

덱스트란과 락타이드글리콜라이드 공중합체를 이용한 이중층 나노미립구 제조

홍금덕 · 안용산 · 고종태 · 김문석* · 육순홍** · 신형식*** · 이종문 · 강길선† · 이해방*

전북대학교 고분자 · 나노공학과, *한국화학연구원 나노생체재료고분자팀,

한남대학교 고분자공학과, *전북대학교 화학공학부

(2005년 1월 19일 접수, 2005년 3월 29일 채택)

Preparation of Double Layered Nanosphere Using Dextran and Poly(L-lactide-co-glycolide)

Keum Duck Hong, Yong San Ahn, Jong Tae Go, Moon Suk Kim*, Soon Hong Yuk**, Hyung Sik Shin***, John M. Rhee, Gilson Khang†, and Hai Bang Lee*

Department of Polymer · Nano Science and Technology, Chonbuk National University, 664-14, Dukjin, Jeonju 561-756, Korea

*Nanobiomaterials Laboratories, Korea Research Institute of Chemical Technology, P. O. Box 107, Yuseong, Daejeon 305-506, Korea

**Department of Polymer Science and Engineering, Hannam University, 133, Daedeog, Daejeon 306-791, Korea

***Department of Chemical Engineering, Chonbuk National University, 664-14, Dukjin, Jeonju 561-756, Korea

(Received January 19, 2005; accepted March 29, 2005)

초록 : 약물의 서방화에 있어서 독성이 특히 강하거나 유효 치료영역이 좁은 약물일수록 초기 버스트는 매우 중요하다. 이러한 약물의 전달을 위한 단일층으로 이루어진 나노미립구의 이용은 표면에 존재하는 약물 때문에 초기 버스트가 커서 서방화에 적절치 못하다. 따라서 본 연구에서는 생분해성 고분자인 덱스트란과 락타이드-글리콜라이드 공중합체(PLGA)를 이용한 이중층 나노미립구를 제조하여 서방성 방출 거동을 보이는 약물 전달체 제조에 대한 연구를 수행하였다. 덱스트란과 PLGA의 나노미립구는 W/O/W법을 이용하여 이중 에멀전 과정을 통해 제조하였고 계면활성제로는 폴리(비닐 알코올)(PVA)을 사용하였다. 덱스트란의 생체의 방출 거동을 확인하기 위해 동결 건조된 시료를 직경 3×1 mm 몰드를 이용하여 웨이퍼를 제조하여 증류수에서 7일간 방출 거동을 확인하였다. 이중층 나노미립구는 각각의 단일 고분자로 이루어진 나노미립구에 비해 다른 방출거동을 보였다. 특히 유효제인 PVA 농도가 0.2%인 것이 0차 방출에 가까운 결과를 보였다. 본 실험을 통해 대조군인 물리적인 혼합 모델, 덱스트란 또는 PLGA로만 이루어진 웨이퍼 및 단일층 미립구에 비해 이중층 나노미립구의 내부물질인 덱스트란의 방출 거동이 서방형을 보임을 확인할 수 있었으며 PVA의 함량에 따라 방출 거동을 조절할 수 있었다.

Abstract: The initial burst of drug release is an important role in the controlled delivery of drug having high toxicity and narrow therapeutic ranges. Nanosphere composed of monolayer could not achieve precisely controlled drug release because of the initial burst of drug on surface. In this study, double layered nanosphere was prepared for sustained drug delivery without initial burst. Double layered nanosphere composed of dextran and PLGA was fabricated by using conventional W/O/W double emulsion method. To control surface tension on the outer layer of nanospheres, PVA was used as a surfactant. Release behavior of dextran as model drug was observed as the 3×1 mm wafers formed by compression mould in the deionized water for 7 days. Double layered nanosphere has sustained release behavior, in contrast to single layered nanospheres such as mechanical mixture and dextran nanospheres. Especially, nanosphere containing PVA 0.2% has shown nearly the zero-order release profile. As a result of this study, double layered nanospheres has more sustained release profile of drug without the initial burst and the release behavior of dextran on the double layered nanospheres was controlled by the contents of PVA as a surfactant.

Keywords: double layered nanosphere, dextran, PLGA, PVA, sustained release.

1. 서론

약물의 가용화 및 방출제어를 위해 고체분산체, 포접복합체, 수용성 염, 프로드럭, 가용성 복합체, 미셀 형성 등의 기술이 연구되었

다.^{1,9} 그중에서도 약물의 변성, 복용의 편리함 및 쓴맛 차폐 등의 단순한 기능에서 출발한 코팅 기술은 장용피 코팅이 등장하면서 방출제어라는 새로운 영역으로 발전하게 되었다. 방출제어 기술은 수용성 약물과 초기 버스트가 중요한 독성의 위험이 존재하는 약물의 경우 매우 중요하다.^{10,13} 최근에 연구되고 있는 나노미립구 제조 기술은 두 가지 이상의 단계가 필수적이며, 표면에 존재하는 약물 때문에 초기 붕괴 효과가 커서 서방화를 얻기 어렵다. 이러한 문제는

†To whom correspondence should be addressed.
E-mail: gskhang@chonbuk.ac.kr

내부에 한 종류의 고분자가 다른 고분자에 의해 코팅되어 있는 이중층 나노미립구에 의해 해결될 수 있다.^{14,17}

이중층 나노미립구는 사용한 고분자 종류에 따라서 단일층 나노미립구에 비해 낮은 초기 버스트를 보인다. 그러나 이중층 나노미립구는 제조 기술이 비교적 어려운 것으로 알려져 있다.^{13,18} 이중층 나노미립구 제조는 두 가지 방법이 있다. 첫 번째 방법은 미립구 제조 기술을 이용하여 내부 형태를 만든 다음 다른 종류의 고분자를 이용하여 나노미립구를 코팅하는 것이고 두 번째 방법은 두 종류 고분자를 각각 다른 용매에 용해시킨 후 상분리 현상을 이용한 것이다.^{11,20-22}

이중에서 고분자의 상분리 현상을 이용한 이중층 나노미립구는 단일층의 한계를 극복할 수 있다.²³⁻²⁶ 소혈청단백질을 함유한 이중층 나노미립구 제조, 폴리오쏘에스티(POE)/락타이드-글리콜라이드 공중합체(PLGA)를 이용한 이중층 나노미립구 제조 등의 실험이 수행되어 단백질 약물의 서방화 혹은 방출 제어가 가능함을 알 수 있었다.^{10,12} 따라서 본 실험에서는 수용성 약물의 서방화를 위해 텍스트란을 내부의 물질로 이용하였으며, PLGA를 외부 물질로 이용하여 생체 내에서 분해가 가능한 이중층 나노 입자를 제조하였다.²⁷⁻²⁹ 나노미립구 제조를 위한 계면활성제는 수용성 고분자인 폴리(비닐 알코올)(PVA)를 이용하였다.^{13,15} 이중층 나노미립구의 물성은 고분자 용액의 부피비, 포집 형성 온도, 고분자의 분자량 비, 고분자 용액의 농도 등에 의해 달라진다.^{11,13,14} 본 실험에서는 계면활성제로 이용된 PVA의 농도에 따른 실험을 실시하였으며, 전자주사현미경(SEM) 및 전자투과현미경(TEM)을 통해 확인하였다. 텍스트란의 생체의 방출 거동을 확인하기 위해 각 시료들을 직경 3×1 mm 몰드를 이용하여 각 샘플들을 웨이퍼로 제조하고 텍스트란의 방출 결과는 HPLC를 이용하여 확인하였다. 웨이퍼의 방출 후 물성변화를 SEM 및 현미경을 이용하여 확인하였다.

2. 실험

2.1 시약 및 재료

텍스트란(Mw ; 43000 g/mole)은 Sigma Chem. Co. Ltd.(St. Louis, MO, USA)에서 구입하여 사용하였다. PLGA(RG 502 H, Mw; 8000 g/mole)는 Boehringer Ingelheim(Manheim, Germany)에서 구입하여 별도의 정제과정 없이 이용하였다. PVA(87-89 mol% hydrolysed, Mw ; 31000~50000 g/mole)는 Aldrich Chem. Co. Ltd.(MI, USA)에서 구입하였다. 이염화탄소(DCM)는 Merck(Manheim, Germany)에서 구입하여 사용하였으며, 인산완충용액(PBS, pH 7.4)을 제조하기 위해 사용한 염화나트륨, 염화인산, 인산이수소칼륨은 Showa Chem. Co.(Tokyo, Japan)에서 구입하여 이용하였다. 제 이인산나트륨은 Junsei Chem. Co(Tokyo, Japan)에서 구입하였다. 기타 사용한 용매는 HPLC 등급을 이용하였다.

2.2 이중층 나노미립구 제조

생분해성 고분자로 구성된 텍스트란/PLGA 이중층 나노미립구는 water-in-oil-in-water(W/O/W) 이중 에멀전의 용액 증발 방식을 이용하여 제조하였다. 대표적으로 15 mg의 텍스트란을 PBS 0.15 mL에 용해시켰다. 실험에서 이용한 PBS에는 계면활성제 역할을 수행하는 PVA가 함량별(0.0, 0.1, 0.2, 0.3, and 0.4 w/v%)로 각각 용해되어 있었다. 유상 제조를 위해 DCM 12 mL에 PLGA를 15 mg 첨가하여 용해시켰다. W/O 에멀전을 제조하기 위해 두 용액을 혼합한 후 초음파분쇄(Power Sonic 510, Hwashin, Korea)를 이용하여 5초간 분산시켰다. 이 용액을 250 mL의 PBS에 첨가한 후 교반기를 이용하여

Table 1. List of Dextran/PLGA Nanosphere Samples Prepared in This Study

Kind of samples	Name of samples
Control group	dextran wafer
	PLGA wafer
	dextran-PLGA mechanical mixing wafer
	dextran single layered nanospheres
	PLGA single layered nanospheres
Experimental group	PVA 0.0% double layered nanosphere wafer
	PVA 0.1% double layered nanosphere wafer
	PVA 0.2% double layered nanosphere wafer
	PVA 0.3% double layered nanosphere wafer
	PVA 0.4% double layered nanosphere wafer

여 교반하였다. 상온(20 ℃), 65%의 습도에서 상기 제조한 용액을 3.5시간 동안 용기의 개구부를 개방한 상태로 교반하여 유상인 DCM을 증발시켰다. DCM의 양이 감소하여 PBS에서 DCM 침전이 생성되지 않는 상태에서 교반을 중지시켰으며, 생성된 나노미립구를 여과한 후 세척하고 동결 건조하여 4 ℃에서 보관하였다.

2.3 대조군 제조

이중층 나노미립구와 물성 비교를 위해 5가지의 대조군을 설정하였다(Table 1). 순수한 텍스트란, 순수한 PLGA, 텍스트란-PLGA간의 물리적인 혼합, 텍스트란만의 나노미립구 그리고 PLGA만의 나노미립구를 설정하였다. 텍스트란 또는 PLGA 나노미립구는 이중층 나노미립구와 동일한 방식으로 제조하였으며 텍스트란 나노미립구는 DCM의 양이 과량인 점을 감안, 액체 질소를 이용하여 동결시킨 후 건조과정을 수행하였다. 또한 제조 과정에 따른 물성 변화 확인을 위해 증발기를 이용하여 건조시킨 이중층 나노미립구 시료를 제조하였다.

2.4 모폴로지 관찰

상기 방법으로 제조된 나노미립구의 모폴로지를 SEM(Model: S-2250N, Hitachi Co., Tokyo, Japan)을 사용하여 관찰하였다. SEM 사진 촬영을 위해 시료를 금속판 위에 고정시킨 후, 플라즈마 스퍼터곤 가스를 충전하면서 1분 30초 동안 백금 코팅을 실시하였다. 코팅이 완료된 시료를 15 kV에서 관찰하였다.

2.5 나노미립구의 내부 모폴로지 관찰

제조된 나노미립구의 외부 형태와 내부의 텍스트란 봉입 유무를 TEM(JEOL, Co., TEM-2010 Tokyo, Japan)을 사용하여 확인하였다. 제조된 시료(5 mg)를 증류수(10 mL)에 희석하여 상층액을 취하여 실험을 수행하였다. W/O/W에 의해 이중층 나노미립구의 반응에 참여하지 못한 PLGA를 제거하기 위해 장시간 방치하여 침전시키고 육안으로 완전히 용해된 상층액을 실험에 이용하였다. 200.0 kV에서 관찰하였으며, 배율은 80000배로 하였다.

2.6 웨이퍼 제조

제조된 시료 50 mg을 취하여 지름 3×1 mm 몰드에 넣었다. 100 Psi의 압력을 5초간 가하여 웨이퍼를 제조하였다. 각 시료당 3개씩 제조하여 증류수에서 *in vitro* 방출 거동을 확인하였으며 7일간 방출 후 동결 건조하여 웨이퍼의 물성을 현미경(Sometech, Korea)을 이용하여 40배 확대하여 관찰하였다.

2.7 생체의 방출 실험

실험군(PVA 농도 0.0, 0.1, 0.2, 0.3, 및 0.4 w/v%)과 대조군(텍스트란 및 물리적인 혼합모델)으로 웨이퍼를 제조하여 20 mL의 증류수에 첨가하고 인큐베이터 안에서 37.5 ℃로 보정한 다음 30, 60분, 3,

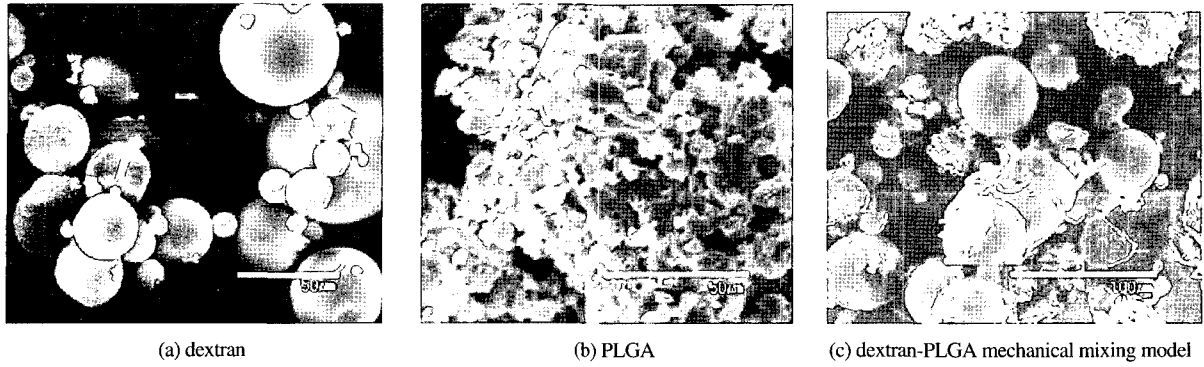


Figure 1. The morphology of dextran, PLGA, and dextran-PLGA mechanical mixing model (×1000).

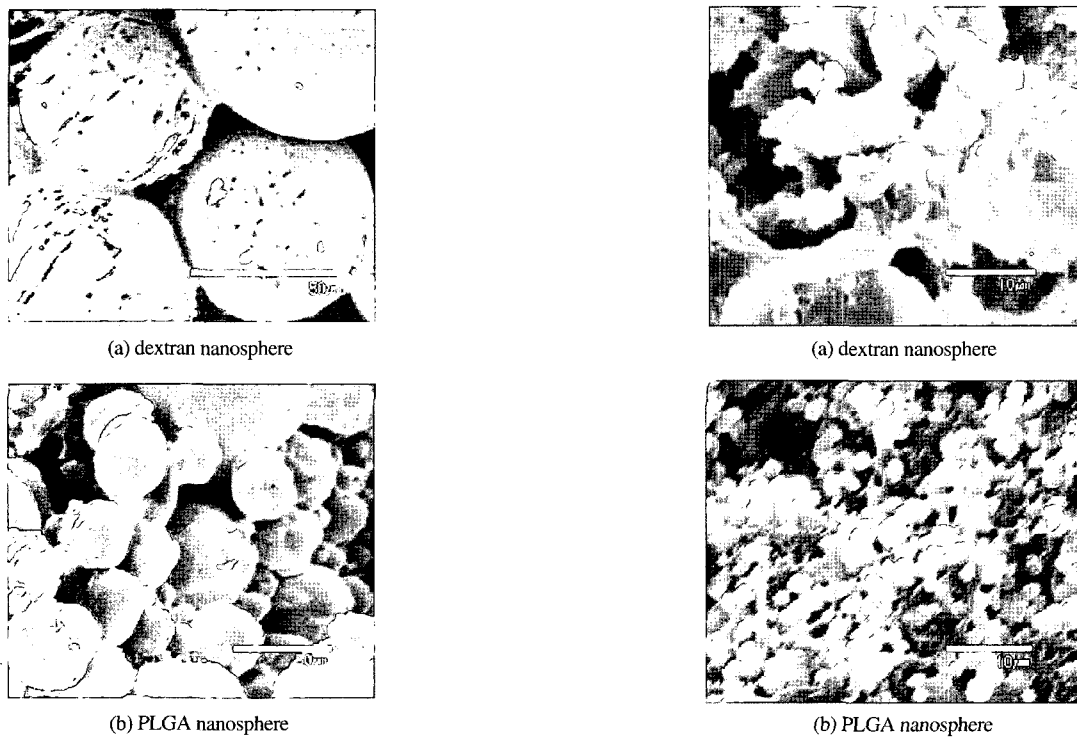


Figure 2. The morphology of single layered nanospheres of dextran and PLGA (×1000).

Figure 3. The morphology of double layered nanosphere with different fabrication method; (a) evaporation and (b) freeze drying.

6, 12, 24시간, 2, 3, 7일에 각각 1 mL을 취하여 0.45 μm의 필터를 이용하여 단순 분산된 물질을 제거하였다. HPLC를 이용하여 용해된 덱스트란의 양을 측정하였다.

2.8 HPLC 분석 조건

덱스트란의 생체외 방출 거동을 확인하기 위해 채취한 시료를 HPLC로 정량하였다. 분석에 이용한 컬럼은 C₁₈(3.9×300 mm), 10 μm(Illend, Waters)를 이용하였다. 이동상은 증류수와 아세트니트릴을 1 : 9(v/v%)로 혼합하여 제조하였다. 멤브레인 필터(nylon acrodisc, 0.45 μm, Whatman, Kent, England)를 이용하여 여과한 후 1시간 동안 초음파를 실시하여 잔류 공기를 제거한 후 사용하였다. 유속은 1.0 mL/min, 시료 주입량은 20 μL이었으며 검출과장 254 nm에서 덱스트란 출현 피크는 약 2.5분이었다.

3. 결과 및 토론

3.1 이중층 덱스트란/PLGA 나노미립구 형성

나노미립구의 물성확인을 위해 SEM을 측정하였다. Figures 1과 2에는 대조군(순수한 덱스트란, 순수한 PLGA, 덱스트란-PLGA간의 물리적인 혼합, 덱스트란만의 나노미립구 그리고 PLGA만의 나노미립구)을 나타내었다. Figures 3과 4에는 이중층 나노미립구의 물성을 나타내었다. 이중층 나노미립구 제조에서 친수성인 덱스트란은 첫번째 단계인 에멀전 환경하(W/O)에서 매우 불안정하다.^{10,11} 덱스트란이 용해될 수 있는 용매의 양이 적고, 용해되지 않는 DCM이 상대적으로 많기 때문이다. 따라서 내부의 덱스트란은 서로 응집되어 보다 큰 하나의 덩어리를 형성, 표면적을 최소화하여 석출 과정

을 피하면서 동시에 용해의 연속성을 유지하고자 한다. 그러나 반대로 소수성인 PLGA는 첫번째 에멸전 환경에서 보다 안정하다. 이것은 PLGA양에 비해 용매인 DCM이 많고, 반대로 PBS가 상대적으로 적기 때문이다.^{11,13}

텍스트란/PLGA의 나노미립구는 부드러운 표면을 나타내었다(Figure 3). 그러나 용매를 제거하는 방식에 따라 나노미립구 형성에 큰 영향을 주었다. 용액 상태에서 천천히 액체 양을 줄여 나가는 과정인 증발 과정은 용액중의 용매양의 감소에 따라 텍스트란 및 PLGA는 차츰 농축되게 된다. 특히 PBS와 DCM 두 가지 용매 중 끓는점이 상대적으로 낮은 DCM의 휘발이 빨리 진행되며 이는 DCM에 용해되는 PLGA의 석출과정을 야기시킨다. 또한 석출되는 PLGA는 그대로 재결정과정에 노출되게 된다. 반면에 동결건조과정을 수행할 경우 계면활성제 역할을 수행하는 PVA가 존재하기 때문에 안정한 분산상태로 존재하게 되며 그대로 액체만 승화되기 때문에 원하는 형상을 제조할 수 있었다.

PBS와 DCM 용매의 장력 차이 및 두 가지 고분자의 물성의 차이는 이중층 나노미립구를 제조할 수 있는 기본 조건이다.^{30,31} 즉, 물성이 유사한 용매나 고분자들은 혼합 등의 과정을 통해 하나의 상이 되어 이중층 나노미립구를 제조하기 어렵다. 본 실험에서 이용한 고분자인 텍스트란과 PLGA는 친수성과 소수성을 각각 가지고 있어 용매에 의해 혼합되지 않아 이중층 제조에 적합하다.^{32,33} 그

러나 이는 장력의 강화로 이어져서 하나의 미립구에 두 물질이 공존해야 하는 것에는 좋지 않은 영향을 끼친다.

이를 완화하기 위해 계면 활성제인 PVA가 첨가되었다(Table 2).^{11,13,15} PVA가 첨가되지 않은 PBS를 이용한 시료는 구형의 입자를 관찰하기 어려웠다(Figure 4(a)). PVA 농도가 0.1%일 때에는 미립구 형성은 확인되었으나, 형성 정도가 미비하였다(Figure 4(b)). 0.2%일 때에는 시료의 거의 모든 영역에서 미립구 형성이 확인되었다(Figure 4(c)). 반면 0.3%일 때에는 PVA의 점도로 인해서 미립구간에 서로 응집되는 현상이 발생하였다(Figure 4(d)). 0.4%일 때에는 과량의 PVA로 인해 미립구 형성이 오히려 방해받는 것으로 판단되었다(Figure 4(e)). 따라서 PVA가 0.2%일 때 이중층 미립구 제조가 최적이라고 판단되었다.

3.2 나노미립구의 내부 모폴로지 관찰

TEM을 통해 미립구의 내부 형상을 관찰하였다(Figure 5). SEM사진 판독 결과 나노미립구 형성이 가장 우수한 PVA 함량이 0.2%인 시료 5 mg을 10 mL의 증류수로 희석하여 80000배로 촬영하였다. 구형의 미립구를 확인할 수 있었으며, 또한 구형의 입자 내부에 명암의 대비가 선명한 물질이 관찰되어 이중층 나노미립구 제조를 통해 PLGA층의 내부에 봉입된 텍스트란으로 판단되었다.

3.3 이중층 나노미립구의 생체외 방출 거동

생체외 방출거동 1주일 후의 각 나노미립구로 제조된 웨이퍼의 외부모양을 Figures 6과 7에 나타내었다. 1주일 후 텍스트란만으로 이루어진 웨이퍼 및 텍스트란 나노미립구를 웨이퍼로 제작한 시료들은 증류수에 의해 용해 현상이 발생하여 웨이퍼의 형태가 완전히 사라졌다. PLGA만으로 이루어진 웨이퍼 및 PLGA 나노미립구를 웨이퍼로 제작한 시료들은 증류수와 상대적으로 많이 접촉한 상단부가 용해되어 웨이퍼 원형이 일부 손상되었지만 형태는 유지되었다.

Table 2. The Concentration of PVA and Average Particle Size of Double Layered Nanosphere

Batch	1	2	3	4	5
Concentration of PVA (w/w%)	0.0	0.1	0.2	0.3	0.4
Average particle size (nm)	1200	420	600	850	-

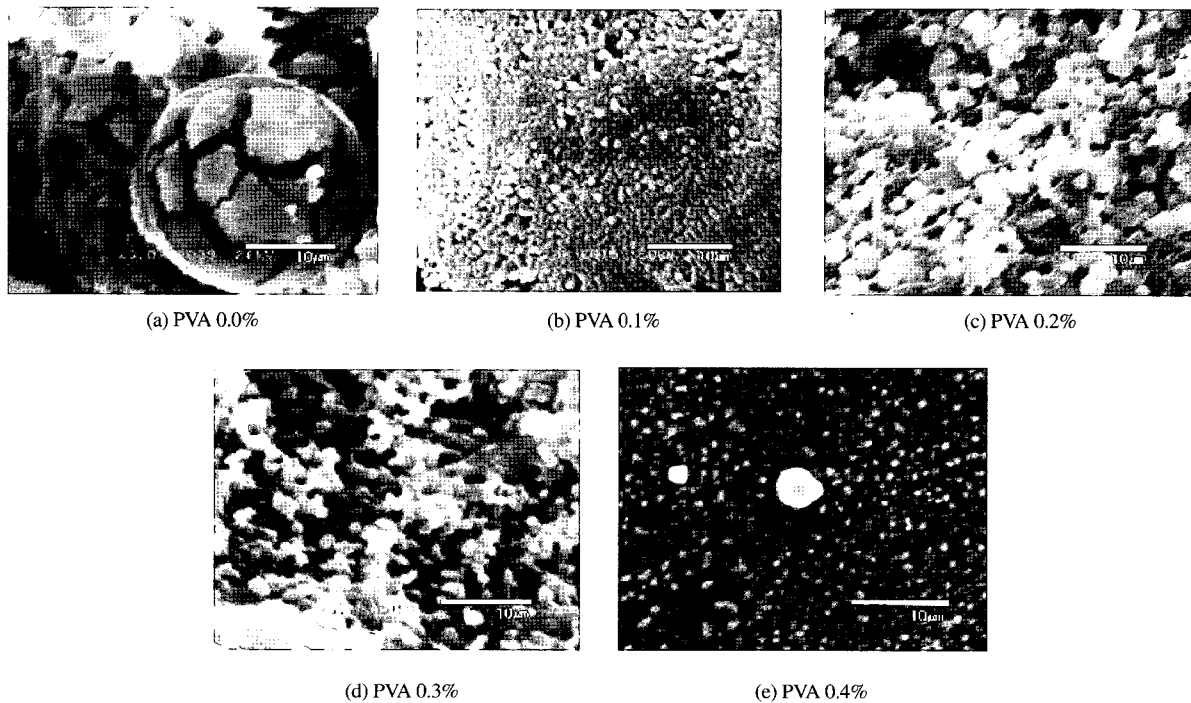


Figure 4. SEM microphotographs of PLGA/dextran nanosphere with different concentration of PVA; (a) PVA 0.0%, (b) PVA 0.1%, (c) PVA 0.2%, (d) PVA 0.3% and (e) PVA 0.4%.

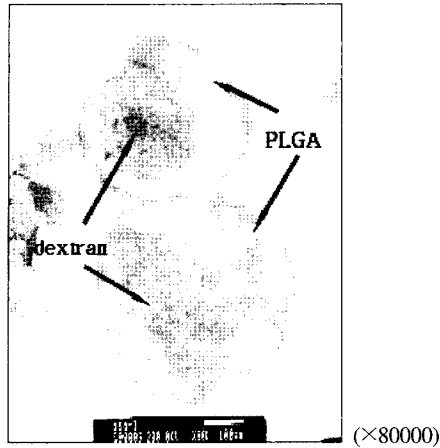


Figure 5. TEM image of double layered nanosphere (PVA concentration 0.2%).

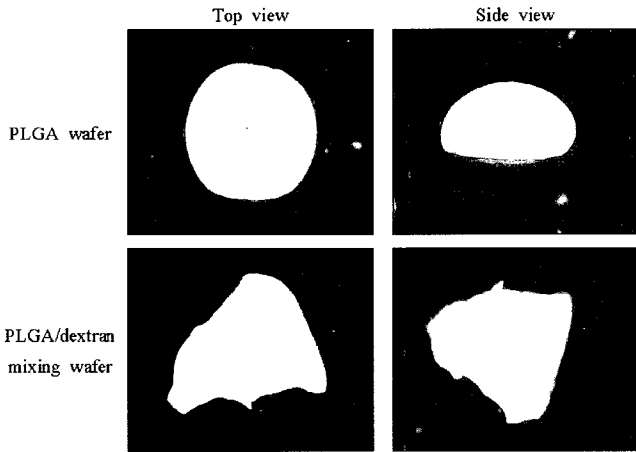


Figure 6. Gross pictures of control samples after 1 week *in vitro* degradation experiment.

덱스트란과 PLGA를 물리적으로 혼합하여 제조한 웨이퍼는 덱스트란이 용해되어 웨이퍼 형태를 완전히 잃어버렸다.

반면 PVA를 계면활성제로 첨가하여 나노미립구 제조를 시도한 시료들은 다른 분해 거동을 나타내었다. PVA를 첨가하지 않았을 경우, 작은 입자 수준으로 균일하게 혼합되어 있던 덱스트란과 PLGA는 서로간의 반발력으로 인해 나노미립구를 형성하지 못하여 증류수에 노출되었을 때 형태를 유지하지 못하고 덱스트란이 용해되어 상대적으로 난용성 물질인 PLGA만이 안정한 상을 유지하기 위해서 구형의 입자(평균 크기 : 1 mm)를 형성함을 확인할 수 있었다. 0.1%인 경우 웨이퍼의 형상은 유지되었으나 측면 사진에서 알 수 있듯이 상당히 팽윤되었음을 확인할 수 있었다. 이는 두 고분자간의 장력의 완화로 인해 웨이퍼의 형상은 유지되었으나 이중층 미립구 형성 미비로 인해 미립구 내부로 위치하지 못한 덱스트란이 소량 용해되어 증류수로 빠져나와 웨이퍼 안에 공간이 발생하여 증류수의 침투로 인한 것으로 판단된다. 0.2%인 경우 웨이퍼 형상의 유지와 팽윤이 최소화되었음을 확인할 수 있었다. 이는 이중층 나노미립구 형성이 상당부분 진행되었음을 예상할 수 있으며 수용성 고

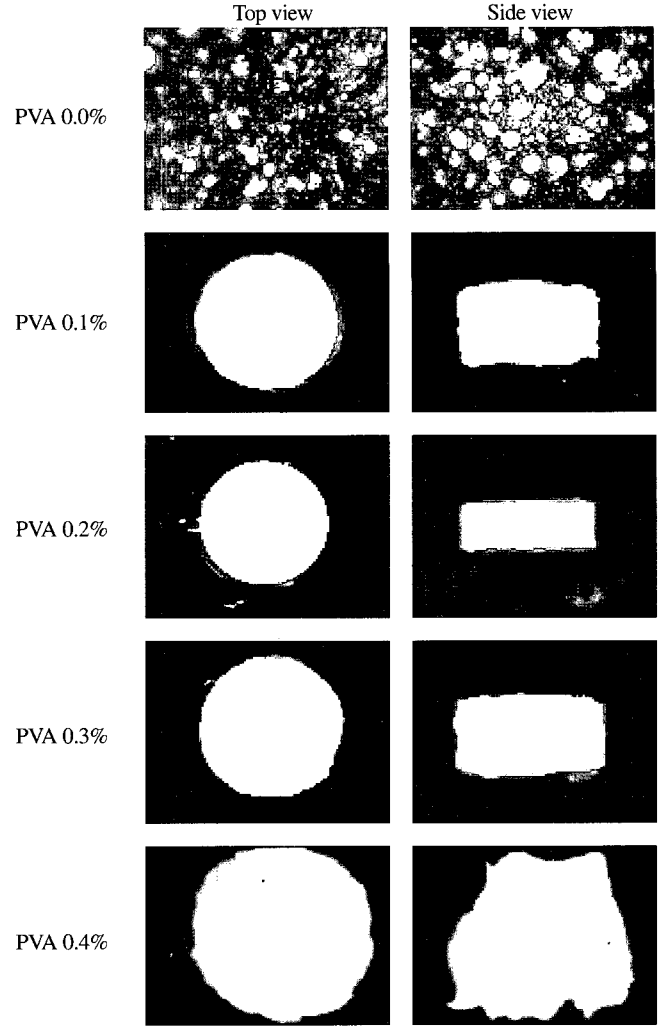


Figure 7. Gross pictures of wafer from PLGA/dextran nanosphere with dextran PVA concentrations.

분자인 덱스트란의 잉여 즉 이중층 나노미립구 형성에 참여하지 못한 덱스트란이 상대적으로 적음을 예상할 수 있었다. PLGA에 의해 둘러싸인 내부인 덱스트란 층에 수용성 약물을 적용할 경우, 또는 약물만은 내부에 봉입하더라도 약물을 보호하며 방출을 제어할 수 있을 것으로 판단되었다. 0.3%인 경우 0.1%로 제작한 웨이퍼와 유사하게 팽윤되었다. 즉 수용성 고분자인 PVA가 장력 완화 역할 즉 이중층 사이에 존재하고 잉여 부분이 웨이퍼에 잔존하여 증류수에 노출되었을 때, 용해되어 웨이퍼에 공간이 발생, 증류수 침투에 따른 팽윤으로 판단된다. 0.4%일 때에는 웨이퍼는 더욱 팽윤되어 거의 형상을 잃어버릴 수준으로 관찰되었다.

웨이퍼 방출 실험동안 일정시간에 추출한 시료를 HPLC로 정량하여 덱스트란의 방출거동을 확인하였다(Figure 8). 상기 제조한 웨이퍼의 방출 후 모습에서 예상되었듯이 계면활성제의 양에 따라 이중층 내부에 존재하는 덱스트란의 방출 거동은 상당한 차이가 있었다. 팽윤이 가장 적은 PVA 0.2%인 웨이퍼의 방출 거동은 0차 방출거동에 가장 근접하였다. 즉 본 실험을 통해 생분해성 고분자인 덱스트란과 PLGA로 구성된 이중층 나노미립구는 수용성 약물의 서방화를 가능하게 할 수 있다고 판단되었다.

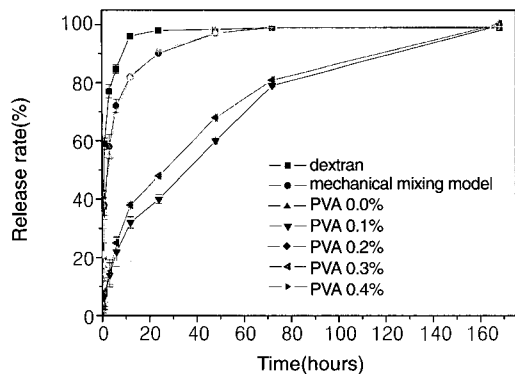


Figure 8. *In vitro* release test of dextran from wafer of PLGA/dextran nanosphere.

4. 결론

수용성 약물의 서방화를 위한 약물 전달 기술 고찰에 대한 본 실험에서 W/O/W를 이용하여 텍스트란과 PLGA 간의 이중층 나노미립구를 제조할 수 있었으며, 내부에는 텍스트란과 외부에는 PLGA가 위치함을 TEM을 통해 확인할 수 있었다. 수상과 유상의 공존이 관건인 이중층 나노미립구 제조에서 계면활성제의 중요성을 알 수 있었으며, 계면활성제의 농도에 따른 실험을 통하여 이중층 나노미립구의 크기 및 물성을 조절할 수 있음을 확인할 수 있었다. 7일간의 생체외 방출 실험 결과 내부 물질인 텍스트란의 서방화는 가능함을 확인할 수 있었다. 이를 통해 물에서의 용해도가 높아 서방화를 거두기 힘든 약물들을 이중층 나노미립구를 제조, 내부에 봉입하여 일정하게 방출시킬 수 있을 것으로 판단되었다.

현재 PLGA와 텍스트란으로 이루어진 나노미립구 시스템의 최적화와 함께 내부 텍스트란층에는 수용성 약물을 그리고 외부 PLGA층에는 타게팅을 할 수 있는 특수리간드들의 포접 실험이 수행중에 있다.

감사의 글 : 본 연구는 과학기술부(2004-01352, 2004-00274)의 연구지원에 의하여 이루어졌으므로 이에 감사를 드립니다.

참고문헌

1. C. U. Nielsen, R. Andersen, B. Brodin, S. Frokiaer, and B. Steffansen, *J. Control. Rel.*, **73**, 21 (2001).
2. J. K. Jeong, G. Khang, J. M. Rhee, H. C. Shin, and H. B. Lee, *J. Kor. Pharm. Sci.*, **30**, 235 (2000).

3. H. J. Kil, S. H. Cho, G. Khang, S. Y. Jeung, K. S. Seo, B. Y. Yoon, B. K. Kang, and H. B. Lee, *J. Kor. Pharm. Sci.*, **33**, 121 (2003).
4. L. A. Hergert and G. M. Escandar, *Talanta*, **60**, 235 (2003).
5. M. E. Yue, T. F. Jiang, and Y. P. Shi, *Talanta*, **62**, 695 (2004).
6. L. M. Prince, *J. Colloid Interface Sci.*, **23**, 165 (1967).
7. H. S. Kim, S. K. Lee, S. U. Choi, H. S. Park, H. J. Jeon, and Y. W. Choi, *J. Kor. Pharm. Sci.*, **32**, 27 (2002).
8. G. Khang, J. K. Jeong, J. M. Rhee, J. S. Lee, and H. B. Lee, *Macro. Chem. Sym.*, **14**, 123 (2001).
9. J. K. Jeong, G. Khang, J. M. Rhee, H. C. Shin, and H. B. Lee, *J. Kor. Pharm. Sci.*, **30**, 21 (2000).
10. N. A. Rahman and E. Mathiowitz, *J. Control. Rel.*, **94**, 163 (2004).
11. Y. Y. Yang, M. Shi, S. H. Goh, S. M. Moochhala, and J. Heller, *J. Control. Rel.*, **88**, 201 (2003).
12. K. J. Pekarek, M. J. Dyrud, K. Ferrer, Y. S. Jong, and E. Mathiowitz, *J. Control. Rel.*, **40**, 169 (1996).
13. Y. Y. Yang, H. H. Chia, and T. S. Chung, *J. Control. Rel.*, **69**, 81 (2000).
14. M. Shi, Y. Y. Yang, C. S. Chaw, S. H. Goh, and S. M. Moochhala, *J. Control. Rel.*, **89**, 167 (2003).
15. Y. Y. Yang, T. S. Chung, X. L. Bai, and W. K. Chan, *Chem. Eng. Sci.*, **55**, 2223 (2000).
16. C. Berkland, E. Pollauf, D. W. Pack, and K. Kim, *J. Control. Rel.*, **96**, 101 (2004).
17. T. H. Lee, J. Wang, and C. H. Wang, *J. Control. Rel.*, **83**, 437 (2002).
18. K. J. Leach and E. Mathiowitz, *Biomaterials*, **19**, 1973 (1998).
19. K. J. Leach, S. Takahashi, and E. Mathiowitz, *Biomaterials*, **19**, 1981 (1998).
20. J. C. Cho, G. Khang, H. S. Choi, J. M. Rhee, and H. B. Lee, *Polymer(Korea)*, **24**, 728 (2000).
21. J. S. Lee, J. H. Shin, J. K. Jeong, J. M. Rhee, H. B. Lee, and G. Khang, *Polymer(Korea)*, **27**, 9 (2003).
22. H. H. Chia, Y. Y. Yang, T. S. Chung, S. Y. Ng, and J. Heller, *J. Control. Rel.*, **75**, 11 (2001).
23. T. Urata, K. Arimori, and M. Nakano, *J. Control. Rel.*, **58**, 133 (1999).
24. M. K. Lee, L. Choi, M. H. Kim, and C. K. Kim, *Int. J. Pharm.*, **191**, 87 (1997).
25. K. J. Pekarek, J. S. Jacob, and E. Mathiowitz, *Nature*, **367**, 258 (1994).
26. T. H. Kim and T. G. Park, *Int. J. Pharm.*, **271**, 207 (2004).
27. S. Cohen, T. Yoshioka, M. Lucarelli, L. H. Hwang, and R. Langer, *Pharm. Res.*, **8**, 713 (1991).
28. G. Crotts, H. Sah, and T. G. Park, *J. Control. Rel.*, **47**, 101 (1997).
29. H. K. Kim and T. G. Park, *Biotechnol. Bioeng.*, **65**, 659 (1999).
30. X. Li, X. Deng, and Z. Huang, *Pharm. Res.*, **18**, 117 (2001).
31. K. J. Pekarek, J. S. Jacob, and E. Mathiowitz, *Adv. Mater.*, **6**, 684 (1994).
32. K. Leach, K. Noh, and E. Mathiowitz, *J. Microencapsul.*, **16**, 153 (1999).
33. S. Y. Ng, H. R. Shen, E. Lopez, Y. Zherebin, J. Barr, E. Schacht, and J. Heller, *J. Control. Rel.*, **65**, 367 (2000).