

(12) 특허협력조약에 의하여 공개된 국제출원

(19) 세계지식재산권기구  
국제사무국



(10) 국제공개번호

(43) 국제공개일  
2021년 10월 7일 (07.10.2021) WIPO PCT

WO 2021/201395 A1

(51) 국제특허분류:

A61K 47/22 (2006.01) A61K 47/20 (2006.01)  
A61K 47/02 (2006.01) A61K 51/12 (2006.01)

(21) 국제출원번호: PCT/KR2021/000703

(22) 국제출원일: 2021년 1월 19일 (19.01.2021)

(25) 출원언어: 한국어

(26) 공개언어: 한국어

(30) 우선권정보:  
10-2020-0039472 2020년 3월 31일 (31.03.2020) KR

(71) 출원인: 재단법인 아산사회복지재단 (THE ASAN FOUNDATION) [KR/KR]; 05505 서울시 송파구 올림픽로 43길 88, Seoul (KR). 울산대학교 산학협력단 (UNIVERSITY OF ULSAN FOUNDATION FOR INDUSTRY COOPERATION) [KR/KR]; 44610 울산시 남구 대학로 93, Ulsan (KR).

(72) 발명자: 이상주 (LEE, Sang Ju); 05505 서울시 송파구 올림픽로 43길 88, 서울아산병원 핵의학과 의국, Seoul (KR). 오승준 (OH, Seung Jun); 05505 서울시 송파구 올림픽로 43길 88, 서울아산병원 핵의학과 의국, Seoul (KR). 문대혁 (MOON, Dae-Hyuk); 05505 서울시 송파구 올림픽로 43길 88, 서울아산병원 핵의학과 의국, Seoul (KR). 류진숙 (RYU, Jin Sook); 05505 서울시 송파구 올림픽로 43길 88, 서울아산병원 핵의학과 의국, Seoul (KR).

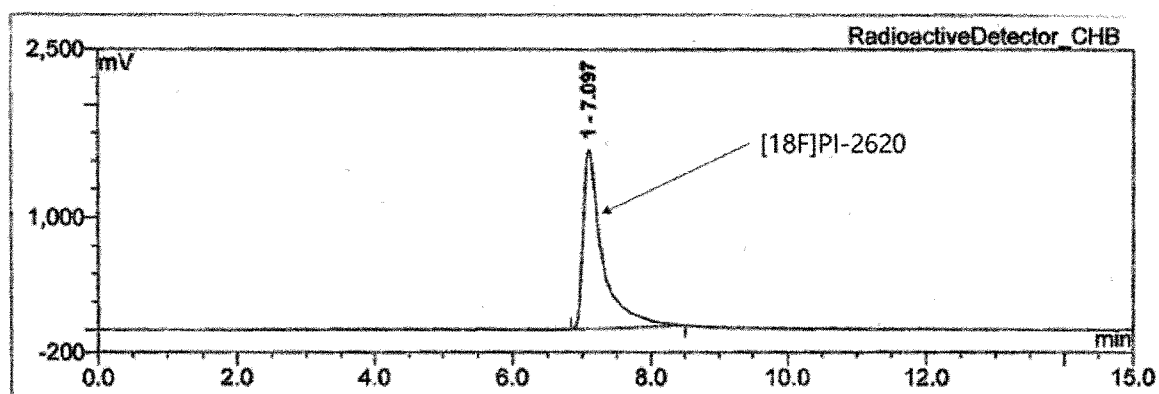
(KR). 김재승 (KIM, Jae-Seung); 05505 서울시 송파구 올림픽로 43길 88, 서울아산병원 핵의학과 의국, Seoul (KR). 오민영 (OH, Min Young); 05505 서울시 송파구 올림픽로 43길 88, 서울아산병원 핵의학과 의국, Seoul (KR). 김용일 (KIM, Yong-il); 05505 서울시 송파구 올림픽로 43길 88, 서울아산병원 핵의학과 의국, Seoul (KR). 이종진 (LEE, Jongjin); 05505 서울시 송파구 올림픽로 43길 88, 서울아산병원 핵의학과 의국, Seoul (KR). 채선영 (CHAE, Sun Young); 05505 서울시 송파구 올림픽로 43길 88, 서울아산병원 핵의학과 의국, Seoul (KR). 이동윤 (LEE, Dong Yoon); 05505 서울시 송파구 올림픽로 43길 88, 서울아산병원 핵의학과 의국, Seoul (KR).

(74) 대리인: 이명진 (LEE, Myoung-Jin); 06158 서울시 강남구 테헤란로 445, 13층, Seoul (KR).

(81) 지정국 (별도의 표시가 없는 한, 가능한 모든 종류의 국내 권리의 보호를 위하여): 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, IT, 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, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, WS, ZA, ZM, ZW.

(54) Title: STABILIZING AGENT FOR RADIOPHARMACEUTICAL, AND RADIOPHARMACEUTICAL COMPOSITION COMPRISING SAME

(54) 발명의 명칭: 방사성 의약품의 안정화제 및 이를 포함하는 방사성 의약 조성물



(57) Abstract: The present invention relates to: a composition for stabilizing a radiopharmaceutical, the composition comprising a vitamin B compound as an active ingredient; and a radiopharmaceutical composition comprising same. Due to the inclusion of the vitamin B compound, it is possible to stabilize the radiochemical purity of the radioactive compound by inhibiting the radioactive degradation thereof at room temperature as well as at high temperatures.

(57) 요약서: 본 발명은 비타민 B 화합물을 유효성분으로 포함하는 방사성 의약품의 안정화제 조성물 및 이를 포함하는 방사성 의약 조성물에 관한 것으로, 비타민 B 화합물을 포함하여 상온뿐만 아니라, 고온에서도 방사성 화합물의 방사능 분해를 억제하여 방사화학적 순도를 안정화시킬 수 있다.

[다음 쪽 계속]



WO 2021/201395 A1



(84) 지정국 (별도의 표시가 없는 한, 가능한 모든 종류의 역내 권리의 보호를 위하여): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), 유라시아 (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), 유럽 (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), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

공개:

— 국제조사보고서와 함께 (조약 제21조(3))

## 명세서

### 발명의 명칭: 방사성 의약품의 안정화제 및 이를 포함하는 방사성 의약품 조성물

#### 기술분야

- [1] 본 발명은 비타민 B 화합물을 유효성분으로 포함하는 방사성 의약품의 안정화용 조성물 및 이를 포함하는 방사성 의약품 조성물에 관한 것이다.
- [2] 본 출원은 2020년 03월 31일에 출원된 한국특허출원 제10-2020-0039472호에 기초한 우선권을 주장하며, 해당 출원의 명세서 및 도면에 개시된 모든 내용은 본 출원에 원용된다.

[3]

#### 배경기술

- [4] 방사성 의약품은 방사성 동위원소를 표지하여 인체에 투여하여 질병의 진단 또는 치료에 사용되는 약물이다. 방사성 의약품에 사용되는 방사성 동위원소는 불안정하여 방사선을 방출하면서 안정한 동위원소로 변하는데, 이때 방출하는 방사선을 질병의 진단 또는 치료에 사용 가능하다. 방사선은 알파선( $\alpha$ -ray), 베타선( $\beta$ -ray), 감마선( $\gamma$ -ray), 양전자선(positron,  $\beta^+$ -ray) 등이 있다.
- [5] 양전자 방출 단층촬영에 사용되는 방사성 동위원소는 플루오라이드( $[^{18}\text{F}]$ ), 탄소( $[^{11}\text{C}]$ ), 질소( $[^{13}\text{N}]$ ), 산소( $[^{15}\text{O}]$ ) 및 갈륨( $[^{68}\text{Ga}]$ ) 등이 있으며, 이 중에서  $[^{11}\text{C}]$ 탄소를 이용할 경우 일반 의약품과 동일한 구조를 가지는 가장 이상적인 방사성 의약품이지만, 20분의 상당히 짧은 반감기로 인하여 방사성 의약품의 조제 및 분배 시간이 짧아야 하는 단점이 있다. 이에 반해,  $[^{18}\text{F}]$ 플루오라이드는 수소와 비슷한 크기를 가지며, 유기 화합물의 탄소와 안정적인 결합을 형성하고, 그 생산이 용이하며, 적절한 반감기(110분)를 가지고 있어 양전자 방출 단층촬영을 수행하는데 매우 적절한 것으로 보고되어 있다(Lasne, M. C.; Perrio, C.; Rouden, J.; Barre, L.; Roeda, D.; Dolle, F.; Crouzel, C. *Contrast Agents II, Topics in Current Chemistry*, Springer-Verlag, Berlin, 2002, 222, 201-258.; Bolton, R. J. *Labelled Compd. Radiopharm.* 2002, 45 485-528).
- [6] 이러한 방사성 의약품은 주로 주사액 형태로 생리식염수 또는 주사용 증류수에 용해된 형태로 유통, 보관되고 있다. 그러나, 방사성 동위원소에서 나오는 방사능은 단위 부피당 높은 양의 방사능으로 존재할 경우 방사선이 물 분자를 분해하여 발생하는 라디칼에 의해 방사성 의약품이 분해되는 방사능 분해(radiolysis)가 일어나게 된다. 따라서, 반감기가 짧은 방사성 의약품의 특성상 방사능 분해를 방지할 수 있는 안정화제 개발이 요구되고 있다.
- [7] 또한, 최근 개발되고 있는 방사성 의약품 중 수용체를 타겟으로 하는 종양 및 뇌질환 진단용 방사성 의약품의 경우 높은 비방사능(molar activity)이 요구되고 있다. 이에 따라 방사성 의약품의 정제 조건의 pH 범위가 다양해지고 있으며,

이에 따라 제제화 과정에서 pH 조절제 등이 첨가되고 있다. 따라서, pH 조절제가 첨가된 조성에서도 방사성 의약품의 안정성을 유지시킬 수 있는 안정화제, 특히 상온(15~25°C) 이상의 온도에서도 방사성 의약품의 방사능 분해를 억제하여 안정하게 유지시킬 수 있는 안정화제에 대한 개발의 필요성이 있다.

[8]

## 발명의 상세한 설명

### 기술적 과제

[9] 이에, 본 발명자들은 방사능 분해로부터 안정성을 확보할 수 있는 방사성 의약품 제제를 개발하고자 연구 노력한 결과, 비타민 B 화합물을 안정화제로 사용하는 경우 방사성 의약품의 방사능 분해를 억제시켜 방사화학적 순도를 높은 수준으로 안정화시킬 수 있음을 확인함으로써, 본 발명을 완성하게 되었다.

[10] 따라서, 본 발명의 목적은 비타민 B 화합물을 유효성분으로 포함하는 방사성 의약품의 안정화용 조성물을 제공하는 것이다.

[11] 본 발명의 다른 목적은 방사성 의약품의 안정화제로서 비타민 B 화합물을 포함하는 방사성 의약품 조성물을 제공하는 것이다.

[12]

[13] 그러나 본 발명이 이루고자 하는 기술적 과제는 이상에서 언급한 과제에 제한되지 않으며, 언급되지 않은 또 다른 과제들은 아래의 기재로부터 당업자에게 명확하게 이해될 수 있을 것이다.

[14]

### 기술적 해결방법

[15] 본 발명의 목적을 달성하기 위하여, 본 발명은 비타민 B 화합물을 유효성분으로 포함하는 방사성 의약품의 안정화용 조성물을 제공한다.

[16] 본 발명의 일 구현예에 있어서, 상기 비타민 B 화합물은 비타민 B1 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염일 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다.

[17] 본 발명의 다른 구현예에 있어서, 상기 비타민 B 화합물은 비타민 B6 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염일 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다.

[18] 본 발명의 또 다른 구현예에 있어서, 상기 방사성 의약품은  $^{18}\text{F}$ 로 표지된 화합물일 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다.

[19] 본 발명의 또 다른 구현예에 있어서, 상기 방사성 의약품은 금속성 방사성 동위원소로 표지된 화합물일 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다.

[20] 본 발명의 또 다른 구현예에 있어서, 상기 금속성 방사성 동위원소는 Ga-66, Ga-67, Ga-68, Cu-61, Cu-62, Cu-64, Cu-67, Pb-212, Bi-212, Pd-109, Y-86, Y-90, Co-55, Zr-89, Sr-83, Mn-52, As-72, Sc-44, At-211, Sc-47, In-111, Tc-99m, Lu-177, Ac-225 및 Bi-213으로 이루어진 군으로부터 선택될 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다.

[21] 본 발명의 또 다른 구현예에 있어서, 상기 조성물은 방사성 의약품의 방사능

- 분해(radiolysis)를 억제 또는 지연시킬 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다.
- [22] 본 발명의 또 다른 구현예에 있어서, 상기 조성물은 방사성 의약품의 순도를 유지시킬 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다.
- [23] 본 발명의 또 다른 구현예에 있어서, 상기 조성물은 방사화학적 불순물의 생성을 억제 또는 지연시킬 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다.
- [24] 본 발명의 또 다른 구현예에 있어서, 상기 방사능 분해는 방사성 의약품의 방사화학적 순도(radiochemical purity)로 측정될 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다.
- [25] 본 발명의 또 다른 구현예에 있어서, 상기 방사성 의약품은 pH 조절제를 포함하는 방사성 의약 조성물일 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다.
- [26] 본 발명의 또 다른 구현예에 있어서, 상기 pH 조절제는 인산완충액일 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다.
- [27] 본 발명의 또 다른 구현예에 있어서, 상기 인산완충액은  $H_3PO_4$ ,  $NaH_2PO_4$ ,  $Na_2HPO_4$ ,  $Na_3PO_4$ ,  $KH_2PO_4$ ,  $K_2HPO_4$ ,  $K_3HPO_4$ ,  $(NH_4)H_2PO_4$  및  $(NH_4)_2HPO_4$ 로 이루어진 군으로부터 선택되는 인산염일 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다.
- [28] 또한, 본 발명은 방사성 의약품; 및 상기 방사성 의약품의 안정화제로서 비타민 B 화합물을 포함하는 방사성 의약 조성물을 제공한다.
- [29] 본 발명의 일 구현예에 있어서, 상기 방사성 의약 조성물은 40°C의 온도, pH 5 내지 8의 조건에서 측정한 방사화학적 순도가 방사성 의약 조성물 제조 후 2 내지 6시간 동안 적어도 90%일 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다.
- [30] 본 발명의 다른 구현예에 있어서, 상기 방사성 의약 조성물은 상온, pH 5.5 내지 7의 조건에서 측정한 방사화학적 순도가 방사성 의약 조성물 제조 후 2 내지 4시간 동안 적어도 90%일 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다.
- [31] 본 발명의 또 다른 구현예에 있어서, 상기 안정화제는 전체 조성물 내 0.1 내지 100 mg/ml 농도로 포함될 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다.
- [32] 본 발명의 또 다른 구현예에 있어서, 상기 방사성 의약 조성물은 액상 제형 또는 동결건조 제형일 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다.
- [33] 본 발명의 또 다른 구현예에 있어서, 상기 방사성 의약 조성물이 액상 제형인 경우, 상기 방사성 의약품은  $^{18}F$ 로 표지된 화합물일 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다.
- [34] 본 발명의 또 다른 구현예에 있어서, 상기  $^{18}F$ 로 표지된 화합물을 포함하는 방사성 의약 조성물은 pH 조절제를 추가적으로 포함할 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다.
- [35] 본 발명의 또 다른 구현예에 있어서, 상기 방사성 의약 조성물이 동결건조 제형인 경우, 상기 방사성 의약품은 금속성 방사성 동위원소로 표지된 화합물일 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다.
- [36] 본 발명의 또 다른 구현예에 있어서, 상기 금속성 방사성 동위원소를 포함하는 방사성 의약 조성물은 시스테인을 추가적으로 포함할 수 있으나, 이에 제한되는

것은 아니다.

- [37] 본 발명의 또 다른 구현예에 있어서, 상기 방사성 의약 조성물은 양전자 단층촬영술(PET) 또는 단일광자 단층촬영술(SPECT)에 사용될 수 있다.
- [38] 또한, 본 발명은 비타민 B 화합물을 유효성분으로 포함하는 조성물의 방사성 의약품의 안정화 용도를 제공한다.
- [39] 또한, 본 발명은 비타민 B 화합물을 유효성분으로 포함하는 조성물의 방사성 의약품 안정화제를 생산하기 위한 용도를 제공한다.
- [40] 또한, 비타민 B 화합물을 유효성분으로 포함하는 안정화제를 방사성 의약품과 제제화하는 단계를 포함하는, 안정화된 방사성 의약품 조성물의 제조방법을 제공한다.

[41]

### 발명의 효과

- [42] 본 발명은 비타민 B 화합물을 유효성분으로 포함하는 방사성 의약품의 안정화용 조성물 및 이를 포함하는 방사성 의약 조성물에 관한 것으로, 비타민 B 화합물을 포함하여 상온뿐만 아니라, 고온에서도 방사성 화합물의 방사능 분해를 억제하여 방사화학적 순도를 안정화시킬 수 있다.

[43]

### 도면의 간단한 설명

- [44] 도 1은 [ $^{18}\text{F}$ ]PI-2620을 HPLC로 정제한 결과를 나타낸 것이다.

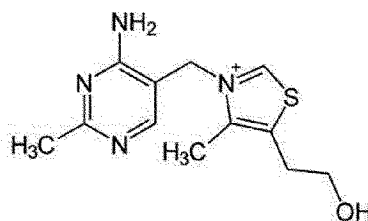
[45]

### 발명의 실시를 위한 최선의 형태

- [46] 본 발명은 비타민 B 화합물을 유효성분으로 포함하는, 방사성 의약품의 안정화용 조성물을 제공한다.
- [47] 본 발명에 있어서, 상기 비타민 B 화합물은 B1(티아민), B2(리보플라빈), B3(니아신), B4(아데닌), B5(판토텐산), B6(피리독신), B7(바이오틴), B8(인산 아데노신), B9(엽산), B10(4-아미노벤조익산) 및 B12(코발라민)로 이루어진 군으로부터 선택된 화합물, 이의 염 또는 유도체일 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다.
- [48] 일 특정예에서, 상기 비타민 B 화합물은 비타민 B1 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염일 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다. 상기 비타민 B1은 하기 화학식 1로 나타낼 수 있다.

[49] [화학식 1]

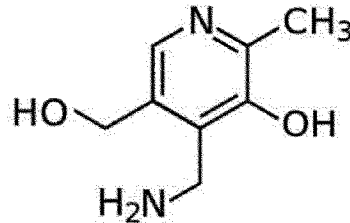
[50]



[51] 다른 특정예에서, 상기 비타민 B 화합물은 비타민 B6 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염일 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다. 상기 비타민 B6는 하기 화학식 2로 나타낼 수 있다.

[52] [화학식 2]

[53]



[54] 상술한 본 발명의 비타민 B 화합물의 범위에는, 방사성 의약품의 안정화 효과를 나타낼 수 있는 범위라면, 비타민 B의 유도체들도 포함될 수 있다.

[55] 본 명세서에서 사용된 용어, “약학적으로 허용 가능한 염”이란 약학적으로 허용되는 무기산, 유기산, 또는 염기로부터 유도된 염을 포함한다. 적합한 산의 예로는 염산, 브롬산, 황산, 질산, 과염소산, 푸마르산, 말레산, 인산, 글리콜산, 락트산, 살리실산, 숙신산, 톨루엔-p-설폰산, 타르타르산, 아세트산, 시트르산, 메탄설폰산, 포름산, 벤조산, 말론산, 글루콘산, 나프탈렌-2-설폰산, 벤젠설폰산 등을 들 수 있다. 산부가염은 통상의 방법, 예를 들면 화합물을 과량의 산 수용액에 용해시키고, 이 염을 메탄올, 에탄올, 아세톤 또는 아세토니트릴과 같은 수혼화성 유기 용매를 사용하여 침전시켜서 제조할 수 있다. 또한, 동물량의 화합물 및 물 중의 산 또는 알코올을 가열하고 이어서 상기 혼합물을 증발시켜서 건조시키거나, 또는 석출된 염을 흡인 여과시켜 제조할 수 있다.

[56] 적합한 염기로부터 유도된 염은 나트륨, 칼륨 등의 알칼리 금속, 마그네슘 등의 알칼리 토금속, 및 암모늄 등을 포함할 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다. 알칼리 금속 또는 알칼리 토금속염은, 예를 들면 화합물을 과량의 알칼리 금속 수산화물 또는 알칼리 토금속 수산화물 용액 중에 용해하고, 비용해 화합물염을 여과한 후 여액을 증발, 건조시켜 얻을 수 있다. 이 때, 금속염으로서는 특히 나트륨, 칼륨 또는 칼슘염을 제조하는 것이 제약상 적합하며, 또한 이에 대응하는 은염은 알칼리 금속 또는 알칼리토 금속염을 적당한 은염(예, 질산은)과 반응시켜 얻을 수 있다.

[57] 본 명세서에서 사용된 용어, “방사성 의약품”은 진단 및 치료, 또는 의학적 연구의 목적으로 인체에 직접 투여하거나 인체로부터 채취한 혈액 등과 같은 시료에 사용되는 방사성 동위원소와 그 표지 화합물과 같은 방사성 물질을 의미한다. 사용목적에 따라 치료용과 진단용, 체내사용과 체외사용으로 구별된다. 체내사용 진단약은 방사성 동위원소의 추적자로서의 성격을 이용하여 체내에 투여된 방사성 진단약의 특정기관 및 장기 등의 형태학적 진단이나 기능의 측정, 혈액 등과 같은 체내 특정물질의 양이나 유동 확장시간의 측정, 각 기관에서의 섭취율, 소실률, 대사율 등의 목적에 사용될 수 있다.

[58] 본 발명에 있어서, 상기 방사성 의약품은  $^{18}\text{F}$ 로 표지된 화합물일 수 있으나,

이에 제한되는 것은 아니다. 예를 들어, 상기  $^{18}\text{F}$ 로 표지된 화합물은 [ $^{18}\text{F}$ ]PI-2620, [ $^{18}\text{F}$ ]플루오로프로필카보메톡시트로판, [ $^{18}\text{F}$ ]플루오로미소니다졸, [ $^{18}\text{F}$ ]플루오로티미딘, [ $^{18}\text{F}$ ]플루오로에스트라디올, [ $^{18}\text{F}$ ]플루오로데옥시글루코스, [ $^{18}\text{F}$ ]플루오로디디엔피, [ $^{18}\text{F}$ ]플루오로베타벤, [ $^{18}\text{F}$ ]플루오로베타피어, [ $^{18}\text{F}$ ]에프에이치비지([ $^{18}\text{F}$ ]FHBG), [ $^{18}\text{F}$ ]에이치엑스4([ $^{18}\text{F}$ ]HX4), [ $^{18}\text{F}$ ]엘비티999([ $^{18}\text{F}$ ]LBT999), [ $^{18}\text{F}$ ]플루테메타몰([ $^{18}\text{F}$ ]Flutemetamol) 또는 [ $^{18}\text{F}$ ]에프씨119에스([ $^{18}\text{F}$ ]FC119S) 일 수 있다.

- [59] 또한, 본 발명에 있어서, 상기 방사성 의약품은 금속성 방사성 동위원소로 표지된 화합물일 수 있다. 상기 금속성 방사성 동위원소는, 예를 들어, Ga-66, Ga-67, Ga-68, Cu-61, Cu-62, Cu-64, Cu-67, Pb-212, Bi-212, Pd-109, Y-86, Y-90, Co-55, Zr-89, Sr-83, Mn-52, As-72, Sc-44, At-211, Sc-47, In-111, Tc-99m, Lu-177, Ac-225 및 Bi-213으로 이루어진 군으로부터 선택될 수 있다.
- [60] 본 발명의 조성물은 방사성 의약품을 안정화하는데 사용될 수 있다. 구체적으로, 본 발명의 조성물은 방사성 의약품의 방사능 분해(radiolysis)를 억제 또는 지연시킬 수 있다.
- [61] 본 발명에 있어서, 상기 방사능 분해의 정도는 방사성 의약품의 방사화학적 순도(radiochemical purity, RCP)로 측정될 수 있다. 상기 용어, “방사화학적 순도”란, 목적으로 하는 방사성 핵종에 대해 다른 방사성 핵종이 존재하는 비율을 말하며, 본 명세서에서는 RCP를 시료 중에 존재하는 전체 방사성 활성에 대한 대상 방사성 화합물의 활성 %로 표현하였다.
- [62] 본 발명에 있어서, 상기 비타민 B 화합물에 의하여 안정화되는 방사성 의약품은 pH 조절제를 포함하는 방사성 의약 조성물일 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다. 일 특정예에서, 상기 pH 조절제를 포함하는 방사성 의약 조성물의 pH는 5 내지 8, 6 내지 8, 7 내지 8 또는 6 내지 7일 수 있다.
- [63] 본 발명에 있어서, 상기 pH 조절제는 인산완충액일 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다. 예를 들어, 상기 인산완충액은  $\text{H}_3\text{PO}_4$ ,  $\text{NaH}_2\text{PO}_4$ ,  $\text{Na}_2\text{HPO}_4$ ,  $\text{Na}_3\text{PO}_4$ ,  $\text{KH}_2\text{PO}_4$ ,  $\text{K}_2\text{HPO}_4$ ,  $\text{K}_3\text{HPO}_4$ ,  $(\text{NH}_4)\text{H}_2\text{PO}_4$  및  $(\text{NH}_4)_2\text{HPO}_4$  로 이루어진 군으로부터 선택되는 인산염일 수 있다.
- [64] 본 발명의 다른 양태로서, 본 발명은 방사성 의약품; 및 상기 방사성 의약품의 안정화제로서 비타민 B 화합물을 포함하는 방사성 의약 조성물을 제공한다.
- [65] 상기 방사성 의약 조성물의 성분인 방사성 의약품 및 안정화제인 비타민 B 화합물에 대한 설명은, 상술한 방사성 의약품의 안정화용 조성물에서 설명한 내용이 그대로 적용될 수 있으며, 중복된 내용은 그 기재 생략한다.
- [66] 본 발명에 있어서, 본 발명의 방사성 의약 조성물은 40°C의 온도, pH 5 내지 8의 조건에서 측정한 방사화학적 순도가 방사성 의약 조성물 제조 후 2 내지 6시간 동안 적어도 90%, 적어도 91%, 적어도 92%, 적어도 93%, 적어도 94%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97% 또는 적어도 98%일 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다. 상기 방사성 의약 조성물은  $^{18}\text{F}$ 로 표지된 화합물일 수 있다. 또한,

- 상기 방사성 의약 조성물은 pH 조절제를 포함하는 의약 조성물일 수 있다.
- [67] 일 특정예에서, 상기 방사성 의약 조성물은 40°C의 온도, pH 7 내지 8의 조건에서 측정된 방사화학적 순도가 방사성 의약 조성물 제조 후 2 내지 6시간 동안 적어도 90%, 적어도 91%, 적어도 92%, 적어도 93%, 적어도 94%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97% 또는 적어도 98%일 수 있다.
- [68] 다른 특정예에서, 상기 방사성 의약 조성물이 pH 조절제를 포함하는 경우, 40°C의 온도, pH 5 내지 6의 조건에서 측정된 방사화학적 순도가 방사성 의약 조성물 제조 후 2 내지 6시간 동안 적어도 90%, 적어도 91%, 적어도 92%, 적어도 93%, 적어도 94%, 적어도 95%, 적어도 96% 또는 적어도 97%일 수 있다.
- [69] 또한, 본 발명에 있어서, 본 발명의 방사성 의약 조성물은 상온, pH 5.5 내지 7의 조건에서 측정된 방사화학적 순도가 방사성 의약 조성물 제조 후 2 내지 4시간 동안 적어도 90%, 적어도 91%, 적어도 92%, 적어도 93%, 적어도 94%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97% 또는 적어도 98% 일 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다. 상기 방사성 의약 조성물은 금속성 방사성 동위원소로 표지된 화합물일 수 있다. 또한, 상기 방사성 의약 조성물은 시스테인을 포함하는 의약 조성물일 수 있다.
- [70] 본 발명에 있어서, 상기 안정화제는 전체 조성물 내 0.1 내지 100 mg/ml 농도로 포함될 수 있다.
- [71] 본 발명에 있어서, 본 발명의 방사성 의약 조성물은 액상 제형 또는 동결건조 제형일 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다. 상기 방사성 의약 조성물이 액상 제형인 경우, 상기 방사성 의약품은  $^{18}\text{F}$ 로 표지된 화합물일 수 있으며, 이 경우 상기 방사성 의약 조성물은 pH 조절제를 추가적으로 포함할 수 있다.
- [72] 또한, 상기 방사성 의약 조성물이 동결건조 제형인 경우, 상기 방사성 의약품은 금속성 방사성 동위원소로 표지된 화합물일 수 있으며, 이 경우 상기 방사성 의약 조성물은 시스테인을 추가적으로 포함할 수 있다.

[73]

### 발명의 실시를 위한 형태

- [74] 이하, 본 발명의 이해를 돕기 위하여 바람직한 실시예를 제시한다. 그러나 하기의 실시예는 본 발명을 보다 쉽게 이해하기 위하여 제공되는 것일 뿐, 하기 실시예에 의해 본 발명의 내용이 한정되는 것은 아니다.

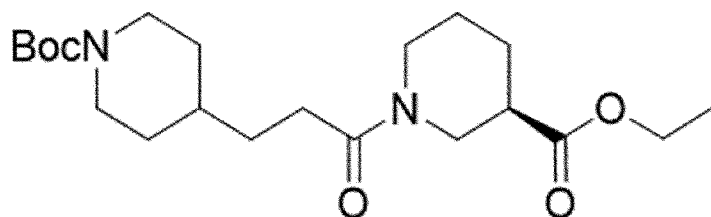
[75]

### [76] 합성예. 방사성 의약품(GP-104, GP-105) 합성

[77] 1-1. tert-butyl

(R)-4-(3-(3-(ethoxycarbonyl)piperidin-1-yl)-3-oxopropyl)piperidine-1-carboxylate의  
합성

[78]



- [79] 아세토니트릴 (Acetonitrile)에 녹인 3-(1-(tert-butoxycarbonyl)piperidin-4-yl)propanoic acid (1) (367 mg, 2.3 mmol)을 0 °C에서 ethyl (R)-piperidine-3-carboxylate (2) (500 mg, 1.9 mmol), HBTU (872 mg, 2.3 mmol), HOBT (311 mg, 2.3 mmol), DIPEA (0.81 mL, 4.6 mmol) 혼합물에 넣은 후 상온에서 반응시켰다. 6 시간 후, 100 mL 물과 에틸 아세테이트 (ethyl acetate, EA)를 넣어 각각 유기층과 물층으로 분리하고, 유기층은 1M HCl 수용액 (100 mL)과 소금물 (brine, 100 mL) 으로 워싱하고  $\text{MgSO}_4$ 으로 필터 후 농축하였다. 확보된 잔여물은 실리카 컬럼 (Hexane (Hx):EA=1:1)으로 정제 후 최종화합물 (3)을 수득하였다 (603 mg, 80%).

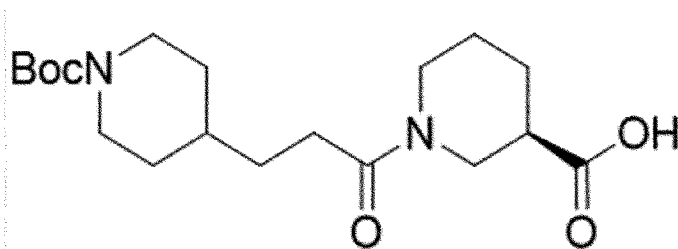
[80]

[81] 1-2.

(R)-1-(3-(1-(tert-butoxycarbonyl)piperidin-4-yl)propanoyl)piperidine-3-carboxylic acid의 합성

[82]

[83]

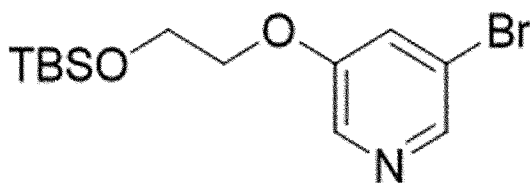


- [84] 테트라하이드로퓨란 (THF, 30 mL)에 녹인 화합물 (3) (tert-butyl (R)-4-(3-(3-(ethoxycarbonyl)piperidin-1-yl)-3-oxopropyl)piperidine-1-carboxylate, 500 mg, 1.26 mmol)을 0 °C에서 5 mL LiOH (36 mg, 1.51 mmol) 수화물에 첨가 후 상온에서 3시간 반응시켰다. 반응이 끝난 혼합물에 EA를 첨가하고 4M HCl 수용액을 넣어 pH 4로 최적화하였다. 물과 EA를 넣어 각각 유기층과 물층으로 분리하고, 유기층은  $\text{MgSO}_4$ 으로 필터 후 농축하였다. 최종화합물 (4)는 흰색 고체로 수득하였다 (350 mg, 75%).

[85]

[86] 1-3. 3-bromo-5-(2-(((tert-butyldimethylsilyl)oxy)ethoxy)pyridine의 합성

[87]



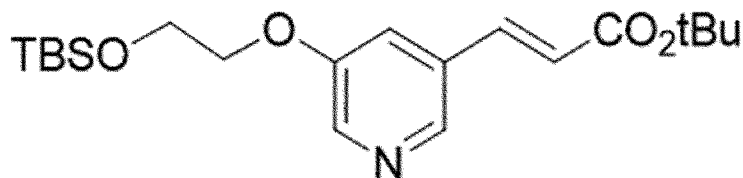
- [88] 3-Bromo-5-hydroxypyridine (5) (5.00 g, 28.74 mmol)을 탈기된 DMF (30 mL)에 녹인 용액에 (2-bromoethoxy)(tert butyl)dimethylsilane (7.4 mL, 34.49 mmol)와  $K_2CO_3$  (7.94 g, 57.5 mmol)의 혼합물을 상온에서 첨가 후, 80 °C의 밀폐된 반응 튜브에서 15시간 동안 반응시켰다. 반응 후 농축시킨 반응물은 물 (800 mL)과 EA (400 mL x 3)를 넣어 각각 유기층과 물층으로 분리하고, 유기층은  $MgSO_4$ 으로 필터 후 농축하였다. 잔여물은 실리카 컬럼(Hx:EA=5:1)으로 정제하여 아이보리색 고체의 최종 화합물 (6)을 수득하였다 (6.14 g, 64%).

[89]

[90] 1-4. tert-butyl

(E)-3-(5-(2-((tert-butyldimethylsilyl)oxy)ethoxy)pyridin-3-yl)acrylate의 합성

[91]

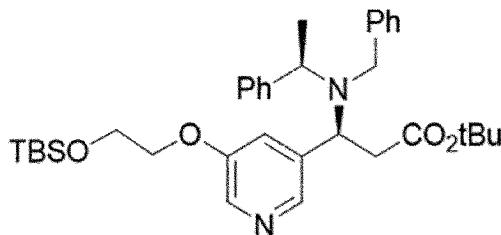


- [92] 3-bromo-5-(2-((tert-butyldimethylsilyl)oxy)ethoxy)pyridine (6) (4.00 g, 12.04 mmol)을 탈기된 DMF (30 mL)에 녹인 용액에 tert-butyl acrylate (2.64 mL, 18.05 mmol),  $K_2CO_3$  (3.33g, 24 mmol), phenylurea (32.8 mg, 0.24 mmol), palladium diacetate (134 mg, 0.6 mmol)의 혼합물을 상온에서 첨가 후, 130°C의 밀폐된 반응튜브에서 12시간 동안 반응시켰다. 반응 후 농축시킨 혼합물은 물 (400 mL x 3)과 EA (800 mL)를 넣어 각각 유기층과 물층으로 분리하고, 유기층은  $MgSO_4$ 으로 필터 후 농축하였다. 잔여물은 실리카 컬럼(Hx:EA=5:1)으로 정제하여 아이보리색 고체의 최종 화합물 (7)을 수득하였다 (6.14 g, 64%).

[93]

[94] 1-5. tert-Butyl (S)-3-(benzyl((R)-1-phenylethyl)amino)-3-(5-(2-((tert butyldimethylsilyl)oxy)ethoxy)pyridin-3-yl)propanoate의 합성

[95]



- [96] (R)-(+)-N-benzyl-alpha-methylbenzylamine (4.77 mL, 24.45 mmol)을 무수 THF (50

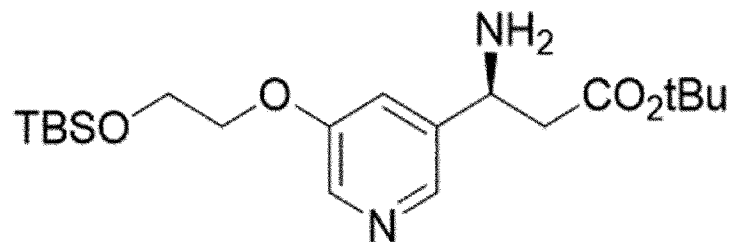
mL)에 녹인 용액에 1.6 M의 n-BuLi/hexane (15.3 mL, 24.45 mmol) 용액을 -78°C에서 천천히 첨가하고 15분 교반 후, tert-butyl (E)-3-(5-(2-((tert-butyldimethylsilyl)oxy)ethoxy)pyridin-3-yl)acrylate (7) (5.6 g, 15.28 mmol)을 anhydrous THF (25 mL)에 녹인 용액을 첨가하고 -78°C에서 4시간 동안 반응시켰다. NH<sub>4</sub>Cl 수용액을 첨가하여 반응을 종료시킨 후 농축한 잔여물을 DCM (1300 mL)과 물 (600 mL)로 분리·정제 후 유기층은 MgSO<sub>4</sub>으로 필터 후 농축하였다. 잔여물은 실리카 컬럼(Hx:EA=10:1)으로 정제하여 갈색 오일 형태의 최종 화합물 (8)을 수득하였다 (3.7 g, 54%).

[97]

[98] 1-6. tert-butyl

(S)-3-amino-3-(5-(2-((tert-butyldimethylsilyl)oxy)ethoxy)pyridin-3-yl)propanoate의 합성

[99]

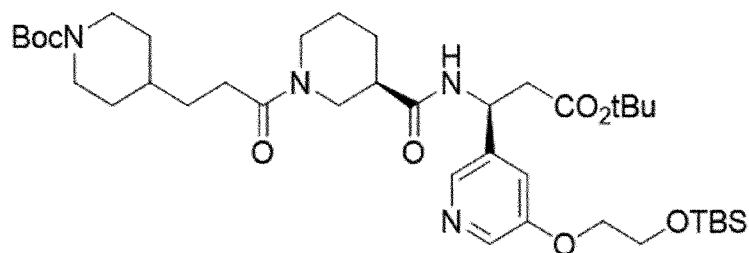


[100] tert-Butyl (S)-3-(benzyl((R)-1-phenylethyl)amino)-3-(5-(2-((tert-butyldimethylsilyl)oxy)ethoxy)pyridin-3-yl)propanoate (8) (3.7 g, 6.36 mmol) 을 MeOH (100 mL)에 녹인 용액에 20% palladium hydroxide (752 mg, 20 wt%)을 상온의 H<sub>2</sub> (g) 환경에서 첨가 후 72시간 반응시켰다. 반응혼합물은 규조토로 필터 후 농축하였다. 이후, 실리카 컬럼(Hx:EA=1:1 to DCM:MeOH=6:1 containing 2% TEA)으로 정제하여 갈색 고체의 최종 화합물 (9)을 수득하였다 (1.8 g, 71%).

[101]

[102] 1-7. tert-Butyl 4-(3-((R)-3-(((S)-3-(tert-butoxy)-1-(5-(2-((tert-butyldimethylsilyl)oxy)ethoxy)pyridin-3-yl)-3-oxopropyl)carbamoyl)piperidin-1-yl)-3-oxopropyl)piperidine-1-carboxylate의 합성

[103]



[104] (R)-1-(3-(1-(tert-butoxycarbonyl)piperidin-4-yl)propanoyl)piperidine-3-carboxylic acid (9) (2.34 g, 4.99 mmol)을 DMF (40 mL)에 녹인 용액에 HBTU (1.89 g, 4.99 mmol), TEA (0.7 mL, 4.99 mmol), (R)-1-(3-(1-(tert-butoxycarbonyl)piperidin-4-yl)propanoyl)piperidine-3-carboxylic

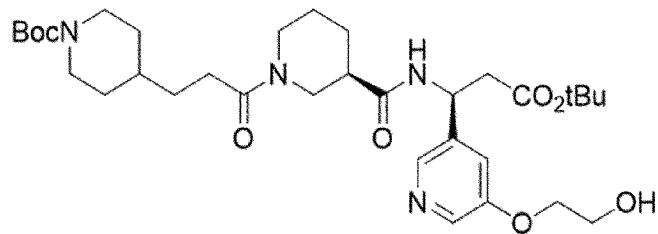
acid (4) (1.8 g, 4.54 mmol)을 상온에서 첨가 후 12시간 반응시켰다. 반응 후 혼합물은 농축하여 물 (300 mL)과 EA (150 mL)를 넣어 각각 유기층과 물층으로 분리하고, 유기층은  $\text{MgSO}_4$ 으로 필터 후 농축시켰다. 잔여물은 실리카 컬럼(DCM:MeOH=20:1)으로 정제하여 고체 형태의 최종화합물 (10)을 수득하였다 (1.4 g, 76%).

[105]

[106] 1-8.

tert-Butyl 4-(3-((R)-3-(((S)-3-(tert-butoxy)-1-(5-(2-hydroxyethoxy)pyridin-3-yl)-3-oxopropyl)carbamoyl)piperidin-1-yl)-3-oxopropyl)piperidine-1-carboxylate의 합성

[107]



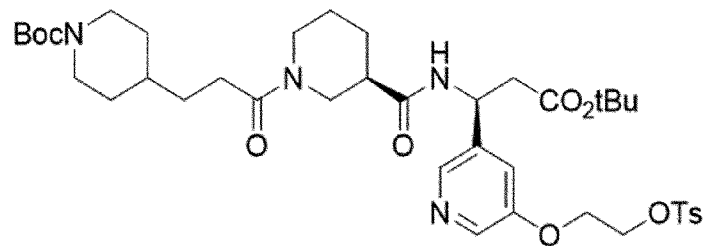
[108] tert-Butyl

4-(3-((R)-3-(((S)-3-(tert-butoxy)-1-(5-(2-((tert-butyldimethylsilyl)oxy)ethoxy)pyridin-3-yl)-3-oxopropyl)carbamoyl)piperidin-1-yl)-3-oxopropyl)piperidine-1-carboxylate (10) (1.4 g, 1.87 mmol)을 THF (30 mL)에 녹인 용액에 1.0M TBAF/THF 용액 (2.8 mL, 2.80 mmol)을 상온에서 첨가 후 4 시간 반응시켰다. 반응 후 혼합물은 농축 후 실리카 컬럼(DCM:MeOH=20:1)으로 정제하여 고체 형태의 최종화합물 (11)을 수득하였다 (1.1 mg, 94%).

[109]

[110] 1-9. tert-Butyl 4-(3-((R)-3-(((S)-3-(tert-butoxy)-3-oxo-1-(5-(2-(tosyloxy)ethoxy)pyridin-3-yl)propyl)carbamoyl)piperidin-1-yl)-3-oxopropyl)piperidine-1-carboxylate의 합성

[111]



[112] tert-Butyl

4-(3-((R)-3-(((S)-3-(tert-butoxy)-1-(5-(2-hydroxyethoxy)pyridin-3-yl)-3-oxopropyl)carbamoyl)piperidin-1-yl)-3-oxopropyl)piperidine-1-carboxylate (11) (20 mg, 0.03 mmol)을 DCM (1 mL)에 녹인 용액에 TsCl (7.3 mg, 0.04 mmol)와 TEA (6 mg, 0.04 mmol)를 상온에서 첨가 후 12시간 반응시켰다. 반응 후 혼합물은 농축하여 물 (150 mL)과 DCM (300 mL)를 넣어 분리하고, 유기층은  $\text{MgSO}_4$ 으로 필터 후

농축시켰다. 잔여물은 실리카 컬럼(DCM:MeOH=20:1)으로 정제하여 고체 형태의 최종화합물 (12)을 수득하였다 (20 mg, 83%).

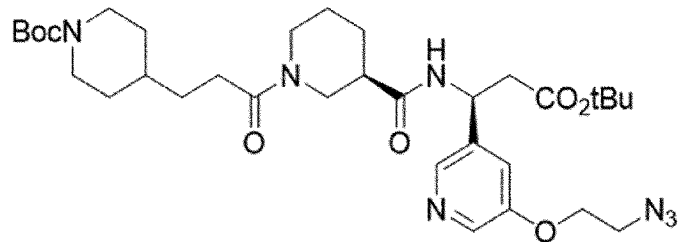
[113]

[114] 1-10. tert-butyl

4-(3-((R)-3-(((S)-1-(5-(2-azidoethoxy)pyridin-3-yl)-3-(tert-butoxy)-3-oxopropyl)carbamoyl)piperidin-1-yl)-3-oxopropyl)piperidine-1-carboxylate의 합성

[115]

[116]



[117] tert-Butyl

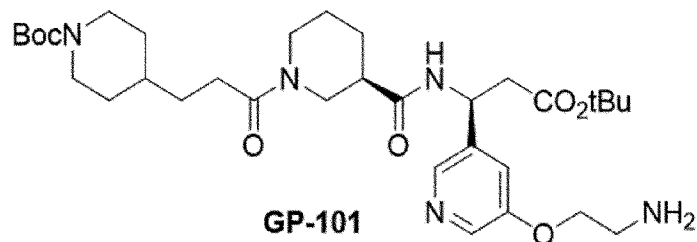
4-(3-((R)-3-(((S)-3-(tert-butoxy)-3-oxo-1-(5-(2-(tosyloxy)ethoxy)pyridin-3-yl)propyl)carbamoyl)piperidin-1-yl)-3-oxopropyl)piperidine-1-carboxylate (12) (50 mg, 0.06 mmol)을 DMF (0.5 mL)에 녹인 용액에 sodium azide (12 mg, 0.18 mmol, 3.0 eq)를 첨가 후 80°C에서 6시간 반응시켰다. 반응 후 혼합물은 냉각 후 EA로 희석 후 물과 brine으로 정제 후  $\text{MgSO}_4$ 으로 필터 후 농축하여 최종화합물 (13)은 노란색 고체 형태로 수득하였다(54 mg, 97%).

[118]

[119] 1-11. tert-butyl

4-(3-((R)-3-(((S)-1-(5-(2-aminoethoxy)pyridin-3-yl)-3-(tert-butoxy)-3-oxopropyl)carbamoyl)piperidin-1-yl)-3-oxopropyl)piperidine-1-carboxylate (GP-101)의 합성

[120]



[121] (tert-butyl

4-(3-((R)-3-(((S)-1-(5-(2-azidoethoxy)pyridin-3-yl)-3-(tert-butoxy)-3-oxopropyl)carbamoyl)piperidin-1-yl)-3-oxopropyl)piperidine-1-carboxylate (13) (50 mg, 0.08 mmol)을 MeOH (1 mL)에 녹인 용액에 20% palladium hydroxide (752 mg, 20 wt%)을 상온의  $\text{H}_2$  (g) 환경에서 첨가 후 17시간 반응시켰다. 반응혼합물은 규조토(celite)로 필터 후 농축하여 실리카 컬럼(DCM:MeOH=6:1 containing 2% TEA)으로 정제하였다. 수득된 무색 오일 형태의 최종 화합물을 (42 mg, 84%)  $^1\text{H-NMR}$ 으로 분석하였다.

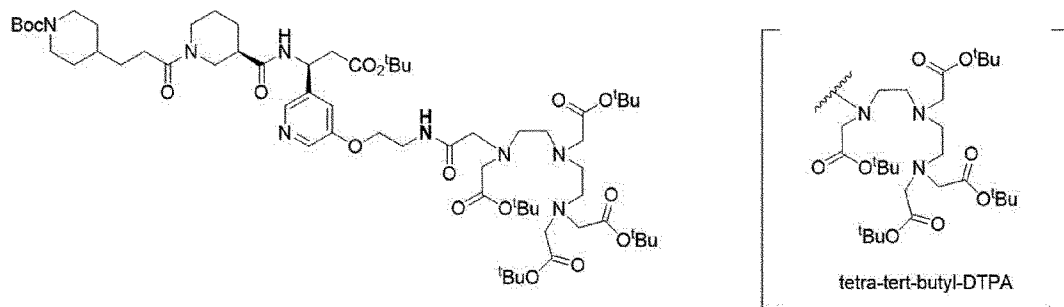
[122]

- [123] GP-101 화합물의 <sup>1</sup>H-NMR 분석결과는 다음과 같다 : (using pyridine): δ 8.21-8.18(m, 2H), 5.38-5.35(m, 1H), 4.14-3.90(m, 2H), 3.58-3.44(m, 2H), 3.10-3.08(m, 1H), 2.78-2.66(m, 5H), 2.42-2.28(m, 3H), 1.91-1.80(m, 2H), 1.70-1.63(m, 3H), 1.61-1.55(m, 2H), 1.44(s, 11H), 1.35(s, 11H), 1.16-1.07(m, 3H), 1.06-0.84(m, 2H)

[124]

- [125] 1-12. tert-butyl 4-(3-((R)-3-(((S)-3-(tert-butoxy)-1-(5-(2-(2-tetra-tert-butyl-DTPA acetamido)ethoxy)pyridin-3-yl)-3-oxopropyl)carbamoyl)piperidin-1-yl)-3-oxopropyl)piperidine-1-carboxylate의 합성

[126]

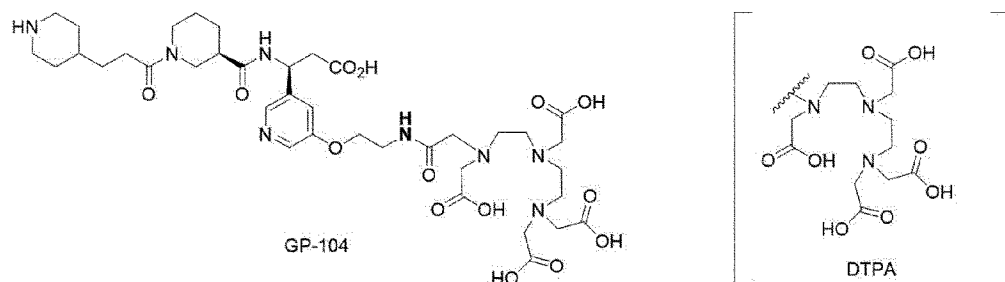


- [127] 3,6,9-tris(2-(tert-butoxy)-2-oxoethyl)-13,13-dimethyl-11-oxo-12-oxa-3,6,9-triazatetra decanoic acid (235 mg, 0.38mmol)을 DMF (1 mL)에 녹인 용액에 tert-butyl 4-(3-((R)-3-(((S)-1-(5-(2-aminoethoxy)pyridin-3-yl)-3-(tert-butoxy)-3-oxopropyl)carbamoyl)piperidin-1-yl)-3-oxopropyl)piperidine-1-carboxylate (GP-101) (200 mg, 0.32 mmol), HBTU (144mg, 0.38 mmol) 및 HOBt (51mg, 0.38 mmol)을 첨가하고, 상온의 N<sub>2</sub>(g)환경에서 DIPEA (132 μL, 0.76 mmol)를 첨가하고 상온에서 4시간 반응시켰다. 반응 혼합물은 물 (150 mL)과 EA (300 mL)를 넣어 각각 유기층과 물층으로 분리하고, 유기층은 MgSO<sub>4</sub>으로 필터 후 농축시켰다. 잔여물은 실리카 컬럼(DCM:MeOH=20:1)으로 정제하여 고체 형태의 최종화합물 (16)을 수득하였다 (236 mg, 60%).

[128]

- [129] 1-13. (S)-3-(5-(2-(2-DTPA acetamido)ethoxy)pyridin-3-yl)-3-((R)-1-(3-(piperidin-4-yl)propanoyl)piperidine-3-carboxamido)propanoic acid (GP-104)의 합성

[130]



[131] tert-butyl 4-(3-((R)-3-(((S)-3-(tert-butoxy)-1-(5-(2-(2-tetra-tert-butyl-DTPA acetamido)ethoxy)pyridin-3-yl)-3-oxopropyl)carbamoyl)piperidin-1-yl)-3-oxopropyl)piperidine-1-carboxylate (16) (210 mg, 0.17 mmol)을 DCM (1 mL)에 녹인 용액에 4 mL의 4N-HCl/1,4-dioxane을 상온에서 첨가하고, 동일 환경에서 48시간 반응시켰다. 반응 혼합물은 농축하여 DCM slurry로 정제하여 고체의 최종화합물을 수득하였다 (60 mg, 41%). Mass spectrometry (Agilent 6120. Single quadrupole) [M+H] 851.4

[132]

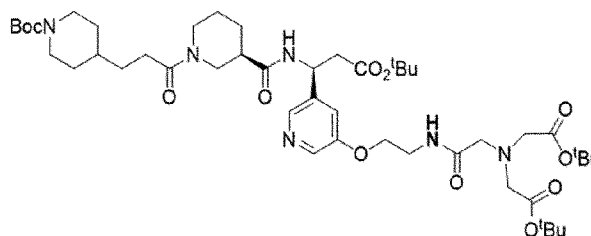
[133] GP-104의 <sup>1</sup>H-NMR 분석결과는 다음과 같다 : (BRUKER, MeOD, 400MHz NMR): δ 8.59-8.53(m, 2H), 8.39-8.35(m, 1H), 5.46-5.41(m, 1H), 4.40-4.34(m, 7H), 4.31-4.23(m, 6H), 3.85-3.79(m, 2H), 3.75-3.68(m, 6H), 3.68-3.58(m, 4H), 3.42-3.35(m, 3H), 3.29-3.19(m, 4H), 3.07-2.96(m, 3H), 2.89-2.88(m, 1H), 2.61-2.46(m, 2H), 2.04-1.97(m, 3H), 1.84-1.50(m, 5H), 1.50-1.30(m, 2H)

[134]

[135] 1-14. di-tert-butyl

2,2'-((2-((2-((5-((S)-3-(tert-butoxy)-1-((R)-1-(3-(1-(tert-butoxycarbonyl)piperidin-4-yl)propanoyl)piperidine-3-carboxamido)-3-oxopropyl)pyridin-3-yl)oxy)ethyl)amino)-2-oxoethyl)azanediyl)diacetate의 합성

[136]



[137] bis(2-(tert-butoxy)-2-oxoethyl)glycine (115 mg, 0.38 mmol)을 DMF (1 mL)에 녹인 용액에 tert-butyl

4-(3-((R)-3-(((S)-1-(5-(2-aminoethoxy)pyridin-3-yl)-3-(tert-butoxy)-3-oxopropyl)carbamoyl)piperidin-1-yl)-3-oxopropyl)piperidine-1-carboxylate (GP-101) (200 mg, 0.32 mmol), HBTU (144 mg, 0.38 mmol) 및 HOBt (51 mg, 0.38 mmol)을 첨가하고, 상온의 N<sub>2</sub> (g)환경에서 DIPEA (132 μL, 0.76 mmol)를 첨가하고 상온에서 4시간 반응시켰다. 반응 혼합물은 물 (150 mL)과 EA (300 mL)를 넣어 각각 유기층과 물층으로 분리하고, 유기층은 MgSO<sub>4</sub>으로 필터 후 농축시켰다. 잔여물은 실리카 컬럼(DCM:MeOH=20:1)으로 정제하여 고체 형태의 최종화합물 (17)을 수득하였다 (190 mg, 65%).

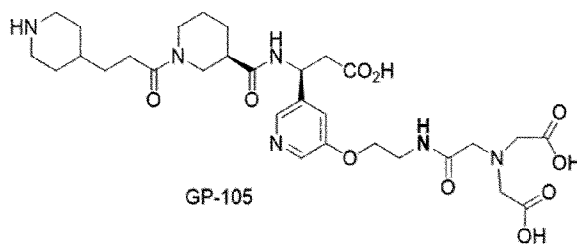
[138]

[139] 1-15.

2,2'-((2-((2-((5-((S)-2-carboxy-1-((R)-1-(3-(piperidin-4-yl)propanoyl)piperidine-3-carboxamido)ethyl)pyridin-3-yl)oxy)ethyl)amino)-2-oxoethyl)azanediyl)diacetic acid

(GP-105)의 합성

[140]



[141] di-tert-butyl2,2'-((2-((2-((5-((S)-3-(tert-butoxy)-1-((R)-1-(3-(1-(tert-butoxycarbonyl)piperidin-4-yl)propanoyl)piperidine-3-carboxamido)-3-oxopropyl)pyridin-3-yl)oxy)ethyl)amino)-2-oxoethyl)azanediyl)diacetate (17) (180 mg, 0.20 mmol)을 DCM (1 mL)에 녹인 용액에 4 mL의 4N-HCl/1,4-dioxane을 상온에서 첨가하고, 동일환경에서 48시간 반응시켰다. 반응 혼합물은 농축하여 DCM slurry로 정제하여 고체의 최종화합물을 수득하였다 (65 mg, 51%). 반응 혼합물은 농축하여 DCM slurry로 정제하여 고체의 최종화합물을 수득하였다 (20 mg, 39%).

[142] 고체의 GP-105 (50 mg)은 ACN/water (5 mL/5 mL)에 녹여 바이알에 0.5 mL씩 20병에 옮겨 -40°C 조건에서 3시간 동안 동결 건조하였다. 그리고 진공을 활성시킨 후 다시 -40°C 조건에서 1일, 0°C 조건에서 1일, 25°C 조건에서 4시간 동안 동결 건조하였다. 바이알 입구를 고무마개로 막은 후 진공을 해제하고, 한 바이알 당 2.5 mg씩 확보한 건조된 GP-105는 알루미늄마개로 닫은 뒤 -20°C 조건에서 보관하였다. Mass spectrometry (Agilent 6120. Single quadrupole) [M+H]<sup>+</sup> 649.3

[143]

[144] GP-105의 <sup>1</sup>H-NMR 분석결과는 다음과 같다 : (BRUKER, MeOD, 400MHz NMR): δ 8.57-8.52(m, 2H), 8.33-8.28(m, 1H), 5.45-5.38(m, 1H), 4.39-4.25(m, 9H), 3.77- 3.68(m, 3H), 3.42-3.37(m, 3H), 3.01-2.98(m, 5H), 2.88-2.84(m, 1H), 2.54-2.46(m, 3H), 2.05(s, 1H), 2.04-1.98(m, 3H), 1.72-1.39(m, 9H)

[145]

[146] 실시예 1. 온도 상승에 따른 기존 안정화제 포함 방사성 의약품의 순도 감소

[147] [<sup>18</sup>F]플루오라이드와 2 mg의 전구체를 디메틸설폭시드에 녹여 100°C 이상의 온도에서 SN2 반응을 이용하여 불소화 반응을 하였으며, 황산을 이용하여 보호기를 가수분해한 후 수산화나트륨으로 중화하고, HPLC(고성능 액체크로마토그래피)를 이용하여 정제(정제조건: Luna C18 250x10 mm, 인산완충액:아세트니트릴=70:30(v/v), 5.0 mL/min, UV=254 nm)한 후 제제화(제제화 조성: 아스코르브산 나트륨 100 mg, 2 mM 인산완충액 및 에탄올 10%) 하여 방사화학적 순도 100%의 [<sup>18</sup>F]PI-2620 화합물을 얻었다(도 1).

[148] [<sup>18</sup>F]PI-2620을 에탄올, 아스코르브산 및 인산완충액으로 제제화한 후, 40°C의 온도에서 0시간, 2시간, 4시간 및 6시간 경과 시 마다 HPLC(분석조건: Luna C18 250x4.6 mm, 인산완충액:아세트니트릴=60:40( v/v), 1.0 mL/min, UV=254 nm)를

이용하여 상기 방사성 의약 조성물의 방사화학적 순도를 측정하였다.

[149] [표1]

| 안정화제 |            | Na ascorbate |
|------|------------|--------------|
| 0hr  | Purity     | 99.05        |
|      | PH (paper) | 6            |
| 2hr  | Purity     | 95.53        |
|      | PH (paper) | 6            |
| 4hr  | Purity     | 93.77        |
|      | PH (paper) | 6            |
| 6hr  | Purity     | 90.04        |
|      | PH (paper) | 6            |

[150]

[151] 표 1에서 보는 바와 같이, 기존에 방사성 의약품의 안정화제로 알려진 아스코르브산 나트륨의 경우, 약사법의 의약품 평가조건(의약품 등의 안정성 시험기준 식품의약품안전처 고시 제2019-132호)에 따른 40°C의 고온 조건에서 방사성 분해에 의하여 방사화학적 순도가 크게 낮아지는 것을 확인할 수 있었다.

[152]

[153] 실시예 2. 기존 안정화제의 사용량 증가에 따른 효과 변화 확인

[154] 실시예 1과 동일한 방법으로 [<sup>18</sup>F]PI-2620을 방사 화학적 순도 100%의 화합물로 얻었다. 추가적으로 안정성을 확인하기 위하여, 제제화(제제화 조성: 아스코르브산 나트륨 200 mg, 2 nM 인산완충액 및 에탄올 10%) 과정에서 실시예 1에서 사용한 아스코르브산 나트륨을 2배 첨가한 후, 40°C의 온도에서 0시간, 2시간, 4시간 및 6시간 경과 시 마다 실시예 1과 동일한 방법으로 HPLC(고성능 액체크로마토그래 피)를 이용하여 상기 방사성 의약 조성물의 방사화학적 순도를 측정하였다.

[155]

[156]

[표2]

| 안정 화제 |            | 2x Na ascorbate |
|-------|------------|-----------------|
| 0hr   | Purity     | 99.47           |
|       | PH (paper) | 6               |
| 2hr   | Purity     | 96.95           |
|       | PH (paper) | 6               |
| 4hr   | Purity     | 95.25           |
|       | PH (paper) | 6               |
| 6hr   | Purity     | 93.00           |
|       | PH (paper) | 6               |

[157]

[158] 표 2에서 보는 바와 같이, 기존의 안정화제인 아스코르브산 나트륨의 양을 2배 늘려도 6시간 경과 후의 방사화학적 순도가 93.00%로 소폭 상승하는데 그쳤음을 확인할 수 있었다.

[159]

[160] 실시예 3. 방사화학적 순도 감소 원인 확인

[161] 실시예 1과 동일한 방법으로 [ $^{18}\text{F}$ ]PI-2620을 방사화학적 순도 100%의 화합물로 얻었다. 방사화학적 순도 감소의 원인을 확인하기 위하여, 3가지의 제제화 조건 (조건 1: 에탄올과 주사용수(제제화 조성: 에탄올 10%); 조건 2: 에탄올과 인산 완충액(제제화 조성: 2 nM 인산완충액 및 에탄올 10%); 조건 3: 에탄올과 2배의 인산완충액(제제화 조성: 4 nM 인산완충액 및 에탄올 10%)) 및 40°C의 온도에서 0시간, 2시간, 4시간 및 6시간 경과 시 마다 실시예 1과 동일한 방법으로 HPLC(고성능 액체크로마토그래피)를 이용하여 상기 방사성 의약 조성물의 방사화학적 순도를 측정하였다.

[162]

[표3]

| 안정화제 |            | 에탄올<br>(조건 1) | 에탄올 + 인산완충액<br>( $\text{H}_3\text{PO}_4 + \text{NaH}_2\text{PO}_4$ )<br>(조건 2) | 에탄올 + 2x<br>인산완충액<br>( $\text{H}_3\text{PO}_4 + \text{NaH}_2\text{PO}_4$ )<br>(조건 3) |
|------|------------|---------------|--------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|
| 0hr  | Purity     | 98.93         | 100                                                                            | 99.34                                                                                |
|      | PH (paper) | 6             | 6                                                                              | 6                                                                                    |
| 2hr  | Purity     | 99.64         | 96.30                                                                          | 94.24                                                                                |
|      | PH (paper) | 6             | 6                                                                              | 6                                                                                    |
| 4hr  | Purity     | 99.09         | 94.80                                                                          | 90.54                                                                                |
|      | PH (paper) | 6             | 6                                                                              | 6                                                                                    |
| 6hr  | Purity     | 98.75         | 90.80                                                                          | 85.33                                                                                |
|      | PH (paper) | 6             | 6                                                                              | 6                                                                                    |

[163]

[164] 표 3에서 보는 바와 같이, [ $^{18}\text{F}$ ]PI-2620이 에탄올과 주사용수로 제제화가 되었을 때는 초기 방사화학적 순도가 6시간까지 잘 유지되어 화합물의 특성으로 고온에서 분해가 되는 것이 아님을 확인할 수 있었다.

[165] 또한, pH 조절제( $\text{H}_3\text{PO}_4$ ,  $\text{NaH}_2\text{PO}_4$ )를 첨가한 경우에는 6시간 경과 후의 방사화학적 순도가 90.80%로 감소하였으며, 함유량을 두 배로 늘린 경우에는 85.33%까지 감소하여 방사성 분해가 가속되는 것을 확인할 수 있었다.

[166]

[167] 실시예 4. 신규 안정화제의 안정화 효과 평가

[168] 실시예 1과 동일한 방법으로 [ $^{18}\text{F}$ ]PI-2620을 방사화학적 순도 98% 이상의 화합물로 얻었다. 에탄올과 주사용수에 신규 안정화제로서 비타민 B1(VB1), 비타민 B6(VB6), 비타민 B8(VB8), 비타민 B10(VB10) 또는 비타민 B12(VB12)(제제화 조성: 에탄올 10% 및 비타민 50 mg/mL의 용량)를 추가하여 40°C의 온도에서 0시간, 2시간, 4시간 및 6시간 경과 시 마다 실시예 1과 동일한 방법으로 HPLC(고성능 액체크로마토그래피)를 이용하여 상기 방사성 의약 조성물의 방사화학적 순도를 측정하였다. 대조군으로는 비타민 B를 포함하지 않는 제제를 사용하였다.

[169]

[표4]

| 안정화제 |            | Control | VB1   | VB6   | VB8   | VB10  | VB12  |
|------|------------|---------|-------|-------|-------|-------|-------|
| 0hr  | Purity     | 98.93   | 98.92 | 99.16 | 98.92 | 99.15 | 98.33 |
|      | PH (paper) | 6       | 8     | 8     | 6     | 7     | 6     |
| 2hr  | Purity     | 99.64   | 98.97 | 99.2  | 99.14 | 98.71 | 98.99 |
|      | PH (paper) | 6       | 7     | 7     | 6     | 6     | 7.5   |
| 4hr  | Purity     | 99.09   | 99.1  | 99.15 | 98.8  | 98.83 | 98.7  |
|      | PH (paper) | 6       | 7     | 7     | 6     | 7     | 6.5   |
| 6hr  | Purity     | 98.94   | 98.94 | 99.04 | 98.2  | 98.73 | 98.29 |
|      | PH (paper) | 6       | 7     | 7     | 6     | 7     | 6.5   |

[170]

[171] 표 4에서 보는 바와 같이, [ $^{18}\text{F}$ ]PI-2620이 에탄올과 주사용수로 제제화가 되었을 때와 동일하게 5종의 비타민을 추가하였을 때도 초기 방사화학적 순도가 6시간까지 잘 유지됨을 확인할 수 있었다.

[172]

[173] 실시예 5. 신규 안정화제의 안정화 효과 평가

[174] 실시예 1과 동일한 방법으로 [ $^{18}\text{F}$ ]PI-2620을 방사화학적 순도 98% 이상의 화합물로 얻었으며, 에탄올 및 인산완충액으로 제제화(제제화 조성: 2 nM 인산완충액 및 에탄올 10%)하였다. 신규 안정화제로 비타민 B1(VB1), 비타민 B6(VB6), 비타민 B8(VB8) 또는 비타민 B10(VB10)을 50 mg/mL의 용량으로 추가하여 40°C의 온도에서 0시간, 2시간, 4시간 및 6시간 경과 시 마다 실시예 1과 동일한 방법으로 HPLC(고성능 액체크로마토그래피)를 이용하여 상기 방사성의약 조성물의 방사화학적 순도를 측정하였다. 대조군으로는 동일 용량의 에탄올 및 인산완충액에 아스코르브산 나트륨을 추가한 제제를 사용하였다.

[175]

[표5]

| 안정화제 |            | Control | VB1   | VB6   | VB8   | VB10  |
|------|------------|---------|-------|-------|-------|-------|
| 0hr  | Purity     | 99.05   | 98.79 | 98.74 | 98.06 | 98.01 |
|      | PH (paper) | 6       | 5     | 5     | 6     | 6     |
| 2hr  | Purity     | 95.53   | 98.46 | 98.25 | 95.43 | 94.44 |
|      | PH (paper) | 6       | 5.5   | 5     | 6     | 6     |
| 4hr  | Purity     | 93.77   | 98.97 | 97.78 | 92.46 | 91.25 |
|      | PH (paper) | 6       | 5.5   | 5     | 6     | 6     |
| 6hr  | Purity     | 90.04   | 98.94 | 97.33 | 87.76 | 86.09 |
|      | PH (paper) | 6       | 5.5   | 5     | 6     | 6     |

[176]

[177] 표 5에서 보는 바와 같이, [ $^{18}\text{F}$ ]PI-2620이 아스코르브산 나트륨 및 인산완충액을 포함할 경우, 90.04%까지 순도가 감소하였고, 비타민 B8(VB8)과 비타민 B10(VB10)의 경우에는 추가하였을 때, 오히려 소폭 감소하여 6시간째 각각 87.76% 와 86.09%로 90% 이하의 결과를 확인할 수 있었다.

[178]

비타민 B1(VB1)과 비타민 B6(VB6)를 안정화제로 사용한 경우에는 40°C의 고온 조건에서 6시간 경과하더라도 각각 98.94% 및 97.33%의 방사화학적 순도를 나타낸 바, 상기 비타민 B군 화합물이 고온에서의 방사능 분해를 막을 수 있음을 확인할 수 있었다.

[179]

[180] 실시예 6. 비타민 B 화합물의 함량에 따른 방사화학적 순도 확인

[181] 상기 실시예 5에서 비타민 B1(VB1) 및 B6(VB6)의 화합물을 0.78 mg/ml의 농도가 되도록 용해시킨 것을 제외하고는 동일하게 방사성 의약 조성물을 얻었으며, 이에 대한 방사화학적 순도를 측정하여 하기 표 6에 나타내었다.

[182]

[표6]

| 안정 화제 |            | VB1   | VB6   |
|-------|------------|-------|-------|
| 0hr   | Purity     | 99.66 | 99.31 |
|       | PH (paper) | 6     | 6     |
| 2hr   | Purity     | 99.21 | 98.32 |
|       | PH (paper) | 6     | 6     |
| 4hr   | Purity     | 97.63 | 94.4  |
|       | PH (paper) | 6     | 6     |
| 6hr   | Purity     | 97.12 | 92.17 |
|       | PH (paper) | 6     | 6     |

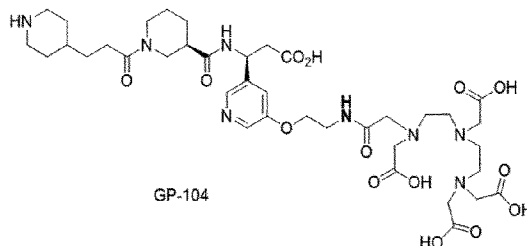
[183]

[184] 표 6에서 보는 바와 같이, 낮은 농도의 안정화제가 포함되어도 높은 방사화학적 순도가 나타났으며, 특히 비타민 B1을 포함하는 경우에는 0.78 mg/ml의 저농도에서도 97.12%의 높은 방사화학적 순도를 나타내는 것을 확인할 수 있었다.

[185]

[186] 실시예 7.  $^{99m}\text{Tc}$  표지 방사성 의약품(GP-104) 포함 제제의 제조(시스테인 포함)

[187]



[188] GP-104 0.1 mg,  $\text{SnCl}_2$  15  $\mu\text{g}$  및 시스테인 20  $\mu\text{g}$ (165 nmol)을 포함하는 동결 건조 바이알에  $\text{Tc-}^{99m}$ 을 2 mL 적가하여 상온에서 10분 방치하고 NaOH 용액을 이용하여 pH 7로 맞춰 반응을 종결하였으며, 표지 순도는 HPLC(분석조건: Luna C18 250x4.6mm, 인산완충액:아세트니트릴(100:0, 0-5 분; 80:20, 5-10 분; 80:20, 17 분; 100:0, 17.1분; 100:0. 20분), 1.0 mL/min, UV=280 nm)를 이용하여 확인하였다.

[189]

[190] 실시예 8.  $^{99m}\text{Tc}$  표지 방사성 의약품(GP-104) 포함 제제의 산성, 염기성 조건에서의 안정성 평가

[191] 실시예 7의 용액에 HCl과 NaOH를 추가로 적가하여 용액의 최종 pH를 산성(pH 5.5) 및 염기성(pH 8.5)조건에서 안정성 평가를 수행하였으며, 표지 순도는 실시예 7과 동일한 방법으로 HPLC를 이용하여 확인하였다.

[192]

[표7]

|       | pH 5.5 | pH 7  | pH 8.5 |
|-------|--------|-------|--------|
| 0 h r | 95.26  | 95.26 | 95.26  |
| 2 hr  | 91.45  | 91.19 | 79.83  |
| 4 hr  | 89.28  | 91.61 | 51.77  |

[193] 표 7에서 보는 바와 같이, 165 nmol의 시스테인을 포함하는 용액에서는 pH 7에서는 4시간까지 방사화학적 순도를 90% 이상 유지할 수 있었으나, 산성조건에서는 4시간째, 90% 이하의 방사화학적 순도를 보였으며, 염기성 조건에서는 2시간째부터 80% 이하의 방사화학적 순도를 보임을 확인하였다.

[194]

[195] 실시예 9.  $^{99m}\text{Tc}$  표지 방사성 의약품(GP-104) 포함 제제의 제조(시스테인 및 VB1 포함)

[196] 방사성 의약품 GP-104 0.1 mg,  $\text{SnCl}_2$  15  $\mu\text{g}$ , 시스테인 10  $\mu\text{g}$ (82.5 nmol) 및 VB1 22  $\mu\text{g}$ (82.5 nmol)을 포함하는 동결건조 바이알에 Tc-99m을 2 mL 적가하여 상온에서 10분 동안 방치하고, NaOH 용액을 이용하여 pH 7로 맞춰 반응을 종결한 후 표지 순도를 실시예 7과 동일한 방법으로 HPLC를 이용하여 확인하였다.

[197]

[198] 실시예 10.  $^{99m}\text{Tc}$  표지 방사성 의약품(GP-104) 포함 제제의 산성 및 염기성 조건에서의 안정성 평가

[199] 실시예 9의 용액에 HCl과 NaOH를 추가로 적가하여 용액의 최종 pH를 산성(pH 5.5) 및 염기성(pH 8.5) 조건으로 만든 다음 안정성 평가를 수행하였으며, 표지 순도는 실시예 7과 동일한 방법으로 HPLC를 이용하여 확인하였다.

[200] [표8]

|      | pH 5.5 | pH 7.0 | pH 8.5 |
|------|--------|--------|--------|
| 0 hr | 100    | 100    | 100    |
| 2 hr | 92.72  | 98.63  | 83.08  |
| 4 hr | 91.20  | 98.18  | 80.97  |

[201]

[202] 표 8에서 보는 바와 같이, 실시예 7의 절반에 해당하는 시스테인과 동일 물수의 VB1을 포함하는 용액에서는 pH 7에서는 4시간까지 방사화학적 순도를 98% 이상으로 고순도를 유지할 수 있었으며, 산성 조건에서도 4시간째까지 90% 이상의 방사화학적 순도를 보였으나, 염기성 조건에서는 2시간째부터 4시간째까지 80% 정도의 방사화학적 순도를 보임을 확인하였다.

[203]

[204] 실시예 11.  $^{99m}\text{Tc}$  표지 방사성 의약품 (GP-104) 포함 제제의 제조(시스테인 및

**VB6 포함)**

[205] GP- 104 0.1 mg,  $\text{SnCl}_2$  15  $\mu\text{g}$ , 시스테인 10  $\mu\text{g}$ (82.5 nmol) 및 VB6 17  $\mu\text{g}$ (82.5 nmol)을 포함하는 동결건조 바이알에 Tc-99m을 2 mL 적가하여 상온에서 10분 동안 방치하고, NaOH 용액을 이용하여 pH 7로 맞춰 반응을 종결시킨 후 표지 순도는 실시예 7과 동일한 방법으로 HPLC를 이용하여 확인하였다.

[206]

[207] 실시예 12.  $^{99\text{m}}\text{Tc}$  표지 방사성 의약품(GP-104) 포함 제제의 산성 및 염기성 조건에서의 안정성 평가

[208] 실시예 11의 용액에 HCl과 NaOH를 추가로 적가하여 용액의 최종 pH를 산성(pH 5.5) 및 염기성(pH 8.5)조건에서 안정성 평가를 수행하였으며, 표지 순도는 실시예 7과 동일한 방법으로 HPLC를 이용하여 확인하였다.

[209] [표9]

|      | pH 5.5 | pH 7.0 | pH 8.5 |
|------|--------|--------|--------|
| 0 hr | 97.24  | 97.24  | 97.24  |
| 2 hr | 90.29  | 95.61  | 95.61  |
| 4 hr | 90.65  | 96.25  | 91.19  |

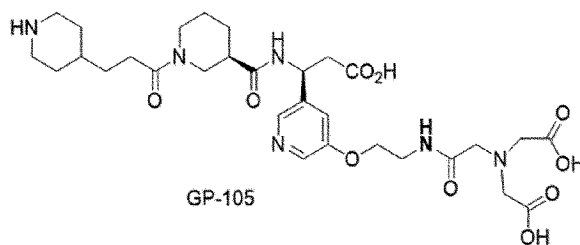
[210]

[211] 표 9에서 보는 바와 같이, 실시예 7의 절반에 해당하는 시스테인과 동일 몰수의 VB6을 포함하는 용액에서는 pH 7에서는 4시간까지 방사화학적 순도를 96% 이상으로 고순도를 유지할 수 있었으며, 산성조건 및 염기성 조건에서도 4시간째까지 90% 이상의 방사화학적 순도를 보임을 확인하였다.

[212]

[213] 실시예 13.  $^{99\text{m}}\text{Tc}$  표지 방사성 의약품(GP-105) 포함 제제의 제조(시스테인 포함)

[214]



[215] GP-105 0.1 mg,  $\text{SnCl}_2$  15  $\mu\text{g}$  및 시스테인 20  $\mu\text{g}$ (165 nmol) 을 포함하는 동결건조 바이알에 Tc-99m을 2 mL 적가하여 상온에서 10분 방치하고 NaOH 용액을 이용하여 pH 7로 맞춰 반응을 종결하였으며, 표지 순도는 실시예 7과 동일한 방법으로 HPLC를 이용하여 확인하였다.

[216]

[217] 실시예 14.  $^{99\text{m}}\text{Tc}$  표지 방사성 의약품(GP-105) 포함 제제의 산성, 염기성 조건에서의 안정성 평가

[218] 실시예 13의 용액에 HCl과 NaOH를 추가로 적가하여 용액의 최종 pH를

산성(pH 5.5) 및 염기성(pH 8.5) 조건에서 안정성 평가를 수행하였으며, 표지 순도는 실시예 7과 동일한 방법으로 HPLC를 이용하여 확인하였다.

[219] [표10]

|      | pH 5.5 | pH 7  | pH 8.5 |
|------|--------|-------|--------|
| 0 hr | 100    | 100   | 100    |
| 2 hr | 85.49  | 94.88 | 50.64  |
| 4 hr | 82.11  | 85.55 | 23.98  |

[220] 표 10에서 보는 바와 같이, 165 nmol의 시스테인을 포함하는 용액에서는 pH 7에서는 2시간까지 방사화학적 순도를 90% 이상 유지할 수 있었으며, 산성조건에서는 2시간째부터 90% 이하의 방사화학적 순도를 보였고, 염기성조건에서는 2시간째부터 50%, 4시간째는 23% 정도로 매우 낮은 방사화학적 순도를 보임을 확인하였다.

[221]

[222] 실시예 15.  $^{99m}\text{Tc}$  표지 방사성 의약품(GP-105) 포함 제제의 제조(시스테인 및 VB1 포함)

[223] GP-105 0.1 mg,  $\text{SnCl}_2$  15  $\mu\text{g}$ , 시스테인 10  $\mu\text{g}$ (82.5 nmol) 및 VB1 22  $\mu\text{g}$ (82.5 nmol)을 포함하는 동결건조 바이알에 Tc-99m을 2 mL 적가하여 상온에서 10분 동안 방치하고, NaOH 용액을 이용하여 pH 7로 맞춰 반응을 종결시킨 후 표지 순도를 실시예 7과 동일한 방법으로 HPLC를 이용하여 확인하였다.

[224]

[225] 실시예 16.  $^{99m}\text{Tc}$  표지 방사성 의약품(GP-105) 포함 제제의 산성 및 염기성 조건에서의 안정성 평가

[226] 실시예 15의 용액에 HCl과 NaOH를 추가로 적가하여 용액의 최종 pH를 산성(pH 5.5) 및 염기성(pH 8.5) 조건에서 안정성 평가를 수행하였으며, 표지 순도는 실시예 7과 동일한 방법으로 HPLC를 이용하여 확인하였다.

[227] [표11]

|      | pH 5.5 | pH 7  | pH 8.5 |
|------|--------|-------|--------|
| 0 hr | 100    | 100   | 100    |
| 2 hr | 100    | 100   | 94.13  |
| 4 hr | 98.63  | 94.88 | 90.17  |

[228]

[229] 표 11에서 보는 바와 같이, 실시예 13의 절반에 해당하는 시스테인과 동일 물수의 VB1을 포함하는 용액에서는 pH 7에서는 4시간까지 방사화학적 순도를 94% 이상의 순도를 유지할 수 있었으며, 산성조건에서는 4시간째까지 98% 이상의 높은 방사화학적 순도를 보였고, 염기성조건에서도 4시간째까지 90%

이상의 방사화학적 순도를 보임을 확인하였다.

[230]

[231] 실시예 17.  $^{99m}\text{Tc}$  표지 방사성 의약품(GP-105) 포함 제제의 제조(시스테인 및 VB6 포함)

[232] GP-105 0.1 mg,  $\text{SnCl}_2$  15  $\mu\text{g}$ , 시스테인 10  $\mu\text{g}$ (82.5 nmol) 및 VB6 17  $\mu\text{g}$ (82.5 nmol)을 포함하는 동결건조 바이알에  $\text{Tc-99m}$ 을 2 mL 적가하여 상온에서 10분 동안 방치하고 NaOH 용액을 이용하여 pH 7로 맞춰 반응을 종결시킨 후 표지 순도를 실시예 7과 동일한 방법으로 HPLC를 이용하여 확인하였다.

[233]

[234] 실시예 18.  $^{99m}\text{Tc}$  표지 방사성 의약품(GP-105) 포함 제제의 산성 및 염기성 조건에서의 안정성 평가

[235] 실시예 17의 용액에 HCl과 NaOH를 추가로 적가하여 용액의 최종 pH를 산성(pH 5.5) 및 염기성(pH 8.5) 조건에서 안정성 평가를 수행하였으며, 표지 순도는 실시예 7과 동일한 방법으로 HPLC를 이용하여 확인하였다.

[236] [표12]

|      | pH 5.5 | pH 7  | pH 8.5 |
|------|--------|-------|--------|
| 0 hr | 100    | 100   | 100    |
| 2 hr | 97.24  | 98.56 | 92.21  |
| 4 hr | 95.61  | 98.2  | 89.62  |

[237]

[238] 표 12에서 보는 바와 같이, 실시예 13의 절반에 해당하는 시스테인과 동일 물수의 VB6을 포함하는 용액에서는 pH 7에서는 4시간까지 방사화학적 순도를 98% 이상으로 고순도를 유지할 수 있었으며, 산성조건 에서도 4시간까지 95% 이상의 순도를 유지하였으나, 염기성조건에서는 4시간째 90% 이하의 방사화학적 순도를 보임을 확인하였다.

[239]

[240] 전술한 본 발명의 설명은 예시를 위한 것이며, 본 발명이 속하는 기술분야의 통상의 지식을 가진 자는 본 발명의 기술적 사상이나 필수적인 특징을 변경하지 않고서 다른 구체적인 형태로 쉽게 변형이 가능하다는 것을 이해할 수 있을 것이다. 그러므로 이상에서 기술한 실시예들은 모든 면에서 예시적인 것이며 한정적이 아닌 것으로 이해해야만 한다.

[241]

## 산업상 이용가능성

[242] 본 발명은 비타민 B 화합물을 유효성분으로 포함하는 방사성 의약품의 안정화용 조성물 및 이를 포함하는 방사성 의약 조성물에 관한 것으로, 비타민 B 화합물을 포함하여 상온뿐만 아니라, 고온에서도 방사성 화합물의 방사능

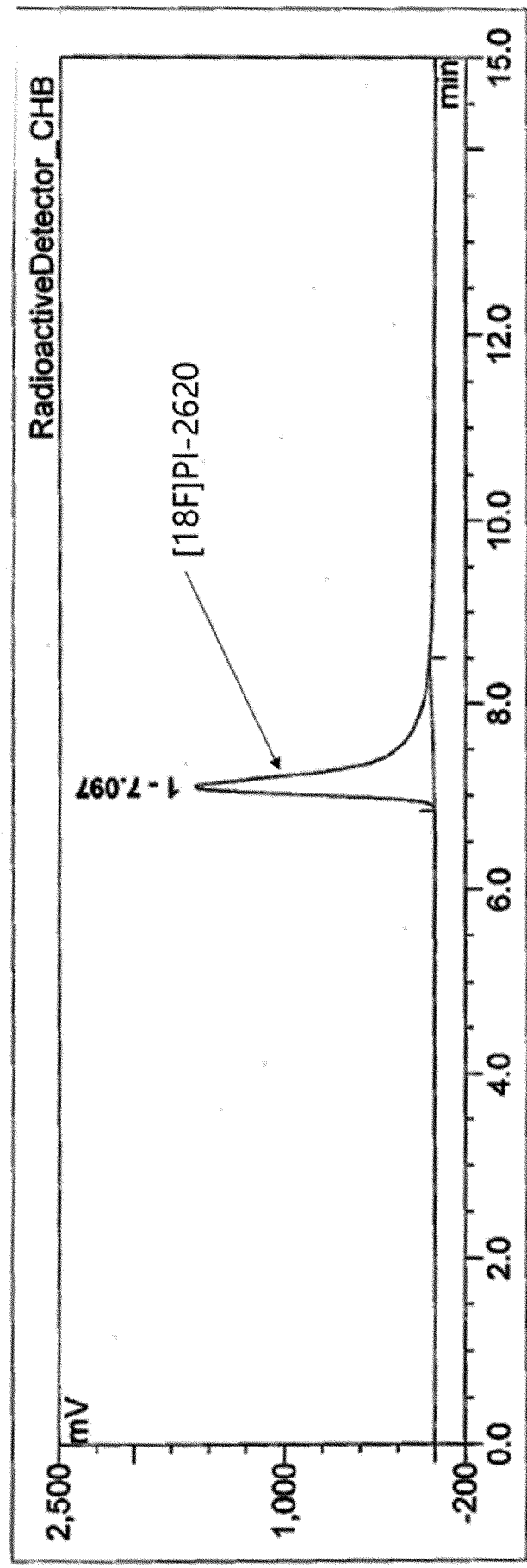
분해를 억제하여 방사화학적 순도를 안정화시킬 수 있어, 산업상 이용가능성이 있다.

## 청구범위

- [청구항 1]     비타민 B 화합물을 유효성분으로 포함하는, 방사성 의약품의 안정화용 조성물.
- [청구항 2]     제1항에 있어서,  
상기 비타민 B 화합물은 비타민 B1 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염인 것을 특징으로 하는, 조성물.
- [청구항 3]     제1항에 있어서,  
상기 비타민 B 화합물은 비타민 B6 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염인 것을 특징으로 하는, 조성물.
- [청구항 4]     제1항에 있어서,  
상기 방사성 의약품은  $^{18}\text{F}$ 로 표지된 화합물인 것을 특징으로 하는, 조성물.
- [청구항 5]     제1항에 있어서,  
상기 방사성 의약품은 금속성 방사성 동위원소로 표지된 화합물인 것을 특징으로 하는, 조성물.
- [청구항 6]     제5항에 있어서,  
상기 금속성 방사성 동위원소는 Ga-66, Ga-67, Ga-68, Cu-61, Cu-62, Cu-64, Cu-67, Pb-212, Bi-212, Pd-109, Y-86, Y-90, Co-55, Zr-89, Sr-83, Mn-52, As-72, Sc-44, At-211, Sc-47, In-111, Tc-99m, Lu-177, Ac-225 및 Bi-213으로 이루어진 군으로부터 선택되는 것을 특징으로 하는, 조성물.
- [청구항 7]     제1항에 있어서,  
상기 조성물은 방사성 의약품의 방사능 분해(radiolysis)를 억제 또는 지연시키는 것을 특징으로 하는, 조성물.
- [청구항 8]     제7항에 있어서,  
상기 방사능 분해는 방사성 의약품의 방사화학적 순도(radiochemical purity)로 측정되는 것을 특징으로 하는, 조성물.
- [청구항 9]     제1항에 있어서,  
상기 방사성 의약품은 pH 조절제를 포함하는 방사성 의약 조성물인 것을 특징으로 하는, 조성물.
- [청구항 10]    제9항에 있어서,  
상기 pH 조절제는 인산완충액인 것을 특징으로 하는, 조성물.
- [청구항 11]    제10항에 있어서,  
상기 인산완충액은  $\text{H}_3\text{PO}_4$ ,  $\text{NaH}_2\text{PO}_4$ ,  $\text{Na}_2\text{HPO}_4$ ,  $\text{Na}_3\text{PO}_4$ ,  $\text{KH}_2\text{PO}_4$ ,  $\text{K}_2\text{HPO}_4$ ,  $\text{K}_3\text{HPO}_4$ ,  $(\text{NH}_4)\text{H}_2\text{PO}_4$  및  $(\text{NH}_4)_2\text{HPO}_4$ 로 이루어진 군으로부터 선택되는 인산염인 것을 특징으로 하는, 조성물.
- [청구항 12]    방사성 의약품; 및  
상기 방사성 의약품의 안정화제로서 비타민 B 화합물을 포함하는, 방사성 의약 조성물.

- [청구항 13] 제12항에 있어서,  
상기 방사성 의약 조성물은 40°C의 온도, pH 5 내지 8의 조건에서 측정된 방사화학적 순도가 방사성 의약 조성물 제조 후 2 내지 6시간 동안 적어도 90%인 것을 특징으로 하는, 조성물.
- [청구항 14] 제12항에 있어서,  
상기 방사성 의약 조성물은 상온, pH 5.5 내지 7의 조건에서 측정된 방사화학적 순도가 방사성 의약 조성물 제조 후 2 내지 4시간 동안 적어도 90%인 것을 특징으로 하는, 조성물.
- [청구항 15] 제12항에 있어서,  
상기 안정화제는 전체 조성물 내 0.1 내지 100 mg/ml 농도로 포함되는 것을 특징으로 하는, 조성물.
- [청구항 16] 제12항에 있어서,  
상기 방사성 의약 조성물은 액상 제형 또는 동결건조 제형인 것을 특징으로 하는, 조성물.
- [청구항 17] 제16항에 있어서,  
상기 방사성 의약 조성물이 액상 제형인 경우, 상기 방사성 의약품은  $^{18}\text{F}$ 로 표시된 화합물인 것을 특징으로 하는, 조성물.
- [청구항 18] 제17항에 있어서,  
상기 방사성 의약 조성물은 pH 조절제를 추가적으로 포함하는 것을 특징으로 하는, 조성물.
- [청구항 19] 제16항에 있어서,  
상기 방사성 의약 조성물이 동결건조 제형인 경우, 상기 방사성 의약품은 금속성 방사성 동위원소로 표시된 화합물인 것을 특징으로 하는, 조성물.
- [청구항 20] 제19항에 있어서,  
상기 방사성 의약 조성물은 시스테인을 추가적으로 포함하는 것을 특징으로 하는, 조성물.
- [청구항 21] 비타민 B 화합물을 유효성분으로 포함하는 조성물의 방사성 의약품의 안정화 용도.
- [청구항 22] 비타민 B 화합물을 유효성분으로 포함하는 조성물의 방사성 의약품 안정화제를 생산하기 위한 용도.
- [청구항 23] 비타민 B 화합물을 유효성분으로 포함하는 안정화제를 방사성 의약품과 제제화하는 단계를 포함하는, 안정화된 방사성 의약품 조성물의 제조방법.

[도1]



## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/KR2021/000703

**A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER**

A61K 47/22(2006.01)i; A61K 47/02(2006.01)i; A61K 47/20(2006.01)i; A61K 51/12(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 47/22(2006.01); A61K 51/00(2006.01)

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) &amp; keywords: 비타민 B(vitamin B), 방사성(radiation), 방사성 의약품(radiopharmaceuticals), 표지(label)

**C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT**

| Category* | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages                                                                                                                                                                                     | Relevant to claim No.                  |
|-----------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------|
| X<br>Y    | HEINRICH, E. et al. Effect of vitamin B1 and mixtures of B1 with other vitamins on cytostatic efficiency of sanazole under irradiation. A study in vitro. Radiation Physics and Chemistry. 2003, vol. 67, pp. 487-492.<br>See abstract; and pages 487-488 and 490-492. | 1-2,12,15-16,21-23<br>3-11,13-14,17-20 |
| Y         | ALBARRAN, G. et al. Radiolysis of pyridoxine (vitamin B6) in aqueous solution under different conditions. Radiation Physics and Chemistry. 2008, vol. 77, pp. 605-611.<br>See abstract; and pages 605-606.                                                             | 3                                      |
| Y         | DAS, T. et al. Preparation and preliminary biological evaluation of a <sup>177</sup> Lu labeled sanazole derivative for possible use in targeting tumor hypoxia. Bioorg. Med. Chem. 2004, vol. 12, pp. 6077-6084.<br>See abstract; pages 6077 and 6079; and table 1.   | 4-11,13-14,17-20                       |
| A         | KR 10-2012-0017427 A (LANTHEUS MEDICAL IMAGING, INC.) 28 February 2012 (2012-02-28)<br>See entire document.                                                                                                                                                            | 1-23                                   |



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

“D” document cited by the applicant in the international application

“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

10 May 2021

Date of mailing of the international search report

10 May 2021

Name and mailing address of the ISA/KR

**Korean Intellectual Property Office**  
**Government Complex-Daejeon Building 4, 189 Cheongsaro, Seo-gu, Daejeon 35208**

Facsimile No. +82-42-481-8578

Authorized officer

Telephone No.

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

**PCT/KR2021/000703**

### C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

| Category* | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages             | Relevant to claim No. |
|-----------|------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|
| A         | KR 10-2006-0064049 A (BRACCO IMAGING S.P.A.) 12 June 2006 (2006-06-12)<br>See entire document. | 1-23                  |

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**  
**Information on patent family members**

International application No.

**PCT/KR2021/000703**

| Patent document<br>cited in search report |                 |   | Publication date<br>(day/month/year) | Patent family member(s) |                 |    | Publication date<br>(day/month/year) |
|-------------------------------------------|-----------------|---|--------------------------------------|-------------------------|-----------------|----|--------------------------------------|
| KR                                        | 10-2012-0017427 | A | 28 February 2012                     | AU                      | 2010-237040     | A1 | 08 December 2011                     |
|                                           |                 |   |                                      | AU                      | 2010-237040     | B2 | 03 December 2015                     |
|                                           |                 |   |                                      | AU                      | 2016-201367     | A1 | 24 March 2016                        |
|                                           |                 |   |                                      | AU                      | 2016-201367     | B2 | 23 November 2017                     |
|                                           |                 |   |                                      | CA                      | 2758883         | A1 | 21 October 2010                      |
|                                           |                 |   |                                      | CA                      | 2758883         | C  | 10 March 2020                        |
|                                           |                 |   |                                      | CN                      | 102458396       | A  | 16 May 2012                          |
|                                           |                 |   |                                      | CN                      | 102458396       | B  | 10 May 2017                          |
|                                           |                 |   |                                      | CN                      | 107261159       | A  | 20 October 2017                      |
|                                           |                 |   |                                      | CN                      | 107261159       | B  | 12 January 2021                      |
|                                           |                 |   |                                      | DK                      | 2419096         | T3 | 03 February 2020                     |
|                                           |                 |   |                                      | EP                      | 2419096         | A2 | 22 February 2012                     |
|                                           |                 |   |                                      | EP                      | 2419096         | B1 | 13 November 2019                     |
|                                           |                 |   |                                      | ES                      | 2770364         | T3 | 01 July 2020                         |
|                                           |                 |   |                                      | HK                      | 1245645         | A1 | 31 August 2018                       |
|                                           |                 |   |                                      | IL                      | 215823          | A  | 31 January 2012                      |
|                                           |                 |   |                                      | IL                      | 215823          | B  | 29 October 2015                      |
|                                           |                 |   |                                      | JP                      | 2012-524064     | A  | 11 October 2012                      |
|                                           |                 |   |                                      | JP                      | 5662416         | B2 | 28 January 2015                      |
|                                           |                 |   |                                      | KR                      | 10-1602992      | B1 | 11 March 2016                        |
|                                           |                 |   |                                      | KR                      | 10-2016-0030589 | A  | 18 March 2016                        |
|                                           |                 |   |                                      | US                      | 2012-0237445    | A1 | 20 September 2012                    |
|                                           |                 |   |                                      | US                      | 2018-0071411    | A1 | 15 March 2018                        |
|                                           |                 |   |                                      | US                      | 2020-0222562    | A1 | 16 July 2020                         |
|                                           |                 |   |                                      | US                      | 9687571         | B2 | 27 June 2017                         |
|                                           |                 |   |                                      | WO                      | 2010-120368     | A2 | 21 October 2010                      |
|                                           |                 |   |                                      | WO                      | 2010-120368     | A3 | 24 February 2011                     |
|                                           |                 |   |                                      | ZA                      | 201108351       | B  | 27 March 2019                        |
| KR                                        | 10-2006-0064049 | A | 12 June 2006                         | AU                      | 2004-259028     | A1 | 03 February 2005                     |
|                                           |                 |   |                                      | AU                      | 2004-259028     | B2 | 11 June 2009                         |
|                                           |                 |   |                                      | BR                      | PI0412824       | A  | 26 September 2006                    |
|                                           |                 |   |                                      | CA                      | 2526556         | A1 | 03 February 2005                     |
|                                           |                 |   |                                      | CA                      | 2526556         | C  | 25 September 2012                    |
|                                           |                 |   |                                      | CA                      | 2783275         | A1 | 03 February 2005                     |
|                                           |                 |   |                                      | CN                      | 1822861         | A  | 23 August 2006                       |
|                                           |                 |   |                                      | CN                      | 1822861         | C  | 17 September 2008                    |
|                                           |                 |   |                                      | EP                      | 1654005         | A2 | 10 May 2006                          |
|                                           |                 |   |                                      | IL                      | 172059          | A  | 11 February 2009                     |
|                                           |                 |   |                                      | JP                      | 2006-528644     | A  | 21 December 2006                     |
|                                           |                 |   |                                      | JP                      | 2012-158600     | A  | 23 August 2012                       |
|                                           |                 |   |                                      | JP                      | 5139678         | B2 | 06 February 2013                     |
|                                           |                 |   |                                      | KR                      | 10-1106533      | B1 | 20 January 2012                      |
|                                           |                 |   |                                      | RU                      | 2006105644      | A  | 10 August 2006                       |
|                                           |                 |   |                                      | SG                      | 144160          | A1 | 29 July 2008                         |
|                                           |                 |   |                                      | SG                      | 177216          | A1 | 30 January 2012                      |
|                                           |                 |   |                                      | US                      | 2007-0269375    | A1 | 22 November 2007                     |
|                                           |                 |   |                                      | US                      | 2011-0206606    | A1 | 25 August 2011                       |
|                                           |                 |   |                                      | US                      | 2012-0065365    | A1 | 15 March 2012                        |
|                                           |                 |   |                                      | WO                      | 2005-009393     | A2 | 03 February 2005                     |
|                                           |                 |   |                                      | WO                      | 2005-009393     | A3 | 07 April 2005                        |

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

### Information on patent family members

International application No.

**PCT/KR2021/000703**

| Patent document<br>cited in search report | Publication date<br>(day/month/year) | Patent family member(s) | Publication date<br>(day/month/year) |
|-------------------------------------------|--------------------------------------|-------------------------|--------------------------------------|
|                                           |                                      | ZA 200509666 B          | 25 October 2006                      |

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |                                                                                                                                                                                                                                             |                                               |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------|
| <b>A. 발명이 속하는 기술분류(국제특허분류(IPC))</b><br><b>A61K 47/22(2006.01)i; A61K 47/02(2006.01)i; A61K 47/20(2006.01)i; A61K 51/12(2006.01)i</b>                                                                                                                                                                                                                                          |                                                                                                                                                                                                                                             |                                               |
| <b>B. 조사된 분야</b><br>조사된 최소문헌(국제특허분류를 기재)<br>A61K 47/22(2006.01); A61K 51/00(2006.01)<br>조사된 기술분야에 속하는 최소문헌 이외의 문헌<br>한국등록실용신안공보 및 한국공개실용신안공보: 조사된 최소문헌란에 기재된 IPC<br>일본등록실용신안공보 및 일본공개실용신안공보: 조사된 최소문헌란에 기재된 IPC<br>국제조사에 이용된 전산 데이터베이스(데이터베이스의 명칭 및 검색어(해당하는 경우))<br>eKOMPASS(특허청 내부 검색시스템) & 키워드: 비타민 B(vitamin B), 방사성(radiation), 방사성 의약품(radiopharmaceuticals), 표지(label) |                                                                                                                                                                                                                                             |                                               |
| <b>C. 관련 문헌</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |                                                                                                                                                                                                                                             |                                               |
| 카테고리*                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | 인용문헌명 및 관련 구절(해당하는 경우)의 기재                                                                                                                                                                                                                  | 관련 청구항                                        |
| X<br>Y                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | HEINRICH, E. 등, 'Effect of vitamin B1 and mixtures of B1 with other vitamins on cytostatic efficiency of sanazole under irradiation. A study in vitro', Radiation Physics and Chemistry, 2003, 67권, 페이지 487-492<br>초록; 페이지 487-488, 490-492 | 1-2,12,15-16,21-23<br>3-11,13-14,17-20        |
| Y                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | ALBARRAN, G. 등, 'Radiolysis of pyridoxine (vitamin B6) in aqueous solution under different conditions', Radiation Physics and Chemistry, 2008, 77권, 페이지 605-611<br>초록; 페이지 605-606                                                          | 3                                             |
| Y                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | DAS, T. 등, 'Preparation and preliminary biological evaluation of a 177Lu labeled sanazole derivative for possible use in targeting tumor hypoxia', Bioorg. Med. Chem., 2004, 12권, 페이지 6077-6084<br>초록; 페이지 6077, 6079; 표 1                  | 4-11,13-14,17-20                              |
| A                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | KR 10-2012-0017427 A (렌티우스 메디컬 이베징, 인크.) 2012.02.28<br>전체 문헌                                                                                                                                                                                | 1-23                                          |
| A                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | KR 10-2006-0064049 A (브라코 이미징 에스.피.에이.) 2006.06.12<br>전체 문헌                                                                                                                                                                                 | 1-23                                          |
| <input type="checkbox"/> 추가 문헌이 C(계속)에 기재되어 있습니다. <input checked="" type="checkbox"/> 대응특허에 관한 별지를 참조하십시오.                                                                                                                                                                                                                                                                    |                                                                                                                                                                                                                                             |                                               |
| * 인용된 문헌의 특별 카테고리:<br>"A" 특별히 관련이 없는 것으로 보이는 일반적인 기술수준을 정의한 문헌<br>"D" 본 국제출원에서 출원인이 인용한 문헌<br>"E" 국제출원일보다 빠른 출원일 또는 우선일을 가지나 국제출원일 이후에 공개된 선출원 또는 특허 문헌<br>"L" 우선권 주장에 의문을 제기하는 문헌 또는 다른 인용문헌의 공개일 또는 다른 특별한 이유(이유를 명시)를 밝히기 위하여 인용된 문헌<br>"O" 구두 개시, 사용, 전시 또는 기타 수단을 언급하고 있는 문헌<br>"P" 우선일 이후에 공개되었으나 국제출원일 이전에 공개된 문헌                                                      |                                                                                                                                                                                                                                             |                                               |
| 국제조사의 실제 완료일<br><b>2021년05월10일(10.05.2021)</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |                                                                                                                                                                                                                                             | 국제조사보고서 발송일<br><b>2021년05월10일(10.05.2021)</b> |
| ISA/KR의 명칭 및 우편주소<br>대한민국 특허청<br>(35208) 대전광역시 서구 청사로 189, 4동 (둔산동, 정부대전청사)<br>팩스 번호 +82-42-481-8578                                                                                                                                                                                                                                                                          |                                                                                                                                                                                                                                             | 심사관<br>정다원<br>전화번호 +82-42-481-5373            |

| 국제조사보고서에서<br>인용된 특허문헌 | 공개일        | 대응특허문헌               | 공개일        |
|-----------------------|------------|----------------------|------------|
| KR 10-2012-0017427 A  | 2012/02/28 | AU 2010-237040 A1    | 2011/12/08 |
|                       |            | AU 2010-237040 B2    | 2015/12/03 |
|                       |            | AU 2016-201367 A1    | 2016/03/24 |
|                       |            | AU 2016-201367 B2    | 2017/11/23 |
|                       |            | CA 2758883 A1        | 2010/10/21 |
|                       |            | CA 2758883 C         | 2020/03/10 |
|                       |            | CN 102458396 A       | 2012/05/16 |
|                       |            | CN 102458396 B       | 2017/05/10 |
|                       |            | CN 107261159 A       | 2017/10/20 |
|                       |            | CN 107261159 B       | 2021/01/12 |
|                       |            | DK 2419096 T3        | 2020/02/03 |
|                       |            | EP 2419096 A2        | 2012/02/22 |
|                       |            | EP 2419096 B1        | 2019/11/13 |
|                       |            | ES 2770364 T3        | 2020/07/01 |
|                       |            | HK 1245645 A1        | 2018/08/31 |
|                       |            | IL 215823 A          | 2012/01/31 |
|                       |            | IL 215823 B          | 2015/10/29 |
|                       |            | JP 2012-524064 A     | 2012/10/11 |
|                       |            | JP 5662416 B2        | 2015/01/28 |
|                       |            | KR 10-1602992 B1     | 2016/03/11 |
|                       |            | KR 10-2016-0030589 A | 2016/03/18 |
|                       |            | US 2012-0237445 A1   | 2012/09/20 |
|                       |            | US 2018-0071411 A1   | 2018/03/15 |
|                       |            | US 2020-0222562 A1   | 2020/07/16 |
|                       |            | US 9687571 B2        | 2017/06/27 |
|                       |            | WO 2010-120368 A2    | 2010/10/21 |
|                       |            | WO 2010-120368 A3    | 2011/02/24 |
|                       |            | ZA 201108351 B       | 2019/03/27 |
| KR 10-2006-0064049 A  | 2006/06/12 | AU 2004-259028 A1    | 2005/02/03 |
|                       |            | AU 2004-259028 B2    | 2009/06/11 |
|                       |            | BR PI0412824 A       | 2006/09/26 |
|                       |            | CA 2526556 A1        | 2005/02/03 |
|                       |            | CA 2526556 C         | 2012/09/25 |
|                       |            | CA 2783275 A1        | 2005/02/03 |
|                       |            | CN 1822861 A         | 2006/08/23 |
|                       |            | CN 1822861 C         | 2008/09/17 |
|                       |            | EP 1654005 A2        | 2006/05/10 |
|                       |            | IL 172059 A          | 2009/02/11 |
|                       |            | JP 2006-528644 A     | 2006/12/21 |
|                       |            | JP 2012-158600 A     | 2012/08/23 |
|                       |            | JP 5139678 B2        | 2013/02/06 |
|                       |            | KR 10-1106533 B1     | 2012/01/20 |
|                       |            | RU 2006105644 A      | 2006/08/10 |
|                       |            | SG 144160 A1         | 2008/07/29 |
|                       |            | SG 177216 A1         | 2012/01/30 |
|                       |            | US 2007-0269375 A1   | 2007/11/22 |
|                       |            | US 2011-0206606 A1   | 2011/08/25 |
|                       |            | US 2012-0065365 A1   | 2012/03/15 |
|                       |            | WO 2005-009393 A2    | 2005/02/03 |
|                       |            | WO 2005-009393 A3    | 2005/04/07 |

국제조사보고서에서  
인용된 특허문헌

공개일

대응특허문헌

공개일

ZA 200509666 B

2006/10/25