

(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2019-0128824

(43) 공개일자 2019년11월19일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)

C07F 15/00 (2006.01) A61K 31/28 (2006.01)

A61P 25/28 (2006.01)

(52) CPC특허분류

C07F 15/0033 (2013.01)

A61K 31/28 (2013.01)

(21) 출원번호 10-2018-0053007

(22) 출원일자 2018년05월09일

심사청구일자 2018년05월09일

(71) 출원인

울산과학기술원

울산광역시 울주군 언양읍 유니스트길 50

(72) 발명자

권태혁

울산광역시 울주군 언양읍 유니스트길 50

임미희

울산광역시 울주군 언양읍 유니스트길 50

(뒷면에 계속)

(74) 대리인

특허법인 무한

전체 청구항 수 : 총 21 항

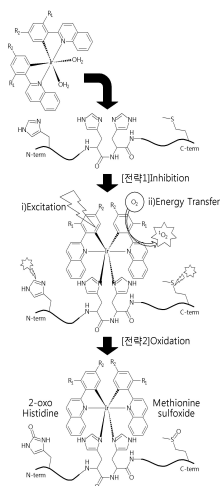
(54) 발명의 명칭 이리듐 복합체, 이리듐 복합체를 포함하는 조성물 및 이의 용도

(57) 요약

본 발명은, 하기의 화학식 1로 표시되는 화합물인 이리듐 복합체, 이리듐 복합체를 포함하는 조성물 및 이의 용

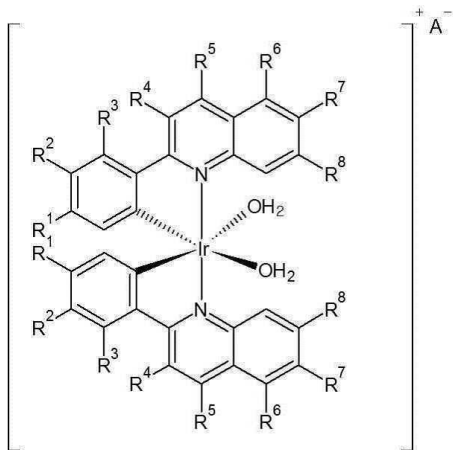
(뒷면에 계속)

대표도 - 도1



도에 관한 것이다.

[화학식 1]



(여기서, R¹ 내지 R⁸ 및 A는 청구항 제1항에서 정의된 바와 같다.)

(52) CPC특허분류

A61P 25/28 (2018.01)

(72) 발명자

남정승

울산광역시 울주군 언양읍 유니스트길 50

강주혜

울산광역시 울주군 언양읍 유니스트길 50

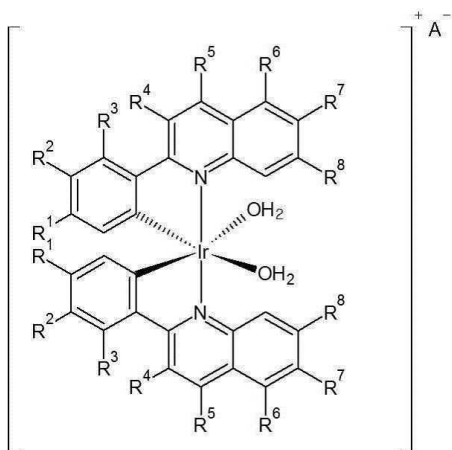
명세서

청구범위

청구항 1

하기의 화학식 1로 표시되는, 이리듐 복합체.

[화학식 1]



(여기서, R^1 내지 R^8 은, 각각, 수소, 할로젠, 아미드, 시아노, 하이드록실, 니트로, 아실, 탄소수 1 내지 30의 직쇄 또는 분지쇄 알킬, 탄소수 2 내지 30의 직쇄 또는 분지쇄 알케닐, 탄소수 2 내지 30의 직쇄 또는 분지쇄 알키닐, 탄소수 1 내지 30의 알콕시, 탄소수 1 내지 30의 알킬카보닐 및 탄소수 2 내지 20의 아릴에서 선택되고,

A는 할로젠, BF_4 , BPh_4 , PF_6 , PCl_6 , OAc, OTf, NO_3 , ClO_4 , SO_4 , SCN, SbF_6 및 NTf_2 에서 선택된다.)

청구항 2

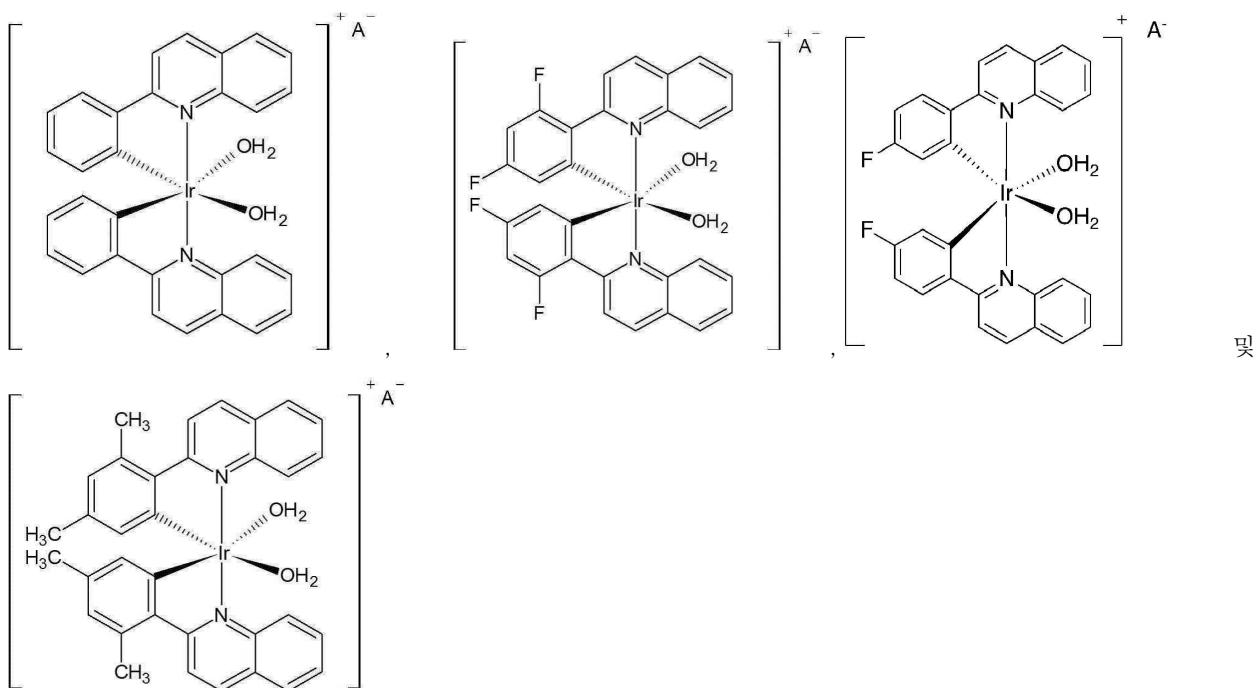
제1항에 있어서,

상기 R^1 내지 R^8 은, 각각, 수소, 할로젠, 탄소수 1 내지 10 직쇄 또는 분지쇄 알킬, 탄소수 2 내지 10의 직쇄 또는 분지쇄 알케닐 및 탄소수 2 내지 10의 직쇄 또는 분지쇄 알키닐에서 선택되고, 상기 A는 할로젠 또는 OTf인 것인, 이리듐 복합체.

청구항 3

제1항에 있어서,

상기 이리듐 복합체는, 하기의 화합물 군에서 선택되는 하나 이상을 포함하는 것인, 이리듐 복합체.



(여기서, 상기 A는 할로젠 또는 OTf이다.)

청구항 4

제1항에 있어서,

상기 이리듐 복합체는, 아밀로이드 베타 펩타이드의 히스티딘 잔기에 결합하고, 발광특성을 갖는 것인, 이리듐 복합체.

청구항 5

제1항에 있어서,

상기 이리듐 복합체는, 아밀로이드 베타 펩타이드의 히스티딘 잔기에 결합하고, 아밀로이드 베타 펩타이드와 금속이온종의 결합을 억제하는 것인, 이리듐 복합체.

청구항 6

제1항에 있어서,

상기 이리듐 복합체는, 아밀로이드 베타 펩타이드의 히스티딘 잔기에 결합하고, 빛 에너지의 조사에 의해 활성 산소를 생성하여, 아밀로이드 베타 펩타이드를 산화시키는 것인, 이리듐 복합체.

청구항 7

제1항에 있어서,

상기 이리듐 복합체는, 아밀로이드 베타 펩타이드의 히스티딘 잔기에 결합하고, 빛 에너지의 조사에 의해 활성 산소를 생성하여, 아밀로이드 베타 펩타이드의 응집 구조 또는 섬유화를 파괴하는 것인, 이리듐 복합체.

청구항 8

제1항의 이리듐 복합체를 포함하는 유효 성분; 및
약제학적으로 허용되는 담체;
를 포함하는,
조성물.

청구항 9

제8항에 있어서,
상기 조성물은, 아밀로이드 베타 펩타이드의 응집된 정도를 조절하는 것인, 조성물.

청구항 10

제8항에 있어서,
상기 조성물은, 치매의 예방 또는 치료용인 것인, 조성물.

청구항 11

제8항에 있어서,
상기 조성물은, 아밀로이드 베타 펩타이드의 응집체 또는 섬유화의 이미징에 사용되는 것인, 조성물.

청구항 12

제8항에 있어서,
상기 조성물은, 광역동 치료용인 것인, 조성물.

청구항 13

제1항의 이리듐 복합체와 아밀로이드 베타 펩타이드를 접촉시키는 단계;
및 상기 접촉시키는 단계 이후에 광 조사하는 단계;
를 포함하는,
이리듐 복합체를 이용한 아밀로이드 베타 펩타이드 응집 조절 방법.

청구항 14

제8항의 조성물을 대상체에 투여하는 단계;
상기 조성물이 대상체의 목표 세포 내에 축적되도록 소정의 시간을 허용하는 단계; 및
상기 대상체의 목표 세포에 빛 에너지를 조사하는 단계;
를 포함하는,

광역동 치료 방법.

청구항 15

제14항에 있어서,

상기 광역동 치료 방법은, 아밀로이드 베타 펩타이드의 응집 또는 섬유화를 억제하고 파괴하는 것인, 광역동 치료 방법.

청구항 16

제14항에 있어서,

상기 광역동 치료 방법은, 치매 예방 또는 치료용인 것인, 광역동 치료 방법.

청구항 17

제14항에 있어서,

상기 조사하는 단계는, 0.001 J/cm^2 이상의 빛 에너지를 1초 이상 동안 조사하는 것인, 광역동 치료 방법.

청구항 18

제14항에 있어서,

상기 투여하는 단계는, 경구적 또는 비경구적 방법으로 투여하는 것인, 광역동 치료 방법.

청구항 19

제8항의 조성물을 대상체에 투여하는 단계;를 포함하는, 치매의 예방 또는 치료 방법.

청구항 20

제8항의 조성물을 대상체에 투여하는 단계;

상기 조성물이 대상체의 목표 세포 내에 축적되도록 소정의 시간을 허용하는 단계; 및

상기 대상체의 목표 세포에 빛 에너지를 조사하여 발광 이미지를 측정하는 단계;

를 포함하는,

아밀로이드 베타 펩타이드 응집체 또는 섬유화의 이미징 방법.

청구항 21

제8항의 조성물을 대상체에 투여하는 단계;

상기 투여하는 조성물이 대상체의 목표 세포 내에 축적될 때까지 소정의 시간을 허용하는 단계;

상기 대상체의 목표 세포 부위에 빛 에너지를 조사하여 발광 이미지를 측정하는 단계; 및

상기 발광 이미지를 통하여 아밀로이드 베타 펩타이드의 응집된 정도 또는 섬유화 정도를 진단하는 단계;

를 포함하는,
치매 진단 방법.

발명의 설명

기술 분야

[0001] 본 발명은, 이리듐 복합체, 이리듐 복합체를 포함하는 조성물 및 이의 용도에 관한 것이다.

배경 기술

[0002] 알츠하이머병은 치매를 일으키는 가장 흔한 퇴행성 뇌질환이며, 서서히 발병하여 기억력을 포함한 인지기능의 악화가 점진적으로 진행되는 병이다. 수많은 제약사들이 알츠하이머형 치매와 파킨슨 병 신약 개발에 도전장을 내밀었지만 아직까지 진행을 막는 치료제가 개발되지 않았고, 연구개발 성과가 충분하지 않아, 다국적 제약사들이 잇따라 치매치료제 개발을 포기 하는 등 치료제의 개발에 어려움이 있다. 최근에는 치매의 주요 발병 원인인 아밀로이드 베타 단백질을 억제하고 신경세포를 보호하는 천연물질, 줄기 세포 등을 이용한 치료제의 개발이 시도되고 있다.

[0003] 광역동치료(Photodynamic therapy, PDT)는 기존의 암 치료법인 수술, 방사선요법, 약물요법의 부작용 및 암치료 이후의 후유증 문제를 해결할 수 있는 대체치료법으로 주목받고 있다. PDT에 사용되는 광증감제(Photosensitizer)는 빛에 노출되지 않으면 높은 농도에서도 세포 독성을 거의 나타내지 않다가 특정 파장의 빛에 의해 여기 되어 반응성 산소종(일항산소, 산소라디칼, 슈퍼옥사이드, 페록사이드)을 생성하여 세포의 사멸을 유도한다. 광역동 치료를 위해 가장 핵심적인 요소로서 대두되는 것이 광증감제의 효율적인 활성산소 생산 능력이다. 활성산소는 매우 반응성이 좋은 산소종이며 주변 단백질을 산화시킬 수 있다. 이 때, 단백질의 산화는 고유의 단백질 네트워크를 방해하는 요소로서 작용한다. 따라서, 이를 기반으로 하여 광증감제의 효과적인 활성산소 형성 능력에 의한 광역동 암치료 연구에서 더 나아가, 치매의 유발 단백질 중 하나인 아밀로이드 베타 펩타이드에 적용이 시도되고 있으나, 광증감제를 이용하여 아밀로이드 베타 펩타이드의 효과적인 억제 조절이 어렵고, 알츠하이머를 일으키는 아밀로이드 베타 펩타이드에 대해 세포 내의 이리듐 복합체의 적용을 보여준 사례는 아직까지 보고되지 않고 있다.

발명의 내용

해결하려는 과제

[0004] 본 발명은 전술한 바와 같은 문제점을 해결하기 위한 것으로, 아밀로이드 베타 단백질에 금속 이온종의 결합 억제(Inhibition) 효과와 활성산소종에 의한 산화(Oxidation)를 기반으로 하는 결합 시스템으로 치매 유발 단백질인 아밀로이드 베타 펩타이드 응집을 효과적으로 조절할 수 있는, 이리듐 복합체를 제공하는 것이다.

[0005] 본 발명은, 본 발명에 의한 이리듐 복합체를 포함하는 조성물을 제공하는 것이다.

[0006] 본 발명은, 본 발명에 의한 이리듐 복합체를 이용한 아밀로이드 베타 펩타이드의 응집 조절 방법에 관한 것이다.

[0007] 본 발명은, 본 발명에 의한 이리듐 복합체를 이용한 광역동 치료 방법을 제공하는 것이다.

[0008] 본 발명은, 본 발명에 의한 이리듐 복합체를 이용한 치매의 예방 또는 치료 방법을 제공하는 것이다.

[0009] 본 발명은, 본 발명에 의한 이리듐 복합체를 이용한 아밀로이드 베타 펩타이드 응집체 또는 섬유화의 이미징 방법을 제공하는 것이다.

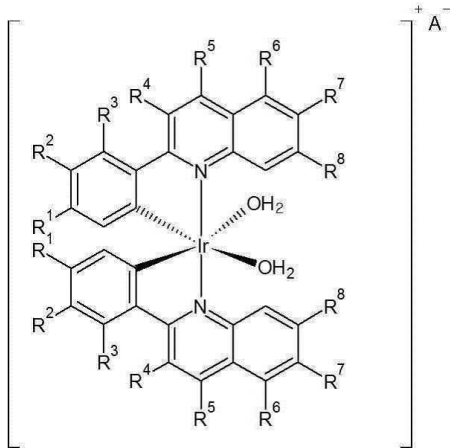
[0010] 본 발명은, 본 발명에 의한 이리듐 복합체를 이용한 치매 진단 방법을 제공하는 것이다.

[0011] 본 발명이 해결하고자 하는 과제는 이상에서 언급한 과제로 제한되지 않으며, 언급되지 않은 또 다른 과제들은 아래의 기재로부터 통상의 기술자에게 명확하게 이해될 수 있을 것이다.

과제의 해결 수단

[0012] 본 발명의 일 실시예에 따라, 하기의 화학식 1로 표시되는, 이리듐 복합체에 관한 것이다.

[0013] [화학식 1]



[0014]

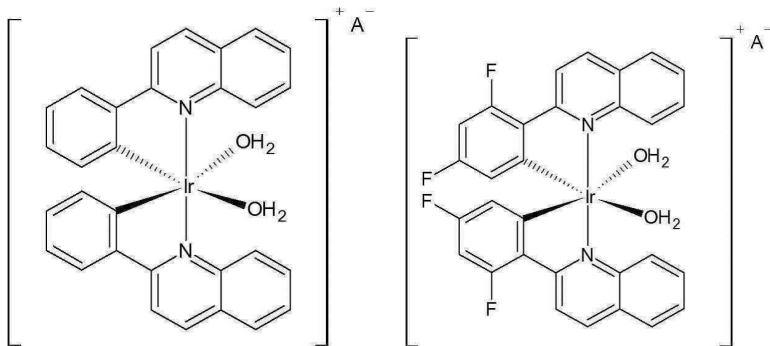
[0015] (여기서, R^1 내지 R^8 은, 각각, 수소, 할로젠, 아미드, 시아노, 하이드록실, 니트로, 아실, 탄소수 1 내지 30의 직쇄 또는 분지쇄 알킬, 탄소수 2 내지 30의 직쇄 또는 분지쇄 알케닐, 탄소수 2 내지 30의 직쇄 또는 분지쇄 알키닐, 탄소수 1 내지 30의 알콕시, 탄소수 1 내지 30의 알킬카보닐 및 탄소수 2 내지 20의 아릴에서 선택되고, A는 할로젠, BF_4 , BPh_4 , PF_6 , PCl_6 , OAc, OTf, NO_3 , ClO_4 , SO_4 , SCN, SbF_6 및 NTf_2 에서 선택된다.)

[0016]

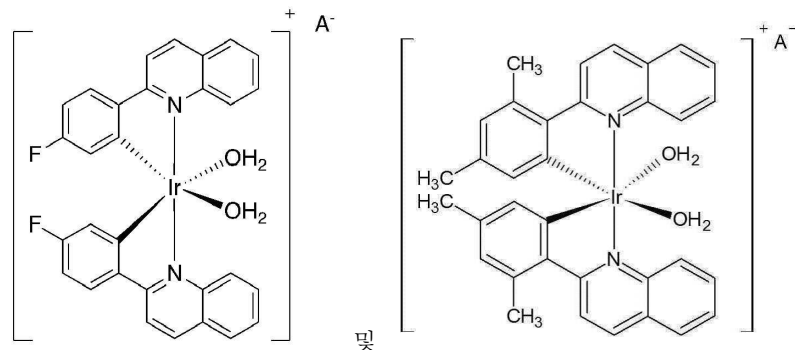
본 발명의 일 실시예에 따라, 상기 R^1 내지 R^8 은, 각각, 수소, 할로젠, 탄소수 1 내지 10 직쇄 또는 분지쇄 알킬, 탄소수 2 내지 10의 직쇄 또는 분지쇄 알케닐 및 탄소수 2 내지 10의 직쇄 또는 분지쇄 알키닐에서 선택되고, 상기 A는 할로젠 또는 OTf인 것일 수 있다.

[0017]

본 발명의 일 실시예에 따라, 상기 이리듐 복합체는, 하기의 화합물 군에서 선택되는 하나 이상을 포함하는 것일 수 있다.



[0018]



[0019]

[0020] (여기서, 상기 A는 할로젠 또는 OTf이다.)

[0021]

본 발명의 일 실시예에 따라, 상기 이리듐 복합체는, 아밀로이드 베타 펩타이드의 히스티딘 잔기에 결합하고, 발광 특성을 갖는 것일 수 있다.

[0022]

본 발명의 일 실시예에 따라, 상기 이리듐 복합체는, 아밀로이드 베타 펩타이드의 히스티딘 잔기에 결합하고,

아밀로이드 베타 펩타이드와 금속이온종의 결합을 억제하는 것일 수 있다.

- [0023] 본 발명의 일 실시예에 따라, 상기 이리듐 복합체는, 아밀로이드 베타 펩타이드의 히스티딘 잔기에 결합하고, 빛 에너지의 조사에 의해 활성산소를 생성하여, 아밀로이드 베타 펩타이드를 산화시키는 것일 수 있다.
- [0024] 본 발명의 일 실시예에 따라, 상기 이리듐 복합체는, 아밀로이드 베타 펩타이드의 히스티딘 잔기에 결합하고, 빛 에너지의 조사에 의해 활성산소를 생성하여, 아밀로이드 베타 펩타이드의 응집 구조 또는 섬유화를 파괴하는 것일 수 있다.
- [0025] 본 발명의 일 실시예에 따라, 본 발명에 의한 이리듐 복합체를 포함하는 유효 성분; 및 약제학적으로 허용되는 담체;를 포함하는, 조성물에 관한 것이다.
- [0026] 본 발명의 일 실시예에 따라, 상기 조성물은, 아밀로이드 베타 펩타이드의 응집된 정도를 조절하는 것일 수 있다.
- [0027] 본 발명의 일 실시예에 따라, 상기 조성물은, 치매의 예방 또는 치료용인 것일 수 있다.
- [0028] 본 발명의 일 실시예에 따라, 상기 조성물은, 아밀로이드 베타 펩타이드의 응집체 또는 섬유화의 이미징에 사용되는 것일 수 있다.
- [0029] 본 발명의 일 실시예에 따라, 상기 조성물은, 광역동 치료용인 것일 수 있다.
- [0030] 본 발명의 일 실시예에 따라, 본 발명의 이리듐 복합체와 아밀로이드 베타를 접촉시키는 단계; 및 상기 접촉시키는 단계 이후에 광 조사하는 단계;를 포함하는, 이리듐 복합체를 이용한 아밀로이드 베타 펩타이드 응집 조절 방법에 관한 것이다.
- [0031] 본 발명의 일 실시예에 따라, 본 발명에 의한 조성물을 대상체에 투여하는 단계; 상기 조성물이 대상체의 목표 세포 내에 축적되도록 소정의 시간을 허용하는 단계; 및 상기 대상체의 목표 세포에 빛 에너지를 조사하는 단계;를 포함하는, 광역동 치료 방법에 관한 것이다.
- [0032] 본 발명의 일 실시예에 따라, 상기 광역동 치료 방법은, 아밀로이드 베타 펩타이드의 응집 또는 섬유화를 억제하고 파괴하는 것일 수 있다.
- [0033] 본 발명의 일 실시예에 따라, 상기 광역동 치료 방법은, 치매 예방 또는 치료용인 것일 수 있다.
- [0034] 본 발명의 일 실시예에 따라, 상기 조사하는 단계는, 0.001 J/cm^2 이상의 빛 에너지를 1초 이상 동안 조사하는 것일 수 있다.
- [0035] 본 발명의 일 실시예에 따라, 상기 투여하는 단계는, 경구적 또는 비경구적 방법으로 투여하는 것일 수 있다.
- [0036] 본 발명의 일 실시예에 따라, 본 발명에 의한 조성물을 대상체에 투여하는 단계;를 포함하는, 치매의 예방 또는 치료 방법에 관한 것이다.
- [0037] 본 발명의 일 실시예에 따라, 본 발명에 의한 조성물을 대상체에 투여하는 단계; 상기 조성물이 대상체의 목표 세포 내에 축적되도록 소정의 시간을 허용하는 단계; 및 상기 대상체의 목표 세포에 빛 에너지를 조사하여 발광 이미지를 측정하는 단계;를 포함하는, 아밀로이드 베타 펩타이드 응집체 또는 섬유화의 이미징 방법에 관한 것이다.
- [0038] 본 발명의 일 실시예에 따라, 본 발명에 의한 조성물을 대상체에 투여하는 단계; 상기 투여하는 조성물이 대상체의 목표 세포 내에 축적될 때까지 소정의 시간을 허용하는 단계; 상기 대상체의 목표 세포 부위에 빛 에너지를 조사하여 발광 이미지를 측정하는 단계; 및 상기 발광 이미지를 통하여 아밀로이드 베타 펩타이드의 응집된 정도 또는 섬유화 정도를 진단하는 단계;를 포함하는, 치매 진단 방법에 관한 것이다.

발명의 효과

- [0039] 본 발명은, 아밀로이드 베타의 결합에 따른 응집 조절뿐 아니라, 광 조사에 따른 활성산소에 의한 아밀로이드 베타 펩타이드를 산화시켜 응집체를 파괴하여 아밀로이드 베타 펩타이드 응집 조절에 효과적으로 적용할 수 있는 이리듐 복합체를 제공할 수 있다.
- [0040] 본 발명은, 아밀로이드 베타 펩타이드의 응집 조절을 통하여 치매 진단, 치료 및 예방을 위한 약학적 조성물을 제공하고, 더 나아가 치매 진단, 치료 및 예방하는 치료 방법에 적용될 수 있다.

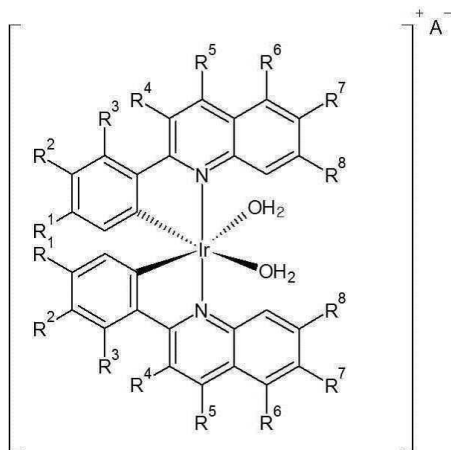
도면의 간단한 설명

- [0041] 도 1은, 본 발명의 일 실시예에 따라, 본 발명에 의한 이리듐 복합체를 이용한 아밀로이드 베타 펩타이드의 응집 조절 메커니즘을 예시적으로 나타낸 것이다.
- 도 2는, 본 발명의 평가예에 따라, 이리듐 금속 중심으로 L-히스티딘(L-histidine)의 결합에 따른 Ir(III) 복합체 ON/OFF 특성을 나타낸 것으로, a) L-히스티딘의 존재 하에서 Ir(III) 복합체의 발광 강도 강화 및 결합 친화력을 분석을 위한 히스티딘 적정 곡선 및 ON/OFF 이미지이다.
- 도 3은, 본 발명의 평가예에 따라, 광 또는 산소의 존재에 따른 아밀로이드 베타 펩타이드의 응집 조절을 나타낸 것이다
- 도 4는, 본 발명의 평가예에 따라, 이리듐(III) 복합체 및 광조사에 의한 세포 생존율 회복을 나타낸 것이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

- [0042] 이하에서, 첨부된 도면을 참조하여 실시예들을 상세하게 설명한다. 그러나, 실시예들에는 다양한 변경이 가해질 수 있어서 특허출원의 권리 범위가 이러한 실시예들에 의해 제한되거나 한정되는 것은 아니다. 실시예들에 대한 모든 변경, 균등물 내지 대체물이 권리 범위에 포함되는 것으로 이해되어야 한다.
- [0043] 실시예에서 사용한 용어는 단지 설명을 목적으로 사용된 것으로, 한정하려는 의도로 해석되어서는 안된다. 단수의 표현은 문맥상 명백하게 다르게 뜻하지 않는 한, 복수의 표현을 포함한다. 본 명세서에서, "포함하다" 또는 "가지다" 등의 용어는 명세서 상에 기재된 특징, 숫자, 단계, 동작, 구성요소, 부품 또는 이들을 조합한 것이 존재함을 지정하려는 것이지, 하나 또는 그 이상의 다른 특징들이나 숫자, 단계, 동작, 구성요소, 부품 또는 이들을 조합한 것들의 존재 또는 부가 가능성을 미리 배제하지 않는 것으로 이해되어야 한다.
- [0044] 다르게 정의되지 않는 한, 기술적이거나 과학적인 용어를 포함해서 여기서 사용되는 모든 용어들은 실시예가 속하는 기술 분야에서 통상의 지식을 가진 자에 의해 일반적으로 이해되는 것과 동일한 의미를 가지고 있다. 일반적으로 사용되는 사전에 정의되어 있는 것과 같은 용어들은 관련 기술의 문맥 상 가지는 의미와 일치하는 의미를 가지는 것으로 해석되어야 하며, 본 출원에서 명백하게 정의하지 않는 한, 이상적이거나 과도하게 형식적인 의미로 해석되지 않는다.
- [0045] 또한, 첨부 도면을 참조하여 설명함에 있어, 도면 부호에 관계없이 동일한 구성 요소는 동일한 참조부호를 부여하고 이에 대한 중복되는 설명은 생략하기로 한다. 실시예를 설명함에 있어서 관련된 공지 기술에 대한 구체적인 설명이 실시예의 요지를 불필요하게 흐릴 수 있다고 판단되는 경우 그 상세한 설명을 생략한다.
- [0046] 본 발명은, 이리듐 복합체에 관한 것으로, 본 발명의 일 실시예에 따라, 상기 이리듐 복합체는, 아밀로이드 베타 펩타이드의 결합에 따른 응집조절뿐만 아니라, 광 조사에 의해 활성산소종을 발생시켜 아밀로이드 베타를 산화시키고, 응집체를 파괴시켜 더욱 효과적인 아밀로이드 베타 펩타이드의 응집 조절 효과를 제공할 수 있다.
- [0047] 본 발명의 일 실시예에 따라, 상기 이리듐 복합체는, 2-페닐퀴놀린 기반으로 한 리간드를 조합하여 아밀로이드 베타 펩타이드의 효과적인 응집 조절을 제공할 수 있다. 예를 들어, 상기 이리듐 복합체는, 하기의 화학식 1로 표시되는 화합물일 수 있다.

[0048] [화학식 1]

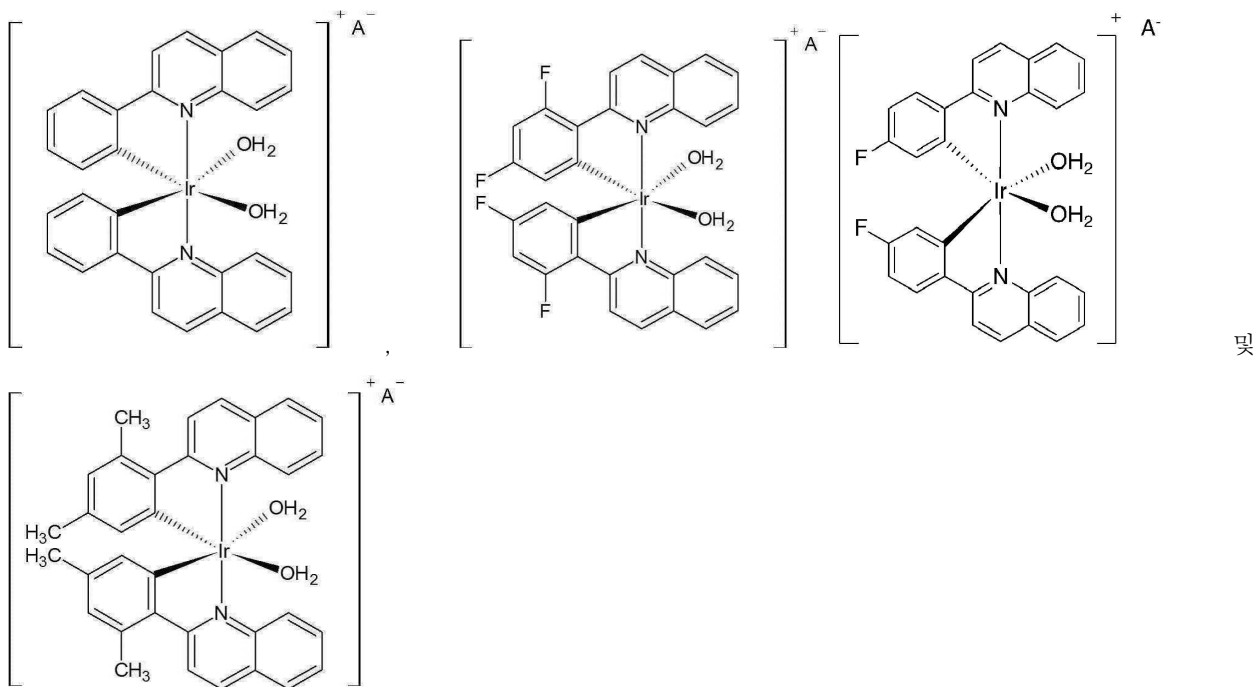


[0049]

[0050] 여기서, R^1 내지 R^8 은, 각각, 수소, 할로젠, 아마이드, 시아노, 하이드록실, 니트로, 아실, 탄소수 1 내지 30의 직쇄 또는 분지쇄 알킬, 탄소수 2 내지 30의 직쇄 또는 분지쇄 알케닐, 탄소수 2 내지 30의 직쇄 또는 분지쇄 알키닐, 탄소수 1 내지 30의 알콕시, 탄소수 1 내지 30의 알킬카보닐 및 탄소수 2 내지 20의 아릴에서 선택되고, A는 할로젠, BF_4 , BPh_4 , PF_6 , PCl_6 , OAc, OTf, NO_3 , ClO_4 , SO_4 , SCN, SbF_6 및 NTf_2 에서 선택될 수 있다. 여기서, R^1 내지 R^8 는, 화학식 1의 화합물을 통해 구현하고자 하는 효과에 따라 상기 언급한 정의 중 하나의 작용기로 독자적으로 선택될 수 있다. 또한, R^1 내지 R^8 는, 화학식 1의 화합물을 통해 구현하고자 하는 효과에 따라 상기 언급한 정의 중 하나 이상의 작용기(또는 원소)의 조합으로 선택될 수 있다. 이 때, 선택되는 작용기에 따라 구현되는 효과는 상이하게 구현될 수 있다.

[0051] 바람직하게는, 상기 R^1 내지 R^8 은, 각각, 수소, 할로젠, 탄소수 1 내지 10 직쇄 또는 분지쇄 알킬, 탄소수 2 내지 10의 직쇄 또는 분지쇄 알케닐 및 탄소수 2 내지 10의 직쇄 또는 분지쇄 알키닐에서 선택되고, 상기 A는 할로젠 또는 OTf인 것일 수 있다.

[0052] 상기 이리듐 복합체는, 하기의 화합물 군에서 선택되는 하나 이상을 포함하는 것일 수 있다.



[0054]

[0055] (여기서, 상기 A는 할로젠 또는 OTf이다.)

- [0056] 상기 이리듐 복합체는, 아밀로이드 베타 펩타이드의 응집의 저해 및 광 조사에 의해 산화 반응으로 아밀로이드 베타 펩타이드의 응집체를 파괴하는 기능을 제공하는데 최적화된 구조로 디자인될 수 있다. 즉, 도 1을 참조하면, 상기 아밀로이드 베타 펩타이드(Aβ₄₀)는 타우, hIAPP 단백질과 같이 응집유발 단백질로 알려져 있으며, 생체내 금속 이온 (Cu²⁺, Zn²⁺ or Fe²⁺) 종들과 상호작용 함으로써 응집(Aggregation) 또는 섬유화(Fibrilization)되는 것이 알려져 있다. 상기 금속 이온종들은 아밀로이드 베타 펩타이드에 존재하는 히스티딘(histidine)잔기 (6, 13, 14번 위치에 존재)의 이미다졸 고리와 배위함이 알려져 있다. 상기 이리듐 복합체는, 아밀로이드 베타 펩타이드의 히스티딘 잔기에 선택적으로 결합하고, 금속 이온종의 상호 작용을 방해하여 히스티딘 위치에 금속 이온종의 결합을 방해하여 응집 속도의 감속화 및 응집을 억제하는 효과를 제공할 수 있다. 다음으로, 단백질의 산화에 따른 단백질 네트워크를 변화시키기 위해서, 상기 이리듐 복합체가 히스티딘 잔기에 배위 한 뒤에 빛을 조사하여 추가적으로 발생하는 활성산소종을 이용하여 아밀로이드 베타 펩타이드를 산화시킨다. 이러한 산화는 아밀로이드 베타 펩타이드의 응집에 따른 응집 구조 및/또는 섬유화된 것을 파괴하여 더욱 효과적인 아밀로이드 베타 펩타이드의 응집 조절을 제공할 수 있다. 더욱이, 아밀로이드 베타 펩타이드의 응집 시 세포에 강한 독성을 발생시킬 수 있으나, 아밀로이드 베타 펩타이드의 응집 조절에 의해서 세포 생존율을 개선하고 회복시킬 수 있다. (도 1에서 R₁ 및 R₂는 각각, 수소, 할로젠, 아마이드, 시아노, 하이드록실, 니트로, 아실, 탄소수 1 내지 30의 직쇄 또는 분지쇄 알킬, 탄소수 2 내지 30의 직쇄 또는 분지쇄 알케닐, 탄소수 2 내지 30의 직쇄 또는 분지쇄 알킬닐, 탄소수 1 내지 30의 알콕시, 탄소수 1 내지 30의 알킬카보닐 및 탄소수 2 내지 20의 아릴에서 선택된다.)
- [0057] 상기 이리듐 복합체는, 아밀로이드 베타 펩타이드의 히스티딘 잔기에 결합하고, 발광 또는 형광 특성을 제공할 수 있다. 이러한 광학적 특성에 의해 목표 세포 내의 아밀로이드 베타 펩타이드의 응집 및/또는 섬유화 정도를 진단할 수 있는 이미지를 제공할 수 있다. 더 나아가, 상기 이미지를 이용하여 질병 또는 질환의 진단에 이용될 수 있다.
- [0058] 상기 이리듐 복합체는, 아밀로이드 베타 펩타이드의 응집 조절을 통하여 질병 또는 질환의 진단, 예방 및 치료를 위한 약제학적 조성물에 적용될 수 있다.
- [0059] 상기 질병 또는 질환은, 치매이며, 예를 들어, 아밀로이드 베타 펩타이드의 응집에 연관이 있는 치매이며, 구체적으로, 알츠하이머성 치매 (Alzheimer's disease), 전측두엽 치매(Frontotemporal dementia), 루이체 치매 (Lewy body dementia), 파킨슨병 치매 (Parkinson's disease) 및 헌팅턴병 치매 (Huntington's disease) 중에서 선택될 수 있다.
- [0060] 본 발명은, 본 발명에 의한 이리듐 복합체를 포함하는 조성물에 관한 것으로, 본 발명의 일 실시예에 따라, 상기 조성물은, 본 발명에 의한 이리듐 복합체 중 1종 이상; 및 담체;를 포함할 수 있다.
- [0061] 상기 이리듐 복합체가 2종 이상을 포함할 경우에, 아밀로이드 베타 펩타이드의 응집 조절을 효과적으로 달성하기 위해서 제1 이리듐 복합체 대 나머지 이리듐 복합체의 혼합비는 1:0.1 내지 1(w/w); 또는 1:0.1 내지 0.5(w/w) 일 수 있다.
- [0062] 상기 이리듐 복합체는, 상기 이리듐 복합체는, 약제학적 유효량으로 포함되고, 상기 "약제학적 유효량"은, 본 발명에 의한 이리듐 복합체가 질환 또는 질병의 진단, 예방 및 치료에 적용 시 치료적 효과를 달성하는데 충분한 양을 의미한다.
- [0063] 상기 조성물 내에 약제학적 유효성분으로 포함되고, 예를 들어, 상기 조성물의 100 중량부에 대해 0.001 중량부 내지 100 중량부 미만; 0.001 중량부 내지 50 중량부; 또는 0.1 중량부 내지 10 중량부로 포함될 수 있다.
- [0064] 상기 담체는, 약제학적으로 허용되는 담체이다. 예를 들어, 락토스, 텍스트로스, 수크로스, 솔비톨, 만니톨, 전분, 아카시아 고무, 인산칼슘, 알기네이트, 젤라틴, 규산 칼슘, 미세결정성 셀룰로오스, 폴리비닐피롤리돈, 셀룰로스, 물, 시럽, 메틸 셀룰로스, 메틸히드록시벤조에이트, 프로필히드록시벤조에이트, 활석, 스테아르산 마그네슘 및 미네랄 오일 등을 포함할 수 있으나, 이에 제한되지 않는다. 상기 조성물은, 윤활제, 습윤제, 감미제, 향미제, 유효제, 현탁제, 보존제 등을 더 포함할 수 있다.
- [0065] 상기 조성물은 본 발명이 속하는 기술분야에서 통상의 지식을 가진 자가 용이하게 실시할 수 있는 방법에 따라, 약제학적으로 허용되는 담체 및/또는 부형제를 이용하여 제제화됨으로써 단위 용량 형태로 제조되거나, 또는 다용량 용기 내에 내입시켜 제조될 수 있다. 이때 제형은 오일 또는 수성매질 중의 용액, 현탁액 또는 유화액 형태일 수 있으며, 분산제 또는 안정화제를 추가적으로 포함할 수 있다.

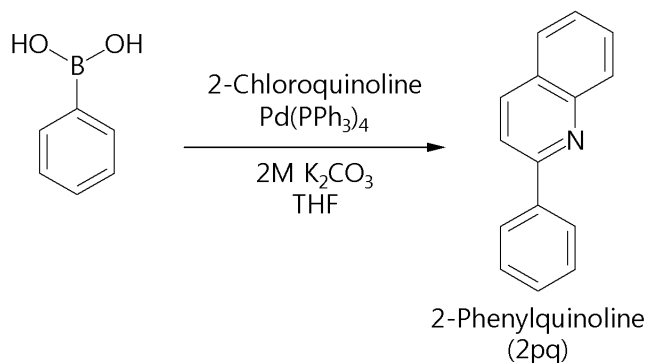
- [0066] 상기 조성물은, 경구적 또는 비경구적 투여가 가능하고, 예를 들어, 정맥 내 투여, 복강 내 투여, 근육 내 투여, 피하 투여 또는 국부 투여될 수 있고, 이외에 직장 투여, 흡입 투여, 경비 투여 등이 가능할 수 있다.
- [0067] 상기 조성물의 적합한 투여량은 제제화 방법, 투여방식, 환자의 연령, 체중, 성, 질병 증상의 정도, 음식, 투여 시간, 투여 경로, 배설 속도 및 반응 감응성과 같은 요인들에 의해 다양하며, 보통으로 숙련된 의사는 목적하는 치료에 효과적인 투여량을 용이하게 결정 및 처방할 수 있다.
- [0068] 상기 조성물은, 아밀로이드 베타 펩타이드의 응집된 정도를 조절하고, 이를 이용하여 치매의 예방 또는 치료용으로 적용될 수 있다. 예를 들어, 광역동 치료용으로 적용될 수 있다. 또한, 상기 조성물은, 아밀로이드 베타 펩타이드의 응집체 또는 섬유화의 이미징에 사용되고, 이를 이용하여 치매 진단에 적용될 수 있다.
- [0069] 본 발명은, 본 발명에 의한 이리듐 복합체를 이용한 아밀로이드 베타 응집 조절 방법에 관한 것으로, 상기 조절 방법은, 본 발명에 의한 이리듐 복합체와 아밀로이드 베타를 접촉시키는 단계; 및 상기 접촉시키는 단계 이후에 광 조사하는 단계; 를 포함할 수 있다.
- [0070] 상기 접촉시키는 단계는, 생체 내 또는 생체 외에서 아밀로이드 베타 펩타이드와 접촉시키고 이리듐 복합체는 아밀로이드 베타의 히스티딘 잔기와 결합을 유도하는 단계이다. 이러한 결합에 따라 아밀로이드 베타의 응집을 억제할 수 있다. 상기 접촉시키는 단계는, 이리듐 복합체 또는 상기 이리듐 복합체를 포함하는 조성물을 이용할 수 있다.
- [0071] 상기 조사하는 단계는, 빛 조사에 의해서 활성산소종이 발생되고, 이러한 활성산소종에 의해 아밀로이드 베타 펩타이드를 산화시킨다. 더욱이, 이러한 산화는 아밀로이드 베타 펩타이드의 응집체 또는 섬유화된 것을 파괴할 수 있다.
- [0072] 상기 빛 조사는, 0.001 J/cm^2 이상; 0.1 J/cm^2 이상; 1 J/cm^2 내지 300 J/cm^2 의 빛 에너지를 1초 이상; 10초 이상; 또는 1초 내지 5시간 조사할 수 있다.
- [0073] 본 발명은, 본 발명에 의한 이리듐 복합체를 이용한 광역동 치료 방법에 관한 것으로, 본 발명의 일 실시예에 따라, 상기 조성물을 대상체에 투여하는 단계; 상기 조성물이 대상체의 목표 세포 내에 축적되도록 소정의 시간을 허용하는 단계; 및 상기 대상체의 목표 세포에 빛 에너지를 조사하는 단계; 를 포함할 수 있다.
- [0074] 상기 광역동 치료 방법은, 목표 세포 내의 아밀로이드 베타 펩타이드의 응집 또는 섬유화를 억제하고 파괴하는 것으로, 치매 예방 또는 치료용인 것일 수 있다.
- [0075] 상기 투여하는 단계는, 경구적 또는 비경구적 방법으로 투여하는 것으로, 이러한 투여 방법은 상기 언급한 바와 같다.
- [0076] 상기 "대상체"는 제한 없이 포유류이며, 예를 들어, 인간, 마우스, 래트, 기니아 피그, 개, 고양이, 말, 소, 돼지, 원숭이, 침팬지, 곰, 토끼, 비비 또는 붉은털 원숭이 등을 포함할 수 있다.
- [0077] 본 발명은, 본 발명에 의한 이리듐 복합체를 이용한 치매의 예방 또는 치료 방법에 관한 것으로, 본 발명의 일 실시예에 따라, 본 발명에 의한 조성물을 대상체에 투여하는 단계; 를 포함할 수 있다. 상기 이리듐 복합체는, 치매 유발 단백질인 아밀로이드 베타 펩타이드의 응집을 억제하여 치매의 예방 또는 치료할 수 있다.
- [0078] 상기 치매의 예방 또는 치료 방법은, 투여하는 단계 이후에 목표 조직 및 세포에 광 조사하는 단계를 더 포함할 수 있다.
- [0079] 본 발명은, 본 발명에 의한 이리듐 복합체를 이용한 아밀로이드 베타 펩타이드 응집체 또는 섬유화의 이미징 방법에 관한 것으로, 본 발명의 일 실시예에 따라, 본 발명에 의한 조성물을 대상체에 투여하는 단계; 상기 조성물이 대상체의 목표 세포 내에 축적되도록 소정의 시간을 허용하는 단계; 및 상기 대상체의 목표 세포에 빛 에너지를 조사하여 발광 이미지를 측정하는 단계; 를 포함할 수 있다. 상기 이리듐 복합체는 아밀로이드 베타 펩타이드와 결합 시 발광 또는 형광 특성을 발현하는 특성을 이용하는 것으로, 이는 광 조사에 의해 형광 또는 발광 이미지를 검출하여 시각화하여 목표 조직(또는, 세포)에서 아밀로이드 베타 펩타이드의 응집 및 섬유화 정도를 확인할 수 있다.
- [0080] 본 발명은, 본 발명에 의한 이리듐 복합체를 이용한 치매 진단 방법에 관한 것으로, 본 발명의 일 실시예에 따라, 본 발명에 의한 조성물을 대상체에 투여하는 단계; 상기 투여하는 조성물이 대상체의 목표 세포 내에 축적될 때까지 소정의 시간을 허용하는 단계; 상기 대상체의 목표 세포 부위에 빛 에너지를 조사하여 발광 이미지를

측정하는 단계; 및 상기 발광 이미지를 통하여 아밀로이드 베타 펩타이드의 응집된 정도 또는 섬유화 정도를 진단하는 단계;를 포함할 수 있다.

[0081] 본 발명의 바람직한 실시예를 참조하여 설명하지만, 본 발명은 이에 한정되는 것이 아니고, 하기의 특허 청구의 범위, 발명의 상세한 설명 및 첨부된 도면에 기재된 본 발명의 사상 및 영역으로부터 벗어나지 않는 범위 내에서 본 발명을 다양하게 수정 및 변경시킬 수 있다.

[0082] 제조예 1: 2-페닐리퀴놀린

[스킴 1]

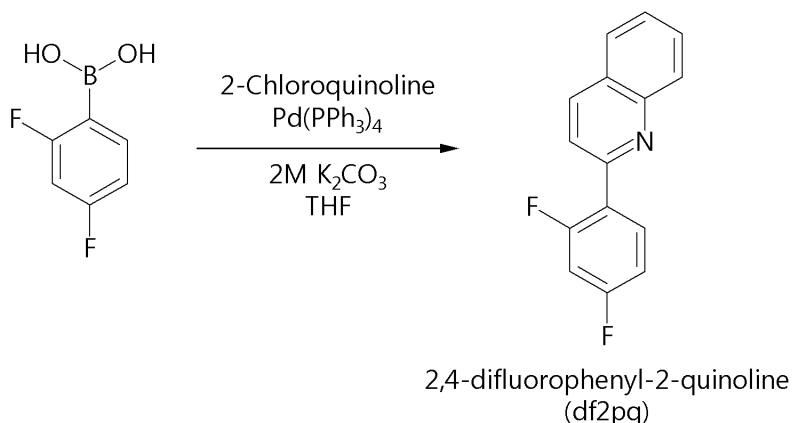


[0084]

[0085] 상기 스킴에 따라 주리간드(main ligand)인 1-페닐리퀴놀린은, 1.1 당량의 붕소산 기능화를 한 페닐 고리, 1당량의 2-클로로퀴놀린, 2 M K₂CO₃ 수용액, 0.05 당량의 테트라키스트리페닐포스핀 팔라듐(Pd(PPh₃)₄) 과테트라하이드로퓨란 (tetrahydrofuran, THF) 용매를 기반한 스즈키 반응 (Suzuki coupling reaction)을 통해 합성되었다. 2-페닐리퀴놀린은, 실리카겔(SiO₂) 칼럼 크로마토그래피를 이용하여 정제되었다.

[0086] 제조예 2: 2,4-디플루오로페닐-2-퀴놀린

[스킴 2]

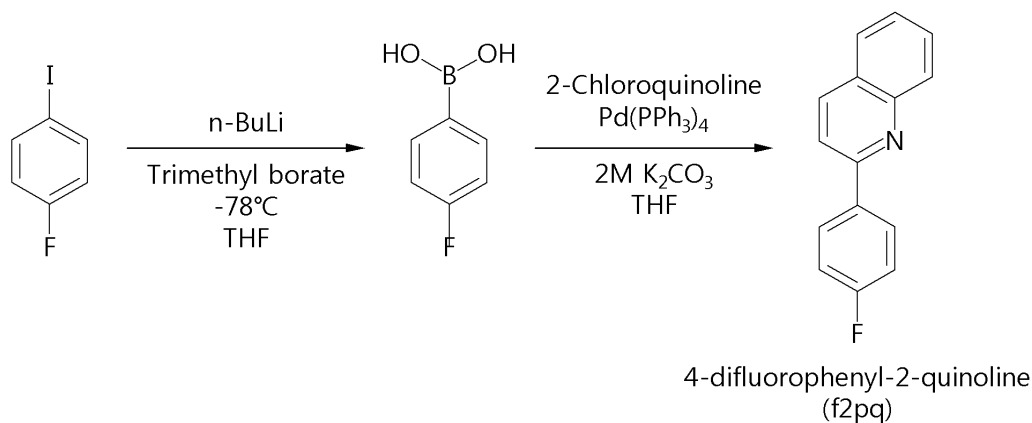


[0088]

[0089] 상기 스킴에 따라 주리간드인 2,4-디플루오로페닐-2-퀴놀린은, 1.1 당량의 붕소산 기능화를 한 페닐 고리, 1당량의 2-클로로퀴놀린, 2 M K₂CO₃ 수용액, 0.05 당량의 테트라키스트리페닐포스핀 팔라듐 (Pd(PPh₃)₄) 과테트라하이드로퓨란 (tetrahydrofuran, THF) 용매를 기반한 스즈키 반응 (Suzuki coupling reaction)을 통해 합성되었다. 2,4-디플루오로페닐-2-퀴놀린은, 실리카겔(SiO₂) 칼럼 크로마토그래피를 이용하여 정제되었다.

[0090] 제조예 3: 4-플루오로페닐-2-퀴놀린

[0091] [스킴 3]

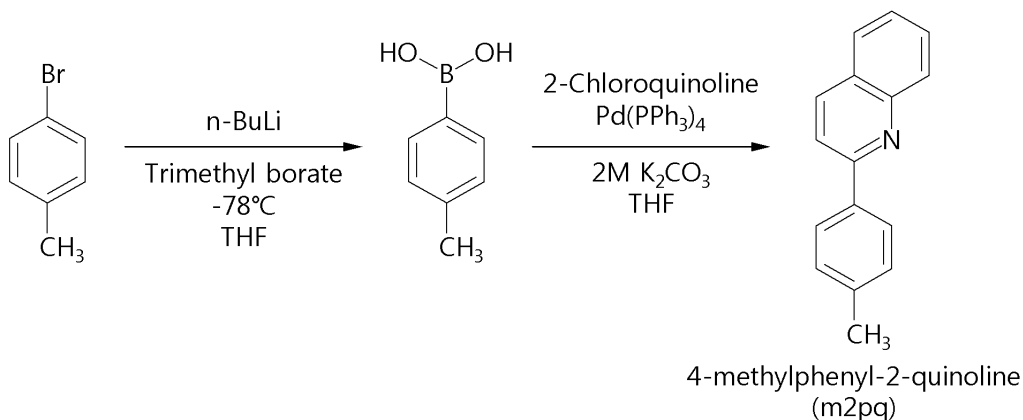


[0092]

[0093] 상기 스킴에 따라 주리간드인 4-플루오로페닐-2-퀴놀린은, 1.1 당량의 붕소산 기능화를 한 페닐 고리, 1당량의 2-클로로퀴놀린, 2 M K₂CO₃ 수용액, 0.05 당량의 테트라키스트리페닐포스핀 팔라듐 (Pd(PPh₃)₄) 과테트라하이드로퓨란 (tetrahydrofuran, THF) 용매를 기반한 스즈키 반응 (Suzuki coupling reaction)을 통해 합성되었다. 4-플루오로페닐-2-퀴놀린은, 실리카겔 (SiO₂) 칼럼 크로마토그래피를 이용하여 정제되었다.

[0094] 제조예 4: 4-메틸페닐-2-퀴놀린

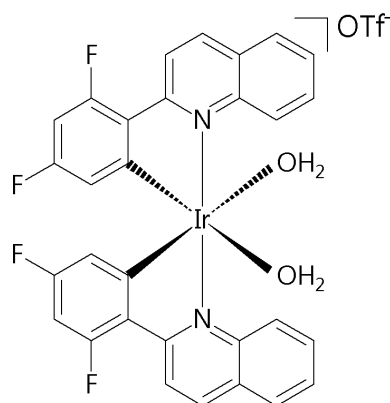
[0095] [스킴 4]



[0096]

[0097] 상기 스킴에 따라 주리간드인 4-메틸페닐-2-퀴놀린은, 1.1 당량의 붕소산 기능화를 한 페닐 고리, 1당량의 2-클로로퀴놀린, 2 M K₂CO₃ 수용액, 0.05 당량의 테트라키스트리페닐포스핀 팔라듐 (Pd(PPh₃)₄) 과테트라하이드로퓨란 (tetrahydrofuran, THF) 용매를 기반한 스즈키 반응 (Suzuki coupling reaction)을 통해 합성되었다. 4-메틸페닐-2-퀴놀린은, 실리카겔 (SiO₂) 칼럼 크로마토그래피를 이용하여 정제되었다.

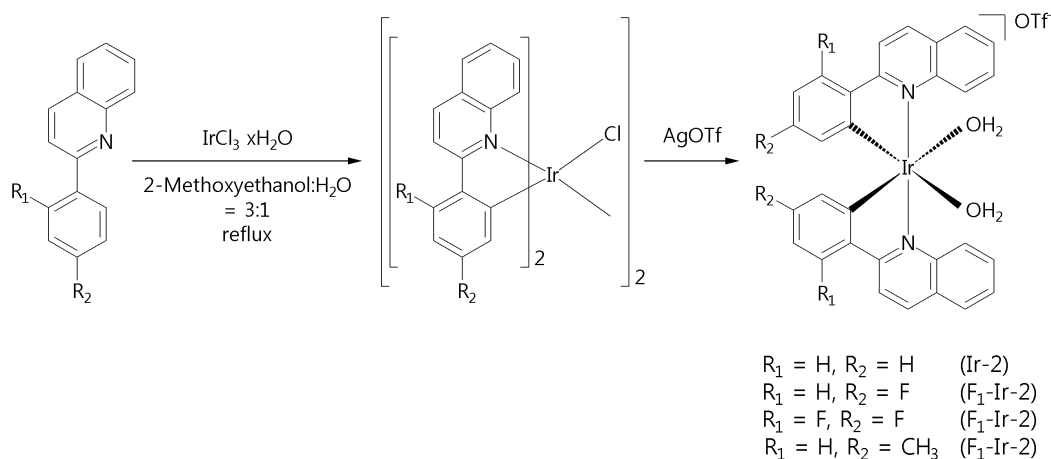
[0098] 실시예 1



F₂-Ir-2

[0099]

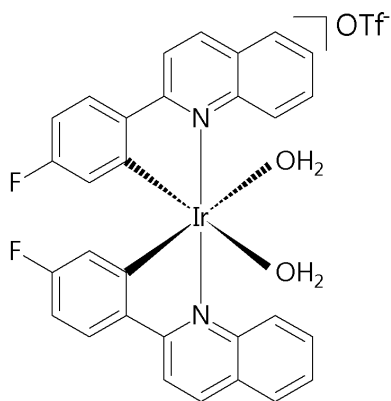
[0100] [스킴 3]



[0101]

[0102] 제조예 1의 주 리간드 2당량과 1 당량의 이리듐 클로라이드 수화물 ($IrCl_3 \cdot nH_2O$) (Strem Chemicals, USA)을 2-에톡시에탄올(2-ethoxyethanol) (SAMCHUN Chemicals, Korea)과 물 (H_2O)의 3:1 비율 혼합용매에 용해 시킨 후 불활성 기체인 Ar 분위기에서 12 시간 동안 환류 반응시켜 염으로 연결된 이리듐 이합체(중간체 화합물)를 제조하였다. 최종 물질을 만들기 위해 1당량의 각각의 이리듐 이합체와 3당량의 실버 트리플루오로메테인술포네이트(Silver trifluoromethanesulfonate)(TCI Chemicals, Japan)를 디클로로메탄 (dichloromethane, DCM) (SAMCHUN Chemicals, Korea)과 메탄올 (MeOH) (SAMCHUN Chemicals, Korea)의 1:1 혼합용매에 용해 시켜 비활성 기체인 Ar 분위기에서 환류 반응시켰다. 그 후 발생하는 실버 클로라이드($AgCl$)를 걸러내기 위해서 셀라이트 (Celite)(SAMCHUN Chemicals, Korea)에 걸러낸 뒤, 클로로포름(Chloroform)과 헥세인(n-hexane)(SAMCHUN Chemicals, Korea)를 이용해 최종물질을 추출하였다.

[0103] 실시예 2

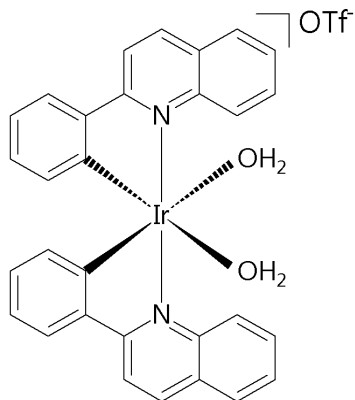


F₁-Ir-2

[0104]

[0105] 제조예 2의 주 리간드를 이용한 것 외에는 실시예 1과 동일한 방법으로 제조하였다.

[0106] 실시예 3

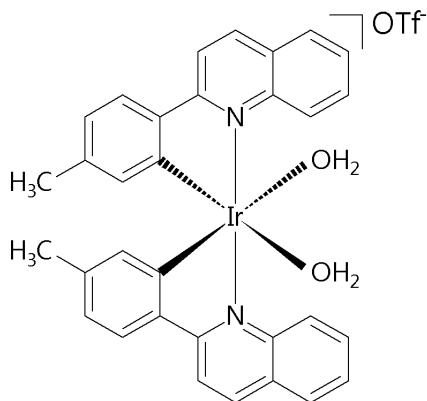


Ir-2

[0107]

[0108] 제조예 3의 주 리간드를 이용한 것 외에는 실시예 1과 동일한 방법으로 제조하였다.

[0109] 실시예 4



Me₁-Ir-2

[0110]

[0111] 제조예 4의 주 리간드를 이용한 것 외에는 실시예 1과 동일한 방법으로 제조하였다.

[0112] 평가예

[0113] <이리듐 복합체의 히스티딘 결합>

[0114] 실시예에서 합성된 이리듐 복합체가 히스티딘 아미노산과 상호작용할 수 있는지 여부를 확인하기 위해서 발광 특성을 평가하였다. 그 결과는, 도 2에 나타내었다. 도 2의 (a)에서 실시예에서 합성된 이리듐 복합체는, 히스티딘이 배위되기 전 이리듐 복합체는 배위되어 있는 물 분자에 의해 광유도전자전달 (Photoinduced electron transfer, PeT) 현상이 발생하여 빛을 제대로 내지 못한다. 하지만, 히스티딘이 배위되면 해당 과정이 최소화되며 이는 이리듐 복합체가 효과적인 발광을 할 수 있게 만들어 준다. 합성된 총 4가지의 이리듐 복합체 모두 히스티딘이 존재할 경우 ON 상태로 되어 효과적으로 발광하는 것을 확인할 수 있으며, 존재하지 않을 때는 OFF 상태로 발광이 되지 않음을 알 수 있다.

[0115] 또한, 히스티딘과 이리듐 복합체 사이에서 결합 세기가 어느정도 되는지를 판단하기 위해 히스티딘 적정 (titration)을 진행하여 형광을 측정하여 표 1 및 도 2에 나타내었다. 도 2의 (b)에서 F₁-Ir-2 > Ir-2 > Me₁-Ir-2 > F₂-Ir-2 순으로 더 강하게 결합하는 것을 알 수 있다. 즉, 히스티딘 결합 후 발광 세기의 순서와도 일치하며, 히스티딘과의 결합 세기는 각 이리듐 복합체의 발광 세기와 비례하는 것을 시사한다. 또한 비발광성 감쇠 비율도 위 경향성과 반비례함을 통해(표 1) 더 강한 결합 세기는 비발광성 감쇠율(k_{nr})을 낮추어 발광을 증진시키며, 이는 광자 에너지를 이용하는 활성산소의 생산 메커니즘을 촉진하여 산화 반응을 증진시킬 수 있다.

[0116] [표 1]

Ir ^{III} complex	Absorption $\lambda_{\max}$ (nm) ($\epsilon \times 10^{-3} \text{ M}^{-1}\text{cm}^{-1}$)	Emission $\lambda_{\max}$ (nm)	Φ_P	τ (ns)	k _r ($\times 10^5 \text{ s}^{-1}$)	k _{nr} ($\times 10^5 \text{ s}^{-1}$)
F ₂ -Ir-2	277 (36.2), 350 (21.0), 441 (6.8)	573	0.0027 ± 0.0002	4.43 ± 0.41	6.09	2249
F ₂ -Ir-2 +Histidine	272 (36.6), 348 (18.9), 432 (5.5)	578	0.0081 ± 0.0007	484 ± 41	1.67	18.95
F ₁ -Ir-2	274 (34.0), 336 (16.7), 446 (4.4)	589	0.0071 ± 0.0012	4.82 ± 1.95	14.7	2056
F ₁ -Ir-2 + Histidine	269 (33.4), 335 (15.7), 433 (4.3)	573	0.263 ± 0.025	810 ± 23	3.25	9.107
Ir-2	275 (28.8), 339 (15.1), 452 (3.45)	587	0.0037 ± 0.0006	11.27 ± 1.28	3.28	883
Ir-2 + Histidine	268 (31.9), 338 (15.4), 445 (3.4)	593	0.308 ± 0.030	619 ± 61	4.98	11.20
Me ₁ -Ir-2	280 (26.9), 336 (13.9), 449 (3.2)	587	0.0038 ± 0.0007	5.84 ± 1.76	6.51	1707
Me ₁ -Ir-2 + Histidine	274 (28.8), 343 (15.9), 449 (3.5)	592	0.192 ± 0.014	601 ± 20	3.19	13.42

[0117]

[0118] <이리듐 복합체의 생체 외 (in vitro) A β ₄₀ 조절 능력>

[0119] 이리듐 복합체가 실제로 A β ₄₀의 히스티딘 잔기와 결합 및 빛에 의한 산화에 의해 응집 또는 섬유화를 막을 수 있는지를 판단하기 위하여, 겔 전기영동(Gel electrophoresis) 및 웨스턴 블로팅 (Western blotting)을 통해 응집체의 사이즈 분포 변화를 확인하였다. 그 결과는 도 3에 나타내었다.

[0120] 도 3의 (a)는 빛에 의해 발생하는 활성산소 없이 오로지 A β ₄₀과의 결합에 의해서만 응집 조절 가능여부를 판단하기 위해 무산소환경에서 실험을 진행한 것이며, 빛이 없는 상황에서 이리듐 복합체가 처리되지 않은 컨트롤 실험과는 다르게 위쪽에 A β ₄₀와 이리듐 복합체 간의 결합에 의한 새로운 밴드가 생겼으며, 스미어링 (smearing) 현상이 일어나는 것을 확인할 수 있다. 이는 A β ₄₀가 응집 되는 과정에 변화를 주었기 때문이라고 이야기 할 수 있다. 또한 빛을 조사해 주었을 경우에는 없는 경우와 결과가 같음을 확인할 수 있는데 이는 산소가 없는 환경 이므로 활성산소가 빛에 의해 발생되지 않기 때문이다. 이에 반하여, 도 3의 (b)는 산소가 있는 상황에서 실험

을 진행한 것이며, 산소가 있는 상황에서는 빛의 유무에 따른 스미어링(smearing) 정도가 확실히 달라지게 되는데 이는 단순히 $A\beta_{40}$ 와 이리듐 복합체의 결합뿐만이 아니라 활성산소에 의해 $A\beta_{40}$ 가 산화되어 구조적 변화를 일으켜 응집 과정이 억제되었음을 보여준다.

[0121] 이에, 빛이 없는 상황에서는 이리듐 복합체가 $A\beta_{40}$ 와의 결합을 통해 첫번째로 응집 조절을 하게 되며, 추후에 조사되는 빛에 의한 산화로 추가적으로 응집이 억제됨을 확인하여 이리듐 복합체의 결합 및 산화의 결합 시스템에 기반하여 시너지 효과를 창출할 수 있음을 확인할 수 있다.

[0122] <이리듐 복합체의 세포 내 $A\beta_{40}$ 응집 조절을 통한 세포 생존률 회복>

[0123] 겔 전기영동 및 웨스턴 블로팅은 세포 외의 실험으로서 실제 세포 내에서 발생하는 응집체에 의한 세포 독성을 제거할 수 있는지 여부는 알지 못한다. 따라서, 해당 이리듐 복합체들을 이용하여 실제로 $A\beta_{40}$ 가 세포 내에서 응집될 때 발생하는 세포 생존률(Cell viability)의 감소를 억제 할 수 있는지 알아보고자 MTT (3-(4,5-dimethylthiazol-2-yl)-2,5-diphenyltetrazolium bromide) 에세이를 진행하였다. 그 결과는, 도 4에 나타내었다. 실제로 오직 $A\beta_{40}$ 만 인큐베이션 하였을 때는, 세포 생존률이 50 % 가까이 떨어지게 된다. 이는 세포 내에서 응집된 $A\beta_{40}$ 가 독성을 야기하기 때문에 일어나는 현상이다. 하지만, 도 4를 살펴보면, 이리듐 복합체가 들어갔을 때, 해당 세포 생존률이 약 70% 수준까지 회복되는 것을 확인할 수 있다. 해당 결과는 다시 한 번 위의 세포 외 (in vitro) 실험에 대한 증명을 해주며, 실제로 이리듐 복합체와 $A\beta_{40}$ 의 결합이 응집을 막는다 라는 가설을 뒷받침 해준다. 후차적으로 빛을 이용한 산화 과정을 통해 세포 생존률을 추가적으로 더 회복시킬 수 있으며, $A\beta_{40}$ 를 처리하지 않은 조건과 거의 비슷한 약 100 % 정도의 생존률을 보여주는 것을 확인하였다. 이는 이리듐 복합체를 이용한 2가지 전략 ($A\beta_{40}$ 와 결합을 통한 억제 및 산화를 통한 억제)을 이용한 시스템이 향후 실제로 이용할 수 있는 치료제로서의 발전 가능성을 시사해준다.

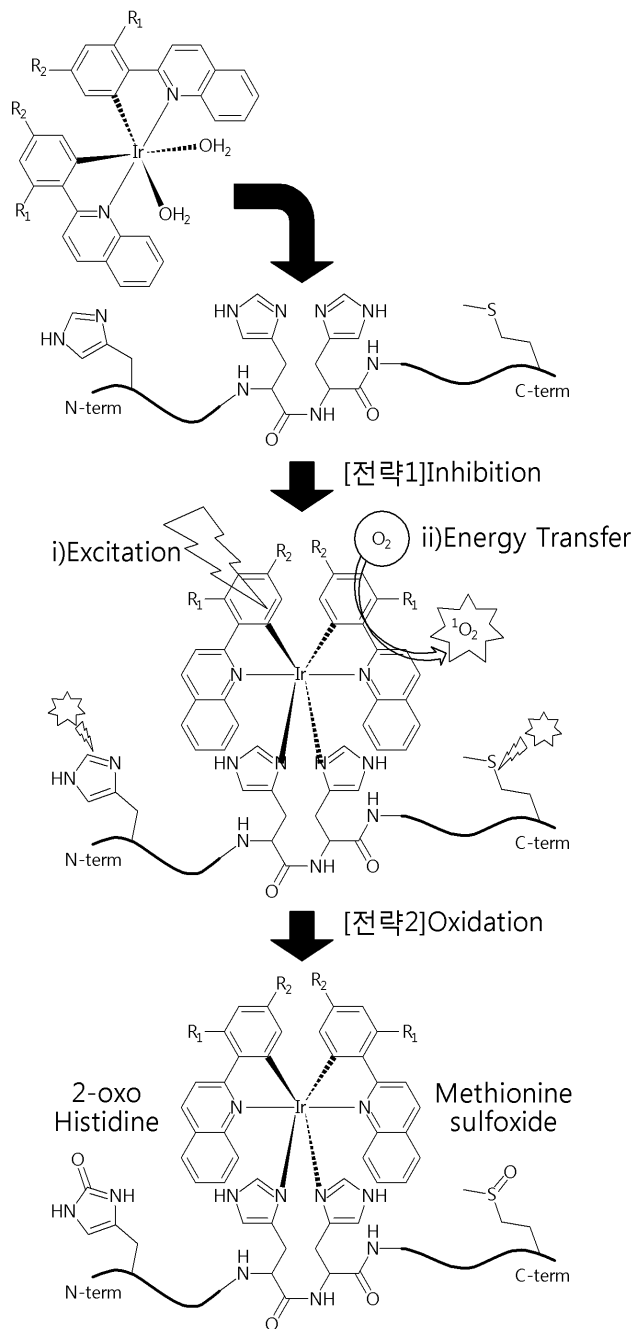
[0124] 본 발명은, 이리듐 복합체를 기반으로 하여 치매를 일으키는 단백질에 대해 실제 세포 내에 적용하여 이리듐 복합체에 의한 아밀로이드 베타 펩타이드의 응집 억제 및 광활성에 의한 활성산소로 아밀로이드 베타 펩타이드의 산화를 통하여 아밀로이드 베타 펩타이드 응집체를 파괴시켜 효과적으로 아밀로이드 베타 펩타이드의 응집 조절이 가능하고, 더 나아가 이리듐 복합체를 이용한 치매 예방 및 치료를 위한 치매 진단, 치료제 및 치료 방법으로도 적용될 수 있다.

[0125] 이상과 같이 실시예들이 비록 한정된 도면에 의해 설명되었으나, 해당 기술분야에서 통상의 지식을 가진 자라면 상기를 기초로 다양한 기술적 수정 및 변형을 적용할 수 있다. 예를 들어, 설명된 기술들이 설명된 방법과 다른 순서로 수행되거나, 및/또는 설명된 시스템, 구조, 장치, 회로 등의 구성요소들이 설명된 방법과 다른 형태로 결합 또는 조합되거나, 다른 구성요소 또는 균등물에 의하여 대치되거나 치환되더라도 적절한 결과가 달성될 수 있다.

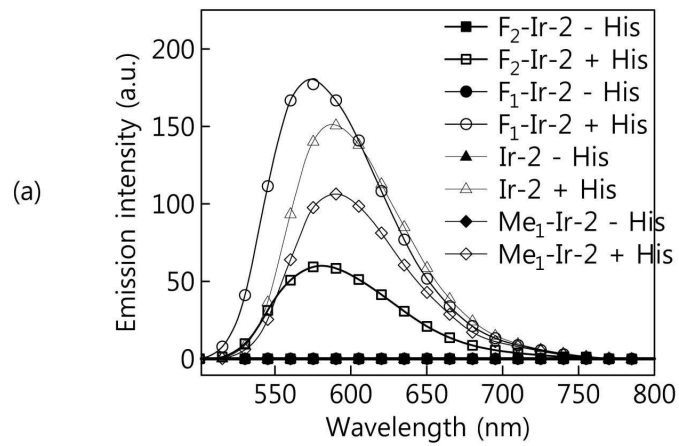
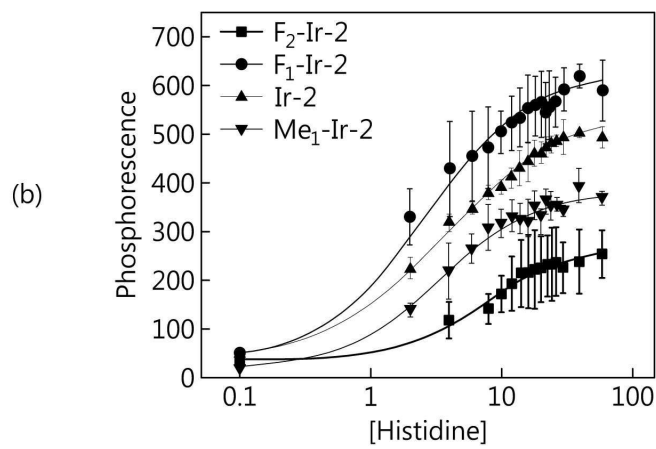
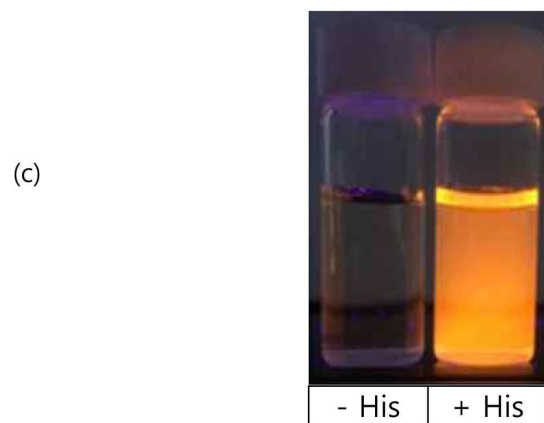
[0126] 그러므로, 다른 구현들, 다른 실시예들 및 특허청구범위와 균등한 것들도 후술하는 청구범위의 범위에 속한다.

도면

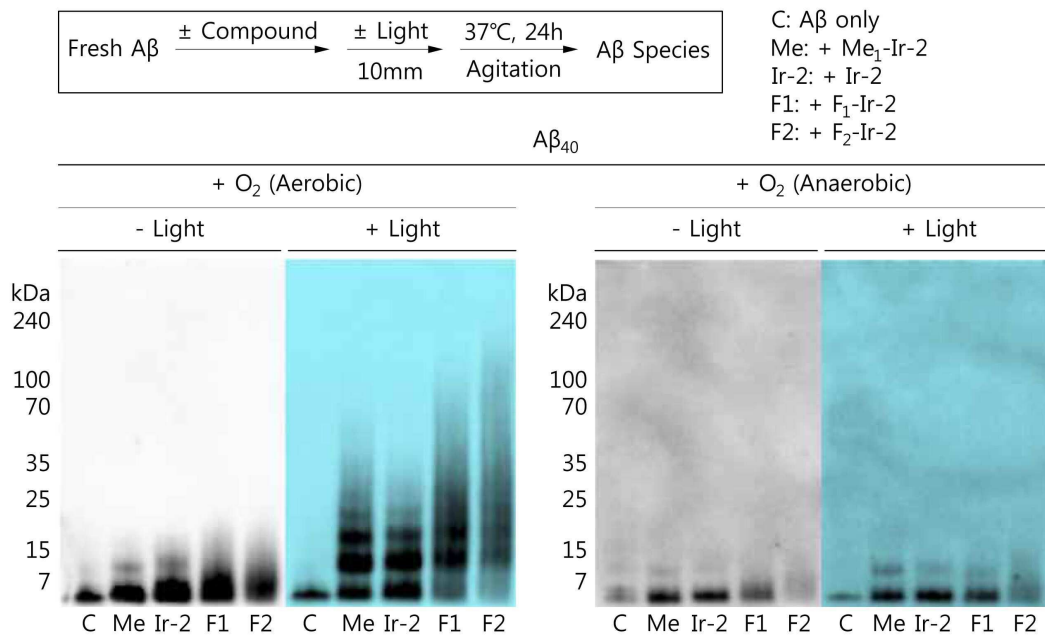
도면1



도면2



도면3



도면4

