

(12) 특허협력조약에 의하여 공개된 국제출원

(19) 세계지식재산권기구
국제사무국

(43) 국제공개일
2016년 9월 29일 (29.09.2016)



(10) 국제공개번호
WO 2016/153226 A2

- (51) 국제특허분류:
A61K 47/48 (2006.01) A61K 49/00 (2006.01)
A61K 47/02 (2006.01) A61K 51/12 (2006.01)
A61K 47/30 (2006.01) A61K 9/08 (2006.01)
- (21) 국제출원번호: PCT/KR2016/002757
- (22) 국제출원일: 2016년 3월 18일 (18.03.2016)
- (25) 출원언어: 한국어
- (26) 공개언어: 한국어
- (30) 우선권정보:
10-2015-0039265 2015년 3월 20일 (20.03.2015) KR
- (71) 출원인: 이화여자대학교 산학협력단 (EWha UNIVERSITY - INDUSTRY COLLABORATION FOUNDATION) [KR/KR]; 03760 서울시 서대문구 이화여대길 52, Seoul (KR). (주)씨엔팜 (CNP Pharm Co., Ltd.) [KR/KR]; 03760 서울시 서대문구 이화여대길 52, 종합과학관 비동 455, Seoul (KR).
- (72) 발명자: 최진호 (CHOY, Jin Ho); 06000 서울시 강남구 압구정로 113, 27동 301호, Seoul (KR). 최고은 (CHOI, Go Eun); 04143 서울시 마포구 마포대로 143, 2동 2009호, Seoul (KR). 박대환 (PARK, Dae Hwan); 34419 대전시 대덕구 비래서로 10번길 21, 105동 1007호, Daejeon (KR). 김호준 (KIM, Ho Jun); 04389 서울시 용산구 한강대로 26, 102동 1214호, Seoul (KR).

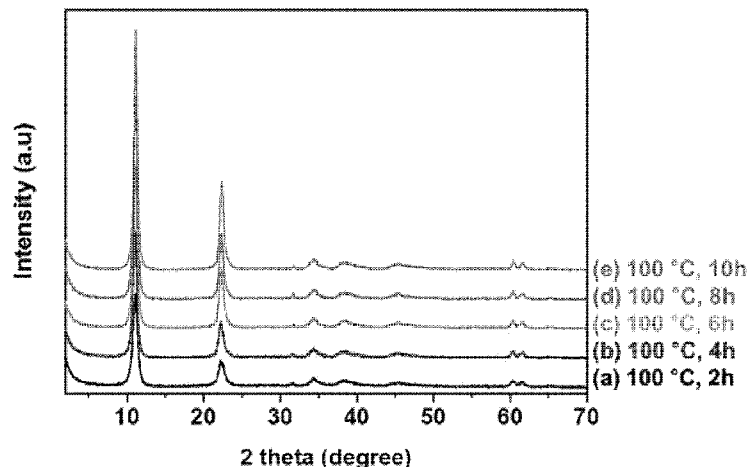
- (74) 대리인: 손민 (SON, Min); 06302 서울시 강남구 양재천로 163 6층 한얼국제특허사무소, Seoul (KR).
- (81) 지정국 (별도의 표시가 없는 한, 가능한 모든 종류의 국내 권리의 보호를 위하여): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JP, KE, KG, KN, KP, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.
- (84) 지정국 (별도의 표시가 없는 한, 가능한 모든 종류의 역내 권리의 보호를 위하여): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), 유라시아 (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), 유럽 (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

공개:

- 국제조사보고서 없이 공개하며 보고서 접수 후 이를 별도 공개함 (규칙 48.2(g))

(54) Title: INORGANIC POLYMER HYBRID COLLOIDAL COMPOUND AND PREPARATION METHOD THEREFOR

(54) 발명의 명칭: 무기 고분자 하이브리드 콜로이드 화합물 및 그의 제조 방법



(57) Abstract: The present invention relates to an inorganic polymer hybrid colloidal compound and a preparation method therefor and, more specifically, to: an inorganic polymer hybrid colloidal compound exhibiting uniform particle size and shape and having a zeta potential of (+) 25 mV or more or (-) 25 mV or less through the hydrothermal synthesis of an inorganic salt in the presence of a bioactive molecule; a preparation method therefor; and a pharmaceutical composition containing the same. According to the present invention, the supramolecular hybrid colloidal compound has stable colloidal physical properties, and thus can be widely utilized in an active ingredient material transfer technique in various fields such as pharmacology, medicine, cosmetics, agricultural chemicals and food.

(57) 요약서:

[다음 쪽 계속]



WO 2016/153226 A2



본 발명은 무기 고분자 하이브리드 콜로이드 화합물 및 그의 제조방법에 관한 것으로, 보다 상세하게는, 생리활성 분자의 존재 하에서 무기질 염류의 수열합성을 통해, 균일한 입도와 형상을 나타내며 제타 전위가 (+) 25 mV 이상 또는 (-) 25 mV 이하인 것을 특징으로 하는 무기 고분자 하이브리드 콜로이드 화합물 및 그의 제조방법과 이를 포함한 약제학적 조성물에 관한 것이다. 본 발명에 따른 초분자성 하이브리드 콜로이드 화합물은 안정한 콜로이드 물성을 가짐으로 인해, 약학, 의학, 화장품, 농약, 식품 등의 다양한 분야에서 유효 성분 물질의 전달 기술에 널리 활용될 수 있다.

명세서

발명의 명칭: 무기 고분자 하이브리드 콜로이드 화합물 및 그의 제조 방법

기술분야

- [1] 본 발명은 무기 고분자 하이브리드 콜로이드 화합물 및 그의 제조방법에 관한 것이다.

[2]

배경기술

- [3] 콜로이드는 다상계 시스템으로 1 나노미터에서 10 마이크로미터 이하의 크기를 갖는 고체 입자 및 액체가 다른 용매에 분산되어 있는 것을 가리킨다. 콜로이드는 다상계이지만, 거시적인 관점에서 균일한 성질을 보이는 이유는 미세한 콜로이드 입자가 분산계에 안정하게 분산되어 있기 때문이다. 콜로이드 입자는 분산용액 상에서 입자 간의 정전기, 입체장애 또는 정전기-입체장애를 포함한 상호반발력에 의해 안정하게 분산되어, 입자와 분산매와의 밀도차이에서 오는 입자의 침강 또는 부유현상, 그리고 입자 사이의 정전기적 뭉침 현상에 의한 안정성 저하를 막을 수 있다(Korean Chem. Eng. Res., 2008, 46, 647-659). 콜로이드 입자는 지름이 1 나노미터 내지 1 마이크로미터의 구상입자로 되어 있을 때 일반적으로 안정하다고 하지만, 긴 사슬 모양 분자의 화합물에서는 그 표현이 적합하지 않은 경우가 있다. 따라서, 액체 속에 부유하는 콜로이드 입자들의 표면 대전량 정도를 나타내는 지표인 제타 전위(Zeta Potential) 수치를 통해 콜로이드 시스템의 안정성을 나타낼 수 있는데, 제타 전위 값이 (+) 25 내지 30 mV 이상 또는 (-) 25 내지 30 mV 이하일 경우를 통상적으로 콜로이드가 안정하다고 알려져 있다.
- [4] 콜로이드는 입자를 구성하는 성분에 따라 크게 유, 무기, 금속, 반도체 및 생체 콜로이드로 구분할 수 있는데, 유, 무기 콜로이드를 함유한 나노 복합재료는 이미 기계적 물성이 향상된 나노소재로서 많은 응용이 있어 왔으며, 자성을 지닌 금속 나노 콜로이드의 경우에는 의료용 조영제 및 약물전달체로 연구가 활발히 진행되고 있고, 양자점(quantum dot) 등의 광학적 발광이 가능한 콜로이드는 디스플레이용 고효율성 소재로의 적용이 가능하다. 콜로이드 입자 중에 대표적인 예는 실리카 콜로이드 입자로 보통 졸-겔법(sol-gel method)을 이용하여 주로 제조한다. 이 경우에 실리카 전구체의 가수분해와 축중합 반응을 통하여 간단히 고순도의 단분산 구형 콜로이드 입자를 제조할 수 있으며, 표면 개질(surface modification)을 통해서 콜로이드 입자 분산계 내에서 콜로이드 입자의 특성을 효과적으로 바꾸거나, 새로운 특성을 부여할 수 있다. 이를 통해서, 촉매, 세라믹, 염료, 제약, 그리고 유화 및 정밀 화학 분야에 기초가 되는 많은 연구들이 수행되어 왔다.

- [5] 특히, 생물학적 이용에 있어서, 콜로이드 형태의 생리활성분자 화합물은 고형 형태와는 달리 이미 용해, 분해되어 있기 때문에 사이즈가 작은 입자와 더 큰 표면적을 가지고 있어 섭취하면 흡수가 더 좋은 것으로 보고되고 있다.
- [6] 대한민국 등록특허 제1083419호는 가지형 올리고펩타이드-함유 고리형 포스파젠 삼량체, 그 제조방법 및 그것을 포함하는 약물전달체에 관한 것으로 포스파젠 삼량체로 형성된 서방성 약물 전달체로 유용한 콜로이드성 화합물을 개시하고 있다.
- [7] 대한민국 등록특허 제0807358호는 암조직 생분해성을 갖는 고리형 삼합체포스파젠-백금(II) 착물 컨쥬게이트 항암제 및 그 제조방법에 관한 것으로, 수용액에서 마이셀을 형성하는 콜로이드성 화합물을 개시하고 있다.
- [8] 대한민국 등록특허 제 0567379호는 온도 감응성과 생체 적합성을 갖는 양친성 고리형포스파젠 삼합체 및 그 제조 방법에 관한 것으로, 포스파젠 골격에 친수성기로서 폴리에틸렌글라이콜이, 소수성기로서 아미노산보다 소수성이 강하고 효소 분해성이 있는 올리고펩타이드 에스터기가 도입된 콜로이드성 화합물을 개시하고 있다.

[9]

발명의 상세한 설명

기술적 과제

- [10] 이에 약물 전달체 등으로 유용하게 사용될 수 있는 다양한 콜로이드성 화합물의 개발이 필요하다.

[11]

과제 해결 수단

- [12] 본 발명의 목적은 약학, 의학, 화장품 및 농약 등의 다양한 분야에서 유효 성분 물질의 전달 기술에 널리 활용될 수 있는 안정한 콜로이드 성질을 갖는 무기 고분자 하이브리드 콜로이드 화합물 및 그 제조방법 및 용도를 제공하는 것이다.

[13]

발명의 효과

- [14] 본 발명에 따른 무기 고분자 하이브리드 콜로이드 화합물은 생리활성 유효성분의 안정성을 증가시키며, 이와 같이 증가된 우수한 콜로이드 안정성으로 인해, 약학, 의학, 화장품, 농약 등의 다양한 분야에서 유효 성분 물질의 전달 기술에 널리 유용하게 활용될 수 있다.

[15]

도면의 간단한 설명

- [16] 도 1은 합성된 무기 고분자의 X-선 회절 패턴으로서, (a)는 상온에서 공침법을 통해 합성한 후, 100°C 수열반응 과정을 2시간 동안 처리한 무기 고분자, (b) 내지 (e)는 각각 상온에서 공침법을 통해 합성한 후, 100°C 수열반응 과정을 4시간, 6시간, 8시간 및 10시간 동안 처리한 무기 고분자의 X-선 회절 패턴이다.

- [17] 도 2는 합성된 무기 고분자의 주사전자현미경 사진으로서, (a)는 상온에서 공침법을 통해 합성한 후, 100°C 수열반응 과정을 2시간 동안 처리한 무기 고분자, (b) 내지 (e)는 각각 상온에서 공침법을 통해 합성한 후, 100°C 수열반응 과정을 4시간, 6시간, 8시간 및 10시간 동안 처리한 무기 고분자의 주사전자현미경 사진이다.
- [18] 도 3은 100°C 수열반응 과정을 각각 2시간, 4시간, 6시간, 8시간 및 10시간 동안 처리한 무기 고분자 콜로이드의 안정성을 틸들 효과를 통해 평가한 결과를 나타낸 도이다.
- [19] 도 4는 합성된 무기 고분자의 X-선 회절 패턴으로서, (a)는 상온에서 공침법을 통해 합성한 후, 80°C 수열반응 과정을 6시간 동안 처리한 무기 고분자, (b)는 상온에서 공침법을 통해 합성한 후, 120°C 수열반응 과정을 6시간 동안 처리한 무기 고분자의 X-선 회절 패턴이다.
- [20] 도 5는 합성된 무기 고분자의 주사전자현미경 사진으로서, (a) 및 (b)는 상온에서 공침법을 통해 합성한 후, 80°C 수열반응 과정을 6시간 동안 처리한 무기 고분자, (c) 및 (d)는 상온에서 공침법을 통해 합성한 후, 120°C 수열반응 과정을 6시간 동안 처리한 무기 고분자의 주사전자현미경 사진이다.
- [21] 도 6은 6시간 수열반응 과정을 각각 80°C 및 120°C에서 처리한 무기 고분자의 콜로이드 안정성을 틸들 효과를 통해 평가한 결과를 나타낸 도이다.
- [22] 도 7a는 3가 무기질 양이온과 아메토프테린의 당량비가 1.0 : 0.25일 때, 아메토프테린을 함유하는 무기 고분자의 주사전자현미경 사진으로서, (a) 및 (b)는 상온에서 공침법을 통해 합성 후 100°C 수열반응 과정을 6시간 동안 처리한 아메토프테린-무기 고분자, (c) 및 (d)는 상온에서 공침법을 통해 합성 후 100°C 수열반응 과정을 12시간 동안 처리한 아메토프테린-무기 고분자, (e) 및 (f)는 상온에서 공침법을 통해 합성 후 100°C 수열반응 과정을 18시간 동안 처리한 아메토프테린-무기 고분자에 대한 주사전자현미경 사진이다.
- [23] 도 7b는 3가 무기질 양이온과 아메토프테린의 당량비가 1.0 : 0.35일 때, 아메토프테린을 함유하는 무기 고분자의 주사전자현미경 사진으로서, (a) 및 (b)는 상온에서 공침법을 통해 합성 후 100°C 수열반응 과정을 6시간 동안 처리한 아메토프테린-무기 고분자, (c) 및 (d)는 상온에서 공침법을 통해 합성 후 100°C 수열반응 과정을 12시간 동안 처리한 아메토프테린-무기 고분자, (e) 및 (f)는 상온에서 공침법을 통해 합성 후 100°C 수열반응 과정을 18시간 동안 처리한 아메토프테린-무기 고분자에 대한 주사전자현미경 사진이다.
- [24] 도 7c는 3가 무기질 양이온과 아메토프테린의 당량비가 1.0 : 0.5일 때, 아메토프테린을 함유하는 무기 고분자의 주사전자현미경 사진으로서, (a) 및 (b)는 상온에서 공침법을 통해 합성 후 100°C 수열반응 과정을 12시간 동안 처리한 아메토프테린-무기 고분자에 대한 주사전자현미경 사진이다.
- [25] 도 7d는 3가 무기질 양이온과 아메토프테린의 당량비가 1.0 : 0.7일 때, 아메토프테린을 함유하는 무기 고분자의 주사전자현미경 사진으로서, (a) 및

(b)는 상온에서 공침법을 통해 합성 후 100°C 수열반응 과정을 12시간 동안 처리한 아메토프테린-무기 고분자에 대한 주사전자현미경 사진이다.

- [26] 도 8a는 3가 무기질 양이온과 아메토프테린의 당량비가 1.0 : 0.25일 때, 상온에서 공침법을 통해 합성 후 100°C 수열반응 과정을 각각 6시간, 12시간 및 18시간 동안 처리한 아메토프테린-무기 고분자의 콜로이드 안정성을 튜들 효과를 통해 평가한 결과를 나타낸 도이다.
- [27] 도 8b는 3가 무기질 양이온과 아메토프테린의 당량비가 1.0 : 0.35일 때, 상온에서 공침법을 통해 합성 후 100°C 수열반응 과정을 각각 6시간, 12시간 및 18시간 동안 처리한 아메토프테린-무기 고분자의 콜로이드 안정성을 튜들 효과를 통해 평가한 결과를 나타낸 도이다.
- [28] 도 8c는 3가 무기질 양이온과 아메토프테린의 당량비가 1.0 : 0.5일 때, 상온에서 공침법을 통해 합성 후 100°C 수열반응 과정을 12시간 동안 처리한 아메토프테린-무기 고분자의 콜로이드 안정성을 튜들 효과를 통해 평가한 결과를 나타낸 도이다.
- [29] 도 8d는 3가 무기질 양이온과 아메토프테린의 당량비가 1.0 : 0.7일 때, 상온에서 공침법을 통해 합성 후 100°C 수열반응 과정을 12시간 동안 처리한 아메토프테린-무기 고분자의 콜로이드 안정성을 튜들 효과를 통해 평가한 결과를 나타낸 도이다.
- [30] 도 9는 (a) 순수한 페메트렉스트, (b) 상온에서 공침법에 의해 합성한 무기 고분자 및 (c) 내지 (f) 페메트렉스트-무기 고분자의 X-선 회절 패턴으로서, (c) 내지 (f)는 각각 상온에서 공침법을 통해 합성한 후, 40°C, 60°C, 80°C 및 100°C 수열반응 과정을 4시간 동안 처리한 페메트렉스트-무기 고분자의 X-선 회절 패턴을 나타낸다.
- [31] 도 10은 4시간 수열반응 과정을 각각 40°C, 60°C, 80°C 및 100°C에서 처리한 페메트렉스트-무기 고분자의 콜로이드 안정성을 튜들 효과를 통해 평가한 결과를 나타낸 도이다.
- [32] 도 11은 광산란법을 이용하여 콜로이드 내의 입자의 크기를 측정한 결과로서, (a)는 순수한 소태아혈청 입자의 크기를 그리고, (b)는 아메토프테린-무기 고분자를 혈액과 유사한 환경인 소태아혈청에 분산한 후 측정한 결과를 나타낸다.
- [33] 도 12는 유방암(MCF-7) 세포를 이용하여 아메토프테린-무기 고분자의 암세포 사멸효과를 시험관 내(in vitro)에서 평가한 결과를 나타낸 도이다.
- [34] 도 13은 유방암(MCF-7) 정위(orthotopic) 모델로서, 소동물인 쥐에서의 (a) 항암효과를 평가한 결과 및 (b) 생존율을 나타낸 도이다.
- [35]

발명의 실시를 위한 최선의 형태

- [36] 상기 본 발명의 목적을 달성하기 위한 하나의 양태로서, 본 발명은 하기 화학식

1의 무기 고분자 하이브리드 콜로이드 화합물을 제공한다:

[37] [화학식 1]

[38] $(-[M(II)_{1-x}M(III)_x(OH)_2]^{x+}[A]^{y-}_m[B]^{z-}_n)_k$

[39] 상기 화학식 1에서, M(II) 및 M(III)는 각각 2가 및 3가의 무기질 양이온이고, x는 0 이상 1 미만의 수이며, 1은 상기 무기 고분자를 구성하는 단위체의 수이며, A는 상기 무기 고분자와 결합하는 생리활성 물질이고, y는 0 이상의 수이고, m은 생리활성 물질 분자의 수이며, B는 무기질 염, z는 0 이상의 수이고, n은 상기 무기질 염 분자의 수이며, k는 0보다 큰 수이다.

[40]

[41] 본 발명은 우수한 콜로이드 안정성을 나타내는 무기 고분자 하이브리드 콜로이드 화합물에 관한 것으로, 무기 고분자 하이브리드 콜로이드 화합물은 생리활성 분자의 존재 하에서 무기질 염류의 수열합성을 통해, 균일한 입도와 형상을 나타내며 제타 전위가 (+) 25 mV 이상인 무기 고분자 콜로이드 하이브리드 콜로이드 화합물을 제조할 수 있음을 확인한 것이 특징이다.

[42]

[43] 이하, 본 발명의 이점, 특징 및 이를 수행하는 방법은 하기 실시예들에 대한 상세한 설명 및 첨부된 도면들을 참조함으로써 더욱 용이하게 이해될 수 있을 것이다. 그러나, 본 발명은 여기서 언급한 실시예들로만 한정되어 구성되는 것은 아니며, 많은 다양한 형태로 실시될 수 있다.

[44] 또한, 본 발명의 명세서 및 청구항에 사용된 용어는 종래 알려져 있는 포괄적인 의미의 용어으로써 이해되어야 한다.

[45] 또한, 성분, 반응 조건 등의 수치를 나타내는 모든 숫자는 변형될 수 있는 것이며, 따라서, 상반된 언급이 없다면, 본 발명의 명세서 및 첨부된 청구항에 나타난 수적인 파라미터는 본 발명의 목적하는 바에 따라 달라질 수 있는 근사값이다.

[46]

[47] 본 명세서에서, 용어 "하이브리드(hybrid)"는 생리활성 물질 또는 생리활성 유효성분과 무기 고분자로 이루어진 담체(carrier)가 분자간 인력(intermolecular interaction)으로 결합되어 형성된 혼성체를 의미한다. 상기 분자간 인력의 종류(예, 정전기적 인력, 소수성 인력, 수소 결합, 공유 결합, 반데르 발스 결합, 이온 결합 등)는 특별히 제한적이지 않기 때문에 다양하게 선택될 수 있다. 상기 "하이브리드"는 표면에 다양한 반응기 또는 리간드 등이 결합된 형태도 포함되는 것으로 이해되어야 한다. 용어 "리간드"는 목적하는 표적 부위 또는 표적 물질에 대한 결합 특이성을 지니는 결합 부위를 지니는 하나 이상의 단백질, 폴리펩티드 또는 단백질 부분을 포함하는 화합물을 통칭한다. 필요에 따라, 상기 리간드는 서로 독립적으로 펩티드, 폴리펩티드 또는 단백질 부분 또는 비-펩티드 부분(예를 들어, 폴리알킬렌 글리콜, 지질, 탄수화물)일 수 있는 하나 이상의 추가 부분을 추가로 포함할 수 있다.

- [48] 본 명세서에서 사용된 용어, "무기 고분자"는 고분자 사슬 격자의 서브유닛(subunit)이 다음과 같이 $[M(II)_{1-x}M(III)_x(OH)_2]^{x+}_1[A]^{y-}_m[B]^{z-}_n$ 로 이루어진 것으로, 이러한 무기 초분자(supramolecule)는 IUPAC에서 정의한 바에 의해, 규산염 고분자(poly-siloxanes)와 폴리-포스파젠(phosphazene)과 같은 탄소 원자가 포함되어 있지 않은 고분자 골격 구조의 무기 고분자로 간주된다. 이런 무기 고분자는 화학조성에 따라 전하를 갖으므로 분자간 인력으로 생리활성 유효분자와 결합할 수 있으며, 합성 방법에 따라 입도를 조절할 수 있으므로 콜로이드 형태의 하이브리드 화합물의 제조에 사용될 수 있다.
- [49]
- [50] 예컨대, 상기 생리활성 물질은 M(III)에 대하여 당량비로 0.5 미만으로 존재할 수 있다. 바람직하게, 상기 생리활성 물질은 M(III)에 대하여 당량비로 0.4 이하로 존재할 수 있으나, 이에 제한되지 않는다.
- [51]
- [52] 예컨대, 상기 콜로이드 화합물의 제타전위는 (+) 25 mV 이상 또는 (-) 25 mV 이하일 수 있다.
- [53]
- [54] 예컨대, 상기 M(II)는 Mg^{2+} , Zn^{2+} , Ca^{2+} , Cu^{2+} , Co^{2+} , 및 Ni^{2+} 으로 구성된 군으로부터 선택되고, M(III)은 Al^{3+} , Fe^{3+} , Co^{3+} , Ga^{3+} , In^{3+} , V^{3+} , 및 Ti^{3+} 으로 구성된 군으로부터 선택되고, 상기 B는 Cl , CO_3^{2-} , NO_3^- , OH^- , O^{2-} , 및 SO_4^{2-} 으로 구성된 군으로부터 선택될 수 있다. 바람직하게, 상기 M(II)는 Mg^{2+} 이고, 상기 M(III)은 Al^{3+} 이고, 상기 B는 Cl 일 수 있으나, 이에 제한되지 않는다.
- [55]
- [56] 예컨대, 상기 생리활성 물질은, 치료용 약물, 뉴트라슈티컬(Nutraceutical), 코스메슈티컬(Cosmeceutical), 농업용 화학약품, 또는 식품 첨가물일 수 있다.
- [57]
- [58] 예컨대, 상기 치료용 약물은 항염산제일 수 있으나, 이에 제한되지 않는다.
- [59]
- [60] 예컨대, 상기 무기 고분자 하이브리드 콜로이드 화합물의 평균 입도는 60 내지 130 nm일 수 있으나, 이에 제한되지 않는다.
- [61]
- [62] 본 발명의 일 구현예에서는 본 발명의 무기 고분자 하이브리드 콜로이드 화합물에 암세포 또는 암줄기세포에 특이적으로 반응하는 표적지향성 리간드를 부착하여 사용할 수 있다.
- [63]
- [64] 다른 하나의 양태로서, 본 발명은 상기 무기 고분자 하이브리드 콜로이드 화합물의 제조방법으로 상기 방법은 (a) 2가 무기질 염류, 3가 무기질 염류, 및 생리활성 물질의 혼합용액에 염기를 추가하여, 침전된 무기 고분자 하이브리드 콜로이드 화합물을 제조하는 단계; 및 (b) 상기 형성된 하이브리드 콜로이드

화합물을 40°C 내지 200°C에서 2시간 내지 24시간 동안 수열합성 하는 단계를 포함하는 것인, 무기 고분자 하이브리드 콜로이드 화합물의 제조방법을 제공한다.

[65]

[66] 예컨대, 상기 방법은 상기 (a) 단계 후에, 상기 형성된 무기 고분자 하이브리드 콜로이드 화합물에 생리활성 물질 용액을 추가하여 이온교환 방식에 의해 상기 침전 화합물의 무기질 염에 생리활성 물질을 도입시키는 단계를 추가로 포함할 수 있다.

[67]

[68] 예컨대, 상기 수열합성은 60°C 내지 100°C에서 4시간 내지 12시간 동안 수행할 수 있다.

[69]

[70] 또 다른 양태로서, 본 발명은 상기 무기 고분자 하이브리드 콜로이드 화합물 및 이의 약제학적으로 허용되는 담체, 희석제, 부형제 또는 이들의 조합을 포함하는 약제학적 조성물을 제공한다.

[71]

[72] 예컨대, 상기 약제학적 조성물은 정제, 산제, 캡슐제, 분말, 과립제, 액제, 현탁제, 유화액, 주사제, 연고제 또는 시럽제의 제형으로 제제화할 수 있으나, 이에 제한되지 않는다.

[73]

[74] 예컨대, 상기 약제학적 조성물은 정맥내, 복강내, 근육내, 동맥내, 구강, 심장내, 골수내, 경막내, 경피, 장관, 피하, 설하 또는 국부 투여용으로 제형화할 수 있으나, 이에 제한되지 않는다.

[75]

[76] 상기 담체의 비제한적인 예는 이온 교환 수지, 알루미나, 알루미늄 스테아레이트, 레시틴, 혈청 단백질, 완충 물질, 물, 염, 전해질, 교질성 실리카, 마그네슘 트리실리케이트, 폴리비닐피롤리돈, 셀룰로즈계 기질, 폴리에틸렌 글리콜, 나트륨 카르복시메틸셀룰로즈, 폴리아릴레이트, 왁스, 폴리에틸렌 글리콜 및 양모지를 포함한다.

[77]

[78] 예컨대, 본 발명의 약제학적 조성물은 부형제, 붕해제, 결합제, 활택제, 현탁화제, 계면활성제, 감미제, 보존제, 윤활제, 착향제, 점증제, pH 조정제, 습윤제 및 이들의 혼합물로 구성된 군에서 선택되는 첨가제를 추가로 포함할 수 있으나, 이에 제한되지 않는다.

[79]

[80] 예컨대, 본 발명의 약제학적 조성물은 단위-투여량 또는 다-투여량 단위제제로 제형화할 수 있다.

[81]

[82] 또 다른 양태로서, 본 발명은 상기 무기 고분자 하이브리드 콜로이드 화합물을 포함하는 약물 전달체를 제공한다.

[83]

[84] **1. 무기 고분자 하이브리드 화합물 및 그 제조방법**

[85]

[86] 본 발명에 따른 무기 고분자 하이브리드 콜로이드 화합물은 제타 전위가 (+) 25 mV 이상인 콜로이드 안정성이 우수하여, 생리활성 유효성분의 생물학적 이용도가 높다.

[87] 본 발명의 일 구현예에서, 무기 고분자 하이브리드 콜로이드 화합물은 하기의 화학식 2로 표시되는 무기 고분자로 이루어진 담체에 생리활성 물질이 결합되어 있는 형태이다.

[88] [화학식 2]



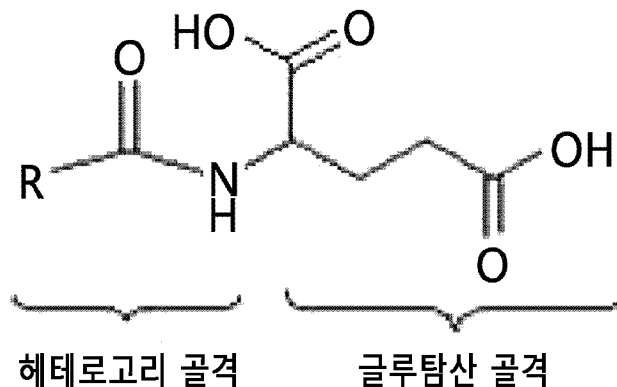
[90] 상기 화학식 2에서, M(II)는 무기 고분자를 구성하는 2가 무기질 양이온이고, M(III)은 무기 고분자를 구성하는 3가 무기질 양이온이며, x는 0 이상 1 미만의 범위를 갖는 수이며, 1은 상기 무기 고분자를 구성하는 단위체의 수이며, A는 상기 무기 고분자와 결합하는 유효성분 분자이며, k는 0 보다 큰 수이다.

[91] 본 발명은 일 관점에 따르면, 무기 고분자 하이브리드 콜로이드 화합물에 결합되는 생리활성 물질 중에서 치료용 약물 분자는 하기 화학식 3으로 표시되는 글루탐산 골격을 가진 항염산제 중에서 예를 들면 아메토프테린, 페메트렉스트, 팔티트렉시드 일 수 있다.

[92] 글루탐산 골격을 가진 항염산제는 세포증식의 기초과정인 엽산의존적 대사과정을 다양하게 차단함으로써 항암제, 항류마티스제 등 다양한 용도로 사용되고 있으며 기본골격은 엽산과 유사하게 아미노산의 일종인 글루탐산 골격을 가진 헤테로고리 화합물이다. 현재 시판되고 있는 약물로는 아메토프테린, 페메트렉시드, 팔티트렉시드 등 많은 의약품이 있으며 현재에도 임상중인 많은 신약이 개발되고 있다.

[93] [화학식 3]

[94]



- [95] 본 발명의 예시에서는 무기 고분자로 이루어진 담체에 글루탐산 골격을 갖는 치료용 약물 분자 하이브리드 콜로이드 화합물을 제공한다.
- [96] 상기 무기 고분자로 이루어진 담체는 음이온 교환능을 갖는다. 이는 무기 고분자의 단위체가 양전하를 띄고 있어 이를 보상하기 위해 무기 고분자의 내면에 음이온이 함께 존재하며, 이 음이온은 다른 음이온 화학종으로 치환될 수 있기 때문이다.
- [97] 하나의 예에서, 내부에 음이온이 존재하는 치료용 약물분자를 담지한 무기 고분자 하이브리드 콜로이드 화합물은 하기 화학식 4로 표시될 수 있다.
- [98] [화학식 4]
- [99]
$$\left(-M(II)_{1-x}M(III)_x(OH)_2 \right)_1 [G]_m^{y-} [Cl]_n^{z-} \right)_k$$
- [100] 상기 화학식 4에서, M(II)는 무기 고분자를 구성하는 2가 무기질 양이온이고, M(III)은 무기 고분자를 구성하는 3가 무기질 양이온이며, x는 0 이상 1 미만의 범위를 갖는 수이며, 1은 상기 무기 고분자를 구성하는 단위체의 수이며, G는 상기 무기 고분자와 결합하는 글루탐산 골격을 갖는 치료용 약물 분자이며, y는 0 이상을 갖는 수이며, m은 유효성분 분자의 수이며, Cl는 무기질 염소염이며, z는 0 이상의 수이며, n은 상기 무기질 염 분자의 수이며, k는 0 보다 큰 수이다.
- [101] 상기 화학식 2에서 M(III)는 이에 해당하는 3가의 무기질 양이온이 선택적으로 존재할 수 있으며, 전혀 존재하지 않을 수도 있다. 화학식 1와 같이 M(II) 무기질 양이온과 M(III) 무기질 양이온이 공존할 경우에는, 과량의 M(III) 이온이 무기 고분자 단위체 구조 형성을 방해할 수 있으므로 M(III) 이온이 전체 무기질 염류에 비해 50몰% 이하로 존재하는 것이 바람직하다.
- [102] 상기 2가 무기질 양이온은 Mg^{2+} , Ca^{2+} , Co^{2+} , Cu^{2+} , Ni^{2+} 및 Zn^{2+} 로 구성된 군에서 선택되고, 상기 3가 무기질 양이온은 Al^{3+} , Cr^{3+} , Fe^{3+} , Ga^{3+} , In^{3+} , V^{3+} , 및 Ti^{3+} 로 구성된 군에서 선택될 수 있다. 상기 음이온 무기질 염의 화학종은 CO_3^{2-} , NO_3^- , Cl^- , OH^- , O^{2-} , 및 SO_4^{2-} 로 구성된 군에서 선택될 수 있다.
- [103] 본 발명은 다른 관점에서, 다음의 단계를 포함하는 무기 고분자 콜로이드 하이브리드 콜로이드 화합물의 제조방법을 제공한다: (a) 2가 무기질 염류, 3가 무기질 염류, 및 유효성분 분자의 혼합용액에 염기를 추가하여, 침전된 무기 고분자 하이브리드 콜로이드 화합물을 제조하는 단계; 선택적으로 (b) (a) 단계와 동시에 또는 순차적으로 상기 형성된 무기 고분자 하이브리드 콜로이드 화합물에 유효성분 분자 용액을 추가하여 이온교환 방식에 의해 상기 침전 화합물의 무기질 염에 유효성분 분자를 도입시키는 단계; 및 (c) 상기 (b) 단계를 수행한 경우에는 (b) 단계에서 형성된 하이브리드 콜로이드 화합물, 또는 상기 (b) 단계를 수행하지 않은 경우에는 (a) 단계에서 형성된 콜로이드 화합물을 약 40°C 내지 200°C 에서 약 2 내지 24시간 동안, 특히 약 60°C 내지 100°C 이내의 온도에서 약 4시간 내지 12시간 이내, 더욱 바람직하게는 약 60°C 내지 80°C 이내의 온도에서 약 8시간 내지 10시간 이내의 수열합성 하는 단계를 포함한다.

본원에 따른 일 구현예에서, 상기 무기질 염류와 생리활성 유효성분 분자의 당량비는 1 대 약 0.5 내지 0.4, 특히 1대 0.4 이하의 몰비로 추가된다.

- [104] 본 발명에 있어서, 상기 화학식 2로 표기되는 (a) 단계의 무기 고분자 하이브리드 콜로이드 화합물은 무기 고분자로 이루어진 담체의 제조와 동시에 생리활성 물질을 결합시키거나 무기 고분자 담체의 제조 후 생리활성 물질을 결합시킬 수 있다.
- [105] 본 발명의 일 실시예에 따른 Mg 무기염의 경우 $\text{Mg}(\text{NO}_3)_2$, MgCl_2 , MgSO_4 , 또는 이들의 수화물 등을 사용할 수 있고, Al 금속염의 경우는 AlCl_3 , $\text{Al}(\text{OH})_3$, $\text{Al}(\text{NO}_3)_3$, $\text{Al}_2(\text{SO}_4)_3$, 또는 이들의 수화물 등을 사용할 수 있다. 침전 반응은 염기를 가하여 침전을 유도할 수 있다. 적합한 염기로는 예를 들어, 수산화나트륨, 수산화칼륨, 수산화마그네슘, 수산화칼슘 또는 암모니아를 사용할 수 있다. 반응 용액의 pH는 약 5 내지 12, 바람직하게는 약 6 내지 10이고, 반응온도는 0°C 내지 100°C , 바람직하게는 약 15°C 내지 30°C 이다. 반응 시간은 약 10분 이상이 바람직하다. 또한 반응 중에는 질소 또는 불활성 기체를 연속적으로 투입하여 반응시키는 것이 바람직하다.
- [106] 상기 무기 고분자 하이브리드 콜로이드 화합물은, 제조과정에 있어서, i) 무기질 양이온간의 혼합 비율, ii) 생리활성 분자와 무기질 양이온간의 혼합 비율, iii) 반응액의 농도, iv) 반응액의 온도, 등의 합성 요인으로부터 다양한 입도와 형상을 나타낼 수 있다.
- [107] 상기 2가 무기질 양이온과 3가 무기질 양이온의 비율은 약 2:1 내지 약 4:1 등으로 조절하여 전하 (제타전위)가 조절된 형태의 무기 고분자 단위체를 형성시킬 수 있다. 상기 2가 이온, 3가 이온, 및 상기 음이온 화학종은 상기 예시에 의해 한정되는 것은 아니며, 당해 기술분야에서 무기 수산화물로서 공지된 것에 해당하는 것을 모두 포함할 수 있다. 이러한 무기 고분자로 이루어진 하이브리드 콜로이드 화합물은 1차원 선형 혹은 튜브, 2차원 판상, 3차원 코어-셸 구조일 수도 있다.
- [108] 상기 3가 무기질 염류와 생리활성 유효성분 분자의 혼합비율(당량비)은 약 1 대 0.5 ± 0.05 이하, 바람직하게는 약 1 대 0.4 ± 0.05 이하의 조건에서 하이브리드 콜로이드 화합물을 형성시킬 수 있다. 반응에 요구되는 상기 각 반응물의 첨가비는 특별히 한정되지는 않으며, 3가 무기질 염류와 생리활성 물질의 최적화된 당량비를 통해 무기 고분자 담체 내로의 도입률을 조절하여 제타전위 25 이상의 안정한 콜로이드 화합물을 제조할 수 있다.
- [109] 본 발명의 실시예를 통해 검증된 바람직한 혼합비율(당량비) 범위 외에서 무기 고분자 하이브리드 콜로이드 화합물을 제조하면, 제타 전위 (+) 25 mV 이하의 입자들이 형성되고 엉김 현상이 발생하여 대부분 1 마이크로미터 이상의 입자로 변환하여 침전되는 현상이 발생되므로, 장기적으로 안정한 균일 분산계 형태의 콜로이드 용액을 얻을 수 없다. 그러나 본 발명에서 제시하는 당량비 범위 내에서 제조한 무기 고분자 하이브리드 콜로이드 화합물은 제타 전위 (+) 25 mV

이상의 안정한 화합물 용액을 제조할 수 있으므로 콜로이드의 특성을 극대화할 수 있다. 따라서, 특히 주사제 등과 같은 다양한 약제학적 조성물 형태로 제조가 용이할 뿐만 아니라, 콜로이드 용액 상태로 장시간 안정한 균일 분산계를 유지할 수 있으므로 생리활성 물질의 전달체계 기술에 적합하고 생물학적 이용도를 높일 수 있다.

- [110] 상술한 수열합성 제조방법에서, 무기 고분자와 생리활성 물질의 상호 반응은 특별히 한정되는 것은 아니며, 통상, 바람직하게는 생리활성 물질의 변성 온도 이하에서 제조하여 생물학적 기능을 수행할 수 있도록 한다.
- [111] 본 발명에 있어서, 상기 무기 고분자 하이브리드 콜로이드 화합물의 입도는 약 10 내지 350 nm 이내로 형성시킬 수 있으며, 바람직하게는 약 50 내지 200 nm, 더욱 바람직하게는 약 70 내지 120 nm $\pm$ 10 nm 범위에서 형성시킬 수 있다. 향후 생체 내에 투여와 같은 생물학적 이용에 있어서, 모세혈관이 막히지 않고, 세포에 물리적 충격을 가하지 않게 하기 위한 것이다. 상기 콜로이드 화합물의 입도가 너무 작아 50 nm에도 미치지 못할 경우에는 세포에 대량 유입되어 물리적 충격을 줄 수도 있으며, 약 350 nm 보다 입도가 클 경우에는 생체내로 유입되지 않아 유효성분의 전달 효능이 감소할 수 있다.
- [112] 본 발명에 있어서, 상기 무기 고분자 하이브리드 콜로이드 화합물 중의 생리활성 물질의 함량은 약 0.1 내지 70 중량%로 할 수 있다. 상기 제조방법에서, 용매는 상기 반응에 관여하지 않으면서 상기 무기질 염류와 생리활성 물질을 용해할 수 있는 용매이기만 하면 특별히 제한되는 것은 아니며, 예를 들어 증류수, 에탄올, 증류수 및 에탄올의 혼합용매가 이용될 수 있다.
- [113]
- [114] **2. 약제학적 조성물**
- [115]
- [116] 본 발명은 또한, 상기 (b) 단계 후에, (c) 상기 무기 고분자 하이브리드 콜로이드 화합물에 1종 이상의 약제학적으로 허용가능한 담체를 첨가하여 제제화하는 단계를 포함하는 상기 무기 고분자 하이브리드 콜로이드 화합물을 함유하는 약제학적 조성물 및 그의 제조방법에 관한 것이다.
- [117] 본 발명의 일실시에 따르면, 암 치료에서 병리적 세포를 근절하기 위한 의약의 제조에 사용되는 치료용 약제학적 조성물을 제공한다. 상기 암 세포는 고형 암으로부터 유래될 수 있으며, 상기 고형 암은 유방암, 위암, 폐암, 구강암, 난소암, 간암, 기관지암, 비인두암, 후두암, 췌장암, 방광암, 전립선암, 결장암, 대장암, 자궁경부암으로부터 유래될 수 있다.
- [118] 본 발명의 무기 고분자 하이브리드 콜로이드 화합물 함유 암 치료용 약제학적 조성물은 투여를 위해서 약제학적으로 허용 가능한 비히클(vehicle), 희석제(diluent), 부형제(excipient), 또는 이들의 조합을 포함하여 제조할 수 있다.
- [119] 상기 비히클은 세포 또는 조직내로의 화합물의 부가를 용이하게 하는 화합물로 정의된다. 상기 약제학적으로 허용되는 비히클로는 예를 들어, 이온 교환 수지,

알루미나, 알루미늄 스테아레이트, 레시틴, 혈청 단백질(예, 사람 혈청 알부민), 완충 물질(예, 여러 인산염, 글리신, 소르브산, 칼륨 소르베이트, 포화 식물성 지방산의 부분적인 글리세라이드 혼합물), 물, 염 또는 전해질(예, 프로타민 설페이트, 인산수소이나트륨, 인산수소칼륨, 염화나트륨 및 아연 염), 교질성 실리카, 마그네슘 트리실리케이트, 폴리비닐피롤리돈, 셀룰로즈계 기질, 폴리에틸렌 글리콜, 나트륨 카르복시메틸셀룰로즈, 폴리아릴레이트, 왁스, 폴리에틸렌 글리콜 및 양모지 등이 포함되지만, 이에 한정되지 않는다.

[120] 또한, 상기 비히클은 본 발명의 유효성분인 무기 고분자 하이브리드 콜로이드 화합물과 양립 가능해야 하며, 식염수, 멸균수, 링거액, 완충 식염수, 텍스트로즈 용액, 말토 텍스트린 용액, 글리세롤, 에탄올 및 이들 성분 중 1 성분 이상을 혼합하여 사용할 수 있고, 필요에 따라 항산화제, 완충액, 정균제 등 다른 통상의 첨가제를 첨가할 수 있다.

[121] 상기 희석제는 대상 화합물의 생물학적 활성 형태를 안정화시킬 뿐만 아니라, 화합물을 용해시키게 되는 물에서 희석되는 화합물로 정의된다. 버퍼 용액에 용해되어 있는 염은 당해 분야에서 희석제로 사용된다. 통상 사용되는 버퍼 용액은 포스페이트 버퍼 식염수이며, 이는 인간 용액의 염 상태를 모방하고 있기 때문이다. 버퍼 염은 낮은 농도에서 용액의 pH를 제어할 수 있기 때문에, 버퍼 희석제가 화합물의 생물학적 활성을 변형하는 일은 드물다.

[122] 상기 부형제는 예를 들어, 전분, 탄산칼슘, 수크로스, 락토오스 및 젤라틴 등의 고형 제제용 부형제, 습윤제, 감미제, 방향제 및 보존제 등을 포함하는 개념이다. 필요에 따라, 상기 약제학적 조성물은 약제학적으로 허용가능한 성분으로서, 습윤제(wetting agent), 완충제, 현탁화제, 윤활제(lubrication agent), 에멀전화제, 붕해제, 흡수제, 보존제, 계면활성제, 착색제, 풍미제(flavorant), 감미제(sweetener), 및 추가적인 치료제 중에서 선택된 1종 이상의 첨가제를 더욱 포함할 수 있다.

[123] 또한, 본 발명의 약제학적 조성물은 경구, 경피, 정맥내, 국소(topically), 흡입, 또는 직장으로 피험자에게 전달되며, 전달은 지속 방출(sustained release)에 의한 것일 수도 있다. 상기 약제학적 조성물은 캡슐, 정제, 분말, 과립제, 시럽, 주사가능한 유체, 크림, 연고, 친수성 연고, 흡입성 유체(inhalable fluids), 및 좌약으로 이루어진 군으로부터 선택되는 방법에 의해 투여될 수 있다.

[124]

[125] **<제제화>**

[126] 본 발명의 무기 고분자 하이브리드 콜로이드 화합물 함유 암 치료용 약제학적 조성물은 임상투여를 위해 공지의 기술을 이용하여 적합한 제형으로 제제화할 수 있다.

[127] 예를 들어, 산제, 정제, 캡슐제, 액제, 주사제, 연고제, 시럽제 등의 다양한 형태로 제제화할 수 있으며 상기 주사제의 제형인 경우에는, 액제, 현탁액제 또는 유탁액제 형태일 수 있다. 또는, 단위-투여량 또는 다-투여량 용기, 예를

들면 밀봉된 앰플 및 병 등으로 제공될 수도 있다. 또한, 당 분야의 적절한 방법으로 또는 Remington's Pharmaceutical Science(최신판, Mack Publishing Company, Easton PA)에 개시되어 있는 방법을 이용하여 각 질환에 따라 또는 성분에 따라 바람직하게 제제화할 수 있다.

- [128] 하나의 예에서, 경구투여 시에는 불활성 희석제 또는 식용 담체와 혼합하거나, 경질 또는 연질 젤라틴 캡슐에 밀봉되거나 또는 정제로 압형하여 투여할 수 있다. 경구 투여용의 경우, 활성 화합물은 부형제와 혼합되어 섭취형 정제, 협측 정제, 트로키, 캡슐, 엘릭시르, 서스펜션, 시럽, 웨이퍼 등의 형태로 사용될 수 있다. 또한, 주사용, 비경구 투여용 등의 각종 제형은 당해 기술 분야의 공지된 기법 또는 통용되는 기법에 따라 제조할 수 있다.
- [129] 또 다른 하나의 예에서, 비경구 투여를 위한 수용성 용액으로 제조할 수 있다. 예를 들어, 한스 용액(Hank's solution), 링거 용액(Ringer's solution) 또는 물리적으로 완충된 염수와 같은 완충 용액을 사용할 수 있다. 수용성 주입(injection) 현탁액은 소듐 카르복시메틸셀룰로즈, 솔비톨 또는 덱스트란과 같이 현탁액의 점도를 증가시킬 수 있는 기질을 첨가할 수 있다.
- [130] 또한, 무기 고분자 하이브리드 콜로이드 화합물 함유 암 치료용 약제학적 조성물은 멸균 주사용 수성 또는 유성 현탁액으로서 멸균 주사용 제제의 형태일 수 있다. 이러한 현탁액은 적합한 분산제 또는 습윤제(예를 들면 트윈 80) 및 현탁화제를 사용하여 본 분야에 공지된 기술에 따라 제형될 수 있다. 멸균 주사용 제제는 또한 무독성의 비경구적으로 허용되는 희석제 또는 용매 중의 멸균 주사 용액 또는 현탁액(예를 들면 1,3-부탄디올 중의 용액)일 수 있다. 사용될 수 있는 비히클 및 용매로는 만니톨, 물, 링거 용액 및 등장성 염화나트륨 용액이 있다. 또한, 멸균 비휘발성 오일이 통상적으로 용매 또는 현탁화 매질로서 사용된다. 이러한 목적을 위해 합성 모노 또는 디글리세라이드를 포함하여 자극성이 적은 비휘발성 오일은 그 어느 것도 사용할 수 있다.
- [131] 또는, 주사용 또는 주입용 최종 제제 이외에도, 동결건조물 또는 살균 산제로 존재하고, 투여 직전에 용매, 예를 들어 물과 혼합하여 주사용 또는 주입용 최종 제제를 제조할 수 있는 투여형태일 수 있다.

[132]

[133] <투약 및 투여량>

- [134] 본 발명에 따른 무기 고분자 하이브리드 콜로이드 화합물 함유 암 치료용 약제학적 조성물은 당업자에게 알려진 모든 수단에 의해 투여될 수 있다. 예를 들어, 본 발명의 화합물은 경구, 비경구, 흡입 스프레이, 국소, 직장 투여, 비강, 협측(buccally), 질, 또는 매식 저장소(implanted reservoir)를 통하여 투여될 수 있다. 여기에서 사용되는 "비경구적"이란 용어는 피하, 복막내, 수막강내, 정구강, 정맥내, 근육내, 동맥내, 골수내, 경막내, 심장내, 경피, 피하, 복강내, 장관, 설하 및 주입 기술을 포함한다. 정확한 투여 프로토콜은 환자의 연령, 체중, 전반적인 건강상태(general health), 성별, 및 식이(diet)를 포함하는 다양한 인자에

의존하여 변경되며, 특정한 투여 절차의 결정은 이 분야의 당업자에게 일상적인 것이다.

- [135] 본 발명의 무기 고분자 하이브리드 콜로이드 화합물은 일회량, 다중 분할 투여량(multiple discrete doses), 또는 연속 주입에 의해 투여될 수 있다.
- [136] 임의의 투여량 수준은 사용되는 a) 특정 화합물의 활성 및 가능한 독성, b) 환자의 연령, 체중, 전반적 건강 상태, 성별, 및 식이(diet), c) 투여 시간, d) 배출 속도, e) 약물 조합, f) 질병의 심각성, g) 투여의 형태 등을 포함하는 다양한 인자에 의존하여 변경될 수 있으며, 본 기술분야의 통상의 전문가가 용이하게 결정할 수 있다.
- [137] 본 발명에 따른 무기 고분자 하이브리드 콜로이드 화합물의 투약 단위는, 예를 들면 개별 투약량의 1, 2, 3 또는 4배를 함유하거나 또는 1/2, 1/3 또는 1/4배를 함유할 수 있다. 개별 투약량은 유효 약물이 1회에 투여되는 양을 함유하며, 이는 통상 1일 투여량의 전부, 1/2, 1/3 또는 1/4배에 해당한다. 무기 고분자 하이브리드 콜로이드 화합물의 유효용량은 농도 의존적이나 바람직하게는 0.05 $\mu\text{g/kg}$ 내지 1,000 mg/kg이고, 더욱 바람직하게는 0.1 내지 500 mg/kg이며, 하루 1 내지 6회로 나누어 투여할 수 있다.
- [138] 전형적으로, 시험관내의 용량-효과 결과는 환자 투약을 위한 적당한 투여량에 대한 유용한 가이드라인을 제공한다. 또한, 동물 모델에서 연구는 유용하다. 적당한 투여량 수준을 결정하기 위하여 고려할 사항들은 이 분야에 잘 알려져 있으며, 일반적인 의사가 갖는 기술에 속한다.
- [139] 시간을 규칙적이 되게 하며 약물 전달의 연속을 위하여 공지된 모든 투약 요법은 본 발명의 방법에 있어서 효과적인 치료에 필요한 것으로서 사용되고 재경험될 수 있다. 상기 요법은 전처리(pretreatment) 및/또는 추가적인 치료제(들)과의 복합투여를 포함할 수 있다.
- [140] 본 발명의 콜로이드 화합물은 단독으로 또는 동시적, 개별적, 또는 연속적인 사용을 위하여, 하나 이상의 추가적인 치료제와 조합하여 투여될 수 있다. 추가적인 치료제의 예들은, 예를 들어, 본 발명에 예시된 콜로이드 화합물 외에, 스테로이드, 항염증제, 면역억제제, 항체, 화학요법제, 면역요법 조성물, 전자기 방사선 민감물질 및 물질을 포함하지만 이에 한정되지 않는다.

[141]

[142] <암 치료방법>

[143]

[144] 본 발명의 또 다른 관점에 따르면, 상술한 무기 고분자 하이브리드 콜로이드 화합물 또는 약제학적 조성물을 투여함으로써 암을 치료하는 방법을 제공한다.

[145] 이러한 치료방법에 따르면, 활성성분으로서 항염산제를 이용하여 암 발생의 근원으로서 일반적인 항암 치료에 강한 내성을 보이며 암을 재발시키거나, 다른 세포조직에 암을 전이시킬 수 있는 암 줄기세포를 제거함으로써 암의 재발 및 전이를 치료할 수 있다.

- [146] 경우에 따라, 상기 무기 고분자 하이브리드 콜로이드 화합물 또는 약제학적 조성물의 투여와 함께 표준 항암 치료를 병행할 수 있다. 이에 따라, 암의 완전 제거가 가능할 수 있다. 표준 항암 치료는 예를 들어, 외과요법, 방사선요법, 면역요법, 유전자요법 등을 들 수 있다. 또는, 항염산제와 공지의 암 화학요법제와의 복합투여도 가능하다.
- [147] 상기 암 화학요법제는 (i) 단일제형 내에 함께 또는 (ii) 각각의 활성 약물이 최적의 방출속도를 갖도록 디자인된 개별적인 제형에 의해서 독립적으로 복합투여될 수 있다.
- [148] 상기 암 화학요법은 시스-플레티넘(cis-platinum), 레티노산, 보리노스탤(vorinostat, SAHA) 같은 히스톤 디아세틸레이즈(HDAC) 억제제, 및 이마티닙으로 이루어진 군으로부터 선택될 수 있으나, 이에 한정되지 않는다.
- [149] 상기 암은 예를 들어, 급성림프성 백혈병, 급성비림프성 백혈병, 부신피질암, 방광암, 뇌암, 유방암, 자궁경부암, 만성림프성 백혈병, 만성골수성 백혈병, 결장직장암, 피부 T 세포림프종, 자궁내막암, 식도암, 유잉 육종((Ewing's sarcoma), 쓸개암, 유모세포 백혈병(hairy cell leukaemia), 두경부암, 호지킨 림프종(hodgkin's lymphoma), 카포지 육종(Kaposi's sarcoma), 신장암, 간암, 폐암(소세포 및/또는 비소세포(small and/or non-small cell)), 악성복막삼출(malignant peritoneal effusion), 악성흉막삼출(malignant pleural effusion), 흑색종, 중피종, 다발골수종, 신경모세포종, 비호지킨 림프종(non-hodgkin's lymphoma), 골육종, 난소암, 난소(배아세포)암, 췌장암, 음경암, 전립선암, 망막모세포종, 피부암, 연조직 육종(soft-tissue sarcoma), 편평세포암종, 위암, 고환암, 갑상선암, 영양모아세포성암(trophoblastic neoplasms), 자궁암, 질암, 음문암(cancer of the vulva), 윌름즈암(Wilm's tumor) 등을 들 수 있다.
- [150] 바람직한 예에서, 상기 암은 유방암, 위암, 폐암, 구강암, 난소암, 간암, 기관지암, 비인두암, 후두암, 췌장암, 방광암, 전립선암, 결장암 및 자궁경부암으로 이루어진 군에서 선택될 수 있다.

[151]

[152] **3. 기타 조성물**

[153]

- [154] 또한, 본 발명은 무기 고분자 하이브리드 콜로이드 화합물을 유효 성분으로 함유하는 건강 및 기능성 식품, 화장품, 농약 조성물 등을 제공한다.

- [155] 일례로, 본 명세서에서 건강 및 기능성 화장품이란 일반 화장품목에 무기 고분자 하이브리드 콜로이드 화합물을 첨가함으로써 일반적 기능을 향상시킨 화장품이다. 이와 같은 조성물을 도포할 경우 건강상 특정한 효과를 가져오고 일반 약품과는 달리 하이브리드 화합물을 원료로 하였기 때문에 약품의 장기 복용 시 발생할 수 있는 부작용 등이 없는 장점이 있다.

- [156] 본 발명의 무기 고분자 하이브리드 콜로이드 화합물을 화장품 원료로 사용할

경우 콜로이드 화합물을 그대로 첨가하거나 다른 화장품 성분과 함께 사용되고, 통상적인 방법에 따라 캡슐화, 분말화, 현탁액 등으로 제조하여 적절하게 사용될 수 있다. 유효 성분의 혼합량은 그의 사용 목적에 따라 적절하게 결정될 수 있다. 일반적으로, 콜로이드 화합물을 이용한 화장품 제조시에 원료의 전체중량에 대하여 0.0001 내지 20 중량%, 바람직하게는 0.1 내지 10 중량%의 양으로 첨가될 수 있다. 화장품으로는 스킨, 로션, 에멀전, 크림, 팩, 또는 스프레이 제형 등으로 구성할 수 있으며, 이에 한정되는 것은 아니다.

- [157] 본 발명의 무기 고분자 하이브리드 콜로이드 화합물을 식품 및 농약 첨가물로 사용할 경우에는, 무기 고분자 하이브리드 콜로이드 화합물을 그대로 첨가하거나, 다른 식품 또는 농약 성분과 함께 사용하거나, 그 외의 통상적인 방법에 따라 적절하게 사용할 수 있다. 유효 성분의 혼합량은 그의 사용 목적(예방, 건강 또는 치료적 처치, 살균)에 따라 적절하게 결정될 수 있다. 일반적으로, 콜로이드 화합물을 혼합한 식품 및 농약의 제조 시에는, 원료의 전체중량에 대하여 0.0001 내지 20 중량%, 바람직하게는 0.1 내지 10 중량%의 양으로 첨가될 수 있다. 그러나 건강, 위생, 살균을 목적으로 하는 단기간 혹은 장기간의 처방의 경우에는 상기 양은 상기 범위 이하로 조절할 수 있다. 또한, 약제학적 조성물로 이용하는 경우는 측정된 독성 범위내의 무기 고분자 하이브리드 콜로이드 화합물을 함유되도록 하는 것이 바람직하다.

[158]

[159] **4. 표면 개질**

[160]

- [161] 본 발명은 또 다른 관점에서, 상기 무기 고분자 하이브리드 콜로이드 화합물의 표면에는 암 세포 또는 암 줄기세포 특이적 리간드가 부착된 형태일 수 있다. 상기 암 세포, 암 줄기세포, 또는 암 표지인자에 특이적으로 반응하는 리간드(이하, '표적지향성 리간드'라고도 함)는 표적지향성을 부여하는 암 특이적 결합성분을 의미한다.

- [162] 이와 같이, 표적지향성 리간드가 부착된 무기 고분자 하이브리드 콜로이드 화합물은, 부착영역, 교차연결영역 및 활성성분영역을 포함하는 표적지향성 리간드에 의해 둘러싸여 있고, 상기 활성성분영역에는 암 표지인자와 특이적으로 결합할 수 있는 물질이 결합되어 있는 하이브리드 콜로이드 화합물(이하, 경우에 따라 '표적지향성 콜로이드 화합물'라고도 함)일 수 있다.

- [163] 이하에서 상기 표적지향성 리간드를 보다 구체적으로 설명한다.

- [164] 상기 표적지향성 리간드는 (i) 부착영역, (ii) 교차연결영역 및 (iii) 활성성분영역을 포함할 수 있다.

- [165] 상기 "부착영역"은 예를 들어 무기 고분자에 표면개질되거나 생리활성 물질에 부착될 수 있는 작용기(functional group)를 포함하는 스페이서 혹은 표적지향성 리간드의 일부분, 바람직하게는 말단을 의미한다. 따라서 부착영역은 무기 고분자 표면 또는 생리활성 물질과 친화성이 높은 작용기를 포함하는 것이

바람직하며, 무기 고분자를 이루는 물질에 따라 다양하게 선택될 수 있다. 상기 부착영역은 예를 들어 이황화결합, 아미드 결합, 에스테르결합 등의 결합을 이룰 수 있는 바, 부착영역은 예를 들면 아미노실란(aminosilane), 에폭시실란(epoxysilane), 비닐실란(vinylsilane), $-\text{COOH}$, $-\text{NH}_2$, $-\text{SH}$, $-\text{CONH}_2$, $-\text{PO}_3\text{H}$, $-\text{PO}_4\text{H}$, $-\text{SO}_3\text{H}$, $-\text{SO}_4\text{H}$ 또는 $-\text{OH}$ 를 포함할 수 있다.

- [166] 상기 "교차연결영역"은 표면개질된 무기 고분자 또는 생리활성 물질에 근접한 리간드의 일부분과 교차연결할 수 있는 작용기를 포함하는 부착영역의 말단과 표적지향성 리간드의 말단을 의미한다. "교차연결"이란 리간드가 근접하여 위치한 표면개질된 무기 고분자 또는 생리활성 물질의 부착영역 말단과 분자간 인력(intermolecular interaction)으로 결합되는 것을 의미한다. 상기 분자간 인력의 종류는 특별히 제한적이지 않기 때문에 교차연결할 수 있는 작용기는 목적인 분자간 인력의 종류에 따라 다양하게 선택될 수 있다. 교차연결영역은 예를 들어 $-\text{SH}$, $-\text{NH}_2$, $-\text{COOH}$, $-\text{OH}$, $-\text{NR}_4^+\text{X}$, -에폭시(epoxy), -에틸렌(ethylene), -아세틸렌(acetylene) -술포네이트(sulfonate), -니트레이트(nitrate), 또는 포스포네이트(phosphonate)를 작용기로서 포함할 수 있다. 상기 교차연결영역의 작용기는 부착영역의 말단과 활성성분 말단의 종류 및 이의 화학식에 따라 달라질 수 있다. 또한, 상기 분자간 결합은 비분해성 결합 또는 분해성 결합 중 어느 것이어도 무방하다. 이때, 비분해성 결합으로는 아미드 결합(amide bond) 또는 포스페이트 결합(phosphate bond)이 있고, 분해성 결합으로는 이황화결합, 산분해성 결합, 에스테르 결합, 안하이드라이드(anhydride) 결합, 생분해성 결합, 또는 효소 분해성 결합 등이 있으나, 이에 한정되는 것은 아니다.

- [167] 상기 "활성성분영역"은 부착영역과 교차연결 할 수 있는 작용기를 포함하는 암 특이적 결합성분 또는 표적지향성 리간드의 일부분, 바람직하게는 상기 부착영역과 반대편에 위치한 말단을 의미한다.

- [168] 일반적으로 암 세포 또는 암 줄기세포에서는, 정상 세포에서는 거의 또는 전혀 생산되지 않는 특정 물질을 발현 및/또는 분비하는데 이들을 "마커" 또는 "표지인자"라고 한다. 이러한 마커와 특이적으로 결합할 수 있는 리간드를 하이브리드 콜로이드 화합물에 결합시켜 만든 혼성체는 암 치료에 유용하게 이용될 수 있다. 당업계에는 다양한 표지인자 뿐만 아니라 이들과 특이적으로 결합할 수 있는 물질이 공지되어 있다.

- [169] 이러한 암 특이적 결합성분의 예로는, 항원, 항체, RNA, DNA, 합텐(hapten), 아비딘(avidin), 스트렙타비딘 (streptavidin), 뉴트라비딘 (neutravidin), 프로테인 A, 프로테인 G, 렉틴(lectin), 셀렉틴(selectin), 방사선동위원소로 표지된 바이오물질, 표지인자와 특이적으로 결합할 수 있는 바이오물질을 포함하나 이에 제한되지 않는다.

- [170] 상기 표지인자는 작용 기작에 따라 리간드, 항원, 수용체, 이들을 코딩하는 핵산으로 분류할 수 있다.

- [171] 암 표지인자가 "리간드"인 경우에는 상기 리간드와 특이적으로 결합할 수 있는

물질을 본 발명에 따른 콜로이드 화합물의 표적지향성 리간드 성분으로 도입할 수 있는데, 상기 리간드와 특이적으로 결합할 수 있는 수용체 또는 항체가 적합할 것이다. 이용 가능한 리간드 및 이와 특이적으로 결합할 수 있는 수용체의 예로는 시냅토타그민의 C2(synaptotagmin의 C2)와 포스파티딜세린, 아넥신 V(annexin V)와 포스파티딜세린, 인테그린 (integrin)과 이의 수용체, VEGF(Vascular Endothelial Growth Factor)와 이의 수용체, 안지오포이에틴 (angiopoietin)과 Tie2 수용체, 소마토스타틴(somatostatin)과 이의 수용체, 바소인테스티날 펩타이드 (vasointestinal peptide)와 이의 수용체 등이 있지만 이에 제한되는 것은 아니다.

- [172] 암 표지인자가 "항원"인 경우 상기 항원과 특이적으로 결합할 수 있는 물질을 본 발명에 따른 콜로이드 화합물의 표적지향성 활성성분으로 도입할 수 있는데 상기 항원과 특이적으로 결합할 수 있는 항체가 적합할 것이다. 본 발명에서 이용 가능한 항원 및 이와 특이적으로 결합하는 항체의 예로는 암성 태아성 항원(carcinoembryonic antigen: 대장암 표지 항원)과 허셉틴(Genentech, USA), HER2/neu 항원(HER2/neu antigen: 유방암 표지항원)과 허셉틴, 전립선 특이 항원(prostate-specific membrane antigen: 전립선암 표지 항원)과 리톡산 (IDCE/Genentech, USA) 등이 있다.
- [173] 암 표지인자가 "수용체"인 예는 난소암 세포에서 발현되는 폴산 수용체가 있다. 상기 수용체와 특이적으로 결합할 수 있는 물질(폴산 수용체의 경우에는 폴산)이 본 발명에 따른 콜로이드 화합물의 표적지향성 리간드로 도입될 수 있는데 상기 수용체와 특이적으로 결합할 수 있는 리간드 또는 항체, 바람직하게는, 항체가 적합할 것이다. 상기 항체는 특정 대상에만 선택적이고 안정적으로 결합하는 성질을 갖고 있으며, 항체의 Fc 영역에 있는 리신의 -NH₂, 시스테인의 -SH, 아스파라긴산 및 글루탐산의 -COOH는 콜로이드 화합물의 표적지향성 활성성분 영역 작용기와 결합하는데 유용하게 이용될 수 있기 때문이다. 이러한 항체는 상업적으로 입수하거나 당업계에 공지된 방법에 따라 제조할 수 있다.
- [174] 암 표지인자가 "항원"인 경우 상기 항원과 특이적으로 결합할 수 있는 물질을 본 발명에 따른 콜로이드 화합물의 표적지향성 활성성분으로 도입할 수 있는데 상기 항원과 특이적으로 결합할 수 있는 항체가 적합할 것이다. 본 발명에서 이용 가능한 항원 및 이와 특이적으로 결합하는 항체의 예로는 암성 태아성 항원(carcinoembryonic antigen: 대장암 표지 항원)과 허셉틴(Genentech, USA), HER2/neu 항원(HER2/neu antigen: 유방암 표지항원)과 허셉틴, 전립선 특이 항원(prostate-specific membrane antigen: 전립선암 표지 항원)과 리톡산 (IDCE/Genentech, USA) 등이 있다.
- [175] 암 표지인자가 "수용체"인 예는 난소암 세포에서 발현되는 폴산 수용체가 있다. 상기 수용체와 특이적으로 결합할 수 있는 물질(폴산 수용체의 경우에는 폴산)이 본 발명에 따른 콜로이드 화합물의 표적지향성 리간드로 도입될 수

있는데 상기 수용체와 특이적으로 결합할 수 있는 리간드 또는 항체, 바람직하게는, 항체가 적합할 것이다. 상기 항체는 특정 대상에만 선택적이고 안정적으로 결합하는 성질을 갖고 있으며, 항체의 Fc 영역에 있는 리신의 $-NH_2$, 시스테인의 $-SH$, 아스파라긴산 및 글루탐산의 $-COOH$ 는 콜로이드 화합물의 표적지향성 활성성분 영역 작용기와 결합하는데 유용하게 이용될 수 있기 때문이다. 이러한 항체는 상업적으로 입수하거나 당업계에 공지된 방법에 따라 제조할 수 있다.

[176] 암 표지인자가 "핵산"인 경우, 핵산은 전술한 리간드, 항원, 수용체 또는 이의 일부분을 코딩하는 RNA 및 DNA를 포함한다. 핵산은 당업계에 알려진 바와 같이 상보적인 서열 간에 염기쌍(base pair)을 형성하는 특징을 갖고 있기 때문에 특정 염기서열을 갖는 핵산은 상기 염기서열에 상보적인 염기서열을 갖는 핵산을 이용하여 검출할 수 있다. 상기 효소, 리간드, 항원, 수용체를 코딩하는 핵산과 상보적인 염기서열을 갖는 핵산을 본 발명에 따른 콜로이드 화합물의 표적지향성 활성성분으로 이용할 수 있다. 또한, 핵산은 5'- 및 3'- 말단에 $-NH_2$, $-SH$, $-COOH$ 등의 작용기가 있어 활성성분의 작용기와 결합하는데 유용하게 이용될 수 있다. 이러한 핵산은 당업계에 공지된 표준 방법에 의해, 예를 들면 자동 DNA 합성기 (예, 바이오써치, 어플라이드 바이오시스템스 등으로부터 구입할 수 있는 것)를 사용하여 합성할 수 있다.

[177] 하나의 예에서, 상기 표적지향성 리간드로는, 암 세포에서 과발현되는 폴레이트 수용기에 선택적으로 감응하면서 카복실 말단을 갖고 있는 폴산을 들 수 있다. 즉, 부착영역은 아미노실란의 실란 부분이며, 교차연결영역은 아미노실란의 아민 말단 부분과 폴산의 카복실 말단이 반응하여 결합된 펩티드 영역이며, 활성성분영역은 폴레이트 수용기에 감응하는 영역이다. 폴산 (folic acid, FA)은 세포 내에서 유전자를 생산하는 메커니즘인 폴레이트 회로 (folate cycle)에서 중요한 역할을 하는 영양분으로서 특히 세포 분화에 중요한 역할을 하는 것으로 알려져 있다. 일반적으로 암세포는 빠른 세포 분화를 위하여 많은 양의 폴산(혹은 폴레이트)를 필요로 하며, 이를 위하여 세포막에 폴레이트 수용기 (folate receptor)를 과발현하여 대량의 폴산을 섭취하려는 경향이 있다. 특히 KB 세포와 같은 일부 유방암 세포에서는 정상 세포에 비하여 폴레이트 수용기가 과발현되어 있어, 폴레이트는 이들 암세포를 인지하는 일종의 리간드 (ligand) 역할을 할 수 있다. 암세포를 인지하는 리간드는 폴레이트와 같은 화학 물질 외에도 항체 (antibody), 압타머 (aptamer)등이 있을 수 있으나 면역 부작용이 없고, 비교적싼 가격으로 접근할 수 있다는 점에서 폴레이트는 리간드로서의 이점이 크다. 따라서 최근 몇몇 연구에서는 폴레이트를 리간드로 사용하여 약물전달체의 암세포 친화력을 높이려는 노력을 보이고 있다. 예를 들어, Hattori, Y. 등은 리포솜과 같은 약물전달체의 표면에 리간드를 부착하려는 연구 등 고분자형 약물전달체의 말단에 리간드를 부착하여 담지된 DNA의 감염효율을 높이려는 연구 중이다. 또는, Nayak, S. 등은 하이드로젤 형태의 약물 전달체에

폴레이트를 부착하여 세포 타겟팅 하려는 연구 중이다.

- [178] 상기 표적지향성 리간드로는 바람직하게는 세포특이적 항체, 세포 선택적 펩타이드, 세포성장인자, 폴산, 갈락토스, 만노스, 알지디, 트렌스페린 등이 사용될 수 있다.

[179]

발명의 실시를 위한 형태

- [180] 이하, 실시예를 통하여 본 발명을 보다 상세히 설명한다. 이들 실시예는 본 발명을 보다 구체적으로 설명하기 위한 것으로, 본 발명의 범위가 이들 실시예에 한정되는 것은 아니다.

[181]

- [182] 실시예 1: 무기 고분자 콜로이드 화합물의 제조

[183]

- [184] 시험예 1-1. 수열반응 시간에 따른 무기 고분자 콜로이드 화합물의 제조

- [185] $\text{MgCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ (0.066M) 및 $\text{AlCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ (0.022M)을 탄산이온(CO_3^{2-})이 제거된 3차 증류수에 용해시키고, NaOH 수용액(0.5M)으로 pH 9 내지 10 값으로 적정하여 침전에 의해 형성된 무기 고분자를 얻었다. 공기 중의 이산화탄소에 의한 탄산이온 생성을 방지하기 위하여 질소 분위기 하에서 2시간 동안 상온에서 교반하고, 원심분리와 세척과정을 거쳐 미반응 염을 제거한 후, 형성된 무기 고분자를 탄산이온이 제거된 3차 증류수에 분산하여 100°C에서 2시간, 4시간, 6시간, 8시간 및 10시간 동안 각각 수열반응하여 무기 고분자 콜로이드 화합물을 수득하였다.

[186]

- [187] 시험예 1-2. 수열반응 온도에 따른 무기 고분자 콜로이드 화합물의 제조

- [188] $\text{MgCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ (0.066M) 및 $\text{AlCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ (0.022M)을 탄산이온이 제거된 3차 증류수에 용해시키고, NaOH 수용액(0.5M)으로 pH 9 내지 10 값으로 적정하여 침전에 의해 형성된 무기 고분자를 얻었다. 공기 중의 이산화탄소에 의한 탄산이온 생성을 방지하기 위하여 질소 분위기 하에서 2시간 동안 상온에서 교반하고, 원심분리와 세척과정을 거쳐 미반응 염을 제거한 후, 형성된 무기 고분자를 탄산이온이 제거된 3차 증류수에 분산하여 6시간 동안 80°C 및 120°C에서 각각 수열반응하여 무기 고분자 콜로이드 화합물을 수득하였다.

[189]

- [190] 시험예 1-3: 무기 고분자 콜로이드의 안정성 평가시험

- [191] 상기 시험예 1-1 및 1-2에서 제조한 무기 고분자 콜로이드 화합물을 초음파 분산(sonication) 또는 교반(stirring) 등의 분산 과정을 거치지 않고, 광산란법(light scattering method)을 이용하여 콜로이드 내의 입자의 크기를 측정하고, 틴들 효과(Tyndall effect) 및 제타 전위를 측정하였다.

- [192] 그 결과, 표 1에 나타난 바와 같이, 무기 고분자 콜로이드는 100°C에서 2시간,

4시간, 6시간, 8시간 및 10시간 동안 각각 수열반응 처리한 경우, 처리시간에 따라 형성된 입자의 크기가 증가하는 경향을 나타내었다. 이는 수열반응 시간 조건을 조절함으로써 사용 목적에 적합한 크기의 입자를 제조할 수 있음을 나타내는 것이다.

[193] [표1]

무기 고분자 수열반응 조건	평균 입도	제타 전위
100°C, 2시간	88 nm	(+) 47.4 mV
100°C, 4시간	91 nm	(+) 47.8 mV
100°C, 6시간	95 nm	(+) 47.3 mV
100°C, 8시간	99 nm	(+) 46.7 mV
100°C, 10시간	99 nm	(+) 46.9 mV

[194] 또한, 표 2에 나타난 바와 같이, 무기 고분자 콜로이드를 6시간 동안 80°C 및 120°C에서 각각 수열반응 처리한 경우, 수열반응 온도가 증가함에 따라 형성되는 입자의 크기가 증가하는 경향을 나타내었다. 이는, 수열반응 온도 조건을 조절함으로써 사용 목적에 적합한 크기의 입자를 제조할 수 있음을 나타내는 것이다.

[195] [표2]

무기 고분자 수열반응 조건	평균 입도	제타 전위
80°C, 6시간	110 nm	(+) 47.2 mV
120°C, 6시간	119 nm	(+) 46.8 mV

[196] 즉, 수열반응 온도 및 시간을 조절하여 원하는 크기의 입자를 수득할 수 있음을 확인하였다.

[197] 상기 실시예 1에서 제조한 무기 고분자의 틸들 효과를 확인한 결과는 도 3 및 도 6에 나타내었다. 도 3 및 도 6에 나타난 바와 같이, 본 발명에 따라 제조된 무기 고분자는 모두 안정한 콜로이드를 형성하는 것을 확인하였다. 뿐만 아니라, 표 1과 표 2에서 나타난 바와 같이, 측정된 제타 전위 값 역시 형성된 콜로이드의 안정성을 뒷받침하였다.

[198]

[199] 실시예 2: 치료 용도 생리활성 물질을 함유하는 무기 고분자 하이브리드 콜로이드 화합물의 제조

[200]

[201] 시험예 2-1. 아메토프테린을 함유하는 무기 고분자 하이브리드 콜로이드 화합물의 제조

[202] $\text{MgCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ (0.04M) 및 $\text{AlCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ (0.02M)을 탄산이온이 제거된 3차 증류수에

용해시키고, 약염기성 수용액에 용해시킨 0.01 M 아메토프테린(Sigma, $\geq 98\%$)[이때, 3가 무기질 양이온과 아메토프테린의 당량비는 1.0 : 0.25, 0.35, 0.5 및 0.7의 비율을 사용함]과 혼합하여 NaOH 수용액(0.5M)으로 pH 9 내지 10 값으로 적정하여 침전에 의해 형성된 아메토프테린-무기 고분자 콜로이드를 얻었다. 공기 중의 이산화탄소에 의한 탄산이온 생성을 방지하기 위하여 질소 분위기 하에서 20시간 동안 상온에서 교반하고, 원심분리와 세척과정을 거쳐 미반응 염을 제거하여, 아메토프테린이 무기 고분자에 결합된 화합물을 수득하였다. 이렇게 수득한 아메토프테린-무기 고분자 화합물을 탄산이온이 제거된 3차 증류수에 재분산시키고, 상기 분산용액을 100°C에서 6시간, 12시간 및 18시간 동안 각각 수열반응하여 아메토프테린을 함유하는 무기 고분자 콜로이드 화합물을 수득하였다.

[203]

[204] 시험예 2-2. 페메트렉스트를 함유하는 무기 고분자 하이브리드 콜로이드 화합물의 제조

[205] $\text{MgCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ (0.04M) 및 $\text{AlCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ (0.02M)을 탄산이온이 제거된 3차 증류수에 용해시키고, 약염기성 수용액에 용해시킨 0.01 M 페메트렉스트(China Inc., $\geq 98\%$)[이때, 3가 무기질 양이온과 페메트렉스트의 당량비는 1.0 : 0.25의 비율을 사용함]과 혼합하여 NaOH 수용액(0.5M)으로 pH 9 내지 10 값으로 적정하여 침전에 의해 형성된 페메트렉스트-무기 고분자 콜로이드를 얻었다. 공기 중의 이산화탄소에 의한 탄산이온 생성을 방지하기 위하여 질소 분위기 하에서 24시간 동안 상온에서 교반하고, 원심분리와 세척과정을 거쳐 미반응 염을 제거하여, 페메트렉스트가 무기 고분자에 결합된 화합물을 수득하였다. 이렇게 수득한 페메트렉스트-무기 고분자 화합물을 탄산이온이 제거된 3차 증류수에 재분산시키고, 상기 분산용액을 4시간 동안 40°C, 60°C, 80°C 및 100°C에서 각각 수열반응하여 페메트렉스트를 함유하는 무기 고분자 콜로이드 화합물을 수득하였다.

[206]

[207] 시험예 2-3. 아메토프테린을 함유하는 무기 고분자 콜로이드의 안정성 평가

[208] 상기 시험예 2-1에서 제조한 아메토프테린을 함유하는 무기 고분자를 초음파 분산 또는 교반 등의 분산 과정을 거치지 않고, 광산란법을 이용하여 콜로이드 내의 입자의 크기를 측정하고, 틸들 효과 및 제타 전위를 측정하였다.

[209] 그 결과, 표 3에 나타난 바와 같이, 3가 무기질 양이온과 아메토프테린의 당량비가 1.0 : 0.25 또는 0.35인 경우에는 수열반응 조건과 무관하게 각각 (+) 41 mV 및 (+) 47 mV의 제타전위를 갖는 매우 안정한 콜로이드를 형성하였음을 확인하였다. 반면, 3가 무기질 양이온과 아메토프테린의 당량비가 1.0 : 0.5 또는 0.7인 경우에는 각각 (+) 4.7 mV 및 (-) 8.0 mV의 제타전위를 나타내었으며, 이는 더이함 콜로이드 안정성이 유지되지 않음을 나타내는 것이다.

[210] [표3]

당량비3가 무기질 양이온:아메토프테린	아메토프테린-무기 고분자수열반응 조건	평균 입도	제타 전위
1.0 : 0.25	100°C, 6시간	61 nm	(+) 47.1 mV
	100°C, 12시간	86 nm	(+) 47.2 mV
	100°C, 18시간	95 nm	(+) 47.8 mV
1.0 : 0.35	100°C, 6시간	64 nm	(+) 41.8 mV
	100°C, 12시간	90 nm	(+) 41.3 mV
	100°C, 18시간	95 nm	(+) 41.9 mV
1.0 : 0.5	100°C, 12시간	120 nm	(+) 4.7 mV
1.0 : 0.7	100°C, 12시간	127 nm	(-) 8.0 mV

[211] 또한, 주사전자현미경으로 상기 시험예 2-1에서 제조한 아메토프테린을 함유하는 무기 고분자의 이미지를 관찰하고 그 결과를 도 7에 나타내었다. 도 7에 나타난 바와 같이, 3가 무기질 양이온과 아메토프테린의 당량비가 1.0 : 0.25 또는 0.35인 경우에는 입자 크기에 따른 분포가 단순 분산(monodisperse) 형태임을 확인하였다.

[212] 또한, 틸들 효과를 확인하고 그 결과를 도 8에 나타내었다. 도 8에 나타난 바와 같이, 3가 무기질 양이온과 아메토프테린의 당량비가 1.0 : 0.25 또는 0.35인 경우에는 안정한 콜로이드를 형성하였음을 확인하였다.

[213] 뿐만 아니라, 아메토프테린을 함유하는 무기 고분자는 100°C에서 6시간, 12시간 및 18시간 동안 각각 수열반응시킨 경우, 무기 고분자 자체에서 관찰된 바와 유사하게, 반응 시간이 증가함에 따라 형성된 입자의 크기가 증가하는 경향을 나타내었다. 이는 유효성분으로써 약물을 더 포함하여 콜로이드를 제조하는 경우에도 수열반응 시간을 조절함으로써 사용 목적에 적합한 크기의 입자를 제조할 수 있음을 나타내는 것이다.

[214]

[215] 시험예 2-4. 페메트렉스트를 함유하는 무기 고분자 콜로이드의 안정성 평가

[216] 상기 시험예 2-2에서 제조한 페메트렉스트를 함유하는 무기 고분자를 초음파 분산 또는 교반 등의 분산 과정을 거치지 않고, 광산란법을 이용하여 콜로이드 내의 입자의 크기를 측정하고, 틸들 효과 및 제타 전위를 측정하였다.

[217] 그 결과, 표 4에 나타난 바와 같이, 페메트렉스트를 함유하는 콜로이드 무기 고분자는 4시간 동안 40°C, 60°C, 80°C 및 100°C에서 각각 수열반응시켜 제조하였을 때, 무기 고분자 자체에서 관찰된 바와 유사하게, 반응 온도가 증가함에 따라 형성된 입자의 크기가 증가하는 경향을 나타내었다. 이는 유효성분으로써 약물을 더 포함하여 콜로이드를 제조하는 경우에도 수열반응

온도를 조절함으로써 사용 목적에 적합한 크기의 입자를 제조할 수 있음을 나타내는 것이다.

[218] [표4]

페미트렉스트-무기 고분자수열반응 조건	평균 입도	제타 전위
40°C, 4시간	254 nm	(+) 25.5 mV
60°C, 4시간	277 nm	(+) 25.3 mV
80°C, 4시간	188 nm	(+) 28.5 mV
100°C, 4시간	131 nm	(+) 32.9 mV

[219] 또한, 상기 시험예 2-2에서 제조한 페미트렉스트를 함유하는 무기 고분자에 대한 틸들 효과를 확인하고 그 결과를 도 10에 나타내었다. 도 10에 나타난 바와 같이, 또한, 상기 표 4의 제타 전위에서 나타난 바와 같이, 페미트렉스트를 함유하는 무기 고분자는 안정한 콜로이드를 형성하였음을 확인하였다.

[220]

[221] 실시예 3: 아메토프테린-무기 고분자 콜로이드 화합물을 함유하는 약제학적 조성물의 제조

[222]

[223] 상기 시험예 2-1에서 제조한 아메토프테린을 함유하는 무기 고분자를 혈액과 가장 유사한 환경인 소태아혈청(fetal bovine serum; FBS)에 분산시킨 후, 콜로이드 안정성을 확인하기 위하여 입자 크기 변화를 확인하고, 그 결과를 도 11에 나타내었다. 도 11에 나타난 바와 같이, 형성된 입자들은 주사제에 적합한 약 130 nm의 평균 크기를 갖는 입자들로써, 콜로이드 상태를 계속 유지하는 것을 확인하였다. 이는 무기 고분자가 혈액 내에서도 매우 안정하므로, 혈관을 막는 등의 응집 현상을 일으키지 않음을 나타내는 것이다. 뿐만 아니라, 소태아혈청은 헤모글로빈, 포도당, 나트륨, 칼륨, 염소, 알부민, 콜레스테롤, 크레아틴, 인슐린, 비타민 A, 비타민 E 등의 다양한 성분을 포함하고 있다. 이로부터 무기 고분자는 주 약의 약효에 영향을 미치지 않으며, 약제학적으로 허용 가능한 범위에서 적당량의 계면활성제, 보존제, 점증제, pH 조정제, 습윤제 및 현탁화제를 적절히 혼합하여 각 성분이 균일하게 배합된 주사제로 제조될 수 있음을 나타내는 것이다.

[224]

[225] 실시예 4: 아메토프테린-무기 고분자 콜로이드의 암세포 사멸효과

[226]

[227] 유방암 세포주(MCF-7)를 이용하여 아메토프테린-무기 고분자의 암세포 사멸효과를 아메토프테린 기준 20.0 μM 및 2.0 μM 농도에서 확인하였다. 그 결과, 도 12에 나타난 바와 같이, 아메토프테린 20.0 μM 의 농도에서 암세포 사멸

효과를 관찰한 결과, 순수한 아메토프테린만 처리한 경우 약 82.73%, 아메토프테린-무기 고분자를 처리한 경우 약 93.10%의 암세포 사멸 효과를 나타내었다. 반면, 10배 더 낮은 농도인 아메토프테린 2.0 μM 의 농도에서는 아메토프테린-무기 고분자를 처리한 경우 순수한 아메토프테린만 처리한 경우에 비해 약 8.3배 더 높은 사멸 효과를 나타내는 것을 확인하였다. 이는 현저히 낮은 농도의 약물을 사용하고도 현저히 증가된 효과를 달성할 수 있음을 나타내는 것이다. 다시 말하면, 무기 고분자와 결합시켜 사용함으로써 약 10% 수준의 약물을 사용하고도 10배 용량의 순수한 약물이 나타내는 효과의 75% 이상(63.14 vs. 82.73)을 달성할 수 있었다. 따라서 본 연구진의 기술은 사용 목적에 적합한 크기의 입자를 제조하는데 유용할 뿐만 아니라, 콜로이드 형태의 무기 고분자 주사제로 약물 전달의 효능을 높이고 고농도에서 나타나는 약물의 부작용 또한 상당부분 감소시킬 수 있다.

[228]

[229] 실시예 5: 유방암 모델을 이용한 아메토프테린-무기 고분자 콜로이드의 항암효과

[230]

[231] 소동물로서 6 내지 7주령의 암컷 누드 마우스를 구입하여 케이지별로 4 내지 5마리씩 넣어 사육하였다. PBS, 순수한 무기 고분자, 순수한 아메토프테린, 아메토프테린-무기 고분자, 이상 총 4개의 그룹으로 나누고 그룹당 6마리씩 아메토프테린의 농도 기준으로 쥐의 무게 1kg 당 10mg의 농도로 각 약물을 꼬리정맥에 주사하였으며, 각각의 개체는 투여하기 전 체중을 측정하여, 그에 맞는 양의 약물을 투여하였다. 5주간 이와 같은 방법으로 체중을 측정한 후, 그에 맞는 양의 약물을 1주일에 1회 꼬리정맥에 주사하였다.

[232]

그 결과, 도 13(a)에 나타난 바와 같이, 처음 치료를 시작하고, 32일 후에 PBS를 주사한 그룹과 무기 고분자만을 주사한 그룹의 종양의 크기(tumor volume)를 확인한 결과 각각 3374.6 mm^3 와 3638.5 mm^3 로 확인되었다. 이는 항암제를 포함하지 않는 약물을 투여하였기 때문에 항암효과를 볼 수 없어 종양의 크기가 증가하였기 때문이다. 반면에 항암제를 포함하는 약물을 투여한 경우인, 아메토프테린을 주사한 그룹과 아메토프테린-무기 고분자를 주사한 그룹의 경우를 비교해 보면, 아메토프테린을 주사한 그룹은 종양의 크기가 2447.6 mm^3 로 PBS를 주사한 그룹과 비교했을 때 27.5% 종양의 크기가 감소하는 효과를 보였고, 아메토프테린-무기 고분자를 주사한 그룹은 측정된 종양의 크기가 627.8 mm^3 로 PBS를 주사한 그룹과 비교했을 때 81.4% 종양 크기 감소를, 아메토프테린을 주사한 그룹과 비교했을 때 74.3% 종양 크기 감소 효과를 나타내었다.

[233]

뿐만 아니라, 도 13(b)에 나타난 바와 같이 상기 4개의 그룹 동물모델의 생존율을 비교해보면, 순수한 무기 고분자를 주사한 경우 33.3%의 생존율을 나타낸다. 이는 역시 순수한 무기 고분자는 항암제로써의 작용을 하지 않기

때문에 종양의 크기가 커져서 사망에 이르게 된 것이다. 한편, 순수한 아메토프테린 주사한 경우 66.6%의 생존율을 보였으며, 아메토프테린-무기 고분자를 주사한 경우는 100%의 생존율을 나타냈다. 이로부터, 아메토프테린-무기 고분자는 유방암 정위 모델에서 아메토프테린과 동등한 양인 10mg/kg의 농도를 주사하였을 때, 순수한 아메토프테린 보다 현저히 우수한 항암효과를 나타낸다는 사실을 확인하였다.

[234] 본 발명에 따른 무기 고분자 및 의약 조성물을 함유하는 무기 고분자는 콜로이드 안정성 평가에서 주사제형으로 제제화하기 위한 초음파 분산법 또는 저어주는 방법 등의 분산 과정을 거치지 않고도 주사제로서의 안정성이 확보되는 우수한 콜로이드 안정성을 나타냈다.

[235]

[236] 이상으로 본 발명 내용의 상세히 기술하였는 바, 당업계의 통상의 지식을 가진 자에게 있어서, 이러한 구체적 기술은 단지 바람직한 실시양태일 뿐이며, 이에 의해 본 발명의 범위가 제한되는 것이 아닌 점은 명백할 것이다. 따라서, 본 발명의 실질적인 범위는 첨부된 청구항들과 그것들의 등가물에 의하여 정의된다고 할 것이다.

[237]

청구범위

- [청구항 1] 하기 화학식 1의 무기 고분자 하이브리드 콜로이드 화합물:
 [화학식 1]

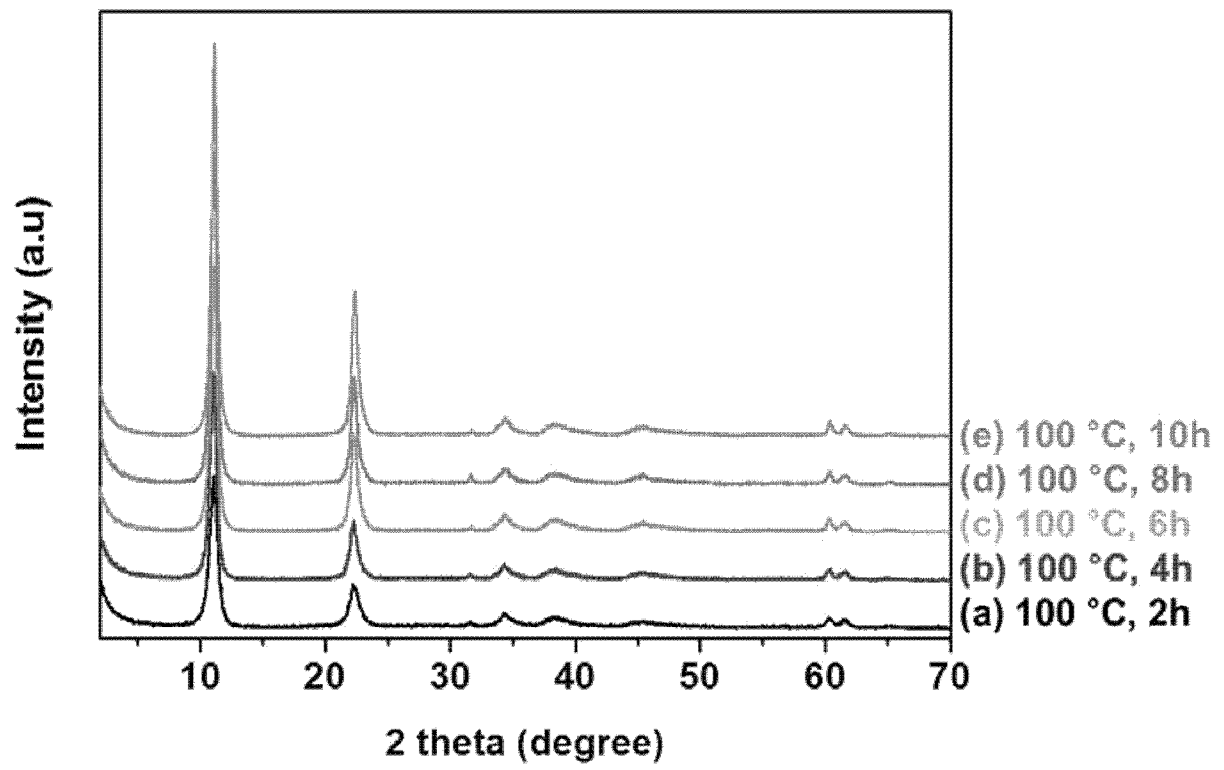
$$(-[M(II)_{1-x}M(III)_x(OH)_2]^{x+}_1[A]^{y-}_m[B]^{z-}_n)_k$$

 상기 화학식 1에서,
 M(II) 및 M(III)는 각각 2가 및 3가의 무기질 양이온이고,
 x는 0 이상 1 미만의 수이며, 1은 상기 무기 고분자를 구성하는 단위체의 수이며, A는 상기 무기 고분자와 결합하는 생리활성 물질이고, y는 0 이상의 수이고, m은 생리활성 물질 분자의 수이며, B는 무기질 염, z는 0 이상의 수이고, n은 상기 무기질 염 분자의 수이며, k는 0보다 큰 수임.
- [청구항 2] 제1항에 있어서,
 상기 생리활성 물질은 M(III)에 대하여 당량비로 0.5 미만으로 존재하는 것인 무기 고분자 하이브리드 콜로이드 화합물.
- [청구항 3] 제2항에 있어서,
 상기 생리활성 물질은 M(III)에 대하여 당량비로 0.4 이하로 존재하는 것인 무기 고분자 하이브리드 콜로이드 화합물.
- [청구항 4] 제2항에 있어서,
 상기 콜로이드 화합물의 제타전위는 (+) 25 mV 이상 또는 (-) 25 mV 이하인 것인, 무기 고분자 하이브리드 콜로이드 화합물.
- [청구항 5] 제1항에 있어서,
 M(II)는 Mg^{2+} , Zn^{2+} , Ca^{2+} , Cu^{2+} , Co^{2+} , 및 Ni^{2+} 으로 구성된 군으로부터 선택되고, M(III)은 Al^{3+} , Fe^{3+} , Co^{3+} , Ga^{3+} , In^{3+} , V^{3+} , 및 Ti^{3+} 으로 구성된 군으로부터 선택되고, 상기 B는 Cl^- , CO_3^{2-} , NO^- , OH^- , O^{2-} , 및 SO_4^{2-} 으로 구성된 군으로부터 선택되는, 무기 고분자 하이브리드 콜로이드 화합물.
- [청구항 6] 제5항에 있어서,
 상기 M(II)는 Mg^{2+} 이고, 상기 M(III)은 Al^{3+} 이고, 상기 B는 Cl^- 인, 무기 고분자 하이브리드 콜로이드 화합물.
- [청구항 7] 제1항에 있어서,
 상기 생리활성 물질은, 치료용 약물, 뉴트라슈티컬(Nutraceutical), 코스메슈티컬(Cosmeceutical), 농업용 화학약품, 또는 식품 첨가물인, 무기 고분자 하이브리드 콜로이드 화합물.
- [청구항 8] 제7항에 있어서,
 상기 치료용 약물은 항염산제인, 무기 고분자 하이브리드 콜로이드 화합물.
- [청구항 9] 제1항에 있어서,
 상기 무기 고분자 하이브리드 콜로이드 화합물의 평균 입도는 60 내지 130 nm인, 무기 고분자 하이브리드 콜로이드 화합물.

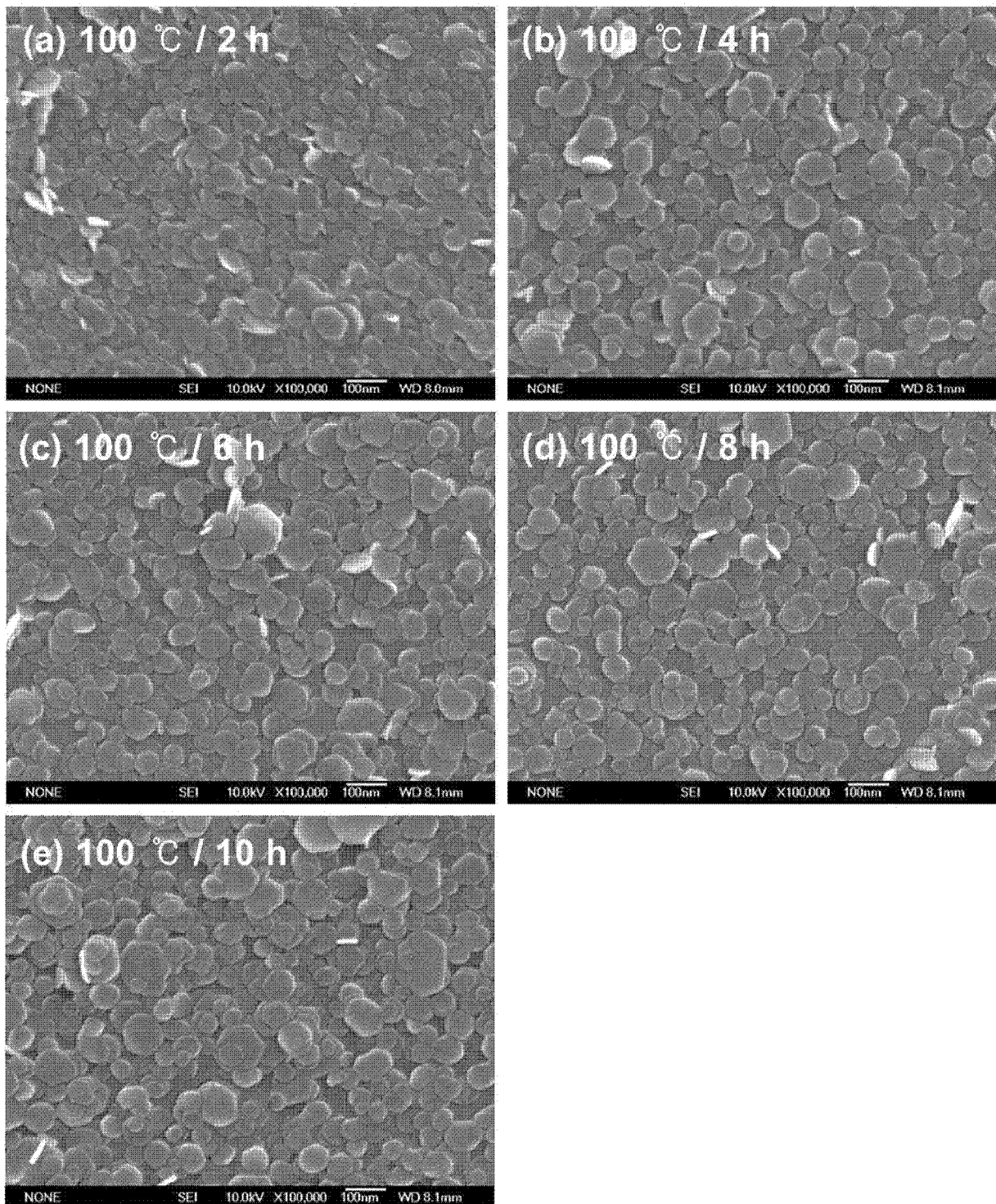
- [청구항 10] 제1항 내지 제9항 중 어느 한 항에 있어서,
상기 무기 고분자 하이브리드 콜로이드 화합물은 암세포 또는
암줄기세포에 특이적으로 반응하는 표적지향성 리간드가 부착된 것인,
무기 고분자 하이브리드 콜로이드 화합물.
- [청구항 11] 제1항에 따른 무기 고분자 하이브리드 콜로이드 화합물의 제조방법으로
상기 방법은
(a) 2가 무기질 염류, 3가 무기질 염류, 및 생리활성 물질의 혼합용액에
염기를 추가하여, 침전된 무기 고분자 하이브리드 콜로이드 화합물을
제조하는 단계; 및
(b) 상기 형성된 하이브리드 콜로이드 화합물을 40°C 내지 200°C에서
2시간 내지 24시간 동안 수열합성 하는 단계를 포함하는 것인, 무기
고분자 하이브리드 콜로이드 화합물의 제조방법.
- [청구항 12] 제11항에 있어서,
상기 방법은 상기 (a) 단계 후에, 상기 형성된 무기 고분자 하이브리드
콜로이드 화합물에 생리활성 물질 용액을 추가하여 이온교환 방식에
의해 상기 침전 화합물의 무기질 염에 생리활성 물질을 도입시키는
단계를 추가로 포함하는 것인, 무기 고분자 하이브리드 콜로이드
화합물의 제조방법.
- [청구항 13] 제11항에 있어서,
상기 수열합성은 60°C 내지 100°C에서 4시간 내지 12시간 동안 수행되는
것인, 무기 고분자 하이브리드 콜로이드 화합물의 제조방법.
- [청구항 14] 제1항 내지 제9항 중 어느 한 항에 따른 무기 고분자 하이브리드 콜로이드
화합물 및 이의 약제학적으로 허용되는 담체, 희석제, 부형제 또는 이들의
조합을 포함하는 약제학적 조성물.
- [청구항 15] 제14항에 있어서,
상기 약제학적 조성물은 정제, 산제, 캡슐제, 분말, 과립제, 액제, 현탁제,
유화액, 주사제, 연고제 및 시럽제로 구성되는 군으로부터 선택되는
제형으로 제제화된 약제학적 조성물.
- [청구항 16] 제14항에 있어서,
상기 약제학적 조성물은 정맥내, 복강내, 근육내, 동맥내, 구강, 심장내,
골수내, 경막내, 경피, 장관, 피하, 설하 또는 국부 투여용으로 제형화하는
것을 특징으로 하는 약제학적 조성물.
- [청구항 17] 제14항에 있어서,
상기 담체는 이온 교환 수지, 알루미늄, 알루미늄 스테아레이트, 레시틴,
혈청 단백질, 완충 물질, 물, 염, 전해질, 교질성 실리카, 마그네슘
트리실리케이트, 폴리비닐피롤리돈, 셀룰로즈계 기질, 폴리에틸렌
글리콜, 나트륨 카르복시메틸셀룰로즈, 폴리아릴레이트, 왁스,
폴리에틸렌 글리콜 및 양모지로 구성된 군에서 선택되는 하나 이상인

- 것을 특징으로 하는 약제학적 조성물.
- [청구항 18] 제14항에 있어서,
부형제, 붕해제, 결합제, 활택제, 현탁화제, 계면활성제, 감미제, 보존제, 윤회제, 착향제, 점증제, pH 조정제, 습윤제 및 이들의 혼합물로 구성된 군에서 선택되는 첨가제를 추가로 포함하는 것을 특징으로 하는 약제학적 조성물.
- [청구항 19] 제14항에 있어서,
단위-투여량 또는 다-투여량 단위제제로 제형화된 약제학적 조성물.
- [청구항 20] 제1항 내지 제9항 중 어느 한 항에 따른 무기 고분자 하이브리드 콜로이드 화합물을 포함하는 약물 전달체.

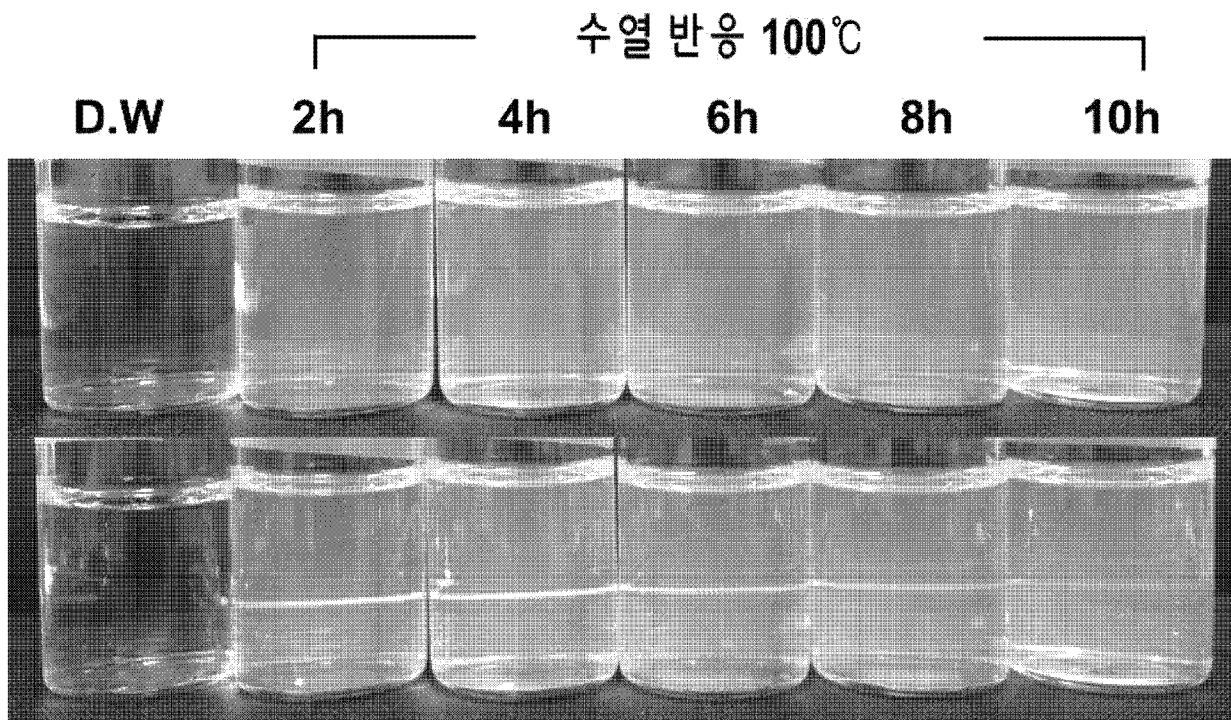
[도1]



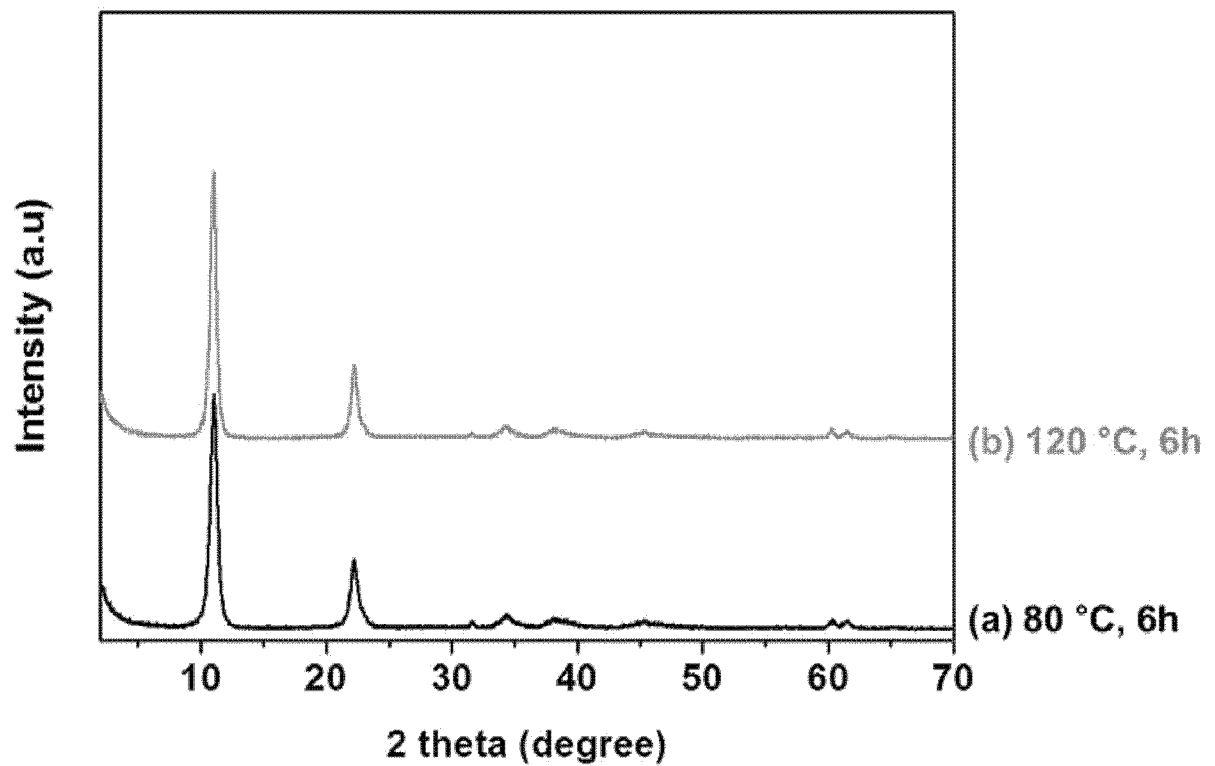
[도2]



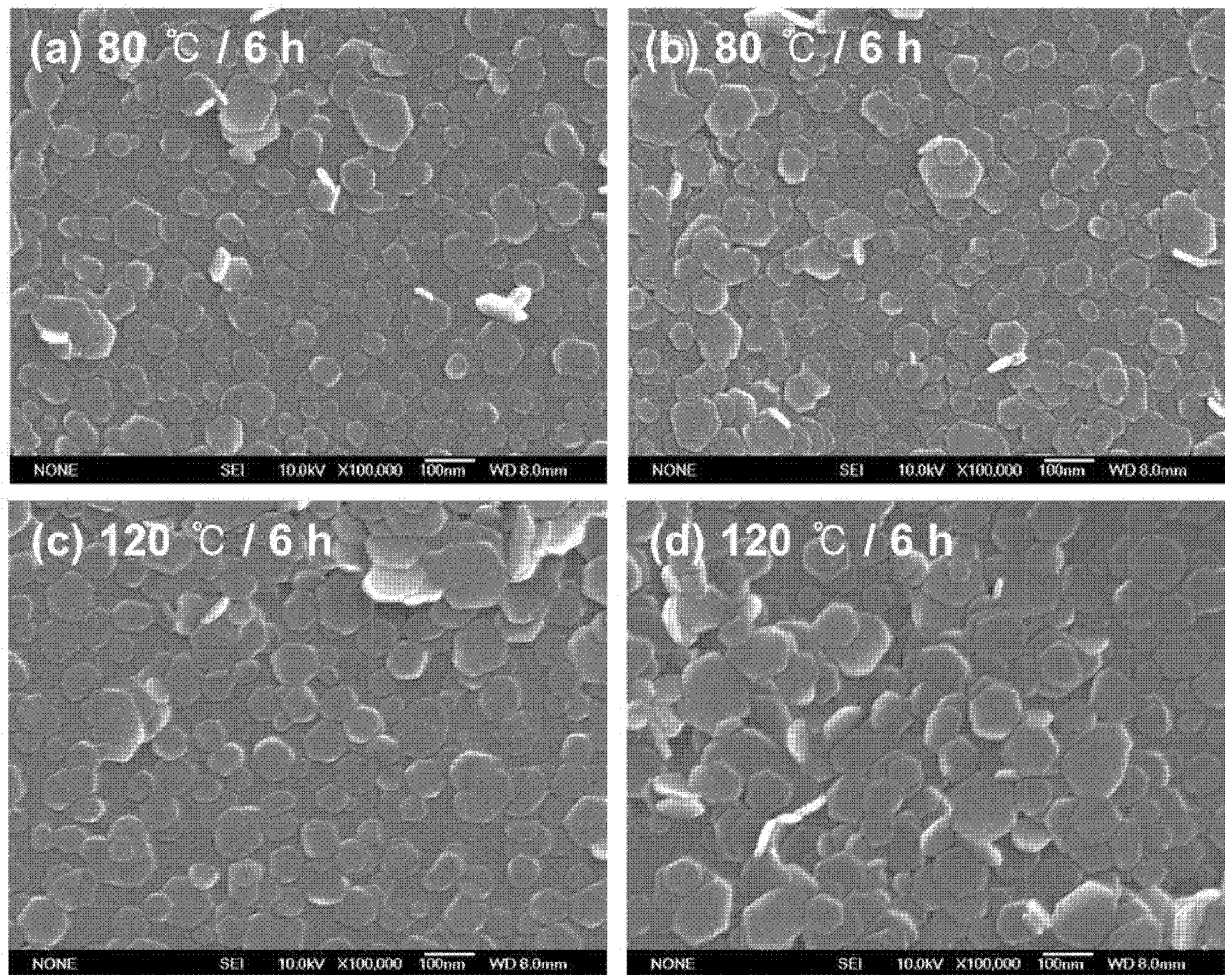
[도3]



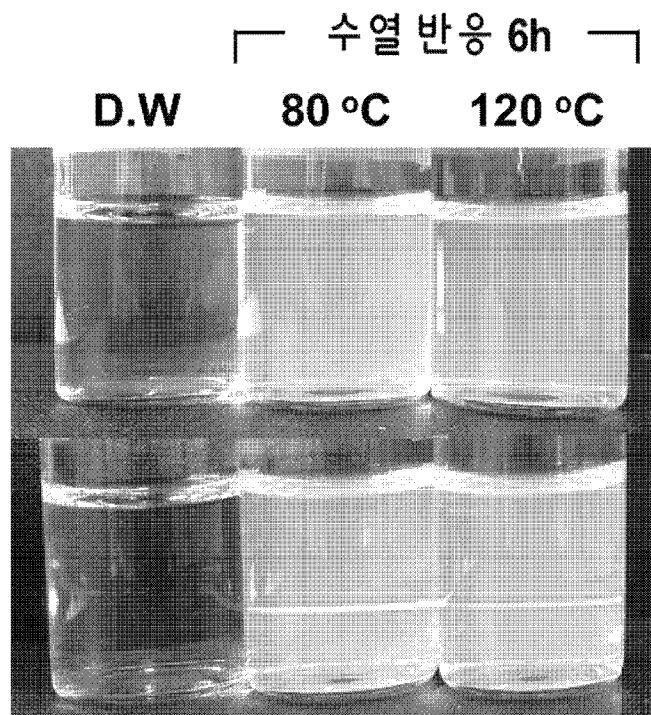
[도4]



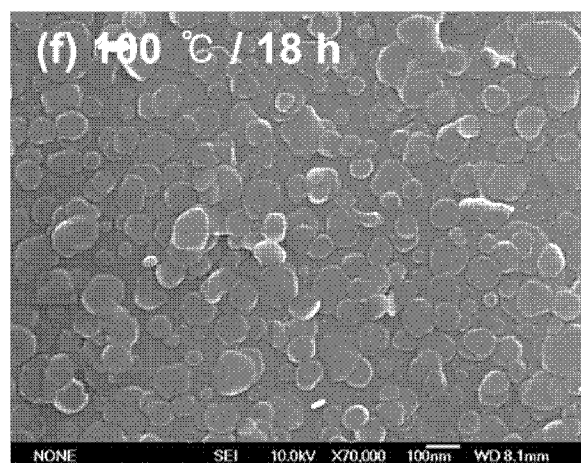
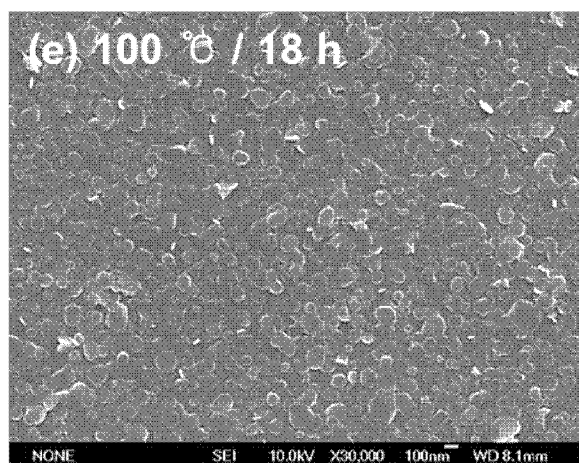
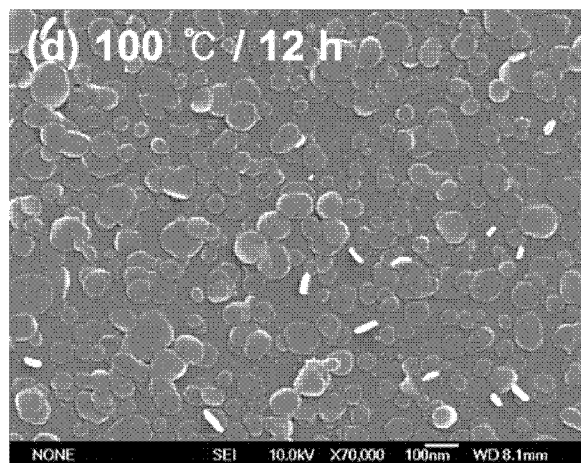
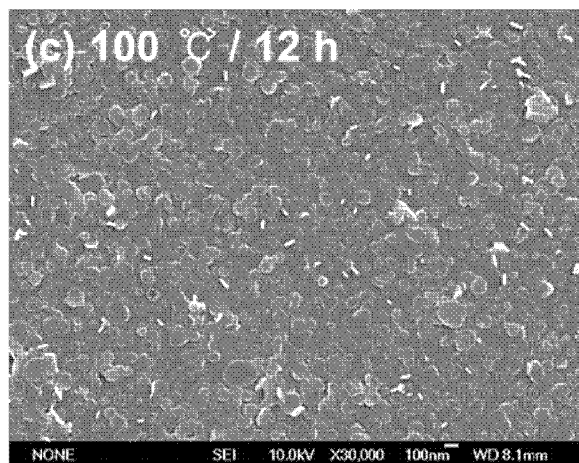
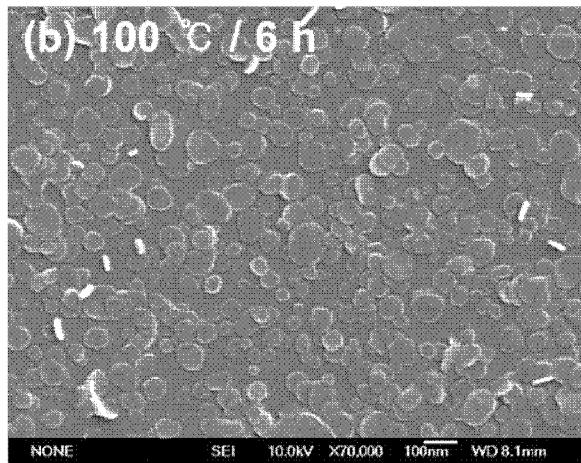
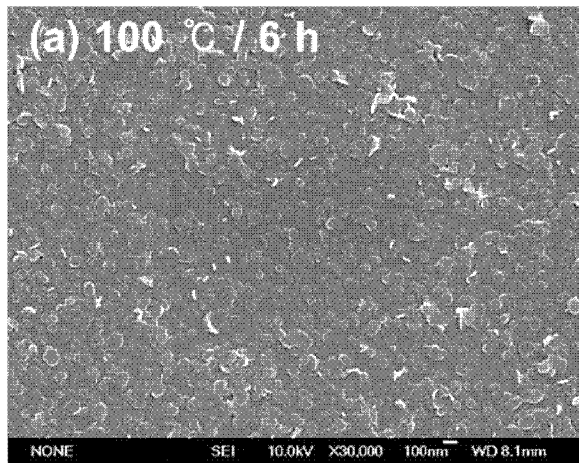
[도5]



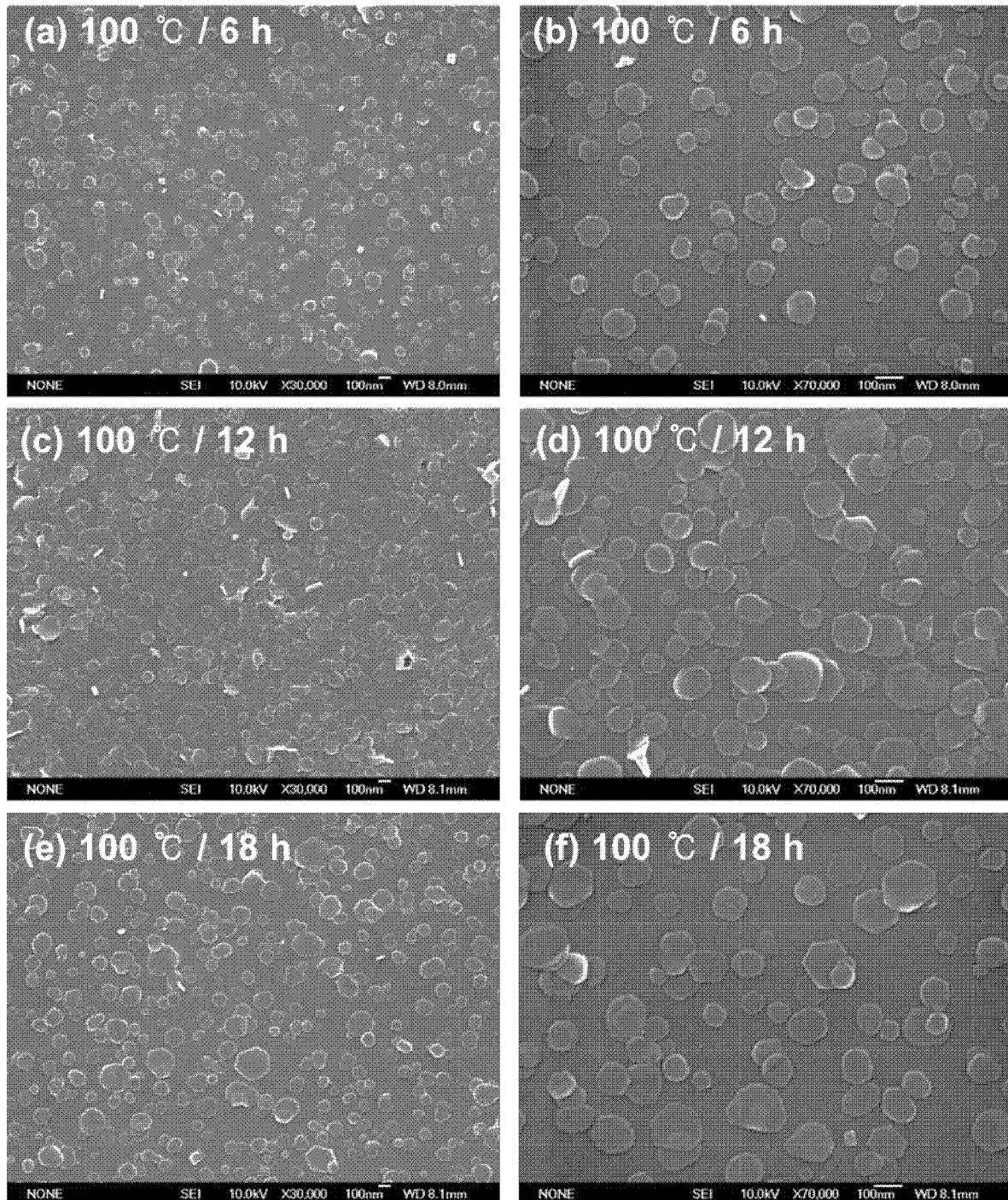
[도6]



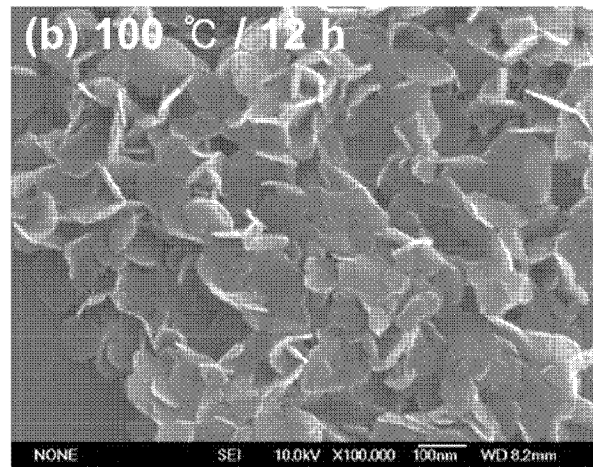
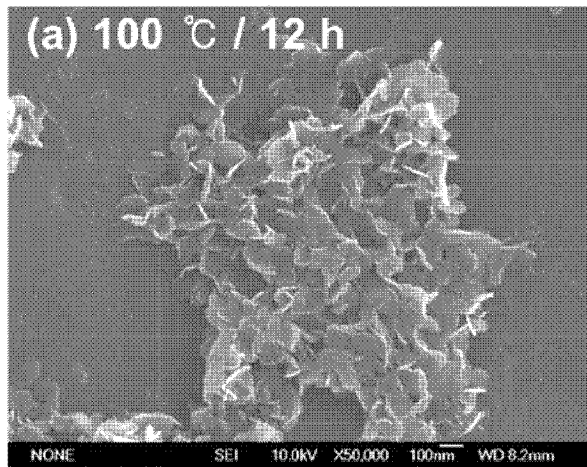
[도7a]

3가 무기질 양이온과 아메토프테린의 당량비 = 1.0: 0.35

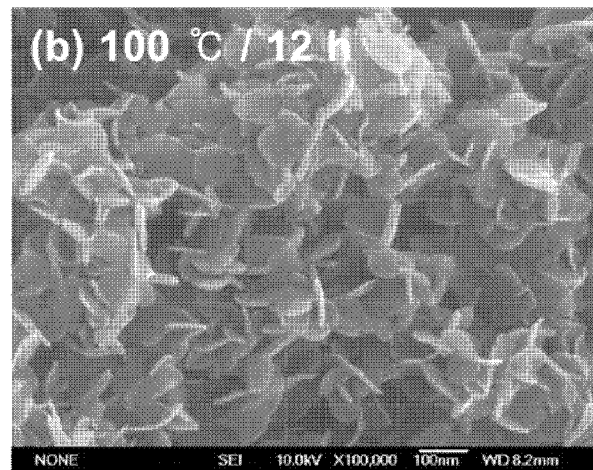
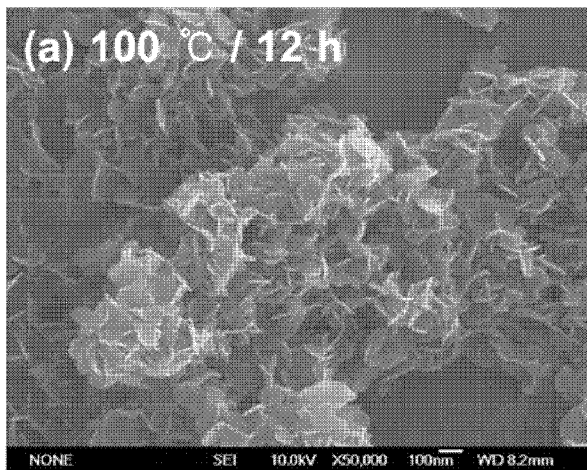
[도7b]

3가 무기질 양이온과 아메토프테린의 당량비 = 1.0: 0.25

[도7c]

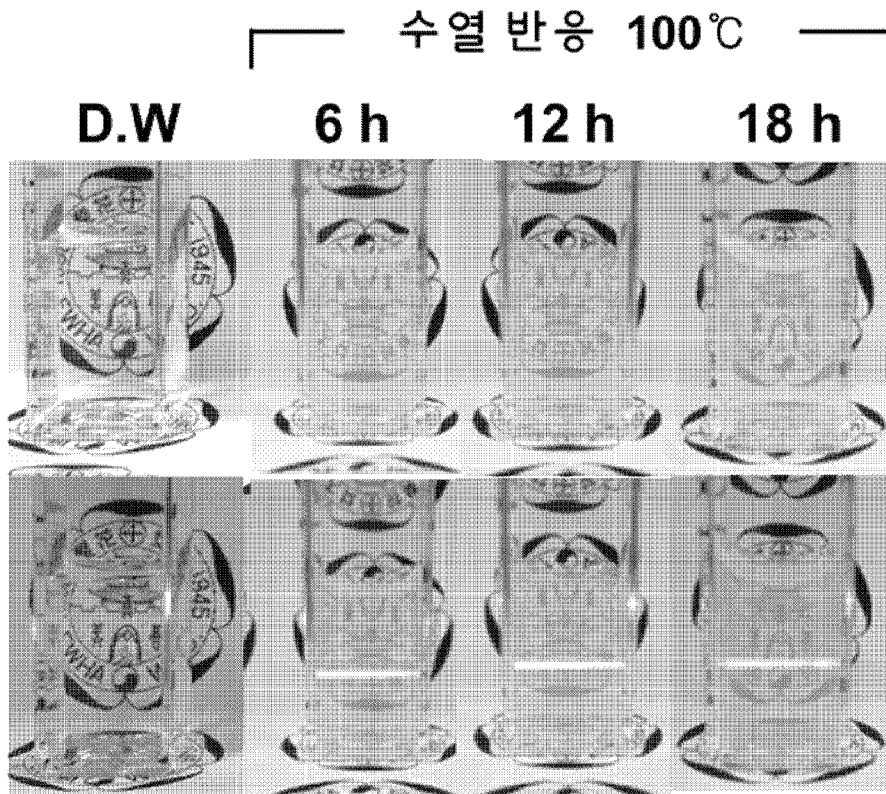
3가 무기질 양이온과 아메토프테린의 당량비 = 1.0: 0.5

[도7d]

3가 무기질 양이온과 아메토프테린의 당량비 = 1.0: 0.7

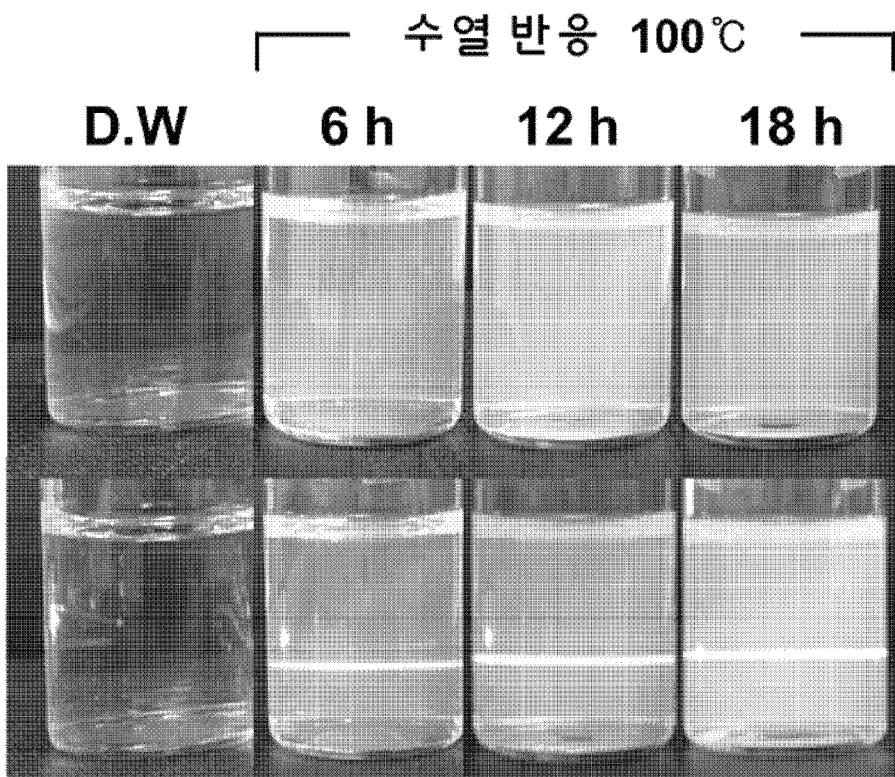
[도8a]

3가 무기질 양이온과 아메토프테린의 당량비 = 1.0: 0.35



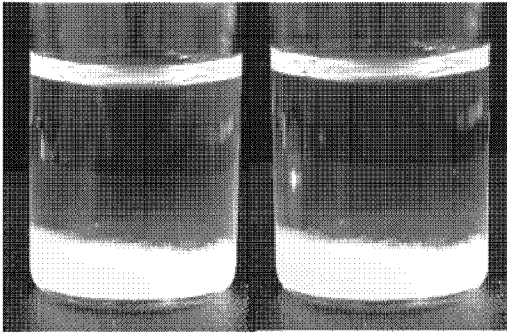
[도8b]

3가 무기질 양이온과 아메토프테린의 당량비 = 1.0: 0.25



[도8c]

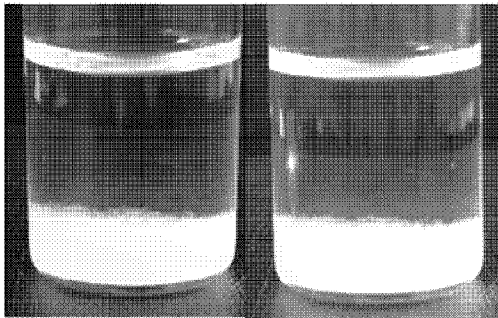
3가 무기질 양이온과 아메토프테린의 당량비 = 1.0: 0.5



[수열 반응 100°C / 12 h]

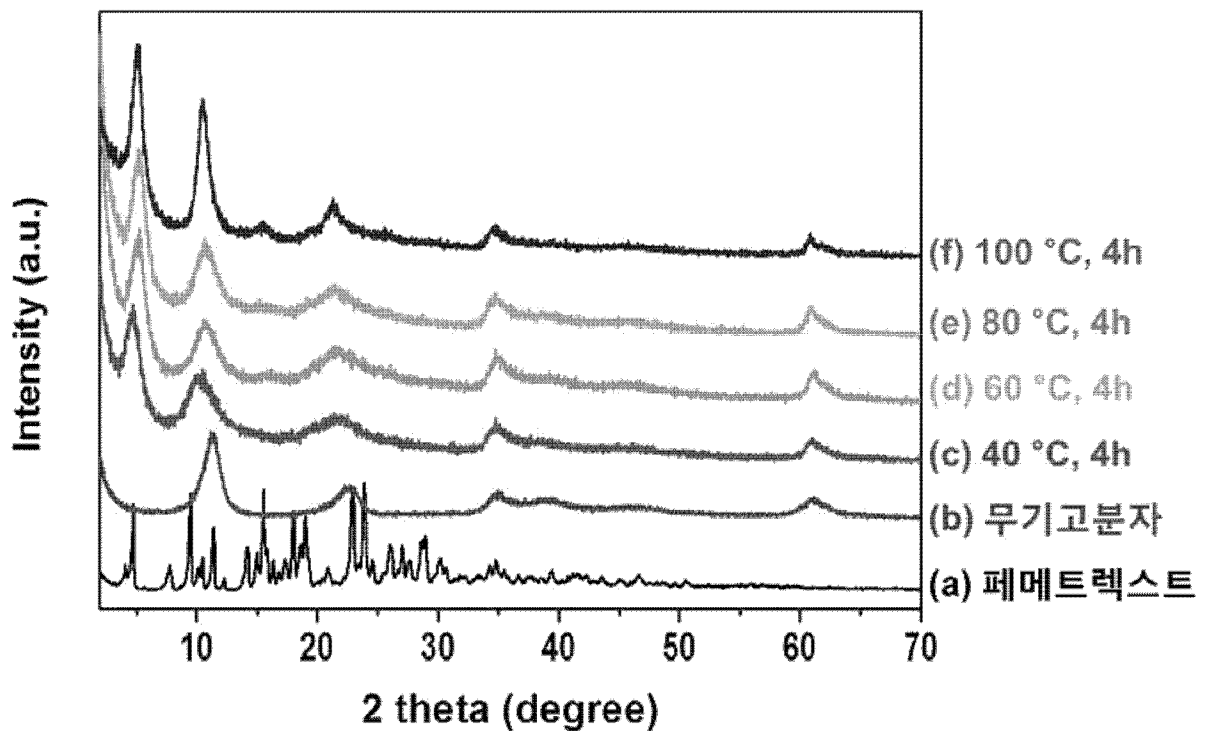
[도8d]

3가 무기질 양이온과 아메토프테린의 당량비 = 1.0: 0.7

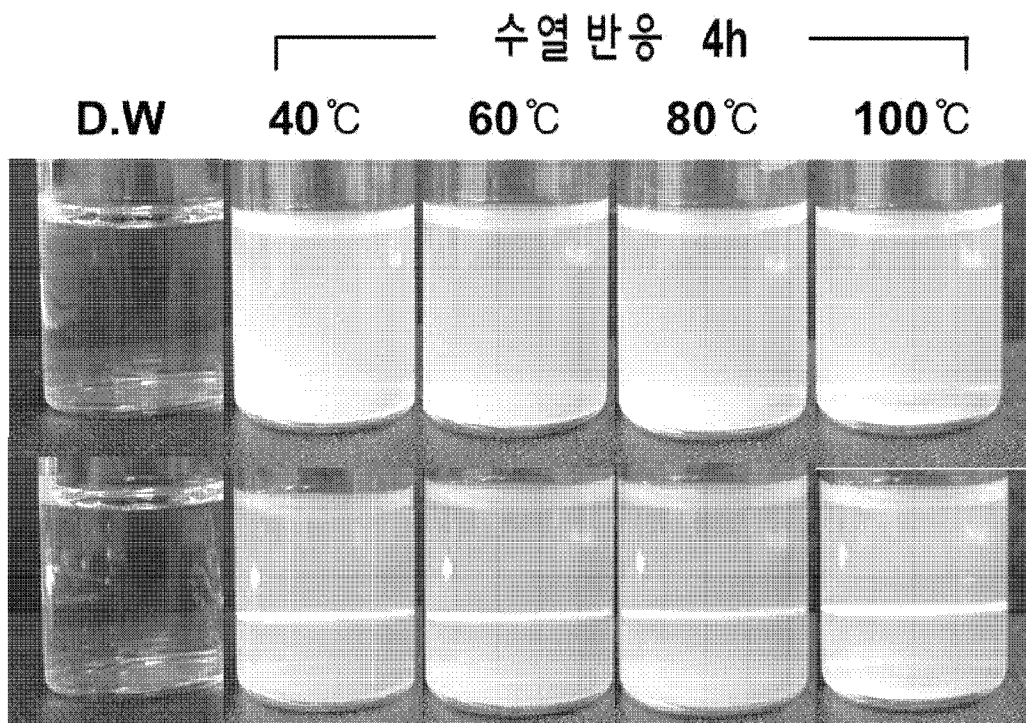


[수열 반응 100°C / 12 h]

[도9]

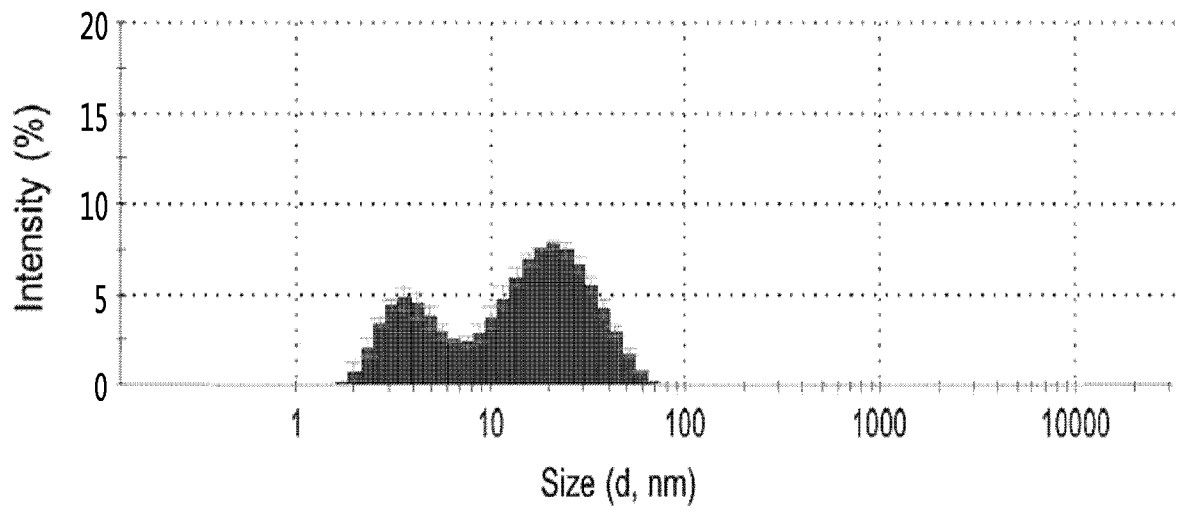


[도10]

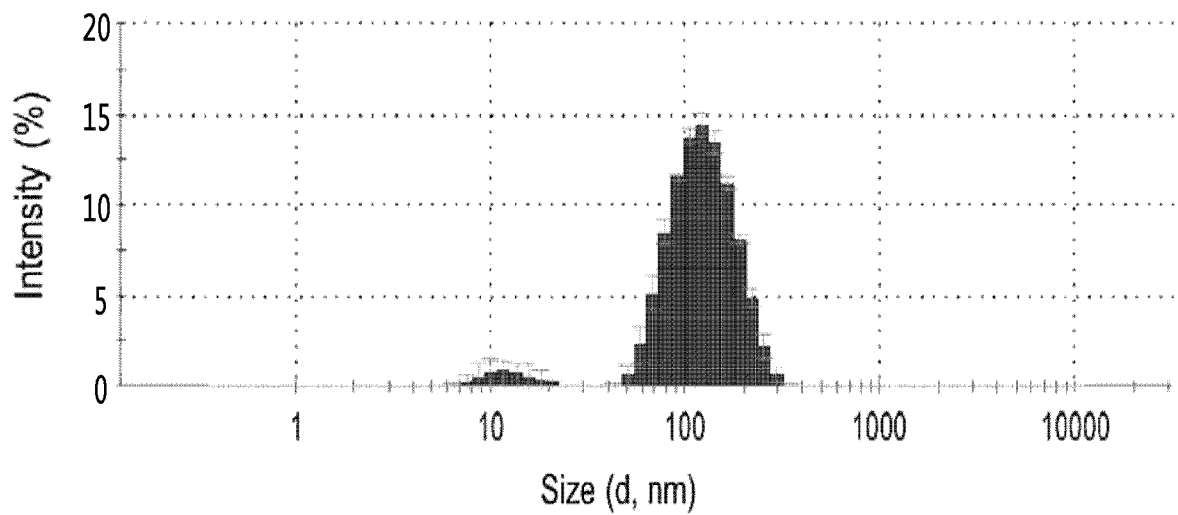


[도11]

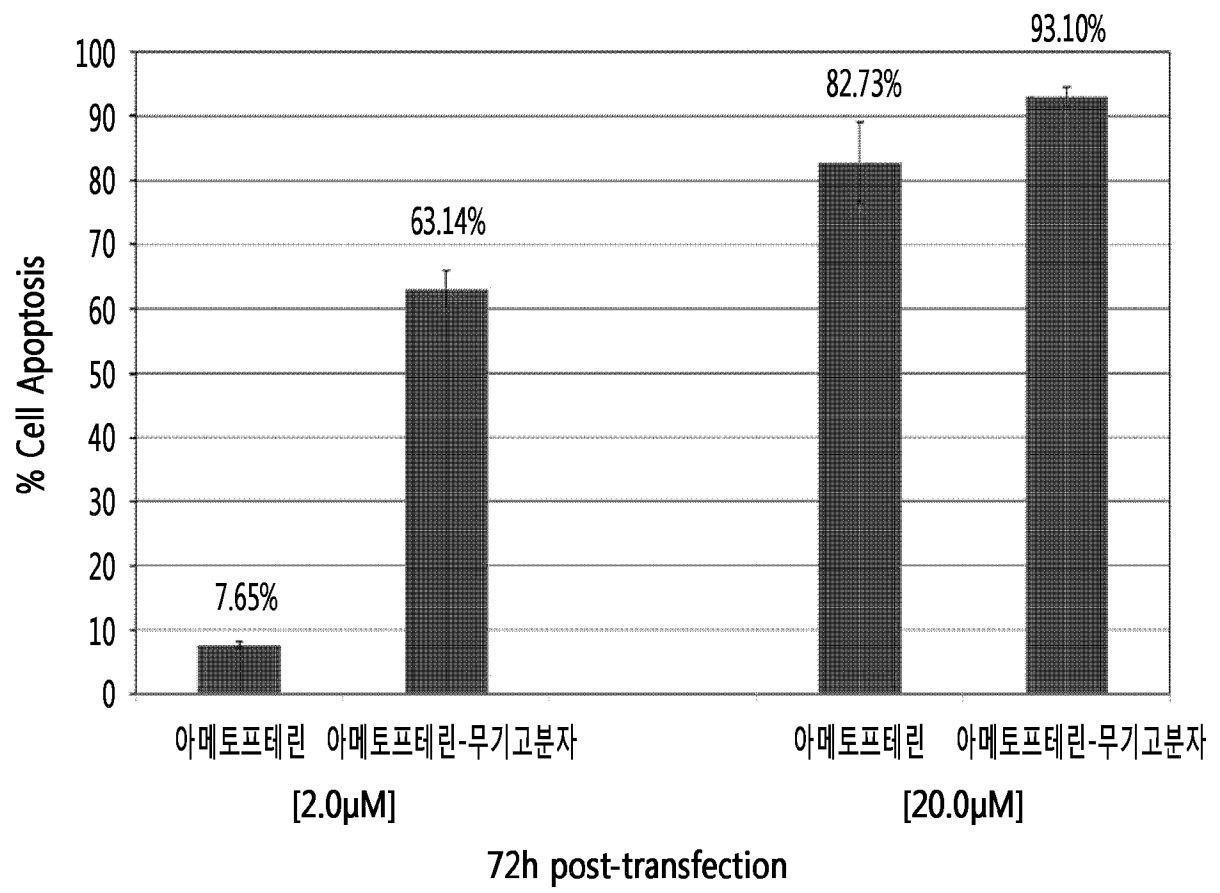
(a) FBS



(b) 아메토프테린- 무기 고분자 in FBS

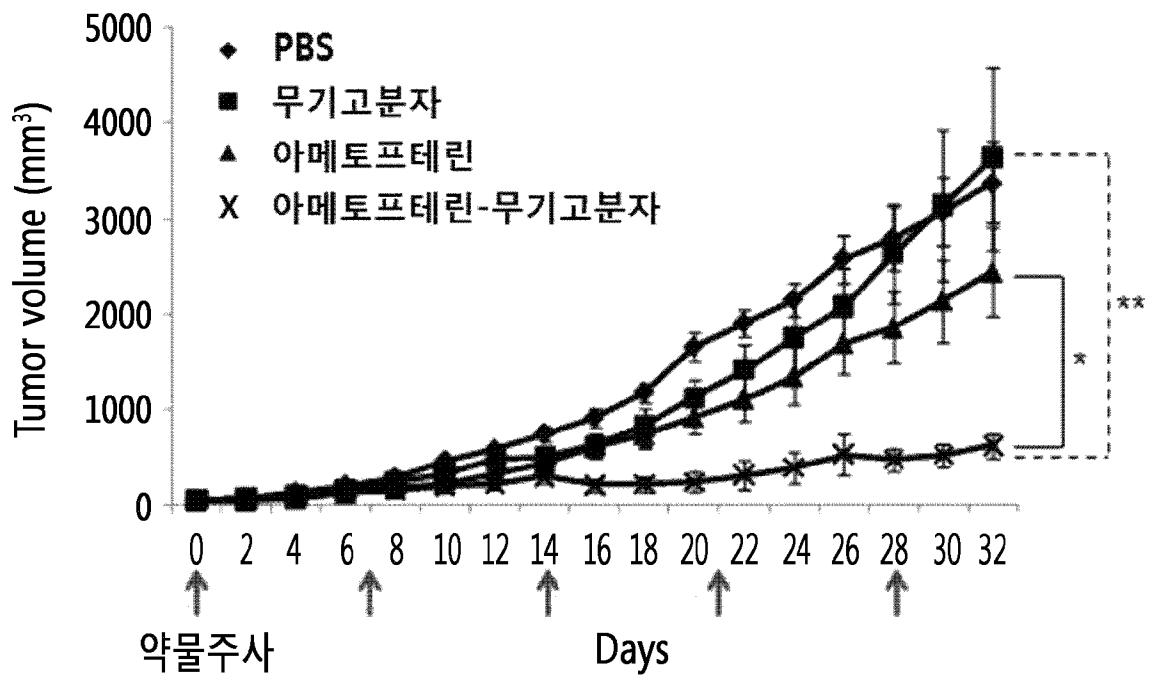


[도12]



[도13]

(a) 항암효과



(b) 생존율

