

(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2021-0125928

(43) 공개일자 2021년10월19일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)

A61K 41/00 (2020.01) A61K 31/704 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01) B01J 23/44 (2006.01)

B01J 35/00 (2006.01) B01J 35/02 (2006.01)

(52) CPC특허분류

A61K 41/0052 (2013.01)

A61K 31/704 (2013.01)

(21) 출원번호 10-2021-0045439

(22) 출원일자 2021년04월07일

심사청구일자 2021년04월07일

(30) 우선권주장

1020200043415 2020년04월09일 대한민국(KR)

(71) 출원인

이화여자대학교 산학협력단

서울특별시 서대문구 이화여대길 52 (대현동, 이화여자대학교)

한국과학기술연구원

서울특별시 성북구 화랑로14길 5 (하월곡동)

(72) 발명자

김동하

서울특별시 마포구 서강로9길 45, 101동 703호 (창전동, 태영아파트)

유수빈

서울특별시 서대문구 연세로2다길 18 (창천동)

(뒷면에 계속)

(74) 대리인

특허법인엠에이피에스

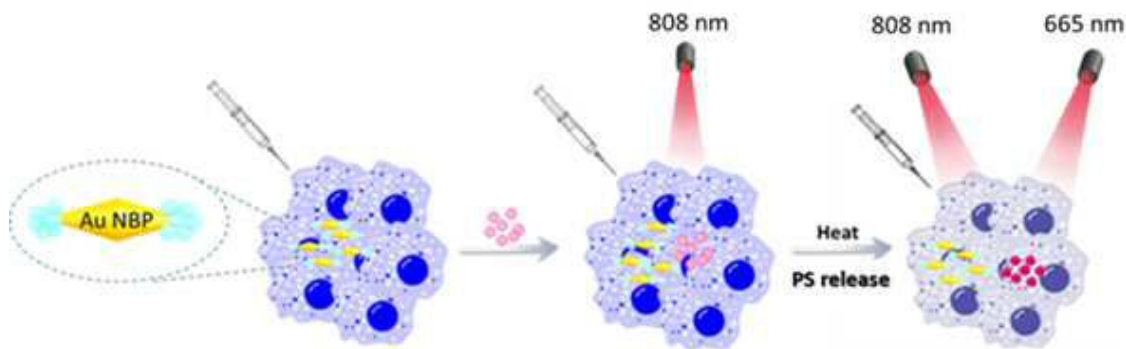
전체 청구항 수 : 총 14 항

(54) 발명의 명칭 생물 지교 촉매로서 플라즈모닉 나노구조체를 포함하는 약학적 조성물 및 이를 이용하는 증식성 질환의 예방 또는 치료 방법

(57) 요약

본원은, 귀금속 나노바이피라미드 양단에 전이금속 나노입자를 포함하는 플라즈모닉 나노구조체 및 프로광감응제를 포함하며, 증식성 질환의 예방 또는 치료용인, 약학적 조성물 및 이를 이용하는 증식성 질환의 예방 또는 치료 방법에 관한 것이다.

대표도 - 도2



(52) CPC특허분류

A61P 35/00 (2018.01)
B01J 23/44 (2013.01)
B01J 35/002 (2013.01)
B01J 35/023 (2013.01)
A61K 2300/00 (2013.01)

장도협

서울특별시 성북구 화랑로 94-12, 302호 (하월곡동)

(72) 발명자

김세훈

서울특별시 성북구 오패산로 90, 118동 402호 (하월곡동, 래미안월곡아파트)

이 발명을 지원한 국가연구개발사업

과제고유번호	1711115682
과제번호	2020R1A2C3003958
부처명	과학기술정보통신부
과제관리(전문)기관명	한국연구재단
연구사업명	개인기초연구(미래부)
연구과제명	융복합 키랄 플라즈모닉스 기반 새로운 패러다임의 빛-물질 상호작용 시스템 개발

연구

기 여 율	4/10
과제수행기관명	이화여자대학교
연구기간	2021.03.01 ~ 2022.02.28

이 발명을 지원한 국가연구개발사업

과제고유번호	1345330707
과제번호	2020R1A6C101B194
부처명	교육부
과제관리(전문)기관명	한국기초과학지원연구원
연구사업명	이공학학술연구기반구축(R&D)
연구과제명	핵심연구지원센터 조성 지원 과제(나노바이오 · 에너지 소재 센터)
기 여 율	2/10
과제수행기관명	이화여자대학교
연구기간	2021.03.01 ~ 2022.02.28

이 발명을 지원한 국가연구개발사업

과제고유번호	1711103674
과제번호	2017M3A9D8029942
부처명	과학기술정보통신부
과제관리(전문)기관명	한국연구재단
연구사업명	바이오 · 의료기술개발(R&D)
연구과제명	산화 · 환원 다중 활성화화학중 감응 전기화학발광 나노센서 개발 및 질환 특이적 센싱

패턴 분석

기 여 율	4/10
과제수행기관명	한국과학기술연구원
연구기간	2020.01.01 ~ 2020.12.31

명세서

청구범위

청구항 1

귀금속 나노바이피라미드 양단에 전이금속 나노입자를 포함하는 플라즈모닉 나노구조체 및 프로광감응제를 포함하며,

증식성 질환의 예방 또는 치료용인,

약학적 조성물.

청구항 2

제 1 항에 있어서,

상기 귀금속 나노바이피라미드는 Au, Ag, Rh, Re 및 Rb에서 선택되는 하나 이상을 포함하는 것인, 약학적 조성물.

청구항 3

제 1 항에 있어서,

상기 전이금속 나노입자는 Pt, Pd, Cu, Mn, Fe, Ni 및 Co에서 선택되는 하나 이상을 포함하는 것인, 약학적 조성물.

청구항 4

제 1 항에 있어서,

상기 플라즈모닉 나노구조체는 생물 직교 촉매인 것인, 약학적 조성물.

청구항 5

제 1 항에 있어서,

상기 플라즈모닉 나노구조체는 글라이콜 키토산에 의해 코팅되는 것인, 약학적 조성물.

청구항 6

제 1 항에 있어서,

상기 프로광감응제는 알릴카바메이트기를 포함하고,

상기 알릴카바메이트기가 분해됨에 따라 상기 프로광감응제는 광감응제로서 활성화되는 것인, 약학적 조성물.

청구항 7

제 6 항에 있어서,

상기 광감응제는 단일항 산소 및/또는 자유 라디칼을 생성하는 것인, 약학적 조성물.

청구항 8

제 1 항 내지 제 7 항 중 어느 한 항에 따른 약학적 조성물을 체내에 주입하는 것을 포함하는, 증식성 질환의 예방 또는 치료 방법.

청구항 9

제 8 항에 있어서,

(a) 상기 약학적 조성물에 1차 레이저를 조사함으로써 상기 프로광감응제는 광감응제로서 활성화되고,

(b) 상기 광감응제에 2차 레이저를 조사함으로써 상기 광감응제를 여기시키는 것을 포함하는, 증식성 질환의 예방 또는 치료 방법.

청구항 10

제 9 항에 있어서,

상기 (a)에서, 상기 약학적 조성물에 포함되는 상기 플라즈모닉 나노구조체는 상기 프로광감응제에 포함되는 알릴카바메이트기의 분해 반응에 촉매로서 작용하는 것인, 증식성 질환의 예방 또는 치료 방법.

청구항 11

제 9 항에 있어서,

상기 1차 레이저의 파장은 750 nm 내지 1,300 nm이고,

상기 2차 레이저의 파장은 상기 광감응제를 여기시킬 수 있는 범위의 파장인 것인, 증식성 질환의 예방 또는 치료 방법.

청구항 12

제 9 항에 있어서,

상기 (b)에서, 여기된 광감응제는 단일항 산소 및/또는 자유라디칼을 생성하며,

상기 단일항 산소 및/또는 상기 자유라디칼은 종양 세포를 사멸 또는 괴사시키는 것인, 증식성 질환의 예방 또는 치료 방법.

청구항 13

제 8 항에 있어서,

상기 증식성 질환은 신생물, 종양, 암, 백혈병, 건선, 뼈 질환, 섬유증성 장애, 및 죽상동맥경화증에서 선택되는 하나 이상을 포함하는 것인, 증식성 질환의 예방 또는 치료 방법.

청구항 14

제 13 항에 있어서,

상기 암은 고형 종양, 혈액암, 결장직장암, 자궁암, 자궁근종, 수막종, 폐암, 소세포성 폐암, 비소세포성 폐암, 위장관암, 대장암, 장암, 유방암, 난소암, 전립선암, 고환암, 간암, 신장암, 방광암, 췌장암, 뇌암, 육종, 골육종, 카포시 육종 및 흑색종에서 선택되는 하나 이상을 포함하는 것인, 증식성 질환의 예방 또는 치료 방법.

발명의 설명

기술 분야

[0001] 본원은, 귀금속 나노바이피라미드 양단에 전이금속 나노입자를 포함하는 플라즈모닉 나노구조체 및 프로광감응제(pro-photosensitizer; Pro-PS)를 포함하며, 증식성 질환의 예방 또는 치료용인, 약학적 조성물 및 이를 이용하는 증식성 질환의 예방 또는 치료 방법에 관한 것이다.

배경 기술

[0002] 생물 직교 반응(bioorthogonal reaction)은, 기본적인 생화학적 과정을 방해하지 않고 생체 시스템 내부에서 발생할 수 있는 모든 화학 반응을 의미한다. 상기 생물 직교 반응은, 생체 시스템 내 생물 분자 및 세포 조작의 구조 및 기능 연구를 용이하게 하는 새로운 강력한 도구이다. 이는, 이미징, 탐지, 진단, 약물 전달, 및 생물 재료에 널리 사용될 수 있고, 특히, 대상 생물 분자를 라벨링하여 검출할 수 있으며, 세포 내 단백질 및 프로드러그(pro-drug)의 화학적으로 제어된 시공간적 활성화가 가능하다. 예를 들어, 팔라듐-매개 세포 내 생물 직교 반응에 따르면, Pd⁰-매개 알릴카바메이트(allylcarbamate) 분해 반응 또는 Pd⁰-매개 스즈키-미야우라(Suzuki-Miyaura) 크로스 커플링이 가능하다. 나노팔라듐은 in-vivo 화학을 위한 세포 촉매로서, 생물 직교 매개 이미징 또는 생물 직교 매개 프로드러그 활성화에 활용될 수 있다.

[0003] 프로드러그는 그 자체로서는 약물 활성을 거의 나타내지 않으나, 생체 내의 효소 반응 또는 화학 반응에 의해 원래의 약물로 복원시켜 활성을 나타내는 화합물을 의미하며, 프로광감응제(pro-photosensitizer; Pro-PS)는 프로드러그(pro-drug)의 일종으로서 그 자체로서는 활성이 없지만, 체내에 흡수되어 체내에서 대사됨으로써 광감응제(photosensitizer; PS)로 활성화되어 효과가 나타나게 된다.

선행기술문헌

특허문헌

[0004] (특허문헌 0001) 대한민국 공개특허공보 제10-2019-0099181호.

발명의 내용

해결하려는 과제

[0005] 본원은, 귀금속 나노바이피라미드 양단에 전이금속 나노입자를 포함하는 플라즈모닉 나노구조체 및 프로광감응제를 포함하며, 증식성 질환의 예방 또는 치료용인, 약학적 조성물 및 이를 이용하는 증식성 질환의 예방 또는 치료 방법을 제공하고자 한다.

[0006] 그러나, 본원이 해결하고자 하는 과제는 이상에서 언급한 과제로 제한되지 않으며, 언급되지 않은 또 다른 과제들은 아래의 기재로부터 통상의 기술자에게 명확하게 이해될 수 있을 것이다.

과제의 해결 수단

[0007] 본원의 제 1 측면은, 귀금속 나노바이피라미드 양단에 전이금속 나노입자를 포함하는 플라즈모닉 나노구조체 및 프로광감응제를 포함하며, 증식성 질환의 예방 또는 치료용인, 약학적 조성물을 제공한다.

[0008] 본원의 제 2 측면은, 제 1 측면에 따른 약학적 조성물을 체내에 주입하는 것을 포함하는, 증식성 질환의 예방 또는 치료 방법을 제공한다.

발명의 효과

- [0009] 본원의 구현예들에 따른 약학적 조성물은, 귀금속 나노바이피라미드 양단에 전이금속 나노입자를 포함하는 플라즈모닉 나노구조체 및 프로광감응제를 포함한다.
- [0010] 본원의 구현예들에 따른 상기 귀금속 나노바이피라미드는, 나노입자, 나노로드, 나노셸, 나노스타 등의 형상에 비해 열전자 전달도가 우수하고, 특히, 나노스타에 비해 그 형태가 단순하여 대량 생산이 용이하다.
- [0011] 본원의 구현예들에 따른 플라즈모닉 나노구조체는 글라이콜 키토산으로 코팅됨으로써 생체적합성이 증가할 수 있다.
- [0012] 본원의 구현예들에 따른 상기 플라즈모닉 나노구조체는 상기 프로광감응제에 포함된 알릴카바메이트기 분해 반응에 촉매로서 작용함으로써, 상기 프로광감응제를 광감응제로서 활성화시킬 수 있다.
- [0013] 본원의 구현예들에 따른 상기 플라즈모닉 나노구조체는 국소 표면 플라즈몬 공명으로 유도된 전이금속 나노입자의 생체 표면 반응을 활성화시킬 수 있다.
- [0014] 본원의 구현예들에 따른 상기 플라즈모닉 나노구조체의 국소 표면 플라즈몬 공명 유도에 의해 광열 요법(PTT; photothermal therapy) 및 광역학 치료(PDT; photodynamic therapy)가 가능할 수 있다.
- [0015] 본원의 구현예들에 따른 상기 플라즈모닉 나노구조체는 생물 직교 반응에 의해 광열 요법 및 케모테라피의 조합이 가능하다.
- [0016] 본원의 구현예들에 따른 상기 생물 직교 촉매는 상기 프로광감응제의 알릴카바메이트의 분해를 위한 전이금속 유도 생물 직교 반응에 사용될 수 있다.
- [0017] 본원의 구현예들에 따른 여기된 광감응제가 단일항 산소 및/또는 자유 라디칼을 생성함으로써 여기된 광열효과로 인해 종양 세포를 사멸 또는 괴사시킬 수 있다.
- [0018] 본원의 구현예들에 따른 상기 약학적 조성물은 종래 약학적 조성물보다 안정성 및 세포 독성이 높다.

도면의 간단한 설명

- [0019] 도 1은, 본원의 실시예들에 따른 글라이콜 키토산으로 코팅된 플라즈모닉 나노구조체의 제조 방법에 대한 모식도이다.
- 도 2는, 본원의 실시예들에 따른 암의 생 이종 이식(xenograft) 모델에서의 종양의 치료 전략을 나타낸 모식도이다.
- 도 3(a)는, 본원의 실시예들에 따른 Au NBP/Pd의 환형 고각도 암시야에서의 주사 투과 전자 현미경(STEM; scanning transmission electron microscopy)에 따른 이미지이고, 도 3(b) 내지 도 3(d)는, 각각 Au NBP, Pd NP 및 Au NBP/Pd의 에너지 분산형 X-선 분광분석법(EDS 또는 EDX; energy dispersive x-ray spectroscopy)에 따른 이미지이다.
- 도 4는, Au NBP(청색) 및 Au NBP/Pd(적색)의 Uv-vis 스펙트럼 그래프이다.
- 도 5는, 본원의 실시예들에 따른 Au NBP/Pd의 유한 차분 시간 영역 방법(FDTD; finite-difference time-domain method) 시뮬레이션을 나타낸 그래프이다.
- 도 6은, 대조군(ctrl; 물 사용), Au NBP 및 Au NBP/Pd의 시간에 따른 광열 가열 곡선을 나타낸 그래프이다.
- 도 7(a)는, Au NBP/Pd의 농도가 0 μ L(대조군), 5 μ L, 10 μ L, 25 μ L 및 50 μ L인 경우에서 시간에 따른 프로-형광(pro-fluorescent)의 형광 강도를 나타낸 그래프이고, 도 7(b)는, Au NBP의 농도가 0 μ L(대조군), 5 μ L, 10 μ L, 25 μ L 및 50 μ L인 경우에서 시간에 따른 프로-형광의 형광 강도를 나타낸 그래프이다. 도 7(c)는, 프로광감응제, 프로광감응제 + 레이저(Laser), Au NBP, Au NBP + 레이저, Au NBP/Pd, Au NBP/Pd(고온, 60 $^{\circ}$ C) 및 Au NBP/Pd + 레이저로 처리한 프로-형광의 형광 강도를 나타낸 그래프이다.
- 도 8은, 본원의 실시예에 따른 Au NBP/Pd + Pro-PS + L808 + L655를 사용한 조성물의 파장에 따른 ABDA의 흡수 스펙트럼을 나타낸 것이다.
- 도 9(a)는, 대조군(ctrl; 물+ABDA 사용), Pro-PS, Au NBP, Au NBP/Pd, Pro-PS + 레이저, Au NBP + 레이저 및 Au NBP/Pd + 레이저를 사용한 조성물의 378 nm에서 ABDA 흡수의 흡광도 비율(A/A_0)을 나타낸 그래프이다. 도 9(b)는, 대조군(ctrl; 물 사용), Pro-PS, Pro-PS + Au NBP, Pro-PS + Au NBP/Pd, Pro-PS + 레이저, Pro-PS +

Au NBP + 레이저 및 Pro-PS + Au NBP/Pd + 레이저의 시간 경과에 따른 흡광도 비율(A/A_0)에 대한 음의 자연 로그의 그래프이다.

도 10(a)는, DW, Au NBP/Pt, Au NBP/Pd 및 Au NBP를 사용한 경우, 시간에 따른 Pro-PS 형광 강도를 나타낸 그래프이고, 도 10(b)는, 대조군(ctrl; 물 사용), Au NBP/Pt, Au NBP/Pd, Au NBP, Au NBP/Pt + 레이저 및 Au NBP/Pd + 레이저를 사용한 경우, 상대적인 Pro-PS 형광 강도를 나타낸 그래프이다.

도 11(a)는, Pro-PS가 포함되어 있지 않은 물질에서 레이저를 조사하지 않은 경우, Au NBP/Pd의 광학밀도가 0일 때 (대조군; ctrl) 및 상기 Au NBP/Pd의 다양한 광학밀도($OD = 0.013, 0.025, 0.05, 0.1, 0.2$ 및 0.4)에 따른 세포 생존도를 나타낸 그래프이며, 도 11(b)는, 레이저를 조사하지 않은 경우, 프로광감응제의 농도가 $0 \mu\text{g/mL}$ (대조군; ctrl)일 때 및 상기 프로광감응제의 다양한 농도($12.5 \mu\text{g/mL}, 25 \mu\text{g/mL}, 50 \mu\text{g/mL}, 100 \mu\text{g/mL}$ 및 $200 \mu\text{g/mL}$)를 사용하여 나타낸 세포 생존도를 나타낸 그래프이다.

도 12는, 대조군(ctrl; 아무것도 처리하지 않은 세포), Au NBP/Pd, Pro-PS, Au NBP/Pd + Pro-PS, L808, L655, L808 + L655, Au NBP/Pd + L808, Au NBP /Pd + L808 + L655, Pro-PS + L655, Pro-PS + L808 + L655, Au NBP/Pd + Pro-PS + L655 및 Au NBP/Pd + Pro-PS + L808 + L655의 세포 생존도 그래프이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

- [0020] 이하, 첨부한 도면을 참조하여 본 발명이 속하는 기술 분야에서 통상의 지식을 가진 자가 용이하게 실시할 수 있도록 본원의 구현예 및 실시예를 상세히 설명한다. 그러나 본원은 여러 가지 상이한 형태로 구현될 수 있으며 여기에서 설명하는 구현예 및 실시예에 한정되지 않는다. 그리고 도면에서 본 발명을 명확하게 설명하기 위해서 설명과 관계없는 부분은 생략하였으며, 명세서 전체를 통하여 유사한 부분에 대해서는 유사한 도면 부호를 붙였다.
- [0021] 본원 명세서 전체에서, 어떤 부분이 다른 부분과 "연결"되어 있다고 할 때, 이는 "직접적으로 연결"되어 있는 경우뿐 아니라, 그 중간에 다른 소자를 사이에 두고 "전기적으로 연결"되어 있는 경우도 포함한다.
- [0022] 본원 명세서 전체에서, 어떤 부재가 다른 부재 "상에" 위치하고 있다고 할 때, 이는 어떤 부재가 다른 부재에 접해 있는 경우뿐 아니라 두 부재 사이에 또 다른 부재가 존재하는 경우도 포함한다.
- [0023] 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.
- [0024] 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.
- [0025] 본원 명세서 전체에서 사용되는 정도의 용어 “~ 하는 단계” 또는 “~의 단계”는 “~를 위한 단계”를 의미하지 않는다.
- [0026] 본원 명세서 전체에서, 마쿠시 형식의 표현에 포함된 "이들의 조합(들)"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.
- [0027] 본원 명세서 전체에서, "A 및/또는 B"의 기재는, "A 또는 B, 또는 A 및 B"를 의미한다.
- [0028] 본원 명세서 전체에서, "근적외선(near-infrared, NIR)"의 기재는, 레이저의 650 nm 내지 900 nm 영역의 파장으로서, 생체 조직을 잘 투과하고, 특히 연조직의 경우 보통 4 cm 내지 10 cm의 깊이까지 투과가 이루어질 수 있는 것을 의미한다.
- [0029] 본원 명세서 전체에서 "핫 캐리어"의 기재는, 고체 내에서 결정 격자와 열 평형하고 있지 않은 전자 또는 정공의 캐리어를 의미한다.
- [0031] 이하, 본원의 구현예를 상세히 설명하였으나, 본원이 이에 제한되지 않을 수 있다.
- [0033] 본원의 제 1 측면은, 귀금속 나노바이피라미드 양단에 전이금속 나노입자를 포함하는 플라즈모닉 나노구조체 및

프로광감응제를 포함하며, 증식성 질환의 예방 또는 치료용인, 약학적 조성물을 제공한다.

- [0034] 본원의 일 구현예에 있어서, 상기 플라즈모닉 나노구조체의 크기는 약 70 nm 내지 약 100 nm일 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다. 구체적으로, 상기 플라즈모닉 나노구조체의 크기는 약 70 nm 내지 약 100 nm, 약 70 nm 내지 약 95 nm, 약 70 nm 내지 약 90 nm, 약 70 nm 내지 약 85 nm, 약 70 nm 내지 약 80 nm 또는 약 70 nm 내지 약 75 nm일 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다. 본원의 일 구현예에 있어서, 상기 귀금속 나노바이피라미드는 Au, Ag, Rh, Re 및 Rb에서 선택되는 하나 이상을 포함하는 것일 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다. 본원의 일 구현예에 있어서, 상기 귀금속 나노바이피라미드는 Au를 포함하는 것일 수 있다.
- [0035] 본원의 일 구현예에 있어서, 상기 귀금속 나노바이피라미드는 나노입자, 나노로드, 나노셸 등에 비해 강한 국소 전기장을 가져 열전자 발생이 우수하며, 상기 나노스타의 형상에 비해 더욱 균일한 입자 합성이 가능하여 흡광도에 있어서, 더욱 샤프한 FWHM(반치전폭; full width at half maximum)을 갖는 장점이 있다.
- [0036] 본원의 일 구현예에 있어서, 상기 전이금속 나노입자는 Pt, Pd, Cu, Mn, Fe, Ni 및 Co에서 선택되는 하나 이상을 포함하는 것일 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다. 본원의 일 구현예에 있어서, 상기 전이금속 나노입자는 Pd를 포함하는 것일 수 있다.
- [0037] 본원의 일 구현예에 있어서, 상기 플라즈모닉 나노구조체는 생물 직교 촉매일 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다. 본원의 일 구현예에 있어서, 상기 플라즈모닉 나노구조체는 생물 직교 반응에 의해 광열 요법 및 케모테라피의 조합이 가능하다.
- [0038] 본원의 일 구현예에 있어서, 상기 생물 직교 촉매는 프로광감응제의 알릴카바메이트기의 분해를 위한 전이금속 유도 생물 직교 반응에 사용될 수 있다.
- [0039] 본원의 일 구현예에 있어서, 상기 플라즈모닉 나노구조체에 의해 형성되는 핫 캐리어(hot carriers)에 의해, 전이금속 나노입자가 생물 직교 촉매 활성을 증폭시킬 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다. 여기서, 상기 핫 캐리어는, 예를 들어, 열 전자 또는 열 정공을 포함하는 것일 수 있으나, 이에 제한되지 않을 수 있다.
- [0040] 본원의 일 구현예에 있어서, 상기 플라즈모닉 나노구조체는 국소적인 표면 플라즈몬 공명으로 유도된 전이금속 나노입자의 생체 표면 반응을 활성화시킬 수 있다.
- [0041] 본원의 일 구현예에 있어서, 상기 플라즈모닉 나노구조체는 글라이콜 키토산(GC; glycol chitosan)에 의해 코팅되는 것일 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다. 구체적으로, 상기 플라즈모닉 나노구조체에 글라이콜 키토산을 코팅함으로써 생체적합성을 증가시킬 수 있다.
- [0042] 본원의 일 구현예에 있어서, 상기 프로광감응제는 알릴카바메이트기를 포함하고, 상기 알릴카바메이트기가 분해됨에 따라 상기 프로광감응제는 광감응제로서 활성화되는 것일 수 있다. 구체적으로, 상기 플라즈모닉 나노구조체가 프로광감응제에 포함된 알릴카바메이트기 분해 반응에 촉매로서 작용함으로써, 상기 프로광감응제를 광감응제로서 활성화시킬 수 있다.
- [0043] 본원의 일 구현예에 있어서, 상기 광감응제는 단일항 산소 및/또는 자유 라디칼을 생성하는 것일 수 있다.
- [0044] 본원의 일 구현예에 있어서, 상기 광감응제는 프탈로시아닌계(phtalocyanine) 화합물, 포르피린계(phorphyrins) 화합물, 클로린계(chlorins) 화합물, 박테리오클로린계(bacteriochlorins) 화합물, 나프탈로시아닌계(naphthalocyanines) 화합물 및 5-아미노레불린 에스테르계(5-aminoevuline esters) 화합물에서 선택되는 하나 이상일 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다.
- [0045] 본원의 일 구현예에 있어서, 상기 광감응제는 상기 플라즈모닉 나노구조체와 상기 광감응제 사이의 소수성 상호작용, 파이-파이 상호작용, 정전기적 상호작용, 수소결합, 배위결합, 공유결합 등의 다양한 분자간의 상호작용에 의해 로딩된 것일 수 있다.
- [0046] 본원의 일 구현예에 있어서, 상기 광감응제는 플라즈모닉 나노구조체에 로딩하는 방법이 아닌, 주입하는 방법을 사용하며, 상기 플라즈모닉 나노구조체가 존재할 때만 활성을 가지는 특징이 있다. 결과적으로, 상기 플라즈모닉 나노구조체가 종양에 잘 포집되므로, 종양 조직에서 광감응제와 반응함으로써 활성화되고, 그 결과 종양을 치료하게 된다.
- [0047] 본원의 일 구현예에 있어서, 상기 증식성 질환은 신생물, 종양, 암, 백혈병, 건선, 뼈 질환, 섬유증성 장애, 및 죽상동맥경화증에서 선택되는 하나 이상을 포함하는 것일 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다.

- [0048] 본원의 일 구현예에 있어서, 상기 암은 고형 종양, 혈액암, 결장직장암, 자궁암, 자궁근종, 수막종, 폐암, 소세포성 폐암, 비소세포성 폐암, 위장관암, 대장암, 장암, 유방암, 난소암, 전립선암, 고환암, 간암, 신장암, 방광암, 췌장암, 뇌암, 육종, 골육종, 카포시 육종 및 흑색종에서 선택되는 하나 이상을 포함하는 것일 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다.
- [0049] 본원의 일 구현예에 있어서, 상기 약학적 조성물은 (a) 귀금속 나노바이피라미드에 금속 셸을 도입하여 금속 나노입자를 생성하고, (b) 상기 금속 나노입자에 전이금속 나노입자 전구체 및 환원제를 주입하여 상기 귀금속 나노바이피라미드 양단에 상기 전이금속 나노입자 배치된 나노자임을 수득하는 것을 포함하는 제조방법에 따라 제조된 것일 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다.
- [0050] 본원의 일 구현예에 있어서, 상기 (a)에서, 상기 금속 셸은 Ag, Rh, Cu 및 Co 에서 선택되는 하나 이상을 포함하는 것일 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다.
- [0051] 본원의 일 구현예에 있어서, 상기 환원제는 소듐 테트라 하이드로보레이트(NaBH_4), 리튬 알루미늄 하이드라이드(LiAlH_4), 히드라진(hydrazine), 포타슘 테트라하이드로보레이트(KBH_4), 요오드화수소산(hydriodic acid), 아스코르브 산(ascorbic acid) 및 하이드로퀴논에서 선택되는 하나 이상을 포함하는 것일 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다.
- [0053] 본원의 제 2 측면은, 제 1 측면에 따른 약학적 조성물을 체내에 주입하는 것을 포함하는, 증식성 질환의 예방 또는 치료 방법을 제공한다.
- [0054] 본원의 제 1 측면과 중복되는 부분들에 대해서는 상세한 설명을 생략하였으나, 본원의 제 1 측면에 대해 설명한 내용은 본원의 제 2 측면에서 그 설명이 생략되었다더라도 동일하게 적용될 수 있다.
- [0055] 본원의 일 구현예에 있어서, 상기 약학적 조성물은 인간 또는 인간을 제외한 개체에 투여하는 것을 포함하는 것일 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다. 구체적으로, 상기 약학적 조성물을 인간 또는 인간을 제외하는 개체에 투여하는 것은, 본 발명에 적용 가능한 투여 방법이면 제한 없이 사용될 수 있다.
- [0056] 본원의 일 구현예에 있어서, 상기 약학적 조성물은 종래 약학적 조성물보다 안정성 및 세포 독성이 높다.
- [0057] 본원의 일 구현예에 있어서, 상기 증식성 질환의 예방 또는 치료 방법은 이중 레이저를 동시 또는 순차적으로 조사함으로써 수행되는 것일 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다.
- [0058] 본원의 일 구현예에 있어서, 상기 플라즈모닉 나노구조체는 근적외선 조사시 플라즈모닉 현상에 의해 열을 방출하는 것일 수 있다. 여기서, 상기 근적외선은 통상적인 파장 범위의 근적외선을 의미하는 것일 수 있고, 구체적으로, 상기 나노바이피라미드의 크기(상기 장축 및 상기 단축의 길이) 조절을 통해 약 600 nm 이상의 파장 범위의 근적외선일 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다.
- [0059] 본원의 일 구현예에 있어서, 근적외선 조사에 의해 광역학 치료(PDT; photodynamic therapy) 및 광열 요법(PTT; photothermal therapy) 효과가 나타나는 것일 수 있다.
- [0060] 본원의 일 구현예에 있어서, 상기 플라즈모닉 나노구조체의 국소 표면 플라즈몬 공명 유도에 의해 광열요법 및 광역학 치료가 가능할 수 있다.
- [0061] 본원의 일 구현예에 있어서, 상기 플라즈모닉 나노구조체는 생물 직교 반응에 의해 광열 요법 및 케모테라피의 조합이 가능하다.
- [0062] 본원의 일 구현예에 있어서, (a) 상기 약학적 조성물에 1차 레이저를 조사함으로써 상기 프로광감응제는 광감응제로서 활성화되고, (b) 상기 광감응제에 2차 레이저를 조사함으로써 상기 광감응제를 여기시키는 것을 포함하는 것일 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다.
- [0063] 상기 프로광감응제는 기저상태에 있을 때 독성을 나타내지 않으나, 특정 파장의 광을 흡수하면 단일항 상태로 여기되며, 상기 단일항 상태의 프로광감응제 중 일부는 형광의 형태로 에너지를 발산하면서 기저 상태로 돌아가고, 대부분은 삼중항 상태로 전이된다.
- [0064] 본원의 일 구현예에 있어서, 상기 (a)에서, 상기 약학적 조성물에 포함되는 상기 플라즈모닉 나노구조체는 상기 프로광감응제에 포함되는 알릴카바메이트기의 분해 반응에 촉매로서 작용하는 것일 수 있으나, 이에 제한되는

것은 아니다.

[0065] 본원의 일 구현예에 있어서, 상기 1차 레이저의 파장은 약 750 nm 내지 약 1,300 nm이고, 상기 2차 레이저의 파장은 상기 광감응제를 여기시킬 수 있는 범위의 파장인 것일 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다. 구체적으로, 상기 1차 레이저는 약 750 nm 내지 약 1,300 nm, 약 750 nm 내지 약 1,200 nm, 약 750 nm 내지 약 1,100 nm, 약 750 nm 내지 약 1,000 nm, 약 750 nm 내지 약 900 nm, 약 750 nm 내지 약 800 nm, 약 800 nm 내지 약 1,300 nm, 약 800 nm 내지 약 1,200 nm, 약 800 nm 내지 약 1,100 nm, 약 800 nm 내지 약 1,000 nm, 약 800 nm 내지 약 900 nm, 약 900 nm 내지 약 1,300 nm, 약 900 nm 내지 약 1,200 nm, 약 900 nm 내지 약 1,100 nm 또는 약 900 nm 내지 약 1,000 nm의 파장일 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다. 본원의 일 구현예에 있어서, 상기 1차 레이저의 파장은 약 808 nm 내지 약 1280 nm일 수 있다. 본원의 일 구현예에 있어서, 상기 1차 레이저의 파장은 약 808 nm일 수 있다. 구체적으로, 상기 1차 레이저는 프로광감응제를 광감응제로서 활성화하는 목적으로 사용되며, 상기 2차 레이저는 광감응제에 따라 고정된 파장으로서, 상기 광감응제의 기능기에 따라 파장이 달라진다. 예를 들어, 광감응제가 MB인 경우, 상기 2차 레이저는 약 550 nm 내지 약 750 nm, 약 550 nm 내지 약 700 nm, 약 600 nm 내지 약 750 nm, 약 600 nm 내지 약 700 nm, 약 650 nm 내지 약 750 nm, 또는 약 650 nm 내지 약 700 nm의 파장을 가진 레이저일 수 있다. 예를 들어, 광감응제가 MB인 경우, 상기 2차 레이저는 약 655 nm의 파장을 가진 레이저일 수 있다.

[0066] 본원의 일 구현예에 있어서, 상기 플라즈모닉 나노구조체는 808 nm에서 흡광 광학 밀도가 0.1일 때, 상기 귀금속의 함량은 약 1 $\mu\text{g/mL}$ 내지 약 5 $\mu\text{g/mL}$ 이고, 상기 전이금속의 함량은 약 1 $\mu\text{g/mL}$ 내지 약 3 $\mu\text{g/mL}$ 일 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다. 구체적으로, 상기 귀금속의 함량은 약 2.4 $\mu\text{g/mL}$ 이고, 상기 전이금속의 함량은 약 1.9 $\mu\text{g/mL}$ 일 수 있다.

[0067] 본원의 일 구현예에 있어서, 상기 (b)에서, 여기된 광감응제는 단일항 산소 및/또는 자유 라디칼을 생성하며, 상기 단일항 산소 및/또는 상기 자유 라디칼은 종양 세포를 사멸 또는 괴사시키는 것일 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다.

[0068] 본원의 일 구현예에 있어서, 상기 증식성 질환은 신생물, 종양, 암, 백혈병, 건선, 뼈 질환, 섬유증성 질환, 및 죽상동맥경화증에서 선택되는 하나 이상을 포함하는 것일 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다.

[0069] 본원의 일 구현예에 있어서, 상기 암은 고형 종양, 혈액암, 결장직장암, 자궁암, 자궁근종, 수막종, 폐암, 소세포성 폐암, 비소세포성 폐암, 위장관암, 대장암, 장암, 유방암, 난소암, 전립선암, 고환암, 간암, 신장암, 방광암, 췌장암, 뇌암, 육종, 골육종, 카포시 육종 및 흑색종에서 선택되는 하나 이상을 포함하는 것일 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다.

[0071] 이하, 본원에 대하여 실시예를 이용하여 좀더 구체적으로 설명하지만, 하기 실시예는 본원의 이해를 돕기 위하여 예시하는 것일 뿐, 본원의 내용이 하기 실시예에 한정되는 것은 아니다.

[0073] [실시예]

[0074] 1. 물질

[0075] 금(III) 클로라이드 삼수화물(gold(III) chloride trihydrate)($\text{HAuCl}_4 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$; $\geq 99.9\%$ 미량 금속 기준), 트리소듐 시트레이트 이수화물(trisodium citrate dihydrate), 소듐 보로하이드라이드(sodium borohydride, NaBH_4 , 99%), 헥사데실트리메틸암모늄 브로마이드(CTAB; hexadecyltrimethylammonium bromide, $\geq 98\%$), 질산 은(AgNO_3 , $\geq 99.0\%$), 아스코르브 산(AA; ascorbic acid), 헥사데실트리메틸암모늄 클로라이드(CTAC; hexadecyltrimethylammonium chloride, $\geq 98.0\%$), 글라이콜 키토산(GC; glycol chitosan $\geq 60\%$, crystalline), 3-(4,5-디메틸티아졸-2-일)-2,5-디페닐 테트라졸륨 브로마이드(MTT; 3-(4,5-dimethylthiazol-2-yl)-2,5-diphenyl tetrazolium bromide), 팔라듐(II) 클로라이드(PdCl_2 ; palladium(II) chloride)를 Sigma-Aldrich에서 구입하였다. 암모니아 용액($\text{NH}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$, 30%)을 Daejung Chemical에서 구입하였다. 상기 용매들은 수령한 상태로 추가 정제 없이 사용하였다.

[0076] 2. Au 나노바이피라미드의 합성

[0077] Au 나노바이피라미드(Au NBP)을 씨드-매개 방법(seed-mediated method)에 의해 합성하였다. 씨드 용액은 플라스틱 튜브에서 증류수(DI; deionized water, 9.625 mL) 중에서 HAuCl_4 (0.01 M, 0.125 mL) 및 트리소듐 시트레이트 수용액(0.01 M, 0.25 mL)을 새로 제조한 빙냉(ice-cold) NaBH_4 수용액(0.01 M, 0.15 mL)과 혼합함으로써 제조하였다. 10 초 동안 인버전 혼합(inversion mixing)한 후, 생성된 황갈색(brownish-yellow) 씨드 용액을 사용 전에 실온에서 2 시간 동안 유지하였다. HAuCl_4 (0.01 M, 2 mL), AgNO_3 (0.01 M, 0.4 mL), HCl (1 M, 0.8 mL) 및 아스코르브 산(0.1 M, 0.32 mL)을 CTAB 용액(0.1 M, 40 mL)에 순차적으로 첨가하여 성장 용액을 제조하였다. 상기 용액이 무색으로 변한 후, 상기 씨드 용액(0.6 mL)을 성장 용액에 주입하여, 10 초 동안 완만하게 인버전 혼합하였다. 상기 반응 용액을 밤새 실온에서 방치하여 Au NBP를 수득하였다.

[0078] 3. Au 나노바이피라미드의 정제

[0079] 상기 Au 나노바이피라미드를 Ag 과성장-유도 분리 접근(overgrowth-induced separation approach)을 사용하여 정제하였다. 정제 과정을 위해, 상기 성장한 Au 나노바이피라미드 용액(40 mL)을 11,000 rpm에서 20 분 동안 원심분리 하였다. Ag 과성장(overgrowth)을 수행하기 위해, 침전물을 CTAC 용액(0.08 M, 20 mL)에 재분산시키고, 이어서 AgNO_3 (0.01 M, 8 mL) 및 아스코르브 산(0.1 M, 4 mL)을 순차적으로 첨가하였다. 상기 생성된 용액을 60 °C의 오븐에서 4 시간 동안 반응시켰다. 상기 바이메탈 Au/Ag 생성물을 10,500 rpm에서 20 분 동안 원심분리 하였다. 상기 침전물을 CTAB (0.1 M, 10 mL)에 재분산하고 실온에서 하룻밤 동안 방치하였다. 이 기간 동안 Au/Ag 헤테로나노로드(heteronanorods)가 뭉치고 침전되는 반면, 상층액에 남아있는 구형(Au 코어)@(Ag 셸) 나노입자는 버려졌다. 상기 침전물을 물(10 mL)에 재분산하였으며, 상기 생성된 용액에 $\text{NH}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$ (30 wt%, 0.4 mL) 및 H_2O_2 (6 wt%, 0.2 mL)를 순차 방식으로 1 시간 간격으로 4 회 첨가하였다. 상기 과정 동안, 상기 Ag 셸이 점차적으로 에칭되었고, 상기 플라스틱 튜브의 바닥에 침전된 AgCl 을 형성하였다. 투명한 상층액을 조심스럽게 수집하여 11,000 rpm에서 20 분 동안 원심분리 하였다. 생성물을 CTAB 용액(0.01 M, 10 mL)에 재분산하여 Au 나노바이피라미드를 정제하였다.

[0080] 4. 팔라듐-팁 처리된(palladium-tipped) Au 나노구조체의 합성

[0081] Pd 팁핑은 상기 Au 나노바이피라미드 상에 Ag를 증착함으로써 촉진하였다. 상기 Ag는 Pd와의 갈바닉 치환 반응을 유도함으로써 Au 나노바이피라미드에 상기 Pd가 도입될 수 있게 하는 역할을 한다. 특히, 정제된 Au 나노구조체(광학밀도, OD 세로 플라즈몬 피크에서 0.7)를 8,000 rpm으로 15 분 동안 원심분리 하였다. 상기 침전물을 CTAC 용액(0.8 M, 8 mL)에 재분산한 후, 온화한 교반 하에서 AgNO_3 (0.01 M, 40 μL) 및 아스코르브 산(ascorbic acid) (0.1 M, 20 μL)을 첨가하여 혼합하였다. 상기 혼합물 용액을 오븐(60°C)에서 인큐베이션하고 4 시간 동안 유지하였다. 상기 과정에서, Ag는 상기 Au 나노구조체 상에서 과성장하여 Au@Ag 나노구조체를 형성하였다. 상기 생성된 샘플을 7,500 rpm에서 15 분 동안 3 회 원심분리 하였다. 상기 침전물을 CTAB 용액(3 mM, 2 mL)에 재분산하였다. 상기 Au 나노구조체의 팁에서 금속 나노입자들의 형성은 실온에서 밤새 온화한 교반 하에 Pd 전구체인 H_2PdCl_4 (1 mM, 52.4 μL) 및 환원제인 아스코르브 산(10 mM, 52.4 μL)을 순차적으로 첨가함으로써 수행하였다. 상기 생성한 샘플을 7,000 rpm에서 10 분 동안 원심분리 하였다. 상기 침전물을 추가 사용을 위해 3 mM CTAB 용액에 재분산하여, 팔라듐-팁 처리된 Au 나노구조체를 형성하였다. 이때, 갈바닉 치환 반응에 의해 Pd 나노입자가 Au NBP의 양 끝단에 도입되었다.

[0082] 5. 팔라듐 팁 Au 나노구조체에 글라이콜 키토산 코팅

[0083] 제조한 Au 나노구조체 용액을 원심분리 하여 과량의 CTAB를 제거한 후 증류수에 재분산하였다. 그 후, 폴리(소듐 4-스티렌설포네이트)(PSS; poly(sodium 4-styrenesulfonate, 분자량: $7 \times 10^4 \text{ g mol}^{-1}$) 용액을 주입하고 상기 용액을 밤새 교반하였다. 다음 날, 과량의 상기 PSS를 제거하고 생성물을 원심분리 하여 물로 세척하였다. 새롭게 제조한 PSS-캡핑된 Au 나노구조체는 생물적합성(biocompatibility)을 증가시키기 위해 농도가 1 mg/mL인 글라이콜 키토산(GC; glycol chitosan) 용액이 도입된 증류수에 재분산하였다. 밤새 교반한 후, 원심분리함으로써 과량의 GC를 제거하고, 추가 사용을 위해 침전물을 증류수에 재분산하였으며, Au 나노바이피라미드/Pd를 포함하는 플라즈모닉 나노구조체에 글라이콜 키토산을 합성하는 약학적 조성물의 합성 과정 모식도를 도 1에 나타내었다. 구체적으로, 도 1은, 글라이콜 키토산으로 코팅된 플라즈모닉 나노구조체의 제조 방법에 대한 모식도이다.

[0084] 6. 암 예방 또는 치료 방법

[0085] 암의 생 이종 이식(xenograft) 모델에서의 종양의 치료 전략을 나타낸 모식도를 도 2에 나타내었다. 도 2를 보

면 알 수 있듯이, 양 끝단에 생물 직교 촉매인 Pd 나노입자가 도입된 구조체(Au NBP/Pd)를 세포에 전달한 후, 프로광감응제(Pro-PS)처리 후 1 시간 동안 인큐베이션함으로써 상기 Pro-PS를 암세포에 전달하였다. 그 후, 808 nm 레이저를 조사하여 플라즈모닉 현상에 기인함으로써 Pd 나노입자들의 생물 직교 촉매 활성을 향상하였으며, 그로 인해 Pro-PS가 광감응제(PS)로 효과적으로 전환되었다. 이때 상기 PS를 여기하는 655 nm 레이저를 조사하여 효과적으로 단일항 산소(singlet oxygen)를 형성하였으며, 형성된 상기 단일항 산소와 플라즈모닉 효과에 의해 여기된 광열 효과를 이용하여 암을 치료할 수 있다. 여기에서, 808 nm 레이저 조사는 광감응제를 더 활성화하는 것이며, 655 nm 레이저 조사는 상기 광감응제의 작용기에 따라 달라지고, 상기 광감응제에 따라 고정된 파장의 값을 가진다.

[0087] 실험예: Au 나노바이피라미드/Pd의 광학적 특성 분석

[0088] 1) 주사 투과 전자 현미경 및 에너지 분산형 X-선 분광분석법 이미지

[0089] 도 3(a)는, Au NBP/Pd의 환형 고각도 암시야(HAADF; high-angle annular dark field)에서의 주사 투과 전자 현미경(STEM; scanning transmission electron microscopy)에 따른 이미지이고, 도 3(b) 내지 도 3(d)는, 각각 Au NBP, Pd NP 및 Au NBP/Pd의 에너지 분산형 X-선 분광분석법(EDS 또는 EDX; energy dispersive x-ray spectroscopy)에 따른 이미지이다. 구체적으로, 도 3(a) 및 도 3(d)를 보면, Pd NP가 선택적으로 Au NBP 양 끝단에 도입된 것을 확인할 수 있다.

[0090] 2) Uv-vis 스펙트럼

[0091] Au NBP 및 Au NBP/Pd의 Uv-vis 스펙트럼을 측정하였으며, 그 결과를 도 4에 나타내었다. 구체적으로, 도 4는 Au NBP(청색) 및 Au NBP/Pd(적색)의 Uv-vis 스펙트럼을 나타낸 그래프이다. 여기에서 상기 Au NBP 및 Au NBP/Pd 모두 808 nm의 파장에서 피크를 나타내었으며, 이에 따라 808 nm에서 Au NBP 및 Au NBP/Pd가 808 nm에서 흡수를 가지는 것을 확인할 수 있다.

[0092] 3) 유한 차분 시간 영역 방법

[0093] 유한 차분 시간 영역 방법(FDTD; finite-difference time-domain method) 시뮬레이션 데이터를 통하여, 전자기장 증폭 현상을 확인하였으며, 그 결과를 도 5에 나타내었다. 구체적으로, 도 5는, Au NBP/Pd의 유한 차분 시간 영역 방법 시뮬레이션 데이터를 나타낸 그래프이며, 도 5를 보면, 상기 FDTD 시뮬레이션을 통해 Au NBP/Pd 양 끝단에 국소적으로 강한 전자기장 증폭 현상이 나타남을 확인할 수 있으며, 상기 강한 전자기장 증폭 현상은 Pd NP의 촉매 활성 향상에 중요한 역할을 할 수 있다.

[0094] 4) 시간에 따른 온도 향상 프로파일

[0095] 시간에 따른 온도 변화를 알아보기 위하여 광열 가열 곡선을 측정하였다. 도 6을 통하여, 대조군(ctrl, 흑색; 물 사용), Au NBP(청색) 및 Au NBP/Pd(적색)의 시간에 따른 광열 가열 곡선을 확인할 수 있다. 구체적으로, 동일한 파장대에서 동일한 광학 밀도(optical density)를 갖는 Au NBP 및 Au NBP/Pd의 경우, 10 분 동안의 레이저 조사 시 비슷한 수준으로 온도가 올라가는 것을 확인할 수 있는 반면, 대조군(ctrl)은 시간에 따른 온도의 변화가 거의 없음을 확인할 수 있다. 상기 Au NBP 및 Au NBP/Pd를 사용한 경우, 10 분 동안 약 20℃ 정도의 온도가 상승하였으며, 이것은 온도 상승만으로도 암세포를 사멸시킬 수 있다는 것을 의미한다. 상기 Au NBP 및 Au NBP/Pd를 사용한 경우, 레이저 조사 시간이 길어질수록 온도의 변화가 커짐을 확인할 수 있고, 상기 생물 직교 촉매 활성이 온도에 영향을 받음을 알 수 있다. 다만, 도 6에서 상기 Au NBP 및 Au NBP/Pd를 사용한 경우 모두 비슷한 효과를 나타내는데, 이것은 온도의 영향만으로 생물 직교 촉매 활성에서 프로광감응제가 광감응제로 활성화할 수 없으며, Au NBP/Pd의 존재하에서 온도의 영향을 받아 프로광감응제가 광감응제로 활성화하는 것임을 나타낸다(도 7(c)). 따라서, 향후 생물 직교 촉매 활성에서 온도 및 상기 나노구조체에 의한 플라즈모닉 현상이 상기 촉매 활성의 주된 증폭 요인임을 입증하는 것이다.

[0096] 5) 생물 직교 촉매 활성

[0097] 생물 직교 촉매 모델로는 알릴카바메이트 분해(allylcarbamate cleavage)를 사용하였다. 먼저 농도별로 알릴 그룹(allyl group)이 붙어있는 Pro-PS(광감응제)의 전환 효율(conversion efficiency)을 형광 변화를 통해 확인하였으며, 그 결과를 도 7에 나타내었다.

[0098] 구체적으로, 도 7(a)는, Au NBP/Pd의 농도가 0 μ L(대조군), 5 μ L, 10 μ L, 25 μ L 및 50 μ L인 경우에서 시

간에 따른 프로-형광(pro-fluorescent)의 형광 강도를 나타낸 그래프이다. 도 7(a)을 보면 알 수 있듯이, Au NBP/Pd의 농도가 증가함에 따라 시간에 따른 형광 강도가 점차 증가하였으며, Au NBP/Pd의 농도가 50 μ L일 때 형광 강도가 가장 많이 증가함을 알 수 있다. 이것은 상기 Au NBP/Pd가 효과적으로 알릴 그룹을 분해한다는 것을 의미한다. 도 7(b)는, Au NBP의 농도가 0 μ L(대조군), 5 μ L, 10 μ L, 25 μ L 및 50 μ L인 경우에서 시간에 따른 프로-형광의 형광 강도를 나타낸 그래프 이다. 도 7(b)에서도 마찬가지로, Au NBP의 농도가 증가함에 따라 시간에 따른 형광 강도가 점차 증가함을 알 수 있으며, Au NBP의 농도가 0 μ L(대조군)인 경우 형광 강도가 가장 낮은 것을 확인하였다. 도 7(a) 및 도 7(b)를 보았을 때, 도 7(a)의 Au NBP/Pd의 농도에 따른 형광 강도는 도 7(b)의 Au NBP 농도에 따른 형광 강도보다 더 큼을 알 수 있으며, 이것은 Au NBP만으로는 생물 직교 촉매 활성이 거의 없음을 의미한다.

[0099] 도 7(a) 및 도 7(b)를 참고하여, 상대 강도(relative intensity) 결과를 도 7(c)에 나타내었다. 구체적으로, 도 7(c)는, Pro-PS, Pro-PS + 레이저, Au NBP, Au NBP + 레이저, Au NBP/Pd, Au NBP/Pd(고온) 및 Au NBP/Pd + 레이저로 처리한 프로 형광의 형광 강도를 나타낸 그래프이다. 도 7(c)을 보면 알 수 있듯이, 상기 Au NBP/Pd에 레이저를 조사한 경우, 레이저를 조사하지 않은 경우보다 약 1,000배 이상 형광 세기가 증가되는 것을 확인할 수 있었으며, 이것은 플라스모닉 구조체에 의해 형성되는 핫 캐리어(hot carrier)가 Pd NP의 생물 직교 촉매 활성을 효과적으로 증폭시킨 결과임을 알 수 있다.

[0100] 6) 단일항 산소의 검출 실험

[0101] 9,10-안트라센디일-비스(메틸렌)디말론산(ABDA; 9,10-anthracenediyl-bis(methylene)dimalonic acid)는 단일항 산소를 검출할 수 있는 물질로서 상기 단일항 산소에 감소되는 ABDA 흡광을 통해 단일항 산소를 검출하는 방법이다. Pro-PS(5 mg/mL, 5 μ L + TEA 2 μ L)를 30 분(2 W/cm^2) 동안 808 nm 레이저 조사 유무에 관계없이 다양한 샘플과 함께 배양하였다. 반응물을 ABDA 용액(1 mg/mL, 100 μ L, DW 1.9 mL)과 혼합하고 655 레이저(0.3 W/cm^2)를 조사함으로써 전환된 PS의 광역학적 특성을 실험하였으며, 그 결과를 도 8에 나타내었다. 도 8은, Au NBP/Pd + Pro-PS + L808 + L655를 사용한 조성물의 파장에 따른 ABDA의 흡수 스펙트럼을 나타낸 것이다. 구체적으로, 도 8에서, 시간이 지남에 따라 ABDA 흡광이 줄어들며, 이것은 단일항 산소가 생성되는 것을 의미하며, 전환된 PS의 광역학적 특성은 ABDA의 하락을 통해 확인할 수 있다.

[0102] Au NBP/Pd + 레이저의 흡광도를 측정한 결과를 도 9에 나타내었다. 구체적으로, 도 9(a)는, 대조군(ctrl; 물 + ABDA 사용), Pro-PS, Au NBP, Au NBP/Pd, Pro-PS + 레이저, Au NBP + 레이저 및 Au NBP/Pd + 레이저를 사용한 조성물의 378 nm에서 ABDA 흡수의 흡광도 비율(A/A_0)을 나타낸 그래프이다. 도 9(a)에서, 상기 Au NBP/Pd + 레이저(Pro-PS 주입 및 808 nm 레이저, 655 nm 레이저 조사)의 ABDA 흡광이 다른 물질들을 사용한 경우에 비해 현저히 감소한 것을 확인할 수 있었으며, 이를 통해 생물 직교 촉매에 의해 활성화된 PS가 효과적으로 단일항 산소를 형성하는 것을 유추할 수 있다. 도 9(b)는, 대조군(ctrl; 물 사용), Pro-PS, Pro-PS + Au NBP, Pro-PS + Au NBP/Pd, Pro-PS + 레이저, Pro-PS + Au NBP + 레이저 및 Pro-PS + Au NBP/Pd + 레이저의 시간 경과에 따른 흡광도 비율(A/A_0)에 대한 음의 자연 로그의 그래프이다. 도 9(b)에서는 상기 Pro-PS + Au NBP/Pd + 레이저의 경우, 시간에 따른 자연로그의 흡광도 비율이 가장 많이 증가됨을 알 수 있다.

[0103] 7) Au NBP/Pd 및 Au NBP/Pt의 활성 비교

[0104] Au NBP/Pd 이외에 다른 생물 직교 촉매인 Au NBP/Pt를 활용하여 Pro-PS 형광 변화를 관찰하였으며, 그 결과를 도 10(a) 및 도 10(b)에 나타내었다. 구체적으로, 도 10(a)는 DW, Au NBP/Pt, Au NBP/Pd 및 Au NBP를 사용한 경우, 시간에 따른 Pro-PS 형광 강도를 나타낸 그래프이다. 도 10(a)를 보면 알 수 있듯이, Au NBP/Pt의 경우 Au NBP/Pd에 비해 효과가 현저히 낮음을 알 수 있다. 또한, 도 10(b)는, 대조군(ctrl; 물 사용), Au NBP/Pt, Au NBP/Pd, Au NBP, Au NBP/Pt + 레이저 및 Au NBP/Pd + 레이저를 사용한 경우, 다양한 농도에서의 Pro-PS 형광 강도를 나타낸 그래프이다. 도 10(b)를 보면 알 수 있듯이, Au NBP/Pd + 레이저를 사용한 경우, 다른 것보다 형광 강도가 가장 높음을 알 수 있다. 또한, 상기 Au NBP/Pd의 생물 직교 활성을 다양한 용매를 활용하여 확인한 결과를 도 10(c)에 나타내었다.

[0105] 9) 세포 생존 테스트

[0106] 생물 직교 활성을 in-vitro하에서 검증하였으며, 그 결과를 도 11에 나타내었다. 먼저 생물 직교 활성 촉매와 Pro-PS의 레이저를 조사하지 않은 조건(dark 조건)하에서의 Hela 세포에 대하여 세포 독성을 평가하였다. 구체적으로, 도 11(a)는 Pro-PS가 포함되어 있지 않은 물질에서 레이저를 조사하지 않은 경우, Au NBP/Pd의 광학밀

도가 0일 때 (대조군; ctrl), 및 상기 Au NBP/Pd의 다양한 광학밀도(OD = 0.013, 0.025, 0.05, 0.1, 0.2 및 0.4)에 따른 세포 생존도를 나타낸 그래프이며, 도 11(b)는, 레이저를 조사하지 않은 경우, 프로광감응제의 농도가 0 $\mu\text{g/mL}$ (대조군; ctrl)일 때 및 상기 프로광감응제의 다양한 농도(12.5 $\mu\text{g/mL}$, 25 $\mu\text{g/mL}$, 50 $\mu\text{g/mL}$, 100 $\mu\text{g/mL}$ 및 200 $\mu\text{g/mL}$)제를 사용하여 나타낸 세포 생존도를 나타낸 그래프이다. 도 11(a)와 도 11(b)를 보면 알 수 있듯이, 레이저를 조사하지 않은 경우, 세포 생존도가 높음을 알 수 있고, 이것은 낮은 세포 독성을 가짐을 의미한다. 이를 통해 레이저를 조사한 경우 높은 세포 독성을 나타냄을 유추할 수 있다. 또한, 상기 결과로 인해 두 물질(Au NBP/Pd 및 Pro-PS)이 생물 친화적이라는 것을 의미한다.

[0107] Pro-PS를 사용한 조성물(Au NBP/Pd + Pro-PS + L808 + L655)을 사용하여 세포 생존도를 측정하였으며, 그 결과를 도 12에 나타내었다. 도 12는, 대조군(ctrl), Au NBP/Pd, Pro-PS, Au NBP/Pd + Pro-PS, L808, L655, L808 + L655, Au NBP/Pd + L808, Au NBP /Pd + L808 + L655, Pro-PS + L655, Pro-PS + L808 + L655, Au NBP/Pd + Pro-PS + L655 및 Au NBP/Pd + Pro-PS + L808 + L655의 세포 생존도 그래프이다. 도 12에서 볼 수 있듯이, Au NBP/Pd + Pro-PS + L808 + L655에서의 세포 생존도가 가장 낮음을 알 수 있어, 세포 독성이 가장 높음을 유추할 수 있고, 이를 통해 상기 Au NBP/Pd + 광감응제 + L808 + L655가 암치료 및 예방에 가장 효과적임을 유추할 수 있다.

[0109] 전술한 본원의 설명은 예시를 위한 것이며, 본원이 속하는 기술분야의 통상의 지식을 가진 자는 본원의 기술적 사상이나 필수적인 특징을 변경하지 않고서 다른 구체적인 형태로 쉽게 변형이 가능하다는 것을 이해할 수 있을 것이다. 그러므로 이상에서 기술한 실시예들은 모든 면에서 예시적인 것이며 한정적이 아닌 것으로 이해해야만 한다. 예를 들어, 단일형으로 설명되어 있는 각 구성 요소는 분산되어 실시될 수도 있으며, 마찬가지로 분산된 것으로 설명되어 있는 구성 요소들도 결합된 형태로 실시될 수도 있다.

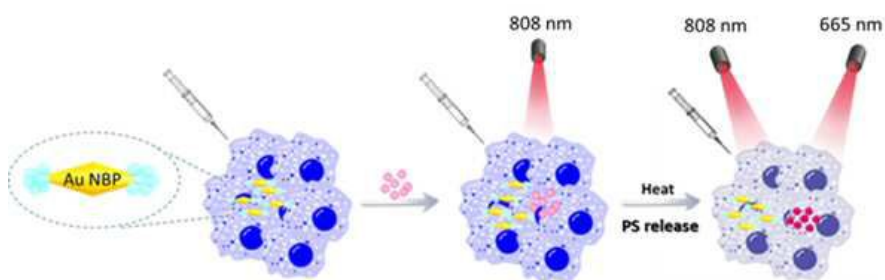
[0110] 본원의 범위는 상기 상세한 설명보다는 후술하는 특허청구범위에 의하여 나타내어지며, 특허청구범위의 의미 및 범위, 그리고 그 균등 개념으로부터 도출되는 모든 변경 또는 변형된 형태가 본원의 범위에 포함되는 것으로 해석되어야 한다.

도면

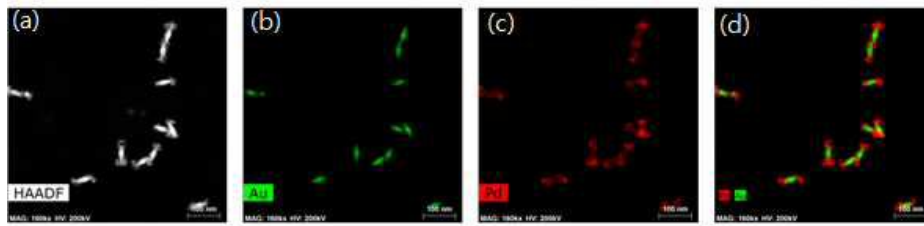
도면1



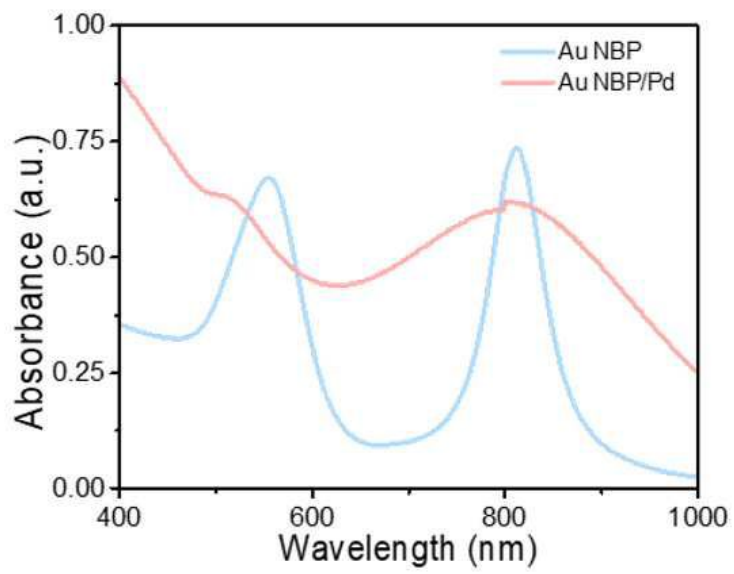
도면2



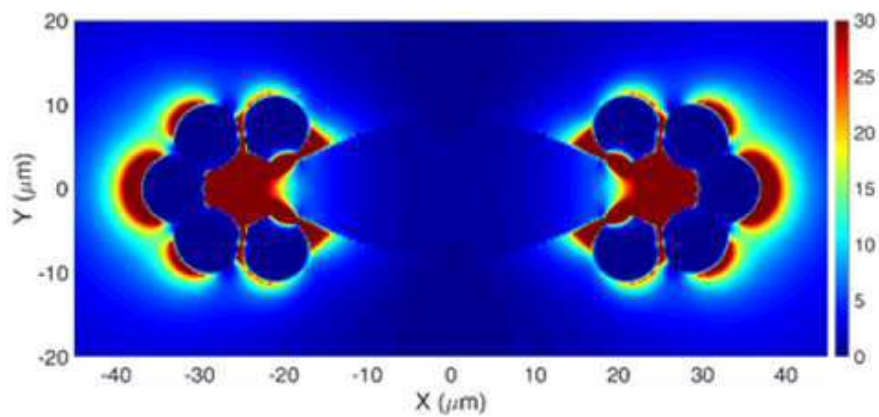
도면3



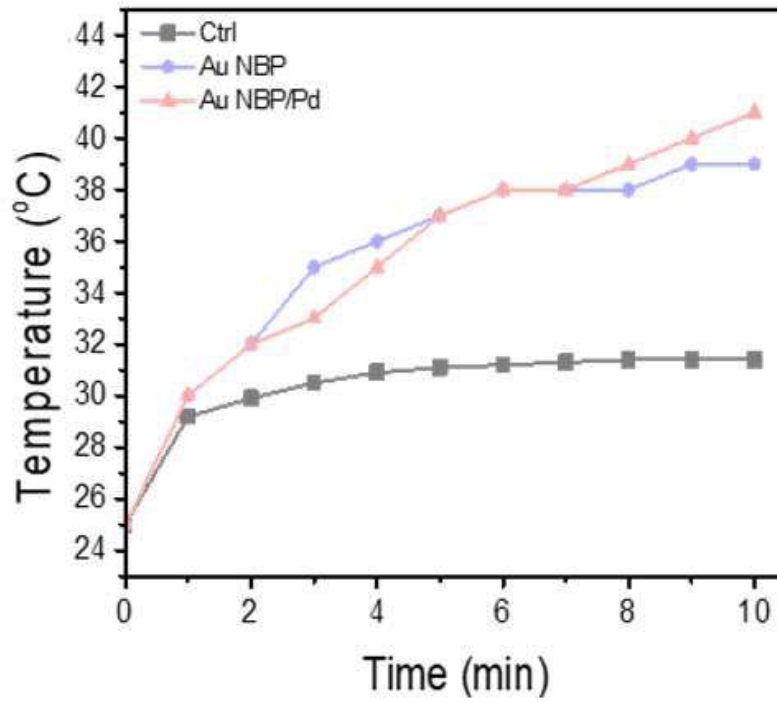
도면4



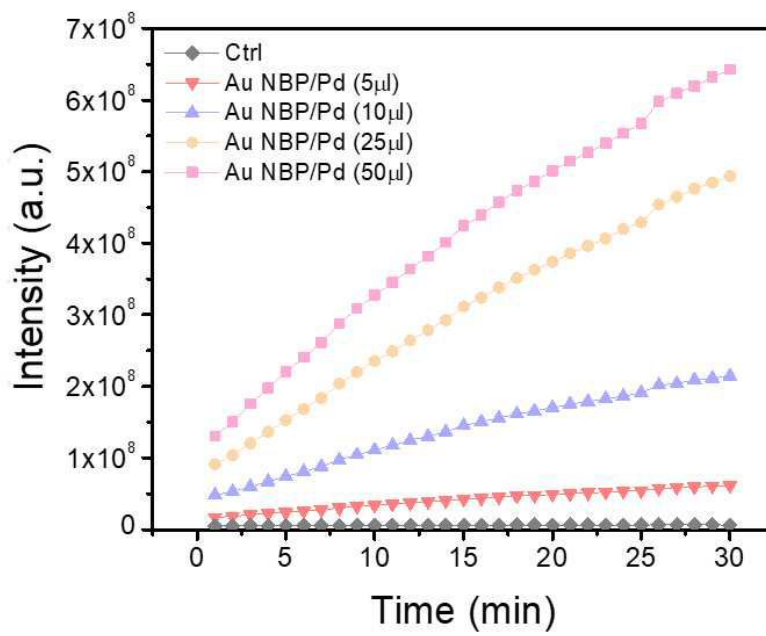
도면5



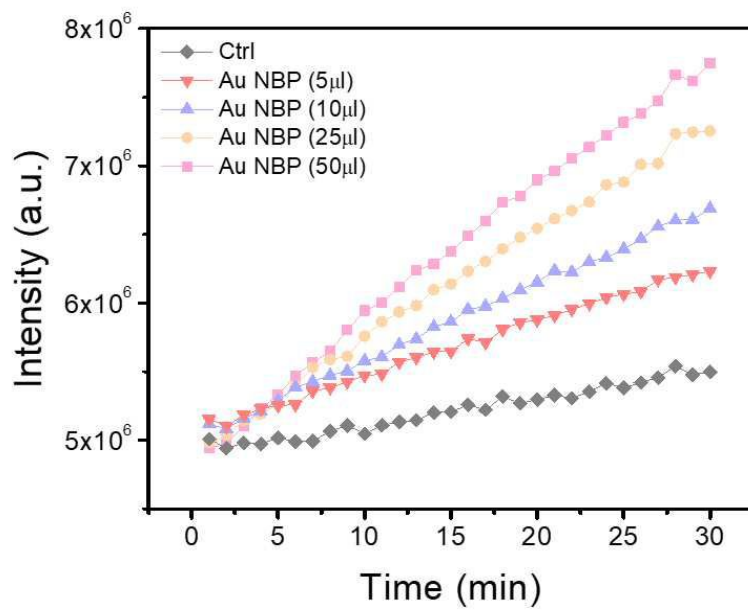
도면6



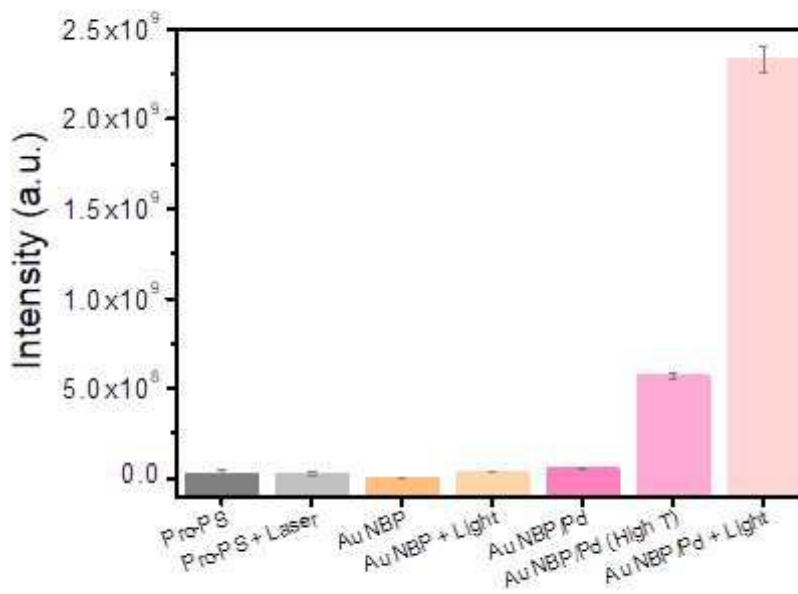
도면7a



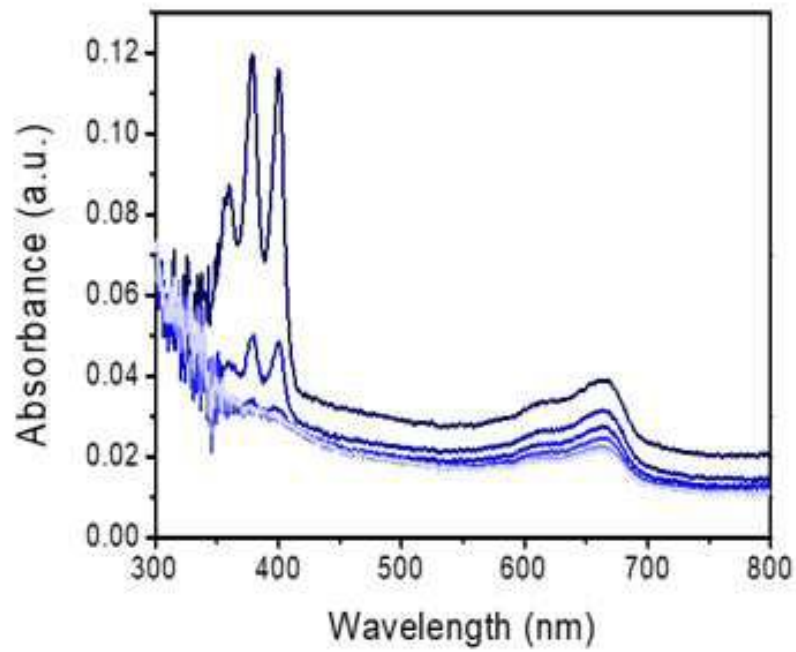
도면7b



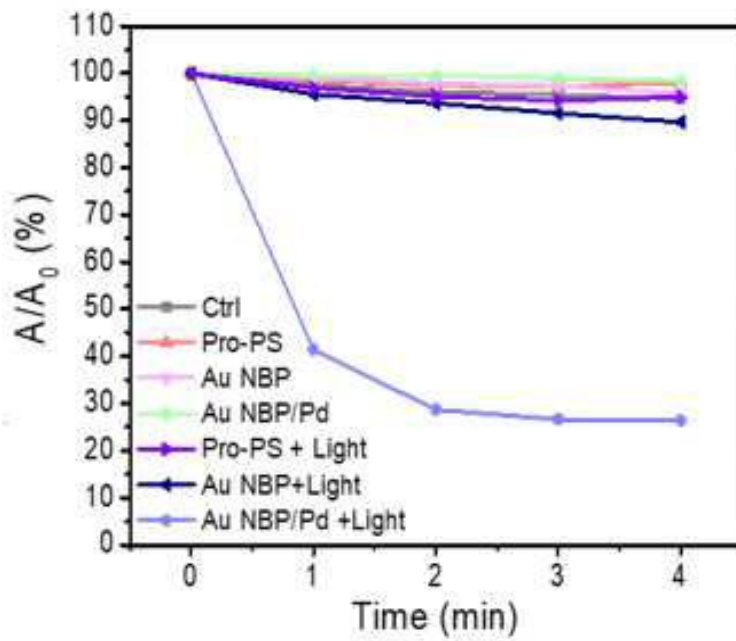
도면7c



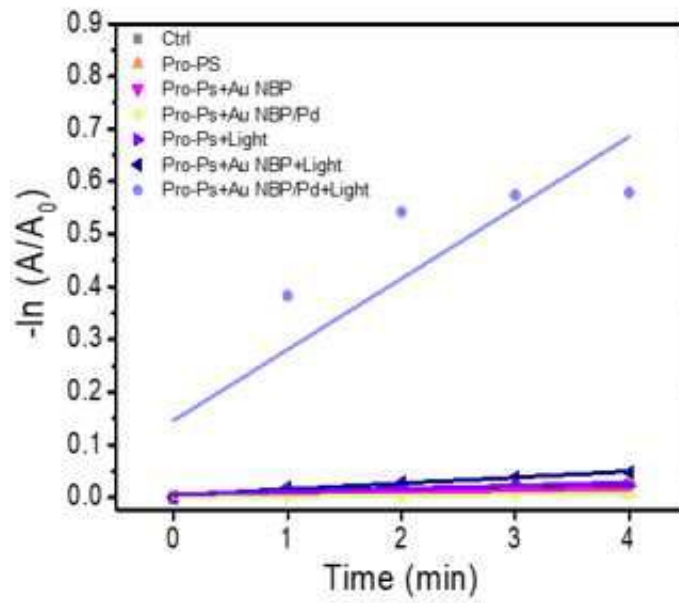
도면8



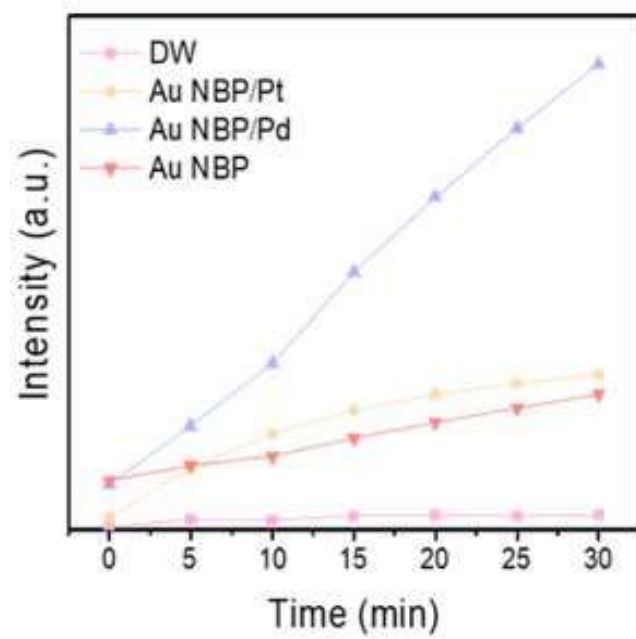
도면9a



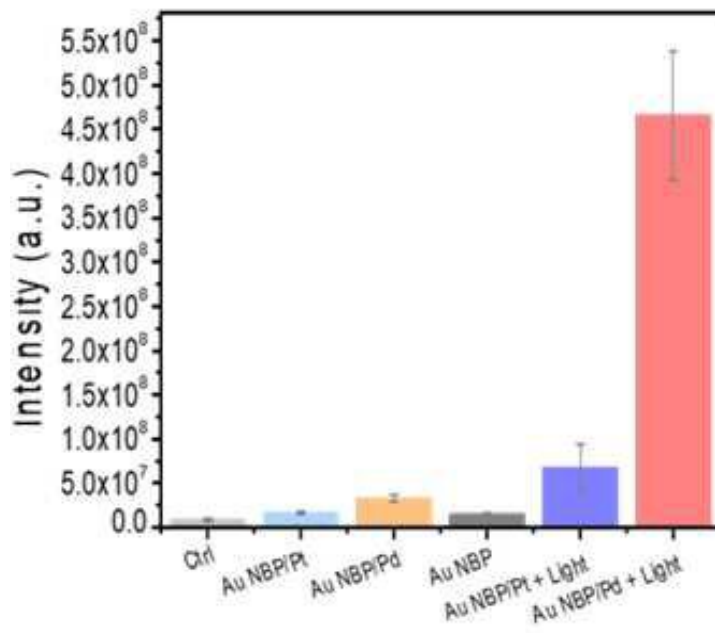
도면9b



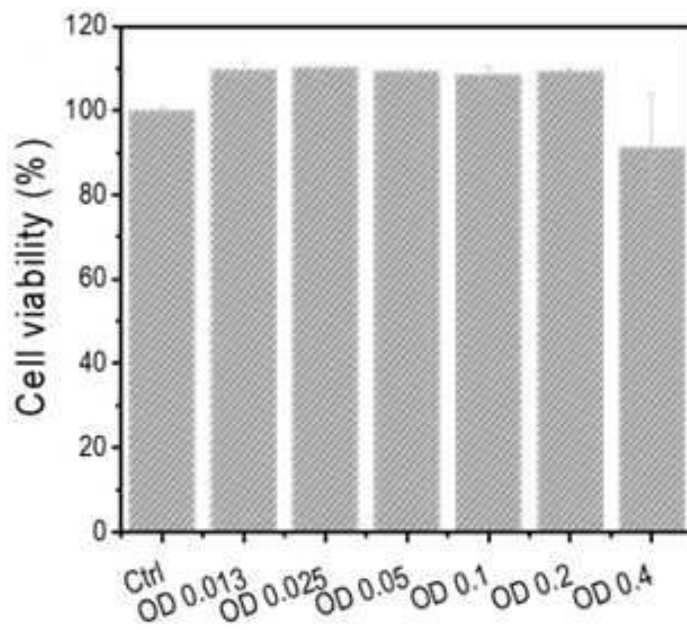
도면10a



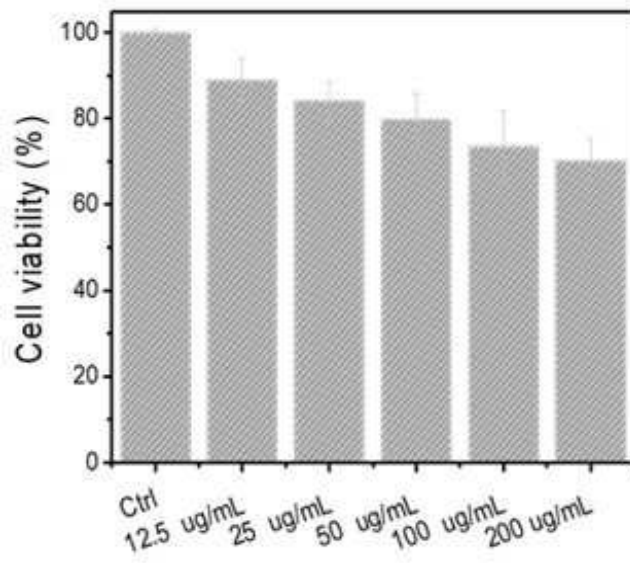
도면10b



도면11a



도면11b



도면12

