

폴리(에틸렌 글리콜)이 결합된 Polysuccinimide의 합성과 특성

임낙현 · 이하영* · 김문석* · 강길선 · 이해방* · 조선행*[†]

전북대학교 고분자 · 나노공학과

*한국화학연구원 나노생체재료연구팀

(2004년 8월 30일 접수, 2005년 1월 17일 채택)

Synthesis and Characterization of Poly(ethylene glycol) Grafted Polysuccinimide

Nak Hyun Lim, Ha Young Lee*, Moon Suk Kim*,
Gilson Khang, Hai Bang Lee* and Sun Hang Cho*[†]

Department of Polymer · Nano Science and Technology,

Chonbuk National University, 664-14, Dukjin-dong, Dukjin gu, Jeonju 561-756, Korea

*Nanobiomaterials Laboratories, Korea Research Institute of Chemical Technology,

P. O. Box 107, Yuseong, Daejeon 305-506, Korea

(Received August 30, 2004; accepted January 17, 2005)

초록 : 폴리(아미노산)유도체는 약물전달시스템의 약물전달체로 많이 연구되고 있으며 그 중 Polysuccinimide(PSI)는 생체적합성과 생분해성 등의 물리화학적 특성을 이용하여 약물전달체로 이용할 수 있는 가능성을 지닌 고분자이다. 축합중합을 이용하여 아스파르트산이 고리를 형성함으로써 PSI를 중합하였다. 이 때 PSI의 중합 최적조건을 관찰하기 위하여 시간과 촉매함량의 변화에 따른 평균분자량의 변화를 확인하였다. 또한 친수성과 소수성으로 이루어진 고분자 미셀을 제조하기 위하여 친수성 사슬인 메톡시폴리(에틸렌 글리콜)(MPEG)을 결합시켰다. 합성한 고분자는 ¹H-NMR, FT-IR 및 GPC를 통하여 특성을 확인하였으며, ELS와 AFM을 통해 미셀의 형성에 대한 특성을 분석하였다. 미셀의 평균크기는 90~130 nm로 측정되었다. 본 연구를 통하여 PSI를 주사슬로 하는 가지 공중합체가 미셀 형태의 약물전달용 전달체로서 가능성을 가지고 있음을 확인할 수 있었다.

Abstract: Poly(amino acid) derivatives have been widely investigated as a drug carrier in drug delivery system. Particularly, polysuccinimide (PSI) is one of the most promising drug carriers since it possesses suitable physicochemical characteristics for development of macromolecular prodrugs, due to biocompatibility and biodegradability. In this study, we deal with the synthesis of polyaspartamide having various functional groups such as methoxy-poly(ethylene glycol) (MPEG) via ring closing of PSI. PSI was synthesized by polycondensation polymerization of aspartic acid. The variety of average molecular weight was confirmed with reaction time and catalyst content to observe the optimum condition of synthesis. MPEG, hydrophilic chain, was bonded to fabricate polymeric micelle composed of hydrophilic and hydrophobic polymer. All materials were characterized by ¹H-NMR, FT-IR and GPC. In addition, the formation of nanoparticle micelle as drug carrier were also examined. Micelle size was measured by ELS and AFM. The functionalized polysuccinimide formed nanoparticle micelle whose size ranged from 90 to 130 nm. In conclusion, we prepared polyaspartamide functionalized with PEG examined the possibility as drug carriers.

Keywords: aspartic acid, polysuccinimide, biodegradable, micelle, nanoparticle graft copolymer.

1. 서론

주사용 약물전달시스템에서 고분자 미셀의 우수한 용해도, 친수성, 안정성 및 높은 약물 담지 능력은 생체이용률을 증가시키는 데에 유용하게 이용할 수 있다.^{1,3} 또한 친수성과 소수성을 지니며, 여러 가지 관능기를 결합시킬 수 있는 장점을 가지고 있으며 고분자 미셀이 장시간 체내 순환을 할 경우 간에 남아있는 양이 적기 때문에 독성이 줄어들게 되는 장점을 지니고 있다.^{4,7} 이러한

이유로 고분자를 이용하여 미셀을 제조하여 효과적인 약물전달시스템을 이루고자 하는 연구가 많이 이루어지고 있다.⁸

단백질을 이루고 있는 아미노산의 경우 이를 폴리(아미노산)으로 제조하였을 때 아미드기가 존재하여 관능기를 쉽게 결합시킬 수 있고, 생체적합성을 가지며 체내에서 분해되는 특징이 있다.^{9,10} 이러한 아미노산 중 카복실 그룹이 존재하는 아스파르트산(aspartic acid)을 이용하여 polysuccinimide(PSI)를 중합할 수 있다. 이는 거대분자 프로드럭 제조에 많은 가능성을 지니고 있으며, 물에 대한 용해성, 생체적합성 및 생분해성 때문에 제제에 이용하기 용이하며, 의료 및 생형분야에서도 이용이 가능한 것으로 보고되었다.¹¹⁻¹³

[†]To whom correspondence should be addressed. E-mail: shcho@kriict.re.kr

그리고 고분자를 약과 함께 결합시키면 생체이용률과 약의 안정성을 높일 수 있는 연구도 보고되었다.¹⁴⁻¹⁸

PSI는 카복실 그룹이 분해되어 고리가 열리게 되면 아미드기가 말단에 존재하게 되어 다른 고분자를 쉽게 결합이 가능하고, 이러한 장점 때문에 텍스트란과 PSI의 결합을 통해 하이드로겔로 제조하고 광반응에 의해 가교결합을 만들어 약물담지능을 확인한 연구와,¹⁹ 인지질과 PSI의 결합을 통해 pH의 변화에 의한 약물함량 변화의 특성 연구가 진행되었다.²⁰

본 연구는 여러 관능기를 결합시켜 나노크기의 미셀을 제조하고 약물전달체로의 가능성을 알아보기 위한 실험으로 우선 PSI를 제조하였으며 금속촉매나 산촉매를 이용한 분자량의 변화가 아닌 중합시간과 촉매비율의 변화를 통해 원하는 분자량의 PSI를 제조하기 위하여 반응 시간과 촉매를 변수로 하여 분자량을 변화시키는 실험을 실시하였다.

PSI는 소수성을 지니므로 친수성을 보완하기 위하여 메톡시폴리(에틸렌 글리콜)(MPEG)을 PSI에 결합시켰다. 친수기로 사용하고 분자량을 갖는 MPEG는 비분해성이고 신체에서 축적되기 때문에 복강내 주사 후에 혈장 콜레스테롤과 중성지방의 독성 증가를 유도하는 것으로 보고되었다.^{21,22} 본 연구는 이러한 문제점을 해결하기 위하여 최근에는 신장의 여과작용에 의해 신체로부터 제거가 용이한 분자량 2000 및 5000 g/mole의 저분자량 MPEG와 인체의 신진대사에 의해 생체적합성 산물로 분해될 수 있는 생체적합성 고분자와 결합을 시도하였다.²³⁻²⁶

고분자 미셀은 앞서 제시되었던 장점뿐만 아니라 생분해성 고분자에 다른 고분자를 결합시켜 블록고분자 및 가지고분자를 제조하고 이를 미셀로 제조하였을 경우에는 낮은 미셀 형성농도를 나타내게 되고, 이로 인하여 *in vivo*에서도 높은 용해도와 뛰어난 안정성을 나타내는 것으로도 보고되어 있다.²⁷⁻²⁹ 이러한 이유로 PSI와 MPEG를 결합시켜 미셀을 제조하였으며 친수기의 분자량에 변화에 따른 미셀의 크기조절을 시도하였다.

PSI는 금속촉매와 산촉매를 사용하여 분자량을 조절할 수 있다. 금속촉매를 이용할 경우 가수분해에 의해 저분자량으로 중합할 수 있는 한편 산촉매를 이용할 경우 고분자량으로 중합이 가능하다는 것으로 보고되어 있다.^{30,31} 그러나 본 연구에서는 생분해성이며 소수성인 PSI를 금속촉매나 산촉매 등의 촉매 종류에 변수로 하여 분자량을 변화시켜 원하는 분자량의 PSI를 중합하지 않고, 산촉매를 이용하여 190 °C에서 중합을 실시하였으며, 중합시간과 촉매함량 비율의 변화를 통하여 원하는 분자량을 얻기 위한 실험을 실시하였다. 미셀을 제조하기 위하여 생체적합성이며 친수성인 MPEG를 활성화제 없이 60 °C에서 24시간 동안의 중합을 통해 MPEG-PSI 형태의 가지고분자를 합성하였다. 이때 MPEG의 분자량 변화가 미셀의 크기에 어떠한 영향을 미치는지 알아보기 위하여 MPEG의 분자량을 다르게 하여 미셀을 제조하여 약물전달체로의 가능성을 알아보았다.

2. 실험

2.1 시약 및 재료

미셀을 제조하기 위해 친수성 사슬로 평균분자량 2000 및 5000 g/mole의 *m*-PEG-NH₂(MPEG, Aldrich Chemical. Co., Milwaukee, WI, USA)를 사용하였고, PSI 합성을 위한 반응 단량체로서 아스파르트산(Aldrich)을 사용하였다. 중합촉매로 H₃PO₄(Aldrich)는 정제과정 없이 사용하였고, 모든 과정에 대한 반응용매로 사용된 용매로서 디메틸포름아미드(DMF, Aldrich)는 BaO(Aldrich)를 첨가하여 질소 하에서 단순 분별 정제를 하여 사용하였고 여분의 정제된 DMF는 4 Å 분자체(Junsei Chemical Co., Ltd., Japan)를 넣고 고순도 질소를 충전하여 보관하였다. 반응 후 중합된 고분자를 얻기 위하여 침전 용매로 HPLC 등급의 에틸에테르(Jin Chem. Pharm. Co. Ltd., Korea)를 사용하였다.

PSI의 합성은 우선 개시제인 아스파르트산 2.5 g (0.018 mol) 및 H₃PO₄ 0.1 mL(0.001376 mol)과 DMF 25 mL을 잘 건조된 100 mL 둥근 플라스크에 넣고 환류 응축기를 사용하여 24시간 동안 190 °C에서 중합을 실시하였다. 모든 과정은 고순도 질소 하에서 실시하였으며 중합 후 미반응 단량체와 개시제를 제거하고 중합된 고분자를 얻기 위하여 400 mL의 에틸에테르에 반응 용액을 서서히 떨어뜨리면서 침전시켰고 침전물은 거름종이에 거른 후 진공 건조시켰다. 시간의 변화에 따른 분자량의 변화를 알아보기 위하여 모든 과정은 동일하게 진행하되 중합시간을 6, 12 및 48시간으로 변화하여 추가 실험을 실시하였다. 또한 촉매함량 비율의 변화를 통한 분자량 변화 실험 역시 위와 같은 과정으로 실시하였으며 촉매함량 비율을 5, 10 및 50배로 하여 실험을 실시하였다. 중합 과

2.2 PSI의 합성

PSI의 합성은 우선 개시제인 아스파르트산 2.5 g (0.018 mol) 및 H₃PO₄ 0.1 mL(0.001376 mol)과 DMF 25 mL을 잘 건조된 100 mL 둥근 플라스크에 넣고 환류 응축기를 사용하여 24시간 동안 190 °C에서 중합을 실시하였다. 모든 과정은 고순도 질소 하에서 실시하였으며 중합 후 미반응 단량체와 개시제를 제거하고 중합된 고분자를 얻기 위하여 400 mL의 에틸에테르에 반응 용액을 서서히 떨어뜨리면서 침전시켰고 침전물은 거름종이에 거른 후 진공 건조시켰다. 시간의 변화에 따른 분자량의 변화를 알아보기 위하여 모든 과정은 동일하게 진행하되 중합시간을 6, 12 및 48시간으로 변화하여 추가 실험을 실시하였다. 또한 촉매함량 비율의 변화를 통한 분자량 변화 실험 역시 위와 같은 과정으로 실시하였으며 촉매함량 비율을 5, 10 및 50배로 하여 실험을 실시하였다. 중합 과

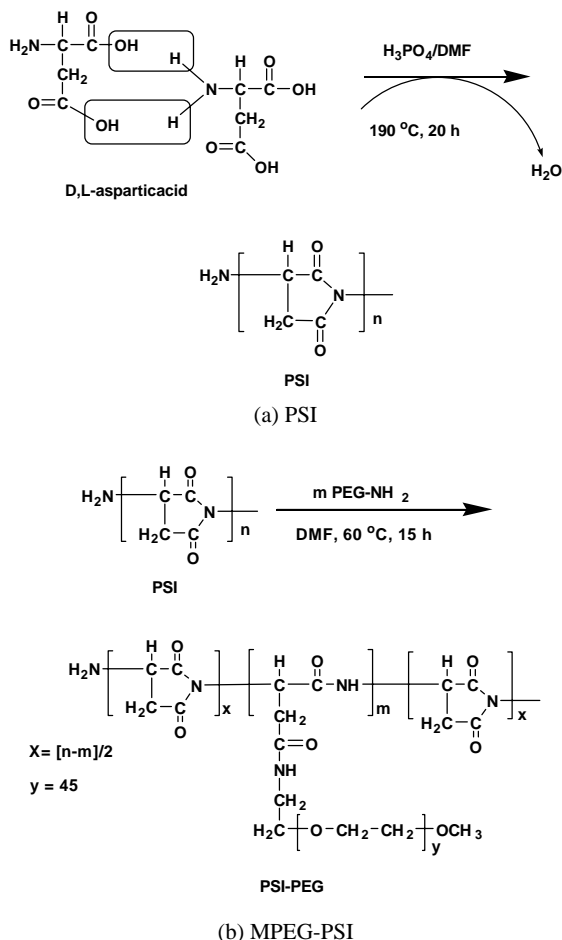


Figure 1. Polymerization scheme of (a) PSI and (b) MPEG-PSI.

정은 Figure 1 (a)에 나타내었다.

2.3 MPEG-PSI의 합성

MPEG-PSI 합성 과정은 우선 중합한 PSI 1 g(0.004 mol)을 DMF 10 mL에 녹여 잘 건조된 100 mL 둥근 플라스크에 넣고 여기에 분자량 2000 g/mole의 MPEG 0.02 g(0.0001 mol)을 DMF 10 mL에 녹여 천천히 떨어뜨린 후 환류 응축기를 사용하여 24시간 동안 60 °C에서 합성을 실시하였다. MPEG₂₀₀₀-PSI를 제조하는 모든 과정은 고순도 질소 하에서 실시하였으며 합성 후 미반응물과 개시제를 제거하고 합성된 고분자를 얻기 위해 에틸에테르 400 mL의 용매에 침전시킨 후 거름종이에 걸러 진공상태에서 건조시켰다. 분자량 5000 g/mole의 MPEG와 PSI의 합성 역시 위와 동일한 과정으로 실험을 진행하였다. MPEG₂₀₀₀-PSI 및 MPEG₅₀₀₀-PSI의 합성 과정은 Figure 1 (b)에 나타내었다.

2.4 MPEG₂₀₀₀-PSI의 미셀 제조

증류수 4 mL에 제조한 MPEG₂₀₀₀-PSI 가지고분자 0.004 g을 넣어 완전히 용해하기 위해 강하게 교반시킨 후 초음파를 이용하여 미셀의 표면력에 의한 뭉침을 방지하였다. 이를 다시 동결 건조기에 건조시켜 용매를 완전히 제거한 후 증류수 4 mL에 재용해시켜 자가미세입자화에 의해 미셀이 형성되도록 교반시켰으며 이를 ELS를 통해 그 크기를 확인하였다. 또한 AFM을 통하여 형태를 확인하였다. 분자량 5000 g/mole의 MPEG₅₀₀₀-PSI도 위와 같은 과정을 진행하여 미셀을 제조하였다.

2.5 특성분석

시간과 촉매의 변화에 의한 PSI의 분자량을 확인하기 위하여 두 개의 칼럼(10 μm, MIXED-B X2. 50 nm)을 가진 GPC(PL-GPC220, Polymer Laboratory, England)를 이용하여 이동상으로 DMF (Aldrich)를 사용하였고, 표준시료로서 폴리스티렌(Showa Denko, Japan)을 사용하여 1 mL/min의 유속으로 측정하였다. 각각의 구성 고분자의 중합결과를 확인하기 위하여 디메틸설폭사이드(DMSO, Aldrich, USA)를 용매로 하여 ¹H-NMR(Bruker 300, 500 MHz, USA)을 통하여 분석하였다. 각각의 중합과정에 따른 피크 변화를 확인하기 위하여 IR spectra(Magna-IR™, Spectrometer 550 Nicolet, WI, USA)를 사용하였다. 중합한 고분자의 미셀의 크기 및 형태분석은 증류수에 1 wt%로 분산시켜 ELS(ELS-8000, Otsuka Electronics, Japan)와 AFM(Nanoscope IV, USA)을 이용하여 실시하였다.

3. 결과 및 토론

3.1 PSI의 합성

소수기와 친수기를 가지는 고분자 미셀을 제조하기 위하여 우선 소수성 및 생분해성을 가지는 PSI를 중합하였다. 중합한 PSI는 Figure 2에서 관찰할 수 있는 것처럼 중합 전에 나타나는 1610 cm⁻¹을 중심으로 하는 아스파르트산의 카복실기가 나타내는 특정피크와 중합 후에 1710 cm⁻¹을 중심으로 나타나는 PSI의 이미드기가 나타내는 특정피크를 IR spectra를 통해 확인하여 중합이 되었는지 알 수 있었다. Figure 3(a)에서는 ¹H-NMR 분석을 통해 5.00 ppm 부근의 -CH- 피크와 2.5~3.5 ppm 부근의 -CH₂- 특정피크가 나타나는 것을 확인하여 중합이 되었는지 판단하였다.

Table 1은 GPC 분석을 통해 중합시간의 변화에 따른 PSI의 분자량 변화를 나타낸 것으로 고분자의 다분산도는 1~2 사이가 적당하며 1에 가까울수록 좋다. 시간에 따른 다분산도를 살펴보면 중

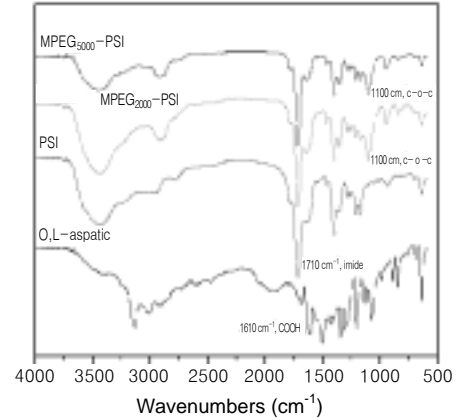


Figure 2. FT-IR spectra of graft polymers. D,L-aspartic acid, PSI, MPEG₂₀₀₀-PSI, and MPEG₅₀₀₀-PSI.

Table 1. Synthesis of Polysuccinimide and Molecular Weight Measurement by Various Polymerization Time

Polymerization time	M_n^a	M_w^a	M_z^a	Polydispersity ^a	Yield (%) ^b
6 h	2495	2824	3181	1.13	43
12 h	3163	3678	4218	1.16	65
24 h	3329	4073	4841	1.22	92
48 h	3057	3746	4462	1.23	83

^a Measured by GPC (based on standard polystyrene). ^b Ethyl ether insoluble part.

Table 2. Synthesis of Polysuccinimide and Molecular Weight Measurement by Various Catalyst Ratio

Polymerization time	Catalyst ratio	M_n^a	M_w^a	M_z^a	Polydispersity ^a	Yield (%) ^b
24 h	× 1	3329	4073	4841	1.22	92
	× 5	3994	5219	6457	1.31	81
	× 10	4071	5512	7039	1.35	59
	× 50	5486	7605	9727	1.39	52

^a Measured by GPC (based on standard polystyrene). ^b Ethyl ether insoluble part.

합시간이 6시간과 12시간일 경우는 24시간일 때의 1.22보다 1에 가까운 1.13과 1.16의 좋은 다분산도를 나타냈지만, 수평균분자량이 각각 2495, 3163 g/mole로 중합시간 24시간일 경우의 3329 g/mole와 비교하였을 때 낮은 것을 확인할 수 있다. 또한 수율을 보면 중합시간이 6시간일 경우 43%이고, 12시간일 경우 65%로 24시간일 경우의 92%와 비교하였을 때 상당한 차이가 나타나는 것을 확인할 수 있었다. 중합시간이 48시간인 경우 수평균분자량 3057 g/mole, 수율 83% 및 다분산도 1.23으로 24시간과 비교하였을 때 우수하지 않음을 관찰할 수 있었다. 이는 중합시간의 증가로 인해 가수분해가 이루어져 고분자 사슬 일부가 연결이 끊어지면서 생기는 현상으로 판단된다.³²

Table 2는 중합시간을 24시간으로 고정된 후 촉매함량 비율의 변화에 따른 PSI의 분자량 변화를 나타낸 것으로 촉매함량 비율이 1 배에서 50배로 갈수록 수평균분자량이 3329에서 5486 g/mole까지 증가하는 것을 확인할 수 있었다. 그러나 이와 동시에 수율이 92%에서 52%까지 낮아지는 것을 관찰할 수 있었으며, 다분산도가 1.22에서 1.39까지 높아지면서 최적의 다분산도 1과 멀어지는

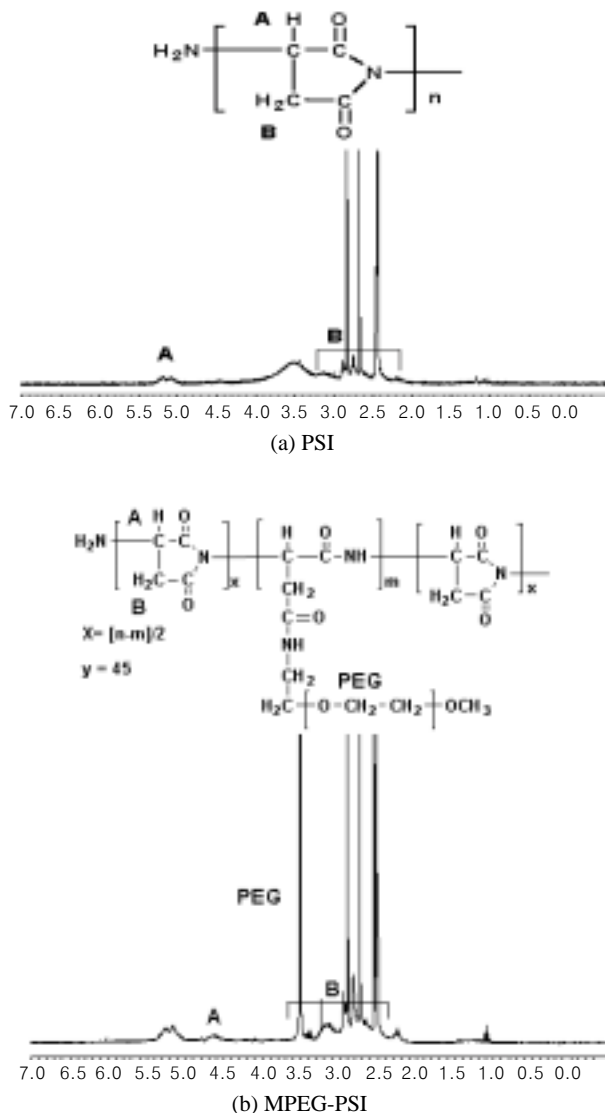


Figure 3. ¹H-NMR spectra of (a) PSI and (b) MPEG-PSI.

것을 확인할 수 있었다. 이는 산촉매를 이용할 경우 분자량이 증가하는 것과 동시에 산촉매의 양이 증가할수록 가수분해 현상이 나타나 일어나는 현상으로 판단되었다.³¹

위와 같은 결과를 통해 시간과 촉매의 변화를 통해 PSI의 분자량을 조절할 수 있음을 확인할 수 있었다. 또한 산촉매를 이용하여 축합중합을 실시했을 때 적당한 분자량과 수율 및 다분산도를 얻기 위한 중합조건은 24시간의 중합시간과 0.001376 mol의 촉매가 첨가되었을 경우이며, 이 때 92~96%의 정량적 수율로 상대 평균분자량이 3329 g/mole이며 평균 1.22의 다분산도를 지니는 PSI를 중합할 수 있음을 확인하였다.

3.2 MPEG-PSI 가지고분자 합성

소수기와 친수기를 가지는 미셀을 제조하기 위하여 우선 제조된 소수성의 PSI에 친수성의 MPEG를 합성하였다. 중합한 MPEG-PSI 가지고분자는 Figure 2에서 나타난 것처럼 PSI에 MPEG를 결합시켰을 때 합성 전에는 보이지 않았던 1100 cm⁻¹을 중심으로 나타나는 MPEG의 C-O-C 특정피크를 IR spectra를 통해 확인하였다.

Figure 3(b)에서 확인할 수 있는 바와 같이 ¹H-NMR 분석을 통해 3.5 ppm을 중심으로 MPEG의 -CH₂- 피크의 확인으로 중합여부를 확인할 수 있었다. PSI에 결합시킨 MPEG의 분자량은 2000 및 5000 g/mole으로 변화시켜 실험하였으나 분자량에 따른 FT-IR과 ¹H-NMR의 특정피크는 동일한 위치에 나타나는 것을 관찰할 수 있었다. 또한 ¹H-NMR 결과를 이용하여 PSI의 절대평균분자량을 이론적으로 정립할 수 있었으며 16000~20000 g/mole 정도의 절대 평균분자량을 갖는 PSI가 중합된 것을 확인하였다.

3.3 가지고분자의 미셀 확인

Figure 4는 합성된 MPEG-PSI 가지고분자가 1 wt%에서의 수용액 환경에서 미셀을 형성시켰을 때의 크기를 측정한 ELS 그림이다. MPEG₂₀₀₀-PSI 가지고분자를 이용하여 미셀을 제조하였을 경우 평균크기가 116 nm임을 확인할 수 있었으며, MPEG₅₀₀₀-PSI 가지고분자를 이용하여 미셀을 제조하였을 경우 평균크기가 94.9 nm임을 관찰할 수 있었다. 이러한 결과로부터 MPEG의 분자량이 커질수록 미셀의 전체적인 크기가 감소하는 것을 알 수 있었다. 이는 PEG의 분자량을 조절하였을 때 높은 분자량일수록 친수성이 높아져 미셀의 크기가 줄어드는 것으로 판단되었다.³²

Figure 5는 제조된 미셀이 형성되었을 때의 형태를 보여주는 AFM 그림이다. Figure 5 (a)와 (b)는 각각 MPEG₂₀₀₀-PSI 가지고분자와 MPEG₅₀₀₀-PSI 가지고분자로 제조한 미셀을 보여주는 그림이다. 제조한 미셀이 비교적 균일한 원형을 가지는 것을 확인할 수 있었으며, 일부는 미셀의 표면력에 의해 뭉침현상이 나타나는 것을 볼 수 있다. ELS와 AFM결과를 바탕으로 원형의 미셀을 제조할 수 있

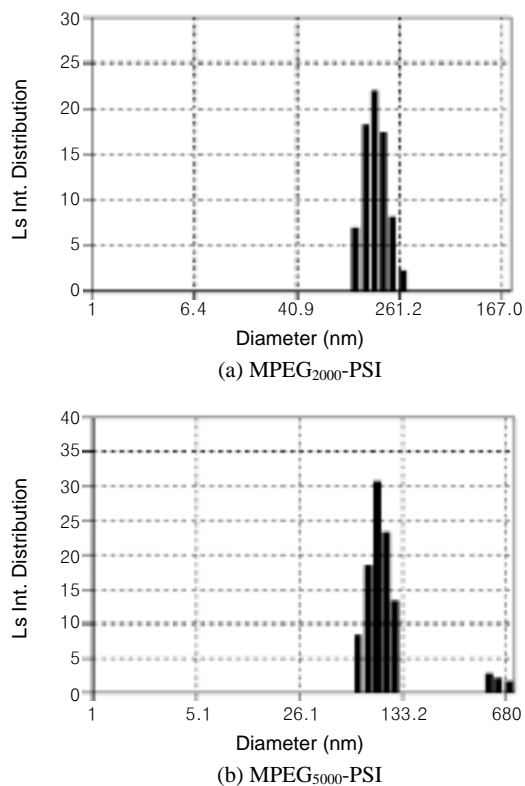


Figure 4. ELS measurement of micelle size for (a) MPEG₂₀₀₀-PSI nanoparticle average size : 116 nm and (b) MPEG₅₀₀₀-PSI nanoparticle average size : 94.9 nm.

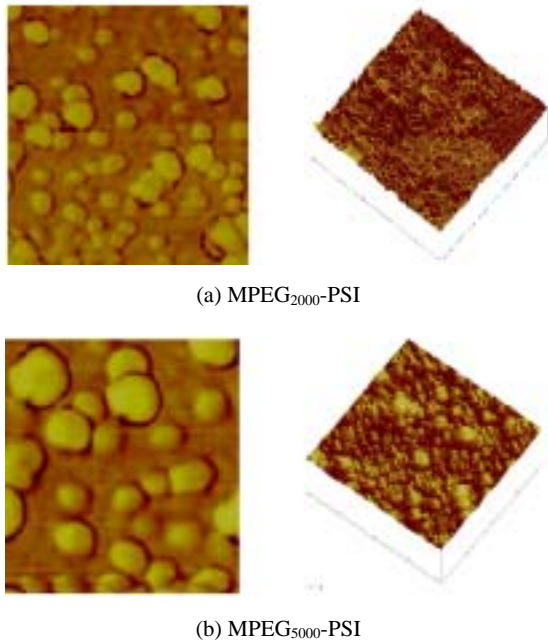


Figure 5. AFM measurement of micelle shape for (a) MPEG₂₀₀₀-PSI and (b) MPEG₅₀₀₀-PSI.

음을 확인할 수 있었고, MPEG의 분자량을 조절하여 미셀의 크기를 조절할 수 있음을 확인하였다.³³

4. 결론

본 연구에서는 생체적합성 고분자를 중합하여 친수성을 지니는 MPEG의 결합을 통해 주사제형의 서방성 약물 전달체로 이용하기 위한 미셀을 제조하였고, 그 특성을 조사하였다. MPEG-PSI 가지고 분자를 제조하기 위하여 먼저 아스파르트산을 개시제로 하여 단량체의 폐환중합을 통하여 시간과 촉매의 변화에 따른 다양한 분자량의 PSI를 중합하였다. 중합한 PSI는 ¹H-NMR과 FT-IR을 통하여 PSI가 나타내는 특정피크의 변화를 통하여 합성결과를 확인할 수 있었다. 또한 친수성의 MPEG는 무촉매로 하여 PSI에 결합시킴으로써 MPEG-PSI 가지고분자를 합성하였다. 이렇게 합성한 가지고분자는 ¹H-NMR과 FT-IR을 통해 특정피크를 확인하여 합성 결과를 확인하였다. 또한 제조된 MPEG-PSI 가지고분자를 증류수에 1 wt%로 미셀을 제조하였다. 제조된 미셀은 MPEG의 분자량 변화에 따라 90~120 nm 정도의 크기를 지닌 비교적 균일한 원형으로 ELS와 AFM을 통해 확인하였다. 이를 통해 MPEG의 분자량 변화에 따라 미셀의 크기를 인위적으로 변화시킬 수 있다는 것을 확인하였다.

이러한 결과로부터 합성된 MPEG-PSI 가지고분자는 생체적합성이며 생분해성의 특징을 지닌 고분자 미셀 제조가 가능하며, 약물을 담지할 수 있는 주사제형의 서방성 약물전달체로서 가능성을 지니고 있다고 판단된다. 현재 합성된 가지고분자의 생분해성 및 다양한 기능을 지니는 결사슬 결합을 통한 미셀 제조에 대한 실험 및 미셀의 약물담지능력 실험이 진행 중이다.

감사의 글 : 본 연구는 산업자원부 차세대 신기술 개발 사업(10011394)에 의해 지원되었으며 이에 감사드립니다.

참고문헌

1. S. Muranishi, *Crit. Rev. Ther. Drug. Carrier Syst.*, **7**, 1 (2000).
2. D. Lasic, *Nature*, **355**, 279 (1992).
3. V. P. Torchilin, *J. Controlled. Rel.*, **79**, 137 (2001).
4. H. Bader, H. Ringsdorf, and B. Schmidt, *Angew. Makro. Chem.*, **123/124**, 457 (1984).
5. G. S. Kwon and K. Kataoka, *Adv. Drug Deliv. Rev.*, **16**, 295 (1995).
6. G. S. Kwon and T. Okano, *Adv. Drug Deliv. Rev.*, **21**, 107 (1996).
7. K. kataoka, A. Harada, and Y. Nagasaki, *Adv. Drug Deliv. Rev.*, **47**, 113 (2001).
8. P. Caliceti, S. M. Quarta, F. M. Veronese, G. Cavallaro, E. Pedone, and G. Giammona, *Biochim. Biophys. Acta.*, **1528**, 177 (2001).
9. M. Tomida, T. Nakato, M. Kuramochi, M. Shibata, S. Matsunami, and T. Kakuchi, *Polymer*, **37**, 4435 (1996).
10. M. Tomida, T. Nakato, S. Matsunami, and T. Kakuchi, *Polymer*, **38**, 4733 (1997).
11. T. Ouchi, M. Shiratani, M. Jinno, M. Hirao, and Y. Ohya, *Macromol. Chem.*, **14**, 825 (1993).
12. T. Hayashi and M. Iwatsuki, *Biopolymers*, **29**, 549 (1990).
13. G. L. Jain and A. R. Ray, *Macromol. Chem.*, **182**, 2557 (1981).
14. G. Giammona, B. Carlisi, and S. Palazzo, *J. Polym. Sci., Polym. Chem.*, **25**, 2813 (1987).
15. G. Giammona, B. Carlisi, G. Pitarresi, and G. Fontana, *J. Bioact. Compat. Polym.*, **6**, 129 (1991).
16. G. Giammona, B. Carlisi, G. Pitarresi, G. Cavallaro, and V. T. Liveri, *J. Controlled Rel.*, **22**, 197 (1992).
17. G. Giammona, G. Puglisi, G. Cavallaro, A. Spadaro, and G. Pitarresi, *J. Controlled Rel.*, **33**, 261 (1995).
18. G. Giammona, G. Cavallaro, G. Fontana, G. De. Guidi, and S. Giuffrida, *Eur. J. Pharm. Sci.*, **4**, 273 (1996).
19. G. Pitarresi, F. S. Palumbo, G. Giammona, M. A. Casadei, and F. M. Moracci, *Biomaterials*, **24**, 4301 (2003).
20. F. Castelli, G. Pitarresi, V. Tomarchio, and G. Gimmona, *J. Controlled Rel.*, **45**, 103 (1997).
21. Z. Wout, E. A. Pec, J. A. Maggiore, R. H. Williams, P. Palicharla, and T. P. Johnston, *J. Parenteral Sci. Technol.*, **46**, 192 (1992).
22. W. K. Palmer, E. E. Emeson, and T. P. Johnston, *Atherosclerosis*, **136**, 115 (1998).
23. G. Khang, J. M. Rhee, J. S. Lee, and H. B. Lee, *Macromol. Res.*, **12**, 4 (2001).
24. H. S. Seong, D. S. Moon, G. Khang, and H. B. Lee, *Polymer(Korea)*, **26**, 128 (2002).
25. T. K. An, H. J. Kang, D. S. Moon, J. S. Lee, H. S. Seong, J. K. Jeong, G. Khang, and H. B. Lee, *Polymer(Korea)*, **26**, 670 (2002).
26. H. S. Choi, G. Khang, H. Shin, J. M. Rhee, and H. B. Lee, *Int. J. Pharm.*, **234**, 195 (2002).
27. M. Yokoyama, A. Satoh, Y. Sakurai, T. Okano, Y. Matsumura, T. Kakizoe, and K. Kataoka, *J. Controlled Rel.*, **55**, 219 (1998).
28. E. V. Batrakova, T. Y. Dorodnych, E. Y. Klinskii, E. N. Kliushnenkova, O. B. Shemchukova, O. N. Goncharova, S. A. Arjakov, V. Y. Alakhov, and A. V. Kabanov, *Br. J. Cancer.*, **74**, 1545 (1996).
29. K. Kataoka, *Pure Appl. Chem.*, **A31**, 1759 (1994).
30. P. Neri, G. Antoni, F. Benvenuti, F. Cocoda, and G. Gazze, *J. Med. Chem.*, **16**, 893 (1973).
31. S. K. Walk, G. Swift, T. H. Paik, K. M. Yocom, R. L. Smith, and E. S. Simon, *Macromolecules*, **27**, 7613 (1994).
32. S. I. Hong and B. C. Kim, *Polymer(Korea)*, **6**, 336 (1982).
33. Y. Zhang and R. Zhuo, *Biomaterials*, **26**, 2089 (2005).