



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2011년12월16일
(11) 등록번호 10-1095400
(24) 등록일자 2011년12월12일

(51) Int. Cl.
C09K 3/00 (2006.01) C08J 7/12 (2006.01)
C08F 220/34 (2006.01)
(21) 출원번호 10-2010-7028633(분할)
(22) 출원일자(국제출원일자) 2003년11월20일
심사청구일자 2010년12월20일
(85) 번역문제출일자 2010년12월20일
(65) 공개번호 10-2011-0008341
(43) 공개일자 2011년01월26일
(62) 원출원 특허 10-2005-7006295
원출원일자(국제출원일자) 2003년11월20일
심사청구일자 2008년10월14일
(86) 국제출원번호 PCT/JP2003/014783
(87) 국제공개번호 WO 2004/048492
국제공개일자 2004년06월10일
(30) 우선권주장
JP-P-2002-340320 2002년11월25일 일본(JP)
(뒷면에 계속)
(56) 선행기술조사문헌
KR1019990008134 A*
W01992007858 A1*
*는 심사관에 의하여 인용된 문헌

(73) 특허권자
가부시킴가이샤 시세이도
일본 도쿄도 주오구 긴자 7초메 5반 5고
(72) 발명자
미야자와, 가즈유키
일본 224-8558 가나카와켄 요코하마시 츠즈키쿠
하야부치 2초메 2-1 가부시킴가이샤 시세이도 리
서치센터(신요코하마) 내
간다, 다케토시
일본 224-8558 가나카와켄 요코하마시 츠즈키쿠
하야부치 2초메 2-1 가부시킴가이샤 시세이도 리
서치센터(신요코하마) 내
(뒷면에 계속)
(74) 대리인
송봉식, 정삼영

전체 청구항 수 : 총 6 항

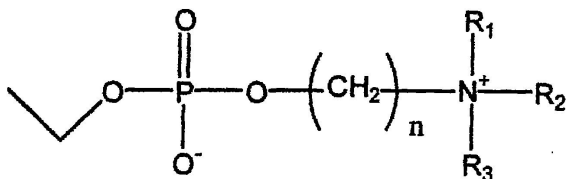
심사관 : 이옥주

(54) 소재의 표면 개질 방법

(57) 요약

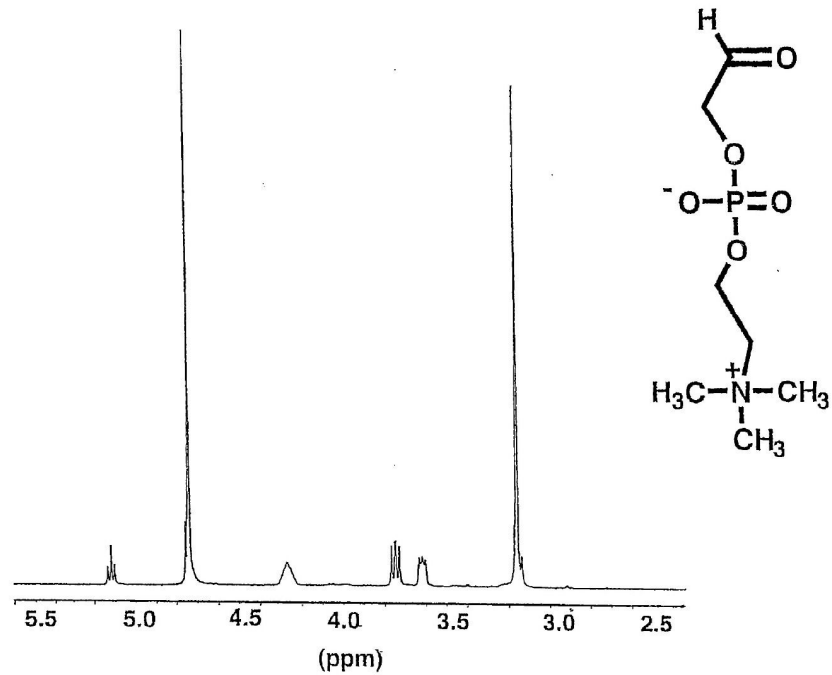
아미노기를 갖는 소재를 글리세로포스포릴콜린의 산화적 해열 반응에 의해 얻어지는 알데히드체를 함유하는 화합물로 처리를 행하고, 하기 식 (1-1)로 표시되는 포스포릴콜린기를 이 소재 표면에 도입하는 것을 특징으로 하는 소재의 표면 개질 방법.

(1-1)



본 발명의 방법은, 생체적합성 및 친수성이 우수한 의료용 재료 등의 각종 소재를 제공하는 것이다.

대표도



(72) 발명자

도조, 요스케

일본 224-8558 가나카와켄 요코하마시 츠즈키구 하야부치 2초메 2-1 가부시키가이샤 시세이도 리서치센터(신요코하마) 내

오쿠보, 아야

일본 224-8558 가나카와켄 요코하마시 츠즈키구 하야부치 2초메 2-1 가부시키가이샤 시세이도 리서치센터(신요코하마) 내

시로타, 오사무

일본 224-8558 가나카와켄 요코하마시 츠즈키구 하야부치 2초메 2-1 가부시키가이샤 시세이도 리서치센터(신요코하마) 내

사쿠마, 겐이치

일본 224-8558 가나카와켄 요코하마시 츠즈키구 하야부치 2초메 2-1 가부시키가이샤 시세이도 리서치센터(신요코하마) 내

와다, 마사요시

일본 224-8558 가나카와켄 요코하마시 츠즈키구 하야부치 2초메 2-1 가부시키가이샤 시세이도 리서치센터(신요코하마) 내

(30) 우선권주장

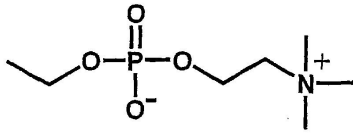
JP-P-2002-340321	2002년11월25일	일본(JP)
JP-P-2003-052305	2003년02월28일	일본(JP)
JP-P-2003-133418	2003년05월12일	일본(JP)
JP-P-2003-169123	2003년06월13일	일본(JP)

특허청구의 범위

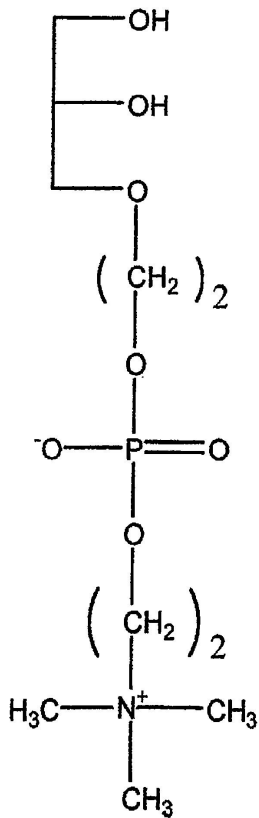
청구항 1

소재의 표면을 알콕시실릴기 함유 폴리머로 코팅하고, 다음에 하기 식 (1-3) 및/또는 (1-4)의 포스포릴콜린기 함유 화합물을, 환원적 아미노화 반응 또는 축합 반응에 의해 결합시키고, 하기 식 (1-2)로 표시되는 포스포릴 콜린기를 이 소재 표면에 도입하는 것을 특징으로 하는 소재의 표면 개질 방법:

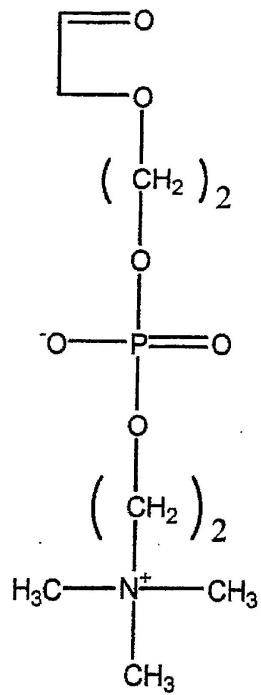
(1-2)



(1-3)



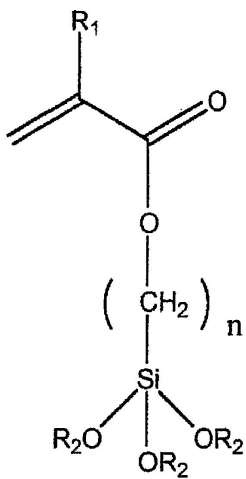
(1-4)



청구항 2

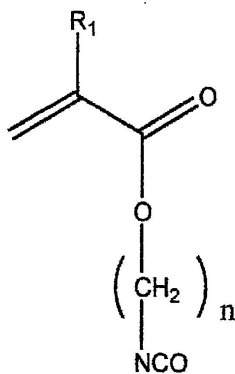
제1항에 있어서, 상기 알콕시실릴기 함유 폴리머가 하기 식 (1-5)의 모노머와, 식 (1-6)~(1-8) 중 하나 이상의 모노머를 공중합하여 얻어지는 폴리머인 것을 특징으로 하는 소재의 표면 개질 방법:

(1-5)



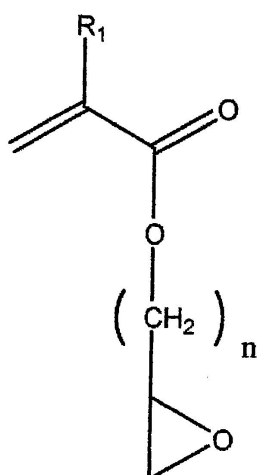
(R₁은 수소 또는 탄소 원자 수 1~6의 직쇄 또는 분지 알킬이고, R₂는 탄소 원자 수 1~6의 직쇄 또는 분지 알킬 이고, n은 1~6의 수임)

(1-6)



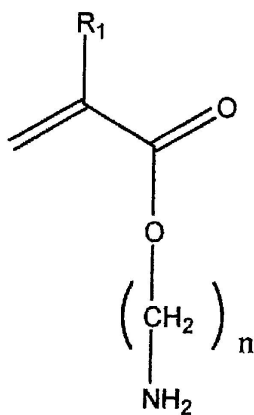
(R₁은 수소 또는 탄소 원자 수 1~6의 직쇄 또는 분지 알킬이고, n은 1~6의 수이다. -O-는 -NH-일 수도 있다)

(1-7)



(R₁은 수소 또는 탄소 원자 수 1~6의 직쇄 또는 분지 알킬이고, n은 1~6의 수이다. -O-는 -NH-일 수도 있다)

(1-8)



(R₁은 수소 또는 탄소 원자 수 1~6의 직쇄 또는 분지 알킬이고, n은 1~6의 수이다. -O-는 -NH-일 수도 있다)

청구항 3

제1항 또는 제2항에 있어서, 상기 소재는 접액부재인 것을 특징으로 하는 소재의 표면 개질 방법.

청구항 4

제1항 또는 제2항에 있어서, 상기 소재는 분리 분석 장치용 배관인 것을 특징으로 하는 소재의 표면 개질 방법.

청구항 5

제3항의 방법에 따라 표면 개질된 것을 특징으로 하는 접액부재.

청구항 6

제4항의 방법에 따라 표면 개질된 것을 특징으로 하는 분리 분석 장치용 배관.

청구항 7

삭제

명세서

기술 분야

- [0001] 본 발명은 소재의 표면 개질 방법에 관한 것이다. 본 발명의 개질 방법은, 고분자, 세라믹, 금속, 섬유 등 다종 다양한 소재에 응용되어, 생체적합성 및 친수성이 우수한 표면을 갖는 성형품 및 원료를 용이하게 제공할 수 있고, 예를 들면, 의료용 재료, 화장료 배합 원료, 크로마토용 충전제 등으로서 유용하다. 또한, 분리 분석 장치 등의 부재의 개질에 유용하다.
- [0002] 본 발명은 포스포릴콜린기를 분체 표면에 갖는 개질 분체 및 그 제조 방법에 관한 것이다. 본 발명의 개질 분체는 생체적합성, 보습성이 우수하여, 화장료, 의료용 재료, 크로마토용 충전제 등으로서 유용하다.
- [0003] 본 발명은 크로마토그래피용 충전제에 관한 것이다. 더욱 상세하게는, 포스포릴콜린기가 담체 표면에 직접적으로 화학 결합하는 것을 특징으로 하는 크로마토그래피용 충전제에 관한 것이다.
- [0004] 본 발명은 친수성기를 갖는 폴리머로 코팅한 접액(接液) 부재에 관한 것이다. 더욱 상세하게는, 주로 분석 장치용 배관 등의 접액 부재의 표면을, 포스포릴콜린기를 갖는 폴리머로 강고하게 코팅한 접액 부재에 관한 것이다.
- [0005] 본 발명은 필터 재료에 관한 것이다. 더욱 상세하게는, 포스포릴콜린기가 필터 담체 표면에 직접적으로 화학 결합되어 있는 것을 특징으로 하는 필터 재료에 관한 것이다.

배경 기술

- [0006] 포스포릴콜린기를 갖는 중합체는 생체적합성 고분자로서 검토되고 있고, 이 중합체를 각종 기체에 피복시킨 생체 적합성 재료가 개발되고 있다.
- [0007] 예를 들면, 특허 문헌 1-1에는, 2-메타크로일옥시에틸 포스포릴콜린의 단독 중합체 및 공중합체로 피복한 분말을, 화장료용 분말로서 이용하여 보습성이나 피부밀착성을 개선한 화장료가 개시되어 있다.
- [0008] 또한, 특허 문헌 1-2 및 특허 문헌 1-3에는, 포스포릴콜린기를 갖는 중합체로 피복한 의료용 재료나 분리제가 개시되어 있다.
- [0009] 상기의 재료는, 주로 히드록실기를 갖는 아크릴계 모노머와 2-클로로-1,3,2-디옥사포스포란-2-옥시드를 반응시키고, 또한 트리메틸아민에 의해 4차 암모늄으로 함으로써 포스포릴콜린 구조를 갖는 모노머를 합성하고 이것을 중합하여 얻어지는 중합체에 의해 그 표면이 피복된 것이다(중합체의 제조 방법에 관해서는 특허 문헌 1-4 및 1-5를 참조).
- [0010] 특허 문헌 1-4에는, 2-메타크로일옥시에틸 포스포릴콜린과 메타크릴산 에스테르의 공중합체가 제조되어 있고, 특허 문헌 1-5에는 2-메타크로일옥시에틸 포스포릴콜린의 단독 중합체가 제조되어 있다.
- [0011] 특허 문헌 1-1 일본 특개평 7-118123호 공보

- [0012] 특허 문헌 1-2 일본 특개 2000-279512호 공보
- [0013] 특허 문헌 1-3 일본 특개 2002-98676호 공보
- [0014] 특허 문헌 1-4 일본 특개평 9-3132호 공보
- [0015] 특허 문헌 1-5 일본 특개평 10-298240호 공보
- [0016] 그렇지만, 포스포릴콜린기를 갖는 중합체에 의해 소재를 피복하여 표면을 개질하는 방법에서는, 소재의 형상에 따라 표면 전체를 효과적으로 피복하는 것은 어렵다. 또한, 피복한 중합체가 소재 표면으로부터 박리되기 때문에 내구성에 문제가 생기는 경우가 있다. 게다가, 소재 표면이 중합체에 의해 피복되기 때문에 포스포릴콜린기에 의한 생체적합성을 부여할 목적으로부터 일탈하여 소재 자체에 요구되는 기본적 성질이 상실되는 경우도 있다.
- [0017] 또한, 피복에 사용하는 중합체의 상기 제조 방법은 엄밀한 무수 조건 하에서 행할 필요가 있어서 수법이 번잡하다는 문제도 있다. 또한, 중합 조건에 의해 피복 중합체에 결합된 포스포릴콜린기의 안정성에도 문제가 생긴다.
- [0018] 본 발명자들은 상기의 관점으로부터 포스포릴콜린기에 의해 각종 소재의 표면을 개질하는 방법에 대해 예의 연구한 결과, 미리 포스포릴콜린기를 갖는 중합체를 소재 표면에 피복하는 방법이 아니라, 포스포릴콜린기를 함유하는 화합물과 아미노기를 갖는 소재를 반응시키면 소재 표면에서의 결합 형성 반응에 의해 간편하고 또한 높은 범용성을 가지고 포스포릴콜린기를 소재 표면에 직접 가져서 우수한 생체적합성 및 친수성을 갖는 소재가 얻어지는 것을 발견하고, 본 발명을 완성하기에 이르렀다.
- [0019] 한편, 중합체에 의해 소재를 피복하여 표면을 개질하는 방법이라도, 특정한 폴리머를 사용하여 코팅한 후에 상기 본 발명의 방법을 응용하면, 단지 친수성 폴리머의 캐스트에 의해 물리적으로 피복한 것에 불과한 종래의 방법보다도 소재 표면의 포스포릴콜린기의 내구성을 충분하게 확보할 수 있는 것을 발견하였다. 그리고, 소재에 따라서는(금속, 플라스틱, 유리 등의 기판이나 가공품과 같이 일정한 두께를 갖고 있는 소재 등), 소재에 요구되는 기본적 성질을 유지하면서 본 발명의 방법에 의해 친수성이나 생체적합성을 극히 용이하게 부여할 수 있게 되어 분리 분석 장치 등의 재료로서 유효하게 이용 가능한 것을 발견하고 본 발명을 완성하기에 이르렀다.
- [0020] 포스포릴콜린기를 갖는 중합체는 생체적합성 고분자로서 검토되고 있고, 이 중합체를 각종 기체에 피복시킨 생체적합성 재료가 개발되고 있다.
- [0021] 예를 들면, 특허 문헌 2-1에는, 2-메타크로일옥시에틸 포스포릴콜린의 단독 중합체 및 공중합체로 피복한 분말을 화장품용 분말로서 이용하여 보습성이나 피부밀착성을 개선한 화장품이 개시되어 있다.
- [0022] 또한, 특허 문헌 2-2 및 특허 문헌 2-3에는 포스포릴콜린기를 갖는 중합체로 피복한 의료용 재료나 분리체가 개시되어 있다.
- [0023] 상기의 재료는, 주로 히드록실기를 갖는 아크릴계 모노머와 2-클로로-1,3,2-디옥사포스포란-2-옥시드를 반응시키고, 또한 트리메틸아민에 의해 4차 암모늄으로 함으로써 포스포릴콜린 구조를 갖는 모노머를 합성하고 이것을 중합하여 얻어지는 중합체에 의해 그 표면이 피복된 것이다(중합체의 제조 방법에 관해서는 특허 문헌 2-4 및 2-5를 참조).
- [0024] 특허 문헌 2-4에, 2-메타크로일옥시에틸 포스포릴콜린과 메타크릴산 에스테르의 공중합체가 제조되어 있고, 특허 문헌 5에는 2-메타크로일옥시에틸 포스포릴콜린의 단독 중합체가 제조되어 있다.
- [0025] 특허 문헌 2-1 일본 특개평 7-118123호 공보
- [0026] 특허 문헌 2-2 일본 특개 2000-279512호 공보
- [0027] 특허 문헌 2-3 일본 특개 2002-98676호 공보
- [0028] 특허 문헌 2-4 일본 특개평 9-3132호 공보
- [0029] 특허 문헌 2-5 일본 특개평 10-298240호 공보
- [0030] 그렇지만, 포스포릴콜린기를 갖는 중합체에 의해 분말을 피복하는 방법에서는, 분말입자의 표면 전체를 효과적으로 피복하는 것은 어렵다. 또한, 피복한 중합체가 분말로부터 박리되기 때문에, 내구성에 문제가 생기는 경우가 있다. 게다가, 분말 표면이 중합체에 의해 피복되기 때문에, 포스포릴콜린기에 의한 생체적합성을 부여할 목

적에서 이탈하여 분말 자체에 요구되는 기본적 성질이 상실되는 경우도 있다.

- [0031] 또한, 피복에 사용하는 중합체의 상기 제조 방법은 엄밀한 무수 조건 하에서 행할 필요가 있어서 수법이 번잡하다는 문제도 있다. 또한, 중합 조건에 의해 피복 중합체에 결합되어 있는 포스포릴콜린기의 안정성에도 문제가 생긴다.
- [0032] 본 발명자들은, 상기의 관점으로부터, 포스포릴콜린기를 갖는 각종 재료에 대해 예의 연구한 결과, 중합체를 분체 표면에 피복하는 방법이 아니라, 포스포릴콜린기를 함유하는 화합물과 이 화합물과 반응하는 작용기를 갖는 분체를 반응시키면, 분체의 표면에서의 결합형성 반응에 의해 간편하고 또한 높은 범용성을 가지고 포스포릴콜린기를 분체 표면에 직접 갖는 개질 분체가 얻어지는 것을 발견하고, 본 발명을 완성하기에 이르렀다.
- [0033] 포스포릴콜린기를 갖는 중합체는 생체적합성 고분자로서 검토되고 있다. 그리고, 이 중합체를 각종 기체에 피복시킨 생체적합성 재료가 개발되고 있다.
- [0034] 예를 들면, 특허 문헌 3-1에는 포스포릴콜린기를 갖는 중합체로 피복한 의료용 재료가 기재되어 있다. 또한, 특허 문헌 3-2에는 포스포릴콜린기를 갖는 중합체로 피복한 분리체가 개시되어 있다.
- [0035] 상기의 재료는 주로 히드록실기를 갖는 아크릴계 모노머와 2-클로로-1,3,2-디옥사포스포란-2-옥시드를 반응시키고, 또한 트리메틸아민에 의해 4차 암모늄으로 함으로써 포스포릴콜린 구조를 갖는 모노머를 합성하고 이것을 중합하여 얻어지는 중합체에 의해 그 표면이 피복된 것이다(중합체의 제조 방법에 관해서는 특허 문헌 3-3 및 3-4를 참조).
- [0036] 특허 문헌 3-3에는, 2-메타크로일옥시에틸 포스포릴콜린과 메타크릴산 에스테르의 공중합체가 제조되어 있고, 특허 문헌 3-4에는 2-메타크로일옥시에틸 포스포릴콜린의 단독 중합체가 제조되어 있다.
- [0037] 한편, 단백질이나 단백질보다도 분자량이 작은 폴리펩티드 등의 생체 시료를 사이즈 배제에 의해 분리하는 GFC용 충전제에는 많은 시판품이 존재한다. 이 GFC용 충전제에는, 가교된 친수성 고분자를 담체로 하는 충전제와, 실리카 겔을 담체로 하는 충전제가 존재한다.
- [0038] 가교된 친수성 고분자를 담체로 하는 충전제는 적용할 수 있는 이동상의 pH 범위가 넓어서 범용성이 높다. 그렇지만, 고분자를 담체로 하는 충전제는 실리카 겔을 담체로 하는 충전제보다도, ① 미세구멍 직경의 제어가 곤란하기 때문에 고이온단수를 얻기 어렵고, 또한 ② 고속 액체크로마토그래피(HPLC)에서 사용될 때에 걸리는 고압 조건에 대한 강도가 나쁜 것과 이동상 용매에 의해 입자가 팽윤하는 것 때문에 재현성이 좋은 크로마토그램을 얻을 수 없는 경우도 많다.
- [0039] 실리카 겔을 담체로 하는 충전제는 단백질이나 폴리펩티드의 실리카 겔 담체 표면에서의 흡착이 문제가 된다. 그래서, 분석 시료 중의 단백질이나 폴리펩티드의 실리카 겔에의 흡착을 억제할 목적으로 비해리성의 친수성기에 의해 표면이 수식된 실리카 겔을 사용한 충전제가 시판되고 있다.
- [0040] 예를 들면, 실리카 겔계 GFC용 컬럼으로서 쇼와덴코 주식회사로부터 Shodex ROTEIN KW-803(제품명)이 시판되고 있다. 이 실리카 겔계 컬럼은 카탈로그에 분자량 수천에서 100만 정도의 단백질의 분석에 적합한 실리카 겔계의 GFC 모드의 컬럼이라고 설명되어 있다.
- [0041] 또, 주식회사 와이엠씨로부터는 YMC-PackDio1(제품명)이 시판되고 있다. 이것도 실리카 겔계의 GFC용 컬럼이며, 디올 구조를 갖는 작용기를 실리카 겔 담체에 화학 결합한 것으로, 분자량 1만부터 수십만의 단백질의 분리에 적용할 수 있다고 설명되어 있다.
- [0042] 특허 문헌 3-1 일본 특개 2000-279512호 공보
- [0043] 특허 문헌 3-2 일본 특개 2002-98676호 공보
- [0044] 특허 문헌 3-3 일본 특개평 9-3132호 공보
- [0045] 특허 문헌 3-4 일본 특개평 10-298240호 공보
- [0046] 본 발명은 신규한 크로마토그래피용 충전제를 제공하는 것을 목적으로 한다. 본 발명의 크로마토그래피용 충전제를 GFC용 컬럼에 사용하면, 단백질이나 폴리펩티드의 흡착이 극히 적은데다 높은 분리 능력을 발휘한다.
- [0047] 단백질 흡착 방지를 목적으로 한 분석 장치 배관 등의 접액 부재는 일반적인 친수성기를 코팅한 것이다. 예를 들면, 특허 문헌 4-1에는 비닐 화합물에 의해 내벽면에 고분자막을 형성시킴으로써 단백질이 흡착되기 어렵고, 고분리 또한 고신뢰성 분석이 가능하여 장수명을 도모한 캐필러리 컬럼이 기재되어 있다. 또한, 특허 문헌 4-

2에는 단백질의 제거를 용이하게 행할 수 있고, 사용 수명이 긴 전기 영동 캐필러리 관이 기재되어 있고, 실리카 기재의 캐필러리 관의 내벽면에 아가로스가 공유 결합하고 있다. 이것에 의해, 분리 효율을 열화시키지 않고, 재현성이 좋은 단백질의 분리에 성공하고, 또한 사용 수명도 늘리는 것이 가능하게 되는 것이 기재되어 있다. 또한, 특허 문헌 4-3에는 혈액 중의 단백질이나 혈소판의 부착, 흡착을 제어한 임상 검사용 기구 기제가 제안되어 있고, 그 표면이 비닐 알콜 등의 친수성 고분자로 코팅된 플라스틱제의 폴리프로필렌 스피츠관이 구체적으로 개시되어 있다.

[0048] 한편, 포스포릴콜린기를 갖는 폴리머는 생체적합성 고분자로서 검토되고 있고, 이 폴리머를 각종 기체에 코팅한 생체적합성 재료가 개발되고 있다. 예를 들면, 특허 문헌 4-4 및 특허 문헌 4-5에는 포스포릴콜린기를 갖는 폴리머로 코팅한 의료용 재료나 분리제가 개시되어 있다. 이것들은 포스포릴콜린 구조를 갖는 모노머를 합성하고, 이것을 중합하여 얻어지는 폴리머에 의해 그 표면을 피복하여 코팅된 것이다. 이들 폴리머의 제조 방법에 대해서는 특허 문헌 4-6에 2-메타크로일옥시에틸 포스포릴콜린과 메타크릴산 에스테르의 공중합체가 제조되어 있고, 특허 문헌 4-7에 2-메타크로일옥시에틸 포스포릴콜린의 단독 중합체가 제조되어 있다.

[0049] 특허 문헌 4-1 일본 특개평 5-288716호 공보

[0050] 특허 문헌 4-2 일본 특개평 6-288984호 공보

[0051] 특허 문헌 4-3 일본 특개소 62-169052호 공보

[0052] 특허 문헌 4-4 일본 특개 2000-279512호 공보

[0053] 특허 문헌 4-5 일본 특개 2002-98676호 공보

[0054] 특허 문헌 4-6 일본 특개평 9-3132호 공보

[0055] 특허 문헌 4-7 일본 특개평 -0-298240호 공보

[0056] 본 발명의 목적은 친수성기를 갖는 폴리머로 코팅한 접액 부재를 제공하는 것으로서, 분석 장치용의 배관 등의 표면을, 단지 친수성 폴리머의 캐스트에 의해 물리적으로 피복한 것에 불과한 접액 부재보다도, 훨씬 강고하게 친수성 폴리머가 코팅된 접액 부재를 제공하는 것이다. 게다가, 그 친수성기는 단백질 흡착방지 효과가 높은 포스포릴콜린기이며, 재현성이 양호하고 높은 회수율의 단백질 분석을 가능하게 하는 접액 부재를 제공하는 것이다.

[0057] 또한, 종래 기술에서 볼 수 있었던 바와 같이, 포스포릴콜린기를 갖는 폴리머를 먼저 얻고 이 폴리머에 의해 접액 부재를 피복하여 표면을 개질하는 방법으로는 접액 부재의 형상에 따라서는 내벽면 전체를 효과적으로 또는 균일하게 피복하는 것은 어렵다.

[0058] 또한, 피복한 중합체가 소재 표면으로부터 박리되기 때문에, 내구성에 문제가 발생하는 경우가 있다. 한편, 포스포릴콜린기를 갖는 모노머의 제조는 엄밀한 무수 조건 하에서 행할 필요가 있어서 수법이 번잡하다는 문제도 있다. 게다가, 이 모노머의 중합 조건에 따라 피복 폴리머에 결합되어 있는 포스포릴콜린기의 안정성에도 문제가 발생한다.

[0059] 본 발명은 상기의 관점에서도 수법이 번잡하지 않고, 또한, 포스포릴콜린기의 안정성에도 우수한 방법에 의해 제조할 수 있다. 즉, 미리 포스포릴콜린기를 갖는 모노머를 중합한 폴리머를 접액 부재 내벽면에 피복하는 것은 아니고, 접액 부재의 내벽면에 알콕시실릴기 함유 폴리머를 사용하여 극히 강고한 폴리머 코팅을 한 후, 포스포릴콜린기를 함유하는 화합물을 결합시켜서 포스포릴콜린기를 그 표면에 도입한 접액 부재이다. 또한, 본 발명의 접액 부재는 그 재질을 불문하고, 금속, 플라스틱, 유리 등의 재질로 구성되는 접액 부재에 대해 넓은 범용성을 가지고 응용 가능하다.

[0060] 분리막을 사용한 분리 프로세스는 산업의 발달과 함께 그 사용범위도 넓어져서 반도체공업에서의 초순수의 제조, 식품공업에서의 곰팡이류의 제거, 화학 공업에서의 오일이나 에멀션의 분리, 의약품 공업에서의 생리 활성 물질의 농축, 분리, 정제 등 다방면에 걸쳐 있다.

[0061] 특히 최근, 생화학 분야에서의 단백질 등의 분리, 정제에 대해서는 바이오 인더스트리의 융성에 의해 그 중요도가 증가해 오고 있어, 보다 분획 효율이 높고, 내구성이 우수한 막이 요구되어 오고 있다.

[0062] 단백질의 분리 방법은 침전에 의한 분리, 흡착에 의한 분리, 용액중에서의 분리 등으로 대별되고, 또한 흡착에 의한 분리에는 각종 크로마토그래피가, 용액 중에서의 분리에는 겔 여과, 전기 영동, 액상 분배법, 막 분리법

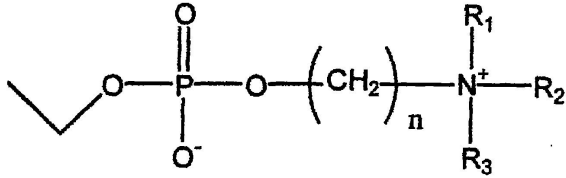
등의 수법을 들 수 있는데, 그 중에서 막 분리법은 단백질을 재빨리, 간편하게 분리할 수 있는 방법으로서 알려져 있다.

- [0063] 막 분리법은 일반적으로 분리 대상 물질의 크기 순으로, 정밀여과법, 한외여과법, 투석법, 전기 투석법, 역침투법, 가스 분리법으로 분류된다. 그 정의는 IUPAC에 의하면 이하와 같다. 정밀여과(약칭 MF): 0.1 μm 보다 큰 입자나 고분자가 저지되는 프로세스, 한외여과(UF): 0.1 μm ~2 nm의 범위의 입자나 고분자가 저지되는 프로세스, 나노여과(NF): 2 nm보다 작은 정도의 입자나 고분자가 저지되는 프로세스, 역침투(RO): 가압에 의해 침투압차와 역방향으로 용매가 이동하는 프로세스, 로 되어 있다.
- [0064] 종래의 필터 재료는 분리시에 단백질이나 유지 등이 막 표면에 흡착되어, 필터의 분리 특성, 특히 막투과 유속이 저하해버리는 문제가 있었다(비특허 문헌 1 참조).
- [0065] 또한, 분리 대상 물질이 작아짐에 따라 필터의 정밀도가 보다 중요하게 되는데, 종래의 분리막에서는 크기의 비율이 가까운 단백질끼리의 분리는 막의 분획 특성 등에 의한 제한으로 극히 곤란하였다.
- [0066] 한편, 포스포릴콜린기를 갖는 중합체는 생체적합성 고분자로서 검토되고 있다. 그리고, 이 중합체를 각종 기체에 피복시킨 생체적합성 재료가 개발되어 있다.
- [0067] 특허 문헌 5-1에는, 2-메타크로일옥시에틸 포스포릴콜린과 메타크릴산 에스테르의 공중합체가 제조되어 있고, 특허 문헌 5-2에는 2-메타크로일옥시에틸 포스포릴콜린의 단독 중합체가 제조되어 있다.
- [0068] 특허 문헌 5-3에는 포스포릴콜린기를 갖는 중합체로 피복한 의료용 재료가 기재되어 있다.
- [0069] 특허 문헌 5-4에는, 포스포릴콜린기를 갖는 중합체로 피복한 분리제가 개시되어 있다.
- [0070] 상기의 재료는, 주로 히드록실기를 갖는 아크릴계 모노머와 2-클로로-1,3,2-디옥사포스포란-2-옥시드를 반응시키고, 또한 트리메틸아민에 의해 4차 암모늄으로 함으로써 포스포릴콜린 구조를 갖는 모노머를 합성하고 이것을 중합하여 얻어지는 중합체에 의해 그 표면이 피복된 것이다(중합체의 제조 방법에 관해서는 특허 문헌 5-1 및 5-2를 참조).
- [0071] 이 방법에 의하면, 포스포릴콜린 구조를 갖는 폴리머를 단지 표면에 물리적으로 피복시키기 때문에, 피막의 균일성이나 내구성이 충분하다고는 말하기 어렵다.
- [0072] 또한, 보다 분획특성을 향상시키기 위해서는 필터가 나노 오더로 제어된 균일 구멍을 갖는 것이 바람직하다.
- [0073] 무기 재료에서 나노 오더로 제어된 균일 구멍을 갖는 소재의 하나로서, 산성욕 중에서 양극 산화 조건을 엄밀하게 제어하여, 알루미늄을 양극 산화한 다공질 알루미늄이 알려져 있다.
- [0074] 비특허 문헌 5-2에 의하면, 산성 전해욕의 종류를 황산, 옥살산, 인산으로 하고, 양극 산화 전압을 산의 종류에 따라 제어하면 5~500 nm의 범위에서 균일한 구멍을 갖는 알루미늄의 구조체가 형성되는 것이 보고되어 있다.
- [0075] 이와 같이 단백질의 필터에의 흡착 억제를 목적으로 여러 연구가 지금까지 행해져 왔지만, 필터의 재질, 구멍 직경 등에 제한이 있어 광범위한 용도에 유용한 필터는 개발되지는 않았다.
- [0076] 특허 문헌 5-1 일본 특개평 9-3132호 공보
- [0077] 특허 문헌 5-2 일본 특개평 10-298240호 공보
- [0078] 특허 문헌 5-3 일본 특개 2000-279512호 공보
- [0079] 특허 문헌 5-4 일본 특개2002-98676호 공보
- [0080] 비특허 문헌 5-1 나카가키마사유키 감수, 막 처리 기술 체계 상권 후지테크노시스템 259쪽
- [0081] 비특허 문헌 5-2 마쓰다히데키, 화학과 교육 47권 8호(1999년) 520쪽
- [0082] 본 발명은 신규한 필터재료를 제공하는 것을 목적으로 한다. 또한, 본 발명은 단백질의 흡착이 억제된 필터의 제조 방법을 개시하는 것이다. 본 발명의 필터 재료는 항체, 효소 등의 분리, 농축 이외에 혈액 투석용 필터 등의 광범위한 생체 물질의 여과에 유용하다.
- [0083] 본 발명에 의하면, 단백질이나 폴리펩티드의 흡착이 극히 적은 필터 재료를 제공할 수 있다.

발명의 내용

[0084] 즉, 본 발명은 아미노기를 갖는 소재를, 글리세로포스포릴콜린의 산화적 해열(解裂)반응에 의해 얻어지는 알데히드체를 함유하는 화합물로 처리를 행하고, 하기 식 (1-1)로 표시되는 포스포릴콜린기를 이 소재 표면에 도입하는 것을 특징으로 하는 소재의 표면 개질 방법을 제공하는 것이다.

[0085] (1-1)

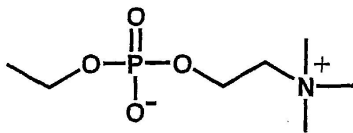


[0086]

[0087] (R_1 , R_2 , R_3 은 각각 독립적으로 탄소 원자 수 1~6의 직쇄 또는 분지 알킬기를 나타내고, $n=2\sim4$ 임)

[0088] 또한, 본 발명은 상기 식 (1-1)이 하기 식 (1-2)인 것을 특징으로 하는 상기의 소재의 표면 개질 방법을 제공하는 것이다.

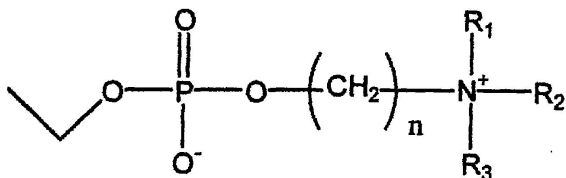
[0089] (1-2)



[0090]

[0091] 또한, 본 발명은, 소재에 아미노기를 도입하는 단계와, 다음에 이 소재를 글리세로포스포릴콜린의 산화적 해열 반응에 의해 얻어지는 알데히드체를 함유하는 화합물로 처리를 행하는 단계로 이루어지는, 하기 식 (1-1)로 표시되는 포스포릴콜린기를 이 소재 표면에 도입하는 것을 특징으로 하는 소재의 표면 개질 방법을 제공하는 것이다.

[0092] (1-1)

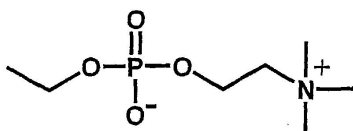


[0093]

[0094] (R_1 , R_2 , R_3 은 각각 독립적으로 탄소 원자 수 1~6의 직쇄 또는 분지 알킬기를 나타내고, $n=2\sim4$ 임)

[0095] 또, 본 발명은, 상기 식 (1-1)이 하기 식 (1-2)인 것을 특징으로 하는 상기의 소재의 표면 개질 방법을 제공하는 것이다.

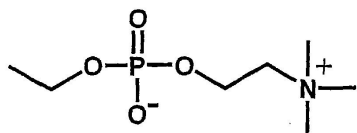
[0096] (1-2)



[0097]

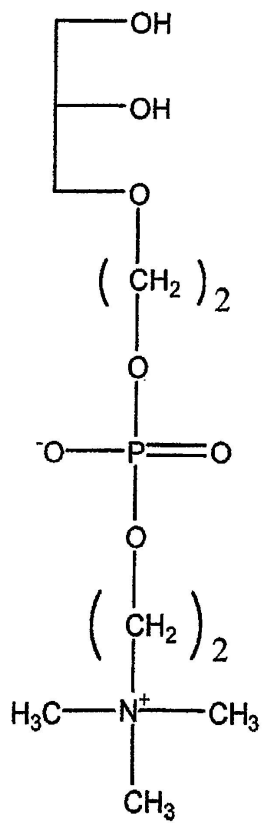
[0098] 또한, 본 발명은, 소재의 표면을 알콕시실릴기 함유 폴리머로 코팅하고, 다음에 하기 식 (1-3) 및/또는 (1-4)의 포스포릴콜린기 함유 화합물을, 환원적 아미노화 반응 또는 축합 반응에 의해 결합시키고, 하기 식 (1-2)로 표시되는 포스포릴콜린기를 이 소재 표면에 도입하는 것을 특징으로 하는 소재의 표면 개질 방법을 제공하는 것이다.

[0099] (1-2)



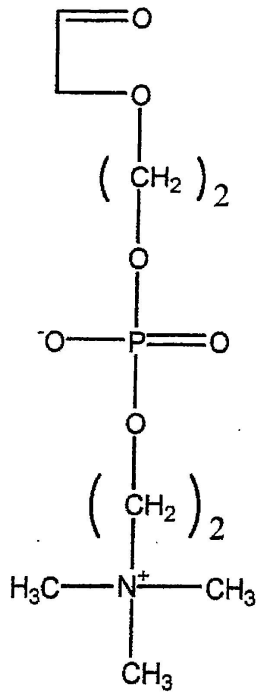
[0100]

[0101] (1-3)



[0102]

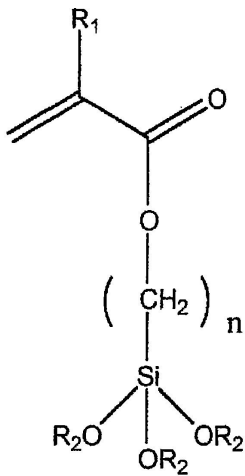
[0103] (1-4)



[0104]

[0105] 또한, 본 발명은, 상기 알콕시실릴기 함유 폴리머가 하기 식 (1-5)의 모노머와, 식 (1-6)~(1-8) 중 적어도 1개의 모노머를 공중합하여 얻어지는 폴리머인 것을 특징으로 하는 상기의 소재의 표면 개질 방법을 제공하는 것이다.

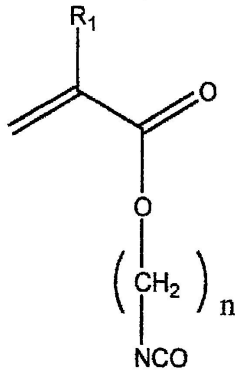
[0106] (1-5)



[0107]

[0108] (R_1 은 수소 또는 탄소 원자 수 1~6의 직쇄 또는 분지 알킬이고, R_2 는 탄소 원자 수 1~6의 직쇄 또는 분지 알킬이고, n 은 1~6의 수임)

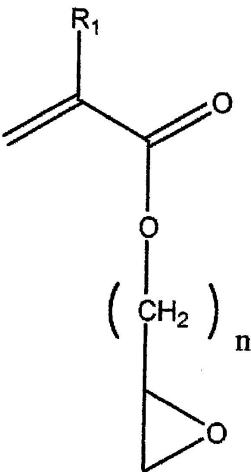
[0109] (1-6)



[0110]

[0111] (R_1 은 수소 또는 탄소 원자 수 1~6의 직쇄 또는 분지 알킬이고, n 은 1~6의 수다. -O-는 -NH-일 수도 있다)

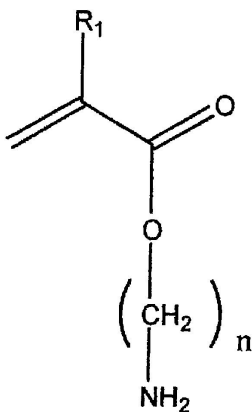
[0112] (1-7)



[0113]

[0114] (R_1 은 수소 또는 탄소 원자 수 1~6의 직쇄 또는 분지 알킬이고, n 은 1~6의 수이다. -O-는 -NH-일 수도 있다)

[0115] (1-8)

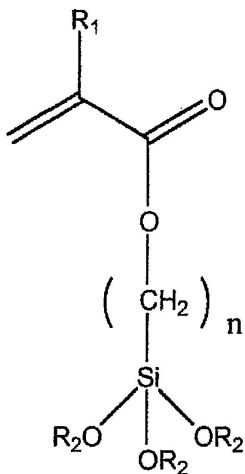


[0116]

[0117] (R_1 은 수소 또는 탄소 원자 수 1~6의 직쇄 또는 분지 알킬이고, n 은 1~6의 수이다. -O-은 -NH-일 수도 있다)

[0118] 또한, 본 발명은, 소재의 표면을, 하기 식 (1-5)의 모노머와 (메타)아크릴산계 모노머와의 공중합체로 코팅하고, 다음에 포스포릴콜린기 함유 화합물을 결합시키고, 하기 식 (1-1)로 표시되는 포스포릴콜린기를 이 소재 표면에 도입 하는 것을 특징으로 하는 소재의 표면 개질 방법을 제공하는 것이다.

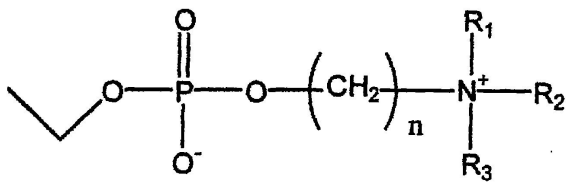
[0119] (1-5)



[0120]

[0121] (R_1 은 수소 또는 탄소 원자 수 1~6의 직쇄 또는 분지 알킬이고, R_2 는 탄소 원자 수 1~6의 직쇄 또는 분지 알킬이고, n 은 1~6의 수임)

[0122] (1-1)

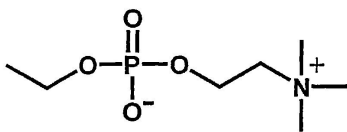


[0123]

[0124] (R_1 , R_2 , R_3 는 각각 독립적으로 탄소 원자 수 1~6의 직쇄 또는 분지 알킬기를 나타내고, $n=2\sim4$ 임)

[0125] 즉, 본 발명은 하기 식 (2-1)로 표시되는 포스포릴콜린기를 분체 표면에 직접적으로 갖는 개질 분체를 제공하는 것이다.

[0126] (2-1)



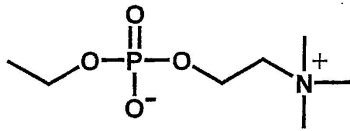
[0127]

[0128] 또한, 본 발명은 글리세로포스포릴콜린의 산화적 해열 반응에 의해 얻어지는 알데히드체를 함유하는 화합물을 아미노기를 갖는 분체에 부가하는 것에 의한, 상기 개질 분체의 제조 방법을 제공하는 것이다.

[0129] 또한, 본 발명은 분체 표면에 아미노기를 도입하는 단계와, 다음에 글리세로포스포릴콜린의 산화적 해열 반응에 의해 얻어지는 알데히드체를 함유하는 화합물을 이 분체에 부가하는 단계로 이루어지는, 상기 개질 분체의 제조 방법을 제공하는 것이다.

[0130] 즉, 본 발명은, 하기 식 (3-1)로 표시되는 포스포릴콜린기가 담체 표면에 직접적으로 화학결합하고 있는 것을 특징으로 하는 크로마토그래피용 충전제를 제공하는 것이다.

[0131] (3-1)



[0132]

[0133] 또한, 본 발명은 담체 표면에 직접적으로 아미노기를 도입하고, 다음에 글리세로포스포틸콜린의 산화적 해열 반응에 의해 얻어지는 알데히드체를 함유하는 화합물을 이 아미노기에 반응시켜서 얻어지는 것을 특징으로 하는 상기의 크로마토그래피용 충전제를 제공하는 것이다.

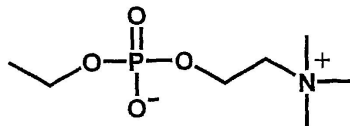
[0134] 또한, 본 발명은 상기 담체가 구상 다공질 실리카 겔인 것을 특징으로 하는 상기의 크로마토그래피용 충전제를 제공하는 것이다.

[0135] 또한, 본 발명은, 상기 구상 다공질 실리카 겔의 평균 입경이 1~200 μm 인 것을 특징으로 하는 상기의 크로마토그래피용 충전제를 제공하는 것이다.

[0136] 또한, 본 발명은, 상기 구상 다공질 실리카 겔의 미세 구멍의 평균 직경이 10~500 Å인 것을 특징으로 하는 상기의 크로마토그래피용 충전제를 제공하는 것이다.

[0137] 즉, 본 발명은, 알콕시실릴기 함유 폴리머로 표면을 코팅한 배관에 하기 식 (4-1)로 표시되는 포스포틸콜린기를 도입한 것을 특징으로 하는 접액 부재를 제공하는 것이다.

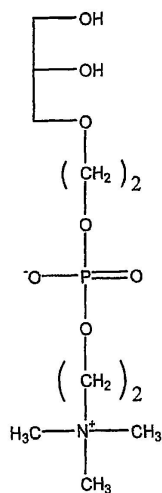
[0138] (4-1)



[0139]

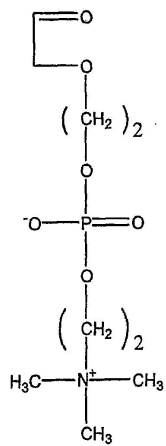
[0140] 또한, 본 발명은, 하기 식 (4-2) 및/또는 (4-3)의 포스포틸콜린기 함유 화합물을 알콕시실릴기 함유 폴리머로 표면을 코팅한 접액 부재에 결합시킨 것을 특징으로 하는 상기의 접액 부재를 제공하는 것이다.

[0141] (4-2)



[0142]

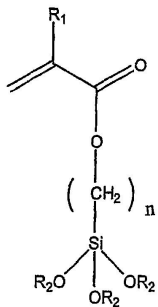
[0143] (4-3)



[0144]

[0145] 또한, 본 발명은, 상기 알콕시실릴기 함유 폴리머가, 하기 식 (4-4)의 모노머와 식 (4-5)~(4-7) 중 적어도 1 개의 모노머를 공중합하여 얻어지는 폴리머인 것을 특징으로 하는 상기의 접착 부재를 제공하는 것이다.

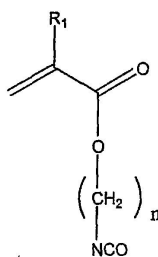
[0146] (4-4)



[0147]

[0148] (R_1 은 수소 또는 탄소 원자 수 1~6의 직쇄 또는 분지 알킬이고, R_2 는 탄소 원자 수 1~6의 직쇄 또는 분지 알킬이고, n 은 1~6의 수임)

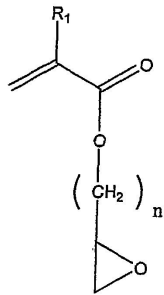
[0149] (4-5)



[0150]

[0151] (R_1 은 수소 또는 탄소 원자 수 1~6의 직쇄 또는 분지 알킬이고, n 은 1~6의 수이다. -O-는 -NH-일 수도 있다)

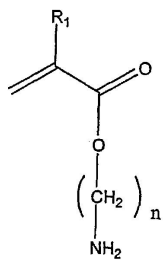
[0152] (4-6)



[0153]

[0154] (R_1 은 수소 또는 탄소 원자 수 1~6의 직쇄 또는 분지 알킬이고, n 은 1~6의 수이다. -O-는 -NH-일 수도 있다)

[0155] (4-7)



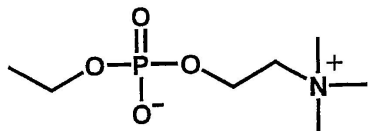
[0156]

[0157] (R_1 은 수소 또는 탄소 원자 수 1~6의 직쇄 또는 분지 알킬이고, n 은 1~6의 수이다. -O-는 -NH-일 수도 있다)

[0158] 또한, 본 발명은 상기 접액 부재가 분리 분석 장치용 배관인 것을 특징으로 하는 상기의 접액 부재를 제공하는 것이다.

[0159] 즉, 본 발명은 하기 식 (5-1)로 표시되는 포스포릴콜린기가 필터 담체 표면에 직접적으로 화학 결합하는 것을 특징으로 하는 필터 재료를 제공하는 것이다.

[0160] (5-1)



[0161]

[0162] 또한, 필터 담체 표면에 직접적으로 아미노기를 도입하고, 다음에 글리세로포스포릴콜린의 산화적 해열 반응에 의해 얻어지는 알데히드체를 함유하는 화합물을 이 아미노기에 반응시켜서 얻어지는 것을 특징으로 하는 필터 재료를 제공하는 것이다.

[0163] 또한, 본 발명은 상기 필터 담체가 표면에 히드록실기를 갖는 무기 재료로 구성되어 있는 필터인 것을 특징으로 하는 필터 재료를 제공하는 것이다.

[0164] 또한, 본 발명은 상기 필터 담체가 붕규산 유리 섬유 필터인 것을 특징으로 하는 필터 재료를 제공하는 것이다.

[0165] 또한, 본 발명은 상기 필터 담체가 알루미늄을 산성 전기 분해액 중에서 양극 산화함으로써 얻어지고, 필터면에 수직하고 균일한 미세구멍을 갖는 것을 특징으로 하는 필터 재료를 제공하는 것이다.

[0166] 또한, 본 발명은 필터 담체가 알루미늄의 기체를 주형으로서 전사하여 제조한 것을 특징으로 하는 필터 재료를 제공하는 것이다.

[0167] (발명을 실시하기 위한 최량의 형태)

[0168] 이하, 본 발명에 대해서 상세하게 기술한다.

[0169] 본 발명의 방법에 의해, 표면이 처리되는 소재는 한정되지 않는다. 예를 들면, 고분자, 세라믹 또는 금속으로

이루어지는 각종 재료를 바람직하게 처리할 수 있다. 바람직하게 처리되는 고분자 재료는 수지 성형품, 섬유, 필름, 시트, 천, 부직포, 분체 등이 있고, 최종 제품, 중간 가공품 또는 원료 등으로서 이용되는 것이며, 그 형상은 한정되지 않는다. 세라믹 또는 금속으로 이루어지는 재료에 대해서도 동일하다. 세라믹 또는 금속 가공품, 세라믹 또는 금속 분체가 바람직하게 처리된다.

[0170] 처리되는 소재의 표면에는 아미노기가 존재하지 않으면 안된다. 아미노기가 존재하지 않는 소재는 공지의 방법 또는 금후 개발되는 방법으로 아미노기를 도입한다. 아미노기는 1차 아민 또는 2차 아민이다.

[0171] 아미노기 도입의 방법으로서의 하기를 들 수 있다.

[0172] 1. 플라즈마 처리의 표면 반응에 의한 아미노기의 도입

[0173] 질소 가스 분위기 하에서 저온 플라즈마에 의해 소재 표면에 아미노기를 도입한다. 구체적으로는, 소재를 플라즈마 반응 용기 내에 수용하고, 반응 용기 내를 진공 펌프로 진공으로 한 후, 질소 가스를 도입한다. 이어서, 글로우 방전에 의해 소재 표면에 아미노기를 도입할 수 있다. 예를 들면, 불소 수지, 각종 금속(스테인레스, 티탄 합금, 알루미늄, 철 등), 세라믹스, 카본계 소재, 각종 폴리머(우레탄, 폴리카보네이트, 폴리이미드, 아크릴계, 비닐계, 다당류, 폴리알킬실록산), 유기-무기 복합계 소재, 각종 무기물(마이크, 탈크, 카올린, 알루미늄, 산화티탄, 산화아연, 산화철, 각종 무기 안료) 등의 재료에 바람직하게 아미노기가 도입된다.

[0174] 본 방법에 의하면, 소재 표면이 중합체 등의 물질로 피복되어서 복합화되지 않고, 아미노기가 소재 표면에 직접 결합한 소재가 얻어진다. 따라서, 포스포릴콜린기를 도입하는 것 이외에는 소재 자체가 갖는 기능을 손상시키지 않는다.

[0175] 2. 플라즈마 중합에 의한 아미노기의 도입

[0176] 플라즈마 처리에 의해 소재 표면에 라디칼을 발생시킨다. 이어서, 모노머로 처리하고 중합시켜서 아미노기를 도입한다. 예를 들면, 폴리락트산 필름을 플라즈마 반응 용기 내에 수용하고, 용기 내를 진공으로 한 후, 방전에 의해 필름 표면에 라디칼을 발생시킨다. 이어서, 필름을 용기로부터 꺼내고, 질소 치환한 알릴아민의 THF(테트라히드로푸란) 용액 중에 담그고, 그래프트 중합시킨다.

[0177] 소재를 처리하는 모노머는 아민계 모노머를 사용할 수 있다. 아민계 모노머란, 알릴 아민에 한정되지 않고, 아미노기 및 중합 가능한 비닐, 아크릴 등의 반응성 부위를 갖고 있으면 좋다. 아미노기는 부록시 카르보닐기, 벤질옥시 카르보닐기 등에 의해 보호되어 있어도 좋다.

[0178] 또, 아민계 모노머가 아니어도, 에폭시기와 같이, 예를 들면 디아민과의 반응에 의해 간단하게 아미노기를 도입할 수 있는 작용기를 갖는 모노머라도 좋다.

[0179] 플라즈마 처리에 관한 문헌을 하기에 나타낸다.

[0180] 1. M. Muller, C. oehr

[0181] Plasma aminofunctionalisation of PVDF microfiltration membranes: comparison of the in plasma modifications with a grafting method using ESCA and an amino-selective fluorescent probe Surface and Coatings Technology 116-119(1999)802-807

[0182] 2. Lidija Tusek, Mirko Nitschke, Carsten Werner, Karin Stana-Kleinschek, Volker Ribitsch

[0183] Surface characterization of NH₃ Plasma treated polyamide 6 foils Colloids and Surfaces A: Physicochem. Eng. Aspects 195(2001) 81-95

[0184] 3. Fabienne Poncin-Epaillard, Jean-Claude Brosse, Thierry Falher

[0185] Reactivity of surface groups formed onto a plasma treated poly(propylene) film

[0186] Macromol. Chem, Phys. 200. 989-996(1999)

[0187] 3. 표면 개질제에 의한 아미노기의 도입

[0188] 아미노기를 갖는 알콕시실란, 클로로실란, 실라잔 등의 표면 개질제를 사용하여 실란올 함유 분체, 산화티탄 분체 등의 표면을 처리한다.

[0189] 예를 들면, 1차 아미노기를 갖는 3-아미노프로필 트리메톡시실란에 의해 실리카 분체를 처리하여 아미노기를 도

입한다. 구체적으로는, 실리카를 물-2-프로판올 혼합액 중에 담그고, 3-아미노프로필 트리메톡시실란을 첨가 후, 100℃로 가열하고 6 시간 반응시킨다. 실온으로 냉각 후, 실리카를 메탄올로 세정하고, 건조하여 아미노기가 실리카 표면에 직접 도입된 분체가 얻어진다. 본 방법에서 바람직하게 처리되는 소재로는 실리카 이외에 유리, 알루미늄, 탈크, 클레이, 알루미늄, 철, 마이카, 아스베스토스, 산화티탄, 아연화, 산화철 등의 성형품 및 분체를 들 수 있다.

[0190] 본 방법에 의하면, 소재 표면이 중합체 등의 물질로 피복되어서 복합화 되지 않고, 아미노기가 소재 표면의 작용기에 직접 결합한 소재가 얻어진다. 따라서, 포스포릴콜린기를 도입하는 것 이외에는 소재 자체가 갖는 기능을 손상하는 일이 없다.

[0191] 4. 실리콘 기상 처리에 의한 아미노기의 도입(일본 특공평 1-54379호 공보, 일본 특공평 1-54380호 공보, 일본 특공평 1-54381호 공보 참조)

[0192] 분체 표면을, 우선 1.3.5.7-테트라메틸시클로테트라실록산에 의해 처리하고, 표면에 도입된 Si-H기와, 아미노기를 갖는 모노머를 반응시켜서 아미노화 된 표면을 얻는다. 예를 들면, 마이카와 1.3.5.7-테트라메틸시클로테트라실록산을 데시케이터 중에 넣고, 아스피레이터로 탈기한다.

[0193] 80℃에서 16 시간 반응시킨 후, 마이카를 꺼내고, 120℃에서 건조시킨다. 얻어진 마이카를 에탄올 중에 분산하고, 알릴 아민을 첨가하고, 이어서 염화백금산의 에탄올 용액을 첨가하고, 60℃에서 2 시간 교반한다. 반응 종료 후, 여과, 에탄올 세정, 감압 건조하여 아미노화 마이카를 얻는다. 본 방법에 의해 바람직하게 처리 가능한 분체로서, 불소 수지, 각종 금속(스테인레스, 티탄 합금, 알루미늄, 철 등), 세라믹스, 카본계 소재, 각종 폴리머(우레탄, 폴리카보네이트, 폴리이미드, 아크릴계, 비닐계, 다당류, 폴리알킬실록산), 유기-무기 복합계 소재, 각종 무기물(마이카, 탈크, 카올린, 알루미늄, 산화티탄, 산화아연, 산화철, 각종 무기 안료) 등의 분체를 들 수 있다.

[0194] 본 방법에 사용하는 모노머는 아민계 모노머를 사용할 수 있다. 아민계 모노머란, 알릴 아민에 한정되지 않고, 아미노기 및 중합 가능한 비닐, 아크릴 등의 반응성 부위를 갖고 있으면 된다. 아미노기는 부록시 카르보닐기, 벤질옥시 카르보닐기 등에 의해 보호되어 있어도 좋다.

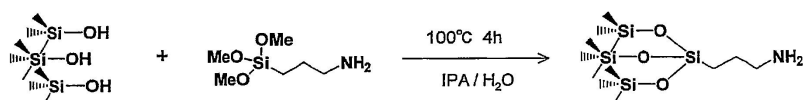
[0195] 또한, 아민계 모노머가 아니어도, 에폭시기와 같이, 예를 들면 디아민과의 반응에 의해 간단하게 아미노기를 도입할 수 있는 작용기를 갖는 모노머라도 좋다.

[0196] 상기와 같이 아미노기를 도입한 소재에 대하여, 글리세로포스포릴콜린의 산화적 해열 반응에 의해 얻어진 알데히드체 또는 하이드레이트체를 환원적 아미노화 반응에 의해 포스포릴콜린기를 소재 표면에 직접적으로 부가시킨다.

[0197] 구체적으로는, 소재를 메탄올 중에 담그고, 포스파티딜글리세로 알데히드를 첨가하고, 실온에서 6 시간 방치한다. 그리고, 시아노붕소산나트륨을 0℃에서 첨가, 하룻밤 가열 교반하고, 아미노기에 포스포릴콜린기를 부가시킨다. 분체를 메탄올로 세정후, 건조하여, 포스포릴콜린기를 표면에 직접 갖는 표면 개질 소재가 얻어진다. 반응 용매는 메탄올 이외에도 물, 에탄올, 2-프로판올 등 프로톤성 용매이면 사용 가능하지만, 메탄올을 사용한 경우의 도입률이 높은 경향이 있다.

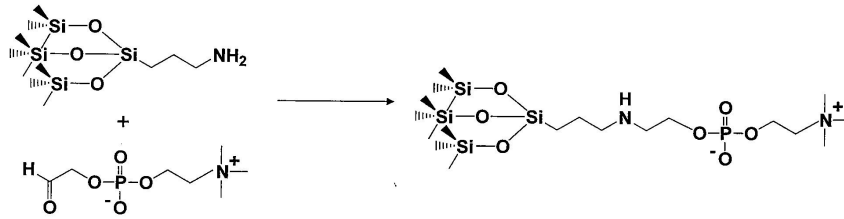
[0198] 표면 개질제에 3-아미노프로필 트리메톡시실란을 사용하여 포스포릴콜린기(PC기라고 약칭함)를 도입하는 방법의 반응식을 하기에 나타낸다.

[0199] 반응식 1[실리카 표면의 아미노프로필화(일반적인 수법)]



[0200]

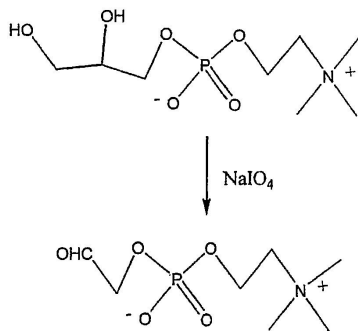
[0201] 반응식 2[PC의 도입]



[0202]

[0203] 본 발명의 표면 개질 방법은, 포스포릴콜린기의 도입률이 높고, 도입되는 양을 용이하게 조정할 수 있고, 여러 소재의 표면을 수식할 수 있다는 큰 이점이 있다.

[0204] 본 발명의 방법에서, 글리세로포스포릴콜린의 산화적 해열 반응에 의해 얻어지는 알데히드체를 함유하는 화합물은 공지의 글리세로포스포릴콜린기를, 공지의 방법에 의해 산화적 해열을 행하게 하는 것으로, 극히 간단한 단계이다. 이 반응은 1,2-디올을 과요오드산, 또는 과요오드산염을 사용하여 산화함으로써 결합을 개열시켜, 2 개의 알데히드체를 얻는 것이며, 본 방법의 경우, 포스포릴콜린 알데히드체와 포름알데히드를 생성한다. 반응은 통상 수중 또는 물을 포함하는 유기 용매 중에서 행해진다. 반응 온도는 0도부터 실온이다. 알데히드체는 수중에서 평형 반응을 거쳐서 하이드레이트가 되는 일도 있지만, 계속되는 아민과의 반응에는 영향을 주지 않는다. 하기에 포스포릴콜린기를 함유하는 1작용성의 알데히드체를 조제하는 반응식을 나타낸다.



[0205]

[0206] 아미노기를 갖는 소재는 특별히 한정되지 않는다. 소재의 표면, 경우에 따라서는, 복잡한 형상을 한 소재의 내부 표면에 글리세로포스포릴콜린의 산화적 해열 반응에 의해 얻어지는 알데히드체가 반응할 수 있는 아미노기가 있으면 된다.

[0207] 글리세로포스포릴콜린의 산화적 해열 반응에 의해 얻어지는 알데히드체(또는 하이드레이트체)를, 소재 표면의 아미노기에 결합시키는 환원적 아미노화 반응은, 양 물질을 용매 중에서 교반함으로써 용이하게 행할 수 있다. 이 반응은 양 물질을 물 또는 알콜 중에 공존시켜(제3 성분의 유기 용매를 혼합해도 좋음) 이민을 형성시킨 후, 이것을 환원제에 의해 환원하여 2차 아민을 얻는 것이다. 환원제로서는 시아노붕소산나트륨 등 마일드한 환원제가 바람직하지만, 포스포릴콜린이 안정한 한, 다른 환원제를 사용하는 것도 가능하다. 반응은 통상 0도부터 실온에서 행해지지만, 경우에 따라 가열하는 일도 있다.

[0208] 상기의 방법에 의해, 친수성 포스포릴콜린기를 임의의 양으로 함유하는 소재가 간단하게 얻어진다.

[0209] 상기 설명은, 식 (1-2)의 포스포릴콜린기를 도입하는 수단이지만, 일반식 (1-1)의 포스포릴콜린기를 함유하는 소재도 상기와 동일하게 하여 얻어진다. 일반식 (1-1)의 포스포릴콜린기를 갖는 화합물은 공지 화합물로부터 공지의 방법을 사용하여 식 (1-2)의 포스포릴콜린기를 갖는 화합물을 합성하는 것과 동일한 반응에 의해 제조할 수 있다. 식 (1-2)는 일반식 (1-1)의 가장 바람직한 양태이며, R₁, R₂, R₃이 메틸기, n=2인 경우이다.

[0210] 본 명세서에서, 일반식 (1-1)에서의 R₁, R₂, R₃은 각각 독립적으로 탄소 원자 수 1~6(바람직하게는 1~3)의 직쇄 또는 분지 알킬기를 나타내고, n=2~4이다. 이 직쇄 또는 분지 알킬기로는 다른 치환기를 갖고 있어도 좋고, 예를 들면, 히드록실기를 갖는 직쇄 또는 분지 알킬기라도 바람직하다.

[0211] 또한, 소재가 합성 폴리머인 경우, 그 친수부로서, 카르복실산기, 히드록실기, 1차~3차 아미노기, 술폰산기, 인산기, 폴리옥시에틸렌기, 암모늄기, 아마이드, 카르복시베타인, 당류 등을 함유해도 좋고, 이것들의 종류 및 함

유량으로, 소재의 기능을 설계할 수 있다. 또한, 그 소수부로서, 탄소 원자 수 2~22의 직쇄상 또는 분지 알킬, 콜레스테롤 등의 환상 알킬, 올레일 등 불포화 결합을 포함하는 알킬기, 벤젠 고리, 나프탈렌 고리, 피렌을 비롯한 탄화수소계 방향족, 피리딘 고리, 이미다졸, 티아졸, 인돌 등의 헤테로계 방향족, 퍼플루오로 알킬, 폴리알킬실록산 등의 소수기를 함유해도 좋고, 소재의 용도에 따라 선택하여, 설계할 수 있다. 합성 폴리머로 이루어지는 소재의 소수기의 결합 형태는 에스테르, 에테르, 아마이드, 우레탄, 요소 결합 등에 의해 직접 폴리머 주쇄와 결합되어 있어도 좋고, 스페이서를 사이에 두고 주쇄와 결합되어 있어도 좋다. 스페이서의 종류로는 친수성 폴리에틸렌 옥사이드, 소수성 폴리프로필렌 옥사이드, 직쇄상 알킬(탄소 원자 수 2~22) 등을 들 수 있다.

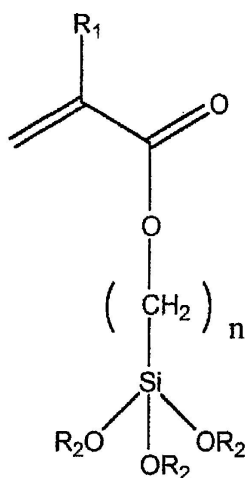
[0212] 또한, 소재 표면에 존재하는 아미노기의 1부를 포스포릴콜린기에 의해 수식하고, 잔부를 다른 작용기로 수식함으로써 새로운 기능을 발현하는 개질 소재를 설계할 수 있다. 소재에 도입된 아미노기를 원소 분석 등에 의해 정량하고, 글리세로포스포릴콜린의 산화적 해열 반응에 의해 얻어지는 알데히드체를 함유하는 화합물을, 부가시키고 싶은 양만큼 사용함으로써 제조된다. 그리고, 나머지 아미노기에 임의의 작용기를 부가시킬 수 있다. 이 수법은 모든 분체에 일반적으로 적용할 수 있다.

[0213] 본 발명의 개질 방법에 의해 표면이 개질된 소재는 생체적합성 및 친수성 이 우수한 재료 및 성형품이 된다. 생체적합성을 갖는 포스포릴콜린기를 소재 표면에 직접 갖는 재료로서 화장품, 의약품 재료(인공 장기, 수술용 기구 등), 크로마토그래피용 충전제, 도료 등, 폭넓은 용도로 응용 가능하다.

[0214] 본 발명의 다른 양태는, 상기의 개질 방법에, 특정한 폴리머 코팅을 응용한 경우의 개질 방법이다. 본 발명에서의 중합체에 의해 소재를 피복하여 표면을 개질하는 방법이라도, 단지 친수성 폴리머의 캐스트에 의해 물리적으로 피복하는 것에 불과한 종래의 방법에 비해, 소재 표면의 포스포릴콜린기의 내구성을 충분하게 확보할 수 있다. 이 양태에 의해 개질되는 바람직한 소재는, 금속, 플라스틱, 유리, 세라믹 등의 기관재료나 가공 소재품과 같이 일정한 두께를 갖고 있는 소재이다. 본 발명의 방법은 소재에 요구되는 기본적 성질을 유지하면서, 본 발명의 방법에 의해 친수성이나 생체적합성을 극히 용이하게 부여할 수 있게 되어 분리 분석 장치나 그 배관이나 부품 등의 재료의 개질 방법으로서 유효하게 이용 가능하다. 예를 들면, 분리 또는 분석 장치용의 배관, 배관 접속 부품, 샘플링을 위한 니들, 샘플 바이얼, 검출기 셀 등의 시험액이 접촉하는 부재의 개질 방법으로서 유용하고, 특별하게는, HPLC, MS, NMR의 접속 배관이나 전기 영동 장치의 캐필러리 배관 등의 소재가 바람직하게 개질된다. 테플론(등록 상표) 관, 테프젤 관, 피크 수지 관, 퓨즈드 실리카 관 등의 소재이다.

[0215] 알콕시실릴기 함유 폴리머는 소재에 코팅 가능하면 특별히 한정되지 않는다. 코팅된 소재의 표면 상에서 알콕시실란의 가교 반응에 의해 강고한 피막이 형성된다. 예를 들면, (메타)아크릴산이나 (메타)아크릴산 알킬에스테르 등의 (메타)아크릴산계 모노머에, 알콕시실릴기가 치환된 공지 또는 금후 개발될 모노머가 바람직하다. 구체적으로는, 하기 일반식 (1-5)의 알콕시실릴기 함유 (메타)아크릴산계 모노머를 중합한 폴리머를 용제에 용해시켜서 소재의 표면을 처리하고, 상법에 따라 가교시켜서 코팅시킨다.

[0216] (1-5)

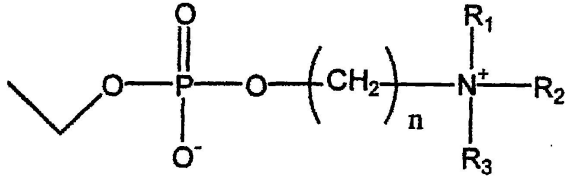


[0217]

[0218] (R_1 은 수소 또는 탄소 원자 수 1~6의 직쇄 또는 분지 알킬이고, R_2 는 탄소 원자 수 1~6의 직쇄 또는 분지 알킬이고, n 은 1~6의 수임)

[0219] 소재를 코팅하는 알콕시실릴기 함유 폴리머는 하기 식 (1-1), 바람직하게는식 (1-2)로 표시되는 포스포릴콜린기를 도입하기 위해서는 포스포릴콜린기 함유 화합물과 반응하여 도입가능한 어떠한 반응성기를 갖고 있어야 한다. 바람직한 반응성기는 아미노기이다. 아미노기는 1차 아민 또는 2차 아민이다. 공지의 방법 또는 금후 개발될 방법으로 아미노기를 도입하면 된다. 가장 간편하고 바람직한 방법은 아미노기를 갖는 아민계 모노머나, 아미노기를 발생하는 이소시아네이트기나 에폭시기를 갖는 모노머와 공중합한 코폴리머를 사용하는 것이다.

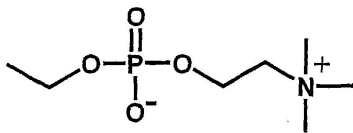
[0220] (1-1)



[0221]

[0222] (R_1 , R_2 , R_3 은 각각 독립적으로 탄소 원자 수 1~6의 직쇄 또는 분지 알킬기를 나타내고, $n=2\sim4$ 임)

[0223] (1-2)



[0224]

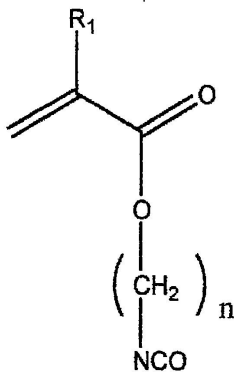
[0225] 또한, 아민계 모노머와의 공중합체가 아니어도, 에폭시거나 이소시아네이트기와 같이, 예를 들면 디아민과의 반응에 의해 간단하게 아미노기를 도입할 수 있는 작용기를 갖는 모노머와, 알콕시실릴기 함유 폴리머를 공중합시킨 폴리머라도 좋다.

[0226] 또한, 플라즈마 중합에 의해, 알콕시실릴기 함유 폴리머에, 질소 치환한 알릴 아민의 THF(테트라히드로푸란) 용액 중에 담그고, 그래프트 중합시켜서, 아미노기를 도입할 수도 있다.

[0227] 공중합시키는 모노머는 하기의 식 (1-6)~(1-8)의 모노머나, 아크릴산이나 메타크릴산 등의 (메타)아크릴산계 모노머가 바람직하다. 식 (1-6)~(1-8)에서의 에스테르 결합은 (COO)는 아마이드 결합(CONH)이라도 좋다.

[0228] 또한, 식 (1-8)의 아미노기는 임의의 보호기에 의해 보호되어 있어도 좋다. 예를 들면, 부톡시카르보닐 또는 벤질옥시카르보닐에 의해 보호되어 있어도 좋다. 아미노기가 보호되어 있는 경우에는 탈보호(부톡시카르보닐의 경우 트리플루오로아세트산 처리, 벤질옥시카르보닐의 경우 수소 분위기 하에 팔라듐 촉매 처리)한 후, 포스포릴콜린기(PC기)를 도입한다.

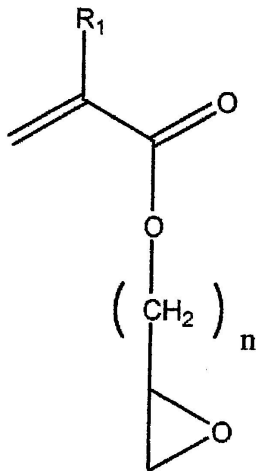
[0229] (1-6)



[0230]

[0231] (R_1 은 수소 또는 탄소 원자 수 1~6의 직쇄 또는 분지 알킬이고, n 은 1~6의 수이다. -O-는 -NH-일 수도 있다)

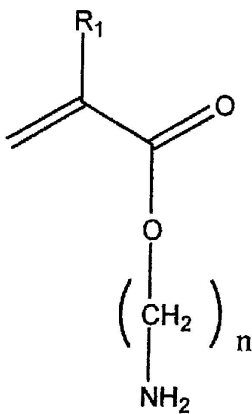
[0232] (1-7)



[0233]

[0234] (R_1 은 수소 또는 탄소 원자 수 1~6의 직쇄 또는 분지 알킬이고, n 은 1~6의 수이다. -O-는 -NH-일 수도 있다)

[0235] (1-8)



[0236]

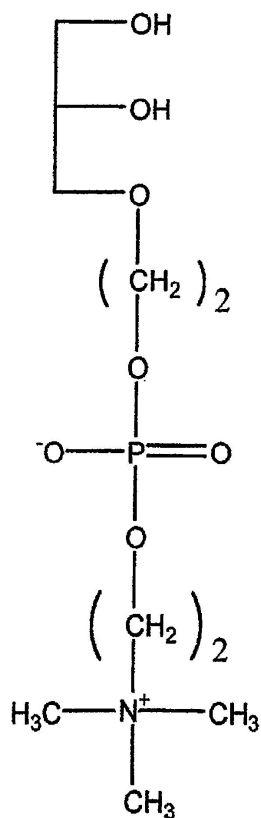
[0237] (R_1 은 수소 또는 탄소 원자 수 1~6의 직쇄 또는 분지 알킬이고, n 은 1~6의 수이다. -O-는 -NH-일 수도 있다)

[0238] 또한, 공중합하는 모노머에는 상기의 결합성 작용기를 갖는 모노머 이외에 소재의 재질에 따라 코팅하는 알콕시 실릴기 함유 폴리머와, 소재와의 친화성의 관점으로부터 그 밖의 모노머를 공중합해도 바람직하다. 예를 들면, 소재의 재질이 폴리프로필렌인 경우, 포화 탄화수소와의 친화성 향상을 위해 부틸메타크릴레이트를, 폴리실록산 계 소재의 경우에는 폴리디메틸실록산 메타크릴레이트를, 테플론(등록 상표)의 경우에는 퍼플루오로알킬모노머를 공중합함으로써 효과가 향상된다.

[0239] 도입한 아미노기에 대해, 포스포릴콜린기 함유 화합물, 바람직하게는 글리세로포스포틸콜린의 산화적 해열 반응에 의해 얻어진 알데히드체 또는 하이드레이트체를 환원적 아미노화 반응에 의해 반응시켜서 포스포릴콜린기가 도입된다. 바람직한 포스포릴콜린기 함유 화합물은 하기 식 (1-3)의 디올체 및/또는 하기 식 (1-4)의 알데히드체이며, 바람직하게는 축합 반응 및/또는 환원적 아미노화 반응에 의해 아미노기에 결합시킨다.

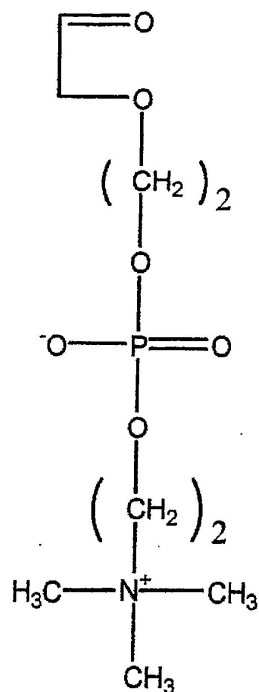
[0240] 또한, 최종적으로 포스포릴콜린기 함유 화합물이 아미노기에 결합해 있으면, 아미노기의 도입부터 결합에 이르기까지 어떠한 반응 경로를 취할 수도 있다.

[0241] (1-3)



[0242]

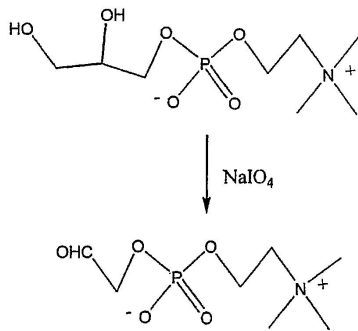
[0243] (1-4)



[0244]

[0245] 글리세로포스포릴콜린의 산화적 해열 반응에 의해 얻어지는 알데히드체는 공지의 글리세로포스포릴콜린기를, 공지의 방법에 의해 산화적 해열을 행하게 하는 것으로, 극히 간단한 단계이다. 이 반응은, 1,2-디올을 과요오드산, 또는 과요오드산염을 사용하여 산화함으로써 결합을 개열시키고, 2 개의 알데히드체를 얻는 것이며, 본 방법의 경우, 포스포릴콜린알데히드체와 포름알데히드를 생성한다. 반응은 통상 수중 또는 물을 포함하는 유기 용매 중에서 행해진다. 반응 온도는 0도부터 실온이다. 알데히드체는 수중에서 평형 반응을 거쳐 하이드레이트가

되는 일도 있지만, 계속되는 아민과의 반응에는 영향을 주지 않는다. 하기에 포스포릴콜린기를 함유하는 1작용성의 알데히드체를 조제하는 반응식을 나타낸다.



[0246]

[0247] 글리세로포스포틸콜린의 산화적 해열 반응에 의해 얻어지는 하이드레이트체 및/또는 알데히드체를, 소재를 코팅한 폴리머의 아미노기에 결합시키는 환원적 아미노화 반응은, 양 물질을 용매 중에서 교반함으로써 용이하게 행할 수 있다. 이 반응은 양 물질을 물 또는 알콜 중에 공존시키고(제3 성분의 유기 용매를 혼합해도 좋음), 이민을 형성시킨 후, 이것을 환원제에 의해 환원하여 2차 아민을 얻는 것이다. 환원제로는 시아노붕소산나트륨 등 마일드한 환원제가 바람직하지만, 포스포틸콜린이 안정한 한, 다른 환원제를 사용하는 것도 가능하다. 반응은 통상 0도부터 실온에서 행해지지만, 경우에 따라 가열하는 경우도 있다.

[0248] 구체적으로는, 소재를 메탄올 중에 담그고, 포스파티딜글리세로 알데히드를 첨가하고, 실온에서 6 시간 방치한다. 그리고, 시아노붕소산나트륨을 0℃에서 첨가, 하룻밤 가열 교반하고, 아미노기에 포스포틸콜린기를 부가시킨다. 반응 용매는 메탄올 이외에도, 물, 에탄올, 2-프로판올 등 프로톤성 용매이면 사용 가능하지만, 메탄올을 사용한 경우에 포스포틸콜린기의 부가율이 높은 경향이 있다.

[0249] 상기의 방법에 의해, 친수성 포스포틸콜린기를 임의의 양으로 그 표면에 도입된 소재가 간단하게 얻어진다. 이하에 더욱 구체적인 방법을 기술한다.

[0250] 개질 방법 1-1

[0251] 상기 식 (1-5)의 모노머 1(이하, 모노머 1이라고 약칭함)과, 상기 식 (1-6)의 모노머(이하, 모노머 2라고 약칭함)를 필수 성분으로서 갖는 공중합체를 합성한다. 반응 용매는 모노머 1 및 2와 반응하지 않고, 2 개의 모노머를 용해하는 것이면 특별히 한정되지 않는다. 예를 들면, 톨루엔, 아세톤, 아세트산에틸, 헥산, 에테르, 테트라히드로푸란, 디옥산, 디메틸포름아미드, 디메틸술폭시드, 디클로로메탄, 클로로포름 중 1 종 또는 2 종 이상의 혼합 용매를 들 수 있다. 중합 개시제는 라디칼계 개시제이면 특별히 한정되지 않는다. 예를 들면, 과산화벤조일 등의 과산화물, 아조비스이소부티로니트릴, 2,2'-아조비스(이소아세트산) 디메틸 등의 아조계 화합물을 들 수 있다. 또한, 중합 개시제를 사용하는 이외에도 방사선 조사 등에 의해 중합시킬 수도 있다. 공중합체의 평균 분자량은 최종적으로 가교 반응을 일으키는 것이기 때문에 특별히 제한되지 않는다. 공중합시키는 모노머는 소재와의 친화성에 따라 상기 2 종 이외에도 부가할 수 있다.

[0252] <개질 방법 1-1-1>

[0253] 모노머 1과 모노머 2를 필수로 하는 공중합체를 합성하고, 이것을 각종 기판(소재: 예를 들면 여러 형태의 금속, 플라스틱, 세라믹, 유리 등)에 전착시킨다. 또한, 잔존하는 이소시아나이트와 상기 식 (1-3)의 포스포틸콜린기 함유 화합물(이하, PC1이라고 약칭함)을, 우레탄 결합에 의해 축합시키고, 상기 식 (1-1)의 포스포틸콜린기(이하, PC기라고 약칭함)를 도입한다. 폴리머의 가교 반응을 일으키는 타이밍은 간편성에 따라, PC기 도입 전이라도 나중이라도 좋다. 물에 의한 처리를 행하면 가교 반응은 신속하게 진행되는데, 피막을 방지해 두어도 점차로 진행해 간다.

[0254] <개질 방법 1-1-2>

[0255] 모노머 1과 2를 필수로 하는 공중합체를 합성하고, 이것을 각종 기판(소재)의 표면에 전착시킨다. 또한, 이것을 물 또는 염기성 수용액에 의해 처리함으로써 이소시아나이트를 분해하여 아민으로 변환한다. 이 아미노기와 상기 식 (1-2)의 포스포틸콜린기 함유 화합물(이하, PC2라고 약칭함)을 환원적 아미노화 반응에 의해 결합시키고 PC기를 도입한다. 또는, 상기 폴리머를 에틸렌디아민으로 처리하고, 아미노기를 도입한 뒤, 환원적 아미노화 반

응에 의해 상기 식 (1-2)의 포스포릴콜린기 함유 화합물과 결합시킬 수도 있다.

[0256] 개질 방법 1-2

[0257] 모노머 1과, 상기 식 (1-7)의 모노머(이하, 모노머 3이라고 약칭함)를 필수 성분으로 갖는 공중합체를 합성한다. 반응 용매는 모노머 1 및 3과 반응하지 않고, 2 개의 모노머를 용해하는 것이면 특별히 한정되지 않는다. 예를 들면, 톨루엔, 아세톤, 메탄올, 에탄올, 2-프로판올, 아세트산에틸, 헥산, 에테르, 테트라히드로푸란, 디옥산, 디메틸포름아미드, 디메틸술폰, 디클로로메탄, 클로로포름 중 1 종 또는 2 종 이상의 혼합 용매를 들 수 있다. 중합 개시제는 라디칼계 개시제이면 특별히 한정되지 않는다. 예를 들면, 과산화벤조일 등의 과산화물, 아조비스이소부티로니트릴, 2,2'-아조비스(이소아세트산)디메틸 등의 아조계 화합물을 들 수 있다. 또한, 중합 개시제를 사용하는 이외에도 방사선 조사 등에 의해 중합시킬 수도 있다. 공중합체의 평균 분자량은 최종적으로 가교 반응을 일으키는 것이기 때문에 특별히 제한되지 않는다. 공중합시키는 모노머는 기관과의 친화성에 따라 상기 2 종 이외에도 부가할 수도 있다.

[0258] 모노머 1과 3을 필수로 하는 공중합체를 각종 (기관) 소재의 표면에 전착시킨다. 또한, 이것을 암모니아 수용액 또는 에틸렌디아민을 비롯한 분자 내에 2 개 이상의 아미노기를 갖는 화합물로 처리함으로써 에폭시기를 아미노기로 변환한다. 이어서, PC2를 환원적 아미노화 반응에 의해 결합시키고, PC기를 도입한다.

[0259] 개질 방법 1-3

[0260] 모노머 1과, 상기 식 (1-8)의 모노머(이하, 모노머 4라고 약칭함) 또는 그 아미노기를 부톡시카르보닐 또는 벤질옥시카르보닐에 의해 보호한 것을 필수 성분으로 갖는 공중합체를 합성한다. 반응 용매는 모노머 1 및 4와 반응하지 않고, 2 개의 모노머를 용해하는 것이면 특별히 한정되지 않는다. 예를 들면, 톨루엔, 아세톤, 메탄올, 에탄올, 2-프로판올, 아세트산에틸, 헥산, 에테르, 테트라히드로푸란, 디옥산, 디메틸포름아미드, 디메틸술폰, 디클로로메탄, 클로로포름 중 1 종 또는 2 종 이상의 혼합 용매를 들 수 있다. 중합 개시제는 라디칼계 개시제이면 특별히 한정되지 않는다. 예를 들면, 과산화벤조일 등의 과산화물, 아조비스이소부티로니트릴, 2,2'-아조비스(이소아세트산) 디메틸 등의 아조계 화합물을 들 수 있다. 또한, 중합 개시제를 사용하는 이외에도 방사선 조사 등에 의해 중합시킬 수도 있다. 공중합체의 평균 분자량은 최종적으로 가교 반응을 일으키는 것이기 때문에 특별히 제한되는 것은 아니다.

[0261] 공중합시키는 모노머는 소재의 재질과의 친화성에 따라 상기 2 종 이외에도 부가할 수도 있다.

[0262] 모노머 1과 4를 필수로 하는 공중합체를 각종 기관(소재)의 표면에 전착시킨다. 이어서, PC2를 환원적 아미노화 반응에 의해 결합시키고 PC기를 도입한다. 아미노기가 보호되어 있는 경우에는 탈보호(부톡시카르보닐의 경우 트리플루오로아세트산 처리, 벤질옥시카르보닐의 경우 수소분위기하 팔라듐촉매 처리) 한 후 PC기를 도입한다.

[0263] 개질 방법 1-4

[0264] 모노머 1과 (메타)아크릴산을 필수 성분으로 갖는 공중합체를 합성한다. 반응 용매는 모노머 1 및 (메타)아크릴산과 반응하지 않고, 2 개의 모노머를 용해하는 것이면 특별히 한정되지 않는다. 예를 들면, 톨루엔, 아세톤, 메탄올, 에탄올, 2-프로판올, 아세트산에틸, 헥산, 에테르, 테트라히드로푸란, 디옥산, 디메틸포름아미드, 디메틸술폰, 디클로로메탄, 클로로포름 중 1 종 또는 2 종 이상의 혼합 용매를 들 수 있다. 중합 개시제는 라디칼계 개시제이면 특별히 한정되지 않는다. 예를 들면, 과산화벤조일 등의 과산화물, 아조비스이소부티로니트릴, 2,2'-아조비스(이소아세트산) 디메틸 등의 아조계 화합물을 들 수 있다. 또한, 중합 개시제를 사용하는 이외에도 방사선 조사 등에 의해 중합시킬 수도 있다. 본 공중합체의 평균 분자량은 최종적으로 가교 반응을 일으키는 것이기 때문에 특별히 제한되는 것은 아니다. 공중합시키는 모노머는 소재의 재질과의 친화성에 따라 상기 2 종 이외에도 부가할 수도 있다. 모노머 1과 (메타)아크릴산을 필수 성분으로서 갖는 공중합체를 각종 기관(소재)에 전착한다.

[0265] 이것에, 디시클로헥실 카르보디이미드, 1-(3-디메틸아미노프로필)-3-에틸 카르보디이미드를 비롯한 카르보디이미드계 커플링제나 카르보디이미다졸 커플링제 등을 사용하여 PC기를 결합시킨다.

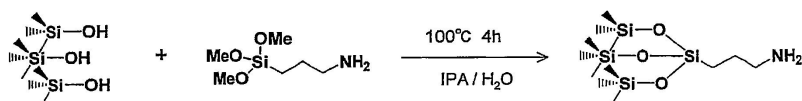
[0266] 또는, 공중합체중의 카르복실기를 염화티오닐에 의해 산염화물로 한 후, 또는, N-히드록시숙신이미드를 비롯한 활성 에스테르로 변환한 후, PC기를 갖는 알콜과 반응시켜서 PC기를 결합시킨다.

[0267] 본 발명의 개질 분체는 이하의 방법으로 제조된다. 또한, 포스포릴콜린기를 분체 표면에 직접적으로 갖는다는 것은, 포스포릴콜린기가 분체 표면에 화학적인 결합으로 도입되어 있는 것을 의미하고, 포스포릴콜린기를 갖는

중합체로 피복함으로써 포스포릴콜린기를 도입한 분체는 포함하지 않는다는 의미이다.

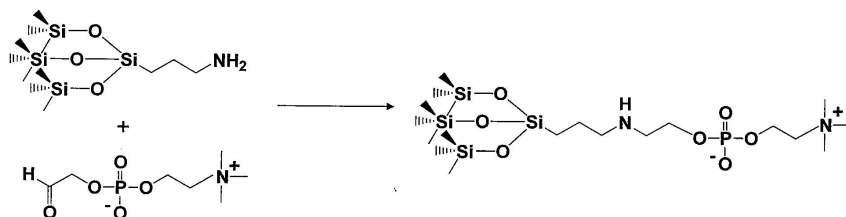
- [0268] 본 발명의 개질 분체는 하기의 단계에 의해 제조된다. 이미 분체 표면에 아미노기를 갖고 있고, 그 이상의 아미노기를 도입할 필요가 없는 경우는 단계 1은 생략된다.
- [0269] 단계 1: 임의의 분체에, 공지의 방법 또는 금후 개발될 방법으로 아미노기를 도입한다. 아미노기는 분체 표면에 직접적으로 도입된다. 직접적이란, 아미노기를 갖는 중합체로 피복하는 방법은 포함하지 않는 것을 의미한다. 아미노기는 1차 아민 또는 2차 아민이다.
- [0270] 단계 2: 아미노기를 갖는 분체에 대하여, 글리세로포스포릴콜린의 산화적 해열 반응에 의해 얻어진 알데히드체 또는 하이드레이트체를 환원적 아미노화 반응에 의해 포스포릴콜린기를 분체 표면에 직접적으로 부가시킨다.
- [0271] 사용하는 분체는 특별히 제한되지 않는다. 일반적으로, 평균 입경 0.01~10 μm 정도의 임의의 물체를 의미한다. 구체적인 분체로는, 예를 들면 무기 분말(예를 들면, 탈크, 카올린, 운모, 견운모(세리사이트), 백운모, 금운모, 함성운모, 홍운모, 흑운모, 버미큘라이트, 탄산마그네슘, 탄산칼슘, 규산알루미늄, 규산바륨, 규산칼슘, 규산마그네슘, 규산스트론튬, 텅스텐산 금속염, 마그네슘, 실리카, 제올라이트, 황산바륨, 소성 황산칼슘(소석고), 인산칼슘, 불소 아파타이트, 히드록시 아파타이트, 세라믹 파우더, 금속 비누(예를 들면, 미리스 트산 아연, 팔미트산칼슘, 스테아르산알루미늄), 질화붕소, 산화세륨 등); 유기 분말(예를 들면, 폴리아미드 수지 분말(나일론 분말), 폴리에틸렌 분말, 폴리메타크릴산메틸 분말, 벤조구아나민 수지 분말, 폴리사불화에틸렌 분말, 폴리메틸실세스퀴옥산 분말, 실리콘엘라스토머 분말, 셀룰로스 분말 등); 무기 백색 안료(예를 들면, 이산화티탄, 산화아연 등); 무기 적색계 안료(예를 들면, 산화철(벵갈라), 티탄산철 등); 무기 갈색계 안료(예를 들면, γ -산화철 등); 무기 황색계 안료(예를 들면, 황산화철, 황토 등); 무기 흑색계 안료(예를 들면, 흑산화철, 저차 산화티탄 등); 무기 자색계 안료(예를 들면, 망간 바이올렛, 코발트 바이올렛 등); 무기 녹색계 안료(예를 들면, 산화크롬, 수산화크롬, 티탄산코발트 등); 무기 청색계 안료(예를 들면, 군청, 감청 등); 필 안료(예를 들면, 산화티탄코티드 마이카, 산화티탄코티드 옥시염화비스머스, 산화티탄코티드 탈크, 착색 산화티탄코티드 마이카, 옥시염화 비스머스, 어린박 등); 금속 분말 안료(예를 들면, 알루미늄 파우더, 커피 파우더 등); 지르코늄, 바륨 또는 알루미늄레이크 등의 유기 안료(예를 들면, 적색201호, 적색202호, 적색204호, 적색205호, 적색220호, 적색226호, 적색228호, 적색405호, 등색203호, 등색204호, 황색205호, 황색401호, 및 청색404호 등의 유기 안료, 적색3호, 적색104호, 적색106호, 적색227호, 적색230호, 적색401호, 적색505호, 등색205호, 황색4호, 황색5호, 황색202호, 황색203호, 녹색3호 및 청색1호 등); 천연 색소(예를 들면, 클로로필, β -카로틴 등) 등을 들 수 있다.
- [0272] 이들 분체에 아미노기를 도입하는 공지의 방법(단계 1)으로는 하기를 들 수 있다.
- [0273] 1. 플라즈마 처리의 표면 반응에 의한 아미노기의 도입
- [0274] 질소 가스 분위기 하에서 저온 플라즈마에 의해 분체 표면에 아미노기를 도입한다. 구체적으로는 분체를 플라즈마 반응 용기 내에 수용하고, 반응 용기 내를 진공 펌프로 진공으로 한 후, 질소 가스를 도입한다. 이어서, 글로우 방전에 의해, 분체 표면에 아미노기를 도입할 수 있다. 이 방법은, 분체 이외의 재료에도 적용할 수 있다. 예를 들면, 불소 수지, 각종 금속(스테인레스, 티탄 합금, 알루미늄, 철 등), 세라믹스, 카본계 소재, 각종 폴리머(우레탄, 폴리카보네이트, 폴리이미드, 아크릴계, 비닐계, 다당류, 폴리알킬실록산), 유기-무기 복합계 소재, 각종 무기물(마이카, 탈크, 카올린, 알루미늄, 산화티탄, 산화아연, 산화철, 각종 무기 안료) 등의 재료에 적용 가능하다. 플라즈마 처리한 재료를 기계적으로 분체화 하는 것도 가능하다. 플라즈마 처리에 관한 문헌을 하기에 나타낸다.
- [0275] 1. M. Muller, C. oehr
- [0276] Plasma aminofunctionalisation of PVDF microfiltration membranes: comparison of the in plasma modifications with a grafting method using ESCA and an amino-selective fluorescent probe Surface and Coatings Technology 116-119(1999)802-807
- [0277] 2. Lidija Tusek, Mirko Nitschke, Carsten Werner, Karin Stana-Kleinschek, Volker Ribitsch
- [0278] Surface characterization of NH₃ Plasma treated polyamide 6 foils Colloids and Surfaces A: Physicochem. Eng. Aspects 195(2001) 81-95
- [0279] 3. Fabienne Poncin-Epaillard, Jean-Claude Brosse, Thierry Falher

- [0280] Reactivity of surface groups formed onto a plasma treated poly(propylene) film
- [0281] Macromol. Chem, Phys. 200. 989-996(1999)
- [0282] 2. 표면 개질제에 의한 아미노기의 도입
- [0283] 아미노기를 갖는 알콕시실란, 클로로실란, 실라잔 등의 표면 개질제를 사용하여 실란을 함유 분체, 산화티탄 분체 등의 표면을 처리한다.
- [0284] 예를 들면, 1차 아미노기를 갖는 3-아미노프로필 트리메톡시실란에 의해 실리카 분체를 처리하여 아미노기를 도입한다. 구체적으로는, 실리카를 물-2-프로판올 혼합액 중에 담그고, 3-아미노프로필트리메톡시실란을 첨가한 후, 100℃로 가열하고 6 시간 반응시킨다. 실온으로 냉각후, 실리카를 메탄올로 세정하고, 건조하여 아미노기가 실리카 표면에 직접 도입된 분체가 얻어진다. 본 방법에서 바람직하게 처리되는 분체로는 실리카 이외에 유리, 알루미늄, 탈크, 클레이, 알루미늄, 철, 마이카, 아스베스토스, 산화티탄, 아연화, 산화철 등의 분체를 들 수 있다.
- [0285] 3. 실리콘 기상 처리에 의한 아미노기의 도입(일본 특공평 1-54379호 공보, 일본 특공평 1-54380호 공보, 일본 특공평 1-54381호 공보 참조)
- [0286] 분체 표면을 먼저 1,3,5,7-테트라메틸시클로테트라실록산에 의해 처리하고, 표면에 도입된 Si-H기와, 아미노기를 갖는 모노머를 반응시켜서 아미노화 된 표면을 얻는다. 예를 들면, 마이카와 1,3,5,7-테트라메틸시클로테트라실록산을 데시케이터 중에 넣고, 아스피레이터로 탈기한다. 80℃에서 16 시간 반응시킨 후, 마이카를 꺼내고, 120℃에서 건조시킨다. 얻어진 마이카를 에탄올 중에 분산하고, 알릴 아민을 첨가하고, 계속해서 염화백금산의 에탄올 용액을 첨가하고, 60℃에서 2 시간 교반한다. 반응 종료 후, 여과, 에탄올 세정, 감압 건조하여 아미노화 마이카를 얻는다. 본 방법에 의해 바람직하게 처리 가능한 분체로서 불소 수지, 각종 금속(스테인레스, 티탄 합금, 알루미늄, 철 등), 세라믹스, 카본계 소재, 각종 폴리머(우레탄, 폴리카보네이트, 폴리이미드, 아크릴계, 비닐계, 다당류, 폴리알킬실록산), 유기-무기 복합계 소재, 각종 무기물(마이카, 탈크, 카울린, 알루미늄, 산화티탄, 산화아연, 산화철, 각종 무기 안료) 등의 분체를 들 수 있다.
- [0287] 본 방법에 사용하는 모노머는 아민계 모노머를 사용할 수 있다. 아민계 모노머란, 알릴 아민에 한정되지 않고, 아미노기 및 중합 가능한 비닐, 아크릴 등의 반응성 부위를 갖고 있으면 된다. 아미노기는 부톡시 카르보닐기, 벤질옥시 카르보닐기 등에 의해 보호되어 있어도 좋다.
- [0288] 또한, 아민계 모노머가 아니어도, 에폭시기와 같이, 예를 들면 디아민과의 반응에 의해 간단하게 아미노기를 도입할 수 있는 작용기를 갖는 모노머라도 좋다.
- [0289] 다음에 아미노화된 분체 표면에 포스포릴콜린기를 도입하는 방법(단계 2)을 이하에 나타낸다.
- [0290] 분체를 메탄올 중에 담그고, 포스파티딜글리세로 알데히드를 첨가하고, 실온에서 6 시간 방치한다. 그리고, 시아노붕소산나트륨을 0℃에서 첨가, 하룻밤 가열 교반하여, 아미노기에 포스포릴콜린기를 부가시킨다. 분체를 메탄올로 세정 후, 건조하고, 포스포릴콜린기를 표면에 직접 갖는 분체가 얻어진다. 반응 용매는 메탄올 이외에도 물, 에탄올, 2-프로판올 등 프로톤성 용매이면 사용 가능하지만, 메탄올을 사용한 경우의 도입률이 높은 경향이 있다.
- [0291] 표면 개질제에 3-아미노프로필 트리메톡시실란을 사용하여 포스포릴콜린기(PC라고 약칭함)를 도입하는 방법의 반응식을 하기에 나타낸다.
- [0292] 단계 1[실리카 표면의 아미노프로필화(일반적인 수법)]



[0293]

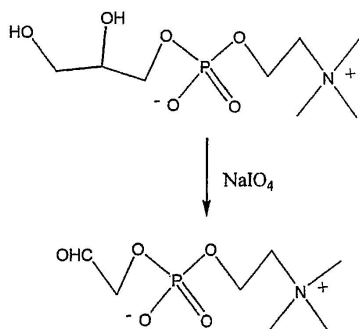
[0294] 단계 2[PC의 도입]



[0295]

[0296] 상기에서 설명한 바와 같이, 아미노기를 갖는 분체를 조제하고, 글리세로포스포틸콜린의 산화적 해열 반응에 의해 얻어진 알데히드체 또는 하이드레이트체와의 환원적 아미노화 반응에 의해 포스포틸콜린이 분체 표면에 직접 부가된 분체를 제조하는 방법으로 본 발명의 개질 분체가 용이하게 얻어진다. 본 발명의 제조 방법은 포스포틸콜린기의 도입률이 높고, 또한, 여러 가지 분체의 표면을 수식할 수 있다는 큰 이점이 있다.

[0297] 본 발명의 방법에서, 글리세로포스포틸콜린의 산화적 해열 반응에 의해 얻어지는 알데히드체를 함유하는 화합물은 공지의 글리세로포스포틸콜린기를 공지의 방법에 의해 산화적 해열을 행하게 하는 것으로 극히 간단한 단계이다. 이 반응은 1,2-디올을 과요오드산 또는 과요오드산염을 사용하여 산화함으로써 결합을 개열시키고, 2 개의 알데히드체를 얻는 것으로, 본 방법의 경우, 포스포틸콜린 알데히드체와 포름알데히드를 생성한다. 반응은 통상 수중 또는 물을 포함하는 유기 용매 중에서 행해진다. 반응 온도는 0도부터 실온이다. 알데히드체는 수중에서 평형 반응을 거쳐서 하이드레이트가 되는 일도 있지만, 이어지는 아민과의 반응에는 영향을 주지 않는다. 하기에 포스포틸콜린기를 함유하는 1작용성 알데히드체를 조제하는 반응식을 나타낸다.



[0298]

[0299] 아미노기를 갖는 분체는 특별히 한정되지 않는다. 분체의 표면, 경우에 따라서는 다공질 분체의 내부 표면에 글리세로포스포틸콜린의 산화적 해열 반응에 의해 얻어지는 알데히드체가 반응할 수 있는 아미노기가 있으면 된다.

[0300] 글리세로포스포틸콜린의 산화적 해열 반응에 의해 얻어지는 알데히드체(또는 하이드레이트체)를 분체의 아미노기에 결합시키는 환원적 아미노화 반응은 양 물질을 용매 중에서 교반함으로써 용이하게 행할 수 있다. 이 반응은 양 물질을 물 또는 알콜 중에 용해 또는 분산하여(제3 성분의 유기 용매를 혼합해도 좋음), 이민을 형성시킨 후, 이것을 환원제에 의해 환원하여 2차 아민을 얻는 것이다. 환원제로는 시아노붕소산나트륨 등 마일드한 환원제가 바람직하지만, 포스포틸콜린이 안정한 한, 다른 환원제를 사용하는 것도 가능하다. 반응은 통상 0도부터 실온에서 행해지는데, 경우에 따라 가열하는 일도 있다.

[0301] 상기의 제조 방법에 의해 친수성 포스포틸콜린기를 임의의 양으로 함유하는 분체가 간단하게 얻어진다. 또한, 분체가 합성 폴리머인 경우, 그 친수부로서 카르복실산기, 히드록실기, 1차~3차 아미노기, 술폰산기, 인산기, 폴리옥시에틸렌기, 암모늄기, 아마이드, 카르복시베타인, 당류 등을 함유해도 좋고, 이것들의 종류 및 함유량으로 분체의 기능을 설계할 수 있다. 또한, 그 소수부로서, 탄소 원자 수 2~22의 직쇄상 또는 분지 알킬, 콜레스테롤 등의 환상 알킬, 올레일 등 불포화 결합을 포함하는 알킬기, 벤젠 고리, 나프탈렌 고리, 피렌을 비롯한 탄화수소계 방향족, 피리딘 고리, 이미다졸, 티아졸, 인돌 등의 헤테로계 방향족, 퍼플루오로 알킬, 폴리알킬실록산 등의 소수기를 함유해도 좋고, 분체의 용도에 따라 선택하여 설계할 수 있다. 합성 폴리머 분체의 소수기의 결합 형태는 에스테르, 에테르, 아마이드, 우레탄, 요소 결합 등에 의해 직접 폴리머 주쇄와 결합되어 있어도 좋고, 스페이서를 사이에 두고 주쇄와 결합되어 있어도 좋다. 스페이서의 종류로는 친수성 폴리옥시알킬 옥사이드, 소수

성 폴리프로필렌 옥사이드, 직쇄상 알킬(탄소 원자 수 2~22) 등을 들 수 있다.

- [0302] 또한, 분체 표면에 존재하는 아미노기의 1부를 포스포릴콜린기에 의해 수식하고, 잔부를 다른 작용기로 수식함으로써 새로운 기능을 발현하는 개질 분체를 설계할 수 있다. 분체에 도입된 아미노기를 원소 분석 등에 의해 정량하고, 글리세로포스포릴콜린의 산화적 해열 반응에 의해 얻어지는 알데히드체를 함유하는 화합물을 부가시키고 싶은 양만 사용함으로써 제조된다. 그리고, 나머지 아미노기에 임의의 작용기를 부가시킬 수 있다. 이 방법은 모든 분체에 일반적으로 적용할 수 있다.
- [0303] 본 발명의 개질 분체는 친수성 및 보습성이 우수한 분체이다. 생체적합성을 갖는 분체로서 화장품, 의료용 재료, 크로마토용 충전제, 도료 등의 폭넓은 용도에 응용 가능하다.
- [0304] 본 발명의 크로마토그래피용 충전제에서, 포스포릴콜린기가 담체 표면에 직접적으로 화학결합 하고 있다는 것은 포스포릴콜린기가 담체 표면에 화학적인 결합 상태에 따라 도입되고 있는 것을 의미하고, 포스포릴콜린기를 갖는 중합체로 피복함으로써 포스포릴콜린기를 도입한 담체는 포함하지 않는다는 의미이다.
- [0305] 본 발명의 크로마토그래피용 충전제는 하기의 단계에 의해 제조된다. 이미 담체 표면에 아미노기를 갖고 있고, 그 이상의 아미노기를 도입할 필요가 없는 경우에는 단계 1은 생략된다.
- [0306] 단계 1: 임의의 담체에 공지의 방법 또는 금후 개발될 방법으로 아미노기를 도입한다. 아미노기는 담체 표면에 직접적으로 도입된다. 직접적이란, 아미노기를 갖는 중합체로 피복하는 방법은 포함하지 않는 것을 의미한다. 아미노기는 1차 아민 또는 2차 아민이다.
- [0307] 단계 2: 아미노기를 갖는 담체에 대하여, 글리세로포스포릴콜린의 산화적 해열 반응에 의해 얻어진 알데히드체 또는 하이드레이트체를 환원적 아미노화 반응에 의해 포스포릴콜린기를 담체 표면에 직접적으로 부가시킨다.
- [0308] 본 발명에서 사용하는 담체에는 실리카, 실리카 겔, 활성탄, 제올라이트, 알루미나, 점토 광물 등의 무기 다공 질체, 다공질의 유기 고분자수지가 있다. 담체는 분체가 바람직하다. 바람직하게는, 구형 또는 파쇄형 다공질 실리카 겔이다. 구상 다공질 실리카 겔의 평균 입경은 1~200 μm , 바람직하게는 1~10 μm , 구상 다공질 실리카 겔의 미세구멍의 평균 직경이 10~500 $\text{\AA}$, 바람직하게는 80~300 $\text{\AA}$ 이고, 비표면적은 50~800 m^2/g , 바람직하게는 100~600 m^2/g 이다.
- [0309] 이들 담체에 아미노기를 도입하는 공지의 방법(단계 1)으로는 하기를 들 수 있다.
- [0310] 1. 플라즈마 처리의 표면 반응에 의한 아미노기의 도입
- [0311] 질소 가스 분위기 하에서 저온 플라즈마에 의해 담체 표면에 아미노기를 도입한다. 구체적으로는, 담체가 되는 분체를 플라즈마 반응 용기 내에 수용하고, 반응 용기 내를 진공 펌프로 진공으로 한 후, 질소 가스를 도입한다. 이어서, 글로우 방전에 의해 담체 표면에 아미노기를 도입할 수 있다. 플라즈마 처리한 담체를 기계적으로 분체화하는 것도 가능하다. 플라즈마 처리에 관한 문헌을 하기에 나타낸다.
- [0312] 1. M. Muller, C. oehr
- [0313] Plasma aminofunctionalisation of PVDF microfiltration membranes: comparison of the in plasma modifications with a grafting method using ESCA and an amino-selective fluorescent probe Surface and Coatings Technology 116-119(1999)802-807
- [0314] 2. Lidija Tusek, Mirko Nitschke, Carsten Werner, Karin Stana-Kleinschek, Volker Ribitsch
- [0315] Surface characterization of NH_3 Plasma treated polyamide 6 foils Colloids and Surfaces A: Physicochem. Eng. Aspects 195(2001) 81-95
- [0316] 3. Fabienne Poncin-Epaillard, Jean-Claude Brosse, Thierry Falher
- [0317] Reactivity of surface groups formed onto a plasma treated poly(propylene) film
- [0318] Macromol. Chem, Phys. 200. 989-996(1999)
- [0319] 2. 표면 개질제에 의한 아미노기의 도입
- [0320] 아미노기를 갖는 알콕시실란, 클로로실란, 실라잔 등의 표면 개질제를 사용하여 실란올함유 분체, 산화티탄 등

의 담체 표면을 처리한다.

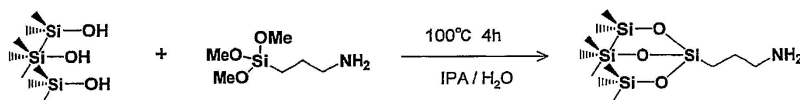
[0321] 예를 들면, 1차 아미노기를 갖는 3-아미노프로필 트리메톡시실란에 의해 실리카 겔 분체를 처리해서 아미노기를 도입한다. 구체적으로는, 실리카 겔을 물-2-프로판올 혼합액중에 담그고, 3-아미노프로필 트리메톡시실란을 첨가한 후, 100℃로 가열하여 6 시간 반응시킨다. 실온으로 냉각시킨 후, 실리카 겔을 메탄올로 세정하고, 건조하여 아미노기가 실리카 표면에 직접 도입된 분체가 얻어진다. 본 방법에서 바람직하게 처리되는 담체로는 실리카 겔 이외에 유리, 알루미늄, 탈크, 클레이, 알루미늄, 철, 마이카, 아스베스토스, 산화티탄, 아연화, 산화철 등의 분체를 들 수 있다.

[0322] 다음에 아미노화 된 담체 표면에 포스포릴콜린기를 도입하는 방법(단계 2)을 이하에 나타낸다.

[0323] 담체를 메탄올 중에 담그고, 포스파티딜글리세로 알데히드를 첨가하고, 실온에서 6 시간 방치한다. 그리고, 시아노보소산나트륨을 0℃에서 첨가, 하룻밤 가열하고, 아미노기에 포스포릴콜린기를 부가시킨다. 담체를 메탄올로 세정후, 건조하여 포스포릴콜린기를 표면에 직접 갖는 담체가 얻어진다. 반응 용매는 메탄올 이외에도 물, 에탄올, 2-프로판올 등 프로톤성 용매이면 사용 가능하지만, 메탄올을 사용한 경우의 도입률이 높은 경향이 있다.

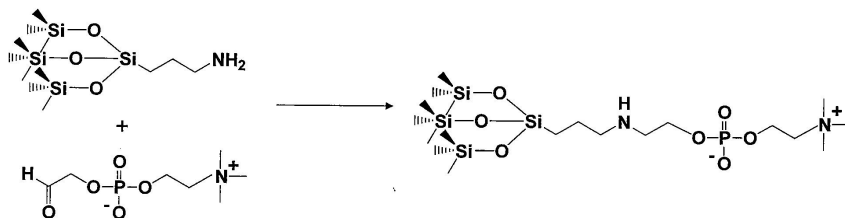
[0324] 표면 개질제에 3-아미노프로필 트리메톡시실란을 사용하여, 포스포릴콜린기(PC라고 약칭함)를 도입하는 방법의 반응식을 하기에 나타낸다.

[0325] 단계 1[실리카 표면의 아미노프로필화(일반적인 수법)]



[0326]

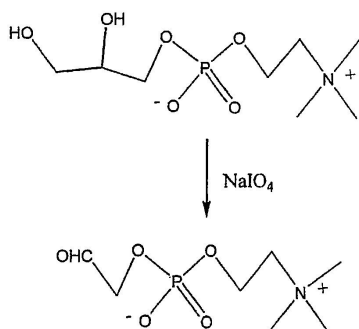
[0327] 단계 2[PC의 도입]



[0328]

[0329] 상기에서 설명한 바와 같이, 아미노기를 갖는 담체를 조제하고, 글리세로포스포릴콜린의 산화적 해열 반응에 의해 얻어진 알데히드체 또는 하이드레이트체와의 환원적 아미노화 반응에 의해 포스포릴콜린이 담체 표면에 직접 부가된 담체를 제조하는 방법에 의해 본 발명의 컬럼 충전제가 용이하게 얻어진다. 본 발명의 크로마토그래피용 충전제의 제조 방법은 포스포릴콜린기의 도입률이 높고, 또한, 여러 가지 담체의 표면을 수식할 수 있다는 큰 이점이 있다.

[0330] 상기의 제조 방법에서, 글리세로포스포릴콜린의 산화적 해열 반응에 의해 얻어지는 알데히드체를 함유하는 화합물은 공지의 글리세로포스포릴콜린기를 공지의 방법에 의해 산화적 해열을 행하게 하는 것이며, 극히 간단한 단계이다. 이 반응은 1,2-디올을 과요오드산, 또는 과요오드산염을 사용하여 산화함으로써 결합을 개열시켜 2 개의 알데히드체를 얻는 것이며, 본 방법의 경우, 포스포릴콜린 알데히드체와 포름알데히드를 생성한다. 반응은 통상 수중 또는 물을 포함하는 유기 용매 중에서 행해진다. 반응 온도는 0도부터 실온이다. 알데히드체는 수중에서 평형 반응을 거쳐서 하이드레이트가 되는 일도 있지만, 이어지는 아민과의 반응에는 영향을 주지 않는다. 하기에 포스포릴콜린기를 함유하는 1작용성 알데히드체를 조제하는 반응식을 나타낸다.



[0331]

[0332]

아미노기를 갖는 담체는, 담체의 표면, 경우에 따라서는 다공질 담체의 내부 표면에 글리세로포스포틸콜린의 산화적 해열 반응에 의해 얻어지는 알데히드체가 반응할 수 있는 아미노기이면 된다. 담체는 실리카 겔이 바람직하다.

[0333]

글리세로포스포틸콜린의 산화적 해열 반응에 의해 얻어지는 알데히드체(또는 하이드레이트체)를 담체의 아미노기에 결합시키는 환원적 아미노화 반응은 양 물질을 용매 중에서 교반함으로써 용이하게 행할 수 있다. 이 반응은 양 물질을 물 또는 알콜 중에 용해 또는 분산하고(제3 성분의 유기 용매를 혼합해도 좋음), 이민을 형성시킨 후, 이것을 환원제에 의해 환원하여 2차 아민을 얻는 것이다. 환원제로는 시아노붕소산나트륨 등 마일드한 환원제가 바람직하지만, 포스포틸콜린이 안정한 한, 다른 환원제를 사용하는 것도 가능하다. 반응은 통상 0도부터 실온에서 행해지지만, 경우에 따라 가열하는 일도 있다.

[0334]

상기의 제조 방법에 의해, 친수성 포스포틸콜린기를 임의의 양으로 함유하는 담체가 간단하게 얻어진다. 또한, 담체가 합성 폴리머인 경우, 그 친수부로서 카르복실산기, 히드록실기, 1차~3차 아미노기, 술폰산기, 인산기, 폴리옥시에틸렌기, 암모늄기, 아마이드, 카르복시 베타인, 당류 등을 함유해도 좋고, 이것들의 종류 및 함유량으로 충전제의 기능을 설계할 수 있다. 또한, 그 소수부로서 탄소 원자 수 2~22의 직쇄상 또는 분지 알킬, 콜레스테롤 등의 환상 알킬, 올레일 등 불포화 결합을 포함하는 알킬기, 벤젠 고리, 나프탈렌 고리, 피렌을 비롯한 탄화수소계 방향족, 피리딘 고리, 이미다졸, 티아졸, 인돌 등의 헤테로계 방향족, 과플루오로 알킬, 폴리알킬실록산 등의 소수기를 함유해도 좋고, 분체의 용도에 따라 선택하여 설계할 수 있다. 합성 폴리머 분체의 소수기의 결합 형태는 에스테르, 에테르, 아마이드, 우레탄, 요소 결합 등에 의해 직접 폴리머 주쇄와 결합되어 있어도 좋고, 스페이서를 사이에 두고 주쇄와 결합되어 있어도 좋다. 스페이서의 종류로는 친수성 폴리에틸렌 옥사이드, 소수성 폴리프로필렌 옥사이드, 직쇄상 알킬(탄소 원자 수 2~22) 등을 들 수 있다.

[0335]

또한, 담체 표면에 존재하는 아미노기의 1부를 포스포틸콜린기에 의해 수식하고, 잔부를 다른 작용기로 수식함으로써 새로운 기능을 발현하는 충전제를 설계할 수 있다. 담체에 도입된 아미노기를 원소 분석 등에 의해 정량하고, 글리세로포스포틸콜린의 산화적 해열 반응에 의해 얻어지는 알데히드체를 함유하는 화합물을 부가시키고 싶은 양만 사용함으로써 제조된다. 그리고, 나머지 아미노기에 임의의 작용기를 부가시킬 수 있다.

[0336]

본 발명의 크로마토그래피용 충전제는 단백질 및 폴리펩티드의 흡착을 억제하는 것이 우수한 컬럼 충전제이다. 따라서, 단백질 및 폴리펩티드를 분자량의 차이에 따라 분리하는 모드(GFC 모드)에 적용하는 것이 가능하다.

[0337]

또한, 포스포틸콜린기가 갖는 쌍전하에 의해 시료의 분자량의 차이뿐만 아니라, 시료가 갖는 미약한 전하의 차이에 기초한, 보다 높은 분리 능력을 갖는 컬럼 충전제이다. 이와 같이, 쌍전하를 갖는 작용기가 단백질의 흡착을 억제하기 위해서 도입된 예는 없고, 완전히 새로운 타입의 GFC용 컬럼 충전제라고 할 수 있다. 이 전하를 갖는다는 특징에 의해, 단백질이나 폴리펩티드를 분자량의 차이 이상으로 분리할 수 있을뿐만 아니라, 이동상의 pH를 변화시킴으로써 충전제 표면과 단백질이나 폴리펩티드와의 상호 작용의 강도를 제어하는 것도 가능한 것을 나타내고 있다. 따라서, 이동상의 pH를 최적화함으로써 목적으로 하는 단백질이나 폴리펩티드를 자유롭게 유지시킬 수 있는 가능성이 있다.

[0338]

GFC 모드는 단백질이나 효소를 실활시키지 않고 이것들을 분리, 정제할 수 있으므로, 미지 생체 시료의 단리나 의료 용도의 면에서도 본 발명의 컬럼 충전제의 고 분리능이 도움이 될 것이 기대된다.

[0339]

본 발명의 크로마토그래피용 충전제는, 구체적으로는 단백질 및 폴리펩티드의 흡착이 극히 적은 고분리능 컬럼 충전제로서, 예를 들면 인간 혈청 중의 단백질의 분리, 또는, 단백질을 트립신 소화하여 얻어진 시료에 포함되는 폴리펩티드의 분리가 우수하다.

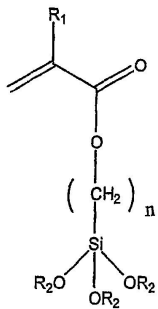
[0340] 본 발명에서 접액 부재란 액체가 접촉하는 부재를 의미한다. 예를 들면, 분리 또는 분석 장치용의 배관, 배관접속 부품, 샘플링을 위한 니들, 샘플 바이얼, 검출기 셀 등의 시험액이 접촉하는 부재이다. 이들 접액 부재에서, 시험액이 접촉하는 부분의 표면이 알콕시실릴기 함유 폴리머로 코팅된다. 배관, 배관 접속 부품, 샘플링을 위한 니들, 샘플 바이얼, 검출기 셀 등에서는 시험액이 접촉하는 그 내면이 코팅되어 있으면 좋다. 특히, HPLC, MS, NMR의 접속 배관이나 전기 영동 장치의 캐필러리 배관 등이 구체적인 바람직한 양태이다.

[0341] 본 발명의 접액 부재의 재질이나 형상은 한정되지 않는다. 예를 들면, 금속, 플라스틱, 유리, 세라믹 등의 각종 재료로 구성되는 접액 부재이다.

[0342] 테플론(등록상표)관, 테프젤관, 피크수지 관, 퓨즈드 실리카관 등의 분리 분석 장치용 배관이 본 발명의 바람직한 양태이다.

[0343] 알콕시실릴기 함유 폴리머는, 접액 부재에 코팅 가능하면 특별히 한정되지 않는다. 코팅된 접액 부재의 표면 상에서 알콕시실란의 가교 반응에 의해 강고한 피막이 형성된다. 예를 들면, (메타)아크릴산이나 (메타)아크릴산 알킬에스테르 등의 (메타)아크릴산계 모노머에 알콕시실릴기가 치환된 공지 또는 금후 개발될 모노머가 바람직하다. 구체적으로는, 하기 일반식 (4)의 알콕시실릴기 함유 (메타)아크릴산계 또는 (메타)아크릴아미드계 모노머를 중합한 폴리머를 용제에 용해시켜서 접액 부재의 표면을 처리하고, 상법에 의해 가교시키고 코팅시킨다.

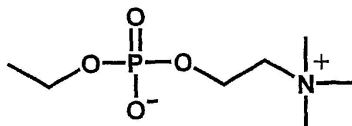
[0344] (4-4)



[0345] (R₁은 수소 또는 탄소 원자 수 1~6의 직쇄 또는 분지 알킬이고, R₂는 탄소 원자 수 1~6의 직쇄 또는 분지 알킬이고, n은 1~6의 수임)

[0347] 접액 부재를 코팅하는 알콕시실릴기 함유 폴리머는 하기 식 (1)로 표시되는 포스포릴콜린기를 도입하기 위해서는, 포스포릴콜린기 함유 화합물과 반응하여 도입 가능한 어떠한 반응성기를 갖고 있지 않으면 안된다. 바람직한 반응성기는 아미노기이다. 아미노기는 1차 아민 또는 2차 아민이다. 공지의 방법 또는 금후 개발될 방법으로 아미노기를 도입하면 된다. 가장 간편하고 바람직한 방법은 아미노기를 갖는 아민계 모노머나, 아미노기를 발생하는 이소시아네이트기나 에폭시기를 갖는 모노머와 공중합한 코폴리머를 사용하는 것이다.

[0348] (4-1)



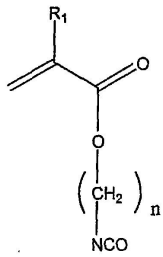
[0349]

[0350] 또한, 아민계 모노머와의 공중합체가 아니어도 에폭시기와 같이, 예를 들면 디아민과의 반응에 의해 간단하게 아미노기를 도입 가능한 작용기를 갖는 모노머와 알콕시실릴기 함유 폴리머를 공중합시킨 폴리머라도 좋다.

[0351] 또한, 플라즈마중합에 의해, 알콕시실릴기 함유 폴리머에 의해 코팅한 접액 부재를 질소 치환한 알릴 아민의 THF(테트라히드로푸란) 용액 중에 담그고, 그래프트 중합시켜서 아미노기를 도입할 수도 있다.

[0352] 공중합 시키는 모노머는 하기의 식 (4-5)~(4-7)의 모노머나, 아크릴산이나 메타크릴산 등의 (메타)아크릴산계 모노머가 바람직하다. 식 (4-5)~(4-7)에서의 에스테르 결합(COO)은 아미드 결합(CONH)일 수도 있다.

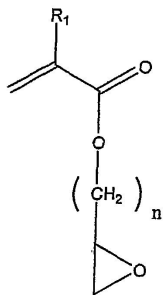
[0353] (4-5)



[0354]

[0355] (R_1 은 수소 또는 탄소 원자 수 1~6의 직쇄 또는 분지 알킬이고, n 은 1~6의 수이다. -O-는 -NH-일 수도 있다)

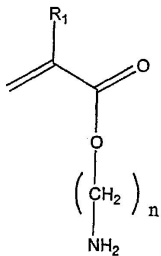
[0356] (4-6)



[0357]

[0358] (R_1 은 수소 또는 탄소 원자 수 1~6의 직쇄 또는 분지 알킬이고, n 은 1~6의 수이다. -O-는 -NH-일 수도 있다)

[0359] (4-7)



[0360]

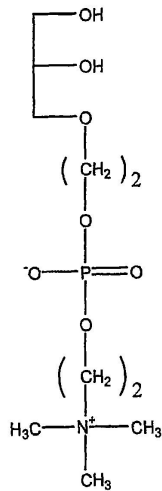
[0361] (R_1 은 수소 또는 탄소 원자 수 1~6의 직쇄 또는 분지 알킬이고, n 은 1~6의 수이다. -O-는 -NH- 일 수도 있다)

[0362] 또한, 다중합하는 모노머에는 상기의 결합성 작용기를 갖는 모노머 이외에 접액 부재의 재질에 따라 코팅하는 알콕시실릴기 함유 폴리머와, 접액 부재와의 친화성의 관점에서, 그 밖의 모노머를 공중합 해도 바람직하다. 예를 들면, 접액 부재의 재질이 폴리프로필렌의 경우에는 포화 탄화수소의 폴리프로필렌과의 친화성 향상을 위해 부틸메타크릴레이트를, 폴리실록산계의 경우에는 폴리디메틸실록산 메타크릴레이트를, 테플론(등록상표)의 경우에는 퍼플루오로알킬모노머를 공중합한다.

[0363] 도입한 아미노기에 대해, 포스포릴콜린기 함유 화합물, 바람직하게는 글리세로포스포릴콜린의 산화적 해열 반응에 의해 얻어진 알데히드체 또는 하이드레이트체를 환원적 아미노화 반응에 의해 반응시켜서 포스포릴콜린기가 도입된다. 바람직한 포스포릴콜린기 함유 화합물은 하기 식 (4-2)의 디올체 및/또는 하기 식 (4-3)의 알데히드체이고, 바람직하게는 축합 반응 및/또는 환원적 아미노화 반응에 의해 아미노기에 결합시킨다.

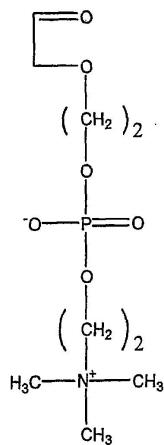
[0364] 또한, 최종적으로 포스포릴콜린기 함유 화합물이 아미노기에 결합되어 있으면, 아미노기의 도입으로부터 결합에 이르기까지 어떠한 반응 경로를 취해도 좋다.

[0365] (4-2)



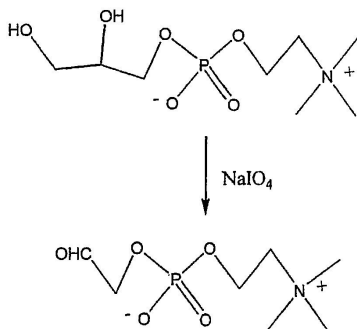
[0366]

[0367] (4-3)



[0368]

[0369] 글리세로포스포릴콜린의 산화적 해열 반응에 의해 얻어지는 알데히드체는 공지의 글리세로포스포릴콜린기를 공지의 방법에 의해 산화적 해열을 행하게 하는 것으로, 극히 간단한 단계이다. 이 반응은 1,2-디올을 과요오드산, 또는 과요오드산염을 사용하여 산화함으로써 결합을 개열시켜 2 개의 알데히드체를 얻는 것이며, 본 방법의 경우, 포스포릴콜린 알데히드체와 포름알데히드를 생성한다. 반응은 통상 수중 또는 물을 포함하는 유기 용매 중에서 행해진다. 반응 온도는 0도부터 실온이다. 알데히드체는 수중에서 평형 반응을 거쳐 하이드레이트로 되는 일도 있지만, 이어지는 아민과의 반응에는 영향을 주지 않는다. 하기에 포스포릴콜린기를 함유하는 1작용성 알데히드체를 조제하는 반응식을 나타낸다.



[0370]

[0371] 글리세로포스포릴콜린의 산화적 해열 반응에 의해 얻어지는 하이드레이트 및/또는 알데히드체를, 접액 부재를 코팅한 폴리머의 아미노기에 결합시키는 환원적 아미노화 반응은, 양 물질을 용매 중에서 교반함으로써 용이하

게 행할 수 있다. 이 반응은 양 물질을 물 또는 알콜 중에 공존시키고(제3 성분의 유기 용매를 혼합해도 좋음), 이민을 형성시킨 후, 이것을 환원제에 의해 환원하여 2차 아민을 얻는 것이다. 환원제로는 시아노붕소산나트륨 등 마일드한 환원제가 바람직하지만, 포스포릴콜린이 안정한 한, 다른 환원제를 사용하는 것도 가능하다. 반응은 통상 0도로부터 실온에서 행해지지만, 경우에 따라 가열하는 일도 있다.

[0372] 구체적으로는, 접액 부재를 메탄올 중에 담그고, 포스포티딜글리세로 알데히드를 첨가하고, 실온에서 6 시간 방치한다. 그리고, 시아노붕소산나트륨을 0℃에서 첨가, 하룻밤 가열 교반하고, 아미노기에 포스포릴콜린기를 부가시킨다. 반응 용매는 메탄올 이외에도, 물, 에탄올, 2-프로판올 등 프로톤성 용매이면 사용 가능하지만, 메탄올을 사용한 경우에 포스포릴콜린기의 부가율이 높은 경향이 있다.

[0373] 상기의 방법에 의해, 친수성 포스포릴콜린기가 임의의 양으로 그 표면에 도입된 접액 부재가 간단하게 얻어진다. 이하에 더욱 구체적인 방법을 기술한다.

[0374] 제조 방법 4-1

[0375] 상기 식 (4-4)의 모노머 1(이하, 모노머 1이라 약칭함)과, 상기 식 (4-5)의 모노머(이하, 모노머 2라고 약칭함)를 필수 성분으로 갖는 공중합체를 합성한다. 반응 용매는 모노머 1 및 2와 반응하지 않고, 2 개의 모노머를 용해하는 것이면 특별히 한정되지 않는다. 예를 들면, 톨루엔, 아세톤, 아세트산에틸, 헥산, 에테르, 테트라히드로푸란, 디옥산, 디메틸포름아미드, 디메틸술폭시드, 디클로로메탄, 클로로포름 중 1 종 또는 2 종 이상의 혼합 용매를 들 수 있다. 중합 개시제는 라디칼계 개시제이면 특별히 한정되지 않는다. 예를 들면, 과산화벤조일 등의 과산화물, 아조비스이소부티로니트릴, 2,2'-아조비스(이소아세트산) 디메틸 등의 아조계 화합물을 들 수 있다. 또한, 중합 개시제를 사용하는 이외에도 방사선 조사 등에 의해 중합시킬 수도 있다. 공중합체의 평균 분자량은 최종적으로 가교 반응을 일으키는 것이기 때문에 특별히 제한되지 않는다. 공중합시키는 모노머는 소재와의 친화성에 따라 상기 2 종 이외에도 부가해도 좋다.

[0376] <제조 방법 4-1-1>

[0377] 모노머 1과 2를 필수로 하는 공중합체를 합성하고, 이것을 접액 부재에 전착시킨다. 또한, 잔존하고 있는 이소시아나트와, 상기 식 (4-2)의 포스포릴콜린기 함유 화합물(이하, PC1이라고 약칭함)을 우레탄 결합에 의해 상기 식 (4-1)의 포스포릴콜린기(이하, PC기라고 약칭함)를 도입한다. 폴리머의 가교 반응을 일으키는 타이밍은 간편성에 따라, PC기 도입 전이라도 나중이라도 좋다. 물에 의한 처리를 행하면 가교 반응은 신속히 진행되는데, 피막을 방치해도 점차로 진행해 간다.

[0378] <제조 방법 4-1-2>

[0379] 모노머 1과 2를 필수로 하는 공중합체를 합성하고, 이것을 접액 부재에 표면에 전착시킨다. 또한, 이것을 물 또는 염기성 수용액에 의해 처리함으로써 이소시아나이트를 분해하여 아민으로 변환한다. 이 아미노기와, 상기 식 (4-2)의 포스포릴콜린기 함유 화합물(이하, PC2라고 약칭함)을, 환원적 아미노화 반응에 의해 결합시켜 PC기를 도입한다.

[0380] 제조 방법 4-2

[0381] 모노머 1과, 상기 식 (4-6)의 모노머(이하, 모노머 3이라고 약칭함)를 필수 성분으로 갖는 공중합체를 합성한다. 반응 용매는 모노머 1 및 3과 반응하지 않고, 2 개의 모노머를 용해하는 것이면 특별히 한정되지 않는다. 예를 들면, 톨루엔, 아세톤, 메탄올, 에탄올, 2-프로판올, 아세트산에틸, 헥산, 에테르, 테트라히드로푸란, 디옥산, 디메틸포름아미드, 디메틸술폭시드, 디클로로메탄, 클로로포름 중 1 종 또는 2 종 이상의 혼합 용매를 들 수 있다. 중합 개시제는 라디칼계 개시제이면 특별히 한정되지 않는다. 예를 들면, 과산화벤조일 등의 과산화물, 아조비스이소부티로니트릴, 2,2'-아조비스(이소아세트산) 디메틸 등의 아조계 화합물을 들 수 있다. 또한, 중합 개시제를 사용하는 이외에도 방사선 조사 등에 의해 중합시킬 수도 있다. 공중합체의 평균 분자량은 최종적으로 가교 반응을 일으키는 것이기 때문에 특별히 제한되지 않는다.

[0382] 공중합시키는 모노머는 기관과의 친화성에 따라 상기 2 종 이외에도 부가해도 좋다.

[0383] 모노머 1과 3을 필수로 하는 공중합체를 접액 부재의 표면에 전착시킨다. 또한, 이것을 암모니아 수용액 또는 에틸렌디아민을 비롯한 분자 내에 2 개 이상의 아미노기를 갖는 화합물로 처리함으로써 에폭시기를 아미노기로 변환한다. 이어서, PC2를 환원적 아미노화 반응에 의해 결합시켜 PC기를 도입한다.

[0384] 제조 방법 4-3

- [0385] 모노머 1과, 상기 식 (4-7)의 모노머(이하, 모노머 4라고 약칭함)를 필수 성분으로 갖는 공중합체를 합성한다. 반응 용매는 모노머 1 및 4와 반응하지 않고, 2 개의 모노머를 용해하는 것이면 특별히 한정되지 않는다. 예를 들면, 톨루엔, 아세톤, 메탄올, 에탄올, 2-프로판올, 아세트산에틸, 헥산, 에테르, 테트라히드로푸란, 디옥산, 디메틸포름아미드, 디메틸 술폰폭시드, 디클로로메탄, 클로로포름 중 1 종 또는 2 종 이상의 혼합 용매를 들 수 있다. 중합 개시제는 라디칼계 개시제이면 특별히 한정되지 않는다. 예를 들면 과산화벤조일 등의 과산화물, 아조비스이소부티로니트릴, 2,2'-아조비스(이소아세트산)디메틸 등의 아조계 화합물을 들 수 있다. 또한, 중합 개시제를 사용하는 이외에도 방사선 조사 등에 의해 중합시킬 수도 있다. 공중합체의 평균 분자량은 최종적으로 가교 반응을 일으키는 것이기 때문에 특별히 제한되는 것은 아니다.
- [0386] 공중합시키는 모노머는 접액 부재의 재질과의 친화성에 따라 상기 2 종 이외에도 부가해도 좋다.
- [0387] 모노머 1과 4를 필수로 하는 공중합체를 접액 부재의 표면에 전착시킨다. 이어서, PC2를 환원적 아미노화 반응에 의해 결합시켜 PC기를 도입한다.
- [0388] 제조 방법 4-4
- [0389] 모노머 1과 (메타)아크릴산을 필수 성분으로 갖는 공중합체를 합성한다. 반응 용매는 모노머 1 및 (메타)아크릴산과 반응하지 않고, 2 개의 모노머를 용해하는 것이면 특별히 한정되지 않는다. 예를 들면, 톨루엔, 아세톤, 메탄올, 에탄올, 2-프로판올, 아세트산에틸, 헥산, 에테르, 테트라히드로푸란, 디옥산, 디메틸포름아미드, 디메틸술폰폭시드, 디클로로메탄, 클로로포름 중 1 종 또는 2 종 이상의 혼합 용매를 들 수 있다. 중합 개시제는 라디칼계 개시제이면 특별히 한정되지 않는다. 예를 들면, 과산화벤조일 등의 과산화물, 아조비스이소부티로니트릴, 2,2'-아조비스(이소아세트산)디메틸 등의 아조계 화합물을 들 수 있다. 또한, 중합 개시제를 사용하는 이외에도 방사선 조사 등에 의해 중합시킬 수도 있다. 본 공중합체의 평균 분자량은 최종적으로 가교 반응을 일으키는 것이기 때문에 특별히 제한되는 것은 아니다. 공중합시키는 모노머는 접액 부재의 재질과의 친화성에 따라 상기 2 종 이외에도 부가해도 좋다. 모노머 1과 4 또는 5를 필수로 하는 공중합체를 접액 부재의 표면에 전착시킨다. 이것에, 디시클로헥실카르보디이미드, 1-(3-디메틸아미노프로필)-3-에틸카르보디이미드를 비롯한 카르보디이미드계 커플링제, 카르보디이미다졸 등을 사용하여 PC1을 결합시켜서 PC기를 도입한다.
- [0390] 본 발명의 필터 재료에서, 포스포릴콜린이 필터 담체 표면에 직접적으로 화학 결합하는 것은, 포스포릴콜린이 필터 담체 표면에 화학적인 결합 상태에 따라서 도입되고 있는 것을 의미하고, 포스포릴콜린을 갖는 중합체로 피복함으로써 포스포릴콜린을 도입한 필터 담체는 포함하지 않는다는 의미이다.
- [0391] 본 발명의 필터 재료는 하기의 단계에 의해 제조된다. 이미 필터 담체 표면에 아미노기를 갖고 있고, 그 이상의 아미노기를 도입할 필요가 없는 경우에는 단계 1은 생략된다.
- [0392] 단계 1: 임의의 담체에 공지의 방법 또는 금후 개발될 방법으로 아미노기를 도입한다. 아미노기는 필터 담체 표면에 직접적으로 도입된다. 직접적이란, 아미노기를 갖는 중합체로 피복하는 방법은 포함하지 않는 것을 의미한다. 아미노기는 1차 아민 또는 2차 아민이다.
- [0393] 단계 2: 아미노기를 갖는 담체에 대하여 글리세로포스포릴콜린의 산화적 해열 반응에 의해 얻어진 알데히드체 또는 하이드레이트체를 환원적 아미노화 반응에 의해 포스포릴콜린을 필터 담체 표면에 직접적으로 부가시킨다.
- [0394] 본 발명에서 사용하는 담체에는 실리카, 제올라이트, 붕규산 유리, 알루미늄, 점토 광물 등의 무기 다공질체, 다공질의 유기 고분자 수지가 있다. 이들 담체에 아미노기를 도입하는 공지의 방법(단계 1)으로는 하기를 들 수 있다.
- [0395] 1. 플라즈마 처리의 표면 반응에 의한 아미노기의 도입
- [0396] 질소 가스 분위기 하에서 저온 플라즈마에 의해 담체 표면에 아미노기를 도입한다. 구체적으로는, 담체가 되는 분체를 플라즈마 반응 용기 내에 수용하고, 반응 용기 내를 진공 펌프로 진공으로 한 후, 질소 가스를 도입한다. 이어서, 글로우 방전에 의해, 담체 표면에 아미노기를 도입할 수 있다. 플라즈마 처리한 담체를 기계적으로 분체화하는 것도 가능하다. 플라즈마 처리에 관한 문헌을 하기에 나타낸다.
- [0397] 1. M. Muller, C. oehr
- [0398] Plasma aminofunctionalisation of PVDF microfiltration membranes: comparison of the in plasma modifications with a grafting method using ESCA and an amino-selective fluorescent probe Surface and

Coatings Technology 116-119(1999)802-807

2. Lidija Tusek, Mirko Nitschke, Carsten Werner, Karin Stana-Kleinschek, Volker Ribitsch

Surface characterization of NH₃ Plasma treated polyamide 6 foils Colloids and Surfaces A: Physicochem. Eng. Aspects 195(2001) 81-95

3. Fabienne Poncin-Epaillard, Jean-Claude Brosse, Thierry Falher

Reactivity of surface groups formed onto a plasma treated poly(propylene) film

Macromol. Chem, Phys. 200. 989-996(1999)

2. 표면 개질제에 의한 아미노기의 도입

아미노기를 갖는 알콕시실란, 클로로실란, 실라잔 등의 표면 개질제를 사용하여 히드록실기 함유 필터 담체 표면을 처리한다.

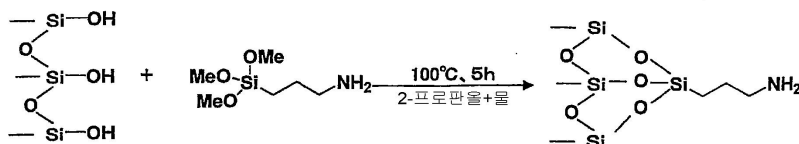
예를 들면, 1차 아미노기를 갖는 3-아미노프로필 트리메톡시실란에 의해 붕규산 유리 섬유 여과지를 처리하여 아미노기를 도입한다. 구체적으로는, 붕규산 유리 섬유 여과지를 물-2-프로판올 혼합액 중에 담그고, 3-아미노프로필 트리메톡시실란을 첨가한 후, 100℃로 가열하고 6 시간 반응시킨다. 실온으로 냉각시킨 후, 붕규산 유리 섬유 여과지를 메탄올로 세정하고, 건조하여 아미노기가 실리카 표면에 직접 도입된 필터 재료가 얻어진다. 본 방법에서 바람직하게 처리되는 담체로는 붕규산 유리 이외에, 실리카, 제올라이트, 알루미나, 점토 광물 등의 무기 다공질체, 다공질의 유기 고분자 수지 등을 들 수 있다.

다음에 아미노화된 담체 표면에 포스포릴콜린기를 도입하는 방법(단계 2)을 이하에 나타낸다.

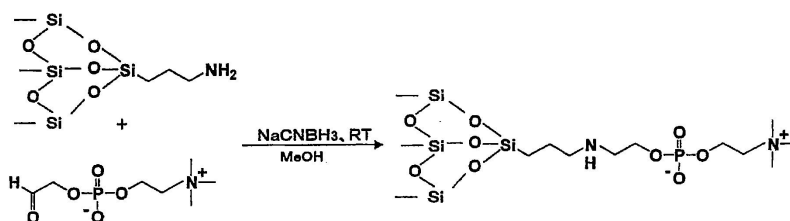
필터 담체를 메탄올 중에 침지하고, 포스파티딜 글리세로알데히드를 첨가한 후, 실온에서 6 시간 방치한다. 그리고, 시아노붕소산나트륨을 0℃에서 첨가, 하룻밤 가열 교반하고, 아미노기에 포스포릴콜린기를 부가시킨다. 필터 담체를 메탄올로 세정한 후, 건조하고, 포스포릴콜린기를 표면에 직접 갖는 필터 담체가 얻어진다. 반응 용매는 메탄올 이외에도 물, 에탄올, 2-프로판올 등 프로톤성 용매이면 사용 가능하지만, 메탄올을 사용한 경우의 도입률이 높은 경향이 있다.

표면 개질제에 3-아미노프로필 트리메톡시실란을 사용하여, 포스포릴콜린기(PC라고 약칭함)를 도입하는 방법의 반응식을 실리카를 예로 들어서 하기에 나타낸다.

단계 1[실리카 표면의 아미노프로필화(일반적인 수법)]



단계 2[포스포릴콜린기의 도입]

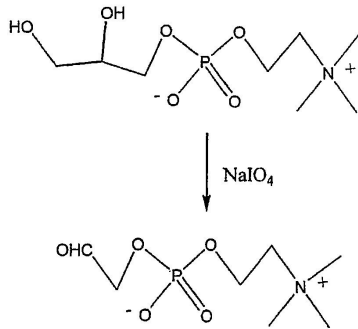


상기에서 설명한 바와 같이, 아미노기를 갖는 필터 담체를 조제하고, 글리세로포스포릴콜린의 산화적 해열 반응에 의해 얻어진 알데히드체 또는 하이드레이트체와의 환원적 아미노화 반응에 의해 포스포릴콜린이 필터 담체 표면에 직접 부가된 필터 담체를 제조하는 방법에 의해, 본 발명의 필터 재료가 용이하게 얻어지고, 또한 여러 가지 필터 담체의 표면을 수식할 수 있다는 큰 이점이 있다.

상기의 제조 방법에서, 글리세로포스포릴콜린의 산화적 해열 반응에 의해 얻어지는 알데히드체를 함유하는 화합물은 공지의 글리세로포스포릴콜린을 공지의 방법에 의해 산화적 해열을 행하게 하는 것으로, 극히 간단한 단

계이다. 이 반응은 1,2-디올을 과요오드산, 또는 과요오드산염을 이용하여 산화함으로써 결합을 해열시켜 2 개의 알데히드체를 얻는 것이며, 본 방법의 경우, 포스포릴콜린 알데히드체와 포름알데히드를 생성한다. 반응은 통상 수중 또는 물을 포함하는 유기 용매 중에서 행해진다.

[0416] 반응 온도는 0도부터 실온이다. 알데히드체는 수중에서 평형 반응을 거쳐서 하이드레이트가 되는 일도 있지만, 이어지는 아민과의 반응에는 영향을 주지 않는다. 하기에 포스포릴콜린기를 함유하는 1작용성 알데히드체를 조제하는 반응식을 나타낸다.



[0417]

[0418] 아미노기를 갖는 필터 담체는, 경우에 따라서는 다공질의 필터 담체의 내부 표면에 글리세로포스포틸콜린의 산화적 해열 반응에 의해 얻어지는 알데히드체가 반응할 수 있는 아미노기가 있으면 좋다.

[0419] 글리세로포스포틸콜린의 산화적 해열 반응에 의해 얻어지는 알데히드체(혹은 하이드레이트체)를 필터 담체의 아미노기에 결합시키는 환원적 아미노화 반응은, 양 물질을 용매 중에서 교반함으로써 용이하게 행할 수 있다. 이 반응은 양 물질을 물 또는 알콜 중에 용해 또는 분산하여(제3 성분의 유기 용매를 혼합해도 좋음), 이민을 형성시킨 후, 이것을 환원제에 의해 환원하여 2차 아민을 얻는 것이다. 환원제로서는 시아노 붕소산나트륨 등 마일드한 환원제가 바람직하지만, 포스포틸콜린이 안정한 한, 다른 환원제를 사용하는 것도 가능하다. 반응은 통상 0℃부터 실온에서 행해지지만, 경우에 따라 가열하는 일도 있다.

[0420] 상기의 제조 방법에 의해, 친수성 포스포틸콜린기를 임의의 양으로 함유하는 필터 재료가 간단하게 얻어진다.

[0421] 본 발명의 필터 재료는 구체적으로는, 단백질 및 폴리펩티드의 흡착이 극히 적은 필터 재료로서, 예를 들면 인간 혈액의 혈구, 혈장의 분리, 또는, 분자량이 다른 단백질 혼합액의 분획이 우수하다.

[0422] 또한, 본 발명에서의 필터 담체로서, 알루미늄을 산성, 또는 알칼리성 전해액 중에서 양극 산화함으로써 얻어지고, 필터면에 수직해서 균일한 미세구멍 직경을 갖는 직행 미세구멍을 갖는 양극 산화 다공질 알루미늄이나 이 양극 산화 다공질 알루미늄의 기체를 주형으로서 전사하여 제조되는 필터 재료를 사용함으로써, 이 필터 재료의 미세구멍 직경의 균일성이 높은 것을 이용하여 분자량이 다른 단백질의 정밀한 분획이 가능한 필터 재료를 제공할 수 있는 것이다.

도면의 간단한 설명

[0423] 도 1은 합성에 1의 구조식 및 NMR 스펙트럼이다.

도 2는 실시예 1-1의 아미노기가 도입된 실리카 겔의 FT-IR 스펙트럼이다.

도 3은 실시예 1-1의 개질 실리카 겔의 FT-IR 스펙트럼이다.

도 4는 BSA 흡착량을 도시하는 그래프이다.

도 5는 실시예 2-1의 아미노기가 도입된 실리카 겔의 FT-IR 스펙트럼이다.

도 6은 실시예 2-1의 포스포틸콜린기 함유 실리카 겔의 FT-IR 스펙트럼이다.

도 7은 BSA 흡착량을 도시하는 그래프이다.

도 8은 실시예 3-1의 아미노프로필기가 도입된 실리카 겔의 FT-IR 스펙트럼이다.

도 9는 실시예 3-1의 포스포틸콜린기가 도입된 실리카 겔의 FT-IR 스펙트럼이다.

도 10은 본 발명의 크로마토그래피용 충전제를 사용하여 인간 혈청 단백질의 분리를 행한 액체크로마토그래피의

크로마토그램이다.

도 11은 종래의 크로마토그래피용 충전제를 사용하여 인간 혈청 단백질의 분리를 행한 액체크로마토그래피의 크로마토그램이다.

도 12는 본 발명의 크로마토그래피용 충전제를 사용하여 미오글로빈의 트립신 소화물의 분리를 행한 액체크로마토그래피의 크로마토그램이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

- [0424] 이하에 실시예를 들어서 본 발명을 더욱 상세하게 설명한다. 본 발명은 하기의 실시예에만 한정되지 않는다. 도입된 포스포릴콜린기는 FT-IR 및 원소 분석에 의해 확인하여 정량할 수 있다.
- [0425] 합성에 1 포스포릴콜린기를 함유하는 알데히드체
- [0426] L- α -글리세로포스포릴콜린(450 mg)을 증류수 15 ml에 용해하고, 빙수욕 중에서 냉각한다. 과요오드산 나트륨(750 mg)을 첨가하고, 2 시간 교반한다. 또한, 에틸렌글리콜(150 mg)을 첨가하고 하룻밤 교반한다. 반응액을 감압 농축, 감압 건조하고, 메탄올에 의해 목적물을 추출한다.
- [0427] 구조식 및 NMR스펙트럼을 도 1에 나타낸다.
- [0428] 실시예 1-1 포스포릴콜린기에 의해 개질된 실리카 겔
- [0429] 평균 입경 5 μm 의 실리카 겔(기공 크기 80 Å) 10 g을 물(15 ml)-2-프로판올(15 ml)에 분산, 3-아미노프로필트리메톡시실란(5 g)을 첨가한 후, 100°C로 가열하고 6 시간 반응시킨다. 실온으로 냉각시킨 후, 실리카 겔을 여과, 세정하고, 감압 건조하여 아미노기가 도입된 실리카를 얻는다. 이 실리카의 투과형 FT-IR 스펙트럼을 도 2에 나타낸다.
- [0430] 이 실리카 겔을 메탄올 100 ml에 분산하고, 합성에 1에 의해 얻어진 화합물 10 g과 혼합, 실온에서 6 시간 교반한다. 이어서, 이 혼합액을 빙수욕에서 냉각하고, 시아노트리히드로붕산나트륨 3 g을 첨가하고, 실온에서 하룻밤 교반한 후, 실리카 겔을 여과하고, 메탄올로 세정하고, 감압 건조하여, 목적하는 포스포릴콜린기를 표면에 직접 갖는 실리카 겔 10.6 g을 얻는다. 이 실리카 겔의 FT-IR 스펙트럼을 도 3에 나타낸다.
- [0431] 도 3으로부터, 1250 cm^{-1} 부근에 인산기 유래의 피크가 출현해서, 포스포릴콜린기가 분체 표면에 도입된 것을 알 수 있다.
- [0432] 또한, 분체의 원소 분석값을 나타낸다.

[표 1-1]

	C	H	N
3-아미노프로필트리메톡시실란	7.27	2.05	2.49
실시예 1의 개질 분체: 실측치	10.76	2.05	3.80
계산치	11.30	-	3.56

- [0433]
- [0434] 상기 원소 분석값으로부터, 실시예 1-1의 개질 분체에는 포스포릴콜린기가 실리카 겔 표면에 거의 정량적으로 도입된 것을 알 수 있다.
- [0435] 본 발명의 방법에 의해 개질된 실리카 분체는 아세톤 등의 극성 용매 중에 장시간 유지해도 포스포릴콜린기가 안정하여 분체 표면에 유지된다는 우수한 효과를 갖고 있다. 이에 반해, 2-메타크로일옥시에틸 포스포릴콜린의 단독 중합체 및 공중합체로 피복한 실리카는 피복된 중합체가 분체 표면으로부터 용출되어, 포스포릴콜린기를 안정적으로 분체에 결합시킬 수 없다. 또한, 실리카 표면은 중합체로 피복되어 있기 때문에, 실리카 표면의 본래의 성질도 중합체 자체의 성질에 의해 변한다.
- [0436] 실시예 1-2 포스포릴콜린기에 의해 개질된 N-이소프로필아크릴아미드-아크릴산 공중합체 입자
- [0437] 물 200 ml 중에, 도데실황산나트륨(20 mg), N-이소프로필아크릴아미드(2.7 g), 아크릴산(172 mg), 메틸렌 비스아크릴아미드(121 mg)을 용해하고, 질소 분위기 하에 70°C에서 30 분간 교반한 후, 중합 개시제(과황산칼륨 9.2

mg)를 첨가하고, 4 시간 교반한다. 얻어진 입자(실시에 1-2 전구체)를 수중에서 투석에 의해 정제하고, 동결 건조한다. 또한, 이 입자(700 mg)를 테트라히드로푸란(30 ml)-디메틸포름아미드(10 ml)에 분산하고, 디시클로헥실 카르보다이미드(800 mg), 히드록시벤조트리아졸(500 mg), 2, 2'-(에틸렌디옥시)비스(에틸아민)(1.14 g)의 테트라히드로푸란(10 ml)-디메틸포름아미드(50 ml) 용액을 실온에서 첨가, 하룻밤 교반한다. 입자를 수중에서 투석하고, 동결 건조 한다. 또한, 이것을 메탄올(70 ml)에 분산하고, 합성에 1의 화합물 1 g을 첨가하고, 실온에서 6 시간 교반한 후, 이 혼합액을 빙욕 중에서 냉각하고, 시아노트리히드로붕산나트륨 2.8 g을 첨가하고, 실온에서 하룻밤 교반한다. 얻어진 입자를 수중에서 투석하여 목적의 포스포릴콜린기를 입자 표면에 직접 갖는 N-이소프로필아크릴아미드-아크릴산 공중합체 입자(620 mg)를 얻는다.

[0438] 실시예 1-3 포스포릴콜린기에 의해 개질된 N-이소프로필아크릴아미드-아크릴산 공중합체 입자

[0439] 물 200 ml 중에, 도데실황산나트륨(20 mg), N-이소프로필 아크릴아미드(2.4 g), 아크릴산(382 mg), 메틸렌 비스 아크릴아미드(121 mg)를 용해하고, 질소 분위기 하에 70℃에서 30 분간 교반한 후, 중합 개시제(과황산칼륨 9.2 mg)를 첨가하고, 4 시간 교반한다. 얻어진 입자(실시에 1-3 전구체)를 수중에서 투석에 의해 정제하고, 동결 건조한다. 또한, 이 입자(700 mg)를 테트라히드로푸란(30 ml)-디메틸포름아미드(10 ml)에 분산하고, 디시클로헥실 카르보다이미드(800 mg), 히드록시벤조트리아졸(500 mg), 2, 2'-(에틸렌디옥시)비스(에틸아민)(1.14 g)의 테트라히드로푸란(10 ml)-디메틸포름아미드(50 ml) 용액을 실온에서 첨가하고, 하룻밤 교반한다. 입자를 수중에서 투석하고, 동결 건조 한다. 또한, 이것을 메탄올(70 ml)에 분산하고, 합성에 1의 화합물 1.2 g을 첨가하고, 실온에서 6 시간 교반한 후, 이 혼합액을 빙욕 중에서 냉각하고, 시아노트리히드로붕산나트륨 3 g을 첨가하고, 실온에서 하룻밤 교반한다. 얻어진 입자를 수중에서 투석하여, 목적으로 하는 포스포릴콜린기로 개질된 N-이소프로필아크릴아미드-아크릴산 공중합체 입자(650 mg)를 얻는다.

[0440] 다음에 실시예 1-2 및 1-3에서 얻어진 각 입자 2 mg을 소 혈청 알부민(BSA)의 2-(N-모르폴리노)에탄술폰산 버퍼 5 mmol 용액(pH 5) 2 ml 중에 분산, 하룻밤 방치 후, 원심분리에 의해 입자를 제거하고, 상청액의 BSA 농도를 UV 흡수($\lambda=280$ nm)에 의해 정량하였다. 결과를 도 4에 나타낸다.

[0441] 포스포릴콜린기가 없는 실시예 1-2 전구체 및 실시예 1-3 전구체는 많은 BSA를 흡착하지만, 포스포릴콜린을 부가한 실시예 1-2 및 1-3은 그 흡착량에 감소가 보여졌다. 또한, 포스포릴콜린기의 도입률이 높은 실시예 1-3이 보다 효과적으로 BSA의 흡착을 저해하였다. 따라서, 본 발명의 개질 방법에 의해 소재가 갖는 성질이 효과적으로 변화되었다.

[0442] 실시예 1-4 포스포릴콜린기에 의해 개질된 철판

[0443] 1 cm x 1 cm, 두께 1 mm의 철판을 물(20 ml)-2-프로판올(20 ml)에 분산, 3-아미노프로필 트리메톡시실란(5 g)을 첨가한 후, 100℃로 가열하고, 6 시간 반응시킨다. 철판을 물로 잘 세정하고, 포스포릴콜린의 알데히드체(300 mg)의 메탄올(50 ml) 용액에 침지, 5 시간 방치 후, 시아노히드로붕산나트륨 100 mg을 0℃에서 첨가, 실온에서 하룻밤 방치하고, 메탄올로 세정하고, 목적하는 포스포릴콜린기로 수식된 철판을 얻는다.

[0444] 실시예 1-4의 철판과 미개질 철판의 단백질흡착량을 비교한다. 상기 2 종의 철판을 인간 혈청 알부민의 인산 버퍼 용액(0.2%) 10 ml에 침지하고, 2 주간 방치한다. 철판을 인산 버퍼로 가볍게 행구고, 그 표면을 원자간력 현미경으로 관찰하여 단백질 흡착의 양을 비교할 수 있다. 포스포릴콜린기로 수식된 철판에는 단백질은 부착되지 않지만, 미개질 철판에는 부착이 발견된다.

[0445] 실시예 1-5 포스포릴콜린기에 의해 개질된 천

[0446] 목면포(3 cm x 3 cm)를 플라즈마 반응 용기 중, 진공 하에서 질소 가스를 도입한다. 글로우 방전에 의해 표면에 아미노기를 도입한 후, 메탄올(20 ml) 중에 침지, 포스포릴콜린의 알데히드체(300mg)를 첨가하고, 실온에서 6 시간 방치하고, 또한 시아노히드로붕소산나트륨(100mg)을 0℃에서 첨가하고, 하룻밤 실온에서 방치한다. 얻어진 목면포를 물로 잘 세정하고, 건조하여 목적으로 하는 포스포릴콜린기로 수식된 천을 얻는다. 이 천은 개질전의 천과 비교하여 감촉의 미끈거림이 대폭 향상된다.

[0447] 실시예 1-6 포스포릴콜린기로 개질된 그래파이트

[0448] 그래파이트(2 cm x 2 cm, 두께 1 mm)를 플라즈마 반응 용기 중, 진공 하에서 질소 가스를 도입한다. 글로우 방전에 의해 표면에 아미노기를 도입한 후, 메탄올(20 ml) 중에 침지, 포스포릴콜린의 알데히드체(300 mg)를 첨가하고, 실온에서 6 시간 방치하고, 또한 시아노히드로붕소산나트륨(100 mg)을 0℃에서 첨가하고, 하룻밤 실온에서 방치한다. 얻어진 그래파이트를 메탄올로 잘 세정하고, 건조하여 목적으로 하는 포스포릴콜린기로 수식된 그

래파이트를 얻는다.

- [0449] 실시예 1-6의 그래파이트와 미개질 그래파이트의 단백질 흡착량을 비교한다. 상기 2 종의 그래파이트를 인간 혈청 알부민의 인산 버퍼 용액(0.2%) 10 ml에 침지하고, 2 주간 방치한다. 그래파이트를 인산 버퍼로 가볍게 행구고, 그 표면을 원자간력 현미경으로 관찰하여 단백질 흡착의 양을 비교할 수 있다. 포스포릴콜린기로 수식된 그래파이트에는 단백질은 부착되지 않지만, 미개질 그래파이트에는 부착이 발견된다.
- [0450] 상기 실시예의 결과는 본 발명의 방법에 의해 개질된 소재가 생체적합성을 필요로 하는 생체매식기기 등 의료 용도에 극히 유용한 것을 나타내고 있다.
- [0451] 다음에, 소재의 표면을 알콕시실릴기 함유 폴리머로 코팅하고, 다음에 식 (1-3) 및/또는 (1-4)의 포스포릴콜린기 함유 화합물을 환원적 아미노화 반응 또는 축합 반응에 의해 결합시켜 식 (1-2)로 표시되는 포스포릴콜린기를 이 소재 표면에 도입하는 것을 특징으로 하는 소재의 표면 개질 방법의 실시예를 기록한다.
- [0452] 실시예 1-7
- [0453] 시판의 모노머 1(5 g), 모노머 2(n=2)(5 g), 부틸메타크릴레이트(5 g)를 테트라히드로푸란(100 ml)에 용해하고, 질소 분위기 하에 30 분간 탈기한다. 온도를 70℃로 올리고, 아조비스이소부티로니트릴(5 mg)을 첨가하고, 4 시간 중합하였다. 반응액을 폴리에틸렌 판(2 cm x 2 cm, 두께 1 mm)에 전착하고, 충분히 건조시켰다. 이어서, PC1(1 g), 트리에틸아민(1 g)을 함유하는 디메틸포름아미드(100 ml)를 조제하고, 이 폴리에틸렌판을 실온에서 5 시간 침지시켰다. 그 후, 폴리에틸렌판을, 메탄올, 아세톤으로 세정하여, 목적으로 하는 PC기 수식 폴리에틸렌 소재를 얻었다. 또한, 폴리에틸렌 판상의 가교 반응을 충분히 진행시키기 위해서 수처리 후 재차 건조시켜도 좋다.
- [0454] 실시예 1-8
- [0455] 실시예 1-7의 폴리머를 완전히 동일하게 하여, 폴리프로필렌 판(2 cm x 2 cm, 두께 1 mm)에 전착하고, 건조 후, 트리에틸아민 함유 수용액에 1 시간 침지하여 가교 반응을 진행시키는 동시에 이소시아나이트를 아민으로 변환하였다. 이어서, 이 폴리프로필렌 판을 메탄올 중에 침지하고, PC2(1 g)를 첨가하여 5 시간 실온에서 방치한 후, 시아노붕소산나트륨(0.5 g)을 빙육 중에서 첨가하고, 실온에서 12 시간 방치하였다. 이 기판을 메탄올 세정하여 목적으로 하는 PC기 수식 폴리프로필렌 소재를 얻었다.
- [0456] 실시예 1-9
- [0457] 시판의 모노머 1(5 g), 모노머 3(n=1)(15 g), 히드록시에틸메타크릴레이트(5 g), 트리메틸암모늄에틸 아크릴레이트(1 g)를 에탄올(200 ml)에 용해하고, 질소 분위기 하에 30 분간 탈기하였다. 온도를 70℃로 올리고, 아조비스이소부티로니트릴(5 mg)을 첨가하고, 4 시간 중합하였다. 반응액을 티탄 판(2 cm x 2 cm, 두께 1 mm)에 전착하고, 충분히 건조시켰다. 이어서, 이 기판을 가교시키고, 에폭시기를 아미노기로 변환하기 위해서 암모니아 수용액 중에 50℃로 5 시간 처리하였다. 이것을 메탄올 세정하고, 메탄올 중에 침지하고, PC2(1 g)를 첨가하여 5 시간 실온에서 방치한 후, 시아노붕소산나트륨(0.5 g)을 빙육 중에서 첨가하고, 실온에서 12 시간 방치하였다. 이 기판을 메탄올 세정하여 목적으로 하는 PC기 수식 티탄 소재를 얻었다.
- [0458] 실시예 1-10
- [0459] 시판의 모노머 1(5 g), 모노머 4(n=2)(2 g), 메틸메타크릴레이트(10 g), 디메틸폴리실록산 메타크릴레이트(3 g)를 에탄올(100 ml)-헥산(50 ml)에 용해하고, 질소 분위기 하에 30 분간 탈기하였다. 온도를 70℃로 올리고, 아조비스이소부티로니트릴(5 mg)을 첨가하고, 4 시간 중합하였다. 반응액을 실리콘 판(2 cm x 2 cm, 두께 1 mm)에 전착하고, 충분히 건조시켰다. 이어서, 이 실리콘 판을 가교시키기 위해서 수증 실온에서 1 시간 처리하였다. 이것을 건조하고, 메탄올 중에 침지하고, PC2(1 g)를 첨가하여 5 시간 실온에서 방치한 후, 시아노붕소산나트륨(0.5 g)을 빙육 중에서 첨가하고, 실온에서 12 시간 방치하였다. 기판을 메탄올 세정하여 목적으로 하는 PC기 수식 실리콘 소재를 얻었다.
- [0460] 실시예 1-11
- [0461] 시판의 모노머 1(5 g), 모노머 2(n=2)(5 g), 부틸메타크릴레이트(5 g)를 테트라히드로푸란(100 ml)에 용해하고, 질소 분위기 하에 30 분간 탈기한다. 온도를 70℃로 올리고, 아조비스이소부티로니트릴(5 mg)을 첨가하고, 4 시간 중합하였다. 반응액을 클로로포름으로 희석한 후, 표면 개질을 행하는 대상이 되는 튜브(테플론(등록 상표)

관)에 봉입한다. 관의 한쪽의 종점은 밀봉하고, 다른쪽의 종점으로부터 감압에 의해, 수시간 걸쳐서 용매 제거를 한다. 이어서, PC1(1 g), 트리에틸아민(1 g)을 함유하는 디메틸포름아미드(100 ml)를 조제하고, 관에 그 액을 매분 1 cm의 속도로 5 시간 통액시킨다. 그 후, 관내를 메탄올, 아세톤을 통액시키고, 목적으로 하는 PC기 내면수식 배관을 얻는다. 내면의 가교 반응을 충분히 진행시키기 위해서 물을 통액하고, 다시 감압에 의해 건조시켜도 좋다.

[0462] 또한, 재질이 다른 테프젤 관, 피크수지 관, 퓨즈드 실리카 관을 사용해도 완전히 동일하게 PC기 내면수식 배관이 얻어진다.

[0463] 실시예 1-12

[0464] 실시예 1-11의 폴리머를 동일하게 클로로포름으로 회석한 후, 표면 개질을 행하는 대상이 되는 튜브(테프젤 관)에 봉입한다. 관의 한쪽의 종점은 밀봉하고, 다른쪽의 종점으로부터 감압에 의해, 수시간 걸쳐서 용매 제거를 행한다. 트리에틸아민함유 수용액을 매분 1 cm의 속도로 5 시간 통액시켜서 가교 반응을 진행시키는 동시에 이소시아나이트를 아민으로 변환하였다. 이어서, 이 배관을 PC2(1 g)를 함유하는 메탄올(100 ml)을 5 시간 실온에서 통액한 후, 시아노붕소산나트륨(0.5 g)을 함유하는 메탄올(100 ml)을 빙온 하에서 통액하고, 실온에서 12 시간 봉입 방지한다. 그 후, 관내를 메탄올 세정하여 목적으로 하는 PC기로 내면이 수식된 배관을 얻는다.

[0465] 또한, 재질이 다른 테플론(등록상표) 관, 피크수지 관, 퓨즈드 실리카 관을 사용해도 완전히 동일하게 PC기 내면수식 배관이 얻어진다.

[0466] 실시예 1-13

[0467] 시판의 모노머 1(5 g), 모노머3(n=1)(15 g), 히드록시에틸 메타크릴레이트(5 g), 트리메틸암모늄에틸 아크릴레이트(1 g)를 에탄올(200 ml)에 용해하고, 질소 분위기 하에 30 분간 탈기한다. 온도를 70℃로 올리고, 아조비스 이소부티로니트릴(5 mg)을 첨가하고, 4 시간 중합하였다. 반응액을 클로로포름으로 회석한 후, 표면 개질을 행하는 대상이 되는 튜브(피크수지 관)에 봉입한다. 관의 한쪽의 종점은 봉관하고, 다른쪽의 종점으로부터 감압에 의해, 수시간 걸쳐서 용매 제거를 행한다. 이어서, 이 배관내면을 가교시켜 에폭시기를 아미노기로 변환하기 위해서 암모니아 수용액을 50℃에서 5 시간 통액한다. 이것에 메탄올 통액하고, PC2(1 g)를 함유하는 메탄올(100 ml)을 5 시간 실온에서 통액한 후, 시아노붕소산나트륨(0.5 g)을 함유하는 메탄올(100 ml)을 빙온 하에서 통액하고, 실온에서 12 시간 봉입 방지하였다. 그 후, 관내를 메탄올 세정하여 목적으로 하는 PC기 내면수식 배관재를 얻는다.

[0468] 또한, 재질이 다른 테플론(등록상표) 관, 테프젤 관, 퓨즈드 실리카 관을 사용해도 완전히 마찬가지로 PC기 내면수식 배관이 얻어진다.

[0469] 실시예 1-14

[0470] 시판의 모노머 1(5 g), 모노머 4(n=2)(2 g), 메틸메타크릴레이트(10 g), 디메틸폴리실록산 메타크릴레이트(3 g)를 에탄올(100 ml)-헥산(50 ml)에 용해하고, 질소 분위기 하에 30 분간 탈기한다. 온도를 70℃로 올리고, 아조비스 이소부티로니트릴(5 mg)을 첨가하고, 4 시간 중합한다. 반응액을 클로로포름으로 회석한 후, 표면 개질을 행하는 대상이 되는 튜브(퓨즈드 실리카 관)에 봉입한다. 관의 한쪽의 종점은 봉관하고, 다른쪽의 종점으로부터 감압에 의해, 수시간 걸쳐서 용매 제거를 행한다. 이어서, 이 배관 내면을 다리를 가교시키기 위해 물을 실온에서 5 시간 통액하였다. 이것을 건조하고, PC2(1 g)를 함유하는 메탄올을 5 시간 실온에서 통액한 후, 시아노붕소산나트륨(0.5 g)을 함유하는 메탄올(100 ml)을 빙온 하에서 통액하고, 실온에서 12 시간 봉입 방지한다. 그 후, 관내를 메탄올 세정하여 목적으로 하는 PC기 내면수식 배관재를 얻는다.

[0471] 또한, 재질이 다른 테플론(등록상표)관, 테프젤 관, 피크수지 관을 사용해도 완전히 마찬가지로 PC기 내면수식 배관이 얻어진다.

[0472] 실시예 2-1 포스포릴콜린기 함유 실리카 겔

[0473] 평균 입경 5 μm의 실리카 겔(기공 크기 80 Å) 10 g을 물(15 ml)-2-프로판올(15 ml)에 분산하고, 3-아미노프로필트리메톡시실란(5 g)을 첨가한 후, 100℃로 가열하고 6 시간 반응시킨다. 실온으로 냉각시킨 후, 실리카 겔을 여과, 세정하고, 감압 건조하여 아미노기가 도입된 실리카를 얻는다. 이 실리카의 투과형 FT-IR 스펙트럼을 도 5에 나타낸다.

[0474] 이 실리카 겔을 메탄올 100 ml에 분산하고, 합성에 1에 의해 얻어진 화합물 10 g과 혼합하고, 실온에서 6 시간

교반한다. 이어서, 이 혼합액을 빙욕 중에서 냉각하고, 시아노트리히드로붕산나트륨 3 g을 첨가하고, 실온에서 하룻밤 교반한 후, 실리카 겔을 여과하고, 메탄올로 세정하고, 감압 건조하여, 목적으로 하는 포스포릴콜린기를 표면에 직접 갖는 실리카 겔 10.6 g을 얻는다. 이 실리카 겔의 FT-IR 스펙트럼을 도 6에 나타낸다.

[0475] 도 6으로부터, 1250 cm^{-1} 부근에 인산기 유래의 피크가 출현하여, 포스포릴콜린기가 분체 표면에 도입된 것을 알 수 있다.

[0476] 또한, 분체의 원소 분석값을 나타낸다.

[표 2-1]

	C	H	N
3-아미노프로필트리메톡시실란	7.27	2.05	2.49
실시예 1의 개질 분체: 실측치	10.76	2.05	3.80
계산치	11.30	-	3.56

[0477]

[0478] 상기 원소 분석값으로부터, 실시예 2-1의 개질 분체에는, 포스포릴콜린기가 실리카 겔 표면에 거의 정량적으로 도입된 것을 알 수 있다.

[0479] 얻어진 본 발명의 개질 실리카 분체는 아세톤 등의 극성 용매 중에 장시간 유지해도 포스포릴콜린기가 안정하여 분체 표면에 유지된다는 우수한 효과를 갖고 있다. 이에 반해, 2-메타크로일옥시에틸포스포릴콜린의 단독 중합체 및 공중합체로 피복한 실리카는 피복된 중합체가 분체 표면으로부터 용출되어 포스포릴콜린기를 안정적으로 분체에 결합시켜 둘 수 없다. 또한, 실리카 표면은 중합체로 피복되어 있기 때문에 실리카 표면의 본래의 성질도 중합체 자체의 성질에 의해 변화된다.

[0480] 실시예 2-2 포스포릴콜린기 함유 N-이소프로필아크릴아미드-아크릴산 공중합체 입자

[0481] 물 200 ml 중에, 도데실황산나트륨(20 mg), N-이소프로필아크릴아미드(2.7 g), 아크릴산(172 mg), 메틸렌비스아크릴아미드(121 mg)을 용해하고, 질소 분위기 하에 70°C 에서 30 분간 교반한 후, 중합 개시제(과황산칼륨 9.2 mg)를 첨가하고, 4 시간 교반한다. 얻어진 입자(실시예 2-2 전구체)를 수중에서 투석에 의해 정제하고, 동결 건조 한다. 또한, 이 입자(700 mg)를 테트라히드로푸란(30 ml)-디메틸포름아미드(10 ml)에 분산하고, 디시클로헥실카르보다이미드(800 mg), 히드록시벤조트리아졸(500 mg), 2,2'-(에틸렌디옥시)비스(에틸아민)(1.14 g)의 테트라히드로푸란(10 ml)-디메틸포름아미드(50 ml) 용액을 실온에서 첨가, 하룻밤 교반한다. 입자를 수중에서 투석하고, 동결 건조 한다. 또한, 이것을 메탄올(70 ml)에 분산하고, 합성에 1의 화합물 1 g을 첨가하고, 실온에서 6 시간 교반한 후, 이 혼합액을 빙욕 중에서 냉각하고, 시아노트리히드로붕산나트륨 2.8 g을 첨가하고, 실온에서 하룻밤 교반한다. 얻어진 입자를 수중에서 투석하고, 원하는 포스포릴콜린기를 입자 표면에 직접 갖는 N'-이소프로필아크릴아미드아크릴산 공중합체 입자(620 mg)를 얻는다.

[0482] 실시예 2-3 포스포릴콜린기 함유 N-이소프로필아크릴아미드아크릴산 공중합체 입자

[0483] 물 200 ml 중에, 도데실황산나트륨(20 mg), N-이소프로필아크릴아미드(2.4 g), 아크릴산(382 mg), 메틸렌비스아크릴아미드(121 mg)을 용해하고, 질소 분위기 하에 70°C 에서 30 분간 교반한 후, 중합 개시제(과황산칼륨 9.2 mg)를 첨가하고, 4 시간 교반한다. 얻어진 입자(실시예 3 전구체)를 수중에서 투석에 의해 정제하고, 동결 건조 한다. 또한, 이 입자(700 mg)를 테트라히드로푸란(30 ml)-디메틸포름아미드(10 ml)에 분산하고, 디시클로헥실카르보다이미드(800 mg), 히드록시벤조트리아졸(500mg), 2,2'-(에틸렌디옥시)비스(에틸아민)(1.14g)의 테트라히드로푸란(10 ml)-디메틸포름아미드(50 ml) 용액을 실온에서 첨가하고, 하룻밤 교반한다. 입자를 수중에서 투석하고, 동결 건조 한다. 또한, 이것을 메탄올(70 ml)에 분산, 합성에 1의 화합물 1.2 g을 첨가하고, 실온에서 6 시간 교반한 후, 이 혼합액을 빙욕 중에서 냉각하고, 시아노트리히드로붕산나트륨 3 g을 첨가하고, 실온에서 하룻밤 교반한다. 얻어진 입자를 수중에서 투석하고, 목적으로 하는 포스포릴콜린 함유 N-이소프로필아크릴아미드-아크릴산 공중합체 입자(650 mg)를 얻는다.

[0484] 다음에, 실시예 2-2 및 2-3에서 얻어진 각 입자 2 mg을 소 혈청 알부민(BSA)의 2-(N-모르폴리노)에탄술포산 버퍼 5 mmol 용액(pH 5) 2 ml 중에 분산하고, 하룻밤 방치 후, 원심분리에 의해 입자를 제거하고, 상청액의 BSA 농도를 UV 흡수($\lambda=280\text{ nm}$)에 의해 정량하였다. 결과를 도 7에 나타낸다.

[0485] 포스포릴콜린기가 없는 실시예 2-2 전구체 및 실시예 2-3 전구체는 많은 BSA를 흡착하지만, 포스포릴콜린을 부

가한 실시예 2-2 및 2-3은 그 흡착량에 감소가 발견되었다. 또한, 포스포릴콜린기의 도입률이 높은 실시예 2-3이 보다 효과적으로 BSA의 흡착을 저해하였다.

[0486] 실시예 3-1 크로마토그래피용 충전제

[0487] 포스포릴콜린기 결합 실리카 겔 담체의 조제(미세구멍 직경 300 옹스트롬)

[0488] 평균 입경이 5 μm , 평균 미세구멍 직경이 300 옹스트롬인 다공성 실리카 겔 10 g을 물(15 ml)-2-프로판올(15 ml)에 분산하고, 3-아미노프로필 트리메톡시실란(5 g)을 첨가한 후, 100℃로 가열하고 6 시간 반응시킨다. 실온으로 냉각후, 실리카 겔을 여과, 세정하고, 감압 건조하여 아미노프로필기가 도입된 실리카 겔을 얻는다. 이 실리카 겔의 반사형 FT-IR 스펙트럼을 도 8에 도시한다.

[0489] 이 아미노프로필기가 도입된 실리카 겔을 메탄올 100 ml에 분산하고, 합성에 1에 의해 얻어진 화합물 10 g과 혼합하고, 실온에서 6 시간 교반한다. 이어서, 이 혼합액을 빙옥 중에서 냉각하고, 시아노히드로붕산나트륨 3 g을 첨가하고, 실온에서 하룻밤 교반한 후, 실리카 겔을 여과하고, 메탄올로 세정하고, 감압 건조하여 목적으로 하는 포스포릴콜린기를 표면에 직접 갖는 실리카 겔 10.3 g을 얻는다. 이 실리카 겔의 반사형 FT-IR 스펙트럼을 도 9에 도시한다.

[0490] 도 9로부터 1250 cm^{-1} 부근에 인산기 유래의 피크가 출현하여, 포스포릴콜린기가 분체 표면에 도입된 것을 알 수 있다.

[0491] 또한, 이상의 수속에 의해 얻어진 분체의 원소 분석값을 표 3-1에 나타낸다.

[표 3-1]

	C/%	N/%
아미노프로필기를 도입한 실리카 겔	3.24	1.36
실시예 1에서 얻어진 포스포릴콜린기를 도입한 실리카 겔	5.49	1.49
아미노프로필기 모두가 포스포릴콜린기와 반응한 경우의 이론치	9.13	2.04

[0492]

[0493] 상기 원소 분석값으로부터, 실시예 3-1의 분체에는 포스포릴콜린기가 실리카 겔 표면에 도입된 것을 알 수 있다. 실제로 포스포릴콜린기와 반응한 아미노기는, 전체의 아미노기의 약 38%인 것을 알 수 있다.

[0494] 다음에 실시예 3-1의 크로마토그래피용 충전제를, 내경 4.6 mm, 길이 250 mm의 스테인레스 컬럼에 슬러리법에 의해 충전하였다. 50 mmol/l 인산 버퍼(Na_2HPO_4 및 KH_2PO_4 로 조제)에 500 mmol/l의 염화나트륨을 첨가한 이동상을 사용하고, 유속을 0.1 ml/분, 컬럼 오븐 온도 40℃에서 인간 혈청 시료(콘세라 N(제품명)를 생리 식염수로 두배로 희석함)의 단백질의 분리를 시험하였다. 검출은 UV 280 nm에서 행하였다. 결과를 도 10에 나타낸다.

[0495] 비교예 3-1

[0496] 다음에 시판품의 크로마토그래피용 컬럼(YMC-Pack Diol 300, 가부시키가이샤 와이엠씨제)을 시판의 상태 그대로 사용하여 인간 혈청 시료(콘세라 N(제품명)를 생리 식염수로 두 배로 희석함)의 단백질의 분리를 시험하였다. 비교예에서 든 본 컬럼은, 실시예 1에서 말한 컬럼과 동일한 내경과 길이이다.

[0497] 이 충전제는 다공성 실리카 겔의 표면에 디올 구조를 갖는 작용기를 화학결합시킨 사이즈 배제 모드용의 충전제라고 설명되어 있다. 평균 미세구멍 직경 300 옹스트롬, 평균 입경 5 μm 이고, 실시예 3-1에서 말한 충전제와의 비교에 바람직하다. 분자량 1만에서 수십만의 단백질의 분리에 적합하다고 설명되어 있다. YMC-Pack Diol은, 친수성기로서 비헤리성의 디올을 사용하고 있기 때문에, 본원 발명의 충전제와 달리 전하를 띤 작용기를 갖고 있지 않다. 따라서, 단백질과의 이온적인 상호 작용은 거의 없다고 생각된다.

[0498] 실시예 3-1과 동일하게, 50 mmol/l 인산 버퍼(Na_2HPO_4 및 KH_2PO_4 로부터 조제)에 500 mmol/l의 염화나트륨을 가한 이동상을 사용하고, 유속을 0.1 ml/분, 컬럼 오븐 온도 40℃에서 인간 혈청 시료(콘세라 N(제품명)를 생리 식염수로 2 배로 희석함)의 단백질의 분리를 시험하였다. 검출은 UV 280 nm에서 행하였다. 결과를 도 10에 나타낸다.

- [0499] 본 발명의 크로마토그래피용 충전제를 사용한 크로마토그램(도 10)에서는, 인간 혈청에서 주요한 단백질인 γ -글로불린과 알부민 이외에, 트랜스페린이 분리되어 있는 것이 큰 특징이다. 피크의 귀속은 단리된 각 단백질의 시판품을 사용하여 행하였다.
- [0500] 종래의 크로마토그래피용 충전제를 사용한 경우에는(도 9), 알부민과 트랜스페린의 분리가 불완전하다. 이것은 단리된 시판품의 각 단백질의 용출 시간이 동일했기 때문으로 확인되었다. 알부민과 트랜스페린의 분자량은 각각, 약 69,000과 75,000으로, 분자량이 가깝다고 말할 수 있다. 종래의 GFC용 컬럼에서는 알부민과 트랜스페린과 같은 분자량이 가까운 시료를 분리할 수는 없다. 본 발명의 크로마토그래피용 충전제는 단백질의 흡착이 극히 적을 뿐만 아니라, 포스포틸콜린이 갖는 쌍전하에 의해 단백질과 미약한 이온적 상호 작용을 갖기 때문에, 분자량이 가까운 단백질에 대해서도 등전점이나 소수성의 차이에 기초하여 분리할 수 있는 것을 알 수 있다. 즉, 본 발명의 크로마토그래피용 충전제는 GFC 모드에서, 분자량이 차이뿐만 아니라 단백질이 갖는 등전점이나 소수성의 차이에 따라 시료를 분리할 수 있는 것을 알 수 있다.
- [0501] 실시예 3-2 크로마토그래피용 충전제
- [0502] 포스포틸콜린기 결합 실리카 겔 담체의 조제(미세구멍 직경 120 옴스트롬)
- [0503] 평균 입경이 5 μm , 평균 미세구멍 직경이 120 옴스트롬의 다공성 실리카 겔을 사용하고, 실시예 1과 동일한 처리에 의해, 포스포틸콜린기 결합 실리카 겔 담체를 조제하였다. 이것을 실시예 3-1과 동일한 컬럼에 충전하였다.
- [0504] 50 mmol/l 인산 버퍼(Na_2HPO_4 및 KH_2PO_4 로부터 조제)에 500 mmol/l의 염화나트륨을 첨가한 이동상을 사용하고, 유속을 0.2 ml/분, 컬럼 오븐 온도 40°C에서 미오글로빈의 트립신 소화에 의해 발생한 펩티드의 분리를 시험하였다. 검출은 UV 280 nm로 행하였다. 결과를 도 12에 나타낸다.
- [0505] 미오글로빈의 트립신 소화의 수순을 이하에 나타낸다. 8.8 mg의 미오글로빈 결정(시판품)을 20 mmol/l(pH 8.3)의 인산 버퍼(Na_2HPO_4 및 KH_2PO_4 로부터 조제)에 용해시킨다. 한편으로 트립신 결정(시판품)을 5 mmol/l(pH 5.0)의 인산 버퍼(Na_2HPO_4 및 KH_2PO_4 로부터 조제)에 용해시킨다. 미오글로빈의 인산 버퍼 용액 360 μl 를 온수욕 중에서 95°C로 가열하고, 1 시간 열변성시킨다. 이 다음에 트립신 용액을 3000 rpm, 15 분간 원심분리에 걸고, 침전을 분리한다. 원심분리 후의 시료의 표면에 떠 있는 부분을 360 μl 를 분취하고, 이것에 앞에서 기술한 트립신 용액을 80 μl 첨가하고, 35°C에서 5 시간 인큐베이션하여 트립신 소화물을 얻는다. 이 다음, 구멍 직경 0.2 μm 의 필터로 소화물을 여과하고, 샘플로 하였다.
- [0506] 본 발명의 크로마토그래피용 충전제를 사용한 크로마토그램(도 11)으로부터 미오글로빈의 트립신에 의한 소화에 의해 생성된 폴리펩티드가 분리되어 있는 것을 알 수 있다.
- [0507] 실시예 4-1
- [0508] 시판의 모노머 1(5 g, n=3), 모노머 2(5 g, n=2), 부틸메타크릴레이트(5 g)를 테트라히드로푸란(100 ml)에 용해하고, 질소 분위기 하에 30 분간 탈기한다. 온도를 70°C로 올리고, 아조비스이소부티로니트릴(5 mg)을 첨가하고, 4 시간 중합하였다. 반응액을 클로로포름으로 희석한 후, 내면피복을 행하는 대상이 되는 튜브(테플론(등록상표) 관)에 봉입한다. 관의 한쪽의 종점은 밀봉하고, 다른쪽의 종점으로부터 감압에 의해 수시간에 걸쳐서 용매 제거를 행한다. 이어서, PC1(1 g), 트리에틸아민(1 g)을 함유하는 디메틸포름아미드(100 ml)를 조제하고, 관에 그 액을 매분 1 cm의 속도로 5 시간 통액시킨다. 그 후, 관내를 메탄올, 아세톤을 통액시키고, 목적으로 하는 PC기 내면수식 배관을 얻는다. 내면의 가교 반응을 충분히 진행시키기 위해서 물을 통액하고 다시, 감압에 의해 건조시켜도 좋다.
- [0509] 또한, 재질이 다른 테프젤 관, 피크수지 관, 퓨즈드 실리카 관을 사용해도 완전히 동일하게 PC기 내면수식 배관이 얻어진다.
- [0510] 실시예 4-2
- [0511] 실시예 4-1의 폴리머를 동일하게 클로로포름으로 희석한 후, 내면피복을 행하는 대상이 되는 튜브(테프젤 관)에 봉입한다. 관의 한쪽의 종점은 밀봉하고, 다른쪽의 종점으로부터 감압에 의해 수시간에 걸쳐서 용매 제거를 행한다. 트리에틸아민 함유 수용액을 매분 1 cm의 속도로 5 시간 통액시켜서 가교 반응을 진행시키는 동시에 이소시아나이트를 아민으로 변환하였다. 이어서, 이 배관을 PC2(1 g)를 함유하는 메탄올(100 ml)을 5 시간 실온에서 통액한 후, 시아노보소산나트륨(0.5 g)을 함유하는 메탄올(100 ml)을 빙온 하에서 통액하고, 실온에서 12 시간

봉입 방지한다. 그 후, 관내를 메탄올 세정하여 목적으로 하는 PC기로 내면이 수식된 배관을 얻는다.

[0512] 또한, 재질이 다른 테플론(등록상표) 관, 피크수지 관, 퓨즈드 실리카 관을 사용해도 완전히 동일하게 PC기 내면수식 배관이 얻어진다.

[0513] 실시예 4-3

[0514] 시판의 모노머 1(5 g, n=3), 모노머 3(15 g, n=1), 히드록시에틸메타크릴레이트(5 g), 트리메틸암모늄에틸아크릴레이트(1 g)를 에탄올(200 ml)에 용해하고, 질소 분위기 하에 30 분간 탈기한다. 온도를 70℃로 올리고, 아조비스이소부티로니트릴(5 mg)을 첨가하고, 4 시간 중합하였다. 반응액을 클로로포름으로 희석한 후, 내면피복을 행하는 대상이 되는 튜브(피크수지 관)에 봉입한다. 관의 한쪽의 종점은 밀봉하고, 다른쪽의 종점으로부터 감압에 의해 수시간 걸쳐서 용매 제거를 행한다. 이어서, 이 배관 내면을 가교시키고, 에폭시기를 아미노기로 변환하기 위해 암모니아 수용액을 50℃에서 5 시간 통액한다. 이것에 메탄올을 통액하고, PC2(1 g)를 함유하는 메탄올(100 ml)을 5 시간 실온에서 통액한 후, 시아노붕소산나트륨(0.5 g)을 함유하는 메탄올(100 ml)을 빙온 하에서 통액하고, 실온에서 12 시간 봉입 방지하였다. 그 후, 관내를 메탄올 세정하여 목적으로 하는 PC기 내면수식 배관재를 얻는다.

[0515] 또한, 재질이 다른 테플론(등록상표) 관, 테프젤 관, 퓨즈드 실리카 관을 사용해도 완전히 동일하게 PC기 내면수식 배관이 얻어진다.

[0516] 실시예 4-4

[0517] 시판의 모노머 1(5 g, n=3), 모노머 4(2 g, n=2), 메틸메타크릴레이트(10 g), 디메틸폴리실록산 메타크릴레이트(3 g)를 에탄올(100 ml)-헥산(50 ml)에 용해하고, 질소 분위기 하에 30 분간 탈기한다. 온도를 70℃로 올리고, 아조비스이소부티로니트릴(5 mg)을 첨가하고, 4 시간 중합한다. 반응액을 클로로포름으로 희석한 후, 내면피복을 행하는 대상이 되는 튜브(퓨즈드 실리카 관)에 봉입한다. 관의 한쪽의 종점은 밀봉하고, 다른쪽의 종점으로부터 감압에 의해 수시간 걸쳐서 용매 제거를 행한다. 이어서, 이 배관내면을 가교시키기 위해 물을 실온에서 5 시간 통액하였다. 이것을 건조하고, PC2(1 g)를 함유하는 메탄올을 5 시간 실온에서 통액한 후, 시아노붕소산나트륨(0.5 g)을 함유하는 메탄올(100 ml)을 빙온 하에서 통액하고, 실온에서 12 시간 봉입 방지한다. 그 후, 관내를 메탄올 세정하여 목적으로 하는 PC기 내면수식 배관재를 얻는다.

[0518] 또한, 재질이 다른 테플론(등록상표) 관, 테프젤 관, 피크수지 관을 사용해도 완전히 동일하게 PC기 내면수식 배관이 얻어진다.

[0519] 실시예 5-1 붕규산 유리 섬유 필터 재료

[0520] (포스포릴콜린기결합 붕규산 유리 섬유 필터 담체의 조제)

[0521] 100 ml 삼각 플라스크에 15 g의 이온교환수, 15 g의 2-프로판올, 1 g의 3-아미노프로필 트리메톡시실란을 넣고 혼합하였다. 이것에 와트만 재팬 가부시키가이샤제 붕규산 유리 섬유 필터(유리 섬유 여과지 그레이드 GF/F) 5 장을 첨가한 후, 100℃로 가열하고 5 시간 환류 자비하였다. 실온으로 냉각시킨 후, 필터를 여과, 세정하고, 감압 건조하여 아미노프로필기가 직접적으로 도입된 붕규산 유리 섬유 필터를 얻었다.

[0522] 다음에 아미노프로필기가 직접적으로 도입된 붕규산 유리 섬유 필터를 100 ml의 메탄올에 넣고, 합성에 1에 의해 얻어진 화합물 1 g과 혼합하고 실온에서 5 시간 정치하였다. 이어서, 이 혼합액을 빙욕 중에서 냉각하고, 시아노히드로붕산나트륨 0.3 g을 첨가하고, 실온에서 하룻밤 교반한 후, 필터를 여과하고, 메탄올로 세정하고, 감압 건조하여 목적으로 하는 포스포릴콜린기를 표면에 직접 갖는 붕규산 유리 섬유 필터를 얻었다.

[0523] 비교 실험

[0524] 10 mg의 소 혈청 알부민(BSA)을 100 ml의 인산 완충액(다카라바이오사제 PBS 태블릿 1 정을 증류수에 용해하고, 전량을 100 ml로 한 것. pH 7.4~7.5)에 용해하여 BSA 용액으로 하였다. 3 개의 폴리프로필렌제 30 ml 샘플관에 BSA 용액을 2.0 g씩 취하고, 이중 1 개의 샘플관에 실시예 5-1에서 조제한 붕규산 유리 섬유 필터(PC처리 필터)를 다른 1 개의 샘플관에 미처리의 붕규산 유리 섬유 필터(미처리 필터)를 넣고 침지시켰다. 24 시간 실온(25℃)에서 방치하고, Lowry법으로 3 개 각각의 샘플관으로부터 채취한 BSA 용액을 발색시키고, 흡광광도 분석함으로써 필터에의 BSA 흡착량을 정량하였다. 그 결과를 「표 5-1」에 나타낸다.

[표 5-1] BSA 흡착량의 비교

샘플	BSA 흡착량 (mg/매)
미처리 필터	36.6
PC 처리 필터	17.1

- [0525]
- [0526] 「표 5-1」에 나타내는 결과로부터, 본 발명의 붕규산 유리 섬유 필터는 미처리품과 비교하여 BSA 흡착량이 저감되어 있는 것을 알 수 있었다.
- [0527] 실시예 5-2 알루미늄나제 필터 재료
- [0528] 실시예 5-1의 붕규산 유리 섬유 필터를 와트만 재팬 가부시키가이샤제 알루미늄나제 멤브레인 필터(ANOPORE™ 구멍 직경 0.02 μm , 직경 25 mm)로 변경한 이외는 동일한 방법으로 알루미늄나제 필터 재료를 제조하였다.
- [0529] 제조예 5-1 양극 산화 알루미늄의 제조
- [0530] 99.99%의 알루미늄판을 아세톤 중에 1 일 침지하여 탈지하고, 전해연마 후, 0.5 mol/L의 옥살산옥 중에서도, 16℃ 40 V에서 5 시간 양극 산화를 행하였다. 양극 산화 종료 후, 산화크롬-인산 수용액 중에 15 시간 침지하고, 알루미늄 표면에 형성된 알루미늄나제를 일단 제거하고, 다시 0.5 mol/L의 옥살산옥 중에서도, 16℃ 40 V로 15 시간 양극 산화를 행하였다. 그 후, 염화수은(II)의 포화용액 중에서 수 시간 침지 함으로써 알루미늄을 완전하게 용해하고, 이온 밀링 장치 등에 의해 알루미늄 바닥부의 배리어층을 제거함으로써 약 60 nm의 미세구멍을 갖는 다공질 알루미늄을 제작하였다.
- [0531] 실시예 5-3 양극 산화 알루미늄나제 필터 재료
- [0532] 실시예 5-1의 붕규산 유리 섬유 필터를 양극 산화 알루미늄 나 필터 15 × 30 mm로 변경한 이외는 동일한 방법으로 양극 산화 알루미늄나제 필터 재료를 제조하였다.
- [0533] 본 발명의 개질 방법에 의하면, 각종 소재에 대하여, 간편한 방법으로 포스포릴콜린기를 소재 표면에 안정하게 도입하는 것이 가능하다. 구체적 용도에 사용되는 소재에, 최적량의 포스포릴콜린기를 용이하게 도입할 수 있어 용도에 적합한 개질을 용이하게 행할 수 있다는 큰 이점이 있다. 표면이 개질된 소재는 생체적합성 및 친수성이 높고, 의료용 재료, 화장품 배합 원료, 크로마토용 충전제 등으로서 유용하다. 또한, 분리 분석 장치 등의 부재의 개질에 유용하다.
- [0534] 본 발명의 개질 방법에, 특정한 폴리머 코팅을 응용한 경우에도, 간편한 방법으로, 친수성 포스포릴콜린기를 안정하게 소재에 도입하는 것이 가능하다. 특히, 포스포릴콜린기를 시험액이 접촉하는 내면에 도입한 분석 장치 또는 분리장치용 배관이나 분석 장치용 각종 기체는 단백질의 흡착을 방지하여 재현성이 우수한 단백질 분석을 가능하게 한다. 또한, 분석 장치 내에서의 단백질 변성을 억제하고, 단백질 회수율을 향상시키는 것도 가능하다. 개질되는 소재를 가리지 않고, 코팅된 폴리머가 가교되기 때문에, 코팅의 내구성이 우수하다. 또한 폴리머 코팅 후에 고분자 반응에 의해 포스포릴콜린기를 도입하기 때문에, 최적량의 포스포릴콜린기를 용이하게 각종 접액 부재의 표면에 도입하는 것이 가능하다.
- [0535] 본 발명의 개질 분체는, 포스포릴콜린기를 분체 표면에 안정하게 갖는 분체이며, 생체적합성 및 보습성이 높고, 화장품 배합성분, 컬럼크로마토그래피용 충전제, 의료용 미립자의 여러 응용 분야가 있다.
- [0536] 본 발명의 제조 방법은 구체적 용도에 최적량의 포스포릴콜린기를 분체 표면에 용이하게 도입할 수 있어 개질 분체를 용이하게 설계할 수 있다는 큰 이점이 있다.
- [0537] 본 발명에 의하면, 미약한 전하를 띠면서도 단백질이나 폴리펩티드의 흡착이 극히 적은 크로마토그래피용 충전제를 제공할 수 있다.
- [0538] 본 발명의 크로마토그래피용 충전제의 특징은 분자량의 차이뿐만 아니라 단백질이나 폴리펩티드가 갖는 등전점이나 소수성의 차이에 따른, 우수한 분리능을 갖는 것이다.
- [0539] 특히 GFC 모드에서 우수한 분리 특성을 갖고 있다.
- [0540] 본 발명에 의하면, 각종 재질의 접액 부재의 표면에 간편한 방법으로 친수성 포스포릴콜린기를 안정하게 도입하

는 것이 가능하다. 특히, 포스포릴콜린기를 시험액이 접촉하는 내면에 도입한 분석 장치 또는 분리 장치용 배관이나 분석 장치용 각종 기재는 단백질의 흡착을 방지하여 재현성이 우수한 단백질 분석을 가능하게 한다. 또한, 분석 장치 내에서의 단백 변성을 억제하여, 단백 회수율을 향상시키는 것도 가능하다.

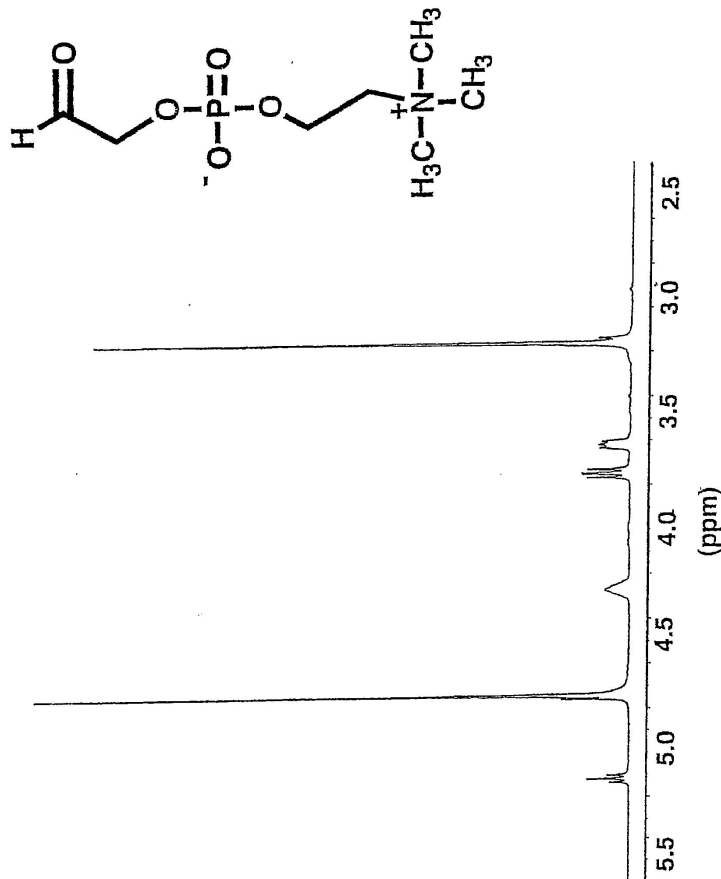
[0541] 본 발명의 접액 부재는 그 재질을 가리지 않는다. 또한, 코팅된 폴리머가 가교되기 때문에, 코팅의 내구성이 우수하다. 또한, 폴리머 코팅 후에 고분자 반응에 의해 포스포릴콜린기를 도입하기 때문에 최적량의 포스포릴콜린기를 용이하게 각종 접액 부재의 표면에 도입하는 것이 가능하다.

[0542] 본 발명은 단백질이나 폴리펩티드의 흡착이 극히 적은 필터 재료를 제공하는 것이다.

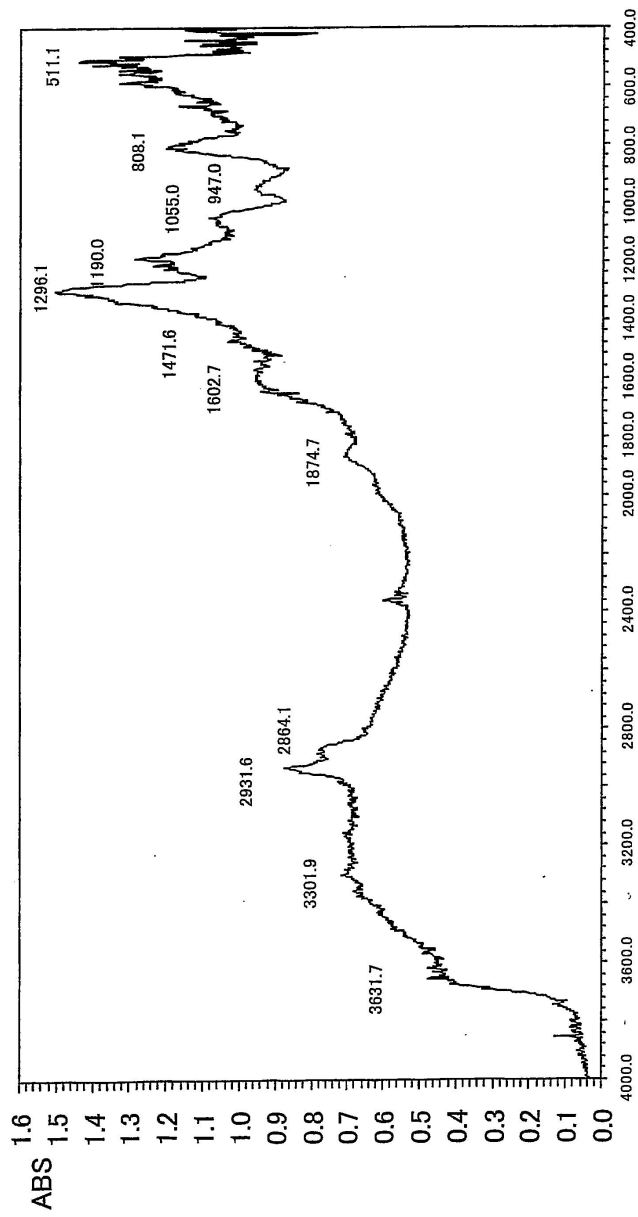
[0543] 본 발명의 필터 재료는, 항체, 효소 등의 분리, 농축이나 혈액 투석, 혈액 필터 등의 혈액 정화, 분석 등의 광범위한 생체 물질의 여과에 유용하다.

도면

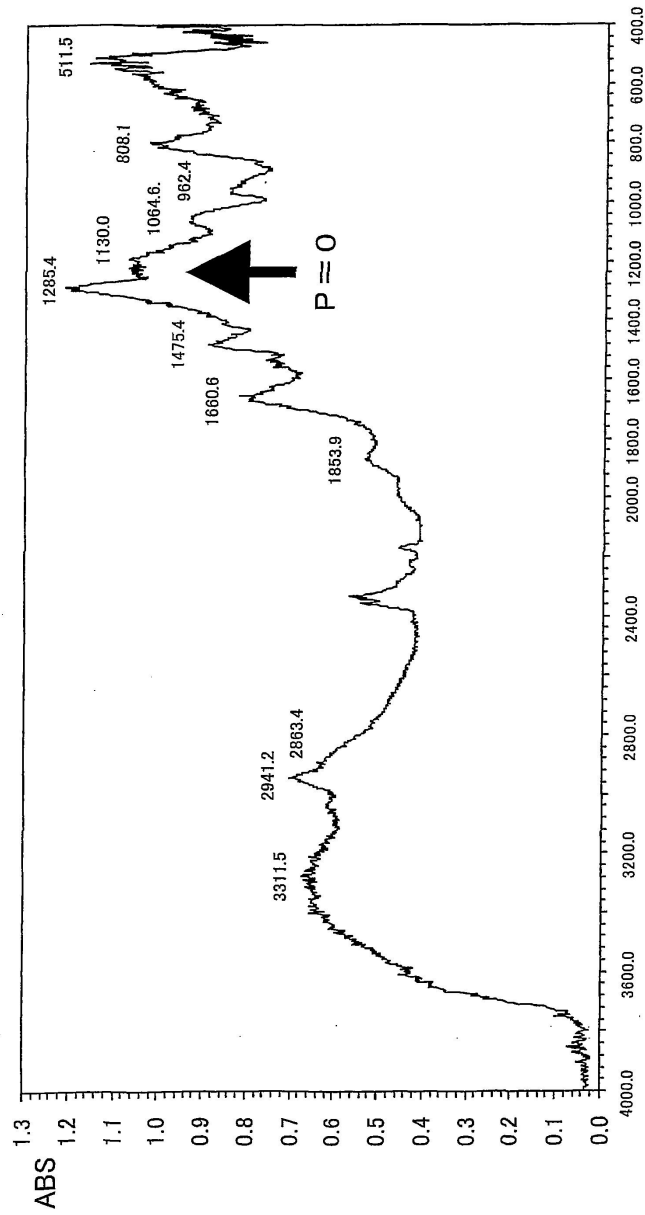
도면1



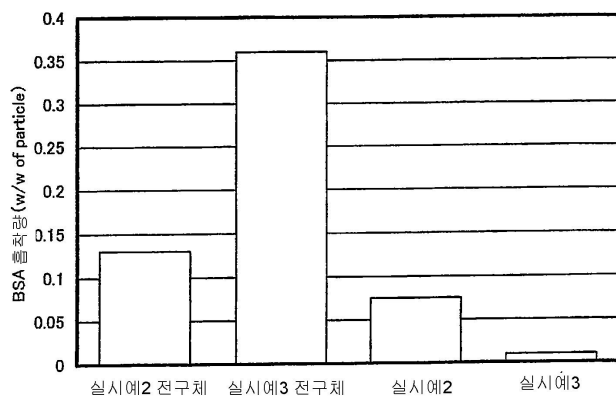
도면2



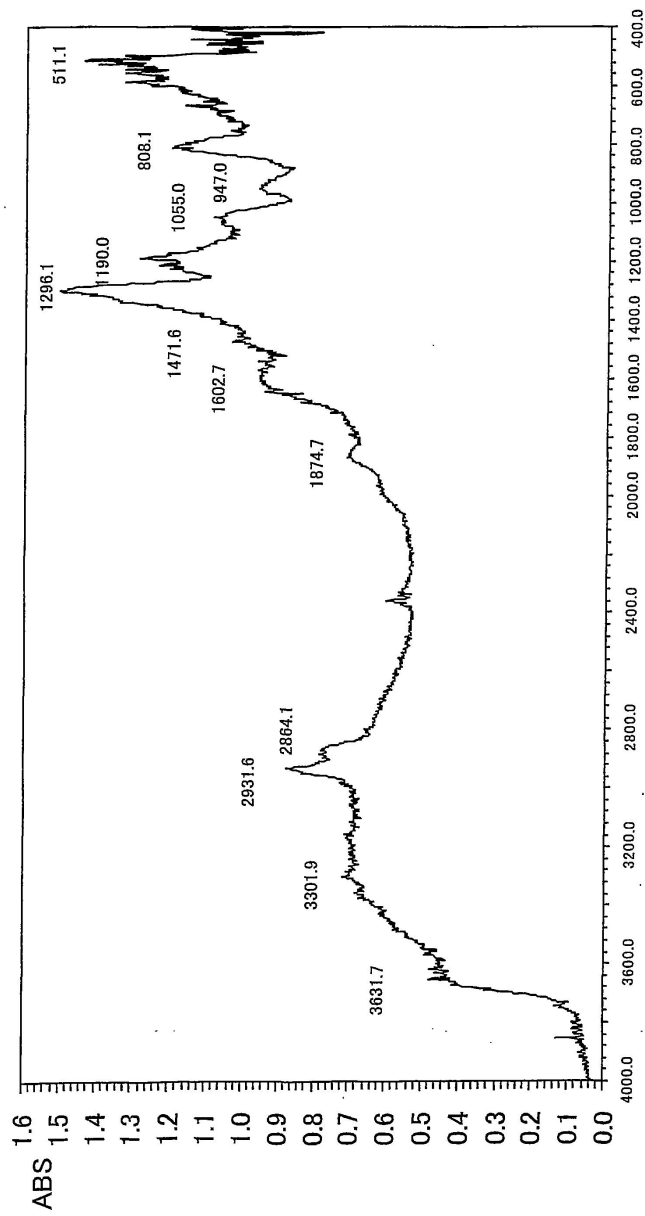
도면3



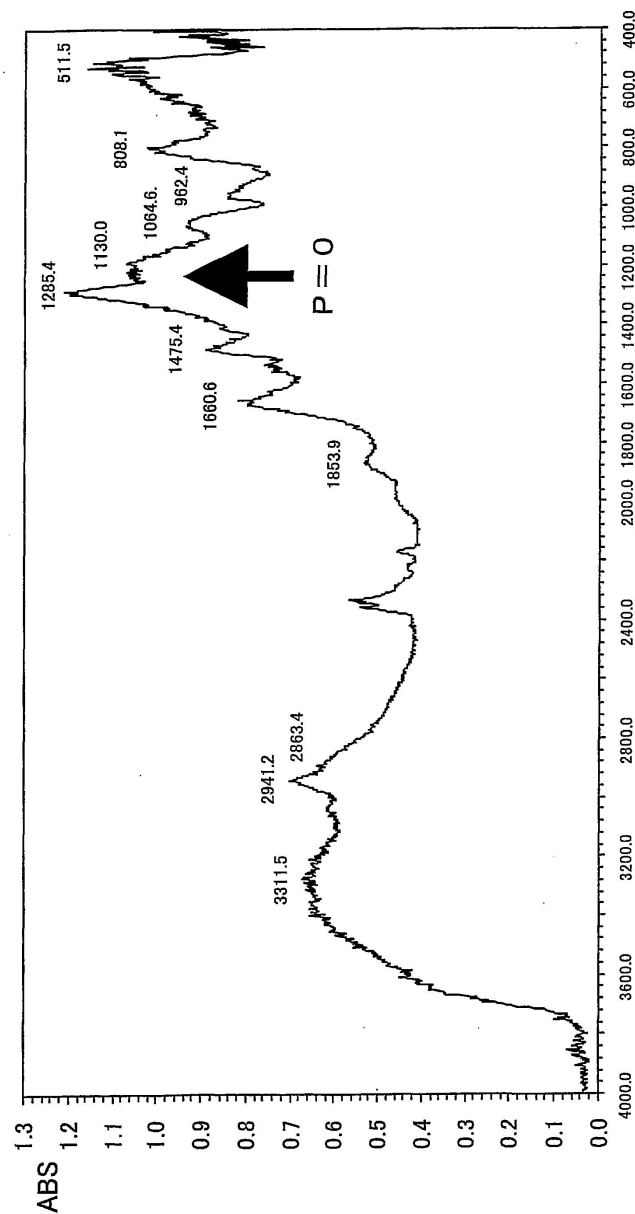
도면4



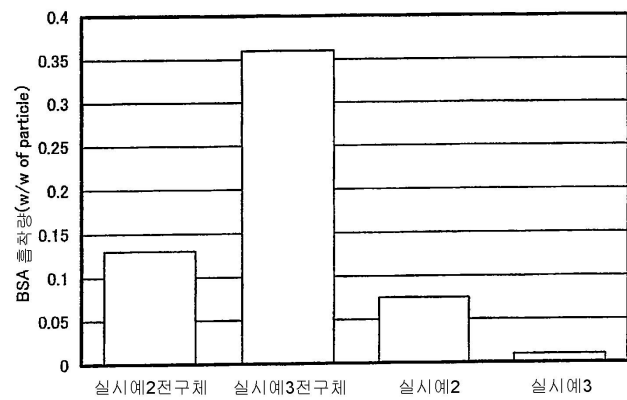
도면5



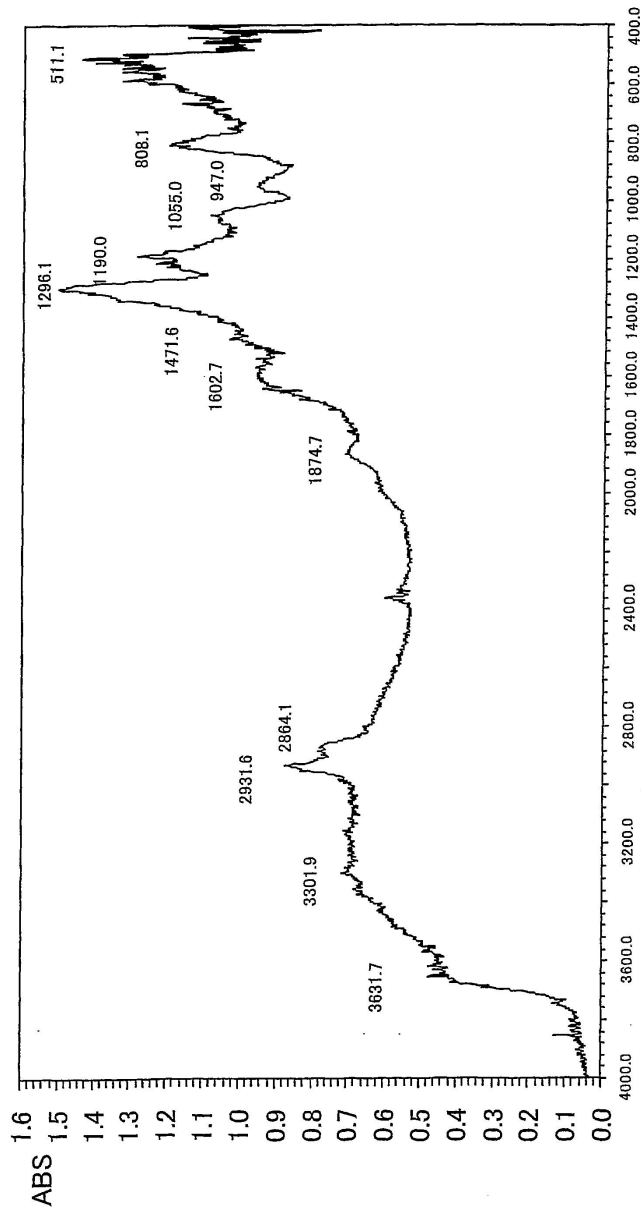
도면6



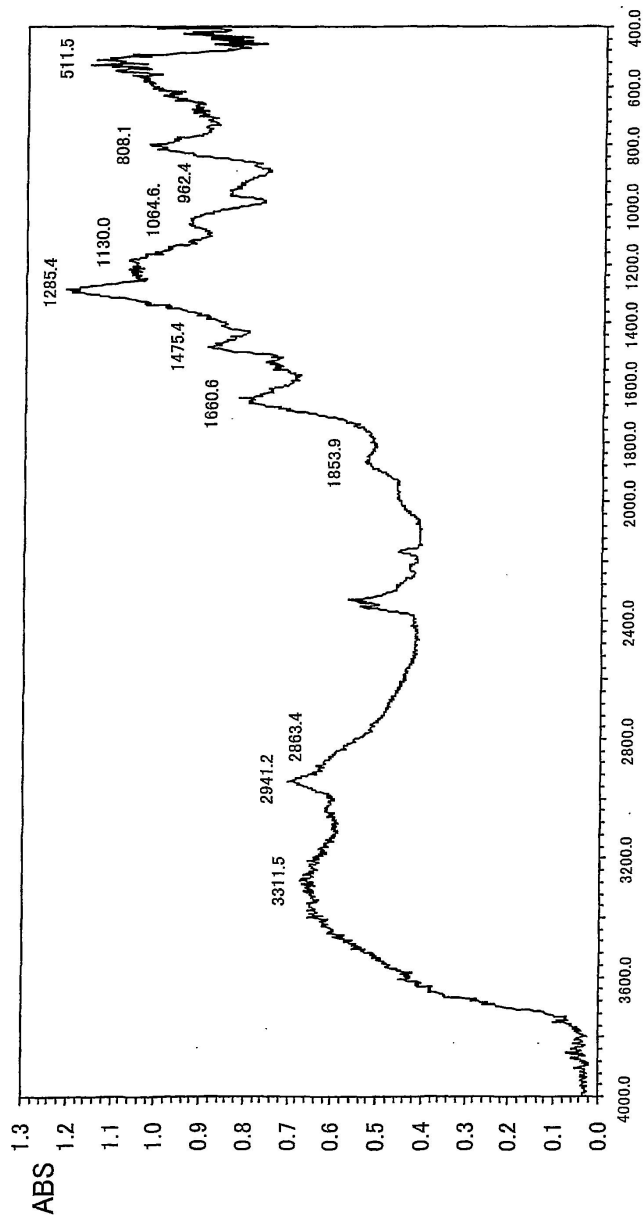
도면7



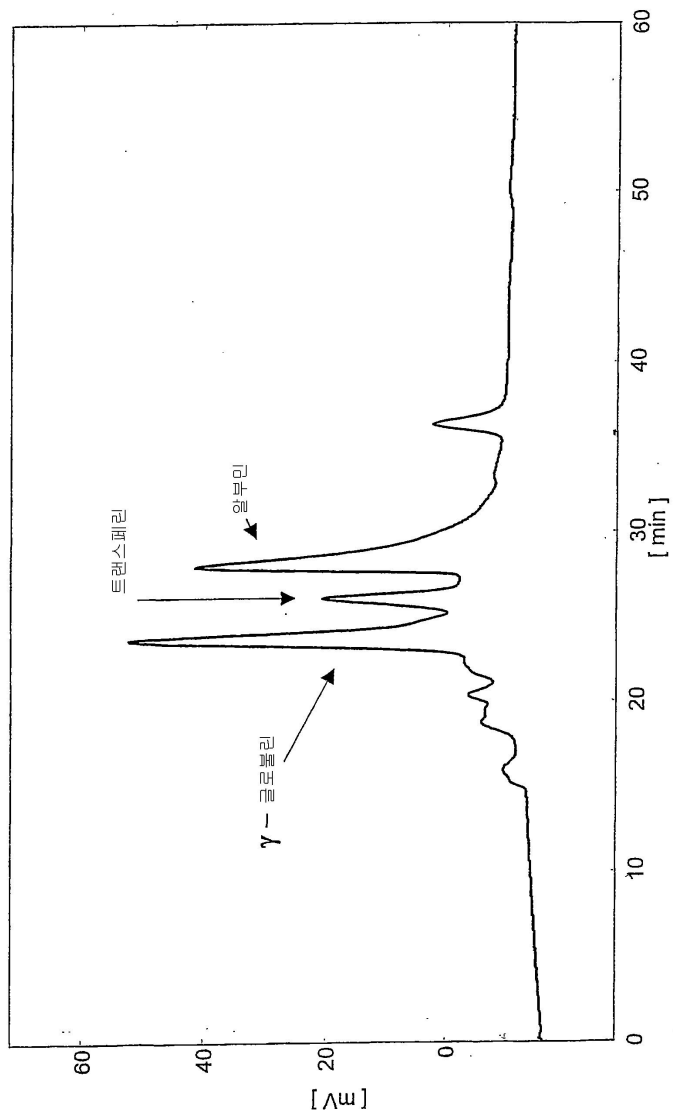
도면8



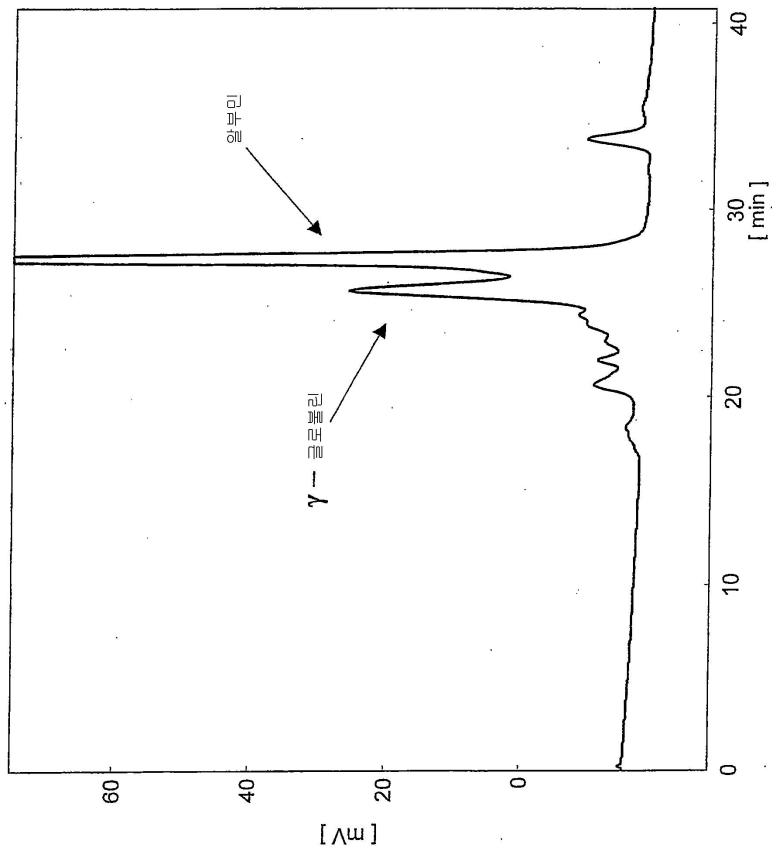
도면9



도면10



도면11



도면12

