

(19)日本国特許庁(JP)

(12)特許公報(B2)

(11)特許番号
特許第7360184号
(P7360184)

(45)発行日 令和5年10月12日(2023.10.12)

(24)登録日 令和5年10月3日(2023.10.3)

(51)国際特許分類		F I	
A 6 1 K	31/7076(2006.01)	A 6 1 K	31/7076
A 6 1 K	31/708(2006.01)	A 6 1 K	31/708
A 6 1 K	31/7064(2006.01)	A 6 1 K	31/7064
A 6 1 K	31/7068(2006.01)	A 6 1 K	31/7068
A 6 1 K	47/02(2006.01)	A 6 1 K	47/02
請求項の数 11 (全12頁) 最終頁に続く			
(21)出願番号	特願2021-74175(P2021-74175)	(73)特許権者	518107501
(22)出願日	令和3年4月26日(2021.4.26)		コリア ユニバーシティ リサーチ アンド
(65)公開番号	特開2022-64815(P2022-64815A)		ビジネス ファウンデーション
(43)公開日	令和4年4月26日(2022.4.26)		KOREA UNIVERSITY RE
審査請求日	令和3年4月26日(2021.4.26)		SEARCH AND BUSINESS
(31)優先権主張番号	10-2020-0132898		FOUNDATION
(32)優先日	令和2年10月14日(2020.10.14)		大韓民国ソウル城北区安岩路145
(33)優先権主張国・地域又は機関	韓国(KR)		145, Anam-ro, Seongb
前置審査			uk-gu, Seoul, Korea
		(74)代理人	100107766
			弁理士 伊東 忠重
		(74)代理人	100070150
			弁理士 伊東 忠彦
		(74)代理人	100135079
			弁理士 宮崎 修
		最終頁に続く	

(54)【発明の名称】 マグネシウムイオンを含む自己集合複合体

(57)【特許請求の範囲】

【請求項1】

体内に存在する物質を含む有効成分送達のための自己集合複合体であって、前記物質は金属イオン、リガンドおよび有効成分を1つ以上含み、前記自己集合複合体は、

一つ以上の前記金属イオンと、前記金属イオンとイオン結合をするリガンドを含み、ここで、前記金属イオンは、マグネシウムのイオンを含み、

前記リガンドは、アデノシンーリン酸、アデノシンニリン酸、及びアデノシン三リン酸のうちいずれか一つ以上を含み、

ここで、前記自己集合複合体は、可逆的に自己集合又は自己分解を起こし、

前記金属イオン及び前記リガンドの濃度のうちいずれか一つ以上により自己集合が行われ、

前記リガンドにより自己分解速度が制御され、前記自己集合複合体は、さらに一つ以上の有効成分を含み、第1放出時間において前記金属イオン、前記リガンドおよび前記有効成分のうちいずれか一つ以上が持続的に放出され、かつ

前記有効成分は、アデノシン、グアノシン、ウリジン、及び、シチジンのうちいずれか一つ以上を含む、

自己集合複合体。

【請求項2】

前記第1放出時間は20日以上である、請求項1に記載の自己集合複合体。

【請求項3】

10

前記自己集合複合体は、外部イオンを含む外部溶液により自己分解を起こし、前記外部イオンの種類により自己分解速度が制御される、請求項 1 に記載の自己集合複合体。

【請求項 4】

前記外部イオンは、カルシウム、ナトリウム、カリウム、リン酸塩、水素、水酸化物のうちいずれか一つ以上のイオンを含み、前記自己集合複合体を自己分解する、請求項 3 に記載の自己集合複合体。

【請求項 5】

前記自己集合複合体は、前記一つ以上の金属イオンと前記一つ以上のリガンドが含まれ凝集したものである、請求項 1 に記載の自己集合複合体。

【請求項 6】

前記リガンドにリン酸塩が二つ以上含まれている場合の自己分解速度に対して、前記リガンドにリン酸塩が一つである場合の自己分解速度が 2 倍～6 倍ほど早く調整される、請求項 1 に記載の自己集合複合体。

【請求項 7】

前記自己集合複合体は、前記金属イオンの濃度が 1～30 mM である場合に自己集合を起こす、請求項 1 に記載の自己集合複合体。

【請求項 8】

前記自己集合複合体は、前記リガンドの濃度が 10～70 mM である場合に自己集合を起こす、請求項 1 に記載の自己集合複合体。

【請求項 9】

請求項 1～8 のうちいずれか一項に記載の自己集合複合体を用いた有効成分送達システム。

【請求項 10】

前記有効成分は、薬物、小分子、高分子、タンパク質のうちいずれか一つ以上を含む、請求項 9 に記載の有効成分送達システム。

【請求項 11】

前記自己集合複合体に存在する金属イオンが外部溶液に含まれている外部イオンで置換されることにより、前記有効成分の放出を促進する、請求項 9 に記載の有効成分送達システム。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、可逆的な自己集合及び分解が可能な自己集合複合体に関し、具体的には、体内に存在する物質をベースとするリン酸塩やホスホネートを含むリガンドと金属イオンが自己集合を起こし、自己集合複合体に様々な有効成分が含有され、金属イオンやリガンドを用いて自己分解速度を調整できる自己集合複合体、並びに、該自己集合複合体の自己集合・分解の特性を以って、有効成分を送達する有効成分送達システムに関する。

【背景技術】

【0002】

薬物送達システム (DDS、drug delivery system) とは、既存の薬物の副作用を最小限に抑えながら、薬物が有する効能や効果を最適化させ、疾患の治療に必要な最小量の薬物を効果的に送達する剤形として定義できる。

【0003】

薬物送達システム分野は、低コストと短い開発期間で既存の薬物の新たな剤形を開発できるため、次世代バイオ産業の核心として注目を浴びている。薬物送達システムの分野では、様々な機能や性能を有する生体高分子と合成高分子を用いて、新しい薬物送達体を開発する研究が非常に活発である。

【0004】

従来の薬物伝達体は、人体に存在しない合成物質のビスホスホネートと第 1 金属イオン

10

20

30

40

50

を用いた自己集合複合体を採用していた。

【 0 0 0 5 】

従来の薬物送達システムは、人体に存在しない物質をベースとして用いられるナノ粒子などを担体 (c a r r i e r) とするため、毒性の問題がある上、成長因子やタンパク質などの送達で価格競争力のない場合が多く、更には薬物の持続放出が制御されないで短期間に限られる短所がある。

【 0 0 0 6 】

従って、体内に存在する物質を用いて、従来の技術に対して低毒性、無害、薬物・分子・有効成分などの持続放出を実現する、薬物送達システムを開発する必要がある。

【先行技術文献】

【特許文献】

【 0 0 0 7 】

【文献】米国特公開許第 2 0 1 8 / 1 6 9 1 4 1 号明細書 (公開日 : 2 0 1 8 年 0 6 月 2 1 日)

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【 0 0 0 8 】

本発明が解決しようとする課題は、体内に存在する物質をベースとして、様々な有効成分を含有し得る、金属イオンとリガンドの種類を含む自己集合複合体の自己分解速度を調整できる自己集合複合体を用いて自己分解の速度を調整することにより、薬物を持続的に送達できる薬物送達システムを提供することである。

【課題を解決するための手段】

【 0 0 0 9 】

上記の技術的課題を解決すべく、本発明は自己集合複合体、並びにそれを用いた有効成分送達システムを提供する。

【 0 0 1 0 】

本発明の一実施例は、体内に存在する物質を含む自己集合複合体であって、

一つ以上の金属イオンと、前記金属イオンとイオン結合をするリガンドを含み、

可逆的に自己集合又は自己分解を起こし、前記金属イオン及びリガンドの濃度のうちいずれか一つ以上により自己集合が行われ、前記リガンドにより自己分解速度が制御され、第 1 放出時間において金属イオン、リガンド、有効成分のうちいずれか一つが持続的に放出される、自己集合複合体を提供する。

【発明の効果】

【 0 0 1 1 】

本発明による自己集合複合体は、体内に存在する物質で構成されているために毒性が少なく、人体に無害である上、リン酸又はホスホネートを含むリガンドを用いて自己分解速度と有効成分の放出速度を調整できる利点がある。

【図面の簡単な説明】

【 0 0 1 2 】

【図 1】本発明の一実施例による自己集合複合体の自己集合・自己分解のメカニズムを示す模式図

【図 2】本発明の一実施例による自己集合複合体の走査電子顕微鏡 (E M) 画像

【図 3】本発明の一実施例による自己集合複合体の走査電子顕微鏡 (E M) 画像

【図 4】本発明の一実施例による外部イオンの種類及び濃度が異なる溶液ごとの自己集合複合体からのマグネシウムの経時累積放出量を示すグラフ

【図 5】本発明の一実施例による外部イオンの種類及び濃度が異なる溶液ごとの自己集合複合体からのマグネシウムの経時累積放出量を示すグラフ

【図 6】本発明の一実施例による外部イオンの種類及び濃度が異なる溶液ごとの自己集合複合体からのアデノシンの経時累積放出量を示すグラフ

【図 7】本発明の一実施例による外部イオンの種類及び濃度が異なる溶液ごとの自己集合

10

20

30

40

50

複合体からのアデノシンの経時累積放出量を示すグラフ

【図 8】本発明の一実施例による自己集合複合体の薬物放出より 28 日に撮像した後走査電子顕微鏡 (SEM) 画像

【図 9】本発明の一実施例による自己集合複合体の薬物放出より 28 日に撮像した後走査電子顕微鏡 (SEM) 画像

【発明を実施するための形態】

【0013】

以下、本発明をより具体的に説明するために、本発明による好ましい実施例を、添付の図面を参照しながらより詳しく説明する。ただし本発明は、本願で説明している実施例に限られず、他の形態で具体化されてもよい。

10

【0014】

本発明は、体内に存在する物質を含む自己集合複合体であって、

体内に存在する物質を含む自己集合複合体であって、

一つ以上の金属イオンと、前記金属イオンとイオン結合をするリガンドを含み

可逆的に自己集合又は自己分解を起こし、

前記金属イオン及びリガンドの濃度のうちいずれか一つ以上により自己集合が行われ、前記リガンドにより自己分解速度が制御され、第 1 放出時間において金属イオン、リガンド、有効成分のいずれか一つ以上が持続的に放出される、自己集合複合体を提供する。

【0015】

図 1 は、本発明の一実施例による自己集合複合体の自己集合・自己分解のメカニズムを示す模式図である。図 1 によると、本発明の自己集合複合体は、一つ以上のリガンドと一つ以上の金属イオンとがイオン結合により自己集合を経て結合したもので、上記の自己集合複合体は一つ以上の有効成分を更に含んでもよい。更に、本発明の自己集合複合体に存在する金属イオンが外部溶液に存在する外部イオンで置換されることにより自己分解を起こし、金属イオン及び有効成分の長時間の持続放出を可能とする。

20

【0016】

上記の自己組織複合体に含まれる一つ以上の有効成分を更に含み、リガンドの種類によって自己分解速度が制御され、第 1 放出時間において一つ以上の有効成分が持続的に放出され得る。

【0017】

本明細書における「体内に存在する物質」とは、人為的に合成したものではない、体内に存在する構成成分からなる物質を指す。

30

【0018】

具体的には、自己集合複合体は、一つ以上の金属イオンと、一つ以上のリガンド、一つ以上の有効成分が含まれ凝集したものであってもよい。より具体的には、当該自己集合複合体は、単一の自己集合複合体に一つ以上の有効成分が含まれて凝集したものであってもよい。

【0019】

より具体的には、本発明の自己集合複合体の平均サイズは、 $0.2 \sim 5 \mu\text{m}$ 、 $0.5 \sim 3 \mu\text{m}$ 、又は $0.5 \sim 2 \mu\text{m}$ であってもよい。上記の大きさを有することで自己集合が更に容易となり、複合体に存在する物質の長時間の放出が可能となる。

40

【0020】

例えば、本発明の自己集合複合体は、自己分解の後 20 日以上、25 日以上、或いは 28 日以上、第 1 金属イオンと有効成分のうちいずれか一つ以上を持続的に放出することができる。

【0021】

本発明の自己集合複合体は、金属イオンの濃度とリガンドの濃度のうちいずれか一つにより自己集合を起こし、当該外部イオンの種類により自己分解速度を制御することができる。自己集合複合体は、アデノシンを含んでもよい。

【0022】

50

具体的には、金属イオンの濃度が1～30 mM、1～25 mM、又は10～25 mMである場合、金属イオン、リガンド、有効成分のうちいずれか2種以上が自己集合を起こし、自己集合複合体を形成し得る。具体的には、金属イオンとリガンドが自己集合を起こすか、金属イオン、リガンド、有効成分が自己集合を起こして自己集合複合体を形成してもよい。

【0023】

また、リガンドの濃度が10～70 mM、20～60 mM、又は25～55 mMである場合には、金属イオン、リガンド、有効成分のうち2種以上が自己集合されて自己集合複合体を形成し得る。具体的には、金属イオンとリガンドが自己集合を起こすか、金属イオン、リガンド、有効成分が自己集合を起こして自己集合複合体を形成してもよい。

10

【0024】

金属イオンは、カルシウム、マグネシウム、ストロンチウム、バリウム、マンガン、鉄、コバルト、ニッケルのうちいずれか一つ以上のイオンを含んでもよい。具体的には、金属イオンは、カルシウムやマグネシウムを含んでもよい。上記のような金属イオンを含むので、体内に容易に吸収され、生物学的機能を増加させることができ、人体に無害である。

【0025】

外部溶液に含まれた外部イオンは、カルシウム、ナトリウム、カリウム、リン酸塩、水素、水酸化物のうちいずれか一つ以上を含んでもよい。上記のような外部イオンを用いることで、自己集合複合体の金属イオンを放出することができる。当該溶液に含まれる水素イオンまたは水酸化物イオンは、自己組織複合体の自己分解を促進できる。当該溶液に存在する他の種類の外部イオンは必須要素であるが、自己分解時は、酸又は塩基ベースである場合、水素イオンや水酸化イオンの方が自己分解をより促進する。

20

【0026】

具体的には、本発明の自己集合複合体は、外部イオンを含む外部溶液によって自己分解を起こす。外部イオンの種類によって第1金属イオンの放出量が調整され得る。

【0027】

例えば、外部イオンがナトリウム、カリウム、リン酸塩のイオンである場合の金属イオンの放出量に対して、外部イオンがカルシウム、水素、又は水酸化物のイオンである場合の金属イオンの放出量は、1.5倍～3倍、1.5倍～2倍、又は2倍～3倍となる。

【0028】

30

リガンドは、リン酸塩(phosphate)とホスホネート(phosphonate)のうちいずれか一つ以上を含み、具体的には、当該リガンドは、アデノシンモノホスフェート(adenosine monophosphate)、アデノシンダイリン酸(adenosine diphosphate)、アデノシントリホスフェート(adenosine triphosphate)、2-アミノエチルホスホン酸(aminoethylphosphonic acid)のうちいずれか一つ以上を含んでもよい。具体的には、リガンドは、アデノシンーリン酸、アデノシン二リン酸、アデノシン三リン酸、或いは2-アミノエチルホスホン酸(aminoethylphosphonic acid)であってもよい。上記のようなリガンドを含むことにより、その外部イオンによって金属イオンを漸進的に放出することができ、更には、リガンドの種類によって自己集合複合体の自己分解速度を調整することができる。当該自己集合複合体は、複数のリガンドを含んでもよく、複数のリガンドを含む場合、各リガンドの種類によって金属イオンとの結合形態が異なるので、自己集合複合体の自己分解速度は複数のリガンドの混合比に基づいて比例的に変化し得る。

40

【0029】

リガンドにリン酸塩が二つ以上含まれている場合の自己分解速度に対して、リガンドにリン酸塩が一つのみ含まれている場合の自己分解速度は2倍～6倍、2倍～4倍、又は3倍～5倍となる。

【0030】

有効成分は、全ての薬物、小分子、高分子、タンパク質のうちいずれか一つ以上を含ん

50

でもよく、具体的に有効成分は、アデノシン、グアノシン、ウリジン、シチジン、デキサメタゾンのうちいずれか一つ以上を含んでもよい。有効成分は、体内に送達されるための物質であり、自己集合複合体が自己分解されるときに放出され、体内に供給される。

【0031】

更に本発明は、上述の自己集合複合体を用いた有効成分送達システムを提供する。

【0032】

本発明による有効成分送達システムは、体内に存在する物質をベースにした自己集合複合体を含むので、合成高分子などを使用する従来の技術よりも毒性が少なく、人体に無害な状態で物質を送達することができる。

【0033】

当該有効成分は、薬物、小分子、高分子、タンパク質のうちいずれか一つ以上を含んでもよく、具体的に有効成分は、アデノシン、グアノシン、ウリジン、シチジン、デキサメタゾンのうちいずれか一つ以上を含んでもよい。

【0034】

具体的には、本発明による自己集合複合体は、図1によると、リガンドの種類によって自己分解速度が調整され、自己集合複合体の金属イオンは、外部溶液に存在する外部金属イオンで置換され自己分解が促進される。自己集合複合体に存在する金属イオンの濃度とリガンドの濃度によって自己集合が生じる。外部溶液に存在する外部イオンは、自己分解時の金属イオンの放出量を調整する。更に、自己集合複合体のリガンドの種類及び外部イオンの種類によって自己集合複合体の自己分解速度を調整することができる。

【0035】

本発明の有効成分送達システムでは、自己集合複合体に存在する金属イオンが外部溶液に存在する外部イオンで置換されて放出される。自己集合複合体の金属イオンが放出されることで、リガンドと有効成分の放出を促進させる。具体的には、外部溶液に存在する外部イオンの種類によって自己集合複合体の金属イオンの放出量を調整することができる。

【0036】

具体的には、外部イオンがナトリウム、カリウム、リン酸塩のイオンである場合の金属イオンの放出量に対して、外部イオンがカルシウム、水素、又は水酸化物のイオンである場合の第1金属イオンの放出量は1.5倍～3倍、1.5倍～2倍、又は2倍～3倍となる。

【0037】

また、本発明の自己集合複合体のリガンドの種類によって第1金属イオンとの結合形態が変わるので、自己集合複合体の自己分解速度や有効成分の放出速度を調整することができる。

【0038】

リガンドにリン酸塩が二つ以上含まれている場合の自己分解速度に対して、リガンドにリン酸塩が一つのみ含まれている場合の自己分解速度は2倍～6倍、2倍～4倍、又は3倍～5倍まで調整され得る。

【0039】

以下、本発明の実施例を説明する。しかしながら下記の実施例は本発明の好ましい一実施例に過ぎず、本発明の請求の範囲が下記の実施例に限られる訳ではない。

【0040】

1. 自己集合複合体の製造

実施例1 (Mg-ATP-adenosine)

Mg-ATP-adenosine自己集合複合体を製造するために、アデノシン三リン酸 (adenosine triphosphate、ATP) 25 mmol/L (脱イオン水2 mLにATP 27.6 mg)、塩化マグネシウム7水和物 (MgCl₂·7H₂O) 25 mmol/L (脱イオン水2 mLにMg²⁺ 10.1 mg)、並びにアデノシン 25 mmol/L (脱イオン水2 mLにアデノシン 13.4 mg) を混合し、アデノシン自己集合複合体を形成した。言い換えれば、アデノシン三リン酸 2 mL を塩化マグ

10

20

30

40

50

ネシウム 7 水和物溶液と 4 : 5 の割合にて室温 (25) で 30 秒間混合し、混合物を形成した。上記の混合物にアデノシン溶液を点滴し、Mg - ATP - adenosine 自己集合複合体を製造した。

【 0041 】

実施例 2 (Mg - AMP - adenosine)

Mg - AMP - adenosine 自己集合複合体を製造するために、アデニル酸 (adenosine monophosphate、AMP) 10 mmol / L (脱イオン水 2 mL に AMP 6.9 mg)、塩化マグネシウム 7 水和物 (MgCl₂·7H₂O) 10 mmol / L (脱イオン水 2 mL に Mg²⁺ 4 mg)、アデノシン 50 mmol / L (脱イオン水 2 mL に アデノシン 26.7 mg) を混合し、アデノシン自己集合複合体を形成した。言い換えれば、アデノシンーリン酸 2 mL を塩化マグネシウム 7 水和物溶液と 4 : 5 の割合にて室温 (25) で 30 秒間混合し、混合物を形成した。上記の混合物にアデノシン溶液を点滴し、Mg - AMP - adenosine 自己集合複合体を製造した。

10

【 0042 】

[実験例]

本発明による自己集合複合体を観察するために、実施例 1 及び実施例 2 で製造した Mg - ATP と Mg - AMP をそれぞれ 500 μl ずつアデノシン溶液と混合し、22 × 22 mm サイズの 6 ウェルプレートを含むガラス基板の上に置き、脱イオン水で繰り返し洗浄した。30 分後に洗浄された溶液を塩酸 (HCl) で処理し、37 のオーブンで 24 時間乾燥させた。自己集合複合体の製造に先立って、当該ガラス基板を硫酸 (H₂SO₄) に 1 時間浸した後、脱イオン水で再び洗浄してガラス基板の上に水酸基を活性化させた。当該ガラス基板を、塩酸とメタノールが 1 : 1 で混合された混合溶液に浸し、脱イオン水で洗浄した。活性化されたガラス基板を、0.5 mM のメルカプトプロピルシラストレイン (mercaptosilatrane) を含有するメタノールに暗条件で 1 時間培養 (incubation) してチオール化した後、メタノールで洗浄して使用した。製造した自己集合複合体の形態を確認するため、走査電子顕微鏡 (EM) で観察した。

20

【 0043 】

用意されガラス基板を 6 ウェルプレートに固定し、1 × PBS 溶液と塩化カルシウム溶液 2 mL (100 mmol / L) をカバーガラスの全ウェルに添加した。次に、ガラス基板を配置して添加された溶液に浮かないようにし、プレートにパラフィルムで封止・コーティングを施し、37 のインキュベーターに保管した。

30

【 0044 】

更に、放出分析のために、1 日、3 日、7 日、14 日、21 日、28 日ごとに 1 つ ~ 6 つのウェルからサンプル溶液 (200 μl) を採取し、抽出分を外部溶液で補充した。

【 0045 】

採取された溶液を、4 で 1.5 mL のマイクロチューブに保存した。1 日、3 日、7 日、14 日、21 日、28 日までに全ての溶液を抽出した後、分光法でマグネシウム (Mg²⁺)、ATP / AMP、アデノシン (有効成分) の放出濃度を測定した。

【 0046 】

更に、マグネシウム (Mg²⁺) の放出を評価して放出時間に伴うアデノシン (有効成分) の濃度の変化を測定するため、比色分析キット (colorimetric assay kit、Biovision 社) のプロトコルに従った。

40

【 0047 】

同様に、アデノシン放出の評価のために、アデノシン分析キット (abcam) を用いて、アデノシン濃度の経時変化を測定した。

【 0048 】

マルチウェルマイクロプレートリーダーと Hides の検出モデルを用いて 603 nm 及び 450 nm の波長でマグネシウム (Mg²⁺) の吸収を測定し、アデノシンは、Ex / Em = 535 / 575 nm を用いて蛍光を測定した。

50

【 0 0 4 9 】

28日後、ガラス基板を37℃で24時間、完全に乾燥させた後、走査電子顕微鏡（SEM）を用いて観察した。

【 0 0 5 0 】

図2及び図3は、本発明の一実施例による自己集合複合体の走査電子顕微鏡（SEM）画像である。図2は、実施例1の自己集合複合体の画像であり、図3は、実施例2の自己集合複合体の画像である。図2及び図3によると、自己集合複合体が0.5～1μmのサイズで形成されていることを確認できる。

【 0 0 5 1 】

図4及び図5は、本発明の一実施例による外部イオンの種類及び濃度が異なる溶液ごとの自己集合複合体からのマグネシウムの経時累積放出量を示すグラフである。図4は、実施例1の自己集合複合体の外部溶液ごとのマグネシウムの経時累積放出量を示したグラフであり、図5は、実施例2の自己集合複合体の外部溶液ごとのマグネシウムの経時累積放出量を示したグラフである。図4及び図5は、PBSと塩化カルシウム外部溶液で培養された自己集合複合体から放出されるマグネシウムの量を測定したもので、実施例1及び実施例2の自己集合複合体の両方で28日間マグネシウムが持続的に放出されたことが分かる。また、PBS外部溶液と比べ、塩化カルシウム外部溶液からはるかに大量のマグネシウムが放出されたことを確認できる。塩化カルシウムからカルシウムイオンが提供され、マグネシウムイオンが放出されたのである。更に、ATPを含む自己集合複合体よりもAMPを含む自己集合複合体のマグネシウム放出量が高いことが分かる。

10

20

【 0 0 5 2 】

これにより、薬物送達中に自己集合複合体からのマグネシウムイオン放出が必要であることが分かった。また、放出されたマグネシウムイオンは、組織に重要な要素であるので、人体に無害である。送達された部位でマグネシウムイオンの迅速に吸収されると、生物学的機能がより増加する。

【 0 0 5 3 】

図6及び図7は、本発明の一実施例による外部イオンの種類及び濃度が異なる溶液ごとの自己集合複合体からのアデノシンの経時累積放出量を示すグラフである。図6は、実施例1の自己集合複合体の外部溶液ごとのアデノシンの経時累積放出量を示すグラフであり、図7は、実施例2の自己集合複合体の外部溶液ごとのアデノシンの経時累積放出量を示すグラフである。

30

【 0 0 5 4 】

図6及び図7は、PBSと塩化カルシウム外部溶液で培養された自己集合複合体から放出される有効成分であるアデノシンの量を測定したもので、実施例1及び実施例2の自己集合複合体の両方で28日間有効成分（アデノシン）が持続的に放出されたことが分かる。PBSの下でアデノシンの放出が最小値を記録しているが、これはマグネシウムイオンの損失が増加したことを示す。それに対して、塩化カルシウムの下における自己集合複合体からのマグネシウムイオンとアデノシンのより速い放出は、複合体で発見されるイオンの安定化メカニズムが不足しているためと思われる。また、アデノシンは、骨形成分化を調整し、カルシウム依存性骨代謝に著しい影響を及ぼす一方、それを調整する。アデノシンのこのような長所を考慮し、マグネシウム系ATP/AMP依存性自己集合複合体は、生体医学応用分野において機能的担体の役割を担う。

40

【 0 0 5 5 】

図8及び図9は、本発明の一実施例による自己集合複合体の薬物放出より28日に撮像した後走査電子顕微鏡（SEM）画像である。図8は、実施例1の自己集合複合体の画像であり、図9は、実施例2の自己集合複合体の画像である。

【 0 0 5 6 】

図8及び図9によると、28日後に自己集合複合体が完全に放出された後、走査型電子顕微鏡を使用して複合体の解離度を確認することができる。これは、ATPやAMPとアデノシンと共にマグネシウムイオンの漸進的な放出を維持する自己集合複合体の潜在的な

50

放出を示す。また、局所濃度のカルシウムイオン、マグネシウムイオン、カルシウムイオンの放出が全て増加すると、自己集合複合体から A T P / A M P とアデノシンの放出が更に促進されて、天然分子の送達アプローチを誘導することができ、生物医学応用分野において、安全且つ非毒性であるため、物理的・生物学的機能を更に向上できる。

【 0 0 5 7 】

結論として、本発明による自己集合複合体は安定的であり、放出時によく定義された構造を示すので、生物医学応用分野における機能的、或いは自然の分子送達システムの合成に有用なツールとなり得る。

10

20

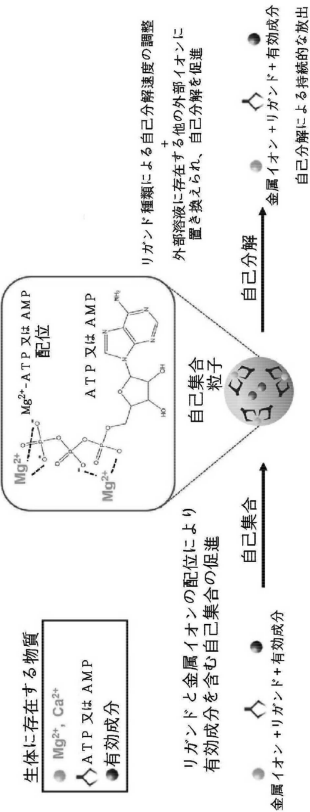
30

40

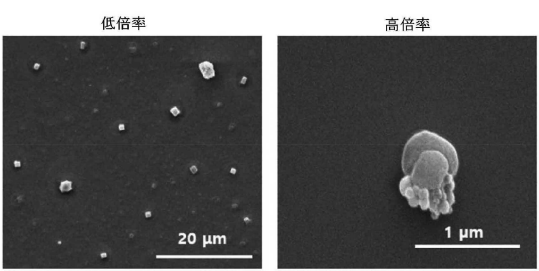
50

【図面】

【図 1】



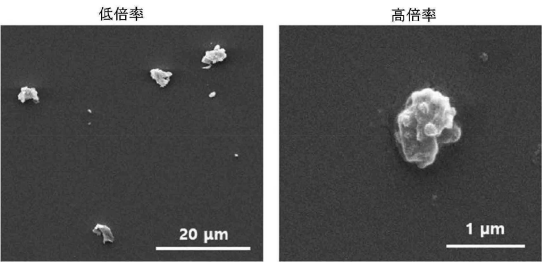
【図 2】



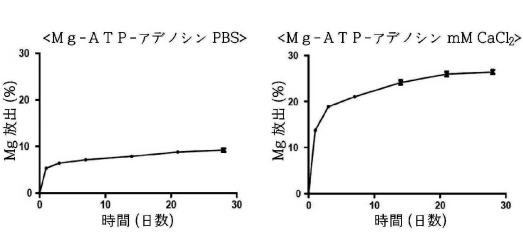
10

20

【図 3】



【図 4】

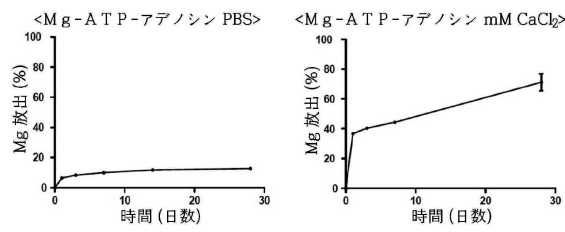


30

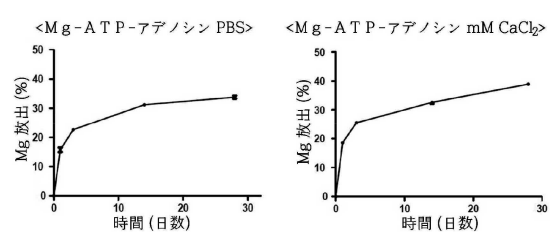
40

50

【図 5】

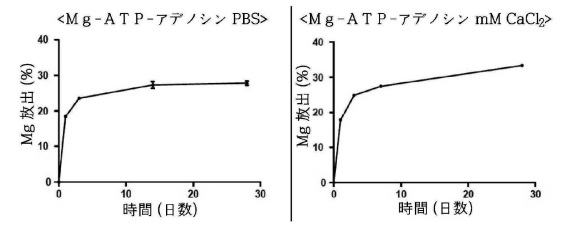


【図 6】

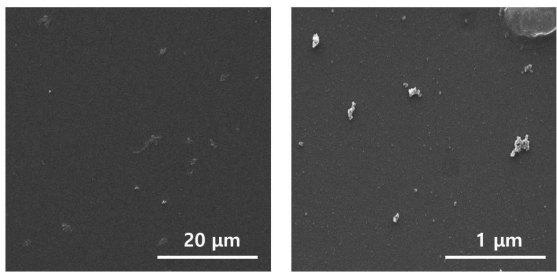


10

【図 7】

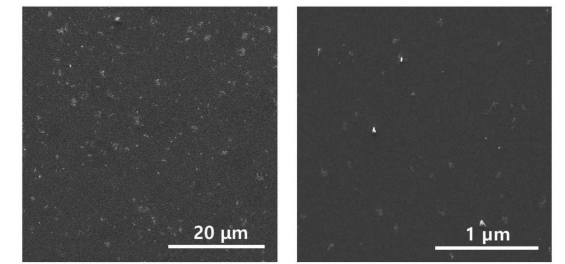


【図 8】



20

【図 9】



30

40

50

フロントページの続き

(51)国際特許分類

A 6 1 K 47/26 (2006.01)

F I

A 6 1 K 47/26

(72)発明者 カン, ヒ - ミン

大韓民国 0 6 3 4 4 ソウル カンナム - グ ケボ - ロ 1 1 0 - ギル 5 0 レミアン・ルチェハイ
ム 1 1 1 - 6 0 4

(72)発明者 ペ グンヒュ

大韓民国 1 8 4 7 7 キョンギ - ド ファソン - シ ドンタンデーロシボム - ギル 1 9 ドンタン
ステーション・シボム・ザ・シャープ・セントラルシティ 1 4 0 2 - 2 2 0 1

(72)発明者 タンガム ラマー

大韓民国 5 8 1 1 5 チョルラナム - ド クァンジュ - シ ファスン - グン 3 1 - 2 ヨンゴク 3
- ギル ヒョリムアートビル ルームナンバー 2 0 5

審査官 参鍋 祐子

(56)参考文献

中国特許出願公開第 1 1 1 3 1 7 8 2 6 (C N , A)

特表 2 0 0 9 - 5 1 2 7 2 8 (J P , A)

米国特許出願公開第 2 0 1 6 / 0 0 2 2 7 0 7 (U S , A 1)

米国特許出願公開第 2 0 1 8 / 0 1 6 9 1 4 1 (U S , A 1)

Geobiology, 2012年, Vol.10, pp.269-279

ACS Appl.Mater. Interfaces, 2019年, Vol.11, pp.29512-29521

(58)調査した分野 (Int.Cl., D B 名)

A 6 1 K 9 / 0 0

A 6 1 K 4 7 / 0 0

A 6 1 K 3 1 / 0 0

J S T P l u s / J M E D P l u s / J S T 7 5 8 0 (J D r e a m I I I)

C A p l u s / R E G I S T R Y / M E D L I N E / E M B A S E / B I O S I S (S T
N)