

(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(51) Int. Cl.⁷

C08F 265/06

(45) 공고일자 2001년04월16일

(11) 등록번호 10-0286528

(24) 등록일자 2001년01월15일

(21) 출원번호 10-1993-0009366

(65) 공개번호 특 1993-0023390

(22) 출원일자 1993년05월27일

(43) 공개일자 1993년12월18일

(30) 우선권주장 891,381 1992년05월29일 미국(US)

(73) 특허권자 롬 앤드 하스 캄파니 마크 에스. 아들러

미국 19106-2399 펜실바니아, 필라델피아, 인디펜던스 몰 웨스트 100

(72) 발명자 래리웨인스테피어

미국 뉴저지 08034, 체리 힐, 화운틴 코트 4

(74) 대리인 김종윤, 손원, 전준항

심사관 : 김장강

(54) 교차 결합된 메타크릴산 무수물 공중합체들

요약

본 발명은 약산 및 기타 이온교환수지들, 친화성 크로마토그라피 물질들, 및 그들의 제조를 위하여 반응성 무수물기들을 갖는 구형 종합체들이 요구되는 기타 물질들에 대한 전구물질들로서 적합한 비드들로서 사용될 수 있는 메타크릴산 무수물의 혼탁-종합된 교차결합성 공중합체들 및 그 제조방법에 관한 것이다. 본 발명에 의하여 그러한 공중합체들의 겔 및 마크로다공성 비드들 모두가 제조될 수 있다.

영세서

[발명의 명칭]

교차 결합된 메타크릴산 무수물 공중합체들

[발명의 상세한 설명]

본 발명은 교차 결합된, 불용성 공중합체에 관한 것이며, 보다 상세히는, 흡착제 및 이온교환수지 전구체로서 사용하기 적합한 메타크릴산 무수물의 교차 결합된 공중합체에 관한 것이다.

아크릴 및 메타크릴산을 교차결합 단량체들과 공중합시켜 제조된 이온교환수지들은 잘 알려져 있으며, 이들은 약산성 양이온 교환수지로서 유용하다.

이러한 산 단량체들은 친수성이고 상당한 정도로 수용성이기 때문에, 아크릴 및 메타크릴 에스테르들로부터 제조된 수지들 보다 혼탁 중합에 의하여 이를 공중합체를 제조하기는 더 어렵다. 에스테르들은 물에 비교적 불용성이고 소수성이며 따라서 오일상의 소적들(droplets) 내에서 중합되어 비교적 청결한 비드들을 형성한다. 그러나, 산들은 수성 혼탁상(aqueous suspending phase) 내에서 부분적으로 중합되는 경향이 있고, 또한 단량체를 소모하며, 청결한 공중합체 비드들의 형성을 방해하는 바람직하지 못한 수성상(aqueous phase) 중합체를 형성한다.

수성상내에서 산 단량체가 용해되는 경향을 극소화시키기 위해서는 특별한 기술들이 사용되어야만 한다. 한가지 그러한 기술은 수성상에 무기염을 첨가하여 단량체를 "염석"(salting out) 하거나, 또는 결과의 염수내에서의 그의 용해도를 그의 종합이 요구되는 오일상내에 강제되는 점까지 감소시키는 것이다. 그러나, 이들의 경우 재사용을 위해 또는 수성상 폐기물을 상태학적으로 문제를 야기하지 않고 폐기기를 하기 위하여는 염이 반드시 회수되어야 할 뿐만 아니라, 이는 종합 동안 오일상 소적들의 변형을 초래한다. 이것은 비구형 공중합체 비드들(non-spherical copolymer beads)의 형성을 촉진하는데, 그러한 비구형 공중합체 비드들은 예기치 못한 유압 성질들을 가지며 이온교환 칼럼내에 충진하기가 어렵다.

예를들면 신속한 동역학 성질들을 갖는 이온 교환제로서나 흡착제로서와 같은 몇몇 용도들을 위하여는 다공성 수지 비드들이 특히 바람직하다. 다공성은 다수의 여러가지 방법으로 비드내에 도입되는데,マイツ너등의 미국특허 No. 4,221,871에 개시된 바와 같이 마크로 그물형 비드들(macropreticular beads)을 형성하도록 상분리제(phase-separating agent)를 사용하는 것이 이러한 다공성을 산출하는 한가지 통상적인 방법이다. 상분리제의 선택은 최종 비드들내의 총공극도, 공극 크기 및 공극-크기 분포에 대한 조절을 제공한다. 오일상내의 메타크릴산이 수성상으로부터 나온 악간의 수분을 용해시키기 때문에, 물은 오일상내의 총단량체 용액의 용해도를 감소시키고, 도입되는 상분리제의 부재하에서 상분리가 일어난다. 그 결과, 메타크릴산으로부터 마크로그물형 수지들의 제조는 보다 더 간편하나, 공극 파라미터들의 조절이 제한된다.

산 무수물들은 강산 또는 강염기의 존재하에서 가수분해되어 그들 자신이 산들을 형성하는 것으로 알려져 있다. 세온등의 미국특허 No. 2,988,541 또는 후퍼등의 미국특허 No. 3,871,964에 개시된 바와같이, 알레산 무수물을 종합체들과 같은 무수물을 종합체들은 이온교환 작용화같은 후속 반응들을 위해 사용될 수 있는 반응자리들(reactive sites)을 공중합체에 도입한다. 메타크릴산의 에스테르들, 아미드들 및 니트릴들의

광범위한 자료에는 추후 약산성 양이온 교환기로서 기능화될 수 있는 공중합체들을 제조하기 위한 단량체로서, 메타크릴산 무수물이 개시되었으며(kautter 등의 미국특허 No. 2,324,935), Bayer의 영국특허 No. 894,391은 "스폰지 구조(sponge structure)"를 갖는 공중합체를 제조할 수 있는 광범위한 올레핀계 불포화 카르복시산들, 에스테르들 및 무수물들의 하나로서 메타크릴산 무수물을 제시하였으나, 그러나 공중합체들의 실질적인 제조방법을 개시한 바는 없다.

그밖의 예로서 크래머등의 미국특허 No. 4,070,384, 리만등의 미국특허 No. 3,764,477 및 반즈의 미국특허 No. 2,308,581에서는 연속, 혼탁상이 수용액 보다는 유기물인, 벌크 또는 침전 중합이나 가역상 혼탁 중합으로 메타크릴산 무수물을 공중합체를 제조함을 개시하였다. 리만등은 상기 특허에서 혼탁 중합의 가능성을 언급하였을 뿐, 실질적인 제조방법을 예시한 바는 없는 것이다.

본 발명자는 흡착제, 친화성-크로마토그라피 물질, 이온교환수지 및 그들의 전구물질들로서 유용한 교차 결합된 메타크릴산 무수물을 공중합체 비드들을 발견하였는데, 그 비드들은 최소 50wt%의 메타크릴산 무수물 및 약 0.1-50wt%의 폴리에틸렌계 불포화 교차 결합 단량체를 포함하는 혼합물로부터 중합된다. 또한, 본 발명자는 그러한 공중합체 비드들이 조절된 표면적 및 입자 크기를 가지며 제조될 수 있고 다공성 비드들이 제조되는 경우에는 그 기공도를 조절할 수 있는 방법을 발견하였다. 본 발명의 방법은 다음 단계들을 포함하여 구성된다.

a. 수성 혼탁매질 내에서 단량체의 중량기준으로 최소 50wt% 되는 양의 메타크릴산 무수물, 교차 결합 단량체 및 단량체-용해성 자유-라디칼 중합개시제를 포함하는 단량체 혼합물의 소적들(droplets)을 혼탁시키는 단계;

b. 상기 소적들을, 상기 단량체 혼합물이 중합되어 공중합체 비드들을 형성할때까지, 상기 중합개시제의 분해 온도 이상으로 가열하는 단계; 및

c. 상기 혼탁매질로부터 공중합체 비드들을 분리시키는 단계.

비록 본 발명의 공중합체 비드들을 형성하기 위하여 다른 단량체들이 메타크릴산과 함께 공중합되기도 하지만, 공중합체는 주로 폴리(메타크릴산 무수물)이다. 여기서, 사용되는 용어 "주로(predominantly)"란 어휘는 그 중합체가 표기된 중합체(본 경우에는, 폴리(메타크릴산 무수물)임)의 중합 단위체를 50wt% 이상 함유하는 것을 의미한다.

본 발명의 공중합체 비드들을 형성하도록 메타크릴산 무수물과 공중합되는 단량체들은 전체 단량체들의 약 0.1-50wt%의 수준으로 존재하는 최소 하나의 폴리에틸렌계 불포화 교차 결합 단량체를 포함한다. 교차 결합 단량체 또는 단량체들은 예를 들면 에틸렌글리콜 디메타크릴레이트, 에틸렌글리콜 디아크릴레이트, 트리메틸올프로판 디- 및 트리-아크릴레이트, 트리메틸올프로판 디- 및 트리-메타크릴레이트, 디비닐케톤, 알릴아크릴레이트, 디알릴 말레이트, 디알릴 푸마레이트, 디알릴 숙시네이트, 디알릴 카보네이트, 디알릴말로네이트, 디알릴 옥살레이트, 디알릴 아디페이트, 디아릴 세바케이트, 디비닐세바케이트, N, N'-메틸렌디아크릴아미드, N, N'-메틸렌디메타크릴아미드, 및 글리콜의 폴리비닐 도는 폴리알릴 에테르들, 글리세롤의 폴리비닐 또는 폴리아릴 에테르들, 펜타에리트리톨의 폴리비닐 또는 폴리알릴 에테르들, 글리콜들 또는 레조르시놀의 모노-또는 디-티오-유도체들의 폴리비닐 또는 폴리알릴 에테르들 등과 같은 아크릴계 교차 결합체들(acrylic crosslinkers)처럼 지방족일 수도 있고; 또는 예를들면, 디비닐벤젠, 트리비닐벤젠, 디비닐톨루엔들, 디비닐나프탈렌들, 디알릴 프탈레이트, 디비닐크실렌, 디비닐에틸벤젠등과 같은 스티レン계 교차결합제들(styrenic crosslinkers)처럼 방향족일 수도 있으며; 또는 디비닐피리딘 같은 헤테로고리 교차 결합제(heterocyclic crosslinkers)일 수도 있다. 그러한 교차 결합 단량체들은 이 기술분야의 숙련자들에게는 잘 알려져 있다.

메타크릴산 무수물과 함께 공중합될 수 있는 기타 단량체들은 아크릴산과 메타크릴산, 및 그들의 C₁-C₁₈ 알킬, 시클로알킬, 아릴, 아랄킬 및 알카릴 알코올들의 에스테들과 같은 그들의 에스테르를 포함하는 다른 아크릴 단량체들이다. 메타크릴산 무수물과 함께 공중합될 수 있는 그밖의 기타 단량체들은 아크릴로니트릴과 메타크릴로니트릴, 비닐 클로라이드, 비닐 포르메이트, 메틸비닐에테르같은 비닐 알킬에테르들, 아크릴아미드, 메타크릴아미드, 및 에틸비닐벤젠, 스티렌, α-메틸스티렌, 비닐톨루엔, 비닐나프탈렌등과 같은 방향족 단량체들이다. 기타 단량체들은 단독으로 또는 하나 이상의 기타 단량체들의 혼합물로서 존재할 수 있다. 메타크릴산 무수물을 본 발명의 공중합체 비드들의 제조에 유용한 모든 단량체 혼합물들 내에 최소한 50wt%의 수준으로 존재한다.

본 발명의 마크로다공성 공중합체 비드들은 최소한 50wt%의 메타크릴산 무수물을 포함하는 단량체 혼합물을 혼탁중합하여 제조될 수 있다.

혼탁 중합에 있어서, 단량체 혼합물을 안정하며 균일한 크기의 소적들을 촉진하기 위해 안정제들 및 기타 첨가제들을 임의로 함유하는 수성 혼탁 매체내에서 소적들로서 혼탁된다. 반응은 단량체 혼합물내에서의 자유 라디칼들의 생성에 의하여 개시되는데, 이는 단량체 존재하에서 과산화물들, 과산염들(peracid salts), 아조 개시제들 같은 자유라디칼-생성 개시제들의 열분해로부터 유도될 수도 있고, 또한 t-부틸과 산화수소/나트륨 포름알데히드 하이드로솔파이트 같은 레독스 개시제들로부터, 또는 자외선 또는 다른 이온화 방사선으로부터 유도될 수도 있다. 중합개시에 있어서 바람직한 것은 단량체 혼합물내에 단량체-안정한, 열-불안정한 개시제를 포함시키고, 단량체 소적들이 혼탁되는 혼탁 매질을 개시제의 열분해온도 이상의 온도로 가열시키는 것이다.

그러나, 단량체-안정한, 열-불안정한 개시제들(monomer-stable, thermally unstable initiators)을 예로 들면, 과산화벤조일, t-부틸 과산화수소, 과산화큐멘, α-큐밀 퍼옥시네오데카노에이트, 과산화테트랄린, 과산화아세틸, 과산화카프로일, t-부틸 퍼벤조에이트, t-부틸 디퍼프탈레이트(t-butyl diperphthalate), 과산화 메틸에틸케톤등과 같은 과산화물들과 과산화수소 화합물들 및 관련 개시제들이 포함된다. 다른 유용한 것들은 아조디이소부티로니트릴, 아조디이소부티르아미드, 아조비스(α, α-디메틸발레로니트릴), 아조비스(α-메틸부티로니트릴) 및 디메틸, 디에틸 또는 디부틸 아조비스(메틸발레레이트)같은 아조개시제들이다. 과산화물 개시제들은 바람직하게는 단량체들의 총중량 기준으로 약 0.01-3wt% 수준으로 사용되고, 아조 개시제들은 바람직하게는 단량체들의 총중량 기준으로 약 0.01-2wt% 수준에서 사용되는 것이 좋

다.

바람직한 개시제들은 α -큐밀 퍼옥시 네오데카노에이트 및 디(4-t-부틸시클로헥실)퍼옥시디카보네이트처럼 비교적 낮은 분해온도, 즉, 60°C 이하의 분해온도를 갖는 것들이 좋은데, 왜냐하면 이들은 무수물 작용기가 덜 가수분해되거나 또는 반응물에 존재하는 다른 성분들과 덜 반응하는 비교적 낮은 온도에서 중합이 가능하기 때문이다.

본 발명의 바람직한 공중합체 비드들은 마크로다공성(macroporous)이다. 즉, 그들은 약 5-10,000nm 범위의 직경을 갖는 기공들을 포함하는데, 그 기공들은 비드 그 자체의 부피의 최소한 약 5%가 되는 내부 기공부피(5% 기공부피)를 비드에 부여한다. 다공성의 결과로서, 마크로다공성 비드들의 표면적은 겔 중합체 비드들(마크로다공성을 갖지 않는 것들)의 표면적보다 상당히 더 크다.

그러한 다공성을 도입하는 한가지 방법이 전술한 마이츠너 등의 미국특허 No. 4,221,871에 개시되어 있는데, 이 방법은 침전제, 상확장제 및 상분리제로서도 알려진 포로겐을 단량체 혼합물에 도입하는 것을 포함한다. 포로겐은 단량체에 대하여는 양호한 용매이나 중합체에 대하여는 빈약한 용매이며, 바람직한 포로겐들은 단량체 또는 중합체와 반응하지 않는 것이 좋다. 본 발명의 공중합체 비드들을 제조하는데 유용한 특히 바람직한 포로겐들은 이소-옥탄, 메틸 이소부틸 케톤, 메틸 이소부틸 카르비놀, 크실렌, 툴루엔, 디-n-부틸 에테르등이다. 특히 바람직한 것들은 이소-옥탄 및 크실렌같은 보다 소수성인 포로겐들인데, 왜냐하면 그들은 중합동안 무수물 기들의 가수분해를 보다 덜 촉진하기 때문이다. 마크로다공성 중합체 비드들의 기공크기 및 표면적은 당해기술분야의 숙련자들에게 자명한 기술들에 의하여 조절될 수 있는데, 그러한 기술들은 포로겐 종류 및 농도, 교차 결합제 종류 및 농도, 개시제 종류 및 농도, 중합온도 등을 변화시키는 것을 포함한다. 당해 기술 분야의 숙련자들에게 잘 알려져 있는, 공중합체 비드내에 마크로다공성을 도입하는 다른 방법들도 사용될 수 있다.

한편, 공중합체 비드들을 제조하는 다른 공자의 방법들이, 겔 또는 마크로다공성 비드로서, 본 발명의 공중합체 비드들을 제조하기 위하여 메타크릴산 무수물 단량체 또는 전술한 단량체들의 혼합물을 사용하여 이용될 수 있다. 단량체는 시드 비드들(seed beads)로서 알려져 있으며 단량체내에서 팽유될 수 있는 예비-형성된 중합체 비드들의 수성 혼탁액에 도입될 수 있으며, 그 다음 시드 비드들을 팽유시키기 위하여 비드들내에 취하여진 단량체가 중합된다. 이 공정에서 중합체 비드들이 교차결합될 수 있는데, 이 경우, 메타크릴산 무수물이 단독 단량체일 수 있고, 또는 단량체 혼합물이 어떤 부가적인 교차결합 단량체를 갖지 않을 수 있다. 중합체비드들이 교차결합되지 않을수도 있는데, 이 경우는 단량체 혼합물은 바람직하게는 교차결합 단량체를 함유한다. 바람직하게는, 상기 단량체 혼합물은 중합개시제를 함유하는 것이 좋다. 본 공정에서 시드입자들(seed particles)의 성장이 조절될 수 있기 때문에, 이 시드공정은 최종 입자크기를 효과적으로 조절할 수 있게 한다. 그밖에, 입자크기 분류의 결과로서 또는 유화중합과 같이 본래 균일한 크기의 입자들을 산출하는 공정의 결과로서, 시드 비드들이 균일한 직경을 갖는다면, 결과의 공중합체 비드들은 크기에 있어서 균일할 것이며 시드 비드들보다 더 클 것이다.

균일한 직경을 갖는 비드들을 산출하는 다른 대체 공정은 하나 또는 그 이상의 균일한 직경의 오리피스들을 통하여 조절된 속도로 단량체 혼합물을 혼탁 매질의 이동 스트림내로 분사시킴에 의하여 단량체 혼합물을 혼탁매질내에 도입시키는 것이다. 그와 같이 형성된 단량체 소적들은 균일한 직경을 가지며, 혼탁매질내에서 개시제 분해온도 이상의 온도로 가열됨에 의하여 그들이 중합될 때, 그 결과 산출되는 공중합체 비드들은 입자-크기 균일성을 유지한다. 이 비드들은 형성된 그대로 사용될 수도 있고, 또는 보다 크고 조절된 크기로 시드 비드를 성장시키는 전술한 공정에서의 시드 비드들로서 사용될 수도 있다.

전술한 선택적인 공정들 모두 및, 본 발명의 공중합체 비드들을 제조하는데 유용한 것으로서 당해기술분야 숙련자들에게 자명한 기타 공정들에 있어서, 전술한 바와같이, 비드에 마크로다공성을 도입하는 것이 중요한 요지이다.

전술한 어떠한 공정에 의하여 산출되는 비드들의 크기는 약 10 μm -2mm, 더욱 바람직하게는 약 50 μm -1mm 범위에서 조절될 수 있다. 혼탁중합에서의 입자 크기 조절은 당해기술분야의 숙련자들에게 잘 알려져 있으며, 유-수 계면(oil-water interface)에서의 계면장력을 변화시키는 것, 상들의 정도를 변화시키는 것, 및 교반속도를 변화시키는 것 같은 기술들이 있다.

현탁중합에 의하여 본 발명의 공중합체 비드들을 제조하는 공정에서 명백히 나타나는 본 발명의 특별한 장점은 물속에서의 단량체 용해도를 감소시키기 위하여, 예를 들면 수성중합체 형성을 감소시키는데 사용되는 수성 억제제들(aqueous phase inhibitors)과 같은, 어떤 무기염들 또는 기타 수용성 성분들이 수성 혼탁매질 내에 포함되어야 할 필요성이 없다는 것이다. 메타크릴산 무수물은 비교적 물에 불용성이기 때문에, 그러한 염들 및 기타 수용성 성분들이 존재할 필요성은 없지만, 그러한 것들의 존재가 본 발명에서 꼭 배제되는 것은 아니다.

일단 형성되면, 본 발명의 공중합체 비드는 이온교환기 또는 퀄레이트 기능기, 특정 친화성 리간드들, 또는 광범위한 종류의 친수성 또는 소수성 분획들이나 그들의 조합을 비드에 도입시키기 위해 반응될 수 있다. 공중합체내에 존재하는 메타크릴산 무수물로부터의 무수물 기능기는 특히 반응성이이며 다른 기능기들의 부착을 위한 편리한 반응 자리들을 제공한다. 무수물의 약산 카르복시기들로의 가수분해 또는 공중합체 상에 양이온-교환기능기들을 형성하는 한가지 루트이다. 주목할 점은 중합반응동안 무수물기들의 최소한 일부분이 가수분해되어 카르복시기들을 형성하는 것인데, 이러한 부분은 공중합체내에 이론적으로 존재할 수 있는 총 무수물기들의 약 20% 이하, 주로 약 15% 이하이다. 수소형태의 약산 카르복시기들을 형성하기 위한 산과의 추가 가수분해, 또는 알칼리금속 형태의 약산 카르복시기들을 형성하기 위한 알칼리금속 수산화물과의 추가 가수분해가 약산 기능기 증가를 위하여 사용될 수 있다.

비드들 상에 기능기들을 만드는데 사용될 수 있는 반응들의 다른 예들에는 카르복시산기의 암모늄염들을 형성하기 위한 암모니아와의 반응, 및 아민염들을 형성하기 위한 아민들(일차, 이차, 삼차 아민들 및 폴리에틸렌아민들등)과의 반응이 포함된다. 무수물 중합체들의 다른 적당한 유도체는 알킬 또는 다른 에스테르와 아미드들, 바람직하게는 중합체 상의 카르복시기들과 적당한 아민들 또는 알킬 또는 페닐 알킬알코올과의 반응에 의하여 제조된 C₁-C₁₈ 알킬 에스테르들과 아미드들, 및 아민치환체를 갖는 알킬아미드들,

디알킬아미드들, 아릴아미드들, 알카릴아미드들 및 알릴킬아미드들은 물론, 아미노에스테르들, 아미노아미드들, 히드록시아미드들 및 히드록스테르들이 포함되는데, 여기서 기능기들은 알킬렌, 페닐, 알킬렌아민, 산화알킬렌, 페닐알킬, 페닐알킬페닐 또는 알킬페닐알킬 또는 기타 아릴기들에 의하여 분리된다. 아민 또는 사차 아민염 기들을 포함한 아민염들을 갖는 치환체들은 종합체와의 아미드연쇄가 형성되도록 또는 더 높은 온도가 사용되는 특정 경우들에 있어서는 인접 카르복시기와 함께 아미드연쇄가 형성되도록 종합체상의 카르복시기들을 디메틸아미노에틸 같은 다기능성 아민들과 함께 반응시킴에 의하여, 또는 종합체와의 에스테르연쇄들이 형성되도록 종합체상의 무수물기들을 동일한 다기능성 아민들과 함께 반응시킴에 의하여 편리하게 형성된다. 마찬가지로, 황-황유 유도체들은 무수물기를 티올들 및 티오알코올들과 함께 반응시킴에 의하여 제조될 수 있다. 공중합체비드들의 그러한 기능화가 수행될 수 있는 방법은 당기술분야의 속련자들에게 자명할 것이며, 공중합체비드들에 도입될 수 있는 추가적인 기능기들 또한 마찬가지일 것이다.

본 발명의 마크로다공성 공중합체비드들 또는 기능화수지비드들의 기공들을 단량체(이것은 마크로다공성비드들을 제조하는데 사용된 단량체와 동일하거나 또는 상이할 수 있다)로 채우고, 그 단량체를 중합시킨 다음, 이중기능기(dual functionality)를 갖는 비드들이 산출되도록, 기공들 내에 새로 형성된 종합체를 비드들상의 기능기와 상이한 기능기를 사용하여 기능화시킴에 의하여 혼성수지들(hybrid resins)이 산출될 수 있다. 임의로, 선행기술로부터 제조된 마크로다공성 공중합체비드들이나 기능화수지비드들의 표면이 본 발명의 메타크릴산 무수물을 단량체들로 도포되거나 또는 그들의 기공들이 본 발명의 메타크릴산 무수물을 단량체로 충진된 다음, 이중기능성을 갖는 혼성수지 또는 본 발명의 메타크릴산 무수물을 중합체를 갖는 마크로그울형비드가 형성되도록 종합되어질 수도 있다. 후자 구조에 의하여 제공되는 장점들로는 기초 마크로다공성 종합체의 선택에 의한 팽윤 및 확산동역학의 조절, 도포된 비드들의 향상된 화학적 안정성, 및 감소된 비드오염 가능성 등을 들수 있다.

이하, 실시예들을 통하여 본 발명을 설명한다. 달리 언급되지 않는 한, 모든 퍼센트들 및 비율들은 중량기준이며 사용된 모든 시약들은 양호한 상업적 품질의 것들이다.

[실시예 1]

본 실시예에는 메타크릴산 무수물로부터 본 발명의 마크로다공성 수지비드를 제조함을 설명한다.

교반기, 액체-냉각 응축기 및 열전쌍 탐침이 구비된 1-리터들이 4구 동근바닥 플라스틱에 462.45g의 탈이온수, 27.5g의 2% 히드록시에틸셀룰로우즈 수용액, 9.0g의 10% 수성, 98%-가수분해된 11,000-31,000의 분자량을 갖는 폴리비닐알코올, 및 0.15g의 아질산나트륨을 투입하였다. 투입물을 300rpm에서 1시간 동안 교반시켰다. 12.5g의 0-크실렌, 4.7g의 80% 디비닐벤젠(나머지는 주로 에틸비닐벤젠), 32.8g의 메타크릴산 무수물(99.5% 순도), 0.5g의 α -큐밀 퍼옥시네오데카노에이트의 75% 미네랄 알코올용액, 및 0.375g의 디(4-t-부틸시클로헥실)퍼옥시디카보네이트를 혼합한 다음, 개시제들이 용액내에 완전히 용해될 때까지 혼합물을 교반시킴에 의하여 별도의 유기 혼합물을 제조하였다. 1시간 교반기간 종료시, 유기 혼합물을 플라스크에 서서히 첨가하면서 플라스크 투입물의 교반을 계속하였다. 유기 혼합물의 첨가가 완료되었을 때, 플라스크 내용물을 교반하면서 1°C/min로 35°C까지 가열한 다음 0.2°C/min로 75°C까지 가열하였다. 플라스크 내용물을 교반시키면서 1시간 동안 75°C로 유지시킨 다음 실온으로 냉각시켰다. 결과 산출된 비드들을 배수시키고 비드부피와 동일한 양의 아세톤으로 세번 세척시킨 다음 뷔히너(buchner)깔대기 내에서 진공건조시켰다. 건조후, 공중합체비드들의 25g 시료를 80-90°C의 온도에서 약 3시간 동안 120g의 50%(w/w) 수산화나트륨 수용액 및 300mL의 탈이온수로 처리하고, 교반시키면서 하룻밤 냉각시켜, 공중합체내의 무수물기들을 나트륨 형태의 약산기들로 전환시켰다. 상기 반응에 이어서, 비드들을 탈이온수로 세척하고 탈수 및 건조시켰다. 이 비드들과 실시예 2-6의 비드들의 성질들이 하기 도표 1에 표기되어 있다.

[실시예 2]

본 실시예는 동일한 유기혼합물 및 상이한 혼탁제들을 사용하고 더 낮은 최종 중합온도로의 더 급격한 온도프로우필을 이용하여, 실시예 1에서와 유사한 본 발명의 마크로다공성 수지비드들을 제조하는 것을 설명한다.

플라스크로의 초기 투입물이 449.15g의 탈이온수, 0.75g의 카르복시메틸-메틸셀룰로우즈 및 0.05g의 소디움라우릴술레이트였고, 그 반응혼합물은 1°C/min로 60°C까지 가열된 다음 실온으로 냉각되기 전에 5시간 동안 그 온도에서 유지시킨 것을 제외하고는, 실시예 1의 과정이 반복실시되었다.

[실시예 3]

본 실시예는 교차 결합제로서 디비닐벤젠 대신 트리메틸올프로판 트리메타크릴레이트, 및 유기용매로서 0-크실렌 대신 메틸이소부틸케톤을 사용하여, 실시예 2에서와 유사한 본 발명의 마크로다공성 종합체비드들을 제조하는 것을 설명한다.

실시예 1의 과정 및 실시예 2의 플라스크 초기 투입물 및 가열스케줄을 사용하고, 별도 제조된 유기혼합물로서 23.0g의 메틸이소부틸케톤, 10.0g의 트리메틸올프로판 트리메타크릴레이트, 27.5g의 메타크릴산무수물(99.5% 순도), 0.5g의 α -큐밀 퍼옥시네오데카노에이트의 75% 미네랄 스피리츠 용액(mineral spirits solution 0.5g 및 0.375g의 디(4-t-부틸시클로헥실)퍼옥시디카보네이트를 사용하여, 종합체비드들이 제조되었다.

[실시예 4]

본 실시예는 상이한 조건들 및 시약들을 사용하여 본 발명의 마크로다공성 수지비드들을 제조하는 다른 예를 설명한다.

실시예 1의 절차를 사용하여 750g의 탈이온수, 1.26g의 카르복시메틸메틸셀룰로우즈, 및 0.09g의 순수파우더상 소디움라우릴술레이트의 수성 혼합물을 반응 플라스크내에서 제조하고, 여기에 50.0g의 메틸이소부틸케톤, 30.0g의 트리메틸올프로판 트리메타크릴레이트, 82.5g의 메타크릴산무수물(92% 순도),

1.0g의 α -큐밀 퍼옥시네오데카노에이트 75% 미넬랄 스피릿트 용액 및 0.76g의 디(4-t-부틸시클로헥실)퍼옥시디카보네이트로 된 유기 혼합물을 첨가하였다. 반응 혼합물을 1°C/min로 50°C까지, 0.5°C/min로 50°C로부터 58°C까지 가열시키고 58°C에서 1.5시간동안 유지시킨 다음 실온으로 냉각시키고, 본 발명의 수지 비드들을 회수하여 건조시키고 실시예 1에 기술된 바와같이 후처리시켰다.

이 비드들의 일부를 다음 절차에 따라서 폴리아민과 함께 기능화시켜 음이온 교환수지를 형성하였다. 건조 공중합체 비드들의 0.677g 시료를 1-l 둥근바닥 플라스크에 옮기고 교반하면서 250g의 탈이온수내에 혼탁시켰다. 500-mL 비이커내에서 3.0g의 트리에틸렌테트라아민(TETA)을 250mL의 탈이온수내에 혼탁시키고, 혼탁아민을 공중합체 비드들을 함유하는 플라스크에 방울 방울 첨가하였다. 아민 첨가후, 플라스크 내용물을 50mL로 가열시키고 그 온도에서 5시간 동안 유지시킨 다음, 그들이 냉각된 후 탈이온수로 세척하고 건조시켰다. 이들 TETA-기능화 비드들에 대한 입자크기 측정결과들이 후술되는 도표 1에 나타내었다.

[실시예 5]

본 실시예는 다른 유기 혼합물을 사용하여 본 발명의 마크로다공성 수지 비드들을 제조하는 다른 예를 설명한다.

실시예 1의 절차 및 실시예 4의 수성 혼합물과 온도 프로우필을 사용하고, 유기 혼합물로서 50.0g의 메틸 이소부틸 캐톤, 15.0g의 틀메틸올프로판 트리메타크릴레이트, 97.5g의 메타크릴산 무수물(92% 순도), 1.0g의 α -큐밀 퍼옥시네오데카노에이트의 75% 미넬랄 스피릿트 용액 및 0.76g의 디(4-t-부틸시클로헥실)퍼옥시디카보네이트를 사용하여 수지 비드들을 제조하였다. 공중합체 비드들을 회수하여 건조시키고 실시예 1의 절차에 따라 후처리시켰다. 건조후, 공중합체의 시료를 실시예 4에 기술된 바와같이 TETA 형태로 전환시키고, 이 TETA-기능화 비드들에 대한 입자크기 측정결과들을 후술되는 도표 1에 표기하였다.

[실시예 6]

본 실시예는 낮은 수준의 실시예 1과 2의 디비닐벤젠 교차 결합제 및 실시예 3 내지 5의 메틸 이소부틸 캐톤 포로겐을 사용하여 본 발명의 마크로다공성 수지 비드들을 제조하는 것을 설명한다.

실시예 1의 절차, 실시예 4 및 5의 수성 혼합물, 및 30,645g의 메틸 이소부틸 캐톤, 2.563g의 디비닐벤젠(80% 순도), 47.95g의 메타크릴산 무수물(92% 순도), 0.665g의 α -큐밀 퍼옥시네오데카노에이트의 75% 미넬랄 스피릿트 용액 및 0.5g의 디(4-t-부틸시클로헥실)퍼옥시디카보네이트의 유기 혼합물을 사용하여 수지 비드들을 제조하였다. 반응 혼합물을 1°C/min로 50°C로 가열시키고, 50°C에서 4시간 동안 유지시킨다. 그 다음, 그들이 냉각된 후 탈이온수로 세척하고 건조시킨다. 공중합체 비드들을 회수하여 건조시키고, 실시예 1의 절차에 따라 후처리시켰다.

[시토크롬-c(Cytochrome-c)용량 및 회수율 측정]

앞서 제조된 수지들 각각을 단백질 시토크롬-c를 흡착하고 용출시키는 능력에 대하여 시험하였다. 시토크롬-c 용량(cytochrome-c capacity), 즉, 수지 단위부피당 용액으로부터 수지가 흡착할 수 있는 시토크롬-c의 양을 측정하기 위하여 각각의 수지의 20mL 습윤 시료를 2.5-cm 내부직경 및 최소 20cm 길이를 갖는 유리 크로마토그라피 칼럼에 옮김에 의하여 전처리시켰다. 칼럼의 상부에 2바아(bars)의 공기압을 적용시킴으로써 유리액체(free liquid)를 칼럼으로부터 배출시켰다. 그 다음, 2바아의 압력에서 칼럼을 통해 유사하게 배출되는 HPLC 등급 메탄올을 칼럼에 채웠는데, 칼럼을 통하여 200mL의 메탄올이 배출되어질 때까지 이 과정을 반복하였다.

칼럼으로부터 메탄올이 배출되어진 다음, 200mL의 순수한 탈이온수를 칼럼을 통하여 유사하게 배출시켰다. 칼럼으로부터 물을 배출시키고 200mL의 0.05M 아세테이트 완충용액(물 1000mL 내에 빙초산 3.0g, 5.0% 수산화나트륨 용액을 사용하여 pH를 5.4로 조절)을 칼럼을 통하여 유사하게 배출시켰다.

전술한 바와같이 전처리된 수지들의 약 2-mL 시료들의 정확한 부피들을 측정하고, 그 시료들을 수지+완충용액의 총부피가 80mL가 되도록 아세테이트 완충용액으로 희석시켰다. 각각의 시료를 250-mL 용기에 옮기고, 아세테이트 완충용액내 시토크롬-c(Sigma C-2506; 미국 미조리주 세인트 루이스 소재 시그마 케미칼 캄파니)의 20mg/mL 용액 20mL를 신속히 첨가하였다.

용기를 밀폐시키고 30분 동안 흔든 다음 5분 동안 수지가 정착되도록 하였다.

상청액(supernatant liquid)의 자외선 흡수율을 550 나노미터(nm)에서 측정하고 표준시토크롬-c 용액의 것과 비교하여 유리(free)시토크롬-c 농도를 결정하였다. 수지의 시토크롬-c 용량은 다음 식(1)에 의하여 계산되었다.

$$\text{용량} = (400 - (100 \times C_s)) / V_r \quad \dots \quad (1)$$

상기 식(1)에서, C_s 는 상청액내의 시토크롬-c 농도(mg/mL)이고 V_r 은 수지시료의 부피(mL)이다.

시토크롬-c 회수율(cytochrome-c recovery), 즉, 용출되어 수지상에 흡착되는 시토크롬-c의 양은 다음과 같이 측정되었다. 전술한 용량 측정에서의 모든 각각의 2-mL 시료를 1cm 내부 직경을 갖는 유리 크로마토그라피 칼럼에 옮기고 그것을 4-5mL의 아세테이트 완충용액으로 험구어 가능한한 많은 잔류 시토크롬-c 용액을 제거시켰다. 정확히 100.0mL의 0.5M염화나트륨/아세테이트 완충용액을 1mL/min의 속도로 각 수지 시료를 통하여 통과시킨 다음 수집된 염화나트륨 용액의 자외선 흡수율을 550nm에서 측정하였다.

전술한 바와같이 그것을 표준용액들과 비교함에 의해 염화나트륨 용액내 유리시토크롬-c 농도를 결정하고, 수지에 대한 회수율을 다음 식(2)에 의하여 계산하였다.

$$\text{회수율} (\%) = (100 \times C_r) / (V_r \times \text{용량}) \quad \dots \quad (2)$$

상기 식(2)에서, C_r 은 염화나트륨 용액내 시토크롬-c의 농도(mg/mL)이고, 용량은 식(1)에 의하여 계산된 시토크롬-c 용량이며, V_r 은 수지시료의 부피이다.

실시예 1-6의 수지들에 대한 상기 측정들의 결과들이 하기 도표 1에 표기되어 있다. 하기 도표 1에는 또한 실시예 4, 5 및 6의 공중합체들에 대한 스트렙토마이신-용량 측정의 결과들이 표기되어 있는데, 그 결과들은 습윤 수지 1ml당 스트렙토마이신 활성 단위들로 주어져 있다. 스트렙토마이신 황산염 1mg은 약 767 스트렙토마이신 활성단위(streptomycin activity units)에 상응한다. 하기 도표 1에는 선행기술의 두 가지 다른 분쇄 및 분류된, 약산, 마크로다공성 메타크릴산-디비닐 벤젠 수지들에 대한 비교 결과들도 표기되어 있는데, 그 하나(비교예 A)는 150-300 μm 범위의 입자크기 분포를 갖는 것이고 다른 하나(비교예 B)는 75-150 μm 의 입자크기 분포를 갖는 것이다.

[표 1]

실시예	입자크기 (μm)	CEC ⁽³⁾ (meq/ml)	Cyto-c ⁽⁴⁾ 용량(mg/ml)	Cyto-c 회수율(%)	Strep ⁽⁵⁾ 회수율(Strep 단위)
1	-	-	72	91	--
2	277 ⁽¹⁾	6.86	144	82	-
3	202 ⁽²⁾	5.48	157	98	-
4	160 ⁽²⁾	6.95-7.72	19	85	305
5	160 ⁽²⁾	8.73-9.17	44	81	251
6	500	6.9	-	-	101
비교A	150-300	11.7	82	100	-
비교B	75-150	10.3	11	87	-

- (1) 입자크기는 나트륨 형태로 측정되었음.
- (2) 입자크기는 TETA 형태로 측정되었음.
- (3) 양이온 교환용량(Cation Exchange Capacity)
- (4) 시토크롬-c
- (5) 스트렙토마이신 활성단위(streptomycin activity units)로서의 스트렙토마이신 용량

상기 실시예들 1-6 및 도표 1에 표기된 결과들로부터 알 수 있듯이, 본 발명의 수지들의 양이온 교환용량은 많은 목적들에 대하여 만족스럽고, 시토크롬-c 및 스트렙토마이신 같은 단백질들에 대한 용량 및 회수율도 양호 내지 우수하며, 수지들 그 자체도 단량체 용해도 문제점들을 배제시키기 위한 염출등을 포함한 과정들을 필요로 하지 않고 제조될 수 있다.

[실시예 7]

본 실시예는 포로겐을 사용함이 없이 실시예 2의 혼탁조제(suspension aids)를 사용하여 본 발명의 겔수지(gel resin)를 제조하는 것을 설명한다.

2-l, 둥근바닥 플라스크내에서 고체 물질들이 용해될때까지 958.47g의 탈이온수, 1.44g의 카르복시메틸메틸 셀룰로우즈 및 0.0864g의 소디움 라우릴 솔페이트를 혼합하여 수성상(aqueous phase)을 제조하였다. 88.87g의 공업용 디비닐벤젠(55% 순도), 163.97g의 메타크릴산 무수물(94% 순도), 4.8g의 디(4-t-부틸시클로헥실) 퍼옥시디카보네이트 개시제 및 3.2g의 α -큐밀 퍼옥시네오데카노에이트 개시제를 개시제들 이용해될 때까지 혼합시켜 별도의 유기상(organic phase)을 제조하였다. 유기상을 수성상에 교반하고 첨가하여, 수성상내 유기 소적들의 혼탁액을 형성하였다. 혼합물을 0.5°C/min로 25°C로부터 60°C로 가열하고 60°C에서 4시간 동안 유지시켰는데, 발열로 인하여 온도가 20분 동안 65°C로 상승되었다. 반응기간 종료시 플라스크 내용물을 냉각시키고, 뷔히너 깔대기 내에서 액체로부터 고체물질을 분리시키고, 그 고체물질을 아세톤으로 세척시켰다. 이 고체물질은 비다공성 또는 겔형, 공중합체 비드들의 형태이었다.

(57) 청구의 범위

청구항 1

다음단계들을 포함하여 구성되는, 10 μm -2mm의 입자크기를 갖는 교차결합된 구형 공중합체 비드들의 제조방법.

- 수성 혼탁매질 내에서 단량체의 중량기준으로 최소한 50wt%가 되는 양의 메타크릴산무수물, 교차결합 단량체 및 단량체-용해성 자유라디칼 중합개시제를 포함하는 단량체 혼합물의 소적들(droplets)을 혼탁시키는 단계;
- 단량체 혼합물이 공중합체 비드들을 형성하도록 중합되어질 때까지 상기 소적들을 중합개시제의 분해

온도 이상으로 가열시키는 단계;

c. 혼탁 매체로부터 공중합체 비드들을 분리시키는 단계.

청구항 2

제1항에 있어서, 공중합체 비드들은 마크로다공성(macroporous)이고 단량체 혼합물은 나아가 포로겐을 함유하는 것인 방법.

청구항 3

제2항에 있어서, 포로겐이 이소-옥탄, 메틸 이소부틸 케톤, 메틸 이소부틸 카르비놀, 크실렌, 툴루엔 및 디-n-부틸 에테르로 구성된 군으로부터 선택된 것인 방법.

청구항 4

제3항에 있어서, 상기 포로겐이 이소-옥탄인 방법.

청구항 5

제3항에 있어서, 상기 포로겐이 메틸 이소부틸 케톤인 방법.

청구항 6

제3항에 있어서, 상기 포로겐이 메틸 이소부틸 카르비놀인 방법.

청구항 7

제3항에 있어서, 상기 포로겐이 크실렌인 방법.

청구항 8

제3항에 있어서, 상기 포로겐이 툴루엔인 방법.

청구항 9

제1항에 있어서, 상기 교차결합 단량체가 지방족, 폴리에틸렌계 불포화 단량체인 방법.

청구항 10

제9항에 있어서, 지방족 교차결합 단량체가 에틸렌 글리콜 디메타크릴레이트, 에틸렌글리콜 디아크릴레이트, 트리메틸올프로판 디아크릴레이트, 트리메틸올프로판 트리아크릴레이트, 트리메틸올프로판 디메타크릴레이트, 트리메틸올프로판 트리메타크릴레이트, 디비닐케톤, 아릴아크릴레이트, 디알릴 말레이이트, 디알릴 푸말레이이트, 디알릴 속시네이트, 디알릴 카보네이트, 디알릴 말로네이트, 디알릴 옥살레이트, 디알릴 아디페이이트, 디알릴 세바케이트, 디비닐 세바케이트, N, N'-메틸렌디아크릴아미드 및 N, N'-메틸렌디메타크릴아미드로 구성된 군으로부터 선택된 것인 방법.

청구항 11

제10항에 있어서, 상기 지방족 교차결합 단량체는 에틸렌 글리콜 디메타크릴레이트인 방법.

청구항 12

제10항에 있어서, 상기 지방족 교차 결합 단량체가 에틸렌 글리콜 디아클릴레이트인 방법.

청구항 13

제11항에 있어서, 상기 지방족 교차 결합 단량체가 트리메틸올프로판 디아크릴레이트인 방법.

청구항 14

제11항에 있어서, 상기 지방족 교차 결합 단량체가 트리메틸올프로판 트리아크릴레이트인 방법.

청구항 15

제11항에 있어서, 상기 지방족 교차 결합 단량체가 트리메틸올프로판 디메타크릴레이트인 방법.

청구항 16

제11항에 있어서, 상기 지방족 교차결합 단량체가 트리메틸올 프로판 트리메타크릴레이트인 방법.

청구항 17

제1항에 있어서, 상기 교차결합 단량체가 방향족 교차 결합 단량체인 방법.

청구항 18

제17항에 있어서, 상기 방향족 교차 결합 단량체가 디비닐벤젠, 트리비닐벤zen, 디비닐톨루엔, 디비닐나프탈렌, 디알릴프탈레이트, 디비닐크실렌 및 디비닐에틸벤젠으로 구성된 군으로부터 선택된 것은 방법.

청구항 19

제18항에 있어서, 상기 방향족 교차결합 단량체가 디비닐벤젠인 방법.

청구항 20

제1항에 있어서, 상기 종합개시제가 60°C이하의 분해온도를 갖는 것인 방법.

청구항 21

제1항에 있어서, 종합개시제가 과산화물 개시제 또는 과산화수소 개시제인 방법.

청구항 22

제21항에 있어서, 상기 과산화물 또는 과산화수소 종합 개시제가 과산화벤조일, t-부틸 과산화수소, 과산화큐멘, α -큐밀 퍼옥시네오데카노에이트, 과산화테트랄린, 과산화아세틸, 과산화카프로일, t-부틸 퍼벤조에이트, t-부틸 디퍼프탈레이트, 디(4-t-부틸시클로헥실) 퍼옥시디카보네이트 및 과산화 메틸 에틸 케톤으로 구성된 군으로부터 선택된 것인 방법.

청구항 23

제22항에 있어서, 상기 개시제가 α -큐밀 퍼옥시네오데카노에이트인 방법.

청구항 24

제22항에 있어서, 상기 개시제가 디(4-t-부틸시클로헥실) 퍼옥시디카보네이트인 방법.

청구항 25

제21항에 있어서, 상기 과산화물 개시제 또는 과산화수소 개시제가, 단량체들의 총중량을 기준으로, 0.01~3wt%의 수준으로 존재하는 것인 방법.

청구항 26

제1항에 있어서, 상기 종합개시제가 아조개시제인 방법.

청구항 27

제26항에 있어서, 상기 아조 종합 개시제가 아조디이소부티로니트릴, 아조디이소부티르아미드, 아조비스(α , α -디메틸발레로니트릴), 아조비스(α -메틸부티로니트릴), 디메틸 아조비스(메틸발레레이트), 디에틸 아조비스(메틸발레레이트) 및 디부틸 아조비스(메틸발레레이트)로 구성된 군으로 선택된 것인 방법.

청구항 28

제26항에 있어서, 상기 아조 종합 개시제가, 단량체들의 총중량을 기준으로, 0.01~2wt%의 수준으로 존재하는 것인 방법.