

## 나노의학: 나노물질을 이용한 약물전달시스템과 나노입자의 표적화

서울대학교 의학연구원 방사선 의학연구소, 서울대학교 의과대학 핵의학교실  
윤혜원 · 강건욱 · 정준기 · 이동수

### Nanomedicine: Drug Delivery Systems and Nanoparticle Targeting

Hyewon Youn, Ph.D. Keon Wook Kang, M.D., Ph.D., June-Key Chung, M.D., Ph.D.,  
and Dong Soo Lee, M.D., Ph.D.

*Institute of Radiation Medicine, Seoul National University Medical Research Center; Department of Nuclear Medicine,  
Seoul National University College of Medicine, Seoul, Korea*

Applications of nanotechnology in the medical field have provided the fundamentals of tremendous improvement in precise diagnosis and customized therapy. Recent advances in nanomedicine have led to establish a new concept of theragnosis, which utilizes nanomedicines as a therapeutic and diagnostic tool at the same time. The development of high affinity nanoparticles with large surface area and functional groups multiplies diagnostic and therapeutic capacities. Considering the specific conditions related to the disease of individual patient, customized therapy requires the identification of disease target at the cellular and molecular level for reducing side effects and enhancing therapeutic efficiency. Well-designed nanoparticles can minimize unnecessary exposure of cytotoxic drugs and maximize targeted localization of administrated drugs. This review will focus on major pharmaceutical nanomaterials and nanoparticles as key components of designing and surface engineering for targeted theragnostic drug development. (Nucl Med Mol Imaging 2008;42(5):337-346)

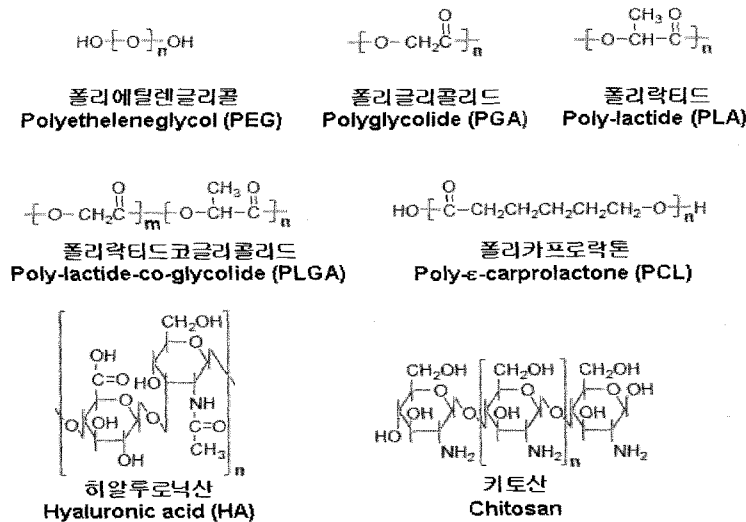
**Key Words:** nanomedicine, nanoparticle, drug delivery system, targeting, PEGylation, theragnosis

## 서 론

일반적인 의미의 나노기술(nanotechnology)은 10억 분의 1 미터에 해당하는 나노미터(nm) 단위의 분자나 원자를 분석하고 제어하는 과학기술의 총칭을 일컫는 말이었으나 2000년도 미국의 국가나노기술계획(National Nanotechnology Initiative, NNI)이 발표된 후 세계적인 나노연구 붐이 일어나면서, 화학 물질의 일부 구조를 변형시켜 새로운 물질을 만들거나, 생물과 무생물을 결합한 신개념의 전자소재 개발, 원자나 분자크기의 모터나 로봇의 개발 등의 보다 광범위하고 융합적인 기

술로 인식되기 시작하였다. 나노의학(nanomedicine)은 이러한 나노기술의 의학적 적용을 의미하며, 나노물질로 만든 의약품과 이들을 이용한 생체분자영상, 바이오센서에 이르기까지 여러 분야에서 다양한 적용이 시도되고 있다. 나노의학은 치료와 진단을 위한 나노기술이 접목된 새로운 기능성 의약품 및 의료기구의 개발을 포함하며 이들을 이용한 의료기술 개발도 이에 해당한다고 볼 수 있다. 특히 최근 들어 나노의약품의 경우 치료와 진단을 함께 할 수 있는 테라그노시스(theragnosis)의 개념으로 발전하고 있으며, 이와 같은 연구는 미국과 유럽을 중심으로 급속히 증가하고 있으나 아직 상용화된 것은 많지 않다. 그러나 최근 개발된 새로운 약제들은 맞춤치료를 목표로 하여 점차 기존의 의약품을 대체하는 추세에 있으며, 특히 표적화된 약물전달시스템(targeted drug delivery system)을 이용한 새로운 치료법의 개발과 더불어 비침습적 생체영상화(non-invasive in vivo imaging)의 획기적 발전은 나노의학의 미래를 더욱 밝혀주고 있다. 또한 신경전자인터페이스(neuro-electric interface) 나 나노전자공학(nanoelectronics)을 근간으로 하는 새로운 센서의 개발과, 나노기술을 이용한 신소재 개발과 접목된 재생공학(regenomics)은 나노의학

- **Received:** 2008. 10. 9. • **Accepted:** 2008. 10. 16.
- Address for reprints: Hyewon Youn, Ph.D., Institute of Radiation Medicine, Seoul National University Medical Research Center & Department of Nuclear Medicine, Seoul National University College of Medicine, 101 Daehangno, Jongro-gu, Seoul, 110-744, Korea  
Tel: 82-2-3668-7026, Fax: 82-2-745-7690  
E-mail: hwyoun@snu.ac.kr
- ※ 본 연구과제는 교육과학기술부 실시간 분자영상개발사업과 기관조직 재생연구사업의 일부 연구비 보조로 이루어 졌음.



**Figure 1.** 효소에 의한 분해를 방지하고 신장과 혈관에서의 흡수를 억제하여 혈중 체류시간을 연장시키기 위해 고안된 나노의약품에서 주로 사용되는 인체에 무해한 생분해성(biodegradable) 고분자 물질.

의 새로운 한 분야로 각광받고 있으며, 나노기술을 이용한 세포치료기구의 개발 역시 의학 분야에서의 혁신적 변화를 가져올 것으로 예상된다. 이러한 배경 하에 본 중설에서는 지금까지 연구되고 있는 나노물질을 이용한 약물전달시스템과 나노입자의 표적화 및 그 특성에 관한 고찰을 통하여 테라노시스를 가능하게 하는 나노의약품 개발을 통한 핵의학 연구에 보탬이 되고자 한다.

## 본 론

### 1. 약물전달시스템 (Drug Delivery System)

약물전달시스템은 약물의 방출, 흡수를 제어 하거나, 체내의 특정부위에 약물을 표적화하여 전달하기 위한 것으로, 약물의 부작용을 줄이면서 효능을 극대화 시켜 필요한 양의 약물을 표적부위에 일정시간 동안 효과적으로 머무를 수 있도록 조절하기 위한 것이다. 이를 위하여 나노기술을 이용한 약물전달 시스템의 새로운 소재개발에 많은 연구가 집중되고 있는데, 최근의 연구들은 화학적 고분자중합체를 이용한 약물전달시스템과 공학적 재료의 접목을 이용한 약물전달기구 개발 등으로 크게 나누어 볼 수 있다. 약물이 체내에 과량 존재하면 독성을 나타내게 되고 반대로 너무 적은 양이 전달되는 경우에는 치료 효과가 나타나지 않기 때문에, 약물이 체내에서 일정한 시간 동안 치료효과가 나타나는 범위 내에 유지되어야 한다. 이를 위하여 장기간 약효를 지속할 수 있도록

약물의 방출속도를 느리게 만드는 고분자중합체의 개발이 이루어지고 있다.

나노의약품에 사용하는 약물로는 기존에 일반적으로 사용되고 있는 화학적 합성이나 천연물에서 추출되고 있는 아스피린, 글리벡(Gleevec), 파크리탁셀(Paclitaxel) 등과 같은 저분자약제들과, 특정 질병유발인자를 표적으로 하는 맞춤형 치료(customized therapy)의 한 방법으로서 강력히 부각되고 있는 고분자약제들이 모두 포함된다. 고분자약제들에는 단백질, 펩타이드, 앵타머 및 siRNA 같은 핵산치료제 등이 있으나, 저분자약제에 비하여 큰 분자량과 서로 다른 물리 화학적 특성으로 인하여 순환계로의 흡수율이 매우 낮고, 단백질분해효소(proteinase), 펩타이드분해효소(peptidase), 핵산분해효소(nuclease) 등에 의하여 분해되어 세망내피계(Reticuloendothelial system, RES) 등을 통하여 제거된 후 신장을 통하여 빠르게 배출되기 때문에<sup>1)</sup> 매일 혹은 적어도 일주일에 3회 이상 주사를 맞아야 하는 문제점이 있다. 이를 개선하기 위하여 생체 내에서 분해되어(biodegradable) 인체에 해가 없는 여러 가지 고분자 나노물질을 약물에 접합하여 효소에 의한 분해를 저해하며 표적 장기나 세포에 이르기 전 활성이 저해되는 것을 방지하고, 신장과 혈관에서의 흡수를 억제하여 혈중 체류시간을 연장하도록 하는 방법을 시도하고 있다(Fig. 1).

폴리에틸렌글리콜(polyethelenglycol, PEG), 폴리락타이드(poly-lactide, PLA), 폴리글리콜리드(polyglycolide, PGA), 폴리락티드코글리콜리드(poly-lactide-co-glycolide, PLGA),

폴리카프로락톤(poly- $\epsilon$ -caprolactone, PCL), 히알루론산(hyaluronic acid, HA), 키토산(chitosan), 혈청알부민 같은 물질이 이에 해당하는데, 특히 이들은 단핵구와 대식세포에 의한 면역반응을 일으키지 않기 때문에 장기간 약효를 지속하게 하는 방법으로서 각광받고 있다. 그러나 약물의 혈중 체류시간은 치료와 진단의 목적에 따라 조절되어야 하는데, 치료가 목적인 경우 표적화 된 위치에서 오랫동안 안정적인 상태로 혈중에 머무르면서 효과를 나타내야 하고, 진단의 목적인 경우는 발생할 수 있는 부작용과 간섭을 최소화 하도록 표적화한 위치에 필요한 시간 동안에만 머무르게 하는 방향으로 조절되어야 한다.

PEG는 폐길화(PEGylation)를 통하여 반응기(functional group)를 약물과 접합하여 사용하게 되는데, 카복실(Carboxyl), 아민(Amine), N말단(N-terminal), 티올(Thio) 등의 폐길화를 이용하며<sup>2,3)</sup> 고성능액체크로마토그래피(high performance liquid chromatography, HPLC)를 이용하여 분리, 정제한다. 로슈(Roche)의 간염 치료제인 PEGASYS<sup>4)</sup>와 화이자(Pfizer)의 혈관형성억제제인 매쿠젠(Macugen) 등<sup>5)</sup>이 이와 같은 방법을 이용한 상업화에 성공한 것들이다. 그러나 폐길화된 리포솜을 반복 주사한 경우 Accelerated Blood Clearance (ABC)현상에 의해 약물의 소실이 빠르게 일어나는 것이 발견되었고,<sup>6,7)</sup> 분자량 2만-6만 정도 되는 PEG로 폐길화한 경우에도 체내에서 완전분해가 일어나지 않기 때문에 체내에 미량이나마 축적될 가능성을 완전히 배제할 수 없다고 보고되었다.<sup>8)</sup>

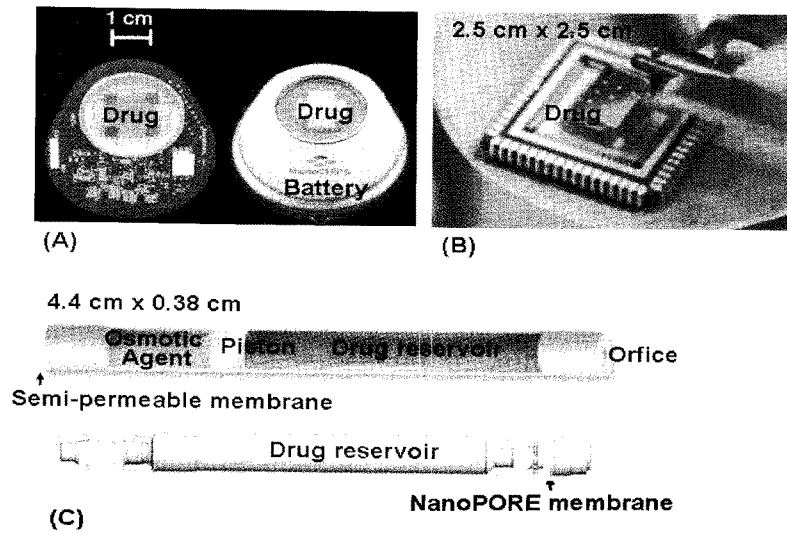
이러한 문제를 해결하기 위해 생체흡수성 봉합사를 만드는 데 주로 사용되었던 PLA, PGA 및 이들의 중합체인 PLGA가 대안으로 등장하였는데, PLGA는 그 안정성과 생체 적합성이 우수하며 분자량 및 고분자 중합체의 조성을 바꾸어 분해속도를 조절할 수 있기 때문에 여러가지 상업화에 성공한 제품들이 나오게 되었다. PLGA의 분해속도를 1-3개월에 이르도록 자유롭게 조절할 수 있도록 개발된 전립선암 치료제<sup>9)</sup>가 개발되었으며, 성장호르몬(human growth hormone, hGH)제제도 한달 또는 2주 일회 주사제 형태로 개발되었으나<sup>10)</sup> hGH의 변성이 문제가 되어 사용이 중단되었다. 이외에도 여러 가지 상업화한 제품이 있으나 PLA나 PLGA를 사용한 경우 콜로이드(colloid)상태에서 안정성이 문제로 대두되고 있다.<sup>11)</sup> 최근 PCL이 PLA나 PLGA 보다 더 효과적인 것으로 보고되었는데, 폴리에틸렌옥사이드(polyethylene oxide, PEO)와 접합한 PCL을 이용하여 타목시펜(Tamoxifen)을 유방암세포에 성공적으로 표적화 하였으며,<sup>12)</sup> PEO-PCL를 이용하여 탁솔(Taxol) 과 세라마이드(ceramide)접합시킨 경우 난소암에 효과적으로 표적화 됨이 보고되었다.<sup>13)</sup>

이외에도 생물체에 공통적으로 존재하고 있는 다당류인 히알루론산은 생분해성, 생체적합성이 뛰어나 뿐 아니라 면역반응이 거의 없고 체내 분해 효소에 의해 분해되기 때문에 새로운 연구대상이 되고 있다.<sup>14-16)</sup> 특히 물에 잘 녹지 않는 약물이나 저분자 약물들의 경우, 수용성 고분자를 결합시켜 약물의 용해도를 높여서 체내 흡수는 촉진되면서도 생리활성이 저하되고, 체내에 머무르는 동안 디설파이드(disulfide)결합과 에스터(ester)결합을 이용하여 보다 잘 분리되도록 변형하여 사용하는 방법이 주로 연구되고 있는데, 히알루론산과 파크리탁셀을 접합한 항암제가 그 대표적인 예이다.<sup>17)</sup> 국내에서는 앞서 언급한 PLGA 제형의 hGH변성을 해결하는 방법으로 고분자 히알루론산을 이용하여 2007년 Declage라는 제품을 LG생명과학연구소에서 개발하여 현재 임상 실험을 시행중인 것으로 알려져 있다.

키토산은 키틴(chitin)의 부분적인 탈아세틸화에 의해 형성되는 다당류로서 독성이 없는 생체적합성, 생분해성이 높은 고분자 물질로 친수성이 높고 점막점부착성(mucoadhesive property)이 높아서 최근 들어 각광받고 있다. 이러한 키토산의 장점은 산성환경에서 용해도가 높고 양전하를 띠는 경향이 있어서 표면이 음전하를 띠는 점막질 같은 곳에 쉽게 부착하는 성질에 기인한다. 키토산은 항세균성과 지혈효과가 있어서 다양한 지혈제로 개발 되었으며<sup>18)</sup> 키토산의 변형체들은 비 바이러스성 유전자전달에도 효과적임이 알려지면서 다양한 응용이 제시되고 있다.<sup>19)</sup> 여러 가지 키토산 나노입자들은 종양세포에서 항암효과가 입증되고 있으며<sup>20-23)</sup> 특히 뛰어난 점막점부착성과 극성을 띤 고분자물질들을 침투하게 할 수 있는 능력이 높기 평가되어 크기에 따른 경구투약의 효과도 보고된 바 있는데 40, 70, 100 nm의 키토산 나노입자 중 70 nm의 입자가 가장 효과적으로 간암세포의 성장을 지연시키는 것으로 보고되었다.<sup>24)</sup>

혈청알부민 역시 새로운 나노물질로서 주목 받고 있는데 임상2상을 진행중인 ABI-007이 그 대표적인 나노약물전달체로서 기존항암제의 부작용을 상당히 완화시키며 효과적으로 고농도의 약물을 전달하는 것으로 보고되었고,<sup>25,26)</sup> 특히 유방암, 피부암 등에서 상당한 종양억제효과를 보일 뿐 아니라 주사 중의 과민반응도 거의 없는 것으로 보고되었다.<sup>27)</sup> 이외에도 최근 150-500 nm에 이르는 크기의 HSA 나노약물전달체의 분석이 2가지 신경세포종(neuroblastoma)에서 보고된 바 있는데 70~90% 이상의 약물부착능력과 탁월한 항암효과를 보여주어 안정적인 약물전달체로 기대되고 있다.<sup>28)</sup>

한편, 이러한 고분자 나노물질로 마이셀(micelle), 리포솜(liposome)과 같은 나노전달체를 생성하여 생체 내에서 농도차이에 의한 확산과 생체 내에서 고분자의 분해에 따른 약물



**Figure 2.** (A) 반도체 칩 (B) 마이크로니들 패치 (micro needle patch) (C)삼투막(osmotic membrane), 나노기공막(nanoPORE membrane) 등을 이용한 약물전달기구(Prescott et al. Nat Biotechnol 2006;24:437-438<sup>39</sup>; [http://www.durect.com/pdf/duros\\_fact\\_sheet2001.pdf](http://www.durect.com/pdf/duros_fact_sheet2001.pdf)<sup>36</sup>); Staples et al. Pharmaceutical Research 2006;23:847-863<sup>37</sup>; [http://www.hpl.hp.com/news/2008/jan-mar/skin\\_patch.html](http://www.hpl.hp.com/news/2008/jan-mar/skin_patch.html)<sup>38</sup>) 등의 그림을 변형한 것임).

방출로 약물이 체내에 지속적으로 전달되게 하는 방식이 주로 연구되었는데,<sup>29-31</sup> 리포솜과 PEG를 이용하여 비수용성 약물의 용해도를 높이고 천천히 방출되도록 만든 제품으로 가장 널리 알려져 있는 것이 Doxil 이라는 주사제 항암제이다.<sup>32</sup> 외부 자극에 반응하여 약물방출이 조절되어지는 하이드로젤(Hydrogel)에 대한 연구도 활발하게 진행되고 있는데 PEG와 덱스트란(dextran)을 섞어서 메타크릴레이트(methacrylate)기와 락티드(lactide)기를 도입한 덱스트란의 하이드로젤이나<sup>33</sup> 히알루론산에 다양한 반응기를 도입한 하이드로젤을 형성하는 연구가 이에 해당한다. 이외에도 pH, 온도, 이온, 농도, 전기장 등과 같은 자극에 반응하여 약물방출이 조절되어지는 다양한 형태의 하이드로젤도 개발되고 있다.<sup>34</sup>

약물전달기구의 경우 반도체 칩을 이용한 것과 삼투막(osmotic membrane)이나 나노기공막(nanoPORE membrane) 등을 이용한 임플란트(implant) 시스템, 마이크로니들(micro needle) 등을 이용한 패치 등이 개발되고 있다. 반도체 칩을 이용한 약물전달기구는 칩에 약물을 넣을 수 있는 장치를 만들고 금으로 코팅하여 전기적 신호에 따라 금으로 된 막이 벗겨지면서 약물이 방출되도록 고안된 것이 보고되었고,<sup>35</sup> 삼투압을 이용한 장치는 삼투압에 의해 물이 용기 내부로 들어옴에 따라 삼투막으로 둘러 싸여 있는 용기 끝에 작은 구멍에서 약물이 지속적으로 방출되는 형태이고,<sup>36</sup> 기공의 크기 및 두께를 조절하여 만든 나노기공막(nanoPORE membrane)을

이용한 약물전달장치도 개발되었는데<sup>37</sup> 피하에 임플란트 할 수 있어서 실용성이 높은 장치로 알려져 있다. 마이크로니들을 이용한 “Smart Patch”는 1 μm 정도의 작은 지름을 가지는 미세한 주사바늘이 2.5 cm 정도의 컴퓨터 칩처럼 생긴 것에 150 여 개가 붙어있으며 약물의 주입은 마이크로칩의 제어에 받아 잉크젯 프린터에서 잉크를 분사하듯이 약물을 방출하게 하는 장치로 통증을 거의 느낄 수 없는 주사방법으로 각광받고 있는데<sup>38</sup> 생분해성 고분자 셀룰로오스 아세테이트(cellulose acetate)로 마이크로니들을 만들어서 생체 내에서 분해되면서 약물이 분출되도록 하는 방법도 개발되고 있다<sup>39</sup> (Fig. 2).

## 2. 나노약물의 표적화(targeting)

나노약물의 표적화는 원하는 부위에만 나노전달체를 이동시켜 생체의 다른 부위에 대한 부작용을 최소화하고 그 효율성을 극대화하기 위한 방법을 이르는 것이며, 효과적인 표적화를 위해서는 나노입자의 크기, 나노입자 표면의 특성 등을 고려하여, 앞서 언급한 나노물질중합체 등을 적절하게 변형, 조절하여 이용하는 것이 중요하다.<sup>40</sup> 특히 암세포의 표적화가 가장 많이 연구되었는데 크게 수동적 표적화(passive targeting)와 능동적 표적화(active targeting)로 나뉘며 수동형은 암세포 주변의 혈관 조직의 느슨함을 이용하고 능동형은 암세포가 발현하는 특이적인 단백질을 인식하는 항체나 앵타머

와 같은 리간드를 이용한다(Fig. 3). 흔히 Enhanced Permeation and Retention이라고 불리는 EPR 효과를 이용하는 수동적 표적화는 정상세포근처의 혈관조직에는 상대적으로 적게 침투되고 암세포에는 많이 침투될 수 있도록 나노전달체의 크기를 조절하여 이루어지게 된다. 암세포 주변의 느슨한 혈관 조직은 간극의 크기가 대략 600-800 nm인데, 2 nm 이하의 나노전달체는 혈관 내 간극을 쉽게 빠져나갈 수 있고 10 nm 이하의 물질들은 신장을 통해 쉽게 배출될 수 있으며 크기가 100-150 nm사이의 나노전달체는 간에 축적이 되는 경향이 있으므로, 10-100 nm정도일 때 효과적으로 적용되는 것으로 알려져 있다.<sup>41)</sup>

나노전달체는 그 크기와 표면의 특성에 따라 생체 내 환경의 영향을 받게 되는데, 혈관의 표피세포에는 많은 음전하를 띤 성분들이 있어서 음전하를 띄고 있는 나노전달체는 밀어내는 경향이 있으며 나노전달체의 전하량이 커질수록 혈액 내의 대식세포에 의한 제거효과가 증가하여 세망내피계에 의해 배출되지만, 잘 디자인된 적절한 크기의 나노전달체는 약간의 음전하 또는 양전하를 띄더라도 종양조직 사이로 선택적인 침투가 가능한 것으로 보인다. 그러나 뇌조직의 경우 혈뇌장벽(blood-brain barrier, BBB)로 매우 단단히 보호되고 있어서 나노전달체의 크기와 표면특성에 의해 표적화에 제한을 받고 있기 때문에 많은 연구가 요구되는 실정이다. 일반적으로 150 nm이하의 중성(neutral) 또는 약한 음전하(negatively charged)를 띄고 있는 나노전달체는 쉽게 종양조직 사이로 침투할 수 있으며<sup>42)</sup> 50-100 nm 사이의 약한 양전하(positively charged)를 띄고 있는 나노전달체도 상당한 크기의 종양조직에도 쉽게 침투할 수 있음이 보고된 바 있다.<sup>43)</sup>

나노전달체의 표적화를 위한 추가적인 변형은 작은 분자들, 펩타이드, 단백질 또는 항체들, 앵타머 같은 표적화 리간드의 부착에 의하여 이루어지게 되며, 이들과 세포표면 단백질들의 상호작용에 의하여 나노전달체의 궁극적 위치가 결정되게 된다. 능동적 표적화는 이러한 나노전달체에 부착된 분자들과 표적세포 및 조직, 기관들의 특정한 분자들 사이의 상호작용에 의하여 이루어지며, 표적을 위한 물질의 선택이 성공적인 표적화를 좌우하게 되는데 표적위치에 풍부한 양이 존재하고 높은 친화도(affinity)와 특이성(specificity) 가지고 있으며 접합을 위한 화학적 변형이 쉬운 물질이어야 한다.

리간드-수용체(ligand-receptor) 작용에 의한 표적화의 대표적인 예로는 lectin-carbohydrate, transferrin-transferrin receptor, folate-folate receptor 등이 있다. Lectin을 사용한 대표적인 연구로는 PLGA와 agglutinin을 결합시켜 뇌혈관 내피세포를 표적으로 하는 연구,<sup>44,45)</sup> PLGA와 lectin을 결합시켜 폐암세포주를 표적화한 연구,<sup>46)</sup> 간암에서 PEG와 lectin

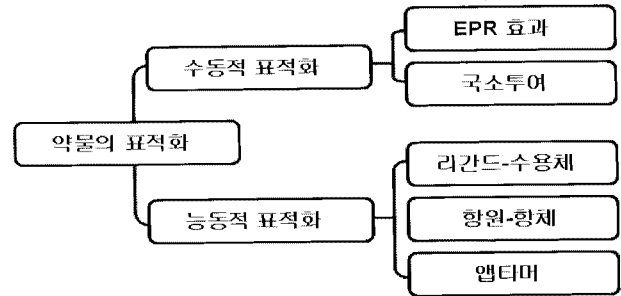


Figure 3. 나노의약품을 이용하는 약물의 표적화.

을 결합하여 표적화하는 연구<sup>47)</sup> 등이 있다. Transferrin은 2~10배 이상 정상세포에 비해 암세포에 많이 분포하고 있는 것으로 알려지고 있는데,<sup>48)</sup> 이를 이용하여 transferrin이나 transferrin의 항체를 표적화에 사용하는 다양한 연구가 이루어지고 있으며<sup>49-51)</sup> 암세포에 특이적으로 과량 발현하고 있는 folate 수용체에 folate를 이용하여 표적화하는 방법은 정상세포에는 folate 수용체가 거의 없기 때문에 매우 특이성이 높고, 쉽게 세포 내로 들어올 수 있으므로 다양한 고분자 나노전달체를 이용하여 활발히 연구되고 있다.<sup>52-54)</sup>

항원-항체반응으로 인한 표적화도 종양특이적 항원의 발견과 더불어 진단과 치료에 놀라운 발전을 가져오게 되었는데 1970년대의 monoclonal antibody의 출현과 1980년대의 유전공학을 이용한 대량생산 기술의 발전이 이러한 발전을 가능하게 하였다. 대표적인 항원-항체를 이용한 표적화에는 tumor growth factor- $\alpha$  (TGF- $\alpha$ ), endoglin (CD105)의 수용체를 표적으로 하는 것<sup>55)</sup>과, matrix metalloproteinase (MMP), integrin, epidermal growth factor (EGF), vascular endothelial growth factor (VEGF) 등의 수용체를 표적으로 하는 것이 잘 알려져 있다.<sup>56)</sup> 이중 단일클론항체를 이용한 표적화로 human epidermal growth factor receptor 2 (HER2, ErbB2, Neu)에 대한 anti-HER2를 사용한 것이 대표적인 예이며 리간드가 부착된 나노전달체를 세포 내 유입을 가속화하는데도 효과적인 것으로 알려져 있다.<sup>57)</sup>

앵타머(aptamer)는 표적물질에 특이적으로 결합하는 짧은 DNA나 RNA oligonucleotide로서 다양한 작은 분자들, 단백질, 핵산과 결합능력이 있어서 세포, 조직, 기관 수준에서도 그 특이성을 나타내는 새로운 나노물질의 표적화 도구로서 등장하였다.<sup>58)</sup> 앵타머는 항체에 비하여 화학적 변형이 용이하고 화학합성에 의해서 빠르고 쉽게 합성할 수 있으며 보관이 용이하고 특성화가 쉬우며, 거의 면역반응이 없고<sup>59)</sup> 크기가 작아서 쉽게 조직 내로 침투할 수 있다.<sup>60)</sup> 가장 잘 알려진 앵타머를 이용한 표적화된 나노전달체로는 180 nm 크기의 PLGA-PEG에

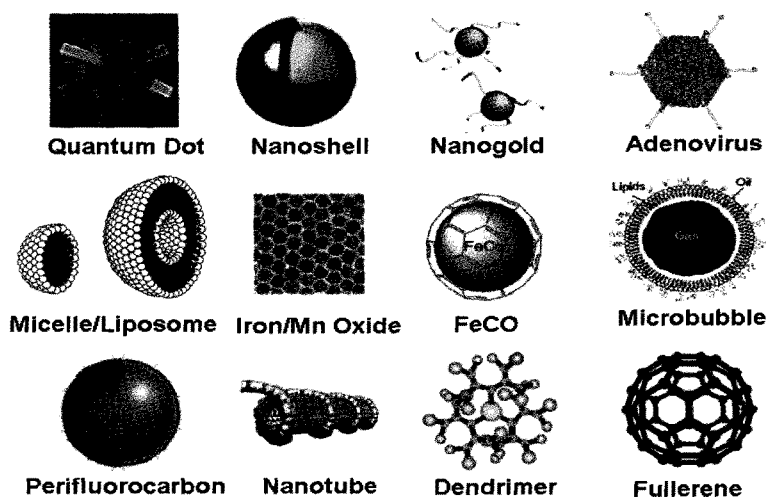


Figure 4. 대표적인 나노입자들(Cai W, Chen X. *Small* 2007;3:1840-1854<sup>64</sup>; Cai W, Chen X. *J Nucl Med.* 2008;49 Suppl 2:113S-128S<sup>65</sup> 등의 그림을 변형한 것임).

독시탁셀(Docetaxel) 과 전립선특이항원(prostate-specific antigen, PSA)을 인식하는 앵타머를 부착한 것으로, 표적화하지 않은 것에 비하여 24시간 내에 3.8배 이상 암세포로 이동하여 존재하고 있음이 보고되었다.<sup>61,62)</sup>

### 3. 나노입자(Nanoparticles)

나노약물전달체로 사용되는 일반적인 의미의 나노입자는 5-250 nm 정도로 효소나 수용체, 항체 등과 비슷한 정도의 크기를 가지며 인간의 세포보다는 100-10000배 이상 작은 것이다. 나노입자의 특성은 나노입자 크기, 표면전하, 용해도, 표적화를 위한 변형 등에 영향을 받게 되지만 무엇보다도 나노입자 자체의 물리, 화학적 성질에 따라 적용에 많은 차이가 나게 된다. 나노입자에는 폴리머(polymer)나 덴드리머(dendrimer) 같은 유기나노입자와 산화철(iron oxide)나 금 나노입자 같은 무기나노입자가 있으며 이 둘을 집합한 organic-inorganic hybrid도 있다. 또한 탄소를 기본형으로 하는 풀러렌(fullerene)이나 탄소나노튜브 등과 리포솜이나 마이셀 같은 phospholipid로 이루어진 구형체도 포함되며 단백질, 펩타이드, siRNA, 바이러스 등을 이용한 생물학적 나노입자도 있다(Fig. 4)<sup>63-65)</sup>.

Nanoshell(또는 nanosphere)은 구형을 이루는 콜라겐이나 알부민으로 이루어진 수십에서 수백 nm에 이르는 구형체를 지칭한다. 약물은 중합체 내부에 봉합되며, 제조된 방법에 따라 약물의 배출속도가 조절될 수 있고, 표적화를 위한 리간드와 나노중합체의 연결이 용이하다.<sup>66,67)</sup>

마이셀(Polymeric micelle)은 친수성과 소수성의 인지질

(phospholipid)을 주성분으로 하는 중합체들로 소수성 부분이 서로 모여 구형을 이루게 되며 보통 50 nm 이하의 크기로만 들어지는 단층(monolayer)구조체이고 소수성 약물의 수용에 용이하다. 약물은 보통 소수성 중심의 공간에 탑재하게 되며, 공유결합으로 다른 약물이나 표적화 리간드, 나노중합체들과 연결할 수 있다.<sup>68)</sup> 리포솜(Liposome)은 내부와 외부의 액상층이 한 겹 이상의 지질이중막(lipid bilayer)으로 분리되어 이루어진 구상구조체로 수백에서 수천 nm에 이르는 다양한 크기를 가지고 있고, 보통은 100 nm 이하의 것을 많이 사용하며 약물의 특성에 따라 내부의 액상층이나 각층의 중간에 봉입할 수 있다. 리포솜의 표면은 표적화 리간드나 나노중합체로 변형이 가능하여 표적화에 사용할 수 있으나 삼입할 수 있는 약물의 양이 적은 편이고 세포 내에서 환경에 따라 크기가 쉽게 달라지며 혈중 단백질의 흡착으로 인해 세망내피계로 인해 쉽게 소실되는 단점이 있다.<sup>69,70)</sup>

탄소의 동소체는 1980년 중반까지만 해도 자연계에는 그래파이트(graphite)와 다이아몬드만이 존재하는 것으로 알려졌으나 우주에서 유입된 것으로 생각되는 새로운 탄소체의 발견으로 이와 유사한 탄소 동소체를 만드려는 시도가 이루어졌다. 풀러렌은 C60으로 대표되는 탄소만의 화합물인데, 축구공과 유사한 형태를 가지고 있으며, C70, C76, C78, C84 등도 발견이 되었다. 탄소나노튜브(Carbon nanotube)도 일종의 풀러렌이며 탄소의 동소체로 graphite sheet가 튜브 형태로 형성되어 한 겹에서부터 여러 겹까지 다양하게 구성될 수 있다. 한 겹의 나노튜브는 지름이 0.5-3.0 nm, 길이는 20-1000

nm에 이르며, 여러 겹으로 구성되어 있는 나노튜브는 1.5-100 nm의 지름과 1-50  $\mu\text{m}$ 에 이르기 까지 다양하게 만들어 지고 있다. 나노튜브는 표면처리에 의해서 변형이 용이하며 분자와 이온의 전도가 가능해서 분자센서(molecular sensor)로도 이용할 수 있으며, 세포를 파괴하지 않고 세포막을 가로질러 약물을 세포질이나 미토콘드리아에 이르게 할 수 있으나<sup>71)</sup> 이에 관련된 기전은 아직 자세히 알려져 있지 않다. 또한 많은 탄소나노튜브 변형물질들은 superoxide dismutase(SOD)와 비슷한 특성을 나타내어 세포의 손상을 방지하는 역할도 할 수 있고<sup>72)</sup> 0.9-1.3 nm의 탄소 나노튜브들은 potassium channel도 막을 수 있는 것으로 알려져 있다.<sup>73)</sup> 그러나 탄소나노튜브의 독성에 관해서는 연구된 바가 별로 없으므로, 여러 가지 유용한 특징이 있음에도 불구하고 임상적 이용은 아직 회의적인 편이다.

덴드리머(Dendrimers)는 중심의 core로부터 분지된 거대분자들이 일정한 3차원 구조를 이루면서 형성된 중합체(polymer)인데, 순차적인 중합반응(polymerization)에 의해서 크기가 조절되며 1 nm 정도의 작은 core부터 수십 수백 nm에 이르는 다양한 크기의 덴드리머를 합성할 수 있다. 각각의 분지는 표면의 접합 가능한 면적을 확장하는 효과가 있으며, 분지의 끝은 화학적 변형이 용이해서 다양한 기능기와 사용되는 약물을 접합할 수 있어서 각광받고 있는 물질이다.<sup>74-76)</sup> 후천성 면역결핍증을 일으키는 바이러스(human immunodeficiency virus, HIV) 등의 감염을 방지하기 위한 목적으로 개발된 VivaGel은 덴드리머를 사용하여 최초로 상업화에 성공한 것인데, HIV의 gp120 단백질이 건강한세포의 CD4 수용체에 붙지 못하도록 하여 HIV의 전파를 방지하게 하는 원리를 이용한 것이다.<sup>77)</sup>

1980년대 이후에 등장한 광자점(Quantum dot)은 cadmium selenide (CdSe), cadmium telluride (CdTe), indium phosphide (InP), indium arsenide (InAs) 등의 여러 가지 다양한 cadmium이나 selenide 화합물로 구성되어 있다. 백색광을 흡수해서 짧은 시간 내에 400-1350 nm에 이르는 특별한 형광 파장을 방출하는 결정구조체이며 크기와 구성은 매우 다양하고 크기가 클수록 장파장의 빛을 내는 경향이 있다. 이러한 특징을 이용하면 다양한 여러 색의 광학영상을 얻는데 사용할 수 있는데, 표적화를 위한 작용기나 리간드 항체 앵타머, siRNA 등과 접합도 용이하고<sup>78,79)</sup> 방출하는 빛이 안정적이기 때문에 유전자 발현과 연관된 세포관찰이나 비침습적 생체영상에서도 효과적으로 사용되고 있다.<sup>80,81)</sup> 광자점의 이와 같은 특징에 따라 생체에서 치료와 진단을 겸하게 하는 유용한 테라그노시스 약제로 이용가능성이 기대되고 있으나<sup>82)</sup> 특정조건에서 독성을 나타내는 것이 보고되어 이에 관한 보다 자세한 연구가 요구

되어지는 실정이다.<sup>83)</sup> CdSe 나노입자가 장기간 자외선에 노출되면 독성이 강한 Cd가 나노입자에서 빠져올 가능성이 있고,<sup>84)</sup> 오랜 시간 혈관 중에 있을 경우 표면보호물질이 유실되어 활성화 산소를 생성함으로써 이로 인한 DNA의 손상과 세포사멸을 유발하는 것으로 보고되었다.<sup>85-87)</sup> 더불어 이러한 부작용을 방지하기 위한 표면처리 방법에 관한 연구가 집중되어 왔는데, 실리카로 코팅처리 하는 것이 한 방법으로 제시되고 있으며 이중 한 예로는 CdSe-ZnS-SiO<sub>2</sub> 의 경우 형광의 세기가 일정하게 유지되는 효과적인 방법으로 보고되었다.<sup>88)</sup>

한편, 표적화를 위한 표면 처리 통하여 16-100 nm 크기의 금 나노입자들이 CT 조영제로서 치료의 목적을 겸하는 연구에 이용되어 왔다. 기존의 CT 조영제는 체내로부터 배출되는 시간이 너무 짧아 진단에 어려움이 많고 신장 독성이 있어 신장관련 질병을 가진 환자에게는 사용이 제한되어 왔는데 PEG로 표면처리를 한 금 나노입자의 경우 5배 이상 해상도가 증가되었으며 6시간 까지 체내에 머물 수 있다고 알려졌다.<sup>89)</sup> 또한 2-14 nm의 금 나노입자에 PEG와 메틸아크릴 등을 이용한 새로운 고분자 나노물질로 코팅하여 세포막을 쉽게 가로지를 수 있는 방법도 개발되었다.<sup>90)</sup> 최근 개발된 별모양의 금 나노입자는 라만분광법에 의해 광학적 신호를 탐지하였을 때 구형 나노입자나 나노막대보다 훨씬 강한 신호를 나타내는 것으로 여러 가지 화학적, 생물학적 센서나 세포 영상용 물질로 이용될 수 있을 것으로 전망되고 있다.<sup>91)</sup>

산화철은 주로 자기공명영상(Magnetic Resonance Imaging, MRI)의 조영제로서 사용되어 왔다. 이중 가장 잘 알려진 것으로는 Superparamagnetic iron oxide(SPIO)가 있는데 Fe<sup>2+</sup>나 Fe<sup>3+</sup> core를 가진 4-5 nm 크기의 6각형 형태의 구조물로, 산화철입자의 응집성, 불안정성, 분해 및 독성을 감소시키기 위해 외각에 친수성 텍스트란이나 PEG 분자로 둘러싸여 있는 것이 일반적이다. 이들은 강한 자성을 띄고 있어 자기장의 분포에 따라 배열될 수 있고, 표적화를 위한 단백질, 항체, oligonucleotide 등과 쉽게 접합시킬 수 있어서 진단용 목적으로 사용하기에 적합하며, 적절한 변형을 통한 약물의 봉입도 가능하므로 치료와 진단을 동시에 할 수 있는 테라그노시스 나노입자로서의 가능성도 제시되고 있다.<sup>92)</sup> 최근 들어 여러 가지 MRI 영상 향상을 위한 망간 등의 도입<sup>93)</sup>과 변형이 이루어지면서 magnetic engineered iron oxide (MEIO) particle이 등장하였고, 광학영상과 핵 영상을 가능하게 하는 물질들을 부착할 수 있게 되면서 Mn-MEIO, cross-linked iron oxide (CLIO) 등 보다 복잡한 종류의 것들이 발표되었다.<sup>94-96)</sup>

## 고 찰

나노기술의 발전은 약물의 전달과 생체 영상화에서 놀라운 발전을 가져 왔으며 이로 인한 진단과 치료, 또한 치료과정의 진행을 관찰하는 방법이 획기적으로 개선되어 환자의 상황에 따른 맞춤형 치료가 보다 가까워지게 되었다. 나노세계에서 물질의 성질을 이해하고 의학에 적용하는 것이 미래에 얼마나 놀라운 의학의 발전을 가져올지는 정확히 예측할 수 없으나, 가까운 장래에 보다 정확한 진단과 양질의 치료를 하는데 결정적인 역할을 할 것이라는 점은 분명하다. 그러나 나노물질의 엄청난 다양성으로 인해 그들의 잠재적인 독성과 환경에 미치는 영향을 정확히 파악하지 못하고 있는 실정이며 이들 물질의 안정성에 관한 연구 또한 동시에 병행되고 있다. 본 종설에서 살펴본 바와 같이 약물전달의 조절, 나노약물의 표적화, 나노입자개발 등은 빠른 속도로 발전되어왔으나 아직도 임상에서 바로 적용할 수 있는 약품들은 그리 많지 않다. 나노전달체의 디자인이나 표적화 전략은 병증의 차이나, 발전 정도, 병소의 위치 등에 따라 보다 다양하게 디자인 되어야 하며, 종종 간과되고 있는 나노입자의 독성에 관한 철저한 연구가 뒷받침 되어야만 이미 엄청난 속도로 개발이 진행되고 있는 치료와 진단을 목적으로 하는 나노의약품의 성공적인 임상적 이용이 가능하게 될 것이다.

## References

- Harris JM, Chess RB. Effect of PEGylation on pharmaceuticals. *Nat Rev Drug Discov* 2003;2:215-21.
- NEKTAR Therapeutics Co. Polyethylene glycol and derivatives for advanced PEGylation. *Catalogue 2005-2006 Nektar Advanced PEGylation*.
- Veronese FM, Harris JM: Introduction and overview of peptide and protein pegylation. *Adv Drug Deliv Rev* 2002;54:453-6.
- Bailon P, Palleroni A, Schaffer CA, Spence CL, Fung WJ, Porter JE et al. Rational Design of a Potent, Long-Lasting Form of Interferon: A 40 kDa Branched Polyethylene Glycol-Conjugated Interferon-2a for the Treatment of Hepatitis C. *Bioconj Chem* 2001;12:195-202.
- Ng EW, Shima DT, Calias P, Cunningham Jr. ET, Guyer DR, Adamis AP. Pegaptanib, a targeted anti-VEGF aptamer for ocular vascular disease. *Nat Rev Drug Discov* 2006;5:123-32.
- Cheng TL, Wu PY, Wu MF, Chem JW, Roffler SR. Accelerated clearance of polyethylene glycol-modified proteins by anti-polyethylene glycol IgM. *Bioconj Chem* 1999;10:520-8.
- Dams ETM, Laverman P, Oyen WJG, Storm G, Scherphof GL, van Der Meer JW et al. Accelerated Blood Clearance and Altered Biodistribution of Repeated Injections of Sterically Stabilized Liposomes. *J Pharmacol Exp Ther* 2000;292:1071-9.
- Caliceti P, Veronese FM. Pharmacokinetic and biodistribution properties of poly(ethylene glycol)-protein conjugates. *Adv Drug Deliv Rev* 2003;55:1261-77.
- Mahesh C. Poly(lactides)/Glycolides-Excipients for Injectable Drug. *Drug Del Tech* 2002;2:21.
- Johnson OL, Cleland JL, Lee HJ, Charnis M, Duenas E, Jaworowicz W et al. A month-long effect from a single injection of microencapsulated human growth hormone. *Nat Med* 1996;2:795-9.
- Parveen S, Sahoo SK. Polymeric nanoparticles for cancer therapy. *J Drug Targeting* 2008;16:108-23.
- Shenoy DB, Amiji MM. Poly(ethylene oxide)-modified poly(epsilon-caprolactone) nanoparticles for targeted delivery of tamoxifen in breast cancer. *Int J Pharm* 2005;293:261-70.
- Devalapally H, Duan Z, Seiden MV, Amiji MM. Paclitaxel and ceramide co-administration in biodegradable polymeric nanoparticulate delivery system to overcome drug resistance in ovarian cancer. *Int J Cancer* 2007;121:1830-80.
- Vercruyse KP, Prestwich GD. Hyaluronate derivatives in drug delivery. *Crit Rev Ther Drug Carrier Syst* 1998;15:513-55.
- Motokawa K, Hahn SK, Nakamura T, Miyamoto H, Shimoboji T. Selectively crosslinked hyaluronic acid hydrogels for sustained release formulation of erythropoietin. *J Biomed Mat Res* 2006;78A:459-65.
- Oh EJ, Kang SW, Kim BS, Jiang G, Cho IH, Hahn SK. Control of the molecular degradation of hyaluronic acid hydrogels for tissue augmentation. *J Biomed Mater Res A* 2008;86:685-93.
- Luo Y, Prestwich GD. Synthesis and Selective Cytotoxicity of a Hyaluronic Acid-Antitumor Bioconjugate. *Bioconj Chem* 1999;10:755-63.
- Pusateri, AE., McCarthy SJ, Gregory KW, Harris RA, Cardenas L, McManus LT et al. Effect of a chitosan-based hemostatic dressing on blood loss and survival in a model of severe venous hemorrhage and hepatic injury in swine. *Journal of Trauma* 2003;4:177-82.
- Kean T, Roth S, Thanou M. Trimethylated chitosans as non-viral gene delivery vectors: cytotoxicity and transfection efficiency. *J Control Release* 2003;103:643-653.
- Dodane V, Vivivalam VD. Pharmaceutical applications of chitosan. *Pharm Sci Technol Today* 1998;1:246-253.
- Illum L. Chitosan and its use as a pharmaceutical excipient. *Pharm Res* 1998;15:1326-31.
- Xu Y, Du Y. Effect of molecular structure of chitosan on protein delivery properties of chitosan nanoparticles. *Int J Pharm* 2003;250:215-26.
- Qi LF, Xu ZR, Li Y, Jiang X, Han XY. In vitro effects of chitosan nanoparticles on proliferation of human gastric carcinoma cell line MGC803 cells. *World J Gastroenterol* 2005;11:5136-41.
- Qi L, Xu Z, Chen M. In vitro and in vivo suppression of hepatocellular carcinoma growth by chitosan nanoparticles. *Eur J Cancer* 2007;43:184-93.
- Sinha R, Kim GJ, Nie S, Shin DM. Nanotechnology in cancer therapeutics: Bioconjugated nanoparticles for drug delivery. *Mol Cancer Ther* 2006;5:1909-17.
- Stinchcombe TE, Socinski MA, Walko CM, O'Neil BH, Collichio FA, Ivanova A et al. Goldberg RM, Lindley C, Claire Dees E. Phase I and pharmacokinetic trial of carboplatin and albumin-bound paclitaxel, ABI-007 (abraxane(R)) on three treatment schedules in patients with solid tumors. *Cancer Chemother Pharmacol* 2007;60:759-66.
- Brahim NK, Desai N, Legha S, Soon-Shiong P, Theriault RL, Rivera E et al. Phase I and pharmacokinetic study of ABI-007, a Cremophor-free, protein-stabilized, nanoparticle formulation of paclitaxel. *Clin Cancer Res* 2002;8:1038-44.



28. Dreis S, Rothweiler F, Michaelis M, Cinatl J Jr, Kreuter J, Langer K. Preparation, characterisation and maintenance of drug efficacy of doxorubicin-loaded human serum albumin (HSA) nanoparticles. *Int J Pharm* 2007;341:207-14.
29. Gabizon A, Martin F. Polyethylene glycol-coated (pegylated) liposomal doxorubicin. Rationale for use in solid tumours. *Drugs* 1997;54:15-21.
30. Hussein MA, Wood L, Hsi E, et al. A phase II trial of pegylated liposomal doxorubicin, vincristine, and reduced-dose dexamethasone combination therapy in newly diagnosed multiple myeloma patients. *Cancer* 2002;95:2160-8.
31. Rifkin RM, Gregory SA, Mohrbacher A. Pegylated liposomal doxorubicin, vincristine, and dexamethasone provide significant reduction in toxicity compared with doxorubicin, vincristine, and dexamethasone in patients with newly diagnosed multiple myeloma: a phase III multicenter randomized trial. *Cancer* 2006; 106:848-58.
32. Hussein MA, Wood L, Hsi E, Srkalovic G, Karam M, Elson P et al. A Phase II trial of pegylated liposomal doxorubicin, vincristine, and reduced-dose dexamethasone combination therapy in newly diagnosed multiple myeloma patients. *Cancer* 2002;95: 2160-8.
33. Vlught-Wensink KD, Jiang X, Schotman G, Kruijtzter G, Vredenburg A, Chung JT et al. In vitro degradation behavior of microspheres based on cross-linked dextran. *Biomacromol* 2006; 7:2983-90.
34. Allen TM, Cullis PR. Drug Delivery Systems: Entering the Mainstream. *Science* 2004;303:1818-22.
35. Prescott JH, Lipka S, Samuel Baldwin, Sheppard Jr NF, Maloney JM, Coppeta J et al. Chronic, programmed polypeptide delivery from an implanted, multireservoir microchip device. *Nat Biotechnol* 2006;24:437-8.
36. Duros Technology Platform. [http://www.duroct.com/pdf/duros\\_fact\\_sheet2001.pdf](http://www.duroct.com/pdf/duros_fact_sheet2001.pdf). Accessed Oct. 2008.
37. Staples M, Daniel K, Cima MJ, Langer R. Pharmaceutical Research 2006;23:847-863.
38. Brent G. [http://www.hpl.hp.com/news/2008/jan-mar/skin\\_patch.html](http://www.hpl.hp.com/news/2008/jan-mar/skin_patch.html). Accessed Oct. 2008.
39. Kwon SY. In Vitro Evaluation of Transdermal Drug Delivery by a Micro-needle Patch. Controlled Release Society 31st Annual Meeting, TRANSACTIONS 2004, Abstract #115.
40. Davis ME, Chen ZG, Shin DM. Nanoparticle therapeutics: an emerging treatment modality for cancer. *Nat Rev Drug Discovery* 2008;7:771-82.
41. Allen TM, Cullis PR. Drug Delivery Systems: Entering the Mainstream. *Science* 2004;303:1818-22.
42. Hashida M. Effect of particle size and charge on the disposition of lipid carriers after intratumoral injection into tissue-isolated tumors. *Pharm Res* 1998;15:128-32.
43. Parveen S, Sahoo SK. Polymeric nanoparticles for cancer therapy. *Journal of Drug Targeting* 2008;16:108-23.
44. Banks WA, Kastin AJ. Characterization of lectin-mediated brain uptake of HIV-1 GP120. *J Neurosci Res* 1998;54:522-9.
45. Fischer D, Kissel T. Histochemical characterization of primary capillary endothelial cells from porcine brains using monoclonal antibodies and fluorescein isothiocyanate-labelled lectins: Implications for drug delivery. *Eur J Pharm Biopharm* 2001;52:1-11.
46. Mo Y, Lim LY. Preparation and in vitro anticancer activity of WGA-conjugated PLGA nanoparticles loaded with paclitaxel and isopropyl myristate. *J Control Release* 2005;107:30-42.
47. Jeong YI, Seo SJ, Park IK, Lee HC, Kang IC, Akaike T et al. Cellular recognition of paclitaxel-loaded polymeric nanoparticles composed of poly( $\gamma$ -benzyl L-glutamate) and poly(ethylene glycol) diblock copolymer endcapped with galactose moiety. *Int J Pharm* 2005;296:151-61.
48. Vasir JK, Labhasetwar V. Targeted drug delivery in cancer therapy. *Technol Cancer Res Treat* 2005;4:363-74.
49. Daniels TR, Delgado T, Helguera G, Penichet ML. The transferrin receptor part II: Targeted delivery of therapeutic agents into cancer cells. *Clin Immunol* 2006;121:159-76.
50. Daniels TR, Delgado T, Rodriguez JA, Helguera G, Penichet ML. The transferrin receptor part I: Biology and targeting with cytotoxic antibodies for the treatment of cancer. *Clin Immunol* 2006;121:144-58.
51. Xu Z, Gu W, Huang J, Sui H, Zhou Z, Yang Y et al. In vitro and in vivo evaluation of actively targetable nanoparticles for paclitaxel delivery. *Int J Pharm* 2005;288:361-8.
52. Lu Y, Low PS. Folate-mediated delivery of macromolecular anticancer therapeutic agents. *Adv Drug Deliv Rev* 2002;54:675-93.
53. Vasir JK, Labhasetwar V. Targeted drug delivery in cancer therapy. *Technol Cancer Res Treat* 2005;4:363-74.
54. Zhang Z, Huey LS, Feng SS. Folate-decorated poly(lactide-co-glycolide)-vitamin E TPGS NPs for targeted drug delivery. *Biomaterials* 2007;28:1889-99.
55. Thorpe PE. Vascular targeting agents as cancer therapeutics. *Clin Cancer Res* 2004;10:415-27.
56. Weiner LM. Fully human therapeutic monoclonal antibodies. *J Immunother* 2006;29:1-9.
57. Kirpotin DB, Drummond DC, Shao Y, Shalaby MR, Hong K, Nielsen UB et al. Antibody targeting of long-circulating lipidic nanoparticles does not increase tumor localization but does increase internalization in animal models. *Cancer Res* 2006;66: 6732-40.
58. Burgstaller P, Jenne A, Blind M. 2002. Aptamers and aptazymes: Accelerating small molecule drug discovery. *Curr Opin Drug Discov Devel* 5:690-700.
59. Pestourie C, Tavitian B, Duconge F. 2005. Aptamers against extracellular targets for in vivo applications. *Biochimie* 87:921-30.
60. Hicke BJ, Stephens AW. Escort aptamers: A delivery service for diagnosis and therapy. *J Clin Invest* 2000;106:923-8.
61. Farokhzad OC, Karp JM, Langer R. Nanoparticle-aptamer bioconjugates for cancer targeting. *Expert Opin Drug Deliv* 2006;3:311-24.
62. Moghimi SM, Hunter AC, Murray JC. Long-circulating and target-specific nanoparticles: theory to practice. *Pharmacol Rev* 2001;53:283-318.
63. Sahoo SK, Labhasetwar V. Nanotech approaches to drug delivery and imaging. *Drug Discov Today* 2003;8:1112-20.
64. Cai W, Chen X. Nanoplatforms for targeted molecular imaging in living subjects. *Small* 2007;3:1840-54.
65. Cai W, Chen X. Multimodality molecular imaging of tumor angiogenesis. *J Nucl Med* 2008;49 Suppl 2:113S-28S.
66. Panyam J, Labhasetwar V. Biodegradable nanoparticles for drug and gene delivery to cells and tissues. *Adv Drug Deliv Rev* 2004;55:329-47.
67. Oh KT, Bronich TK, Kabanov AV. Micellar formulations for drug delivery based on mixtures of hydrophobic and hydrophilic Pluronic block copolymers. *J Control Release* 2004;94:411-22.
68. Lukyanov AN, Gao ZG, Torchilin VP. Micelles from polyethylene glycol/phosphatidylethanolamine conjugates for

- tumor drug delivery. *J Control Release* 2003;91:97-102.
69. Allen TM, Cullis PR. Drug delivery systems: entering the mainstream. *Science* 2004;303:1818-1822.
  70. Moghimi SM, Hunter AC, Murray JC. Long-circulating and target-specific nanoparticles: theory to practice. *Pharmacol Rev* 2001;53:283-31.
  71. Bianco, A. Carbon nanotubes for the delivery of therapeutic molecules. *Exp. Opin. Drug Deliv* 2004;1:57-65.
  72. Lopez CF, Nielsen SO, Moore PB, Klein ML. Understanding nature's design for a nanosyringe. *Proc Natl Acad Sci USA* 2004;101:4431-4.
  73. Ali SS, Hardt JI, Quick KL, Kim-Han JS, Erlanger BF, Huang TT et al. A biologically effective fullerene (C60) derivative with superoxide dismutase mimetic properties. *Free Radical Biol Med* 2004;37:1191-202.
  74. Park KH, Chhowalla M, Iqbal Z, Sesti F. Single-walled carbon nanotubes are a new class of ion channel blockers. *J Biol Chem* 2003;278:50212-6.
  75. Tomalia DA, Frechet MJM. Discovery of dendrimers and dendritic polymers: a brief historical perspective. *J Polym SciPart A: Polym Chem* 2002;40:2719-28.
  76. Haag R. Supramolecular drug-delivery systems based on polymeric core-shell architectures. *Angew Chem Int Ed Engl* 2004;43:278-82.
  77. Rosa BA, Schengrund CL. Dendrimers and antivirals: a review. *Curr Drug Targets Infect Disord* 2005;5:247-54.
  78. Derfus AM, Chen AA, Min DH, Ruoslahti E, Bhatia SN. Targeted quantum dot conjugates for siRNA delivery. *Bioconjug Chem* 2007;18:1391-6.
  79. Bagalkot V, Zhang L, Levy-Nissenbaum E, Jon S, Kantoff PW, Langer R. Quantum dot-aptamer conjugates for synchronous cancer imaging, therapy, and sensing of drug delivery based on bi-fluorescence resonance energy transfer. *Nano Lett* 2007;7:3065-70.
  80. Hoshino A, Fujioka K, Oku T, Nakamura S, Suga M, Yamaguchi Y, et al. Quantum dots targeted to the assigned organelle in living cells. *Microbiol Immunol* 2004;48:985-94.
  81. Howarth M, Takao K, Hayashi Y, Ting AY. Targeting quantum dots to surface proteins in living cells with biotin ligase. *Proc Natl Acad Sci USA* 2005;102:7583-8.
  82. Gao X, Cui Y, Levenson RM, Chung LW, Nie S. In vivo cancer targeting and imaging with semiconductor quantum dots. *Nat Biotechnol* 2004;22:969-76.
  83. Derfus AM, Chan WCW, Bhatia SN. Probing the cytotoxicity of semiconductor quantum dots. *Nano Lett* 2004;4:11-8.
  84. Cho SJ, Maysinger D, Jain M, Roder B, Hackbarth S, Winnik FM. Long-term exposure to CdTe quantum dots causes functional impairments in live cells. *Langmuir* 2007;23:1974-80.
  85. Green M, Howman E. Semiconductor quantum dots and free radical induced DNA nicking. *Chem Commun (Camb)* 2005:121-3.
  86. Choi AO, Cho SJ, Desbarats J, Lovric J, Maysinger D. Quantum dot-induced cell death involves Fas upregulation and lipid peroxidation in human neuroblastoma cells. *J Nanobiotechnol* 2007;5:1-5.
  87. Lovric J, Cho SJ, Winnik FM, Maysinger D. Unmodified cadmium telluride quantum dots induce reactive oxygen species formation leading to multiple organelle damage and cell death. *Chem Biol* 2005;12:1227-34.
  88. Zhu MQ, Han JJ, Li AD. CdSe/CdS/SiO2 core/shell/shell nanoparticles. *J Nanosci Nanotechnol* 2007;7:2343-8.
  89. Kim D, Park S, Lee JH, Jeong YY, Jon S. Antibiofouling polymer-coated gold nanoparticles as a contrast agent for in vivo X-ray computed tomography imaging. *J Am Chem Soc* 2007;129:7661-5.
  90. Edwards EW, Chanana M, Wabg DY, Mohwald H. Stimuli-responsive transport of nanoparticles across water-oil interfaces. *Angew Chem Int Ed Engl* 2008;47:320-3.
  91. Esenturk EN, Walker AR. Surface-enhanced Raman scattering spectroscopy via gold nanostars. *J Raman Spectroscopy* 2008; Sep: Epub ahead of print.
  92. Schellenberger EA, Reynolds F, Weissleder R, Josephson L. Surface-functionalized nanoparticle library yields probes for apoptotic cells. *Chem Bio Chem* 2004;5:275-9.
  93. Jaffer FA, Weissleder R. Seeing within—molecular imaging of the cardiovascular system. *Circ Res* 2004;94:433-45.
  94. Perez, JM, Josephson L, Weissleder R. Use of magnetic nanoparticles as nanosensors to probe for molecular interactions. *Chem Bio Chem* 2004;5:261-4.
  95. Gilad AA, Walczak P, McMahon MT, Na HB, Lee JH, An K et al. MR Tracking of Transplanted Cells With "Positive Contrast" Using Manganese Oxide Nanoparticles. *Magnetic Resonance in Medicine* 2008;60:1-7.
  96. Cheon J, Lee JH. Synergistically Integrated Nanoparticles as Multimodal Probes for Nanobiotechnology. *Acc Chem Res* 2008 Aug; Epub ahead of print.