

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

폴리아세트산비닐의 불균일계 비누화에 의한
단분산성 폴리비닐알코올 입자의 제조

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

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

1. 서론

폴리비닐알코올(poly(vinyl alcohol), PVA)은 간단한 분자쇄 그리고 분자간 및 분자내의 강력한 수소결합으로 인한 높은 결정탄성률을 보유하는 고분자재료로서 각종 산업용 자재 및 섬유¹로 사용되고 있다. 또한 PVA는 우수한 생체적합성으로 음식물 및 약품의 포장재 그리고 봉합사 및 붕대² 등으로 사용되고 있으며 현재에는 특정혈관을 폐색하여 병변을 괴사시키는 색전재료로 이용이 확대되고 있다.

그러나 현재 상품화된 입자형 PVA 색전제는 표면이 불규칙하여 혈관 벽에서 염증 반응을 보이며 크기의 균일성도 낮아 시판되고 있는 제품 (Contour, Embosphere, Ultra Drivalon)의 경우 시술 시 정상 혈관 이외의 곳에서 폐색되어 문제를 야기하고 있다.

따라서 이 연구에서는 상기의 문제점을 해결하고자, 저온현탁중합법³으로 제조된 폴리아세트산비닐(poly(vinyl acetate), PVAc) 입자를 불균일계 비누화하여 균일한 크기 분포의 미세구형 PVA 색전제를 제조하였다. 또한 제조된 PVA 색전제는 비누화도(degree of saponification, DS)에 따라 투입된 PVAc 입자와 다른 크기를 갖게되므로 불균일계 표면비누화 반응의 속도론적 접근을 통하여 DS에 따른 입자 크기 및 표면의 변화를 고찰하였다.

2. 실험

2.1 PVAc 입자의 불균일계 표면비누화

콘덴서가 장착된 2구 150ml 용량의 플라스크에 100ml의 알칼리 수용액을 가하고 자석교반기를 사용하여 교반하면서 0.5g의 PVAc입자를 서서히 투입한다. 일정온도 및 시간동안 반응한 후 냉각된 과량의 증류수에 부은 후 여과하고 과량의 증류수로 수 차례 세척한 후 여과하여 진공 하 40℃에서 건조하였다.

2.2 ¹H 핵자기공명 분광(¹H-NMR) 분석

시료의 DS를 구하기 위하여 디메틸설폭시드로 녹여 Jeol사의 JNM MM-100 NMR Spectroscopy를 사용하여 실온에서 측정하였다.

2.3 주사전자현미경 관찰

제조된 입자의 크기 및 표면을 관찰하기 위하여 주사전자현미경(Cambridge사, S-360)을 사용하여 시료를 이온코더로써 금으로 증착하여 관찰하였다.

2.4 시차주사 열량분석

시료무게 4-8mg을 알루미늄 팬에 취하여 시차주사 열량계(Perkin-Elmer사, DSC)로 질소 기류 하에서 승온 속도를 10℃/min으로 하여 300℃까지 측정하여

PVA의 결정용융온도를 얻어내었다.

2.5 요오드 착체 형성 실험

불균일계 표면비누화반응에 의하여 폴리비닐알코올 생성을 정성적으로 조사하기 위하여 $1 \times 10^{-3} \text{M}$ 의 요오드와 $2 \times 10^{-3} \text{M}$ 의 요오드화 칼륨을 함유하는 수용액에 제조된 입자를 침지하여 색상의 변화를 관찰하였다.

3. 결과 및 고찰

일반적인 PVAc의 비누화반응은 PVAc를 메탄올에 완전히 용해시킨 후 고농도의 수산화나트륨 수용액을 적하하여 이루어진다⁴. 그러나 이러한 방법은 제조된 PVA 시료가 매우 불규칙한 형태를 나타내며, 표준망체를 사용하여 일정 크기 분포로 분할한다 하더라도 그 균일성에는 한계가 있다. 그러나 이 연구에서는 저온현탁중 함으로 제조된 균일한 입자직경 및 분포를 갖는 PVAc 입자를 일정 농도의 알칼리를 함유하는 수용액에 현탁시킨 후 입자의 형태를 유지하면서 비누화반응이 표면에 국한되도록 하여 입자의 내부는 PVAc이며 외부는 PVA인 시료를 제조하였다.

반응시간에 따라 다양한 비누화도를 갖는 입자를 제조할 수 있었으며 DSC로 결정용융온도를 측정된 결과 비누화도에 관계없이 230°C 부근의 값을 나타내는 것으로부터 상기 제조된 시료 표면은 완전한 PVA로 전환되었음을 알 수 있다. 또한 PVAc는 요오드/요오드화칼륨 수용액에 침지했을 때 주황색의 착체를 형성하며, PVA는 짙은 남색의 착체를 형성함이 보고되어 있는데, 불균일계 비누화반응에 의해 제조된 입자는 짙은 남색의 착체를 형성하므로 표면이 완전하게 PVA로 전환되었음을 알 수 있다.

물에 대하여 불용성인 PVAc 입자의 불균일계 표면비누화 반응은 알칼리 수용액상에서 현탁된 상태로 진행되므로 입자의 표면에서 반응이 국한된다. 따라서 입자의 크기가 균일하며 투입 시 질량을 동일하게 한다면 비누화 반응 속도는 입자의 표면적에 비례하며 결과적으로 동일한 반응조건일지라도 입자의 직경에 따라 비누화도는 다른 값을 가질 것이다. 따라서 적정 비누화도의 조절을 위하여 입자의 크기와 비누화도의 상관관계를 고찰하였다.

투입된 비누화반응 촉매의 농도가 일정할 때, 불균일계 표면비누화 반응의 속도는 투입된 입자의 전체 표면적에 비례한다(식 1).

$$\frac{dS}{dt} \propto kS_A \quad (1)$$

단, S : 비누화도

S_A : 투입된 입자의 전체 표면적.

여기서 투입된 입자의 크기 분포가 단분산성이라 하면

$$S_A = 4\pi N \left(\frac{d}{2}\right)^2 \quad (2)$$

단, N : 투입된 입자의 개수

d : 투입된 입자의 직경.

으로 나타낼 수 있으며, 반응 시 투입된 입자의 질량(M)을 동일하게 하여 하므로써 S_A 와 d 와의 관계를 유도할 수 있다(식 (3), (4)).

$$M = \frac{4}{3} \pi N \rho_c \left(\frac{d}{2}\right)^3 \quad (3)$$

단, ρ_c : PVAc 입자의 밀도.

$$S_A = 4\pi N \left(\frac{d}{2}\right)^2 = \frac{3M}{\rho} \left(\frac{d}{2}\right)^{-1} \quad (4)$$

식 (4)로부터 초기 불균일계 표면비누화 속도는 입자직경에 반비례함을, 즉 입자가 작을수록 비누화반응 속도가 빠름을 알 수 있다.

Figure 1은 단분산성 PVAc 입자의 직경에 따른 불균일계 표면비누화 정도를 나타낸 것으로 입자의 직경이 커질수록 DS가 감소하고 있으며 각각의 값에 대한 상용로그를 취하여 도시한 결과 그 기울기가 -0.96 으로 상기 가정에 의한 이론식과 잘 일치하고 있음을 보인다.

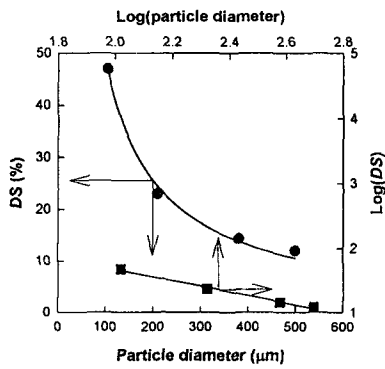


Figure 1. Effect of initial diameter of PVAc particle on DS of PVA obtained by heterogeneous surface saponification during constant time.

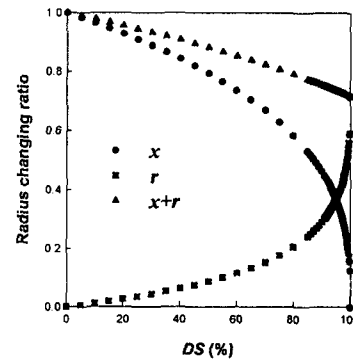


Figure 2. Changes of PVAc/PVA core/shell dimensions with DS: r , radius of PVAc; x , thickness of PVA; $r+x$, radius of particle.

PVAc는 무정형 고분자인데 반하여 그를 비누화하여 제조되는 PVA는 결정형의 고분자이므로 본 불균일계 표면비누화 반응을 통하여 제조된 입자는 초기 투입된 PVAc 입자의 크기와 상이함을 나타낸다. 입자형 색전체의 사용 시 입자의 크기 및 분포는 선택적인 혈관의 폐색을 가능하게 하는 중요한 인자이므로 불균일계 표면비누화 반응에 따른 DS에 의한 입자 크기 변화를 다음과 같이 고찰하였다.

비누화되지 않고 남아 있는 PVAc의 무게는 식 (5)과 같다.

$$M_c = M_o(1 - S) \quad (5)$$

단, M_o , M_c : 초기 투입된 PVAc 입자 및 잔존 PVAc의 질량.

PVAc/PVA core/shell 구조에 있어서 PVAc의 직경을 x 라 하면

$$\frac{4}{3} \pi x^3 N \rho_c = M_o(1 - S) \quad (6)$$

투입된 입자의 개수는 반응이 진행되더라도 변함이 없으므로, 식 (7)에서와 같이 전체 질량을 입자 1개의 질량으로 나눔으로써 구할 수 있다.

$$N = \frac{M_o}{\left[\frac{4}{3} \pi \left(\frac{d}{2}\right)^3 \rho_c \right]} \quad (7)$$

따라서 식 (6)과 (7)로부터 x 를 구할 수 있다.

$$x = \frac{d}{2} [(1 - S)]^{\frac{1}{2}} \quad (8)$$

불균일계 비누화 반응을 정지시킨 후, 얻어진 입자의 shell은 PVA이며 그 두께 r 을 구하기 위하여 다음의 식을 유도하였다.

생성된 PVA의 질량을 M_a 라 하면

$$M_a = m_a/m_c M_o S \quad (9)$$

단 m_a , m_c : vinyl alcohol 및 VAc의 분자량.

ρ_a 를 PVA의 밀도라 할 때, x 및 r 을 통해 환산된 PVA의 질량과 M_a 는 동일하므로

$$\frac{4}{3} \pi [(r+x)^3 - x^3] \rho_a N = m_a/m_c M_o S \quad (10)$$

따라서 식 (9)과 (10)로부터 r 을 구할 수 있다.

$$r = \left[x^3 + \frac{\rho_c}{\rho_a} \frac{m_a}{m_c} S \left(\frac{d}{2} \right)^3 \right]^{\frac{1}{3}} - x \quad (11)$$

Figure 2는 식 (8)과 (11)에서 x , r , 그리고 $x+r$ 을 DS에 따라 도시한 것이다.

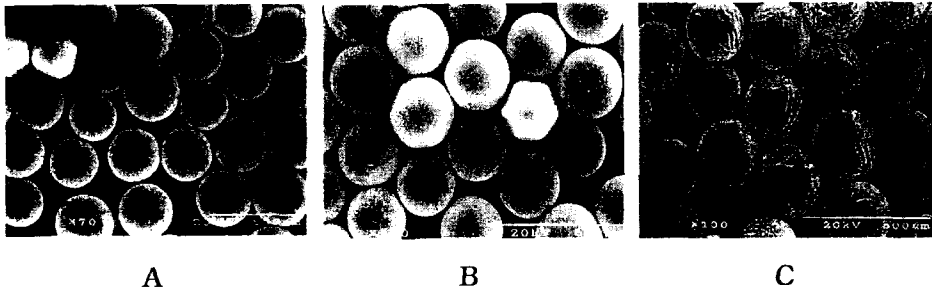


Figure 3. Scanning electron micrographs of PVAc and surface saponified particles: A, PVAc particles with diameter 243 μm ; B, particles with diameter 233 μm surface-saponified; C, particles complexed in iodine/iodide aqueous solution.

Figure 3에서 A는 PVAc 입자 그리고 B는 그를 비누화하여 얻어진 입자의 주사전자현미경 사진이다. 불균일계 표면비누화 반응 후에도 균일한 구형을 유지하고 있음을 보인다. C는 요오드와 complex를 형성한 후 얻어진 입자의 주사전자현미경 사진으로 B에서와 같이 구형을 이루고 있음을 보이고 있다.

3. 참고문헌

1. H. F. Mark, N. M. Bikales, Overberger, G. Menges, and J. I. Kroschwitz(Ed.), "Encyclopedia of Polymer Science and Engineering", 17, pp. 167-180 and pp. 188, John Wiley and Sons, N. Y., (1985).
2. G. A. Chukhadzhan, F. P. Sarkissyan, and S. A. Karapetyan, *Arm. Khim. Zh.*, 37, 657 (1984).
3. W. S. Lyoo, S. G. Lee, J. P. Kim, S. S. Kim, and C. J. Lee, *Colloid Polym. Sci.*, 276, 951 (1998).
4. A. Nakajima, *Kobunshi Kagaku*, 11, 142 (1954).