

QDs를 이용한 키토산-골드와 키토산-실버 나노약물전달체 제조

이용춘 · 강익중[†]

가천대학교 화공생명공학과
13120 경기도 성남시 수정구 복정동 산 65
(2016년 2월 1일 접수, 2016년 2월 15일 수정본 접수, 2016년 2월 16일 채택)

Preparation of Chitosan-Gold and Chitosan-Silver Nanodrug Carrier Using QDs

Yong-Choon Lee and Ik-Joong Kang[†]

Department of Chemical and Biochemical Engineering, Gachon University, San 65, Bokjeong-Dong, Sujeong-Gu, Seongnam, Gyeonggi, 13120, Korea

(Received 1 February 2016; Received in revised form 15 February 2016; accepted 16 February 2016)

요 약

본 연구에서는 최근 많은 분야에서 응용되고 있는 형광물질인 양자점을 생명고분자인 키토산과 반응시켜 얻은 나노입자와 금속성 골드 나노입자, 그리고 실버 나노입자로 외부를 코팅하여 나노약물 전달체를 얻을 수 있었다. 키토산은 생체고분자로써 무독성이며 인체적합성 고분자이다. 양자점은 2~10 nm의 크기를 가지는 반도체성 나노입자이다. 양자점은 생명분자나 생체단백질의 비슷한 크기를 갖고, 그 크기에 따라 알맞은 가시광선 영역의 빛을 발산할 수 있도록 조절 가능하므로, 세포 바이오 마킹, 약물전달체 등에 효과적으로 쓰일 수 있다. 따라서 키토산 나노입자 말단의 아민기와 양자점의 카르복실기가 아미드결합을 형성하여 반응하게 조절하였다. 양자점의 독성을 완화시키기 위해 코팅재료로 사용된 금속성 나노입자 중 골드나노입자는 약 5~10 nm의 크기를 가지고 있고, 인체에 무해하고 음전하를 띠어서 양전하를 띤 고분자와 쉽게 복합체를 형성할 수 있는 장점이 있다. 항균성으로 잘 알려진 실버나노입자는 약 5 nm의 크기를 가지고 있고, 은 나노입자로 코팅을 하면 미생물 감염을 미리 방지 할 수 있는 장점을 가지고 있다. 본 연구에서 만들어진 QDs-키토산-골드 & QDs-키토산-실버 나노셸의 입자크기는 약 100 nm의 크기를 갖었으며, 목적하는 바 형광특성을 잘 보여주고 있었다. 이러한 입자들은 정전기적 상호작용에 의하여 각각 골드나노입자와 실버나노입자로 코팅되어 나노 약물전달체로 완성할 수 있었다.

Abstract – A drug transport carrier could be used for safe send of drugs to the affected region in a human body. The chitosan is adequate for the drug delivery carrier because of adaptable to living body. The gold, a metallic nanoparticles, tends to form a nano complex at rapidly when it combined with chitosan because of its negative charge. having energy from the other, outer gold nano-complex make heat due to its property to release the contained drugs to the target area. Silver could be also formed an useful biocompatible nano-composites with chitosan which should be used as an useful drug transfer carrier because its special ability to protect microbial contamination. Being one of the oxidized nano metals, Fe_3O_4 is nontoxic and has been used for its magnetic characteristics. In this study, the control of catalyst, reducing agent, and solvent amount. The chitosan- Fe_3O_4 -gold & silver nanoshell have been changed to form about 100 nm size by ionic bond between the amine group, an end group of chitosan, and the metal. It was observed the change in order to seek for its optimum reaction condition as a drug transfer carrier.

Key words: Chitosan-gold and Chitosan-silver Nanoshell, Quantum-Dots, Nanodrug Carrier

1. 서 론

최근 질병을 표적화하여 진단하는 방법이 다양하게 개발되고 있으며, 특히 세포내에서 일어나는 여러가지 생화학적인 현상을 이해

하고자 연구에서 형광관련 분석기술이 널리 쓰이고 있다. 주로 사용되는 형광물질은 유기성분으로 구성되어 있으며, pH 조건이나 용해 정도의 주변조건들에 의해 형광성이 크게 변화될 뿐만 아니라, 빛의 노출 정도에 따른 단일반응성 광표백으로 인하여, 인체 내 적용하는데 한계를 갖는다. 이에 비해 양자점은 광학적 안정성이 높으며, 단일의 광원을 이용하면 다양한 색의 형광성 이미지를 한번에 얻을 수 있고, 형광방출의 범위가 좁으며 뚜렷한 이미지를 얻을 수 있다는 장점을 가지고 있다. 따라서, 양자점을 이용한 약물전달체가 주목받

[†]To whom correspondence should be addressed.

E-mail: ijkang@gachon.ac.kr

This is an Open-Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0>) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

고 있으며, 양자점은 세포 표적에 용이하나 독성이 있기 때문에 무독성의 고분자인 키토산과 반응후 골드, 실버로 각각 표면 처리하여 세포에 직접 적용할 수 있도록 약물전달체를 만들었다.

양자점(quantum dot)은 약 5 nm 크기를 가진 반도체 나노입자로 II-VI 반도체 입자 CdSe 성분의 중심(core)과 주로 ZnS 성분으로 형성된 외부(shell)로 구성되어 있으며, 고분자 코팅으로 되는 경우 약 10 nm 크기의 나노입자이다[1,2]. 나노입자의 특성은 나노입자의 크기에 따라 결정 되는데, 크기가 작아질수록 표면에 존재하는 원자의 입자수가 내부에 존재하는 원자의 수에 비해 많아져 표면 특성에 의해 결정된다. 입자의 크기에 따라 형광의 파장대가 달라지는데, 크기가 작아질수록 짧은 파장의 형광을 내는 특징을 가지고 있고, 크기를 조절한다면 원하는 파장대의 가시광선영역의 형광을 얻을 수 있다 [3-8]. 또한, 일반염료에 비해서 흡광인자(extinction coefficient)가 약 500배 크고, 양자점 효율(quantum efficiency)도 크므로 매우 강한 형광을 발생되며, 일반염료가 흥분상태에서 광화학반응에 따라 분해되면서 광이탈현상(photo-bleaching phenomena)이 일어나지만, 양자점의 발광은 매우 안전한 장점을 가지고 있다.

키토산은 자연에 풍부하게 존재하는 갑각류에서 얻는 키틴을 탈아세트화 시켜 형성된 생체친화적 천연 고분자로써 많은 장점을 가지고 있다. 천연고분자들 중에서도 물질의 투과조절이 용이하고, 생체흡수성이 뛰어나며, 기계적으로 강도가 우수하고, 생 분해성, 무독성, 수용성 중합체이고, 난용성약물의 용해도 증진과 용출제어 기능도 가지고 있고, 뛰어난 흡착 능력을 가지고 있다[9-14].

금속 나노입자들은 그들 고유의 유용한 특성으로 여러 분야에서 많은 관심을 받고 있다[15-17]. 그 중 골드는 바이오센서에 이용되는 가장 대표적인 금속 나노입자 중 하나이다. 골드가 나노입자화 되면 결정구조의 변화, 입자 표면적 증가에 따른 골드 나노입자 고유의 물리화학적, 전기화학적, 광학적 성질이 발현된다. 골드 나노입자는 가시광선과 공명하므로, 일반 유기염료와 비교하면 산란광과 흡수광이 강하게 나타난다. 골드 나노입자의 강한 흡수파장은 UV스펙트럼에서 약 520 nm 근처에서 확인 할 수 있다[18-22].

화학적으로 안정하고, 훌륭한 전기 전도도를 가지고 있는 은 나노입자는 여러 의학분야에서 많은 관심을 받고 있다. 은 나노입자의 살균성은 염소계열의 살균성보다 수십 배 강력하며 인체에는 전혀 무해한 특성을 가지고 있다. 또한 자외선 차단기능이 있으며, 높은 전기 전도성을 가지고 있어서 정전기 방지에도 탁월한 효과가 있다. 본 연구에서는 은 나노입자로 코팅을 하여서 양자점의 독성을 완화 시킬뿐만 아니라, 생체 내 주입했을 때 미생물 감염을 미리 방지 할 있다. 실버 나노입자는 인체내 적용 했을 때 세균의 -SH, -COOH, -OH 등과 결합해서 세균의 세포막을 파괴해서 살균작용을 하는 것으로 잘 알려져 있다[23,24].

본 연구에서는 만들어진 키토산-QDs-골드 & 키토산-QDs-실버 나노셀 입자의 크기는 약 100 nm의 크기를 갖았으며, 그에 따른 자외선 특성과 형광특성을 잘 보여주고 있었다. 또한 키토산-QDs-골드 & 키토산-QDs-실버 나노셀 입자가 형성되어 감에 따라 제타전위의 변화를 측정하였고, 최종 나노셀입자의 형태와 크기를 확인하여 나노 약물전달체로서의 적합함을 알 수가 있었다.

2. 실험

2-1. 재료 및 장치

본 실험에서 사용된 Sodium Tripolyphosphate, Potassium Carbonate,

Goldchloride hydrate, L-Ascorbic acid, Ammonium hydroxide solution, 28% in H₂O. 99.99+% trace metals basis (NH₄OH; FW:35.05), Tetrakis-Hydroxymethyl-Phosphonium Chloride solution (THPC)는 시그마-알드리지사(USA)에서 구입하여 사용하였다. HPLC Water, Glacial acetic acid, Sodium hydroxide, Silver nitrate, Bis (p-sulfonatophenyl)phenyl phosphine dehydrate dipotassium salt, Trisodium citrate dehydrate, Sodium borohydrate는 Duksan사(Korea)에서 구입하였고, Quantum dots (QDs 565 nm)는 인비트로젠사(USA)의 제품을 사용하였다. 사용된 시약들은 정제 및 약물처리 과정 없이 그대로 사용하였다.

입자의 크기는 Dynamic Light Scattering (BI-9000AT, Brookhaven, USA), Electrophoretic Light Scattering (ELS-8000, Portal's Japan)로 측정하였고, 입자의 형태분석은 SEM (S-4700, Hitachi's, Japan), TEM (H-7600, Hitachi's, Japan)을 사용하였다. EDS (Tecnai G2 F30 S-Twin, AP Tech, Korea)를 이용해 키토산-양자점골드 & 실버 나노셀의 성분분석을 하였다. 입자의 흡수파장 분석을 위해 UV-vis spectroscope (HP 8453, Agilent Technologies, USA)를 사용했다. PL분석은(Ratio fluorescence imaging system, Xenon)을 사용하였다.

2-2. 실험방법

2-2-1. 키토산-QDs 나노입자의 제조

키토산 파우더 0.03 g을 50 ml 비커에 넣은 후, 증류수 14.92 ml, acetic acid 20 μ l와 함께 1시간 동안 교반시킨다. 그 후에 0.1% (w/v) TPP 10 ml를 일정한 시간간격으로 떨어뜨리고 나서, 30분간 추가로 반응시킨다. 다음 5,500 rpm에서 20분간 원심분리한 후에, 상등액은 버리고, 증류수 14.92 ml를 다시 첨가한다. 그 후에 키토산 나노입자를 얻을 수 있다. 그후 키토산 나노입자 0.5 ml에 0.4 μ mol QDs 25 μ l를 넣고 30분간 교반 시킨다[25,26].

2-2-2. 키토산-QDs-골드 나노셀 입자의 제조

키토산-QDs 나노입자 1 ml에 THPC-반응성 금 콜로이드 1 ml를 넣고 30분 동안 반응시킨다. 그 후 Gold salt 0.3 ml, Ascorbic acid 3 μ l, NH₄OH 3 μ l를 순차적으로 넣고 5분간 반응 시키면 키토산-QDs-골드 나노복합체를 얻을 수 있다. 여기에 두 번 더 Gold salt 0.3 ml, Ascorbic acid 3 μ l, NH₄OH 3 μ l를 차례대로 넣고 5분간 반응 시키면 키토산-QDs-골드 나노셀 입자가 형성 된다[27].

2-2-3. 키토산-QDs-실버 나노셀 입자의 제조

0.2% 키토산-QDs 나노입자 1 ml에 은 콜로이드 1 ml를 넣고 30분 동안 반응시킨다. 그 후 Silver salt 0.3 ml, Ascorbic acid 3 μ l, NH₄OH 3 μ l를 순차적으로 첨가하면 키토산-QDs-실버 나노셀 복합체를 얻을 수 있다. 여기에 두 번 더 Silver salt 0.3 ml, Ascorbic acid 3 μ l, NH₄OH 3 μ l를 차례대로 넣고 5분간 반응 시키면 키토산-QDs-실버 나노셀 입자가 형성 된다. 키토산-QDs-골드 나노셀 입자와 키토산-QDs-실버 나노셀 입자의 제조과정은 Fig. 1으로 나타내었다[27].

2-3. 키토산-QDs-골드 나노셀 입자의 제조조건에 따른 나노입자의 물성 측정

키토산-QDs 나노입자와 골드 콜로이드 입자의 반응, 골드 염의 반응횟수에 따른 자외선 흡수특성을 측정하였다. 또한, 키토산-QDs 나노입자와 실버 콜로이드 입자의 반응, 실버 염의 반응횟수에 따른 자외선 흡수특성을 측정하였다.

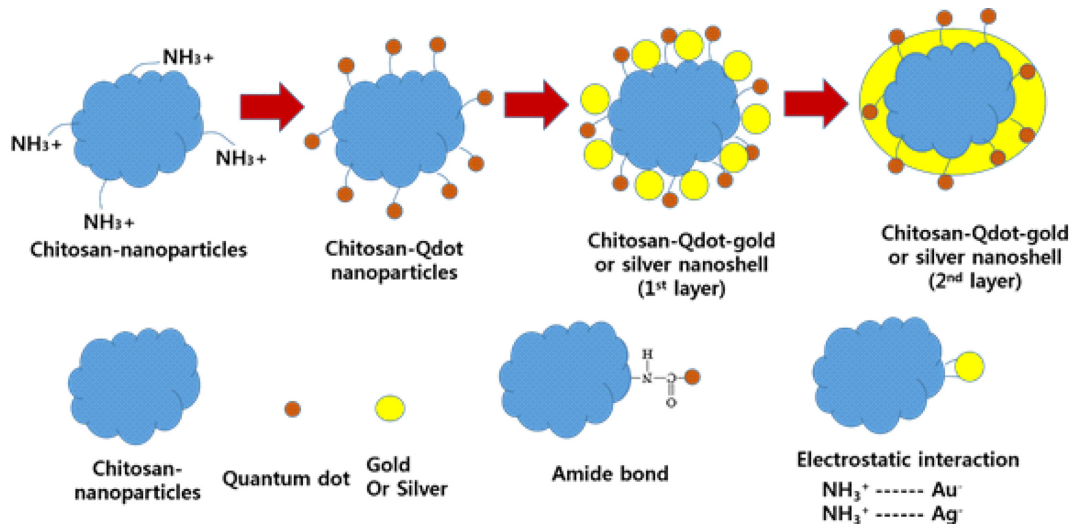


Fig. 1. The schematic diagram to produce chitosan-QDs-gold or silver nanoshell.

키토산-QDs 나노입자와 골드 콜로이드 입자의 반응, 골드 염의 반응횟수에 따른 형광 스펙트럼의 특성을 측정해 보았다. 또한, 키토산-QDs 나노입자와 실버 콜로이드 입자의 반응, 실버 염의 반응횟수에 따른 형광 스펙트럼의 특성을 측정하였다.

키토산-QDs 나노입자와 골드 콜로이드 입자의 반응, 골드 염의 반응횟수에 따른 제타전위의 변화를 측정해 보았으며, 키토산-QDs 나노입자와 실버 콜로이드 입자의 반응, 실버 염의 반응횟수에 따른 제타전위의 변화를 측정해 보았다.

키토산-QDs 나노입자와 골드 콜로이드 입자의 반응, 골드 염의 반응횟수에 따른 SEM과 TEM의 모양 및 크기를 측정해 보았으며, 키토산-QDs 나노입자와 실버 콜로이드 입자의 반응, 실버 염의 반응횟수에 따른 SEM과 TEM의 모양 및 크기를 측정해 보았다.

3. 결과 및 고찰

Fig. 2에서는 키토산-QDs 나노입자와 골드 콜로이드 입자의 반응, 골드 염의 반응횟수에 따른 자외선 흡수특성을 측정해 보았다. 키토산-QDs 나노입자는 특정 흡수파장을 가지고 있지 않고, 키토산-QDs-골드 콜로이드의 흡수파장을 510 nm, 키토산-QDs-골드 나노셸 1st layer는 515 nm, 키토산-QDs-골드 나노셸 2nd layer는 530 nm, 키토산-QDs-골드 나노셸 3rd layer는 530 nm로 측정되었다.

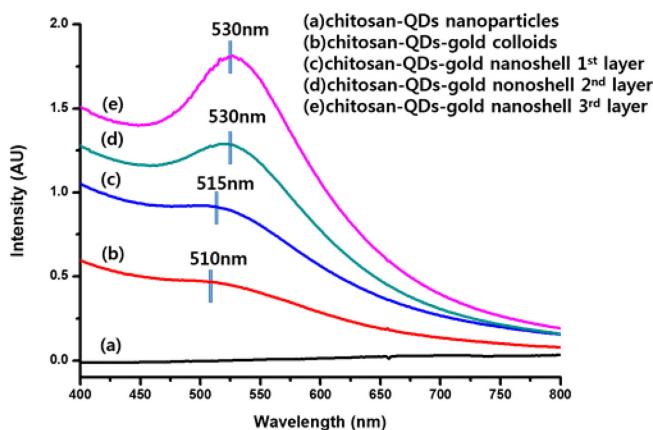


Fig. 2. UV spectra of chitosan-QDs-gold nanoshell.

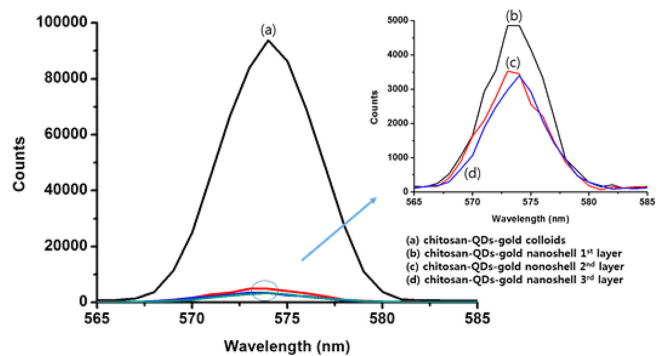


Fig. 3. Photoluminescence spectrum of chitosan-QDs-gold nanoshell.

토산-QDs-골드 나노셸 3rd layer도 530 nm로 키토산-QDs-골드 나노셸 3rd layer의 경우가 골드입자와 키토산-QDs 나노입자가 최대 반응하여 가장 긴 파장(red shifted)을 갖는 입자임을 확인할 수 있었다.

Fig. 3에서는 키토산-QDs 나노입자와 골드 콜로이드 입자의 반응, 골드 염의 반응횟수에 따른 발광 스펙트럼의 특성을 측정해 보았다. 키토산-QDs-골드 나노셸의 PL그래프이다. 먼저 골드 콜로이드와 반응했을 때 형광강도는 약 94,000 counts이고, 키토산-QDs-골드 나노셸 1st layer, 키토산-QDs-골드 나노셸 2nd layer, 키토산-QDs-골드 나노셸 3rd layer로 갈수록 형광강도가 점점 줄어드는 것을 알 수 있었다. 이는 콜로이드와 반응시에는 소수의 골드입자가 키토산-QDs 나노입자의 주변을 둘러싸지만, 키토산-QDs-골드 나노셸 1st layer, 키토산-QDs-골드 나노셸 2nd layer, 키토산-QDs-골드 나노셸 3rd layer로 갈수록 다량의 골드입자가 키토산-QDs 나노입자를 둘러싸기 때문에 형광강도가 줄어드는 것을 알 수 있었다. 키토산-QDs-골드 나노셸 1st layer의 형광강도는 4,800 counts, 키토산-QDs-골드 나노셸 2nd layer는 3,550 counts, 키토산-QDs-골드 나노셸 3rd layer는 3,450 counts으로 키토산-QDs-골드 나노셸 2nd layer에서 키토산-QDs-골드 나노셸 3rd layer로 반응했을 때 형광강도가 가장 많이 줄어 든 것으로 보아 키토산-QDs-골드 나노셸 3rd layer가 골드입자와 키토산-QDs 나노입자가 반응 할 수 있는 최대 조건임을 알 수 있었다.

Fig. 4에서는 키토산-QDs 나노입자와 골드 콜로이드 입자의 반응,

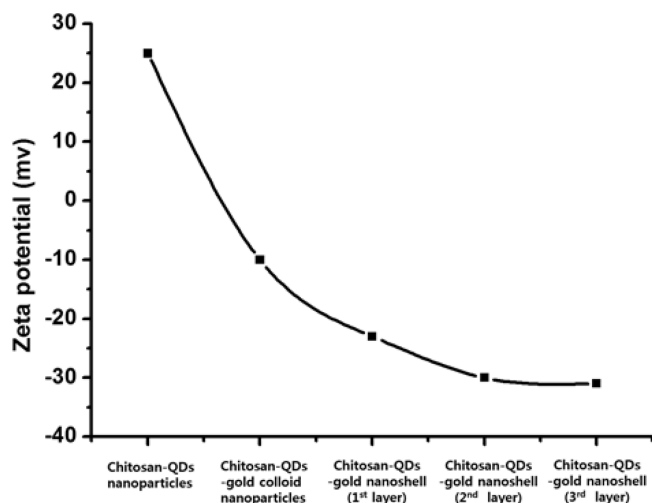


Fig. 4. Zeta potential of chitosan-QDs-gold nanoshell.

골드 염의 반응횟수에 따른 제타전위의 변화를 측정해 보았다. 키토산-QDs-골드 나노셸의 제타전위는 입자의 표면전위를 측정하는 것 뿐만 아니라 용액 내에서 입자들이 얼마나 잘 분산되어 있는지를 판단하는 척도로도 사용된다. 보통 $-5 \sim 5$ mV 사이의 값을 가질 때 에는 용액내의 입자들이 서로 뭉쳐있다고 판단되고, 그 이상에서는 입자들이 잘 분산되어 있는 것으로 판단할 수 있다. 키토산-QDs-골드 나노입자의 제타전위는 말단기에 아민기의 영향으로 양의 값인 $+25$ mV이고, 키토산-QDs-골드 나노셸의 생성에서는 키토산-QDs 나노입자의 주변에 골드 콜로이드 입자가 반응하여서 음의 값인 -10 mV를 나타내었고, 키토산-QDs-골드 나노셸 1st layer는 더 많은 양의 골드입자가 반응하여서 음의 값인 -20 mV, 키토산-QDs-골드 나노셸 2nd layer, 키토산-QDs-골드 나노셸 3rd layer는 약 -30 mV의 값을 나타내므로 골드층의 두께에 따라 음의 제타전위 값이 커짐을 알 수 있었다.

Fig. 5에서는 키토산-QDs 나노입자와 골드 콜로이드 입자의 반응,

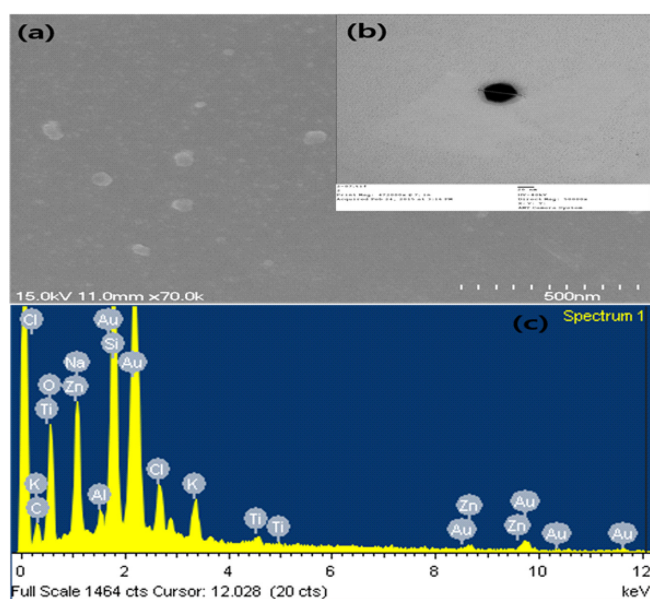


Fig. 5. (a) SEM image of chitosan-QDs-gold nanoshell (b) TEM image of chitosan-QDs-gold nanoshell (c) EDX of chitosan-QDs-gold nanoshell.

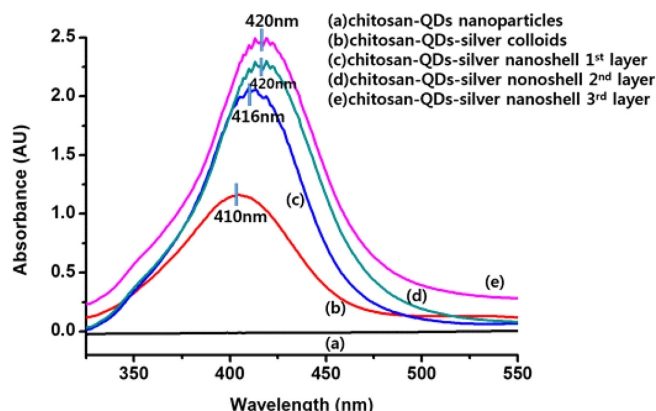


Fig. 6. UV spectra of chitosan-QDs-silver nanoshell.

골드 염의 반응횟수에 따른 SEM과 TEM의 변화를 측정해 보았다. (a)는 키토산-QDs-골드 나노셸의 SEM image로 입자의 크기는 약 55 nm로 입자표면이 둥근 구의 모양을 띄고 있는 것을 확인 할 수 있었다. (b)는 키토산-QDs-골드 나노셸의 TEM image로 입자의 크기는 약 55 nm이고, core가 키토산-QDs 나노입자이고 그 주변을 골드 나노입자가 shell을 형성해 둘러싸고 있는 것을 확인 할 수 있었다. (c)는 골드 나노셸의 성분분석 data로서 Au가 검출된 것으로 보아 키토산-QDs 나노입자가 골드 입자와 반응하여 키토산-QDs 나노입자가 잘 형성된 것을 확인 할 수 있었다.

Fig. 6에서는 키토산-QDs 나노입자와 실버 콜로이드 입자의 반응, 실버 염의 반응횟수에 따른 제타전위의 변화를 측정해 보았다. 키토산-QDs-실버 나노셸의 UV-Vis. Spectra이다. 키토산-QDs 나노입자는 특정 흡수파장을 가지고 있지 않음을 알 수 있었고, 키토산-QDs-실버 콜로이드의 흡수파장은 410 nm, 키토산-QDs-실버 나노셸 1st layer는 416 nm, 키토산-QDs-실버 나노셸 2nd layer는 420 nm, 키토산-QDs-실버 나노셸 3rd layer도 420 nm로 키토산-QDs-실버 나노셸 3rd layer에서 골드입자와 키토산-QDs 나노입자가 최대로 반응하였으나 흡수파장에는 변화가 없음을 확인 할 수 있었다.

Fig. 7에서는 키토산-QDs 나노입자와 실버콜로이드 입자의 반응, 실버 염의 반응횟수에 따른 형광 스펙트럼의 특성을 측정해 보았다. 키토산-QDs-실버 나노셸의 PL그래프에서 실버 콜로이드와 반응했을 때, 형광강도는 약 120,000 counts이고, 키토산-QDs-실버 나노셸 1st layer, 키토산-QDs-실버 나노셸 2nd layer, 키토산-QDs-실버 나노셸 3rd layer로 갈수록 형광강도가 현저히 줄어 드는 것을 볼 수 있었다. 이는 콜로이드와 반응시에는 소수의 실버입자가 키토산-QDs 나

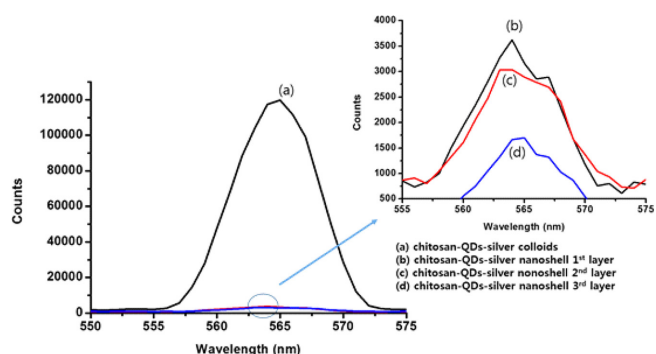


Fig. 7. Photoluminescence spectrum of chitosan-QDs-silver nanoshell.

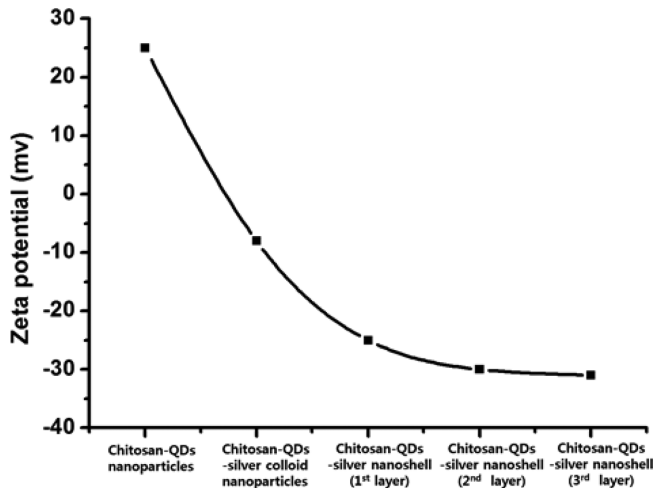


Fig. 8. Zeta potential of chitosan-QDs-Silver nanoshell.

노입자의 주변을 둘러싸지만, 키토산-QDs-실버 나노셸 1st layer, 키토산-QDs-실버 나노셸 2nd layer, 키토산-QDs-실버 나노셸 3rd layer에서는 다량의 실버 나노입자가 키토산-QDs 나노입자를 둘러싸았기 때문에 형광강도가 크게 줄어 들었다. 키토산-QDs-실버 나노셸 1st layer의 형광강도는 3,500 counts, 키토산-QDs-실버 나노셸 2nd layer는 3,000 counts, 키토산-QDs-실버 나노셸 3rd layer는 1,700 counts로 줄어드는 것을 알 수 있었다.

Fig. 8에서는 키토산-QDs 나노입자와 실버 콜로이드 입자의 반응, 실버 염의 반응횟수에 따른 제타전위의 변화를 측정해 보았다. 키토산-QDs-실버 나노셸의 제타전위를 나타낸 그래프로, 키토산-QDs 나노입자의 제타전위는 말단기에 존재하는 아민기의 영향으로 양의 값인 +23 mV이고, 키토산-QDs-실버 콜로이드 나노입자는 키토산-

QDs 나노입자의 주변에 실버콜로이드 입자가 반응하여서 음의 값인 -13 mV를 나타내었고, 키토산-QDs-실버 나노셸 1st layer는 더 많은 양의 실버입자가 반응하여서 음의 값인 -25 mV, 키토산-QDs-실버 나노셸 2nd layer와 키토산-QDs-실버 나노셸 3rd layer는 약 -30 mV의 값을 나타내었다.

Fig. 9에서는 키토산-QDs 나노입자와 실버 콜로이드 입자의 반응, 실버 염의 반응횟수에 따른 SEM과 TEM의 변화를 측정해 보았다. (a)는 키토산-QDs-실버 나노셸의 SEM image로 입자의 크기는 약 100 nm 정도로 입자표면이 다소 찌그러진 구의 모양을 띄고 있는 것을 확인 할 수 있었다. (b)는 키토산-QDs-실버 나노셸의 TEM image로 크기는 약 50 nm정도이고, core는 키토산-QDs 나노입자이고 실버 나노입자가 주변을 둘러싸아 shell을 형성 한 것을 확인 할 수 있다. (c)는 키토산-QDs-실버 나노셸의 성분분석 data로 Ag가 검출된 것으로 보아 키토산-QDs 나노입자가 실버 입자와 잘 반응하여 키토산-QDs-실버 나노셸이 형성 된 것을 간접적으로 확인 할 수 있다.

4. 결 론

본 연구는 양자점을 이용한 키토산-QDs-골드 나노셸과 키토산-QDs-실버 나노셸을 만들었다. 양자점은 기존 독성 때문에 인체에 적용하기 힘들어서, 금속나노입자인 골드, 실버나노입자로 각각 코팅하였으며 양자점 본래의 PL의 값은 줄어들었으나, 완전히 사라지지 않고 값을 가지고 있어서, 바이오마커로서의 사용이 가능하고, 입자의 크기도 약 100 nm 이므로 인체에 적용하기 용이하고, 골드 나노입자, 실버 나노입자의 고유특성 또한 각각 가지고 있기 때문에 약물 전달 체로써 유용한 장점을 가지고 있는 것을 확인 할 수 있었다.

감 사

본 연구는 경기도의 경기도지역협력연구센터(GRRC)사업의 일환으로 수행하였음(GRRC가천2015-B03, 의료 진단용 나노 물질의 개발).

References

- Guang-Hua L. and Chang-Gi C., "CMC and Dynamic Properties of Poly(VA-*b*-St) Copolymer Micelles for Drug Delivery," *Korean J. Chem. Eng.*, **25**(6), 1444-1447(2008).
- Arumukham, M. and Jayasundera, B., "Robust Surface Passivation of Trap Sites in PbS q-dots by Controlling the Thickness of CdS Layers in PbS/CdS Quantum Dot Solar Cells," *Solar Energy Materials and Solar Cells*, **147**, 157-163(2016).
- Luo, Q. J., Feng, S. M., Gu, L. H., Liu, J. X. and Tang, X. F., "The Relation of the Energy of Electronic State with the Interior Periodic Potential in Quantum Dot Given by Matrix Method," *Physica B: Condensed Matter*, **481**, 137-143(2016).
- Amelia, G. and Van, E. S., "Group Velocity Dispersion of CdSSe/ZnS Core-shell Colloidal Quantum Dots Measured with White Light Interferometry," *Optics Communications*, **363**, 31-36(2016).
- Bin, W., Yanfen, C., Yuanya, W., Bo, W., Yingshuai, L. and Zhisong, L., "Aptamer Induced Assembly of Fluorescent Nitrogen-doped Carbon Dots on Gold Nanoparticles for Sensitive Detection of AFB1," *Biosensors and Bioelectronics*, **78**, 23-30(2016).

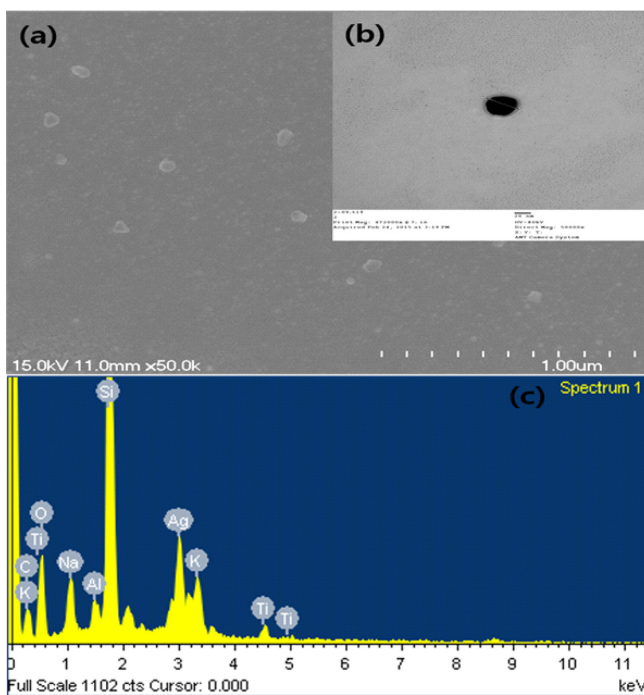


Fig. 9. (a) SEM image of chitosan-QDs-silver nanoshell (b) TEM image of chitosan-QDs-silver nanoshell (c)EDX of chitosan-QDs-silver nanoshell.

6. Yanfen, C., Yuanya, W., Bo, W., Bin, W. and Changming, L., "Facile Synthesis of Nitrogen and Sulfur co-doped Carbon Dots and Application for Fe(III) Ions Detection and Cell Imaging," *Sensors and Actuators B: Chemical*, **223**, 689-696(2016).
7. Mrinmoy, G., Ranajit, G., Takahiro, M. and Ajit, K. M., "Polyaniline/carbon Nanotube/CdS Quantum Dot Composites with Enhanced Optical and Electrical Properties," *Applied Surface Science*, **364**, 176-180(2016).
8. Melissa, M., Miao, W., Erin, M. C. and Algar, W. R., "Mind Your P's and Q's: the Coming of Age of Semiconducting Polymer Dots and Semiconductor Quantum Dots in Biological Applications," *Current Opinion in Biotechnology*, **34**, 30-40(2015).
9. Gwi-Taek, J., "Production of Levulinic Acid from Chitosan by Acidic-Hydrothermal Reaction," *Korean Chem. Eng. Res.*, **52**(3), 355-359(2014).
10. Bakht, R. S., Yan, L., Weiping, J. and Yaping, A., "Preparation and Optimization of Pickering Emulsion Stabilized by Chitosan-tripolyphosphate Nanoparticles for Curcumin Encapsulation," *Food Hydrocolloids*, **52**, 369-377(2016).
11. Kyuri, L., Mi, H. O. and Min, S. L., "Stabilized Calcium Phosphate Nano-aggregates Using a Dopa-chitosan Conjugate for Gene Delivery," *International Journal of Pharmaceutics*, **445**(2), 196-202 (2013).
12. Neeraj, K. G., Priya, D. and Christopher, C., "Site Specific/targeted Delivery of Gemcitabine Through Anisamide Anchored Chitosan/poly Ethylene Glycol Nanoparticles: An Improved Understanding of Lung Cancer Therapeutic Intervention," *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, **47**(5), 1006-1014(2012).
13. Xiaoyang, Z., Jun, Z., Yan, W., Chuanshun, Z. and Jun, Y., "Carboxymethyl Chitosan-poly(amidoamine) Dendrimer Core-shell Nanoparticles for Intracellular Lysozyme Delivery," *Carbohydrate Polymers*, **98**(2), 1326-1334(2013).
14. Chao, F., Zhiguo, W., Changqing, J. and Ming, K., "Chitosan/o-carboxymethyl Chitosan Nanoparticles for Efficient and Safe Oral Anticancer Drug Delivery: In vitro and In vivo Evaluation," *International Journal of Pharmaceutics*, **457**(1), 158-167(2013).
15. Bhanu, P. K., Sean, G. S. and Sruthi, R., "Controlling Chitosan-based Encapsulation for Protein and Vaccine Delivery," *Biomaterials*, **35**(14), 4382-4389(2014).
16. Vivek, V. R., Nipun, B., Thangam, R., Subramanian, K. S. and Kannan, S., "pH-responsive Drug Delivery of Chitosan Nanoparticles as Tamoxifen Carriers for Effective Anti-tumor Activity in Breast Cancer Cells," *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces*, **111**(1), 117-123(2013).
17. Azza, A. M., Gina, S. E. and Rabab, K., "Chitosan/sulfobutylether- β -cyclodextrin Nanoparticles as a Potential Approach for Ocular Drug Delivery," *International Journal of Pharmaceutics*, **413**(2), 229-236(2011).
18. Ragelle, H., Riva, R., Vandermeulen, G. and Naeye, B., "Chitosan Nanoparticles for siRNA Delivery: Optimizing Formulation to Increase Stability and Efficiency," *Journal of Controlled Release*, **176**, 54-63(2014).
19. Ja-Young, K., Won, I. C. and Young, H. K., "Brain-targeted Delivery of Protein Using Chitosan- and RVG Peptide-conjugated, Pluronic-based Nano-carrier," *Biomaterials*, **34**(4), 1170-1178(2013).
20. Zhen-Hua, L., "Polyamidoamine Dendrimer Conjugated Chitosan Nanoparticles for the Delivery of Methotrexate," *Carbohydrate Polymers*, **98**(1), 1173-1178(2013).
21. Chunlan, W., Yahui, H., Xingfei, L. and Ronghui, L., "Study on Quality Components and Sleep-promoting Effect of GABA Maoyecha Tea," *Journal of Functional Foods*, **7**, 180-190(2014).
22. Sarah, B., Sergio, T., Kjell, F. and Tiziana, A., "Endogenous Kynurenic Acid Regulates Extracellular GABA Levels in the Rat Prefrontal Cortex," *Neuropharmacology*, **82**, 11-18(2014).
23. Richard, A. E. Edden, "Current Practice in the use of MEGA-PRESS Spectroscopy for the Detection of GABA," *Neuro Image*, **86**, 43-52(2014).
24. Mingjun, D., Zhihan, N., Panpan, L. and Yanjun, Z., "Two-phase Synthesis of Hydrophobic Ionic Liquid-capped Gold Nanoparticles and Their Application for Sensing Cholesterol," *Electrochimica Acta*, **132**(20), 465-471(2014).
25. Jae-Wook, L. and Ik-Joong, K., "Fabrication of Chitosan-gold Nanoshells for γ -aminobutyric Acid Detection as a Surface-enhanced Raman Scattering Substrate," *Bull. of Korean Chem. Soc.*, **36**(2), 672-677(2015).
26. Jae-Wook, L. and Ik-Joong, K., "Fabrication of Chitosan-gold Nanocomposites Combined with Optical Fiber as Sensing Substrates to Detect Dopamine Molecules," *Bull. of Korean Chem. Soc.*, **35**(1), 25-29(2014).
27. Jae-Wook, L. and Ik-Joong, K., "Chitosan-gold Nano Composite for Dopamine Analysis Using Raman Scattering," *Bull. of Korean Chem. Soc.*, **34**(1), 237-242(2013).