

약물전달용 나노플랫폼 NLC, MOF 및 OMV의 제조기술, 품질관리 및 산업화 전망

이현일 · 김채현 · 박재현 · 이가영 · 이유빈 · 김홍기 · 유하영*

상명대학교 생명공학과

03016 서울시 종로구 홍지문2길 20

(2026년 6월 3일 접수, 2026년 7월 28일 수정본 접수, 2026년 7월 29일 채택)

Manufacturing Strategies, Quality Control, and Industrial Perspectives of NLC, MOF, and OMV Nanoplatforams for Drug Delivery

Hyeon Il Lee, Chae Hyeon Kim, Jae Hyeon Park, Ga Yeong Lee, Yu Been Lee, Hong Ki Kim and Hah Young Yoo*

Department of Biotechnology, Sangmyung University, 20, Hongjimun 2-Gil, Jongno-Gu, Seoul, 03016, Korea

(Received 3 June 2026; Received in revised from 28 July 2026; Accepted 29 July 2026)

요 약

약물전달용 나노플랫폼은 약물의 안정성, 생체이용률, 표적 전달성 및 방출 제어성을 향상시키기 위한 핵심 제형 기술로 발전해 왔다. 본 총설에서는 차세대 약물전달용 나노플랫폼으로서 나노구조 지질 운반체(nanostructured lipid carriers, NLC), 금속-유기 골격체(metal-organic frameworks, MOF) 및 외막소포체(outer membrane vesicles, OMV)의 구조적 특성, 약물 적재 및 방출 기전, 제조기술, 품질평가 지표 및 산업화 고려사항을 검토하였다. NLC는 지질 매트릭스를 기반으로 난용성 약물 적재와 제조공정 확장성에 장점을 가지며, MOF는 다공성 골격 구조를 통해 고용량 적재와 자극 반응성 방출이 가능하다. OMV는 생물유래 막 구조를 기반으로 치료용 전달물질(cargo)의 운반과 면역조절 기능을 동시에 나타낼 수 있으나, 내독성 및 배치 간 변동성 관리가 중요하다. 이들 플랫폼의 실용화를 위해서는 QbD와 PAT를 기반으로 제조공정 중 품질 변동을 예측·관리하고, 장기 안정성 평가와 규제 대응을 연계한 통합적 품질관리 체계를 구축해야 한다.

Abstract – Drug delivery nanoplatforams have been developed to improve drug stability, bioavailability, target delivery, and controlled release. This review summarizes the structural features, drug loading and release mechanisms, manufacturing technologies, quality attributes, and industrial considerations of nanostructured lipid carriers (NLCs), metal-organic frameworks (MOFs), and outer membrane vesicles (OMVs) as next-generation drug delivery nanoplatforams. NLCs provide advantages in loading poorly water-soluble drugs and scalable formulation development based on lipid matrices. MOFs enable high-capacity drug loading and stimuli-responsive release through tunable porous frameworks. OMVs offer bio-derived membrane functions for cargo delivery and immunomodulation, although endotoxin control and batch-to-batch variability remain critical issues. Accordingly, the industrial translation of these platforms requires a process-centered quality-control strategy that uses QbD and PAT to predict and manage manufacturing variability while integrating long-term stability and regulatory-oriented safety assessment.

Key words: Nanostructured lipid carriers, Metal-organic frameworks, Outer membrane vesicles, Drug delivery, Quality by design

1. 서 론

약물전달 시스템(drug delivery system, DDS)은 약물의 체내 안정성, 생체이용률, 방출 특성 및 표적 부위 도달성을 개선하기 위한

핵심 제형 기술로 활용되어 왔다[1]. 약물이 우수한 생리활성을 갖더라도 체내 분해, 낮은 용해도, 비특이적 분포 및 빠른 제거가 발생할 경우 치료 효과는 제한될 수 있다. 이에 따라 약물을 안정적으로 보호하고, 목적 조직 또는 세포에 적절한 농도로 전달할 수 있는 나노전달체(nanocarrier)의 개발이 지속적으로 이루어지고 있다. 특히 나노전달체는 작은 입자 크기, 높은 비표면적, 표면 기능화 가능성 및 방출 조절 특성을 바탕으로 저분자 약물, 난용성 약물, 단백질 및 핵산 기반 치료 물질의 전달 플랫폼으로 활용되고 있다.

리포좀(liposome)은 인지질 이중층 기반의 대표적 약물전달체로,

*To whom correspondence should be addressed.

E-mail: y2h2000@smu.ac.kr

This is an Open-Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0>) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

Bangham 등에 의해 지질 소포체 형성이 보고된 이후 약물 봉입 및 전달 연구에 널리 활용되어 왔다[2]. 그러나 체내 투여 후 혈장 단백질 흡착, 단핵식세포계(mononuclear phagocyte system, MPS)에 의한 제거 및 혈중 체류 시간 감소가 주요 한계로 제시되었다[3]. 이러한 한계를 보완하기 위해 고분자 나노입자(polymeric nanoparticles, PNPs)와 고체지질나노입자(solid lipid nanoparticles, SLNs) 등이 개발되었으며, 이들은 약물 방출 제어와 제형 안정성 개선에 기여하였다. 다만 PNPs에서는 유기용매 잔류와 고분자 분해산물의 생체 내 축적 문제가, SLNs에서는 고체 지질의 결정화와 저장 중 구조 재배열에 따른 약물 적재량 감소가 지적되었다[4,5]. 따라서 기존 나노전달체의 한계를 보완하기 위해 소재 구조, 약물 적재 방식, 방출 제어성 및 제조공정 재현성을 함께 고려한 차세대 나노플랫폼 설계가 요구된다.

최근 약물전달용 나노플랫폼은 구성 소재와 구조적 특성에 따라 지질계, 고분자계, 무기계 및 생물유래 플랫폼으로 확장되고 있다. 지질 기반 나노전달체에서는 생체막 유사 조성, 표면개질 및 구조 중심 설계를 통해 생체장벽 극복과 표적 전달 효율을 개선하려는 연구가 진행되고 있으며[6,7], 규조류 바이오실리카와 같은 천연 무기소재도 약물전달용 기능성 바이오소재로서 활용이 검토되고 있다[8]. 또한 단백질-무기물 바이오하이브리드, 리포솜 엔지니어링, 환원감응성 미셀, 활성산소 제거 나노치료제, 엑소솜 고정화 미소구체, 핵산 기반 올리고뉴클레오타이드 플랫폼, 펩타이드 결합형 바이오소재 및 식물유래 나노베지클 등 다양한 나노전달체 연구가 생물공정 및 생명공학 분야에서 보고되고 있다[9-16]. 이러한 연구 흐름은 차세대 나노전달체가 단순한 약물 봉입 소재를 넘어, 생체 기능성, 표면 조절, 복합 제형화 및 공정화 가능성을 함께 고려하는 방향으로 발전하고 있음을 보여준다.

이러한 차세대 나노플랫폼 중 나노구조 지질 운반체(nanostructured lipid carriers, NLC), 금속-유기 골격체(metal-organic frameworks, MOF) 및 외막소포체(outer membrane vesicles, OMV)는 각각 지질계, 무기계 및 생물유래 플랫폼을 대표하는 전달체로 주목받고 있다[17-19]. NLC는 고체 지질과 액체 지질을 조합한 지질 매트릭스를 기반으로 약물 적재량과 방출 안정성 개선에 활용될 수 있으며[17], MOF는 금속 노드와 유기 리간드로 구성된 다공성 골격 구조를 통해 다양한 치료 물질의 적재와 방출 제어에 적용될 수 있다[18]. OMV는 그람 음성균 외막에서 유래한 생물유래 소포체로, 약물전달과 면역조절 기능을 동시에 구현할 수 있는 플랫폼으로 평가된다[19]. 세 플랫폼은 구조와 제조방식이 서로 다르지만, 기존 나노전달체에서 제기된 낮은 적재 효율, 불안정한 방출 제어, 제한적인 표면 기능성 및 생체 적용성 문제를 보완할 수 있는 후보군으로 정리될 수 있다.

나노전달체의 산업화에서는 소재 자체의 기능성뿐만 아니라 제조 재현성, 장기 안정성, 스케일업 가능성 및 규제 적합성이 함께 검토되어야 한다. 실제 임상 전환 과정에서는 배치 간 입자 크기 및 봉입 효율 편차, 보관 중 물리화학적 안정성 저하, 투여 경로에 따른 독성 및 면역원성 변화, 잔류 불순물 및 규제요건 충족 여부가 중요한 평가 항목으로 작용한다[20,21]. 따라서 차세대 나노플랫폼의 실용화는 약물 봉입 효율이나 방출 성능의 향상만으로 판단하기 어렵고, 제조공정과 품질평가 기준을 포함한 산업화 관점의 검토가 요구된다.

최근 제조공정과 제형 설계의 중요성은 다양한 약물전달 및 다공성 소재 연구에서도 확인되고 있다. 고분자 기반 마이크로니들 제조기술과 전기방사 나노섬유 기반 약물전달 제형은 제조공정이 최종 제

형의 기능과 직접적으로 연결될 수 있음을 보여준다[22,23]. 또한 Fe-MOF/COF 하이브리드 소재, 다공성 소재의 흡착 특성 평가, UiO-66 기반 복합체, ZIF 기반 이중 MOF 시스템 및 폐 PET를 활용한 MIL-53(AI)의 지속가능 합성 연구는 다공성 소재의 합성, 복합화, 구조 제어 및 공정 확장성을 검토하는 데 중요한 사례로 활용될 수 있다[24-28]. 이러한 연구들은 약물전달용 나노플랫폼의 산업화에서 소재 설계와 제조공정 개발이 분리될 수 없음을 시사한다.

본 총설에서는 약물전달용 차세대 나노플랫폼으로서 NLC, MOF 및 OMV를 중심으로 각 플랫폼의 구조적 특성, 약물 적재 및 방출 기전, 제조기술, 제형화 전략 및 산업화 고려사항을 정리하고자 한다. 또한 약물 적재 특성, 방출 제어성, 제형 안정성, 제조 재현성, 스케일업 가능성 및 규제 적합성을 기준으로 세 플랫폼의 산업화 가능성을 비교하고, 설계기반 품질고도화(QbD)와 공정분석기술(PAT)을 포함한 향후 공정 개발 및 품질관리 방향을 제시하고자 한다.

2. 차세대 약물전달용 나노플랫폼의 분류와 산업화 평가 기준

2-1. 차세대 약물전달용 나노플랫폼의 분류

나노전달체(nanocarriers)는 약물의 안정성, 생체이용률, 방출 특성 및 표적 부위 도달성을 개선하기 위해 사용되는 나노 규모의 전달 시스템으로, 기술 발전 단계와 소재 특성에 따라 기존 나노전달체와 차세대 나노전달체로 구분될 수 있다. 기존 나노전달체에는 리포솜(liposome), 고분자 나노입자(polymeric nanoparticles, PNPs) 및 고체지질나노입자(solid lipid nanoparticles, SLNs)가 포함되며, 이들은 나노의약품 개발 초기부터 약물 보호, 방출 제어 및 생체분포 개선을 위한 대표 플랫폼으로 활용되어 왔다[2-5]. 그러나 약물 적재량, 저장 안정성, 생체장벽 극복, 표면 기능화 및 제조 재현성 측면에서 개선이 요구되면서, 소재 구조와 기능을 확장한 차세대 나노전달체의 개발이 활발히 진행되고 있다.

차세대 나노전달체는 구성 소재와 구조적 특성에 따라 지질계(lipid-based), 고분자계(polymer-based), 무기계(inorganic-based) 및 생물유래(bio-derived) 플랫폼으로 분류될 수 있다(Fig. 1). 지질계 플랫폼에는 나노구조 지질 운반체(nanostructured lipid carriers, NLC)와 지질 나노입자(lipid nanoparticles, LNP)가 포함되며, 생체막과 유사한 지질 조성을 바탕으로 난용성 약물, 핵산 및 생물의약품 전달에 활용이 가능하다[6,7,17]. 고분자계 플랫폼에는 고분자 미셀(polymeric micelles)과 덴드리머(dendrimers)가 포함되며, 고분자의 조성, 분자량, 분해성 및 표면 작용기 조절을 통해 약물 방출과 표적성을 제어할 수 있다[29,30]. 무기계 플랫폼에는 금속-유기 골격체(metal-organic frameworks, MOF)와 메조다공성 실리카 나노입자(mesoporous silica nanoparticles, MSN)가 포함되며, 높은 비표면적, 조절 가능한 기공 구조 및 표면 기능화 가능성을 바탕으로 다양한 치료 물질의 적재와 방출 제어에 활용될 수 있다[8,18]. 생물유래 플랫폼에는 세포유래 세포외소포체(cell-derived extracellular vesicles, EV)와 외막소포체(outer membrane vesicles, OMV)가 포함되며, 세포 또는 미생물 유래 막 구조와 표면 생체분자를 기반으로 생체 인식성, 면역조절성 및 전달물질 운반 기능을 동시에 나타낼 수 있다[13,16,19].

이러한 분류 체계에서 NLC, MOF 및 OMV는 각각 지질계, 무기계 및 생물유래 나노플랫폼을 대표하는 전달체로 볼 수 있다. NLC는

고체 지질과 액체 지질의 조합을 통해 지질 매트릭스 내 구조적 불완전성을 형성함으로써 약물 적재량과 방출 안정성을 개선할 수 있다[17]. MOF는 금속 노드와 유기 리간드로 구성된 다공성 골격 구조를 바탕으로 약물 적재, 자극 반응성 방출 및 표면 기능화에 유리한 구조적 특성을 가진다[18]. OMV는 그람 음성균 외막에서 유래한 생물유래 소포체로, 약물전달체와 면역조절 플랫폼의 기능을 동시에 수행할 수 있다[21]. 따라서 본 총설에서는 이 세 플랫폼을 중심으로 구조적 특성, 제조기술, 품질관리 지표 및 산업화 가능성을 비교하고자 한다.

2-2. 약물 적재, 방출 제어 및 제형 안정성 평가

차세대 약물전달용 나노플랫폼의 성능은 단순히 약물 봉입량 수치로 평가되지 않는다. 산업화 관점에서 약물 적재량, 방출 양상 및 제형 안정성은 상호 연계된 변수로서, 최종 제품의 투여 용량, 보관 안정성 및 품질 재현성을 결정하는 주요 요인이며, 의약품 제형으로서의 전환 가능성을 판단하는 핵심 평가축으로 기능한다.

약물 적재 특성은 일반적으로 봉입 효율(encapsulation efficiency, EE)과 약물 적재량(drug loading, DL)을 통해 제시된다. EE는 투입된 약물 중 실제 나노전달체 내부 또는 표면에 포함된 약물의 비율을 의미하며, DL은 약물을 포함한 전체 나노제형 중 약물이 차지하는 질량 비율을 의미한다[31]. 두 지표는 제형 제조 효율과 투여 용량을 직관적으로 보여주지만, 높은 EE 또는 DL이 곧바로 우수한 제형을 의미하지는 않는다. 약물이 입자 내부에 안정적으로 포집되었는지, 입자 표면에 느슨하게 흡착되었는지, 또는 분석 과정에서 재분포되었는지에 따라 동일한 수치라도 해석이 달라질 수 있기 때문이다.

특히 NLC, MOF 및 OMV는 약물 적재 위치와 상호작용 방식이 서로 다르므로, EE와 DL은 플랫폼별 구조적 특성과 함께 해석되어야 한다.

EE와 DL은 일반적으로 다음과 같이 계산된다.

$$EE(\%) = [(총\ 약물량 - 비봉입\ 약물량) / 총\ 약물량] \times 100 \quad (1)$$

$$DL(\%) = [나노전달체\ 내\ 약물\ 질량] / (약물을\ 포함한\ 나노전달체\ 전체\ 질량) \times 100 \quad (2)$$

EE와 DL의 정량은 비봉입 약물과 봉입 약물을 분리한 뒤 수행되며, 원심분리, 한외여과, 투석, 크기배제 크로마토그래피 등의 분리법이 활용된다. 이후 상층액, 여과액 또는 회수된 입자 내 약물은 자외선-가시광선 분광법(UV-Vis spectroscopy), 고성능 액체 크로마토그래피(high-performance liquid chromatography, HPLC) 또는 형광 분석 등을 통해 정량된다[31]. 다만 분석법에 따라 비봉입 약물의 분리 효율, 나노입자의 손실, 약물의 흡착 및 재분포가 달라질 수 있으므로, EE와 DL은 단일 수치로 제시되기보다 분석법, 분리 조건 및 회수율과 함께 제시되는 것이 바람직하다. 특히 지질계 나노전달체에서는 약물이 지질 매트릭스 내부에 포집되거나 계면에 흡착될 수 있으므로, 봉입 효율 평가법의 표준화가 중요하다[31].

방출 제어성은 단순히 약물이 천천히 방출되는지를 확인하는 지표가 아니라, 나노전달체의 구조가 약물의 위치와 확산 경로를 얼마나 안정적으로 조절하는지를 판단하는 기준이다. 일반적인 나노제형에서는 초기 과다 방출(burst release)과 이후 지속 방출(sustained release)이 연속적으로 나타날 수 있으며, 이러한 방출 거동은 약물의 용해도, 나노입자 구조, 매트릭스 분해성, 확산 거리, 표면 전하 및

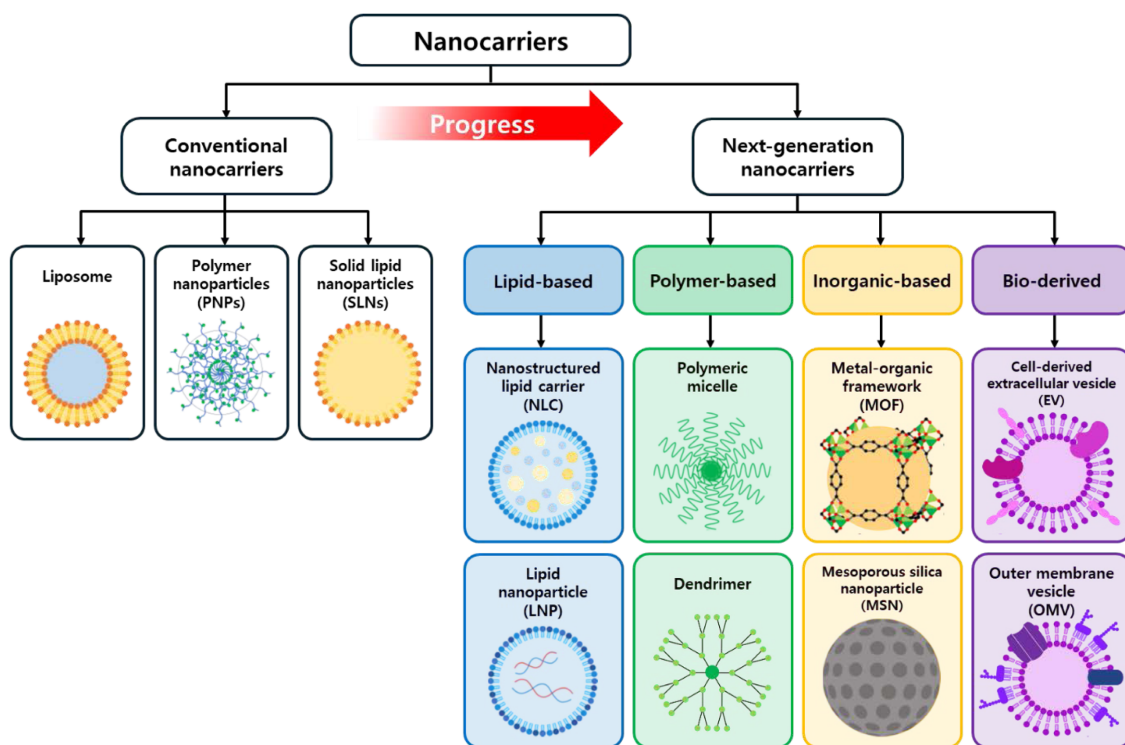


Fig. 1. Classification of conventional and next-generation nanocarriers. Current nanocarriers are characterized by established applications in drug protection, controlled release, and improved biodistribution, whereas next-generation platforms are classified according to expanded material composition, structural functionality, and manufacturing requirements. NLC, MOF, and OMV were selected as representative lipid-based, inorganic-based, and bio-derived platforms, respectively, because these platforms show clearly distinct drug-loading mechanisms, quality attributes, and industrialization bottlenecks.

방출 매질 조성의 영향을 받는다[32]. In vitro 방출 시험은 나노전달체의 안전성, 유효성 및 품질평가에 활용되지만, 제형의 종류와 약물 특성에 따라 투석법, sample-and-separate 방법 및 flow-through 방법이 다르게 적용되므로 결과 간 직접 비교에는 한계가 있다[32]. 따라서 방출 시험에서는 sink 조건의 유지, 방출 매질의 조성, 교반 조건, 시료 회수 방식 및 약물 안정성을 함께 검토해야 하며, 가능할 경우 in vitro 방출 프로파일과 in vivo 흡수 또는 약효 데이터 사이의 연계성도 함께 분석되어야 한다.

제형 안정성은 나노플랫폼이 실험실 수준의 전달체에서 실제 제품으로 전환될 수 있는지를 가르는 핵심 기준이다. 일반 의약품에서는 온도, 습도, 광노출 및 시간에 따른 약물 함량, 분해산물, 물리적 성상 및 미생물학적 안정성이 주로 평가된다[33]. 그러나 나노전달체에서는 여기에 콜로이드 안정성(colloidal stability), 입자 크기, 다분산지수(polydispersity index, PDI), 제타 전위(zeta potential), 응집 여부, 결정성 변화 및 약물 누출 여부가 추가된다. 특히 NLC에서는 지질 결정형 변화와 저장 중 약물 배출이, MOF에서는 체액 내 골격 안정성과 금속 이온 용출이, OMV에서는 막 구조 안정성과 생물학적 조성 변화가 제형 안정성의 주요 변수로 작용한다. 이처럼 플랫폼별 안정성 저하의 원인이 다르기 때문에, 장기 저장 조건에서의 물리화학적 안정성과 기능적 안정성을 함께 평가하는 것이 중요하다.

결과적으로 EE, DL, 방출 프로파일 및 안정성 지표는 각각 독립된 평가 항목이 아니라, 약물전달 성능과 산업화 가능성을 함께 판단하기 위한 상호 연계 지표로 보아야 한다. 높은 봉입 효율을 보이더라도 방출 거동이 불안정하거나 저장 중 약물 누출이 발생하면 산업적 제형으로 보기 어렵다. 반대로 약물 적재량이 낮더라도 방출 특성, 안전성 및 제조 재현성이 확보된다면 특정 투여 경로에서는 실용적 플랫폼으로 평가될 수 있다. 이러한 관점에서 주요 품질 및 공정 관련 평가 항목은 Table 1에 제시하였다.

2-3. 제조 재현성, 스케일업 및 규제 적합성 평가

나노전달체가 산업 규모의 제조공정에 적용되기 위해서는 제조 재현성과 스케일업 가능성이 우선적으로 확보되어야 한다. 나노전달체는 입자 크기, 표면 전하, 조성, 약물 봉입률 및 방출 특성이 제조 조건에 민감하게 반응하므로, 배치 간 품질 편차가 산업화의 주요 장벽으로 작용할 수 있다[20,21]. 제조공정에서 혼합 방식, 에너지 투입량, 온도, 압력, 유화 시간, 용매 제거 속도, 반응 농도 및 정제 방식이 달라지면 최종 제형의 핵심 품질 특성이 변화할 수 있다. 따라서 나노전달체의 산업화 가능성은 실험실 규모에서 확인된 약물 전달 효율뿐만 아니라, 공정 규모 확대 이후에도 입자 크기, 봉입 효율 및 방출 특성과 같은 품질 특성이 재현성 있게 유지되는지를 기준으로 평가되어야 한다.

플랫폼별 제조 재현성에 영향을 미치는 핵심 변수는 서로 다르다. NLC는 고압 균질화, 초음파 유화, 용매 유화 및 미세유체 기반 제조공정 등이 활용되며, 지질 조성, 계면활성제 농도, 균질화 압력, 처리 온도 및 반복 횟수가 입자 크기와 봉입 효율에 영향을 미친다[17]. MOF는 금속 노드와 유기 리간드의 조합, 용매 조성, 반응 온도, 체류 시간 및 후처리 조건에 따라 결정성, 기공 구조 및 입자 크기가 달라질 수 있다[18]. OMV는 생물유래 소포체라는 특성상 균주, 배양 조건, 용존산소, 배지 조성, 유전자 변형 여부, 수확 시점 및 정제 방식이 생산량과 조성에 영향을 줄 수 있다[19]. 따라서 NLC는 물리화학적 제조 변수의 관리가 중요하며, MOF는 합성 조건과 구조 보존성의 제어가 요구된다. OMV의 경우 생물공정과 정제공정의 표준화가 산업화 가능성을 결정하는 핵심 요소로 판단된다.

스케일업 가능성은 제조공정의 연속화, 공정 시간 단축, 용매 사용 저감, 에너지 효율, 원료 안정성 및 품질관리 용이성과 밀접하게 관련된다. 최근 고분자 기반 마이크로니들, 전기방사 나노섬유, MOF/COF 하이브리드 소재, UiO-66 복합체 및 ZIF 기반 다공성 소재와 같은 제조공정 연구는 약물전달 또는 다공성 소재 분야에서 공정 설계가 최종 제품의 기능과 직접적으로 연결될 수 있음을 보여준다[22-28]. 이러한 사례는 NLC, MOF 및 OMV 기반 약물전달 플랫폼에서도 제조기술을 소재 기능성과 분리하여 평가하기 어렵다는 점을 시사한다. 특히 산업 규모 생산에서는 생산성뿐만 아니라 잔류 용매, 원료 등급, 멸균 가능성, 보관 안정성, 포장 조건 및 공정 중 오염 관리가 함께 고려되어야 한다.

규제 적합성은 나노전달체의 임상 적용과 산업적 활용을 위해 반드시 검토되어야 하는 요소이다. 현재 나노소재가 포함된 의약품은 단일한 별도 허가 경로보다 기존 의약품 규제 체계 안에서 제품별 특성에 따라 평가되는 경우가 많다[34,35]. 나노전달체는 크기 의존적 생체분포, 표면 반응성, 면역원성, 단백질 코로나 형성, 장기 축적 가능성 등 기존 저분자 의약품과 다른 품질 및 안전성 이슈를 나타낼 수 있다[20,21]. 따라서 개발 초기 단계부터 입자 크기, 표면 특성, 약물 봉입률, 방출 특성, 불순물, 멸균 안정성, 독성 및 면역반응성에 대한 평가 기준의 설정이 필요하다.

2-4. QbD 기반 공정관리 및 품질평가 전략

설계기반 품질고도화(quality by design, QbD)는 목표 제품 품질을 사전에 정의하고, 과학적 근거와 품질위험관리에 기반하여 제품 및 제조공정을 설계하는 접근법이다[36]. QbD는 최종 제품 검사에 의존하는 기존 품질관리 방식과 달리, 개발 초기 단계부터 품질 특성을 설계에 반영한다는 점에서 나노전달체의 산업화에 적합한 전략으로 평가된다[36,37]. 나노전달체는 제조공정 변수에 따라 입자 크기, 표면 전하, 봉입 효율, 방출 프로파일 및 안정성이 크게 달라지므로, QbD 기반 접근은 목표 제품 특성과 공정 변수의 체계적 연계에 활

Table 1. Major evaluation criteria for industrial translation of next-generation drug delivery nanoplatforms

Evaluation category	Main indicators	Relevance to industrial translation
Drug loading performance	Encapsulation efficiency, drug loading	Determines dose efficiency and formulation feasibility
Release controllability	Burst release, sustained release, sink condition	Determines therapeutic duration and in vitro-in vivo relevance
Formulation stability	Particle size, PDI, zeta potential, drug leakage	Determines shelf-life and storage robustness
Manufacturing reproducibility	Batch-to-batch variation, CQA consistency	Determines process reliability
Scalability	Process throughput, solvent use, energy input	Determines commercial feasibility
Safety and regulation	Toxicity, immunogenicity, residual impurities	Determines clinical and regulatory acceptability
QbD-based process control	QTPP, CQA, CMA, CPP, PAT	Enables systematic quality management

용될 수 있다[37].

QbD 기반 개발에서는 먼저 목표 제품 품질 프로파일(quality target product profile, QTPP)을 설정하고, 이를 바탕으로 핵심 품질 특성(critical quality attributes, CQA)을 도출한다[36]. 약물전달용 나노플랫폼에서 QTPP는 투여 경로, 표적 조직, 약물 종류, 방출 시간, 보관 조건 및 요구되는 안전성 수준을 포함할 수 있다. CQA는 제품 품질과 임상 성능에 직접 영향을 미치는 물리적·화학적·생물학적 특성으로, 나노전달체에서는 입자 크기, PDI, 제타 전위, EE, DL, 방출 프로파일, 잔류 용매, 불순물, 멸균 안정성 및 장기 저장 안정성이 주요 지표로 설정될 수 있다. 또한 원료의 조성, 지질 종류, 금속 노드, 리간드, 균주 특성 및 배양 조건은 핵심 물질 특성(critical material attributes, CMA)으로 관리하는 것이 바람직하다.

핵심 공정 변수(critical process parameters, CPP)는 CQA에 영향을 주는 제조공정 조건을 의미한다. NLC에서는 균질화 압력, 처리 온도, 지질 조성, 계면활성제 농도 및 냉각 속도가 CPP로 설정될 수 있다. MOF에서는 반응 온도, 체류 시간, 용매 조성, 금속-리간드 비율, 세척 및 건조 조건이 주요 CPP가 될 수 있으며, OMV에서는 배양 온도, 용존산소, 배양 시간, 유전자 변형 여부, 여과 조건 및 크로마토그래피 조건이 CPP로 설정될 수 있다[19]. 이러한 CPP와 CQA의 상관관계를 과학적 근거와 위험관리에 기반하여 규명하면 설계공간(design space)을 설정할 수 있으며, 허용 가능한 공정 범위 안에서 제품 품질을 일관되게 유지할 수 있다[36,38].

품질위험관리(quality risk management)는 QbD 기반 나노전달체 개발에서 중요한 역할을 한다. ICH Q9(R1)은 의약품 품질과 관련된 위험을 체계적으로 식별, 분석, 평가 및 관리하기 위한 원칙을 제시하고 있으며, ICH Q10은 의약품 전주기에서 품질시스템을 구축하기 위한 모델을 제공한다[38,39]. 따라서 NLC, MOF 및 OMV 기반 나노플랫폼의 산업화에서는 개발 단계에서부터 원료, 제조공정, 제형, 보관, 운송 및 투여 단계까지 품질위험을 통합적으로 관리해야 한다. 특히 OMV와 같은 생물유래 플랫폼에서는 원료와 배양 조건에 따른 생물학적 변동성이 크므로, 공정 중 품질 모니터링과 위험 기반 관리가 더욱 중요하다.

공정분석기술(process analytical technology, PAT)은 제조공정 중 제품의 CQA를 실시간 또는 준실시간으로 측정하고 공정을 제어하기 위한 기술로, QbD 기반 공정관리와 상호보완적으로 활용될 수 있다[40]. PAT는 입자 크기, 탁도, 농도, 결정성, 수분 함량 및 분산 안정성 등을 제조 중에 모니터링함으로써 공정 이탈을 조기에 감지하고 배치 간 변동성을 줄이는 데 기여할 수 있다. 나노전달체 제조에서는 동적광산란(dynamic light scattering, DLS), 현탁액 농도 분석, 분광분석, 크로마토그래피 및 공정 중 입자 특성 분석 기술이 PAT의 구성 요소로 활용될 수 있다[40]. 향후 NLC, MOF 및 OMV 기반 약물전달 플랫폼의 산업화에서는 QTPP-CQA-CMA-CPP 연계, 위험 기반 공정관리, PAT 기반 실시간 모니터링 및 규제 대응형 안정성 평가를 포함한 통합적 품질관리 체계의 구축이 중요하다. 이러한 접근은 차세대 약물전달용 나노플랫폼을 실험실 수준의 소재 연구에서 재현성 있는 제조공정으로 전환하는 데 중요한 기반이 될 것이다.

3. 나노구조 지질 운반체의 구조적 특성과 제조기술

3-1. NLC의 구조적 특성과 약물 적재 원리

고체 지질과 액체 지질의 조합으로 만들어진 NLC는 단순한 혼

합 형태의 나노전달체가 아니라, 이 조합으로 형성된 불완전한 지질 매트릭스를 약물 적재 공간으로 활용하는 독특한 구조적 특성을 지니며, 약물 적재 공간의 증가와 저장 중 약물 배출 완화에 기여한다[17,41,42]. NLC는 지질 매트릭스의 구조적 특성에 따라 불완전형(imperfect type), 비정질형(amorphous type) 및 다중형(multiple type)으로 구분된다[41,42]. 불완전형 NLC는 서로 다른 사슬 길이와 포화도를 갖는 지질을 혼합하여 결정 격자 내 결함을 유도하는 형태이며, 이 결함은 친유성 약물의 적재 공간으로 작용할 수 있다. 비정질형 NLC는 결정성이 낮은 매트릭스를 형성하여 저장 중 지질 결정화와 이에 따른 약물 배출을 줄이는 데 유리하다. 다중형 NLC는 고체 지질 매트릭스 내부에 액체 지질 또는 오일 나노구획이 분산된 구조로, 액체 지질에 대한 용해도가 높은 약물의 적재에 적합한 형태로 평가된다[41,43].

NLC의 약물 적재는 약물의 친수성 또는 친유성, 지질 매트릭스 내 분포 위치, 계면활성제의 종류 및 제조공정 조건에 따라 달라질 수 있다[41,44]. 특히 친유성 약물은 지질 매트릭스 또는 액체 지질 영역에 안정적으로 분산될 수 있으므로, NLC는 난용성 약물의 제형화를 위한 지질계 나노플랫폼으로서 활용이 검토되고 있다[6,7,45]. 다만 액체 지질의 함량이 증가하면 약물 적재 공간은 확대될 수 있으나, 과도한 액체 지질은 입자 구조의 불안정성, 입자 응집 및 약물 누출을 유발할 수 있다[43]. 따라서 NLC의 구조 설계에서는 약물 적재량, 매트릭스 안정성 및 방출 제어성 사이의 균형이 중요하다.

NLC의 구조 유형은 약물 적재 위치와 방출 거동을 이해하기 위한 개념적 기준으로 활용될 수 있다. 동일한 NLC라 하더라도 지질 조성, 약물-지질 상호작용 및 제조공정 조건에 따라 약물은 결정 결함, 비정질 영역, 오일 나노구획 또는 입자 계면에 서로 다르게 분포할 수 있다. 따라서 NLC의 적재 성능은 봉입 효율(encapsulation efficiency, EE)과 약물 적재량(drug loading, DL)만으로 평가되기보다, 지질 매트릭스의 구조적 특성 및 저장 중 약물 분포 변화와 함께 해석되어야 한다[31,41,44]. NLC의 구조, 약물 적재 방식, 방출 제어 기전 및 주요 응용은 Fig. 2에 종합적으로 나타내었다.

3-2. NLC의 방출 제어와 제형 안정성

NLC의 방출 제어성은 지질 매트릭스의 구조, 약물의 지질 내 분포, 약물의 용해도, 입자 크기 및 계면 특성에 의해 결정된다[17,41]. 약물이 입자 표면 또는 계면 부근에 주로 분포할 경우 초기 과다 방출(burst release)이 증가할 수 있으며, 지질 매트릭스 내부에 균일하게 분산될 경우 지속 방출(sustained release) 양상이 나타날 수 있다. 또한 고체 지질의 결정성, 액체 지질의 함량 및 지질 간 상용성은 약물의 확산 경로와 방출 속도에 직접적인 영향을 미친다[41,43]. 따라서 NLC의 방출 제어는 봉입 효율 향상에 그치지 않고, 지질 조성 및 매트릭스 구조를 조절하여 약물의 위치와 확산 거동을 설계하는 과정으로 이해된다.

NLC는 SLN과 비교하여 저장 중 약물 배출을 줄이고 지속 방출을 유도하는 데 유리한 구조적 특성을 가진다[17]. SLN은 저장 중 고체 지질의 다형성 전이(polymorphic transition)와 결정 재배열이 발생할 수 있으며, 이 과정에서 지질 결정 격자 내에 포집된 약물이 외부로 배출될 수 있다[17]. 반면 NLC는 액체 지질에 의해 형성된 결정 결함과 비정질 영역을 통해 이러한 문제를 완화할 수 있다. 다만 NLC에서도 지질 조성, 액체 지질의 함량, 계면활성제의 종류 및

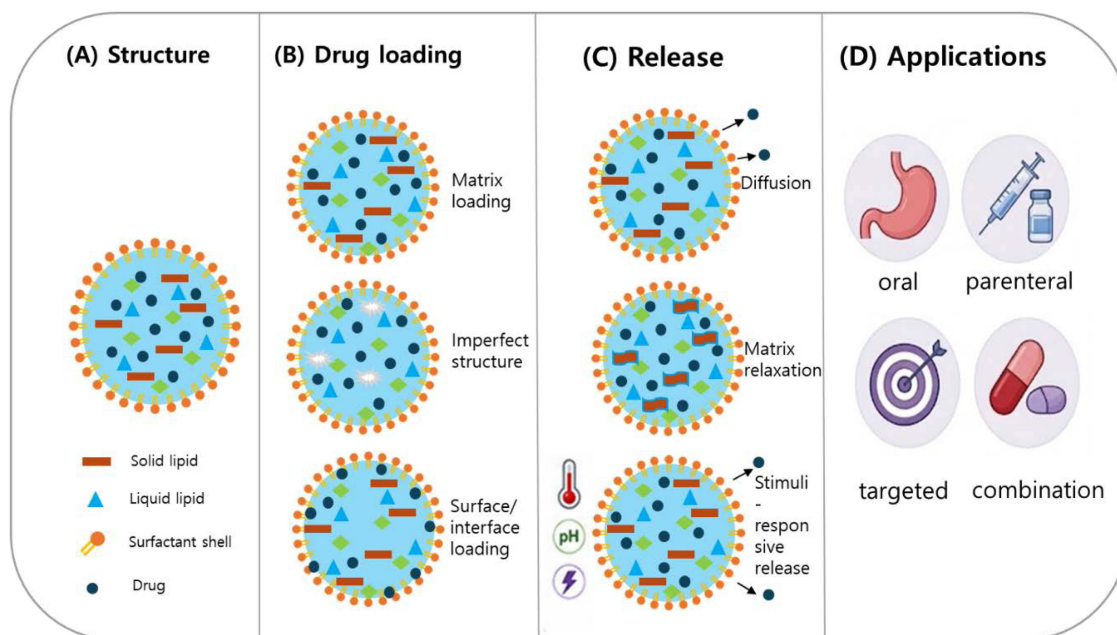


Fig. 2. Structure-composition-function relationship of nanostructured lipid carriers for drug delivery. Schematic overview of NLCs showing (A) structural organization of solid lipid, liquid lipid, surfactant layer, and encapsulated drug molecules; (B) drug loading patterns including homogeneous matrix loading, imperfect structural loading, and surface/interface-associated loading; (C) controlled release mechanisms through diffusion, lipid matrix relaxation, and stimuli-responsive release; and (D) representative delivery applications.

제조공정 조건에 따라 입자 응집, 약물 누출, 지질 결정형 변화 및 방출 변동성이 나타날 수 있다[43,46].

제형 안정성은 NLC의 실용화를 위한 핵심 품질 특성이다. NLC는 일반적으로 수분산액 형태로 제조되므로 저장 중 입자 성장, 응집, 침전 및 미생물 오염 가능성이 존재한다. 이를 보완하기 위해 동결 건조, 분무 건조, 동결보호제 및 안정화제의 적용이 검토되고 있으나, 건조 공정은 입자 구조, 재분산성, 약물 분포 및 방출 프로파일에 영향을 줄 수 있다[45]. 따라서 NLC의 실용화를 위해서는 초기 제조 직후의 품질 특성뿐만 아니라, 장기 저장 조건에서 입자 크기, 다분산지수, 제타 전위, 봉입 효율 및 방출 거동의 재현성 유지 여부에 대한 평가 기준의 설정이 중요하다.

3-3. NLC 제조기술과 산업화 고려사항

NLC 제조기술은 지질상과 수상을 분산시켜 나노 크기의 지질 입자를 형성하는 공정으로, 고압 균질화(high-pressure homogenization, HPH), 용매 유화 및 증발법, 용매 주입법, 마이크로에멀전법, 상전환법, 고속 균질화 및 초음파 처리, 이중 유화법 등이 활용된다[41,44]. 각 공정은 에너지 투입 방식, 온도 조건, 유기용매 사용 여부 및 스케일업 가능성에서 차이를 보이므로, 제조기술의 선택은 약물의 열안정성, 지질 조성, 목표 입자 크기, 잔류 용매 기준 및 제조 규모를 함께 고려하여 이루어지는 것이 바람직하다.

고압 균질화법은 유기용매 사용을 줄이면서 입자 크기를 비교적 균일하게 제어할 수 있어 NLC 제조에서 산업적 적용 가능성이 높은 공정으로 평가된다[41,45]. 고온 고압 균질화(hot HPH)는 지질을 용융 상태로 유지한 뒤 고온 수상에서 균질화하는 방식으로 공정 단순성과 입자 크기 제어에 유리하지만, 열에 민감한 약물에는 적용이 제한될 수 있다. 저온 고압 균질화(cold HPH)는 약물 함유 지질 용융물을 급속 냉각한 뒤 분쇄 및 저온 균질화를 수행하는 방식으로,

열 안정성이 낮은 약물에 적용될 수 있으나 입자 크기 분포가 넓어질 가능성이 있다[41,44]. 용매 유화 및 증발법과 용매 주입법은 열에 민감한 약물의 제형화에 유리하지만, 잔류 용매 관리가 주요 품질 관리 항목으로 작용한다. 마이크로에멀전법과 상전환법은 비교적 균일한 입자 형성이 가능하나, 계면활성제 함량과 온도 제어가 제형 안정성과 규제 적합성에 영향을 줄 수 있다[41,44].

NLC 제조공정의 산업화에서는 CPP와 CQA의 연계 관리가 중요하다[38,44]. 주요 CQA는 입자 크기, 다분산지수(polydispersity index, PDI), 제타 전위, 봉입 효율, 약물 적재량, 방출 프로파일, 잔류 용매 및 장기 안정성으로 설정될 수 있다. 이에 영향을 주는 CPP로는 지질 조성, 고체 지질과 액체 지질의 비율, 계면활성제 농도, 균질화 압력, 반복 횟수, 처리 온도, 냉각 속도, 용매 제거 속도 및 건조 조건이 포함된다. 공정 규모가 확대되면 혼합 효율, 열전달, 전단력 및 냉각 속도가 달라질 수 있으므로, 스케일업 과정에서 CQA의 재현성 확보가 핵심 조건으로 작용한다. 또한 장기 저장 중 지질 결정형 변화, 약물 누출, 입자 응집 및 재분산성 저하는 NLC 품질에 직접적인 영향을 줄 수 있어, 확장 가능한 제조공정을 중심으로 한 CPP 설정과 CQA 관리 체계의 구축이 요구된다[44-46]. NLC 제조 기술별 공정 원리, 주요 CPP, CQA 및 산업화 고려사항은 Table 2에 정리하였다.

4. 금속-유기 골격체의 약물전달 특성과 제조기술

4-1. MOF의 구조적 특성과 약물 적재 전략

MOF 기반 약물전달체의 성능은 금속 노드, 유기 리간드 및 기공 구조의 조합에 의해 결정된다. 금속 이온 또는 금속 클러스터는 이차 구조 단위(secondary building units, SBUs)를 형성하고, 유기 리간드는 이를 연결하여 3차원 다공성 네트워크를 구성한다[47-50].

Table 2. Manufacturing technologies, critical process parameters, and critical quality attributes of nanostructured lipid carriers

Manufacturing technology	Process principle	Major CPPs	Main CQAs	Industrial considerations	Ref.
Hot high-pressure homogenization	Molten lipid phase containing the drug is dispersed in a hot aqueous surfactant phase and homogenized under high pressure.	Lipid composition; surfactant concentration; homogenization pressure; cycle number; processing temperature	Particle size; PDI; EE; DL; zeta potential; release profile	Scalable and solvent-free process; thermal degradation of heat-sensitive drugs should be controlled.	[41] [44] [45]
Cold high-pressure homogenization	Drug-loaded lipid melt is rapidly solidified, milled, and homogenized at low temperature.	Cooling rate; milling size; homogenization pressure; cycle number; processing temperature	Particle size; PDI; EE; drug crystallinity; release profile	Suitable for thermolabile drugs; broad particle size distribution may occur after milling and homogenization.	[41] [44] [45]
Solvent emulsification and evaporation	Lipids and drugs are dissolved in an organic solvent, emulsified in an aqueous phase, and solidified by solvent evaporation.	Solvent type; organic-to-aqueous phase ratio; emulsification energy; evaporation rate; surfactant concentration	Particle size; PDI; EE; residual solvent; drug distribution	Applicable to heat-sensitive drugs; residual solvent control is required for pharmaceutical use.	[41] [44]
Solvent injection method	Lipid solution in a water-miscible solvent is injected into an aqueous surfactant phase to induce nanoparticle formation.	Solvent type; injection rate; lipid concentration; mixing intensity; surfactant concentration	Particle size; PDI; EE; residual solvent; colloidal stability	Mild and simple process; solvent removal and mixing control are important for scale-up.	[41] [44]
Microemulsion method	Warm lipid microemulsion is dispersed into cold water to form lipid nanoparticles.	Lipid-to-surfactant ratio; co-surfactant concentration; temperature; dilution rate	Particle size; PDI; EE; physical stability	Simple process with good particle uniformity; high surfactant content may affect safety and regulatory acceptability.	[41] [42] [44]
Phase inversion method	Temperature-dependent changes in surfactant affinity induce phase inversion and nanoparticle formation.	Phase inversion temperature; heating-cooling cycle; surfactant type; lipid composition	Particle size; PDI; colloidal stability; release profile	Solvent-free processing is possible; precise temperature control is required.	[41] [44]
High-shear homogenization and ultrasonication	Mechanical shear and ultrasonic energy reduce lipid droplet size and form lipid nanoparticles.	Shear rate; sonication amplitude; sonication time; processing temperature; surfactant concentration	Particle size; PDI; aggregation; EE	Useful for laboratory-scale preparation; scale-up limitation and probe-derived contamination should be considered.	[41] [44]
Double emulsion method	Primary water-in-oil emulsion is further emulsified into an external aqueous phase to encapsulate hydrophilic drugs.	Internal aqueous phase volume; emulsification energy; surfactant concentration; osmotic balance	EE of hydrophilic drugs; particle size; PDI; drug leakage	Suitable for hydrophilic drugs; process complexity and batch variability may increase.	[41] [44]

이때 금속 노드의 배위 구조, 리간드의 길이와 작용기, 금속-리간드 결합 안정성은 기공 크기, 표면 화학, 골격 안정성 및 약물과의 상호작용에 영향을 미친다. 따라서 MOF의 약물전달 성능은 단순한 비표면적이나 기공 부피보다 약물-기공 적합성, 생리적 조건에서의 구조 안정성 및 방출 환경에 대한 반응성을 함께 고려하여 평가하는 것이 바람직하다.

MOF의 약물 적재 전략은 크게 합성 후 흡착(post-synthetic adsorption), 합성 중 포집(in situ encapsulation) 및 생체모사 미네랄화(biomimetic mineralization)로 구분된다[51-53]. 합성 후 흡착은 합성된 MOF를 약물 용액에 침지하여 약물을 기공 내부로 확산시키는 방식으로, 저분자 약물의 적재에 비교적 쉽게 적용될 수 있다. 이 경우 약물과 리간드 사이의 수소결합, π - π 적층 상호작용, 정전기적 상호작용 및 소수성 상호작용이 약물 체류 시간과 방출 속도에 영향을 준다[51,54]. 합성 중 포집은 MOF 결정 형성 과정에서 약물 또는 생체분자를 함께 포집하는 방식이며, 기공 크기보다 큰 단백질, 효소, 항원 및 핵산의 보호 전략으로 활용될 수 있다[52,53]. 특히 생체모사 미네랄화는 생체분자 주변에서 MOF 골격을 형성하는 방식으로, 열과 유기용매에 민감한 생물의약품의 구조 안정성 확보에 유리한 접근법으로 제시되고 있다[52].

MOF의 적재 전략은 약물의 크기, 전하, 친수성, 안정성 및 목표 투여 경로에 따라 선택되어야 한다. ZIF, UiO, MIL 및 Bio-MOF

계열은 금속 노드와 리간드 조성에 따라 수분 안정성, pH 감응성, 기공 크기 및 생체적합성에서 서로 다른 특성을 나타내므로, 특정 MOF family의 구조적 장점보다 약물 특성과 골격 구조의 적합성이 우선적으로 검토되어야 한다[48-50,53]. 저분자 약물에는 합성 후 흡착과 결합 기반 적재 전략이 유리할 수 있으며, 단백질 및 핵산과 같은 생물의약품에는 합성 중 포집 또는 생체모사 미네랄화가 적합한 접근법으로 평가된다[51,52,55]. 따라서 MOF 기반 약물전달체의 구조 설계에서는 기공 크기, 표면 작용기, 결합 밀도 및 생리적 조건에서의 안정성을 약물 적재 성능과 연계한 평가 기준의 설정이 중요하다.

4-2. MOF의 자극 반응성 방출과 표면 기능화

MOF의 기공 구조와 금속-리간드 결합 특성은 약물 적재뿐만 아니라 방출 제어에도 직접적으로 관여한다. 특히 일부 MOF는 pH, 산화환원 조건, 효소 및 빛과 같은 생물학적·물리적 자극에 반응하여 골격 구조가 부분적으로 변형되거나 분해될 수 있으며, 이러한 특성은 병변 부위 또는 세포 내 환경에서의 선택적 약물 방출에 활용될 수 있다[54,55]. 대표적으로 pH 감응성 방출은 종양 미세환경, 염증 조직 및 세포 내 엔도솜·리소솜의 산성 조건을 이용하는 전략으로, ZIF 계열 MOF는 생리적 pH에서는 비교적 안정성을 유지하지만 산성 환경에서는 금속-리간드 결합이 약화되어 약물 방출이

촉진될 수 있다[48,54,56]. 산화환원 감응성 방출은 중앙 세포와 일부 염증성 세포에서 높은 농도로 존재하는 글루타티온(glutathione, GSH)을 이용하며, 효소 감응성 방출은 병원 조직에서 과발현되는 효소에 의해 리간드 또는 표면 코팅층이 분해되도록 설계하는 방식이다[53,54]. 또한 광감응성 리간드 또는 광열 변환 소재를 포함한 MOF는 빛 조사에 따른 활성산소 생성, 국소 온도 상승 또는 골격 변형을 통해 약물 방출을 조절할 수 있다[55]. 다만 이러한 자극 반응성 전략은 방출 선택성을 높일 수 있으나, 생체 내 자극 강도, 조직 투과성, 반복 적용 가능성 및 정상 조직에 대한 안전성 검토가 함께 요구된다.

MOF가 체내에서 안정적인 약물전달체로 작용하기 위해서는 방출 제어뿐 아니라 생체계면에서의 안정성 확보가 중요하다. MOF 나노입자는 체액 내 단백질과 상호작용하여 단백질 코로나(protein corona)를 형성할 수 있으며, 이는 입자의 분산 안정성, 세포 인식, 면역반응 및 생체분포에 영향을 줄 수 있다[57,58]. 따라서 MOF의 표면 특성은 약물 적재량이나 방출 속도와 별개로, 체내 거동을 결정하는 핵심 품질 특성으로 평가된다. 특히 입자 크기, 표면 전하, 친수성, 기능기 밀도 및 표면 코팅의 안정성은 혈중 순환성, 세포내 이입 및 표적 조직 축적에 직접적인 영향을 줄 수 있다.

표면 기능화는 MOF의 생체적합성, 분산 안정성 및 표적성을 개선하기 위한 대표적인 전략이다. 폴리에틸렌글리콜(polyethylene glycol, PEG) 도입은 입자 표면의 비특이적 단백질 흡착과 세망내

피계(reticuloendothelial system, RES)에 의한 제거를 줄이는 데 활용될 수 있다[58,59]. 또한 항체, 펩타이드, 당류, 염산과 같은 표적 리간드의 결합은 특정 세포 또는 조직에 대한 결합 효율을 높이는 전략으로 제시되고 있다[59]. 이러한 합성 기반 표면개질은 비교적 명확한 작용기 도입과 기능 조절이 가능하다는 장점이 있으나, 기능기 도입률, 결합 안정성, 표면 조성의 배치 간 재현성 및 잔류 반응물 관리가 필요하다.

최근에는 실제 세포막을 MOF 표면에 코팅하는 세포막 위장(cell membrane camouflage) 전략도 주목받고 있다[58,59]. 세포막 코팅은 원세포가 갖는 표면 단백질과 생체 인식 기능을 MOF 표면에 부여함으로써 면역 회피, 혈중 체류 시간 연장 및 동종 표적화(homologous targeting)에 기여할 수 있다. 암세포막, 적혈구막, 혈소판막 및 면역 세포막 등 다양한 세포막이 MOF 표면 코팅에 활용될 수 있으며, 이는 합성 리간드 기반 표적화와 다른 생물학적 기능을 제공한다. 다만 세포막의 원료 확보, 막 단백질 보존성, 코팅 균일성, 멸균 가능성 및 배치 간 변동성은 산업화 단계에서 관리되어야 하는 요소이다.

결과적으로 MOF의 자극 반응성 방출과 표면 기능화는 약물전달 효율을 향상시키는 핵심 전략으로 평가된다. 그러나 이러한 기능성은 구조 복잡성과 품질관리 항목을 증가시킬 수 있으므로, 개발 초기 단계부터 방출 조건, 표면 조성, 생체계면 안정성 및 표적화 성능에 대한 평가 기준의 설정이 중요하다. MOF 기반 약물전달 플랫폼

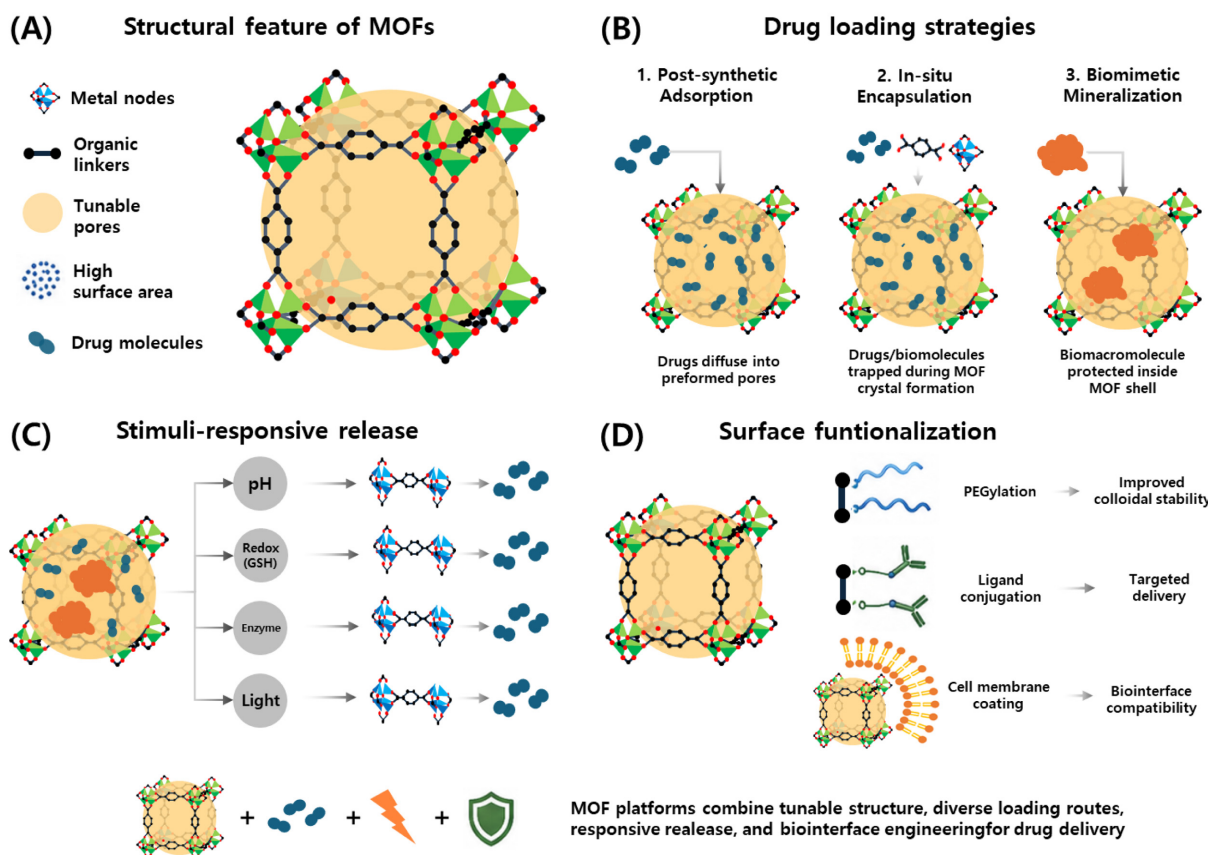


Fig. 3. Integrated structural design and functional strategies of MOF-based drug delivery platforms. Schematic overview of MOF-based drug delivery platforms showing (A) structural features including metal nodes, organic linkers, tunable pores, and drug-accessible cavities; (B) drug loading strategies including post-synthetic adsorption, in situ encapsulation, and biomimetic mineralization; (C) stimuli-responsive release triggered by pH, redox conditions, enzymes, or light; and (D) surface functionalization strategies including PEGylation, ligand conjugation, and cell membrane coating.

품의 구조적 특성, 약물 적재 전략, 자극 반응성 방출 및 표면 기능화 전략은 Fig. 3에 종합적으로 나타내었다.

4.3. MOF 제조공정, 제형화 및 산업화 고려사항

MOF 기반 약물전달 플랫폼의 실용화를 위하여 실험실 규모의 합성 성과를 재현성 있는 제조공정으로 전환하는 과정이 중요하다. MOF는 금속 노드, 유기 리간드, 용매 조성 및 반응 조건에 따라 결정성, 기공 구조, 입자 크기 및 표면 특성이 달라질 수 있으므로, 합성 단계에서부터 핵심 품질 특성의 관리가 요구된다[49,50]. 특히 약물전달용 MOF에서는 높은 비표면적이나 기공 부피뿐 아니라, 잔류 용매, 미반응 리간드, 금속 이온 용출, 입자 크기 분포 및 체액 내 구조 안정성이 함께 검토되어야 한다[56,58]. 따라서 MOF 제조공정은 결정성 확보와 생체 적용 가능성 사이의 균형을 고려한 설계가 바람직하다.

전통적인 용매열 합성법(solvothermal synthesis)은 높은 결정성과 구조적 균일성을 갖는 MOF를 제조하는 데 널리 활용되어 왔다[49,50]. 그러나 긴 반응 시간, 유기용매 사용, 세척 및 활성화 공정, 배치 간 변동성은 대량생산 단계에서 관리가 필요한 요소이다. 이러한 문제를 보완하기 위해 연속 흐름 합성(continuous flow synthesis)과 메카노케미스트리 기반 합성법이 산업화 공정으로 검토되고 있다[60,61]. 연속 흐름 합성은 반응물의 체류 시간, 혼합 효율 및 온도 조건을 정밀하게 제어할 수 있어 입자 특성과 수율의 재현성 확보에 유리하다[57]. 메카노케미스트리 및 반응형 압출(reactive extrusion)은 용매 사용을 줄이거나 제거할 수 있는 공정으로, 친환경성과 연속 생산 가능성 측면에서 장점을 가진다[61,62]. 최근 ZIF, UiO 및 MIL 계열 MOF의 복합화, 지속가능 합성 및 다공성 소재 제조 관

련 연구도 보고되고 있어, MOF의 산업화 논의는 약물전달 성능뿐 아니라 소재 제조공정의 확장성과 환경성을 함께 고려하는 방향으로 전개되고 있다[24-28].

제형화 단계에서는 합성된 MOF 입자를 투여 경로에 적합한 형태로 전환하는 전략이 중요하다. MOF는 일반적으로 분말 또는 나노입자 분산액 형태로 제조되지만, 실제 적용을 위해서는 경구, 주사, 흡입 또는 국소 투여에 적합한 제형으로 가공되어야 한다. 경구 제형에서는 위장관 환경에서의 구조 안정성, 장내 방출성 및 압축 공정 중 기공 구조 보존성이 중요하며, 과립화와 타정 공정이 적용될 수 있다[63-65]. 흡입 제형에서는 공기역학적 입자 크기, 재분산성 및 폐 점막 체류성이 주요 품질 특성으로 평가되며, 분무건조 기반 건조분말 제형이 활용될 수 있다[66,67]. 국소 전달 또는 조직재생 분야에서는 MOF를 하이드로겔이나 고분자 지지체에 분산시켜 국소 체류성과 지속 방출성을 부여하는 방식이 검토되고 있다[68].

MOF의 제형화는 약물 방출성과 투여 편의성을 개선할 수 있으나, 공정 중 구조 안정성 변화가 동반될 수 있다. 예를 들어 타정 과정의 압축력은 기공 구조 붕괴나 입자 응집을 유발할 수 있으며, 분무건조 과정의 열과 계면 변화는 결정성, 재분산성 및 약물 방출 프로파일에 영향을 줄 수 있다[63-67]. 하이드로겔 또는 고분자 매트릭스와의 복합화는 국소 전달에 유리하지만, MOF의 균일 분산, 멸균 가능성 및 장기 저장 안정성에 대한 검토가 요구된다[68]. 따라서 MOF 제형화 공정에서는 약물 적재량, 방출 특성, 구조 보존성 및 투여 경로별 품질 특성을 포함한 평가 기준의 설정이 중요하다.

산업화 관점에서 MOF 기반 약물전달체의 CQA는 결정성, 입자 크기, 기공 구조, 약물 적재량, 방출 프로파일, 표면 특성, 잔류 용매, 금속 이온 용출 및 생리적 조건에서의 안정성으로 설정될 수 있다

Table 3. Manufacturing, formulation, and industrial considerations of MOF-based drug delivery platforms

Process or formulation strategy	Main purpose	Major CPPs	Main CQAs	Industrial considerations	Ref.
Solvothermal synthesis	Formation of crystalline MOF frameworks	Metal-to-ligand ratio; solvent composition; reaction temperature; reaction time; washing condition	Crystal structure; particle size; pore size; BET surface area; residual solvent	High crystallinity can be achieved; solvent use, long reaction time, and batch variability require control.	[49] [50]
Continuous flow synthesis	Reproducible and scalable MOF production	Flow rate; residence time; mixing efficiency; temperature; precursor concentration	Particle size distribution; crystallinity; yield; batch-to-batch consistency	Suitable for scale-up and process control; reactor fouling and clogging should be managed.	[60]
Mechanochemical synthesis and reactive extrusion	Solvent-minimized or solvent-free MOF production	Milling energy; screw speed; residence time; temperature; solid feed ratio	Crystallinity; phase purity; particle size; production yield	Reduces solvent use and supports continuous production; process heat and phase control are important.	[61] [62]
Post-synthetic modification	Introduction of functional groups or targeting moieties	Reaction time; functional group density; solvent condition; washing condition	Surface chemistry; colloidal stability; drug loading; biological interaction	Improves targeting and biointerface compatibility; reproducibility of surface modification should be validated.	[58] [59]
Cell membrane coating	Immune evasion and homologous targeting	Membrane-to-MOF ratio; extrusion cycles; coating condition; storage condition	Coating uniformity; particle size; zeta potential; protein retention	Enhances biological functionality; membrane source, batch variability, and sterility should be controlled.	[58] [59]
Spray drying and dry powder formulation	Production of inhalable or solid MOF formulations	Feed concentration; inlet temperature; atomization rate; drying gas flow	Aerodynamic diameter; redispersibility; crystallinity; drug release	Useful for pulmonary delivery and solid dosage forms; thermal stress and particle aggregation should be evaluated.	[66] [67]
Tableting and granulation	Oral solid dosage formulation	Binder content; granulation condition; compression force; moisture content	Tablet hardness; disintegration; pore preservation; drug release	Enables solid dosage development; framework collapse during compression should be prevented.	[63] [64] [65]
Hydrogel or scaffold integration	Local delivery and tissue regeneration	Polymer concentration; crosslinking condition; MOF loading; gelation time	Mechanical stability; release profile; biocompatibility; local retention	Suitable for sustained local delivery; sterilization and reproducible MOF dispersion are required.	[68]

[56,58,69]. 이에 영향을 주는 CPP는 금속-리간드 비율, 용매 조성, 반응 온도, 반응 시간, 혼합 효율, 세척 조건, 활성화 조건, 건조 조건 및 제형화 공정 조건이 포함된다. MOF는 구조 설계 자유도가 높다는 장점을 가지지만, 동일한 구조와 품질 특성을 대량생산 규모에서 일관되게 구현해야 한다는 공정관리 과제가 존재한다. 특히 의약품 소재로 활용되기 위해서는 원료 등급, 잔류 불순물, 멸균 가능성, 보관 안정성, 생체 내 분해산물 및 규제 적합성에 대한 평가 기준의 설정이 필요하다[34,35,69]. MOF 기반 약물전달 플랫폼의 제조공정, 제형화 전략 및 산업화 고려사항은 Table 3에 정리하였다.

5. 외막소포체의 생물유래 전달 특성과 제조기술

5-1. OMV의 구조적 특성과 생물학적 기능

외막소포체(outer membrane vesicles, OMV)의 약물전달 특성은 그람 음성균 외막에서 유래한 이중 지질층 구조와 표면 생체분자의 구성에 의해 결정된다. OMV는 일반적으로 수집에서 수백 나노미터 범위의 구형 소포체로 형성되며, 외막 단백질, 인지질, 지질다당류(lipopolysaccharide, LPS), 주변질 유래 단백질, 핵산 및 대사물질 등을 포함할 수 있다[21,70-72]. 이러한 구성은 합성 나노전달체와 달리 세포 또는 미생물 유래의 생물학적 신호를 함께 전달할 수 있는 특징을 제공한다. 또한 OMV는 살아있는 세균 자체와 달리 복제능을 갖지 않는 소포체이므로, 병원성 세균을 직접 사용하는 방식보다 안전성 제어가 용이한 생물유래 나노플랫폼으로 평가된다[70,71].

OMV의 외막 구조는 약물전달체로서의 기능성과 직접적으로 연결된다. 지질 이중층은 친지질성 약물의 막 삽입 또는 막 내부 분산을 가능하게 하며, 소포체 내부 공간은 단백질, 효소, 핵산 및 저분자 물질의 적재 공간으로 활용될 수 있다[71,72]. 또한 표면의 외막 단백질과 당지질 성분은 세포막과의 상호작용, 세포내이입 및 수용체 매개 인식에 영향을 줄 수 있다[73]. 따라서 OMV는 단순한 약물 저장 공간이 아니라, 표면 생체분자와 막 구조를 함께 활용하는 생물유래 전달 플랫폼으로 이해할 수 있다.

OMV의 중요한 특징 중 하나는 병원체 관련 분자패턴(pathogen-associated molecular patterns, PAMPs)을 포함한다는 점이다. LPS, 지단백질, 외막 단백질, 펩티도글리칸 조각 및 CpG DNA와 같은 성분은 숙주 세포의 패턴인식수용체(pattern-recognition receptors, PRRs)에 의해 인식될 수 있으며, 이를 통해 선천면역 반응과 사이토카인 분비가 유도될 수 있다[21,70,72]. 이러한 면역자극성은 백신 보조제 또는 면역조절 플랫폼으로서 장점이 될 수 있으나, 과도한 염증 반응과 독성의 원인으로도 작용할 수 있다. 따라서 OMV 기반 약물전달체에서는 면역활성의 유지와 반응원성 저감 사이의 균형 설정이 중요하다.

OMV의 생물학적 기능은 균주의 종류, 배양 조건, 외막 조성 및 유전적 변형 여부에 따라 달라질 수 있다. 동일한 균주에서 유래한 OMV라도 배지 조성, 배양 온도, 용존산소, 성장 단계 및 스트레스 조건에 따라 소포체 생산량과 단백질·지질 구성이 변할 수 있다[71,72]. 이러한 생물학적 변동성은 OMV의 표적 세포 인식, 면역자극성, 전달물질 적재 효율 및 안전성 평가에 영향을 줄 수 있다. 따라서 OMV의 구조적 특성과 생물학적 기능을 약물전달 성능으로 연결하기 위해서는 입자 크기, 표면 조성, LPS 수준, 단백질 프로파일 및 생물활성에 대한 품질평가 기준의 설정이 필요하다.

5-2. OMV의 약물 적재와 세포 내 전달 전략

OMV 기반 약물전달체의 전달물질 적재 전략은 내인성 적재(endogenous loading)와 외인성 적재(exogenous loading)로 구분된다. 내인성 적재는 OMV가 형성되는 과정에서 치료 단백질, 펩타이드, 항원 또는 기능성 전달물질이 소포체 내부 또는 표면에 포함되도록 생산 균주를 유전적으로 설계하는 방식이다[74-76]. 이 전략은 OMV 생산성과 전달물질 적재를 동시에 활용할 수 있어 비교적 안정적으로 전달물질을 통합 가능하지만, 균주 설계, 발현 수준 및 배양 조건에 따라 OMV 생산성과 조성이 달라질 수 있다. 따라서 내인성 적재에서는 전달물질 발현량, OMV 수율 및 표면 조성의 균형 설정이 중요하다.

외인성 적재는 분리·정제된 OMV에 치료 물질을 후처리 방식으로 탑재하는 전략이다. Co-incubation은 친지질성 약물이 OMV 막에 삽입되거나 막 내부에 분산되는 특성을 이용하는 방법으로, 공정이 단순하고 막 손상이 적다는 장점이 있다[77]. 반면 electroporation, extrusion 및 fusion-based loading은 친수성 약물, 단백질, 핵산 또는 고분자성 전달물질의 적재에 활용될 수 있으나, 막 손상, 입자 응집, 비특이적 전달물질 제거 및 적재 효율 변동이 주요 관리 항목으로 작용한다[78-80]. 따라서 외인성 적재에서는 적재 전후의 입자 크기, 표면 전하, 막 단백질 보존성 및 전달물질 적재 효율의 비교가 요구된다.

OMV의 세포 내 전달은 막 융합(membrane fusion), 엔도사이토시스(endocytosis) 및 수용체 매개 세포내이입(receptor-mediated uptake)을 통해 이루어질 수 있다[78]. OMV 표면의 외막 단백질, LPS 및 지단백질은 표적 세포막 또는 수용체와 상호작용하며, 이는 합성 나노입자와 구별되는 생물유래 인식 특성을 제공한다[70-72]. 세포 내 유입 후 전달물질의 작용 효율은 엔도솜 탈출, 전달물질 안정성 및 세포 내 방출 위치에 의해 달라질 수 있으므로, 단순한 세포 유입량보다 생물학적 활성 유지 여부가 중요한 평가 기준이 된다.

OMV는 약물전달과 면역조절 기능을 동시에 나타낼 수 있다. OMV에 포함된 LPS, 지단백질, 외막 단백질, 펩티도글리칸 조각 및 CpG DNA는 패턴인식수용체(pattern-recognition receptors, PRRs)에 의해 인식될 수 있으며, 이를 통해 선천면역 반응과 사이토카인 분비가 유도될 수 있다[21,70-72]. 이러한 면역활성은 항원 전달 또는 항암 면역치료에서 보조적 기능으로 활용될 수 있으나, 과도한 염증 반응은 안전성 문제로 연결될 수 있다[81-83]. 따라서 OMV 기반 약물전달체에서는 전달물질 적재 효율, 세포 내 전달성, 면역활성 및 반응원성 사이의 균형 설정이 중요하다. OMV의 구조적 특성, 전달물질 적재 전략, 세포 내 전달 경로 및 생물공정 기반 품질관리 개념은 Fig. 4에 종합적으로 나타내었다.

5-3. OMV 생산-정제공정과 산업화 고려사항

OMV 기반 약물전달체의 산업적 활용을 위해서는 생산 균주, 배양 조건, 수확 시점 및 정제공정의 표준화가 중요하다. OMV는 세균의 성장 과정에서 자연적으로 분비되지만, 생산량과 조성은 균주 특성, 배지 조성, 배양 온도, 용존산소, 성장 단계 및 스트레스 조건에 따라 달라질 수 있다[70-72,84]. 특히 용존산소, 영양원 제한 및 세포막 스트레스는 OMV 형성에 영향을 줄 수 있으므로, 상류 공정에서는 OMV 수율뿐만 아니라 입자 크기, 단백질 조성, LPS 수준 및 생물활성의 배치 간 재현성이 함께 관리되어야 한다[84,85].

OMV 생산성을 높이기 위해 과소포체 형성(hypervacuolation)

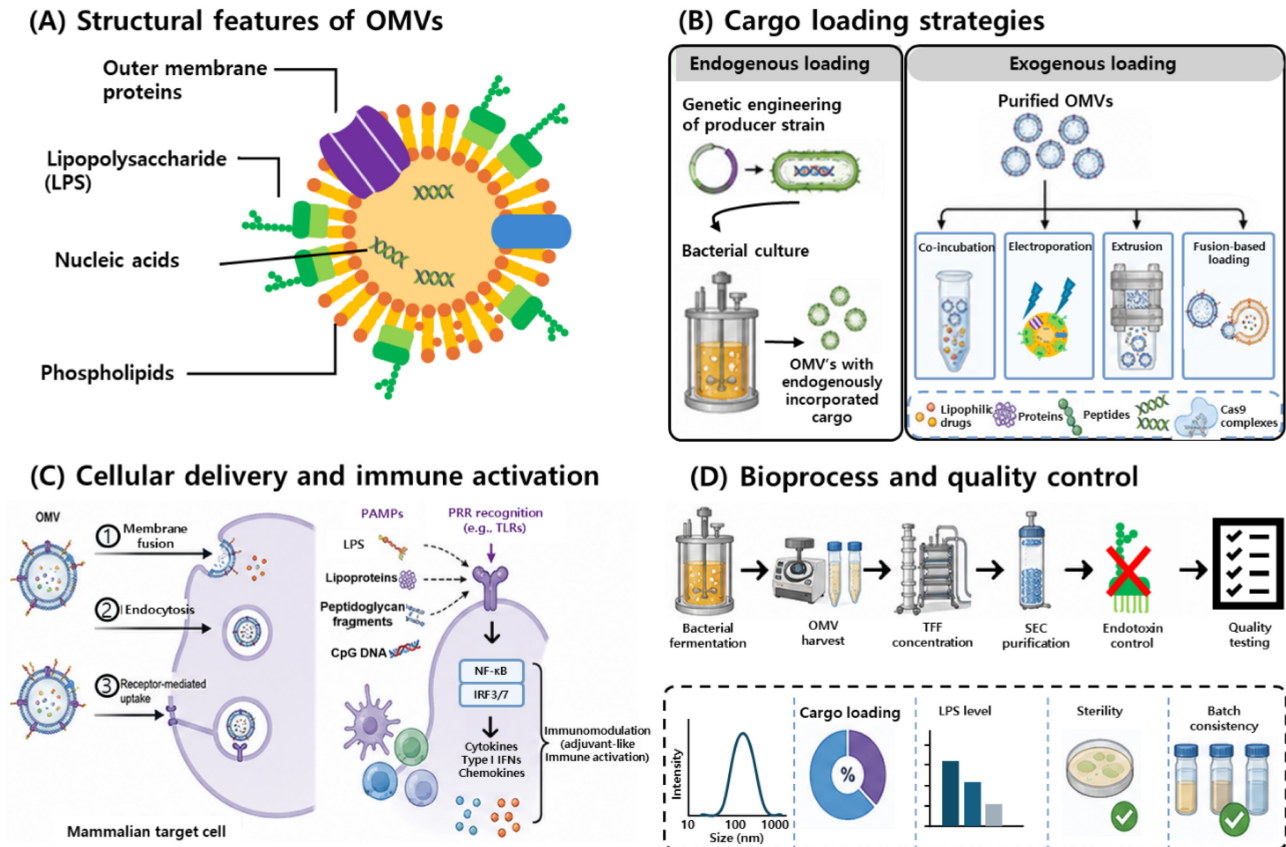


Fig. 4. Structural features, cargo loading strategies, and cellular delivery pathways of OMV-based drug delivery platforms. Schematic overview of OMV-based drug delivery platforms showing (A) structural components including outer membrane proteins, phospholipids, LPS, periplasmic cargo, nucleic acids, and metabolites; (B) endogenous and exogenous cargo loading strategies; (C) cellular delivery pathways and immune activation through membrane fusion, endocytosis, receptor-mediated uptake, and PRR recognition; and (D) bioprocess and quality-control workflow including fermentation, OMV harvest, TFF concentration, SEC purification, endotoxin control, and quality testing.

균주 또는 유전공학적 변형 균주의 활용이 검토되고 있다[72,85]. 이러한 전략은 OMV 수율 향상과 전달물질 적재 효율 개선에 유리할 수 있으나, 외막 단백질 조성, LPS 구조, 병원성 관련 인자 및 면역활성이 함께 변할 수 있다. 따라서 생산성 향상 전략은 단순히 OMV 수율 증가로 평가되기보다, 전달체 기능성과 안전성의 균형을 기준으로 검토되는 것이 바람직하다.

하류 공정에서는 OMV를 세포 잔해, 가용성 단백질, 핵산, 배지 성분 및 비봉입 전달물질로부터 분리·정제해야 한다. 초원심분리는 실험실 규모에서 널리 활용되지만, 처리 용량과 공정 재현성 측면에서 산업 규모 적용에 한계가 있다[86]. 이에 따라 접선흡류막 (tangential flow filtration, TFF)은 OMV 농축, 완충액 교환 및 대량 처리에 적합한 공정으로 활용될 수 있다. 크기배제 크로마토그래피 (size-exclusion chromatography, SEC)는 OMV와 가용성 불순물의 분리에 유리하지만, 처리량과 공정 시간이 산화 단계의 주요 고려사항으로 작용한다[86,87]. 따라서 OMV 정제공정은 수율, 순도, 입자 손실, 막 오염, 단백질 불순물 제거 및 비봉입 전달물질 제거 효율을 함께 고려한 설계가 요구된다.

OMV의 가장 중요한 안전성 이슈는 LPS에 의한 내독성 및 반응원성이다. LPS는 OMV의 면역보조 기능에 기여할 수 있으나, 과도한 염증 반응을 유발할 수 있어 임상 적용의 주요 제약 요인으로 작용한다[70-72]. 이를 완화하기 위해 LPS 구조 변형 균주, 지질 A

생합성 조절, detergent 처리, 정제공정 최적화 및 endotoxin-free OMV 생산 전략이 제시되고 있다[82,83,88]. 다만 LPS 저감은 OMV의 면역활성, 막 안정성 및 전달체 기능에 영향을 줄 수 있으므로, 안전성 저감과 생물학적 기능 유지 사이의 균형 설정이 중요하다.

OMV의 품질평가에서는 입자 크기, 다분산지수, 단백질 프로파일, LPS 수준, 전달물질 적재 효율, 잔류 불순물, 무균성, 안정성 및 생물학적 효능이 주요 항목으로 포함된다[86,88-90]. 특히 백신 또는 면역조절 플랫폼으로 활용되는 OMV에서는 단순한 LPS 정량뿐만 아니라, monocyte activation test (MAT)와 같은 기능 기반 시험을 통해 반응원성과 면역활성을 함께 평가할 수 있다[90]. 따라서 OMV의 산업화를 위해서는 상류 배양공정, 하류 정제공정, 내독성 제어 및 기능 기반 품질평가를 통합한 공정관리 체계의 구축이 중요하다. OMV 기반 약물전달 플랫폼의 생산, 적재, 정제 및 품질관리 전략은 Table 4에 정리하였다.

6. NLC, MOF 및 OMV의 산업화 전략

6-1. 약물전달 성능과 제형 안정성 비교

NLC, MOF 및 OMV는 모두 차세대 약물전달용 나노플랫폼으로 활용이 검토되고 있으나, 약물 적재 방식, 방출 제어 기전 및 제형

Table 4. Manufacturing, loading, purification, and quality-control strategies of OMV-based drug delivery platforms.

Process or strategy	Main purpose	Major CPPs	Main CQAs	Industrial considerations	Ref.
Bacterial fermentation for OMV production	Production of native OMVs from Gram-negative bacteria	Strain type; medium composition; culture temperature; dissolved oxygen; harvest time	OMV yield; particle size; protein profile; LPS level; sterility	Upstream culture conditions should be standardized to reduce batch-to-batch variation.	[70] [71] [72] [84]
Hypervesiculating strain engineering	Increased OMV yield through genetic or physiological modulation	Mutation target; expression level; growth phase; stress condition	OMV yield; membrane composition; virulence-associated components	Higher yield can improve productivity; changes in OMV composition and safety require evaluation.	[72] [84] [85]
Endogenous cargo loading	Incorporation of therapeutic proteins or peptides during OMV biogenesis	Genetic fusion design; promoter strength; anchoring protein; host strain	Cargo expression; loading efficiency; surface display; OMV integrity	Stable cargo incorporation is possible; genetic design and biological variability should be controlled.	[74] [75] [76]
Exogenous cargo loading by co-incubation	Loading of lipophilic drugs after OMV purification	Drug-to-OMV ratio; incubation time; temperature; solvent condition	Drug loading; membrane integrity; particle size; release profile	Simple process for lipophilic cargo; limited efficiency for hydrophilic or macromolecular cargo.	[77] [78]
Exogenous loading by electroporation or extrusion	Loading of hydrophilic drugs, nucleic acids, or macromolecules	Voltage; pulse number; buffer condition; extrusion cycles; membrane recovery	Cargo loading; membrane damage; particle aggregation; residual free cargo	Applicable to macromolecular cargo; membrane disruption and aggregation require control.	[73] [79] [80] [77] [78]
Tangential flow filtration (TFF)	Concentration and buffer exchange of OMV suspensions	Membrane cutoff; transmembrane pressure; flow rate; diafiltration volume	Recovery yield; particle size; impurity removal; endotoxin level	Scalable purification platform; membrane fouling and product loss should be monitored.	[86]
Size-exclusion chromatography (SEC)	Separation of OMVs from soluble proteins and small impurities	Column matrix; flow rate; sample loading volume; fraction range	Purity; particle recovery; protein contamination; size distribution	Mild purification method; low throughput can limit large-scale application.	[87] [86]
Endotoxin attenuation and safety testing	Reduction and evaluation of LPS-mediated reactogenicity	Strain engineering; detergent treatment; purification condition; assay condition	LPS level; immunostimulatory activity; cytokine response; potency	LPS control is essential for clinical translation; potency and safety should be evaluated together.	[82] [83] [88] [90]

안정성은 서로 다른 구조적 특성에 기반한다. NLC는 고체 지질과 액체 지질이 혼합된 지질 매트릭스를 이용하므로, 난용성 약물의 적재와 생체적합성 확보에 유리하다[17,41-45]. MOF는 금속 노드와 유기 리간드로 구성된 다공성 골격 구조를 바탕으로 높은 약물 적재량, 자극 반응성 방출 및 표면 기능화를 구현할 수 있다[20,47-55]. OMV는 그람 음성균 외막 유래 소포체로서 전달물질 운반과 면역조절 기능을 동시에 나타낼 수 있으며, 단백질, 핵산, 항원 및 면역치료를 전달하는 플랫폼으로 활용될 수 있다[19,70-85].

약물 적재 특성 측면에서 NLC는 친유성 약물의 지질 매트릭스 내 분산에 적합하고, 액체 지질의 도입을 통해 SLN보다 높은 약물 적재량과 저장 중 약물 배출 완화를 기대할 수 있다[41-43]. 그러나 약물 적재량은 지질 조성, 액체 지질 함량, 계면활성제 및 제조공정 조건에 민감하게 영향을 받으므로, 봉입 효율과 약물 적재량의 재현성 확보가 중요하다[31,44]. MOF는 기공 크기, 표면 작용기 및 결합 구조를 조절하여 저분자 약물부터 생물의약품까지 다양한 전달물질을 적재할 수 있으나, 약물-기공 적합성과 생리적 조건에서의 골격 안정성이 함께 평가되어야 한다[51-55,68]. OMV는 내인성 적재와 외인성 적재가 모두 가능하다는 장점이 있으나, 전달물질 특성에 따라 적재 효율, 막 안정성 및 비봉입 전달물질 제거 효율이 달라질 수 있다[73-85].

방출 제어성 측면에서 NLC는 지질 매트릭스 내 약물 분포와 확산 경로를 조절하여 초기 과다 방출과 지속 방출의 균형을 설정할 수 있다[17,41]. MOF는 pH, 산화환원 조건, 효소 및 빛과 같은 자극에 반응하는 방출 전략을 적용할 수 있어, 병변 미세환경 또는 세

포 내 환경에 대응한 약물 방출에 유리하다[53,54]. OMV는 막 융합, 엔도사이토시스 및 수용체 매개 세포내이입을 통해 전달물질을 세포 내로 전달할 수 있으며, 동시에 PAMP 기반 면역활성을 나타낼 수 있다[70-72,78]. 따라서 NLC는 제형 안정성과 지속 방출 중심의 플랫폼으로, MOF는 구조 설계와 자극 반응성 방출 중심의 플랫폼으로, OMV는 생물학적 인식성과 면역조절 기능을 활용하는 플랫폼으로 구분될 수 있다.

제형 안정성 측면에서는 각 플랫폼의 주요 관리 항목이 다르다. NLC에서는 지질 결정형 변화, 입자 응집, 약물 누출 및 건조 후 재분산성이 핵심 품질 항목으로 작용한다[45,46]. MOF에서는 체액 내 골격 안정성, 금속 이온 용출, 잔류 용매, 입자 응집 및 표면 기능화 안정성이 중요하다[59,68,69]. OMV에서는 막 구조 보존성, LPS 수준, 단백질 조성, 전달물질 적재 효율 및 반응원성 관리가 주요 품질평가 항목에 포함된다[86-91]. 이러한 차이는 세 플랫폼의 산업화 전략이 동일하게 적용될 수 없음을 의미하며, 플랫폼별 구조와 제조방식에 적합한 품질평가 기준의 설정이 요구된다.

6-2. 제조공정, 스케일업 및 품질관리 비교

NLC, MOF 및 OMV의 산업화 가능성은 약물전달 성능뿐만 아니라 제조공정의 확장성, 배치 간 재현성 및 품질관리 체계에 의해 결정된다. NLC는 지질상과 수상을 물리적으로 분산시키는 공정을 기반으로 하므로, 고압 균질화(high-pressure homogenization, HPH)와 같은 기존 제형 제조기술과의 연계성이 높다[41,44,45]. 반면 MOF는 금속 노드와 유기 리간드의 결정화 과정을 제어해야 하며,

합성 후 세척, 활성화, 표면 기능화 및 제형화 과정에서 구조 보존성이 중요하다[49,50,57,58]. OMV는 세균 배양을 기반으로 생산되는 생물유래 소포체이므로, 상류 배양공정과 하류 정제공정이 모두 최종 품질에 직접적인 영향을 미친다[70-72,87-89].

스케일업 관점에서 NLC는 세 플랫폼 중 비교적 높은 제조공정 성숙도를 가진다. HPH, 용매 유화, 용매 주입 및 건조 공정은 제약 및 식품 제형 분야에서 이미 널리 활용되는 단위조작과 연결되므로, 공정 확장과 장비 적용이 상대적으로 용이하다[41,44]. 다만 공정 규모가 확대되면 혼합 효율, 전달력, 열전달, 냉각 속도 및 건조 조건이 달라질 수 있으며, 이는 입자 크기, 다분산지수, 봉입 효율 및 방출 특성의 변동으로 이어질 수 있다[38,44]. 따라서 NLC의 산업화에서는 지질 조성, 계면활성제 농도, 균질화 압력, 반복 횟수, 처리 온도 및 냉각 조건을 CPP로 설정하고, 입자 특성과 방출 거동을 CQA로 관리해야 한다.

MOF는 구조 설계 자유도와 기능성 측면에서 장점을 가지지만, 제조공정의 표준화와 제형화 단계에서 추가적인 관리가 요구된다. 전통적인 용매열 합성법은 높은 결정성과 기공 구조 확보에 유리하지만, 긴 반응 시간, 유기용매 사용, 세척·활성화 공정 및 배치 간 변동성이 산업화의 주요 고려사항으로 작용한다[49,50]. 이를 보완하기 위해 연속 흐름 합성, 메카노케미스트리 및 반응형 압출 공정이 검토되고 있으며, 이러한 공정은 체류 시간, 혼합 효율, 용매 사용량 및 생산성을 개선할 수 있다[60-62]. 그러나 MOF를 약물전달용 소재로 활용하기 위해서는 결정성, 기공 구조, 잔류 용매, 미반응 리간드, 금속 이온 용출 및 체액 내 골격 안정성에 대한 품질평가가 병행되어야 한다[56,69]. 특히 분말형 MOF를 경구, 흡입, 주사 또는 국소 제형으로 전환하는 과정에서는 압축, 건조, 분산 및 멸균 공정이 구조 안정성과 약물 방출 특성에 미치는 영향의 평가가 중요하다[62-67].

OMV는 발효 기반 생산공정과 생물유래 조성을 동시에 갖는 플랫폼으로, 제조공정 관리의 복잡성이 가장 크다. OMV 생산량과 조성은 균주, 배지, 배양 온도, 용존산소, 성장 단계 및 스트레스 조건에 따라 달라질 수 있으며, 이러한 차이는 입자 크기, 단백질 프로파일, LPS 수준 및 면역활성의 변동으로 이어질 수 있다[70-72,84,85]. 하류

공정에서는 세포 잔해, 가용성 단백질, 핵산, 배지 성분 및 비봉입 전달물질의 제거가 요구되며, 접선희름여과와 크기배제 크로마토그래피가 주요 정제 전략으로 활용될 수 있다[82,89]. OMV의 품질 관리는 일반적인 입자 특성 평가를 넘어 LPS 수준, 막 단백질 보존성, 전달물질 적재 효율, 무균성, 반응원성 및 기능적 효능을 포함해야 하며, MAT와 같은 기능 기반 안전성 평가도 중요한 검토 항목으로 포함된다[86,90,91].

세 플랫폼의 제조공정과 품질관리 전략을 비교하면, NLC는 단기 실용화 가능성이 높은 지질계 플랫폼, MOF는 고기능성 구조 설계가 가능한 중기 전환 플랫폼, OMV는 생물학적 기능성이 높은 고잠재 생물유래 플랫폼으로 정리할 수 있다. 다만 세 플랫폼 모두 공정 규모 확대 과정에서 CQA가 유지되는지 확인해야 하며, 이를 위해 QbD 기반의 CPP 설정, 공정 중 품질 모니터링 및 장기 안정성 평가가 공통적으로 요구된다[36-38,40]. NLC, MOF 및 OMV의 제조공정, 스케일업 및 품질관리 특성을 Table 5에 종합 정리하였다.

6-3. 차세대 약물전달용 나노플랫폼의 공정 개발 방향

NLC, MOF 및 OMV는 모두 차세대 약물전달용 나노플랫폼으로 분류될 수 있지만, 산업화 단계에서 요구되는 공정 개발 방향은 동일하지 않다. 세 플랫폼의 차이는 단순히 구성 소재가 다르다는 점보다, 품질 변동이 발생하는 지점이 서로 다르다는 데 있다. NLC에서는 지질 조성 및 균질화 조건이 입자 크기, 약물 적재량 및 저장 안정성으로 연결되고, MOF에서는 금속-리간드 조성, 결정화 조건 및 후처리 공정이 기공 구조와 생리적 안정성을 좌우한다. OMV에서는 균주, 배양 조건, 정제공정 및 내독성 제거가 최종 입자 조성 및 생물활성에 직접적으로 반영된다. 따라서 이들 플랫폼의 공정 개발은 동일한 나노전달체 제조기술의 확장 문제가 아니라, 플랫폼별 품질 변동 요인을 먼저 정의하고 이를 제어 가능한 공정 변수로 전환하는 과정으로 보는 것이 바람직하다[36-40].

NLC는 세 플랫폼 중 기존 지질계 제형공정과 접점이 가장 크기 때문에 단기 산업화 가능성이 상대적으로 높은 플랫폼으로 판단된다. 다만 NLC의 병목은 약물 적재 자체보다 저장 과정에서 지질

Table 5. Comparative industrialization profile of NLC, MOF, and OMV drug delivery platforms

Evaluation criterion	NLC	MOF	OMV
Main structural basis	Solid-liquid lipid matrix	Metal nodes and organicers	Gram-negative bacterial outer membrane vesicle
Major drug loading route	Lipid matrix incorporation	Pore adsorption, in situ encapsulation, biomimetic mineralization	Endogenous and exogenous cargo loading
Release control	Lipid diffusion, matrix relaxation, and lipid composition control	pH, redox, enzyme, light, and framework degradation	Membrane fusion, endocytosis, and intracellular cargo release
Formulation stability	Lipid crystallinity, particle aggregation, and drug leakage	Framework stability, metal ion release, residual solvent, and particle aggregation	Membrane integrity, LPS level, biological composition, and cargo stability
Scalable manufacturing	HPH, solvent emulsification, solvent injection, drying processes	Solvothermal synthesis, continuous flow synthesis, reactive extrusion, spray drying	Bacterial fermentation, TFF, SEC, endotoxin attenuation
Major CPPs	Lipid ratio, surfactant concentration, homogenization pressure, temperature, cooling rate	Metal-to-ligand ratio, solvent composition, reaction temperature, residence time, drying condition	Strain type, medium composition, dissolved oxygen, harvest time, purification condition
Main CQAs	Particle size, PDI, EE, DL, zeta potential, release profile	Crystallinity, pore size, particle size, residual solvent, metal leaching, release profile	Particle size, protein profile, LPS level, cargo loading, sterility, potency
Industrial readiness	Relatively high	Intermediate	Emerging
Key industrial consideration	Long-term stability and batch reproducibility	Physiological stability and safety validation	Endotoxin control and biological batch variability

매트릭스가 어떻게 재배열되는지, 그리고 이 변화가 약물 누출과 방출 프로파일 변동으로 이어지는지에 있다[41-46]. 따라서 NLC의 공정 개발에서는 고압 균질화 조건, 지질 조성, 계면활성제 농도 및 건조공정을 독립 변수로만 다루기보다, 장기 저장 후 입자 크기, 다분산지수, 제타 전위, 봉입 효율 및 재분산성의 변화를 함께 추적하는 전략이 요구된다. 이 관점에서 NLC의 QbD 적용은 제조 직후의 품질 확보보다 저장 중 품질 유지 여부를 예측하는 방향으로 설정하는 것이 타당하다.

MOF는 높은 기공률, 구조 설계 자유도 및 표면 기능화 가능성을 바탕으로 고기능성 약물전달 플랫폼으로 주목받고 있지만, 산업화 관점에서는 구조적 장점이 곧바로 제형화 가능성으로 연결되지는 않는다. MOF의 핵심 병목은 합성 단계에서 확보된 결정성, 기공 구조 및 약물 적재 특성이 세척, 건조, 분산, 멸균 및 최종 제형화 과정에서도 유지되는가에 있다[60-69]. 특히 약물전달용 MOF에서는 잔류 용매, 미반응 리간드, 금속 이온 용출 및 생리적 조건에서의 골격 안정성이 안전성 평가와 직접적으로 연결된다. 따라서 MOF 공정 개발은 새로운 구조 합성보다, 합성 후 처리와 제형화 과정에서 구조 보존성과 불순물 관리를 동시에 달성할 수 있는 공정 설계에 무게를 두어야 한다.

OMV는 생물유래 막 구조와 면역조절 기능을 동시에 활용할 수 있다는 점에서 합성 나노전달체와 구별된다. 그러나 이 장점은 동시에 산업화의 가장 큰 불확실성으로도 작용한다. OMV의 품질은 균주 특성, 배양 조건, 수확 시점, 정제과정 및 내독성 제어에 따라 달라지며, 입자 크기나 수율만으로 플랫폼의 재현성을 판단하기 어렵다[70-91]. 특히 LPS 수준, 외막 단백질 조성, 전달물질 적재 효율, 반응원성 및 생물활성은 서로 독립된 품질 항목이 아니라, 생산 공정 전체에 의해 함께 변하는 지표로 이해할 필요가 있다. 따라서 OMV의 산업화에서는 발효공정과 정제공정을 분리하여 최적화하기보다, 상류공정에서 형성된 생물학적 조성이 하류공정과 안전성 평가까지 어떻게 이어지는지 확인하는 통합 공정관리 체계가 우선되어야 한다.

결국 NLC, MOF 및 OMV의 산업화 전략은 공통적인 품질관리 용어를 적용하는 것만으로는 충분하지 않다. NLC는 저장 안정성과 배치 재현성, MOF는 구조 보존성과 생리적 안전성, OMV는 내독성 제어와 생물학적 조성 변동성이 각각 산업화 판단의 중심에 놓인다. 따라서 향후 공정 개발은 플랫폼별 CQA를 먼저 설정하고, 이에 영향을 미치는 CMA와 CPP를 연결한 뒤, PAT를 통해 품질 변동을 조기에 확인하는 방향으로 구체화되어야 한다. 이러한 접근은 차세대 나노전달체를 실험실 수준의 기능성 소재에서 재현성 있는 약물전달용 나노플랫폼으로 전환하기 위한 현실적인 공정 개발 전략으로 제시될 수 있다.

7. 결 론

본 총설에서는 차세대 약물전달용 나노플랫폼인 NLC, MOF 및 OMV의 구조적 특성, 약물 적재 및 방출 기전, 제조기술, 품질평가 지표와 산업화 고려사항을 비교하였다. 세 플랫폼은 기존 나노전달체의 한계를 보완할 수 있으나, 산업화 성숙도와 주요 병목은 서로 다르다.

NLC는 기존 지질계 제형공정과 연계성이 높지만 저장 중 지질 결정형 변화와 약물 누출을 고려한 장기 품질 안정성 확보가 핵심

이다. MOF는 높은 구조 설계 자유도를 갖지만 제형화 과정에서 결정성과 기공 구조를 유지하고 생리적 안전성을 검증해야 한다. OMV는 전달물질 운반과 면역조절 기능을 동시에 구현할 수 있으나, 내독성, 반응원성 및 배치 간 조성 변동성의 제어가 우선되어야 한다.

따라서 각 플랫폼의 산업화는 단일 성능 지표보다 제조 재현성, 장기 안정성, 안전성 및 규제 적합성을 함께 충족하는 통합적 공정 개발 전략이 요구된다. 플랫폼별 CQA와 이에 영향을 미치는 CMA·CPP를 연계하고 PAT를 활용하여 품질 변동을 관리하는 전략은 실험실 수준의 기능성 소재를 재현성 있는 약물전달 플랫폼으로 전환하는 기반이 될 것이다.

감 사

본 연구는 2026학년도 상명대학교 교내연구비를 지원받아 수행하였음(2026-A000-0255).

References

- Fahmy, T. M., Fong, P. M., Goyal, A. and Saltzman, W. M., "Targeted for Drug Delivery," *Mater. Today*, **8**(8), 18-26(2005).
- Bangham, A. D., Standish, M. M. and Watkins, J. C., "Diffusion of Univalent Ions Across the Lamellae of Swollen Phospholipids," *J. Mol. Biol.*, **13**(1), 238-252(1965).
- Scherphof, G. L., Dijkstra, J., Spanjer, H. H., Derksen, J. T. P. and Roerdink, F. H., "Uptake and Intracellular Processing of Targeted and Nontargeted Liposomes by Rat Kupffer Cells in Vivo and in Vitro," *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, **446**(1), 368-384(1985).
- Singh, R. P. and Ramarao, P., "Accumulated Polymer Degradation Products as Effector Molecules in Cytotoxicity of Polymeric Nanoparticles," *Toxicol. Sci.*, **136**(1), 131-143(2013).
- zur Mühlen, A., Schwarz, C. and Mehnert, W., "Solid Lipid Nanoparticles for Controlled Drug Delivery-Drug Release and Release Mechanism," *Eur. J. Pharm. Biopharm.*, **45**(2), 149-155(1998).
- Woo, Y., Yoon, J., Seo, Y., Han, Y., Yoo, H. Y., Sohn, H., Lee, M. H. and Lee, T., "Structure-Centered Design of Lipid-Based Nanocarriers to Overcome Biological Barriers," *Mater. Today Bio*, **35**, 102425(2025).
- Seo, Y., Lim, H., Park, H., Yu, J., An, J., Yoo, H. Y. and Lee, T., "Recent Progress of Lipid Nanoparticles-Based Lipophilic Drug Delivery: Focus on Surface Modifications," *Pharmaceutics*, **15**(3), 772(2023).
- Kang, S., Woo, Y., Seo, Y., Yoo, D., Kwon, D., Park, H., Lee, S. D., Yoo, H. Y. and Lee, T., "A Descriptive Review on the Potential Use of Diatom Biosilica as a Powerful Functional Biomaterial: A Natural Drug Delivery System," *Pharmaceutics*, **16**(9), 1171(2024).
- Lee, S. W., Choi, Y., Kim, Y. H., Ham, J. E., Kailasa, S. K. and Park, T. J., "Fabrication of Protein-Inorganic Biohybrid as an Imageable Drug Delivery System Comprising Transferrin, Green Fluorescent Protein, and Copper Phosphate," *Biotechnol. Bioproc. Eng.*, **30**(1), 70-79(2025).
- Kim, J. H., Kwak, J. H., Choi, H. J., Lee, D., Park, J. H., Kim, O. H. and Kim, S. J., "Enhanced Drug Delivery in Cancer Therapy: Role of TMPRSS4 Protease in Liposomal Engineering," *Bio-*

- technol. Bioproc. Eng.*, **30**(2), 287-298(2025).
11. Kang, H. J., Min, J., Ravichandran, V., Truong, H. Q., Tram, L. T. H., Kim, B. C. and Shim, M. S., "Bio-reducible Polysorbate-Based Micelles Encapsulating Mitochondria-Targeting Sonosensitizers for Efficient Chemo-Sonodynamic Cancer Therapy," *Biotechnol. Bioproc. Eng.*, **30**(4), 642-651(2025).
 12. Park, J. S. and Park, K., "In Vivo Therapeutic Effects of Reactive Oxygen Species (ROS)-Scavenging Nanotherapeutics on Dextran Sulphate Sodium-Induced Acute Colitis Model," *Biotechnol. Bioproc. Eng.*, **30**(5), 794-805(2025).
 13. Lee, A., Lee, J. H., So, C., Kim, I. G. and Mok, H., "Exosome-Immobilized Porous Microspheres for Efficiently Combined and Prolonged Cancer Treatment," *Biotechnol. Bioproc. Eng.*, **29**(5), 863-876(2024).
 14. Yoon, I. S., Nam, H. J. and Hong, C. A., "Y-Shaped Oligonucleotides: A Promising Platform for Enhanced Therapy with siRNA and CpG Oligodeoxyribonucleotides," *Biotechnol. Bioproc. Eng.*, **29**(4), 625-635(2024).
 15. Kim, J., Choi, Y., Park, J., Lee, H. Y. and Choi, J., "Peptides Conjugation on Biomaterials: Chemical Conjugation Approaches and Their Promoted Multifunction for Biomedical Applications," *Biotechnol. Bioproc. Eng.*, **29**(3), 427-439(2024).
 16. Kim, M., Kim, D., Jang, H. and Park, J. H., "Harnessing Balloon Flower Root-Derived Nanovesicles to Mitigate Hyperglycemia-Induced Cellular Senescence," *Biotechnol. Bioproc. Eng.*, **30**(3), 534-546(2025).
 17. Haider, M., Abidin, S. M., Kamal, L. and Orive, G., "Nanostructured Lipid Carriers for Delivery of Chemotherapeutics: A Review," *Pharmaceutics*, **12**(3), 288(2020).
 18. Horcajada, P., Serre, C., Vallet-Regí, M., Sebban, M., Taulelle, F. and Férey, G., "Metal-Organic Frameworks as Efficient Materials for Drug Delivery," *Angew. Chem. Int. Ed.*, **45**(36), 5974-5978(2006).
 19. Ellis, T. N., Leiman, S. A. and Kuehn, M. J., "Naturally Produced Outer Membrane Vesicles from *Pseudomonas aeruginosa* Elicit a Potent Innate Immune Response via Combined Sensing of Both Lipopolysaccharide and Protein Components," *Infect. Immun.*, **78**(9), 3822-3831(2010).
 20. He, H., Liu, L., Morin, E. E., Liu, M. and Schwendeman, A., "Survey of Clinical Translation of Cancer Nanomedicines: Lessons Learned from Successes and Failures," *Acc. Chem. Res.*, **52**(9), 2445-2461(2019).
 21. Crist, R. M., Grossman, J. H., Patri, A. K., Stern, S. T., Dobrovolskaia, M. A., Clogston, J. D., McNeil, S. E. and Simberg, D., "Common Pitfalls in Nanotechnology: Lessons Learned from NCI's Nanotechnology Characterization Laboratory," *Integr. Biol.*, **5**(1), 66-73(2013).
 22. Choi, H., Seo, H. and Yoon, H., "Fabrication Methods of Microneedles with Polymeric Materials," *Korean J. Chem. Eng.*, **42**(1), 1-11(2025).
 23. Tajik, M., Seyed-Sadjadi, M., Zare, K. and Farhadyar, N., "Preparation, Characterization, and Application of Electrospun BAG/CMC/ β -CD Nanofibers for Flutamide Drug Delivery," *Korean J. Chem. Eng.*, **41**(3), 853-868(2024).
 24. Lee, M. H., Lee, S. and Yoo, K. S., "Synthesis of Fe-MOF/COF Hybrid Materials for Methane Adsorption Using Design of Experiments," *Korean J. Chem. Eng.*, **41**(2), 435-444(2024).
 25. Lapasov, S. D. U., Park, J. H., Win, M. Z., San, T. Z., Oo, W. and Yi, K. B., "Comparative Study on Ammonia Adsorption Characteristics of Various Porous Materials and Ammonia Adsorption Effect According to $MgCl_2$ Impregnation," *Korean J. Chem. Eng.*, **42**(2), 257-270(2025).
 26. Zhang, J., Wu, F., Xu, L., Wen, R., Zhang, X., Xiong, W., He, B., Jiang, S. and Yi, H., "Synthesis of Cu-Supported ZSM-5/UiO-66 Composite Catalysts for Efficient Degradation of Methylene Blue," *Korean J. Chem. Eng.*, **42**(2), 415-428(2025).
 27. Nazir, M. A., Kumar, O. P., Ali, R., Hussain, M. D., Ullah, S., Rauf, A., El-Sherbeeney, A. M., Rehman, A. U. and Shah, S. S. A., "Enhanced Photocatalytic Performance of ZIF-67@ZIF-11 in Binary MOF Systems for Rapid Removal of Persistent Organic Pollutants," *Korean J. Chem. Eng.*, **42**(3), 547-561(2025).
 28. Choi, H. L., Yang, H., Woo, J., Mun, J. H. and Bae, T. H., "Upcycling PET Waste into High-Performance Metal-Organic Frameworks: Sustainable Synthesis of MIL-53(Al) for Gas Separation and Storage," *Korean J. Chem. Eng.*, **42**(14), 3619-3626(2025).
 29. Torchilin, V. P., "Micellar Nanocarriers: Pharmaceutical Perspectives," *Pharm. Res.*, **24**(1), 1-16(2007).
 30. Kesharwani, P., Jain, K. and Jain, N. K., "Dendrimer as Nanocarrier for Drug Delivery," *Prog. Polym. Sci.*, **39**(2), 268-307(2014).
 31. Baltz, N. and Scherließ, R., "Entrapment Efficiency Methodology for Lipid Nanoparticles: A Literature Review," *OpenNano*, **24**, 100251(2025).
 32. Weng, J., Tong, H. H. Y. and Chow, S. F., "In Vitro Release Study of the Polymeric Drug Nanoparticles: Development and Validation of a Novel Method," *Pharmaceutics*, **12**(8), 732(2020).
 33. International Council for Harmonisation, "Stability Testing of New Drug Substances and Products Q1A(R2)," ICH Harmonised Guideline(2003).
 34. U.S. Food and Drug Administration, "Drug Products, Including Biological Products, that Contain Nanomaterials," Guidance for Industry(2022).
 35. Rodríguez-Gómez, F. D., Monferrer, D., Penon, O. and Rivera-Gil, P., "Regulatory Pathways and Guidelines for Nanotechnology-Enabled Health Products: A Comparative Review of EU and US Frameworks," *Front. Med.*, **12**, 1544393(2025).
 36. International Council for Harmonisation, "Pharmaceutical Development Q8(R2)," ICH Harmonised Guideline(2009).
 37. Buya, A. B., Mahlangu, P. and Witika, B. A., "From Lab to Industrial Development of Lipid Nanocarriers Using Quality by Design Approach," *Int. J. Pharm. X*, **8**, 100266(2024).
 38. International Council for Harmonisation, "Quality Risk Management Q9(R1)," ICH Harmonised Guideline(2023).
 39. International Council for Harmonisation, "Pharmaceutical Quality System Q10," ICH Harmonised Guideline(2008).
 40. U.S. Food and Drug Administration, "PAT: A Framework for Innovative Pharmaceutical Development, Manufacturing, and Quality Assurance," Guidance for Industry(2004).
 41. Elmowafy, M. and Al-Sanea, M. M., "Nanostructured Lipid Carriers as Drug Delivery Platform: Advances in Formulation and Delivery Strategies," *Saudi Pharm. J.*, **29**(9), 999-1012(2021).
 42. Li, Q., Cai, T., Huang, Y., Xia, X., Cole, S. P. C. and Cai, Y., "A Review of the Structure, Preparation, and Application of NLCs, PNPs, and PLNs," *Nanomaterials*, **7**(6), 122(2017).
 43. Saedi, A., Rostamizadeh, K., Parsa, M., Dalali, N. and Ahmadi, N., "Preparation and Characterization of Nanostructured Lipid Carriers

- as Drug Delivery System: Influence of Liquid Lipid Types on Loading and Cytotoxicity," *Chem. Phys. Lipids*, **216**, 65-72(2018).
44. Javed, S., Mangla, B., Almoshari, Y., Sultan, M. and Ahsan, W., "Nanostructured Lipid Carrier System: A Compendium of Their Formulation Development Approaches, Optimization Strategies by Quality by Design, and Recent Applications in Drug Delivery," *Nanotechnol. Rev.*, **11**(1), 1744-1777(2022).
 45. Beloqui, A., Solinis, M. Á., Rodríguez-Gascón, A., Almeida, A. J. and Préat, V., "Nanostructured Lipid Carriers: Promising Drug Delivery Systems for Future Clinics," *Nanomedicine*, **12**(1), 143-161(2016).
 46. Doktorovova, S., Souto, E. B. and Silva, A. M., "Preclinical Safety of Solid Lipid Nanoparticles and Nanostructured Lipid Carriers: A Review," *Eur. J. Pharm. Biopharm.*, **108**, 11-24(2016).
 47. Kim, D., Liu, X. and Lah, M. S., "Topology Analysis of Metal-Organic Frameworks Based on Metal-Organic Polyhedra as Secondary or Tertiary Building Units," *Inorg. Chem. Front.*, **2**(5), 336-345(2015).
 48. Park, K. S., Ni, Z., Côté, A. P., Choi, J. Y., Huang, R., Uribe-Romo, F. J., Chae, H. K., O'Keeffe, M. and Yaghi, O. M., "Exceptional Chemical and Thermal Stability of Zeolitic Imidazolate Frameworks," *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **103**(27), 10186-10191(2006).
 49. Furukawa, H., Cordova, K. E., O'Keeffe, M. and Yaghi, O. M., "The Chemistry and Applications of Metal-Organic Frameworks," *Science*, **341**(6149), 1230444(2013).
 50. Eddaoudi, M., Kim, J., Rosi, N. L., Vodak, D., Wachter, J., O'Keeffe, M. and Yaghi, O. M., "Systematic Design of Pore Size and Functionality in Isoreticular MOFs and Their Application in Methane Storage," *Science*, **295**(5554), 469-472(2002).
 51. Lin, S. X., Pan, W. L., Niu, R. J., Liu, Y., Chen, J. X., Zhang, W. H., Lang, J. P. and Young, D. J., "Effective Loading of Cisplatin into a Nanoscale UiO-66 Metal-Organic Framework with Preformed Defects," *Dalton Trans.*, **48**(16), 5308-5314(2019).
 52. Liang, K., Riccò, R., Doherty, C. M., Styles, M. J., Bell, S. G., Kirby, N., Mudie, S., Haylock, D. N., Hill, A. J., Doonan, C. J. and Falcaro, P., "Biomimetic Mineralization of Metal-Organic Frameworks as Protective Coatings for Biomacromolecules," *Nat. Commun.*, **6**, 7240(2015).
 53. Velasquez-Hernandez, M. J., Linares-Moreau, M., Astria, E., Carraro, F., Alyami, M. Z., Khashab, N. M., Sumbly, C. J., Doonan, C. J. and Falcaro, P., "Towards Applications of Bioentities@MOFs in Biomedicine," *Coord. Chem. Rev.*, **429**, 213651(2021).
 54. Cai, W., Wang, J., Chu, C., Chen, W., Wu, C. and Liu, G., "Metal-Organic Framework-Based Stimuli-Responsive Systems for Drug Delivery," *Adv. Sci.*, **6**(1), 1801526(2019).
 55. Zhou, Z., Vázquez-González, M. and Willner, I., "Stimuli-Responsive Metal-Organic Framework Nanoparticles for Controlled Drug Delivery and Medical Applications," *Chem. Soc. Rev.*, **50**(6), 3541-3563(2021).
 56. Luzuriaga, M. A., Herbert, F. C., Brohlin, O. R., Galindo-Murillo, R. and Gassensmith, J. J., "ZIF-8 Degrades in Cell Media, Serum, and Some-But Not All-Common Laboratory Buffers," *Supramol. Chem.*, **31**(8), 485-490(2019).
 57. Mao, A. S. and Mooney, D. J., "Protein Corona: Friend or Foe? Co-Opting Serum Proteins for Nanoparticle Delivery," *Adv. Drug Deliv. Rev.*, **192**, 114635(2022).
 58. Rojas, S., Arenas-Vivo, A. and Horcajada, P., "Metal-Organic Frameworks at the Biointerface," *Chem. Soc. Rev.*, **49**(13), 4386-4400(2020).
 59. Oh, J. Y., Sim, Y., Yang, G., Park, M. H., Kim, K. and Ryu, J. H., "Surface Functionalization of Metal-Organic Framework Nanoparticle for Overcoming Biological Barrier in Cancer Therapy," *Inorg. Chem. Front.*, **11**(11), 3119-3135(2024).
 60. Hill, A. K., Sutton, A. D. and Collins, J., "Versatile, High Quality and Scalable Continuous Flow Production of Metal-Organic Frameworks," *Sci. Rep.*, **4**, 5443(2014).
 61. Crawford, D., Casaban, J., Haydon, R., Giri, N., McNally, T. and James, S. L., "Synthesis by Extrusion: Continuous, Large-Scale Preparation of MOFs Using Little or No Solvent," *Chem. Sci.*, **6**(3), 1645-1649(2015).
 62. Gugin, N., Schwab, A., Carraro, F., Tavernaro, I., Falkenhagen, J., Villajos, J. A., Falcaro, P. and Emmerling, F., "ZIF-8-Based Bio-composites via Reactive Extrusion: Towards Industrial-Scale Manufacturing," *J. Mater. Chem. A*, **14**, 8728-8741(2026).
 63. Valekar, A. H. and Chang, J. S., "From Metal-Organic Framework Powders to Shaped Solids: Recent Developments and Challenges," *Mater. Adv.*, **2**(21), 7065-7086(2021).
 64. Liang, W., Wied, P., Carraro, F., Sumbly, C. J., Nidetzky, B., Tsung, C. K., Falcaro, P. and Doonan, C. J., "Material Design for Oral Insulin Delivery," *Med-X*, **1**, 6(2023).
 65. Chen, Y., Li, P., Modica, J. A., Drout, R. J. and Farha, O. K., "Acid-Resistant Mesoporous Metal-Organic Framework toward Oral Insulin Delivery: Protein Encapsulation, Protection, and Release," *J. Am. Chem. Soc.*, **140**(16), 5678-5681(2018).
 66. Hu, X., Wang, C., Wang, L., Liu, Z., Wu, L., Zhang, G., Yu, L., Ren, X., York, P., Sun, L. and Zhang, J., "Nanoporous CD-MOF Particles with Uniform and Inhalable Size for Pulmonary Delivery of Budesonide," *Int. J. Pharm.*, **564**, 153-161(2019).
 67. Kadota, K., Tse, J. Y., Fujita, S., Suzuki, N., Uchiyama, H., Tozuka, Y. and Tanaka, S., "Drug-Facilitated Crystallization of Spray-Dried CD-MOFs with Tunable Morphology, Porosity, and Dissolution Profile," *ACS Appl. Bio Mater.*, **6**(8), 3451-3462(2023).
 68. Gong, T., Zhao, K., Liu, X., Lu, L., Liu, D., Li, S. and Zhao, Y., "Dynamic Hydrogel-Metal-Organic Framework System Promotes Bone Regeneration in Periodontitis Through Controlled Drug Delivery," *J. Nanobiotechnol.*, **22**, 299(2024).
 69. Severino, M. I., Gkaniatsou, E., Nouar, F., Pinto, M. L. and Serre, C., "MOFs Industrialization: A Complete Assessment of Production Costs," *Faraday Discuss.*, **231**, 326-341(2021).
 70. Kim, J. Y., Suh, J. W., Kang, J. S., Kim, S. B., Yoon, Y. K. and Sohn, J. W., "Gram-Negative Bacteria's Outer Membrane Vesicles," *Infect. Chemother.*, **55**(1), 1-18(2023).
 71. Li, M., Zhou, H., Yang, C., Wu, Y., Zhou, X., Liu, H. and Wang, Y., "Bacterial Outer Membrane Vesicles as a Platform for Biomedical Applications: An Update," *J. Control. Release*, **323**, 253-268(2020).
 72. Zingl, F. G., Leitner, D. R., Thapa, H. B. and Schild, S., "Outer Membrane Vesicles as Versatile Tools for Therapeutic Approaches," *Microlife*, **2**, uqab006(2021).
 73. O'Donoghue, E. J. and Krachler, A. M., "Mechanisms of Outer Membrane Vesicle Entry into Host Cells," *Cell. Microbiol.*, **18**(11), 1508-1517(2016).
 74. Guo, Q., Li, X., Zhou, W., Chu, Y., Chen, Q., Zhang, Y., Shi, J., Yu, X., Liu, X., Li, Y. and Jiang, C., "Sequentially Triggered Bacterial Outer Membrane Vesicles for Macrophage Metabolism Modulation and Tumor Metastasis Suppression," *ACS Nano*, **15**(8), 13826-

- 13838(2021).
75. Meng, Y., Kong, C., Ma, Y., Sun, J. and Zhang, G., "Bacterial Outer Membrane Vesicles in the Fight Against Cancer," *Chin. Med. J.*, **137**(18), 2169-2181(2024).
 76. Chen, Z., Wang, B., Zheng, J., Liu, C., Xu, P., Zhou, Q. and Zhou, X., "Reprogramming Tumor-Associated Macrophages and Blocking PD-L1 via Engineered Outer Membrane Vesicles to Enhance T Cell Infiltration and Cytotoxic Functions," *J. Nanobiotechnol.*, **23**, 514(2025).
 77. Kuerban, K., Gao, X., Zhang, H., Liu, J., Dong, M., Wu, L., Ye, R., Feng, M., Ye, L. and Yin, L., "Doxorubicin-Loaded Bacterial Outer-Membrane Vesicles Exert Enhanced Anti-Tumor Efficacy in Non-Small-Cell Lung Cancer," *Acta Pharm. Sin. B*, **10**(8), 1534-1548(2020).
 78. Gujrati, V., Kim, S., Kim, S. H., Min, J. J., Choy, H. E., Kim, S. C. and Jon, S., "Bioengineered Bacterial Outer Membrane Vesicles as Cell-Specific Drug-Delivery Vehicles for Cancer Therapy," *ACS Nano*, **8**(2), 1525-1537(2014).
 79. Gnopo, Y. M., Misra, A., Hsu, H. L., DeLisa, M. P., Daniel, S. and Putnam, D., "Induced Fusion and Aggregation of Bacterial Outer Membrane Vesicles: Experimental and Theoretical Analysis," *J. Colloid Interface Sci.*, **578**, 522-532(2020).
 80. Sepahdar, Z., Miroliaei, M., Bouzari, S., Khalaj, V. and Salimi, M., "Surface Engineering of Escherichia coli-Derived OMVs as Promising Nano-Carriers to Target EGFR-Overexpressing Breast Cancer Cells," *Front. Pharmacol.*, **12**, 719289(2021).
 81. Noroozi, N., Gargari, S. L. M., Nazarian, S., Sarvary, S. and Adriani, R. R., "Immunogenicity of Enterotoxigenic Escherichia coli Outer Membrane Vesicles Encapsulated in Chitosan Nanoparticles," *Iran. J. Basic Med. Sci.*, **21**(3), 284-291(2018).
 82. Pastor, Y., Camacho, A. I., Zúñiga-Ripa, A., Merchán, A., Rosas, P., Irache, J. M. and Gamazo, C., "Towards a Subunit Vaccine from a Shigella flexneri Δ tolR Mutant," *Vaccine*, **36**(49), 7509-7519(2018).
 83. Weynants, V., Denoel, P., Devos, N., Janssens, D., Feron, C., Goraj, K., Bos, M. P., Tommassen, J. and Poolman, J. T., "Genetically Modified L3,7 and L2 Lipooligosaccharides from Neisseria meningitidis Serogroup B Confer a Broad Cross-Bactericidal Response," *Infect. Immun.*, **77**(5), 2084-2093(2009).
 84. Gerritzen, M. J., Maas, R. H. W., van den Ijssel, J., van Keulen, L., Martens, D. E., Wijffels, R. H. and Stork, M., "High Dissolved Oxygen Tension Triggers Outer Membrane Vesicle Formation by Neisseria meningitidis," *Microb. Cell Fact.*, **17**, 157(2018).
 85. Berlanda Scorza, F., Colucci, A. M., Maggiore, L., Sanzone, S., Rossi, O., Ferlenghi, I., Pesce, I., Caboni, M., Norais, N., Di Cioccio, V. and Gerke, C., "High Yield Production Process for Shigella Outer Membrane Particles," *PLoS One*, **7**(6), e35616(2012).
 86. Klimentová, J. and Stulík, J., "Methods of Isolation and Purification of Outer Membrane Vesicles from Gram-Negative Bacteria," *Microbiol. Res.*, **170**, 1-9(2015).
 87. Kaddour, H., Tranquille, M. and Okeoma, C. M., "The Past, the Present, and the Future of the Size Exclusion Chromatography in Extracellular Vesicles Separation," *Viruses*, **13**(11), 2272(2021).
 88. Chen, M. Y., Cheng, T. W., Pan, Y. C., Mou, C. Y., Chiang, Y. W., Lin, W. C. and Mou, K. Y., "Endotoxin-Free Outer Membrane Vesicles for Safe and Modular Anticancer Immunotherapy," *ACS Synth. Biol.*, **14**(1), 148-160(2025).
 89. Palmieri, E., Arato, V., Oldrini, D., Ricchetti, B., Aruta, M. G., Pansegrau, W., Micoli, F. and Frigimelica, E., "Stability of Outer Membrane Vesicles-Based Vaccines, Identifying the Most Appropriate Methods to Detect Changes in Vaccine Potency," *Vaccines*, **9**(3), 229(2021).
 90. Studholme, L., Sutherland, J., Desai, T., Hockley, J., Care, R., Nordgren, I. K. and Collaborative Study Group, "Evaluation of the Monocyte Activation Test for the Safety Testing of Meningococcal B Vaccine Bexsero: A Collaborative Study," *Vaccine*, **37**(29), 3761-3769(2019).
 91. Li, Z., Liang, D., Huo, M., Guan, L., Liu, Z., Gu, F., Guan, X. and Chen, L., "PD-L1 Nanobody-Engineered Bacterial Outer Membrane Vesicles Delivering Cuproptosis Micelles for Potentiated Cancer Immunotherapy," *Biomater. Adv.*, **180**, 214552(2026).

Authors

Hyeon Il Lee: Undergraduate Student, Department of Biotechnology, Sangmyung University, Seoul, 03016, Korea; E-mail: gusdlf7898@gmail.com

Chae Hyeon Kim: Undergraduate Student, Department of Biotechnology, Sangmyung University, Seoul, 03016, Korea; E-mail: julin7991@gmail.com

Jae Hyeon Park: Undergraduate Student, Department of Biotechnology, Sangmyung University, Seoul, 03016, Korea; E-mail: park040636@gmail.com

Ga Yeong Lee: Undergraduate Student, Department of Biotechnology, Sangmyung University, Seoul, 03016, Korea; E-mail: lga181300@gmail.com

Yu Been Lee: Undergraduate Student, Department of Biotechnology, Sangmyung University, Seoul, 03016, Korea; E-mail: yi2345110@gmail.com

Hong Ki Kim: Graduate Student, Department of Biotechnology, Sangmyung University, Seoul, 03016, Korea; E-mail: rlaghdr10730@naver.com

Hah Young Yoo: Professor, Department of Biotechnology, Sangmyung University, Seoul, 03016, Korea; E-mail: y2h2000@smu.ac.kr