



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2017-0140160
(43) 공개일자 2017년12월20일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07C 291/02 (2006.01) A61K 33/00 (2006.01)
A61K 47/54 (2017.01) A61K 47/69 (2017.01)
A61K 8/19 (2006.01) B01J 20/22 (2006.01)
C07F 3/02 (2006.01)
(52) CPC특허분류
C07C 291/02 (2013.01)
A61K 33/00 (2013.01)
(21) 출원번호 10-2017-7024628
(22) 출원일자(국제) 2017년01월28일
심사청구일자 없음
(85) 번역문제출일자 2017년09월01일
(86) 국제출원번호 PCT/GB2016/050183
(87) 국제공개번호 WO 2016/124889
국제공개일자 2016년08월11일
(30) 우선권주장
1501779.1 2015년02월03일 영국(GB)
1517841.1 2015년10월08일 영국(GB)

(71) 출원인
더 유니버시티 코트 오브 더 유니버시티 오브 세
인트 앤드류스
영국 케이와이16 9에이제이 스코틀랜드 파이프 세
인트 앤드류스 노쓰 스트리트 칼리지 게이트
(72) 발명자
던칸 몰벤
영국 세인트 앤드류스 파이프 케이와이16 9에이제
이 놀스 스트리트 칼리지 게이트
워렌더 스트리트
영국 세인트 앤드류스 파이프 케이와이16 9에이제
이 놀스 스트리트 칼리지 게이트
(뒷면에 계속)
(74) 대리인
특허법인 플러스

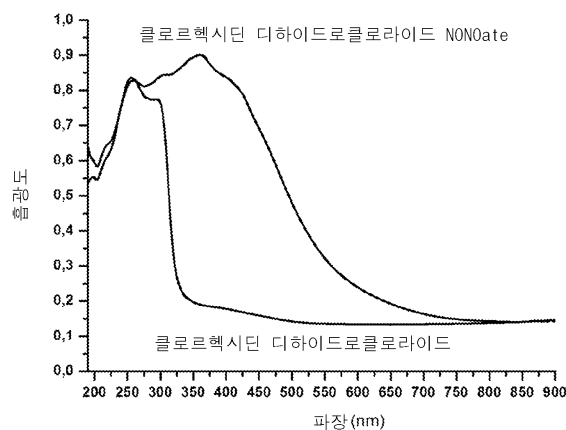
전체 청구항 수 : 총 52 항

(54) 발명의 명칭 NO 함유 조성물

(57) 요약

금속 유기 골격 물질(MOF)의 내부 기공 및/또는 채널 내에 골격의 NO 방출 화합물을 포함하는, 금속 유기 골격 물질(MOF), NO 방출 화합물 및 이의 제조 및 용도가 개시된다. MOF 및 NO 방출 화합물은 외부 자극의 적용시 NO를 방출할 수 있고, 항박테리아 및/또는 약제 작용의 다중 방식으로 물질을 제공할 수 있다.

대표도 - 도1a



(52) CPC특허분류

A61K 47/54 (2017.08)

A61K 47/6921 (2017.08)

A61K 8/19 (2013.01)

B01J 20/226 (2013.01)

C07F 3/02 (2013.01)

A61K 2800/58 (2013.01)

(72) 발명자

모리스 러셀 에드워드

영국 세인트 앤드류스 파이프 케이와이16 9에이제
이 놀스 스트리트 컬리지 게이트

카타니오 다미아노

영국 세인트 앤드류스 파이프 케이와이16 9에이제
이 놀스 스트리트 컬리지 게이트

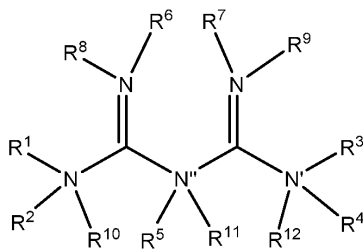
명세서

청구범위

청구항 1

하나 이상의 NO 분자가 결합된, 비구아니드 함유 화합물로서, 상기 비구아니드가 화학식 I의 일반 구조를 갖는 전구체 화합물을 NO 기체 또는 니트로실화제와 반응시켜 하나 이상의 NO 분자가 결합된 비구아니드 함유 화합물을 생성함으로써 수득 가능한, 비구아니드 함유 화합물.

화학식 I



위의 화학식 I에서,

R_1 - R_5 는 독립적으로 치환되고/되거나 치환되지 않은 C_1 - C_{10} 알킬- 및/또는 아릴계 잔기(예: 페닐)를 포함할 수 있고, R_1 - R_5 는 H일 수 있으며, 단 R_1 이 H인 경우 R_2 는 H가 아니고, R_3 이 H인 경우 R_4 는 H가 아니고, R_1 - R_5 는 위에서 정의된 바와 같이, 추가의 화학식 I의 구조, 또는 중합체 또는 기타 매크로분자에 대한 결합 또는 연결 그룹일 수 있고,

R_6 및 R_7 은 독립적으로 H, C_1 - C_{10} 알킬- 및/또는 아릴계 잔기(예: 페닐)이거나, 함께 또는 독립적으로 이들로 제한되지는 않지만, 은, 구리, 니켈, 아연, 마그네슘 및 칼슘 등의 배위 금속 이온을 나타낼 수 있고,

R_8 - R_{12} 는 각각 선택적이나, 존재하는 경우, 이들이 결합된 N 원자가 양으로 하전되도록 하고, 독립적으로 H, C_1 - C_{10} 알킬- 및/또는 아릴계 잔기(예: 페닐)를 포함할 수 있고,

치환체는 C_1 - C_{10} 알킬-, 페닐- 및/또는 할로젠 잔기를 포함할 수 있다.

청구항 2

제1항에 있어서, R_5 - R_7 및 R_8 - R_{12} 가, 존재하는 경우, H인, 수득 가능한 비구아니드 함유 화합물.

청구항 3

제1항 또는 제2항에 있어서, N,N'-이치환, N,N,N'-삼치환, N,N',N'-삼치환 또는 N,N,N',N'-사치환된 분자로서, 각각의 치환체가 비-H 치환체인, 수득 가능한 비구아니드 함유 화합물.

청구항 4

금속 유기 골격 물질(MOF)의 내부 기공 및/또는 채널 내에 제1항 내지 제3항 중의 어느 한 항에 따르는 골격외 NO 착화 비구아니드 함유 화합물을 포함하는, MOF 등의 다공성 골격 물질.

청구항 5

제4항에 있어서, MOF로부터 비구아니드 함유 화합물을 방출할 수 있는 다공성 골격 물질 또는 MOF.

청구항 6

제5항에 있어서, 상기 MOF로부터의 비구아니드 함유 화합물의 방출률이 온도 또는 압력 변화, 광 조사 또는 또

다른 화학종과의 접촉 등의, 외부 자극에 의하여 변경될 수 있는, 다공성 골격 물질 또는 MOF.

청구항 7

제4항 내지 제7항 중의 어느 한 항에 있어서, 골격의 비구아니드 함유 화합물 및/또는 방출된 비구아니드 화합물로부터 NO를 방출할 수 있는, 다공성 골격 물질 또는 MOF.

청구항 8

제7항에 있어서, 상기 NO의 방출률이 온도 또는 압력 변화, 광 조사 또는 또 다른 화학종과의 접촉 등의, 외부 자극에 의하여 변경될 수 있는, 다공성 골격 물질 또는 MOF.

청구항 9

제4항 내지 제8항 중의 어느 한 항에 있어서, 상기 비구아니드 함유 화합물이 일산화질소 분자를 착화시킬 수 있는 전자 공여 잔기를 갖는 전구체 화합물로부터 형성되는, 다공성 골격 물질 또는 MOF.

청구항 10

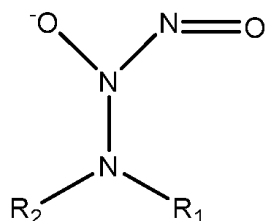
제9항에 있어서, 비구아니드 함유 화합물로부터 NO를 방출하여 골격의 전구체 화합물을 형성할 수 있고, 후속적으로 MOF로부터 전구체 화합물을 방출할 수 있는, 다공성 골격 물질 또는 MOF.

청구항 11

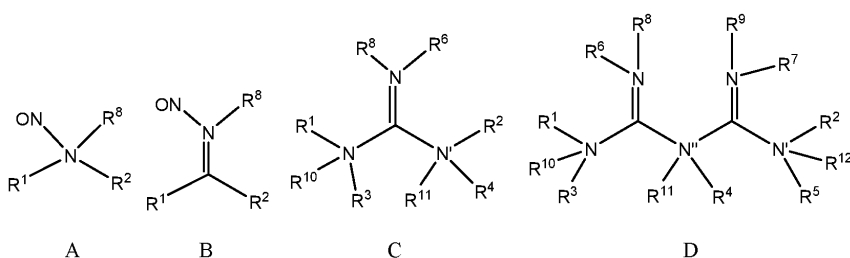
제9항 또는 제10항에 있어서, 상기 전자 공여 잔기가 아민 및/또는 이민인, 다공성 골격 물질 또는 MOF.

청구항 12

외부 골격 NO 착화 화합물을 포함하는 다공성 골격 물질 또는 MOF로서, 상기 NO 착화 화합물이 일반 구조 X:



의 하나 이상의 관능 그룹(여기서, R₁ 및 R₂는 독립적으로 탄소 또는 헤테로원자 관능기, 예를 들면, 이민, 아마이드, 알킬, 아릴, 알릴 또는 H이거나; R₁과 R₂는 함께 치환족 또는 헤테로사이클릭 그룹을 형성할 수 있다)을 포함하거나, 상기 NO 착화 화합물이 일반 구조 A-D:



의 하나 이상의 관능 그룹(여기서, R₁-R₁₂는 독립적으로 치환되거나 치환되지 않는 C₁-C₁₀ 알킬-, 아릴-, 알데히드-, 카복실산-, 에스테르-, 티올-, 포스페이트-, 포스피닐-, 설포네이트-, 붕소- 및/또는 아민계 잔기, H 및/또는 할로젠일 수 있고; 2개 이상의 R 그룹은 함께 하나 이상의 치환되거나 치환되지 않은 환을 포함하는 헤테로사이클릭 환 구조의 일부를 형성할 수 있고, 치환체는 OH, 할로젠, NH₃, 옥소, C₁-C₆ 알킬, 페닐 등이고, R₃-R₇ 중의 하나 이상은 NO이고, 일부 경우, 구조 C 및 D 중의 R₆ 및/또는 R₇만이 NO일 수 있고; R₈-R₁₂는 각각 선택적이지만, 존재하는 경우, 이들이 결합된 N 원자가 양으로 하전되도록 한다)을 포함할 수 있는, 다공성 골격 물질 또는 MOF.

청구항 13

제12항에 있어서, NO 착화 화합물을 형성시키는 전구체 화합물이 항생제, 항진균제 또는 살포자제 등의, 생물학적 활성제인, 다공성 골격 물질 또는 MOF.

청구항 14

제13항에 있어서, 상기 전구체 화합물이 시프로플록사신 등의 퀴놀린, 또는 클로르헥시딘 등의 비구아니드; 또는 이의 착체 또는 염이어서, 상기 MOF가 NO 착화 화합물(예: NO 착화 시프로플록사신 화합물) 또는 NO 착화 클로르헥시딘 화합물 등의 NO 착화 비구아니드 화합물 또는 푸로세미드 등의 설포노미드; 또는 이의 착체 또는 염을 포함하도록 하는, 다공성 골격 물질 또는 MOF.

청구항 15

제13항 또는 제14항에 있어서, 상기 전구체 화합물이 금속 염이고, 상기 금속 이온이 항균 특성을 갖고(예: 은 염, 또는 니켈, 아연 또는 구리 염), 상기 염이 MOF의 기공/채널로 부하되어 상기 MOF가 음이온성 골격의 NO 착화 화합물 화학종 및 양이온성 골격의 금속 이온을 포함하도록 하는, 다공성 골격 물질 또는 MOF.

청구항 16

제15항에 있어서, 상기 골격의 금속 이온이 MOF로부터 방출될 수 있는, 다공성 골격 물질 또는 MOF.

청구항 17

제12항 내지 제16항 중의 어느 한 항에 있어서, 상기 MOF의 기공 및/또는 채널 내에 게스트 화학종으로서, 추가의 생물학적 활성제를 포함하는, 다공성 골격 물질 또는 MOF.

청구항 18

제17항에 있어서, 상기 추가의 활성제가 NO, 임의로 비가역적으로 방출 가능하게 흡착된 NO인, 다공성 골격 물질 또는 MOF.

청구항 19

제17항 또는 제18항에 있어서, 상기 추가의 활성제가 NO 이외의 생리학적 활성 억제 분자인, 다공성 골격 물질 또는 MOF.

청구항 20

제17항 내지 제19항 중의 어느 한 항에 있어서, 골격 금속 이온 및/또는 골격 리간드 형태의 추가의 활성제를 포함하는, 다공성 골격 물질 또는 MOF.

청구항 21

골격의 NO 착화 화합물을 포함하는 다공성 골격 물질 또는 MOF, 특히 제4항 내지 제20항 중의 어느 한 항에 따르는 다공성 골격 물질 또는 MOF의 제조방법으로서,

적합한 전구체 화합물로부터 NO 착화 화합물을 형성하고; MOF를 상기 NO 착화 화합물과 접촉시켜 NO 착화 화합물을 상기 다공성 골격 물질 또는 MOF의 기공 및/또는 채널로 흡착시키도록 함을 포함하거나;

반응하여 다공성 골격 물질 또는 MOF의 기공 및/또는 채널에, NO 착화 화합물을 형성할 수 있는, 전구체 화합물을 포함하는 상기 다공성 골격 물질 또는 MOF를 형성하고;

상기 다공성 골격 물질 또는 MOF를 NO와 접촉시켜 반응계 내에서 골격의 NO 착화 화합물을 형성함을 포함하는 방법.

청구항 22

제22항에 있어서, 다공성 골격 물질 또는 MOF를, 반응하여 NO 착화 화합물을 형성할 수 있는 전구체 화합물과 접촉시켜 상기 전구체 화합물을 상기 다공성 골격 물질 또는 MOF의 기공 및/또는 채널로 흡착시키도록 하는 방법.

청구항 23

제21항 또는 제22항에 있어서, 상기 다공성 골격 물질 또는 MOF 및/또는 전구체 화합물 활성화시킴을 포함하는

방법.

청구항 24

제22항에 있어서, 상기 다공성 골격 물질 또는 MOF가 상기 전구체 화합물 또는 상기 NO 착화 화합물의 흡착 전에 활성화되는 방법.

청구항 25

제23항 또는 제24항에 있어서, 상기 전구체 화합물이 반응계 내에서 활성화된 후, 상기 다공성 골격 물질 또는 MOF의 기공/채널로의 전구체 화합물의 흡착이 후속되는 방법.

청구항 26

제25항에 있어서, 단일 활성화 단계 또는 공정이 내부에 흡착된 상기 다공성 골격 물질 또는 MOF 및 상기 전구체 화합물 둘 다의 활성화를 발생시키는 방법.

청구항 27

제23항 내지 제26항 중의 어느 한 항에 있어서, 활성화가 상기 다공성 골격 물질 또는 MOF 및/또는 전구체 화합물을 가열하고/거나; 상기 다공성 골격 물질 또는 MOF 및/또는 전구체 화합물을 감압에 노출시킴을 포함하고/거나; 상기 다공성 골격 물질 또는 MOF 및/또는 전구체 화합물이 화학 처리를 사용하여 화학적으로 활성화되는 방법.

청구항 28

제21항 내지 제26항 중의 어느 한 항에 있어서, 경우에 따라, 다공성 골격 물질 또는 MOF를, 상기 NO 착화 화합물 또는 상기 전구체 화합물과 접촉시키기 전, 접촉시킨 후 또는 접촉시킴과 동시에; 추가의 생물학적 활성제와 접촉시킴을 포함하는 방법.

청구항 29

제28항에 있어서, 상기 추가의 생물학적 활성제가 NO여서, 골격의 NO 착화 화합물을 포함하는 다공성 골격 물질 또는 MOF를 제조함을 포함하는 방법.

청구항 30

제29항에 있어서, 전구체 화합물이 상기 다공성 골격 물질 또는 MOF의 기공 및/또는 채널로 흡착된 상기 다공성 골격 물질 또는 MOF를 접촉시키고, 상기 다공성 골격 물질 또는 MOF를 NO와 접촉시켜 상기 다공성 골격 물질 또는 MOF의 기공 및 채널 내에 반응계 내의 골격의 NO 착화 화합물을 동시에 형성하고, NO를 상기 다공성 골격 물질 또는 MOF의 기공 및/또는 채널로 흡착시킴을 포함하는 방법.

청구항 31

다공성 골격 물질 또는 MOF의 내부 기공 및/또는 채널 내에 골격의 NO 착화 화합물을 갖는 상기 다공성 골격 물질 또는 MOF를 제공하고, 상기 다공성 골격 물질 또는 MOF를 내부로 NO가 방출되는 매질과 접촉시키고, NO를 매질로 방출함을 포함하는, NO의 방출 방법.

청구항 32

제31항에 있어서, 외부 자극을 상기 다공성 골격 물질 또는 MOF에 적용함을 포함하는 방법으로서, 상기 외부 자극이 온도 상승, pH 변화, 광(예: UV 광) 조사, 압력 변화, 또는 이들의 조합을 포함하고/거나, 상기 외부 자극이 상기 다공성 골격 물질 또는 MOF를 물 등의 또 다른 화학종과 접촉시킴을 포함하는 방법.

청구항 33

제31항 또는 제32항에 있어서, 외부 자극을 적용함으로써 NO의 방출률을 변경시킴을 포함하는 방법.

청구항 34

제31항 내지 제33항 중의 어느 한 항에 있어서, 상기 다공성 골격 물질 또는 MOF의 기공 및/또는 채널로부터 상기 매질로 상기 추가의 생물제를 방출함을 포함하는 방법.

청구항 35

제34항에 있어서, 상기 추가의 생물제가 NO 착화 화합물을 형성시키는 전구체 화합물인 방법.

청구항 36

제34항 또는 제35항에 있어서, 상기 다공성 골격 물질 또는 MOF의 기공 및/또는 채널로부터 골격외 금속 이온을 방출하고/하거나 상기 다공성 골격 물질 또는 MOF로부터 골격 금속 이온 및/또는 골격 리간드를 방출함을 포함하는 방법으로서, 상기 금속 이온 또는 리간드가 생물 활성인 방법.

청구항 37

NO 착화 화합물이 다공성 골격 물질 또는 MOF의 기공 및/또는 채널에 흡착된, 상기 다공성 골격 물질 또는 MOF를 제공하고;

상기 다공성 골격 물질 또는 MOF를 UV 광으로 조사하여 이로부터 NO를 방출하도록 함을 포함하는, NO의 방출 방법.

청구항 38

제37항에 있어서, 상기 MOF를 수분과 접촉시켜, 비가역적으로 방출 가능하게 흡착된 NO를 방출함을 포함하는 방법.

청구항 39

제38항에 있어서, 상기 MOF가 CPO-27 또는 HKUST-1 구조 유형을 갖는 방법.

청구항 40

제39항에 있어서, 상기 MOF가 Mg-CPO-27 또는 Cu-HKUST-1인 방법.

청구항 41

제37항 내지 제40항 중의 어느 한 항에 있어서, 상기 MOF가 다음 골격 리간드 유형: 디- 또는 트리-카복실레이트(예: 벤젠 1,3,5-트리카복실레이트 또는 2,5-디하이드록시테레프탈레이트 또는 1,4-테레프탈레이트); 아민 리간드(예: 1,4-비피리딘) 중의 하나 이상을 포함하는 방법.

청구항 42

제4항 내지 제20항 중의 어느 한 항에 따르는 다공성 골격 물질 또는 MOF를 제공하고, 상기 다공성 골격 물질 또는 MOF를 개체와 접촉시키고, NO를 방출함을 포함하는, 이를 필요로 하는 개체의 치료 또는 예방 방법.

청구항 43

수술 및/또는 치료에 사용하기 위한, 제4항 내지 제20항 중의 어느 한 항에 따르는 다공성 골격 물질 또는 MOF.

청구항 44

제4항 내지 제20항 중의 어느 한 항에 따르는 다공성 골격 물질 또는 MOF를 이에 대한 억제학적, 건강기능성 또는 화장품용 담체와 함께 포함하는 억제학적, 건강기능성 또는 화장품용 제제.

청구항 45

질환의 치료 또는 예방에 사용하기 위한 의약의 제조를 위한, 제4항 내지 제20항 중의 어느 한 항에 따르는 다공성 골격 물질 또는 MOF.

청구항 46

제4항 내지 제20항 중의 어느 한 항에 따르는 다공성 골격 물질 또는 MOF를 포함하는 의료 제품.

청구항 47

여기에 NO가 착화된 하나 이상의 2급 아민 및/또는 이민을 갖는 생물학적 활성 전구체 화학종을 포함하여, 화학식 I의 구조 및 A, B, C 또는 D의 구조를 갖는 NO 착화 화합물을 형성함을 포함하는, NO 착화 화합물 또는 염으로서, 상기 생물학적 활성 전구체 화학종이 클로르헥시딘, 클로르헥시딘 염 또는 착체, 이의 관련 착체 또는 염, 시프로플록사신 또는 시프로플록사신 염 또는 착체, 푸로세미드 또는 푸로세미드 염 또는 착체인, NO 착화 화합물 또는 염.

청구항 48

제47항에 따르는 NO 착화 화합물 또는 염을 제공하고,

청구항 49

상기 NO 착화 화합물 또는 염을 UV 광으로 조사하여 이로부터 NO를 방출시키고/시키거나,

상기 NO 착화 화합물 또는 염을 수분/습기에 노출시켜 이로부터 NO를 방출시킴을 포함하는, NO의 방출 방법.

청구항 50

하나 이상의 2급 아민 및/또는 이민 잔기를 갖는 생물학적 활성 전구체를 가열하고/하거나 상기 전구체를 감압하에 노출시킴으로써 상기 생물학적 활성 전구체를 활성화시키고;

상기 활성화 전구체를 NO에 노출시킴을 포함하여, 상기 하나 이상의 2급 아민 및/또는 이민 잔기를 갖는 생물학적 활성 전구체로부터 NO 착화 화합물을 제조하는 방법.

청구항 51

제49항에 있어서, 상기 생물학적 활성 전구체가 클로르헥시딘, 클로르헥시딘 염 또는 착체, 관련 화합물 또는 염, 시프로플록사신 또는 시프로플록사신 염 또는 착체, 푸로세미드 또는 푸로세미드 염 또는 착체인 방법.

청구항 52

제49항 또는 제50항에 있어서, 상기 생물학적 활성 전구체가 다공성 골격 물질 또는 MOF의 기공 및/또는 채널로 흡착되는 방법.

발명의 설명

기술 분야

[0001] 본 발명은 NO 방출 조성물, 특히, NO 및 임의로, 기타 항균제의 조절 방출을 가능하게 하는 NONOate(노노에이트) 및 N-니트로소 조성물의 형성에 관한 것이다.

배경 기술

[0002] 조성물 및 물질로부터 항균제 또는 기타 활성제의 방출 프로파일을 조절하는 시설은 감염 또는 오염과 싸우는 이의 유효성에 결정적이다.

[0003] 활성제 방출의 초기 속도 및 반감기는 물질 또는 조성물의 효능에 있어서 중요한 인자이다. 또한, 환경 인자를 변경시킴으로써 활성제 또는 배합물 또는 제제의 방출을 개시하거나 자극하는 시설 또한 예를 들면, 활성제의 표적화 방출을 가능하게 함으로써 필수적인 역할을 할 수 있다.

[0004] 일산화질소(NO)는 항균 특성을 갖는 소분자로, 생물학적 공정의 범위 내에서 또한 중요하기 때문에 상당한 관심을 끌었다. 이는 동맥 및 정맥을 통하여 혈류를 증가시키는 혈관 확장제이고, 또한 혈소판 부착 및 응집을 조절하는 데 있어서 중요한 인자이다. 이는 또한 면역계에서 결정적인 역할을 한다. 일산화질소의 작용 방식에 대하여 현재 많이 공지되어 있으며, 일산화질소가 생체내 및 생체의 적용 둘 다에 있어서 의학 및 생명공학에서 거대한 잠재성이 있음은 명백하다.

[0005] 일산화질소의 조절 전달은 이론적으로 중요할 수 있다. 예를 들면, 일산화질소는 폐쇄 동맥에 기구 혈관성형

및 스텐트 삽입 이후 혈전증 및 재발협착증을 방지할 수 있다(국제 특허원 제WO 95/24908호). 일산화질소를 피부에 전달하면 또한 관절염 및 레이노 증후군(Raynaud's syndrome) 등의 상태에서 발생할 수 있는 말초 순환 문제가 있는 환자들에 대한 치료 이점이 있을 수 있다. 일산화질소는 또한 치유 및 혈관형성에서 일조하고, 예를 들면, 노인 환자들에 있어서 발생할 수 있는, 치유가 느린 경우에 상처에 일산화질소를 전달하면 유리할 수 있다(M. Shabani et al, Enhancement of wound repair with a topically applied nitric oxide-releasing polymer *Wound repair and regeneration*, 4, 353, 1996; S. Frank H. Kampfer, C. Wetzler, J. Pfeilschifer, Nitric oxide drives skin repair: Novel functions of an established mediator *Kidney International*, 61, 882, 2002).

[0006] 그러나, 일산화질소를 목적하는 영역에 필요한 최적 용량으로 전달하는 것은 일산화질소가 기체이기 때문에 종종 곤란하다. 일산화질소의 전달은 생체외, 예를 들면, 생명공학 적용 및 생체내, 예를 들면, 의학적 적용 둘다에서 곤란하다.

[0007] 다음과 같은 일산화질소 전달의 다양한 방법이 공지되어 있다:

[0008] (a) NO를 자발적으로 방출하는 분자;

[0009] (b) 대사작용으로 NO를 제공하는 분자;

[0010] (c) 광활성화시 NO를 방출하는 분자;

[0011] (d) 중합체 및 중합체 피막으로부터의 NO의 방출;

[0012] (e) 제올라이트 및 금속 유기 골격(MOF)으로부터의 NO의 방출.

[0013] 분자의 종류(a)는 일산화질소 친핵 착체(NONOate)를 포함한다(CM. Maragos et al., Complexes of NO with nucleophiles as agents for the controlled biological release of nitric-oxide-vasorelaxant effects *J. Med. Chem.*, 34, 3242, 1991). 다수의 관능 그룹이 NO와 착체 형성할 수 있지만, 가장 일반적으로 NONOate는 NO가 아민 잔기, 바람직하게는 2급 아민에 결합되는 1급 및 2급 아민으로부터 형성된다(예: 미국 특허 제 4954526호에 기재된 바와 같음). 이러한 NONOate는 디아제늄디올레이트로도 공지되어 있다.

[0014] 현재, NONOate는 신체 전체로 분포되어 선택성을 손상시킬 수 있기 때문에, 치료에서의 이의 사용이 제한된다. 추가의 문제는 다수의 NONOate가 높은 pH에서도 짧은 저장 수명 및 생물학적 조건에서 상대적으로 짧은 반감기(수 분 단위)로, 본래 불안정하다는 것이다.

[0015] 그럼에도 불구하고, 일부 NONOate는 온도, pH, 수분 노출 변화에 의하여 또는 광활성화에 의하여 유발(triggering)되는 일산화질소 방출에 대하여, 조절 방출 물질로서의 장래성을 나타내었다.

[0016] 문헌(Aloka Srinivasan, Naod Kebede, Joseph E. Saavedra, Alexander V. Nikolaitchik, Daniel A. Brady, Emily Yourd, Keith M. Davies, Larry K. Keefer and John P. Toscano *J. Am. Chem. Soc.* 2001, 123(23):5465-72)에는 NONOate로부터 NO를 광활성화 방출하는 것이 기재되어 있다. 그러나, 대안적인 분해 경로로 인한 잠재적으로 독성(예: 발암성)인 제품은 우려로 남는다.

[0017] 문헌(Lehmann et al. *Eur. J. Med. Chem.*, 19/01/2005)에는 NO를 방출하는 상이한 디아제늄디올레이트(NONOates)의 용도가 보고되어 있다. 이들 중에서, 시프로플록사신(ciprofloxacin)-디아제늄디올레이트 하이브리드 화합물이 pH-온도 유발을 사용하여 NO를 방출하는 것으로 입증되었다. NO 유리는 pH 7.0-8.0의 완충 수용액 중에서만 발생하는 것으로 보고되었고, 유발로 인한 "버스트(burst) 효과"는 상대적으로 약하고 짧은 반감기를 가졌다. 더욱이, 용액으로부터의 이러한 방식의 조절 방출은 다수의 적용(예: 상처 드레싱)에 부적합하다.

[0018] 제WO 2014/012074호에는 NO 잔기를 함유하는 상이한 분자가 대사 프로드럭 메카니즘을 통하여 기체를 전달하는 NO 방출 코시브(coxib) 화합물(코시브 화합물은 항암제로서의 용도를 갖는다)(즉, 종류(b))이 기재되어 있다.

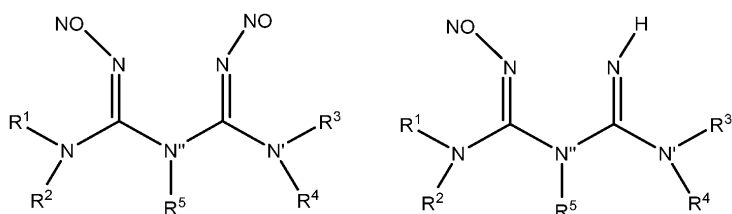
[0019] 분자의 종류(b)는 또한 글리세릴 트리니트레이트 및 나트륨 니트로프루시드를 포함한다(L.J. Ignarro Biosynthesis and metabolism of endothelium-derived nitric-oxide *Ann. Rev. Pharmacol. Toxicol.* 30, 535, 1990). 이들 화합물은 현재 혈관확장제로서 광범위하게 사용되고 있으나, 장기적인 사용은 시아나이드와 같은 독성 부산물로 이어질 수 있다.

[0020] 추가로, 종류(b)의 분자는 대사되어 NO를 방출할 필요가 있기 때문에, 특정 부위에 대한 NO의 표적화 또한 불량하여 전신적인 경향이 있는 효과를 발생시킬 수 있다.

- [0021] 특정한 디아제늄디올레이트(NONOate) 이외에, 종류(c)는 금속 착체, 예를 들면, 문헌(C. Works, C.J. Jocher, G.D. Bart, X. Bu, P.C. Ford, Photochemical Nitric Oxide Precursors *Inorg. Chem.*, 41, 3728, 2002)에 기재된 루테늄 착체를 포함한다. 그러나, 전체적으로, 이로부터 광개시된 NO 방출이 가능한 화학적 성질 범위는 제한되는 것으로 남아 있다. 더욱이, 작은 분자 및 착체는 NO 방출이 통상적으로 어떠한 다른 기능도 수행하지 않은 후에 남아 있고, 더 긴 기간의 독성 문제와 연관될 수도 있다.
- [0022] 일산화질소의 종류(d) 방출은 일산화질소 방출 화합물을 고형 제품에 지지시킴으로써 일산화질소를 특정 표적 부위로 전달하여 전신 활성화와 연관된 문제를 완화시킨다. 이러한 NO 방출 화합물은 치료를 위하여 신체의 특정 영역을 표적화하는 데 사용될 수 있는 의료 기구 위에 피복될 수 있는 중합체 물질일 수 있다. 중합체는 예를 들면, 화학 반응 이후 NO를 방출하는 N_2O_2 그룹을 함유할 수 있다(국제 특허원 제WO 95/24908호 및 미국 특허원 제2002094985호). 그러나, 이러한 환경에서의 NO의 방출은 조절하기 곤란할 수 있고, 현재 필요한 물질의 제조는 고가일 수 있다. 이러한 중합체의 가능한 사용은 심혈관 문제, 예를 들면, 재발협착증의 치료에 나타났다.
- [0023] 종류(e)는 또한 제올라이트라고 하는 결정성 금속 교환 다공성 알루미늄실리케이트 다공성 골격 물질로부터 일산화질소를 방출하여 전신 활성화와 연관된 문제를 완화시킨다(본 출원인의 이전 국제 특허원 제WO 2005/003032호에 기재된 바와 같음). 이러한 물질의 보고된 용량은 제올라이트 g당 NO 약 1mmol로 허용 가능하고, 물질은 항혈전 특성을 갖는 것으로 나타났다(Wheatley et al. *Journal of the American Chemical Society*, 128, 502-509, 2006).
- [0024] 금속 유기 골격 물질(metal organic framework material; MOF)로부터의 NO의 저장 및 방출이 또한 예를 들면, 본 출원인의 이전 국제 특허원 제WO 2008/020218호, 제WO 2012/020214호 및 제WO 2013/186542호에 보고된 바 있다. NO의 저장 및 조절 방출을 위한 MOF의 용도는 또한 문헌(R. E. Morris and P. S. Wheatley, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2008, 47, 4966)에 보고되어 있으며, 이는 공기 및 습도에 노출시, 시간 경과에 따른 CPO-27 구조의 MOF로부터의 NO의 흡착 및 방출에 있어서의 예외적인 성능을 보고하고 있다.
- [0025] 금속-유기 골격(MOF)은 나노다공성 물질 종류이다. 이러한 고체에, 금속 이온(M^{n+})이 유기 단위(L^{y-})와 함께 연결되어 3차원 네트워크를 형성한다. 이러한 네트워크중 다수는 우수한 열 안정성을 나타내고, -90% 이하의 자유 용적으로, 극도로 다공성이다(O.M. Yaghi et al. *Nature*, 423, 705, 2003 (b) H. Li et al *Nature* 402, 276, 1999. (c) WO200288148-A).
- [0026] 그러나, 다수의 쉽게 이용 가능하고 잠재적으로 유용한 MOF 물질은 NO의 저장 및 방출에 대한 이러한 거동을 나타내지 않는다. 또한, 물과의 접촉에 의하여 유발되거나 물과의 접촉에 의해서만 유발되는 방출이 특정한 적용에 이상적이지만, 이러한 거동은 다른 적용에 부적합할 수도 있다. 추가로, 건조한 불활성 조건하에 저장되는 NO 부하된 MOF에 대한 요건이 또한 제한적일 수 있다.
- [0027] MOF 및 관련 물질에서 링커로서 사용되는 NO 방출 분자에 대한 몇 개의 보고서가 존재한다. 문헌(A. Lowe, P. Chittajallua, Q. Gongb, J. Lib, K. J. Balkus Jr. *Micropor. Mesopor. Mat.* 2013, 181 (17-22) and J. L. Nguyen, K. K. Tananbe, and S. M. Cohen, *CrystEngComm* 2010, 12, 2335-2338)에는 2급 아민을 함유하는 링커로 제조된 MOF 구조가 보고되어 있다. 이러한 아미노 그룹들은 일산화질소에 대한 결합 부위로서(예를 들면, 위에서 언급한 모리스(Morris) 등에 의한 문헌에 기재된 바와 같이, 금속 부위와는 대조적으로) 사용될 수 있다. 수득한 골격 NONOate 그룹은 높은 수준의 습도, 승온 및/또는 pH 변화에 노출시 시간 경과에 따라 NO를 방출할 수 있지만, 이제까지 보고된 물질의 총 NO 용량은 제한된다.
- [0028] 다공성 물질의 기타 종류에 있어서의 NO 저장에 대한 보고서가 또한 존재한다. 예를 들면, 문헌(S. Diring, K.Kamei and S. Furukawa *Nature Communications* 2013, 2684 (4))에는 UV 광에 노출시 NO를 방출할 수 있는 붕소 이미다졸 골격이 기재되어 있다. 그러나, 일산화질소는 링커의 일부이므로, NO 방출은 링커 및 이에 따라 골격을 분해시킨다. NO 방출은 그러므로 비가역적이다.
- [0029] 문헌(B. J. Heilman, S.t R. J. Oliver, and P. K. Mascharak *J. Am. Chem. Soc.*, 2012, 134 (28), pp 11573-11582)에는 광활성적으로 NO를 방출할 수 있는 망간 니트로실 착체가 기재되어 있다. 전체로서의 당해 착체는 다공성 물질(예: Al-MCM-41)로 흡착될 수 있지만, 이는 기공을 차단하고 어떠한 기타 물질의 흡착이라도 방지한다.
- [0030] 따라서, 선행 단점들 중의 하나 이상을 다루거나 이를 완화시키는, 항균제의 조절 방출을 위한 개선된 물질 및 조성물이 여전히 필요하다.

발명의 내용

- [0031] 본 발명의 일 측면은 NONOate 또는 N-니트로소 화합물을 형성하는 질소 함유 관능 그룹을 통하여 NO에 착화되는 생물활성 분자의 제공으로, 여기서, N-니트로소 화합물이 아민 또는 이민 잔기, 또는 이들 둘 다에 NO를 착화시켜 형성된다.
- [0032] 본 발명의 추가의 측면에 따라, 다공성 물질 또는 MOF의 내부 기공 및/또는 채널 내에 NONOate 및/또는 N-니트로소 화합물로부터 선택된, 골격외(extra-framework) NO 착화 화합물을 포함하는, 다공성 골격 물질, 예를 들면, 금속 유기 골격 물질(MOF)이 제공된다. 일부 양태에서, 다공성 골격 물질은 MOF를 제외한다.
- [0033] NONOate 화합물은 일산화질소 분자에 착화할 수 있는 전자 공여 잔기를 갖는 유기 전구체 화합물로부터 형성된다. 이렇게 형성된 반응 중간체는 그 다음 추가의 일산화질소 분자에 착체 형성할 수 있다. 따라서, NONOate는 전구체의 각각의 전자 공여 잔기에 상응하는 NO의 하나 이상, 일반적으로 2개의 등가물을 방출할 수 있다(통상적으로 전구체 화합물 자체의 형성 또는 재형성을 발생시킴).
- [0034] N-니트로소 착체는 질소원자에 결합된 단일 NO 잔기를 포함한다. 통상적으로 NO가 결합하는 N 원자는 아민 그룹에 속하지만, 본 발명자들은 NO가 또한 이민 잔기에 결합할 수 있음을 밝혀내었다. 본 발명의 특정 측면은 아민 및 이민 잔기 둘 다를 함유하는 화합물, 예를 들면, 구아니딘(guanidine) 및 비-구아니딘(bi-guanidine)에서, NO가 이민 N에 우선적으로 결합하여 다음과 같은 신규한 잔기를 형성할 수 있다는 예상 외의 발견이다:



- [0035]
- [0036] NONOate 및/또는 N-니트로소 화합물은 NO를 방출할 수 있고, 발명자들은 이와 관련한 이러한 화합물의 거동이 다공성 물질/MOF 골격 내에서의 흡착에 의하여 실질적으로 영향받지 않음을 밝혀내었다. 예를 들면, NONOates 및/또는 N-니트로소 화합물로부터의 NO의 조절 방출(예를 들면, 광, 온도 변화, pH 등과 같은 자극에 반응하여)은 여전히 물질/MOF의 내부 기공 및/또는 채널 내의 골격외 NONOate 및/또는 N-니트로소 화합물로부터 수행될 수 있다. 더욱이, 이의 높은 내부 표면적에 의하여, MOF의 높은 NONOate 및/또는 N-니트로소 화합물 부하가 가능하다. MOF의 구조 및 특성은 또한 NONOate 및/또는 N-니트로소 화합물 게스트 화학종에 의하여 실질적으로 영향받지 않는다. 따라서, 본 발명은 MOF 물질의 공지된 능력 및 용도와 함께 제공되는 NONOate 및/또는 N-니트로소 화합물의 NO 저장 및 방출 능력을 제공한다.
- [0037] 금속 유기 골격(MOF)은 결정성 다공성 물질의 종류로, 여기서 금속 이온(M^{n+}) 또는 금속 이온의 클러스터는 링커(L^{y-})와 함께 연결되어 분자 치수의 연장된 기공 및 채널을 한정하는, 3차원 네트워크를 형성한다. 채널 네트워크는 1, 2 또는 3차원으로 연장할 수 있다. 채널 네트워크는 교차할 수 있고 내부 공동을 한정할 수 있다. 그러므로, 금속 유기 골격은 큰 내부(및 외부) 표면적을 한정하는 물질로 간주될 수 있다. MOF는 제오타입 물질의 종류로 간주될 수 있다.
- [0038] 상기 설명이 원칙적으로 MOF의 용도를 향하는 것이지만, 이는 제한하는 것으로 해석되지 않아야 하고, 2D 및 1D 배위 중합체, 제올라이트 및 제오타입, 중간기공성 물질 및 유기 골격 고체와 같은, 기타 연장된 다공성 물질이 또한 공지되어 있음을 주목하여야 한다. 이러한 물질은 본 발명의 영역 내에 있다고 생각되어야 하고 이하, MOF에 대한 언급은 제한하는 것으로 해석되지 않아야 한다.
- [0039] MOF는 금속 이온의 단일 유형, 또는 금속 이온의 하나 초과와 유형을 포함할 수 있다. MOF는 하나 이상의 전이 금속, 알칼리 금속, 알칼리 토금속의 금속 이온 및/또는 기타 적합한 금속 양이온, 예를 들면, 알루미늄 이온을 포함할 수 있다. MOF는 하나 초과와 산화 상태의 금속 원소의 이온을 포함할 수 있다.
- [0040] MOF는 금속 및 금속의 산화 상태에 따라, Ti^{n+} , V^{n+} , Cr^{n+} , Mn^{n+} , Fe^{n+} , Co^{n+} , Ni^{n+} , Cu^{n+} , Zn^{n+} , Ag^{n+} , Ru 및 Rh(여기서, n은 1, 2, 3 또는 4이다)로부터 선택된(그러나 이들로 제한되지 않는) 하나 이상의 골격 전이 금속 이온을 포함할 수 있다.

- [0041] MOF는 Cu^+ , Cu^{2+} , Mn^{2+} , Mn^{3+} , Zn^{2+} , Fe^{2+} , Fe^{3+} , V^{3+} , V^{4+} , Ag^+ , Ru^{3+} , Rh^{3+} , Ni^{2+} , Cr^{2+} , Co^{2+} 및 Co^{3+} 로부터 선택된 하나 이상의 골격 전이 금속 이온을 포함할 수 있다. 예를 들면, 골격 금속 이온(들)은 Cu^+ , Cu^{2+} , Cr^{2+} , Zn^{2+} , Co^{2+} , Co^{3+} , Ag^+ , Ni^{2+} , Mn^{2+} 및 Mn^{3+} 로부터 선택될 수 있다. 바람직하게는 골격 금속 이온(들)은 Cu^{2+} , Zn^{2+} , Ag^+ , Ni^{2+} , Mn^{2+} 로부터 선택된다.
- [0042] MOF는 예를 들면, Na^+ 및 K^+ 로부터 선택된 하나 이상의 골격 알칼리 금속 이온을 포함할 수 있다.
- [0043] MOF는 Ca^{2+} 및 Mg^{2+} , 특히 Mg^{2+} 로부터 선택된(그러나 이들로 제한되지는 않는) 하나 이상의 골격 알칼리 토금속 이온을 포함할 수 있다.
- [0044] 존재할 수 있는(대안적으로 또는 위의 이온 이외의) 기타 골격 금속 이온은 Al^{3+} 를 포함할 수 있다.
- [0045] 일부 양태에서(예를 들면, 생물학적, 의학 및/또는 화장품 적용을 위하여), MOF에 존재하는 금속 이온이 이러한 용도에 독물학적으로 허용되는 것으로 여겨지는 금속, 예를 들면, 허용되는/제한된 독성을 갖는 것으로 생각되는 금속인 것이 바람직할 수 있다. 이러한 고려 사항은 사용 환경에 좌우되고, 숙련된 전문가에 의하여 적절한 것으로 결정될 수 있다. 예를 들면, Mg , Ca , Fe 또는 Mn 의 이온은 낮은 독성을 갖는 것으로 생각될 수 있다. 허용되는 독성과 항균 효능 사이에 균형이 존재할 수 있다. 예를 들면, Ag 는 항균 특성을 나타내는 것으로 공지되어 있고, Ni , Cu 및 Zn 이온(덜 독성이지만 일반적으로 덜 항균 활성인)에 대하여, 허용되는 독성을 갖는다.
- [0046] MOF는 리간드의 단일 유형, 또는 리간드의 하나 초과를 포함할 수 있다. 하나 초과를 리간드 유형 및/또는 금속 유형을 포함하는 MOF는 "혼합 성분" MOF, 또는 보다 구체적으로 혼합-리간드 또는 혼합-금속 MOF라고 할 수 있다.
- [0047] 각각의 리간드는 하나의 배위 관능 그룹, 또는 하나 초과를 배위 관능 그룹을 포함할 수 있다. 배위 관능 그룹은 주어진 금속 이온에 배위하는 하나의 원자 또는 하나 초과를 포함할 수 있다.
- [0048] 예를 들면, 각각의 리간드는 2-10개의 배위 부위, 예를 들면, 2-6개의 배위 부위, 또는 2-4개의 배위 부위; 예를 들면, 2 또는 3개의 배위 부위를 포함할 수 있다.
- [0049] MOF는 다좌 리간드, 예를 들면, 이좌, 삼좌 또는 또 다른 덴티시티(denticity) 순서를 갖는 리간드를 포함할 수 있다.
- [0050] MOF는 카복실레이트 또는 폴리카복실레이트 리간드, 예를 들면, 벤젠 폴리카복실레이트 리간드를 포함할 수 있다. 폴리카복실레이트 리간드는 다좌(예: 이좌 또는 삼좌) 연결 리간드일 수 있다.
- [0051] 벤젠 폴리카복실레이트 리간드는 벤젠 환 및 2개 이상의 카복실레이트 그룹, 및 임의로, 벤젠 환에 대한 하나 이상의 추가의 치환체를 포함할 수 있다.
- [0052] MOF는 생물활성, NO-결합 분자를 수용하기에 충분히 큰 기공 크기를 갖는(예를 들면, 최소 치수로 4Å을 초과하는) 어떠한 적합한 MOF라도 될 수 있다. MOF는 기공 크기가 생물활성 구아니딘-, 비- 또는 폴리-구아니딘계 분자를 수용하기에 충분히 큰 기공 크기를 갖는 어떠한 적합한 MOF라도 될 수 있다.
- [0053] MOF는 예를 들면, 1,4-벤젠디카복실레이트, 1,3,5-벤젠 트리카복실레이트(BTC), 디하이드록시 벤젠 디카복실레이트, 특히 2,5-디하이드록시테르프탈레이트(DHTP) 등을 포함할 수 있다.
- [0054] MOF는 예를 들면, MOF-74(CPO-27), HKUST-1, STAM-1, MIL101 및 SIP-3일 수 있다.
- [0055] MOF는 생물학적으로 활성인 리간드를 포함할 수 있다. 예를 들면, MOF는 니코티네이트 또는 이소니코티네이트 리간드(즉, 니코틴산의 공액 염기, 또는 피리딘 환 및 하나 이상의 펜던트 카복실레이트 그룹을 갖는 관련 화학종)를 포함할 수 있다. MOF는 푸마레이트 리간드(즉, 푸마르산의 공액 염기) 또는 또 다른 불포화 디카복실레이트, 예를 들면, 문헌(Imaz et al., Chem. Commun., 2011, 467, 7287-7302)에 기재된 바와 같은 MOF를 포함할 수 있다. MOF는 석시네이트(즉, 석신산의 공액 염기) 또는 또 다른 파라핀계 디카복실레이트를 포함할 수 있다. MOF로부터 방출시(예를 들면, MOF가 시간 경과에 따라 분해됨에 따라), 상기 리간드는 생물학적 활성제여서 본 발명의 MOF의 추가의 작용 방식을 제공할 수 있다.
- [0056] MOF는 아민 리간드, 예를 들면, 1,4-비피리딘 등을 포함할 수 있다.

- [0057] MOF는 한 유형 초과와 배위 잔기를 갖는 리간드, 예를 들면, 5-설폰이소프탈레이트 리간드 등을 포함할 수 있다.
- [0058] MOF는 한 유형 초과와 리간드를 포함할 수 있다.
- [0059] MOF는 위에서 기재된 것에 대한 추가의 독립체, 예를 들면, 추가의 금속 또는 추가의 양으로 하전된 이온, 또는 추가의 음이온 화학종을 포함하거나 함유할 수 있다.
- [0060] 추가의 음이온은 할로젠, 예를 들면, Cl^- , F^- , Br^- 또는 I^- 또는 기타 음이온, 예를 들면, OH^- 또는 SO_4^{2-} 를 포함할 수 있다.
- [0061] 금속 유기 골격은 골격에서 형성된, 게스트 부위, 예를 들면, 기공 또는 채널 내에서, 특히 화학종/분자를 포함할 수 있다. 이러한 화학종은 예를 들면, 골격의 제조에 사용된 성분으로부터 유도된, 예를 들면, 물, 용매 또는 기타 분자일 수 있다.
- [0062] 하나 이상의 물 분자가 수화 물 분자로서 존재하고 네트워크 구조, 예를 들면, 골격 금속 이온 또는 골격 리간드에 결합될 수 있다.
- [0063] 숙련된 독자라면 이해하는 바와 같이, 하나 이상의 물 분자는 예를 들면, 양성자와 " H_3O^+ " 화학종 및 배위 OH^- 리간드를 추가의 물 분자와 함께 형성하도록 분해될 수 있다.
- [0064] 물의 총량은 예를 들면, 주위 습도, 온도, 생물학적 유체와의 접촉 등의 변화로 인한, MOF의 수화도에 따라 변화할 수 있다.
- [0065] 하이드록사이드 리간드는 골격 구조의 일부를 형성할 수 있고, 골격 구조 내의 하나 초과와 금속 이온에 배위될 수 있다.
- [0066] 본 발명은 특정한 MOF 형태 또는 구조 유형으로 제한되지 않는다. MOF는 예를 들면, 구조적 유형인 STAM-1, CPO-27 또는 HKUST-1을 가질 수 있으며, 이의 합성 및 특성은 일반적으로 제WO 2008/020218호, 제WO 2012/020214호 및 제WO2013/186542호에 기재되어 있고, 여기에 숙련가의 관심이 향하고 있다. MOF는 구조 유형 SIP-3을 가질 수 있다.
- [0067] 골격외 화학종, 예를 들면, NONOate 및/또는 N-니트로소 화합물 또는 또 다른 게스트 화학종은 MOF로 흡수되어 있다고 기재될 수 있다. 이러한 화학종은 이의 기공 또는 채널 내에 MOF의 내부 표면으로 흡착되어 있는 것으로 간주될 수 있다.
- [0068] NONOate 및/또는 N-니트로소 화합물은 MOF에, 즉 이의 내부 및 외부 표면에 흡착될 수 있다.
- [0069] NONOate 및/또는 N-니트로소 화합물은 MOF에 물리흡착 또는 화학흡착될 수 있다.
- [0070] NONOate 및/또는 N-니트로소 화합물은 예를 들면, 분산력을 포함하는, 정전기 및/또는 반 데르 발스(Van der Waals) 힘에 의하여 표면에(예를 들면, MOF 내의) 비공유 결합될 수 있다. NONOate 및/또는 N-니트로소 화합물은 표면 원자(들)에 공유 결합을 형성하거나 표면 원자(들)에 배위함을 포함하여, 표면과 화학적으로 상호 작용할 수 있다.
- [0071] NONOate 및/또는 N-니트로소 화합물은 골격 금속 이온, 골격 리간드 및/또는 물 등의 기타 골격외 화학종, 또는 골격외 양이온 또는 음이온과 상호 작용(화학적으로 또는 물리적으로)의 결합 포함할 수 있다.
- [0072] NONOate 및/또는 N-니트로소 화합물은 가역적으로 흡착될 수 있다.
- [0073] NONOate 및/또는 N-니트로소 화합물은 시간 경과에 따라 MOF 외부로 확산될 수 있다. NONOate 및/또는 N-니트로소 화합물은 MOF를 물 또는 또 다른 소분자 등의 또 다른 화학종에 노출시 이에 의하여 대체될 수 있다. 대안적으로 또는 추가로, NONOate 및/또는 N-니트로소 화합물은 온도 또는 압력 변화, 또는 광 조사, 또는 MOF로부터 NONOate 및/또는 N-니트로소를 대체할 수 있는 또 다른 화학종과의 접촉과 같은, 자극에 반응하는 MOF로부터 방출될 수 있다. MOF로부터 NONOate 및/또는 N-니트로소 화합물의 방출률은 자극에 의하여 변경(예를 들면, 촉진)될 수 있다.
- [0074] NO는 시간 경과에 따라 자발적으로 MOF로부터(또는 일단 MOF 자체로부터 방출되면, NONOate 및/또는 N-니트로소로부터) 방출될 수 있다. 예를 들면, NONOate 및/또는 N-니트로소 화합물은 시간 경과에 따라 NO를 방출하도록

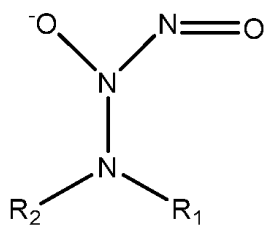
분해될 수 있다.

[0075] NONOate 및/또는 N-니트로소 화합물은 MOF를 물 또는 또 다른 소분자 등의 또 다른 화학종에 노출시(또는 유리 NONOate 및/또는 N-니트로소 화합물을 이에 노출시) 이와외의 상호 작용 이후 NO를 방출할 수 있다. NONOate 및/또는 N-니트로소(유리 및/또는 MOF 중의) 화합물은 온도 또는 압력의 변화, 또는 광 조사, 또는 또 다른 화학종과의 접촉과 같은, 자극에 반응하는 NO를 방출할 수 있다. NONOate 및/또는 N-니트로소 화합물에 의한(및/또는 MOF로부터의) NO의 방출률은 자극에 의하여 변경(예를 들면, 촉진)될 수 있다.

[0076] NONOate 및/또는 N-니트로소는 비가역적으로 흡착되어, 무기한 보유되도록 할 수 있다. NONOate 및/또는 N-니트로소 화합물은 비가역적으로 방출 가능하게 흡착되어, 특정한 외부 자극의 부재하에 MOF 내에 무기한 보유되지만, 외부 자극이 적용되는 경우, 이로부터 방출 가능하도록 할 수 있다. 유사하게는, MOF로부터 NO의 방출 이후 잔존하는 골격의 화합물은 유사하게는 가역적으로, 비가역적으로 또는 비가역적으로 방출 가능하게 흡착될 수 있다. NO의 비가역적 방출 가능한 흡착은 특히 물의 부재하에 MOF 내에 무기한 보유되지만, 수분/습기와 접촉시 MOF로부터 방출되는 NO를 말할 수 있다.

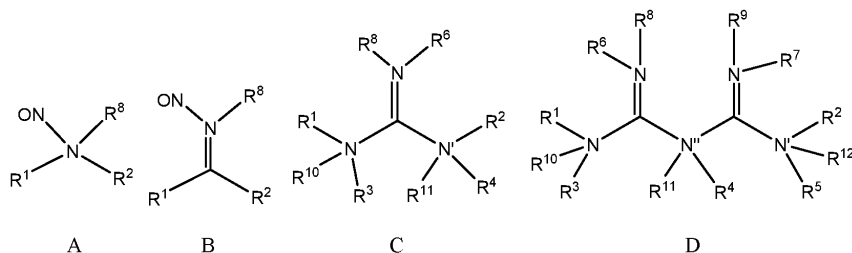
[0077] NONOate 및/또는 N-니트로소 화합물은 전자 공여 잔기를 갖는 전구체 화합물로부터 형성될 수 있으며, 여기서, 전자 공여 잔기는 아민 또는 이민, 또는 아민과 이민 관능기 둘 다, 예를 들면, 구아니딘 또는 비-/폴리-구아니딘(bi-/poly-guanidine)의 조합으로 구성된 그룹이다. 전자 공여 잔기는 대안적으로 산소, 인 또는 황 등의, 전자 공여체로서 또 다른 헤테로원자를 포함할 수 있다. 예를 들면, NONOate는 설파이트 잔기를 포함하는 전구체로부터 형성된, 설포-NONOate일 수 있다. 유사하게, 니트로소 화합물은 N-옥사이드 설포아미드 또는 S-니트로소티올 또는 P-니트로소 화합물의 형태를 취할 수 있다.

[0078] 본 발명과 관련하여 사용된 NONOates 및/또는 N-니트로소 화합물은 주위 온도 및 압력에서 및 외부 자극(물과의 접촉, 광 조사 또는 pH 변화와 같은)의 부재하에 안정하거나, 매우 긴 반감기(대략 수 일, 수주 또는 수 개월)를 갖는 것이 바람직하다.



[0079] NONOate는 일반 구조 X: $\begin{matrix} \text{O}^- \\ | \\ \text{N} \\ | \\ \text{N} \\ / \quad \backslash \\ \text{R}_2 \quad \text{R}_1 \end{matrix}$ 의 하나 이상의 관능 그룹(여기서, R_1 및 R_2 는 독립적으로 탄소 또는 헤테로원자 관능기, 예를 들면, 이민, 아마이드, 알킬, 아릴, 알릴 등, 또는 H일 수 있고; R_1 및 R_2 는 함께 치환족 또는 헤테로사이클릭 그룹을 형성할 수 있다)을 포함할 수 있고,

[0080] N-니트로소 화합물은 일반 구조 A-D:



의 하나 이상의 관능 그룹(여기서, R_1 - R_{12} 는 독립적으로 치환되거나 치환되지 않는 C1-C10 알킬-, 아릴-, 알데히드-, 카복실산-, 에스테르-, 티올-, 포스페이트-, 포스피닐-, 설포네이트-, 붕소- 및/또는 아민계 잔기, H 및/또는 할로젠일 수 있다)을 포함할 수 있다. 2개 이상의 R 그룹은 하나 이상의 치환되거나 치환되지 않은 환을 포함하는 헤테로하이클릭 환 구조의 일부를 함께 형성할 수 있다. 치환체는 OH, 할로젠, NH_3 , 옥소, C1-C6 알킬, 페닐 등이다. R_3 - R_7 중의 하나 이상은 임의로 NO일 수 있고, 일부 상황에는 구조 C 및 D에서 R_6 및/또는 R_7 만 NO일 수 있다. R_8 - R_{12} 는 각각 선택적이지만, 존재하는 경우, 이들이 결합된 N 원자가 양으로 하전되도록 한다. 관능 그룹은 중합체성쇄 또는 거대분자에 결합되거나 이의 일부를 형성할 수 있다.

[0081] 일부 양태에서, 구조는 위의 C 및 D이다.

[0082] 일 양태에서, R_1 - R_{12} 는 독립적으로 치환되거나 치환되지 않은 C_1 - C_{10} 알킬-, 아릴-, 알데히드-, 카복실산- 및/또는 에스테르계 잔기, H 및/또는 할로젠을 포함할 수 있다. 치환체는 OH, 할로젠, C_1 - C_6 알킬 또는 페닐이다. R_3 - R_7 중의 하나 이상은 임의로 NO일 수 있다. R_8 - R_{12} 는 선택적이고, 존재하는 경우, 이들이 결합된 질소원자에 양전하를 도입한다.

[0083] 또 다른 양태에서, R_1 - R_5 는 독립적으로 치환되거나 치환되지 않은 C_1 - C_8 알킬- 및/또는 페닐계(예: 페닐) 잔기, 또는 H를 포함할 수 있다. R_6 및/또는 R_7 은 NO이다. 치환체는 C_1 - C_6 알킬, 페닐, 할로젠이다. R_8 - R_{12} 는 부재하다.

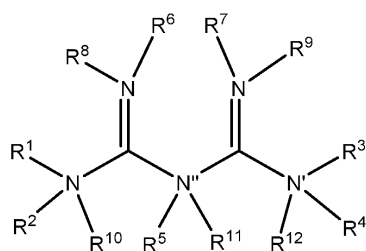
[0084] 전구체 화합물의 전자 공여 잔기는 1급 아민일 수 있다. 따라서, 구조 A내의 R_1 및 R_2 중의 하나는 H일 수 있고, R_8 은 부재하다.

[0085] 전구체 화합물의 전자 공여 잔기는 2급 아민일 수 있다. 전구체 화합물은 예를 들면, 구아니드, 비구아니드 또는 비스-비구아니드 화합물일 수 있다.

[0086] 전구체 화합물의 전자 공여 잔기는 3급 아민일 수 있다. 전구체 화합물은 예를 들면, 메트로니다졸 또는 카페인일 수 있다.

[0087] 추가의 측면에서, 하나 이상의 NO 분자가 결합된, 비구아니드 화합물이 제공되며, 여기서 비구아니드는 화학식 I의 구조를 갖는 전구체 화합물을 NO 기체 또는 니트로실화제와 반응시켜 여기에 결합된 하나 이상의 NO 분자를 포함하는 비구아니드 화합물을 발생시킴으로써 수득 가능하다:

[0088] [화학식 I]



[0089]

[0090] 위의 화학식 I에서,

[0091] R_1 - R_5 는 독립적으로 치환되고/되거나 치환되지 않은 C_1 - C_{10} 알킬- 및/또는 아릴계 잔기(예: 페닐)를 포함할 수 있다. R_1 - R_6 은 H일 수 있으며, 단 R_1 이 H인 경우 R_2 는 H가 아니고, R_3 이 H인 경우 R_4 는 H가 아니다.

[0092] R_6 및 R_7 은 독립적으로 H, C_1 - C_{10} 알킬- 및/또는 아릴계 잔기(예: 페닐)이거나, 함께 또는 독립적으로 배위 금속 이온, 예를 들면, 이들로 제한되지 않지만, 은, 구리, 니켈, 아연, 마그네슘 및 칼슘을 나타낼 수 있다.

[0093] R_8 - R_{12} 는 각각 선택적이지만, 존재하는 경우, 이들이 결합된 N 원자가 양으로 하전되도록 하고, 독립적으로 H, C_1 - C_{10} 알킬- 및/또는 아릴계 잔기(예: 페닐)를 포함할 수 있다.

[0094] 치환체는 C_1 - C_{10} 알킬-, 페닐- 및/또는 할로젠 잔기를 포함할 수 있다.

[0095] R_1 - R_7 은 추가의 화학식 I의 구조(본원에 정의된 바와 같고, 통상적으로 제1 구조와 동일)에 결합되어 예를 들면, 비스- 또는 트리스-비구아니드와 같은, 비스 또는 트리스 구조를 형성할 수 있다.

[0096] 구조는 단독이거나 구조가 또한 1회 이상 반복될 수 있는 중합체 쇄 또는 거대분자의 일부일 수 있다.

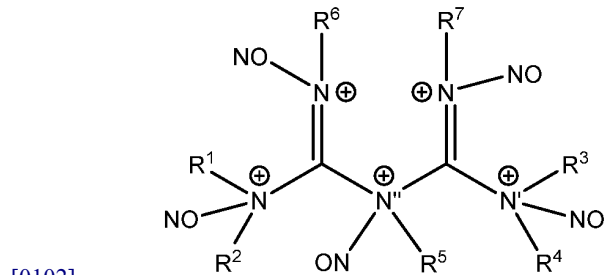
[0097] 편의상 R_5 - R_7 및 R_8 - R_{12} 는 존재시, H일 수 있다. 바람직하게는 R_8 - R_{12} 는 부재하고, R_2 , R_3 및 R_5 - R_7 은 H이다.

[0098] 위의 구조는 N,N'-이치환되거나 N,N,N'-삼치환되거나 N,N',N'-삼치환되거나 N,N,N',N'-사치환된 분자(여기서, 각각의 치환체는 H가 아닌 치환체이다)일 수 있다.

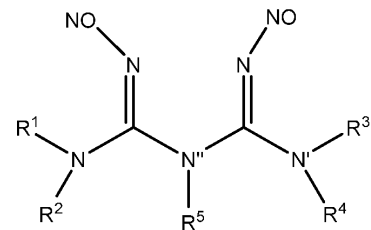
[0099] 적합한 니트로실화제는 NOCl + CCl_4 일 수 있다.

[0100] 위에 따라, 전구체 화합물은 상이한 방법으로 NO와 착체를 형성할 수 있다. 가능한 형태의 두 개의(비제한적인) 예는 NONOate 및 N-니트로소 착체이다.

[0101] N-니트로소 착체는 질소원자에 결합된 단일 NO 잔기를 포함한다. 가능한 결합 부위를 아래에 나타낸다:

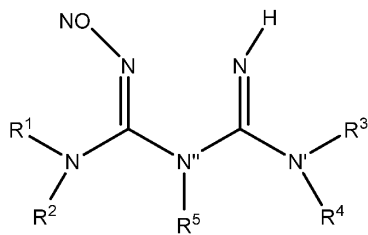


[0103] (여기서, R₁/R₂ 및 R₃/R₄ 중의 하나 이상은 화학식 I의 구조와 관련하여 위에서 정의한 바와 같이, H가 아닌 치환체이다) 정확한 결합 부위는 치환체 R-그룹의 특성에 좌우된다. 위의 구조는 도시되어, NO 그룹이 결합된 질소가 4급임을 나타낸다. 그러나, 상기 질소가 3급이어서 질소에 결합되는 것으로 나타난 R 그룹이 부재할 수



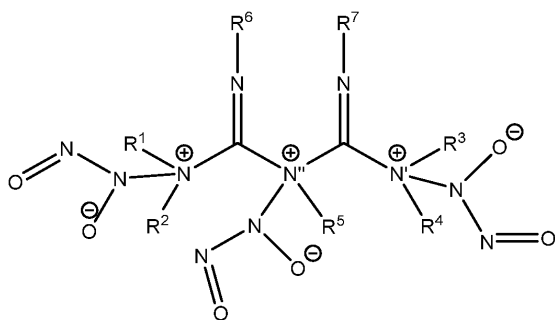
도 있음을 인정하여야 한다. 예를 들면, N-니트로소 화합물은

또는



일 수 있다.

[0104] 가능한 NONOate 결합 부위를 아래에 나타낸다:



[0105]

[0106] (여기서, R₂, R₄ 및 R₅는 H이다) 하나 이상의 4급 질소는 위에서 기재한 바와 같이 3급일 수 있다.

[0107] 본 발명에 따라 사용하기 위한 예시적인 화합물은 클로르헥시딘(chlorhexidine), 알렉시딘, 프로구아닐, 클로르 프로구아닐, 폴리아미노비구아니드 및 폴리헥사메틸 비구아니드를 포함한다.

[0108] NONOate 및/또는 N-니트로소 화합물은 염으로서 또는 공액 산 또는 염기 형태로 존재할 수 있다(MOF가 예를 들면, 알칼리 금속의 골격의 대이온을 포함할 수 있도록).

[0109] 전구체 화합물은 생물학적 활성제, 예를 들면, 항생제, 살생물제, 살진균제, 살포자제 등일 수 있다. 전구체 화합물은 사람 또는 동물에 투여하기에 적합한(국소, 정맥내, 경구 등), 약제 화합물일 수 있다. 예를 들면, 전구체 화합물은 퀴놀론, 예를 들면, 시프로플록사신, 또는 비구아니드, 예를 들면, 클로르헥시딘 또는 이의 관

런 화합물, 착체 또는 염, 또는 설포노미드, 예를 들면, 푸로세미드(furosemide)일 수 있다.

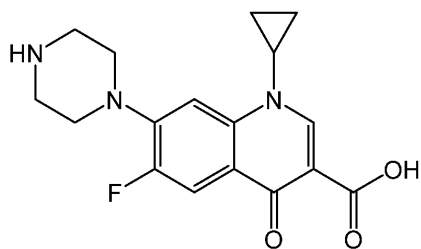
[0110] 그러므로, 유리하게는, 활성 전구체로부터 형성된 NONOate 및/또는 N-니트로소 화합물은 이로부터 NONOate 및/또는 N-니트로소 화합물이 형성되는 활성제를 재형성하도록 NO를 방출할 수 있다. 따라서, NONOate 및/또는 N-니트로소 부하된 MOF는 제1 작용 방식(항균 NO의 방출) 및 생물학적 활성제의 방출과 관련된 제2 작용 방식(이로부터 NONOate 및/또는 N-니트로소 화합물이 형성됨)을 가질 수 있다.

[0111] 전구체 화합물 자체는 하나 초과와 작용 방식을 가질 수 있다. 예를 들면, 전구체 화합물은 금속 염의 형태일 수 있으며, 여기서, 금속 이온 자체는 항균 특성을 갖는다(예: 은 염, 또는 니켈, 아연 또는 구리 염, 또는 혼합 금속 염). 이러한 염은 MOF가 골격의 NONOate 및/또는 N-니트로소 화학종(통상적으로 음이온성) 및 골격의 금속 이온(이는 또한 MOF로부터 방출될 수도 있음)을 포함하도록 MOF를 기공/채널로 부하시킬 수 있다.

[0112] MOF 물질 자체는 생물학적 활성을 갖는 리간드 및/또는 금속 이온을 포함할 수 있음이 공지되어 있다. 그러므로, 본 발명은 NONOate 및/또는 N-니트로소 화합물로부터의 NO 방출, 이로부터 NONOate 및/또는 N-니트로소 화합물이 형성되는 전구체 화합물의 방출, 및 일부 양태에서, MOF 물질의 궁극적인 분해 동안, 추가의 생물학적 활성제의 방출 및/또는 MOF 골격 자체를 형성하는 생물학적 활성제의 방출과 연관된, 다중 작용 방식을 갖는 NONOate 및/또는 N-니트로소 부하된 MOF 물질을 제공할 수 있다.

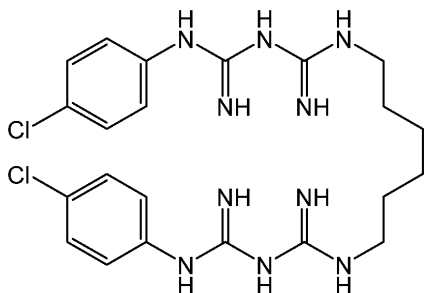
[0113] 아래에 추가로 상세하게 설명하는 바와 같이, 본 발명에 따르는 MOF가 하나 초과와 작용 방식을 갖는 경우, 각각의 작용 방식은 상이한 기간에 걸쳐 발생하고/하거나 상이한 자극에 반응하여 개시되거나 촉진될 수 있다.

[0114] 시프로플록사신은 다음 구조를 갖는 화합물이다:



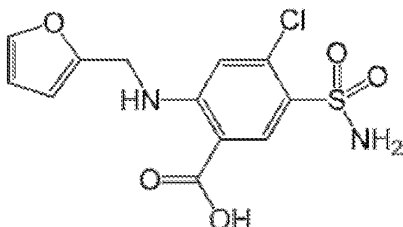
[0115]

[0116] 클로르헥시딘은 다음 구조를 갖는 화합물이다:



[0117]

[0118] 푸로세미드는 다음 구조를 갖는 화합물이다:

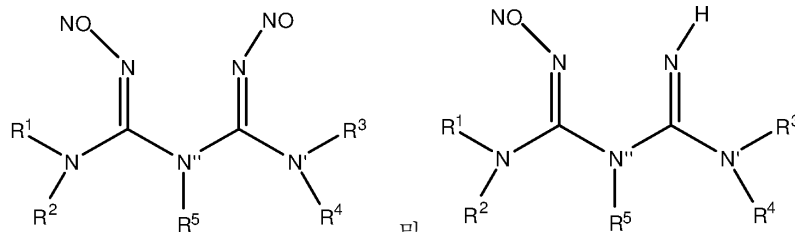


[0119]

[0120] 특정 클로르헥시딘 염은 대안적으로 클로르헥시딘 착체, 즉 클로르헥시딘의 착체 및 산성 또는 염기성 화합물 또는 염으로 간주되거나 클로르헥시딘 착체라고 할 수 있다.

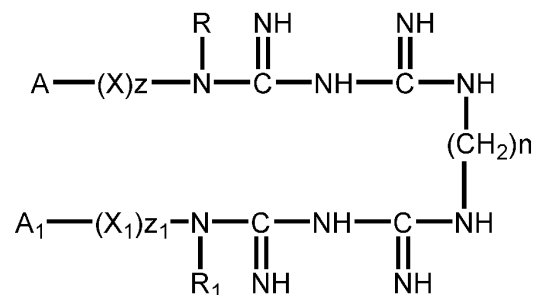
[0121] 본 발명자들은 클로르헥시딘 및 관련 분자 및 이의 염(이들로 제한되지는 않지만, 클로르헥시딘 디아세테이트, 클로르헥시딘 디하이드로클로라이드 및 클로르헥시딘 디글루코네이트, 및 금속 클로르헥시딘 염, 예를 들면, 은 클로르헥시딘을 포함함)이 안정한 NONOate 및/또는 N-니트로소 화합물을 형성하도록 할 수 있다. 본 발명의 특

정 측면은 구아니딘 및 비구아니딘 등의, 아민과 이민 잔기를 둘 다 함유하는 화합물에서, NO가 이민 N에 우선



적으로 결합하여 및 등의 신규한 잔기를 형성할 수 있다는 예상 외의 발견이다.

[0122] 관련 클로르헥시딘 분자는 다음 형태를 취할 수 있다:



[0123]

[0124] (여기서, A 및 A₁은 각각 독립적으로 탄소수 1 내지 4의 알킬 또는 알콕시 그룹, 니트로 그룹 또는 할로젠 원자에 의하여 임의로 치환된 페닐 라디칼; 탄소수 1 내지 12의 알킬 그룹; 또는 탄소수 4 내지 12의 지환족 그룹이고; X 및 X₁은 각각 독립적으로 탄소수 1 내지 3의 알킬렌 라디칼이고; z 및 z₁은 각각 독립적으로 0 또는 1일 수 있고; R 및 R₁은 각각 독립적으로 수소, 탄소수 1 내지 12의 알킬 라디칼, 또는 탄소수 7 내지 12의 아르알킬 라디칼이고; n은 2 내지 12의 정수이다)

[0125] 예시적인 화합물은 알렉시딘이다.

[0126] NONOate 및/또는 N-니트로소 화합물은 또한 기타 생물학적 활성 전구체, 예를 들면, 시프로플록사신 또는 시프로플록사신 염 또는 착체, 푸로세미드 또는 푸로세미드 염 또는 착체로부터 제조될 수도 있다. 또한, 수득한 NONOate 및/또는 N-니트로소로부터의 NO의 방출 프로파일은 광 조사 및/또는 수분에 반응하여 변경되어, 이러한 NONOate 및/또는 N-니트로소 화합물로부터 NO를 조절 방출하도록 할 수 있다. 예를 들면, 이들 물질로부터의 NO의 방출은 초기 버스트 이후 NO의 지효성 방출을 제공하도록(예를 들면, 광 조사에 의하여) 유발될 수 있다(예를 들면, NONOate 및/또는 N-니트로소 화합물이 주위 조건하에 분해됨에 따라). 따라서, 본 발명은 전구체 화합물/염 자체와 비교하여, 항균 활성에 있어서 현저한 확장을 제공할 수 있다.

[0127] 따라서, 또 다른 측면에서, 본 발명은 NO가 착화된 하나 이상의 2급 아민을 갖는 생물학적 활성 전구체를 포함하여, 구조 X 또는 A, B, C 또는 D를 갖는 NONOate 및/또는 N-니트로소 잔기를 형성하는, NONOate 및/또는 N-니트로소 화합물 또는 염으로 확장한다. 생물학적 활성 전구체 화학종은 클로르헥시딘, 정의된 바와 같은 관련 분자 또는 이의 염, 클로르헥시딘 염 또는 착체, 시프로플록사신 또는 시프로플록사신 염 또는 착체, 푸로세미드 또는 푸로세미드 염 또는 착체일 수 있다.

[0128] 추가로, 본 발명의 또 다른 측면에서, NO가 착화된 하나 이상의 2급 아민을 갖는 생물학적 활성 전구체 화학종을 포함하는, NONOate 및/또는 N-니트로소 화합물 또는 염을 제공하여 구조 X, A, B, C 또는 D를 갖는 NONOate 및/또는 N-니트로소 잔기를 형성(여기서 생물학적 활성 전구체 화학종은 예를 들면, 클로르헥시딘, 정의된 바와 같은 관련 분자 또는 이의 염, 클로르헥시딘 염 또는 착체, 시프로플록사신 또는 시프로플록사신 염 또는 착체, 푸로세미드 또는 푸로세미드 염 또는 착체일 수 있다)하고,

[0129] NONOate 및/또는 N-니트로소 화합물 또는 염에 UV 광을 조사하여 이로부터 NO를 방출하도록 하고/하거나,

[0130] NONOate 및/또는 N-니트로소 화합물 또는 염을 수분/습기에 노출시켜 이로부터 NO를 방출하도록 함을 포함하는, NO를 방출하는 방법이 제공된다.

[0131] 본 발명자들은 또한 놀랍게도, 예를 들면, 일반적으로 문헌[Morris and Wheatley (*Angew. Chem. Int. Ed.*,

2008, 47, 4966) 또는 Lowe et al. (*Micropor. Mesopor. Mat.* 2013, 181 (17-22))]에 기재된 바와 같이, 미리 적용되어 분자 체 물질(예: 제올라이트 및 MOF)에 NO를 부하시키는 방법(여기서, 분자 체는 먼저 활성화된 다음 NO가 부하된다)을 사용하여, NONOate 및/또는 N-니트로소 화합물이 이러한 생물학적 활성 전구체 화합물로부터 형성될 수 있음을 밝혀내었다.

- [0132] 본 발명은 또한 추가의 측면에서, 하나 이상의 2급 아민 잔기를 갖는 생물학적 활성 전구체를 가열하고/하거나 감압에 노출시켜 이를 활성화시키고,
- [0133] 활성화 전구체를 NO에 노출시킴을 포함하여, 상기 하나 이상의 2급 아민 잔기를 갖는 생물학적 활성 전구체(예를 들면, 클로르헥시딘, 정의된 바와 같은 관련 화합물 또는 이의 염, 클로르헥시딘 염 또는 착체, 시프로플록사신 또는 시프로플록사신 염 또는 착체, 푸로세미드 또는 푸로세미드 염 또는 착체)로부터 NONOate 및/또는 N-니트로소를 제조하는 방법으로 확장한다.
- [0134] 전구체를 가열 및/또는 감압에 노출시키는 것은 2급 아민에 결합하거나 이를 안정화시키는 분자를 제거하여, 2급 아민의 더 높은 비율이 NO에 대한 후속적인 착화에 이용 가능하여, NONOate 및/또는 N-니트로소 화합물을 형성하도록 하는 것이라고 생각된다.
- [0135] NONOate 및/또는 N-니트로소 화합물은 MOF의 기공 및/또는 채널로 흡수되는 생물학적 활성 전구체로부터 형성될 수 있다.
- [0136] 당해 방법은 전구체를 고-진공(예를 들면, 대략 10^{-2} , 10^{-3} 또는 10^{-4} Torr 미만)에 노출시킴을 포함할 수 있다.
- [0137] 당해 방법은 활성화 전구체를 1기압 이상의 NO에 노출시킴을 포함할 수 있다. 당해 방법은 활성화 전구체를 대략 2, 3 또는 4기압의 NO에 노출시킴을 포함할 수 있다.
- [0138] 전구체는 어떠한 적합한 기간 동안이라도 활성화될 수 있으며, 이는 예를 들면, 전구체 화합물의 조성, 순도 또는 형태, 또는 활성화 조건에 따라 변화할 수 있다. 통상적으로, 예를 들면, 활성화는 약 1시간 동안 수행할 수 있다.
- [0139] 유사하게, 활성화 전구체는 적합한 길이의 시간, 예를 들면, 1시간, 2시간 또는 그 이상 동안 NO에 노출될 수 있다.
- [0140] 숙련가는 단계의 최적의 조건 및 기간이 반응의 진행을 모니터링함으로써(예를 들면, 압력 변화, 중량 분석, 분광학적 등으로 모니터링함으로써) 결정될 수 있음을 인식한다.
- [0141] 본 발명에 따르는 MOF는 MOF의 기공 및/또는 채널 내의 게스트 화학종으로서, 추가의 생물학적 활성제를 포함할 수 있다. 추가의 생물학적 활성제는 기공/채널에 혼입되고 저장되고, 자발적으로(예를 들면, 확산) 및/또는 자극(예를 들면, 수분 또는 화학 작용제에 노출, 온도 상승 등)에 반응하여 환경으로 방출될 수 있다.
- [0142] 추가의 활성제는 NONOate 및/또는 N-니트로소 화합물로부터 NO를 방출하는 것과 유사한 또는 이보다 더 긴/짧은 기간에 걸쳐 방출될 수 있다. 추가의 활성제는 NO와 상호 보완적인 방식으로 내지는 상승적으로 작용할 수 있다.
- [0143] 추가의 활성제는 NO일 수 있다. MOF는 비가역적으로 방출 가능하게 흡착된 NO를 포함할 수 있다.
- [0144] MOF는 편리하게는 비가역적으로 방출 가능하게 흡착된 NO가 부하되는 동시에 NONOate 및/또는 N-니트로소 화합물로서 부하될 수 있거나, 그 동안 반응계 내의 전구체로부터 NONOate 및/또는 N-니트로소 화합물을 형성할 수 있다.
- [0145] 골격외 NONOate 및/또는 N-니트로소 화합물(위에서 언급된 바와 같음)이 부하된 MOF는 자발적으로 및/또는 자극에 반응하여 NO를 방출할 수 있다.
- [0146] 다수의 추가의 생물학적 활성제가 예상될 수 있다. 활성제는 소 분자(예를 들면, 일산화탄소, 황화수소, 산화질소 등), 또는 유기 활성제[이들로 제한되지는 않지만, 다음 종류 - 페니실린(예: 아목시실린, 페니실린), 세팔로스포린(전 세대), 아미노글리코사이드(예: 네오마이신, 스트렙토마이신), 글리코펩티드(반코마이신 등), 매크롤리드(에리트로마이신 등)]일 수 있다. 항박테리아제, 항바이러스제 및/또는 항진균제는 유사한 방식으로 저장 및 흡착될 수 있을 것이다. 활성제는 또한 골격외 금속 이온 또는 금속 나노클로스터(예: 은, 구리, 아연, 니켈 등)일 수도 있다.
- [0147] 활성제는 항균제일 수 있고/거나, 이와 접촉한 미생물을 NO에 더 민감하게 하는 역할을 할 수 있다. 대안적으

로, 추가의 게스트 화학종은 단순히 미생물을 퇴치(repelling)하도록 디자인된 퇴치 분자일 수 있고, 예를 들면, 방오 적용에 사용될 수 있다.

- [0148] 활성제는 생리학적 활성 억제 분자를 포함할 수 있다(이에 의하여 본 발명자들은 중성 또는 이온 화학종 둘 다를 포함하여, 골격의 대이온이 또한 존재할 수 있다). 억제 분자는 그 자체로 항박테리아 활성이 없을 수 있다(예를 들면, 도소루비신 등의 항암제 또는 카페인 등의 또 다른 억제). NO와 억제 분자의 배합물은 치료 동안 특정한 상태와 싸우고 감염 또는 박테리아 오염을 방지하는 데 도움을 줄 수 있다. 활성제 배합물의 전달이 제안되어 박테리아 저항의 전개를 지연시켰다.
- [0149] 활성제는 항-생물막 활성을 가질 수 있고, 즉 박테리아 생물막을 분해시킬 수 있다(특히 D-아미노산, 예를 들면, D-류신, D-메티오닌, D-티로신, D-트립토판 등, 또는 아미노산의 혼합물).
- [0150] MOF는 2개 이상의 추가의 활성제를 포함할 수 있다.
- [0151] 본 발명의 또 다른 측면에 따라, 골격의 NONOate 및/또는 N-니트로소 화합물을 포함하는 MOF, 특히 기타 측면에 따르는 MOF의 제조방법으로서,
- [0152] 적합한 전구체 화합물로부터 NONOate 및/또는 N-니트로소를 형성하고;
- [0153] MOF를 NONOate 및/또는 N-니트로소 화합물과 접촉시켜 NONOate 및/또는 N-니트로소 화합물을 MOF의 기공 및/또는 채널로 흡착시킴을 포함하는 방법; 또는
- [0154] MOF의 기공 및/또는 채널에, 반응하여 NONOate 및/또는 N-니트로소 화합물을 형성할 수 있는, 전구체 화합물을 포함하는 MOF를 형성하고,
- [0155] MOF를 NO와 접촉시켜 반응계 내에서 골격의 NONOate 및/또는 N-니트로소 화합물을 형성함을 포함하는 방법이 제공된다.
- [0156] 당해 방법은 MOF를 반응시켜 NONOate 및/또는 N-니트로소를 형성할 수 있는 전구체 화합물과 접촉시켜, MOF의 기공 및/또는 채널로 전구체 화합물을 흡착시킴을 포함할 수 있다.
- [0157] 당해 방법은 예를 들면, MOF 합성용 주형 분자로서 전구체 화합물(또는 NONOate 및/또는 N-니트로소 화합물)을 사용하여, 전구체 화합물(또는 NONOate 및/또는 N-니트로소 화합물) 주위에 MOF를 형성함을 포함할 수 있다.
- [0158] 따라서, 본 발명의 일 측면에서, MOF의 내부 기공 및/또는 채널 내에, 반응하여 NONOate 및/또는 N-니트로소 화합물을 형성할 수 있는 골격의 전구체 화합물을 포함하는, 금속 유기 골격 물질(MOF)이 제공된다.
- [0159] 당해 방법은 MOF 및/또는 전구체 화합물을 활성화시킴을 포함할 수 있다.
- [0160] 용어 "활성화(activated)"는 그렇지 않은 경우보다 골격의 또는 게스트 화학종의 흡착에 더 수용적인 상태에서 제시되는 MOF를 말한다. 유사하게, 용어 "활성화"는 NONOate 및/또는 N-니트로소 착체의 형성에 더 수용적인 상태에서 제시되는 전구체 화합물을 말한다. 활성화는 흡착/반응물을 개선시킬 수 있다. 활성화는 흡착/반응의 범위를 늘릴 수 있다.
- [0161] 활성화는 불필요한 분자/화학종의 제거를 수반할 수 있다.
- [0162] 예를 들면, MOF의 활성화는 골격의 기공 및/또는 채널로부터 게스트 분자/화학종(예: MOF의 합성 이후에 존재하는, 또는 물 등의 주변으로부터 MOF로 확산된 화학종)의 제거를 수반하여, 다른 화학종이 MOF로 더 쉽게 흡착되도록 할 수 있다. 이러한 게스트 분자/화학종은 MOF의 기공/채널을 통한 확산을 차단하여, 이의 제거가 또 다른 화학종(예: NO)으로 부하되는 것으로 촉진시킬 수 있도록 할 수 있다. MOF의 활성화는 MOF, 예를 들면, 골격 금속 이온이 덜 배위 포화되도록 하여, 더 큰 수의 및/또는 더 반응성인 배위 또는 흡착 부위를 제공할 수 있다.
- [0163] 이용 가능한 부위는 강하게(비가역적으로 또는 비가역적으로 방출 가능하게) 후속적으로 도입되는 게스트 화학종에 결합할 수 있다. 비가역적으로 또는 비가역적으로 방출 가능하게 흡착된 게스트 화학종의 존재는 흡착/탈착 등온선의 흡착과 탈착 암(arm)들 사이의 강한 히스테리시스에 의하여 나타낼 수 있다. 대조적으로, 가역적으로 흡착된 게스트 화학종은 보다 약하게 결합될 수 있다.
- [0164] 유사하게, 전구체 화합물의 활성화는 예를 들면, 전구체의 아민 잔기에 NO가 결합하는 것을 차단하는 분자/화학종의 제거를 수반할 수 있다.

- [0165] MOF의 활성화는 또한 골격의 구조 변화를 수반하여 게스트 화학종(예: NONOate 및/또는 N-니트로소 화합물)의 흡착을 촉진시킬 수도 있다. 더욱이, 전구체 화합물의 활성화는 전구체를 NO에 대한 결합에 더 민감하게 만드는, 양성자화 또는 탈양성자화 등의 화학 변화를 수반할 수 있다.
- [0166] MOF는 경우에 따라, 전구체 화합물 또는 NONOate 및/또는 N-니트로소 화합물의 흡착 전에 활성화될 수 있다.
- [0167] 전구체 화합물은 반응계 내에서, 즉, MOF의 기공/채널로의 흡착 이후, 활성화될 수 있다.
- [0168] 단일 활성화 단계 또는 공정으로 MOF 및 여기에 흡착된 전구체 화합물 둘 다를 활성화시킬 수 있다.
- [0169] 일부 양태에서, MOF는 본질적으로 게스트 분자(예: NONOate 및/또는 N-니트로소 화합물)가 비가역적으로 흡착되도록 할 수 있으며, 이러한 경우 활성화는 필요하지 않거나, 활성화가 흡착될 수 있는 게스트 분자의 양을 증가시키는 데 사용될 수 있다.
- [0170] 활성화는 MOF 및/또는 전구체 화합물을 가열함을 포함할 수 있다. 활성화에 사용될 수 있는 통상적인 온도는 약 450℃ 이하, 예를 들면, 약 20 내지 약 250℃, 바람직하게는 약 50 내지 약 150℃, 가장 바람직하게는 약 80 내지 약 120℃, 예를 들면, 약 110℃의 온도를 포함한다. 전구체 화합물이 흡착되는 MOF, 또는 전구체 화합물의 활성화에는 더 낮은 온도가 적합하다.
- [0171] 활성화는 예를 들면, 특정한 생물학적 활성 전구체 화합물에 관하여 일반적으로 위에서 기재된 바와 같이, MOF 및/또는 전구체 화합물을 (주위 온도 또는 승온에서)감압에 노출시킴을 포함할 수 있다.
- [0172] 활성화에 사용될 수 있는 통상적인 압력은 대기압 미만, 예를 들면, 1bar 미만, 예를 들면, 1×10^{-4} mbar 내지 약 1bar의 압력을 포함한다.
- [0173] 활성화는 광, 예를 들면, 자외선 조사를 포함할 수 있다.
- [0174] 특히, MOF의 활성화는 화학적으로 달성될 수 있다. 화학적 활성화는 목적하는 화학 물질 또는 화학 물질의 혼합물에 MOF를 노출시키는 것과 같은 화학적 처리 방법을 사용하여 달성될 수 있다. 적합한 화학 물질의 예는 용매, 예를 들면, 아세토니트릴(CH_3CN), 디메틸포름아미드(DMF), 에탄올(EtOH) 또는 메탄올(MeOH), 초임계 이산화탄소 등을 포함한다.
- [0175] 화학적 활성화는 선택된 활성화 화학종 분자에 의한 게스트 분자의 화학적 변위에 의해, MOF 골격으로부터 불필요한 분자, 예를 들면, 불필요한 게스트 분자를 제거할 수 있다.
- [0176] 활성화는 이들 단계의 조합을 포함할 수 있다. 예를 들면, 활성화는 화학적으로 달성된 후, 하나 이상의 기타 비-화학적 활성화 단계가 후속되거나, 그 반대로 할 수 있다.
- [0177] MOF는 존재하는 게스트 화학종의 일부만을 제거하거나, 게스트 화학종의 특정 유형만을 제거함으로써 부분 활성화될 수 있거나, MOF는 골격으로부터 실질적으로 전체의 게스트 화학종을 제거함으로써 "완전히" 활성화될 수 있다.
- [0178] 당해 방법은 MOF 및/또는 (MOF로 흡착될 수 있는)전구체를 1기압 이상의 NO와 접촉시킴을 포함할 수 있다. NO와의 접촉은 2, 3 또는 4기압의 NO에서 수행될 수 있다.
- [0179] 승온에서의 MOF 및/또는 전구체와 NO와의 접촉은 NONOate 및/또는 N-니트로소 화합물의 형성 및/또는 MOF 골격 자체에 대한 NO의 흡착을 촉진시킬 수 있다.
- [0180] 승압에서의 MOF 및/또는 전구체와 NO와의 접촉은 더 큰 NO의 부하를 발생시킬 수 있다.
- [0181] 승압에서의 MOF 및/또는 전구체와 NO와의 접촉은 더 온화한 활성화 조건을 제공할 수 있다. 예를 들면, 주어진 NO 하중(비가역적으로 방출 가능하게 저장된 NO로서 및/또는 NONOate 및/또는 N-니트로소 화합물로서, MOF로 흡착된 NO의)을 달성하기 위하여, 더 낮은 온도의 활성화가 요구될 수 있거나, 활성화가 감압에 의해서만 달성될 수 있다.
- [0182] 따라서, 본 발명은 비가역적으로 방출 가능하게 저장된 NO를 포함하는 MOF를 제조하는 측면에서 추가로 확장되며, 당해 방법은 MOF를 승온에서 NO에 노출시킴을 포함한다. 당해 방법은 이를 승온에서 NO와 접촉시키기 전에 MOF를 활성화시킴을 포함할 수 있다. MOF는 MOF를 감압에 노출시켜 활성화될 수 있다.
- [0183] 당해 방법은 MOF(전구체, 또는 NONOate 및/또는 N-니트로소 화합물이 부하된 MOF를 포함)를 추가의 생물학적 활

성제와 접촉시킴을 포함할 수 있다.

- [0184] MOF는 경우에 따라, 이를 NONOate 및/또는 N-니트로소 화합물 또는 전구체 화합물과 접촉시키기 전, 후 또는 동시에 추가의 생물학적 활성제와 접촉시킬 수 있다.
- [0185] 추가의 생물학적 활성제는 당해 방법이 흡착된 골격의 NONOate 및/또는 N-니트로소 화합물 및 흡착된 NO를 포함하는 MOF를 제조함을 포함하도록, NO일 수 있으며, 이는 비가역적으로 방출 가능하게 흡착된 NO일 수 있다.
- [0186] 당해 방법이 전구체 화합물이 부하된(즉, MOF의 기공 및/또는 채널로 흡착되니) MOF를 접촉시킴을 포함하는 경우, MOF를 NO와 접촉시키면 MOF의 기공 및 채널 내에, 반응계내 골격의 NONOate 및/또는 N-니트로소 화합물을 형성시킬 수 있다.
- [0187] MOF를 NO와 접촉시키면, NO를 MOF의 기공 및/또는 채널로 흡착시킬 수 있다. NO의 MOF로로의 흡착 및 NONOate 및/또는 N-니트로소 화합물의 반응계내 형성은 동시에 발생할 수 있다.
- [0188] 흡착된 NO는 비가역적으로 방출 가능하게 흡착될 수 있다.
- [0189] 당해 방법은 NO와 접촉시키기 전, MOF를 활성화시킴을 포함할 수 있다.
- [0190] 당해 방법은 단일 활성화 단계를 사용함을 포함할 수 있다. 예를 들면, 전구체 화합물이 부하된 MOF는 활성화된 다음(즉, 전구체 및 MOF 자체 둘 다를 적어도 부분적으로 활성화시킴), NO와 접촉시켜 반응계내 골격의 NONOate 및/또는 N-니트로소 화합물을 형성하고, 비가역적으로 방출 가능하게 NO를 흡착하도록 할 수 있다.
- [0191] 대안적으로, MOF는 활성화된 다음, NONOate 및/또는 N-니트로소 화합물 및 NO(예를 들면, 활성화 MOF를 사용된 반응 혼합물과 접촉시켜 NONOate 및/또는 N-니트로소 화합물을 제조함으로써), 또는 사실상 기타 생물학적 활성제와 동시에 부하될 수 있다.
- [0192] 당해 방법은 MOF를 이온 교환시킴을 포함(위에서 기재된 공정 이전, 이후 또는 중간 단계로서)할 수 있다. 이온 교환은 어떠한 적합한 방법에 의해서라도, 예를 들면, 과량의 금속 이온 또는 이온들의 용액 중에서 MOF를 세척하여 달성될 수 있다. 이온 교환은 MOF를 후속적으로 또 다른 금속 이온의 용액으로 세척하기 전, 킬레이트화제, 또는 존재하는 골격의 금속 이온과 우선적으로 결합할 수 있는 일부 기타 제제 또는 리간드의 용액으로 세척함을 포함할 수 있다.
- [0193] MOF는 당해 기술분야에 공지된 바와 같은, 어떠한 적합한 방법에 의해서라도 제조될 수 있다. 예를 들면, MOF는 출원인의 동시 계류중인 출원 PCT 제GB2013/051520호에 기재된 바와 같은 저온 수성 합성에 의하여 편리하게 제조될 수 있다.
- [0194] 본 발명의 또 다른 측면에서, MOF의 내부 기공 및/또는 채널 내에 골격의 NONOate 및/또는 N-니트로소 화합물을 제공하고, 상기 MOF를 NO가 내부로 방출되는 매질과 접촉시키고, NO를 매질로 방출함을 포함하는, NO의 방출 방법이 제공된다.
- [0195] 당해 방법은 예를 들면, 주위 조건하에 확산에 의하여, 일정 기간에 걸쳐 MOF의 기공 및/또는 채널로부터 NONOate 및/또는 N-니트로소 화합물을 방출시킴을 포함할 수 있다. 당해 방법은 일정 기간에 걸쳐 NONOate 및/또는 N-니트로소 화합물로부터 NO를 방출함을 포함할 수 있다. NO는 NONOate 및/또는 N-니트로소 화합물로부터 방출될 수 있는 한편, NONOate 및/또는 N-니트로소 화합물은 MOF 내에 있고/거나, MOF로부터 방출된 NONOate 및/또는 N-니트로소 화합물로부터 방출될 수 있다.
- [0196] 당해 방법은 MOF에 대한 외부 자극을 적용함을 포함할 수 있다. 외부 자극은 온도 상승, pH 변화, 광 조사, 압력 변화 또는 이들의 조합을 포함할 수 있다.
- [0197] 외부 자극은 MOF를 또 다른 화학종, 예를 들면, 물과 접촉시켜, MOF로부터 NONOate 및/또는 N-니트로소 화합물을 대체시키고/거나, NONOate 및/또는 N-니트로소 화합물과 상호 작용하여 NO를 방출하도록 할 수 있다.
- [0198] NO의 방출(및/또는 MOF로부터의 NONOate 및/또는 N-니트로소 화합물의 방출)은 외부 자극에 의하여 개시될 수 있다. NO의 방출률은 자극에 의하여 변경(예를 들면, 가속화)될 수 있다.
- [0199] 따라서, 본 발명은 조절된 방식으로 NO(존재할 수 있는 어떠한 추가의 생물학적 활성제)의 방출을 제공한다. 조절된 방출 프로파일은 예를 들면, 채널/기공 치수, 또는 골격 이온 또는 리간드의 흡착 특성에 의하여, 금속 유기 골격 물질 자체의 선택에 의하여 특정 요건에 추가로 맞출 수 있다.
- [0200] 당해 방법은 특정한 진동수로 조사시킴(예를 들면, UV 광)을 포함할 수 있다. 예를 들면, 특정 NONOate 및/또

는 N-니트로소 화합물은 UV 광 조사에 민감할 수 있으며, 이는 NONOates 및/또는 N-니트로소 화합물이 분해되어 NO를 방출하도록 할 수 있다. 본 발명자들은 NONOates 및/또는 N-니트로소 화합물의 이러한 거동이 MOF로의 이의 혼입에 의하여 부정적인 영향을 받지 않음을 밝혀내었다.

- [0201] 당해 방법은 MOF의 기공 및/또는 채널로부터 상기 매질로 추가의 생물학적 활성제를 방출시킴을 포함할 수 있다.
- [0202] 위에서 언급한 바와 같이, NONOate 및/또는 N-니트로소 화합물은 적합한 전구체 화합물로부터 형성될 수 있으며, 이는 자체로 생물학적으로 활성(예를 들면, 클로르헥시딘 화합물, 관련 화합물 또는 시프로플록사신 화합물)일 수 있다. 더욱이, 전구체 화합물은 일단 NONOate 및/또는 N-니트로소 화합물이 NO를 방출하면 잔존할 수 있다. 따라서, 추가의 생물학적 활성제는 상기 전구체 화합물일 수 있다.
- [0203] 당해 방법은 MOF의 기공 및/또는 채널로부터 금속 이온을 방출시킴을 포함할 수 있다. 금속 이온은 골격의 금속 이온으로서 MOF에 존재할 수 있다. 금속 이온은 생물학적 활성(예를 들면, 항박테리아 활성인 Ag^+)일 수 있다.
- [0204] 당해 방법은 MOF의 성분, 즉 골격 금속 이온 및/또는 골격 리간드를 상기 매질로 방출함을 포함할 수 있다. MOF는 생물학적 활성제인 골격 금속 이온 및/또는 리간드를 포함할 수 있다.
- [0205] MOF는 하나 초과와 "작용 방식"을 제공할 수 있다.
- [0206] 예를 들면, MOF는 하나 초과와 생물학적 활성제 유형을 방출할 수 있으며, 이들 각각은 상이한 생물학적 활성을 나타낼 수 있다(예를 들면, NO 및 클로르헥시딘). 사실상, 생물학적 활성제는 상승적으로 작용하여, 배합시 효능이 개별적으로 적용시의 하나 또는 두 제제 모두의 효과를 초과하도록 할 수 있다.
- [0207] MOF는 하나 초과와 기간에 걸쳐 생물학적 활성제를 방출할 수 있다(이는 상이한 반감기를 특징으로 할 수 있다). 제1 생물학적 활성제(예: NO)는 제1 기간(예를 들면, 짧은 초기 버스트)에 걸쳐 방출될 수 있고, 제2 생물학적 활성제(예: 전구체 화합물)는 제2 기간(통상적으로 더 긴 기간)에 걸쳐 방출될 수 있다.
- [0208] 사실상, MOF는 하나 초과와 기간에 걸쳐 주어진 생물학적 활성제, 특히 NO를 방출할 수 있다. 예를 들면, MOF 중의 NONOate 및/또는 N-니트로소 화합물은 주위 조건에서 긴 반감기(대략 수 시간 또는 수일)를 가질 수 있고, 또한 UV 방사선으로의 노출 등의 외부 자극에 반응하여 더 긴 비율(더 짧은 반감기)로 NO를 방출할 수 있다.
- [0209] MOF는 하나 초과와 외부 자극에 반응하는 생물학적 활성제를 방출할 수 있다. 예를 들면, MOF는 비가역적으로 방출 가능하게 흡착된 NO 및 골격의 NONOate 및/또는 N-니트로소 화합물을 포함할 수 있다. 당해 방법은 MOF를 수분과 접촉시켜 비가역적으로 방출 가능하게 흡착된 NO를 방출하고, UV 광을 조사시켜 NONOate 및/또는 N-니트로소 화합물로부터 NO를 방출함을 포함할 수 있다.
- [0210] 따라서, 당해 방법은 하나 초과와 외부 자극을 적용함을 포함할 수 있다.
- [0211] 또한, 놀랍게도, 흡착된 NO를 포함하는 특정 MOF가 또한 UV 광 조사시 NO를 방출할 수도 있음이 밝혀졌다.
- [0212] 이러한 거동은 비가역적으로 방출 가능하게 흡착된 NO를 포함하는 MOF에 대하여 관찰되었으며, 이는 수분과 접촉시 NO를 방출할 수 있는 것으로 이미 나타나 있다(예를 들면, 아래 선행기술문헌 3-6, 및 출원인의 국제 특허원 제WO 2008/020,218호, 제WO 2012/020,214호 및 제WO 2013/186,542호에 기재된 바와 같으며; 여기에 숙련가의 관심이 향하고 있음).
- [0213] 당해 방법은 습기 유발 NO 방출을 나타내는 MOF에 적용되어, 이러한 물질로부터의 NO 방출 개시 및 프로파일에 대하여 추가의 조절을 제공할 수 있다.
- [0214] 당해 거동은 또한 Mg-CPO-27 또는 HKUST-1 등의, 실질적으로 NO를 비가역적으로 흡착시키는 것으로 이전에 생각된 MOF(구리계 MOF)에 대하여 관찰되었다. 이러한 경우, 샘플은 NO를 약간 방출하거나 전혀 방출하지 않고 장기간 동안 공기(및 내부 수분)에 노출될 수 있고, NO 방출은 UV 광을 조사하여 선택적으로 달성될 수 있다.
- [0215] 따라서, 또 다른 측면에서, 본 발명은 MOF의 기공 및/또는 채널에, 바람직하게는 비가역적으로 또는 비가역적으로 방출 가능하게 흡착된 NO를 갖는 MOF를 제공하고;
- [0216] MOF에 UV 광을 조사하여 이로부터 NO를 방출함을 포함하는, NO의 방출 방법으로 확장한다.
- [0217] MOF는 내부로 NO를 방출한 다음, 조사시키거나 그 반대로 하는 매질과 접촉시킬 수 있다. 내부로 NO를 방출하

는 메질은 그 자체로 NO의 방출을 자극할 수 있는 화학종, 예를 들면, 물을 포함할 수 있다.

- [0218] NO는 골격 금속 이온에 결합될 수 있다.
- [0219] MOF는 생물활성, NO-결합 분자를 수용하기에 충분히 큰 기공 크기를 갖는 어떠한 적합한 MOF일 수 있다. MOF는 본원에 기재된 바와 같은 생물활성 구아니딘-, 비- 또는 폴리-구아니딘계 분자를 수용하기에 충분히 큰 기공 크기를 갖는 어떠한 적합한 MOF일 수 있다.
- [0220] MOF는 구조 유형 CPO-27 또는 HKUST-1을 가질 수 있다. MOF는 구조 유형 MIL-101, STAM-1 또는 SIP-3을 가질 수 있다.
- [0221] MOF는 위의 목록으로부터 선택된 하나 이상의 골격 금속 이온을 기반으로 할 수 있다. 특히, MOF는 Mg^{2+} (예: Mg-CPO-27) 및/또는 Zn^{2+} 및/또는 Ni^{2+} (예: Zn-CPO-27, Ni-CPO-27, MgNi-CPO-27, MgNiZn-CPO-27, NiZn-CPO-27), 또는 Cu^{+} (예: Cu-HKUST-1)를 포함할 수 있다.
- [0222] 당해 방법은 다음 유형의 골격 리간드 중의 하나 이상을 포함하는 MOF를 조사시킴을 포함할 수 있다: 디- 또는 트리-카복실레이트(예: 벤젠 카복실레이트, 예를 들면, 벤젠 1,3,5-트리카복실레이트, 또는 테레프탈레이트, 예를 들면, 2,5-디하이드록시테레프탈레이트 또는 1,4-테레프탈레이트); 아민 리간드(예를 들면, 1,4-비피리딘).
- [0223] MOF는 하나 초과와 배위 잔기 유형을 갖는 리간드(예: 5-설포이소프탈레이트 리간드)를 포함할 수 있다.
- [0224] MOF는 하나 초과와 리간드 유형을 포함할 수 있다.
- [0225] NO 및, 일부 양태에서, 하나 이상의 추가의 생물학적 활성제의 방출은 동물체 내부, 동물체에 국소적으로 또는 임상적 및 식품 제조 부위 등의 표면으로부터의 방출 등의 생체외 비신체 적용으로 수행될 수 있다.
- [0226] 당해 방법은 사람 또는 동물의 치료에 적용될 수 있다. 따라서, 본 발명은 추가의 측면으로서 본 발명의 기타 측면에 따르는 MOF를 제공하고, MOF를 개체와 접촉시키고, NO(및 임의로 하나 이상의 추가의 생물학적 활성제)를 방출시킴을 포함하는, 이를 필요로 하는 개체의 치료 또는 예방 방법을 추가로 제공한다.
- [0227] NO(및/또는 추가의 생물학적 활성제(들))는 MOF의 기공 및/또는 채널로부터 방출될 수 있다.
- [0228] 당해 방법은 MOF에 외부 자극을 적용함을 추가로 포함할 수 있다. 외부 자극은 MOF가 개체와 접촉시 노출되는 생리학적 조건(예: 수분, 온도)의 결과로서 적용될 수 있다. 외부 자극은 예를 들면, UV 광 조사를 포함할 수 있다. 따라서, 당해 방법은 예를 들면, 일정 기간(예를 들면, MOF가 전신 분포되거나 소화되기에 충분한)이 경과한 후, 외부 자극을 선택적으로 적용함으로써, 및/또는 개체의 특정 부위를 외부 자극(예: UV 광)에 노출시킴으로써, NO(및/또는 추가의 생리학적 활성제(들))의 표적화 방출을 포함할 수 있다.
- [0229] 본 발명의 추가의 측면에 따라, 수술 및/또는 치료에 사용하기 위한, MOF의 내부 기공 및/또는 채널 내에 골격외 NONOate 및/또는 N-니트로소 화합물을 포함하는, 금속 유기 골격 물질(MOF)(이의 바람직한 임의 특징은 본 발명의 다른 측면의 특징에 상응함)이 제공된다.
- [0230] 또 다른 측면에서, 본 발명은 이에 대한 약제학적/건강기능성/화장품용 담체와 함께 MOF의 내부 기공 및/또는 채널 내에 골격외 NONOate 및/또는 N-니트로소 화합물을 포함하는 MOF를 포함하는 약제학적, 건강기능성 또는 화장품 제제로 확장한다.
- [0231] 추가의 측면에서, 본 발명은 질환의 치료 또는 예방에 사용하기 위한 의약 제조용의, MOF의 내부 기공 및/또는 채널 내에 골격외 NONOate 및/또는 N-니트로소 화합물을 포함하는, 금속 유기 골격 물질(MOF)의 용도를 제공한다.
- [0232] 치료될 수 있는 질환 또는 의학적 상태는 피부사상균 진균류, 리슈마니아증, 연속종 및 유두종 바이러스 및 마이코박테리아 감염을 포함하는, 피부의 감염을 포함한다. 추가의 용도는 창상 및/또는 화상 치유를 포함한다. 기타 박테리아 문제에 대한 요법은 메티실린 내성 황색 포도구균 감염의 치료에서, 심각한 발 또는 신체 악취 문제 감소를 포함한다.
- [0233] 본 발명의 또 다른 측면에서, MOF를 포함하는 의료 제품이 제공되며, MOF는 MOF의 내부 기공 및/또는 채널 내에 골격외 NONOate 및/또는 N-니트로소 화합물을 포함한다.
- [0234] 본 발명에서 사용하기에 적합한 의료 제품은 스텐트, 카테터, 창상 드레싱, 붕대, 자체 접착성 플라스터 및 패치를 포함한다. 예를 들면, 섬유 광학 카테터는 NONOate 및/또는 N-니트로소 화합물 또는 NONOate 및/또는 N-

니트로소-부하된 MOF로 함침되거나 이것으로 피복될 수 있다. UV 광과 같은 광은 광섬유에 의하여 카테터를 통하여 이동될 수 있고, 이는 NO의 방출을 유발할 수 있다.

[0235] MOF는 예를 들면, 도료, 또는 중합체성 피복제의 일부로서 의료 제품의 피복제에 제공될 수 있다. MOF는 의료 제품 전체 또는 일부를 이로부터 제조한 물질의 성분으로서 제공될 수 있다.

[0236] MOF는 예를 들면, 차례로 직물로 성형되거나 형성될 수 있는 플라스틱 제형으로 혼입시킬 수 있다. 그러므로, 본 발명은 MOF를 포함하는 플라스틱 조성물로 확장하고, MOF는 MOF의 내부 기공 및/또는 채널 내에 골격의 NONOate 및/또는 N-니트로소 화합물을 포함한다.

[0237] NO 및, 적용 가능한 경우, 추가의 생물학적 활성제(들)의 유리한 특성은 화장품 및 개인 위생 적용에 유리하게 사용될 수 있다.

[0238] 예를 들면, 본 발명의 측면에 따르는 MOF는 화장품 제제; 데오도란트; 피부 제제, 예를 들면, 노화 방지 피부 제제 및 면도 또는 체모 제제의 적용에 의하여 체모를 제거하기 전, 제거 동안 또는 제거 후 적용되는 제제; 모발 제제; 체모 제제 등에 사용될 수 있다.

[0239] 본 발명의 각 측면의 추가의 바람직한 임의의 특징은 본 발명의 기타 측면의 바람직한 임의의 특징에 상응한다.

도면의 간단한 설명

[0240] 비제한적인 실시 양태를 이제 다음 도면을 참조로 하여 설명하며, 여기서,

도 1은 NO를 부하시키기 전 및 후, 클로르헥시딘 디클로라이드 및 클로르헥시딘 디아세테이트의 UV-vis 스펙트럼들을 나타내고;

도 2는 (a) 일산화질소 농도(mmol/g) 및 (b) 클로르헥시딘의 분자당 일산화질소 분자로서 플로팅된 클로르헥시딘 디아세테이트의 두 개의 샘플 각각에 대한, 298K에서의 NO의 흡착(■) 및 탈착(□) 등온선(중량 분석을 포함하여 측정됨)을 나타내고;

도 3은 습한 대기(11% RH)와 접촉시 클로르헥시딘 디아세테이트로부터 일산화질소 전달의 화학발광 분석[시간 경과에 따른 NO의 농도(도 2a) 및 시간 경과에 따른 총 NO 방출(도 2b)의 플로팅된 데이터]을 나타내고;

도 4는 UV 광에 의하여 유발된, 습한 대기(11% RH)와 접촉시 클로르헥시딘 디아세테이트로부터의 전체 일산화질소 전달의 화학발광 분석(샘플은 실온에서 48시간 동안 바이얼 내에 유지시키고, 조사 전에 공기에 노출시켰음)을 나타내고;

도 5는 수증(100% RH) 클로르헥시딘 NO 착체로부터의(도 5a) 그리고 UV 광에 의하여 유발된(도 5b) 일산화질소 전달의 화학발광 분석을 나타내고;

도 6은 UV 광에 의하여 유발된, 습한 대기(11% RH)와 접촉시, 클로르헥시딘 디클로라이드로부터 일산화질소 전달의 화학발광 분석을 나타내고;

도 7은 UV 광에 의하여 유발된, 습한 대기(11% RH)와 접촉시, 클로르헥시딘 디아세테이트 은 금속 착체로부터의 전체 일산화질소 전달의 화학발광 분석을 나타내고;

도 8은 4bar에서 NO가 부하된 중합체 캐스트 클로르헥시딘으로부터(청색), 그리고 1bar에서 NO가 부하된 중합체 캐스트 클로르헥시딘의(적색), 시간 경과에 따른 클로르헥시딘(CHX)의 (a) 그램당 mmole 및 (b) 분자당 NO의 분자로서 플로팅된, 습한 대기(11% RH)와 접촉시 총 NO 방출(화학발광 분석을 사용하여 측정됨)을 나타내고;

도 9는 각각 UV 광에 의하여 유발된, 습한 대기(11% RH)와 접촉한, (a) 4bar에서 NO가 부하된 중합체 캐스트 클로르헥시딘 및 (b) 1bar에서 NO가 부하된 중합체 캐스팅된 클로르헥시딘으로부터 일산화질소 전달의 화학발광 분석을 나타내고;

도 10은 습한 대기(11% RH)와 접촉시 4bar에서(상부, 청색 플롯) 및 1bar에서(하부, 적색 플롯) NO가 부하된 중합체 캐스트 클로르헥시딘으로부터 UV 광에 의하여 유발된 일산화질소 전달의 화학발광 분석을 나타내고;

도 11은 UV 광에 의하여 유발된, 습한 대기(11% RH)와 접촉시, 시프로플록사신으로부터의 일산화질소 전달의 화학발광 분석을 나타내고;

도 12는 (a) NO에 노출하기 전(청색) 및 노출한 후(적색) 클로르헥시딘 디아세테이트 및 (b) NO에 노출하기 전

(청색) 및 노출한 후(적색) 시프로플록사신의 FT-IR 스펙트럼들을 나타내고;

도 13은 습한 대기(11% RH)와 접촉시 푸로세미드로부터 총 NO 방출(화학발광 분석을 사용하여 측정됨)을 나타내고(그램당 mmole로서 플로팅됨);

도 14는 UV 광에 의하여 유발된, 습한 대기(11% RH)와 접촉시 푸로세미드로부터의 일산화질소 방출의 화학발광 분석을 나타내고;

도 15는 습한 대기(11% RH)와 접촉시 CPO 27 Mg로부터의 전체 일산화질소 전달(도 7a), UV 광에 의하여 유발된, 습한 대기(11% RH)와 접촉시, CPO 27 Mg로부터의 NO 방출(도 7b)의 화학발광 분석을 나타내고(샘플은 두 개의 분석 사이에 68시간 동안의 공기 및 습기에 노출된 실온에서의 벤치상에서 저장되었음);

도 16은 습한 대기(11% RH)와 접촉시 CPO 27 Ni로부터의 전체 일산화질소 전달(도 16a), UV 광에 의하여 유발된, 습한 대기(11 % RH)와 접촉시 CPO 27 Ni로부터의 NO 방출(도 16b)의 화학발광 분석을 나타내고(샘플은 두 분석 사이에 48시간 동안 공기 및 습기에 노출된 실온에서의 벤치 상에 저장되었음);

도 17은 습한 대기(11% RH)와 접촉시 HKUST-1로부터의 전체 일산화질소 전달(도 17a), UV 광에 의하여 유발된, 습한 대기(11% RH)와 접촉시 HKUST-1로부터의 NO 방출(도 17b)의 화학발광 분석을 나타내고(샘플은 두 분석 사이에 64시간 동안 공기 및 습기에 노출된 실온에서의 벤치 상에 저장되었음);

도 18은 (a) 클로르헥시딘, CPO-27 Mg 및 클로르헥시딘 부하된 CPO-27 Mg의 FTIR 분석, 및 (b) 클로르헥시딘, CPO-27 Mg 및 클로르헥시딘 부하된 CPO-27 Mg의 TGA 분석을 나타내고;

도 19는 CPO 27 Ni 및 CPO 27 Mg로부터의 클로르헥시딘 방출을 나타내고;

도 20은 습한 대기(11% RH)와 접촉시 클로르헥시딘 부하된 CPO 27 Mg로부터의 전체 일산화질소 전달의 화학발광 분석: 시간 경과에 따른 NO(도 20a)의 농도 및 시간 경과에 따른 총 NO 방출(도 20b)을 나타내고;

도 21은 클로르헥시딘 아세테이트, CPO 27 Mg 및 클로르헥시딘 부하된 CPO 27 Mg의 시간 경과에 따른 총 NO 방출을 나타내고;

도 22는 UV 광에 의하여 유발된, 습한 대기(11% RH)와 접촉시 클로르헥시딘 부하된 CPO 27 Mg로부터의 일산화질소 전달의 화학발광 분석(샘플은 두 분석 사이에 50시간에 걸쳐 공기 및 습기에 노출된 실온에서 벤치에 저장되었다)을 나타내고;

도 23a는 폴리우레탄 필름내 CPO 27 Ni 캐스트로부터의 클로르헥시딘 방출을 나타내고, 도 23b는 습한 대기(11% RH)에 의하여 유발된, 폴리우레탄 필름내 클로르헥시딘 부하된 CPO 27 Ni 캐스트로부터의 전체 일산화질소 전달의 화학발광 분석을 나타낸다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0241] 클로르헥시딘 NONOate 및/또는 N-니트로소 화합물의 제조 및 이로부터의 NO의 방출

[0242] 클로르헥시딘은 세계 보건 기구의 필수 의약품에 보고되어 있다. 이러한 약제학적 제품은 살균제(피부 및 손에 외용을 위한) 및 국소 용도(점안제내 방부제, 창상 드레싱 및 소독용 구강청결제내 활성 물질)에 널리 사용된다. 추가로, 이러한 생체분자는 또한 화장품에서 찾을 수도 있다(크림, 치약 및 데오도란트에 대한 첨가제). 이러한 약제는 주로 염(디하이드로클로라이드, 디아세테이트 및 디글루코네이트)으로서 판매된다. 최근, 상이한 클로르헥시딘-금속 착체가 보고된 바 있고; 약제는 약제 성능을 유지하는 한편, 클로르헥시딘의 조절 방출을 위한 시스템을 제공하는 특정 금속(구리 및 은과 같은)에 결합한다[1].

[0243] 클로르헥시딘은 1급 및 2급 아민 그룹을 함유한다. 본 발명자들은 이들 아민 그룹이 고압하에 일산화질소 기체에 노출시 NO에 결합할 수 있음을 밝혀내었다.

[0244] 또한, 클로르헥시딘으로부터의 NO의 방출은 자외선 광(UV) 또는 습기로의 노출에 의하여 유발될 수 있다. 사실상, NO 방출은 이들 외부 자극중 하나 또는 둘 다에 의하여 유발될 수 있다. 아래에 상술한 바와 같이, 습기에 대한 노출에 의하여 유발된 초기 버스트 이후, NO 방출은 UV 광원을 스위치 온 및 오프(switch on and off)하여 반복적으로 유발되었다가 중단될 수 있다.

[0245] 유리하게는 그리고 예상 외로, 클로르헥시딘 NONOate 및/또는 N-니트로소 화합물은 공기 중에서 안정한 것으로 밝혀졌고, 이는 어떠한 특수 저장 조건이 필요하지 않음을 의미한다.

- [0246] 다수의 상이한 클로르헥시딘 염으로부터 광 조절 방출이 가능하다. 클로르헥시딘과 NO의 조합은 상승 효과를 가져서, 잠재적 박테리아 내성 위험을 감소시키고, 미생물의 이미 내성인 균주와 싸우는 데 유용할 수 있다.
- [0247] 클로르헥시딘-NONOate/N-니트로소 화합물의 이점은 NO 방출 이후에 재생된 클로르헥시딘 전구체가 잘 이해되고 유리한 생물학적 활성제라는 점이다. 더욱이, 적합한 투여량, 부작용 및 독성이 잘 이해되어 있다.
- [0248] (1) 클로르헥시딘-NONOate 및/또는 N-니트로소 및 착체 및 M-클로르헥시딘-NONOate 및/또는 N-니트로소 염의 형성 및 이로부터의 NO 방출
- [0249] 클로르헥시딘, 이의 염 및 착체(전구체 화합물)은 MOF 및 제올라이트 물질에 관하여, 모리스(Morris)에 의하여 이미 보고된 고온 탈수 및 NO 부하 기술[2]을 사용하여 이의 NONOate 및/또는 N-니트로소 화합물로 전환될 수 있다.
- [0250] 클로르헥시딘-NONOate 및/또는 N-니트로소 화합물은 또한 물질을 NO 대기에 노출시키기 전에 대략 실온에서 고 진공으로 처리하는, 로우(Lowe) 등에 의하여 개설했던 바와 같이[17] 일반적으로 제조될 수도 있다.
- [0251] 이러한 기술은 이전에는 MOF 및 기타 분자 체 물질에 NO를 부하시켜, NO가 골격 이온 또는 리간드에 흡착되도록 하는 데 사용하기 위한 것으로 생각될 뿐이었다. 이러한 방법은 이전에는 "유리" NONOate 및/또는 N-니트로소 전구체 화합물에 적용된 적이 없었다.
- [0252] 클로르헥시딘 디아세테이트, 클로르헥시딘 디하이드로클로라이드 및 클로르헥시딘 디글루코네이트에 관하여 나타낸 바와 같이, 어떠한 클로르헥시딘 염이라도 출발 물질로서 사용될 수 있다.
- [0253] 클로르헥시딘 전구체의 정제는 바람직한 NO 방출 프로파일에 대하여 선택될 수 있다. 본 발명자들은 습기로의 NONOate 및/또는 N-니트로소 화합물의 노출에 대한 방출 프로파일의 선택된 특정 전구체에 특히 민감함을 관찰하였다.
- [0254] 예를 들면, 습기 또는 수분과 접촉시 NO의 큰 초기 "버스트"를 목적으로 하는 경우, 예를 들면, 클로르헥시딘 디하이드로클로라이드 염이 필요할 수 있다. 반면, 클로르헥시딘 디아세테이트 염은 습기/수분에 노출시 보다 점진적인 방출 프로파일을 갖는다.
- [0255] NONOate 및/또는 N-니트로소 화합물의 형성이 또한 금속-클로르헥시딘 착체에 대하여 나타났다. M-클로르헥시딘 NONOate 및/또는 N-니트로소 착체는 용매열/열수 합성 및 기계화학 합성에 의하여 형성되었다. 바람직한 방법은 일반적으로 모리스 등에 의하여 보고된 저온 공정[23]을 통한다. 역시, 이러한 저온 공정은 이전에는 MOF 물질을 제조하는 데만 사용되었다.
- [0256] 사용된 금속은 어떠한 금속이라도 될 수 있지만 바람직하게는 Ag, Ni, Zn 및 Cu 등의 항균 특성을 갖는 것일 수 있다. 이들 금속 자체는 (NO 및 클로르헥시딘 음이온의 활성 및/또는 방출 프로파일 외에) 생물학적(예: 항박테리아성) 활성을 갖고 추가의 작용 방식을 갖는 NONOate 및/또는 N-니트로소 염/착체를 제공한다.
- [0257] 습한 공기, 수분 또는 UV 광에 노출에 의한 NO의 방출 이외에, NO 방출은 클로르헥시딘 NONOate 화합물을 가열하여 개시되거나 자극될 수도 있다.
- [0258] 조합된 방출 유발은 지속 방출이 후속되는 초기 버스트를 수득하는 데 사용될 수 있음은 이러한 물질의 특정한 특징이다.
- [0259] 실시예 1 - 클로르헥시딘 디아세테이트 및 디하이드로클로라이드 NO 부하
- [0260] 클로르헥시딘 디아세테이트 수화물 및 클로르헥시딘 디하이드로클로라이드의 50mg의 샘플을 실온에서 1시간 동안 고 진공(10^{-4} Torr)에 노출시켰다. 슈렌크(schlenk) 라인을 사용하여, NO 기체 4기압을 슈렌크 관으로 2시간에 걸쳐 도입하여 탈수 클로르헥시딘이 라디칼 기체를 흡착시키도록 하였다. 그 다음, 샘플을 진공에 노출시키고, 아르곤으로 30분 동안 플러싱(flushing)하였다. 그 다음, 샘플을 함유하는 유리 바이얼을 밀봉하였다.
- [0261] 도 1은 NO 함유 착체에 비교한 순수한 클로르헥시딘의 검출된 UV Vis 스펙트럼들을 나타낸다. 일산화질소 기체의 약제의 노출은 백색에서 담황색으로 물질 색상을 변화시킨다. UV 데이터는 클로르헥시딘 디하이드로클로라이드와 디아세테이트 NO 착체 둘 다에 대한 $\sim 370\text{cm}^{-1}$ 에서의 흡광 밴드 변화를 나타낸다. 이는 기타 NO 함유 물질에 대한 문헌 보고서와 일치한다[16].
- [0262] 2개의 추가의 클로르헥시딘 디아세테이트 샘플(25mg)에 대한 일산화질소 흡착/탈착 프로파일을 맞춤형 중량측정

흡착 시스템을 사용하여 회수하였다. 각각의 샘플을 추가의 질량 손실이 관찰되지 않을 때까지 1×10^{-4} mbar의 압력의 고압에 밤새 노출시켰다. 샘플을 수욕을 사용하여 298K로 냉각시켰다(온도 정확도 0.02K).

[0263] 도 2a 및 2b의 외부 플롯에 나타난, 한 샘플에 대하여, NO를 증가하는 증분으로 도입하였다. 각 용량의 NO 이후, 다음의 첨가를 수행하기 전에 샘플의 질량을 안정화(흡착 완료를 나타냄)시켰다. 이러한 공정을 도입된 NO의 압력이 대기압이 될 때까지 지속하였다. 제2 샘플을 단일 단계에서 NO 1기압에 노출시키고 이의 질량을 평형시켰다. 데이터는 도 2a 및 2b의 내부 플롯에 나타난다. 도 2a 및 2b에 나타난, 두 샘플의 탈착 프로파일을 2×10^{-2} mbar의 최종 값까지 일정하게 압력을 감소시켜 측정하였다.

[0264] 중량측정 분석은 그램당 NO 최대 ~0.9mmole이 흡착됨(도 2a)을 나타내고 이는 클로르헥시딘 분자당 NO 0.55 분자에 해당한다(도 2b).

[0265] 흡착 곡선의 형상은 NO의 인가된 압력과 분자에 대한 NO 결합의 양 사이의 의존성을 나타낸다. 솔렌크 라인에 대한 부하에 통상적으로 사용되는 NO의 압력은 중량측정 등온선 분석 동안 수득 가능한 수준의 4배여서, 본 발명자들은 클로르헥시딘에 배위하는 라디칼 기체의 보다 더 높은 양을 예상하였다. 진공의 재적용을 통하여 NO 수준을 계속해서 감소시키고, 두 샘플 모두 그램당 ~0.4mmole, 클로르헥시딘 분자당 약 0.25 분자의 저장된 NO 수준에 이른다. 이러한 데이터는 초기에 저장된 NO의 현저한 비율이 클로르헥시딘 전구체에 의하여 흡착되었음을 나타낸다.

[0266] 샘플로부터의 NO의 방출은 우선 습한 질소 기체(11% RH)의 정류를 그 위로 통과시켜 유발되었다. NO의 배출이 20ppb 미만의 수준에 이를 때까지 시간 경과에 따라 방출된 NO의 양을 씨버스(Sievers) NOA 280i 화학발광 일산화질소 분석기를 사용하여 검출하였다.

[0267] NO의 방출의 초기 버스트는 512PPM에 이르렀다(도 3). 샘플은 19시간만에 일산화탄소 0.042mmol/g 이하로 방출하였다.

[0268] NO 방출이 완료된 후, 샘플을 실온에서 벤치 상에서 유지시키고, 공기 및 습기에 48시간에 걸쳐 노출시켰다. 샘플을 300-400nm의 배출 및 50-200W의 총 전력으로 각각 4×15 W 전구를 함유하는 2개의 리텍 일렉트로닉스(Ritek Electronics) UV 램프로부터의 UV 광에 노출시켰다. 이러한 파라미터는 본 발명에 관하여 제한하는 것으로 여겨지지 않아야 한다. 광은 NO 방출을 유발하였고 이는 즉시 30 내지 105ppb로 버스팅하였다. 약 5분 동안 연속 노출시 최대 약 120ppb에 이르렀다.

[0269] 배출은 도 4a에 나타난 바와 같이 UV 광원이 스위치 오프되었을 때 즉시 중단되었다. 이러한 온-오프 공정은 시간 경과에 따라 반복되고 조절될 수 있다. UV 광에 대한 연속 노출은 도 4b에 나타난 바와 같이, 4시간 초과하는 시간 동안 70ppb가 넘는 일산화질소의 방출을 유발한다. 시간 경과에 따른 NO의 방출을 위에서 기재된 동일한 분석기를 사용하여 기록하였다.

[0270] 실시예 2 - 수증 현탁된 클로르헥시딘 NO 착체로부터의 NO 방출

[0271] 클로르헥시딘 디아세테이트 100mg의 샘플을 실온에서 12시간 동안 고 진공(10^{-4} Torr)에 노출시켰다. 솔렌크 라인을 사용하여, NO 기체 4기압을 솔렌크 관에 도입하고, 2시간 동안 유지시켜 탈수 클로르헥시딘이 기체를 흡착하도록 하였다. 그 다음, 샘플을 진공에 노출시키고, 아르곤으로 30분 동안 플러싱하였다. 그 다음, 샘플을 함유하는 유리 바이얼을 밀봉하였다.

[0272] NO 부하된 샘플을 NO 분석기에 연결된 밀봉 챔버내 탈이온수 5ml에 침수시켰다. 질소 정류를 현탁액을 통하여 버블링시키면서 챔버 대기중에 존재하는 NO의 농도를 측정하였다.

[0273] 물에 의하여 유발된 샘플로부터의 NO의 방출은 NO 수준이 20ppb 미만으로 떨어질 때까지 시간 경과에 따라 ppm 및 ppb로 측정하였다. NO의 초기 버스트 방출은 40ppm에 이르렀다. 샘플을 7시간만에 일산화질소 0.035mmol/g 이하로 방출하였다(도 5a).

[0274] NO 방출이 완료된 직후, 샘플을 UV 광에 노출하였으며, 이는 NO의 추가 방출을 유발하였다. 최대 약 1000ppb가 약 10분 동안의 연속 노출 동안 기록되었다. 도 5(b)에 나타난 바와 같이 UV 광원이 스위치 오프되면 배출이 즉시 중단되었다. 이러한 온-오프 공정은 시간 경과에 따라 반복되고 조절될 수 있다.

[0275] 실시예 3- 클로르헥시딘 디하이드로클로라이드 NO 부하 및 방출

[0276] 출발 물질로서 클로르헥시딘 디하이드로클로라이드를 사용하여 위에서 기재된 동일한 일반 공정을 따랐다. 샘플

플을 습한 질소 기체(11% RH)의 정류에 노출시 NO의 초기 버스트 방출을 수득하였다. 물질은 몇 분 동안 소량의 기체를 방출한 다음 중단하였다. 샘플을 벤치 위에 저장하여 습한 공기에 2일 동안 노출시킨 후, NO의 추가의 방출을 UV 광을 사용하여 유발하였다. 클로르헥시딘 디하이드로클로라이드는 150ppb 이하의 NO의 버스트를 방출하여 1시간에 걸쳐 75ppb로 떨어졌다. 이러한 유발 메커니즘은 도 6에 나타난 바와 같이 시간 경과에 따라 반복되고 조절될 수 있다.

[0277] 실시예 4 - 은-클로르헥시딘 착체로의 NO 부하 및 이로부터의 NO 방출

[0278] 송(Song)의 절차에 따라, 질산은 및 클로르헥시딘 디아세테이트를 사용하여 은-클로르헥시딘의 샘플을 제조하였다. 특징화(XRD, UV Vis, SEM 및 EDX) 후, 샘플 50mg에 NO를 부하시킨 후, 이전에 보고된 고압 절차[17]를 후속하였다.

[0279] 샘플을 습기에 노출시켜 유발된, NO의 초기 버스트 방출은 몇 분 동안 지속되었다. 샘플을 60시간 넘게 습한 공기에 노출하여 저장한 후, 도 7에 나타난 바와 같이 일산화질소의 추가의 방출이 UV 광을 사용하여 유발되었다.

[0280] 은 클로르헥시딘 착체는 NO의 버스트를 방출하고(175ppb 이하) 이는 1시간에 걸쳐 100ppb로 서서히 떨어졌다. 위의 경우에서와 같이, UV 광을 스위치 오프했을 때는 NO의 방출은 급작스럽게 중단되었다. 이러한 유발 메커니즘은 도 7a에 나타난 바와 같이 시간 경과에 따라 반복되고 조절될 수 있다. NO 방출은 도 7b에 나타난 바와 같이 85시간 이후에도 다수 회 스위치 온 및 오프할 수 있다.

[0281] 실시예 5 - NO-착화 클로르헥시딘 디아세테이트를 함유하는 중합체 필름으로부터의 NO 방출

[0282] 폴리우레탄 중합체는 의료 장치에 일반적으로 사용되므로, 이를 캐스팅 물질로서 선택하였다. 클로르헥시딘 디아세테이트의 샘플(1.5g)은 폴리우레탄(3g)과 THF(40ml)의 예비 용해된 혼합물에 분산시켰다. 혼합물을 닥터 블레이드 기술을 사용하여 용매 캐스트하여, 100 μ m 두께의 필름을 생성하고, 이를 용매의 증발에 의하여 고정하였다.

[0283] 중합체 필름의 샘플을 진공에 밤새 노출하고, 일산화질소의 2개의 상이한 압력(1bar 및 4bar)을 사용하여 NO를 부하시켰다.

[0284] 도 8은 4bar 및 1bar에서 부하된, NO-부하된 클로르헥시딘 함유 필름의 샘플 100mg의 습한 질소(11% RH로 조절된 습도)만을 사용하여 NO 방출 프로파일을 나타낸다(화학발광 분석). 데이터는 4bar에서 부하된 샘플이 30시간 내에 일산화질소를 그램당 0.1mmole 이하로 방출함을 나타내며(도 8a), 이는 클로르헥시딘 분자당 NO 0.06 분자에 해당한다(도 8b).

[0285] 또한, 1bar에서 NO가 부하된 중합체-캐스트 클로르헥시딘이 유사한 조건하에 어떠한 NO도 방출하지 않음이 밝혀졌다(역시 도 8에 나타난 바와 같음).

[0286] 실시예 6 - 중합체-캐스트 NO-착화 클로르헥시딘 디아세테이트로부터의 UV 유발된 NO 방출

[0287] 샘플을 습한 질소에 노출하여 초기 NO 방출이 완료된 후, 샘플을 실온에서 벤치상에 저장하고, 공기 및 습기에 48시간 넘게 노출시켰다. 그 다음, 두 샘플 모두를 습한 질소 기체류 중에서(11% RH로 조절된 습도) UV 광에 노출시켰다.

[0288] 이는 오로지 습한 질소 중의 이의 성능과 직접 대조적으로, 1bar에서 NO가 부하된 필름을 포함한, 샘플로부터의 NO의 추가 방출을 유발하였다. 이 샘플로부터 약 10분 동안 연속 노출시 최대 약 180ppb에 이르렀다.

[0289] 도 9a에 나타난 바와 같이 UV 광원이 스위치 오프될 때 배출이 즉시 중단되었다. 이러한 온-오프 공정은 시간 경과에 따라 반복되고 조절될 수 있다. 도 9a에 나타난 바와 같이, UV 광원으로의 연속 노출은 14시간 초과 동안 20ppb에 걸쳐 일산화질소의 방출을 유발하였다.

[0290] 도 10에 나타난 바와 같이 4bar에서 NO가 부하된 클로르헥시딘 함유 중합체 샘플은 1bar의 상대로부터 수득한 양의 거의 2배를 방출하였다. 기체 부하 공정 동안 사용된 NO의 압력은 그러므로, 유발로서 물 및/또는 UV-광만을 사용하여, 샘플로부터 수득한 최종 방출 성능에 현저히 영향을 미친다. 도 9b에 나타난 바와 같이 약 10분 동안 연속 노출시 이 샘플로부터 최대 약 300ppb에 이르렀다. UV 광원이 스위치 오프될 때 배출이 즉시 중단되었다. 이러한 온-오프 공정은 시간 경과에 따라 반복되고 조절될 수 있다.

[0291] (2) NO-착화 시프로플록사신 화합물의 형성 및 이로부터의 NO 방출

- [0292] 위에서 기재된 공정이 이의 구조에서 2급 아민을 함유하는 상이한 약제, 예를 들면, 시프로플록사신에 대하여 사용될 수 있음이 밝혀졌다. 시프로플록사신은 상이한 박테리아 감염의 치료에 유용한 항생제이다.
- [0293] 실시예 7
- [0294] 시프로플록사신 50mg에 NO를 부하시킨 다음, 위에서 보고된 고압 방법을 후속하였다. 습한 질소 기체의 정류(11% RH)에 노출 후, 몇 분 지속되는 일산화질소의 작은 초기 버스트가 수득되었다. 그러나, 샘플을 벤치 위에서 저장하여 습한 공기에 24시간 동안 노출시킨 후에도, UV 광을 사용하여 NO의 추가 방출이 유발되었다. 시프로플록사신이 500ppb 이하의 NO의 버스트를 방출하고 1시간에 걸쳐 약 100ppb로 떨어졌다. 도 11(a)에 나타난 바와 같이 메커니즘이 시간 경과에 따라 반복되고 조절될 수 있다. 샘플을 50시간에 걸쳐 습한 공기에 노출된 상태로 유지시킨 후, NO는 도 11(b)에 나타난 유발로서 UV 광을 사용하여 여전히 방출되었다. NO 방출의 버스트는 320ppb에 이르고 1.5시간에 걸쳐 50ppb로 떨어졌다.
- [0295] FT-IR-분석
- [0296] 시프로플록사신 분자에 NO가 부착된 증거는 NO에 노출 후 두 샘플 모두에 대한 FT-IR 스펙트럼들에서 새로운 신축 진동수의 출현에 의하여 제공되며(도 12); 예를 들면, $1040\text{--}1043\text{cm}^{-1}$ (N-O)(도 12a), $1310\text{--}1320\text{cm}^{-1}$ (N-O)(도 12a, 12b) 및 $1550\text{--}1500\text{cm}^{-1}$ (N-O)(도 12a, 12b)에서의 신축 진동수에 의하여 제공된다. 추가의 신축 밴드; 모든 NO 개질된 화합물에 존재하는 $2270\text{--}2275\text{cm}^{-1}$ 도 존재하며, 이는 N-N 스트레치로 인한 가능성이 높다.
- [0297] NO 착화 화합물 샘플 각각에 존재하는 1700cm^{-1} 초과의 작은 스트레치가 또한 존재한다. 이 스트레치의 근원이 완전히 이해되어 있지 않지만, 이는 NO 함유 화합물의 기타 문헌 보고된 스펙트럼들에 존재하는 것으로 밝혀졌다(예를 들면, 다음 참조: J. G. Nguyen, Kristine K. Tanabe and S. M. Cohen Cryst. Eng. Comm, 2010,12, 2335-2338). 추가로, 도 11b는 또한 시프로플록사신이 NO에 노출시 3300cm^{-1} 에서의 NH 스트레치의 소멸을 나타낸다.
- [0298] (3) 푸로세미드
- [0299] 푸로세미드는 울혈성 심부전 및 부종의 치료에 사용된 루프 이뇨제이다. 일부 기타 이뇨제와 함께, 푸로세미드는 또한 기타 약제에 대한 마스킹제로서의 이의 주장된 용도로 인하여 세계 반도핑 기구의 금지 약물 목록에 포함된다. 이는 또한 기본 보건 시스템에 필요한 가장 중요한 약제의 목록인, 세계 보건 기구의 필수 의약 목록에 있다.
- [0300] 푸로세미드는 고혈압 및 부종의 치료에 주로 사용된다. 이는 울혈성 심부전으로 인한 부종을 갖는 대부분의 사람들에게 대한 제1선 제제이다. 이는 또한 간경변, 신장 손상, 신장 증후군에 대하여, 그리고 적절한 재수화를 동반한 중증 고칼슘혈증의 관리에 사용된다.
- [0301] 실시예 8 - 푸로세미드 NO 부하 및 방출
- [0302] 푸로세미드 25mg을 실온에서 1시간 동안 고진공(10^{-4} Torr)에 노출시켰다. 솔렌크-라인을 사용하여, NO 기체 4기압을 솔렌크 관으로 도입하고, 2시간 동안 유지하여 탈수 푸로세미드가 기체를 흡착하도록 하였다. 그 다음, 샘플을 진공에 노출시키고, 30분 동안 아르곤으로 플러싱하였다. 그 다음, 샘플을 함유하는 유리 바이얼을 밀봉하였다.
- [0303] NO의 방출을 샘플로부터 습한 질소 기체의 정류(11% RH)를 통과시켜 먼저 유발하였다. NO의 배출이 20ppb 미만으로 떨어질 때까지 시간 경과에 따라 방출된 NO의 양을 ppm 및 ppb로 검출하였다.
- [0304] NO의 방출의 초기 버스트는 512ppm에 이르렀다(도 13). 샘플은 19시간만에 일산화질소 0.042mmol/g 이하를 방출하였다.
- [0305] 실시예 9 - 푸로세미드 NO 착체로부터의 UV 유발된 NO 방출
- [0306] 습한 질소에 의한 초기 NO 방출이 완료된 후, 24시간 넘게 공기 및 습기에 노출된 샘플을 실온에서 벤치 상에 저장하였다. 그 다음, 샘플을 습한 질소 기체류(11% RH로 조절된 습도) 중에서 UV 광에 노출시켰다.
- [0307] 푸로세미드 NONOate 샘플로부터 약 10분 동안의 연속 노출시 최대 약 55ppb에 이르렀다. 도 14에 나타난 바와 같이 UV 광원이 스위치 오프되면 배출이 즉시 중단되었다.

- [0308] 이러한 온-오프 공정은 시간 경과에 따라 반복되고 조절될 수 있다. UV 광에 연속 노출은 7시간 초과 동안 일산화질소의 방출을 20ppb 넘게 유발하였다.
- [0309] **(4) MOF로부터의 광 유발된 NO 방출**
- [0310] MOF로부터의 UV 광 유발된 NO 방출은 다른것들(특히 배위적으로 불포화된 골격 금속 부위를 갖는 기타 MOF) 중에서도 CPO-27 및 HKUST-1형 구조에 대하여 나타났다. 그러나, 당해 기술은 NO에 대한 친화도를 나타내는 어떠한 MOF에라도 적용될 수 있다.
- [0311] MOF는 모리스에 의하여 이전에 보고된 방법[23]을 따라 제조되었다. 활성화 및 NO 부하를 모리스에 의하여 이전에 보고된 고온 탈수 방법[2,8]에 따라 수행하였다. 그러나, NO-부하는 예를 들면, 물질을 일산화질소의 고압에 노출하기 전 실온에서 진공 처리하는, 로우에 의하여 기재된 바와 같은[17], 어떠한 적합한 방법에 의해서라도 수행될 수 있다.
- [0312] MOF는 목적하는 NO 방출 프로파일에 대하여 선택될 수 있다. 예를 들면, Mg 및 Ni-CPO-27은 HKUST-1보다 더 많은 양의 NO를 방출하는 경향이 있다.
- [0313] 흡착된 NO의 방출은 물질을 UV 광에 노출시켜 유발된다. 대안적으로, 또는 또한, NO 방출은 습한 공기 및/또는 열에 노출시 달성될 수도 있다.
- [0314] 예를 들면, 일부 경우 초기 NO 버스트는 습기와 접촉시 유발될 수 있고, 일단 일산화질소의 방출이 소산되면, UV 광은 UV 광원을 스위치 온 및 오프함으로써 추가의 NO의 방출을 선택적으로 유발하는 데 사용될 수 있다.
- [0315] 이러한 특정한 방법은 이전에 가능했던 것보다 더 많은 양 또는 비율의 저장된 NO의 방출을 제공할 수 있다. 이론으로 제약하려는 것은 아니지만, 이는 UV 광이 보다 강하게 결합된(고 에너지) NO의 방출을 유발한 결과일 수 있고, 이는 통상적으로는 물에 의하여 대체됨으로써, 또는 통상적으로 적용되는 열 조건하에 방출되지 않을 것이다. UV 유발된 NO의 방출은 오로지 습기에만 노출시 불량한 NO 방출을 나타내는 MOF(예: CPO-27 Mg 및 HKUST-1)로의 특정한 용도를 갖는다. 이러한 물질은 상대적으로 높은 NO 저장 능력을 갖는 것으로 공지되어 있으며, 이는 이전에는 즉시 방출 가능하지 않았다.
- [0316] 실시예 10 - CPO-27 Mg
- [0317] 모리스에 의하여 보고된 절차[23]에 따라 제조된 CPO-27 Mg 50mg의 샘플을 실온에서 1시간 동안 고압(10^{-4} Torr)에 노출시켰다. 그 다음, 샘플을, 빼내어 아르곤으로 30분 동안 플러싱하기 전에 NO 기체 4atm에 노출시키고, 유리 바이알에 밀봉하였다.
- [0318] 총 NO 방출: 샘플을 습한 질소 기체의 정류(11% RH)에 노출시키고, 방출된 NO를 시간 경과에 따라 모니터링하였다. 검출된 NO 기체 수준이 20ppb 미만일 때까지 분석을 수행하였다. CPO-27 Mg는 도 15a에 나타난 바와 같이 25시간에 걸쳐 0.05mmol/g 이하로 방출하였을 뿐이다. NO 방출이 완료된 후, 샘플을 68시간에 걸쳐 공기 및 습기에 노출된 샘플을 실온에서 벤치에 유지시켰다. UV 광에 후속적으로 노출시켜 일산화질소를 추가로 방출시켰다. 광은 80 내지 500ppb 넘게 NO 방출의 느린 버스트를 유발하였다. UV 광원이 스위치 오프되면 배출이 즉시 중단되었다. 공정은 도 15b에 나타난 바와 같이 반복할 수 있다.
- [0319] 실시예 11 - CPO-27 Ni
- [0320] 모리스에 의하여 보고된 절차[23]에 따라 제조된 CPO-27 Ni 50mg의 샘플을 활성화시키고, 위에서 기재된 바와 동일한 고압 기술을 따라 NO를 부하시켰다.
- [0321] 총 NO 방출 - 샘플을 습한 질소 기체의 정류(11% RH)에 노출시킨 후, CPO-27 Ni는 도 16a에 나타난 바와 같이 40시간에 걸쳐 NO 총 2.8mmol/g을 방출하였다. 2일에 걸쳐 공기 및 습기에 노출된 샘플을 실온에서 벤치 상에 유지시켰다. 그 다음, 추가의 NO 방출을, 도 16b에 나타난 바와 같이, UV 광에 의하여 유발하여, 85ppb 이하의 버스트 방출 및 조사 기간에 걸친 지속 방출을 제공하였다. 골격으로부터의 일산화질소의 방출은 UV 광을 스위치 온 및 오프하여 반복적으로 유발될 수 있다.
- [0322] 실시예 12 - HKUST-1
- [0323] 모리스에 의하여 보고된 절차[23]에 따라 제조된 HKUST-1 50mg의 샘플을 활성화시키고, 위에서 기재된 동일한 고압 기술에 따라 NO를 부하하였다.

- [0324] 총 NO 방출 - 샘플을 습한 질소 기체의 정류(11% RH)에 노출시켜 NO의 초기 방출을 수득하였다. 도 17a에 나타낸 바와 같이 골격을 7시간에 걸쳐 0.2mmol/g 이하로 방출하였다. 샘플을 벤치 위에 저장하여 습한 공기에 64 시간 동안 노출시킨 후, NO의 추가의 방출을 UV 광을 사용하여 유발하였다. HKUST-1은 1시간 넘게 60ppb의 정체기를 갖고 65ppb 이하로 NO의 버스트를 방출하였다. 이러한 유발 메커니즘은 시간 경과에 따라 반복되고 조절될 수 있다(도 17b).
- [0325] **(5) 클로르헥시딘-부하된 MOF**
- [0326] 클로르헥시딘 및 NO-착화 클로르헥시딘은 MOF로 성공적으로 혼입되고 이로부터 방출되었다. 더욱이, MOF는 UV 광 및/또는 습기와 광의 조합으로의 노출로 시간 경과에 따라 NO를 방출할 수 있는 것으로 나타났다.
- [0327] 클로르헥시딘 및 NO 부하된 MOF는 모리스의 방법[23] 및 로우의 방법[17]에 따라 제조될 수 있다.
- [0328] MOF가 클로르헥시딘 화합물 등의 전구체 화합물로 먼저 부하되는 경우, MOF를 일산화질소에 노출하면 두 가지 효과가 있을 수 있는데; NO 기체가 MOF 및 또한 클로르헥시딘 화합물에 결합되어, NO 및 클로르헥시딘-NO 착체 부하된 MOF를 형성하도록 한다.
- [0329] NO는 이들로 제한되지는 않지만 습한 공기, 열 또는 UV 광을 포함하는 일반적으로 사용되는 방법에 의하여 클로르헥시딘-NO 착체 부하된 MOF로부터 방출될 수 있다.
- [0330] NO의 광 유발된 방출은 NO 착체 자체에 대해서 및 NO-부하된 MOF에 대하여 위에서 보고된 것과 유사하다. NO 결합 부위의 두 가지 상이한 유형의 존재가 총 NO 방출 증가를 제공할 수 있다.
- [0331] 실시예 13 - CPO-27 Mg 및 CPO-27 Ni로의 클로르헥시딘의 부하
- [0332] MOF(CPO-27 Mg 또는 CPO-27 Ni) 100mg의 샘플을 클로르헥시딘 디아세테이트 100mg과 혼합하였다. 혼합물을 110°C의 오븐에서 밤새 탈수시켰다. 그 다음, 무수 에탄올(100ml)을 고무 격막을 통하여 도입하기 전, 샘플 바이얼을 밀봉하고, 실온으로 냉각시켰다. 4일 후, 현탁액을 여과하고, 에탄올로 세척하였다. 도 18에 나타낸 바와 같이 FT-IR 및 TGA 분석으로 골격 중의 클로르헥시딘의 존재를 확인한다.
- [0333] 실시예 14 - CPO-27 Mg 및 CPO-27 Ni로부터의 클로르헥시딘의 방출
- [0334] 약제 부하된 MOF(CPO-27 Mg 또는 CPO-27 Ni) 50mg을 메탄올 50ml에 현탁시켰다. 용액을 시간 경과에 따라 샘플링하고, 클로르헥시딘의 농도를 UV Vis를 사용하여 검출하였다. 도 19는 시간 경과에 따른 골격으로부터의 약제의 유효한 방출을 나타낸다. 약제 부하된 CPO-27 Ni는 처음 40시간에 걸쳐 1.3 μ g/ml에 이르는 버스트 방출을 나타내는 반면, CPO-27 Mg는 80시간에 걸쳐 2.5 μ g/ml의 정체기에 이르는 시간에 따른 클로르헥시딘의 더 높은 친화도 및 더 높은 잠재적 방출을 제공한다.
- [0335] 실시예 15 - 약제 부하된 CPO-27 Mg로의 NO 부하 및 이로부터의 NO 방출
- [0336] 약제 부하된 CPO-27 Mg 50mg의 샘플을 활성화시키고, NO 부하한 후, 실온에서 위에서 보고된 고압 절차를 따랐다. 그 다음, 샘플을 습한 질소의 정류(11% RH)에 노출시켰다. 사용된 클로르헥시딘 CPO-27 착체의 양은 512PPM에서 피크인 버스트 방출을 갖는다. 약제 부하된 MOF는 도 20에 나타낸 바와 같이 45시간에 걸쳐 0.15mmol/g의 총 NO 방출을 달성한다.
- [0337] 순수한 클로르헥시딘 NO 착체, 순수한 MOF 및 약제 부하된 MOF로부터의 총 NO 방출의 비교는 도 21에 나타낸 바와 같이, 2개의 개별 잔기를 능가하는 이관능성 물질의 이점을 나타낸다. NO-착화 클로르헥시딘으로부터의 총 NO 방출은 18시간만에 최대 0.03mmol/g에 이르고, CPO-27 Mg로부터의 총 NO 방출은 25시간만에 0.05mmol/g에 이른다. 그러나, 클로르헥시딘 CPO-27 Mg 착체는 두 잔기 모두의 조합된 효과로 인하여 40시간에 걸쳐 0.15mmol/g의 총 NO 방출을 달성한다.
- [0338] 클로르헥시딘 CPO-27 Mg의 샘플을 40시간에 걸쳐 실온에서 공기 및 습기에 노출된 벤치에 유지시켰다. 그 다음, 추가의 NO 방출량을 도 22a에 나타낸 바와 같이, UV 광을 사용하여 유발하였다. 데이터는 NO 용량이 2시간 이상에 걸쳐, UV-광에 노출 길이를 조작하여 조정할 수 있음을 나타낸다(도 22b). 광 유발된 메커니즘은 시간 경과에 따라 NO 기체의 방출을 반복적으로 조절한다. UV 광에 초기 노출 후, 샘플을 50시간 동안 공기 및 습기에 개방된 상태에서 실온에서 다시 저장하였다. 샘플을 UV 광에 추가로 노출하면 도 22(b)에 나타낸 바와 같이 기체의 추가 방출을 유발하였다. 물질의 연구된 양으로부터의 NO 방출은 1시간에 걸쳐 0.5PPM의 정체기에 이르렀다.

[0339] **(6) NO 착화 물질의 적용용 매트릭스로의 혼입**

[0340] 약제 NONOates 및/또는 N-니트로소 화합물(클로르헥시딘 염 및 시프로플록사신), MOF 및 약제 부하된 MOF를 포함하는, 위의 물질 각각을 상이한 매트릭스로 혼입시킬 수 있다. 이러한 매트릭스는 이들로 제한되지는 않지만, 수지 및 결합제(예를 들면, 도료, 잉크 및 피복제에 사용된 것), 크림, 연고, 중합체, 세라믹 및 유리, 특히 건강 관리 및 의료 적용(예: 장치, 드레싱 및 국소 치료)에 사용하는 것, 또는 살균/항균 성능이 필요한 경우(예: 표면상 피막)를 포함한다.

[0341] 물질은 이들로 제한되지는 않지만, 밀링, 고속/고 전단 혼합, 압출, 전기방사, 캐스팅 및 성형 등의 어떠한 적합한 수단에 의해서라도 이들 매트릭스로 도입될 수 있다. 물질은 예를 들면, 직물, 플라스틱, 금속, 목재 및 유리 표면 상의 피복제에 사용될 수 있다. 이는 예를 들면, 물질을 페인팅, 침지 피복, 분무 피복, 인쇄 등에 의하여 적용되는 수지에 분산시키는, 어떠한 적합한 수단에 의해서라도 달성될 수 있을 것이다. 필요한 경우, 분말 피복이 또한 사용될 수도 있다. 분산물 및 레올로지 개질제 등의 추가 제제가 적절하게 필요에 따라 사용되어 제형을 도울 수 있다.

[0342] 실시예 16 - 클로르헥시딘-부하된 CPO-27 Ni를 함유하는 중합체로부터의 클로르헥시딘 방출

[0343] 폴리우레탄 중합체는 카테터에 일반적으로 사용되므로 이를 캐스팅 물질로서 선택하였다. CPO-27 Ni의 샘플은 모리스 등에 의하여 이전에 보고된 절차[23]에 따라 약제 부하되었다. 약제 부하된 MOF를 고 전단 균질화기를 사용하여 THF에 현탁시키고, 예비 용해된 폴리우레탄에 분산시켰다. 혼합물은 닥터 블레이드 기술을 사용하여 용매 캐스팅하여 ~100 μ m 두께의 필름을 생성하였다.

[0344] 필름을 적합한 용적의 메탄올에 현탁시켰다. 용액을 시간 경과에 따라 샘플링하고, 클로르헥시딘의 농도를 UV 분광학을 사용하여 검출하였다. 도 23a는 부하된 중합체로부터의 약제 방출을 나타낸다. 방출은 70시간만에 최대 0.12 μ g/ml에 이르렀다.

[0345] 실시예 17 - 클로르헥시딘 NO 착체 부하된 CPO-27 Ni를 함유하는 폴리우레탄으로부터의 NO 방출

[0346] MOF-부하된 필름(위에서 개략된 바와 같이 제조됨)을 탈수시키고, 이전에 보고된 절차에 따라 NO 부하시켰다. 도 23(b)는 습한 공기에 노출시 폴리우레탄 중합체 중의 클로르헥시딘 부하된 CPO-27 Ni 캐스트로부터의 총 NO 방출을 나타낸다. 샘플은 8시간 후 최대 0.25mmol/g을 전달하였다.

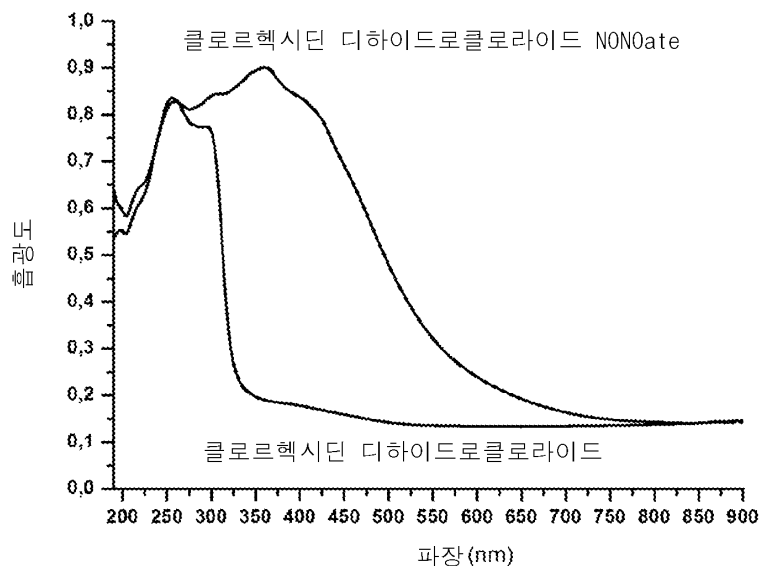
[0347] **참고문헌**

- [0348] 1. S. Pal, E. J. Yoon, Y. K. Tak, E. Choi, and J. M. Song, *J. Am. Chem. Soc.*, 2009, 131 (44), 16147-16155
- [0349] 2. R. E. Morris and P. S. Wheatley, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2008, 47, 4966
- [0350] 3. A. C. McKinlay, B. Xiao, D. S. Wragg, P. S. Wheatley, I. L. Megson and R. E. Morris, *J. Am. Chem. Soc.*, 2008, 130, 10440
- [0351] 4. P. D. C. Dietzel, B. Panella, M. Hirscher, R. Blom and H. Fjellveg, *Chem. Comm.*, 2006, 9, 959
- [0352] 5. P. D. C. Dietzel, R. E. Johnsen, R. Blom and H. Fjellveg, *Chem. Eur. J.* 2008, 14, 2389
- [0353] 6. N. L. Rosi, J. Kim, M. Eddaoudi, B. Chen, M. O'Keeffe and O. M. Yaghi, *J. Am. Chem. Soc.*, 2005, 127, 1504
- [0354] 7. P. K. Allan, P. S. Wheatley, D. Aldous, M. I. Mohideen, G. de Weireld, S. Vaesen, R. E. Morris, *Dalton Transactions*, 2012, 41, 14, 4060-4066
- [0355] 8. R. Morris, P. S. Wheatley, WO 2008/020218 A1
- [0356] 9. Z. Bao, S. Alnemrat, L. Yu, I. Vasiliev, Q. Ren, X. Lu and S. Deng, *Langmuir*, 2011, 27, 13554
- [0357] 10. D. J. Tranchemontagne, J. R. Hunt and O. M. Yaghi, *Tetrahedron*, 2008, 64, 8553
- [0358] 11. H. Du, J. Bai, C. Zuo, Z. Xin and J. Hu, *Cryst. Eng. Comm.*, 2011, 13, 3314
- [0359] 12. J.-X. Chen and S.-X. Liu, *Huaxue Xuebao*, 2004, 23, 2323
- [0360] 13. K. E. Holmes, P. F. Kelly and M. R. J. Elsegood, *Dalton Trans.*, 2004, 3488

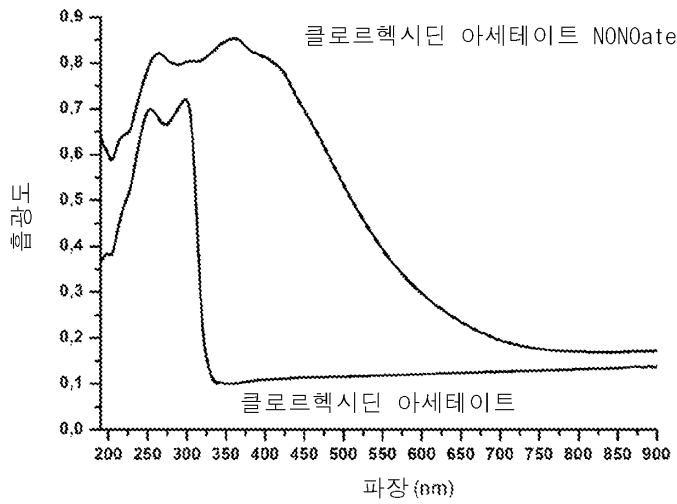
- [0361] 14. N. E. Ghermani, G. Morgant, J. d'Angelo, D. Desmaele, B. Fraisse, F. Bonhomme, E. Dichi and M. Sgahier, *Polyhedron*, 2007, 26, 2880
- [0362] 15. E. J. Martinez, J. J. Talley, K. D. Jerome, T. L. Boehm. WO2014012074 A3
- [0363] 16. A. El-Emam, E. Glusa, J. Lehmann, *Eur. J. Med. Chem.*, 2008, 51, 713-716
- [0364] 17. A. Lowe, P. Chittajallua, Q. Gongb, J. Lib, K. J. Balkus Jr., *Micropor. Mesopor. Mat.*, 2013, 181, 17-22
- [0365] 18. S. Diring, K.Kamei and S. Furukawa, *Nature Communications* 2013, 2684 (4)
- [0366] 19. B. J. Heilman, S.t R. J. Oliver, and P. K. Mascharak, *J. Am. Chem. Soc.*, 2012, 134 (28), 11573-11582
- [0367] 20. E. J. Martinez, J. J. Talley, K. D. Jerome, T. L. Boehm, WO2014012074 A3
- [0368] 21. J. G. Nguyen, K. K. Tanabe and S. M. Cohen, *Cryst. Eng. Comm*, 2010,12, 2335- 2338
- [0369] 22. S. Rojas, P. S. Wheatley, R. E. Morris and E. Barea, *Cryst. Eng. Comm*, 2013,15, 9364-9367
- [0370] 23. R. E. Morris, P. S. Wheatley, S. Warrender, M. Duncan, WO 2013186542 A1
- [0371] 24. S. Pal, E. J. Yoon, S. H. Park, E. C. Choi and J. M. Song, *J. Antimicrob. Chemother.*, 2010 ;65(10), 2134-40.
- [0372] 25. L. K. Keefer, J. L. Flippen-Anderson, C. George, A. P. Shanklin, T. M. Dunams, E. S. Sagan and D. S. Bohle, *J. Am. Chem. Soc.*, 2001, 13;123(23): 5465-72

도면

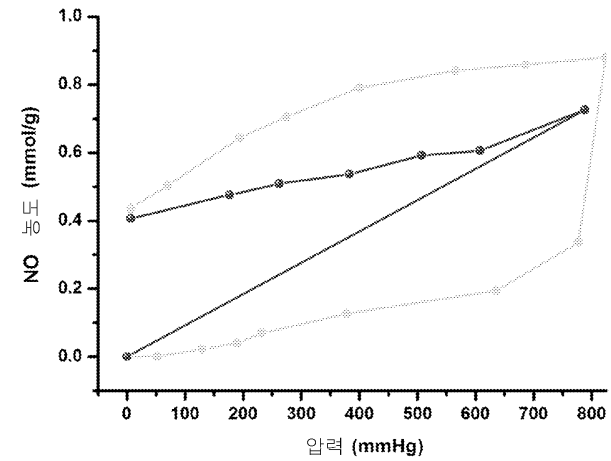
도면1a



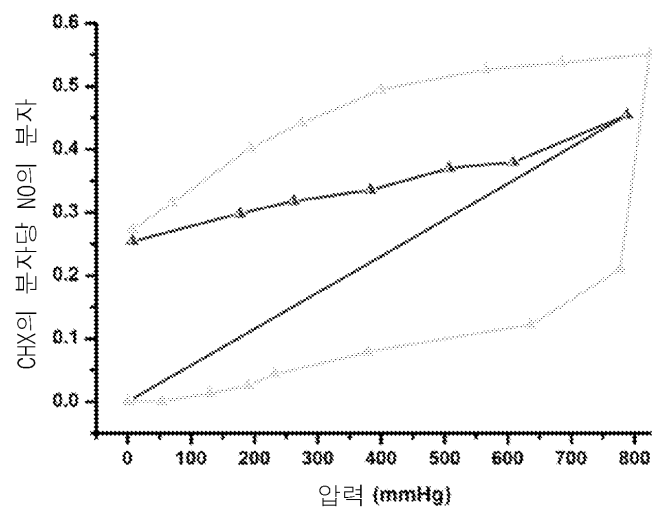
도면1b



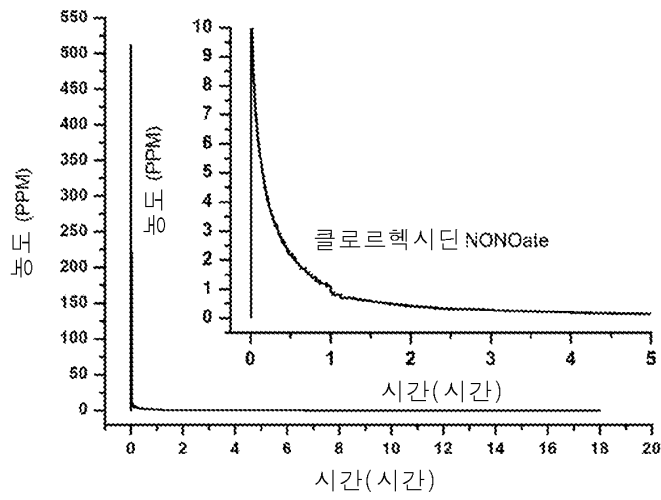
도면2a



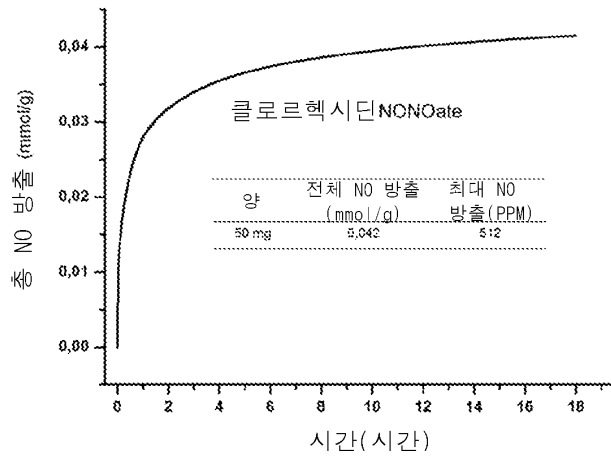
도면2b



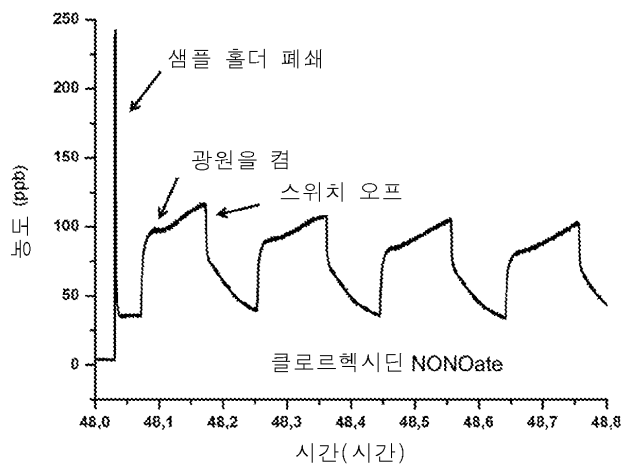
도면3a



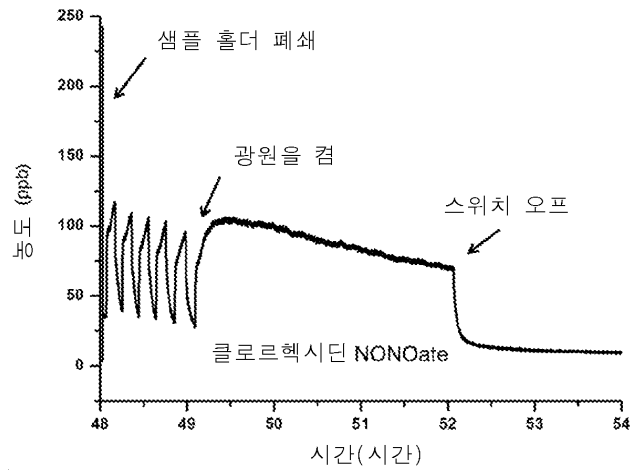
도면3b



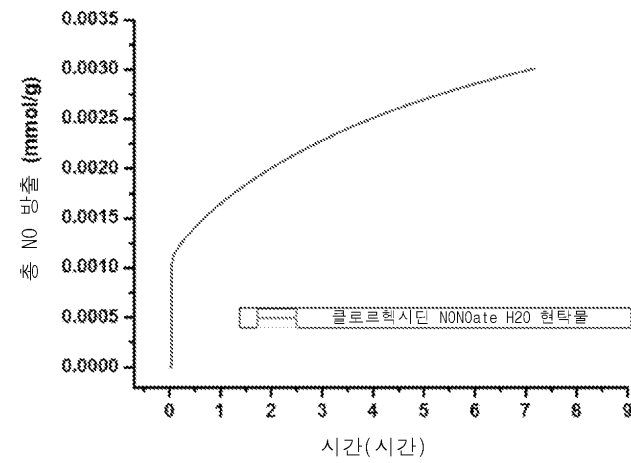
도면4a



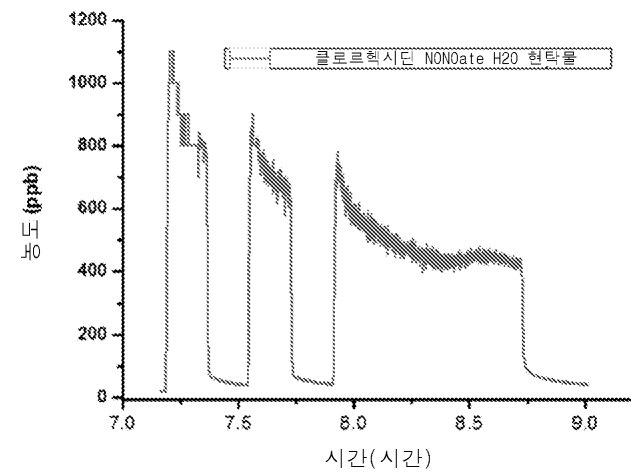
도면4b



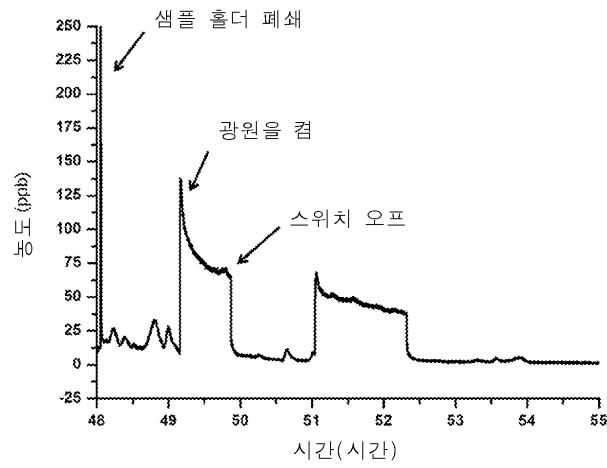
도면5a



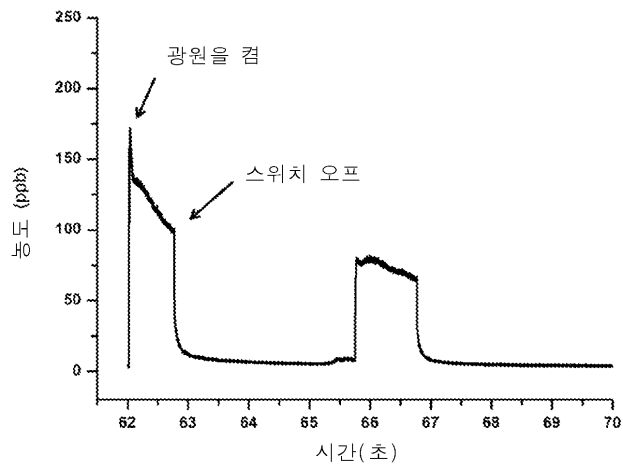
도면5b



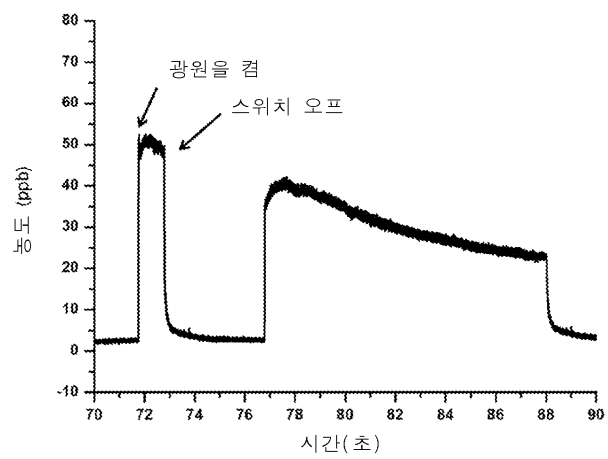
도면6



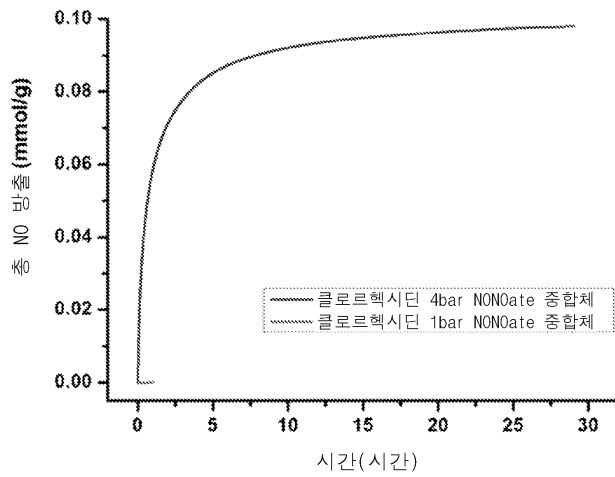
도면7a



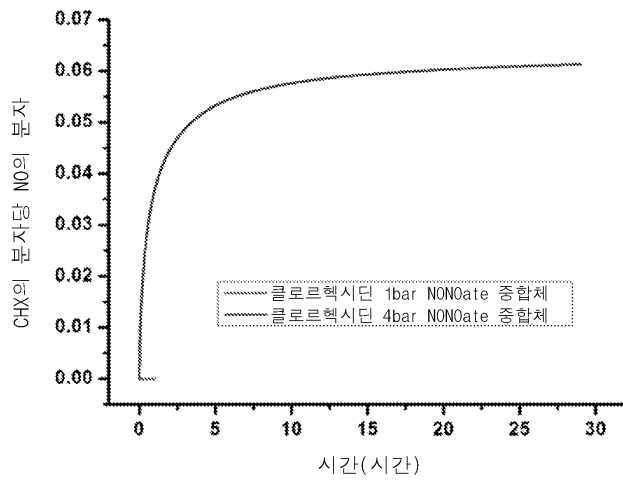
도면7b



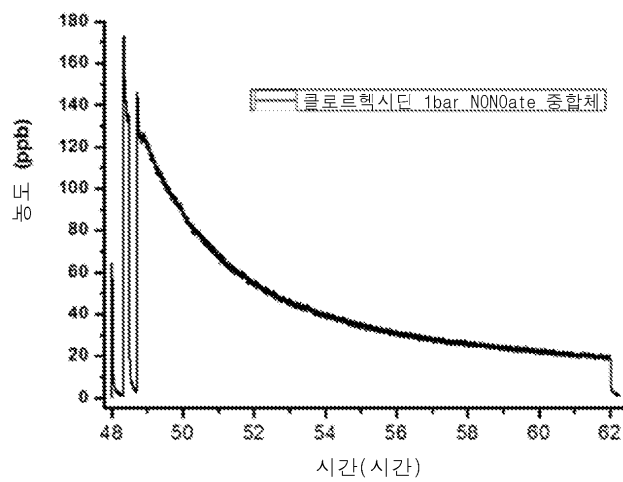
도면8a



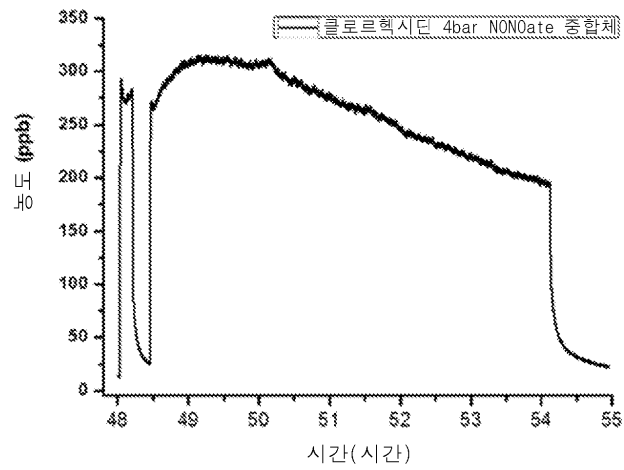
도면8b



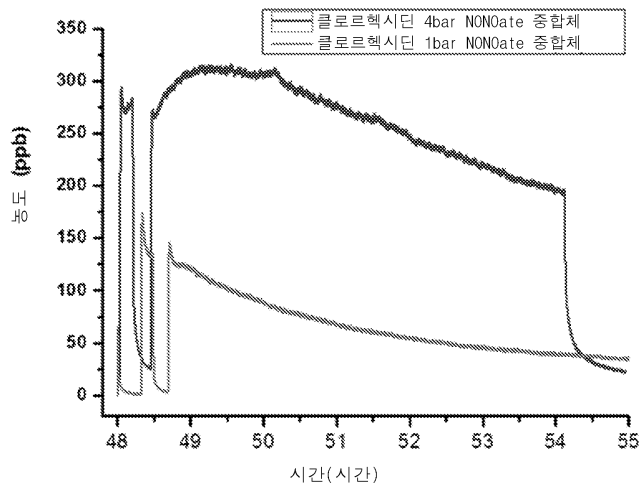
도면9a



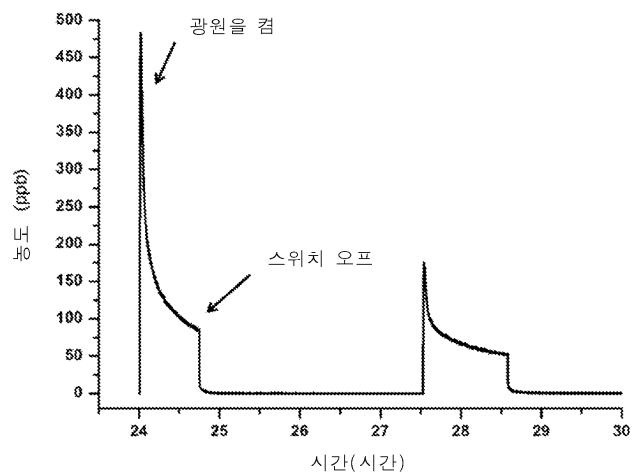
도면9b



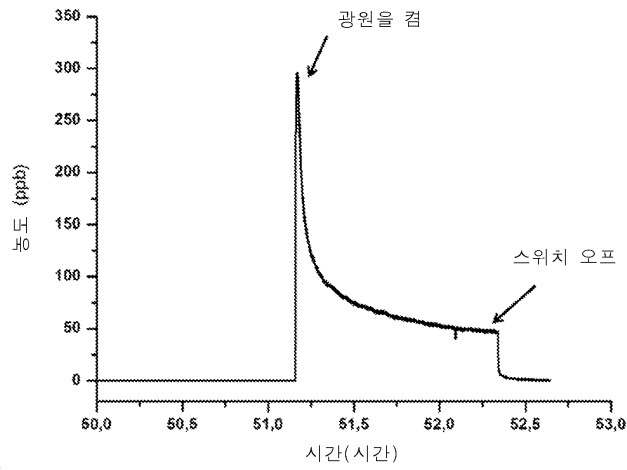
도면10



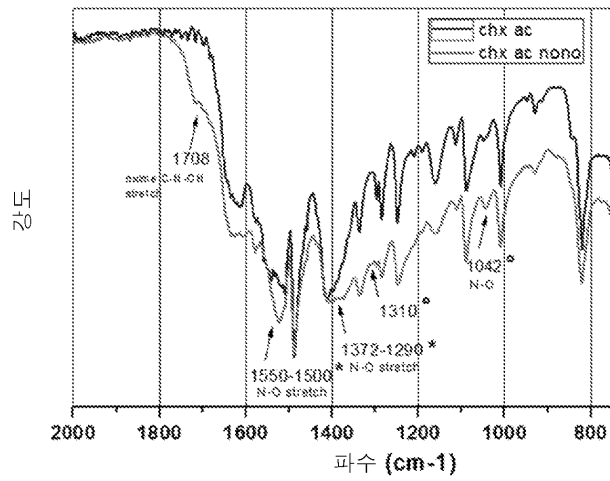
도면11a



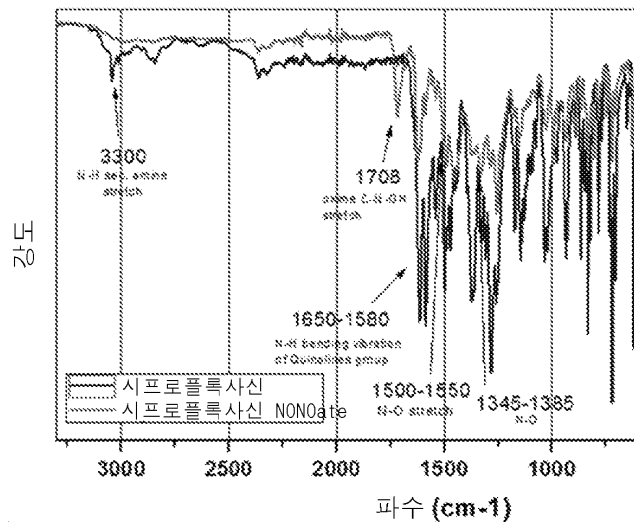
도면11b



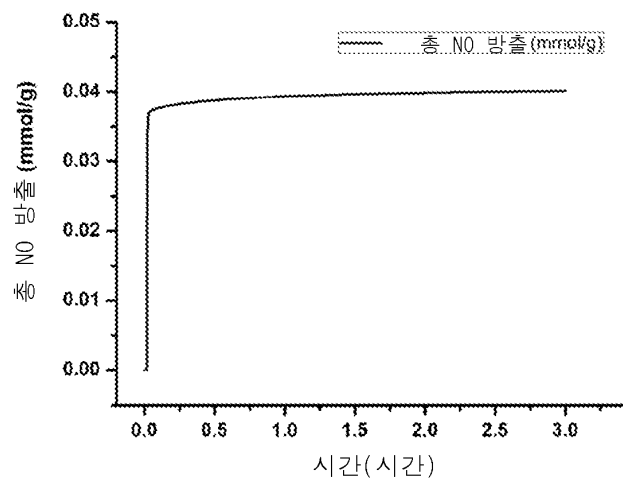
도면12a



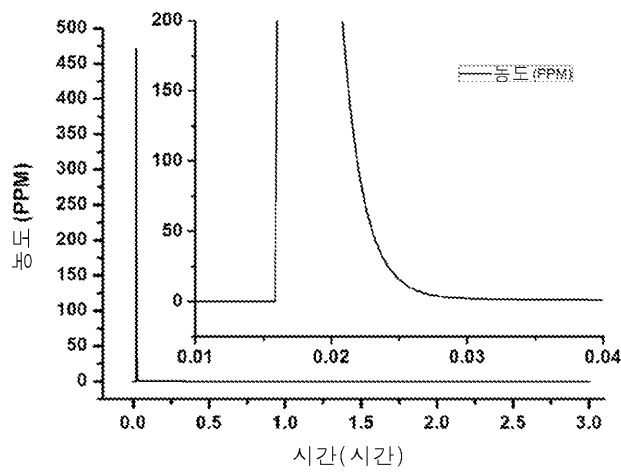
도면12b



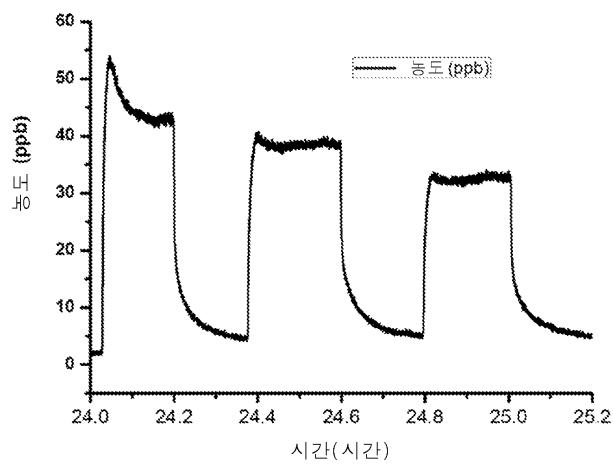
도면13a



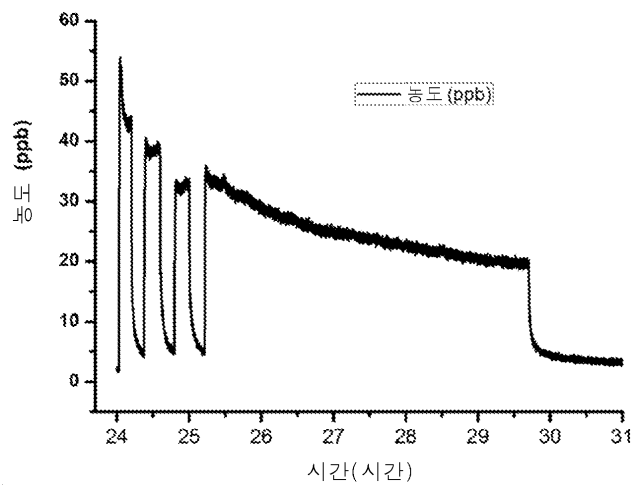
도면13b



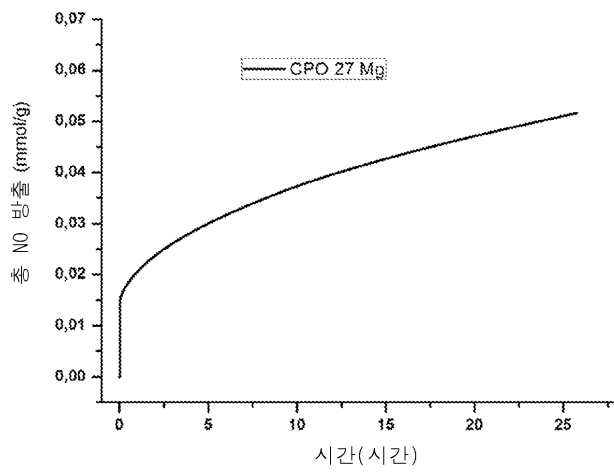
도면14a



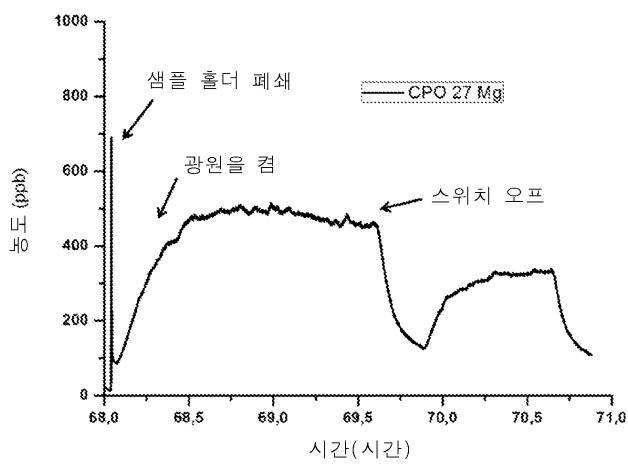
도면14b



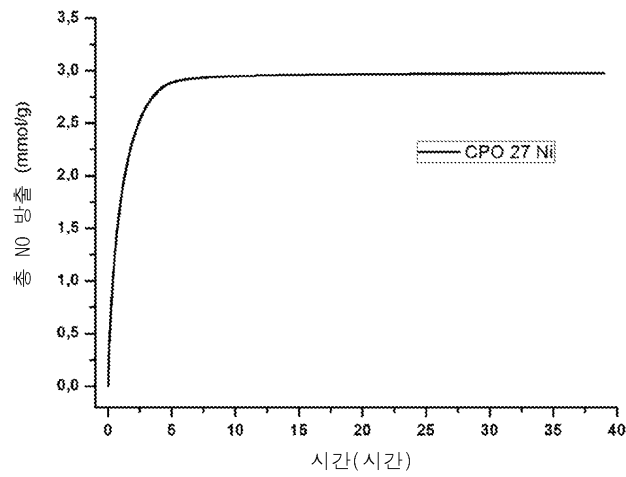
도면15a



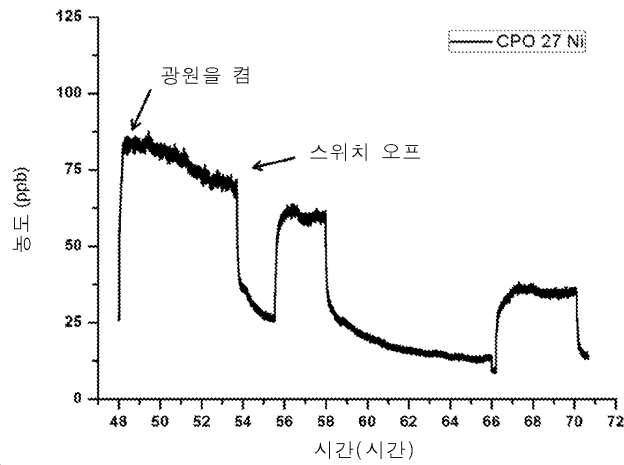
도면15b



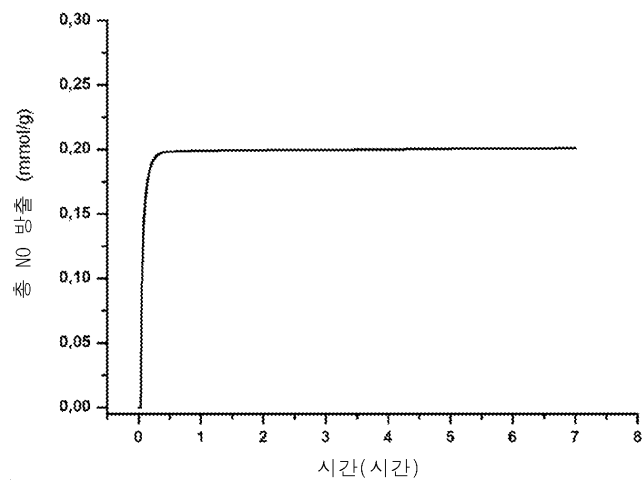
도면16a



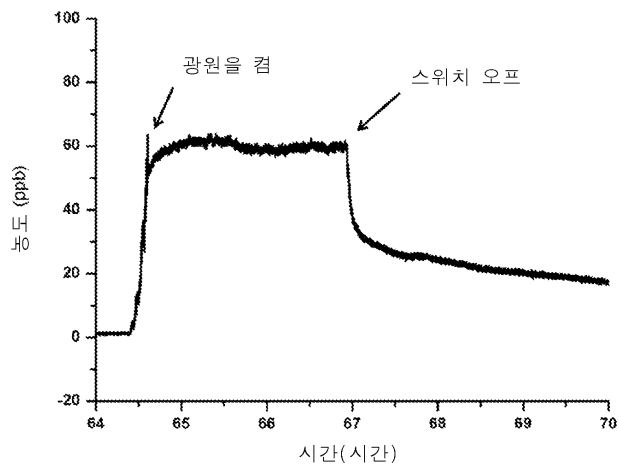
도면16b



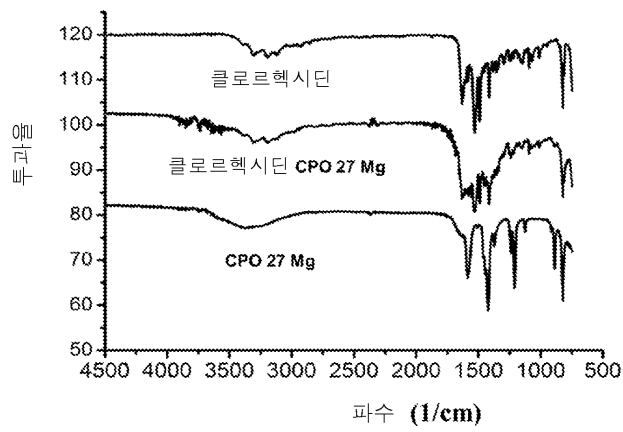
도면17a



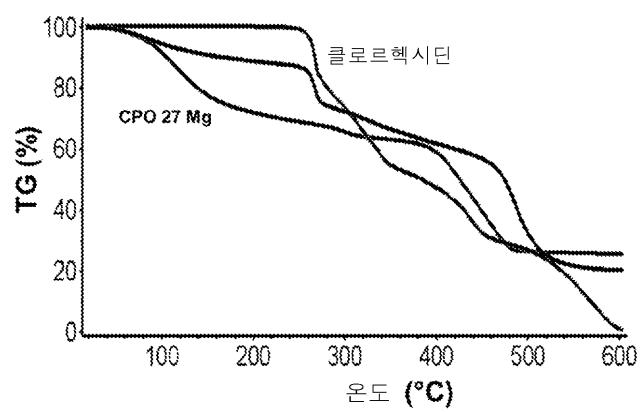
도면17b



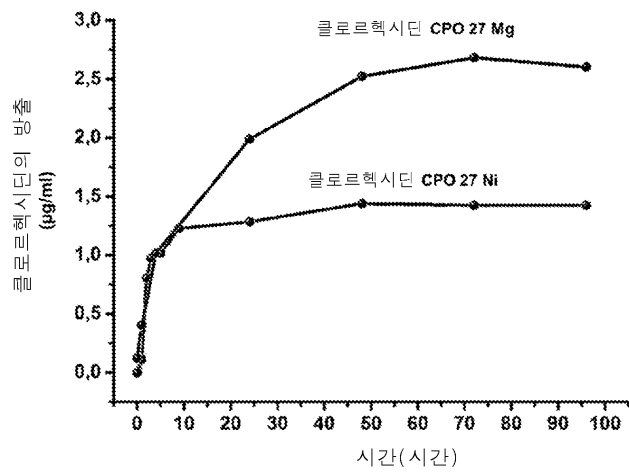
도면18a



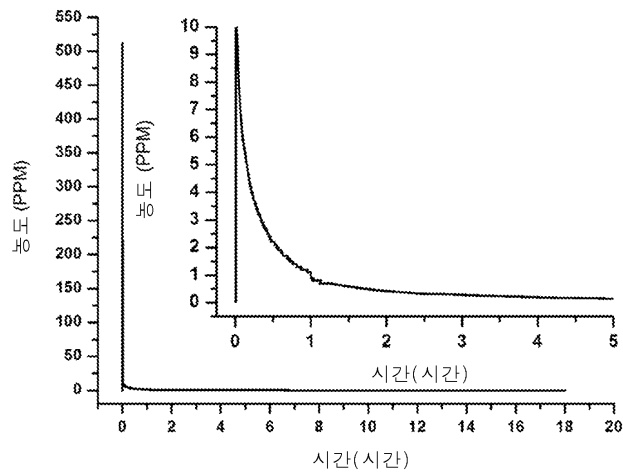
도면18b



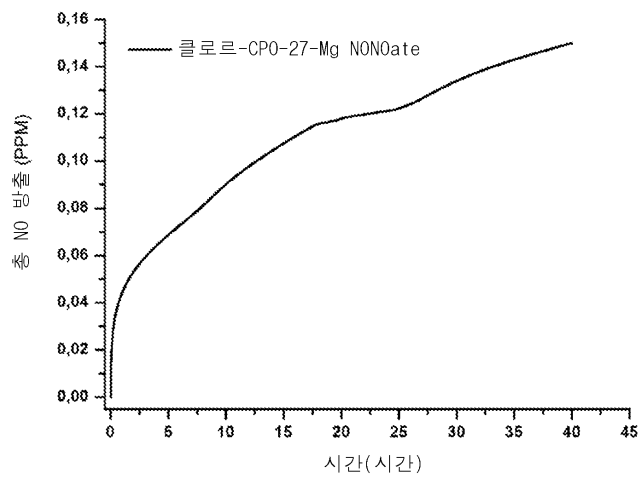
도면19



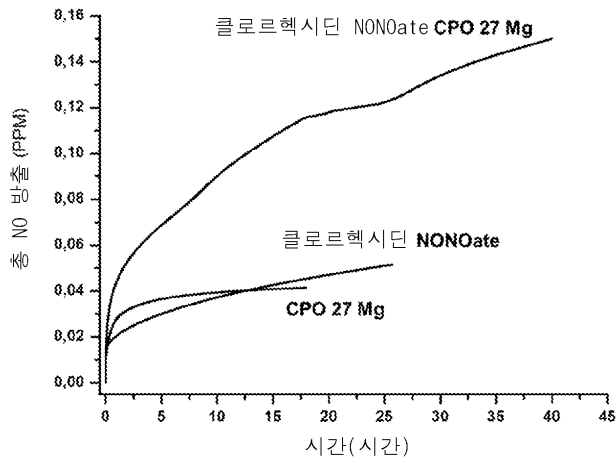
도면20a



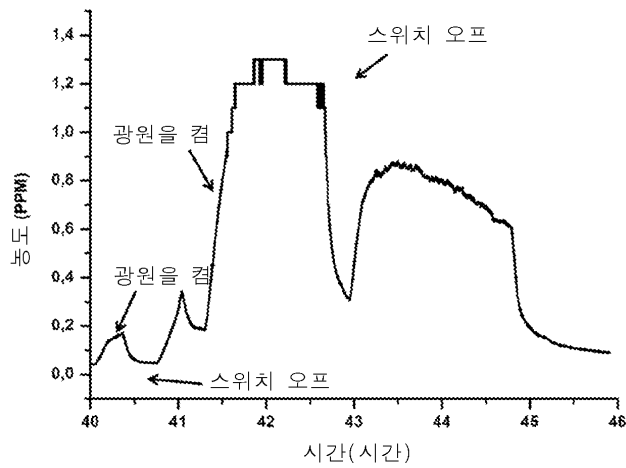
도면20b



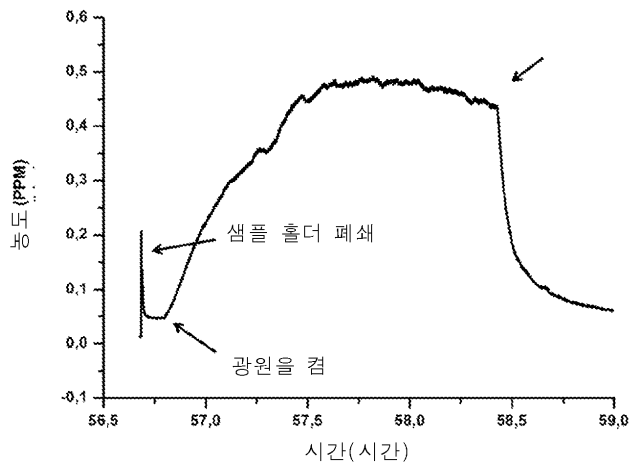
도면21



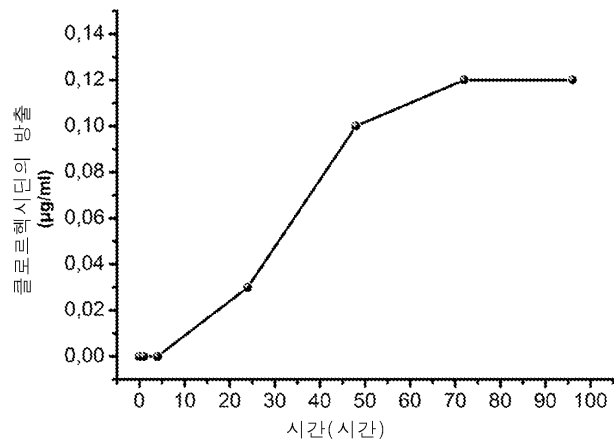
도면22a



도면22b



도면23a



도면23b

