

암질한 및 혈관기형 치료용 폴리비닐알코올 색전재료의 제조에 관한 연구 (I)

단분산성 폴리아세트산비닐 입자의 제조를 위한
저온현탁중합 조건의 최적화

류원석, 이철주*, 권익찬**, 이세근***, 김재필***, 한문희****

영남대학교 섬유학부, *KIST 정보재료소자연구센터, **KIST 의과학연구소, ***서울대학교 섬유고분자공학과, ****서울대학교 의과대학 방사선과학교실

서울대학교 섬유고분자공학과, *서울대학교 의과대학 방사선과학교실

1. 서론

폴리비닐알코올(poly(vinyl alcohol), PVA)은 아세트산비닐(vinyl acetate, VAc)과 같은 비닐에스테르를 괴상¹, 용액², 유화³ 또는 현탁중합⁴하여 폴리아세트산비닐(poly(vinyl acetate), PVAc)을 합성한 후 이를 비누화하여 제조되는 고분자이다. PVA는 뛰어난 인장 및 압축강도, 인장탄성률 및 내마모성 그리고 내알칼리성과 산소차단성을 보유하고 있기 때문에⁵, 의류나 산업용 섬유^{6,7}, 각종 필름 등으로 사용되고 있으며, 또한 우수한 생체적합성을 나타내기 때문에 봉합사나 인공피부⁸ 등으로도 이용되고 있다. PVA는 입자 및 폼(foam)의 형태로 혈류 속에 주입되어 혈류를 차단함으로써 병원체의 괴사, 과혈류에 의한 증상 완화 및 수술 시 과다출혈 방지 등을 위한 치료 기법인 색전술(embolization)에 광범위하게 사용되고 있다.

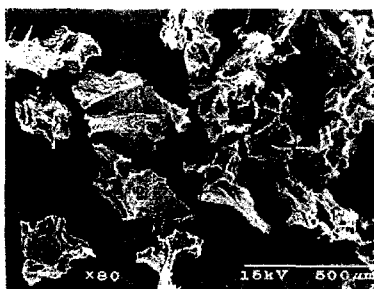


Figure 1. Scanning electron micrograph of commercial embolic particles (Contour Emboli^(®)).

그러나 현재 상품화되어 있는 PVA 입자는 Figure 1에서와 같이 입자의 모양이 매우 불규칙하여 예리한 모서리에 의한 혈관벽의 염증을 유발하며 제시된 크기 범위 이외의 입자들에 의한 정상 혈관 폐색과 같은 문제를 야기한다.

이 연구에서는 균일한 크기를 갖는 미세구형 PVAc 입자를 제조하기 위하여 50℃ 이하의 온도에서도 VAc를 개시시킬 수 있는 아조비스디메틸발레로니트릴(2,2'-azobis(2,4-dimethylvaleronitrile), ADMVN)을 사용하여 저온현탁중합⁴을 실시하였으며, 개시제의 농도, 현탁제의 농도, 물에 대한 단량체의 비 및 교반속도 등과 같은 VAc의 저온현탁중합 조건들의 최적화를 통하여 균일한 직경분포를 갖는 미세구형 입자를 제조하였다. 즉 이상적인 색전재료의 모든 특성을 만족시키는 균일한 미세구형 PVA 색전재료의 전구체로 사용 가능한 단분산성 PVAc 입자를 제조하였다.

2. 실험

2.1 VAc의 현탁중합

일정한 교반속도 및 질소기류 하에서 현탁안정제를 컨테서가 장착된 250ml 플라스크에서 증류수에 용해시킨 후 일정 부피의 VAc를 투입하였다. 1시간 동안 질소를 세게 투입하여 용존 산소를 제거한 후 ADMVN을 정해진 온도에서 투입하고 소정 시간 중합하였다. 중합이 종료된 후 현탁액을 냉각시켜 1일 동안 방치하여 원형 PVAc 입자를 분리하여 얻어낸 후 온수로 철저히 세척하고 진공 하 40℃에서 1일간 건조하였다. 전환률은 얻어진 고분자의 무게를 측정하여 계산되었다.

2.2 PVAc의 비누화⁹

PVAc 2g을 메탄올 100ml에 완전히 녹인 용액에 40% 수산화나트륨 수용액 2.5ml를 서서히 적하하고 상온에서 5시간 교반하여 생성물을 여과한 뒤 메탄올로 철저히 세척하여 아세트산나트륨을 제거한 후 진공 하 50℃에서 건조하였다. 얻어진 PVA의 비누화도(degree of saponification, DS)는 비누화 반응후의 무게 변화와 ¹H 핵자기 공명 분광분석법을 이용하여 계산하였다.

2.3 PVA의 아세틸화¹⁰

100ml 용량의 3구 플라스크에 PVA 1g, 무수아세트산 20ml 및 피리딘 2ml를 넣고 질소 기류 하 100℃에서 24시간 동안 반응시킨 뒤, 생성물을 여과하고 메탄올과 물로 용해와 침전을 반복하여 정제한 뒤 진공 하 50℃에서 건조하였다.

2.4 입자 직경 및 다분산성 지수의 측정

입자크기분석기(particle size analyzer)를 이용하여 수평균입자직경(D_n) 및 중량 평균입자직경(D_w)을 구하고 D_w/D_n 을 입자직경의 다분산성지수(polydispersity index)로 하여 입자 크기 분포의 정도로 평가하였다.

3. 결과 및 고찰

PVAc를 제조하기 위한 VAc의 중합법은 크게 괴상, 용액, 유화 및 현탁중합의 네 가지로 분류할 수 있다. 이중 괴상 및 용액중합법에 의해 제조되는 PVAc는 원형 입자상의 고분자를 얻을 수 없다. 유화중합의 경우 원형 입자상의 고분자를 얻을 수 있는 있으나, 색전술에 사용되는 최소 크기인 100 μ m 이상의 균일한 분포의 입자를 얻기가 어렵다. 현탁중합의 경우 얻어지는 고분자의 입자크기 및 크기 분포는 개시제의 종류 및 농도, 현탁제의 종류 및 농도, 물에 대한 단량체의 비, 교반방법 및 속도 그리고 중합온도로써 조절되는데 일반적으로 교반속도가 클수록 입자의 모양이 균일해지고 분자량 및 전환률이 증가한다고 알려져 있다^{11,12}. 그러나 기존의 VAc의 현탁중합은 50℃이상의 중합온도에서 시행됐기 때문에 중합속도가 상승하여 색전술에 이용 가능한 직경 및 균일한 직경분포를 갖는 PVA의 전구체인 PVAc 원형 입자 등을 제조하는 것이 불가능하였다.

입자의 크기 및 크기 분포는 색전제로의 사용에 있어서 매우 중요한 인자 중 하나인데, 이는 양성 및 악성 종양, 동정맥기형 및 유섬유종 등 각종 질환에 대해 색전술이 행해지는 혈관의 직경이 매우 다양하며 이를 효과적으로 폐색하기 위해서는 여러 크기를 갖는 색전입자의 제조가 필요하기 때문이다. 또한 투입되는 입자는 크기의 분포가 매우 균일해야 한다. 환부로 향하는 혈관의 직경 범위를 벗어나는 입자는 목적 혈관 이외의 부분에서 폐색되므로 여러 부작용을 유발할 수 있기 때문이다. 입자의 크기 분포를 평가하는 인자로 입자직경의 다분산성지수를 사용하는데, 이 값이 1.0-1.1의 범위에 있을 때 단분산성(monodisperse)라 한다. 목적 혈관의 고효율적인 폐색을 위해서는 제조된 입자가 단분산성이어야 한다.

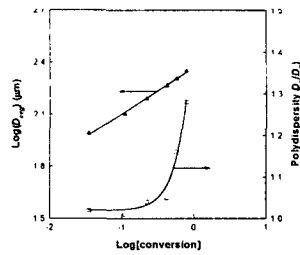


Figure 2. Effect of conversion on the particle size and its distribution of PVAc polymerized.

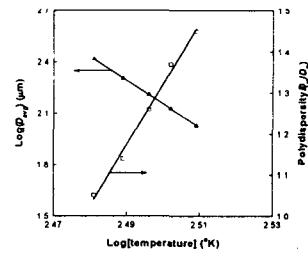


Figure 3. Effect of polymerization temperature on the particle size and its distribution of PVAc polymerized.

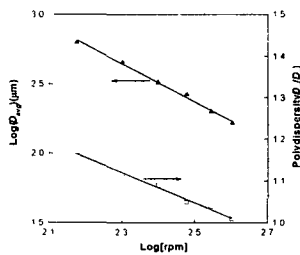


Figure 4. Effect of agitation speed on the particle size and its distribution of PVAc polymerized.

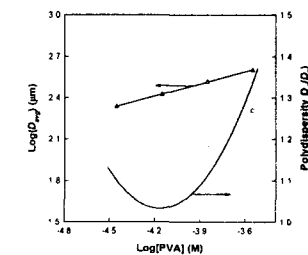


Figure 5. Effect of suspending agent concentration on the particle size and its distribution of PVAc polymerized.

현탁중합은 고분자를 높은 전환률로 제조하는 것을 특징으로 하는 중합방법이나 전환률이 높아지면 현탁액 내에 존재하는 미세한 미반응의 단량체가 중합되어 매우 작은 입자를 만들게 되며 VAc에 용해된 상태의 PVAc 입자가 회합하게 되어 입자 크기 분포가 매우 넓어지게 된다(Figure 2).

중합온도 또한 생성된 고분자의 분자량 및 분자량 분포 뿐 아니라 입자의 크기도 영향을 미치는데, 중합온도가 증가할수록 VAc의 중합속도가 빨라져 수평균 직경은 감소하고 다분산성지수는 급격히 증가함을 보이고 있으며 30℃ 이하에서 중합된 PVAc 입자가 균일한 크기 분포를 가지고 있음을 보인다. 50℃ 이상의 온도에서 중합된 PVAc 입자는 현탁액 내에서 입자의 회합 및 분할이 빈번해지므로 여러 중합변수를 변화시키면서도 불구하고 균일한 크기 분포를 갖는 입자를 제조하기 어려웠다.

Figure 4는 교반속도에 따른 PVAc 입자의 크기 및 분포의 변화를 나타낸 것으로 교반속도가 증가할수록 입자의 크기는 작아지며 분포 또한 단분산성으로 이동함을 알 수 있다. 특히 250rpm 이상에서는 대부분 단분산성의 입자를 얻을 수 있었는데 이는 전 단계의 실험으로부터 얻어진 중합조건에서 교반속도를 달리하면 다양한 크기의 균일한 PVAc 입자를 제조할 수 있음을 보여준다.

현탁안정제의 농도가 증가할수록 평균입자직경은 증가하나 다분산성지수는 특정 농도에서 1.1 이하의 값을 보여 균일한 PVAc 입자가 제조되었다. 이는 현탁안정제의 농도가 높을 경우 현탁액의 점도가 상승하여 효과적인 교반을 할 수 없었기 때문이며, 농도가 낮을 경우에는 안정적인 현탁이 이루어지지 않기 때문이다(Figure 5).

Figure 6은 중합변수를 변화시켜 제조된 다양한 크기를 갖는 균일한 PVAc 입자의 주사전자현미경사진이다.

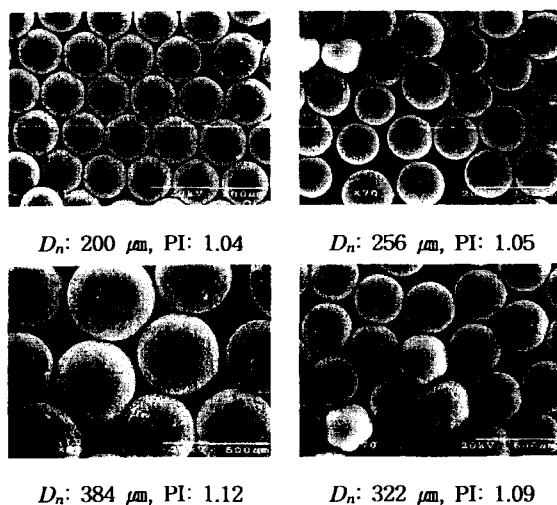


Figure 6. Scanning electron micrographs of PVAc particles obtained at various suspension polymerization conditions.

4. 참고문헌

1. W. S. Lyoo and W. S. Ha, *J. Polym. Sci., Polym. Chem. Edn.*, **35**, 55 (1997).
2. W. S. Lyoo and H. D. Ghim, *Polymer (Korea)*, **20**(5), 860, (1996).
3. W. S. Lyoo *et al.*, *Polymer J.*, **28**(10), 851 (1996).
4. W. S. Lyoo, S. G. Lee, J. P. Kim, S. S. Kim, and C. J. Lee, *Colloid Polym. Sci.*, **276**, 951 (1998).
5. H. F. Mark, N. M. Bikales, Overberger, G. Menges, and J. I. Kroschwitz(Ed.), "Encyclopedia of Polymer Science and Engineering", Vol. 17, pp. 167-180 and pp. 188, John Wiley and Sons, N. Y., (1985).
6. W. S. Lyoo and W. S. Ha, *Polymer*, **37**, 3121 (1996).
7. W. S. Lyoo and W. S. Ha, *Polymer*, **40**, 497 (1999).
8. G. A. Chukhadzhan, F. P. Sarkissyan, and S. A. Karapetyan, *Arm. Khim. Zh.*, **37**, 657 (1984).
9. T. Yamamoto, S. Seki, R. Fukae, O. Sangen and M. Kamachi, *Polym. J.*, **22**, 567 (1990).
10. A. Nakajima, *Kobunshi Kagaku*, **11**, 142 (1954).
11. C. H. Bamford, A. D. Jenkins, and R. Johnston, *J. Polym. Sci.*, **29**, 355 (1958).
12. W. R. Sorenson and T. W. Campbell, "Preparative Methods of Polymer Chemistry", 2nd Ed. Wiley Interscience. N. Y. 238 (1968).