



(19) 대한민국특허청(KR)

(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2020년08월11일

(11) 등록번호 10-2142968

(24) 등록일자 2020년08월04일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)

A61K 9/16 (2006.01) A61K 45/06 (2006.01)

A61K 49/18 (2006.01) A61P 11/00 (2006.01)

(52) CPC특허분류

A61K 9/1647 (2013.01)

A61K 45/06 (2013.01)

(21) 출원번호 10-2018-0063486

(22) 출원일자 2018년06월01일

심사청구일자 2018년06월01일

(65) 공개번호 10-2019-0137380

(43) 공개일자 2019년12월11일

(56) 선행기술조사문헌

KR1020120105116 A*

*는 심사관에 의하여 인용된 문헌

(73) 특허권자

연세대학교 원주산학협력단

강원도 원주시 흥업면 연세대길 1

(72) 발명자

기재홍

강원도 원주시 흥업면 연세대길 1 백운관 409호
(매지리, 연세대학교)

박상효

강원도 원주시 시청로 267, 206동 7층 701호(명륜
동, 동보노빌리티2아파트)

(74) 대리인

유민규

전체 청구항 수 : 총 13 항

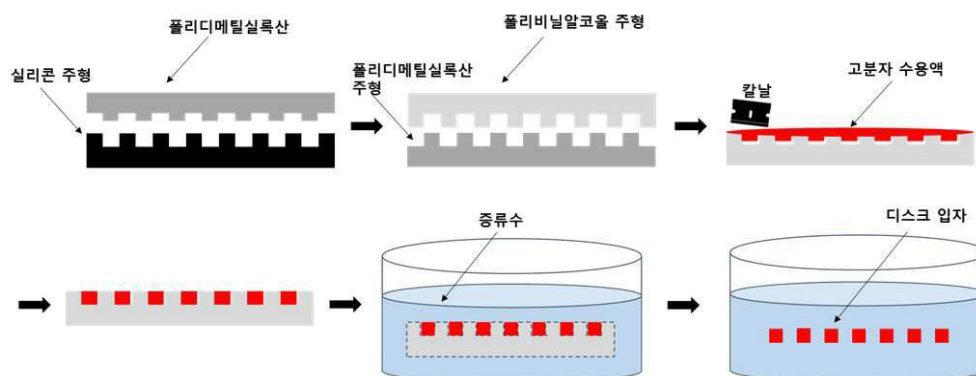
심사관 : 김강필

(54) 발명의 명칭 폐질환용 약물 전달체

(57) 요약

본원은 폴리락타이드-코-글리콜라이드(PLGA)를 포함하는 디스크 입자에 약물을 도입하여 폐에 전달 및/또는 방출하는 폐질환용 약물 전달체에 있어서, 상기 디스크 입자는 1 μm 내지 5 μm 의 크기인 것인, 폐질환용 약물 전달체에 관한 것이다.

대표도 - 도1



(52) CPC특허분류

A61K 49/1857 (2013.01)

A61P 11/00 (2018.01)

이 발명을 지원한 국가연구개발사업

과제고유번호 1711059198

부처명 과학기술정보통신부

연구관리전문기관 한국연구재단

연구사업명 개인기초연구(미래부)

연구과제명 폐암 또는 폐암 전이에 대한 조기 진단 및 효율적인 치료를 위한 비구형 나노입자 개발

기 여 율 1/1

주관기관 연세대학교(원주캠퍼스)

연구기간 2017.11.01 ~ 2018.10.31

명세서

청구범위

청구항 1

폴리락타이드-코-글리콜라이드(PLGA)를 포함하는 디스크 입자에 약물을 도입하여 폐에 전달 또는 방출하는 폐질 환용 약물 전달체에 있어서,

상기 디스크 입자는 3 μm 의 크기인 것인,

폐질환용 약물 전달체.

청구항 2

삭제

청구항 3

제 1 항에 있어서,

상기 약물은 치료제, 조영제, 진단제, 및 이들의 조합들로 이루어진 군으로부터 선택된 것을 포함하는 것인, 폐질 환용 약물 전달체.

청구항 4

제 1 항에 있어서,

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

청구항 5

제 1 항에 있어서,

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

청구항 6

제 3 항에 있어서,

상기 치료제는 화학요법 화합물, 항염증제, 항암제, 및 이들의 조합들로 이루어진 군으로부터 선택된 것을 포함하는 것인, 폐질환용 약물 전달체.

청구항 7

제 3 항에 있어서,

상기 치료제는 세포 독성제, 세포 정지제, 알킬화제, 대사 길항물질, 항종양 항생물질, DNA 중합효소 억제제, DNA 자이라아제 억제제, 국소이성화효소 억제제, 유사분열 억제제, 코르티코 스테로이드, 인터카레이팅제, 항체, 호르몬, 길항물질, 및 이들의 조합들로 이루어진 군으로부터 선택된 것을 포함하는 것인, 폐질환용 약물

전달체.

청구항 8

제 6 항에 있어서,

상기 화학요법 화합물은 독소루비신, 빈블라스틴, 빈크리스틴, 플루다라빈, 카르무스틴, 아스파라기나아제, 플루리유리실, 메토크세이트, 시클로포스파마이드, 카보플라틴, 베로마이신, 다우노루비신, 로무스틴, 이리노테칸, 파클리탁셀, 도세탁셀, 에토포시드, 젬시타빈, 이마티닙, 플루타미드, 히드록시우레아, 트라스투주맙, 커큐민, 테모졸로미드, 및 이들의 조합들로 이루어진 군으로부터 선택된 것을 포함하는 것인, 폐질환용 약물 전달체.

청구항 9

제 3 항에 있어서,

상기 약물은 핵 이미징 또는 방사선 치료를 위하여 동위 원소를 포함하는 것인, 폐질환용 약물 전달체.

청구항 10

제 9 항에 있어서,

상기 동위 원소는 ^{89}Zr , ^{64}Cu , ^{68}Ga , ^{90}Y , ^{177}Lu , 및 이들의 조합들로 이루어진 군으로부터 선택된 것을 포함하는 것인, 폐질환용 약물 전달체.

청구항 11

제 9 항에 있어서,

상기 핵 이미징은 양전자 방출 단층촬영(PET)을 포함하는 것인, 폐질환용 약물 전달체.

청구항 12

제 3 항에 있어서,

상기 조영제는 USPIO, SPIO, Gd 킬레이트, 자성 나노 입자, 및 이들의 조합들로 이루어진 군으로부터 선택된 것을 포함하는 것인, 폐질환용 약물 전달체.

청구항 13

제 3 항에 있어서,

상기 조영제는 광학 활성제를 포함하는 것인, 폐질환용 약물 전달체.

청구항 14

제 13 항에 있어서,

상기 광학 활성제는 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 것인, 폐질환용 약물

전달체.

발명의 설명

기술 분야

[0001] 본원은 폐암과 같은 폐질환에 집중적으로 축적되는 폐질환용 약물 전달체에 관한 것이다.

배경 기술

[0002] 폐는 전체 표면적이 매우 넓고, 폐포낭을 이루는 세포의 두께(0.1 μm 내지 0.5 μm)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 국소질환에 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 문헌에서 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] 한편, 약물전달시스템이란 약리학적 활성을 갖는 물질을 다양한 물리화학적 기술을 이용하여 최적의 효력을 발휘하도록 세포, 조직, 장기 및 기관으로의 전달 및 방출을 제어하는 일련의 기술을 총칭하며, 기존 의약품의 부작용을 최소화하고 효능 및 효과를 극대화시키며 필요한 양의 약물을 효율적으로 전달할 수 있도록 제형을 설계하여 약물치료를 최적화 하는 기술을 말한다.

[0005] 약물전달시스템은 투여경로, 전달기술의 형태 및 약물의 종류에 따라 분류할 수 있다. 투여 경로에 따른 분류로는 일반적으로 경구형, 주사형, 폐흡입형, 경피형, 삽입형 등으로 분류되며, 전달기술의 형태에 따른 분류로는 흡수촉진형, 약효지속형, 표적부위집중형, Intelligent DDS 등으로 분류할 수 있다.

[0006] 상기와 같은 약물전달시스템에서 약물을 전달하기 위한 전달체로는 미립자(Microparticles) 또는 미립구(Microsphere) 등이 사용될 수 있으며, 이러한 약물 전달체는 치료부위에 질병 치료용 약물을 효율적으로 전달함으로써 약물의 부작용을 줄이고 약물에 대한 환자의 순응도를 높이며 약물의 효능 및 효과를 극대화할 수 있도록 제형을 설계하는 것이 중요하다.

[0007] 특히 생분해성 고분자를 이용한 약물 전달용 미립자는 지용성 또는 수용성의 생리활성물질을 미립자에 쉽게 함유시킬 수 있어야 하고, 인체 내에서 약물을 포함하고 일정기간 유지할 수 있는 물성과 인체에 무해한 물질로 분해되는 안전성 및 인체에 투입된 초기에는 약물을 방출하지 않다가 목표지점에 도달한 이후에 원하는 기간 동안 충분히 약물을 방출할 수 있는 지속성을 가지고 있어야 한다.

[0008] 국제공개특허 WO 2015/176025 호는 암 치료 진단에 사용되는 비구형의 나노/미세입자 및 이의 제조 방법에 대하여 개시하고 있다. 상기 특허에서 비구형의 나노/미세입자를 이용하여 신체의 세포 및/또는 조직에 조영제, 치료제 등을 포함하는 약물을 전달하는 방법이 알려져 있다.

발명의 내용

해결하려는 과제

[0009] 본원은 폐암과 같은 폐질환에 집중적으로 축적되는 폐질환용 약물 전달체를 제공하는 것을 목적으로 한다.

[0010] 다만, 본원의 실시예가 이루고자 하는 기술적 과제는 상기된 바와 같은 기술적 과제들에 한정되지 않으며, 또 다른 기술적 과제들이 존재할 수 있다.

과제의 해결 수단

[0011] 상기한 기술적 과제를 달성하기 위한 기술적 수단으로서, 본원의 제 1 측면은, 폴리락타이드-코-글리콜라이드

(PLGA)를 포함하는 디스크 입자에 약물을 도입하여 폐에 전달 및/또는 방출하는 폐질환용 약물 전달체에 있어서, 상기 디스크 입자는 1 μm 내지 5 μm 의 크기인 것인, 폐질환용 약물 전달체를 제공한다.

- [0012] 본원의 일 구현예에 따르면, 상기 디스크 입자는 3 μm 의 크기인 것을 포함하는 것일 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다.
- [0013] 본원의 일 구현예에 따르면, 상기 약물은 치료제, 조영제, 진단제, 및 이들의 조합들로 이루어진 군으로부터 선택된 것을 포함하는 것일 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다.
- [0014] 본원의 일 구현예에 따르면, 상기 디스크 입자는 24 시간 이후 분해되는 것일 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다.
- [0015] 본원의 일 구현예에 따르면, 상기 디스크 입자는 폴리글리콜산(PGA), 폴리락타이드(PLA), 폴리글리콜라이드(PG), 폴리포스포젠, 폴리이미노카보네이트, 폴리포스포에스테르, 폴리안하이드라이드, 폴리오르쏘에스테르, 및 이들의 조합들로 이루어진 군으로부터 선택된 고분자를 추가 포함하는 것일 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다.
- [0016] 본원의 일 구현예에 따르면, 상기 치료제는 화학요법 화합물, 항염증제, 항암제, 및 이들의 조합들로 이루어진 군으로부터 선택된 것을 포함하는 것일 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다.
- [0017] 본원의 일 구현예에 따르면, 상기 치료제는 세포 독성제, 세포 정지제, 알킬화제, 대사 길항물질, 항종양 항생물질, DNA 중합효소 억제제, DNA 자이라아제 억제제, 국소이성화효소 억제제, 유사분열 억제제, 코르티코 스테로이드, 인터카레이팅제, 항체, 호르몬, 길항물질, 및 이들의 조합들로 이루어진 군으로부터 선택된 것을 포함하는 것일 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다.
- [0018] 본원의 일 구현예에 따르면, 상기 화학요법 화합물은 독소루비신, 빈블라스틴, 빈크리스틴, 플루다라빈, 카르무스틴, 아스파라기나아제, 플루리유리실, 메토타렉세이트, 시클로포스파마이드, 카보플라틴, 베로마이신, 다우노루비신, 로무스틴, 이리노테칸, 파클리탁셀, 도세탁셀, 에토포시드, 겐시타빈, 이마티닙, 플루타미드, 히드록시우레아, 트라스투주맙, 키큐민, 테모졸로미드, 및 이들의 조합들로 이루어진 군으로부터 선택된 것을 포함하는 것일 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다.
- [0019] 본원의 일 구현예에 따르면, 상기 약물은 핵 이미징 또는 방사선 치료를 위하여 동위 원소를 포함하는 것일 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다.
- [0020] 본원의 일 구현예에 따르면, 상기 동위 원소는 ^{89}Zr , ^{64}Cu , ^{68}Ga , ^{90}Y , ^{177}Lu , 및 이들의 조합들로 이루어진 군으로부터 선택된 것을 포함하는 것일 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다.
- [0021] 본원의 일 구현예에 따르면, 상기 핵 이미징은 양전자 방출 단층촬영(PET)을 포함하는 것일 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다.
- [0022] 본원의 일 구현예에 따르면, 상기 조영제는 USPIO, SPIO, Gd 킬레이트, 자성 나노 입자, 및 이들의 조합들로 이루어진 군으로부터 선택된 것을 포함하는 것일 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다.
- [0023] 본원의 일 구현예에 따르면, 상기 조영제는 광학 활성제를 포함하는 것일 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다.
- [0024] 본원의 일 구현예에 따르면, 상기 광학 활성제는 녹색 형광 단백질, 형광 발색단, 발색단, 형광 발색 염료, 발색 염료, 시아닌, 쿠마린, 안트라센, 아크리딘, 옥사진, 아릴메틴, 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.
- [0025] 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

- [0026] 전술한 본원의 과제 해결 수단에 의하면, 본원에 따른 폐질환용 약물 전달체는 생분해성 고분자를 이용하여 투입 후 체내에서 24 시간 이후 분해되어 인체에 무해한 장점이 있다.
- [0027] 에멀션 방식으로 제조된 종래의 약물 전달체는 크기가 작아 10 wt% 내외의 낮은 약물량을 적재할 수 있고, 폐에

머무르는 시간 또한 짧은 반면, 본원에 따른 폐질환용 약물 전달체는 50 wt% 내외의 높은 약물량을 적재할 수 있으며, 디스크 형태의 크기와 모양으로 인해 정상 폐에 비해 폐질환 환자의 폐에서 오래 머물기 때문에 약물을 효과적으로 전달할 수 있다.

[0028] 또한, 약물을 직접 전달하는 경우 폐뿐만 아니라 주변 장기에 축적되는 양이 많은 반면, 본원에 따른 폐질환용 약물 전달체는 폐에 집중적으로 축적되며, 정상 폐에는 상대적으로 적은 양이 단시간 축적되기 때문에 폐질환을 집중적으로 진단하거나 치료할 수 있는 장점이 있다.

도면의 간단한 설명

[0029] 도 1 은 본원의 일 실시예에 따른 디스크 입자의 제조 공정의 모식도이다.

도 2 는 본원의 일 실시예에 따른 실리콘 주형의 주사전자현미경 이미지이다.

도 3 의 (a)는 너비 1 μm 의 디스크 입자의 주사전자현미경 이미지이고, 도 3 의 (b)는 본원의 일 실시예에 따른 디스크 입자가 시아닌을 포함하는 주사전자현미경 이미지이고, 도 3 의 (c)는 너비 5 μm 의 디스크 입자의 주사전자현미경 이미지이다.

도 4 는 본원의 일 실시예에 따른 디스크 입자의 크기 분포에 대한 그래프이다.

도 5 는 본원의 일 실시예에 따른 디스크 입자의 개수 분포에 대한 그래프이다.

도 6 은 본원의 일 실시예에 따른 폐질환용 약물 전달체의 약물의 흡광도에 대한 그래프이다.

도 7 의 (a)는 본원의 일 실시예 및 비교예에 따른 폐질환용 약물 전달체의 약물 적재량에 대한 표이고, 도 7 의 (b)는 본원의 일 실시예에 따른 폐질환용 약물 전달체의 약물 방출량에 대한 그래프이다.

도 8 은 본원의 일 실시예에 따른 폐질환용 약물 전달체와 독소루비신의 광학 현미경 이미지이다.

도 9 는 본원의 일 실시예 및 비교예에 따른 폐질환용 약물 전달체를 폐암 전이모델에 투입한 지 3 시간 후 주요 장기를 촬영한 광학 현미경 이미지이다.

도 10 은 본원의 일 실시예에 따른 폐질환용 약물 전달체를 투입한 폐암 전이모델의 광학 현미경 이미지이다.

도 11 은 본원의 일 실시예에 따른 폐질환용 약물 전달체를 투입한 폐암 전이모델의 컴퓨터 단층촬영 및 양전자 방출 단층촬영 이미지이다.

도 12 는 본원의 일 실시예에 따른 폐질환용 약물 전달체를 투입한 폐암 전이모델 및 정상모델의 양전자 방출 단층촬영 이미지이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0030] 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.

[0031] 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.

[0032] 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.

[0033] 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.

[0034] 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.

- [0035] 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.
- [0036] 본원 명세서 전체에서, "A 및/또는 B"의 기재는, "A, B, 또는, A 및 B"를 의미한다.
- [0037] 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.
- [0038] 이하에서는 본원의 폐질환용 약물 전달체에 대하여 구현예 및 실시예와 도면을 참조하여 구체적으로 설명하도록 한다. 그러나, 본원이 이러한 구현예 및 실시예와 도면에 제한되는 것은 아니다.
- [0040] 상기한 기술적 과제를 달성하기 위한 기술적 수단으로서, 본원의 제 1 측면은, 폴리락타이드-코-글리콜라이드(PLGA)를 포함하는 디스크 입자에 약물을 도입하여 폐에 전달 및/또는 방출하는 폐질환용 약물 전달체에 있어서, 상기 디스크 입자는 1 μm 내지 5 μm 의 크기인 것인, 폐질환용 약물 전달체에 관한 것이다. 예를 들어, 상기 디스크 입자는 2 μm 내지 4 μm 의 크기인 것일 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다.
- [0041] 본원의 일 구현예에 따르면, 상기 디스크 입자는 3 μm 의 크기인 것을 포함하는 것일 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다. 상기 디스크 입자는 3 μm 의 크기로서, 적혈구와 모양이 유사하며, 부드러운 특성으로 인해 대식 세포의 활성화를 현저히 줄일 수 있다.
- [0042] 폴리락타이드-코-글리콜라이드는 체내에서 락트산(Lactic acid)과 글리콜산(Glycolic acid)으로 완전 분해되는 생분해성을 가지면서도 체내 신진대사에 의해서 CO₂로 체외 배출되는 인체에 전혀 무해한 고분자로서 FDA의 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, 아주번트(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.
- [0043] 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 포함하는 것일 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다.
- [0044] 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.
- [0045] 본원의 일 구현예에 따르면, 상기 약물은 치료제, 조영제, 진단제, 및 이들의 조합들로 이루어진 군으로부터 선택된 것을 포함하는 것일 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다.
- [0046] 상기 폐질환용 약물 전달체는 상기 디스크 입자에 상기 약물을 도입하여 폐에 전달 및/또는 방출함으로써 폐질환을 진단, 이미징 또는 치료할 수 있다.
- [0047] 본원의 일 구현예에 따르면, 상기 치료제는 화학요법 화합물, 항염증제, 항암제, 및 이들의 조합들로 이루어진 군으로부터 선택된 것을 포함하는 것일 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다.
- [0048] 본원의 일 구현예에 따르면, 상기 치료제는 세포 독성제, 세포 정지제, 알킬화제, 대사 길항물질, 항종양 항생물질, DNA 중합효소 억제제, DNA 자이라아제 억제제, 국소이성화효소 억제제, 유사분열 억제제, 코르티코 스테로이드, 인터카레이팅제, 항체, 호르몬, 길항물질, 및 이들의 조합들로 이루어진 군으로부터 선택된 것을 포함하는 것일 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다.
- [0049] 본원의 일 구현예에 따르면, 상기 화학요법 화합물은 독소루비신, 빈블라스틴, 빈크리스틴, 플루다라빈, 카르무

스틴, 아스파라기나아제, 플루리유러실, 메토크세이트, 시클로포스파마이드, 카보플라틴, 베로마이신, 다우노루비신, 로무스틴, 이리노테칸, 파클리탁셀, 도세탁셀, 에토포시드, 젬시타빈, 이마티닙, 플루타미드, 히드록시우레아, 트라스투주맙, 커큐민, 테모졸로미드, 및 이들의 조합들로 이루어진 군으로부터 선택된 것을 포함하는 것일 수 있으며, 바람직하게는 상기 화학요법 화합물은 독소루비신을 포함하는 것일 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다.

[0050] 본원의 일 구현예에 따르면, 상기 약물은 핵 이미징 또는 방사선 치료를 위하여 동위 원소를 포함하는 것일 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다.

[0051] 본원의 일 구현예에 따르면, 상기 동위 원소는 ^{89}Zr , ^{64}Cu , ^{68}Ga , ^{90}Y , ^{177}Lu , 및 이들의 조합들로 이루어진 군으로부터 선택된 것을 포함하는 것일 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다.

[0052] 본원의 일 구현예에 따르면, 상기 핵 이미징은 양전자 방출 단층촬영(PET)을 포함하는 것일 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다. 상기 양전자 방출 단층촬영은 양전자를 방출하는 방사성 의약품을 이용하여 인체에 대한 생리·화학적, 기능적 영상을 3 차원으로 나타낼 수 있는 핵의학 검사 방법 중 하나이다. 현재 각종 암을 진단하는 데 주로 활용되고 있으며 암에 대한 감별 진단, 병기 설정, 재발 평가, 치료 효과 판정 등에 유용한 검사로 알려져 있다. 이외에도 양전자 방출 단층촬영을 이용해 심장 질환, 뇌 질환 및 뇌 기능 평가를 위한 수용체 영상이나 대사 영상도 얻을 수 있다.

[0053] 본원의 일 구현예에 따르면, 상기 조영제는 USPIO, SPIO, Gd 킬레이트, 자성 나노 입자, 및 이들의 조합들로 이루어진 군으로부터 선택된 것을 포함하는 것일 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다.

[0054] 본원의 일 구현예에 따르면, 상기 조영제는 광학 활성제를 포함하는 것일 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다.

[0055] 본원의 일 구현예에 따르면, 상기 광학 활성제는 녹색 형광 단백질, 형광 발색단, 발색단, 형광 발색 염료, 발색 염료, 시아닌, 쿠마린, 안트라센, 아크리딘, 옥사진, 아릴메틴, 테트라피롤, 피렌, 크산틴, 형광분자, 텍사스 레드, FITC, 말레이미드, 시클릭이미딜 에스테르, 및 이들의 조합들로 이루어진 군으로부터 선택된 것을 포함하는 것일 수 있으며, 바람직하게는 상기 광학 활성제는 녹색 형광 단백질을 포함하는 것일 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다.

[0056] 상기 녹색 형광 단백질은 생체 내에서 녹색 빛을 내 단백질들이 생체에서 어떻게 작용하는지 관찰할 수 있는 단백질을 말한다. 추적하고자 하는 단백질에 형광 단백질의 유전자를 붙여 세포에 주입하면 녹색 형광 단백질을 따라 단백질의 움직임과 위치, 성장과정 등을 쉽게 확인할 수 있다. 녹색 형광 단백질을 통해 이전에는 눈으로 관찰할 수 없었던 인체 내에서 일어나는 현상을 살펴볼 수 있게 되어 신경세포의 번성과정, 암세포의 확산과정, 또는 알츠하이머병 환자의 뇌 신경세포의 파괴과정을 추적할 수 있다.

[0057] 이하 실시예를 통하여 본 발명을 더욱 상세하게 설명하고자 하나, 하기의 실시예는 단지 설명의 목적을 위한 것이며 본원의 범위를 한정하고자 하는 것은 아니다.

[0059] [실시예 1] 디스크 입자의 제조

[0060] 도 1 내지 도 3 을 참조하여 상기 디스크 입자의 제조 방법에 대해 설명하도록 한다.

[0061] 도 1 은 본원의 일 실시예에 따른 디스크 입자의 제조 공정의 모식도이다.

[0062] 먼저, 전자빔 리소그래피를 이용하여 너비 3 μm , 깊이 1.5 μm 를 가지는 수백만 개의 기둥을 형성한 실리콘 주형을 생성하였다. 도 2 는 본원의 일 실시예에 따른 실리콘 주형의 주사전자현미경 이미지로서, 도 2 를 참조하면, 상기 실리콘 주형이 너비 3 μm , 깊이 1.5 μm 를 가지는 수백만 개의 기둥을 형성한 것을 확인할 수 있다. 이후, 폴리디메틸실록산 층을 상기 실리콘 주형 상에 증착하여 상기 실리콘 주형의 기둥과 크기 및 모양이 동일한 기둥을 가지는 폴리디메틸실록산 주형을 제조하였다. 이어서, 폴리비닐알코올 층을 상기 폴리디메틸실록산 주형 상에 증착하여 폴리디메틸실록산 주형의 기둥과 동일한 기둥을 가지는 폴리비닐알코올 주형을 제조하였다.

[0063] 폴리락타이드-코-글리콜라이드를 포함하는 고분자 수용액을 상기 폴리비닐알코올 주형 상에 증착한 후 UV 광에 노출시켜 중합시켰다. 이어서, 상기 폴리비닐알코올 주형을 증류수에 용해시키고 원심 분리를 통해 너비 3 μm 의 디스크 입자를 수집하였다. 도 3 의 (a)는 너비 1 μm 의 디스크 입자의 주사전자현미경 이미지이고, 도 3 의 (b)는 본원의 일 실시예에 따른 디스크 입자가 시아닌을 포함하는 주사전자현미경 이미지이고, 도 3 의 (c)는 너비 5 μm 의 디스크 입자의 주사전자현미경 이미지이다. 상기 도 3 의 (b)를 참조하면, 상기 실시예 1 에 따른

디스크 입자가 적혈구와 유사한 모양을 가지고 있는 것을 확인할 수 있다.

[0064] [실시예 2] 폐질환용 약물 전달체의 제조

[0065] 폴리락타이드-코-글리콜라이드, 독소루비신을 포함하는 고분자 수용액을 상기 실시예 1 에서 제조한 폴리비닐알코올 주형 상에 증착한 후 UV 광에 노출시켜 중합시켰다. 이어서, 상기 폴리비닐알코올 주형을 증류수에 용해시키고 원심 분리를 통해 너비 3 μm 의 폐질환용 약물 전달체를 수집하였다.

[0066] [비교예 1]

[0067] 메시틸렌을 CTAB 와 NaOH 의 수용액에 넣고, 80℃에서 교반하면서 TEOS 를 첨가하였다. 그 후, 혼합물을 메탄올로 세척하고 65℃에서 하루 동안 건조시켰다. 미정제된 MSN 을 메탄올과 HCl 수용액에 첨가하여 소니케이션을 한 후, 50℃에서 교반하면서 CTAB 와 메시틸렌을 제거하였다. MSN 을 메탄올로 세척 후 65℃에서 건조시켰다. 건조된 MSN 을 톨루엔 용액에 APTES 와 함께 첨가하고 110℃에서 15 시간 동안 반응시켰다. 그 후, MSN-NH₂ 를 에탄올과 핵산을 이용해 세척 후 65℃에서 하루 동안 건조시켰다. MSN 은 펩티드 결합을 통해 히알루론산과 결합하였다. 히알루론산과 결합된 MSN 을 D.I water 에 넣고 교반하면서 독소루비신을 추가하였다. 이를 통해 자기 조립 형태의 입자 구조를 가진 메조포러스 실리카 나노 입자를 제조하였다.

[0068] [비교예 2]

[0069] 비교예 2 는 별도의 디스크 입자 없이 약물만 전달한 것이다. 약물은 실시예 2 와 동일한 독소루비신을 사용하였다.

[0071] [실험예]

[0072] 도 4 는 본원의 일 실시예에 따른 디스크 입자의 크기 분포에 대한 그래프이다.

[0073] 도 4 를 참조하면, 본원의 일 실시예에 따른 디스크 입자는 평균 직경 2.669 μm 의 크기를 가진다.

[0074] 도 5 는 본원의 일 실시예에 따른 디스크 입자의 개수 분포에 대한 그래프이다.

[0075] 도 5 를 참조하면, 상기 폴리비닐알코올 주형 한 장 당 486.1×10^6 개의 디스크 입자가 생성됨을 확인할 수 있다.

[0076] 도 6 은 본원의 일 실시예에 따른 폐질환용 약물 전달체의 약물의 흡광도에 대한 그래프이다.

[0077] 도 6 을 참조하면, 상기 실시예 2 에 따른 폐질환용 약물 전달체의 약물 로딩량을 확인할 수 있다. 이를 통해, 독소루비신의 흡광도는 독소루비신의 농도에 비례하는 것을 확인할 수 있다.

[0078] 도 7 의 (a)는 본원의 일 실시예 및 비교예에 따른 폐질환용 약물 전달체의 약물 적재량에 대한 표이고, 도 7 의 (b)는 본원의 일 실시예에 따른 폐질환용 약물 전달체의 약물 방출량에 대한 그래프이다. 상기 약물 적재량은 (디스크 입자에 포함된 약물의 무게/디스크 입자의 무게)*100 으로 나타낼 수 있다.

[0079] 도 7 의 (a)를 참조하면, 비교예 1 에 따른 약물 전달체의 약물 적재량은 9.18%인 반면, 실시예 2 에 따른 폐질환용 약물 전달체의 약물 적재량은 52.56%으로 약물 적재량이 6 배 가량 증가한 것을 확인할 수 있다.

[0080] 도 7 의 (b)를 참조하면, 본원의 실시예 2 에 따른 폐질환용 약물 전달체는 초기 8 시간 동안 폐에 머물며 약물을 빠르게 방출하고, 8 시간 이후는 시간과 상관없이 약물을 일정하게 방출하는 것을 확인할 수 있다.

[0081] 도 8 은 본원의 일 실시예에 따른 폐질환용 약물 전달체와 독소루비신의 광학 현미경 이미지로서, A 는 본원의 실시예 2 에 따른 폐질환용 약물 전달체를 인산완충생리식염수에 희석한 광학 현미경 이미지이고, B 는 인산완충생리식염수만 있는 광학 현미경 이미지, C 는 독소루비신을 인산완충생리식염수에 희석한 광학 현미경 이미지이다. 상기 디스크 입자 및 상기 폐질환용 약물 전달체 모두 Dox 필터에서만 형광을 나타내는 것을 확인할 수 있다.

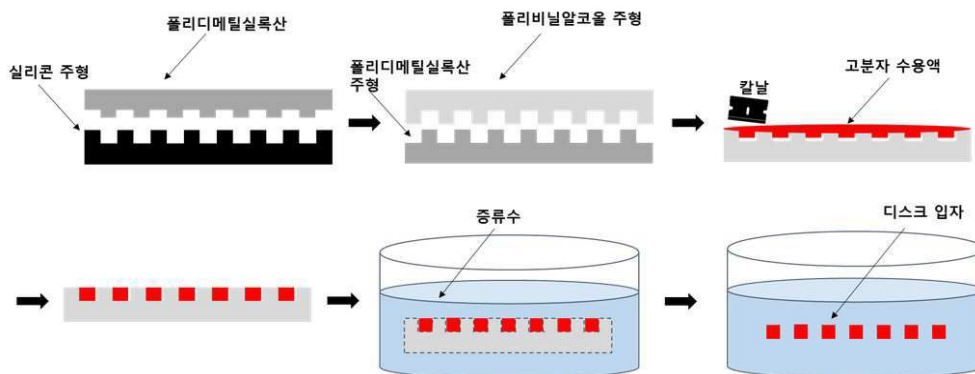
[0082] 도 9 는 본원의 일 실시예 및 비교예에 따른 폐질환용 약물 전달체를 폐암 전이모델에 투입한 지 3 시간 후 주요 장기를 촬영한 광학 현미경 이미지이다. GFP필터 이미지는 암세포에 GFP(녹색 형광 단백질) 라벨링함으로써 암의 유무 및 생성된 위치를 확인할 수 있다.

[0083] 도 9 를 참조하면, 비교예 2 에 따른 약물은 폐암 전이모델의 폐 이외에도 간, 신장에 축적되었으나, 실시예 2 에 따른 폐질환용 약물 전달체는 폐암전이모델의 폐암 부위에만 집중적으로 축적되는 것을 확인할 수 있다.

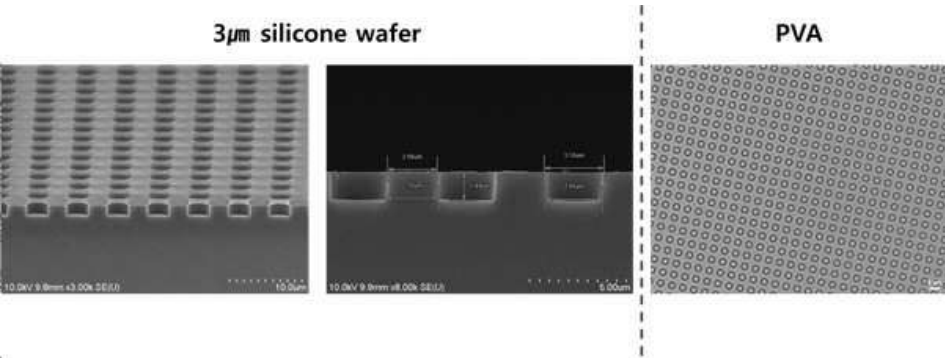
- [0084] 도 10 은 본원의 일 실시예에 따른 폐질환용 약물 전달체를 투입한 폐암 전이모델의 광학 현미경 이미지이다.
- [0085] 도 10 을 참조하면, 본원의 실시예 2 에 따른 폐질환용 약물 전달체는 폐에 축적되어 있다가, 점차 생물 분해되어 6 시간 이후 대부분이 제거되는 것을 확인할 수 있다.
- [0086] 도 11 은 본원의 일 실시예에 따른 폐질환용 약물 전달체를 투입한 폐암 전이모델의 컴퓨터 단층촬영 및 양전자 방출 단층촬영 이미지이다.
- [0087] 도 11 을 참조하면, 본원의 실시예 2 에 따른 폐질환용 약물 전달체는 폐에 축적되어 있다가, 점차 생물 분해되어 6 시간 이후 많은 양이 제거되는 것을 확인할 수 있다.
- [0088] 도 12 는 본원의 일 실시예에 따른 폐질환용 약물 전달체를 투입한 폐암 전이모델 및 정상모델의 양전자 방출 단층촬영 이미지이다.
- [0089] 도 12 를 참조하면, 본원의 실시예 2 에 따른 폐질환용 약물 전달체가 폐암이 없는 정상모델에 비해 폐암 전이 모델에 많은 양이 축적되는 것을 확인할 수 있다. 상기 실시예 2 에 따른 폐질환용 약물 전달체를 이용하면, 폐암과 같은 폐질환을 집중적으로 진단할 수 있으며, 효과적으로 약물을 전달하여 치료할 수 있다.
- [0091] 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.
- [0092] 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

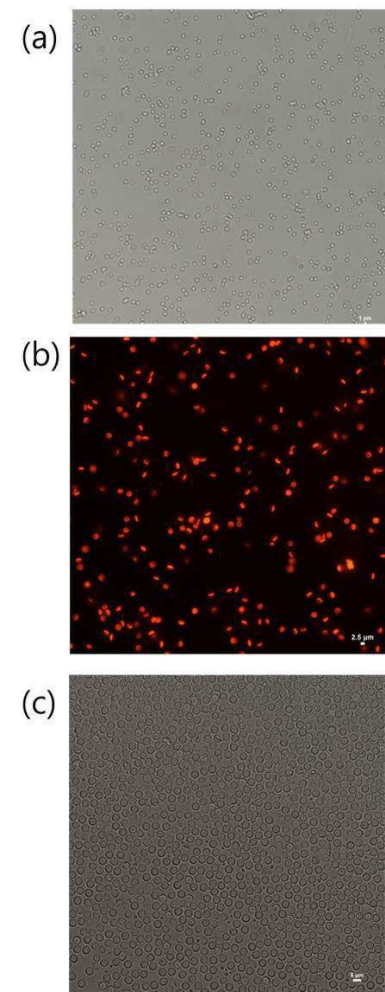
도면1



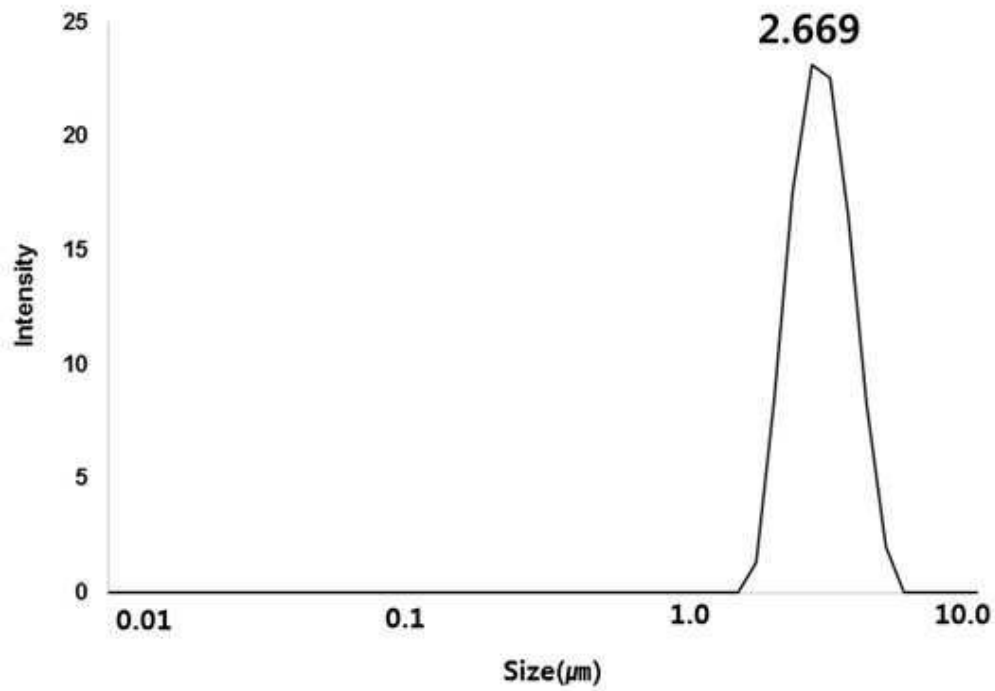
도면2



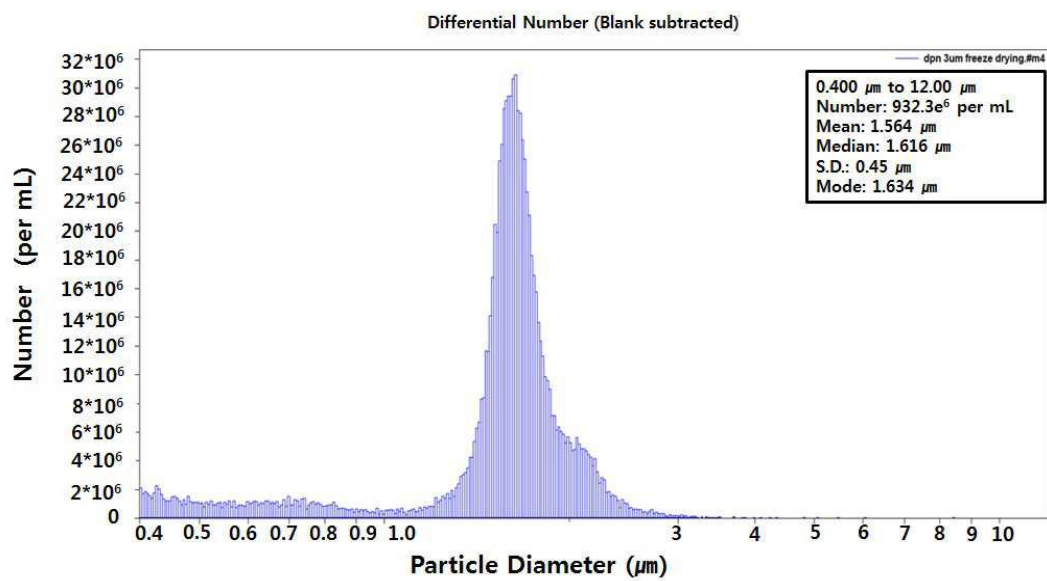
도면3



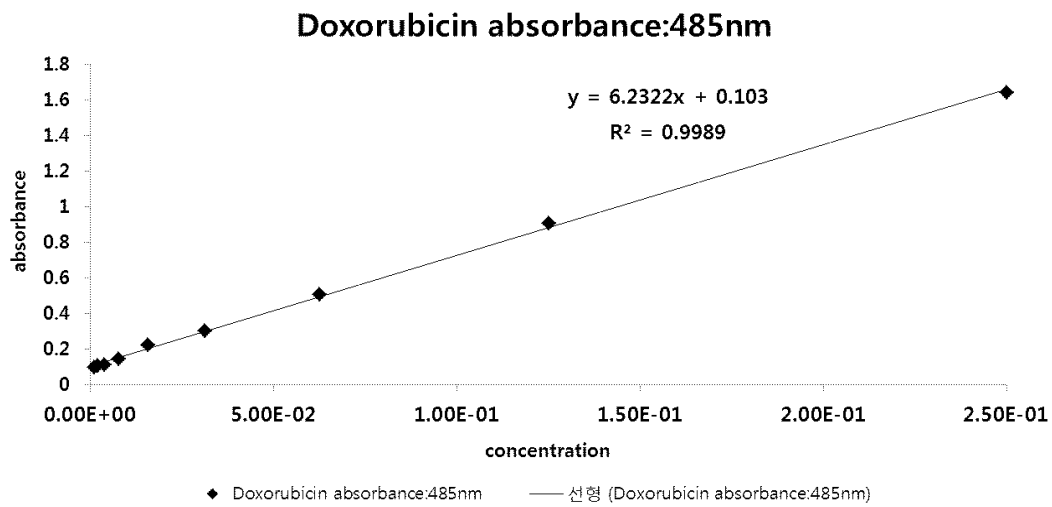
도면4



도면5



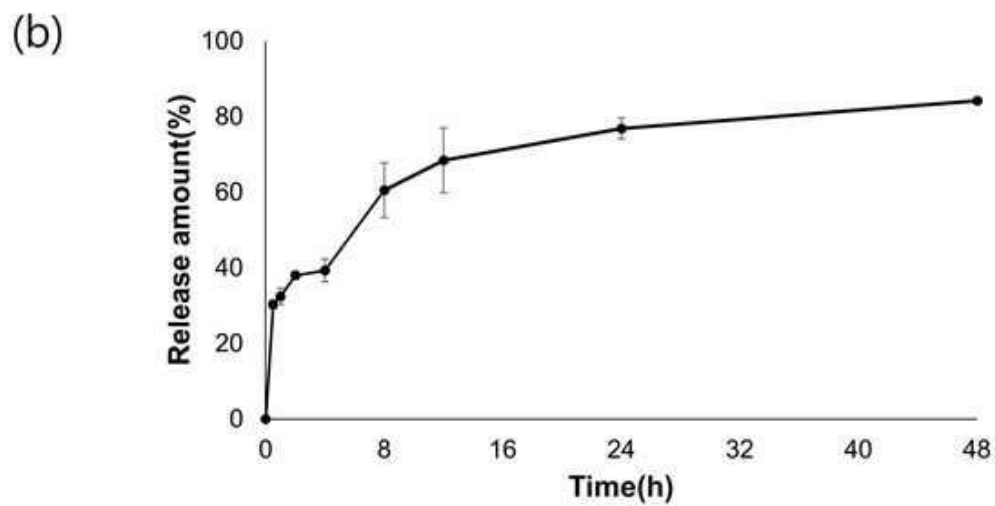
도면6



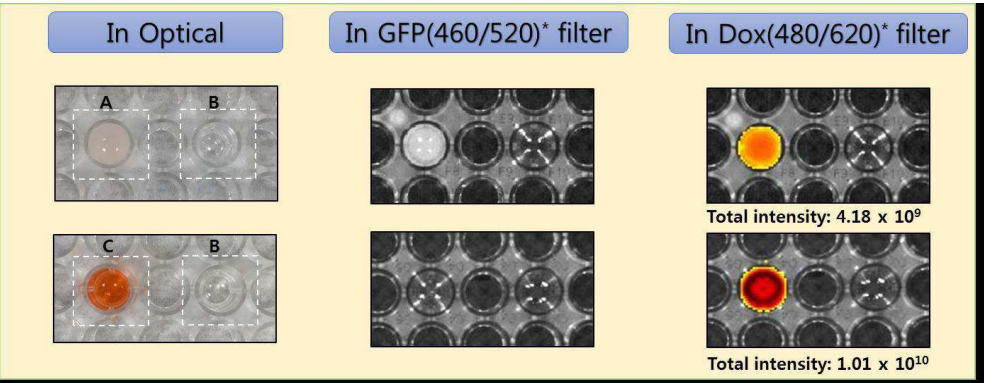
도면7

(a)

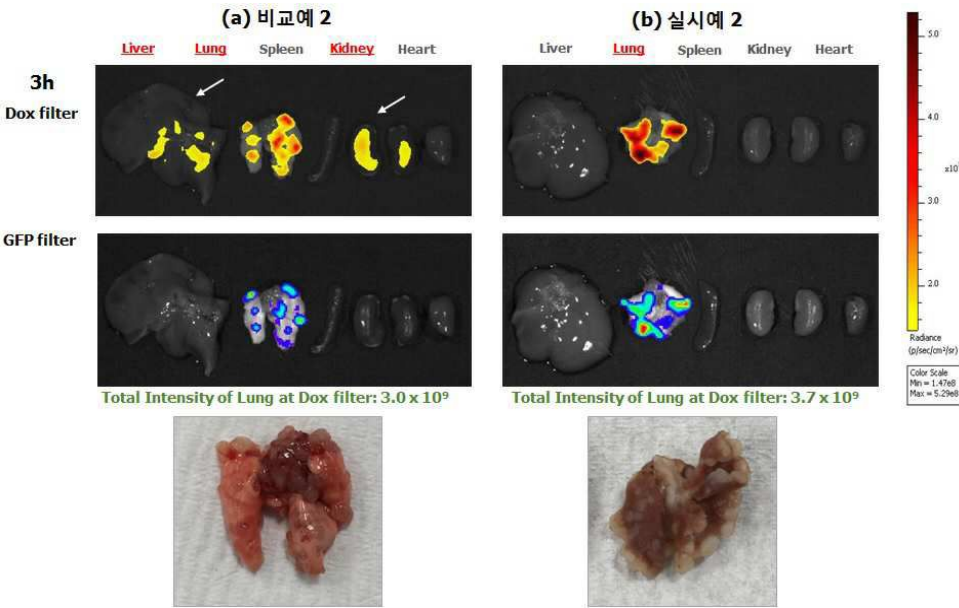
Loading Amount (LA)	
실시예	52.56%
비교예	9.18%



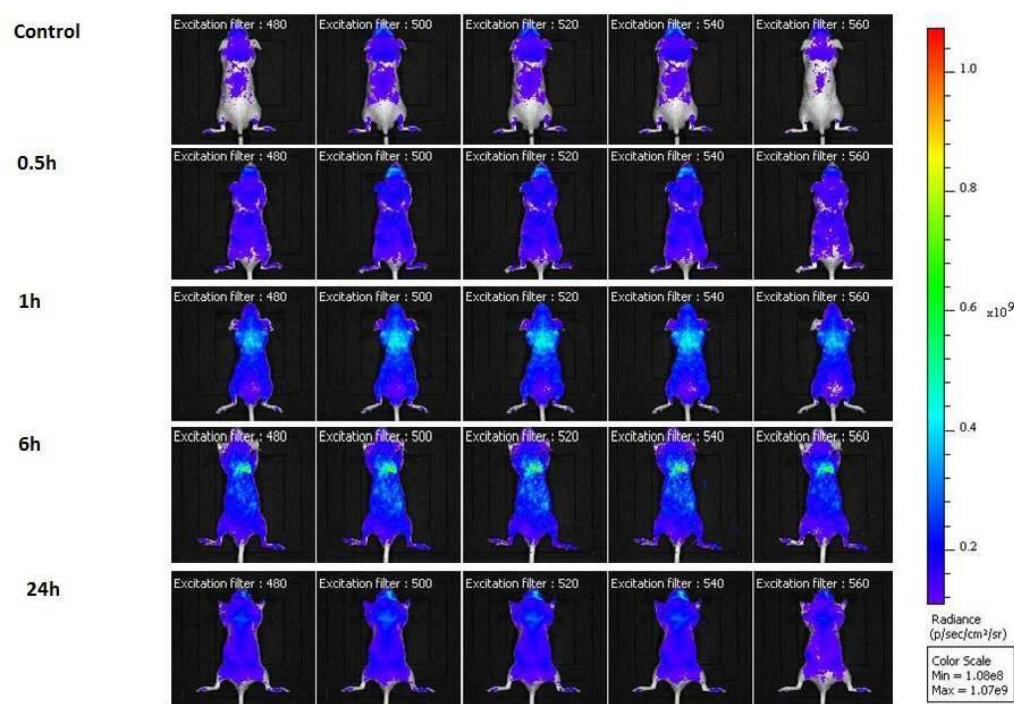
도면8



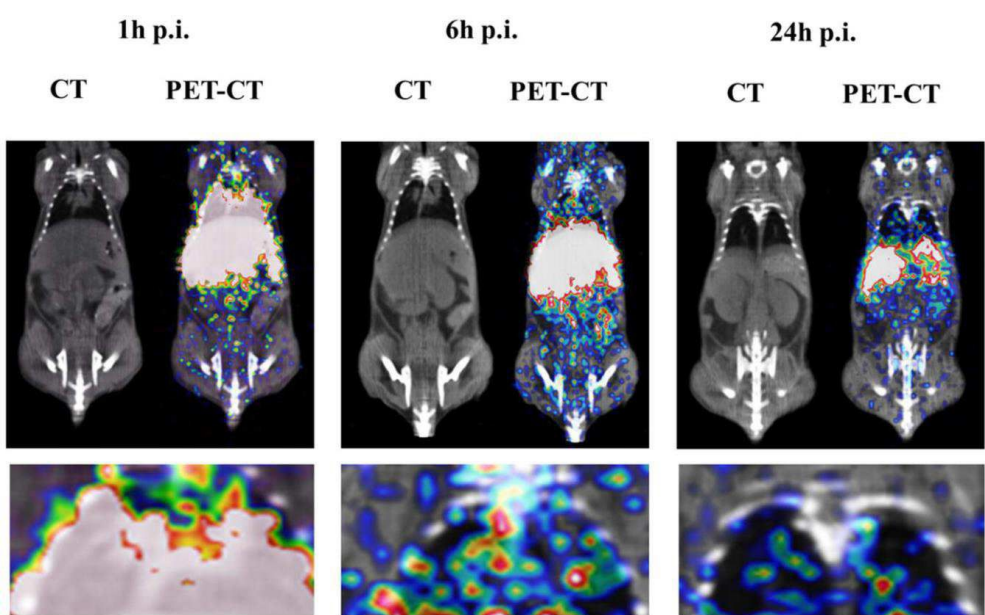
도면9



도면10



도면11



도면12

