명세서

발명의 명칭: 난용성 약물을 포함하는 금속 (수)산화물 복합체, 이의 제조 방법 및 이를 포함하는 약학적 조성물

기술분야

[1] 본 발명은 난용성 약물의 분산성을 개선하여, 생체 이용율을 우수하게 만드는 효과를 가진 난용성 약물을 포함하는 금속 (수)산화물 복합체, 이의 제조방법 및 이를 포함하는 약학적 조성물에 대한 것이다.

배경기술

[2] 기술의 발전으로 인간 수명이 연장되어 세계 각국에서 고령화가 심화되고 있다. 고령화가 심화됨에 따라 바이러스에 의한 질병, 암에 의한 질병에 걸리는 환자수도 증가하게 되었으며, 뿐만 아니라 생활 환경, 식습관 및 스트레스로 인한 질병도 증가하는 추세이다. 이에, 항바이러스제, 항염증제, 항암제 등에 효과가 좋은 약물들이 다수 개발되어 왔으나, 상기 약물들은 난용성으로 인해 그 적용에 한계가 있어 개발된 약물들에 대한 용해도 개선, 및 생체 이용율 개선이 약물 개발에 큰 과제로 시행되어 왔다.

[3] 뿐만 아니라, 최근 COVID-19의 유행으로 인하여 치료제의 개발이 시급히 요구되는 실정이다. 그러나, 신약 개발에는 막대한 시간이 소요되므로 필요한 시점에 적절한 치료제를 개발해 내기란 어려운 것이 현실이다. 이에, 기존에 사용되던 약물을 항바이러스제로 재창출하기 위한 연구들이 진행되고 있는데, 이러한 연구는 이른바 '약물재창출'이라는 방법을 이용하고 있다. 뿐만 아니라, 항암제로 효과가 있는 약물들도 재창출 되고 있는 실정이다. 종래 COVID-19의 후보물질로 Niclosamide, Ciclesonide 등의 약물이 COVID-19의 치료제로 연구되고 있어왔으며, 항암제로써는 docetaxel이 그 유력한 후보군으로 연구되고 있다. 상기 Niclosamide 및 Ciclesonide는 각각 기생충 전염증 치료제, 항염증제, 항말라리아제로 개발이 허가된 약으로서 이미 시판 중인 약물이며, docetaxel의 경우 항암제로써 개발이 허가된 약으로 이미 시판중이다. 이들 약물들은 안전성이 이미 검증되었으며 대량생산이 가능하다는 장점이 있으나, 난용성 약물로써 체내에서 용해율이 현저하게 떨어져 시판되는 제약의 상태로는 COVID-19 치료제 및 항암제로써 적절한 효과를 발휘하기 어렵다는 문제가 있었다.

[4] 상기와 같은 난용성 약물의 경우 체내에서의 항바이러스 및/또는 항암제로의 작용을 극대화하기 위해서는, 분산성이 개선되어야 하고, 혈중에서 높은 농도로 유지 가능한 문제를 해결해야만 생체이용률(bioavailability)을 높일 수 있다.

[5] 그러나, 현재까지는 상기의 약물을 재창출 하기 위한 연구에서는 생체이용률을 효과적으로 높일 수 없었던 문제가 있어 왔다. 또한 종래 난용성 약물의 분산성을 높이는 방법의 경우 한국 등록특허 제10-1897995호와 같이 수용성

고분자 담체 등 분산제를 이용하는 방법이 있으나, 상술한 방법과 같이 단순히 분산제를 이용하는 방법만으로는 난용성 약물의 분산성을 생체 내 이용 가능한 정도로 용해도 및 분산성을 높일 수 없는 문제가 있어왔다.

[6] [특허문헌]

[7] 한국 등록특허 제10-1897995호

발명의 상세한 설명

기술적 과제

[8] 본 발명은 난용성 약물이 갖는 분산성이 떨어지는 문제 및 혈중 농도 유지력이 떨어지는 문제를 개선하여, 우수한 생체 이용률 효과를 갖는 난용성 약물을 포함하는 금속 (수)산화물 복합체를 제공하는 것을 목적으로 한다.

[9] 또한, 상술한 금속 (수)산화물 복합체를 제조하는 방법을 제공하는 것을 목적으로 한다.

[10] 또한, 본 발명은 보다 우수한 생체 이용률을 갖는 상술한 금속 (수)산화물 복합체를 포함하는 약학적 조성물을 제공하는 것을 목적으로 한다.

과제 해결 수단

[11] 본 금속 (수)산화물; 및 화합물 내 적어도 1개 이상의 히드록시기를 포함하는 화합물 또는 이의 염을 포함하되,

[12] 상기 금속 (수)산화물은 하기 화학식 3 내지 5로 표시되는 화합물에서 선택되는 1종 이상인 것인,

[13] 금속 (수)산화물 복합체를 제공한다.

[14] [화학식 3]

[15] $[(M^{2+}_{(1-x)}M^{3+}_{x}(OH)_2)((A^{n-})_z)]yH_2O$

[16] (상기 화학식 3에서,

[17] M^{2+}은 Mg^{2+}, Ni^{2+}, Cu^{2+}, Co^{2+} 및 Zn^{2+}로 이루어진 군 중에서 선택된 2가 금속 양이온이며,

[18] M^{3+}는 Al^{3+}, Fe^{3+}, V^{3+}, Ti^{3+}, Mn^{3+} 및 Ga^{3+}로 이루어진 군 중에서 선택된 3가 금속 양이온이며,

[19] x는 0초과 0.5이하의 범위를 갖은 수이며,

[20] A는 CO_3^{2-} , NO_3^- , Br^-, Cl^-, SO_4^{2-} , HPO_4^{2-} 및 F^- 로 이루어진 군에서 선택되는 음이온 이며,

[21] n은 음이온 A의 전하수이며,

[22] n은 0.5이상 2이하의 범위를 갖는 수이고,

[23] z는 0이상 1이하의 범위를 갖는 수이고,

[24] y는 0을 초과하는 양수이다.)

[25] [화학식 4]

[26] $[(M^{2+}(OH)_{2-x})((A^{n-})_z)]yH_2O$

[27] (상기 화학식 4에서,

[28] M^{2+}은 Mg^{2+}, Ni^{2+}, Cu^{2+}, Co^{2+} 및 Zn^{2+}로 이루어진 군 중에서 선택된 2가 금속 양이온이며,

[29] x는 0이상 0.4이하의 범위를 갖는 수이며,

[30] A는 CO_3^{2-}, NO_3^-, Br^-, Cl^-, SO_4^{2-}, HPO_4^{2-} 및 F^-로 이루어진 군에서 선택되는 음이온이며,

[31] n은 음이온 A의 전하수이며,

[32] n은 0이상 2이하의 범위를 갖는 수이고,

[33] z는 0이상 1이하의 범위를 갖는 수이고,

[34] y는 0을 초과하는 양수이다.)

[35] [화학식 5]

[36] $[(M^{2+}(O)_{2-x})((A^{n-})_z)]yH_2O$

[37] (상기 화학식 5에서,

[38] M^{2+}은 Mg^{2+}, Ni^{2+}, Cu^{2+} 또는 Zn^{2+}이며,

[39] x는 1이상 2 미만의 수이며,

[40] A는 CO_3^{2-}, NO_3^-, Br^-, Cl^-, SO_4^{2-}, HPO_4^{2-} 및 F^-로 이루어진 군에서 선택되는 음이온이며,

[41] n은 음이온 A의 전하수이며,

[42] n은 0이상 2이하의 범위를 갖는 수이고,

[43] z는 0이상 1이하을 범위를 갖는 수이고,

[44] y는 0을 초과하는 양수이다.)

[45] 또한 본 발명은 금속 (수)산화물; 화합물 내 적어도 1개 이상의 히드록시기를 포함하는 화합물 또는 이의 염; 및 첨가제를 포함하며,

[46] 상기 금속 (수)산화물은 하기 화학식 3 내지 5로 표시되는 화합물 중 1종 이상인 것인, 약학적조성물을 제공한다.

[47] [화학식 3]

[48] $[(M^{2+}_{(1-x)}M^{3+}_x(OH)_2)((A^{n-})_z)]yH_2O$

[49] (상기 화학식 3에서,

[50] M^{2+}은 Mg^{2+}, Ni^{2+}, Cu^{2+}, Co^{2+} 및 Zn^{2+}로 이루어진 군 중에서 선택된 2가 금속 양이온이며,

[51] M^{3+}는 Al^{3+}, Fe^{3+}, V^{3+}, Ti^{3+}, Mn^{3+} 및 Ga^{3+}로 이루어진 군 중에서 선택된 3가 금속 양이온이며,

[52] x는 0초과 0.5이하의 범위를 갖은 수이며,

[53] A는 CO_3^{2-}, NO_3^-, Br^-, Cl^-, SO_4^{2-}, HPO_4^{2-} 및 F^-로 이루어진 군에서 선택되는 음이온이며,

[54] n은 음이온 A의 전하수이며,

[55] n은 0.5이상 2이하의 범위를 갖는 수이고,

[56] z는 0이상 1이하의 범위를 갖는 수이고,

[57] y는 0을 초과하는 양수이다.)

[58] [화학식 4]

[59] $[(M^{2+}(OH)_{2-x})((A^{n-})_z)]yH_2O$

[60] (상기 화학식 4에서,

[61] M^{2+}은 Mg^{2+}, Ni^{2+}, Cu^{2+}, Co^{2+} 및 Zn^{2+}로 이루어진 군 중에서 선택된 2가 금속 양이온이며,

[62] x는 0이상 0.4이하의 범위를 갖는 수이며,

[63] A는 CO_3^{2-} , NO_3^- , Br^-, Cl^-, SO_4^{2-} , HPO_4^{2-} 및 F^- 로 이루어진 군에서 선택되는 음이온이며,

[64] n은 음이온 A의 전하수이며,

[65] n은 0이상 2이하의 범위를 갖는 수이고,

[66] z는 0이상 1이하의 범위를 갖는 수이고,

[67] y는 0을 초과하는 양수이다.)

[68] [화학식 5]

[69] $[(M^{2+}(O)_{2-x})((A^{n-})_z)]yH_2O$

[70] (상기 화학식 5에서,

[71] M^{2+}은 Mg^{2+}, Ni^{2+}, Cu^{2+} 또는 Zn^{2+}이며,

[72] x는 1이상 2 미만의 수이며,

[73] A는 음이온이며,

[74] n은 음이온 A의 전하수이며,

[75] n은 0이상 2이하의 범위를 갖는 수이고,

[76] z는 0이상 1이하을 범위를 갖는 수이고,

[77] y는 0을 초과하는 양수이다.)

[78]

발명의 효과

[79] 본 발명은 금속 (수)산화물 복합체를 이용하여 난용성 약물의 문제점인 낮은 분산성 및 혈중 농도 유지 효과를 개선하여, 우수한 생체 이용율을 갖는 난용성 약물 또는 이의 프로드러그를 포함하는 금속 (수)산화물 복합체를 제공 가능한 효과를 갖는다.

[80] 본 발명은 난용성 약물의 낮은 분산성 및 낮은 혈액 내 용해 효과를 개선 가능한 금속 (수)산화물 복합체의 제조방법을 제공하는 효과를 갖는다.

[81] 또한, 본 발명의 하소된 금속 (수)산화물 복합체를 이용할 경우 난용성 약물 뿐만 아니라 생체 내에서 쉽게 분해되는 약물들을 보호하여 생체 이용율을 높일 수 있는 효과 또한 가질 수 있다.

도면의 간단한 설명

[82] 도 1은 niclosamide의 SARS-CoV-2 바이러스에 대한 항바이러스 기작에 대한 개요도 이다.

[83] 도 2의 (a)는 DHT-NIC 복합체의 제조방법에 대한 개요도 이고, (b)는 상기

DHT-NIC 복합체를 계면활성제 처리한 조성물을 제조하는 방법에 대한 개요도이다.

[84] 도 3은 (a)는 NIC, (b)는 HT, (c)는 DHT, (d)는 DHT-NIC 복합체에 대한 XRD 그래프이다.

[85] 도 4는 실시예 1-1, 실시예 1-2, 참조예 3, 참조예 4 및 NIC에 대한 XRD 그래프이다.

[86] 도 5는 MgO, Al_2O_3, MgO+ Al_2O_3 grinding 및 참조예 4에 대한 XRD 그래프이다.

[87] 도 6은 실시예 1-1, 참조예 4, 참조예 5, 참조예 7 및 참조예 8 및 NIC에 대한 XRD 그래프이다.

[88] 도 7은 실시예 1-1, 실시예 1-2, 참조예, 참조예 5, 참조예 6 및 NIC에 대한 XRD 그래프이다.

[89] 도 8은 실시예 1-1, 참조예 3, 참조예 4, 참조예 9 및 NIC 에 대한 XRD 그래프이다.

[90] 도 9는 실시예 1-1, 실시예 1-3, 실시예 1-4, 실시예 1-5, 참조예 4 및 NIC에 대한 XRD 그래프이다.

[91] 도 10은 참조예 3(HT), 참조예 10(DHT 250℃), 참조예4(DHT 350℃)에 대한 XRD 그래프이다.

[92] 도 11은 참조예 12, 참조예 14, 참조예 4, 참조예 10 및 참조예 3(HT)에 대한 XRD 그래프이다.

[93] 도 12는 참조예 11, 참조예 12, 실시예 1-1, 참조예 4 및 NIC 에 대한 XRD 그래프이다.

[94] 도 13은 실시예 12-1, 실시예 12-2, NIC, $Mg(OH)_2$에 대한 XRD 그래프이다.

[95] 도 14는 실시예 13-1, NIC, MgO에 대한 XRD 그래프이다.

[96] 도 15는 실시예 14-1, DTX, 참조예 4 및 참조예 3에 대한 XRD 그래프이다.

[97] 도 16은 실시예 16-1, DTX, MgO(800℃에서 하소된 MgO) 및 MgO(하소되지 않은 MgO)에 대한 XRD 그래프이다.

[98] 도 17에서 A는 전계방사 주사 전자 현미경(FE-SEM) 이미지, B.는 TEM 이미지, C는 TEM 횡단면(cross-sectional) 이미지이며, (a)는 참조예 3, (b)는 참조예 4 및 (c)는 실시예 1-1에 대한 이미지이다.

[99] 도 18은 NIC, HT(참조예 3), DHT(참조예 4) 및 DHT-NIC 복합체(실시예 1-1)의 푸리에 변환 적외선 (FT-IR) 스펙트럼 그래프이다.

[100] 도 19는 HT(참조예 3) 및 DHT(참조예 4)의 푸리에 변환 적외선 (FT-IR) 스펙트럼 그래프이다.

[101] 도 20은 NIC 및 실시예 1-4의 반복측정에 의한 푸리에 변환 적외선 (FT-IR) 스펙트럼 그래프이다.

[102] 도 21은 실시예 1-1의 DSC-TGA 그래프이다.

[103] 도 22은 HT(참조예 3), DHT(참조예 4) 및 DHT-NIC 복합체(실시예 1-1)의 질소 흡착(adsorption)-탈착(desorption) 등온선에 대한 그래프이다.

[104] 도 23은 HT(참조예 3), DHT(참조예 4) 및 DHT-NIC 복합체(실시예 1-1)의 전계방사 주사 전자 현미경(FE-SEM) 이미지이다.

[105] 도 24는 동적 광산란(Dynamic light scattering)분석에 의한 결과 값으로, (a)는 HT(참조예 3), (b)는 DHT(참조예 4) 및 (c)는 DHT-NIC 복합체(실시예 1-1)의 평균입자 크기 분포에 대한 그래프이다.

[106] 도 25 내지 35는 시간에 따른 혈장내 NIC 농도에 대한 그래프이다.

[107] 도 36는 도세탁셀, 실시예 14 및 16에 대한 AUC 결과값에 대한 그래프이다.

[108] 도 37은 실시예 6(D56H), 실시예 12-3($Mg(OH)_2$), 실시예 13-2(MgO), 비교예 4(HT) 및 비교예 1(Yomesan)의 방출율에 결과에 대한 그래프이다.

[109] 도 38은 감염대조군, Yomesan 및 실시예 11에 대한 바이러스 사멸결과에 대한 그래프이다.

[110] 도 39는 실시예 20(NIC:MgO:HPMC6:poloxamer(1:0.5:1:1)), 21(NIC:MgO:HPMC6:poloxamer(1:1:1:1)), 22(NIC:MgO:HPMC6:poloxamer(1:2:1:1)) 및 비교예 5(NIC:HPMC6:poloxamer(1:1:1))의 시간에 따른 혈장 내 NIC 농도에 대한 그래프이다.

[111] 도 40은 각각 실시예 23-1, 23-2 및 23-3의 MgO 함량 증가에 따른 AUC 경향을 나타내는 그래프이다.

[112] 도 41은 대조군(단순 5-FU) 및 비교예 2(5-FU:MgO:HPMC)의 시간에 따른 혈장 내 약물 농도에 대한 그래프이다.

[113] 도 42는 대조군(단순 lipoic acid) 및 비교예 3(lipoic acid:MgO:HPMC)의 시간에 따른 혈장 내 약물 농도에 대한 그래프이다.

[114] 도 43은 대조군(단순 artesunate) 및 비교예 4(artesunate:MgO:HPMC)의 시간에 따른 혈장 내 약물 농도에 대한 그래프이다.

[115] 도 44는 바이러스 감염되지 않은 대조군(NC), 바이러스에 감염된 대조군(VC), 바이러스에 감염된 햄스터에 실시예 24의 약학적 조성물을 각각 20mg/Kg, 40mg/Kg, 80mg/Kg 및 비교예 5의 조성물을 80mg/Kg 투여한 군에 대한 육안적 폐렴 병변 개선율에 대한 결과를 나타내는 그래프이다.

[116] 도 45는 바이러스 감염되지 않은 대조군(NC), 바이러스에 감염된 대조군(VC), 바이러스에 감염된 햄스터에 실시예 24의 약학적 조성물을 각각 20mg/Kg, 40mg/Kg, 80mg/Kg 및 비교예 5의 조성물을 80mg/Kg 투여한 군에 대한 폐조직 병리 소견에 대한 결과를 나타내는 그래프이다.

[117] 도 46은 바이러스에 감염된 대조군(VC), 바이러스에 감염된 햄스터에 실시예 24의 약학적 조성물을 각각 20mg/Kg, 40mg/Kg, 80mg/Kg 및 비교예 5의 조성물을 80mg/Kg 투여한 군에 대한 viral load in lung sample에 대한 결과를 나타내는 그래프이다.

[118] 도 47은 바이러스 감염되지 않은 대조군(NC), 바이러스에 감염된 대조군(VC), 바이러스에 감염된 햄스터에 실시예 24의 약학적 조성물을 각각 20mg/Kg,

40mg/Kg, 80mg/Kg 및 비교예 5의 조성물을 80mg/Kg 투여한 군에 대한 폐조직 병리 소견의 근거가 되는 세포 사진이다.

발명의 실시를 위한 형태

[119] 이하에서는 본 발명을 보다 구체적으로 설명한다.

[120] 본 발명은 분산성, 용해성 및 생체 이용율이 현저히 개선된 난용성 약물을 포함하는 금속 (수)산화물 복합체를 제공한다. 본 발명에서 난용성 약물이란 물에 대한 용해도가 현저히 낮은 약물로, 화합물 내 적어도 1개 이상의 히드록시기를 포함하는 화합물을 의미한다. 물에 대한 용해도가 현저히 낮음은 화합물의 물에 대한 용해도가 0.01mM미만임을 의미할 수 있다.

[121] 본 발명은 금속 (수)산화물; 및 화합물 내 1개 이상의 히드록시기를 포함하는 화합물 또는 이의 염을 포함하되,

[122] 상기 금속 (수)산화물은 하기 화학식 3 내지 5로 표시되는 화합물에서 선택되는 1종 이상인 것인, 금속 (수)산화물 복합체를 제공한다.

[123] [화학식 3]

[124] $[(M^{2+}_{(1-x)}M^{3+}_{x}(OH)_2)\cdot((A^{n-})_z)]\cdot yH_2O$

[125] (상기 화학식 3에서,

[126] M^{2+}은 Mg^{2+}, Ni^{2+}, Cu^{2+}, Co^{2+} 및 Zn^{2+}로 이루어진 군 중에서 선택된 2가 금속 양이온이며,

[127] M^{3+}는 Al^{3+}, Fe^{3+}, V^{3+}, Ti^{3+}, Mn^{3+} 및 Ga^{3+}로 이루어진 군 중에서 선택된 3가 금속 양이온이며,

[128] x는 0초과 0.5이하의 범위를 갖은 수이며,

[129] A는 CO_3^{2-}, NO_3^-, Br^-, Cl^-, SO_4^{2-}, HPO_4^{2-} 및 F^- 로 이루어진 군에서 선택되는 음이온 이며,

[130] n은 음이온 A의 전하수이며,

[131] n은 0.5이상 2이하의 범위를 갖는 수이고,

[132] z는 0이상 1이하의 범위를 갖는 수이고,

[133] y는 0을 초과하는 양수이다.)

[134] [화학식 4]

[135] $[(M^{2+}(OH)_{2-x})\cdot((A^{n-})_z)]\cdot yH_2O$

[136] (상기 화학식 4에서,

[137] M^{2+}은 Mg^{2+}, Ni^{2+}, Cu^{2+}, Co^{2+} 및 Zn^{2+}로 이루어진 군 중에서 선택된 2가 금속 양이온이며,

[138] x는 0이상 0.4이하의 범위를 갖는 수이며,

[139] A는 CO_3^{2-}, NO_3^-, Br^-, Cl^-, SO_4^{2-}, HPO_4^{2-} 및 F^- 로 이루어진 군에서 선택되는 음이온이며,

[140] n은 음이온 A의 전하수이며,

[141] n은 0이상 2이하의 범위를 갖는 수이고,

[142] z는 0이상 1이하의 범위를 갖는 수이고,

[143] y는 0을 초과하는 양수이다.)

[144] [화학식 5]

[145] $[(M^{2+}(O)_{2-x})\cdot((A^{n-})_z)]\cdot yH_2O$

[146] (상기 화학식 5에서,

[147] M^{2+}은 Mg^{2+}, Ni^{2+}, Cu^{2+} 또는 Zn^{2+}이며,

[148] x는 1이상 2 미만의 수이며,

[149] A는 CO_3^{2-} , NO_3^- , Br^-, Cl^-, SO_4^{2-} , HPO_4^{2-} 및 F^- 로 이루어진 군에서 선택되는 음이온이며,

[150] n은 음이온 A의 전하수이며,

[151] n은 0이상 2이하의 범위를 갖는 수이고,

[152] z는 0이상 1이하을 범위를 갖는 수이고,

[153] y는 0을 초과하는 양수이다.)

[154] 본 발명에서, 상기 금속 (수)산화물이란, 금속 산화물 또는 금속 수산화물을 아울러 표현하는 것이다. 또한 상기 화학식 3 내지 5에서 물 분자의 수를 의미하는 y는 0을 초과하는 양수로써, 0 초과 20이하의 범위일 수 있다.

[155] 본 발명의 상기 금속 (수)산화물 복합체는 하기 화학식 6 내지 8로 표현되는 것일 수 있다.

[156] [화학식 6]

[157] $[(M^{2+}(O)_{2-x})\cdot((A^{n-})_z)]\cdot[Q]\cdot yH_2O$

[158] (상기 화학식 6에서,

[159] M^{2+}은 Mg^{2+}, Ni^{2+}, Cu^{2+}, Co^{2+} 및 Zn^{2+}로 이루어진 군 중에서 선택된 2가 금속 양이온이며,

[160] x는 1 이상 2 이하의 범위를 갖는 수이며,

[161] A는 CO_3^{2-} , NO_3^- , Br^- , Cl^- , SO_4^{2-} , HPO_4^{2-} 및 F^- 로 이루어진 군에서 선택되는 음이온이며,

[162] Q는 화합물 내 적어도 1개 이상의 히드록시기를 포함하는 화합물 또는 이의 염이고,

[163] n은 음이온 A의 전하수이며,

[164] n은 0 내지 2의 범위를 갖는 수이고,

[165] z는 0내지 1을 범위를 갖는 수이고,

[166] y는 0을 초과하는 양수이다.)

[167]

[168] [화학식 7]

[169] $[(M^{2+}(OH)_x\cdot(O)_y)]\cdot[Q]\cdot zH_2O$

[170] (상기 화학식 7에서,

[171] M^{2+}은 Mg^{2+}, Ni^{2+}, Cu^{2+}, Co^{2+} 및 Zn^{2+}로 이루어진 군 중에서 선택된 2가 금속 양이온이며,

[172] Q는 화합물 내 적어도 1개 이상의 히드록시기를 포함하는 화합물 또는 이의 염이고,

[173] x는 0이상 2이하의 범위를 갖는 수이며,

[174] y는 0이상 1이하의 범위를 갖는 수이며,

[175] x+y는 3를 초과하지 않으며,

[176] x 및 y는 동시에 0의 값을 갖지 않고,

[177] z는 0 이상 10 이하의 범위를 갖는 수이다.)

[178] [화학식 8]

[179] $[(M^{2+}(OH)_{2-x})\cdot((A^{n-})_z)]\cdot[Q]\cdot yH_2O$

[180] (상기 화학식 8에서,

[181] M^{2+}은 Mg^{2+}, Ni^{2+}, Cu^{2+}, Co^{2+} 및 Zn^{2+}로 이루어진 군 중에서 선택된 2가 금속 양이온이며,

[182] x는 0이상 0.4이하의 범위를 갖는 수이며,

[183] A는 CO_3^{2-}, NO_3^-, Br^-, Cl^-, SO_4^{2-}, HPO_4^{2-} 및 F^-로 이루어진 군에서 선택되는 음이온 이며,

[184] Q는 화합물 내 적어도 1개 이상의 히드록시기를 포함하는 화합물 또는 이의 염이고,

[185] n은 음이온 A의 전하수이며,

[186] n은 0이상 2이하의 범위를 갖는 수이고,

[187] z는 0이상 1이하의 범위를 갖는 수이고,

[188] y는 0을 초과하는 양수이다.)

[189] 상기 화학식 6 내지 8에서 y는 물 분자 개수를 의미하며, 0을 초과하는 양수로 바람직하게는 0 초과 20이하의 범위에서의 양수 일 수 있다.

[190] 본 발명에서 화합물 내 적어도 1개 이상의 히드록시기를 포함하며, 물에 대한 용해도가 0.01mM 미만인 화합물은 구체적으로, 니클로사마이드(niclosamide), 로페라미드(loperamide), 펜플루디올(penfluridol), 시클레소니드(ciclesonide), 옥시클로나자이드(oxyclozanide), 디하이드로감보그산(dihydrogambogic acid), 오사진(osajin), 루스트롬보팍(lusutrombopag), 이소오사진(isoosajin), 이바카프토어(ivacaftor), 트리파라놀(triparanol), 드로록시펜(droloxifene), 로피나비어(lopinavir), 도세탁셀(Docetaxel), 비타민 A(vitamin A), 이데베논(idebenone), 파클리탁셀(Paclitaxel), 풀베스트란트(Fulvestrant), 프로부콜 (probucol), 독소루비신(doxorubicin), 겜시타빈(gemcitabine), 케르세틴(quercetin), 시아니딘(cyanidin), 델피니딘(delphinidin), 말비딘(malvidin), 펠라르고니딘(pelargonidin), 페투니딘(petunidin), 커큐민(curcumin), 에피갈로카테킨 갈레이트(epigallocatechin-3-gallate), 제니스테인(genistein), 레스베라트롤(resveratrol), 에스트라디올(estradiol), 캄프토테신(camptothecin), 포도필로톡신(podophyllotoxin), 랄록시펜(raloxifene), 토포테칸(topotecan), 보르테조미브(bortezomib), 네틸마이신(netilmicin), 브라나플람(branaplam), 및

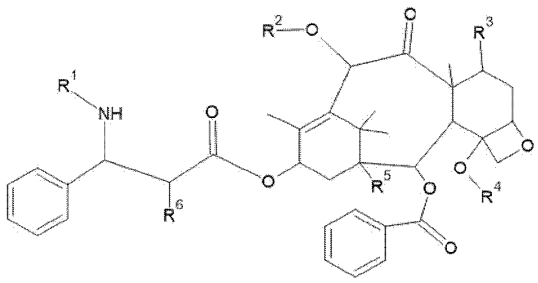
스피라마이신(spiramycin)등일 수 있다.

[191] 상기 화합물 내 적어도 1개 이상의 히드록시기를 포함하는 화합물은 물에 대한 용해도 0.01mM미만인 것일 수 있다. 구체적으로, 상기 상기 화합물 내 적어도 1개 이상의 히드록시기를 포함하는 화합물 중 물에 대한 용해도 0.01미만인 화합물은 니클로사마이드(niclosamide), 로페라미드(loperamide), 펜플루디올(penfluridol), 시클레소니드(ciclesonide), 옥시클로나자이드(oxyclozanide), 디하이드로감보그산(dihydrogambogic acid), 오사진(osajin), 루스트롬보팍(lusutrombopag), 이소오사진(isoosajin), 이바카프토어(ivacaftor), 트리파라놀(triparanol), 드로록시펜(droloxifene), 로피나비어(lopinavir), 도세탁셀(Docetaxel), 비타민 A(vitamin A), 이데베논(idebenone), 파클리탁셀(Paclitaxel), 풀베스트란트(Fulvestrant) 및 프로부콜 (probucol)등일 수 있다.

[192] 상기 물에 대한 용해도가 0.01mM 미만이며 1개 이상의 히드록시기를 포함하는 화합물 또는 이의 염은 보다 바람직하게는 하기 화학식 1 또는 화학식 2로 표시되는 화합물에서 선택되는 1종 이상일 수 있다.

[193] [화학식 1]

[194]



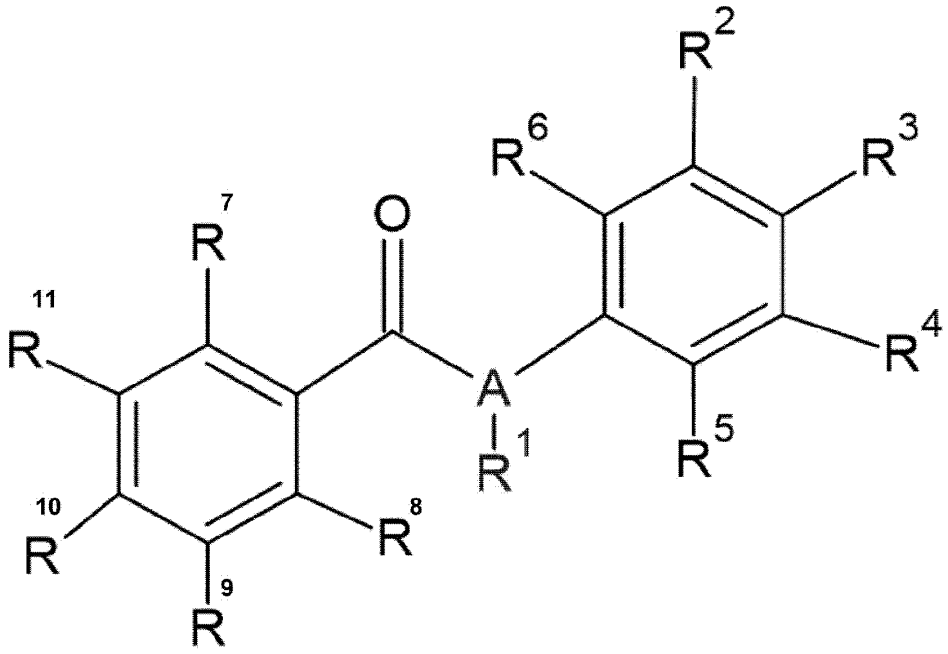
[195] (상기 화학식 1에서,

[196] R1 내지 R6는, 각각 독립적으로,
수소원자,할로겐원자,히드록시기,알콕시기,에스테르기, 아실기, 방향족 고리 또는 니트로기이며,

[197] 상기 R1 내지 R6 중 적어도 1개 이상은 히드록시기이다.)

[198] [화학식 2]

[199]



[200] (상기 화학식 2에서,

[201] A는 질소원자 또는 산소원자 이며,

[202] R1은 상기 A가 질소원자인 경우 수소원자, 할로겐원자, 히드록시기, 알킬기 일 수 있으며, 상기 A가 산소원자인 경우 치환기를 갖지 않으며,

[203] R2 내지 R11는, 각각 독립적으로, 수소원자,할로겐원자,히드록시기,알콕시기, 에스테르기, 아실기, 방향족 고리 또는 니트로기이며,

[204] 상기 R1 내지 R11 중 적어도 1개 이상은 히드록시기이다.)

[205] 상기 화학식 1 또는 화학식 2의 치환기에서, 할로겐원자는 불소원자(F), 염소원자(Cl), 브롬원자(Br) 또는 요오드 원자(I)를 의미한다. 또한 알킬기의 경우 탄소수 1 내지 10의 포화 탄화수소 또는 탄소수 1 내지 10의 불포화 탄화수소일 수 있으며, 탄소수 1 내지 10의 포화 탄화수소로는 메틸기, 에틸기, 프로필기, 이소프로필기 또는 부틸기 등을 포함할 수 있다. 상기 화학식 1 또는 화학식 2의 치환기에서 알콕시기는 메톡시기, 에톡시기, 프로폭시기, 부톡시기 등일 수 있으며, 아실기는 포르밀기 또는 아세틸기(에타노일기), 벤조일기등 일 수 있으며, 방향족 고리는 탄소수 3 내지 20개의 방향족 고리일 수 있다.

[206] 상기 화학식 1로 표시되는 화합물은 보다 구체적으로, 도세탁셀, 파클리탁셀에서 선택되는 1종 이상의 화합물일 수 있다.

[207] 상기 화학식 2로 표시되는 화합물은 보다 구체적으로, 니클로사마이드 일 수 있다.

[208] 본 발명에서 금속 산화물 또는 금속 수산화물과 복합체를 형성하여 생체 이용율을 높일 수 있는 약물은 물에 대한 용해율이 0.01 미만이며, 화합물 구조

내 적어도 1개 이상의 히드록시기(OH)를 포함하는 화합물일 수 있다. 물에 대한 용해도가 높은 화합물의 경우 금속 산화물 또는 수산화물을 이용하여 복합체를 형성하여도 화합물의 생체 이용율의 향상 효과가 나타나지 않을 수 있으며, 물에 대한 용해도가 낮더라도 히드록시기를 포함하지 않을 경우 금속 산화물 또는 금속 수산화물과의 복합체 형성 과정에서 금속 산화물 및/또는 금속 수산화물과의 반응성이 떨어져 약물의 용해도 증진에 영향을 주기 어려우며 또한 생체 이용율 증가 효과 도한 발휘되지 않음을 확인하였다.

[209] 본 발명의 금속 산화물 및 금속 수산화물 중 화합물 이의 염 및/또는 약물의 생체 이용율을 가장 높이는 것은 가장 바람직하게 마그네슘산화물(MgO)형태와의 복합체일 수 있다.

[210] 또한 본 발명은 금속 (수)산화물; 화합물 내 적어도 1개 이상의 히드록시기를 포함하는 화합물 또는 이의 염; 및 첨가제를 포함하며,

[211] 상기 금속 (수)산화물은 상술한 화학식 3 내지 5로 표시되는 화합물 중 1종 이상인 것인, 약학적조성물을 제공할 수 있다.

[212] 또한, 본 발명은 금속 (수)산화물 분말 및 난용성 약물 분말을 기계화학적으로 합성하여 금속 (수)산화물 복합체를 형성하는 단계를 포함하는 제조방법을 제공한다.

[213] 이에 더하여, 본 발명은 금속 (수)산화물 분말 및 난용성 약물 분말을 기계화학적으로 합성하는 단계를 포함하는 제조방법을 제공한다. 상기 기계화학적으로 합성하는 단계는 물리적 힘을 가하여 분말을 갈거나 밀링(milling)하는 방법을 의미하며, 동 분야에서 통상적으로 사용하는 방법이라면 제한없이 사용 가능하다. 보다 구체적으로 고체상태에서의 반응(solid-state reaction)을 위한 기계화학적 합성 방법(mechanochemic synthesis)에는 그라인딩(grinding) 및/또는 밀링 합성을 사용할 수 있다. 보다 더 구체적으로, 상기 밀링 합성방법으로는 Grinding mill, Mortar Grinder, Ball mill, Bead mill, Roller mill, Mix&Heat, super-fine grinding mill, Attrition mill, 등이 있으며, 이러한 방법들을 통해 분말재료의 입자크기를 감소시키고 분쇄 및 분산, 혼합의 효과를 얻을 수 있다. 상기와 같이 기계화학적으로 합성하는 단계를 포함할 경우 낮은 제조비용 및 제조 후 적은 폐기물이 발생한다는 장점을 가질 뿐만 아니라, 무용매 제법으로 하소된 금속 (수)산화물이 다시 하소전(前) 금속 (수)산화물 상태로 회복되는 것을 최소화할 수 있다는 점에서 바람직하다.

[214] 또한, 본 발명은 금속 (수)산화물 분말, 난용성 약물 분말 및 계면활성제 분말을 물리적으로 그라인딩하여 제조된 약학적 조성물을 제공할 수 있다.

[215] 본 발명에서 금속 (수)산화물을 하소시키는 경우, 온도 조건은 200 내지 850℃범위일 수 있다. 보다 구체적으로, 하소되는 물질이 하이드로탈사이트인 경우에는 200 내지 800℃, 범위에서 하소될 수 있으며, 하소되는 물질이 금속 수산화물, 예를들어 $Mg(OH)_2$인 경우에는 200 내지 300℃의 온도 범위에서 하소를 진행하는 것이 바람직할 수 있다.

[216] 한편, 금속 산화물의 경우, 예를들어 MgO의 경우에는 하소 과정 없이도 화합물 내 적어도 1개 이상의 히드록시기를 포함하는 화합물 및/또는 약물과 복합체를 형성하여 효과적으로 용해도 또는 생체 이용율을 높일 수 있다.

[217] 본 발명의 일 실시예는 난용성 약물을 하소된 금속(수)산화물 형태에 포함시키는 것을 특징으로 한다. 하소된 금속 (수)산화물의 구조(예를들어, DHT)가 하소되지 않은 금속 (수)산화물(예를 들어, HT) 구조에 비해 난용성 약물인 니클로사마이드를 포함시킬 수 있는 표면적이 더 넓어지기 때문에 난용성 약물의 용해도 및 분산성이 더욱 향상될 수 있다.

[218] 본 발명에서 상기 무수 유기 용매는 물을 포함하지 않는 유기용매라면 제한없이 사용가능하나, 보다 구체적으로 무수 알코올, 아세톤, 아세토니트릴, 디클로메텐, 테트라하이드로퓨란 및 클로로포름 등일 수 있다. 또한 상기 무수 알코올은, 무수 에탄올, 무수 메탄올 및 무수 부탄올등일 수 있다.

[219] 또한, 본 발명은 상술한 제조방법인 금속 (수)산화물을 하소(calcination)시켜 하소된 금속 (수)산화물을 제조하는 단계; 및 상기 하소된 금속 (수)산화물 및 난용성 약물 또는 이의 프로드러그를 무수 유기 용매에서 반응시키는 단계를 포함하는 난용성 약물 또는 이의 프로드러그를 포함하는 금속 (수)산화물 복합체를 제공한다.

[220] 상기 반응시키는 단계에서는 수화반응이 최소화되어, 하소된 형태의 금속 (수)산화물이 다시 하소전 형태로 회복되는 것을 최소화하는 것을 특징으로 한다.

[221] 상술한 방법으로 제조될 경우, 금속 (수)산화물 복합체는 하소된 형태의 금속 (수)산화물을 포함할 수 있다. 구체적으로, 상기 하소된 형태의 금속 (수)산화물 내에 난용성 약물이 포함되고, 추후 난용성 약물이 상기 하소된 형태의 금속 (수)산화물과 반응하여 금속 (수)산화물 복합체를 형성하게 되면 난용성 약물의 분산성 및 용해성을 우수하게 증가시킬 수 있으며, 이로 인해 난용성 약물의 생체 이용률이 높아지는 효과를 가질 수 있다는 점에서 바람직하다.

[222] 또한, 본 발명은 금속 (수)산화물 분말, 난용성 약물 분말 및 계면활성제 분말을 물리적으로 그라인딩하여 제조된 약학적 조성물을 제공할 수 있다.

[223] 본 발명에서 상기 무수 유기 용매는 물을 포함하지 않는 유기용매라면 제한없이 사용가능 하나, 보다 구체적으로 무수 알코올, 아세톤, 아세토니트릴, 디클로메텐, 테트라하이드로퓨란 및 클로로포름 등일 수 있다. 또한 상기 무수 알코올은, 무수 에탄올, 무수 메탄올 및 무수 부탄올 등일 수 있다.

[224] 또한, 본 발명은 상술한 제조방법인 금속 (수)산화물 및 난용성 약물 또는 이의 프로드러그를 무수 유기 용매에서 반응시키는 단계를 포함하는 난용성 약물 또는 이의 프로드러그를 포함하는 금속 (수)산화물 복합체를 제공한다.

[225] 상기 반응시키는 단계에서는 수화반응이 최소화되어, 하소된 형태의 금속 (수)산화물이 다시 하소전 형태로 회복되는 것을 최소화하는 것을 특징으로 한다.

[226] 상술한 방법으로 제조될 경우, 금속 (수)산화물 복합체는 하소된 형태의 금속 (수)산화물을 포함할 수 있다. 구체적으로, 상기 하소된 형태의 금속 (수)산화물 내에 난용성 약물이 포함되고, 추후 난용성 약물이 상기 하소된 형태의 금속 (수)산화물과 반응하여 금속 (수)산화물 복합체를 형성하게 되면 난용성 약물의 분산성 및 용해성을 우수하게 증가시킬 수 있으며, 이로 인해 난용성 약물의 생체 이용률이 높아지는 효과를 가질 수 있다는 점에서 바람직하다.

[227] 본 발명은 또한, 금속 (수)산화물 및 화합물 내 적어도 1개 이상의 히드록시기를 포함하는 화합물 또는 이의 염을 포함하는 금속 (수)산화물 복합체; 및 첨가제를 포함하는, 약학적 조성물을 제공한다.

[228] 상기 약학적 조성물은 약학적 조성물 총 100중량 %에 대해서, 금속 (수)산화물 10 내지 60 중량%, 화합물 또는 이의 염 0.1 내지 60 중량% 및 첨가제 10 내지 85 중량%로 포함될 수 있으며, 보다 바람직하게는 화합물 또는 이의 염 10 내지 40중량%, 금속 (수)산화물 10 내지 45중량%, 첨가제 10 내지 80중량%로 포함될 수 있다.

[229] 상술한 내용에 더하여, 상기 약학적 조성물에서 금속 (수)산화물 및 화합물 내 적어도 1개 이상의 히드록시기를 포함하는 화합물 또는 이의 염은 1: 0.1 내지 10의 비율로 포함될 수 있다.

[230] 상기 약학적 조성물에 포함되는 금속 (수)산화물 복합체는 하기 화학식 6 내지 8에서 선택되는 1종 이상으로 표시되는 것일 수 있다.

[231] [화학식 6]

[232] $[(M^{2+}(O)_{2-x})((A^{n-})_z)][Q]yH_2O$

[233] (상기 화학식 6에서,

[234] M^{2+}은 Mg^{2+}, Ni^{2+}, Cu^{2+}, Co^{2+} 및 Zn^{2+}로 이루어진 군 중에서 선택된 2가 금속 양이온이며,

[235] x는 1 이상 2 이하의 범위를 갖는 수이며,

[236] A는 CO_3^{2-}, NO_3^-, Br^-, Cl^-, SO_4^{2-}, HPO_4^{2-} 및 F^-로 이루어진 군에서 선택되는 음이온이며,

[237] Q는 화합물 내 적어도 1개 이상의 히드록시기를 포함하는 화합물이고,

[238] n은 음이온 A의 전하수이며,

[239] n은 0 내지 2의 범위를 갖는 수이고,

[240] z는 0내지 1을 범위를 갖는 수이고,

[241] y는 0을 초과하는 양수이다.)

[242] [화학식 7]

[243] $[(M^{2+}(OH)_x(O)_y)][Q]zH_2O$

[244] (상기 화학식 7에서,

[245] M^{2+}은 Mg^{2+}, Ni^{2+}, Cu^{2+}, Co^{2+} 및 Zn^{2+}로 이루어진 군 중에서 선택된 2가 금속 양이온이며,

[246] Q는 화합물 내 적어도 1개 이상의 히드록시기를 포함하는 화합물이며,

[247] x는 0이상 2이하의 범위를 갖는 수이며,

[248] y는 0이상 1이하의 범위를 갖는 수이며,

[249] x+y는 3를 초과하지 않으며,

[250] x 및 y는 동시에 0의 값을 갖지 않고,

[251] z는 0 이상 10 이하의 범위를 갖는 수이다.)

[252] [화학식 8]

[253] $[(M^{2+}(OH)_{2-x})((A^{n-})_z)][Q]yH_2O$

[254] (상기 화학식 8에서,

[255] M^{2+}은 Mg^{2+}, Ni^{2+}, Cu^{2+}, Co^{2+} 및 Zn^{2+}로 이루어진 군 중에서 선택된 2가 금속 양이온이며,

[256] x는 0이상 0.4이하의 범위를 갖는 수이며,

[257] A는 CO_3^{2-} , NO_3^- , Br^- , Cl^- , SO_4^{2-} , HPO_4^{2-} 및 F^- 로 이루어진 군에서 선택되는 음이온 이며,

[258] Q는 화합물 내 적어도 1개 이상의 히드록시기를 포함하는 화합물이며,

[259] n은 음이온 A의 전하수이며,

[260] n은 0이상 2이하의 범위를 갖는 수이고,

[261] z는 0이상 1이하의 범위를 갖는 수이고,

[262] y는 0을 초과하는 양수이다.)

[263] 또한 상기 약학적 조성물은 0.1 내지 500mg/Kg으로 투여될 수 있다.

[264] 본 발명에서 상기 첨가제는 계면활성제가 가장 바람직할 수 있으며, 상기 계면활성제는 셀룰로오스계(cellulose), 폴리옥시에틸렌 소르비탄 지방산 에스터계((polyoxyethylene sorbitan fatty acid esters), 폴록사머(poloxamer)계, 레시틴계(lecithin), 글리세롤 지방산 에스터계(glycerol fatty acid esters), 소르비탄 지방산 에스터계(sorbitan fatty acid esters), PEG계, 증점제(Long chain of sugar), 안정제계(Gum), 겔화제계(Gelling agent), 증점 다당류계 및 소디엄 도데실 설페이트 등일 수 있다. 구체적으로 상기 셀룰로오스계는 하이드록프로필 메틸셀룰로오스(hydroxypropyl methylcellulose;HPMC), 하이드록시에틸 셀룰로오스(hydroxyethyl cellulose), 하이드록시프로필 셀룰로오스(hydroxypropylcellulose;HPC), 카복시메틸 셀룰로오스(carboxymethylcellulose;CMC), 에틸 셀룰로오스(ethylcellulose;EC) 및 셀룰로오스 아세테이트(cellulose acetate;CA)등일 수 있으나, HPMC가 가장 바람직할 수 있다. 상기 폴레옥시에틸렌 소르비탄 지방산 에스터계의 경우 상업적으로 판매되는 Tween계 계면활성제가 가장 대표적이며, 지방산과 에틸렌옥사이드가 에스테르 결합된 형태를 취한다. 상기 폴레옥시에틸렌 소르비탄 지방산 에스터계는 폴리옥시에틸렌 소르비탄 모노아우레이트(Polyoxyethylene sorbitan monolaurate; Tween 20),폴리옥시에틸렌 소르비탄 모노팔미테이트 (polyoxyethylene sorbitan monopalmitate; Tween 40), 폴리옥시에틸렌 글리콜 소르비탄 모노스테아레이트(polyethylene glycol sorbitan

monostearate; Tween 60), Tween65, 폴리옥시에틸렌 소르비탄 모노올레이트(polyoxyethylene sorbitan monooleate;Tween80) 및 폴리옥시에틸렌 소르비탄 트리올레이트(polyoxyethylene sorbitan trioleate; Tween85)등일 수 있다. 상기 레시틴계는 레시틴 및 이의 유도체에 대한 물질로, 포스포리피드(phospholipids), 포스파티딜 콜린(phosphatidyl choline), 복합 포스포리피드(mixed phospholipids), 소디엄 콜레이트(sodium cholate), 하이드록실레이티드 포스포리피드(hydroxylated phospholipids), 하이드록실레이티드 레시틴(hydroxylated lecithin)등일 수 있다. 상기 글리세롤 지방산 에스터는 폴리그리세롤 지방산 에스터(polyglycerol fatty acid esters), 폴리글리세롤 폴리리시놀리에이트(polyglycerol polyricinoleate), 폴리옥시에틸렌글리세롤 트리리시놀리에이트(polyoxyethyleneglycerol triricinoleate), 크레모포 EL(cremophor EL)등일 수 있다. 상기 소르비탄 지방산 에스터는 소르비탄 모노아우레이트(sorbitan monolaurate;Span 20), 소르비탄 모노올리에이트(sorbitan monooleate;Span 80)등일 수 있다. PEG계는 PEG 200, PEG 300, PEG 400, PEG 500, PEG 1000, PEG 1500, mPEG 550 등일 수 있다. 폴록사머(poloxamer)계는 폴록사머 101, 폴록사머 105, 폴록사머 108, 폴록사머 122, 폴록사머 123, 폴록사머 124, 폴록사머 181, 폴록사머 182, 폴록사머 183, 폴록사머 184, 폴록사머 185, 폴록사머 188, 폴록사머 212, 폴록사머 215, 폴록사머 217, 폴록사머 231, 폴록사머 234, 폴록사머 235, 폴록사머 237, 폴록사머 238, 폴록사머 282, 폴록사머 284, 폴록사머 288, 폴록사머 331, 폴록사머 333, 폴록사머 334, 폴록사머 335, 폴록사머 338, 폴록사머 401, 폴록사머 402, 폴록사머 403 및 폴록사머 407등 일 수 있다. 상기 증점제(Long chain of sugar), 안정제계(Gum), 겔화제계(Gelling agent), 증점 다당류계는 구체적으로 마이크로파이버 셀룰로스(Microfibrous cellulose), CMC(Carboxy Methyl Cellulose), 니트로셀룰로즈(Nitrocellulose) 하이드록시프로필 구아(Hydroxypropyl guar), 변성 녹말(Modified starches) 잔탄검, 젤라틴, 구아검, 아라빅검, 셀룰로즈검, 로커스트콩검, 타마린드검, 타라검, 글루코만난, 폴리쿼터, 카보폴프리젤, 하이셀, 폴리스테아레이트, 알지네이트, 카라기닌, 한천, 아가(Agar), 퍼셀라란(Furcellaran), 트라칸스검(Gum tracanth), 카라야검(Karaya gum), 겔란검(Gellan gum), 람산검(Rhamsan gum), 웰란검(Welan gum), 퀸스시드검(Quince seed Gum), 덱스트란(Dextran), 히알루론산, 카보폴 941, 카보폴 934 및 카보폴 940, 양이온성 폴리머(Polyquaternium-10), 폴리비닐알콜(Polyvinyl alcohol), 중쇄지방산, 스테아릴 퓨마릭산상술한 계면활성제를 이용할 경우 난용성 약물을 포함하는 금속 (수)산화물 복합체의 용해도 및 분산성을 향상시킬 수 있으며, 이로 인해 난용성 약물의 생체 이용률을 높일 수 있다는 점에서 보다 바람직할 수 있다.

[265] 또한, 본 발명에 따른 약학적 조성물은 상술한 첨가제이외 당분야에서 통상적으로 사용되는 첨가제라면 제한없이 더 포함할 수 있으며, 그 종류가

제한되지 않는다. 보다 구체적으로, 상기 첨가제는 유연성, 작업성을 부여하기 위해 수지에 첨가하는 가소제 (plasticizer); 상기 약학적 조성물이 제제로써 이용되기에 적절한 산도로 조정하기 위한 pH 조절제; 부형제; 반고형 및 고체상으로 물질의 용해도를 증가시키기 위한 가용화제 (solubilizing agent; 감미제 (sweetener agent); 겔화제 (gelling agent); 혼합물에 흡착, 고화, 일관성을 부여(고온에서 수분 흡수)하기 위한 결합제 (bonding agent); 경질캡슐기제; 경화제 (hardener); 상술한 셀룰로오스계 및 Tween계 이외의 계면활성제 (surfactant); 습기를 흡수하거나 고화를 방지하기 위해 사용하는 고결방지제 (anticaking agent); 광택제 (brightener) 광택제; 본래의 맛, 향을 극대화 또는 조율하기 위한 교미제 (flavors enhancer); 활성의약품의 매개체로 사용되어질 수 있는 불활성 성분의 기제 (base); 급속 가열에 의해서 급격한 증발로 작은 빈틈을 많이 가진 구조를 형성하는 다공화제; 당의제 (sugar coating agent); 동결보호제 (bulking agent for freeze-drying); 등장화제 (isotonic agent); 라이너; 모발유연제; 무광제; 무통화제; 점착테이프의 점착면을 보호하고 사용시에 쉽게 박리할 수 있게 한 종이의 역할을 하는; 반투과성막; 발포제 (effervescent agent); 방부제; 방사능보호제; 방수제 (desiccant); 방출조절제 (release-modifying agent); 배지 (culture medium); 변성제; 보존제 (antimicrobial preservative); 부착방지제 (anti-adherent); 40.6℃에서 14.7 lb/sq보다 높은 증기압으로 액화된 기체인 분사제 (aerosol propellant); 분산제 (dispersing agent); 불투명화제 불투명화제; 붕해제 (disintegrant); 전자를 제거하는 물질인 산성화제 (acidifying Agent); 산화제 (oxidizer); 삼투압의 원리를 이용하여 약물의 방출속도를 조절하는 삼투압조절제 (osmotic regulator); 서방화제 (sustained release modifying agent); 세정제 (cleanser); 소포제 (antifoaming Agent); 습윤제 (humectant); 안정화제 (stabilizing Agent); 알칼리화제 (alkalizing agent); 약물저장층 약물을 저장하는 매트리스 ; 연질캡슐기제; 피부를 부드럽게 하는 크림과 같은 물질인 연화제 (emollient); 수소 이온 지수가 크게 변화되는 것을 예방하는 완충제 (buffering agent); 용제 (solvent); 용해보조제 (emulsifying agent; 활성이 있는 의약품의 결합 또는 응용에 관련하는 사용되는 운반제; 유동화제; 유연제(softner); 유화제 (emulsifier); 응고방지제 (blood coagulation inhibitor); 자극완화제 (anit-allergenic); 장용피제 (enteric coating agent); 점증제 (viscosity-increasing agent); 점착제 (complexing agent); 점착성이 있는 지지체 점착제/지지체 (adhesive); 제거막; 지지체; 차광제 (UV protector); 의약품의 불쾌한 맛 또는 냄새를 제거가능한 차폐제 (masking agent); 착색제 (color); 착향제 (flavors and perfumes); 의약품 용기 안에 들어있으면서 약물투여 시 보조적으로 사용가능한 첨부물; 용질을 용액이 되도록 녹일 수 있도록 도우며 약물 투여 시에 사용하는 첨부용제; 청량화제 (refreshing agent); 용량 또는 중량을 증가시키기 위해 다른 물질에 첨가하는 충전제 (air displacement); 약 액의 침투를 원활히 하기위해 사용되는 침투기제 (penetration enhancer); 코팅제 (coating agent); 킬레이트화제 (chelating Agent);

탈색제 (discolor); 탈지제; 표지제 (labelling agent); 피복체; 항산화제 (antioxidant); 현탁화제 (suspending agent); 희석제 또는 완화제와 같은 용량으로 제품에 첨가하기 위한 확장제; 환원제; 환제의 상호점착, 곰팡이 발생, 수분증산 방지 목적의 분말인 환의제; 피부에 적용하거나 삼키기 쉽도록 마찰을 감소시키기 위한 활택제 (glidant Agent); 휘발억제제 (volatile restrainer); 휘발촉진제; 기체와 액체를 흡수하는 흡수제; 표면에서 기체, 액체 또는 용질을 흡착시키기 위한 흡착제; 희석제 (humectant) 액상제; 온감을 주는 물질인 온감제; Eudragit 등과 같은 pH 의존성, 팽윤거동 조절작용이 가능한 장용 코팅제 등일 수 있다.

[266] 본 발명에서 상기 약학적 조성물은 세균성 또는 바이러스성 감염 질환, 염증성 질환 및 악성종양 질환 중 어느 하나 이상의 질환의 예방 또는 치료용 일 수 있다. 보다 구체적으로, 본 발명의 약학적 조성물은 코로나 바이러스 예방 또는 치료용 일 수 있으며, 항암용 일 수 있다.

[267] 상기 세균성 또는 바이러스성 감염 질환은 말라리아 감염 또는 엡스타인 바르 바이러스(Epstein Barr Virus; EBV), B형 간염 바이러스, C형 간염 바이러스, HIV, HTLV 1, 바리셀라-조스터 바이러스(Varicella-Zoster Virus; VZV), 및 인간 파필로마 바이러스(Human Papilloma Virus; HPV)를 포함하는 바이러스성 질환, SARS-CoV 및/또는 SARS-CoV2 등의 코로나 바이러스(Corona virus)에 의한 바이러스 감염증, 기타 레트로바이러스 (retrovirus) 감염증 등의 질환일 수 있다.

[268] 상기 염증성 질환은 혈관의 재협착증(vascular restenosis); 자가면역 질환, 췌장염, 사구체신염 (glomerulonephritis), 심근경색증(myocardial infarction), 및 건선을 포함하는 염증성 질환; 알레르기성 천식, 아토피성 피부염(습진), 및 알레르기성 비염(Rhinitis)을 포함하는 아토피성 질환(Atopy); 알레르기성 접촉성 피부염(Allergic Contact Dermatitis) 및 과민성 폐렴(Hypersensitivity Pneumonitis)을 포함하는 세포 매개성 과민성 질환(Cell Mediated Hypersensitivity); 전신 홍반성 루푸스(Systemic Lupus Erythematosus; SLE), 류마티스성 관절염, 아동 관절염(Juvenile Arthritis), 쇼그렌 증후군(Sjogren's Syndrome), 경화증(Scleroderma), 다발성 근육염(Polymyositis), 강직성척추염(Ankylosing Spondylitis), 및 건선성 관절염(Psoriatic Arthritis)을 포함하는 류마티스성 질환; 당뇨병; 자가면역성 갑상선 질환; 치매, 파킨슨병, 알츠하이머 병을 포함하는 뇌질환; 기타 자가면역성 질환 및 관절염 등을 포함하는 퇴행성 질환 등의 질환일 수 있다.

[269] 상기 악성종양 질환은 섬유육종(fibrosarcoma), 점액육종(myxosarcoma), 지방육종(liposarcoma), 연골육종(chondrosarcoma), 골육종(osteogenic sarcoma), 골육종(chordoma), 맥관육종(angiosarcoma), 내피 육종(endotheliosarcoma), 림프관육종(lymphangiosarcoma), 림프관내피육종 (lymphangioendotheliosarcoma), 윤활막종(synovioma), 중피종(mesothelioma), 유윙 종양(Ewing's tumor), 평활근육종(leiomyosarcoma), 횡문근육종(rhabdomyosarcoma), 대장암종(colon carcinoma), 췌장암(pancreatic cancer), 유방암(breast cancer), 난소암(ovarian

cancer), 전립선암(prostate cancer), 편평세포암종(squamous cell carcinoma), 기저세포암종(basal cell carcinoma), 샘암종 (adenocarcinoma), 한선암종(sweat gland carcinoma), 피지샘암종(sebaceous gland carcinoma), 유두암종(papillary carcinoma), 유두모양샘암종(papillary adenocarcinoma), 낭샘암종 (cystadenocarcinoma), 속질암종(medullary carcinoma), 기관지유래암종(bronchogenic carcinoma), 신세포암종(renal cell carcinoma), 간암(hepatoma), 담관암종(bile duct carcinoma), 융모막암종 (choriocarcinoma), 정상피종(seminoma), 배아암종(embryonal carcinoma), 빌름 종양(Wilms tumor), 자궁경부암(cervical cancer), 고환암(testicular tumor), 폐암종(lung carcinoma), 소세포폐암종(small cell lung carcinoma), 방광암종(bladder carcinoma), 상피내암종(epithelial carcinoma), 신경교종 (glioma), 별아교세포종(astrocytoma), 속질모세포종(medulloblastoma), 머리인두종 (craniopharyngioma), 뇌실막세포종(ependymoma), 송과체종(pinealoma), 혈관모세포종(hemangioblastoma), 청신경종(acoustic neuroma), 희소돌기아교세포종(oligodendroglioma), 수막 종(meningioma), 멜라닌종(melanoma), 신경모세포종(neuroblastoma) 및 망막모세포종(retinoblastoma)을 포함하는 암, 및 유방, 전립선, 신장, 방광, 또는결장 조직에서 생성된 암종 (carcinoma); 지방세포 종양, 예컨대 지방종(lipoma), 섬유지방종(fibrolipoma), 지방모세포종(lipoblastoma), 지방종증(lipomatosis), 히베모마(hibemoma), 혈관종(hemangioma), 및/또는 지방육 종(liposarcoma)과 같은 지방조직에서 나타나는 종양성 질환 등일 수 있다.

[270] 본 발명에 따른 약학적 조성물은 경구제, 주사제, 점막제, 흡입제, 외용제, 경피흡수제제(연고제, 크림제 등) 등의 형태일 수 있으나, 이에 제한되지 않으며, 경구제 형태가 바람직 할 수 있다.

[271] 본 발명에서, 상기 pH 조절제는 당분야에서 통상적으로 사용되는 것을 사용할 수 있으며, 바람직하게는 구연산, 사과산, 젖산, 후말산, 글리콜산, 아세트산, 염산, 브롬화수소산, 황산 등을 사용할 수 있다.

[272] 본 발명에서, 상기 부형제는 폴리비닐피롤리돈, 글루코스, 포스파티드, 다가알코올(polyhydric alcohol), 및 수크로스, 트레할로스, 만니톨, 락토스, 구연산, 만니톨, 덱스트로스를 포함하는 단당류, 이당류, 삼당류 등의 의약품에 사용가능한 것을 하나 이상 사용할 수 있다.

[273] 본 발명은 금속 (수)산화물을 하소(calcination)시켜 하소된 금속 (수)산화물을 제조하는 단계; 및 상기 하소된 금속 (수)산화물 및 난용성 약물 또는 이의 프로드러그를 무수 유기 용매에서 반응시키는 단계를 포함하는 난용성 약물 또는 이의 프로드러그를 포함하는 금속 (수)산화물 복합체의 제조방법을 제공한다.

[274] 상기 무수 유기 용매에서 반응시키는 단계에서는 수화반응이 일어나지 않는

것일 수 있다.

[275] 보다 구체적으로 상기 하소된 금속 (수)산화물을 제조하는 단계에서의 하소는 250℃이상 2000℃ 이하온도에서 이루어지는 것 일 수 있다.

[276] 또한, 본 발명은 상술한 금속 (수)산화물 복합체에 계면활성제 처리를 하여 상술한 금속 (수)산화물 복합체를 코팅하는 단계를 더 포함하여, 약학적 조성물을 제조하는 방법을 제공할 수 있다.

[277] 상기 계면활성제 처리를 하는 단계는 유기 용매에 계면활성제를 용해시켜 계면활성제 용매를 제조하는 단계; 상술한 금속 (수)산화물 복합체를 상기 계면활성제 용매와 혼합 및 교반 하여 혼합물을 형성하는 단계; 및 상기 혼합물에서 용매를 증발시키는 단계를 포함할 수 있다.

[278] **참조예 1. 하소되지 않은 금속 (수)산화물-니클로사마이드 복합체의 합성(HT)**

[279] 질소환경하에서 hydrotalcite(Sigma Aldrich 또는 Kwoya Chemical Industry CO., LTD) 6.9g을 정제수 700ml에 현탁시킨 후 30분간 교반한다. 현탁액에 니클로사마이드 3.4g에 NaOH(0.1M 수용액)을 혼합하여 나트륨염으로 치환된 니클로사마이드 나트륨염을 수용액을 제조한 후 이 나트륨염 수용액을 hydrotalcite 현탁액에 30분동안 서서히 적가한다. 이 때 용액의 pH는 NaOH를 이용하여 8.5로 유지한다. 적정한 후 상온질소 환경하에서 18시간동안 교반하고, 현탁액을 filtered glass (membrane filter)를 이용하여 필터한 후 pH가 조절된 수용액을 이용하여 3회 세척한다. 마지막으로 에탄올을 이용하여 2회 추가 세척한 후 진공건조기(1mbar, 40℃)를 이용하여 하루동안 건조하여 백색의 최종복합체를 수율 70%(drug base)로 수득하였다.

[280] **참조예 2. 하소되지 않은 금속 (수)산화물-니클로사마이드 복합체의 합성(HT)**

[281] 니클로사마이드를 카보네이트 이온 (CO_3^{2-})이 제거된 3차증류수에 용해시킨 용액을, $Zn(NO_3)_2 \cdot H_2O$를 카보네이트이온 (CO_3^{2-})이 제거된 3차증류수에 용해시킨 용액에 녹인 후, 0.2M NaOH를 사용하여 pH를 6~7 정도로 적정하여 아연 염기성염 침전물을 얻었다. 상기 적정된 용액을 원심분리기로 분리하고 세척과정을 통해서 미반응 염을 제거하였다. 그 후, 제조된 아연 염기성염 침전물을 얻은 다음, 다시 원심분리와 세척과정을 거친 후 진공건조하여 노란빛의 파우더를 수득하였다.

[282] **참조예 3:** $HT(Mg_6Al_2(OH)_{16}CO_3 \cdot 4H_2O)$

[283] **참조예 4: DHT(350℃)**

[284] 질소환경하에서 hydrotalcite(Sigma Aldrich 또는 Kwoya Chemical Industry CO., LTD)를 각각 분말 3g씩을 취하여 각 반응 용기에 담고 350℃ 조건하에 8시간 동안 calcination을 진행하여, DHT를 수득한다.

[285] **참조예 5: DHT(350 °c):NIC=1:0.4 - grinding**

[286] 참조예 4의 DHT와 Niclosamide를 0.6:0.4의 무게비, DHT 0.6g 및 Niclosamide 0.4g을 grinding하여 참조예 5를 수득하였다.

[287] **참조예 6: DHT(350 °c):NIC=0.8:0.2 - grinding**

[288] 참조예 4의 DHT와 Niclosamide를 0.8:0.2의 무게비, DHT 0.8g 및 Niclosamide 0.2g grinding하여 참조예 6을 수득하였다.

[289] **참조예 7: MgO:Al_2O_3=2:1 - grinding**

[290] MgO와 Al_2O_3 시료를 2:1의 무게비, MgO 파우더 2g 및 Al_2O_3 파우더 1g을 grinding하여 참조예 7을 수득하였다.

[291] **참조예 8:** MgO:Al_2O_3:NIC=2:1:1 - grinding

[292] MgO와 Al_2O_3와 Niclosamide 시료를 2:1:1의 무게비, MgO 파우더 2g 및 Al_2O_3 파우더 1g 및 NIC 1g을 grinding하여 참조예 8을 수득하였다.

[293] **참조예 9: HT-NIC(36%)/ EtOH**

[294] 플라스크에 hydrotalcite(Sigma Aldrich 또는 Kwoya Chemical Industry CO., LTD)분말 3g과 무수에탄올 50ml를 담고 sonication으로 10동안 분말을 잘 분산시킨다. 용액을 rpm 700 이상에서 교반하며 니클로사마이드 3g을 투입 후 6시간동안 교반한다. 정제를 위하여 filter membrane을 통해 여액을 제거하고 4~5차례 무수 에탄올을 이용하여 세척을 진행 후 진공건조하여 노란빛의 DHT-NIC 합성물 파우더를 수득하였다(함량 36%). 플라스크에 HPMC 0.356g을 무수 에탄올과 디클로로메테인 1:1 비율 용액에 녹인다. 상기 HT-NIC 2.0g을 상기 2개의 주탱크에 각각 넣고 30분간 빠르게 교반한다. 회전증발농축기를 이용하여 용매를 증발시킨 후 얻어진 약학적 조성물(노란색 분말)을 건조하여, 도8(blue)의 약학적 조성물을 얻었다.

[295] **참조예 10: DHT(250℃)**

[296] 질소환경하에서 hydrotalcite(Sigma Aldrich 또는 Kwoya Chemical Industry CO., LTD)를 각각 분말 3g씩을 취하여 각 반응 용기에 담고 250℃ 조건하에 8시간 동안 calcination을 진행하여, 참조예 10의 DHT를 수득한다.

[297] **참조예 11: DHT(350 °c)-NIC/ EtOH+**H_2O

[298] 350℃에서 소성된 Dehydrotalcite와 Niclosamide를 무수 에탄올에서 합성 후(NIC 함량 44%), DHT-NIC와 무수 에탄올 용액에 물 첨가(4%) 후 48시간 동안 교반 하였다.

[299] **참조예 12: DHT(350 °c)/** EtOH+H_2O

[300] 350℃에서 소성된 Dehydrotalcite를 무수 에탄올 용액에 물 첨가(4%) 후 48시간 동안 교반 하였다.

[301] **참조예 13: HT-NIC/HMPC**

[302] hydrotalcite(Sigma Aldrich 또는 Kwoya Chemical Industry CO., LTD)와 Niclosamide를 무수 에탄올에서 합성 및 필터, 세척 후 수득한(NIC 함량 35%) HT-NIC를 HPMC와 함께 무수 에탄올과 디클로로메테인 용액에서 반응하여 수득하였다.

[303] **참조예 14: DHT(350 °c)/ EtOH**

[304] 350℃에서 소성된 Dehydrotalcite를 무수 에탄올 용액 48시간 동안 교반 하였다.

[305] **실시예1-1 및 실시예 1-2의 합성: 하소된 금속 (수)산화물-니클로사마이드**

복합체의 합성 (DHT-NIC 복합체)

[306] <STEP 1>

[307] hydrotalcite(Sigma Aldrich 또는 Kwoya Chemical Industry CO., LTD) 분말 3g씩을 각각 취하여 각 반응 용기에 담고 350℃ 조건하에 8시간 동안 calcination을 진행한다.

[308] <STEP 2>

[309] 각 용기에 무수 메탄올 200ml를 담고 sonication으로 10분 동안 분말을 잘 분산시킨다. 각 용액을 rpm 700 이상에서 교반 하며 니클로사마이드 3g(실시예 1-1), 1.5g(실시예 1-2)을 투입 후 6시간 동안 교반한다. 정제를 위하여 filter membrane을 통해 여액을 제거하고 4~5차례 무수 메탄올을 이용하여 세척을 진행 후 진공건조하여 노란 빛의 파우더를 수득하였다. 최종 니클로사마이드 함량은 1-1은 44%, 1-2는 22%의 함량을 보였다.

[310] **실시예 1-3 내지 실시예 1-5의 합성: 하소된 금속 (수)산화물-니클로사마이드 복합체의 합성(DHT-NIC 복합체)**

[311] <STEP 1>

[312] hydrotalcite(Sigma Aldrich 또는 Kwoya Chemical Industry CO., LTD)를 각각 분말 3g씩을 취하여 각 반응 용기 3개에(실시예1-3, 실시예1-4, 실시예1-5) 담고 350℃ 조건하에 8시간 동안 calcination을 진행한다.

[313] <STEP 2>

[314] 용기에 각각 무수 에탄올 100ml, 50ml ,25ml를 담고 sonication으로 10분 동안 분말을 잘 분산시킨다. 각 용액을 rpm 700 이상에서 교반하며 니클로사마이드 3g을 투입 후 6시간 동안 교반한다. 정제를 위하여 filter membrane을 통해 여액을 제거하고 4~5차례 무수 에탄올을 이용하여 세척을 진행 후 진공건조 하여 노란 빛의 파우더를 수득하였다. 최종 니클로사마이드 함량은 1-3은 32%, 1-4는 46%, 1-5는 31%의 함량을 보였다.

[315]

[316] **실시예 2. 하소된 금속 (수)산화물-니클로사마이드 복합체의 합성 (DHT-NIC 복합체)**

[317] 시판중인 hydrotalcite(Sigma Aldrich 또는 Kwoya Chemical Industry CO., LTD)를 250℃이상 800℃ 이하의 조건하에 50℃ 간격으로 각각 분말 3g씩을 취하여 각 반응용기에 담고 8시간동안 calcination(하소)를 진행한다. 각 용기에 무수 에탄올 50ml를 담고 sonication으로 30동안 분말을 잘 분산시킨다. 각 용액을 rpm 700 이상에서 교반 하며 무수 에탄올 50ml와 니클로사마이드 3g을 투입 후 24시간동안 교반 한다. 정제를 위하여 filter membrane을 통해 여액을 제거하고 4~5차례 무수 에탄올을 이용하여 세척을 진행 후 진공건조 하여 노란빛의 파우더를 수득하였다.

[318] **실시예 3. 하소된 금속 (수)산화물-니클로사마이드 복합체의 합성 (DHT-NIC 복합체)**

[319] 질소환경하에서 pristine ZnAl-LDH 6.9g을정제수 700ml에 현탁 시킨 후 30분간 교반한다. 현탁액에 니콜로사마이드 3.4g에 NaOH(0.1M 수용액)을 혼합하여 나트륨염으로 치환된 니클로사마이드 나트륨염을 수용액을 제조한 후 이 나트륨염 수용액을 LDH pristine 현탁액에 30분동안 서서히 적가한다. 이때 용액의 pH는 NaOH를 이용하여 8.5로 유지한다. 적정한 후 상온 질소환경하에서 18시간동안 교반하고, 현탁액을 filtered glass (membrane filter)를 이용하여 필터한 후 pH가 조절된 수용액을 이용하여 3회 세척한다. 마지막으로 에탄올을 이용하여 2회 추가세척한 후 진공건조기(1mbar, 40도씨)를 이용하여 하루동안 건조하여 백색의 최종복합체를 수율 70%(drug base)로 수득하였다. 다음으로 250℃ 이상 800℃ 이하의 조건하에 50℃ 간격으로 각각 분말 3g씩을 취하여 각 반응용기에 담고 8시간동안 calcination(하소)를 진행한다. 각 용기에 무수에탄올 50ml를 담고 sonication으로 30동안 분말을 잘 분산시킨다. 각 용액을 rpm 700 이상에서 교반하며 무수에탄올 50ml와 니클로사마이드 3g을 투입 후 24시간동안 교반한다. 정제를 위하여 filter membrane을 통해 여액을 제거하고 4~5차례 아세톤 및 무수에탄올을 이용하여 세척을 진행 후 진공건조 하여 노란빛의 파우더를 수득하였다.

[320] **실시예 4 및 5. 하소된 금속 (수)산화물-니클로사마이드 복합체를 포함하는 약학적 조성물의 제조**

[321] <STEP1>

[322] hydrotalcite(Sigma Aldrich 또는 Kwoya Chemical Industry CO., LTD)분말 3g을 취하여 alumina 용기에 담고 furnace에서 350℃의 조건하에 8시간동안 calcination(하소)를 진행한다.

[323] <STEP2>

[324] 각 분말을 플라스크에 넣어 무수에탄올 50ml를 담고 sonication으로 10동안 분말을 잘 분산시킨다. 각 용액을 rpm 700 이상에서 교반하며 니클로사마이드 3g을 투입 후 6시간동안 교반한다. 정제를 위하여 filter membrane을 통해 여액을 제거하고 4~5차례 무수 메탄올을 이용하여 세척을 진행 후 진공건조 하여 노란빛의 DHT-NIC 복합체물 파우더를 수득하여 43.3%의 니클로사이마이드 함량을 나타내었다. 상기 복합체의 FT-IR 그래프는 도 19에 나타내었다.

[325] <STEP3>

[326] 2개의 주탱크에 각각 HPMC 0.270g 또는 tween60 0.540g을 무수 에탄올과 디클로로메테인 1:1 비율 용액 또는 무수 에탄올에 녹인다. 상기 DHT-NIC 1.350g을 상기 2개의 주탱크에 각각 넣고 30분간 빠르게 교반한다. 회전증발농축기를 이용하여 용매를 증발시킨 후 얻어진 약학적 조성물(노란색 분말)을 건조하여, 각각 실시예 4 및 5의 약학적 조성물을 얻는다.

[327] **실시예 6 내지 11. 하소된 금속 (수)산화물-니클로사마이드 복합체를 포함하는 약학적 조성물의 제조**

[328] <STEP 1>

[329] hydrotalcite(Sigma Aldrich 또는 Kwoya Chemical Industry CO., LTD)를 각각 분말 3g씩을 취하여 각 반응 용기 3개에 담고 350℃ 조건하에 8시간 동안 하소를 진행한다.

[330] <STEP 2>

[331] 용기에 각각 무수 에탄올 50ml를 담고 sonication으로 10분 동안 분말을 잘 분산시킨다. 상기 용액을 rpm 700 이상에서 교반하며 니클로사마이드 3g을 투입 후 6시간 동안 교반한다. 정제를 위하여 filter membrane을 통해 여액을 제거하고 4~5차례 무수 에탄올을 이용하여 세척을 진행 후 진공건조 하여 노란 빛의 파우더를 수득하였다. 최종 니클로사마이드 함량은 46%의 함량을 보였다.

[332] **<STEP 3>**

[333] 상기 Step 1 및 2에 의해 제조된 DHT-NIC 복합체에 추가로 니클로사마이드와 HPMC을 무수에탄올과 디클로로메테인에 녹인 추가 용액을 넣고 stirring한 후 evaporation(또는 spray drying)하여 실시예 6 내지 11의 약학적 조성물을 제조하였다.

[334] 실시예 6 내지 11 각각의 STEP 3의 실시 방법은 하기와 같다.

[335] **실시예 6 STEP 3**

[336] 주탱크에 HPMC 0.546g을 무수 에탄올과 디클로로메테인 1:1 비율 용액에 녹인다. DHT-NIC 2.728g을 상기 주탱크에 넣고 30분간 빠르게 교반한다. 회전증발농축기를 이용하여 용매를 증발시킨 후 얻어진 약학적 조성물(노란색 분말)을 건조하여 약학적 조성물을 얻는다.

[337] **실시예 7 STEP 3**

[338] 주탱크에 HPMC 0.390g을 무수 에탄올과 디클로로메테인 1:1 비율 용액에 녹인다. 이 용액에 니클로사마이드 0.61g을 넣고 녹인 후, DHT-NIC 1.34g을 상기 주탱크에 넣고 30분간 빠르게 교반한다. 회전증발농축기를 이용하여 용매를 증발시킨 후 얻어진 약학적 조성물(노란색 분말)을 건조하여 약학적 조성물을 얻는다.

[339] **실시예 8 STEP 3**

[340] 주탱크에 HPMC 0.316g을 무수 에탄올과 디클로로메테인 1:1 비율 용액에 녹인다. 이 용액에 니클로사마이드 0.906g을 넣고 녹인 후, DHT-NIC 1.34g을 상기 주탱크에 넣고 30분간 빠르게 교반한다. 회전증발농축기를 이용하여 용매를 증발시킨 후 얻어진 약학적 조성물(노란색 분말)을 건조하여 약학적 조성물을 얻는다.

[341] 상술한 STEP 3에서, 상기 DHT-NIC에 추가로 니클로사마이드와 Tween 60을 녹이는 것을 제외하고는 상술한 방법과 동일한 방법으로 실시예 9 내지 11의 약학적 조성물을 제조하였다. 실시예 9 내지 11의 STEP 3의 구체적 제법은 각각 하기와 같다.

[342] **실시예 9 STEP 3**

[343] 주탱크에 tween60 1.092g을 무수 에탄올용액에 녹인다. DHT-NIC 2.728g을 상기

주탱크에 넣고 30분간 빠르게 교반한다. 회전증발농축기를 이용하여 용매를 증발시킨 후 얻어진 약학적 조성물(노란색 분말)을 건조하여 약학적 조성물을 얻는다.

[344] **실시예 10 STEP 3**

[345] 주탱크에 tween60 0.78g을 무수 에탄올용액에 녹인다. 이 용액에 니클로사마이드 0.61g을 넣고 녹인후, DHT-NIC 1.34g을 상기 주탱크에 넣고 30분간 빠르게 교반한다. 회전증발농축기를 이용하여 용매를 증발시킨 후 얻어진 약학적 조성물(노란색 분말)을 건조하여 약학적 조성물을 얻는다.

[346] **실시예 11 STEP 3**

[347] 주탱크에 tween60 0.632g을 무수 에탄올용액에 녹인다. 이 용액에 니클로사마이드 0.906g을 넣고 녹인후, DHT-NIC 1.34g을 상기 주탱크에 넣고 30분간 빠르게 교반한다. 회전증발농축기를 이용하여 용매를 증발시킨 후 얻어진 약학적 조성물(노란색 분말)을 건조하여 약학적 조성물을 얻는다.

[348] 상술한 방법에 의해 제조된 실시예 6 내지 11의 약학적 조성물의 구체적인 함량은 하기 표 1 및 2과 같다.

[349] [표1]

구분		성분비율		제조성분		
		DHT/(DHT+NIC) (%)	HPMC (%)	NIC/DHT (mg)	추가 NIC (mg)	HPMC(6mPas)(mg)
실시예 6	DHT-D56H	56	16.7	2728	0	546
실시예 7	DHT-D38H	38	16.7	1340	610	546
실시예 8	DHT-D24H	24	16.7	668	906	546

[350] [표2]

구분		성분비율		제조성분		
		DHT/(DHT+NIC) (%)	Tween 60 (%)	NIC/DHT (mg)	추가 NIC (mg)	Tween60(mg)
실시예 9	DHT-D56T	56	33.4	2728	0	1092
실시예 10	DHT-D38T	38	33.4	1340	610	1092
실시예 11	DHT-D24T	24	33.4	668	906	1092

[351] **실시예 12-1 내지 12-4: 하소된 금속 (수)산화물-니클로사마이드 복합체 및 이를 포함하는 약학적 조성물의 제조**

[352] <Step1>

[353] $Mg(OH)_2$ 분말 3g 씩을 취하여 2개 반응 용기에 담고 200℃(12-1) 및 300℃(12-2) 조건하에 6시간 동안 calcination을 진행한다.

[354] <Step2>

[355] 용기에 각각 무수 에탄올 50ml를 담고 sonication으로 10분 동안 분말을 잘 분산시킨다. 상기 용액을 rpm 700 이상에서 교반하며 니클로사마이드 3g을 투입 후 4시간 동안 교반한다. 정제를 위하여 filter membrane을 통해 여액을 제거하고 4~5차례 무수 에탄올을 이용하여 세척을 진행 후 진공건조 하여 노란 빛의 파우더를 수득하였다. 최종 니클로사마이드 함량은 200℃에서 소성된 합성물은 35.2%(실시예 12-1의 금속 수산화물-NIC 복합체), 300℃에서 소성된 합성물은 14.5%(실시예 12-2의 금속 수산화물-NIC 복합체)의 함량을 보였다.

[356] <Step3>

[357] 상기 Step 1 및 2에 의해 제조된 각각의 금속 수산화물-NIC 복합체 2g을 HPMC가 녹아 있는 무수에탄올과 디클로로메테인 1:1 비율 용액에 넣고 stirring한 후 evaporation(또는 spray drying)하여 약학적 조성물을 제조하였다.

[358] 상술한 방법에 의해 제조된 실시예 12-3 및 12-4의 약학적 조성물의 구체적인 함량은 하기 표 3와 같다.

[359] [표3]

구분		성분비율		제조성분		
		$Mg(OH)_2$/($Mg(OH)_2$+NIC) (%)	HPMC (%)	NIC/$Mg(OH)_2$ (mg)	추가 NIC (mg)	HPMC(mg)
실시예 12-3	$Mg(OH)_2$ 200℃	65	13.6	2000	0	314
실시예 12-4	$Mg(OH)_2$ 300℃	85.5	13.6	1340	0	131

[360]

[361] **실시예 13-1 및 13-2: 하소된 금속 산화물-니클로사마이드 복합체 및 이를 포함하는 약학적 조성물의 제조**

[362] <Step1>

[363] MgO 분말 3g을 취하여 반응 용기에 담고 800℃ 조건하에 6시간 동안 calcination을 진행한다.

[364] <STEP 2>

[365] 용기에 각각 무수 에탄올 50ml를 담고 sonication으로 10분 동안 분말을 잘 분산시킨다. 상기 용액을 rpm 700 이상에서 교반하며 니클로사마이드 3g을 투입

후 4시간 동안 교반한다. 정제를 위하여 filter membrane을 통해 여액을 제거하고 4~5차례 무수 에탄올을 이용하여 세척을 진행 후 진공건조 하여 노란 빛의 파우더를 수득하였다. 최종 니클로사마이드 함량은 34.6%(실시예 13-1)을 보였다.

[366] <STEP 3>

[367] 상기 Step 1 및 2에 의해 제조된 DHT-NIC 복합체 2g을 HPMC 0.306g이 녹아 있는 무수에탄올과 디클로로메테인 1:1 비율 용액에 넣고 stirring한 후 evaporation(또는 spray drying)하여 실시예 13-2의 약학적 조성물을 제조하였다.

[368] 상술한 방법에 의해 제조된 실시예 13-2의 약학적 조성물의 구체적인 함량은 하기 표 4와 같다.

[369] [표4]

구분		성분비율		제조성분		
		MgO/(MgO+NIC) (%)	HPMC (%)	NIC/ MgO (mg)	추가 NIC (mg)	HPMC(mg)
실시예 13-2	MgO 800℃	65.4	13.6	2000	0	306

[370]

[371] **실시예 14-1 및 14-2: 하소된 금속 (수)산화물-도세탁셀 복합체 및 이를 포함하는 약학적 조성물의 제조**

[372] <STEP 1>

[373] hydrotalcite(Sigma Aldrich 또는 Kwoya Chemical Industry CO., LTD)분말 3g을 취하여 반응 용기에 담고 350℃ 조건하에 8시간 동안 하소를 진행한다.

[374] <STEP 2>

[375] 용기에 각각 무수 아세토니트릴 50ml를 담고 sonication으로 10분 동안 분말을 잘 분산시킨다. 상기 용액을 rpm 700 이상에서 교반하며 도세탁셀 3g을 투입 후 0℃에서 1시간 동안 교반한다. 합성물을 진공건조 하여 흰색의 파우더(DHT-DTX복합체; 실시예 14-1)를 수득하였다.

[376] <STEP 3>

[377] 상기 Step 1 및 2에 의해 제조된 DHT-DTX 복합체 1g을 HPMC 0.221g이 녹아 있는 무수에탄올과 디클로로메테인 1:1 비율 용액에 넣고 stirring한 후 evaporation(또는 spray drying)하여 실시예 14-2의 약학적 조성물을 제조하였다.

[378] **실시예 15-1 및 15-2: 하소된 금속 (수)산화물-도세탁셀 복합체 및 이를 포함하는 약학적 조성물의 제조**

[379] <STEP 1>

[380] hydrotalcite(Sigma Aldrich 또는 Kwoya Chemical Industry CO., LTD)분말 3g을 취하여 반응 용기에 담고 350℃ 조건하에 8시간 동안 하소를 진행한다.

[381] <STEP 2>

[382] 용기에 각각 무수 아세토니트릴 50ml를 담고 sonication으로 10분 동안 분말을 잘 분산시킨다. 상기 용액을 rpm 700 이상에서 교반하며 도세탁셀 3g을 투입 후 상온에서 1시간 동안 교반한다. 정제를 위하여 filter membrane을 통해 여액을 제거하고 4~5차례 무수 에탄올을 이용하여 세척을 진행 후 진공건조 하여 흰색의 파우더(DHT-DTX복합체; 실시예 15-1)를 수득하였다.

[383] <STEP 3>

[384] 상기 Step 1 및 2에 의해 제조된 상기 실시예 15-1의 DHT-DTX복합체 1g을 HPMC 0.221g이 녹아 있는 무수에탄올과 디클로로메테인 1:1 비율 용액에 넣고 stirring한 후 evaporation(또는 spray drying)하여 실시예 15-2의 약학적 조성물을 제조하였다.

[385] **실시예 16-1 및 16-2: 하소된 금속 산화물-도세탁셀 복합체 및 이를 포함하는 약학적 조성물의 제조**

[386] <STEP 1>

[387] MgO 분말 3g을 취하여 반응 용기에 담고 800℃ 조건하에 6시간 동안 하소를 진행한다.

[388] <STEP 2>

[389] 용기에 각각 무수 아세토니트릴 50ml를 담고 sonication으로 10분 동안 분말을 잘 분산시킨다. 상기 용액을 rpm 700 이상에서 교반하며 도세탁셀 3g을 투입 후 0℃에서 1시간 동안 교반한다. 합성물을 진공건조 하여 흰색의 파우더(MgO-DTX복합체; 실시예 16-1)를 수득하였다.

[390] <STEP 3>

[391] 상기 Step 1 및 2에 의해 제조된 상기 실시예 16-1의 MgO-DTX복합체 1g을 HPMC 0.221g이 녹아 있는 무수에탄올과 디클로로메테인 1:1 비율 용액에 넣고 stirring한 후 evaporation(또는 spray drying)하여 실시예 16-2의 약학적 조성물을 제조하였다.

[392] **실시예 17-1 및 17-2: 하소된 금속 산화물-도세탁셀 복합체 및 이를 포함하는 약학적 조성물의 제조**

[393] <STEP 1>

[394] MgO 분말 3g을 취하여 반응 용기에 담고 800℃ 조건하에 6시간 동안 하소를 진행한다.

[395] <STEP 2>

[396] 용기에 각각 무수 아세토니트릴 50ml를 담고 sonication으로 10분 동안 분말을 잘 분산시킨다. 상기 용액을 rpm 700 이상에서 교반하며 도세탁셀 3g을 투입 후 상온에서 1시간 동안 교반한다. 정제를 위하여 filter membrane을 통해 여액을 제거하고 4~5차례 무수 에탄올을 이용하여 세척을 진행 후 진공건조 하여 흰색의 파우더(MgO-DTX복합체; 실시예 17-1)를 수득하였다.

[397] <STEP 3>

[398] 상기 Step 1 및 2에 의해 제조된 상기 실시예 17-1의 MgO-DTX복합체 1g을 HPMC 0.221g이 녹아 있는 무수에탄올과 디클로로메테인 1:1 비율 용액에 넣고 stirring한 후 evaporation(또는 spray drying)하여 약학적 조성물을 제조하였다.

[399] **실시예 18: 하소된 금속 (수)산화물-니클로사마이드 복합체를 포함하는 약학적 조성물의 제조 (물리적 그라인딩 방법에 의한 제조)**

[400] 본 실시예에서는 용매가 없이 물리적 그라인딩(grinding) 또는 밀링의 간단한 방법을 통해 구성성분들을 혼합하여 혼합도(homogeneity) 및 분산도(dispersion)를 증가시켜 하소된 금속 (수)산화물 복합체를 포함하는 약학적 조성물을 제조하였다.

[401] <STEP 1>

[402] hydrotalcite(Sigma Aldrich 또는 Kwoya Chemical Industry CO., LTD)를 각각 분말 3g을 취하여 반응 용기에 담고 350℃조건하에 8시간 동안 하소를 진행한다.

[403] <STEP 2>

[404] Mortar Grinder 또는 비드밀(bead mill) 기기의 용기에 각각 DHT 0.5g과 니클로사마이드 0.5g 및 HPMC 0.225g을 투입 하여 혼합을 진행한 후 실시예 18의 약학적 조성물인 노란 빛의 파우더를 수득하였다. 최종 니클로사마이드 함량은 40%의 함량을 보였다.

[405] 상술한 방법에 의해 제조된 실시예 18의 약학적 조성물의 구체적인 함량은 하기 표 5와 같다.

[406] [표5]

구분	성분비율		제조성분		
	DHT/(DHT+NIC) (%)	HPMC (%)	NIC/DHT (mg)	추가NIC (mg)	HPMC (mg)
실시예 18(AB40hg)	50	18.37	1000	0	225

[407]

[408] **실시예 19: 하소된 금속 (수)산화물-니클로사마이드 복합체를 포함하는 약학적 조성물의 제조**

[409] <STEP 1>

[410] hydrotalcite(Sigma Aldrich 또는 Kwoya Chemical Industry CO., LTD)를 각각 분말 3g을 취하여 반응 용기에 담고 350℃ 조건하에 8시간 동안 하소를 진행한다.

[411] <STEP 2>

[412] 용기에 각각 무수 에탄올 50ml를 담고 sonication으로 10분 동안 분말을 잘 분산시킨다. 상기 용액을 rpm 700 이상에서 교반하며 니클로사마이드 3g을 투입 후 6시간 동안 교반 후 진공건조 하여 노란 빛의 파우더를 수득하였다. 최종 니클로사마이드 함량은 49%의 함량을 보였다.

[413] <STEP 3>

[414] 주탱크에 HPMC 0.394g을 무수 에탄올과 디클로로메테인 1:1 비율 용액에 녹인다. DHT-NIC 2.025g을 상기 주탱크에 넣고 30분간 빠르게 교반한다. 회전증발농축기를 이용하여 용매를 증발시킨 후 얻어진 실시예 19의 약학적 조성물(노란색 분말)을 건조하여 약학적 조성물을 얻는다.

[415] **실시예 20: 금속 산화물-니클로사마이드 복합체를 포함하는 약학적 조성물의 제조 (NIC-MgO-HPMC-Poloxamer: 1:0.5:1:1)**

[416] Mortar Grinder 또는 비드밀(bead mill) 기기의 용기에 각각 니클로사마이드 0.5g MgO(상온) 0.225g 및 HPMC 0.5g 및 poloxamer 0.5g을 투입 하여 혼합을 진행한 실시예 20의 약학적 조성물인 파우더를 수득하였다.

[417] **실시예 21: 금속 산화물-니클로사마이드 복합체를 포함하는 약학적 조성물의 제조 (NIC-MgO-HPMC-Poloxamer: 1:1:1:1)**

[418] Mortar Grinder 또는 비드밀(bead mill) 기기의 용기에 각각 니클로사마이드 0.5g MgO 0.5g 및 HPMC 0.5g 및 poloxamer 0.5g을 투입 하여 혼합을 진행한 실시예 20의 약학적 조성물인 파우더를 수득하였다.

[419] **실시예 22: 금속 산화물-니클로사마이드 복합체를 포함하는 약학적 조성물의 제조 (NIC-MgO-HPMC-Poloxamer: 1:2:1:1)**

[420] Mortar Grinder 또는 비드밀(bead mill) 기기의 용기에 각각 니클로사마이드 0.5g MgO 1g 및 HPMC 0.5g 및 poloxamer 0.5g을 투입 하여 혼합을 진행한 실시예 20의 약학적 조성물인 파우더를 수득하였다.

[421] **실시예 23-1 내지 23-3: 금속 산화물-니클로사마이드 복합체를 포함하는 약학적 조성물의 제조 (NIC-MgO-HPMC-Poloxamer: 1:2:1:1)**

[422] Mortar Grinder 또는 비드밀(bead mill) 기기의 용기에 각각 니클로사마이드, MgO, HPMC 및 poloxamer를 표 6의 함량으로 투입 하여 혼합을 진행하여 실시예 23-1 내지 실시예 23-3의 약학적 조성물인 파우더를 수득하였다.

[423] [표6]

함량(g)	니클로사마이드	MgO	계면활성제		조성물 내 MgO 함량(%)
			HPMC	poloxamer	
실시예 23-1	1	0.5	1	1	15
실시예 23-2	1	1	1	1	25
실시예 23-3	1	2	1	1	40

[424] **실시예 24: 금속 산화물-니클로사마이드 복합체를 포함하는 약학적 조성물의**

제조 용기에 각각 니클로사마이드, MgO(상온), HPMC 및 poloxamer를 1:2:1:1의 중량 비율로 투입 하여 에탄올에 고루 분산시킨 후 에탄올을 진공건조하여 실시예 24의 약학적 조성물인 파우더를 습득하였다.

[425] **실시예 25: 금속 산화물-니클로사마이드 복합체를 포함하는 약학적 조성물의 제조**

[426] 니클로사마이드 400mg을 MgO(상온) 280mg과 혼합하여 EtOH 용매에서 6시간동안 stirring 후 EtOH를 진공건조기를 통해 제거하여 파우더를 수득함. 이를 HPMC(6maps) 100mg과 혼합한 후 grinding하여 파우더를 얻었음.

[427]

[428] **비교예 1: Yomesan**

[429] 시중에 판매되는 니클로사마이드의 의약품인 Yomesan을 함량만을 조정하여 비교예로써 사용하였다.

[430] **비교예 2: 물에 대한 용해도 0.01 이상 및/또는 OH기를 포함하지 않는 화합물의 금속 (수)산화물-복합체 및 이의 약학적 조성물 제조**

[431] Mortar Grinder 또는 비드밀(bead mill) 기기의 용기에 각각 MgO 0.5g과 5-FU(물에 대한 용해도 12.2mg/mL) 0.5g 및 HPMC 0.225g을 투입 하여 혼합을 진행한 후 비교예 2의 약학적 조성물인 파우더를 수득하였다.

[432] **비교예 3: 물에 대한 용해도 0.01 이상 및/또는 OH기를 포함하지 않는 화합물의 금속 (수)산화물-복합체 및 이의 약학적 조성물 제조**

[433] Mortar Grinder 또는 비드밀(bead mill) 기기의 용기에 각각 MgO 0.5g과 lipoic acid(물에 대한 용해도 0.24mg/mL) 0.5g 및 HPMC 0.225g을 투입 하여 혼합을 진행한 후 비교예 3의 약학적 조성물인 파우더를 수득하였다.

[434] **비교예 4:물에 대한 용해도 0.01 이상 및/또는 OH기를 포함하지 않는 화합물의 금속 (수)산화물-복합체 및 이의 약학적 조성물 제조**

[435] Mortar Grinder 또는 비드밀(bead mill) 기기의 용기에 각각 MgO 0.5g과 artesunate 0.5g(물에 대한 용해도 0.5/mL) 및 HPMC 0.225g을 투입 하여 혼합을 진행한 후 비교예 4의 약학적 조성물인 파우더를 수득하였다.

[436] **비교예 5:니클로사마이드의 약학적 조성물 제조**

[437] Mortar Grinder 또는 비드밀(bead mill) 기기의 용기에 각각 니클로사마이드 0.5g 및 HPMC 0.5g 및 poloxamer 0.5g을 투입 하여 혼합을 진행한 후 비교예 5의 약학적 조성물인 파우더를 수득하였다.

[438]

[439] **실험예 1: HPLC 분석**

[440] <실험 방법 및 조건>

[441] □ Niclosamide HPLC 분석 방법

[442] -final update : 2021.04.14

[443] -wavelength : UV 330nm

[444] -column : Poroshell 120 C18 2.7um (21 x 100mm)

[445] -Mobile Phase -> A: 10mM Ammonium acetate(0.1% Formic acid) , B: ACN

[446] - Gradient method

[447]

Time (min)	A (%)	B (%)	Flow (ml/min)	Max. Pressure Limit (bar)
0.0	80.0	20.0	0.400	400.00
0.5	80.0	20.0	0.400	-
5.0	10.0	90.0	0.400	-
5.5	10.0	90.0	0.400	-
5.6	70.0	30.0	0.400	-
10.0	80.0	20.0	0.400	-
15.0	80.0	20.0	0.400	-

[448] -column temperature : 40℃

[449] -injection : 5㎕

[450] -Runtime :15 min

[451] -Bar(pressure) : 280-300 bar

[452] **1) Standard curve sample 전처리 방법**

[453] 니클로사마이드(powder)의 무게를 측정 후 (0.25% TFA)MeOH에 70~75ppm의 농도로 용액을 만들어 sonication 10분간 진행하고 희석용액을 차례대로 만들어(최소 7point) 10분간 교반 후 분석한다. (니클로사마이드 농도 측정은 standard curve로 1~70ppm까지 가능).

[454] **2) 분석 파우더 sampling**

[455] 니클로사마이드 제형 sample(granule) 무게를 측정하여 (0.25% TFA)MeOH에 100ppm의 농도로 용액을 만들어 sonication 10분 뒤, 10분 교반 후 0.2um PTFE filter를 하여 분석한다. (sample 농도 측정은 30~50ppm에서 측정됨).

[456] **3) 원료 함량 측정 및 비교분석**

[457] HPLC 분석(15min 분석)후 integration 및 다른 RT 부근에 검출된 peak가 있는지 확인한다. Report의 area를 확인하여 기존의 표준곡선에 대입하여 함량을 구한다.

[458] **실험예 2: Powder X-ray Diffraction(PXRD)분석**

[459] 기기: Powder X-ray Diffraction (PXRD)

[460] X-ray diffractometer (D/MAXPRINT 2200-Ultima, Rigaku, Japan)

[461] Cu-Kα radiation (λ= 1.5418Å)

[462] 튜브 전압(tube voltage) 40kV, 전류 30mA

[463] X-ray diffractometer는 Rigaku(Japan)사의 D/MAXPRINT 2200-Ultima을 사용하여 측정하였다. X-선을 발생시키는 음극은 Cu 금속을 사용하였으며 Kα선(λ = 1.5418Å)으로 측정범위는 2θ=3~70°, scanning speed: 0.02°/0.2 sec, divergence slit, scattering slit, 그리고 receiving slit은 각각 0.1, 1, 그리고 1 mm로 측정하였다. 튜브 전압(tube voltage)은 40kV, 전류 30mA을 걸었다.

[464] **-평가 기준**

[465] z 축에 대한 one-dimensional (1D) electron density는 다음의 방정식에 의해 계산되어진다.

[466] [방정식 1]

[467] $$\rho(z) = \sum_{l=0}^{\infty} F_{00l} \cos \frac{2\pi l z}{c}$$

[468] 합성을 통해 수득한 파우더를 XRD 회절 패턴을 통해 비교 분석하고, 그에 따른 층간 거리를 브래그의 방정식(Bragg's equation; 하기 방정식 2)을 통하여 계산하였다. 가장 앞에 위치한 peak의 경우 합성한 금속 화합물의 층과 음이온이 존재하는 층의 거리를 포함한 층간 거리를 나타나는 것으로 주요 층간 거리라 할 수 있다.

[469] [방정식 2]

[470] $$n\lambda = 2d\sin\theta$$

[471] (λ=X선의 파장, d=결정의 격자간격, θ=입사각)

[472] 측정된 XRD pattern은 도 3 내지 도 12에 기재하였다.

[473] 도 3에서 (a)는 NIC, (b)는 HT, (c)는 DHT, (d)는 DHT-NIC 복합체에 대한 XRD 그래프이다(*는 impurity, ▼는 periclase(MgO)를 의미한다). 구체적으로, 도 3에서 HT의 2차원적 특성을 갖는 피크(001)는 11.6 °(003) 및 23.3 °(006)에서 각각 나타났다. 이러한 특성 피크는 약 300℃에서 하소 된 후에 pseudo-3D 피크인 넓은 피크로 변환된다. 이러한 변환은 Al^{3+}이온을 포함하는 MgO의 비화학량론적(nonstoichiometric) 페리클레이스(periclase)형성에 의해 나타난다. DHT와 NIC를 하이브리드 시킨 후, DHT- NIC 복합체의 XRD 피크를 보면, DHT 및 NIC의 특징적인 XRD 피크값을 보임을 확인할 수 있었다.

[474] 무정형(amorphous) 및 pseudo-3D구조와 같은 명백한 변화는 상술한 바와 같이 PXRD 분석으로부터 명확히 확인할 수 있었으며, 이러한 XRD 값의 변화로부터 NIC 분자가 더 나는 용해도를 제공하기 위해 효율적으로 DHT에 수용되어 보호될 수 있음을 확인할 수 있는 것이다. 이러한 결과는 향후 연구에서 in-vitro/in-vivo에서의 항 바이러스 효능을 향상시키는데 유용하게 이용될 수 있다.

[475] 또한, 도 11에서는 참조예 3과 참조예 4, 참조예 12 및 14의 XRD 그래프의 변화를 분석하였다.

[476] 도11의 참조예 12 및 5와 참조예 3를 통해 350℃로 하소된 DHT와 HT는 결정구조가 완전히 다르게 나타남을 확인할 수 있다. 즉, 참조예 3의 HT는 매우 결정성이 뛰어나며 HT를 나타내는 11°, 23°, 35°, 38°, 46°, 60°, 62°피크들이 매우 잘 나타나는데, 참조예 4의 경우 350℃ 하소시 MgO 결정들이 생성됨과 함께 이들 구조 사이에 Al이 혼합된 것처럼 존재하여 35°, 43°, 62°의 넓은 범위의 피크(broad peak)의 특징을 갖게 된다(도 10 참조). 이는 결정성이 매우 낮아졌다는 의미는 결정학적으로 c-축 방향 결정성이 감소되었다는 의미로 HT의 적층 구조가 줄어들어 비표면적이 증가하게 되는 특징을 갖게 되며, 잉러한 것은 실험예 4의 결과로부터 확인 가능하다.

[477] 도11의 350℃ 하소된 DHT(참조예4)에 물 첨가시 다시 HT(참조예 3)구조체로

결정구조 재건과정이 진행되는데, 물을 첨가하여 반응시킨 참조예 12에서 확인할 수 있듯이 35°, 43°, 62°의 broad peak를 갖는 DHT의 구조적 특징이 변화되어 11°, 35° 65° 부근의 상변화가 나타나게 된다.

[478] 이러한 현상을 도12의 실시예 1-1로부터 물을 첨가한 참조예 11을 통해 확인할 수 있는데, 도 12의 실시예 1-1의 피크를 살펴보면, DHT 구조체에 니클로사마이드를 반응시킨 복합체 형태를 취하므로, 참조예 4와 같이 35°, 43°, 62°의 broad peak를 갖는 DHT와 올리브색 그래프인 니클로사마이드의 특징적인 피크들이 함께 나타나게 된다. 참조예 4의 DHT-NIC 복합체에 물을 첨가시 다시 HT로 결정구조 재건과정이 진행되는데, 실시예1-1의 원물질이 갖는 니클로사마이드 및 DHT의 피크들에서 상전이로 인한 HT로의 결정구조 재건 과정이 피크에 반영되고, 그 결과로 비교예2의 11°, 35° 65° 부근의 상변화 및 20-30°에서의 피크와 같이 넓은 범위의 피크(broad peak)로 변하는 특징을 갖게 된다.

[479] **실험예 3: TEM 분석**

[480] TEM 분석을 통해 금속 (수)산화물과 하소된 금속 (수)산화물의 구조가 상이함을 확인하였다. 또한, TEM 분석을 통해 하소된 금속 (수)산화물에 난용성 약물이 효과적으로 로딩됨을 확인할 수 있었다.

[481] 구체적으로, 도 17의 A.는 FE-SEM 이미지, B 및 C는 TEM 이미지를 나타낸다. 도 17의 A의 (a) 및 B의 (a)는 참조예 3의 HT로, 하소이전의 hydrotalcite의 구조를 확인할 수 있다. 참조예 3의 HT는 육각형의 단결정 회절패턴(selected-area electron diffraction; SAED)를 가진 균일한 얇은 판(lamellar)구조를 가진다. 도 17 C.(a)에서는 HT구조가 층간 거리가 7.6Å이며, (00l) (여기서, (00l)은 결정학적으로 c-축 방향으로의 높은 결정성을 나타냄) 평면으로 규칙적인 격자 무늬를 가짐을 확인할 수 있다. 이러한 구조는 도 11의 참조예 3의 XRD 데이터 분석의 결과와 대응된다.

[482] 반면, 참조예 4의 DHT의 경우, HT와 같은 정렬된 얇은 층 구조를 가진 것이 아닌, 유사체인(chain-like) 또는 유사채널(channel-like)구조를 취한다. 이는 참조예 3과 같은 HT가 하소후 마그네슘 및 알루미늄 산화물로 변환되었음을 보여준다. 도 17 B의 (b)및 C의 (c)에서 확인할 수 있듯이, DHT의 표면은 HT와 비교하여 규칙성이 감소된 분리된(discrete) 구조를 가진다. 이는 하소 후 HT층에서 탄산염 및 물분자가 부분적으로 소실되었기 때문으로 보인다. 참조예 4의 DHT는 결정학적 c-축을 따라 대체되어 형성된 블록과 터널구조를 통해 구조적으로 형성되며, 도 17 B(b)의 적색 박스에서 확인할 수 있는 것처럼 결정내(intracrystalline) 반점(spotty-ring)이 있는 SAED 패턴을 보이며, 유사 다공성 채널(porous channel-like) 구조를 나타낸다. 이는 하소로 인한 토포태틱 전환(topotactic transformation)이라고 생각된다.

[483] 참조예 4의 DHT 구조와 비교하여, DHT-NIC 복합체(실시예 1-1)의 TEM 이미지를 살펴보면, 도 17의 B.(c) 및 C(c)에서와 같이 DHT 구조에 비해 보다

부드러운 표면을 가지며, SAED 패턴의 경우 보다 분산된 형태의 고리구조를 가짐을 확인 가능하다. 이는 short range에 배열된 비정형성 원자(atom)의 존재를 나타낸다.

[484] 도 17의 TEM 이미지로부터 분자 수준의 니클로사마이드가 성공적으로 DHT의 다공성 채널 구조에 채워져 DHT의 표면에 고르게 증착 되었음을 확인할 수 있다

[485] **실험예 4: Fourier Transform Infrared(FT-IR) 분석**

[486] FT-IR 스펙트럼을 얻기 위해, Jasco FT/IR-6100 spectrometer (Ja- 325 pan) 기기를 사용하였으며, transmission mode (spectral range 4000-400 cm^{-1}, 326 resolution 1 cm^{-1}, 40 scans per spectrum)의 KBr disk method를 사용하였다.

[487] The FT-IR spectra were recorded with a Jasco FT/IR-6100 spectrometer (Ja- 325 pan) by the standard KBr disk method in transmission mode (spectral range 4000-400 cm^{-1}, 326 resolution 1 cm^{-1}, 40 scans per spectrum)

[488] 도 18는 각각 NIC, HT(참조예 3), DHT(참조예 4) 및 DHT-NIC 복합체(실시예 1-1)의 푸리에 변환 적외선 (FT-IR) 스펙트럼에 대한 것이다. NIC의 특징적 피크는 3577cm^{-1}, 3490cm^{-1}, 1650cm^{-1}, 1517cm^{-1} 및 570cm^{-1}에서 나타났으며, 각각 -OH, -NH, -C=O, -NO_2, 및 C-Cl기에 대응된다. HT의 경우 3400cm^{-1}에서 광범위한 피크가 나타나며, 1630 및 1545cm^{-1}에서 피크를 확인 가능하다(도 19 참조). 상기의 피크는 수산화 층과 층간 내의 물에 의한 (O-H) 그룹의 진동에 의해 나타나는 것일 수 있다. 한편, -OH 뿐만 아니라 -CO_3^{2-}의 특정을 갖는 밴드는 하소 단계 이후에 눈에 띄게 감소하는데, 이러한 현상은 TGA 및 DTA 분석에 의해 확인될 수 있다. 구체적으로 도 21의 TGA 및DTA 결과를 살펴보면 350℃에서 8시간동안 calcination 진행 시 물질의 무게 변화를 확인할 수 있는데, 256.49℃까지 승온 되면서 12.72%의 무게 손실 있고 342.95℃까지 승온 하면서 7.143%의 무게 손실이 더 해진다. 그 이후 350℃로 8시간 동안 calcination이 진행되면서 무게 손실이 더 해져 총 37.61%의 무게 손실을 기록한다. 각 온도 상승 구간마다 변곡점이 생기면서 HT의 물리적 변화가 생기는 것을 확인할 수 있으며, 제1 변곡점(256.49℃)까지는 대부분의 물 분자가 소거 되고 제2 변곡점(342.95℃) 진행 시 -OH가 점차 소거 되면서 -O의 형태로 변하며, 온도(350℃)가 유지되면서 점차 -CO_3^{2-}가 감소하게 됨을 알 수 있다. (도 21참조). HT에서 탄산염(carbonate)에 대응되는 1360cm^{-1}에서의 피크는 DHT에서 두개의 피크로 나뉘는 것을 볼 수 있는데(도 19 참조), 이러한 현상은 앞서 설명한 HT에서 DHT로의 전환에 의한 것이다. 또한, 본 실험에서 주목할만한 현상은 -OH 및 -NH에 대응되는 밴드가 DHT-NIC 복합체 구조에서 감소되는 현상인데, 이는 NIC가 성공적으로 DHT에 로드되었음을 확인할수 있는 것이다.

[489] 도 13은 각각 실시예 12-1(파랑), 실시예 12-2(빨강), NIC(올리브) 및 $Mg(OH)_2$ (회색)에 대한 XRD 그래프이다.

[490] 도 14는 각각 실시예 13-1(파랑), NIC(올리브) 및 MgO(회색) 에 대한 XRD 그래프이다.

[491] 도 15는 각각 실시예 14-1(분홍), DTX(초록), 참조예 4(회색) 및 참조예 3(검정))에 대한 XRD 그래프이다.

[492] 도 16은 각각 실시예 16-1(파랑), DTX(초록), MgO(800℃에서 하소된 MgO)(회색) 및 MgO(하소되지 않은 MgO(검정))에 대한 XRD 그래프이다.

[493] **실험예 5: 표면적 및 공극률 분석**

[494] 표면적 및 공극률 분석을 위해 332 BELSORP II mini instrument (Japan) 기기를 사용했으며, 77K(켈빈 온도)에서 실험을 수행하였다.

[495] 측정을 위해, HT 및 DHT는 6시간동안 100 °C에서 degassing 과정을 거쳤으며, NIC-DHT 복합체는 상온(room temperature)에서 12시간동안 degassing을 수행하였다.

[496] 도 22에 HT(참조예 3), DHT(참조예 4) 및 DHT-NIC 복합체(실시예 1-1)의 질소 흡착(adsorption)-탈착(desorption) 등온선에 대한 그래프를 나타내었다.

[497] 각각의 표면적(S_{BET}) 및 총 기공 부피(V_p)값을 BET 방법을 이용하여 도 22의 흡착 등온선으로부터 계산하여 표 7에 기재하였다. 참조예 4의 DHT는 하소가 된 형태에 해당하므로 하소되지 않은 참조예 3의 HT와 비교하여 매우 큰 표면적 값을 가짐을 확인하였다. 이는, 하소에 의해 표면적이 올록볼록(concave-convex)한 구조를 취하기 때문이다. 따라서, 총 기공 부피가 HT에서 DHT로 변화함에 따라 0.0061에서 0.0099 로 증가하였다. 반면에, DHT-NIC 복합체의 표면적 값 및 총 기공 부피값은 DHT와 비교하여 낮아졌는데, 이는 NIC 분자가 불균일한 표면 패턴을 갖는 DHT의 표면에 부착되었기 때문으로 사료된다.

[498] [표7]

구분	S_{BET}(m^2/g)	Vp(cm^3/g)
참조예 3(HT)	9.05	0.0061
참조예 4(DHT)	62.18	0.0099
실시예 1-1(DHT-NIC 복합체)	6.85	0.0035

[499]

[500] 상기 표 7에서 S_{BET}는 BET 식(BET equation)으로 보정하여 계산된 구체적인 표면적 값이고, Vp는 P/P0=0.99에서의 흡착량으로부터 계산된 총 기공 부피이다.

[501] **실험예 5: FE-SEM 분석**

[502] FE-SEM을 이용한 HT, DHT, NIC-DHT의 관찰을 위해, Sigma 300 (Carl 328 Zeiss, Germany) field-emission scanning electron microscope을 이용하였다.

[503] 도 23에 HT(참조예 3), DHT(참조예 4) 및 DHT-NIC 복합체(실시예 1-1)의 전계방사 주사 전자 현미경(FE-SEM) 이미지를 나타내었다. HT는 매끄러운 표면의 판상 형태를 가지며, ~300nm의 직경을 갖는다. 상술한 구조는 층상

물질의 가장 전형적인 형태를 의미한다. 상기 HT를 하소한 형태인 DHT의 형태를 살펴보면, HT 형태의 평균 입자 크기는 거의 유지 되었으나, 상기 HT의 매끄러운 표면 상태와 대비하여 DHT의 표면은 보다 거친 형태를 띄었으며, 이러한 표면 상태의 변화는 하소단계에서 발생하는 HT의 탈수(dehydration) 및 이산화탄소 제거(decarbonation)반응에 의한 것으로 사료된다. 한편, DHT-NIC복합체의 형태는 DHT의 형태를 거의 유지하였으나, DHT와 HT 형태와 비교하여 불균일한 표면을 가짐을 확인하였다. 이는 NIC 입자의 표면 흡착에 의한 것으로 사료된다.

[504] **실험예 6: 입자크기 분석**

[505] 입자크기 분석을 위해 particle size analyzer (ELSZ- 330 2000ZS; Otsuka, Japan)를 사용하였으며, 99.9% 에탄올에 HT, DHT, NIC-DHT를 분산하여 측정하였다. 측정은 3회 반복으로 수행하였다.

[506] 동적 광산란(Dynamic light scattering)분석에 의한 결과 값을 도 24에 나타내었다. HT(참조예 3), DHT(참조예 4) 및 DHT-NIC 복합체(실시예 1-1)의 평균입자 크기는 각각 279.9 ± 35.6, 268.5 ± 23.8 및 292.7 ± 28.3으로 서로 비슷한 크기를 나타내었으며, 이러한 결과는 상기 실험예 5의 FE-SEM 분석 결과와도 일치한다.

[507] 평균 입자 크기가 <300nm범위(DLS 및 FE-SEM 분석에 의함)에 해당하므로, 이러한 결과로부터 상기 분자들은 모두 항-바이러스 치료제로써 이상적으로 사용될 수 있음을 확인하였다. 이는, SARS-CoV-2 바이러스는 작은 입자크기를 갖는데(50-150nm), 그러므로 우리가 목적하는 DHT-NIC 복합체 또한 바이러스가 감염된 세포 내부로 침투 가능 해야 하며, 세포 내로 침투하여 항-바이러스 효과를 발현해야 하기 때문이다.

[508] 본 연구진은 이전에 진행된 연구로부터 hydrotalcite가 관련된 잠재적 내포 작용 메커니즘(potential endocytosis mechanism)을 확립하였다. 따라서, 만약 약물들이 경구적으로 또는 비경구적으로 투여될 경우, NIC와 같이 쉽게 제거되는 약물 후보군을 보호하는 것이 매우 중요함을 확인하였다. 보고된 대부분의 사례에서, NIC는 경구 투여후 매우 낮는 혈장농도를 갖는 것을 확인하였다. 따라서, 경구 또는 비경구 투여 방법에서 NIC를 하소된 금속 (수)산화물과 같은 이상적인 나노 전달체(nanocarrier)을 이용하여 보호하는 것은 NIC의 치료 효과를 향상시키는데 도움이 될 수 있다.

[509] **실험예 8: 금속 (수)산화물-니클로사마이드 복합체를 포함하는 약학적 조성물의 생체 내(in-vivo) 약물동태(pharmacokinetic) 분석**

[510] 생체 내 약물동태 분석은 DHT-NIC 복합체 또는 MgO-NIC 복합체를 이용하여 수행되었다. 상기 DHT-NIC 복합체 또는 MgO-NIC 복합체를 이용한 약학적 조성물(실시예 5 내지 11의 형태 또는 실시예 20 내지 22 및 23-1 내지 23-3)을 햄스터 또는 쥐(rat)에 단일 경구 투여하는 방식으로 수행되었으며, 상기 방식으로 진행 후 혈장 약물 농도 정보를 획득하였다.

[511] 실시예 5의 조성물을 각각 50mg/kg 및 200mg/kg의 용량으로 투여하여 실험을 진행하였다. 더 높은 용량인 200mg/kg의 경우 생체 내에서도 사용 가능하도록 제형의 타당성을 확인하여 진행하였으며, 실시예 20 내지 22 및 실시예 23-1 내지 23-3의 조성물은 각각 각각 30mg/kg의 용량으로 rat에 투여하여 실험을 진행하였다.

[512] 상기 분석에서 실시예 5의 투여 결과는 도 25에 나타내었으며, 실시예 20 내지 22의 투여 결과는 도 39에, 실시예 23-1 내지 23-3의 투여 결과는 도 40에 나타내었다. 도 25의 그래프는 쥐에서의 혈장내 NIC 농도를 시간에 따라 나타낸 것이다. 가장 주요한 약물동태 파라미터는 하기 표 8에 기재하였다.

[513] [표 8]

[514]

Parameters	**Yomesan® (50 mg/kg)	NIC-DHT/Tween 60 (50 mg/kg)	NIC-DHT/Tween 60 (200 mg/kg)
$AUC_{(last)}$ (ng·h/mL)	1096.81 ± 359.28	1823.83 ± 305.26	6819.30 ± 2530.40
C_{max} (ng·h/mL)	155.27 ± 39.92	1350.37 ± 613.98	6316.60 ± 4270.00
T_{max} (h)	4.00 ± 0.89	0.25 ± 0.00	0.25 ± 1.65
$T_{1/2}$ (h)	5.72 ± 6.09	3.19 ± 0.43	2.69 ± 1.46

AUC = area under the plasma concentration–time curve; C_{max} = maximum plasma concentration; T_{max} = time required to reach C_{max}; $t_{1/2}$ = elimination half-life

[515] DHT-NIC 복합체/Tween 60 제제의 AUC 값은 1823.83±305.3ng·h/mL로 상업적으로 판매되는 NIC의 약제인 Yomesan과 비교하여 약1.8배 더 높은 수치임을 확인 할 수 있었다. 또한 상기 DHT-NIC 복합체/Tween 60 제제의 C_{max} 값은 약 1350.4±614.0ng·h/mL로 경구 투여후 0.25h이 경과 후에 나타났다. 따라서, 상기 DHT-NIC 복합체/Tween 60 제제의 T_{max} 값은 Yomesan과 대비하여 약 16배 짧았으며, Yomesan의 경우 T_{max} 값 4h에서의 C_{max}값이 약 155.3±39.9ng·h/mL 이었다.

[516] 상기 표 8의 PK 프로파일은 NIC와 DHT의 비율 및 NIC-DHT 복합체의 투여량을 변화시킴으로써 순차적으로 최적화가 가능함을 시사한다. C_{max}값은 투여량을 50mg/kg 에서 200mg/kg으로 증가시켰을 때 현저하게 향상됨을 확인하였다. 또한 투여량 증가로 인해 AUC의 값이 약 4배로 증가함을 확인하였다. 그러나, NIC가 IC_{50} 값 이상으로 혈장농도가 유지되는데 필요한 시간은 변화하지 않았으며, 약 8시간 동안 유지함을 확인하였다.

[517] 상기 결과값에서, Yomesan과의 비교값은 도 26에 나타내었다.

[518] 또한 상기 분석에서, 계면활성제의 종류 변화에 대한 효과값을 도 27에 기재하였다. Tween 60(실시예 9)에서 HPMC(실시예 6)로 계면활성제를 교환하여 조성물을 제조할 경우, Cmax값이 3.9배, AUC값이 4.7배 향상됨을 확인할 수 있었다.

[519] 도 28는 햄스터 및 쥐(rat)의 종간 비교에 대한 결과 값이다. 같은 약물을 투여하더라도 동물의 종에 따라 혈중의 약물 농도변화가 다른 패턴을 보임을 확인하였다. 실시예 11의 조성물을 중량을 달리하여 각각 햄스터 및 쥐에 투여하였다. 쥐에는 200mg/kg의 중량으로 투여하였으며, 햄스터에는

100mg/kg의 중량으로 투여하였다. 쥐에서 12시간 이상 100ng/mL의 혈중 약물 농도를 지속하였으나, 햄스터에서는 약 6시간 정도만 100ng/mL의 혈중 약물 농도를 지속하였을 확인하였다.

[520] 도 29는 투여 횟수에 따른 혈중 약물 농도 변화에 대한 결과 그래프이다. 실시예 11의 조성물을 햄스터에 각각 12시간 간격으로 2번 투여한 경우와 12시간 간격으로 10번 투여한 그룹을 나누어 측정하였다. 본 연구에서는 투여 횟수에 관계없이 혈중 약물 농도 패턴이 비슷하게 형성됨을 확인 하였다.

[521] 도 30은 조성물의 용량에 따른 혈중 약물 농도 패턴에 대한 결과 그래프 이다. 실시예 11의 조성물을 각각 25mg/kg , 50mg/kg 및 100mg/kg의 용량으로 구분하여 햄스터에 투여 하였다. 도 30의 결과에 따르면, Cmax 및 AUC 값이 조성물의 용량에 비례하여 증감함을 확인 하였다.

[522] 도 31은 본 발명의 실시예 6의 조성물을 rat에 투여하여, 투여량에 따른 혈중 약물 농도 패턴에 대한 결과 그래프이다. 도 26에 따를경우, 본 발명의 실시예 6의 조성물은 Yomesan 대비 1/10이 작은 용량에서는 Yomesan과 비슷한 AUC 값을 보였으나, Cmax값이 약 2배로 높았고, 같은 용량에서는 AUC가 약 5배, Cmax값이 약 10배가 높은 효과를 가짐을 확인하였다. 또한, 실시예 6의 경우 용량이 증가할수록, AUC 및 Cmax값이 증가함을 확인하였다.

[523] 도 32는 Yomesan(NIC), 참조예 13 및 실시예 12의 조성물을 rat에 100mg/kg의 용량으로 단일 경구 투여후에 따른 혈중 약물 농도 패턴에 대한 결과 그래프 대한 결과이다. 도 32에 따르면, 실시예 12의 조성물이 Cmax 값 및 AUC값이 현저히 높음을 확인할 수 있으며, 실시예 12의 조성물은 Yomesan 대비 Cmax 9.3배, AUC 5.8배 높았으며, 단순 HT-NIC 복합체를 HPMC로 코팅한 참조예 13 대비 AUC 2.1배, Cmax 5.4배 높음을 확인할 수 잇었다.

[524] 도 33은 DHT이외, 하소된 금속 (수)산화물 및 금속 산화물과 NIC 복합체를 rat에 100mg/kg의 용량으로 단일 경구 투여후에 따른 혈중 약물 농도 패턴에 대한 결과 그래프 대한 결과이다. 실시예 12-1 및 13의 하소된 $Mg(OH)_2$ 및 MgO와 NIC 복합체 또한, 하소과정으로 인하여 생체내 이용율이 현저히 높아짐을 확인할수 있었다. 실시예 12의 경우 Yomesan 대비 약 11배의 AUC증가율, 및 약 20.5배의 Cmax 증가율을 보였으며, 실시예 13의 경우 Yomesan 대비 약 16.8배의 AUC 증가율 및 약 25배의 Cmax 증가율을 보임을 확인하였다.

[525] 도 34는 무수 유기용매 합성법을 이용한 실시예 19의 DHT-NIC 복합체를 포함하는 약학적 조성물 및 기계화학적으로 합성하는 단계에 의해 제조된 DHT-NIC 복합체를 포함하는 약학적 조성물을 100mg/kg으로 단일 경구 투여후에 따른 혈중 약물 농도 패턴에 대한 결과 그래프 대한 결과이다. 도 34에서 확인할 수 있듯이 무수 유기용매 합성법 및 기계화학적 합성법에 의한 약학적 조성물은 유사한 효과를 가짐을 확인하였다.

[526] 도 39는 약학적 조성물을 제조할 때, 화합물을 금속 (수)산화물 복합체로 형성하여 이용하거나 화합물 자체를 계면활성제등을 이용하여 제형화 하였을

때의 생체이용율 변화의 결과와 관련된 그래프이다. 도 39에서 확인할 수 있듯이, MgO를 사용하지 않은 비교예 5의 경우 생체 이용율이 급감함을 확인 할 수 있었으며, MgO함량이 줄수록 생체이용율이 다소 감소함을 확인할 수 있었다, 구체적으로 니클로사마이드 MgO 및 계면활성제(HPMC6 및 poloxamer)의 비율이 (1:2:2)인 실시예 22의 생체 이용율이 가장 좋음을 확인 할 수 있었다.

[527] 상기 결과에서 확인 가능한, 생체 이용율이 향상된 NIC의 빠른 전신 순환은 SARS-CoV-2 바이러스에 대항하여 초기증상 및 무증상 단계에서 특히 효과적인 치료전략이 될 수 있음을 시사한다.

[528] 우리는 금속 (수)산화물-NIC 복합체/계면활성제로 구성된 조성물의 투여가 사이토크롬-P450 효소에 의한 빠른 장 또는 간 대사를 회피 또는 변경함으로써 생체 이용율을 향상시킬 수 있었다고 가정한다. NIC는 간에서 빠른 분해(fast metabolism)가 이루어지고, 경구투여될 경우 대부분의 NIC가 NIC-glucuronic acid로 변화하면서 제거되는 것은 이미 보고된 사실이다.

[529] 이에, 본 연구에서 수행된 금속 (수)산화물에 NIC를 부착하여 복합체를 형성한 합리적 분자공학 전략은 점막 유착을 더욱 개선시켜, NIC가 림프계까지 유지되는 것을 도울 수 있었으며, 이로 인해 단일 경구 투여 후에도 높은 혈장농도를 달성가능 하였으며, 이러한 결과는 강조되어야 한다. 우리가 아는 한, 현재 연구는 8시간동안 NIC를 IC_{50}을 초과하는 혈장농도로 유지가능한 NIC의 경구 투여가능한 제제 형태의 약물동태를 설명하는 최초의 연구이다.

[530] 또한, 본 발명의 상술한 하소된 금속(수)산화물-NIC 복합체/계면활성제로 구성된 조성물의 의학적 적용을 고려하면, 경구 투여되는 대부분의 약물들이 전신 순환계(systemic circulation)에 들어간다고 가정한 경우 상기 조성물은 IC_{100}을 초과하는 최대 치료 NIC 농도 또한 달성할 수 있었다. 제작된 상술한 하소된 금속(수)산화물-NIC 복합체/계면활성제로 구성된 조성물은 흥미롭게도 혈장에서 8시간까지 치료농도를 유지할 수 있었음을 확인 가능하다(도 25,도 39 및 도 40 참조).

[531] **실험예 9: 금속 (수)산화물의 함량에 따른 니클로사마이드 복합체를 포함하는 약학적 조성물의 생체 내(in-vivo) 약물동태(pharmacokinetic) 분석**

[532] 금속 (수)산화물의 함량의 생체 내 약물동태에의 영향력을 확인하기 위해 MgO의 함량에 따른 AUC 값 변화를 확인하는 실험을 설계하였다. 생체 내 약물동태 분석은 MgO-NIC 복합체를 이용하여 수행되었다. 상기 MgO-NIC 복합체를 이용한 약학적 조성물(실시예 5 내지 11의 형태 또는 실시예 20 내지 24)형성하면서 MgO 함량을 변화시킨 실시예를 제조하였다(실시예 23-1 내지 23-3 참조). 이를 햄스터 또는 쥐(rat)에 단일 경구 투여하는 방식으로 수행되었으며, 상기 방식으로 진행 후 혈장 약물 농도 정보를 획득하였다.

[533] 실시예 23-1내지 23-3의 조성물을 각각 30mg/kg의 용량으로 투여하여 실험을 진행하였다.

[534] 상기 분석결과는 도 40에 나타냈다. MgO의 함량이 커질수록 AUC 효과가

비례하여 증가함을 확인할 수 있었다. 이는 생체이용율 향상에 있어 MgO가 중요한 역할을 함을 확인할 수 있는 결과였다.

[535] **실험예 10: 금속 (수)산화물-도세탁셀 복합체를 포함하는 약학적 조성물의 생체 내(in-vivo) 약물동태(pharmacokinetic) 분석**

[536] 생체 내 약물동태 분석은 DHT-도세탁셀 복합체를 포함하는 약학적 조성물을 이용하여 수행되었다. 상기 DHT-도세탁셀 복합체를 포함하는 약학적 조성물을 쥐(rat)에 단일 경구투여하는 방식으로 수행되었으며, 상기 방식으로 진행 후 혈장 약물 농도 정보를 획득하였다. 상기 생체 내 약물동태 연구는 상기 DHT-도세탁셀 복합체를 포함하는 약학적 조성물을 HPMC로 코팅하여 도세탁셀(DTX)를 경구 투여 가능한 조성물(실시예 14 및 실시예 16)로 하여 진행되었다.

[537] 또한, 상기 실시예 14 및 16 각각의 조성물을 각각 40mg/kg의 용량으로 10mL/kg의 용액량만큼 5% tween 용액에 녹여 단회 경구투여 하였으며, 그 결과를 도 35 및 36에 나타내었고, 구체적인 데이터 값은 하기 [표 9]에 기재하였다.

[538] [표 9]

[539]

PK Parameters	Docetaxel PO 40 mg/kg		
	Docetaxel	실시예 14	실시예 16
AUC(last)	47.46	571.89	663.25
Cmax	5.26	268.41	388.72
Tmax	0.50	1.00	1.00
$t_{1/2}$	9.41	24.33	17.41

[540] 대조군은 추가적인 제형화가 없는 도세탁셀만을 40mg/kg의 용량으로 투여한 것이며, 단순히 도세탁셀을 투여한 경우보다 본원발명의 실시예 14 및 16의 약학적 조성물을 투여한 경우 대조군에 비해 생체이용율(bioability)가 10배 이상 상승함을 확인할 수 있었다. 상기 표 9의 결과값에서 확인할 수 있듯이 도세탁셀은 경구투여할 경우 생체이용률이 낮다. Rat을 이용한 경구 투여실험에서 도세탁셀의 AUC는 47.46, Cmax는 5.25이었으나 실시예 14, 16과 같이 유무기 하이브리드 기술을 적용할 경우 AUC는 각각, 12배, 14배 상승하였으며 Cmax는 각각 51배, 74배 상승함을 확인하였다. 따라서 생체이용률이 낮아 경구제형으로 개발되는데 어려움이 있었던 도세탁셀도 유무기 하이브리드 기술을 적용하여 생체이용률을 비약적으로 상승 가능함을 확인하였다.

[541] **실험예 11: 물에 대한 용해도 0.01 이상 및/또는 히드록시기를 포함하지 않는 화합물을 포함하는 금속 (수)산화물의 약학적 조성물의 생체 내(in-vivo)**

약물동태(pharmacokinetic) 분석

[542] 생체 내 약물동태 분석은 화합물 자체와 이를 금속 (수)산화물 복합체로 형성하여 제조된 약학적 조성물(비교예 2 내지 4)을 이용하여 수행되었다.

[543] 5-FU, lipoic acid 및 artesunate 각각과, 비교예 2, 비교예 3 및 비교예 4의 약학적 조성물을 햄스터 또는 쥐(rat)에 단일 경구투여하는 방식으로 수행되었으며, 상기 방식으로 진행 후 혈장 약물 농도 정보를 획득하였다.

[544] 또한, 상기 화합물 및 비교예 2 내지 4 약학적 조성물을 각각 40mg/kg의 용량으로 투여하여 실험을 진행하였으며, 그 결과를 도 41 내지 43에 나타내었다.

[545] 대조군은 추가적인 제형화가 없는 5-FU, lipoic acid 및 artesunate 각각을 40mg/kg의 용량으로 투여한 것인데, 상기 5-FU, lipoic acid 및 artesunate의 화합물의 경우 화학 구조식 또는 이들의 물에 대한 용해도적 특징으로 인해 MgO를 이용하여 금속 (수)산화물 복합체로 제조하였음에도, 이들 화합물의 생체 이용률이 향상되지 않았음을 확인할 수 있었다.

[546] **실험예 12: 약물방출 실험**

[547] 약물방출 실험은 2% Tween60을 추가한 500mL의 인공장액(pH6.8)을 이용하여 37℃ 조건에서 진행되었다. 실시예 6(D56H), 실시예 12-1($Mg(OH)_2$), 실시예 13(MgO), 참조예 13(HT) 및 비교예 1(Yomesan)을 이용하여 실험을 진행하였다.

[548] 도 37을 참고하면, Yomesan 대비 금속 (수)산화물에 로딩한 NIC 방출율이 더 높음을 알 수 있으며, 참조예 13 대비 하소된 금속 (수)산화물에 로딩한 NIC 방출율이 더 증가함을 확인할 수 있었다.

[549] 약물방출 결과로부터 본 발명의 금속 (수)산화물 복합체를 이용할경우 난용성 약물의 생체 내 이용율(bioability)가 더 높아짐을 확인할 수 있다.

[550] **실험예 13: 항바이러스 효능 테스트**

[551] 시험 모델: golden Syrian hamster

[552] 투여약물: D24T (CP-COV03)

[553] 약물용량: 25mg/kg

[554] 투여액량: 20mL/kg

[555] 실시예 11의 조성물을 코로나19 바이러스(SARS-CoV2)에 감염시킨 햄스터에 감염 다음날부터 4시간 간격으로 경구 투여하였다. 햄스터 감염 이틀 째(투약 하루 후), 햄스터에서 채혈한 혈액을 RT-qPCR로 분석한 결과 감염대조군(무처치군)에 비해 혈액 중 바이러스 농도(viral RNA concentration)이 유의하게(ANOVA, $P<0.05$) 감소하였음을 확인하였다(도 38 참조). 한편, 비교예 1의 Yomesan을 25mg/kg를 투여한 군은 낮은 생체 이용율(bioavailability)에 의해 혈액 중 바이러스 농도가 감소하지 않았음을 확인하였다(도 38 참조).

[556] **실험예 14: 항바이러스 효능 테스트**

[557] 시험 모델: golden Syrian hamster

[558] 투여약물: 실시예 24

[559] 약물용량: 20,40 및 80mg/kg

[560] 투여액량: 20mL/kg

[561] 실시예 24의 조성물의 경우 상기 각각의 약물 용량에 기초하였으며, 비교예 5의 조성물의 경우 80mg/Kg의 투여용량으로 코로나19 바이러스(SARS-CoV2)에 감염시킨 후 감염 6시간 이후부터12시간 간격으로 약물을 투여 하였고, 감염 후 4일 째 모델을 해부하였다. 햄스터 해부 후 폐에 대한 육안관찰, 폐조직 병변도 관찰 및 viral load 측정 등을 수행하였고 이 결과를 도 44 내지 48에 나타내었다.

[562] SARS-CoV-2 감염에 의해 폐렴이 진행되면 폐병변이 발생하는데, 감염되지 않은 햄스터 대조군(NC;negative control) 및 감염된 햄스터 대조군(VC; vehicle control)을 비교하여 감염되지 않은 햄스터의 폐 병변수치를100, 감염된 햄스터의 폐 병변 수치를 1로 산정하였다. 비교예 5의 경우 80mg/kg를 투여했음에도 불구하고 폐 병변 개선율이4.1%에 불과하였다. 한편 실시예24의 경우CP-COV03용량을 증가함에 따라, 폐병변 개선율이 증가하였으며80mg/kg일 때 폐 병변이31.6% 개선되었음을 확인하였다 (도 44참조).

[563] 또한, 해부하여 적출한 폐의 조직을 고정 및 염색하여 세부관찰 및 병리소견에 따른injury score(손상도)를 산출하여 도 45에 기재하였다. 감염된 햄스터(VC)의 경우 폐 손상도가1.13이었으며, 비교예 5의 경우 80mg/kg를 투여해도injury score가 크게 개선되지(낮아지지) 않았다(injury score: 1.05). 한편, 실시예 24의 경우, 용량이 증가함에 따라injury score가 낮아졌으며 특히80mg/kg를 투여했을 경우injury score가 0.86까지 낮아지는 것으로 현저히 개선된 효과를 보임을 확인하였다(도 45 참조)

[564] 마지막으로, 폐 조직에서의 바이러스 수치(viral load)를 RT-qPCR로 정량 하여 그 결과를 도 46에 기재하였다. 비교예 5를 투여한 투여군의 바이러스 수치는 큰 편차를 보였으며,대조군(VC)와 비교하여 바이러스 수치가 낮아졌는지 여부가 불확실하였다. 한편, 실시예 24의 경우 뚜렷한 항 바이러스 활성을 보였으며, 용량 증가에 의해 바이러스 수치가 낮아짐을 보였다(도 46 참조).

청구범위

[청구항 1] 금속 (수)산화물; 및 화합물 내 적어도 1개 이상의 히드록시기를 포함하는 화합물 또는 이의 염을 포함하되,
상기 금속 (수)산화물은 하기 화학식 3 내지 5로 표시되는 화합물에서 선택되는 1종 이상인 것인,
금속 (수)산화물 복합체.

[화학식 3]

$[(M^{2+}_{(1-x)}M^{3+}_{x}(OH)_2)\cdot((A^{n-})_z)]\cdot yH_2O$

(상기 화학식 3에서,
M^{2+}은 Mg^{2+}, Ni^{2+}, Cu^{2+}, Co^{2+} 및 Zn^{2+}로 이루어진 군 중에서 선택된 2가 금속 양이온이며,
M^{3+}는 Al^{3+}, Fe^{3+}, V^{3+}, Ti^{3+}, Mn^{3+} 및 Ga^{3+}로 이루어진 군 중에서 선택된 3가 금속 양이온이며,
x는 0초과 0.5이하의 범위를 갖은 수이며,
A는 CO_3^{2-}, NO_3^-, Br^-, Cl^-, SO_4^{2-}, HPO_4^{2-} 및 F^- 로 이루어진 군에서 선택되는 음이온 이며,
n은 음이온 A의 전하수이며,
n은 0.5이상 2이하의 범위를 갖는 수이고,
z는 0이상 1이하의 범위를 갖는 수이고,
y는 0을 초과하는 양수이다.)

[화학식 4]

$[(M^{2+}(OH)_{2-x})\cdot((A^{n-})_z)]\cdot yH_2O$

(상기 화학식 4에서,
M^{2+}은 Mg^{2+}, Ni^{2+}, Cu^{2+}, Co^{2+} 및 Zn^{2+}로 이루어진 군 중에서 선택된 2가 금속 양이온이며,
x는 0이상 0.4이하의 범위를 갖는 수이며,
A는 CO_3^{2-}, NO_3^-, Br^-, Cl^-, SO_4^{2-}, HPO_4^{2-} 및 F^- 로 이루어진 군에서 선택되는 음이온이며,
n은 음이온 A의 전하수이며,
n은 0이상 2이하의 범위를 갖는 수이고,
z는 0이상 1이하의 범위를 갖는 수이고,
y는 0을 초과하는 양수이다.)

[화학식 5]

$[(M^{2+}(O)_{2-x})\cdot((A^{n-})_z)]\cdot yH_2O$

(상기 화학식 5에서,
M^{2+}은 Mg^{2+}, Ni^{2+}, Cu^{2+} 또는 Zn^{2+}이며,
x는 1이상 2 미만의 수이며,

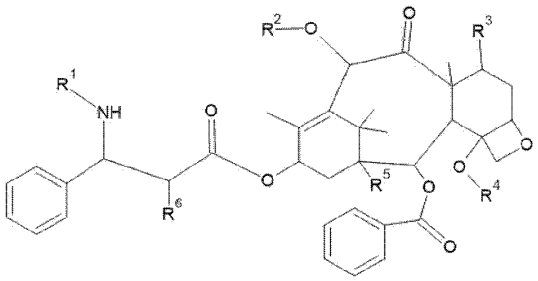
A는 CO_3^{2-}, NO_3^-, Br^-, Cl^-, SO_4^{2-}, HPO_4^{2-} 및 F^- 로 이루어진 군에서 선택되는 음이온이며,
n은 음이온 A의 전하수이며,
n은 0이상 2이하의 범위를 갖는 수이고,
z는 0이상 1이하을 범위를 갖는 수이고,
y는 0을 초과하는 양수이다.)

[청구항 2] 청구항 1에 있어서,
상기 화합물 내 적어도 1개 이상의 히드록시기를 갖는 화합물 또는 이의 염은 물에 대한 용해도가 0.01mM 미만인 것인,
금속 (수)산화물 복합체.

[청구항 3] 청구항 1에 있어서,
화합물 내 1개 이상의 히드록시기를 포함하는 화합물 또는 이의 염은 니클로사마이드(niclosamide), 로페라미드(loperamide), 펜플루디올(penfluridol), 시클레소니드(ciclesonide), 옥시클로나자이드(oxyclozanide), 디하이드로감보그산(dihydrogambogic acid), 오사진(osajin), 루스트롬보팍(lusutrombopag), 이소오사진(isoosajin), 이바카프토어(ivacaftor), 트리파라놀(triparanol), 드로록시펜(droloxifene), 로피나비어(lopinavir), 도세탁셀(Docetaxel), 비타민 A(vitamin A), 이데베논(idebenone), 파클리탁셀(Paclitaxel), 풀베스트란트(Fulvestrant), 프로부콜 (probucol), 독소루비신(doxorubicin), 겜시타빈(gemcitabine), 케르세틴(quercetin), 시아니딘(cyanidin), 델피니딘(delphinidin), 말비딘(malvidin), 펠라르고니딘(pelargonidin), 페투니딘(petunidin), 커큐민(curcumin), 에피갈로카테킨 갈레이트(epigallocatechin-3-gallate), 제니스테인(genistein), 레스베라트롤(resveratrol), 에스트라디올(estradiol), 캄프토테신(camptothecin), 포도필로톡신(podophyllotoxin), 랄록시펜(raloxifene), 토포테칸(topotecan), 보르테조미브(bortezomib), 네틸마이신(netilmicin), 브라나플람(branaplam), 및 스피라마이신(spiramycin)에서 선택되는 1종 이상을 포함하는 것인,
금속 (수)산화물 복합체.

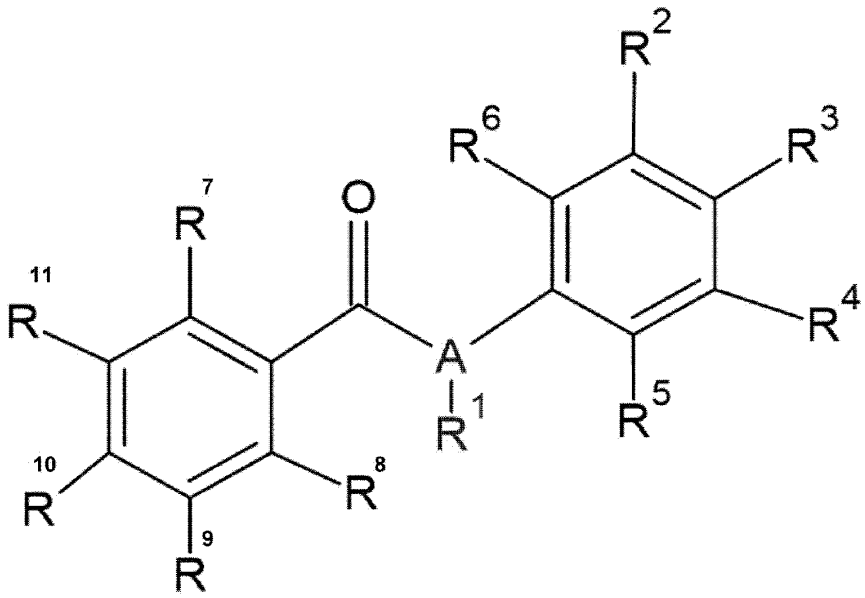
[청구항 4] 청구항 1에 있어서,
상기 화합물 내 적어도 1개 이상의 히드록시기를 갖는 화합물은 화학식 1 또는 화학식 2로 표시되는 화합물에서 선택되는 1종 이상의 화합물인 것인,
금속 (수)산화물 복합체.

[화학식 1]



(상기 화학식 1에서,
R^1 내지 R^6는, 각각 독립적으로,
수소원자,할로겐원자,히드록시기,메톡시기,에스테르기 또는 니트로기이며,
상기 R^1 내지 R^6 중 적어도 1개 이상은 히드록시기이다.)

[화학식 2]



(상기 화학식 2에서,
A는 질소원자 또는 산소원자 이며,
R^1은 상기 A가 질소원자인 경우 수소원자, 할로겐원자, 히드록시기, 알킬기 일 수 있으며, 상기 A가 산소원자인 경우 치환기를 갖지 않으며,
R^2 내지 R^{11}는, 각각 독립적으로,
수소원자,할로겐원자,히드록시기,메톡시기,에스테르기, 아실기, 또는 니트로기이며,
상기 R^1 내지 R^{11} 중 적어도 1개 이상은 히드록시기이다.)

[청구항 5] 청구항 1에 있어서,
상기 금속 (수)산화물 복합체는 바이러스성 감염 질환, 염증성 질환 및

악성종양 질환 중 어느 하나 이상의 질환의 예방 또는 치료용인 것인,
금속 (수)산화물 복합체.

[청구항 6] 금속 (수)산화물; 화합물 내 적어도 1개 이상의 히드록시기를 포함하는 화합물 또는 이의 염; 및 첨가제를 포함하며,
상기 금속 (수)산화물은 하기 화학식 3 내지 5로 표시되는 화합물에서 선택되는 1종 이상인 것인,
약학적조성물.

[화학식 3]

$[(M^{2+}_{(1-x)}M^{3+}_{x}(OH)_2)\cdot((A^{n-})_z)]\cdot yH_2O$

(상기 화학식 3에서,
M^{2+}은 Mg^{2+}, Ni^{2+}, Cu^{2+}, Co^{2+} 및 Zn^{2+}로 이루어진 군 중에서 선택된 2가 금속 양이온이며,
M^{3+}는 Al^{3+}, Fe^{3+}, V^{3+}, Ti^{3+}, Mn^{3+} 및 Ga^{3+}로 이루어진 군 중에서 선택된 3가 금속 양이온이며,
x는 0초과 0.5이하의 범위를 갖은 수이며,
A는 CO_3^{2-}, NO_3^-, Br^-, Cl^-, SO_4^{2-}, HPO_4^{2-} 및 F^- 로 이루어진 군에서 선택되는 음이온 이며,
n은 음이온 A의 전하수이며,
n은 0.5이상 2이하의 범위를 갖는 수이고,
z는 0이상 1이하의 범위를 갖는 수이고,
y는 0을 초과하는 양수이다.)

[화학식 4]

$[(M^{2+}(OH)_{2-x})\cdot((A^{n-})_z)]\cdot yH_2O$

(상기 화학식 4에서,
M^{2+}은 Mg^{2+}, Ni^{2+}, Cu^{2+}, Co^{2+} 및 Zn^{2+}로 이루어진 군 중에서 선택된 2가 금속 양이온이며,
x는 0이상 0.4이하의 범위를 갖는 수이며,
A는 CO_3^{2-}, NO_3^-, Br^-, Cl^-, SO_4^{2-}, HPO_4^{2-} 및 F^- 로 이루어진 군에서 선택되는 음이온이며,
n은 음이온 A의 전하수이며,
n은 0이상 2이하의 범위를 갖는 수이고,
z는 0이상 1이하의 범위를 갖는 수이고,
y는 0을 초과하는 양수이다.)

[화학식 5]

$[(M^{2+}(O)_{2-x})\cdot((A^{n-})_z)]\cdot yH_2O$

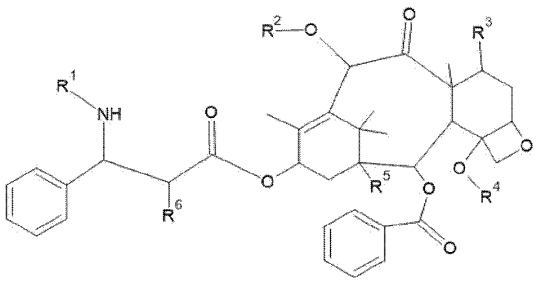
(상기 화학식 5에서,
M^{2+}은 Mg^{2+}, Ni^{2+}, Cu^{2+} 또는 Zn^{2+}이며,
x는 1이상 2 미만의 수이며,

A는 CO_3^{2-}, NO_3^-, Br^-, Cl^-, SO_4^{2-}, HPO_4^{2-} 및 F^- 로 이루어진 군에서 선택되는 음이온이며,
n은 음이온 A의 전하수이며,
n은 0이상 2이하의 범위를 갖는 수이고,
z는 0이상 1이하을 범위를 갖는 수이고,
y는 0을 초과하는 양수이다.)

[청구항 7] 청구항 6에 있어서,
상기 화합물 내 1개 이상의 히드록시기를 포함하는 화합물 또는 이의 염은 니클로사마이드(niclosamide), 로페라미드(loperamide), 펜플루디올(penfluridol), 시클레소니드(ciclesonide), 옥시클로나자이드(oxyclozanide), 디하이드로감보그산(dihydrogambogic acid), 오사진(osajin), 루스트롬보팍(lusutrombopag), 이소오사진(isoosajin), 이바카프토어(ivacaftor), 트리파라놀(triparanol), 드로록시펜(droloxifene), 로피나비어(lopinavir), 도세탁셀(Docetaxel), 비타민 A(vitamin A), 이데베논(idebenone), 파클리탁셀(Paclitaxel), 풀베스트란트(Fulvestrant), 프로부콜 (probucol), 독소루비신(doxorubicin), 겜시타빈(gemcitabine), 케르세틴(quercetin), 시아니딘(cyanidin), 델피니딘(delphinidin), 말비딘(malvidin), 펠라르고니딘(pelargonidin), 페투니딘(petunidin), 커큐민(curcumin), 에피갈로카테킨 갈레이트(epigallocatechin-3-gallate), 제니스테인(genistein), 레스베라트롤(resveratrol), 에스트라디올(estradiol), 캄프토테신(camptothecin), 포도필로톡신(podophyllotoxin), 랄록시펜(raloxifene), 토포테칸(topotecan), 보르테조미브(bortezomib), 네틸마이신(netilmicin), 브라나플람(branaplam), 및 스피라마이신(spiramycin)에서 선택되는 1종 이상을 포함하는 것인,
약학적 조성물.

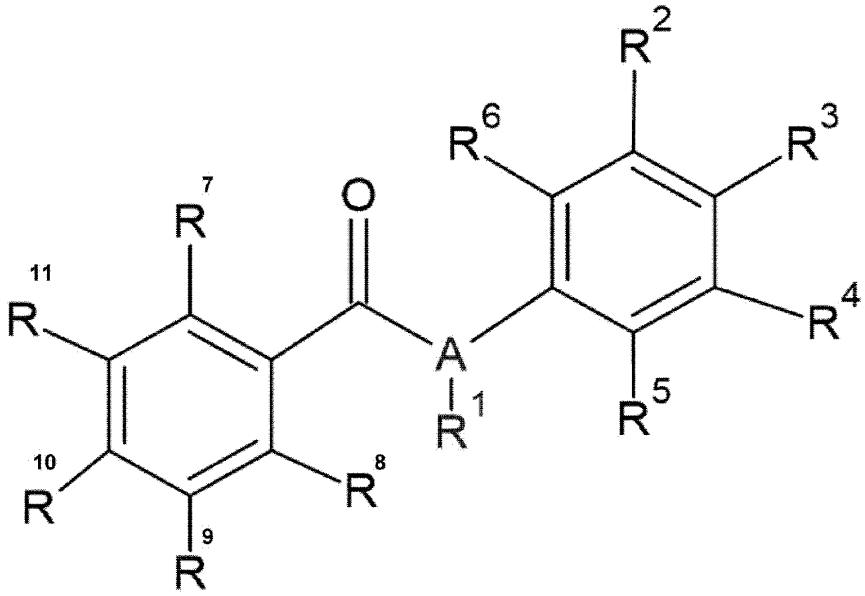
[청구항 8] 청구항 6에 있어서,
상기 화합물 내 적어도 1개 이상의 히드록시기를 포함하는 화합물 또는 이의 염은 화학식 1 또는 2로 표시되는 화합물에서 선택되는 화합물 중 1종 이상인 것인,
약학적조성물.

[화학식 1]



(상기 화학식 1에서,
R1 내지 R6는, 각각 독립적으로,
수소원자,할로겐원자,히드록시기,메톡시기,에스테르기 또는
니트로기이며,
상기 R1 내지 R6 중 적어도 1개 이상은 히드록시기이다.)

[화학식 2]



(상기 화학식 2에서,
A는 질소원자 또는 산소원자 이며,
R1은 상기 A가 질소원자인 경우 수소원자, 할로겐원자, 히드록시기,
알킬기 일 수 있으며, 상기 A가 산소원자인 경우 치환기를 갖지 않으며,
R2 내지 R11는, 각각 독립적으로,
수소원자,할로겐원자,히드록시기,메톡시기,에스테르기, 아실기, 또는
니트로기이며,
상기 R1 내지 R11 중 적어도 1개 이상은 히드록시기이다.)

[청구항 9] 청구항 6 있어서,
상기 약학적 조성물 총 100중량 %에 대해서, 금속 (수)산화물 10 내지 60 중량%, 화합물 또는 이의 염 0.1 내지 60 중량% 및 첨가제 10 내지 85 중량%로 포함되는 것인,
약학적 조성물.

[청구항 10] 청구항 6 있어서,
상기 첨가제는 계면활성제인 것인,
약학적 조성물.

[청구항 11] 청구항 6 있어서,

상기 금속(수)산화물 및 화합물 내 적어도 1개 이상의 히드록시기를 포함하는 화합물 또는 이의 염은 1: 0.1 내지 10의 비율로 포함되는 것인, 약학적 조성물.

[청구항 12] 청구항 6에 있어서,
상기 약학적 조성물은 바이러스성 감염 질환, 염증성 질환 및 악성종양 질환 중 어느 하나 이상의 질환의 예방 또는 치료용인 것인,
약학적 조성물.

[청구항 13] 청구항 6에 있어서,
상기 계면활성제는 폴리옥시에틸렌 소르비탄 지방산 에스터계((polyoxyethylene sorbitan fatty acid esters), 폴록사머(poloxamer)계, 레시틴계(lecithin), 글리세롤 지방산 에스터계(glycerol fatty acid esters), 소르비탄 지방산 에스터계(sorbitan fatty acid esters), PEG계, 증점제(Long chain of sugar), 안정제계(Gum), 겔화제계(Gelling agent), 증점 다당류계 및 소디엄 도데실 설페이트에서 선택되는 1종이상인 것인,
약학적 조성물.