

중합체 용액내에서 침전중합법에 의한 Poly(benzyl methacrylate) Microsphere의 제조

조석형[†] · 김공수* · 김태경* · 김영준**

혜전대학 신소재응용화학과, *충북대학교 화학공학부, **청운대학교 신소재응용화학과
(1998년 10월 8일 접수)

Preparation of Poly(benzyl methacrylate) Microspheres by Precipitation Polymerization in Polymer Solution

Suk Hyeong Cho[†], Kong Soo Kim*, and Tae Kyoung Kim*, and Young Jun Kim**

Department of Hi-tech Materials and Applied Chemistry, Hyejeon College, Honsung-eup 350-800, Korea

*Department of Industrial and Engineering Chemistry, Chungbuk National University, Cheongju 360-763, Korea

**Department of Materials and Applied Chemistry, Chungwoon University, Honsung-eup 350-800, Korea

[†]e-mail : CSH111@Hyejeon.ac.kr

(Received October 8, 1998)

요약: Poly(benzyl methacrylate) (PBMA) microsphere는 benzyl methacrylate를 폴리아크릴산/에탄올 용액 중에서 침전중합시켜 제조하였다. 폴리아크릴산의 농도, 폴리아크릴산과 단량체의 비율 및 용매의 성질에 따라 다른 크기의 PBMA microsphere를 합성하였다. 폴리아크릴산 용액의 농도가 증가함에 따라 microsphere의 입자크기는 작아졌으나, 단량체의 양이 증가할수록 입자의 크기는 증가하였다. 용해도 파라미터의 값이 각각 다른 용매를 첨가하여 침전중합한 결과 용해도 파라미터 값이 증가할수록 microsphere의 입자크기가 작아지는 경향을 나타내었다. 또한 microsphere의 입자크기는 0.1 μm 에서 0.35 μm 까지 중합조건에 따라 조절할 수 있었다.

ABSTRACT: Poly(benzyl methacrylate) (PBMA) microsphere was prepared by precipitation polymerization of benzyl methacrylate in poly(acrylic acid)/ethanol solution. Microspheres with various size were obtained by changing the concentration of poly(acrylic acid), monomer and nature of solvents. The particle size of PBMA microspheres was decreased with increasing the concentration of poly(acrylic acid) and increased with that of monomer. With increasing solubility parameter of solvents, the particle size was decreased. The size of PBMA microspheres was controlled by experimental conditions from 0.1 μm to 0.35 μm .

Keywords: microsphere, precipitation polymerization, methacrylate particle size.

서 론

최근에 microsphere가 갖는 특성, 즉 반응성, 거대 표면적, 점도특성 등을 이용한 고부가 가치의 고분자 재료로의 이용이 중요시되고 있다. 즉, 분자의 형태 및 분자량 등의 용액물성 연구로서의 모델 물질,¹⁻⁵ 도료 등의 피막형성에 있어 고분자 라텍스의 성능 개선을 목적으로 한 연구,⁶ 입자표면에 에폭시기, 아미드

기, 수산기, 혹은 pendent 비닐기를 도입한 반응성 microsphere를 이용하여 안료, 약물 등의 운반담체로서 이용하려는 연구가^{7,8} 많이 진행되고 있다.

Microsphere의 합성법으로는, 유화중합, 현탁중합, MR형중합 등의 방법 등이 일반적으로 행하여지고 있으며,^{9,10} 이러한 합성법 외에, 모노비닐 단량체와 디비닐 단량체와의 공중합체를 합성한 후, 그 공중합체내에서 microsphere를 합성하고, 초음파 등의 고에너지

를 이용한 분해 방법에 의한 고분자 microsphere를 제조하는 방법¹¹ 등이 있다.

고분자 microsphere는 조제 및 기능화가 비교적 용이하고, 넓은 표면적을 가지고 있으며, 정량이 용이할 뿐 아니라, 분산성이 좋아서 재현성이 양호하다는 점 때문에 종래 도료, 접착제, 섬유 및 종이의 가공제로 사용되어 왔으며, 최근 고기능화가 진행되면서 생화학, 의학, 약학의 분야에 이용되고 있다. 특히 의용분야에 있어서 microsphere는 용액내에 항원-항체 반응을 입자간의 표면응집 반응에서 검지하는 임상 검사용으로^{11,12} 이용되고 있으며, M. Yokoyama 등은 prodrug의 적합한 물리화학적 성질을 제어하는 부분과 약물결합 부분을 분리시켜 poly(ethylene glycol)/poly(aspartic acid) 블럭공중합체를 제조하고 항암제인 adriamycin (ADR)을 결합시켰다. 이를 단분산 고분자 미셀로 형성시킴으로써 혈중의 안정성 뿐 아니라, 충분한 양의 약물을 담지시킨 새로운 형태의 prodrug에 대한 연구를^{14,15} 행하였다. 또한 Kim 등은 5-FU가 결합한 단량체를 합성하고 이를 침전중합함으로써 많은 양의 약물을 함유하는 미립자 prodrug에 대한 연구를¹⁶ 행하고 담압 마우스에 대한 항암활성을 검토하였다.

본 연구에서는 약물전달시스템 (DDS)에 사용할 수 있는 microsphere를 제조하기 위하여 메타크릴산에 모델 물질로서 벤질알코올을 결합시켜 단량체인 benzyl methacrylate를 합성하고 폴리아크릴산 용액 중에서 침전중합함으로써 초미립자 microsphere를 제조하였다. 또한 microsphere를 제조하는데 있어서 고분자질 용액의 농도, 단량체의 농도, 용매의 성질 등에 따른 입자형태 및 크기에 대한 영향을 조사하였다.

실 험

시료 및 시약. 본 연구에서 사용한 methacryloyl chloride (일본 TCI제 특급시약)와 폴리아크릴산 (PAA) (Aldrich Chemical Co., M_w : 450000)은 구입하여 그대로 사용하였으며, 모델 물질로 사용된 벤질알코올은 일본 TCI제를 증류하여 사용하였다.

용매로 사용된 에탄올, 메탄올, 프로판올, 부탄올은 사용하기 전 molecular sieve (4 Å)를 사용하여 탈수 건조한 다음, 감압증류하여 사용하였고, 개시제

로 사용된 benzoyl peroxide (BPO) (일본 TCI제 특급시약)는 에탄올로 재결정하여 사용하였다. 기타 용매로 사용된 헥산, 아세톤, 디에틸 에테르 등은 일반적인 정제 방법으로 정제하여 사용하였다.

Benzyl Methacrylate (BMA)의 합성. Methacryloyl chloride (10.45 g, 0.1 mole)와 벤질알코올 (10.8 g, 0.1 mole)을 *n*-헥산에 용해시키고, 트리에틸 아민 (10.1 g, 0.1 mole)을 물비율로 가하여 상온에서 24시간 동안 반응시켰다. 반응 혼합물에 형성된 (Et)₃N·HCl 염은 여과하여 제거하고 합성된 생성물은 50 °C에서 감압하여 용매로 사용된 *n*-헥산을 제거하여 메타크릴산에 벤질알코올이 결합된 BMA 단량체를 얻었다 (Yield : 89%).

PBMA Microsphere의 제조. BMA를 폴리아크릴산겔 용액내에 용해시킨 후, 침전중합 방법에 의해 Table 1에 나타낸 조건에 따라 PBMA microsphere를 제조하였다. 폴리아크릴산 일정량을 각각 농도를 달리하여 에탄올로 실온에서 충분히 팽윤시킨 다음, BMA와 BPO를 함량에 따라 전체무게에 대한 무게비로 혼합하고, 4 °C에서 12시간 동안 방치한 다음 60 °C에서 24시간 동안 반응시켰다. 생성된 microsphere를 회수하기 위하여 과량의 에탄올을 가하여 폴리아크릴산을 녹인 후 원심분리하였다. 원심분리한 상정액을 덜어내고 에탄올로 5차례 씻은 후 실온에서 건조하여 백색 분말의 PBMA microsphere를 얻었다.

Microsphere의 입자크기 및 분포 측정. Micro-

Table 1. Preparation of PBMA Microspheres in Poly(acrylic acid) Solution at 60°C

run no.	PAA (wt%)	solvent	PAA/BMA (wt. ratio)	yields (%)
A-1	25			96.5
A-2	20			87.3
A-3	15	ethanol	5	86.0
A-4	10			72.2
B-1		methanol		60.0
B-2	25	ethanol	5	96.5
B-3		propanol		78.9
B-4		<i>n</i> -butanol		90.8
C-1			10	79.7
C-2	25		5	96.5
C-3		ethanol	3	91.7
C-4			2	89.4

sphere 시료를 에탄올에 0.1 wt% 이하로 분산시키고 입자크기분석기(ELZONE 280PC)로 입자의 크기와 분포를 관찰하였다.

전자현미경 관찰. Microsphere를 물에 분산시키고, 5 wt%의 OsO₄ 용액을 한 두 방울 떨어뜨리고 12시간 동안 방치하였다. 이렇게 염색된 microsphere를 카본 필름으로 코팅된 copper 그리드 위에 한 두 방울 떨어뜨려 실온에서 건조시킨 후, TEM(JEOL 100CX)으로 입자의 형태를 관찰하였다.

또한, microsphere를 그리드 위에 고르게 분산시키고, 금으로 진공증착하여 입자크기 및 형태를 SEM(Hitachi S-2500C)으로 관찰하였다.

결과 및 고찰

순수한 미립자를 고수율로 얻기 위하여 메타크릴산에 모델 물질로서 벤질알코올을 결합시켜 폴리아크릴산 용액 중에서 침전중합함으로써 초미립자의 microsphere를 제조하고 고분자겔 용액의 농도, 단량체의 농도, 용매의 성질, 가교제의 농도 등에 따른 입자 형태 및 크기에 대한 영향을 조사하였다. 합성한 BMA의 구조를 확인하기 위하여 FT-IR를 조사한 결과는 Fig. 1에 나타내었다. 그림에서 보는 바와 같이, 벤질기에 결합된 하이드록실기에 의한 피크가 사라지고 방향족 고리에 의한 흡수가 3034 cm⁻¹에서

나타났으며 에스테르의 카르보닐 결합에 의한 흡수 피크가 나타났다. 또한 Fig. 2의 ¹H-NMR에서 보는 바와 같이, 1.55 ppm에서 벤젠 고리에 있는 -CH=와 7.33 ppm에서 에스테르와 벤젠에 결합하고 있는 -CH₂- 결합 피크가 나타난 것으로 보아 BMA가 합성되었음을 확인하였다.

단량체에는 양용매이고 고분자에는 비용매인 용액 상에서 침전중합 방법에 의한 PBMA microspheres의 합성조건은 Table 1에 나타내었다.

침전중합에 의한 고분자 microsphere의 제조는 Fig. 3에서 보는 바와 같이, 폴리아크릴산 사슬의 입체적 장애효과로 인한 반응공간의 제한성 때문에 입자간의 상호 응결을 억제함으로써 초미립자 micro-

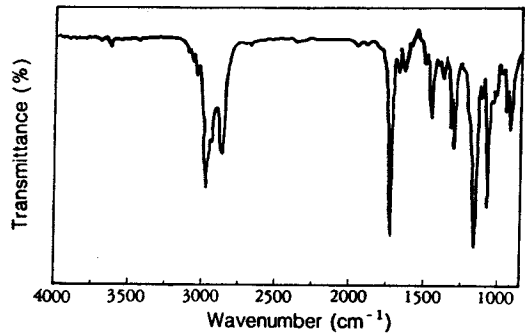


Figure 1. ¹FT-IR spectrum of benzyl methacrylate.

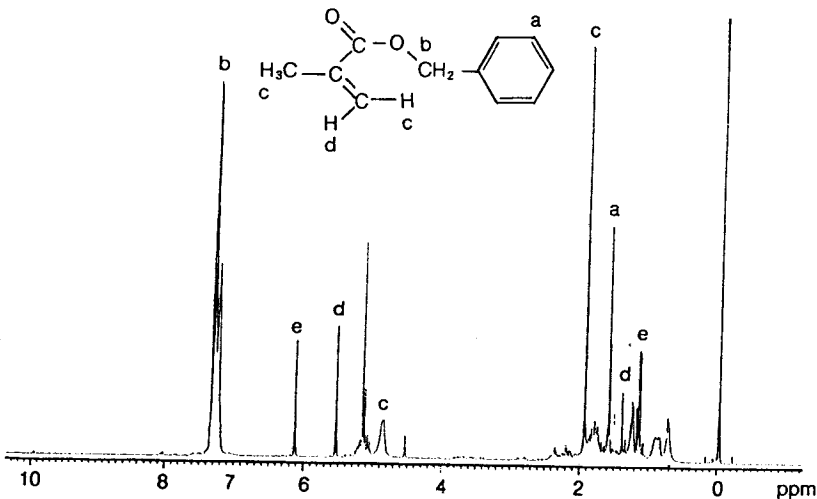


Figure 2. ¹H-NMR spectrum of benzyl methacrylate.

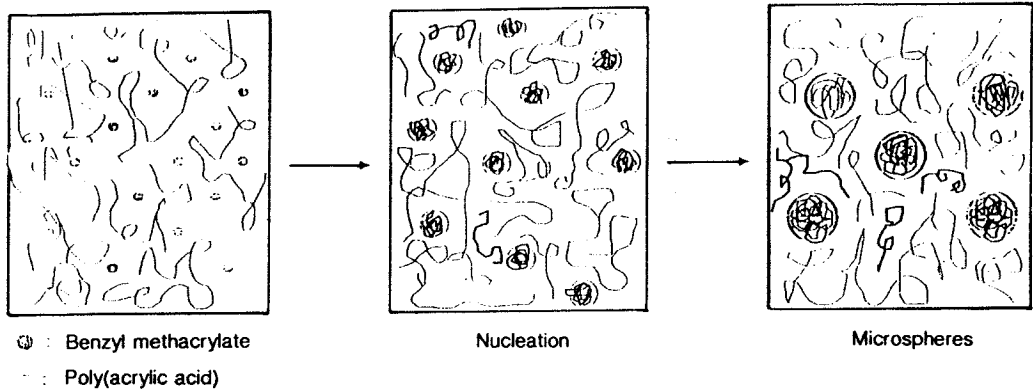


Figure 3. Mechanism for the formation of PBMA microspheres by precipitation polymerization in PAA solution.

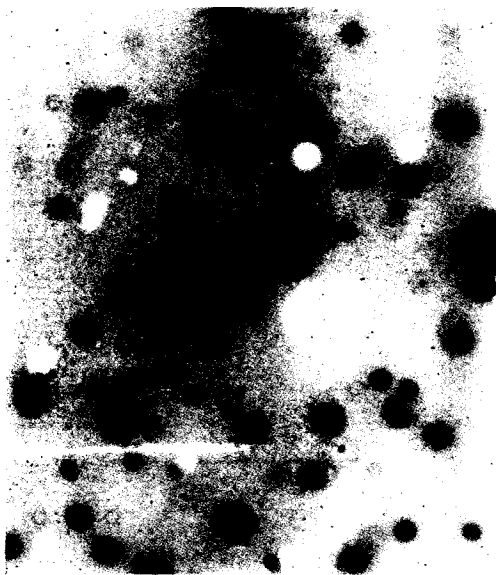


Figure 4. Transmission electron micrograph of PBMA microspheres prepared by precipitation polymerization.

sphere를 제조할 수 있을 것이라 예상할 수 있다. 즉, Fig. 3에서 보는 바와 같이 폴리아크릴산 용액 중에서 BMA 단량체가 중합되면서 핵을 형성하고 고분자화된 PBMA는 폴리아크릴산 사슬에 의해 반응공간이 제한되기 때문에 입자간 응결이 일어나지 않고 계속 중합되어 microdomain을 형성함으로써 작은 크기의 균일한 microsphere가 형성된다.

따라서 PBMA microsphere를 합성함에 있어서

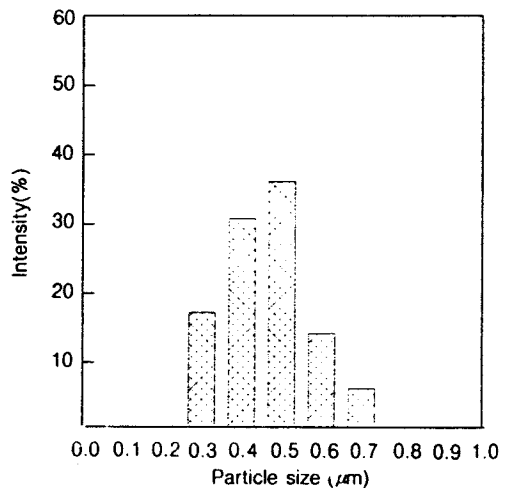


Figure 5. Particle size distribution of PBMA microspheres.

폴리아크릴산 용액의 농도, 용매의 용해도 파라미터 값의 변화 및 폴리아크릴산과 단량체의 농도비에 따라 침전중합하였다.

이렇게 합성한 PBMA microsphere의 형태와 크기분포를 투과전자현미경과 입도분석기로 측정된 결과를 Fig. 4 및 5에 나타내었다. 합성한 PBMA microsphere의 형태는 입자형태를 하고 있음을 확인하였으며, 입자분포는 0.3~0.5 μm 범위의 다분산성을 타내었다.

침전중합법은 단량체에 대해서는 양용매이고 중합된 고분자에 대해서는 비용매인 시스템에서 중합함으로써 중합 전에는 균일상의 계이고 중합 후에는 불균

Table 2. The Effect of Solubility Parameters on Particle Size

run no.	solvent	solubility parameter [(MPa) ^{1/2}]	yield (%)	particle size (μm)
B-1	methanol	29.7	60.0	0.1~0.2
B-2	ethanol	26.0	96.5	0.2~0.3
B-3	propanol	23.5	78.9	0.4
B-4	<i>n</i> -butanol	21.5	90.8	0.5

*PAA : 25 wt%

*Initiator : BPO

*Wt. ratio of PAA/BMA : 5

*Reaction Temp. : 60 °C

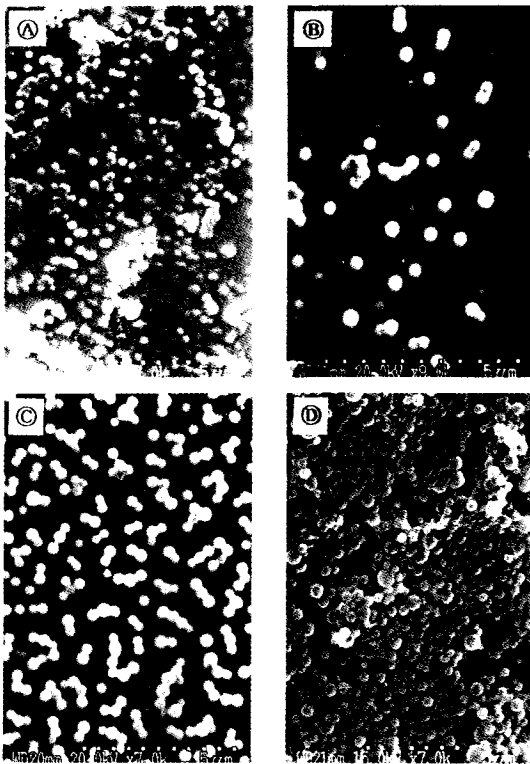


Figure 6. Scanning electron micrographs of PBMA microspheres prepared in various solvent with different solubility parameter (A : methanol, B : ethanol, C : propanol, D : *n*-butanol).

일상으로 되는 계로 중합체를 제조하는 방법이다. 따라서 본 실험에서는 단량체인 BMA는 용해시키고, PBMA는 용해시키지 않는 용매를 사용하였으며 용매의 성질에 따른 영향을 검토하기 위하여 용해도 파

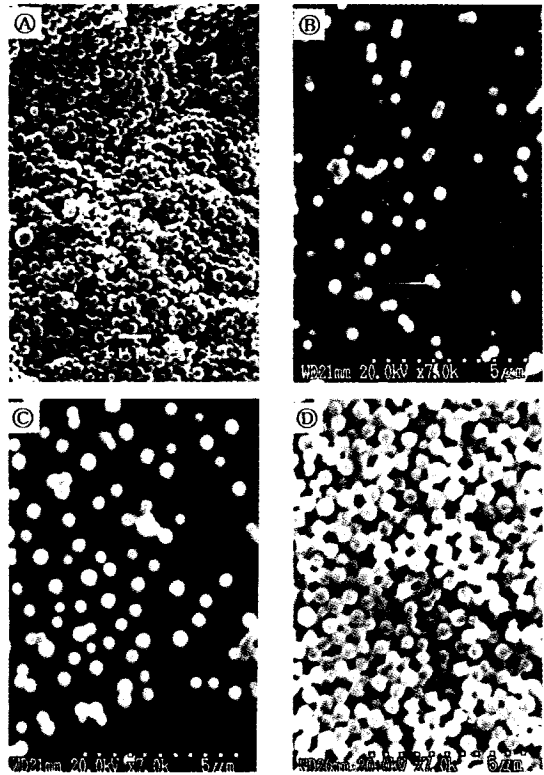


Figure 7. Scanning electron micrographs of PBMA microspheres prepared in the concentration of PAA solution (wt%) (A : 25, B : 20, C : 15, D : 10).

라미터값을 변화시켜 PBMA microsphere를 합성하였으며, 그 결과는 Table 2와 같다.

Table 2에서 보는 바와 같이, 반응조건에 따라 입자크기가 0.1~0.6 μm 정도의 구형 microsphere가 60.0~90.8%의 높은 수율로 얻어졌다.

Fig. 5에서 보는 바와 같이, 용매의 용해도 파라미터값이 증가할수록 입자크기 및 크기분포가 증가하는 경향을 나타내었는데, 이것은 용해도 파라미터값이 증가할수록 폴리아크릴산이 잘 팽윤되어 BMA 단량체가 중합할 수 있는 공간을 비교적 넓게 제공하기 때문이라고 생각한다.

폴리아크릴산 용액의 농도를 10~25 wt%로 변화시켜 중합한 결과는 Fig. 6에서 보는 바와 같이, 폴리아크릴산의 농도가 증가함에 따라 microsphere의 입자크기는 감소하였는데, 이러한 경향은 폴리아크릴산 용액의 농도가 증가함에 따라 사슬의 입체적 장애

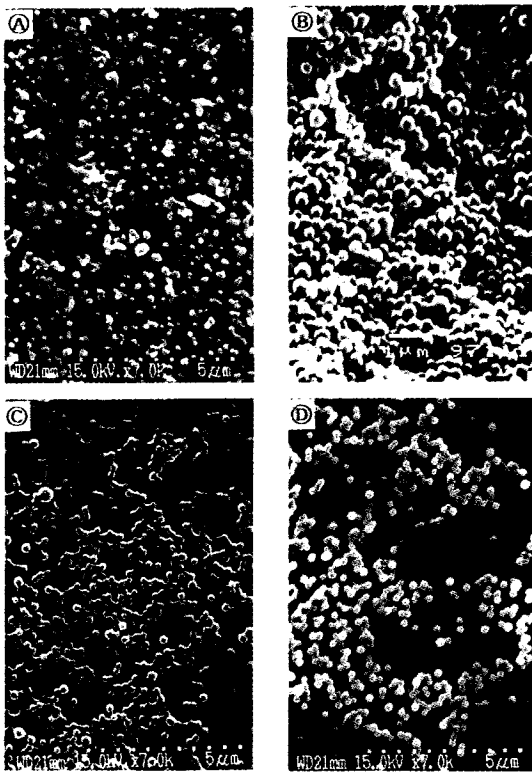


Figure 8. Scanning electron micrographs of PBMA microspheres prepared in the different weight ratio of PAA/BMA (A : 10, B : 5, C : 3, D : 2).

가 커져 BMA가 중합할 수 있는 공간을 제한하기 때문인 것으로 판단된다.

또한 폴리아크릴산과 단량체의 무게 비를 각각 2 ~ 10 wt%로 변화시키면서 제조하였을 때 microsphere의 입자크기는 Fig. 7에서 보는 바와 같이 0.1 ~ 0.5 μm 범위에서 폴리아크릴산과 단량체의 무게비가 증가함에 따라 증가하는 경향을 보여주고 있다. 이것은 단량체의 농도가 증가할수록 중합되면서 생성된 핵내로 단량체가 많이 혼입됨으로써 microsphere의 크기가 증가되는 것이라고 생각된다.

결 론

Benzyl methacrylate를 폴리아크릴산 용액 중에서 침전중합함으로써 초미립자의 microsphere를 제조하고, 중합체 용액의 농도, 단량체의 농도, 용매의

성질에 따른 입자크기 및 분포를 조사한 결과 다음과 같은 결론을 얻었다.

1. 용매의 용해도 파라미터값을 변화시켜 microsphere를 제조한 결과 용해도 파라미터값이 감소할수록 입자크기와 분포가 증가하는 경향을 나타내었다.

2. 폴리아크릴산 용액의 농도에 따른 microsphere의 입자크기를 조사한 결과, 폴리아크릴산의 농도가 증가할수록 입자크기는 1 μm 에서 0.2 μm 로 감소하였다.

3. 중합체 용액과 단량체의 비율을 달리하여 중합하였을 때에는 단량체의 농도가 증가할수록 입자크기 및 분포가 커지는 것을 알 수 있었다.

감사의 글: 이 논문은 1997년 한국학술진흥재단의 공모과제 연구비에 의하여 연구되었음.

참 고 문 헌

1. W. Baker, *Ind. Eng. Chem.*, **41**, 511 (1949).
2. M. Hoffmann, *Makromol Chem.*, **175**, 613 (1974).
3. J. Forget and C. Booth et al., *J. Polym. Sci., Polym. Phys. Ed.*, **17**, 1403 (1979).
4. A. Medalia and I. Koithoff, *J. Polym. Sci.*, **6**, 433 (1951).
5. C. Price, J. Forget, and C. Booth, *Polymer*, **18**, 527 (1977).
6. J. Gram, *J. Coating Technol.*, **51**, 34 (1979).
7. N. Willmott, Y. Chen, and A. T. Florence, *J. Controlled Release*, **8**, 103 (1988).
8. P. K. Gupta, J. M. Gallo, C. T. Hung, and D. G. Perrier, *Drug Del. Ind. Pharm.*, **13**, 1471 (1987).
9. K. S. Kim, S. H. Cho, and J. S. Shin, *Polymer J.*, **25**, 847 (1993); **27**, 508 (1995).
10. C. H. Ma et al., *J. Colloid Interface Sci.*, **168**, 393 (1994).
11. A. M. Basedow and K. Ebert, *Adv. Polymer Sci.*, **22**, 84 (1977).
12. L. Di Silvio et al., *Biomaterials*, **15**, 921 (1994).
13. M. shahara, H. Meshulam, and S. Margel, *J. Polym. Sci., Polym. Chem. Ed.*, **24**, 203 (1986).
14. M. Yokoyama et al., *J. Controlled Release*, **11**, 269 (1989).
15. M. Yokoyama et al., *Cancer Res.*, **50**, 1695 (1990).
16. S. H. Cho, K. S. Kim, J. K. Kang, and B. H. Cho, *Polymer(Korea)*, **18**, 877 (1994).