



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2024-0096203
(43) 공개일자 2024년06월26일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)

A61K 9/14 (2006.01) A61K 31/704 (2006.01)
A61K 31/7076 (2006.01) A61K 49/08 (2006.01)
A61K 49/18 (2006.01)

(52) CPC특허분류

A61K 9/143 (2013.01)
A61K 31/704 (2013.01)

(21) 출원번호 10-2022-0178640

(22) 출원일자 2022년12월19일

심사청구일자 2023년06월21일

(71) 출원인

고려대학교 산학협력단

서울특별시 성북구 안암로 145, 고려대학교 (안암동5가)

(72) 발명자

강희민

서울시 강남구 개포로110길 50(일원동, 래미안 루체하임) 111동 604호

이성규

경기도 시흥시 인선길 63(장곡동 숲속마을아파트) 231동 802호

(뒷면에 계속)

(74) 대리인

최훈식

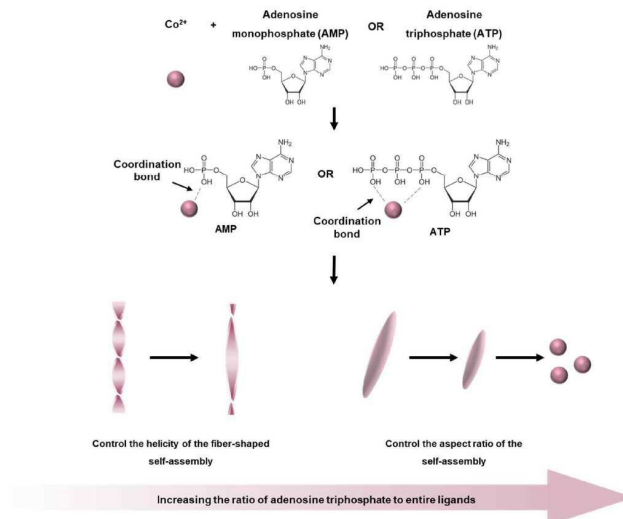
전체 청구항 수 : 총 20 항

(54) 발명의 명칭 코발트, 은, 가돌리늄 및 철 중 어느 하나 이상을 포함하는 자가조립 복합체

(57) 요약

본 발명은 체내에 존재하는 물질을 리간드로 이용하여 이루어진 자가조립 복합체로서, 코발트(Co), 은(Ag) 가돌리늄(Gd) 및 철(Fe) 중 어느 하나 이상을 포함하는 금속이온; 및 상기 금속이온과 자가조립하는 하나 이상의 리간드;를 포함하고, 가역적으로 자가조립 또는 자가분해되고, 상기 금속이온 및 상기 리간드의 농도 중 어느 하나 이상에 의하여 자가조립이 수행되고, 상기 리간드의 조합에 따라 자가조립 복합체의 형태가 제어되는 자가조립 복합체에 관한 것이다.

대표도 - 도1



(52) CPC특허분류

A61K 31/7076 (2013.01)

A61K 49/08 (2013.01)

A61K 49/18 (2013.01)

(72) 발명자

김성열

서울특별시 성북구 삼선교로24길 58(삼선동5가) 문
화빌라 403호

김유리

서울특별시 마포구 토정로5길 9(합정동 일신건영
휴먼빌 아파트) 101동 803호

이 발명을 지원한 국가연구개발사업

과제고유번호 1711162015

과제번호 2020R1C1C1011038

부처명 과학기술정보통신부

과제관리(전문)기관명 한국연구재단

연구사업명 개인기초연구(과기정통부)

연구과제명 나노 리간드 주기성의 제어와 동적인 제시를 통한 세포의 부착과 재생성 특성의 조

절

기 여 율 1/1

과제수행기관명 고려대학교

연구기간 2022.03.01 ~ 2023.02.28

명세서

청구범위

청구항 1

체내에 존재하는 물질을 리간드로 이용하여 이루어진 자가조립 복합체로서, 코발트(Co), 은(Ag), 가돌리늄(Gd) 및 철(Fe) 중 어느 하나 이상을 포함하는 금속이온; 및

상기 금속이온과 자가조립하는 하나 이상의 리간드;를 포함하고,

가역적으로 자가조립 또는 자가분해되고,

상기 금속이온 및 상기 리간드의 농도 중 어느 하나 이상에 의하여 자가조립이 수행되고,

상기 리간드의 조합에 따라 자가조립 복합체의 형태가 제어되는 자가조립 복합체.

청구항 2

제1항에 있어서,

상기 금속이온은,

코발트 이온, 은 이온, 가돌리늄 이온, 또는 가돌리늄 이온-철 이온의 혼합물인 것인 자가조립 복합체.

청구항 3

제1항에 있어서,

상기 자가조립 복합체는 외부이온을 포함하는 외부용액에 의하여 자가분해되는 자가조립 복합체.

청구항 4

제1항에 있어서,

상기 자가조립 복합체는 상기 금속이온 중 어느 하나 이상과, 상기 리간드가 응집되어 구조체로 구비되는 것인 자가조립 복합체.

청구항 5

제1항에 있어서,

상기 리간드는 포스페이트(phosphate) 및 포스포네이트(phosphonate) 중 어느 하나 이상을 포함하는 자가조립 복합체.

청구항 6

제5항에 있어서,

상기 리간드는 아데노신 모노포스페이트(adenosine monophosphate), 아데노신 다이포스페이트(adenosine diphosphate), 아데노신 트라이포스페이트(adenosine triphosphate) 중 어느 하나 이상을 포함하는 자가조립 복합체.

청구항 7

제1항에 있어서,

상기 리간드는 하나 이상의 포스페이트를 포함하고,

상기 자가조립 복합체는 상기 금속이온 중 어느 하나 이상과, 상기 리간드가 응집되어 구조체로 구비되고,

상기 구조체는 나선형으로 구비되고,

상기 포스페이트의 개수에 대해, 상기 리간드의 혼합 정도에 따라 상기 구조체의 나선의 크기 및 개수가 제어되는 자가조립 복합체.

청구항 8

제1항에 있어서,

상기 리간드는 하나 이상의 포스페이트를 포함하고,

상기 자가조립 복합체는 상기 금속이온 중 어느 하나 이상과, 상기 리간드가 응집되어 구조체로 구비되고,

상기 구조체는 나선형, 막대형, 및 구형 중 어느 하나 이상으로 구비되고,

상기 포스페이트의 개수에 대해, 상기 리간드의 혼합 정도에 따라 상기 구조체의 형태가 제어되는 자가조립 복합체.

청구항 9

제1항에 있어서,

상기 리간드는 하나 이상의 포스페이트를 포함하고,

상기 자가조립 복합체는 상기 금속이온 중 어느 하나 이상과, 상기 리간드가 응집되어 구조체로 구비되고,

상기 구조체는 종횡비를 갖는 막대형으로 구비되고,

상기 포스페이트의 개수에 대해, 상기 리간드의 혼합 정도에 따라 상기 구조체의 종횡비가 제어되는 자가조립 복합체.

청구항 10

제1항에 있어서,

상기 리간드는 하나 이상의 포스페이트를 포함하고,

상기 자가조립 복합체는 상기 금속이온 중 어느 하나 이상과, 상기 리간드가 응집되어 구조체로 구비되고,

상기 포스페이트의 개수에 대해, 상기 리간드의 혼합 정도에 따라 상기 구조체의 응집도 또는 크기가 제어되는 자가조립 복합체.

청구항 11

제1항에 있어서,

상기 자가조립 복합체는 내부에 유효성분을 더 포함하고,

상기 유효성분은 아데노신, 구아노신, 유리딘, 사이티딘 및 독소루비신 중 어느 하나 이상을 포함하는 자가조립

복합체.

청구항 12

제1항에 있어서,
상기 금속이온은 코발트(Co), 가돌리늄(Gd) 및 철(Fe) 중 어느 하나의 이온이고,
상기 자가조립 복합체는 상자성을 갖는 자가조립 복합체.

청구항 13

제1항에 있어서,
상기 금속이온은 코발트(Co), 가돌리늄(Gd) 및 철(Fe) 중 어느 하나의 이온이고,
상기 자가조립 복합체는 외부에서 인가되는 자기장이 인가되며는 제1 거리만큼 이동하는 자가조립 복합체.

청구항 14

제1항에 있어서,
상기 금속이온은 코발트(Co), 가돌리늄(Gd) 및 철(Fe) 중 어느 하나의 이온이고,
상기 자가조립 복합체는 상자성을 가지고, 형성되는 조건에 따라 자성 모멘트가 조절되는 자가조립 복합체.

청구항 15

제1항에 있어서,
상기 금속이온과 상기 리간드 사이는 배위결합에 의하여 자기조립 복합체를 형성하고,
서로 이웃한 리간드 사이는 $\pi-\pi$ 상호작용, 또는 수소결합에 의하여 연결되는 자가조립 복합체.

청구항 16

제1항에 있어서,
상기 금속이온은 가돌리늄(Gd) 이온; 또는 가돌리늄(Gd)과 철(Fe) 이온의 혼합물이고,
상기 자가조립 복합체는 상기 금속이온과 상기 리간드가 응집되어 구조체로 구비되고,
상기 구조체의 크기는 상기 리간드의 농도에 따라 제어되는 자가조립 복합체.

청구항 17

제1항에 있어서,
상기 금속이온은 가돌리늄(Gd) 이온; 또는 가돌리늄(Gd)과 철(Fe) 이온의 혼합물이고,
상기 자가조립 복합체는 상기 금속이온과 상기 리간드가 응집되어 구조체로 구비되고,
상기 구조체의 크기는 반응시간에 따라 제어되는 자가조립 복합체.

청구항 18

제1항에 있어서,

상기 금속이온은 가돌리늄(Gd) 이온; 또는 가돌리늄(Gd)과 철(Fe) 이온의 혼합물이고,

상기 자가조립 복합체는 독소루비신(Doxorubicin) 또는 아테노신의 약물이 탑재되고, 상기 약물은 목적인 기간 동안 지속적으로 방출패턴을 나타내어 서방형 방출이 가능한 자가조립 복합체.

청구항 19

제18항에 있어서,

상기 목적인 기간은 0.5시간 내지 12 개월 중에서 선택되는 기간인 자가조립 복합체.

청구항 20

제18항에 있어서,

상기 약물의 방출속도는 상기 자가조립 복합체의 크기에 따라 제어되는 것인 자가조립 복합체.

발명의 설명

기술 분야

[0001] 본 발명은 코발트, 은, 가돌리늄 및 철 중 어느 하나 이상을 포함하는 자가조립 복합체에 관한 것으로, 보다 상세하게는 체내에 존재하는 물질을 리간드로 이용하여 형상 및 크기를 제어할 수 있고, 물질전달이 가능한 코발트, 은, 가돌리늄 및 철 중 어느 하나 이상을 포함하는 자가조립 복합체에 관한 것이다.

배경 기술

[0002] 최근 전세계적인 COVID의 대유행으로 항바이러스, 항균에 대한 관심이 높아졌고, 금속 이온을 이용한 항바이러스, 항균 기술이 발전했다. 은과 코발트는 세포 혹은 바이러스에 대사에 영향을 끼쳐서 세포사멸, 바이러스 파괴를 일으킨다.

[0003] 사람들이 자주 접촉하는 곳에 금속 이온을 도포하여 금속 이온의 방출로 항균, 항바이러스 효과를 누리는 제품, 기술이 주를 이룬다.

[0004] 항균, 항바이러스에 주로 이용되는 구리 이온은 인체에 간독성, 신독성, 빈혈, 면역독성, 발달독성 등 독성을 일으킬 수 있어 사용에 영유아, 임산부, 노약자에게 치명적일 수 있어 다른 금속들로 대체하는 것이 필요하다.

[0005] 코발트 이온은 체내에서 복합체(complex)를 이루어 사용되어지는 드문 예로, 글리옥심 리간드(glyoxime ligand)와 복합체를 이뤄 비타민 B12로 생리적 기능을 가진다. 이를 통해 체내에서 사용될 가능성이 크며 체내 독성이 낮으나, 다양한 물질에 적용이 어렵고, 체내에서 쉽게 복합체로 형성되지 않다는 문제가 있다.

[0006] 또한, 은 나노입자를 이용하여 항균에 사용되는 제품들이 있으나 은 이온의 나노입자 합성 가격 경쟁력이 부족하다.

[0007] 세계적으로 노령화가 진행 중이고, 인체의 노화가 진행됨에 암이 발생할 확률이 증가하게 되어 암에 의한 사회적 비용이 증가하고 있어 암을 초기에 진단하고 치료하는 것은 중요해지고 있다 진단과 치료를 동시에 진행할 수 있는 테라그노시스에 대한 연구가 활발하며, 암을 진단하면서 치료까지 가능한 소재에 대한 필요성이 대두되고 있다.

[0008] MRI를 이용한 테라그노시스에 사용되는 물질들은 체내 독성이 낮아야 하며, 암에 표적화하여 효율적으로 치료가 가능해야 한다. 암 조직에 특이적으로 결합할 수 있게 주로 항원-항체 반응을 이용하나, 이는 테라그노시스 물질에 추가적인 처리가 필요하거나 펩타이드, 단백질과 같은 물질이 추가적으로 필요하여 가격경쟁력이 우수하지 못해 대중들에게 보편화되기 어렵다.

[0009] 따라서, 체내의 물질과 자가 조립이 가능하며, 높은 항균성을 갖되 인체에 유독하지 않으며 생산단가가 낮은 물질과, 항암뿐만 아니라 다양한 질병을 진단 및 치료할 수 있는 재료에 대한 다양한 연구가 수행되고 있다.

발명의 내용

해결하려는 과제

[0010] 본 발명의 목적은 체내 존재하는 물질을 이용하여 자가조립이 가능한 자가조립 복합체를 제공하기 위한 것이다.

[0011] 또한, 본 발명의 다른 목적은 인체에 독성이 없고, 형상 및 크기를 다양하게 제어할 수 있는 자가조립 복합체를 제공하기 위한 것이다.

[0012] 또한, 본 발명의 또 다른 목적은 체내의 물질과 자가 조립이 가능하며, 높은 항균성을 갖되 생산단가가 낮은 코발트, 은, 가돌리늄 및 철 중 어느 하나 이상을 포함하는 자가조립 복합체를 제공하기 위함이다.

과제의 해결 수단

[0013] 본 발명의 일측면에 따르면, 본 발명의 실시예들은 체내에 존재하는 물질을 리간드로 이용하여 이루어진 자가조립 복합체로서, 코발트(Co), 은(Ag), 가돌리늄(Gd) 및 철(Fe) 중 어느 하나 이상을 포함하는 금속이온; 및 상기 금속이온과 자가조립하는 하나 이상의 리간드;를 포함하고, 가역적으로 자가조립 또는 자가분해되고, 상기 금속이온 및 상기 리간드의 농도 중 어느 하나 이상에 의하여 자가조립이 수행되고, 상기 리간드의 조합에 따라 자가조립 복합체의 형태가 제어되는 자가조립 복합체를 포함한다.

[0014] 일 실시예에 있어서, 상기 금속이온은, 코발트 이온, 은 이온, 가돌리늄 이온, 또는 가돌리늄 이온-철 이온의 혼합물일 수 있다.

[0015] 일 실시예에 있어서, 상기 자가조립 복합체는 외부이온을 포함하는 외부용액에 의하여 자가분해될 수 있다.

[0016] 일 실시예에 있어서, 상기 자가조립 복합체는 상기 금속이온 중 어느 하나 이상과, 상기 리간드가 응집되어 구조체로 구비될 수 있다.

[0017] 일 실시예에 있어서, 상기 리간드는 포스페이트(phosphate) 및 포스포네이트(phosphonate) 중 어느 하나 이상을 포함할 수 있다.

[0018] 일 실시예에 있어서, 상기 리간드는 아데노신 모노포스페이트(adenosine monophosphate), 아데노신 다이포스페이트(adenosine diphosphate), 아데노신 트라이포스페이트(adenosine triphosphate) 중 어느 하나 이상을 포함할 수 있다.

[0019] 일 실시예에 있어서, 상기 리간드는 하나 이상의 포스페이트를 포함하고, 상기 자가조립 복합체는 상기 금속이온 중 어느 하나 이상과, 상기 리간드가 응집되어 구조체로 구비되고, 상기 구조체는 나선형으로 구비되고, 상기 포스페이트의 개수에 대해, 상기 리간드의 혼합 정도에 따라 상기 구조체의 나선의 크기 및 개수가 제어될 수 있다.

[0020] 일 실시예에 있어서, 상기 리간드는 하나 이상의 포스페이트를 포함하고, 상기 자가조립 복합체는 상기 금속이온 중 어느 하나 이상과, 상기 리간드가 응집되어 구조체로 구비되고, 상기 구조체는 나선형, 막대형, 및 구형 중 어느 하나 이상으로 구비되고, 상기 포스페이트의 개수에 대해, 상기 리간드의 혼합 정도에 따라 상기 구조체의 형태가 제어될 수 있다.

[0021] 일 실시예에 있어서, 상기 리간드는 하나 이상의 포스페이트를 포함하고, 상기 자가조립 복합체는 상기 금속이온 중 어느 하나 이상과, 상기 리간드가 응집되어 구조체로 구비되고, 상기 구조체는 중형비를 갖는 막대형으로 구비되고, 상기 포스페이트의 개수에 대해, 상기 리간드의 혼합 정도에 따라 상기 구조체의 중형비가 제어될 수 있다.

[0022] 일 실시예에 있어서, 상기 리간드는 하나 이상의 포스페이트를 포함하고, 상기 자가조립 복합체는 상기 금속이온 중 어느 하나 이상과, 상기 리간드가 응집되어 구조체로 구비되고, 상기 포스페이트의 개수에 대해, 상기 리간드의 혼합 정도에 따라 상기 구조체의 응집도 또는 크기가 제어될 수 있다.

[0023] 일 실시예에 있어서, 상기 자가조립 복합체는 내부에 유효성분을 더 포함하고, 상기 유효성분은 아데노신, 구아노신, 유리딘, 사이티딘 및 독소루비신 중 어느 하나 이상을 포함할 수 있다.

- [0024] 일 실시예에 있어서, 상기 금속이온은 코발트(Co), 가돌리늄(Gd) 및 철(Fe) 중 어느 하나의 이온이고, 상기 자가조립 복합체는 상자성을 갖을 수 있다.
- [0025] 일 실시예에 있어서, 상기 금속이온은 코발트(Co), 가돌리늄(Gd) 및 철(Fe) 중 어느 하나의 이온이고, 상기 자가조립 복합체는 외부에서 인가되는 자기장이 인가되면 제1 거리만큼 이동할 수 있다.
- [0026] 일 실시예에 있어서, 상기 금속이온은 코발트(Co), 가돌리늄(Gd) 및 철(Fe) 중 어느 하나의 이온이고, 상기 자가조립 복합체는 상자성을 가지고, 형성되는 조건에 따라 자성 모멘트가 조절될 수 있다.
- [0027] 일 실시예에 있어서, 상기 금속이온과 상기 리간드 사이는 배위결합에 의하여 자가조립 복합체를 형성하고, 서로 이웃한 리간드 사이는 $\pi-\pi$ 상호작용, 또는 수소결합에 의하여 연결될 수 있다.
- [0028] 일 실시예에 있어서, 상기 금속이온은 가돌리늄(Gd) 이온; 또는 가돌리늄(Gd)과 철(Fe) 이온의 혼합물이고, 상기 자가조립 복합체는 상기 금속이온과 상기 리간드가 응집되어 구조체로 구비되고, 상기 구조체의 크기는 상기 리간드의 농도에 따라 제어될 수 있다.
- [0029] 일 실시예에 있어서, 상기 금속이온은 가돌리늄(Gd) 이온; 또는 가돌리늄(Gd)과 철(Fe) 이온의 혼합물이고, 상기 자가조립 복합체는 상기 금속이온과 상기 리간드가 응집되어 구조체로 구비되고, 상기 구조체의 크기는 반응 시간에 따라 제어될 수 있다.
- [0030] 일 실시예에 있어서, 상기 금속이온은 가돌리늄(Gd) 이온; 또는 가돌리늄(Gd)과 철(Fe) 이온의 혼합물이고, 상기 자가조립 복합체는 독소루비신(Doxorubicin) 또는 아데노신의 약물이 탑재되고, 상기 약물은 목적한 기간동안 지속적으로 방출패턴을 나타내어 서방형 방출이 가능하도록 구비될 수 있다.
- [0031] 일 실시예에 있어서, 상기 목적한 기간은 0.5시간 내지 12 개월 중에서 선택되는 기간일 수 있다.
- [0032] 일 실시예에 있어서, 상기 약물의 방출속도는 상기 자가조립 복합체의 크기에 따라 제어될 수 있다.

발명의 효과

- [0033] 이상 살펴본 바와 같은 본 발명에 따르면, 체내 존재하는 물질을 이용하여 자가조립이 가능한 자가조립 복합체를 제공할 수 있다.
- [0034] 또한, 본 발명에 따르면 인체에 독성이 없고, 형상 및 크기를 다양하게 제어할 수 있는 자가조립 복합체를 제공할 수 있다.

도면의 간단한 설명

- [0035] 도 1은 본 발명의 실시예 중 코발트 금속 이온과 상기 인산염 리간드 중 아데노신 일인산 혹은 혼합된 아데노신 인산염 리간드를 이용한 자가조립 복합체를 모식적으로 나타낸 도면이다.
- 도 2는 코발트 금속 이온과 아데노신 모노포스페이트가 자가조립하여 나선형의 자가조립 복합체를 형성한 모습을 나타낸 도면이다.
- 도 3은 코발트 금속 이온과 아데노신 모노포스페이트와 아데노신 트라이포스페이트가 혼합된 리간드와 자가조립 복합체의 중량비 제어를 나타낸 도면이다.
- 도 4는 코발트 금속 이온과 아데노신 모노포스페이트가 자가조립 복합체의 원소 비를 투과전자현미경으로 확인한 도면이다.
- 도 5는 본 발명의 실시예 중 코발트 금속이온과 아데노신 일인산을 이용한 자가조립 복합체로 외부 자기장 인가시의 이동모습을 나타낸 도면이다.
- 도 6은 본 발명의 실시예 중 은 금속 이온과 상기 인산염 리간드 중 아데노신 일인산 혹은 혼합된 아데노신 인산염 리간드를 이용한 자가조립 복합체를 모식적으로 나타낸 도면이다.
- 도 7은 본 발명의 일실시예에 따른 가돌리늄 이온과 리간드의 자가조립 복합체 형성, 및 가돌리늄 및 철이온과 리간드의 자가조립 복합체 형성과 이를 이용한 물질이동을 개략적으로 나타낸 도면이다.
- 도 8은 본 발명의 일실시예에 따른 가돌리늄 이온과 리간드의 농도에 따른 자가조립 복합체를 나타낸 도면이다.

도 9는 가돌리늄 및 철이온과 리간드의 자가조립 복합체에서 키펀칭에 따른 효과를 나타낸 도면이다.

도 10은 가돌리늄 이온과 리간드의 자가조립 복합체, 및 가돌리늄 및 철이온과 리간드의 자가조립 복합체 각각에 따른 외부 자기장 인가시의 이동을 나타낸 도면이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

- [0036] 기타 실시예들의 구체적인 사항들은 상세한 설명 및 도면들에 포함되어 있다.
- [0037] 본 발명의 이점 및 특징, 그리고 그것들을 달성하는 방법은 첨부되는 도면과 함께 상세하게 후술되어 있는 실시예들을 참조하면 명확해질 것이다. 그러나 본 발명은 이하에서 개시되는 실시예들에 한정되는 것이 아니라 서로 다른 다양한 형태로 구현될 수 있으며, 이하의 설명에서 달리 명시되지 않는 한, 본 발명에 성분, 반응 조건, 성분의 함량을 표현하는 모든 숫자, 값 및/또는 표현은, 이러한 숫자들이 본질적으로 다른 것들 중에서 이러한 값을 얻는 데 발생하는 측정의 다양한 불확실성이 반영된 근사치들이므로, 모든 경우 "약"이라는 용어에 의해 수식되는 것으로 이해되어야 한다. 또한, 본 기재에서 수치범위가 개시되는 경우, 이러한 범위는 연속적이며, 달리 지적되지 않는 한 이러한 범위의 최소값으로부터 최대값이 포함된 상기 최대값까지의 모든 값을 포함한다. 더 나아가, 이러한 범위가 정수를 지칭하는 경우, 달리 지적되지 않는 한 최소값으로부터 최대값이 포함된 상기 최대값까지를 포함하는 모든 정수가 포함된다.
- [0038] 또한, 본 발명에서 범위가 변수에 대해 기재되는 경우, 상기 변수는 상기 범위의 기재된 종료점들을 포함하는 기재된 범위 내의 모든 값들을 포함하는 것으로 이해될 것이다. 예를 들면, "5 내지 10"의 범위는 5, 6, 7, 8, 9, 및 10의 값들뿐만 아니라 6 내지 10, 7 내지 10, 6 내지 9, 7 내지 9 등의 임의의 하위 범위를 포함하고, 5.5, 6.5, 7.5, 5.5 내지 8.5 및 6.5 내지 9 등과 같은 기재된 범위의 범주에 타당한 정수들 사이의 임의의 값도 포함하는 것으로 이해될 것이다. 예를 들면, "10% 내지 30%"의 범위는 10%, 11%, 12%, 13% 등의 값들과 30% 까지를 포함하는 모든 정수들 뿐만 아니라 10% 내지 15%, 12% 내지 18%, 20% 내지 30% 등의 임의의 하위 범위를 포함하고, 10.5%, 15.5%, 25.5% 등과 같이 기재된 범위의 범주 내의 타당한 정수들 사이의 임의의 값도 포함하는 것으로 이해될 것이다.
- [0040] 본 발명의 일실시예는 체내에 존재하는 물질을 리간드로 이용하여 이루어진 자가조립 복합체로서, 코발트(Co), 은(Ag), 가돌리늄(Gd) 및 철(Fe) 중 어느 하나 이상을 포함하는 금속이온; 및 상기 금속이온과 자가조립하는 하나 이상의 리간드;를 포함하고, 가역적으로 자가조립 또는 자가분해되고, 상기 금속이온 및 상기 리간드의 농도 중 어느 하나 이상에 의하여 자가조립이 수행되고, 상기 리간드의 조합에 따라 자가조립 복합체의 형태가 제어되는 자가조립 복합체를 포함한다.
- [0041] 구체적으로 상기 자가조립 복합체는 체내 존재하는 물질을 리간드로 사용하여 상온에서 금속 이온과 자가조립 복합체를 형성할 수 있다. 또한, 체내 독성이 낮고 추가 화학적 처리가 필요하지 않아 가격경쟁력이 우수한 항균 및 항바이러스 특성을 제공할 수 있다.
- [0042] 상기 금속이온은, 코발트 이온, 은 이온, 가돌리늄 이온, 또는 가돌리늄 이온-철 이온의 혼합물일 수 있다.
- [0043] 상기 금속이온이 코발트인 경우, 상기 자가조립 복합체는 상자성을 가지면 나선형 구조체로 형성될 수 있다. 상기 금속이온이 은인 경우, 상기 자가조립 복합체는 구형 구조체로 형성될 수 있으며, 상기 구형의 크기를 제정할 수 있다. 상기 금속이온이 가돌리늄인 경우, 상기 자가조립 복합체는 상자성을 갖고 크기 제어가 가능하며, MRI 조영제로 사용할 수 있다. 상기 금속이온이 가돌리늄 및 철의 혼합물인 경우, 상기 자가조립 복합체는 상자성을 갖고 크기 제어가 가능하며, MRI 조영제로 사용할 수 있다.
- [0044] 구체적으로 상기 자가조립 복합체에서, 상기 금속이온은 가돌리늄(Gd) 이온 또는 가돌리늄(Gd) 이온과 철(Fe) 이온의 혼합물 중 어느 하나인 경우, 상기 자가조립 복합체는 자성특성을 가지면서, MRI 조영제로 사용될 수 있다. 구체적으로, 상기 가돌리늄(Gd) 이온 또는 가돌리늄(Gd) 이온과 철(Fe) 이온의 혼합물은 체내에 존재하는 물질을 리간드로 하여 자가조립되어 자가조립 복합체를 형성할 수 있으며, 상기 자가조립 복합체는 체내 독성이 낮고 진단이 가능한 자성 소재를 만들 수 있을 뿐 아니라, 소재 내에 약물을 수월히 탑재할 수 있어 항암 뿐만 아니라 다양한 질병을 진단 및 치료할 수 있는 소재로 사용될 수 있다.
- [0045] 상기 자가조립 복합체는 외부이온을 포함하는 외부용액에 의하여 자가분해될 수 있다. 구체적으로, 상기 외부용액은 완충용액을 포함할 수 있다. 본 실시예에 따른 상기 자가조립 복합체는 자발적으로 자가 조립되고 자가 분

해되되, 상기 완충용액을 더 포함하는 조건에서 자가 분해가 촉진될 수 있다. 상기 완충용액은 생체 내의 환경과 유사한 환경을 조성할 수 있고, 상기 완충용액은 상기 자가조립 복합체의 구성 성분과 이온을 교환함으로써 상기 자가조립 복합체의 분해를 촉진할 수 있다.

- [0046] 상기 자가조립 복합체는 상기 금속이온 중 어느 하나 이상과, 상기 리간드가 응집되어 구조체로 구비될 수 있다.
- [0047] 상기 리간드는 포스페이트 (phosphate) 및 포스포네이트 (phosphonate) 중 어느 하나 이상을 포함할 수 있으며, 구체적으로, 상기 리간드는 아데노신 모노포스페이트 (adenosine monophosphate), 아데노신 다이포스페이트 (adenosine diphosphate), 아데노신 트라이포스페이트 (adenosine triphosphate) 중 어느 하나 이상을 포함할 수 있다.
- [0048] 예를 들어, 상기 리간드는 AMP(아데노신 일인산, Adenosine monophosphate), ADP(아데노신 이인산, Adenosine diphosphate), ATP(아데노신 삼인산, Adenosine triphosphate), TMP(티미딘 일인산, Thymidine monophosphate), TDP(티미딘 이인산, Thymidine diphosphate), TTP(티미딘 삼인산, Thymidine triphosphate), CMP(사이티딘 일인산, Cytidine monophosphate), CDP(사이티딘 이인산, Cytidine diphosphate), CTP(사이티딘 삼인산, Cytidine triphosphate), GMP(구아노신 일인산, Guanosine monophosphate), GDP(구아노신 이인산, Guanosine diphosphate), GTP(구아노신 삼인산, Guanosine triphosphate), UMP(유리딘 일인산, Uridine monophosphate), UDP(유리딘 이인산, Uridine diphosphate), UTP(유리딘 삼인산, Uridine triphosphate), DNA, RNA, AEP(2-아미노에틸포스포산, 2-aminoethylphosphonic acid), TNA(트레오즈핵산, Threose nucleic acid), GNA(글리콜핵산, glycol nucleic acid), HNA(1,5-안하이드로헥시톨 핵산, 1,5-anhydrohexitol nucleic acid), ANA(1,5-안하이드로아트라이톨 핵산, 1,5-anhydrotritol nucleic acid), FANA(2'-데옥시-2'-플루오로아라비노 핵산, 2'-deoxy-2'-fluoroarabino nucleic acid) 및 CeNA(사이클로헥시닐 핵산, cyclohexenyl nucleic acid) 중 적어도 어느 하나인 것일 수 있다.
- [0049] 상기 리간드는 하나 이상의 포스페이트를 포함하고, 상기 자가조립 복합체는 상기 금속이온 중 어느 하나 이상과, 상기 리간드가 응집되어 구조체로 구비될 수 있다.
- [0050] 상기 금속이온이 코발트 이온인 경우, 상기 구조체는 나선형으로 구비되고, 상기 포스페이트의 개수에 대해, 상기 리간드의 혼합 정도에 따라 상기 구조체의 나선의 크기 및 개수가 제어될 수 있다.
- [0051] 상기 금속이온이 코발트, 은, 가돌리늄 및 철 중 어느 하나 이상인 경우, 상기 구조체는 나선형, 막대형, 및 구형 중 어느 하나 이상으로 구비될 수 있다. 이때, 상기 포스페이트의 개수에 대해, 상기 리간드의 혼합 정도에 따라 상기 구조체의 형태가 제어될 수 있다.
- [0052] 상기 구조체는 중형비를 갖는 막대형으로 구비되는 경우, 상기 포스페이트의 개수에 대해, 상기 리간드의 혼합 정도에 따라 상기 구조체의 중형비가 제어될 수 있다.
- [0053] 예컨대, 상기 금속이온과 상기 리간드가 응집되어 형성된 구조체는, 상기 리간드 중 포함되는 상기 포스페이트의 개수에 대해, 상기 리간드의 혼합 정도에 따라 상기 구조체의 응집도 또는 크기가 제어될 수 있다.
- [0054] 본 실시예에 따른 자가조립 복합체는 내부에 유효성분을 더 포함하되, 상기 유효성분은 아데노신, 구아노신, 유리딘, 사이티딘 및 독소루비신 중 어느 하나 이상일 수 있다.
- [0055] 상기 유효성분은 상기 자가조립 복합체에 담지될 수 있는데, 상기 유효성분은 상기 자가조립 복합체가 자가조립될 때에 함께 조립되어 상기 자가조립 복합체 내에 담지될 수 있다.
- [0056] 상기 유효성분은 상기 자가조립 복합체가 자가분해될 때 배출될 수 있다. 따라서 상기 유효성분은 상기 자가조립 복합체가 자가분해되는 시간을 조절함으로써 방출되는 시간 및 속도를 조절할 수 있다. 상기 자가조립 복합체는 리간드의 배합비에 따라 자가분해 속도가 다를 수 있고, 상기 자가조립 복합체는 표면에서부터 일정 속도로 순차적으로 자가 분해될 수 있다. 따라서 상기 유효성분은 상기 자가조립 복합체가 자가분해되는 시간동안 일정하게 지속적으로 방출될 수 있다. 즉 상기 유효성분은 방출시간 동안 일정하게 지속적으로 방출되는 것일 수 있다.
- [0057] 상기 금속이온은 코발트(Co), 가돌리늄(Gd) 및 철(Fe) 중 어느 하나의 이온인 경우, 상기 자가조립 복합체는 상자성을 갖을 수 있다.
- [0058] 상기 금속이온은 코발트(Co), 가돌리늄(Gd) 및 철(Fe) 중 어느 하나의 이온인 경우, 상기 자가조립 복합체는 외

부에서 인가되는 자기장이 인가되며는 제1 거리만큼 이동할 수 있다.

- [0059] 상기 금속이온은 코발트(Co), 가돌리늄(Gd) 및 철(Fe) 중 어느 하나의 이온인 경우, 상기 자가조립 복합체는 상자성을 가지고, 형성되는 조건에 따라 자성 모멘트가 조절될 수 있다.
- [0060] 상기 금속이온과 상기 리간드 사이는 배위결합에 의하여 자기조립 복합체를 형성하고, 서로 이웃한 리간드 사이는 $\pi-\pi$ 상호작용, 또는 수소결합에 의하여 연결될 수 있다.
- [0061] 예컨대, 상기 금속이온은 상기 리간드인, AMP 또는 ATP의 인산기와 배위 결합하여 금속 착물을 형성할 수 있다. 상기 리간드의 염기 부분을 방향족 고리를 포함하고 있어, 방향족 고리 사이에 $\pi-\pi$ 상호작용을 형성할 수 있다. 상기 금속이온에 물 분자가 결합할 수 있고, 상기 물 분자가 염기 부분의 질소와 수소 결합을 형성할 수 있다.
- [0062] 상기 금속이온은 가돌리늄(Gd) 이온; 또는 가돌리늄(Gd)과 철(Fe) 이온의 혼합물이고, 상기 자가조립 복합체는 상기 금속이온과 상기 리간드가 응집되어 구조체로 구비되고, 상기 구조체의 크기는 상기 리간드의 농도에 따라 제어될 수 있다. 또한, 상기 구조체의 크기는 반응시간에 따라 제어될 수 있다.
- [0063] 본 발명의 일 실시예에 있어서, 상기 금속이온은 가돌리늄(Gd) 이온; 또는 가돌리늄(Gd)과 철(Fe) 이온의 혼합물인 경우, 상기 자가조립 복합체는 독소루비신(Doxorubicin) 또는 아데노신의 약물이 탑재되고, 상기 약물은 목적한 기간동안 지속적으로 방출패턴을 나타내어 서방형 방출이 가능하도록 구비될 수 있다. 상기 목적한 기간은 0.5시간 내지 12 개월 중에서 선택되는 기간일 수 있으며, 상기 약물의 방출속도는 상기 자가조립 복합체의 크기에 따라 제어될 수 있다.
- [0065] 이하 본 발명의 실시예 및 비교예를 기재한다. 그러나, 하기 실시예들은 본 발명의 바람직한 일 실시예일뿐 본 발명의 권리 범위가 하기 실시예들에 의하여 제한되는 것은 아니다.
- [0067] [제조예]
- [0069] 1. 코발트 이온을 포함한 자가조립 복합체 제조
- [0070] 초순수에 염화코발트(Cobalt chloride), AMP(Adenosine monophosphate), ATP(Adenosine triphosphate)를 각각 녹여서 최종 농도가 1M이 되도록 준비한다. 스톡 솔루션(stock solution)을 코니칼 튜브(conical tube)에 넣고, 초순수의 양을 계산하여 넣어준다. 여기에 아데노신 인산염 수용액, 염화코발트 수용액 순서로 넣고, 볼텍싱(vortexing)하여 잘 혼합하고 24시간 동안 반응시킨다. 24시간동안의 반응이 종료되면 반응하지 않은 물질을 제거하고 자가조립체를 수득하기 위해 원심분리를 통해 10,000 RPM으로 10분동안 원심분리하여 자가조립체를 가라앉히고 상층액을 제거한다. 초순수를 원래 부피와 동일하게 넣고 다시 원심분리한다. 이 과정을 두번 반복한다.
- [0072] 2. 은 이온을 포함한 자가조립 복합체 제조
- [0073] 초순수에 질산은(silver nitrate), AMP(Adenosine monophosphate), ATP(Adenosine triphosphate)를 각각 녹여서 최종 농도가 1M이 되도록 준비한다. 스톡 솔루션(stock solution)을 코니칼 튜브(conical tube)에 넣고, 초순수의 양을 계산하여 넣어준다. 여기에 아데노신 인산염 수용액, 질산은 수용액 순서로 넣고, 볼텍싱(vortexing)하여 잘 혼합하고 24시간 동안 반응시킨다. 24시간동안의 반응이 종료되면 반응하지 않은 물질을 제거하고 자가조립체를 수득하기 위해 원심분리를 통해 10,000 RPM으로 10분동안 원심분리하여 자가조립체를 가라앉히고 상층액을 제거한다. 초순수를 원래 부피와 동일하게 넣고 다시 원심분리한다. 이 과정을 두번 반복한다.
- [0075] 3. 가돌리늄 이온을 포함한 자가조립 복합체 제조
- [0076] 초순수에 염화가돌리늄(gadolinium chloride), AMP(Adenosine monophosphate), ATP(Adenosine triphosphate)를

각각 녹여서 최종 농도가 1M이 되도록 준비한다. 스톡 솔루션(stock solution)을 코니칼 튜브(conical tube)에 넣고, 초순수의 양을 계산하여 넣어준다. 여기에 아데노신 인산염 수용액, 염화가돌리늄 수용액 순서로 넣고, 볼텍싱(vortexing)하여 잘 혼합하고 24시간 동안 반응시킨다. 24시간동안의 반응이 종료되면 반응하지 않은 물질을 제거하고 자가조립체를 수득하기 위해 원심분리기를 통해 10,000 RPM으로 10분동안 원심분리하여 자가조립체를 가라앉히고 상층액을 제거한다. 초순수를 원래 부피와 동일하게 넣고 다시 원심분리한다. 이 과정을 두번 반복한다.

4. 가돌리늄-철 이온을 포함한자가조립 복합체 제조

초순수에 염화가돌리늄(gadolinium chloride), 염화제이철(ferric chloride), AMP(Adenosine monophosphate), ATP(Adenosine triphosphate)를 각각 녹여서 최종 농도가 1M이 되도록 준비한다. 스톡 솔루션(stock solution)을 코니칼 튜브(conical tube)에 넣고, 초순수의 양을 계산하여 넣어준다. 여기에 아데노신 인산염 수용액, 염화가돌리늄 수용액, 염화제이철 수용액 순서로 넣고, 볼텍싱(vortexing)하여 잘 혼합하고 24시간 또는 10분 동안 반응시킨다. 반응이 종료되면 반응하지 않은 물질을 제거하고 자가조립체를 수득하기 위해 원심분리기를 통해 10,000 RPM으로 10분동안 원심분리하여 자가조립체를 가라앉히고 상층액을 제거한다. 초순수를 원래 부피와 동일하게 넣고 다시 원심분리한다. 이 과정을 두번 반복한다.

5. 실험에 사용된 물질

Cobalt(II) chloride, (CAS: 7646-79-9, Sigma-Aldrich)

Silver(I) nitrate, (CAS: 7761-88-8, 대정시약)

Gadolinium(III) chloride hexahydrate (CAS: 13450-84-5, Sigma-Aldrich)

Iron(III) chloride hexahydrate (CAS: 10025-77-1, Sigma-Aldrich)

Adenosine-5'-monophosphate disodium salt (CAS: 4578-31-8, Alfa Aesar)

Adenosine 5' -triphosphate disodium salt (CAS: 51963-61-2, 대정시약)

[실시에]

실시예 1

10 ml 내에 AMP와 ATP의 농도를 변화시키면서 염화코발트와 함께 혼합 용액을 제조하였다. 이 후 상온에서 24시간 동안 반응시켜 자가조립 복합체가 형성되도록 하였다.

표 1

	AMP 농도	ATP 농도	염화코발트 농도
실시예 1-1	25 mM	0 mM	25 mM
실시예 1-2	24.75 mM	0.25 mM	25 mM

실시예 2

10 ml 내에 AMP와 ATP의 농도를 변화시키면서 염화코발트와 함께 혼합 용액을 제조하였다. 이 후 상온에서 24시간 동안 반응시켜 자가조립 복합체가 형성되도록 하였다.

표 2

	AMP 농도	ATP 농도	염화코발트 농도
실시예 2-1	22.5 mM	2.5 mM	25 mM

실시예 2-2	21.25 mM	3.75 mM	25 mM
실시예 2-2	20 mM	5 mM	25 mM

[0099]

실시예 3

[0100]

10 ml 내에 AMP와 ATP의 농도를 변화시키면서 질산은과 함께 혼합 용액을 제조하였다. 이 후 상온에서 24시간 동안 반응시켜 자가조립 복합체가 형성되도록 하였다.

표 3

[0101]

	AMP 농도	ATP 농도	질산은 농도
실시예 3-1	50 mM	0 mM	50 mM
실시예 3-2	45 mM	5 mM	50 mM
실시예 3-3	25 mM	25 mM	50 mM
실시예 3-4	5 mM	45 mM	50 mM
실시예 3-4	0 mM	50 mM	50 mM

[0103]

실시예 4

[0104]

10 ml 내에 염화가돌리늄, AMP 및 ATP의 농도를 변화시키면서 혼합 용액을 제조하였다. 이 후 상온에서 24시간 동안 반응시켜 자가조립 복합체가 형성되도록 하였다.

표 4

[0105]

	AMP 농도	ATP 농도	염화가돌리늄 농도
실시예 4-1	0.5 mM	0.5 mM	1 mM
실시예 4-2	0.25 mM	0.25 mM	0.5 mM
실시예 4-3	0.05 mM	0.05 mM	0.1 mM

[0107]

실시예 5

[0108]

10 ml 내에 염화가돌리늄, 염화제이철, AMP 및 ATP의 농도를 유지하면서 혼합 용액을 제조하였다. 이 후 상온에서의 반응 시간을 조절하여 자가조립 복합체가 형성되도록 하였다.

표 5

[0109]

	AMP 농도	ATP 농도	염화가돌리늄 농도	염화제이철 농도	반응 시간
실시예 4-1	0.05 mM	0.05 mM	0.05 mM	0.05 mM	24 시간
실시예 4-2	0.05 mM	0.05 mM	0.05 mM	0.05 mM	10 분

[0110]

도 1은 본 발명의 실시예 중 코발트 금속 이온과 상기 인산염 리간드 중 아데노신 일인산 혹은 혼합된 아데노신 인산염 리간드를 이용한 자가조립 복합체를 모식적으로 나타낸 도면이다. 코발트 금속 이온과 아데노신 모노포스페이트가 자가조립하여 나선형의 자가조립 복합체를 이루며, 자가조립 복합체에 아데노신 트라이포스페이트이 포함될수록 나선도 (helicity)가 감소한다. 보다 아데노신 트라이포스페이트의 농도가 증가하면 막대형 자가조립 복합체를 가지게 되고, 아데노신 트라이포스페이트의 농도가 증가함에 따라 구형의 자가조립 복합체가 형성된다.

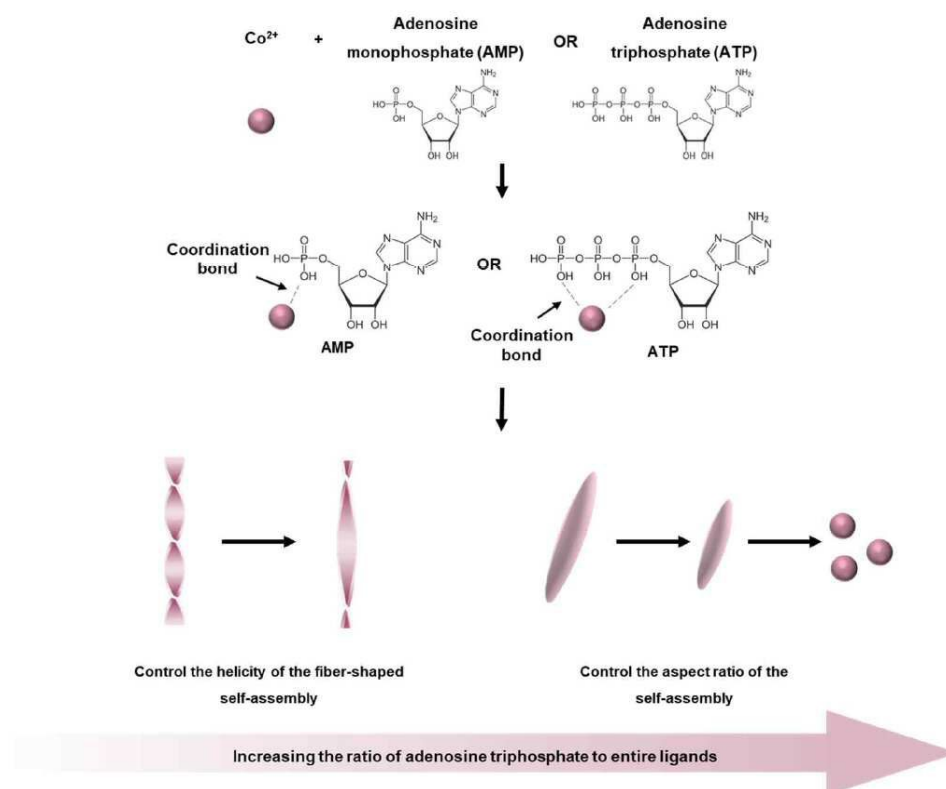
[0111]

도 2는 코발트 금속 이온과 아데노신 모노포스페이트가 자가조립하여 나선형의 자가조립 복합체를 이루며, 자가조립 복합체에 아데노신 트라이포스페이트이 포함될수록 나선도 (helicity)가 감소한다. 이를 주사 전자 현미경을 통해 자가조립 복합체의 형태를 확인할 수 있다.

- [0112] 도 3은 코발트 금속 이온과 아데노신 모노포스페이트와 아데노신 트라이포스페이트가 혼합된 리간드와 자가조립 복합체를 이루었을 때 종횡비가 제어된다. 아데노신 트라이포스페이트의 농도가 증가함에 따라 종횡비가 1에 수렴하여 구형의 자가조립 복합체를 가진다. 이를 주사 전자 현미경을 통해 자가조립 복합체의 형태를 확인할 수 있다.
- [0113] 도 4는 코발트 금속 이온과 아데노신 모노포스페이트가 자가조립 복합체의 원소 비를 투과전자현미경으로 확인한 것이며, 코발트 금속 이온과 아데노신 모노포스페이트는 자가조립 복합체에 1:1의 비율로 존재한다.
- [0114] 도 5는 본 발명의 실시예 중 코발트 금속이온과 아데노신 일인산을 이용한 자가조립 복합체로 외부 자기장이 인가됨에 따라 자가조립 복합체가 물에 분산된 상태에서 외부 자기장이 인가된지 2시간 안에 자석의 방향으로 자가조립 복합체가 이끌려 움을 확인할 수 있다. 코발트 자가조립 복합체가 상자성을 가지는 것을 시료진동식 자속계로 측정할 수 있다.
- [0115] 도 6은 본 발명의 실시예 중 은 금속 이온과 상기 인산염 리간드 중 아데노신 일인산 혹은 혼합된 아데노신 인산염 리간드를 이용한 자가조립 복합체를 모식적으로 나타낸 도면이며, 주사 전자 현미경을 통해 자가조립 복합체의 형태를 확인할 수 있다. 아데노신 트라이포스페이트가 자가조립 복합체에 포함될수록 단일 자가조립 복합체의 크기가 커지는 것을 확인할 수 있다.
- [0116] 도 7은 본 발명의 실시예 중 가돌리늄 금속 이온과 상기 인산염 리간드 중 아데노신 일인산 혹은 혼합된 아데노신 인산염 리간드를 이용한 T1 조영제로 사용될 수 있는 자성 자가조립 복합체; 가돌리늄 금속 이온과 철 금속 이온을 혼합하고 상기 인산염 리간드 중 아데노신 일인산 혹은 혼합된 아데노신 인산염 리간드를 이용한 T1과 T2 조영제로 사용될 수 있는 자성 자가조립 복합체; 상기 자가조립 복합체를 형성시에 여러가지 약물을 탑재하여 자성으로 국부적 표적화가 가능하며 진단과 치료가 동시에 가능한 자가조립 복합체; 에 대한 모식적으로 나타낸 도면이다.
- [0117] 도 8은 본 발명의 실시예 중 가돌리늄 금속 이온과 리간드의 농도를 동시에 조절하여 자가조립 복합체의 크기를 제어하는 것이며 이를 주사 전자현미경을 통해 확인할 수 있다.
- [0118] 도 9는 본 발명의 실시예 중 가돌리늄과 철 금속 이온을 혼합하고 리간드와 반응시켜 자가조립 복합체를 형성하는 것이며, 반응 중 quenching하여 자가조립 복합체의 크기를 제어할 수 있고 이를 주사 전자현미경을 통해 확인할 수 있다.
- [0119] 도 10은 본 발명의 실시예 중 가돌리늄을 이용한 자가조립 복합체와 가돌리늄과 철을 이용한 자가조립 복합체가 상자성을 가지는 것을 시료진동식 자속계로 측정할 수 있다. 또한, 가돌리늄을 이용한 자가조립 복합체가 약물이 탑재 가능함을 확인하고, 완충 용액으로부터 수일간 탑재된 약물이 방출됨을 확인할 수 있었다.
- [0121] 본 발명이 속하는 기술분야의 통상의 지식을 가진 자는 본 발명이 그 기술적 사상이나 필수적인 특징을 변경하지 않고서 다른 구체적인 형태로 실시될 수 있다는 것을 이해할 수 있을 것이다. 그러므로 이상에서 기술한 실시예들은 모든 면에서 예시적인 것이며 한정적이 아닌 것으로 이해해야만 한다. 본 발명의 범위는 상기 상세한 설명보다는 후술하는 특허청구의 범위에 의하여 나타내어지며, 특허청구의 범위의 의미 및 범위 그리고 그 균등 개념으로부터 도출되는 모든 변경 또는 변형된 형태가 본 발명의 범위에 포함되는 것으로 해석되어야 한다.

도면

도면1



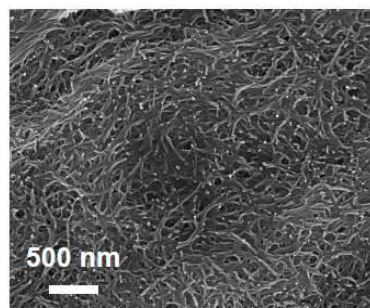
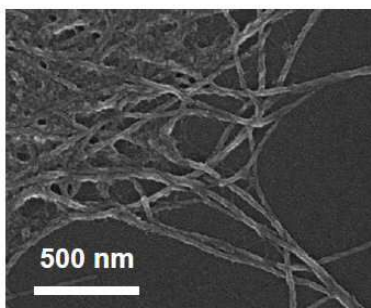
도면2

Changing the helicity of the fiber

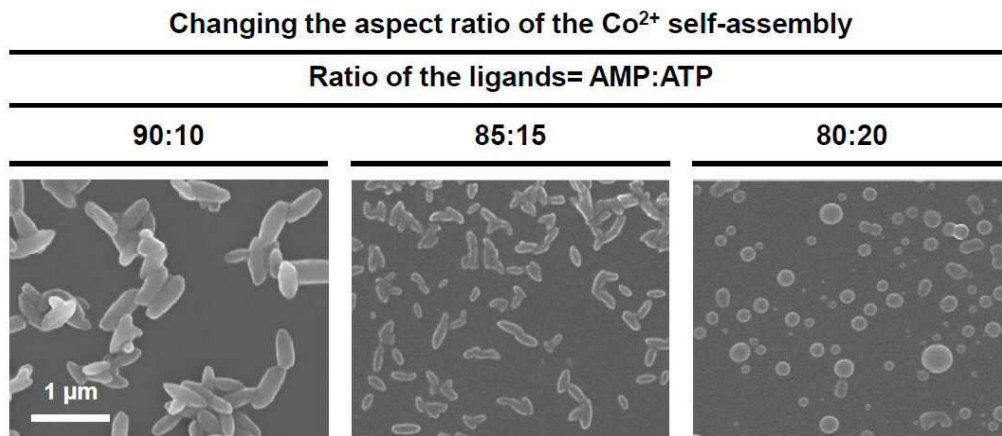
Ratio of the ligands= AMP:ATP

100:0

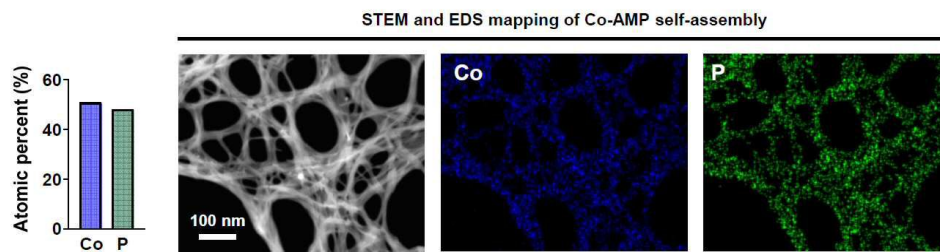
99:1



도면3

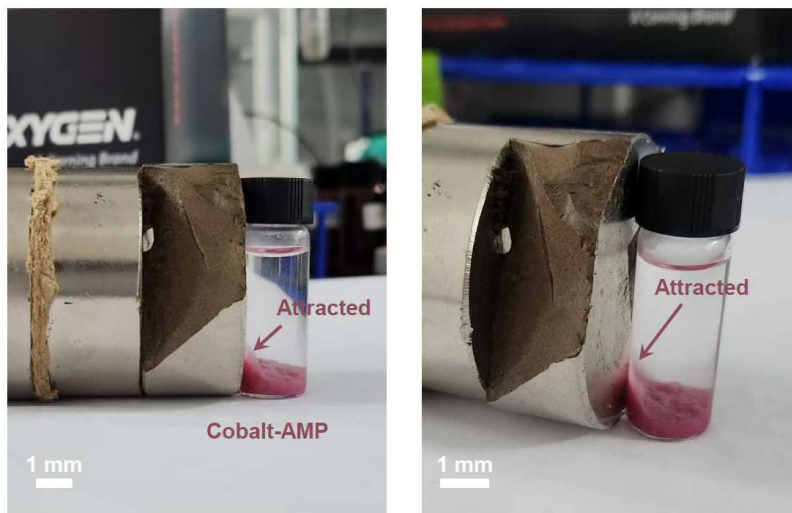


도면4

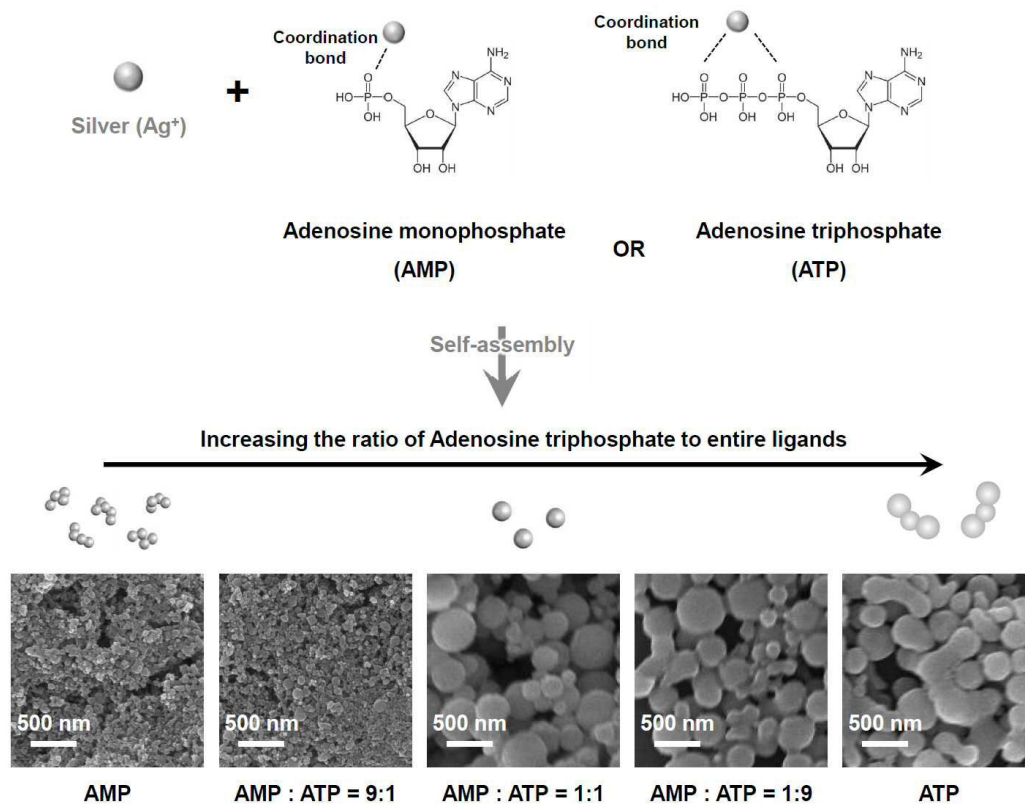


Co:P = 1:1 → Co:AMP = 1:1

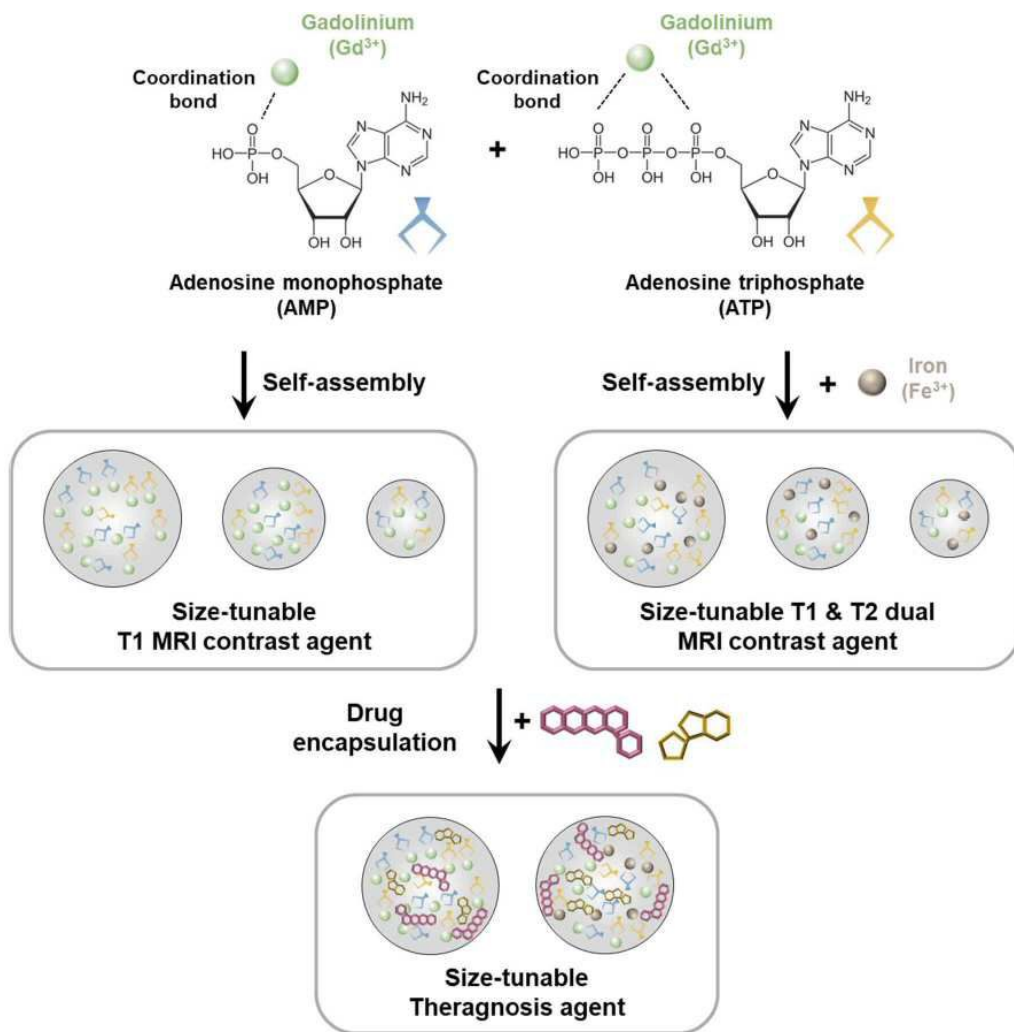
도면5



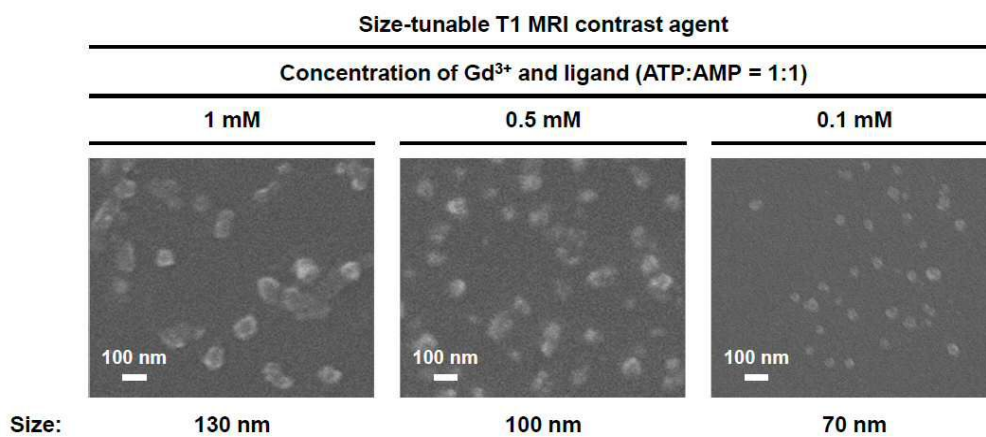
도면6



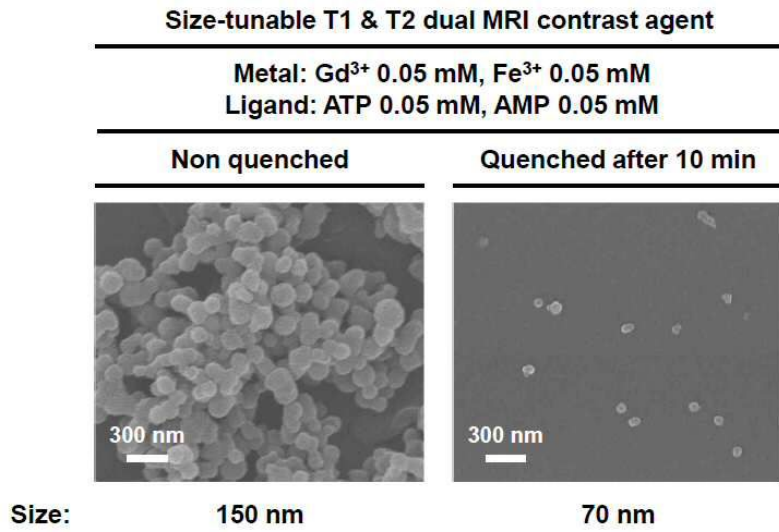
도면7



도면8



도면9



도면10

