

나노 약물전달체의 제조 및 응용

이정임 · 유혁상

1. 서론

약물전달시스템(DDS: Drug Delivery System)은 표적부위에 약물을 선택적으로 전달하여 장시간 동안 유효 혈중농도를 질병에 따라 최적화함으로써 치료 효능 및 효과를 극대화시키고, 약물 부작용의 극소화를 목적으로 한다.

기존의 항암치료에서의 약물전달체는 약물의 투여 횟수가 늘어날수록 효과보다는 부작용과 항암제의 다약제내성(MDR effect: Multidrug Resistance effect)이 나타나 치료효과를 저하시키는 중요한 원인이 되었다. 다약제내성은 약물을 반복적으로 투여하게 되면 암세포가 세포 안으로 들어온 약물을 세포 밖으로 다시 내보내는 일종의 세포막 펌프가 작용하게 되는 것으로, 이 펌프가 작동하면 일정농도 이상의 약물이 세포질 내에서 존재할 수 없기 때문에 지속적인 약물 투여에도 별 효과가 나타나지 않는 것을 말한다. 이에 표적 부위에서 항암제가 충분한 양이 축적 적용하기 위해서는 나노크기의 전달체가

오랜 시간 동안 인체 내의 혈관 내에서 순환하여야 할 필요가 있다. 나노입자는 항암제의 내성 및 암세포 지향성을 제제로 단일 복용으로 오랜 시간 동안 혈액에 전달체를 통한 약물의 농도를 유지시킬 수 있으며, 병리적 부위에서만 선택적으로 약물을 방출하여 다른 부위에서의 부작용도 줄일 수 있다. 이렇듯 약물전달체로서 나노입자는 선택적 표적부위 전달을 위한 방법 중 하나로, 입자의 크기가 수 nm에서 수백 nm 크기의 넓은 표면적을 가진 콜로이드 상의 불균일 분산 입자를 의미한다. 나노입자는 특정한 입자의 크기 때문에 혈관이 매우 약하며 느슨한 구조를 갖는 암, 염증 등의 부위의 조직에서 쉽게 혈관 내로 통과할 수 있다(EPR effect: Enhanced Permeability and Retention effect). 나노입자의 크기적인 특성 외에도 암세포에만 특별히 존재하는 항원에 대한 수용체를 나노입자에 부착하여 선택적 전달 효율을 높일 수 있다. 나노입자는 특정 질병 부위에 대한 선택적 표적부위 전달로 효과적인 치료가 가능하며, 약물의 투여로 인한 정상적인 기관, 조직, 세포 등에서 발생할 수 있는 여러 가지 부작용을 해결할 수 있는 기술 분야이다.¹

나노 약물전달체의 제조방법으로는 자가 유화 확산법을 이용한 나노입자, 블록 공중합체 등을 이용한 미셀(micelle) 형성을 통한 나노입자, 자성을 이용한 나노입자, 이온성 고분자의 복합체(complex) 반응을 이용한 나노입자 등이 있다.² 나노입자가 인체에 투입될 때는 주사, 경구, 피부 등 다양한 방법을 통해 전달되며 이때 약물의 분포는 다른 전달체와는 구별되는 약물의 분포를 나타내며 이것은 나노입자의 특성에 따라 조금씩 다르게 나타난다.

나노 약물전달체의 응용범위는 입자 자체의 크기뿐만 아니라 입자의 고기능화로 선택적 전달 및 외부 자극에 의한 조절방출에 연구의 초점이 맞추어지고 있다. 이러한 나노입자를 이용한 약물전달시스템은 항암제, 단백질 약물, 유전자 치료, 질병의 진단(molecular imaging)에 응용되는 기술로 그 분야는 더욱 넓어질 것이다.

2. 나노 약물전달체 제조 및 응용

2.1 자발적 유화용매 확산을 이용한 나노입자(Spontaneous Emulsion Solvent Diffusion)

2.1.1 제조



이정임

2006 강원대학교 생물소재공학과(학사)
2008 강원대학교 생물소재공학과(석사)
2008~ 강원대학교 생명공학과, 박사과정
현재



유혁상

1996 한국과학기술원 생물과학과(학사)
1998 한국과학기술원 생물과학과(석사)
2002 한국과학기술원 생물과학과(박사)
2002.9~ 한국과학기술원 자연과학연구소
2003.8 (Post Doc.)
2003.9~ 한국과학기술연구원 의과학연구센터
2005.2 (Post Doc.)
2004.9~ Department of Biomedical
2005.2 Engineering, School of Medicine,
Johns Hopkins University (Post Doc)
2005.3~ 강원대학교 생명공학부 생물소재공학
현재 전공 조교수

Preparation and Application of Nano Drug Delivery Systems

강원대학교 생명공학부 생물소재공학전공 (Jung Im Lee and Hyuk Sang Yoo, Department of Biomaterials Engineering, Kangwon National University, Hyoja-dong, Chuncheon, Kangwon-do 200-701, Korea) e-mail: hsyoo@kangwon.ac.kr

나노입자를 제조하는 방법에는 수많은 방법이 사용되고 있지만 그 중 자발적 유화용매 확산 방법이 가장 많이 사용되고 있는 과정이다. 일반적인 방법은 고분자가 용해될 수 있는 유기용매상에 고분자를 용해시킨 후 이를 일정량의 유화제가 첨가된 수용액상에 분산시켜 나노입자를 얻는 것으로, 첫 번째 단계에서 고분자 용액을 유화 수용액 안에서 분산시킬 때 고분자 용액이 1~5 마이크로 크기의 에멀전 방울이 계면에서 자발적으로 형성된다. 두 번째 단계에서 고분자에 대한 친화도가 낮은 수용액 상에서 에멀전이 확산되고, 계면에서는 유기용매 농도가 증가함에 따라 유화제와 함께 고분자의 코아세르베이션(coacervation)이 일어나고 마지막 단계로 고분자의 응고(solidification)가 일어나 구형의 나노입자를 형성하며 이러한 과정들은 순간적이며 자발적으로 진행된다. 나노입자의 크기는 안정화제, 고분자의 종류, 분산 방법에 따라 달라진다. 이때 나노입자에 봉입하려고 하는 약물은 고분자와 함께 유기용매에 용해되어야 한다.² 고분자에 이온화될 수 있는 기능기를 사용하여 유화제 없이 자가 유화되는 방법도 있다.

2.1.2 응용

암 치료를 위한 효과적인 방법으로, 혈관생성 억제제인 콤브레타스타틴(combretastatin A4)과 항종양제인 독소루비신(doxorubicin)을 나노셀(nanocell) 형태로 제조하였다.³ 활성화된 폴리락타이드 글리콜라이드 공중합체(PLGA(poly(lactic-co-glycolic acid)))와 독소루비신, 트리에틸렌아민(triethylamine: TEA)을 몰비로 1:1:4로 하여 디메틸포름아미드(dimethylformamide: DMF)에서 녹인다. 나노입자는 유화용매증발법(emulsion solvent evaporation)을 사용하여 PLGA copolymer-doxorubicin conjugate로 만들어지며, 크기는 80~120 nm이다. 나노입자를 지질(lipid) 막으로 캡슐화하고, 지질 막 사이에 콤브레타스타틴을 첨가한다. 이렇게 제조된 나노셀은 180~200 nm 크기를 가지며, 콤브레타스타틴은 12시간 안에 거의 빠르게 방출되고, 나노입자는 PLGA가 분해되면서 15일 넘게 천천히 독소루비신이 방출된다. 이는 종양세포로의 혈액공급을 차단해 주고, 종양세포를 나중에 죽이는 효과가 있다.

또 다른 연구에서는, 수동적 표적부위 전달과 서방성을 위해 화학적으로 독소루비신과 PLGA를 결합하였다.⁴ Doxorubicin-PLGA conjugate를 제조하기 위해 먼저 파라나이트로페닐 클로로포메이트(*p*-nitrophenyl chloroformate)와 피리딘(pyridine)에 의해 PLGA 양 말단을 활성화시킨다. 디메틸포름아미드에 녹인 활성화된 PLGA는 독소루비신과 트리에틸렌아민과 반응한다. Doxorubicin-PLGA conjugate를 아세톤에 녹이고, 1% Pluronic F-127이 포함된 물에 천천히 첨가한다. 나노입자는 수용액 상에서 형성되고, 초원심분리기로 나노입자를 모은다. 이후 PBS로 다시 부유시킨다. Doxorubicin-PLGA conjugate 나노입자의 크기는 356.0 nm이고 표면전하는 -86.6 mV이며, 모양은 뭉치치 않고 각각 둥근모양을 하고 있는 것을 확인하였다(그림 1). 화학적으로 독소루비신과 결합되어 있는 나노입자는 물리적으로 포집되어 있는 나노입자보다 포집률이 높고 조절방출되는 서방성 방출의 특징을 나타냈다.

2.2 블록 공중합체 등을 이용한 미셀 형성을 통한 나노입자

2.2.1 제조

수용성 고분자 중 양친성 고분자는 친수성인 성질을 가지는 블록과 소수성을 가지는 블록을 단일 분자내에 동시에 가지고 있는 고분자를 말한다. 양친성 고분자는 수용액 내에서 소수성 고분자 블록이 자

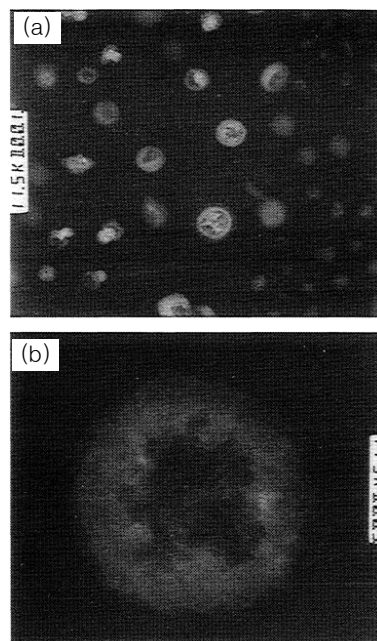


그림 1. Doxorubicin-PLGA conjugate 나노입자의 투과전자현미경(transmission electron microscopic) 사진.

기 집합체를 이루지만 여전히 물에 용해되는 성질을 가지고 있다. 이런 블록 공중합체(amphiphilic block copolymer)는 수용액상에서 회합하여 내부의 소수성 영역과 외부의 친수성 영역으로 구성되는 미셀을 형성하는데, 미셀 내부에 소수성 약물을 봉입하고, 친수성 블록이 바깥쪽을 감싸면서 세망내피계(RES; reticuloendothelial system)나 다른 기관들에 의해 빠르게 흡수되어지는 것을 막을 수 있는 역할을 한다. 이는 고분자 미셀이 오랫동안 혈관 순환의 잠재성을 가지게 되는 것이다.

블록 공중합체를 주로 이용하는 고분자 미셀은 단량체의 종류와 그 조성비율 등의 변경을 통하여 다양한 물성을 얻을 수 있으며 일반적으로 그 물리적 안정성과 동적평형상수 등이 저분자 미셀에 비하여 우위를 나타내는 장점을 나타낸다. 따라서, 다양한 단량체들과 이들의 비율을 조절하여 제조할 수 있는 공중합체들을 응용하여 난용성 약물의 가용화를 증진시키고 기존의 미셀에 비하여 그 안정성과 효용성을 향상시킨 다양한 고분자 미셀이 개발 중에 있다.

고분자 미셀은 자체적으로 소수성 약물 및 유전자 전달을 위한 전달체 뿐만 아니라, 외부 자극에 감응성을 가지는 첨가 물질로도 사용된다.^{5,6}

2.2.2 응용

외부 자극에 의한 표적 부위에서 약물 방출을 위해 소수성 블록과 온도민감성 블록의 블록 공중합체로 온도민감성 고분자 미셀을 제조하였다. 미셀 안쪽의 소수성 블록으로는 폴리락타이드(poly(D,L-lactide))와 폴리ε-프로락톤(poly(ε-caprolactone))을 사용하였고, 바깥쪽은 온도민감성 블록으로 poly(*N*-isopropylacrylamide-co-, *N*-dimethylacrylamide)을 사용하였다. P(IPAAm-co-DAAm)-*b*-PLA, P(IPAAm-co-DAAm)-*b*-PCL, 그리고 P(IPAAm-co-DAAm)-*b*-poly(LA-co-CL) 미셀을 만들어 각각의 하한 임계용액온도(LCST: lower critical solution temperature)와 크기를 조사하였다. 이렇게 제조된 미셀 안쪽에 항암제인 독소루비신

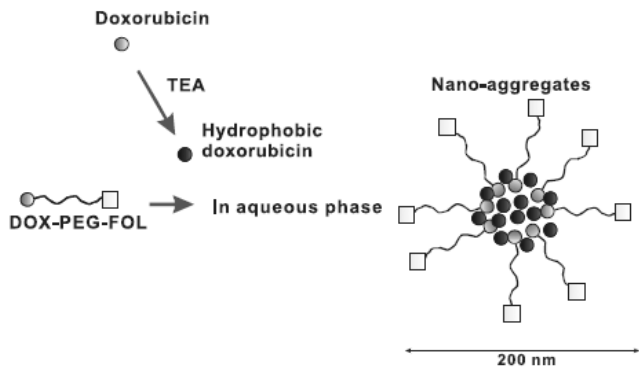


그림 2. DOX-PEG-FOL conjugate을 이용하여 folated-targeted DOX nano-aggregates의 제조.

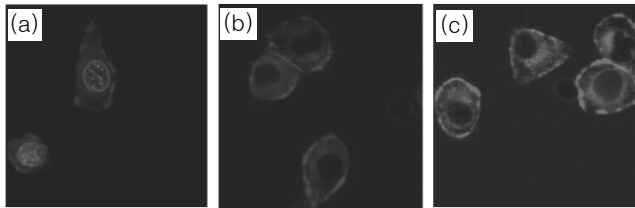


그림 3. 37 °C에서 3시간 동안 같은 양의 독소루비신 50 μ M 농도로 DOX (a), DOX nano-aggregates (b), 그리고 DOX/FOL nano-aggregates (c)를 KB cells에서 배양한 공초점 현미경(confocal microscopic) 사진.

이 포접되어 LCST 이하 보다는 이상에서 독소루비신의 방출이 증가한다.⁷

나노입자는 암세포에서 특별히 축적되는 행동을 가지며, 나노입자 표면에 항체나 리간드 결합시키면 선택적으로 엔도사이토시스(endocytosis)하여 종양세포로의 섭취(uptake)를 향상시킬 수 있다. 그 방법으로 NH_2 -PEG-COOH의 양 말단에 엽산(FOL: folate)과 독소루비신(DOX: doxorubicin)을 붙여 FOL-PEG-DOX를 만들고, 여기에 독소루비신을 넣어 자발적으로 DOX/FOL nano-aggregate의 고분자 미셀 형태로 나노입자를 형성하였다(그림 2). 나노입자는 약 200 ± 11.8 nm이고, 표적 세포를 인지하기 위해 표면에는 엽산이 노출되어 있으며, 보통의 고분자 미셀보다 더 쉽게 독소루비신을 포접할 수 있다. 선택적 전달 능력을 알아보기 위해 엽산 수용체가 있는 암세포(KB cell)와 엽산 수용체가 없는 암세포(A549 cell)에 세포내로의 섭취를 조사한 결과 KB cell에서 FOL-receptor-mediated endocytosis 과정에 의해 free DOX나 DOX nano-aggregate에 비해 더 많이 섭취된 것을 확인하였다(그림 3). 사람 암이 이종이식된 누드 쥐(human tumor xenograft nude mice)의 꼬리 정맥에 free DOX, DOX nano-aggregate, DOX/FOL nano-aggregate를 주입한 결과 항암효과는 DOX/FOL nano-aggregate가 가장 우수한 것을 확인하였다(그림 4). DOX/FOL nano-aggregate는 수동적, 능동적 타겟팅 효과를 보여줌으로써 암 치료를 위한 나노 약물전달체로서의 가능성을 보여줬다.⁸

2.3 자성 나노입자

2.3.1 제조

자성 나노입자란 강자성을 띠는 입자로서 그 종류로는 산화철(Fe_2O_3 , Fe_3O_4), 규소철(CoFe_2O_4 , MnFe_2O_4), 합금(FePt , CoPt) 등 다양하다. 자성체를 약물전달체로 사용하기 위해서는 서로 뭉쳐

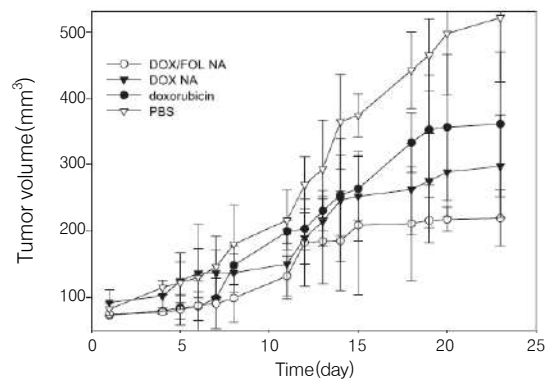


그림 4. 동물실험에서 독소루비신 nano-aggregates의 항암효과.

덩어리지지 않고 잘 분산되어 있어야 하기 때문에 자성체 표면을 변화시켜 일정한 크기로 제조할 수 있어야 한다. 최근 철, 코발트, 니켈 같은 강한 자기성을 갖는 원자와 기능기를 갖고 있는 탄화수소 분자 사이의 상호작용 원리가 밝혀지면서 균일한 자성체 나노입자에 관한 연구가 활발히 이뤄지고 있다. 균일하게 제조된 자성 나노입자를 이용해 인체의 특정부위에 약물을 집중 투여함으로써 약물 치료효과를 극대화하는 치료법은 현재 외부에서 유도하는 방법과 몸의 특정부위에 직접 심는 2가지 방법이 연구되어지고 있다. 만약 간암에 걸린 환자라면 간에 무해한 자석을 심은 후 치료용 캡슐을 주입하면 캡슐은 혈관을 타고 간으로 가 암세포를 죽이게 된다. 이때 일반 세포는 항암제의 영향을 받지 않기 때문에 부작용 등이 발생할 염려가 없고 정확한 투여가 가능하다. 암세포에 결합시킨 자성 나노입자에 외부에서 자기장을 걸어주면 열이 발생해 암세포를 죽일 수도 있다. 자성에 의한 표적화 약물은 일반적으로 어느 특정한 목표지점의 약물의 농도를 높이며, 더욱 중요한 것은 자장의 도움으로 세망내피계(RES)로부터 격리시킬 수 있다는 것이다. 자장에 반응하는 나노입자는 단백질과 세포 분리 등의 생의학적 응용에 이용되고, 암세포에 의해 오염된 골수 세포의, 소위 면역자기비드법(immunomagnetic bead)을 사용한 정제는 임상 치료법에서 잘 정립된 방법으로 받아들여지고 있다.⁹

자성 입자 물질인 자기성유체(ferrofluids)는 쥐의 경우 250 mg/kg까지 주입해도 독성이 없고 인체에도 1~3 mg/kg까지는 안전함이 보고되어 있다.¹⁰ 자성 약물전달체 제조는 항암제, 자성물질, 고분자 등을 사용하여 제조할 수 있다(그림 5).

2.3.2 응용

혈관에서 오랜 순환을 하기 위한 자성을 가지는 자성 나노전달체(magnetite nanoparticle)를 코어(core)로 하고, 약물의 조절 방출을 하기 위해 고분자를 껍질(shell)로 하여 나노입자를 제조하였다. 초상자성체(superparamagnetic) 나노입자는 높은 자성과 생체적합성으로 고열요법(hyperthermia), 약물의 조절 방출, 그리고 자기공명영상법(MRI: magnetic resonance imaging) 조영제를 위한 자성 약물전달체이다. 강자성체가 서로 뭉치는 것을 방지하기 위해 Fe_3O_4 의 표면을 변화시킨 후, 독소루비신을 결합한다. Smart polymer로 캡슐화하여 세포 내 엔도솜의 환경(pH 5.3)과 하한 임계용액온도보다 높은 온도에서 약물을 조절 방출하는 나노입자를 제조하였다. 하한 임계용액온도 이상과 이하의 온도와 생체 pH에서 독소루비신의 방출 패턴을 보았을 때, 하한 임계용액온도 이상의 온도인 40 °C와 pH 5.3에서 가장 많은 방출이 이루어지는 것으로 원하는 자성 나노입자

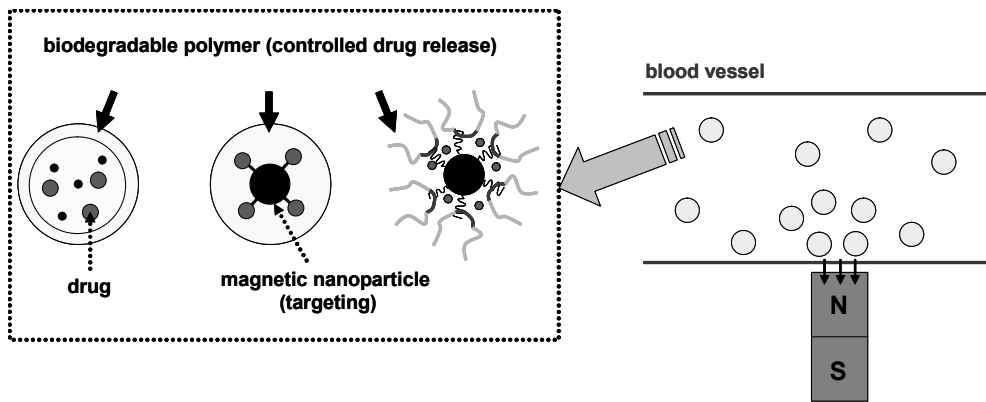


그림 5. 표적 지향성 자성 약물전달체계.

표 1. 다른 온도에서 PEI/DNA complex와 플루로닉이 결합된 나노겔의 크기와 표면전하의 변화

	20 °C		37 °C	
	diameter (nm)	ζ -potential	diameter (nm)	ζ -potential
PEI/DNA	265.8 $\pm$ 2.7	+30.6 $\pm$ 1.7	216.5 $\pm$ 4.1	+31.6 $\pm$ 3.1
Nanogel (5% Pluronic)	1001.5 $\pm$ 13.2	N/D ^a	231.6 $\pm$ 16.6	+18.7 $\pm$ 1.6
Nanogel (10% Pluronic)	1011.7 $\pm$ 7.3	N/D ^a	772.2 $\pm$ 16.2	+18.4 $\pm$ 8.2

^aN/D : not determined.

가 제조된 것을 확인할 수 있었다.¹¹

2.4 이온성 고분자의 복합체 반응을 이용한 나노입자

2.4.1 제조

양이온성 고분자는 비바이러스성 유전자 전달체로 DNA를 50~200 nm로 응집시킬 수 있다. 이는 DNA의 인산 음이온과 비바이러스 벡터 양이온의 정전기적 상호작용을 통해 DNA의 응집이 발생된다. 매개체(medium)의 이온강도와 대응이온의 양이온 강도는 DNA 응집을 유발한다. DNA 응집에서 다가 양이온은 일정량 혼합에서 쿨롱 인력이 무질서도(entropic) 인력보다 우세하게 되므로 DNA는 구형, 토로이드(toroid), 또는 막대형으로 응집하게 된다. 이때 DNA 응집체의 크기는 DNA의 topology와 양이온 특성에 의존하며 대체적으로 200 nm 이하의 나노입자를 형성한다. DNA 응집체의 형성에는 약 400~500의 염기쌍이 관여하는 것으로 알려져 있다. 다가 양이온과 DNA 사이의 응집이 정전기적 중화를 통한 자유에너지 변화에 주로 기인하지만, 입체적 그리고 화학적 변화, 즉 DNA의 벤딩, 수화, 혼합 등과 같은 요인 또한 DNA 응집에 있어 중요하게 작용하고 있다.²

2.4.2 응용

유전자 전달의 높은 발현 효율을 위해 엔도솜 탈출은 중요한 요인이 된다. 물리적으로 엔도솜을 탈출하기 위해 PEI/DNA 복합체 표면에 플루로닉(Pluronic, (poly(ethylene oxide) [PEO]-poly(propylene oxide) [PPO]-[PEO]))을 결합하여 낮은 온도의 자극(cold-shock)을 주는 방법을 사용하였다. 먼저 높은 N/P ratio(nitrogen/phosphate ratio)에서 DNA와 PEI(polyethyleneimine)가 결합하면 표면에 아민기가 노출된다. 이 PEI/DNA complex가 포함된 용액을 pH 8.2로 맞추고, 아민기에 반응하는 활성화된 플루로닉(activated-Pluronic)을 5%, 10%로 첨가하여 PEI/DNA-Pluronic 나노겔

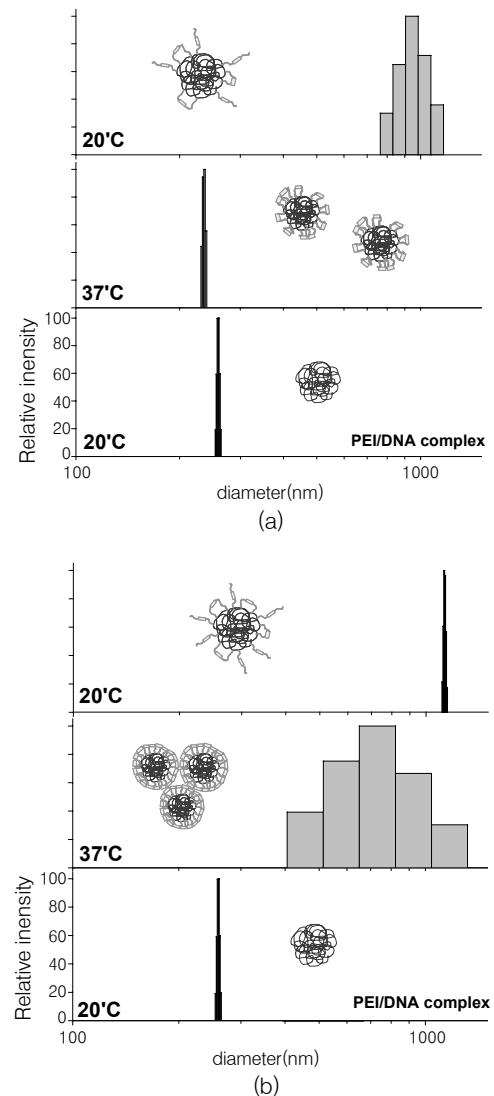


그림 6. 20 °C와 37 °C에서 5% (a)와 10% (b) 플루로닉으로 표면 변화된 나노겔의 다양한 크기분포. 플루로닉이 없는 PEI/DNA complex의 경우 20 °C에서만 측정.

(nanogel)을 제조하였다. 플루로닉은 온도 감응성 고분자로 수용액 상에서 미셀 형태를 가지며, 하한 임계용액온도 이상에서 소수성 블록인 PPO끼리 결합으로 겔화되는 특성을 가진다. 나노겔은 하한 임계

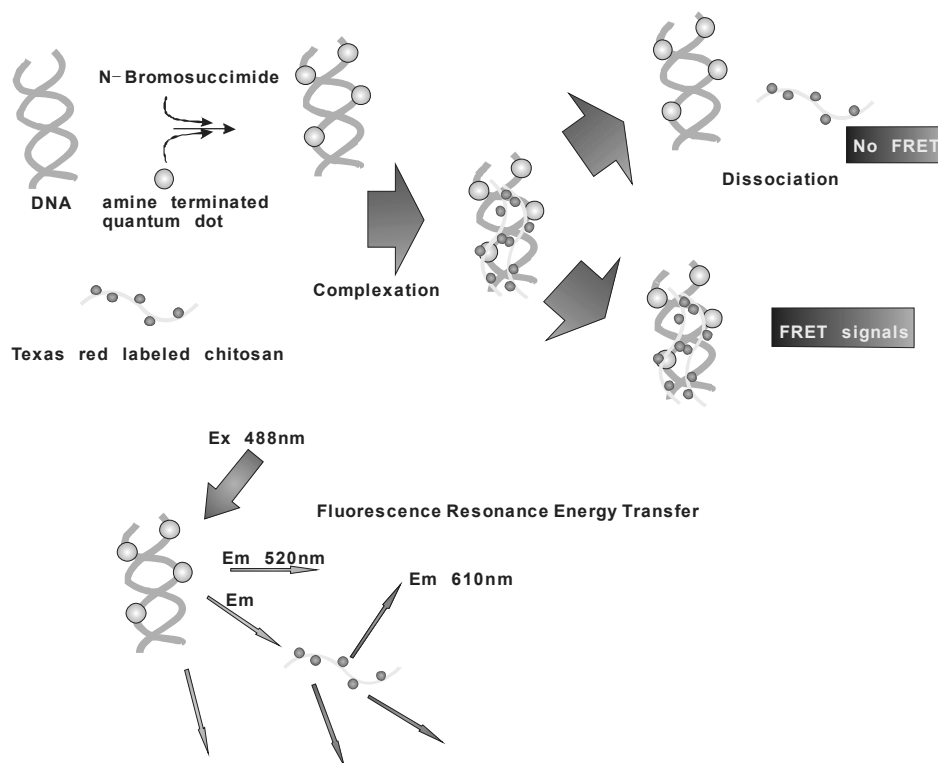


그림 7. Texas Red-chitosan/quantum dot-DNA complex의 FRET.

용액온도 이상에서 PEI/ DNA complex 크기와 비슷하지만, 낮은 온도에서는 PEO의 뽀뽀에 의해 크기가 커진다(표 1, 그림 6). 온도에 따른 엔도솜의 붕괴를 보기 위해 나노겔과 lysosome에 각각 FITC와 LysoTracker Red DND-99를 염색하여 cell 내로의 transfection시 낮은 온도의 자극을 주었을 때 붉은색의 LysoTracker Red DND-99의 감소되는 것을 통해 물리적으로 엔도솜 탈출이 이루어졌으며, 이것은 *in vitro* transfection에 영향을 주었다. PEI/DNA-Pluronic 나노겔은 낮은 온도의 자극(cold-shock)에 의해 전달효율이 더 높게 나왔다. 결론적으로 플루로닉으로 표면 변화된 나노겔은 37 °C의 온도에서는 PEI/DNA 복합체와 비슷한 크기를 가져 세포로의 섭취가 잘 되고, 이후 낮은 온도의 자극을 주었을 때 플루로닉의 뽀뽀에 의해 물리적으로 엔도솜을 빠져나와 발현효율이 더 증가하였다.

분자량이 다른 양이온성 고분자인 키토산과 DNA는 정전기적 반응에 의해 복합체를 이룬다. 분자수준에서 전달효율을 밝히기 위해 FRET(fluorescence resonance energy transfer) 원리를 이용하였다. FRET는 도너(donor)와 어셉터(acceptor)가 10 nm 보다 가까울 때 도너의 방출값(emission)에 의해 어셉터가 흥분(excitation)되는 원리로, 본 실험에서는 키토산과 DNA에 각각 Texas Red와 Quantum Dot(QD)를 표지하여 복합체 상태일 때는 FRET 효과가 나오고, 분리되었을 때는 FRET이 나타나지 않는 것으로 cell 내에서의 위치에 따른 분리를 볼 수 있다(그림 7). 키토산의 분자량이 높을수록 높은 양이온성 때문에 DNA와의 결합이 더 컴팩트하게 이루어지는 것을 DLS를 통해 보았다. 또한 분자량이 높을수록 pH 5.0에서 DNA와 분리도 빠르게 일어나서 *in vitro* transfection 효율이 높은 분자량일 때 높게 나오는 것을 밝힐 수 있었다(그림 8).¹²

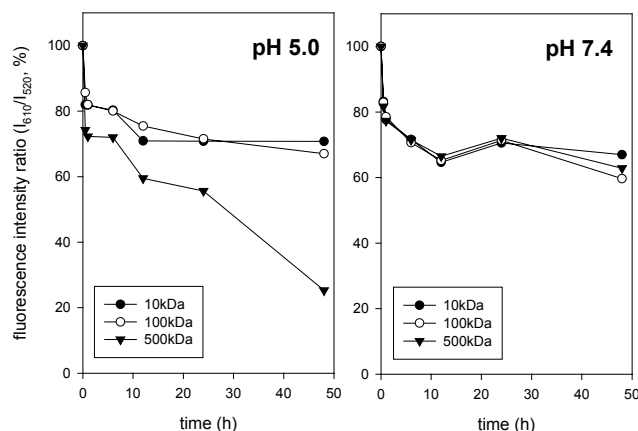


그림 8. 키토산/DNA 복합체를 350 nm에서 excitation 하여 pH5.0(왼쪽)과 pH7.4(오른쪽)에서 FRET donor(QD)와 FRET acceptor(Texas Red) 사이의 형광세기를 측정.

3. 결론

약물전달체로서 나노입자는 수많은 연구로 원하는 목적에 맞는 적절한 입자크기 및 크기분포를 가지면서 입자의 표면에 반응성 그룹, 리간드의 도입 또는 표면전하 밀도를 조절하여 반응성 및 레올로지 특성을 향상시켰다. 여러 소재를 이용한 나노 약물전달체는 병변부위의 이미징, 진단, 그리고 치료를 할 수 있게 해줄 것이다. 예를 들어 이미징을 통해서 세포의 위치와 약물방출, 그리고 약물의 양에 따른 분자수준에서의 치료 방안을 제시해 줄 것이다. 앞으로 항암제, 단백질, 유전자가 원하는 세포에 도달할 때까지 변성(denature)하지 않게 보호하는 더 많은 새로운 전달시스템의 연구가 절실히 요구된다.

참고문헌

1. M. Breunig, S. Bauer, and A. Goepperich, *Eur. J. Pharm. Biopharm.*, **68**, 112 (2008).
2. B. C. Shin, S. H. Cho, and M. S. Kim, *Polymer Science and Technology*, **14**, 298 (2003).
3. S. Sengupta, D. Eavarone, I. Capila, G. Zhao, N. Watson, T. Kiziltepe, and R. Sasisekharan, *Nature*, **436**, 568 (2005).
4. H. S. Yoo, J. E. Oh, K. H. Lee, and T. G. Park, *Pharmaceut. Res.*, **16**, 1114 (1999).
5. S. H. Choi, J. H. Lee, S. M. Choi, and T. G. Park, *Langmuir*, **22**, 1758 (2006).
6. S. H. Lee, S. H. Choi, S. H. Kim, and T. G. Park, *J. Controll. Release*, **125**, 25 (2008).
7. M. Nakayama, T. Okano, T. Miyazaki, F. Kohori, K. Sakai, and M. Yokoyama, *J. Controll. Release*, **115**, 46 (2006).
8. H. S. Yoo and T. G. Park, *J. Controll. Release*, **100**, 247 (2004).
9. J. Gang, S. B. Park, W. Hyung, E. H. Choi, J. Wen, H. S. Kim, Y. G. Shul, S. J. Haam, and S. Y. Song, *J. Drug Target.*, **15**, 445 (2007).
10. E. Rummeny, R. Weissleder, D. D. Stark, G. Elizondo, and J. T. Ferrucci, *Radiologe*, **28**, 380 (1988).
11. J. Zhang and R. D. K. Misra, *Acta Biomaterialia*, **3**, 838 (2007).
12. J. I. Lee, K. S. Ha, and H. S. Yoo, *Acta Biomaterialia*, in press (2008).