

생의학적 응용을 위한 Fe₃O₄ 복합 나노입자의 제조

Preparation of hybrid Fe₃O₄ nanoparticles for biomedical applications

배 성 수* 우엔 테 쯡** 김 교 선***
Bae, Sung-Su Nguyen, The Dung Kim, Kyo-Seon

Abstract

Superparamagnetic Fe₃O₄ nanoparticles with particle size from 10 to 20 nm were synthesized by coprecipitation method. Subsequently, the Fe₃O₄ nanoparticles were used to fabricate Fe₃O₄/SiO₂ core-shell nanoparticles by sol-gel method. The Fe₃O₄/SiO₂ nanoparticles synthesized by sol-gel method exhibit the high uniformities of particle size and shape. We also investigated the heating characteristics of Fe₃O₄ and Fe₃O₄/SiO₂ nanoparticles for biomedical applications. The Fe₃O₄ nanoparticles show the faster temperature increase and the higher specific loss power(SLP) value than the Fe₃O₄/SiO₂ nanoparticles.

키워드 : Fe₃O₄ 나노입자, Fe₃O₄/SiO₂ 코어-셸, 자기성 가열, 생의학적 응용
Keywords : Fe₃O₄ nanoparticles, Fe₃O₄/SiO₂ core-shell, magnetic heating, biomedical applications

1. 서론

암과 같이 죽음으로 이끄는 심각한 질병들은 치료법이 제한적이어서 많은 경우에서 어려움을 겪고 있다. 그러므로 생물학적 선택성과 정확도 높은 약물을 만들어 더 효율적인 방법으로 치료하기 위한 연구가 진행되고 있다. 최근 나노기술은 다양한 나노물질들을 제공함으로써 생물학적 치료방법에 기여하고 있는데 일반적으로 나노입자의 구성 성분에 따라 유기물 나노물질과 무기물 나노물질로 나눌 수 있다. 그 중 무기물 나노물질의 경우 더 다양하고 명확한 물리적 특성이 있으며 특히 무기

물 나노입자 중 Fe₃O₄ 나노입자는 독특한 자기적 특성인 superparamagnetism 과 낮은 독성을 갖고 있다. 이런 특성으로 인하여 나노입자를 이용한 생의학적 응용이 기대되고 있다[1]. Fe₃O₄ 나노입자의 합성방법은 gas phase method, liquid phase method, two-phase method, sol-gel method, high pressure hydrothermal method 등이 있고[2], 생의학적 응용 방법으로는 MRI contrast agent 와 hyperthermia, cell targeting, drug delivery 등이 있다. 그 중 hyperthermia는 Fe₃O₄ 나노입자에 충분한 진폭과 주파수로 자기장을 가해 나노입자의 회전, 진동에 의해 열에너지가 발생 되는 특성을 이용한다. 발생한 열에너지는 즉시 주변지역으로 열 전달 될 수 있기 때문에 생의학적 활용으로 암, 종양 등과 같은 세포들을 제거 하는데 사용될 수 있다. 왜냐하면 암, 종양 세포들은 건강한 세포들에 비해 온도에 민감해서 온도가 42℃에서 46℃로 증가함에 따라 쉽게 파괴될 수 있기 때문이다. 하

* 강원대학교 화학공학과 학사과정
** 강원대학교 화학공학과 박사후 과정, 공학박사
*** 강원대학교 화학공학과 교수, 공학박사, 교신 저자

지만 온열치료 효과를 위해 가해지는 자기장이 인체에 미치는 영향은 고려되어야 하는 요소이다 [3][4].

앞에서 언급된 다기능성 활용을 하기위해 다양한 물질로 코팅된 Fe₃O₄ 나노입자를 이용한다. 코팅을 함으로 core-shell 구조를 만들 수 있고, 생체 적합도를 상승 시킬 수도 있으며, Fe₃O₄ 나노입자만 존재 할 경우 서로 응집이 일어날 수 있는 반면에 코팅을 통해 이를 방지해 줄 수 있으며, 코팅된 물질에 약물을 부착하여 원하는 부위에 직접적으로 투여할 수도 있다[4].

본 실험에서는 Fe₃O₄ 나노입자 제조를 위해 화학적 공침법을 사용하는데 이는 공정이 단순하며, 다양한 조건에서의 적용이 가능하므로 경제적인 합성방법이기 때문이다. 그리고 Fe₃O₄ 나노입자의 생의학적 응용을 위해 sol-gel 방법을 이용하여 SiO₂로 코팅하였고 또한 만들어진 나노입자의 magnetic heating 실험을 통하여 온열치료에서의 활용 가능성을 분석하였다.

2. 실험방법

2.1 Fe₃O₄ 나노입자의 제조

90mmol FeCl₃·6H₂O 와 60mmol FeCl₂·4H₂O 를 100ml의 증류수에 가하였고 40ml의 암모니아수 (28%-35% NH₃ in water)를 천천히 혼합 용액에 가하였다. 그리고 15mmol oleylamine 을 첨가하고 교반을 하면서 반응기의 온도를 1시간 동안 70℃로 유지하였고 그 이후 2시간 동안 100℃로 유지하였다. 반응이 진행되는 동안 용액의 부피를 유지하기 위해 반응 도중 증발한 물을 첨가해 주었다. NH₃가 완전히 증발하고 난 후, 반응물을 상온에서 냉각시켰다. Fe₃O₄ 나노입자를 영구자석을 이용해 채집하였고 세척하는 과정을 여러번 거쳤다. 최종적으로 채집된 Fe₃O₄ 나노입자를 진공상태에서 건조시켰다.

2.2 Sol-gel 방법에 의한 Fe₃O₄/SiO₂ 나노입자 합성

0.02g Fe₃O₄ 나노입자와 20ml 증류수, 그리고 0.5M cetyl trimethylammonium bromide(CTAB)으로 혼합한 용액을 sonication을 통해 Fe₃O₄ 나노입자를 용액내에서 분산시켜 콜로이드 용액을 만들었다. 8ml NH₃ 와 H₂O 25ml, ethanol 75ml를 혼합한 용액을 만들어서 Fe₃O₄ 콜로이드 용액에 첨가하였다. 혼합 용액을 격렬하게 교반시키면서 1g TEOS를 포함한 20ml ethanol 용액을 천천히 가하였다. 12시간 교반하고 그 후 80℃의 온도로 1시간 동안 유지하였다.

2.3 온열치료 실험분석

그림 1은 magnetic heating 실험을 위해 설치한 장비로 작동원리는 중앙처리장치를 이용하여 자기장 생성기(magnetic field generator)를 이용하여 자기장을 가해주면 coil을 통해 sample에 자기장을 가해주게 되며, 자기장 하에서 sample의 나노입자의 움직임에 의해서 온도증가가 일어나게 되고 그 변화를 온도측정기인 광섬유 검출기(optical fiber probe)를 통하여 온도 변화가 측정되어 중앙처리장치로 출력되게 된다.

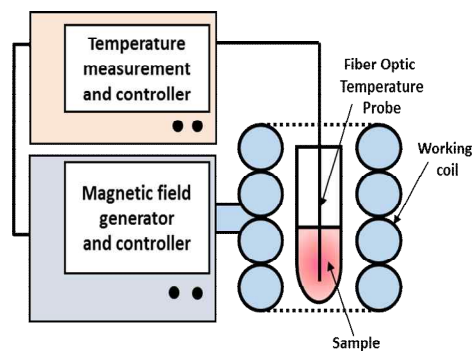


그림 1. 온열효과 실험 장치

대략 5mg/ml 농도의 콜로이드 용액을 만들기 위해 각각 Fe₃O₄ 나노입자와 Fe₃O₄/SiO₂ 나노입자 1.5mg에 ethylene glycol(Daejung, 99%) 0.3ml를 가하였다. 모든 실험에서 혼합된 sample에 주파수 220khz와 최대 90oe의 진폭의 자기장을 sample에 가하였다. 그리고 시간변화에 따른 샘플의 온도 증가를 측정하였다.

3. 결과 및 고찰

그림 2는 공침법을 이용하여 만든 Fe₃O₄ 나노입자를 TEM을 이용하여 분석한 결과이다. 공침법을 통해 FeCl₃와 FeCl₂를 해리시키고 많은 양의 OH기를 가해줌으로 다음 반응식을 통하여 Fe₃O₄ 나노입자가 침전되어 제조되었다[3].



TEM으로 분석한 결과 그림 2와 같이 10-20nm 크기의 Fe₃O₄ 나노입자를 제조할 수 있었다. Fe₃O₄ 나노입자의 경우 크기가 대략 22nm 이하일 경우 superparamagnetism 특성을 갖는데, 제조된 나노입자는 10-20nm 이기 때문에 superparamagnetism 특성을 가질 수 있을 것으로 기대된다[4].

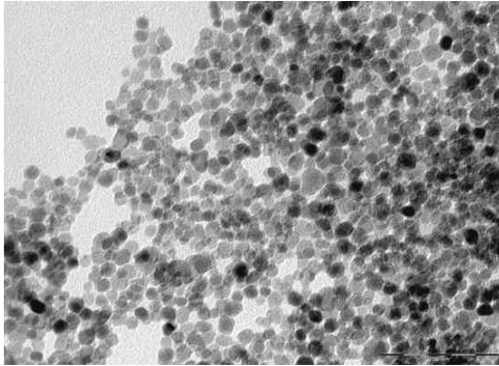


그림 2. Fe₃O₄ 나노입자의 TEM 분석 결과

그리고 순수 Fe₃O₄ 나노입자끼리 존재하기 때문에 소수성인 Fe₃O₄ 나노입자가 가까운 거리에 있는 Fe₃O₄ 나노입자와의 자기쌍극자의 상호작용에 의해 서로 응집하는 것을 확인할 수 있었다[6].

그림 3은 XRD 분석을 통해 peak를 확인함으로써 구성성분을 확인한 결과이다. XRD 분석을 통해 만들어진 물질이 순수한 Fe₃O₄ 결정구조임을 확인할 수 있었다 (XRD reference code:01-071-6336, 모든 XRD diffraction peaks 에서 Fe₃O₄ 결정구조가 관찰되었고, cubic structure 에서의 a = 8.3337로 확인되었다. 그리고 XRD peaks 을 통해 다른 불순물이 없는 순수한 Fe₃O₄ 결정구조임을 알 수 있었다).

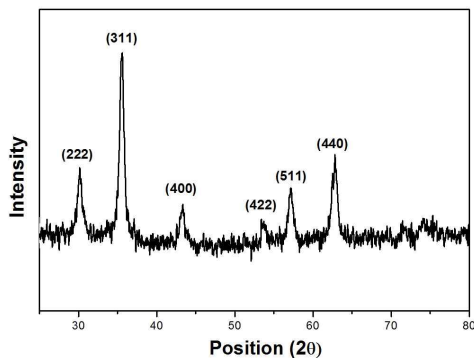


그림 3. XRD를 통해 분석한 Fe₃O₄ 나노입자

그림 4는 제조된 Fe₃O₄ 나노입자를 sol-gel 법을 이용하여 SiO₂로 코팅한 결과이다. sol-gel 법은 Fe₃O₄ 나노입자를 계면활성제인 CTAB를 이용하여 소수성인 Fe₃O₄ 나노입자로 분산시키고 분산된 Fe₃O₄ 나노입자에 TEOS 를 가하여 SiO₂ 로 코팅시켜서 Fe₃O₄/SiO₂ 나노입자를 얻을 수 있었다.

그래서 얻어진 결과를 SEM 을 이용하여 분석한 결과 균일한 크기와 구형 모양만 존재하는 Fe₃O₄/SiO₂ core-shell 나노구조를 만들 수 있었다. 이 나노입자들은 균일한 크기를 갖고 있으면서 구형 모양으로 표면적 또한 넓기 때문에 다양한 방면에서 높은 활용가능성이 기대된다. 하지만 원래의 Fe₃O₄ 나노입자를 완벽하게 분산시키기 힘들었기 때문에 모든 Fe₃O₄ 나노입자에 균일한 두께로 SiO₂ 를 코팅하기에는 무리가 있었을 것으로 본다.

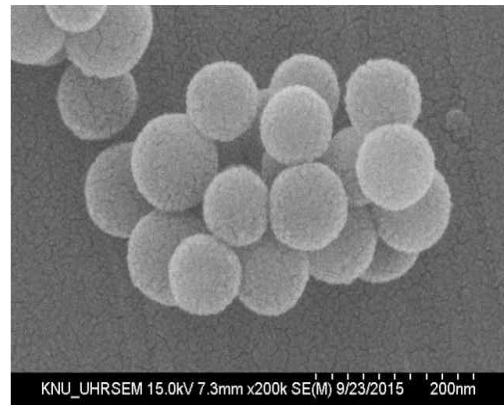


그림 4. sol-gel 법을 통해 제조된 Fe₃O₄/SiO₂ 나노입자의 SEM 분석 결과

온열치료법은 자기장을 물질에 가해 분자의 회전, 진동을 일으키므로 인해 열이 발생하는 원리를 이용한다. 온열치료에서의 효율을 나타내기 위하여 다음과 같이 정의된 SLP 식을 이용하였다.

$$SLP = \frac{C}{m} \times \frac{\Delta T}{\Delta t}$$

윗 식에서 C는 ethylene glycol 용액의 비열, m 은 샘플의 무게, ΔT/Δt는 초기에 샘플 용액의 시간당 온도 변화를 나타내며 온도 측정 그래프에서 얻을 수 있다[3].

그림 5는 Fe₃O₄ 나노입자와 Fe₃O₄/SiO₂ 나노입자를 포함하는 샘플용액에서 x축을 시간, y축을 측정된 샘플 온도(°C)로 그린 그래프로 동일한 magnetic heating 하에서 시간에 따른 샘플의 온도 변화를 확인할 수 있었다. 같은 시간동안 magnetic heating을 한 결과 코팅되지 않은 순수한 Fe₃O₄ 나노입자만 사용했을 때 Fe₃O₄/SiO₂ 나노입자에서보다 높은 온도 증가량을 보였다.

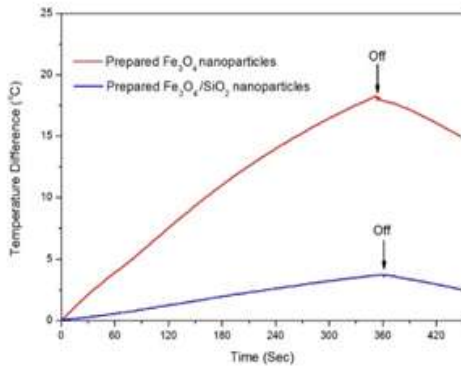


그림 5. Fe₃O₄ 나노입자와 sol-gel법으로 만든 Fe₃O₄/SiO₂ 나노입자의 시간에 따른 온도 변화 그래프

그림 6은 SLP 식을 이용하여 Fe₃O₄ 나노입자와 Fe₃O₄/SiO₂ 나노입자의 SLP 값을 비교한 결과이다. SLP 값은 코팅되지 않은 Fe₃O₄ 나노입자의 값이 40W/g 이고 코팅된 Fe₃O₄/SiO₂ 나노입자는 15W/g으로 코팅되지 않은 Fe₃O₄ 나노입자의 SLP 값이 약 25W/g 정도 크다. 따라서 코팅되지 않은 Fe₃O₄ 나노입자가 더욱 짧은 시간에 더 많은 열을 발생시킬 수 있다. 이러한 magnetic heating 특성이 나타나는 이유는 SiO₂ 로 코팅된 나노입자의 경우 SiO₂ 가 자기적인 성질을 띠지 않고 있으며 Fe₃O₄ core 에서 생성된 열이 SiO₂ 층을 열 전달에 의해 통과해야 하기 때문에 가열하는데 직접적으로 이용될 수 없기 때문에 일어난 결과이다. 그리고 magnetic heating 특성을 실험하기 위해 sample을 만들 때 Fe₃O₄ 와 Fe₃O₄/SiO₂를 같은 질량 1.5mg 으로 사용했기 때문에 단위 질량당 샘플에 포함된 Fe₃O₄ 나노입자의 양이 다르기 때문에 Fe₃O₄ 나노입자의 회전, 진동할 수 있는 양이 적었기 때문에 차이가 발생한 것으로 보인다. 하지만 자기적 가열 효율보다는 다양한 생의학적 응용을 위해서는 SiO₂ 층으로 코팅된 나노입자가 더욱 유용하게 쓰일 수 있는 경우가 많기 때문에 SiO₂ shell 층을 더욱 얇게 만들어서 열발생 효율을 더욱 높일 수 있는 방향으로 제조하도록 해야 한다.

4. 결론

실험을 통해 Fe₃O₄ 나노입자를 10-20nm 크기의 순수한 나노입자로 만들 수 있었으며 나노입자의 크기가 충분히 작기 때문에 superparamagnetism 특성을 가지고 있을 것으로 보인다. 또한 Fe₃O₄ 나노입자의 다양한 활용을 위해 이 나노입자를 sol-gel 법을 이용해서 SiO₂로 코팅하였다. Sol-gel 법으로 만들어진 나노입자의 경우 균일한 사이즈

와 구형의 Fe₃O₄/SiO₂ core-shell 구조 나노입자로 만들어졌다. 이 나노입자를 이용한 생의학적 응용을 위해 Fe₃O₄ 나노입자와 코팅된 Fe₃O₄/SiO₂ 나노입자의 magnetic heating 특성을 조사하였다. Fe₃O₄ 나노입자 만 이용할 경우 시간당 온도 증가, SLP 값 모두 높은 값을 가지고 있었다. 하지만 제조된 Fe₃O₄ 나노입자의 다양한 생의학적 응용을 위해서는 SiO₂ 로의 코팅이 필요할 경우가 많을 것으로 보이며, 앞으로의 연구 추진 방향은 코팅된 SiO₂의 두께를 조절하도록 하고 Fe₃O₄ 나노입자를 잘 분산시켜 모든 Fe₃O₄ 나노입자에 균일한 두께로 코팅하도록 해야 한다.

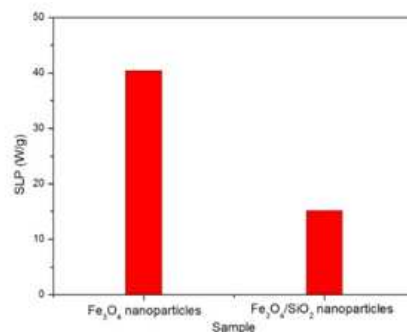


그림 6. Fe₃O₄ 나노입자와 Fe₃O₄/SiO₂ 나노입자의 SLP 값

참고 문헌

- [1] D. Yoo, J.-H. Lee, T.-H. Shin and J. Cheon, "Theranostic Magnetic Nanoparticles", *Accounts Chem. Res.*, 44, 10, pp.863-874, 2011.
- [2] A. S. Teja, P.-Y. Koh, "Synthesis, properties, and applications of magnetic iron oxide nanoparticles", *Prog Cryst Growth Ch.* 55, pp.22-45, 2009.
- [3] S. Laurent, D. Forge, M. Port, A. Roch, C. Robic, L. V. Elst and R. N. Muller, "Magnetic Iron Oxide Nanoparticles: Synthesis, Stabilization, Vectorization, Physicochemical Characterizations, and Biological Applications", *Chem. Rev.*, 108, 6, pp.2064-2110, 2008.
- [4] D. T. Nguyen and K.-S. Kim, "Functionalization of magnetic nanoparticles for biomedical applications", *Korean J. Chem. Eng.* 31, 8, pp.1289-1305, 2014.
- [5] D. T. Nguyen, I. W. Nah and K.-S. Kim, "Preparation of Porous Nanostructures

산업기술연구(강원대학교 산업기술연구소 논문집), 제36권, 2016.
생의학적 응용을 위한 Fe₃O₄ 복합 나노입자의 제조

Controlled by Electrospray”, *Korean Chem. Eng. Res.*, 53, 5, pp.627-631, 2015.

- [6] M. Mahmoudi, S. Sant, B. Wang, S. Laurent, T. Sen, “Superparamagnetic iron oxide nanoparticles (SPIONs): Development, surface modification and applications in chemotherapy”, *Adv. Drug. Deliver. Rev.*, 63, pp.24-46, 2011.