

(12) 특허협력조약에 의하여 공개된 국제출원

(19) 세계지식재산권기구
국제사무국



(10) 국제공개번호

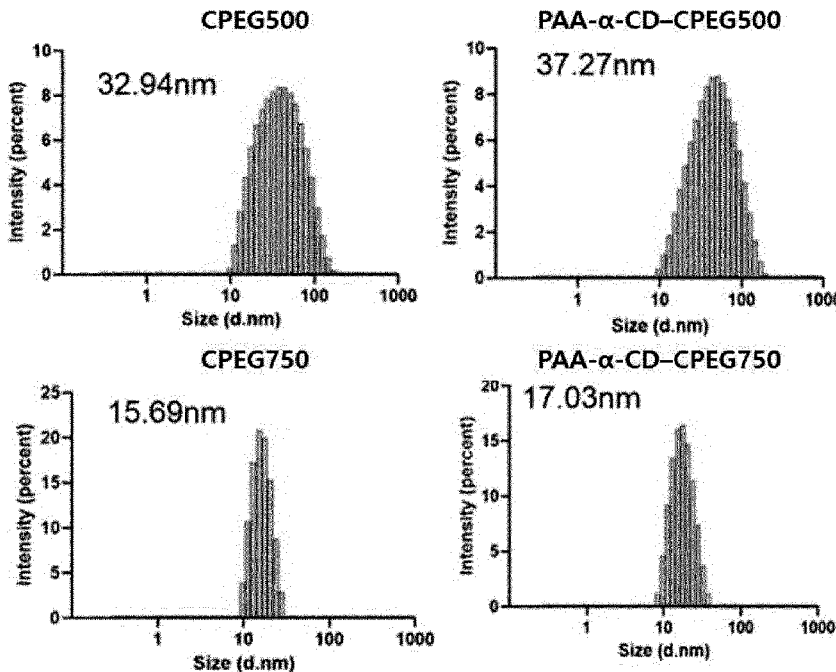
(43) 국제공개일
2025년 5월 15일 (15.05.2025) WIPO | PCT

WO 2025/101030 A1

- (51) 국제특허분류: *C08B 37/16* (2006.01) *A61K 47/69* (2017.01) 화랑로 14길 5 (KR). 김성혁 (KIM, Sung Hyuck); 02792 서울특별시 성북구 화랑로 14길 5 (KR).
- (21) 국제출원번호: PCT/KR2024/017772 (74) 대리인: 파도특허법인유한회사 (PADO IP LAW PLLC); 06194 서울특별시 강남구 테헤란로78길 16, 9층 (KR).
- (22) 국제출원일: 2024년 11월 11일 (11.11.2024)
- (25) 출원언어: 한국어
- (26) 공개언어: 한국어
- (30) 우선권정보: 10-2023-0154996 2023년 11월 10일 (10.11.2023) KR
- (71) 출원인: 한국과학기술연구원 (KOREA INSTITUTE OF SCIENCE AND TECHNOLOGY) [KR/KR]; 02792 서울특별시 성북구 화랑로 14길 5 (KR).
- (81) 지정국 (별도의 표시가 없는 한, 가능한 모든 종류의 국내 권리의 보호를 위하여): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CV, CZ, DE, DJ, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IQ, IR, IS, IT, JM, JO, JP, KE, KG, KH, KN, KP, KW, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, MG, MK, MN, MU, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, WS, ZA, ZM, ZW.
- (72) 발명자: 김영민 (KIM, Young-Min); 02792 서울특별시 성북구 화랑로 14길 5 (KR). 정구원 (JEONG, Gu-Won); 02792 서울특별시 성북구 화랑로 14길 5 (KR). 김성훈 (KIM, Sung Hoon); 02792 서울특별시 성북구
- (84) 지정국 (별도의 표시가 없는 한, 가능한 모든 종류의 역내 권리의 보호를 위하여): ARIPO (BW, CV, GH, GM,

(54) Title: NANOSTRUCTURE COMPRISING CYCLODEXTRIN-DERIVED POLYMER MATERIAL AND GUEST MATERIAL, AND USE THEREOF

(54) 발명의 명칭: 사이클로덱스트린 유래 고분자 물질 및 게스트 물질을 포함하는 나노구조체 및 이의 용도



(57) Abstract: The present invention relates to a nanostructure and use thereof, the nanostructure comprising: a polymer material having a cyclodextrin-derived functional group chemically bonded thereto; and a guest material where a first moiety with a molecular diameter larger than 4.7 Å and a second moiety with a molecular diameter smaller than 4.7 Å are bonded to each other.

(57) 요약서: 본 발명은 사이클로덱스트린 유래 작용기가 화학적으로 결합된 고분자 물질; 및 분자의 지름이 4.7 Å 보다 큰 제1 모이어티 및 분자의 지름이 4.7 Å 보다 작은 제2 모이어티가 서로 결합된 게스트 물질을 포함하는 나노구조체 및 이의 용도에 관한 것이다.

[다음 쪽 계속]

WO 2025/101030 A1

KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SC, SD, SL, ST, SZ, TZ,
UG, ZM, ZW), 유라시아 (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ,
TM), 유럽 (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE,
ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC,
ME, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM,
TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW,
KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

공개:

- 국제조사보고서와 함께 (조약 제21조(3))
- 청구범위 보정 기한 만료 전의 공개이며, 보정서를
접수하는 경우 그에 관하여 별도 공개함 (규칙 48.2(h))

발명의 설명

발명의 명칭: 사이클로텍스트린 유래 고분자 물질 및 게스트 물질을 포함하는 나노구조체 및 이의 용도

기술분야

- [1] 본 발명은 사이클로텍스트린 유래 고분자 물질 및 게스트 물질을 포함하는 나노구조체 및 이의 용도에 관한 것이다.

배경기술

- [2] 고분자 물질에 안정적으로 기능성을 도입하기 위해서는 화학적 결합을 통한 직접 결합 방법과 물리적 결합을 통한 방법이 존재한다.
- [3] 화학적 결합의 경우 안정적이고 강력하게 결합되지만 반응이 번거롭고 반응마다 재현성이 높지 못하다는 한계가 있다. 한편, 물리적 결합의 경우 간단하지만 화학적 결합에 비해 정확도가 떨어지며 대부분 다중 상호작용으로 인해 구조를 예측하는 것이 쉽지 않다는 한계가 있다.
- [4] 한편, 알파-사이클로텍스트린 등 사이클로텍스트린은 선형의 직경 5.4 옴스트롱 이하의 구조를 가진 물질들과 상호작용할 수 있다는 보고가 있다. 그를 통해 사이클로텍스트린이 결합된 폴리로텍세인 계열 고분자 물질이 형성될 수 있음이 보고된바 있다.
- [5] [선행기술문헌]
- [6] [특허문헌]
- [7] 국내등록특허공보 제10-2312456호 (2021.10.06)

발명의 내용

기술적 과제

- [8] 본 발명은 사이클로텍스트린 유래 작용기가 화학적으로 결합된 고분자 물질; 및 분자의 지름이 4.7 Å 보다 큰 제1 모이어티 및 분자의 지름이 4.7 Å 보다 작은 제2 모이어티가 서로 결합된 게스트 물질을 포함하는 나노구조체 등을 제공하고자 한다.
- [9] 그러나, 본 발명이 이루고자 하는 기술적 과제는 이상에서 언급한 과제에 제한되지 않으며, 언급되지 않은 또 다른 과제들은 아래의 기재로부터 당업자에게 명확하게 이해될 수 있을 것이다.

과제 해결 수단

- [10] 본 발명은 사이클로텍스트린 유래 작용기가 화학적으로 결합된 고분자 물질; 및 분자의 지름이 4.7 Å 보다 큰 제1 모이어티 및 분자의 지름이 4.7 Å 보다 작은 제2 모이어티가 서로 결합된 게스트 물질을 포함하는 나노구조체를 제공한다.
- [11] 상기 사이클로텍스트린 유래 작용기는 알파-사이클로텍스트린 유래 작용기일 수 있다.

- [12] 상기 고분자 물질은 카르복실기, 하이드록시기, 아민기, 아크릴기, 티올기 및 비닐기로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 작용기를 가지는 천연 또는 합성 고분자 물질일 수 있다.
- [13] 상기 고분자 물질은 알지네이트, 셀룰로오스, 키토산, 히알루론산, 텍스트란, 폴리아크릴산, 카르복시메틸셀룰로오스 및 콘드로이틴 설페이트로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상을 포함할 수 있다.
- [14] 상기 제1 모이어티는 레티놀, 베타-카로틴, 알파-카로틴, 트레티노인, 7-디히드로콜레스테롤, 프리비타민 D3, 콜레칼시페롤, 칼시디올, 칼시트리올, 칼시트로익산, 에고스테롤, 에고칼시페롤, 디히드로타퀴스테롤, 칼시포트리올, 타칼시톨, 디히드로에고칼시페롤, 토코페롤, 토코트리에놀, 나프토퀴논, 필로퀴논, 메나테트레논, 피토나디온, 콜레스테롤, 캄페스테롤, 시토스테롤, 스티그마스테롤 및 에르고스테롤로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 소수성 물질 유래일 수 있다.
- [15] 상기 제2 모이어티는 폴리에틸렌글리콜계 친수성 고분자 유래일 수 있다.
- [16] 상기 사이클로텍스트린 유래 작용기 및 상기 게스트 물질 간에 호스트-게스트 상호작용을 이룰 수 있다.
- [17] 상기 나노구조체의 평균 입자크기는 10 nm ~ 200 nm일 수 있다.
- [18] 본 발명의 다른 구현예로, 상기 나노구조체; 및 상기 나노구조체 내부에 담지되거나, 상기 나노구조체와 화학적으로 결합된 생리활성물질을 포함하는 생리활성물질 전달체를 제공한다.
- [19] 상기 나노구조체 내부에 담지된 생리활성물질은 소수성 약물일 수 있다.
- [20] 상기 나노구조체와 화학적으로 결합된 생리활성물질은 양이온성 생리활성물질일 수 있다.

발명의 효과

- [21] 본 발명에 따른 나노구조체는 사이클로텍스트린 유래 작용기가 화학적으로 결합된 고분자 물질; 및 분자의 지름이 4.7 Å 보다 큰 제1 모이어티 및 분자의 지름이 4.7 Å 보다 작은 제2 모이어티가 서로 결합된 게스트 물질을 포함하는 것을 특징으로 한다. 상기 게스트 물질은 양친성 물질이면서, 상기 사이클로텍스트린 유래 작용기 및 상기 게스트 물질 간에 호스트-게스트 상호작용을 이룸에 따라, 균일한 입자크기 및 입자분포를 가질 수 있다.
- [22] 이로써, 본 발명에 따른 나노구조체는 생리활성물질 전달체, 부형제, 생체 재료 등으로 다양하게 활용가능하고, 특히, 상기 나노구조체 내 담지되거나 화학적으로 결합된 약물 등 다양한 생리활성물질의 체내 방출 속도를 효과적으로 조절할 수 있는 이점이 있다.

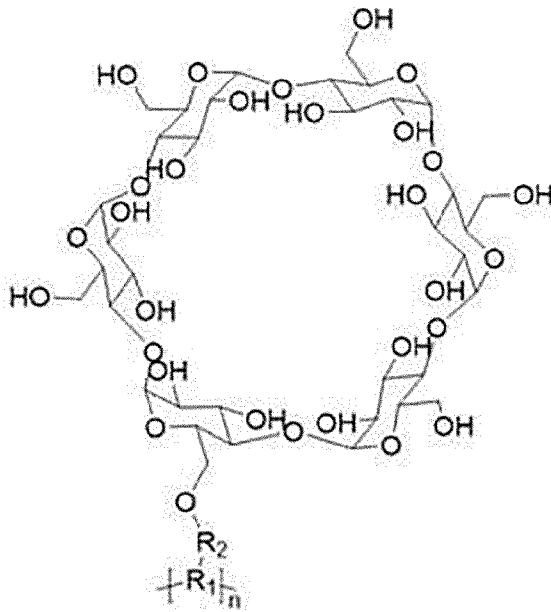
도면의 간단한 설명

- [23] 도 1은 본 발명의 일 구현예에 따른 알파-사이클로텍스트린 및 알지네이트 간의 합성을 나타낸 모식도이다.

- [24] 도 2는 본 발명의 일 구현예에 따른 알파-사이클로텍스트린 및 폴리아크릴산 간의 합성을 나타낸 모식도이다.
- [25] 도 3은 본 발명의 일 구현예에 따른 알파-사이클로텍스트린 및 카르복실메틸셀룰로오스 간의 합성을 나타낸 모식도이다.
- [26] 도 4는 본 발명의 또 다른 구현예에 따른 나노구조체의 형성을 나노입도분석기(제타사이저)를 통해 관찰한 결과를 나타낸 것이다.
- [27] 도 5는 본 발명의 또 다른 구현예에 따른 나노구조체를 이용하여 독소루비신 전달체를 제조한 다음, 이를 나노입도분석기(제타사이저)를 통해 관찰한 결과를 나타낸 것이다.
- [28] 도 6은 본 발명의 또 다른 구현예에 따른 나노구조체를 이용하여 신경 성장인자 전달체를 제조한 다음, 이를 나노입도분석기(제타사이저)를 통해 관찰한 결과를 나타낸 것이다.

발명의 실시를 위한 최선의 형태

- [29] 본 발명자들은 다양한 고분자 물질에 사이클로텍스트린을 도입한 다음, 이와 호스트-게스트 상호작용을 이루는 게스트 물질과 혼합하여 균일한 입자크기 및 입자분포를 가지는 나노구조체를 제조하였다.
- [30]
- [31] 이하, 본 발명을 상세히 설명한다.
- [32]
- [33] 사이클로텍스트린 유래 고분자 물질 및 게스트 물질을 포함하는 나노구조체
- [34]
- [35] 본 발명은 사이클로텍스트린 유래 작용기가 화학적으로 결합된 고분자 물질; 및 분자의 지름이 4.7 Å 보다 큰 제1 모이어티 및 분자의 지름이 4.7 Å 보다 작은 제2 모이어티가 서로 결합된 게스트 물질을 포함하는 나노구조체를 제공한다.
- [36]
- [37] 먼저, 본 발명에 따른 나노구조체는 사이클로텍스트린 유래 작용기가 화학적으로 결합된 고분자 물질을 포함하고, 상기 고분자 물질은 하기 화학식 1로 표시될 수 있다:
- [38] [화학식 1]
- [39]



- [40] 상기 화학식 1에서, 상기 R_1 은 고분자 물질의 단위 단량체이고, R_2 는 고분자 물질에 있어서, 사이클로덱스트린 유래 작용기(특히, 하이드록시기)와 화학적으로 결합된 작용기이다.
- [41] 상기 사이클로덱스트린 유래 작용기는 글루코피라노오스 단위들이 α -(1,4) 결합을 통해 고리 구조를 하고 있으며, 6개 단위의 알파-사이클로덱스트린 유래 작용기, 7개 단위의 베타-사이클로덱스트린 유래 작용기 및 8개 단위의 감마-사이클로덱스트린 유래 작용기를 포함한다. 상기 사이클로덱스트린 유래 작용기의 고리 구조에 있어서, 내부는 소수성 특성을 가지고, 외부는 하이드록시기의 존재로 인해 친수성 특성을 가지는 것을 특징으로 한다.
- [42] 상기 사이클로덱스트린 유래 작용기는 고리의 지름을 고려할 때, 알파-사이클로덱스트린 유래 작용기인 것이 바람직하나, 이에 한정되지 않는다.
- [43] 상기 고분자 물질은 천연 또는 합성 고분자 물질로서, 상기 사이클로덱스트린 유래 작용기(특히, 하이드록시기)와 화학적으로 결합가능한 작용기를 가진다.
- [44] 구체적으로, 상기 고분자 물질은 카르복실기, 하이드록시기, 아민기, 아크릴기, 티올기 및 비닐기로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 작용기를 가지는 천연 또는 합성 고분자 물질일 수 있고, 카르복실기를 가지는 천연 또는 합성 고분자 물질인 것이 바람직하나, 이에 한정되지 않는다. 보다 구체적으로, 상기 고분자 물질은 알지네이트, 셀룰로오스, 키토산, 히알루론산, 덱스트란, 폴리아크릴산, 카르복시메틸셀룰로오스 및 콘드로이틴 설페이트로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상을 포함할 수 있고, 카르복실기를 가지는 알지네이트, 폴리아크릴산 또는 카르복시메틸셀룰로오스인 것이 바람직하나, 이에 한정되지 않는다. 이때, 상기 고분자 물질은 중량평균분자량이 0.5 kDa 내지 1,000 kDa일 수 있고, 30 kDa 내지 250 kDa인 것이 바람직하나, 이에 한정되지 않는다.

[45]

[46] 다음으로, 본 발명에 따른 나노구조체는 분자의 지름이 4.7 Å 보다 큰 제1 모이어티 및 분자의 지름이 4.7 Å 보다 작은 제2 모이어티가 서로 결합된 게스트 물질을 포함하고, 상기 게스트 물질은 하기 화학식 2로 표시될 수 있다:

[47] [화학식 2]

[48] R_3-R_4

[49] 상기 화학식 2에서, 상기 R_3 은 게스트 물질의 제1 모이어티이고, R_4 는 게스트 물질의 제2 모이어티이다.

[50] 상기 게스트 물질은 양친성 물질일 수 있고, 구체적으로, 상기 제1 모이어티는 분자의 지름이 4.7 Å 보다 큰 소수성 모이어티일 수 있고, 상기 제2 모이어티는 분자의 지름이 4.7 Å 보다 작은 친수성 모이어티일 수 있으며, 상기 제1 모이어티 및 상기 제2 모이어티는 서로 화학적인 결합을 통해 연결될 수 있다.

[51] 상기 제1 모이어티는 레티놀, 베타-카로틴, 알파-카로틴, 트레티노인, 7-디히드로콜레스테롤, 프리비타민 D3, 콜레칼시페롤, 칼시디올, 칼시트리올, 칼시트로익산, 에고스테롤, 에고칼시페롤, 디히드로타퀴스테롤, 칼시포르트리올, 타칼시톨, 디히드로에고칼시페롤, 토코페롤, 토코트리에놀, 나프토퀴논, 필로퀴논, 메나테트레논, 피토나디온, 콜레스테롤, 캄페스테롤, 시토스테롤, 스티그마스테롤 및 에르고스테롤로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 소수성 물질 유래일 수 있다. 즉, 상기 제1 모이어티는 소수성을 가지면서, 상기 사이클로텍스트린 유래 작용기의 고리 구조에 비해 분자의 지름이 큰 것을 특징으로 하는바, 사이클로텍스트린 유래 작용기의 고리 구조를 통과하지 못하고 말단에 걸리게 된다. 또한, 상기 제1 모이어티가 소수성을 가짐에 따라, 소수성 생리활성물질을 용이하게 물리적으로 담지할 수 있다.

[52] 상기 게스트 물질 중에서 상기 제2 모이어티는 상기 고분자 물질 간에 호스트-게스트 상호작용을 이룰 수 있다. 구체적으로, 상기 제2 모이어티는 폴리에틸렌 글리콜계 친수성 고분자 유래일 수 있다. 이때, 상기 제2 모이어티는 중량평균분자량이 50 Da 내지 100,000 Da일 수 있고, 500 Da 내지 1,000 Da인 것이 바람직하나, 이에 한정되지 않는다. 즉, 상기 제2 모이어티는 상기 사이클로텍스트린 유래 작용기의 고리 구조에 비해 분자의 지름이 작은 것을 특징으로 하는바, 사이클로텍스트린 유래 작용기의 고리 구조를 통과할 수 있다. 또한, 상기 제2 모이어티는 친수성을 가짐에 따라, 상기 사이클로텍스트린 유래 작용기의 고리 구조 외부와 호스트-게스트 상호작용을 이룰 수 있다. 또한, 상기 제2 모이어티가 친수성을 가짐에 따라, 친수성 생리활성물질을 용이하게 물리적으로 담지할 수 있다.

[53]

[54] 다시 말해, 상기 사이클로텍스트린 유래 작용기 및 상기 게스트 물질 간에 호스트-게스트 상호작용을 이룰 수 있다.

[55] 상기 호스트-게스트 상호작용은 화학적 결합(예컨대, 공유 결합)에 비해 약하나, 단순 물리적 결합에 비해 강력한 것을 특징으로 하며, 제어가능한 것을 특징으로 한다. 상기 호스트-게스트 상호작용은 상기 사이클로텍스트린 유래 작용기의 고리 구조 외부와 상기 제2 모이어티 간에 이루어질 수 있다. 또한, 호스트-게스트 상호작용으로 인하여, 균일한 입자크기 및 입자분포를 가질 수 있다. 특히, 상기 나노구조체의 평균입자크기는 상기 고분자 물질의 중량평균분자량, 소니케이션 조건 등에 따라 다양하게 제어가능하고, 일 예로, 상기 나노구조체의 평균입자크기는 10 nm ~ 200 nm인 것이 바람직하나, 이에 한정되지 않는다. 뿐만 아니라, 이러한 호스트-게스트 상호작용으로 인하여 나노구조체 내 담지되거나 화학적으로 결합된 약물 등 다양한 생리활성물질의 체내 방출 속도를 효과적으로 조절할 수 있는 이점이 있다.

[56]

[57] 생리활성물질 전달체 등

[58]

[59] 본 발명은 상기 나노구조체; 및 상기 나노구조체 내부에 담지되거나, 상기 나노구조체와 화학적으로 결합된 생리활성물질을 포함하는 생리활성물질 전달체를 제공한다.

[60]

[61] 먼저, 본 발명에 따른 생리활성물질 전달체는 상기 나노구조체 기반인 것으로, 상기 나노구조체에 대해서는 전술한바 있으므로, 중복 설명을 생략하기로 한다.

[62]

[63] 또한, 본 발명에 따른 생리활성물질 전달체는 상기 나노구조체 내부에 담지되거나, 상기 나노구조체와 화학적으로 결합된 생리활성물질을 포함한다.

[64] 먼저, 상기 생리활성물질은 상기 나노구조체 내부에 물리적으로 담지될 수도 있고, 이때, 상기 생리활성물질은 소수성 약물일 수 있고, 낮은 용해도 및 낮은 투과성을 동시에 가진 BCS 클래스 IV 약물인 것이 바람직하나, 이에 한정되지 않는다. 이러한 소수성 약물은 상기 나노구조체의 소수성 부분과 소수성 상호작용을 할 수 있다. 구체적으로, 상기 소수성 약물은 독소루비신(Doxorubicin), 클로르타리돈(Chlorthalidone), 클로파미드(Clopamide), 푸로세미드(Furosemide), 니트로푸란토인(Nitrofurantoin), 파크리탁셀(Paclitaxel), 도세탁셀(Docetaxel), 이리노테칸(Irinotecan), 에토포사이드(Etoposide) 다우노루비신(Daunorubicin), 캄토테신(Camptothecin), 레티노이드(Retinoids), 수니티닙(Sunitinib) 및 레날리도마이드(Lenalidomide)로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상일 수 있고, 독소루비신(Doxorubicin)인 것이 바람직하나, 이에 한정되지 않는다.

[65] 한편, 상기 생리활성물질은 상기 나노구조체의 고분자 물질 또는 게스트 물질과 화학적으로 결합(예컨대, 이온성 결합)될 수도 있고, 이때, 상기 생리활성물질은 이온성 생리활성물질일 수 있고, 양이온성 생리활성물질인 것이 바람직하나, 이에 한정되지 않는다. 이러한 양이온성 생리활성물질은 예컨대, 단백질, 폴리

펩타이드, 펩타이드, 백신, 유전자, 호르몬 등의 약물이거나, 치료용 세포일 수 있다. 구체적으로, 상기 나노구조체와 화학적으로 결합(예컨대, 이온성 결합)된 생리활성물질은 단백질 약물 중에서도 성장인자일 수 있고, 신경 성장인자(NGF), 전환 성장인자(TGF- β), 섬유아세포 성장인자(FGF), 골 형성 단백질(BMP), 혈관 내피 성장인자(VEGF), 표피 성장인자(EGF), 인슐린-유사 성장인자(IGF), 혈소판-유래 성장인자(PDGF), 간세포 성장인자(HGF), 상피 성장인자, 안지오프이에틴-1, 안지오프이에틴-2, 뉴로트로핀, 태반 성장인자(PIGF), 과립구 콜로니 자극인자(G-CSF) 및 과립구 대식세포 콜로니 자극인자(GM-CSF)로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상일 수 있고, 신경 성장인자(NGF)인 것이 바람직하나, 이에 한정되지 않는다.

- [66] 상기 생리활성물질 전달체가 상기 생리활성물질로서 약물을 포함하는 경우, 상기 생리활성물질 전달체 전체 부피를 기준으로, 상기 약물의 부피는 1×10^{-8} 내지 50 부피%, 바람직하게는 1×10^{-4} 내지 20 부피%인 것이 바람직하나, 이에 한정되지 않는다. 한편, 상기 생리활성물질 전달체가 상기 생리활성물질로서 치료용 세포를 포함하는 경우, 상기 생리활성물질 전달체 전체 부피를 기준으로, 상기 치료용 세포의 부피는 1×10^{-8} 내지 50 부피%인 것이 바람직하나, 이에 한정되지 않는다. 이와 같은 약물 또는 치료용 세포의 함량이 상기 범위보다 작은 경우에는 원하는 약물 또는 치료용 세포의 효과를 얻을 수 없고, 상기 범위보다 큰 경우에는 나노구조체 물성에 영향을 미칠 수 있어 바람직하지 않다.
- [67] 상기 생리활성물질 전달체는 상기 생리활성물질의 효용성을 증가시키기 위한 첨가제를 추가로 포함할 수 있다. 이를 위해, 상기 첨가제는 고분자 물질 및 게스트 물질의 비율을 조절하여 원하는 물성을 얻거나, 나노구조체 내에서 생리활성물질의 안정성을 유지시키거나, 나노구조체 및 생리활성물질 사이에서 화학적 결합에 따른 상호 작용을 유도하여 생리활성물질의 체내방출 속도를 제어하거나, 치료용 세포 등 생리활성물질의 생체내 활성을 증가시킬 수 있다.
- [68] 상기 생리활성물질 전달체가 상기 첨가제를 추가로 포함하는 경우, 상기 생리활성물질 전달체 전체 중량을 기준으로, 상기 첨가제의 중량은 1×10^{-6} 내지 30 중량%, 바람직하게는 1×10^{-3} 내지 10 중량%인 것이 바람직하나, 이에 한정되지 않는다. 구체적으로, 상기 첨가제는 양이온성 고분자(예컨대, 중량평균분자량 200 내지 750,000), 음이온성 고분자(예컨대, 중량평균분자량 200 내지 750,000), 아미노산, 펩타이드, 단백질, 지방산, 인지질, 비타민류, 약물, 폴리에틸렌글리콜 에스테르(예컨대, 중량평균분자량 300 내지 50,000), 스테로이드, 아민 화합물, 아크릴계 공중합체(예컨대, 중량평균분자량 300 내지 500,000), 유기용매, 보존제, 당류, 폴리올, 당함유 폴리올, 당함유 아미노산, 계면활성제, 당함유 이온, 규산염, 금속염 및 암모늄염으로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상일 수 있다.

[69]

- [70] 상기 검토한 바와 같이, 본 발명에 따른 나노구조체는 사이클로덱스트린 유래 작용기가 화학적으로 결합된 고분자 물질; 및 분자의 지름이 4.7 Å 보다 큰 제1 모이어티 및 분자의 지름이 4.7 Å 보다 작은 제2 모이어티가 서로 결합된 게스트 물질을 포함하는 것을 특징으로 한다. 상기 게스트 물질은 양친성 물질이면서, 상기 사이클로덱스트린 유래 작용기 및 상기 게스트 물질 간에 호스트-게스트 상호작용을 이룸에 따라, 균일한 입자크기 및 입자분포를 가질 수 있다.
- [71] 이로써, 본 발명에 따른 나노구조체는 생리활성물질 전달체, 부형제, 생체 재료 등으로 다양하게 활용가능하고, 특히, 상기 나노구조체 내 담지되거나 화학적으로 결합된 약물 등 다양한 생리활성물질의 체내 방출 속도를 효과적으로 조절할 수 있는 이점이 있다.
- [72]
- [73] 이하, 본 발명의 이해를 돕기 위하여 바람직한 실시예를 제시한다. 그러나 하기의 실시예는 본 발명을 보다 쉽게 이해하기 위하여 제공되는 것일 뿐, 하기 실시예에 의해 본 발명의 내용이 한정되는 것은 아니다.
- [74]
- [75] [실시예]
- [76] **실시예 1: 알파-사이클로덱스트린 및 알지네이트 결합 고분자 물질(Mw = 50 kDa)의 제조(도 1)**
- [77] 3L 플라스크에 알파-사이클로덱스트린(alpha-cyclodextrin)(0.115 mol)을 넣은 후 MES 버퍼(pH 5.5) 1.5 L를 넣어 투명해질 때까지 용해시켰다.
- [78] 한편, 알긴산 소듐(alginic acid sodium)(출처:Sigma-aldrich)(0.046 mol)을 MES 버퍼(pH 5.5) 1 L에 용해시켰다. 여기에 소량의 4-디메틸아미노피리딘(4-dimethylaminopyridine; DMAP)(0.00828 mol) 및 1-에틸-3-(3-디메틸아미노프로필)카보디아미드 하이드로클로라이드(1-ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl)carbodiimide hydrochloride; EDC)(0.00828 mol)를 넣고 10분 동안 활성화시켜준 다음, 이를 알파-사이클로덱스트린이 용해된 3L 플라스크에 천천히 적하시켜(dropwise) 5일 동안 상온에서 반응을 진행하였다. 반응이 끝난 후 아래 방법을 통해 정제하였다: 1) 생성물을 에탄올에 침전시킨 후, 글래스 필터로 필터링시켰다. 2) 디메틸포름아미드(Dimethylformamide)로 3번 세척하였다. 3) 아세톤으로 2번 세척한 후, 증류수(D.W)로 용해시켰다. 4) D.W에 용해된 생성물을 원심분리기(9000 rpm, 20 분, 4°C)를 통해 불순물을 제거하였다. 5) 12~14 KDa MWCO 투석 멤브레인을 이용하여 3일 동안 D.W 투석을 진행한 후, 동결건조하였다. 동결건조된 생성물 구조를 ¹H-NMR을 통해 확인하였다:
- [79] - 동결건조된 생성물(Mw = 50 kDa) ¹H NMR (D₂O) δ (ppm) 5.08-4.94 (a: 1H of ALG and 1: 6H of α-CD), 4.23-4.01 (c,b: 2H of ALG), 4.00-3.5 (d,e: 2H of ALG and 2,3,4,5,6 : 36H of α-CD)
- [80]

[81] 실시예 2: 알파-사이클로덱스트린 및 폴리아크릴산 결합 고분자 물질(Mw = 30 kDa, 100 kDa)의 제조(도 2)

[82] 2L 플라스크에 알파-사이클로덱스트린(0.021 mol)을 넣은 후 MES 버퍼(pH 5.5) 600 mL를 넣어 투명해질 때까지 용해시켰다.

[83] 한편, 폴리아크릴산(polyacrylic acid)(출처:Polysciences)(0.0087 mol)을 MES 버퍼(pH 5.5) 200 mL에 용해시켰다. 여기에 소량의 DMAP(0.0015 mol) 및 EDC(0.0015 mol)를 넣고 10분 동안 활성화시켜준 다음, 이를 알파-사이클로덱스트린이 용해된 2L 플라스크에 천천히 적하시켜 5일 동안 상온에서 반응을 진행하였다. 반응이 끝난 후 아래 방법을 통해 정제하였다: 1) 생성물을 에탄올에 침전시킨 후, 글래스 필터로 필터링시켰다. 2) 아세톤으로 2번 세척한 후, 에틸아세테이트로 1번 세척한 다음, 증류수(D.W)로 용해시켰다. 3) D.W에 용해된 생성물을 원심분리기(9000 rpm, 20 분, 4°C)를 통해 불순물을 제거하였다. 4) 12~14 KDa MWCO 투석 멤브레인을 이용하여 3일 동안 D.W 투석을 진행한 후, 동결건조하였다. 동결건조된 생성물 구조를 ¹H-NMR을 통해 확인하였다:

[84] - 동결건조된 생성물(Mw = 30 kDa) ¹H NMR (D₂O) δ (ppm) 5.08-4.94 (1: 6H of α-CD), 4.00-3.5 (2,3,4,5,6 : 36H of α-CD), 2.2 ~ 2.0 (b, 1H of Polyacrylic acid), 1.74 ~ 1.34 (a, 2H of Polyacrylic acid)

[85] - 동결건조된 생성물(Mw = 100 kDa) ¹H NMR (D₂O) δ (ppm) 5.08-4.94 (1: 6H of α-CD), 4.00-3.5 (2,3,4,5,6 : 36H of α-CD), 2.2 ~ 2.0 (b, 1H of Polyacrylic acid), 1.74 ~ 1.34 (a, 2H of Polyacrylic acid).

[86]

[87] 실시예 3: 알파-사이클로덱스트린 및 카르복실메틸셀룰로오스 결합 고분자 물질(Mw = 250 kDa)의 제조(도 3)

[88] 3L 플라스크에 알파-사이클로덱스트린(0.0067mol)을 넣은 후 MES 버퍼(pH 5.5) 1.5 L를 넣어 투명해질 때까지 용해시켰다.

[89] 한편, 카르복실메틸셀룰로오스(carboxymethyl cellulose)(출처:Sigma - aldrich)(0.0268 mol)을 MES 버퍼(pH 5.5) 1.5 L에 용해시켰다. 여기에 소량의 DMAP(0.0268 mol) 및 EDC(0.0268 mol)를 넣고 10분 동안 활성화시켜준 다음, 이를 알파-사이클로덱스트린이 용해된 3L 플라스크에 천천히 적하시켜 5일 동안 상온에서 반응을 진행하였다. 반응이 끝난 후 아래 방법을 통해 정제하였다: 1) 생성물을 에탄올에 침전시킨 후, 글래스 필터로 필터링시켰다. 2) 디메틸포름아미드(Dimethylformamide)로 3번 세척하였다. 3) 아세톤으로 2번 세척한 후, 증류수(D.W)로 용해시켰다. 4) D.W에 용해된 생성물을 원심분리기(9000 rpm, 20 분, 4°C)를 통해 불순물을 제거하였다. 5) 12~14 KDa MWCO 투석 멤브레인을 이용하여 3일 동안 D.W 투석을 진행한 후, 동결건조하였다. 동결건조된 생성물 구조를 ¹H-NMR을 통해 확인하였다:

[90] - 동결건조된 생성물(Mw = 250 kDa) ^1H NMR (D_2O) δ (ppm) 5.08-4.94 (a: 1H of α -CD), 4.23-4.01 (13: 2H of CMC), 4.00-3.5 (2,3,4,5,9,7,8,9,10,11,12: 13H of CMC and ,b,c,d,e,f : 36H of α -CD)

[91]

[92] 실시예 4: 토코페롤 및 폴리에틸렌글리콜 결합 물질(Mw = 500, 750, 1,000 Da)의 제조

[93] 1L 갈색 플라스크에 토코페롤 석시네이트(tocopherol succinate)(출처:TCI) (0.018839mol)을 넣은 후 DCM(Dichloromethane) 용매 200 mL에 용해시켰다.

[94] 한편, 500mL 플라스크에 폴리에틸렌글리콜(0.018839mol)(출처: Sigma-aldrich)을 넣은 후 DCM 300mL에 용해시켰다. 여기에 소량의 DMAP(0.00942mol) 및 N,N'-디이소프로필카보디이미드(N,N'-Diisopropyl Carbodiimide; DIC) (0.00942mol)를 넣고 10분 동안 활성화시켜준 다음, 이를 토코페롤 석시네이트 용액에 천천히 적하시켜 2일 동안 45°C에서 반응을 진행하였다. 반응이 끝난 후 아래 방법을 통해 정제하였다: 1) 생성물을 글래스 필터로 필터링시킨 후, 증발시켰다. 2) 클로로포름에 용해시킨 후, 1M HCl, NaHCO_3 , 브린(brine) 순으로 추출한 후, MgSO_4 로 처리하였다. 3) 글래스 필터로 필터링시킨 후, 증발시켰다. 4) 헥산에 용해시킨 후 원심분리기(9000 rpm, 20 분, 4°C)를 통해 불순물을 제거하였다. 5) 2K 투석 멤브레인을 D.W 투석을 3일 동안 진행한 후, 동결건조하였다. 동결건조된 생성물 구조를 ^1H -NMR을 통해 확인하였다:

[95] - 동결건조된 생성물(Mw = 500 Da)(TPGS500) ^1H NMR (CDCl_3) δ (ppm) 3.8 ~ 3.65 (h, 44H), 3.49 (i, 3H), 2.9 (f, 2H), 2.8 (g, 2H), 2.6 (d, 1H), 2.1 ~ 1.97 (c, 9H), 1.7 ~ 1 (b, 22H), 0.98 (a, 3H)

[96] - 동결건조된 생성물(Mw = 750 Da)(TPGS750) ^1H NMR (CDCl_3) δ (ppm) 3.8 ~ 3.65 (h, 64H), 3.49 (i, 3H), 2.9 (f, 2H), 2.8 (g, 2H), 2.6 (d, 1H), 2.1 ~ 1.97 (c, 9H), 1.7 ~ 1 (b, 22H), 0.98 (a, 3H)

[97] - 동결건조된 생성물(Mw = 1,000 Da)(TPGS1000) ^1H NMR (CDCl_3) δ (ppm) 3.8 ~ 3.65 (h, 88H), 3.49 (i, 3H), 2.9 (f, 2H), 2.8 (g, 2H), 2.6 (d, 1H), 2.1 ~ 1.97 (c, 9H), 1.7 ~ 1 (b, 22H), 0.98 (a, 3H)

[98]

[99] 실시예 5: 콜레스테롤 및 폴리에틸렌글리콜 결합 물질(Mw = 500, 750, 1,000 Da)의 제조

[100] 1L 갈색 플라스크에 콜레스테릴 클로로포메이트(cholesteryl chloroformate) (출처: TCI)(0.0222mol)을 넣은 후 DCM(Dichloromethane) 용매 200 mL에 용해시켰다. 여기에 메톡시폴리에틸렌글리콜로부터 합성된 아미노폴리에틸렌글리콜 (0.0222mol)을 넣은 후, 트리에틸아민(triethylamine)(TEA)(0.0289 mol)을 넣어 2일 동안 45°C에서 반응을 진행하였다. 반응이 끝난 후 아래 방법을 통해 정제하였다: 1) 생성물을 글래스 필터로 필터링시킨 후, 증발시켰다. 2) 헥산에 원심분리기

(9000 rpm, 20 분, 4°C)를 통해 불순물을 제거하였다. 3) 2K 투석 멤브레인을 D.W 투석을 3일 동안 진행한 후, 동결건조하였다. 동결건조된 생성물 구조를 ¹H-NMR 을 통해 확인하였다:

[101] - 동결건조된 생성물(Mw = 500 Da)(CPEG500) ¹H NMR (CDCl₃) δ (ppm) 5.4 (b, 1H), 4.5 ~ 4.4 (a, 1H), 3.8 ~ 3.65 (i, 44H), 3.49 (j, 3H), 2.4 ~ 0.68 (c,d,e,f,g,h : 43H)

[102] - 동결건조된 생성물(Mw = 750 Da)(CPEG750) ¹H NMR (CDCl₃) δ (ppm) 5.4 (b, 1H), 4.5 ~ 4.4 (a, 1H), 3.8 ~ 3.65 (i, 64H), 3.49 (j, 3H), 2.4 ~ 0.68 (c,d,e,f,g,h : 43H)

[103] - 동결건조된 생성물(Mw = 1,000 Da)(CPEG1000) ¹H NMR (CDCl₃) δ (ppm) 5.4 (b, 1H), 4.5 ~ 4.4 (a, 1H), 3.8 ~ 3.65 (i, 88H), 3.49 (j, 3H), 2.4 ~ 0.68 (c,d,e,f,g,h : 43H)

[104]

[105] 실시예 6: 콜레칼시페롤 및 폴리에틸렌글리콜 결합 물질(Mw = 500, 750, 1000)의 제조

[106] 1L 갈색 플라스크에 콜레칼시페롤(cholecalciferol - SA)(출처: ThermoFisher SCIENTIFIC)(0.0561mol)을 넣은 후 DCM(Dichloromethane) 용매 300 mL에 용해시켰다.

[107] 한편, 500mL 플라스크에 폴리에틸렌글리콜(출처: Sigma-aldrich)(0.0561 mol) 4.2 g을 넣은 후 DCM 300mL에 용해시켰다. 여기에 소량의 DMAP(0.0561mol) 및 N,N'-디이소프로필카보디이미드(N,N'-Diisopropyl Carbodiimide(0.112mol); DIC)를 넣고 10분 동안 활성화시켜준 다음, 이를 콜레칼시페롤 용액에 천천히 적하시켜 2일 동안 45°C에서 반응을 진행하였다. 반응이 끝난 후 아래 방법을 통해 정제하였다: 1) 생성물을 글래스 필터로 필터링시킨 후, 증발시켰다. 2) 클로로포름에 용해시킨 후, 1M HCl, NaHCO₃, 브린(brine) 순으로 추출한 후, MgSO₄로 처리하였다. 3) 글래스 필터로 필터링시킨 후, 증발시켰다. 4) 헥산에 용해시킨 후 원심분리기(9000 rpm, 20 분, 4°C)를 통해 불순물을 제거하였다. 5) 2K 투석 멤브레인을 D.W 투석을 3일 동안 진행한 후, 동결건조하였다. 동결건조된 생성물 구조를 ¹H-NMR을 통해 확인하였다:

[108] - 동결건조된 생성물(Mw = 500 Da)(CCF-PEG500) ¹H NMR (CDCl₃) δ (ppm) 0.8~1 (26,27,21 , 9H), 1~2.56 (1,2,5,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17,18,20 ,21,22,23,24,25,26,27, 31H), 3.5~3.75 (32b,33, 42H), 4.25 (32a, 2H), 4.83,5.05 (19, 2H), 5.0 (3, 1H), 6.01 (7, 1H), 6.2(6 ,1H)

[109] - 동결건조된 생성물(Mw = 750 Da)(CCF-PEG750) ¹H NMR (CDCl₃) δ (ppm) 0.8~1 (26,27,21 , 9H), 1~2.56 (1,2,5,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17,18,20 ,21,22,23,24,25,26,27, 31H), 3.5~3.75 (32b,33, 62H), 4.25 (32a, 2H), 4.83,5.05 (19, 2H), 5.0 (3, 1H), 6.01 (7, 1H), 6.2(6 ,1H)

[110] - 동결건조된 생성물(Mw = 1,000 Da)(CCF-PEG1000) ¹H NMR (CDCl₃) δ (ppm) 0.8~1 (26,27,21 , 9H), 1~2.56 (1,2,5,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17,18,20

,21,22,23,24,25,26,27, 31H), 3.5~3.75 (32b,33, 81H), 4.25 (32a, 2H), 4.83,5.05 (19, 2H), 5.0 (3, 1H), 6.01 (7, 1H), 6.2(6, 1H)

[111]

[112] 실시예 7: 고분자 물질 및 게스트 물질의 혼합에 따른 나노구조체의 형성

[113] 실시예 2에서 최종 제조된 고분자 물질(PAA- α -CD) 0.1g을 1 (w/w)%의 농도로 4°C에서 인산완충식염수(pH 7.4)에 용해시킨 다음, 여기에 실시예 5에서 제조된 콜레스테롤 및 폴리에틸렌글리콜 결합 물질($M_w = 500, 750$)(CPEG500, CPEG750) 0.0093g을 혼합한 후 소니케이션(40 KHZ, 30 분, 4°C)을 진행하여 나노구조체(PAA- α -CD-CPEG500, PAA- α -CD-CPEG750)를 형성하였다. 본 발명에 따라 형성된 나노구조체(PAA- α -CD-CPEG500, PAA- α -CD-CPEG750)를 나노입도분석기(제타사이저)로 관찰하였다(도 4).

[114] 도 4에 나타난 바와 같이, 실시예 5에서 제조된 콜레스테롤 및 폴리에틸렌글리콜 결합 물질($M_w = 500, 750$)(CPEG500, CPEG750)은 양친성 물질로서, 벌키한 구조의 실시예 2에서 최종 제조된 고분자 물질과 혼합하더라도, 호스트-게스트 상호작용으로 인하여 입자크기 및 입자분포가 크게 변화하지 않는 것으로 확인된다. 따라서, 사이클로덱스트린 유래 폴리아크릴산 및 게스트 물질을 포함하는 나노구조체(PAA- α -CD-CPEG500, PAA- α -CD-CPEG750)의 평균입자크기는 약 10 nm 내지 60 nm, 특히, 약 10 nm 내지 40 nm로 균일한 입자크기 및 입자분포를 가질 수 있다.

[115] 그밖에, 사이클로덱스트린 유래 알지네이트 및 게스트 물질을 포함하는 나노구조체의 평균입자크기는 약 20 nm 내지 110 nm이고, 사이클로덱스트린 유래 카르복실메틸셀룰로오스 및 게스트 물질을 포함하는 나노구조체의 평균입자크기는 약 10 nm 내지 40 nm로 마찬가지로 균일한 입자크기 및 입자분포를 가질 수 있다.

[116]

[117] 실시예 8: 나노구조체를 이용한 독소루비신 전달체 제조

[118] 실시예 1에서 최종 제조된 고분자 물질(PAA- α -CD) 0.1g을 1 (w/w)%의 농도로 4°C에서 인산완충식염수(pH 7.4)에 용해시킨 다음, 여기에 실시예 4에서 제조된 토크페롤 및 폴리에틸렌글리콜 결합 물질($M_w = 750$)(TPGS750) 0.0093g을 혼합한 후 소니케이션(40 KHZ, 1 시간, 4°C)을 진행하여 나노구조체(PAA- α -CD-TPGS750)를 형성하였다. 이후, 독소루비신(Doxorubicin; DOX) 5 μ g을 추가 혼합한 후 소니케이션(40 KHZ, 1 시간, 4°C)을 추가 진행하여 독소루비신 전달체(PAA- α -CD-TPGS750 + DOX 5 μ g)를 제조하였다. 본 발명에 따라 형성된 나노구조체(PAA- α -CD-TPGS750)와 독소루비신 전달체(PAA- α -CD-TPGS750 + DOX 5 μ g)를 나노입도분석기(제타사이저)로 관찰하였다(도 5).

[119] 도 5에 나타난 바와 같이, 실시예 4에서 제조된 토크페롤 및 폴리에틸렌글리콜 결합 물질($M_w = 750$)(TPGS750)은 양친성 물질로서, 벌키한 구조의 실시예 1에서 최종 제조된 고분자 물질과 혼합하더라도, 호스트-게스트 상호작용으로 인하여

여 입자크기 및 입자분포가 크게 변화하지 않는 것으로 확인된다. 따라서, 사이클로덱스트린 유래 폴리아크릴산 및 게스트 물질을 포함하는 나노구조체(PAA- α -CD-TPGS750)의 평균입자크기는 약 60 nm 내지 120 nm로 균일한 입자크기 및 입자분포를 가질 수 있다.

[120] 한편, 독소루비신 그자체는 물에 녹지 않아 침전이 생기는 문제점이 있다. 이러한 독소루비신을 나노구조체에 물리적으로 담지한 경우, 그 독소루비신 전달체(PAA- α -CD-TPGS750 + DOX 5 μ g)의 평균입자크기 역시 약 50 nm 내지 250 nm로 나노구조체 단독과 유사한 것으로 확인된다. 따라서, 독소루비신이 나노구조체의 소수성 부분과 소수성 상호작용을 통해 잘 담지된 것으로 볼 수 있다.

[121] 따라서, 나노구조체 내 담지된 BCS 클래스 IV 약물의 체내 방출 속도를 효과적으로 조절할 수 있는 이점이 있다.

[122]

[123] 실시예 9: 나노구조체를 이용한 신경 성장인자 전달체 제조

[124] 실시예 1에서 최종 제조된 고분자 물질(PAA- α -CD) 0.1g을 1 (w/w)%의 농도로 4°C에서 인산완충식염수(pH 7.4)에 용해시킨 다음, 여기에 실시예 4에서 제조된 토코페롤 및 폴리에틸렌글리콜 결합 물질($M_w = 750$)(TPGS750) 0.0093g을 혼합한 후 소니케이션(40 KHZ, 1 시간, 4°C)을 진행하여 나노구조체(PAA- α -CD-TPGS750)를 형성하였다. 이후, 신경 성장인자(NGF) 5ng을 추가 혼합한 후 소니케이션(40 KHZ, 1 시간, 4°C)을 추가 진행하여 신경 성장인자 전달체를 제조하였다.

[125] 본 발명에 따라 형성된 나노구조체(PAA- α -CD-TPGS750)와 신경 성장인자 전달체(PAA- α -CD-TPGS750 + NGF 5ng)를 나노입도분석기(제타사이저)로 관찰하였다(도 6).

[126] 도 6에 나타난 바와 같이, 실시예 4에서 제조된 토코페롤 및 폴리에틸렌글리콜 결합 물질($M_w = 750$)은 양친성 물질로서, 별키한 구조의 실시예 1에서 최종 제조된 고분자 물질과 혼합하더라도, 호스트-게스트 상호작용으로 인하여 입자크기 및 입자분포가 크게 변화하지 않는 것으로 확인된다. 따라서, 사이클로덱스트린 유래 폴리아크릴산 및 게스트 물질을 포함하는 나노구조체(PAA- α -CD-TPGS750)의 평균입자크기는 약 108.9 nm로 균일한 입자크기 및 입자분포를 가질 수 있다.

[127] 한편, 신경 성장인자 그자체(NGF 단독)는 균일한 크기를 보이지 않는 것으로 확인된다. 이러한 신경 성장인자를 나노구조체와 화학적으로 결합한 경우, 그 신경 성장인자 전달체(PAA- α -CD-TPGS750 + NGF 5ng)의 평균입자크기는 약 97.58 nm로 나노구조체 단독(PAA- α -CD-TPGS750) 보다 오히려 크기가 감소한 것으로 확인된다. 이는 이온성 결합에 따른 결과로 볼 수 있다.

[128] 따라서, 나노구조체 내 담지된 성장인자의 체내 방출 속도를 효과적으로 조절할 수 있는 이점이 있다.

[129]

- [130] 전술한 본 발명의 설명은 예시를 위한 것이며, 본 발명이 속하는 기술분야의 통상의 지식을 가진 자는 본 발명의 기술적 사상이나 필수적인 특징을 변경하지 않고서 다른 구체적인 형태로 쉽게 변형이 가능하다는 것을 이해할 수 있을 것이다. 그러므로 이상에서 기술한 실시예는 모든 면에서 예시적인 것이며 한정적이 아닌 것으로 이해해야만 한다.

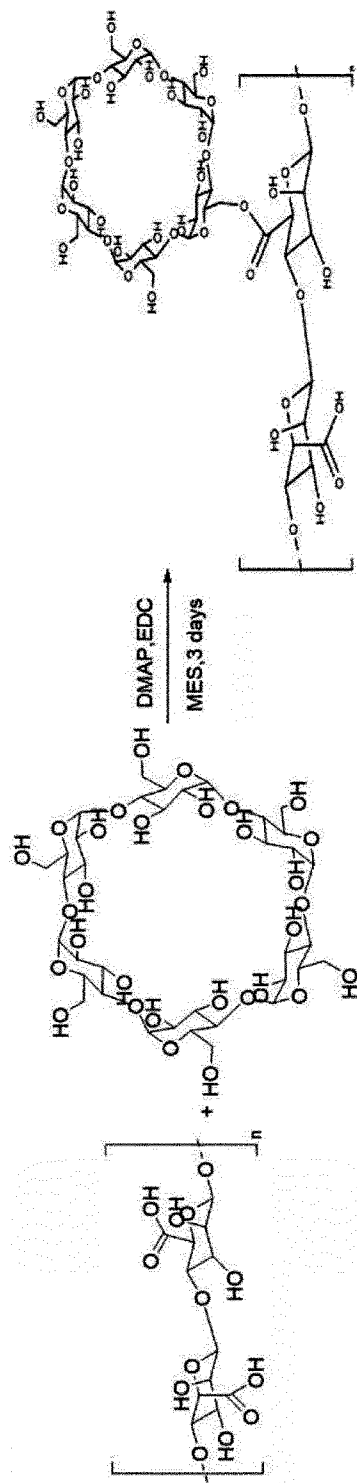
청구범위

- [청구항 1] 사이클로덱스트린 유래 작용기가 화학적으로 결합된 고분자 물질; 및 분자의 지름이 4.7 Å 보다 큰 제1 모이어티 및 분자의 지름이 4.7 Å 보다 작은 제2 모이어티가 서로 결합된 게스트 물질을 포함하는 나노구조체.
- [청구항 2] 제1항에 있어서,
상기 사이클로덱스트린 유래 작용기는 알파-사이클로덱스트린 유래 작용기인 것을 특징으로 하는, 나노구조체.
- [청구항 3] 제1항에 있어서,
상기 고분자 물질은 카르복실기, 하이드록시기, 아민기, 아크릴기, 티올기 및 비닐기로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 작용기를 가지는 천연 또는 합성 고분자 물질인 것을 특징으로 하는, 나노구조체.
- [청구항 4] 제1항에 있어서,
상기 고분자 물질은 알지네이트, 셀룰로오스, 키토산, 히알루론산, 덱스트란, 폴리아크릴산, 카르복시메틸셀룰로오스 및 콘드로이틴 설페이트로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상을 포함하는 것을 특징으로 하는, 나노구조체.
- [청구항 5] 제1항에 있어서,
상기 제1 모이어티는 레티놀, 베타-카로틴, 알파-카로틴, 트레티노인, 7-디히드로콜레스테롤, 프리비타민 D3, 콜레칼시페롤, 칼시디올, 칼시트리올, 칼시트로익산, 에고스테롤, 에고칼시페롤, 디히드로타퀴스테롤, 칼시포트리올, 타칼시톨, 디히드로에고칼시페롤, 토코페롤, 토코트리에놀, 나프토퀴논, 필로퀴논, 메나테트레논, 피토나디온, 콜레스테롤, 캄페스테롤, 시토스테롤, 스티그마스테롤 및 에르고스테롤로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 소수성 물질 유래인 것을 특징으로 하는, 나노구조체.
- [청구항 6] 제1항에 있어서,
상기 제2 모이어티는 폴리에틸렌글리콜계 친수성 고분자 유래인 것을 특징으로 하는, 나노구조체.
- [청구항 7] 제1항에 있어서,
상기 사이클로덱스트린 유래 작용기 및 상기 게스트 물질 간에 호스트-게스트 상호작용을 이루는 것을 특징으로 하는, 나노구조체.
- [청구항 8] 제1항에 있어서,
상기 나노구조체의 평균 입자크기는 10 nm ~ 200 nm인 것을 특징으로 하는, 나노구조체.
- [청구항 9] 제1항에 따른 나노구조체; 및
상기 나노구조체 내부에 담지되거나, 상기 나노구조체와 화학적으로 결합된 생리활성물질을 포함하는 생리활성물질 전달체.
- [청구항 10] 제9항에 있어서,

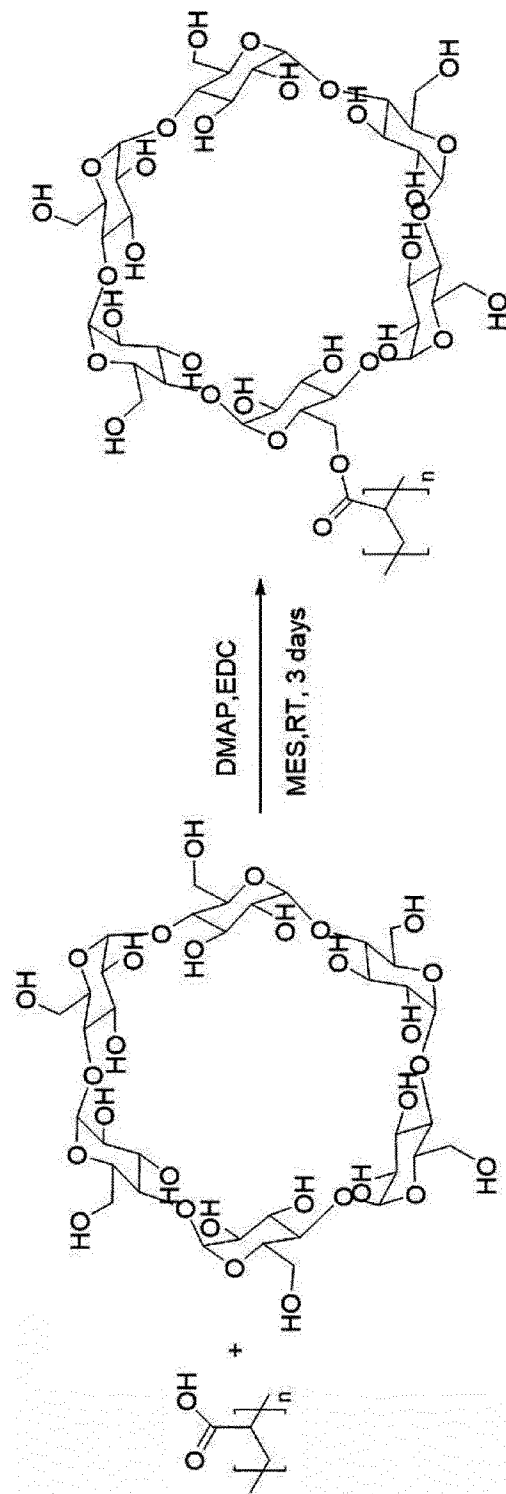
상기 나노구조체 내부에 담지된 생리활성물질은 소수성 약물인 것을 특징으로 하는, 생리활성물질 전달체.

[청구항 11] 제9항에 있어서,
상기 나노구조체와 화학적으로 결합된 생리활성물질은 양이온성 생리활성물질인 것을 특징으로 하는, 생리활성물질 전달체.

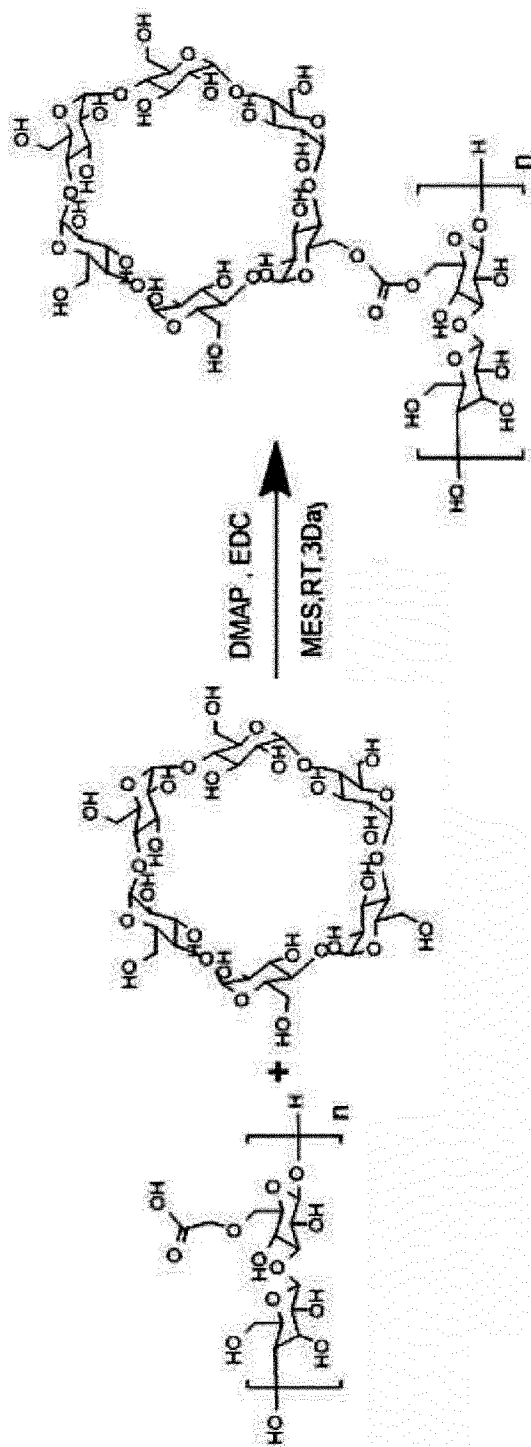
[도1]



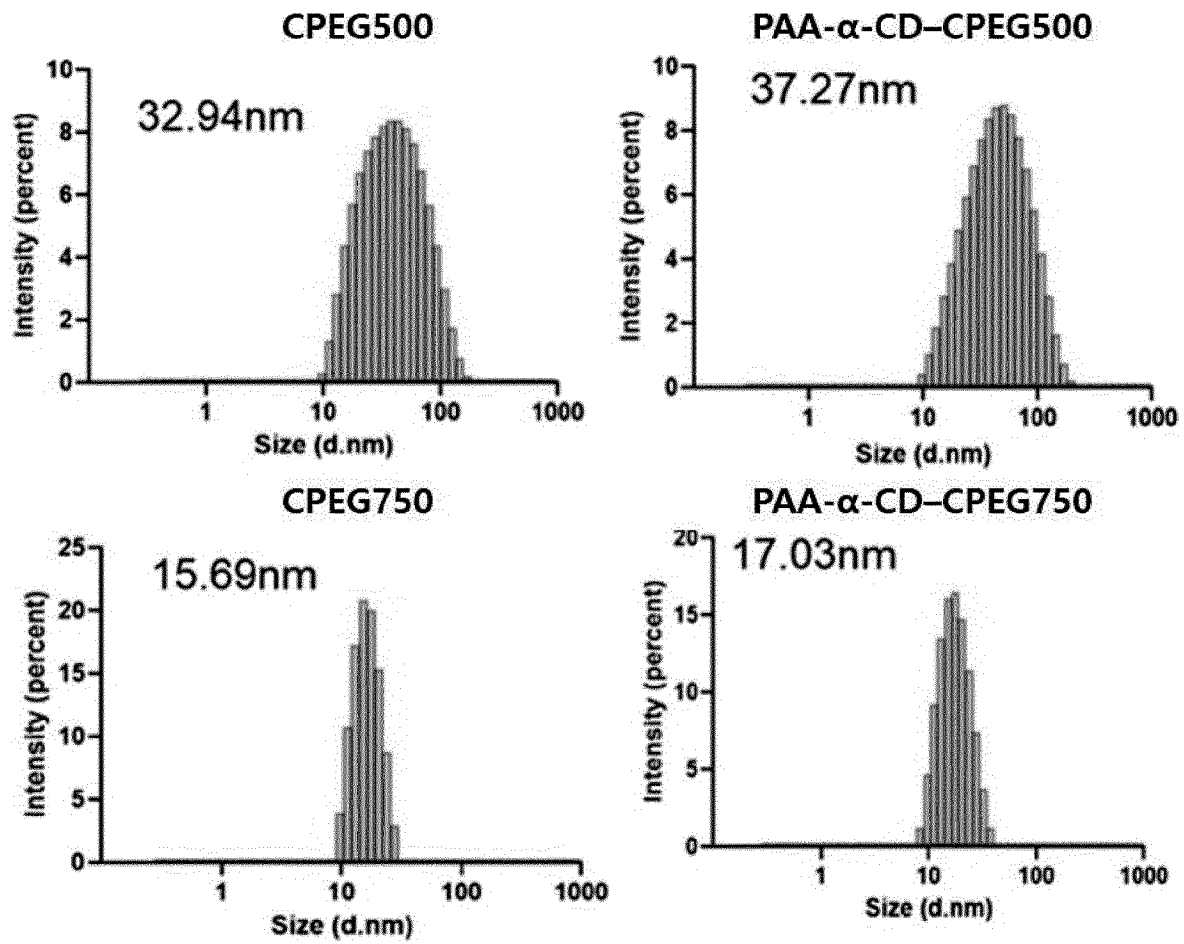
[도2]



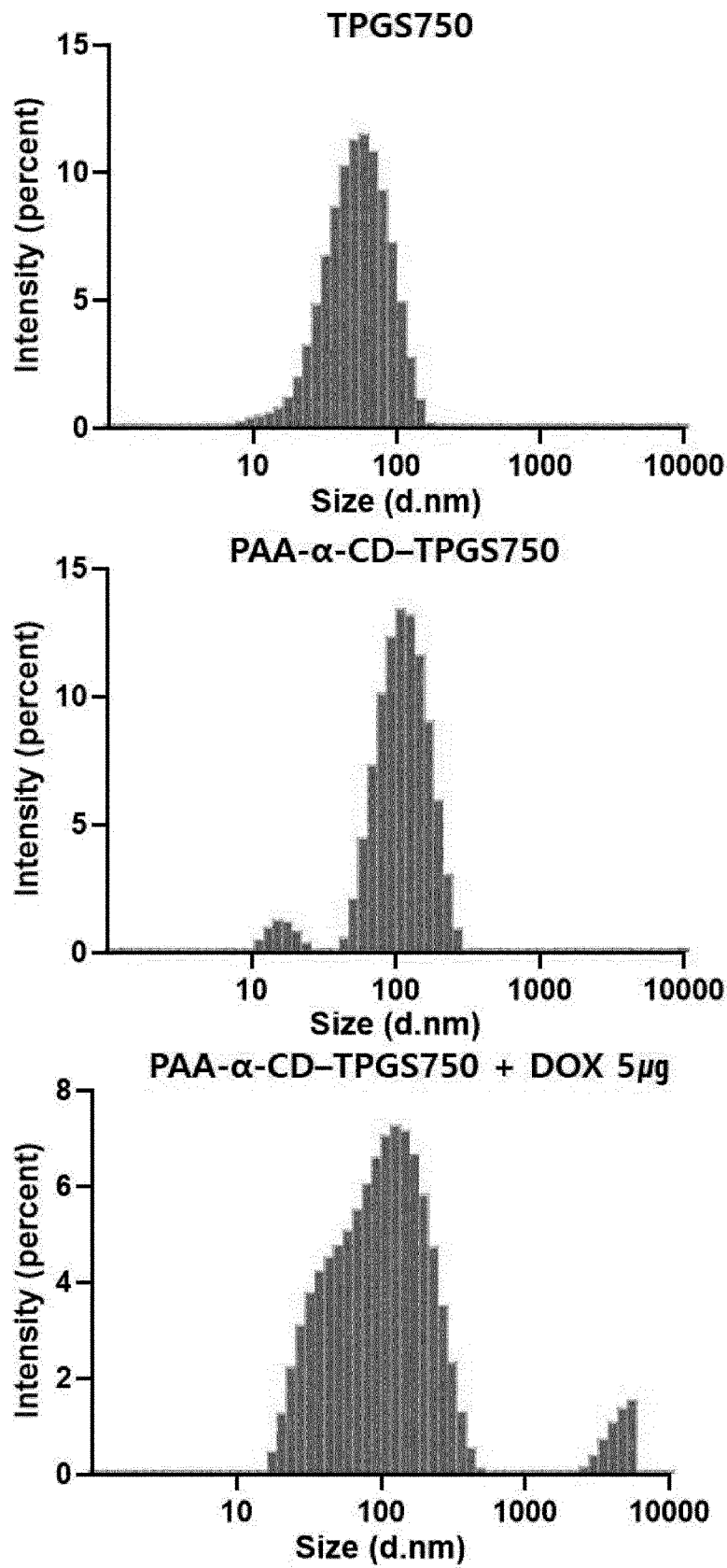
[도3]



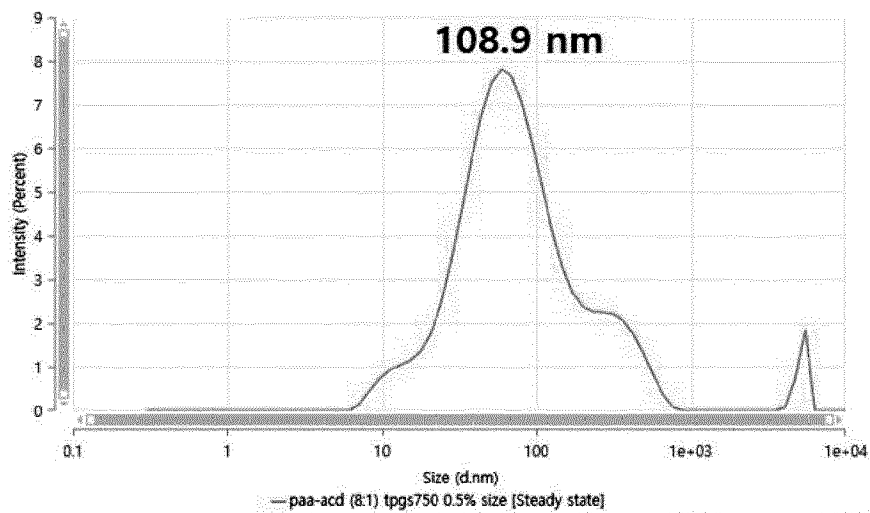
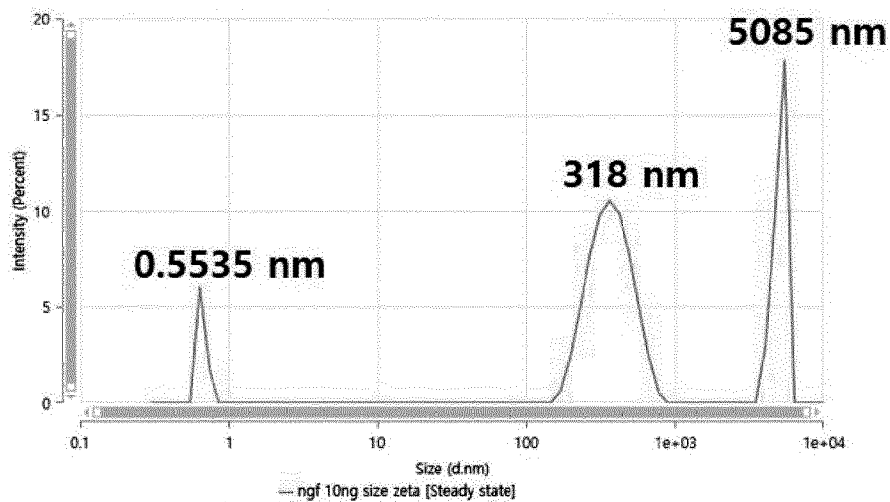
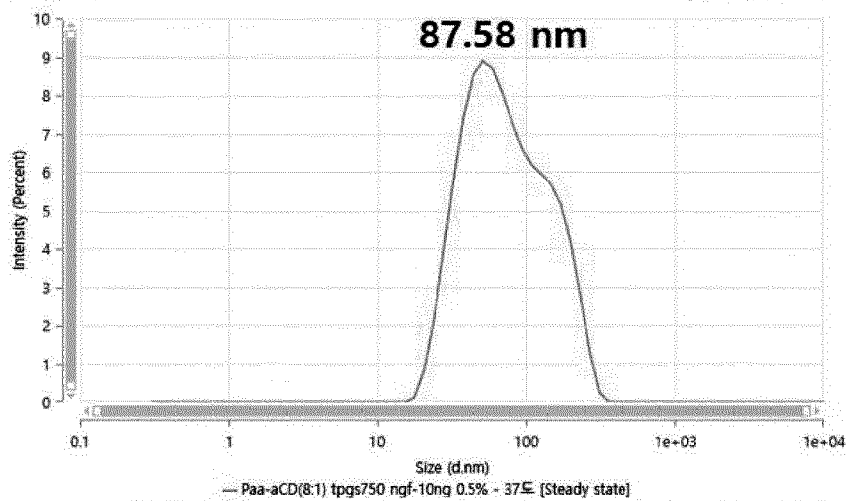
[도4]



[도5]



[도6]

PAA- α -CD-TPGS750**NGF 단독****PAA- α -CD-TPGS750 + NGF 5ng**

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/KR2024/017772

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER C08B 37/16(2006.01)i; A61K 47/69(2017.01)i According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) C08B 37/16(2006.01); A23L 33/10(2016.01); A61K 47/30(2006.01); A61K 9/14(2006.01); A61K 9/22(2006.01); B82Y 5/00(2011.01); C07H 1/00(2006.01); C07J 41/00(2006.01) Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched Korean utility models and applications for utility models: IPC as above Japanese utility models and applications for utility models: IPC as above Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) eKOMPASS (KIPO internal) & keywords: 사이클로덱스트린(cyclodextrin), 게스트(guest), 고분자(polymer), 폴리에틸렌글리콜(polyethylene glycol), 콜레스테롤(cholesterol), 약물(drug)		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	KR 10-1201473 B1 (POSTECH RESEARCH AND BUSINESS DEVELOPMENT FOUNDATION) 15 November 2012 (2012-11-15) See claims 1-8; paragraphs [0009]-[0082]; and example 10.	1-11
Y	WO 2016-209732 A1 (WU, Nian) 29 December 2016 (2016-12-29) See claims 1 and 7; and paragraph [0061].	1-11
A	KR 10-2022-0143266 A (SOOKMYUNG WOMEN'S UNIVERSITY INDUSTRY-ACADEMIC COOPERATION FOUNDATION) 25 October 2022 (2022-10-25) See claims 1-6.	1-11
A	KR 10-2006-0006562 A (NAH, Jae Woon et al.) 19 January 2006 (2006-01-19) See claims 1-6.	1-11
A	US 2013-0122058 A1 (THE CHINESE UNIVERSITY OF HONG KONG) 16 May 2013 (2013-05-16) See claims 1-24.	1-11
☐ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☒ See patent family annex.		
* Special categories of cited documents: “A” document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance “D” document cited by the applicant in the international application “E” earlier application or patent but published on or after the international filing date “L” document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) “O” document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means “P” document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed “T” later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention “X” document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone “Y” document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art “&” document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 10 March 2025		Date of mailing of the international search report 10 March 2025
Name and mailing address of the ISA/KR Korean Intellectual Property Office Government Complex-Daejeon Building 4, 189 Cheongsaro, Seo-gu, Daejeon 35208 Facsimile No. +82-42-481-8578		Authorized officer Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.

PCT/KR2024/017772

Patent document cited in search report			Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)		Publication date (day/month/year)
KR	10-1201473	B1	15 November 2012	KR 10-2011-0076469	A	06 July 2011
WO	2016-209732	A1	29 December 2016	AU 2016-289369	A1	01 February 2018
				AU 2016-289369	B2	02 July 2020
				CA 2988587	A1	29 December 2016
				CA 2988587	C	27 July 2021
				CA 2991401	A1	12 January 2017
				CA 2991401	C	05 December 2023
				CN 106795569	A	31 May 2017
				CN 106795569	B	05 December 2017
				CN 108026131	A	11 May 2018
				CN 108026131	B	10 December 2021
				EP 3134554	A1	01 March 2017
				EP 3134554	A4	06 December 2017
				EP 3134554	B1	29 August 2018
				EP 3313857	A1	02 May 2018
				EP 3313857	B1	06 January 2021
				ES 2695580	T3	09 January 2019
				JP 2017-521999	A	10 August 2017
				JP 2018-521152	A	02 August 2018
				JP 6310099	B2	11 April 2018
				JP 7196378	B2	27 December 2022
				KR 10-2018-0027557	A	14 March 2018
				KR 10-2625365	B1	15 January 2024
				US 10064954	B2	04 September 2018
				US 2016-0375150	A1	29 December 2016
				US 2017-0009281	A1	12 January 2017
				US 9605305	B2	28 March 2017
				WO 2017-007586	A1	12 January 2017
KR	10-2022-0143266	A	25 October 2022	KR 10-2568433	B1	18 August 2023
KR	10-2006-0006562	A	19 January 2006	KR 10-0578382	B1	11 May 2006
				US 2006-0013885	A1	19 January 2006
				US 7883723	B2	08 February 2011
US	2013-0122058	A1	16 May 2013	US 10076496	B2	18 September 2018

A. 발명이 속하는 기술분류(국제특허분류(IPC)) C08B 37/16(2006.01)i; A61K 47/69(2017.01)i		
B. 조사된 분야 조사된 최소문헌(국제특허분류를 기재) C08B 37/16(2006.01); A23L 33/10(2016.01); A61K 47/30(2006.01); A61K 9/14(2006.01); A61K 9/22(2006.01); B82Y 5/00(2011.01); C07H 1/00(2006.01); C07J 41/00(2006.01) 조사된 기술분야에 속하는 최소문헌 이외의 문헌 한국등록실용신안공보 및 한국공개실용신안공보: 조사된 최소문헌란에 기재된 IPC 일본등록실용신안공보 및 일본공개실용신안공보: 조사된 최소문헌란에 기재된 IPC 국제조사에 이용된 전산 데이터베이스(데이터베이스의 명칭 및 검색어(해당하는 경우)) eKOMPASS(특허청 내부 검색시스템) & 키워드: 사이클로덱스트린(cyclodextrin), 게스트(guest), 고분자(polymer), 폴리에틸렌글리콜(polyethylene glycol), 콜레스테롤(cholesterol), 약물(drug)		
C. 관련 문헌		
카테고리*	인용문헌명 및 관련 구절(해당하는 경우)의 기재	관련 청구항
Y	KR 10-1201473 B1 (포항공과대학교 산학협력단) 2012.11.15 청구항 1-8; 단락 [0009]-[0082]; 실시예 10	1-11
Y	WO 2016-209732 A1 (WU, NIAN) 2016.12.29 청구항 1, 7; 단락 [0061]	1-11
A	KR 10-2022-0143266 A (숙명여자대학교 산학협력단) 2022.10.25 청구항 1-6	1-11
A	KR 10-2006-0006562 A (나재운 등) 2006.01.19 청구항 1-6	1-11
A	US 2013-0122058 A1 (THE CHINESE UNIVERSITY OF HONG KONG) 2013.05.16 청구항 1-24	1-11
☐ 추가 문헌이 C(계속)에 기재되어 있습니다. ☒ 대응특허에 관한 별지를 참조하십시오.		
* 인용된 문헌의 특별 카테고리: “A” 특별히 관련이 없는 것으로 보이는 일반적인 기술수준을 정의한 문헌 “D” 본 국제출원에서 출원인이 인용한 문헌 “E” 국제출원일보다 빠른 출원일 또는 우선일을 가지나 국제출원일 이후에 공개된 선출원 또는 특허 문헌 “L” 우선권 주장에 의문을 제기하는 문헌 또는 다른 인용문헌의 공개일 또는 다른 특별한 이유(이유를 명시)를 밝히기 위하여 인용된 문헌 “O” 구두 개시, 사용, 전시 또는 기타 수단을 언급하고 있는 문헌 “P” 우선일 이후에 공개되었으나 국제출원일 이전에 공개된 문헌 “T” 국제출원일 또는 우선일 후에 공개된 문헌으로, 출원과 상충하지 않으며 발명의 기초가 되는 원리나 이론을 이해하기 위해 인용된 문헌 “X” 특별한 관련이 있는 문헌. 해당 문헌 하나만으로 청구된 발명의 신규성 또는 진보성이 없는 것으로 본다. “Y” 특별한 관련이 있는 문헌. 해당 문헌이 하나 이상의 다른 문헌과 조합하는 경우로 그 조합이 당업자에게 자명한 경우 청구된 발명은 진보성이 없는 것으로 본다. “&” 동일한 대응특허문헌에 속하는 문헌		
국제조사의 실제 완료일 2025년03월10일(10.03.2025)	국제조사보고서 발송일 2025년03월10일(10.03.2025)	
ISA/KR의 명칭 및 우편주소 대한민국 특허청 (35208) 대전광역시 서구 청사로 189, 4동 (둔산동, 정부대전청사) 팩스 번호 +82-42-481-8578	심사관 허주형 전화번호 +82-42-481-5373	

국제조사보고서에서 인용된 특허문헌	공개일	대응특허문헌	공개일
KR 10-1201473 B1	2012/11/15	KR 10-2011-0076469 A	2011/07/06
WO 2016-209732 A1	2016/12/29	AU 2016-289369 A1	2018/02/01
		AU 2016-289369 B2	2020/07/02
		CA 2988587 A1	2016/12/29
		CA 2988587 C	2021/07/27
		CA 2991401 A1	2017/01/12
		CA 2991401 C	2023/12/05
		CN 106795569 A	2017/05/31
		CN 106795569 B	2017/12/05
		CN 108026131 A	2018/05/11
		CN 108026131 B	2021/12/10
		EP 3134554 A1	2017/03/01
		EP 3134554 A4	2017/12/06
		EP 3134554 B1	2018/08/29
		EP 3313857 A1	2018/05/02
		EP 3313857 B1	2021/01/06
		ES 2695580 T3	2019/01/09
		JP 2017-521999 A	2017/08/10
		JP 2018-521152 A	2018/08/02
		JP 6310099 B2	2018/04/11
		JP 7196378 B2	2022/12/27
		KR 10-2018-0027557 A	2018/03/14
		KR 10-2625365 B1	2024/01/15
		US 10064954 B2	2018/09/04
		US 2016-0375150 A1	2016/12/29
		US 2017-0009281 A1	2017/01/12
		US 9605305 B2	2017/03/28
		WO 2017-007586 A1	2017/01/12
KR 10-2022-0143266 A	2022/10/25	KR 10-2568433 B1	2023/08/18
KR 10-2006-0006562 A	2006/01/19	KR 10-0578382 B1	2006/05/11
		US 2006-0013885 A1	2006/01/19
		US 7883723 B2	2011/02/08
US 2013-0122058 A1	2013/05/16	US 10076496 B2	2018/09/18