

Lecithin이 흡착된 나노 자성입자의 특성과 그 자성유체의 생체 친화성

박상임 · 김종오

충남대학교 재료공학과, 대전시 유성구 궁동 220

김종희 *

충남대학교 고기능성자성재료연구센터, 대전시 유성구 궁동 220

김성민 · 김근호

충남대학교 부속병원 핵의학과, 대전시 중구 대사동 640

(2006년 9월 6일 받음, 2006년 10월 24일 최종수정본 받음)

열분해법을 이용하여 나노 자성입자를 합성하고, 초음파를 인가하여 lecithin을 자성입자 표면에 흡착시켰다. Lecithin의 첨가 농도에 따른 자성입자의 크기 및 포화자화 값의 변화를 측정하였으며, 생물학적 시험을 통하여 자성유체의 최대 투여량과 독성을 조사하였다. 자성입자들의 가열 감량에서 lecithin 첨가 농도가 증가함에 따라 lecithin 흡착층의 두께가 비선형적으로 증가하였으며, 특성상 lecithin 농도가 20 % (w/v) 일 때 적정 흡착량을 나타내었다. Lecithin이 흡착된 자성입자의 분산성과 자기적 성질은 lecithin의 초음파 노출시간이 1.5 h일 경우 가장 우수하였다. 또한, *in vitro* 시험에서 세포 생존율이 양호한 lecithin 흡착 자성유체의 최대 투여농도는 32 µg/ml이었으며, *in vivo* 시험에서는 lecithin이 흡착된 자성유체가 순수 마그네티트 자성유체에 비해 생체 안전성이 1.2배 더 높았다.

주제어 : 자성입자, 자성콜로이드, 분산성, lecithin 흡착, 생물학적 시험, 독성평가

I. 서 론

스피넬 페라이트와 같은 자성 산화물 나노입자는 온열치료 [1, 2], MRI 조영제[3, 4], 조직공학[5, 6] 및 약물전달매체[7] 등과 같은 생체의학적 적용을 위한 재료로서 그 중요성이 점차 증가되고 있다. 이러한 자성 나노입자는 질병의 진단 및 치료에 있어서 독성이 적고 생체 친화성(biocompatibility)이 우수하며 혈관을 통한 주사가 가능하여 인체조직 내에 국부적으로 높은 함량을 축적시킬 수 있는 장점이 있다. 특히 철(Fe)은 transferrin, ferritin, hemosiderin, hemoglobin과 같은 일반적인 신진대사에서 사용되며, Fe₃O₄와 γ-Fe₂O₃와 같은 산화철은 화학 안정성으로 인하여 자성산화물 중에서도 가장 각광받고 있는 재료이다[8-11]. 최근에 연구되고 있는 생체의학용 자성재료는 대부분 초상자성 산화철 입자를 기본으로 하는 자성 콜로이드이며, 나노크기의 자성 코어와 유기물 코팅층으로 구성되어 있다. 자성입자를 화학적 방법으로 제조할 경우, 입자 간에 발생하는 강한 자기쌍극자 인력으로 인하여 응집이 일어나는 데, 이것은 긴 체인 형태를 갖는 유기분자들을 이용함으로써 응집도의 조절이 가능하다. 자성입자는 생체와 비슷한 중성 pH의 수용성 매개체와 생리학적 염도 내

에서 분산이 용이하며, 생체의학용 자성유체에서는 자성입자 표면에 흡착된 유기화합물에 의해 다양한 생물학적 효과가 부여된다. 자성입자의 분산 안정성은 static 및 coulomb 반발력에 의존하며, 특정 목적을 만족시키기 위하여 자성 나노입자 표면에 nucleotide, peptide, vitamin 또는 항생물질을 결합시키기도 한다[12].

한편, 재료를 생체 내부의 특정 부분으로 이동시키기 위하여 투여하는 경로 또한 매우 중요한 항목이며, 그 중에서 정맥주사는 혈액의 이동을 따라 기관이나 조직에 전달을 할 수 있는 매우 효과적인 방법이다. 이때, 진단이나 치료를 목적으로 콜로이드 입자를 특정 조직으로 분포시키기 위해서는 반드시 모세관 벽을 통과해야 하므로 혈관 벽의 투과성(permeability)이 재료의 전달에 가장 중요한 요소로 작용하게 된다. 중추신경계에서는 혈관내피 라이닝 세포(capillary endothelial lining cell)가 치밀하게 연결되어 있으며, 크기가 매우 작은 입자는 혈관 밖으로 쉽게 확산된다. 간에 존재하는 쿠퍼세포(kupffer cell)와 비장, 골수, 림프절에 있는 대식세포(macrophage)의 RES(reticuloendothelial system)에 대한 한계크기는 약 20 nm이고, 근육, 피부, 폐 및 결합조직은 연속적인 모세관을 가지고 있어서 50 nm 이상의 크기를 가진 입자가 조직내부로 자유롭게 확산되기는 어렵다[13]. 따라서, 자성 나노입자가 기능적 재료로서 작용을 하기 위하여 혈액

*Tel: (042) 821-6236, E-mail: sjh@cnu.ac.kr

내에서 충분한 시간 동안 머물다가 모세관 내피를 통과하고, 자기력에 의해 특정 부위로 이동되어야 한다. 입자를 체외로 배출시키기 위해서는 10~15 nm의 크기를 갖는 초상자성의 구형이 적당하다. 즉, 자성유체의 생물학적 응용을 위해서는 초상자성을 유지하는 범위에서 높은 포화자속밀도 보유, 입자의 미세크기 제어, 생물학적 안정성 그리고 콜로이드 분산성을 동시에 충족하여야만 한다[12, 14]. 그러나 이러한 조건들을 모두 만족시키는 자성입자를 제조하는 것은 매우 어려운 일이며, 이 문제점을 해결하기 위해 많은 연구가 수행되어 왔다[15-17].

본 연구에서는 진단 및 치료용 자성입자를 제조하기 위하여 열분해법을 이용하여 초상자성 나노입자를 합성하였으며, 생체 적합성과 분산성 향상을 위하여 입자 표면에 인지질(phospholipids)인 lecithin을 흡착시켰다. 이 과정에서 lecithin이 입자와 콜로이드의 특성에 미치는 영향을 조사하고 *in vitro* 및 *in vivo* 시험을 통하여 이러한 자성유체의 생체의학적 응용 가능성을 검토하고자 하였다.

II. 실험 방법

2.1. 자성유체 제조

Lecithin(대두)이 흡착된 초상자성 나노입자는 순철 형성, 철입자 산화, lecithin 흡착의 3단계 과정을 통해 제조되었다. 제 1단계는 철 나노입자들이 아르곤 분위기에서 $\text{Fe}(\text{CO})_5$ 화합물의 열분해에 의해서 생성되며, 제 2단계는 300 °C까지 가열한 후 1단계에서 얻어진 콜로이드상 용액에 trimethylamine N-oxide dihydrate를 첨가함으로써 산화 처리하였다[18]. 이 용액에서 전해질과 자성입자를 분리하기 위하여 toluene을 사용하여 1차 세척하였고, 원심 분리한 후 2차로 ethyl alcohol과 중류수로 각각 10회 초음파 세척하였다. 세척 후 얻은 분말은 PBS 용액 80 m/l와 혼합하였다. PBS 용액은 200 m/l의 중류수에 1개의 phosphate buffered saline tablet(Sigma Aldrich 사제)을 용해하여 제조하였으며, 이 용액은 생체의 수소이온농도와 유사한 pH 7.2를 가지기 때문에 중류수 대신 사용하였다. 제 3단계에서는 lecithin 흡착을 위해 혼합용액을 80 °C까지 가열하고, 70 %의 초음파 출력조건(ULSSO Hitech Co.; 최대 200 W)에서 0.5~1.5 h 동안 초음파 처리하여 입자 간 응집을 사전에 방지하였다. 그 후 5 min 간격으로 0~50 %(*w/v*)의 농도를 갖는 1 m/l의 lecithin 용액을 2회로 나누어 주입하여 자성 입자의 표면에 흡착시킨 후, 실온으로 냉각하여 pH 7.3의 안정한 자성 콜로이드를 제조하였다.

2.2. 자성미립자 분석

자성 콜로이드상 용액을 밀리포어 필터(Millipore Co.)로

여과함으로써 자성미립자를 액상과 분리시켰다. 자성입자에 물리적으로 약하게 붙어있는 유기 잔여물을 제거하기 위하여 1/l의 중류수로 수세한 후, 저속과 고속을 병행하여 원심분리를 행하였다. 이 과정에서 얻어진 cake 상태의 침전물을 진공건조기(EYELA CVE-100)에서 흡착수분을 제거한 후, 자연 냉각하였다. 자성 미립자의 결정상을 분석하기 위하여 X-Ray Diffractometer(Rigaku, D/max-rc)를 사용하여 X-선 회절패턴을 측정하였으며 그 자기적 특성은 시료 진동형 자력계(Vibrating Sample Magnetometer, LDJ9600)로 ± 10 kOe의 자기장을 인가하여 실온에서 측정하였다. 자성입자의 표면에 코팅된 lecithin의 흡착량을 분석하기 위해 열중량시차열분석(Thermogravimetric-Differential Thermal Analysis, TA instrument Co., SDT 2860)을 행하였다. 측정에 사용된 분체의 양은 14.675 mg으로 30 °C부터 1 min에 10 °C씩 승온시켜 600 °C까지 측정하였으며, 측정시 생성되는 기체를 제거하기 위해 100 ml/min의 속도로 N_2 가스를 흘려주었다.

입자의 분산성을 조사하기 위해 13 g의 자성입자에 lecithin을 첨가하고 용매에 분산시켜 7일간 방치한 후, 자성 콜로이드의 표면으로부터 2 cm 깊이에 추를 내려 아르카메데스 방법으로 비중을 측정함으로써 분산율을 산출하였다[19]. 자성입자의 형상 및 크기는 투과전자현미경(Transmission Electron Microscope, TECNAIF 20)으로 관찰하고 또한 입도분포는 입도분석기(Particle Size Analyzer, AccuSizer 780/SPOS)를 사용하여 측정하였다.

2.3. 생물학적 시험

쥐의 결정암 세포(CT-26)를 샘플로 선택하여 5 % CO_2 배양기 내에서 RPMI 1640(Roswell Park Memorial Institute)과 10 %의 FBS(Fetal Bovian Serum) 용액을 이용하여 24 h 동안 세포를 배양하였으며, 세포수는 혈구계산기(haemacytometer)를 이용하여 각 플레이트마다 1×10^6 개로 고정하였다. Lecithin이 흡착된 자성유체를 0, 8, 16, 32, 50 및 64 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 의 농도로 각 플레이트에 넣고, 새로운 배양액으로 교체한 후, 세포 내로 자성입자가 침투되도록 24 h 동안 배양기 내에 유지하고 세포 내로 침투되지 않은 입자들은 배양액으로 3회 세척하여 제거하였다. 생존 세포수 측정 방법인 MTT assay를 수행하기 위해 500 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 농도의 3-(4,5-dimethylthiazol-2-yl)-2,5-diphenyltetrazolium bromide를 배양액이 들어있는 각 플레이트에 넣고, 37 °C에서 4 h 동안 추가 배양하였다. 150 μl 의 DMSO(dimethylsulfoxide)를 각각의 플레이트 내에 넣은 후 formazan이 분해될 때까지 10 min 동안 진탕하였으며, 비교 플레이트는 MTT 대신 20 μl 의 PBS를 채워 두었다. 광 흡수율은 ELISA plate reader(Bio-TEK Instr. Inc.)를 이용하여 540 nm 파장에서 측정하였다.

동물을 이용한 급성 독성평가(acute toxicity)는 6~7주령의 190~220 g의 중량을 가진 쥐(male Sprague-Dawley rat)를 사용하여 각기 다른 투여량의 자성유체를 쥐의 미정맥으로 주입한 후, 반수치사량(Lethal Dose 50 %, LD₅₀)과 최대 내성 투여량(Maximum Tolerated Dose, MTD)을 통한 중독반응을 조사하였다.

III. 결과 및 토의

3.1. Lecithin이 흡착된 자성입자의 특성

마그네타이트 표면에 양이온 계면활성제를 흡착시키면 일 반적으로 내부의 화학적 흡착층은 비극성기(nonpolar radical)가 바깥쪽을 향하고, 외부의 물리적 흡착층은 극성기(polar radical)가 바깥쪽에 위치한다. 여기에 산으로 수세하면 외부의 물리 흡착층이 제거되고 단분자의 화학 흡착층만 남게 된다. 이때, 음이온 계면활성제를 첨가하면 친수기가 외부로 향하는 이중 흡착층을 형성하게 되고, 이것은 물에 안정하게 분산하여 친수성 콜로이드가 된다. Lecithin은 천연 계면활성제로서 글리세린 두 분자의 지방산과 한 분자의 인산기, 그리고 한 분자의 choline이 결합하고 있는 인(P)지질이다. 여기서, 인 또는 질소 원소가 붙어있는 부분은 이온성을 띠면서 친수성(hydrophilicity)을 가지고 알킬기(R1 및 R2)가 있는 부분은 소수성(hydrophobicity)을 가져 양친성을 나타내며, 자성입자와 화학적 친화력이 우수하여 1단계의 흡착과정만으로도 친수성 자성유체의 제조가 가능하였다.

계면활성제로서 선택한 lecithin의 적정투여 농도를 결정하기 위하여 농도를 0~50 %(w/v)의 범위로 변화시켰다. Fig. 1은 lecithin의 농도변화에 따른 자성입자에 있어서 입도크기와 포화자화(σ_s)의 변화를 보여준다. Lecithin이 흡착되지 않은 순수한 자성입자의 크기는 평균 9.82 nm이었으며, lecithin 농

도가 10 및 20 %(w/v)에서 입자의 평균크기는 11.76 nm와 12.81 nm으로 각각 증가하였으나 그 이상에서는 뚜렷한 크기 변화는 나타나지 않았다. 자성 산화물의 형성시 카르복시산염과 수산기를 포함한 여러 유기 음이온의 효과에 대한 연구 보고에서 Kandori[20] 등과 Giri[21] 등은 각각 철 산화물의 생성에 대한 인산염 이온들의 효과와 마그네타이트 초상자성 입자들의 성장에 대한 인지질 콜린(phosphatidylcholine)의 효과에 대해서 발표하였고, 이들 효과들은 표면을 둘러싸는 분자들의 구조에 의존하며 phospholipid 분자들이 결정성장과 생물학적 성질들에 영향을 주는 것으로 보고한 바 있다. 본 실험의 결과 역시 레시틴의 분자들과 농도가 자성입자의 결정크기에 영향을 준 것으로 판단된다. 모든 자성미립자 샘플은 10 kOe의 자기장에서 포화되었으며 보자력과 잔류자화가 0인 초상자성 거동을 보였다. 일반적으로 산화철 나노입자들은 5 nm 이상의 크기에서 초상자성을 보이며, 19 nm의 크기에서는 상자성과 초상자성 양쪽의 특징을 모두 나타내는 경향이 있다[14]. 또한 lecithin 농도가 0에서 50 %(w/v)으로 증가함에 따라 포화자화 값은 76에서 54 emu/g까지 비선형적으로 감소하였다. Lecithin 농도가 증가함에 따라 포화자화가 감소하는 것은 표면에 흡착된 lecithin 층으로 인하여 나노입자의 총 자기 모멘트가 감소한 것으로 생각된다. 즉, 입자 표면에서의 pinning과 계면활성제 흡착으로 인하여 스판구조가 완전히 정렬되지 못한 데에서 비롯하고 있다[22]. Lecithin 첨가 농도가 증가함에 따라 입자 크기의 증가와 함께 포화자화의 감소 경향이 나타난 이유가 껍질층(shell) 두께의 영향이라 판단되어 입자의 무게 변화를 통해 그 원인을 규명하고자 하였다.

Fig. 2는 여러 농도의 lecithin을 첨가시켜 제조한 자성 나노입자들에 있어서 온도변화에 따른 무게 손실을 백분율로 나타낸 것이다. 코팅되지 않은 순수 자성입자는 약 4 %의 전체 무게손실이 발생하였는데, 약 100 °C에서 나타난 손실량은 자성입자의 표면에 남아있는 수분의 -OH 기에 의한 흡착수에 기인하고 있다. Lecithin 흡착 자성입자들은 300 °C 부근에서 급격한 무게 손실이 관찰되었는데, 이것은 자성입자들의 표면을 둘러싸고 있는 lecithin의 분해에 의한 것으로 판단된다. 또한, lecithin의 첨가농도가 증가함에 따라 분자들의 흡착량도 많아져서 무게 손실 %가 증가하였다. 즉, TGA에 의해 관찰된 질량변화는 주로 자성입자와 결합한 유기분자들의 양을 의미하며, 측정된 자기 모멘트의 감소는 lecithin 흡착량이 증가함에 따라 미립자 전체 체적에 대한 비자성 흡착물의 분율 증가에 기인한 것으로 여겨진다. 이 결과로부터, lecithin의 첨가량의 많아짐에 따라 자성입자의 크기가 증가한 것은 lecithin 껍질층(shell)의 두께가 증가하였기 때문이라고 할 수 있다. 그러나 자성입자의 표면에 흡착되는 lecithin의 양에는

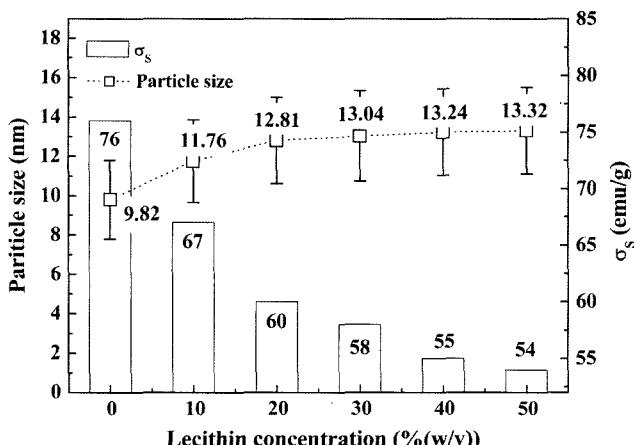


Fig. 1. Variation of size and saturation magnetization (σ_s) for magnetic particles adsorbed with different concentrations of lecithin.

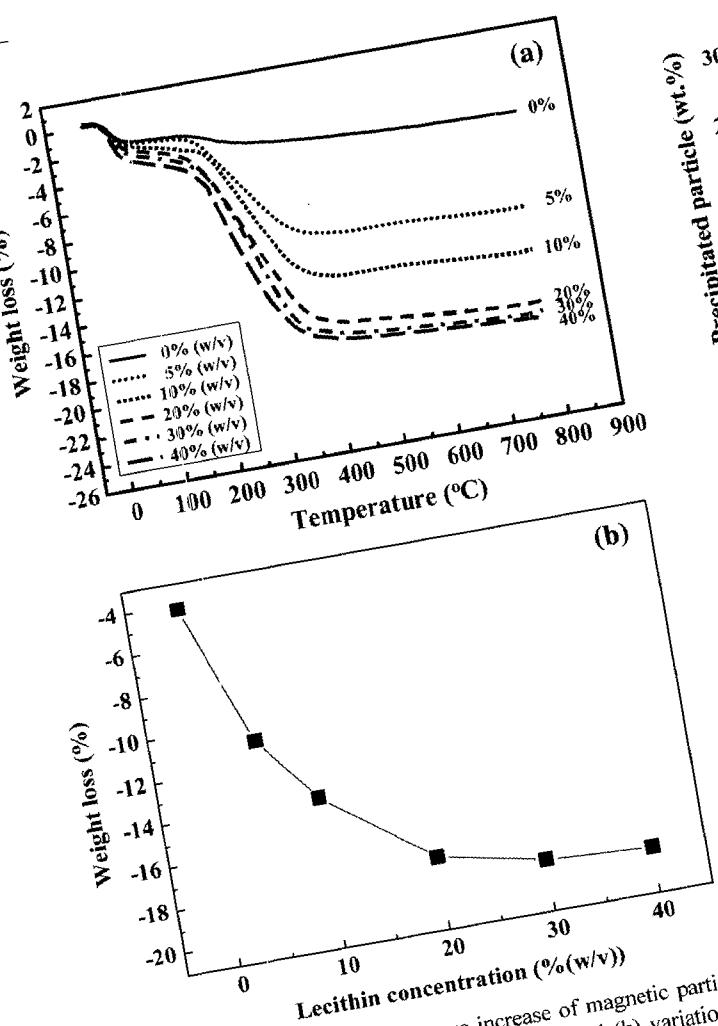


Fig. 2. (a) Weight loss to temperature increase of magnetic particles treated with different concentrations of lecithin and (b) variation of maximum weight loss thereof.

한계가 있으며, 그 값은 대략 자성입자 무게의 약 18%에 해당한다(Fig. 2(b)).

자성 콜로이드의 입자 분산율에 영향을 미치는 인자는 자성미립자의 입경, 계면활성제의 종류 및 첨가량, 분산매의 종류 등이 있고, 그 이외에 계면활성제의 흡착 온도 및 반응 유지시간이 있을 수 있다. 이들 인자들에 의하여 정해진 자성입자간의 자기적 인력 및 van der Waals 힘 그리고 입자들의 표면 흡착층에서 엔트로피적 반발력을 가지고 분산되어 있다고 보고되고 있다[23]. 그러나, 생체의학적 응용을 위한 자성입자의 입경과 계면활성제의 종류 및 분산매는 매우 제한적이기 때문에 계면활성제 인자를 중심으로 분산율을 조사하였다. 예비 실험에서 가장 높은 lecithin 흡착율을 보인 온도는 80 °C이었으며 그 첨가 농도가 20 % (w/v)를 초과할 경우 lecithin 분자간 응집이 일어났다. Fig. 2의 무게손실 변화에서 자성입자에 대한 lecithin의 최대 흡착율은 약 18%이며, 이것은 Fig. 1에서 입자크기 변화에 대한 결과로부터도 확인

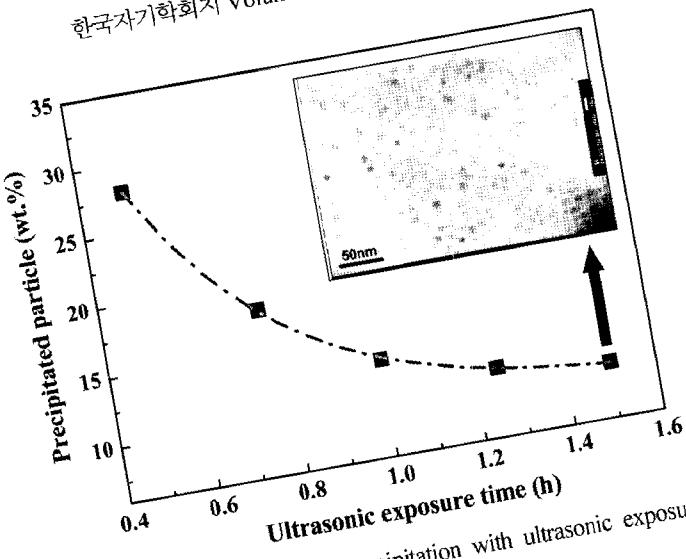


Fig. 3. Variation of particle precipitation with ultrasonic exposure time in added 20 % (w/v) lecithin.

할 수 있다. 그러므로 자성입자의 흡착층 형성을 위한 적정 lecithin 첨가량은 20 % (w/v)가 바람직하다. 또한 초음파 노출 시간을 변화시킴으로써 20 % (w/v) 첨가한 lecithin으로 표면 개질된 자성 나노입자들의 분산성을 조사하였으며, Fig. 3은 초음파 노출시간에 따라 침전된 자성입자들의 무게분율 변화를 보여준다. 초음파 노출시간 x 가 0.5에서 1.5 h으로 증가함에 따라 침전된 자성입자의 무게 %는 $[9.07 + 87.72 \times \exp(-x/0.326)]$ 의 관계식을 가지고 감소하였으나, 이후 노출시간을 더 증가시켜도 침전입자의 분율은 거의 변화하지 않았다. 초음파 노출을 1.5 h으로 한 콜로이드 용액은 제조 후 45일이 경과하여도 양호한 분산상태를 유지하였다. 실제로 자성유체에서 브라운 운동에 의해 자성입자가 서로 접근할 때 입자 표면에 흡착된 lecithin이 분산매인 PBS 용액과 반응하고, 그 결과 이를 입자에서 분자의 전자운동에 의하여 순간적인 쌍극자가 형성되어 van der Waals 힘과 반발력을 발생하게 된다[22].

Fig. 4는 여러 초음파 노출시간에서 20 % (w/v) lecithin이 흡착된 자성입자의 자기 이력을 보여준다. 0.5 h에서 미립자 표면화자는 약 72 emu/g이고, 노출시간이 증가함에 따라 표면화자는 감소하였다. 그 이유는 강한 초음파 에너지에 장시간 노출될 때 자성입자의 코어 표면에 lecithin의 물리적 흡착량이 증가함으로써 비자성의 겹질층이 점차 두꺼워지기 때문이다. 계면활성제로 코팅된 자성입자들의 겹질층은 스펀 효과에 의하여 입자의 자화손실을 유도하고, 총 두께가 증가함에 따라 상대적으로 바울이 낮은 코어를 가진 자성입자는 겹질층이 얇은 입자에 비해 비자성층의 체적분율이 더욱 커지게 된다. 따라서, 초음파 노출시간이 증가할수록 단위 질량 더 낮은 자화값을 나타낸다. 그럼 내부에 삽입된 그레噬에서 다시 보여주는 바와 같이 초음파 노출 1.25 h까지는

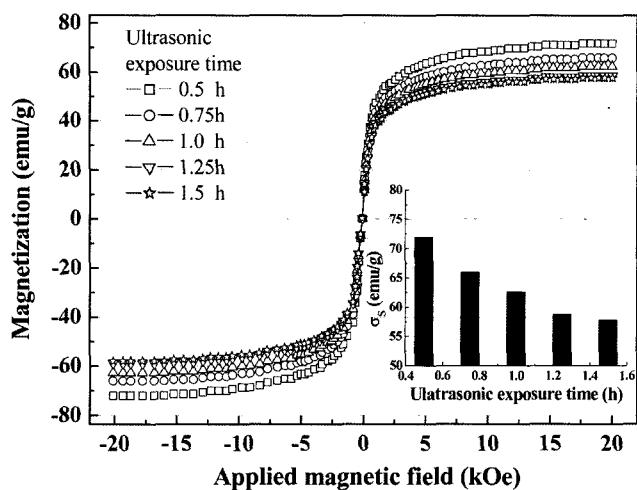


Fig. 4. Magnetization curves of lecithin-adsorbed magnetic particles at various ultrasonic exposure times. The inserted graph indicates values of saturation magnetization dependent on exposure time.

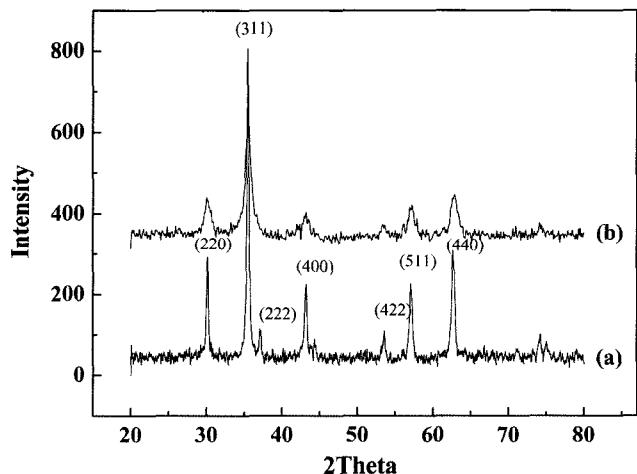


Fig. 5. XRD patterns of (a) bare and (b) lecithin-adsorbed magnetic particles at lecithin concentration of 20 % (w/v) and ultrasonic exposure time of 1.5 h.

화자화 값이 큰 폭으로 감소하였으나, 자성콜로이드 상에서 안정한 분산성을 보였던 1.5 h에서는 뚜렷한 자화값 변화를 나타내지 않았다.

실험 결과로부터 최적의 조건들에서 제조된 lecithin 흡착 자성입자와 순수한 자성입자의 코어의 결정성을 비교 관찰하기 위하여 그 XRD 분석결과를 Fig. 5에 나타내었다. Lecithin이 흡착된 자성입자는 추가적인 열처리 과정이 없이도 (220), (311) 및 (440)의 fcc 상을 가지는 마그네타이트 입방 스피넬 결정구조임을 확인할 수 있다. 자성입자의 표면이 lecithin으로 코팅된 경우에도 마그네타이트의 뚜렷한 fcc 결정상 피크들이 관찰되며, 이 결과는 이를 입자들이 우수한 상 안정성을 가졌다는 것을 시사한다. XRD의 주 피크로부터 얻어진

결정입자의 크기는 약 10 nm이고, 다른 농도의 lecithin을 첨가한 자성입자의 경우에도 역시 동일한 결정성을 보여주었다. Phosphate, carboxylate 등이 자성입자의 결정성과 형상에 미치는 효과가 발표된 사례가 있으나[20, 21], 본 실험에서 사용한 lecithin 이온은 이 과정에서 결정성에 직접적인 영향을 미치지 않은 것으로 판단된다.

3.2. 자성유체의 독성 평가

Fig. 6은 *in vitro* 시험의 결과로서 자성콜로이드의 농도를 변화시켰을 때 생존한 세포의 분율을 나타내며, 이러한 생존율을 기준으로 하여 자성콜로이드의 주입 농도를 결정할 수 있다. Lecithin 첨가농도 20 %(w/v)에서 32 µg/ml(1.2×10^{13} 개의 자성입자)의 콜로이드를 플레이트로 주입했을 때의 세포 생존율(cell viability)은 약 88 %로서 1×10^6 개의 세포 중 1.2×10^5 개의 세포가 파괴되었다. 투여 농도가 증가함에 따라 세포 생존율은 지속적으로 감소하다가 64 µg/ml의 농도에 이르러서는 단지 62 %의 세포만이 생존하였다. 이 결과로부터 세포 생존율이 양호하고 세포 수에 비해 고용량인 32 µg/ml 농도의 자성콜로이드를 *in vivo* 시험을 위한 유체 샘플로 선택하였다.

급성 독성평가를 위해 자성유체 샘플을 쥐의 미정맥 내로 주사한 결과, 비교 샘플인 순수 마그네타이트 콜로이드의 반수치사량(LD₅₀)은 철 함유량이 209.08 Fe-mg/kg인 데 비하여 lecithin이 흡착된 마그네타이트 콜로이드에서는 249.68 Fe-mg/kg으로 lecithin 흡착 자성유체가 그렇지 않은 비교 유체보다 생물학적 안전성이 1.2배 더 우수한 것으로 나타났다. 그러므로, lecithin이 흡착된 콜로이드 용액은 온열치료(hyperthermia)나 MRI 조영제(MRI contrast agent)와 같은 생체의학 적용을 위한 재료로서 응용 가능성이 있다고 판단

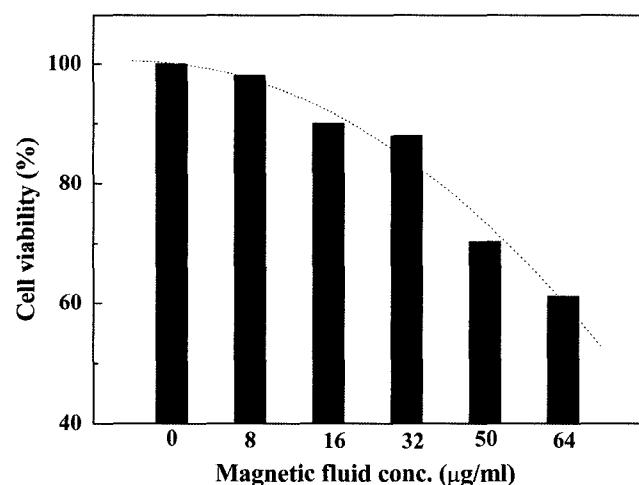


Fig. 6. *In vitro* cell viability dependent on fluid concentration of magnetic particles treated with 20 % (w/v) lecithin.

되며, 체외배출에 대한 연구가 현재 추가적으로 진행 중에 있다.

IV. 결 론

열분해법을 이용하여 순철입자를 형성하고 산화시킨 후, 초음파를 인가하여 입자표면에 lecithin을 흡착시킴으로써 유체화하였다. Lecithin의 반응농도가 증가함에 따라 lecithin 분자의 흡착으로 겹침층이 두꺼워짐으로써 자성입자의 크기가 비선형적으로 증가하고, 포화자화는 감소하였다. Lecithin 첨가농도를 다변화시켜 제조한 자성 나노입자들의 온도에 따른 무게손실 결과로부터 20 %(*w/v*) 이상의 lecithin 첨가농도와 1.5 h의 초음파 노출시간에서 lecithin 흡착 자성입자들의 분산성과 자기적 성질이 가장 양호하였다. 생물학적 시험에서 세포생존율이 90 %에 가까운 자성유체의 농도는 32 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 었으며, lecithin이 흡착된 자성미립자 유체가 그렇지 않은 순수 자성유체에 비해 1.2배 정도로 생체에 더 안전함을 확인하였다. 따라서 lecithin으로 처리된 자성유체는 자기적, 화학적 및 생물학적 결과에 기초하여 생체의학용 재료로서 충분히 사용 가능할 것으로 사료된다.

감사의 글

본 연구는 충남대학교 고기능성자성재료연구센터에 의해 지원되었으며 이에 감사드립니다.

참고문헌

- [1] M. Ma, Y. Wu, J. Zhou et al., *J. Magn. Magn. Mater.*, **268**, 33 (2004).
- [2] S. I. Park, Y. H. Hwang, J. H. Lim et al., *J. Magn. Magn. Mater.*, **304**, e403 (2006).
- [3] G. Sun, J. Feng, F. Jing, et al., *J. Magn. Magn. Mater.*, **265**, 123 (2003).
- [4] M. D. Dunning, M. I. Kettunen, C. F. Constant, et al., *Neuroimage*, **31**, 172 (2006).
- [5] A. Ito, Y. Takizawa, H. Honda, et al., *Tissue Eng.*, **10**, 833 (2004).
- [6] S. G. Lévesque and M. S. Shoichet, *Biomaterials*, **27**, 5277 (2006).
- [7] D. F. Emerich and C. G. Tahnos, *Biomol. Eng.*, **23**, 171 (2006).
- [8] I. Safarik and M. Safarikova, *Monatsh. Chem.*, **133**, 737 (2002).
- [9] M. Shinkai, *J. Biosci. Bioeng.*, **94**, 606 (2002).
- [10] L. M. Lacava, et al., *J. Appl. Phys.*, **93**, 7563 (2003).
- [11] V. A. P. Garcia, et al., *Eur. Cells Mater.*, **3**(Suppl. 2), 154 (2002).
- [12] Z. G. M. Lacava, et al., *J. Magn. Magn. Mater.*, **201**, 431 (1999).
- [13] Y. K. Jung and J. Korean Powder Metallurgy Institute, **9**(3), 141 (2002).
- [14] S. W. Lee, K. J. Woo, and C. S. Kim, *J. Magnetics*, **9**(3), 83 (2004).
- [15] D. H. Kim, S. H. Lee, et al., *Curr. Appl. Phys.*, (2006) in press.
- [16] Y. Sun, L. Duan, et al., *J. Magn. Magn. Mater.*, **285**, 65 (2005).
- [17] C. C. Berry and A. S. G. Curtis, *J. Phys. D: Appl. Phys.*, **36**, R198 (2003).
- [18] T. H. Hyeon, S. S. Lee, J. N. Park, et al., *J. Am. Chem. Soc.*, **123**, 12798 (2001).
- [19] 下飯坂潤三, 中塙篤人, 吉田洋一, 山内陸夫, 粉體および粉末冶金, **24**(4), 16 (1977).
- [20] K. Kandori, S. Uchida, S. Kataoka, et al., *J. Mater. Sci.*, **27**, 719 (1992).
- [21] J. Giri, S. G. Thakurta, J. Gellare, et al., *J. Magn. Magn. Mater.*, **293**, 62 (2005).
- [22] D. K. Kim, Y. Zhang, et al., *J. Magn. Magn. Mater.*, **225**, 30 (2001).
- [23] R. Kaiser and G. Miskolcay, *J. Appl. Phys.*, **41**(3) 1064 (1970).

Characteristics of Lecithin-adsorbed Magnetic Nanoparticle and Biocompatibility of Its Fluid

Sang-Im Park and Chong-Oh Kim

Dept. of Materials Science and Eng., Chungnam Nat'l University, Daejeon 305-764, Korea

Jong-Hee Kim*

Research Center for Advanced Magnetic Materials, Chungnam Nat'l University, Daejeon 305-764, Korea

Seong-Min Kim and Keun-Ho Kim

Dept. of Nuclear Medicine, Chungnam Nat'l University Hospital, Daejeon 301-721, Korea

(Received 6 September 2006, in final form 24 October 2006)

Magnetic nanoparticles were prepared by thermal decomposition and adsorbed with lecithin by applying ultrasonic. The size and saturation magnetization of magnetic nanoparticles were observed with different lecithin concentration, and the maximum tolerated dose (MTD) and toxicity of magnetic fluid was investigated through a biological test. The thickness of lecithin-adsorption layer increased non-linearly with increasing amounts of added lecithin, and the desirable adsorption amount was observed in the lecithin concentration of 20 % (w/v). The dispersibility and magnetic properties of lecithin-adsorbed magnetic nanoparticles were most excellent when the ultrasonic exposure time was 1.5 h. Also, the maximum tolerated concentration with best cell viability was 32 $\mu\text{g}/\text{ml}$ *in vitro* test, and lecithin-adsorbed magnetic fluids improved the biocompatibility by 1.2 times compared with bare magnetite fluids *in vivo*.

Key words : magnetic nanoparticle, magnetic fluid, dispersibility, lecithin adsorption, biological test, toxicity