글리시딜 아크릴레이트 대신 아크릴로일 클로라이드를 사용한 것을 제외하고, 상기 실시예 9와 동일하게 수행하여 화학식 8의 화합물을 제조하였다.

[0142]

[반응식 8]



[0143]

[0144]

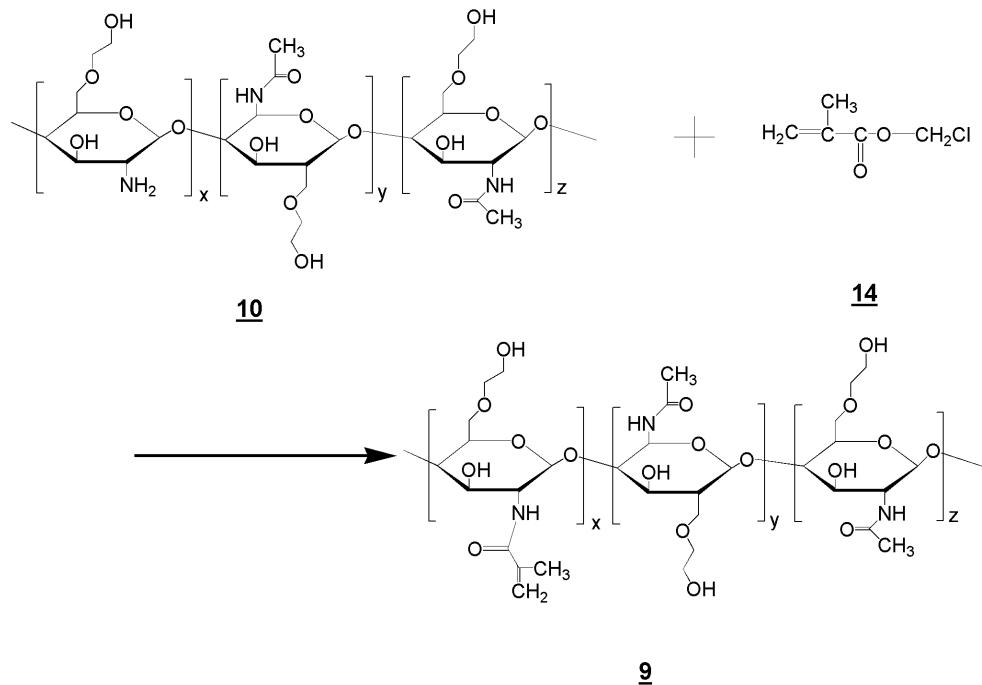
실시예 16

[0145]

하기 반응식 9에 나타난 바와 같이, 글리시딜 아크릴레이트 대신 메타아크릴로일 클로라이드를 사용한 것을 제외하고, 상기 실시예 9와 동일하게 수행하여 화학식 9의 글리콜 키틴 유도체를 제조하였다.

[0146]

[반응식 9]



[0147]

[0148]

실험예 1: 치환도, 수율 및 졸-겔 전이온도 측정

[0149]

상기 실시예 1 내지 16에서 제조한 글리콜 키틴 유도체의 치환도, 수율 및 졸-겔 전이온도를 측정하여 하기 표 1에 나타내었다. 이때 대조예로는 출발물질인 글리콜 키틴을 사용하였다. 이때 졸-겔 전이온도는 각 유도체를

5wt% 농도로 희석한 후 온도를 서서히 증가하여 졸 상태에서 겔 상태로 전환되는 순간의 온도로 기록하였다.

표 1

구분	치환도(%)	수율(%)	졸-겔 전이온도(℃)
대조예	-	-	27.3
실시예 1	18.35	89.2	27.5
실시예 2	23.54	91.5	27.1
실시예 3	43.21	87.7	26.4
실시예 4	19.25	85.5	27.1
실시예 5	24.83	93.1	26.7
실시예 6	42.60	92.5	26.1
실시예 7	19.25	91.5	28.1
실시예 8	20.53	92.3	28.3
실시예 9	2.75	90.1	27.5
실시예 10	5.51	89.9	27.6
실시예 11	7.98	91.1	27.0
실시예 12	2.80	87.5	26.8
실시예 13	5.50	88.7	26.2
실시예 14	8.02	87.9	25.5
실시예 15	3.01	92.1	27.9
실시예 16	3.12	90.5	27.8

실험예 2: 분광 분석

(1) $^1\text{H-NMR}$ 분석

상기 실시예에서 제조한 글리콜 키틴 유도체의 합성 여부를 확인하기 위해 $^1\text{H-NMR}$ 분석을 수행하였으며, 얻어진 결과를 도 2 및 도 3에 나타내었다.

도 2는 실시예 4 내지 6에서 제조한 글리콜 키틴 유도체의 $^1\text{H-NMR}$ 스펙트럼이고, 도 3은 실시예 12 내지 14에서 제조한 글리콜 키틴 유도체의 $^1\text{H-NMR}$ 스펙트럼이다. 상기 도 1 및 2를 통해 각 반응이 바람직하게 이루어졌음을 알 수 있다.

(2) FT-IR 분석

상기 실시예 14에서 제조한 글리콜 키틴 유도체의 FT-IR 분석을 수행하였으며, 얻어진 결과를 도 3에 나타내었다.

도 4는 실시예 12 내지 14에서 제조한 글리콜 키틴 유도체의 FT-IR 스펙트럼으로, 이때 (a)는 글리콜 키토산, (b)는 글리시딜 메타크릴레이트, (c)는 실시예 14의 글리콜 키틴 유도체이다. 도 4를 참조하면, (a) 내지 (c)의 스펙트럼은 반응 물질인 글리콜 키토산과 글리시딜 메타크릴레이트의 반응이 적절히 이루어졌음을 알 수 있다.

이외 나머지 실시예의 화합물에 대해서도 FT-IR 스펙트럼을 측정한 결과, C=C, N-C 특성 피크를 확인하여, 반응이 적절히 이루어졌음을 확인하였다.

실험예 3: 하이드로겔의 제조

실시예 12에서 얻어진 글리콜 키틴 유도체를 물에 8 중량%로 용해시킨 후, 광 개시제인 IRGACURE 250(0.5%,w/v)을 혼합하여 주사 가능한 키트 조성물을 제조하였다. 상기 조성물을 주형에 주입한 후 UV를 15분간 조사하여 하이드로겔을 제조하였다.

도 5의 (a)는 실시예 12를 포함하는 조성물, (b) 내지 (d)는 이로써 제조된 하이드로겔을 보여주는 사진이다.

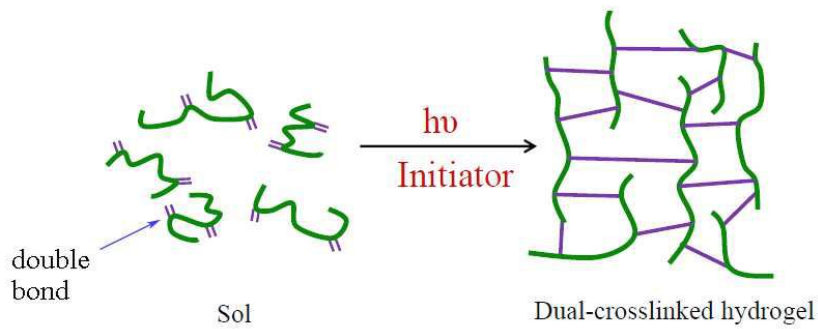
[0162] 도 5를 참조하면, 액상의 조성물(a)이 UV 조사에 의해 탄성이 있는 하이드로겔로 가교화되었음을 알 수 있다.

산업상 이용가능성

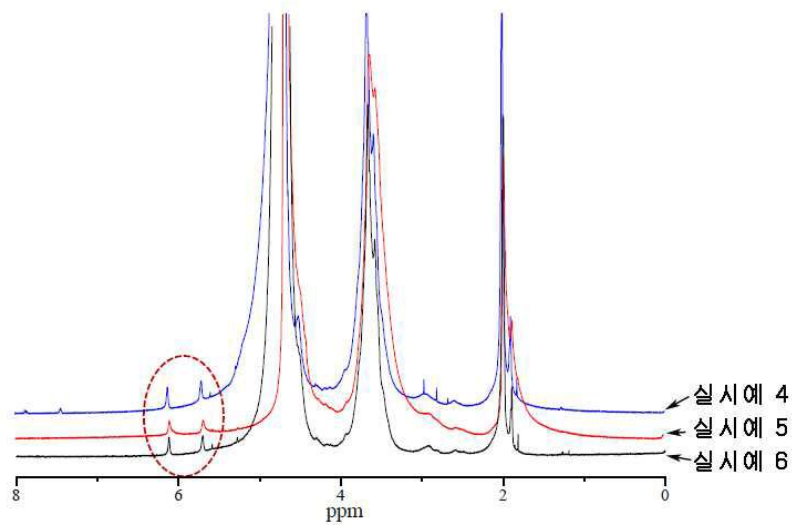
[0163] 본 발명에 따른 소수성 치환기를 갖는 글리콜 키틴은 가역적인 온도에 따라 졸-겔 전이가 가능하여 의약 분야, 바이오 분야, 및 전자 분야 등에 다양하게 적용할 수 있다.

도면

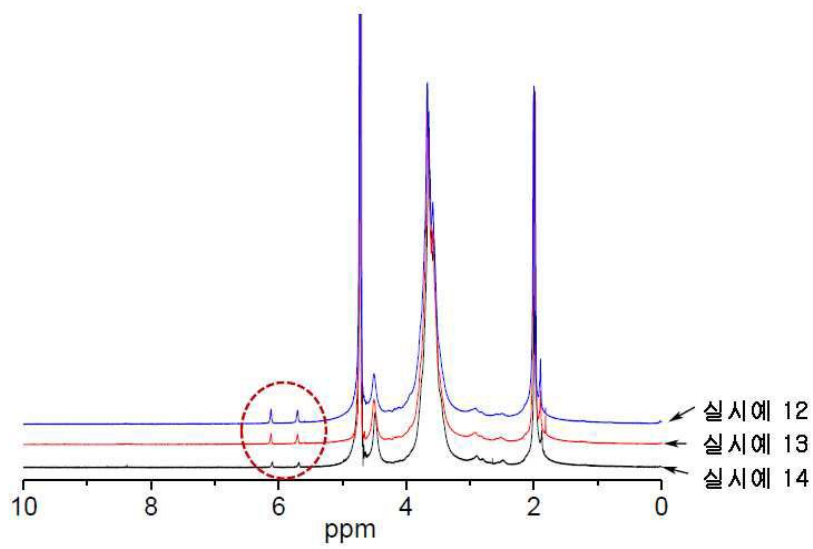
도면1



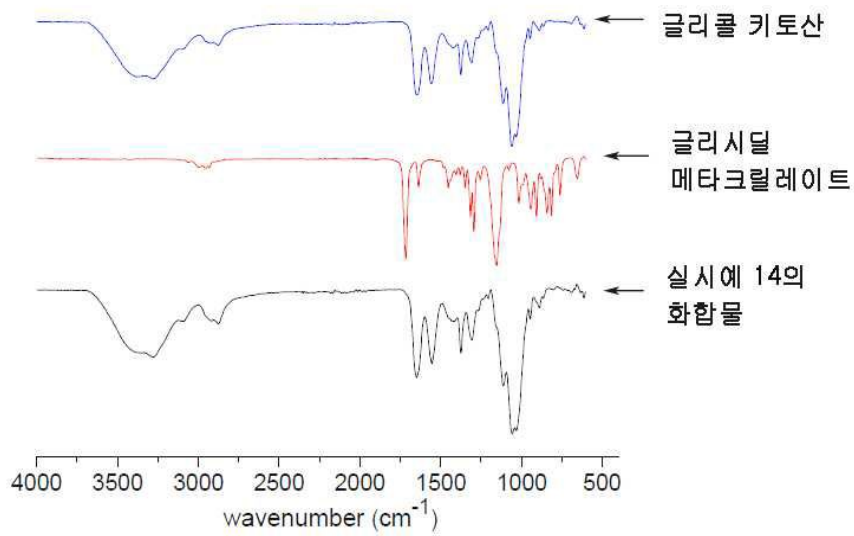
도면2



도면3



도면4



도면5

