



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2021년01월04일
(11) 등록번호 10-2197938
(24) 등록일자 2020년12월28일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C08J 3/12 (2006.01) A61K 49/00 (2006.01)
A61K 9/51 (2006.01) B05B 1/02 (2006.01)
B05D 1/04 (2006.01) G01N 33/543 (2006.01)
B82Y 40/00 (2017.01)
(52) CPC특허분류
C08J 3/122 (2013.01)
A61K 49/0093 (2013.01)
(21) 출원번호 10-2018-0146245
(22) 출원일자 2018년11월23일
심사청구일자 2018년11월23일
(65) 공개번호 10-2020-0060979
(43) 공개일자 2020년06월02일
(56) 선행기술조사문헌
Coaxial electrohydrodynamic
atomization(Journal of Controlled Release 205
(2015) 70-82)*
Investigation of polymer-shelled microbubble
motions(Ultrasonics 70 (2016) 275-283)*
Monodisperse red blood cell-like particles
via consolidation(Journal of Colloid and
Interface Science 361 (2011) 423-428)*
Pharmaceutical and biomaterial
engineering(Drug Discovery Today, Volume 22,
Number 1, January 2017)*
*는 심사관에 의하여 인용된 문헌

(73) 특허권자
연세대학교 산학협력단
서울특별시 서대문구 연세로 50 (신촌동, 연세대
학교)
영남대학교 산학협력단
경상북도 경산시 대학로 280 (대동)
(72) 발명자
변정훈
경상북도 경산시 대학로 280(대동, 영남대학교) 기
계관 205호
황정호
서울특별시 강남구 도곡로13길 19, 102동 901호(역
삼동, 역삼동 롯데캐슬 노블)
(뒷면에 계속)
(74) 대리인
특허법인다나

전체 청구항 수 : 총 8 항

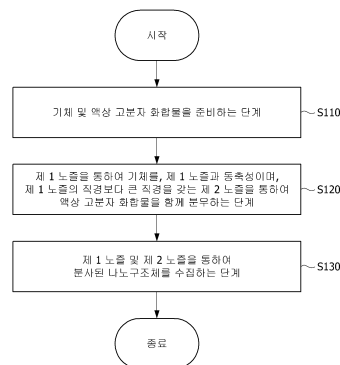
심사관 : 김은정

(54) 발명의 명칭 복수 노즐을 포함한 다류체 정전분무 방식을 이용한 적혈구 형상 나노 구조체의 제조 방법

(57) 요약

본 출원은 적혈구 형상 나노 구조체의 제조 방법 및 이의 제조 방법에 의하여 제조된 적혈구 형상 나노 구조체에 관한 것으로서, 보다 상세하게는, 복수 노즐을 포함한 다류체 정전분무 방식을 이용한 적혈구 형상 나노 구조체의 제조 방법 및 이의 제조 방법에 의하여 제조된 적혈구 형상 나노 구조체에 관한 것이다.

대표도 - 도2



(52) CPC특허분류

A61K 9/5192 (2013.01)
B05B 1/02 (2013.01)
B05D 1/04 (2013.01)
C08L 33/08 (2013.01)
G01N 33/54346 (2013.01)
B82Y 40/00 (2013.01)
C08J 2333/08 (2013.01)
C08L 2203/02 (2013.01)

(72) 발명자

박대훈

서울특별시 영등포구 63로 45, 2동 26호(여의도동,
 여의도시범아파트)

남강식

경기도 부천시 상일로 71, 1808동 604호(상동, 반
 달마을 건영, 동아, 선경아파트)

이 발명을 지원한 국가연구개발사업

과제고유번호 2018R1A2A1A05020683

부처명 과학기술정보통신부

과제관리(전문)기관명 한국연구재단

연구사업명 중견연구자지원사업

연구과제명 (후속)전기방사/열공정을 이용한 초다공성 항바이러스 활성탄소섬유 생산 및 에어로

졸 기법을 이용한 성능평가(1/3)(2018.3.1~2021.2.28)

기 여 율 1/1

과제수행기관명 연세대학교

연구기간 2018.03.01 ~ 2019.02.28

명세서

청구범위

청구항 1

기체 및 액상 고분자 화합물을 준비하는 단계;

제 1 노즐을 통하여 상기 기체를, 상기 제 1 노즐과 동축성이며, 상기 제 1 노즐의 직경보다 큰 직경을 갖는 제 2 노즐을 통하여 상기 액상 고분자 화합물을 함께 분무하는 단계; 및

상기 제 1 노즐 및 제 2 노즐을 통하여 분사된 나노 구조체를 수집하는 단계를 포함하며,

상기 제 1 노즐 및 제 2 노즐에 인가되는 전압의 범위는 7 kV 내지 9 kV이고,

상기 제 2 노즐을 통하여 분무되는 액상 고분자 화합물의 유속은 10 내지 20 μlpm 이며, 상기 제 1 노즐을 통하여 분무되는 기체의 유속은 1 내지 10 μlpm 이고,

상기 제 2 노즐을 통하여 분무되는 액상 고분자 화합물과 상기 제 1 노즐을 통하여 분무되는 상기 기체의 유속 비는 1: 0.1 내지 10이며,

상기 나노 구조체는 60 cm 내지 70 cm를 이동 후 수집되고,

상기 제 1 노즐 및 제 2 노즐의 팁을 통하여 분사된 나노 구조체의 형상은 코어-셸(core-shell) 형상으로서, 상기 셸은 고분자 화합물로 이루어지고, 상기 코어는 기체로 이루어지나, 상기 코어의 기체는 셸을 통하여 방출되고, 수집된 나노 구조체의 형상은 적혈구(red blood cell) 형상이며, 상기 나노 구조체의 평균 외경은 300 nm 내지 550 nm이고, 평균 내경은 230 nm 내지 270 nm인 복수 노즐을 포함한 다류체 정전분무 방식을 이용한 적혈구 형상 나노 구조체의 제조 방법.

청구항 2

삭제

청구항 3

삭제

청구항 4

제 1 항에 있어서, 상기 기체는 공기인 복수 노즐을 포함한 다류체 정전분무 방식을 이용한 적혈구 형상 나노 구조체의 제조 방법.

청구항 5

제 1 항에 있어서, 상기 고분자 화합물은 유드라짓계 화합물인 복수 노즐을 포함한 다류체 정전분무 방식을 이용한 적혈구 형상 나노 구조체의 제조 방법.

청구항 6

제 5 항에 있어서, 상기 유드라짓계 화합물은 유드라짓-L, 유드라짓-RL 및 유드라짓-RS 중 적어도 하나를 포함하는 복수 노즐을 포함한 다류체 정전분무 방식을 이용한 적혈구 형상 나노 구조체의 제조 방법.

청구항 7

삭제

청구항 8

삭제

청구항 9

제 1 항에 있어서, 상기 기체는 치료제, 진단제 및 조영제 중 적어도 하나를 추가로 포함하는 복수 노즐을 포함 한 다류체 정전분무 방식을 이용한 적혈구 형상 나노 구조체의 제조 방법.

청구항 10

제 1 항에 있어서, 상기 액상 고분자 화합물은 치료제, 진단제 및 조영제 중 적어도 하나를 추가로 포함하는 복 수 노즐을 포함한 다류체 정전분무 방식을 이용한 적혈구 형상 나노 구조체의 제조 방법.

청구항 11

제 1 항에 있어서, 상기 제 1 노즐 및 제 2 노즐과 동축성이며, 상기 제 2 노즐의 직경보다 큰 직경을 갖는 제 3 노즐을 통하여, 상기 제 2 노즐을 통하여 분사되는 액상 고분자 화합물과 상이한 액상 고분자 화합물을 함께 분무하는 복수 노즐을 포함한 다류체 정전분무 방식을 이용한 적혈구 형상 나노 구조체의 제조 방법.

청구항 12

제 1 항, 제 4 항 내지 제 6 항 및 제 9 항 내지 제 11 항 중 어느 하나의 제조 방법으로 제조된 적혈구 형상 나노 구조체로서,

상기 나노 구조체는 중심이 오목한 원판(biconcave discoid) 형상 또는 보울(bowl) 형상인 적혈구 형상 나노 구 조체.

청구항 13

삭제

발명의 설명

기술 분야

[0001] 본 출원은 적혈구 형상 나노 구조체의 제조 방법 및 이의 제조 방법에 의하여 제조된 적혈구 형상 나노 구조체 에 관한 것으로서, 보다 상세하게는, 복수 노즐을 포함한 다류체 정전분무 방식을 이용한 적혈구 형상 나노 구 조체의 제조 방법 및 이의 제조 방법에 의하여 제조된 적혈구 형상 나노 구조체에 관한 것이다.

배경 기술

[0002] 전세계적으로 나노 소재 기술에 대한 수요가 급격하게 증가하고 있으며, 이에 따라 그 시장 역시 크게 성장하는 추세이다. 국내의 경우, 나노 소재 개발에 매년 700 억원 이상의 예산이 책정되고 있으며, 추후 나노 입자를 이 용한 다양한 어플리케이션이 개발됨에 따라 그에 대한 시장들도 크게 성장할 전망이다.

[0003] 특히, 약물에 사용되는 입자는 형상에 따라 세포에 미치는 영향이 달라져 그 효능이 바뀌게 된다. 적혈구(red blood cell)는 약 7 마이크론의 비교적 큰 크기임에도 불구하고, 혈관 내를 자유롭게 용이하게 이동하면서, 나 노 크기의 약물처럼 인체 내 다양한 조직(종양 포함)에 흡수(uptake)될 수 있는 형태학적 장점을 가지고 있다. 그래서, 이를 모사하기 위하여, 몇몇 연구 및 개발이 수행되었다.

[0004] 그러나, 일반적으로 사용되는 적혈구 모사 입자를 만드는 종래의 기술은 분리, 정제 등 여러 단계를 거치는 습 식 식각 공정을 통해 만들어져 매우 복잡하다. 그 중 하나의 예시를 도 1에 도시하였다. 도 1에 도시한 바와 같 이, 1,4-bis(triethoxysilyl)benzene (BTEB) 같은 유기 용액을 사용하여야 하며, 900도가 넘는 고온의 공정이 요구된다. 또한, 템플릿(template) 역할을 하는 SiO₂를 코어 즉, 내부에 위치하도록 나노 구조체를 제조한 후, 코어에 위치한 템플릿을 제거하여 중공형(hollow) 구조를 제조하는 것이다. 구체적으로, 불화수소산 (hydrofluoric acid) 용액을 이용하여 에칭(etching)하는 복잡한 과정을 요구한다.

[0005] 그래서, 이러한 복잡한 공정을 사용하지 않고 원스톱으로 적혈구 모사 나노 구조체를 제조할 수 있는 연구가 필 요하다.

발명의 내용

해결하려는 과제

- [0006] 본 출원의 일 실시예에 따르면, 복잡한 습식 공정을 거치지 않고 원스톱(one-stop)으로 적혈구 형상의 나노 구조체를 제공하고자 한다.
- [0007] 본 출원의 일 실시예에 따르면, 종래의 구형의 나노 구조체보다 세포 흡수성이 우수한 원판 형태 또는 보울 형태의 나노 구조체를 제공하고자 한다.
- [0008] 본 출원의 일 실시예에 따르면, 크기 분포가 균일한 입자를 대량 생산할 수 있는 제조 방법을 제공하고자 한다.

과제의 해결 수단

- [0009] 본 출원의 일 측면은 복수 노즐을 포함한 다류체 정전분무 방식을 이용한 적혈구 형상 나노 구조체의 제조 방법에 관한 것이다.
- [0010] 일 예시로서, 기체 및 액상 고분자 화합물을 준비하는 단계; 제 1 노즐을 통하여 상기 기체를, 상기 제 1 노즐과 동축성이며, 상기 제 1 노즐의 직경보다 큰 직경을 갖는 제 2 노즐을 통하여 상기 액상 고분자 화합물을 함께 분무하는 단계; 및 상기 제 1 노즐 및 제 2 노즐을 통하여 분사된 나노 구조체를 수집하는 단계를 포함하며, 상기 나노 구조체의 형상은 적혈구(blood cell) 형상이다.
- [0011] 일 예시로서, 상기 제 2 노즐을 통하여 분무되는 액상 고분자 화합물과 상기 제 1 노즐을 통하여 분무되는 상기 기체의 유속비는 1: 0.1 내지 10이다.
- [0012] 일 예시로서, 상기 제 1 노즐 및 제 2 노즐에 인가되는 전압의 범위는 7 kV 내지 9 kV이다.
- [0013] 일 예시로서, 상기 기체는 공기이다.
- [0014] 일 예시로서, 상기 고분자 화합물은 유드라짓계 화합물이다.
- [0015] 일 예시로서, 상기 유드라짓계 화합물은 유드라짓-L, 유드라짓-RL 및 유드라짓-RS 중 적어도 하나를 포함한다.
- [0016] 일 예시로서, 상기 나노 구조체는 60 m 내지 70 cm를 이동 후 수집된다.
- [0017] 일 예시로서, 상기 제 1 노즐 및 제 2 노즐의 팁을 통하여 분사시 나노 구조체의 형상은 코어-셸(core-shell) 형상으로서, 상기 셸은 고분자 화합물로 이루어지고, 상기 코어는 기체로 이루어지나, 상기 코어의 기체는 셸을 통하여 방출되고, 수집된 나노 구조체의 형상은 적혈구 형상이다.
- [0018] 일 예시로서, 상기 기체는 치료제, 진단제 및 조영제 중 적어도 하나를 추가로 포함한다.
- [0019] 일 예시로서, 상기 액상 고분자 화합물은 치료제, 진단제 및 조영제 중 적어도 하나를 추가로 포함한다.
- [0020] 일 예시로서, 상기 제 1 노즐 및 제 2 노즐과 동축성이며, 상기 제 2 노즐의 직경보다 큰 직경을 갖는 제 3 노즐을 통하여, 상기 제 2 노즐을 통하여 분사되는 액상 고분자 화합물과 상이한 액상 고분자 화합물을 함께 분무한다.
- [0021] 본 출원의 다른 측면은 전술한 제조 방법으로 제조된 적혈구 형상 나노 구조체로서, 상기 나노 구조체는 중심이 오목한 원판(biconcave discoid) 형상 또는 보울(bowl) 형상인 적혈구 형상 나노 구조체에 관한 것이다.
- [0022] 일 예시에서, 상기 나노 구조체의 평균 외경은 300 nm 내지 550 nm이고, 평균 내경은 230 nm 내지 270 nm이다.

발명의 효과

- [0023] 본 출원의 일 실시예에 따르면, 종래의 템플릿을 이용한 복잡한 공정을 거치지 않고 적혈구 형상의 나노 구조체를 제조할 수 있다.
- [0024] 본 출원의 일 실시예에 따르면, 상온에서 원스탑으로 적혈구 형상의 나노 구조체를 제조할 수 있다.
- [0025] 본 출원의 일 실시예에 따르면, 정전분무 방식을 이용하여, 크기 및 형상이 균일한 나노 구조체를 제조할 수 있다.
- [0026] 본 출원의 일 실시예에 따르면, 생친화성 폴리머를 이용하여, 인체에 무해한 나노 구조체를 제조할 수 있다.
- [0027] 본 출원의 일 실시예에 따르면, 세포 흡수성이 우수한 나노 구조체를 제조할 수 있다.

- [0028] 본 출원의 일 실시예에 따르면, 다양한 치료제, 진단제, 조영제를 포함한 나노 구조체를 제조할 수 있다.
- [0029] 본 출원의 일 실시예에 따르면, 배터리, 슈퍼캐패시터, 태양 전지, 연료 전지 등 다양한 에너지 장치 등 중공형 입자가 요구되는 기기에 다양하게 적용될 수 있다.

도면의 간단한 설명

- [0030] 도 1은 코어-셸 나노 구조체의 종래 기술 중 하나를 모식적으로 나타낸 도면이다.
- 도 2는 본 출원의 일 실시예인 적혈구 형상 나노 구조체의 제조 방법에 대한 플로우 차트이다.
- 도 3은 본 출원의 일 실시예인 적혈구 형상 나노 구조체의 제조 방법을 설명하기 위한 모식도이다.
- 도 4는 본 출원의 일 실시예인 적혈구 형상 나노 구조체의 제조 방법 중 정전분무(electrospray) 방식을 설명하기 위한 모식도이다.
- 도 5는 본 출원의 일 실시예인 중심이 오목한 원판(biconcave discoid) 형상 나노 구조체의 모식도이다.
- 도 6은 본 출원의 일 실시예인 중심이 오목한 보울(bowl) 형상 나노 구조체의 모식도이다.
- 도 7a 내지 7c는 적혈구 형상 나노 구조체, 전이형 나노구조체, 구형 나노구조체 각각에 대한 SEM(scanning electron microscope) 이미지이다.
- 도 8은 대조군, 구형 나노 구조체, 전이형 나노 구조체 및 적혈구 형상 나노 구조체 각각에 대한 FACS(Fluorescent activated cell sorter)에 의하여 도출된 결과 그래프이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

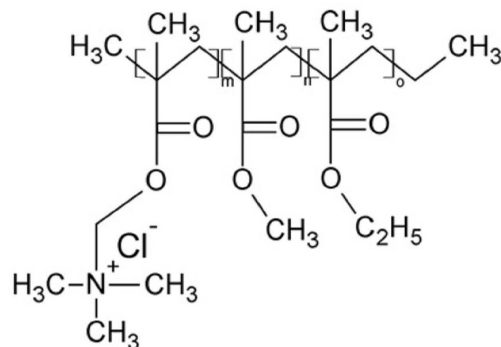
- [0031] 본 출원에서 사용한 용어는 단지 특정한 실시예를 설명하기 위해 사용된 것으로, 본 발명을 한정하려는 의도가 아니다. 단수의 표현은 문맥상 명백하게 다르게 뜻하지 않는 한, 복수의 표현을 포함한다. 본 출원에서, "포함하다" 또는 "가지다" 등의 용어는 명세서 상에 기재된 특징, 구성요소 등이 존재함을 지정하려는 것이지, 하나 또는 그 이상의 다른 특징들이나 구성요소 등이 존재하지 않거나 부가될 수 없음을 의미하는 것은 아니다.
- [0032] 다르게 정의되지 않는 한, 기술적이거나 과학적인 용어를 포함해서 여기서 사용되는 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 문맥상 가지는 의미와 일치하는 의미를 가지는 것으로 해석되어야 하며, 본 출원에서 명백하게 정의하지 않는 한, 이상적이거나 과도하게 형식적인 의미로 해석되지 않는다.
- [0033] 본 출원에서 용어 "나노"는 나노 미터(nm) 단위의 크기를 의미할 수 있고, 예를 들어, 1 내지 1,000 nm의 크기를 의미할 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다. 또한, 본 명세서에서 용어 "나노 입자"는 나노 미터(nm) 단위의 평균 입경을 갖는 입자를 의미할 수 있고, 예를 들어, 1 내지 1,000 nm의 평균입경을 갖는 입자를 의미할 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다.
- [0034] 이하, 첨부된 도면을 참조하여 본 출원의 적혈구 형상의 나노 구조체를 제조하는 방법을 상세히 설명한다. 다만, 첨부된 도면은 예시적인 것으로, 본 출원의 적혈구 형상의 나노 구조체 및 이를 이용하여 제조한 나노 구조체의 범위가 첨부된 도면에 의해 제한되는 것은 아니다.
- [0035] 도 2는 본 출원의 일 실시예인 적혈구 형상 나노 구조체의 제조 방법에 대한 플로우 차트이다.
- [0036] 도 2에 도시한 바와 같이, 본 출원의 적혈구 형상의 나노 구조체의 제조 방법은 기체 및 액상 고분자 화합물을 준비하는 단계(S110), 제 1 노즐을 통하여 기체를, 상기 제 1 노즐과 동축성이며, 제 1 노즐의 직경보다 큰 직경을 갖는 제 2 노즐을 통하여 액상 고분자 화합물을 함께 분무하는 단계(S120) 및 제 1 노즐 및 제 2 노즐을 통하여 분사된 나노 구조체를 수집하는 단계(S130)를 포함한다.
- [0037] 이하, 각 단계별로 본 출원을 보다 상세히 설명한다.
- [0038] 먼저, 기체 및 액상 고분자 화합물을 준비한다(S110).
- [0039] 기체는 특별히 한정되는 것은 아니며, 대기 중에 존재하는 일반적인 공기를 사용하는 것이 경제성이 우수하여, 바람직하다. 후술하는 바와 같이, 노즐을 통해서 분무된 구조체는 코어-셸과 유사한 형태를 하며, 이 때, 코어

를 기체가 차지하고 있다가, 기체는 셀의 기공 등을 통하여, 빠져나간다. 예를 들어, 이중 노즐 정전분무 방식을 이용하며, 내부 노즐에 공기를 흘려 나노 구조체의 내부가 부풀려지게 한 후, 이 공기가 빠져나오면서 최종적으로 적혈구 형상의 나노 구조체를 제조할 수 있는 것이다.

[0040] 또한, 액상 고분자 화합물은 특별히 한정되는 것은 아니지만, 바람직하게는 액상 고분자 화합물은 유드라짓계 화합물이다. 또한, 보다 바람직하게는 유드라짓계 화합물은 유드라짓-L, 유드라짓-RL 및 유드라짓-RS 중 적어도 하나를 포함한다.

[0041] 유드라짓-L은 Methacrylic acid와 Methyl methacrylate이 1: 1로 포함된 코폴리머이다. 유드라짓-RS와 유드라짓-RL은 ethyl acrylate, methyl methacrylate 및 methacrylic acid ester이 quaternary ammonium groups과 함께 포함된 화합물로서, 하기 화학식으로 표시될 수 있다. 하기 화학식에서 $m=0.2$, $n=2$ 및 $o=1$ 은 유드라짓-RL을 나타내며, $m=0.1$, $n=2$ 및 $o=1$ 은 유드라짓-RS를 나타낸다.

[0042] [화학식]



[0043]

[0044] 그리고, 제 1 노즐을 통하여 기체를, 상기 제 1 노즐과 동축성이며, 제 1 노즐의 직경보다 큰 직경을 갖는 제 2 노즐을 통하여 상기 액상 고분자 화합물을 함께 분무한다(S120).

[0045] 이는 정전분무(electrospray) 방식을 이용한 것으로서, 도 3에 본 출원의 일 실시예인 적혈구 형상 나노 구조체의 제조 방법을 설명하기 위한 정전분무 기기의 모식도를 나타내었다.

[0046] 도 3에 도시한 바와 같이, 본 출원의 일 실시예에 따른 정전 분무 기기(1)는 이중 노즐을 포함한다. 기체 공급부(13)에 기체가 채워져 있으며, 제 1 노즐(11)을 통하여, 기체를 분무한다. 또한, 제 2 노즐(21)은 제 1 노즐(11)과 동축성이며, 제 1 노즐(11) 보다 직경이 크다. 액상 고분자 화합물 공급부(23)에 액상 고분자 화합물이 채워져 있으며, 제 2 노즐(21)을 액상 고분자 화합물이 분무된다. 이를 통하여 적혈구 형상 나노 구조체(31)를 수득할 수 있다.

[0047] 정전 분무 방식은 정전 분무 기기에서 액적을 분무시키는 힘이 적당한 전기 전도도를 가진 용액이 고전압이 걸린 노즐을 통과하여 양극으로 작용하는 노즐로 음이온들이 인력을 받아 이동하게 되고, 액체속에 용해되어 있던 양이온들은 액체곡면으로 반발력을 받아 이동하게 된다. 액체 곡면에 존재하는 액체는 초기에 액체곡면에서 작용하는 액체의 표면장력이 전기력보다 크기 때문에 액적이 생성되지 않지만, 노즐에 인가전압을 증가시키면 노즐 팁에 콘모양의 액체 곡면이 생기는데, 이를 테일러콘이라고 한다.

[0048] 도 4는 본 출원의 일 실시예인 적혈구 형상 나노 구조체의 제조 방법 중 정전분무(electrospray) 방식에 의한 테일러콘을 설명하기 위한 모식도이다.

[0049] 도 4에 도시한 바와 같이, 가해진 전압에 의해 테일러 콘의 끝에서 전기력에 기인한 표면 전단응력을 받아 매우 가는 액주가 형성되고, 이어서 액주 표면에 작용하는 분열 현상이 나타난다.

[0050] 본 출원은 복수의 노즐을 이용하며, 이중 노즐의 경우 내측 노즐에 기체를, 외측 노즐에 액상 고분자 화합물을 함께 분사한다. 이를 통하여, 이류체 정전분무 기술을 이용해, 생친화적 폴리머를 공기로 풍선부는 효과를 통해 부풀려진 후 공기가 빠져나오면서 최종적으로 대략 400nm 크기의 적혈구 형상의 나노 구조체를 제조할 수 있다.

[0051] 전술한 바와 같이, 정전 분무 방식은 노즐과 기관 사이에 일정 이상의 전압을 걸어주면 강한 전기장이 형성되고, 이로 인해 용액 안에서 정전기적인 반발력이 표면장력을 이겨내게 되면 테일러 콘이 형성되며, 나노 입자를 제조하는 기술로서, 이 때, 용액의 점성, 표면장력, 인가 전압, 유량 등을 조절함으로써 제조되는 나노 입자의 특성(크기, 형상)을 다양하게 제어할 수 있다. 정전 분무는 나노입자의 대량 생산에 적합한 방법으로,

고전압만 걸어주면 간단히 입자를 제조할 수 있으며, 제조된 입자의 크기와 형상이 매우 균일하다는 장점을 갖고 있다.

- [0052] 본 출원에서는, 제 2 노즐을 통하여 분무되는 액상 고분자 화합물과 제 1 노즐을 통하여 분무되는 기체의 유속비는 1: 0.1 내지 10인 것이 바람직하다.
- [0053] 다만, 액상 고분자 화합물의 유속은 1 내지 20 μ lpm 일 수 있으나 10 μ lpm인 것이 바람직하고, 기체의 유속은 1 내지 10 μ lpm인 것이 바람직하다.
- [0054] 액상 고분자 화합물의 유속이 커지면 입자의 크기가 점점 커지기 때문에, 본 출원이 목표로 하는 나노 구조체의 크기는 이러한 유속을 제어하여, 조절이 가능하다. 본 출원에서는 수 백 나노(400 nm 이하) 크기의 나노 구조체를 제조하기 위하여, 액상 고분자 화합물의 유속을 고정할 수 있다.
- [0055] 또한, 제 1 노즐 및 제 2 노즐에 인가되는 전압의 범위는 7 내지 9 kV인 것이 바람직하다. 이는 테일러 콘이 형성되는 전압 범위이다. 인가되는 전압이 7kV보다 낮을 경우 액적을 형성하기 어렵고, 인가되는 전압이 9kV를 초과하는 경우 multi-jet이 형성되어 원하는 형태를 얻을 수 없다.
- [0056] 그리고, 제 1 노즐 및 제 2 노즐을 통하여 분사된 나노 구조체를 수집한다(S130).
- [0057] 나노 구조체는 60 내지 70 cm를 이동 후 수집되는 것이 바람직하다. 너무 짧아질 경우, 정전분무가 아닌 전기방사가 되어, 액적이 아니라 화이버(fiber) 형태로 생성되게 된다.
- [0058] 전술한 바와 같이, 제 1 노즐 및 제 2 노즐의 팁을 통하여 분사시 나노 구조체의 형상은 코어-셸(core-shell) 형상으로서, 상기 셸은 고분자 화합물로 이루어지고, 상기 코어는 기체로 이루어지나, 상기 코어의 기체는 셸을 통하여 방출되고, 수집된 나노 구조체의 형상은 적혈구 형상처럼 바뀐다.
- [0059] 또한, 제 1 노즐을 통하여 분무되는 기체에, 치료제, 진단제 및 조영제 중 적어도 하나를 추가로 포함할 수 있다. 이 경우, 전술한 바와 같이, 기체가 고분자 화합물층을 빠져나가더라도, 치료제, 진단제 및 조영제는 최종 적혈구 형상 나노 구조체의 내부에 잔류하게 된다. 그래서, 이러한 나노 구조체는 본 출원이 목적하는 바에 따라, 치료용, 진단용 등의 의학용 물질 담지체로서 작용할 수 있다.
- [0060] 또한, 액상 고분자 화합물은 치료제, 진단제 및 조영제 중 적어도 하나를 추가로 포함할 수 있다. 이 경우 역시, 치료제, 진단제 및 조영제는 최종 적혈구 형상 나노 구조체의 고분자 화합물 층 자체에 잔류하게 된다. 그래서, 이러한 나노 구조체 역시 본 출원이 목적하는 바에 따라, 치료용, 진단용 등의 의학용 물질 담지체로서 작용할 수 있다.
- [0061] 즉, 나노 구조체를 제조한 후, 의학용 물질을 담지시킬 수 도 있으나, 나노 구조체를 제조할 때, 치료제, 진단제 및 조영제를 함께 혼합하여, 분무하여, 본 출원이 의도하는 의학용 물질 담지체로서 사용할 수 있다.
- [0062] 또한, 제 1 노즐 및 제 2 노즐과 동축성이며, 제 2 노즐의 직경보다 큰 직경을 갖는 제 3 노즐을 통하여, 제 2 노즐을 통하여 분사되는 액상 고분자 화합물과 상이한 액상 고분자 화합물을 함께 분무할 수 있다. 이 경우, 3 가지 물질을 조합할 수 있다. 예를 들어, 제 1 노즐에 기체를, 제 2 노즐에 제 1 액상 고분자 화합물을, 제 3 노즐에 제 2 액상 고분자 화합물을 동시에 분무하면, 전술한 나노 구조체와 달리 이중층으로 형성된 고분자 화합물층을 갖는 나노 구조체를 제조할 수 있다.
- [0063] 이 경우 역시, 기체, 제 1 액상 고분자 화합물 및 제 2 액상 고분자 화합물 중 적어도 하나에 치료제, 진단제 및 조영제를 함께 혼합하여, 분무하여, 본 출원이 의도하는 의학용 물질 담지체로서 사용할 수 있다.
- [0064] 본 출원의 다른 측면은 전술한 제조 방법으로 제조된 적혈구 형상 나노 구조체이다.
- [0065] 도 5에 본 출원의 일 실시예인 중심이 오목한 원판(biconcave discoid) 형상 나노 구조체의 모식도를 도시하였고, 도 6에 본 출원의 다른 실시예인 중심이 오목한 보울(bowl) 형상 나노 구조체의 모식도를 도시하였다.
- [0066] 도 5에 도시한 바와 같이, 적혈구 나노 구조체의 형상은 중심이 오목한 원판 형상일 수 있다. 이 경우 양쪽(위 및 아래) 모두 오목한 구조이다. 또한, 도 5에 도시한 바와 같이, 적혈구 나노 구조체의 형상은 중심이 오목한 보울 형상일 수 있다. 이 경우 한 쪽만 중심이 오목한 구조이다.
- [0067] 나노 구조체의 평균 외경(outer diameter, OD)은 300 내지 550nm이고, 평균 내경(inner diameter, ID)은 230 내지 270 nm일 수 있다. 나노 구조체의 크기가 너무 큰 경우, 본 출원의 의도와 다르게 세포내에서 대식작용에 의하여 흡수되며, 그 크기가 너무 작은 경우 사라져버릴 수 있다.

[0069] 이하, 실험예를 통하여 본 출원을 보다 상세히 설명한다.

[실험예]

[0071] 본 출원의 적혈구 형상 나노 구조체를 제조할 수 있는지 확인하기 위하여, 하기와 같은 실험을 실시하였다. 먼저, 실시예 1을 하기와 같이 제조하였다. 전술한 이중 노즐을 갖는 정전 분무 장치를 이용하였으며, 내측 노즐에는 공기를, 외측 노즐에는 유드라짓-RS(농도: 800mg/10mL)를 분무하였다. 이 때 공기의 유속은 5 μ lpm였으며, 유드라짓-RS의 유속은 10 μ lpm였다. 8kV의 전압을 노즐에 인가하였으며, 집진체와의 거리는 65cm였다.

[0072] 또한, 실시예 2를 하기와 같이 제조하였다. 전술한 이중 노즐을 갖는 정전 분무 장치를 이용하였으며, 내측 노즐에는 공기를, 외측 노즐에는 유드라짓-RS(농도: 400mg/10mL)를 분무하였다. 이 때 공기의 유속은 5 μ lpm였으며, 유드라짓-RS의 유속은 10 μ lpm였다. 8kV의 전압을 노즐에 인가하였으며, 집진체와의 거리는 65cm였다.

[0073] 또한, 비교예 1 및 2를 하기와 같이 제조하였다. 비교예 1을 하기와 같이 제조하였다. 전술한 이중 노즐을 갖는 정전 분무 장치를 이용하였으며, 내측 노즐에는 공기를, 외측 노즐에는 유드라짓-RS(농도: 100mg/10mL)를 분무하였다. 이 때 공기의 유속은 5 μ lpm였으며, 유드라짓-RS의 유속은 10 μ lpm였다. 8kV의 전압을 노즐에 인가하였으며, 집진체와의 거리는 65cm였다.

[0074] 비교예 2는 대조군(control)으로서 전술한 바와 같은 입자를 포함하지 않고, 단순히 PBS(phosphate buffered saline) (버퍼 용액)을 이용하였다.

[0075] 적혈구 형상 나노 구조체(실시예 1), 전이형 나노 구조체(실시예 2), 구형 나노 구조체(비교예 1)에 대한 SEM 이미지를 도 7a 내지 7c에 각각 나타내었다. 도 7a 내지 7c에 도시한 바와 같이, 실시예 1은 적혈구 형상 나노 구조체인데, 반하여, 비교예 1의 경우 구형이었다.

[0076] 더불어, 실시예 1 및 2와 비교예 1 및 2에 대하여, 약물이 세포막으로 얼마나 흡수(cellular uptake)가 잘 되었는지를 판단하기 위한 실험을 추가로 실시하였다. 이를 위하여, FACS(Fluorescent activated cell sorter)라는 방법을 이용하였다. FACS는 Flow cytometry에서 특히 광학적인 원리를 이용하는 실험법으로, 유액상태의 입자나 세포가 일정 감지 지역을 통과할 때 레이저를 이용해 신속하게 측정하여 약물이 얼마나 흡수되었는지를 확인할 수 있다. 그 결과를 표 1 및 도 8에 나타내었다.

표 1

[0077]

		Count	Mean:FL4-H	도 8의 색상
실시예 1	적혈구 형상	8867	57.3	Green
실시예 2	미완성 적혈구 형상	9187	21.9	Orange
비교예 1	구형	8449	9.40	Blue
비교예 2	대조군	8469	3.52	Red

[0078] 상기 표 1 및 도 8에 도시한 바와 같이, Green 및 Orange 색상의 그래프의 peak가 높게 뜬 것을 확인할 수 있었으며, 실시예 1의 경우, 비교예 1과 비교하여 약 6배 이상의 우수한 흡수력을 가짐을 확인할 수 있었다. 상기에서는 본 출원의 바람직한 실시예를 참조하여 설명하였지만, 해당 기술 분야의 숙련된 당업자는 하기의 특허 청구 범위에 기재된 본 발명의 사상 및 영역으로부터 벗어나지 않는 범위 내에서 본 출원을 다양하게 수정 및 변경시킬 수 있음을 이해할 수 있을 것이다.

부호의 설명

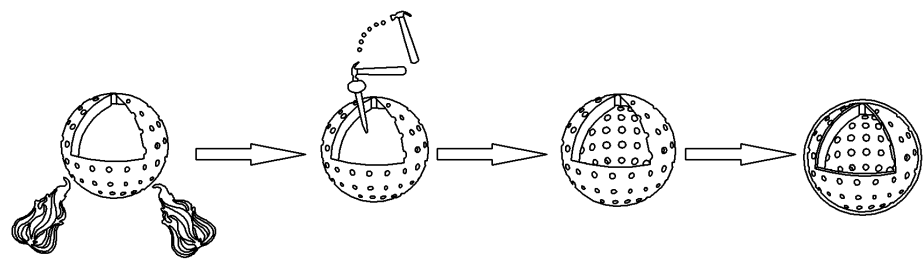
[0079]

- 1: 정전 분무 기기
- 11: 제 1 노즐
- 13: 기체 공급부
- 21: 제 2 노즐
- 23: 액상 고분자 화합물 공급부
- 25: 액상 고분자 화합물

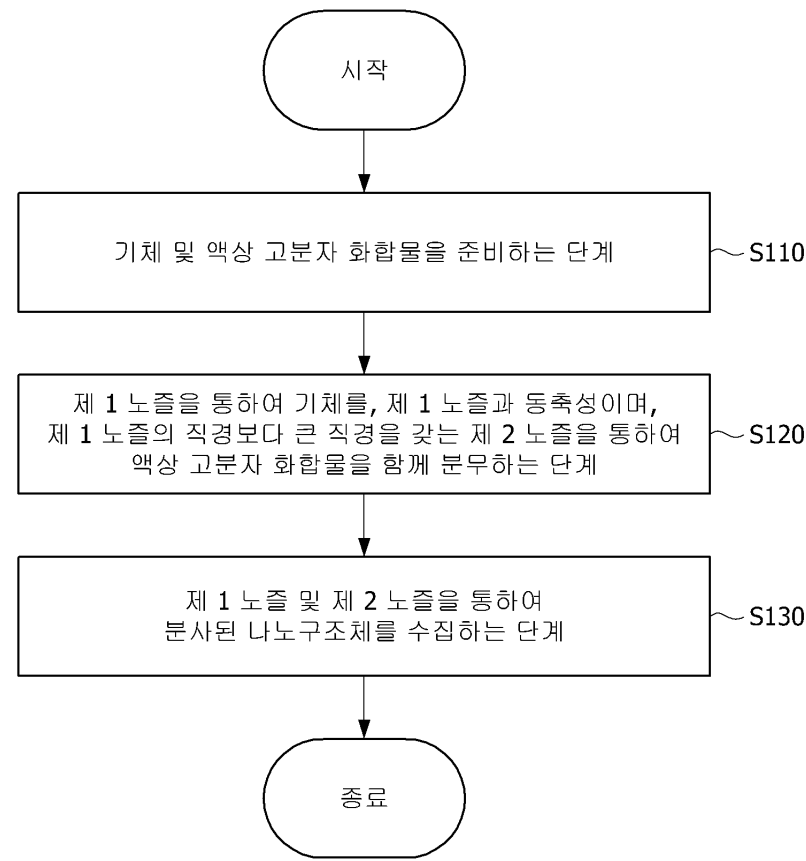
31: 적혈구 형상 나노 구조체

도면

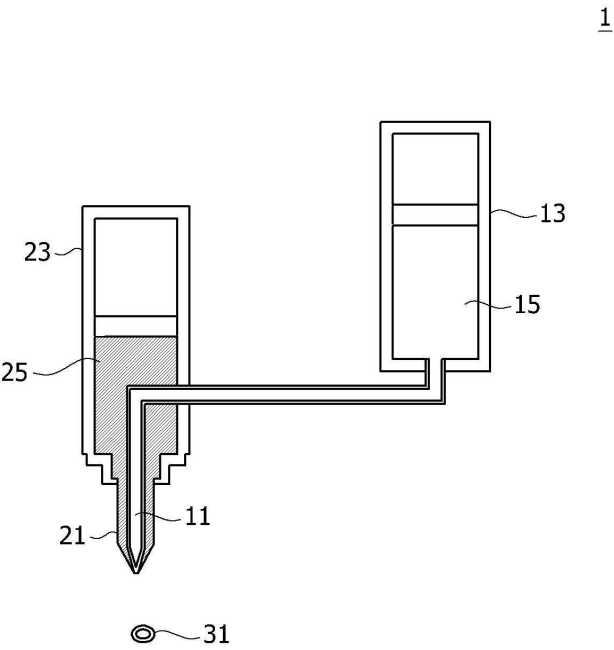
도면1



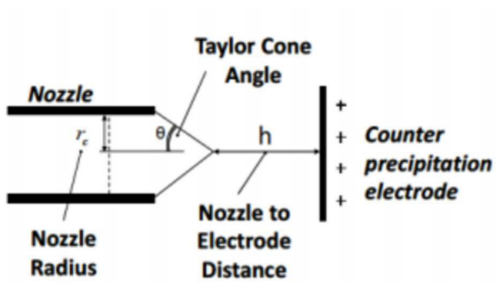
도면2



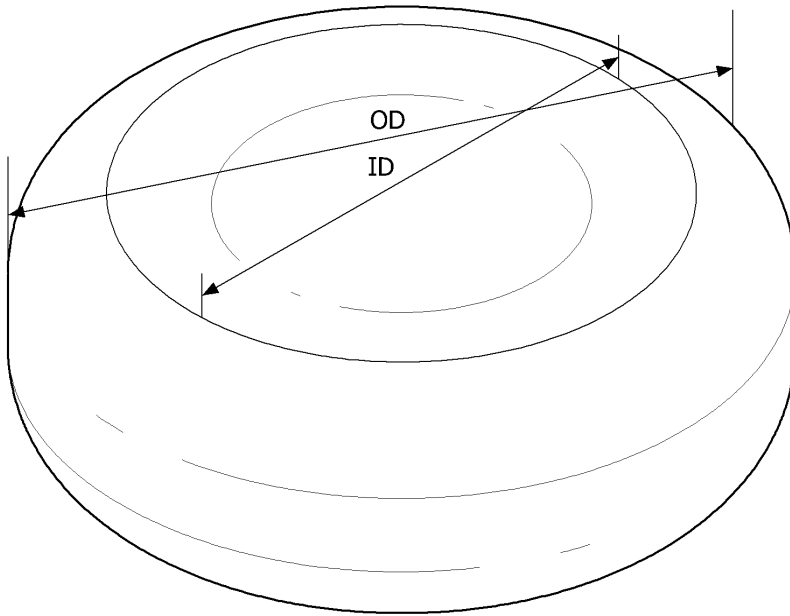
도면3



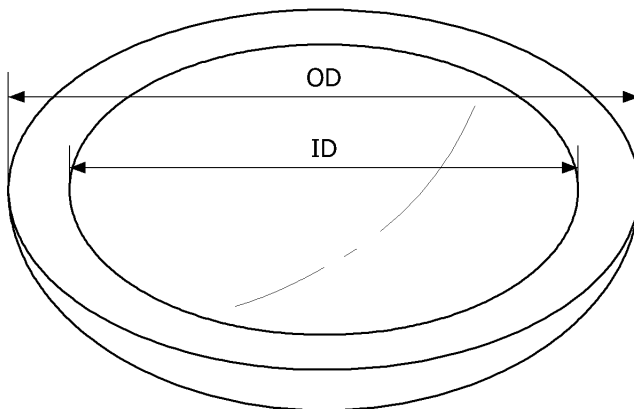
도면4



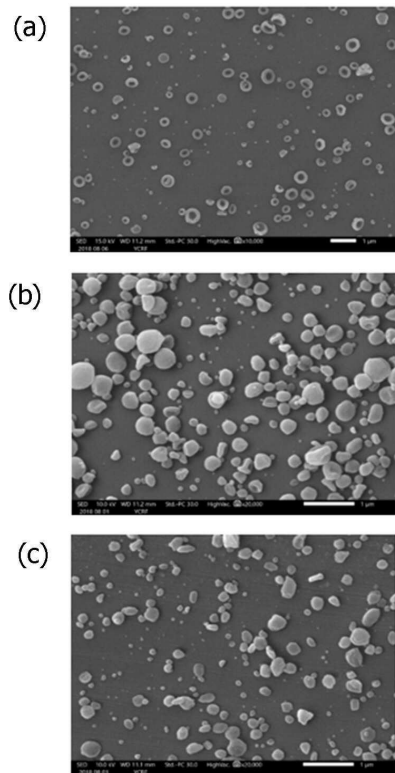
도면5



도면6



도면7



도면8

