

## 생체 적합한 나노입자와 계면화학

김 종 득<sup>†</sup> · 정 재 현

한국과학기술원(KAIST) 생명화학공학과

### Surface Chemistry in Biocompatible Nanocolloidal Particles

Jong-Duk Kim<sup>†</sup> and Jae Hyun Jung

Department of Chemical & Biomolecular Engineering, Korea Advanced Institute of Science and Technology, 373-1 Guseong-dong, Yuseong-gu, Daejeon 305-701, Korea

**요약:** 콜로이드와 계면화학은 표면적과 표면에너지의 학문이다. 계면상의 위치에 따라서 분자밀도, 분자간의 상호작용력, 분자 배향성 그리고 반응성이 달라진다는 것은 흥미있는 주제가 되고 있다. 이러한 계면에너지가 중요하게 작용하는 시스템으로서 회합체, 에멀전, 입자분산, 거품, 2차원적 표면이나 필름을 들 수 있다. 특히 나노 입자에 관련된 생체 적합성 재료를 사용하여 약물 전달체와 화장품 나노 소재로 이용하는데 관심이 고조되고 있다. 나노 입자는 수 nm에서 수백 nm 크기를 갖는, 넓은 표면적을 가진 콜로이드 상의 불균일 분산 입자의 일종이다. 지금까지 나노 입자의 제조, 특성 규명, 나노입자를 이용한 약물 봉입에 관한 연구가 활발히 이루어져 약물 전달체로서의 가능성이 충분히 입증되었다. 또한 난용성분 가용화 나노소재, 피부 흡수 증진용 나노소재, 자외선 차단용 나노소재, 안정화용 나노소재, 서방형 나노소재 등의 화장품 연구에 생체적합 나노전달체를 이용한 예가 보고되었다. 나노/마이크로 입자 시스템은 제조방법과 형태에 따라 나노/마이크로 스피어, 나노/마이크로 캡슐, 나노/마이크로 에멀전, 폴리머 마이셀, 리포솜 등으로 구분된다. 수용액상에서 자기 회합체를 구성하는 나노수준의 폴리머 마이셀입자, 고농도, 고효율 물질에 대하여 농도 및 활성을 일정하게 제어할 수 있는 나노/마이크로 캡슐, 단일 이중층 또는 다층(100~800 nm)을 형성하여 여러 생리 활성 물질의 전달체로 이용되는 리포솜(liposome)에 대하여 제조방법과 산업의 응용에 대해 소개하였다.

**Abstract:** Colloid and surface chemistry have been focused on surface area and surface energy. Local surface properties such as surface density, interaction, molecular orientation and reactivity have been one of interesting subjects. Systems of such surface energy being important would be listed as association colloid, emulsion, particle dispersion, foam, and 2-D surface and film. Such nanoparticle systems would be applied to drug delivery systems and functional cosmetics with biocompatible and degradable materials, while nanoparticles having its size of several nm to micron, and wide surface area, have been accepted as a possible drug carrier because their preparation, characteristics and drug loading have been investigated. The biocompatible carriers were also used for the solubilization of insoluble drugs, the enhancement of skin absorption, the block out of UV radiation, the chemical stabilization and controlled release. Nano/micro emulsion system is classified into nano/microsphere, nano/microcapsule, nano/microemulsion, polymeric micelle, liposome according to its preparation method and size. Specially, the preparation method and industrial applications have been introduced for polymeric micelles self-assembled in aqueous solution, nano/microcapsules controlling the concentration and activity of high concentration and activity materials, and monolayer or multilayer liposomes carrying bioactive ingredients.

**Keywords:** nano/microsphere, nano/microcapsule, nano/microemulsion, polymer micelle, liposome

### 1. 서 론

웰빙(well-being; 참살이)은 우리생활과 산업에서 질적 수준을 충족하도록 요구하면서 개별적이고 섬세한 질적 변화를 유도하고 있다. 보다 편리하고 보다 건강함을 위

하여 건강 보조식품, 기능성 화장품, 유비커티스, 레포츠와 같은 산업과 제품을 만들어 내고 있다. 이러한 질적 성장은 소재나 장치의 미시적인 구조와 보완적 기능을 통하여 가능하게 되었으며 콜로이드와 계면화학 기술에 기대를 걸고 있다고 하겠다.

콜로이드 과학의 역사는 로마시대 이래, 입자의 색상을 연구하면서부터 시작되었지만 Faraday가 콜로이드 금 입

<sup>†</sup> 주 저자 (e-mail: jdkim@kaist.ac.kr)

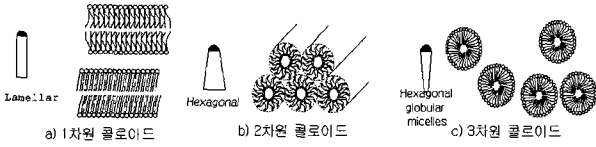


Figure 1. Molecular structure and dimension classification of colloid systems.

자의 색상에 대한 연구를 수행한 것이 학문적인 효시라고 볼 수 있다[1]. 일찍이 콜로이드란 물질과 구분되는 다른 것으로 생각하였으나 다른 물질은 아니며 물질이 잘게 부수어진 입자의 상태를 갖는 것으로 이해되어 왔다. 이러한 입자 상태는 넓은 표면적을 만들 수 있기 때문에, 상간의 전이상태가 만들어 내는 계면과 표면, 마이셀, 액정이나 리포솜과 같은 용액 속의 고차구조, 에멀전, 기포 혹은 분산과 같은 비평형 분산체 그리고 분자수준의 초박막과 같은 핵심적인 내용을 포함하고 있다.

본고에서는 이러한 콜로이드와 계면화학에 대한 이해를 바탕으로 특히 인체에 적용할 수 있는 생체 적합한 회합체 콜로이드를 생성하고 이용하는 기술을 계면 화학적 관점에서 소개하고자 한다.

2. 콜로이드와 계면화학

콜로이드는 표면적과 표면에너지의 역할이 큰 시스템으로, 크기가 대략 10 nm에서 1 μm의 범위를 포함한다. 입자의 크기가 작아지면 단위 질량 당 표면적이 증가하고 계면 에너지가 증가하게 될 뿐만 아니라 입자간에 작용하는 힘도 달라진다. 계면 에너지(ΔG)는 일정한 온도와 압력에서는

$$\Delta G = d(\gamma A) \tag{1}$$

로 표현되며 여기서 A는 계면의 면적, 그리고 γ는 계면장력을 나타낸다. 입자가 나노미터 크기로 줄어들면 한 개의 입자에서 가지는 표면적이 크게 증가하므로 계면 에너지가 시스템의 전체 에너지에서 차지하는 비율이 크게 증가하게 된다. 즉, 나노미터 크기의 시스템에서는 계면 에너지의 비중이 매우 커지기 때문에 균일한 벌크 상과는 다른 현상을 나타내기도 한다. 열역학의 법칙에 의하면 전체 시스템을 그 자유 에너지가 최소가 되도록 배열하지 않으면 안된다. 따라서 계면의 과잉 에너지의 값이 바뀌면 계면 면적의 크기도 재조정 된다. 예를 들면, 오일/물 에멀전 시스템에서 유화제의 양이 적으면 계면장력이 높고 입자의 크기가 크고, 유화제의 양이 많으면 계면장력이 낮아지고 입자의 크기도 감소한다. 이것은 계면장력이 낮으면 계면을 만드는 데 소모되는 에너지가 적

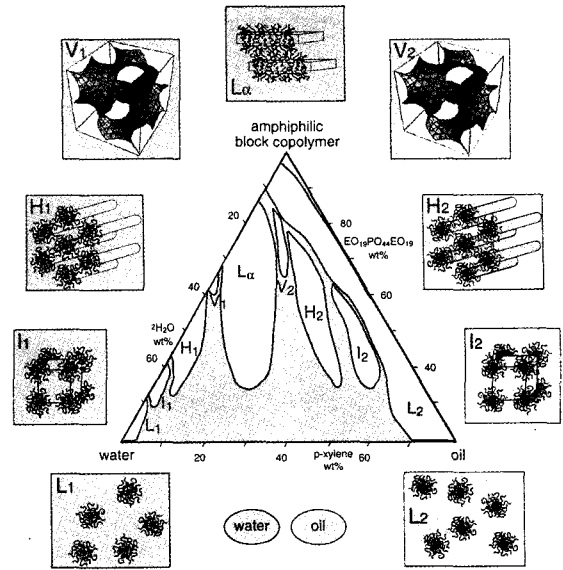


Figure 2. Phase diagram of the water-oil-blockcopolymer ternary system.

어 넓은 표면적을 만들 수 있기 때문이다[2]. 이러한 계면 에너지가 중요하게 작용하는 시스템으로서 계면과 표면의 구조, 마이셀, 액정이나 리포솜과 같은 분자회합체, 에멀전, 기포 혹은 분산 등의 상간 혼합체, 그리고 분자수준의 초박막 형성이 대표적인 시스템이라고 볼 수 있다.

2.1. 초분자결집체

계면 활성 분자들의 가장 중요한 특징 중의 하나는 분자간의 상호작용과 배열 상태에 따라서 초분자적 질서도를 갖는 것이다. 이 질서도에 따라서 열역학적으로 안정한 혹은 준안정(metastable) 상태의 초분자 결집체가 만들어지게 된다. Figure 1은 계면활성체의 구조에 따라 형성되는 고차구조를 차원에 따라서 구분한 것이다. 이중막(bilayer)이나 LB막과 같은 초박막을 1차원 콜로이드, 실이나 실린더 형의 미세구조는 2차원 콜로이드, 그리고 분산 입자들을 3차원 콜로이드로 나눌 수 있다. 마이셀은 계면 활성 물질이 용매에 녹을 때 형성된 자발적 미세구조이다. 양친성 물질이 물에 녹으면 소수기는 소수기끼리 결집하고 친수기는 물로 향하는 배향을 갖게 되며, 농도가 임계 농도(CMC)에 이르면 이들 분자들은 수 나노미터 크기의 마이셀을 만든다. 이보다 높은 농도에서는 관형이나 층상 구조 그리고 여러 가지의 액정구조가 형성되기도 한다. Figure 2는 같은 분자구조로도 형성농도에 따라서 물질의 고차구조가 달라진다는 것을 보여주고 있다[3]. 물이 많은 지역에서는 마이셀이 만들어지고 마이셀에 오일 혹은 제 3의 성분이 녹아들면서 마이셀은 점점 팽윤하게 되어 물에 분산된 마이셀 용액(L1)상이 형성된

다. 그리고 좀 더 높은 농도에서 육각 구조( $H_1$ ), 그리고 라멜라( $L_\alpha$ )상이 만들어진다. 이러한 상태에서 보면 대략 네 개의 지역에서 입방 구조를 갖게 됨을 알 수 있다.  $L_1-H_1$  전이 지역과  $H_1-L_\alpha$  전이 지역에 입방 구조가 형성되는데 전자는 마이셀의 결집체로, 그리고 후자는 양쪽 모두 연속(biocontinuous)인 이중층 구조를 갖는다. 농도가 더욱 진행되면 역상의 육각 구조( $H_2$ )가 존재하며 이들 사이의  $L_\alpha-H_2$  전이 지역에도 입방체 구조가 존재하며 양쪽 모두 연속이다[2]. 마이셀을 형성한 계면활성 분자들이 제 3의 성분을 그 내부에 용해시키는 현상을 가용화(solubilization)라고 하는데 이는 열역학적으로도 안정한 시스템이다[4]. 내부에 용해된 물질이 독립된 상의 성질을 갖고 안정한 상태를 유지하는 시스템을 마이크로에멀전이라고 한다. 에멀전은 서로 섞이지 않는 두 액체가 일정한 비로 용액 중에 작은 액적의 형태로 분산된 시스템을 말하며, 준안정 상태로 시간에 따라 분산 상태가 변화한다. 이 시스템은 두 액체 이외에 제 3의 성분을 포함하는 경우가 많은데 대표적으로 계면활성제를 들 수 있다. 이 계면활성제 분자가 시스템의 표면장력을 저하시키거나 그 밖에 전기 이중층을 형성함으로써 유화의 안정성에 기여한다.

2.2. 기능성 나노입자

이러한 초분자 결집체가 주위 자극이나 자체 기능에 따라서 물질의 전달, 반응 그리고 정보의 전달에 이용하는 연구가 진행되고 있다. 특히, 기능성 나노 입자는 유효 성분을 안정화시키고 성분 전달을 용이하게 만들어 줄 수 있는 전달체로서 뿐만 아니라 자극에 민감하게 반응하도록 설계하여 사용하기도 한다. 이러한 자극 민감성 나노 입자 시스템으로 열민감성 리포솜[5,6], 고분자 마이셀[7]과 같은 초분자 회합체를 미세 전달체를 이용하며 표면수식을 통하여 다양한 기능성을 부여하는 연구가 활발히 진행되고 있다. 리포솜은 입체안정화 리포솜, 용해성 리포솜(fusogenic liposome), pH 감응성 리포솜, 온도 감응성 리포솜, 면역 리포솜 등이 연구되고 있으며, 항체나 폴레이트와 같은 비타민, 성장인자, 지단백질 등의 리간드를 표면수식하거나 표면층에 PEG를 첨가하여 안정성을 향상시켜 항암제나 유전자 전달체로 사용하기도 한다. 자극 민감성 하이드로겔은 센서와 액추에이터 같은 기능을 복합적으로 가지고 있기 때문에 생물학적인 제어 시스템에서 유용하게 이용될 수 있다. pH, 온도, 빛, glucose, 항원, 전기장, 자기장과 같은 다양한 자극에 민감성을 보이는 하이드로겔이 개발되었는데, 물질의 전달을 제어할 수 있는 기구로 응용 개발되고 있다[8]. 자극 민감성 하이드로겔은 외부에서의 전원을 필요로 하지 않고 물질의 흐름을 제어할 수 있다는 장점으로 인해 시스템의 복잡성을 줄일 수 있고, 그로 인해 채널에서 유체의 흐름을 완

벽하게 제어할 수 있는 것이다. 나노입자 제조의 다른 방법으로 자기조립(self-assembly)체를 이용하기도 한다. 양친성 고분자는 수용액상에서 자기 회합체를 구성하여 나노 수준의 폴리머 마이셀 입자를 형성하게 되는데, 이 입자는 표면에서 입체장애나 전하의 반발력을 통해 안정화되며, 낮은 임계미셀 농도(CMC)를 가진다. 입자 내에는 유전자, 효소, 약물 등 다양한 생리활성 물질을 포집하게 할 수 있고 수용성 표면을 다양하게 기능화를 시킴으로써 체내에서 순환 시간을 조절하고, 종양 세포로의 표적화 효과를 얻을 수 있다. 또한 용액상에서 형성된 정렬된 구조체는 다공성 무기입자를 합성하는데 이용된다. 무기물의 전구체가 포함된 용액에서 계면활성제의 고차구조를 주형으로 이용하여 다양한 크기와 모양을 가지는 기공을 내부에 포함하는 무기물을 합성해내는 것이다. 주형으로 사용된 계면활성제나 양친성 고분자는 고온에서 태워내거나 용매에 녹여내는 방법이 사용되고 있다. 이러한 방법을 이용하여 실리카나 타이타니아 등의 다양한 형태의 입자나 박막을 제조할 수 있다[9]. 이때 마이셀은 1.5 nm에서 10 nm 크기의 구형 또는 막대형 구조를 이용하며, 이 마이셀 집합체가 초분자 결집체를 형성하여 정방형, 육각모형 등의 다양한 형태로 정렬된다. 이 초분자 결집체가 무기물의 나노 주형으로 이용되며, 1.5 nm에서 10 nm 수준의 크기를 가지는 정렬된 기공을 얻게 된다.

3. 생체 적합한 생분해 물질

화장품 원료는 피부나 모발에 사용되는 것으로 그 기본을 구성하고 있는 원료의 사용 및 선택에 있어서 기능성, 안정성뿐만 아니라 냄새, 촉감 등과 같은 심미적인 요인도 중요하게 고려되어야 한다. 화장품을 구성하고 있는 주요 원료는 유지, 왁스류, 에스테르유 등의 유성원료, 유화 가용화 등의 목적으로 사용되는 계면활성제, 보습제, 점도증가제, 피막형성을 목적으로서 또는 그 자체 분말로 사용되는 고분자 화합물, 자외선 흡수제, 산화 방지제, 금속 이온 봉쇄제, 염료, 안료 등의 색채류 외에, 비타민류, 식물추출물 등의 약제 그리고 향료를 들 수 있다[10]. 최근에는 고기능성 제품에 대한 소비자의 관심이 높아짐에 따라 기능성을 갖고 있는 신소재나 천연물의 연구에 집중되고 있다. 그러나 이러한 다양한 재료보다는 나노입자의 구성 재료에 한정하여 생체 적합하고 생분해성인 재료를 소개하고자 한다. 생체 적합성(biocompatible)이란 생체 이식과 투여를 목적으로 하는 물질에 대하여 과학적 방법에 따른 결과로 체내에서 조직적합성 및 혈액적합성을 갖고 있는 것이라고 정의된다. 한편, 생분해성(biodegradable)이란 생체 내에서 서서히 화학적 분해가 일어나면서 그 형태와 무게가 점차 소멸되어 생체 내의 대사산물로 전환되는 성질을 말한다[11]. 일반적으로 생체

**Table 1.** Natural and Synthetic Polymers in Cosmetics

Natural Polymers	1. <i>Vergetal Origin:</i> Starch, cellulose, seaweed gum, hyaluronic acid, chondroitin sulfate, vegetal substitute of elastin, glycoprotein, collagen of vegetal derivation, agarose
	2. <i>Animal Origin:</i> Hyaluronic acid, glycosaminoglycans, glycogen, sodium carboxymethyl betaglucan, casein, collagen and elastin from bovine tendons, heparin
Synthetic Polymers	Acrylic polymers, acrylates, glycerylacrylates, polyacrylamides, polyvinylpyrrolidone(PVP), polyvinyl methylethers, poly(amino acid)

**Table 2.** Shell Materials for Encapsulation

Carbohydrate	Starch, corn syrup, dextran, cyclodextrin
Cellulose	Carboxy methylcellulose, methylcellulose, ethylcellulose, acetylcellulose
Gum	Gum acasia, sodium alginate, agar
Lipid	Wax, paraffin, diglycerides
Polymer	Polystyrene, melamine-formaldehyde, ureaformaldehyde, PLGA, poly- $\epsilon$ -caprolactone

적합성 고분자(biocompatible polymeric materials)는 크게 혈액적합성 고분자(blood-compatible polymeric materials)와 조직적합성 고분자(cell and tissue-compatible polymeric materials)로 구분된다. 또한 생체적합성 재료로 사용되는 고분자는 크게 천연고분자와 합성고분자, 그리고 분해성 고분자와 비분해성 고분자로 나눌 수 있다[12] (Table 1). 천연고분자로는 셀룰로오스(cellulose), 아가로스(agarose), 알지네이트(alginate), 헤파린(heparin), 히아루론산(hyaluronic acid), 키토산(chitosan) 등의 다당류(poly-saccharide) 그리고 폴리아미노산(poly(amino acid)), 콜라겐(collagen), 알부민(albumin) 등 단백질을 기초로 하는 고분자로 나눌 수 있다[13-16]. 특히, 폴리아미노산은 단백질과 같은 자연적인 초고분자의 물리화학적 성질을 연구하는 모델 화합물의 연구에 주로 이용되어 왔다. 최근에는 이 물질로 나노/마이크로 입자를 제조하여 약물 전달체로 연구되고 있으며 poly(N-acylhydroxyproline ester)s, poly(L-lysine ester)s, poly(glutamylalanine anhydride)s, poly(iminocarbonate)s 등의 수용성 폴리아미노산이 주로 이용되고 있다. 최근에는 여러 NCA (N-carboxyanhydrides) 단량체를 중합하여 poly(L-amino acid)를 합성하여 이용하거나[17,18] 그래프트형 폴리아미노산 유도체가 나노입자 제조시 사용되고 있다. 한 예로 L-aspartic acid를 산 촉매를 이용하여 160°C 이상에서 가열하면 poly

(succinimide)가 합성되는데 이것을 NaOH, ethanolamine, NH<sub>4</sub>OH와 반응시키면 각각 poly(L-aspartic acid)[6], poly(2-hydroxyethyl aspartamide)[19], poly(asparagine)[20]와 같은 폴리아미노산 유도체를 얻을 수 있다.

합성고분자는 사용목적에 따라서 다양한 조성을 갖도록 설계가 가능하기 때문에 재료공학, 약학, 생화학, 의학 등에 이용되고 있다. 한편, 화장품 제형이나 약물 전달체로 사용 가능한 생분해성 고분자 재료도 천연재료와 합성재료로 나눌 수 있다. 이들은 생체 내에서 가수분해에 의하여 분해 되어 생체 내의 대사산물로 전환되는 성질이 있기 때문에 흡수성 봉합사 또는 골고정판, 생분해성 구조체(scaffold)로서 이용되고 있다. 천연재료로는 콜라겐, 젤라틴, 키토산, 히아루론산 등이 있으며 합성 재료로는 PLA (poly(lactic acid)), PGA (poly(glycolic acid)), PCL (poly( $\epsilon$ -caprolactone)) 등이 있고[21], PLA와 PLG의 공중합체인 PLGA (poly(lactic-co-glycolic acid)도 다양한 약물전달시스템에서 많이 응용되고 있다.

생체 적합한 재료는 나노입자 시스템과 응용범위를 고려하여 선정하는 것이 무엇보다 중요하다. 나노/마이크로 캡슐화 공정에서 피복물질이 공정의 중요한 역할을 하므로, 기본적으로 피막형성이 우수한 물질을 피복물질로 선택한다[22]. 일반적인 나노/마이크로 캡슐의 피복물질로 사용되는 종류는 Table 2에서 보는 바와 같다. 본고에서는 각각의 나노입자 시스템에 적합한 합성 폴리아미노산(Self-assemblies), PLGA (나노/마이크로 캡슐), 지질(리포솜) 등의 생체 적합성 재료를 선정하고 그 예를 다음 장에서 더욱 자세히 설명하고자 한다.

## 4. 나노/마이크로입자 시스템

### 4.1. 나노/마이크로 캡슐

캡슐은 활성 물질을 포함하고 있는 미소한 용기를 의미한다. 어떤 물질을 주위환경으로부터 보호하고, 또 실제

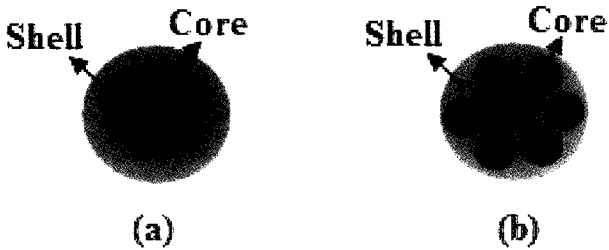


Figure 3. Schematic diagrams of two representative types of nano/ microcapsule. (a) a reservoir type (nano/microcapsule), (b) a matrix type (nano/microsphere).

로 활용하고자 하는 조건에서 내부물질이 활성을 나타낼 수 있도록 하거나, 내용물의 흐름 성질을 변화시키는 기능도 가지고 있다. 또한, 캡슐화 공정 기술(Encapsulation)은 고체, 액체, 기체상의 활성 물질들을 특정 조건 하에서 조절된 속도로 내용물을 방출할 수 있도록 어떤 물질이나 조직 내부에 포장하는 기술이다. 미세한 포장 단위를 미세캡슐(microcapsule)이라 하며 크기에 따라 대략 1  $\mu\text{m}$  이하인 것을 나노캡슐(nanocapsule), 1  $\mu\text{m}$ ~1000  $\mu\text{m}$  이하인 것을 마이크로캡슐(microcapsule), 그리고 1000  $\mu\text{m}$  이상인 것을 매크로캡슐(macrocapsule or bead)로 다양하게 구분한다. 모양은 구형이 이상적이나 캡슐화 되기 전 원래의 물질구조에 따라 크게 영향을 받는다. 내부에 코팅되는 물질을 활성물질(active material), 핵물질(core material), 탑재물(payload), 내부상(internal phase) 등으로 부르며, 외부의 피복부위는 피복물질(wall material), 셸(shell), 피막(membrane), 코팅(coating), 전달체(carrier) 등으로 다양하게 부르는데 이 피복부위는 두께와 층수에 따라 다양하게 분류된다. 또한, 일반적으로 캡슐화 된 이후 활성물질의 내부적 분포 구조에 따라 코어-셸(core-shell) 구조인 저조(reservoir)형태 (Figure 3(a))와 매트릭스(shell matrix)에 활성물질이 분포되어 있는 매트릭스(matrix) 형태 (Figure 3(b))로 분류된다[23-25].

4.1.1. 나노/마이크로캡슐화 방법

나노/마이크로캡슐의 제조원리는 일반캡슐이 캡슐을 제작한 후에 내용물을 충전 하는 것과 달리 핵물질(core material)을 미립자상으로 적절히 배질 중에 분산하고, 미립자 각각에 피복물질(shell material)로 피복한다. 일종의 분산과정과 코팅과정의 혼합이라 볼 수 있다. 마이크로캡슐화 방법은 그 원리에 따라 화학반응을 이용하는 화학적 반응, 물리화학적 변화를 이용하는 물리화학적 방법, 물리적 내지 기계적으로 시작하는 물리/기계적 방법으로 분류하는 방법과 피복물질의 출발물질을 단량체 또는 폴리머로 구분하여 이 두 가지로 나누는 방법도 있다. 화학적 방법은 핵물질/분산매체의 계면에서 고분자를 합성함

과 동시에 재료로 이용하는 계면중합과 미리 또는 분산 후에 고분자 물질을 투입하여 피복하는 *in situ* 중합법 등을 들 수 있다. 물리 화학적 방법으로는 핵물질을 분산 시킨 고분자 용액의 온도, 비용매 등에 의한 상변화에 의해서 생성된 coacervate를 핵물질의 표면에 침착시키는 coacervation이 대표적인 방법이고, 물리적, 기계적 방법은 미세입자를 코팅법을 이용하여 코팅하는 분무건조(spray drying)법을 들 수 있다. 이 이외에도 다중액상중합법, 유화-확산법, 용매증류법, 잉크젯 공정법 등이 있다. 나노/마이크로캡슐의 주요기능은 핵물질을 외부환경으로부터 보호하고, 방출속도를 조절하는 것이므로 마이크로캡슐의 피복물질의 소재, 마이크로 캡슐화 조건 및 방법, 크기 등을 조절하여 다양한 기능을 발현할 수 있게 한다. 그러므로 고농도, 고효성 물질에 대하여 농도 및 활성을 일정하게 하며, 요구되는 조건에서 서서히 방출시킬 수 있는 막 투과 제어기능을 할 수 있다. 이러한 기능을 이용하여 휘발성 물질의 장기보관 및 색소의 안정화를 위하여 사용할 수 있고 맛과 냄새의 마스킹도 시킬 수 있다. 내부 물질의 방출제어 기능이 있으므로 물질의 독성을 감소시킬 수도 있고 캡슐화 표면개질을 통해 난용성 물질의 분산력과 분산안정성을 높여 분산매에 분산 안정성을 높일 수도 있다[26]. Figure 4(a)는 수 nm의 무기 나노입자를 활성물질로 하고 생분해성 고분자를 피복물질로 하여 유화-확산 캡슐화 공정법에 의해 제조되는 나노 캡슐제조 공정의 공정도이다. 또한, Figure 4(b)는 이러한 무기 나노 입자인 산화철 나노 입자를 생분해성 고분자인 PLGA로 캡슐화 하여 MRI 조영제 제제로 적용한 예를 보여주고 있다[27].

4.1.2. 표면수식

현재 나노/마이크로 캡슐의 분산 안정성과 표적지향(targeting)기능 등을 부여하기 위하여 캡슐표면에 분자를 결합하거나 코팅하거나 덧씌우는 공정을 통해 고기능성 나노/마이크로 캡슐을 설계 제작한다. 특히, 의약산업에서 약물의 생체 내 표적부위를 지향할 성질을 주는 것을 표적지향화(targeting)라고 하고, 이는 약물체내 거동의 제어를 통하여 약물 투여의 최적화를 달성하고자 하는 DDS (drug delivery system)의 사고방식 중에서도 가장 기본적이고 중요한 개념이다. 표적지향화란 이와 같이 약물을 약리효과 발현부위에 선택적으로 작용시키는 것을 목적으로 하는 시도를 총칭한다[28]. 나노/마이크로캡슐 표면의 특정 분자의 표면수식을 통해 체내의 특정부위에 선택적으로 유효성분을 함유하고 있는 나노/마이크로 캡슐제제를 송달하고, 불필요한 부위로의 이행을 억제할 뿐만 아니라, 표적에 도달할 때까지의 통과장벽을 극복하고, 송달 패턴을 제어하며, 나아가 이로부터 종합적인 재현성

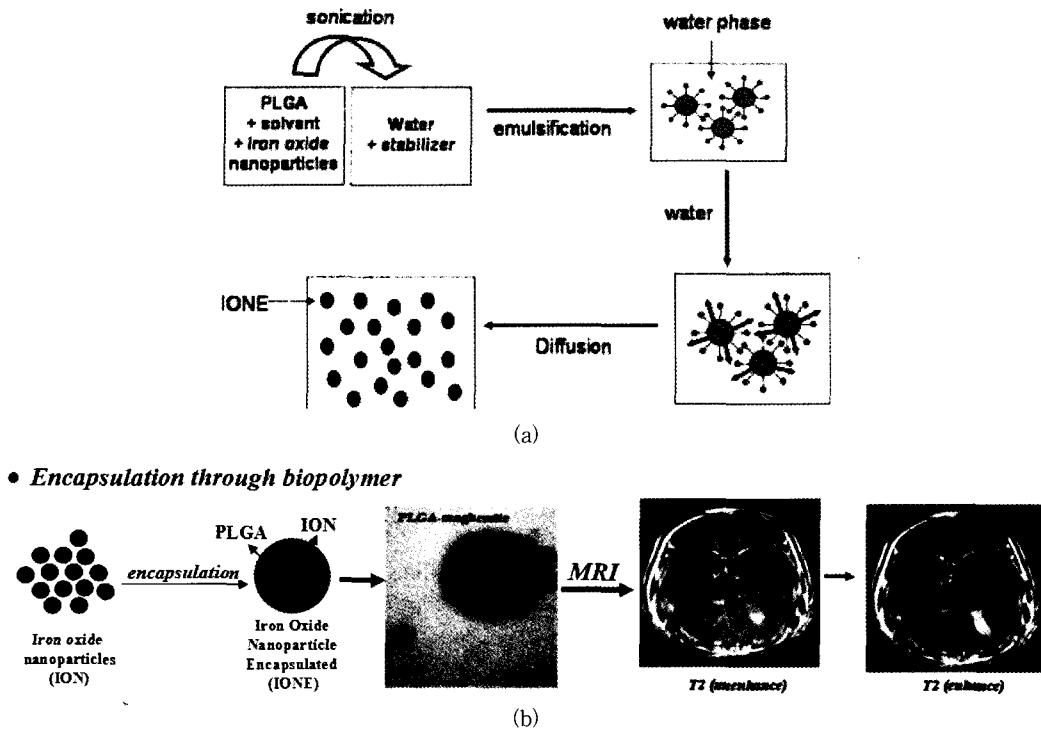


Figure 4. (a) The schematic diagram of the formation of iron oxide nanoparticles encapsulated (IONE) with PLGA nanoparticles by emulsification-diffusion method. (b) Encapsulation through biopolymer (from Jong-Duk Kim *et al.*, *Journal of Magnetism Magnetic Materials*, 272-276, 2432 (2004)).

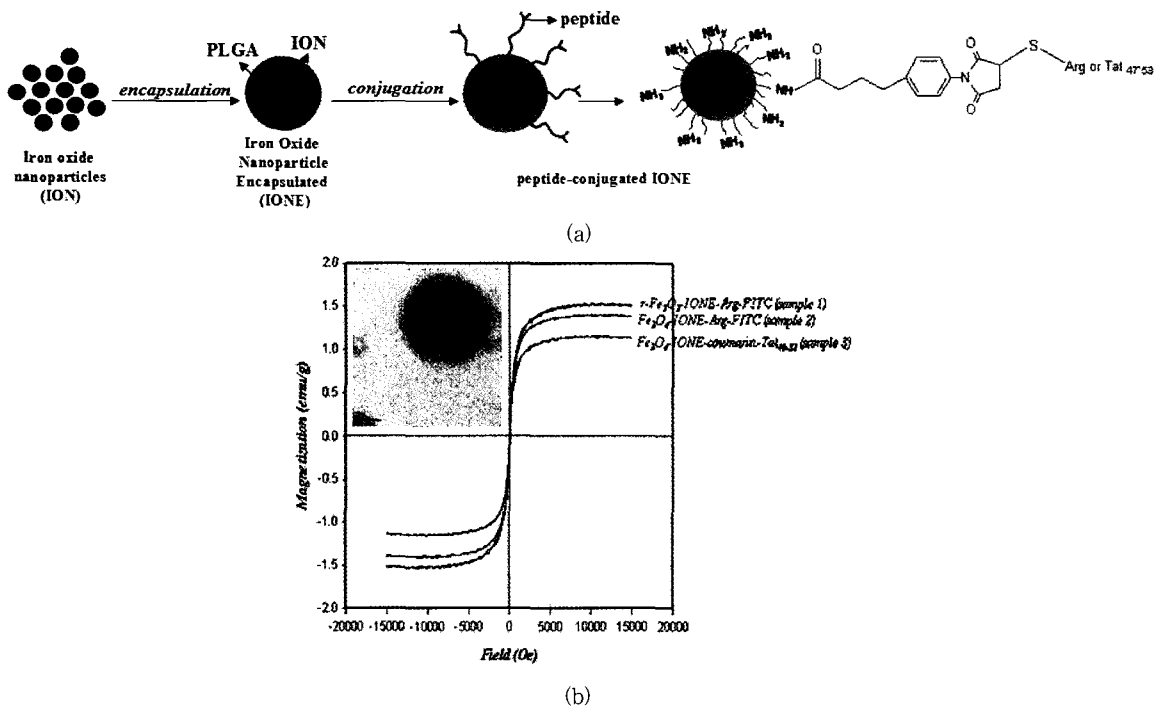
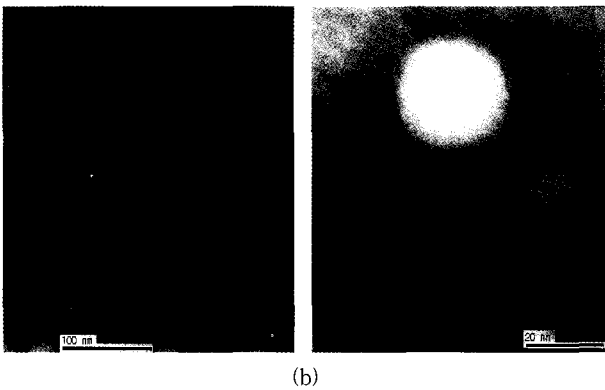
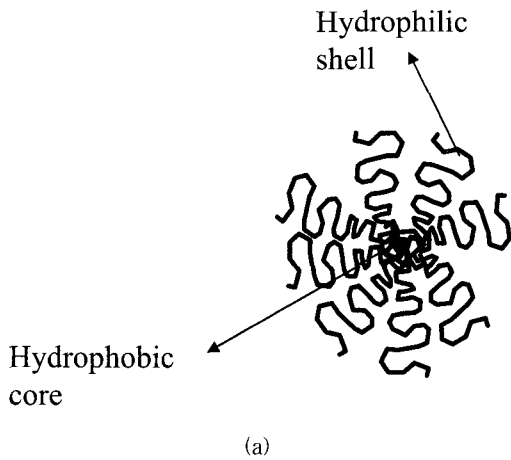
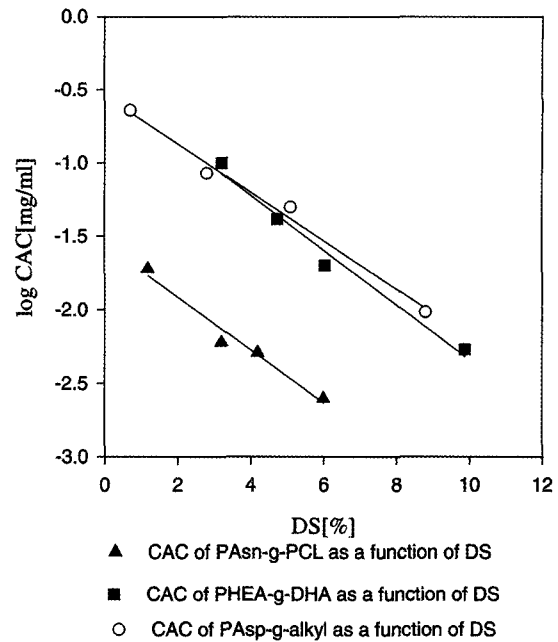


Figure 5. (a) The diagram of the peptide conjugated nanocapsule. (b) The magnetization of peptide-conjugated IONE on the formulation types.



**Figure 6.** (a) Schematic diagram of self-assemblies. (b) Transmission electron microscopy (TEM) photographs of self-assembly of PAsn-g-PCL (From Jong-Duk Kim *et al.*, *Polymer*, 44, 583 (2003)).

과 도달 효율성을 높이고자 한다. 최근에는 의약 및 바이오산업의 진보에 따라 세포막 흡착 및 투과력이 우수한 펩타이드나 특정 anti-body를 캡슐의 표면에 수식하는 등의 표적지향화도 활발히 시도되고 있다. 산화철 입자 자체에 세포막 흡착 및 투과력이 우수한 펩타이드인 Tat peptide을 표면수식 하거나, streptavidin-biotin을 표면수식하여 캡슐의 표적 지향성을 높여 MRI 조영제 제제로 응용하려는 시도를 하고 있다[29-31]. 또한, 수 나노 크기의 산화철 입자를 생분해성 고분자로 캡슐화 한 후, 캡슐 표면에 세포막 흡착 및 투과력이 우수한 펩타이드나 항체를 표면수식하여 캡슐의 표적 지향성을 높여 MR 분자영상 조영제(molecular imaging contrast agent)로 응용하고자 하는 연구가 진행되고 있다[32]. Figure 5(a)는 세포막 흡착 및 투과력이 우수한 펩타이드를 나노 캡슐표면에 결합하여 사용하는 그림이고, Figure 5(b)는 peptide-conjugated IONE이 코팅된 상태에서도 초 상자사정(super-paramagnetic) 거동을 보여주고 있다는 것을 나타낸다.



**Figure 7.** Critical aggregation concentration (CAC) of Poly (amino acid)s grafted with hydrophobic moieties determined by emulsion fluorescence spectra of pyrene (From Jong-Duk Kim *et al.* *Polymer*, 44, 583 (2003)).

4.2. 자기조립체(Self-assemblies)

양친성 고분자를 이용하여 제조한 나노입자는 소수성 약물을 전달할 수 있는 매체로서 많은 관심을 받고 있다. 일반적으로 양친성 고분자는 수용액상에서 소수성 코어(hydrophobic core)를 수용성 표면(hydrophilic surface)이 감싸는 형태로 자기 회합체(self-assembly)를 구성하는데, 이때 소수성 코어는 물과 분리된 형태의 영역을 형성하며 수용성 고분자가 표면에 위치하여 계면을 안정화시킴으로서, 계면활성제의 미셀과 같은 구조를 형성하여 안정한 나노 수준의 입자를 형성하게 된다(Figure 6(a)). 입자의 표면에서 일어나는 입체장이나 전하의 반발력을 통해 입자의 안정화에 기여할 수 있고, 물에 약한 물질을 효율적으로 안정화시킨다. 또한 계면활성제보다 훨씬 낮은 임계미셀농도(CMC)를 가지며, CMC 이하에서는 열역학적으로 안정한 나노입자를 형성한다. 생체 내에 나노입자가 투여 되면, 입자 농도는 평균 약 5 L 정도의 혈액에 의해 희석된다. 예를 들어, 2% (w/w)의 PCL<sub>21</sub>-b-PEO<sub>44</sub> 폴리머 마이셀 솔루션 100 mL를 정맥주사 하였을 경우 혈액 중에서는 400 µg/mL의 농도가 된다. 그러므로 양친성 고분자로 자기조립에 의해 제조된 나노입자의 경우에 있어서는 임계미셀농도(CMC or CAC)가 입자 안정성에 중요한 요인이 된다. Figure 7은 폴리아미노산에 각각 다른 소수성 물질을 접목하여 자기조립 나노입자를 제조하였을 경우, 접목도(DS: degree of substitution)에 따른 CMC 값의 변화를 보여주고 있다. 이렇게 형

**Table 3.** Self-assemblies Based on Poly(Amino acid)s Used for Drug Delivery

Self-assemblies Systems	Entrapped Molecule	Loading Method
PEO-b-Poly(L-lysine)	Cyclophosphamide	Chemical and physical
PHEA-g-C18	Methotrexate	Chemical and physical
PEO-g-P(Asp)	Doxorubicin	Chemical complex
Poly(L-lysine)-g-PLGA	Plasmid DNA	Adsorption
Poly(L-leucine-b-L-glutamate)	Insulin	Physical
PEO-PBLA	Indomethacin	Physical
PEO-PHSA	Amphotericin B	

성된 나노입자는 입자의 안정성이 우수하고, 크기가 대략 10~200 nm 정도를 가지며 구성 화합물과 제조 조건에 따라 크기를 조절할 수 있다. 블록 공중합 고분자나 소수성 수식고분자(hydrophobically modified water-soluble polymer; HMP) 등은 이러한 미셀이나 나노 단위의 결집체를 형성한다[33,34]. 소수성 고분자(poly(lactic acid), poly(caprolactone), poly(styrene), poly(aspartic acid)의 benzyl ester, poly(glutamic acid)) 등이 난용성 부분으로 응용되고, 친수성 고분자(PEO, poly(acrylic acid), poly(N-isopropylacrylamide)) 등이 수용성 부분으로 응용된 블록공중합체와 소수기로 변형된 폴리사카라이드계, 합성 고분자 등으로 자기결집 나노입자(nanoparticle)를 만들어 왔다. 이러한 양친성 이외에 생체적합성 혹은 생분해성도 중요한 개념으로 폴리아미노산, 폴리사카라이드, 폴리에스터 등이 사용되었으며, 이중에 폴리아미노산은 겔가지가 가교화제나 약물의 결집을 위한 관능기로 이용될 수 있으며, 기계적 성질을 높여 줄 수도 있어 전달체로의 응용이 기대되는 물질이다.

블록형 양친성 폴리아미노산 유도체는 주로 친수성 부분으로 poly(ethylene oxide)를 사용하여 제조되었는데 이는  $\alpha$ -methoxy-amino poly(ethylene glycol)의 말단 일차아민을 개시제로 사용하여 여러 NCA를 중합하여 PEO-b-poly(L-amino acid)형태를 합성하고 나노입자를 얻는 것이다. 그래프트형 폴리아미노산 유도체는, 한 예로 L-aspartic acid를 산 촉매를 이용하여 160°C 이상에서 가열하면 poly(succinimide)가 합성되는데 이것을 NaOH, ethanolamine, NH<sub>4</sub>OH와 반응시키면 각각 poly(L-aspartic acid)[7], poly(2-hydroxyethyl aspartamide)[19], poly(asparagine)[20]와 같은 폴리아미노산 유도체를 얻을 수 있고, 여기에 소수성 물질을 적절히 접목(graft)하여 주면 양친성 고분자를 얻을 수 있다. 이렇게 제조된 고분자는 직접 초음파를 가하여 용해하거나 투석 및 침전법, 혹은 다이얼리시스를 이용하여 Figure 6(b)와 같은 나노 크기의 자기회합체(Self-aggregates)를 얻는다.

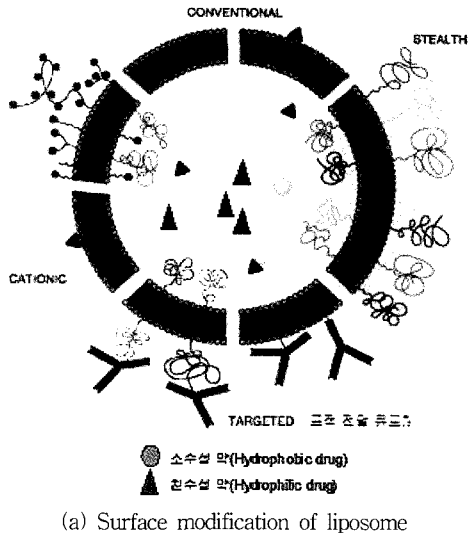
고분자가 마이셀화 되는 과정은 소수성 인력, 정전기적 인력, 금속 복합인력 등에 의한 것이며 분리된 코어는

gene, 효소, 약물 등 다양한 생리활성물질을 로딩할 수 있다. 이때 로딩 방법은 공유결합(Chemical) 또는 물리적으로(Physical) 약물을 소수성 inner core에 포집할 수 있다. Table 3은 폴리아미노산을 기본으로 한 양친성 물질에 다양한 약물을 포집한 예를 보여주고 있다[35]. 수용성 표면을 다양하게 기능화를 시킴으로써 입자 자체의 물리화학적 성질과 생물학적 성질을 변화시켜 체내에서의 순환 시간을 조절하고, 목표 세포로의 축적, 또는 타겟팅 효과를 얻을 수 있다. 또한 전하를 띄는 고분자를 이용해 polyion complex micelle (PIC)을 형성하여 유전자 치료에 있어 non-viral vector로 응용한다. 이들은 음이온성인 gene들과 이온결합에 의해 복합체를 형성하여 세포 내로 전달된다. 폴리머 마이셀의 안정성을 향상시키기 위해 중합이 가능한 기능기를 코어(core) 또는 셸(shell)을 이루는 물질에 도입하여 중합된 마이셀 형태를 만들어 입자의 안정성을 극대화하기도 한다.

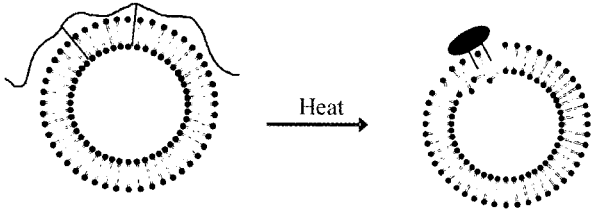
#### 4.3. 리포솜(Liposome)

리포솜은 생체막의 주요성분인 양친매성 인지질의 이중층으로 이루어진 베지클로서 여러 생리 활성 물질의 전달체로 이용되며, 구조적으로 훨씬 더 복잡한 세포막을 연구하는데 있어서 모델 화합물로 이용된다. 리포솜을 구성하는 주요 성분인 phosphatidylcholine (PC), ethanolamine (PE), serine, sphingomyelins, cardiolipins, plasmalogens, phosphatidic acid, cerebroside같은 인지질로서 인지질의 대표적인 구조는 음이온성 또는 극성머리부분과 비극성인 2개의 탄화수소 사슬로 되어 있다. 리포솜은 이러한 천연 또는 합성 인지질로 구성되어 있기 때문에 신진대사에 참여하여 생체막 분자와 상호교환이 가능하고, 생분해성이고, 신체에 대한 독성이 거의 없으며, 화학적 결합 없이 활성물질을 포집할 수 있다. 또한, 화학적으로 민감한 분자를 보호할 수 있고, 선택적 투과성과 지연성이 우수하여 방출속도 조절 시스템의 제조에 적합하며, 리포솜을 구성하고 있는 지질의 성분, 크기, 전하 투과성, 표면 리간드 등을 변화시킴으로써 유기체 내에서의 리포솜의 분포와 특성을 상황에 따라 조절할 수 있다. 그리고 친수성이나 친유성 약의 양쪽 모두를 전달하는데 선택적으로 사용이 가능하다는 장점이 있어 약물전달체로서 지





(a) Surface modification of liposome



(b) Thermo-sensitive liposome

**Figure 8.** (a) Surface modification of liposome. (b) Thermo-sensitive liposome.

급까지 활발히 응용되어 왔다. 리포솜은 지질로 이루어진 얇은 막에 수용액을 첨가하여 초음파를 가하거나 막을 통과시키면 지질의 자기회합 현상에 의해 베지클 형태가 얻어지게 되는데, 수용성 코어 안으로는 친수성 물질을 봉입할 수 있고 양친매성 물질 또는 친유성 물질은 지질 이중층 속에 함입시킬 수 있다[36]. 리포솜은 제조 조건과 구성 지질의 화학조성에 따라 하나 또는 다수의 이중층으로 이루어질 수 있는데 그 크기와 이중층의 수에 따라 소형 단층막 라멜라베지클(SUV), 대형 단층막 라멜라베지클(LUV), 대형 멀티라멜라베지클(MLV) 등으로 나누어진다. SUV는 20~100 nm의 직경을 가지고 LUVs와 MLVs의 직경은 수백 nm에서 수십  $\mu\text{m}$ 이며, 인지질 이중층의 막의 두께는 약 5~6 nm 정도다. SUVs는 보통 MLVs를 고압 유회와 같은 적절한 제조기술로 처리하여 얻을 수 있다.

리포솜은 지질의 종류에 따라 양이온성 리포솜, 음이온성 리포솜으로 나누기도 하는데 특히 양이온성 리포솜은 최근, 제조가 쉽고 plasmid DNA와 복합체를 형성하는 것이 용이하며 효소에 의한 DNA분해를 방어할 수 있어 유전자 전달체로 많은 연구가 이루어지고 있다. 고전적인 리포솜 제제의 불안정성을 향상시키고 체내의 순환시간을 증가시키기 위해 친수성 셸(shell)에 PEG로 표면을 수

식하고, 단일클론 항체(monoclonal antibody), 혹은 폴레이트와 같은 비타민, 성장인자(epithelial or nerve growth factor), 지단백질(LDL, apolipoprotein B), 당단백질(transferring, viral envelop glycoprotein), 당지질이나 콜레스테롤류 등의 리간드로 리포솜 표면을 수식하여 목표 선택성 리포솜을 제조한다[37].

리포솜 표면을 자극 민감성 물질로 코팅하면 리포솜 내에 봉입된 활성 물질의 방출을 효과적으로 제어할 수 있다. 예를 들어 poly(N-isopropylacrylamide-co-acrylic acid)로 리포솜 표면을 코팅하고 온도를 증가시키면 고분자가 리포솜 이중층 형태를 무너뜨려 리포솜 내부에 봉입된 물질의 방출을 촉진하게 된다(Figure 8)[38]. 이런 원리를 이용하여 pH 민감성 고분자로 표면을 코팅하거나 용해성 단백질로 표면을 수식하면 pH 민감성, 용해성(fusogenic) 리포솜을 각각 제조하여 세포 내 표적 전달체로 응용할 수 있다.

### 5. 화장품 산업에 응용

화장품에서는 기능성이 특히 강조된 고기능성 제품들에 관심이 모아지고 있다. 기능성 화장품기술에서의 주된 관심은 피부노화의 지연 연구, 자외선 및 공해물질 등 외부환경으로부터의 피부 보호, 미백연구, 주름방지, 모발손상 케어 등에 대한 화장품의 효과 향상에 있다. 화장품 산업에서 화장품의 효과 향상을 위한 노력으로 고기능성 신규 유효 성분을 함성하거나 추출하는 방법에 대한 연구와 이미 알려져 있는 효능물질을 화장품 제형에서 안정화와 경피흡수가 용이하도록 하는 전달체의 연구가 집중되고 있다[39]. 이를 위해, liposome delivery system, microencapsulation, microsponge 등의 연구가 진행중에 있다[40]. 1987년에 시판된 Christian Dior의 Capture TM이란 노화방지용 썬이 처음으로 나노/마이크로 입자(리포솜)의 상용화를 구현해 주목받은 것을 시작으로[41], 국내에서는 pH 감응형 나노입자를 이용하여 멜라닌 합성 저해에 대한 연구를 진행한 것이 한 예라고 할 수 있다[42]. 본고에서 다룬 생체 적합한 나노/마이크로 입자는 이러한 관점에서 볼 때, 난용성분 가용화 나노소재, 피부 흡수 증진용 나노소재, 자외선 차단용 나노소재, 안정화용 나노소재, 서방형 나노소재 등의 화장품 연구에 응용 가능성이 있다. 콜로이드 계면화학을 적용하여 연구가 진행된다면 궁극적으로는 화장품의 효능을 발현시키는 smart carrier로 나노입자를 연구 개발할 수 있을 것이다.

### 6. 맺음말

콜로이드와 계면화학은 표면적과 표면에너지를 제어하여 난용성 약물의 용해, 피부 흡수 증진, 자외선 차단, 물

질의 안정화, 서방성 혹은 기능적 전달을 가능하게 하고 있다. 분자밀도, 분자간의 상호작용력, 분자 배향성 그리고 반응성으로 분자회합체 에멀전, 입자분산, 거품, 2차원적 표면이나 필름을 이용하여 약물 전달체와 화장품 나노 소재로 이용할 수 있다. 나노/마이크로 입자 시스템은 제조방법과 형태에 따라 여러 가지로 구분되지만 본고에서는 용액상에서 자기 회합체를 구성하는 나노수준의 폴리머 마이셀 입자, 고농도, 고효율 물질에 대하여 농도 및 활성을 일정하게 제어할 수 있는 나노/마이크로 캡슐, 단일 이중층 또는 다층(100~800 nm)을 형성하여 여러 생리 활성 물질의 전달체로 이용되는 리포솜(liposome)에 대하여 제조방법과 산업의 응용에 대해 간략하게 소개하였다. 개성을 존중하고 질적 향상이 무엇보다 중요한 웰빙(well-being)시대의 시장전략은 이러한 미세한 나노입자를 조절제어하는 기술을 통하여 제품의 품질향상에서 시작하여야 할 것이다.

## 참 고 문 헌

1. M. Faraday, *Philos. Trans. R. Soc.*, **147**, 145 (1857).
2. 김종득, *계면현상론*, 28, 도서출판 아르케, 서울 (2000).
3. P. Alexandridis, U. Olsson, and B. Lindman, A reverse micellar cubic phase, *Langmuir*, **12**, 1419 (1996).
4. J. Th. G. Overbeek, *Faraday Soc. Disc.*, **65**, 7 (1978).
5. J. K. Kim, S. H. Choi, C. O. Kim, J. S. Park, W. S. Ahn, and C. K. Kim, Enhancement of polyethylene glycol (PEG)-modified cationic liposome-mediated gene deliveries: effects on serum stability and transfection efficiency, *J. Pharmacy and Pharmacology*, **55**(4), 453 (2003).
6. J. C. Kim and J.-D. Kim, Temperature-sensitivity of liposomal lipid bilayers mixed with poly(N-isopropylacrylamide-co-acrylic acid), *J. Biochemistry* **121**, 15 (1997).
7. H. S. Kang, S. R. Yang, J.-D. Kim, S. H. Han, and I. S. Chang, Effects of grafted alkyl groups on aggregation behavior of amphiphilic poly(aspartic acid), *Langmuir*, **17**, 7501 (2001).
8. D. T. Eddington and D. J. Beebe, Flow control with hydrogel, *advanced drug delivery reviews*, **56**, 199 (2004).
9. C. T. Kresge, M. E. Leowicz, W. J. Roth, J. C. Vartuli, and J. S. Beck, Materials chemistry: macroporous crystalline vanadium oxide foam, *Nature*, **359**, 710 (1992).
10. 권경옥, 권영두, 김상진, 김주덕, 박성순, 이화순, *新化粧品學*, 166, 도서출판 동화기술, 서울 (1993).
11. 김강희, 이준우, 고병열, 생체고분자(polymeric biomaterials), *심층정보분석보고서 KISTI*, 8, (2003).
12. S. Dumitriu, Dermocosmetic applications of polymeric biomaterials, *Polymeric Biomaterials*, 459, 2nd Edition.
13. T. Miyamoto, S. Takahashi, H. Ito, H. Inagaki, Y. Noishiki, Tissue biocompatibility of cellulose and its derivatives, *J. Biomed. Mater. Res.*, **23**, 125 (1998).
14. N. E. Larsen and E. A. Balazs, Drug delivery systems using hyaluronan and its derivatives, *Adv. Drug Delivery Rev.*, **7**, 279 (1991).
15. S. Nilsson, A thermodynamic analysis of calcium-alginate gel formation in the presence of inert electrolyte, *Biopolymers*, **32**, 1311 (1992).
16. W. Malette, H. Quigley, and E. Adickes, Chitosan effect in vascular surgery, tissue culture and tissue regeneration. In: *Chitin in Nature and Technology*, R. Muzzarelli, C. Jeuniaux, G. Gooday (Eds.). Plenum Press, New York, 435 (1986).
17. W. H. Daly and D. Poche, The preparation of N-carboxyanhydrides of  $\alpha$ -amino acids using bis (trichloromethyl)carbonate, *Tetrahedron Letters*, **29**(46), 5859 (1988).
18. A. Harada and K. Kataoka, Formation of polyion complex micelles in an aqueous milieu from a pair of oppositely-charged block copolymers with poly(ethylene glycol) segments, *Macromolecules*, **28**, 5294 (1995).
19. S. R. Yang, J. H. Jeong, K. Park, and J.-D. Kim, Self-aggregates of hydrophobically modified poly(2-hydroxyethyl aspartamide) in aqueous solution, *Coll. & Polym. Sci.*, **28**, 1852 (2003).
20. J. H. Jeong, H. S. Kang, S. R. Yang, and J.-D. Kim, Polymer micelle-like aggregates of novel amphiphilic biodegradable poly(asparagine) grafted with poly( $\epsilon$ -caprolactone), *Polymer*, **44**, 583 (2003).
21. M. Vert, J. Mauduit, and L. Suming, Biodegradation of PLA/GA polymers: increasing complexity, *Biomaterials*, **15**, 1209 (1994).
22. F. S. Shahi and X. Han, Encapsulation of food ingredients, *Cri. Rev. in food Sci. Nutrition*, **33**(6), 501 (1993).
23. H. Y. Lee, S. J. Lee, I. W. Cheong, and J. H. Kim, Microencapsulation of fragrant oil via *in situ* polymerization: effects of pH and melamine-formaldehyde molar ratio, *Journal of Microencapsulation*, **19**(5), 559 (2002).
24. B. Y. Kim, H. S. Kang, and J. -D. Kim, Thermo-sensitive microparticles of PNIPAM grafted ethylcellulose by spray drying method, *Journal of Microencapsulation*, **19**(5), 661 (2002).
25. R. Arshady, Biodegradable Microcapsules - Basic Criteria

- and Properties, *Microspheres Microcapsules and Liposomes*, Citus Books, 2, 227 (1999).
26. B. Y. Kim, Interaction of lectin-conjugated bioadhesive microparticles with mucin and their application to oral insulin delivery system, *KAIST, Ph.D. thesis* (2003).
  27. S. J. Lee, J. R. Jeong, S. C. Shin, Y. H. Chang, and J. D. Kim, Nanoparticles of magnetic ferric oxides encapsulated with PLGA and their application as MRI contrast agent, *Journal of Magnetism and Magnetic Materials*, 272-276, 2432 (2004).
  28. 심창구, 정연복, 강연숙, *약물송달학*, 한림원, 207 (1998).
  29. L. Josephson, C. H. Tung, A. Moore, and R. Weissleder, High-efficiency intracellular magnetic labeling with novel superparamagnetic-tat peptide conjugates, *Bioconjugate Chem.*, 10, 186 (1999).
  30. M. Lewin, N. Carlesso, C. H. Tung, X. W. Tang, D. Cory, D. T. Scadden, and R. Weissleder, Tat peptide-derivatized magnetic nanoparticles allow *in vivo* tracking and recovery of progenitor cells, *Nature Biotechnology*, 18, 410 (2000).
  31. T. T. Shen, A. Bogdanov, A. Bogdanova, K. Poss, T. J. Brady, and R. Weissleder, Magnetically labeled secretin retains receptor affinity to pancreas Acinar Cells, *Bioconjugate Chem.*, 7, 311 (1996).
  32. S. J. Lee, Y. H. Chang, Y. M. Huh, H. T. Song, J. S. Suh, and J. D. Kim, Intracellular translocation of superparamagnetic iron oxide nanoparticles encapsulated (IONE) with peptide-conjugated poly(D,L lactide-co-glycolide), *2004 CRS proceeding* (2004).
  33. P. C. Hiemenz and R. Rajagopalan, Colloidal structure in surfactant solutions, in principles of colloid and surface chemistry, *Marcel Dekker*, 3rd Ed., New York.
  34. R. Nagarajan and C. Ganesh, Block copolymer self-assembly in selective solvents: theory of solubilization in spherical micelles *Macromolecules*, 22, 4312 (1989).
  35. J. D. Kim, S. R. Yang, Y. W. Cho, and K. Park, Fast responsive nanoparticles of hydrophobically modified poly(amino acid)s and proteinoids, *Reflexive Polymers and Hydrogels*, CRS press, 373, (2004).
  36. A. Sharma and U. S. Sharma, Liposome in drug delivery: progress and limitation, *Int. J. Pharm.*, 154, 123 (1998).
  37. A. S. L. Derycke and P. A. M. Witte, Liposomes for photodynamic therapy, *Adv. Drug. Deliv. Rev.*, 56, 17 (2004).
  38. J. C. Kim, B. S. Kyoung, and J.-D. Kim, Temperature-sensitivity of liposomal lipid bilayers mixed with poly(N-isopropylacrylamide-co-acrylic acid), *J. Biochemistry* 121, 15 (1997).
  39. 김진웅, 한상훈, 장이섭, 강학회, 고기능성 화장품 산업에서의 나노기술 최근 연구 동향, *Food Science and Industry*, 35, 4 (2002).
  40. R. Arshady, *Microspheres microcapsules & liposomes*, Citus Books, London, (1999).
  41. P. Blecher, *Liposome dermatics to come according to the patent literature*, liposome dermatics, springer-verlag, Berlin, (1992).
  42. J. Y. Park, H. J. Choi, J. W. Shim, S. M. Ahn, J. Kim, and I. S. Chang, pH 감응형 나노입자를 이용한 멜라닌 합성저해 연구, *대한화장품학회지*, 30(1), 29 (2004).