(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2018-0064560
(43) 공개일자 2018년06월14일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 9/00 (2006.01) *A61J 3/00* (2006.01)
A61K 9/107 (2006.01) *A61M 5/142* (2006.01)
(52) CPC특허분류
A61K 9/0019 (2013.01)
A61J 3/00 (2013.01)
(21) 출원번호 10-2018-7015493(분할)
(22) 출원일자(국제) 2011년04월08일
심사청구일자 2018년05월31일
(62) 원출원 특허 10-2012-7028676
원출원일자(국제) 2011년04월08일
심사청구일자 2016년01월14일
(85) 번역문제출일자 2018년05월31일
(86) 국제출원번호 PCT/US2011/031727
(87) 국제공개번호 WO 2011/139479
국제공개일자 2011년11월10일
(30) 우선권주장
61/330,104 2010년04월30일 미국(US)
61/335,448 2010년06월16일 미국(US)

(71) 출원인
에이치 알 디 코포레이션
미국 77035 텍사스주 휴스턴 미네타 14549
(72) 발명자
핫산, 압바스
미국, 텍사스 77035, 휴스턴, 미네타, 14549
핫산, 아지즈
미국, 텍사스 77035, 휴스턴, 미네타, 14549
안소니, 레이포드 지.
미국, 텍사스 77035, 휴스턴, 미네타, 14549
(74) 대리인
김순웅

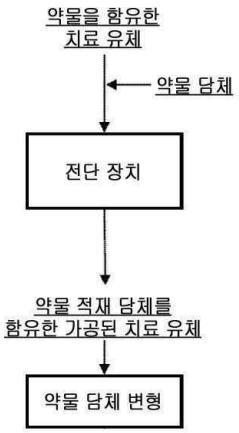
전체 청구항 수 : 총 20 항

(54) 발명의 명칭 **약물 전달에서의 고 전단 응용**

(57) 요 약

본 개시에서, 높은 전단을 이용하는 약물 전달 방법 및 시스템이 개시되어 있다. 일 실시형태에서, 방법은 (1) 약물을 함유한 치료 유체에 높은 전단을 적용하는 단계; 및 (2) 가공된 치료 유체를 수득하되, 상기 가공된 치료 유체는 약물을 나노 크기로 함유하는 단계를 포함한다. 일 실시형태에서, 방법은 약물 담체 및 약물을 함유한 치료 유체에 높은 전단을 적용하는 단계; 및 (2) 가공된 치료 유체를 수득하되, 상기 가공된 치료 유체는 약물이 적재된 약물 담체를 함유하는 단계를 포함한다. 일 실시형태에서, (1) 방법은 약물 담체 및 약물을 함유한 치료 유체에 높은 전단을 인가하는 단계; 및 (2) 가공된 치료 유체를 수득하되, 상기 가공된 치료 유체는 약물 적재 담체를 함유하는 단계; 및 (3) 표적화 물질로 약물 적재 담체를 변형시켜 변형된 약물 적재 담체를 수득하는 단계를 포함한다.

대 표 도



(52) CPC특허분류
A61K 9/107 (2013.01)
A61M 5/142 (2013.01)

명 세 서

청구범위

청구항 1

중합체 나노입자, 덴드리머, 나노겔, 리포좀, 바이러스 벡터, 바이러스 유사 입자, 나노섬유, 탄소 나노튜브, 풀러렌, 양자점, 나노쉘, 금 나노입자, 상자성 나노입자 또는 이들의 조합을 제공하는 약물 담체 공급원과;

상기 약물 담체 공급원 및 치료 유체 또는 약물 공급원에 결합된 공급물 유입구를 갖는 고전단 장치와, 상기 고전단 장치는 약물 담체 및 치료 유체에 고전단을 적용하여 서브 나노 크기의 약물 또는 약물이 적재된 약물 담체를 포함하는 가공된 치료 유체를 생산하고, 상기 고전단 장치는 약 0.025 ㎜ 내지 약 10.0 ㎜ 사이의 전단 간극 및 각각의 회전자의 원주 둘레에서 원주 방향으로 이격된 10개 이상의 회전자 티스를 포함하는 3 세트의 회전자-고정자 발전기를 포함하고;

고전단 장치를 통과하는 약물 담체 및 치료 유체의 유속 및 체류 시간을 제어하기 위해 고전단 장치에 유동적으로 연결된 펌프; 및

상기 가공된 치료 유체의 적어도 일부를 환자에게 정맥내 투여하도록 구성된 장치를 포함하는 시스템.

청구항 2

제 1 항에 있어서,

고전단 장치 및 펌프를 통한 유체 통로는 멸균 상태인, 시스템.

청구항 3

제 1 항에 있어서,

고전단 장치 내의 온도를 제어하도록 구성된 적어도 하나의 온도 제어부를 더 포함하는 시스템.

청구항 4

제 1 항에 있어서,

고전단 장치로부터 하류에 있고 고전단 장치와 유체 연통하며, 가공된 치료 유체를 저장하도록 구성된 적어도 하나의 생성물 저장 용기를 더 포함하는 시스템.

청구항 5

제 1 항에 있어서,

치료 유체 및 약물 담체로 이루어진 군에서 선택되는 하나 이상의 공급물 성분을 저장하도록 구성된 적어도 하나의 공급물 저장 용기를 더 포함하는 시스템.

청구항 6

제 1 항에 있어서,

환자에게 투여하기 전에 가공된 치료 유체를 변형시키도록 구성된 하나 이상의 장치를 더 포함하는 시스템.

청구항 7

제 6 항에 있어서,

치료 유체를 변형시키도록 구성된 하나 이상의 장치는 가공된 치료 유체 내의 약물의 농도와 관련된 약물의 농도를 증가시킴으로써 농축된 치료 유체를 제공하도록 구성된 농축기, 가공된 치료 유체로부터 치료 유체를 추출함으로써 약물 적재 담체를 남기도록 구성된 추출/정제 장치, 및 이 둘 모두를 수행하도록 구성된 장치로 이루어진 군에서 선택되는 적어도 하나의 장치를 포함하는, 시스템.

청구항 8

제 1 항에 있어서,

가공된 치료 유체는 약물이 적재된 약물 담체를 함유하는, 시스템.

청구항 9

제 8 항에 있어서,

가공된 치료 유체로부터 치료 유체를 추출함으로써 약물이 적재된 약물 담체를 남기도록 구성된 추출 장치를 더 포함하는 시스템.

청구항 10

제 8 항에 있어서,

표적화 물질로 약물 적재 담체를 변형시켜 변형된 약물 적재 담체를 수득하도록 구성된 장치를 더 포함하는 시스템.

청구항 11

치료 유체에 고전단을 인가하는 방법으로서, 방법은,

중합체 나노입자, 덴드리머, 나노겔, 리포좀, 바이러스 벡터, 바이러스 유사 입자, 나노섬유, 탄소 나노튜브, 풀러렌, 양자점, 나노쉘, 금 나노입자, 상자성 나노입자 또는 이들의 조합으로 이루어진 군에서 선택되는 적어도 하나를 포함하는 약물 담체를 공급하는 단계와;

상기 약물 담체 및 약물을 포함하는 치료 유체에 고전단을 인가하는 단계와, 상기 고전단은 약 5 ㎜ 미만의 전단 간극만큼 이격된 적어도 하나의 회전자/고정자를 갖는 고전단 장치에 의해 인가되는 적어도 20,000 s[-1이고;

치료 유체가 고전단에 적용되는 전단률을 제어하는 단계; 및

서브 나노 크기의 약물이 적재된 담체를 함유하는 가공된 치료 유체를 수득하는 단계를 포함하는, 치료 유체에 고전단을 인가하는 방법.

청구항 12

제 11 항에 있어서,

표적화 물질로 약물 적재 담체를 변형시켜 변형된 약물 적재 담체를 수득하는 단계를 포함하는, 치료 유체에 고전단을 인가하는 방법.

청구항 13

제 11 항에 있어서,

상기 약물은 고체, 액체, 기체, 용액, 겔, 유제, 분말 또는 이들의 조합의 형태인, 치료 유체에 고전단을 인가하는 방법.

청구항 14

제 11 항에 있어서,

치료 유체에 고전단이 적용되는 기간을 제어하는 단계를 더 포함하는, 치료 유체에 고전단을 인가하는 방법.

청구항 15

제 11 항에 있어서,

서브 나노 크기의 약물은 향상된 효능을 나타내는, 치료 유체에 고전단을 인가하는 방법.

청구항 16

제 11 항에 있어서,

상기 약물을 함유한 치료 유체에 고전단을 적용하는 단계는 약물의 자유 라디칼을 생성하는 단계를 포함하는, 치료 유체에 고전단을 인가하는 방법.

청구항 17

제 11 항에 있어서,

전단을 인가하는 동안 1℃ 내지 100℃ [±2℃ 사이의 온도를 유지하는 단계를 포함하는, 치료 유체에 고전단을 인가하는 방법.

청구항 18

제 11 항에 있어서,

상기 약물 담체 및 상기 약물을 함유하는 치료 유체에 고전단을 적용하는 단계는 약물 담체와 약물 사이에 상호작용을 강화하고; 또는 상기 약물 담체 및 상기 약물을 함유하는 치료 유체에 고전단을 적용하는 단계는 약물에 대한 약물 담체의 적재 용량을 향상시키는, 치료 유체에 고전단을 인가하는 방법.

청구항 19

제 11 항에 있어서,

약물 적재 담체를 함유한 가공된 치료 유체를 농축하는 단계를 더 포함하는, 치료 유체에 고전단을 인가하는 방법.

청구항 20

제 11 항에 있어서,

가공된 치료 유체로부터 약물 적재 담체를 정제하는 단계를 더 포함하는, 치료 유체에 고전단을 인가하는 방법.

발명의 설명

기 술 분 야

[0001] 본 발명은 일반적으로 약물 전달에 관한 것이다. 더욱 상세하게는, 본 발명은 약물 전달용 치료 유체에 적당한 전단 응력(shear stress)을 인가하기 위한 전단 장치(shear device)의 이용에 관한 것이다.

배 경 기 술

[0002] 약물 전달은 인간 또는 동물에서 치료 효과를 달성하기 위해 제약 화합물을 투여하기 위한 방법 또는 공정이다. 다양한 전달 기작은 환자의 편의 및 규정 준수뿐만 아니라 생성물의 효능 및 안전성을 향상시키기 위해 약물 방출 프로파일, 흡수, 분배 및 제거를 변경할 수 있다. 가장 일반적인 전달 방법으로는 바람직한 비-침습성 경구 경로(입을 통한 경로), 국부 경로(피부), 점부 투과 경로(비강, 구강/설하, 질, 눈 및 직장), 및 흡입 경로를 들 수 있다. 주사 또는 주입은 펩타이드, 단백질, 항체, 백신, 및 유전자 기반 약물과 같은 약제를 전달하기 위해 사용되는데, 이는 이와 같은 약제가 일반적으로 효소 분해에 대해 민감하거나, 치료 효능에 있어 이들의 분자 크기 및 전하로 인해 효과적으로 전신 순환 내로 흡수되는 것이 불가능하기 때문이다. 예를 들어, 많은 면역법은 단백질 약물의 전달에 기반을 두고 있으며, 종종 주사에 의해 이루어진다.

[0003] 표적화된 약물 전달 또는 표적화된 전달은 많은 관심을 끌었던 약물 전달 분야 중 하나이다. 기본적인 개념은 신체의 특정 표적 부분(예를 들어, 암 조직)에서만 상기 약물이 활성이 되도록 하는 전달 기작을 개발하는 것이다. 서방형 제형은 약물이 제형으로부터 제어된 방식으로 소정 기간에 걸쳐 방출되는 또 다른 분야이다. 서방형 제형은 종종 리포좀(liposome), 생분해성 미소구체(microsphere) 및 약물-고분자 접합체의 사용을 포함한다.

[0004] 약물 전달은 산업, 의학, 과학 및 기술에서 가장 복잡하고, 흥미롭고, 재미있는 연구 분야 중 하나로 남아 있다. 따라서 다양한 견지에서 약물 전달을 향상시키기 위해 새로운 방법 및 시스템의 개발에 대한 필요성 및

관심이 계속되고 있다.

발명의 내용

해결하려는 과제

[0005] 본 발명은 약물 전달용 치료 유체에 적당한 전단 응력(shear stress)을 인가하여 약물 전달의 효율을 제고하는 것을 목적으로 한다.

과제의 해결 수단

[0006] 일 실시형태에서, 방법이 개시되어 있다. 상기 방법은 (1) 약물을 함유한 치료 유체에 높은 전단을 적용하는 단계; 및 (2) 가공된 치료 유체를 수득하되, 상기 가공된 치료 유체는 약물을 나노 크기로 함유하는 단계를 포함한다. 다양한 실시형태에서, 약물은 고체, 액체, 기체, 용액, 겔, 유제, 분말, 또는 이들의 조합의 형태이다. 일부 실시형태에서, 상기 방법은 치료 유체에 높은 전단이 적용되는 전단률을 제어하는 단계를 더 포함한다. 일부 실시형태에서, 상기 방법은 치료 유체에 높은 전단이 적용되는 기간을 제어하는 단계를 더 포함한다. 일부 실시형태에서, 나노 크기의 약물이 환자에 투여되는 경우에 향상된 효능을 나타낸다. 일부 실시형태에서, 약물을 함유한 치료 유체를 높은 전단에 적용하는 단계는 약물의 자유 라디칼을 생성하는 단계를 포함한다.

[0007] 일 실시형태에서, 방법이 개시되어 있다. 상기 방법은 (1) 약물 담체 및 약물을 함유한 치료 유체에 높은 전단을 적용하는 단계; 및 (2) 가공된 치료 유체를 수득하되, 상기 가공된 치료 유체는 약물이 적재된 약물 담체를 함유하는 단계를 포함한다. 일부 실시형태에서, 상기 방법은 가공된 치료 유체를 환자에게 투여하는 단계를 더 포함한다. 일부 실시형태에서, 약물 담체 및 약물을 함유한 치료 유체에 높은 전단을 적용하는 단계는 약물 담체와 약물 사이의 상호작용을 형성하거나, 약물 담체와 약물 사이의 상호작용을 강화시킨다. 일부 실시형태에서, 약물 담체 및 약물을 함유한 치료 유체에 높은 전단을 적용하는 단계는 약물에 대한 약물 담체의 적재 용량을 향상시킨다.

[0008] 일 실시형태에서, 방법이 개시되어 있다. 상기 방법은 (1) 약물 담체 및 약물을 함유한 치료 유체에 높은 전단을 인가하는 단계; (2) 가공된 치료 유체를 수득하되, 상기 가공된 치료 유체는 약물 적재 담체를 함유하는 단계; 및 (3) 표적 물질로 약물 적재 담체를 변형시켜 변형된 약물 적재 담체를 수득하는 단계를 포함한다. 일부 실시형태에서, 상기 방법은 약물 적재 담체를 함유한 가공된 치료 유체를 농축시키는 단계를 더 포함한다. 일부 실시형태에서, 상기 방법은 가공된 치료 유체로부터 약물 적재 담체를 정제하는 단계를 더 포함한다. 일부 실시형태에서, 상기 방법은 변형된 약물 적재 담체를 환자에게 투여하는 단계를 더 포함한다. 몇몇 경우에, 변형된 약물 적재 담체는 암 환자를 치료하기 위해 사용된다.

[0009] 일 실시형태에서, 시스템이 개시되어 있다. 상기 시스템은 (1) 고전단 장치; 및 (2) 고전단 장치를 통과한 유체의 유속 및 체류 시간을 제어하도록 구성된 펌프를 포함한다. 다양한 실시형태에서, 상기 시스템의 유체 통로는 멸균 상태이다. 일부 실시형태에서, 상기 시스템은 고전단 장치의 온도를 제어하도록 구성된 하나 이상의 온도 제어부를 더 포함한다. 일부 실시형태에서, 상기 시스템은 고전단 장치와 유체 연통하는 하나 이상의 저장 용기를 더 포함한다. 일부 실시형태에서, 상기 시스템은 유체를 환자에게 정맥내 투여하기 위해 구성된 하나 이상의 장치를 더 포함한다.

발명의 효과

[0010] 본 발명은 약물 전달용 치료 유체에 적당한 전단 응력(shear stress)을 인가하여 약물 전달의 효율을 제고하는 효과가 있다.

도면의 간단한 설명

[0011] 본 발명의 바람직한 실시형태에 대한 더욱 상세한 설명을 위해 첨부된 도면을 참고할 것이다. 상기 도면에서:

도 1a는 1단 전단 장치의 종단면도이다.

도 1b는 3단 전단 장치의 종단면도이다.

도 2a는 약물 전달용 전단 장치를 이용하는 방법을 나타낸다.

도 2b는 약물 전달을 위해 전단 응력의 응용을 나타낸 공정 흐름도이다.

도 3a는 약물 전달용 약물 담체와 함께 전단 장치를 이용하는 방법을 나타낸다.

도 3b는 약물 전달용 약물 담체와 함께 전단 응력의 응용을 나타낸 공정 흐름도이다.

도 4a는 약물 전달용 약물 담체 및 약물 담체 변형물과 함께 전단 장치를 이용하는 방법을 나타낸다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0012] 상술한 내용은 후술할 본 발명의 상세한 설명을 더욱 용이하게 이해하기 위하여 본 발명의 특징 및 기술적 이점들을 다소 광범위하게 개시하고 있다. 본 발명의 특허청구범위의 청구 주제를 형성하는 본 발명의 부가적인 특징 및 이점은 후술될 것이다. 당해 기술분야의 숙련자라면, 본 발명에 개시된 개념 및 특정 실시형태들이 본 발명의 동일한 목적을 수행하기 위한 기타 구조를 변형하거나 설계하기 위한 기반으로서 용이하게 이용될 수 있는 것으로 인식되어야 한다. 또한 당해 기술분야의 숙련자라면, 이 같은 균등한 구성이 첨부된 특허청구범위에 개시된 바와 같이 본 발명의 사상 및 범위에서 벗어나지 않는다는 것을 이해해야 한다.

[0013] **표기 및 명명법**

[0014] 본 발명에서 사용된 바와 같이, "치료 유체"란 용어는 치료 효과를 갖는 하나 이상의 물질(즉, 약물)을 함유한 분산액을 지칭한다. 이들 물질의 몇몇 예로는 신경학적 약물, 항염증제, 항암제, 항생제, 치료용 기체(예를 들어, 오존, 황산계 기체, 일산화탄소, 산소, 수소), 바이러스성 벡터, 유전자, 단백질, 중합체, 리포좀, 유기 입자, 무기 입자(예를 들어, 광물)가 있다. 이 같은 물질/약물은 기체, 액체, 겔, 또는 고체일 수 있다.

[0015] 본 발명에서 사용된 바와 같이, "분산액"이란 용어는 서로 용이하게 혼합되고 용해되거나, 서로 용이하게 혼합되고 용해되지 않을 2개 이상의 구별 가능한 물질(또는, "상(phase)")을 함유한 액화된 혼합물을 지칭한다. 본 발명에서 사용된 바와 같이, "분산액"은 "연속"상(또는, "매트릭스")을 포함하며, 이때 상기 "연속"상은 그 내부에 기타 상 또는 물질의 불연속 액적(droplet), 기포 및/또는 입자를 함유한다. 따라서 분산액이란 용어는 액체 연속상에 현탁된 기체 기포를 포함하는 포말, 제 1 액체의 액적이 상기 제 1 액체와 혼화되거나 혼화되지 않는 제 2 액체를 포함하는 연속상 전반에 걸쳐 분산되어 있는 유제, 및 고체 입자가 전반에 걸쳐 분포되어 있는 액체 연속상을 지칭할 수 있다. 본 발명에서 사용된 바와 같이, "분산액"이란 용어는 기체 기포가 전반에 걸쳐 분포되어 있는 액체 연속상, 고체 입자가 전반에 걸쳐 분포되어 있는 액체 연속상, 연속상 중에서 가용성이거나 불용성인 제 2 액체의 액적이 전반에 걸쳐 분포되어 있는 제 1 액체의 연속상, 및 고체 입자, 혼화성/불혼화성 액체 액적 및 기체 기포 중 임의의 하나 또는 이들의 조합이 전반에 걸쳐 분포되어 있는 액체 상을 포함한다. 따라서 분산액은 몇몇 경우(예를 들어, 액체/액체 상)에 균질한 혼합물로서 존재할 수 있거나, 조합용으로 선택된 재료의 특성에 따라 불균질한 혼합물(예를 들어, 기체/액체, 고체/액체, 또는 기체/고체/액체)로서 존재할 수 있다.

[0016] 특정한 용어들은 특정한 시스템의 구성성분을 지칭하기 위해 하기 상세한 설명 및 특허청구범위 전반에 걸쳐 사용된다. 이러한 문헌은 명칭은 다르지만 기능은 다르지 않은 구성성분들 구별하도록 의도된 것이 아니다.

[0017] 하기 상세한 설명 및 특허청구범위에서, "구비하는" 및 "포함하는"이란 용어는 개방형 용어로 사용되며, 따라서 "포함하지만 이에 한정되지 않는"이란 의미를 갖는 것으로 해석되어야 한다.

[0018] **전단 장치**

[0019] 전단 장치는 회전자/고정자 조합을 포함하는 하나 이상의 발전기를 이용하는 기계 장치로서, 이들 각각에는 고정자와 회전자 사이에 간극이 구비되어 있다. 각 발전기 세트에서 회전자와 고정자 사이의 간극은 고정될 수 있거나, 조절 가능하다. 전단 장치는 고전단 장치를 통해 유동하는 혼합물 중의 마이크로 이하 및 마이크로 크기의 기포 또는 나노 크기의 입자를 생산할 수 있는 방식으로 구성된다. 고전단 장치는 혼합물의 압력 및 온도를 제어할 수 있도록 동봉체(enclosure) 또는 하우징을 포함한다.

[0020] 고전단 혼합 장치는 일반적으로 이들의 혼합/분산 능력에 기초하여 3개의 일반적인 부류로 분류된다. 혼합은 유체 내의 입자 또는 균질하지 않은 종의 크기를 줄이는 공정이다. 혼합 정도 또는 혼합 완전성(thoroughness)에 대한 하나의 측정기준(metric)은 유체 입자를 분쇄하기 위해 혼합 장치에 의해 생성되는 단위 부피당 에너지 밀도이다. 상기 부류는 전달된 에너지 밀도에 기초하여 구별된다. 마이크로 이하 내지 50㎛ 범위의 입자 크기를 갖는 혼합물 또는 유제를 일관되게 생산하기에 충분한 에너지 밀도를 갖는 3개의 부류의 산업용 혼합기로는 균질화 밸브 시스템, 콜로이드 밀(mill) 및 고속 혼합기를 들 수 있다. 균질화 밸브 시스템으로 지칭되는 고에너지 장치의 제 1 부류에서, 가공될 유체는 매우 높은 압력 하에 간극이 좁은 밸브를 통해 더욱 낮은 압력 환경으

로 펌핑된다. 밸브를 통한 압력 구배, 및 그 결과 얻어진 난류 및 캐비테이션(cavitation)은 유체 중의 임의의 입자를 분쇄하도록 작용한다. 이들 밸브 시스템은 우유 균질화에 가장 일반적으로 사용되고 있으며, 마이크로 이하 내지 약 1㎛ 범위의 평균 입자 크기를 수득할 수 있다.

[0021] 에너지 밀도 스펙트럼의 맞은편 단부에는 낮은 에너지 장치로서 지칭되는 장치의 제 3 부류가 있다. 일반적으로 이들 시스템에는 가공될 유체의 저장소에서 고속으로 회전하는 패들(paddle) 또는 유체 회전자가 구비되어 있으며, 더욱 일반적인 응용 중 많은 응용에서, 가공될 유체는 음식 제품이다. 이들 낮은 에너지 시스템은 통상적으로 20㎛ 초과의 평균 입자 크기가 가공된 유체 내에서 허용 가능한 경우에 사용된다.

[0022] 유체로 전달된 혼합 에너지 밀도의 측면에서 낮은 에너지 장치와 균질화 밸브 시스템 사이에는 콜로이드 밀 및 기타 고속 회전자-고정자 장치가 존재하며, 이들 장치는 중간 에너지 장치로서 분류된다. 전형적인 콜로이드 밀의 구성으로는 밀접하게 제어된 회전자-고정자 간극에 의해 상보적인 액체 냉각형 고정자로부터 분리된 원뿔형 또는 디스크형 회전자가 포함되며, 상기 회전자-고정자 간극은 일반적으로 0.0254㎜ 내지 10.16㎜(0.001 내지 0.40인치)이다. 회전자는 일반적으로 직접 구동 또는 벨트 기작을 통해 전기 모터에 의해 구동된다. 회전자가 고속으로 회전함에 따라 회전자는 회전자의 외부 표면과 회전자의 내부 표면 사이로 유체를 펌핑하고, 간극에서 생성된 전단력으로 인해 유체가 가공된다. 적절한 조절부가 구비된 다수의 콜로이드 밀은 가공된 유체의 경우에 0.1 내지 25㎛의 평균 입자 크기를 달성한다. 이들 성능은 콜로이드 밀이 화장품, 마요네즈, 또는 실리콘/은 아말감 형성에 필요한 것과 같은 콜로이드 및 오일/수계 유제 가공 내지 지붕-타르 혼합을 포함한 다양한 응용에 적절하도록 한다.

[0023] 팁 속도(tip speed)는 단위 시간당 회전자의 팁에 의해 이동하는 원주 거리이다. 따라서 팁 속도는 회전자 직경 및 회전 주파수의 함수이다. 팁 속도(예를 들어, 분당 거리(m))는 회전자 팁에 의해 전사된 원주 거리인 $2\pi R$을 곱함으로써 산정될 수 있으며, 여기서 R은 회전자의 반경(예를 들어, 거리(m)) 곱하기 회전 주파수(예를 들어, 분단 회전수(rpm))이다. 예를 들어, 콜로이드 밀은 초당 22.9m(분당4,500ft) 초과의 팁 속도를 가질 수 있고, 초당 40m(분당 7,900ft)를 초과할 수 있다. 이러한 개시내용에 있어서, '높은 전단'이란 용어는 초당 5.1m(분당 1,000ft) 초과의 팁 속도를 가질 수 있고 가공될 공급 스트림으로 에너지를 공급하기 위해 외부의 기계적 동력 구동 장치를 요구하는 회전자-고정자 기계 장치(예를 들어, 콜로이드 밀 또는 회전자-고정자 분산 장치)를 지칭한다. 예를 들어, 전단 장치에서는 초당 22.9m(분당 4,500ft) 초과의 팁 속도가 달성 가능하며, 초당 40m(분당 7,900ft)를 초과할 수 있다. 일부 실시형태에서, 전단 장치는 적어도 초당 22.9m(분당 4,500ft)의 팁 속도로 적어도 시간당 300ℓ를 전달할 수 있다. 동력 소비는 점도, 작동 온도 및 작동 압력에 따라 달라질 것이다. 전단 장치는 높은 팁 속도를 매우 작은 전단 간극과 조합하여 가공되는 재료에 대해 상당한 전단을 생성한다. 전단량은 유체의 점도에 의존할 것이다. 따라서 고전단 장치의 작동 도중에 증가된 압력 및 온도의 국부적인 영역이 회전자의 팁에서 생성된다. 몇몇 경우에, 국부적으로 증가된 압력은 약 1,034.2MPa(150,000psi)이다. 몇몇 경우에, 국부적으로 증가된 온도는 약 500℃이다. 몇몇 경우에, 이들 국부적인 압력 및 온도 증가는 나노(nano) 초 또는 피코(pico) 초 동안 지속할 수 있다.

[0024] 특별한 이론에 제한되는 것을 원하지 않는 한, 높은 전단 혼합 수준 또는 정도는 이상적이지 못한 국부적인 조건을 생성하기에 충분한 것으로 여겨진다. 이상적이지 못한 국부적인 조건은 고전단 장치 내에서 발생하는 것으로 여겨지며, 이는 온도 및 압력의 증가를 초래하며, 가장 상당한 증가는 국부적인 압력에서 이루어지는 것으로 여겨진다. 고전단 장치 내에서 압력 및 온도의 증가는 일시적이고 국부적인 것이며, 일단 고전단 장치에서 유출되면 벌크(bulk) 또는 평균 시스템 조건으로 신속하게 되돌아간다. 몇몇 경우에, 고전단 혼합 장치는 공급 스트림 구성성분들 중 하나 이상을 자유 라디칼로 분리하기에 충분한 강도의 캐비테이션을 유도하며, 이어 상기 자유 라디칼은 상호작용(예를 들어, 화학적 반응)을 증강시킬 수 있으며, 그렇지 않는 경우에 요구될 수 있는 것보다 덜 엄격한 조건에서 상호작용이 일어나도록 할 수 있다. 또한 캐비테이션은 국부적인 난류 및 액체 미세 순환(음향 스트리밍)을 생성함으로써 수송 공정의 속도를 증가시킬 수 있다. 화학적/물리적 가공 응용 중에서 캐비테이션 현상의 응용에 대한 개요는 문헌[Gogate et al., "Cavitation: A technology on the horizon," *Current Science 91 (No. 1): 35-46(2006)*]에서 제공된다.

[0025] 유체 내로의 에너지 입력의 근사치(분당 kW/ℓ)는 모터 에너지(kW) 및 유체 출력(분당 ℓ)을 측정함으로써 추정될 수 있다. 상술한 바와 같이, 팁 속도는 공급 스트림 구성성분에 인가되는 기계적인 힘을 생성하는 하나 이상의 회전 요소의 단부와 연관된 속도(분당 ft 또는 초당 거리(m))이다. 실시형태에서, 전단 장치의 에너지 소비는 1,000W/㎥ 초과이다. 실시형태에서, 전단 장치의 에너지 소비는 약 3,000W/㎥ 내지 약 7,500W/㎥의 범위이다.

[0026] 전단률은 전단 간극 너비(회전자와 고정자 사이의 최소 공극(clearance))로 나눈 팁 속도이다. 전단 장치에서 생성된 전단률은 20,000s^{-1} 초과일 수 있다. 일부 실시형태에서, 전단률은 적어도 40,000s^{-1}이다. 일부 실시형태에서, 전단률은 적어도 100,000s^{-1}이다. 일부 실시형태에서, 전단률은 적어도 500,000s^{-1}이다. 일부 실시형태에서, 전단률은 적어도 1,000,000s^{-1}이다. 일부 실시형태에서, 전단률은 적어도 1,600,000s^{-1}이다. 실시형태에서, 전단 장치에 의해 생성된 전단률은 20,000s^{-1} 내지 100,000s^{-1} 범위이다. 예를 들어, 하나의 응용에서 회전자의 팁 속도는 초당 약 40m(분당 7,900ft)이고, 전단 간극 너비는 0.0254㎜(0.001인치)이며, 따라서 1,600,000s^{-1}의 전단률을 생성한다. 다른 응용에서, 회전자의 팁 속도는 초당 약 22.9m(분당 4,500ft)이고 전단 간극 너비는 0.0254㎜(0.001인치)이며, 따라서 약 901,600s^{-1}의 전단률을 생성한다. 일부 실시형태에서, 전단 장치는 콜로이드 밀을 포함한다. 적당한 콜로이드 밀은, 예를 들어 IKA® Works, Inc.(노스캐롤라이나주 윌밍턴 소재) 및 APV North America, Inc.(메사추세츠주 윌밍턴 소재)에 의해 제조된다. 몇몇의 경우에, 전단 장치는 IKA® Works, Inc.의 Dispax Reactor®을 포함한다.

[0027] 고전단 장치는 이를 통과하는 스트림에 인가되는 기계적인 힘을 생성하는 하나 이상의 회전 요소를 포함한다. 고전단 장치는 공극에 의해 분리되어 있는 하나 이상의 고정자 및 하나 이상의 회전자를 포함한다. 예를 들어, 회전자는 원뿔형 또는 디스크 형상일 수 있으며, 상보적 형상의 고정자로부터 분리될 수 있다. 실시형태에서, 회전자 및 고정자 둘 모두는 원주 방향으로 이격된 복수의 티스(teeth)를 포함한다. 일부 실시형태에서, 고정자(들)는 각 발전기(회전자/고정자 세트)의 회전자와 고정자 사이에서 목적하는 전단 간극을 얻기 위해 조절 가능하다. 회전자 및/또는 고정자의 티스 사이의 홈은 증가된 난류에 대해 교호 단계에서 방향을 교호적으로 나타낼 수 있다. 각각의 발전기는 필요한 회전을 제공하기 위해 구성된 임의의 적당한 구동 시스템에 의해 구동될 수 있다.

[0028] 일부 실시형태에서, 고정자와 회전자 사이의 최소 공극(전단 간극 너비)은 약 0.0254㎜(0.001인치) 내지 약 3.175㎜(0.125인치) 범위이다. 특정 실시형태에서, 고정자와 회전자 사이의 최소 공극(전단 간극 너비)은 약 1.52㎜(0.060인치)이다. 특정한 구성에서, 고정자와 회전자 사이의 최소 공극(전단 간극)은 적어도 1.78㎜(0.07인치)이다. 고전단 장치에 의해 생성된 전단률은 유동 경로에 따른 종방향 위치에 따라 변할 수 있다. 일부 실시형태에서, 회전자는 회전자의 직경 및 목적하는 팁 속도에 상당하는 속도로 회전하도록 설정된다. 일부 실시형태에서, 고전단 장치는 고정자와 회전자 사이에 고정된 공극(전단 간극 너비)을 갖는다. 대안적으로는, 고전단 장치는 조절 가능한 공극(전단 간극 너비)을 갖는다.

[0029] 일부 실시형태에서, 전단 장치는 일단 분산 챔버(즉, 단일 회전자/고정자 조합인 단일 발전기)를 포함한다. 일부 실시형태에서, 전단 장치는 다단 인라인 분산 장치이고, 복수의 발전기를 포함한다. 특정 실시형태에서, 전단 장치는 적어도 2개의 발전기를 포함한다. 기타 실시형태에서, 전단 장치는 적어도 3개의 고전단 발전기를 포함한다. 일부 실시형태에서, 전단 장치는 다단 혼합기이며, 이로 인해 전단률(상술한 바와 같이, 팁 속도에 비례하게 변하고 회전자/고정자 간극 너비에 반비례하게 변하는 전단률)은 본 발명에서 더욱 상세하게 후술한 바와 같이 유동 경로에 따른 종방향 위치에 따라 변한다.

[0030] 일부 실시형태에서, 전단 장치의 각 단에는 상호 교환 가능한 혼합 기구가 구비되어 있으며, 따라서 유연성을 제공한다. 예를 들어, IKA® Works, Inc.(노스캐롤라이나주 윌밍턴 소재) 및 APV North America, Inc.(메사추세츠주 윌밍턴 소재)의 DR 2000/4 Dispax Reactor®은 3단 분산 모듈을 포함한다. 이러한 모듈은 최대 3개의 회전자/고정자 조합(발전기)를 포함할 수 있으며, 여기에는 각 단에 대해 미세, 중간, 굵은, 및 초미세 발전기가 선택된다. 이는 목적하는 기포 크기 및 입자 크기의 분포가 좁은 분산액의 생성을 허용한다. 일부 실시형태에서, 각각의 단은 초미세 발전기에 의해 작동된다. 일부 실시형태에서, 발전기 세트 중 하나 이상은 약 5.0㎜(0.20인치) 초과의 회전자/고정자 최소 공극(전단 간극 너비)을 갖는다. 대안적인 실시형태에서, 발전기 세트 중 하나 이상은 약 1.78㎜(0.07인치) 초과의 최소 회전자/고정자 공극을 갖는다.

[0031] 도 1a는 적당한 전단 장치(200)의 종단면을 나타낸다. 도 1a의 전단 장치(200)는 회전자(222)와 고정자(227)의 조합(220)을 포함하는 분산 장치이다. 회전자-고정자 조합은 임의의 제한 없이 발전기(220)또는 단으로서 공지될 수 있다. 회전자(222) 및 고정자(227)는 구동축(250)을 따라 설치되어 있다.

[0032] 발전기(220)에 있어서, 회전자(222)는 입력부(250)에 의해 회전 가능하게 구동되고, 화살표(265)로 표시된 바와 같이 축(260) 둘레를 회전한다. 회전 방향은 화살표(265)로 나타낸 방향(예를 들어, 회전축(260) 둘레의 시계 방향 또는 반시계 방향)에 대해 반대 방향일 수 있다. 고정자(227)는 전단 장치(200)의 벽부(255)에 고정 가능

하게 결합된다. 발전기(220)는 회전자와 고정자 사이의 최소 거리인 전단 간극 너비를 갖는다. 도 1a의 실시형태에서, 발전기(220)는 전단 간극(225)을 포함한다.

[0033] 발전기(220)는 굵은, 중간, 미세 및 초미세 특징부(characterization)를 포함할 수 있다. 회전자(222) 및 고정자(227)는 톱니 모양 설계일 수 있다. 발전기(220)는 2세트 이상의 회전자-고정자 티스를 포함할 수 있다. 실시형태에서, 회전자(222)는 회전자의 원주 둘레에서 원주 방향으로 이격되어 있는 회전자 티스를 포함한다. 실시형태에서, 고정자(227)는 고정자의 원주 둘레에서 원주 방향으로 이격되어 있는 고정자 티스를 포함한다.

[0034] 전단 장치(200)는 유체 혼합물을 수용하기 위해 유입구(205)에 구성된다. 유입구(205)로 들어가는 유체 혼합물은 발전기(220)를 통해 연속적으로 펌핑되어, 분산액 생성물을 형성한다. 생성물 분산액은 유출구(210)를 경유하여 전단 장치(200)에서 유출된다. 발전기(220)의 회전자(222)는 고정된 고정자(227)에 비례하는 속도로 회전하여, 조절 가능한 전단률을 제공한다. 회전자의 회전은 유입구(205)로 들어가는 유체 혼합물과 같은 유체를 전단 간극(그리고, 존재하는 경우에 회전자 티스 사이의 공간 및 고정자 티스 사이의 공간)을 통해 외부로 펌핑하여, 국부적인 전단 조건을 생성한다. 유체가 흐르는 전단 간극(225)(그리고, 존재하는 경우에 회전자 티스 사이의 간극 및 고정자 티스 사이의 간극)에서 유체에 작용하는 전단력은 상기 유체를 가공하고, 생성물 분산액을 생성한다. 생성물 분산액은 전단 유출구(210)를 경유하여 전단 장치(200)에서 유출된다.

[0035] 특정한 예에서, 전단 장치(200)는 IKA® Works, Inc.(노스캐롤라이나주 윌밍턴 소재)의 ULTRA-TURRAX®을 포함한다. 가변 크기, 부피 용량, 유속, 팁 속도, 유입구/유출구 연결부, 마력, 출력 rpm, 및 작동 가능한 온도 범위를 갖는 몇몇 모델이 이용 가능하다. 예를 들어, T10 basic ULTRA-TURRAX® 균질기는 1/8,000 내지 30,000분의 속도 범위로의 속도의 스텝리스 제어(stepless control)를 제공하며, 조절 가능한 분산 요소들을 제공한다.

[0036] 특정 실시형태에서, 회전자 및 고정자의 하나 이상의 단 또는 조합이 이용될 수 있다. 예를 들어, 회전자-고정자 조합의 2 또는 3개의 단은 유연성으로 인해 가변형 전단 응력을 제공하도록 할 수 있도록 동일한 구동축을 따라 직렬로 연결된다. 유체 혼합물은 목적하는 분산액 생성물이 형성될 때까지 연속적으로 가공될 회전자-고정자 조합의 상이한 단을 통과한다. 조절 가능한 작동 매개변수의 예로는 회전자 크기, 고정자 크기, 전단 간극, 회전자 속도, 팁 속도, 전단률, 유속, 체류 시간 등이 있다.

[0037] 도 1b는 분산 장치로서 3개의 단 또는 회전자-고정자 조합(220, 230 및 240)을 포함하는 3단 전단 장치(200)의 종단면을 나타낸다. 회전자-고정자 조합은 특별한 제한 없이 발전기(220, 230 및 240) 또는 단으로서 공지될 수 있다. 3개의 회전자/고정자 세트 또는 발전기(220, 230 및 240)는 구동축(250)을 따라 직렬로 배열된다.

[0038] 제 1 발전기(220)는 회전자(222) 및 고정자(227)를 포함한다. 제 2 발전기(230)는 회전자(223) 및 고정자(228)를 포함한다. 제 3 발전기(240)는 회전자(224) 및 고정자(229)를 포함한다. 각각의 발전기에 있어서, 회전자는 입력부(250)에 의해 회전 가능하게 구동하고, 화살표(265)로 표시된 바와 같이 축(260) 둘레를 회전한다. 회전 방향은 화살표(265)로 표시된 방향(예를 들어, 회전축(260) 둘레에서의 시계 방향 또는 반시계 방향)에 대해 반대 방향일 수 있다. 고정자(227, 228 및 229)는 고전단 장치(200)의 벽부(255)에 고정 가능하게 결합된다.

[0039] 본 발명에서 상술한 바와 같이, 각각의 발전기는 회전자와 고정자 사이의 최소 거리인 전단 간극 너비를 갖는다. 도 1b의 실시형태에서, 제 1 발전기(220)는 제 1 전단 간극(225)을 포함하고, 제 2 발전기(230)는 제 2 전단 간극(235)을 포함하고, 제 3 발전기(240)는 제 3 전단 간극(245)을 포함한다. 실시형태에서, 전단 간극(225, 235, 245)은 약 0.025㎜ 내지 약 10.0㎜ 범위의 너비를 갖는다. 대안적으로는, 상기 공정은 고전단 장치(200)의 이용을 포함하며, 여기서 상기 간극(225, 235, 245)은 약 0.5㎜ 내지 약 2.5㎜ 범위의 너비를 갖는다. 특정한 예에서, 전단 간극 너비는 약 1.5㎜로 유지된다. 대안적으로는, 발전기(220, 230, 240)에 있어서 전단 간극(225, 235, 245)의 너비는 서로 상이하다. 특정한 예에서, 제 1 발전기(220)의 전단 간극(225)의 너비는 제 2 발전기(230)의 전단 간극(235)의 너비보다 크며, 이는 이어 제 3 발전기(240)의 전단 간극(245)의 너비보다 크다. 상술한 바와 같이, 각 단의 발전기들은 상호 교환 가능할 수 있으며, 따라서 유연성을 제공한다. 고전단 장치(200)는 전단률이 유동 방향(260)을 따라 종방향으로 단계적으로 증가하도록 구성될 수 있다.

[0040] 발전기(220, 230 및 240)는 굵은, 중간, 미세 및 초미세 특징부를 포함할 수 있다. 회전자(222, 223 및 224) 및 고정자(227, 228 및 229)는 톱니 모양 설계일 수 있다. 각각의 발전기는 2개 이상의 세트의 회전자-고정자 티스를 포함할 수 있다. 실시형태에서, 회전자(222, 223 및 224)는 각 회전자의 원주 둘레에서 원주 방향으로 이격된 10개 이상의 회전자 티스를 포함한다. 실시형태에서, 고정자(227, 228 및 229)는 각 고정자의 원주 둘레에서 원주 방향으로 이격된 10개 이상의 고정자 티스를 포함한다. 실시형태에서, 회전자의 내경은 약 12㎝이다. 실시형태에서, 회전자의 직경은 약 6㎝이다. 실시형태에서, 고정자의 외경은 약 15㎝이다. 실시형태에서, 고정자의

직경 약 6.4㎝이다. 일부 실시형태에서, 회전자는 직경이 60㎜이고, 고정자는 직경이 64㎜이며, 따라서 약 4㎜의 공극을 제공한다. 특정 실시형태에서, 3개의 단 각각은 약 0.025㎜ 내지 약 4㎜의 전단 간극을 포함하는 초미세 발전기에 의해 작동된다. 고체 입자가 고전단 장치(40)를 통해 전송되어야 하는 응용의 경우, 적절한 전단 간극 너비(회전자와 고정자 사이의 최소 공극)는 입자 크기의 적절한 감소 및 입자 표면적의 증가를 위해 선택될 수 있다. 실시형태에서, 이는 입자를 전단하고 분산함으로써 고체 약물의 표면적을 증가시키는데 유리할 수 있다.

[0041] 고전단 장치(200)는 공급 스트림을 수용하기 위해 유입구(205)에 구성된다. 유입구(205)로 들어가는 공급 스트림은 분산액을 형성하도록 발전기(220, 230)를 통해, 이어서는 발전기(240)를 통해 연속적으로 펌핑된다. 분산액은 유출구(210)를 경유하여 고전단 장치(200)에서 유출된다. 각 발전기의 회전자(222, 223, 224)는 고정된 고정자(227, 228, 229)에 비례하여 고속으로 회전하여, 높은 전단률을 제공한다. 회전자의 회전은 유입구(205)로 들어가는 공급 스트림과 같은 유체를 전단 간극(그리고, 존재하는 경우에 회전자 티스 사이의 공간 및 고정자 티스 사이의 공간)을 통해 외부로 펌핑하여, 국부적인 높은 전단 조건을 생성한다. 유체가 흐르는 전단 간극(225, 235 및 245)(그리고, 존재하는 경우에 회전자 티스 사이의 간극 및 고정자 티스 사이의 간극)에서 유체에 작용하는 높은 전단력으로 인해 상기 유체가 가공되고, 분산액이 생성된다. 분산액 생성물은 고전단 유출구(210)를 경유하여 고전단 장치(200)에서 유출된다.

[0042] 생성된 분산액은 약 5㎛ 미만의 평균 기체 기포 크기를 갖는다. 실시형태에서, 전단 장치(200)는 약 1.5㎛ 미만의 평균 기체 기포 크기를 갖는 분산액을 생산한다. 실시형태에서, 전단 장치(200)는 1㎛ 미만의 평균 기포 크기를 갖는 분산액을 생산하고, 바람직하게는 상기 기포는 마이크로미터 이하의 직경을 갖는다. 특정한 예에서, 평균 기포 크기는 약 0.1㎛ 내지 약 1.0㎛ 범위이다. 실시형태에서, 전단 장치(200)는 400㎚ 미만의 평균 기포 크기를 갖는 분산액을 생산한다. 실시형태에서, 전단 장치(200)는 100㎚ 미만의 평균 기포 크기를 갖는 분산액을 생산한다. 전단 장치(200)는 적어도 약 15분 동안 대기압에서 분산 상태로 유지될 수 있는 분산된 기체 기포를 포함하는 분산액을 생산한다.

[0043] 특정한 예에서, 고전단 장치(200)는 IKA® Works, Inc.(노스캐롤라이나주 윌밍턴 소재) 및 APV North America, Inc.(메사추세츠주 윌밍턴 소재)의 DR 2000/4 Dispax Reactor®을 포함한다. 다양한 유입구/유출구 연결부, 마력, 팁 속도, 출력 rpm, 및 유속을 구비한 몇몇 모델이 이용 가능하다. 고전단 장치의 선택은 처리량 요건, 및 고전단 장치(200)의 유출구(210)로 유출되는 분산액에서 목적하는 입자 또는 기포 크기에 의존할 것이다. IKA® 모델 DR 2000/4는, 예를 들어 벨트 구동부, 4M 발전기, PTFE 밀봉 고리, 유입구 플랜지 25.4㎜(1인치) 위생 클램프, 유출구 플랜지 19㎜([3/4]인치) 위생 클램프, 2HP 출력, 7,900rpm의 출력 속도, 시간당 약 300 내지 700 ℓ의 유동 용량(물)(발전기에 따름), 및 초당 9.4 내지 41m(분당 1,850ft 내지 8,070ft)의 팁 속도를 포함한다.

[0044] **<u>약물 전달에서의 전단의 응용</u>**

[0045] 일 실시형태에서, 전단의 응용은 본 발명에 개시된 바와 같은 전단 장치를 통해 약물 함유 치료 유체를 통과시키되, 상기 약물은 도 2a에 도시된 바와 같이 그것의 나노 크기의 등가물로 가공되는 단계를 포함한다. 본 발명에서 사용된 바와 같이, "나노 크기"는 나노미터 이하 내지 1,000㎚의 크기 범위를 지칭한다. 일 실시형태에서, 전단의 응용은 전단 장치를 통해 약물 함유 치료 유체 및 약물 담체를 통과시키되, 상기 약물 담체는 도 3a에 도시된 바와 같이 전단 공정 이후에 약물로 적재되는 단계를 포함한다. 일 실시형태에서, 전단의 응용은 전단 장치를 통해 약물 함유 치료 유체 및 약물 담체를 통과시키되, 약물 담체는 약물로 적재되는 단계, 및 도 4a에 도시된 바와 같이 약물 적재 담체를 변형시키는 단계를 포함한다. 다양한 실시형태에서, 유체 통로는 멸균되고, 멸균 상태를 유지한다.

[0046] **<u>나노 크기 약물</u>**

[0047] 일 실시형태에서, 도 2a에서 도시된 바와 같이 약물을 함유하는 치료 유체는 전단 장치에 의해 가공된다. 여기에 함유된 약물에는 전단 장치에서 유출된 이후의 가공된 치료 유체가 약물의 나노 크기의 등가물을 함유하도록 임의의 기간 동안 적당한 전단률이 적용된다.

[0048] 고전단 장치(HSD)에서 생성된 전단률은 20,000s^{-1} 초과일 수 있다. 일부 실시형태에서, 전단률은 적어도 40,000s^{-1}이다. 일부 실시형태에서, 전단률은 적어도 100,000s^{-1}이다. 일부 실시형태에서, 전단률은 적어도 500,000s^{-1}이다. 일부 실시형태에서, 전단률은 적어도 1,000,000s^{-1}이다. 일부 실시형태에서, 전단률은 적어도 1,600,000s^{-1}이다. 실시형태에서, HSD에 의해 생성된 전단률은 20,000s^{-1} 내지 100,000s^{-1}의 범위이다. 예를

들어, 하나의 응용에서 회전자 팁 속도는 초당 약 40m(분당 7,900ft)이고, 전단 간극 너비는 0.0254㎜(0.001인치)이며, 그 결과 1,600,000s^{-1}의 전단률을 생성한다. 다른 응용에서, 회전자 팁 속도는 초당 약 22.9m(분당 4,500ft)이고, 전단 간극 너비는 0.0254㎜(0.001인치)이며, 그 결과 약 901,600s^{-1}의 전단률을 생성한다.

[0049] 일부 실시형태에서, 가공된 치료 유체는 당해 기술분야의 숙련자에게 공지된 임의의 적당한 수단을 통해 환자에 즉시 투여된다. 기타 일부 실시형태에서, 가공된 치료 유체는 저장된다. 또 다른 일부 실시형태에서, 가공된 치료 유체는 더 가공된다.

[0050] 전단 장치, 전단률, 전단 응력, 및 전단 장치에 인가된 체류 시간의 선택은 투여된 치료 유체/분산액의 양, 및 이용된 치료 유체의 구성성분의 특성에 의존한다. 작동 매개변수는 치료 유체에 대한 특정 요건을 나열하고 있는 항상 이용 가능한 업무의 목적에 따라 더 조절된다. 예를 들어, 연속상의 기체 및 액체의 분산은 고체의 분산의 경우에 비해 더욱 낮은 속도로, 및/또는 더욱 짧은 시간 동안에 일어날 수 있다.

[0051] 일부 실시형태에서, 전단은 암 및 뇌질환과 같은 질병을 치료하기 위해 치료 유체에 인가된다. 대안적인 실시형태에서, 전단은 환자의 관심 및 이용 가능한 약물의 이용에 따라 질병을 치료하기 위해 치료 유체에 인가된다.

[0052] 도 2b를 참조하면, 약물을 함유한 치료 유체(5)는 수송되어, 온도 제어부(30)가 구비된 용기(20)에 저장된다. 대안적으로는, 치료 유체(5)의 생성은 당해 기술분야의 숙련자에게 공지된 임의의 기타 적당한 방법에 의해 달성된다. 온도 제어부(30)는 당해 기술분야의 숙련자 에게 공지된 임의의 장치이며, 0 내지 100℃의 온도를 ±2℃ 변화량 이내로 유지하는 능력을 갖는다. 일부 실시형태에서, 펌프(10)는 용기(20) 내로의 유동을 제어하기 위해 포함된다. 펌프(10)는 연속 및 반연속적인 작동 중 하나를 위해 구성되며, 임의의 적당한 펌핑 장치일 수 있다. 용기(20)는 (도 1a 및 도 1b에서 유입구(205)에서) 전단 장치(40)와 유체 연결되도록 구성되며, 여기서 상기 유체 연결은 당해 기술분야의 숙련자에게 공지된 임의의 연결일 수 있다. 전단 장치(40)의 온도는 온도 제어부(30)에 의해 유지되며, 여기서 상기 온도 제어부(30)는 당해 기술분야의 숙련자에게 공지된 임의의 장치이며, 0 내지 100℃의 온도를 ±2℃ 변화량 이내로 유지하는 능력을 갖는다. 전단 장치(40)는 (도 1a 및 도 1b에서 유출구(210)에서) 용기(50)와 유체 연통되도록 구성되며, 여기서 상기 유체 연통은 당해 기술분야의 숙련자에게 공지된 임의의 연결일 수 있다. 용기(50)의 온도는 온도 제어부(30)에 의해 유지되며, 여기서 상기 온도 제어부(30)는 당해 기술분야의 숙련자에게 공지된 임의의 장치이며, 0 내지 100℃의 온도를 ±2℃ 변화량 이내로 유지하는 능력을 갖는다. 일부 실시형태에서, 펌프(45)는 용기(50) 내로의 유동을 제어하기 위해 포함된다. 펌프(45)는 연속 및 반연속적인 작동 중 하나를 위해 구성되며, 임의의 적당한 펌핑 장치일 수 있다. 몇몇 경우에, 가공된 치료 유체(55)는 환자에게 카테터(catheter)를 통해 정맥내 투여된다. 가공된 치료 유체(55)를 환자에게 투여하는 방법은 정맥내 주사, 정맥내 주입, 또는 근육내 주사와 같이 당해 기술분야의 숙련자에게 공지된 임의의 방법일 수 있다.

[0053] **이점:** 일부 실시형태에서, 전단의 응용은 본질적으로 치료용 분산액/유체를 생성하는데 유용하며, 여기서 상기 치료제(약물)는 연속상에서 혼화성도 아니고, 가용성도 아니다. 예를 들어, 치료용 기체와 같은 오존은 인산 완충 용액(PBS)에서 나노 또는 나노 이하의 크기인 기체 기포 내로 분산된다. 이 같은 분산액이 환자에 주사되거나 주입되는 경우, 오존 기체는 혈류에서 순환하여, 다양한 기관 및 조직으로 수송된다. 생산된 기체 기포의 크기가 작기 때문(나노 크기 또는 나노 이하의 크기)에, 오존 기체는 혈뇌 장벽(blood brain barrier, BBB)을 극복하여 뇌로의 접근을 달성할 잠재성을 가지며, 따라서 치료학적으로 효과적이게 된다.

[0054] 기타 많은 종류의 약물은 실온과 체온의 범위에서 수용액 중에서 낮은 가용성을 갖는다. 오존 요법의 예와 동일한 원리에서, 전단 응력의 응용은 이 같은 치료제의 분산액을 생성할 수 있으며, 이들을 환자에 투여 가능하게 하며, 이들의 치료 효능을 증가시킬 수 있다. 몇몇 예가 존재하지만, 항염증성 약물(예를 들어, 이부프로펜(ibuprofen), 아세트아미노펜(acetaminophen)), 항암 약물(독소루비신(doxorubicin), 파클리탁셀(paclitaxel), 5-플루오로우라실), 및 항-HIV 약물(예를 들어, 아조디카본아미드)에 제한되지 않는다. 약물이 유체에서 나노 크기 및 나노 이하의 크기로 분산되는 경우, 이들은 세망내피계(RES)에 의해 포획되는 것으로부터 벗어날 수 있으며, 혈액 순환을 통해 표적 약물의 작용 부위에 도달할 수 있다.

[0055] 전단 장치를 통해 통로와 조합된 약물의 미세 분산은 세포 및 조직 내로의 약물의 더욱 양호한 흡수를 허용하며, 그 결과 상기 약물을 더욱 효과적으로 만들며, 약물이 간에서 작용하는 역효과를 감소시킨다. 이는 또한 간이 약물을 여과해내지 못하기 때문에 요구되는 약물의 양을 감소시킨다. 몇몇 경우에, 전단의 응용은 자유 라디칼을 생성함으로써 화학 요법 약물을 활성화시킨다. 이들 라디칼은 암세포를 파괴할 수 있다. 그 결과, 전단의 응용은 화학 요법 약물의 효능을 증가시킨다.

[0056] 일 실시형태에서, 약물 함유 치료 유체에 전단의 인가는, 이 같은 약물이 전단 가공에 적용된 이후에 이들의 나노 크기 등가량으로 유체에 용이하게 분산되고, 상기 유체와 밀접하게 혼합되기 때문에 투여 불가능한 약물(예를 들어, 소수성 약물, 치료용 기체)의 투여에 이용 가능하게 만든다. 일 실시형태에서, 약물 함유 치료 유체에 전단의 인가는 약물의 생체 이용성을 증가시킨다. 다른 실시형태에서, 약물 함유 치료 유체에 전단의 인가는 약물의 약물 동력(pharmacokinetics) 및/또는 약력학(pharmacodynamics)을 변경시킨다. 예를 들어, 약물의 흡수, 분배 및/또는 제거는 약물의 효능 및 안전성을 향상시키기 위해 변경된다.

[0057] **약물 적재 담체**

[0058] 일 실시형태에서, 도 3a에 도시된 바와 같이 약물을 함유한 치료 유체는 약물 담체와 함께 전단 장치에서 가공된다. 약물 및 약물 담체에 전단 장치에서 유출된 이후의 가공된 치료 유체가 약물로 적재/혼입된 담체를 함유하도록 임의의 기간 동안 적당한 전단률이 적용된다. 약물 담체 내로의 약물의 적재/혼입은 약물 및 담체의 유형에 따라 임의의 적당한 기작(예를 들어, 화학적 또는 물리적 결합, 흡수)을 통해 이루어질 수 있다.

[0059] 고전단 장치(HSD)에서 생성된 전단률은 $20{,}000s^{-1}$ 초과일 수 있다. 일부 실시형태에서, 전단률은 적어도 $40{,}000s^{-1}$이다. 일부 실시형태에서, 전단률은 적어도 $100{,}000s^{-1}$이다. 일부 실시형태에서, 전단률은 적어도 $500{,}000s^{-1}$이다. 일부 실시형태에서, 전단률은 적어도 $1{,}000{,}000s^{-1}$이다. 일부 실시형태에서, 전단률은 적어도 $1{,}600{,}000s^{-1}$이다. 실시형태에서, HSD에 의해 생성된 전단률은 $20{,}000s^{-1}$ 내지 $100{,}000s^{-1}$의 범위이다. 예를 들어, 하나의 응용에서 회전자 팁 속도는 초당 약 40m(분당 7,900ft)이고, 전단 간극 너비는 0.0254㎜(0.001인치)이며, 그 결과 $1{,}600{,}000s^{-1}$의 전단률을 생성한다. 다른 응용에서, 회전자 팁 속도는 초당 약 22.9m(분당 4,500ft)이고, 전단 간극 너비는 0.0254㎜(0.001인치)이며, 그 결과 $901{,}600s^{-1}$의 전단률을 생성한다.

[0060] 일부 실시형태에서, 가공된 치료 유체는 당해 기술분야의 숙련자에게 공지된 임의의 적당한 수단을 통해 환자에게 즉시 투여된다. 기타 일부 실시형태에서, 가공된 치료 유체는 저장된다. 또 다른 일부 실시형태에서, 가공된 치료 유체는 더 가공된다. 전단 장치, 전단률, 전단 응력, 및 전단 장치에 인가된 체류 시간의 선택은 또한 치료 유체/분산액의 양, 약물의 유형 및 양, 및 이용된 약물 담체의 유형 및 양에 의존한다.

[0061] **약물 담체**

[0062] 약물 담체는 종종 (1) 표적 부위에서의 약물의 생체 이용성 증가시키고; (2) 정상 조직에 있어서 약물의 독성 부작용을 줄이고; (3) 약물이 목적하는 작용 부위에 도달하기 전의 약물 분해를 줄이기 위해 사용된다. 약물 담체(또는, 약물 전달 시스템/비히클)는 (1) 약물을 내부에 봉입하고, 그 결과 약물이 목적하는 작용 부위에 도달하기 전까지 약물에 대한 보호를 제공하고; (2) "유효 약물"의 크기 및 분자량을 변경시키고, 그 결과 이들의 생물학적 분재 및 약물 동력을 최적화하고; (3) 다양한 표적화 계획안을 이용하고, 그 결과 정상/건강한 조직에 대한 부작용을 최소화함으로써 상기 효과를 달성하도록 설계된다. 예를 들어, 혈액에서 가용성이 아니고 이들의 표적 부위에 도달하지 못하는 소수성 약물은 적당한 담체의 이용을 통해 결과적으로 투여된다. 이 같은 적당한 담체로는 소형 분자, 단백질, 및 대형 DNA 절편을 들 수 있다.

[0063] 일반적으로 말하면, 약물 담체는 중합체 기반 시스템, 리포좀 및 지질 나노입자, 바이러스성 벡터 및 바이러스 유사 입자, 나노 섬유, 및 나노미터 내지 마이크로미터 범위의 크기를 갖는 무기 나노입자를 포함한다.

[0064] **중합체 기반 시스템**

[0065] **중합체성 나노입자:** 중합체는 이들의 합성 및 제조 방법, 봉입될 수 있는 약제의 유형, 및 이들의 다양성(예를 들어, 생체 적합성, 생분해성, 표면 변형성)의 측면에서 전달 시스템으로서의 상당한 유연성을 제공한다. 전달 시스템을 구성하기 위해 사용되었던 몇몇 천연 중합체로는 알부민, 젤라틴, 알긴산염, 콜라겐, 및 키토산이 있다. 합성 중합체의 일부 예로는 폴리락트산(PLA), 폴리 글리콜산(PGA), 이들의 공중합체 폴리락타이드-코-글리콜라이드(PLGA), 폴리아크릴레이트, 폴리카프로락톤(PCL), 및 폴리에틸렌옥사이드(PEO)가 있다. 중합체성 나노입자를 제조하기 위해 사용된 방법으로는 단일 유제법(수중유), 이중 유제법(수중유중수), 유화 용제 확산법, 자가 조립 등을 들 수 있다. 중합체성 나노입자로부터의 약물 방출 프로파일은 중합체/약물 특성, 및 pH, 온도 및 자기장과 같은 외부 조건에 의해 조정될 수 있다.

[0066] 다양한 전달 시스템으로서 중합체성 나노입자의 고전적인 표현은 중합체성 미셀(micelle)에서 관측할 수 있다. 미셀 코어 형성은 상이한 힘(예를 들어, 소수성 상호작용, 정전기적 상호작용)에 의해 조장될 수 있지만, 미셀

셀(micelle shell)은 종종 생체 적합성 및 입체적 안정화를 위해 작용하며, 미셀의 표면은 표적화 물질(예를 들어, 펩타이드, 항체)을 포함하도록 변형될 수 있다. 중합체성 나노입자의 매우 다양한 조정 가능한 매개변수는 수많은 생물 의학 응용에서 전달 시스템으로서 사용될 수 있도록 하였다. 가장 중요한 응용 중 일부로는 암 화학 요법, 뇌로의 약물 전달, 및 유전자 전달이 있다.

[0067] **덴드리머(dendrimer):** 덴드리머는 반복 단위를 갖는 고도로 분지된 거대분자이다. 제 1 덴드리머는 "발산형 방법"으로 1978년도에 뵈그틀레(Vogtle)에 의해 합성된 후, 토밀라(Tomalia)와 같은 기타 사람들에 의해 합성되었다. 1990년도에는 프레셰(Frechet)는 명확한 덴드라이트 분자 구조물을 합성하기 위해 "수렴형" 접근법을 도입하였다. 그때 이후로 덴드리머는 이들의 독특한 분자 구조물로 인해 상당한 관심을 받았다. 이들의 현저한 특징들 중 일부로는 (1) 다중 분자를 발생시키는 고도로 분지된 구조, (2) 낮은 다분산 지수를 갖는 잘 한정된 분자량, (3) 조절 가능한 코어 구조, 및 친수성 또는 소수성 특성의 동공을 생성하는 폴딩 브랜치(folding branch), 및 (4) 목적하는 응용을 위해 변형에 용이한 표면 그룹이 있다. 그 결과, 덴드리머에 의해 형성된 전달 시스템은 잘 제어된 크기, 형상, 밀도, 극성, 반응성, 및 가용성을 갖는다. 생리 활성제는 덴드리머 코어에 봉입함으로써 혼입되거나, 덴드리머 표면에 화학적으로 부착하거나 물리적으로 흡착함으로써 혼입될 수 있다.

[0068] 50개 이상의 덴드리머 부류 중에서, 폴리아미도아민(PAMAM) 덴드리머는 최초로 합성되고, 특성화되고, 상업화된 것이다. PAMAM은 유전자, 항-종양 약물(예를 들어, 5-플루오로우라실), 항염증성 약물(예를 들어, 케토프로펜(ketoprofen)), 및 항-말라리아 약물(예를 들어, 아르테메테르(artemether))을 혼입하고 전달하기 위해 이용되어 왔다.

[0069] **나노겔:** 나노겔은 교차결합에 의해 형성된 중합체성 입자의 네트워크이며, 이의 크기는 마이크로 이하 범위이다. 나노겔은 2개의 상이한 방법, 즉 (1) 유제 중합 및 (2) 미리 형성된 중합체 절편의 교차결합에 의해 제조될 수 있다. 유제 중합은 나노겔 제조에 있어서 가장 일반적으로 사용되는 방법이지만, 단량체, 교차결합제 및 계면 활성제의 혼합물(일반적으로, 유제)에서 중합이 일어나기 때문에 최종 산물은 합성 이후에 정제되지 않는 경우에 종종 독성을 나타내며, 생물 의학 응용에 적당하지 않다.

[0070] 나노겔을 약물 전달 시스템으로서 사용하는데 있어서의 이점은 이들의 높은 약물 적재 용량, 및 외부 조건, 예를 들어, 온도, pH, 이온 강도, 및 용매 특성에서의 변화에 가역적으로 반응하는 이들의 능력이다. 온도 반응성 나노겔은 폴리 N-이소프로필아크릴아마이드(PNIPAAm) 및 이의 유도체에 의해 주로 구성된다. 상기 기작은 이의 더욱 낮은 임계 용액 온도(LCST)까지 온도를 올리는 경우에 발생하는 중합체 상 분리 현상에 기반을 두고 있으며, LCST 이상의 온도에서는 나노겔이 수축/붕괴하는 경향이 있으며, LCST 미만의 온도에서는 나노겔이 팽창된다. 이들 나노겔은 온도 변화가 가해지는 경우에 약물의 제어 방출 및 서방 방출을 나타냈다.

[0071] 폴리메타크릴산 그래프트된 에틸렌글리콜[P(MAA-g-EG)]로 제조된 pH 민감성 나노겔은 단백질 전달용으로 사용되어 왔다. 인슐린은 P(MAA-g-EG)나노겔 내로 혼입되어, 경구 투여를 통해 시험되었다. 위(stomach)와 같이 산성 환경에서는 분자내 복합체의 형성으로 인해 겔은 팽창하지 않으며, 따라서 단백질 분해효소(protease)에 의해 분해로부터 인슐린을 보호한다. 장과 같은 염기성 및 중성 환경에서는 분자내 복합체가 해리되어, 신속한 겔 팽창을 야기하고, 그 결과 인슐린 방출을 야기한다. 기타 예로는 글루코스 민감성 나노겔, 유전자 전달, 및 항종양 약물 전달을 들 수 있다.

[0072] **리포좀 및 지질 나노입자**

[0073] 리포좀 및 지질 나노입자는 구형 소낭으로, 그것의 멤브레인은 인지질 이중층으로 구성되어 있다. 이들은 상이한 방법, 예를 들어, 압출, 역상 증발, 세정제 기반 과정, 높은 압력 균질화, 마이크로 유제 방법, 고속 교반 및/또는 초음파 처리, 물-오일- 물 이중 유제 방법, 용매 유화 증발/확산에 의해 제조될 수 있다.

[0074] 리포좀은 다른 유형의 약물 담체이다. 4종류의 리포좀-세포 상호작용 기작, 즉 (1) 흡착, (2) 내포작용(endocytosis), (3) 융합, 및 (4) 지질 치환이 존재한다. 리포좀은 이들의 크기, 구조, 조성, 및 변형과 관련하여 상당한 유연성을 갖는다. 생리 활성제는 지질 이중층 소낭(예를 들어, 친수성 약물 및 DNA)의 수성 환경에서 봉입될 수 있다. 지질-가용성 약물은 지질 이중층에서 가용화될 수 있다. 표면 변형은 이들이 세망 내피계(RES)에 의해 포획되는 것을 예방할 수 있다. 호밍 펩타이드(homing peptide)는 이들 약물이 질병의 진단 및 치료를 위해 병리학적 조직을 능동적으로 표적화하는데 도움이 될 수 있다. 변형되지 않은 리포좀은 RES에 의해 우선적으로 포획되며, 따라서 이들은 독성 부작용을 나타내는 약물을 봉입하여, RES를 수동적으로 표적화하기 위해 사용되어 왔다. 하나의 예로는 침투성 진균 감염을 치료하기 위한 항생제인 암포테리신(amphotericin) B의 사용이다. 암포테리신 B는 광범위한 신장 독성을 나타내는 반면, 리포좀성 암포테리신 B(Ambisome)는 능동 표적

화에 의해 간장 및 비장을 치료하는 동안에 정상 투여량에서는 약물의 신장 독성을 감소시킨다. 기타 응용은 면역 반응(면역 증강제)을 증강시키고, 유전자를 인체의 특정 세포에 전달하고, 활성제를 뇌에 전달하기 위한 리포좀의 사용을 포함한다.

[0075] **바이러스성 벡터 및 바이러스 유사 입자**

[0076] 다른 범주의 전달 시스템으로는 바이러스성 벡터 및 바이러스 유사 입자가 있으며, 이들은 세포를 감염시킬 때 바이러스 거동을 모방하도록 설계된다. 바이러스는 이들의 자신의 DNA를 특정 숙주 세포 내로 형질 감염시키는데 매우 효과적이며, 숙주 세포의 기작을 이용하여 자신을 복제한다. 이러한 거동은 약물 또는 유전자 전달에 있어서 이상적이지만, 바이러스가 병원성이기 때문에 이들은 변형된 형태로 사용되어야 한다. 재조합 바이러스성 벡터 및 바이러스 유사 입자(VLP)가 이같이 변형된 전달 시스템이다.

[0077] **재조합 바이러스성 벡터:** 재조합 바이러스성 벡터는 유전자 전달 및 발현 효율을 보유하지만 바이러스의 병원성을 제거하도록 설계된다. 바이러스(이들의 복제기 동안)의 비본질적인 유전자는 숙주에서 선천성 바이러스성 감염을 무력화하기 위해 관심이 있는 외래 유전자에 의해 치환된다. 그러나 변형된 바이러스는 여전히 관심이 있는 외래 유전자를 갖는 목적하는 세포 유형을 형질 감염시킬 수 있고, 숙주에서 유전자 발현을 유도한다.

[0078] 상이한 유형의 재조합 바이러스성 벡터, 예를 들어 아데노바이러스 벡터, 레트로바이러스 벡터, 아데노 연관 바이러스 벡터, 백시니아 바이러스 벡터, 단순 포진 바이러스 벡터 등 다수 존재한다. 아데노바이러스 벡터는 외피(envelop)가 없는 선형의 이중가닥 DNA를 함유한다. 이들은 비용 효율적으로 생성될 수 있으며, 분화성 세포 및 비-분화성 세포 둘 모두에 대해 높은 감염능으로 일관되게 생성될 수 있다. 비록 이들이 생체 내에서 유전자 전달을 위해 광범위하게 사용되고, 암 치료를 위해 임상 실험 중일지라도, 이들은 형질 감염된 세포에 대한 면역 반응을 자극하며, 그 결과 주사 1 내지 2주 후에 유전자 발현에 대한 손실을 야기한다.

[0079] 레트로바이러스 벡터는 단일 가닥 RNA 및 외피를 갖는 레트로바이러스로부터 변형되며, 상기 외피는 표적 세포의 표면 수용체와 특이적으로 상호작용하는 단백질을 함유하고 있다. 바이러스성 복제 유전자는 관심이 있는 외래 유전자로 치환된다. 세포 감염 이후, 바이러스성 게놈(genome)은 이중가닥 DNA로 역전사되고, 숙주 게놈으로 통합되며, 단백지로서 발현된다. 유전자 전달에서 레트로바이러스성 벡터를 이용하는데 있어서 2가지의 주요한 이점은 (1) 숙주 게놈에서 안정한 장기간 통합 및 (2) 가장 낮은 임상적 독성이다. 따라서 이들은 영구적인 유전자 발현이 바람직한 유전 질환의 치료에 가장 적합하다.

[0080] **바이러스 유사 입자(VLP):** 재조합 바이러스성 벡터와는 달리, 바이러스 유사 입자(VLP)는 실제 바이러스의 구조적 확립을 모방하기 위해 바이러스 게놈을 전혀 함유하지 않지만, 바이러스성 캡시드 단백질만을 함유하며, 이는 바이러스 유사 입자(VLP)가 세포를 효과적으로 형질 감염시키도록 한다.

[0081] 유두종(papilloma) VLP는 유두종 바이러스 관련 질병에 대한 면역 요법을 위해 사용되어 왔다. 예를 들어, 토끼 유두종 바이러스에 대한 장기간 보호는 유두종 VLP에 의해 자극되었다. 또한 상이한 유형의 유두종 VLP는 B 및 T 림프세포로부터 면역 반응을 유도하는 것으로 나타났으며, 그 결과 상이한 유형의 유두종 바이러스에 대한 면역화를 위한 VLP의 사용 가능성을 증명하였다. VLP의 다른 주요한 범주는 폴리오마 바이러스 유사 입자이다. 그것의 게놈 정보로서 플라스미드 pCMV-β-gal을 봉입함으로써, 이러한 시스템은 성공적으로 원숭이 신장 세포주를 형질 감염시켰고, 기능성 β-갈락토시다제의 후속적인 발현을 야기하였다. 또한, 형광 단백질 및 낮은 분자량 약물인 메토트렉세이트(methotrexate)는 폴리오마 VLP에 의해 봉입되고, 쥐의 섬유아세포 내로 시험관 내에서 전달하였으며, 이는 유전자 전달뿐만 아니라 치료제 및 백신의 전달에서의 이들의 응용에 대한 가능성을 제시하고 있다.

[0082] **나노 섬유**

[0083] 나노 섬유는 탄소, 유기 금속성 화합물, 무기 화합물, 및 중합체로부터 제조될 수 있다. 이들은 수백 나노미터 길이의 직경을 갖는다. 생체 적합성, 생분해성 및 형성 용이성으로 인해, 중합체성 나노 섬유는 생물 의학 응용에 적합하다. 전달 시스템으로서의 나노 섬유는 일부 현저한 특징, 즉 (1) 넓은 표면적, (2) 표면 기능화 용이성, 및 (3) 나노 섬유의 조성 및 형태를 변경함으로써 조절 가능한 방출 동역학을 가능케 하는 제어된 기공 크기를 갖는다. 중합체 나노 섬유를 생산하기 위해 상이한 방법, 예를 들어, 인발(drawing), 주형(template) 합성, 자가 조립, 및 전기 방사(electrospinning)가 사용될 수 있으며, 이들 중에서 전기 방사가 대규모 생산 능력을 갖는 생물 의학 응용에 있어서 가장 매력적인 방법이다.

[0084] 다양한 성장 인자를 함유하는 나노 섬유성 스캐폴드(scaffold)는 조직 공학에서 유용하며, 성장 인자의 제어된 방출을 증명하였다. 이러한 결과는 골 회복 및 재생에 대한 가능성, 및 말초 신경의 재생이 요구되는 알쯔하이

머병 및 파킨슨병의 치료에 대한 가능성을 제시한다. 중합체성 나노 섬유의 기타 응용으로는 DNA 및 소형 약물 분자(예를 들어, 항생제인 테트라사이클린 염산염, 항-결핵 약물인 리팜핀(rifampin))의 전달을 들 수 있다.

[0085] **무기 나노입자**

[0086] 다양한 무기 나노입자는 이들의 독특한 구조적, 분광성 또는 자성 특성으로 인해 생물 의학 응용에서 유의한 관심을 이끌어냈다. 이들은 신규한 진단법 및 치료법과 같은 나노 기술의 목록(armory)을 확장시켰다. 무기 나노입자 유형의 몇몇 예로는 (1) 탄소 나노튜브 및 플러렌(fullerene), (2) 양자점, (3) 나노셸(nonoshell), (4) 금 나노입자, 및 (5) 상자성 나노입자가 있다.

[0087] **탄소 나노튜브 및 플러렌:** 탄소 나노튜브(CNT)의 골력은 벤젠 고리 구조에서 그래파이트 시트로서 배열되어 있는 탄소 원자로만 구성되어 있다. 이어 탄소 그래파이트 시트를 감아 올려서 이음매가 없는 실린더를 형성하며, 상기 실린더는 단일 벽이 있는 CNT이거나 다중 벽이 있는 CNT일 수 있다. 이들은 탄소의 동소체(allotrope)들 중 하나인 것으로 여겨진다. 플러렌의 구조는 축구공의 구조와 유사하다. 이들의 직경은 2㎚ 정도로 작을 수 있다.

[0088] 탄소 나노튜브는 3개의 상이한 방법, 즉 화학 증착법, 전기 아크 방전 및 레이저 절제(laser ablation)에 의해 생산될 수 있다. CNT이 생산된 이후, 유의한 양의 체류물이 최종 산물에 잔존한다. 따라서 후속적인 응용을 위해 정제가 필요하다. 다양한 정제 기법으로는 산화, 크로마토그래피, 원심분리, 여과, 및 화학적 기능화를 들 수 있다. 또한 CNT이 그 자체로는 수용액에서 완전 불용성이기 때문에 이들은 생물 의학 응용을 위해 용액에서 분산되고 안정화되도록 기능화될 필요가 있다. 2가지의 접근법, 즉 비공유성 및 공유성 변형이 CNT 표면을 변형시켜 CNT의 가용성을 증가시키기 위해 사용되어 왔다. 적당한 비공유성 변형은 다당류, 펩타이드, 단백질, 및 핵산의 이용을 포함한다. 공유성 변형은 (1) 친수성 기능성 그룹을 CNT 표면에 산화에 의해 부가하기 위한 산의 이용, 및 (2) 다양한 용매에서 가용성인 기능화된 CNT(f-CNT)가 되도록 CNT가 경험하는 부가 반응을 포함한다. 기능화된 CNT(f-CNT)는 생물 의학 응용을 위한 일부 매력적인 특징을 갖는다. 즉, (1) 이들은 전달을 위해 목적하는 생리 활성제로 적재될 수 있는 튜브 치수에 대해 큰 내부 체적을 갖고; (2) 이들은 낮은 독성을 갖고, (3) 이들은 비-면역성이다. 예를 들어, CNT는 플루오레신(fluorescein) 및 항생제 약물(암포테리신 B, AmB)로 이중으로 기능화되었으며, 이들 약물은 CNT의 흡수 및 항진균성 치료로서 AmB의 전달 둘 모두를 추적하는 것을 가능케 한다. CNT의 기타 응용으로는 핵산, 단백질 및 백신의 전달을 들 수 있다.

[0089] CNT와 유사하게, 플러렌은 또한 수용액에서 가용성이 되도록 표면 상에서 기능화될 수 있다. 이들의 중공 구조는 약물 및 유전자 전달 응용을 위해 생리 활성제의 적재를 허용한다. 플러렌은 그 자체가 강력한 산화 방지제이다. 이들은 특정 질병과 연관되어 있는 자유 라디칼을 제거할 수 있다. 예를 들어, 퇴행성 신경 질환에서 산소 자유 라디칼은 쌍을 이루지 못한 이들 전자들의 존재로 인해 중요한 분자(예를 들어, 핵산)에서 화학적 결합을 분해하고, 따라서 세포 손상 및 가능한 세포사멸(apoptosis)을 야기한다. 듀건(Dugan) 등은 카복실산 기능화 플러렌이 수용성이고, 자유 라디칼을 효과적으로 스캐빈징(scavenging) 할 수 있다는 것을 보여주었으며, 이는 퇴행성 신경 질환을 치료하는데 있어 이들의 가능성을 증명하였다. 암 치료의 경우, 광-유도 세포 독성이 배양액에서 관측된 Jurkat 세포에서의 플러렌-피로페오포르바이드 a(pyropheophorbide a) 복합체의 세포내 흡수가 보고된 바 있다. 또한 플러렌-파클리탁셀(paclitaxel) 접합체는 낮은 약물 방출 동역학과 함께 상당한 항암 활성을 갖는 것으로 보고되어 있다. 애시크로프트(Ashcroft) 등은 인간 종양 세포 항원을 인지하기 위해 항체에 공유 결합하는 물-가용성 플러렌 유도체를 합성하고 특성화하였으며, 이는 활성 표적화 전달 시스템으로서 플러렌의 사용 가능성을 열어주었다. 플러렌 유도체의 기타 응용으로는 항균제, 플라스미드 DNA, 핵의학, 및 자기공명 이미징 조영제의 전달을 들 수 있다.

[0090] **양자점:** 양자점(QD)은 통상적인 형광 염료에 비해 다수의 우수한 광학 특성을 갖는 나노 규모의 반도체이다. QD의 형광 발광 스펙트럼은 QD의 조성 및 크기를 변경함으로써 조정 가능하다. 이들의 스펙트럼은 자외선 내지 적외선 범위의 좁은 이산 주파수(discreet frequency)를 갖는다. QD는 광을 흡수하고 방출하는데 매우 효율적이어서, 이들을 민감한 광센서 및 우수한 발광기로 만들었다. QD는 유기 염료보다 10 내지 20 배 정도 더 밝은 것으로 밝혀져 있다. 또한 QD는 이들의 유기 형광 염료 대응물보다 광 탈색(photobleaching)에 대한 저항성이 1자리 수의 크기 정도로 높다. QD는 시험관 내 및 생체 내 둘 모두에서 세포 독성을 나타내며, 이는 이들의 생물 의학 응용에 방해가 된다. 그러나 QD는 친수성 중합체, 및 생물학적 리간드, 예를 들어, 항체, 펩타이드, 올리고뉴클레오타이드로 표면 상에서 변형될 수 있다. 따라서 이들은 특정 표적화 성능을 갖는 프로브(probe) 내로 발현될 가능성을 갖는다.

[0091] 한(Han) 등에 따르면, 시험관 내 다중 색상 광학 코딩을 위한 중합체성 마이크로 비드에 임베딩(embedding)된,

잘 제어되고 크기가 상이한 QD의 사용이 보고되었으며, 이는 유전자 발현 연구, 높은 처리 스크리닝, 및 의료 진단에 사용될 수 있다. 또한 가오(Gao) 등은 ABC 삼중 블록 공중합체가 구비되고 인간 전립선암 세포를 특이적으로 표적화하는 단클론성 항체에 연결된 반도체 QD를 봉입하였다. 이러한 QD 기반의 다중 기능성 프로브는 살아있는 동물에서 암 표적화 및 이미징 능력을 증명하였다. QD의 기타 응용으로는 폐 이미징 및 인간 유방암 이미징을 들 수 있다.

[0092] **나노셸:** 양자점과 유사하게, 나노셸은 또한 자외선 내지 적외선 주파수 범위의 발광/흡수 스펙트럼과 함께 조정 가능한 광학 특성을 갖는다. 이들은 얇은 금속 셸(전형적으로는, 금)을 갖는 유전체 코어(일반적으로, 실리카)로 구성된다. 나노셸은 이들 조성 중에 중금속을 함유하지 않으며, 따라서 독성이 없다. 그러나 이들의 크기는 QD보다 크며, 이는 이들의 생물 의학 응용에 있어서 주요 단점이 된다.

[0093] 폴리에틸렌글리콜(PEG) 코팅을 갖는 나노셸은 광간섭 단층촬영 기술(optical coherence tomography) 및 광음향 단층촬영 기술(photoacoustic tomography)과 함께 시험관 내에서 장기간 동안 순환하는 이미징 조형제로서 사용되어 왔다. 더욱 흥미롭게도, 나노셸은 광열(photo-thermal) 절제 요법에서 효과적인 열에너지를 생성할 수 있는 광흡수재로서 작용하도록 설계되었다. AuroShell™(Nanospectra) 입자는 이러한 나노셸의 치료용 부류에 속한다. 이들 나노입자이 종양 조직에 전달된 이후, 근적외선 레이저 광을 외부로부터 종양 부위에 조사된다. 이어 AuroShell™은 광 에너지를 흡수하고 이를 열로 전환함으로써 특정한 발열기로서 작용하며, 그 결과 암 조직을 파괴한다.

[0094] **금 나노입자:** 금 나노입자는 제조하기 용이하며, 이들은 목적하는 파장에서 광을 강력하게 흡수하고 분산시킬 수 있다. 금 나노입자는 양자점에 비해 독성이 덜하며, 금속성 금이 몇몇 치료용 응용을 위해 FDA에 의해 승인되어 있다. 코플랜드(Copland) 등은 인간 유방암 세포를 표적화하기 위해 단클론성 항체에 금 나노입자를 접합시켰다. 상기 시험관 내 실험에 따르면, 유방 조직과 광학적으로 유사한 젤라틴 팬텀(gelatin phantom)에서 인간 SK-BR-3 유방암 세포에 대한 광음향 단층촬영 기술에 의해 선택적 표적화 및 이미징이 효과적인 것으로 증명되었다. 6㎝의 깊이에서 검출 농도의 한계는 1㎖당 109개의 나노입자였다. 파치오티(Paciotti) 등은 부착된 PEG, 및 그 표면 상에 있는 재조합 인간 종양 괴사 인자를 포함하는 금 나노입자 기반 약물 전달 시스템을 개발하였다. 생체 내 동물 실험에 따르면, 정맥내 투여 이후에 이들 나노 입자는 결장암에서 신속하게 축적되지만, 간장, 비장, 또는 건강한 기관에서는 축적되지 않는 것으로 나타났으며, 이는 상기 입자가 RES 시스템에서 벗어나 있고, 선택적 표적화 능력을 갖는다는 것을 보여준다. 상기 시스템은 나노 규모의 다중 기능성 전달 플랫폼으로서 파클리탁셀을 포함하도록 더 개발되었다. 금 나노입자는 방사선 요법, 바이탈 반사율 이미징(vital reflectance imaging), 및 광열 암치료에 더 사용된다.

[0095] **상자성 나노입자:** MRI의 빠른 발단과 더불어 상자성 나노입자가 사용되어 왔다. MRI는 이의 이점으로서 3차원의 높은 공간 분해능을 갖지만, 핵 이미징에 비해 더욱 낮은 민감도를 갖는다. 진단과 요법의 평가를 위한 MRI의 이용에서의 성공은 수득 가능한 대조대잡음비(contrast to noise ratio)에 크게 의존하며, 이는 조형제, 예를 들어, 가돌리늄계 접합체, 산화철 나노입자의 사용을 필요로 한다. 산화철 나노입자는 이들의 초상자성 특성(즉, 높은 자기 자화율(magnetic susceptibility))로 인해 많은 이목을 끌었으며, 이러한 특성은 산화철 나노입자들이 상당히 높은 대조를 나타내도록 한다.

[0096] 초소형 초상자성 산화철(USPIO)은 소낭 수송을 통해, 그리고 내피세포내 접합부[202]를 통해 모세관벽을 가로질러 이동하기에 충분히 작은 것으로 밝혀져 있다. 능동 및 수동 표적화 전략 둘 모두와 함께 결합에서의 이러한 부류의 나노입자의 응용이 무수히 많다. 능동 표적화의 경우, USPIO는 심장 혈관 질환의 MRI, 림프계 및 관련 암과 전이의 MRI, 관절염의 MRI, 이식된 췌장 도세포(pancreatic islet)의 MRI 등을 위해 사용되어 왔다. 수동 표적화의 경우, 산화철 나노입자는 세포사멸이 일어난 암 및 동맥경화성 플라그를 검출하기 위해, 그리고 심지어는 화학 요법용 약물의 전달과 함께 상기 암 및 동맥경화성 플라그를 검출하기 위해 상이한 표적화 물질(예를 들어, 항체, 펩타이드)에 접합되었다. 또한 암 진단을 위한 몇몇 상업화된 산화철 나노입자, 예를 들어 Advanced Magnetics Inc.에 의해 개발된 페루목스트란-10(ferumoxtran-10), AMI-227 및 Combidex®, 및 Laboratoire Guerbet에 의해 개발된 Sinerem®이 있었다.

[0097] 도 3b를 참조하며, 약물 담체(8)는 온도 제어부(30)가 구비된 용기(9)에서 치료 유체(5)와 혼합된다. 온도 제어부(30)는 당해 기술분야의 숙련자에게 공지된 임의의 장치이고, 0 내지 100℃의 온도를 ±2℃ 변화량 이내로 유지하는 능력을 갖는다. 대안적인 실시형태에서, 혼합 용기(9)는 생략된다. 혼합 용기(9)는 용기(20)와 유체 연결되도록 구성된다. 일부 실시형태에서, 용기(20)의 온도는 온도 제어부(30)에 의해 유지된다. 온도 제어부(30)는 당해 기술분야의 숙련자에게 공지된 임의의 장치이며, 0 내지 100℃의 온도를 ±2℃ 변화량 이내로 유지하

는 능력을 갖는다.

[0098] 일부 실시형태에서, 펌프(10)는 용기(20) 내로의 유동을 제어하기 위해 포함된다. 펌프(10)는 연속 및 반연속적인 작동 중 하나를 위해 구성되며, 임의의 적당한 펌핑 장치일 수 있다. 용기(20)는 (도 1a 및 도 1b에서 유입구(205)에서) 전단 장치(40)와 유체 연결되도록 구성되며, 여기서 상기 유체 연결은 당해 기술분야의 숙련자에게 공지된 임의의 연결일 수 있다. 전단 장치(40)의 온도는 온도 제어부(30)에 의해 유지되며, 여기서 상기 온도 제어부(30)는 당해 기술분야의 숙련자에게 공지된 임의의 장치이며, 0 내지 100℃의 온도를 ±2℃ 변화량 이내로 유지하는 능력을 갖는다. 전단 장치(40)는 (도 1a 및 도 1b에서 유출구(210)에서) 용기(50)와 유체 연결되도록 구성되며, 여기서 상기 유체 연결은 당해 기술분야의 숙련자에게 공지된 임의의 연결일 수 있다. 용기(50)의 온도는 온도 제어부(30)에 의해 유지되며, 여기서 상기 온도 제어부(30)는 당해 기술분야의 숙련자에게 공지된 임의의 장치이며, 0 내지 100℃의 온도를 ±2℃ 변화량 이내로 유지하는 능력을 갖는다. 일부 실시형태에서, 펌프(45)는 용기(50) 내로의 유동을 제어하기 위해 포함된다. 펌프(45)는 연속 및 반연속적인 작동 중 하나를 위해 구성되며, 임의의 적당한 펌핑 장치일 수 있다. 몇몇 경우에, 약물 적재 담체를 함유한 가공된 치료 유체(60)는 환자에게 투여된다. 가공된 치료 유체(60)를 투여하는 방법은 정맥내 주사와 같이 당해 기술분야의 숙련자에게 공지된 임의이 방법일 수 있다.

[0099] **이점:** 일부 실시형태에서, 약물 적재 담체를 생성할 때의 전단의 응용은 전적으로 약물 담체의 특징을 이용하며, 이들 중 몇몇은 상기에 논의되어 있지만, 이는 약물 담체의 적재 용량을 향상시키고, 그 결과 폐기된 약물 및 담체의 양을 줄인다. 예를 들어, 전단의 응용은 약물의 크기를 줄이며, 이를 적당한 약물 담체 내에 효과적으로 포장하도록 한다. 몇몇 경우에, 담체의 중량당 약물 담체에 적재된 약물의 양은 전단의 응용에 의해 증가된다. 기타 몇몇의 경우에, 적당한 상호작용은 전단을 이용하여 달리 적재 불가능한 약물과 약물 담체 사이에서 일어나며, 그 결과 약물-담체 혼입이 가능하게 된다. 또 다른 기타의 경우에, 상기 약물과 담체 사이의 상호작용은 전단의 응용에 의해 증가되며, 그 결과 약물이 더욱 효과적으로 담체 내로 혼입되도록 한다.

[0100] **약물 적재 담체 및 변형물**

[0101] 일 실시형태에서, 도 4a에 도시된 바와 같이, 약물을 함유하는 치료 유체는 약물 담체와 함께 전단 장치에서 가공된다. 약물 및 약물 담체에는 전단 장치에서 유출된 이후의 가공된 치료 유체가 약물로 적재/혼입된 담체를 함유하도록 임의의 기간 동안 적당한 전단률이 적용된다. 일부 실시형태에서, 약물 적재 담체을 함유한 가공된 치료 유체는 농축된다. 몇몇 경우에, 약물 적재 담체는 가공된 치료 유체로부터 추출되거나 정제된다. 이어 약물 적재 담체는 표적화 물질로 더 변형되어 표적화된 약물 전달을 달성한다.

[0102] 일부 실시형태에서, 변형된 약물 적재 담체는 당해 기술분야의 숙련자에게 공지된 임의의 적당한 수단을 통해 환자에 즉시 투여된다. 기타 일부 실시형태에서, 변형된 약물 적재 담체는 저장된다. 또 다른 일부 실시형태에서, 변형된 약물 적재 담체는 더 가공된다.

[0103] **표적화 물질**

[0104] 약물 적재 담체를 변형(예를 들어, 표면 변형)하기 위해 사용된 표적화 물질은 당해 기술분야의 숙련자에게 공지된 임의의 것일 수 있다. 몇몇 예로는 항체, 펩타이드, 폴리펩타이드, 핵산, DNA, RNA, 및 이들의 절편이 있다. 이러한 개시내용에는 천연형, 단리 또는 합성된 표적화 물질이 포함된다. 표적화 물질은 약물 담체당 다중 원자가 또는 단일 원자가로 사용될 수 있다. 담체 변형을 달성하기 위한 방법은 당해 기술분야의 숙련자에게 공지된 임의의 적당한 수단이다.

[0105] **이점:** 일부 실시형태에서, 변형된 약물 적재 담체를 생산할 때의 전단의 응용은 전적으로 변형된 약물 담체의 특징을 이용하지만, 이는 또한 약물 담체의 적재 용량을 향상시키고, 그 결과 세척된 약물, 담체 및 표적화 물질의 양을 감소시킨다. 예를 들어, 상기 전단의 응용은 약물의 크기를 줄이고, 이를 적당한 약물 담체 내에 효과적으로 포장할 수 있도록 한다. 몇몇 경우에, 담체의 중량당 약물 담체 내에 적재된 약물의 양은 전단의 응용에 의해 증가된다. 기타 몇몇의 경우에, 적당한 상호작용은 전단을 이용하여 달리 적재 불가능한 약물과 약물 담체 사이에서 일어나며, 그 결과 약물-담체 혼입이 가능하게 된다. 또 다른 기타의 경우에, 상기 약물과 담체 사이의 상호작용은 전단의 응용에 의해 증가되며, 그 결과 약물이 더욱 효과적으로 담체 내로 혼입되도록 한다. 특히 암 치료를 위한 표적화된 전달에서, 이들 이점은 환자가 필요로 하는 약물의 양을 감소시키고, 그 결과 잠재적인 부작용을 줄인다.

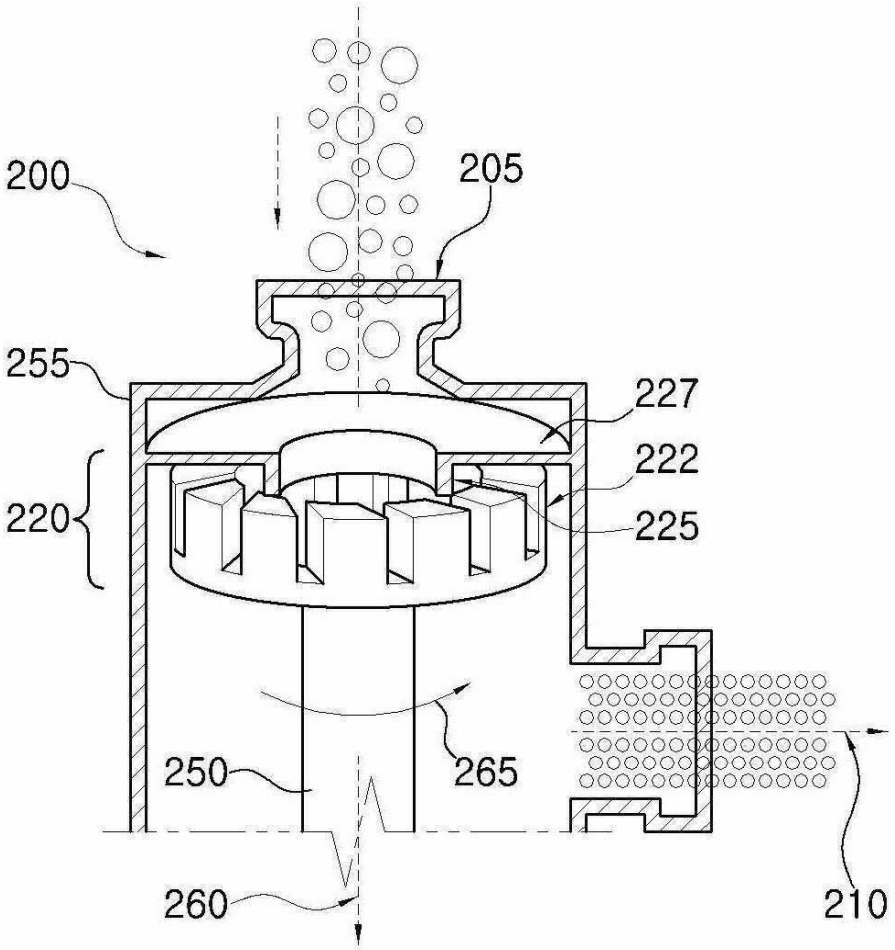
[0106] 본 발명의 바람직한 실시형태가 나타나고 개시되었을 지라도, 본 발명의 사상 및 시사에서 벗어나지 않는 한, 당해 기술분야의 숙련자에 의해 이들의 변형이 이루어 질 수 있다. 본 발명에 개시된 실시형태는 단지

일부이며, 제한을 목적으로 의도된 것은 아니다. 본 발명에 개시된 본 발명의 다양한 변경 및 변형이 가능하며, 이는 본 발명의 범주 내에 있다. 수치 범위 또는 제한이 특별히 규정되어 있는 경우, 이 같이 명확한 범위 또는 제한은 특별히 규정된 범위 또는 제한(예를 들어, 약 1 내지 약 10은 2, 3, 4 등을 포함하고, 0.10 초과는 0.11, 0.12, 0.13 등을 포함함) 범위 내에 있는 동일한 크기의 반복적인 범위 또는 제한을 포함하는 것으로 이해되어야 한다. 특허청구범위의 임의의 요소에 대해 "임의적으로"란 용어의 사용은 청구 요소가 요구되거나, 대안적으로는 청구 요소가 요구되지 않는다는 것을 의미하도록 의도된다. 2가지 대안 모두는 특허청구범위의 범주 내에 있는 것으로 의도된다. 포함하기, 함유하기, 구비하기 등과 같은 더욱 광의적인 용어의 사용은 이루어진, 본질적으로 이루어진, 실질적으로 구성된, 등과 같은 더욱 협의의 용어에 대한 지원을 제공하는 것으로 이해되어야 한다.

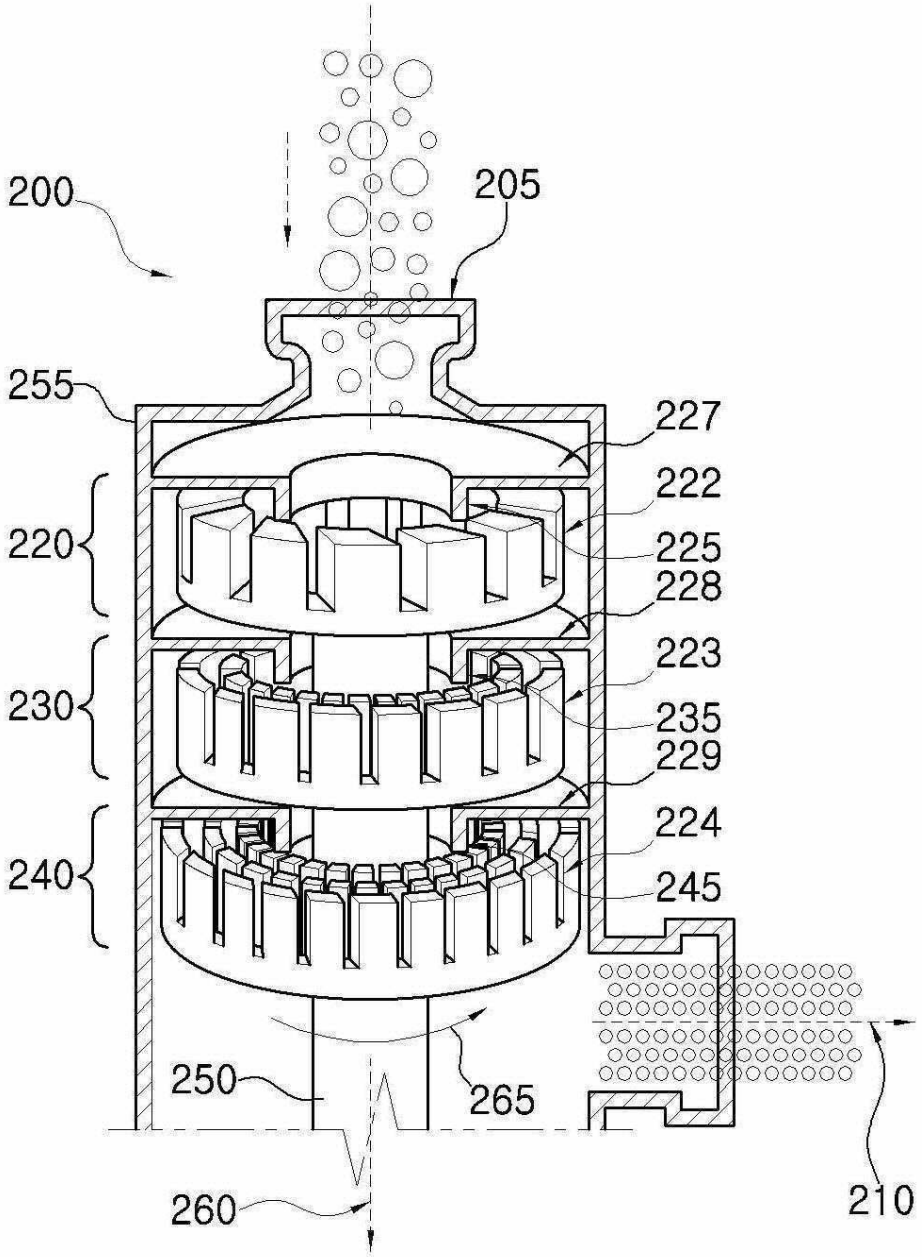
[0107] 따라서 본 발명의 보호 범위는 상술한 상세한 설명에 의해 제한되지 않지만, 하기 특허청구범위에 의해서만 제한되며, 이러한 범위에는 특허청구범위의 청구주제의 모든 등가물을 포함한다. 각각의 특허청구범위 및 모든 특허청구범위는 본 발명의 실시형태로서 명세서에 혼입된다. 따라서 특허청구범위는 또 다른 설명이며, 본 발명의 바람직한 실시형태에 대한 부가물이다. 본 발명에서 인용된 모든 특허, 특허 출원서 및 공개공보의 개시내용은 본 발명에서 참고로 인용되며, 그 범위에는 상기 개시내용이 본 발명에 개시된 것에 대해 보충해서 몇몇 절차상 또는 기타 세부사항을 제공한다.

도면

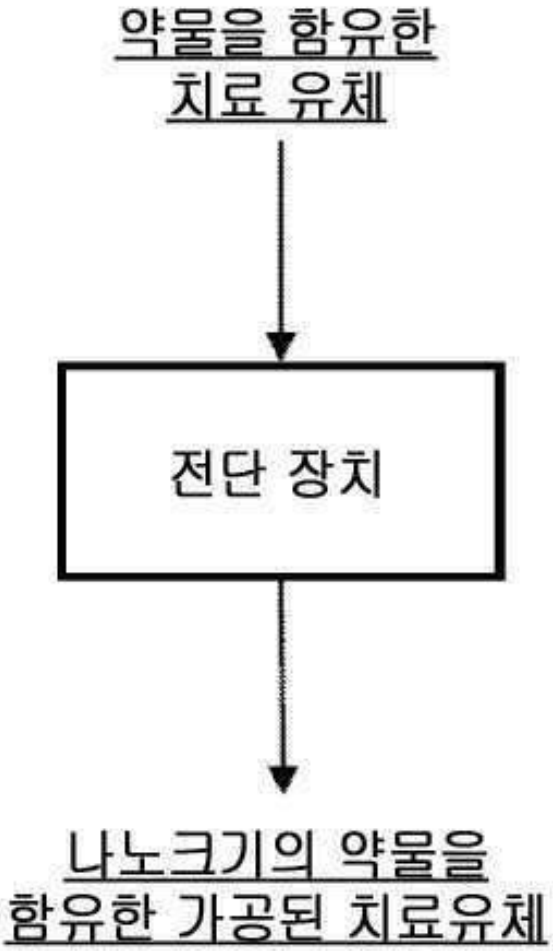
도면1



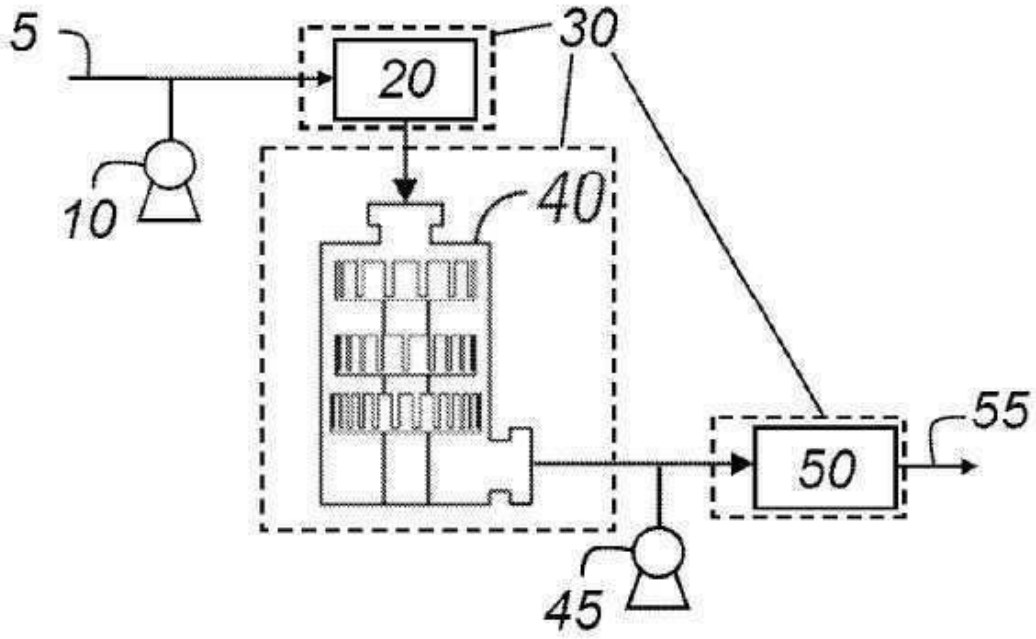
도면1b


200
205
255
227
222
220
225
228
223
230
235
229
224
240
245
250
265
260
210

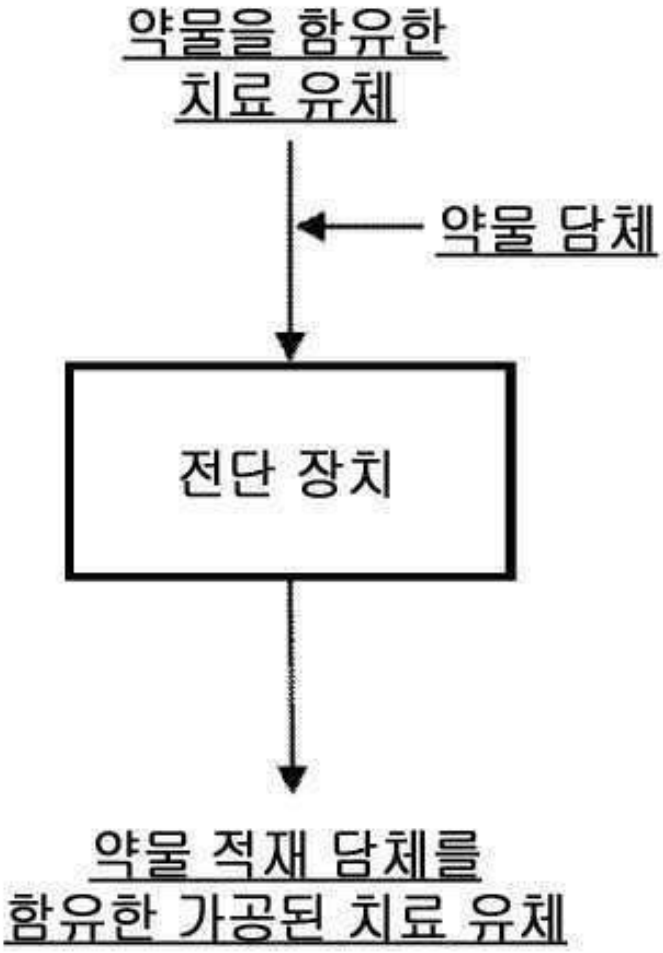
도면2a



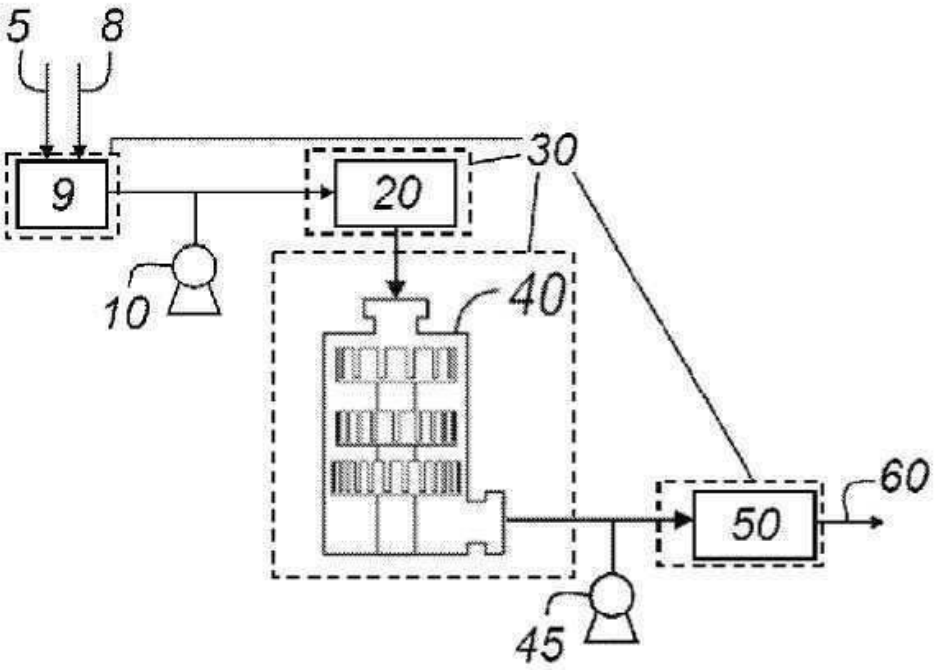
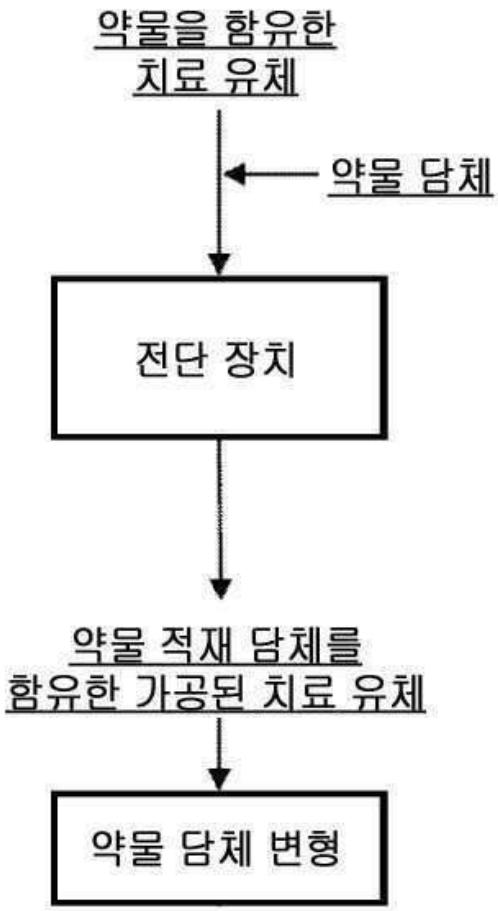
도면2b



도면3a


약물을 함유한
치료 유체
약물 담체
전단 장치
약물 적재 담체를
함유한 가공된 치료 유체

도면3b


5
8
9
20
30
10
40
50
60
45

도면4a