

## 생분해성 고분자(PLGA)로 캡슐화한 Magnetite 나노입자의 제조

이호석 · 정일엽 · 송기창\*

건양대학교 화학공학과, 충남 논산시 내동 26번지, 320-711

안양규

건양대학교 화학과, 충남 논산시 내동 26번지, 320-711

최은정

건양대학교 안경광학과, 충남 논산시 내동 26번지, 320-711

(2006년 1월 19일 받음, 2006년 1월 27일 최종수정본 받음)

Emulsification-diffusion법에 의해 magnetite를 생분해성 고분자인 PLGA로 캡슐화시켜 magnetite/PLGA 복합분말을 제조하였다. 이때 유기용매의 종류 변화가 얻어진 복합분말의 크기에 미치는 영향을 살펴보기 위해 다양한 종류의 유기용매[ethyl acetate(EA), propylene carbonate(PC), acetone (ACE)]가 사용되었으며, 분말의 입도분포는 동적 광산란법에 의해 측정되었다. 물에 부분적으로 용해되는 용매인 EA나 PC가 사용되었을 경우에는 80 nm 이하의 작은 크기의 복합분말이 얻어진 반면, 물에 잘 용해되는 용매인 ACE가 사용되었을 경우에는 330 nm 이상의 큰 복합분말이 얻어졌다.

**주제어** : magnetite/PLGA 복합분말, emulsification-diffusion법, 유기용매, 입자크기

### I. 서 론

최근에 magnetite와 같은 자성 나노입자들이 생의학과 생명공학분야 특히 약물전달시스템에 널리 이용되고 있다. 자성 나노입자들은 100 nm 이하의 크기를 갖는 입자들을 총칭하며, 이 입자들은 크기가 작고, 자기적 성질을 갖고 있으므로 외부의 자기장에 의해 인체 내의 특정한 위치로 약물을 전달하는 전달체로서 이용될 수 있다[1]. 그러나 자성 나노입자는 유독성이 있으므로 이 입자를 인체에 직접 사용하기에는 많은 문제점이 있다[2].

한편 생분해성 고분자인 PLGA(poly(lactic-co-glycolic acid))는 인체 내에서의 무해성, 안정성 및 생체 친화성이 있고, PLA(poly(lactic acid))와 PGA(poly(glycolic acid))의 성분 비율에 따라 인체 내에서 분해 되는 속도가 좌우되는 특성이 있으므로, 이 고분자에 약물이 함유 될 경우에는 약물이 방출되는 속도가 조절될 수 있다는 특징을 지니고 있다[3].

따라서 이러한 생체친화성이 있는 생분해성 고분자를 사용해 유독성이 있는 magnetite 나노입자를 캡슐화시켜 복합입자로 만들면, 내부의 자성 나노입자는 다양한 외부의 자기장에 의해 인체의 특정부위에 약물을 전달하는 운반체 역할을 하며, 반면에 약물을 함유한 외부의 생분해성 고분자는 시간에 따라 일정한 속도로 분해되어 약물이 방출되므로, 단 한

번의 복용이나 주사로서, 수일에서 수개월에 걸쳐 임의의 프로그래밍된 약물방출 거동을 가질 수 있는 강력한 약물전달체로서 사용이 가능하다[4].

본 연구에서는 magnetite 나노입자를 생분해성 고분자인 PLGA로 캡슐화시켜 magnetite/PLGA 복합분말을 emulsification-diffusion법에 의해 제조하였다. Emulsification-diffusion법은 물에 부분적으로 용해되는 유기용매를 사용하여 O/W emulsion을 형성한 후, 과량의 물을 더하여 diffusion 시킴에 의해 나노입자를 제조하는 방법이다[5]. 이 방법에 의해 얻어진 magnetite/PLGA 복합분말은 유기용매 종류, magnetite 분산방법 등의 제조변수에 물성이 크게 의존한다. 따라서 본 연구에서는 위에서 언급된 제조변수가 복합분말의 크기에 미치는 영향을 살펴보았다.

### II. 실험 방법

0.1 g의 PLGA(MW75,000-120,000, lactide : glycolide=75 : 25, Sigma)와 일정량의 magnetite를 함유한 자성유체(W-40, magnetite 함유량 40 %, Taiho Industries Co. Ltd.)를 다양한 유기용매인 propylene carbonate(PC, HPLC용, Aldrich), ethyl acetate(EA, HPLC용, Aldrich), acetone(ACE, HPLC용, Aldrich) 10 ml에 각각 용해시켰다. 이 용액을 일정량의 (0.2 g) 안정화제가 녹아 있는 수상(20 ml)과 포화시킨 후 sonicator(Sonics & Materials Inc.)를 이용하여 유평시켜 O/

\*Tel: (041) 730-5193, E-mail: songkc@konyang.ac.kr

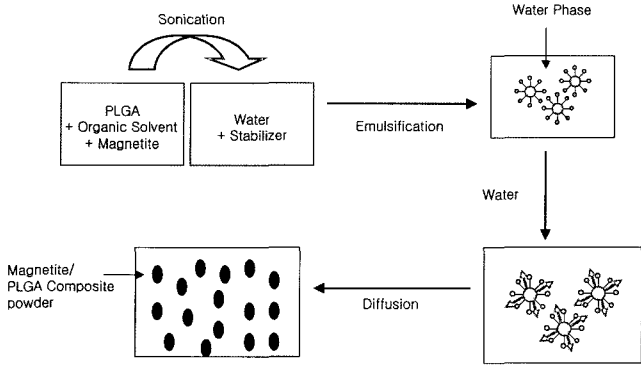


Fig. 1. Schematic representation for the preparation of magnetite/PLGA composite powders encapsulated with PLGA.

W emulsion을 제조하였다. 이때 본 실험에서는 안정화제로 DMAB(didodecyl dimethyl ammonium bromide, Aldrich)를 사용하였다. 그 후 과량의 물(80 ml)을 첨가하여 열역학적 평형에 있는 유기용매를 수상으로 확산시킴으로서 magnetite를 PLGA로 캡슐화 시켜 core-shell 구조의 magnetite/PLGA 복합 분말을 형성하였으며, 이상의 실험절차를 Fig. 1로 나타내었다. 얻어진 PLGA 입자크기는 light scattering을 이용한 입도분석기(Nicomp 380, model 380)로 분석하였다.

### III. 결과 및 고찰

#### 3.1. 유기용매 종류의 영향

Emulsification-diffusion법에 의해 복합분말을 제조하기 위해서는 먼저 PLGA와 magnetite 분말을 유기용매에 용해시키거나 분산시켜야 하며, 이때 유기용매의 종류 변화는 복합분말의 크기에 큰 영향을 미치리라 사료된다. 따라서 본 연구에서는 유기용매의 종류가 복합분말의 크기에 미치는 영향을 살펴보기 위해 유기용매로서 물과 부분적으로 용해하는 용매인 ethyl acetate(EA), propylene carbonate(PC)와 물에 완전히 용해하는 용매인 acetone(ACE)을 사용하였다[5]. 이때 각 유기용매의 물과 PLGA에 대한 용해도를 Table I로 나타내었다.

Magnetite를 함유한 자성유체 W-40 10 mg과 PLGA 0.1 g을 10 ml의 유기용매에 분산시키거나 용해시키고, 물 20 ml에 안정화제인 DMAB(dimethyl ammoniumbromide) 0.2 g을 첨가하여 복합분말을 제조한 결과 EA와 ACE를 사용한 경우에는 투명한 용액이 제조되었으나, PC를 사용한 경우에는 용액 내에 침전이 발생하여 유기용매로서 적합하지 않음을 알

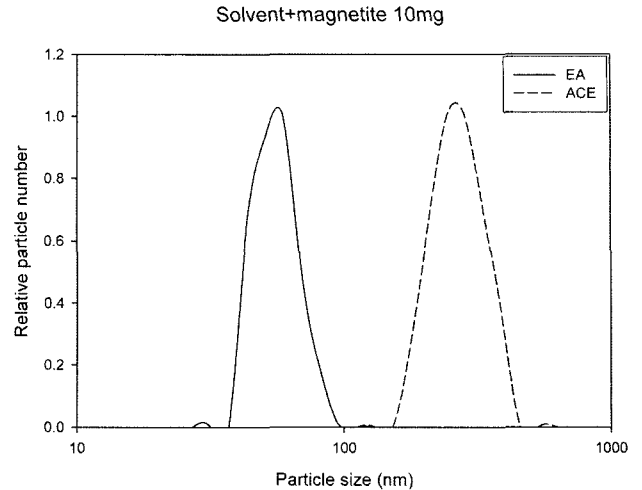


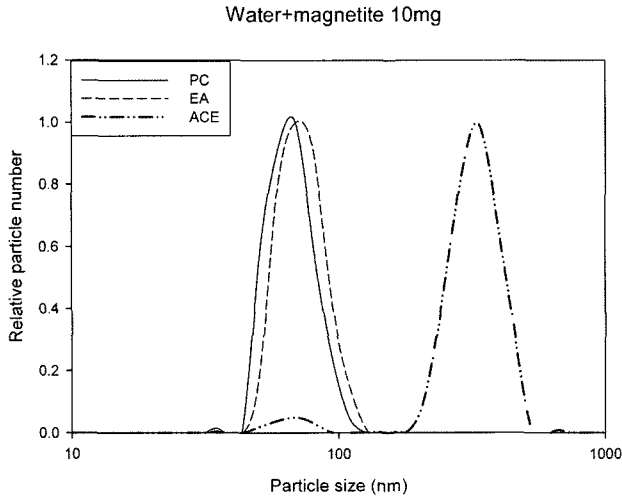
Fig. 2. The effect of different organic solvents on the particle size distributions of the magnetite/PLGA composite powders, when the magnetite particles were dispersed in the organic solvents. In this figure, x-axis is a log-scale.

수 있었다. Fig. 2는 유기용매로서 EA와 ACE를 사용하여 제조된 복합분말의 용액 내에서의 입도분포를 나타낸 그림이다. EA는 평균 57 nm 크기의 입도분포를 보인 반면 ACE는 260 nm의 평균크기를 보임을 알 수 있다. 이러한 결과는 emulsification-diffusion법에서는 사용되는 유기용매의 종류가 복합분말의 입도에 큰 영향을 미치며, 유기용매로서 물과 부분적으로 용해하는 용매인 EA를 사용한 경우가 물에 완전히 용해하는 ACE를 사용한 경우 보다 더 작은 크기의 복합분말을 얻을 수 있다.

Fig. 3은 PLGA 0.1g을 다양한 유기용매(EA, PC, ACE)에 용해시킨 후, Fig. 2와는 달리 magnetite를 함유한 자성유체인 W-40 10 mg을 수상인 물 20 ml에 용해시켜 제조된 복합분말의 입도분포를 나타낸 그림이다. Magnetite를 수상에 용해시켜 제조된 경우에는 magnetite를 유기용매에 용해시킨 경우 보다 더 다양하게 PC, EA, ACE 세 종류의 유기용매에서 침전이 없는 복합분말을 제조할 수 있었다. 이 그림에서 유기용매로서 물에 부분적으로 용해되는 PC, EA를 사용한 경우의 분말의 평균입경이(각각 67 nm, 72 nm), 물에 완전히 용해되는 ACE를 사용한 경우의 복합분말의 평균입경보다(335 nm) 더 작은 크기를 보임을 알 수 있으며, Fig. 2의 결과와 일치하고 있다. 이 결과로부터 magnetite 분말을 유기용매에 분산시키는 경우 보다는 수상에 분산시키는 경우

Table I. Solubility of organic solvents in water or PLGA in organic phase solvents.

	Ethyl acetate (EA)	Propylene carbonate (PC)	Aceton (ACE)
Water	Slightly soluble [10% (v/v)]	Slightly soluble [17.5% (v/v)]	Very soluble (infinitely)
PLGA	Good solvent	Good solvent	Good solvent

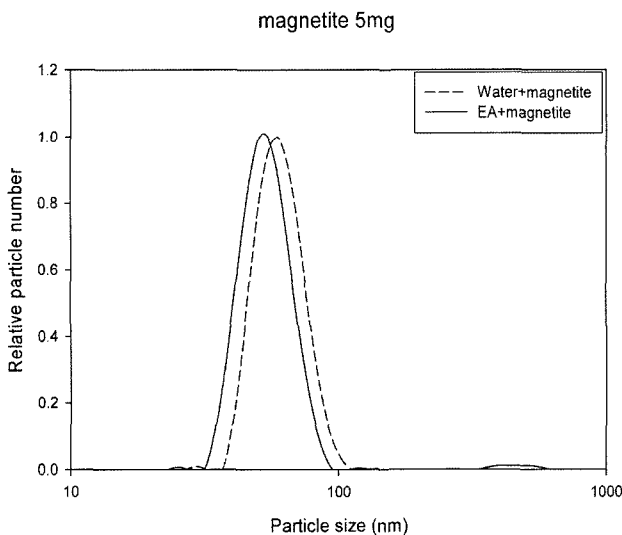


**Fig. 3.** The effect of different organic phase solvents on the particle size distributions of the magnetite/PLGA composite powders, when the magnetite particles were dispersed in the aqueous phase. In this figure, x-axis is a log-scale.

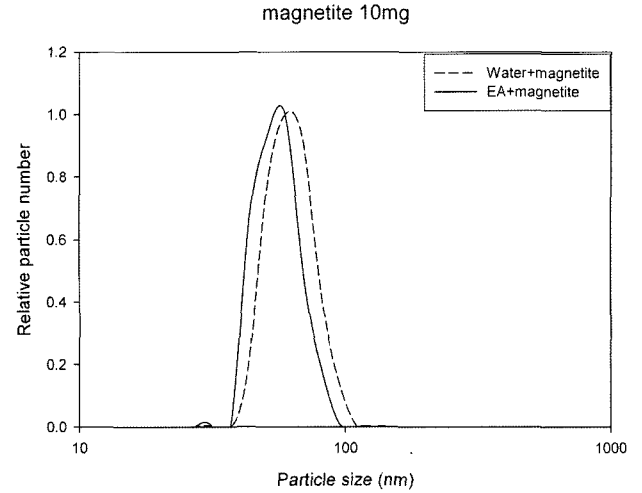
가 더 다양한 종류의 유기용매에서 침전이 없는 복합분말을 얻을 수 있음을 알 수 있다.

### 3.2. Magnetite 분산 방법의 영향

본 연구에서 emulsification-diffusion법에 의해 magnetite/PLGA 복합분말을 제조 시, 실험방법 상 PLGA는 유기용매에만 용해되지만, magnetite 분말은 유기용매 또는 수상에 각각 분산시키는 것이 가능하다. 이와 같은 magnetite의 분산



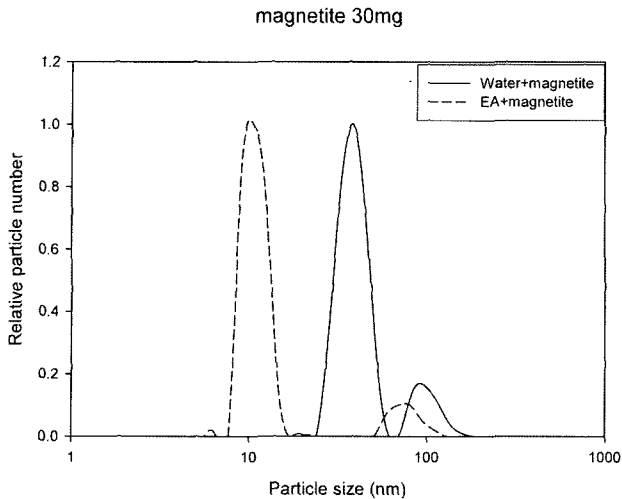
**Fig. 4.** Comparison of particle size distributions of the magnetite/PLGA composite powders according to the type of the dispersion medium, when 5 mg of magnetite (W-40) was dispersed in the organic solvent (EA) or water, respectively. In this figure, x-axis is a log-scale.



**Fig. 5.** Comparison of particle size distributions of the magnetite/PLGA composite powders according to the type of the dispersion medium, when 10 mg of magnetite (W-40) was dispersed in the organic solvent (EA) or water, respectively. In this figure, x-axis is a log-scale.

방법이 생성된 복합분말의 입자크기에 영향을 미칠 것으로 사료되어, 본 연구에서는 magnetite의 분산 방법이 복합분말의 입도에 미치는 영향을 조사하였다. Fig. 4는 magnetite를 함유한 자성유체 W-40 5 mg을 수상 혹은 유기용매(EA)에 각각 분산 시 얻어진 복합분말의 입도분포를 나타낸 그림으로, magnetite가 유기용매에 분산 시에는 복합분말이 53 nm의 평균크기를 나타낸 반면에 magnetite가 수상에 분산 시에는 60 nm의 평균크기를 나타내었다. 또한 첨가되는 W-40 양이 10 mg으로 증가된 Fig. 5에서는 magnetite를 유기용매인 EA에 분산 시에는 복합분말은 57 nm의 평균크기를 나타낸 반면, 수상에 분산 시에는 62 nm의 평균크기를 나타내었다.

한편 Fig. 6은 W-40 30 mg을 분산 시, 분산 방법의 영향을 나타낸 그림으로 magnetite를 유기용매(EA)에 분산 시에는 11 nm와 77 nm의 bimodal 입도분포를 나타낸 반면, magnetite를 수상에 분산 시에는 39 nm와 101 nm의 bimodal 입도분포를 나타내었다. 이 그림에서 두 방법 모두에서 bimodal의 입도분포가 관찰되었는데, 이는 일정한 양의(0.1 g) PLGA에 magnetite가 과량으로 첨가되어 발생하는 현상이다. 즉, 이 그림에서 큰 입도분포는 magnetite가 함유된 복합분말의 크기를 나타내며, 작은 입도분포는 PLGA에 함침되지 못하고 유리되어 있는 magnetite 응집체의 크기를 나타낸다. 이상의 결과로부터 magnetite를 유기용매 혹은 수상에 분산하는 방법도 복합분말의 평균크기에 큰 영향을 미치는 것을 알 수 있으며, magnetite가 수상에 분산되는 경우가 유기용매에 분산되는 경우보다도 일반적으로 더 큰 입자크기를 나타냄을 알 수 있다.



**Fig. 6.** Comparison of particle size distributions of the magnetite/PLGA composite powders according to the type of the dispersion medium, when 30 mg of magnetite (W-40) was dispersed in the organic solvent (EA) or water, respectively. In this figure, x-axis is a log-scale.

#### IV. 결 론

Emulsification-diffusion법에 의해 magnetite 나노입자를 생분해성 고분자인 PLGA로 캡슐화 시킴에 의해 magnetite/PLGA 복합분말을 제조하였으며, 이때 제조변수가 복합분말의 크기에 미치는 영향을 다음과 같이 조사하였다.

1. 유기용매로서 물에 부분적으로 용해되는 PC, EA를 사

용한 경우의 복합분말의 평균입경이(각각 67 nm, 72 nm), 물에 완전히 용해되는 유기용매인 ACE를 사용한 경우의 평균입경 보다(335 nm) 더 작은 크기를 보였다.

2. Magnetite를 유기용매 혹은 수상에 분산하는 방법도 복합분말의 평균크기에 큰 영향을 미치는 것을 알 수 있었으며, magnetite가 수상에 분산되는 경우가 유기용매에 분산되는 경우보다도 더 다양한 종류의 유기용매에서 침전이 없는 복합분말을 얻을 수 있었으나, 더 큰 입자크기를 나타내었다.

#### 감사의 글

본 연구는 한국과학재단 목적기초연구[R01-2003-000-10720-0(2005)] 지원으로 수행되었음.

#### 참고문헌

- [1] S. Lee, J. Jeong, S. Shin, J. Kim, Y. Chang, Y. Chang, and J. Kim, *J. Mag. Mag. Mater.* **272-276**, 2432(2004).
- [2] D. Quintanat-Gaerrero, *Pharm. Res.* **15**, 1056(1998).
- [3] J. L. Arias, V. Gallardo, S. A. Gomez-Lopera, R. C. Plaza, and A. V. Delgado, *J. Control. Rel.* **77**, 309(2001).
- [4] S. Lee, J. Jeong, S. Shin, J. Kim, Y. Chang, K. Lee, and J. Kim, *Coll. Surf. A* **255**, 19(2005).
- [5] K. C. Song, H. S. Lee, I. Y. Choung, K. I. Cho, Y. Ahn, and E. J. Choi, *Coll. Surf. A*, in press(2006).

## Preparation of Magnetite Nanoparticles Encapsulated with Biodegradable Polymer (PLGA)

Ho Seok Lee, Il Yeop Choung, and Ki Chang Song\*

*Department of Chemical Engineering, Konyang University*

Yangkyu Ahn

*Department of Chemistry, Konyang University*

Eun Chung Choi

*Department of Ophthalmic Optics, Konyang University*

(Received 19 January 2006, in final form 27 January 2006)

Magnetite nanoparticles encapsulated with biodegradable polymer [poly(D,L-lactide-co-glycolide), PLGA] were prepared by an emulsification-diffusion method. To investigate the effect of type of organic solvents on the mean particle sizes of obtained composite particles, different organic solvents [ethyl acetate (EA), propylene carbonate (PC) and acetone (ACE)] were used with a stabilizer [didodecyl dimethyl ammonium bromide (DMAB)]. The particle size of nanoparticles was observed by the dynamic light scattering method. When EA and PC as partially water-soluble solvents were used, small composite nanoparticles below 80 nm were obtained, while large composite nanoparticles above 330 nm were prepared for ACE as a fully water-soluble solvent.

**Key words :** magnetite/PLGA composite particles, emulsification-diffusion method, organic solvents, particle size