

의학적 응용을 위한 생체 고분자로 피복된 자성 나노 입자와 미소구체의 제조

고상길^{1*}, 조준희¹, 안양규¹, 송기창², 최은정³

¹ 건양대학교 나노바이오화학부 충남 논산시 내동 320-711

² 건양대학교 화공생명공학과 충남 논산시 내동 320-711

³ 건양대학교 안경광학과 대전광역시 서구 가수원동 302-718

1. 서론

나노 크기의 자성체는 입자의 크기가 작아 마이크로 크기의 자성체에서는 나타나지 않는 물리적, 화학적 및 자기적 특성을 보여준다. 이러한 특성으로 인해 새로운 응용에 대한 기대가 커지면서 활발한 연구가 이루어지고 있다[1]. 자성 나노 입자는 생체 내에서 원하는 부위로의 이동이 가능한 특성을 갖고 있어 생의학적인 응용에 많은 장점을 지니고 있다. 나노 자성체를 생체 내에 적용하기 위해서 입자 크기의 분포가 좁아야 하며 입자들 사이에 응집이 없어야 하고 다음 사용이 용이하도록 제조해야 한다. 또한 약물전달 시스템용 재료로서 요구 되는 고분자의 특성은 생체적합성, 생분해성, 화학적, 생물학적 무독성 등이 필수 조건으로 요구 된다[2]. 우리는 본 연구에서 생체 고분자로 키토산과 β-글루칸을 이용하여 나노 크기의 마그네타이트 입자를 피복하고, 또한 마그네타이트 나노입자가 분산된 생체 고분자 미소구체를 제조 하였다. 이들 물질의 자기공명 조영제로의 활용성을 검토하기 위해 자기 특성 분석과 자기공명 이미지를 얻어 분석 하였다.

2. 실험방법

마그네타이트 나노입자는 합성하는데 있어서 음향화학법을 적용한 공침기술을 사용해 마그네타이트 나노 입자를 제조 하였다. $FeCl_2 \cdot 4H_2O$ 와 $FeCl_3 \cdot 6H_2O$ 를 출발물질로 사용 하였고 마그네타이트 나노 입자의 응집을 막고 크기를 제어하기 위해 계면활성제로 올레인산을 사용 하였다. 침전제로는 TMAOH(Tetramethylammonium hydroxide)를 사용하였다. 이렇게 합성된 나노입자를 원심 분리하여 탈수 케익의 상태로 만들었다. β-글루칸은 염기성 용액에서 녹는 특성을 이용해서 NaOH 용액으로 녹였고 키토산은 산성에서 녹는 특성을 이용해 초산용액에 녹여서 사용하였다.

균일한 크기의 나노입자 피복은 탈수 케익 상태의 마그네타이트를 자성유체 상태로 만들어 초음파를 조사해 주면서 용해 된 0.07% 키토산과 0.1% β-글루칸 용액을 서서히 가해 주어 생체 고분자로 나노 입자를 피복 하였다. 나노 입자에 생체 고분자가 피복 된 것을 확인하기 위해 입도 분석기와 원자 현미경을 통해 측정 하였다. 피복된 나노 입자의 초상자성 거동을 측정하기 위해 SQUID를 이용해 확인 하였다. 미소구체는 2% 키토산 용액과 5% β-글루칸 용액을 이용해 분무 건조법으로 제조 하였다. 키토산은 알칼리에서 젤 화가 되는 것을 이용해 알칼리 수용액에 분사 하였고 β-글루칸은 키토산과 반대로 산성에서 젤 화가 되는 것을 이용해 산성 수용액에 분사해서 미소구체를 만들었다. 이렇게 제조된 미소구체를 pH가 중성이 될 때 까지 증류수로 수회 세척한 후 동결 건조 하여 분말을 얻었다. 미소구체의 모포로지를 확인하기 위해 광학현미경과 SEM을 사용 하였다. 또한 피복 된 나노 입자와 마찬가지로 SQUID를 사용하여 자기적 특성을 확인 하였다. 생체 고분자로 피복 된 나노 입자는 고분자로 피복한 후와 나노 입자가 캡슐화 된 미소구체의 자기공명 이미지는 4.7 T의 MRI 장비를 이용하여 T1과 T2 영상을 얻었다.

3. 실험결과

음향화학법을 이용해 합성된 나노입자를 XRD를 이용해 분석한 결과 마그네타이트가 성공적으로 합성된 것을 확인 할 수 있었다. DLS 측정기를 사용하여 입자의 크기 분포를 측정한 결과 입자의 분포가 매우 좁게 형성 되고 있었으며, 원자 현미경으로 나노 입자를 확인 한 결과 구 형태를 이루고 있는 것으로 관찰 되었다. 생체 고분자로 피복한 마그네타이트 나노 입자의 분포 또한 마그네타이트 나노 입자와 마찬가지로 균일하게 형성 하고 있는 것으로 확인 되었다.

자성 미소 구체는 TEM 으로 확인한 결과 생체 고분자 안에 마그네타이트 나노 입자가 균일하게 분포 되어 있는 것으로 나타났다. SEM을 이용하여 관찰한 결과 구 형태를 이루고 있는 것을 확인 되었다(Fig 1). 7.4 nm 크기의 자성체를 생체 고분자로 피복한 나노 자성체와 역시 같은 크기의 마그네타이트를 분산시켜 얻은 미소구체를 SQUID 이용해 분석한 결과 모두 초상자성을 나타내는 것을 확인 하였다. 그 결과를 Fig 2에 나타내었다. MRI 측정 결과 생체 고분자가 피복된 마그네타이트 나노 입자 콜로이드상의 Fe_3O_4 함량이 $1.5 \times 10^{-3} \%$ (w/v)일 때 이미지를 보면 T1과 T2 이미지가 대조적으로 나타났고, 자성 미소 구체는 생체 고분자 용액에 나노 입자가 분산된 혼합 용액의 Fe_3O_4 함량이 $1.5 \times 10^{-2} \%$ (w/v)일 때의 T1과 T2이미지가 대조적으로 측정이 되었다.

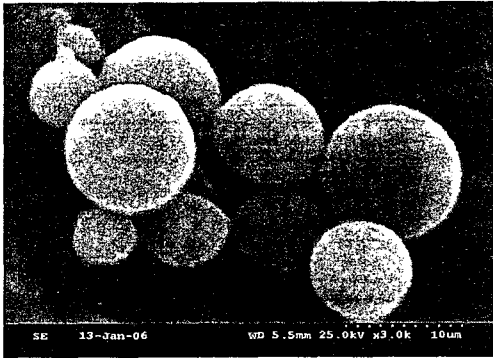


Fig 1. SEM image of magnetic chitosan microspheres ($\times 5000$)

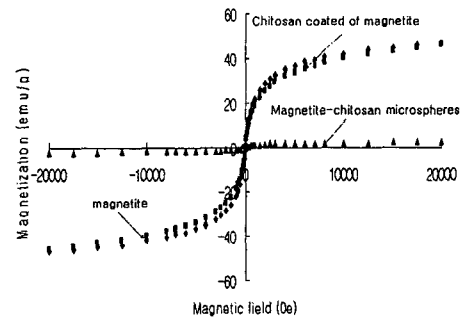


Fig 2. Magnetic hysteresis loop by SQUID

4. 결론

음향화학법을 이용해 합성한 마그네타이트 나노입자는 계면활성제의 비율을 조절해 입자의 크기를 선택적으로 합성 할 수 있고 입자의 분포 또한 균일 하다는 것을 확인 하였다. 생체 고분자가 피복된 나노입자 또한 균일하게 입자가 분포하고 고분자의 농도에 따라 피복되는 두께를 3~5 nm 내에서 조절 할 수 있었으며 입자의 형태는 구 형태를 유지 하고 있음을 확인 할 수 있었다. 자성 미소 구체 또한 구 형태를 이루고 있으며 TEM 으로 확인한 결과 마그네타이트 나노 입자가 균일하게 분포 되어 있음을 확인하였다. 그리고 모든 화합물이 초상자성을 띄고 있음을 SQUID를 통해 확인 하였다. MRI 측정 결과 생체 고분자가 피복된 마그네타이트 나노 입자 콜로이드상의 Fe_3O_4 함량이 $1.5 \times 10^{-3} \%$ (w/v)일 때, 자성 미소 구체는 생체 고분자 용액에 나노 입자가 분산된 혼합 용액의 Fe_3O_4 의 함량이 $1.5 \times 10^{-2} \%$ (w/v)일 때 조영제로서 가장 적합한 것으로 확인 할 수 있었다. MRI 이미지의 측정 결과를 통해서 우리는 생체 고분자가 피복된 나노 입자는 조영제로 사용하기 적합하고 나노입자가 캡슐화 된 100~150 μm 크기의 미소구체는 색전제 로의 활용성이 클 것으로 기대된다.

5. 참고문헌

- [1] K.L and fester, L. P. Ramizez, J. Phys:Condens, Master, 15, S1345-S1361 (2003)
- [2] D. K. Kim, M. Mikhaylova, Y. Zhang. M. Muhammed, Chem. Matez, 15, 1617-1627 (2003)