

Porogen 용액의 성분비가 PolyHEMA Beads의 형태학적 구조에 미치는 영향

임재홍 · 박종호 · 장순호 · 한학수 · 조영일[†]

연세대학교 공과대학 화학공학과
(1997년 12월 9일 접수, 1998년 7월 9일 채택)

The Effect of Porogen Solution Component Ratio on the Morphology of PolyHEMA Beads

Jae-hong Im, Jong-ho Park, Soon-ho Jang, Hak-soo Han and Yung-il Joe[†]

Department of Chemical Engineering, College of Engineering, Yonsei University
(Received 9 December 1997; accepted 9 July 1998)

요 약

현탁중합에 의해 poly hydroxyethylmethacrylate(PolyHEMA) beads 제조시 porogen 용액(cyclohexanol, 1-octanol)의 구성비 변화가 PolyHEMA beads의 형태, 크기분포, 기공에 미치는 영향을 알아보았다. Porogen 용액에서 1-octanol의 농도가 증가할수록 beads의 형태는 완전구형에서 불규칙하게 변화하여 갔으며, 평균 beads의 크기, 기공도 그리고 평균 기공 반지름들은 증가하였다.

Abstract—It was investigated how the component ratio changes of porogen solution(cyclohexanol, 1-octanol) in suspension polymerization of poly hydroxyethylmethacrylate(PolyHEMA) beads affects the morphology of PolyHEMA beads(shape, size distribution, pore). As the concentration of 1-octanol increases, shape becomes irregular and average size, porosity, average pore radius grow.

Key words: PolyHEMA Beads, Porogen Solution, Morphology

1. 서 론

PolyHEMA는 methacrylate 계열 유도체들의 공중합에 의해 만들어지는 인공적 담체로서, 1970년대 초 처음 만들어졌다. 2-Hydroxyethyl methacrylate와 ethylene dimethacrylate의 불균일 현탁중합을 통해 만들어지는 PolyHEMA는 고가교성의 친수성 물질을 형성한다. 고분자의 구조는 polyvinyl 주쇄에 OH⁻기가 부착되어 있는 형태가 된다. 사슬들은 주기적으로 형성되어 있는 ethylene dimethacrylate 단량체에 의해 형성된 가교결합에 의해 안정화되고 있다. 담체의 3차원적 구조는 작고 조밀한 미세구가 거대 망상구조를 형성하며 하나의 거대구를 이루고 있는데, 이때 미세구들 자체의 기공이 미세화 되고 이들의 결합사이의 틈이 거대기공을 이루게 된다. 이러한 형태는 PolyHEMA가 2,000 cm/hr 이상의 선형속도에서 1,000 psi(최대 4,400 psi)를 견딜 수 있는 물리적 안정성의 근거가 된다. PolyHEMA의 화학적 구조는 가장 안정하고 가수분해가 거의 일어나지 않는다고 알려진 ester의 일종인 pivalic 산의 3차 α -carbonyl ester를 형성하고 있어, NaOH와 HCl의 세척에도 어느 정도 견딜 수 있다. 또한 각종 용제, 세척제, 유기용매 등에도 내성을 갖고 있으며 170 °C까지 온도를 상승시켜도 분해되지 않으므로 autoclave에도 견딜 수 있게 된다[1, 2].

이 물질이 알려진 이래 구형 입자로의 제조가 특히 생의학계에서 초유의 관심사가 되었다. 그 이유는 이 물질이 갖는 특성인 생체 친화성인데, 이는 현재 의학계의 각종 검증을 통해 인체에 까지 직접 적용이 가능한 단계에 이르고 있다. 이들은 다양한 형태의 크로마토그래피의 흡착제, 혈액투과제 충전물, 약품의 제어방출물, 포유 동물 세포의 담체, 면역제재로서 사용되고 있다[1-7]. 따라서 다양한 기술이 이러한 목적에 알맞은 미세구를 만들기 위하여 개발되거나 사용되고 있다. 제약분야에서 가장 선호하는 기술은 Mueller 등이 사용한 현탁중합법인데, 그 이유는 이 기술이 독성이 강한 유기물을 사용하지 않고도 구형입자를 만들 수 있기 때문이다[3, 6, 8, 9]. 또한 만들어진 구형입자가 영구적이며, 높은 기공도를 갖게 하기 위하여, 단량체 혼합물에 porogen 첨가물을 넣기도 한다. 이때 porogen 첨가물은 중합된 담체내에서 반응을 일으키거나 중합될 수 없는 물질들로서, 특히 HEMA 단량체에 녹아야만 하며, 물과 섞여서는 안된다는 두 가지 성질을 만족시켜야만 한다. 일반적으로 toluene에 녹인 poly(methyl methacrylate)나 NaCl 용액내에 녹인 poly(1,4-butanediol) 등이 Mg(OH)₂를 현탁안정제로 사용하는 가운데 고분자성 porogen으로 사용되었다[9]. 그러나 이러한 물질들은 최종 생산물로부터 제거하기가 매우 어렵다는 단점을 갖고 있다. 따라서 본 연구에서는 제거가 용이하다고 알려진 저분자성 porogen 중 cyclohexanol과 1-octanol의 성분비가 PolyHEMA beads의 형태학적 구조에 미치는 영향

[†]E-mail: biorxn@bubble.yonsei.ac.kr

에 관하여 알아보았다.

2. 재료 및 실험방법

2-1. PolyHEMA beads의 제조

2-Hydroxyethyl methacrylate, ethylene dimethacrylate, azobis(isobutyronitrile)는 Aldrich에서, poly(N-vinyl-2-pyrrolidone) K-90을 Fluka로부터 그리고 cyclohexanol과 1-octanol은 Yakuri pure chem.에서 각각 구입하였다.

단량체의 구성비는 2-hydroxyethyl methacrylate 9.5 ml, ethylene dimethacrylate 0.5 ml, azobis(isobutyronitrile) 0.1 g, poly(N-vinyl-2-pyrrolidone) K-90의 농도를 1 wt%로 고정하고 cyclohexanol과 1-octanol의 양 15 ml 중 농도비를 4:1에서 1:1까지 0.5씩의 변화를 주면서 PolyHEMA를 제조하였다. 반응기는 500 ml의 3구 플라스크를 사용하였으며, 중합시작 전에 10분간 N_2 가스로 충전시켰다. 이 후 Büchi 항온조를 이용하여 70 °C로 반응기의 온도를 유지하였으며, 교반기로는 teflon 재질의 반달형 paddle을 사용하였다. 교반속도는 약 200 rpm으로 고정하였으며, 중합시간은 8시간으로 하였다.

중합반응 이후 제조된 PolyHEMA는 증류수와 methanol로 10회씩, 그리고 acetone과 ethylether로 3회씩 세척한 후, 0.6기압, 70 °C에서 48시간 동안 감압건조하였다.

2-2. 분석

감압건조를 행한 PolyHEMA beads는 standard sieve를 이용하여 크기별로 분류하였다. 이때 sieve의 크기는 105, 150, 212, 300, 425, 500 μm 였으며, 진동을 sieve에 가하여 분류를 행하였다. 분류되어진 입자들을 동일한 sieve로 다시 분류하여 미분류된 입자가 없도록 하였다. 제조된 물질의 화학적인 구조는 FT-IR(ATI Mattson Genesis Series FT-IR Spectrometer)을 통하여 확인하였다. FT-IR 분석 전 시료는 진공건조를 재시행하여 수분의 영향을 최소한으로 하였으며, 시료의 양은 균일하게 하였다. PolyHEMA beads가 갖는 모양은 SEM(JEOL JSM-5410LV Scanning Electron Microscope)을 통하여 알아보았으며, 이때도 시료를 진공건조하여 수분의 영향을 최소로 하였다. 입자들은 전체형태와 입자 표면형태 두 가지 면에서 SEM 촬영을 하였다. PolyHEMA의 기공도 및 평균 기공 반지름은 Porosimeter(FISONS INS. Macropores unit 120, Porosimeter 4000, Control 4000)를 사용하여 측정하였다. 미세기공의 측정시 기압은 2,000 bar까지 가하였으며, 온도는 상온으로 하였다. 시료의 양은 평균 0.1 g로 하였다. 성분비에 따라 형성되는 입자의 크기 분포가 다른 관계로 각 시료는 중합 과정에서 가장 많이 생성된 크기범위의 것으로 선정하였다.

3. 실험결과 및 고찰

3-1. 제조 물질의 확인

제조되어진 물질의 화학적 성분을 확인하기 위하여, 상용 PolyHEMA(Sigma)와 FT-IR spectrum을 비교하여 보았다. Fig. 1에서 보는 바와 같이 두 spectrum이 전체 구간에서 일치하고 있으며, 이를 통하여 제조된 물질이 PolyHEMA임을 확인할 수 있었다.

3-2. Porogen 용액의 조성비 변화에 따른 PolyHEMA의 특성

3-2-1. 생성입자의 크기 분포

Table 1에서 보여진 바와 같이, porogen 용액 혼합물인 cyclohexanol과 1-octanol의 구성비에 따라 형성되는 PolyHEMA beads의 주된 크기가 달라졌다. 지름 100 μm 이하에서 500 μm 이상까지의 입자들이 각 성분비마다 고루 형성되었으나, 각 성분비마다 전체 양의

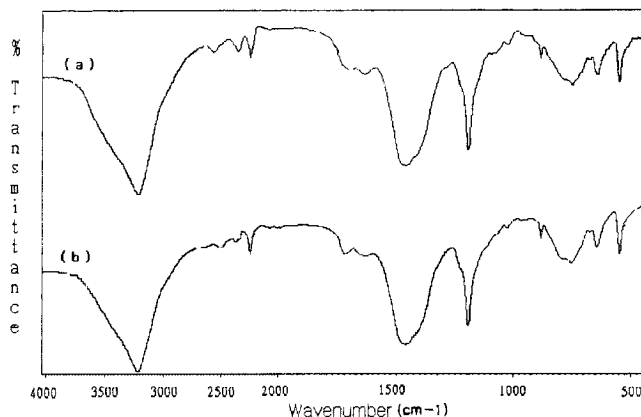


Fig. 1. FT-IR spectra of PolyHEMA particles.

(a) commercial product, (b) prepared with 1-octanol 20 % (v/v)

Table 1. Size distribution with the change of porogen solution concentrations [unit, %]

Size distribution	under 106	106-150	150-210	210-300	300-425	425-500	over 500
CyOH* : OcOH**	μm	μm	μm	μm	μm	μm	μm
4:1	6	13.5	49.9	6.85	3.77	5.59	14.6
3.5:1	5.75	21.14	40.76	12.06	3.189	0.45	16.64
3:1	1.6	10.5	18.0	66.48	0.8	0.25	1.1
2.5:1	2.2	8.9	21.1	57.1	3.21	1.44	6.04
2:1	4.9	7.39	36.33	41.1	4.71	1.56	4.02
1.5:1	3.7	7.56	15.71	67.30	3.8	0.81	1.08
1:1	0.15	1	3.5	20.2	67.1	3.42	4.7

*CyOH=cyclohexanol, **OcOH=1-octanol

50 % 이상이 존재하는 특정한 크기영역이 존재하였다. 생성되는 입자의 지름은 1-octanol의 구성비가 증가할수록 커졌다. 1-Octanol의 농도가 25 %일 경우, 입자의 약 66.8 %가 150-210 μm 영역에 존재하였고, 1-octanol의 농도가 50 %일 때는 전체 입자들 중 약 67 %가 지름 300-425 μm 영역에 존재하였다. 이로부터 porogen 성분이 PolyHEMA의 크기를 결정하는데 중요한 역할을 하고 있음을 알 수 있었다.

Porogen 성분이 존재할 때, 가교중합시 유기상과 수용액상 사이에서 일어나는 상분리가 불균일성 거대기공 고분자가 형성되는 원인이라고 알려져 있다[4, 9]. 이때 유기상을 구성하는 porogen 성분의 성질에 변화를 주어, 즉 농도를 변화시킨다면 상분리 시점이 바뀔 것으로 생각되어진다. 즉, 1-octanol의 농도가 증가하면서 상분리가 더 낮은 중합 전환율에서 일어날 것이며, 그에 따라 미세구나 이들의 응집체인 거대구들은 단량체와의 추가반응으로 더 크게 성장될 것이라고 고찰된다. 이것이 1-octanol의 농도가 증가할수록 입자의 평균 크기가 증가하는 원인이라고 할 수 있을 것이다.

3-2-2. 형태학적 고찰

Fig. 2와 3은 다양한 존재비의 cyclohexanol과 1-octanol에 따른 제조된 입자의 전체 모습과 겉 표면의 확대된 SEM 사진들이다. Fig. 2에서 입자 전체의 모습이 1-octanol의 농도가 증가할수록, 완전한 구형에서 불규칙한 모양으로 변해감을 알 수 있다. 즉 1-octanol의 농도가 20 % 경우 겉 표면이 균일한 주름으로 덮혀진 완전한 구형이지만, 그 농도가 증가함에 따라 표면의 잔주름이 없어지는 대신 많은 양의 미세구들이 그 위로 엉겨가고 그에 따라 전체 모습도 불규칙해져 가는 것을 볼 수 있다. Cyclohexanol과 1-octanol의 비율이 1:1인 경우 전체 모습은 구형을 거의 잃고 있다. 이러한 변화의 원인은 유기상과 수용액상의 초기 혼합물에서 porogen 성분의 수용액상에 대

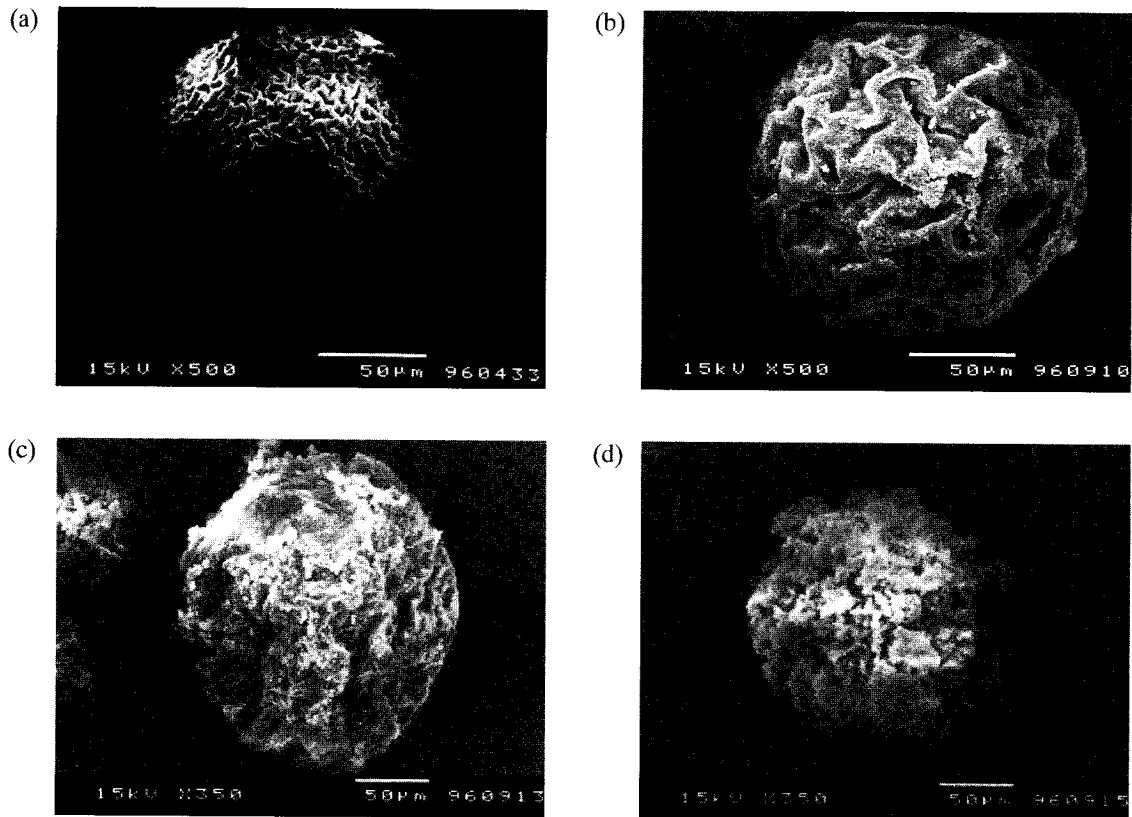


Fig. 2. SEM photographs of the whole shape PolyHEMA with the changes of 1-octanol percentage in the porogen solution mixture.
(a) 1-octanol : 20 % (v/v), (b) 1-octanol : 25 % (v/v), (c) 1-octanol : 33 % (v/v), (d) 1-octanol : 50 % (v/v)

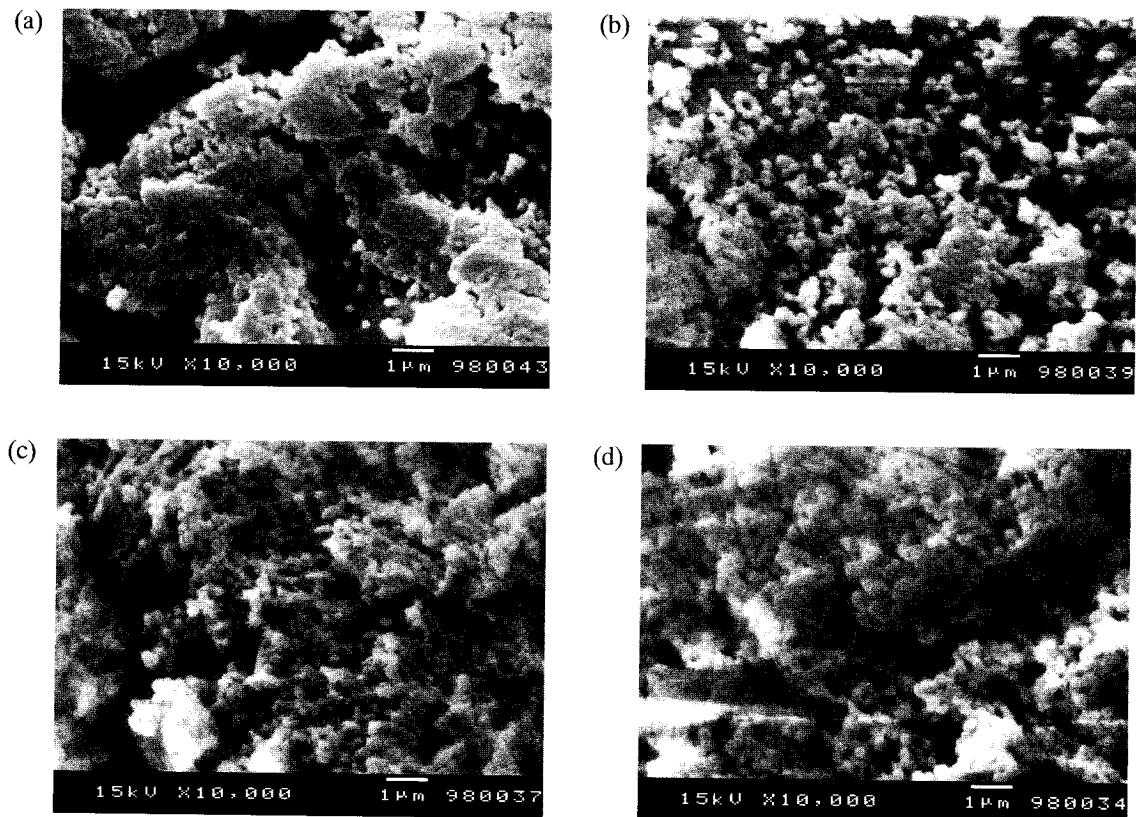


Fig. 3. SEM photographs of the surfacial shape PolyHEMA with the changes of 1-octanol percentage in the porogen solution mixture.
(a) 1-octanol : 20 % (v/v), (b) 1-octanol : 25 % (v/v), (c) 1-octanol : 33 % (v/v), (d) 1-octanol : 50 % (v/v)

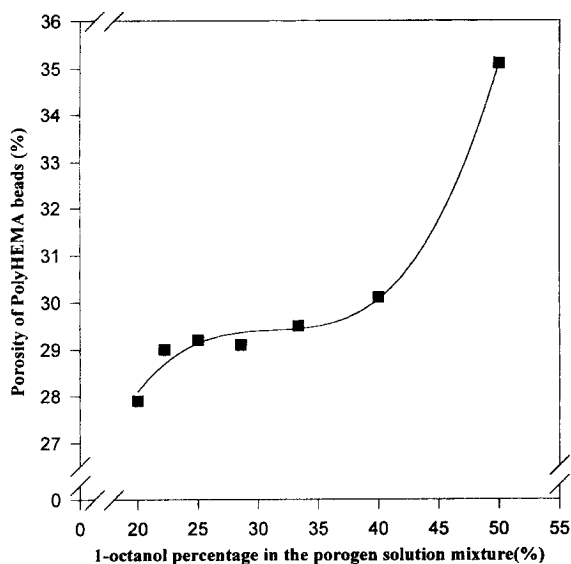


Fig. 4. The effect of 1-octanol percentage in the porogen solution mixture to the porosity.

한 용해도 차이로 볼 수 있다. 즉 HEMA 성분에 대해 용해성이 낮은 용매의 비가 증가될수록 HEMA의 용해될 수 양과 성분비가 불균일해지고, 이로 인해 형성되는 입자의 모양 역시 불안정해지는 것이라고 고찰되는 것이다. 이와 비슷한 현상이 Daniel과 Frantisek의 연구 [4]에서도 관찰되고 있다.

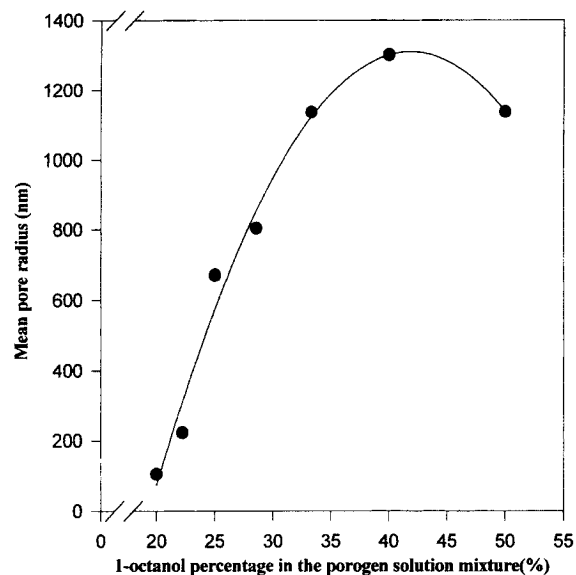


Fig. 5. The effect of 1-octanol percentage in the porogen solution mixture to the mean pore radius.

Fig. 3은 입자의 겉 표면을 촬영한 것으로서 1-octanol의 농도가 증가할수록 더 많고 작은 미세구가 형성되며, 이들이 엉기고 있음을 관찰할 수 있다. Cyclohexanol과 1-octanol의 비가 1:1인 경우와 4:1인 경우를 비교하면 그 차이를 확실히 알 수 있다. 이는 앞에서와

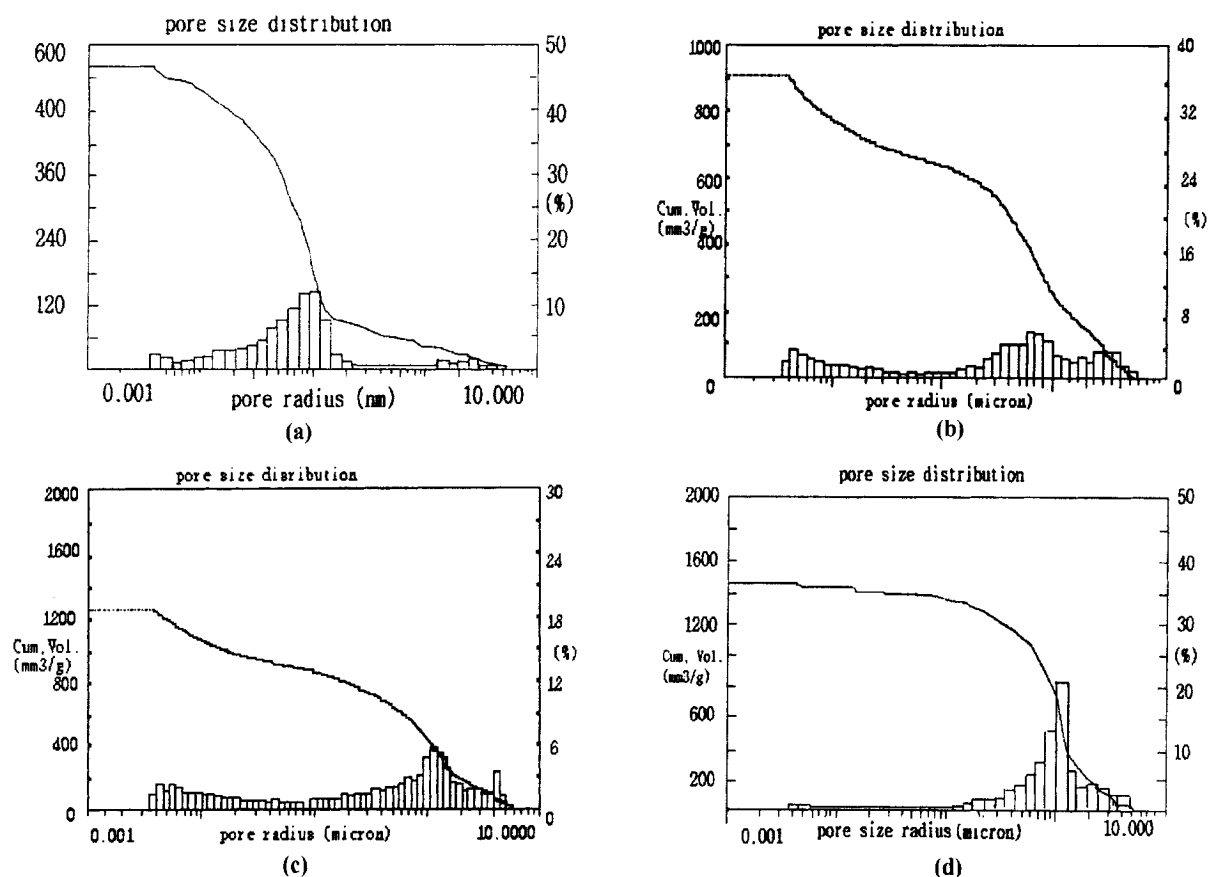


Fig. 6. Pore size distribution of PolyHEMA beads.

(a) 1-octanol : 20 % (v/v), (b) 1-octanol : 25 % (v/v), (c) 1-octanol : 33 % (v/v), (d) 1-octanol : 50 % (v/v)

같이 1-octanol의 농도가 증가할수록 상분리가 일찍 일어나고, 그에 따라 활발해진 미세구의 형성이 그 원인이라고 생각되어진다. 따라서 구형 입자의 제조시 porogen 용액의 성분비가 중요한 인자가 되는 것이다.

3-2-3. 기공도 및 기공크기의 분포

Fig. 4, 5를 통해서 porogen 용액 성분 중 1-octanol의 농도가 증가할수록, 기공도와 평균 기공 반지름이 증가함을 알 수 있었다. Table 1에서 알 수 있었던 바와 같이 1-octanol의 농도의 증가가 입자의 크기의 증가를 유발시키는 것처럼, 기공도와 평균 기공 반지름의 증가는 미세구 형성의 활성화와 이들의 엉킴에 의한 결과라고 생각된다. 즉 미세구공은 미세구가 갖는 기공으로 결정된다고 생각할 때, 고농도의 1-octanol의 경우 이러한 미세구가 대량으로 입자 표면에 생긴 것이 평균 기공 반지름이 증가함에도 기공도를 증가시키는 효과를 일으켰다고 보여진다. 입자 표면에 미세구들이 엉킴으로써 거대 기공이 더욱 많이 생성되었고 이것이 평균 기공 반지름에 영향을 끼친 것으로 보여진다. Fig. 6의 기공 크기 분포도에서 1-octanol의 농도가 증가할수록 기공 크기 반경이 커져 감을 알 수 있는데 이는 Fig. 5의 현상과 잘 부합하는 것이다. 1-Octanol의 농도를 20%에서 50%로 2.5배 증가시킨 경우, 평균 기공 반지름은 105 nm에서 1,302 nm로 약 13배 증가하였으며, 기공도는 약 25% 증가하였다.

4. 결 론

Porogen 용액의 성분비를 변수로 하여, PolyHEMA beads를 현탁 중합하였으며, 다음과 같은 결론을 얻었다.

(1) Porogen 용액 중 HEMA에 대한 용해성이 낮은 1-octanol의 농도가 증가할수록 미세구의 생성이 활발해지고 이들의 엉킴현상으로

입자의 모양도 둥근 구 형태에서 이지러지는 형태로 변했다.

(2) 1-Octanol의 농도가 증가할수록 주로 생성되는 입자의 크기는 150 μm 에서 300-425 μm 까지 증가하였으며, 기공도는 약 25%의 증가도를 보였다. 평균 기공 반지름도 같은 경향을 가져 105 nm에서 1,302 nm까지 약 13배의 증가도를 보였다.

감 사

본 연구는 삼양사 중앙연구소의 연구비 지원으로 수행되었으며 감사드립니다.

참고문헌

1. Hermanson, G. T.: "Immobilized Affinity Ligand Techniques", Academic Press, Inc., San Diego(1992).
2. Čoupek, J. and Vinš, I.: *J. Chrom. A*, **658**, 391(1994).
3. Scranton, A. B. and Mikos, A. G.: *J. Appl. Polym. Sci.*, **40**, 997(1990).
4. Jayakrishnan, A. and Chithabara Thanoo, B.: *J. Biomed. Mat. Res.*, **24**, 913(1990).
5. Horak, D. and Lednický, F.: *J. Appl. Polym. Sci.*, **49**, 2041(1990).
6. Turkova, J.: "Bioaffinity Chromatography", Elsevier, Amsterdam (1993).
7. Mueller, K. F. and Heiber, S. J.: *J. Appl. Polym. Sci.*, **27**, 4043(1982).
8. Mueller, K. F., Heiber, S. J. and Plankl, W. L.: U.S. Pat. 4,224,427 (1980).
9. Robert, C. C. R., Buri, P. A. and Peppas, N. A.: *J. Controlled Release*, **5**, 151(1987).