

## 키토산의 에멀전화 및 이온적 젤화에 의한 기능성 물질(ascorbyl palmitate)의 포집

### Encapsulation of Ascorbyl Palmitate in Chitosan Nanoparticles by Oil-in-water Emulsion and Ionic Gelation Processes

이은지, 김범근 | 우수식품인증센터  
Eun-Ji Lee, Bum-Keun Kim | Food Certification Center

#### 기술명

키토산의 에멀전화 및 이온적 젤화에 의한 기능성 물질(ascorbyl palmitate)의 포집

#### 서론

수십 년간 비타민 C의 지용성 에스테르 형태로 존재하는 ascorbyl palmitate(AP)는 비타민 C의 공급원과 식품, 의약품, 화장품 중 산화방지제로 이용되어져 왔다. AP가 ascorbic acid보다 더 안정적이지만, 낮은 화학적 안정성과 물에 대한 낮은 용해도로 인해 그 활용이 제한적이었다.

일반적으로 AP는 캡슐화를 통하여 극한 환경(빛, 산소, 화학성분 등)으로의 직접적인 노출로 인해 발생하는 활성저하로부터 유효성분을 보호할 수 있다. Encapsulant(또는 shell)는 목적 부위(target site)에 물질을 이동시키는 운반체로서의 중요한

역할을 수행할 뿐만 아니라, 특정 환경에서 활성분자의 확산 레벨을 제어할 수 있도록 용출을 제어하여 이러한 물질들의 활성을 유지시킬 수 있다. AP의 포집화를 위하여 지방, poly(D, L-lactide), poly(D, L-lactide-co-glycolide)와 같은 물질을 벽물질로 이용하여 microemulsion, liposomes, solid lipid nanoparticles, nanostructured lipid carriers 및 nanoparticles 형태로 사용되어지고 있다. 또한 나노레벨의 캡슐화를 통하여 친유성 화합물(lipophilic compounds)의 생물학적 이용 가능성을 높일 수 있다고 알려져 있다.

N-acetyl-D-glucosamine과 D-glucosamine 유닛들의 복합고분자 형태인 키토산은 다량의 활성화합물을 위한 운반체로 가장 적합한 다당체의 한 종류이다. 키토산 골격에 존재하는 아미노기의 존재로 인해 유기산 용액에서의 용해도가 증가될 수 있는 장점이 있으며, 이들 간의 이온결합을 통하여 겔(gels), 비드(beads), 필름(films) 등이 생성될 수 있어 생체고분자물질의 화학적 변화를 가능하게 한

다. 따라서 키토산의 생분해성, 생체적합성, 무독성의 특성으로 인하여 마이크로/나노 캡슐화 시스템의 발전에 더 많은 주목을 받아 왔다.

단백질, 소수성, 친수성의 약품, 비타민 등의 전달시스템을 위하여 이온의 겔화 또는 polyionic coacervation 등의 기술적 연구가 보고된 바 있다.

Ascorbic acid의 경우 분무건조(spray-drying)기술을 이용한 chitosan-tripolyphosphate particles (chitosan-TPP) 전달시스템에 이용된 바 있으나, 지용성 유도체인 AP에 관련하여서는 보고된 바가 없다. 분무건조 기술은 활성물질의 캡슐화를 위한 잘 알려진 매우 편리한 기술 중의 하나이나 이를 통하여 얻어진 입자들의 입도는 거의 대부분이 마이크로미터(micrometer) 수준이다. 또한 높은 온도(예를 들어, 170°C)에서 가공되기 때문에 유효성분의 활성 저하가 유발되는 단점을 가지고 있다.

최근 들어와서 에멀전 형성과 이온 겔화의 두 가지 공정에 의한 AP가 포집된 키토산 나노입자(AP-loaded chitosan nanoparticle)의 제조에 관련된 연구가 주로 이루어지고 있다. 이를 통하여 아주 작은 입자 또는 나노입자들을 제조할 수 있을 뿐만 아니라 고온을 이용하지 않기 때문에 유효성분의 활성 유지도 가능하다. 본 연구에서는 Fourier transform infrared(FT-IR), ultraviolet-visible(UV-vis), thermal gravimetry analysis(TGA), X-ray diffraction(XRD)을 통하여 캡슐화(encapsulation) 여부를 확인하였고, scanning electron microscopy(SEM)과 transmission electron microscopy(TEM)을 이용하여 입자들의 모양과 크기를 결정할 수 있었다.

## 원리

AP-loaded chitosan nanoparticle은 Ko 등과 Ajun 등의 방법에 준하였다. 일반적으로 organic phase로서 휘발성이 높은  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ 를 사용하나 화학적 잔여물의 독성을 피하기 위해 soybean oil을 사용하였다. 방법을 요약하면 키토산 용액은 상온에서 아세트산을 함유하는 약산 용액에 넣고 용해시킨다. 그 후 Tween 60을 키토산 용액에 넣고 혼합물이 잘 섞일 때까지 실온에서 저어주고(aqueous phase), Soybean oil과 Span 60은 50°C에서 2시간동안 혼합한 후에 실온에서 식혀둔 후(organic phase), AP는 organic phase에 넣고 혼합액이 잘 섞일 수 있도록 한다.

Aqueous phase를 16,000 rpm에서 2분간 균질화(homogenization)하면서 서서히 organic phase를 떨어뜨려 oil-in-water 에멀전을 만든다. 그 후 약 30분간 계속해서 저어주며, 만들어진 입자들을 10,000 g의 조건에서 15분간 원심분리하여 모으고 Tween 60 용액과 물로 세척한 후 건조하여 원하는 입자를 얻어낸다.

일반적으로 나노입자에 포집되어있는 AP의 함유량은 TGA/DTG 기술에 의해 다음과 같이 결정된다.

$$\text{Loading capacity(LC)}(\%) = \frac{A}{B} \times 100 \quad (1)$$

$$\text{Encapsulation efficiency(EE)}(\%) = \frac{A}{C} \times 100 \quad (2)$$

A : weight of loaded AP

B : weight of sample

C : weight of initial AP

## 키토산 나노입자의 특성분석

AP가 포집된 키토산 나노입자는 두 가지 공정에 의해 제조되는데, 첫 번째는 o/w 에멀전의 제조이며, 두 번째는 키토산과 TPP간의 이온결합에 의한다. Fig. 1은 제조된 입자의 FT-IR spectra를 나타낸다.

일반적으로 키토산을 분석하였을 때,  $3382\text{ cm}^{-1}$ 에서는 -OH 및  $\text{-NH}_2$  group,  $2886\text{-}2854\text{ cm}^{-1}$ 에서는 -CH group,  $1634\text{ cm}^{-1}$ 에서는 amide 1 group,  $1565\text{ cm}^{-1}$ 에서는 amide 2 group,  $1062\text{ cm}^{-1}$ 에서는 C-O-C group, 그리고  $887\text{ cm}^{-1}$ 에서는 pyranose ring을 나타낸다(Fig. 1(a)). 키토산 나노입자를 제조할 경우, amide 2의 피크( $\text{-NH}_2$  bending)가  $1565\text{ cm}^{-1}$ 에서  $1550\text{ cm}^{-1}$ 로 옮겨졌으며,  $1230\text{-}1160\text{ cm}^{-1}$ 에서 새로운 피크가 나타났는데, 이는 P-O 및 P=O를 나타내며, phosphoric 그룹과 암모늄 이온 간에 정전기적 상호작용에 기인한다(Fig. 1(b)). 키토산 입자의 FT-IR spectrum과 비교하여 AP-loaded 키토산 나노입자의 경우  $1732\text{ cm}^{-1}$ 에서 현저하게 높은 피크를 나타내는데, 이는 AP로 인해서 발생하는 에스테

르 그룹의 함유량 증가에 기인한다(Fig. 1(c)).

AP의 포집은 UV-vis spectrophotometry에 의해 서도 확인할 수 있다(Fig. 2). 또한 AP의 경우 에탄올에 쉽게 용해되기 때문에 용출 용매로서 에탄올을 사용하여 확인할 수 있다. 그 결과 키토산 입자들은  $220\text{-}300\text{ nm}$  파장에서 흡수밴드를 보이지 않는 반면(Fig. 2(a)), AP-loaded 키토산입자는  $246\text{-}248\text{ nm}$ 의 파장에서 최대 흡수피크를 보인다(Fig. 2(b)~(e)). 이는 키토산 입자에서 AP가 용출되는 데에 기인한다.  $246\text{-}248\text{ nm}$ 에서의 흡수밀도는 초기 AP 함유량이 증가함에 따라 증가한다(Fig. 2(b)~(e)). 이것은 AP의 양이 초기 AP 함유량에 의존하여 키토산 입자로부터 분리되는 것을 나타낸다.

TGA는 온도에 따라 무게 변화 측정하는데 이용되는 간단한 분석 기술이다. Fig. 3은 키토산과 AP-loaded 키토산 입자의 함유량이 온도가  $100^\circ\text{C}$ 에서  $600^\circ\text{C}$ 로 상승함에 따라 감소하는 것을 보여준다. 시료에 따라 온도에 따른 무게 감소의 정도가 다른 것을 나타낸다. AP는 단지 한 레벨의 weight loss를 나타내는 반면(Fig. 3(A)), 키토산과 AP 함

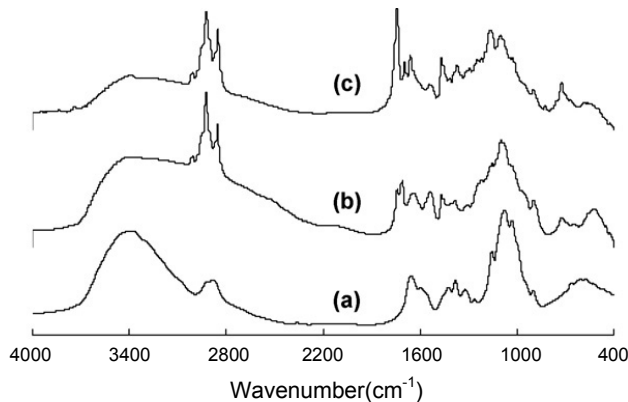


Fig. 1. FT-IR spectra of (a) chitosan flakes, (b) chitosan particles and (c) AP-loaded chitosan particles with CTS to AP weight ratio of 1:1.50. (Yoksan *et al.*, Colloids and Surfaces B: Biointerfaces, **76**, 292-297, 2010)

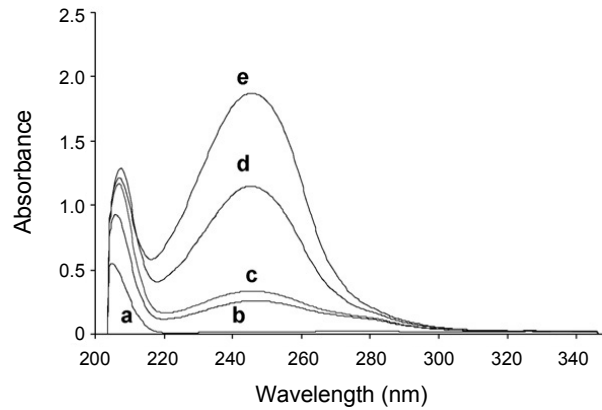


Fig. 2. UV-vis absorption spectra of supernatant obtained from immersion of different samples in ethanol(0.0083 mg/mL) at ambient temperature for 150 min: (a) chitosan particles and (b)-(e) AP-loaded chitosan particles with different CTS to AP weight ratios: (b) 1:0.25, (c) 1:0.50, (d) 1:1.00 and (e) 1:1.50. (Yoksan *et al.*, Colloids and Surfaces B: Biointerfaces, **76**, 292–297, 2010)

유 키토산 입자는 제각기 두 개와 세 개의 레벨에서 weight loss를 나타낸다(Fig. 3(A)). 이러한 다양한 레벨의 weight loss는 물질에 따른 각각의 성분이 degradation 되는 데에 기인한다. 각각의 weight가 변하는 구간의 최대 슬로프에 해당하는 온도는

TGA 곡선의 처음 유도체(소위 말하는 derivative thermogravimetry(DTG) thermogram) 때에 명백하게 관찰된다(Fig. 3(B)). DTG thermogram은 이렇게 weight 변화의 비율 또는 y축에서 시간의 경과에 따른 물질의 weight 변화를 나타낸다. 각 구

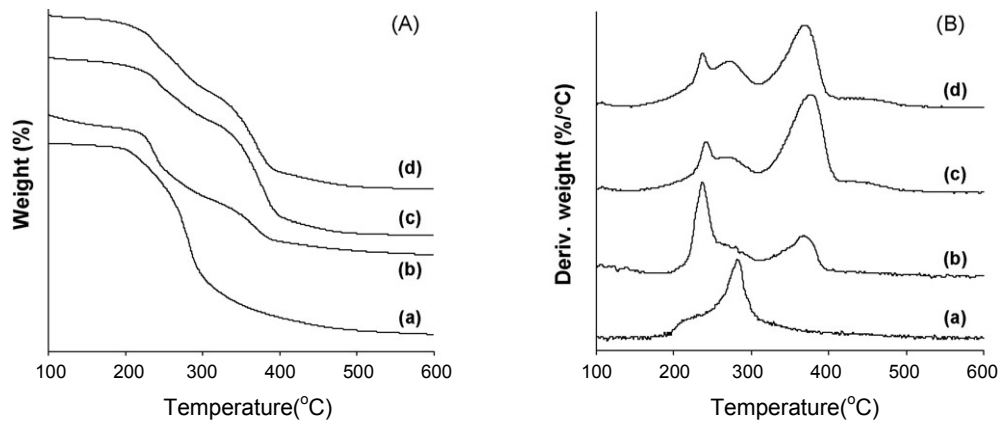


Fig. 3. (A) TGA and (B) DTG thermograms of (a) AP, (b) chitosan particles and (c)-(d) AP-loaded chitosan particles with different CTS to AP weight ratios: (c) 1:1.00 and (d) 1:1.50. (Yoksan *et al.*, Colloids and Surfaces B: Biointerfaces, **76**, 292–297, 2010)

간에서 weight loss의 큰 비율을 보여주는 온도는 물질 내 존재하는 구성요소의 온도 저하로 간주할 수 있다.

DTG thermogram에서 키토산 나노입자는 두 개의 degradation을 보여주는데, 이는 키토산(235°C)과 TPP와 결합된 키토산(377°C)의  $T_d$ 를 나타낸다(Fig. 3(B)). AP가 함유된 키토산 입자의 경우, 277°C에서 AP의  $T_d$ 에 일치하는 새로운  $T_d$ 를 보여준다(Fig. 3(B)). 이를 통하여 키토산 안에 AP가 포집되어 있는 것을 의미한다.

얻어진 입자들의 구조는 XRD에 의해 결정된다(Fig. 4). 일반적으로 키토산은 11°와 20°에서 각각 피크를 나타낸다(Fig. 4(a)). 한편 키토산이 TPP와 이온결합을 할 경우, peak 위치가 변화하고 intensity가 약해지며 넓은 모양을 나타내는데, 이는 TPP와의 결합에 의해 native 구조가 변화된 것을 의미한다(Fig. 4(b)). 이때 24°에서의 새로운 피크가 나타난 것을 확인할 수 있다. 이런 현상들은 이온 결합을 통해 유도된 결정격자의 변화에 기인

한다. AP-loaded 키토산 입자는 12°에서 피크 intensity가 상당히 감소하는 반면에 20°에서 현저하게 증가한 것을 볼 수 있으며(Fig. 4(c)), 이것은 AP의 포집에 의해 키토산-TPP 구조에 큰 변화를 준다는 것을 나타내준다.

키토산과 AP-loaded 키토산 입자의 입도는 dynamic light scattering(DLS) 테크닉에 의해 측정 가능하다(Fig. 5). 키토산 입자는 2.5 μm 수준의 입도를 나타낸 반면, AP-loaded 키토산 입자의 경우 250~930 nm 수준으로 감소한 것을 알 수 있으며 AP 함유량이 증가할수록 점차적으로 감소하였다(Fig. 5). 이는 키토산 안에 포집된 AP 분자의 소수성에 기인한다.

개개의 입자에 대한 상세한 모양과 형태학적인 정보를 얻기 위해서는 전자현미경을 이용하는 것이 일반적이다(Fig. 6). 개개의 입자들은 약 200~400 nm 수준의 입도를 나타내고 있으며, AP가 포집된 키토산 입자들 역시 응집되어 있거나 서로 결합되어 있는 것을 확인할 수 있다(Fig. 6(b)). 이것은 입

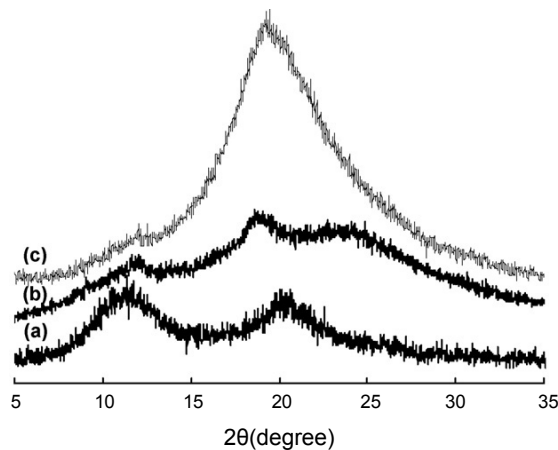
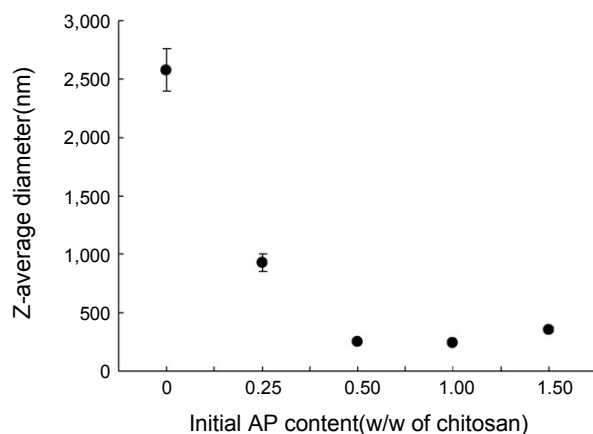
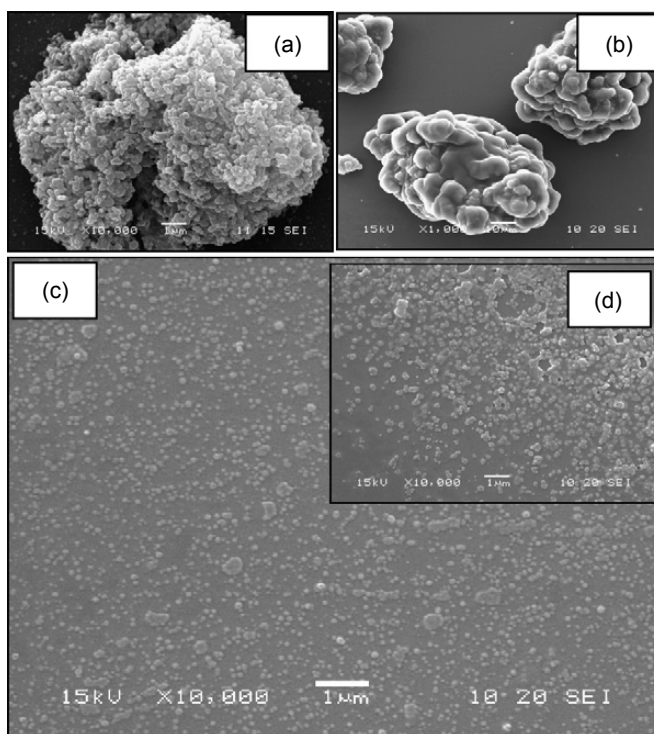


Fig. 4. XRD patterns of (a) chitosan, (b) chitosan particles; and (c) AP-loaded chitosan particles with CTS to AP weight ratio of 1:1.00. (Yoksan *et al.*, Colloids and Surfaces B: Biointerfaces, **76**, 292–297, 2010)



**Fig. 5.** Z-average diameter of chitosan particles and AP-loaded chitosan particles with different CTS to AP weight ratios. Data are the mean  $\pm$  standard deviation ( $n = 10$ ). (Yoksan *et al.*, Colloids and Surfaces B: Biointerfaces, **76**, 292–297, 2010)



**Fig. 6.** SEM micrographs at 15 kV of (a) chitosan particles (10,000 $\times$ ) and (b)–(d) AP-loaded chitosan particles with different CTS to AP weight ratios: (b) 1:1.00 (1000 $\times$ ), (c) 1:1.00 (10,000 $\times$ ) and (d) 1:1.50 (10,000 $\times$ ). (Yoksan *et al.*, Colloids and Surfaces B: Biointerfaces, **76**, 292–297, 2010)

자 표면에 쌓여있는 AP 함유량으로부터 초래된 결과일 수도 있다. 한편, 60~100 nm 수준의 입도를 나타내는 입자들도 관찰된다(Fig. 6).

또한 TEM을 통하여 개별의 키토산과 AP-loaded 키토산 입자들의 구조 등을 관찰할 수 있었다(Fig. 7). 키토산 입자의 평균입도는 25~50 nm 범위 안에 있었으며(Fig. 7(a)), AP-loaded 키토산 입자의 경우 30~60 nm 범위 안에 있는 것을 알 수 있다(Fig. 7(b)).

High performance liquid chromatography(HPLC)가 포집된 물질의 함유량을 결정하는 데에는 효과적인 기술이지만 medium에서의 입자들의 파괴 여부 및 용해도 등이 고려되어야 한다. TGA thermograms에 의해 제공된 정보를 통하여 키토산 입자 내에 포집되어 있는 AP의 함유량을 계산할 수 있다. Fig. 3은 키토산입자들이 150°C에서 수분의 손실을, 180~310°C에서 키토산의 손실을, 310°C 이상에서는 TPP와 결합된 키토산의 손실을, 이렇게 세

가지 스텝의 weight loss를 보여준다는 것을 나타내어준다. 키토산 입자의 TGA thermogram과 비교하였을 때 AP-loaded 키토산 입자들은 네 가지 스텝의 weight loss를 보여준다(Fig. 3(A)). 이 새로운 범위의 weight loss는 AP의 T<sub>d</sub>에 해당하는 250~310°C의 온도 범위에서 나타난다. 이 온도 범위에서 weight loss 퍼센트는 포집된 AP의 함유량을 계산하는데 이용된다. Loading capacity(LC)와 encapsulation efficiency(EE)는 각각 (1)과 (2)의 식으로 계산한다(Table 1). EE의 경우 초기 AP 농도가 25%에서 150%로 증가함에 따라 8~20%의 범위의 값을 나타낸다. 또한 LC 값은 초기 AP 함유량이 증가함에 따라 함께 증가한다. 이 결과는 키토산-TPP 나노입자들 안의 ammonium glycyrrhizinate 또는 BSA의 운반에 간주된 연구 결과들과 일치한다. 결과에 나타난 바와 같이 캡슐화 효율은 39~77%의 수준을 나타내었으며, 이 값은 초기 AP 함유량이 증가함에 따라 감소한다.

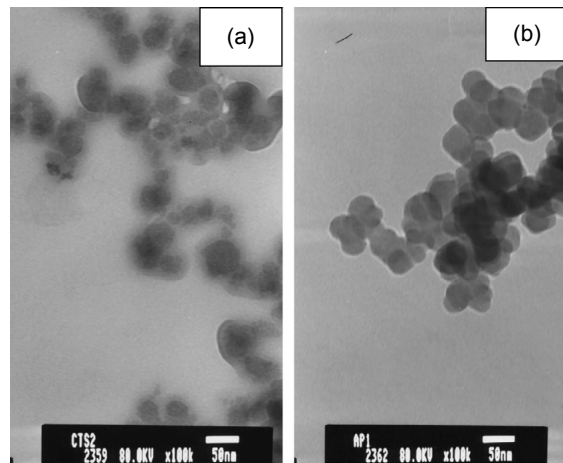


Fig. 7. TEM micrographs at 80 kV of (a) chitosan particles (100,000×) and (b) AP-loaded chitosan particles with CTS to AP weight ratio of 1:1.00 (100,000×). (Yoksan *et al.*, Colloids and Surfaces B: Biointerfaces, **76**, 292–297, 2010)

**Table 1.** Loading capacity and encapsulation efficiency of AP in AP-loaded chitosan nanoparticles.

Sample		LC (%)	EE (%)
CTS:AP	TPP(%)		
1:0.25	0.5	8.46	76.67
1:0.50	0.5	8.45	68.78
1:1.00	0.5	13.87	43.27
1:1.50	0.5	19.78	38.91

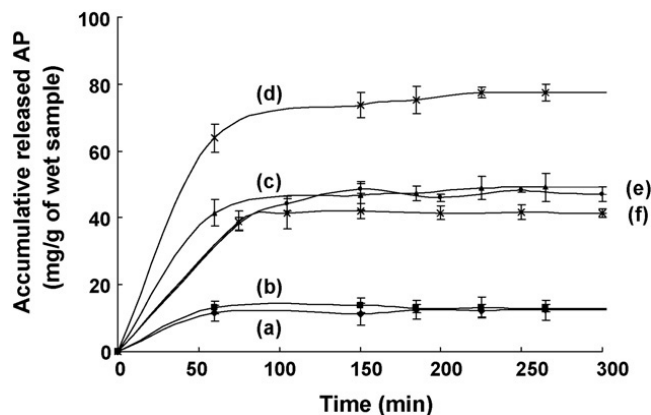
(Yoksan *et al.*, Colloids and Surfaces B: Biointerfaces, **76**, 292–297, 2010)

AP-loaded 키토산 나노입자에서 AP의 용출 5시간 동안 수행하였다. 사용된 용출 media는 AP가 잘 녹는 에탄올과 tris buffer(pH 8.0)를 사용하였다. 용매로서 에탄올(Fig. 8)과 tris buffer(Fig. 9)에서의 용출 양상은 서로 비슷하다. AP 용출의 두개의 stage는 용출 속도에 의해 좌우된다.

첫 번째 stage에서는(예를 들어 에탄올에서는 처음 1시간, tris buffer에서는 처음 20분) tris buffer를 사용할 경우에 빠른 용출속도를 나타내었다. 이 stage에서 AP 용출의 메커니즘은 입자표면에 집중

된 AP의 확산에 대해 설명할 수 있다. 또한 AP의 확산은 높은 pH에서 증가하는데 이는 키토산의 deprotonation에 기인한다고 알려져 있다. 결과적으로 키토산 사슬의 암모늄 이온과 TPP 분자들의 phosphoric 그룹의 정전기적 상호작용은 약화되거나 사라지고, AP는 아주 빠르게 용출된다는 것을 보여준다(Scheme 1).

두 번째 stage에서 용출속도는 상대적으로 거의 제로에 가까울 정도로 느리다(Fig. 8, 9). 이것은 에탄올과 tris buffer가 나노입자들을 깨뜨리고 파괴



**Fig. 8.** *In vitro* release profiles of AP in ethanol at ambient temperature from AP-loaded chitosan particles prepared by using different TPP concentrations: (a)~(d) 0.5%, (e) 2% and (f) 4%; and different CTS to AP weight ratios: (a) 1:0.25, (b) 1:0.50, (c) 1:1.00 and (d)~(f) 1:1.50. Data are the mean  $\pm$  standard deviation ( $n = 3$ ). (Yoksan *et al.*, Colloids and Surfaces B: Biointerfaces, **76**, 292–297, 2010)



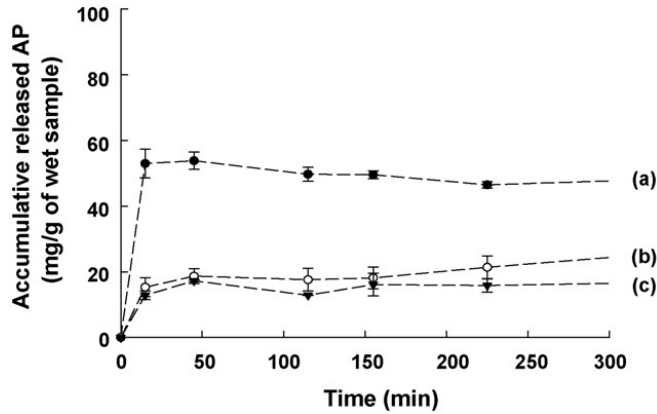
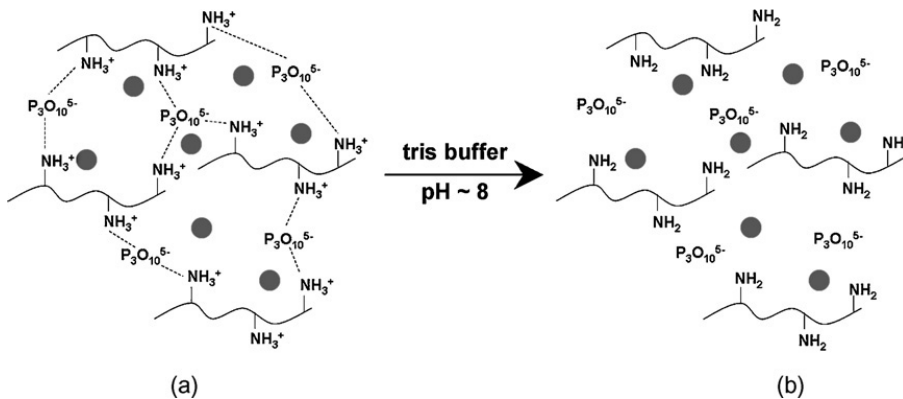


Fig. 9. *In vitro* release profiles of AP in tris buffer at ambient temperature from AP-loaded chitosan nanoparticles prepared by using CTS to AP weight ratio of 1:1.50, and different TPP concentrations: (a) 0.5%, (b) 2% and (c) 4%. Data are the mean  $\pm$  standard deviation ( $n = 3$ ). (Yoksan *et al.*, Colloids and Surfaces B: Biointerfaces, **76**, 292–297, 2010)

시키는 힘이 떨어지기 때문이며 이때 AP의 추가적인 용출은 발생하지 않는다.

에탄올에서의 AP 용출은 1시간 동안에 계속적으로 증가하는 반면, tris buffer에서는 20분이라는 짧은 시간까지 지속적으로 증가하는 양상을 나타낸

다. 이것은 양이온인 키토산과 음이온인 TPP의 정전기적 상호작용이 약해짐에 따른 결과이다. 그러나 에탄올에서 용출된 AP의 양은 에탄올에서 AP의 용해성이 더 좋기 때문에 tris buffer에서 용출된 AP의 양보다 더 높다.



Scheme 1. Schematic drawing representing the loss of cross-linked structure via electrostatic interaction between ammonium ions on chitosan chains and phosphoric groups of TPP molecules (a) due to the deprotonation of chitosan in tris buffer (pH~8) (b). (Yoksan *et al.*, Colloids and Surfaces B: Biointerfaces, **76**, 292–297, 2010)

에탄올에서 용출된 AP의 양은 포집된 AP의 양에 영향을 받는다. 즉 높은 LC로 말미암아 용출속도도 빨라지며 용출 양도 많아진다(Fig. 8(a)-(d)). 이것은 고분자 입자들과 용출 용매 사이의 AP 농도 차이를 더 넓히는 것으로 설명될 수 있다. TPP의 농도 또한 AP의 용출에 영향을 줄 수 있다. AP는 TPP 농도가 낮을 때 쉽게 용출된다(Fig. 8, 9). 이것은 이전의 연구결과에서 밝혀진 저밀도 구조에 기인한다고 알려져 있다.

## 식품분야 활용방안

식품 및 화장품 소재에 중요하게 사용되는 비타민 A, C, E 및 미네랄 등 기타 고기능성 물질 등은 항산화, 항균 및 주름 방지에 효과가 있으나, 대부분 산소와 접촉하면 쉽게 산화되기 때문에 산소 차단 물질로 보호되어야 한다. 또한 식품의 경우 processing이나 cooking 중에 발생하는 ingredients의 손실이 발생할 우려가 있다. 이 때문에 물질들을 산소 차단성이 좋은 생물고분자로 코팅하여 나노크기로 제조하게 되면 체내 이용률을 극대화할 수 있을 뿐만 아니라 기능성을 오래 유지할 수 있어 상품의 유통기한을 연장할 수 있다. 이러한 특징으로 인하여 기능성 식품 및 고가품의 화장품 원료로 사용되고 있으며, 이들 물질의 가격은 일반 크기의 물질에 비하여 500~1000배 정도로 고가이다. 따라서 미국, 일본 및 유럽 등 여러 선진국에서는 산소에 안전한 나노크기의 고기능성 물질 생산에 막대한 연구비를 투자하고 있으며, 이러한 소재들을 이용하여 고기능성 식품 및 화장품의 주요 성분으로서 높은 부가가치를 창출할 수 있다.

## 기대효과

나노기술은 식품분야 뿐만 아니라 전자, 광학, 에너지, 우주항공, 의학 등 거의 모든 산업분야에서 응용이 가능하기 때문에 우리나라의 국가기관산업에 해당하여 국가 경쟁력을 제고시킬 수 있다. 특히 식품 분야에 있어서 미량 영양성분의 포집, 안정화 및 실용화 등 나노 기능성 소재화를 통한 식품소재의 부가가치 제고 기술을 확보할 수 있다. 또한 생분해성/생체적합성 고분자를 이용할 경우 식품소재의 고부가가치화 및 나노소재 관련 기술 분야의 연구 활성화에 이바지할 뿐만 아니라, 식품 외에도 화장품 소재, 약물전달체계, 제지산업 등에서 활용 가능하다고 판단된다.

### ● 참고문헌 ●

1. Ajun W, Yan S, Li G, Huili L, Carbohydr Polym, **75**, 566-574, 2009
2. Austria R, Semenzato A, Bettero A, J Pharm Biomed Anal, **15**, 795-801, 1997
3. Bhumkarl DR, Pokharkar1 VB, AAPS Pharm Sci Tech, **7**, E1-E6, 2006
4. DeRitter E, Science, **113**, 628-631, 1951
5. Desai KG, Lui C, Park HJ, J Microencapsul, **23**, 79-90, 2006
6. Desai KG, Park HJ, J Microencapsul, **22**, 179-192, 2005
7. Desai KG, Park HJ, J Microencapsul, **23**, 91-103, 2006
8. Gan Q, Wang T, Colloids Surf B, **59**, 24-34, 2007

9. Ko JA, Park HJ, Hwang SJ, Park JB, Lee JS, Int J Pharm, **249**, 165-174, 2002
10. Kristl J, Volk B, Perlin MG, Entjunc MS, Jurkovic P, Eur. J Pharm Sci, **19**, 181-189, 2003
11. Lee S, Lee J, Choi YW, Biol Pharm Bull, **30**, 393-396, 2007
12. Lee S, Lee J, Young WC, Bull Korean Chem Soc, **28**, 99-102, 2007
13. Ratnam DV, Ankola DD, Bhardwaj V, Sahana DK, Ravi Kumar MNV, J Controlled Release, **113**, 189-207, 2006
14. Tangsumranjit A, Pellequer Y, Lboutounne H, Guillaume YC, Lamprecht A, Millet J, J Drug Del Sci Technol, **16**, 161-163, 2006
15. Teeranachaideekul V, Muller RH, Junyaprasert VB, Int J pharm, **340**, 198-206, 2007
16. Teeranachaideekul V, Souto E, Muller R, Junyaprasert VB, J Microencapsul, **25**, 111-120, 2008
17. Wang LY, Gu YH, Zhou QZ, Ma GH, Wan YH, Su ZG, Colloids Surf B, **50**, 126-135, 2006
18. Wu Y, Yang W, Wang C, Hu J, Fu S, Int J Pharm, **295**, 235-245, 2005
19. Xu Y, Du Y, Int J Pharm, **250**, 215-226, 2003

**김 범 근** 이학박사

소 속 : 한국식품연구원 우수식품인증센터  
 전문분야 : 식품공학(식품나노기술연구,  
 식품표준연구)

E-mail : bkkim@kfri.re.kr

T E L : 031-780-9335