

비타민 E 아세테이트가 봉입된 셀룰로오스 나노입자의 제조

남다운* · 정택규 · 김승수 · 신채호* · 신병철†

*충북대학교 화학공학과, 한국화학연구원 화학소재부
(2003년 11월 27일 접수, 2004년 2월 5일 채택)

Preparation of Cellulose Nanoparticles Loaded with Vitamin E Acetate

Da Eun Nam*, Taek Kyu Jung, Sung Soo Kim, Chae Ho Shin*, and Byung Cheol Shin†

*Department of Chemical Engineering, Chungbuk National University,

48 Gaesin Dong, Cheongju, Chungbuk 361-763, Korea

Advanced Materials Division, Korea Research Institute of Chemical Technology,

100 Jang Dong, Yuseong, Daejeon 305-606, Korea

†e-mail : bcshin@pado.kRICT.re.kr

(Received November 27, 2003; accepted February 5, 2004)

초록 : 비타민 E 아세테이트를 봉입하고 있는 셀룰로오스 나노입자는 개선된 자발적 유화확산 방법을 이용하여 제조하였다. 셀룰로오스 나노입자는 셀룰로오스 유도체와 비타민 E 아세테이트를 아세톤/에탄올 혼합유기 용매로 용해한 다음 초음파 발생장치를 이용하여 폴리(옥시에틸렌 솔비탄 모노올레이트) 용액에 분산하여 제조하였다. 입자크기와 비타민 E 아세테이트의 봉입률은 광산란 장치와 UV 분광계를 이용하여 각각 측정하였다. 나노입자의 안정성은 상온에서 30일간 입자크기 변화를 통해 비교하였고 입자의 형태는 주사전자현미경을 통해 관찰하였다. 결과적으로 제조된 나노입자의 형태는 구형인 것을 관찰하였고, 상온에서 30일간 입자크기 변화가 없었다. 가장 좋은 셀룰로오스 나노입자의 제조 조건은 1% w/v 니트로셀룰로오스와 8% w/v 폴리(옥시에틸렌 솔비탄 모노올레이트)를 사용하였을 경우이고, 이때 나노입자의 크기는 65 nm, 비타민 E 아세테이트의 봉입률은 71%의 값을 나타내었다.

ABSTRACT : Cellulose nanoparticles loaded with vitamin E acetate were prepared by modified spontaneous emulsification solvent diffusion method. After cellulose derivatives were dissolved in mixed acetone/ethanol organic solvent with vitamin E acetate, cellulose nanoparticle suspensions were dispersed in poly(oxyethylene sorbitane monooleate) solution using ultrasonicator. Particle size and loading amount of vitamin E acetate were measured by particle size analyser and UV-spectrometer, respectively. The stability of nanoparticle was determined by measuring the change of the particle size at room temperature for 30 days and the morphology was observed by SEM. Morphology of cellulose nanoparticles was spherical and particle size was not changed at room temperature for 30 days. The optimum condition for the preparation of cellulose nanoparticles was 1% w/v cellulose nitrate with 8% w/v poly(oxyethylene sorbitane monooleate) solution. It showed that particle size and loading amount of vitamin E acetate was 65 nm and 71%, respectively.

Keywords : nanoparticle, cellulose, vitamin E, modified spontaneous emulsification solvent diffusion method.

1. 서론

나노입자를 이용한 약물 전달은 인체에 부작용이 적고 효과적이며 표적 지향적 치료를 위한 수단으로서 최근 활발히 연구되어지고 있다.¹⁻⁶ 이러한 나노입자는 일반적으로 수 nm에서 수백 nm 범위의 입자크기를 갖고 넓은 비표면적을 지니는 특성을 지니고 있다. 이러한 특

성은 선택적으로 약물 전달을 유용하게 할 뿐만 아니라 약물의 투과율도 향상시켜 준다.^{6,7} 한편, 나노입자는 입자 표면에 표적화를 위한 유도물질을 도입하거나, 또는 약물이나 유효성분을 봉입하여 약물을 효율적으로 전달할 수 있는 장점을 지니기 때문에 의약과 화장품, 그리고 식품 산업 등의 다양한 분야에서 폭넓게 적용되어지고 있다.⁸⁻¹³

나노입자 제조 방법으로는 용매 증발법,^{14,15} 자발적인 유화 용매 확산법,¹⁶ 침전확산 방법,^{17,18} 그리고 유화 용매 확산 방법 등이^{19,20} 있다. 특히, 자발적인 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 디클로로포름, 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. 나노입자 제조를 위한 고분자는 생체 친화성을 지닌 셀룰로오스 유도체로서 니트로셀룰로오스, 에틸셀룰로오스 그리고 하이드록시 메틸 셀룰로오스 프탈레이트를 사용하였고, 유화제로는 폴리(옥시에틸렌 솔비탄 모노올레이트)를 사용하였다. 나노입자 내에 비타민 E 아세테이트를 봉입하여 셀룰로오스 유도체와 폴리(옥시에틸렌 솔비탄 모노올레이트) 용액의 농도 조건을 변화시키며 각각 제조하였다. 제조되어진 나노입자의 크기, 형태, 입자의 안정성 그리고 비타민 E 아세테이트의 봉입률을 측정하여 입자의 크기가 100 nm 이하이고 비타민 E 아세테이트의 봉입률을 최대로 향상시킬 수 있는 최적의 제조 조건을 관찰하고자 하였다.

2. 실험

시약. 셀룰로오스 유도체인 니트로셀룰로오스, 에틸셀룰로오스 그리고 하이드록시 메틸 셀룰로오스 프탈레이트는 Aldrich (Milwaukee, WI, USA)에서 구입하여 사용하였다. 생리 활성 유효성분으로 비타민 E 아세테이트는 BASF Co. (Germany)에서 구입하여 사용하였다. 유화제로는 폴리(옥시에틸렌 솔비탄 모노올레이트) [poly(oxyethylene sorbitane monooleate)]를 Yakuri pure chemical Co. (Japan)에서 구입하였고, poly(vinyl alcohol) (PVA, M.W. 9000~10000)은 Aldrich (Milwaukee, WI, USA)에서 구입하였고, (PEG-PPG) 블록 공중합체 [poly(ethylene glycol)-*b*-poly(propylene glycol)]는 BASF Co. (Germany)에서 구입하여 사용하였다. 에탄올, 아세톤 그리고 아세토 나이트릴 등은 1급 시약을 사용하였다. 투석 막은 Viskase Co. (Chicago, IL, USA) (MWCO 3500)에서 구입하여 사용하였다.

셀룰로오스 나노입자 제조. 셀룰로오스 나노입자는 기존의 자발적 유화 확산 방법을 개선하여 다음과 같은 과

정에 의해 진행하였다.^{8,9} 유화제인 폴리(옥시에틸렌 솔비탄 모노올레이트)를 증류수에 용해하여 1, 2, 4, 8% w/v의 농도로 제조하여 사용하였다. 셀룰로오스 용액은 비타민 E 아세테이트와 셀룰로오스 유도체인 니트로셀룰로오스, 에틸셀룰로오스와 하이드록시 메틸 셀룰로오스 프탈레이트를 각각 1 : 3으로 혼합한 후, 5 mL의 아세톤/에탄올 (6/4)혼합 유기용매에 용해하여 1, 2, 4, 8% w/v의 농도로 제조하였다. 제조되어진 폴리(옥시에틸렌 솔비탄 모노올레이트) 30 mL가 담긴 바이알에 초음파 발생기 (Ultrasonicator, model 500, Fisher Scientific, Hampton, USA)의 팁 부분이 1/2가량 잠기게 고정된 다음, 상온에서 5분간 초음파를 조사하였다. 초음파를 조사하는 동안, 각각 제조되어진 셀룰로오스 용액 5 mL를 주사기를 이용하여 1 mL/min의 속도로 분산용액에 서서히 첨가시켜 주며 나노입자를 제조하였다. 최종적인 나노입자는 분산용액 내의 폴리(옥시에틸렌 솔비탄 모노올레이트)와 혼합 유기용매를 상온에서 48시간 동안 막 투석을 실시하여 제거한 후 획득하였다.

셀룰로오스 나노입자의 특성. 셀룰로오스 나노입자의 크기는 광산란 장치 (Electrophoretic light scattering spectrophotometer, ELS-8000, Otuska Electronics Co., Japan)를 사용하여 측정하였다. 정제되어진 셀룰로오스 나노입자의 분산용액을 1 mL 취해서 증류수로 5배 희석하여 입자의 크기를 관찰하였다. 제조된 셀룰로오스 나노입자에 대한 유화제인 폴리(옥시에틸렌 솔비탄 모노올레이트)의 영향은 각각의 셀룰로오스 용액의 농도를 1% w/v로 고정하고 폴리(옥시에틸렌 솔비탄 모노올레이트) 수용액의 농도 변화에 따른 입자 변화를 관찰하여 결정하였다. 나노입자에 대한 셀룰로오스 용액의 농도의 영향은 폴리(옥시에틸렌 솔비탄 모노올레이트)의 농도를 1% w/v로 고정하고 셀룰로오스 용액의 농도 변화에 따른 입자의 크기 변화를 통해 관찰하였다.

나노입자 제조시 유화제 종류에 따른 입자의 크기는 유화제로 8% w/v의 폴리(옥시에틸렌 솔비탄 모노올레이트), PVA 그리고 PEG-PPG 블록 공중합체와 각각의 1% w/v 셀룰로오스 용액의 농도로 셀룰로오스 나노입자를 제조하여 광산란 장치로 입자의 크기를 비교하였다.

셀룰로오스 나노입자의 형태는 셀룰로오스 나노입자 분산용액 1.5 mL를 12000 rpm으로 10분 동안 원심분리 (centrifuge 5415D, Eppendorf., Germany)를 5회 실시하여 상등액을 제거한 후 농축된 입자를 감압 건조하여 주사전자현미경 (6700F Cold/Fe-SEM, JEOL Co., Japan)을 이용하여 관찰하였다.

제조된 나노입자의 안정성은 1% w/v의 셀룰로오스 용액과 8% w/v의 폴리(옥시에틸렌 솔비탄 모노올레이

트) 수용액으로 제조하여 30일간 상온에서 방치시키면서 시간에 따른 입자 크기를 광산란 장치로 측정하여 안정성을 평가하였다.

셀룰로오스 나노입자 내의 비타민 E 아세테이트의 봉입률은 UV 분광계 (UV mini 1240, SHIMADZU, Japan)를 이용하여 측정하였다. 셀룰로오스 나노입자 내 비타민 E 아세테이트의 봉입률에 대한 폴리(옥시에틸렌 솔비탄 모노올레이트)의 영향을 관찰하기 위해 셀룰로오스 용액의 농도를 1% w/v로 고정하고 폴리(옥시에틸렌 솔비탄 모노올레이트) 수용액의 농도 변화에 따라 제조된 나노입자의 봉입률을 관찰하였다. 셀룰로오스 용액의 농도에 따른 비타민 E 아세테이트의 봉입률의 영향은 폴리(옥시에틸렌 솔비탄 모노올레이트) 수용액의 농도를 1% w/v로 고정하고 각각의 셀룰로오스 용액의 농도변화에 따른 봉입률로 관찰하였다. 각각의 농도로 제조되어진 셀룰로오스 나노입자 용액을 여과지 (whatman No.2, England)에 여과한 후, 이 용액 0.4 mL에 3.6 mL 아세트나이트릴을 첨가하여 비타민 E 아세테이트의 최대 흡수파장인 285 nm에서 흡광도를 측정하였다. 비타민 E 아세테이트의 봉입률은 다음의 식 (1)에 의하여 계산하였다.

$$\text{봉입률(\%)} = \frac{\text{입자내부의 비타민 E 아세테이트 양}}{\text{주입된 비타민 E 아세테이트의 양}} \times 100 \quad (1)$$

3. 결과 및 토론

셀룰로오스 나노입자의 크기. Figure 1은 1% w/v의 각

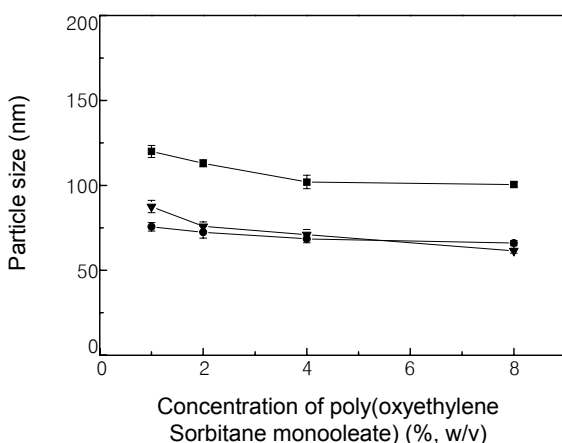


Figure 1. The mean diameter of cellulose nanoparticles as a function of poly(oxyethylene sorbitane monooleate) concentration. The concentration of cellulose derivatives was 1% w/v. The data is shown as mean \pm S. D. (n=3). (—■— ethyl cellulose, —●— hydroxy methyl cellulose phthalate and —▼— cellulose nitrate).

각의 셀룰로오스 용액과 폴리(옥시에틸렌 솔비탄 모노올레이트) 수용액의 농도 변화에 따른 입자 크기의 변화를 나타낸다. 니트로셀룰로오스와 하이드록시 메틸 셀룰로오스 프탈레이트로 제조된 나노입자의 경우, 폴리(옥시에틸렌 솔비탄 모노올레이트)의 농도가 1% w/v일 때 입자의 크기가 각각 약 70~80 nm이었으며 8% w/v일 때는 약 65 nm 크기로 감소하였다. 에틸셀룰로오스의 경우 폴리(옥시에틸렌 솔비탄 모노올레이트)의 농도가 증가하면서 입자의 크기가 약 120에서 110 nm의 크기로 감소하였다. 결과적으로 나노입자의 크기는 폴리(옥시에틸렌 솔비탄 모노올레이트)의 농도가 증가할수록 감소되어지는 결과를 관찰할 수 있었다. 입자의 크기가 감소되는 이유는, 용액상에서 유화제의 농도가 증가할수록 마이셀 구조를 형성하여 입자가 안정화되고 입자의 크기가 작아지며, 또한 입자의 표면장력이 감소되어 입자간의 응집을 억제하는 작용이 발생하기 때문에 입자의 크기가 감소하게 된다.^{21,22} 그러므로 유화제인 폴리(옥시에틸렌 솔비탄 모노올레이트) 수용액 농도가 증가함에 따라 입자의 크기가 감소되었다고 사료된다. 또한, 제조된 셀룰로오스 나노입자는 각각의 셀룰로오스 유도체의 종류에 따라 다른 입자 크기를 나타내었다. 이러한 차이는 각각의 셀룰로오스 나노입자의 분자량 분석을 한 결과 에틸셀룰로오스는 43000~186000의 분자량 분포를 갖는 반면 니트로셀룰로오스와 하이드록시 메틸 셀룰로오스 프탈레이트의 경우 35000~100000의 분자량 분포를 나타내었다. 이러한 분자량의 차이로 인하여 각각의 제조되어진 셀룰로오스 나노입자의 크기가 다르게 나타난 것으로 사료된다. 결과적으로 8% w/v 농도의 폴리(옥시에틸렌 솔비탄 모노올레이트) 수용액과 니트로셀룰로오스, 하이드록시 메틸 셀룰로오스 프탈레이트를 이용하여 나노입자를 제조하였을 경우 나노입자가 65 nm로 가장 작게 제조됨을 확인하였다.

Figure 2는 폴리(옥시에틸렌 솔비탄 모노올레이트) 수용액의 농도를 8% w/v로 고정하고 셀룰로오스 용액의 농도 변화에 따른 나노입자의 크기 변화를 나타내고 있다. 에틸셀룰로오스의 경우는 110 nm 크기에서 700 nm까지 증가하였고, 니트로셀룰로오스와 하이드록시 메틸 셀룰로오스 프탈레이트로 제조되어진 나노입자의 경우에는 입자 크기가 65 nm에서 각각 450 nm, 350 nm 크기까지 증가하였다. 결과적으로 셀룰로오스 용액의 농도가 증가할수록 입자의 크기가 증가하는 경향을 관찰할 수 있었다. 일반적으로 나노입자 제조시 고분자 용액의 농도가 증가할수록 분산용액이 유화제 내에 분산될 때 형성되는 에멀전 방울들의 밀도가 높아지기 때문에 뭉침현상이 발생하면서 입자의 크기가 증가하게 된다고 알려져 있

다.^{3,21} 따라서 셀룰로오스 용액의 농도가 증가하면서 폴리(옥시에틸렌 솔비탄 모노올레이트) 수용액 내에 뭉침 현상이 발생하여 입자의 크기가 증가된 것으로 사료된다.

Figure 3은 8% w/v의 폴리(옥시에틸렌 솔비탄 모노올레이트), PVA와 PEG-PPG 블록 공중합체와 각각의 1% w/v 농도의 셀룰로오스 용액으로 제조되어진 나노입자의 크기 변화를 나타낸다. 폴리(옥시에틸렌 솔비탄 모노올레이트), PVA 그리고 PEG-PPG 블록 공중합체로 제조되어진 경우, 각각의 셀룰로오스 유도체에 대한 나노입

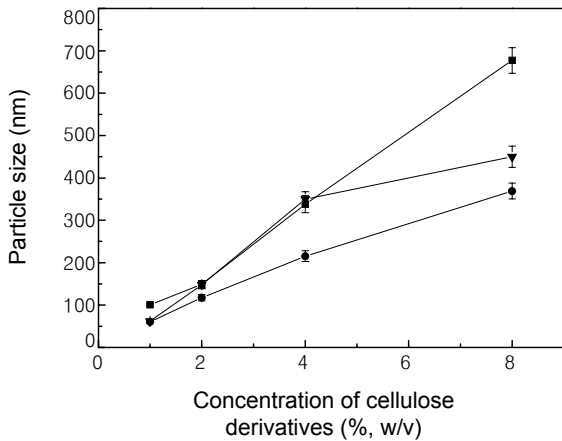


Figure 2. The mean diameter of cellulose nanoparticles as a function of cellulose derivatives concentration. The concentration of poly(oxyethylene sorbitane monooleate) as a surfactant was 8% w/v. The data is shown as mean \pm S. D. (n=3). (—■— ethyl cellulose, —●— hydroxy methyl cellulose phthalate and —▼— cellulose nitrate).

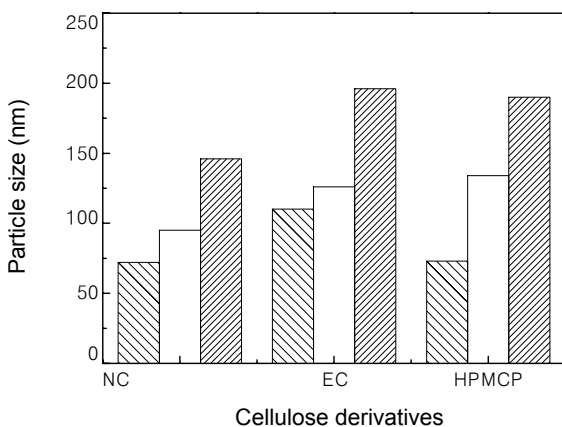
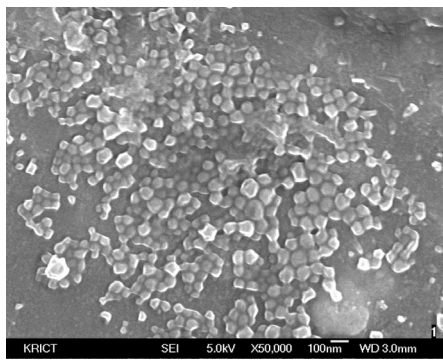


Figure 3. Comparison of the particle size for three kinds of surfactants. Cellulose nanoparticles prepared by using 1% w/v cellulose derivatives with 8% w/v surfactant, respectively. NC is cellulose nitrate, EC is ethylcellulose and HPMCP is hydroxy methyl cellulose phthalate. [▨ poly(oxyethylene sorbitane monooleate), □ PEG-PPG diblock copolymer and ▩ PVA].

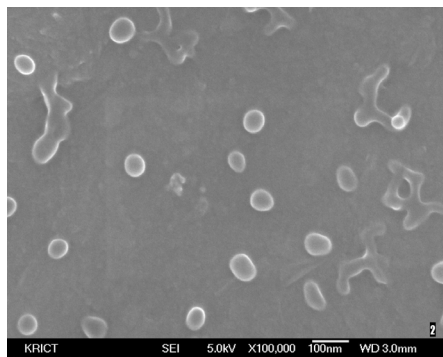
자의 크기는 각각 70~100 nm, 150~200 nm 그리고 100~120 nm 정도의 입자 크기 변화를 관찰하였다. 일반적으로 나노입자 제조시 고분자 용액이 유화제 내로 분산되어질 때 두 용액간의 코아세르베이션 정도 차이에 의하여 입자의 성질이 결정되어진다고 알려져 있다.²¹ 그러므로 유화제로 폴리(옥시에틸렌 솔비탄 모노올레이트), PVA와 PEG-PPG 블록 공중합체를 사용하여 셀룰로오스 나노입자를 제조하였을 경우 셀룰로오스 용액이 각각의 유화제 내로 분산되어질 때 두 용액간의 코아세르베이션 정도 차이에 의하여 입자의 크기가 다르게 나타난 것으로 사료된다. 본 결과로부터 폴리(옥시에틸렌 솔비탄 모노올레이트), PVA 그리고 PEG-PPG 블록 공중합체를 사용하여 나노입자를 제조할 경우 폴리(옥시에틸렌 솔비탄 모노올레이트)로 셀룰로오스 나노입자를 제조했을 경우 가장 작은 입자를 얻을 수 있다는 것을 확인하였다.

Figure 4는 각각의 셀룰로오스 유도체로 제조되어진 나노입자의 크기와 형태를 나타낸다. (a), (b) 그리고 (c)는 각각 니트로셀룰로오스, 하이드록시 메틸 셀룰로오스 프탈레이트 그리고 에틸셀룰로오스로 제조되어진 나노입자의 형태를 나타내고 있다. (a)와 (b)의 니트로셀룰로오스와 하이드록시 메틸 셀룰로오스 프탈레이트로 제조된 나노입자의 크기는 약 70 nm이며 입자의 형태는 구형을 나타내었다. (c)의 에틸셀룰로오스로 제조된 나노입자의 크기는 약 100 nm이며 입자의 형태는 구형을 나타내고 있다. 본 결과로부터 제조되어진 나노입자의 형태는 구형인 것을 관찰하였으며, 일부 나노입자의 형태가 변형되게 나타난 것은 나노입자간의 유착으로 인하여 응집작용이 발생했기 때문이다.²²

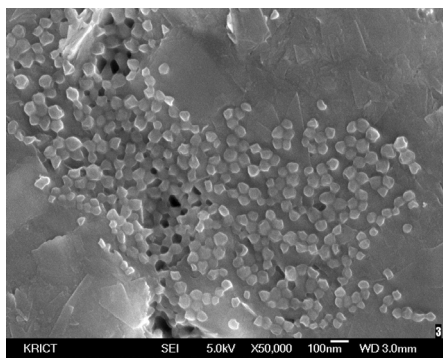
셀룰로오스 나노입자의 안정성. Figure 5는 제조된 나노입자의 안정성에 관한 결과이다. 나노입자의 안정성은 1% w/v의 셀룰로오스 용액과 8% w/v의 폴리(옥시에틸렌 솔비탄 모노올레이트) 수용액으로 제조되어진 나노입자 분산용액을 상온에서 30일간 방치했을 경우의 입자 크기 변화를 통하여 비교하였다. 에틸셀룰로오스로 제조되어진 나노입자의 경우 시간이 증가할수록 110~120 nm, 니트로셀룰로오스와 하이드록시 메틸 셀룰로오스 프탈레이트로 제조되어진 나노입자의 경우 입자의 크기는 65~75 nm의 범위에서 관찰되었다. 제조된 셀룰로오스 나노입자는 30일 동안의 입자의 크기를 관찰한 결과 제조된 모든 경우의 입자의 크기 변화가 유사하고 일정하였다. 일반적으로 나노입자 제조시 입자의 크기와 안정성은 유화제의 영향을 받게 된다고 알려져 있다.^{21,22} 유화제는 유기상을 효과적으로 분산시키고, 분산된 입자의 안정성을 부여하기 위하여 사용되어진다.



(a)



(b)



(c)

Figure 4. Scanning electron microscopy image of cellulose nanoparticles loaded with vitamin E acetate. (a) is composed of the cellulose nitrate, (b) is composed of the hydroxy methyl cellulose phthalate, and (c) is ethyl cellulose. Cellulose nanoparticles prepared by using 1% w/v cellulose derivatives with 8% w/v poly(oxyethylene sorbitane monooleate), respectively. A scale bar is 100 nm.

유화제의 농도가 매우 낮은 경우 분자적으로 분산하고 있지만, 임계마이셀농도 이상이 되면 마이셀의 분자 집합체를 형성하게 되어 입자의 안정성을 높여주게 된

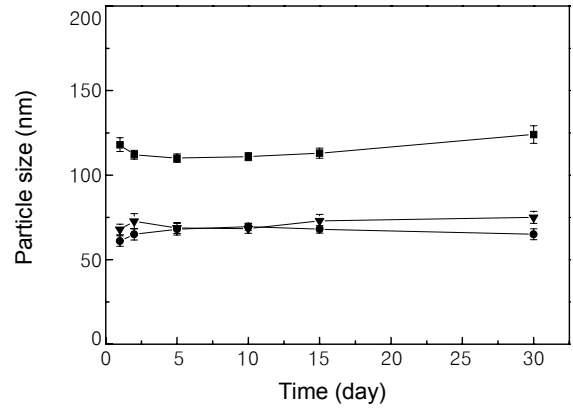


Figure 5. Stability of cellulose nanoparticles was observed through comparison of particle size at room temperature for 30 days. Cellulose nanoparticles prepared by using 1% w/v cellulose derivatives with 8% w/v poly(oxyethylene sorbitane monooleate), respectively. The data is shown as mean \pm S. D. (n=3). (—■— ethyl cellulose, —●— hydroxy methyl cellulose phthalate and —▼— cellulose nitrate).

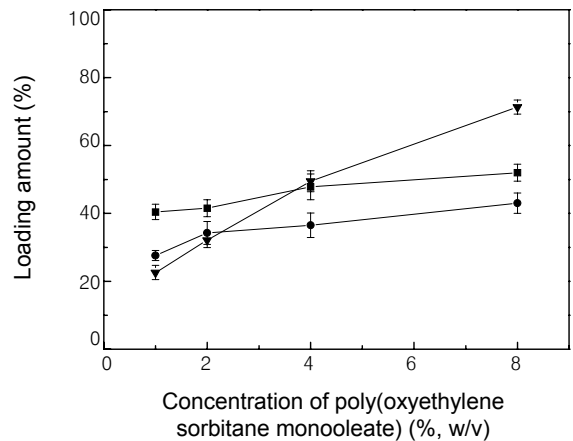


Figure 6. The effect of the concentration of poly(oxyethylene sorbitane monooleate) on loading amount of vitamin E acetate in cellulose nanoparticles. The concentration of cellulose derivatives was 1% w/v. The data is shown as mean \pm S. D. (n=3). (—■— ethyl cellulose, —●— hydroxy methyl cellulose phthalate and —▼— cellulose nitrate).

다.²¹ 또한 유화제는 입자의 표면 장력을 저하시켜 주고, 계의 에너지는 낮추면서 계면에 흡착되어 입자의 코아세르베이션을 낮추어 입자를 더욱 안정화시켜 주게 된다.²¹ 본 실험에서 폴리(옥시에틸렌 솔비탄 모노올레이트) 수용액이 셀룰로오스 나노입자를 더욱 안정화되게 분산시켜 주어 상온에서 안정한 것으로 사료된다.

셀룰로오스 나노입자 내 비타민 E 아세테이트의 봉입률. Figure 6은 나노입자 내부의 비타민 E 아세테이트의

봉입률에 대한 폴리(옥시에틸렌 솔비탄 모노올레이트) 수용액의 영향을 나타낸다. 각각의 셀룰로오스 용액의 농도가 1% w/v일 때 폴리(옥시에틸렌 솔비탄 모노올레이트) 수용액의 농도를 변화시키며 비타민 E 아세테이트의 봉입률을 비교하였다. 니트로셀룰로오스를 사용하여 제조한 나노입자의 경우 비타민 E 아세테이트의 봉입률이 71%로 가장 높게 나타났으며, 하이드록시 메틸 셀룰로오스 프탈레이트의 경우 52%, 에틸셀룰로오스의 경우 43%의 봉입률을 보였다. 결과적으로 유화제인 폴리(옥시에틸렌 솔비탄 모노올레이트) 수용액의 농도가 증가할수록 비타민 E 아세테이트의 봉입률이 증가하는 것을 관찰하였다. 유화제의 농도가 증가함에 따라 임계마이크로농도 이상이 되면 유화제가 마이셀의 분자 집합체를 형성하게 되어 셀룰로오스 나노입자의 안정성을 향상시키기 때문에 봉입률이 향상된 것으로 사료된다. 1% w/v 니트로셀룰로오스 용액과 8% w/v의 폴리(옥시에틸렌 솔비탄 모노올레이트) 수용액을 사용하여 셀룰로오스 나노입자를 제조하였을 경우 비타민 E 아세테이트의 봉입률이 71%로 최대가 되는 것을 관찰하였다.

Figure 7은 제조된 나노입자 내부의 비타민 E 아세테이트의 봉입률에 대한 셀룰로오스 용액의 영향을 나타낸다. 8% w/v 폴리(옥시에틸렌 솔비탄 모노올레이트) 수용액과 각각의 셀룰로오스 용액의 농도를 변화시키며 비타민 E 아세테이트의 봉입률을 비교하였다. 니트로셀룰로오스를 사용하여 제조되었던 경우에는 71~34%, 에틸셀룰로오스의 경우는 43~28% 그리고 하이드록시 메틸셀룰로오스 프탈레이트는 52~29%로 셀룰로오스 용액의

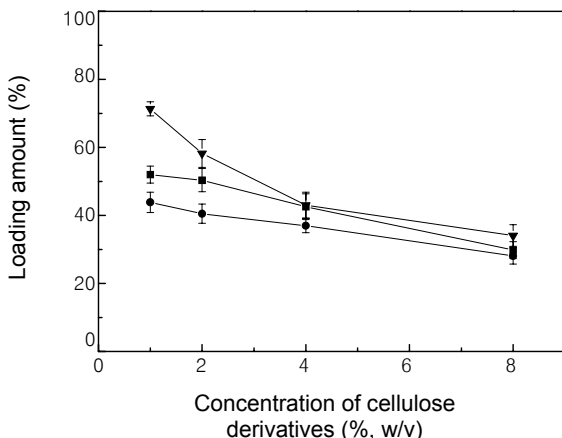


Figure 7. The effect of the concentration of cellulose derivatives on loading amount of vitamin E acetate in cellulose nanoparticles. The concentration of poly(oxyethylene sorbitane monooleate) was 8% w/v. The data is shown as mean \pm S. D. (n=3). (—■— ethyl cellulose, —●— hydroxy methyl cellulose phthalate and —▼— cellulose nitrate).

농도가 증가할수록 제조된 나노입자 내 비타민 E 아세테이트의 봉입률이 감소하였다. 결과적으로 셀룰로오스 용액의 농도가 증가됨에 따라 비타민 E 아세테이트의 봉입률이 감소되었다. 이때, 셀룰로오스 용액의 농도가 증가할수록 폴리(옥시에틸렌 솔비탄 모노올레이트) 수용액 내에 분산되어 형성된 에멀전의 밀도가 높아짐에 따라 침전현상이 발생하여 분산용액 내에 다량의 침전이 발생하였다. 따라서 침전물을 여과하는 과정에서 나노입자의 수율이 감소하였다. 그러므로 비타민 E 아세테이트의 봉입률이 감소된 이유는 전체 부피에 대한 나노입자의 수율이 감소된 영향에 기인한다.

4. 결론

본 연구에서는 개선된 자발적인 유화 확산법을 이용하여 평균 입자의 크기가 100 nm 이하이고 비타민 E 아세테이트의 최대 봉입률을 갖는 셀룰로오스 나노입자의 제조 조건을 관찰하였다. 폴리(옥시에틸렌 솔비탄 모노올레이트) 수용액과 셀룰로오스 용액의 농도, 유화제의 종류 등 셀룰로오스 나노입자 형성에 영향을 미치는 여러 가지 인자들을 변화시켜 나노입자를 제조한 결과, 셀룰로오스 용액의 농도가 일정할 때, 폴리(옥시에틸렌 솔비탄 모노올레이트) 수용액의 농도가 증가될수록 입자의 크기가 감소하였고, 비타민 E 아세테이트의 봉입률은 증가하였다. 또한, 폴리(옥시에틸렌 솔비탄 모노올레이트) 수용액의 농도가 일정할 때, 셀룰로오스 용액의 농도가 증가할수록 입자의 크기는 증가하였고 비타민 E 아세테이트의 봉입률은 감소되었다. 유화제를 폴리(옥시에틸렌 솔비탄 모노올레이트), PVA 그리고 PEG-PPG 블록 공중합체를 사용하여 제조한 나노입자의 경우, 폴리(옥시에틸렌 솔비탄 모노올레이트) 수용액으로 제조되었던 나노입자의 크기가 가장 작게 나타났다. 제조된 나노입자는 30일간 상온에서 안정하였고, 입자의 형태는 구형을 나타냈다. 본 결과로서 나노입자 제조시 100 nm 이하의 입자 크기를 만족하는 범위이며 비타민 E 아세테이트의 봉입률이 가장 우수한 조건은 1% w/v 니트로셀룰로오스와 8% w/v 폴리(옥시에틸렌 솔비탄 모노올레이트) 수용액임을 확인하였다.

감사의 글 : 본 연구는 과학기술부 기능성 화합물질 개발 사업으로 이루어진 것으로 이에 감사를 드립니다.

References

1. T. K. Jung, Y. M. Oh, and B. C. Shin, *Polymer(Korea)*, **27**, 370 (2003).

2. Y. I. Jeong, Y. H. Shim, K. C. Song, Y. G. Park, H. W. Ryu, and J. W. Nah, *Bull. Korean Chem. Soc.*, **23**, 1579 (2002).
3. D. Quintanar-Guerrero, H. Fessi, E. Allemann, and E. Doelker, *Int. J. Pharm.*, **143**, 133 (1996).
4. B. C. Shin, S. H. Cho, and M. S. Kim, *Polymer Sci. Tech. (Korea)*, **14**, 298 (2003).
5. T. Niwa, H. Takeuchi, T. Hino, N. Kunou, and Y. Kawashima, *J. Control. Rel.*, **25**, 89 (1993).
6. H. Fessi, F. Puisieux, J. P. Devissaguet, N. Ammoury, and S. Benita, *Int. J. Pharm.*, **55**, R1-R4 (1989).
7. M. O. Omelozuk and J. W. McGinity, *STP Pharm. Sci.*, **5**, 181 (1995).
8. H. Murakami, M. Kobayashi, H. Takeuchi and Y. Kawashima, *Int. J. Pharm.*, **187**, 143 (1999).
9. H. Murakami, M. Kobayashi, H. Takeuchi and Y. Kawashima, *Powder Tech.*, **107**, 137 (2000).
10. H. Murakami, Y. Kawashima, T. Niwa, T. Hino, H. Takeuchi, and M. Kobayashi, *Int. J. Pharm.*, **149**, 43 (1997).
11. M. Fresta, G. Cavallaro, G. Giammona, E. Wehrli, and G. Puglisi, *Biomaterials*, **17**, 751(1996).
12. T. Govender, S. Stolnik, M. C. Garnett, L. Illum, and S. S. Davis, *J. Control. Rel.*, **57**, 171 (1999).
13. T. G. Park and H. S. Yoo, *Polymer Sci. Tech. (Korea)*, **12**, 46 (2001).
14. M. F. Zambaux, F. Bonneaux, R. Gref, P. Maincent, E. Dellacherie, M. J. Alonso, P. Labrude, and C. Vigneron, *J. Control. Rel.*, **50**, 31 (1998).
15. R. Bodmeier and J. W. McGinity, *Int. J. Pharm.*, **43**, 179 (1988).
16. P. Wehrle, B. Magenheim, and S. Benita, *Eur. J. Pharm. Biopharm.*, **41**, 19 (1995).
17. E. Allemann, R. Gurny, and E. Doelker, *Int. J. Pharm.*, **87**, 247 (1992).
18. E. Allemann, J. C. Leroux, R. Gurny, and E. Doelker, *Pharm. Res.*, **10**, 1732 (1993).
19. J. C. Leroux, E. Allemann, E. Doelker, and R. Gurny, *Eur. J. Pharm. Biopharm.*, **41**, 14 (1995).
20. G. D. Quintanar, Q. A. Ganem, E. Allemann, H. Fessi, and E. Doelker, *J. Microencapsulation*, **15**, 107 (1998).
21. H. Y. Kwon, J. Y. Lee, S. W. Chio, Y. S. Jang, and J. H. Kim, *Colloid Surface*, **182**, 123 (2001).
22. S. J. Park, S. H. Kim, J. R. Lee, H. B. Lee, and S. K. Hong, *Polymer(Korea)*, **26**, 326 (2002).