

(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)(11) 공개번호 10-2019-0122531
(43) 공개일자 2019년10월30일

- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 9/00 (2006.01) A61K 47/10 (2017.01)
A61K 47/32 (2017.01)
- (52) CPC특허분류
A61K 9/0009 (2013.01)
A61K 47/10 (2013.01)
- (21) 출원번호 10-2018-0123958
(22) 출원일자 2018년10월17일
심사청구일자 2018년10월17일
- (30) 우선권주장
1020180046180 2018년04월20일 대한민국(KR)
- (71) 출원인
연세대학교 산학협력단
서울특별시 서대문구 연세로 50 (신촌동, 연세대학교)
- (72) 발명자
김지원
서울특별시 종로구 평창30길 71-11
이석희
서울특별시 마포구 큰우물로 28
(뒷면에 계속)
- (74) 대리인
오위환, 나성곤, 정기택

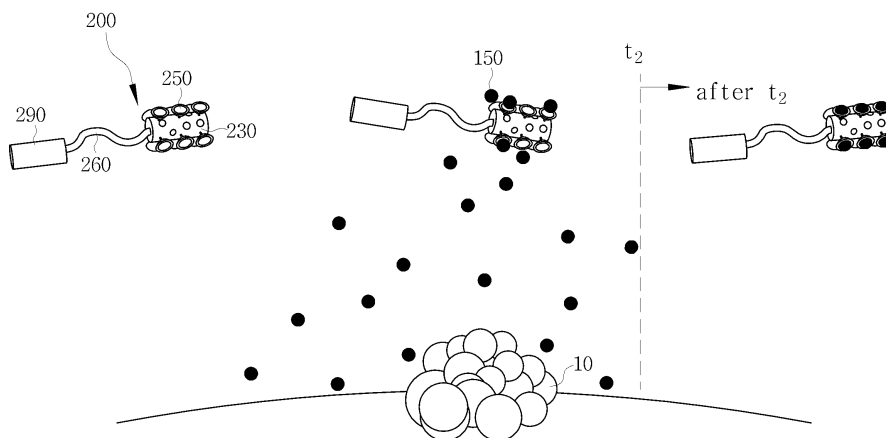
전체 청구항 수 : 총 9 항

(54) 발명의 명칭 약물 전달의 시공간 제어가 가능한 나노 구조체 시스템

(57) 요약

본 발명은 약물 전달의 시공간 제어가 가능한 나노 구조체 시스템에 관한 것으로, 약물 전달 나노 구조체 및 약물 회수 나노 구조체의 시간차를 이용하여 잔존하는 약물을 회수함으로써 부작용 약기를 방지하고, 시간과 공간의 정밀한 제어를 통해 보다 효율적인 생체 내 반응을 유도할 수 있는 효과가 있다.

대표도 - 도2



(52) CPC특허분류

A61K 47/32 (2013.01)

(72) 발명자

박지현

인천광역시 연수구 원인재로 81

오서예

경기도 부천시 원미구 신흥로86번길 13

김건호

전라북도 전주시 덕진구 진버들6길 7-5

김동준

인천광역시 남구 아암대로29번길 16

이원식

인천광역시 연수구 독배로 58

이 발명을 지원한 국가연구개발사업

과제고유번호 2016R1C1B1009709

부처명 과학기술정보통신부

연구관리전문기관 한국연구재단

연구사업명 신진연구자지원사업

연구과제명 이중 광스위치성 나노복합소재의 개발 및 응용

기 여 율 1/1

주관기관 연세대학교

연구기간 2018.04.01 ~ 2019.02.28

명세서

청구범위

청구항 1

표적 부위에 전달되는 약물을 포함하고, 외부에서 발생하는 자기장에 의한 운동력을 이용하여 이동하는 약물 전달 나노 구조체 및

상기 약물 전달 나노 구조체가 표적 부위에 전달한 약물을 회수하고, 외부에서 발생하는 자기장에 의한 운동력을 이용하여 이동하는 약물 회수 나노 구조체를 포함하는 약물 전달의 시공간 제어가 가능한 나노 구조체 시스템.

청구항 2

제 1 항에 있어서,

상기 약물 전달 나노 구조체 및 약물 회수 나노 구조체는,

자기장에 의해 각각 시간차를 두고 표적 부위로 이동하도록 하는 약물 전달의 시공간 제어가 가능한 나노 구조체 시스템.

청구항 3

제 1 항에 있어서,

상기 나노 구조체 시스템은 외부에서 상기 약물 전달 나노 구조체 및 약물 회수 나노 구조체로 자기장을 제공하는 자기장제공부를 더 포함하는, 약물 전달의 시공간 제어가 가능한 나노 구조체 시스템.

청구항 4

제 1 항에 있어서,

상기 약물 전달 나노 구조체는,

표적 부위로 전달하고자 하는 약물을 포함하는 전달머리부,

자기장에 의한 운동력을 이용하여 상기 전달머리부에 방향성을 제공하는 전달꼬리부 및

상기 전달머리부와 전달꼬리부를 연결하며 유연성을 갖는 전달연결부를 포함하는, 약물 전달의 시공간 제어가 가능한 나노 구조체 시스템.

청구항 5

제 4 항에 있어서,

상기 전달머리부는 다공성이고, 탄소계 화합물, 금속 및 고분자로 이루어진 군에서 선택되는 하나 이상의 소재인 것을 포함하는 약물 전달의 시공간 제어가 가능한 나노 구조체 시스템.

청구항 6

제 1 항에 있어서,

상기 약물 전달 나노 구조체는,

온도 또는 pH 자극에 의해 형태가 변화되어 약물을 방출하는 고분자물질로 코팅되어있는 것을 포함하는 약물 전달의 시공간 제어가 가능한 나노 구조체 시스템.

청구항 7

제 6 항에 있어서,

상기 고분자물질은 덴드리머(dendrimer), 폴리에틸렌글리콜(polyethylene glycol), 폴리피롤(polypyrrole), 폴리아크릴산(polyacrylic acid), 폴리 N-이소프로필아크릴아마이드(poly N-isopropylacrylamide) 및 폴리 N-(2-아미노에틸)메타크릴아마이드(poly N-(2-aminoethyl)methacrylamide)로 이루어진 군에서 선택되는 하나 이상의 고분자 또는 이들의 공중합체인 것을 포함하는 약물 전달의 시공간 제어가 가능한 나노 구조체 시스템.

청구항 8

제 1 항에 있어서, 상기 약물 회수 나노 구조체는,

표적 부위로 전달된 약물을 회수하는 회수머리부,

자기장에 의한 운동력을 이용하여 상기 회수머리부에 방향성을 제공하는 회수꼬리부 및

상기 회수머리부와 회수꼬리부를 연결하며 유연성을 갖는 회수연결부를 포함하는, 약물 전달의 시공간 제어가 가능한 나노 구조체 시스템.

청구항 9

제 8 항에 있어서,

상기 회수머리부는 다공성이고, 상기 표적 부위에 전달되는 약물을 회수하는 수용체를 포함하는 약물 전달의 시공간 제어가 가능한 나노 구조체 시스템.

발명의 설명

기술 분야

[0001] 본 발명은 약물을 전달하는 나노 구조체 시스템에 관한 것으로, 보다 상세하게는 세포 또는 조직의 표적 부위에 전달되는 약물을 포함하고 외부에서 발생하는 자기장에 의한 운동력을 이용하여 이동하는 약물 전달 나노 구조체 및 약물 전달 나노 구조체가 표적 부위에 전달한 약물을 회수하고, 외부에서 발생하는 자기장에 의한 운동력을 이용하여 이동하는 약물 회수 나노 구조체를 포함하는 약물 전달의 시공간 제어가 가능한 나노 구조체 시스템에 관한 것이다.

배경 기술

[0003] 다양한 생체 내 반응은 시간에 의존적이며, 동시에 주로 세포 및 조직 단위로 발생하므로 공간에 의존적이다. 따라서 시간과 공간을 동시에 제어할 수 있는 시스템은 생체 내 발생하는 반응을 보다 효율적으로 조절할 수 있다. 일반적인 약물 전달 시스템은 대부분 농도 구배에 기인한 화학 에너지를 동력으로 사용하기 때문에 임의로 시공간을 제어하기 어려우며, 원하지 않는 시공간에서 잔존하는 약물은 신체에 다양한 부작용을 야기할 수 있다.

[0004] 질병의 치료를 위하여 세포 근처로 약물을 전달하는 방법에는 화학요법이나 특정 세포를 표적으로 하는 표적 항암제(targeted drugs therapy), 면역항암제(immunotherapy) 등이 있으나, 화학요법의 경우 쉽게 표적을 벗어나 정상 세포의 디옥시리보핵산(DNA)에도 변성을 가하여 점막 손상, 구토, 영구적 장기 손상 등의 부작용을 유발한

다. 표적 항암제와 면역항암제의 경우 표적 인자가 없을 때 적용이 어렵고 치료율이 낮으며 높은 가격으로 치료에 어려움이 있다.

발명의 내용

해결하려는 과제

- [0006] 이에 본 발명은 상기와 같은 문제점을 해소하기 위해 제안된 것으로, 본 발명의 목적은 시간과 공간을 동시에 제어하여 생체 내에 발생하는 반응을 보다 효율적으로 조절할 수 있고, 전달된 약물 회수 및 목표 표적 외에 잔존하는 약물을 회수할 수 있는 약물 전달의 시공간 제어가 가능한 나노 구조체 시스템을 제공하는데 있다.

과제의 해결 수단

- [0008] 본 발명의 일 실시형태에서, 표적 부위에 전달되는 약물을 포함하고, 외부에서 발생하는 자기장에 의한 운동력을 이용하여 이동하는 약물 전달 나노 구조체 및 상기 약물 전달 나노 구조체가 표적 부위에 전달한 약물을 회수하고, 외부에서 발생하는 자기장에 의한 운동력을 이용하여 이동하는 약물 회수 나노 구조체를 포함하는 약물 전달의 시공간 제어가 가능한 나노 구조체 시스템이 제공될 수 있다.
- [0009] 본 발명의 일 실시형태에서, 약물 전달 나노 구조체 및 약물 회수 나노 구조체는, 자기장에 의해 각각 시간차를 두고 표적 부위로 이동하도록 하는 약물 전달의 시공간 제어가 가능한 나노 구조체 시스템이 제공될 수 있다.
- [0010] 본 발명의 일 실시형태에서, 나노 구조체 시스템은 외부에서 상기 약물 전달 나노 구조체 및 약물 회수 나노 구조체로 자기장을 제공하는 자기장제공부를 더 포함하는, 약물 전달의 시공간 제어가 가능한 나노 구조체 시스템이 제공될 수 있다.
- [0011] 본 발명의 일 실시형태에서, 약물 전달 나노 구조체는, 표적 부위로 전달하고자 하는 약물을 포함하는 전달머리부, 자기장에 의한 운동력을 이용하여 상기 전달머리부에 방향성을 제공하는 전달꼬리부 및 상기 전달머리부와 전달꼬리부를 연결하며 유연성을 갖는 전달연결부를 포함하는, 약물 전달의 시공간 제어가 가능한 나노 구조체 시스템이 제공될 수 있다.
- [0012] 본 발명의 일 실시형태에서, 전달머리부는 다공성이고, 탄소계 화합물, 금속 및 고분자로 이루어진 군에서 선택되는 하나 이상의 소재인 것을 포함하는 약물 전달의 시공간 제어가 가능한 나노 구조체 시스템이 제공될 수 있다.
- [0013] 본 발명의 일 실시형태에서, 약물 전달 나노 구조체는, 온도 또는 pH 자극에 의해 형태가 변화되어 약물을 방출하는 고분자물질로 코팅되어있는 것을 포함하는 약물 전달의 시공간 제어가 가능한 나노 구조체 시스템이 제공될 수 있다.
- [0014] 본 발명의 일 실시형태에서, 고분자물질은 덴드리머(dendrimer), 폴리에틸렌글리콜(polyethylene glycol), 폴리피롤(polypyrrole), 폴리아크릴산(polyacrylic acid), 폴리 N-이소프로필아크릴아마이드(poly N-isopropylacrylamide) 및 폴리 N-(2-아미노에틸)메타크릴아마이드(poly N-(2-aminoethyl)methacrylamide)로 이루어진 군에서 선택되는 하나 이상의 고분자 또는 이들의 공중합체인 것을 포함하는 약물 전달의 시공간 제어가 가능한 나노 구조체 시스템이 제공될 수 있다.
- [0015] 본 발명의 일 실시형태에서, 약물 회수 나노 구조체는, 표적 부위로 전달된 약물을 회수하는 회수머리부, 자기장에 의한 운동력을 이용하여 상기 회수머리부에 방향성을 제공하는 회수꼬리부 및 상기 회수머리부와 회수꼬리부를 연결하며 유연성을 갖는 회수연결부를 포함하는 약물 전달의 시공간 제어가 가능한 나노 구조체 시스템이 제공될 수 있다.
- [0016] 본 발명의 일 실시형태에서, 상기 회수머리부는 다공성이고, 상기 표적 부위에 전달되는 약물을 회수하는 수용체를 포함하는 약물 전달의 시공간 제어가 가능한 나노 구조체 시스템이 제공될 수 있다.

발명의 효과

- [0018] 본 발명에 의한 약물 전달의 시공간 제어가 가능한 나노 구조체 시스템은 서로 다른 속도로 움직이는 나노 구조체를 제공함으로써 약물의 전달 및 회수를 독립적으로 수행하여 밀도 높은 시공간 제어를 유도할 수 있다.
- [0019] 또한 속도가 상대적으로 느린 약물 회수 나노 구조체가 표적 세포 또는 조직을 벗어난 잔존 약물을 회수하여 표적에 도달한 일부 약물이 허용 범위를 벗어나 정상 세포에까지 전달되어 일어나는 부작용을 최소화할 수 있다.
- [0020] 또한 약물 전달 시 유출과 손상을 막고 시공간적 고해상도를 확보하며, 약물의 방출과 회수 사이의 시간을 정량적으로 제어하여 약물이 표적에 체류하는 시간을 최적화할 수 있다. 이를 통해 약물의 공간 집약적인 활성을 유도하여 약효를 증대시킬 수 있다.

도면의 간단한 설명

- [0022] 도 1은 본 발명의 일 실시예에 따른 약물 전달 나노 구조체의 약물 방출을 수행하는 모식도이다.
- 도 2는 본 발명의 일 실시예에 따른 약물 회수 나노 구조체의 약물 회수를 수행하는 모식도이다.
- 도 3은 본 발명의 일 실시예에 따른 약물 전달 나노 구조체 및 약물 회수 나노 구조체가 표적에 시간차를 두고 전달되는 모식도이다.
- 도 4는 본 발명의 일 실시예에 따른 약물 전달 나노 구조체의 모식도이다.
- 도 5는 본 발명의 일 실시예에 따른 약물 회수 나노 구조체의 모식도이다.
- 도 6은 본 발명의 일 실시예에 따른 주사 전자 현미경 이미지와 성분 분석기를 통해 획득한 나노 구조체의 합성 이미지이다.
- 도 7은 본 발명의 일 실시예에 따른 도립 광학 현미경을 통해 관측한 실제 유체 내 나노 구조체의 운동 이미지이다.
- 도 8은 본 발명의 일 실시예에 따른 전달머리부의 캡슐화를 위한 고분자물질의 합성을 핵자기공명 분석 스펙트럼으로 확인한 결과이다.
- 도 9는 본 발명의 일 실시예에 따른 전달머리부에 코팅된 고분자물질을 확인한 투과 전자 현미경의 이미지이다.
- 도 10은 본 발명의 일 실시예에 따른 나노 구조체를 합성하는 방법을 나타낸 이미지이다.
- 도 11은 본 발명의 일 실시예에 따른 제조방법을 나타낸 이미지이다.
- 도 12는 본 발명의 일 실시예에 따른 나노 구조체의 합성 결과를 확인하기 위한 SEM, EDS 결과이다.
- 도 13은 본 발명의 일 실시예에 따른 나노 구조체의 움직임을 확인하기 위한 이미지이다.
- 도 14는 본 발명의 일 실시예에 따른 나노 구조체의 이동 속도 및 흡수 파장을 확인하기 위한 결과이다.
- 도 15는 본 발명의 일 실시예에 따른 나노 구조체의 캡슐화를 확인하기 위한 TEM-EDS profile 결과이다.
- 도 16은 본 발명의 일 실시예에 따른 나노 구조체의 캡슐화를 확인하기 위한 SEM-EDS profile 결과이다.
- 도 17은 본 발명의 일 실시예에 따른 나노 구조체의 캡슐화를 확인하기 위한 FT-IR(ATR) 분석 결과이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

- [0023] 첨부한 도면을 참조하여 본 발명의 실시예들에 의한 약물 전달의 시공간 제어가 가능한 나노 구조체 시스템에 대하여 상세히 설명한다. 본 발명은 다양한 변경을 가할 수 있고 여러 가지 형태를 가질 수 있는 바, 특정 실시예들을 도면에 예시하고 본문에 상세하게 설명하고자 한다. 그러나 이는 본 발명을 특정한 개시 형태에 대해 한정하려는 것이 아니며, 본 발명의 사상 및 기술범위에 포함되는 모든 변경, 균등물 내지 대체물을 포함하는 것으로 이해되어야 한다. 각 도면을 설명하면서 유사한 참조부호를 유사한 구성요소에 대해 사용하였다. 첨부된 도면에 있어서, 구조물들의 치수는 본 발명의 명확성을 기하기 위하여 실제보다 확대하거나, 개략적인 구성을 이해하기 위하여 실제보다 축소하여 도시한 것이다.
- [0024] 또한, 제1 및 제2 등의 용어는 다양한 구성요소들을 설명하는데 사용될 수 있지만, 상기 구성요소들은 상기 용어들에 의해 한정되어서는 안 된다. 상기 용어들은 하나의 구성요소를 다른 구성요소로부터 구별하는 목적으로

만 사용된다. 예를 들어, 본 발명의 권리 범위를 벗어나지 않으면서 제1 구성요소는 제2 구성요소로 명명될 수 있고, 유사하게 제2 구성요소도 제1 구성요소로 명명될 수 있다. 한편, 다르게 정의되지 않는 한, 기술적이거나 과학적인 용어를 포함해서 여기서 사용되는 모든 용어들은 본 발명이 속하는 기술 분야에서 통상의 지식을 가진 자에 의해 일반적으로 이해되는 것과 동일한 의미를 가지고 있다. 일반적으로 사용되는 사전에 정의되어 있는 것과 같은 용어들은 관련 기술의 문맥 상 가지는 의미와 일치하는 의미를 가지는 것으로 해석되어야 하며, 본 출원에서 명백하게 정의하지 않는 한, 이상적이거나 과도하게 형식적인 의미로 해석되지 않는다.

[0025] 이하, 본 발명을 도면을 참조하여 보다 상세히 설명한다.

[0026] 도 1은 본 발명의 일 실시예에 따른 약물 전달 나노 구조체의 약물 방출을 수행하는 모식도이다. 도 2는 본 발명의 일 실시예에 따른 약물 회수 나노 구조체의 약물 회수를 수행하는 모식도이다. 도 3은 본 발명의 일 실시예에 따른 약물 전달 나노 구조체 및 약물 회수 나노 구조체가 표적에 시간차를 두고 전달되는 모식도이다.

[0027] 약물 전달의 시공간 제어가 가능한 나노 구조체 시스템은 표적(10) 부위에 전달되는 약물(150)을 포함하고, 외부에서 발생하는 자기장에 의한 운동력을 이용하여 이동하는 약물 전달 나노 구조체(100) 및 상기 약물 전달 나노 구조체(100)가 표적(10) 부위에 전달한 약물(150)을 회수하고, 외부에서 발생하는 자기장에 의한 운동력을 이용하여 이동하는 약물 회수 나노 구조체(200)를 포함한다.

[0028] 약물 전달 나노 구조체(100) 및 약물 회수 나노 구조체(200)는, 자기장에 의해 각각 시간차를 두고 표적(10) 부위로 이동하도록 할 수 있는데, 약물 전달 나노 구조체(100)가 먼저 표적(10)에 이동하여 약물(150)을 방출하고, 이후에 약물 회수 나노 구조체(200)가 도착하여 잔존하는 약물(150)을 회수하는 메커니즘으로 이용된다.

[0029] 본 발명의 일 실시예에 따른 약물 전달의 시공간 제어가 가능한 나노 구조체 시스템은 속도가 상대적으로 빠른 약물 전달 나노 구조체(100)에 약물(150)을 적재하고, 표적(조직 또는 종양) 근처에 도달한 약물 전달 나노 구조체(100)가 자극에 의해 적재한 약물(150)을 방출한다. 일정 시간차 이후, 속도가 상대적으로 느린 약물 회수 나노 구조체(200)가 표적(조직 또는 종양) 또는 조직을 벗어난 잔존 약물을 회수하여, 시공간 집약도를 높여 표적(10)에 도달한 일부 약물(150)이 허용 범위를 벗어나 정상 세포에까지 전달되어 일어나는 부작용을 최소화할 수 있다.

[0030] 도 4는 본 발명의 일 실시예에 따른 약물 전달 나노 구조체의 모식도이다. 도 5는 본 발명의 일 실시예에 따른 약물 회수 나노 구조체의 모식도이다. 도 6은 본 발명의 일 실시예에 따른 주사 전자 현미경 이미지와 성분 분석기를 통해 획득한 나노 구조체의 합성 이미지이다. 도 7은 본 발명의 일 실시예에 따른 도립 광학 현미경을 통해 관측한 실제 유체 내 나노 구조체의 운동 이미지이다. 도 8은 본 발명의 일 실시예에 따른 전달머리부의 캡슐화를 위한 고분자의 합성을 핵자기공명 분석 스펙트럼으로 확인한 결과이다. 도 9는 본 발명의 일 실시예에 따른 전달머리부에 코팅된 고분자를 확인한 투과 전자 현미경의 이미지이다.

[0031] 본 발명에 의한 나노 구조체 시스템은, 약물(150)을 전달하는 약물 전달 나노 구조체(100) 및 약물(150)을 회수하는 약물 회수 나노 구조체(200)로 이루어진다. 약물 전달 나노 구조체(100)는 표적(10)에 전달하려는 약물(150)을 포함한다. 이때 전달하려는 약물(150)은 치료 목적에 의해 선택될 수 있으며, 시스플라틴(cisplatin; 항암제), 이마티닙(imatinib; 백혈병 치료제) 등을 사용될 수 있다. 또한 핵산(nucleic acids), 핵산 전구체(nucleic acid precursors), 펩타이드(peptides), 단백질(proteins) 및 화합물(chemicals)로 이루어진 군에서 선택되는 하나 이상일 수 있으나, 생체 내에 생물학적 활성 변화를 일으키기 위해 전달하고자 하는 물질이면 이에 한정되지 않는다.

[0032] 약물 전달 나노 구조체(100) 및 약물 회수 나노 구조체(200)를 표적(10)에 이동시키기 위해 외부에서 동력원이 이용될 수 있으며, 동력원은 자기장, 전기장, 초음파 등이 이용될 수 있고, 바람직하게는 자기장이 이용될 수 있다. 또한 화학 물질의 농도 차 등이 이용될 수 있다. 약물 전달 나노 구조체(100) 및 약물 회수 나노 구조체(200)는 동일한 자극에 대해 서로 다른 속도로 움직임을 갖는 것을 통해 약물(150)의 전달 및 회수를 독립적으로 수행할 수 있다. 따라서 약물(150) 전달 시 유출과 손상을 최소화하고 시공간적인 고해상도를 확보할 수 있는 장점이 있다. 약물(150)의 방출과 회수 사이의 시간을 정량적으로 제어하여 약물(150)이 표적(10)에 체류하는 시간을 종양의 크기에 따라 적용하여 최적화시킬 수 있다. 이를 통해 최종적으로 표적(10) 주위에 야기되는 부작용을 최소화하며 약물(150)의 공간 집약적인 활성을 유도하여 약물(150)의 효과를 증대시킬 수 있다.

[0033] 약물 회수 나노 구조체(200)는 사용된 약물(150)의 효과적인 회수를 위해 약물(150)과 적합한 수용체(250)가 이용될 수 있으며, 시스플라틴을 회수할 수 있는 구아닌(guanin), 이마티닙을 회수할 수 있는 티로신 키네이스

(tyrosin kinase)가 이용될 수 있다. 이는 사용된 약물과 짝을 이루는 방식으로 사용되는 것이 보다 효과적일 수 있다.

[0034] 약물 전달 나노 구조체(100) 및 약물 회수 나노 구조체(200)는, 자기장에 의해 표적(10)으로 이동하여 약물(150)을 전달할 수 있다. 구체적으로, 자기장에 의해 전달꼬리부(190) 및 회수꼬리부(290)가 원뿔 회전 운동을 하게 되고, 각각의 전달꼬리부(190) 및 회수꼬리부(290)의 운동은 각각의 유연한 전달연결부(160) 및 회수연결부(260)의 변형을 유도하며, 이어서 각각의 전달머리부(130) 및 회수머리부(230)의 회전 운동을 일으킨다. 서로 다른 위상과 진폭을 가진 머리부와 꼬리부의 비대칭적 운동을 통해 전체 나노 구조체가 전진할 수 있으며, 이때, 동일한 자기장 환경에서 각 부분의 길이나 소재, 머리부의 다공도, 연결부의 유연성 정도, 물질의 적재량 등의 변화를 통해 나노 구조체의 속도를 조절할 수 있다. 특히 본 발명의 나노 구조체는 유체 내에서 낮은 레이놀즈 수(Reynolds' number; 관성력과 점성력의 비)를 가지며 관성보다는 점성의 지배를 받는다. 이러한 특수 환경과 가해지는 자기장의 조건을 고려하여 계산한 나노 구조체의 속도는 각 부분(머리부, 연결부, 꼬리부)의 반지름과 길이의 비에 관한 함수로 나타낼 수 있다.

[0035] 본 발명의 약물 전달 나노 구조체(100) 및 약물 회수 나노 구조체(200)는 각각의 머리부, 연결부 및 꼬리부의 크기와 무게에 따라 움직임이 달라진다. 약물을 적재하지 않는 편모 모양의 나노 구조체의 움직임을 이론적으로 계산하고 실험을 통해 검증한 문헌(Pak et al., Soft Matter 7 (2011) 8169-8181.)을 참조하여, 약물 적재를 포함하는 모델로 수정하여 나노 구조체의 움직임을 수학적으로 계산하였다.

[0036] 구체적으로, 약물 전달 나노 구조체(100) 및 약물 회수 나노 구조체(200)에 가해지는 외부 자기장은 z축을 기준으로 시계 방향으로 회전하며, 하기와 같은 함수식(1)으로 나타낼 수 있다 :

$$\mathbf{H} = (H_1 \cos \Omega t, -H_1 \sin \Omega t, H_0) = H_0 (h \cos \Omega t, -h \sin \Omega t, 1) \quad (1)$$

[0037]

[0038] 이때, $h = H_1/H_0$ 는 자기장의 회전 성분(H_1)과 고정 성분(H_0)의 상대적인 비이고, Ω 는 회전하는 자기장의 각주파수를 의미한다.

[0039] 회전하는 자기장에 의해 유체 내에서 운동하는 약물 전달 나노 구조체(100) 및 약물 회수 나노 구조체(200)는 유체에 의한 점성력과 유연한 연결부의 탄성력의 영향을 받게 된다. 점성력은 하기와 같은 함수식(2)으로 표현될 수 있다 :

$$\mathbf{f}_{\text{vis}} = -[\xi_{\parallel} \mathbf{t} \mathbf{t} + \xi_{\perp} (\mathbf{1} - \mathbf{t} \mathbf{t})] \cdot \mathbf{u} \quad (2)$$

[0040]

[0041] 이때, ξ_{\parallel} 와 ξ_{\perp} 는 가는 막대의 항력 계수이고 \mathbf{u} 는 나노 구조체의 속도이다.

[0042] 연결부의 탄성력은 탄성계수가 A 라고 할 때, 하기 함수식(3)으로 나타낼 수 있다 :

$$\mathbf{f}_{\text{elastic}} = -A \frac{\partial^4 \mathbf{r}}{\partial s^4} \quad (3)$$

[0043]

[0044] 본 발명의 약물 전달 나노 구조체(100) 및 약물 회수 나노 구조체(200)가 유체 내에서 일정한 속도로 전진할 때 점성력과 탄성력은 같아야 하고, 이를 통해 약물 전달 나노 구조체(100) 및 약물 회수 나노 구조체(200)의 속도를 역으로 계산하면 하기 함수식(4)로 나타낼 수 있다 :

$$U = h^2 \frac{A(\xi_{\parallel} - \xi_{\perp})}{\xi_{\perp}(L\xi_{\parallel} + L_m\xi_{m\parallel} + L_e\xi_{e\parallel})} \times \left[\frac{\partial x_1}{\partial z} \frac{\partial^3 x_1}{\partial z^3} - \frac{1}{2} \left(\frac{\partial^2 x_1}{\partial z^2} \right)^2 + \frac{\partial y_1}{\partial z} \frac{\partial^3 y_1}{\partial z^3} - \frac{1}{2} \left(\frac{\partial^2 y_1}{\partial z^2} \right)^2 \right]_{z=1} + o(h^3) \quad (4)$$

[0045]

[0046] 또한, 본 발명은 표적 부위로 전달하고자 하는 약물(150)을 포함하는 전달머리부(130), 자기장에 의한 운동력을 이용하여 상기 전달머리부(130)에 방향성을 제공하는 전달꼬리부(190) 및 상기 전달머리부(130)와 전달꼬리부(190)를 연결하며 유연성을 갖는 전달연결부(160)를 포함하는 약물 전달 나노 구조체(100) 및 표적 부위로 전달된 약물(150)을 회수하는 회수머리부(230), 자기장에 의한 운동력을 이용하여 상기 회수머리부(230)에 방향성을 제공하는 회수꼬리부(290) 및 상기 회수머리부(230)와 회수꼬리부(290)를 연결하며 유연성을 갖는 회수연결부(260)를 포함하는 약물 회수 나노 구조체(200)를 포함하며, 상기 약물 전달 나노 구조체(100)와 약물 회수 나노 구조체(200)는 자기장에 의해 서로 다른 속도로 이동하는 것을 특징으로 하는 약물 전달의 시공간 제어가 가능

한 나노 구조체 시스템을 제공한다.

- [0047] 본 발명의 약물 전달 나노 구조체(100) 및 약물 회수 나노 구조체(200)의 구조는 상기한 바와 같으며, 각각의 나노 구조체는 같은 자기장 환경에서 서로 다른 속도로 이동할 수 있도록 설계됨으로써 시간차를 가지고 표적 세포에 도달하여 약물(150)의 방출과 회수를 순차적으로 수행할 수 있도록 한다.
- [0048] 자기장을 동력원으로 한 무연료 나노 구조체의 속도의 경우 그 범위는 일반적으로 수 $\mu\text{m/s}$ ~수십 $\mu\text{m/s}$ 이다. 이는 나노 구조체가 표적(10, 조직 또는 종양)으로 수 초~수 십 분의 시간차로 전달되기에 충분한 속도이며, 수 십분 이외의 시간차는 약물 전달 나노 구조체(100)와 약물 회수 나노 구조체(200)의 주입 시간을 다르게 하여 조절할 수 있고 이 경우에도 높은 시간 분해능을 가진다.
- [0049] 본 발명에 의한 약물 전달의 시공간 제어가 가능한 나노 구조체 시스템은 외부에서 상기 약물 전달 나노 구조체(100) 및 약물 회수 나노 구조체(200)로 자기장을 제공하는 자기장제공부를 더 포함할 수 있다.
- [0050] 약물 전달의 시공간 제어가 가능한 나노 구조체 시스템에서의 약물 전달 나노 구조체(100)는, 표적(10) 부위로 전달하고자 하는 약물(150)을 포함하는 전달머리부(130), 자기장에 의한 운동력을 이용하여 상기 전달머리부(130)에 방향성을 제공하는 전달꼬리부(190) 및 상기 전달머리부(130)와 전달꼬리부(190)를 연결하며 유연성을 갖는 전달연결부(160)를 포함할 수 있다. 전달머리부(130)는 전달하고자 하는 약물(150)을 적재하고, 전달꼬리부(190)는 유연성 및 운동성을 가지고 전달머리부(130)가 원하는 방향으로 움직이도록 한다. 이러한 구조는 같은 자기장의 세기에서도 전달머리부(130)의 크기나 탑재되는 약물(150)의 양을 변화하거나, 전달꼬리부(190)의 모양(나선(helical), 유연한 나노 와이어, 텀블링 나노 와이어 등)과 길이를 목적에 맞게 설계하여 나노 구조체의 속도를 조절할 수 있다. 전달연결부(160)는 부분적으로 식각된 나노 막대 또는 고분자 나노막대일 수 있으나, 전달머리부(130)와 전달꼬리부(190)를 연결함과 동시에 유연하게 전달꼬리부(190)의 회전 운동을 전달머리부(130)에 전달할 수 있는 소재라면 이에 한정되지 않는다.
- [0051] 자기장에 의해 운동성을 가지는 나노 구조체는 Aluminium, Nickel, Cobalt, Copper, Titanium, Iron 등의 금속계 및 Ferrite계의 산화물계와 생체 내에 부작용을 방지하기 위해서 덴드리머(dendrimer) 등을 포함하는 고분자물질(140)로, 운동성을 변경하기 위해서 다양한 길이 및 모양을 가지는 구조로 구성될 수 있다.
- [0052] 또한 전달머리부(130)는 약물을 로딩하여 보다 효율적으로 약물을 전달할 수 있는 다공성 구조일 수 있고, 탄소계 화합물, 금속 및 고분자로 이루어진 군에서 선택되는 하나 이상의 소재인 것을 포함한다. 그리고 전달하고자 하는 약물(150)이 방출되는 속도 및 약물 전달 나노 구조체(100)가 가지는 속도를 조절하기 위해서 다양한 크기의 다공도, 길이, 모양을 제작자가 임의로 설계할 수 있다. 이때 두 가지 이상의 금속을 함께 증착시킨 후 선택적 식각을 하거나, 전기도금 시 낮은 전류 밀도를 가하여 핵 성장을 어렵게 하는 방법을 통해 제조할 수 있다. 또한 전달머리부(130)는 다공성 금 나노 막대일 수 있으나, 당업자가 나노 구조로 형성할 수 있는 소재라면 이에 한정되지 않는다.
- [0053] 약물 전달 나노 구조체(100) 및 약물 회수 나노 구조체(200)는 근적외선-열, 온도, pH 자극 등에 의해 형태가 변화되어 약물(150)을 방출하는 고분자물질(140)로 코팅될 수 있다. 고분자물질(140)의 코팅은 나노 구조체에 로딩된 물질이 전달 과정에서 유출 또는 손상되는 것을 막기 위한 것으로, 약물 전달 나노 구조체(100)가 표적(10) 세포에 도달하였을 때 일정한 외부 자극에 의해 전달하고자 하는 물질을 방출하도록 한다. 이때 고분자물질(140)은 덴드리머(dendrimer), 폴리에틸렌글리콜(polyethylene glycol), 폴리피롤(polypyrrole), 폴리아크릴산(polyacrylic acid), 폴리 N-이소프로필아크릴아마이드(poly N-isopropylacrylamide) 및 폴리 N-(2-아미노에틸)메타크릴아마이드(poly N-(2-aminoethyl)methacrylamide)로 이루어진 군에서 선택되는 하나 이상의 고분자 또는 이들의 공중합체인 것을 포함한다. 고분자물질(140)의 방출 자극 조건으로 근적외선을 이용하는 경우, 금으로 구성된 전달머리부(130)를 온도 감응성 고분자로 코팅하여 근적외선 조사 시 금으로부터 방출된 열에 의해 고분자물질(140)이 분해 또는 팽창, 수축되도록 함으로써 전달 물질을 방출할 수 있다. 고분자물질(140)의 코팅은 나노 구조체가 이동할 때 유전 물질의 유출과 손상을 막으며, 시공간적 밀집하여 전달되도록 하는 장점이 있다. 또한 전기천공법(electroporation) 등의 방법을 통해 약물 전달 나노 구조체(100)로부터 방출된 전달 약물(150)을 세포 내로 전달할 수 있다. 타겟 세포에 전달 약물(150)을 방출한 약물 전달 나노 구조체(100) 및 약물(150)을 회수한 약물 회수 나노 구조체(200)는 자기장을 이용해 회수할 수 있다.
- [0054] 약물 전달의 시공간 제어가 가능한 나노 구조체 시스템에서의 약물 회수 나노 구조체(200)는, 표적(10) 부위로 전달된 약물(150)을 회수하는 회수머리부(230), 자기장에 의한 운동력을 이용하여 상기 회수머리부(230)에 방향성을 제공하는 회수꼬리부(290) 및 상기 회수머리부(230)와 회수꼬리부(290)를 연결하며 유연성을 갖는 회수연

결부(260)를 포함할 수 있다.

[0055] 또한 본 발명의 일 실시예에 따른 회수머리부(230)는 다공성이고, 상기 표적(10) 부위에 전달되는 약물(150)을 회수하는 수용체(250)를 포함할 수 있다. 그리고 회수하고자 하는 약물(150)이 수용되는 속도 및 약물 회수 나노 구조체(200)가 가지는 속도를 조절하기 위해서 다양한 크기의 다공도, 길이, 모양을 제작자가 임의로 설계할 수 있다. 회수머리부(230)는 다공성의 금 나노막대 및 수용체(250)로 구성될 수 있다.

[0056] 전달꼬리부(190) 및 회수꼬리부(290)는 상자성을 띠는 금속 소재로 이뤄질 수 있다. 바람직하게 알루미늄(aluminium), 니켈(nickel), 코발트(cobalt), 구리(copper), 티타늄(titanium) 및 철(iron)로 이루어진 군에서 선택되는 하나 이상의 금속일 수 있다.

[0057] 전달연결부(160) 및 회수연결부(260)는 부분적으로 식각된 은 나노 막대 또는 고분자 나노 막대일 수 있다.

[0058] 본 발명에 의한 약물 전달의 시공간 제어가 가능한 나노 구조체 시스템에서는 자기장에 의해 운동성을 가지는 나노 구조체를 형성하는 단계, 자극에 의해 반응하여 약물(150)을 방출할 수 있는 물질을 형성하는 단계, 선택적으로 약물(150)을 수용시켜 최종적으로 회수할 수 있는 수용체(250)를 형성하는 단계로 구성될 수 있다.

[0059] 또한 시간차를 두고 전달할 수 있게 나노 구조체가 가지는 길이 및 모양을 다양한 합성 방법을 통해 변경하여 구조체가 가지는 운동성을 조절하고, 시공간적으로 밀집되도록 약물(150)을 전달하고, 약물(150)이 표적(10)에서 최적의 체류시간을 가질 수 있게 하여 부작용을 최소화하며 약효를 증대시키기 위한 방법을 제공하는 것을 포함한다.

[0061] 이하, 실시예에 의해 본 발명을 보다 구체적으로 설명하고자 한다. 이들 실시예는 오직 본 발명을 설명하기 위한 것으로, 본 발명의 범위가 이들 실시예에 국한되지 않는다는 것은 당업자에게 있어서 자명하다.

[0063] 실시예 1 : 나노 구조체의 합성(도 10 참조)

[0064] 실시예 1-1 : 전기도금

[0065] 양극 산화 알루미늄(Anodic Alumina Oxide, AAO) 템플릿(Template)의 뒷면을 스퍼터 코터(또는 증발기)를 이용하여 약 200nm 두께의 은 코팅을 통해 Ag 희생층을 합성하였다.

[0066] 그런 다음, 상기 Ag 희생층 위에 전형적인 도금 방법을 이용하여 Ag 나노와이어 막대를 형성하고, 그 위에 전달 또는 회수 머리부에 해당되는 금(Au) 나노 막대, 전달 또는 회수 연결부에 해당되는 은(Ag) 나노 막대 및 전달 또는 회수 꼬리부에 해당되는 니켈(Ni) 나노 막대를 순서대로 적층하여 다중 나노 막대를 제조하였다(400 mC for Sacrificial Ag, 50 mC for Au, 500 mC for Ag, 400 mC for Ni)(도 11 참조).

[0067] 나노 구조체의 각 부분 길이 조정은 이와 같은 전기도금 과정에서 가해지는 전하량에 의존한다.

[0069] 실시예 1-2 : Ag 희생층의 제거

[0070] 샌드 페이퍼(Sand Paper)를 이용하여 기계적으로 상기 Ag 희생층을 제거하였다. 그런 다음, 과산화수소 및 암모니아를 1:1 부피비로 혼합한 에칭(etching) 솔루션을 이용하여 상기 Ag 희생층과 연결된 Ag 나노 와이어 막대를 제거하였다(도 11 참조).

[0072] 실시예 1-3 : 템플릿의 제거

[0073] AAO 템플릿을 제거하기 위해 3M NaOH 용액으로 3시간 동안 에칭하였다. 에칭 공정을 수행한 다음, 나노 막대들을 코니컬 튜브 내 증류수에 분산시키고, 자석을 이용하여 상기 나노 막대들을 하단으로 모이게 하여 수집하고, 상층부는 버렸다. 이와 같은 과정을 수차례 반복하여 나노 막대들을 세척하며 수집하였다.

[0075] 실시예 1-4 : 유연한 나노 구조체의 제조

[0076] 상기 실시예 1-3에서 제조된 나노 막대들을 7.5% 과산화수소로 45초 동안 에칭하였다. 그런 다음, 증류수를 이

용하여 수차례 세척하고, 실리콘 웨이퍼 상에 건조하여 중간 연결부가 유연하도록 하였다.

[0078] **실시예 1-5 : 나노 구조체 상에 염료 부착**

[0079] 상기 실시예 1-4에서 제조된 유연한 나노 구조체를 로다민 B(Rhodamine B) 수용액에 담그었다. 그런 다음, 증류수를 이용하여 수차례 세척하고 자석을 이용하여 다시 수집하여 나노 구조체(A)를 합성하였다.

[0080] 또한, 상기 로다민 B 수용액 대신 5-Carboxyfluorescein 수용액을 이용하는 것을 제외하고는 상기 합성 방법과 동일하게 수행하여 나노 구조체(B)를 합성하였다(도 12, 13 및 14 참조).

[0082] **실시예 2 : 나노 구조체의 캡슐화**

[0083] 상기 실시예 1에서 합성된 나노 구조체를 웨이퍼에 분산하고 앵커제(Anchoring Agent)(-COOH, -SH 말단기 및 Vinyl기 함유 화합물) 용액이 담긴 코니컬 튜브에 12시간 이상 담지하였다. 담지한 후에 소니케이션을 2 내지 3 분 동안 수행하여 웨이퍼를 제거하고 자석을 이용하여 앵커제가 접목된 나노 구조체를 코니컬 튜브 하층부로 회수하였다. 상층부는 버리고 증류수로 세척한 후 다시 자석을 이용하여 나노 구조체를 회수하였다.

[0084] 회수한 나노 구조체를 하이드로겔 반응물(단량체, 개시제, 가교제)과 함께 둥근 바닥 플라스크에 넣고 2시간 동안 합성하였다. 합성이 끝난 후 하이드로겔 캡슐화된 나노 구조체를 자석을 이용하여 하층부로 회수하고 상층부를 버리는 상기 언급된 과정을 반복하여 수차례 세척하여 나노 구조체를 캡슐화하였다.

[0086] **실험예 1 : 나노 구조체의 확인**

[0087] 도 12를 참조로, SEM 및 EDS를 통해 상기 실시예 1의 서로 다른 구조를 가지는 나노 구조체 A 및 B의 합성을 확인하였다. 아울러, 도 13을 참조로, 도립현미경을 이용하여 염료를 부착한 나노 구조체 A의 움직임을 관측하였다.

[0088] 또한, 도 14를 참조로, 서로 다른 구조를 가지는 나노 구조체 A 및 B가 같은 자기장의 조건 하에서 서로 다른 속도를 나타내는 것을 알 수 있었다. 흡수 파장 관측을 통해 특정 공간 위치에서 나노 구조체 A 및 B 가 서로 구분되는 것을 확인하였다.

[0090] **실험예 2 : 캡슐화된 나노 구조체의 확인**

[0091] 상기 실시예 2에서 제조된 나노 구조체의 캡슐화 여부를 확인하기 위해 TEM, EDS를 이용하였다.

[0092] 도 15를 참조로, 나노 구조체를 구성하는 Au 나노 막대를 따라 형성된 하이드로겔의 주 구성성분인 C, N 및 O의 TEM-EDS profile 분석 결과, C는 TEM 그리드에 자주 붙어 명확한 모양을 파악하기 어렵지만 다른 구성 성분인 N 및 O가 Au 를 따라 EDS profile을 형성하는 것을 확인하였다. 이를 통해 캡슐화가 이루어졌음을 알 수 있었다.

[0093] 또한, 제조된 나노 구조체의 FT-IR 분석이 용이하지 않아 Au 박막 위에 앵커제를 붙이고 하이드로겔 박막을 합성하여 다층 구조체를 제조하여 Preliminary FT-IR을 분석하였다.

[0094] 도 17을 참조로, 결과 (a)에서 빨간색은 Au 박막, 초록색은 앵커제가 부착된 Au 박막, 파란색은 하이드로겔 필름으로 덮인 Au 박막을 나타낸다. 결과 (b)는 Au가 부착되지 않은 순수 하이드로겔에 관한 그래프로, 결과 (a)의 하이드로겔 필름으로 덮인 Au 박막의 FT-IR(ATR)만이 결과 (b)의 FT-IR(ATR)과 동일한 것을 알 수 있었다.

[0095] 이를 통해, Au 박막 상에 구현하고자 하는 하이드로겔과 같은 하이드로겔 필름이 합성된 것을 확인할 수 있으며, 이를 나노 구조체에 접목시켜 나노구조체에도 동일한 하이드로겔이 캡슐화되었다고 판단할 수 있다.

[0097] 상기에서는 본 발명에 따른 실시예를 기준으로 본 발명의 구성과 특징을 설명하였으나 본 발명은 이에 한정하지 않으며, 본 발명의 사상과 범위 내에서 다양하게 변경 또는 변형할 수 있음은 본 발명이 속하는 기술분야의 당업자에게 명백한 것이며, 따라서 이와 같은 변경 또는 변형은 첨부된 특허청구범위에 속함을 밝혀둔다.

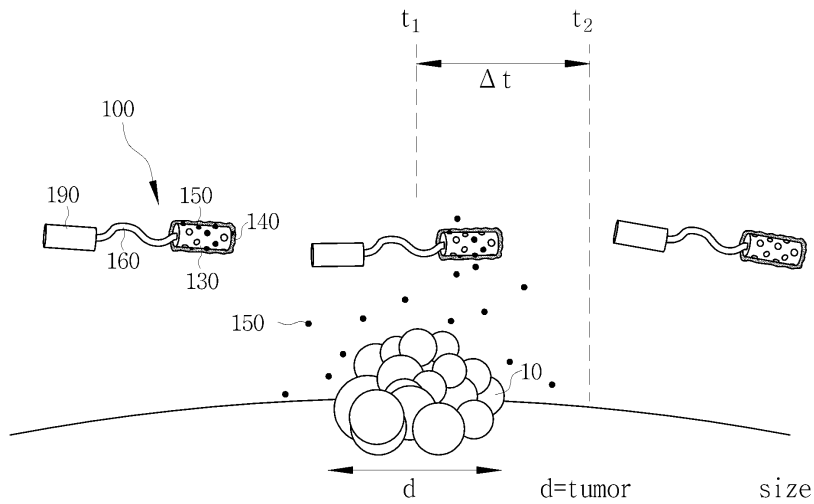
부호의 설명

[0099]

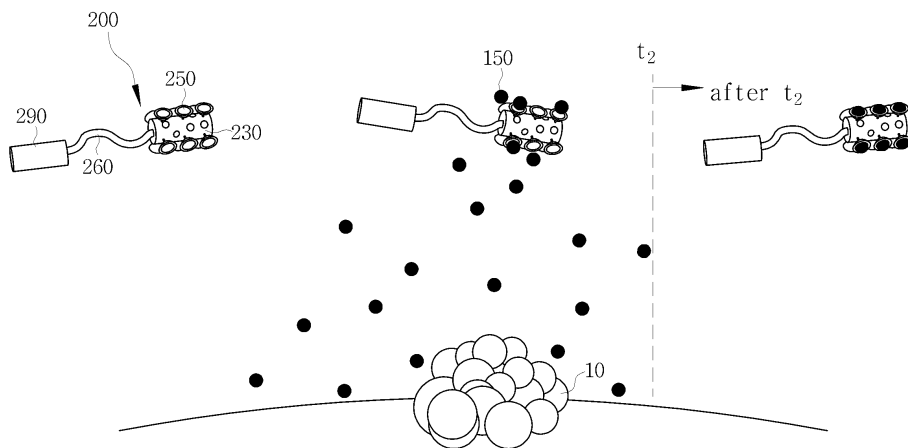
10 : 표적 100 : 약물 전달 나노 구조체
 130 : 전달머리부 140 : 고분자물질
 150 : 약물 160 : 전달연결부
 190 : 전달꼬리부 200 : 약물 회수 나노 구조체
 230 : 회수머리부 250 : 수용체
 260 : 회수연결부 290 : 회수꼬리부

도면

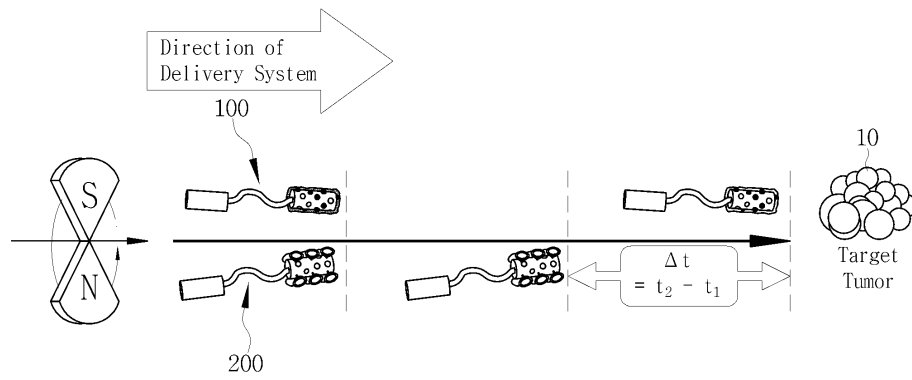
도면1



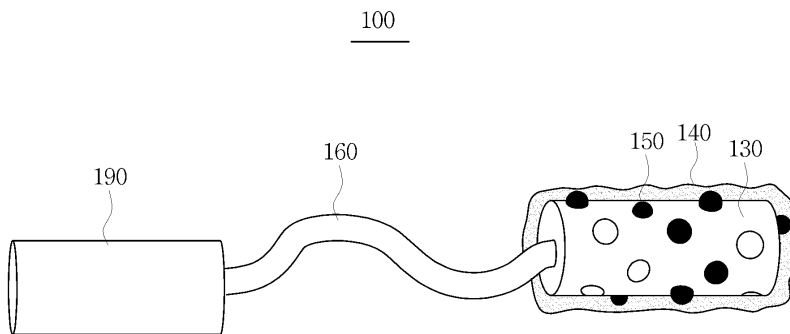
도면2



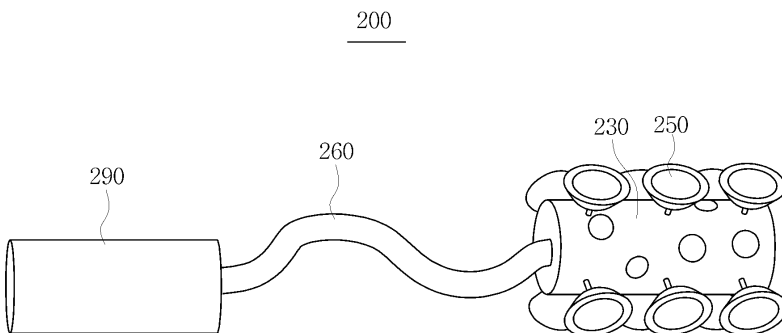
도면3



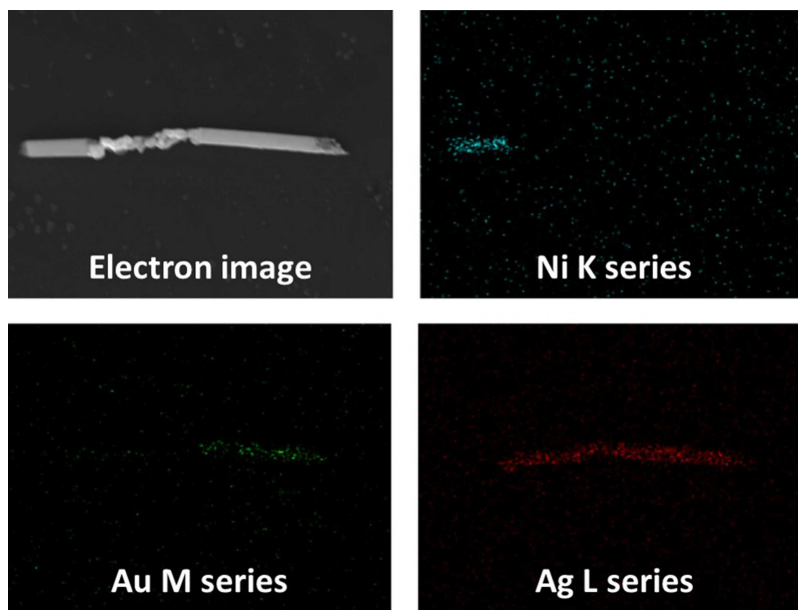
도면4



도면5



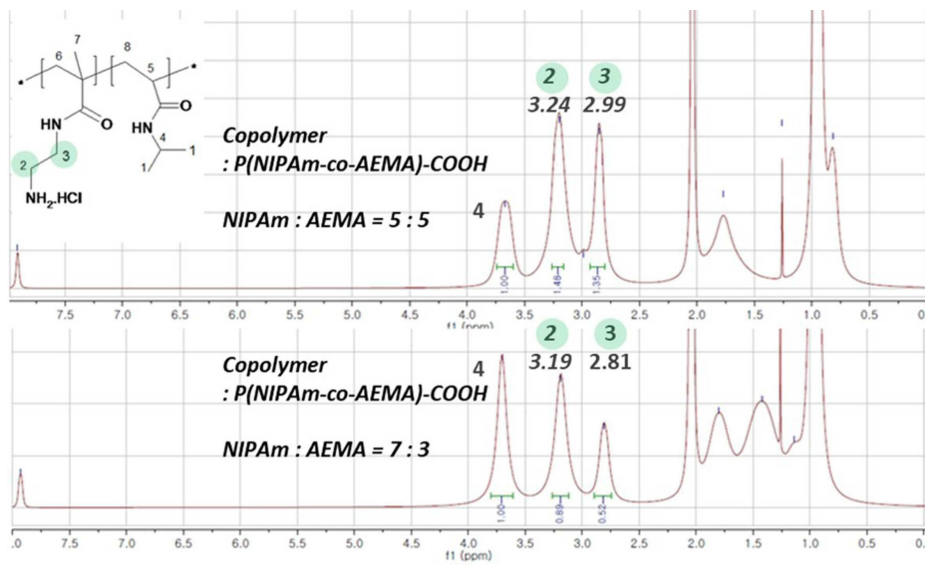
도면6



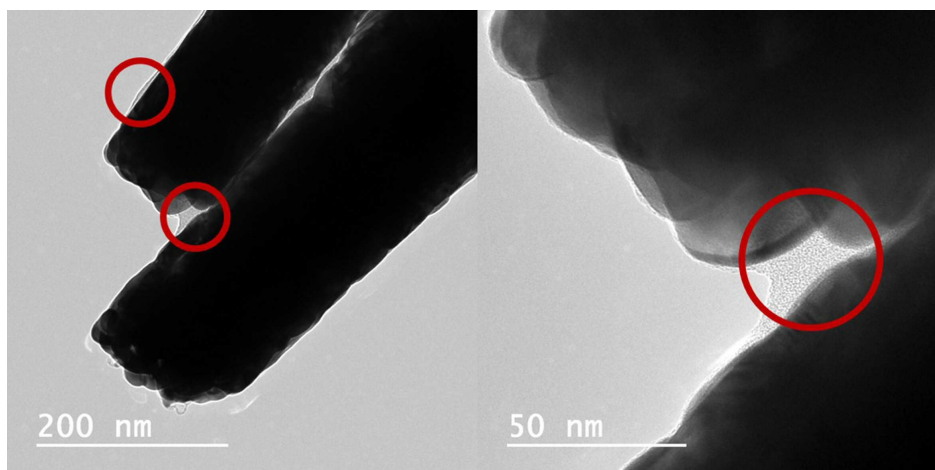
도면7



도면8



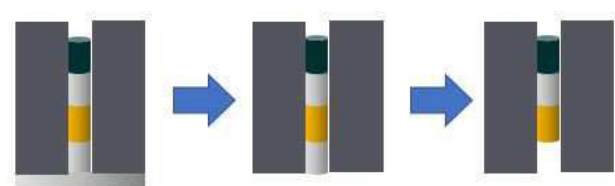
도면9



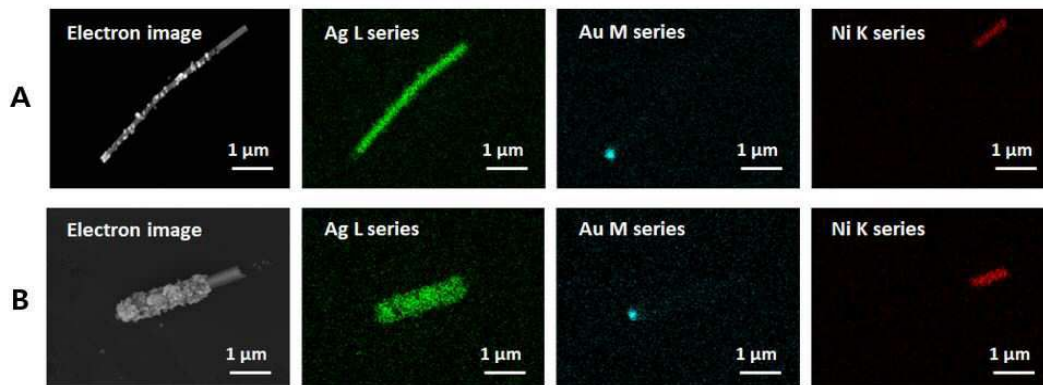
도면10



도면11



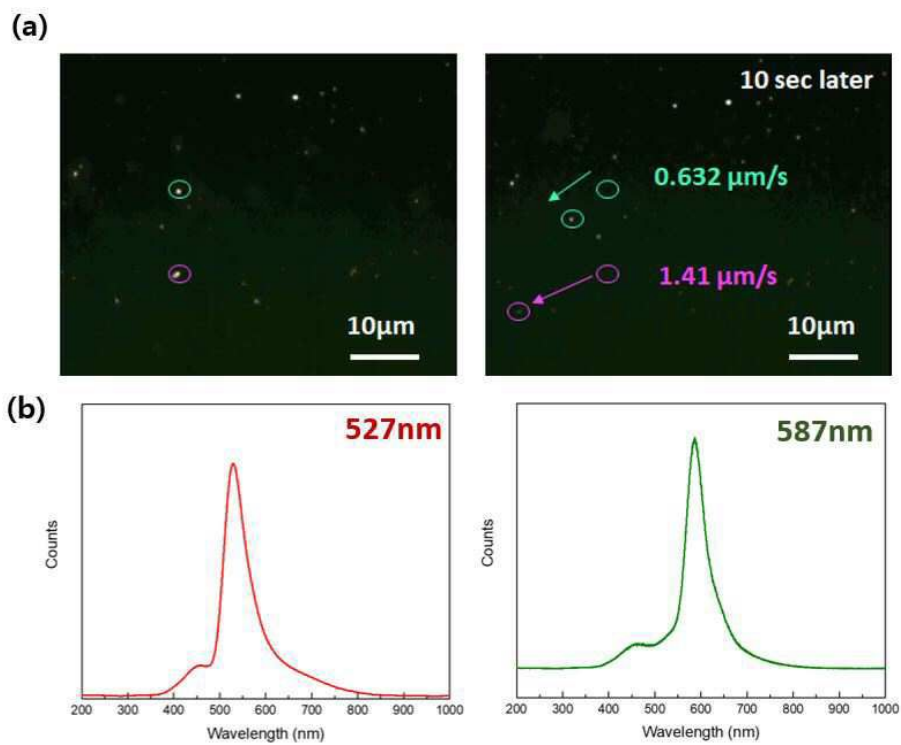
도면12



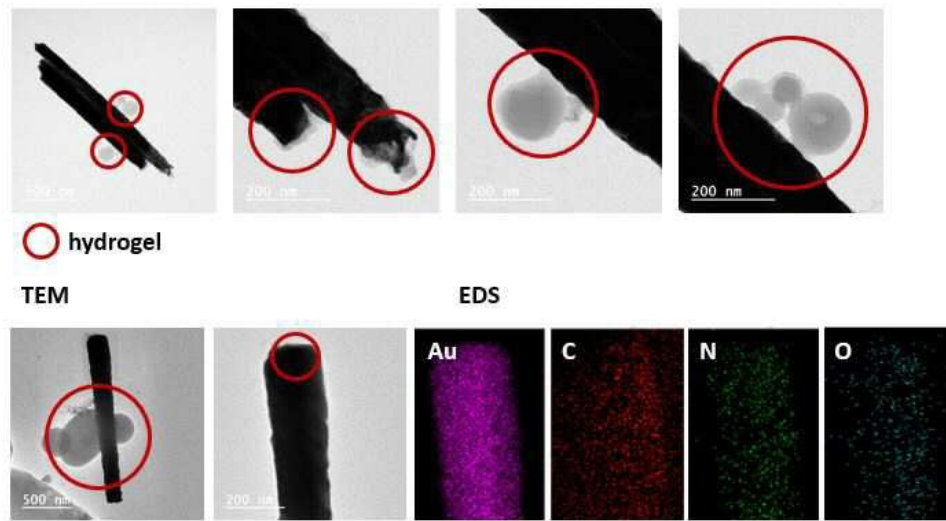
도면13



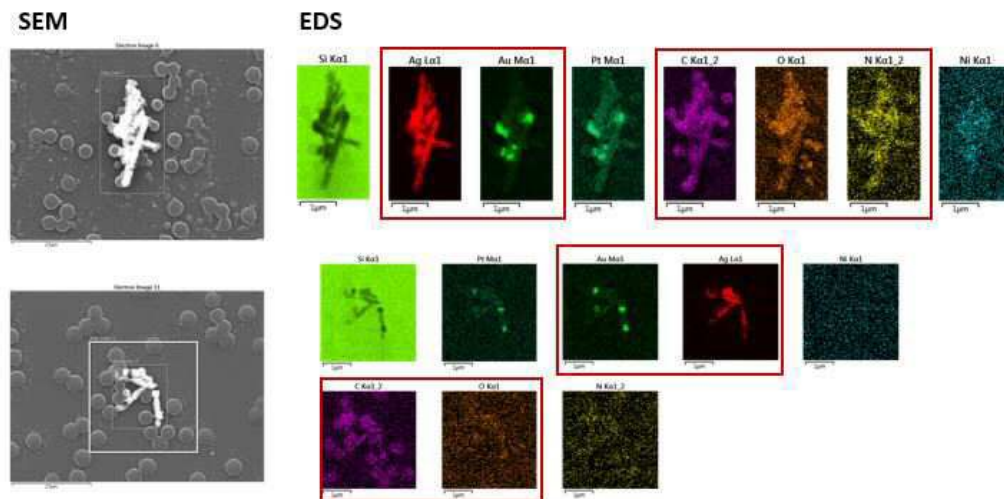
도면14



도면15



도면16



도면17

