

유화중합에 의한 분자각인고분자 마이크로입자 제조

김가연, 김덕준
성균관대학교 화학공학과

Preparation of Molecular Imprinted Polymer Microparticles by Emulsion Polymerization

Kayoun Kim, D. Kim

Department of Chemical Engineering, Sungkyunkwan University

서론

레티노이드(retinoids)는 레티노익산(retinoic acid)과 그 유사물인 레티놀(retinol, vitamin A), 레티날(retinal), 레티놀아세테이트(retinol acetate) 등을 총칭하는 생체물질군을 말한다. 주로 생체대사에 의해 얻어지는 레티노이드는 세포증식·분열의 제어 및 암과 시력장애 예방 등에 좋은 효과를 보여, 화장품과 의약품의 원료로 사용되고 있다. 그러나 각 유도체들의 구조는 비슷하지만, 유도체마다 치료 효과와 특성이 달라, 이들을 제대로 응용하기 위해서는 유도체들의 분리가 필수적이다.

본 연구에서는 레티노이드 유도체 중 의약품 원료로 쓰이는 레티노익산을 분리하기 위해 분자 각인 방법을 이용하였다. 레티노익산을 template로 하여 이와 결합이 가능한 methacrylic acid에 각인시켜 가교제와 더불어 합성을 함으로써 레티노익산을 인식하는 각인 고분자를 제조하였다.

최근까지 대부분의 분자 각인 기법은 괴상중합으로 연구되어 왔으나 HPLC 컬럼의 충전제로 사용하기 위해 고분자 덩어리를 particle로 만드는 과정에서 여러 가지로 비효율적이어서 유화중합을 이용하여 bead 형태의 분자 각인 고분자를 만든다. 중합 시 여러 가지 계면활성제를 실험한 후 SEM과 광학현미경을 이용해 HPLC 컬럼 충전제로 가장 나은 bead 모양을 확인하였다.

실험방법

1. PFPS(perfluoro polymeric surfactant) 합성

40ml의 chloroform가 들어있는 반응기(500ml 삼구플라스크)에 39.5mmol PFA-1을 예 0~5°C에서 교반하면서 녹인다. 43.4mmol acryloyl chloride와 43.4mmol triethylamine을 각각 10ml의 chloroform에 녹인 후 이 두 물질을 5분동안 천천히 같이 반응기에 넣는다. 이 혼합물은 0~5°C에서 20분동안 더 교반한 후 20°C에서 밤새동안 교반해서 acryloyl PFA-1을 합성한다. 반응기(tube)에 10mmol PEG2000MME을 20ml의 chloroform에 0~5°C에서 교반하면서 녹인다. 11mmol acryloyl chloride와 11mmol triethylamine을 각각 5ml의 chloroform에 녹인 후 이 두 물질을 5분동안 천천히 같이 반응기에 넣는다. 이 혼합물은 0~5°C에서 20분동안 더 교반한 후 20°C에서 밤새동안 교반해서 acryloyl PEG2000MME을 합성한다. 반응기(screw-top vial)에 acryloyl PFA-1(4g, 7.2mmol)과 acryloyl PEG2000MME(0.76g, 0.36mmol)을 10ml의 chloroform에 녹인 후 개시제인 AIBN(24mg, 76mmol)을 넣는다. 반응기 내의 산소를 없애기 위해 질소가스를 이용하여 반응기를 5분동안 purge한다. 반응기는 잘 막은 후 shaking water bath에서 60°C에서 48시간 동안 중합한다. 만들어진 물질은 기포의 생성을 막기 위해서 처음에는 30°C에서 나중에는 60°C에서 말린다.

2. 각인 고분자 제조 방법

반응기(50ml borosilicate glass tube)에 4.2g의 porogenic solvent인 chloroform을 넣고

PFPS(perfluoro polymeric surfactant) 40mg을 넣고 녹인다. 20ml liquid perfluorocarbon인 PMC(perfluoro-1,3-dimethylcyclohexane)을 더한 후 용액이 뿌옇게 될 때까지 섞는다. 혼합물이 들어있는 반응기에 기능성 단량체인 methacrylic acid(MAA) 0.16g과 가교제인 ethylene glycol dimethacrylate(EDMA) 1.84g을 넣고 2000 rpm으로 5분동안 교반해서 녹인다. 반응기 내부의 산소를 없애기 위해 5분동안 아르곤 가스로 purge 시켜준다. 후에 실온에서 500 rpm으로 교반하면서 366nm 파장의 UV를 사용하여 3시간 동안 중합한다. 이때 UV lamp는 반응기로부터 5cm 떨어뜨린후 반사되는 빛을 최고로 하기 위해 lamp와 반응기 주변을 알루미늄 호일을 이용해서 주변을 막는다. 중합후 만들어진 bead형태의 분자 각인 고분자는 template인 retinoic acid와 가교고분자 내에 존재할 가능성이 있는 선형고분자(sol)가 세척액(메탄올)에서 더 이상 분석되지 않을 때까지 60 °C에서 약 24시간동안 메탄올로 수회~수십회 세척한다. 상온에서 여과 후 template가 제거된 고분자는 37 °C에서 약 하루동안 oven에서 건조한다.

결론

1. 괴상중합과 유화중합 비교

HPLC 충전제로 사용하고자 괴상중합을 이용하여 만들어진 macroporous한 고분자 덩어리를 particle로 만들기 위해서 깨고, 갈고, 체에 걸러서 particle 크기를 조절해야 한다. 이런 방법으로 만들어진 particle 크기가 일정하지 않아서 만들어진 고분자 particle의 50% 이하만 HPLC 충전제로 사용 가능하다. 괴상중합으로 만들어 왔던 acrylate계 각인 고분자는 유화중합으로도 잘 만들어진다. 유화중합을 이용하면 고분자가 bead(구슬) 형태로 만들어지므로 괴상중합 후 원하는 크기의 particle을 만들기 위한 불필요한 과정을 생략할 수 있게 된다. Fig.1, 2는 각각 괴상중합과 유화중합으로 만들어진 각인 고분자 사진이고 Fig.3는 괴상중합에 의해 만들어진 particle와 유화중합에 의해 만들어진 bead 크기 분포 비교이다.

2. 계면활성제 성능 비교

liquid perfluorocarbon(perfluoro-1,3-dimethylcyclohexane)을 분산제로 사용하여 유화중합을 할 때, 가장 널리 쓰이는 플로린 계열의 계면활성제인 fluorad FC-430과 polyfluoro alcohol(PFA-1)을 사용하여 실험했다. 두 계면활성제를 사용하여 만들어진 고분자는 많은 양이 반응기 내벽에 붙어서 잘 떨어지지 않았으며, bead 형태로 만들어진 고분자의 수율도 매우 낮았다. 광학 현미경으로 확인한 결과 bead는 크기도 HPLC 컬럼에 충전제로 사용하기에 입자의 크기가 너무 크고 불규칙했으며, bead의 표면도 매우 거칠었다.

acryloyl PFA-1과 acryloyl PEG2000MME를 이용하여 만든 copolymer(몰비 20:1, Fig.4 PFPS,)를 계면활성제로 사용하였다. 그 결과 앞의 두 계면활성제에 비해 그 입자 크기도 작고 분포도 좋았으며 표면의 모양도 매끈하였다. Bead의 수율도 가장 높았으며, PFA-1에 비해 용매에 용해도 잘 되었다.(Fig.5 참조)

참고문헌

1. G. Wulff, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **34**, 1812 (1995).
2. K.J. Shea, *TRIP*, **2**(5), 166 (1994).
3. S.A. Piletsky, E.V. Piletskaya, T.L. panasyuk, A.V. El'skaya, R. Levi, I. Karube, and G. Wulff, *Macromolecules*, **31**, 2137 (1998).
4. P.K. Dhal and F. H. Arnold, *New J. Chem.*, **20**, 695 (1996).
5. O. Ramstrom, L.Ye, M. Krook, and K. Mosbach, *Chromatographia*, **47**, 465 (1998).
6. X.X. Zhu, K. Banana, H.Y. Liu, M. Krause, and M. Yang, *Macromolecules*, **32**, 277 (1999).
7. R.J. Ansell, K. Mosbach, *J. Chromatogr. A*, **787**, 55-66 (1997).

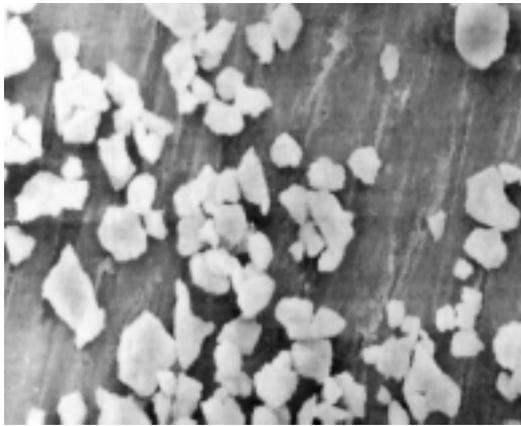


Fig.1 The grinding & sieving shape after bulk polymerization

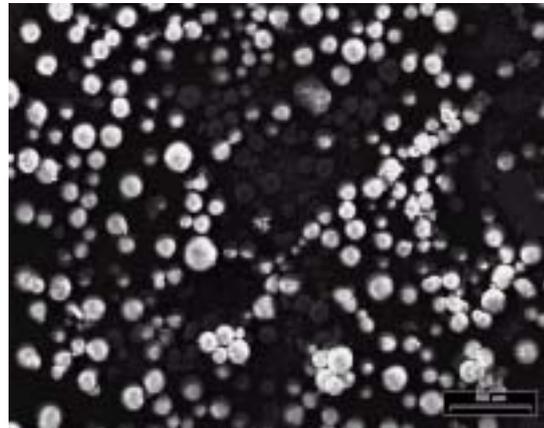


Fig.2 The shape of bead after emulsion polymerization

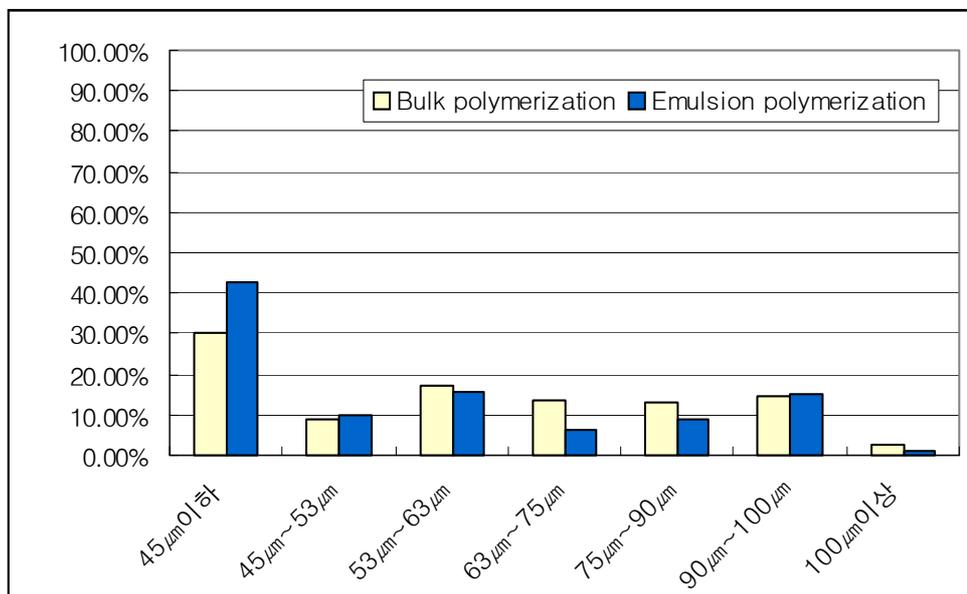


Fig. 3 Size distribution by polymerization method
Bulk & Emulsion polymerization

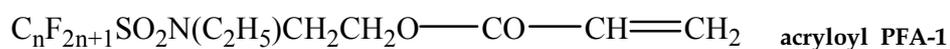
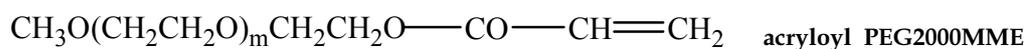
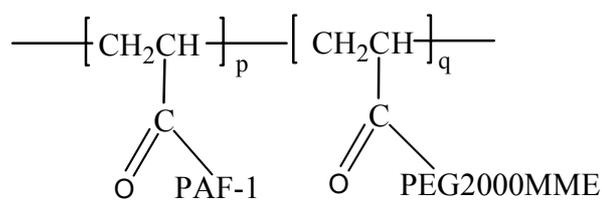
Structure of the Hydrophobic/Olephobic Side Chain Unit(where $n \approx 7.5$)**Structure of the Hydrophilic/Olephilic Side Chain Unit**(where $m \approx 43$)**Structure of Polymeric Surface-Active Agent PFPS**(where $p \approx 19$ and $q \approx 1$)

Fig.4 General structure of polymeric surface-active agent (PFPS)



Figure 5. The shape of bead depends on various surfactants.