



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2024년05월27일
 (11) 등록번호 10-2666251
 (24) 등록일자 2024년05월10일

- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 9/127 (2006.01) *A61K 47/50* (2017.01)
A61K 9/51 (2006.01)
- (52) CPC특허분류
A61K 9/127 (2013.01)
A61K 47/6911 (2017.08)
- (21) 출원번호 10-2017-7017322
- (22) 출원일자(국제) 2015년11월24일
 심사청구일자 2020년11월02일
- (85) 번역문제출일자 2017년06월23일
- (65) 공개번호 10-2017-0093860
- (43) 공개일자 2017년08월16일
- (86) 국제출원번호 PCT/EP2015/077425
- (87) 국제공개번호 WO 2016/083333
 국제공개일자 2016년06월02일
- (30) 우선권주장
 14306875.7 2014년11월25일
 유럽특허청(EPO)(EP)
- (56) 선행기술조사문헌
 Journal of Pharmaceutical Sciences, vol. 88,
 No. 1, January 1999
 JP2012067040 A
 KR1020110075051 A

- (73) 특허권자
큐라디즘
 프랑스 75012 파리 튀 드 와띠니 60
- (72) 발명자
제르맹 마띠유
 프랑스 94500 샹뻬니 쉬르 마른 아브뉴 마르크스
 도르무아 3 앙뜨레 4
메이르 마리-에디뜨
 프랑스 94160 생 망드 스킴아르 뉁제세 3
 (뒷면에 계속)
- (74) 대리인
특허법인코리아나

전체 청구항 수 : 총 11 항

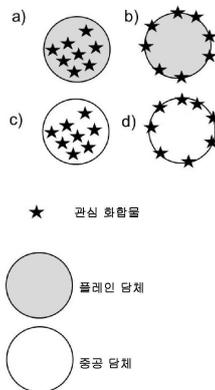
심사관 : 이미경

(54) 발명의 명칭 **약학적 조성물, 이의 제조 및 용도**

(57) 요약

본 발명은, (i) 하나 이상의 생체적합성 나노입자, 및 (ii) 하나 이상의 관심 화합물, 전형적으로 하나 이상의 약학적 화합물을 포함하는 하나 이상의 담체의 조합을 포함하는 약학적 조성물로서, 상기 하나 이상의 관심 화합물을 필요로 하는 대상에게 투여되며, 여기서 하나 이상의 생체적합성 나노입자, 및 하나 이상의 관심 화합물을 (뒷면에 계속)

대표도 - 도1



포함하는 하나 이상의 담체의 조합이, 관심 화합물(들)의 효율을 증대시키는, 약학적 조성물에 관한 것이다. 생체적합성 나노입자의 가장 긴 치수는 전형적으로 약 4 내지 약 500 nm 이고, 이의 절대 표면 전하값은 10 mV (|10 mV|) 이상이다. 담체에는 임의의 표면 입체구조 안정화제가 없다. 본 발명은 또한 약학적 화합물(들)을 이를 필요로 하는 대상에 투여하는데 사용되는 상기와 같은 조성물로서, 하나 이상의 생체적합성 나노입자, 및 하나 이상의 약학적 화합물을 포함하는 하나 이상의 담체가, 상기 약학적 화합물을 필요로 하는 대상에 개별적으로, 전형적으로는 5 분 초과 내지 약 72 시간 사이에서 서로에서 하나씩 투여되는 조성물에 관한 것이다.

(52) CPC특허분류

A61K 47/6929 (2017.08)

A61K 9/0009 (2013.01)

A61K 9/51 (2013.01)

(72) 발명자

포띠에 아네스

프랑스 75006 파리 튀 생뜨-뵈브 6

레비 로랑

프랑스 75014 파리 불르바르 라스빠이유 246

명세서

청구범위

청구항 1

약학적 화합물을 필요로 하는 대상에서의 치료, 예방 또는 진단 방법에 사용하기 위한, (i) 생체적합성 지질계 나노입자로서 리포솜, 및 (ii) 약학적 화합물 또는 약학적 화합물들을 포함하는 지질 담체의 조합을 포함하는 약학적 조성물로서, 여기서 리포솜의 가장 긴 치수는 4 nm 내지 500 nm 이고, 리포솜의 표면 전하값은 음수이고 - 10 mV 미만이고, 지질 담체는 리포솜 또는 미셀이고, 지질 담체에는 텍스트란, 폴리시알산 (PSA), 히알루론산, 키토산, 헤파린, 폴리비닐 피롤리돈 (PVP), 폴리비닐 알코올 (PVA), 폴리아크릴아미드, 폴리(에틸렌 글리콜) (PEG), 및 PEG-계 공중합체로부터 선택되는 중합체가 없거나 노출되지 않으며, 약학적 화합물 또는 화합물들이 담체에 캡슐화되거나 또는 함침되고, 상기 치료, 예방 또는 진단 방법은 약학적 화합물 또는 화합물들을 포함하는 담체를 대상에게 투여하는 단계 및 리포솜을 투여하는 별개의 단계를 포함하고, 상기 리포솜은 약학적 화합물 또는 화합물들을 포함하는 담체 전 5 분 초과 내지 72 시간 사이에서 대상에 투여되고, 여기서 리포솜은 약학적 화합물로서 사용되지 않는, 약학적 조성물.

청구항 2

제 1 항에 있어서, 담체가 플레인 (plain) 담체인 약학적 조성물.

청구항 3

제 1 항에 있어서, 담체가 중공 (hollow) 담체인 약학적 조성물.

청구항 4

제 1 항에 있어서, 담체의 표면에 임의의 폴리에틸렌 글리콜 (PEG) 중합체가 없는 약학적 조성물.

청구항 5

제 1 항 내지 제 4 항 중 어느 한 항에 있어서, 생체적합성 나노입자, 및 약학적 화합물 또는 화합물들을 포함하는 담체의 병용 투여가, 임의의 생체적합성 나노입자 또는 담체의 부재 하에서의 상기 화합물 또는 화합물들의 표준 치료적 투여량 또는 투여량들에 의해 유도된 치료적 유익 및 독성과 비교할 때, 대상에 대하여, 감소된 독성을 갖고 상기 약학적 화합물 또는 화합물들의 치료적 유익을 유지하거나, 또는 동등하거나 감소된 독성을 갖고 상기 약학적 화합물 또는 화합물들의 치료적 유익을 증가시키는 약학적 조성물.

청구항 6

제 1 항 내지 제 4 항 중 어느 한 항에 있어서, 생체적합성 나노입자, 및 약학적 화합물 또는 화합물들을 포함하는 담체의 병용 투여가, 상기 화합물 또는 화합물들의 표준 치료적 투여량 또는 투여량들과 비교할 때, 대상에 대하여 동등한 독성 또는 감소된 독성을 갖고 동일한 치료적 유익을 유지하거나, 또는 대상에 대하여 동등하거나 감소된 독성을 갖고 치료적 유익을 증가시키면서, 투여되는 약학적 화합물 또는 화합물들의 치료적 투여량 또는 투여량들의 10% 이상의 감소를 가능하게 하는 약학적 조성물.

청구항 7

제 1 항 내지 제 4 항 중 어느 한 항에 있어서, 나노입자가, 제 1 항에 언급된 약학적 화합물을 필요로 하는 대상에게 나노입자의 투여 후, 1 시간 내지 6 주 내에 상기 나노입자가 투여되었던 대상으로부터 제거되는 약학적 조성물.

청구항 8

제 1 항 내지 제 4 항 중 어느 한 항에 있어서, 약학적 화합물이 소분자, 표적화 소분자, 세포독성 화합물 또는 전이 금속 배위 착물인 약학적 조성물.

청구항 9

제 1 항 내지 제 4 항 중 어느 한 항에 있어서, 약학적 화합물이 시간-제어 확산, 담체 침식 또는 담체 분해에 의해 담체로부터 방출되는 약학적 조성물.

청구항 10

제 1 항 내지 제 4 항 중 어느 한 항에 있어서, 약학적 화합물이 세포내 또는 세포외 자극에 반응하여 담체로부터 방출되는 약학적 조성물.

청구항 11

제 1 항 내지 제 4 항 중 어느 한 항에 있어서, 담체가 전자기 방사선, 초음파 및 자기장에 노출될 때, 약학적 화합물이 담체로부터 방출되는 약학적 조성물.

청구항 12

삭제

청구항 13

삭제

청구항 14

삭제

청구항 15

삭제

청구항 16

삭제

청구항 17

삭제

청구항 18

삭제

청구항 19

삭제

청구항 20

삭제

발명의 설명

기술 분야

본 발명은, 하나 이상의 관심 화합물을 필요로 하는 대상에게 투여되는, (i) 하나 이상의 생체적합성 나노입자, 및 (ii) 하나 이상의 관심 화합물, 전형적으로는 하나 이상의 약학적 화합물을 포함하는 하나 이상의 담체의 조합을 포함하는 약학적 조성물로서, 여기서 하나 이상의 생체적합성 나노입자, 및 하나 이상의 관심 화합물을 포함하는 하나 이상의 담체의 조합이, 관심 화합물(들)의 효율을 증대시키는, 약학적 조성물에 관한 것이다. 생체적합성 나노입자의 가장 긴 치수는 전형적으로 약 4 내지 약 500 nm 이고, 이의 절대 표면 전하값은 10 mV (|10 mV|) 이상이다. 담체에는 임의의 표면 입체구조 안정화제가 없다.

[0001]

[0002] 본 발명은 또한 관심 화합물(들)을 이를 필요로 하는 대상에 투여하는데 사용되는 상기와 같은 조성물로서, 한 면에 하나 이상의 나노입자, 및 다른 면에 관심 화합물(들)을 포함하는 하나 이상의 담체가, 바람직하게는 상기 대상에 순차적으로, 전형적으로는 서로 5 분 초과 내지 약 72 시간 사이에서 하나씩 투여되는 조성물에 관한 것이다.

[0003] 하나 이상의 생체적합성 나노입자, 및 관심 화합물(들)을 포함하는 하나 이상의 담체의, 대상에의 조합된, 및 전형적으로는 순차적인 투여는, 전형적으로 임의의 생체적합성 나노입자 및/또는 담체의 부재 하에서의, 표준 약학적 투여량으로 투여 시의 상기 화합물(들)에 의해 유도된 약학적 유익 및 독성과 비교할 때, 상기 대상에서의 이의 감소된 독성에 대한 상기 관심 화합물(들)의 약학적 (즉 치료적, 예방적 또는 진단적) 유익을 유지하거나, 또는 동등하거나 감소된 독성에 대한 이의 약학적 유익을 증가시킨다.

[0004] 본 발명의 약학적 조성물은 전형적으로 임의의 생체적합성 나노입자 및/또는 담체의 부재 하에서의 상기 화합물(들)의 표준 약학적 투여량(들)과 비교할 때, 대상에 대하여 동등한 독성, 바람직하게는 감소된 독성에 대한 동일한 약학적 유익을 유지하거나, 또는 대상에 대하여 동등하거나 감소된 독성에 대한 약학적 유익을 증가시키면서, 전형적으로는 투여되는 화합물(들)의 약학적 투여량(들)의 10% 이상의 감소를 가능하게 한다.

배경 기술

[0005] 환자에게 보다 안전하고 보다 효율적으로 치료 및 진단제를 전달하기 위한 나노기술의 사용은, 지난 수 십년 간 해당 분야에서 관심이 높아졌다. 이의 생체 내 분포 프로파일의 제어로 인한 약물의 치료적 효능을 최대화 하기 위하여 의도된, 약물 전달 시스템, 전형적으로는 리포솜, 에멀전 또는 미셀과 같은 담체가 등장했다. 이러한 시스템은 난용성 약물을 캡슐화하고, 약물을 파괴 또는 제거로부터 보호하고/하거나, 약물의 혈액 순환 및 분포를 변경시킬 수 있는 가능성을 제공한다.

[0006] 제 1 세대 약물 전달 시스템 (DDS) 의 관찰된 신속한 혈액 클리어런스 (clearance) (단핵 식세포계 (MPS) 에 의한 이의 포획으로 인해) 은, 이의 표면에 부착될 때 DDS 에 "스텔스 (stealth)" 특성을 제공하도록 선택된 입체 구조 안정화제에 의해 변형된 표면을 나타내는 제 2 세대 DDS 의 개발을 촉진시켰다. 이러한 제제는 전형적으로 가요성 및/또는 친수성 중합체, 예컨대 폴리에틸렌 글리콜 (PEG) 중합체이고, 이는 전형적으로 약하게 음성 또는 양성인 표면 전하를 제공할 수 있다. 입체구조 안정화는 혈액 성분에서의 DDS 의 표면의 비(非)-특이적 결합을 방지하고, 단핵 식세포계 (MPS) 의 세포에 의한 생체내 이의 신속한 흡수 및 클리어런스를 감소시켜, DDS 혈액 순환 시간을 연장시킨다 [Jain K.R. and Stylianopoulos T. Delivering nanomedicine to solid tumors. Nature Reviews. Clinical Oncology 2010, 7, 653-664]. 리포솜 장기-순환 나노미립자 약학적 약물 전달 시스템 (NDDS) 은 가장 빈번하게 연구되는 NDDS 의 유형이지만; 합성 양친매성 중합체는 또한 이의 생체 내 분포를 변경시키기 위하여 다른 유형의 NDDS 를 입체적으로 안정화시키는데 사용되어 왔다 [Torchilin V.P. Multifunctional, stimuli-sensitive nanoparticulate systems for drug delivery. Nature Reviews. Drug Discovery 2014, 13, 813-827].

[0007] 치료 화합물의 이의 표적 부위로의 전달을 위해 유익한 것으로 간주되었던, 이러한 증가된 혈액 순환 시간 (즉 향상된 혈액 운반) 에도 불구하고, 가요성 및/또는 친수성 중합체 코팅, 전형적으로 PEG 코팅은, 약학적 화합물의 세포내 전달 (즉 이의 표적 부위에서의 화합물의 방출) 을 위태롭게 하여, 궁극적으로는 전달 시스템에 대한 활성의 손실을 초래하는 것으로 확인되었다. 이러한 한계를 극복하는 하나의 방법은, 절단 가능한 PEG 시스템을 사용하는 것이다. 하지만, 이러한 담체의 설계에 있어서의 복잡성의 증가는, 담체 표면 특성의 재현 가능성에 있어서 어려움을 생성하여, 배치 대 배치의 허용 가능하지 않은 가변성을 초래할 수 있다. 나아가, "스텔스" DDS 의 노출 범위는 보다 많은 부작용과 관련이 있다. DOXIL, 독소루비신 (doxorubicin) 을 포함하는 PEG화 (PEGylated) 리포솜 제형은, 예를 들어, 수족 증후군 또는 점막염과 같은 심각한 부작용을 생성하는 것으로 확인되었다. 리포솜의 친수성 코팅은 손바닥 및 발바닥의 에크린한선에서의 이의 축적을 촉진시키는 것으로 여겨졌다 [Pegylated liposomal doxorubicin-related palmar-plantar erythrodysesthesia ('hand-foot' syndrome). D. Lorusso et al. Annals of Oncology. 2007; 18, 1159-1164].

[0008] WO2005/063305 는, 가스-충전된 미세소포 (전형적으로 0.5 μm 이상의 크기를 가짐) 및 상기 미세소포와 관련된 성분 (약 100 nm 미만의 크기를 가짐) 을 포함하는 어셈블리에 관한 것이다. 수득된 어셈블리는 진단적 및/또는 치료적 활성 제형에서의 약학적 활성 성분으로서 사용된다. 2 가지 성분, 즉 가스-충전된 미세소포 및 미세소포 관련 성분은, 전형적으로는 표적화된 초음파 영상, 초음파-매개 약물 전달 및 기타 영상 기술을 포함하는 초음파 대조 영상 분야에서 영상을 향상시키기 위하여 동시에 투여된다.

[0009] 선행 기술로부터 명백하고 오랜 의학적 요구에도 불구하고, 약학적 화합물 (치료, 예방 및 진단 화합물 포함) 의 이의 표적 부위(들)로의 안전하고 효율적인 전달은 여전히 관심사로 남아있다. 상기 화합물이 목적하는 진단, 치료 또는 예방 효과를 얻도록 필수적이고 충분한 양으로 대상에서 이의 표적 부위에 도달하도록 하기 위하여, 화합물의 효능 및 안전성, 또는 다시 말해서 약제학적 화합물의 수송 및 방출을 개선시킬 필요가 분명히 있다.

발명의 내용

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0010] 본 발명은 이제 치료, 예방 또는 진단과 관련하여 이의 의도된 용도가 무엇이든지 간에, 관심 화합물 (본원에서는 또한 간단하게 "화합물" 로서 언급됨) 의 효율의 최적화를 가능하게 한다. (i) 하나 이상의 생체적합성 나노입자, 및 (ii) 하나 이상의 관심 화합물을 포함하는 하나 이상의 담체의 조합인, 본원에 기재된 조성물은, 하나 이상의 관심 화합물의 약동학적 파라미터를 최적화하여, 결과적으로, 예를 들어 이의 허용 가능하지 않은 독성으로 인해 달리 개발될 수 없었던 약제학적 화합물의 개발을 가능하게 한다. 전형적으로, 생체적합성 나노입자는, 예컨대 약학적 화합물로서, 즉 치료, 예방 또는 진단 화합물로서 사용되지 않는다.

[0011] 본 발명의 전형적인 조성물 (본원에서 일반적으로 "약학적 조성물" 로서 언급됨) 은, (i) 하나 이상의 생체적합성 나노입자, 및 (ii) 하나 이상의 화합물 ("관심 화합물") 을 포함하는 하나 이상의 담체의 조합을 포함하는 조성물로서, 생체적합성 나노입자 가장 긴 또는 가장 큰 치수는 전형적으로 약 4 nm 내지 약 500 nm 이고, 생체적합성 나노입자의 절대 표면 전하값은 10 mV 이상이고, 담체에는 임의의 표면 입체구조 안정화제가 없으며, 즉 가요성 및/또는 친수성 중합체가 없으며, 바람직하게는 PEG 와 같은 담체의 표면에 약하게 음 또는 양 전하를 보유하는 친수성 중합체가 없는, 조성물이다.

[0012] 전형적으로, (하나 이상의) 생체적합성 나노입자와 하나 이상의 관심 화합물을 포함하는 (하나 이상의) 담체 간의 비율은, 0.1/1 내지 1000/1 또는 0.5/1 내지 1000/1, 바람직하게는 0.5/1 내지 500/1, 보다 더욱 바람직하게는 0.5/1 내지 300/1 이다.

[0013] 예를 들어 나노입자의 크기 또는 시간 간격과 같은 값과 관련되는 경우의 용어, "약" 및 "대량" 은, 작은 변화로서 당업자에 의해 인지될 수 있는 지시된 값을 갖는 변화가, 관련이 있는 주제의 특성에 실질적으로 영향을 미치지 않으며, 상기 주제는 청구된 본 발명의 범위 내에 남아있다는 것을 나타낸다.

[0014] 본 발명의 바람직한 목적은, 하나 이상의 관심 화합물을 이를 필요로 하는 대상에 투여하는데 사용하기 위한, (i) 하나 이상의 생체적합성 나노입자, 및 (ii) 하나 이상의 관심 화합물, 전형적으로는 하나 이상의 약학적 화합물을 포함하는 하나 이상의 담체의 조합을 포함하는 약학적 조성물로서, 여기서 생체적합성 나노입자의 가장 긴 또는 가장 큰 치수는 약 4 nm 내지 약 500 nm 이고, 생체적합성 나노입자의 절대 표면 전하값은 10 mV (|10 mV|) 이상이고, 담체에는 임의의 표면 입체구조 안정화제가 없으며, 여기서 한면에 하나 이상의 생체적합성 나노입자 및 다른 면에 하나 이상의 관심 화합물을 포함하는 하나 이상의 담체는, 바람직하게는 상기 하나 이상의 관심 화합물을 필요로 하는 대상에 개별적으로, 전형적으로는 서로 5 분 초과 내지 약 72 시간 사이에서 하나씩 투여되고, 여기서 생체적합성 나노입자는 약학적 화합물과 같은 것으로서 사용되지 않는, 약학적 조성물이다.

[0015] 본 발명의 조성물을 통한, 하나 이상의 생체적합성 나노입자, 및 관심 화합물(들)을 포함하는 하나 이상의 담체의, 대상에의 조합된, 및 전형적으로는 순차적인 투여는, 전형적으로는 임의의 생체적합성 나노입자 및/또는 담체의 부재 하에서의 상기 화합물(들)의 표준 약학적 투여량에 의해 유도된 약학적 유익 및 독성과 비교할 때, 전형적으로 대상에 대하여 이의 감소된 독성에 대한 화합물(들)의 동일한 약학적 (즉 치료적, 예방적 또는 진단적) 유익을 가능하게 하거나 (유지하거나), 또는 대상에 대하여 이의 동등하거나 감소된 독성 (바람직하게는 감소된 독성) 에 대한 화합물(들)의 약학적 유익을 증가시킨다.

[0016] 본 발명의 약학적 조성물은 전형적으로 임의의 생체적합성 나노입자 및/또는 담체의 부재 하에서의 상기 화합물(들)의 표준 약학적 투여량(들)과 비교할 때, (i) 대상에 대하여 동등한 독성, 바람직하게는 감소된 독성에 대한 동일한 약학적 유익을 유지하거나, 또는 (ii) 대상에 대하여 동등하거나 감소된 독성에 대한 약학적 유익을 증가시키면서, 전형적으로는 투여되는 약학적 (즉 치료적, 예방적 또는 진단적) 화합물(들)의 투여량(들)의 10% 이상, 바람직하게는 15% 이상의 감소를 가능하게 한다.

[0017] 생체적합성 나노입자

- [0018] 입자의 형상이 이의 "생체적합성" 에 영향을 미칠 수 있기 때문에, 본원에서는 상당히 균질한 형상을 갖는 입자가 바람직하다. 약동학적 이유로, 본질적으로 구형/원형 또는 난형의 형상을 갖는 나노입자가 바람직하다. 상기와 같은 형상은 또한 세포와의 나노입자 상호작용, 또는 세포에 의한 흡수를 유리하게 한다. 구형/원형 형상이 특히 바람직하다.
- [0019] 본 발명의 의미에서, 용어 "나노입자" 는, 나노미터 범위의 크기, 전형적으로는 약 1 nm 내지 약 500 nm, 바람직하게는 약 4 nm 내지 약 500 nm, 약 4 내지 약 400 nm, 약 30 nm 내지 약 300 nm, 약 20 nm 내지 약 300 nm, 약 10 nm 내지 약 300 nm, 예를 들어 약 4 nm 내지 약 100 nm, 예를 들어 약 10 nm, 15 nm 또는 20 nm 내지 약 100 nm, 또는 약 100 nm 내지 약 500 nm, 전형적으로는 약 100 nm 내지 약 300 nm 의 크기를 갖는 생성물, 특히 합성 생성물을 의미한다.
- [0020] 본원에서 용어 "나노입자의 크기", "나노입자의 가장 큰 크기" 및 "나노입자의 가장 긴 크기" 는, 형상이 구형/원형 또는 난형인 경우, 전형적으로 "나노입자의 가장 긴 또는 가장 큰 치수" 또는 "나노입자의 치수" 를 의미한다. 투과 전자 현미경 (Transmission Electron Microscopy (TEM)) 또는 Cryo-TEM 이, 나노입자의 크기를 측정하는데 사용될 수 있다. 뿐만 아니라, 동적 광 산란 (Dynamic Light Scattering (DLS)) 은, 용액 중 나노입자의 유체역학적 직경을 측정하는데 사용될 수 있다. 이러한 2 가지 방법은 나아가 상기 크기를 확인하기 위하여, DLS 에 의해 측정된 나노입자의 유체역학적 직경을 TEM 또는 Cryo-TEM 에 의해 측정된 상기 나노입자 크기와 비교하기 위해 차례로 사용될 수 있다. 바람직한 방법은 DLS (국제 표준 ISO22412 입자 크기 분석 - 동적 광 산란, 국제 표준화 기구 (ISO) 2008 참조) 이다.
- [0021] 본 발명의 맥락에서 사용 가능하기 위해서는, 생체적합성 나노입자의 절대 정전기 표면 전하 (또한 본원에서 "전하" 또는 "표면 전하" 로 언급됨) 는 |10 mV| (절대값) 초과이어야 한다. 나노입자의 표면 전하는 전형적으로 0.2 내지 10 g/L 의 나노입자 농도, 6 내지 8 의 pH, 및 전형적으로 수성 매질 중 0.001 내지 0.2 M, 예를 들어 0.01 M 또는 0.15 M 의 전해질 농도에 대하여, 수성 매질 중에서의 제타 전위 측정에 의해 측정된다.
- [0022] 전형적으로, 본 발명의 생체적합성 나노입자는, |10 mV| 이상, 즉 -10 mV 미만 또는 +10 mV 초과, 예를 들어 -12 mV 또는 -15 mV 미만 내지 -20 mV 또는 +12 mV 또는 +15 mV 초과 내지 +20 mV, 전형적으로는 -15 mV 미만 또는 +15 mV 초과와 전자 표면 전하를 갖는다. 바람직하게는, 본 발명의 생체적합성 나노입자는 10 mV 초과와 절대 전자 표면 전하값 ("절대 표면 전하값") 을 가지며, 상기 전하는 보다 더욱 바람직하게는 음 전하이다.
- [0023] 나노입자의 조합된 특성, 크기 및 표면 전하는, 나노입자의 짧은 혈액 순환 및 간 기관으로의 혈관의 유출을 가능하게 한다. 따라서, 본 발명의 생체적합성 나노입자, 및 관심 화합물(들)을 포함하는 담체를 순차적으로 투여함으로써, 2 가지 화합물 (즉 생체적합성 나노입자, 및 관심 화합물(들)을 포함하는 담체) 의 동시-순환이 달성되지 않거나, 또는 제한된 동시-순환이 달성된다. 따라서, 생체적합성 나노입자의 조합된 특성, 크기 및 표면 전하는, 전형적으로 임의의 생체적합성 나노입자 및/또는 담체의 부재 하에서의 상기 화합물(들)의 표준 약학적 투여량에 의해 유도된 약학적 유익 및 독성과 비교할 때, 대상에 대하여 이의 감소된 독성에 대한 화합물(들)의 동일한 약학적 (즉 치료적, 예방적 또는 진단적) 유익을 가능하게 하면서 (유지하면서), 또는 다시 말해서 대상에 대하여 이의 동등하거나 감소된 독성 (바람직하게는 감소된 독성) 에 대한 화합물(들)의 약학적 유익을 증가시키면서, 관심 화합물(들)의 안전한 사용을 가능하게 한다.
- [0024] 하전되어 있는 한, 본 발명의 맥락에서 사용 가능한 나노입자는 유기 또는 무기일 수 있다. 나아가 유기 및 무기 나노입자의 혼합물이 사용될 수 있다.
- [0025] 유기인 경우, 나노입자는 지질계 나노입자 (글리세로지질, 인지질, 스테롤 지질 등), 예컨대 고체-액체 나노입자, 또한 본원에서 "단백질 나노입자" 로서 언급되는 단백질계 나노입자 (예를 들어 알부민), 중합체계 나노입자 ("중합체성 나노입자"), 공중합체계 나노입자 ("공중합체성 나노입자"), 탄소계 나노입자, 바이러스-유사 나노입자 (예를 들어 바이러스 벡터) 일 수 있다.
- [0026] 유기 나노입자는 추가로 나노구체 (플레인 (plain) 나노입자) 또는 나노캡슐 (중공 (hollow) 나노입자), 예컨대 리포솜, 젤, 히드로겔, 미셀, 덴드리머 등일 수 있다. 본원에 기재된 유기 나노입자의 혼합물이 또한 사용될 수 있다.
- [0027] 중합체 또는 공중합체는 천연 또는 합성 기원일 수 있다.
- [0028] 유기 나노입자를 제조하기 위하여 본 발명의 맥락에서 사용 가능한 합성 (인공) 및 천연 중합체 또는 공중합체의 예는, 폴리락트산 (PLA), 폴리 (락티드-코-글리콜) 산 (PLGA), 폴리에틸렌글리콜 (PEG), 폴리글락틴, 폴리락

티드, 폴리옥시에틸렌 지방산 에스테르, 폴리프로필렌 글리콜, 폴리소르베이트, 폴리비닐 알코올, 폴리아크릴아미드, 폴리메틸메타크릴레이트, 폴리알킬시아노아크릴레이트, 폴리락테이트-코-글리콜레이트, 폴리(아미도아민), 폴리(에틸렌이민), 알기네이트, 셀룰로오스 및 셀룰로오스 유도체 중합체, 콜라겐, 히알루론산, 폴리글루탐산 (PGA), 액틴, 다당류, 및 젤라틴으로부터 선택될 수 있다.

- [0029] 무기인 경우, 및 이의 가장 긴 치수가 전형적으로 약 10 nm 미만, 예를 들어 약 8 nm 미만, 약 7 nm 미만, 전형적으로 약 7 nm 내지 약 4 nm, 예를 들어 약 6 nm 미만, 약 5 nm 미만 또는 약 4 nm 미만인 경우, 나노입자는 임의의 무기 물질로 이루어질 수 있다. 무기 물질은, 예를 들어 란탄 계열을 포함하여, 만델레예프 (Mendeleev) 주기율표의 3, 4, 5, 6 주기로부터의 금속 원소를 포함할 수 있다. 나노입자의 가장 긴 치수가 전형적으로 약 10 nm 미만인 경우, 나노입자는 보다 큰 구조로 어셈블링될 수 있다. 보다 큰 구조로의 나노입자의 어셈블링은 전형적으로 나노입자와 생체적합성 중합체(들), 단백질(들) 등 사이의 상호작용에 의해 유발될 수 있다. 보다 큰 구조는 또한 나노입자를 담체, 전형적으로는 플레인 담체, 예컨대 젤라틴 구조 (또한 본원에서 "젤라틴 나노입자" 로서 언급됨) 또는 중공 담체, 예컨대 리포솜 내에 트랩핑함으로써 수득될 수 있다. 생체내 투여 후, 보다 큰 구조의 것들은 나노입자를 방출하도록 당업자에 의해 추가로 설계될 수 있다.
- [0030] 무기인 경우, 및 이의 가장 긴 치수가 전형적으로 10 nm 이상, 전형적으로 10 내지 500 nm 인 경우, 나노입자는 하기 중 하나 이상을 포함하거나, 또는 하기로 이루어질 수 있다: (i) 예를 들어 Mg, Ca, Ba 및 Sr 로부터 선택되는 하나 이상의 2가 금속 원소, (ii) 예를 들어 Fe 및 Al 로부터 선택되는 하나 이상의 3가 금속 원소, 및 (iii) Si 를 포함하는 하나 이상의 4가 금속 원소.
- [0031] 특정 구현예에서, 나노입자의 무기 물질은, (i) 예를 들어 Mg, Ca, Ba 및 Sr 로부터 선택되는 하나 이상의 2가 금속 원소, (ii) 예를 들어 Fe 및 Al 로부터 선택되는 하나 이상의 3가 금속 원소, 및 (iii) Si 를 포함하는 하나 이상의 4가 금속 원소로부터 선택된다.
- [0032] 추가의 특정 구현예에서, 나노입자의 무기 물질은 탄산칼슘 (CaCO₃), 탄산마그네슘 (MgCO₃), 수산화마그네슘 (Mg(OH)₂), 수산화철 (Fe(OH)₂), 옥시수산화철 (FeOOH), 산화철 (Fe₃O₄ 또는 Fe₂O₃), 산화알루미늄 (Al₃O₄), 수산화알루미늄 (Al(OH)₃), 옥시수산화알루미늄 (AlOOH) 및 산화규소 (SiO₂) 로부터 선택된다.
- [0033] 본원에 기재된 조성물에 사용되는 나노입자는 생체적합성이 있어야 하며, 즉 살아있는 조직에 적합하여야 한다. 이의 조성물에 의해 요구되는 경우, 나노입자는 사용 가능하게 되도록 생체적합성 물질로 코팅되어야 한다. 따라서, 본 발명의 특정 구현예에서, 본원에 언급된 나노입자는 생체적합성 코팅으로 커버된다.
- [0034] 생체적합성 물질은 생물학적 표적과의 상호작용을 가능하게 하는 제제일 수 있다. 이러한 제제는, 나노입자의 절대 전하가 10 mV 이상인 경우, 전형적으로 나노입자의 표면 상에 양 또는 음 전하를 제공할 수 있다.
- [0035] 나노입자의 표면 상에 양 전하를 형성하는 제제는, 예를 들어 아미노프로필트리에톡시실란 또는 폴리리신으로부터 선택될 수 있다. 나노입자의 표면 상에 음 전하를 형성하는 제제는, 예를 들어 포스페이트 (예를 들어 폴리포스페이트, 메타포스페이트, 피로포스페이트 등), 카르복실레이트 (예를 들어 시트레이트 또는 디카르복실산, 특히 숙신산) 및 술페이트로부터 선택될 수 있다.
- [0036] 특정 구현예에서, 나노입자의 절대 전하가 10 mV (|10 mV|) 이상인 한, 나노입자는 입체 기를 나타내는 제제 (상기와 같은 제제는 또한 본원에서 "표면 입체구조 안정화제" 로서 언급됨) 를 포함하는 생체적합성 물질로 코팅될 수 있다.
- [0037] 이러한 입체 기를 나타내는 제제는, 예를 들어 폴리에틸렌 글리콜 (PEG); 폴리에틸렌옥시드; 폴리비닐알코올; 폴리아크릴레이트; 폴리아크릴아미드 (폴리(N-이소프로필아크릴아미드)); 폴리카르바미드; 생체중합체; 다당류, 예컨대 텍스트란, 자일란 및 셀룰로오스; 콜라겐; 쌍성이온성 화합물, 예컨대 폴리술포메타인; 등으로부터 선택될 수 있다.
- [0038] 생체적합성 코팅은 유리하게는 "전체 코팅" (완전한 단층) 일 수 있다. 이는 나노입자의 모든 표면 상에의, 적절한 전하를 형성하는 매우 고 밀도의 생체적합성 분자의 존재를 암시한다.
- [0039] 생체적합성 코팅은 라벨링제, 전형적으로는 표준 영상 장비를 사용하여 색상의 가시화를 가능하게 하는 제제를 추가로 포함할 수 있다.
- [0040] 하나 이상의 관심 화합물을 포함하는 하나 이상의 담체와 함께인 하나 이상의 생체적합성 나노입자의 병용 투여

는, 전형적으로 관심 화합물(들)을 필요로 하는 대상에서, 서로 5 분 초과 내지 약 72 시간 사이에서 하나씩 투여되는 경우, 전형적으로 임의의 생체적합성 나노입자 및/또는 담체의 부재 하에서의 상기 화합물(들)의 표준 약학적 (즉 치료적, 예방적 또는 진단적), 전형적으로는 치료적 투여량(들)에 의해 유도된 약학적 유익 및 독성과 비교할 때, 대상에 대하여, 감소된 독성에 대한 관심 화합물(들)의 약학적, 전형적으로는 치료적 유익을 유지하거나, 또는 동등하거나 감소된 독성에 대한 관심 화합물(들)의 약학적 유익을 증가시킨다.

[0041] 특정 구현예에서, 하나 이상의 생체적합성 나노입자, 및 하나 이상의 관심 화합물을 포함하는 하나 이상의 담체의 병용 투여는, 전형적으로 하나 이상의 관심 화합물을 필요로 하는 대상에서, 서로 5 분 초과 내지 약 72 시간 사이에서 하나씩 투여되는 경우, 전형적으로 임의의 생체적합성 나노입자 및/또는 담체의 부재 하에서의 상기 화합물(들)의 표준 치료적 투여량(들)과 비교할 때, 대상에 대하여 화합물(들)의 동등한 독성 또는 감소된 독성 (바람직하게는 감소된 독성)에 대한 동일한 치료적 유익을 유지하거나; 또는 대상에 대하여 화합물(들)의 동등하거나 감소된 독성에 대한 치료적 유익을 증가시키면서, 투여되는 화합물(들)의 치료적 투여량의 10% 이상, 바람직하게는 15% 이상의 감소를 가능하게 한다.

[0042] 특정 구현예에서, 하나 이상의 나노입자는 수 개의 담체, 전형적으로는 둘 이상의 담체와 함께 투여되고, 각각의 상기 담체는 하나 이상의 관심 화합물을 포함한다. 제 1 담체에 존재하는 관심 화합물은, 제 2 또는 또 다른 별개의 담체에 존재하는 것과 동일하거나 상이하다.

[0043] 나노입자는 바람직하게는, 관심 화합물을 필요로 하는 대상에게의 이의 투여 후, 전형적으로 1 시간 내지 6 주, 예를 들어 1 개월 (4 주) 내에, 1 시간 내지 1 개월, 예를 들어 1 시간 내지 3 주, 또는 1 시간 내지 2 주, 또는 1 시간 내지 1 주 내에, 이것이 투여되었던 대상으로부터 제거된다.

[0044] 나노입자를 구성하는 물질 (존재하는 경우 이의 생체적합성 코팅 포함) 은, 나노입자의 생체유지성 (biopersistence) (즉 대상에서의 유지성) 을 측정하는데 있어 중요하다. 나노입자는, 생분해성 (예를 들어 생분해성 중합체, 예컨대 PLGA 또는 PLA 로 구성되는 경우) 및/또는 용해성 (예를 들어 산화철), 또는 비-생분해성 및 비-용해성으로서 간주될 수 있다. 생분해성 및 용해성 나노입자는 비-생분해성 및/또는 비-용해성 나노입자에 비해 보다 신속하게 대상으로부터 제거된다.

[0045] 관심 화합물

[0046] 상이한 분자 또는 제제가, 하나 이상의 관심 화합물, 전형적으로는 하나 이상의 약학적 관심 화합물로서 본 교시에 따라 사용될 수 있다. 이러한 화합물은 상기 설명된 바와 같이 치료, 예방 또는 진단 화합물일 수 있다. 이는 유기 화합물 또는 무기 화합물일 수 있다.

[0047] "관심 화합물" 로서 사용 가능한 화합물의 예는, 전형적으로 소분자, 세포독성 화합물 및 전이 금속 배위 착물로부터 선택된다.

[0048] 본 발명의 맥락에서, 소분자는 10^{-9} m 정도의 크기를 갖는 저 분자량 (<900 달톤) 유기 화합물이다. 대부분의 약물은 소분자이다.

[0049] 특정 구현예에서, 본 발명의 맥락에서 사용되는 관심 화합물은 표적화 소분자이다. 표적화 소분자는 일반적으로 악성 세포 내에서 돌연변이된, 과발현된, 또는 다르게는 임계 단백질 (암 치료의 맥락에서 잠재적 표적) 상의 효소 도메인을 억제한다. 표적화 소분자에는, 세포 분열 (예를 들어 오로라-키나아제 억제제 또는 시클린-의존적-키나아제 억제제), 또는 또 다른 생물학적 메카니즘, 예컨대 단백질 전환 또는 염색질 변형 (예를 들어 히스톤-데아세틸라아제 억제제) 을 표적으로 하는 분자가 포함된다. 표적화 소분자의 예는, 이마티닙 (imatinib), 라파마이신 (rapamycin), 게피티닙 (gefitinib), 엘로티닙 (erlotinib), 소라페닙 (sorafenib), 수니티닙 (sunitinib), 닐로티닙 (nilotinib), 다사티닙 (dasatinib), 라파티닙 (lapatinib), 보르테조미브 (bortezomib), 아토르바스타틴 (atorvastatin) 등이다.

[0050] 또 다른 특정 구현예에서, 본 발명의 맥락에서 사용되는 관심 화합물은 세포독성 화합물, 예를 들어 화학요법제이다. 세포독성 화합물은, 예를 들어 DNA-변형제, 예컨대 안트라시클린 (anthracycline) (예를 들어 독소루비신, 다우노루비신 (daunorubicine) 등); 알킬화제 (예를 들어 멜팔란 (melphalan) 또는 테모졸로미드 (temozolomide)); 및 정의된 생리학적 메카니즘, 예컨대 미세소관 중합 (예를 들어 탁솔 (taxol)), 또는 대사물질 합성 (예를 들어 메토포렉세이트 (methotrexate)) 을 매우 정확하게 간섭하는 약물로부터 선택될 수 있다. 특정 구현예에서, 세포독성 화합물은 활성화 가능한 세포독성 화합물이다. 포토프린 (photofrin) 은, 광역학 치료 (Photodynamic Therapy) 의 맥락에서 전형적으로 사용되는, 상기 활성화 가능한 세포독성 화합물의

예이다. 포토프린은 레이저원에 의해 활성화되어, 이의 치료 효과를 생성한다.

- [0051] 또 다른 특정 구현예에서, 본 발명의 맥락에서 사용되는 관심 화합물은 전이 금속 배위 착물이다. 전이 금속 배위 착물은 보다 일반적인 유기계 약물에 비해, 넓은 범위의 배위 수 및 기하구조, 접근 가능한 산화환원 상태, 리간드 치환의 열역학 및 동력학의 "조정-능력 (tune-ability)", 뿐 아니라 폭 넓은 구조적 다양성을 포함하는 잠재적인 이점을 제공한다. 금속계 물질은 세포 분자 표적과 상호작용하여, 생화학적 기능에 영향을 미침으로써 악성 세포 파괴를 초래한다. 전이 금속 배위 착물은 전형적으로 DNA 구조에 작용하는 세포독성제 (예를 들어, 백금 배위 착물: 시스플라틴 (cisplatin), 카르보플라틴 (carboplatin), 옥살로플라틴 (oxaloplatin), 또는 루테튬 또는 금 배위 착물) 이다.
- [0052] 담체
- [0053] 하나 이상의 관심 화합물은 당업자에 의해 공지된 방법에 따라, 담체에 캡슐화 또는 함침되거나, 또는 상기와 같은 담체에 그래프트 (결합) 된다. 하나 이상의 관심 화합물(들)을 포함하는 담체의 도식적 표현은, 도 1에 제시되어 있다.
- [0054] 담체는 유기 담체일 수 있다. 유기 담체는 전형적으로 지질 담체 (예를 들어 글리세로지질, 인지질, 스테롤 등); 중합체성 담체; 공중합체성 담체; 탄소질 담체; 및 바이러스-유사 담체 (예를 들어 바이러스 벡터) 로부터 선택된다.
- [0055] 담체를 구성하는 중합체 또는 공중합체는 천연 또는 합성 기원일 수 있다.
- [0056] 담체를 제조하기 위하여 본 발명의 맥락에서 사용 가능한 합성 (인공) 및 천연 중합체 또는 공중합체의 예는, 폴리락트산 (PLA), 폴리 (락티드-코-글리콜) 산 (PLGA), 폴리 (글루탐산) (PGA), 폴리 (카프로락톤) (PCL), 폴리 (아미노산), 폴리글락틴, 폴리락티드, 폴리옥시에틸렌 지방산 에스테르, 폴리소르베이트, 폴리비닐 알코올, 폴리아크릴아미드, 폴리메틸메타크릴레이트, 폴리알킬시아노아크릴레이트, 폴리락테이트-코-글리콜레이트, 폴리 (아미도 아민), 폴리(에틸렌이민), 알기네이트, 셀룰로오스 및 셀룰로오스 유도체 중합체, 콜라겐, 히알루론산, 액틴, 다당류, 및 젤라틴으로부터 선택될 수 있다.
- [0057] 담체는 무기 담체일 수 있다. 무기 담체는 전형적으로 나노입자이다. 나노입자는 전형적으로 금속 나노입자, 금속 산화물 나노입자, 및 이들의 혼합물로부터 선택된다.
- [0058] 담체는 플레인 담체, 예컨대 나노구체 (플레인 나노입자) 또는 중공 담체, 예컨대 나노캡슐 (중공 나노입자) 일 수 있다.
- [0059] 바람직한 담체는, 예를 들어 리포솜, 미셀, 중합체성 (또는 "중합체") 담체, 히드로겔, 덴드리머, 젤, 공중합체성 담체, 단백질 담체 및 본원에 정의된 무기 담체로부터 선택된다.
- [0060] 본 발명의 담체의 표면에는 전형적으로 및 바람직하게는 임의의 표면 입체구조 안정화제, 즉 임의의 친수성 및/또는 가요성 중합체가 없다 (또는 다시 말해서 결여되어 있거나, 또는 노출시키지 않는다). 예를 들어, 본 발명의 담체에는, 텍스트란, 폴리시알산 (PSA), 히알루론산, 키토산, 헤파린, 폴리비닐 피롤리돈 (PVP), 폴리비닐 알코올 (PVA), 폴리아크릴아미드, 폴리(에틸렌 글리콜) (PEG), 및 PEG-계 공중합체, 예컨대 폴록사머, 폴록사민 또는 폴리소르베이트로부터 선택되는 중합체가 없거나, 이를 노출시키지 않는다. 바람직하게는, 본 발명의 담체에는, 담체의 표면에 약하게 음성 또는 양성 표면 전하를 제공하는 임의의 친수성 중합체, 예컨대 폴리(에틸렌 글리콜) (PEG) 또는 PEG-계 공중합체, 폴리비닐 알코올 (PVA) 또는 폴리비닐 피롤리돈 (PVP) 이 없다.
- [0061] 본 발명의 약학적 조성물 (도 2b 참조) 은, 유리하게는 표면 입체구조 안정화제를 포함하거나 이를 노출시키는 현존하는 담체 (또는 약물 전달 시스템) (도 2a), 예컨대 전형적으로 친수성 및 가요성 중합체, 더욱 특히 담체의 표면에 약하게 음성 또는 양성 표면 전하를 제공하는 친수성 중합체 (예를 들어 폴리에틸렌 글리콜 중합체) 로 대체될 수 있으며, 상기와 같이 하전된 음성 또는 양성 표면은 당업자에 의해 증성으로 간주된다.
- [0062] 본 발명의 약학적 조성물은 전형적으로 임의의 나노입자 및/또는 담체 부재 하에서의, 표준 약학적 투여량으로 투여 시의 상기 화합물에 의해 유도된 약학적 유익 및 독성과 비교할 때, 상기 대상에서 이의 감소된 독성에 대한 관심 화합물의 약학적 (즉 치료적, 예방적 또는 진단적) 유익을 유지하거나, 또는 동등하거나 감소된 독성에 대한 이의 약학적 유익을 증가시킨다.
- [0063] 본 발명의 약학적 조성물은 전형적으로 임의의 나노입자 및/또는 담체 부재 하에서의 상기 화합물의 표준 약학

적 투여량과 비교할 때, 대상에 대하여 동등한 독성, 바람직하게는 감소된 독성에 대한 동일한 약학적 유익을 유지하면서, 또는 대상에 대하여 동등하거나 감소된 독성에 대한 약학적 유익을 증가시키면서, 전형적으로는 투여되는 화합물의 약학적 투여량의 10% 이상의 감소를 가능하게 한다.

- [0064] 담체는 바람직하게는 제어된 방식으로 관심 화합물을 방출시킬 수 있다. 담체는 전형적으로 소정의 또는 조정가능한 비율로, 또는 외부 자극에 반응하여, 관심 화합물(들)을 방출시키도록 엔지니어링될 수 있다.
- [0065] 특정 구현예에서, 담체는 전형적으로 시간-제어 방출에 의해, 담체로부터 관심 화합물의 확산에 의해, 담체의 침식 및/또는 분해에 의해, 관심 화합물(들)을 방출시킬 수 있다.
- [0066] 또 다른 특정 구현예에서, 담체는 세포내 또는 세포의 활성화로 인해, 즉 세포내 또는 세포의 자극, 예컨대 pH 변화 또는 효소의 작용에 반응하여, 관심 화합물(들)을 방출시킬 수 있다.
- [0067] 또 다른 특정 구현예에서, 담체는 외부 자극에 반응하여 관심 화합물(들)을 방출시킬 수 있다. 외부 자극의 예는, 전자기 방사선 (예를 들어 이온화 방사선, 예컨대 X-선, 감마-선 또는 비-이온화 방사선, 예컨대 UV, 가시광선 또는 적외선), 초음파 및 자기장이다. 약학적 화합물은, 예를 들어 상기 담체가 전자기 방사선, 초음파 및 자기장으로부터 선택되는 외부 자극에 노출될 때, 담체로부터 방출된다.
- [0068] 임의의 표면 입체구조 안정화제가 없는 담체는, 예를 들어 디팔미토일포스파티딜콜린 (DPPC) 62% mol, 수소첨가 대두 포스파티딜콜린 (HSPC) 22% mol 및 콜레스테롤 (Chol) 16% mol, 또는 디팔미토일포스파티딜콜린 (DPPC) 90% mol 및 모노팔미토일포스파티딜콜린 (MPPC) 10% mol 을 포함하는, 37°C 내지 45°C 의 멤브레인 상 전이 온도를 갖는 리포솜일 수 있다.
- [0069] 임의의 표면 입체구조 안정화제가 없는 담체는 또한, 예를 들어 전단 응력에 민감한 합성 인지질, 예컨대 1,3-디아미도인지질을 포함하는 리포솜일 수 있다.
- [0070] 임의의 표면 입체구조 안정화제가 없는 담체는 또한, 예를 들어 pH 또는 온도 자극 시 이의 형태를 변경하는 (알파-헬릭스에서 베타-시트로) 펩티드를 포함하는 리포솜일 수 있다.
- [0071] 임의의 표면 입체구조 안정화제가 없는 담체는 또한, 예를 들어 3:1 의 물비로의 1-팔미토일-2올레오일-sn-글리세로-3-포스포콜린 (POPC) 및 1,2-디올레오일-sn-글리세로-3-포스포에탄올아민 (DOPE), 및 둘 모두 콜레스테롤에서 유도된 동량의 약한 양이온성 및 약한 음이온성 양친매성 물질, α -(3'-O-콜레스테틸옥시카르보닐)- δ -(N-에틸모르폴린)-숙신아미드 (MoChol) 및 콜레스테틸헤미숙시네이트 (CHEMS) 를 포함하는 양쪽성 리포솜일 수 있다.
- [0072] 본 발명의 약학적 조성물 (하나 이상의 생체적합성 나노입자, 및 하나 이상의 관심 화합물을 포함하는 하나 이상의 담체의 조합에 의해 정의됨) 은, 많은 분야, 특히 인간 의학 또는 수의학 분야에서 사용될 수 있다. 이러한 조성물은 전형적으로 동물, 바람직하게는 포유류, 보다 더욱 바람직하게는 인간 (연령 또는 성별에 관계없이) 에서 사용하기 위한 것이다.
- [0073] 본 발명의 약학적 조성물은, 심혈관 질환, 중추신경계 (CNS) 질환, 위장관 질환, 유전적 장애, 혈액학적 장애, 호르몬 장애, 면역 장애, 감염성 질환, 대사 장애, 근골격계 장애, 암, 호흡기 질환 및 중독 등으로부터 선택되는 질환 또는 장애를 예방 또는 치료하는데 사용될 수 있다. 바람직한 구현예에서, 약학적 조성물은, 심혈관 질환, CNS 질환, 암, 감염성 질환 및 대사 장애로부터 선택되는 질환 또는 장애를 예방 또는 치료하는데 사용된다.
- [0074] 본 발명의 맥락에서, 하나 이상의 나노입자, 및 관심 화합물(들)을 포함하는 하나 이상의 담체는, 화합물(들)의 약학적 효능을 최적화하기 위하여, 유리하게는 상기 관심 화합물(들)을 필요로 하는 대상에서, 서로 5 분 초과 내지 약 72 시간, 전형적으로 5 분 초과 내지 약 24 시간, 바람직하게는 5 분 초과 또는 30 분 내지 약 12 시간에서 하나씩 투여되어야 한다.
- [0075] 본 발명에서, 하나 이상의 나노입자, 및 관심 화합물(들)을 포함하는 하나 이상의 담체가, 유리하게는 상기 화합물을 필요로 하는 대상에서, 서로 5 분 초과 내지 약 72 시간 사이에서 하나씩 투여되는 경우, 하나 이상의 생체적합성 나노입자의 절대 표면 전하값은 10 mV (|10 mV|) 이상이다.
- [0076] 본 발명의 특정 구현예에서, 하나 이상의 나노입자, 및 관심 화합물(들)을 포함하는 하나 이상의 담체가, 유리하게는 상기 화합물을 필요로 하는 대상에서, 서로 5 분 초과 내지 약 24 시간에서 하나씩 투여되는 경우, 하나 이상의 생체적합성 나노입자의 절대 표면 전하값은 유리하게는 15 mV (|15 mV|) 이상이다.

- [0077] 본 발명의 특정 구현예에서, 하나 이상의 나노입자, 및 관심 화합물(들)을 포함하는 하나 이상의 담체가, 유리하게는 상기 화합물을 필요로 하는 대상에서, 서로 5 분 초과 내지 약 12 시간에서 하나씩 투여되는 경우, 하나 이상의 생체적합성 나노입자의 절대 표면 전하값은 유리하게는 20 mV (120 mV) 이상이다.
- [0078] 또한 본원에는 질환, 예컨대 본원에 언급된 질환에 걸릴 가능성이 있거나, 또는 이를 앓고 있는 대상을 예방 또는 치료하는 방법으로서, 상기 방법은 본 발명의 약학적 조성물, 전형적으로는 본원에 기재된 바와 같은 하나 이상의 생체적합성 나노입자, 및 하나 이상의 관심 화합물을 포함하는 하나 이상의 담체를 상기 대상에게 투여하는 것을 포함하는 방법이 기재되어 있다. 하나 이상의 나노입자, 또는 관심 화합물(들)을 포함하는 하나 이상의 담체 중 임의의 것은, 하나 이상의 생체적합성 나노입자, 및 상기 화합물(들)을 포함하는 하나 이상의 담체가 개별적으로, 전형적으로는 5 분 초과 내지 약 72 시간의 간격으로 투여되는 한, 대상에게 먼저 투여될 수 있다. 상기 하나 이상의 나노입자, 또는 관심 화합물(들)을 포함하는 하나 이상의 담체의 투여는, 각각의 단일 투여, 각각의 반복 투여, 예를 들어 각각의 수 회의 연속적 투여일 수 있다. 생체적합성 나노입자는 1 회 투여될 수 있고, 관심 화합물(들)을 포함하는 하나 이상의 담체는 1 회 초과로 투여될 수 있으며, 그 반대도 가능하다.
- [0079] 특정 구현예에서, 하나 이상의 생체적합성 나노입자는, 적어도 관심 화합물(들)을 포함하는 하나 이상의 담체의 수 회의 투여를 포함하는 프로토콜의 초기에, 즉 적어도 상기 하나 이상의 담체의 제 1 투여, 및 이의 투여 전 또는 후에 투여된다.
- [0080] 또 다른 특정 구현예에서, 생체적합성 나노입자는, 관심 화합물(들)을 포함하는 하나 이상의 담체의 수 회의 투여를 포함하는 프로토콜의 초기에 투여되지 않고, 상기 하나 이상의 담체의 제 2 또는 제 3 투여 전, 및 이의 투여 전 또는 후에 투여되지 않는다.
- [0081] 상기 2 가지 구현예의 맥락에서, 하나 이상의 생체적합성 나노입자는 또한 상기 하나 이상의 담체의 후속 투여의 일부 또는 전부 중에, 관심 화합물(들)을 포함하는 하나 이상의 담체와 함께 (상기 설명된 바와 같이 전 또는 후) 투여될 수 있다.
- [0082] 본 발명의 약학적 조성물 중 생체적합성 나노입자(들)은, 정맥 내 (IV), 동맥 내, 복막 내 경로, 피부 내 경로, 기도 (흡입), 근육 내 경로 및/또는 경구 경로 (경구적으로 (*per os*)) 와 같은 임의의 경로에 의해 투여될 수 있다. 투여의 바람직한 경로는 정맥 내 경로이다.
- [0083] 본 발명의 약학적 조성물 중 관심 화합물(들)을 포함하는 담체(들)은, 피하 경로, 정맥 내 (IV) 경로, 피부 내 경로, 동맥 내 경로, 기도 (흡입), 복막 내 경로, 근육 내 경로, 경구 경로 (경구적으로) 로부터 선택되는 임의의 경로, 및 상기 언급된 것들 중 몇몇의 별개의 경로에 의해 투여될 수 있다. 적합한 경로(들)은, 검출, 예방 또는 치료하고자 하는 질환 또는 장애에 따라 의사에 의해 선택될 수 있다.
- [0084] 하기 실시예는 본 발명을 예시하는 것으로 이의 범위를 제한하고자 하는 것이 아니다.

[0090] **실시예**

[0091] **실시예 1: 생체적합성 나노입자로서 리포솜의 합성 n° 1**

[0092] 리포솜을 지질막 재수화 방법을 사용하여 제조하였다:

[0093] a) 지질을 클로로포름 중에 용해시켰다. 클로로포름을 최종적으로 질소 흐름 하에서 증발시켰다. 지질 농도가 5 mM 이 되도록, pH 7.4 에서 HEPES 20 mM 및 NaCl 140 mM 을 이용한 지질막의 재수화를 50°C 에서 수행하였다.

[0094] 하기 지질 조성을 사용하여 하전된 리포솜을 제조하였다: DPPC (디팔미토일포스파티딜콜린): 86% mol; MPPC (모노팔미토일포스파티딜콜린): 10% mol; DSPE-PEG (디스테아릴포스파티딜에탄올아민-[메톡시(폴리에틸렌글리콜)-

2000]): 4% mol.

- [0095] b) 이어서, 샘플을 액체 질소 및 50°C 로 조절된 수조 내에 연속적으로 플런지함 (plunging) 으로써, 동결-해동 사이클을 6 회 수행하였다.
- [0096] c) 열배럴 압출기 (thermobarrel extruder) (LIPEX™ Extruder, Northern Lipids) 를 사용하여, 제어된 온도 및 압력 하에서 리포솜의 크기를 보정하였다. 모든 경우에서, 압출을 50°C 에서, 10 bar 의 압력 하에서 수행하였다.
- [0097] 제조된 리포솜의 크기 분포를 90° 의 각도에서 633 nm HeNe 레이저로 Zetasizer NanoZS (Malvern instrument) 를 사용하여 동적 광 산란 (DLS) 에 의해 측정하였다. 리포솜 현탁액을 HEPES 20 mM 및 NaCl 140 mM 중에 pH 7.4 로 100 배 희석하였다. 리포솜 크기 (즉 유체역학적 직경) 는, 약 0.1 의 다분산성 지수 (PDI) 를 갖는 약 170 nm (강도에 의한 분포) 였다.
- [0098] 당업자가 이해할 수 있는 바와 같이, 목적하는 표면 전하를 선택된 지질 조성에 의해 획득하고, 그 값을 Zetasizer NanoZS (Malvern instrument) 를 사용하여 제타 전위 측정에 의해 확인하였다.
- [0099] 리포솜을 물 중에 100 배 희석하고, 획득한 현탁액의 pH 를 pH 7.4 로 조정하였다. 리포솜 표면 전하는 pH 7.4 에서 약 -14 mV 였다.
- [0100] **실시예 2: 생체적합성 나노입자로서 리포솜의 합성 n° 2**
- [0101] 리포솜을 지질막 재수화 방법을 사용하여 제조하였다:
- [0102] a) 지질을 클로로포름 중에 용해시켰다. 클로로포름을 최종적으로 질소 흐름 하에서 증발시켰다. 지질 농도가 25 mM 이 되도록, pH 7.4 에서 HEPES 20 mM 및 NaCl 140 mM 을 이용한 지질막의 재수화를 65°C 에서 수행하였다.
- [0103] 하기 지질 조성을 사용하여 리포솜을 제조하였다: 7:2:1 몰비로의 DSPC (디스테아로일포스파티딜콜린): DSPG (디스테아로일포스파티딜글리세롤): CHOL (콜레스테롤).
- [0104] b) 이어서, 샘플을 액체 질소 및 65°C 로 조절된 수조 내에 연속적으로 플런지함으로써, 동결-해동 사이클을 6 회 수행하였다.
- [0105] c) 열배럴 압출기 (LIPEX™ Extruder, Northern Lipids) 를 사용하여, 제어된 온도 및 압력 하에서 리포솜의 크기를 보정하였다. 먼저, 5 bar 에서 폴리에테르술폰 (PES) 0.45µm-공극 크기의 멤브레인을 통해 5 회 통과시키고, 10 bar 에서 PES 0.22µm-공극 크기의 멤브레인을 통해 10 회 통과, 및 최종적으로 15 bar 에서 폴리비닐리덴 플루오라이드 (PVDF) 0.1µm-공극 크기의 멤브레인을 통해 10 회 통과시켰다.
- [0106] 제조된 리포솜의 크기 분포를 90° 의 각도에서 633 nm HeNe 레이저로 Zetasizer NanoZS (Malvern instrument) 를 사용하여 동적 광 산란 (DLS) 에 의해 측정하였다. 리포솜 현탁액을 HEPES 20 mM 및 NaCl 140 mM 중에 pH 7.4 로 100 배 희석하였다. 리포솜 크기 (즉 유체역학적 직경) 는, 약 0.1 의 다분산성 지수 (PDI) 를 갖는 약 145 nm (강도에 의한 분포) 였다.
- [0107] 전형적으로 -10 mV 미만인 목적하는 표면 전하를, 선택된 지질 조성에 의해 획득하고, 그 값을 Zetasizer NanoZS (Malvern instrument) 를 사용하여 제타 전위 측정에 의해 확인하였다.
- [0108] **실시예 3: 동일한 투여량의 관심 화합물 단독과 비교 시, 본 발명에 따른 약학적 조성물 중에 함유된 관심 화합물의 대상에의 투여 후 개선된 효능 및/또는 감소된 독성을 가능하게 하는 방법.**
- [0109] (i) 하나 이상의 생체적합성 나노입자, 및 (ii) 독소루비신을 포함하는 하나 이상의 담체의 조합을 포함하는, 청구항 제 1 항에 따른 약학적 조성물을, 하기 방식으로, MDA-MB-231-lucD3H2LN 이종이식된 종양을 함유하는 누드 마우스에 투여하였다:
- [0110] a) - 제 1 군의 누드 마우스에게 (정맥 내 주사에 의해) Dox-NP® (독소루비신의 PEG화 리포솜 제형) 을 투여함;
- [0111] - 제 2 군의 누드 마우스에게 (정맥 내 주사에 의해) 독소루비신을 투여함;
- [0112] - 제 3 군의 누드 마우스에게 (정맥 내 주사에 의해) 생체적합성 나노입자를 투여함;

- [0113] - 제 4 군의 누드 마우스에게 (정맥 내 주사에 의해) 생체적합성 나노입자를 투여하고, 제 4 군의 누드 마우스에의 생체적합성 나노입자의 투여 후 5 분 초과 내지 72 시간에서, 상기 제 4 군의 누드 마우스에게 (정맥 내 주사에 의해) 독소루비신을 포함하며 임의의 입체구조 안정화제가 없는 담체를 투여함;
- [0114] b) Dox-NP® (제 1 군), 독소루비신 (제 2 군), 생체적합성 나노입자 (제 3 군) 및 약학적 조성물 (제 4 군) 의 투여 후, 누드 마우스에서의 임의의 독성의 임상 징후를 평가함; 및
- [0115] c) Dox-NP® (제 1 군), 독소루비신 (제 2 군), 생체적합성 나노입자 (제 3 군) 및 약학적 조성물 (제 4 군) 의 투여 후, 종양 재성장 지연을 측정함.
- [0116] **실시예 4: 생체적합성 나노입자로서 리포솜의 합성 n° 3**
- [0117] 리포솜을 지질막 재수화 방법을 사용하여 제조하였다:
- [0118] a) 지질을 클로로포름 중에 용해시켰다. 클로로포름을 최종적으로 질소 흐름 하에서 증발시켜, Pyrex 튜브 벽 상에 지질막을 형성하였다. 지질 농도가 50 mM 이 되도록, pH 7.4 에서 HEPES 25 mM 및 NaCl 150 mM 을 이용한 지질막의 재수화를 60°C 에서 수행하였다.
- [0119] 하기 지질 조성을 사용하여 하전된 리포솜을 제조하였다: DPPC (디팔미토일포스파티딜콜린) 58% mol; HSPC (수소첨가 대두 포스파티딜콜린) 21% mol; CHOL (콜레스테롤) 16% mol; POPS (1-팔미토일-2-올레오일 포스파티딜세린) 5% mol.
- [0120] b) 이어서, 샘플을 액체 질소 및 60°C 로 조절된 수조 내에 연속적으로 플런지함으로써, 동결-해동 사이클을 6 회 수행하였다. 리포솜 용액의 초음파 처리를 매 3 회의 동결-해동 사이클 마다 및 압출 직전 30s 동안 수행하였다.
- [0121] c) 열배럴 압출기 (LIPEX™ Extruder, Northern Lipids) 를 사용하여, 제어된 온도 및 압력 하에서 리포솜의 크기를 보정하였다. 압출을 60°C 에서 수행하였다. 10 bar 의 압력 하에서 0.1µm 공극 크기 폴리비닐리덴 플루오라이드 (PVDF) 멤브레인을 통해 10 회 통과시켰다.
- [0122] 제조된 리포솜의 크기 분포를 173° 의 각도에서 633 nm HeNe 레이저로 Zetasizer NanoZS (Malvern instrument) 를 사용하여 동적 광 산란 (DLS) 에 의해 측정하였다. 리포솜 용액을 HEPES 25 mM 및 NaCl 150 mM 중에 pH 7.4 로 200 배 희석하였다. 리포솜 크기 (즉 유체역학적 직경) 는, 약 0.2 의 다분산성 지수 (PDI) 를 갖는 약 170 nm (강도에 의한 분포) 였다.
- [0123] 당업자가 이해할 수 있는 바와 같이, 목적하는 표면 전하를 선택된 지질 조성에 의해 획득하고, 그 값을 Zetasizer NanoZS (Malvern instrument) 를 사용하여 제타 전위 측정에 의해 확인하였다. 리포솜을 1mM 의 염화나트륨 용액 중에 200 배 희석하고, 용액의 pH 를 pH 7 로 조정하였다. 리포솜 표면 전하는 pH 7, NaCl 1mM 에서 약 -40 mV 였다.
- [0124] 리포솜 용액의 최종 지질 농도를 비색 검정 (바르트렛 (Bartlett) 방법) 에 의해 측정하였다. 상기 방법은 인지질의 산성 소화를 통한 총 인 측정을 기반으로 한다. 방출된 무기 포스페이트가 알루미늄 몰리브데이트와 반응하면, 착물이 강한 청색을 제공한다. 지질 농도는 약 50 mM 이었다.
- [0125] **실시예 5: 생체적합성 나노입자로서 리포솜의 합성 n° 4**
- [0126] 리포솜을 지질막 재수화 방법을 사용하여 제조하였다:
- [0127] a) 지질을 클로로포름 중에 용해시켰다. 클로로포름을 최종적으로 질소 흐름 하에서 증발시켜, Pyrex 튜브 벽 상에 지질막을 형성하였다. 지질 농도가 50 mM 이 되도록, pH 7.4 에서 HEPES 25 mM 및 NaCl 150 mM 을 이용한 지질막의 재수화를 60°C 에서 수행하였다.
- [0128] 하기 지질 조성을 사용하여 하전된 리포솜을 제조하였다: DPPC (디팔미토일포스파티딜콜린) 45.15% mol; CHOL (콜레스테롤) 45.15% mol; DSPE-PEG (디스테아릴포스파티딜에탄올아민-[메톡시(폴리에틸렌글리콜)-2000]) 0.60% mol; L-글루탐산, N-(3-카르복시-1-옥소프로필)-, 1,5-디헥사데실 에스테르 (SA-지질) 9.10% mol. SA-지질은 리포솜 표면 상에 COOH 기를 제공함.
- [0129] b) 이어서, 샘플을 액체 질소 및 60°C 로 조절된 수조 내에 연속적으로 플런지함으로써, 동결-해동 사이클을 6 회 수행하였다.

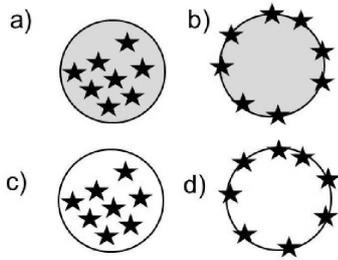
- [0130] c) 열배럴 압출기 (LIPEX™ Extruder, Northern Lipids) 를 사용하여, 제어된 온도 및 압력 하에서 리포솜의 크기를 보정하였다. 압출을 60℃ 에서 수행하였다. 3 bar 의 압력 하에서 0.45 μ m 공극 크기 폴리비닐리덴 플루오라이드 (PVDF) 멤브레인을 통해 7 회 통과시키고, 10 bar 의 압력 하에서 0.22 μ m 공극 크기 폴리비닐리덴 플루오라이드 (PVDF) 멤브레인을 통해 10 회 통과시켰다. 제조된 리포솜의 크기 분포를 173° 의 각도에서 633 nm HeNe 레이저로 Zetasizer NanoZS (Malvern instrument) 를 사용하여 동적 광 산란 (DLS) 에 의해 측정하였다. 리포솜 용액을 HEPES 25 mM 및 NaCl 150 mM 중에 pH 7.4 로 200 배 희석하였다. 리포솜 크기 (즉 유체역학적 직경) 는, 약 0.2 의 다분산성 지수 (PDI) 를 갖는 약 230 nm (강도에 의한 분포) 였다.
- [0131] 당업자가 이해할 수 있는 바와 같이, 목적하는 표면 전하를 선택된 지질 조성에 의해 수득하고, 그 값을 Zetasizer NanoZS (Malvern instrument) 를 사용하여 제타 전위 측정에 의해 확인하였다. 리포솜 용액을 1mM 의 염화나트륨 용액 중에 200 배 희석하고, 용액의 pH 를 pH 7 로 조정하였다. 리포솜 표면 전하는 pH 7, NaCl 1mM 에서 약 -60 mV 였다.
- [0132] 리포솜 용액의 최종 지질 농도를 비색 검정 (바르트렛 방법) 에 의해 측정하였다. 상기 방법은 인지질의 산성 소화를 통한 총 인 측정을 기반으로 한다. 방출된 무기 포스페이트가 알루미늄 폴리브레이트와 반응하면, 착물이 강한 청색을 제공한다. 지질 농도는 약 50 mM 이었다.
- [0133] **실시예 6: 생체적합성 나노입자로서 리포솜의 합성 n° 5**
- [0134] 리포솜을 지질막 재수화 방법을 사용하여 제조하였다:
- [0135] a) 지질을 클로로포름 중에 용해시켰다. 클로로포름을 최종적으로 질소 흐름 하에서 증발시켜, Pyrex 튜브 벽 상에 지질막을 형성하였다. 지질 농도가 50 mM 이 되도록, pH 7.4 에서 HEPES 25 mM 및 NaCl 150 mM 을 이용한 지질막의 재수화를 60℃ 에서 수행하였다. 하기 지질 조성을 사용하여 하전된 리포솜을 제조하였다: DSPC (1,2-디스테아로일-sn-글리세로-3-포스포콜린) 60 % mol, CHOL (콜레스테롤) 35% mol; 및 숙시닐 PE (1,2-디올레오일-sn-글리세로-3-포스포에탄올아민-N-숙시닐) 5 % mol.
- [0136] b) 이어서, 샘플을 액체 질소 및 60℃ 로 조절된 수조 내에 연속적으로 플런지함으로써, 동결-해동 사이클을 6 회 수행하였다. 리포솜 용액의 초음파 처리를 매 3 회의 동결-해동 사이클 마다 및 압출 직전 30s 동안 수행하였다.
- [0137] c) 열배럴 압출기 (LIPEX™ Extruder, Northern Lipids) 를 사용하여, 제어된 온도 및 압력 하에서 리포솜의 크기를 보정하였다. 압출을 60℃ 에서 수행하였다. 12 bar 의 압력 하에서 0.22 μ m 공극 크기 폴리비닐리덴 플루오라이드 (PVDF) 멤브레인을 통해 12 회 통과시켰다.
- [0138] d) p-아미노페닐- α -D-만노피라노시드 (MAN) 의 숙시닐 PE 리포솜에의 컨쥬게이션: 숙시닐 PE 리포솜 표면을 카르보디이미드 커플링을 사용하여 만노오스 유래 리간드 p-아미노페닐- α -D-만노피라노시드 (MAN) 로 변형시켜, 만노오스 컨쥬게이션된 리포솜을 형성하였다. MAN 은 이의 아미노기에 의해, 사전 형성된 숙시닐 PE 리포솜의 표면 상에 존재하는 숙시닐 PE 의 카르복실산기에 공유 결합된다. 간략하게, 사전 형성된 숙시닐 PE 리포솜 용액에, EDC (1-에틸-3-[3-디메틸아미노프로필] 카르보디이미드 히드록로라이드), (숙시닐 PE/EDC 1:10 몰비) 및 N-히드록시숙시이미드 (NHS) (NHS/EDC 1:2.5 몰비) 를 첨가하였다. 이어서, 현탁액의 pH 를 NaOH 1M 을 이용하여 6 으로 조정하고, 수득한 현탁액을 실온에서 15 분 동안 교반하였다. 이어서, 용액의 pH 를 NaOH 1M 을 이용하여 7 로 조정하고, 수성 MAN 용액을 (숙시닐 PE/MAN 1:2 몰비) 상기 용액에 첨가하였다. pH 를 NaOH 1M 을 사용하여 7 로 재조정하고, 현탁액을 실온에서 추가 2 시간 동안 교반하였다. 과량의 미결합된 MAN, EDC 및 NHS 분자를, 50 KDa 셀룰로오스 멤브레인을 사용하여, 희석 배율 (\times 500; \times 500; \times 500) 로 3 단계 투석에 의해 제거하였다.
- [0139] 참고로, 투석 시 희석 가능성 때문에, 리포솜 용액을 폴리에틸렌 술폰 (PES) 멤브레인 및 컷-오프 (cut-off) 300 KDa 를 갖는 Vivaspin 농축기에서 멤브레인 초미세여과를 사용하여 원심분리 (전형적으로 Sigma 3-15K 원심분리기, 5℃; 1,200 rpm 에서) 에 의해 농축시킬 수 있다.
- [0140] 제조된 리포솜의 크기 분포를 173° 의 각도에서 633 nm HeNe 레이저로 Zetasizer NanoZS (Malvern instrument) 를 사용하여 동적 광 산란 (DLS) 에 의해 측정하였다. 리포솜 용액을 HEPES 25 mM 및 NaCl 150 mM 중에 pH 7.4 로 200 배 희석하였다. 리포솜 크기 (즉 유체역학적 직경) 는, 약 0.2 의 다분산성 지수 (PDI) 를 갖는 약 230 nm (강도에 의한 분포) 였다. 당업자가 이해할 수 있는 바와 같이, 목적하는 표면 전하를 선택된 지질 조성에 의해 수득하고, 그 값을 Zetasizer NanoZS (Malvern instrument) 를 사용하여 제타

전위 측정에 의해 확인하였다. 리포솜 용액을 1mM의 염화나트륨 용액 중에, pH 7로 200배 희석하였다.

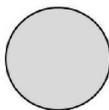
리포솜 표면 전하는 pH 7, NaCl 1mM에서 약 -70 mV였다. 리포솜 용액의 최종 지질 농도를 비색 검정(바르트렛 방법)에 의해 측정하였다. 상기 방법은 인지질의 산성 소화를 통한 총 인 측정을 기반으로 한다. 방출된 무기 포스페이트가 알루미늄 몰리브데이트와 반응하면, 착물이 강한 청색을 제공한다. 지질 농도는 약 50 mM이었다.

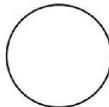
도면

도면1

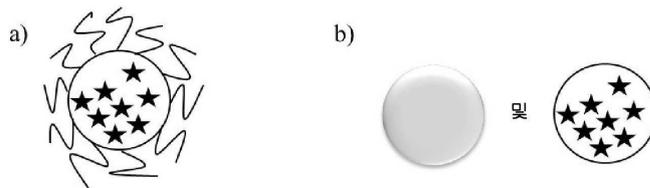


★ 관심 화합물

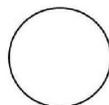
 플레인 담체

 중공 담체

도면2



★ 관심 화합물

 입체구조 안정화제가 결여된 담체

 입체구조 안정화제

 가장 긴 치수는 약 4 nm 내지 약 500 nm 이고, 절대 표면 전하값은 |10 mV| 이상인 생체 적합성 나노입자

도면3

