



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2017-0124832
(43) 공개일자 2017년11월13일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)

A61K 9/51 (2006.01) A61K 31/40 (2006.01)
A61K 31/505 (2006.01) A61K 47/28 (2017.01)

(52) CPC특허분류

A61K 9/513 (2013.01)
A61K 31/40 (2013.01)

(21) 출원번호 10-2016-0054752

(22) 출원일자 2016년05월03일
심사청구일자 2016년05월03일

(71) 출원인

고려대학교 산학협력단

서울특별시 성북구 안암로 145, 고려대학교 (안암동5가)

한국기초과학지원연구원

대전광역시 유성구 과학로 169-148 (어은동)

한양대학교 산학협력단

서울특별시 성동구 왕십리로 222(행당동, 한양대학교내)

(72) 발명자

김진원

서울특별시 서초구 신반포로 32, 60동 306호 (반포본동, 구반포아파트)

유홍기

서울특별시 성동구 행당로 79, 108동 102호 (행당동, 대림아파트)

박경순

강원도 춘천시 방송길 70, 102동 2004호 (온의동, 롯데캐슬 스카이클래스)

(74) 대리인

특허법인 무한

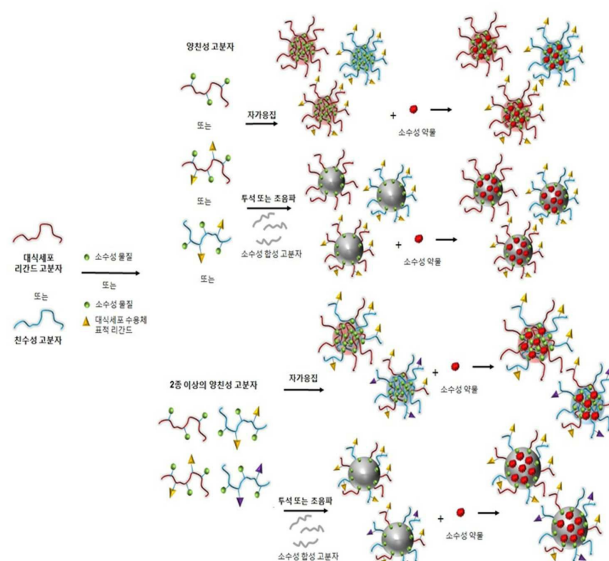
전체 청구항 수 : 총 21 항

(54) 발명의 명칭 동맥경화 치료를 위한 활성화된 대식세포 표적형 약물전달체

(57) 요약

본 발명은, 생체적합성 양친성 고분자 및 소수성 약물을 포함하는, 동맥경화 치료를 위한 약물전달체에 관한 것으로서, 본 발명의 약물전달체는 동맥경화반 내의 활성화된 대식세포를 선택적으로 표적하여 높은 농도로 약물을 전달할 수 있으므로, 동맥경화의 발생, 진행 및 파열의 모든 단계에서 질환의 확산을 억제하거나, 동맥경화에 따른 각종 합병증을 예방할 수 있다.

대표도 - 도14



(52) CPC특허분류

A61K 31/505 (2013.01)

A61K 47/28 (2013.01)

A61K 9/5123 (2013.01)

A61K 9/5161 (2013.01)

A61K 9/5192 (2013.01)

이 발명을 지원한 국가연구개발사업

과제고유번호 NRF-2015R1A2A2A07027863

부처명 미래창조과학부

연구관리전문기관 한국연구재단

연구사업명 중견연구자 사업

연구과제명 혈관내 광단층-조직분광-나노분자영상 완전 통합기법 개발을 통한 관상동맥내 파열 고위험 동맥경화반 영상검출 생체내 검증

기 여 율 1/2

주관기관 고려대학교

연구기간 2015.09.01 ~ 2018.08.31이 발명을 지원한 국가연구개발사업

과제고유번호 D36401

부처명 미래창조과학부

연구관리전문기관 한국기초과학지원연구원

연구사업명 출연연구기관 주요사업

연구과제명 질환표적 생체 융합이미징 기술 개발

기 여 율 1/2

주관기관 한국기초과학지원연구원

연구기간 2016.01.01 ~ 2016.12.31

명세서

청구범위

청구항 1

대식세포 리간드 고분자 및 소수성 물질을 포함하는 제1 양친성 고분자; 및
소수성 약물;을 포함하는, 동맥경화 치료를 위한 약물전달체.

청구항 2

제1항에 있어서,
상기 제1 양친성 고분자는,
대식세포를 인지하는 표적 리간드를 더 포함하는 것인, 동맥경화 치료를 위한 약물전달체.

청구항 3

친수성 고분자, 소수성 물질, 및 대식세포를 인지하는 표적 리간드를 포함하는 제2 양친성 고분자; 및
소수성 약물;을 포함하는, 동맥경화 치료를 위한 약물전달체.

청구항 4

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서,
상기 약물전달체는, 소수성 합성 고분자를 더 포함하는 것인, 동맥경화 치료를 위한 약물전달체.

청구항 5

제4항에 있어서,
상기 소수성 합성 고분자는, 폴리카프로락톤(Poly(caprolactone)), 폴리락틱산 (Poly(lactic acid)), 폴리글리콜릭 산 (Poly(glycolic acid)), 폴리락틱-코-글라이콜릭산 (Poly(lactic-co-glycolic acid)), 폴리스티렌 (Poly(styrene)), 폴리락틱-코-카프로락톤 (Poly(lactic-co-caprolactone)), 폴리디비닐 에테르-코-말레익 언하이드라이드 (Poly(divinyl ether-co-maleic anhydride)), 폴리스티렌-코-말레익 언하이드라이드 (Poly(styrene-co-maleic anhydride)), 이들 고분자의 유도체, 및 이들 고분자의 페길화 (Pegylation)된 유도체로 이루어진 군으로부터 선택되는 적어도 어느 하나를 포함하는 것인, 동맥경화 치료를 위한 약물전달체.

청구항 6

대식세포 리간드 고분자 및 소수성 물질을 포함하는 제1 양친성 고분자;
친수성 고분자, 소수성 물질, 및 대식세포를 인지하는 표적 리간드를 포함하는 제2 양친성 고분자; 및
소수성 약물;을 포함하는, 동맥경화 치료를 위한 약물전달체.

청구항 7

제6항에 있어서,

상기 약물전달체는, 소수성 합성 고분자를 더 포함하는 것인, 동맥경화 치료를 위한 약물전달체.

청구항 8

대식세포 리간드 고분자, 소수성 물질 및 대식세포를 인지하는 표적 리간드를 포함하는 제3 양친성 고분자;

친수성 고분자, 소수성 물질, 및 대식세포를 인지하는 표적 리간드를 포함하는 제2 양친성 고분자; 및

소수성 약물;을 포함하는, 동맥경화 치료를 위한 약물전달체.

청구항 9

제8항에 있어서,

상기 약물전달체는, 소수성 합성 고분자를 더 포함하는 것인, 동맥경화 치료를 위한 약물전달체.

청구항 10

제7항 또는 제9항에 있어서,

상기 소수성 합성 고분자는 폴리카프로락톤(Poly(caprolactone)), 폴리락틱산 (Poly(lactic acid)), 폴리글리콜릭 산 (Poly(glycolic acid)), 폴리락틱-코-글라이콜릭산 (Poly(lactic-co-glycolic acid)), 폴리스티렌 (Poly(styrene)), 폴리락틱-코-카프로락톤 (Poly(lactic-co-caprolactone)), 폴리디비닐 에테르-코-말레익 언하이드라이드 (Poly(divinyl ether-co-maleic anhydride)), 폴리스티렌-코-말레익 언하이드라이드 (Poly(styrene-co-maleic anhydride)), 이들 고분자의 유도체, 및 이들 고분자의 페길화 (Pegylation)된 유도체로 이루어진 군으로부터 선택되는 적어도 어느 하나를 포함하는 것인, 동맥경화 치료를 위한 약물전달체.

청구항 11

제1항, 제6항 또는 제8항에 있어서,

상기 대식세포 리간드 고분자는, 스캐빈저 (Scavenger) 수용체 또는 히알루로난 수용체(CD44)를 포함하는 것인, 동맥경화 치료를 위한 약물전달체.

청구항 12

제11항에 있어서,

상기 스캐빈저 (scavenger) 수용체의 리간드 고분자는, 텍스트란 유도체 고분자 또는 푸코이단 유도체 고분자이고, 또는

상기 히알루로난 (Hyaluronan) 수용체의 리간드 고분자는 히알루론산 (Hyaluronic acid) 유도체 고분자인, 동맥경화 치료를 위한 약물전달체.

청구항 13

제3항, 제6항 또는 제8항에 있어서,

상기 친수성 고분자는, 텍스트란 유도체, 푸코이단 유도체, 히알루론산 (hyaluronic acid) 유도체, 키토산 유도체, 폴리-L-라이신 (Poly-L-lysine), 폴리아스파틱 산 (Poly-aspartic acid), 폴리디비닐 에테르-코-말레익 언하이드라이드 (Poly(divinyl ether-co-maleic anhydride)), 폴리스티렌-코-말레익 언하이드라이드

(Poly(styrene-co-maleic anhydride)), 폴리락틱산 (Poly-lactic acid), 폴리락틱-코-글리콜릭 산 (Poly(lactic-co-glycolic acid)) 및 이들의 유도체로 이루어진 군으로부터 선택되는 적어도 어느 하나를 포함하는 것인, 동맥경화 치료를 위한 약물전달체.

청구항 14

제1항, 제3항, 제6항 또는 제8항에 있어서,

상기 소수성 물질은, 담즙산 유도체, 스테아릭산, 팔미틱산, 올레익산, 및 콜레스테롤 유도체로 이루어진 군으로부터 선택되는 적어도 어느 하나를 포함하는 것인, 동맥경화 치료를 위한 약물전달체.

청구항 15

제2항, 제3항, 제6항 또는 제8항에 있어서,

상기 대식세포를 인지하는 표적 리간드는,

대식세포의 만노스 수용체를 인지할 수 있는 만노스아민, 만노스포스테이트; 대식세포의 IL-4 수용체를 인지할 수 있는 CRKRLDRNC 펩타이드, 이의 유도체; 대식세포의 엽산 수용체 (Folate receptor)를 인지할 수 있는 엽산 (Folic acid), 이의 유도체; 대식세포의 CD36, CD44, CD80, CD86 수용체에 대한 펩타이드, 및 이들의 유도체; 및 대식세포의 CXCR1, CXCR2, CXCR6 수용체에 대한 펩타이드, 및 이들의 유도체로 이루어진 군으로부터 선택되는 적어도 어느 하나를 포함하는 것인, 동맥경화 치료를 위한 약물전달체.

청구항 16

제1항, 제3항, 제6항 또는 제8항에 있어서,

상기 소수성 약물은, Statin 계열의 약물, PPAR-gamma agonist 계열의 약물, DPP-4 Inhibitor 계열의 약물, Angiotensin 전환 효소 억제제 계열의 약물, Angiotensin II 수용체 차단제, PCSK9 억제제, 및 항산화제로 이루어진 군으로부터 선택되는 적어도 어느 하나를 포함하는 것인, 동맥경화 치료를 위한 약물전달체.

청구항 17

양친성 고분자를 제조하는 단계;

상기 양친성 고분자를 자가조립하여 나노입자를 형성시키는 단계; 및

상기 나노입자에 소수성 약물을 함침시키는 단계;를 포함하는, 동맥경화 치료를 위한 약물전달체 제조방법.

청구항 18

양친성 고분자를 제조하는 단계;

상기 양친성 고분자 및 소수성 합성 고분자를 혼합하여 나노입자를 형성시키는 단계; 및

상기 나노입자에 소수성 약물을 함침시키는 단계;를 포함하는, 동맥경화 치료를 위한 약물전달체 제조방법.

청구항 19

제18항에 있어서,

상기 양친성 고분자 및 소수성 합성 고분자를 혼합하여 나노입자를 형성시키는 단계는,

상기 양친성 고분자 및 소수성 합성 고분자를 유기용매에 용해시키는 단계; 및

상기 용액을 증류수에서 투석 처리하여 나노입자를 형성시키는 단계;를 포함하는 것인, 동맥경화 치료를 위한 약물전달체 제조방법.

청구항 20

제18항에 있어서,

상기 양친성 고분자 및 소수성 합성 고분자를 혼합하여 나노입자를 형성시키는 단계는,

상기 양친성 고분자를 증류수에 용해시키는 단계;

상기 소수성 합성 고분자를 유기용매에 용해시키는 단계; 및

상기 두 용액을 혼합하고, 초음파 처리하여 나노입자를 형성시키는 단계;를 포함하는 것인, 동맥경화 치료를 위한 약물전달체 제조방법.

청구항 21

제17항 또는 제18항에 있어서,

상기 양친성 고분자는,

대식세포 리간드 고분자 및 소수성 물질을 포함하는 제1 양친성 고분자;

친수성 고분자, 소수성 물질, 및 대식세포를 인지하는 표적 리간드를 포함하는 제2 양친성 고분자; 및

대식세포 리간드 고분자, 소수성 물질 및 대식세포를 인지하는 표적 리간드를 포함하는 제3 양친성 고분자;로 이루어진 군으로부터 선택되는 적어도 어느 하나인, 동맥경화 치료를 위한 약물전달체 제조방법.

발명의 설명

기술 분야

[0001] 본 발명은, 동맥경화반에 존재하는 활성화된 대식세포를 인지할 수 있는, 소수성 약물을 포함하는 약물전달체에 관한 것이다.

배경 기술

[0002] 동맥경화는 혈관 내벽에 콜레스테롤과 같은 유해성분이 침착이 일어나고, 내피세포의 증식이 일어나면서 혈관의 지름이 좁아지거나 막히게 되어(협착) 그 혈관이 말초로의 혈류 장애를 일으키는 질환이다. 동맥경화는 주로 심장에 혈액을 공급하는 관상동맥, 뇌에 혈액을 공급하는 뇌동맥과 경동맥, 신장의 신동맥 및 말초혈관 등에 나타난다. 동맥경화는 매우 느리게 진행이 되는 만성 질환으로, 질환으로 나타나기 전까지는 증상이 없어 더욱 무서운 질환이다. 특히 관상동맥의 경우 70%까지 좁아지기 전까지는 안정시에 증상이 없거나 모호하여 협심증 진단 및 치료가 늦어지는 상황도 발생이 된다. 동맥경화의 발생 및 진행에는 단순히 콜레스테롤 대사 이상뿐만 아니라 만성 염증반응이 큰 영향을 끼친다. 염증이 진행된 동맥경화반이 파열하게 되면, 이로 인해 협심증 및 심근경색 등의 관상동맥질환, 뇌경색과 뇌출혈 등의 뇌졸중, 신장의 기능이 저하되는 신부전 및 허혈성 사지질환 등의 합병증을 수반하게 된다.

[0003] 혈중의 저밀도 지단백(Low density lipoprotein, LDL)이 여러 위험인자와 합동으로 내피하조직의 세포외기질에 역치 이상으로 축적이 된 후, 축적된 지단백은 조직내 산화물질에 의해 경도로 산화되며 (minimally oxidized LDL), 이는 내피세포에 작용하여 혈중의 단핵구가 부착되어 내피하 조직으로 이동하는데 필요한 부착물질의 (VCAM-1, ICAM-1, E-selectin) 발현을 증가시켜 단핵구가 유입되게 한다. 유입된 단핵구는 대식세포로 분화되고, 활성화 되면서 산화지질의 자극에 의해 단핵구의 유입을 촉진하며, 세포를 증식시키는 물질 (M-CSF, G/M-CSF, PDGF), 염증에 관여하는 사이토카인 (IL-1, TNF- α), 응고를 촉진하는 tissue factor를 분비하고, 또

한 산화물질을 분비하여 지질을 더욱 산화시켜 산화지질 (oxidized LDL)을 만들며, 스스로 산화 지질을 scavenger 수용체를 통하여 다량 섭취하여 지질이 침착이 된 거품세포 (foam cell)로 분화된다. 상술한 바와 같이, 활성화된 대식세포는 동맥경화반의 형성 및 진행 과정에서 중요한 역할을 하는 세포이다. 특히, 동맥경화반에서 활성화된 대식세포에 의한 지질 침착이 진행되면서 거품세포로 분화되고, 그 수가 점차적으로 증가할수록 동맥경화반의 파열과 밀접한 관계가 있다고 알려져 있다. 따라서, 동맥경화반에서 대식세포가 산화 지질을 다량 섭취하여 거품세포로 분화되는 것을 억제하거나 대식세포 내 염증 발생기전 억제 메커니즘의 규명 및 염증 발생 기전을 억제할 수 있는 치료기술 개발이 동맥경화반 발생 및 그 합병증 발생을 낮출 수 있는 가능성이 매우 크다.

[0004] 현재 동맥경화에 대한 치료는 혈중 콜레스테롤 농도를 낮추어 동맥경화의 발생은 예방 및 억제하는 데만 초점을 맞추어 지고 있으며 이미 발생한 동맥경화를 안정화 시키거나 줄이는 치료는 현재까지는 시행되고 있지 않다. 항 염증 및 항 지질 효과가 있다고 알려진 약제들도 그 효과를 위해서는 사람에게 허용된 용량의 수배, 수십 배의 용량이 필요하여 임상에서 실제적인 적용이 어렵다는 문제점이 있다.

[0005] 이러한 문제점을 극복하기 위하여, 최근 피타바스타틴 (Pitavastatin)이라는 약물을 생체적합성이며 생분해성 고분자인 Poly(lactic-co-glycolic acid)로 이루어진 나노입자에 물리적으로 봉입하여 나노의약품을 제조하고, 이를 이용하여 동맥경화 마우스 모델에서 동맥경화반의 불안정화와 파열을 감소시켰다는 연구결과가 발표되었다 (Katsuki et al, Circulation, 2014, 129, 896-906). 하지만, 상기 문헌1에서는 동맥경화반의 불안정화와 파열의 감소 효과는 크지 않았으며, 이는 나노입자의 단핵구 또는 대식세포의 탐식작용에 의존한 동맥경화 치료 방법이며, 또한 질환 부위에 선택적으로 약물을 전달하는 효율이 낮기 때문에 사료된다. 이에 본 발명자들은 동맥경화반의 활성화된 대식세포에 선택적으로 표적이 가능하며, 동맥경화반의 조직에 선택적으로 축적이 되는 나노입자에 동맥경화반 안정화약물 또는 치료약물을 함침함으로써, 동맥경화반에 보다 더 선택적이며 높은 농도로 약물을 표적 전달하여 치료효과를 극대화 할 수 있는 약물전달체를 개발하였다.

발명의 내용

해결하려는 과제

[0006] 본 발명의 목적은, 대식세포 리간드 고분자 및 소수성 물질을 포함하는 제1 양친성 고분자; 및 소수성 약물;을 포함하는, 동맥경화 치료를 위한 약물전달체를 제공한다.

[0007] 본 발명의 또 다른 목적은, 친수성 고분자, 소수성 물질, 및 대식세포를 인지하는 표적 리간드를 포함하는 제2 양친성 고분자; 및 소수성 약물;을 포함하는, 동맥경화 치료를 위한 약물전달체를 제공한다.

[0008] 본 발명의 또 다른 목적은, 2 종류 이상의 양친성 고분자; 및 소수성 약물;을 포함하는 동맥경화 치료를 위한 약물전달체를 제공한다.

[0009] 본 발명의 약물전달체는 동맥경화반 내의 활성화된 대식세포에서 발현하는 수용체들에 선택적으로 표적 결합하여 높은 농도로 약물을 전달할 수 있으므로, 동맥경화의 발생, 진행 및 파열의 모든 단계에서 동맥경화 질환의 확산을 억제하거나, 동맥경화에 따른 각종 합병증을 예방할 수 있다.

[0010] 그러나, 본 발명이 해결하고자 하는 과제는 이상에서 언급한 과제로 제한되지 않으며, 언급되지 않은 또 다른 과제들은 아래의 기재로부터 해당 기술분야의 통상의 지식을 가진 자에게 명확하게 이해될 수 있을 것이다.

과제의 해결 수단

[0011] 본 발명의 제1 측면은, 대식세포 리간드 고분자 및 소수성 물질을 포함하는 제1 양친성 고분자; 및 소수성 약물;을 포함하는, 동맥경화 치료를 위한 약물전달체를 제공한다.

[0012] 상기 제1 양친성 고분자는, 대식세포를 인지하는 표적 리간드를 더 포함하는 것일 수 있다.

[0013] 본 발명의 제2 측면은, 친수성 고분자, 소수성 물질, 및 대식세포를 인지하는 표적 리간드를 포함하는 제2 양친성 고분자; 및 소수성 약물;을 포함하는, 동맥경화 치료를 위한 약물전달체를 제공한다.

[0014] 상기 약물전달체는, 소수성 합성 고분자를 더 포함하는 것일 수 있다.

[0015] 상기 소수성 합성 고분자는, 폴리카프로락톤(Poly(caprolactone)), 폴리락틱산 (Poly(lactic acid)), 폴리글리콜릭 산 (Poly(glycolic acid)), 폴리락틱-코-글라이콜릭산 (Poly(lactic-co-glycolic acid)), 폴리스티렌

(Poly(styrene)), 폴리락틱-코-카프로락톤 (Poly(lactic-co-caprolactone)), 폴리디비닐 에테르-코-말레익 언하이드라이드 (Poly(divinyl ether-co-maleic anhydride)), 폴리스티렌-코-말레익 언하이드라이드 (Poly(styrene-co-maleic anhydride)), 이들 고분자의 유도체, 및 이들 고분자의 페길화 (Pegylation)된 유도체로 이루어진 군으로부터 선택되는 적어도 어느 하나를 포함하는 것일 수 있다.

[0016] 본 발명의 제3 측면은, 대식세포 리간드 고분자 및 소수성 물질을 포함하는 제1 양친성 고분자; 친수성 고분자, 소수성 물질, 및 대식세포를 인지하는 표적 리간드를 포함하는 제2 양친성 고분자; 및 소수성 약물;을 포함하는, 동맥경화 치료를 위한 약물전달체를 제공한다.

[0017] 상기 약물전달체는 소수성 합성 고분자를 더 포함하는 것일 수 있다.

[0018] 본 발명의 제4 측면은, 대식세포 리간드 고분자, 소수성 물질 및 대식세포를 인지하는 표적 리간드를 포함하는 제3 양친성 고분자; 친수성 고분자, 소수성 물질, 및 대식세포를 인지하는 표적 리간드를 포함하는 제2 양친성 고분자; 및 소수성 약물;을 포함하는, 동맥경화 치료를 위한 약물전달체를 제공한다.

[0019] 상기 약물전달체는 소수성 합성 고분자를 더 포함하는 것일 수 있다.

[0020] 상기 소수성 합성 고분자는 폴리카프로락톤(Poly(caprolactone)), 폴리락틱산 (Poly(lactic acid)), 폴리글리콜릭 산 (Poly(glycolic acid)), 폴리락틱-코-글라이콜릭산 (Poly(lactic-co-glycolic acid)), 폴리스티렌 (Poly(styrene)), 폴리락틱-코-카프로락톤 (Poly(lactic-co-caprolactone)), 폴리디비닐 에테르-코-말레익 언하이드라이드 (Poly(divinyl ether-co-maleic anhydride)), 폴리스티렌-코-말레익 언하이드라이드 (Poly(styrene-co-maleic anhydride)), 이들 고분자의 유도체, 및 이들 고분자의 페길화 (Pegylation)된 유도체로 이루어진 군으로부터 선택되는 적어도 어느 하나를 포함하는 것일 수 있다.

[0021] 상기 대식세포 리간드 고분자는, 스캐빈저 (Scavenger) 수용체 또는 히알루로난 수용체(CD44)를 포함하는 것일 수 있다.

[0022] 상기 스캐빈저 (scavenger) 수용체의 리간드 고분자는, 텍스트란 유도체 고분자 또는 푸코이단 유도체 고분자이고, 또는 상기 히알루로난 (Hyaluronan) 수용체의 리간드 고분자는 히알루론산 (Hyaluronic acid) 유도체 고분자일 수 있다.

[0023] 상기 친수성 고분자는, 텍스트란 유도체, 푸코이단 유도체, 히알루론산 (hyaluronic acid) 유도체, 키토산 유도체, 폴리-L-라이신 (Poly-L-lysine), 폴리아스파틱 산 (Poly-aspartic acid), 폴리디비닐 에테르-코-말레익 언하이드라이드 (Poly(divinyl ether-co-maleic anhydride)), 폴리스티렌-코-말레익 언하이드라이드 (Poly(styrene-co-maleic anhydride)), 폴리락틱산 (Poly-lactic acid), 폴리락틱-코-글리콜릭 산 (Poly(lactic-co-glycolic acid)) 및 이들의 유도체로 이루어진 군으로부터 선택되는 적어도 어느 하나를 포함하는 것일 수 있다.

[0024] 상기 소수성 물질은, 담즙산 유도체, 스테아릭산, 팔미틱산, 올레익산, 및 콜레스테롤 유도체로 이루어진 군으로부터 선택되는 적어도 어느 하나를 포함하는 것일 수 있다.

[0025] 상기 대식세포를 인지하는 표적 리간드는, 대식세포의 만노스 수용체를 인지할 수 있는 만노스아민, 만노스포스테이트; 대식세포의 IL-4 수용체를 인지할 수 있는 CRKRLDRNC 펩타이드, 이의 유도체; 대식세포의 엽산 수용체 (Folate receptor)를 인지할 수 있는 엽산 (Folic acid), 이의 유도체; 대식세포의 CD36, CD44, CD80, CD86 수용체에 대한 펩타이드, 및 이들의 유도체; 및 대식세포의 CXCR1, CXCR2, CXCR6 수용체에 대한 펩타이드, 및 이들의 유도체로 이루어진 군으로부터 선택되는 적어도 어느 하나를 포함하는 것일 수 있다.

[0026] 상기 소수성 약물은, Statin 계열의 약물, PPAR-gamma agonist 계열의 약물, DPP-4 Inhibitor 계열의 약물, Angiotensin 전환 효소 억제제 계열의 약물, Angiotensin II 수용체 차단제, PCSK9 억제제, 및 항산화제로 이루어진 군으로부터 선택되는 적어도 어느 하나를 포함하는 것일 수 있다.

발명의 효과

[0027] 본 발명의 약물전달체는, 대식세포 리간드 고분자 또는 대식세포를 인지하는 표적 리간드를 포함하는 양친성 고분자; 및 소수성 약물;을 포함하므로, 동맥경화반 내의 활성화된 대식세포에서 발현하는 수용체를 선택적으로 표적하여 높은 농도로 약물을 전달할 수 있다. 본 발명의 약물전달체를 이용하여, 동맥경화의 발생, 진행 및 파열의 모든 단계에서 질환의 확산을 억제하거나, 동맥경화에 따른 각종 합병증을 예방할 수 있다.

도면의 간단한 설명

[0028]

도 1은, 본 발명의 일 실시예에 따른 생체고분자에 소수성 물질과 대식세포 표적 리간드가 결합된 양친성 고분자와 약물의 화학구조식이다.

도 2는, 본 발명의 일 실시예에 따른 생체고분자에 소수성 물질과 대식세포 표적 리간드에 소수성약물이 함유된 약물전달체의 투과전자현미경 사진이다.

도 3은, 본 발명의 일 실시예에 따른 약물전달체로부터 약물이 시간에 따라 방출되는 정도를 나타낸 그래프이다.

도 4는, 본 발명의 일 실시예에 따른 약물전달체의 항염증 효과를 나타내는 그래프이다.

도 5a 내지 도 5c는 각각, 본 발명의 일 실시예에 따른 약물전달체를 투여한 그룹, 로베글리타존을 경구 투여한 그룹, 및 약물을 투여하지 않은 그룹의 동맥경화반 크기 및 염증의 크기를 나타내는 사진이다.

도 6은, 본 발명의 일 실시예에 따른 약물전달체를 투여한 그룹, 로베글리타존을 경구 투여한 그룹, 및 약물을 투여하지 않은 그룹의 동맥경화반에서 발현된 형광 신호를 수치화한 그래프이다.

도 7은, 본 발명의 일 실시예에 따른 약물전달체를 투여한 그룹, 로베글리타존을 경구 투여한 그룹, 및 약물을 투여하지 않은 그룹의 동맥경화반 크기 및 염증의 크기의 변화를 정량적인 수치로 환산하여 비교한 그래프이다.

도 8은, 본 발명의 일 실시예에 따른 약물전달체를 투여한 그룹, 로베글리타존을 경구 투여한 그룹, 및 약물을 투여하지 않은 그룹의 동맥경화반 크기를 생체 외 형광 이미징과 Oil red O 염색을 이용하여 나타낸 형광사진 및 형광세기를 나타내는 그래프이다.

도 9는, 본 발명의 일 실시예에 따른 약물전달체를 투여한 그룹, 로베글리타존을 경구 투여한 그룹, 및 약물을 투여하지 않은 그룹의 동맥경화반 크기를 H&E 염색, MAC3 염색, 및 CD 206 염색을 이용하여 나타낸 사진이다.

도 10은, 본 발명의 일 실시예에 따른, 대식세포에 선택적으로 결합을 하는 리간드 고분자에 소수성 물질을 결합하여 제조한 나노입자의 투과전자현미경 사진이다.

도 11은, 본 발명의 일 실시예에 따른, 대식세포에 선택적으로 결합을 하는 리간드 고분자에 소수성 물질이 결합된 양친성 고분자와 소수성 합성고분자를 투석방법으로 제조한 나노입자의 주사전자현미경 사진이다.

도 12은, 본 발명의 일 실시예에 따른 대식세포에 선택적으로 결합을 하는 리간드 고분자에 소수성 물질이 결합된 양친성 고분자와 소수성 합성고분자를 초음파처리 방법으로 제조한 나노입자의 주사전자현미경 사진이다.

도 13은, 본 발명의 일 실시예에 따른 양친성 고분자와 소수성 합성고분자를 초음파처리 방법으로 제조한 나노입자 및 로베글리타존을 포함하는 약물전달체의 주사전자현미경 사진이다.

도 14는, 본 발명의 약물전달체의 전반적인 반응 모식도를 나타낸 것이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0029]

이하에서, 첨부된 도면을 참조하여 실시예들을 상세하게 설명한다. 각 도면에 제시된 동일한 참조 부호는 동일한 부재를 나타낸다.

[0030]

아래 설명하는 실시예들에는 다양한 변경이 가해질 수 있다. 아래 설명하는 실시예들은 실시 형태에 대해 한정하려는 것이 아니며, 이들에 대한 모든 변경, 균등물 내지 대체물을 포함하는 것으로 이해되어야 한다.

[0031]

실시예에서 사용한 용어는 단지 특정한 실시예를 설명하기 위해 사용된 것으로, 실시예를 한정하려는 의도가 아니다. 단수의 표현은 문맥상 명백하게 다르게 뜻하지 않는 한, 복수의 표현을 포함한다. 본 명세서에서, "포함하다" 또는 "가지다" 등의 용어는 명세서 상에 기재된 특징, 숫자, 단계, 동작, 구성 요소, 부품 또는 이들을 조합한 것이 존재함을 지정하려는 것이지, 하나 또는 그 이상의 다른 특징들이나 숫자, 단계, 동작, 구성 요소, 부품 또는 이들을 조합한 것들의 존재 또는 부가 가능성을 미리 배제하지 않는 것으로 이해되어야 한다.

[0032]

다르게 정의되지 않는 한, 기술적이거나 과학적인 용어를 포함해서 여기서 사용되는 모든 용어들은 실시예가 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 형식적

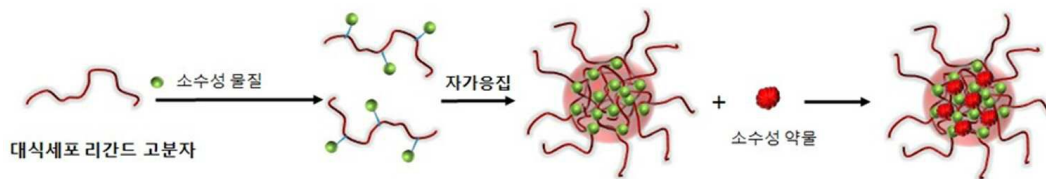
인 의미로 해석되지 않는다.

[0033] 또한, 첨부 도면을 참조하여 설명함에 있어, 도면 부호에 관계없이 동일한 구성 요소는 동일한 참조 부호를 부여하고 이에 대한 중복되는 설명은 생략하기로 한다. 실시예를 설명함에 있어서 관련된 공지 기술에 대한 구체적인 설명이 실시예의 요지를 불필요하게 흐릴 수 있다고 판단되는 경우 그 상세한 설명을 생략한다.

[0034] 본 발명은, 생체적합성 고분자; 및 소수성 약물;을 포함하는, 약물전달체에 관한 것이다. 본 발명에서 사용될 수 있는, 생체적합성 고분자는 생체 내 안정성이 우수한 고분자로서, 활성화된 대식세포의 수용체에 선택적으로 결합이 가능한 리간드 고분자, 천연 고분자뿐 아니라 합성 고분자 또한 포함한다. 본 발명의 실시예에 따른, 생체적합성을 갖는 천연고분자로는, 대식세포 수용체의 리간드 고분자인 덱스트란 유도체 고분자 (덱스트란 (dextran), 덱스트란 설페이트 (dextran sulfate), 카복시메틸 덱스트란 (carboxymethyl dextran)), 푸코이단 유도체 고분자 (푸코이단 (fucoidan), 푸코이단 설페이트 (fucoidan sulfate))들이 사용될 수 있으며, 히알루로난 (hyaluronan) 수용체 (CD44)의 리간드 고분자인 히알루론산 고분자 및 이들의 유도체, 키토산 유도체 고분자 (키토산, 메틸글라이콜 키토산 (Methylglycol chitosan), 키토산 올리고당 및 글라이콜 키토산) 등이 사용될 수 있다. 또한, 합성 고분자로서는 폴리-L-라이신 (Poly-L-lysine), 폴리아스파틱 산 (Poly-aspartic acid), 폴리디비닐 에테르-코-말레익 언하이드라이드 (Poly(divinyl ether-co-maleic anhydride)), 폴리스티렌-코-말레익 언하이드라이드 (Poly(styrene-co-maleic anhydride)), 폴리락틱산 (Poly-lactic acid), 폴리락틱-코-글리콜릭산 (Poly(lactic-co-glycolic acid)) 및 이들의 유도체 등이 사용될 수 있다. 고분자 나노입자는 생체 내에서 생체적합성/생체분해성이 우수해야 하며, 생체내의 안정성이 우수하여 혈액 내에서 충분한 시간 동안 순환하면서, 동맥경화반 조직에 계속적으로 축적되는 특성이 필요하다.

[0035] 도 14는, 본 발명의 약물전달체의 전반적인 반응 모식도를 나타낸 것이다. 이하에서는, 도 14의 반응 모식도를 각 부분으로 나누어 설명한다.

[0036] [반응 모식도 1]



[0037] 상기 반응 모식도 1은, 본 발명의 일 실시예를 나타낸 것이다.

[0038] 본 발명의 제1 측면은, 대식세포 리간드 고분자 및 소수성 물질을 포함하는 제1 양친성 고분자; 및 소수성 약물;을 포함하는, 동맥경화 치료를 위한 약물전달체를 제공한다.

[0039] 본 발명에서 사용된 용어 '대식세포 리간드 고분자'는, 생체적합성이며 활성화된 대식세포의 수용체에 선택적으로 결합이 가능한 리간드 고분자를 지칭한다. 상기 대식세포 리간드 고분자는, 스캐빈저 (scavenger) 수용체의 리간드 고분자인 덱스트란 유도체 고분자 (덱스트란 (dextran), 덱스트란 설페이트 (dextran sulfate), 카복시메틸 덱스트란 (carboxymethyl dextran)), 푸코이단 유도체 고분자 (푸코이단 (fucoidan), 푸코이단 설페이트 (fucoidan sulfate)), 및 히알루로난 (hyaluronan) 수용체 (CD44)의 리간드 고분자인 히알루론산 고분자 및 이들의 유도체를 포함한다.

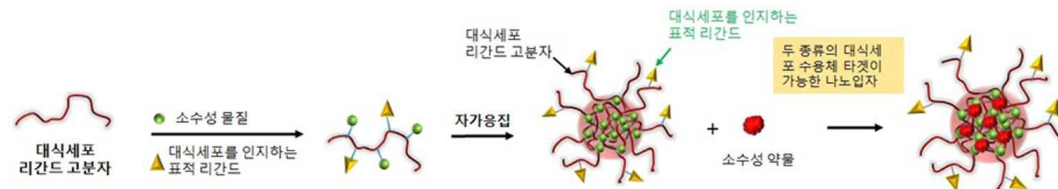
[0040] 본 발명의 일 실시예에 따르면, 상기 대식세포 리간드 고분자는, 덱스트란, 덱스트란 설페이트 및 카복시메틸 덱스트란으로 이루어진 군으로부터 선택되는 적어도 어느 하나일 수 있다. 특히, 덱스트란 설페이트는 활성화된 대식세포가 과다 발현하는 스캐빈저(scavenger) 수용체의 리간드 고분자로 알려져 있으며, 활성화된 대식세포의 스캐빈저 수용체에 선택적으로 결합하여, 흡수되는 축적 효율이 높으며 덱스트란 설페이트의 하이드록시기 (OH)는 소수성 물질을 이용한 화학적 개질을 유도할 수 있으므로 바람직하다.

[0041] 본 발명의 일 실시예에 따르면, 상기 소수성 물질은 담즙산 유도체 (데옥시콜릭산 (deoxycholic acid), 리소콜릭산 (lithocholic acid), 타우로데옥시콜릭산 (taurodeoxycholic acid), 글리코헨노데옥시콜릭산 (glycochenodeoxycholic acid)), 스테아릭산 (stearic acid), 팔미틱산 (palmitic acid), 올레익산 (oleic acid), 및 콜레스테롤 유도체 (cholesterol, cholesteryl ester, cholesteryl chloroformate, cholesterol benzoate)로 이루어지는 군으로부터 선택되는 적어도 어느 하나일 수 있다. 본 발명의 일 실시예에 따르면, 상

기 콜레스테릴 유도체는, 콜레스테릴 에스터, 콜레스테릴 클로로포르메이트 및 콜레스테릴 벤조에이트로 이루어진 군으로부터 선택되는 어느 하나 이상일 수 있으며, 보다 바람직하게는 콜레스테릴 클로로포르메이트일 수 있다.

[0043] 상기 대식세포 리간드 고분자 및 상기 소수성 물질을 포함하는 상기 제1 양친성 고분자는, 소수성과 친수성의 균형을 통하여 자가조립 가능한 나노입자를 형성할 수 있다. 이러한 나노입자는 소수성 약물을 함침한 후, 대식세포 리간드 고분자를 통하여 대식세포를 인지하여 동맥경화반에 선택적으로 약물을 전달하고 축적시킬 수 있다.

[0044] [반응 모식도 2]



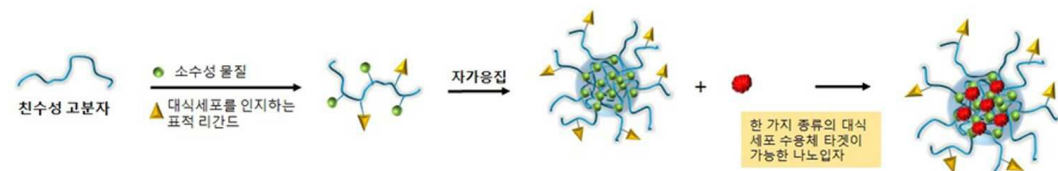
[0045]

[0046] 상기 반응 모식도 2는, 본 발명의 일 실시예를 나타낸 것이다.

[0047] 본 발명의 일 실시예에 따르면, 상기 대식세포 리간드 고분자 및 소수성 물질을 포함하는 양친성 고분자는, 대식세포를 인지하는 표적 리간드를 더 포함할 수 있다. 본 발명의 명세서에서, 이는 '제3 양친성 고분자'로 지칭한다. 상기 제3 양친성 고분자는, 대식세포 리간드 고분자 및 대식세포를 인지하는 표적 리간드를 포함하므로, 대식세포의 2가지 수용체를 한번에 인식하는 나노입자를 구성할 수 있다.

[0048] 상기 대식세포를 인지하는 표적 리간드는, 동맥경화반내 활성화된 대식세포에서 발현하는 수용체에 대한 리간드, 펩타이드 또는 항체일 수 있다. 보다 구체적으로, 상기 대식세포를 인지하는 표적 리간드는, 대식세포의 만노스 수용체를 인지할 수 있는 만노스아민, 만노스포스테이트; 대식세포의 IL-4 수용체를 인지할 수 있는 CRKRLDRNC 펩타이드, 이의 유도체; 대식세포의 엽산 수용체 (Folate receptor)를 인지할 수 있는 엽산 (Folic acid), 이의 유도체; 대식세포의 CD36, CD44, CD80, CD86 수용체에 대한 펩타이드, 및 이들의 유도체; 및 대식세포의 CXCR1, CXCR2, CXCR6 수용체에 대한 펩타이드, 및 이들의 유도체로 이루어진 군으로부터 선택되는 적어도 어느 하나를 포함할 수 있다.

[0049] [반응 모식도3]



[0050]

[0051] 상기 반응 모식도 3은, 본 발명의 일 실시예를 나타낸 것이다.

[0052] 본 발명의 제2 측면은, 친수성 고분자, 소수성 물질, 및 대식세포를 인지하는 표적 리간드를 포함하는 제2 양친성 고분자; 및 소수성 약물;을 포함하는, 동맥경화 치료를 위한 약물전달체를 제공한다.

[0053] 본 발명의 일 실시예에 따른, 상기 친수성 고분자는, 텍스트란 유도체, 푸코이단 유도체, 히알루론산 (hyaluronic acid) 유도체, 키토산 유도체, 폴리-L-라이신 (Poly-L-lysine), 폴리아스파틱 산 (Poly-aspartic acid), 폴리디비닐 에테르-코-말레익 언하이드라이드 (Poly(divinyl ether-co-maleic anhydride)), 폴리스티렌-코-말레익 언하이드라이드 (Poly(styrene-co-maleic anhydride)), 폴리락틱산 (Poly-lactic acid), 폴리락틱-코-글리콜릭 산 (Poly(lactic-co-glycolic acid)) 및 이들의 유도체로 이루어진 군으로부터 선택되는 적어도 어느 하나를 포함하는 것일 수 있다.

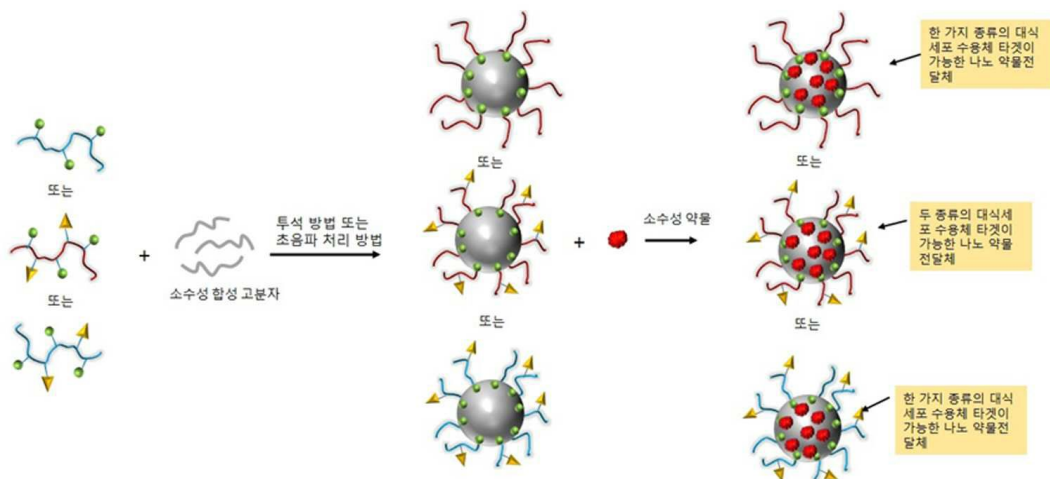
[0054] 본 발명의 일 실시예에 따르면, 본 발명에서 사용될 수 있는 친수성의 키토산 유도체는, 키토산, 메틸글라이콜 키토산, 키토산 올리고당 및 글라이콜 키토산으로 이루어진 군으로부터 선택되는 어느 하나 이상일 수 있다. 특히, 글라이콜 키토산은 고분자 사슬 내에 양전자를 많이 포함하고 있어 조직에 흡수되는 축적 효율이 높으며, 글라이콜 키토산의 아민기는 소수성 물질을 이용한 화학적 개질을 유도할 수 있으므로 바람직하다.

[0055] 상기 친수성 고분자, 소수성 물질 및 대식세포를 인지하는 표적 리간드를 포함하는 상기 제2 양친성 고분자는, 소수성과 친수성의 균형을 통하여 자가조립 가능한 나노입자를 형성할 수 있다. 이러한 나노입자는 소수성 약물을 함침한 후, 대식세포를 인지하는 표적 리간드를 통하여 대식세포를 인지하여, 동맥경화반에 선택적으로 약물을 전달하고 축적시킬 수 있다.

[0056] 본 발명의 일 실시예에 따르면, 상기 소수성 물질은 담즙산 유도체 (데옥시콜릭산 (deoxycholic acid), 리소콜릭산 (lithocholic acid), 타우로데옥시콜릭산 (taurodeoxycholic acid), 글리코케노데옥시콜릭산 (glycochenodeoxycholic acid)), 스테아릭산(stearic acid), 팔미틱산(palmitic acid), 올레익산(oleic acid), 및 콜레스테롤 유도체 (cholesterol, cholesteryl ester, cholesteryl chloroformate, cholesterol benzoate)로 이루어지는 군으로부터 선택되는 적어도 어느 하나일 수 있다. 본 발명의 일 실시예에 따르면, 상기 콜레스테릴 유도체는, 콜레스테릴 에스터, 콜레스테릴 클로로포르메이트 및 콜레스테릴 벤조에이트로 이루어진 군으로부터 선택되는 어느 하나 이상일 수 있으며, 보다 바람직하게는 콜레스테릴 클로로포르메이트일 수 있다.

[0057] 상기 대식세포를 인지하는 표적 리간드는, 동맥경화반내 활성화된 대식세포에서 발현하는 수용체에 대한 리간드, 펩타이드 또는 항체일 수 있다. 보다 구체적으로, 상기 대식세포를 인지하는 표적 리간드는, 대식세포의 만노스 수용체를 인지할 수 있는 만노스아민, 만노스포스테이트; 대식세포의 IL-4 수용체를 인지할 수 있는 CRKRLDRNC 펩타이드, 이의 유도체; 대식세포의 엽산 수용체 (Folate receptor)를 인지할 수 있는 엽산 (Folic acid), 이의 유도체; 대식세포의 CD36, CD44, CD80, CD86 수용체에 대한 펩타이드, 및 이들의 유도체; 및 대식세포의 CXCR1, CXCR2, CXCR6 수용체에 대한 펩타이드, 및 이들의 유도체로 이루어진 군으로부터 선택되는 적어도 어느 하나를 포함할 수 있다.

[0058] [반응 모식도 4]



[0059]

[0060] 상기 반응 모식도 4는, 본 발명의 일 실시예를 나타낸 것이다.

[0061] 본 발명의 제1 측면 및 제2 측면에서 서술된,

[0062] 대식세포 리간드 고분자 및 소수성 물질을 포함하는 제1 양친성 고분자를 포함하는 약물전달체;

[0063] 대식세포 리간드 고분자, 소수성 물질 및 대식세포를 인지하는 표적 리간드를 포함하는 제3 양친성 고분자를 포함하는 약물전달체; 또는,

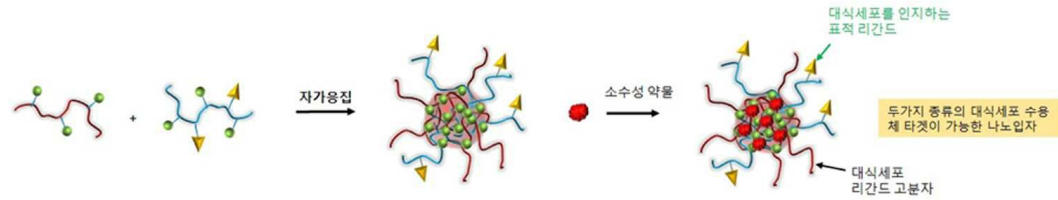
[0064] 친수성 고분자, 소수성 물질, 및 대식세포를 인지하는 표적 리간드를 포함하는 제2 양친성 고분자를 포함하는 약물전달체;는 각각, 소수성 합성 고분자를 더 포함할 수 있다.

[0065] 상기 소수성 합성 고분자는, 폴리카프로락톤(Poly(caprolactone)), 폴리락틱산 (Poly(lactic acid)), 폴리글리콜릭 산 (Poly(glycolic acid)), 폴리락틱-코-글라이콜릭산 (Poly(lactic-co-glycolic acid)), 폴리스티렌 (Poly(styrene)), 폴리락틱-코-카프로락톤 (Poly(lactic-co-caprolactone)), 폴리디비닐 에테르-코-말레익 언하이드라이드 (Poly(divinyl ether-co-maleic anhydride)), 폴리스티렌-코-말레익 언하이드라이드 (Poly(styrene-co-maleic anhydride)), 이들 고분자의 유도체, 및 이들 고분자의 폐길화 (Pegylation)된 유도

체로 이루어진 군으로부터 선택되는 적어도 어느 하나를 포함하는 것일 수 있다.

[0066] 본 발명의 양친성 고분자와 상기 소수성 합성 고분자를 서로 혼합하게 되면, 소수성과 친수성의 균형을 통하여 다른 형태의 나노입자가 형성될 수 있다.

[0067] [반응 모식도 5]



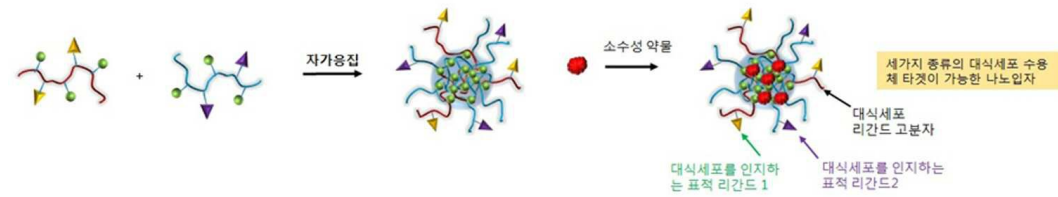
[0068]

[0069] 상기 반응 모식도 5는, 본 발명의 일 실시예를 나타낸 것이다.

[0070] 본 발명의 제3 측면은, 대식세포 리간드 고분자 및 소수성 물질을 포함하는 제1 양친성 고분자; 친수성 고분자, 소수성 물질, 및 대식세포를 인지하는 표적 리간드를 포함하는 제2 양친성 고분자; 및 소수성 약물을 포함하는, 동맥경화 치료를 위한 약물전달체를 제공한다.

[0071] 상기 약물 전달체를 구성하는, 대식세포 리간드 고분자, 소수성 물질, 친수성 고분자, 대식세포를 인지하는 표적 리간드에 관한 보다 상세한 설명은 전술된 부분을 참고 할 수 있다.

[0072] [반응 모식도 6]



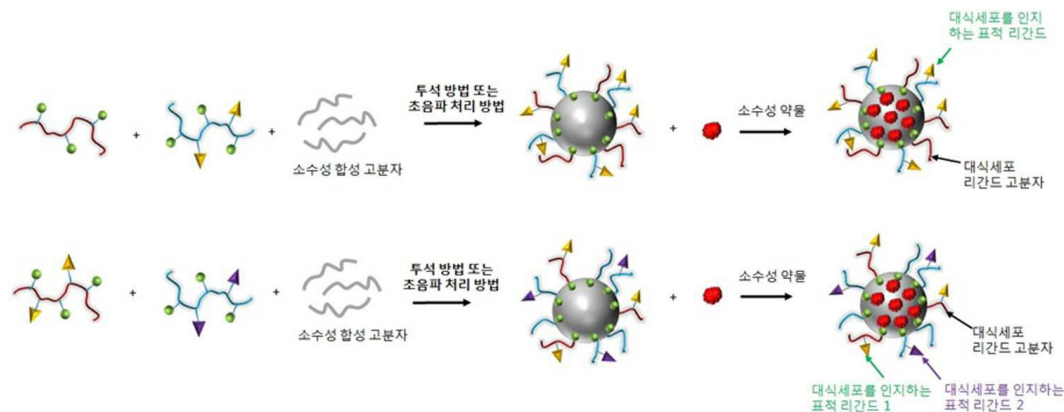
[0073]

[0074] 상기 반응 모식도 6은, 본 발명의 일 실시예를 나타낸 것이다.

[0075] 본 발명의 제4 측면은, 대식세포 리간드 고분자, 소수성 물질 및 대식세포를 인지하는 표적 리간드를 포함하는 제3 양친성 고분자; 친수성 고분자, 소수성 물질, 및 대식세포를 인지하는 표적 리간드를 포함하는 제2 양친성 고분자; 및 소수성 약물을 포함하는, 동맥경화 치료를 위한 약물전달체를 제공한다.

[0076] 상기 약물 전달체를 구성하는, 대식세포 리간드 고분자, 소수성 물질, 친수성 고분자, 대식세포를 인지하는 표적 리간드에 관한 보다 상세한 설명은 전술된 부분을 참고 할 수 있다.

[0077] [반응 모식도 7]



[0078]

[0079] 상기 반응 모식도 7은, 본 발명의 일 실시예를 나타낸 것이다.

- [0080] 본 발명의 제3 측면 또는 제4 측면에서 서술된, 약물전달체는 각각, 소수성 합성 고분자를 더 포함할 수 있다.
- [0081] 상기 소수성 합성 고분자는 폴리카프로락톤(Poly(caprolactone)), 폴리락틱산 (Poly(lactic acid)), 폴리글리콜릭 산 (Poly(glycolic acid)), 폴리락틱-코-글라이콜릭산 (Poly(lactic-co-glycolic acid)), 폴리스티렌 (Poly(styrene)), 폴리락틱-코-카프로락톤 (Poly(lactic-co-caprolactone)), 폴리디비닐 에테르-코-말레익 언하이드라이드 (Poly(divinyl ether-co-maleic anhydride)), 폴리스티렌-코-말레익 언하이드라이드 (Poly(styrene-co-maleic anhydride)), 이들 고분자의 유도체, 및 이들 고분자의 페길화 (Pegylation)된 유도체로 이루어진 군으로부터 선택되는 적어도 어느 하나를 포함하는 것일 수 있다.
- [0082] 본 발명의 제3 측면 또는 제4 측면에서 서술된 바와 같이, 서로 다른 종류의 양친성 고분자를 포함하는 나노입자가, 상기 소수성 합성 고분자를 더 포함하는 경우, 소수성과 친수성의 균형을 통하여 다양한 형태의 나노입자가 형성될 수 있다.
- [0083] 본 발명에 따른, 약물전달체는 양친성 고분자로 인하여, 표면은 친수성이고 내부는 소수성인 나노입자 형태를 갖는다. 또한, 양친성 고분자와 소수성 합성 고분자를 포함하는 약물전달체의 경우에는, 표면에는 친수성 고분자가 배치되고 내부는 소수성 물질과 소수성 합성 고분자가 배치된 나노입자 형태를 갖는다. 이러한 본 발명의 약물전달체는, 내부의 소수성 부분으로 인하여 소수성 약물을 함침할 수 있다.
- [0084] 도 1은, 본 발명의 일 실시예에 따른 양친성 고분자와 소수성 약물의 화학구조 및 약물전달체의 모식도 이다.
- [0085] 보다 구체적으로, 도 1은 동맥경화반의 활성화된 대식세포의 만노스 수용체를 선택적으로 표적이 가능한 리간드, 글라이콜 키토산 나노입자, 및 소수성 약물인 로베글리타존이 결합된 약물전달체 (MMR-Lobe)의 결합구조 및 화학구조식을 나타낸다.
- [0086] 일측에 따르면, 상기 소수성 약물은, Statin 계열의 약물, PPAR- γ agonist 계열의 약물, DPP-4 Inhibitor 계열의 약물, Angiotensin 전환 효소 억제제 계열의 약물, Angiotensin II 수용체 차단제, PCSK9 억제제, 및 항산화제로 이루어진 군으로부터 선택되는 어느 하나 이상일 수 있다. 본 발명에서 사용될 수 있는 약물은 소수성의 물질로서 동맥경화 안정화 및 치료를 목적으로 하는 항 염증, 항 지질, 항산화 효과가 있는 것으로 알려진 약물을 모두 포함할 수 있다. 예를 들면, 상기 소수성 약물은 Statin 계열의 약물 (Atorvastatin, Rosuvastatin, Pitavastatin, Simvastatin, Pravastatin, Fluvastatin, Lovastatin 등), PPAR- γ agonist 계열의 약물 (Lobeglitazone, Rosiglitazone, Pioglitazone 등) DPP-4 Inhibitor 계열의 약물 (Sitagliptin, Saxagliptin, Vildagliptin, Linagliptin, Alogliptin), Angiotensin 전환 효소 억제제 계열의 약물 (Benazepril, Captopril, Cilazapril, Enalapril, Fosipril, Imidapril, Lisinopril, Moexipril, Perindopril, Quinapril, Ramipril, Trandolapril) 및 Angiotensin II 수용체 차단제 (Losartan, Candesartan, Valsartan, Irbesartan, Telmisartan, Eprosartan, Olmesartan, Azilsartan, Fimasartan), PCSK9 억제제 (Evolocumab, Bococizumab, Alirocumab), 및 항산화제 (Ascorbate, Resveratrol, Curcumin, EGCG, MitoQ, N-acetylcysteine, EUK-8, NecroX, MnTBAP 등) 로 이루어진 군으로부터 선택되는 어느 하나 이상일 수 있다. 상기 소수성 약물은 양친성 나노입자의 소수성을 띄는 내부에 봉입이 되어 표적 세포에 전달될 수 있으므로, 동맥경화 질환의 세포나 조직을 스크리닝 하거나, 동맥경화의 발생, 진행 및 파열 등의 단계에서 질환의 진행을 억제할 수 있으며, 동맥경화에 따른 각종 합병증 예방에도 사용될 수 있다.
- [0087] 또한, 본 발명에서 제조한 동맥경화반내의 활성화된 대식세포를 선택적으로 표적이 가능한 약물전달체는 수계에 안정한 나노입자 구조를 가지며, 상기의 동맥경화반의 활성화된 대식세포 표적이 가능한 약물전달체의 크기는 바람직하게는 50~500 nm의 크기를 가지며, 구형을 형성하는 것이 특징이다.
- [0088] 또한, 본 발명에서 제조한 동맥경화반내의 활성화된 대식세포를 선택적으로 표적이 가능한 약물전달체는 수계에 안정한 나노입자 구조를 가지기 때문에, 소수성을 띄며 입자의 크기가 1 내지 20nm 이하의 크기를 갖는 무기 나노입자, 예로 금 나노입자, 산화철 나노입자, 망간산화 나노입자, 양자점, 소수성 형광체 등을 봉입할 수 있으며, 이들과 광학영상, CT, MRI 장비를 활용하여 동맥경화반 크기 및 염증 변화를 실시간으로 모니터링하면서 치료 효능 평가가 가능하다.
- [0089] 본 발명의 일 실시예에 따른, 약물전달체 제조방법은, 양친성 고분자를 제조하는 단계; 상기 양친성 고분자가 자가조립하여 나노입자를 형성시키는 단계; 및 상기 나노입자에 소수성 약물을 함침시키는 단계를 포함한다.
- [0090] 본 발명의 일 실시예에 따른, 약물전달체 제조방법은, 양친성 고분자를 제조하는 단계; 상기 양친성 고분자에 소수성 합성 고분자를 혼합한 후, 초음파를 처리하거나 또는 투석하여 나노입자를 형성시키는 단계; 및 상기 나

노입자에 소수성 약물을 함침시키는 단계를 포함한다.

[0091] 상기 양친성 고분자는, 전술된, 제1, 제2, 및 제3 양친성 고분자로 이루어진 군으로부터 선택되는 적어도 어느 하나일 수 있다. 예를 들면, 제1 양친성 고분자 제조방법은, 대식세포 리간드 고분자에 소수성 물질을 가교제(crosslinker)를 사용하여 화학적으로 결합시키는 단계를 포함한다. 제2 양친성 고분자 제조방법은, 친수성 분자, 소수성 물질 및 대식세포를 인지하는 표적 리간드를 가교제를 사용하여 화학적으로 결합시키는 단계를 포함한다. 제3 양친성 고분자 제조방법은, 대식세포 리간드 고분자, 소수성 물질 및 대식세포를 인지하는 표적 리간드를 가교제를 사용하여 화학적으로 결합시키는 단계를 포함한다.

[0092] 상기 양친성 고분자에 소수성 합성 고분자를 혼합하고, 초음파를 처리하거나 투석하여 나노입자를 제조하는 단계에 있어서, 100~500 nm의 크기를 갖는 나노입자를 제조할 수 있는 초음파 방법이 보다 바람직하다.

[0093] 상기 약물전달체를 구성하는, 대식세포 리간드 고분자, 소수성 물질, 친수성 고분자, 대식세포를 인지하는 표적 리간드에 관한 보다 상세한 설명은 전술된 부분을 참고 할 수 있다.

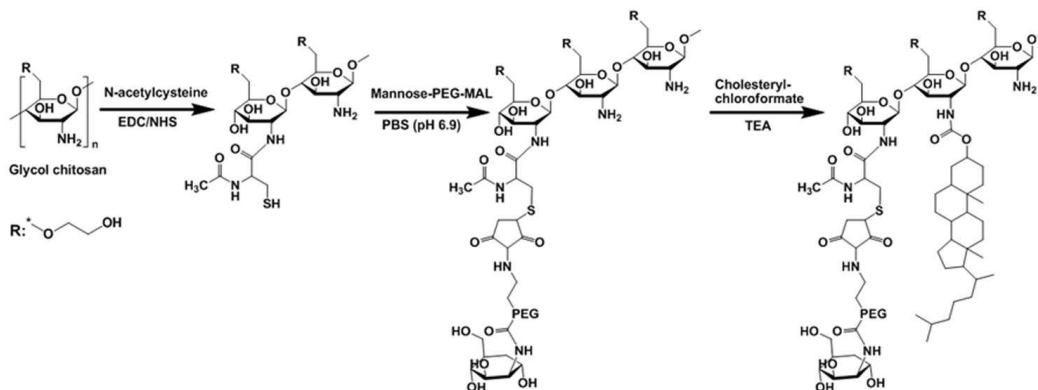
[0094] 실시예 1: 동맥경화 치료제가 함침된 활성화된 대식세포 표적이 가능한 나노입자 제조

[0095] 500 mg의 글라이콜 키토산을 100 ml의 MES (4-morpholineethane sulfonic acid, pH 5.6) 버퍼에 용해시키고, N-아세틸시스테인 (16.3 mg), 28.7 mg의 1-에틸-3-(3-디메틸-아미노프로필) 카보디이미드(1-ethyl-3-(3-dimethyl-aminopropyl) carbodiimide; EDC)와 17.3 mg의 N-하이드로숙신이미드 (N-hydrosuccinimide;NHS)를 첨가한 후 48시간 동안 반응 반응하였다. 그 후 상기 반응액을 2일동안 투석하여 미반응 물질을 제거한 후 동결 건조하여 티올화된 글라이콜 키토산을 제조하였다.

[0096] 상기에서 제조된 티올화된 글라이콜 키토산 400 mg를 80 ml의 PBS (pH 6.9) 버퍼용액에 녹이고 100 mg의 Mannose-Polyethylene glycol-maleimide (MAN-PEG-MAL)와 20시간 동안 반응한 후, 상기 반응액을 2일 동안 투석하고 동결건조하여 Mannose-polyethylene glycol-glycol chitosan (MAN-PEG-GC)를 제조하였다.

[0097] 상기에서 제조된 MAN-PEG-GC (100 mg), 콜레스테릴 클로로포르메이트 (Cholesteryl chloroformate, 5 mg)를 20 ml의 디메틸설폭시드:디메틸포름아미드 (3:1) 공용매에 넣어 녹이고, 트리에틸렌아민 (triethyleneamine, TEA, 9 μ l)를 첨가하고 24시간 동안 반응하였다. 상기 반응액을 2일 동안 투석하고 동결건조하여 동맥경화의 활성화된 대식세포를 표적할 수 있는 나노입자 (MAN-PEG-GC-Chol)를 제조하였다. 이의 제조과정은 하기 반응식 1에서 보는 바와 같다.

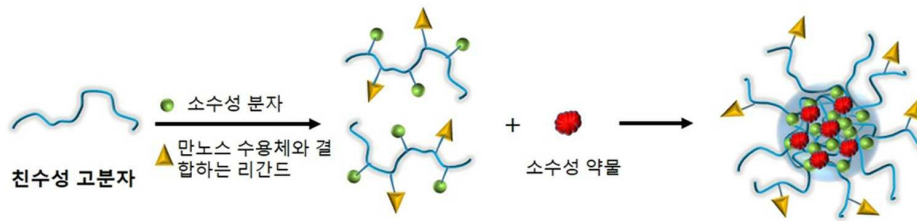
[0098] [반응식 1]



[0099] 동결건조 후 수득된, 상기 MAN-PEG-GC-Chol(100 mg)과 로베글리타존(Lobeglitazone, 30 mg)을 디메틸설폭시드에 녹인 후, 상기 혼합물을 1일 동안 투석하고 동결건조하여, 동맥경화 치료제인 로베글리타존이 봉입된 활성화된 대식세포 표적이 가능한 약물전달체를 제조하였다.

[0101] 상기 로베글리타존이 봉입된 활성화된 대식세포 표적이 가능한 약물전달체는, 친수성 잔기와 소수성 잔기로 이루어진 MAN-PEG-GC-Chol의 나노입자에, 소수성 상호작용에 의해 로베글리타존이 나노입자에 함침이 되어 제조되는 것으로서, 이의 제조 원리는 하기 반응식 2에서 보는 바와 같다.

[0102] [반응식 2]



[0103]

[0104] 실험예

[0105] <실험예 1. 약물전달체의 입자크기 및 약물 봉입 효율 분석>

[0106] 동결건조 후 수득된, 로베글리타존이 봉입된 활성화된 대식세포 표적이 가능한 약물전달체 1 mg를 아세토니트릴:물:포믹 산 (Acetonitrile:Water:Formic acid, 60:40:0.25, v/v/v) 공용매에 녹이고, 상기의 약물전달체 용액 5 μ l를 취하여 고성능 액체크로마토그래피 (High Performance Liquid Chromatography) 시스템 주입하고, 아세토니트릴:물:포믹 산 (Acetonitrile:Water:Formic acid, 60:40:0.25, v/v/v) 공용매를 0.5ml/min으로 흘려주어 약물 봉입효율을 분석하였다. 또한, 로베글리타존을 봉입 한 후의 입자크기와 모양은 로베글리타존이 봉입된 약물전달체 1 mg를 증류수에 분산시킨 후, 투과전자현미경 (Transmission Electron Microscopy)으로 분석하였다.

[0107] 도 2는, 본 발명의 일 실시예에 따른 약물전달체를 나타내는 투과전자현미경 사진이다. 보다 구체적으로, 도 2는 로베글리타존 약물이 봉입된 글라이콜 키토산 약물전달체의 사진이다.

[0108] 상기 실험 수행의 결과, 활성화된 대식세포 표적이 가능한 MAN-PEG-GC-Chol 약물전달체에 로베글리타존의 봉입 효율은 95.72 ± 3.32 %로 높은 약물봉입 효율을 보였다. 또한, 투과전자현미경으로 분석한 결과, 로베글리타존이 봉입된 약물전달체는 약 50-200 nm 크기의 구형 형태의 입자 모양을 보였다.

[0109] <실험예 2. 로베글리타존이 봉입된 약물전달체의 약물방출>

[0110] 상기 실시예 1에서 제조된 로베글리타존이 봉입된 약물전달체의 약물 방출 실험은 pH 7.4인 PBS 용액에서 수행하였다. 방출된 약물의 양의 분석은 실험예 1에서의 고성능 액체크로마토그래피 조건과 동일하게 수행하였다.

[0111] 도 3은, 본 발명의 일 실시예에 따른 약물전달체로부터 약물이 시간에 따라 방출되는 정도를 나타낸 그래프이다.

[0112] 도 3을 참고하면, 약물전달체로부터 소수성 약물인 로베글리타존의 약 90%는 12시간 이내에 방출되었으며, 이러한 실험결과는 약물전달체에 결합된 약물이 생체 내에서 원활하게 방출될 수 있다는 점을 시사한다.

[0113] <실험예 3: 시험관 내에서 로베글리타존이 봉입된 약물전달체의 항염증 효과>

[0114] 로베글리타존이 봉입된 약물전달체의 항염증 효과는 활성화된 대식세포에서 분비하는 염증성 사이토카인의 양을 분석하여 평가하였다. RAW264.7 세포를 1×10^6 으로 각 100파이 디쉬에 고루 분주한 후 로베글리타존이 봉입된 약물전달체를 0 μ M, 10 μ M, 50 μ M 농도로 6시간 처리한 후, 염증을 유발하는 리포폴리사카라이드 (Lipopolysaccharide, LPS)를 100 μ g/ml 농도로 3시간 동안 처리하여 대식세포를 활성화 시킨 후, 염증인자인 TNF- α , IL-6, MMP-9의 농도를 ELISA Kit을 사용하여 측정하였다. 염증성 사이토카인인 TNF- α , IL-6는 세포 배양액의 상층액에서 농도를 측정하였으며, 단백질분해효소인 MMP-9는 세포를 분해시킨 후 세포내의 MMP-9의 농도를 측정하였다.

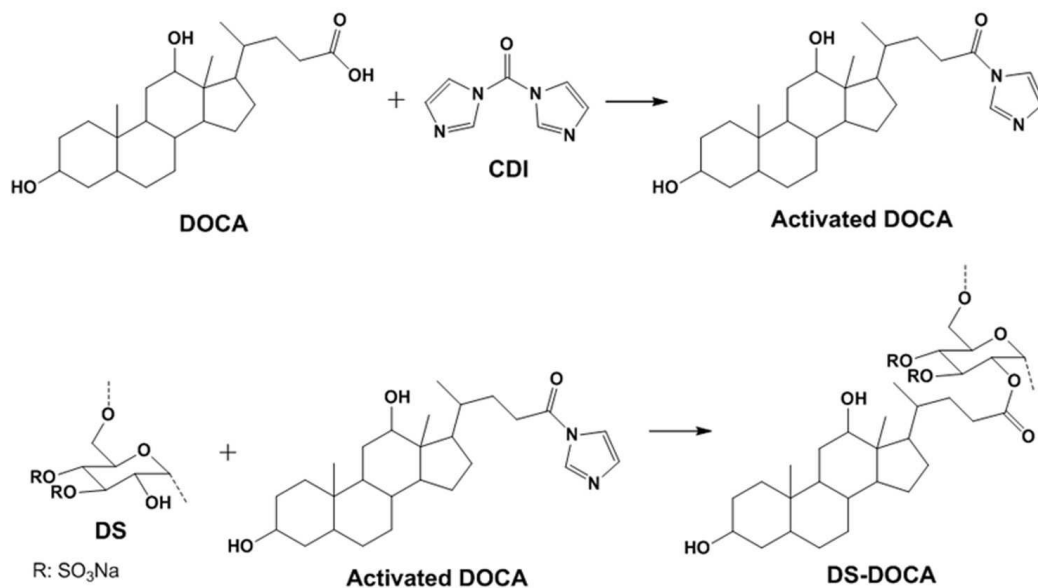
[0115] 도 4는, 본 발명의 일 실시예에 따른 약물전달체의 항염증 효과를 나타내는 그래프이다. 보다 구체적으로, 도 4는 로베글리타존이 봉입된 글라이콜 키토산 약물전달체와 로베글리타존을 대식세포에 각각 처리한 후, 리포폴리사카라이드 (Lipopolysaccharide, LPS)를 추가로 처리하였을 경우, 대식세포에서 발현하는 염증성 인자인 TNF- α , IL-6와 단백질분해효소인 MMP-9의 농도를 나타낸 것이다.

[0116] 도 4을 참고하면, 로베글리타존이 봉입된 약물전달체가 처리된 군에서는 약물의 처리농도에 따라 TNF- α , IL-6, MMP-9의 양이 현저하게 감소하는 것을 확인할 수 있으며, 이는 항염증 효과가 우수함을 나타낸다.

- [0117] <실험예 4: 로베글리타존이 봉입된 약물전달체의 생체 내 동맥경화 영상화를 통한 치료 효능 평가>
- [0118] 로베글리타존이 봉입된 약물전달체의 생체 내에서 동맥경화반의 염증 및 크기 감소가능성을 평가하기 위하여 경동맥 분지부위에 동맥경화를 유발한 쥐(ApoE^{-/-} 쥐)에서 로베글리타존이 봉입된 약물전달체를 투약하였다.
- [0119] 보다 구체적으로는, 동맥경화가 발생한 ApoE^{-/-} 쥐를 3개의 군으로 나눈 후, 첫 번째 군에는 만노스 수용체 특이적인 로베글리타존이 봉입된 약물전달체를 투여하였으며 (14mg/kg/week), 두 번째 군에는 로베글리타존을 동량 경구투여 하였고 (14mg/kg/week), 세 번째 군에서는 치료약물을 투여하지 않았다. 4주간 약물을 투여한 후, 동일한 경동맥 분지 부위를 박리하여 치료 이전과 치료 이후의 동맥경화반 크기와 염증 정도를 일반 현미경 및 생체 내 형광 현미경으로 관찰하여 비교하였다.
- [0120] 구체적으로, 동맥경화 치료 효능평가는, 대식세포에 과다 발현하는 만노스 수용체에 선택적으로 결합하여 동맥경화 플라크를 영상화할 수 있는 글라이콜 키토산 기반 약물전달체 (형광물질이 부착됨)를 동맥경화 모델 마우스에 투여한 후 경동맥 분지부위를 박리하여 생체 형광현미경으로 영상하였으며, 약물을 투여하기 전과 4주간 약물을 투여한 후의 동맥경화 크기 및 염증 정도를 비교 분석하여 평가하였다.
- [0121] 도 5a 내지 도 5c는 각각, 본 발명의 일 실시예에 따른 약물전달체를 투여한 그룹, 로베글리타존을 경구 투여한 그룹, 및 약물을 투여하지 않은 그룹의 동맥경화반 크기 및 염증의 크기를 나타내는 사진이다. 도 5a 내지 도 5c는 각각, 로베글리타존이 봉입된 글라이콜 키토산 약물전달체 (MMR-lobe)를 투여한 그룹, 경구로 투여한 로베글리타존 (PO-Lobe)을 투여한 그룹, 약물을 투여하지 않은 그룹 (Control)에 대하여, 각각 약물을 투여하기 전과 약물을 4주 투여한 후의 경동맥 내 동맥경화반의 크기 및 염증을 확인할 수 있는 형광이미지 사진이다.
- [0122] 도 5a 내지 도 5c를 참고하면, 로베글리타존이 봉입된 약물전달체를 투여한 군에서는 동맥경화의 크기 및 염증 정도의 뚜렷하게 감소되었으나, 경구 치료제인 로베글리타존을 투여한 군에서는 동맥경화의 크기 및 염증 정도가 크게 변화가 없었고 약물을 투여하지 않은 군에서는 동맥경화의 크기 및 염증 정도가 뚜렷하게 증가하였다.
- [0123] 동맥경화반에서 발현되는 염증 정도를 객관적으로 수치화하기 위하여, 상기 실험예 4에서 측정된 동맥경화반의 자가형광(autofluorescence) 이상 되는 신호를 추출하여서 신호 발현의 범위와 신호세기의 정도를 수치화하여 나타내었다.
- [0124] 도 6은, 본 발명의 일 실시예에 따른 약물전달체를 투여한 그룹, 로베글리타존을 경구 투여한 그룹, 및 약물을 투여하지 않은 그룹의 동맥경화반에서 발현된 형광 신호를 수치화한 그래프이다. 도 6은, 로베글리타존이 봉입된 글라이콜 키토산 약물전달체 (MMR-lobe)를 투여한 그룹, 경구로 투여한 로베글리타존 (PO-Lobe)을 투여한 그룹, 약물을 투여하지 않은 그룹 (Control)에 대하여, 각각 약물을 투여하기 전과 약물을 4주 투여한 후의 경동맥 내 동맥경화반에서 발현되는 형광세기를 정량적으로 비교한 그래프이다.
- [0125] 도 6을 참고하면, 로베글리타존이 봉입된 약물전달체를 투여한 군에서는 형광세기가 유의하게 감소한 반면, 경구 치료제인 로베글리타존을 투여한 군에서는 형광세기가 큰 차이가 없었으며, 약물을 투여하지 않은 군에서는 형광세기가 증가하였다.
- [0126] 도 7은, 본 발명의 일 실시예에 따른 약물전달체를 투여한 그룹, 로베글리타존을 경구 투여한 그룹, 및 약물을 투여하지 않은 그룹의 동맥경화반 크기 및 염증의 크기의 변화를 정량적인 수치로 환산하여 비교한 그래프이다. 도 7은, 로베글리타존이 봉입된 글라이콜 키토산 약물전달체 (MMR-lobe)를 투여한 그룹, 경구로 투여한 로베글리타존 (PO-Lobe)을 투여한 그룹, 약물을 투여하지 않은 그룹 (Control)에 대하여, 각각 약물을 투여하기 전과 약물을 4주 투여한 후의 경동맥 내 동맥경화반의 크기 변화와 염증감소 정도에 대한 평균 값과, 각 그룹별 개체 동물에서의 동맥경화반 크기 변화와 염증감소 정도를 정량적으로 비교한 결과를 나타낸 그래프이다.
- [0127] 도 7을 참고하면, 각 군별 여러 개체에서의 동맥경화반 크기, 염증 범위, 염증 정도를 확인할 수 있으며, 특히, 로베글리타존이 봉입된 글라이콜 키토산 약물전달체 (MMR-lobe)를 투여한 그룹에서의 동맥경화반 크기, 염증 범위 및 염증 정도가 유의하게 감소한 것을 확인할 수 있다.
- [0128]
- [0129] <실험예 5: 로베글리타존이 봉입된 약물전달체의 생체 외 동맥경화 치료효능 평가 및 조직 병리 분석>
- [0130] 생체 내 영상실험으로 경동맥 분지부위에 동맥경화 치료 효능을 평가한 후, 마우스를 안락사 하여 aorta를 박리한 후 (en face), 생체 외 형광 이미징과 Oil red O 염색을 통해 혈관 내 동맥경화반의 염증 정도와 동맥경화반의 범위를 평가하였다.

- [0131] 도 8은, 본 발명의 일 실시예에 따른 약물전달체를 투여한 그룹, 로베글리타존을 경구 투여한 그룹, 및 약물을 투여하지 않은 그룹의 동맥경화반 크기를 생체 외 형광 이미징과 Oil red O 염색을 이용하여 나타난 형광사진 및 형광세기를 나타내는 그래프이다. 도 8은, 로베글리타존이 봉입된 글라이콜 키토산 약물전달체 (MMR-lobe)를 투여한 그룹, 경구로 투여한 로베글리타존 (PO-Lobe)을 투여한 그룹, 약물을 투여하지 않은 그룹 (Control)에 대하여, 각각 약물을 투여하기 전과 약물을 4주 투여한 후의 죽상동맥 혈관에서의 형광세기와 Oil Red O 염색 사진을 보여주는 것이며, 또한 죽상동맥 혈관 내의 동맥경화반에서의 형광세기 및 크기를 정량적으로 비교한 그래프를 나타낸 것이다.
- [0132] 도 8을 참고하면, 로베글리타존이 봉입된 글라이콜 키토산 약물전달체 (MMR-lobe)를 투여한 그룹에서는 혈관 내 동맥경화반의 염증 정도 및 염증의 범위가 현저히 낮다는 점을 확인할 수 있다.
- [0133] 또한, 동맥경화반 염증 정도를 반영하는 동맥경화반의 크기, 대식세포의 분포 및 대식세포에서의 만노스 수용체 발현을 조직병리로 분석함으로써, 로베글리타존이 봉입된 약물전달체의 동맥경화 치료효능을 평가하였다. 동맥경화 모델 마우스에서 적출한 경동맥의 동맥경화반을 H&E 염색, MAC3 염색 (대식세포 염색), CD 206 염색 (대식세포 만노스 수용체 염색)을 시행하였다.
- [0134] 도 9는, 본 발명의 일 실시예에 따른 약물전달체를 투여한 그룹, 로베글리타존을 경구 투여한 그룹, 및 약물을 투여하지 않은 그룹의 동맥경화반 크기를 H&E 염색, MAC3 염색, 및 CD 206 염색을 이용하여 나타난 사진이다. 도 9는, 로베글리타존이 봉입된 글라이콜 키토산 약물전달체 (MMR-lobe)를 투여한 그룹, 경구로 투여한 로베글리타존 (PO-Lobe)을 투여한 그룹, 약물을 투여하지 않은 그룹 (Control)에 대하여, 각각 약물을 투여하기 전과 약물을 4주 투여한 후, 마우스에서 적출한 경동맥의 동맥경화반을 CD 206 염색 (대식세포 만노스 수용체 염색), MAC3 염색 (대식세포 염색), 및 H&E 염색을 통하여 나타난 사진이다.
- [0135] 도 9를 참고하면, 약물을 투여하지 않은 그룹에서는 동맥경화반의 형성과 MAC3와 CD 206이 강하게 발현하였으며, 이는 대식세포 침윤이 활발함을 의미한다. 하지만, 로베글리타존이 봉입된 글라이콜 키토산 약물전달체 (MMR-lobe)를 투여한 그룹과 경구로 투여한 로베글리타존 (PO-Lobe)을 투여한 그룹에서는, 동맥경화반의 크기, MAC3, CD 206이 감소하였으며, 특히 로베글리타존이 봉입된 글라이콜 키토산 약물전달체 (MMR-lobe)를 투여한 그룹에서는 보다 더 현저하게 감소하는 것을 확인할 수 있다.
- [0136] **실험예 6: 활성화된 대식세포 표적이 가능한 양친성 고분자 합성 및 나노입자 제조**
- [0137] 진공상태에서 잘 건조된 400 mg의 테옥시콜릭산 (Deoxycholic acid)과 가교제인카보닐디이미다졸 (N,N'-carbonyldiimidazole, CDI)을 50 ml의 둥근 플라스크에 넣고, 20 ml의 테트라히드로푸란 용매에 녹인 후, 70도에서 6시간 반응 시킨 후, 회전 증발기로 용매를 제거한다. 활성화된 테옥시콜릭산과 500 mg의 텍스트란 설페이트를 30 ml의 디메틸설폭시드에 녹인 후, 90도에서 48시간 동안 반응을 시킨다. 미반응된 테옥시콜릭산과 가교제를 제거하기 위해, 2일 동안 증류수에서 투석하고, 여과한 후 동결 건조하였다. 동결건조된 텍스타란 설페이트-테옥시콜릭산 양친성 고분자 1 mg를 증류수에 분산 시킨 후 나노입자를 제조하였으며, 입자의 모양과 크기는 투과전자현미경으로 분석하였다. 이의 제조과정은 하기 반응식 3에서 보는 바와 같다.

[0138] [반응식 3]



[0139]

[0140] 도 10을 참고하면, 텍스트란 설페이트-데옥시콜릭산으로 제조된 나노입자는 17~34 nm 크기의 구형 형태의 입자 모양을 보였다.

[0141] **실험예 7: 활성화된 대식세포 표적이 가능한 양친성 고분자와 소수성 합성 고분자로 구성된 나노입자 및 로베글리타존이 봉입된 약물전달체 제조**

[0142] 활성화된 대식세포 표적이 가능한 양친성 고분자와 소수성 합성 고분자로 구성된 나노입자는 투석 방법과 초음파 방법인 두 가지로 제조하였다. 투석 방법에서는, 20 mg의 텍스트란 설페이트-데옥시콜릭산과 80 mg의 폴리락틱-코-글라이콜릭산 고분자를 디메틸설폭시드에 10 ml에 녹인 후, 증류수에서 2일간 투석하고, 원심분리한 후, 동결건조하였다. 초음파처리 방법에서는, 20 mg의 텍스트란 설페이트-데옥시콜릭산은 1.5 ml의 증류수에 녹이고, 80 mg의 폴리락틱-코-글라이콜릭산 고분자는 1 ml의 디클로로메탄에 녹인 후, 두 용액을 섞은 후, 프로브 타입 초음파를 처리하여 에멀전을 만든 후, 40 ml의 증류수에 분산시킨 후 40도에서 2시간 동안 교반하여 유기용매를 제거하고, 원심분리 한 후, 동결건조하였다. 로베글리타존이 봉입된 약물전달체를 제조하는 방법은, 30 mg의 로베글리타존을 200 ul의 Methanol 에 녹인 후, 1 ml의 디클로로메탄에 녹아 있는 폴리락틱-코-글라이콜릭산 고분자 (80 mg)에 넣어 잘 섞어 준다. 약물과 고분자가 녹아있는 유기용매를 1.5 ml의 증류수에 녹아 있는 텍스트란 설페이트-데옥시콜릭산 (20 mg)와 함께 섞은 후, 프로브 타입 초음파를 처리하여 에멀전을 만든 후, 40 ml의 증류수에 분산시킨 후 40도에서 2시간 동안 교반하여 유기용매를 제거하고, 원심분리 한 후, 동결건조하였다. 동결건조된 나노입자는 주사전자현미경으로 입자의 모양과 크기를 분석하였다.

[0143] 도 11은, 본 발명의 일 실시예에 따른, 대식세포에 선택적으로 결합을 하는 리간드 고분자에 소수성 물질이 결합된 양친성 고분자와 소수성 합성고분자를 투석방법으로 제조한 나노입자의 주사전자현미경 사진이다.

[0144] 도 12은, 본 발명의 일 실시예에 따른 대식세포에 선택적으로 결합을 하는 리간드 고분자에 소수성 물질이 결합된 양친성 고분자와 소수성 합성고분자를 초음파처리 방법으로 제조한 나노입자의 주사전자현미경 사진이다.

[0145] 도 13은, 본 발명의 일 실시예에 따른 양친성 고분자와 소수성 합성고분자를 초음파처리 방법으로 제조한 나노입자 및 로베글리타존을 포함하는 약물전달체의 주사전자현미경 사진이다.

[0146] 도 11을 참고하면, 투석방법으로 만들어진 나노입자는 50 nm~ 1000 nm 크기의구형 형태의 입자모양을 보여주었으며,

[0147] 도 12를 참고하면, 초음파처리 방법으로 만들어진 나노입자는 100 nm ~ 500 nm 크기의 구형 형태의 입자모양을 보였다.

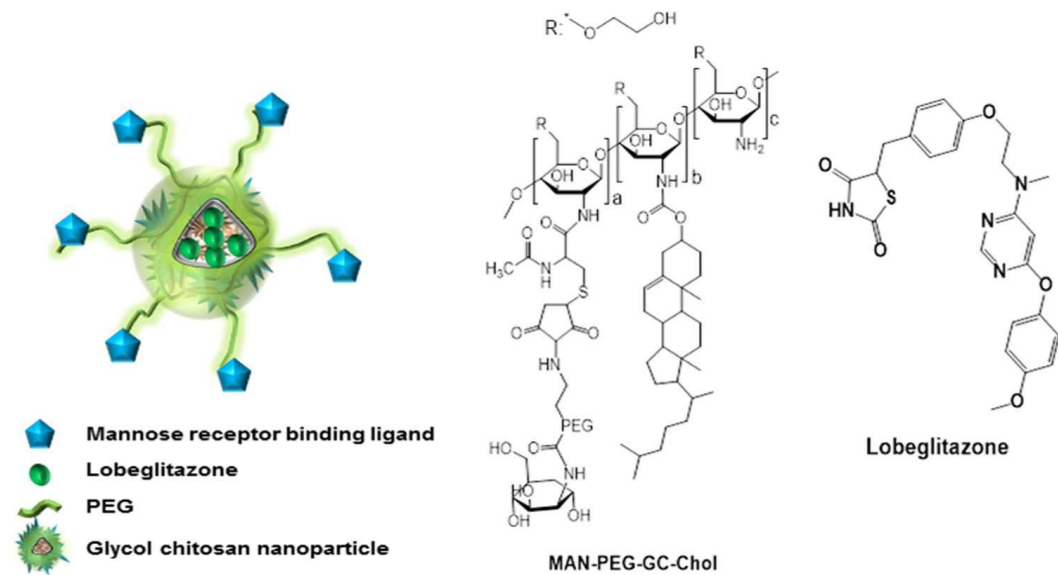
[0148] 도 13을 참고하면, 초음파 처리 방법으로 만들어진 로베글리타존이 봉입된 나노입자는 100-500 nm 크기의 구형 형태의 입자모양을 보였다.

[0149] 이상과 같이 실시예들이 비록 한정된 실시예와 도면에 의해 설명되었으나, 해당 기술분야에서 통상의 지식을 가진 자라면 상기의 기재로부터 다양한 수정 및 변형이 가능하다. 예를 들어, 설명된 기술들이 설명된 방법과 다른 순서로 수행되거나, 및/또는 설명된 구성요소들이 설명된 방법과 다른 형태로 결합 또는 조합되거나, 다른 구성요소 또는 균등물에 의하여 대치되거나 치환되더라도 적절한 결과가 달성될 수 있다.

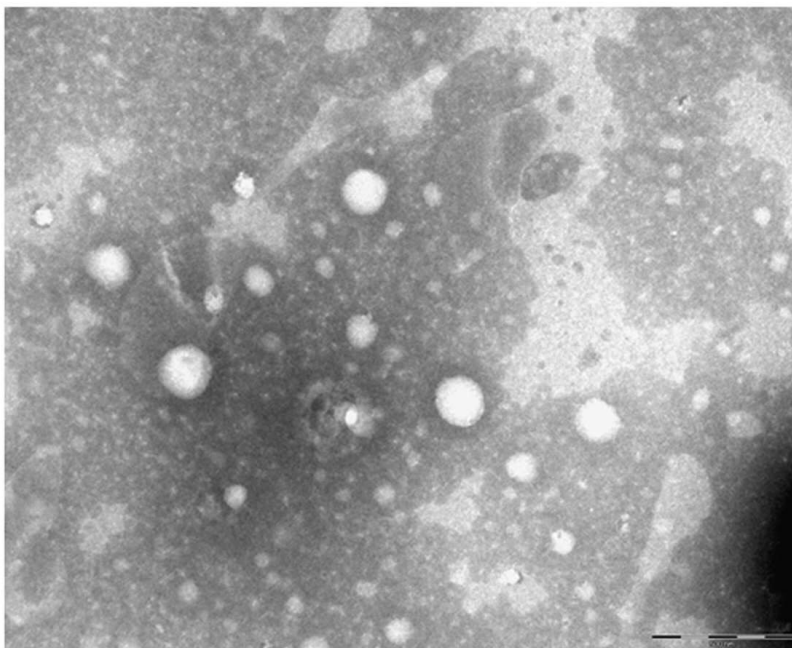
[0150] 그러므로, 다른 구현들, 다른 실시예들 및 특허청구범위와 균등한 것들도 후술하는 특허청구범위의 범위에 속한다.

도면

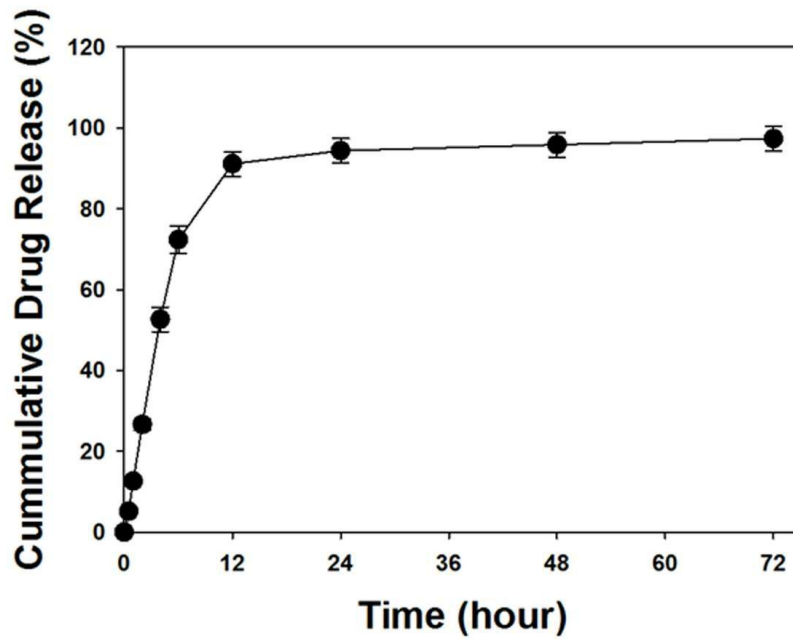
도면1



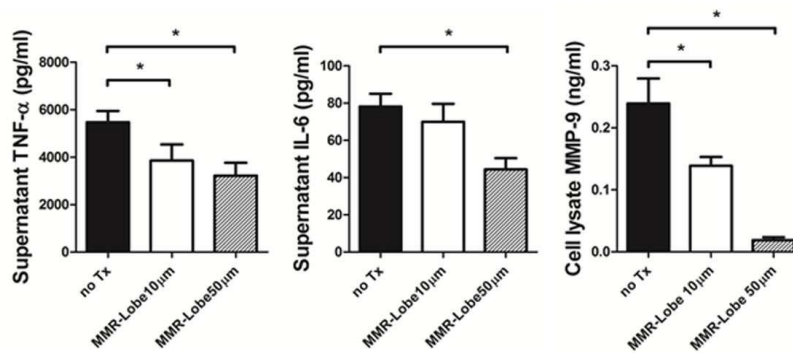
도면2



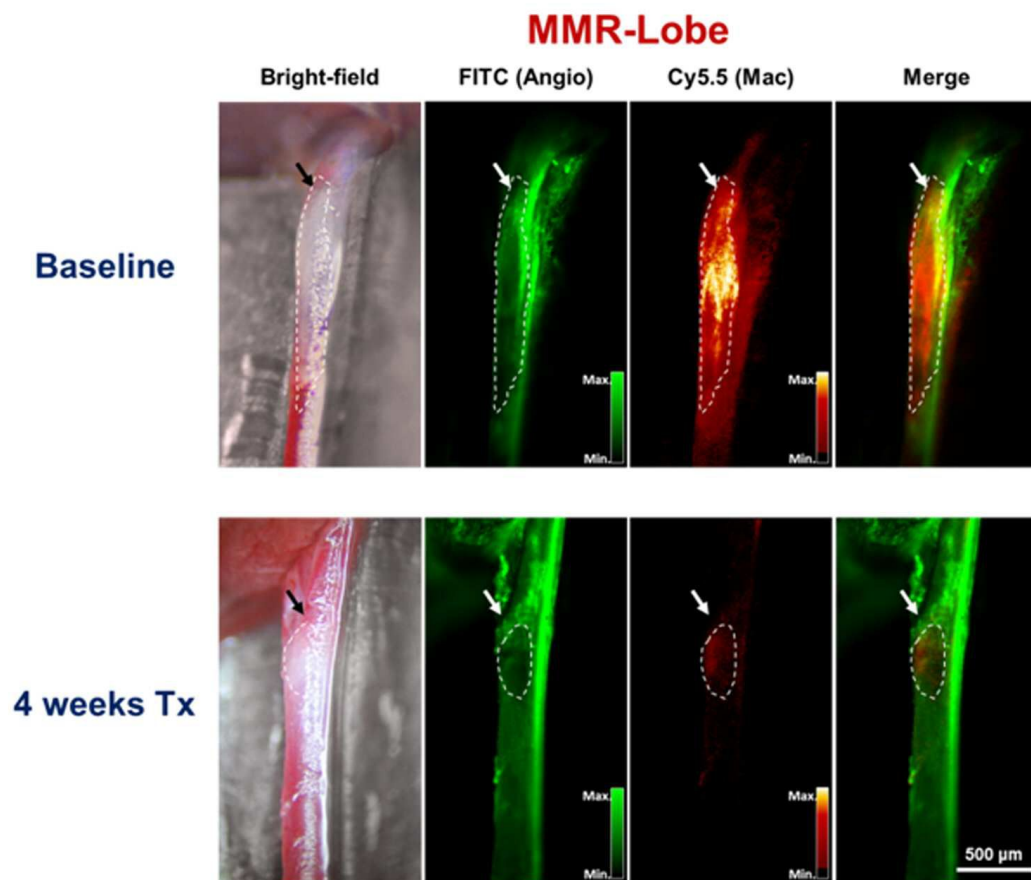
도면3



도면4



도면5a

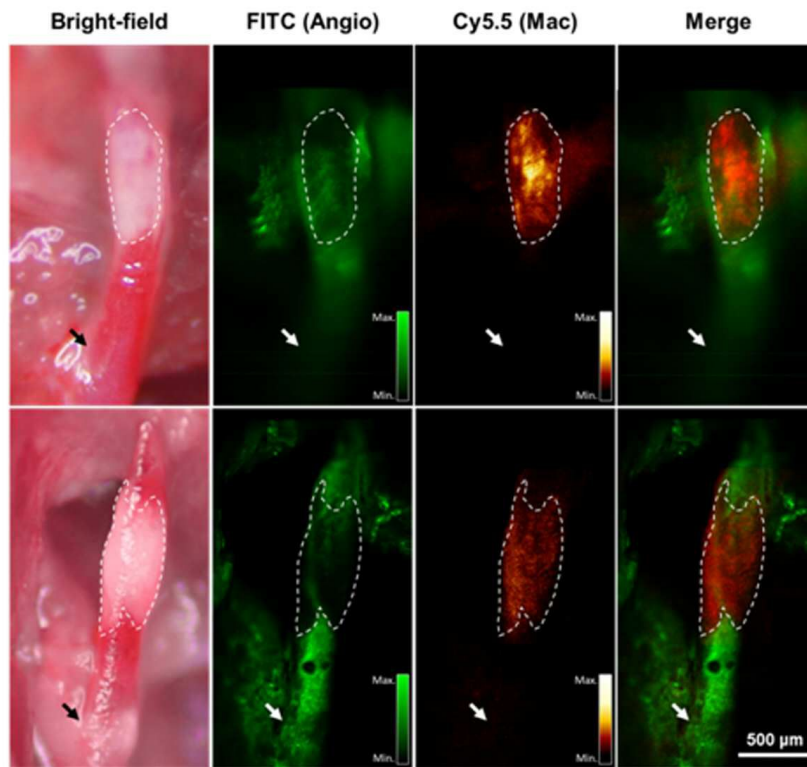


도면5b

PO-Lobe

Baseline

4 weeks Tx

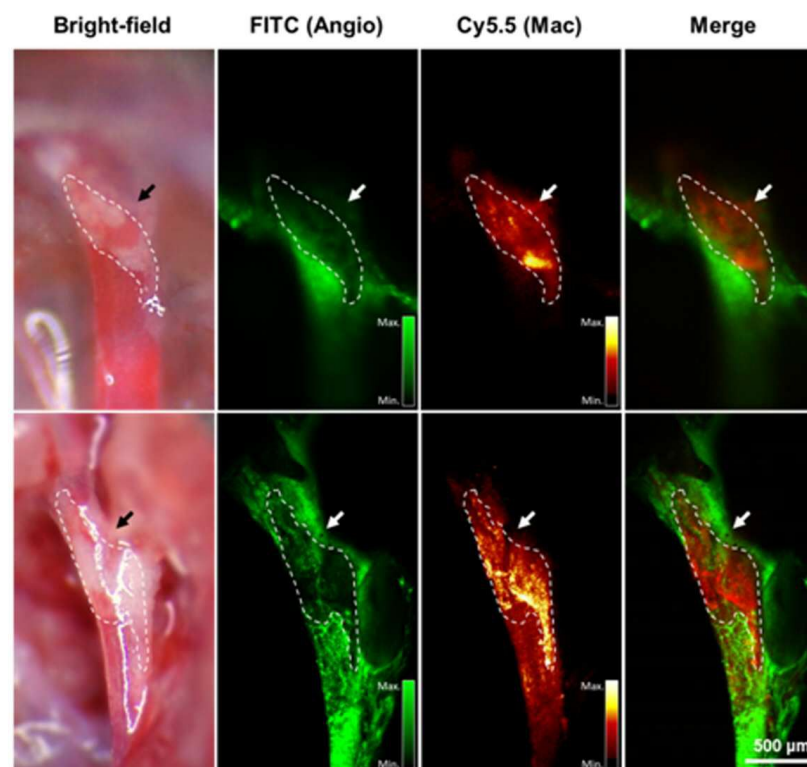


도면5c

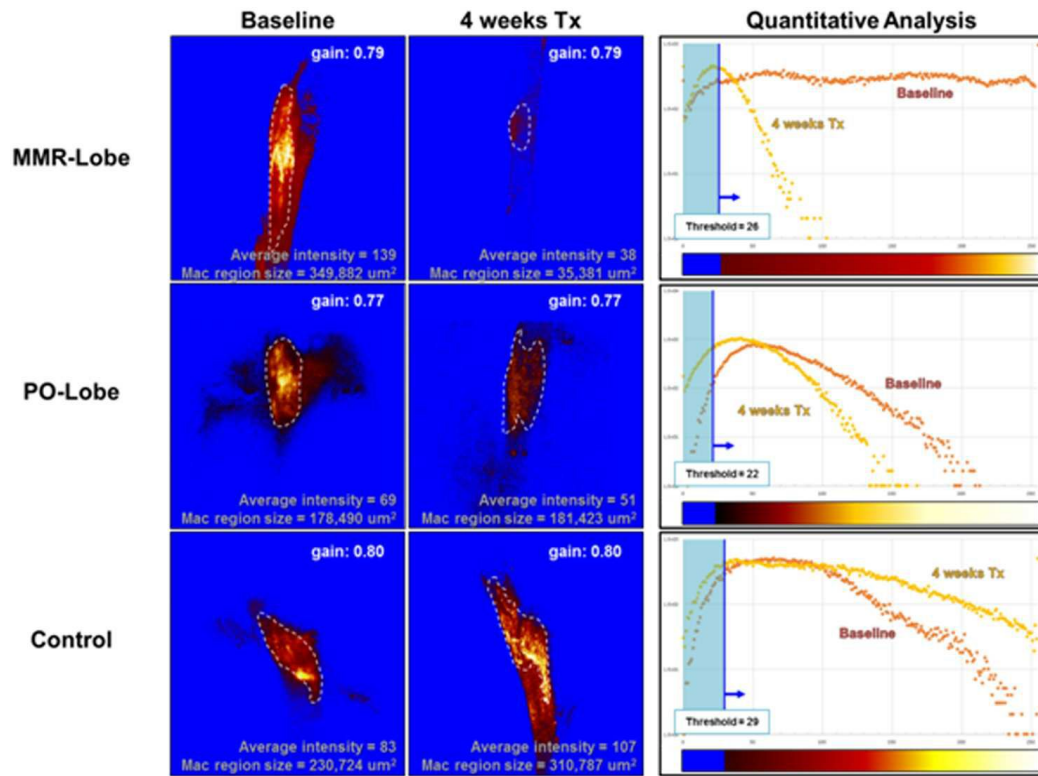
Control

Baseline

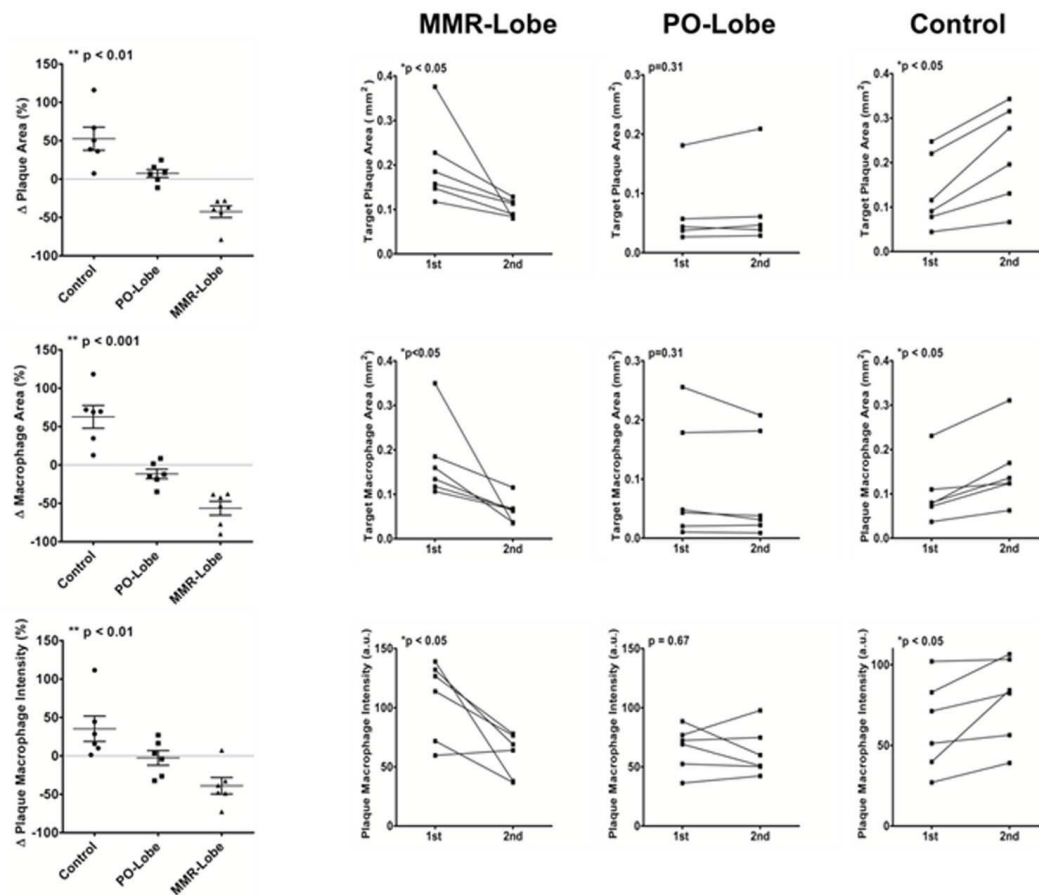
4 weeks Tx



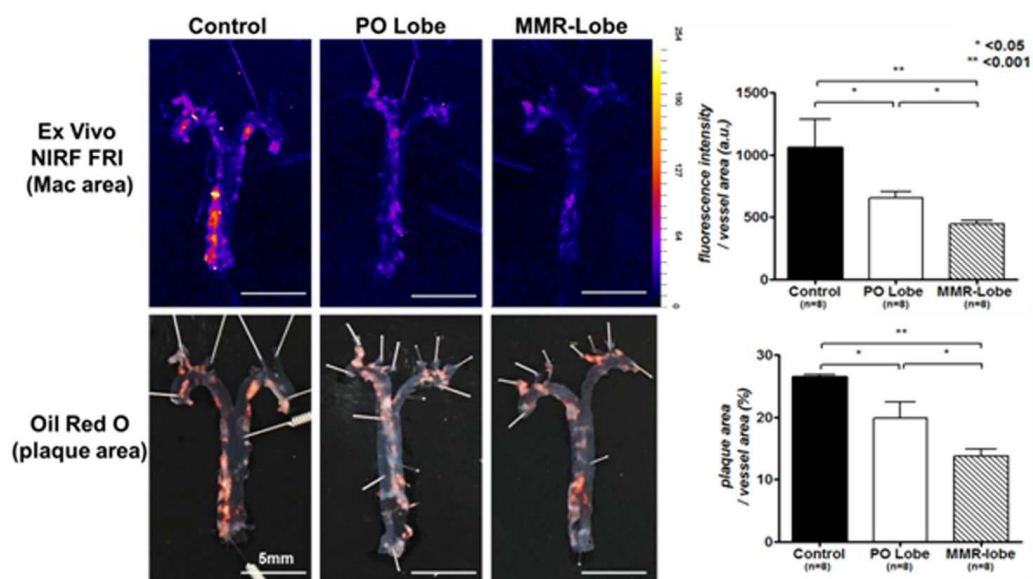
도면6



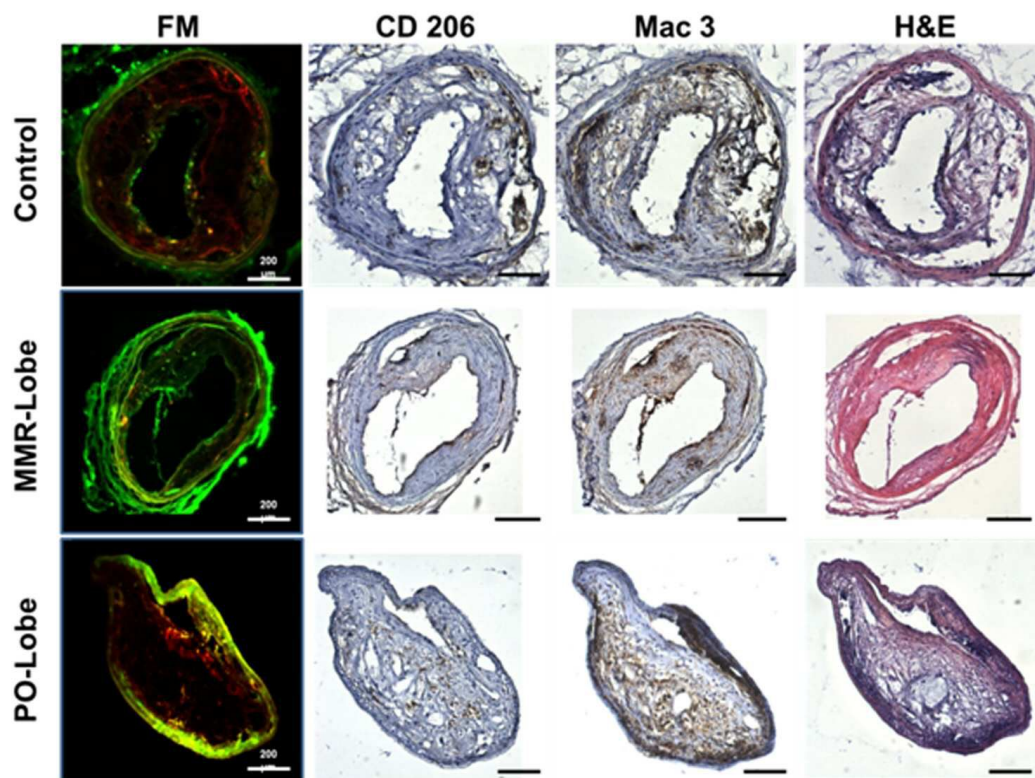
도면7



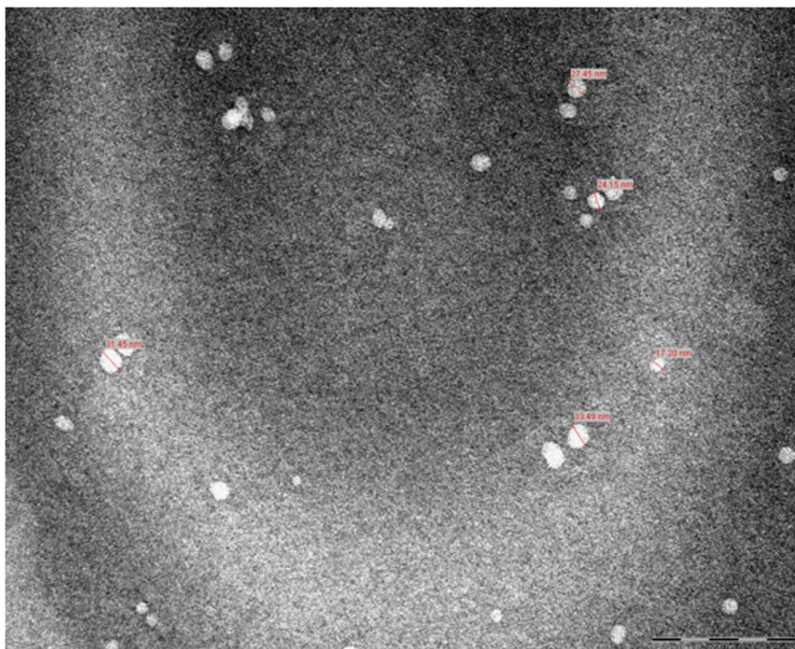
도면8



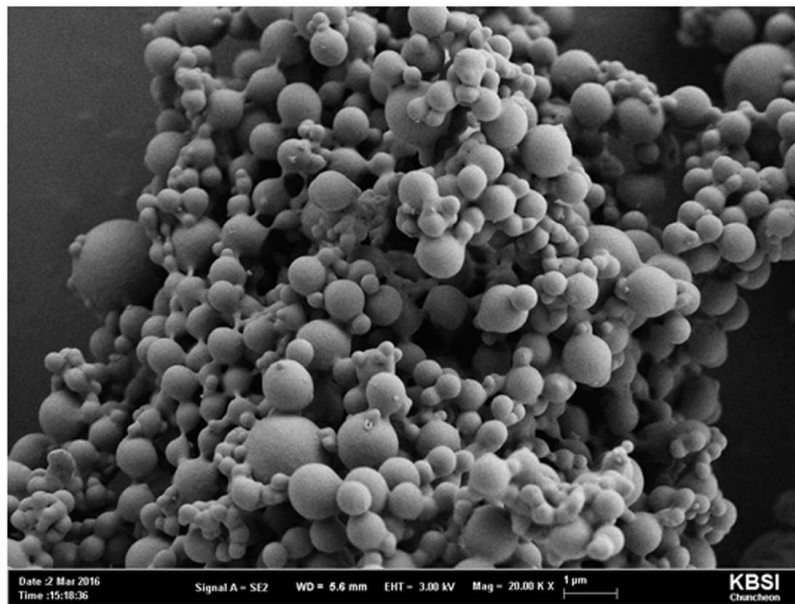
도면9



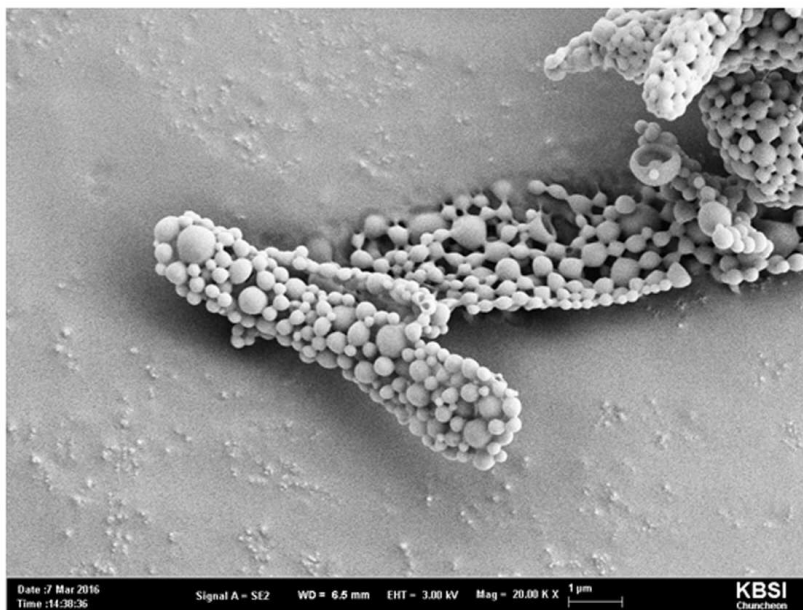
도면10



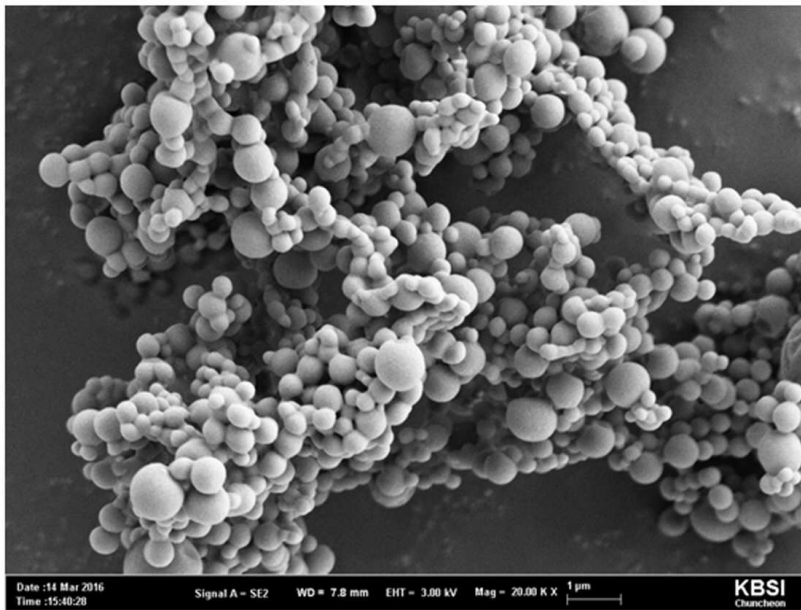
도면11



도면12



도면13



도면14

