



(19) 대한민국특허청(KR)

(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호

10-2008-0074409

(43) 공개일자

2008년08월13일

(51) Int. Cl.

C08J 3/12 (2006.01)

B82B 3/00 (2006.01)

(21) 출원번호

10-2007-0013476

(22) 출원일자

2007년02월09일

심사청구일자

2007년02월09일

(71) 출원인

부경대학교 산학협력단

부산 남구 용당동 산 100번지 부경대학교내

(72) 발명자

임권택

부산광역시 부산진구 부암3동 560-20 협성피닉스타운 105-1202

정유선

부산 사하구 신평1동 33-22번지

(뒷면에 계속)

전체 청구항 수 : 총 5 항

(54) 초임계 이산화탄소를 이용하는 폴리 아크릴로일 베타알라닌 고분자 나노입자 제조기술

(57) 요 약

본 발명은 초임계 이산화탄소를 사용하여 고체상 중합법(solid state polymerization)으로 서브미크론 형태의 폴리 아크릴로일 베타 알라닌(poly (acryloyl β -alanine), PABA) 고분자 입자를 제조하는 기술이다. 본 발명에 의하여 생성된 PABA는 초임계 이산화탄소의 영향으로 서브미크론 크기로 형성되고, 반응 온도와 투입되는 개시제의 양에 따라 생성되는 고분자의 입자크기와 분자량을 조절할 수 있으며, 초임계 이산화탄소의 높은 확산성에 의하여 수율이 좋을 뿐만 아니라, 반응이 끝난 후에 이산화탄소는 기화하여 생성물에 잔류 용매를 남기지 않는 것을 특징으로 한다.

(72) 발명자

이민영

부산 남구 감만동 유창그린아파트 110동 304호

가나파티

홀라티 닐그리스 643007 타밀라두 인디아

특허청구의 범위

청구항 1

초임계이산화탄소 내에서 아크릴로일 β -알라닌(acryloyl β -alanine) 단량체를 이용하여 고체상 중합법으로 균일한 크기의 폴리 아크릴로일 베타 알라닌(poly(acryloyl β -alanine), PABA) 서브미크론 입자를 제조하는 것을 특징으로 하는 제조 방법.

청구항 2

제1항에 있어서, 초임계 이산화탄소의 압력은 5000 psi인 것을 특징으로 하는 서브미크론 입자 고분자의 제조 방법.

청구항 3

제1항에 있어서, 초임계 이산화탄소의 온도는 65 내지 75℃이며, 반응 온도에 따라 나노입자의 크기를 조절할 수 있는 것을 특징으로 하는 폴리 아크릴로일 베타 알라닌(poly(acryloyl β -alanine), PABA) 서브미크론 입자 고분자의 제조 방법.

청구항 4

제1항에 있어서, 첨가하는 개시제의 사용 양은 단량체의 0.5 내지 5 중량 퍼센트이고, 첨가하는 개시제의 사용 양에 따라 입자의 크기를 조절할 수 있는 것을 특징으로 하는 폴리 아크릴로일 베타 알라닌(poly(acryloyl β -alanine), PABA) 서브미크론 입자 고분자의 제조 방법.

청구항 5

제1항에 있어서, 중합 반응 종료 후에 반응기 압력과 온도를 상압, 상온으로 변환함으로서 순수한 고체 고분자 입자를 분리할 수 있는 것을 특징으로 하는 폴리 아크릴로일 베타 알라닌(poly(acryloyl β -alanine), PABA) 서브미크론 입자 고분자의 제조 방법.

명세서

발명의 상세한 설명

발명의 목적

발명이 속하는 기술 및 그 분야의 종래기술

- <1> 본 발명은 초임계 유체 내에서 서브미크론 크기의 폴리 아크릴로일 베타 알라닌(poly(acryloyl β -alanine), PABA) 고분자를 제조하는 기술에 관한 것이다.
- <2> 최근 아미노산을 기본으로 한 고분자는 의약품, 생체 적합 고분자 및 새로운 아미노산 유도체 등에 유용하게 사용될 수 있으므로 이에 대한 수요가 증대되고 있으며, 이 분야의 기술 개발에 관한 관심이 고조되고 있다.
- <3> 미국등록특허 US 5733949에서는 살균성 중합성 단량체, 산성 그룹을 갖는 중합성 단량체, 알콜성 히드록시 그룹을 갖는 중합성 단량체, 물 및 중합 촉매를 포함하는 치과용 살균성 접착제 조성물을 개발하였다.
- <4> 현재까지 치아 접착제로 사용되고 있는 2-히드록시 에틸 메타크릴레이트(HEMA)와 같은 고분자 물질은 히드록실(OH)기의 영향으로 몸에 좋지 못한 영향을 준다. 그러므로 이와 유사한 구조를 가지면서 생체에 적합한 물질을 만들기 위한 연구로 알라닌과 같은 아미노산을 메타크릴레이트 또는 아크릴레이트에 대입하는 형태의 합성법이 시도되고 있다.
- <5> 국제특허출원 WO 제97/43258호에서는 유기용매 내에서 항종양제로 사용되는 아크릴로일 펩티드 화합물을 제조하였다.
- <6> 그리고, Dong Xie의 Biomaterials, 25, 1825-1830(2004)에서는 아미노산을 기본으로 한 고분자 합성 방법으로, 먼저 L-아스파라긴산(L-aspartic acid), L-글루탐산(L-glutamic acid), β -알라닌(β -alanine)을 염화 아크릴로일(acryloyl chloride) 또는 염화 메타크릴로일(metacryloyl chloride)로 반응하여 단량체들을 만든 다음,

THF를 중합용매로 사용하여 각각의 고분자를 합성하였다. 이와 같은 중합방식에서는 단량체와 개시제 등을 용해시킬 수 있는 용매를 사용하고 있고, 이들 용매로는 분자량이 적은 각종 유기물들이 사용되어 왔다.

<7> 이들 유기 용매들은 대부분이 인체에 대단히 유해할 뿐 아니라 생성되는 고분자 내부에 일부가 잔류하여 여러 가지 문제를 일으키는 경우가 많다. 특히 의약품이나 생체 고분자의 제조에서는 잔류 유기용매가 가장 큰 문제가 되기도 한다.

<8> Il-Doo Chung의 Chem. Comm. 8, 1046-1048(2005)에서는 아미노산을 기본으로 한 고분자 합성 방법으로 β -알라닌(β -alanine)을 염화 아크릴로일(acryloyl chloride)로 반응시키는 것으로, 여러가지 개시제 및 CuBr 촉매와 2,2'-비피리딘(2,2'-bipyridine) 조촉매를 사용하고 용매로 물 또는 물과 메탄올의 혼합액을 사용하여 원자 전이 라디칼 고분자 중합 방식을 이용하였다. 이 방법에서도, 반응에서 사용된 촉매가 고분자 내부에 일부가 잔류하여 여러 가지 문제를 일으키는 경우가 많다.

<9> 초임계 이산화탄소는 가격이 싸고, 불연성이며, 무독성인 용매로서 추출 등의 분야에 환경친화적인 용매로서 사용되고 있다. 특히, 액체와 같은 밀도와 기체와 같은 점도를 가져 확산성이 뛰어나고 물질전달이 용이하여 화학 반응에서 전환율을 높이는 장점이 있다.

발명이 이루고자 하는 기술적 과제

<10> 따라서 본 발명의 목적은 환경친화적이고 무독성인 초임계 이산화탄소를 중합 유체로 사용하여 수율이 좋고, 균일한 크기의 폴리 아크릴로일 베타 알라닌(poly(acryloyl β -alanine), PABA) 입자 생성물을 얻을 수 있을 뿐만 아니라, 잔류 용매가 전혀 없고 서브미크론 입자로 제조 가능한 합성법을 제공하는 데 있다. 특히 발명에서 기술되는 공정으로 제조되는 고분자 서브미크론 입자는 그 크기가 반응 온도와 투입되는 개시제의 양에 따라 차이가 나므로, 본 발명은 제조되는 PABA의 서브미크론 입자 크기를 조절할 수 있는 특징도 있다.

발명의 구성 및 작용

<11> 본 발명은 β -알라닌(β -alanine)과 염화 아크릴로일(acryloyl chloride)을 이용하여 아크릴로일 β -알라닌(acryloyl β -alanine, ABA) 단량체를 제조하고, 상기 합성된 ABA 단량체와 개시제를 초임계 이산화탄소와 함께 반응기에 주입하여 24시간 동안 반응시켜 고분자를 제조하는 단계를 포함하는 서브미크론 크기 형태의 아크릴로일 폴리 아크릴로일 베타 알라닌(poly(acryloyl β -alanine), PABA) 고분자 제조방법을 제공한다.

<12> 이렇게 생성된 고분자는 반응기 내부에 존재하던 초임계 이산화탄소의 영향으로 서브미크론 크기를 갖게 되며, 반응 온도, 투입되는 개시제의 양 등 반응 조건을 달리하면 생성되는 고분자의 입자크기와 분자량을 조절할 수 있다.

<13> 이하 본 발명을 보다 상세히 설명한다.

<14> 본 발명의 β -알라닌(β -alanine)과 염화 아크릴로일(acryloyl chloride)을 이용한 ABA 단량체 제조는 기존에 알려진 방식인 Schotten-Baumann reaction, 예를 들어 J. Polym. Sci. Polym Chem. Ed. 22, 21, 31-43(1984)에 기재된 공지 방법에 의해 용이하게 제조될 수 있다.

<15> 상기 합성된 ABA 단량체와 개시제를 초임계 이산화탄소와 함께 반응기에 주입하여 온도와 압력을 가하여 24시간 동안 반응시켜 고분자를 제조하는 단계에서, 초임계 이산화탄소의 바람직한 온도는 65 내지 75℃이고, 압력은 5000 psi이다. 온도가 60도 이하일 경우 중합이 높은 수율로 진행되지 않고, 80도 이상이 되면 단량체가 녹아서로 영검으로 서브미크론 입자 형태를 만드는데 어려움이 있다. 압력은 5000 psi 이상에서는 24시간 후 전환율이 90 중량 퍼센트 정도이지만, 4000 psi 이하에서는 전환율이 낮아지고, 불균일한 입자가 형성되는 경향을 나타낸다.

<16> 본 발명의 상기 방법에서 개시제는 2,2'-아조비스이소부틸로니트릴(2,2'-azobis isobutyronitril, AIBN), 과산화벤조일(BPO) 등 일반적인 라디칼 개시제가 사용될 수 있지만 바람직하게는 2,2'-아조비스이소부틸로니트릴(2,2'-azobis isobutyronitril, AIBN)이 사용된다.

<17> 본 발명의 상기 방법에서 개시제의 양은 단량체의 0.1 내지 10 중량 퍼센트이고, 바람직하게는 0.5 내지 5 중량 퍼센트이다.

<18> 본 발명의 상기 방법에서 24시간 후의 전환율은 90 중량 퍼센트 이상이지만, 그 이하에서는 전환율이 낮아 적정량의 고분자를 얻는데 어려움이 있기 때문에 반응시간은 24시간 동안 교반시켜 진행한다.

<19> 본 발명에서 단량체의 크기는 300 μm 이상이지만, 중합 시간에 따른 고분자 입자크기의 측정에서 중합이 진행됨에 따라 입자 크기가 수십-수백 나노의 크기로 작아져 서브미크론 크기의 고분자를 제조할 수 있다.

<20> 먼저 본 발명을 수행하기 위한 단량체 및 고분자 합성은 다음의 실시 예에서 상세하게 설명된다.

<21> <실시 예 1>

<22> 초임계이산화탄소 내 아크릴로일 β -알라닌 고분자(poly(acryloyl β -alanine), PABA)제조-1

<23> 전술한 문헌 [J. Polym. Sci. Polym Chem. Ed. 22, 21, 31-43(1984)]에 기재된 공지 방법에 의해 합성된 단량체인 아크릴로일 β -알라닌 (acryloyl β -alanine, ABA) 0.2g, 개시제 AIBN 0.004 g (단량체에 대해 2 중량 퍼센트)을 4 mL 고압 용기에 넣고, ISCO 펌프를 사용하여 압력 5000 psi에서 65 $^{\circ}\text{C}$ 로 24 시간 동안 교반하며 반응을 시켰다. 반응 후 실온에서 방치하여 온도를 낮추고 이산화탄소를 용기 밖으로 흘려 보내 용기 안의 흰색 분말을 얻을 수 있었다. NMR 분석 결과 전환율은 92 중량 퍼센트이고, SEM 분석 결과 입자 크기는 200 nm이었다. 같은 방법으로 온도에 따른 고분자 서브미크론 입자의 크기 변화를 표 1에 나타내었다.

<24> [표 1] 온도에 따른 고분자 나노입자의 크기 변화

<25>

온도($^{\circ}\text{C}$)	개시제 양(g)	압력(psi)	단량체 양(g)	전환율(%)	시간(h)	입자크기(nm)
65	0.004(2wt%)	5000	0.2	92	24	200
70	0.004(2wt%)	5000	0.2	92	24	75
75	0.01(2wt%)	5000	0.5	88.5	24	47

<26> 초임계이산화탄소 내 아크릴로일 β -알라닌 고분자(poly(acryloyl β -alanine), PABA)제조-2

<27> 전술한 문헌 [J. Polym. Sci. Polym Chem. Ed. 22, 21, 31-43(1984)]에 기재된 공지 방법에 의해 합성된 단량체인 아크릴로일 β -알라닌 (acryloyl β -alanine, ABA) 0.5g, 개시제 AIBN 0.005 g (단량체에 대해 1 중량 퍼센트)을 20 mL 고압 용기에 넣고, ISCO 펌프를 사용하여 압력 5000 psi에서 70 $^{\circ}\text{C}$ 로 24 시간 동안 교반하며 반응을 시켰다. 반응 후 실온에서 방치하여 온도를 낮추고 이산화탄소를 용기 밖으로 흘려 보내 용기 안의 흰색 분말을 얻을 수 있었다. NMR 분석 결과 전환율은 94 중량 퍼센트이고, SEM 분석 결과 입자 크기는 133 nm이었다. 같은 방법으로 개시제 양에 따른 고분자 서브미크론 입자의 크기 변화를 표 2에 나타내었다.

<28> [표 2] 개시제 양에 따른 고분자 나노입자의 크기 변화

<29>

온도($^{\circ}\text{C}$)	개시제 양(g)	압력(psi)	단량체 양(g)	전환율(%)	시간(h)	입자크기(nm)
70	0.005(1wt%)	5000	0.5	94	24	133
70	0.01(2wt%)	5000	0.5	90	24	80
70	0.025(5wt%)	5000	0.5	93.5	24	73

<30> <비교예 1>

<31> 전술한 문헌 [J. Polym. Sci. Polym Chem. Ed. 22, 21, 31-43(1984)]에 기재된 공지 방법에 의해 합성된 단량체인 아크릴로일 β -알라닌 (acryloyl β -alanine, ABA) 0.5g, 개시제 AIBN 0.01 g (단량체에 대해 1 중량 퍼센트), 톨루엔 20 mL를 둥근 바닥플라스크에 넣고, 70 $^{\circ}\text{C}$ 로 24 시간 동안 교반하며 반응을 시켰다. 반응의 모든 과정은 질소로 치환하였다.

<32> 반응이 종료하면 톨루엔을 제거하여 흰색 분말을 얻을 수 있었다. NMR 분석 결과 전환율은 75 중량 퍼센트였고, SEM 분석결과 입자는 불균일한 형태를 나타내었다.

발명의 효과

<33> 이상에서 기술한 바와 같이 본 발명은 초임계 이산화탄소를 고분자 합성 용매로 사용하여 고체상 중합 방식으로 서브미크론 입자의 폴리 아크릴로일 베타 알라닌(poly(acryloyl β -alanine), PABA)고분자를 제조할 수 있다. 이렇게 생성된 고분자는 확산성이 우수한 초임계 이산화탄소의 영향으로 수율이 높을 뿐만 아니라 서브미크론 크기를 갖게 되며, 반응 온도와 투입되는 개시제의 양에 따라 생성되는 고분자의 입자크기와 분자량을 조절할 수 있다. 초임계 이산화탄소는 상온 상압에서는 기체로 변환하므로 기화하여 손쉽게 제거되어 생성물에 잔류 용매를 남기지 않기 때문에, 생성되는 고분자 내부에 잔류하는 용매가 크게 문제가 되는 의약품, 생체 고분자 등

에서 발생하는 문제점들을 쉽게 해결할 수 있는 매우 유용한 기술이다.