

# 나노 크기의 마그네타이트 입자를 이용한 자성 키토산 미소구체의 제조

고상길\* · 조준희 · 안양규

건양대학교 나노바이오화학과, 논산 320-711

송기창

건양대학교 화공생명공학과, 논산 320-711

최은정

건양대학교 안경광학과, 논산 320-711

(2006년 1월 27일 받음, 2006년 2월 2일 최종수정본 받음)

본 연구에서는 음향화학법을 적용한 공침 기술을 이용, 균일한 마그네타이트 나노 입자를 합성하였다. 이 방법을 통하여 합성된 마그네타이트 나노 입자를 이용하여 마그네타이트 나노 입자들이 균일하게 분산된 마이크로미터 크기의 키토산 미소구체를 제조하였다. 이 연구의 목적은 생분해성, 저독성, 생체친화성의 특징을 갖고 있는 키토산과 균일한 마그네타이트 나노 입자를 이용하여 자기공명 영상의 조영제와 혈관 폐색을 위한 혈관 색전물질 등에 활용 가능성 있는 초상자성 특성을 갖는 미소구체를 제조하는 것이다. 우리는 1% 아세트산 용액을 사용하여 키토산 용액을 제조, 마그네타이트 나노 입자들을 분산시켰다. 키토산이 알칼리 수용액에서 겔화되는 성질을 이용하여, 마그네타이트 나노 입자들이 분산된 키토산 용액을 알칼리 용액에 분무하여 초상자성 특성을 갖는 자성 키토산 미소구체를 제조하였다.

**주제어** : 마그네타이트, 미소구체, 키토산, 음향화학법, 색전물질

## I. 서 론

나노 크기의 초미립자 자성체는 입자의 크기가 작아서 마이크로 크기의 자성체에서는 나타나지 않는 물리적, 화학적 및 자기적 특성을 나타낸다. 이러한 특성을 가지고 있어 새로운 응용에 대한 기대가 커지면서 활발한 연구가 이루어지고 있다. 최근 들어 이러한 초미립자의 크기를 제어하는 것에 대한 관심이 높아지고 있다[1].

본 연구에서의 첫 번째 목적은 음향화학법을 이용하여 균일한 크기의 마그네타이트를 제조하고 반응 조건을 변화시켜 입자의 크기를 제어 하는 것이다. 이렇게 제조된 입자의 크기 분포 범위는 좁아야 하며 입자들 사이의 응집이 없어야 하고, 용매에 쉽게 분산 시켜 다음단계의 활용성이 용이하도록 해야 한다[2].

본 연구의 최종 목표가 나노 자성체의 의학적 응용인 만큼 생체 적용시 용이하게 제어 할 수 있어야 하므로 자성체 크기가 균일하고, 용도에 맞는 크기와 물성을 갖는 자성체를 얻는 것이 매우 중요하다. 본 연구에서는 입자의 응집을 막고 크기를 제어하기 위해 올레인산을 계면활성제로 사용하고 침전제로는 TMAOH(tetramethylammonium hydroxide)를 사용

하였다. 여기서 입자의 크기를 제어해 주기 위한 방법으로 물과 계면활성제의 농도 비  $R=[\text{물}]/[\text{계면활성제}]$ 을 조절하여 입자의 크기를 선택적으로 제조 할 수 있었다.

이렇게 제조된 균일한 크기의 입자를 이용해 본 연구의 두 번째 목표인 자기공명영상(MRI, magnetic resonance imaging) 검출이 가능한 색전 물질을 제조하였다[3]. 기존에 시판 되는 색전 물질은 입자의 분포가 불균일 할 뿐만 아니라 X선이나 MRI 조영에서 검출 되지 않고 생체내에 주입 치료시 적잖이 어려움이 있어 새로운 색전제의 개발이 시급한 상태이다. 본 연구에서는 생체친화성, 저 독성 그리고 생 분해성의 특징을 가지고 있는[4] 키토산에 나노크기 자성체를 균일하게 분산시켜 마이크로 크기의 미소구체를 분무법을 사용하여 제조하였다. 합성된 나노 크기의 자성체는 X-선 회절분석으로 결정 구조를 분석 하였고, DLS(Dynamic Light Scattering) 입도 분석법으로 크기 분포를 측정 하였다. 그리고 광학현미경과 SEM(Scanning Electron Microscope)으로 키토산 자성체 미소구체의 형성을 관찰하고 SQUID(Superconducting Quantum Interference Device)자력계로 자기적 특성을 분석 하였다.

## II. 실험 방법

본 연구에서 우선적으로 만들어야 되는 마그네타이트를 제

\*Tel: (041) 730-5268, E-mail: kosanggil@konyang.ac.kr

조하기 위해 출발물질인 금속염으로  $FeCl_2 \cdot 4H_2O$ 와  $FeCl_3 \cdot 6H_2O$ (Merck, 99%)를 사용하였다. 계면활성제로 사용한 올레인산(Samchun)는 염기성으로 맞추어 주기 위해 NaOH 수용액(Samchun, 98%)을 사용하였다. 침전제로는 tetramethylammonium hydroxide(Acros)를 사용했고, 키토산(Acros)를 용해시키기 위해 초산 수용액(Samchun, 99%)를 이용하였다.

균일한 크기의 나노 입자를 제조하기 위해 음향화학법을 사용했다. 출발물질로 사용한 금속염  $FeCl_2 \cdot 4H_2O$ 와  $FeCl_3 \cdot 6H_2O$ 의 몰비는 1:2로 하였으며 최종 농도는 0.45 M로 하였다. 입자의 크기를 제어하고 분산성을 높여주기 위해 올레인산을 넣어 주었는데 수상에서의 용도를 높여 주기 위하여 NaOH를 사용해서 pH를 9에서 10 범위 내에서 맞추어 주었다. 물과 올레인산의 비율  $R=[물]/[계면활성제]$ 는, 88에서 133 범위 내에서 조절하여 입자의 크기를 제어하였다. 올레인산의 유동성과 분산성을 올려주기 위해 금속염과 올레인산의 혼합 용액의 온도를 70°C까지 가열 후 초음파를 조사해 주면서 침전제를 가해 주었다. 침전제는 1.2몰의 TMAOH를 넣어 주었다. 30분간 초음파를 조사해 주면서 온도를 70°C로 유지해 주었다. 이렇게 합성된 마그네타이트를 증류수로 희석해준 후 저온 고속 원심분리 하여 자성체 탈수 케익을 만들었고 질소분위기에서 건조 하여 분말을 얻었다. 이렇게 만든 분말을 TMAOH를 이용하여 만든 pH 9 정도의 수용액에 분산시켜 콜로이드상의 수상 자성유체를 제조하였다.

키토산 수용액과 혼합하기 위해 수상 자성유체의 자성체 함량은 10%(w/v)로 하였고 키토산은 pH가 6.5 이하에서 용해되기 때문에 1% 초산 수용액을 사용하여 키토산 수용액을

제조 하였다. 2% 키토산 용액 150 ml과 10% 자성유체 용액 10 ml을 혼합하고 초음파를 15분간 조사해 주었다. 제조된 키토산-마그네타이트 용액을 분무장치를 통해 염기성 수용액에 분사를 해 주었다. 염기성 수용액은 부피 비로 1:2의 에탄올 수용액 1 l에 1 mol의 NaOH를 녹여 사용하였다. 분무 할 때 사용한 기체는 질소를 사용해 주었다. 제조된 키토산-마그네타이트 미소구체는 체를 이용, 입자들을 크기별로 분리 하였고, 물로 pH가 7이 될 때까지 수회 세척 하였다. 현미경 관찰이나 SQUID 실험을 위해서 물에 분산되어 있는 자성 미소구체를 진공 건조기에서 건조하여 분말을 만든 후 사용하였다. Fig. 1에 전반적인 실험 과정을 나타내었다.

### III. 실험 결과 및 고찰

XRD 회절 분석을 통하여 우리가 제조한 마그네타이트의 결정이 이루어 졌는지를 확인 할 주된 봉우리로 선정된 (220), (311), (400), (511), (440)면들의 주된 회절 봉우리가 [2] Fig. 2에서 2θ 값이 같이 각각 30.09, 35.49, 43.29, 54.09, 57.29, 62.89에서 관찰 할 수 있었다. 이 결과를 통해 마그네타이트 나노 입자가 성공적으로 합성 되었는지를 확인 할 수 있었다.

균일한 나노 입자가 제조 되었는지를 알아 보기 위해 DLS 입도 분석기를 이용하여 입자의 분포를 알아보았다. 그 결과

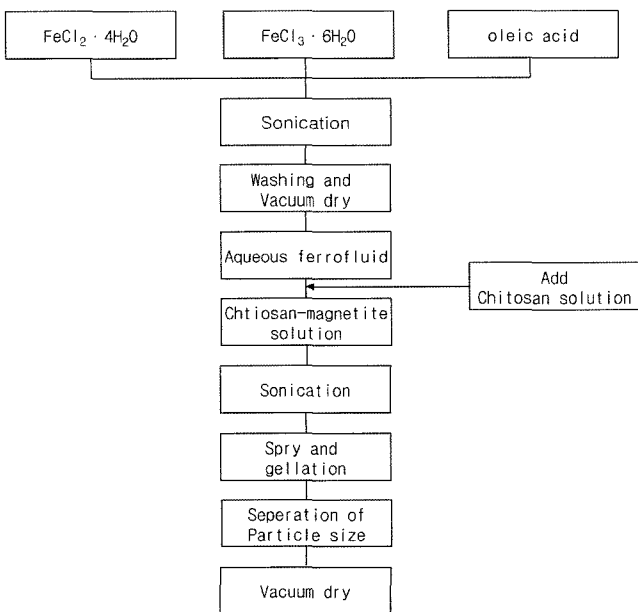


Fig. 1. Synthesis of chitosan-magnetite microspheres.

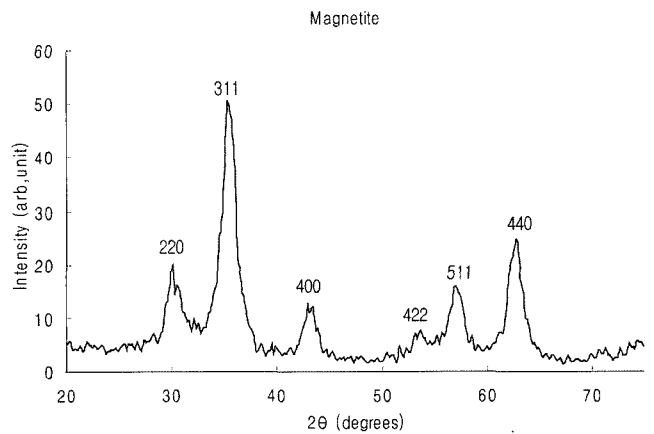


Fig. 2. XRD patterns of nano particle;  $R=[water]/[sulfactant]=133$ .

Table I. Size distribution of magnetite nanoparticles.

	$R=[water]/[oleic\ acid]$	Particle size (nm)	Rate of distribution (%)	S. Dev (%)
1	88	1.2	100	5
2	96	2.0	100	3
3	104	3.7	99.0	4
4	114	5.4	98.0	3.2
5	133	7.4	94.1	4.5

를 Table I에 정리 하였다. R 값이 높을수록 올레인산의 농도가 상대적으로 낮게 되는데 이에 따라 생성되는 입자의 평균 크기는 커져가는 것으로 DLS 입도분석 결과 나타났다. 합성된 입자의 분포는 R=88에서 1.2 nm의 평균 크기에 표준 편차 5%로 나타났다. 올레인산의 농도를 낮춰 생성입자의 크기를 증가 시켜 갔는데 R=133 조건에서 생성된 입자의 크기는 7.4 nm에 표준 편차는 4.5%로 나타났다.

AFM으로 나노 입자를 관찰한 결과 Fig. 3에서 보는 바와 같이 R=133.32일 때 크기가 6.4 nm로 측정이 되었고 TEM 측정 결과와도 일치 하였다. 이 수치는 DLS 입도 분석기로 측정된 7.4 nm보다는 1 nm 정도가 작게 측정이 된 값이다.

광학현미경을 통해 제조된 키토산 마이크로스피어가 구형대로 형성이 되었는지를 확인하였다. 광학현미경으로 확인한

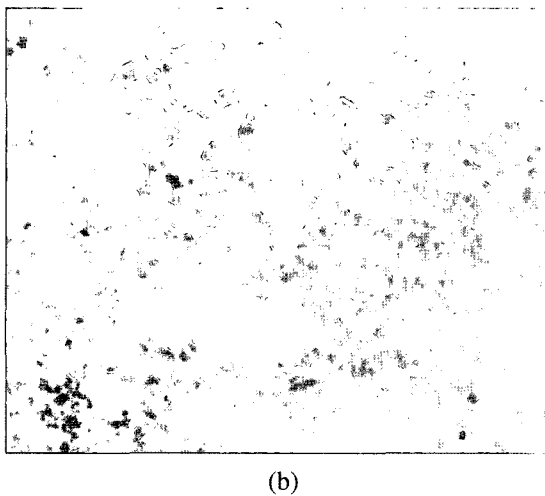
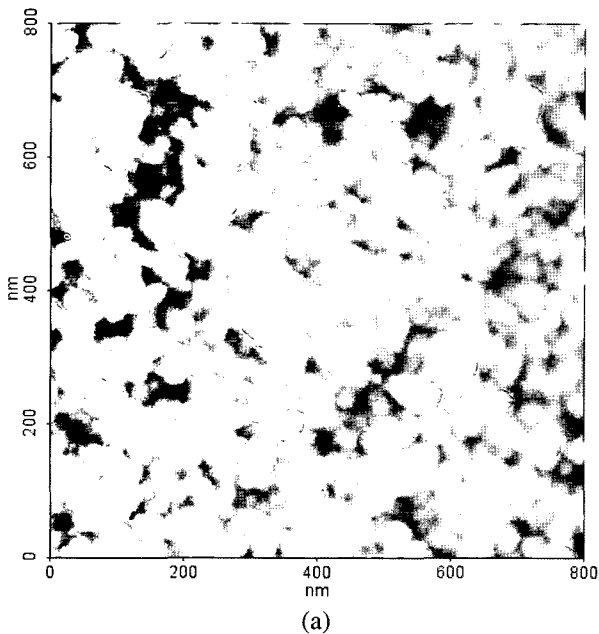


Fig. 3. (a) AFM image (b) TEM image for magnetite.

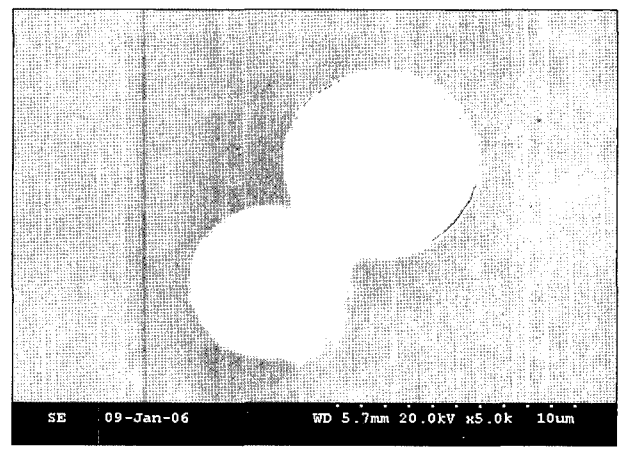
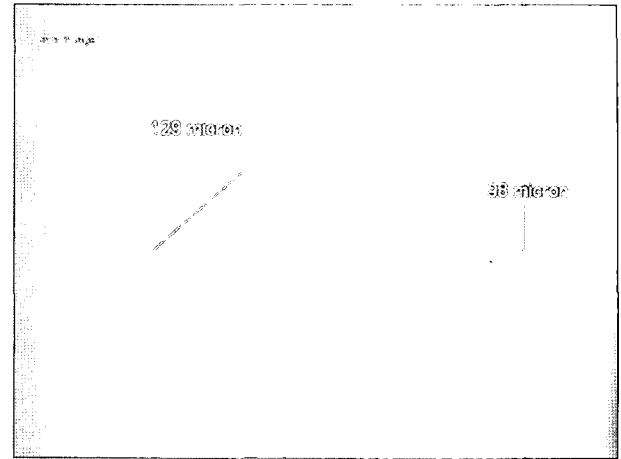


Fig. 4. Morphology of chitosan microspheres. (a) optical microscope image of  $\times 100$  (b) SEM image of  $\times 5000$ .

키토산 미소구체는  $100 \mu\text{m}$  이상의 큰 것으로 Fig. 4에 나타내었다. 이 때의 광학현미경 배율은 100배의 배율로 측정된 이미지이다.  $100 \mu\text{m}$  이하의 미소구체는 SEM을 사용하여 고배율로 입자를 관찰 할 수 있었다. 광학현미경과 SEM 관찰 모두에서 키토산 미소구체안에 분포되어 있는 나노 자성체 개개 입자의 모습과 자성체가 뭉쳐 있는 양상은 관찰 되지 않았다.

나노자성체와 키토산-마그네타이트 미소구체를 제조 하였을 때의 자기적 특성을 실온에서 SQUID를 통하여 알아 보았다. Fig. 5의 (a)와 (b)는 각각 +20 kOe에서 -20 kOe의 외부 자기장하에서 나노 자성체와 키토산-마이크로스피어 미소구체의 자화곡선 이다. Fig. 5(a)는 R=133 조건에서 만들어진 평균 크기 7.4 nm의 마그네타이트 나노 입자의 자기력곡선이 다. 마그네타이트 나노 입자는 자기장을 가해주면 자화값을 가지지만 자기장을 제거하면 자화값이 “0”이 되는 초상자성 거동을 보였고 20 kOe에서의 자화값이 45.88 emu/g

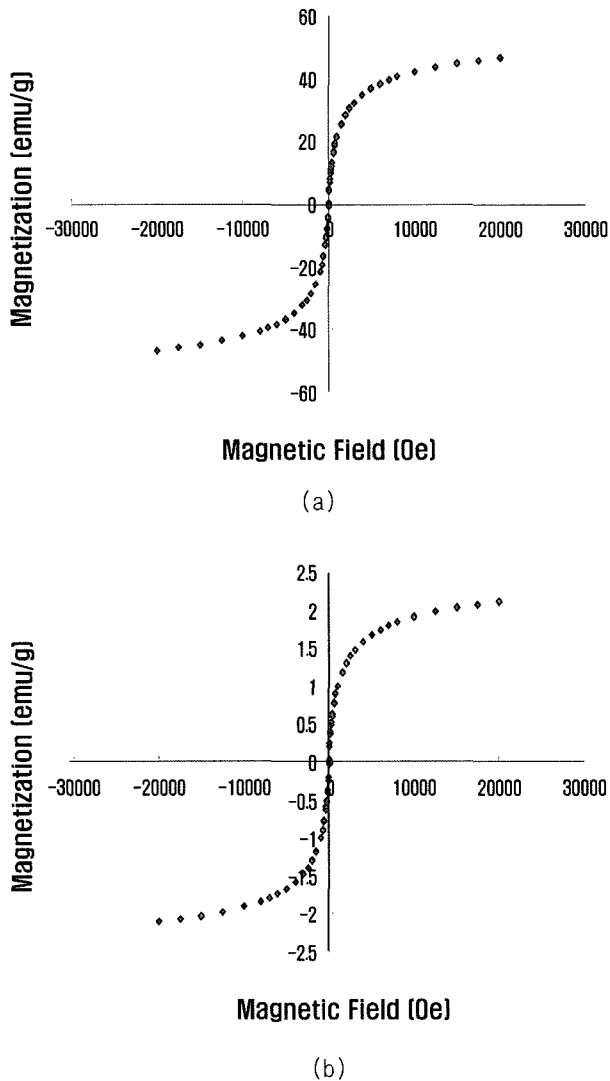


Fig. 5. Magnetic hysteresis loop by SQUID. (a) magnetite nanoparticles (b) magnetic-chitosan microspheres.

으로 나타났다. 키토산-마그네타이트 미소구체 역시 초상자성의 거동을 보이거나 자화값을 보면 2.11 emu/g으로 마그네타이트 분말에 비해 떨어진 것을 확인 할 수 있었다. 이는 키토산 미소구체 내에서 마그네타이트 입자가 분산되어 자기 밀도 저하에 따르는 것으로 생각 된다.

#### IV. 결 과

음향화학법과 계면활성제를 이용해서 합성한 마그네타이트 평균 크기는 1.2 nm에서 7.4 nm 영역에서 표준편차 5% 이내로 균일 하게 제조 할 수 있었다. 또한 계면활성제로 들어가는 올레인산의 비율  $R=[\text{물}]/[\text{계면활성제}]$ 에 따라 입자의 크기를 선택적으로 합성 할 수 있었다. 균일하게 합성된 나노 입자를 이용한 키토산 미소구체의 제조에서 키토산 속의 마그네타이트 나노입자들이 광학현미경이나 SEM을 이용해서 보았을 때 엉겨 있는 모습이 관찰 되지 않았다. 이것으로 보아 키토산 미소구체 안에 담지 된 마그네타이트 나노입자들이 균일 하게 분산 되어 있는 것으로 판단된다. 키토산 마이크로스피어는 완벽한 구형태를 형성 하고 있는 것으로 확인 할 수 있었다. 키토산 미소구체에 마그네타이트가 담지 되었을 때에도 실온에서 나노 마그네타이트에 자기적 특적인 초상자성이 그대로 유지하고 있어 색전제와 같은 의학적 응용 이 기대된다.

#### 감사의 글

이 논문은 2004년 과학기술부의 재원으로 한국과학재단의 지원을 받아 수행된 연구이며 지원에 감사드립니다(R01-2003-000-10720-0).

#### 참고문헌

- [1] 안양규, 최은정, 산학기술협력연구논문집 4, 51(2001).
- [2] 현택환, Nature material 3, 891(2004).
- [3] 고종성, International Journal of Pharmaceutics 274(1-2), 1(2004).
- [4] H. S. Lee, E. H. Kim, H. Shaoa, and B. K. Kwak, Journal of Magnetism and Magnetic Materials 293, 102(2005).

## Preparation of Magnetic Chitosan Microsphere Particles

**Sang Gil Ko<sup>\*</sup>, Jun Hee Cho, and Yangkyu Ahn**

*Department of Nanochemistry & Biochemistry, Konyang University Nonsan, Chungnam 320-711, Korea*

**Ki-Chang Song**

*Department of Chemical Engineering, Konyang University Nonsan, Chungnam 320-711, Korea*

**Eun Jung Choi**

*Department of Ophthalmic Optics, Konyang University Nonsan 320-711, Korea*

(Received 27 January 2006, in final form 2 February 2006)

Magnetite nanoparticles, which have been extensively used in many fields, were encapsulated with a natural polymer, chitosan, to improve their biocompatibility. We have synthesized magnetite ( $\text{Fe}_3\text{O}_4$ ) nanoparticles using chemical coprecipitation technique with sodium oleate as surfactant. Nanoparticle size can be varied from 1.2 to 7.4 nm by controlling the sodium oleate concentration. Magnetite phase nanoparticles could be observed from X-ray diffraction. Magnetic colloid suspensions containing particles with sodium oleate and chitosan have been prepared. High magnetic property chitosan-microsphere particles were prepared from oleate-coated magnetite suspension using spray method. The surface, and the morphology of the magnetic chitosan microsphere particles were characterized using optical microscope and scanning electron microscope. Magnetic hysteresis measurement were performed using a superconducting quantum interference device (SQUID) magnetometer at room temperature to investigate the magnetic properties of the chitosan microspheres including magnetite nanoparticles. The SQUID measurements revealed superparamagnetism of nanoparticles.

**Key words :** magnetite, microsphere, chitosan, sonochemistry, embolic material