



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2020-0109968
(43) 공개일자 2020년09월23일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)

A61K 9/51 (2006.01) A61K 41/00 (2020.01)
A61K 47/02 (2006.01) A61K 47/24 (2017.01)
A61K 47/28 (2017.01) A61K 47/40 (2006.01)
A61K 9/107 (2006.01) A61P 35/00 (2006.01)

(52) CPC특허분류

A61K 9/51 (2013.01)
A61K 41/0052 (2013.01)

(21) 출원번호 10-2019-0029878

(22) 출원일자 2019년03월15일

심사청구일자 2019년03월15일

(71) 출원인

중앙대학교 산학협력단

서울특별시 동작구 흑석로 84 (흑석동)

인천대학교 산학협력단

인천광역시 연수구 아카데미로 119 (송도동)

서울과학기술대학교 산학협력단

서울특별시 노원구 공릉로 232 (공릉동, 서울과학기술대학교)

(72) 발명자

최종훈

서울특별시 서초구 서초중앙로22길 25, 511호(서초동, 서초리시온)

김다솜

경기도 의정부시 오목로 150, 206동 703호(민락동, 민락주공2단지)

(뒷면에 계속)

(74) 대리인

남건필, 박종수, 차상윤

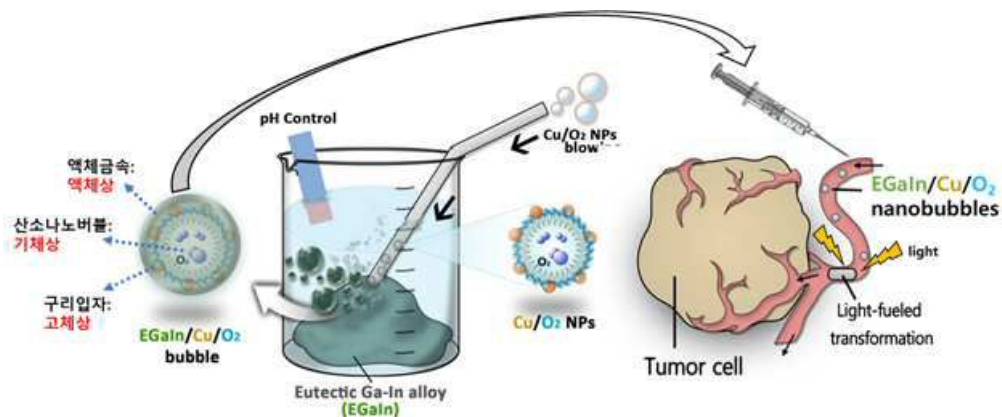
전체 청구항 수 : 총 19 항

(54) 발명의 명칭 3상 하이브리드 나노입자 및 이를 제조하는 방법

(57) 요약

본 발명은 액체상, 기체상, 고체상을 모두 포함하고 있는 3상 하이브리드 나노입자에 관한 것이다.

대표도 - 도4



(52) CPC특허분류

A61K 47/02 (2013.01)
A61K 47/24 (2013.01)
A61K 47/28 (2013.01)
A61K 47/40 (2013.01)
A61K 9/1075 (2013.01)
A61K 9/5192 (2013.01)
A61P 35/00 (2018.01)

김교범

인천광역시 연수구 아카데미로 119, 29동 512호(송도동)

(72) 발명자

구형준

서울특별시 노원구 공릉로 232, 청운관 249호(공릉동)

이 발명을 지원한 국가연구개발사업

과제고유번호	2018074650
부처명	과학기술정보통신부
과제관리(전문)기관명	(재)한국연구재단
연구사업명	원천기술개발사업
연구과제명	렉틴-야누스 나노입자를 활용한 웨장암세포 분비 엑소좀의 검출 및 분리 기술 개발
기 여 율	1/1
과제수행기관명	중앙대학교 산학협력단
연구기간	2018.07.01 ~ 2019.02.28

명세서

청구범위

청구항 1

코어-셸 구조를 이루고 있으며,
기체상인 산소 버블이 상기 코어를 이루고 있고,
액체상인 액체 금속을 포함하는 셸층이 코어를 둘러싸며,
고체상인 계면이 상기 코어와 상기 셸층 사이에 배치되며,
상기 고체상인 계면은 인지질 및 금속 나노 입자로 형성되며,
상기 인지질이 마이셀(micelle) 구조를 형성하고 있는 것을 특징으로 하는,
3상 하이브리드 나노입자.

청구항 2

제1항에 있어서,
상기 인지질은 약물담지 리간드를 포함하고,
상기 약물담지 리간드는
사이클로 텍스트린(cyclodextrin), DSPC(1,2-distearoyl-sn-glycero-e-phosphocholine, DSPE(1,2-distearoyl-sn-glycero-3-phosphoethanolamine) 및 콜레스테롤 중 어느 하나를 포함하는,
3상 하이브리드 나노입자.

청구항 3

제1항에 있어서,
상기 인지질은 광열특성 리간드를 포함하고,
상기 광열특성 리간드는 빛을 조사하면 광열특성 리간드의 온도가 상승됨을 특징으로 하는,
3상 하이브리드 나노입자.

청구항 4

제1항에 있어서,
상기 인지질은
소수성 부분 쪽에 상기 코어인 산소버블이 배치되어 있는 것을 특징으로 하는,
3상 하이브리드 나노입자.

청구항 5

제1항에 있어서,

상기 액체상인 액체금속을 포함하는 셀층의 외부에 추가 리간드가 수식되어 있는,
3상 하이브리드 나노입자.

청구항 6

제5항에 있어서,
상기 추가 리간드는,
약물 담지 리간드 및 광열 특성 리간드 중 어느 하나 이상인,
3상 하이브리드 나노입자.

청구항 7

제1항에 있어서,
상기 금속 나노입자는 금(Au), 은(Ag), 구리(Cu), 산화구리(Cu_2O , CuO)를 포함하고,
상기 금속 나노입자는,
액체금속과 친화력이 좋고 높은 생체적합성을 갖는 것을 특징으로 하는,
3상 하이브리드 나노입자.

청구항 8

제1항에 있어서,
상기 액체금속은 갈륨계 액체금속을 포함하고,
상기 갈륨계 액체금속은,
갈륨(Ga) 액체금속, 갈륨-인듐(Ga-In) 합금 액체금속, 갈륨-주석(Ga-Sn) 합금 액체금속 및 갈륨-아연(Ga-Zn) 합금 액체금속 중 어느 하나를 포함하는,
3상 하이브리드 나노입자.

청구항 9

제1항에 있어서,
상기 액체금속을 포함하는 셀층은,
빛이 조사되면 열에 의해 온도가 상승되어 상변이가 발생되고,
상기 상변이에 의해 액체금속의 형태가 변화되고,
상기 액체금속의 형태 변화에 의해 상기 산소버블이 방출됨을 특징으로 하는,
3상 하이브리드 나노입자.

청구항 10

인지질을 준비하는 단계;
금속 나노입자를 준비하는 단계;

상기 인지질과 금속 나노입자를 수용액에 분산하여 분산액을 준비하는 단계;

상기 분산액에 산소기체를 주입하는 단계;

상기 산소기체가 주입된 분산액을 초음파 처리하는 단계; 및

상기 초음파 처리된 분산액을 원심분리 한 후 액체금속 내에서 블로잉(blowing)하는 단계를 포함하고,

기체상인 상기 산소기체 및 액체상인 상기 액체금속이 코어-셸 구조를 이루고, 고체상인 상기 인지질 및 상기 금속 나노 입자가 상기 코어와 셸 사이의 계면을 이루는,

3상 하이브리드 나노입자를 제조하는 방법.

청구항 11

인지질을 포함한 수용액을 준비하는 단계;

상기 수용액에 산소기체를 주입하는 단계;

상기 산소기체가 주입된 수용액을 초음파 처리하고 원심분리 하는 단계;

상기 수용액에 금속 나노입자를 첨가하고 섞은 후 기화시켜 금속 나노입자가 표면에 부착된 산소버블을 얻는 단계;

상기 금속 나노입자가 표면에 부착된 산소버블을 액체금속 내에서 블로잉(blowing)하는 단계를 포함하고,

기체상인 상기 산소기체 및 액체상인 상기 액체금속이 코어-셸 구조를 이루고, 고체상인 상기 인지질 및 상기 금속 나노 입자가 상기 코어와 셸 사이의 계면을 이루는,

3상 하이브리드 나노입자를 제조하는 방법.

청구항 12

제10항 또는 제11항에 있어서,

상기 인지질은 약물담지 리간드를 포함하고,

상기 약물담지 리간드는

사이클로 텍스트린(cyclodextrin), DSPC(1,2-distearoyl-sn-glycero-e-phosphocholine, DSPE(1,2-distearoyl-sn-glycero-3-phosphoethanolamine) 및 콜레스테롤 중 어느 하나를 포함하는,

3상 하이브리드 나노입자를 제조하는 방법,

청구항 13

제10항 또는 제11항에 있어서,

상기 인지질은 광열특성 리간드를 포함하고,

상기 광열특성 리간드는

빛을 조사하면 리간드의 온도가 상승됨을 특징으로 하는,

3상 하이브리드 나노입자를 제조하는 방법.

청구항 14

제10항 또는 제11항에 있어서,

상기 인지질은 마이셀 구조를 형성하고 있고,
소수성 부분 쪽에 상기 코어인 산소버블이 배치되어 있는 것을 특징으로 하는,
3상 하이브리드 나노입자를 제조하는 방법.

청구항 15

제10항 또는 제11항에 있어서,
상기 액체금속 내에서 블로잉하는 단계 이후 액체 금속을 포함하는 셀층의 외부에 추가 리간드를 수식하는 단계를 추가로 포함하는,
3상 하이브리드 나노입자.

청구항 16

제15항에 있어서,
상기 추가 리간드를 수식하는 단계는,
상기 액체금속의 상층에 리간드를 포함한 용액을 추가하고, 상기 액체금속 내에서 블로잉 함에 의해 이루어지는,
3상 하이브리드 나노입자를 제조하는 방법.

청구항 17

제10항 또는 제11항에 있어서,
상기 금속 나노입자는 금(Au), 은(Ag), 구리(Cu), 산화구리(Cu_2O , CuO)를 포함하고,
상기 금속 나노입자는,
액체금속과 친화력이 좋고 높은 생체적합성을 갖는 것을 특징으로 하는,
3상 하이브리드 나노입자를 제조하는 방법.

청구항 18

제10항 또는 제11항에 있어서,
상기 액체금속은 갈륨계 액체금속을 포함하고,
상기 갈륨계 액체금속은
갈륨(Ga) 액체금속, 갈륨-인듐(Ga-In) 합금 액체금속, 갈륨-주석(Ga-Sn) 합금 액체금속 및 갈륨-아연(Ga-Zn) 합금 액체금속 중 어느 하나를 포함하는,
3상 하이브리드 나노입자를 제조하는 방법.

청구항 19

제10항 또는 제11항에 있어서,
상기 액체금속을 포함하는 셀은,

빛이 조사되면 열에 의해 온도가 상승되어 상변이가 발생되고,
 상기 상변이에 의해 액체금속의 형태가 변화되고,
 상기 액체금속의 형태 변화에 의해 상기 산소버블이 방출됨을 특징으로 하는,
 3상 하이브리드 나노입자를 제조하는 방법

발명의 설명

기술 분야

- [0001] 본 발명은 3상 하이브리드 나노입자 및 이의 제조방법에 관한 것으로, 보다 구체적으로는 코어-셸 구조를 가지며 기체상의 코어, 액체상의 셸 및 고체상의 코어와 셸의 경계면을 포함하는 3상 하이브리드 나노입자 및 이의 제조방법에 관한 것이다.
- [0002] 또한 3상 하이브리드 나노입자를 이용한 암치료 효과를 획기적으로 높일 나노-바이오 신소재 개발에 관한 것이다.

배경 기술

- [0003] 현재의 암치료법의 표준은 외과적인 암조직의 제거 및 항암제제, 방사선 치료 등에 기반 한다. 그러나 수술이 불가능한 암조직의 경우, 항암제 및 방사선 치료가 효과적이지 못하여 한계를 가지고 있다. 혈관색전 수술은 암조직으로 향하는 혈관을 외부 투입 물질로 막아서 혈액의 공급을 차단함으로써, 암조직의 괴사를 추구하는 전략이다. 현재 개발된 혈관색전용 물질로는 고분자 소재 및 무기물질 등으로 혈관내 점착성, 미세 혈관 내에 침투의 가능성, 생체 적합성 등에 있어 아직 상용화에 부적합한 한계를 가진다.

발명의 내용

해결하려는 과제

- [0004] 본 발명의 일 목적은 3상 하이브리드 나노입자를 제공하는 것이다.
- [0005] 본 발명의 다른 목적은 3상 하이브리드 나노입자를 제조하는 방법을 제공하는 것이다.
- [0006] 더욱 자세하게는, 본 발명의 3상 하이브리드 나노입자의 선택적인 혈관색전, 약물 방출, 활성산소 발생의 기능을 통하여 혈관색전 치료제 및 암조직 치료제를 제공하는데 목적이 있다.

과제의 해결 수단

- [0007] 본 발명의 일 목적을 위한 3상 하이브리드 나노입자는 코어-셸 구조를 이루고 있으며, 기체상인 산소 버블이 상기 코어를 이루고 있고, 액체상인 액체 금속을 포함하는 셸층이 코어를 둘러싸며, 고체상인 계면이 상기 코어와 상기 셸층 사이에 배치되며, 상기 고체상인 계면은 인지질 및 금속 나노 입자로 형성되며, 상기 인지질이 마이셀(micelle) 구조를 형성함을 특징으로 한다.
- [0008] 상기 인지질은 약물담지 리간드를 포함할 수 있다.
- [0009] 상기 약물담지 리간드는 사이클로 텍스트린(cyclodextrin), DSPC(1,2-distearoyl-sn-glycero-3-phosphocholine, DSPE(1,2-distearoyl-sn-glycero-3-phosphoethanolamine) 및 콜레스테롤 중 어느 하나를 포함한다.
- [0010] 상기 인지질은 광열특성 리간드를 포함하고, 상기 광열특성 리간드는 빛을 조사하면 광열특성 리간드의 온도가 상승됨을 특징으로 한다.
- [0011] 상기 인지질은 소수성 부분 쪽에 상기 코어인 산소버블이 배치되어 있는 것을 특징으로 한다.
- [0012] 상기 액체상인 액체금속을 포함하는 셸층의 외부에 추가 리간드가 수식되어 있을 수 있다.
- [0013] 상기 추가 리간드는 약물담지 리간드 및 광열특성 리간드 중 어느 하나 이상이다.

- [0014] 상기 금속 나노입자는 금(Au), 은(Ag), 구리(Cu), 산화구리(Cu_2O , CuO)를 포함한다.
- [0015] 상기 금속 나노입자는 액체금속과 친화력이 좋고 높은 생체적합성을 갖는 것을 특징으로 한다.
- [0016] 상기 액체금속은 갈륨계 액체금속을 포함한다.
- [0017] 상기 갈륨계 액체금속은 갈륨(Ga) 액체금속, 갈륨-인듐(Ga-In) 합금 액체금속, 갈륨-주석(Ga-Sn) 합금 액체금속 및 갈륨-아연(Ga-Zn) 합금 액체금속 중 어느 하나를 포함한다.
- [0018] 상기 액체금속을 포함하는 셀층은, 빛이 조사되면 열에 의해 온도가 상승되어 상변이가 발생됨을 특징으로 한다.
- [0019] 상기 산소 버블은 상변이 되는 액체금속에 의해 기체상인 산소 버블이 방출될 수 있다.
- [0020] 상기 3상 하이브리드 나노입자는, 빛이 조사되면 열에 의해 온도가 상승되어 상변이된 액체금속에 의해 형태가 변화되는 것을 특징으로 한다.
- [0021] 본 발명의 다른 목적을 위한 3상 하이브리드 나노입자를 제조하는 방법은 인지질을 준비하는 단계; 금속 나노입자를 준비하는 단계; 상기 인지질과 금속 나노입자를 수용액에 분산하여 분산액을 준비하는 단계; 상기 분산액에 산소기체를 주입하는 단계; 상기 산소기체가 주입된 분산액을 초음파 처리하는 단계; 및 상기 초음파 처리된 분산액을 원심분리 한 후 액체금속 내에서 블로잉(blowing)하는 단계를 포함하고, 기체상인 상기 산소기체 및 액체상인 상기 액체금속이 코어-셸 구조를 이루고, 고체상인 상기 인지질 및 상기 금속 나노입자가 상기 코어와 셸 사이의 계면을 형성함을 특징으로 한다.
- [0022] 본 발명의 또 다른 목적을 위한 3상 하이브리드 나노입자를 제조하는 방법은 인지질을 포함한 수용액을 준비하는 단계; 상기 수용액에 산소기체를 주입하는 단계; 상기 산소기체가 주입된 수용액을 초음파 처리하고 원심분리 하는 단계; 상기 수용액에 금속 나노입자를 첨가하고 섞은 후 기화시켜 금속 나노입자가 표면에 부착된 산소 버블을 얻는 단계; 상기 금속 나노입자가 표면에 부착된 산소버블을 액체금속 내에서 블로잉하는 단계를 포함하고, 기체상인 상기 산소기체 및 액체상인 상기 액체금속이 코어-셸 구조를 이루고, 고체상인 상기 인지질 및 상기 금속 나노입자가 상기 코어와 셸 사이의 계면을 형성함을 특징으로 한다.
- [0023] 상기 인지질은 약물담지 리간드를 포함한다.
- [0024] 상기 약물담지 리간드는, 사이클로 텍스트린(cyclodextrin), DSPC(1,2-distearoyl-sn-glycero-3-phosphocholine, DSPE(1,2-distearoyl-sn-glycero-3-phosphoethanolamine) 및 콜레스테롤 중 어느 하나를 포함한다.
- [0025] 상기 인지질은 광열특성 리간드를 포함하고 상기 광열특성 리간드는 빛을 조사하면 리간드의 온도가 상승됨을 특징으로 한다.
- [0026] 상기 인지질은 마이셀 구조를 형성하고 있고, 소수성 부분 쪽에 상기 코어인 산소버블이 배치되어 있는 것을 특징으로 한다.
- [0027] 상기 액체금속 내에서 블로잉하는 단계 이후 액체 금속을 포함하는 셀층의 외부에 추가 리간드를 수식하는 단계를 추가로 포함할 수 있다.
- [0028] 상기 추가 리간드를 수식하는 단계는, 상기 액체금속의 상층에 리간드를 포함한 용액을 추가하고, 상기 액체금속 내에서 블로잉 함에 의해 이루어진다.
- [0029] 상기 금속 나노입자는 금(Au), 은(Ag), 구리(Cu), 산화구리(Cu_2O , CuO)를 포함한다.
- [0030] 상기 금속 나노입자는 액체금속과 친화력이 좋고 높은 생체적합성을 갖는 것을 특징으로 한다.
- [0031] 상기 액체금속은 갈륨계 액체금속을 포함한다.
- [0032] 상기 갈륨계 액체금속은 갈륨(Ga) 액체금속, 갈륨-인듐(Ga-In) 합금 액체금속, 갈륨-주석(Ga-Sn) 합금 액체금속 및 갈륨-아연(Ga-Zn) 합금 액체금속 중 어느 하나를 포함한다.
- [0033] 상기 액체금속을 포함하는 셀은, 빛이 조사되면 열에 의해 온도가 상승되어 상변이가 발생됨을 특징으로 한다.
- [0034] 상기 산소 버블은 상변이 되는 액체금속에 의해 기체상인 산소 버블이 방출될 수 있다.

[0035] 빛이 조사되면 열에 의해 온도가 상승되어 상변이 된 액체금속에 의해 형태가 변화되는 것을 특징으로 한다.

발명의 효과

[0036] 본 발명은 3상 하이브리드 나노입자 및 이를 제조하는 방법을 제공함으로써, 액체금속의 열역학적 상변이 특성을 활용하여 혈관색전에 이용가능하며 빛에 의한 액체금속 셀의 파괴에 따른 선택적 약물전달 및 활성 산소의 발생을 통해 암치료에 있어서 획기적인 효과 향상을 기대할 수 있다.

도면의 간단한 설명

[0037] 도 1은 본 발명의 3상 하이브리드 나노입자를 도식화한 도면이다.

도 2는 본 발명의 일 실시예에 따른 3상 하이브리드 나노입자를 제조하는 방법의 순서도이다.

도 3은 본 발명의 다른 실시예에 따른 3상 하이브리드 나노입자를 제조하는 방법의 순서도이다.

도 4는 본 발명의 본 발명의 3상 하이브리드 나노입자를 제조하는 방법 및 상기 3상 하이브리드 나노입자를 통한 암치료 방법에 관한 도면이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0038] 이하, 첨부한 도면을 참조하여 본 발명의 실시예에 대해 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 기술 범위에 포함되는 모든 변경, 균등물 내지 대체물을 포함하는 것으로 이해되어야 한다. 각 도면을 설명하면서 유사한 참조부호를 유사한 구성요소에 대해 사용하였다.

[0039] 본 출원에서 사용한 용어는 단지 특정한 실시 예를 설명하기 위해 사용된 것으로서 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, 단계, 동작, 구성요소, 부분품 또는 이들을 조합한 것이 존재함을 지정하려는 것이지, 하나 또는 그 이상의 다른 특징들이나 단계, 동작, 구성요소, 부분품 또는 이들을 조합한 것들의 존재 또는 부가 가능성을 미리 배제하지 않는 것으로 이해되어야 한다.

[0040] 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.

[0041] 도 1은 본 발명의 3상 하이브리드 나노입자를 도식화한 도면을 도시한다.

[0042] 도 1에 따르면, 3상 하이브리드 나노입자는 코어-셸 구조를 이루고 있으며, 기체상인 산소 버블이 상기 코어(10)를 이루고 있고, 액체상인 액체 금속을 포함하는 셸층(30)이 코어를 둘러싸며, 고체상인 계면(20)이 상기 코어와 상기 셸층 사이에 배치되며, 상기 고체상인 계면은 인지질 및 금속 나노 입자로 형성되며, 상기 인지질이 마이셀(micelle) 구조를 형성하고 있는 것을 특징으로 한다.

[0043] 상기 인지질은 약물담지 리간드를 포함한다. 상기 약물담지 리간드는 사이클로 텍스트린(cyclodextrin), DSPC(1,2-distearoyl-sn-glycero-3-phosphocholine), DSPE(1,2-distearoyl-sn-glycero-3-phosphoethanolamine) 및 콜레스테롤 중 어느 하나로 형성될 수 있다. 상기 약물담지 리간드 물질은 티올(thiol)기, 카르복실(carboxyl)기, 아민(amine)기 및 하이드록실(hydroxyl)기 중 적어도 어느 하나의 작용기를 포함한다. 상기 약물담지 리간드에 담지 되는 암 치료물질은 독소루비신(doxorubicin), 플루오로우라실(5-fluorouracil), 파클리탁셀(paclitaxel), 도세탁셀(docetaxel) 및 겐시타빈(gemcitabine) 중 적어도 어느 하나를 포함할 수 있다.

[0044] 상기 인지질은 광열특성 리간드를 포함하고, 상기 광열특성 리간드는 빛을 조사하면 리간드의 온도가 상승됨을 특징으로 한다. 상기 광열특성 리간드는 탄소나노튜브(CNT), 그래핀(graphene)을 포함할 수 있다. 상기 광열특성 리간드의 종류에 따라 광열특성을 나타내는 흡수 파장이 다르고 광열효율도 다르다. 또한 광 조사 시간 및 타겟의 위치에 따른 광열효율이 다를 수 있다.

- [0045] 상기 인지질은 약물담지 리간드 및 광열특성 리간드 중 적어도 어느 하나를 포함한다.
- [0046] 상기 인지질은 소수성 부분과 친수성 부분으로 구분할 수 있으며 마이셀 구조를 형성하고 있는 것을 특징으로 한다. 상기 인지질의 소수성 부분 쪽에 상기 코어(10)인 산소버블이 배치되어 있는 것을 특징으로 한다. 상기 인지질의 친수성 부분 쪽은 상기 금속 나노입자와 함께 코어와 셸의 사이의 고체상인 경계면(20)을 형성할 수 있다. 상기 고체상인 계면(20)은 상기 코어와 상기 액체상인 액체 금속을 포함하는 셸층 사이에 배치된다. 상기 고체상인 계면(20)은 인지질 및 금속 나노 입자로 형성된다. 상기 금속 나노입자는 금(Au), 은(Ag), 구리(Cu), 산화구리(Cu_2O , CuO) 중 어느 하나를 포함하며 액체금속과 친화력이 좋고 높은 생체적합성을 갖는 것을 특징으로 한다.
- [0047] 액체상인 액체 금속을 포함하는 셸층(30)은 상기 코어(10)를 둘러싸도록 배치된다. 상기 액체금속은 갈륨계 액체금속을 포함한다. 상기 갈륨계 액체금속은 갈륨(Ga) 액체금속, 갈륨-인듐(Ga-In) 합금 액체금속, 갈륨-주석(Ga-Sn) 합금 액체금속 및 갈륨-아연(Ga-Zn) 합금 액체금속 중 어느 하나를 포함한다. 상기 갈륨-인듐(Ga-In) 합금은 상평형도에 따르면 인간의 체온($\sim 37^\circ\text{C}$)조건에서 인듐함량 0 wt% 내지 50 wt%는 액체로 존재 가능하다. 갈륨과 인듐의 조성에 따라 리간드의 표면 밀도, 세포 독성에 큰 영향을 줄 수 있다.
- [0048] 상기 액체상인 액체 금속을 포함하는 셸층(30)의 외부에 추가 리간드가 수식되어 있을 수 있으며 상기 추가 리간드는 약물담지 리간드 및 광열특성 리간드 중 어느 하나 이상을 포함한다.
- [0049] 상기 액체금속을 포함하는 셸층(30)은, 빛이 조사되면 열에 의해 온도가 상승되어 상변이가 발생됨을 특징으로 한다. 상기 산소 버블은 상변이 되는 액체금속에 의해 기체상인 산소 버블이 코어(10)에서 방출될 수 있다.
- [0050] 3상 하이브리드 나노입자에 빛을 조사하면, 상기 액체금속의 온도가 상승하고 상승된 액체금속의 온도의 일부가 코어와 셸의 경계를 이루는 광열특성 리간드와 금속 나노입자로 이동하고 광열특성 리간드는 광열특성으로 인해 3상 하이브리드 나노입자의 온도를 국지적으로 상승시키고 금속 나노입자는 금속의 반사 특성에 의해 3상 하이브리드 나노입자의 온도를 더욱 상승시킨다. 온도 상승에 의해 상기 액체금속을 포함하는 셸층의 액체금속 입자가 1차원 원형 형태에서 중형비가 큰 막대모양으로 상변이 된다. 상변이 된 액체금속은 단위 부피대비 넓은 표면적으로 인하여 혈액의 국부 부위 통행을 효과적으로 차단할 수 있고 이로 인해 혈관색전에 효율적으로 이용될 수 있다. 또한 액체금속의 상변이에 의해 코어와 셸의 경계가 풀어지고, 경계가 풀어짐에 따라 코어를 형성하고 있던 활성 산소가 3상 하이브리드 나노입자 외부로 방출되게 된다. 상기 활성 산소는 체내의 활성 산소의 농도를 상승시키는데 일조하여 암조직을 괴사시키는데 효과적이다. 또한 코어와 셸의 경계가 풀어짐에 따라 약물담지 리간드가 3상 하이브리드 나노입자 외부로 방출되어 암조직을 괴사시키는데 도움을 줄 수 있다.
- [0051] 상기 3상 하이브리드 나노입자는 빛이 조사에 의해, 코어와 셸의 경계를 이루는 금속 나노입자의 반사적 특성에 의해, 광열특성 리간드에 의해 온도가 국지적으로 상승되어 발생하는 액체금속의 상변이에 의해 형태가 변화되는 것을 특징으로 한다.
- [0052] 상기 3상 하이브리드 나노입자에 빛을 조사하는 시간은 1분 내지 24시간 일 수 있다.
- [0053] 도 2는 본 발명의 일 실시예에 따른 3상 하이브리드 나노입자를 제조하는 방법의 순서도를 도시한다.
- [0054] 도 2에 따르면 본 발명의 일 실시예에 따른 3상 하이브리드 나노입자를 제조하는 방법은 인지질을 준비하는 단계(S210); 금속 나노입자를 준비하는 단계(S220); 상기 인지질과 금속 나노입자를 수용액에 분산하여 분산액을 준비하는 단계(S230); 상기 분산액에 산소기체를 주입하는 단계(S240); 상기 산소기체가 주입된 분산액을 초음파 처리하는 단계(S250); 및 상기 초음파 처리된 분산액을 원심분리 한 후 액체금속 내에서 블로잉하는 단계를 포함하고(S260), 기체상인 상기 산소기체 및 액체상인 상기 액체금속이 코어-셸 구조를 이루고, 고체상인 상기 인지질 및 상기 금속 나노입자가 상기 코어와 셸 사이의 계면을 이루는 것을 특징으로 한다.
- [0055] S 210 단계에서는 인지질을 준비한다. 상기 인지질은 약물담지 리간드를 포함한다. 상기 약물담지 리간드는 사이클로덱스트린(cyclodextrin), DSPC(1,2-distearoyl-sn-glycero-3-phosphocholine), DSPE(1,2-distearoyl-sn-glycero-3-phosphoethanolamine) 및 콜레스테롤 중 어느 하나로 형성될 수 있다. 상기 약물담지 리간드 물질은 티올(thiol)기, 카르복실(carboxyl)기, 아민(amine)기 및 하이드록실(hydroxyl)기 중 적어도 어느 하나의 작용기를 포함한다. 상기 약물담지 리간드에 담지 되는 암 치료물질은 독소루비신(doxorubicin), 플루오로우라실(5-fluorouracil), 파클리탁셀(paclitaxel), 도세탁셀(docetaxel) 및 겐시타빈(gemcitabine) 중 적어도 어느 하나를 포함할 수 있다. 상기 인지질은 광열특성 리간드를 포함하고, 상기 광열특성 리간드는 빛을 조사하면 리간드의 온도가 상승됨을 특징으로 한다. 상기 광열특성 리간드는 탄소나노튜브(CNT), 그래핀(graphene)을 포

합할 수 있다. 상기 광열특성 리간드의 종류에 따라 광열특성을 나타내는 흡수 파장이 다르고 광열효율도 다르다. 또한 광 조사 시간 및 타겟의 위치에 따른 광열효율이 다를 수 있다. 상기 인지질은 약물담지 리간드 및 광열특성 리간드 중 적어도 어느 하나를 포함한다. 상기 인지질은 소수성 부분과 친수성 부분으로 구분할 수 있으며 마이셀 구조를 형성하고 있는 것을 특징으로 한다. 상기 인지질의 소수성 부분쪽에 상기 코어인 산소버블이 배치되어 있는 것을 특징으로 한다. 상기 인지질의 친수성 부분쪽은 금속 나노입자와 함께 코어와 셸의 사이의 고체상인 경계면을 형성할 수 있다.

- [0056] S 220 단계에서는 금속 나노입자를 준비한다. 상기 금속 나노입자는 금(Au), 은(Ag), 구리(Cu), 산화구리(Cu_2O , CuO) 중 어느 하나를 포함하며 액체금속과 친화력이 좋고 높은 생체적합성을 갖는 것을 특징으로 한다.
- [0057] S 230 단계에서는 인지질과 금속 나노입자를 수용액에 분산하여 분산액을 준비한다.
- [0058] S 240 단계에서는 상기 인지질과 금속 나노입자가 분산된 분산액에 산소기체를 주입한다. 상기 산소기체를 분산액에 블로잉하여 주입한다.
- [0059] S 250 단계에서는 상기 산소기체가 블로잉된 분산액을 초음파 처리한다. 초음파 조사 시간에 따라 나노입자의 반지름 분포가 변화할 수 있다.
- [0060] S 260 단계에서는 상기 초음파 처리된 분산액을 원심분리하고, 생성된 코어를 액체금속 내에서 블로잉하여 기체상인 코어, 액체상인 셸, 상기 코어와 셸의 경계면을 형성하는 고체상인 경계면을 포함하는 3상 하이브리드 나노입자를 제조한다. 상기 액체금속은 갈륨계 액체금속을 포함하고, 상기 갈륨계 액체금속은 갈륨(Ga) 액체금속, 갈륨-인듐(Ga-In) 합금 액체금속, 갈륨-주석(Ga-Sn) 합금 액체금속 및 갈륨-아연(Ga-Zn) 합금 액체금속 중 어느 하나를 포함할 수 있으며 가장 바람직하게는 갈륨-인듐(Ga-In) 합금 액체금속이 이용될 수 있다. 갈륨-인듐(Ga-In) 합금은 상평형도에 따르면, 인간의 체온($\sim 37^\circ\text{C}$)조건에서 인듐함량 0 wt% 내지 50 wt%에서 액체로 존재할 수 있다. 조성에 따라 리간드의 표면 밀도, 세포독성에 큰 영향을 준다. 3상 하이브리드 나노입자의 크기는 100 nm 내지 1000 nm일 수 있다. 상기 크기를 만족하는 3상 하이브리드 나노입자는 혈관의 크기에 관계없이 암세포 주변 혈관에 투입될 수 있다. 상기 액체금속을 포함하는 셸층의 외부에 추가 리간드가 수식될 수 있다. 상기 추가 리간드는 약물담지 리간드 및 광열특성 리간드 중 어느 하나 이상이다. 상기 약물담지 리간드 및 광열특성 리간드에 관한 설명은 상기에 언급한 내용과 같으므로 생략하도록 한다. 상기 액체금속 상에 추가 리간드를 포함하는 용액을 채우고 상기 금속 나노입자가 표면에 부착된 산소 버블을 블로잉할 수 있다. 상기 블로잉 이후 산소 버블의 표면에 부착된 금속 나노입자층을 따라 액체금속이 셸을 형성하게 되어 3상 하이브리드 나노입자가 형성되고 제조된 3상 하이브리드 나노입자는 추가 리간드를 포함하는 용액층을 지나 떠오르게 되면서 상기 액체금속을 포함하는 셸 표면에 추가 리간드가 수식된다. 상기 추가 리간드가 수식된 3상 하이브리드 나노입자는 3상 하이브리드 나노입자의 분산을 안정하게 도와줄 수 있다.
- [0061] 도 3은 본 발명의 다른 실시예에 따른 3상 하이브리드 나노입자를 제조하는 방법의 순서도를 도시한다.
- [0062] 도 3에 따르면 본 발명의 일 실시예에 따른 3상 하이브리드 나노입자를 제조하는 방법은 인지질을 포함한 수용액을 준비하는 단계(S310); 상기 수용액에 산소기체를 주입하는 단계(S320); 상기 산소기체가 주입된 수용액을 초음파 처리하고 원심분리 하는 단계(S330); 상기 수용액에 금속 나노입자를 첨가하고 섞은 후 기화시켜 금속 나노입자가 표면에 부착된 산소버블을 얻는 단계(S340); 상기 금속 나노입자가 표면에 부착된 산소버블을 액체금속 내에서 블로잉하는 단계(S350)를 포함하고, 기체상인 상기 산소기체 및 액체상인 상기 액체금속이 코어-셸 구조를 이루고, 고체상인 상기 인지질 및 상기 금속 나노 입자가 상기 코어와 셸 사이의 계면을 이루는 것을 특징으로 한다.
- [0063] S 310 단계에서는 인지질 수용액을 준비한다. 상기 인지질에 관한 내용은 도 2에서 사용된 인지질과 동일하므로 자세한 내용은 생략한다.
- [0064] S 320 단계에서는 인지질 수용액에 산소기체를 주입한다. 이 단계를 통해서 인지질의 소수성 부분에 산소기체가 배치된 산소 버블로 이루어진 코어가 형성된다.
- [0065] S 330 단계에서는 상기 산소기체가 주입된 인지질 수용액을 초음파 처리 및 원심분리한다. 초음파 조사 시간에 따라 나노입자의 반지름 분포가 변화할 수 있다.
- [0066] S 340 단계에서는 상기 초음파 및 원심분리를 실행한 수용액에 금속 나노입자를 첨가한 후 기화한다. 기화 후에는 금속 나노입자가 표면에 부착된 산소버블을 얻을 수 있다. 상기 금속 나노입자에 관한 내용은 도 2에서 사용된 금속 나노입자와 동일하므로 자세한 내용은 생략한다.

- [0067] S 350 단계에서는 상기 금속 나노입자가 부착된 산소버블을 액체금속 내에서 블로잉한다. 상기 산소버블의 표면에 부착된 금속 나노입자 층을 따라서 액체금속 셸이 형성됨으로써 3상 하이브리드 나노입자가 제조된다. 상기 액체금속에 관한 내용은 도 2에서 사용된 액체금속과 동일하므로 자세한 내용은 생략한다. 3상 하이브리드 나노입자의 크기는 100 nm 내지 1000 nm일 수 있다. 상기 크기를 만족하는 3상 하이브리드 나노입자는 혈관의 크기에 관계없이 암세포 주변 혈관에 투입될 수 있다. 상기 액체금속을 포함하는 셸층의 외부에 추가 리간드가 수식될 수 있다. 상기 추가 리간드는 약물담지 리간드 및 광열특성 리간드 중 어느 하나 이상이다. 상기 약물담지 리간드 및 광열특성 리간드에 관한 설명은 상기에 언급한 내용과 같으므로 생략하도록 한다. 상기 액체금속 상에 추가 리간드를 포함하는 용액을 채우고 상기 금속 나노입자가 표면에 부착된 산소 버블을 블로잉할 수 있다. 상기 블로잉 이후 산소 버블의 표면에 부착된 금속 나노입자층을 따라 액체금속이 셸을 형성하게 되어 3상 하이브리드 나노입자가 형성되고 제조된 3상 하이브리드 나노입자는 추가 리간드를 포함하는 용액층을 지나 떠오르게 되면서 상기 액체금속을 포함하는 셸 표면에 추가 리간드가 수식된다. 상기 추가 리간드가 수식된 3상 하이브리드 나노입자는 3상 하이브리드 나노입자의 분산을 안정하게 도와줄 수 있다.
- [0068] 도 4는 본 발명의 본 발명의 3상 하이브리드 나노입자를 제조하는 방법 및 상기 3상 하이브리드 나노입자를 통한 암치료 방법에 관한 도면을 도시한다.
- [0069] 도 4에 따르면 상기 방법에 의해 제조된 3상 하이브리드 나노입자를 주사제 또는 카테터(catheter)를 통한 전달제로 제작하여 목표로 하는 암조직 주변 혈관에 주입한다. 미세광원을 통한 광자료를 이용하여 주입된 3상 하이브리드 나노입자들의 상변이를 유도하고 혈관 폐색, 약물 방출 및 활성산소 발생을 동시에 유도한다.
- [0070] **실시예 1**
- [0071] **3상 하이브리드 나노입자 제조**
- [0072] 인체에 무해한 세포막 구성성분인 DSPC, DSPE-PEG-2000-Amine, DSPE-PEG-2000-Biotin을 포함하는 인지질과 계면활성제를 50:50:0, 80:20:0, 85:8:7, 90:5:5 비율로 혼합한 뒤 금속 나노입자를 산소버블 표면에 부착하기 위해 수용액에 sucrose와 금속 나노입자를 첨가한다. 1.6배의 아스코르브산을 넣고 섞어준다. 이때 이용되는 금속 나노입자의 농도는 $4 \times 10^{-6} \text{ M}$ ~ $5 \times 10^{-6} \text{ M}$ 이다. 상기 인지질 및 금속 나노입자가 혼합된 수용액을 진공펌프로 2시간 이상 처리한다. 이후 65℃에서 재수화시키고 99.9% 산소기체를 주입하고 초음파 처리 및 원심분리하여 금속 나노입자가 표면에 부착된 산소버블을 제조한 후 액체금속 내에서 블로잉시켜 3상 하이브리드 나노입자를 제조한다. 액체금속을 포함하는 셸의 표면에 추가 리간드를 수식시키기 위해서는 액체금속 상에 추가리간드를 포함하는 용액을 채우고 상기 금속 나노입자가 표면에 부착된 산소버블을 블로잉한다. 이 경우, 다른 방법으로 액체금속을 포함하는 셸의 표면에 추가 리간드를 수식시키기 위해서는 액체금속 상에 추가 리간드를 포함하는 용액을 채워 나노입자를 형성한 후 상기 산소버블을 블로잉시킬 수 있다.
- [0073] **실시예2**
- [0074] **3상 하이브리드 나노입자 제조**
- [0075] 인체에 무해한 세포막 구성성분인 DSPC, DSPE-PEG-2000-Amine, DSPE-PEG-2000-Biotin을 포함하는 인지질과 계면활성제를 50:50:0, 80:20:0, 85:8:7, 90:5:5 비율로 혼합한 뒤 80℃에서 건조한다. 건조 후 수용액을 첨가하여 재수화하고 인지질과 계면활성제를 초음파 처리하여 분산시키고 99.9% 산소기체를 주입하면서 초음파 처리 및 순차적인 원심분리의 과정을 통해 산소버블을 형성한다. 액체금속 셸 형성을 위해 액체금속과 친화력이 좋고 생체적합성이 뛰어난 금속 나노입자를 표면에 부착한다. 제작된 수용액과 금속 나노입자 수용액을 섞은 후 모두 기화시킨다. 이때 모든 용매를 제거하기 위해 진공펌프로 2시간 이상 처리한다. 이후 65℃에서 재수화시킨다. 금속 나노입자가 표면에 부착된 산소버블을 갈륨-인듐(Ga-In) 합금 액체금속 내에서 블로잉하여 금속 나노입자가 표면에 부착된 산소버블 상에 액체금속 셸을 형성하여 3상 하이브리드 나노입자를 제조한다. 액체금속을 포함하는 셸의 표면에 추가 리간드를 수식시키기 위해서는 액체금속 상에 추가리간드를 포함하는 용액을 채우고 상기 금속 나노입자가 표면에 부착된 산소버블을 블로잉한다. 이 경우, 다른 방법으로 액체금속을 포함하는 셸의 표면에 추가 리간드를 수식시키기 위해서는 액체금속 상에 추가 리간드를 포함하는 용액을 채워 나노입자를 형성한 후 상기 산소버블을 블로잉시킬 수 있다.
- [0076] **약물 탑재 실험**
- [0077] **비교 샘플 1**
- [0078] 약물담지 이전의 3상 하이브리드 나노입자에 대한 세포 독성 및 소독물 독성 실험을 수행한다. 약물을 담지하지

많은 3상 하이브리드 나노입자에 대한 세포 독성실험은 인간 섬유아세포(Human dermal fibroblast)를 대상으로 한다. 2차원 배양된 섬유아세포 배양액에 제조된 약물을 담지하지 않은 3상 하이브리드 나노입자를 농도별 (0~500 µg/mL)로 투여하고, 24시간 이내의 세포독성은 calcein-AM 및 ethidium homodimer-1 형광염색을 동시에 수행하여 세포 간 esterase 활성 및 혈장막 integrity의 손실여부를 확인한다. 또한 동일 조건 7일 이내의 배양 기간 동안 섬유아세포의 성장성을 3-(4,5-dimethylthiazol-2-yl)-2,5-diphenyltetrazolium bromide (MTT) 계열의 상용화된 측정키트를 활용하여 정량적으로 측정한다. 추가적으로, 3상 나노입자에 대한 소동물 독성실험은 랫트(rat)을 대상으로 한다. 10 mg 이하의 3상 하이브리드 나노입자가 포함된 100 µL의 식염수 용액을 정맥 주사를 통해 동물에 투여한다. 2주 이하의 시간 동안, 간, 지라, 신장에 남아있는 3상 하이브리드 나노입자의 양을 정량 분석한다.

[0079] **샘플 1**

[0080] 약물담지 3상 하이브리드 나노입자에 대한 세포 독성 및 소동물 독성 실험을 수행한다. 약물을 담지한 3상 하이브리드 나노입자에 대한 세포 독성실험은 인간 섬유아세포(Human dermal fibroblast)를 대상으로 한다. 2차원 배양된 섬유아세포 배양액에 제조된 약물을 담지한 3상 하이브리드 나노입자를 농도별(0~500 µg/mL)로 투여하고, 24시간 이내의 세포독성은 calcein-AM 및 ethidium homodimer-1 형광염색을 동시에 수행하여 세포 간 esterase 활성 및 혈장막 integrity의 손실여부를 확인한다. 또한 동일 조건 7일 이내의 배양기간 동안 섬유아세포의 성장성을 3-(4,5-dimethylthiazol-2-yl)-2,5-diphenyltetrazolium bromide (MTT) 계열의 상용화된 측정키트를 활용하여 정량적으로 측정한다. 추가적으로, 3상 하이브리드 나노입자에 대한 소동물 독성실험은 랫트(rat)을 대상으로 한다. 10 mg 이하의 3상 나노입자가 포함된 100 µL의 식염수 용액을 정맥 주사를 통해 동물에 투여한다. 2주 이하의 시간 동안, 간, 지라, 신장에 남아있는 3상 하이브리드 나노입자의 양을 정량 분석한다.

[0081] **샘플 2**

[0082] 약물을 담지하고 광열특성 리간드로 개질된 코어-셸 나노입자에 빛을 조사하여 셸 구조의 상변이 특성을 확인한다. 아래의 변수들이 상변이 효율에 미치는 영향을 분석하고, 상변이 조건에 따른 약물 방출, 활성산소 발생 및 혈관폐색 효과를 최적화한다.

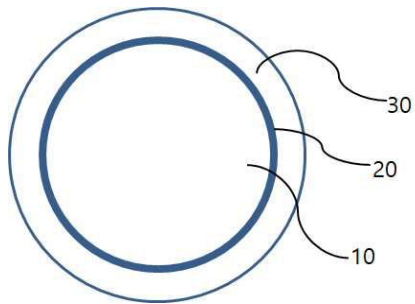
[0083] **암세포 제거 효과**

[0084] 약물 방출을 통한 암세포 제거에 대한 효과는 최소 3개 인간 암세포주를 대상으로 한다. 3상 나노입자의 직접적 효과를 배제하고, 방출된 약물에 의한 암세포 성장억제를 분석하기 위해 먼저 약물이 탑재된 나노입자를 10 mg 이하의 양으로 100 µL의 식염수 용액에 준비한다. 해당 용액을 24시간 동안 37℃의 온도에서 보관하여 약물의 용출을 유도한다. 이후, 원심분리를 통해 용출된 약물이 포함된 상층액을 분리한다. 해당 상층액을 2차원 배양된 인간 암세포주의 배양액에 투여하고, 24시간 이내의 암세포 성장성을 3-(4,5-dimethylthiazol-2-yl)-2,5-diphenyltetrazolium bromide (MTT) 계열의 상용화된 측정키트를 활용하여 정량측정한다. 약물 방출을 통한 암조직의 성장억제 효과는 암조직을 가진 랫트 (rat)을 대상으로 한다. 암조직을 가진 랫트 모델의 경우, 해당 동물에 암세포 주사 후 최소 30일 동안 생육하여 제작한다. 약물이 탑재된 나노입자를 10 mg이하의 양으로 100 µL의 식염수 용액에 준비하고, 이를 정맥 주사를 통해 동물에 투여한다. 4주 이하의 시간에 대해, 동물을 안락사시켜 암조직을 채취하고, 암조직의 질량 변화를 정량 측정한다.

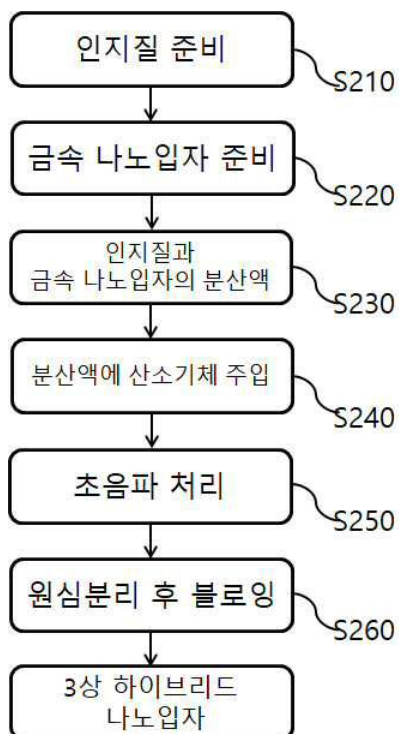
[0085] 상기에서는 본 발명의 바람직한 실시예를 참조하여 설명하였지만, 해당 기술 분야의 숙련된 당업자는 하기의 특허 청구 범위에 기재된 본 발명의 사상 및 영역으로부터 벗어나지 않는 범위 내에서 본 발명을 다양하게 수정 및 변경시킬 수 있음을 이해할 수 있을 것이다.

도면

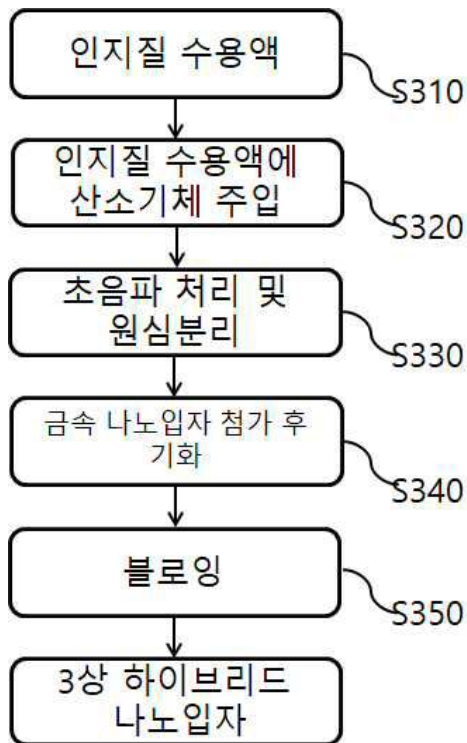
도면1



도면2



도면3



도면4

