(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2012-0120712
(43) 공개일자 2012년11월02일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 31/337 (2006.01) *A61K 31/727* (2006.01)
A61K 47/48 (2006.01) *A61P 35/00* (2006.01)
(21) 출원번호 10-2011-0038449
(22) 출원일자 2011년04월25일
심사청구일자 2011년04월25일

(71) 출원인
한국교통대학교산학협력단
충청북도 충주시 대소원면 대학로 50
(72) 발명자
이용규
충청북도 충주시 국원초1길 48, 엘리시아 아파트 101동 806호 (안림동)
이정희
서울특별시 강동구 암사5길 5, 201호 (암사동, 현대파크빌)
(74) 대리인
김정현

전체 청구항 수 : 총 5 항

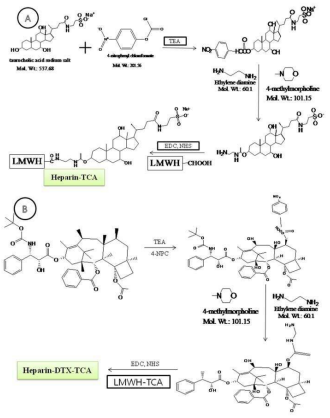
(54) 발명의 명칭 **헤파린-도세탁셀-토로콜산 접합체로 이루어진 표적성이 향상된 수용성 항암제 및 그의 제조방법**

(57) 요 약

본 발명은 헤파린-도세탁셀-토로콜산 접합체로 이루어진 표적형 수용성 항암제 및 그의 제조방법에 관한 것으로서, 더욱 상세하게는 저분자량 헤파린에 아민화된 도세탁셀과 토로콜산이 결합된 접합체로서 구형 나노입자를 구성하여, 상기 나노입자의 코어에는 도세탁셀이 도입되고, 표면에는 토로콜산이 도입된 표적형 수용성 항암제와, 저분자량 헤파린의 소디움 염을 제거하는 과정, 도세탁셀에 아민기를 도입하는 과정, 토로콜산에 아민기를 도입하는 과정, 상기 소디움 염이 제거된 헤파린과 아민기가 도입된 도세탁셀 및 토로콜산을 혼합하여 자가 응집시키는 과정, 및, 상기 자가 응집된 헤파린-도세탁셀-토로콜산 접합체를 정제하는 과정을 포함하여 이루어지는 표적형 수용성 항암제의 제조방법에 관한 것이다.

본 발명에 의하면, 도세탁셀의 낮은 수용해성 헤파린과 토로콜산의 사용으로 극복할 수 있으며, 헤파린을 경구투여할 수 없던 문제점을 해결할 수 있으며, 담즙산의 도입으로 회장에서의 흡수성이 향상되고, 도세탁셀의 항암성과 헤파린의 항암성을 동시에 적용할 수 있는 시너지 효과를 기대할 수 있는 표적형 수용성 항암제를 제공할 수 있다.

대 표 도 - 도1



이 발명을 지원한 국가연구개발사업

과제고유번호 -

부처명 한국연구재단

연구사업명 한국연구재단 일반연구자사업(기본연구 유형2), 지역혁신인력양성사업

연구과제명 제약산업인력양성 및 항암제 나노제제개발, 생체분자형 나노입자를 이용한 Theragnosis(Therapy Diagnosis)기술 개발

주관기관 충주대학교

연구기간 2010.09.01 ~ 2015.08.31

특허청구의 범위

청구항 1

저분자량 헤파린에 아민화된 도세탁셀과 토로콜산이 결합된 접합체로서 구형 나노입자를 구성하여, 상기 나노입자의 코어에는 도세탁셀이 도입되고, 표면에는 토로콜산이 도입된 표적형 수용성 항암제.

청구항 2

청구항 1에 있어서,

상기 저분자량 헤파린은 분자량이 3000 내지 5000 da 범위인 것을 특징으로 하는 표적형 수용성 항암제.

청구항 3

저분자량 헤파린의 소디움 염을 제거하는 과정,

도세탁셀에 아민기를 도입하는 과정,

토로콜산에 아민기를 도입하는 과정,

상기 소디움 염이 제거된 헤파린과 아민기가 도입된 도세탁셀 및 토로콜산을 혼합하여 자가 응집시키는 과정, 및 ,

상기 자가 응집된 헤파린-도세탁셀-토로콜산 접합체를 정제하는 과정

을 포함하여 이루어지는 것을 특징으로 하는 표적형 수용성 항암제의 제조방법.

청구항 4

청구항 3에 있어서,

상기 헤파린과 도세탁셀은 몰비가 1 : 1 내지 10 범위로 결합되는 것을 특징으로 하는 표적형 수용성 항암제의 제조방법.

청구항 5

청구항 3에 있어서,

상기 토로콜산은 헤파린-도세탁셀 접합체 1 몰에 대하여 1 내지 10 몰비 범위로 결합되는 것을 특징으로 하는 표적형 수용성 항암제의 제조방법.

명 세 서

기 술 분 야

[0001] 본 발명은 헤파린-도세탁셀-토로콜산 접합체로 이루어진 표적성이 향상된 수용성 항암제 및 그의 제조방법에 관한 것이다.

배 경 기 술

[0002] 최근의 암 연구는 항-신생혈관형성 요법을 통해 이루어지는 경향이 있다. 종양과 암 세포는 이들의 과증식(proliferation)과 비정상적인 성장 때문에 과량의 영양소를 요구하는 것으로 밝혀졌다. 새로운 세포를 위한 충

분한 양의 영양소를 공급하기 위하여, 새로운 혈관의 출현한다. 항-신생혈관형성 제제는 새로운 혈관의 발생을 방지하여 암 세포의 성장을 저해할 수 있다.

[0003] 저분자량 헤파린(Low Molecular Weight Heparin, LMWH)은 잘 알려진 항응고 및 항 신생혈관형성 제제이다. 그러나 LMWH의 경구 전달은 낮은 흡수성 때문에 사용이 제한되었다. 낮은 흡수성의 이유는 고분자량, 음으로 하전된 구조 및 자연상태에서 친수성을 나타내는 구조 때문이다. 초기의 연구자들은 이러한 장애를 디옥시콜산(deoxycholic acid, DOCA)와 접합시켜 해소하려고 하였다. DOCA는 담즙산으로 널리 사용되고 있으며, 담즙산을 전달체로 하여 헤파린의 흡수를 향상시키려 하였다.

[0004] 그러나 DOCA 사용의 주요한 불이익은, DOCA가 LMWH와 접합되어 수용액에서 미셀을 형성하고 모든 DOCA가 미셀의 내부에 위치한다는 것이다. 결과적으로 주목할만한 최대의 효과나 흡수는 얻을 수 없었다. LMWH의 최대의 생물학적이용도(bioavailability)를 얻기 위하여 수용성 담즙산은 LMWH와 접합되기 위하여 필요하였다.

[0005] 도세탁솔(Docetaxole, DTX)은 항암제로 널리 사용되며, 독소루비신(doxorubicin), 파크리탁셀(paclitaxel) 및 플루오로우라실(fluorouracil) 보다 더욱 효과적임이 알려져 있다. 비록 DTX가 효과적이고 널리 사용되고 있는 항암 제제이긴 하지만 투여 경로 때문에 적용이 제한적이다.

[0006] 보다 나은 수용과 편이성을 위하여, DTX의 경구 투여가 요구되고 있다. DTX와 유사한 고분자의 코팅이나 담지(loading)된 몇몇 제형이 경구 투여를 위하여 제안되었다. 그러나 이러한 종류의 제형은 흡수 강화제의 부족에 기인하여 목적하는 생물학적이용도를 충족시키지 못하였다.

발명의 내용

해결하려는 과제

[0007] 본 발명에서는, 수용성 담즙산의 일종인 토로콜산(taurocholic acid, TCA)을 LMWH의 생물학적이용도를 강화시키기 위하여 LMWH와 접합시키고, 결국 DTX를 헤파린-TCA와 접합시켜 수용액에서 분산될 수 있는 미셀을 만들고자 하였다.

과제의 해결 수단

[0008] 상기한 목적을 달성하기 위한 일례로서 본 발명의 표적성이 향상된 수용성 항암제는, 저분자량 헤파린에 아민화된 도세탁셀과 토로콜산이 결합된 접합체로서 구형 나노입자를 구성하여, 상기 나노입자의 코어에는 도세탁셀이 도입되고, 표면에는 토로콜산이 도입된 것을 특징으로 한다.

[0009] 이때, 상기 저분자량 헤파린은 분자량이 3000 내지 5000 da 범위인 것이 바람직하다.

[0010] 상기한 목적을 달성하기 위한 다른 일례로서 본 발명의 표적성이 향상된 수용성 항암제의 제조방법은, 저분자량 헤파린의 소디움 염을 제거하는 과정, 도세탁셀에 아민기를 도입하는 과정, 토로콜산에 아민기를 도입하는 과정, 상기 소디움 염이 제거된 헤파린과 아민기가 도입된 도세탁셀 및 토로콜산을 혼합하여 자가 응집시키는 과정, 및 , 상기 자가 응집된 헤파린-도세탁셀-토로콜산 접합체를 정제하는 과정을 포함하여 이루어지는 것을 특징으로 한다.

[0011] 이때, 상기 헤파린과 도세탁셀은 몰비가 1 : 1 내지 10 범위로 결합되는 것이 바람직하며, 상기 토로콜산은 헤파린-도세탁셀 접합체 1 몰에 대하여 1 내지 10 몰비 범위로 결합되는 것이 바람직하다.

[0012] 항암제의 경구 투여는 투약이 간편하고 환자의 만족성 때문에 매우 편리하다. 그러나 전적으로 효과적인 항암제는 이들이 수용액 내에서의 불수용성 때문에 IV 형으로 적용가능하였다.

[0013] 저분자량 헤파린(Low Moelcular Weight Heparin, LMWH), 토로콜산(Taourocholic acid, TCA) 및 도세탁솔(Docetaxol, DTX)을 다기능성 전달체로 개발하기 위하여 접합시켰다.

[0014] LMWH와 DTX는 양자가 모두 항암 효과를 가지고 있음이 관찰되었으므로 이들의 시너지 효과를 예측할 수 있다. TCA와 DTX는 LMWH와 접합되어 DTX의 소수성 특성에 기인하여 수상에서 미셀을 형성한다.

[0015] 담즙산, 더욱 구체적으로 TCA는 미셀의 표면에 위치함으로써 담즙산 전달체를 통하여 LMWH의 흡수를

강화시킨다.

[0016] 또한, 담즙산은 회장부분을 통해서 흡수가 이루어지는 성분으로, 본 발명에 적용되어 회장을 통한 LMWH-TCA-DTX 접합체의 흡수가 용이하게 하는 역할을 수행하게 된다. 이러한 특징으로 인해 본 발명의 LMWH-TCA-DTX 접합체가 담즙산을 흡수하는 회장부분을 통해 흡수가 용이해서 경구용으로 사용될 수 있는 특성이 부가된다.

[0017] TCA와 DTX 분자는 LMWH와 아마이드 결합 형성을 통하여 접합된다. TCA와 DTX의 LMWH와의 접합은 FT-IR과 1H-NMR에 의하여 확인된다. TCA와 DTX의 커플링 비율 또한 함께 측정되었다. 합성된 LMWH-DTX-TCA 입자는 DTX 접합 비율에 따라 150 내지 250 nm의 직경을 가지는 것으로 확인되었다. 이러한 나노입자는 다기능성 전달체로서 활용되어질 수 있다.

발명의 효과

[0018] 상기한 본 발명에 의하면, 도세탁셀이 지니고 있는 소수성 세그먼트가 도세탁셀의 항암제로써의 이용을 상당히 제한시켰던 문제점을 해결할 수 있는 효과를 기대할 수 있다.

[0019] 본 발명에 의하면, 혈액과의 양립성과 생체적합성의 연관성을 향상시킬 수 있는 LMWH(Low-molecular-weight-heparin)와 도세탁셀 및 토로콜산을 자가 응집시켜 마이셀 구조 표면에 친수성 환경을 제공해줌으로써 이것의 생물학적 이용 가능성을 입증시킬 수 있다.

[0020] 또한, 본 발명에 의하면, LMWH와 도세탁셀을 자가 응집시켜 나노 입자 사이즈의 접합체인 마이셀을 만듦으로써 주사제로만 사용되는 기존의 항암제를 천연물을 사용하여 경구용 항암제로 사용될 수 있도록 한 효과를 기대할 수 있다.

[0021] 또한, 본 발명은 실용화가 되면 기존약물보다 쉽게 복용할 수 있을 뿐만 아니라, 암을 보다 쉽게 예방할 수 있는 경구용 약물로 개발될 수 있는 가능성을 가지고 있다.

[0022] 또한, 본 발명에 의하면 암과 혈관신생 요법에서 LMWH와 DTX의 상승효과를 나타낼 것으로 예상한다.

도면의 간단한 설명

[0023] 도 1은 LMWH-TCA 접합체의 합성 과정(A)과 LMWH-DTX-TCA 접합체의 합성 과정(B)을 나타낸 것이다.

도 2는 HDTA의 화학적 구조(A)와, HDTA의 물리적 구조(B)를 나타내었다.

도 3은 LMWH에 결합되는 TCA의 다양한 몰비(LMWH:TCA, 1:2 (A), 1:4 (B) 및 1:7 (C))에 따른 1H-NMR 스펙트럼이다.

도 4는 HTA에 결합되는 TCA의 다양한 몰비(HTA:DTX, 1:6 (A), 1:8 (B) and 1:10 (C))에 따른 HDTA의 1H-NMR 스펙트럼이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0024] 이하, 본 발명을 실시예 등에 의하여 구체적으로 설명하겠는 바, 본 발명이 다음 실시예 등에 의하여 한정되는 것은 아니다.

[0025] **참고예. 사용성분**

[0026] 저분자량 헤파린(Low-molecular-weight-heparin, LMWH, Fraxiparin1; average MW 4.5 kDa)은 Mediplex Co., Ltd (Seoul, Korea)로부터 구입하여 사용하였다. 토로콜산 소디움 염(Taurocholic acid sodium salt, TCA)), 도세탁셀(Docetaxel, DTX), EDAC(1-ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl) carbodiimidehydrochloride), 4-NPC(4-nitrophenyl chloroformate), 트리에틸아민(triethylamine), HOSu(N-hydroxysuccinimide), MMP(4-methylmorpholine), 1,4-디옥산(1,4-dioxane), 2% 닌히드린 시약(ninhydrin reagent) 및 트립신-EDTA(trypsin-EDTA)는 Sigma Chemical Co. (St. Louis, MO)에서 구입하였다. DMF(N,N-dimethylformamide), 에틸렌디아민, 포름아미드 및 아세톤은 Sigma Chemical Co. (St. Louis, MO)에서 구입하였다.

[0027] **실시예 1.**

[0028] **1)LMWH-TCA(HTA) 접합체의 제조**

[0029] 토로콜산(TCA) 소디움 염을 0℃ DMF(4.6 mL)에 용해시킨 후 TEA와 4-NPC를 첨가하고, 같은 조건으로 1시간 동안 반응시킨 후 실온에서 6 시간동안 반응시켰다. 반응시킨 용액을 원심분리시키고 에탄올과 탈이온수를 사용하여 분액여두에 의해 추출하였으며, 이를 3 회 반복하였다. 분획된 추출액은 유기용매를 증발시키기 위해 회전 감압 농축하고, 동결 건조하여 TCA-NPC 분말을 얻었다. TCA-NPC 분말은 DMF(5 mL)에 용해시키고, 4-MMP를 첨가한 후 50 ℃에서 1 시간동안 반응시켰다. 1 시간 후, 상기 용액에 EDA를 적가하고 실온에서 16 시간동안 유지시킨 다음, 여기에 과량의 아세톤을 첨가하여 결정화시켰다. 마지막으로 결정화된 부분은 여과하고 진공 건조시켰다.

[0030] HTA 접합체를 합성하기 위하여, LMWH 를 증류수에 첨가하여 약하게 가열하여 용해시키고, 0.1 M의 HCl을 첨가하여 pH를 평균 5.5 내지 6 범위로 유지시켰다.

[0031] 공급된 TCA-NH2의 몰비는 LMWH에 결합된 TCA의 커플링 함량을 상이하게 얻기 위하여 조절되었다. 상기 LMWH 용액에 EDC를 첨가하고 5 분간 교반한 후 NHS를 첨가한 후 30 분간 교반한 다음, TCA-NH_2 와 DTX 용액을 첨가하고 실온에서 12 시간동안 교반한 후, 용액을 투석하여 미반응 물질을 제거하고 동결건조하여 HTA 접합체 분말을 얻었다.

[0032] **2) LMWH-DTX-TCA(HDTA) 접합체의 제조**

[0033] DTX를 DMSO에 용해시키고 교반하여 맑은 용액을 제조하고, 트리에틸아민과 NPC(4-nitrophenyl chloroformate)를 첨가하여 실온에서 12 시간동안 교반하였다. 미반응 TEA와 NPC를 메탄올과 헥산 용액으로 추출하여 제거하는 과정을 3 회 반복수행하였다.

[0034] MMP를 메탄올 용액이 담겨진 활성 DTX에 첨가하고, 실온에서 1 시간동안 교반한 후, EDA를 첨가하고 같은 조건에서 12 시간 이상 유지시켰다. 상기 용액에 헥산을 첨가하여 반응 용액으로부터 미반응 MMP와 EDA를 추출하여 제거하고, 30 분간 감압농축하여 모액으로부터 헥산을 증발시켰다. HDTA 접합체의 더 많은 합성을 위하여 N-도세탁솔 에틸렌디아민을 함유하는 메탄올 용액을 4 ℃에서 보존시켰다.

[0035] LMWH를 약한 열과 교반에 의하여 증류수에 용해시켰다. 공급되는 N-도세탁솔 에틸렌디아민(N-docetaxol ethylenediamine)의 몰비는 HTA와 DTX의 상이한 커플링 함량을 위하여 조절되었다. EDC를 LMWH에 첨가하고 5 분간 교반하며, NHS를 첨가하고 30 분간 교반하였다. 그런다음, 상기 용액에 N-도세탁솔 에틸렌디아민용액을 첨가하고 실온에서 12 시간동안 교반한 후 탈이온수로 투석하여 미결합된 DTX, EDC 및 NHS를 제거하고, 전체 용액을 동결건조하여 분말상의 HDTA 접합체를 얻었다. 다음 표 1에는 LMWH에 대한 TCA 와 DTX 의 공급 몰비와 커플링 비율 및 HDTA의 입자 사이즈를 나타내었다.

[0036] 상기 LMWH-TCA 접합체의 합성 과정(A)과 LMWH-DTX-TCA 접합체의 합성 과정(B)을 도 1에 나타내었다.

표 1

[0037]

Sample	Feed mole of LMWH:TCA	Coupling mole of LMWH:TCA	Feed mole ratio of HTA:DTX	Coupling mole ration HTA:DTX	Particle size in diameter(nm)
HDTA 1	1:2	1:0.85±0.13	1:6	1:1.034±0.45	242.0±85.5
			1:8	1:1.583±0.135	251.3±96.4
			1:10	1:2.387±0.651	220.7±58.0
HDTA 2	1:4	1:1.35±0.39	1:6	1:0.98±0.162	217.3±78.8
			1:8	1:1.431±0.421	220.8±50.5
			1:10	1:2.291±0.741	160.8±47.5
HDTA 3	1:7	1:2.59±0.46	1:6	1:0.765±0.264	177.7±53.9
			1:8	1:1.128±0.368	164.9±60.8
			1:10	1:1.794±0.642	181.1±46.2

[0038] **3) HTA와 HDTA의 특성**

[0039] HTA와 HDTA 접합체는 LMWH 의 카르복실 기와 TCA와 DTX의 아민 기 사이의 아마이드 결합 형성에 의하여 이루어지며 FT-IR과 1H-NMR을 사용하여 확인하였다. FT-IR 을 위하여 HTA 접합체를 고형 분말로 스캔하였다. LMWH-DTX-TCA의 DTX와 TCA의 커플링 비율은 황산법에 의하여 측정하였으며, 이는 담즙산으로 개질된 다당류의 특성을 위하여 전개되었다.

[0040] 실험 과정을 요약하면, 증류수에 정확한 함량의 LMWH를 용해시킨 용액 140 μL를 황산 360 μL와 80 ℃에서 3분 동안 혼합하고, 이를 실온으로 냉각시킨 다음 동일한 조성의 시료를 대조구로 하여 420 nm에서 흡광도를 측정하였다.

[0041] **4) 크기 및 모포로지 측정**

[0042] HTA와 HDTA를 탈이온수에 용해시키고 수분동안 격렬하게 혼합하여 균일하게 분산시켰다. 두 종류의 접합체의 크기 분포는 DLS(Otsuka, Japan)를 사용하여 측정하였다. HDTA 접합체의 모포로지는 SEM(scanning electron microscopy, JEOL, Japan)을 사용하여 측정하였다. SEM 을 위한 시료는 접합체 나노입자 1 mg을 1 mL의 물에 분산시켜 준비하였다. 그런 다음, 200 lL 의 분산된 나노입자를 피펫으로 사용하여 욕조에 넣고, 탈수시키고(dehydrated), 백금을 스퍼터 코팅한 다음 25kV로 전압을 증가시켜 측정하였다.

[0043] **실험예.**

[0044] **1) HTA의 합성 여부**

[0045] HTA의 합성에서, N-토로코릴에틸렌디아민(N-taurocholylethylenediamine)의 아민 기는 EDAC 존재하에 LMWH의 카르복실 기와 결합하였다[도 의 (a)]. 합성의 정밀성은 FT-IR과 1H-NMR에 의하여 확인하였다. 1H-NMR 스펙트럼에서, 8 ppm 에서의 아마이드 피크는 모든 종류의 HTA 내에 아미이드 결합이 존재함을 지시하고, 0.65 - 2.1 ppm 영역의 피크는 토로콜레이트(taurocholate, TCA) 잔기가 성공적으로 도입되었음을 지시한다[도 3]. 다양한 HTA의 항 응집활성을 습득하기 위하여 반응물의 몰비를 다양하게 제공하고 이들의 커플링 비율을 측정하였다.

[0046] 도 2는 HDTA의 화학적 구조(A)와 HDTA의 물리적 구조(B)를 나타내었다. LDTA 나노입자를 보여주며, TCA는 미셀의 표면에 나타나고 DTX는 코어에 위치하였다.

[0047] 도 3은 LMWH에 결합되는 TCA의 다양한 몰비(LMWH:TCA, 1:2 (A), 1:4 (B) and 1:7 (C))에 따른 1H-NMR 스펙트럼이고, 도 4는 HTA에 결합되는 TCA의 다양한 몰비(HTA:DTX, 1:6 (A), 1:8 (B) and 1:10 (C))에 따른 HDTA의 1H-NMR 스펙트럼이다. 붉은 원은 LMWH와 TCA 및 DTX 사이의 아미이드 결합을 나타낸다. 중수소수(D2O)가 모든 분석을 위한 용매로 사용되었다.

[0048] **2) HDTA의 합성**

[0049] HDTA의 합성에 있어서, N-도세탁솔 에틸렌디아민(N-docetaxol ethylenediamine)이 LTH와 결합한다. DTX의 하이드록실 기는 NPC에 의하여 활성화되고 EDA와 교체되어 아민 기를 형성한다(도 1의 (b)). DTX는 LMWH가 TCA와 결합하여 아마이드 결합을 형성하고 남은 카르복실 기와 반응하게 된다. HTA와 DTX 사이에 형성된 아마이드 결합은 FT-IR과 NMR에 의하여 확인되었다. FT-IR과 1H-NMR 스펙트럼 양자 모두에서 TCA와 DTX의 피크가 나타났고, 이는 이들의 잔기 모두가 LMWH에 포함되었음을 확인할 수 있는 것이다[도 3]. DTX와 TCA는 LMWH에 접합되어 수용액 내에서 미셀을 형성하고, DTX는 미셀의 코어에 위치하며 TCA는 미셀의 표면에 위치하게 된다[도 2].

[0050] **3) HTA와 HDTA 접합체의 특성**

[0051] HTA 내에 결합된 TCA와 DTX의 함량으로 나타내어지는 커플링 비율은 황산법에 의하여 측정된다. HTA의 커플링 비율은 1 내지 2 범위이며, 이들은 전적으로 포화된 형태의 경우 커플링 비율은 약 2 이다. 이러한 결과는 2 몰의 TCA가 1 몰의 HTA 와 결합됨을 나타낸다. HTA의 특성과 각 반응물의 공급되는 몰비는 표 1에 나타내었다. DTX의 커플링 비율은 1 내지 2 범위이며, 이는 최대 2 몰의 DTX가 1 몰의 HTA와 결합됨을 나타낸다[표 1].

[0052] **4) 크기와 모포로지의 측정**

[0053] 입자의 크기 분석이 DLS와 SEM에 의하여 이루어지는 동안, 자연과 유사한 상태와 친수성이 높은 LMWH에 기인하여 HTA 접합체의 경우 입자의 형성이 감지되지 않았다. 그러나, SEM과 DLS 자료는 약 200 nm 직경의 입자가 HDTA 미셀에서 형성되었으며 이는 미셀형성에 기인한 것이다. SEM 자료는 나노 크기의 구형 입자가 응집되지 않고 균일하게 분포함을 지시한다.

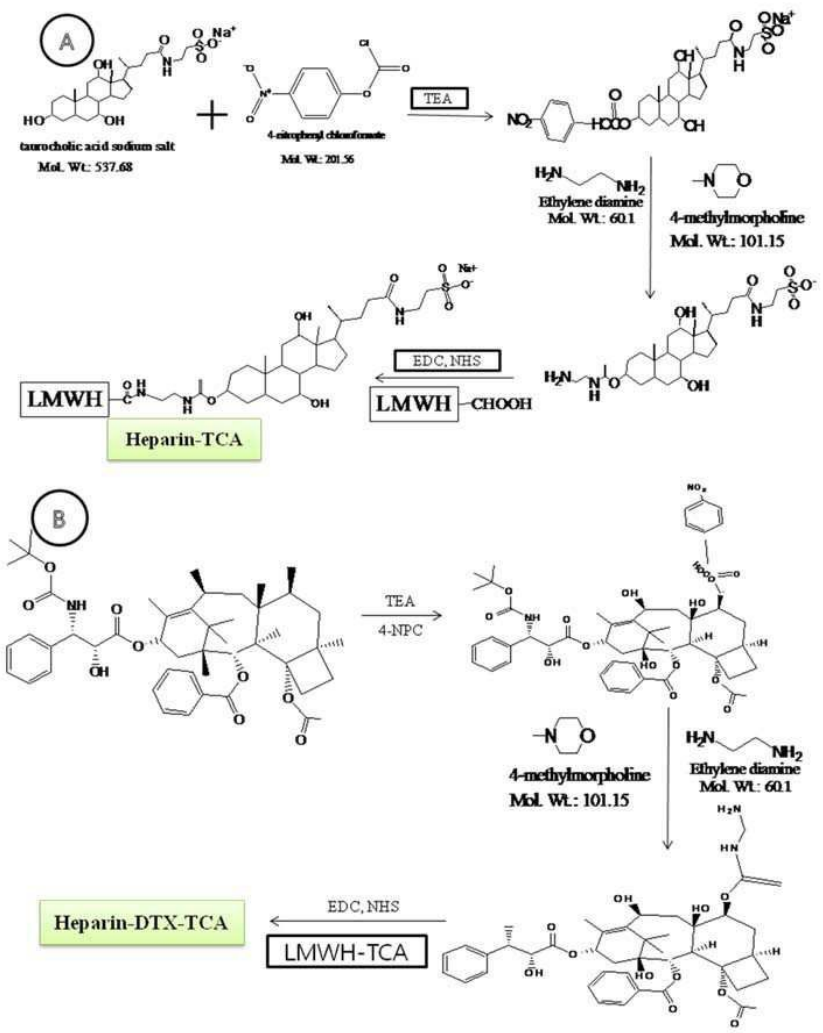
[0054] 상기한 바와같이, TCA와 DTX가 LMWH 분자와 접합되어 효과적인 경구용 항암제를 예측하게 한다. TCA는 소장의 담즙산 전달체를 통하여 흡수성을 강화하는 도움을 준다. LMWH 뿐만 아니라 DTX는 항 신생혈관형성 절차를 통하여 항암 효과를 나타낸다. TCA와 DTX의 커플링 비율은 공급량의 조절에 의하여 증감시킬 수 있다.

부호의 설명

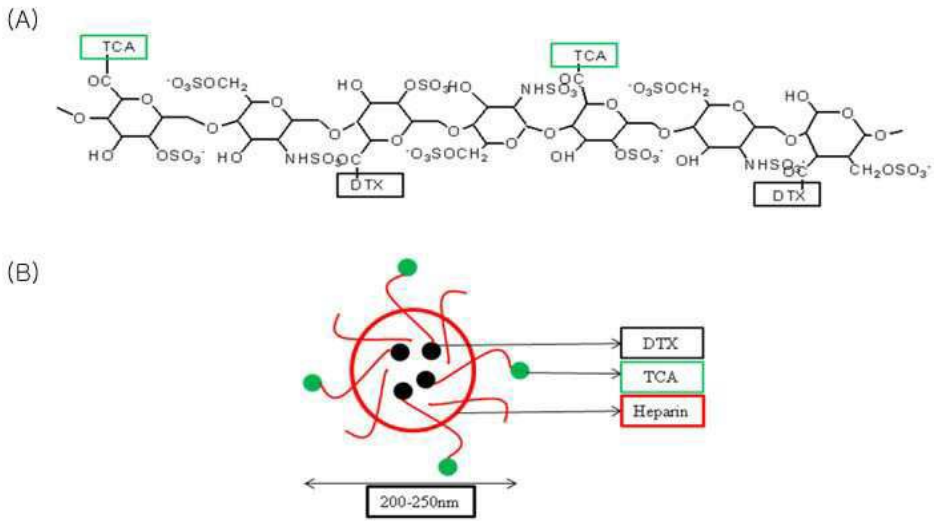
[0055] 도 3 및 4에서 붉은 원은 TCA와 DTX 및 LMWH 사이에 형성된 아마이드 결합을 확인할 수 있는 것이다.

도면

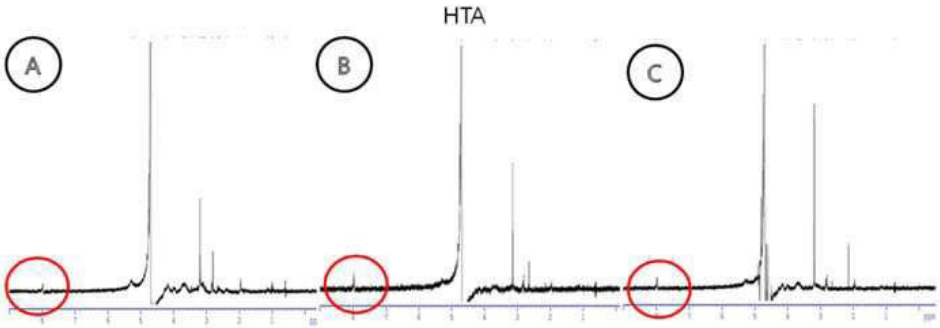
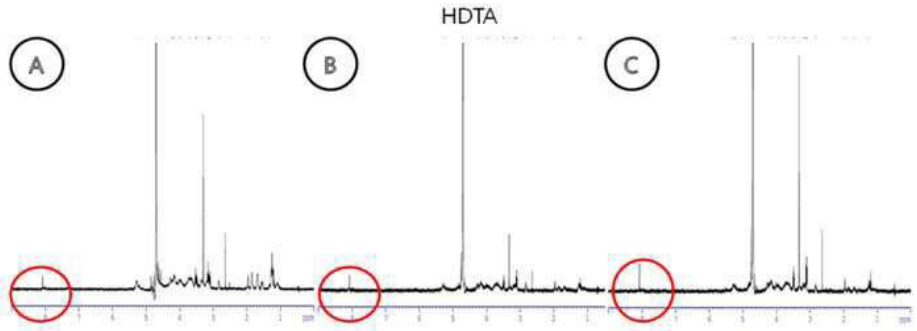
도면1



도면2



도면3



도면4