(19)日本国特許庁(JP)　(12)公表特許公報(A)　(11)特許出願公表番号
特表2020-506972
(P2020-506972A)
(43)公表日　令和2年3月5日(2020.3.5)

(51)Int.Cl.		F I		テーマコード（参考）
A61K 47/04	(2006.01)	A61K	47/04	4C076
A61K 9/00	(2006.01)	A61K	9/00	

審査請求 有　予備審査請求 未請求　（全 62 頁）

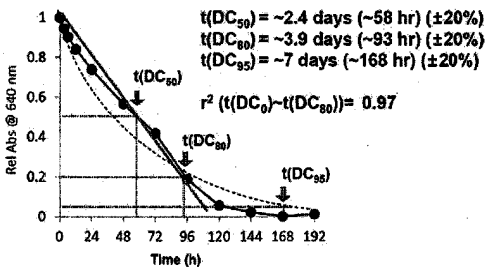
(21)出願番号　特願2019-563995 (P2019-563995)
(86)(22)出願日　平成30年2月6日(2018.2.6)
(85)翻訳文提出日　令和1年8月6日(2019.8.6)
(86)国際出願番号　PCT/KR2018/001617
(87)国際公開番号　WO2018/143787
(87)国際公開日　平成30年8月9日(2018.8.9)
(31)優先権主張番号　62/455,148
(32)優先日　平成29年2月6日(2017.2.6)
(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)
(31)優先権主張番号　10-2018-0014842
(32)優先日　平成30年2月6日(2018.2.6)
(33)優先権主張国・地域又は機関
韓国(KR)

(71)出願人　517022072
レモネックス　インコーポレイテッド
ＬＥＭＯＮＥＸ　ＩＮＣ．
大韓民国　０８８２６，ソウル　グワナク－グ，グワナク－ロ，１，ソウルナショナルユニヴァーシティー
Ｓｅｏｕｌ　Ｎａｔｉｏｎａｌ　Ｕｎｉｖｅｒｓｉｔｙ，１，Ｇｗａｎａｋ－ｒｏ，Ｇｗａｎａｋ－ｇｕ，Ｓｅｏｕｌ，０８８２６，Ｒｅｐｕｂｌｉｃ　ｏｆ　Ｋｏｒｅａ
(74)代理人　100137095
弁理士　江部　武史
(74)代理人　100091627
弁理士　朝比　一夫

最終頁に続く

(54)【発明の名称】生理活性物質送達体

(57)【要約】
本発明は、生理活性物質送達体に関し、生理活性物質と、該生理活性物質を担持し、直径５ｎｍ～１００ｎｍの複数の気孔を有する多孔性シリカ粒子とを含み、前記多孔性シリカ粒子は、特定の物性を有するものであり、様々な薬物を、担持された量だけ全て徐放的に送達することができ、非経口投与が可能な生理活性物質送達体に関する。
【選択図】図８



【特許請求の範囲】
【請求項１】
生理活性物質と、該生理活性物質を担持し、直径５ｎｍ～１００ｎｍの複数の気孔を有する多孔性シリカ粒子とを含み、
前記多孔性シリカ粒子は、下記数式１の吸光度の比が１／２となるｔが２４以上である生理活性物質送達体。
［数式１］
A_t / A_0
（式中、A_0は、前記多孔性シリカ粒子１ｍｇ／ｍｌの懸濁液５ｍｌを直径５０ｋＤａの気孔を有する円筒状の透過膜に入れて測定した多孔性シリカ粒子の吸光度であり、
前記透過膜の外部には、前記透過膜と接し、前記懸濁液と同じ溶媒１５ｍｌが位置し、前記透過膜の内外部は、３７℃で６０ｒｐｍで水平攪拌され、
前記懸濁液のｐＨは、７．４であり、
A_tは、前記A_0の測定時からｔ時間経過後に測定した多孔性シリカ粒子の吸光度である。）
【請求項２】
前記懸濁液は、ＰＢＳ（phosphate buffered saline）およびＳＢＦ（simulated body fluid）からなる群より選択される１種以上である請求項１に記載の生理活性物質送達体。
【請求項３】
前記数式１の前記A_tは、前記透過膜の外部の前記溶媒が所定の期間ごとに入れ替わる環境で測定したものである請求項１に記載の生理活性物質送達体。
【請求項４】
前記ｔは、２４～１２０である請求項１に記載の生理活性物質送達体。
【請求項５】
前記多孔性シリカ粒子は、生分解性である請求項１に記載の生理活性物質送達体。
【請求項６】
前記多孔性シリカ粒子は、前記数式１の前記吸光度の前記比が１／５となる前記ｔが７０～１２０である請求項１に記載の生理活性物質送達体。
【請求項７】
前記多孔性シリカ粒子は、前記数式１の前記吸光度の前記比が１／２０となる前記tが１３０～２２０である請求項１に記載の生理活性物質送達体。
【請求項８】
前記数式１の前記吸光度の前記比と前記ｔは、ピアソン相関係数が０．８以上である請求項１に記載の生理活性物質送達体。
【請求項９】
前記気孔直径は、７ｎｍ～３０ｎｍである請求項１に記載の生理活性物質送達体。
【請求項１０】
前記多孔性シリカ粒子は、球状である請求項１に記載の生理活性物質送達体。
【請求項１１】
前記多孔性シリカ粒子は、平均直径が１５０ｎｍ～１０００ｎｍである請求項１に記載の生理活性物質送達体。
【請求項１２】
前記多孔性シリカ粒子は、ＢＥＴ表面積が２００m^2／ｇ～７００m^2／ｇである請求項１に記載の生理活性物質送達体。
【請求項１３】
前記多孔性シリカ粒子は、ＢＥＴ表面積が３００m^2／ｇ～４５０m^2／ｇである請求項１に記載の生理活性物質送達体。
【請求項１４】
前記多孔性シリカ粒子は、ｇ当たりの体積が０．７ｍｌ～２．２ｍｌである請求項１に

記載の生理活性物質送達体。
【請求項１５】
前記多孔性シリカ粒子は、ｇ当たりの体積が１．０ｍｌ～２．０ｍｌである請求項１に記載の生理活性物質送達体。
【請求項１６】
前記多孔性シリカ粒子は、外部表面または気孔内部に親水性置換基または疎水性置換基を有する請求項１に記載の生理活性物質送達体。
【請求項１７】
前記多孔性シリカ粒子は、外部表面または気孔内部が中性のｐＨで陽電荷または陰電荷を帯びる請求項１に記載の生理活性物質送達体。
【請求項１８】
前記生理活性物質は、難溶性であり、前記多孔性シリカ粒子は、外部表面または気孔内部に疎水性置換基を有する請求項１に記載の生理活性物質送達体。
【請求項１９】
前記生理活性物質は、難溶性であり、前記多孔性シリカ粒子は、気孔内部に疎水性置換基を、外部表面に親水性置換基を有する請求項１に記載の生理活性物質送達体。
【請求項２０】
前記生理活性物質は、中性のｐＨで陰電荷を帯びるものであり、前記シリカ粒子は、外部表面または気孔内部が中性のｐＨで陽電荷を帯びるものである請求項１に記載の生理活性物質送達体。
【請求項２１】
前記生理活性物質は、中性のｐＨで陽電荷を帯びるものであり、前記シリカ粒子は、外部表面または気孔内部が中性のｐＨで陰電荷を帯びるものである請求項１に記載の生理活性物質送達体。
【請求項２２】
生理活性物質と、該生理活性物質を担持し、粒径が１５０ｎｍ～５００ｎｍであり、直径７ｎｍ～３０ｎｍの複数の気孔を有する球状多孔性シリカ粒子とを含み、
前記多孔性シリカ粒子は、下記数式２の吸光度の比が１／２となるｔが２４～１２０である生理活性物質送達体。
［数式２］
A_t / A_0
（式中、A_0は、前記多孔性シリカ粒子１ｍｇ／ｍｌの懸濁液５ｍｌを直径５０ｋＤａの気孔を有する円筒状の透過膜に入れて測定した多孔性シリカ粒子の吸光度であり、
前記透過膜の外部には、前記透過膜と接し、前記懸濁液と同じ溶媒１５ｍｌが位置し、前記透過膜の内外部は、３７℃で６０ｒｐｍで水平攪拌され、
前記懸濁液は、ＰＢＳまたはＳＢＦであり、ｐＨが７．４であり、
A_tは、前記A_0の測定時からｔ時間経過後に測定した多孔性シリカ粒子の吸光度である。）
【請求項２３】
前記多孔性シリカ粒子は、ＢＥＴ表面積が３００ｍ^2／ｇ～４５０ｍ^2／ｇであり、ｇ当たりの体積が１．０ｍｌ～２．０ｍｌである請求項２２に記載の生理活性物質送達体。
【請求項２４】
前記生理活性物質は、難溶性であり、前記多孔性シリカ粒子は、外部表面または気孔内部に疎水性置換基を有するものである請求項２２に記載の生理活性物質送達体。
【請求項２５】
前記生理活性物質は、難溶性であり、前記多孔性シリカ粒子は、気孔内部に疎水性置換基、外部表面に親水性置換基を有するものである請求項２２に記載の生理活性物質送達体。
【請求項２６】
前記生理活性物質は、中性のｐＨで陰電荷を帯びるものであり、前記シリカ粒子は、外

部表面または気孔内部が中性のｐＨで陽電荷を帯びるものである請求項２２に記載の生理活性物質送達体。
【請求項２７】
前記生理活性物質は、中性のｐＨで陽電荷を帯びるものであり、前記シリカ粒子は、外部表面または気孔内部が中性のｐＨで陰電荷を帯びるものである請求項２２に記載の生理活性物質送達体。
【請求項２８】
溶媒中で多孔性シリカ粒子を生理活性物質に接触させることを含む生理活性物質送達体の製造方法。
【請求項２９】
前記溶媒は、水、クロロホルム、塩化メチレン、四塩化炭素、１，２‐ジクロロエタン、ジクロロエチレン、トリクロロエチレン、ペルクロロエチレン、ジクロロプロパン、塩化アミル、１，２‐ジブロモエタン、アセトン、メチルイソブチルケトン、シクロヘキサノン、ベンゼン、トルエン、キシレン、Ｎ，Ｎ‐ジメチルホルムアミド、Ｎ，Ｎ‐ジブチルホルムアミド、Ｎ，Ｎ‐ジメチルアセトアミド、Ｎ‐メチルピロリドン、メタノール、エタノール、プロパノール、ブタノール、ＰＢＳ、ＳＢＦ、Ｂｏｒａｔｅ‐ｂｕｆｆｅｒｅｄ ｓａｌｉｎｅおよびＴｒｉｓ‐ｂｕｆｆｅｒｅｄ ｓａｌｉｎｅからなる群より選択される１種以上である請求項２８に記載の方法。
【請求項３０】
前記多孔性シリカ粒子と前記生理活性物質の重量比は、１：０．０５～０．８である請求項２８に記載の方法。
【請求項３１】
請求項１～２７のいずれか一項に記載の薬物送達体を個体に非経口投与することを含む生理活性物質の送達方法。
【請求項３２】
前記非経口投与は、眼窩内、眼内、注入、動脈内、関節内、心臓内、真皮内、筋肉内、腹腔内、肺内、脊髄内、胸骨内、脊椎腔内、子宮内、静脈内、くも膜下、被膜下、皮下、経粘膜または経気管投与である請求項３１に記載の方法。
【発明の詳細な説明】
【技術分野】
【０００１】
本発明は、生理活性物質送達体に関する。
【背景技術】
【０００２】
薬物送達システムとは、医薬品の副作用を最小限に抑え、効能及び効果を極大化し、必要な量の薬物、例えば、タンパク質、核酸又はその他の低分子などを効率よく送達する医薬技術を意味する。新薬開発に必要なコストと時間を低減する効果を有する前記技術は、最近になってナノテクノロジーと結合し、医薬系において新たな付加価値を創出する先端技術の一分野として位置づけられている。米国と日本などの技術先進国では、去る８０年代後半から、製薬会社などの企業を中心に新薬開発とともに薬物送達システムの開発に全力を注いでいる。
【０００３】
これまでは、ウイルス遺伝子、組換えタンパク質、リポソーム（liposome）、陽イオン性高分子、並びに様々な形態のナノ粒子とナノ物質が、動物細胞内への薬物送達に使用されてきた。しかし、多くの陽イオン性リポソームと陽イオン性高分子は、細胞に強い毒性を示すため、臨床に適用するには不適なことが判明した。また、核酸の安定な細胞膜透過のために、核酸の主鎖を化学的に変形する方法も試みられた。しかし、この方法は、高コストで長時間がかかり、労働集約的な工程を必要とするため、臨床への適用には適していない。意味のある試みとして、量子ドット、磁性粒子又は金ナノ粒子を含む様々な形態のナノ粒子を用いる薬物送達システム（drug delivery system、ＤＤＳ）が開発されている

。その関連研究として、例えば「多孔性シリコン粒子を用いた画像診断薬物送達体及びその製造方法（大韓民国公開特許第２０１０‐０１１７４３３号）」などがある。しかし、これらの粒子は、細胞に毒性を示し、核酸などの生体高分子を導入するのに容易でない構造を有し、また細胞内への導入効率も低いという欠点があった。

【０００４】

細胞内における生理活性物質の機能の研究または細胞内送達のためには、効率いい送達システムが必要となる。しかしながら、広範な生理活性物質を送達できる汎用的な送達システム、多量の薬物を収容及び送達できるシステム、薬物を徐放的に放出するシステムの開発は、まだ不十分な状況である。

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【０００５】

本発明は、汎用的な生理活性物質送達体を提供することを目的とする。

【０００６】

本発明は、様々な生理活性物質を徐放的に送達できる生理活性物質送達体を提供することを目的とする。

【課題を解決するための手段】

【０００７】

１．生理活性物質と、該生理活性物質を担持し、直径５ｎｍ～１００ｎｍの複数の気孔を有する多孔性シリカ粒子とを含み、

前記多孔性シリカ粒子は、下記数式１の吸光度の比が１／２となるｔが２４以上である生理活性物質送達体。

［数式１］

A_t / A_0

（式中、A_0は、前記多孔性シリカ粒子１ｍｇ／ｍｌの懸濁液５ｍｌを直径５０ｋＤａの気孔を有する円筒状の透過膜に入れて測定した多孔性シリカ粒子の吸光度であり、

前記透過膜の外部には、前記透過膜と接し、前記懸濁液と同じ溶媒１５ｍｌが位置し、前記透過膜の内外部は、３７℃で６０ｒｐｍで水平攪拌され、

前記懸濁液のｐＨは、７．４であり、

A_tは、前記A_0の測定時からｔ時間経過後に測定した多孔性シリカ粒子の吸光度である。）

【０００８】

２．前記項目１において、前記懸濁液は、ＰＢＳ（phosphate buffered saline）およびＳＢＦ（simulated body fluid）からなる群より選択される１種以上である生理活性物質送達体。

【０００９】

３．前記項目１において、前記数式１のA_tは、透過膜の外部の溶媒が所定の期間ごとに入れ替わる環境で測定したものである生理活性物質送達体。

【００１０】

４．前記項目１において、前記ｔは、２４～１２０である生理活性物質送達体。

【００１１】

５．前記項目１において、前記多孔性シリカ粒子は、生分解性である生理活性物質送達体。

【００１２】

６．前記項目１において、前記多孔性シリカ粒子は、前記数式１の吸光度の比が１／５となるｔが７０～１２０である生理活性物質送達体。

【００１３】

７．前記項目１において、前記多孔性シリカ粒子は、前記数式１の吸光度の比が１／２０となるｔが１３０～２２０である生理活性物質送達体。

【００１４】

８．前記項目１において、前記数式１の吸光度の比とｔは、ピアソン相関係数が０．８以上である生理活性物質送達体。

【００１５】

９．前記項目１において、前記気孔直径は、７ｎｍ～３０ｎｍである生理活性物質送達体。

【００１６】

１０．前記項目１において、前記多孔性シリカ粒子は、球状である生理活性物質送達体。

【００１７】

１１．前記項目１において、前記多孔性シリカ粒子は、平均直径が１５０ｎｍ～１０００ｎｍである生理活性物質送達体。

【００１８】

１２．前記項目１において、前記多孔性シリカ粒子は、ＢＥＴ表面積が２００m^2／ｇ～７００m^2／ｇである生理活性物質送達体。

【００１９】

１３．前記項目１において、前記多孔性シリカ粒子は、ＢＥＴ表面積が３００m^2／ｇ～４５０m^2／ｇである生理活性物質送達体。

【００２０】

１４．前記項目１において、前記多孔性シリカ粒子は、ｇ当たりの体積が０．７ｍｌ～２．２ｍｌである生理活性物質送達体。

【００２１】

１５．前記項目１において、前記多孔性シリカ粒子は、ｇ当たりの体積が１．０ｍｌ～２．０ｍｌである生理活性物質送達体。

【００２２】

１６．前記項目１において、前記多孔性シリカ粒子は、外部表面または気孔内部に親水性置換基または疎水性置換基を有する生理活性物質送達体。

【００２３】

１７．前記項目１において、前記多孔性シリカ粒子は、外部表面または気孔内部が中性のｐＨで陽電荷または陰電荷を帯びる生理活性物質送達体。

【００２４】

１８．前記項目１において、前記生理活性物質は、難溶性であり、前記多孔性シリカ粒子は、外部表面または気孔内部に疎水性置換基を有する生理活性物質送達体。

【００２５】

１９．前記項目１において、前記生理活性物質は、難溶性であり、前記多孔性シリカ粒子は、気孔内部に疎水性置換基を、外部表面に親水性置換基を有する生理活性物質送達体。

【００２６】

２０．前記項目１において、前記生理活性物質は、中性のｐＨで陰電荷を帯びるものであり、前記シリカ粒子は、外部表面または気孔内部が中性のｐＨで陽電荷を帯びるものである生理活性物質送達体。

【００２７】

２１．前記項目１において、前記生理活性物質は、中性のｐＨで陽電荷を帯びるものであり、前記シリカ粒子は、外部表面または気孔内部が中性のｐＨで陰電荷を帯びるものである生理活性物質送達体。

【００２８】

２２．生理活性物質と、前記生理活性物質を担持し、粒径が１５０ｎｍ～５００ｎｍであり、直径７ｎｍ～３０ｎｍの複数の気孔を有する球状多孔性シリカ粒子とを含み、

前記多孔性シリカ粒子は、下記数式２の吸光度の比が１／２となるｔが２４～１２０である生理活性物質送達体。

［数式２］

A_t / A_0

（式中、A_0は、前記多孔性シリカ粒子１ｍｇ／ｍｌの懸濁液５ｍｌを直径５０ｋＤａの気孔を有する円筒状の透過膜に入れて測定した多孔性シリカ粒子の吸光度であり、

前記透過膜の外部には、前記透過膜と接し、前記懸濁液と同じ溶媒１５ｍｌが位置し、前記透過膜の内外部は、３７℃で６０ｒｐｍで水平攪拌され、

前記懸濁液は、ＰＢＳまたはＳＢＦであり、ｐＨが７．４であり、

A_tは、前記A_0の測定時からｔ時間経過後に測定した多孔性シリカ粒子の吸光度である。）

【００２９】

２３．前記項目２２において、前記多孔性シリカ粒子は、ＢＥＴ表面積が３００ｍ^2／ｇ～４５０ｍ^2／ｇであり、ｇ当たりの体積が１．０ｍｌ～２．０ｍｌである生理活性物質送達体。

【００３０】

２４．前記項目２２において、前記生理活性物質は、難溶性であり、前記多孔性シリカ粒子は、外部表面または気孔内部に疎水性置換基を有する生理活性物質送達体。

【００３１】

２５．前記項目２２において、前記生理活性物質は、難溶性であり、前記多孔性シリカ粒子は、気孔内部に疎水性置換基を、外部表面に親水性置換基を有する生理活性物質送達体。

【００３２】

２６．前記項目２２において、前記生理活性物質は、中性のｐＨで陰電荷を帯びるものであり、前記シリカ粒子は、外部表面または気孔内部が中性のｐＨで陽電荷を帯びるものである生理活性物質送達体。

【００３３】

２７．前記項目２２において、前記生理活性物質は、中性のｐＨで陽電荷を帯びるものであり、前記シリカ粒子は、外部表面または気孔内部が中性のｐＨで陰電荷を帯びるものである生理活性物質送達体。

【００３４】

２８．溶媒中で多孔性シリカ粒子を生理活性物質に接触させることを含む生理活性物質送達体の製造方法。

【００３５】

２９．前記項目２８において、前記溶媒は、水、クロロホルム、塩化メチレン、四塩化炭素、１，２‐ジクロロエタン、ジクロロエチレン、トリクロロエチレン、ペルクロロエチレン、ジクロロプロパン、塩化アミル、１，２‐ジブロモエタン、アセトン、メチルイソブチルケトン、シクロヘキサノン、ベンゼン、トルエン、キシレン、Ｎ，Ｎ‐ジメチルホルムアミド、Ｎ，Ｎ‐ジブチルホルムアミド、Ｎ，Ｎ‐ジメチルアセトアミド、Ｎ‐メチルピロリドン、メタノール、エタノール、プロパノール、ブタノール、ＰＢＳ、ＳＢＦ、Ｂｏｒａｔｅ‐ｂｕｆｆｅｒｅｄ ｓａｌｉｎｅおよびＴｒｉｓ‐ｂｕｆｆｅｒｅｄ ｓａｌｉｎｅからなる群より選択される１種以上である方法。

【００３６】

３０．前記項目２８において、多孔性シリカ粒子と生理活性物質の重量比は、１：０．０５～０．８である方法。

【００３７】

３１．前記項目１～２７のいずれか一つに記載の薬物送達体を個体に非経口投与することを含む生理活性物質の送達方法。

【００３８】

３２．前記項目３１において、前記非経口投与は、眼窩内、眼内、注入、動脈内、関節内、心臓内、真皮内、筋肉内、腹腔内、肺内、脊髄内、胸骨内、脊椎腔内、子宮内、静脈内、くも膜下、被膜下、皮下、経粘膜または経気管投与である方法。

【発明の効果】

【００３９】
本発明の生理活性物質送達体は、生理活性物質を担持した多孔性シリカ粒子が生体内で徐々に分解され、薬物を徐放的に送達することができる。
【００４０】
本発明の生理活性物質送達体は、生理活性物質を担持した多孔性シリカ粒子が生体内で完全に分解され、担持した生理活性物質を生体に完全に送達することができる。
【００４１】
本発明の生理活性物質送達体は、非経口投与が可能である。
【００４２】
本発明の生理活性物質送達体は、様々な薬物を徐放的に送達することができる。
【図面の簡単な説明】
【００４３】
【図１】図１は、本発明の一具現例に係る多孔性シリカ粒子の顕微鏡写真である。
【図２】図２は、本発明の一具現例に係る多孔性シリカ粒子の顕微鏡写真である。
【図３】図３は、本発明の一具現例に係る多孔性シリカ粒子の製造工程における小気孔粒子の顕微鏡写真である。
【図４】図４は、本発明の一具現例による小気孔粒子の顕微鏡写真である。
【図５】図５は、本発明の一具現例に係る多孔性シリカ粒子の気孔直径別の顕微鏡写真である。　ＤＤＶ（Degradable Delivery Vehicle）は、実施例の粒子であり、括弧内の数字は粒子の直径を、下付き文字の数字は気孔の直径を意味する。例えば、ＤＤＶ（２００）$_{10}$は、粒子直径が２００ｎｍ、気孔直径が１０ｎｍである実施例の粒子を意味する。
【図６】図６は、本発明の一具現例に係る多孔性シリカ粒子の生分解性を確認できる顕微鏡写真である。
【図７】図７は、一つの例示による円筒状の透過膜を備えたチューブである。
【図８】図８は、本発明の一具現例に係る多孔性シリカ粒子の時間経過による吸光度の減少の結果である。
【図９】図９は、本発明の一具現例に係る多孔性シリカ粒子の時間経過による粒径別の吸光度の減少の結果である。
【図１０】図１０は、本発明の一具現例に係る多孔性シリカ粒子の時間経過による気孔直径別の吸光度の減少の結果である。
【図１１】図１１は、本発明の一具現例に係る多孔性シリカ粒子の時間経過による環境のｐＨ別の吸光度の減少の結果である。
【図１２】図１２は、本発明の一具現例に係る多孔性シリカ粒子の時間経過による吸光度の減少の結果である。
【図１３】図１３は、本発明の一具現例に係る多孔性シリカ粒子に担持された生理活性物質の時間経過による放出程度である。
【図１４】図１４は、本発明の一具現例に係る多孔性シリカ粒子に担持された生理活性物質の時間経過による放出程度である。
【図１５】図１５は、本発明の一具現例に係る多孔性シリカ粒子に担持された生理活性物質の時間経過による放出程度である。
【図１６】図１６は、本発明の一具現例に係る多孔性シリカ粒子に担持された生理活性物質の時間経過による放出程度である。
【図１７】図１７は、本発明の一具現例に係る多孔性シリカ粒子に担持された生理活性物質の時間経過による放出程度である。
【図１８】図１８は、一つの例示による生理活性物質の放出を確認するチューブである。
【図１９】図１９は、本発明の一具現例に係る多孔性シリカ粒子に担持された生理活性物質の時間経過による放出程度である。
【図２０】図２０は、本発明の一具現例に係る多孔性シリカ粒子に担持された生理活性物質の時間経過による放出程度である。
【図２１】図２１は、本発明の一具現例に係る多孔性シリカ粒子に担持された生理活性物

質の時間経過による放出程度である。
【図２２】図２２は、本発明の一具現例に係る多孔性シリカ粒子に担持された生理活性物質の時間経過による放出程度である。
【図２３】図２３は、本発明の一具現例に係る多孔性シリカ粒子に担持された生理活性物質の時間経過による放出程度である。
【図２４】図２４は、本発明の一具現例に係る多孔性シリカ粒子に担持された生理活性物質の時間経過による放出程度である。
【図２５】図２５は、本発明の一具現例に係る多孔性シリカ粒子に担持された生理活性物質の時間経過による放出程度である。
【図２６】図２６は、本発明の一具現例に係る多孔性シリカ粒子にＣａｓ９タンパク質を担持して細胞内に送達した写真である。
【図２７】図２７は、本発明の一具現例に係る多孔性シリカ粒子にｓｉＲＮＡを担持し、マウス内におけるｓｉＲＮＡの放出を確認した顕微鏡写真である。
【発明を実施するための形態】
【００４４】
本発明の生理活性物質送達体は、生理活性物質と、該生理活性物質を担持し、直径５ｎｍ～１００ｎｍの複数の気孔を有する多孔性シリカ粒子とを含む。
【００４５】
生理活性物質
生理活性物質は、多孔性シリカ粒子に担持されて個体に送達されて活性を示すことができる生理活性物質／生体機能調節物質であり、ヒトまたは動物有機体に直接的または間接的、治療学的、生理学的及び／又は薬理学的な効果を提供できる治療学的活性剤であり得る。
【００４６】
前記治療学的活性剤は、例えば、一般的な医薬、薬物、プロドラッグまたは標的基、または標的基を含む薬物またはプロドラッグであってもよい。
【００４７】
治療学的活性剤は、例えば、心血管薬、特に抗高血圧剤（例えば、カルシウムチャネル遮断薬またはカルシウム拮抗薬）および抗不整脈剤；うっ血性心不全の医薬品；筋肉収縮剤；血管拡張薬；ＡＣＥ阻害剤；利尿薬；炭酸脱水酵素阻害剤；強心配糖体；フォスフォジエステラーゼ阻害剤；遮断薬；β遮断薬；ナトリウムチャネル遮断薬；カリウムチャネル遮断薬；β‐アドレナリン作用薬；血小板阻害剤；アンジオテンシンＩＩ拮抗薬；抗凝固薬；血栓溶解剤；出血の治療剤；貧血の治療剤；トロンビン阻害剤；抗寄生虫剤；抗菌剤；抗炎症剤、特に非ステロイド系抗炎症剤（ＮＳＡＩＤｓ）、より特にＣＯＸ‐２阻害剤；ステロイド系抗炎症剤；予防的抗炎症剤；抗緑内障剤；マスト細胞安定化剤；散瞳薬；呼吸器系に影響を与える薬剤；アレルギー性鼻炎医薬品；α‐アドレナリン拮抗薬；コルチコステロイド；慢性閉塞性肺疾患の医薬品；キサンチン‐オキシダーゼ阻害剤；抗関節炎薬；痛風の治療剤；オータコイドおよびオータコイド拮抗薬；抗結核菌剤；抗真菌剤；抗原虫剤；駆虫剤；抗ウイルス剤、特に呼吸器抗ウイルス薬、ヘルペス、サイトメガロウイルス、ヒト免疫不全ウイルスおよび肝炎感染に対する抗ウイルス薬；白血病およびカポジ肉腫の治療薬；疼痛管理剤、特に麻酔薬および鎮痛薬、オピオイド受容体作用剤、オピオイド受容体部分作用剤、オピオイド拮抗剤、オピオイド受容体混合作用剤‐拮抗剤を含むオピオイド類；精神安定剤；交感神経興奮薬；アドレナリン拮抗薬；神経伝達物質の取り込みおよび放出に影響を及ぼす薬物；抗コリン医薬品；抗痔治療薬；放射線もしくは化学療法の効果の予防または治療剤；リポゲネシス薬；脂肪低減治療剤；リパーゼ阻害剤などの抗肥満薬；交感神経興奮薬；プロトンポンプ阻害剤などの胃潰瘍および炎症の治療剤；プロスタグランジン；ＶＥＧＦ阻害剤；抗高脂血症剤、特にスタチン；中枢神経系（ＣＮＳ）に影響を与える薬物、例えば抗精神病、抗てんかんおよび抗発作薬（抗けいれん薬）、精神活性薬、刺激剤、抗不安および催眠薬、抗うつ剤；抗パーキンソン病の医薬品；性ホルモンなどのホルモンおよびそのフラグメント；成長ホルモン拮抗剤；性腺刺激ホ

ルモン放出ホルモンおよびその類似体；ステロイドホルモンおよびその拮抗剤；選択的エストロゲン調節薬；成長因子；インスリン、インスリンフラグメント、インスリン類似体、グルカゴン様ペプチドおよび血糖降下剤などの抗糖尿病医薬品；Ｈ１、Ｈ２、Ｈ３およびＨ４抗ヒスタミン薬；ペプチド、タンパク質、ポリペプチド、核酸およびオリゴヌクレオチド薬物；天然タンパク質、ポリペプチド、オリゴヌクレオチドおよび核酸などの類似体、フラグメントおよびバリアント；片頭痛を治療するために使用される薬剤；喘息のための医薬品；コリン性拮抗剤；グルココルチコイド；アンドロゲン；抗アンドロゲン；アドレノコルチコイド生合成阻害剤；ビスフォスフォネートなどの骨粗しょう症治療薬；抗甲状腺医薬品；日焼け止め、日焼け止めおよびフィルター；サイトカイン拮抗剤；抗腫瘍剤；抗アルツハイマー薬；ＨＭＧＣｏＡレダクターゼ阻害剤；フィブラート；コレステロール吸収阻害剤；ＨＤＬコレステロール上昇剤；トリグリセリド低減剤；アンチエージングまたはアンチリンクル剤；ホルモン産生のための前駆体分子；コラーゲンおよびエラスチンなどのタンパク質；抗菌剤；抗にきび剤；抗酸化剤；ヘアトリートメントおよび美白剤；日焼け止め、日焼け止めおよびフィルター；ヒトアポリポタンパク質のバリアント；ホルモン産生のための前駆体分子；それらのタンパク質およびペプチド；アミノ酸；グレープシード抽出物などの植物抽出物；ＤＨＥＡ；イソフラボン；ビタミン、フィトステロールおよびイリドイドグリコシドを含む栄養剤、セスキテルペンラクトン、テルペン、フェノール性グリコシド、トリテルペン、ヒドロキノン誘導体、フェニルアルカノン；レチノールおよび他のレチノイン酸およびコエンザイムＱ１０を含むレチノイドなどの抗酸化剤；オメガ３脂肪酸；グルコサミン；核酸、オリゴヌクレオチド、アンチセンス医薬品；酵素；コエンザイム；サイトカイン類似体；サイトカイン作用剤；サイトカイン拮抗剤；免疫グロブリン；抗体；抗体医薬品；遺伝子治療剤；リポタンパク質；エリスロポエチン；ワクチン；アレルギー／喘息、関節炎、癌、糖尿病、成長障害、心血管疾患、炎症、免疫疾患、脱毛症、疼痛、眼科疾患、てんかん、婦人科疾患、ＣＮＳ疾患、ウイルス感染症、細菌感染、寄生虫感染、ＧＩ疾患、肥満および血液疾患などのヒトおよび動物疾患の治療、または予防のための小分子治療薬などがあるが、これらに限定されない。

【００４８】

治療学的活性剤は、例えば、エリスロポエチン（erythropoietine（EPO））、トロンボポエチン（thrombopoietine）、インターロイキン（interleukine（IL‐1～IL‐17を含む））などのサイトカイン、インスリン、インスリン様成長因子（IGF‐1及びIGF‐2を含む）、上皮成長因子（epidermal growth factor（EGF））、変換成長因子（transforming growth factor）（TGF‐アルファ及びTGF‐ベータを含む）、ヒト成長ホルモン、トランスフェリン（transferrine）、低密度リポタンパク質（low density lipoprotein）、高密度リポタンパク質（high density lipoprotein）、レプチン（leptine）、ＶＥＧＦ、ＰＤＧＦ、毛様体神経栄養因子（ciliary neurotrophic factor）、プロラクチン（prolactine）、副腎皮質刺激ホルモン（adrenocorticotropic hormone（ACTH））、カルシトニン（calcitonine）、ヒト絨毛性性腺刺激ホルモン（chrorionic gonadotropin）、コルチゾール（cortisol）、エストラジオール（estradiol）、卵胞刺激ホルモン（follicle stimulating hormone（FSH））、甲状腺刺激ホルモン（thyroid‐stimulating hormone（TSH））、黄体形成ホルモン（luteinizing hormone（LH））、プロゲステロン（progesterone）、テストステロン（testosterone）、リシン（ricine）を含む毒素などを含む追加的な活性剤であってもよい。

【００４９】

治療学的活性剤は、腫瘍疾患（oncological disease）および細胞又は組織の変形を治療するための薬物の群から選択することができる。適切な治療学的製剤は、アルキルスルホネート、例えば、ブスルファン（busulfan）、インプロスルファン（improsulfan）、ピポスルファン（piposulfane）、ベンゾデパ（benzodepa）、カルボクオン（carboquone）、メツレデパ（meturedepa）、ウレデパ（uredepa）などのアリジジン（arizidine）などのアルキル化剤；アルトレタミン（altretamine）、トリエチレンメラミン（triethylene melamine）、トリエチレンホスホラミド（triethylene phosphoramide）、トリエチレ

ンチオホスホラミド（triethylene thiophosphoramide）、トリメチロールメラミン（tromethylolmelamine）などのエチレンイミン（ethyleneimine）およびメチルメラミン（methylmelamine）；クロラムブシル（chlorambucil）、クロルナファジン（chlornaphazine）、シクロホスファミド（cyclophosphamide）、エストラムスチン（estramustine）、イホスファミド（ifosfamide）、メクロレタミン（mechlorethamine）、メクロレタミンオキシドヒドロクロライド（mechlorethaminoxide hydrochloride）、メルファラン（melphalan）、ノベンビチン（novembichin）、フェネステリン（phenesterine）、プレドニマスチン（prednimustine）、トロホスファミド（trofosfamide）、ウラシルマスタード（uracil mustard）などのいわゆる窒素マスタード（nitrogen mustard）；カルムスチン（carmustine）、クロロゾトシン（chlorozotocin）、フォテムスチン（fotenmustine）、ロムスチン（lomustine）、ニムスチン（nimustine）、ラニムスチン（ranimustine）などのニトロソ尿素‐化合物（nitroso urea‐compound）；ダカルバジン（dacarbazine）、マンノムスチン（mannomustine）、ミトブラニトール（mitobranitol）、ミトラクトール（mitolactol）；ピポブロマン（pipobroman）；ソラフェニブ（sorafenib）；ドキソルビシン（doxorubicin）およびシス‐プラチナム（cis‐platimum）ならびにその誘導体など、および前述したものの任意の組み合わせ及び／又は誘導体を含む抗腫瘍剤（antineoplastic agent）であってもよい。

【００５０】

治療学的活性剤は、アクラシノマイシン（aclacinomycin）、アクチノマイシン（actinomycin）、アントラマイシン（anthramycin）、アザセリン（azaserin）、ブレオマイシン（bleomycin）、ククチノマイシン（cuctinomycin）、カルビシン（carubicin）、カルジノフィリン（carzinophilin）、クロモマイシン（chromomycin）、ダクチノマイシン（ductinomycin）、ダウノルビシン（daunorbicin）、６‐ジアゾ‐５‐オキシン‐１‐ノリオイシン（6‐diazo‐5‐oxn‐1‐norieucin）、ドキソルビシン（doxorubicin）、エピルビシン（epirubicin）、マイトマイシン（mitomycin）、ミコフェノールゾイレ（mycophenolsaure）、モガルマイシン（mogalumycin）、オリボマイシン（olivomycin）、ペプロマイシン（peplomycin）、プリカマイシン（plicamycin）、ポルフィロマイシン（porfiromycin）、プロマイシン（puromycin）、ストレプトニグリン（streptonigrin）、ストレプトゾシン（streptozocin）、ツベルシジン（tubercidine）、ウベニメクス（ubenimex）、ジノスタチン（zinostatin）、ゾルビシン（zorubicin）、アミノグリコシド（aminoglycoside）もしくはポリエン（polyene）またはマクロライド系抗生物質（macrolid‐antibiotics）、およびこれらの任意の組み合わせ及び／又は誘導体のような抗ウイルス剤および抗バクテリア剤を含む群より選択することができる。

【００５１】

治療学的活性剤は、エンドスタチン（endostatin）、アンギオスタチン（angiostatin）、インターフェロン（interferone）、血小板因子４（platelet factor4（PF4））、トロンボスポンジン（thrombospondin）、形質転換成長因子β（transforming growth factor beta）、メタロプロテアーゼ‐１、‐２及び‐３の組織阻害剤（tissue inhibitor of the metalloproteinase‐1、‐2及び‐3）（TIMP‐1、‐2及び‐3）、ＴＮＰ‐４７０、マリマスタット（marimastat）、ネオバスタット（neovastat）、ＢＭＳ‐２７５２９１、ＣＯＬ‐３、ＡＧ３３４０、サリドマイド（thalidomide）、スクアラミン（squalamine）、コンブレスタスタチン（combrestastatin）、ＳＵ５４１６、ＳＵ６６６８、ＩＦＮ‐［ａｌｐｈａ］、ＥＭＤ１２１９７４、ＣＡＩ、ＩＬ‐１２およびＩＭ‐８６２などの放射線感作剤の薬物（radio‐sensitizer drug）、ステロイド性または非ステロイド性の抗炎症薬、または新生血管形成（angiogenesis）の製剤、およびこれらの組み合わせ及び／又は誘導体から選択することができる。

【００５２】

治療学的活性剤は、核酸を含む群から選択することができる。ここで、核酸という用語は、例えば、遺伝子治療学的またはアンチセンス（antisense）の効果を提供するために、少なくとも２つのヌクレオチドが互いに共有的に連結されているオリゴヌクレオチドを

含む。核酸は、好ましくは、ホスホジエステル（phosphodiester）結合を含み、また、異なる骨格を有する類似体（analoque）を含む。類似体は、例えば、ホスホラミド（phosphoramide）、ホスホロチオエート（phosphorothioate）、ホスホロジチオエート（phosphorodithioate）、Ｏ‐メチルホスホロアミダイト‐化合物（０‐methylphosphoroamidit‐compound）、およびペプチド‐核酸骨格（peptide‐nukleic acid‐backbone）およびその化合物などの骨格を含有することができる。他の類似体は、イオン性骨格を有するもの、非イオン性骨格を有するもの、非リボース骨格（non‐ribose‐backbone）を有するものである。１以上のカルボサイクリック糖（carbocyclic sugar）を有する核酸は、本発明に用いられる核酸として適したものであり得る。従来技術で知られている核酸および核酸類似体の選択のほか、自然に発生する核酸および核酸類似体または核酸と類似体の混合物の任意の組み合わせも用いることができる。

【００５３】

治療学的活性剤は、例えば、エベロリムス（everolimus）、タクロリムス（tacrolimus）、シロリムス（sirolimus）、マイコフェノラート‐モフェチル（mycofenolate‐mofetil）、ラパマイシン（rapamycin）、パクリタキセル（paclitaxel）、アクチノマイシンＤ（actinomycine D）、アンギオペプチン（angiopeptin）、バチマステート（batimastate）、エストラジオール（estradiol）、ＶＥＧＦ、スタチン（statine）などとその誘導体及び類似体のような抗移動性（anti‐migratory）、抗増殖性（anti‐proliferative）または免疫抑制性（immune‐suppresive）、抗炎症性（anti‐inflammatory）または再内皮化剤（re‐endotheliating agent）であってもよい。

【００５４】

治療学的活性剤は、オピオイド受容体作用剤および拮抗剤、作用／拮抗混合活性を示す化合物および部分的作用活性を示す化合物、例えばモルヒネ、デポモルヒネ、エトルフィン、ジアセチルモルヒネ、ヒドロモルフォン、オキシモルフォン、レボルファノール、メタドン、レボメタジル、メペリジン、フェンタニル、スルフェンタニル、アルフェンタニル、コデイン、ヒドロコドン、オキシコドン、テバイン、デソモルヒネ、ニコモルヒネ、ジプロパノイルモルヒネ、ベンジルモルヒネ、エチルモルヒネ、ペチジン、メタドン、トラマドール、デキストロプロポキシフェン；ナロキソンおよびナルトレキソン；ブプレノルフィン、ナルブフィン、ブトルファノール、ペンタゾシンおよびエチルケトシクラゾシンであってもよい。

【００５５】

治療学的活性剤及びその組み合わせは、ヘパリン（heparin）、合成ヘパリン類似体（例えばフォンダパリヌクス（fondaparinux））、ヒルジン（hirudin）、アンチトロンビンＩＩＩ（antithrombinIII）、ドロトレコジンα（drotrecogin alpha）；アルテプラーゼ（alteplase）、プラスミン（plasmin）、リソキナーゼ（lysokinase）、第ＶＩＩａ因子（factorVIIa）、プロウロキナーゼ（prourokinase）、ウロキナーゼ（urokinase）、アニストレプラーゼ（anistreplase）、ストレプトキナーゼ（streptokinase）などの繊維素分解剤（fibrinolytics）；アセチルサリチル酸（acetylsalicylic acid）［アスピリン（aspirine）］、チクロピジン（ticlopidine）、クロピドグレル（clopidogrel）、アブシキシマブ（abciximab）、デキストラン（dextran）などの血小板凝集阻害剤（platelet aggregation inhibitor）；アルクロメタゾン（alclometasone）、アムシノニド（amcinonide）、増強ベタメタゾン（augmented betamethasone）、ベクロメタゾン（beclomethasone）、ベタメタゾン（betamethasone）、ブデソニド（budesonide）、コルチゾン（cortisone）、クロベタゾール（clobetasol）、クロコルトロン（clocortolone）、デソニド（desonide）、デソキシメタゾン（desoximetasone）、デキサメタゾン（sexamethasone）、フルオシノロン（fluocinolone）、フルオシノニド（fluocinonide）、フルランドレノリド（flurandrenolide）、フルニソリド（flunisolide）、フルチカゾン（fluticasone）、ハルシノニド（halcinonide）、ハロベタゾール（halobetasol）、ヒドロコルチゾン（hydrocortisone）、メチルプレドニゾロン（methylprednisolone）、モメタゾン（momethasone）、プレドニカルベート（prednicarbate）、プレドニゾン（prednisone

）、プレドニゾロン（prednisolone）、トリアムシノロン（triamcinolone）などのコルチコステロイド（corticosteroid）；ジクロフェナク（diclofenac）、ジフルニサル（diflunisal）、エトドラク（etodolac）、フェノプロフェン（fenoprofen）、フルルビプロフェン（flurbiprofen）、イブプロフェン（ibuprofen）、インドメタシン（indomethacin）、ケトプロフェン（ketoprofen）、ケトロラク（ketorolac）、メクロフェナマート（meclofenamate）、メフェナム酸（mefenamic acid）、メロキシカム（meloxicam）、ナブメトン（nabumetone）、ナプロキセン（naproxen）、オキサプロジン（oxaprozin）、ピロキシカム（piroxicam）、サルサラート（salsalate）、スリンダク（sulindac）、トルメチン（tolmetin）、セレコキシブ（celecoxib）、ロフェコキシブ（rofecoxib）などのいわゆる非ステロイド系抗炎症薬（non‐steroidal anti‐inflammatory drugs）（ＮＳＡＩＤｓ）；ビンブラスチン（vinblastine）、ビンクリスチン（vincristine）などのアルカロイド（alkaloide）およびポドフィルムトキシン（podophyllum toxin）などの細胞増殖抑制剤（cytostatics）；ダウノルビシン（daunorbicin）、ドキソルビシン（doxorubicin）および他のアントラサイクリン（anthracycline）ならびに関連物質、ブレオマイシン（bleomycin）、マイトマイシン（mitomycin）などの細胞毒性抗生物質（cytotoxic antibiotics）；葉酸類似体（folic acid analog）、プリン類似体（purine analog）またはピリミジン類似体（pyrimidine analog）などの代謝拮抗物質（antimetabolite）；パクリタキセル（paclitaxel）、ドセタキセル（docetaxel）、シロリムス（sirolumus）；カルボプラチン（carboplatin）、シスプラチン（cisplatin）またはオキサリプラチン（oxaliplatin）などの白金（platinum）化合物；アムサクリン（amsacrin）、イリノテカン（irinitecan）、イマチニブ（imatinib）、トポテカン（topotecan）、インターフェロン‐α２ａ（interferone‐alpha 2a）、インターフェロン‐α２ｂ（interferone‐alpha 2b）、ヒドロキシカルバミド（hydroxycarbide）、ミルテホシン（miltefosine）、ペントスタチン（pentostatin）、ポルフィマー（porfimer）、アルデスロイキン（aldesleukin）、ベキサロテン（bexaroten）、トレチノイン（tretinoin）；抗アンドロゲン剤（antiandrogen）および抗エストロゲン剤（antiestrogen）；キニジン（quinidine）型の不整脈治療剤（antiarrhythmic）、キニジン、ジソピラミド、アジマリン（ajmaline）、プラジュマリウム・ビタルトラート（prajmalium bitartrate）、デタジュミウム・ビタルトラート（detajmium bitartrate）などの、特にクラスＩの不整脈治療剤である不整脈治療剤；例えば、リドカイン（lidocaine）、メキシレチン（mexiletin）、フェニトイン（phenytoin）、トカイニド（tocainid）などのリドカイン型の不整脈治療剤；例えばプロパフェノン（propafenon）、フレカイニド（flecainid）（アセタート）などのクラスＩｃの不整脈治療剤；メトプロロール（metoprolol）、エスモロール（esmolol）、プロプラノロール（propranolol）、アテノロール（atenolol）、オクスプレノロール（oxprenolol）などのクラスＩＩの不整脈治療剤β受容体遮断薬（classIIantiarrhythmics beta‐receptor blocker）；アミオダロン（amiodarone）、ソタロール（sotalol）などのクラスＩＩＩの不整脈治療剤；ジルチアゼム（diltiazem）、ベラパミル（verapami）、ガロパミル（gallopamil）などのクラスＩＶの不整脈治療剤；アデノシン（adenosine）、オルシプレナリン（orciprenaline）、イプラトロピウムブロミド（ipratropium bromide）などの他の不整脈治療剤；血管内皮成長因子（vascular endothelial growth factor、VEGF）、基本線維芽細胞成長因子（basic fibroblast growth factor、bFGF）、非ウイルス性ＤＮＡ、ウイルス性ＤＮＡ、内皮成長因子などの心筋における血管形成を刺激するための物質；ＦＧＦ‐１、ＦＧＦ‐２、ＶＥＧＦ、ＴＧＦ；抗生物質、モノクローナル抗体（monoclonal antibidy）、アンチカリン（anticalin）；幹細胞（stem cell）、内皮前駆細胞（endothelial progenitor cell、EPC）；アセチルジゴキシン／メチルジゴキシン（acetyl digoxin／metildigoxin）、ジギトキシン（digitoxin）、ジゴキシン（digoxin）などのジギタリス配糖体（digitalis glycoside）；ウアバイン（ouabain）、プロスシラリジン（proscillaridin）などの強心配糖体（cardiac glycoside）；例えばメチルドパ（methyldopa）、イミダゾリン受容体作用薬（imidazoline receptor agonist）であるＣＮＳ活性抗アドレナリン性物質（CNS active antiadrenergic substances）など

の抗高血圧薬（antihypertensive）；ニフェジピン（nifedipine）、ニトレンジピン（nitrendipine）などのジヒドロピリジン型のカルシウムチャンネル遮断薬（calcium channel blocker）；ＡＣＥ阻害剤；キナプリラート（quinaprilate）、シラザプリル（cilazapril）、モエキシプリル（moexipril）、トランドラプリル（trandolapril）、スピラプリル（spirapril）、イミダプリル（imidapril）；アンギオテンシンＩＩ拮抗薬（angiotensinIIantagonist）；カンデサルタンシレキセチル（candesartancilexetil）、バルサルタン（valsartan）、テルミサルタン（telmisartan）、オルメサルタンメドキソミル（olmesartanmedoxomil）、エプロサルタン（eprosartan）；プラゾシン（prozosin）、ウラピジル（urapidil）、ドキサゾシン（doxazosin）、ブナゾシン（bunazosin）、テラゾシン（terazosin）、インドラミン（indoramin）などの末梢活性α 受容体遮断薬（peripherally active alpha‐receptor blocker）；ジヒドララジン（dihydralazine）、ジイソプロピルアミンジクロルアセタート（diisopropylamine dichloraetate）、ミノキシジル（minoxidil）、ニトロプルシドナトリウム（nitroprusside sodium）などの血管拡張剤（vasodilatator）；インダパミド（indapamide）、コ‐デルゴクリン・メシラート（co‐dergocrine mesylate）、ジヒドロエルゴトキシンメタンスルホナート（dihydroergotoxin methanesulfonate）、シクレタニン（cicletanin）、ボセンタン（bosetan）、フルドロコルチゾン（fludrocortisone）などの他の抗高血圧薬；ミルリノン（milrinon）、エノキシモン（enoximon）などのホスホジエステラーゼ阻害剤（phosphodiesterase inhibitor）、および特にドブタミン（dobutamine）、エピネフリン（ephinephrine）、エチレフリン（etilefrine）、ノルフェネフリン（norfenefrine ）、ノルエピネフリン（norepinephrine）、オキシロフリン（oxilofrine）、ドーパミン（dopamine）、ミドドリン（midodrine）、フォレドリン（pholedrine）、アメジニウムメチル（ameziniummetil）などのアドレナリン性物質およびドーパミン性物質（adrenergic and dopaminergic substance）などの抗高血圧薬；ジヒドロエルゴタミン（dihydroergotamine）などの部分的なアドレナリン受容体作用薬（partial adrenoceptor agonist）；フィブロネクチン（fibronectin）、ポリリシン（polylysine）、エチレンビニルアセタート（ethylene vinyl acetate）、ＴＧＦβ、ＰＤＧＦ、ＶＥＧＦ、ｂＦＧＦ、ＴＮＦα、ＮＧＦ、ＧＭ‐ＣＳＦ、ＩＧＦ‐ａ、ＩＬ‐１、ＩＬ‐８、ＩＬ‐６、成長ホルモンなどの炎症性サイトカイン（inflammatory cytokine）；更にはシアノアクリラート、ベリリウム、シリカなどの接着性物質（adhesive substance）；およびエリスロポエチン（erythropoetin）などの成長因子、コルチコトロピン（corticotropin）、ゴナドトロピン（gonadotropin）、ソマトロピン（somatropin）、チロトロピン（thyrotrophin）、デスモプレシン（desmopressin）、テルリプレシン（terlipressin）、ピクシトシン（pxytocin）、セトロレリクス（cetrorelix）、コルチコレリン（corticorelin）、ロイプロレリン（leuprorelin）、トリプトレリン（triptorelin）、ゴナドレリン（gonadorelin）、ガニレリクス（ganirelix）、ブセレリン（buserelin）、ナファレリン（nafarelin）、ゴセレリン（goserelin）などのホルモン、更にはソマトスタチン（somatostatin）、オクトレオチド（octreotid）などの調節ペプチド（regulatory peptide）；骨および軟骨の刺激ペプチド（bone and cartilage stimulating peptide）、組換えヒトＢＭＰ‐２（rhBMP‐2）、ビスホスホナート（bisphophonate）（例えばリセドロナート（riseddronate）、パミドロナート（pamidronate）、イバンドロナート（ibandronate ）、ゾレドロン酸（zoledronic acid）、クロドロン酸（clodronic acid）、エチドロン酸（etidronic acid）、アレンドロン酸（alendronic acid）、チルドロン酸（tiludronic acid））のような組換えＢＭＰｓ、二ナトリウムフルオロホスファート、ナトリウムフルオリドのようなフルオリドである骨形成タンパク質（bone morphogenetic proteins（BMPs））；カルシトニン（calcitonin）、ジヒドロタキステロール（dihydrotachystyrol）；上皮成長因子（epidermal growth factor（EGF））、血小板由来成長因子（platelet‐derived growth factor（PDGF））、線維芽細胞増殖因子（fibrobast growth factor（FGFs））、形質転換成長因子‐ｂ（transforming growth factors‐b（TGFs‐b））、形質転換成長因子‐ａ（transforming growth factors‐a（TGFs‐a））、エリスロポエチン（erythropoietin（EPO））、インスリン

様成長因子‐Ｉ（insuline‐like growth factor‐Ｉ（ IGF‐Ｉ））、インスリン様成長因子‐ＩＩ（insuline‐like growth factor‐II（IGF‐II））、インターロイキン‐１（interleukin‐1（IL‐1））、インターロイキン‐２（interleukin‐2（IL‐2））、インターロイキン‐６（interleukin‐6（IL‐6））、インターロイキン‐８（interleukin‐8（IL‐8））、腫瘍壊死因子‐ａ（tumor necrosis factor‐a（TNF‐a）） 、腫瘍壊死因子‐ｂ（tumor necrosis factor‐b（TNF‐b））、インターフェロン‐ｇ（interferon‐g（INF‐g））、コロニー刺激因子（colony stimulating factors（CSFs））；単球走化性タンパク質（monocyte chemotactic protein）、線維芽細胞刺激因子１、ヒスタミン（histamine）、フィブリンまたはフィブリノーゲン（fibrin or fibrinogen）、エンドセリン‐１（endothelin‐1）、アンギオテンシンＩＩ（angiotensinII）、コラーゲン、ブロモクリプチン（bromocriptine）、メチセルジド（methysergide）、メトトレキサート（methotrexate）、カーボンテトラクロリド（carbon tetrachloride）、チオアセトアミド（thioacetamide）およびエタノール；更には銀（イオン）、チタンジオキシド、特に例えばベンジルペニシリン（ペニシリンＧ）、フェノキシメチルペニシリン（ペニシリンＶ ）などのβ‐ラクタムアゼ‐感受性ペニシリン（β‐lactamase‐sensitive penicillin）；例えば、アモキシシリン（amoxicillin）、アンピシリン（ampicillin）、バカンピシリン（bacampicillin）などのβ‐ラクタマーゼ耐性ペニシリン（β‐lactamase‐resistent penicillin）；メズロシリン（mezlocillin）、ピペラシリン（piperacillin）などのアシルアミノペニシリン；セファゾリン（cefazoline）、セフロキシム（cefuroxim）、セフォキシチン（cefoxitin）、セフォチアム（cefotiam）、セファクロル（cefaclor）、セファドロキシル（cefadroxil）、セファレキシン（cefalexin）、ロラカルベフ（loracarbef）、セフィキシム（cefixim） 、セフロキシマキセチル（cefuroximaxetil）、セフチブテン（ceftibuten）、セフポドキシムプロキセチル（cefpodoximproxetil）などのカルボキシペニシリン；アズトレオナム（aztreonam）、エルタペネム（ertapenem）、メロペネム（meropenem）；スルバクタム（sulbactam）、スタミシリントシラート（sultamicillintosylate）などのβ‐ラクタマーゼ阻害剤；ドキシサイクリン（doxycycline）、ミノサイクリン（minocycline）、テトラサイクリン（tetracycline）、クロロテトラサイクリン（chlorotetracycline）、オキシテトラサイクリン（oxytetracycline）などのテトラサイクリン（tetracycline）；ゲンタマイシン（gentamicin）、ネオマイシン（neomycin）、ストレプトマイシン（streptomycin）、トブラマイシン（tonramycin）、アミカシン（amikacin）、ネチルマイシン（netilmicin）、パロモマイシン（paromomycin）、フラマイセチン（framyceetin ）、スペクチノマイシン（spectinomycin）などのアミノグリコシド；アジスロマイシン（azithromycin）、クラリスロマイシン（clarithromycin）、エリスロマイシン（erythromycin）、ロキシスロマイシン（roxithromycin）、スピラマイシン（spiramycin）、ジョサマイシン（josamycin）などのマクロライド系抗生物質（macrolide antibiotics）；クリンダマイシン（clindamycin）、リンコマイシン（lincomycin）などのリンコサミド（limcosamide）；例えば、シプロフロキサシン（ciprofloxacin）、オフロキサシン（ofloxacin）、モキシフロキサシン（moxifloxacin）、ノルフロキサシン（norfloxacin）、ガチフロキサシン（gatifloxacin）、エノキサシン（enoxacin）、フレロキサシン（fleroxacin）、レボフロキサシン（levofloxacin）であるフルオロキノロン（fluoroquinolone）などのジャイレース阻害剤（gyrase inhibitor）；ピペミド酸（pipemidic acid）などのキノロン（quinolone）；スルホンアミド（sulfonamide）、トリメトプリム（trimethoprim）、スルファジアジン（sulfadiazine）、スルファレン（sulfalene）；バンコマイシン（vancomycin）、テイコプラニン（teicoplanin）などのグリコペプチド系抗生物質（glycopeptide antibiotics）；例えば、コリスチン（colistin）、ポリミキシン‐ｂ（polymyxin‐b）であるポリマイシン、例えば、メトロニダゾール（metronidazole）、チニダゾール（tinidazole）であるニトロイミダゾール（nitroimidazole）誘導体などのポリペプチド系抗生物質；クロロキン（cloroquin）、メフロキン（mefloquin）、ヒドロキシクロロキン（hydroxychloroquin）などのアミノキノロン（aminoquinolone）；プログアニル（progu

anil）などのビグアニド（biguanid）；ピリメタミン（pyrimethamine）などのキニンアルカロイド（quinine alkaloid）およびジアミノピリミジン（diaminopyrimidine）；クロラムフェニコール（chloramphenicol）などのアンフェニコール（amphenicol）；リファブチン（rifabutin）、ダプソン（dapson）、フシジン酸（fusidic acid）、ホスホマイシン（fosfomycin）、ニフラテル（nifuratel）、テリスロマイシン（telithromycin）、フサフンギン（fusafungin）、ペンタミジンジイセチオナート（pentamidine diisethionate）、リファムピシン（rifampicin）、タウロリジン（taurolidin）、アトバコン（atovaquon）、リネゾリド（linezolid）；アシクロビル（aciclovir）、ガンシクロビル（ganciclovir）、ファムシクロビル（famciclovir）、フォスカルネット（foscarnet）、イノシン‐（ジメプラノール‐４‐アセトアミドベンゾアート）（ionsine‐（dimepranol‐4‐acetanidobenzoate））、バルガンシクロビル（valganciclovir）、バラシクロビル（valaciclovir）、シドホビル（cidofovir）、ブリブジン（brivudin）などのウイルス抑制剤（virus static）；ラミブジン（lamivudine）、ザルシタビン（zalcitabine）、ジダノシン（didanosine）、ジドブジン（zidovudin）、テノホビル（tenofovir）、スタブジン（stavudin）、アバカビル（avacavir）などの抗レトロウイルス活性成分（antiretroviral active ingredient）（ヌクレオシド類似体逆転写酵素阻害剤および誘導体（nucleoside analog reverse‐transcriptase inhibitors and derivatives））；非ヌクレオシド類似体逆転写酵素阻害剤（non‐nucleoside analog reverse‐transcriptase inhibitor）；アンプレナビル（amprenavir）、インジナビル（indinavir）、サキナビル（saquinavir）、ロピナビル（lopinavir）、リトナビル（ritonavir）、ネルフィナビル（nelfinavir）；アマンタジン（amantadine）、リバビリン（ribavirine）、ザナミビル（zanamivir）、オセルタミビル（oseltamivir）またはラミブジン（lamivudine）、並びにそれらの任意の組み合わせおよび混合物から選択することができる。

【００５６】

治療学的活性剤は、例えば、アルプラゾラム、アモキサピン、ベンタゼパム、ブロマゼパム、クロラジピン、クロバザム、クロチアゼパム、ジアゼパム、ロラゼパム、フルニトラゼパム、フルラゼパム、ロルメタゼパム、メダゼパム、ニトラゼパム、オキサゼパム、テマゼパム、マプロチリン、ミアンセリン、ノルトリプチリン、リスペリドン、セルトラリン、トラゾドン、バロペリドール、トリミプラミンマレート、フルオキセチン、オンダンセトロン、ミダゾラム、クロルプロマジン、ハロペリドール、トリアゾラム、クロザピン、フルオプロマジン、フルフェナジンデカノエート、フルアニソン、ペルフェナジン、ピモジド、プロクロルペラジン、スルピリド、チオリダジン、パロキセチン、シタロプラム、ブプロピオン、フェネルジン、オランザピン、ジバルプロエクスナトリウムおよびベンラファクシンを含む抗うつ薬、抗精神病薬または抗不安薬であってもよい。

【００５７】

治療学的活性剤は、例えば、オピオイド受容体作用剤および拮抗剤、作用／拮抗混合活性を示す化合物および部分的作用活性を示す化合物、例えば、モルヒネ、デポモルヒネ、エトルフィン、ジアセチルモルヒネ、ヒドロモルフォン、オキシモルフォン、レボルファノール、メタドン、レボメタジル、メペリジン、フェンタニル、スルフェンタニル、アルフェンタニル、コデイン、ヒドロコドン、オキシコドン、テバイン、デソモルヒネ、ニコモルヒネ、ジプロパノイルモルヒネ、ベンジルモルヒネ、エチルモルヒネ、ペチジン、メタドン、トラマドール、デキストロプロポキシフェン；ナロキソンおよびナルトレキソン；ブプレノルフィン、ナルブフィン、ブトルファノール、ペンタゾシンおよびエチルケトシクラゾシンであってもよい。

【００５８】

治療学的活性剤は、例えば、アゾチオピン、アミトリプチリン、ファモチジン、プロメタジン、パロキセチン、オキスカルバゼピンおよびメルタザピンを含むトリシクリック化合物であってもよい。

【００５９】

治療学的活性剤は、例えば、アセトヘキサミド、クロルプロパミド、グリベンクライド

、グリクラジド、グリピジド、メトホルミン、トラザミド、グリブリド、グリメピリドおよびトルブタミドを含む抗糖尿病薬であってもよい。

【００６０】

治療学的活性剤は、例えば、ベクラミド、カルバマゼピン、ガバペンチン、チアガビン、ビガバトリン、トピラマート、クロナゼパム、エトトイン、メトイン、メトスクシミド、メチルフェノバルビトン、オキシカルバゼピン、パラメタジオン、フェナセミド、フェノバルビトン、フェニトイン、フェンスクシミド、プリミドン、スルチアム、フェニトインナトリウム、ニロフラントインモノハイドレート、ガバペンチン、ラモトリジン、ゾニサミド、エトスクシミドおよびバルプロ酸を含む抗てんかん薬であってもよい。

【００６１】

治療学的活性剤は、例えば、ゾルピデムタータレート、アミロバルビトン、バルビトン、ブトバルビトン、ペントバルビトン、ブロチゾラム、カルブロマール、クロルジアゼポキシド、クロルメチアゾール、エチナメート、メプロバメート、メタカロン、シクロベンザプレン、シクロベンザプリン、チザニジン、バクロフェン、ブタルビタール、ゾピクロン、アトラクリウム、ツボクラリンおよびフェノバルビタールを含む催眠／鎮静剤及び／又は筋弛緩剤であってもよい。

【００６２】

治療学的活性剤は、例えば、アムホテリシン、ブトコナゾールニトレート、クロトリマゾール、エコナゾールニトレート、フルコナゾール、フルシトシン、グリセオフルビン、イトラコナゾール、ケトコナゾール、ミコナゾール、ナタマイシン、ナイスタチン、スルコナゾールニトレート、テルコナゾール、チオコナゾールおよびウンデセン酸；ベンズニダゾール、クリオキノール、デコキネート、ジヨードヒドロキシキノリン、ジロキサニドフロアート、ジニトルミド、フラゾリドン、メトロニダゾール、ニモラゾール、ニトロフラゾン、オルニダゾール、テルビナフィン、クロトリマゾール、クロロキン、メフロキン、イトラコナゾール、ピリメタミン、プラジカンテル、キナクリン、メベンダゾールおよびチニダゾールを含む抗真菌、抗原虫または抗寄生虫薬であってもよい。

【００６３】

治療学的活性剤は、例えば、カンデサルタン、ヒドララジン、クロニジン、トリアムテレン、フェロジピン、ゲムフィブロジル、フェノフィブラート、ニフェディカル、プラゾシン、メカミラミン、ドキサゾシン、ドブタミンおよびシレキセチルを含む降圧薬または心臓治療薬であってもよい。

【００６４】

治療学的活性剤は、例えば、ジヒドロエルゴタミンメシレート、エルゴタミンタータレート、メチセルギドマレート、ピゾチフェンマレートおよびスマトリプタンスクシネートを含む抗片頭痛剤であってもよい。

【００６５】

治療学的活性剤は、例えば、アトロピン、ベンズヘキソール、ビペリデン、エトプロパジン、ヒヨスチアミン、メペンゾラートブロミド、オキシブチニン、オキシフェンサイクリミンおよびトロピカミドを含む抗ムスカリン剤であってもよい。

【００６６】

治療学的活性剤は、例えば、アミノグルテチミド、アムサクリン、アザチオプリン、ブスルファン、クロラムブシル、シクロスポリン、ダカルバジン、エストラムスチン、エトポシド、ロムスチン、メルファラン、メルカプトプリン、メトトレキサート、マイトマイシン、ミトタン、ミトザントロン、プロカルバジン、タモキシフェンシトレート、テストラクトン、タクロリムス、メルカプトプリンおよびシロリムスを含む抗新生物剤（または免疫抑制剤）であってもよい。

【００６７】

治療学的活性剤は、例えば、ブロモクリプチンメシレート、レボドパ、トルカポン、ロピニロール、ブロモクリプチン、低血糖剤、例えば、スルホニルウレア ビグアナイド、α‐グルコシダーゼ阻害剤、チアゾリジンジオン、カベルゴリン、カルビドパおよびリス

リドマレートを含む抗パーキンソン剤であってもよい。
【００６８】
治療学的活性剤は、例えば、カルビマゾールおよびプロピルチオウラシルを含む抗甲状腺剤であってもよい。
【００６９】
治療学的活性剤は、例えば、アムリノン、ミルリノン、ジギトキシン、エノキシモン、ラナトシドＣおよびメジゴキシンを含む心筋収縮剤であってもよい。
【００７０】
治療学的活性剤は、例えば、フェノフィブラート、クロフィブラート、プロブコール、エゼチミブおよびトルセトラピブを含む低脂血症剤または高脂血症剤であってもよい。
【００７１】
治療学的活性剤は、例えば、メオキシカム、トリアムシノロン、クロモリン、ネドクロミル、ヒドロキシクロロキン、モンテルカスト、ジレウトン、ザフィルルカストおよびメロキシカムを含む抗炎症剤であってもよい。
【００７２】
治療学的活性剤は、例えば、フェキソフェナジン、クロラールハイドレート、ヒドロキシジン、プロメタジン、セチラジン、シメチジン、シクリジン、メクリジン、ジメンヒドリナート、ロラタジン、ニザチジンおよびプロメタジンを含む抗ヒスタミン薬であってもよい。
【００７３】
治療学的活性剤は、例えば、オメプラゾール、ランソプラゾール、パントプラゾールおよびラニチジンを含む抗潰瘍剤であってもよい。
【００７４】
治療学的活性剤は、例えば、ヒドロクロロチアジド、アミロリド、アセタゾラミド、フロセミドおよびトルセミドを含む利尿剤であってもよい。
【００７５】
治療学的活性剤は、例えば、レチノール、レチナール、トレチノイン（レチノイン酸、レチン‐Ａ）、イソトレチノインおよびアリトレチノインなどの第一世代レチノイド；エトレチナートおよびその代謝物アシトレチンなどの第二世代レチノイド；タザロテン、ベキサロテンおよびアダパレンなどの第三世代レチノイドを含むレチノイドであってもよい。
【００７６】
治療学的活性剤は、例えば、アトルバスタチン、フルバスタチン、ロバスタチン、ナイスタチン、ロスバスタチン、プラバスタチン、オルリスタットおよびシンバスタチンを含むスタチン及び／又はその誘導体であってもよい。
【００７７】
治療学的活性剤は、例えば、アンフェタミン、フェンテルミン、チラミン、エフェドリン、メタラミノール、フェニレフリン、デクスアンフェタミン、デキスフェンフルラミン、フェンフルラミン、ニコチン、カフェインおよびマジンドールを含む刺激剤であってもよい。
【００７８】
治療学的活性剤は、例えば、カルベジロール、テラゾシン、フェントラミンおよびメントールを含む血管拡張剤であってもよい。
【００７９】
治療学的活性剤は、例えば、レベチラセタム、レビチラセタムおよびドネペジルを含む抗アルツハイマー薬であってもよい。
【００８０】
治療学的活性剤は、例えば、ベンザプリル、エナラプリル、ラミプリル、フォシノプリルナトリウム、リシノプリル、ミノキシジル、イソソルビド、ラムプリルおよびキナプリルを含むＡＣＥ阻害薬であってもよい。

【００８１】
治療学的活性剤は、例えば、アテノロール、チモロール、ピンドロール、プロパノールヒドロクロリド、ビソプロロール、エスモロール、メトプロロールスクシネート、メトプロロールおよびメトプロロールタータレートを含むβアドレナリン受容体拮抗剤であってもよい。
【００８２】
治療学的活性剤は、例えば、ロサルタンを含むアンジオテンシンＩＩ拮抗剤であってもよい。
【００８３】
治療学的活性剤は、例えば、アブシキシマブ、クロピドロゲル、チロフィバンおよびアスピリンを含む血小板阻害剤であってもよい。
【００８４】
治療学的活性剤は、例えば、トラマドール、トラマドールヒドロクロリド、アロプリノール、カルシトリオール、シロスタゾール、ソルタロール、ウルソジオール、ブロムペリドール、ドロペリドール、フルペンチキソールデカノエート、アルブテロール、アルブテロールサルフェート、カリソプロドール、クロベタゾール、ロピニロール、ラベタロール、およびメトカルバモールを含むアルコールまたはフェノールであってもよい。
【００８５】
治療学的活性剤は、例えば、アミオデロン、フルチカゾン、スピロノラクトン、プレドニゾン、トリアゾドン、デスオキシメタゾン、メチルプレドニスドン、ベンゾナテートナブメトンおよびブスピロンを含むケトンまたはエステルであってもよい。
【００８６】
治療学的活性剤は、例えば、メトクロプラミドを含む制吐薬であってもよい。
【００８７】
治療学的活性剤は、例えば、ドルゾラミド、ブリモニジン、オロパタジン、シクロペントレート、ピロカルピンおよびエコチオフェートを含む眼の治療薬であってもよい。
【００８８】
治療学的活性剤は、例えば、ワルファリン、エノキサパリンおよびレピルジンを含む抗凝固剤または抗血栓症剤であってもよい。
【００８９】
治療学的活性剤は、例えば、プロベネシドおよびスルフィンピラゾンを含む痛風の治療薬であってもよい。
【００９０】
治療学的活性剤は、例えば、イプラトロピウムを含むＣＯＰＤまたは喘息の治療薬であってもよい。
【００９１】
治療学的活性剤は、例えば、ラロキシフェン、パミドロネートおよびリセドロネートを含む骨粗しょう症の治療薬であってもよい。
【００９２】
治療学的活性剤は、例えば、アセチルヘキサペプチド‐３、アセチルヘキサペプチド‐８、アセチルオクタペプチドおよび１‐カルノシンを含む化粧品用ペプチドであってもよい。
【００９３】
治療学的活性剤は、例えば、トキソイド（不活性化毒性化合物）を含むワクチン；タンパク質、タンパク質サブユニットおよびポリペプチド；ＤＮＡおよびＲＮＡなどのポリヌクレオチド；コンジュゲート；サポニン、ビロソーム、無機および有機アジュバント、例えば、ゾスタバックスを含むワクチンであってもよい。
【００９４】
治療学的活性剤は、例えば、コエンザイムＱ１０（またはユビキノン）、ユビキノールまたはレスベラトロール；α、β、またはγ‐カロテン、リコピン、ルテイン、ゼアキサ

ンチンおよびアスタキサンチンなどのカロテノイド；リコピン、ルテインおよびゼアキサンチンなどの植物栄養素；リノール酸、共役リノール酸、ドコサヘキサエン酸（ＤＨＡ）およびエイコサペンタエン酸（ＥＰＡ）およびそれらのグリセロール‐エステルなどを含むオメガ‐３脂肪酸；ビタミンＤ（Ｄ２、Ｄ３およびそれらの誘導体）、ビタミンＥ（α、β、γ、δ‐トコフェロール、または、α、β、γ、δ‐トコトリエノール）、ビタミンＡ（レチノール、レチナール、レチノイン酸および誘導体）、ビタミンＫ（Ｋ１、Ｋ２、Ｋ３およびそれらの誘導体）を含む脂溶性ビタミン、カプリル酸/カプリン酸トリグリセリド、葉酸、鉄、ナイアシン、グリセリルリノレート、オメガ６脂肪酸、ビタミンＦ、セレン、シアノコバラミン、アロエベラ、ベータグルカン、ビサボロール、カメリアティー（緑茶）抽出物、カプリル酸/カプリン酸トリグリセリド、ツボクサ（gotu cola）抽出物、セテアリルオリベート、クロロフィル、オレンジオイル、ココイルプロリン、ジカプリルエーテル、ラウリミノジプロピオネートトコフェリルフォスフェート２ナトリウム（ビタミンＥフォスフェート）、グリセリン、グリセリルオレアート、リコリス抽出物、ハマメリスバージニア（Witch Hazel）抽出物、乳酸、レシチン、ルテイン、マカダミアシードオイル、カモミール抽出物、月見草オイル、オリーブ葉抽出物、米ぬかオイル、アボカドオイル、ポリゴナムマルチフロラム抽出物、ポメグラネートステロール、レスベラトロール、ローズヒップオイル、サンダルウッドオイル、チタニウムジオキシド、葉酸、グリセリン、グリセリルリノレート（オメガ６脂肪酸、ビタミンＦ）、ビタミンＡパルミテート、グレープシードオイル、ハロベタゾール、アデノシン、アデノシントリフォスフェート、アルファヒドロキシ酸、アラントイン、ヒアルロン酸および誘導体、イソルトロール、トラネキサム酸、グリコール酸、アルギニン、アスコルビルグルコサミン、アスコルビルパルミテート、サリチル酸、カルノシン酸、アルファリポ酸、ガンマリノレン酸（ＧＬＡ）、パンテノール、レチニルプロピオネート、レチニルパルミテート、フルフリルアデニン、レチナールデヒド、銅ペプチド、イデベノン、ジメチルアミノエタノール（ＤＭＡＥ）、ナイアシンアミド、β‐グルカン、パルミトイルペンタペプチド‐４、パルミトイルオリゴペプチド／テトラペプチド‐７、エトシン、セラミド、フェニルアラニン、グルクロノラクトン、Ｌ‐カルニチン、ヒドロキシルアパタイト）、パルミトイルトリペプチド‐３、フォルスコリン、酸化亜鉛、α‐ビサボロール、オイゲノール、シリビン、大豆イソフラボン、カタルポール、アルニカカミソニス由来のプソイドグアイアノリド（pseudoguaianolide）、ロスマリン酸、ロスマノール、サリチレート、例えばサリシン、サリゲニンおよびサリチル酸、タキサステロール、α‐ラクツセロール、イソラクツセロール、タラキサコシド、セレミド、アルブチン、ジンゲロール、シャガオール、ハイパーシン、エラスチン、コラーゲンおよびそれらのペプチドを含む栄養医学的または化粧医学的活性物質であってもよい。

【００９５】

多孔性シリカ粒子

本発明に係るシリカ粒子（Porous Silica Particle、pSP）は、シリカ（SiO_2）素材の粒子であって、ナノサイズの粒径を有するものである。

【００９６】

本発明に係るシリカナノ粒子は、多孔性粒子であって、ナノサイズの気孔を有するものである。

【００９７】

本発明に係る多孔性シリカ粒子は、その表面及び／又は気孔内部に生理活性物質を担持することができる。

【００９８】

本発明に係る多孔性シリカ粒子は、生分解性粒子であり、生理活性物質を担持し、体内に投与されたときに体内で生分解されて生理活性物質を放出することができる。

【００９９】

多孔性シリカ粒子が生分解されて生理活性物質が放出されるが、本発明に係る多孔性シリカ粒子は、体内で徐々に分解され、担持された生理活性物質が徐放性を有するようにす

ることができる。例えば、下記数式１の吸光度の比が１／２となるｔは２４以上である。
【０１００】
［数式１］
A_t / A_0
（式中、A_0は、前記多孔性シリカ粒子１ｍｇ／ｍｌの懸濁液５ｍｌを直径５０ｋＤａの気孔を有する円筒状の透過膜に入れて測定した多孔性シリカ粒子の吸光度であり、
前記透過膜の外部には、前記透過膜と接し、前記懸濁液と同じ溶媒１５ｍｌが位置し、前記透過膜の内外部は、３７℃で６０ｒｐｍで水平攪拌され、
前記懸濁液のｐＨは、７．４であり、
A_tは、前記A_0の測定時からｔ時間経過後に測定した多孔性シリカ粒子の吸光度である。）
【０１０１】
前記数式１は、多孔性シリカ粒子が体内と同様の環境でどの程度の速度で分解されるかを意味するものである。
【０１０２】
前記数式１の吸光度A_0、A_tは、例えば図７に例示するように、円筒状の透過膜に多孔性シリカ粒子および懸濁液を入れ、透過膜の外部にも同じ懸濁液を入れて測定したものであり得る。
【０１０３】
本発明の多孔性シリカ粒子は、生分解性であり、懸濁液中で徐々に分解され得る。直径５０ｋＤａは約５ｎｍに相当するものであり、生分解された多孔性シリカ粒子は、直径５０ｋＤａの透過膜を通過することができる。円筒状の透過膜は、６０ｒｐｍの水平攪拌下にあるので、懸濁液を均一に混合することができ、分解された多孔性シリカ粒子は、透過膜の外部に放出され得る。
【０１０４】
数式１での吸光度は、例えば、透過膜の外部の懸濁液が新しい懸濁液に入れ替わる環境下で測定したものであり得る。懸濁液は、継続的に入れ替わるものであってもよく、一定期間ごとに入れ替わるものであってもよい。前記一定期間は、定期的または不定期的な期間であってもよい。たとえば、１時間～１週間の範囲内で、１時間おき、２時間おき、３時間おき、６時間おき、１２時間おき、２４時間おき、２日おき、３日おき、４日おき、７日おきなどに入れ替えることができるが、これらに限定されるものではない
【０１０５】
前記吸光度の比が１／２となるということは、ｔ時間後の吸光度が初期吸光度の半分になるということであり、これは多孔性シリカ粒子の約半分が分解されたことを意味する。
【０１０６】
前記懸濁液は緩衝溶液であってもよく、具体的には、ＰＢＳ（phosphate buffered saline）およびＳＢＦ（simulated body fluid）からなる群より選択される１種以上であってもよく、より具体的にはＰＢＳであってもよい。
【０１０７】
本発明に係る前記数式１の吸光度の比が１／２となるｔは２４以上であり、例えば、ｔは２４～１２０であってもよく、例えば、前記範囲内で２４～９６、２４～７２、３０～７０、４０～７０、５０～６５などであってもよいが、これらに限定されるものではない。
【０１０８】
本発明に係る多孔性シリカ粒子は、前記数式１の吸光度の比が１／５となるｔが、例えば７０～１４０であってもよく、例えば、前記範囲内で８０～１４０、８０～１２０、８０～１１０、７０～１４０、７０～１２０、７０～１１０などであってもよいが、これらに限定されるものではない。
【０１０９】
本発明に係る多孔性シリカ粒子は、前記数式１の吸光度の比が１／２０となるｔが、例

えば１３０～２２０であってもよく、例えば、前記範囲内で１３０～２００、１４０～２００、１４０～１８０、１５０～１８０などであってもよいが、これらに限定されるものではない。

【０１１０】

本発明に係る多孔性シリカ粒子は、測定される吸光度が０．０１以下となるｔが、例えば２５０以上、例えば、３００以上、３５０以上、４００以上、５００以上、１０００以上などであってもよく、その上限は２０００であってもよいが、これらに限定されるものではない。

【０１１１】

本発明に係る多孔性シリカ粒子において、前記数式１の吸光度の比とｔは、高い量の相関関係を有するものであり、例えば、ピアソン相関係数が０．８以上であってもよく、例えば０．９以上、０．９５以上であってもよい。

【０１１２】

前記数式１のｔは、多孔性シリカ粒子が体内と同様の環境でどの程度の速度で分解されるかを意味するものであり。これは、例えば多孔性シリカ粒子の表面積、粒径、気孔直径、表面及び／又は気孔内部の置換基、表面の緻密さの程度などを調節することによって調節できる。

【０１１３】

例えば、粒子の表面積を増加させてｔを減少させたり、表面積を減少させてｔを増加させることができる。表面積は、粒子の直径、気孔の直径を調節することによって調節できる。また、表面及び／又は気孔内部に置換基を位置させ、多孔性シリカ粒子が環境（溶媒など）に直接露出することを減らしてｔを増加させることができる。また、多孔性シリカ粒子に生理活性物質を担持させ、生理活性物質と多孔性シリカ粒子間の親和度を増加させ、多孔性シリカ粒子が環境に直接露出することを減らしてｔを増加させることができる。また、粒子の製造時に表面をより緻密に製造してｔを増加させることもできる。前記に数式１のｔを調節できる様々な例示を示したが、これらに限定されるものではない。

【０１１４】

本発明に係る多孔性シリカ粒子は、例えば球状粒子であってもよいが、これに限定されるものではない。

【０１１５】

本発明に係る多孔性シリカ粒子は、平均粒径が例えば１５０ｎｍ～１０００ｎｍであってもよく、例えば、前記範囲内で例えば１５０ｎｍ～８００ｎｍ、１５０ｎｍ～５００ｎｍ、１５０ｎｍ～４００ｎｍ、１５０ｎｍ～３００ｎｍ、１５０ｎｍ～２００ｎｍであってもよいが、これらに限定されるものではない。

【０１１６】

本発明に係る多孔性シリカ粒子は、平均気孔直径が例えば１ｎｍ～１００ｎｍであってもよく、例えば、前記範囲内で例えば５ｎｍ～１００ｎｍ、７ｎｍ～１００ｎｍ、７ｎｍ～５０ｎｍ、１０ｎｍ～５０ｎｍ、１０ｎｍ～３０ｎｍ、７ｎｍ～３０ｎｍであってもよいが、これらに限定されるものではない。前記のような大きな直径を有し、多くの生理活性物質を担持することができ、サイズが大きい生理活性物質の担持も可能である。

【０１１７】

本発明に係る多孔性シリカ粒子は、ＢＥＴ表面積が例えば２００m^2／ｇ～７００m^2／ｇであってもよい。例えば、前記範囲内で２００m^2／ｇ～７００m^2／ｇ、２００m^2／ｇ～６５０m^2／ｇ、２５０m^2／ｇ～６５０m^2／ｇ、３００m^2／ｇ～７００m^2／ｇ、３００m^2／ｇ～６５０m^2／ｇ、３００m^2／ｇ～６００m^2／ｇ、３００m^2／ｇ～５５０m^2／ｇ、３００m^2／ｇ～５００m^2／ｇ、３００m^2／ｇ～４５０m^2／ｇなどであってもよいが、これらに限定されるものではない。

【０１１８】

本発明に係るシリカナノ粒子は、ｇ当たりの体積が例えば０．７ｍｌ～２．２ｍｌであってもよい。例えば、前記範囲内で０．７ｍｌ～２．０ｍｌ、０．８ｍｌ～２．２ｍｌ、

０．８ｍｌ～２．０ｍｌ、０．９ｍｌ～２．０ｍｌ、１．０ｍｌ～２．０ｍｌなどであってもよいが、これらに限定されるものではない。ｇ当たりの体積が小さすぎると、分解速度が速くなりすぎることがあり、大きすぎると、製造が困難であるか、完全な形状を有することができないことがある。

【０１１９】

本発明に係る多孔性シリカ粒子は、外部表面及び／又は気孔内部に親水性置換基及び／又は疎水性置換基が存在し得る。例えば、表面および気孔内部の両方に親水性置換基のみが存在するか、疎水性置換基のみが存在してもよく、表面または気孔内部のみに親水性置換基が存在するか、疎水性置換基が存在してもよく、表面に親水性置換基、気孔内部に疎水性置換基が存在してもよく、その逆の場合も可能である。

【０１２０】

多孔性シリカ粒子に担持された生理活性物質の放出は、主にナノ粒子の分解によって行われるものであるところ、前記置換基の調節により生理活性物質の放出環境に対する多孔性シリカ粒子の相互作用が調節され、ナノ粒子自体の分解速度が調節され、生理活性物質の放出速度が調節され得る。また、生理活性物質は、ナノ粒子から拡散して放出することもできるが、前記置換基の調節により生理活性物質のナノ粒子に対する結合力が調節され、生理活性物質の放出が調節され得る。

【０１２１】

また、難溶性（疎水性）生理活性物質との結合力を強化するために、気孔内部に疎水性置換基が存在し、使用、製形化のしやすさなどの側面から、粒子の表面に親水性置換基が存在するようにするなどの処理も可能である。

【０１２２】

親水性置換基としては、例えば、ヒドロキシ基、カルボキシ基、アミノ基、カルボニル基、スルフヒドリル基、ホスフェート基、チオール基、アンモニウム基、エステル基、イミド基、チオイミド基、ケト基、エーテル基、リンデン基、スルホニル基、ポリエチレングリコール基などが挙げられる。疎水性置換基としては、例えば置換または非置換のＣ１～Ｃ３０のアルキル基、置換または非置換のＣ３～Ｃ３０のシクロアルキル基、置換または非置換のＣ６～Ｃ３０のアリール基、置換または非置換のＣ２～Ｃ３０のヘテロアリール基、ハロゲン基、Ｃ１～Ｃ３０のエステル基、およびハロゲン含有基などが挙げられる。

【０１２３】

また、本発明に係る多孔性シリカ粒子は、外部表面及び／又は気孔内部が陽電荷及び／又は陰電荷に帯電したものであり得る。例えば、表面および気孔内部の両方が陽電荷に帯電するか陰電荷に帯電してもよく、表面または気孔内部のみが陽電荷に帯電するか陰電荷に帯電してもよく、表面が陽電荷、気孔内部が陰電荷に帯電してもよく、その逆の場合も可能である。

【０１２４】

前記帯電は、例えば、陽イオン性置換基または陰イオン性置換基が存在することによって行われたものであり得る。

【０１２５】

陽イオン性置換基は、例えば、塩基性基であり、アミノ基、その他の窒素含有基などであってもよく、陰イオン性置換基は、例えば、酸性基であり、カルボキシ基（－ＣＯＯＨ）、スルホン酸基（－SO_3H）、チオール基（－ＳＨ）などであってもよいが、これらに限定されるものではない。

【０１２６】

同様に、前記帯電によって、前記置換基の調節により生理活性物質の放出環境に対する多孔性シリカ粒子の相互作用が調節され、ナノ粒子自体の分解速度が調節され、生理活性物質の放出速度が調節され得る。また、生理活性物質は、ナノ粒子から拡散して放出することもできるが、前記置換基の調節により生理活性物質のナノ粒子に対する結合力が調節され、生理活性物質の放出が調節され得る。

【０１２７】
また、本発明に係る多孔性シリカ粒子は、その表面及び／又は気孔内部に前記のほか、生理活性物質の担持、生理活性物質の標的細胞への移動、その他の目的のための物質の担持またはその他の追加置換基の結合などのための置換基が存在してもよく、これに結合した抗体、リガンド、細胞透過性ペプチドまたはアプタマーなどをさらに含んでもよい。
【０１２８】
前述した表面及び／又は気孔内部の置換基、電荷、結合物質などは、例えば、表面改質によって付加することができる。
【０１２９】
表面改質は、例えば、導入しようとする置換基を有する化合物を粒子と反応させて行うことができる。前記化合物は、例えば、Ｃ１～Ｃ１０アルコキシ基を有するアルコキシシランであってもよいが、これらに限定されるものではない。前記アルコキシシランは、前記アルコキシ基を１個以上有するものであり、例えば１～３個有してもよく、アルコキシ基の結合していない部位に導入しようとする置換基があるか、これに置換された置換基が有り得る。
【０１３０】
多孔性シリカ粒子の製造
本発明の多孔性シリカ粒子は、例えば、小気孔の粒子の製造および気孔拡張工程を経て製造したものであってもよく、必要に応じて、か焼（calcination）工程、表面改質工程などをさらに経て製造したものであってもよい。か焼及び表面改質工程をすべて経た場合は、か焼後に表面改質されたものであり得る。
【０１３１】
小気孔の粒子は、例えば、平均気孔直径が１ｎｍ～５ｎｍの粒子であってもよい。
【０１３２】
小気孔の粒子は、溶媒に界面活性剤とシリカ前駆物質を入れて攪拌および均質化して得ることができる。
【０１３３】
溶媒は、水及び／又は有機溶媒であってもよい。有機溶媒は、例えば、１，４‐ジオキサンなどのエーテル類（特に環状エーテル類）；クロロホルム、塩化メチレン、四塩化炭素、１，２‐ジクロロエタン、ジクロロエチレン、トリクロロエチレン、ペルクロロエチレン、ジクロロプロパン、塩化アミル、１，２‐ジブロモエタンなどのハロゲン化炭化水素類；アセトン、メチルイソブチルケトン、γ‐ブチロラクトン、１，３‐ジメチル‐イミダゾリジノン、メチルエチルケトン、シクロヘキサノン、シクロペンタノン、４‐ヒドロキシ‐４‐メチル‐２‐ペンタノンなどのケトン類；ベンゼン、トルエン、キシレン、テトラメチルベンゼンなどの炭素系芳香族類；Ｎ，Ｎ‐ジメチルホルムアミド、Ｎ，Ｎ‐ジブチルホルムアミド、Ｎ，Ｎ‐ジメチルアセトアミド、Ｎ‐メチルピロリドンなどのアルキルアミド類；メタノール、エタノール、プロパノール、ブタノールなどのアルコール類；エチレングリコールモノエチルエーテル、エチレングリコールモノメチルエーテル、エチレングリコールモノブチルエーテル、ジエチレングリコールモノエチルエーテル、ジエチレングリコールモノメチルエーテル、ジエチレングリコールモノブチルエーテル、プロピレングリコールモノメチルエーテル、プロピレングリコールモノエチルエーテル、ジプロピレングリコールジエチルエーテル、トリエチレングリコールモノエチルエーテルなどのグリコールエーテル類（セロソルブ）；その他ジメチルアセトアミド（ＤＭＡｃ）、Ｎ，Ｎ‐ジエチルアセトアミド、ジメチルホルムアミド（ＤＭＦ）、ジエチルホルムアミド（ＤＥＦ）、Ｎ，Ｎ‐ジメチルアセトアミド（ＤＭＡｃ）、Ｎ‐メチルピロリドン（ＮＭＰ）、Ｎ‐エチルピロリドン（ＮＥＰ）、１，３‐ジメチル‐２‐イミダゾリジノン、Ｎ，Ｎ‐ジメチルメトキシアセトアミド、ジメチルスルホキシド、ピリジン、ジメチルスルホン、ヘキサメチルホスホアミド、テトラメチル尿素、Ｎ‐メチルカプロラクタム、テトラヒドロフラン、ｍ‐ジオキサン、Ｐ‐ジオキサン、１，２‐ジメトキシエタンなどを使用でき、具体的にはアルコール、より具体的にはメタノールを使用できるが、これらに

限定されるものではない。

【０１３４】

水と有機溶媒の混合溶媒の使用時の割合は、例えば、水と有機溶媒を１：０．７～１．５の体積比、例えば１：０．８～１．３の体積比にすることができるが、これらに限定されるものではない。

【０１３５】

界面活性剤は、例えば、ＣＴＡＢ（cetyltrimethylammonium bromide）、ＴＭＡＢｒ（hexadecyltrimethylammonium bromide）、ＴＭＰｒＣｌ（hexadecyltrimethylpyridinium chloride）、ＴＭＡＣｌ（tetramethylammonium chloride）などであってもよく、具体的にはＣＴＡＢを使用することができる。

【０１３６】

界面活性剤は、例えば、溶媒１リットル当たり１ｇ～１０ｇ、例えば、前記範囲内で１ｇ～８ｇ、２ｇ～８ｇ、３ｇ～８ｇなどの量で添加できるが、これらに限定されるものではない。

【０１３７】

シリカ前駆物質は、溶媒に界面活性剤を添加して攪拌した後に添加することができる。シリカ前駆物質は、例えば、ＴＭＯＳ（Tetramethyl orthosilicate）であってもよいが、これに限定されるものではない。

【０１３８】

前記攪拌は、例えば、１０分～３０分間行うことができるが、これに限定されるものではない。

【０１３９】

シリカ前駆物質は、例えば溶媒１リットル当たり０．５ｍｌ～５ｍｌ、例えば、前記範囲内で０．５ｍｌ～４ｍｌ、０．５ｍｌ～３ｍｌ、０．５ｍｌ～２ｍｌ、１ｍｌ～２ｍｌなどの量で添加できるが、これらに限定されるものではない。

【０１４０】

必要に応じて、触媒として水酸化ナトリウムをさらに使用することができ、これは溶媒に界面活性剤を添加した後、シリカ前駆物質の添加前に撹拌しながら添加することができる。

【０１４１】

水酸化ナトリウムは、例えば、１Ｍ水酸化ナトリウム水溶液を基準で溶媒１リットル当たり０．５ｍｌ～８ｍｌ、例えば、前記範囲内で０．５ｍｌ～５ｍｌ、０．５ｍｌ～４ｍｌ、１ｍｌ～４ｍｌ、１ｍｌ～３ｍｌ、２ｍｌ～３ｍｌなどであってもよいが、これらに制限されるものではない。

【０１４２】

シリカ前駆物質の添加後に溶液を攪拌して反応させることができる。攪拌は、例えば２時間～１５時間行うことができ、例えば、前記範囲内で３時間～１５時間、４時間～１５時間、４時間～１３時間、５時間～１２時間、６時間～１２時間、６時間～１０時間など行うことができるが、これらに限定されるものではない。攪拌時間（反応時間）が短すぎると、結晶核生成（nucleation）が不足することがある。

【０１４３】

前記攪拌の後には、溶液を熟成（aging）させることができる。熟成は、例えば、８時間～２４時間行うことができ、例えば、前記範囲内で８時間～２０時間、８時間～１８時間、８時間～１６時間、８時間～１４時間、１０時間～１６時間、１０時間～１４時間など行うことができるが、これらに限定されるものではない。

【０１４４】

その後、反応産物を洗浄および乾燥して多孔性シリカ粒子を得ることができる。

【０１４５】

必要に応じて、洗浄の前に未反応物質の分離を先行することができる。

【０１４６】

未反応物質の分離は、例えば遠心分離で上澄み液を分離して行うことができる。

【０１４７】

遠心分離は、例えば６，０００～１０，０００ｒｐｍで行うことができる。その時間は、例えば３分～６０分、例えば、前記範囲内で３分～３０分、３分～３０分、５分～３０分などであってもよいが、これらに限定されるものではない。

【０１４８】

洗浄は、水及び／又は有機溶媒で行うことができ、具体的には、溶媒ごとに溶解できる物質が異なるので、水と有機溶媒を１回または数回交互に使用してもよく、水または有機溶媒単独で１回または数回洗浄してもよい。前記数回は、例えば、２回以上、１０回以下、例えば、３回以上１０回以下、４回以上８回以下、４回以上６回以下などであってもよい。

【０１４９】

有機溶媒は、例えば、１，４‐ジオキサンなどのエーテル類（特に環状エーテル類）；クロロホルム、塩化メチレン、四塩化炭素、１，２‐ジクロロエタン、ジクロロエチレン、トリクロロエチレン、ペルクロロエチレン、ジクロロプロパン、塩化アミル、１，２‐ジブロモエタンなどのハロゲン化炭化水素類；アセトン、メチルイソブチルケトン、γ‐ブチロラクトン、１，３‐ジメチル‐イミダゾリジノン、メチルエチルケトン、シクロヘキサノン、シクロペンタノン、４‐ヒドロキシ‐４‐メチル‐２‐ペンタノンなどのケトン類；ベンゼン、トルエン、キシレン、テトラメチルベンゼンなどの炭素系芳香族類；Ｎ，Ｎ‐ジメチルホルムアミド、Ｎ，Ｎ‐ジブチルホルムアミド、Ｎ，Ｎ‐ジメチルアセトアミド、Ｎ‐メチルピロリドンなどのアルキルアミド類；メタノール、エタノール、プロパノール、ブタノールなどのアルコール類；エチレングリコールモノエチルエーテル、エチレングリコールモノメチルエーテル、エチレングリコールモノブチルエーテル、ジエチレングリコールモノエチルエーテル、ジエチレングリコールモノメチルエーテル、ジエチレングリコールモノブチルエーテル、プロピレングリコールモノメチルエーテル、プロピレングリコールモノエチルエーテル、ジプロピレングリコールジエチルエーテル、トリエチレングリコールモノエチルエーテルなどのグリコールエーテル類（セロソルブ）；その他ジメチルアセトアミド（ＤＭＡｃ）、Ｎ，Ｎ‐ジエチルアセトアミド、ジメチルホルムアミド（ＤＭＦ）、ジエチルホルムアミド（ＤＥＦ）、Ｎ，Ｎ‐ジメチルアセトアミド（ＤＭＡｃ）、Ｎ‐メチルピロリドン（ＮＭＰ）、Ｎ‐エチルピロリドン（ＮＥＰ）、１，３‐ジメチル‐２‐イミダゾリジノン、Ｎ，Ｎ‐ジメチルメトキシアセトアミド、ジメチルスルホキシド、ピリジン、ジメチルスルホン、ヘキサメチルホスホアミド、テトラメチル尿素、Ｎ‐メチルカプロラクタム、テトラヒドロフラン、ｍ‐ジオキサン、Ｐ‐ジオキサン、１，２‐ジメトキシエタンなどを使用でき、具体的にはアルコール、より具体的にはエタノールを使用できるが、これらに限定されるものではない。

【０１５０】

洗浄は遠心分離下で行うことができ、例えば６，０００～１０，０００ｒｐｍで行うことができる。その時間は、例えば３分～６０分、例えば、前記範囲内で３分～３０分、３分～３０分、５分～３０分などであってもよいが、これらに限定されるものではない。

【０１５１】

洗浄は、遠心分離をせずに、フィルタで粒子をろ過して行うこともできる。フィルタは、多孔性シリカ粒子の直径以下の気孔を有するものであってもよい。反応液を、そのようなフィルタでろ過すると、粒子だけがフィルターの上に残り、そのフィルタの上に水及び／又は有機溶媒を注ぎ、洗浄することができる。

【０１５２】

洗浄時には、水と有機溶媒を１回または数回交互に使用してもよく、水または有機溶媒単独で１回または数回洗浄してもよい。前記数回は、例えば、２回以上、１０回以下、例えば、３回以上１０回以下、４回以上８回以下、４回以上６回以下などであってもよい。

【０１５３】

乾燥は、例えば２０℃～１００℃で行うことができるが、これに限定されず、真空状態

で行うこともできる。
【０１５４】
その後、前記で得られた多孔性シリカ粒子の気孔を拡張する。
【０１５５】
気孔の拡張は、気孔膨張剤を用いて行うことができる。
【０１５６】
気孔膨張剤としては、例えば、トリメチルベンゼン、トリエチルベンゼン、トリプロピルベンゼン、トリブチルベンゼン、トリペンチルベンゼン、トリヘキシルベンゼン、トルエン、ベンゼンなどを使用でき、具体的にはトリメチルベンゼンを使用できるが、これに限定されるものではない。
【０１５７】
また、気孔膨張剤としては、例えばＮ，Ｎ‐ジメチルヘキサデシルアミン（N,N‐dimethylhexadecylamine、DMHA）を使用できるが、これに限定されるものではない。
【０１５８】
気孔の拡張は、例えば、溶媒中の多孔性シリカ粒子を気孔膨張剤と混合し、加熱して反応させて行うことができる。
【０１５９】
溶媒は、例えば、水及び／又は有機溶媒であってもよい。有機溶媒としては、例えば、１，４‐ジオキサンなどのエーテル類（特に環状エーテル類）；クロロホルム、塩化メチレン、四塩化炭素、１，２‐ジクロロエタン、ジクロロエチレン、トリクロロエチレン、ペルクロロエチレン、ジクロロプロパン、塩化アミル、１，２‐ジブロモエタンなどのハロゲン化炭化水素類；アセトン、メチルイソブチルケトン、シクロヘキサノンなどのケトン類；ベンゼン、トルエン、キシレンなどの炭素系芳香族類；Ｎ，Ｎ‐ジメチルホルムアミド、Ｎ，Ｎ‐ジブチルホルムアミド、Ｎ，Ｎ‐ジメチルアセトアミド、Ｎ‐メチルピロリドンなどのアルキルアミド類；メタノール、エタノール、プロパノール、ブタノールなどのアルコール類；などを使用でき、具体的にはアルコール、より具体的にはエタノールを使用できるが、これらに限定されるものではない。
【０１６０】
多孔性シリカ粒子は、例えば、溶媒１リットル当たりに１０ｇ～２００ｇ、例えば、前記範囲内で１０ｇ～１５０ｇ、１０ｇ～１００ｇ、３０ｇ～１００ｇ、４０ｇ～１００ｇ、５０ｇ～１００ｇ、５０ｇ～８０ｇ、６０ｇ～８０ｇなどの割合で添加できるが、これらに限定されるものではない。
【０１６１】
多孔性シリカ粒子は、溶媒中に均一に分散しているものであってもよく、例えば、溶媒に多孔性シリカ粒子を添加して超音波分散したものであってもよい。混合溶媒を使用する場合には、第１の溶媒に多孔性シリカ粒子を分散した後、第２の溶媒を添加したものであってもよい。
【０１６２】
気孔膨張剤は、例えば、溶媒１００体積部に対して１０～２００体積部、前記範囲内で１０～１５０体積部、１０～１００体積部、１０～８０体積部、３０～８０体積部、３０～７０体積部などの割合で添加できるが、これらに限定されるものではない。
【０１６３】
反応は、例えば１２０℃～１８０℃で行うことができる。例えば、前記範囲内で１２０℃～１７０℃、１２０℃～１６０℃、１２０℃～１５０℃、１３０℃～１８０℃、１３０℃～１７０℃、１３０℃～１６０℃、１３０℃～１５０℃などで行うことができるが、これらに限定されるものではない。
【０１６４】
反応は、例えば、２４時間～９６時間行うことができる。例えば、前記範囲内で３０時間～９６時間、３０時間～９６時間、３０時間～８０時間、３０時間～７２時間、２４時間～８０時間、２４時間～７２時間、３６時間～９６時間、３６時間～８０時間、３６時

間～７２時間、３６時間～６６時間、３６時間～６０時間、４８時間～９６時間、４８時間～８８時間、４８時間～８０時間、４８時間～７２時間などであってもよく、これらに限定されるものではない。

【０１６５】

前記例示した範囲内で時間および温度を調節し、反応が過剰せずに十分に行われるようにすることができる。例えば、反応温度が低くなると反応時間を増やしたり、反応温度が高くなると反応時間を短くしたりすることができる。反応が十分でないと、気孔の拡張が十分ではないことがあり、反応が進行しすぎると、気孔の過剰拡張により粒子が崩壊することがある。

【０１６６】

反応は、例えば、段階的に昇温させて行うことができる。具体的には、常温から前記温度まで０．５℃／分～１５℃／分の速度で段階的に昇温して行うことができ、例えば、前記範囲内で１℃／分～１５℃／分、３℃／分～１５℃／分、３℃／分～１２℃／分、３℃／分～１０℃／分などであってもよいが、これらに限定されるものではない。

【０１６７】

反応後は、反応液を徐々に冷却させることができ、例えば、段階的に減温して冷却することができる。具体的には、前記温度から常温まで０．５℃／分～２０℃／分の速度で段階的に減温して行うことができ、例えば、前記範囲内で１℃／分～２０℃／分、３℃／分～２０℃／分、３℃／分～１２℃／分、３℃／分～１０℃／分などであってもよいが、これらに限定されるものではない。

【０１６８】

冷却後に反応産物を洗浄および乾燥し、気孔が拡張された多孔性シリカ粒子を得ることができる。

【０１６９】

必要に応じて、洗浄の前に未反応物質の分離を先行することができる。

【０１７０】

未反応物質の分離は、例えば遠心分離で上澄み液を分離して行うことができる。

【０１７１】

遠心分離は、例えば６，０００～１０，０００ｒｐｍで行うことができる。その時間は、例えば３分～６０分、例えば、前記範囲内で３分～３０分、３分～３０分、５分～３０分などであってもよいが、これらに限定されるものではない。

【０１７２】

洗浄は、水及び／又は有機溶媒で行うことができる。具体的には、溶媒ごとに分解できる物質が異なるので、水と有機溶媒を１回または数回交互に使用してもよく、水または有機溶媒単独で１回または数回洗浄してもよい。前記数回は、例えば、２回以上、１０回以下、例えば、３回、４回、５回、６回、７回、８回などであってもよい。

【０１７３】

有機溶媒は、例えば、１，４‐ジオキサンなどのエーテル類（特に環状エーテル類）；クロロホルム、塩化メチレン、四塩化炭素、１，２‐ジクロロエタン、ジクロロエチレン、トリクロロエチレン、ペルクロロエチレン、ジクロロプロパン、塩化アミル、１，２‐ジブロモエタンなどのハロゲン化炭化水素類；アセトン、メチルイソブチルケトン、シクロヘキサノンなどのケトン類；ベンゼン、トルエン、キシレンなどの炭素系芳香族類；Ｎ，Ｎ‐ジメチルホルムアミド、Ｎ，Ｎ‐ジブチルホルムアミド、Ｎ，Ｎ‐ジメチルアセトアミド、Ｎ‐メチルピロリドンなどのアルキルアミド類；メタノール、エタノール、プロパノール、ブタノールなどのアルコール類；などを使用することができ、具体的にはアルコール、より具体的にはエタノールを使用することができるが、これらに限定されるものではない。

【０１７４】

洗浄は遠心分離下で行うことができ、例えば６，０００～１０，０００ｒｐｍで行うことができる。その時間は、例えば３分～６０分、例えば、前記範囲内で３分～３０分、３

分～３０分、５分～３０分などであるが、これらに限定されるものではない。
【０１７５】
洗浄は遠心分離をせずに、フィルタで粒子をろ過して行うこともできる。フィルタは、多孔性シリカ粒子の直径以下の気孔を有するものであってもよい。反応液をそのようなフィルタでろ過すると、粒子だけがフィルターの上に残り、そのフィルタの上に水及び／又は有機溶媒を注ぎ、洗浄することができる。
【０１７６】
洗浄時には、水と有機溶媒を１回または数回交互に使用してもよく、水または有機溶媒単独で１回または数回洗浄してもよい。前記数回は、例えば、２回以上、１０回以下、例えば、３回以上１０回以下、４回以上８回以下、４回以上６回以下などであってもよい。
【０１７７】
乾燥は、例えば２０℃～１００℃で行うことができるが、これに限定されるものではなく、真空状態で行うこともできる。
【０１７８】
その後、得られた粒子は、か焼することができる。
【０１７９】
か焼は、粒子を加熱してその表面および内部をより緻密な構造にし、気孔を満たす有機物を除去する工程であって、例えば４００℃～７００℃で３時間～８時間、具体的には５００℃～６００℃で４時間～５時間行うことができるが、これらに限定されるものではない。
【０１８０】
その後、得られた多孔性シリカ粒子は、表面改質することができる。
【０１８１】
表面改質は、表面及び／又は気孔内部に行うことができる。粒子表面と気孔内部は同じように表面改質してもよく、互いに異なるように表面改質してもよい。
【０１８２】
表面改質により粒子が帯電されるようにするか、親水性及び／又は疎水性の性質を持つようにすることができる。表面改質は、例えば、導入しようとする親水性、疎水性、陽イオン性、陰イオン性などの置換基を有する化合物を粒子と反応させて行うことができる。前記化合物は、例えばＣ１～Ｃ１０アルコキシ基を有するアルコキシシランであってもよいが、これに限定されるものではない。前記アルコキシシランは、前記アルコキシ基を１個以上有するものであり、例えば１～３個有することができ、アルコキシ基の結合していない部位に導入しようとする置換基があるか、またはこれに置換された置換基があり得る。
【０１８３】
アルコキシシランを多孔性シリコン粒子と反応させると、シリコン原子と酸素原子との共有結合が形成され、アルコキシシランが多孔性シリコン粒子の表面及び／又は気孔内部と結合することができ、前記アルコキシシランは、導入しようとする置換基を持っているので、その置換基を多孔性シリコン粒子の表面及び／又は気孔内部に導入することができる。
【０１８４】
前記反応は、溶媒に分散した多孔性シリカ粒子をアルコキシシランと反応して行うことができる。
【０１８５】
溶媒は、水及び／又は有機溶媒であってもよい。有機溶媒は、例えば、１，４‐ジオキサンなどのエーテル類（特に環状エーテル類）；クロロホルム、塩化メチレン、四塩化炭素、１，２‐ジクロロエタン、ジクロロエチレン、トリクロロエチレン、ペルクロロエチレン、ジクロロプロパン、塩化アミル、１，２‐ジブロモエタンなどのハロゲン化炭化水素類；アセトン、メチルイソブチルケトン、γ‐ブチロラクトン、１，３‐ジメチル‐イミダゾリジノン、メチルエチルケトン、シクロヘキサノン、シクロペンタノン、４‐ヒド

ロキシ‐４‐メチル‐２‐ペンタノンなどのケトン類；ベンゼン、トルエン、キシレン、テトラメチルベンゼンなどの炭素系芳香族類；Ｎ，Ｎ‐ジメチルホルムアミド、Ｎ，Ｎ‐ジブチルホルムアミド、Ｎ，Ｎ‐ジメチルアセトアミド、Ｎ‐メチルピロリドンなどのアルキルアミド類；メタノール、エタノール、プロパノール、ブタノールなどのアルコール類；エチレングリコールモノエチルエーテル、エチレングリコールモノメチルエーテル、エチレングリコールモノブチルエーテル、ジエチレングリコールモノエチルエーテル、ジエチレングリコールモノメチルエーテル、ジエチレングリコールモノブチルエーテル、プロピレングリコールモノメチルエーテル、プロピレングリコールモノエチルエーテル、ジプロピレングリコールジエチルエーテル、トリエチレングリコールモノエチルエーテルなどのグリコールエーテル類（セロソルブ）；その他ジメチルアセトアミド（ＤＭＡｃ）、Ｎ，Ｎ‐ジエチルアセトアミド、ジメチルホルムアミド（ＤＭＦ）、ジエチルホルムアミド（ＤＥＦ）、Ｎ，Ｎ‐ジメチルアセトアミド（ＤＭＡｃ）、Ｎ‐メチルピロリドン（ＮＭＰ）、Ｎ‐エチルピロリドン（ＮＥＰ）、１，３‐ジメチル‐２‐イミダゾリジノン、Ｎ，Ｎ‐ジメチルメトキシアセトアミド、ジメチルスルホキシド、ピリジン、ジメチルスルホン、ヘキサメチルホスホアミド、テトラメチル尿素、Ｎ‐メチルカプロラクタム、テトラヒドロフラン、ｍ‐ジオキサン、Ｐ‐ジオキサン、１，２‐ジメトキシエタンなどを使用でき、具体的にはトルエンを使用することができるが、これに限定されるものではない。

【０１８６】

陽電荷への帯電は、例えばアミノ基、アミノアルキル基などの窒素含有基などの塩基性基を有するアルコキシシランと反応させて行うことができる。具体的には、Ｎ‐［３‐（Ｔｒｉｍｅｔｈｏｘｙｓｉｌｙｌ）ｐｒｏｐｙｌ］ ｅｔｈｙｌｅｎｅｄｉａｍｉｎｅ、Ｎ１‐（３‐Ｔｒｉｍｅｔｈｏｘｙｓｉｌｙｌｐｒｏｐｙｌ）ｄｉｅｔｈｙｌｅｎｅｔｒｉａｍｉｎｅ、（３‐Ａｍｉｎｏｐｒｏｐｙｌ）ｔｒｉｍｅｔｈｏｘｙｓｉｌａｎｅ、Ｎ‐［３‐（Ｔｒｉｍｅｔｈｏｘｙｓｉｌｙｌ）ｐｒｏｐｙｌ］ ａｎｉｌｉｎｅ、Ｔｒｉｍｅｔｈｏｘｙ［３‐（ｍｅｔｈｙｌａｍｉｎｏ）ｐｒｏｐｙｌ］ ｓｉｌａｎｅ、３‐（２‐Ａｍｉｎｏｅｔｈｙｌａｍｉｎｏ）ｐｒｏｐｙｌｄｉｍｅｔｈｏｘｙｍｅｔｈｙｌｓｉｌａｎｅなどを使用することができるが、これらに限定されるものではない。

【０１８７】

陰電荷への帯電は、例えばカルボキシ基、スルホン酸基、チオール基などの酸性基を有するアルコキシシランと反応させて行うことができる。具体的には、（３‐Ｍｅｒｃａｐｔｏｐｒｏｐｙｌ）ｔｒｉｍｅｔｈｏｘｙｓｉｌａｎｅなどを使用することができるが、これらに限定されるものではない。

【０１８８】

親水性の性質は、親水性基、例えばヒドロキシ基、カルボキシ基、アミノ基、カルボニル基、スルフヒドリル基、ホスフェート基、チオール基、アンモニウム基、エステル基、イミド基、チオイミド基、ケト基、エーテル基、リンデン基、スルホニル基、ポリエチレングリコール基などを有するアルコキシシランと反応させて有するようにすることができる。具体的には、Ｎ‐［３‐（Ｔｒｉｍｅｔｈｏｘｙｓｉｌｙｌ）ｐｒｏｐｙｌ］ ｅｔｈｙｌｅｎｅｄｉａｍｉｎｅ、Ｎ１‐（３‐Ｔｒｉｍｅｔｈｏｘｙｓｉｌｙｌｐｒｏｐｙｌ）ｄｉｅｔｈｙｌｅｎｅｔｒｉａｍｉｎｅ、（３‐Ａｍｉｎｏｐｒｏｐｙｌ）ｔｒｉｍｅｔｈｏｘｙｓｉｌａｎｅ、（３‐Ｍｅｒｃａｐｔｏｐｒｏｐｙｌ）ｔｒｉｍｅｔｈｏｘｙｓｉｌａｎｅ、Ｔｒｉｍｅｔｈｏｘｙ［３‐（ｍｅｔｈｙｌａｍｉｎｏ）ｐｒｏｐｙｌ］ｓｉｌａｎｅ、３‐（２‐Ａｍｉｎｏｅｔｈｙｌａｍｉｎｏ）ｐｒｏｐｙｌｄｉｍｅｔｈｏｘｙｍｅｔｈｙｌｓｉｌａｎｅなどを使用することができるが、これらに限定されるものではない。

【０１８９】

疎水性の性質は、疎水性置換基、例えば、置換または非置換のＣ１～Ｃ３０のアルキル基、置換または非置換のＣ３～Ｃ３０のシクロアルキル基、置換または非置換のＣ６～Ｃ３０のアリール基、置換または非置換のＣ２～Ｃ３０のヘテロアリール基、ハロゲン基、

Ｃ１～Ｃ３０のエステル基、ハロゲン含有基などを有するアルコキシシランと反応させて有するようにすることができる。具体的には、Ｔｒｉｍｅｔｈｏｘｙ（ｏｃｔａｄｅｃｙｌ）ｓｉｌａｎｅ、Ｔｒｉｍｅｔｈｏｘｙ‐ｎ‐ｏｃｔｙｌｓｉｌａｎｅ、Ｔｒｉｍｅｔｈｏｘｙ（ｐｒｏｐｙｌ）ｓｉｌａｎｅ、Ｉｓｏｂｕｔｙｌ（ｔｒｉｍｅｔｈｏｘｙ）ｓｉｌａｎｅ、Ｔｒｉｍｅｔｈｏｘｙ（７‐ｏｃｔｅｎ‐１‐ｙｌ）ｓｉｌａｎｅ、Ｔｒｉｍｅｔｈｏｘｙ（３，３，３‐ｔｒｉｆｌｕｏｒｏｐｒｏｐｙｌ）ｓｉｌａｎｅ、Ｔｒｉｍｅｔｈｏｘｙ（２‐ｐｈｅｎｙｌｅｔｈｙｌ）ｓｉｌａｎｅ、Ｖｉｎｙｌｔｒｉｍｅｔｈｏｘｙｓｉｌａｎｅ、Ｃｙａｎｏｍｅｔｈｙｌ、３‐（ｔｒｉｍｅｔｈｏｘｙｓｉｌｙｌ）ｐｒｏｐｙｌ］ｔｒｉｔｈｉｏｃａｒｂｏｎａｔｅ、（３‐Ｂｒｏｍｏｐｒｏｐｙｌ）ｔｒｉｍｅｔｈｏｘｙｓｉｌａｎｅなどを使用することができるが、これらに限定されるものではない。

【０１９０】

そのほか、表面改質により、難溶性（疎水性）生理活性物質との結合力を強化するために、気孔内部に疎水性置換基が存在し、使用、製形化のしやすさなどの側面から、粒子の表面に親水性置換基が存在するようにするなどの処理も可能であり、表面に生理活性物質のほか、他の物質を結合させるための置換基が存在してもよい。

【０１９１】

また、表面改質は、複合的に行うこともできる。例えば、外部表面または気孔内部に２回以上の表面改質を行うこともできる。具体的な例として、アミノ基が導入されたシリカ粒子にカルボキシル基を含む化合物をアミド結合で結合して陽電荷に帯電した粒子を、他の表面特性を有するように変化させることができるが、これに限定されるものではない。

【０１９２】

多孔性シリカ粒子のアルコキシシランとの反応は、例えば加熱下で行うことができる。

【０１９３】

加熱は、例えば８０℃～１８０℃、例えば、前記範囲内で８０℃～１６０℃、８０℃～１５０℃、１００℃～１６０℃、１００℃～１５０℃、１１０℃～１５０℃などで行うことができるが、これらに限定されるものではない。

【０１９４】

多孔性シリカ粒子のアルコキシシランとの反応は、例えば４時間～２０時間、例えば、前記範囲内で４時間～１８時間、４時間～１６時間、６時間～１８時間、６時間～１６時間、８時間～１８時間、８時間～１６時間、８時間～１４時間、１０時間～１４時間など行うことができるが、これらに限定されるものではない。

【０１９５】

前記反応温度、時間、そして表面改質に使用される化合物の量などは、表面改質しようとする程度に応じて選択できるものである。生理活性物質の親水性、疎水性、電荷の程度によって反応条件を異ならせて多孔性シリカ粒子の親水性、疎水性、電荷の程度を調節することにより、生理活性物質の放出速度を調節することができる。例えば、生理活性物質が中性のｐＨで強い陰電荷を帯びる場合には、多孔性シリカ粒子が強い陽電荷を帯びるようにするために、反応温度を高くしたり、反応時間を長くすることができ、化合物の処理量を増やすことができるが、これに制限されるものではない。

【０１９６】

また、本発明の一具現例に係る多孔性シリカ粒子は、例えば、小気孔の粒子の製造、気孔拡張、表面改質、気孔内部の改質工程を経て製造したものであってもよい。

【０１９７】

小気孔の粒子の製造および気孔拡張工程は、前述通りの工程によって行うことができ、小気孔の粒子の製造の後、そして気孔拡張工程の後に洗浄及び乾燥工程を行うことができる。

【０１９８】

必要に応じて、洗浄の前に未反応物質の分離を先行することができる。

【０１９９】

未反応物質の分離は、例えば遠心分離で上澄み液を分離して行うことができる。

【０２００】

遠心分離は、例えば６，０００～１０，０００ｒｐｍで行うことができる。その時間は、例えば３分～６０分、具体的には、前記範囲内で３分～３０分、３分～３０分、５分～３０分などであるが、これらに限定されるものではない。

【０２０１】

小気孔の粒子製造後の洗浄は、先に例示した範囲内の方法／条件で行うことができるが、これに限定されるものではない。

【０２０２】

気孔拡張後の洗浄は、前述の例示よりは緩和された条件で行うことができる。例えば、洗浄を３回以内行うことができるが、これらに限定されるものではない。

【０２０３】

表面改質と気孔内部の改質は、それぞれ前述通りの工程により行うことができる。表面改質と気孔内部の改質の順に工程を行うことができ、前記二つの工程の間に粒子の洗浄工程をさらに行うことができる。

【０２０４】

小気孔の粒子の製造および気孔拡張の後に洗浄をより緩和された条件で行う場合、気孔内部には粒子製造、気孔拡張に使用された界面活性剤などの反応液が満たされており、表面改質時に気孔内部が改質されずに、表面だけを改質することができる。その後、粒子を洗浄すると、気孔内部の反応液を除去することができる。

【０２０５】

表面改質と気孔内部の改質工程の間の粒子の洗浄は、水及び／又は有機溶媒で行うことができる。具体的には、溶媒ごとに溶解できる物質が異なるので、水と有機溶媒を１回または数回交互に使用してもよく、水または有機溶媒単独で１回または数回洗浄してもよい。前記数回は、例えば、２回以上、１０回以下、具体的には、３回以上１０回以下、４回以上８回以下、４回以上６回以下などであってもよい。

【０２０６】

洗浄は遠心分離下で行うことができ、例えば６，０００～１０，０００ｒｐｍで行うことができる。その時間は、例えば３分～６０分、具体的には、前記範囲内で３分～３０分、３分～３０分、５分～３０分などであってもよいが、これらに限定されるものではない。

【０２０７】

洗浄は遠心分離をせずに、フィルタで粒子をろ過して行うこともできる。フィルタは、多孔性シリカ粒子の直径以下の気孔を有するものであってもよい。反応液をそのようなフィルタでろ過すると、粒子だけがフィルターの上に残り、そのフィルタの上に水及び／又は有機溶媒を注ぎ、洗浄することができる。

【０２０８】

洗浄時には、水と有機溶媒を１回または数回交互に使用してもよく、水または有機溶媒単独で１回または数回洗浄してもよい。前記数回は、例えば、２回以上、１０回以下、具体的には、３回以上１０回以下、４回以上８回以下、４回以上６回以下などであってもよい。

【０２０９】

乾燥は、例えば２０℃～１００℃で行うことができるが、これらに限定されるものではなく、真空状態で行うこともできる。

【０２１０】

生理活性物質の担持

生理活性物質は、多孔性シリカ粒子の表面及び／又は気孔内部に担持することができる。

【０２１１】

担持は、例えば、溶媒中の多孔性シリカ粒子と生理活性物質を混合して行うことができ

る。
【０２１２】
溶媒は、水及び／又は有機溶媒であってもよい。有機溶媒は、例えば、１，４‐ジオキサンなどのエーテル類（特に環状エーテル類）；クロロホルム、塩化メチレン、四塩化炭素、１，２‐ジクロロエタン、ジクロロエチレン、トリクロロエチレン、ペルクロロエチレン、ジクロロプロパン、塩化アミル、１，２‐ジブロモエタンなどのハロゲン化炭化水素類；アセトン、メチルイソブチルケトン、シクロヘキサノンなどのケトン類；ベンゼン、トルエン、キシレンなどの炭素系芳香族類；Ｎ，Ｎ‐ジメチルホルムアミド、Ｎ，Ｎ‐ジブチルホルムアミド、Ｎ，Ｎ‐ジメチルアセトアミド、Ｎ‐メチルピロリドンなどのアルキルアミド類；メタノール、エタノール、プロパノール、ブタノールなどのアルコール類；などを使用することができる。
【０２１３】
また、溶媒としてＰＢＳ（phosphate buffered saline solution）、ＳＢＦ（Simulated Body Fluid）、Ｂｏｒａｔｅ‐ｂｕｆｆｅｒｅｄ ｓａｌｉｎｅ、Ｔｒｉｓ‐ｂｕｆｆｅｒｅｄ ｓａｌｉｎｅなどを使用することもできる。
【０２１４】
多孔性シリカ粒子と生理活性物質の割合は、特に限定されず、例えば重量比が１：０．０５～０．８、例えば、前記範囲内で１：０．０５～０．７、１：０．０５～０．６、１：０．１～０．８、１：０．１～０．６、１：０．２～０．８、１：０．２～０．６などであってもよい。
【０２１５】
生理活性物質の放出
多孔性シリカ粒子に担持された生理活性物質は、延長された時間に渡って段階的に放出することができる。このような遅い放出は、連続性または非連続性、線形または非線形であってもよく、多孔性シリカ粒子の特徴及び／又はその生理活性物質との相互作用に起因して異なり得る。
【０２１６】
多孔性シリカ粒子に担持された生理活性物質は、多孔性シリカ粒子が生分解されながら放出されるが、本発明に係る多孔性シリカ粒子は、徐々に分解され、担持された生理活性物質を徐放的に放出することができる。これは例えば、多孔性シリカ粒子の表面積、粒径、気孔直径、表面及び／又は気孔内部の置換基、表面の緻密さの程度などを調節することで調節できるが、これらに限定されるものではない。
【０２１７】
また、多孔性シリカ粒子に担持された生理活性物質は、多孔性シリカ粒子から離脱して拡散しながら放出することもでき、これは多孔性シリカ粒子と生理活性物質、生理活性物質の放出環境との関係に影響を受けるものであるところ、これを調節して生理活性物質の放出を調節することができる。例えば、表面改質によって多孔性シリカ粒子の生理活性物質との結合力を強化または弱化させることによって調節することができる。
【０２１８】
より具体的な例として、担持された生理活性物質が難溶性（疎水性）である場合には、粒子の表面及び／又は気孔内部が疎水性置換基を有して多孔性シリカ粒子と生理活性物質との結合力が増加したものであってもよく、これにより、生理活性物質を徐放的に放出することができる。これは例えば、多孔性シリカ粒子が疎水性置換基を有するアルコキシシランで表面改質されたものであってもよい。
【０２１９】
本明細書で「難溶性」とは、（水に対して）不溶性（insoluble）、実質的に不溶性（practically insoluble）、またはごくわずかの可溶性（only slightly soluble）を含む意味である。これは「Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌ Ｓｃｉｅｎｃｅ」１８th Ｅｄｉｔｉｏｎ（USP、Remington、Mack Publishing Company発行）に定義されている用語である。

【０２２０】
難溶性の生理活性物質は、例えば１気圧、２５℃で水溶解度が１０ｇ／Ｌ未満、具体的には５ｇ／Ｌ未満、より具体的には１ｇ／Ｌ未満であってもよいが、これらに限定されるものではない。
【０２２１】
担持された生理活性物質が水溶性（親水性）である場合には、粒子の表面及び／又は気孔内部が親水性置換基を有して多孔性シリカ粒子と生理活性物質との結合力が増加したものであってもよく、これにより生理活性物質を徐放的に放出することができる。これは例えば、多孔性シリカ粒子が親水性置換基を有するアルコキシシランで表面改質されたものであってもよい。
【０２２２】
水溶性生理活性物質は、例えば１気圧、２５℃で水溶解度が１０ｇ／Ｌ以上であってもよいが、これに限定されるものではない。
【０２２３】
担持された生理活性物質が電荷を帯びる場合には、粒子の表面及び／又は気孔内部がその逆の電荷に帯電して多孔性シリカ粒子と生理活性物質との結合力が増加したものであってもよく、これにより生理活性物質を徐放的に放出することができる。これは例えば、多孔性シリカ粒子が酸性基または塩基性基を有するアルコキシシランで表面改質されたものであってもよい。
【０２２４】
具体的には、生理活性物質が中性のｐＨで陽電荷を帯びるものであれば、粒子の表面及び／又は気孔内部が中性のｐＨで陰電荷に帯電するものであってもよく、これにより多孔性シリカ粒子と生理活性物質との結合力が増加して生理活性物質を徐放的に放出することができる。これは例えば、多孔性シリカ粒子がカルボン酸（－ＣＯＯＨ）、スルホン酸基（－SO_3H）などの酸性基を有するアルコキシシランで表面改質されたものであってもよい。
【０２２５】
また、生理活性物質が中性のｐＨで陰電荷を帯びるものであれば、粒子の表面及び／又は気孔内部が陽電荷に帯電するものであってもよく、これにより多孔性シリカ粒子と生理活性物質との結合力が増加して生理活性物質を徐放的に放出することができる。これは例えば、多孔性シリカ粒子がアミノ基、その他窒素含有基などの塩基性基を有するアルコキシシランで表面改質されたものであってもよい。
【０２２６】
生理活性物質は、必要な治療の種類、放出環境、使用される多孔性シリカ粒子に依存して、例えば７日～１年またはそれ以上の期間に渡って放出され得る。
【０２２７】
また、本発明に係る多孔性シリカ粒子は、生分解性で１００％分解され得るので、担持された生理活性物質は１００％放出され得る。
【０２２８】
生理活性物質送達体の製形化及び投与
本発明の生理活性物質送達体は、任意の投与経路を通じた送達のために製形化することができる。「投与経路」は、エアロゾル、鼻腔、経口、経粘膜、経皮、非経口または経腸を含むが、これらに限定されない当業界に公知の任意の投与経路を指すことができる。
【０２２９】
本発明に係る多孔性シリカ粒子は、生分解性で１００％分解され得るので、体内安定性に優れている。このため、非経口投与が可能であり、非経口投与用の製剤に製剤化することができる。
【０２３０】
「非経口」は、眼窩内、眼内、注入、動脈内、関節内、心臓内、真皮内、筋肉内、腹腔内、肺内、脊髄内、胸骨内、脊椎腔内、子宮内、静脈内、くも膜下、被膜下、皮下、経粘

膜または経気管などの、一般的に注射に関連した投与経路を指す。非経口経路により、送達体は、注入用または注射用または凍結乾燥形態の溶液または懸濁液の形態で存在し得る。非経口経路により、送達体は、注入用または注射用の溶液または懸濁液の形態で存在し得る。腸溶経路により、生理活性物質送達体は、錠剤、ゲルカプセル、糖衣錠、シロップ、懸濁液、溶液、粉末、顆粒、エマルジョン、マイクロスフィアまたはナノスフィアまたは脂質小胞または制御放出を許容する重合体小胞の形態で存在し得る。典型的に、送達体は、静脈内または腹腔内のいずれかの注射によって投与される。これらの投与のための方法は、当業者に公知されている。

【０２３１】

本発明に係る生理活性物質送達体はまた、任意の薬剤学的に許容可能な担体を含有し得る。「薬剤学的に許容可能な担体」は、本明細書中で用いる場合、身体のある組織、器官または部分から、身体の別の組織、器官または部分に関心対象の化合物を運ぶかまたは輸送するのに関与する薬剤学的に許容可能な物質、組成物またはビヒクルを指す。例えば、担体は、液体または固体充填剤、希釈剤、賦形剤、溶媒またはカプセル化物質、あるいはその組み合わせであり得る。担体の各構成成分は、「薬剤学的に許容可能」でなければならず、すなわち、それは製形の他の成分と相溶性でなければならない。それは、また、それが接触するようになり得る任意の組織または器官と接触して用いるのに適していなければならず、これは、毒性、刺激、アレルギー応答、免疫原性、またはその治療的利益より過剰に力を有する任意の他の合併症の危険を保有してはならない、ということを意味する。

【０２３２】

本発明に係る生理活性物質送達体は、さらにまた、経口投与のためにエマルジョンまたはシロップにカプセル化、錠剤化または製造することができる。薬剤学的に許容可能な固体または液体担体は、組成物を増強または安定化するために、あるいは組成物の調製を容易にするために付加され得る。液体担体としては、シロップ、落花生油、オリーブ油、グリセリン、生理食塩水、アルコールおよび水が挙げられる。固体担体としては、デンプン、ラクトース、硫酸カルシウム２水和物、白土、ステアリン酸マグネシウムまたはステアリン酸、タルク、ペクチン、アカシア、寒天またはゼラチンが挙げられる。担体はまた、単独でまたは蝋とともに、徐放性物質、例えばグリセリルモノステアレートまたはグリセリルジステアレートを包含し得る。

【０２３３】

生理活性物質送達体は、錠剤形態のためには、必要な場合には粉砕、混合、造粒および圧縮により；あるいは硬質ゼラチンカプセル形態のためには、粉砕、混合および充電により、通常の薬学技法に従って製造される。液体担体が用いられる場合、製剤は、シロップ、エリキシル、エマルジョン、あるいは水性または非水性懸濁液の形態で存在する。このような液体剤形は、直接的に経口投与され得るし、または軟質ゼラチンカプセル中に充填され得る。

【０２３４】

本発明に係る生理活性物質送達体は、治療的有効量で提供され得る。精確な治療的有効量は、所定の対象体における治療の効果の点で最も効果的な結果を生じる組成物の量である。この量は、治療化合物の特徴（例えば、活性、薬動学、薬力学および生体活性）、対象体の生理的条件（例えば、年齢、性別、疾患の種類および病期、全身状態、所定の投薬量に対する応答性、ならびに医薬品の種類）、剤形内の薬剤学的に許容可能な担体または担体の特性、および投与経路を含むが、これらに限定されない多数の因子によって変わる。臨床および薬理学分野における当業者は、例えば化合物の投与に対する対象体の応答をモニタリングし、それにしたがって投薬量を調整することにより、慣例的実験により治療的有効量を決定する。付加的指針に関しては、文献［Ｒｅｍｉｎｇｔｏｎ：Ｔｈｅ Ｓｃｉｅｎｃｅ ａｎｄ Ｐｒａｃｔｉｃｅ ｏｆ Ｐｈａｒｍａｃｙ（Ｇｅｎｎａｒｏ ｅｄ. ２０ｔｈ ｅｄｉｔｉｏｎ, Ｗｉｌｌｉａｍｓ & Ｗｉｌｋｉｎｓ ＰＡ, ＵＳＡ）（２０００）］を参照されたい。

【０２３５】
本発明の薬物送達体が投与される個体は、ヒトを含む哺乳類であり、具体的にはヒトであり得る。
【０２３６】
個体への投与の前に、剤形が製剤に添加されてもよい。好ましくは、液体剤形であり得る。例えば、これらの剤形は、油、重合体、ビタミン、炭水化物、アミノ酸、塩、緩衝剤、アルブミン、界面活性剤、増量剤、またはそれらの組み合わせを含み得る。
【０２３７】
炭水化物製形は、糖または糖アルコール、例えば単糖類、二糖類または多糖類、または水溶性グルカンを含む。糖類またはグルカンは、フルクトース、デキストロース、ラクトース、グルコース、マンノース、ソルボース、キシロース、マルトース、蔗糖、デキストラン、プルラン、デキストリン、アルファ及びベータシクロデキストリン、可溶性デンプン、ヒドロキシエチル澱粉、ならびにカルボキシメチルセルロース、またはこれらの混合物を含み得る。「糖アルコール」は、‐ＯＨ基を有するＣ４～Ｃ８の炭化水素として定義され、ガラクチトール、イノシトール、マンニトール、キシリトール、ソルビトール、グリセロール、およびアラビトールを含む。前記のこれらの糖または糖アルコールは、個々にまたは組み合わせで用いられてもよい。糖または糖アルコールが水性製剤に対して可溶性である限り、用いられる量に対する一定の制限はない。一実施形態では、糖または糖アルコールの濃度は、１．０ｗ／ｖ％～７．０ｗ／ｖ、より好ましくは２．０～６．０ｗ／ｖ％である。
【０２３８】
アミノ酸製形は、カルニチン、アルギニン、およびベタインの左旋性（Ｌ）体を含むが、他のアミノ酸が添加されてもよい。
【０２３９】
ある実施形態では、剤形としての重合体は、平均分子量が２，０００～３，０００のポリビニルピロリドン（ＰＶＰ）、または、平均分子量が３，０００～５，０００のポリエチレングリコール（ＰＥＧ）を含む。
【０２４０】
また、凍結乾燥の前または再構成の後に溶液のｐＨ変化を最小にするために組成物に緩衝剤を用いることが好ましい。シトレート、ホスフェート、スクシネート、およびグルタメート緩衝剤、またはこれらの混合物を含むが、これらに限定されない多くの任意の生理的緩衝剤を使用することができる。ある実施形態では、濃度は０．０１～０．３モルである。剤形に添加できる界面活性剤は、ＥＰ２７０，７９９及び同２６８，１１０に示される。
【０２４１】
さらに、送達体は、例えば、その循環半減期を上昇させるために、重合体に共有結合することで化学的に改変させることができる。それらをペプチドに結合させるための好ましい重合体および方法の例は、米国特許第４，７６６，１０６号；第４，１７９，３３７号；第４，４９５，２８５号；及び第４，６０９，５４６号に示され、これらの全文が参考として含まれる。好ましい重合体は、ポリオキシエチル化ポリオールおよびポリエチレングリコール（ＰＥＧ）である。ＰＥＧは、室温で水に可溶であり、一実施形態では、平均分子量が５００～４０，０００、２，０００～２０，０００、または３，０００～１２，０００である。一実施形態では、ＰＥＧは少なくとも１つのヒドロキシ基、例えば、末端ヒドロキシ基を有する。ヒドロキシ基は、阻害剤上で遊離アミノ基と反応するように活性化され得る。しかしながら、反応基の種類および量は、本発明の共有結合したＰＥＧ／抗体を達成するために変えてもよい。
【０２４２】
また、水溶性ポリオキシエチル化ポリオールが、本発明において有用である。それは、ポリオキシエチル化ソルビトール、ポリオキシエチル化グルコース、ポリオキシエチル化グリセロール（ＰＯＧ）などを含む。ＰＯＧが好ましい。一つの理由は、ポリオキシエチ

ル化グリセロールのグリセロール骨格は、モノ‐、ジ‐、トリグリセリドにおいて、天然由来の、例えば、動物およびヒトにおいての骨格と同じであるからである。したがって、この分子は、体内で必ず外来製剤と考えられるものではない。ＰＯＧの分子量は、ＰＥＧと同じ範囲である。ＰＯＧの構造は、文献［Ｋｎａｕｆ ｅｔ ａｌ．，１９８８、Ｊ．Ｂｉｏ．Ｃｈｅｍ．２６３：１５０６４‐１５０７０］に示され、ＰＯＧ／ＩＬ Ｃ２コンジュゲートの議論は、米国特許第４，７６６，１０６号に示され、これらの全文が本明細書に参考として含まれる。

【０２４３】

液体生理活性物質送達体が製造された後、これは、分解を防止し、滅菌性を保存するために凍結乾燥され得る。液体組成物を凍結乾燥する方法は、当業者に公知されている。使用直前に、送達体は、追加的な成分を含むことができる滅菌希釈剤（例えば、点滴液、蒸留水、または滅菌生理食塩水）で再構成することができる。再構成時、送達体は、当業者に公知の方法を用いて対象体に投与される。

【０２４４】

生理活性物質送達体の用途

前述した本発明の生理活性物質送達体は、薬物および多孔性シリカ粒子を含むものであり、本発明は、生理活性物質送達体の製造における、前述した多孔性シリカ粒子の用途を提供する。

【０２４５】

前述のように、本発明に係る多孔性シリカ粒子は、生分解性であり、生体内で徐々に分解され、担持した生理活性物質を徐放的に放出できるので、徐放性の生理活性物質送達体の製造に使用することができる。

【０２４６】

その詳細物性、仕様、表面改質などは、先に例示した範囲内であってもよく、先に例示した範囲内の方法／条件などで製造されてもよい。

【０２４７】

実施例

１．多孔性シリカ粒子の製造

（１）多孔性シリカ粒子の製造

１）小気孔粒子の製造

２Ｌ丸底フラスコに蒸留水（ＤＷ）の９６０ｍＬとＭｅＯＨの８１０ｍＬを入れた。前記フラスコにＣＴＡＢを７．８８ｇ入れた後、攪拌しながら１Ｍ ＮａＯＨを４．５２ｍＬ素早く入れた。１０分間攪拌して均一な混合液を入れた後、ＴＭＯＳを２．６ｍＬ入れた。６時間攪拌して均一に混合した後、２４時間熟成した。

【０２４８】

その後、前記反応液を２５℃で１０分間８０００ｒｐｍで遠心分離して上澄み液を除去し、２５℃で１０分間８０００ｒｐｍで遠心分離し、エタノールおよび蒸留水で交互に５回洗浄した。

【０２４９】

その後、７０℃のオーブンで乾燥し、１．５ｇの粉末状の小気孔多孔性シリカ粒子（気孔平均直径２ｎｍ、粒径２００ｎｍ）を得た。

【０２５０】

２）気孔の拡張

１．５ｇの小気孔多孔性シリカ粒子の粉末をエタノール１０ｍｌに添加して超音波分散し、水１０ｍｌ、ＴＭＢ（trimethyl benzene）１０ｍｌを添加して超音波分散した。

その後、前記分散液をオートクレーブに入れて１６０℃、４８時間反応させた。

【０２５１】

反応は、２５℃で開始し、１０℃／分の速度で昇温して行い、その後、オートクレーブ内で１～１０℃／分の速度で徐々に冷却した。

【０２５２】

冷却した反応液を２５℃で１０分間８０００ｒｐｍで遠心分離して上澄み液を除去し、２５℃で１０分間８０００ｒｐｍで遠心分離し、エタノールおよび蒸留水で交互に５回洗浄した。

【０２５３】

その後、７０℃のオーブンで乾燥し、粉末状の多孔性シリカ粒子（気孔直径１０～１５ｎｍ、粒径２００ｎｍ）を得た。

【０２５４】

３）か焼

前記２）で製造された多孔性シリカ粒子をガラスｖｉａｌに入れて５５０℃で５時間加熱し、反応終了後、常温に徐々に冷やして粒子を製造した。

【０２５５】

（２）多孔性シリカ粒子の製造

気孔拡張時の反応条件を１４０℃、７２時間に変更した以外は、前記１．（１）と方法と同様にして多孔性シリカ粒子を製造した。

【０２５６】

（３）多孔性シリカ粒子の製造（１０Ｌスケール）

５倍大きい容器を使用し、各物質をいずれも５倍の容量で使用した以外は、実施例１．（１）の方法と同様にして多孔性シリカ粒子を製造した。

【０２５７】

（４）多孔性シリカ粒子の製造（粒径３００ｎｍ）

小気孔粒子の製造時に蒸留水９２０ｍｌ、メタノール８５０ｍｌを使用した以外は、（１）の方法と同様にして多孔性シリカ粒子を製造した。

【０２５８】

（５）多孔性シリカ粒子の製造（粒径５００ｎｍ）

小気孔粒子の製造時に蒸留水８００ｍｌ、メタノール１，０１０ｍｌ、ＣＴＡＢ１０．６ｇを使用した以外は、（１）の方法と同様にして多孔性シリカ粒子を製造した。

【０２５９】

（６）多孔性シリカ粒子の製造（粒径１０００ｎｍ）

小気孔粒子の製造時に蒸留水６２０ｍｌ、メタノール１，３８０ｍｌ、ＣＴＡＢ７．８８ｇを使用した以外は、（１）の方法と同様にして多孔性シリカ粒子を製造した。

【０２６０】

（７）多孔性シリカ粒子の製造（気孔直径４ｎｍ）

気孔拡張時にＴＭＢを２．５ｍＬ使用した以外は、（１）の方法と同様にして多孔性シリカ粒子を製造した。

【０２６１】

（８）多孔性シリカ粒子の製造（気孔直径７ｎｍ）

気孔拡張時にＴＭＢを４．５ｍＬ使用した以外は、（１）の方法と同様にして多孔性シリカ粒子を製造した。

【０２６２】

（９）多孔性シリカ粒子の製造（気孔直径１７ｎｍ）

気孔拡張時にＴＭＢを１１ｍＬ使用した以外は、（１）の方法と同様にして多孔性シリカ粒子を製造した。

【０２６３】

（１０）多孔性シリカ粒子の製造（気孔直径２３ｎｍ）

気孔拡張時にＴＭＢを１２．５ｍＬ使用した以外は、（１）の方法と同様にして多孔性シリカ粒子を製造した。

【０２６４】

（１１）多孔性シリカ粒子の製造（二重改質）

１）小気孔粒子の製造

実施例（１）１）の方法と同様にして小気孔粒子を製造した。

【０２６５】
２）気孔の拡張
実施例（１）２）の方法と同様にして小気孔粒子をＴＭＢと反応させ、冷却させ、遠心分離して上澄み液を除去した。その後、実施例（１）２）と同じ条件で遠心分離し、エタノールおよび蒸留水で交互に３回洗浄した。その後、実施例（１）２）と同じ条件で乾燥し、粉末状の多孔性シリカ粒子（気孔直径１０～１５ｎｍ、粒径２００ｎｍ）を得た。
【０２６６】
３）表面改質
気孔が拡張された多孔性シリカ粒子０．８ｇ～１ｇを５０ｍＬのトルエンに分散した後、（３‐ａｍｉｎｏｐｒｏｐｙｌ）ｔｒｉｅｔｈｏｘｙｓｉｌａｎｅを５ｍＬ入れて１２０℃で還流したまま１２時間加熱した。この過程は、前述の洗浄過程および乾燥過程を経た後、１ｍＬのトリエチレングリコール（ＰＥＧ３、２‐［２‐（２‐ｍｅｔｈｏｘｙｅｔｈｏｘｙ）ｅｔｈｏｘｙ］ａｃｅｔｉｃ ａｃｉｄ）および１００ｍｇのＥＤＣ（１‐Ｅｔｈｙｌ‐３‐（３‐ｄｉｍｅｔｈｙｌａｍｉｎｏｐｒｏｐｙｌ）ｃａｒｂｏｄｉｉｍｉｄｅ）および２００ｍｇのＮ‐Ｈｙｄｒｏｘｙｓｕｃｃｉｎｉｍｉｄｅ（ＮＨＳ）を３０ｍＬのＰＢＳに分散して常温で攪拌したまま１２時間反応する。その後、生成物は、前記の洗浄および乾燥過程を経る。
気孔内部に前のステップの反応液が残っているため、気孔内部は改質されない。
【０２６７】
４）気孔内部の洗浄
表面改質された粒子粉末８００ｍｇを２Ｍ ＨＣｌ／エタノール４０ｍｌに溶かし、１２時間強く撹拌下に還流した。
【０２６８】
その後、冷却された反応液を１０分間８０００ｒｐｍで遠心分離して上澄み液を除去し、２５℃で１０分間８０００ｒｐｍで遠心分離し、エタノールおよび蒸留水で交互に５回洗浄した。
【０２６９】
その後、７０℃のオーブンで乾燥して粉末状の多孔性シリカ粒子を得た。
【０２７０】
５）気孔内部の改質
ｉ）後述する実施例２．（２）１）の方法と同様にして気孔内部にプロピル基を導入した。
ｉｉ）後述する実施例２．（２）２）の方法と同様にして気孔内部にオクチル基を導入した。
【０２７１】
２．表面改質
（１）陽電荷への帯電
１）粒径３００ｎｍの粒子
実施例１．（４）の多孔性シリカ粒子を（３‐Ａｍｉｎｏｐｒｏｐｙｌ）ｔｒｉｅｔｈｏｘｙｓｉｌａｎｅ（ＡＰＴＥＳ）と反応して陽電荷に帯電した。
【０２７２】
具体的には、１００ｍＬ丸底フラスコに１００ｍｇの多孔性シリカ粒子を１０ｍＬのトルエンにｂａｔｈ ｓｏｎｉｃａｔｏｒで分散した。その後、１ｍＬのＡＰＴＥＳを添加し、４００ｒｐｍで攪拌し、１３０℃で攪拌して１２時間反応させた。
【０２７３】
反応後、常温まで徐々に冷やし、１０分間８０００ｒｐｍで遠心分離して上澄み液を除去し、２５℃で１０分間８０００ｒｐｍで遠心分離し、エタノールおよび蒸留水で交互に５回洗浄した。
【０２７４】
その後、７０℃のオーブンで乾燥し、表面および気孔内部にアミノ基を有する粉末状の

多孔性シリカ粒子を得た。

【０２７５】

２）粒径２００ｎｍの粒子

ｉ）実施例１．（１）の多孔性シリカ粒子を（３‐Ａｍｉｎｏｐｒｏｐｙｌ）ｔｒｉｅｔｈｏｘｙｓｉｌａｎｅ（ＡＰＴＥＳ）と反応して陽電荷に帯電し、ＡＰＴＥＳを０．４ｍｌ添加し、反応時間を３時間とした以外は、前記２．（１）１）の方法と同様にして改質した。

ｉｉ）実施例１．（９）の多孔性シリカ粒子を（３‐Ａｍｉｎｏｐｒｏｐｙｌ）ｔｒｉｅｔｈｏｘｙｓｉｌａｎｅ（ＡＰＴＥＳ）と反応して陽電荷に帯電した以外は、前記２．（１）１）の方法と同様にして改質した。

ｉｉｉ）実施例１．（１０）の多孔性シリカ粒子を（３‐Ａｍｉｎｏｐｒｏｐｙｌ）ｔｒｉｅｔｈｏｘｙｓｉｌａｎｅ（ＡＰＴＥＳ）と反応して陽電荷に帯電し、前記２．（１）１）の方法と同様にして改質した。

【０２７６】

（２）疎水性基の導入

１）プロピル基

１．（１）の多孔性シリカ粒子をＴｒｉｍｅｔｈｏｘｙ（ｐｒｏｐｙｌ）ｓｉｌａｎｅと反応して表面および気孔内部にプロピル基を導入し、ＡＰＴＥＳの代わりにＴｒｉｍｅｔｈｏｘｙ（ｐｒｏｐｙｌ）ｓｉｌａｎｅを０．３５ｍｌ添加し、１２時間反応させた以外は、２．（１）の方法と同様にして改質した。

【０２７７】

２）オクチル基

１．（１）の多孔性シリカ粒子をＴｒｉｍｅｔｈｏｘｙ‐ｎ‐ｏｃｔｙｌｓｉｌａｎｅと反応して表面および気孔内部にプロピル基を導入し、ＡＰＴＥＳの代わりにＴｒｉｍｅｔｈｏｘｙ‐ｎ‐ｏｃｔｙｌｓｉｌａｎｅを０．５ｍｌ添加し、１２時間反応させた以外は、２．（１）の方法と同様にして改質した。

【０２７８】

（３）陰電荷への帯電

１）カルボキシル基

１．（１）の多孔性シリカ粒子をｓｕｃｃｉｎｉｃ ａｎｈｙｄｒｉｄｅと反応して陰電荷に帯電し、トルエンの代わりにＤＭＳＯ（dimethyl sulfoxide）を使用し、ＡＰＴＥＳの代わりに８０ｍｇのｓｕｃｃｉｎｉｃ ａｎｈｙｄｒｉｄｅを添加して２４時間常温で攪拌し反応させ、洗浄時に蒸留水の代わりにＤＭＳＯを使用した以外は、前記実施例２．（１）１）の方法と同様にして改質した。

【０２７９】

２）チオール基

ＡＰＴＥＳの代わりにＭＰＴＥＳ１．１ｍＬを使用した以外は、前記実施例２．（１）１）の方法と同様にして改質した。

【０２８０】

３）スルホン酸基

（３）２）の多孔性シリカナノ粒子１００ｍｇを１Ｍ硫酸水溶液１ｍＬと３０％過酸化水素水２０ｍＬに分散して常温で攪拌し、酸化反応を誘導してチオール基をスルホン酸基に酸化した。その後、前記実施例２．（１）１）の方法と同様にして洗浄および乾燥した。

【０２８１】

３．生理活性物質のローディング

（１）ドキソルビシン（Doxorubicin）

実施例１．（１）の多孔性シリカ粒子にドキソルビシンをロードした。

具体的には、蒸留水下で多孔性シリカ粒子粉末５ｍｇとドキソルビシン２ｍｇを混合した後、室温で１時間静置した。

【０２８２】
（２）イリノテカン（Irinotecan）
陰電荷を帯びる実施例２．（３）１）の多孔性シリカ粒子粉末５ｍｇを１ｍＬの１ｘＰＢＳに分散した後、２ｍｇのイリノテカンを添加し、１５分間分散した後、室温で１時間静置した。
【０２８３】
（３）ソラフェニブ（sorafenib）
実施例１．（１１）５）ｉ）の多孔性シリカ粒子にソラフェニブをロードした。
具体的には、５：５の混合比（体積比）の脱イオン水／エタノール１ｍｌに多孔性シリカ粒子粉末５ｍｇとソラフェニブ２ｍｇを混合した後、室温で１時間インキュベートした。その後、脱イオン水１ｍｌで３回洗浄した。
【０２８４】
（４）レチノイン酸（Retinoic acid）
実施例２．（１）２）ｉ）の多孔性シリカ粒子の粉末１００μｇにレチノイン酸溶液（５０ｍＭエタノール）１ｍｌを添加して室温で４時間静置した後、エタノール１ｍｌで３回洗浄した。
【０２８５】
（５）ｐ５３ペプチド
多孔性シリカ粒子としては、実施例１．（１１）５）ｉ）の粒子を使用した。
使用したｐ５３ペプチドは、細胞死滅機作に関与するｐ５３タンパク質配列の一部を模倣した。模倣した配列は、ｐ５３タンパク質がｈＭＤＭ２タンパク質と結合する疎水性の二次らせん構造部分の配列である。このため、ｐ５３ペプチドは、ｈＭＤＭ２タンパク質の対抗剤（antagonist）として作用する。
ｐ５３ペプチド（Cal. m. w. 2596. 78, found by MALDI‐TOF 2597. 92）のアミノ酸配列は、下記化学式１（Ｎ末端‐＞Ｃ末端）の通りである。
【０２８６】
［化学式１］
Z‐Gly‐Gly‐Qln‐Ser‐Qln‐Qln‐Thr‐Phe‐Y‐Asn‐Leu‐Trp‐Arg‐Leu‐Leu‐X‐Qln‐Asn‐NH2
（Ｘは、アジド（azide）作用基が導入された非天然アミノ酸であって、２‐ａｍｉｎｏ‐５‐ａｚｉｄｏ‐ｐｅｎｔａｎｏｉｃ ａｃｉｄであり、Ｙは、アルキン（alkyne）作用基が導入された非天然アミノ酸であって、Ｄ‐Ｌｙｓの側鎖（side chain）に４‐ｐｅｎｔｙｎｏｉｃ ａｃｉｄを導入したものであり、
ＸとＹは、アジド‐アルキン環付加反応（azide‐alkyne cycloaddition、またはクリック反応、click reaction）によりトリアゾール作用基（triazole）を成しながら連結され、
Ｚは、５（６）‐ｃａｒｂｏｘｙｆｌｕｏｒｅｓｃｅｉｎ（ＦＡＭ）である。）
【０２８７】
ＤＭＳＯ１００μｌにｐ５３ペプチド１．３ｍｇ（５００ｎｍｏｌｅ）を溶かし、これを１５ｍＬのｃｏｎｉｃａｌ ｔｕｂｅで多孔性シリカ粒子粉末５ｍｇを溶かした水溶液５ｍＬを混合した後、室温で１２時間インキュベートした。
【０２８８】
ｐ５３ペプチドがロードされた多孔性シリカ粒子は、遠心分離（９２８９ｒｃｆ、８５００ｒｐｍ、２０分、１５ｍＬ ｃｏｎｉｃａｌ ｔｕｂｅ）と水を用いた洗浄を３回繰り返して精製した。
【０２８９】
（６）ｓｉＲＮＡ
緑色蛍光タンパク質（Green Fluorescence Protein、GFP）を標的とする２１ ｂａｓｅ ｐａｉｒ ｄｕｐｌｅｘ ｓｉＲＮＡを（株）バイオニアに合成依頼して購入した（配列：sense；5'‐GGCUACGUCCAGGAGCGCACC‐3'（配列番号１）、antisense；5'‐ UGCGCUCCU

GGACGUAGCCUU‐3'（配列番号２））。
実施例２．（１）２）ｉｉ）の多孔性シリカ粒子１０μｇと５０ｐｍｏｌのｓｉＲＮＡを１ｘＰＢＳ条件で混ぜた後、常温で３０分間置いてロードされるようにした。
【０２９０】
（７）Ｐｌａｓｍｉｄ ＤＮＡ
ｐｃＤＮＡ３．３ ｂａｃｋｂｏｎｅでＧＦＰを発現するように作成された６．７ｋ ｂａｓｅ ｐａｉｒのｐｌａｓｍｉｄ ＤＮＡ（配列番号５）をバクテリアで生産し、精製後に使用した。
【０２９１】
実施例２．（１）２）ｉｉｉ）の多孔性シリカ粒子１０μｇと０．２５μｇのｐｌａｓｍｉｄ ＤＮＡを１ｘＰＢＳの条件で混ぜた後、常温で３０分間置いてロードした。
【０２９２】
（８）ｌｉｎｅａｒ ＤＮＡ
Ｆｏｒｗａｒｄ ｐｒｉｍｅｒ‐ＣＭＶ ｐｒｏｍｏｔｏｒ‐ｅＧＦＰ ｃＤＮＡ‐Ｒｅｖｅｒｓｅ ｐｒｉｍｅｒの順に製作され、ＰＣＲで増幅して得た１．９ｋ ｂａｓｅ ｐａｉｒのｌｉｎｅａｒ ＤＮＡ（配列番号６）を使用した。
【０２９３】
実施例２．（１）２）ｉｉｉ）の多孔性シリカ粒子１２．５μｇと０．２５μｇのｌｉｎｅａｒ ＤＮＡを１ｘＰＢＳの条件で混ぜた後、常温で３０分間置いてロードした。
【０２９４】
（９）タンパク質
１）ＢＳＡ
１ｘＰＢＳの２００μｌ内に実施例２．（１）２）ｉｉ）の多孔性シリカ粒子粉末１００μｇとＢＳＡ（sigma Aldrich、A6003）１０μｇを混合した後、室温で１時間インキュベートした。
【０２９５】
２）ＩｇＧ
１ｘＰＢＳの２００μｌ内に実施例２．（１）２）ｉｉ）の多孔性シリカ粒子粉末１００μｇとａｎｔｉ‐ｔｗｉｓｔ ＩｇＧ（Santacruz、sc‐81417）１０μｇを混合した後、室温で１時間インキュベートした。
【０２９６】
３）ＲＮａｓｅ Ａ
１ｘＰＢＳの２００μｌ内に実施例１．（９）の多孔性シリカ粒子粉末１００μｇとＲＮａｓｅ Ａ（Sigma‐aldrich、R6513）１０μｇを混合した後、室温で１時間インキュベートした。
【０２９７】
４）Ｃａｓ９
１ｘＰＢＳの１０μｌ内に実施例２．（１）２）ｉ）の多孔性シリカ粒子の粉末４０μｇと、Ｃａｓ９タンパク質（配列番号３）４μｇと、ガイドＲＮＡ（配列番号４）２．２５μｇとを混合した後、室温で１時間インキュベートした。
【０２９８】
実験例
１．粒子形成の確認および気孔拡張の確認
実施例１．（１）～（３）の粒子の小気孔粒子、製造された多孔性シリカ粒子を顕微鏡で観察し、小気孔粒子が均一に生成されているか、気孔が十分に拡張されて多孔性シリカ粒子が均一に形成されているかを確認した（図１～４）。
【０２９９】
図１は、１．（１）の多孔性シリカ粒子の写真、図２は、１．（２）の多孔性シリカ粒子の写真であり、気孔が十分に拡張された球状多孔性シリカ粒子が均一に生成されたことを確認することができる。図３は、１．（１）の小気孔粒子の写真、図４は、１．（１）

と１．（３）の小気孔粒子との比較写真であり、球状の小気孔粒子が均一に生成されたことを確認することができる。

【０３００】

２．ＢＥＴ表面積および気孔体積の計算

実施例１．（１）の小気孔粒子、実施例１．（１）、（７）、（８）、（１０）の多孔性シリカ粒子の表面積と気孔体積を計算した。表面積は、Ｂｒｕｎａｕｅｒ‐Ｅｍｍｅｔｔ‐Ｔｅｌｌｅｒ（ＢＥＴ）方法により計算し、気孔サイズの分布は、Ｂａｒｒｅｔｔ‐Ｊｏｙｎｅｒ‐Ｈａｌｅｎｄａ（ＢＪＨ）方法により計算した。

前記各粒子の顕微鏡写真は図５に、計算結果は下記表１に示す。

【０３０１】

【表１】

区分	気孔直径(nm)	BET 表面積 (m^2/g)	気孔体積 (mL/g)
実施例 1.(1)の小気孔粒子	2.1	1337	0.69
実施例 1.(7)	4.3	630	0.72
実施例 1.(8)	6.9	521	0.79
実施例 1.(1)	10.4	486	0.82
実施例 1.(10)	23	395	0.97

【０３０２】

３．多孔性シリカ粒子の生分解性の確認

実施例１．（１）の多孔性シリカ粒子の生分解性を確認するために、３７℃、ＳＢＦ（ｐＨ７．４）における生分解の程度を０時間、１２０時間、３６０時間に顕微鏡で観察した。これを図６に示す。

【０３０３】

これを参照すると、多孔性シリカ粒子が生分解され、３６０時間経過後は、ほぼすべてが分解されたことを確認することができる。

【０３０４】

４．多孔性シリカ粒子の吸光度比の測定

時間別に下記数式１による吸光度比を測定した。

【０３０５】

［数式１］

A_t / A_0

（式中、A_0は、前記多孔性シリカ粒子１ｍｇ／ｍｌの懸濁液５ｍｌを直径５０ｋＤａの気孔を有する円筒状の透過膜に入れて測定した多孔性シリカ粒子の吸光度であり、

【０３０６】

前記透過膜の外部には、前記透過膜と接し、前記懸濁液と同じ溶媒１５ｍｌが位置し、前記透過膜の内外部は、３７℃で６０ｒｐｍで水平攪拌され、

A_tは、前記A_0の測定時からｔ時間経過後に測定した多孔性シリカ粒子の吸光度である。）

【０３０７】
具体的には、多孔性シリカ粒子の粉末５ｍｇをＳＢＦ（ｐＨ７．４）５ｍｌに溶かした。その後、５ｍｌの多孔性シリカ粒子溶液を図７に示す直径５０ｋＤａの気孔を有する透過膜に入れた。外部膜に１５ｍｌのＳＢＦを添加した。外部膜のＳＢＦは１２時間ごとに入れ替えた。多孔性シリカ粒子の分解は、３７℃で６０ｒｐｍで水平攪拌して行った。
【０３０８】
その後、ＵＶ‐ｖｉｓ ｓｐｅｃｔｒｏｓｃｏｐｙによって吸光度を測定し、λ＝６４０ｎｍで分析した。
【０３０９】
（１）吸光度比の測定
実施例１．（１）の多孔性シリカ粒子の吸光度比を前記方法に従い測定した。その結果は、図８に示す。
これを参照すると、吸光度比が１／２となるｔは約５８時間であり、非常にゆっくりと分解されることが確認できた。
【０３１０】
（２）粒径別
実施例１．（１）、（５）、（６）の多孔性シリカ粒子の吸光度を前記数式１により測定した。その結果は、図９に示す（懸濁液と溶媒としては、ＳＢＦを使用）。
これを参照すると、粒径の増加によってｔが減少することが分かる。
【０３１１】
（２）気孔の平均直径別
実施例１．（１）、（９）の多孔性シリカ粒子、そしてコントロールとして実施例１．（１）の小気孔多孔性シリカ粒子の吸光度を前記数式１により測定した。その結果は、図１０に示す（懸濁液と溶媒としては、ＳＢＦを使用）。
これを参照すると、実施例の多孔性シリカ粒子は、コントロールに比べてｔが非常に大きいことが確認できる。
【０３１２】
（３）ｐＨ別
実施例１．（４）の多孔性シリカ粒子のｐＨ別吸光度を測定した。吸光度は、ＳＢＦで、そしてｐＨ２、５および７．４のＴｒｉｓで測定した。その結果は、図１１に示す。
これを参照すると、ｐＨ別にｔの差はあるが、いずれも吸光度の比が１／２となるｔが２４以上であった。
【０３１３】
（４）帯電
実施例２．（１）１）の多孔性シリカ粒子の吸光度を測定した。その結果は、図１２に示す（懸濁液と溶媒としては、Ｔｒｉｓ（ｐＨ７．４）を使用）。
これを参照すると、陽電荷に帯電した粒子も吸光度の比が１／２となるｔが２４以上であった。
【０３１４】
５．生理活性物質の放出
（１）ドキソルビシン
ドキソルビシン（０．１ｍｇ）がロードされた０．５ｍｇの多孔性シリカ粒子をＰＢＳに分散した。この溶液を３７℃で２００ｒｐｍで水平攪拌する動的な条件を維持する。各時点ごとにドキソルビシンがロードされた多孔性シリカ溶液を遠心分離器を用いて沈め、上層液の吸光度（λａｂ＝４８０ｎｍ）を測定し、放出されたドキソルビシンの量を測定した。結果は、図１３に示す。
【０３１５】
これを参照すると、ドキソルビシンは、粒子表面と比較的弱い結合力でロードされており、ドキソルビシンのＰＢＳで溶解度が高いため、相対的に速く放出されたことを確認することができ、７０時間以上まで生理活性物質が継続的に放出されたことが分かる。

【０３１６】
（２）イリノテカン
イリノテカン（０．２ｍｇ）がロードされた１ｍｇの多孔性シリカ粒子をｈｕｍａｎ ｐｌａｓｍａ １ｍＬに分散した。この溶液を３７℃で２００ｒｐｍで水平攪拌する動的な条件を維持する。各時点ごとにイリノテカンがロードされている多孔性シリカ溶液を、遠心分離器を用いて沈め、上層液の吸光度（λａｂ＝２５５または２７８ｎｍ）を測定し、放出されたイリノテカンの量を測定した。結果は、図１４に示す。
【０３１７】
これを参照すると、イリノテカンの約５０％が５．５時間経過後に放出されたことを確認することができ、１２０時間以上まで生理活性物質が継続的に放出されたことを確認することができる。
【０３１８】
（３）ソラフェニブ
ソラフェニブ（０．１ｍｇ）がロードされた１ｍｇの多孔性シリカ粒子をそれぞれ１ｘＰＢＳの１０ｍＬに分散した。溶液を３７℃で２００ｒｐｍで水平攪拌する動的な条件を維持した。各時点ごとにソラフェニブがロードされている多孔性シリカ溶液を、遠心分離器を用いて沈め、上層液の吸光度（λａｂ＝２７０ｎｍ）を測定し、放出されたソラフェニブの量を測定した。結果は、図１５に示す。
【０３１９】
これを参照すると、難溶性の生理活性物質であるソラフェニブが疎水性置換基を有する多孔性シリカ粒子との相互作用によって、非常にゆっくりと放出されることを確認することができる。
【０３２０】
（４）レチノイン酸
レチノイン酸がロードされている粒子０．１ｍｇを、５％エタノールが含まれているＰＢＳ（ｐＨ７．４）溶液に入れ、水平撹拌しながら３７℃の温度を維持した。２４時間ごとに粒子が含まれている溶液を遠心分離して上層液の吸光度を３５０ｎｍの波長で測定し、放出されたレチノイン酸の量を測定した。結果は、図１６に示す。
【０３２１】
これを参照すると、陰電荷を有するレチノイン酸が陽電荷に帯電した多孔性シリカ粒子との相互作用によって、非常にゆっくりと放出され、１０日近くにほぼ１００％まで放出されることを確認することができる。
【０３２２】
（５）ｐ５３ペプチド
ｐ５３ ｐｅｐｔｉｄｅがロードされている粒子５ｍｇを、１０％ＦＢＳが含まれた１ｘＰＢＳ５ｍＬ、または１ｘＰＢＳ５ｍＬに入れて、３７℃で２０ｒｐｍで回転させながら動的な環境を維持した。各時点ごとに８５００ｒｐｍで遠心分離し、上層液からｐ５３ペプチドに結合しておいた蛍光標識である５（６）‐ｃａｒｂｏｘｙｆｌｕｏｒｅｓｃｅｉｎ（ＦＡＭ）の蛍光強度を測定した（Absorbance：480nm、Emmision：520nm）。
結果は、図１７に示す。
【０３２３】
これを参照すると、ｐ５３ペプチドは、多孔性シリカ粒子の内部に疎水性結合（hydrophobic effect）を通じた結合力によりロードされており、ＰＢＳ溶液内では放出されないことが分かる。しかし、ＦＢＳ（fetal bovine serum）のようなタンパク質が溶液中に存在する場合は、ｐ５３ペプチドがＦＢＳタンパク質の疎水性部分（hydrophobic segment）と結合して溶液中に溶けるようになり、多孔性シリカ粒子の外側に放出されることを確認することができる。あるいは、粒子内部にロードされていたｐ５３ペプチドが粒子の外側に放出され、ＦＢＳタンパク質が粒子内部に流入される現象も起こるはずである。
【０３２４】
（６）ｓｉＲＮＡ

Ｃｙ５‐ｓｉＲＮＡをロードした多孔性シリカ粒子１０μｌをＳＢＦ（ｐＨ７．４、３７℃）に再浮遊させ、気孔直径２０ｋＤａの透過膜（図１８のチューブ）に入れた。
その後、透過チューブを１．５ｍｌのＳＢＦに浸漬した。
【０３２５】
ｓｉＲＮＡの放出は、３７℃で６０ｒｐｍで水平攪拌して行った。
【０３２６】
２４時間の前は、０．５、１、２、４、８、１２、２４時間経過した時刻に放出溶媒を回収し、その後は２４時間おきに０．５ｍｌの放出溶媒を蛍光測定のために回収し、等量のＳＢＦを添加した。
【０３２７】
Ｃｙ５‐ｓｉＲＮＡの蛍光強度は、６７０ｎｍの波長（λｅｘ＝６４７ｎｍ）で測定し、ｓｉＲＮＡの放出程度を測定した。その結果は、図１９に示す。
【０３２８】
これを参照すると、ｓｉＲＮＡが５０％放出された時間は約４８時間であることを確認することができる。
【０３２９】
（７）Ｐｌａｓｍｉｄ ＤＮＡ
Ｐｌａｓｍｉｄ ＤＮＡをロードした多孔性シリカ粒子（ｐｌｓｄｍｉｄ ＤＮＡ １μｇ、多孔性シリカ粒子５０μｇ）をＰＢＳ（ｐＨ７．４、３７℃）に再浮遊させ、気孔直径２０ｋＤａの透過膜（図１８のチューブと同じチューブ）に入れた。
その後、透過チューブを１．５ｍｌのＰＢＳに浸漬した。
【０３３０】
Ｐｌａｓｍｉｄ ＤＮＡの放出は、３７℃で６０ｒｐｍで水平攪拌して行った。
【０３３１】
２４時間の前は、０．５、１、２、４、８、１２、２４時間経過した時刻に放出溶媒を回収し、その後は２４時間おきに０．５ｍｌの放出溶媒をＨｏｅｃｈｓｔ‐ｂｉｎｄｉｎｇ ａｓｓａｙのために回収し、等量のＰＢＳを添加した。
【０３３２】
Ｈｏｅｃｈｓｔ３３３４２の蛍光強度は、４６０ｎｍの波長（λｅｘ＝３６０ｎｍ）で測定し、ｐｌａｓｍｉｄ ＤＮＡの放出程度を測定した。その結果は、図２０、２１に示す。
【０３３３】
これを参照すると、ｐｌａｓｍｉｄ ＤＮＡが５０％放出された時間は約２４時間であることを確認することができる。
【０３３４】
（８）ｌｉｎｅａｒ ＤＮＡ
Ｌｉｎｅａｒ ＤＮＡをロードした多孔性シリカ粒子（ｌｉｎｅａｒ ＤＮＡ ３μｇ、多孔性シリカ粒子１００μｇ）をＰＢＳ（ｐＨ７．４、３７℃）に再浮遊させ、気孔直径２０ｋＤａの透過膜（図１８のチューブと同じチューブ）に入れた。
【０３３５】
その後、透過チューブを１．５ｍｌのＰＢＳに浸漬した。
【０３３６】
Ｐｌａｓｍｉｄ ＤＮＡの放出は、３７℃で６０ｒｐｍで水平攪拌して行った。
【０３３７】
２４時間の前は、０．５、１、２、３、４、６、１２、２４時間経過した時刻に放出溶媒を回収し、その後は２４時間おきに０．５ｍｌの放出溶媒をＨｏｅｃｈｓｔ‐ｂｉｎｄｉｎｇ ａｓｓａｙのために回収し、等量のＰＢＳを添加した。
【０３３８】
Ｈｏｅｃｈｓｔ３３３４２の蛍光強度は、４６０ｎｍの波長（λｅｘ＝３６０ｎｍ）で測定し、ｐｌａｓｍｉｄ ＤＮＡの放出程度を測定した。その結果は、図２２に示す。

【０３３９】
これを参照すると、ｌｉｎｅａｒ ＤＮＡが５０％放出された時間は約２４時間であることを確認することができる。
【０３４０】
（９）タンパク質
１）ＢＳＡ
Ｆｌｕｏｒｅｓｃｅｉｎ蛍光が標識されたＢＳＡをロードした多孔性シリカ粒子１００μｇをＳＢＦ（ｐＨ７．４）またはＰＢＳ（ｐＨ７．４）２００μｌに再浮遊させた。
【０３４１】
ＢＳＡの放出は、３７℃で６０ｒｐｍで水平攪拌して行った。
【０３４２】
６時間、１２時間、２４時間、４８時間、９６時間、１４４時間、２４０時間の時点で２００μｌの放出溶媒を蛍光測定のために回収し、等量のＳＢＦまたはＰＢＳを添加した。
【０３４３】
Ｆｌｕｏｒｅｓｃｅｉｎ蛍光が標識されたＢＳＡの蛍光強度は、５１７ｎｍの波長（λｅｘ＝４９２ｎｍ）で測定してＢＳＡの放出程度を測定した。その結果は、図２３に示す。
【０３４４】
これを参照すると、ＢＳＡはＳＢＦとＰＢＳの両方で徐放的に放出され、２５０時間以上に渡ってほぼ１００％まで放出されることを確認することができる。
【０３４５】
２）ＩｇＧ
Ｆｌｕｏｒｅｓｃｅｉｎ蛍光が標識されたＩｇＧをロードした多孔性シリカ粒子１００μｇをＳＢＦ（ｐＨ７．４）またはＰＢＳ（ｐＨ７．４）２００μｌに再浮遊させた。
【０３４６】
ＩｇＧの放出は、３７℃で６０ｒｐｍで水平攪拌して行った。
【０３４７】
６時間、１２時間、２４時間、４８時間、９６時間、１４４時間、２４０時間の時点で２００μｌの放出溶媒を蛍光測定のために回収し、等量のＳＢＦまたはＰＢＳを添加した。
【０３４８】
Ｆｌｕｏｒｅｓｃｅｉｎ蛍光が標識されたＩｇＧの蛍光強度は、５１７ｎｍの波長（λｅｘ＝４９２ｎｍ）で測定してＢＳＡの放出程度を測定した。その結果は、図２４に示す。
【０３４９】
これを参照すると、ＩｇＧはＳＢＦとＰＢＳの両方で徐放的に放出され、２５０時間以上に渡ってほぼ１００％まで放出されることを確認することができる。
【０３５０】
３）ＲＮａｓｅ Ａ
Ｆｌｕｏｒｅｓｃｅｉｎ蛍光が標識されたＲＮａｓｅ Ａをロードした多孔性シリカ粒子１００μｇをＳＢＦ（ｐＨ７．４）またはＰＢＳ（ｐＨ７．４）２００μｌに再浮遊させた。
【０３５１】
ＲＮａｓｅ Ａの放出は、３７℃で６０ｒｐｍで水平攪拌して行った。
【０３５２】
６時間、１２時間、２４時間、４８時間、９６時間、１４４時間、２４０時間の時点で２００μｌの放出溶媒を蛍光測定のために回収し、等量のＳＢＦまたはＰＢＳを添加した。
【０３５３】

Ｆｌｕｏｒｅｓｃｅｉｎ蛍光が標識されたＲＮａｓｅ Ａの蛍光強度は、５１７ｎｍの波長（λｅｘ＝４９２ｎｍ）で測定してＢＳＡの放出程度を測定した。その結果は、図２５に示す。

【０３５４】

これを参照すると、ＲＮａｓｅＡはＳＢＦとＰＢＳの両方で徐放的に放出され、２５０時間以上に渡ってほぼ１００％まで放出されることを確認することができる。

【０３５５】

４）Ｃａｓ９

Ｃａｓ９タンパク質／ガイドＲＮＡ複合体をロードした多孔性シリカ粒子４０μｇをＰＢＳ（ｐＨ ７．４）に浮遊させた。

【０３５６】

その後、マウス繊維芽細胞（fibroblast）として知られているＮＩＨ ３Ｔ３細胞５０，０００個を載せたスライドグラスに、多孔性シリカ粒子を無血清培地（serum free media）下で処理し、CO_2 ５％、３７℃の条件でインキュベートした。

【０３５７】

１時間、３時間、６時間、２４時間の時点で培地を除去し、１ｘＰＢＳ溶液で洗浄した後、４％ｐａｒａｆｏｒｍａｌｄｅｈｙｄｅを１５分間インキュベートして細胞を固定した。

【０３５８】

その後、ＰＢＳで洗浄した後、ｂｌｏｃｋｉｎｇバッファ（1xPBS、5% normal goat serum、0.3% triton X-100）で１時間インキュベートした。

【０３５９】

ＰＢＳで洗浄した後、Ｈｉｓ ｔａｇ抗体（Santa Cruz、sc‐8036）を１６時間インキュベートした。

【０３６０】

再びＰＢＳで洗浄した後、Ａｌｅｘａ Ｆｌｕｏｒ ４８８が連結された抗マウス二次抗体（Abcam、ab150113）を２時間インキュベートした。

【０３６１】

ＰＢＳで洗浄した後、スライドグラスにＤＡＰＩ（細胞核を染色する染料）を処理して細胞の核を染色した。その後、蛍光顕微鏡を用いて細胞内のタンパク質の分布を確認した。その結果は、図２６に示す。

【０３６２】

図２６において、ＤＡＰＩは核を染色する試薬であり、蛍光顕微鏡画像で青色に見え、細胞核の位置を示す。Ａｌｅｘａ Ｆｌｕｏｒ４８８は、Ｃａｓ９タンパク質に標識した蛍光染料であり、蛍光顕微鏡画像で緑色に見え、細胞内Ｃａｓ９タンパク質の位置を示す。Ａｌｅｘａ Ｆｌｕｏｒ４８８が標識されたＣａｓ９タンパク質がロードされたシリカ粒子を細胞に処理し、ＤＡＰＩ染色をすると、シリカ粒子によってＣａｓ９タンパク質が細胞内に導入されたかどうかと、細胞核の位置を蛍光顕微鏡画像から確認することができる。

【０３６３】

これを参照すると、細胞内に導入されたＣａｓ９タンパク質は、導入後３時間経過時は主に細胞質部分で観察され、２４時間経過時は、核内で観察されることを確認することができる。使用したシリカ粒子自体が細胞核内に入ることはほとんど不可能なので、細胞内でＣａｓ９タンパク質が２４時間経過した時は、シリカ粒子から放出され、本来Ｃａｓ９タンパク質が蓄積される細胞内小器官として知られている核内に流入されることが分かる。

【０３６４】

６．生理活性物質の送達

動物レベルにおけるｓｉＲＮＡ送達の研究に適したレベルの送達体として役割することが可能なことを検証するために、マウス（ネズミ）を対象として生理活性物質の放出によ

る腫瘍の抑制程度を確認した。

【０３６５】

Ｂａｌｂ／ｃ ｎｕｄｅオス（５週齢）を（株）オリエントバイオから購入し、滅菌された１ｘＰＢＳに３００万個のＨｅＬａ細胞（子宮頸がん細胞）を分散して、マウスに皮下注射異種移植（Xenograft）腫瘍を成長させた。７０ｍｍ^{3}サイズの固形化された腫瘍が確認されたとき、ＰＢＳ、ＦＩＴＣ‐多孔性シリカ粒子（実施例２．（１）２）ｉｉ）の多孔性シリカ粒子）、Ｃｙ５‐ｓｉＲＮＡをロードしたＦＩＴＣ‐多孔性シリカ粒子（実施例２．（１）２）ｉｉ）の多孔性シリカ粒子）をそれぞれマウスの腫瘍内に注射投与した。投与直前、投与直後、そして４８時間後に蛍光強度および分布をＦＯＢＩ Ｆｌｕｏｒｅｓｃｅｎｃｅ ｉｎ ｖｉｖｏ ｉｍａｇｉｎｇ ｓｙｓｔｅｍ（Neo science、Korea）機器により観察した。

【０３６６】

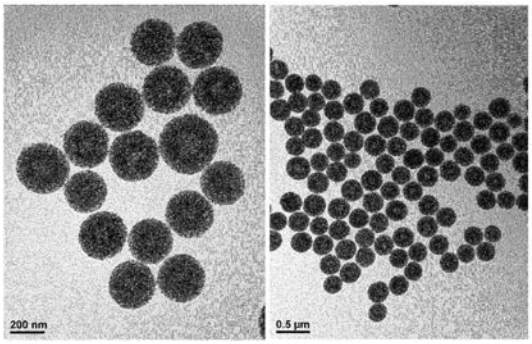
前記ＦＩＴＣ標識は、シリカ粒子５０ｍｇを１ｍＬ ＤＭＳＯ（dimethyl sulfoxide）に分散し、ＦＩＴＣ‐ＮＨＳ（N‐hydroxycuccinimide）溶液（2.5mg/mL）２５μｇ（10μｌ）を入れ、アルミホイルで光を遮断した状態で常温で１８時間反応させた。反応物を遠心分離（８５００ｒｐｍ、１０分）で精製して上澄み液は捨てて、沈んだ粒子を集めてエタノールに均一に分散し、これをエタノール‐蒸留水で交差して３～４回繰り返して上澄み液にＦＩＴＣ色が見えなくなるまで精製して行った。

結果は、図２７に示す。

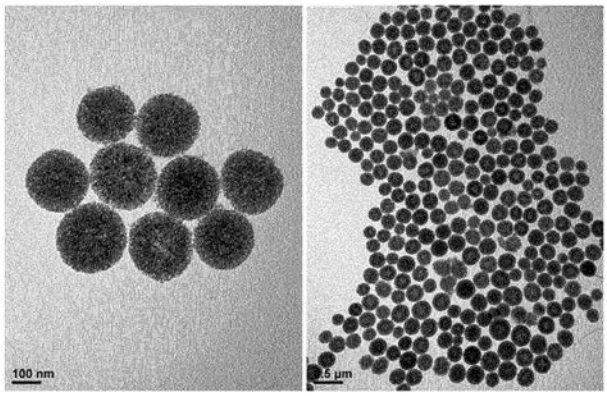
【０３６７】

図２７において、ｃｏｎｔｒｏｌはＰＢＳ単独投与、ｃｙ５‐ｓｉＲＮＡはｃｙ５‐ｓｉＲＮＡ単独投与、ＦＩＴＣ‐ＤＤＶはＦＩＴＣ標識された多孔性シリカ粒子単独投与、ｃｏｍｐｌｅｘはｃｙ５‐ｓｉＲＮＡがロードされ、ＦＩＴＣ標識された多孔性シリカ粒子の投与を示すものである。これを参照すると、粒子にロードして体内に送達されたｓｉＲＮＡは、活性を維持する期間がより長く、注入された部位でより長く滞在して、４８時間が経過しても強い蛍光を示すことを確認できる。

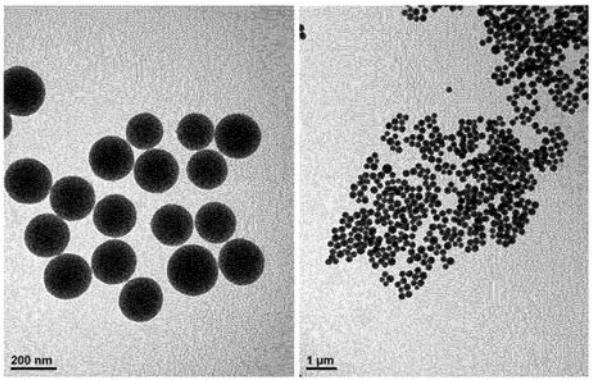
【図１】



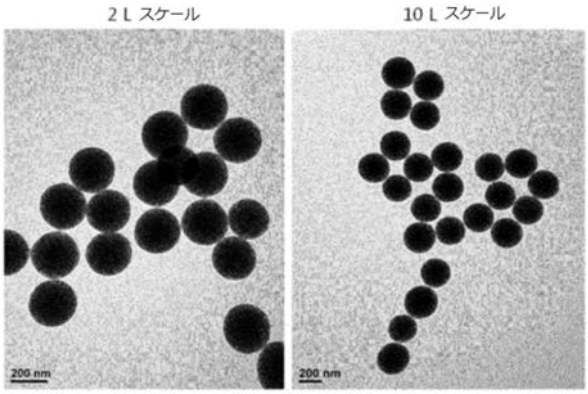
【図２】



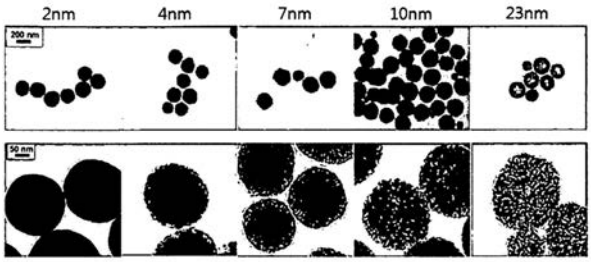
【図３】



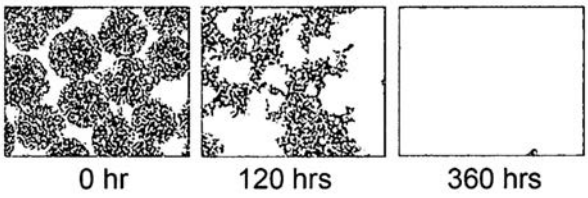
【図４】



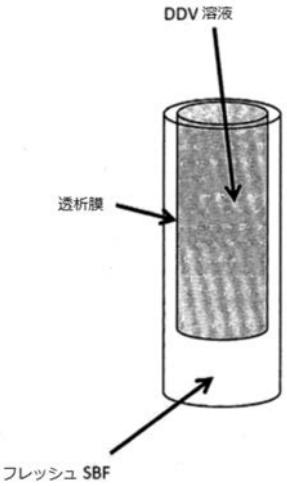
【図５】



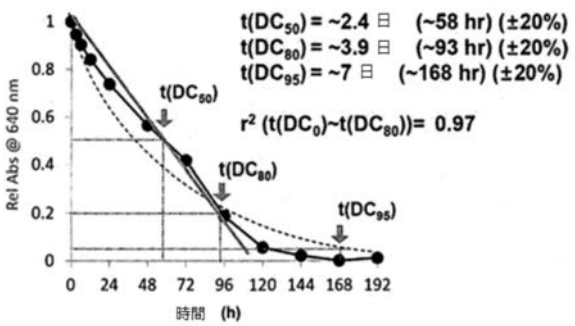
【図６】



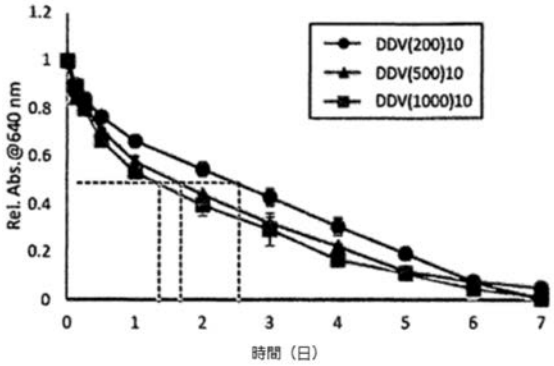
【図７】



【図８】

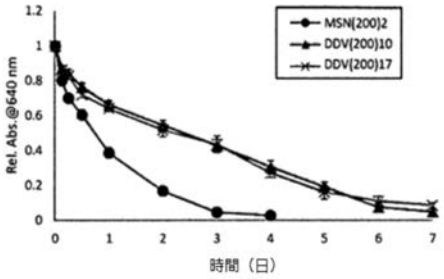


【図９】



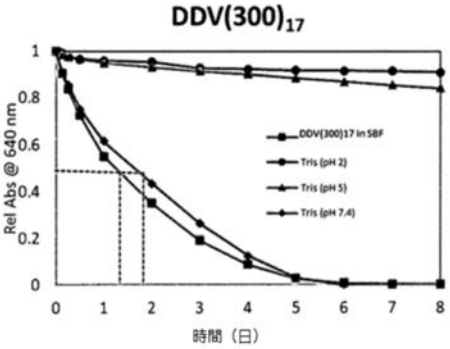
サンプル	$t_{50\%}$
$DDV(200)_{10}$	57.4 h
$DDV(500)_{10}$	37.5 h
$DDV(1000)_{10}$	30.0 h

【図１０】

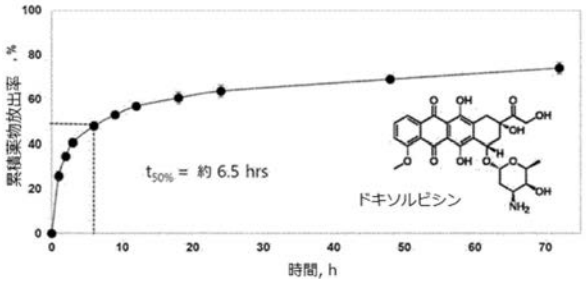


サンプル	$t_{50\%}$
$MSN(200)_2$	17.9 h
$DDV(200)_{10}$	57.4 h
$DDV(200)_{17}$	53.6 h

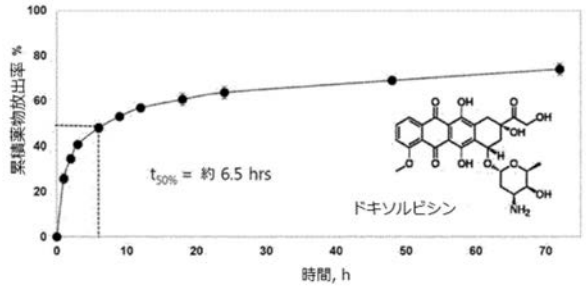
【図１１】



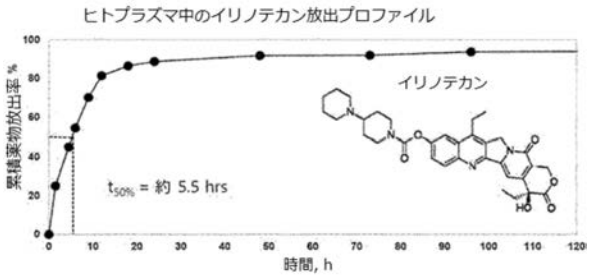
【図１２】



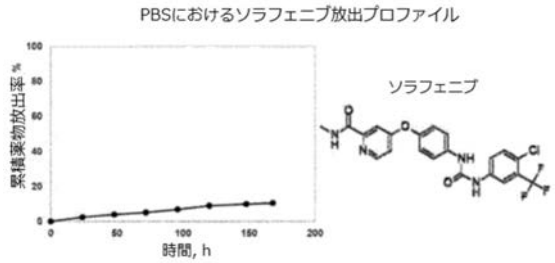
【図１３】



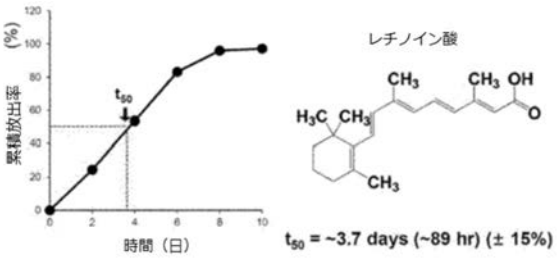
【図１４】



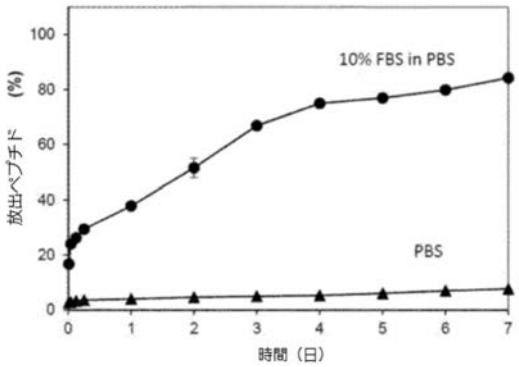
【図１５】



【図１６】



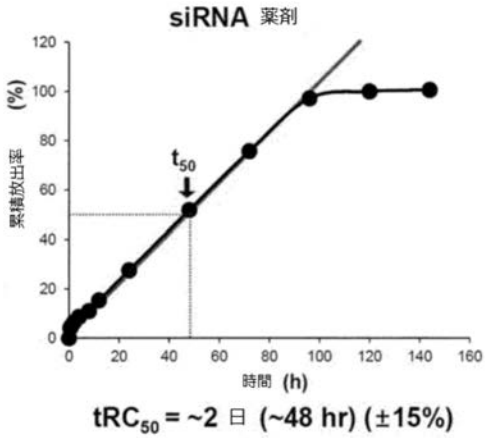
【図１７】



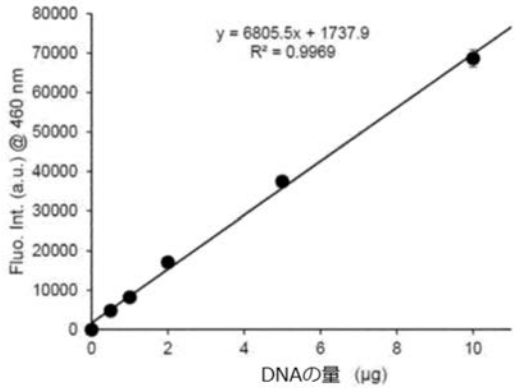
【図１８】



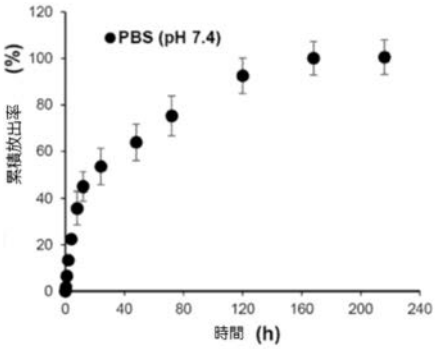
【図１９】



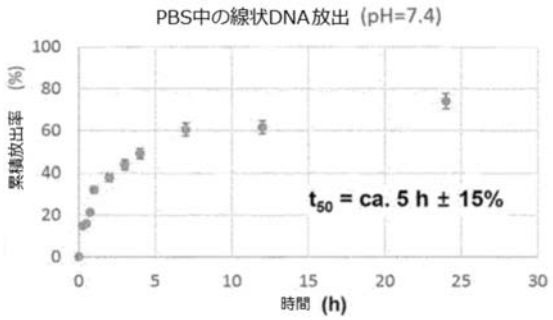
【図２０】



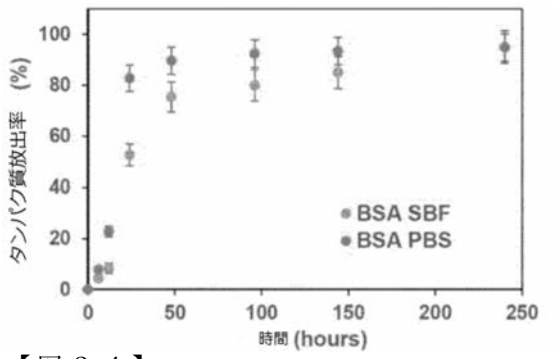
【図２１】



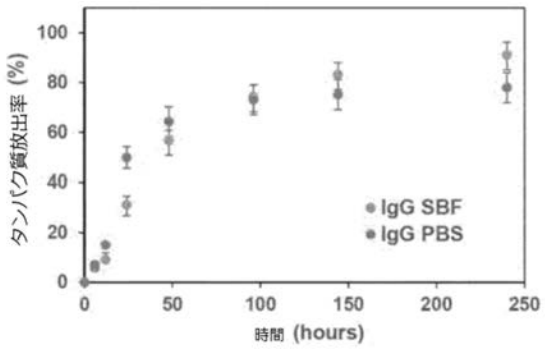
【図２２】



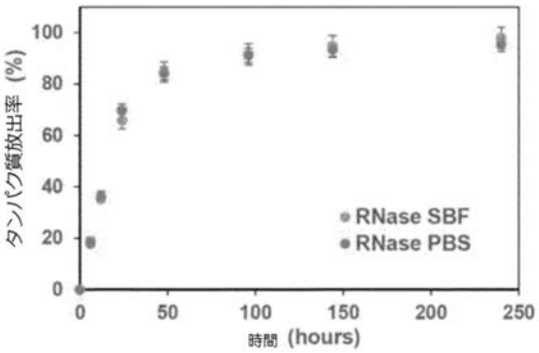
【図２３】



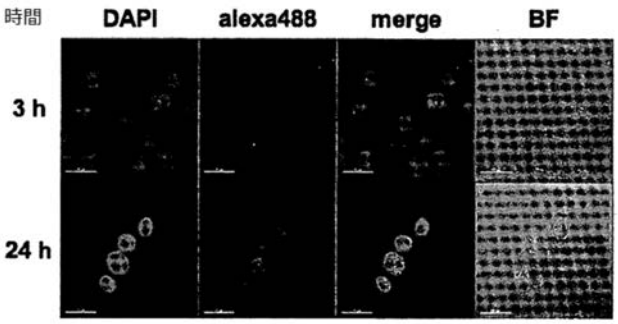
【図２４】



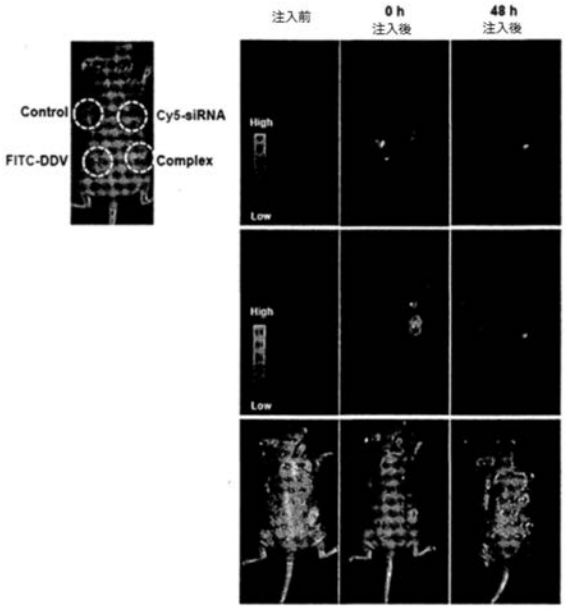
【図２５】



【図２６】



【図２７】



【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/KR2018/001617

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

A61K 9/14(2006.01)i, A61K 9/16(2006.01)i, A61K 9/00(2006.01)i, C01B 33/12(2006.01)i

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

A61K 9/14; A61K 39/395; A61K 47/34; A61K 9/16; A61K 9/00; C01B 33/12

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched
Korean Utility models and applications for Utility models: IPC as above
Japanese Utility models and applications for Utility models: IPC as above

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

eKOMPASS (KIPO internal) & Keywords: bioactive substance, porous silica particle, pore diameter, biodegradation

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	CROISSANT, J. G. et al., "Degradability and Clearance of Silicon, Organosilica, Silsesquioxane, Silica Mixed Oxide, and Mesoporous Silica Nanoparticles", Advanced Materials, 13 January 2017, vol. 29, no. 9, article no. 1604634, pages 1-51 See abstract; pages 8, 16, 17, 22 and 26; figures 17, 18, 28, 44 and 49; tables 1-4.	1-30
X	KR 10-2016-0011565 A (LEMONEX INC. et al.) 01 February 2016 See paragraphs [0136] and [0137].	28-30
X	YAMADA, H. et al., "Preparation of Colloidal Mesoporous Silica Nanoparticles with Different Diameters and Their Unique Degradation Behavior in Static Aqueous Systems", Chemistry of Materials, 2012, vol. 24, pages 1462-1471 See abstract; page 1463, right column; page 1469; page 1470, left column; formula 1.	1-30
A	HE, Q. et al., "The Three-stage in Vitro Degradation Behavior of Mesoporous Silica in Simulated Body Fluid", Microporous and Mesoporous Materials, 2010, vol. 131, pages 314-320 See the entire document.	1-30

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☒ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed
"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
07 JUNE 2018 (07.06.2018)	**07 JUNE 2018 (07.06.2018)**
Name and mailing address of the ISA/KR Korean Intellectual Property Office Government Complex-Daejeon, 189 Seonsa-ro, Daejeon 302-701, Republic of Korea Facsimile No. +82-42-481-8578	Authorized officer Telephone No.

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (January 2015)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/KR2018/001617

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	HUANG, X. et al., "Characterization and Comparison of Mesoporous Silica Particles for Optimized Drug Delivery", Nanomaterials and Nanotechnology, 2014, vol. 4, no. 2, pages 1-15 See the entire document.	1-30
A	US 2010-0104650 A1 (LEE, Chia-Hung et al.) 29 April 2010 See claims 1-11.	1-30

Form PCT/ISA/210 (continuation of second sheet) (January 2015)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/KR2018/001617

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.: **31-32**
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
Claims 31 and 32 pertain to a method for treatment of the human body by therapy, and thus pertain to subject matter on which the International Searching Authority is not required to carry out an international search under the provisions of PCT Article 17(2)(a)(i) and PCT Rule 39.1(iv).

2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.

2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.

3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:

4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.

☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.

☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.
PCT/KR2018/001617

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member	Publication date
KR 10-2016-0011565 A	01/02/2016	CN 107072951 A	18/08/2017
		EP 3173074 A1	31/05/2017
		EP 3173074 A4	07/03/2018
		JP 2017-529384 A	05/10/2017
		KR 10-1799557 B1	20/11/2017
		US 2017-0172923 A1	22/06/2017
		WO 2016-013751 A1	28/01/2016
US 2010-0104650 A1	29/04/2010	US 8252337 B2	28/08/2012

Form PCT/ISA/210 (patent family annex) (January 2015)

국제조사보고서

국제출원번호
PCT/KR2018/001617

A. 발명이 속하는 기술분류(국제특허분류(IPC))

A61K 9/14(2006.01)i, A61K 9/16(2006.01)i, A61K 9/00(2006.01)i, C01B 33/12(2006.01)i

B. 조사된 분야

조사된 최소문헌(국제특허분류를 기재)
A61K 9/14; A61K 39/395; A61K 47/34; A61K 9/16; A61K 9/00; C01B 33/12

조사된 기술분야에 속하는 최소문헌 이외의 문헌
한국등록실용신안공보 및 한국공개실용신안공보: 조사된 최소문헌란에 기재된 IPC
일본등록실용신안공보 및 일본공개실용신안공보: 조사된 최소문헌란에 기재된 IPC

국제조사에 이용된 전산 데이터베이스(데이터베이스의 명칭 및 검색어(해당하는 경우))
eKOMPASS(특허청 내부 검색시스템) & 키워드:생리활성물질, 다공성 실리카 입자, 기공 직경, 생분해

C. 관련 문헌

카테고리*	인용문헌명 및 관련 구절(해당하는 경우)의 기재	관련 청구항
X	CROISSANT, J. G. 등, 'Degradability and clearance of silicon, organosilica, silsesquioxane, silica mixed oxide, and mesoporous silica nanoparticles', Advanced Materials, 2017.01.13, 제29권, 제9호, 아티클 번호 1604634, 1-51 페이지 초록; 페이지 8, 16, 17, 22 및 26; 도면 17, 18, 28, 44 및 49; 표 1-4 참조.	1-30
X	KR 10-2016-0011565 A (주식회사 레모넥스 등) 2016.02.01 단락 [0136] 및 [0137] 참조.	28-30
X	YAMADA, H. 등, 'Preparation of colloidal mesoporous silica nanoparticles with different diameters and their unique degradation behavior in static aqueous systems', Chemistry of Materials, 2012, 제24권, 1462-1471 페이지 초록; 페이지 1463, 우컬럼; 페이지 1469; 페이지 1470, 좌컬럼; 도식 1 참조.	1-30
A	HE, Q. 등, 'The three-stage in vitro degradation behavior of mesoporous silica in simulated body fluid', Microporous and Mesoporous Materials, 2010, 제131권, 314-320 페이지 전체 문헌 참조.	1-30

☒ 추가 문헌이 C(계속)에 기재되어 있습니다.

☒ 대응특허에 관한 별지를 참조하십시오.

* 인용된 문헌의 특별 카테고리:

"A" 특별히 관련이 없는 것으로 보이는 일반적인 기술수준을 정의한 문헌

"E" 국제출원일보다 빠른 출원일 또는 우선일을 가지나 국제출원일 이후에 공개된 선출원 또는 특허 문헌

"L" 우선권 주장에 의문을 제기하는 문헌 또는 다른 인용문헌의 공개일 또는 다른 특별한 이유(이유를 명시)를 밝히기 위하여 인용된 문헌

"O" 구두 개시, 사용, 전시 또는 기타 수단을 언급하고 있는 문헌

"P" 우선일 이후에 공개되었으나 국제출원일 이전에 공개된 문헌

"T" 국제출원일 또는 우선일 후에 공개된 문헌으로, 출원과 상충하지 않으며 발명의 기초가 되는 원리나 이론을 이해하기 위해 인용된 문헌

"X" 특별한 관련이 있는 문헌. 해당 문헌 하나만으로 청구된 발명의 신규성 또는 진보성이 없는 것으로 본다.

"Y" 특별한 관련이 있는 문헌. 해당 문헌이 하나 이상의 다른 문헌과 조합하는 경우로 그 조합이 당업자에게 자명한 경우 청구된 발명은 진보성이 없는 것으로 본다.

"&" 동일한 대응특허문헌에 속하는 문헌

국제조사의 실제 완료일	국제조사보고서 발송일
2018년 06월 07일 (07.06.2018)	2018년 06월 07일 (07.06.2018)

ISA/KR의 명칭 및 우편주소
대한민국 특허청
(35208) 대전광역시 서구 청사로 189, 4동 (둔산동, 정부대전청사)
팩스 번호 +82-42-481-8578

심사관
감유림
전화번호 +82-42-481-3516

서식 PCT/ISA/210 (두 번째 용지) (2015년 1월)

국제조사보고서

국제출원번호
PCT/KR2018/001617

C(계속). 관련 문헌

카테고리*	인용문헌명 및 관련 구절(해당하는 경우)의 기재	관련 청구항
A	HUANG, X. 등, 'Characterization and comparison of mesoporous silica particles for optimized drug delivery', Nanomaterials and Nanotechnology, 2014, 제4권, 제2호, 1-15 페이지 전체 문헌 참조.	1-30
A	US 2010-0104650 A1 (LEE, CHIA-HUNG 등) 2010.04.29 청구항 1-11 참조.	1-30

서식 PCT/ISA/210 (두 번째 용지의 계속) (2015년 1월)

국제조사보고서

국제출원번호
PCT/KR2018/001617

제2기재란 일부 청구항을 조사할 수 없는 경우의 의견(첫 번째 용지의 2의 계속)

PCT 제17조(2)(a)의 규정에 따라 다음과 같은 이유로 일부 청구항에 대하여 본 국제조사보고서가 작성되지 아니하였습니다.

1. ☒ 청구항: 31-32
이 청구항은 본 기관이 조사할 필요가 없는 대상에 관련됩니다. 즉,
청구항 31-32는 치료에 의한 사람의 처치방법에 관한 것이므로 PCT 조약 제17조(2)(a)(i) 및 조약규칙 39.1(iv)의 규정에 의하여 국제조사기관이 국제조사할 의무가 없는 대상에 해당됩니다.

2. ☐ 청구항:
이 청구항은 유효한 국제조사를 수행할 수 없을 정도로 소정의 요건을 충족하지 아니하는 국제출원의 부분과 관련됩니다. 구체적으로는,

3. ☐ 청구항:
이 청구항은 종속청구항이나 PCT규칙 6.4(a)의 두 번째 및 세 번째 문장의 규정에 따라 작성되어 있지 않습니다.

제3기재란 발명의 단일성이 결여된 경우의 의견(첫 번째 용지의 3의 계속)

본 국제조사기관은 본 국제출원에 다음과 같이 다수의 발명이 있다고 봅니다.

1. ☐ 출원인이 모든 추가수수료를 기간 내에 납부하였으므로, 본 국제조사보고서는 모든 조사 가능한 청구항을 대상으로 합니다.

2. ☐ 추가수수료 납부를 요구하지 않고도 모든 조사 가능한 청구항을 조사할 수 있었으므로, 본 기관은 추가수수료 납부를 요구하지 아니하였습니다.

3. ☐ 출원인이 추가수수료의 일부만을 기간 내에 납부하였으므로, 본 국제조사보고서는 수수료가 납부된 청구항만을 대상으로 합니다. 구체적인 청구항은 아래와 같습니다.

4. ☐ 출원인이 기간 내에 추가수수료를 납부하지 아니하였습니다. 따라서 본 국제조사보고서는 청구범위에 처음 기재된 발명에 한정되어 있으며, 해당 청구항은 아래와 같습니다.

이의신청에 관한 기재

☐ 출원인의 이의신청 및 이의신청료 납부(해당하는 경우)와 함께 추가수수료가 납부되었습니다.

☐ 출원인의 이의신청과 함께 추가수수료가 납부되었으나 이의신청료가 보정요구서에 명시된 기간 내에 납부되지 아니하였습니다.

☐ 이의신청 없이 추가수수료가 납부되었습니다.

국제조사보고서
대응특허에 관한 정보

국제출원번호
PCT/KR2018/001617

국제조사보고서에서 인용된 특허문헌	공개일	대응특허문헌	공개일
KR 10-2016-0011565 A	2016/02/01	CN 107072951 A	2017/08/18
		EP 3173074 A1	2017/05/31
		EP 3173074 A4	2018/03/07
		JP 2017-529384 A	2017/10/05
		KR 10-1799557 B1	2017/11/20
		US 2017-0172923 A1	2017/06/22
		WO 2016-013751 A1	2016/01/28
US 2010-0104650 A1	2010/04/29	US 8252337 B2	2012/08/28

フロントページの続き

(81)指定国・地域　AP(BW,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ,NA,RW,SD,SL,ST,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,RU,TJ,TM),EP(AL,AT,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,HR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV,MC,MK,MT,NL,NO,PL,PT,RO,RS,SE,SI,SK,SM,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,KM,ML,MR,NE,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AO,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BH,BN,BR,BW,BY,BZ,CA,CH,CL,CN,CO,CR,CU,CZ,DE,DJ,DK,DM,DO,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,GT,HN,HR,HU,ID,IL,IN,IR,IS,JO,JP,KE,KG,KH,KN,KP,KW,KZ,LA,LC,LK,LR,LS,LU,LY,MA,MD,ME,MG,MK,MN,MW,MX,MY,MZ,NA,NG,NI,NO,NZ,OM,PA,PE,PG,PH,PL,PT,QA,RO,RS,RU,RW,SA,SC,SD,SE,SG,SK,SL,SM,ST,SV,SY,TH,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ

（特許庁注：以下のものは登録商標）
１．ＴＲＩＴＯＮ

(72)発明者　ウォン，チョルヘ
大韓民国，０８７４１　ソウル，グワナクーグ，ソルバトゥーロ　７－ギル，１６，３０１－８０３（ボンチョンードン，ナクソンデ　ヒュンダイ　ホームタウン）

Ｆターム(参考) 4C076 BB11 BB13 BB14 BB15 BB16 BB21 BB24 BB27 BB30 DD29A
FF02 FF70