(19)国家知识产权局

(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 118221755 A
(43)申请公布日 2024.06.21

(21)申请号 202311730836.2

(22)申请日 2023.12.15

(30)优先权数据
10-2022-0178640 2022.12.19 KR

(71)申请人 高丽大学校算学协力团
地址 韩国首尔

(72)发明人 姜熙敏 李城圭 金成悦 金柳里

(74)专利代理机构 北京金宏来专利代理事务所(特殊普通合伙) 11641
专利代理师 刘宏岳

(51)Int.Cl.
C07H 23/00(2006.01)
A61K 49/06(2006.01)
A61K 47/02(2006.01)
A61K 31/704(2006.01)
A61K 31/7076(2006.01)
A61P 35/00(2006.01)
C07H 1/00(2006.01)

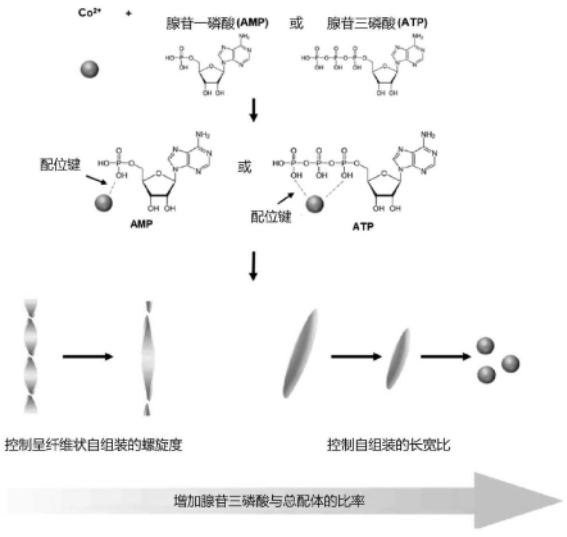
权利要求书2页 说明书9页 附图5页

(54)发明名称

包括钴、银、钆和铁中的一种或多种的自组装配合物

(57)摘要

本公开涉及由存在于体内的物质组成并且使用其作为配体的自组装配合物,自组装配合物包括:包括钴(Co)、银(Ag)、钆(Gd)和铁(Fe)中的一种或多种的金属离子;以及与金属离子自组装的一种或多种配体,其中自组装配合物可逆地自组装或自分解;自组装通过金属离子的浓度和配体的浓度中的一种或多种来执行;并且自组装配合物的形式根据配体的组合来控制。



CN 118221755 A

1.一种自组装配合物,所述自组装配合物由存在于体内的物质组成并且使用所述物质作为配体,所述自组装配合物包括:

金属离子,所述金属离子包括钴、银、钆和铁中的一种或多种;以及

一种或多种配体,所述一种或多种配体与所述金属离子自组装,

其中,所述自组装配合物可逆地自组装或自分解;

自组装通过所述金属离子的浓度和所述配体的浓度中的一种或多种来执行;并且

所述自组装配合物的形式根据所述配体的组合来控制。

2.根据权利要求1所述的自组装配合物,其中,所述自组装配合物通过包含外部离子的外部溶液而自分解。

3.根据权利要求1所述的自组装配合物,其中,所述自组装配合物通过聚合所述金属离子和所述配体中的一种或多种而提供为一结构。

4.根据权利要求1所述的自组装配合物,其中,所述配体包括磷酸酯和膦酸酯中的一种或多种。

5.根据权利要求4所述的自组装配合物,其中,所述配体包括腺苷一磷酸、腺苷二磷酸和腺苷三磷酸中的一种或多种。

6.根据权利要求1所述的自组装配合物,其中,

所述配体包括一种或多种磷酸酯;

所述自组装配合物通过聚合所述金属离子和所述配体中的一种或多种而提供为一结构;

所述结构提供为螺旋形状、杆状形状和球形形状中的一种或多种;并且

所述结构的形式根据所述配体相对于所述磷酸酯的数量的混合程度来控制。

7.根据权利要求1所述的自组装配合物,其中,

所述配体包括一种或多种磷酸酯;

所述自组装配合物通过聚合所述金属离子和所述配体中的一种或多种而提供为一结构;并且

聚合程度或所述结构的尺寸根据所述配体相对于所述磷酸酯的数量的混合程度来控制。

8.根据权利要求1所述的自组装配合物,还包括在所述自组装配合物中的活性成分,其中,所述活性成分包括腺苷、鸟苷、尿苷、胞苷和阿霉素中的一种或多种。

9.根据权利要求1所述的自组装配合物,其中,

所述金属离子包括钴、钆和铁中的任何一种的离子;并且

当施加外部施加的磁场时,所述自组装配合物移动多达第一距离。

10.根据权利要求1所述的自组装配合物,其中,

所述自组装配合物在所述金属离子和所述配体之间通过配位键形成;并且

相邻配体通过π-π相互作用或氢键连接。

11.根据权利要求1所述的自组装配合物,其中,

所述金属离子为钆离子、或钆离子和铁离子的混合;

所述自组装配合物通过聚合所述金属离子和所述配体而提供为一结构;并且

所述结构的尺寸根据所述配体的浓度或反应时间来控制。

12.根据权利要求1所述的自组装配合物,其中,

所述金属离子为钆离子、或钆离子和铁离子的混合;并且

所述自组装配合物负载有阿霉素或腺苷的药物,并且所述药物在期望时间段内连续呈现释放模式,从而导致缓释释放。

13.根据权利要求12所述的自组装配合物,其中,所述期望时间段为选自0.5小时到12个月的时间段。

14.根据权利要求12所述的自组装配合物,其中,所述药物的释放速率根据所述自组装配合物的尺寸来控制。

包括钴、银、钆和铁中的一种或多种的自组装配合物

技术领域

[0001] 本公开涉及包括钴、银、钆和铁中的一种或多种的自组装配合物,并且更具体地,涉及通过使用体内存在的物质作为配体能够控制形状和尺寸并且能够递送物质的包括钴、银、钆和铁中的一种或多种的自组装配合物。

背景技术

[0002] 最近,对抗病毒和抗菌的兴趣由于全球COVID疫情而增加,并且已开发了使用金属离子的抗病毒和抗菌技术。银和钴影响细胞或病毒的新陈代谢,从而引起细胞死亡和病毒破坏。

[0003] 主要的产品和技术为通过金属离子的释放凭借将金属离子施加到人们经常接触的地方来发挥抗菌和抗病毒作用的产品和技术。

[0004] 主要出于抗菌和抗病毒的目的而使用的铜离子可能对人体造成毒性(诸如肝毒性、肾毒性、贫血、免疫毒性和发育毒性),并且因此可能对婴儿、孕妇和老年人致命。因此,铜离子需要用其它金属代替。

[0005] 钴离子为用于体内配合物的罕见例子,并且与乙二肟配体形成配合物并具有作为维生素B12的生理功能。这具有在体内使用的高可能性,并且具有在体内的低毒性。然而,钴离子难以应用于各种物质并且不容易在体内形成为配合物。

[0006] 此外,存在出于抗菌目的使用银纳米粒子的产品,但银离子的纳米粒子合成价格缺乏竞争力。

[0007] 老龄化正在全球进行。随着人体老龄化,患癌症的可能性增加,并且癌症的社会成本正在增加。早期诊断和治疗癌症变得越来越重要。可同时执行诊断和治疗两者的医疗诊断(theragnosis)研究正在活跃,并且对既可诊断又可治疗癌症的材料的需求正在浮现。

[0008] 在使用MRI的医疗诊断(theragnosis)中使用的物质需要具有在体内的低毒性,并且需要能够靶向癌症并且有效治疗癌症。它主要使用抗原抗体反应与癌症组织特异性结合,但这需要医疗诊断(theragnosis)材料的附加处理,或需要诸如肽和蛋白质的附加物质,从而使其成本竞争力较差并且难以向公众推广。

[0009] 因此,正在对可与体内物质自组装、具有高抗菌性、对人体无毒并且具有低生产成本的材料以及可诊断并治疗各种疾病及抗癌的材料开展各种研究。

发明内容

[0010] 本公开的一方面涉及提供能够使用体内存在的物质自组装的自组装配合物。

[0011] 此外,本公开的另一方面涉及提供对人体无毒并且其形状和尺寸可通过各种方式控制的自组装配合物。

[0012] 此外,本公开的又一方面涉及提供能够用体内物质自组装并且具有高抗菌性和低生产成本的包括钴、银、钆和铁中的一种或多种的自组装配合物。

[0013] 根据本发明的一个方面,本发明的实施方式可为由存在于体内的物质组成并且使

用其作为配体的自组装配合物,自组装配合物包括:金属离子,包括钴(Co)、银(Ag)、钆(Gd)和铁(Fe)中的一种或多种;以及与金属离子自组装的一种或多种配体;自组装配合物可逆地自组装或自分解;自组装通过金属离子的浓度和配体的浓度中的一种或多种来执行;并且自组装配合物的形式根据配体的组合来控制。

[0014] 在一个实施方式中,金属离子可为钴离子、银离子、钆离子、或钆离子和铁离子的混合。

[0015] 在一个实施方式中,自组装配合物可通过包含外部离子的外部溶液而自分解。

[0016] 在一个实施方式中,自组装配合物可通过聚合金属离子和配体中的一种或多种而提供为一结构。

[0017] 在一个实施方式中,配体可包括磷酸酯和膦酸酯中的一种或多种。

[0018] 在一个实施方式中,配体可包括腺苷一磷酸、腺苷二磷酸和腺苷三磷酸中的一种或多种。

[0019] 在一个实施方式中,配体可包括一种或多种磷酸酯;自组装配合物可通过聚合金属离子和配体中的一种或多种而提供为一结构;结构可提供为螺旋形状;并且结构的尺寸和螺旋数量可根据配体相对于磷酸酯的数量的混合程度来控制。

[0020] 在一个实施方式中,配体可包括一种或多种磷酸酯;自组装配合物可通过聚合金属离子和配体中的一种或多种而提供为一结构;结构可提供为螺旋形状、杆状形状和球形形状中的一种或多种;并且结构的形式可根据配体相对于磷酸酯的数量的混合程度来控制。

[0021] 在一个实施方式中,配体可包括一种或多种磷酸酯;自组装配合物可通过聚合金属离子和配体中的一种或多种而提供为一结构;结构可提供为具有长宽比的杆状形状;并且结构的长宽比可根据配体相对于磷酸酯的数量的混合程度来控制。

[0022] 在一个实施方式中,配体可包括一种或多种磷酸酯;自组装配合物可通过聚合金属离子和配体中的一种或多种而提供为一结构;并且聚合程度或结构的尺寸可根据配体相对于磷酸酯的数量的混合程度来控制。

[0023] 在一个实施方式中,自组装配合物中还包括在其中的活性成分,活性成分包括腺苷、鸟苷、尿苷、胞苷和阿霉素中的一种或多种。

[0024] 在一个实施方式中,金属离子可包括钴(Co)、钆(Gd)和铁(Fe)中的任何一种的离子;并且自组装配合物具有顺磁性。

[0025] 在一个实施方式中,金属离子可包括钴(Co)、钆(Gd)和铁(Fe)中的任何一种的离子;并且当施加外部施加的磁场时,自组装配合物移动多达第一距离。

[0026] 在一个实施方式中,金属离子可包括钴(Co)、钆(Gd)和铁(Fe)中的任何一种的离子;并且自组装配合物具有顺磁性,并且磁矩根据形成条件来调节。

[0027] 在一个实施方式中,自组装配合物可在金属离子和配体之间通过配位键形成;相邻配体通过π-π相互作用或氢键连接。

[0028] 在一个实施方式中,金属离子可为钆(Gd)离子、或钆(Gd)离子和铁(Fe)离子的混合;自组装配合物通过聚合金属离子和配体而提供为一结构;并且结构的尺寸根据配体的浓度来控制。

[0029] 在一个实施方式中,金属离子可为钆(Gd)离子、或钆(Gd)离子和铁(Fe)离子的混

合;自组装配合物通过聚合金属离子和配体而提供为一结构;并且结构的尺寸根据反应时间来控制。

[0030] 在一个实施方式中,金属离子可为钆(Gd)离子、或钆(Gd)离子和铁(Fe)离子的混合;并且自组装配合物负载有阿霉素或腺苷的药物,并且药物在期望时间段内连续呈现释放模式,从而导致缓释释放。

[0031] 在一个实施方式中,期望时间段可为选自0.5小时到12个月的时间段。

[0032] 在一个实施方式中,药物的释放速率可根据自组装配合物的尺寸来控制。

[0033] 根据如上所述的本公开的实施方式,可以提供能够使用存在于体内的材料自组装的自组装配合物。

[0034] 此外,根据本公开的实施方式,可以提供对人体无毒并且形状和尺寸能够通过各种方式控制的自组装配合物。

附图说明

[0035] 图1是示意性示出在本公开的实施方式中使用钴金属离子和磷酸酯配体之中的腺苷一磷酸或混合磷酸腺苷配体的自组装配合物的图。

[0036] 图2是示出钴金属离子和腺苷一磷酸自组装以形成螺旋自组装配合物的图。

[0037] 图3是示出具有钴金属离子、腺苷一磷酸和腺苷三磷酸的混合配体的自组装配合物的长宽比控制的图。

[0038] 图4是使用透射电子显微镜确认钴金属离子和腺苷一磷酸的自组装配合物的元素比的图。

[0039] 图5是示出当施加外部磁场时在本公开的实施方式中的使用钴金属离子和腺苷一磷酸的自组装配合物的移动的图。

[0040] 图6是示意性示出在本公开的实施方式中使用银金属离子和磷酸酯配体之中的腺苷一磷酸或混合磷酸腺苷配体的自组装配合物的图。

[0041] 图7是示意性示出根据本公开的实施方式的钆离子和配体的自组装配合物的形成、以及钆离子、铁离子和配体的自组装配合物的形成,以及使用它们传质的图。

[0042] 图8是示出根据本公开的实施方式的根据钆离子和配体的浓度的自组装配合物的图。

[0043] 图9是示出猝灭对钆离子和铁离子与配体的自组装配合物的影响的图。

[0044] 图10是示出当施加外部磁场时钆离子和配体的自组装配合物以及钆离子、铁离子和配体的自组装配合物的移动的图。

具体实施方式

[0045] 其它实施方式的特定细节包括在详细描述和附图中。

[0046] 参考以下结合附图详细描述的实施方式,本公开的优点和特征以及实现它们的方法将变得显而易见。然而,本公开不限于以下公开的实施方式,并且可以各种不同的形式来实现。除非在下面的描述中另有说明,否则本公开中的指示成分、反应条件和成分含量的数字、值和/或表达式中的所有本质上为基于在获得数字、值和/或表达式时发生的测量中的各种不确定性的其近似值。因此,在所有情况下,数字、值和/或表达式应被理解为由术语

“约”修饰。此外,在数值范围在本描述中公开的情况下,除非另有指示,否则该范围是连续的并且包括该范围的最小值和最大值。此外,在数字或值是指整数的情况下,除非另有指示,否则该范围包括包含在该范围的最小值和最大值之间的所有整数。

[0047] 此外,在本公开中,当变量包括在一范围内时,该变量将被理解为包括在所陈述的范围内的所有值,包括该范围的陈述端点。例如,“5到10”的范围包括值5、6、7、8、9和10以及任何子范围(诸如6到10、7到10、6到9、7到9等)。将理解的是,变量包括在所陈述的范围内的有效整数之间的任何值,诸如5.5、6.5、7.5、5.5到8.5和6.5到9等。例如,范围“10%到30%”包括所有诸如10%、11%、12%、13%、30%等的整数值以及诸如10%到15%、12%到18%或20%到30%等的任何子范围。将理解的是,该范围包括在所陈述的范围内的有效整数之间的任何值,诸如10.5%、15.5%、25.5%等。

[0048] 本公开的实施方式提供了由存在于体内的物质组成并使用其作为配体的自组装配合物,自组装配合物包括:金属离子,包括钴(Co)、银(Ag)、钆(Gd)和铁(Fe)中的一种或多种;以及与金属离子自组装的一种或多种配体,其中自组装配合物可逆地自组装或自分解,自组装通过金属离子的浓度和配体的浓度中的一种或多种来执行,并且自组装配合物的形式根据配体的组合来控制。

[0049] 具体地,自组装配合物可通过使用存在于体内的物质作为配体在室温下与金属离子形成自组装配合物。此外,自组装配合物在体内具有低毒性,并且不需要附加化学治疗,从而提供有成本竞争力的抗菌和抗病毒性。

[0050] 金属离子可为钴离子、银离子、钆离子、或钆离子和铁离子的混合。

[0051] 当金属离子为钴时,自组装配合物可在具有顺磁性时形成为螺旋结构。当金属离子为银时,自组装配合物可形成为球形结构,并且球的尺寸可控制。当金属离子为钆时,自组装配合物可具有顺磁性,在尺寸上可控制,并且可用作MRI造影剂。当金属离子为钆和铁的混合时,自组装配合物可具有顺磁性,在尺寸上可控制,并且可用作MRI造影剂。

[0052] 具体地,在自组装配合物中,当金属离子为钆(Gd)离子或者钆(Gd)离子和铁(Fe)离子的混合时,自组装配合物可具有磁性并且可用作MRI造影剂。具体地,使用存在于体内的物质作为配体来自组装钆(Gd)离子或者钆(Gd)离子和铁(Fe)离子的混合,以形成自组装配合物。自组装配合物不仅使磁性材料在体内具有低毒性并且能够诊断,而且允许药物容易负载到材料中。因此,自组装配合物可用作用于诊断和治疗各种疾病以及抗癌的材料。

[0053] 自组装配合物可通过包含外部离子的外部溶液而自分解。具体地,外部溶液可包括缓冲溶液。根据本实施方式的自组装配合物自发自组装和自分解,但在还包括缓冲溶液的条件下可促进自分解。缓冲溶液可产生与活体中的环境相似的环境,并且缓冲溶液可通过与自组装配合物的组分交换离子而促进自组装配合物的分解。

[0054] 自组装配合物可通过聚合金属离子和配体中的一种或多种而提供为一结构。

[0055] 配体可包括磷酸酯和膦酸酯中的一种或多种,并且特别地,配体可包括腺苷一磷酸、腺苷二磷酸和腺苷三磷酸中的一种或多种。

[0056] 例如,配体可为AMP(腺苷一磷酸)、ADP(腺苷二磷酸)、ATP(腺苷三磷酸)、TMP(胸苷一磷酸)、TDP(胸苷二磷酸)、TTP(胸苷三磷酸)、CMP(胞苷一磷酸)、CDP(胞苷二磷酸)、CTP(胞苷三磷酸)、GMP(鸟苷一磷酸)、GDP(鸟苷二磷酸)、GTP(鸟苷三磷酸)、UMP(尿苷一磷酸)、UDP(尿苷二磷酸)、UTP(尿苷三磷酸)、DNA、RNA、AEP(2-氨基乙基膦酸)、TNA(苏糖核酸)、GNA

(乙二醇核酸)、HNA(1,5-anhydrohexitol nucleic acid,1,5-脱水己糖醇核酸)、ANA(1,5-anhydroatritol nucleic acid,1,5-脱水阿三醇核酸)、FANA(2'-脱氧-2'-氟阿拉伯核酸)和CeNA(环己烯基核酸)中的一种。

[0057] 配体可包括一种或多种磷酸酯,并且自组装配合物可通过聚合金属离子和配体中的一种或多种而提供为一结构。

[0058] 当金属离子为钴离子时,结构可提供为螺旋形状,并且结构的尺寸和螺旋数量可根据配体相对于磷酸酯的数量的混合程度来控制。

[0059] 当金属离子为钴、银、钆和铁中的一种或多种时,结构可提供为螺旋形状、杆状形状和球形形状中的一种或多种。在这方面,结构的形式可根据配体相对于磷酸酯的数量的混合程度来控制。

[0060] 当结构提供为具有长宽比的杆状形状时,结构的长宽比可根据配体相对于磷酸酯的数量的混合程度来控制。

[0061] 例如,在通过金属离子和配体的聚合形成的结构中,聚合程度或结构的尺寸可根据配体相对于包括在配体中的磷酸酯的数量的混合程度来控制。

[0062] 根据本实施方式的自组装配合物还可包括在其中的活性成分,并且活性成分可为腺苷、鸟苷、尿苷、胞苷和阿霉素中的一种或多种。

[0063] 活性成分可负载在自组装配合物上。活性成分可在自组装配合物自组装时一起组装并且负载在自组装配合物内。

[0064] 活性成分可在自组装配合物自分解时释放。因此,可通过调节自组装配合物自组装的时间来调节活性成分的释放时间和速度。根据配体的混合比例,自组装配合物可具有不同的自分解速度,并且自组装配合物可从表面以恒定速度依次自分解。因此,在自组装配合物自分解的时间期间,活性成分可始终且连续地释放。换言之,活性成分可在释放时间期间始终且连续地释放。

[0065] 当金属离子包括钴(Co)、钆(Gd)和铁(Fe)中的任何一种的离子时,自组装配合物可具有顺磁性。

[0066] 当金属离子包括钴(Co)、钆(Gd)和铁(Fe)中的任何一种的离子时,自组装配合物可在施加外部施加的磁场时移动多达第一距离。

[0067] 当金属离子为钴(Co)、钆(Gd)和铁(Fe)中的任何一种时,自组装配合物可具有顺磁性,并且磁矩可根据形成条件来调节。

[0068] 自组装配合物可在金属离子和配体之间通过配位键形成,并且相邻配体可通过π-π相互作用或氢键连接。

[0069] 例如,金属离子可通过与配体、AMP或ATP的磷酸基团配位键而形成金属配合物。由于配体的碱基部分包括芳环,因此在芳环之间可形成π-π相互作用。水分子可结合到金属离子,并且水分子可与碱基部分的氮形成氢键。

[0070] 金属离子可为钆(Gd)离子、或钆(Gd)离子和铁(Fe)离子的混合,自组装配合物可通过聚合金属离子和配体而提供为一结构,并且结构的尺寸可根据配体的浓度来控制。此外,结构的尺寸可根据反应时间来控制。

[0071] 在本公开的实施方式中,当金属离子为钆(Gd)离子、或钆(Gd)离子和铁(Fe)离子的混合时,自组装配合物可负载有阿霉素或腺苷的药物,并且药物可在期望时间段内连续

呈现释放模式,从而导致缓释释放。期望时间段可为选自0.5小时到12个月的时间段,并且药物的释放速率可根据自组装配合物的尺寸来控制。

[0072] 在下文中,将描述本公开的实施例和比较的实施例。然而,下面的实施例仅为本公开的优选实施方式,并且本公开的权利范围不受下面的实施例限制。

[0073] 【制备例】

[0074] 1、包括钴离子的自组装配合物的制备

[0075] 将氯化钴、AMP(腺苷一磷酸)和ATP(腺苷三磷酸)各自溶解在超纯水中,以使得最终浓度变为1M。将储备溶液放入锥形管中,并且计算超纯水的添加量。在此,依次加入磷酸腺苷水溶液和氯化钴水溶液,通过涡旋充分混合,并且反应24小时。当24小时的反应完成时,除去未反应的材料,并且通过使用离心机以10000RPM离心10分钟以沉淀自组装物并除去上清液来获得自组装物。以与原始体积相等的体积加入超纯水,并且再次离心。此过程重复两次。

[0076] 2、包括银离子的自组装配合物的制备

[0077] 将硝酸银、AMP(腺苷一磷酸)和ATP(腺苷三磷酸)各自溶解在超纯水中,以使得最终浓度变为1M。将储备溶液放入锥形管中,并且计算超纯水的添加量。在此,依次加入磷酸腺苷水溶液和硝酸银水溶液,通过涡旋充分混合,并且反应24小时。当24小时的反应完成时,除去未反应的材料,并且通过使用离心机以10000RPM离心10分钟以沉淀自组装物并除去上清液来获得自组装物。以与原始体积相等的体积加入超纯水,并且再次离心。此过程重复两次。

[0078] 3、包括钆离子的自组装配合物的制备

[0079] 将氯化钆、AMP(腺苷一磷酸)和ATP(腺苷三磷酸)各自溶解在超纯水中,以使得最终浓度变为1M。将储备溶液放入锥形管中,并且计算超纯水的添加量。在此,依次加入磷酸腺苷水溶液和氯化钆水溶液,通过涡旋充分混合,并且反应24小时。当24小时的反应完成时,除去未反应的材料,并且通过使用离心机以10000RPM离心10分钟以沉淀自组装物并除去上清液来获得自组装物。以与原始体积相等的体积加入超纯水,并且再次离心。此过程重复两次。

[0080] 4、包括钆-铁离子的自组装配合物的制备

[0081] 将氯化钆、氯化铁、AMP(腺苷一磷酸)和ATP(腺苷三磷酸)各自溶解在超纯水中,以使得最终浓度变为1M。将储备溶液放入锥形管中,并且计算超纯水的添加量。在此,依次加入磷酸腺苷水溶液、氯化钆水溶液和氯化铁水溶液,通过涡旋充分混合,并且反应24小时或10分钟。当反应完成时,除去未反应的材料,并且通过使用离心机以10000RPM离心10分钟以沉淀自组装物并除去上清液来获得自组装物。以与原始体积相等的体积加入超纯水,并且再次离心。此过程重复两次。

[0082] 5、实验中使用的物质

[0083] 氯化钴(II)(CAS:7646-79-9,Sigma-Aldrich)

[0084] 硝酸银(I)(CAS:7761-88-8,DAEJUNG Chemicals&Metals)

[0085] 氯化钆(III)六水合物(CAS:13450-84-5,Sigma-Aldrich)

[0086] 氯化铁(III)六水合物(CAS:10025-77-1,Sigma-Aldrich)

[0087] 腺苷5'-一磷酸二钠盐(CAS:4578-31-8,Alfa Aesar)

[0088] 腺苷5'-三磷酸二钠盐(CAS:51963-61-2,DAEJUNG Chemicals&Metals)

[0089] 【实施例】

[0090] 实施例1

[0091] 在改变10ml中AMP和ATP的浓度的同时用氯化钴制备混合溶液。然后,在室温下反应24小时以形成自组装配合物。

[0092] [表1]

[0093]

	AMP浓度	ATP浓度	氯化钴浓度
实施例1-1	25mM	0mM	25mM
实施例1-2	24.75mM	0.25mM	25mM

[0094] 实施例2

[0095] 在改变10ml中AMP和ATP的浓度的同时用氯化钴制备混合溶液。然后,在室温下反应24小时以形成自组装配合物。

[0096] [表2]

[0097]

	AMP浓度	ATP浓度	氯化钴浓度
实施例 2-1	22.5mM	2.5mM	25mM
实施例 2-2	21.25mM	3.75mM	25mM
实施例 2-3	20mM	5mM	25mM

[0098] 实施例3

[0099] 在改变10ml中AMP和ATP的浓度的同时用硝酸银制备混合溶液。然后,在室温下反应24小时以形成自组装配合物。

[0100] [表3]

[0101]

	AMP浓度	ATP浓度	硝酸银浓度
实施例3-1	50mM	0mM	50mM
实施例3-2	45mM	5mM	50mM
实施例3-3	25mM	25mM	50mM
实施例3-4	5mM	45mM	50mM
实施例3-5	0mM	50mM	50mM

[0102] 实施例4

[0103] 在改变10ml中氯化钆、AMP和ATP的浓度的同时制备混合溶液。然后,在室温下反应24小时以形成自组装配合物。

[0104] [表4]

[0105]

	AMP浓度	ATP浓度	氯化钆浓度
实施例4-1	0.5mM	0.5mM	1mM
实施例4-2	0.25mM	0.25mM	0.5mM
实施例4-3	0.05mM	0.05mM	0.1mM

[0106] 实施例5

[0107] 在保持10ml中氯化钆、氯化铁、AMP和ATP的浓度的同时制备混合溶液。然后,在室

温下调节反应时间以形成自组装配合物。

[0108] [表5]

[0109]

	AMP 浓度	ATP 浓度	氯化钆浓度	氯化铁浓度	反应时间
实施例 5-1	0.05mM	0.05mM	0.05mM	0.05mM	24 小时
实施例 5-2	0.05mM	0.05mM	0.05mM	0.05mM	10 分钟

[0110] 图1是示意性示出在本公开的实施方式中使用钴金属离子和磷酸酯配体之中的腺苷一磷酸或混合磷酸腺苷配体的自组装配合物的图。钴金属离子和腺苷一磷酸自组装以形成螺旋自组装配合物,并且当腺苷三磷酸包括在自组装配合物中时,螺旋度降低。随着腺苷三磷酸的浓度增加,形成呈杆状自组装配合物,并且随着腺苷三磷酸的浓度增加,形成球形自组装配合物。

[0111] 图2示出了钴金属离子和腺苷一磷酸自组装以形成螺旋自组装配合物,并且当腺苷三磷酸包括在自组装配合物中时,螺旋度降低。自组装配合物的形式可通过扫描电子显微镜来确认。

[0112] 图3示出了当与钴金属离子、腺苷一磷酸和腺苷三磷酸的混合配体形成自组装配合物时,长宽比受到控制。随着腺苷三磷酸的浓度增加,长宽比收敛于1,从而形成球形自组装配合物。自组装配合物的形式可通过扫描电子显微镜来确认。

[0113] 图4使用透射电子显微镜确认钴金属离子和腺苷一磷酸的自组装配合物的元素比。钴金属离子和腺苷一磷酸以1:1的比率存在于自组装配合物中。

[0114] 图5示出了当外部磁场施加于本公开的实施方式中的使用钴金属离子和腺苷一磷酸的自组装配合物时,可确认的是,在施加外部磁场之后的2小时内,在自组装配合物分散在水中的同时,在磁体的方向上吸引自组装配合物。使用振动样品磁强计测量钴自组装配合物的顺磁性。

[0115] 图6是示意性示出在本公开的实施方式中使用银金属离子和磷酸酯配体之中的腺苷一磷酸或混合磷酸腺苷配体的自组装配合物的图。自组装配合物的形式可通过扫描电子显微镜来确认。确认的是,当腺苷三磷酸包括在自组装配合物中时,单个自组装配合物的尺寸增加。

[0116] 图7示意性示出在本公开的实施方式中使用钆金属离子和磷酸酯配体之中的腺苷一磷酸或混合磷酸腺苷配体而能够用作T1造影剂的磁性自组装配合物;通过混合钆金属离子和铁金属离子并且使用磷酸酯配体之中的腺苷一磷酸或混合磷酸腺苷配体而能够用作T1和T2造影剂的磁性自组装配合物;以及在形成自组装配合物的时候负载各种药物、能够使用磁性进行局部靶向并且允许同时诊断和治疗的自组装配合物。

[0117] 图8示出了本公开的通过同时调节钆金属离子和配体的浓度来控制自组装配合物的尺寸的实施方式,并且这可通过扫描电子显微镜来确认。

[0118] 图9示出了本公开的钆金属离子和铁金属离子混合并且与配体反应以形成自组装配合物的实施方式。自组装配合物的尺寸可在反应期间通过猝灭来控制,并且这可通过扫描电子显微镜来确认。

[0119] 图10示出了本公开的使用钆的自组装配合物和使用钆和铁的自组装配合物的顺

磁性使用振动样品磁强计来测量的实施方式。此外,确认的是,使用钆的自组装配合物能够负载药物,并且负载的药物在数天内从缓冲溶液释放。

[0120] 将领会的是,在不背离本公开的技术精神或本质特征的情况下,本公开所属的领域的技术人员可以其它特定形式实践如上所述的本公开的技术配置。因此,将理解的是,如上所述的实施方式在所有方面上仅被视为说明性的并且不被视为限制性的。本公开的范围由所附权利要求书而不是以上详细描述来限定。在权利要求书以及其等同物的含义和等效范围内的所有变化或修改将被解释为包括在本公开的范围内。

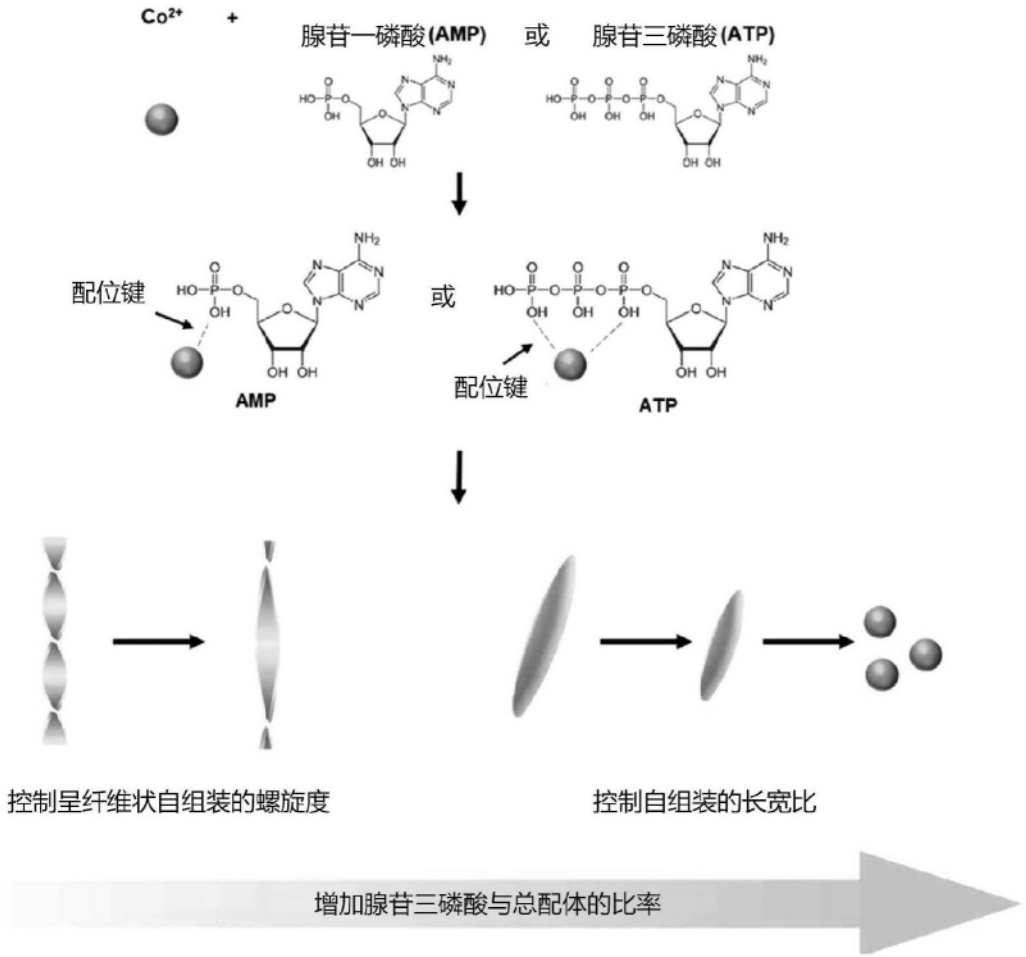

Co2+
+
腺苷一磷酸(AMP)
或
腺苷三磷酸(ATP)
配位键
或
配位键
AMP
ATP
控制呈纤维状自组装的螺旋度
控制自组装的长宽比
增加腺苷三磷酸与总配体的比率

图1

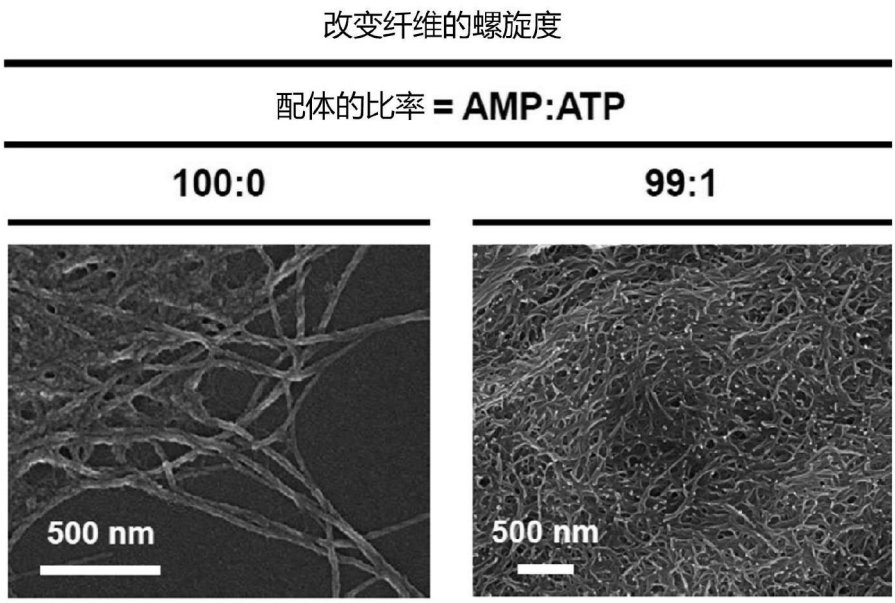

改变纤维的螺旋度
配体的比率 = AMP:ATP
100:0
99:1
500 nm
500 nm

图2

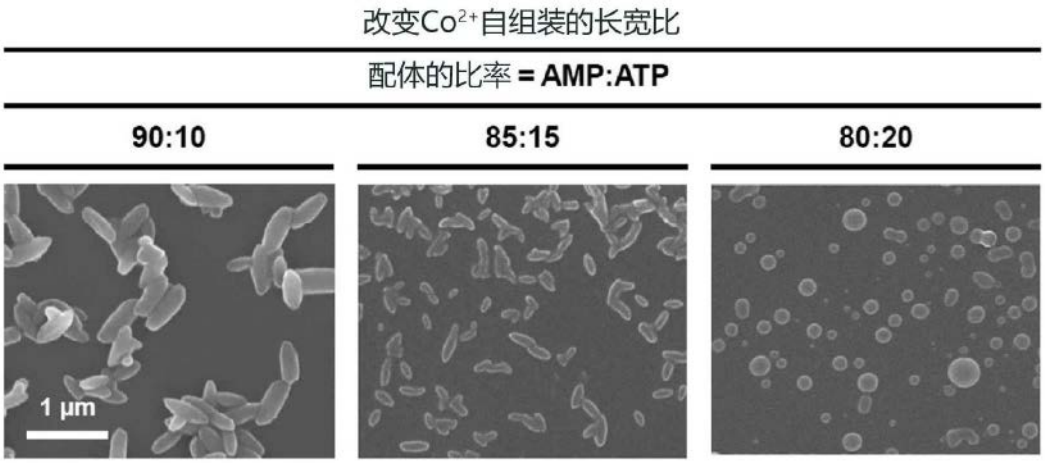

改变Co2+自组装的长宽比
配体的比率 = AMP:ATP
90:10
85:15
80:20
1 μm

图3

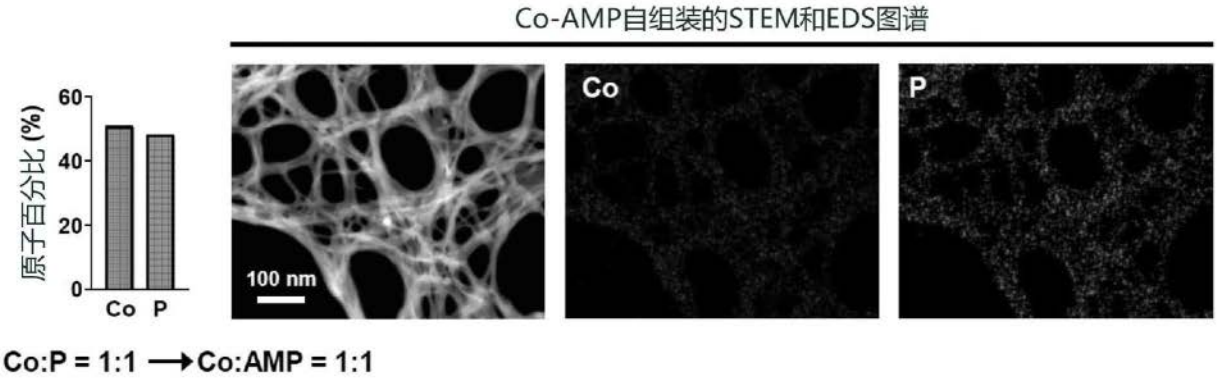

Co-AMP自组装的STEM和EDS图谱
原子百分比 (%)
60
40
20
0
Co
P
100 nm
Co
P
Co:P = 1:1 → Co:AMP = 1:1

图4

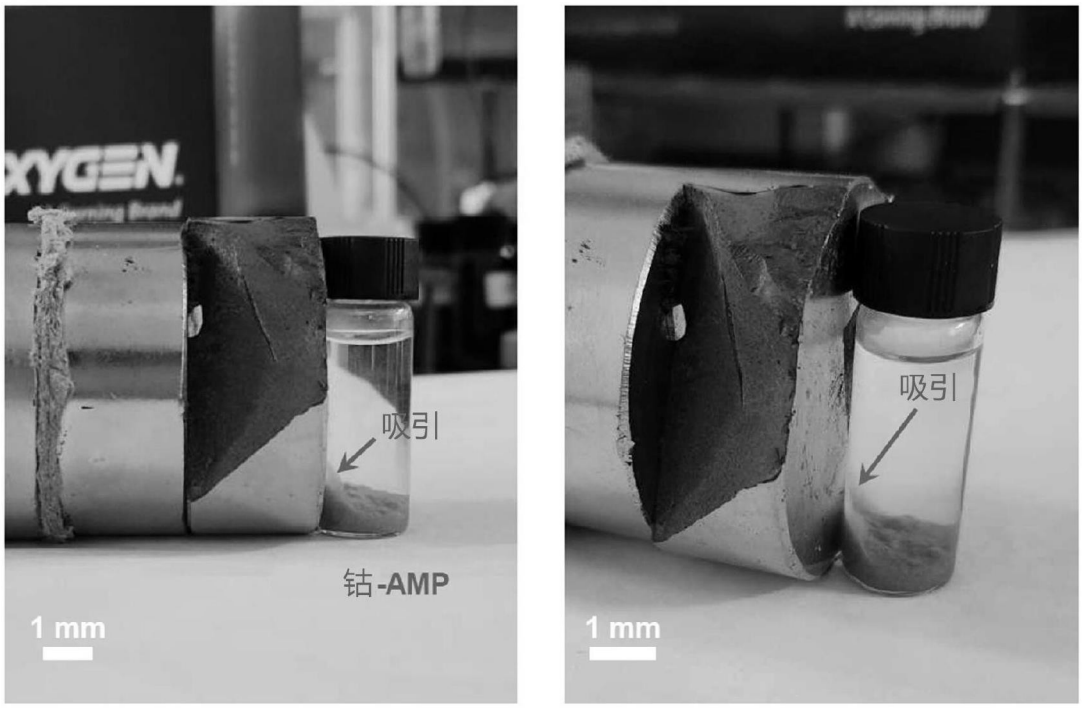

吸引
钴-AMP
1 mm
吸引
1 mm

图5

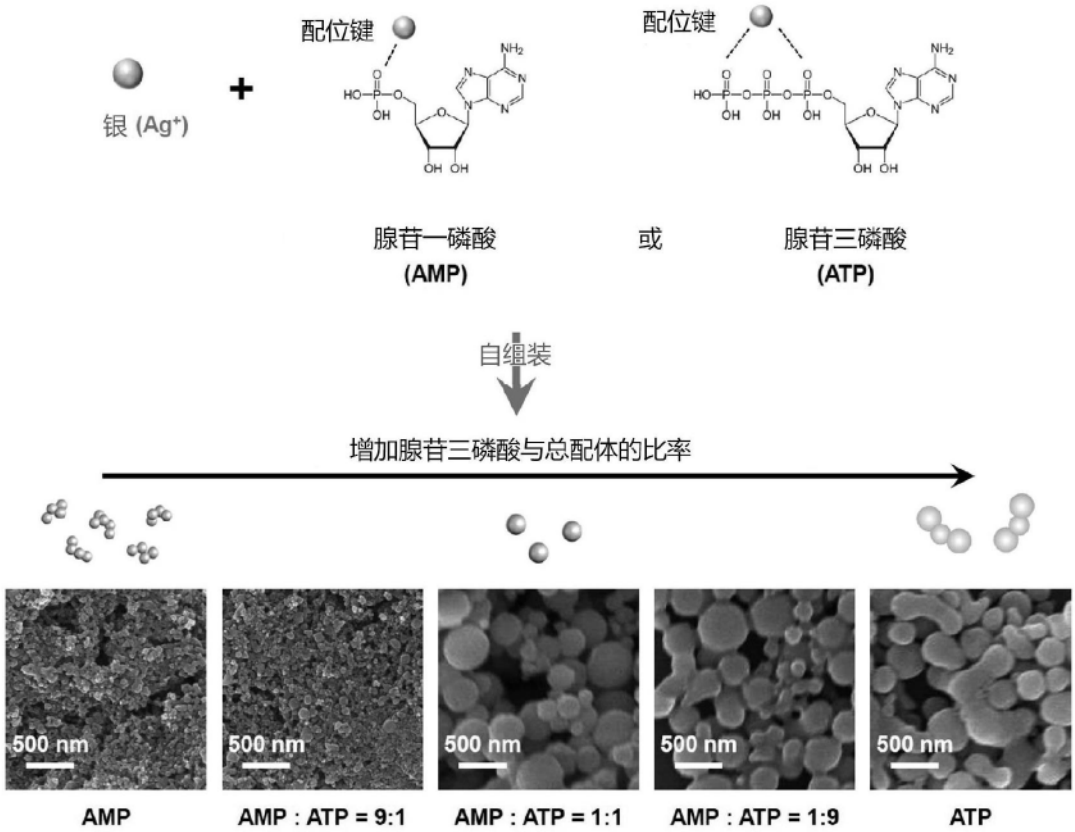

银 (Ag⁺)
配位键
腺苷一磷酸
(AMP)
或
配位键
腺苷三磷酸
(ATP)
自组装
增加腺苷三磷酸与总配体的比率
500 nm
AMP
AMP : ATP = 9:1
AMP : ATP = 1:1
AMP : ATP = 1:9
ATP

图6

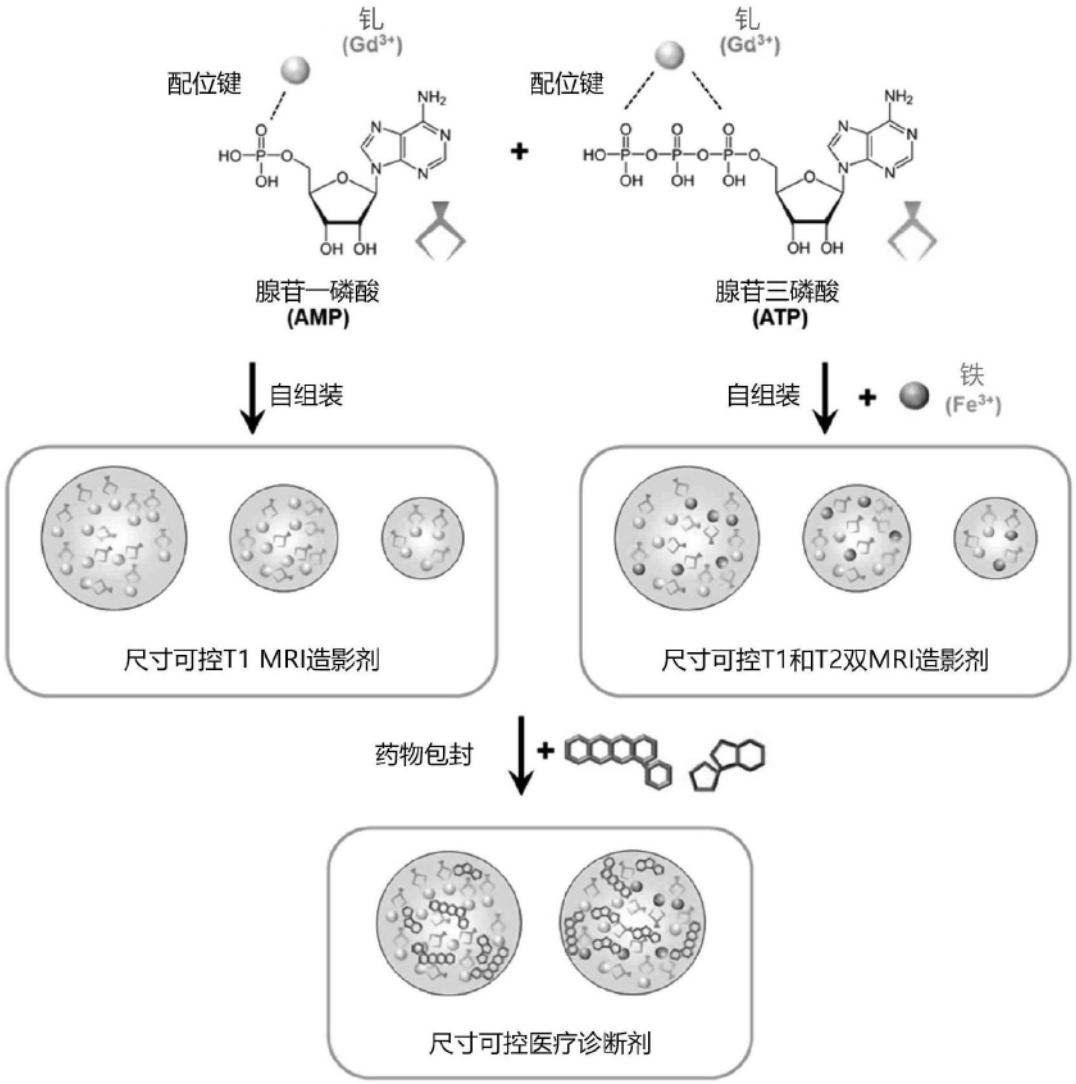

钆
(Gd3+)
配位键
腺苷一磷酸
(AMP)
钆
(Gd3+)
配位键
腺苷三磷酸
(ATP)
自组装
自组装
铁
(Fe3+)
尺寸可控T1 MRI造影剂
尺寸可控T1和T2双MRI造影剂
药物包封
尺寸可控医疗诊断剂

图7

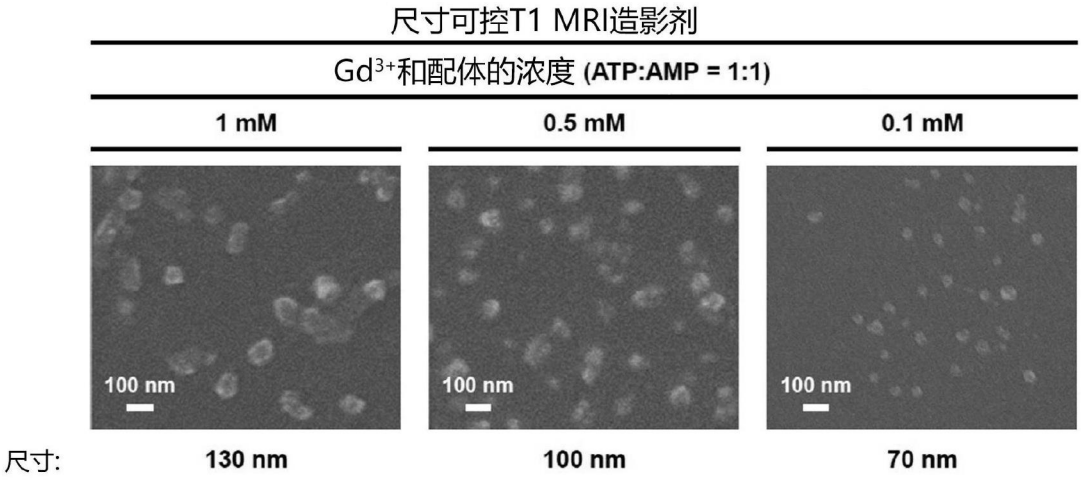

尺寸可控T1 MRI造影剂
Gd3+和配体的浓度 (ATP:AMP = 1:1)
1 mM
0.5 mM
0.1 mM
100 nm
100 nm
100 nm
尺寸:
130 nm
100 nm
70 nm

图8

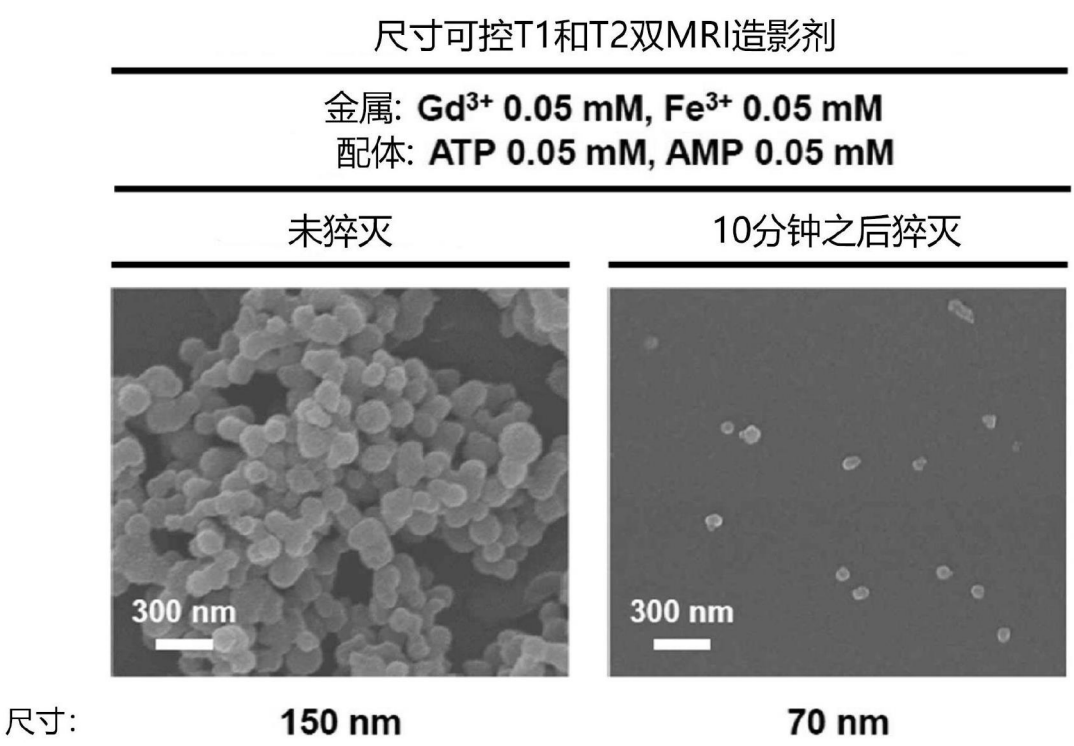

尺寸可控T1和T2双MRI造影剂
金属: Gd3+ 0.05 mM, Fe3+ 0.05 mM
配体: ATP 0.05 mM, AMP 0.05 mM
未猝灭
10分钟之后猝灭
300 nm
300 nm
尺寸:
150 nm
70 nm

图9

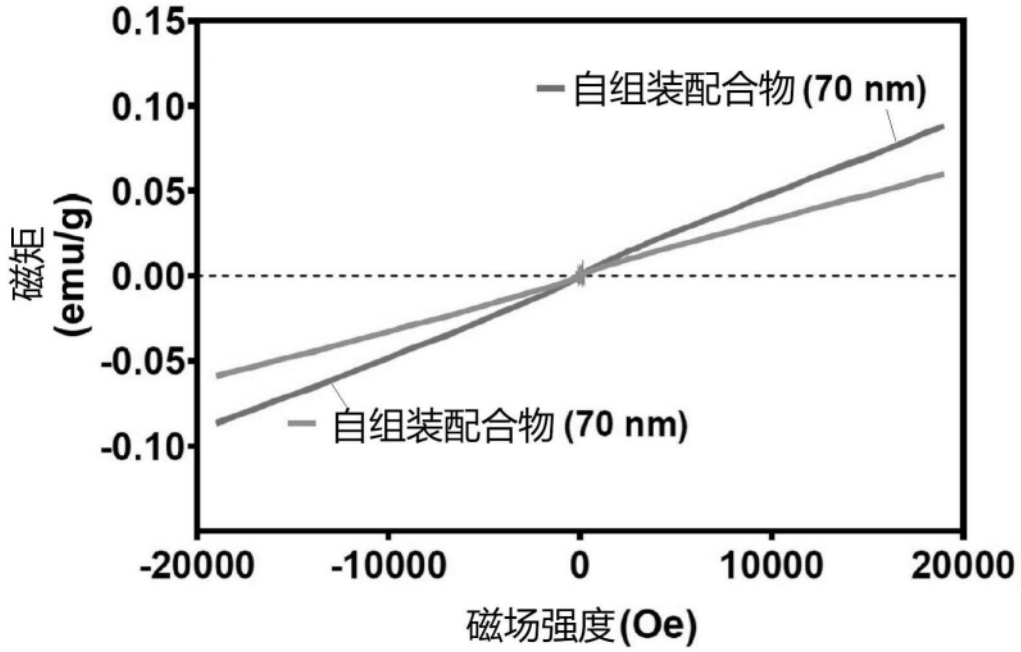

0.15
0.10
0.05
0.00
-0.05
-0.10
磁矩 (emu/g)
自组装配合物 (70 nm)
自组装配合物 (70 nm)
-20000
-10000
0
10000
20000
磁场强度(Oe)

图10