



등록특허 10-2712759



(19) 대한민국특허청(KR)

(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2024년10월02일

(11) 등록번호 10-2712759

(24) 등록일자 2024년09월26일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C08F 297/02 (2006.01) *A61K 9/107* (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

(52) CPC특허분류
C08F 297/026 (2013.01)
A61K 9/1075 (2013.01)

(21) 출원번호 10-2022-0043569

(22) 출원일자 2022년04월07일

심사청구일자 2022년04월07일

(65) 공개번호 10-2023-0144379

(43) 공개일자 2023년10월16일

(56) 선행기술조사문헌

GAO ET AL. J NANOBIOTECHNOL 2020 18:13

(뒷면에 계속)

전체 청구항 수 : 총 8 항

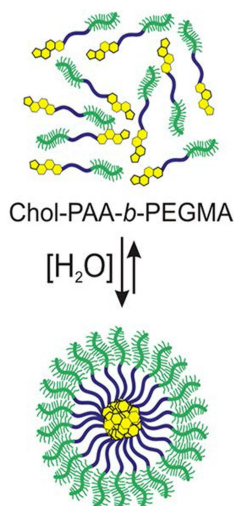
심사관 : 김영국

(54) 발명의 명칭 블록 공중합체, 이의 마이셀 나노 구조체 및 이를 포함하는 약물 전달체

(57) 요약

본 발명은 블록 공중합체에 대한 것으로, 콜레스테롤 말단기를 가진 제 1 블록; 상기 제 1 블록의 일단과 결합되며, 친수성 및 킬레이트 형 고분자 블록을 가지는 제 2 블록; 및 상기 제 2 블록의 타단과 결합되며, 친수성인 결가지를 가지는 고분자 블록을 가지는 제 3 블록;을 포함하는 것을 특징으로 한다. 콜레스테롤이 형성된 고분자 브러쉬를 이용하여 자가조립성이 향상된 마이셀 나노 구조체를 수득할 수 있고, 이를 약물 전달체로서 활용할 때, 금속을 포함하는 소수성 약물을 효과적으로 포집 및 운반할 수 있다.

대표도 - 도1



(52) CPC특허분류

A61P 35/00 (2018.01)

(56) 선행기술조사문헌

ACS APPL. MATER. INTERFACES 2018 10 28
23617-23629

RSC ADV. 2014 4 40232

POLYMERS 2020 12 2620

KR1020110095292 A

ANGEW. CHEM. 2009 121 4664-4667

이 발명을 지원한 국가연구개발사업

과제고유번호 1711131945

과제번호 2019R1A2C1009694

부처명 과학기술정보통신부

과제관리(전문)기관명 한국연구재단

연구사업명 개인기초연구(과기정통부)(R&D)

연구과제명 항암 치료/진단을 위한 고분자 기반의 유·무기 분자-조합형 테라노스틱 나노플랫폼
개발

기 여 율 1/1

과제수행기관명 가톨릭대학교

연구기간 2021.03.01 ~ 2022.02.28

공지예외적용 : 있음

명세서

청구범위

청구항 1

콜레스테롤 말단기를 가진 제 1 블록;

상기 제 1 블록의 일단과 결합되며, 친수성 및 킬레이트형 고분자 블록을 가지는 제 2 블록; 및

상기 제 2 블록의 타단과 결합되며, 친수성인 결합지를 가지는 고분자 블록을 가지는 제 3 블록;을 포함하고,

상기 제 2 블록은 아크릴산(acrylic acid), 메타크릴산(metacrylic acid), 이타코닉산(itaconic acid), 말레산(maleic acid), 푸마르산(fumaric acid), 말론산(malonic acid), 아릴아민(allylamine), 에틸렌이민(ethyleneimine), 비닐아민(vinyl amine), 비닐 피리딘(vinyl pyridine) 및 이들의 조합들로 이루어진 군에서 선택된 단량체를 포함하고,

상기 제 3 블록은 폴리에틸렌 글리콜 메타크릴레이트(polyethylene glycol methacrylate), 폴리이소프로필아크릴아마이드(polyisopropylacrylamide), 폴리디에틸아크릴아마이드(polydiethyl acrylamide), 폴리하이드록시메틸프로필 메타크릴아마이드(polyhydroxymethylpropyl methacrylamide), 폴리하이드록시프로필메타그릴아마이드(N-2-hydroxypropyl methacrylamide), 폴리메타크릴로일옥시에틸포스포릴콜린(poly(methacryloyloxyethyl phosphorylcholine)) 및 이들의 조합들로 이루어진 군에서 선택된 단량체를 포함하는, 블록 공중합체.

청구항 2

제 1 항에 있어서,

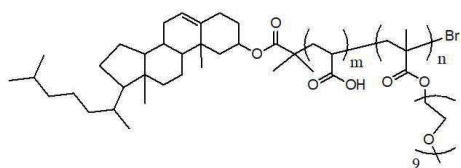
상기 제 1 블록은 상기 블록 공중합체의 자가 조립성을 향상시키는 것인, 블록 공중합체.

청구항 3

제 1 항에 있어서,

상기 블록 공중합체는 하기 화학식 1로서 표시되는 화합물을 포함하는 것인, 블록 공중합체:

[화학식 1]



상기 화학식 1에서,

상기 n 및 m은 각각 독립적으로 10 내지 100인 것이다.

청구항 4

제 1 항 내지 제 3 항 중 어느 한 항에 따라 제조된 블록 공중합체가 자가조립되어 형성되고,

제 1 블록 및 제 2 블록이 코어(core)를, 제 3 블록이 셸(shell)을 구성하는 마이셀 나노 구조체.

청구항 5

제 4 항에 있어서,
상기 마이셀 나노 구조체는 도넛 모양인 것인, 마이셀 나노 구조체.

청구항 6

제 1 항 내지 제 3 항 중 어느 한 항에 따라 제조된 블록 공중합체가 자가조립되어 형성되고, 제 1 블록 및 제 2 블록이 코어(core)를, 제 3 블록이 셸(shell)을 구성하는 마이셀 나노 구조체; 및
약물을 포함하며,
상기 약물은 상기 코어 내에 포집되어 있는 것인, 약물 전달체.

청구항 7

제 6 항에 있어서,
상기 약물은 소수성 약물이고, 금속을 포함하는 것인, 약물 전달체.

청구항 8

제 6 항에 있어서,
상기 약물은 항암제인 것인, 약물 전달체.

청구항 9

삭제

청구항 10

삭제

발명의 설명

기술 분야

[0001] 본 발명은 블록 공중합체, 이의 마이셀 나노 구조체 및 이를 포함하는 약물 전달체에 관한 것이다. 구체적으로, 말단에 콜레스테롤이 형성되어 있어, 자가 조립성이 향상된 마이셀 나노 구조체를 획득할 수 있고, 이를 약물 전달체로서 활용할 때 약물, 특히 금속을 포함하는 소수성 약물을 효과적으로 포집 및 운반할 수 있다.

배경 기술

[0002] 선형 주쇄와 뺄뺄하게 그래프트된 고분자 결사슬로 구성된 고분자 브러쉬는 주쇄에 부착되는 다양한 종류의 결사슬을 선택하거나, 그래프팅 밀도와 주쇄 및 결사슬의 사슬 길이를 조절함으로써 그들의 화학적 조성과 자가조립성이 조절될 수 있기 때문에 큰 관심을 받아왔다. 결사슬이 충분한 밀도로 그래프트되어 발생한 입체 반발력(steric repulsion)은 선형 블록 공중합체(linear block copolymers)와 달리 중합체의 확장된 형태를 유도했다. 고분자 브러쉬는 실린더 형태나 곤충과 같은 독특한 고분자 구조를 갖기 때문에 무기입자(inorganic particles), 광자결정(photonic crystals), 전자재료(electronic materials), 및 약물 전달체(drug delivery carriers)와 같은 많은 분야에 응용될 수 있는 잠재력이 있다. 또한, 고분자 브러쉬는 마이셀, 베지클, 및 다른 용액 내 거대 구조물을 포함한 초분자 나노구조체의 빌딩 블록으로 사용될 수 있다.

[0003] 선형 블록 공중합체, 별 형상 중합체, 및 고분자 브러쉬와 같은 거대고분자 구조는 그들의 화학, 부피비, 및 각

블럭의 소수성/친수성에 따른 분자내 상호작용을 통해 자가조립 나노구조체를 형성할 수 있다. 그 중에서, 결사슬로 선형의 양친성 블럭 공중합체를 가지는 고분자 브러쉬는 다양한 용액 내에서 자가조립되어 베지클 또는 실린더 형태의 마이셀을 형성할 수 있다. 이들의 나노구조체는 약물 캡슐화와 전달자(delivery vehicles)로 이용되기 위해 주쇄와 결사슬 내 작용기를 바꾼다는 점에서 특히 약물 전달 응용분야에서 유용하다. 구체적으로, 매우 확장된 형태인 실린더 형태의 마이셀은 결사슬간의 입체 반발력 때문에 형성될 수 있으며, 주쇄를 확장시키고, 얽힘(Entanglements)의 밀도를 감소시킨다. 그들의 실린더 형태는 계면 안정화(interfacial stabilization)의 효율성 증가, 더 높은 약제 부하(drug loadings), 보유량 및 세포내 흡수 증가와 같은 여러 장점을 가지고 있다. 고분자 브러쉬가 선형 블럭 공중합체보다 입체 마이셀 농도(critical micelle concentration)가 더 낮기 때문에, 고분자 브러쉬는 묽은 농도 조건을 요구하는 생리학적 환경 하에서 탐지, 감지 및 약물 방출을 포함하여 잠재적으로 응용분야가 상당하다. 더욱이, 그들의 자가조립 나노구조체는 상반된 전하를 가진 공중합체 사이에서 고분자 전해질 착물화를 통해 안정화될 수 있으므로, 바이오 의학분야에서 유용하게 활용될 것이다.

선행기술문헌

특허문헌

[0004] (특허문헌 0001) 등록특허공보 KR 제10-1818377호

발명의 내용

해결하려는 과제

[0005] 본원은 전술한 종래 기술의 문제점을 해결하기 위한 본 발명의 목적은 말단에 콜레스테롤이 형성된 고분자 브러쉬를 이용하여 자가조립성이 향상된 마이셀 나노 구조체를 수득할 수 있고, 이를 약물 전달체로서 활용할 때, 금속을 포함하는 소수성 약물을 효과적으로 포집 및 운반하는 것이다.

과제의 해결 수단

[0006] 상기한 기술적 과제를 달성하기 위한 본 발명의 블럭 공중합체는 콜레스테롤 말단기를 가진 제 1 블럭; 상기 제 1 블럭의 일단과 결합되며, 친수성 및 킬레이트형 고분자 블럭을 가지는 제 2 블럭; 및 상기 제 2 블럭의 타단과 결합되며, 친수성인 결합지를 가지는 고분자 블럭을 가지는 제 3 블럭;을 포함하는 것을 특징으로 한다.

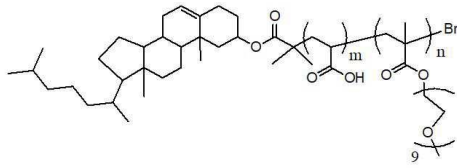
[0007] 상기 제 1 블럭은 상기 블럭 공중합체의 자가 조립성을 향상시키는 것 일 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다.

[0008] 상기 제 2 블럭은 아크릴산(acrylic acid), 메타크릴산(metacrylic acid), 이타코닉산(itaconic acid), 말레산(maleic acid), 푸마르산(fumaric acid), 말론산(malonic acid), 알릴아민(allylamine), 에틸렌이민(ethyleneimine), 비닐아민(vinyl amine), 비닐 피리딘(vinyl pyridine) 및 이들의 조합들로 이루어진 군에서 선택된 단량체를 포함하는 것 일 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다.

[0009] 상기 제 3 블럭은 폴리에틸렌 글리콜 메타크릴레이트(polyethylene glycol methacrylate), 폴리이소프로필아크릴아마이드(polyisopropylacrylamide), 폴리디에틸아크릴아마이드(polydiethyl acrylamide), 폴리하이드록시메틸프로필 메타크릴아마이드(polyhydoroxyethylpropyl methacrylamide), 폴리하이드록시프로필메타그릴아마이드(N-2-hydroxypropyl methacrylamide), 폴리메타크릴로일옥시에틸포스포릴콜린(poly(methacryloyloxyethyl phosphorylcholine)) 및 이들의 조합들로 이루어진 군에서 선택된 단량체를 포함하는 것 일 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다.

[0010] 상기 블럭 공중합체는 하기 화학식 1로서 표시되는 화합물을 포함하는 것 일 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다.

[0011] [화학식 1]



[0012]

[0013] 상기 화학식 1에서, 상기 n 및 m은 각각 독립적으로 10 내지 100인 것 일 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다.

[0014] 본 발명의 마이셀 나노 구조체는 상기 블록 공중합체가 자가조립되어 형성되고, 제 1 블록 및 제 2 블록이 코어(core)를, 제 3 블록이 셸(shell)을 구성하는 것을 특징으로 한다.

[0015] 상기 마이셀 나노 구조체는 도넛 모양인 것 일 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다.

[0016] 본 발명의 약물 전달체는 상기 마이셀 나노 구조체 및 약물을 포함하며, 상기 약물은 상기 코어 내에 포집되어 있는 것을 특징으로 한다.

[0017] 상기 약물은 소수성 약물이고, 금속을 포함하는 것 일 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다.

[0018] 상기 약물은 항암제인 것 일 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다.

[0019] 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

[0020] 개시된 기술은 다음의 효과를 가질 수 있다. 다만, 특정 실시예가 다음의 효과를 전부 포함하여야 한다거나 다음의 효과만을 포함하여야 한다는 의미는 아니므로, 개시된 기술의 권리범위는 이에 의하여 제한되는 것으로 이해되어서는 아니 될 것이다.

[0021] 전술한 본원의 과제 해결 수단에 의하면, 본원에 따른 블록 공중합체는 수용액 내에서 자가조립하여 마이셀 나노 구조체를 이룰 수 있으며, 콜레스테롤 말단기를 가지는 상기 제 1 블록이 상기 블록 공중합체의 자가 조립성을 향상시킬 수 있다. 또한, 시스플라틴(cisplatin)과 같이 금속을 포함하는 항암제가 상기 마이셀 나노 구조체 내에 킬레이트되어 약물 전달체로서 응용될 수 있다. 더욱이, 상기 블록 공중합체는 금속과 결합했을 때 콜로이드 안정성을 향상시킨다.

도면의 간단한 설명

[0022] 도 1은 본원의 일 구현예에 따른 마이셀 나노 구조체의 도면이다.

도 2는 본원의 일 실시예에 따라 제조된 블록 공중합체의 NMR(nuclear magnetic resonance) 그래프이다.

도 3은 본원의 일 실시예에 따라 제조된 마이셀 나노 구조체의 DLS(dynamic light scattering) 크기 분포를 나타낸 그래프이다.

도 4는 본원의 일 실시예에 따라 제조된 마이셀 나노 구조체의 TEM(Transmission electron microscopy) 이미지이다.

도 5는 본원의 일 실시예에 따라 제조된 마이셀 나노 구조체의 SEC(aqueous-phase size exclusion chromatography) 그래프이다.

도 6은 본원의 일 실시예에 따라 제조된 마이셀 나노 구조체 및 약물 전달체의 DLS(dynamic light scattering) 크기 분포를 나타낸 그래프이다.

도 7은 본원의 일 실시예에 따라 제조된 마이셀 나노 구조체 및 약물 전달체의 SEC(aqueous-phase size exclusion chromatography) 그래프이다.

도 8은 본원의 일 실시예에 따라 제조된 마이셀 나노 구조체 및 약물 전달체의 SEC(aqueous-phase size exclusion chromatography) 그래프이다.

도 9는 본원의 일 실시예에 따라 제조한 약물 전달체의 TEM(Transmission electron microscopy) 이미지이다.

도 10은 본원의 일 비교예에 따라 제조한 약물 전달체의 TEM(Transmission electron microscopy) 이미지이다.

도 11은 본원의 일 실시예에 따라 제조한 약물 전달체의 TEM(Transmission electron microscopy) 이미지 및 측면 전자 분포도 그래프이다.

도 12는 본원의 일 비교예에 따라 제조한 약물 전달체의 TEM(Transmission electron microscopy) 이미지 및 측면 전자 분포도 그래프이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

- [0023] 본 발명은 다양한 변경을 가할 수 있고 여러 가지 실시예를 가질 수 있는바, 특정 실시예들을 도면에 예시하고 상세한 설명에 구체적으로 설명하고자 한다. 그러나 이는 본 발명을 특정한 실시 형태에 대해 한정하려는 것이 아니며, 본 발명의 사상 및 기술 범위에 포함되는 모든 변경, 균등물 내지 대체물을 포함하는 것으로 이해되어야 한다.
- [0024] 각 도면을 설명하면서 유사한 참조부호를 유사한 구성요소에 대해 사용한다. 제 1, 제 2등의 용어는 다양한 구성요소들을 설명하는데 사용될 수 있지만, 상기 구성요소들은 상기 용어들에 의해 한정되어서는 안 된다. 상기 용어들은 하나의 구성요소를 다른 구성요소로부터 구별하는 목적으로만 사용된다.
- [0025] 예를 들어, 본 발명의 권리 범위를 벗어나지 않으면서 제 1 구성요소는 제 2 구성요소로 명명될 수 있고, 유사하게 제 2 구성요소도 제 1 구성요소로 명명될 수 있다. "및/또는"이라는 용어는 복수의 관련된 기재된 항목들의 조합 또는 복수의 관련된 기재된 항목들 중의 어느 항목을 포함한다.
- [0026] 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 의미가 있다.
- [0027] 일반적으로 사용되는 사전에 정의되어 있는 것과 같은 용어들은 관련 기술의 문맥상 가지는 의미와 일치하는 의미가 있는 것으로 해석되어야 하며, 본 출원에서 명백하게 정의하지 않는 한, 이상적이거나 과도하게 형식적인 의미로 해석되지 않아야 한다.
- [0028] 본원 명세서 전체에서, 어떤 부제가 다른 부제 "상에", "상부에", "상단에", "하에", "하부에", "하단에" 위치하고 있다고 할 때, 이는 어떤 부제가 다른 부제에 접해 있는 경우뿐 아니라 두 부제 사이에 또 다른 부제가 존재하는 경우도 포함한다.
- [0029] 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.
- [0030] 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.
- [0031] 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.
- [0032] 이하에서는 본원의 블록 공중합체, 이의 마이셀 나노 구조체 및 이를 포함하는 약물 전달체에 대하여 구현예 및 실시예와 도면을 참조하여 구체적으로 설명하도록 한다. 그러나, 본원이 이러한 구현예 및 실시예와 도면에 제한되는 것은 아니다.
- [0034] 본원은, 콜레스테롤 말단기를 가진 제 1 블록; 상기 제 1 블록의 일단과 결합되며, 친수성 및 킬레이트형인 고분자 블록을 가지는 제 2 블록; 및 상기 제 2 블록의 타단과 결합되며, 친수성인 곁가지를 가지는 고분자 블록을 가지는 제 3 블록;을 포함하는 블록 공중합체에 관한 것이다.
- [0035] 본원의 블록 공중합체는 수용액 내에서 자가조립하여 마이셀 나노 구조체를 이룰 수 있으며, 콜레스테롤 말단기를 가지는 상기 제 1 블록이 상기 블록 공중합체의 자가 조립성을 향상시킬 수 있다. 또한, 시스플라틴(cisplatin)과 같이 금속을 포함하는 항암제가 상기 마이셀 나노 구조체 내에 킬레이트되어 약물 전달체로서 응

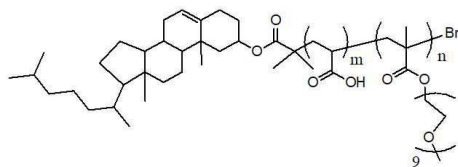
용될 수 있다. 더욱이, 상기 블록 공중합체는 금속과 결합했을 때 콜로이드 안정성을 향상시킨다.

[0036] 상기 제 2 블록은 아크릴산(acrylic acid), 메타크릴산(metacrylic acid), 이타코닉산(itaconic acid), 말레산(maleic acid), 푸마르산(fumaric acid), 말론산(malonic acid), 아릴아민(allylamine), 에틸렌이민(ethyleneimine), 비닐아민(vinyl amine), 비닐 피리딘(vinyl pyridine) 및 이들의 조합들로 이루어진 군에서 선택된 단량체를 포함하는 것 일 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다.

[0037] 상기 제 3 블록은 폴리에틸렌 글리콜 메타크릴레이트(polyethylene glycol methacrylate), 폴리이소프로필아크릴아마이드(polyisopropylacrylamide), 폴리디에틸아크릴아마이드(polydiethyl acrylamide), 폴리하이드록시메틸프로필 메타크릴아마이드(polyhydroxymethylpropyl methacrylamide), 폴리하이드록시프로필메타크릴아마이드(N-2-hydroxypropyl methacrylamide), 폴리메타크릴로일옥시에틸포스포릴콜린(poly(methacryloyloxyethyl phosphorylcholine)) 및 이들의 조합들로 이루어진 군에서 선택된 단량체를 포함하는 것 일 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다.

[0038] 상기 블록 공중합체는 하기 화학식 1로서 표시되는 화합물을 포함하는 것 일 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다.

화학식 1



[0039]

[0040] 상기 화학식 1에서, 상기 n 및 m은 각각 독립적으로 10 내지 100인 것 일 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다.

[0041] 상기 블록 공중합체는 상기 금속 나노입자와 킬레이트 결합하여 상기 금속 나노입자의 콜로이드 안정성을 향상시킬 수 있다.

[0042] 예를 들어, 혈청의 경우 금속과 결합력이 좋기 때문에 상기 금속으로 인해 뭉침 현상이 발생하여 혈청과 금속의 혼합액의 혼탁도가 높아 광학 분석을 진행하는 데에 한계가 있다. 하지만, 상기 블록 공중합체가 킬레이트된 금속 나노입자를 사용함으로써 콜로이드 안정성이 증가하여 혼탁도가 낮아져 광학 분석을 진행하는 데에 용이하다.

[0044] 본원은 상기 블록 공중합체가 자가조립되어 형성되고, 제 1 블록 및 제 2 블록이 코어(core)를, 제 3 블록이 셸(shell)을 구성하는 마이셀 나노 구조체에 관한 것이다.

[0045] 도 1은 본원의 일 구현예에 따른 마이셀 나노 구조체의 도면이다.

[0046] 구체적으로, 도 1은 상기 화학식 1로서 표시되는 화합물이 블록 공중합체 일 때의 마이셀 나노 구조체이다.

[0047] 상기 마이셀 나노 구조체는 도넛 모양인 것 일 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다.

[0048] 도 1을 참고할 때, 상기 콜레스테롤 말단기를 가지는 제 1 블록 및 제 2 블록이 코어에 형성되면서 코어는 평평한 반면, 제 3 블록의 경우 주 사슬에 달린 곁가지들로 인해 입체적으로 형성된다. 이에 따라, 상기 마이셀 나노 구조체는 도넛 모양으로 형성될 수 있다.

[0049] 본원의 마이셀 나노 구조체에 대하여, 본원의 블록 공중합체와 중복되는 부분들에 대해서는 상세한 설명을 생략하였으나, 그 설명이 생략되었더라도 본원의 블록 공중합체에 기재된 내용은 마이셀 나노 구조체에 동일하게 적용될 수 있다.

[0051] 본원은 상기 마이셀 나노 구조체 및 약물을 포함하며, 상기 약물은 상기 코어 내에 포집되어 있는 약물 전달체에 관한 것이다.

[0052] 상기 약물은 소수성 약물이고, 금속을 포함하는 것 일 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다.

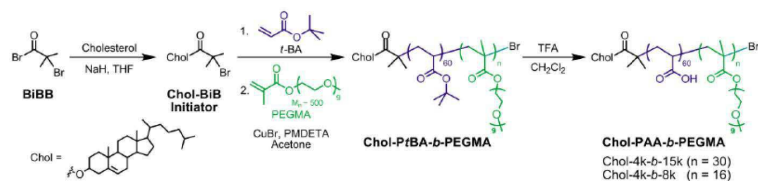
[0053] 상기 약물은 특별하게 제한되지 않으며, 항암제, 화학물질, 소분자, 펩타이드 또는 단백질 의약품, 핵산, 바이

러스, 항균제, 항염증제 등을 포함한다.

- [0054] 상기 항암제는 시스플라틴, 카보플라틴, 옥살리플라틴, 독소루비신, 파클리탁셀, 텍소티어, 아드리아마이신, 엔도스타틴, 엔지오스타틴, 미토마이신, 블레오마이신, 카보플레틴, 다우노루비신, 이다루비신, 5-플로로우라실, 메토트렉세이트, 액티노마이신-D 및 이들의 조합들로 이루어진 군에서 선택된 물질을 포함하는 것 일 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다.
- [0055] 상기 소분자는 조영제, 형광 마커, 염색 물질 및 이들의 조합들로 이루어진 군에서 선택된 물질을 포함하는 것 일 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다.
- [0056] 상기 펩타이드 또는 단백질 의약품은 호르몬, 호르몬 유사체, 효소, 효소저해제, 신호전달단백질 또는 그 일부분, 항체 또는 그 일부분, 단백질 항체, 결합단백질 또는 그 결합 도메인, 항원, 부착단백질, 구조단백질, 조절단백질, 독소단백질, 사이토카인, 전사조절 인자, 혈액 응고 인자 및 백신 등을 포함하나, 이에 한정되지 않는다. 보다 구체적으로는, 섬유아세포 성장인자(fibroblast growth factor; FGF), 혈관내피세포 성장인자(vascular endothelial growth factor; VEGF), 전환 성장인자(transforming growth factor; TGF), 골형성 성장인자(bone morphogenetic protein; BMP), 인간성장호르몬(hGH), 돼지성장호르몬(pGH), 백혈구성장인자(G-CSF), 적혈구성장인자(EPO), 대식세포성장인자(M-CSF), 종양 괴사 인자(TNF), 상피세포 성장인자(EGF), 혈소판유도성장인자(PDGF), 인터페론류, 인터루킨류, 칼시토닌, 신경성장인자(NGF), 성장호르몬 방출인자, 엔지오텐신, 황체형성호르몬 방출 호르몬(LHRH), 황체 형성 호르몬 방출 호르몬 작용약(LHRH agonist), 인슐린, 갑상선 자극 호르몬 방출 호르몬(TRH), 엔지오스타틴, 엔도스타틴, 소마토스타틴, 글루카곤, 엔도르핀, 바시트라신, 머게인, 콜리스트인, 단일 항체, 백신류 또는 이들의 혼합물을 포함하나, 이에 제한되지 않는다.
- [0057] 상기 핵산은 예컨대, RNA, DNA 또는 cDNA가 될 수 있으며, 핵산의 시퀀스는 암호화 부위 서열 또는 비암호화 부위 서열(예컨대, 안티센스 올리고뉴클레오타이드 또는 siRNA)이 될 수 있다.
- [0058] 상기 바이러스는 바이러스 전체 또는 바이러스의 핵산을 포함하는 바이러스 코어(즉, 바이러스의 엔빌로프 없이 패키징된 바이러스의 핵산)가 될 수 있다. 운반될 수 있는 바이러스 및 바이러스 코어의 예로는 파필로마 바이러스, 아데노 바이러스, 배콜로바이러스, 레트로 바이러스 코어 및 세밀키 바이러스 코어 등이 있으나, 이에 제한되지 않는다.
- [0059] 상기 항균제는 미노사이클린, 테트라사이클린, 오픈플록사신, 포스포마이신, 머게인, 프로플록사신, 암피실린, 페니실린, 독시사이클린, 티에나마이신, 세팔로스포린, 노르카디신, 겐타마이신, 네오마이신, 가나마이신, 파로모마이신, 마이크로 노마이신, 아미카신, 토브라마이신, 디베카신, 세파탁신, 세파클러, 에리스로마이신, 싸이프로플록사신, 레보플록사신, 엔옥사신, 반코마이신, 이미페넴, 후시딕산 및 이들의 혼합물일 수 있으나, 이에 제한되지 않는다.
- [0060] 상기 항염증제는 아세트아미노펜, 아스피린, 이부프로펜, 디크로페낙, 인도메타신, 피록시캄, 페노프로펜, 플루비프로펜, 케토프로펜, 나프록센, 수프로펜, 록소프로펜, 시녹시캄, 테녹시캄 및 이들의 혼합물일 수 있으나, 이에 제한되지 않는다.
- [0061] 본원의 약물 전달체에 대하여, 본원의 블록 공중합체와 중복되는 부분들에 대해서는 상세한 설명을 생략하였으나, 그 설명이 생략되었더라도 본원의 블록 공중합체에 기재된 내용은 약물 전달체에 동일하게 적용될 수 있다.
- [0063] 이하 실시예를 통하여 본 발명을 더욱 상세하게 설명하고자 하나, 하기의 실시예는 단지 설명의 목적을 위한 것이며 본원의 범위를 한정하고자 하는 것은 아니다.
- [0064] **1. 블록 공중합체의 합성**
- [0065] 하기 반응식 1을 참고하여, 블록 공중합체를 합성하였다. 먼저, 97 mg의 NaH 및 390 mg의 콜레스테롤을 각각 반응용기에 담은 뒤 각각의 반응용기에 테트라하이드로퓨란(THF)을 각각 30 ml, 5ml를 넣는다. 이어서, 상기 콜레스테롤 수용액을 상기 NaH 용액과 혼합한 후 혼합하여 개시제를 수득한다.
- [0066] 이어서, 130 mg의 CuBr, 20 ml의 아세톤, 16 ml의 터틀-뷰틸 아크릴산(t-BA), 및 0.19 ml의 펜타메틸디에틸렌트리아민(PMDTA)을 차례로 반응 용기에 넣는다. 이어서, 용액의 색깔이 초록색으로 변할 때까지 스티어링한다. 이어서, 상기 반응 용기에 상기 개시제를 넣어 반응시킨다.
- [0067] 이어서, 70 mg의 CuBr, 10 ml의 아세톤, 4.7 ml의 폴리(에틸렌 글리콜) 메타아크릴레이트(PEGMA) 및 0.11 ml의 펜타메틸디에틸렌트리아민(PMDTA)을 반응 용기에 넣고 반응시킨다.

[0068] 이어서, 디클로로메테인 및 트리플루오로아세트산을 더 넣고 반응시켜 블록 공중합체를 획득하였다. 원하는 블록 길이에 따라 단량체의 양을 조절하여 제조하였다.

[0069] [반응식 1]



[0070]

[0071] 도 2는 본원의 일 실시예에 따라 제조된 블록 공중합체의 NMR(nuclear magnetic resonance) 그래프이다.

[0072] 상기 화학식 1에서 n 이 60, m 이 30일 때를 실시예 1(1a로서 표시), n 이 60, m 이 16일 때를 실시예 2(1b로서 표시)로 하였다. 또한, 비교예로서, 말단기가 콜레스테롤이 아닌 에틸기이고, n 이 60, m 이 30일 때를 비교예 1(2a로서 표시), n 이 60, m 이 16일 때를 비교예 2(2b로서 표시)로 하였다.

[0074] 2. 마이셀 나노 구조체의 특성

[0075] 합성한 블록 공중합체를 자가조립하여 마이셀 나노 구조체를 형성하였고, 이의 특성을 확인하였다.

[0076] 도 3은 본원의 일 실시예에 따라 제조된 마이셀 나노 구조체의 DLS(dynamic light scattering) 크기 분포를 나타낸 그래프이다.

[0077] 도 3에 나타난 결과에 따르면, 실시예 1의 블록 공중합체가 자가조립한 마이셀 나노 구조체는 42 nm, 실시예 2의 블록 공중합체가 자가조립한 마이셀 나노 구조체는 39 nm의 크기를 나타내는 것으로 볼 수 있다.

[0078] 도 4는 본원의 일 실시예에 따라 제조된 마이셀 나노 구조체의 TEM(Transmission electron microscopy) 이미지이다.

[0079] 도 4에 나타난 결과에 따르면, 실시예에 따라 제조된 블록 공중합체가 자가조립한 마이셀 나노 구조체는 원형 형태로 형성되는 것을 확인할 수 있다.

[0080] 도 5는 본원의 일 실시예에 따라 제조된 마이셀 나노 구조체의 SEC(aqueous-phase size exclusion chromatography) 그래프이다.

[0081] 도 5에 나타난 결과에 따르면, 실시예 1 및 2, 비교예 1 및 2에서 모두 18 ml 내지 22 ml 정도의 잔류 부피(retention volume, V_R)가 나타나는 것을 확인할 수 있다. 반면에, 실시예 1 및 2에서는 16-17ml 부근에 (화살표 표시) 잔류 부피 피크가 추가로 나타나는 것을 확인할 수 있다. 이는 수용액 내에서 대부분 블록 공중합체로 이루어져 있으며, 일부분 만이 자가조립하여 마이셀 나노 구조체를 형성하여 16-17 ml에서 잔류 부피를 나타내는 것을 확인할 수 있다.

[0083] 3. 약물 전달체로서의 특성

[0084] 합성한 블록 공중합체를 자가조립하여 마이셀 나노 구조체를 형성하고, 시스-디아민플래티늄을 항암제로서 추가했을 때, 약물 전달체로서의 특성을 확인하였다.

[0085] 도 6은 본원의 일 실시예에 따라 제조된 마이셀 나노 구조체 및 약물 전달체의 DLS(dynamic light scattering) 크기 분포를 나타낸 그래프이다.

[0086] 구체적으로 도 6은 pH 7.4 및 25℃의 조건에서 측정한 그래프이다.

[0087] 도 6에 나타난 결과에 따르면, 항암제를 추가하기 전 실시예 1 및 2가 자가조립한 마이셀 나노 구조체의 크기는 각각 119 nm, 101 nm이고, 항암제를 추가한 경우 각각 77 nm, 47 nm인 것으로 확인할 수 있다. 이는 금속 입자로 인해 응집력이 강화되어 크기가 더 작아진 것으로 볼 수 있다.

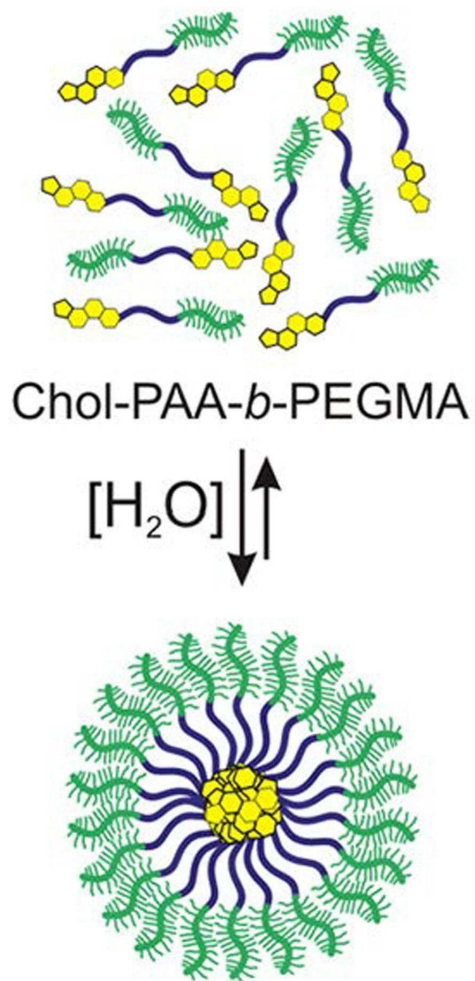
[0088] 도 7은 본원의 일 실시예에 따라 제조된 마이셀 나노 구조체 및 약물 전달체의 SEC(aqueous-phase size exclusion chromatography) 그래프이다.

[0089] 도 8은 본원의 일 실시예에 따라 제조된 마이셀 나노 구조체 및 약물 전달체의 SEC(aqueous-phase size exclusion chromatography) 그래프이다.

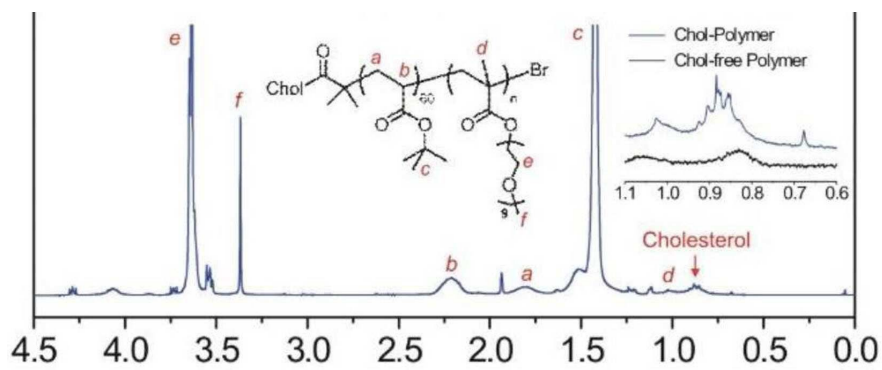
- [0090] 도 7 및 도 8에 나타난 결과에 따르면, 블록 공중합체의 사슬 길이에 상관 없이, 말단기가 콜레스테롤인 본원의 블록 공중합체가 자가조립한 마이셀 나노 구조체에 금속을 포함하는 항암제가 킬레이트 될 경우, 자가조립이 더 많이 이루어 지는 것을 확인할 수 있다. 구체적으로, 자가조립을 하지 않은 블록 공중합체는 18 ml 내지 22 ml 정도의 잔류 부피에서 피크가 나타나는 것으로 확인할 수 있고, 자가조립하여 마이셀 나노 구조체를 형성한 것은 16-17 ml의 잔류 부피에서 확인할 수 있다. 실시예 1의 블록 공중합체가 항암제와 혼합할 경우 51.7/48.3의 비율로 마이셀 나노 구조체를 형성하는 반면, 비교예 1의 블록 공중합체는 항암제와 혼합할 경우 20.2/79.8의 비율로 마이셀 나노 구조체를 형성한다. 또한, 실시예 2의 블록 공중합체가 항암제와 혼합할 경우 86.8/13.4의 비율로 마이셀 나노 구조체를 형성하는 반면, 비교예 2의 블록 공중합체는 항암제와 혼합할 경우 43.1/56.9의 비율로 마이셀 나노 구조체를 형성한다.
- [0091] 즉, 본원의 일 실시예에 따라 제조한 블록 공중합체는 콜레스테롤 만단기를 포함함으로써 자가조립성이 더욱 향상되는 것으로 볼 수 있다.
- [0092] 도 9는 본원의 일 실시예에 따라 제조한 약물 전달체의 TEM(Transmission electron microscopy) 이미지이다.
- [0093] 도 10은 본원의 일 비교예에 따라 제조한 약물 전달체의 TEM(Transmission electron microscopy) 이미지이다.
- [0094] 도 9 및 10에 나타난 결과에 따르면, 도 9의 실시예에서 제조한 약물 전달체의 경우 약물전달체 내부가 비어 있는 것으로 볼 수 있다. 이를 구체적으로 확인하기 위해, 측면 전자 분포도를 확인하였고, 그 결과를 도 11 및 도 12로서 나타내었다.
- [0095] 도 11은 본원의 일 실시예에 따라 제조한 약물 전달체의 TEM(Transmission electron microscopy) 이미지 및 측면 전자 분포도 그래프이다.
- [0096] 도 12는 본원의 일 비교예에 따라 제조한 약물 전달체의 TEM(Transmission electron microscopy) 이미지 및 측면 전자 분포도 그래프이다.
- [0097] 도 11에 나타난 결과에 따르면, 약물 전달체의 중심부에서 전자가 줄어드는 것을 확인할 수 있다. 반면에, 도 12의 비교예에 따라 제조한 약물 전달체의 경우 중심부에서 전자가 가장 많은 것을 확인할 수 있다. 이는 본원의 말단기가 콜레스테롤인 블록 공중합체를 자가조립하여 마이셀 나노 구조체를 형성할 경우, 코어에 해당하는 콜레스테롤 부분에는 금속입자가 킬레이트 되지 않고 쉘 영역에서 킬레이트 되며, 평평한 구조의 콜레스테롤 구조로 인해 도넛 모양으로 형성되는 것으로 볼 수 있다.
- [0099] 진술한 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.
- [0100] 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

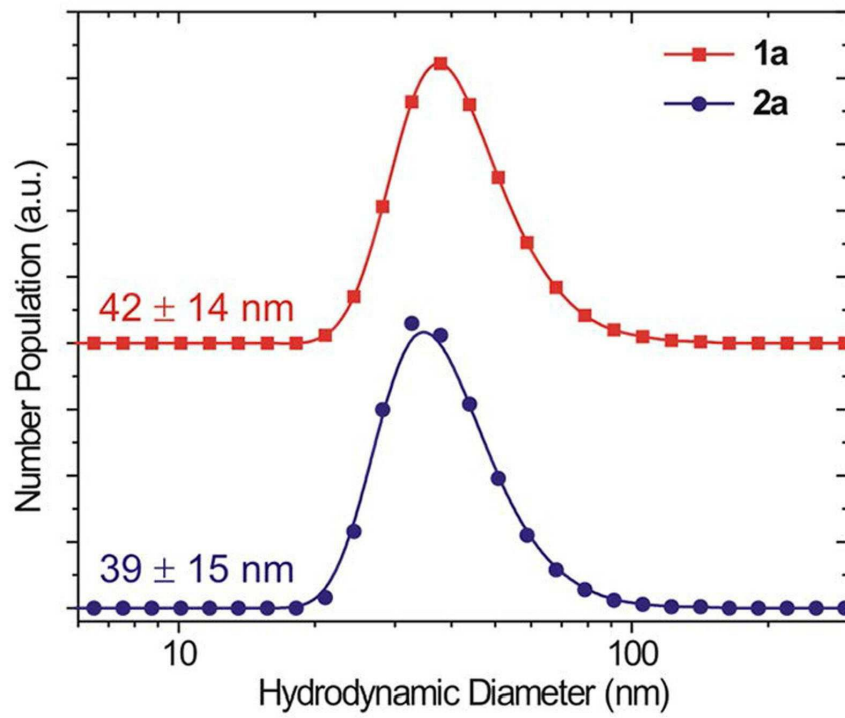
도면1



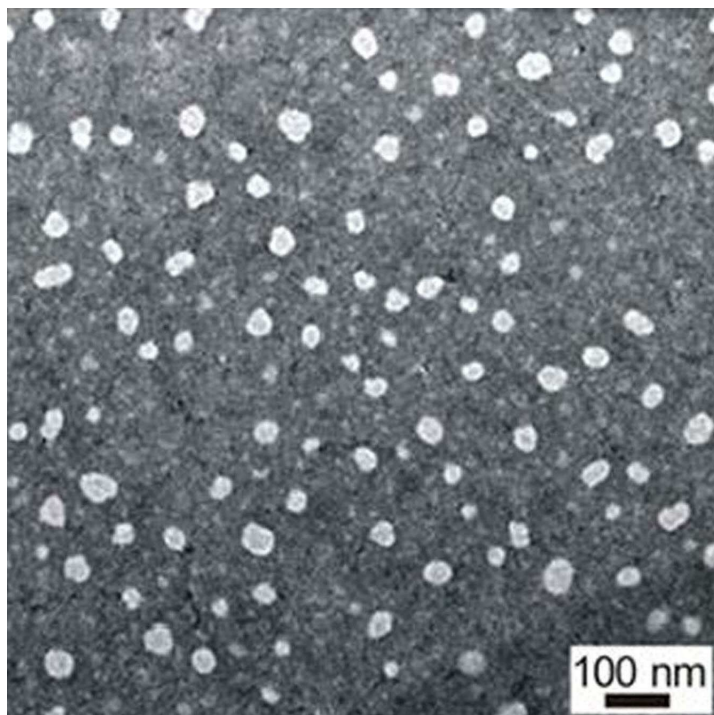
도면2



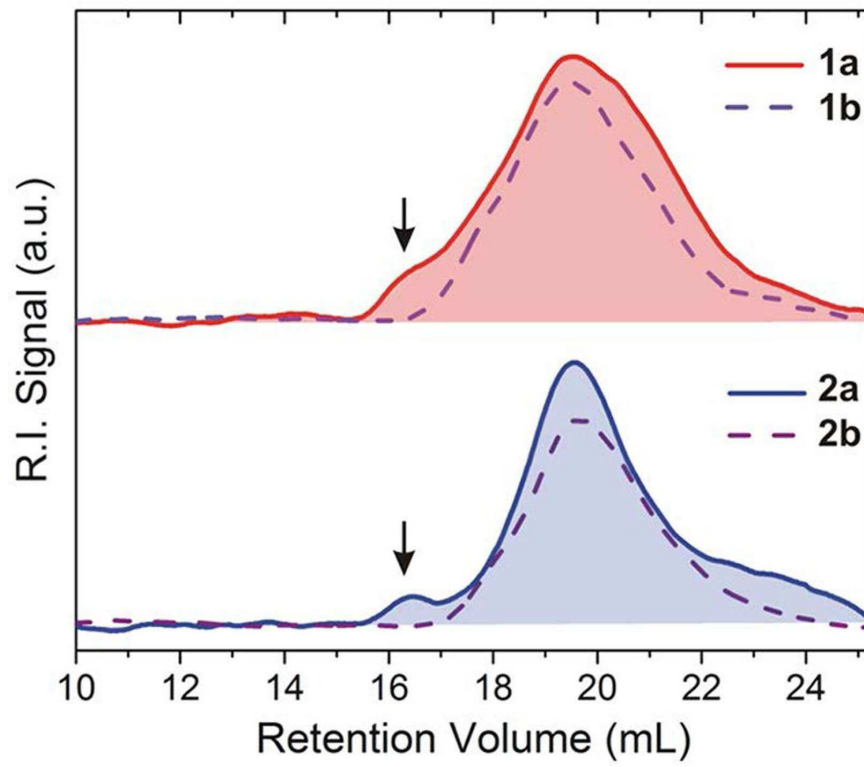
도면3



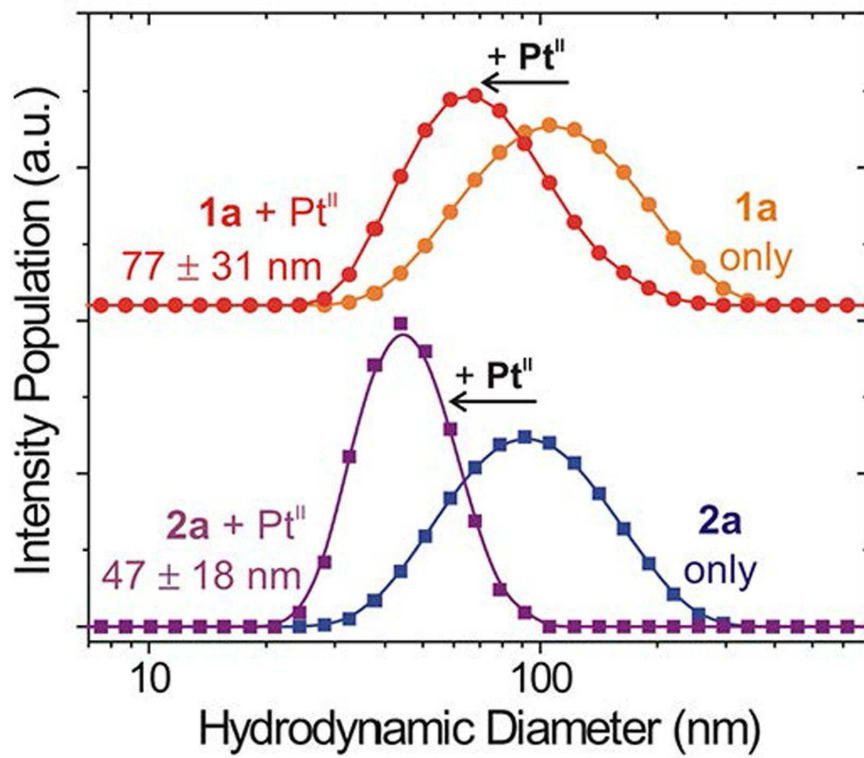
도면4



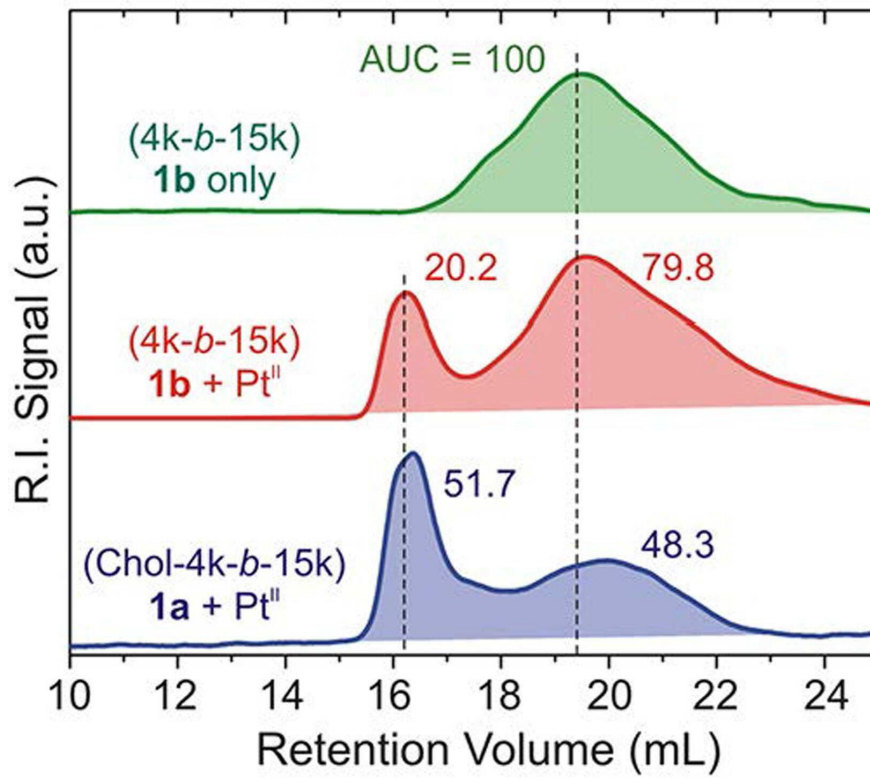
도면5



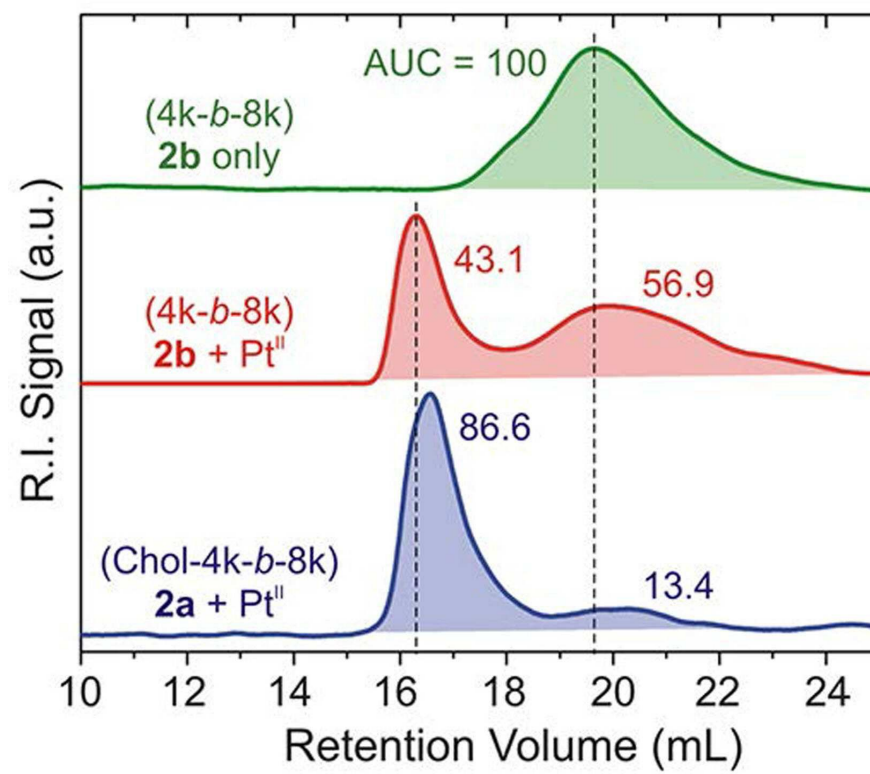
도면6



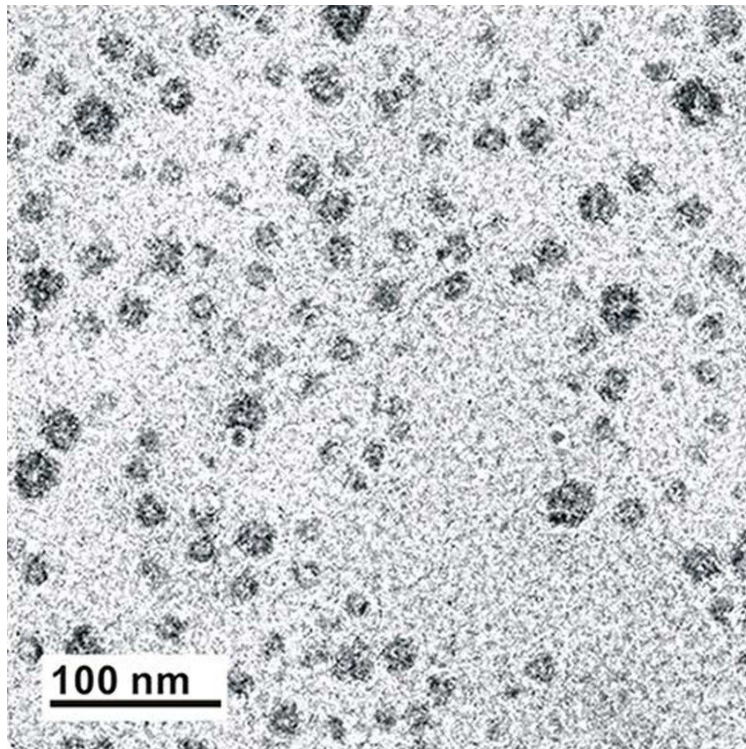
도면7



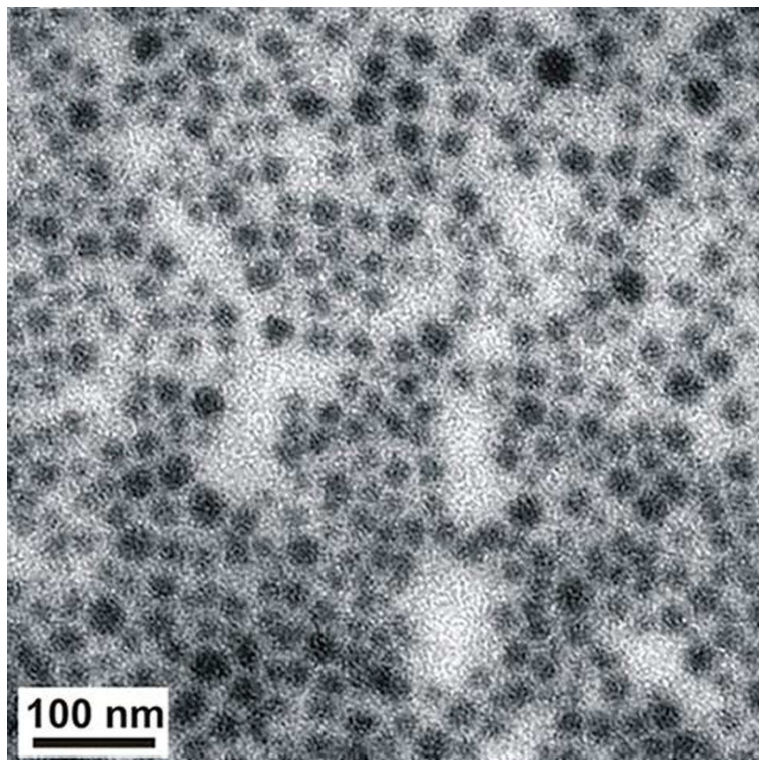
도면8



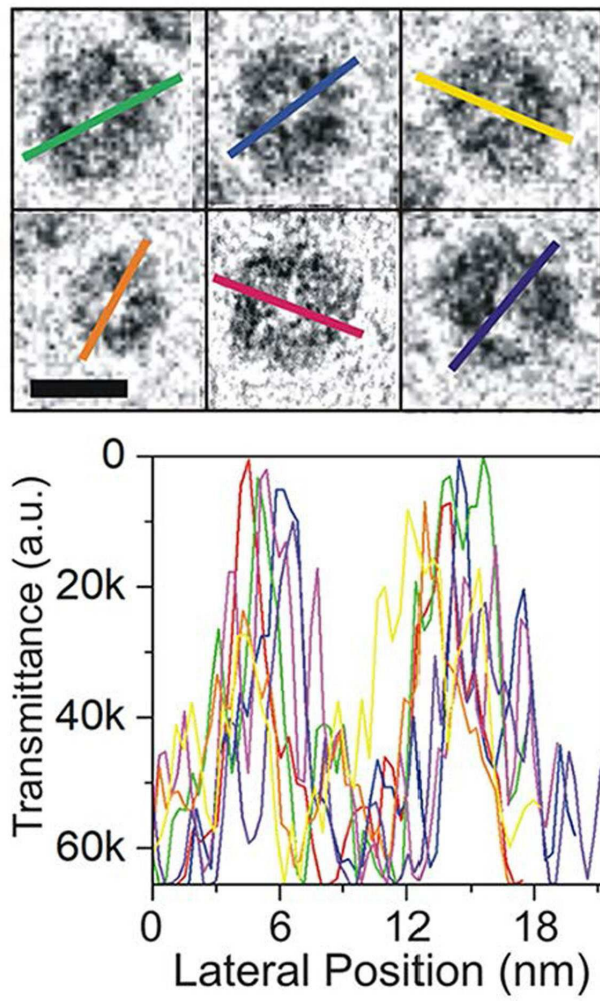
도면9



도면10



도면11



도면12

