

재결정 PLGA와 단량체를 이용한 5-FU/PLGA 웨이퍼의 방출거동

박정수 · 최명규 · 김윤태 · 이준희 · 모종현 · 강길선[†] · 이종문 · 신형식 · 이해방*

전북대학교 BK21 고분자 BIN 융합 연구팀
561-756 전북 전주시 덕진구 덕진동1가 664-14
*한국화학연구원 생체분자전달제어팀
305-600 대전시 유성구 장동 100
(2007년 11월 28일 접수, 2007년 12월 19일 채택)

Release Behavior of 5-FU from 5-FU/PLGA Wafer using Recrystallized PLGA and Monomer

Jung Soo Park, Myoung Kyu Choi, Yun Tae Kim, Jun Hee Lee, Jong Hyun Mo, Gilson Khang[†],
John Moon Rhee, Hyung Shik Shin and Hai Bang Lee*

BK21 Polymer BIN Fusion Research Team, Chonbuk National University, 664-14, 1-ga, Deokjin-dong, Deokjin-gu, Jeonju, Jeonbuk 561-756, Korea

*Nanobiomaterials Lab, KRICT, 100 Jang-dong, Yuseong-gu, Daejeon 305-600, Korea

(Received 28 November 2007; accepted 19 December 2007)

요 약

PLGA는 생분해성 고분자이며 생체적합성을 갖는 고분자로서 약물전달을 위한 연구에 많이 이용되고 있는 고분자이다. 그러나 PLGA를 약물전달에 이용할 때 약물의 급격한 초기방출 이후에 일정기간동안 약물이 방출되지 않는 지연시간이 존재하게 된다. 이러한 문제를 해결하기 위하여 PLGA 웨이퍼에 단량체를 첨가하여 제조하였다. 또한 PLGA를 재결정하여 약물의 급격한 방출 현상을 억제하도록 하였다. SEM을 이용하여 재결정된 PLGA의 형태학적 차이를 관찰하였으며 생체의 약물 방출거동은 HPLC를 이용하여 측정하였다. PLGA의 분해과정에서 단량체의 영향을 알아보기 위하여 GPC를 이용하여 분자량 변화를 측정하였다. 본 연구를 통하여 PLGA의 벌크분해에 기인한 지연시간을 없앨 수 있었으며 약물의 방출 기간을 3일까지 앞당길 수 있었다.

Abstract – Poly(D,L-lactide-co-glycolide) (PLGA) has been widely used as carriers in controlled release delivery systems due to its biodegradability and relatively good biocompatibility. However, Release pattern of carriers fabricated using PLGA have disadvantage an initial burst within a few days, lag time several days and then sudden release changes. To solve these problems of PLGA, we fabricated PLGA wafer including monomer. Also, drug release behavior restraint sudden burst effect using recrystallization of PLGA. Recrystallized PLGA was characterized the morphological difference by SEM and *in vitro* release behavior measured by HPLC. The PLGA molecular weight analyzed to recognize monomer influence during degradation process of polymer using GPC. In this study, drug release duration cut short up to three days and was eliminated the lag time based on the bulk erosion.

Key words: PLGA, Recrystallization, 5-FU, Monomer

1. 서 론

최근 현대인들은 식생활의 변화와 스트레스, 노인인구의 폭발적인 증가로 인하여 암 발생률이 점점 증가하고 있는 추세이다. 암과 같은 질병의 증가로 인한 투여법에 있어서 환자들의 편리성이 대폭 증가되고 있으며 이는 국소지향형 약물전달 시스템과 같은 우수한 약물전달 시스템 개발을 요구하고 있는 실정이다. 항암제를 국소지향형 전달을 이루기 위하여 생분해성 고분자를 이용한 나노미립구[1, 2],

웨이퍼[3-5], 하이드로겔[6-8]과 같은 여러 가지 방법이 시도되고 있다.

현재 국소투여에 적용할 수 있는 생분해성 고분자를 이용한 웨이퍼는 길포드사의 Gliadel[®]로서 폴리안하이드라이드(PA)를 이용하여 항암제인 BCNU를 전달하기 위한 시스템이다[9, 10]. 폴리안하이드라이드는 표면불규칙성을 가지고 있는 고분자로 알려져 있으나 벤젠고리를 포함하는 단량체를 이용하여 합성하여야 하고 최근 보고되는 연구에서는 폴리안하이드라이드가 표면 분해에 의한 분해뿐만 아니라 벌크분해거동도 나타내고 있음이 밝혀져 가수분해 속도가 빠르다는 특징이 밝혀지고 있다[11, 12]. 이에 반해 락타이드-글리콜라이드 공중합체인 PLGA(Fig. 1)는 생분해성과 생체적합성 특징을 갖고 있어서 약물전달체와 생체물질을 전달하기 위하여 이용되고

[†]To whom correspondence should be addressed.

E-mail: gskhang@chonbuk.ac.kr

*이 논문은 약물전달기술 분야 특집 논문입니다.

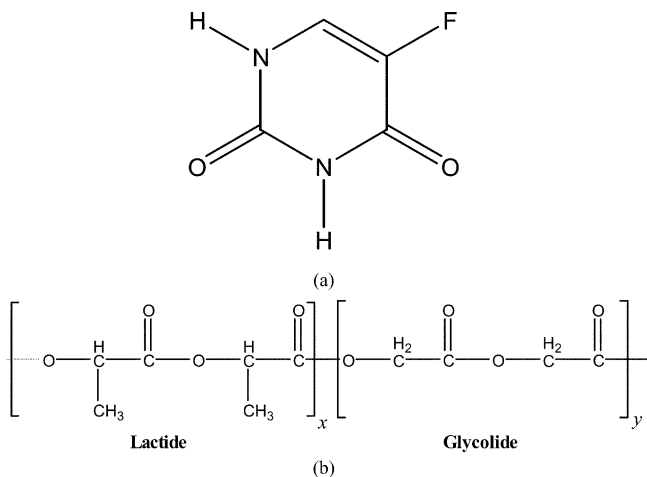


Fig. 1. The chemical structure of materials, (a) 5-Fluorouracil (5-FU), and (b) Poly (D,L-lactide-co-glycolic acid) (PLGA).

있다. 또한 공중합시 분율의 조절로 인하여 약물방출을 조절할 수 있으며 미국식품의약국(FDA)에서 허가를 받은 고분자이기도 하다 [13-15]. 그러나 고분자의 분자량으로 약물방출 속도를 조절할 수 있다고 하여도 PLGA가 분해되는 시간은 짧게는 30일에서 길게는 1년까지 걸리기 때문에 이에 상응하는 염증반응과 단점들이 밝혀지고 있는 실정이다[16, 17].

본 연구에서 모델약물로 이용한 5-플루오로우라실(5-FU, Fig. 1)은 경구투여시 낮은 흡수율에 의해 생체이용률이 낮으며 각종 암종(결장암, 직장암, 유암, 식도암, 위암, 간암, 폐암, 췌장암, 담낭암, 악암, 설암, 방광암, 신장암, 난소암, 자궁암, 피부암) 및 육종(세마육종, 호지킨병, 임파육종, 섬유육종)에 효과를 보이며 주로 주사제로 이용된다. 그러나 백혈구 및 혈소판 감소, 간장신장위장 장애, 권태감, 탈모증, 안면마비, 언어장애, 경련, 구역/구토, 장염, 식욕부진, 발열, 두통, 당뇨, 흉통, 심근경색 등의 부작용이 발생하고 있기 때문에 효율적전달을 위한 약물전달체의 개발이 활발히 이루어지고 있다[18, 19].

따라서 본 연구는 생분해성 PLGA를 이용하여 모델약물인 5-FU를 짧은 기간 안에 효과적으로 전달하기 위한 실험을 실시하게 되었다. 본 연구에서 사용한 폴리비닐피롤리돈(PVP K-30)은 난용성 약물인 5-FU의 방출을 향상시키기 위해서 사용되었으며 pH에 영향을 받지 않고 무정형고분자이다. 또한 PLGA의 방출을 향상시키고 PLGA 고분자의 분해 속도를 증가시키기 위해서 생분해성물질인 락타이드와 글리콜라이드를 첨가제로 이용하게 되었다. 방출거동과 고분자 분해거동을 연구하기 위하여 HPLC와 GPC를 이용하여 결정하였으며 생분해성고분자의 표면과 단면을 관찰하기 위하여 주사전자현미경(SEM)을 이용하여 약물방출 특성을 연구하였다.

2. 실험

2-1. 시약 및 재료

본 실험에서 사용한 PLGA Resomer™ RG 502H(Mw; 8,000 g/mol, lactide/glycolide mol ratio, 50/50, 0.16-0.24 dl/g)와 단량체인 L-락타이드와 글리콜라이드는 Boehringer Ingelheim(Germany) 제품을 사용하였다. 본 연구에서 사용한 5-FU는 순도 99% Sigma Chem.(St. Louis, Mo, USA) 제품을 구입하여 사용하였다. 부형제로

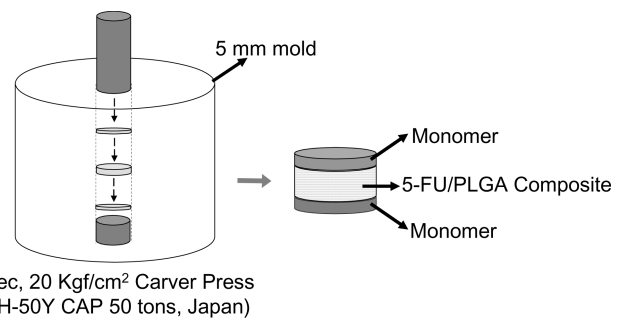


Fig. 2. The fabrication scheme of 5-FU/PLGA wafer.

사용한 PVP K-30은 SHOWA Chem. Co. Ltd.(Tokyo, Japan) 제품을 구입하여 사용하였다. 순수한 PLGA를 재결정하기 위해 사용한 용매인 아세톤은 Fischer Scientific 제품을 구입하여 사용하였다.

2-2. PLGA의 재결정화와 웨이퍼 제조

구입한 PLGA의 형태학적 변화를 위하여 0.2 g PLGA를 2 mL의 디클로로메탄에 완전히 용해시킨 후, 진공펌프를 이용하여 유기용매를 증발시킨다. 이렇게 얻어진 고형물을 완전히 용매를 제거시키기 위하여 진공건조기에서 일주일 이상 건조하였다. 얻어진 재결정 PLGA를 5-FU 및 PVP를 실험 배치에 따라 첨가하고 5 mm 몰드에 넣고 가압 프레스(MH-50Y CAP 50 tons, Japan)를 이용하여 5초 동안 20 kg의 힘을 가하여 5-FU/PLGA 복합체를 제조하였다. 그 후 Fig. 2에서 볼 수 있듯이 배치에 따른 단량체를 5 mm 몰드에 넣어 단량체 층을 만든 후에 앞서 제조한 5-FU/PLGA 복합체를 넣고 단량체 층을 넣어서 10초 동안 20 kg의 힘을 가하여 5-FU/PLGA 웨이퍼를 제조할 수 있었다. 이 때, 제조된 웨이퍼는 반지름 5 × 두께 1 mm² 크기의 평면형태이고 사용시까지 자동 데시케이터에서 보관하였다.

2-3. 제조한 웨이퍼의 형태학적 관찰

주사전자현미경 Bio-LV-SEM(Model: S-3000N, HITACHI Co., Tokyo, Japan)을 사용하여 제조한 웨이퍼의 표면과 단면을 측정하기 위하여 이용하였다. SEM을 관찰하기 위한 모든 시료들은 탄소 테이프를 붙여 샘플판에 올려놓은 후, 아르곤 가스를 충전하여 OsO₄ 코팅을 5초간 실시하였다. 코팅이 완료된 시료는 전자현미경을 이용하여 5 kV에서 관찰하였다.

2-4. 생체의 방출거동

제조한 PLGA 웨이퍼에 존재하는 5-FU의 생체의 방출거동을 확인하기 위하여 pH 7.6인 인산염완충용액(PBS) 20 mL에 넣은 후 50 rpm으로 일정하게 교반하면서 37.5 °C에서 3일간 실시하였다. 일정한 시간 간격으로 1 mL씩 시료를 취하여 HPLC를 이용하여 분석하였으며 분석에 이용한 컬럼으로는 ProntoSIL Eurobond C₁₈(4.0×150 mm, 5 mm) Bischoff Chromatography사 제품을 이용하였다. 이동상은 50 v/v% 아세트니트릴을 이용하였으며 1시간 동안 초음파를 실시하여 잔류 공기를 제거한 후 사용하였다. 유속은 0.8 mL/min, 시료 주입량은 20 µL 였으며 검출파장은 250 nm에서 분석하였다. 측정된 결과는 유의성 평가를 위하여 오차범위를 고려하여 Student t-test(p<0.5)를 통하여 유의성 여부를 평가하였다.

2-5. 생체의 분해거동

생체의 방출거동을 확인한 기간동안 PLGA의 분해 정도를 파악하기 위하여 두 개의 컬럼(Shodex K-802, Shodex Asahipak GF-510, Japan)을 가진 Futecs GPC 시스템(Shodex RI-71 detector, Japan)과 표준시료로서 폴리스티렌을 이용하였으며 이동상으로 클로로포름을 이용하여 0.8 mL/min의 유속으로 측정하였다. 측정된 결과는 유의성 평가를 위하여 오차범위를 고려하여 Student t-test($p < 0.5$)를 통하여 유의성 여부를 평가하였다.

3. 결과 및 고찰

3-1. PLGA 분말의 형태학적 관찰

구입한 그대로의 PLGA와 재결정한 PLGA의 형태학적 차이는 Fig. 3에 나타내었다. Fig. 3의 SEM 결과에서 볼 수 있듯이 받은 그대로의 PLGA는 분말형태의 불규칙한 형태를 갖고 있는 반면에 재결정된 PLGA는 판상형태를 유지하고 있었다. 구입한 그대로의 PLGA와 재결정된 PLGA의 이러한 형태학적차이로 인하여 판상형태를 이루고 있는 재결정 PLGA가 표면적이 감소하여 수분침투 속도가 느려져 약물방출속도에 영향을 미칠 수 있음을 확인할 수 있었다[20].

3-2. PLGA 웨이퍼의 형태학적 관찰

Table 1의 제조 조건에 따라서 제조한 웨이퍼의 형태학적 특성을 Fig. 4에 나타내었다. 제조한 웨이퍼의 표면 사진에서 볼 수 있듯이 Fig. 2의 제조 방법에서 웨이퍼의 상판과 하판을 이루는 단량체인 글리콜라이드는 Fig. 4(a)와 (b)에서 볼 수 있듯이 망상형 구조를 가지며 존재하는 것을 확인할 수 있었다. 또한 Fig. 4(a)와 (b)의 단면 사진에서 윗부분은 글리콜라이드가 층을 이루며 겹겹이 쌓여 있었으며 아랫부분은 웨이퍼 내부의 순수한 PLGA와 재결정화된 PLGA

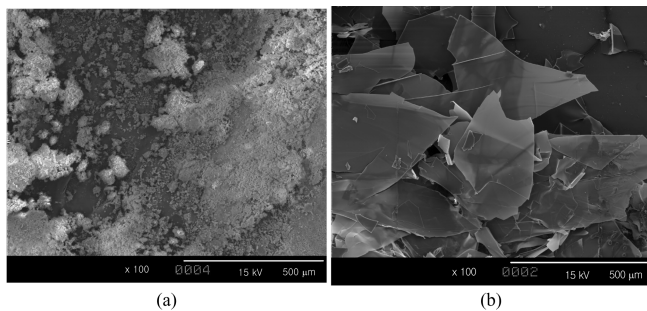


Fig. 3. Morphological difference of PLGA, (a) naked PLGA, and (b) recrystallized PLGA.

Table 1. Formulation of the composition in the 5-FU/PLGA wafers according to PLGA type

Batch No.	Shielding agent (30 mg)	Polymer type (40 mg)	5-FU	PVP K-30
1.	Glycolide A	Pure PLGA	5 mg	5 mg
2.	Glycolide A	Recrystal PLGA	5 mg	5 mg

Table 2. Formulation of the composition in the 5-FU/PLGA wafers

Batch No.	Additives (5mg)	Polymer type (40 mg)	5-FU	PVP K-30
a	Glycolide A	Pure PLGA	5 mg	5 mg
b		Recrystal PLGA	5 mg	5 mg
c	L-Lactide S	Pure PLGA	5 mg	5 mg
d		Recrystal PLGA	5 mg	5 mg

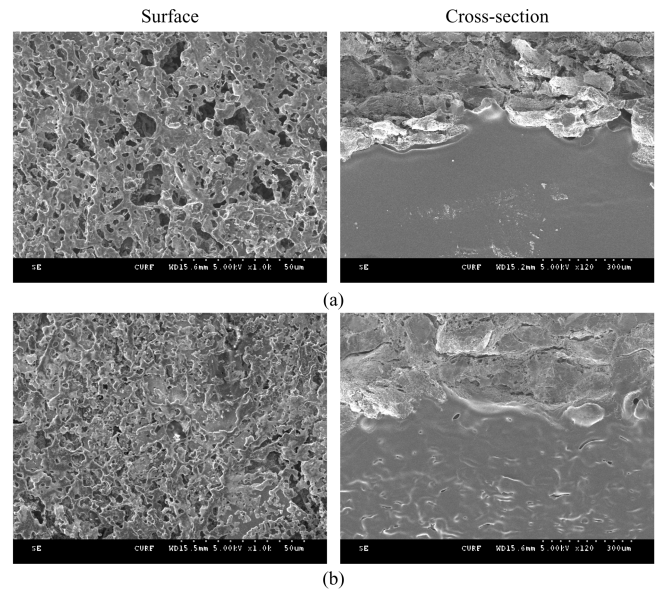


Fig. 4. SEM image for surface and cross-section (a) Batch no. 1. and (b) Batch no. 2.

의 형태를 볼 수 있었다. Fig. 4의 단면사진에서 볼 수 있듯이 재결정된 PLGA를 이용하여 제조한 (b)도 웨이퍼에서 상판과 하판을 이루는 글리콜라이드의 형태와 마찬가지로 층을 이루며 쌓여 있는 모습을 하고 있었다. 이러한 결과를 바탕으로 순수한 PLGA보다 재결정된 PLGA가 판상 형태를 이루고 있다는 것을 확인할 수 있었으며 이러한 형태학적 차이가 약물의 방출거동에 영향을 미칠 수 있음을 SEM 결과를 통하여 확인할 수 있었다.

3-3. PLGA 형태학적 차이에 따른 생체의 방출거동

Table 1의 제조 조건에 따라 Fig. 2의 제조방법에 의하여 제조한 웨이퍼의 생체의 방출거동을 Fig. 5에 나타냈다. 전보[20, 21]에서 PLGA만을 사용하여 제조한 웨이퍼에서 14일간 방출이 지속되었던 것과는 달리 본고에서는 3일까지 방출을 앞당길 수 있었다. 이러한 현상은 단량체인 글리콜라이드를 이용하였기 때문이며 글리콜라이드가 분해되면서 유리된 산성 물질이 방출 매질에 존재하는 PLGA의 분해를 촉진시켰기 때문으로 사료된다[22]. 또한 Fig. 5의 방출 거동에서 볼 수 있듯이 PLGA의 전형적인 분해 특징인 초기에 급격한 약물 방출 이후에 일정기간동안 약물이 방출되지 않는 지연시간을 가진 이후에 급격하게 약물이 방출되는 벌크분해에 의한 현상을 없앨 수 있었다.

Fig. 5의 방출거동에서 재결정 PLGA를 이용하여 제조한 웨이퍼

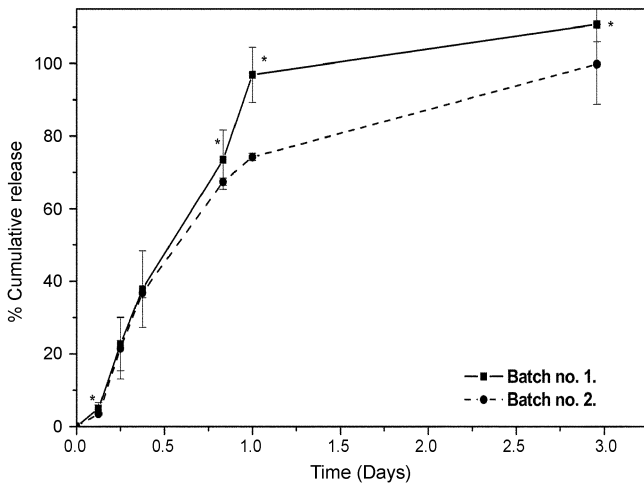


Fig. 5. Release effect from glycolide/5-FU/PLGA wafer ($p < 0.05$).

가 순수한 PLGA를 이용하여 제조한 웨이퍼보다 더 초기 방출을 억제시키면서 지속적 방출거동을 하고 있음을 확인할 수 있었다. 이것은 Fig. 4의 단면 사진에서 보았던 재결정 PLGA의 형태가 순수한 PLGA에서는 존재하지 않는 판상을 이루면서 겹겹이 쌓여있어 약물이 이러한 매트릭스 층을 통과하여 나오게 되어 순수한 PLGA로 제조한 웨이퍼에 비해 초기방출을 억제시킬 수 있음을 확인하였다.

3-4. 웨이퍼 제조 방법에 따른 생체의 방출거동

Fig. 6은 약물과 PLGA 단량체인 글리콜라이드와 락타이드를 각 배치에 따라 혼합한 후 제조한 웨이퍼의 생체와 약물방출거동을 나타낸 것이다(Table 2). 3일간 생체와 방출거동을 실시하였으며 1일 동안 급격한 초기방출이 발생하는 것을 확인할 수 있었다. 이것은 단량체가 수분과 반응하여 분해되기 시작하면서 유리된 산성 물질들이 웨이퍼 내부를 산성화 시켜서 PLGA의 분해를 촉진시켰기 때문으로 사료된다[23]. 또한 Fig. 6의 결과에서 볼 수 있듯이 순수한 PLGA로 제조한 웨이퍼의 방출이 재결정 PLGA로 제조한 웨이퍼의 방출보다 더 빠르게 나타내는 것으로 보아 Figs. 3과 4의 결과에서 나타낸 PLGA의 형태학적 차이가 방출거동에 영향을 미칠 수 있다

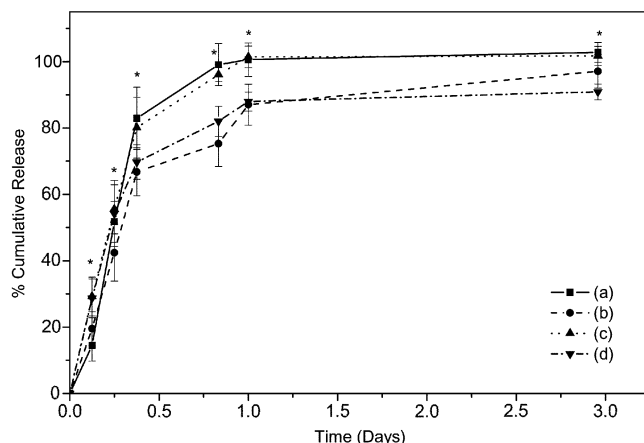


Fig. 6. Release effect from 5-FU/PLGA wafer fabricated with glycolide and lactide, (a) batch no. a, (b) batch no. b, and (c) batch no. 3, (d) batch no. d.

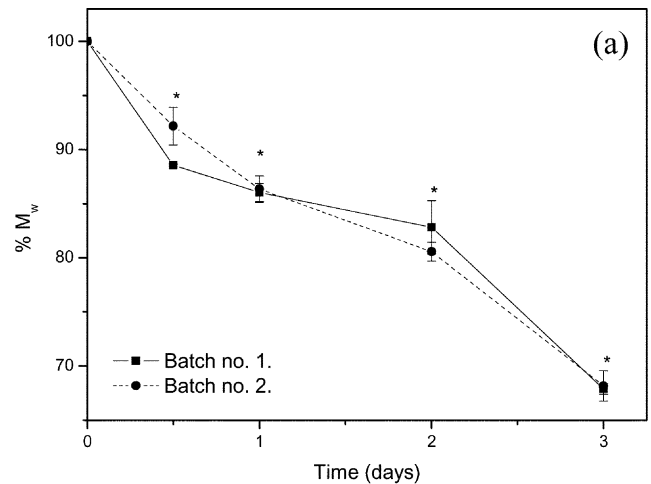


Fig. 7. Degradation profile of 5-FU/PLGA wafer, (a) glycolide/5-FU/PLGA wafer, and (b) blended wafer.

는 것을 확인할 수 있었다.

웨이퍼를 제조할 때 사용한 단량체 종류의 영향을 확인하기 위하여 락타이드와 글리콜라이드를 첨가한 웨이퍼의 약물방출결과를 비교하였다. 재결정 PLGA와 순수한 PLGA를 사용했을 때보다 단량체는 상대적 방출거동에 큰 영향을 미치지 않았으나 락타이드보다 글리콜라이드를 첨가하여 제조한 웨이퍼에서 약물방출거동이 미세하게 빠른 경향을 관찰할 수 있었다. 이것은 락타이드의 분해속도가 글리콜라이드보다 느리게 진행되기 때문이며 이는 Fig. 7의 GPC 결과에서 PLGA의 분해속도를 측정해서 확인할 수 있었다.

3-5. 제조한 웨이퍼 종류에 따른 생체의 분해거동

배치에 따른 웨이퍼의 생체와 분해거동을 확인하기 위하여 GPC를 이용하여 측정하였으며 일정한 기간에 따라 상등액을 제거한 후 동결건조시킨 웨이퍼의 분자량변화를 측정하였다. Fig. 7(a)의 결과에서는 글리콜라이드를 PLGA 상판과 하판에 위치하게 제조한 웨이퍼의 분해거동을 나타낸 것이다.

생체의 분해거동은 첫 하루 동안 순수한 PLGA의 분해가 재결정 PLGA보다 다소 느린 것으로 보아 방출기간에서 PLGA의 형태학적 차이가 초기방출에 영향을 줄 수 있음을 확인할 수 있었다. 이러한 경향은 Fig. 7(b)에서 순수한 PLGA를 사용한 배치 a와 c의 결과가 b와 d의 분해보다 더 빠른 것과 유사하다.

단량체를 포함하는 웨이퍼의 제조 방법에 따라 분해거동을 비교했을 때, PLGA와 단량체를 물리적으로 혼합한 후 제조한 웨이퍼에 비해서 단량체와 PLGA를 분리하여 층을 이루게 제조한 웨이퍼의 분해거동이 상대적으로 느림을 볼 수 있었다. 이것은 웨이퍼 내부가 층을 이루게 됨으로서 층을 이루지 않은 웨이퍼에 비해 수분 침투율이 감소하여 이러한 결과가 나타난 것으로 사료된다[20, 24].

또한 첨가한 단량체에 의한 영향을 살펴보면 글리콜라이드를 첨가한 웨이퍼가 락타이드를 첨가한 웨이퍼보다 더 빠른 분해거동을 하고 있는 것을 확인할 수 있었다. 이것은 락타이드의 화학구조에 소수성 메틸기가 하나 더 존재하여 상대적으로 글리콜라이드가 더 친수성을 띠어 이러한 결과를 갖게 되는 것으로 보고되고 있다.

4. 결 론

본 연구에서는 생분해성 PLGA의 단량체인 글리콜라이드와 락타이드를 첨가한 웨이퍼를 형태학적 차이를 고려해 제조하였다. 웨이퍼 내부에 층이 존재하도록 제조한 웨이퍼에서 방출이 더 서방화될 수 있다는 것을 HPLC와 GPC 분석을 통하여 확인하였다. 또한 글리콜라이드와 락타이드의 첨가가 PLGA의 분해를 촉진시켜 생체외 방출 거동을 앞당길 수 있었으며 락타이드보다 글리콜라이드를 첨가한 웨이퍼에서 더 빠른 방출거동을 하는 것을 보였다. 이러한 단량체의 첨가로 인하여 단순히 PLGA만을 가지고 제조한 웨이퍼에서 존재하는 지연시간(lag time)을 없앨 수 있었다. 전보[20, 21]와 비교했을 때 단순한 PLGA 웨이퍼에 어떠한 첨가제를 사용하느냐에 따라서 방출거동이 급격하게 달라질 수 있으며 첨가제를 사용하지 않은 웨이퍼보다 첨가제를 사용했을 때가 더 방출이 빨라지는 것을 확인할 수 있었다. 현재 이를 기반으로 5-FU를 포함한 웨이퍼에서 약물이 방출됨에 따라 암세포의 생존율에 관한 생체외 실험을 진행중이다.

감 사

본 연구는 과학기술부(2007-02485, F104AA010005-07A0101-00510)의 연구지원에 의하여 이루어졌으므로 이에 감사드립니다.

참고문헌

- Khang, G., Jeong, J. K. and Lee, J. S., "Recent Development Trends of the Improving Bioavailability by Polymeric Nanovehicles of Poorly Water-Soluble Drugs," *Polymer Sci. Tech.*, **13**(3), 342-359(2002).
- Hong, K. D., Ahn, Y. S., Go, J. T., Yuk, S. H., Shin, H. S., Rhee, J. M. and Khang, G., "Preparation of Double Layered Nanosphere Using Biodegradable Polymer Dextran and PLGA," *Polymer(Korea)*, **29**(3), 260-265(2005).
- Khang, G., Choi, H. S., Rhee, J. M., Yoon, S. C., Cho, J. C. and Lee, H. B., "Controlled Release of Gentamicin Sulfate from PHBV Wafers for the Treatment of Osteomyelitis," *Korea Polymer J.*, **8**(6), 253-250(2000).
- Seo, S., Choi, H. S., Lee, D. H., Khang, G., Rhee, J. M. and Lee, H. B., "Characteristics of Nifedipine Loaded PLGA Wafer," *Polymer(Korea)*, **25**, 884-892(2001).
- Seong, H., An, T. K., Khang, G., Choi, S., Lee, C. and Lee, H. B., "BCNU-loaded poly(D,L-lactic-co-glycolic acid) Wafer and Antitumor Activity Against XF-498 Human CNS Tumor Cells *in Vitro*," *Int. J. Pharm.*, **251**, 1-12(2003).
- Seo, K. S., Hong, K. D., Hyun, H., Kim, M. S., Khang, G. and Lee, H. B., "Sustained Release of Proteins Using Temperature Sensitive MPEG-PCL Hydrogel," *Tissue Eng. Regen. Med.*, **2**(2), 109-114(2005).
- Kang, G. D., Cheon, S. H., Khang, G. and Song, S., "Thermosensitive Poly(organophosphazene) Hydrogels for a Controlled Drug Delivery," *Eur. J. Pharm. Biopharm.*, **63**, 340-346(2006).
- Hyun, H., Seo, K. S., Cho, Y. H., Lee, J. W., Lee, C. R., Kim, M. S., Khang, G. and Lee, H. B., "Preparation and Characterization of MPEG-PCL Diblock Copolymers with Thermosensitive Sol-gel-sol Phase Transition," *J. Polym. Sci. Part A: Polym. Chem.*, **44**, 5413-5423(2006).
- Kim, G. Y., Tyler, B. M., Tupper, M. M., Karp, J. M., Langer, R. S., Brem, H. and Cima M. J., "Resorbable Polymer Microchips Releasing BCNU Inhibit Tumor Growth in the Rat 9L Flank Model," *J. Control. Release*, **123**(2), 172-178(2007).
- Dang, W., Daviau, T., Ying, P., Zhao, Y., Nowotnik, D., Clow, C. S., Tyler, B. and Brem, H., "Effects of GLIDEL Wafer Initial Molecular Weight on the Erosion of Wafer and Release of BCNU," *J. Control. Release*, **42**(1), 83-92(1996).
- Kim, M. S., Seong, H. S., Cho, S. H., Lee, H. B., Chae, K. S., Lee, J. S. and Khang, G., "Synthesis and Characterization of Polyanhydride for Local BCNU Delivery Carriers," *Bio-Med. Mater. Eng.*, **15**(3), 229-238(2005).
- Gopferich, A. and Tessmar, J., "Polyanhydride Degradation and Erosion," *Adv. Drug Deliv. Rev.*, **54**, 911-931(2002).
- Choi, H. S., Khang, G., Shin, H., Rhee, J. M. and Lee, H. B., "Preparation and Characterization of Fentanyl-loaded PLGA Microspheres; *In vitro* Release Profiles," *Int. J. Pharm.*, **234**, 195(2002).
- Ghaderi, G., Struesson, C. and Carlfors, J., "Effect of Preparative Parameters on the Characteristics of Poly(D,L-lactide-co-glycolide) Microspheres Made by the Double Emulsion Method," *Int. J. Pharm.*, **141**, 205(1996).
- Park, T. G., "Degradation of Poly(D,L-lactic acid) Microspheres: Effect of Molecular Weight," *J. Control Release*, **30**, 161(1994).
- Iwasaki, Y., Sawada, S., Nakabayashi, N., Khang, G., Lee, H. B. and Ishihara, K., "Reduction of Surface-induced Inflammatory Reaction on PLGA/MPC Polymer Blend," *Biomaterials*, **23**, 3877-3903(2002).
- Choi, B. S., Kim, S. H., Yun, S. J., Ha, H. J., Kim, M. S., Yang, Y. I., Son, Y., Khang, G., Rhee, J. M. and Lee, H. B., "Deminerlaized Bone Particle Suppressed the Inflammatory Reaction of poly(lactide-co-glycolide) Scaffold," *Tissue Eng. Regen. Med.*, **3**(3), 295-300(2006).
- Gupte, A. and Ciftci, K., "Formulation and Characterization of Paclitaxel, 5-FU and Paclitaxel+5-FU Microspheres," *Int. J. Pharm.*, **276**(1), 93-106(2001).
- Fu, Y., Shyu, S., Su, F. and Yu, P., "Development of Biodegradable co-poly(D,L-lactic/glycolic acid) Microspheres for the Controlled Release of 5-FU by the Spray Drying Method," *Colloid. Surf. B: Biointerfaces*, **25**(4), 269-279(2002).
- Park, J. S., Shin, J. H., Lee, D. H., Rhee, J. M., Kim, M. S., Lee, H. B. and Khang, G., "BCNU Release Behaviour from BCNU/

- PLGA Wafer Prepared by Vacuum Drying Method,' *Polymer (Korea)*, **31**(3) 201-205(2007).
21. Park, J. S., Lee, J. H., Choi, M. G., Rhee, J. M., Kim, M. S., Lee, H. B. and Khang, G., "Effect of Recrystallized PLGA on Release Behavior of 5-Fluorouracil,' *Polymer(Korea)*, **31**(5), 447-453(2007).
22. Zolnik, B. S. and Burgess, D. J., "Effect of Acidic pH on PLGA Microsphere Degradation and Release,' *J. Control Release.*, **122**(3), 338-344(2007).
23. Dunne, M., Corrigan, O. I. and Ramtoola, Z., "Influence of Particle Size and Dissolution Conditions on the Degradation Properties of poly(L-lactide-co-glycolide) Particle,' *Biomaterials*, **21**(16), 1659-1668(2000).
24. Yoo, J. Y., Kim, J. M., Khang, G., Kim, M. S., Cho, S. H., Lee, H. B. and Kim, Y. S., "Effect of Lactide/Glycolide Monomers on Release Behaviors of Gentamicin Sulfate-loaded PLGA Discs,' *Int. J. Pharm.*, **276**, 1-9(2004).