

레티닐 팔미테이트가 봉입된 셀룰로오스 나노입자의 제조

이 정 순[†] · 마 상 철 · 강 기 춘 · 표 형 배

한불화장품(주) 기술연구소

(2008년 8월 28일 접수, 2008년 9월 11일 채택)

Preparation of Cellulose Nanoparticles Loaded with Retinyl Palmitate

Jeong-Soon Lee[†], Sang-Chol Ma, Ki-Choon Kang, and Hyeong-Bae Pyo

R&D Center, Hanbul Cosmetics Co., Yongseong-ri, Samsung-myeon, Umsung-gun, Chungbuk 369-830, Korea

(Received August 28, 2008; Accepted September 11, 2008)

요약: 생체 친화성 에틸셀룰로오스 막제를 사용하여 자발적인 유화확산에 의하여 레티닐 팔미테이트를 봉입한 나노입자를 제조하였다. 분산매인 유화제로는 폴리소르베이트 20, 폴리소르베이트 60, 피피지-26-부테스-26/피이지-40 하이드로제네이티드캐스터오일을 이용하여 제조하였으며, 본 결과로서 나노크기 입자를 제조하기에 가장 적절하며 안정한 조건은 1 w/v% 에틸셀룰로오스와 3 w/v% 폴리소르베이트 60 수용액을 이용한 것이었으며, 레티닐 팔미테이트의 봉입률을 최대화하기 위한 조건은 2 w/v% 에틸셀룰로오스와 1 w/v% 폴리소르베이트 60 수용액을 이용한 제조 조건이었다. 또한 이 최적 조건에 다른 유효성분에도 적용 가능한 것을 확인하였다.

Abstract: Cellulose nanoparticles loaded with retinyl palmitate were prepared by modified spontaneous emulsification solvent diffusion method. We used polysorbate 20, polysorbate 60, and PPG-26-Buteth-26/PEG-40 Hydrogenated castor oil as dispersion medium. The optimum condition for particle size of cellulose nanoparticles was 1 w/v% ethyl cellulose with 3 w/v% polysorbate 60 solution. And The optimum condition for loading amount of retinyl palmitate of cellulose nanoparticles was 2 w/v% ethyl cellulose with 1 w/v% polysorbate 60 solution. Also, we found that this optimum condition can be applicable to other active compounds.

Keywords: nanoparticle, cellulose, retinyl palmitate, modified spontaneous emulsification solvent diffusion method, polysorbate 60

1. 서 론

피부활성 물질이 함입된 나노입자는 효과적으로 활성 성분을 표적까지 전달하기 위한 수단으로 최근 활발히 연구되어지고 있다. 이러한 나노입자는 일반적으로 수 나노에서 수백 나노범위의 입자크기를 갖고 넓은 비표면적을 지니는 특성을 지니고 있다. 이러한 특성은 선택적으로 활성성분의 전달을 유용하게 할 뿐만 아니라 활성 물질의 투과율도 향상시켜준다. 한편, 나노입자는 입자 표면에 표적화를 위한 유도물질을 도입하거나 또는 활성

성분을 봉입하여 활성성분을 효율적으로 전달할 수 있는 장점을 지니기 때문에 다양한 분야에서 폭넓게 적용되어지고 있다[1]. 현재까지 많이 이용되고 있는 나노 소재는 인지질(phospholipid)을 이용한 리포솜과 나노에멀전 형태의 것들이 대부분이며 그 중 가장 활발하게 진행되는 분야는 기존에 잘 용해되지 않거나 안정화가 어려웠던 생리 활성 물질들 또는 유상을 함유할 수 있는 나노에멀전 베이스와 리포솜 개발 분야이다. 최근에는 인지질의 물리화학적 안전성이 낮은 단점을 보완하는 생체적합성(biocompatible) 고분자 계통의 소재를 이용한 베지클 구조나 극미립구 개발이 많은 관심을 모으고 있다. 또한 생리 활성 물질의 효과를 지속적으로 유지하기 위한 목

[†] 주 저자 (e-mail: judy2004@empal.com)

Table 1. Natural and Synthetic Polymers in Cosmetics

Natural polymers	1. Vegetal origin: Starch, cellulose, seaweed gum, hyaluronic acid, chondroitin sulfate, vegetal substitute of elastin, glycoprotein, collagen of vegetal derivation, agarose 2. Animal origin: Hyaluronic acid, glycosaminoglycans, glycogen, sodium carboxymethyl betaglucan, casein, collagen and elastin from bovine tendons, heparin
Synthetic polymers	Acrylic polymers, acrylates glycerylacrylates, polyacryl amide, polyvinylpyrrolidone (PVP), polyvinyl methylethers, polyamino acid

Table 2. Shell Material 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-ε-caprolactone

적으로 방출 제어성을 갖는 나노 소재의 개발 연구가 활발하게 진행 중이다. 더불어 이를 이용한 활성 물질들의 피부 흡수 이용률을 증진시켜 적은 농도로 높은 효능을 나타내고자 하는데 많은 시도도 이루어지고 있다. 최근에는 화장품산업도 활발한 나노 기술연구를 통하여 리포솜과 나노에멀전 시스템을 응용한 새로운 나노 소재들을 개발하여 제품에 적용하고 있다. 나노 리포솜, 나노입자 또는 나노에멀전 내부에 난용성 생리활성 물질이나 낮은 생체 이용률을 가진 물질을 함유하여 생체 이용률을 증진시키고 이러한 기술로 개발된 화장품을 통해 생리 활성 물질을 선택적으로 피부에 흡수시킬 수 있다면 향후 점차 커져가는 기능성 화장품 분야에서 시장의 우위를 점할 수 있을 것으로 예측된다[2].

나노입자 제조 방법으로는 용매 증발법, 자발적 유화 용매 확산법, 침전확산 방법, 그리고 유화 용매 확산 방법 등이 있다. 특히 자발적 유화 용매 확산법에 의한 나노입자의 형성은 디클로로메탄, 클로로포름과 같은 수불용성 유기 용매와 함께 아세톤 또는 메탄올과 같은 수용성 용매가 유상으로 사용되어지며 유화 과정과 용매확산 과정을 거쳐 입자가 형성되어진다. 그러나 이 방법으로 제조되어진 나노입자는 수불용성 유기 용매인 디클로로메탄, 클로로포름과 같은 독성용매를 사용하는 문제점과 심한 뭉침 현상으로 인하여 대량 생산하기 어려운 문제점을 지니고 있다. 따라서 본 연구에서는 기존의 자발적인 유화 용매 확산 방법에서 수불용성 용매를 독성이 적은 알코올로 대체하여 기존의 방법을 개선하여 사용하였다 [1,3,4]. 입자의 구성 재료에 한정하여 생체 적합하고 생

분해성인 재료인 생체 적합성 고분자는 일반적으로 크게 혈액적합성 고분자와 조직적합성 고분자로 구분된다. 또한 생체적합성 재료로 사용되는 고분자는 크게 천연고분자와 합성고분자 그리고 분해성 고분자와 비분해성 고분자로 나눌 수 있다(Table 1). 천연고분자로는 셀룰로오스, 아가로스, 알지네이트, 헤파린, 히아루론산, 키토산 등의 다당류 그리고 폴리아미노산, 콜라겐, 알부민 등 단백질을 기초로 하는 고분자로 나눌 수 있다(Table 2)[5-8]. 본 연구에서는 나노입자 제조를 위한 고분자는 생체 친화성을 지닌 에칠셀룰로오스를 사용하여 입자 내에 식약청에서 고시한 주름개선 기능성 원료인 레티닐 팔미테이트(retinyl palmitate)의 봉입효율을 높이기 위하여 유화제의 종류를 변화를 주면서 제조되어진 나노입자의 크기, 형태, 입자의 안정성을 측정하여 레티닐 팔미테이트를 봉입할 수 있는 최적 조건을 찾고자 하였다. 또한 상기결과로부터 얻어진 최대 봉입효율을 갖는 조건에서 기능성 유효성분[미백제로써 유용성 감초 추출물, 아스코르빌 테트라이소팔미테이트(ascorbyl tetraisopalmitate), 알부틴(arbutin)을 주름개선제로써 7-디하이드로콜레스테롤(7-dehydrocholesterol)]을 코어(core)로 한 입자를 제조한 후 봉입효율을 비교하였다.

2. 실험재료 및 방법

2.1. 실험재료 및 기기

셀룰로오스 유도체인 에칠셀룰로오스는 Kanto chemical Co. (Japan)에서 구입하였다. 활성유효성분으로 레

티닐 팔미테이트는 Roche Co. (Swiss)에서, 알부틴과 유용성 감초추출물은 Bioland Ltd. (Korea)에서, 아스코르빌테트라이스팔미테이트는 Nikkol Co. (Japan)에서, 7-디하이드로콜레스테롤은 MMP Co. (USA)에서 각각 구입하여 사용하였다. 유화제로는 폴리소르베이트 20과 폴리소르베이트 60은 Uniqema Co. (USA)에서 피피지-26-부테스-26/피이지-40 하이드로제네이티드캐스터오일은 Wackherr Co. (Korea)에서 각각 구입하여 사용하였으며, 물은 증류수를 사용하였다. 에탄올과 아세톤은 1급 시약을 사용하였다. 투석막은 Spectra/Por (Spectrum Laboratories, Inc., USA)을 구입하여 사용하였다.

2.2. 제조방법

셀룰로오스 나노입자는 기존의 자발적 유화 확산 방법을 개선하여 다음과 같은 과정에 의해 진행하였다. 유화제(폴리소르베이트 20, 폴리소르베이트 60, 피피지-26-부테스-26/피이지-40 하이드로제네이티드캐스터오일)를 종류별로 각각 증류수에 용해하여 1, 2, 3 w/v%의 농도로 제조하여 사용하였다. 셀룰로오스 용액은 레티닐 팔미테이트와 셀룰로오스 유도체인 에칠셀룰로오스를 1 : 3으로 혼합한 후, 10 mL의 아세톤 / 에탄올 (6 / 4) 혼합용매에 용해하여 1, 2, 3 w/v%의 농도로 제조하였다. 제조되어진 유화제 용액 30 mL가 담긴 비이커에 초음파 발생기(Ultrasonic homogenizer, Sonic Master-200, Nanointech, Korea)의 팁 부분이 1 / 2 가량 잠기도록 고정된 다음, 상온에서 5 min 동안 초음파를 조사하였다. 초음파를 조사하는 동안, 각각 제조되어진 셀룰로오스 용액 10 mL를 주사기를 이용하여 2 mL/min의 속도로 분산용액에 서서히 첨가시켜 주며 나노입자를 제조하였다. 최종적인 나노입자는 분산용액 내의 유화제 수용액과 혼합 유기 용매를 상온에서 48 h 동안 막 투석을 하여 제거한 후 획득하였다. 획득한 샘플 중 10 mL는 동결건조하여 파우더 상태로 만든다.

2.3. 나노입자의 입도분석 및 봉입률 측정

셀룰로오스 나노입자의 크기는 광산란 장치(Mastersizer 2000, Malvern Co., UK)를 사용하여 측정하였다. 제조된 셀룰로오스 나노입자에 대한 유화제가 미치는 영향은 각각의 셀룰로오스 용액의 농도를 1 w/v%로 고정하고 유화제 수용액의 농도 변화에 따른 입자 변화를 관찰하여 결정하였다. 나노입자에 대한 셀룰로오스 용액의 영향은 유화제 수용액의 농도를 1 w/v%로 고정하고 셀룰로오스 용액의 농도 변화에 따른 입자의 크기 변화를 통해 관

찰하였다.

셀룰로오스 나노입자 내 봉입된 레티닐 팔미테이트를 정량하기 위해 HPLC는 photodiode array 검출기가 장착된 Waters (USA)사의 제품을 사용하였다.

2.4. 나노입자의 형태 관찰 및 안정성 관찰

셀룰로오스 나노입자의 형태는 셀룰로오스 나노입자 분산용액 10 mL를 동결 건조하여 광학현미경(Labophot-2, NIKKON, Japan)을 이용하여 관찰하였다. 제조된 나노입자의 안정성은 28일 동안 상온에서 방치시키면서 시간에 따라 입자 크기를 광산란 장치로 측정하여 안정성을 평가하였다.

3. 결과 및 고찰

3.1. 셀룰로오스 나노입자의 크기

Figure 1은 셀룰로오스 용액과 종류별 유화제 수용액의 농도 변화에 따른 입자 크기의 변화를 나타낸다. 유화제 수용액의 농도가 증가하면서 입자의 크기가 감소하였다. 결과적으로 나노입자의 크기는 유화제의 농도가 증가할수록 감소되어지는 결과를 관찰할 수 있었으며 이는 유화제의 종류에 상관없이 동일한 경향성을 나타내었다. 입자의 크기가 감소되어지는 이유는 용액 상에서 유화제의 농도가 증가할수록 마이셀의 구조를 형성하여 입자가 안정화되고 입자의 크기가 작아지며 또한 입자의 표면장력이 감소되어 입자간의 응집을 억제하는 작용이 발생하기 때문에 입자의 크기가 감소하게 된다. 그러므로 유화제의 농도가 증가함에 따라 입자의 크기가 감소되었다고 사료된다. 3 w/v% 에칠셀룰로오스 용액은 종류별 유화제 수용액에 초음파를 조사하면서 첨가 시 에칠셀룰로오스의 뭉침 현상과 함께 침전이 발생하고 입자가 형성되지 않았다. 셀룰로오스 농도가 증가할수록 입자의 크기가 증가하는 경향을 관찰할 수 있었다. 일반적으로 나노입자 제조 시 고분자의 농도가 증가할수록 분산용액이 유화제 내에 분산될 때 형성되는 에멀전 방울들의 밀도가 높아지기 때문에 뭉침 현상이 발생하면서 입자의 크기가 증가하게 된다고 알려져 있다. 따라서 셀룰로오스 용액의 농도가 증가하면서 유화제 수용액 내에 뭉침 현상이 발생하여 입자의 크기가 증가된 것으로 사료된다.

Figure 2는 에칠셀룰로오스로 제조된 나노입자의 형태는 구형을 나타내고 있다. 일부 나노입자의 형태가 변형되게 나타난 것이 관찰되었는데 그것은 나노입자간의 유착으로 인하여 응집작용이 발생했기 때문이라 추측된다.

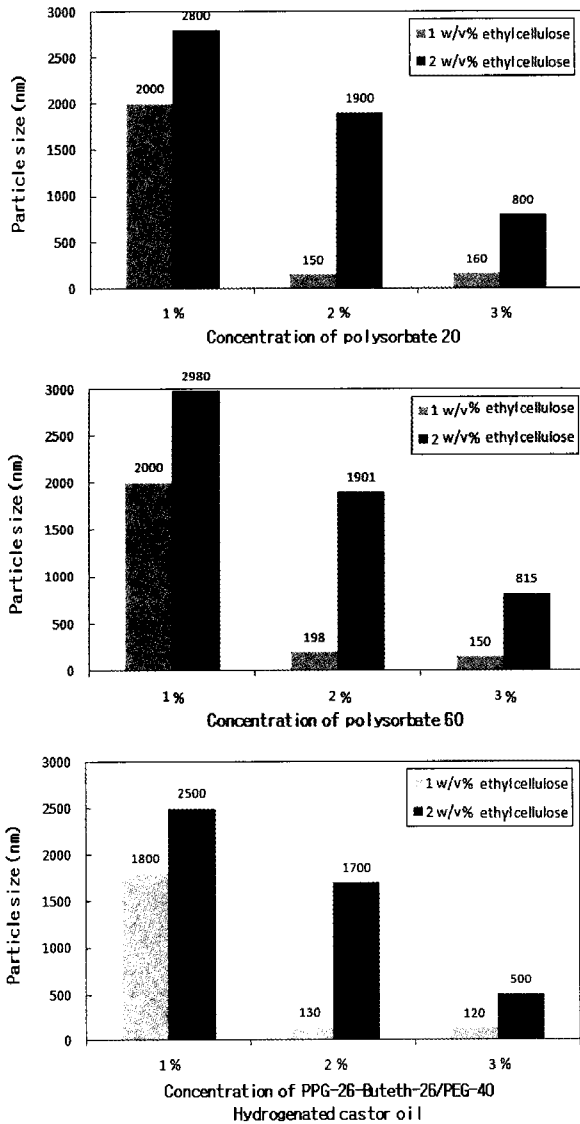


Figure 1. Mean particle size of cellulose nanoparticles as a function of the concentrations of emulsifiers tested: polysorbate 20, polysorbate 60 and PPG-26-Buteth-26/PEG-40 hydrogenated castor oil.

3.2. 셀룰로오스 나노입자의 안정성

Figure 3은 제조된 나노입자의 안정성에 관한 결과이다. 나노입자의 안정성은 1% 셀룰로오스 용액과 각각 1 w/v% 폴리소르베이트 20과 2 w/v% 폴리소르베이트 60 유화제 수용액으로 제조되어진 나노입자 분산용액을 상온에서 28일 동안 방치했을 경우의 입자 크기 변화를 통하여 비교한 결과 시간이 경과하면서 입자의 크기 변화가 크게 일어나지 않았다. 제조된 셀룰로오스 나노입자는 28일 동안의 입자 크기를 관찰한 결과 제조된 모든 경우의 입자의 크기 변화가 유사하고 일정하였다. 일반

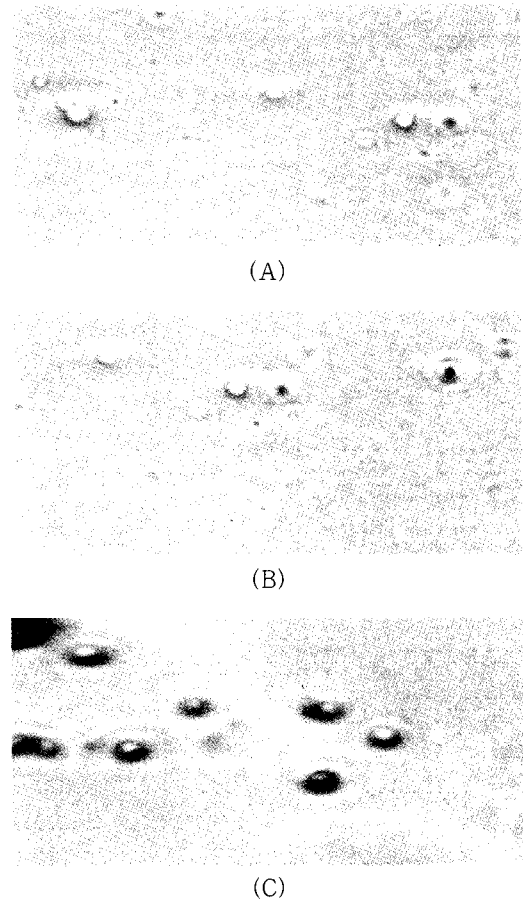


Figure 2. Photo microscopy image of cellulose nanoparticles loaded with retinyl palmitate. (A) is prepared using 2 w/v% ethyl cellulose with 1 w/v% polysorbate 20, (B) is prepared by using 2 w/v% ethyl cellulose with 1 w/v% polysorbate 60, (C) is prepared by using 2 w/v% ethyl cellulose with 1% PPG-26-Buteth-26/PEG-40 hydrogenated castor oil.

적으로 나노입자 제조 시 입자의 크기와 안정성은 유화제의 영향을 받게 된다고 알려져 있다. 유화제는 유기상을 효과적으로 분산시키고, 분산된 입자의 안정성을 부여하기 위하여 사용되어진다. 유화제의 농도가 매우 낮은 경우 분자적으로 분산하고 있지만 임계마이셀농도 이상이 되면 마이셀의 분자 집합체를 형성하게 되어 입자의 안정성을 높여주게 된다. 또한 유화제는 입자 표면 장력을 저하시켜 주고, 계의 에너지는 낮추면서 계면에 흡착되어 입자의 코아세르베이션을 낮추어 입자를 더욱 안정화시켜 주게 된다. 본 실험에서 폴리소르베이트 20과 폴리소르베이트 60 수용액이 셀룰로오스 나노입자를 더욱 안정화되게 분산시켜 주어 상온에서 안정한 것으로 사료된다. 그러나 피피지-26-부테스-26/피피지-40 하이드로제네이티드 캐스터오일 수용액을 분산액으로 사용

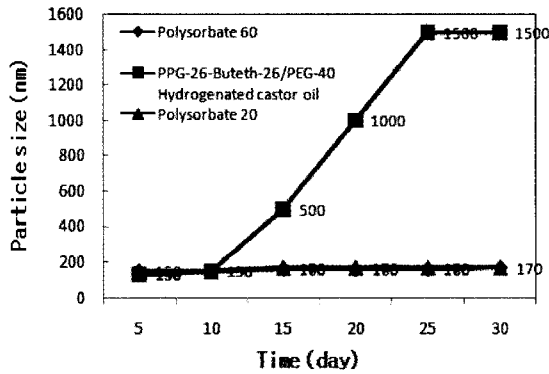


Figure 3. Stability of cellulose nanoparticles at room temperature for 28 days.

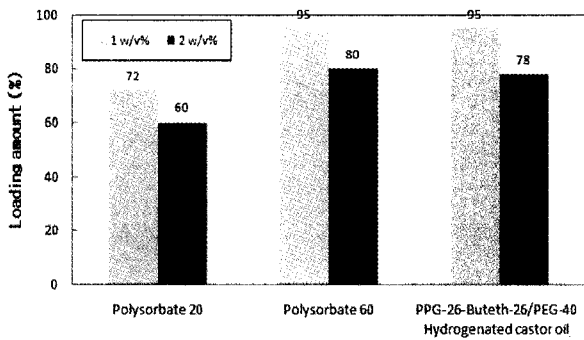


Figure 4. The effect of the concentration of surfactants on amount of retinyl palmitate loaded in cellulose nanoparticles. Cellulose nanoparticles prepared by 2 w/v% ethyl cellulose.

한 입자 용액은 시간이 경과하면서 입자가 커지고 침전이 발생하였다.

3.3. 셀룰로오스 나노입자 내 레티닐 팔미테이트의 봉입률

Figure 4는 나노입자 내부의 레티닐 팔미테이트의 봉입률에 대한 유화제 수용액의 영향을 나타낸다. 에칠셀룰로오스 용액의 농도가 각각 1 w/v%와 2 w/v%일 때 각각 폴리소르베이트 20, 폴리소르베이트 60, 피피지-26-부테스-26/피이지-40 하이드로제네이트드캐스터오일의 농도를 변화시키며 레티닐 팔미테이트의 봉입률을 비교하였다. 유화제의 농도가 증가함에 따라 레티닐 팔미테이트의 봉입률은 감소하였다. 유화제가 유기상을 효과적으로 분산시키는 역할을 하여 나노입자의 크기는 작게 하지만 활성성분의 봉입에는 오히려 방해가 된다고 사료된다.

또한 Figure 5는 셀룰로오스 용액의 농도를 변화시키며 레티닐 팔미테이트의 봉입률을 비교하였다. 에칠셀룰

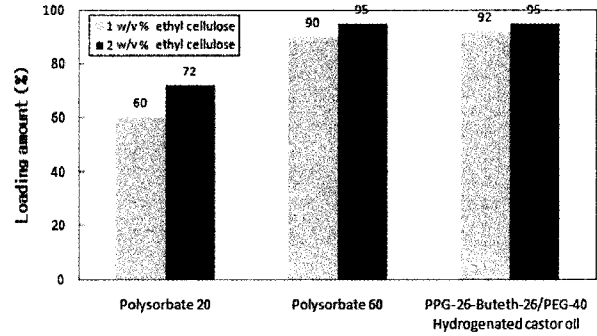


Figure 5. The effect of the concentration of ethyl cellulose on amount of retinyl palmitate loaded in cellulose nanoparticles. Cellulose nanoparticles prepared by 1 w/v% polysorbate 20, 1 w/v% polysorbate 60, and 1 w/v% PPG-26-Buteth-26/PEG-40 hydrogenated castor oil.

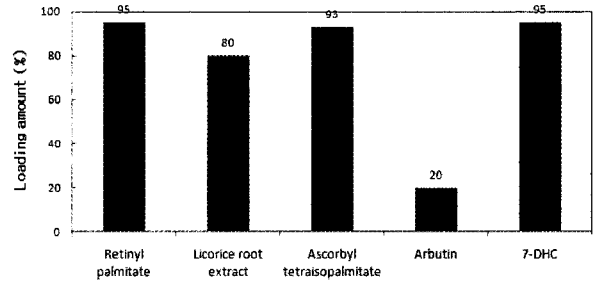


Figure 6. Loaded amount of active agents by encapsulation in the core of 2 w/v% ethyl cellulose and 1 w/v% polysorbate 60.

로오스 용액의 농도가 증가할수록 제조된 나노입자 내 레티닐 팔미테이트의 봉입률이 증가하였다. 이는 셀룰로오스 나노입자가 크게 형성되면서 봉입되어진 레티닐 팔미테이트의 양이 증가한 것이라 추측된다. 결과적으로 유화제의 양이 적을수록 셀룰로오스 용액의 농도가 증가할수록 제조된 나노입자 내 레티닐 팔미테이트의 봉입률이 증가하였다.

3.4. 셀룰로오스 입자의 유효성분 봉입률 비교

레티닐 팔미테이트가 봉입된 셀룰로오스 나노입자 제조의 봉입률 최적 조건은 1 w/v% 폴리소르베이트 60 수용액에 2 w/v% 에칠셀룰로오스를 사용하여 입자를 형성하는 것이다. Figure 6은 위의 조건이 다른 기능성 유효성분에도 적용가능한지 확인하기 위해 각각 유용성 감초추출물, 아스코르빌테트라이스팔미테이트, 알부틴, 7-하이드로콜레스테롤을 이용하여 셀룰로오스 입자의 봉입률을 측정해 본 결과이다. 유용성 감초추출물, 아스코

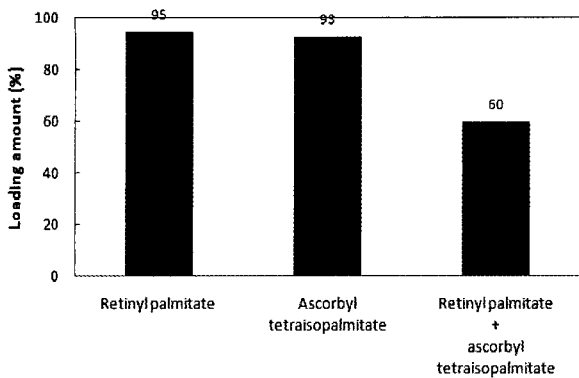


Figure 7. Comparison of loaded amount by respective and simultaneous encapsulation of retinyl palmitate and ascorbyl tetraisopalmitate in the core of 2 w/v% ethyl cellulose and 1 w/v% polysorbate 60.

르빌테트라이소팔미테이트, 7-하이드로콜레스테롤은 80% 이상의 높은 봉입률을 보인 반면에 알부틴은 약 20%의 낮은 봉입률을 보였다. 그 이유는 알부틴이 다른 물질과 달리 친수성이기 때문에 위의 입자 제조 조건에 잘 맞지 않는 것이라 판단된다.

그리고 주름과 미백 유효성분이 동시에 함유된 입자를 제조하기 위해 봉입률이 가장 높았던 미백 기능성 유효성분인 아스코르빌테트라이소팔미테이트와 레티닐 팔미테이트를 혼합하여 입자를 제조하고 봉입률을 측정하였다(Figure 7). 각각 단독으로 레티닐 팔미테이트와 아스코르빌테트라이소팔미테이트로 봉입하였을 경우 봉입률은 80% 이상이였으나 혼합하였을 경우 60%의 봉입률을 보였다. 위 결과로 보아 레티닐 팔미테이트와 아스코르빌테트라이소팔미테이트를 혼합하여 봉입하는 것보다 단일 물질로 입자를 제조하는 것이 유효성분의 봉입률을 높이는 데 효과적이라 사료된다.

4. 결 론

본 연구에서는 자발적인 유화 확산법을 이용하여 나노 크기의 레티닐 팔미테이트의 최대 봉입률을 갖는 셀룰로오스 입자의 제조조건을 관찰하였다. 3 w/v% 에칠셀룰로오스 용액의 조건에서는 에칠셀룰로오스의 뭉침 현상이 발생하면서 침전이 발생하고 입자가 형성되지 않았다. 이는 조건에 비해 에칠셀룰로오스의 양이 많아서 다량의 침전이 형성되는 것이라 사료된다. 유화제 수용액과 셀룰로오스의 농도 등 셀룰로오스 나노입자 형성에 영향을 미치는 인자를 변화시켜 나노입자를 제조한 결

과, 셀룰로오스 용액의 농도가 일정할 때 유화제 수용액의 농도가 증가할수록 입자의 크기가 감소하였으며, 레티닐 팔미테이트의 봉입률은 감소하였다. 또한 유화제 수용액의 농도가 일정할 때, 셀룰로오스 용액의 농도가 증가할수록 입자의 크기가 증가하였으며, 레티닐 팔미테이트의 봉입률이 증가하였다. 제조된 나노입자는 28 일 동안 상온에서 안정하였고, 입자의 형태는 구형을 나타냈다. 본 결과로서 나노입자를 제조하기에 가장 적절한 조건은 1 w/v% 에칠셀룰로오스와 3 w/v% 폴리소르베이트 60 수용액을 이용한 것이었으며, 레티닐 팔미테이트의 봉입률을 최대화하기 위한 조건은 2 w/v% 에칠셀룰로오스와 1 w/v% 폴리소르베이트 60 수용액을 이용한 제조 조건이었다. 레티닐 팔미테이트의 봉입률이 가장 높았던 2 w/v% 에칠셀룰로오스와 1 w/v% 폴리소르베이트 60 수용액을 이용한 조건에 유효성 감초추출물, 아스코르빌테트라이소팔미테이트, 7-하이드로콜레스테롤, 알부틴을 봉입하였을 경우에 알부틴을 제외한 나머지 3가지 성분은 80% 이상의 높은 봉입률을 나타내었다. 위의 결과를 통해 레티닐 팔미테이트를 에칠셀룰로오스로 봉입하기 위한 최적 조건이 다른 유효성분에도 적용됨을 확인할 수 있었다.

참 고 문 헌

1. D. E. Nam, T. K. Jung, S. S. Kim, C. H. Shin, and B. C. Shin, Preparation of cellulose nanoparticles loaded with vitamin E acetate, *Polymer*, **28**, 128 (2004).
2. W. Heike, K. H. Kowtka, C. M. Lehr, and U. F. Schaefer, pH profiles in human skin: influence of two *in vitro* test systems for drug delivery testing, *Eur. J. Pharm. Biopharm.*, **55**, 57 (2001).
3. J. D. Kim and J. H. Jung, Surface chemistry in biocompatible nanocolloidal particles, *J. Soc. Cosmet. Scientists Korea*, **30**, 295 (2004).
4. K. C. Kang, H. B. Pyo, C. H. Lee, T. H. Kim, S. C. Ma, and N. H. Jeong, Study on encapsulation efficiency and preparation of SLN using conjugated new whitening agent (LA-PEG) and its cosmetic application, *J. Soc. Cosmet. Scientists Korea*, **34**, 15 (2008).
5. S. Dumitriu, *Ermocosmetic applications of polymeric biomaterials*, Polymeric Biomaterials 2nd Edition, 459, CRC (2001).

6. T. Miyamoto, S. Takahashi, H. Ito, H. Inagaki, and Y. Noishiki, Issue biocompatibility of cellulose and its derivatives, *J. Biomed. Mater. Res.*, **23**, 125 (1998).
7. N. E. Larsen and E. A. Balaz, Drug delivery systems using hyaluronan and its derivatives, *Adv. Drug Delivery Rev.*, **7**, 279 (1991).
8. 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).