



등록특허 10-2602896



(19) 대한민국특허청(KR)

(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2023년11월16일

(11) 등록번호 10-2602896

(24) 등록일자 2023년11월13일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)

A61K 9/16 (2006.01) A61K 31/12 (2006.01)

A61K 45/06 (2006.01) A61K 9/00 (2006.01)

A61P 11/00 (2006.01)

(52) CPC특허분류

A61K 9/1647 (2013.01)

A61K 31/12 (2013.01)

(21) 출원번호 10-2021-0068455

(22) 출원일자 2021년05월27일

심사청구일자 2021년05월27일

(65) 공개번호 10-2022-0160343

(43) 공개일자 2022년12월06일

(56) 선행기술조사문헌

KR1020120105116 A\*

KR1020190137380 A\*

KR100496353 B1

\*는 심사관에 의하여 인용된 문헌

(73) 특허권자

연세대학교 원주산학협력단

강원도 원주시 흥업면 연세대길 1

(72) 발명자

기재홍

강원도 원주시 흥업면 연세대길 1, 백운관 409호

박상효

강원도 원주시 시청로 267, 206동 701호(명륜동, 동보노빌리티2아파트)

(뒷면에 계속)

(74) 대리인

유민규

전체 청구항 수 : 총 6 항

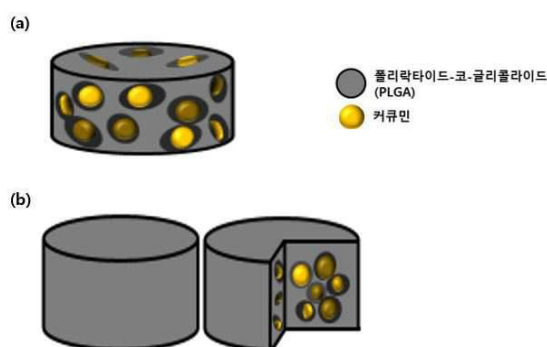
심사관 : 최홍석

(54) 발명의 명칭 다공성 폐질환용 약물 전달체 및 이의 제조 방법

### (57) 요약

본원은 폴리락타이드-코-글리콜라이드(PLGA)를 포함하는 디스크 입자에 약물을 도입하여 폐에 전달 및/또는 방출하는 다공성 폐질환용 약물 전달체에 있어서, 상기 디스크 입자는 1  $\mu\text{m}$  내지 10  $\mu\text{m}$  의 크기인 것인, 다공성 폐질환용 약물 전달체에 관한 것이다.

대표도 - 도1



(52) CPC특허분류

**A61K 45/06** (2013.01)

**A61K 9/007** (2013.01)

**A61P 11/00** (2018.01)

(72) 발명자

**박채원**

강원도 원주시 흥업면 세동길 51, 103동 1104호(원주매지청솔아파트)

**수수미타 아리알**

강원도 원주시 흥업면 연세대길 1, 산학관 212호

이 발명을 지원한 국가연구개발사업

과제고유번호 1345370814

과제번호 2022RIS-005

부처명 교육부

과제관리(전문)기관명 한국연구재단

연구사업명 지자체-대학 협력 기반 지역혁신사업(RIS)

연구과제명 개인 맞춤형 피부미용을 위한 데이터 기반 디지털헬스케어 의료기기 개발

기 여 율 1/1

과제수행기관명 (강원지역혁신플랫폼) 연세대학교(미래) 디지털헬스케어사업

연구기간 2023.06.01 ~ 2023.12.31

## 명세서

### 청구범위

#### 청구항 1

폴리락타이드-코-글리콜라이드(PLGA)를 포함하는 디스크 입자에 약물 입자를 도입하여 폐에 전달 및/또는 방출하는 다공성 폐질환용 약물 전달체에 있어서,

상기 디스크 입자는 1  $\mu\text{m}$  내지 10  $\mu\text{m}$  의 크기이고,

상기 디스크 입자는 다공성 구조를 갖고,

상기 다공성 구조를 갖는 디스크 입자는 대식 세포의 식균 작용을 억제하고,

상기 약물 입자는 커큐민을 포함하고,

상기 다공성 폐질환용 약물 전달체 100 중량부에 대하여, 상기 다공성 폐질환용 약물 전달체는 상기 약물 입자를 17 중량부 내지 20 중량부로서 포함하는 것인,

다공성 폐질환용 약물 전달체.

#### 청구항 2

제 1 항에 있어서,

상기 디스크 입자는 10  $\mu\text{m}$  의 크기인 것인, 다공성 폐질환용 약물 전달체.

#### 청구항 3

삭제

#### 청구항 4

삭제

#### 청구항 5

삭제

#### 청구항 6

삭제

#### 청구항 7

삭제

#### 청구항 8

제 1 항에 있어서,

상기 디스크 입자는 24 시간 이후 분해되는 것인, 다공성 폐질환용 약물 전달체.

#### 청구항 9

제 1 항에 있어서,

상기 디스크 입자는 폴리글리콜산(PGA), 폴리락타이드(PLA), 폴리글리콜라이드(PG), 폴리포스파젠, 폴리이미노카보네이트, 폴리포스포에스테르, 폴리안하이드라이드, 폴리오르쏘에스테르, 및 이들의 조합들로 이루어진 군으로부터 선택된 고분자를 추가 포함하는 것인, 다공성 폐질환용 약물 전달체.

## 청구항 10

제 1 항에 따른 다공성 폐질환용 약물 전달체의 제조 방법에 있어서,

패턴을 가진 고분자 필름을 형성하는 단계;

상기 고분자 필름의 패턴에 폴리락타이드-코-글리콜라이드(PLGA)를 포함하는 고분자 및 커큐민을 포함하는 약물 입자를 포함하는 혼합 용액을 로딩하는 단계; 및

상기 고분자 필름을 제거하여 상기 약물 입자가 도입되고, 폴리락타이드-코-글리콜라이드(PLGA)를 포함하는 다공성 구조의 디스크 입자를 형성하는 단계;

를 포함하고,

상기 다공성 구조를 갖는 디스크 입자는 대식 세포의 식균 작용을 억제하고,

상기 약물 입자는 커큐민을 포함하고,

상기 다공성 폐질환용 약물 전달체 100 중량부에 대하여, 상기 다공성 폐질환용 약물 전달체는 상기 약물 입자를 17 중량부 내지 20 중량부로서 포함하고,

상기 혼합 용액은 탄산수소암모늄을 포함하는 것인,

다공성 폐질환용 약물 전달체의 제조 방법.

## 청구항 11

삭제

## 청구항 12

제 10 항에 있어서,

상기 고분자는 폴리글리콜산(PGA), 폴리락타이드(PLA), 폴리글리콜라이드(PG), 폴리포스파젠, 폴리이미노카보네이트, 폴리포스포에스테르, 폴리안하이드라이드, 폴리오르쏘에스테르, 및 이들의 조합들로 이루어진 군으로부터 선택된 고분자를 추가 포함하는 것인, 다공성 폐질환용 약물 전달체의 제조 방법.

## 발명의 설명

### 기술 분야

[0001] 본원은 다공성 폐질환용 약물 전달체 및 이의 제조 방법에 관한 것이다.

### 배경 기술

[0002] 폐는 전체 표면적이 매우 넓고, 폐포낭을 이루는 세포의 두께( $0.1\ \mu\text{m}$  내지  $0.10\ \mu\text{m}$ )가 매우 얇을 뿐만 아니라 세포의 조밀도가 다른 세포보다 낮아 약물흡수가 용이한 경로로 알려져 있다. 폐를 통해 약물이 전달되었을 때 전신순환 도달 속도가 빠르며 간초회통과대사를 받지 않기 때문에 속방형 약물 제형의 투여경로로 매우 적합하여 천식/만성기관지 폐색 등 다양한 폐 질환에 유효한 경로로 알려져 왔다.

[0003] 또한, 상기한 특징에 의해 폐세포가 거대분자(Macromolecule)에 대해서도 높은 막 투과성을 나타낼 뿐만 아니라, 폐점막에 존재하는 생체효소의 양이 상대적으로 적게 존재하는 이점이 있으므로, 주사(Injection) 의존적인 단백질 및 펩타이드 약물의 체내 전달 경로로 큰 효과를 보인다고 알려져 있다. 실제로 여러 가지 문헌에

서 이들 약물의 최대 혈중농도 도달시간이 최대 30 분 정도이며 피하 경로 대비 생체이용률이 50%(Leuprolide) 까지 달한다고 보고되어 왔다. 또한 스스로 복약할 수 있다는 환자 편의성 개선으로 인하여 호흡기를 통한 약물 전달시스템 및 전달 매체에 대한 연구가 활발히 진행되고 있다.

[0004] 한국등록특허공보 제10-2142968호는 본원의 발명자들이 선행 출원한 특허로서, 폐질환용 약물 전달체에 대한 것이다. 그러나, 상기 등록특허는 다공성 구조를 갖는 디스크 입자에 대해서는 인식하지 못하고 있다.

## 발명의 내용

### 해결하려는 과제

[0005] 본원은 폐에서 발생한 천식, 기관지염 등의 폐 질환을 효과적으로 치료하기 위한 다공성 폐질환용 약물 전달체 및 이의 제조 방법을 제공하는 것을 목적으로 한다.

[0006] 다만, 본원의 실시예가 이루고자 하는 기술적 과제는 상기된 바와 같은 기술적 과제들에 한정되지 않으며, 또 다른 기술적 과제들이 존재할 수 있다.

### 과제의 해결 수단

[0007] 상기한 기술적 과제를 달성하기 위한 기술적 수단으로서, 본원의 제 1 측면은, 폴리락타이드-코-글리콜라이드 (PLGA)를 포함하는 디스크 입자에 약물 입자를 도입하여 폐에 전달 및/또는 방출하는 다공성 폐질환용 약물 전달체에 있어서, 상기 디스크 입자는 1  $\mu\text{m}$  내지 10  $\mu\text{m}$  의 크기이고, 상기 디스크 입자는 다공성 구조를 갖는 것인, 다공성 폐질환용 약물 전달체를 제공한다.

[0008] 본원의 일 구현예에 따르면, 상기 디스크 입자는 5  $\mu\text{m}$  의 크기인 것을 포함할 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다.

[0009] 본원의 일 구현예에 따르면, 상기 약물 입자는 커큐민을 포함할 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다.

[0010] 본원의 일 구현예에 따르면, 상기 다공성 디스크 입자는 대식 세포의 식균 작용을 억제할 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다.

[0011] 본원의 일 구현예에 따르면, 다공성 폐질환용 약물 전달체 100 중량부에 대하여, 상기 다공성 폐질환용 약물 전달체는 상기 약물 입자를 17 중량부 내지 20 중량부로서 포함할 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다.

[0012] 본원의 일 구현예에 따르면, 상기 다공성 폐질환용 약물 전달체는 화학요법 화합물, 항염증제, 항암제, 및 이들의 조합들로 이루어진 군으로부터 선택된 치료제를 추가 포함할 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다.

[0013] 본원의 일 구현예에 따르면, 상기 치료제는 세포 독성제, 세포 정지제, 알킬화제, 대사 길항물질, 항종양 항생 물질, DNA 중합효소 억제제, DNA 자이라아제 억제제, 국소이성화효소 억제제, 유사분열 억제제, 코르티코 스테로이드, 인터카레이팅제, 항체, 호르몬, 길항물질, 및 이들의 조합들로 이루어진 군으로부터 선택된 것을 포함할 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다.

[0014] 본원의 일 구현예에 따르면, 상기 치료제는 테오필린, 에피네프린, 알부테롤, 이프라트로피움, 티오프로피움, 몬테루카스트, 자피르루카스트, 질류톤, 크로몰린, 네도크로밀, 코르티스테로이드, 및 이들의 조합들로 이루어진 군으로부터 선택된 것을 포함할 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다.

[0015] 본원의 일 구현예에 따르면, 상기 디스크 입자는 24 시간 이후 분해되는 것일 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다.

[0016] 본원의 일 구현예에 따르면, 상기 디스크 입자는 폴리글리콜산(PGA), 폴리락타이드(PLA), 폴리글리콜라이드(PG), 폴리포스파젠, 폴리이미노카보네이트, 폴리포스포에스테르, 폴리안하이드라이드, 폴리오르쏘에스테르, 및 이들의 조합들로 이루어진 군으로부터 선택된 고분자를 추가 포함할 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다.

[0017] 또한, 본원의 제 2 측면은 상기 제 1 측면에 따른 다공성 폐질환용 약물 전달체의 제조 방법에 대한 것으로서, 패턴을 가진 고분자 필름을 형성하는 단계, 상기 고분자 필름의 패턴에 폴리락타이드-코-글리콜라이드(PLGA)를 포함하는 고분자 및 커큐민을 포함하는 약물 입자를 포함하는 혼합 용액을 로딩하는 단계, 및 상기 고분자 필름을 제거하여 상기 약물 입자가 도입되고, 폴리락타이드-코-글리콜라이드(PLGA)를 포함하는 다공성 구조의 디스크 입자를 형성하는 단계를 포함하는, 다공성 폐질환용 약물 전달체의 제조 방법에 대한 것이다.

- [0018] 본원의 일 구현예에 따르면, 상기 혼합 용액은 탄산수소암모늄을 추가 포함할 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다.
- [0019] 본원의 일 구현예에 따르면, 상기 고분자는 폴리글리콜산(PGA), 폴리락타이드(PLA), 폴리글리콜라이드(PG), 폴리포스포젠, 폴리이미노카보네이트, 폴리포스포에스테르, 폴리안하이드라이드, 폴리오르쏘에스테르, 및 이들의 조합들로 이루어진 군으로부터 선택된 고분자를 추가 포함할 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다.
- [0020] 상술한 과제 해결 수단은 단지 예시적인 것으로서, 본원을 제한하려는 의도로 해석되지 않아야 한다. 상술한 예시적인 실시예 외에도, 도면 및 발명의 상세한 설명에 추가적인 실시예가 존재할 수 있다.

### 발명의 효과

- [0021] 전술한 본원의 과제 해결 수단에 의하면, 본원에 따른 다공성 폐질환용 약물 전달체는 생분해성 고분자를 이용하여 투입 후 체내에서 24 시간 이후 분해되어 인체에 무해한 장점이 있다.
- [0022] 종래의 약물 전달체는 크기가 작으면서 다공성 구조를 갖지 않는다. 이로 인해, 종래의 약물 전달체는 약 16 wt% 내외의 약물 적재량을 가지면서 7 일에 걸쳐 적재된 약물의 52% 정도만이 방출되는 반면, 본원에 따른 다공성 폐질환용 약물 전달체는 약 19 wt% 내외의 약물 적재량을 가지면서, 7 일에 걸쳐 73% 정도를 방출할 수 있기 때문에, 본원에 따른 다공성 폐질환용 약물 전달체는 종래의 약물 전달체에 비해 더 많은 약물을 빠르게 방출할 수 있어 치료 효과를 높일 수 있다.
- [0023] 또한, 종래의 약물 전달체는 대식 세포에 의해 식균될 수 있기 때문에, 환부에 도착하기 전 대식 세포에 의해 제거되어 약물 전달체의 치료 효과가 떨어지는 문제가 존재하였다. 그러나, 본원에 따른 다공성 폐질환용 약물 전달체는 약물 입자 및 상기 약물 입자를 포함하는 다공성 구조를 갖는 디스크 입자로서, 다공성 구조를 가짐으로써 대식 세포의 식균 작용을 억제할 수 있다. 즉, 상기 다공성 폐질환용 약물 전달체는, 종래의 약물 전달체에 비해 환부에 도착하는 비율이 높다.
- [0024] 또한, 약물 전달체를 사용하지 않고 알약 등의 형태로 약물을 환부에 직접 전달하는 경우 폐 뿐만 아니라 장기에 축적되는 양이 많아 치료 효과가 저하될 수 있는 반면, 본원에 따른 다공성 폐질환용 약물 전달체는 폐에 집중적으로 축적될 수 있다. 또한, 본원에 따른 다공성 폐질환용 약물 전달체는 체내 독성을 갖는 물질을 포함하지 않아 폐가 아닌 다른 장기에 축적되더라도 인체에 유해한 영향을 미치지 않을 수 있다.
- [0025] 또한, 본원에 따른 다공성 폐질환용 약물 전달체는 피부암, 위암, 십이지장암, 유방암, 대장암, 구강암 등의 암 세포의 증식을 억제할 수 있는 커큐민(curcumin)을 포함할 수 있다.

### 도면의 간단한 설명

- [0026] 도 1의 (a)는 본원의 일 구현예에 따른 다공성 폐질환용 약물 전달체고, (b)는 종래의 약물 전달체이다.
- 도 2의 (a)는 본원의 일 구현예에 따른 다공성 폐질환용 약물 전달체에서 약물 입자가 방출되는 모식도이고, (b)는 종래의 약물 전달체에서 약물 입자가 방출되는 모식도이다.
- 도 3의 (a)는 본원의 일 구현예에 따른 다공성 폐질환용 약물 전달체와 대식 세포 사이의 관계를 나타낸 그림이고, (b)는 종래의 약물 전달체와 대식 세포 사이의 관계를 나타낸 그림이며, (c)는 본원의 일 구현예에 따른 다공성 폐질환용 약물 전달체의 형광 현미경 사진이다.
- 도 4는 본원의 일 구현예에 따른 다공성 폐질환용 약물 전달체의 제조 방법의 순서도이다.
- 도 5는 본원의 일 구현예에 따른 다공성 폐질환용 약물 전달체의 제조 방법의 모식도이다.
- 도 6의 (a)는 본원의 일 실시예 및 비교예에 따른 디스크 입자의 SEM 이미지이고, (b) 및 (c)는 상기 디스크 입자에 약물 입자를 추가하였을 때의 형광 현미경 사진이다.
- 도 7은 본원의 일 실시예 및 비교예에 따른 디스크 입자의 세포 독성을 나타낸 결과이다.
- 도 8은 본원의 일 실시예 및 비교예에 따른 약물 전달체의 시간에 따른 약물 입자 방출 속도에 대한 그래프이다.
- 도 9는 본원의 일 실시예 및 비교예에 따른 약물 전달체의 세포 억제를 나타낸 그래프이다.
- 도 10은 본원의 일 실시예 및 비교예에 따른 약물 전달체의 세포 내재화(intracellular uptake) 실험 결과에

대한 사진 및 그래프이다.

도 11 의 (a) 는 본원의 일 실시예 및 비교예에 따른 약물 전달체의 형광 현미경 사진이고, (b) 는 상기 실시예 및 비교예에 따른 약물 전달체의 형광 강도에 대한 그래프이며, (c) 는 형광 세기에 대한 그래프이다.

### 발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

- [0027] 아래에서는 첨부한 도면을 참조하여 본원이 속하는 기술 분야에서 통상의 지식을 가진 자가 용이하게 실시할 수 있도록 본원의 실시예를 상세히 설명한다. 그러나 본원은 여러 가지 상이한 형태로 구현될 수 있으며 여기에서 설명하는 실시예에 한정되지 않는다. 그리고 도면에서 본원을 명확하게 설명하기 위해서 설명과 관계없는 부분은 생략하였으며, 명세서 전체를 통하여 유사한 부분에 대해서는 유사한 도면 부호를 붙였다.
- [0028] 본원 명세서 전체에서, 어떤 부분이 다른 부분과 "연결"되어 있다고 할 때, 이는 "직접적으로 연결"되어 있는 경우뿐 아니라, 그 중간에 다른 소자를 사이에 두고 "전기적으로 연결"되어 있는 경우도 포함한다.
- [0029] 본원 명세서 전체에서, 어떤 부재가 다른 부재 "상에", "상부에", "상단에", "하에", "하부에", "하단에" 위치하고 있다고 할 때, 이는 어떤 부재가 다른 부재에 접해 있는 경우뿐 아니라 두 부재 사이에 또 다른 부재가 존재하는 경우도 포함한다.
- [0030] 본원 명세서 전체에서, 어떤 부분이 어떤 구성요소를 "포함" 한다고 할 때, 이는 특별히 반대되는 기재가 없는 한 다른 구성요소를 제외하는 것이 아니라 다른 구성 요소를 더 포함할 수 있는 것을 의미한다.
- [0031] 본 명세서에서 사용되는 정도의 용어 "약", "실질적으로" 등은 언급된 의미에 고유한 제조 및 물질 허용오차가 제시될 때 그 수치에서 또는 그 수치에 근접한 의미로 사용되고, 본원의 이해를 돕기 위해 정확하거나 절대적인 수치가 언급된 개시 내용을 비양심적인 침해자가 부당하게 이용하는 것을 방지하기 위해 사용된다. 또한, 본원 명세서 전체에서, "~ 하는 단계" 또는 "~의 단계"는 "~를 위한 단계"를 의미하지 않는다.
- [0032] 본원 명세서 전체에서, 마쿠시 형식의 표현에 포함된 "이들의 조합"의 용어는 마쿠시 형식의 표현에 기재된 구성 요소들로 이루어진 군에서 선택되는 하나 이상의 혼합 또는 조합을 의미하는 것으로서, 상기 구성 요소들로 이루어진 군에서 선택되는 하나 이상을 포함하는 것을 의미한다.
- [0033] 본원 명세서 전체에서, "A 및/또는 B" 의 기재는, "A, B, 또는, A 및 B" 를 의미한다.
- [0034] 본원 명세서 전체에서, "생분해성"은 "고분자가 신체 내에서 화학적으로 분해되어서 비독성 화합물을 형성할 수 있음"을 의미한다. 이때 분해속도는 약물 방출 속도와 동일 또는 상이하며, 생분해성 고분자의 사용으로 바람직하지 않은 후속효과 없이 인체와 상호작용하는 특성을 가진다.
- [0035] 이하에서는 본원의 다공성 폐질환용 약물 전달체 및 이의 제조 방법에 대하여 구현예 및 실시예와 도면을 참조하여 구체적으로 설명하도록 한다. 그러나, 본원이 이러한 구현예 및 실시예와 도면에 제한되는 것은 아니다.
- [0036] 상기한 기술적 과제를 달성하기 위한 기술적 수단으로서, 본원의 제 1 측면은, 폴리락타이드-코-글리콜라이드 (PLGA)를 포함하는 디스크 입자에 약물 입자를 도입하여 폐에 전달 및/또는 방출하는 다공성 폐질환용 약물 전달체에 있어서, 상기 디스크 입자는 1  $\mu\text{m}$  내지 10  $\mu\text{m}$  의 크기이고, 상기 디스크 입자는 다공성 구조를 갖는 것인, 다공성 폐질환용 약물 전달체를 제공한다. 예를 들어, 상기 디스크 입자의 크기는 약 1  $\mu\text{m}$  내지 약 10  $\mu\text{m}$ , 약 2  $\mu\text{m}$  내지 약 10  $\mu\text{m}$ , 약 3  $\mu\text{m}$  내지 약 10  $\mu\text{m}$ , 약 4  $\mu\text{m}$  내지 약 10  $\mu\text{m}$ , 약 5  $\mu\text{m}$  내지 약 10  $\mu\text{m}$ , 약 6  $\mu\text{m}$  내지 약 10  $\mu\text{m}$ , 약 7  $\mu\text{m}$  내지 약 10  $\mu\text{m}$ , 약 8  $\mu\text{m}$  내지 약 10  $\mu\text{m}$ , 약 9  $\mu\text{m}$  내지 약 10  $\mu\text{m}$ , 약 1  $\mu\text{m}$  내지 약 2  $\mu\text{m}$ , 약 1  $\mu\text{m}$  내지 약 3  $\mu\text{m}$ , 약 1  $\mu\text{m}$  내지 약 4  $\mu\text{m}$ , 약 1  $\mu\text{m}$  내지 약 5  $\mu\text{m}$ , 약 1  $\mu\text{m}$  내지 약 6  $\mu\text{m}$ , 약 1  $\mu\text{m}$  내지 약 7  $\mu\text{m}$ , 약 1  $\mu\text{m}$  내지 약 8  $\mu\text{m}$ , 약 1  $\mu\text{m}$  내지 약 9  $\mu\text{m}$ , 약 2  $\mu\text{m}$  내지 약 9  $\mu\text{m}$ , 약 3  $\mu\text{m}$  내지 약 8  $\mu\text{m}$ , 약 4  $\mu\text{m}$  내지 약 7  $\mu\text{m}$ , 또는 약 5  $\mu\text{m}$  내지 약 6  $\mu\text{m}$  일 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다.
- [0037] 도 1의 (a) 는 본원의 일 구현예에 따른 다공성 폐질환용 약물 전달체고, (b) 는 종래의 약물 전달체이고, 도 2 의 (a) 는 본원의 일 구현예에 따른 다공성 폐질환용 약물 전달체에서 약물 입자가 방출되는 모식도이고, (b) 는 종래의 약물 전달체에서 약물 입자가 방출되는 모식도이며, 도 3 의 (a) 는 본원의 일 구현예에 따른 다공성 폐질환용 약물 전달체와 대식 세포 사이의 관계를 나타낸 그림이고, (b) 는 종래의 약물 전달체와 대식 세포 사이의 관계를 나타낸 그림이며, (c) 는 본원의 일 구현예에 따른 다공성 폐질환용 약물 전달체의 형광 현미경 사진이다.
- [0038] 후술하겠지만 본원에 따른 다공성 폐질환용 약물 전달체는 생분해성 고분자로 이루어진 다공성 디스크 입자에,



폐질환 치료를 위한 약물 입자를 내재된 것으로서, 약물 입자의 환부 도착도, 환부에서의 약물 입자 방출도, 및 인체 무해성을 만족시킬 수 있어 종래의 폐질환 치료용 약물 또는 약물 전달체에 비해 우수하다.

- [0039] 본원의 일 구현예에 따르면, 상기 디스크 입자는 다공성 구조를 가질 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다.
- [0040] 상기 디스크 입자가 다공성 구조를 가짐으로써, 다공성 구조의 형태학적인 특성에 의해 대식 세포 등에 의해 발생하는 내재화 현상을 효과적으로 제어하고 회피할 수 있다.
- [0041] 구체적으로, 종래의 비다공성 디스크 입자는 본원에 따른 다공성 디스크 입자에 비해 밀도가 작다. 이에 따라, 종래의 비다공성 디스크 입자는 상대적으로 밀도가 커서 세포 표면으로 침강하여 세포에 의해 내재화되고, 본원에 따른 다공성 디스크 입자는 상대적으로 밀도가 작아 비다공성 디스크 입자에 비해 세포에 의해 내재화되는 현상이 발생하지 않고, 이에 따라 식균 작용을 회피할 수 있다.
- [0042] 본원의 일 구현예에 따르면, 상기 다공성 디스크 입자는 대식 세포의 식균 작용을 억제할 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다.
- [0043] 본원에 따른 다공성 폐질환용 약물 전달체의 디스크 입자가 다공성 구조를 가진다. 이로 인해, 상기 다공성 폐질환용 약물 전달체는 비다공성 구조의 디스크 입자를 포함하는 종래의 약물 전달체에 비해 더 많은 약물을 적재할 수 있고, 빠르게 약물을 방출할 수 있다. 또한, 다공성 구조를 통해 대식 세포의 식균 작용을 억제할 수 있어 상기 약물 전달체가 환부에 도착하기 전 대식 세포에 의해 제거되는 것을 최소화할 수 있다.
- [0044] 본원에 따른 다공성 폐질환용 약물 전달체와 같이, 다공성 구조를 갖는 디스크 입자는 다공성 원반형 고분자 입자(porous discoidal polymeric particles, porous DPPs)라고 할 수 있다. 종래의 약물 전달체와 같이, 다공성 구조를 갖지 않는 디스크 입자는 비다공성 원반형 고분자 입자(non-discoidal polymeric particle, non-porous DPPs)라고 할 수 있다.
- [0045] 도 1 및 도2 를 참조하면, 상기 디스크 입자가 다공성 구조일 경우 상기 디스크 입자의 내부에 위치한 상기 약물 입자가 표면에 노출될 수 있으나, 종래의 약물 전달체와 같이 디스크 입자가 비다공성 구조(non-porous)를 가질 경우 디스크 입자의 내부에 위치한 약물 입자가 표면에 노출되지 않을 수 있다. 이러한 구조적 차이에 의해, 본원에 따른 다공성 폐질환용 약물 전달체는 다수의 약물 입자를 방출할 수 있는 반면, 종래의 약물 전달체는 소수의 약물 입자 만을 방출할 수 있어 치료 효과에서 차이가 발생할 수 있다.
- [0046] 본원의 일 구현예에 따르면, 상기 디스크 입자는 5  $\mu\text{m}$  의 크기인 것을 포함할 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다. 상기 디스크 입자는 5  $\mu\text{m}$  의 크기로서, 적혈구와 모양이 유사하며, 부드러운 특성으로 인해 대식세포의 활성화를 현저히 줄일 수 있다.
- [0047] 또한, 상기 디스크 입자의 크기를 통해 상기 다공성 폐질환용 약물 전달체가 전달될 신체 기관을 조절할 수 있다. 예를 들어, 논문(Blanco, E., Shen, H. & Ferrari, M. Principles of nanoparticle design for overcoming biological barriers to drug delivery. Nat Biotechnol 33, 941-951 (2015).)에 따르면, 상기 다공성 폐질환용 약물 전달체 입자의 크기, 형상, 및 전기적 성질(+, 중성, -)을 통해 신체 내에 전달되는 정도를 조절할 수 있다. 예를 들어, 상기 디스크 입자의 크기가 150 nm 이상일 경우, 상기 디스크 입자는 폐(lung), 간(liver), 및 비장(spleen)에 고루 전달될 수 있으나 신장(kidney)에는 전달되지 않을 수 있다. 또 한 예를 들어, 상기 디스크 입자의 크기가 5 nm 일 경우, 상기 디스크 입자는 신장에만 선택적으로 전달될 수 있다.
- [0048] 본원의 일 구현예에 따르면, 상기 디스크 입자는 폴리락타이드-코-글리콜라이드를 포함할 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다. 본원에 따른 폴리락타이드-코-글리콜라이드는 체내에서 락트산(Lactic acid)과 글리콜산(Glycolic acid)으로 완전 분해되는 생분해성을 가지면서도 체내 신진대사에 의해서  $\text{CO}_2$  로 체외 배출되는 인체에 전혀 무해한 고분자로서 FDA 의 승인을 받은 물질이다. 또한, 폴리락타이드-코-글리콜라이드는 약물과 함께 미립구의 형태로 제형화가 가능하다. 이러한 제형화에 의해서 약물이 외부환경에 의해서 변성 또는 응집되어 그의 활성이 변화되는 것을 막을 뿐만 아니라, 폴리락타이드-코-글리콜라이드는 담체로서 서방성을 가지고 있어, 한 번의 투여로 약물이 오랜 기간 효과를 지속할 수 있다. 게다가, 폴리락타이드-코-글리콜라이드는 생분해기간 및 약물의 방출조절이 가능하다. 즉, 공중합체 조성과 분자량을 달리하여, 제형화 형태로서 미립구의 크기를 필요에 따라 조절할 수 있고, 약물의 전달기간도 몇 주부터 몇 달까지 다양하게 조절할 수 있다. 이러한 서방성 특성은, 아쥘벤트(Adjuvant) 효과도 지니고 있어 면역학적으로도 그의 응용범위가 넓다. 그러나, 종래 기술에서 폴리락타이드-코-글리콜라이드는 약물 전달체로서 사용되어왔지만, 폐질환 부위에 집중적으로 축적되어 폐질환을 진단 또는 치료할 수 있는 효과가 입증되지 않았다.



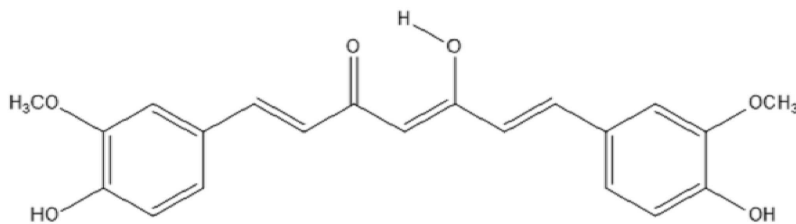
[0049] 본원의 일 구현예에 따르면, 상기 디스크 입자는 폴리글리콜산(PGA), 폴리락타이드(PLA), 폴리글리콜라이드(PG), 폴리포스파젠, 폴리이미노카보네이트, 폴리포스포에스테르, 폴리안하이드라이드, 폴리오르쏘에스테르, 및 이들의 조합들로 이루어진 군으로부터 선택된 고분자를 추가 포함하는 것일 수 있으며, 바람직하게는 폴리글리콜산을 추가 포함할 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다.

[0050] 본원의 일 구현예에 따르면, 상기 디스크 입자는 24 시간 이후 분해되는 것일 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다. 상기 디스크 입자는 생분해성 고분자인 폴리락타이드-코-글리콜라이드를 이용하여 생체 분해됨으로써 인체에 무해한 장점이 있다.

[0051] 본원의 일 구현예에 따르면, 상기 약물 입자는 커큐민을 포함할 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다.

[0052] 본원에 따른 커큐민(curcumin)은 하기 화학식 1로서 표시되는 물질로서, 항염증, 항산화, 및 항종양 효과를 가져 천식, 기관지염 등의 폐 질환뿐만 아니라, 대장암, 위암, 유방암 등의 다양한 질병을 치료할 수 있는 물질을 의미한다.

[0053] [화학식 1]



[0054]

[0055] 그러나, 상기 커큐민은 물에 대한 용해도가 낮고(0.002 mg/ml), 신체 내에서 빠르게 대사되어 생체 이용률이 낮은 단점이 있다.

[0056] 본원에 따른 다공성 폐질환용 약물 전달체는 상기 커큐민이 다공성 디스크 입자의 내부에 배치된 구조를 갖고, 상기 디스크 입자의 크기는 1  $\mu\text{m}$  내지 10  $\mu\text{m}$ 이다. 상기 다공성 폐질환용 약물 전달체의 구조 및 크기에 의해, 상기 다공성 폐질환용 약물 전달체는 커큐민이 기관지 등의 환부가 아닌 다른 신체 부위로 전달되는 것을 억제하고, 상기 전달체가 환부에 도착하면 충분한 양의 커큐민을 방출할 수 있도록 형성될 수 있다.

[0057] 본원의 일 구현예에 따르면, 다공성 폐질환용 약물 전달체 100 중량부에 대하여, 상기 다공성 폐질환용 약물 전달체는 상기 약물 입자를 17 중량부 내지 20 중량부로서 포함할 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다. 예를 들어, 상기 다공성 폐질환용 약물 전달체는 상기 약물 입자를 약 17 중량부 내지 약 20 중량부, 약 17.5 중량부 내지 약 20 중량부, 약 18 중량부 내지 약 20 중량부, 약 18.5 중량부 내지 약 20 중량부, 약 19 중량부 내지 약 20 중량부, 약 19.5 중량부 내지 약 20 중량부, 약 17 중량부 내지 약 17.5 중량부, 약 17 중량부 내지 약 18 중량부, 약 17 중량부 내지 약 18.5 중량부, 약 17 중량부 내지 약 19 중량부, 약 17 중량부 내지 약 19.5 중량부, 약 17.5 중량부 내지 약 19.5 중량부, 약 18 중량부 내지 약 19 중량부 또는 약 18.5 중량부로서 포함할 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다.

[0058] 바람직하게는, 상기 다공성 폐질환용 약물 전달체는 상기 약물 입자를 약  $18.9 \pm 0.6\%$  만큼 포함할 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다.

[0059] 다만, 상기 다공성 폐질환용 약물 전달체를 제조할 때 약물의 양을 늘림으로써, 상기 다공성 폐질환용 약물 전달체에 포함되는 약물 입자의 비율은 20 중량부를 초과할 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다.

[0060] 상술하였듯, 상기 다공성 폐질환용 약물 전달체의 약물 입자는 다공성 구조를 갖는 디스크 입자에 적재되는 것이다. 즉, 상기 약물 입자가 상기 디스크 입자의 내부에 적재되더라도 상기 약물 입자는 상기 디스크 입자의 표면으로 방출될 수 있다.

[0061] 그러나, 종래의 약물 전달체의 디스크 입자와 같이 디스크 입자가 비다공성 구조를 가질 경우, 약물 입자가 외부로 방출되기 어려울 수 있고, 대식 세포에 의해 식균되어 환부에 도착하기 전 제거될 수 있다.

[0062] 본원의 일 구현예에 따르면, 상기 치료제는 화학요법 화합물, 항염증제, 항암제, 및 이들의 조합들로 이루어진 군으로부터 선택된 치료제를 추가 포함할 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다.

[0063] 본원의 일 구현예에 따르면, 상기 다공성 폐질환용 약물 전달체는 화학요법 화합물, 항염증제, 항암제, 및 이들

의 조합들로 이루어진 군으로부터 선택된 치료제를 추가 포함할 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다.

- [0064] 본원의 일 구현예에 따르면, 상기 치료제는 세포 독성제, 세포 정지제, 알킬화제, 대사 길항물질, 항종양 항생 물질, DNA 중합효소 억제제, DNA 자이라아제 억제제, 국소이성화효소 억제제, 유사분열 억제제, 코르티코 스테로이드, 인터카레이팅제, 항체, 호르몬, 길항물질, 및 이들의 조합들로 이루어진 군으로부터 선택된 것을 포함할 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다.
- [0065] 본원의 일 구현예에 따르면, 상기 치료제는 테오필린, 에피네프린, 알부테롤, 이프라트로피움, 티오토로피움, 몬테루카스트, 자피르루카스트, 질류톤, 크로몰린, 네도크로밀, 코르티스테로이드, 및 이들의 조합들로 이루어진 군으로부터 선택된 것을 포함할 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다.
- [0066] 본원에 따른 다공성 폐질환용 약물 전달체의 약물 입자는 커큐민으로서, 폐 기관지에서 발생한 염증을 줄일 수 있으나 위장 장애 등의 부작용이 발생할 수 있다. 커큐민을 포함하는 약물 입자의 폐질환 치료 효과를 높이면서, 발생할 수 있는 부작용을 최소화하기 위해 폐질환 치료에 사용되는 약물을 상기 디스크 입자에 추가로 적재할 수 있다.
- [0067] 본원의 일 구현예에 따르면, 상기 다공성 폐질환용 약물 전달체는 광학 활성제를 포함할 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다.
- [0068] 상기 광학 활성제는 형광 현미경 분석을 위해 추가되는 물질로서, 상기 다공성 폐질환용 약물 전달체와 대식세포 사이의 반응을 확인하기 위한 것이다.
- [0069] 본원의 일 구현예에 따르면, 상기 광학 활성제는 로다민 B, 녹색 형광 단백질, 형광 발색단, 발색단, 형광 발색 염료, 발색 염료, 시아닌, 쿠마린, 안트라센, 아크리딘, 옥사진, 아틸메틴, 테트라피롤, 피렌, 크산틴, 형광분자, 텍사스 레드, FITC, 말레이미드, 시클릭이미딜 에스테르, 및 이들의 조합들로 이루어진 군으로부터 선택된 것을 포함하는 것일 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다.
- [0070] 본원에 따른 대식세포는 선천 면역을 담당하는 세포로서, 탐식세포라고도 한다. 상기 대식 세포는 외부로부터 침입된 물질을 제거하기 때문에, 약물 전달체를 통해 환부에 약물을 전달할 경우 대식세포에 의해 약물 전달체가 제거되지 않도록 주입 또는 설계할 필요가 있다.
- [0071] 본원의 일 구현예에 따르면, 상기 다공성 폐질환용 약물 전달체는 암 세포의 증식을 억제할 수 있다.
- [0072] 상술하였듯, 커큐민은 항염증, 항산화, 및 항종양 효과를 갖기 때문에, 암 환부에 상기 다공성 폐질환용 약물 전달체를 전달하면 상기 커큐민을 포함하는 약물 입자에 의해 암 세포의 증식을 억제할 수 있다.
- [0073] 본원의 일 구현예에 따르면, 상기 다공성 폐질환용 약물 전달체의 제타 포텐셜(zeta potential)은  $-35\text{ mV}$  내지  $-25\text{ mV}$  일 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다. 예를 들어, 상기 다공성 폐질환용 약물 전달체의 제타 포텐셜은 약  $-35\text{ mV}$  내지 약  $-25\text{ mV}$ , 약  $-35\text{ mV}$  내지 약  $-26\text{ mV}$ , 약  $-35\text{ mV}$  내지 약  $-27\text{ mV}$ , 약  $-35\text{ mV}$  내지 약  $-28\text{ mV}$ , 약  $-35\text{ mV}$  내지 약  $-29\text{ mV}$ , 약  $-35\text{ mV}$  내지 약  $-30\text{ mV}$ , 약  $-35\text{ mV}$  내지 약  $-31\text{ mV}$ , 약  $-35\text{ mV}$  내지 약  $-32\text{ mV}$ , 약  $-35\text{ mV}$  내지 약  $-33\text{ mV}$ , 약  $-35\text{ mV}$  내지 약  $-34\text{ mV}$ , 약  $-26\text{ mV}$  내지 약  $-25\text{ mV}$ , 약  $-27\text{ mV}$  내지 약  $-25\text{ mV}$ , 약  $-28\text{ mV}$  내지 약  $-25\text{ mV}$ , 약  $-29\text{ mV}$  내지 약  $-25\text{ mV}$ , 약  $-30\text{ mV}$  내지 약  $-25\text{ mV}$ , 약  $-31\text{ mV}$  내지 약  $-25\text{ mV}$ , 약  $-32\text{ mV}$  내지 약  $-25\text{ mV}$ , 약  $-33\text{ mV}$  내지 약  $-25\text{ mV}$ , 약  $-34\text{ mV}$  내지 약  $-25\text{ mV}$ , 약  $-34\text{ mV}$  내지 약  $-26\text{ mV}$ , 약  $-33\text{ mV}$  내지 약  $-27\text{ mV}$ , 약  $-32\text{ mV}$  내지 약  $-28\text{ mV}$ , 약  $-31\text{ mV}$  내지 약  $-29\text{ mV}$ , 또는 약  $-30\text{ mV}$ 일 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다.
- [0074] 바람직하게는, 상기 다공성 폐질환용 약물 전달체의 제타 포텐셜은 약  $-29.7\text{ mV}$  내지  $-28.9\text{ mV}$  일 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다.
- [0075] 본원에 따른 제타 포텐셜은 입자 사이의 반발력 또는 인력의 크기를 나타내는 것을 의미한다.
- [0076] 또한, 본원의 제 2 측면은 상기 제 1 측면에 따른 다공성 폐질환용 약물 전달체의 제조 방법에 대한 것으로서, 패턴을 가진 고분자 필름을 형성하는 단계, 상기 고분자 필름의 패턴에 폴리락타이드-코-글리콜라이드(PLGA)를 포함하는 고분자 및 커큐민을 포함하는 약물 입자를 포함하는 혼합 용액을 로딩하는 단계, 및 상기 고분자 필름을 제거하여 상기 약물 입자가 도입되고, 폴리락타이드-코-글리콜라이드(PLGA)를 포함하는 다공성 구조의 디스크 입자를 형성하는 단계를 포함하는, 다공성 폐질환용 약물 전달체의 제조 방법에 대한 것이다.
- [0077] 본원의 제 2 측면에 따른 다공성 폐질환용 약물 전달체의 제조 방법에 대하여, 본원의 제 1 측면과 중복되는 부분들에 대해서는 상세한 설명을 생략하였으나, 그 설명이 생략되었다더라도 본원의 제 1 측면에 기재된 내용은 본

원의 제 2 측면에 동일하게 적용될 수 있다.

- [0078] 도 4 는 본원의 일 구현예에 따른 다공성 폐질환용 약물 전달체의 제조 방법의 순서도이고, 도 5 는 본원의 일 구현예에 따른 다공성 폐질환용 약물 전달체의 제조 방법의 모식도이다. 이와 관련하여, 도 5 의 (a) 내지 (d) 는 패턴을 가진 고분자 필름을 형성하는 단계이고, (e) 는 혼합 용액을 로딩하는 단계이며, (f) 는 상기 고분자 필름에 상기 혼합 용액이 로딩된 단계로서, 상기 고분자 필름을 제거함으로써 약물 입자가 도입되고, 다공성 구조의 디스크 입자를 형성함으로써 다공성 폐질환용 약물 전달체가 형성되었음을 (g)에서 확인할 수 있다.
- [0079] 먼저, 패턴을 가진 고분자 필름을 형성한다 (S100).
- [0080] 본원의 일 구현예에 따르면, 상기 패턴을 가진 고분자 필름을 형성하는 단계는, 패턴을 갖는 기판을 준비하는 단계, 고분자를 이용해 상기 기판의 본을 뜨는 단계, 상기 본을 이용해 고분자 필름을 형성함으로써, 상기 기판과 동일한 패턴을 고분자 기판을 형성하는 단계를 포함한다.
- [0081] 본원의 일 구현예에 따르면, 상기 본을 뜨는 고분자는 PDMS 이고, 상기 고분자 필름은 PVA(polyvinylalcohol) 을 포함할 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다.
- [0082] 이어서, 상기 고분자 필름의 패턴에 폴리락타이드-코-글리콜라이드(PLGA)를 포함하는 고분자 및 커큐민을 포함하는 약물 입자를 포함하는 혼합 용액을 로딩한다 (S200). 이와 관련하여 "고분자 필름의 패턴에 용액을 로딩"하는 것은, 상기 고분자 필름의 패턴에 의해 형성된 홈 등에 상기 혼합 용액을 적재하는 것을 의미하는 것이다.
- [0083] 본원의 일 구현예에 따르면, 상기 혼합 용액은 폴리락타이드-코-글리콜라이드(PLGA)를 포함하는 고분자 및 커큐민을 포함하는 약물 입자를 포함한다.
- [0084] 본원의 일 구현예에 따르면, 상기 혼합 용액은 탄산수소암모늄을 추가 포함할 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다.
- [0085] 상기 탄산수소암모늄( $\text{NH}_4\text{CO}_3$ )는 암모니아( $\text{NH}_3$ )- 및  $\text{CO}_2$  를 포함하는 가스로 분해되고, 상기 가스는 제조 과정에서 방출되므로, 상기 고분자 필름의 패턴에 로딩된 용액은 용매가 제거됨으로써 다공성 구조를 갖는 디스크 입자로 형성될 수 있다.
- [0086] 본원의 일 구현예에 따르면, 상기 고분자는 폴리글리콜산(PGA), 폴리락타이드(PLA), 폴리글리콜라이드(PG), 폴리포스파젠, 폴리이미노카보네이트, 폴리포스포에스테르, 폴리안하이드라이드, 폴리오르쏘에스테르, 및 이들의 조합들로 이루어진 군으로부터 선택된 고분자를 추가 포함할 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다.
- [0087] 이어서, 상기 고분자 필름을 제거하여 상기 약물 입자가 도입되고, 폴리락타이드-코-글리콜라이드(PLGA)를 포함하는 다공성 구조의 디스크 입자를 형성한다 (S300).
- [0088] 상기 패턴에 적재된 혼합 용액의 용매(예를 들어 DI water)를 증발시키면, 상기 고분자 필름의 패턴의 내부에는 커큐민을 포함하는 약물 입자 및 폴리락타이드-코-글리콜라이드를 포함하는 고분자를 포함하는 디스크 입자가 존재할 수 있다. 상기 고분자 필름이 PVA 일 경우, 상기 디스크 입자를 포함하는 고분자 필름을 물에 함침시키면 물에 의해 상기 고분자 필름이 용해되기 때문에, 필터를 이용해 다공성 폐질환용 약물 전달체를 수득할 수 있다.
- [0089] 이하 실시예를 통하여 본 발명을 더욱 상세하게 설명하고자 하나, 하기의 실시예는 단지 설명의 목적을 위한 것이며 본원의 범위를 한정하고자 하는 것은 아니다.
- [0090] [실시예] : 다공성 디스크 입자(porous DPPs)의 제조
- [0091] 도 5 를 참조하여 상기 디스크 입자의 제조 방법에 대해 설명하도록 한다.
- [0092] 먼저, 전자빔 리소그래피를 이용하여 너비 5  $\mu\text{m}$ , 깊이 1.10  $\mu\text{m}$  를 가지는 복수의 패턴이 형성된 실리콘 주형을 생성하였다. 이어서, 폴리디메틸실록산 층을 상기 실리콘 주형 상에 증착하여 상기 실리콘 주형의 패턴과 동일한 패턴을 가지는 폴리디메틸실록산(PDMS) 주형을 제조하였다. 이어서, 폴리비닐알코올을 상기 PDMS 주형 상에 형성하여 PDMS 주형의 패턴과 동일한 패턴을 가지는 폴리비닐알코올 박막을 제조하였다.
- [0093] 이어서, 200  $\mu\text{l}$  의 아세톤에 용해된 폴리락타이드-코-글리콜라이드(PLGA) 70 mg, 50  $\mu\text{l}$  의 디메틸 설펝사이드(DMSO) 에 용해된 커큐민 30 mg, 및 4% 탄산수소암모늄 수용액을 혼합한 용액을 제조하였다. 이어서, 상기 혼합 용액을 상기 PDMS 박막의 패턴에 로딩한 후, 37 $^{\circ}\text{C}$  에서 5 분간 필름을 건조시켰다.

[0094] 이어서, 상기 필름을 물에 2 시간 동안 용해시킨 후, 필터링 및 원심분리하여 입자를 수득하였다 (porous DPPs 약물 전달체).

[0095] 이와 관련하여, 상기 입자는 커큐민 뿐만 아니라 로다민B 를 추가로 포함할 수 있다.

[0096] [비교예 1] : 비다공성 디스크 입자(non-porous DPPs)의 제조

[0097] 상기 실시예의 과정과 동일하되, 탄산수소암모늄 수용액을 혼합하지 않았다 (Non-porous DPPs 약물 전달체).

[0098] 이와 관련하여, 상기 실시예에 따른 약물 전달체와, 상기 비교예 1 에 따른 약물 전달체의 입자 크기, 제타 포텐셜, 및 약물 적재량을 비교하였다.

표 1

[0099]

	입자 크기 ( $\mu\text{m}$ )	Zeta Potential (mV)	약물 적재량 (%)
실시예	$5.13 \pm 0.0929$	$-29.3 \pm 0.4$	$18.89 \pm 0.62$
비교예 1	$5.0 \pm 0.25632$	$-21.2 \pm 0.3$	$16.69 \pm 0.23$

[0100] [비교예 2]

[0101] 디스크 입자에 적재되지 않은, 순수한 커큐민(free curcumin)을 사용하였다.

[0102] [실험예 1]

[0103] 도 6 의 (a) 는 본원의 일 실시예 및 비교예에 따른 디스크 입자의 SEM 이미지이고, (b) 및 (c) 는 상기 디스크 입자에 약물 입자를 추가하였을 때의 형광 현미경 사진이다. 구체적으로, 도 6 의 (b) 는 로다민 B 를 적재한 porous DPPs 및 non-porous DPPs 의 형광 현미경 사진이고, (c) 는 커큐민을 적재한 porous DPPs 및 non-porous DPPs 의 형광 현미경 사진을 의미한다.

[0104] 도 6 을 참조하면, 실시예에 따른 디스크 입자(porous DPPs)는 비교예에 따른 디스크 입자(non-porous DPPs)와 달리 표면에 기공이 존재함을 확인할 수 있다.

[0105] [실험예 2]

[0106] 도 7 은 본원의 일 실시예 및 비교예에 따른 디스크 입자의 세포 독성을 나타낸 결과이다.

[0107] 도 7 을 참조하면, PLGA 은 세포 독성이 적은 것을 확인할 수 있다.

[0108] [실험예 3]

[0109] 도 8 은 본원의 일 실시예 및 비교예에 따른 약물 전달체의 시간에 따른 약물 입자 방출 속도에 대한 그래프이다.

[0110] 도 8 을 참조하면, 상기 실시예에 따른 porous DPPs 약물 전달체에서는 7 일(168시간) 동안 약 73% 의 커큐민이 방출되었으나, 상기 비교예에 따른 non-porous DPPs 약물 전달체에서는 7 일 동안 약 52% 의 커큐민이 방출되었다. 즉, 상기 실시예에 따른 약물 전달체와 같이, 다공성 구조를 갖는 디스크 입자에서 약물 입자가 더 많이 방출될 수 있음을 확인할 수 있다.

[0111] [실험예 4]

[0112] 도 9 는 본원의 일 실시예 및 비교예에 따른 약물 전달체의 세포 억제를 나타낸 그래프이다. 구체적으로, 도 9 는 상기 약물 전달체의 인간 유방암 세포인 MCF-7 세포에 대한 세포 증식 방지 효과를 실험한 것으로서, 도 9 의 (a) 및 (b) 는 48 시간 동안 수행한 것이고, (c) 및 (d) 는 72 시간 동안 수행한 것이다.

[0113] 또한, 도 9 의  $IC_{50}$  은 약물이 투여되었을 때 세포 활성화도(enzyme/protein activity)가 절반으로 떨어지는 순간의 최대 농도를 의미한다.

[0114] 도 9 를 참조하면, 커큐민을 단독으로 사용했을 경우(비교예 2), 커큐민이 적재된 다공성 DPPs(실시예) 또는 비다공성 DPPs(비교예 1)에 비해 세포 독성 효과가 높은 것을 확인할 수 있고, 상기 다공성 DPPs 는 비다공성 DPPs 에 비해 빠르게 약물이 방출되어 세포 독성 효과가 높은 것을 확인할 수 있다. 그러나, 실제로 특정 질

환을 치료하기 위해 커큐민을 단독으로 사용할 경우 빠른 대사 작용으로 커큐민이 환부에 전달되지 못하는 문제가 발생할 수 있기 때문에, 상기 실시예와 같은 다공성 DPPs 에 적재된 커큐민이 가장 뛰어난 효과를 가질 수 있다.

[0115] [실험예 5]

[0116] 도 10 은 본원의 일 실시예 및 비교예에 따른 약물 전달체의 세포 내재화(intracellular uptake) 실험 결과에 대한 사진 및 그래프이고, 도 11 의 (a) 는 본원의 일 실시예 및 비교예에 따른 약물 전달체의 형광 현미경 사진이고, (b) 는 상기 실시예 및 비교예에 따른 약물 전달체의 형광 강도에 대한 그래프이며, (c) 는 형광 세기에 대한 그래프이다. 구체적으로, 도 10 의 (a) 및 (b) 는 MCF-7 세포(유방암 세포)에 대한 것이고, (c) 및 (d) 는 Raw 264.7 세포(대식 세포)에 대한 것이다. 또한, 도 11 의 (a) 는 FITC(Fluorescein isothiocyanate) 형광 입자를 접합한 DPPs 를 RAW 264.7 에 12 시간 동안 반응시킨 후 약물 전달체의 세포 내재화 실험 결과를 나타낸 것이고, (b) 는 상기 실시예 및 비교예 1 에 따른 약물 전달체를 이용한 유세포분석(Flow cytometry analysis) 결과를 의미한다.

[0117] 도 10 을 참조하면, 상기 실시예에 따른 porous DPPs 약물 전달체 및 상기 비교예에 따른 non-porous DPPs 약물 전달체는 MCF-7 세포 뿐만 아니라 RAW 264.7 세포에도 약물을 전달할 수 있다. 또한, 도 10 의 (a) 를 참조하면, 시간이 지남에 따라 비다공성과 다공성 입자에서 약물이 방출되어 약물이 세포 내 내재화 되었음을 확인할 수 있다.

[0118] 또한 도 11 을 참조하면, 상기 non-porous DPPs 약물 전달체는 상기 porous DPPs 약물 전달체에 비해 더 높은 형광 강도 및 흡수도를 보이며, 이는 non-porous 약물 전달체가 porous 약물 전달체에 비해 밀도가 높기 때문이다. 구체적으로 도 11 의 (b) 를 참조하면, 상기 non-porous DPPs 약물 전달체는 세포 내에 내재화되어 강한 형광 강도를 나타내는 반면, 상기 porous DPPs 약물 전달체는 낮은 형광 강도를 나타내고 있다.

[0119] 즉, 상기 실시예에 따른 다공성 DPPs 약물 전달체는 종래의 비다공성 DPPs 약물 전달체에 비해, 대식 세포의 식균 작용으로 제거되는 정도가 낮다.

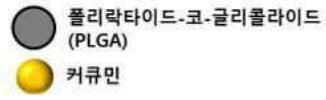
[0120] 전술한 본원의 설명은 예시를 위한 것이며, 본원이 속하는 기술분야의 통상의 지식을 가진 자는 본원의 기술적 사상이나 필수적인 특징을 변경하지 않고서 다른 구체적인 형태로 쉽게 변형이 가능하다는 것을 이해할 수 있을 것이다. 그러므로 이상에서 기술한 실시예들은 모든 면에서 예시적인 것이며 한정적이 아닌 것으로 이해해야만 한다. 예를 들어, 단일형으로 설명되어 있는 각 구성 요소는 분산되어 실시될 수도 있으며, 마찬가지로 분산된 것으로 설명되어 있는 구성 요소들도 결합된 형태로 실시될 수 있다.

[0121] 본원의 범위는 상기 상세한 설명보다는 후술하는 특허청구범위에 의하여 나타내어지며, 특허청구범위의 의미 및 범위 그리고 그 균등 개념으로부터 도출되는 모든 변경 또는 변형된 형태가 본원의 범위에 포함되는 것으로 해석되어야 한다.

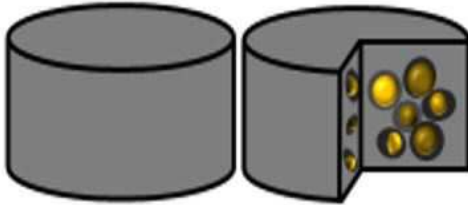
도면

도면1

(a)



(b)

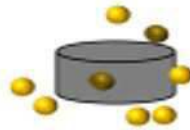


도면2

(a)

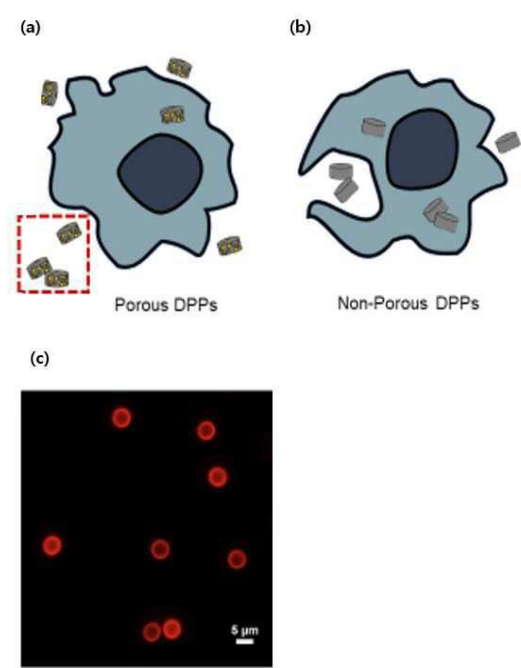


(b)

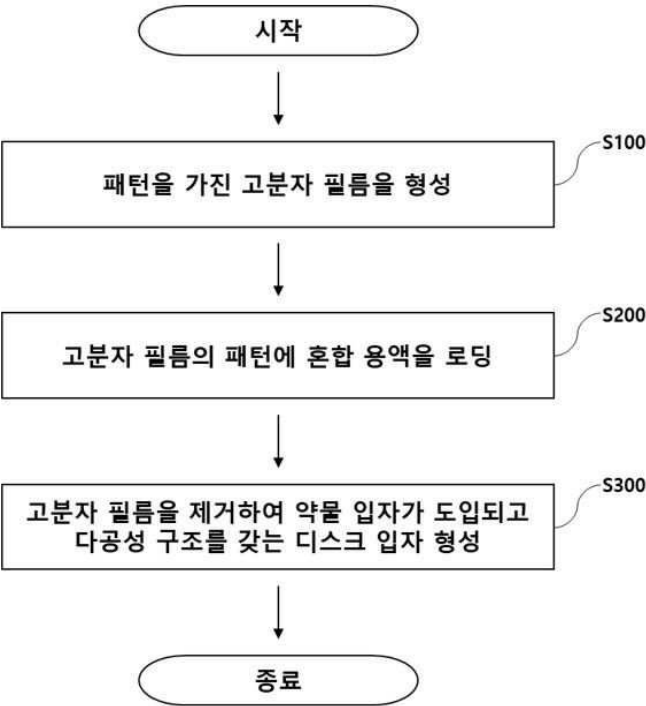




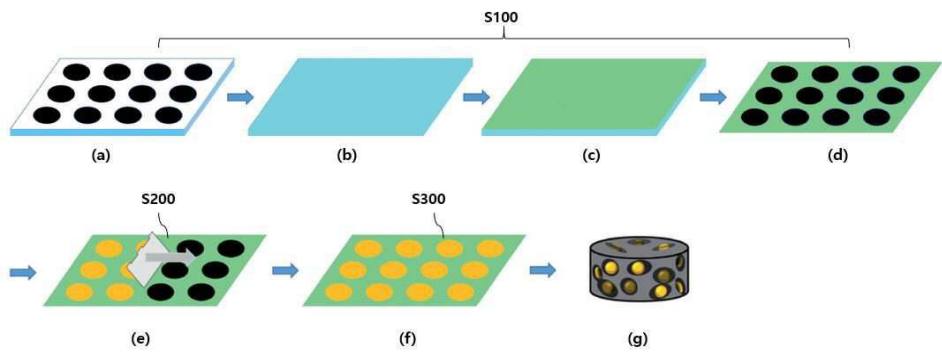
도면3



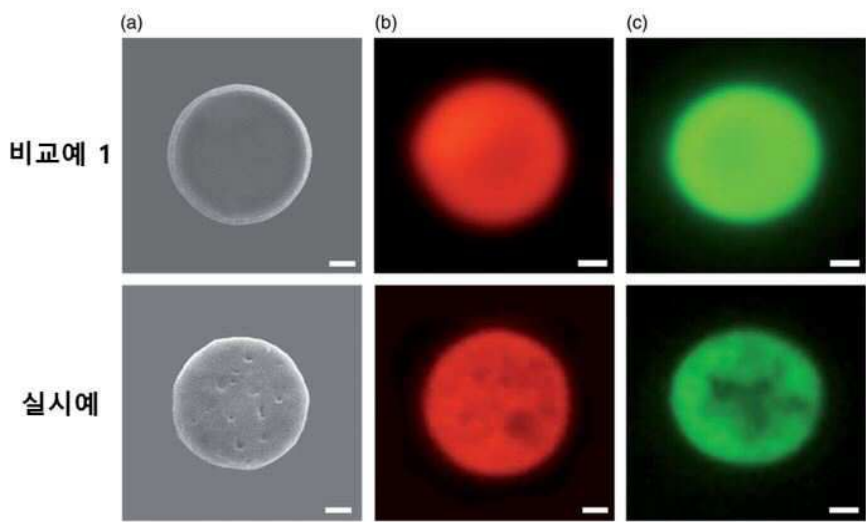
도면4



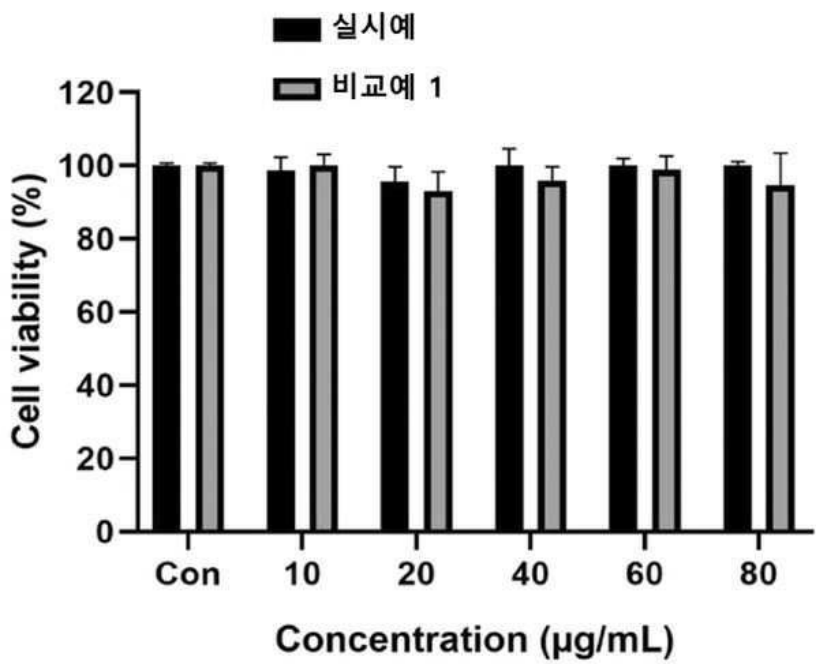
도면5



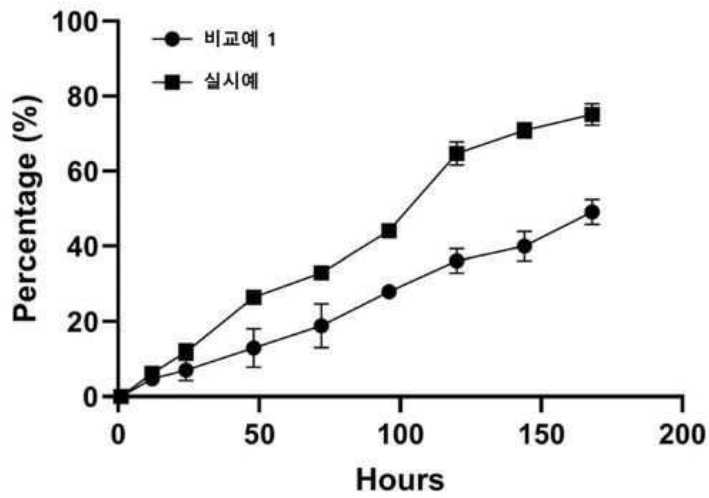
도면6



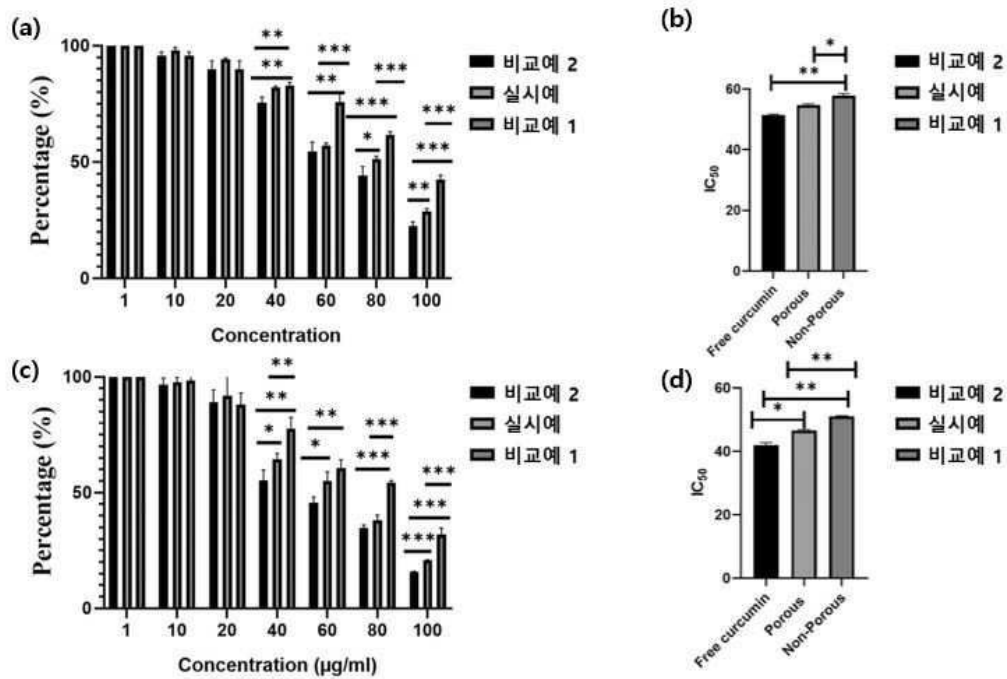
도면7



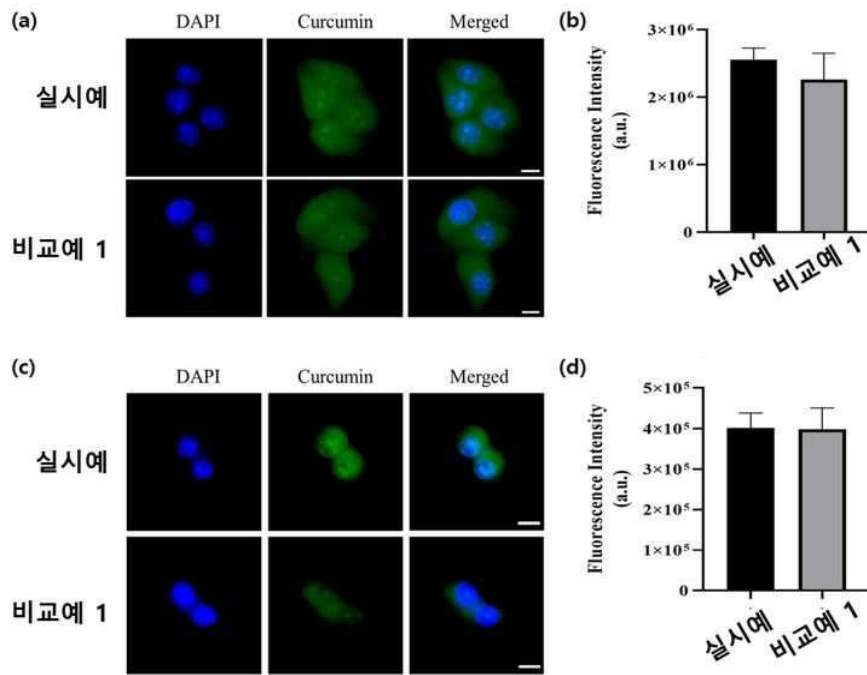
도면8



도면9



도면10



도면11

