

불포화 폴리히드록시알칸오에이트 나노입자의 제조 및 특성

한정현 · 김승수[†] · 신병철 · 이영하* · 홍성욱**

한국화학연구원 화학소재연구부, *충남대학교 미생물학과, **한밭대학교 화학공학과
(2003년 8월 14일 접수, 2003년 10월 14일 채택)

Preparation and Characterization of Unsaturated Poly(3-hydroxyalkanoate) Nanoparticles

Jung Hyun Han, Sung Soo Kim[†], Byung Cheol Shin,
Young Ha Rhee*, and Seong Uk Hong**

Advanced Materials Division, KRICT, 100 Jang-dong, Yuseong, Daejeon 305-343, Korea

*Department of Microbiology, Chungnam National University,
200 Gung-dong, Yuseong-gu, Daejeon 305-764, Korea

**Department of Chemical Engineering, Hanbat National University,
San 16-1 Duck Myoung-dong, Yuseong, Daejeon 305-764, Korea

[†]e-mail : sskim@kRICT.re.kr

(Received August 14, 2003; accepted October 14, 2003)

초록 : 미생물을 배양하여 불포화 폴리히드록시알칸오에이트 (PHAs)를 생합성하고 이 고분자를 유화상태에서 자발적인 용매 확산방법을 이용한 나노입자의 제조와 다양한 실험적 변수가 입자형성에 어떠한 영향을 미치는지에 대하여 조사하였다. 생합성된 고분자의 물리화학적 특성은 핵 자기 공명 분광계, ATR 적외선 분광분석, 시차 주사 열분석, 젤 투과크로마토그래피로 확인하였으며, 나노입자의 형태는 주사 전자 현미경을 통하여 관찰하였고 입자크기 및 분포는 전기영동 광산란 광도계를 사용하여 확인하였다. 초음파의 강도와 시간이 증가함에 따라 나노입자의 평균 입자직경은 감소하였고 고분자용액의 농도, 유화제의 검화도와 중합도의 증가에 따라서 나노입자의 평균 입자직경은 증가하였고 유화제의 농도 2~4%에서 평균 입자직경이 최소였으며, 비용매인 에탄올의 첨가가 양용매인 클로로포름만 첨가하였을 때보다 평균 입자직경이 감소하는 것을 관찰하였다.

ABSTRACT : Nanoparticles with unsaturated poly(hydroxyalkanoate)s (UPHAs) biosynthesized with *Pseudomonas oleovorans* were prepared by spontaneous emulsification solvent diffusion method. The influence of nanoparticle formation was investigated with various experimental parameters such as sonication conditions, solvent, surfactant and polymer contents, etc. The physical and chemical properties of UPHAs and its nanoparticles were characterized using ¹H- and ¹³C-nuclear magnetic resonance spectroscopies, attenuated total reflection infrared spectroscopy, differential scanning calorimetry and gel permeation chromatography. The morphology of particles was observed using scanning electron microscope and the size and distribution of nanoparticles were measured with electrophoretic light scattering spectrophotometer. The mean diameter of particles decreased with increasing sonication amplitude and time. The addition of ethanol into UPHAs chloroform solution decreased the particle size presumably due to increased solvent diffusion into water phase. The particle size increased with increased the concentration of UPHAs solution. Under the 2-4% poly(vinyl alcohol) (PVA) aqueous solution the minimum mean diameter of particles was shown. The higher degree of hydrolysis and degree of polymerization of PVA increased the mean diameter of particles.

Keywords : unsaturated poly(hydroxyalkanoate)s, nanoparticles, emulsification.

1. 서론

약물의 효과증진을 위한 방법으로 활성물질의 보호 및

방출을 제어할 수 있는 고분자 나노입자 운반체에 대한 연구가 광범위하게 진행되고 있다.¹

이 고분자 나노입자 운반체는 체내에서 쉽게 그 활성

을 잃어버리는 성장호르몬, 인슐린 등과 같은 물질의 장기적이고 지속적으로 투여해야 하는 불편함을 보완하는 한편 화장품 분야에서는 이를 이용하여 생리활성 물질을 피부내로 침투시켜 미용효과를 촉진시키고자 하는 시도 또한 행해지고 있다.²

약물전달을 위한 고분자 나노입자 운반체는 생체 내에서 분해 및 대사되어야 하고 적당한 생분해 속도를 가져 약물의 보호 및 전달작용을 해야 하며, 생체 내에서 면역, 염증 반응 등과 같은 부작용이 일어나지 않아야 하며 독성이 없어야 한다. 현재 약물전달체로서의 고분자 나노입자 소재로는 주로 poly(glycolic acid), poly(lactic acid), poly(lactide-co-glycolide) 등이 연구되고 있다.³

미생물에 의해 생합성되는 폴리히드록시알칸오에이트 (PHAs)는 원핵 미생물의 내부영양분으로 축적되는 폴리 에스터의 한 부류로 생분해성 고분자이다. 이 PHAs는 일반 합성고분자와 달리 단량체, 촉매, 중합 개시제, 산화방지제 등과 같은 독성을 일으킬 수 있는 화합물의 사용을 배제할 수 있어 독성이 없으며, 미생물의 영양분인 탄소원 및 에너지를 조절함으로써 다양한 물성과 구조를 갖는 고분자를 생합성할 수 있는 장점을 가지고 있다.⁴

본 연구의 PHAs는 결가지에 탄소-탄소 이중결합을 함유하고 있는 불포화 고분자로서 생분해성이므로 서방형 고분자 나노입자 운반체로서 적용이 가능하고 반응성인 탄소-탄소 이중결합이 있어 기능기 도입이나 약물의 부가가 가능한 장점을 가지고 있다. 또한 이 고분자는 기존에 사용되어온 PGA, PLA 등에 비해 혈액적합성이 우수하여 생체 내에서 좀더 안정적인 약물 전달체로서 사용이 가능할 것으로 기대된다.^{4,7}

본 연구에서는 불포화 PHAs (UPHAs)를 고분자 나노입자 운반체로서 응용하기 위한 기초적인 연구로서 나노입자 제조에 사용된 초음파의 진동강도 및 조사시간, 혼합용매의 비율, 고분자의 양, 유화제의 조건 등이 입자형성에 미치는 영향을 조사하였다.

2. 실험

시약 및 재료. 미생물 배양에 사용된 성장 배지는 E^{*} 배지 (증류수 1 L당 (NH₄)₂HPO₄ 1.10g, K₂HPO₄ 5.80g, KH₂PO₄ 3.70g, MgSO₄ · 7H₂O 0.37g)에 미량원소용액 (1 N-HCl 1 L당 ZnSO₄ · 7H₂O 0.29g, MnCl₂ · 4H₂O 1.98g, CaCl₂ · 2H₂O 1.67g, FeSO₄ · 7H₂O 2.78g, CoSO₄ · 7H₂O 2.81g, CuCl₂ · 2H₂O 0.17g) 3 mL를 넣고 배양액 1 L당 100 mM MgSO₄를 10 mL씩 가하고 탄소원으로서 10-undecenoic acid와 nonanoic acid를 혼합하여 제조하였다. 나노입자 제조에 사용된 폴리(비닐 알코올) (PVA)은 다양한 중합도와 가

수분해도를 갖는 Aldrich (미국) 및 Wako (일본) 제품을 사용하였고 그 외의 유기용매는 시약급 (Aldrich Co.)으로 정제 없이 사용하였다.

UPHAs의 생합성. UPHAs는 *Pseudomonas oleovorans* (ATCC 29347)를 Kim 등의 방법을 사용하여 생합성하였다.⁷ 균주의 보관은 octanoic acid와 한천이 첨가된 고체배지에 접종하여 4 °C에서 보관하였고 접종균의 배양은 nonanoic acid가 함유된 멸균시킨 배양액 250 mL에 적은 양의 균을 무균조작 하에 고체배지에서 배양액에 옮겨 넣어 30 °C에서 12-14시간 동안 교반 배양기에서 배양하였다. 이 배양액을 성장배지와 함께 탄소원인 10-undecenoic acid가 첨가된 12 L 회분식 배양기에 첨가한 후 30 °C에서 100 rpm으로 교반시키면서 분당 2 L의 공기를 넣어 주며 호기적인 상태로 배양하였다. 균체수의 증가 확인은 660 nm 파장에서 광학 밀도를 측정하여 관찰하였으며, 광학 밀도 값이 최고점 부근일 때 성장을 중지시키고 4 °C에서 10분 동안 12000 rpm으로 원심분리한 다음 동결건조시키고 분쇄한 후 속슬레 추출기에서 뜨거운 클로로포름에 녹여 분리하였다. 추출된 고분자는 메탄올에 3회 침전시켜 정제하였다.

UPHAs 및 나노입자의 물리 및 화학적 특성조사. 생합성된 UPHAs의 화학적 구조를 조사하기 위하여 ¹H과 ¹³C 핵 자기 공명분광계 (NMR, Bruker, Avance 500), ATR 적외선 (ATR-IR, Bio-Rad Digilab, FTS-165) 분광분석 등으로 분석하였다. 한편 이 고분자의 분자량을 조사하기 위하여 젤 투과크로마토그래피 (GPC, Waters, Alliance 2690) 분석을 행하였다.

나노입자의 표면분석을 위하여 ATR 적외선 분광분석을 사용하여 분석하였으며 분석에 사용된 나노입자들은 원심분리법을 이용하여 3회 세척하고 난 시료를 사용하여 측정하였다. 열적 특성변화는 시차 주사 열분석 (DSC, TA Instruments, DSC 2910)을 이용하여 조사하였으며 나노입자의 형태는 주사 전자 현미경 (SEM, Jeol-6700F Cold/FE-SEM)을 사용하여 관찰하였다. 나노입자의 입자 분포 및 평균입도, 제타전위 조사는 전기영동 광산란 광도계 (Otsuka, ELS-8000)를 이용하여 동일한 시료를 3회 측정하고 평균값을 취하였다.

나노입자의 제조. 나노입자의 제조는 유화상태에서 자발적인 용매 확산방법을 사용하였다.³ 이 방법은 고분자 혼합용액을 만들 때 고분자를 소수성 용매에 녹인 후 여기에 친수성 용매를 혼합하여 나노입자의 제조 시 용매의 물속으로의 빠른 확산을 유도하여 입자의 형성을 원활하게 하고 입자의 크기를 보다 작게 할 수 있는 방법이다. 본 연구에서는 소수성 용매로 클로로포름을 사용하였고 친수성 용매로는 에탄올을 사용하여 UPHAs 고

분자 혼합용액을 만든 다음, 유화안정제인 PVA수용액에 서서히 첨가하여 초음파로 고분자 용액을 분산 및 유화시켰다. 유화용액에서 유기용매는 교반을 통한 자연 증발 및 분리막을 이용한 투석방법 등을 이용하여 제거하였다. 나노입자 제조조건이 입자의 크기 및 분포에 미치는 영향을 조사하기 위하여 초음파분산 시 진동강도 및 시간, 혼합용매의 비율, 유화제의 조건 등을 변화시키며 실험하였다.

고분자용액의 유화에 사용한 초음파의 진동강도의 변화가 입자형성에 미치는 영향을 조사하기 위하여 첨단 초음파기 (Fisher Scientific, Sonic Dismembrator Model 500)를 이용하여 초음파의 진동강도를 10, 15, 20, 25 및 30%로 변화시켜서 진동시간을 4분으로 하여 유화 분산시켜 나노입자를 제조하였다. 여기서 진동수는 20 kHz이며 진동강도가 100%일 때 550 W의 전력을 낸다. 진동시간이 입자형성에 미치는 영향을 조사하기 위하여 진동강도를 30%로 고정시키고 2, 4, 6, 8 및 10분까지 진동시간을 증가시키며 나노입자를 제조하고 평균입도를 조사하였다. 이 때 사용된 고분자 혼합용액은 UPHAs 100 mg을 클로로포름 2.5 mL에 녹인 후 에탄올 2.5 mL를 첨가하여 제조하였고, 유화안정제는 검화도가 80%, 중합도가 300인 PVA를 3차 증류수에 녹인 4 wt% 수용액을 사용하였다.

UPHAs 고분자용액 제조에 사용된 친수성 용매인 에탄올은 UPHAs에 대해 비용매이므로 이 에탄올이 UPHAs의 용해도에 미치는 영향을 조사하기 위하여 운점 (cloud point) 적정을 행하였다. 이 방법은 고분자들의 용해도 성향을 결정하기 위한 빠르고, 단순하며 효과적인 방법으로 비용매의 첨가에 의해서 양용매에 용해된 고분자가 다시 석출되는 원리로서 동일한 용매 내에서 고분자들의 용해도를 비교할 수 있고, 용해량의 상대적인 정도에 대한 정보를 제공할 수 있다.⁸ 운점 적정은 UPHAs 100 mg을 클로로포름 2.5 mL에 녹인 후 비용매인 에탄올의 양을 0.2 mL씩 증가시키면서 270 nm에서 광학밀도를 조사하여 측정하였다.

UPHAs 고분자용액 제조에 사용된 양용매인 클로로포름과 비용매인 에탄올의 용매비율 변화가 입자형성에 미치는 영향을 조사하기 위하여 클로로포름을 2.5 mL로 고정시키고 에탄올을 첨가하여 에탄올/클로로포름의 비율 0, 0.2, 0.6, 1.0, 1.4, 1.8 및 2.2 등으로 변화시키며 고분자용액을 제조하여 4 wt% PVA 수용액 10 mL에 서서히 첨가하며 나노입자를 제조하고 입자크기 변화를 조사하였다. 이때 PVA는 검화도 80%, 중합도 300인 고분자를 사용하였고 초음파 진동강도를 30%로 하여 6분 동안 유화시켜 나노입자를 제조하였다.

UPHAs 고분자용액의 고분자 농도 변화가 입자형성에 미치는 영향을 조사하기 위하여 고분자의 양을 각각 50, 100, 200, 300 및 400 mg으로 증가시키며 클로로포름 2.5 mL에 녹인 후 에탄올 2.5 mL를 첨가하여 고분자용액을 만들어 나노입자를 제조하고 입자크기 변화를 조사하였다. 이때 PVA는 검화도 80%, 중합도 300인 고분자를 사용하였고 초음파 진동강도를 30%로 하여 6분 동안 유화시켜 나노입자를 제조하였다.

유화안정제로 사용된 PVA의 농도, 검화도, 중합도 등이 입자형성에 미치는 영향을 조사하였다. PVA의 농도 변화가 입자형성에 미치는 영향을 조사하기 위하여 검화도가 80%, 중합도가 300인 PVA를 3차 증류수에 녹여 PVA 농도가 0.5, 1, 2, 4, 6 및 8% w/w인 PVA수용액을 만들고 이를 이용하여 나노입자를 제조하고 평균입도를 측정하였으며, 이때 PVA 농도가 제타전위에 미치는 영향을 조사하기 위하여 위와 같은 조건에서 나노입자를 제조하고 제타전위를 측정하였다. 검화도의 변화가 입자형성에 미치는 영향을 조사하기 위하여 중합도가 2800이고 검화도가 각각 88, 96 및 99%인 PVA를 사용하여 4% 수용액을 만들고 이를 사용하여 나노입자를 제조하고 평균입도를 측정하였다. 중합도의 변화가 입자형성에 미치는 영향을 조사하기 위하여 검화도가 88%, 중합도가 각각 1000, 2800 및 3500인 PVA를 사용하여 4% 수용액을 만들고 이를 사용하여 나노입자를 제조하고 평균입도를 측정하였다. 이 유화안정제의 영향에 관한 연구에 사용된 고분자 혼합용액은 UPHAs 100 mg을 클로로포름 2.5 mL에 녹인 후 에탄올 2.5 mL를 첨가하여 사용하였다.

제조된 나노입자의 안정성을 조사하기 위하여 8주 동안 상온에서 방치하며 2주 간격으로 입자분포 및 평균입도를 관찰하였다.

3. 결과 및 토론

UPHAs와 나노입자의 물리화학적 특성. 본 실험에서 고분자의 화학적 구조를 조사하기 위하여 ¹H 및 ¹³C-NMR, ATR-IR 등으로 조사하였다. Figure 1의 ¹H 핵자기 공명 분광계에 의하면 UPHAs의 주사슬에 있는 메틸렌기의 수소는 2.0 및 2.5 ppm에 나타났고 측쇄의 메틸렌기는 0.9-1.7 ppm에 나타났으며 C=C에 있는 수소는 각각 5.0, 5.2, 5.8 ppm에 나타났다. ¹³C-NMR 스펙트럼에 의하면 고분자의 주사슬에 있는 카르복실기의 탄소는 169 ppm, 주사슬에 있는 메틸렌기의 탄소는 25 및 70 ppm에 나타났고 측쇄에 있는 메틸렌기의 탄소는 29-39 ppm, C=C에 있는 탄소는 114, 138, 169 ppm에 각각 나타났다.

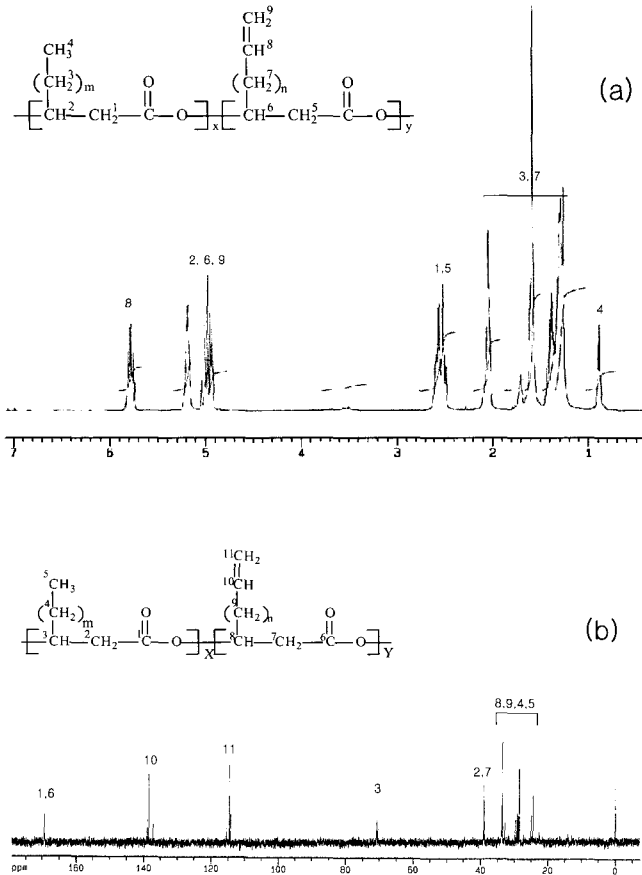


Figure 1. (a) ¹H- and (b) ¹³C-NMR spectra of UPHAs.

Figure 2에 나타난 ATR-IR에서 약 1741 cm⁻¹에 나타난 C=O stretching 피크로 에스터기를 확인할 수 있었으며 약 1640 cm⁻¹에 나타나는 C=C stretching 피크로 탄소-탄소 이중결합의 존재를 확인할 수 있었다. 나노입자의 경우 3350 cm⁻¹에서 나타나는 -OH stretching 피크는 원래의 고분자에서는 나타나지 않은 피크로서 유화안정제로 사용한 PVA에 의한 것으로 사료된다. 즉 나노입자 표면에 PVA가 코팅되어 있는 것으로 추정된다.

UPHAs의 분자량 분포를 조사하기 위하여 GPC 분석을 행하였으며 그 결과는 수평균 분자량이 약 120000 g/mol, 중량 평균 분자량이 약 240000 g/mole이었고 다분산성은 약 2.0으로 비교적 넓은 분자량 분포를 나타냈다.

DSC를 이용한 열적 특성 조사는 Figure 3에서 보는 바와 같이 본래의 UPHAs는 유리 전이 온도 값이 약 -50 °C에서 나타났고 나노입자의 유리 전이 온도는 약 -46 °C로 다소 상승하는 경향을 나타내었다. 이는 나노입자 형성과정에서 UPHAs의 분자들이 다소의 결정영역을 생성하는 데에 기인하는 것으로 사료된다.

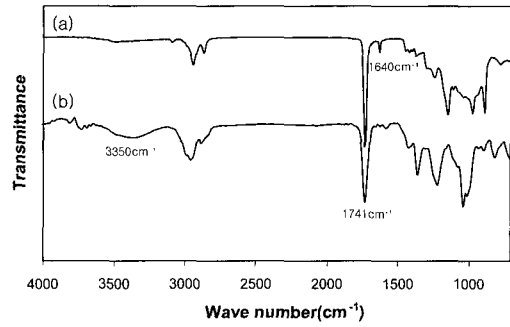


Figure 2. ATR-IR spectra of (a) UPHAs and (b) UPHAs nanoparticles.

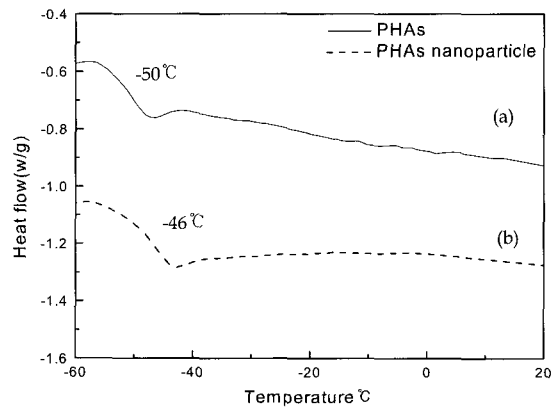
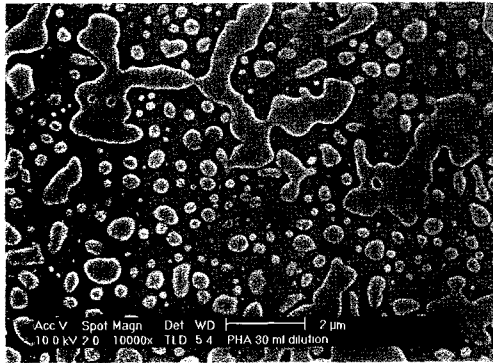


Figure 3. DSC thermograms of (a) UPHAs and (b) UPHAs nanoparticles.

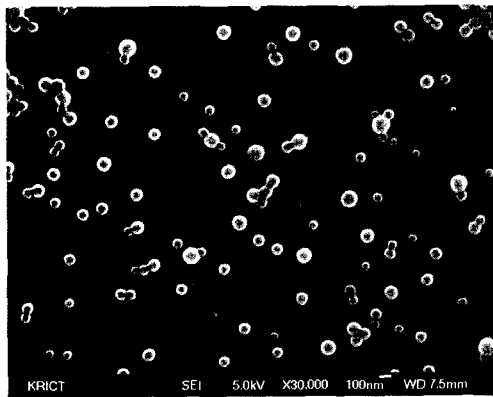
나노입자의 제조. 유화상태에서 자발적인 용매 확산 방법을 이용하여 유백색의 나노입자용액을 제조하였고 다양한 실험적 변수에 따라 나노입자를 제조하였다. 제조된 나노입자의 크기는 일반적으로 100에서 400 nm의 평균 입자직경을 갖고 있었다. 나노입자의 형태는 다양한 크기를 갖는 구형의 나노입자임을 Figure 4 (a)에 나타난 SEM을 통하여 확인하였으나 UPHAs가 유리 전이 온도가 낮은 점성이 큰 고분자 물질이기 때문에 입자들의 응집이 일어나 무정형의 형태를 나타내 정확한 입자의 형태를 관찰하기가 어려웠다. 따라서 나노입자의 정확한 형태를 관찰하기 위하여 UPHAs 고분자용액 제조 시 과산화벤조일을 첨가하여 나노입자를 제조하고 이 나노입자 용액을 80 °C로 12시간 동안 열을 가하여 가교시킨 후 SEM을 사용하여 입자의 형태를 관찰하였다 (Figure 4 (b)).

나노입자 제조 시에 사용된 초음파의 진동강도 및 시간이 입자 형성에 미치는 영향을 조사하였다. 진동강도는 Figure 5에 나타난 바와 같이 진동강도 증가에 따라 평균 입자직경은 감소하는 경향을 나타내었다. 그러나

진동강도 20% 이상에서는 입자가 크게 감소하지 않는 경향을 나타내었다. 진동시간의 변화에 따른 경향성은 Figure 6에서 보는 바와 같이 진동시간이 증가할수록 평균 입자직경이 다소 감소하는 경향을 나타내나 4분 이



(a)



(b)

Figure 4. Morphology of (a) UPHAs particles and (b) crosslinked UPHAs particles.

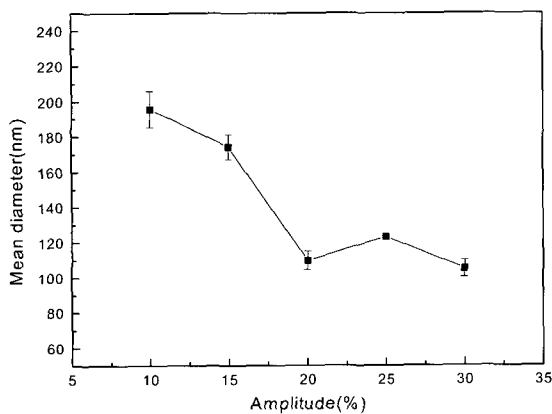


Figure 5. Effect of the sonication amplitude on the mean diameter of particles.

상에서는 변화가 크게 나타나지 않았다.

고분자의 용해도 성향을 결정하기 위한 운점 적정에서 운점은 Figure 7에서 보는 바와 같이 에탄올/클로로포름의 비가 2.2 부근에서 광학밀도가 증가하는 것을 관찰하였다. 이는 전체용액에 대하여 에탄올의 농도가 60% 이상일 경우에 상전이 되는 것을 나타낸다.

운점 이하 범위에서 용매 비율에 따른 나노입자의 경향성은 Figure 8에서 보는 바와 같이 에탄올의 양이 증가할수록 평균 입자직경이 감소하는 경향을 나타내나 운점 부근에서 다시 증가하는 경향을 나타내었다. 여기서 알 수 있는 사실은 친수성 용매인 에탄올의 첨가가 소수성 용매인 클로로포름만 사용할 경우에 비하여 나노입자의 입자직경을 감소시킨다는 데 있다. 이는 친수성 용매의 빠른 분산에 의해 입자직경이 감소되는 것으로 사료된다.⁹

UPHAs 고분자 혼합용액에 사용한 UPHAs의 첨가량 변화에 따른 나노입자의 경향성은 Figure 9에서 보는 바

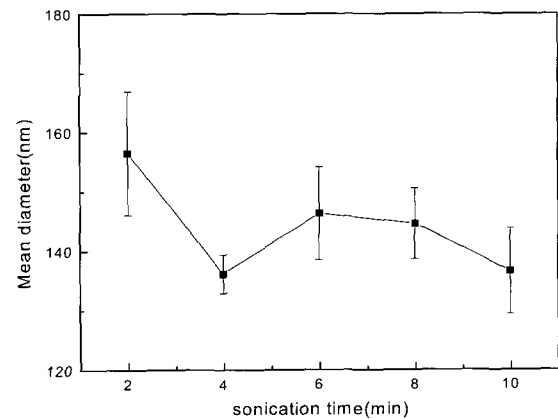


Figure 6. Effect of the sonication time on the mean diameter of particles.

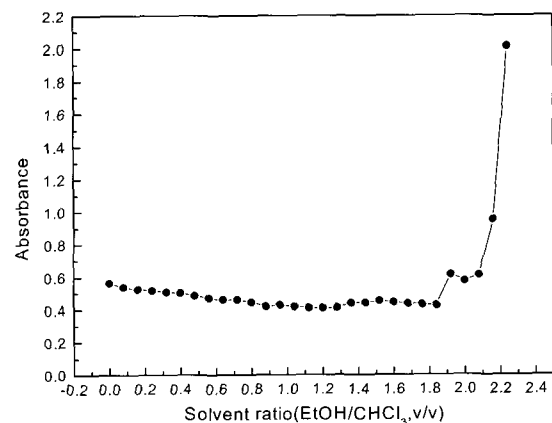


Figure 7. Cloud point titration of PHAs.

와 같이 고분자의 첨가량이 증가할수록 평균 입자직경 또한 증가하는 것으로 나타났다. 이는 전단력에 의한 점도저항에 기인하여 나노입자 형성을 방해하는 것으로 사료된다.¹⁰

고분자 혼합용액의 분산 유효안정제로 사용된 PVA의 농도를 증가시킨 실험에서는 Figure 10에서 보는 바와 같이 4 wt% 농도까지는 입자의 크기가 감소하다가 다시 증가하는 경향을 나타내었다. 이는 0.5에서 4 wt%까지는 PVA의 농도가 증가하면서 물의 표면장력이 감소하여 미세입자의 형성이 원활해지는 것으로 사료되며 고농도의 PVA수용액에서는 농도증가에 따른 점도증가에 의해 미세입자 형성을 방해하는 것으로 사료된다.^{11,12} 또한 이 농도범위에서 제타전위를 측정된 결과 Figure 11에서 보는 바와 같이 유화제의 농도가 증가할수록 0 값에 가까워지는 것으로 나타났다. 이는 입자를 둘러싸고 있는 중성인 PVA 분자가 증가되어 입자의 표면전하가 중성에 가까워지는 것으로 사료된다.

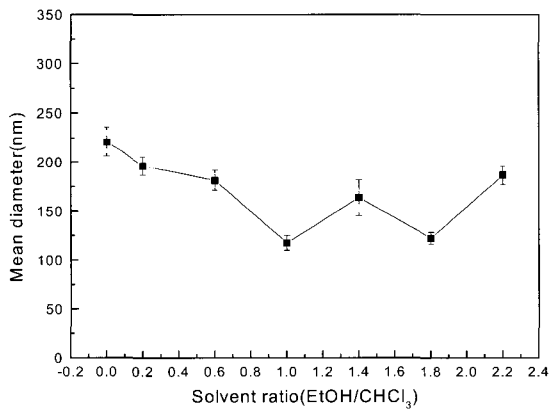


Figure 8. Effect of solvent ratio (ethanol/chloroform) on the mean diameter of particles.

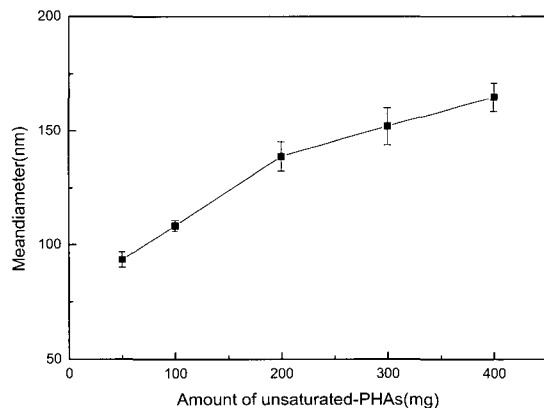


Figure 9. Effect of PHAs amount on the mean diameter of particles.

검화도 변화에 따른 실험에서는 Figure 12에서 보는 바와 같이 검화도가 증가할수록 입자직경이 증가하는 것으로 나타났다. 이는 검화도가 증가할수록 PVA의 소수

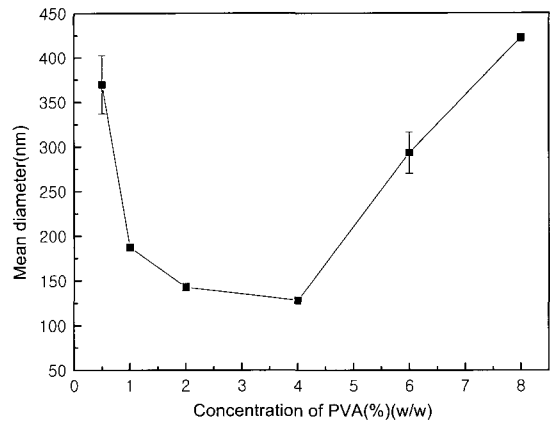


Figure 10. Effect of PVA concentration on the mean diameter of particles.

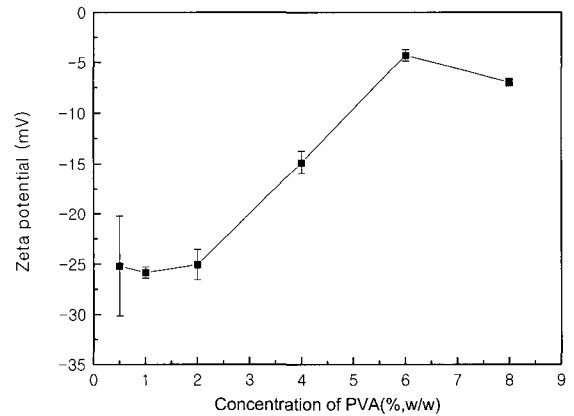


Figure 11. The effect of PVA concentration on the zeta potential of particles.

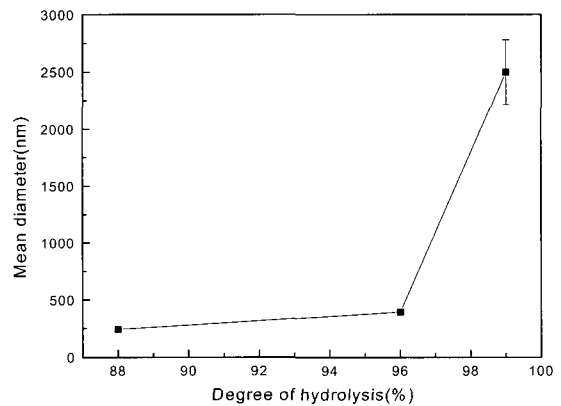


Figure 12. Effect of the degree of hydrolysis on the mean diameter of particles.

결합력의 감소에 기인하는 것으로 사료된다.¹³

중합도 변화에 따른 실험에서는 중합도가 증가할수록 입자직경이 증가하는 것으로 나타났다 (Figure 13). 이는 동일한 농도라 하더라도 중합도가 크게 되면 점도 또한 증가하므로 이에 기인하여 입자직경이 증가하는 것으로 사료된다.¹³

나노입자의 안정성을 조사하기 위하여 시간에 따른 입자직경 변화를 관찰하였다. 나노입자는 Figure 14에서 보는 바와 같이 시간에 따른 입자직경 변화가 나타나지 않았다.

4. 결론

본 연구에서는 혈액적합성이 우수하며 분해속도가 느린 UPHAs를 생합성하였고 이를 이용하여 나노입자를 제

조하고 제조과정 중에 다양한 실험적 변수가 입자형성에 미치는 영향을 관찰하였다. 그 결과, 제조된 나노입자는 일반적으로 100~400 nm의 크기를 갖는 구형의 입자임을 관찰하였다.

초음파의 진동강도 및 시간이 증가할수록 나노입자의 입자직경은 작아지고 분산매인 고분자 혼합용액과 분산상인 PVA 수용액의 모든 경우에서 평균 입자직경의 증가는 농도증가에 따른 점도 증가에 기인한다. 또한 비용매의 첨가가 나노입자의 입자직경을 감소시킨다는 것을 관찰하였으며 시간이 지나도 유회제 내에 분산된 나노입자는 안정하게 존재하는 것을 관찰하였다. 또한 다양한 실험적 변수에 따른 나노입자의 제조방법을 이 논문에서 제공한다.

감사의 글 : 본 연구는 한국과학 재단의 목적 기초연구사업 (R01-1999-00072) 및 과학기술부의 나노핵심기반기술개발사업에 의하여 수행 되었습니다.

References

1. Y. Doi and C. Abe, *Macromolecules*, **23**, 3705 (1990).
2. A. S. Wissing and R. H. Muller *Eur. J. Pharm. Biopharm.*, **56**, 67 (2003).
3. T. Niwa, H. Takeuchi, T. Hino, N. Kunou, and Y. Kawashima, *J. Controlled Release.*, **25**, 89 (1993).
4. Y. Doi, *Microbial Polyesters*, VCH Publishers, New York, 1990.
5. Y. H. Lee, *Polymer Science and Technology*, **2**, 319 (1991).
6. D. H. Lee, *Polymer Science and Technology*, **2**, 332 (1991).
7. D. Y. Kim, Y. B. Kim, and Y. H. Rhee, *J. Microbiol. Biotechnol.*, **12**, 518 (2000).
8. A. G. Haugsberger and P. P. Deluca, *J. Pharm. Biomed. Anal.*, **13**, 747 (1995).
9. M. Hideki, K. Masao, T. Hirofumi, and K. Yoshiaki, *Int. J. Pharm.*, **187**, 143 (1999).
10. H. Y. Kwon, J. Y. Lee, S. W. Choi, Y. Jang, and J. H. Kim, *Colloid Surface*, **182**, 123 (2001).
11. A. Lamprecht, N. Ubrich, C-M. Lehr, M. Hoffman, and P. Maincent, *J. Pharm.*, **196**, 177 (2000).
12. M. F. Zambaux, F. Bonneaux, R. Gref, P. Manincent, E. Dellacherie, M. J. Alonso, P. Labrude, and C. Vigneron, *J. Control. Release*, **50**, 31 (1998).
13. M. Hideki, K. Yoshiaki, N. Toshiyuki, H. Tomoaki, T. Hirofumi, and K. Masao, *Int. J. Pharm.*, **149**, 43 (1997).

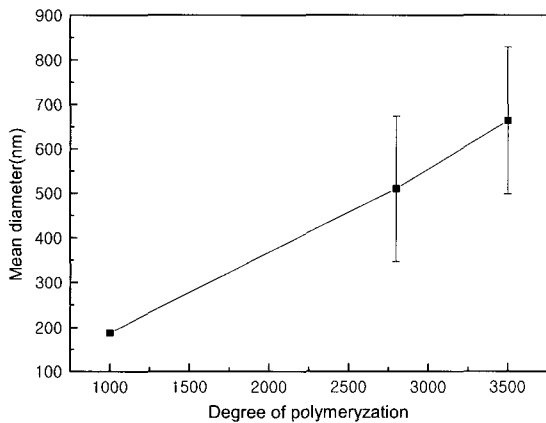


Figure 13. Effect of the degree of polymerization the on mean diameter of particles.

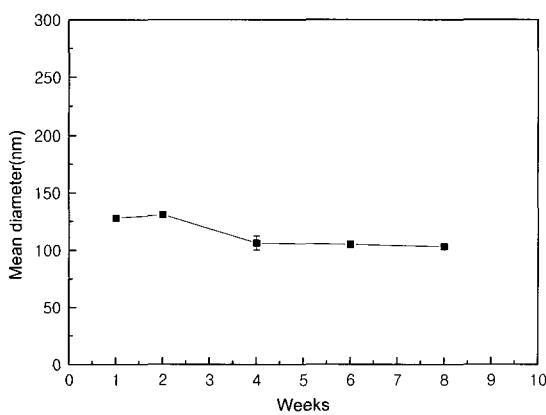


Figure 14. The change of the mean diameter of UPHAs particles.