

카르필조립을 포함하는

자가 나노유화 약물전달시스템 조성물

기술보유기관 : 충남대학교 산학협력단

연구자 정보 : 충남대학교 약학대학 약학과 조정원 교수

기술이전 상담 및 문의 : 충남대학교 기술가치센터 파트장 김영찬 / 042-821-8715 / yc.kim@cnu.ac.kr

Key Word : 카르필조립 / 약물전달시스템 / 항암제

생체이용률을 향상시킬 수 있는 자가 나노유화 약물전달시스템 조성물 및 이의 제조방법

기술개발 배경

[카르필조립의 난용성 및 생체 내 불안정성 개선의 필요]

- 카르필조립을 유효성분으로 포함하는 약학 조성물에 대한 종래 연구에서 카르필조립의 물에 대한 난용성, 반감기가 30분 미만으로 빠른 제거율, 액체 상태에서의 낮은 약물 안정성 및 동결건조 과정의 높은 제조 비용이 문제점이 있어 이에 대한 개선이 필요함
- 카르필조립은 키프롤리스®(Kyprolis®)라는 제품명으로 단독으로 또는 레날리도마이드 및 텍사메타손과 병용하여 1~3차 요법을 받은 재발성 또는 불응성 다발성 골수종 성인 환자의 치료에 사용되며, 20S 프로테아좀의 키모트립신 유사 활성을 선택적으로 억제하여 암세포의 세포 증식 억제 기능을 나타내는 약물임
- 상기 난용성 및 생체 내 불안정성으로 인해 기존 카르필조립은 정맥주사로만 투여되며, 한 달에 6회 이상 반복 투여해야 하는 환자 부담이 있어, 이를 해결할 수 있는 경구용 제형 개발의 필요성이 대두됨

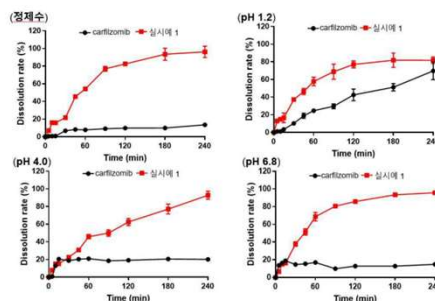
대표 청구항

[청구항 1]

- 활성 물질로서 카르필조립; 및
오일, 계면활성제 및 보조계면활성제를 포함하는 유화 조성물;
을 함유하는 것을 특징으로 하는 자가 나노유화 약물전달시스템 조성물.

대표도

[도 6]



기술 완성도(TRL)

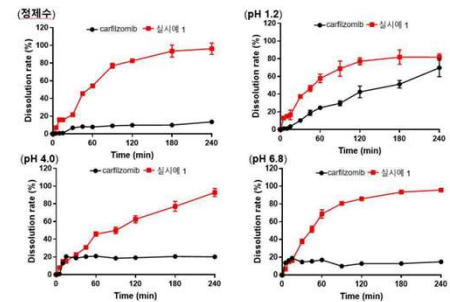
TRL1	TRL2	TRL3	TRL4	TRL5	TRL6	TRL7	TRL8	TRL9
기초이론/ 아이디어	기초연구/ 개념정립	실험실 규모의 기본성능 검증 /기준규격 설정	연구실 규모의 시작품 test /세포주 실험 in-vitro	유사환경 구성 시스템 성능평가/ 실험동물모델 효능 검증 in-vivo	Pilot 규모 시제품 제작 / 인체적용시험	실제 환경에서 성능 검증/ 개별인정 진행	표준화/ 인허가 취득	사업화

기술 구현 내용

- 오일 (Oleic acid) 10 중량%, 계면활성제 (Cremophor EL) 40.3 중량%, 보조 계면활성제 (Tetraglycol) 49.7 중량%를 혼합하여 유화 조성물을 제조
- 제조된 유화 조성물 1g에 카르필조립 8mg을 녹인 것을 실시예 1로 함

[용출률 평가]

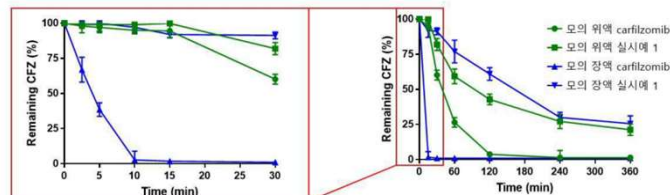
- 실시예 1과 원료 카르필조립을 캡슐에 넣어 정제수 및 pH 1.2, 4.0, 6.8 용출액에서 용출률 비교 측정
- 원료 카르필조립은 현저히 낮은 용출률에 그친 반면, **실시예 1은 모든 용출 조건에서 85% 이상의 용출률을 보여, 자가 나노유화 제형이 난용성을 크게 개선함을 확인**



<도6. 용출비교 실험>

[위장 안정성 평가]

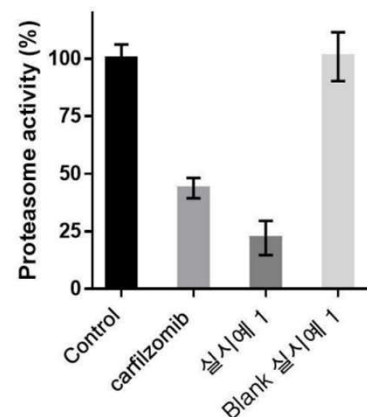
- 펩신 함유 모의 위액(SGF)과 판크레아틴 함유 모의 장액(SIF)에서 원료 카르필조립과 실시예 1의 잔존량 비교
- 모의 위액에서 원료는 2시간 내 거의 전량 분해되었으나, 실시예 1은 약 50%가 분해되지 않고 유지됨
- 모의 장액에서도 원료는 10분 내 대부분 분해된 반면, 실시예 1은 90% 이상이 온전하게 유지되어 위장관 효소에 의한 분해를 개선함을 확인



<도6. 위장관 효소에 의한 분해 확인 실험>

[세포 흡수 평가]

- 다발성 골수종 세포(RPMI 8226)에서 원료 카르필조립과 실시예 1의 세포 내 흡수량 비교
- 실시예 1이 원료 대비 약 2.4배 높은 흡수율을 보이며 다발성 골수종 세포에 효과적으로 흡수되어 더 높은 세포사멸의 가능성을 나타냄



[프로테아좀 활성 평가]

- 다발성 골수종 세포에서 원료 카르필조립과 실시예 1의 프로테아좀 활성 억제 정도 비교
- 약물을 함유하지 않은 Blank 실시예 1은 활성 억제 효과가 거의 없었음(약 101%)
- 원료는 프로테아좀 활성을 43%까지 억제한 데 비해, 실시예 1은 22%까지 더 강하게 억제하여 향상된 약효를 확인

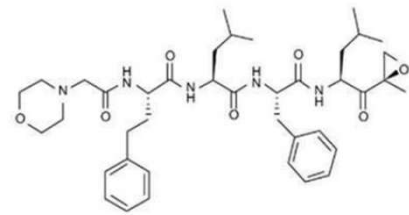
<도12. 프로테아좀 활성 억제 효과 분석>

기술개발 내용 및 차별성

[카르필조립의 난용성, 장관 투과도를 개선하여 생체이용률을 향상시킨 자가 나노유화 조성물]

· 카르필조립 원료 대비 우수한 난용성 개선, 생체 내 안정성, 흡수율 향상 및 약효 확인

- “최적 조성 도출”
 - 오일-계면활성제-보조계면활성제 비율을 최적화하여 150nm급 나노에멀전 제형 확보
- “난용성 극복”
 - 물에 거의 녹지 않던 카르필조립을 전 pH 구간에서 안정적으로 가용화
- “체내 분해 방어”
 - 위·장 효소 환경에서 약물의 분해를 막아 온전한 형태로 보송
- “흡수·약효 동반 상승”
 - 암세포 내 약물 전달량과 프로테아좀 억제능을 함께 향상
- “주사제에서 경구제로 전환”
 - 잦은 정맥주사가 필요하던 항암제를 먹는 약으로 개발 가능



<카르필조립>

비즈니스 아이디어

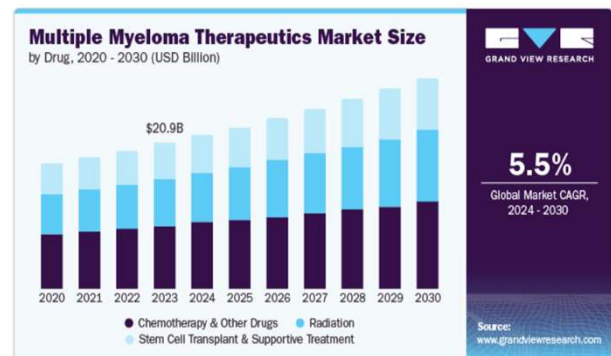
- 약물전달시스템
- 경구용 항암제



출처: Unsplash

시장동향

<다발성 골수종 치료제 시장 규모 및 전망>



출처: GRAND VIEW RESEARCH

- 글로벌 다발성 골수종 치료제 시장은 2023년 20.87 Billion USD이며, 연평균 약 5.5%의 성장률로 2030년에 30.30 Billion USD를 달성할 것으로 예상됨

특허/권리현황

No.	특허명	등록현황	특허번호
1	카르필조립을 포함하는 자가 나노유화 약물전달시스템 조성물 및 이의 제조방법	공개	10-2024-0051908 (2024.04.18)