

약물방출 스텐트용 생분해성 고분자 필름으로부터 파크리탁셀의 조절 방출

김시은 · 이봉수 · 김진향 · 박귀덕 · 한동근[†]

한국과학기술연구원 바이오소재센터

(2009년 12월 30일 접수, 2010년 1월 12일 수정, 2010년 1월 20일 채택)

Controlled Release of Paclitaxel from Biodegradable Polymer Films for Drug-Eluting Stents

Si Eun Kim, Bong Soo Lee, Jin Hyang Kim, Kwideok Park, and Dong Keun Han[†]

Biomaterials Center, Korea Institute of Science and Technology,

P.O. Box 131, Cheongryang, Seoul 130–650, Korea

(Received December 30, 2009; Revised January 12, 2010; Accepted January 20, 2010)

초록: 최근 20년간 다양한 세포에서 파크리탁셀(PTX)의 효과에 관한 연구는 많이 있지만, 세포증식을 억제하기 위한 약물방출 동역학에 관한 연구는 거의 보고되지 않고 있다. 본 연구에서는 약물방출 스텐트(DES)에 적용하기 위해서 생분해성 고분자로부터 파크리탁셀의 방출거동을 고찰하였다. 다양한 생분해성 고분자인 poly(lactic acid-co-glycolic acid) (PLGA), poly-L-lactide(PLLA) 및 polycaprolactone(PCL)에 파크리탁셀의 함유량을 달리하여 필름을 제조한 후 약물방출 거동을 평가하였다. 약물방출은 8주 동안 이루어졌으며 FE-SEM을 통해 고분자의 분해정도를 관찰하였다. PCL의 생분해 속도는 가장 느리지만 파크리탁셀의 함량이 같은 경우 PCL로부터의 파크리탁셀 방출속도가 가장 빨랐으며 PLGA 그리고 PLLA 순서를 보였다. 이와 같은 결과를 바탕으로 PCL과 같이 유리전이온도(T_g)가 낮은 고분자의 경우 체내에서 파크리탁셀과 같은 소수성 약물의 움직임이 용이하기 때문에 약물방출 속도가 빠를 수 있음을 제시하고 있다.

Abstract: Although many researchers have studied the efficacy of paclitaxel (PTX) on many cells during the last two decades, little work has been reported on the importance of release kinetics inhibiting cell proliferation. The aim of this study is to examine the release behavior of the PTX on various biodegradable polymers such as poly(lactic-co-glycolic acid) (PLGA), poly-L-lactide (PLLA), and polycaprolactone (PCL) for drug-eluting stents (DES). The PTX from the fabricated films was released for 8 weeks and the degree of degradation of the films was observed by FE-SEM. Although the degradation time of PCL was the slowest, the PTX release rate was the fastest among them and followed by PLGA and PLLA with the equivalent PTX concentration. It suggests that hydrophobic drug such as PTX from polymer with low T_g like PCL could be moved easily and released rapidly in body temperature.

Keywords: drug-eluting stents (DES), biodegradable polymer, paclitaxel (PTX), controlled release, degradation.

서 론

스텐트(stent)는 혈관이 막혔을 때 수술을 통해 삽입하여 영구적 또는 일시적으로 막힌 혈관을 확장시켜 주는 스프링 형태의 이식물로 그 사용량은 점점 증가하고 있다.¹ 그러나, 기존에 금속스텐트(bare metal stents: BMS)는 이식할 때 혈관 내피의 손상으로 신생내막 과형성(neointimal hyperplasia)이 일어나게 된다. 이로 인해 혈관은 몇 개 월내에 재협착(restenosis)되고 다시 수술을 해야 하기 때문에, 신생내막 과형성을 막기 위하여 약물이 고분자와 함께 스텐트 표면에 코

팅되어 있는 약물방출 스텐트(drug-eluting stents, DES)가 개발되었다. 현재 파크리탁셀(paclitaxel; PTX)이 함유되어 있는 TaxusTM와 시롤리무스가 함유되어 있는 Cypher[®]가 그 대표적인 예이다. 몇몇 연구에서 고분자와 PTX 또는 시롤리무스가 코팅되어 있는 DES를 상처가 난 혈관에 이식했을 때의 재협착률은 금속스텐트로 이식했을 때보다 현저히 낮다고 보고된 바 있다.²⁻⁴

여러 가지 생분해성 고분자인 poly(lactic-co-glycolic acid) (PLGA), poly-L-lactide(PLLA) 및 polycaprolactone(PCL)은 단핵구와 대식세포에 의한 면역반응을 크게 일으키지 않기 때문에 장기간 약효를 지속할 수 있어 약물방출을 조절하기 위하여 사용하는 것으로 잘 알려져 있다.⁵ 위와 같은 고분자는 생체적합성 및 생분해성

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

특징을 가지고 있어서 이미 미국 FDA의 승인을 받아 다양한 의료용 품 및 의약품에도 적용되고 있다. PLGA와 같은 생분해성 고분자는 중합체의 조성 및 분자량을 바꾸어 분해속도를 쉽게 조절할 수 있어서 약물방출시스템에서 각광받고 있다. 특히, 스텐트 분야에서 약물을 일정기간 동안 담지하며 약물을 원하는 속도로 방출하기 위해 고분자 재료는 꼭 필요하다. 기존의 스텐트 표면은 대부분 금속물질이기 때문에 혈관 내막과 조직 반응을 최소화하기 위한 고분자를 도포함으로써 염증반응 및 혈전을 줄여 혈관 재협착을 방지할 수 있었다.^{6,7}

다양한 생분해성 고분자를 이용한 약물방출시스템에 관한 연구가 많이 이루어지고 있으며, 특히 생체 내 이식되는 약물함유 고분자는 환자들의 치료를 위한 다양한 용도로 사용되고 있다.⁸ 특히 PTX는 대표적인 항암제로 세포주기의 G2/M기의 진행을 막아 세포분열을 억제하는 것으로 알려져 있다.⁹⁻¹¹ 이러한 PTX는 아주 적은 양으로도 매우 큰 치료 효과를 내기 때문에 약물방출시스템 분야에서 다양하게 적용되고 있다.¹²

현재 관상동맥질환 환자들의 치료를 위해 판매되고 있는 Taxus™ 스텐트의 경우 100 µg의 PTX 중 10~25% 정도만 방출되어 평활근 세포의 증식을 막는데 작용하고 나머지 75~90%는 몸 안에 그대로 남아 세포를 괴사시킬 수도 있다는 연구가 발표된 바 있다.¹³ 또 다른 연구에 의하면 토끼에게 사용된 약 2 µg의 PTX만이 재협착을 막는다고 보도되고 있다.¹⁴ 이와 같이 PTX가 과량으로 들어갔을 경우 잠재적인 독성과 환경에 어떠한 영향을 미치는 지에 대해서 아직 많은 연구가 진행 중에 있다. PTX를 DES에 적용하기 위해서는 방출량과 속도를 조절하는 것이 매우 중요한 과제이며 앞으로 계속 연구해야 할 문제이다.

따라서, 본 연구에서는 스텐트의 재협착을 막기 위한 기초연구로 DES에 적용하기 위한 여러 가지 생분해성 고분자에 일정량의 PTX를 넣어서 필름을 제조한 다음 8주 동안 일정시간에 따른 약물방출 거동을 평가하였다.

실 험

재료 및 시약. 생분해성 고분자로 poly(lactic-co-glycolic acid) (PLGA 50:50, Mw=40000 g/mol)와 poly-L-lactide (PLLA, Mw=110000 g/mol)는 Boehringer Ingelheim에서 구입했다. Polycaprolactone (PCL, Mw=80000 g/mol)은 Sigma-Aldrich에서 구매했으며 파크리탁셀(PTX, Genexol®)은 삼양제네스에서 구매하여 사용하였다. 첨가제로 사용된 Pluoronic F127, poly(ethylene glycol) (PEG, Mw=3400 g/mol) 및 dimethyl β-cyclodextrin은 Sigma-Aldrich에서 구입하여 사용하였다. HPLC를 이용하여 약물방출 거동을 평가하기 위해서 이동상으로 사용한 아세토니트릴(acetonitrile)과 증류수는 Sigma-Aldrich에서 구입하였다. *In vitro* 약물방출 실험을 위하여 사용한 디메틸설폭시드(DMSO)와 Tween 80은 Sigma-Aldrich로부터 구입하였다.

PTX 함유 고분자 필름 제조. 생분해성 고분자인 PLGA, PCL 및 PLLA 필름을 각각 PTX의 농도를 다르게 하여 클로로포름 용매에 1 wt%로 녹인 후 초음파(Ultrasonic 2010, Jinwoo)를 이용하여 37 °C에서 40분간 처리하여 균일한 액상의 약물함유 고분자 용액을 만들었다. 페트리디시에 위의 약물함유 고분자용액을 부어 용매 캐스팅 방

법으로 필름을 제조한 후 10×10 mm² 크기로 잘랐다. 필름 내 남아 있는 유기용매가 약물방출 거동에 영향을 줄 수 있으므로 1주일 동안 진공오븐에 넣고 용매를 완전히 제거하였다. 이때, 제조된 필름 두께는 20~22 µm였다. 위와 같은 방법으로 10%의 첨가제 F127, PEG 및 dimethyl β-cyclodextrin을 각각 PLGA와 함께 용매에 녹인 후 10%의 PTX를 첨가하여 약물담지 고분자 필름을 제조하였다. *In vitro*에서 PTX의 방출거동을 평가하기 위해서 약물이 함유된 고분자 필름을 10%의 DMSO와 0.1%의 Tween 80이 포함되어 있는 phosphate buffered saline(PBS)에 각각 담겨 37 °C의 교반기 안에서 100 rpm의 속도로 교반하여 약물을 방출시켰다. 일정기간 동안 방출거동을 평가할 때마다 새로운 PBS로 갈아주고 8주간 약물을 방출시켰다.

표면특성 분석. PTX가 들어 있는 고분자 필름의 화학적인 구조를 확인하기 위해서 전반사 적외선 분광기(attenuated total reflection-Fourier transform infrared, ATR-FTIR; IFS 66 spectrometer, Bruker)를 이용하여 측정하였다. PTX를 함유하고 있는 고분자 필름의 친수화 정도는 물 접촉각 측정 장치(optical bench type contact angle goniometer, VCA Optima XE video contact angle system, Crest Technology)를 이용하여 고분자 표면에 3 µL의 증류수를 떨어뜨린 후 측정하였다. 주사전자현미경(field emission-scanning electron microscope, FE-SEM; S-4100, Hitachi)을 이용하여 필름의 모폴로지를 확인하였고, 필름과 약물 표면의 화학적 조성은 electron spectroscopy for chemical analysis(ESCA; S-Probe, Surface Science)를 사용하여 분석하였다. X선 회절분석(X-ray diffractometry, XRD; D/MAX-2500, Rigaku)을 통해 고분자의 결정상태와 약물의 결정상태 및 결정구조를 조사하였으며 X선은 CuKα, 스캔범위는 2θ 및 1°/min 스캔속도로 2~30°까지 조사하였다.

열분석. 시차주사열량계(differential scanning calorimetry, DSC; MDSC 2920, TA Instrument)를 이용하여 PTX와 생분해성 고분자의 열적 특성을 조사하였다. 시료의 무게를 잰 후 알루미늄 팬에 봉했다. 질소 분위기 하에서 10 °C/min의 속도로 300 °C까지 승온시킨 후, 10 °C/min의 속도로 -80 °C까지 서냉시킨 다음 다시 300 °C까지 승온하면서 열적 거동을 관찰하였다.

약물방출 속도 평가. 고분자 필름으로부터 PTX 방출속도를 평가하기 위해서 sink condition을 고려하였다. 필름을 각각 바이알에 넣고 PBS에 담겨 항온수조(BS-20, Jeio Tech)에서 37 °C에서 100 rpm의 속도로 흔들어 주면서 8주 동안 약물을 방출시켰다. 일정시간 간격으로 1 mL씩 시료를 취하여 고성능 액체크로마토그래피(high performance liquid chromatography, HPLC; LC 1100, Agilent)를 이용하여 PTX의 방출거동을 확인하였다. 고정상으로 Eclipse XDB-C18 컬럼을 사용하였고 컬럼의 길이는 4.6×150 mm², 기공크기는 5 µm였다. 이동상으로 60 vol% 아세토니트릴과 40 vol% 증류수를 사용하였으며 1 mL/min의 속도로 8분 동안 측정하였다. 이동상을 밀어주는 압력은 60 bar이고, UV 파장이 227 nm일 때 PTX의 체류시간(retention time)은 3.5분이었다.

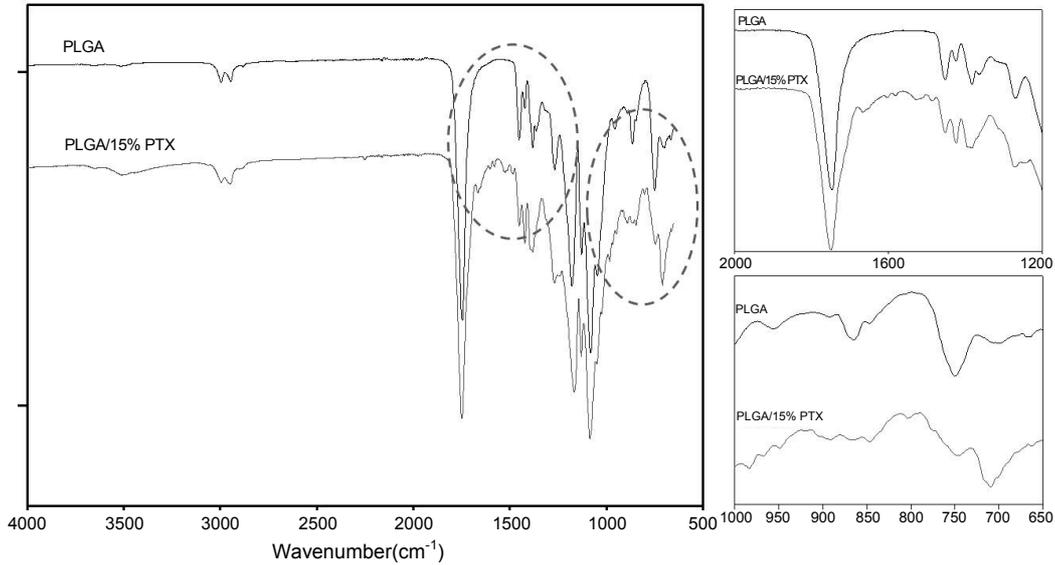


Figure 1. ATR-FTIR spectra of two PLGA films: PLGA and 15% PTX loaded-PLGA film.

Table 1. Surface Characteristics of PTX, PLGA, and PTX Loaded-PLGA

Material	ESCA atomic %			Contact angle (degree)
	C _{1s}	N _{1s}	O _{1s}	
Pure PTX	75.9	1.5	22.6	-
PLGA	62.6	-	37.4	65 ± 1
PLGA/15% PTX	69.0	1.0	30.0	77 ± 2

결과 및 토론

표면특성. Figure 1은 각각 PLGA 필름과 15%의 PTX가 들어있는 PLGA 필름을 ATR-FTIR로 측정된 결과이다. 15%의 PTX가 들어가 있는 PLGA 필름에서는 1451 cm⁻¹에서 -CH₂ 결합, 1646 cm⁻¹에서 C=O 결합 그리고 709 cm⁻¹에서 C-C 결합으로부터 PTX의 존재를 알 수 있었다.¹⁵ 따라서, PTX가 포함되어 있는 PLGA 필름이 잘 제조되었음을 확인할 수 있었다. Table 1은 PTX 및 이것이 함유된 PLGA 필름의 ESCA 및 접촉각 결과를 나타낸 것이다. ESCA 분석 결과, PTX가 함유되어 있는 PLGA 필름에서는 1%의 질소가 검출되었고 약물이 없는 순수한 PLGA 필름에서는 질소가 검출되지 않았다. 이는 PTX내에 질소 원소가 있으므로 PLGA 필름내에 PTX가 존재함을 의미한다. 게다가 PTX는 C_{1s}가 75.9%로 62.6%인 PLGA 필름보다 높은 비율을 차지하므로, 15%의 PTX가 들어간 PLGA 필름은 순수한 PLGA 필름보다 C_{1s} 원소비가 6.4%나 높았다. 접촉각 결과를 통해서, PTX가 들어가 있는 PLGA 필름은 순수한 PLGA 필름보다 접촉각이 높다는 것을 알 수 있었다 이것은 PTX가 극도로 소수성인 약물이기 때문에 일반적으로 소수성 고분자로 알려진 PLGA보다도 접촉각이 더 높게 나타났다. Figure 2는 약물이 함유되어 있는 PLGA 필름의 XRD 결과를 나타낸 것이다. PLGA는 무정형 고분자로 잘 알려져 있기 때문에 고분자의 결정피크는 나타나지 않았으며 제조된 모든 PTX 함유 PLGA 필름에서도 10.4°에서 나타나는 PTX의 피크는 당연히 나타나지 않았다. 이는 각각 5, 10 그

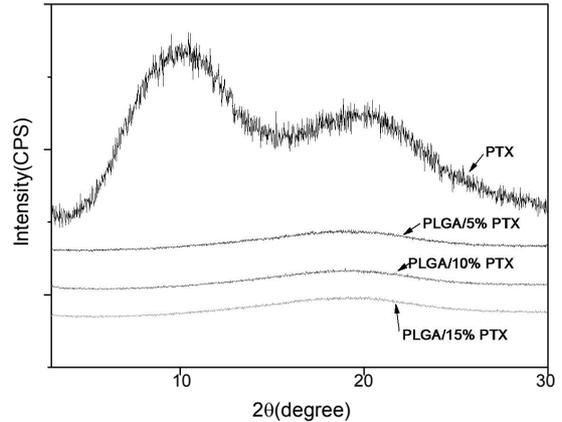


Figure 2. X-ray diffraction data of PLGA films with PTX.

리고 15%의 PTX를 포함하고 있는 PLGA 필름내에 PTX가 무정형 형태로 고르게 분산되어 있다는 것을 의미한다. 따라서, 본 연구에서는 PTX가 무정형 형태로 고르게 분산되어 있는 약물담지 고분자 필름을 제조하여 약물방출 실험에 사용하였다.

생분해성 고분자로부터의 약물방출. Figure 3은 HPLC를 통하여 각각 다른 양의 PTX가 들어있는 PLGA 필름의 약물방출 속도를 비교한 것이다. 8주간 약물방출 거동을 평가하였으며, 14일부터 약물방출 속도에 차이가 나는 것을 확인할 수 있었다. 이 결과를 통해 PLGA내 PTX의 함량이 15에서 5%로 낮아질수록 약물방출 속도가 빠르게 나타났다. 이의 결과를 설명하기 위해 SEM 사진을 찍어서 필름 표면의 모폴로지 변화를 비교하였다. Figure 4는 각각 다른 양의 PTX를 함유하고 있는 PLGA 필름의 SEM 사진이다. 왼쪽은 약물방출 전의 SEM 사진이고, 오른쪽은 8주 동안 약물방출 후의 사진이다. Figure 4(a)는 5, (b)는 10 및 (c)는 15%의 각각 다른 양의 약물이 함유되어 있는데, 그 함량이 낮을수록 필름내 기공이 커지는 것을 확인하였다. 즉, PTX 자체가 소수성이기 때문에 이것이 고분자 필름 안으로 물의 흡수를 방해하여 그 함량이 높을수록 PLGA의 가수분

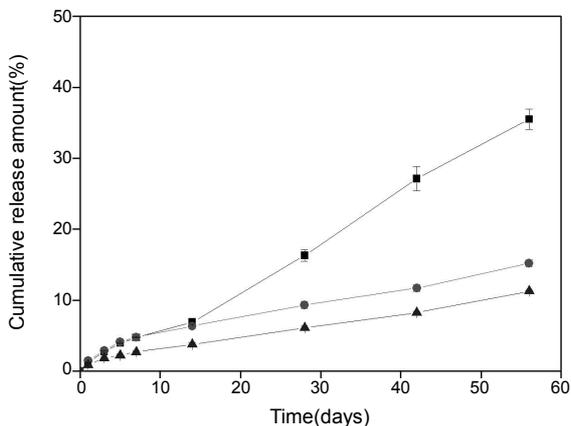


Figure 3. PTX release from PLGA films with different loading: -■- 5% PTX, -▲- 10% PTX, and -●- 15% PTX.

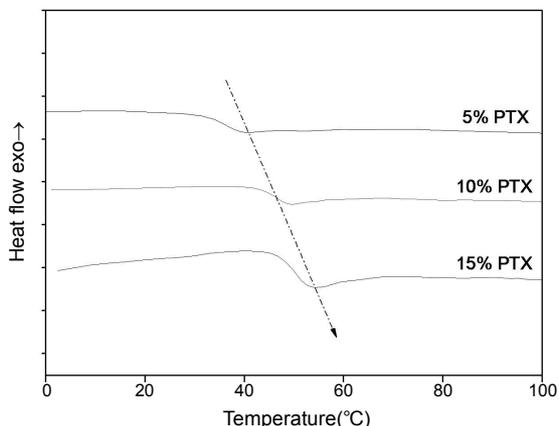


Figure 5. DSC data of PLGA films with various PTX loading.

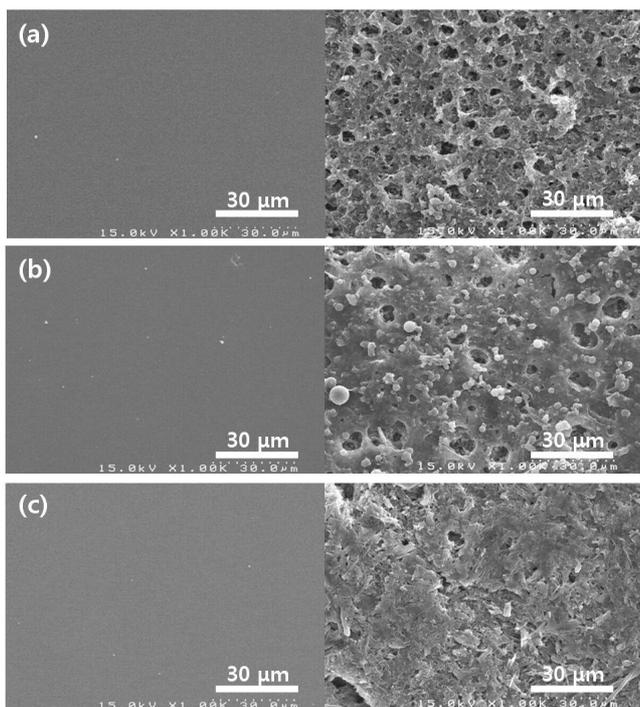


Figure 4. FE-SEM images of different PTX loaded-PLGA films: (a) 5%, (b) 10%, and (c) 15%.

해가 느려짐으로 인하여 약물의 방출속도가 늦어지는 것으로 사료된다.

Figure 5는 각각 다른 함량의 약물을 포함하고 있는 PLGA 필름의 DSC분석 결과이다. PTX의 함량이 높을수록 PLGA의 유리전이 온도(T_g)가 높게 나타났는데, 이는 PTX와 고분자 사슬간의 수소결합으로 인한 상호작용 때문으로 설명할 수 있다.^{16,17} 따라서, T_g 가 낮을수록 고분자 내의 자유부피(free volume)가 증가하기 때문에 약물의 움직임이 용이해져서 약물방출 속도가 빠르다고 할 수 있다.¹⁸ Figure 6은 10% PTX가 들어가 있는 여러 가지 고분자 필름으로부터의 약물방출 결과를 나타낸 것이다. PCL로부터 PTX의 방출속도가 가장 빠르고 PCL과 PLGA를 50 : 50으로 섞은 필름, PLGA 그리고 PLLA 순서로 나타났다. 이는 PCL의 T_g 가 $-60\text{ }^{\circ}\text{C}$ 로 $50\text{ }^{\circ}\text{C}$ 인 PLGA와 $67\text{ }^{\circ}\text{C}$ 인 PLLA보다 T_g 가 낮기 때문에 PTX의 약물방출 속도가 더

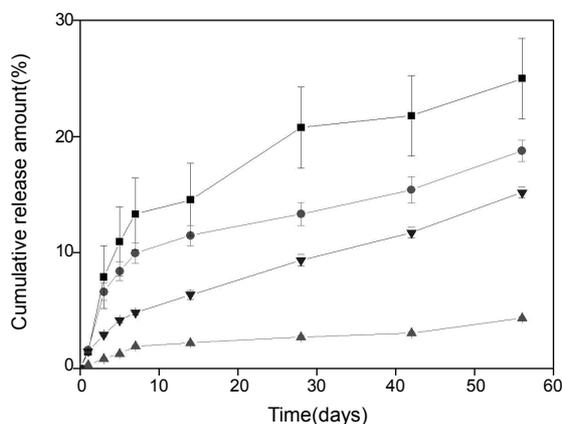


Figure 6. PTX release from various polymer films with 10% PTX: -■- PCL, -▲- PCL/PLGA(50:50), -●- PLGA, and -▼- PLLA.

빠른 것을 알 수 있었다. 또한, PCL과 PLGA를 1:1 중량비로 섞은 고분자 필름으로부터의 약물방출 속도는 PLGA보다 빠르고 PCL보다는 느렸다. 이는 T_g 가 가장 낮은 PCL은 체내 온도인 $37\text{ }^{\circ}\text{C}$ 에서 고무상태(rubbery state)로 존재하기 때문에 약물방출 속도가 가장 빠르고 T_g 가 높아짐에 따라서 약물방출 속도가 비례해서 빨라짐을 확인할 수 있었다.

Figure 7은 각각 다른 양의 약물을 포함하고 있는 PCL 필름으로부터 PTX의 방출 거동을 비교한 것이다. Figure 3의 결과와 마찬가지로, 낮은 함량의 PTX를 담지하고 있는 PCL로부터의 약물방출 속도가 가장 빨랐다. 즉, 1%에서 초기방출 속도가 가장 빨랐고 5%에 이어 10% 순서이기 때문에, 급격한 초기방출(initial burst)이 약물방출 속도에 크게 영향을 미침을 알 수 있었다. 이러한 약물 양에 의존하는 초기방출의 차이는 T_g 의 차이라고 확신할 수 있다.^{13,18} Figure 8은 PCL의 SEM 결과로, 왼쪽은 약물방출 전의 사진이고 오른쪽은 8주 동안 약물방출 후의 사진을 나타낸 것이다. PCL 고분자 내에 (a)는 1%의 PTX, (b)는 5% 및 (c)는 10%가 함유되어 있다. PLGA와 비교해 보았을 때, PCL은 약물방출 전과 후의 모폴로지 변화에는 큰 차이가 없지만, 오른쪽의 8주 후 SEM 사진을 비교해 보면, 결과적으로 필름 내 PTX의 함량이 높을수록 필름의 손상정도가 덜하다는 것을 알

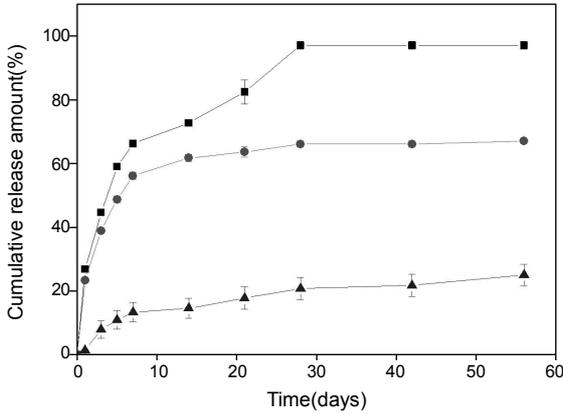


Figure 7. PTX release from PCL films with different PTX loading: -■- 1%, -▲- 5%, and -●- 10%.

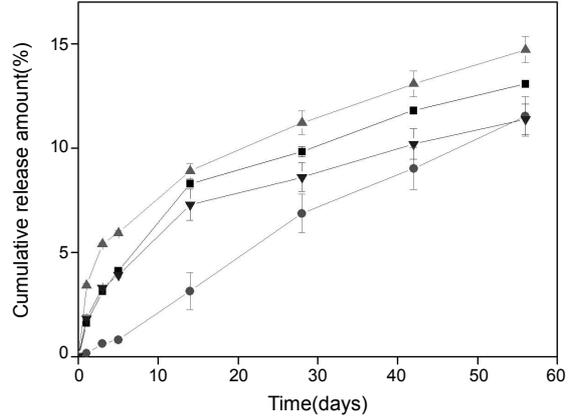


Figure 9. PTX release from PLGA films with 10% additive loading: -■- PLGA (control), -▲- F127/PLGA, -●- di-methyl β-cyclodextrin/PLGA, and -▼- PEG/PLGA.

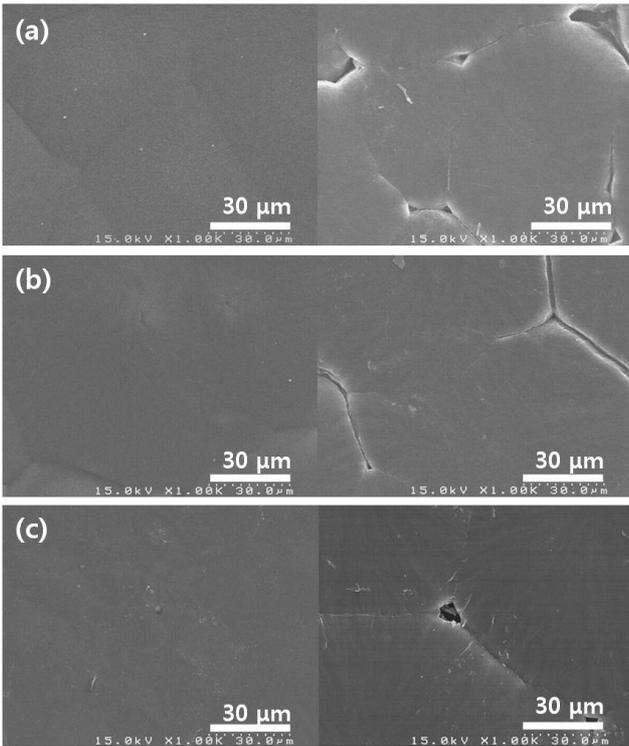


Figure 8. FE-SEM images of different PTX loaded-PCL films: (a) 5%; (b) 10%; (c) 15%.

수 있었다. 이는 위에서 설명했던 바와 같이 약물이 PCL 필름의 물의 흡수를 방해했기 때문으로 생각된다.^{13,19}

Figure 9는 PLGA에 각각 10%의 다른 첨가제(F127, PEG 및 dimethyl β-cyclodextrin)를 넣고 동일하게 10%의 PTX가 함유되어 있는 고분자로부터 약물방출 거동을 나타낸 것이다. 위의 결과를 통해 고분자의 약물방출을 조절하기 위하여 사용된 첨가제는 PTX의 방출거동에 영향을 미칠 수 있지만, 같은 고분자내에 10%의 첨가제는 T_g 의 차이가 나는 다른 종류의 고분자들 사이의 약물방출 속도의 차이 만큼 큰 영향을 미치지 못했다. 그러나, 첨가제의 양을 늘리거나 혹은 고분자의 T_g 에 영향을 미치는 첨가제를 사용한다면 약물방출 속도를 조절할 수 있을 것으로 사료된다.^{20,21}

본 연구에서는 다양한 고분자로부터의 PTX의 방출과 그 함량을 조절했을 때 약물방출 속도에 어떤 영향을 미치는 지에 대해 고찰하였다. PLGA, PCL 그리고 PLLA의 이들 3가지 고분자 재료를 비교해 보았을 때, 고분자의 분해속도보다 T_g 가 약물방출 속도에 더 크게 영향을 미치는 것을 알 수 있었다. 만약 T_g 가 약물방출에 중요한 영향을 미친다면 다른 고분자에서도 소수성인 약물의 방출속도가 어떻게 달라지는지에 대해서도 유추할 수 있을 것으로 예상할 수 있다.

결론

본 연구는 스텐트의 약물방출 속도가 혈관내 세포와 주변 환경에 영향을 미치기 때문에 이를 조절하기 위한 기초 연구로 약물이 함유되어 있는 다양한 생분해성 고분자 필름을 제조하여 약물방출 거동을 비교하였다. 생분해성 고분자로부터의 PTX 방출속도는 그 함유량과 고분자의 종류에 따라 달라진다는 것을 확인하였으며, 이러한 PTX의 방출속도는 T_g 가 다른 다양한 고분자를 사용함으로써 간단하게 조절할 수 있었다. 또한, PLGA와 PCL의 8주간 방출 후 SEM 사진을 비교해 보았을 때, PCL로부터 약물방출 속도가 현저하게 빠른 것으로 보아, 고분자의 분해속도보다 T_g 가 약물방출 속도에 더 큰 영향을 미치는 것을 알 수 있었다. 따라서, 본 연구를 바탕으로 다양한 고분자를 사용하여 원하는 부위에 약물방출을 원하는 속도로 제어할 수 있다면 차세대 고기능성 약물방출 스텐트를 제조할 수 있을 것으로 기대된다.

감사의 글: 본 연구는 지식경제부 소재원천기술개발사업(K000 6028) 및 21세기 프론티어 연구개발사업인 '나노소재기술개발사업단'(M108K0010012)의 지원받아 수행되었습니다.

참고 문헌

1. F. Alexis, S. S. Venkatraman, and S. K. Rath, *J. Control. Rel.*, **98**, 67 (2004).
2. E. Kang, H. Wang, and I. K. Kwon, *Anal. Chem.*, **78**, 8036 (2006).

3. B. L. Hiatt, F. Ikeno, and A. C. Yeung, *Catheter. Cardiovasc. Interv.*, **55**, 409 (2002).
4. G. W. Stone, S. G. Ellis, and D. A. Cox, *Circulation*, **109**, 1942 (2004).
5. K. S. Soppimath, T. M. Aminabhavi, and A. R. Kulkarni, *J. Control. Rel.*, **70**, 1 (2001).
6. A. Frank, S. K. Rath, and S. S. Venkatraman, *J. Control. Rel.*, **102**, 333 (2005).
7. K. B. Seung, *Kor. Circul. J.*, **33**, 857 (2003).
8. G. Winzenburg, C. Schmidt, and S. Fuchs, *Adv. Drug. Deliv. Rev.*, **56**, 1453 (2004).
9. J. Liebmann, J. A. Cook, and C. Lipschultz, *Cancer Chemother. Pharm.*, **33**, 331 (1994).
10. T. H. Wang, H. S. Wang, and Y. K. Soong, *Cancer*, **88**, 2619 (2000).
11. R. Wessely, *Eur. Heart J.*, **28**, 2720 (2007).
12. F. Danhire, N. Lecouturier, and B. Vroman, *J. Control. Rel.*, **133**, 11 (2009).
13. L. L. Lao and S. S. Venkatraman, *J. Control. Rel.*, **130**, 9 (2008).
14. P. Serruys, G. Sianos, and A. Abizaid, *J. Am. Coll. Cardiol.*, **46**, 253 (2005).
15. M. Hamoudeh, R. Diab, and H. Fessi, *Drug. Dev. Ind. Pharm.*, **34**, 698 (2008).
16. R. T. Liggins and H. M. Burt, *Int. J. Pharm.*, **282**, 61 (2004).
17. J. K. Jacksona, J. Smitha, and K. Letchford, *Int. J. Pharm.*, **283**, 97 (2004).
18. N. R. Jadhav, V. L. Gaikwad, and K. J. Nair, *Asian J. Pharm.*, **3**, 82 (2009).
19. U. Westedt, M. Wittmar, and M. Hellwig, *J. Control. Rel.*, **111**, 235 (2006).
20. R. Shi and H. M. Burt, *Int. J. Pharm.*, **271**, 167 (2004).
21. T. Ooya, J. Lee, and K. Park, *J. Control. Rel.*, **93**, 121 (2003).