



(19) 대한민국특허청(KR)  
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2021-0128939  
(43) 공개일자 2021년10월27일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)  
A61K 9/16 (2006.01) A61K 31/167 (2006.01)  
A61K 9/00 (2006.01)  
(52) CPC특허분류  
A61K 9/1652 (2013.01)  
A61K 31/167 (2013.01)  
(21) 출원번호 10-2021-0049776  
(22) 출원일자 2021년04월16일  
심사청구일자 2021년04월16일  
(30) 우선권주장  
1020200046719 2020년04월17일 대한민국(KR)

(71) 출원인  
영남대학교 산학협력단  
경상북도 경산시 대학로 280 (대동)  
(72) 발명자  
김종오  
대구광역시 수성구 범어천로 200, 204동 406호(범  
어동, 범어 월드메르디앙 웨스턴 카운티)  
진성규  
경기도 성남시 분당구 중앙공원로 53, 106동 102  
호(서현동, 시범단지삼성.한신아파트)  
(뒷면에 계속)  
(74) 대리인  
특허법인태백

전체 청구항 수 : 총 13 항

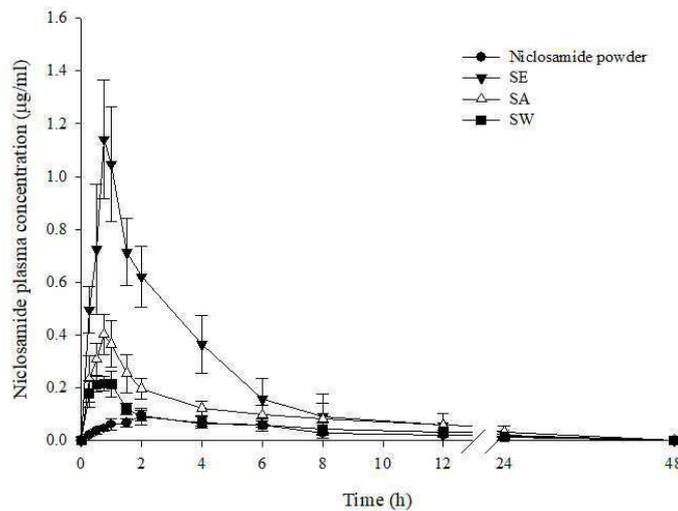
(54) 발명의 명칭 경구 생체 이용률이 증가된 니클로사마이드 함유 고체분산체 및 이의 제조방법

(57) 요약

본 발명은 수용해도, 용출률 및 경구 생체 이용률이 증가된 니클로사마이드 함유 고체분산체 및 이의 제조방법에 관한 것으로, 보다 상세하게는 니클로사마이드, 수용성 고분자 및 계면활성제를 포함하는 니클로사마이드 함유 고체분산체 및 이의 제조방법을 제공한다.

상기 제조방법에 따라 적합한 제제와 비율의 수용성 고분자 및 계면활성제를 이용함으로써 니클로사마이드를 무정형 또는 결정형으로 분산시켜 수용해도 및 용출률을 증진시켜 나아가 경구 생체 이용률이 향상된 니클로사마이드 함유 고체분산체를 제조할 수 있다.

대표도 - 도16



(52) CPC특허분류

*A61K 9/0053* (2013.01)

*A61K 9/1641* (2013.01)

(72) 발명자

**최한곤**

서울특별시 용산구 서빙고로 17, 101동 3002호(한강로3가, 용산센트럴파크해링턴스퀘어)

**백경호**

경기도 용인시 수지구 죽전로193번길 35, 104동 603호(죽전동, 성현마을반도유보라)

## 명세서

### 청구범위

#### 청구항 1

니클로사마이드, 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 이의 수화물 또는 용매화물;

알긴산나트륨, 젤라틴, 폴리비닐피롤리돈(PVP) 및 하이드록시프로필 메틸셀룰로스(HPMC)로 이루어진 군에서 선택되는 하나 이상의 수용성 고분자; 및

폴록사머 407, 트윈 80, 트윈 20 및 라우릴황산나트륨(SLS)으로 이루어진 군에서 선택되는 하나 이상의 계면활성제;를 포함하는, 니클로사마이드 함유 고체분산체.

#### 청구항 2

제 1 항에 있어서,

상기 고체분산체는,

수용해도, 용출률 및 경구 생체 이용률이 증진된 것을 특징으로 하는, 고체분산체.

#### 청구항 3

니클로사마이드; 알긴산나트륨, 젤라틴, 폴리비닐피롤리돈(PVP) 및 하이드록시프로필 메틸셀룰로스(HPMC)로 이루어진 군에서 선택되는 하나 이상의 수용성 고분자; 및 폴록사머 407, 트윈 80, 트윈 20 및 라우릴황산나트륨(SLS)으로 이루어진 군에서 선택되는 하나 이상의 계면활성제;를 용매에 용해시켜 혼합액을 제조하는 단계; 및

상기 제조된 혼합액을 분무 건조시키는 단계;를 포함하는, 니클로사마이드 함유 고체분산체 제조방법.

#### 청구항 4

제 3 항에 있어서,

상기 혼합액은,

상기 니클로사마이드, 수용성 고분자 및 계면활성제가 1 : (1 ~ 10) : (0.25 ~ 4)의 중량비로 혼합된 것을 특징으로 하는, 제조방법.

#### 청구항 5

제 3 항에 있어서,

상기 고체분산체는,

상기 고체분산체 내 니클로사마이드가 무정형으로 존재하는 것을 특징으로 하는, 제조방법.

#### 청구항 6

니클로사마이드를 용매에 용해시켜 용액을 제조하는 단계; 및

상기 제조된 용액에 알긴산나트륨, 젤라틴, 폴리비닐피롤리돈(PVP) 및 하이드록시프로필 메틸셀룰로스(HPMC)로 이루어진 군에서 선택되는 하나 이상의 수용성 고분자; 및 폴록사머 407, 트윈 80, 트윈 20 및 라우릴황산나트륨(SLS)으로 이루어진 군에서 선택되는 하나 이상의 계면활성제;를 혼합한 후, 분무 건조시키는 단계;를 포함하는, 니클로사마이드 함유 고체분산체 제조방법.

#### 청구항 7

제 6 항에 있어서,

상기 고체분산체는,

상기 니클로사마이드, 수용성 고분자 및 계면활성제가 1 : (0.1 ~ 1) : (0.1 ~ 0.9)의 중량비로 포함되어 제조된 것을 특징으로 하는, 제조방법.

**청구항 8**

제 6 항에 있어서,

상기 고체분산체는,

상기 고체분산체 내 니클로사마이드가 무정형으로 존재하는 것을 특징으로 하는, 제조방법.

**청구항 9**

알긴산나트륨, 젤라틴, 폴리비닐피롤리돈(PVP) 및 하이드록시프로필 메틸셀룰로스(HPMC)로 이루어진 군에서 선택되는 하나 이상의 수용성 고분자; 및 폴록사머 407, 트윈 80, 트윈 20 및 라우릴황산나트륨(SLS)으로 이루어진 군에서 선택되는 하나 이상의 계면활성제;를 용매에 용해시켜 혼합액을 제조하는 단계; 및

상기 제조된 혼합액에 니클로사마이드를 분산시킨 후, 분무 건조시키는 단계;를 포함하는, 니클로사마이드 함유 고체분산체 제조방법.

**청구항 10**

제 9 항에 있어서,

상기 혼합액은,

상기 수용성 고분자 및 계면활성제가 1 : (0.1 ~ 9)의 중량비로 혼합된 것을 특징으로 하는, 제조방법.

**청구항 11**

제 9 항에 있어서,

상기 고체분산체는,

상기 니클로사마이드가 상기 제조된 혼합액 중 수용성 고분자 및 계면활성제와 1 : (0.5 ~ 3)의 중량비로 포함되어 제조된 것을 특징으로 하는, 제조방법.

**청구항 12**

제 9 항에 있어서,

상기 고체분산체는,

상기 고체분산체 내 니클로사마이드가 결정형으로 존재하는 것을 특징으로 하는, 제조방법.

**청구항 13**

제 3 항 내지 제 12 항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 제조방법은,

상기 니클로사마이드의 수용해도, 용출률 및 경구 생체 이용률을 증진시킨 것을 특징으로 하는, 제조방법.

**발명의 설명**

**기술 분야**

[0001] 본 발명은 수용해도, 용출률 및 경구 생체 이용률이 증가된 니클로사마이드 함유 고체분산체 및 이의 제조방법에 관한 것이다.

**배경 기술**

[0002] 니클로사마이드(Niclosamide)는 난용성 약물로, 조충 성충에 유효하며 경구 투여하는 구충제이다. 최근, 니클로사마이드는 구충제 외에도 항암 효과에 대한 임상 및 작용기전이 밝혀지고 있을 뿐만 아니라, 코로나 19 항바이

러스 효과도 확인되고 있어, 항암제 및 코로나 19 (코로나바이러스감염증-19, COVID-19) 치료제로서 주목받고 있다.

[0003] 신약을 개발하는데 있어 약물의 수용해도를 개선하는 것은 중요하다. 약물의 불충분한 수용해도는 상기 약물이 생체 내 투여되었을 경우 흡수의 저해를 가져오고, 생체 내 흡수율의 저하는 생체 이용률의 저하로 이어지게 된다. 본 발명에 따른 약물인 니클로사마이드도 이에 속하는 약물이다.

[0004] 이러한 낮은 수용해도를 가지는 약물의 수용해도를 개선하기 위해 여러 가용화 기술들이 사용되어 왔지만, 상기 약물의 흡수율, 생체이용률, 부작용 등을 고려하여 제제화 할 시 많은 어려움이 따른다.

[0005] 이에, 항암제 및 코로나 19의 치료제로서 주목받고 있는 니클로사마이드와 같은 난용성 약물의 수용해도를 개선하여 생체 이용률을 증가시킬 수 있는 새로운 제형에 대한 기술 개발이 절실히 요구되고 있다.

### 선행기술문헌

#### 특허문헌

[0006] (특허문헌 0001) 대한민국 공개특허 제10-19980031601호 (1998.07.25 공개)

### 발명의 내용

#### 해결하려는 과제

[0007] 본 발명의 목적은 수용해도와 용출률, 궁극적으로는 경구 생체 이용률이 향상된 니클로사마이드 함유 고체분산체 및 그 제조방법을 제공하는 데에 있다.

#### 과제의 해결 수단

[0008] 본 발명은 니클로사마이드, 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 이의 수화물 또는 용매화물; 알긴산나트륨, 젤라틴, 폴리비닐피롤리돈(PVP) 및 하이드록시프로필 메틸셀룰로스(HPMC)로 이루어진 군에서 선택되는 하나 이상의 수용성 고분자; 및 폴록사머 407, 트윈 80, 트윈 20 및 라우릴황산나트륨(SLS)으로 이루어진 군에서 선택되는 하나 이상의 계면활성제;를 포함하는 니클로사마이드 함유 고체분산체를 제공한다.

[0009] 본 발명은 니클로사마이드; 알긴산나트륨, 젤라틴, 폴리비닐피롤리돈(PVP) 및 하이드록시프로필 메틸셀룰로스(HPMC)로 이루어진 군에서 선택되는 하나 이상의 수용성 고분자; 및 폴록사머 407, 트윈 80, 트윈 20 및 라우릴 황산나트륨(SLS)으로 이루어진 군에서 선택되는 하나 이상의 계면활성제;를 용매에 용해시켜 혼합액을 제조하는 단계; 및 상기 제조된 혼합액을 분무 건조시키는 단계;를 포함하는 니클로사마이드 함유 고체분산체 제조방법을 제공한다.

[0010] 본 발명은 니클로사마이드를 용매에 용해시켜 용액을 제조하는 단계; 및 상기 제조된 용액에 알긴산나트륨, 젤라틴, 폴리비닐피롤리돈(PVP) 및 하이드록시프로필 메틸셀룰로스(HPMC)로 이루어진 군에서 선택되는 하나 이상의 수용성 고분자; 및 폴록사머 407, 트윈 80, 트윈 20 및 라우릴황산나트륨(SLS)으로 이루어진 군에서 선택되는 하나 이상의 계면활성제;를 혼합한 후, 분무 건조시키는 단계;를 포함하는 니클로사마이드 함유 고체분산체 제조방법을 제공한다.

[0011] 또한, 본 발명은 알긴산나트륨, 젤라틴, 폴리비닐피롤리돈(PVP) 및 하이드록시프로필 메틸셀룰로스(HPMC)로 이루어진 군에서 선택되는 하나 이상의 수용성 고분자; 및 폴록사머 407, 트윈 80, 트윈 20 및 라우릴황산나트륨(SLS)으로 이루어진 군에서 선택되는 하나 이상의 계면활성제;를 용매에 용해시켜 혼합액을 제조하는 단계; 및 상기 제조된 혼합액에 니클로사마이드를 분산시킨 후, 분무 건조시키는 단계;를 포함하는 니클로사마이드 함유 고체분산체 제조방법을 제공한다.

#### 발명의 효과

[0012] 본 발명에 따른 니클로사마이드 함유 고체분산체는 난용성 약물인 니클로사마이드의 수용해도와 용출률을 증가시켜 생체 이용률을 개선시킬 수 있으며, 생체 이용률이 향상된 니클로사마이드 함유 고체분산체는 니클로사마이드가 요구되는 다양한 질환에서 보다 효과적으로 활용할 수 있다.

[0013] 본 발명에 따른 다양한 고체분산체 제조방법에 따라 적합한 제제와 비율의 수용성 고분자 및 계면활성제를 이용함으로써 니클로사마이드를 무정형 또는 결정형으로 분산시켜 보다 향상된 수용해도, 용출률 및 경구 생체 이용률을 가지는 니클로사마이드 함유 고체분산체를 제조할 수 있다.

**도면의 간단한 설명**

[0014] 도 1은 본 발명의 일 실시예에 따른 니클로사마이드 함유 고체분산체 제조에 필요한 첨가제를 선정하기 위한 첨가제 리스트이다.

도 2는 도 1의 첨가제 리스트 중 고분자 폴리머의 용해도 평가 결과이다.

도 3은 도 1의 첨가제 리스트 중 계면활성제의 용해도 평가 결과이다.

도 4는 도 1의 첨가제 리스트 중 용매의 용해도 평가 결과이다.

도 5는 도 2 내지 도 4의 용해도 평가 결과를 통해 선정한 고체분산체 제조를 위한 주요 구성성분을 나타낸 것이다.

도 6은 표 1에 따른 니클로사마이드 제형별 용해도 분석 결과이다.

도 7은 표 3에 따라 제조된 니클로사마이드 제형별 용해도 분석 결과이다.

도 8은 표 4에 따라 제조된 니클로사마이드 제형별 용해도 분석 결과이다.

도 9는 표 5에 따라 제조된 니클로사마이드 제형별 용해도 분석 결과이다.

도 10은 표 7에 따라 제조된 니클로사마이드 제형별 용해도 분석 결과이다.

도 11은 표 8에 따라 제조된 니클로사마이드 제형별 용해도 분석 결과이다.

도 12는 실시예 1에 따라 제조된 용매 증발 고체분산체의 용출 정도를 나타낸 그래프이다.

도 13은 실시예 2에 따라 제조된 표면 부착 고체분산체의 용출 정도를 나타낸 그래프이다.

도 14는 실시예 3에 따라 제조된 용매 습윤 고체분산체의 용출 정도를 나타낸 그래프이다.

도 15는 니클로사마이드 함유 고체분산체의 체내동태실험에 사용된 HPLC 분석 조건이다.

도 16은 본 발명의 실험예 2에 따른 체내 혈중약물 농도를 나타낸 그래프이다.

도 17은 본 발명의 실험예 2에 따른 약물동태학적 변수(pharmacokinetic parameter)이다.

도 18은 본 발명의 실험예 3에 따른 시차주사 열량측정법(DSC) 분석 결과로, (A)는 약물인 니클로사마이드; (B)는 물리적 혼합물(physical mixture); (C)는 실시예 1에 따라 제조된 용매 증발 고체분산체; (D)는 실시예 3에 따라 제조된 용매 습윤 고체분산체; (E)는 실시예 2에 따라 제조된 표면 부착 고체분산체를 나타낸다.

도 19는 본 발명의 실험예 3에 따른 분말 X-선 회절법(XRD) 분석 결과로, (A)는 약물인 니클로사마이드; (B)는 물리적 혼합물(physical mixture); (C)는 실시예 1에 따라 제조된 용매 증발 고체분산체; (D)는 실시예 3에 따라 제조된 용매 습윤 고체분산체; (E)는 실시예 2에 따라 제조된 표면 부착 고체분산체를 나타낸다.

**발명을 실시하기 위한 구체적인 내용**

[0015] 이하, 본 발명을 상세하게 설명하기로 한다.

[0017] 본 발명자는 생체 적용가능한 수용성 고분자와 계면활성제를 이용하여 다양한 방법으로 니클로사마이드 함유 고체분산체를 제조한 결과, 기존의 니클로사마이드 보다 수용해도와 용출률이 증가하고, 경구 생체 이용률이 현저히 개선됨을 확인함으로써, 본 발명을 완성하였다.

[0019] 본 발명은 니클로사마이드가 함유된 고체분산체를 제공한다.

[0020] 본 발명에 따른 니클로사마이드 함유 고체분산체는 난용성 약물인 니클로사마이드(niclosamide); 수용성

고분자; 및 계면활성제를 포함할 수 있다.

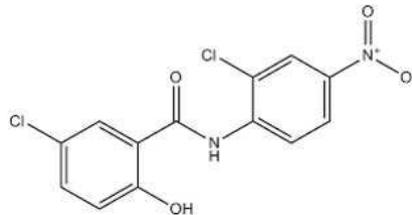
[0021] 바람직하게는, 상기 고체분산체는 니클로사마이드(niclosamide), 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 이의 수화물 또는 용매화물; 알긴산나트륨(sodium alginate), 젤라틴(gelatin), 폴리비닐피롤리돈 (polyvinylpyrrolidone, PVP) 및 하이드록시프로필 메틸셀룰로스(hydroxypropyl methylcellulose, HPMC)로 이루어진 군에서 선택되는 하나 이상의 수용성 고분자; 및 폴록사머 407(poloxamer 407), 트윈 80(tween 80), 트윈 20(tween 20) 및 라우릴황산나트륨(sodium lauryl sulfate, SLS)으로 이루어진 군에서 선택되는 하나 이상의 계면활성제;를 포함할 수 있다.

[0023] 본 명세서에 있어서, "니클로사마이드 함유 고체분산체"는 약물인 니클로사마이드가 수용성 고분자에 고르게 분산되어 있는 것을 의미하며, 용해 여부에 따라 상기 니클로사마이드의 결정형이 유지되거나 무정형으로 전환될 수 있다. 수용성 고분자에 분산됨으로써 니클로사마이드의 성질이 친수성으로 변하여 수용해도 및 용출률이 증가될 수 있고, 결정형인 경우에는 약물의 안정성이 유지될 수 있으며, 무정형인 경우에는 수용해도 및 용출률이 더 증가될 수 있는 바, 이를 통해 궁극적으로 경구 생체 이용률을 증가시킬 수 있다.

[0024]

[0025] 본 발명에 있어서, 상기 니클로사마이드는 하기 화학식 1의 화합물로, 하기의 구조와 특징을 가진다.

[0026] <화학식 1>



Formula	C <sub>13</sub> H <sub>8</sub> Cl <sub>2</sub> N <sub>2</sub> O <sub>4</sub>
Molar mass	327.119 g/mol
Melting point	225 to 230 °C (437 to 446 °F)
Appearance	A yellowish white or yellowish, fine crystals

[0027]

상기 화합물은 이와 동일한 효능을 갖는 범위 내에서 약제학적으로 허용가능한 염의 형태로 사용할 수 있다.

[0028]

[0029] 본 명세서에서, "약제학적으로 허용가능한"이란, 상기 조성물에 노출되는 세포나 인간에게 독성이 없어, 인간에게 투여하기에 적합한 안전성 및 효능 프로파일을 갖는 염을 의미한다.

[0030] 상기 염은 약제적으로 허용가능한 염기성 염 또는 산성염 중 어느 하나의 형태로 사용할 수 있다. 염기성염은 유기 염기염, 무기 염기염 중 어느 하나의 형태로 사용할 수 있으며, 나트륨염, 칼륨염, 칼슘염, 리튬염, 마그네슘염, 세슘염, 아미늄염, 암모늄염, 트리에틸아미늄염 및 피리디늄염으로 이루어진 군에서 선택될 수 있다.

[0031] 산성염은 유리산(free acid)에 의해 형성된 산부가염이 유용하다. 유리산으로는 무기산과 유기산을 사용할 수 있으며, 무기산으로는 염산, 브롬산, 황산, 아황산, 인산, 이중 인산, 질산 등을 사용할 수 있고, 유기산으로는 구연산, 초산, 말레산, 말산, 푸마르산, 글루코산, 메탄설폰산, 벤젠설폰산, 캄페설폰산, 옥살산, 말론산, 글루타릭산, 아세트산, 글리콘산, 석신산, 타타르산, 4-톨루엔설폰산, 갈락투론산, 엠본산, 글루탐산, 시트르산, 아스파르탄산, 스테아르산 등을 사용할 수 있으나, 이에 제한되지 않고 당업계에서 통상적으로 사용되는 다양한 무기산 및 유기산을 이용하여 형성되는 염이 모두 포함될 수 있다.

[0032] 또한, 상기 화합물은 상기 염뿐만 아니라, 통상의 방법에 의해 제조될 수 있는 모든 염, 수화물, 용매화물, 유도체 등을 모두 포함할 수 있다. 부가염은 통상의 방법으로 제조할 수 있고, 수산화성 유기용매, 예를 들면 아세톤, 메탄올, 에탄올, 또는 아세토니트릴 등에 녹여 과량의 유기염기를 가하거나 무기염기의 염기 수용액을 가한 후 침전시키거나 결정화시켜서 제조할 수 있다. 또는 이 혼합물에서 용매나 과량의 염기를 증발시킨 후 건조시켜서 부가염을 얻거나 또는 석출된 염을 흡인 여과시켜 제조할 수 있다.

- [0034] 상기 수용성 고분자는 생체 적합한 친수성 고분자로, 난용성 약물인 니클로사마이드, 이의 염 등과 결합하여 이의 수용해도와 용출률을 증진시킬 수 있다.
- [0035] 상기 수용성 고분자는 알긴산나트륨(sodium alginate), 젤라틴(gelatin), 폴리비닐피롤리돈(polyvinylpyrrolidone, PVP) 및 하이드록시프로필 메틸셀룰로스(hydroxypropyl methylcellulose, HPMC)로 이루어진 군에서 선택되는 하나 이상일 수 있고, 보다 바람직하게는 알긴산나트륨(sodium alginate)일 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다.
- [0037] 상기 계면활성제는 난용성 약물인 니클로사마이드의 가용화를 돕는 물질로, 폴록사머나 트윈 계열을 포함할 수 있고, 바람직하게는 폴록사머 407(poloxamer 407), 트윈 80(tween 80), 트윈 20(tween 20) 및 라우릴황산나트륨(sodium lauryl sulfate, SLS)으로 이루어진 군에서 선택되는 하나 이상일 수 있으며, 보다 바람직하게는 폴록사머 407(poloxamer 407)일 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다.
- [0039] 본 발명에 따른 상기 고체분산체는 상기 니클로사마이드, 수용성 고분자 및 계면활성제가 1 : (0.1 ~ 10) : (0.1 ~ 4)의 중량비로 포함되어 형성될 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다. 상기의 구성 성분 및 함량으로 제조된 고체분산체는 수용해도, 용출률 및 경구 생체 이용률이 증진될 수 있다.
- [0041] 본 발명은 니클로사마이드 함유 고체분산체 제조방법을 제공한다. 수용해도와 용출률이 증진된 고체분산체를 제조하기 위한 바람직한 중량 조성은 상기 제조방법에 따라 상이할 수 있다.
- [0043] 본 발명의 일 실시예에 따른 니클로사마이드 함유 고체분산체 제조방법은 니클로사마이드; 알긴산나트륨, 젤라틴, 폴리비닐피롤리돈(PVP) 및 하이드록시프로필 메틸셀룰로스(HPMC)로 이루어진 군에서 선택되는 하나 이상의 수용성 고분자; 및 폴록사머 407, 트윈 80, 트윈 20 및 라우릴황산나트륨(SLS)으로 이루어진 군에서 선택되는 하나 이상의 계면활성제;를 용매에 용해시켜 혼합액을 제조하는 단계; 및 상기 제조된 혼합액을 분무 건조시키는 단계;를 포함할 수 있다.
- [0044] 상기 용매는 물, 메탄올(methanol), 에탄올(ethanol), 이소프로필알코올(isopropyl alcohol), 벤질알코올(benzyl alcohol), 프로필렌글리콜(propylene glycol), 폴리에틸렌글리콜(polyethylen glycol, PEG), 디메틸설폭사이드(dimethyl sulfoxide, DMSO), 아세토니트릴(acetonitrile) 및 이의 혼합용액에서 선택될 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다.
- [0045] 상기 제조방법에 있어서, 상기 혼합액은 상기 니클로사마이드, 수용성 고분자 및 계면활성제가 1 : (1 ~ 10) : (0.25 ~ 4)의 중량비로 혼합될 수 있고, 바람직하게는 1 : (2.5 ~ 10) : (1 ~ 3)의 중량비로, 보다 바람직하게는 1 : 2.5 : (2 ~ 3)의 중량비로 혼합될 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다.
- [0046] 상기 제조방법에 있어서, 상기 고체분산체는 상기 고체분산체 내 니클로사마이드가 무정형으로 존재할 수 있다.
- [0047] 상기 제조방법은 니클로사마이드, 수용성 고분자 및 계면활성제를 모두 용매에 용해시킨 후 이를 건조시켜 용매를 증발시킴으로써, 니클로사마이드가 무정형으로 전환되고, 수용성 고분자가 이의 결정화를 막아 니클로사마이드의 수용해도를 증가시킬 수 있다.
- [0049] 본 발명의 다른 실시예에 따른 니클로사마이드 함유 고체분산체 제조방법은 니클로사마이드를 용매에 용해시켜 용액을 제조하는 단계; 및 상기 제조된 용액에 알긴산나트륨, 젤라틴, 폴리비닐피롤리돈(PVP) 및 하이드록시프로필 메틸셀룰로스(HPMC)로 이루어진 군에서 선택되는 하나 이상의 수용성 고분자; 및 폴록사머 407, 트윈 80, 트윈 20 및 라우릴황산나트륨(SLS)으로 이루어진 군에서 선택되는 하나 이상의 계면활성제;를 혼합한 후, 분무 건조시키는 단계;를 포함할 수 있다.
- [0050] 상기 용매는 물, 메탄올(methanol), 에탄올(ethanol), 이소프로필알코올(isopropyl alcohol), 벤질알코올

(benzyl alcohol), 프로필렌글리콜(propylene glycol), 폴리에틸렌글리콜(polyethylen glycol, PEG), 디메틸 설피록사이드(dimethyl sulfoxide, DMSO), 아세토니트릴(acetonitrile) 및 이의 혼합용액에서 선택될 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다.

- [0051] 상기 제조방법에 있어서, 상기 고체분산체는 상기 니클로사마이드, 수용성 고분자 및 계면활성제가 1 : (0.1 ~ 1) : (0.1 ~ 0.9)의 중량비로 포함되어 제조될 수 있고, 바람직하게는 1 : (0.5 ~ 0.8) : (0.2 ~ 0.5)의 중량비로, 보다 바람직하게는 1 : (0.7 ~ 0.8) : (0.2 ~ 0.3)의 중량비로 포함되어 제조될 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다.
- [0052] 상기 제조방법에 있어서, 상기 고체분산체는 상기 고체분산체 내 니클로사마이드가 무정형으로 존재할 수 있다.
- [0053] 상기 제조방법은 니클로사마이드를 용매에 녹인 후 수용성 고분자 표면에 부착시킴으로써 니클로사마이드의 수용해도를 증가시킬 수 있고, 수용성 고분자 및 계면활성제와 같은 첨가제의 함유 비율을 낮출 수 있다.
- [0055] 본 발명의 또 다른 실시예에 따른 니클로사마이드 함유 고체분산체 제조방법은 알긴산나트륨, 젤라틴, 폴리비닐 피롤리돈(PVP) 및 하이드록시프로필 메틸셀룰로스(HPMC)로 이루어진 군에서 선택되는 하나 이상의 수용성 고분자; 및 폴록사머 407, 트윈 80, 트윈 20 및 라우릴황산나트륨(SLS)으로 이루어진 군에서 선택되는 하나 이상의 계면활성제;를 용매에 용해시켜 혼합액을 제조하는 단계; 및 상기 제조된 혼합액에 니클로사마이드를 분산시킨 후, 분무 건조시키는 단계;를 포함할 수 있다.
- [0056] 상기 용매는 물, 메탄올(methanol), 에탄올(ethanol), 이소프로필알코올(isopropyl alcohol), 벤질알코올(benzyl alcohol), 프로필렌글리콜(propylene glycol), 폴리에틸렌글리콜(polyethylen glycol, PEG), 디메틸 설피록사이드(dimethyl sulfoxide, DMSO), 아세토니트릴(acetonitrile) 및 이의 혼합용액에서 선택될 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다.
- [0057] 상기 제조방법에 있어서, 상기 혼합액은 상기 수용성 고분자 및 계면활성제가 1 : (0.1 ~ 9)의 중량비로 혼합될 수 있고, 바람직하게는 1 : (0.1 ~ 1)의 중량비로, 보다 바람직하게는 1 : (0.2 ~ 0.4)의 중량비로 혼합될 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다.
- [0058] 상기 제조방법에 있어서, 상기 고체분산체는 상기 니클로사마이드가 상기 제조된 혼합액 중 수용성 고분자 및 계면활성제와 1 : (0.5 ~ 3)의 중량비로 포함되어 제조될 수 있고, 바람직하게는 1 : (1 ~ 3)의 중량비로, 보다 바람직하게는 1 : (1.5 ~ 2)의 중량비로 포함되어 제조될 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다.
- [0059] 상기 제조방법에 있어서, 상기 고체분산체는 상기 고체분산체 내 니클로사마이드가 결정형으로 존재할 수 있다.
- [0060] 상기 제조방법은 니클로사마이드를 제외한 수용성 고분자 및 계면활성제만 용매에 용해시킨 후 이에 니클로사마이드를 분산시킴으로써, 니클로사마이드의 결정형 변화없이, 니클로사마이드 표면에 상기 수용성 고분자를 부착시켜 니클로사마이드를 친수성으로 전환하여 보다 안정하게 니클로사마이드의 수용해도를 증가시킬 수 있다.
- [0062] 상기 제조방법에 있어서, 분무 건조시키는 단계는 용매를 건조시키기 위해 수반되는 단계로 그 방법이 특별히 제한되는 것은 아니다. 예를 들어, 분무건조기, 유동층 과립기, CF 과립기, 감압 건조기 등을 이용한 분무 건조, 감압 건조, 열풍 건조 등의 공지된 여타의 방법이 이용될 수 있다.
- [0064] 또한, 본 발명은 상기 니클로사마이드 함유 고체분산체 또는 상기 제조방법에 따라 제조된 니클로사마이드 함유 고체분산체를 유효성분으로 함유하는 경구 투여용 약제 조성물을 제공한다.
- [0065] 상기 약제 조성물은 약제학적 분야의 통상적인 방법에 따라 제조될 수 있다. 상기 조성물은 제형에 따라 약제학적으로 허용가능한 적절한 담체와 배합될 수 있고, 필요에 따라, 부형제, 희석제, 분산제, 유화제, 완충제, 안정제, 결합제, 붕해제, 용제 등을 더 포함하여 제조할 수 있다. 상기 적절한 담체 등은 본 발명에 따른 약물 니클로사마이드의 활성 및 특성을 저해하지 않는 것으로, 투여 형태 및 제형에 따라 달리 선택될 수 있다.
- [0066] 상기 경구형 제형 중 고형 제형은 정제, 환제, 산제, 과립제, 캡슐제 등의 형태로, 적어도 하나 이상의 부형제, 예를 들면, 전분, 칼슘카보네이트, 수크로스, 락토오스, 솔비톨, 만니톨, 셀룰로오스, 젤라틴 등을 섞어 조제할 수 있고, 단순한 부형제 이외에 마그네슘 스테아레이트, 탈크 같은 윤활제들도 포함될 수 있다. 또한, 캡슐제형

의 경우 상기 언급한 물질 외에도 지방유와 같은 액체 담체를 더 포함할 수 있다.

[0067] 상기 경구형 제형 중 액상 제형은 현탁제, 내용액제, 유제, 시럽제 등이 해당되는데 흔히 사용되는 단순 희석제인 물, 리퀴드 파라핀 이외에 여러 가지 부형제, 예를 들면 습윤제, 감미제, 방향제, 보존제 등이 포함될 수 있다.

[0069] 이하, 본 발명의 이해를 돕기 위하여 실시예를 들어 상세하게 설명하기로 한다. 다만 하기의 실시예는 본 발명의 내용을 예시하는 것일 뿐 본 발명의 범위가 하기 실시예에 한정되는 것은 아니다. 본 발명의 실시예는 당업계에서 평균적인 지식을 가진 자에게 본 발명을 보다 완전하게 설명하기 위해 제공되는 것이다.

[0071] <준비에 1> 첨가제 선정

[0072] 도 1은 본 발명의 일 실시예에 따른 니클로사마이드 함유 고체분산체 제조에 필요한 첨가제를 선정하기 위한 첨가제 리스트이다. 이들 첨가제와 약물의 용해도 평가를 통해서 하기와 같이 최적의 첨가제를 선정하였다.

[0074] 1. 고분자 폴리머(polymer) 선정

[0075] 도 2는 도 1의 첨가제 리스트 중 고분자 폴리머의 용해도 평가 결과로, 알긴산 나트륨(sodium alginate), 젤라틴(gelatin), 폴리비닐피롤리돈(polyvinylpyrrolidone, PVP), 하이드록시프로필 메틸셀룰로스(hydroxypropyl methylcellulose, HPMC)가 적합한 것으로 확인되었고, 그 중 가장 우수한 알긴산 나트륨을 최종 고분자 폴리머로 선정하였다.

[0077] 2. 계면활성제(surfactant) 선정

[0078] 도 3은 도 1의 첨가제 리스트 중 계면활성제의 용해도 평가 결과로, 폴록사머 407(Poloxamer 407), 트윈 80(Tween 80), 트윈 20(Tween 20), 라우릴황산나트륨(sodium lauryl sulfate, SLS)이 적합한 것으로 확인되었으며, 그 중 우수한 폴록사머 407/트윈 80을 최종 계면활성제로 선정하였다.

[0080] 3. 용매(solvent) 선정

[0081] 도 4는 도 1의 첨가제 리스트 중 용매의 용해도 평가 결과로, 용매 대부분이 적합한 것으로 확인되었으며, 그 중 이소프로필 알콜(isopropyl alcohol)/PEG류를 선정하였다. 실험에는 가격 및 사용 편의성으로 에탄올을 사용하였다.

[0083] 도 5는 도 2 내지 도 4의 용해도 평가 결과를 통해 선정한 고체분산 방법(용매 증발, 표면 부착, 용매 습윤)에 따른 구성성분을 나타낸 것이다. 보다 상세한 것은 하기 실시예에서 후술될 것이다.

[0085] <실시예 1> 니클로사마이드 함유 용매 증발(solvent evaporation) 고체분산체 제조

[0086] 하기 표 1은 용매 증발 방법에 사용될 니클로사마이드와 알긴산 나트륨 첨가량에 따른 제형(단위:g)을 나타낸 것이고, 하기 표 2는 분무 건조기(Spray dryer)의 조건을 나타낸 것이다.

표 1

[0087]

	NA 1	NA 2	NA 3	NA 4	NA 5	NA 6	NA 7
Niclosamide	1	1	1	1	1	1	1
Na-alginate	0	1	2.5	5	7.5	10	15

**표 2**

Inlet temperature	120 °C
Outlet temperature	60~70 °C
Aspirator	100%
Pump	20%

[0088]

NA 1 내지 NA 7은 에탄올:물 = 2:1의 비율로 제조된 용매에 완전히 용해시킨 다음, 이들의 용해도를 확인하였다.

[0090]

그 결과, 도 6에 나타난 바와 같이, 니클로사마이드와 알긴산 나트륨의 비율이 1:10인 경우까지는 용해도가 증가하였으나 그 이후에는 용해도가 더 이상 증가하지 않는 것으로 나타났다. NA 6은 알긴산 나트륨이 너무 많아 점성이 높은 문제가 있어, 이후 실험은 NA 3과 NA 6으로만 진행하였다.

[0092]

하기 표 3은 표 1의 NA 3과 NA 6의 니클로사마이드와 알긴산 나트륨의 비율에 계면활성제인 폴록사머가 더 추가된 니클로사마이드 제형(단위:g)을 나타낸 것이고, 이 때 분무 건조기의 조건은 상기 표 2와 같다.

**표 3**

	NA8	NA9	NA10	NA11	NA12	NA13
Niclosamide	1	1	1	1	1	1
Na-alginate	2.5	2.5	2.5	2.5	10	10
Poloxamer 407	0.25	0.5	1	2	0.5	1
Niclosamide : Na-alginate	1:2.5				1:10	
Niclosamide : Poloxamer 407	1:0.25	1:0.5	1:1	1:2	1:0.5	1:1

[0093]

NA 8 내지 NA 13 역시 에탄올:물 = 2:1의 비율로 제조된 용매에 완전히 용해시킨 다음, 이들의 용해도를 확인하였다.

[0095]

그 결과, 도 7에 나타난 바와 같이, NA 11과 NA 13이 가장 높은 것으로 나타났다. NA 12와 NA 13은 알긴산 나트륨의 비율이 높아 용액의 점성이 높은 문제점이 있으며 NA 11과 용해도 차이가 거의 없기에, NA 11에 폴록사머를 더 추가하여 이후 실험 진행을 진행하였다.

[0097]

하기 표 4는 표 1의 NA 3의 니클로사마이드와 알긴산 나트륨 비율에 폴록사머가 더 추가된 니클로사마이드 제형(단위:g)을 나타낸 것이고, 이 때 분무 건조기의 조건은 상기 표 2와 같다.

**표 4**

	NA 3	NA 8	NA 9	NA 10	NA 11	NA 14	NA 15
Niclosamide	1	1	1	1	1	1	1
Na-alginate	2.5	2.5	2.5	2.5	2.5	2.5	2.5
Poloxamer 407	-	0.25	0.5	1	2	3	4
70% EtOH (L)	1.4	1.4	1.4	1.4	1.4	1.4	1.4

[0098]

그 결과, 도 8에 나타난 바와 같이, NA 14의 용해도가 가장 높은 것으로 나타났으며, NA 15와 유의적인 차이는 없는 것으로 확인되었다.

[0101]

**<실시예 2> 니클로사마이드 함유 표면 부착(surface attached) 고체분산체 제조**

[0102]

하기 표 5는 표면 부착 방법에 사용될 니클로사마이드, 알긴산 나트륨 및 폴록사머의 첨가량에 따른 제형(단위:g)을 나타낸 것이고, 하기 표 6은 분무 건조기(Spray dryer)의 조건을 나타낸 것이다.

표 5

	NSA 1	NSA 2	NSA 3	NSA 4	NSA 5	NSA 6
Niclosamide	1					
Na-alginate	0.1	0.25	0.5	0.75	0.9	1
Poloxamer 407	0.9	0.75	0.5	0.25	0.1	0

[0103]

표 6

Inlet temperature	150 °C
Outlet temperature	65~75 °C
Aspirator	100%
Pump	20%

[0104]

[0105] 용매는 물로만 진행하였고, 알긴산 나트륨과 폴록사머는 용해시켰으며, 니클로사마이드는 용해시키지 않고 제조하였다.

[0106] 그 결과, 도 9에 나타난 바와 같이, NSA 4가 가장 우수한 것으로 확인되었다.

[0108] 하기 표 7은 상기 표 5의 NSA 4를 기준으로 약물과 첨가제의 비율을 달리하여 제조된 니클로사마이드 제형(단위:g)을 나타낸 것이고, 이 때 분무 건조기의 조건은 상기 표 6과 같다.

표 7

	NSA 4	NSA 7	NSA 8	NSA 9	NSA 10	NSA 11
Niclosamide	1					
Na-alginate	0.75	0.375	0.5625	1.125	1.5	2.25
Poloxamer 407	0.25	0.125	0.1875	0.375	0.5	0.75
Drug : Carrier	1:1	1:0.5	1:0.75	1:1.5	1:2	1:3

[0109]

[0110] 이 역시, 용매는 물로만 진행하였고, 알긴산 나트륨과 폴록사머는 용해시켰으나, 니클로사마이드는 용해시키지 않고 제조하였다.

[0111] 그 결과, 도 10에 나타난 바와 같이, NSA 9가 가장 우수한 것으로 확인되었다.

[0113] <실시예 3> 니클로사마이드 함유 용매 습윤(solvent wetted) 고체분산체 제조

[0114] 하기 표 8은 용매 습윤 방법에 사용될 니클로사마이드, 알긴산 나트륨 및 폴록사머의 첨가량에 따른 제형(단위:g)을 나타낸 것이고, 하기 표 9는 분무 건조기(Spray dryer)의 조건을 나타낸 것이다.

표 8

	NSW 1	NSW 2	NSW 3	NSW 4	NSW 5	NSW 6
Niclosamide	1					
Na-alginate	0.1	0.25	0.5	0.75	0.9	1
Poloxamer 407	0.9	0.75	0.5	0.25	0.1	0

[0115]

표 9

Inlet temperature	90 °C
Outlet temperature	65~75 °C
Aspirator	100%
Pump	15%

[0116]

- [0117] 용매는 에탄올만을 사용하였고, 니클로사마이드는 용매에 녹였으며, 알긴산 나트륨과 폴록사머는 녹이지 않고 제조하였다.
- [0118] 그 결과, 도 11에 나타난 바와 같이, NSW 4에서 용해도가 가장 우수한 것으로 확인되었다.
- [0120] <비교예 1> 니클로사마이드 원료
- [0121] 니클로사마이드 원료 자체를 비교예로 사용하였다.
- [0123] <실험예 1> 수용액에서의 니클로사마이드 및 니클로사마이드 함유 제형의 수용해도 및 용출 평가
- [0124] 상기 실시예 및 비교예 약물을 포화용해도 이상의 과량으로 각각 정제수 1mL에 넣은 후 3일 동안 항온조에서 25℃, 100rpm으로 교반한 뒤 하기의 고성능액체크로마토그래피(HPLC) 시스템으로 니클로사마이드를 정량하였다.
- [0125] \* HPLC 조건
- [0126] 컬럼 : Inertsil<sup>®</sup> ODS-2 (4.6×250mm, 5μm)
- [0127] 유속 : 1.0mL/min
- [0128] 주입량 : 20μL
- [0129] 검출 파장 : 254nm
- [0130] 이동상 : 이동상 A - pH 3.6 완충액, 이동상 B - 메탄올 (10:90 v/v)
- [0131] pH 3.6 완충액 = 1L 물에 용해된 5.75g의 제1인산암모늄(monobasic ammonium phosphate), 인산(phosphoric acid)으로 pH 3.6으로 조정.
- [0133] 또한, 상기 실시예 및 비교예 약물 25mg을 취하여 하기의 용출조건에 따라 실험하고 용출액을 가지고 각각 상기의 고성능액체크로마토그래피(HPLC) 시스템으로 니클로사마이드를 정량하였다.
- [0134] \* 용출 조건
- [0135] 용출액 : 물 900ml
- [0136] 용출 온도 : 37℃
- [0137] 용출법 : 제 2법 (패들법)
- [0138] 패들 회전 속도 : 50rpm
- [0140] 도 12는 실시예 1에 따라 제조된 용매 증발 고체분산체의 용출 정도를 나타낸 그래프로, 약물 자체의 용출률은 0% 였고, 용해도 결과와 유사하게 NA 14 및 NA 15의 용출 정도는 15분 이상에서 유의적인 차이가 없었으며, 초기 용출은 NA 14가 가장 높게 나타났다. 즉, 용매 증발 고체분산체의 경우 NA 14의 경우가 용해도 및 용출이 가장 우수한 것으로 확인되었다.
- [0142] 도 13은 실시예 2에 따라 제조된 표면 부착 고체분산체의 용출 정도를 나타낸 그래프로, 약물 자체의 용출률은 0% 였고, 용해도 결과와 유사하게 NSA 9 및 NSA 10의 용출 결과는 유의적인 차이가 없었으며, NSA 9의 경우는 첨가제를 최소한으로 사용하고자도 용해도 및 용출은 가장 우수한 것으로 확인되었다.
- [0144] 도 14는 실시예 3에 따라 제조된 용매 습윤 고체분산체의 용출 정도를 나타낸 그래프로, 용해도 결과와 유사하

게 NSW 4의 경우에 가장 용출 정도가 높은 것으로 나타났다.

[0146] <실험예 2> 니클로사마이드 함유 고체분산체의 체내 동태 실험(Pharmacokinetics, PK test)

[0147] 경구 생체 이용률을 평가하기 위해 상기의 실시예 및 비교예에 따라 제조된 니클로사마이드 함유 고체분산체를 SD 래트에 30mg/kg로 경구 투여하고 대퇴동맥에서 해파린 처리한 1회용 주사기로 채혈하였다. 채혈한 혈액을 혈장 분리 후 HPLC로 하기의 조건(도 15)으로 분석하였다.

[0148] \* HPLC 조건

[0149] 컬럼: Capcell Pak C18 (4.6×150mm, 5 μm)

[0150] 유속 : 0.5mL/min

[0151] 주입량 : 50 μL

[0152] 검출 파장 : 332nm

[0153] 이동상 : 이동상 A - 0.005M 인산염 완충액, 이동상 B - 아세트나이트릴 (30:70 v/v)

[0154] 내부표준물질 : 인도메타신(indomethacin)

[0156] 도 16은 본 발명의 실험예 2에 따른 체내 혈중약물 농도를 나타낸 그래프이고, 도 17은 이의 약물동태학적 변수(pharmacokinetic parameter)이다. 이를 참조하면, 니클로사마이드 원물에 비해 용매 증발(solvent evaporation, SE), 표면 부착(surface attached, SA) 및 용매 습윤(surface wetted, SW)의 모든 경우에서 우수한 생체 이용률이 나타나는 것을 확인할 수 있다.

[0158] <실험예 3> 니클로사마이드 함유 고체분산체의 물리화학적 변화 확인

[0159] 상기 실시예 1 내지 3에 따라 제조된 니클로사마이드 함유 고체분산체의 물리화학적 변화를 확인하기 위해 시차 주사 열량측정법(DSC), 분말 X-선 회절법(XRD)으로 분석하였다.

[0160] 그 결과, 도 18 및 19에 나타난 바와 같이, 실시예 1에 따라 제조된 용매 증발 고체분산체(C)와 실시예 3에 따라 제조된 용매 습윤 고체분산체(D)는 무정형이고, 실시예 2에 따라 제조된 표면 부착 고체분산체(E)는 결정형이 유지되었으며, 약물과 부형제 간의 상호작용은 없음을 확인하였다.

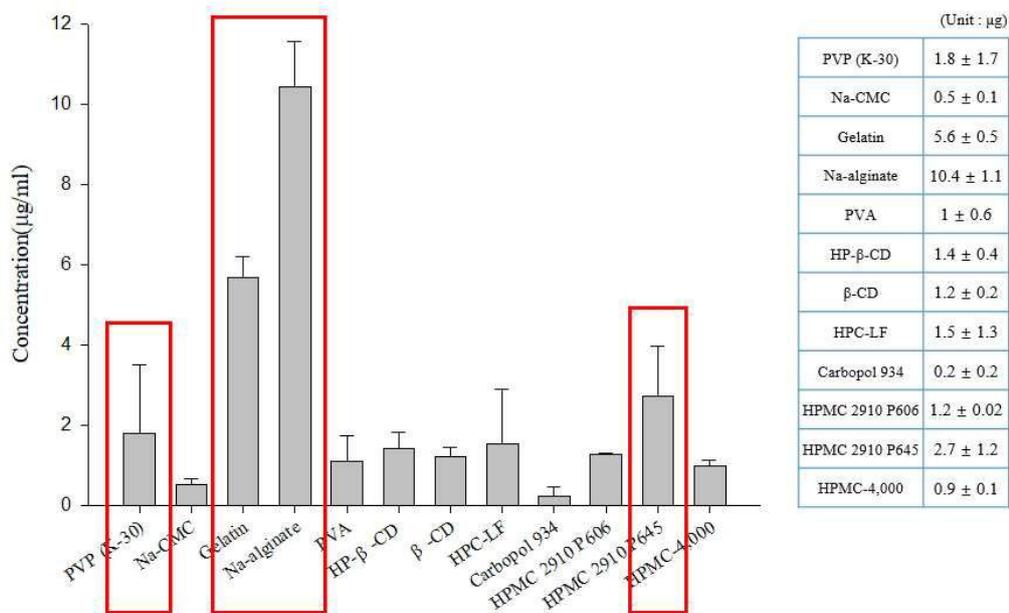
[0162] 이상으로 본 발명 내용의 특정한 부분을 상세히 기술하였는 바, 당업계의 통상의 지식을 가진 자에게 있어서, 이러한 구체적 기술은 단지 바람직한 실시양태일 뿐이며, 이에 의해 본 발명의 범위가 제한되는 것이 아닌 점은 명백하다. 즉, 본 발명의 실질적인 범위는 첨부된 청구항들과 그것들의 등가물에 의하여 정의된다.

도면

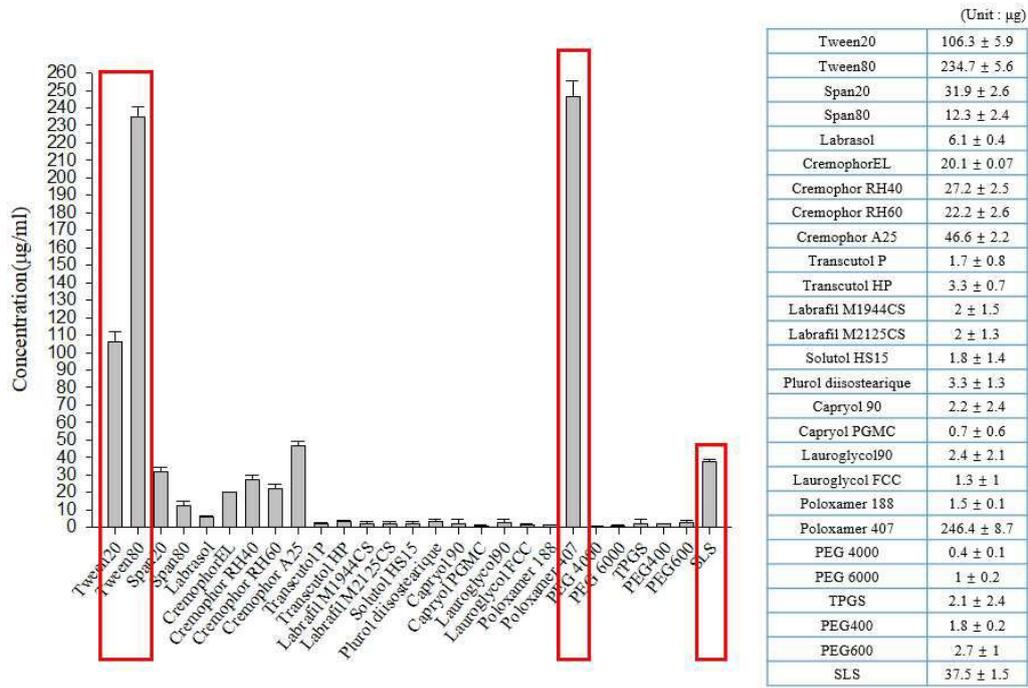
도면1

Polymer	Surfactant	Oil	Solvent
PVP (K-30)	Tween20	Castor oil	Water
Na-CMC	Tween80	Cotton seed oil	Acetonitrile
Gelatin	Span20	Corn oil	Methanol
Na-alginate	Span80	Peanut oil	Ethanol
PVA	Labrasol	Sesame oil	Isopropyl alcohol
HP-β-CD	CremonophorEL	Soybean oil	Benzyl alcohol
β-CD	Cremonophor RH40	Coconut oil	DMSO
HPC-LF	Cremonophor RH60	Olive oil	Propylene glycol
Carbopol 934	Cremonophor A25	Linseed oil	PEG 400
HPMC 2910 P606	Transcutol P	Mineral oil	PEG 600
HPMC 2910 P645	Transcutol HP	Peceol	
HPMC-4,000	Labrafil M1944CS	Captex 355	
	Labrafil M2125CS	Crodamol PC	
	Solutol HS15		
	Plurol diisostearique		
	Capryol 90		
	Capryol PGMC		
	Lauroglycol90		
	Lauroglycol FCC		
	Poloxamer 188		
	Poloxamer 407		
	PEG 4000		
	PEG 6000		
	TPGS		
	PEG400		
	PEG600		
	SLS		

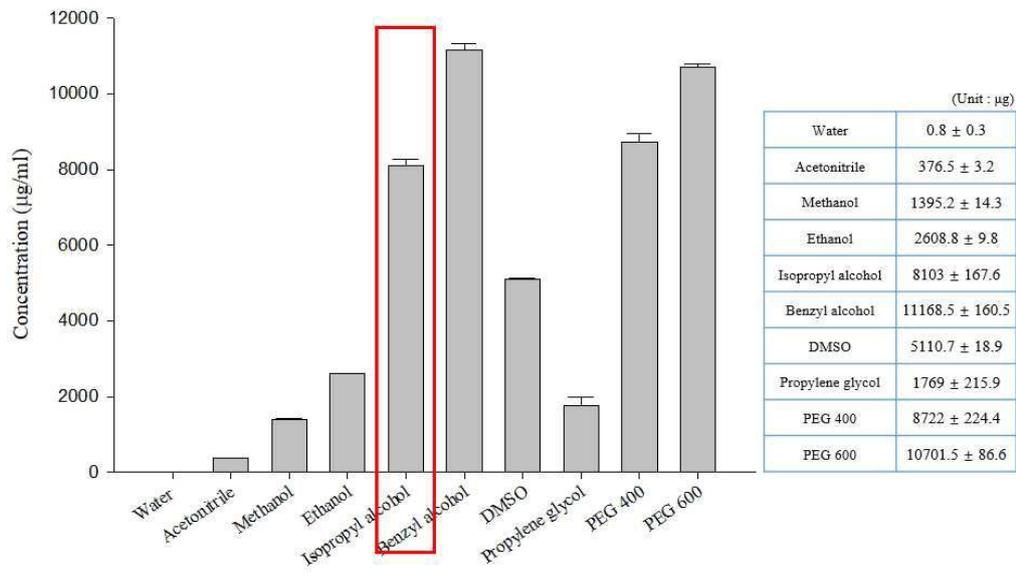
도면2



도면3



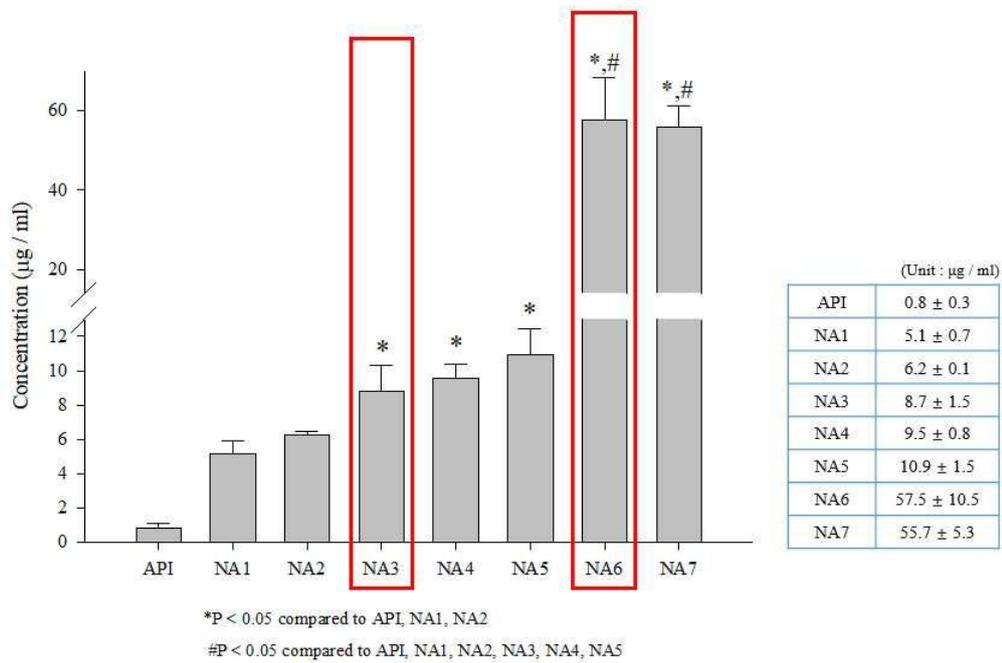
도면4



도면5

	Polymer	Surfactant	Oil	Solvent
<b>Solid dispersion</b>				
Solvent evaporated	Na-alginate	Poloxamer 407	-	70 % ethanol
Solvent wetted				Ethanol
Surface attached				Distilled water

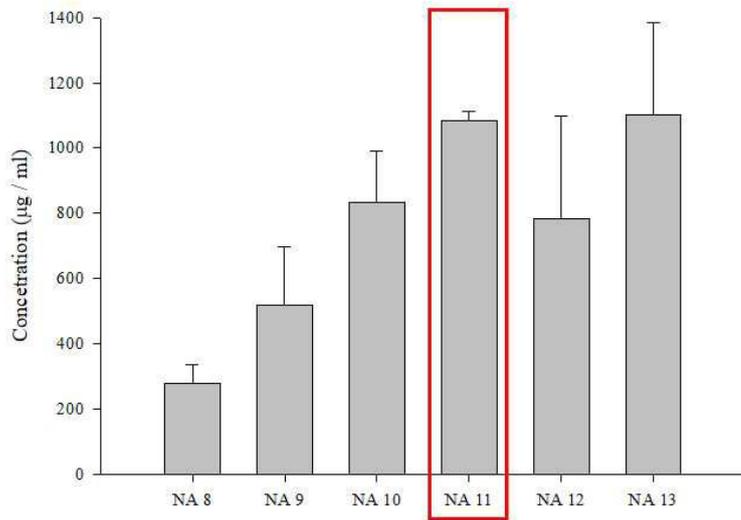
도면6



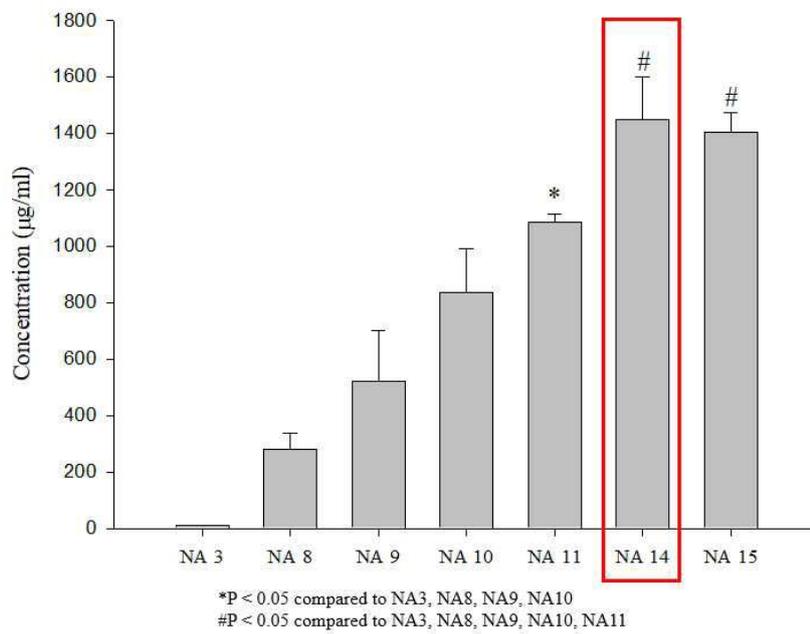
도면7

(Unit : g)

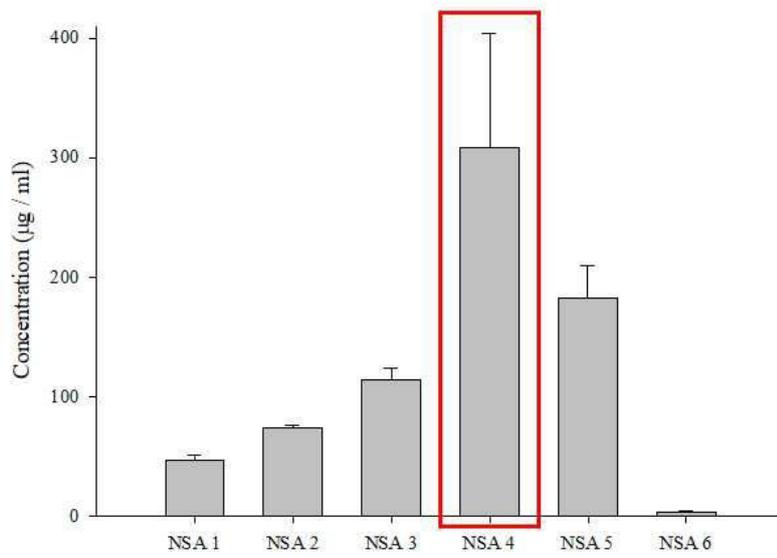
	NA 8	NA 9	NA 10	NA 11	NA 12	NA 13
Nicosamide : Na-alginate	1:2.5			1:10		
Nicosamide : Poloxamer 407	1:0.25	1:0.5	1:1	1:2	1:0.5	1:1



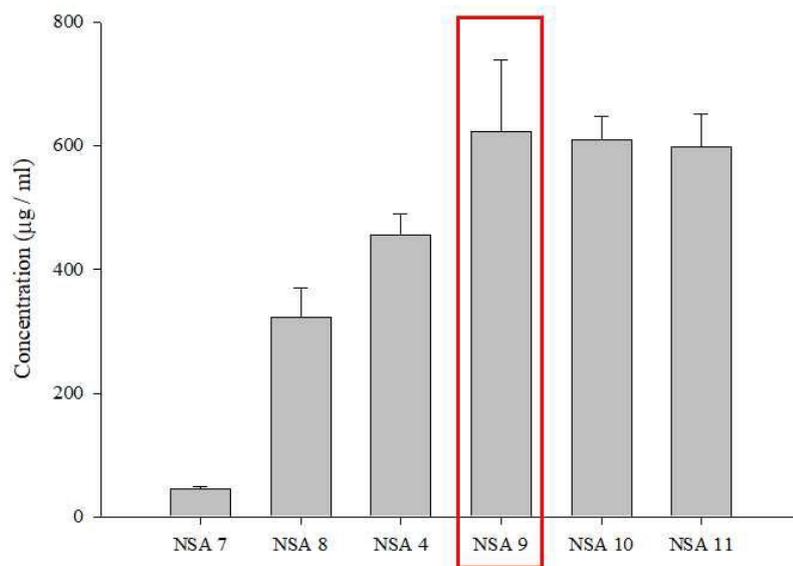
도면8



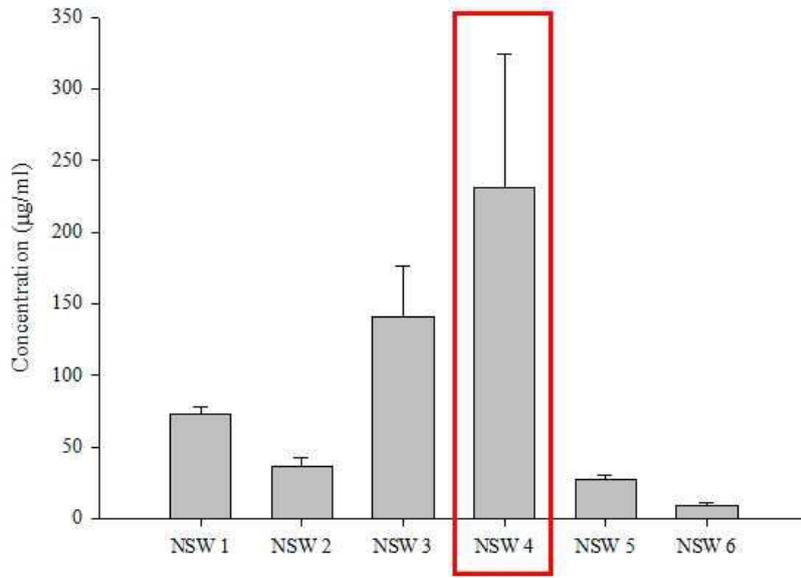
도면9



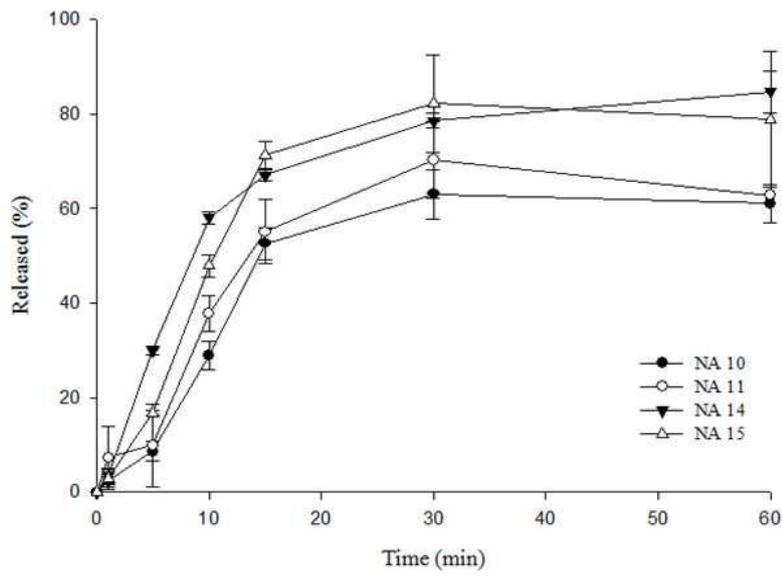
도면10



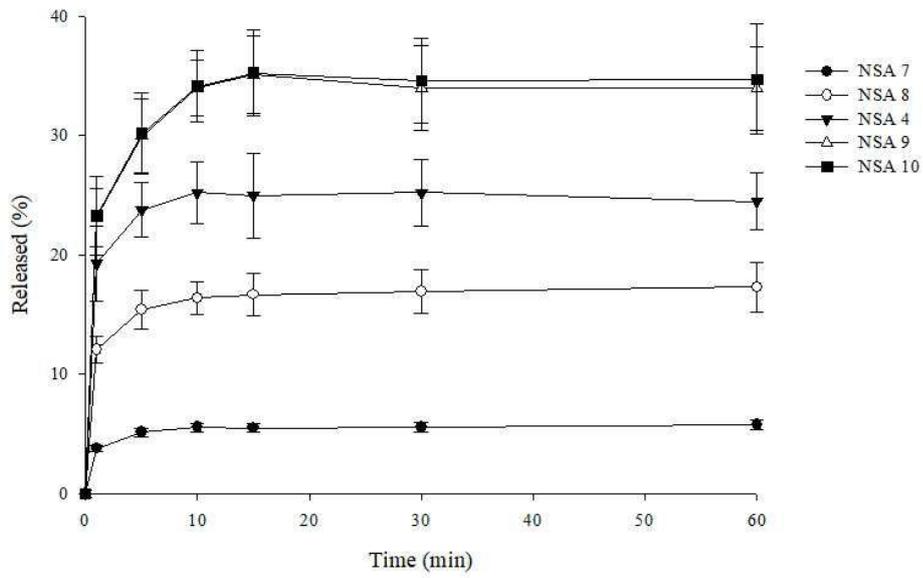
도면11



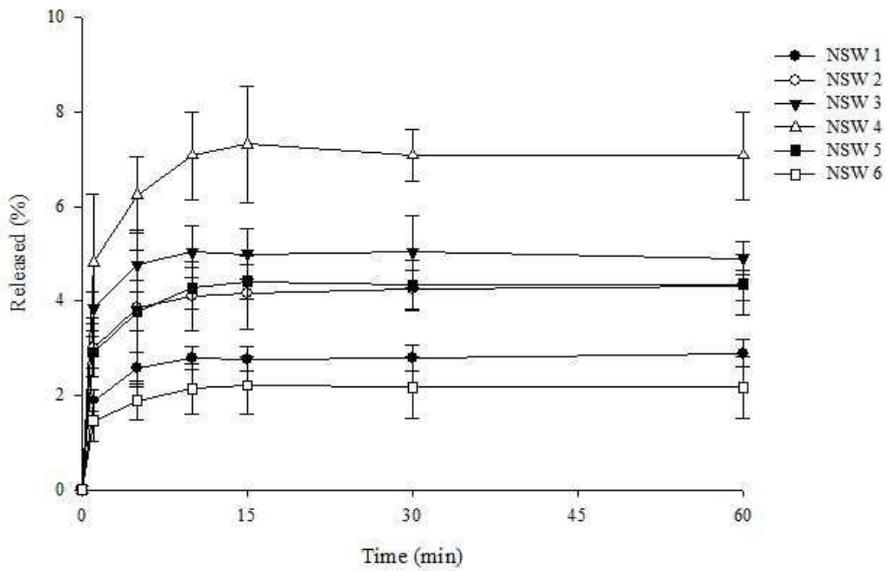
도면12



도면13



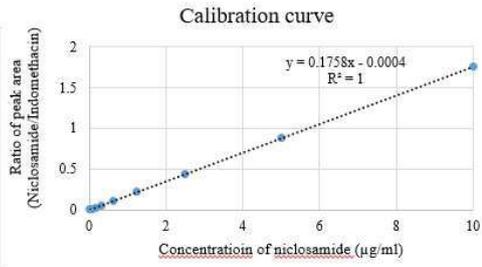
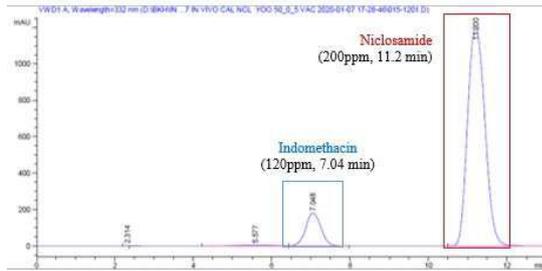
도면14



도면15

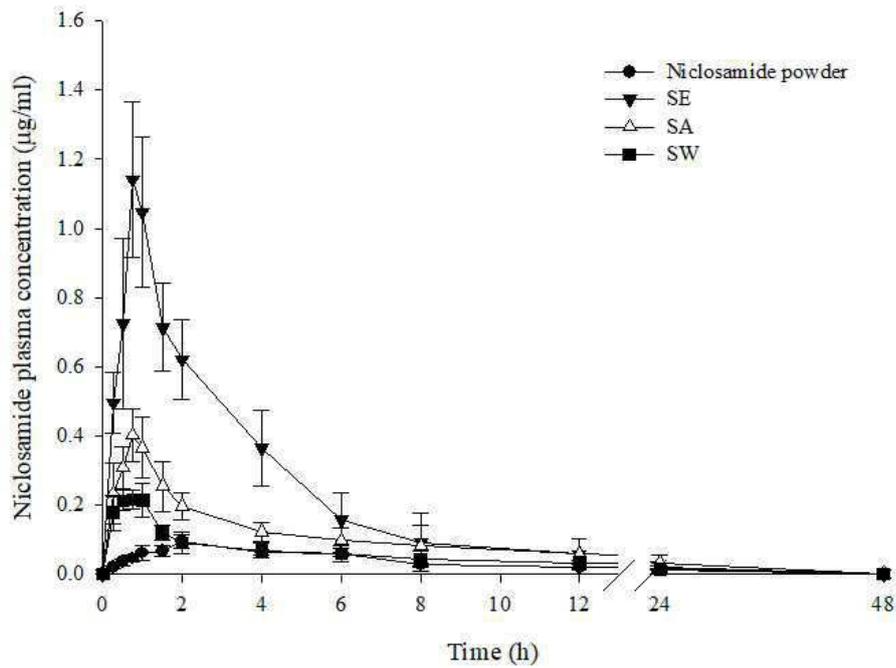
> HPLC condition

- 1) Column : SHISEIDO Capcell Pak C18 (4.6 × 150 mm , 5 μm)
- 2) Mobile phase : 0.005M Phosphate buffer : Acetonitrile (3:7)
- 3) Flow rate : 0.5 mL / min
- 4) Temperature : 25 °C
- 5) Injection volume : 50 μL
- 6) Detection wavelength : 332 nm
- 7) Internal standard : Indomethacin



Quantitation limit = 0.0195 μg/ml

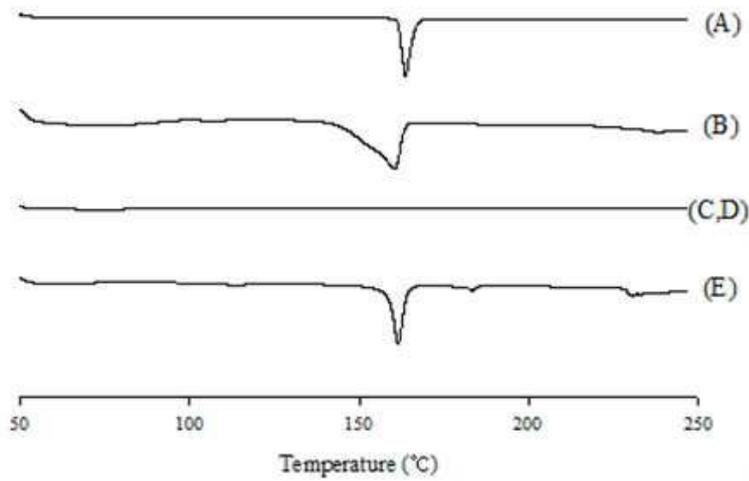
도면16



도면17

	Niclosamide powder		SE		SA		SW	
	AVG	SD	AVG	SD	AVG	SD	AVG	SD
Tmax (h)	2.70	1.86	0.75	0.27	1.00	0.59	0.67	0.30
Cmax (µg/ml)	0.09	0.05	1.14	0.94	0.40	0.15	0.22	0.09
AUC (µg·h/ml)	0.75	0.23	4.01	1.76	2.13	0.81	1.18	0.27
Kel (h-1)	0.06	0.05	0.10	0.06	0.05	0.02	0.07	0.09
t1/2 (h)	11.51	6.29	7.11	2.62	12.97	2.94	10.59	8.88

도면18



도면19

