(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2023-0117581
(43) 공개일자 2023년08월08일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 51/08 (2006.01) *A61P 35/00* (2006.01)
(52) CPC특허분류
A61K 51/088 (2020.05)
A61P 35/00 (2018.01)
(21) 출원번호 10-2023-7020941
(22) 출원일자(국제) 2021년12월03일
심사청구일자 없음
(85) 번역문제출일자 2023년06월21일
(86) 국제출원번호 PCT/US2021/061886
(87) 국제공개번호 WO 2022/120226
국제공개일자 2022년06월09일
(30) 우선권주장
63/121,762 2020년12월04일 미국(US)

(71) 출원인
더 리젠츠 오브 더 유니버시티 오브 캘리포니아
미국 캘리포니아 94607-5200 오클랜드 12층 프랭클린 스트리트 1111
(72) 발명자
서트클리프, 줄리 엘.
미국 94607-5200 캘리포니아 오클랜드 투웰프스 플로어 프랭클린 스트리트 1111 더 리젠츠 오브 더 유니버시티 오브 캘리포니아 (내)
(74) 대리인
특허법인 남앤남

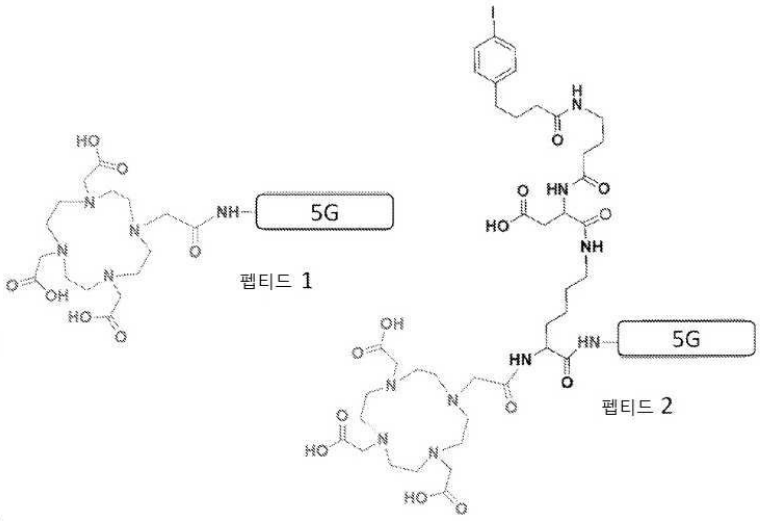
전체 청구항 수 : 총 55 항

(54) 발명의 명칭 **펩티드 수용체 방사성 핵종 요법**

(57) 요 약

본원 발명은 펩티드 수용체 방사성 핵종 요법 (PRRT) 및 치료진단 접근방식을 이용하여, 인테그린 아형 $\alpha_v\beta_6$을 통해 분자 표적화된 접근방식을 통합하는 방법 및 관련된 조성물을 제공한다.

대 표 도 - 도10

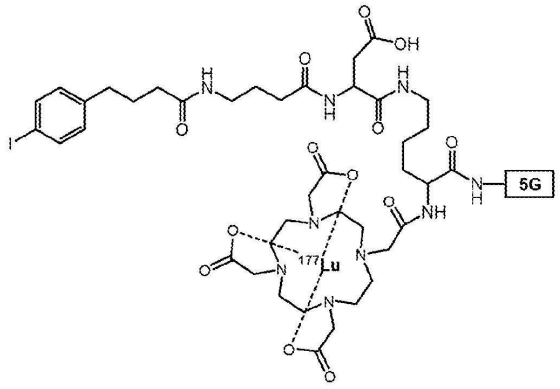


명 세 서

청구범위

청구항 1

$\alpha_v\beta_6$ 인테그린 관련 암을 치료하는 방법으로서, 상기 방법은 화학식 I의 치료 접합체의 선량을 치료가 필요한 개체에게 투여하는 단계를 포함하되,



(화학식 I),

여기서 5G는 아미노산 서열 GNGVPNLRGDLQVLGQRVGRT를 갖고 자체의 N 말단에서 첫 번째 PEG 모이어티 및 자체의 C 말단에서 두 번째 PEG 모이어티를 포함하는 폐길화된 펩티드이고, 그리고

여기서 치료 접합체의 선량은 약 25 mCi 및 약 200 mCi 사이의 방사능을 내포하는, 방법.

청구항 2

청구항 제1항에 있어서, 첫 번째 PEG 모이어티 및 두 번째 PEG 모이어티는 각각, PEG28 (PEG 1500)을 포함하는, 방법.

청구항 3

청구항 제1항 또는 제2항에 있어서, 선량에서 방사능의 양은 25 mCi, 50 mCi, 100 mCi, 150 mCi, 또는 200 mCi인, 방법.

청구항 4

청구항 제1항 또는 제2항에 있어서, 1회, 2회 또는 3회 추가 선량(들)의 치료 접합체를 개체에게 투여하는 단계를 더욱 포함하는, 방법.

청구항 5

청구항 제1항 또는 제2항에 있어서, 선량은 약 100 μg 이내의 상기 펩티드를 포함하는, 방법.

청구항 6

청구항 제1항 또는 제2항에 있어서, $\alpha_v\beta_6$ 인테그린 관련 암은 췌장암, 유방암, 결장직장암, 폐암, 난소암, 자궁경부암, 경구 편평상피 세포 암종, 피부 편평상피 세포 암종, 위암, 또는 자궁내막암인, 방법.

청구항 7

청구항 제6항에 있어서, 췌장암은 국소 진행성 또는 전이성 췌장암; 국소 진행성, 절제불가능 또는 전이성 췌장 선암종; 또는 췌장 관 선암종 (PDAC)인, 방법.

청구항 8

청구항 제1항 또는 제2항에 있어서, $\alpha_v\beta_6$ 인테그린 관련 암은 일차성 병변 및 전이성 병변을 포함하는, 방법.

청구항 9

청구항 제1항 또는 제2항에 있어서, $\alpha_v\beta_6$ 인테그린 관련 암은 부신, 뼈, 뇌, 간, 폐 또는 이들의 임의의 조합에서 병변을 포함하는, 방법.

청구항 10

청구항 제1항 또는 제2항에 있어서, 개체는 치료 접합체의 선량의 투여에 앞서 관리 기준 치료를 제공받는, 방법.

청구항 11

청구항 제1항 또는 제2항에 있어서, 개체는 치료 접합체의 선량의 투여 다음에 관리 기준 치료를 제공받는, 방법.

청구항 12

청구항 제10항에 있어서, 관리 기준 치료는 수술, 방사선요법, 화학요법, 화학방사선조사 요법 및 표적화된 요법 중에서 한 가지 이상을 포함하는, 방법.

청구항 13

청구항 제10항에 있어서, 관리 기준 치료는 FOLFIRINOX (류코보린 칼슘 (폴린산), 플루오로우라실, 이리노테칸 염산염 및 옥살리플라틴), 젬시타빈, 아브락산, 이리노테칸, 또는 이들의 조합을 포함하는, 방법.

청구항 14

청구항 제1항 또는 제2항에 있어서, 상기 방법은 치료 접합체를 투여한 후 개체의 신체 또는 이의 일부를 스캐닝하는 단계를 더욱 포함하는, 방법.

청구항 15

청구항 제14항에 있어서, 스캐닝은 양전자 방출 단층촬영술 (PET), 전산화 단층촬영술 (CT) 스캐닝, 또는 단일 광자 방출 전산화 단층촬영술 (SPECT)을 포함하는, 방법.

청구항 16

청구항 제1항 또는 제2항에 있어서, 치료 접합체의 투여에 앞서 진단 접합체를 투여하는 단계를 더욱 포함하되, 진단 접합체는 RGD 펩티드 및 두 번째 방사성 핵종을 포함하는, 방법.

청구항 17

청구항 제16항에 있어서, 두 번째 방사성 핵종은 ^{68}Ga인, 방법.

청구항 18

청구항 제16항에 있어서, 진단 접합체는 약 5 mCi까지의 방사능을 내포하는 선량으로 투여되는, 방법.

청구항 19

청구항 제16항에 있어서, 상기 방법은 진단 접합체를 투여한 후 개체의 신체 또는 이의 일부를 스캐닝하는 단계를 더욱 포함하는, 방법.

청구항 20

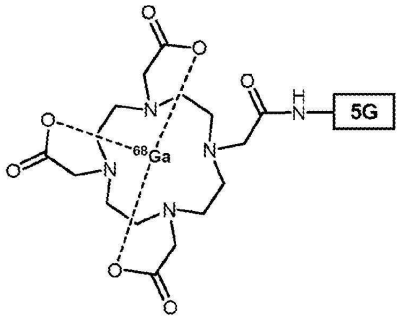
청구항 제19항에 있어서, 스캐닝은 양전자 방출 단층촬영술 (PET), 전산화 단층촬영술 (CT) 스캐닝, 또는 단일 광자 방출 전산화 단층촬영술 (SPECT)을 포함하는, 방법.

청구항 21

청구항 제16항에 있어서, 치료 접합체는 진단 접합체의 투여 후 5 주 이내에 투여되는, 방법.

청구항 22

청구항 제16항에 있어서, 진단 접합체는 화학식 II:



(화학식 II)를 포함하고,

그리고 여기서 5G는 아미노산 서열 GNGVPNLRGDLQVLGQRVGRT를 갖고 자체의 N 말단에서 첫 번째 PEG 모이어티 및 자체의 C 말단에서 두 번째 PEG 모이어티를 포함하는 페길화된 펩티드인, 방법.

청구항 23

청구항 제22항에 있어서, 첫 번째 PEG 모이어티 및 두 번째 PEG 모이어티는 각각, PEG28 (PEG 1500)을 포함하는, 방법.

청구항 24

청구항 제1항 또는 제2항에 있어서, 아미노산의 용액을 개체에게 투여하는 단계를 더욱 포함하는, 방법.

청구항 25

청구항 제24항에 있어서, 용액은 치료 접합체의 투여에 앞서 및 이것의 투여와 동시에 투여되는, 방법.

청구항 26

청구항 제1항 또는 제2항에 있어서, 치료 접합체는 주입에 의해 개체에게 투여되는, 방법.

청구항 27

청구항 제16항에 있어서, 진단 접합체는 주사에 의해 개체에게 투여되는, 방법.

청구항 28

청구항 제1항 또는 제2항에 있어서, 치료는 안정적 질환, 부분 관해 또는 완전 관해를 야기하는, 방법.

청구항 29

청구항 제1항 또는 제2항에 있어서, 치료는 개체에서 암의 전이의 감소를 야기하는, 방법.

청구항 30

청구항 제1항 또는 제2항에 있어서, 치료는 개체에서 종양의 용적, 크기 또는 성장의 감소를 야기하는, 방법.

청구항 31

청구항 제1항 또는 제2항에 있어서, 치료는 차후에 투여되는 항암제에 대한 암의 증가된 반응성을 야기하는, 방법.

청구항 32

청구항 제1항 또는 제2항에 있어서, 치료 접합체의 투여 후 24 시간, 48 시간 또는 72 시간째에 신장 조직 내에

존재하는 치료 접합체의 양은 치료 접합체의 투여 후 1 시간째에 신장 조직 내에 존재하는 치료 접합체의 양보다 적은, 방법.

청구항 33

청구항 제1항 또는 제2항에 있어서, 치료 접합체의 투여 후 24 시간, 48 시간 또는 72 시간째에 일차 종양에서 치료 접합체의 양 대 신장 조직에서 치료 접합체의 양의 비율은 치료 접합체의 투여 후 1 시간째에 일차 종양에서 치료 접합체의 양 대 신장 조직에서 치료 접합체의 양의 비율보다 높은, 방법.

청구항 34

아미노산 서열 GNGVPNLRGDLQVLGQRVGRT를 갖는 펩티드를 포함하는 약학 조성물.

청구항 35

청구항 제34항에 있어서, PEG 모이어티는 상기 펩티드의 N 말단, C 말단, 또는 N 및 C 말단 둘 모두에서 공유 부착되는, 약학 조성물.

청구항 36

청구항 제35항에 있어서, PEG 모이어티는 PEG11, PEG12 (PEG 800), PEG28 (PEG 1500) 및 $(PEG28)_2$ (PEG 1500x2)로 구성된 군에서 독립적으로 선택되는, 약학 조성물.

청구항 37

청구항 제35항에 있어서, 첫 번째 PEG 모이어티는 상기 펩티드의 N 말단에 공유 부착되고 두 번째 PEG 모이어티는 상기 펩티드의 C 말단에 공유 부착되며, 그리고 첫 번째 PEG 모이어티 및 두 번째 PEG 모이어티는 PEG11, PEG12 (PEG 800), PEG28 (PEG 1500) 및 $(PEG28)_2$ (PEG 1500x2)로 구성된 군에서 독립적으로 선택되는, 약학 조성물.

청구항 38

청구항 제37항에 있어서, 첫 번째 PEG 모이어티 및 두 번째 PEG 모이어티는 동일한, 약학 조성물.

청구항 39

청구항 제38항에 있어서, 첫 번째 PEG 모이어티 및 두 번째 PEG 모이어티는 각각, PEG28 (PEG 1500)을 포함하는, 약학 조성물.

청구항 40

청구항 제34항 내지 제39항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 펩티드는 알부민 결합 모이어티 (ABM)에 공유 부착되는, 약학 조성물.

청구항 41

청구항 제40항에 있어서, ABM은 4-(4-요오도페닐)부티르산을 포함하는, 약학 조성물.

청구항 42

청구항 제40항에 있어서, ABM은 K(D-Abu-요오도페닐부티릴) 모이어티를 포함하는, 약학 조성물.

청구항 43

청구항 제34항 내지 제39항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 펩티드는 킬레이트화 모이어티에 공유 부착되는, 약학 조성물.

청구항 44

청구항 제43항에 있어서, 킬레이트화 모이어티는 DOTA인, 약학 조성물.

청구항 45

청구항 제43항에 있어서, 방사성 핵종은 킬레이트화 모이어티와 복합화되는, 약학 조성물.

청구항 46

청구항 제34항 내지 제39항 중 어느 한 항에 있어서, 방사성 핵종은 상기 펩티드에 직접적으로 또는 간접적으로 공유 부착되는, 약학 조성물.

청구항 47

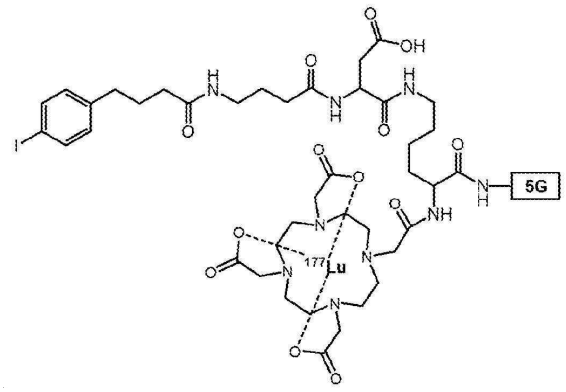
청구항 제46항에 있어서, 방사성 핵종은 ^{32}P, ^{47}Sc, ^{67}Cu, ^{89}Sr, ^{90}Y, ^{105}Rh, ^{111}Ag, ^{117m}Sn, ^{131}I, ^{149}Pm, ^{153}Sm, ^{166}Ho, ^{177}Lu, ^{186}Re, ^{188}Re, ^{211}At 및 ^{212}Bi로 구성된 군에서 선택되는, 약학 조성물.

청구항 48

청구항 제46항에 있어서, 방사성 핵종은 ^{11}C, ^{13}N, ^{15}O, ^{18}F, ^{55}Co, ^{60}Cu, ^{61}Cu, ^{62}Cu, ^{64}Cu, ^{66}Ga, ^{67}Cu, ^{68}Ga, ^{82}Rb, ^{86}Y, ^{111}In, ^{124}I, ^{125}I, 또는 ^{131}I인, 약학 조성물.

청구항 49

다음을 포함하는 약학 조성물: 화학식 I의 접합체로서,



(화학식 I),

여기서 5G는 아미노산 서열 GNGVPNLRGDLQVLGQRVGRT를 갖고 자체의 N 말단에서 첫 번째 PEG 모이어티 및 자체의 C 말단에서 두 번째 PEG 모이어티를 포함하는 페길화된 펩티드인 화학식 I의 접합체; 및 약학적으로 허용되는 부형제.

청구항 50

청구항 제49항에 있어서, 첫 번째 PEG 모이어티 및 두 번째 PEG 모이어티는 동일한, 약학 조성물.

청구항 51

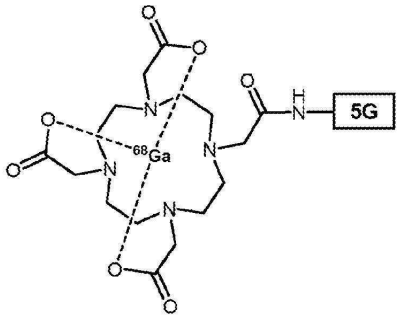
청구항 제49항 또는 제50항에 있어서, 첫 번째 PEG 모이어티 및 두 번째 PEG 모이어티는 각각, PEG28 (PEG 1500)을 포함하는, 약학 조성물.

청구항 52

청구항 제49항 또는 제50항에 있어서, 조성물은 약 25 mCi 및 약 200 mCi 사이의 방사능을 내포하는, 약학 조성물.

청구항 53

다음을 포함하는 약학 조성물: 화학식 II의 접합체로서,



(화학식 II),

여기서 5G는 아미노산 서열 GNGVPNLRGDLQVLGQRVGRT를 갖고 자체의 N 말단에서 첫 번째 PEG 모이어티 및 자체의 C 말단에서 두 번째 PEG 모이어티를 포함하는 페길화된 펩티드인 화학식 II의 접합체; 및 약학적으로 허용되는 부형제.

청구항 54

청구항 제53항에 있어서, 첫 번째 PEG 모이어티 및 두 번째 PEG 모이어티는 동일한, 약학 조성물.

청구항 55

청구항 제53항 또는 제54항에 있어서, 첫 번째 PEG 모이어티 및 두 번째 PEG 모이어티는 각각, PEG28 (PEG 1500)을 포함하는, 약학 조성물.

발명의 설명

기 술 분 야

[0001] **관련된 출원에 대한 교차 참조**

[0002] 본 출원은 2020년 12월 4일 자 제출된 U.S. 가출원 번호 63/121,762에 우선권을 주장하고, 이것의 개시는 본원에서 온전히 참조로서 편입된다.

배 경 기 술

[0003] **배경**

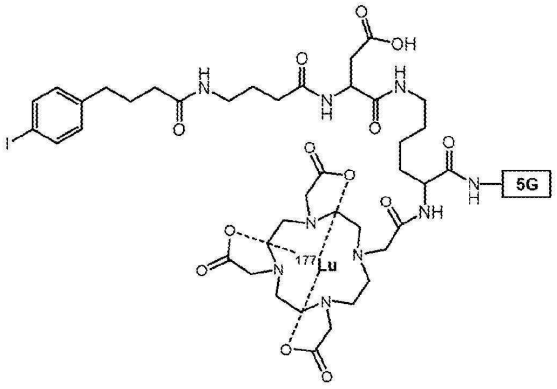
[0004] 암은 새롭고 더 효과적인 치료제가 계속해서 필요하다. 특히, 일부 암 및 이들 암 유형 내에 부분집합은 현재 접근방식에 내성이다. 예를 들면, 췌장 관 선암종 (PDAC)의 발생이 지속적으로 증가하여, 2018년에는 미국에서 47,000명의 사람들이 진단될 것으로 추정된다. 유감스럽게도, PDAC는 여전히 가장 치명적인 암인데, 상기 질환을 겪는 사람들 중 98%가 궁극적으로 상기 질환에 굴복한다. 철저한 검사 및 일선과 이선 치료에서 일부 고무적인 진전에도 불구하고, 단지 한 가지 화학요법 (젬시타빈)만 이 질환에서 유익성을 갖는 것으로 밝혀졌다. 하지만, 임상적 반응률이 여전히 10% 미만이며, 수명 연장이 평균적으로 6 주에 불과하다. 암울한 결과와 연계된, 췌장암에 대한 임상적 옵션의 결여는 새로운 요법의 조사에 대한 명백한 충족되지 않은 요구를 보여준다.

발명의 내용

해결하려는 과제

[0005] **짧은 요약**

[0006] 한 가지 양상에서, 본원 발명은 $\alpha_v\beta_6$ 인테그린 관련 암을 치료하는 방법을 제공하는데, 상기 방법은 화학식 I의 치료 접합체의 선량을 치료가 필요한 개체에게 투여하는 단계를 포함하되,

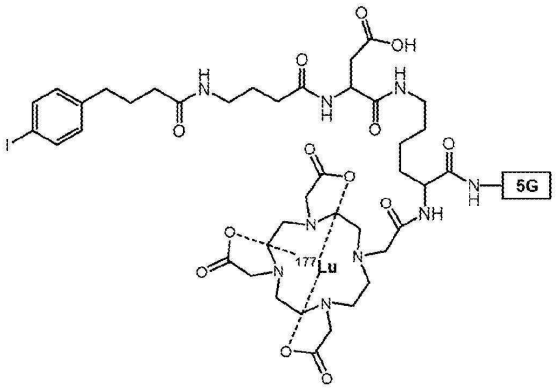


[0007] (화학식 I),

[0008] 여기서 5G는 아미노산 서열 GNGVPNLRGDLQVLGQRVGRT를 갖고 자체의 N 말단에서 첫 번째 PEG 모이어티 및 자체의 C 말단에서 두 번째 PEG 모이어티를 포함하는 페길화된 펩티드이고, 그리고

[0009] 여기서 치료 접합체의 선량은 약 25 mCi 및 약 200 mCi 사이의 방사능을 내포한다.

[0010] 관련된 양상에서, 본원 발명은 $\alpha_v\beta_6$ 인테그린 관련 암을 치료하기 위한 방법에 이용하기 위한 치료 접합체를 제공하는데, 상기 방법은 치료 접합체의 선량을 치료가 필요한 개체에게 투여하는 단계를 포함하되, 여기서 치료 접합체는 화학식 I:



[0011] (화학식 I)을 포함하고,

[0012] 여기서 5G는 아미노산 서열 GNGVPNLRGDLQVLGQRVGRT를 갖고 자체의 N 말단에서 첫 번째 PEG 모이어티 및 자체의 C 말단에서 두 번째 PEG 모이어티를 포함하는 페길화된 펩티드이고, 그리고

[0013] 여기서 치료 접합체의 선량은 약 25 mCi 및 약 200 mCi 사이의 방사능을 내포한다.

[0014] 일부 구체예에서, 첫 번째 PEG 모이어티 및 두 번째 PEG 모이어티는 PEG11, PEG12 (PEG 800), PEG28 (PEG 1500) 및 $(PEG28)_2$ (PEG 1500x2)로 구성된 군에서 독립적으로 선택된다. 일부 구체예에서, 첫 번째 PEG 모이어티 및 두 번째 PEG 모이어티는 동일하다. 특정한 구체예에서, 첫 번째 PEG 모이어티 및 두 번째 PEG 모이어티는 각각, PEG28 (PEG 1500)을 포함한다.

[0015] 일부 구체예에서, 선량에서 방사능의 양은 25 mCi, 50 mCi, 100 mCi, 150 mCi, 또는 200 mCi이다. 일부 구체예에서, 상기 방법은 1회, 2회 또는 3회 추가 선량(들)의 치료 접합체를 개체에게 투여하는 단계를 더욱 포함한다. 일부 구체예에서, 선량은 약 500 μg, 약 400 μg, 약 300 μg, 약 200 μg, 또는 약 100 μg 이내의 상기 펩티드를 포함한다. 특정한 구체예에서, 선량은 약 100 μg 이내의 상기 펩티드를 포함한다. 치료 접합체의 복수 선량이 개체에게 투여되는 이들 구체예에서, 각 선량은 동일하거나 또는 상이한 양의 방사능 및/또는 동일하거나 또는 상이한 양의 상기 펩티드를 내포할 수 있다.

[0016] 일부 구체예에서, $\alpha_v\beta_6$ 인테그린 관련 암은 췌장암, 유방암, 결장직장암, 폐암, 난소암, 자궁경부암, 경구 편평상피 세포 암종, 피부 편평상피 세포 암종, 위암, 또는 자궁내막암이다. 일정한 구체예에서, 췌장암은 국소 진행성 또는 전이성 췌장암; 국소 진행성, 절제불가능 또는 전이성 췌장 선암종; 또는 췌장 관 선암종 (PDAC)이다.

[0017] 일부 구체예에서, $\alpha_v\beta_6$ 인테그린 관련 암은 일차성 병변 및 전이성 병변을 포함한다. 일정한 구체예에서, $\alpha_v\beta_6$ 인테그린 관련 암은 부신, 뼈, 뇌, 간, 폐 또는 이들의 임의의 조합에서 병변을 포함한다.

[0018] 일부 구체예에서, 개체는 치료 접합체의 선량의 투여에 앞서 관리 기준 치료를 제공받는다. 일부 구체예에서, 개체는 치료 접합체의 선량의 투여 다음에 관리 기준 치료를 제공받는다. 일부 구체예에서, 개체는 치료 접합체의 선량의 투여에 앞서 및 투여 다음에 관리 기준 치료를 제공받는다. 일부 구체예에서, 관리 기준 치료는 수술, 방사선요법, 화학요법, 화학방사선조사 요법 및 표적화된 요법 중에서 한 가지 이상을 포함한다. 특정한 구체예에서, 관리 기준 치료는 FOLFIRINOX (류코보린 칼슘 (폴린산), 플루오로우라실, 이리노테칸 염산염 및 옥살리플라틴), 젬시타빈, 아브락산, 이리노테칸, 또는 이들의 조합을 포함한다.

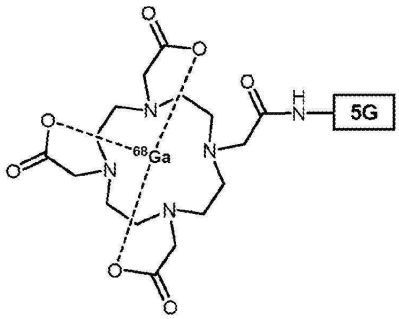
[0019] 일부 구체예에서, 상기 방법은 치료 접합체를 투여한 후 개체의 신체 또는 이의 일부를 스캐닝하는 단계를 더욱 포함한다. 일정한 구체예에서, 스캐닝은 양전자 방출 단층촬영술 (PET), 전산화 단층촬영술 (CT) 스캐닝, 또는 단일 광자 방출 전산화 단층촬영술 (SPECT)을 포함한다.

[0020] 일부 구체예에서, 상기 방법은 치료 접합체의 투여에 앞서 진단 접합체를 투여하는 단계를 더욱 포함하되, 진단 접합체는 RGD 펩티드 및 두 번째 방사성 핵종, 예컨대 영상화에 적합한 상이한 방사성 핵종을 포함한다. 일정한 구체예에서, 두 번째 방사성 핵종은 ^{68}Ga이다. 일정한 구체예에서, 진단 접합체는 약 5 mCi까지 (예를 들면, 약 0.01 mCi 내지 약 5 mCi 초과)의 방사능을 내포하는 선량으로 투여된다.

[0021] 일부 구체예에서, 상기 방법은 진단 접합체를 투여한 후 개체의 신체 또는 이의 일부를 스캐닝하는 단계를 더욱 포함한다. 일정한 구체예에서, 스캐닝은 양전자 방출 단층촬영술 (PET), 전산화 단층촬영술 (CT) 스캐닝, 또는 단일 광자 방출 전산화 단층촬영술 (SPECT)을 포함한다.

[0022] 일부 구체예에서, 치료 접합체는 진단 접합체의 투여 후 5 주 이내에 투여된다.

[0023] 특정한 구체예에서, 진단 접합체는 화학식 II:



[0024] (화학식 II)를 포함하고,

[0025] 그리고 여기서 5G는 아미노산 서열 GNGVPNLRGDLQVLGQRVGRT를 갖고 자체의 N 말단에서 첫 번째 PEG 모이어티 및 자체의 C 말단에서 두 번째 PEG 모이어티를 포함하는 페길화된 펩티드이다.

[0026] 일부 구체예에서, 진단 접합체에서 첫 번째 PEG 모이어티 및 두 번째 PEG 모이어티는 PEG11, PEG12 (PEG 800), PEG28 (PEG 1500) 및 $(PEG28)_2$ (PEG 1500x2)로 구성된 군에서 독립적으로 선택된다. 일부 구체예에서, 첫 번째 PEG 모이어티 및 두 번째 PEG 모이어티는 동일하다. 특정한 구체예에서, 첫 번째 PEG 모이어티 및 두 번째 PEG 모이어티는 각각, PEG28 (PEG 1500)을 포함한다.

[0027] 일부 구체예에서, 상기 방법은 아미노산의 용액을 개체에게 투여하는 단계를 더욱 포함한다. 일정한 구체예에서, 용액은 치료 접합체의 투여에 앞서 및 이것의 투여와 동시에 투여된다.

[0028] 일부 구체예에서, 치료 접합체는 주입에 의해 개체에게 투여된다. 일부 구체예에서, 진단 접합체는 주사에 의해 개체에게 투여된다. 일부 구체예에서, 진단 접합체는 일시 주사, 느린 일시 주사 또는 느린 주입에 의해 투여된다. 일부 구체예에서, 치료 접합체는 일시 주사, 느린 일시 주사 또는 느린 주입에 의해 투여된다. 일부 구체예에서, 진단 접합체는 일시 주사에 의해 투여되고, 그리고 치료 접합체는 느린 일시 주사 또는 느린 주입에 의해 투여된다. 일부 구체예에서, 치료 접합체는 수 분 또는 수 시간, 예컨대 약 1 분, 약 2 분, 약 5 분, 약 10 분, 약 15 분, 약 20 분, 약 25 분, 약 30 분, 약 35 분, 약 40 분, 약 45 분, 약 55 분, 약 1 시간, 약 2 시간, 약 3 시간, 약 4 시간, 약 5 시간, 약 6 시간, 약 7 시간, 또는 약 8 시간의 기간에 걸쳐 주입된다. 특정한 구체예에서, 치료 접합체는 약 30 분의 기간에 걸쳐 주입된다. 일부 구체예에서, 진단 접합체는 수 분, 예컨대 약

1 분, 약 2 분, 약 3 분, 약 4 분, 약 5 분, 약 6 분, 약 7 분, 약 8 분, 약 9 분, 약 10 분, 약 15 분, 약 20 분, 약 25 분, 약 30 분, 또는 그 미만의 기간에 걸쳐 주입된다. 특정한 구체예에서, 진단 접합체는 약 5 분 또는 그 미만의 기간에 걸쳐 주입된다.

[0029] 일부 구체예에서, 치료는 안정적 질환, 부분 관해 또는 완전 관해를 야기한다. 일부 구체예에서, 치료는 개체에서 암의 전이의 감소를 야기한다. 일부 구체예에서, 치료는 개체에서 종양의 용적, 크기 또는 성장의 감소를 야기한다. 일부 구체예에서, 치료는 차후에 투여되는 항암제에 대한 암의 증가된 반응성을 야기한다.

[0030] 일부 구체예에서, 치료 접합체의 투여 후 24 시간, 48 시간 또는 72 시간째에 신장 조직 내에 존재하는 치료 접합체의 양은 치료 접합체의 투여 후 1 시간째에 신장 조직 내에 존재하는 치료 접합체의 양보다 적다. 일부 구체예에서, 치료 접합체의 투여 후 24 시간, 48 시간 또는 72 시간째에 일차 종양에서 치료 접합체의 양 대 신장 조직에서 치료 접합체의 양의 비율은 치료 접합체의 투여 후 1 시간째에 일차 종양에서 치료 접합체의 양 대 신장 조직에서 치료 접합체의 양의 비율보다 높다.

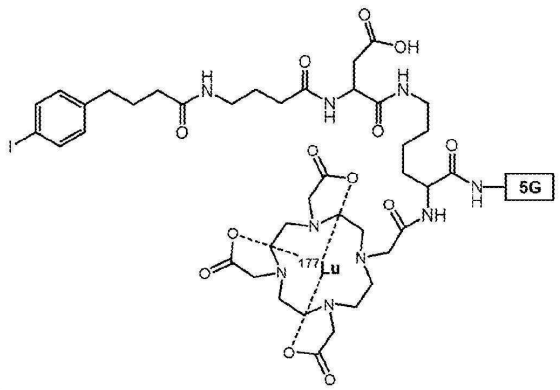
[0031] 다른 양상에서, 본원 발명은 아미노산 서열 GNGVPNLRGDLQVLGQRVGRT를 갖는 펩티드를 포함하는 약학 조성물을 제공한다.

[0032] 일부 구체예에서, PEG 모이어티는 상기 펩티드의 N 말단, C 말단, 또는 N 및 C 말단 둘 모두에서 공유 부착된다. 일부 구체예에서, PEG 모이어티는 PEG11, PEG12 (PEG 800), PEG28 (PEG 1500) 및 $(PEG28)_2$ (PEG 1500x2)로 구성된 군에서 독립적으로 선택된다. 다른 구체예에서, 첫 번째 PEG 모이어티는 상기 펩티드의 N 말단에 공유 부착되고 두 번째 PEG 모이어티는 상기 펩티드의 C 말단에 공유 부착되며, 그리고 첫 번째 PEG 모이어티 및 두 번째 PEG 모이어티는 PEG11, PEG12 (PEG 800), PEG28 (PEG 1500) 및 $(PEG28)_2$ (PEG 1500x2)로 구성된 군에서 독립적으로 선택된다. 일부 경우에, 첫 번째 PEG 모이어티 및 두 번째 PEG 모이어티는 동일하다. 특정한 사례에서, 첫 번째 PEG 모이어티 및 두 번째 PEG 모이어티는 각각, PEG28 (PEG 1500)을 포함한다. 일부 구체예에서, 상기 펩티드의 C 말단에 공유 부착된 PEG 모이어티는 아미드, 카르복실 기 또는 히드록실 기로 끝난다.

[0033] 일부 구체예에서, 상기 펩티드는 알부민 결합 모이어티 (ABM)에 공유 부착된다. 특정한 구체예에서, ABM은 4-(4-요오도페닐)부티르산을 포함한다. 일부 구체예에서, ABM은 상기 펩티드, 첫 번째 PEG 모이어티, 또는 두 번째 PEG 모이어티에 공유 부착되는 링커, 예컨대 펩티드 링커를 포함한다. 일정한 구체예에서, ABM은 K(D-Abu-요오도페닐부티릴) 모이어티를 포함한다.

[0034] 일부 구체예에서, 상기 펩티드는 킬레이트화 모이어티에 공유 부착된다. 특정한 구체예에서, 킬레이트화 모이어티는 DOTA이다. 일정한 경우에, 방사성 핵종은 킬레이트화 모이어티와 복합화된다. 일부 구체예에서, 방사성 핵종은 상기 펩티드에 직접적으로 또는 간접적으로 공유 부착된다. 일부 경우에, 방사성 핵종은 ^{32}P, ^{47}Sc, ^{67}Cu, ^{89}Sr, ^{90}Y, ^{105}Rh, ^{111}Ag, ^{117m}Sn, ^{131}I, ^{149}Pm, ^{153}Sm, ^{166}Ho, ^{177}Lu, ^{186}Re, ^{188}Re, ^{211}At 및 ^{212}Bi로 구성된 군에서 선택된다. 다른 경우에, 방사성 핵종은 ^{11}C, ^{13}N, ^{15}O, ^{18}F, ^{55}Co, ^{60}Cu, ^{61}Cu, ^{62}Cu, ^{64}Cu, ^{66}Ga, ^{67}Cu, ^{68}Ga, ^{82}Rb, ^{86}Y, ^{111}In, ^{124}I, ^{125}I, 또는 ^{131}I로 구성된 군에서 선택된다. 다른 경우에, 방사성 핵종은 ^{177}Lu 또는 ^{68}Ga이다.

[0035] 관련된 양상에서, 본원 발명은 화학식 I의 접합체로서,



[0036] (화학식 I),

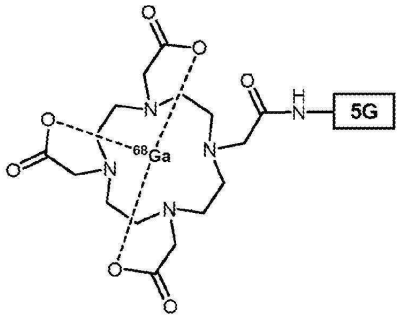
[0037] 여기서 5G는 아미노산 서열 GNGVPNLRGDLQVLGQRVGRT를 갖고 자체의 N 말단에서 첫 번째 PEG 모이어티 및 자체의

C 말단에서 두 번째 PEG 모이어티를 포함하는 페길화된 펩티드인 화학식 I의 접합체; 및 약학적으로 허용되는 부형제를 포함하는 약학 조성물을 제공한다.

[0038] 일부 구체예에서, 첫 번째 PEG 모이어티 및 두 번째 PEG 모이어티는 PEG11, PEG12 (PEG 800), PEG28 (PEG 1500) 및 $(PEG28)_2$ (PEG 1500x2)로 구성된 군에서 독립적으로 선택된다. 일부 구체예에서, 첫 번째 PEG 모이어티 및 두 번째 PEG 모이어티는 동일하다. 특정한 구체예에서, 첫 번째 PEG 모이어티 및 두 번째 PEG 모이어티는 각각, PEG28 (PEG 1500)을 포함한다.

[0039] 일부 구체예에서, 조성물은 약 25 mCi 및 약 200 mCi 사이의 방사능을 내포한다. 특정한 구체예에서, 조성물은 25 mCi, 50 mCi, 100 mCi, 150 mCi, 또는 200 mCi 방사능을 내포한다.

[0040] 다른 관련된 양상에서, 본원 발명은 화학식 II의 접합체로서,



[0041] (화학식 II),

[0042] 여기서 5G는 아미노산 서열 GNGVPNLRGDLQVLGQRVGRT를 갖고 자체의 N 말단에서 첫 번째 PEG 모이어티 및 자체의 C 말단에서 두 번째 PEG 모이어티를 포함하는 페길화된 펩티드인 화학식 II의 접합체; 및 약학적으로 허용되는 부형제를 포함하는 약학 조성물을 제공한다.

[0043] 일부 구체예에서, 첫 번째 PEG 모이어티 및 두 번째 PEG 모이어티는 PEG11, PEG12 (PEG 800), PEG28 (PEG 1500) 및 $(PEG28)_2$ (PEG 1500x2)로 구성된 군에서 독립적으로 선택된다. 일부 구체예에서, 첫 번째 PEG 모이어티 및 두 번째 PEG 모이어티는 동일하다. 특정한 구체예에서, 첫 번째 PEG 모이어티 및 두 번째 PEG 모이어티는 각각, PEG28 (PEG 1500)을 포함한다.

[0044] 일부 구체예에서, 조성물은 약 5 mCi까지 (예를 들면, 약 0.01 mCi 내지 약 5 mCi 초과)의 방사능을 내포한다.

도면의 간단한 설명

[0045] **도면에 관한 간단한 설명**

도 1a-1b는 비오틴화된 LAP에 대비하여, 인테그린 $\alpha_v\beta_6$에 대한 펩티드 1 (DOTA-5G) (**도 1a**) 및 펩티드 2 (DOTA-ABM-5G) (**도 1b**)의 ELISA 결합 곡선을 보여준다 (n = 3/인테그린/농도; 막대: SD). **도 1c**는 인테그린 $\alpha_v\beta_6$(+) BxPC-3 세포를 이용한, 37 ℃에서 ^{68}Ga-**1** 및 ^{177}Lu-**2**의 세포 결합 및 내재화를 보여준다. 내재화된 분율은 총 결합 방사능의 분율이다 (n = 3/세포주; 1 시간); 막대: SD. **도 1d**는 37 ℃에서 BxPC-3 세포로부터 ^{177}Lu-**2**의 유출을 결정하기 위한 유지된 방사능 퍼센트를 보여준다.

도 2는 ^{68}Ga-**1** 또는 ^{68}Ga-**2**의 주사 2 시간 후에 획득된, BxPC-3 종양 (화살표)을 보유하는 생쥐의 대표적인 축경유 (위쪽) 및 두정 (아래쪽) PET/CT 횡단면을 보여준다. K = 신장, B = 방광, H = 심장. 이미지 아래에 PET 눈금 위쪽 막대 및 CT 눈금 아래쪽 막대.

도 3a-3d는 $\alpha_v\beta_6$ (+) BxPC-3 종양을 보유하는 생쥐에서 조직 그램당 감쇠 보정 주사 선량의 백분율로서, 선택된 장기에서 도시된 ^{68}Ga-**1** 및 ^{68}Ga-**2** (각각, **도 3a** 및 **3b**), 그리고 ^{177}Lu-**1** 및 ^{177}Lu-**2** (각각, **도 3c** 및 **3d**)의 생체분포를 보여준다 (n = 3/군/시점).

도 4a-4d는 (**도 4a**) BxPC-3 종양 및 (**도 4b**) 신장에서 ^{177}Lu-**1** 및 ^{177}Lu-**2**의 흡수, (**도 4c**) BxPC-3/신장 비율, 그리고 (**도 4d**) BxPC-3/위 비율을 보여준다. 흡수 값은 생체분포 데이터로부터 도출된, $\alpha_v\beta_6$ (+) BxPC-3 종양

을 보유하는 생쥐에서 조직 그램당 감쇠 보정 주사 선량의 백분율 (%ID/g)로서 표현된다 (n = 3/군/시점).

도 5는 주사 1 시간 후에 BxPC-3 ($\alpha_v\beta_6$ (+)) 종양을 보유하는 생쥐에서 방사능 분석에 의해 결정된 바와 같은 ^{68}Ga-**1**의 생체분포를 보여준다 (n = 3/군). 차단을 위해, 8.3 μmol/kg의 **1** (30 mg/kg)이 ^{68}Ga-**1** 선량보다 10 분 앞서 투여되었다 (n = 2/군). 흡수 데이터는 조직 그램당 주사 선량의 감쇠 보정 퍼센트로서 표현된다 (칼럼: 흡수 [% ID/g]; 막대: SD).

도 6은 주사 1 시간 후에 BxPC-3 ($\alpha_v\beta_6$ (+)) 종양을 보유하는 생쥐에서 방사능 분석에 의해 결정된 바와 같은 ^{177}Lu-**1**의 생체분포를 보여준다 (n = 3/군). 차단을 위해, 8.3 μmol/kg의 **1** (30 mg/kg)이 ^{177}Lu-**1** 선량보다 10 분 앞서 투여되었다 (n = 2/군). 흡수 데이터는 조직 그램당 주사 선량의 감쇠 보정 퍼센트로서 표현된다 (칼럼: 흡수 [% ID/g]; 막대: SD).

도 7은 주사 4 시간 후에 BxPC-3 ($\alpha_v\beta_6$ (+)) 종양을 보유하는 생쥐에서 방사능 분석에 의해 결정된 바와 같은 ^{177}Lu-**2**의 생체분포를 보여준다 (n = 3/군). 차단을 위해, 8.3 μmol/kg의 2 (48 mg/kg)가 ^{177}Lu-**2** 선량보다 10 분 앞서 투여되었다 (n = 1/군). 흡수 데이터는 조직 그램당 주사 선량의 감쇠 보정 퍼센트로서 표현된다 (칼럼: 흡수 [% ID/g]; 막대: SD).

도 8a-8b는 종양 용적 계측 (**도 8a**) 및 생존 데이터 (**도 8b**)에 의해 결정된 바와 같은, $\alpha_v\beta_6$ (+) BxPC-3 종양을 보유하는 생쥐에서 ^{177}Lu-**2**의 치료 효능을 보여준다. 군 1 = 식염수 대조 (n=5), 군 2 = 펩티드 **2** 대조 (n=5), 군 3 = 74 MBq ^{177}Lu-**2** (n=10), 그리고 군 4 = 2*37 MBq ^{177}Lu-**2** (n=7). 생쥐는 종양 이식후 14 일 (군 3) 및 종양 이식후 21 일 (군 4)째에 일차 치료가 제공되었고 치료후 120 일까지 모니터링되었다.

도 9a-9b는 치료군 3 (**도 9a**; 74 MBq ^{177}Lu-**2**) 및 4 (**도 9b**; 2 * 37 MBq ^{177}Lu-**2**)에 대해, 연구의 종료 (120 일) 때까지 주 2회 계측된 생쥐 체중을 보여준다.

도 10은 ^{68}Ga 방사성 핵종으로 화학식 II 포함 펩티드 1 (본원에서 [^{68}Ga]Ga DOTA-5G 및 ^{68}Ga-**1**로서 또한 지칭됨)을 창출하는 데 이용된 펩티드 1, 그리고 ^{177}Lu 방사성 핵종으로 화학식 I 포함 펩티드 2 (본원에서 [^{177}Lu]Lu DOTA-ABM-5G 및 ^{177}Lu-**2**로서 또한 지칭됨)를 창출하는 데 이용된 펩티드 2를 보여준다. 펩티드 1은 ^{177}Lu 방사성 핵종으로 ^{177}Lu-**1** 포함 펩티드 1을 창출하는 데 또한 이용되었다. 펩티드 2는 ^{68}Ga 방사성 핵종으로 ^{68}Ga-**2** 포함 펩티드 2를 창출하는 데 또한 이용되었다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0046] **상세한 설명**

[0047] **I. 도입**

[0048] 펩티드 수용체 방사성 핵종 요법 (PRRT) 및 치료진단 접근방식을 이용하여, 인테그린 아형 $\alpha_v\beta_6$을 통해 분자 표적화된 접근방식을 통합하는 방법 및 관련된 조성물이 본원에서 제공된다.

[0049] 인테그린 아형 $\alpha_v\beta_6$은 건강한 성체 상피에서는 검출할 수 없지만 췌장 관 선암종 (PDAC)을 비롯한, 넓은 범위의 상피 유래된 암에서 유의미하게 상향조절되는 상피 특이적 세포 표면 수용체이다. $\alpha_v\beta_6$은 PDAC에서 초기에 확인되었고, 그리고 거의 모든 종양이 $\alpha_v\beta_6$의 고도로 상향조절된 발현을 보여준다.

[0050] PRRT는 방사성 핵종과 조합된 세포 표적화 펩티드를 이용하는 요법이다. 환자의 혈류 내로 주사될 때, 방사능 펩티드는 표적화된 높은 선량의 방사선을 암 세포에 직접적으로 전달한다.

[0051] **II. 정의**

[0052] 별도로 구체적으로 표시되지 않으면, 본원에서 이용된 모든 기술 용어와 과학 용어는 본원 발명이 속하는 분야의 당업자에 의해 통상적으로 이해되는 바와 동일한 의미를 갖는다. 이에 더하여, 본원에서 설명된 방법 또는 재료와 유사하거나 또는 동등한 임의의 방법 또는 재료가 본원 발명의 실시에 이용될 수 있다. 본원 발명의 목

적으로, 아래의 용어가 규정된다.

[0053] 본원에서 이용된 바와 같이, 용어 "a," "an" 또는 "the"는 하나의 구성원을 갖는 양상을 포함할 뿐만 아니라 하나 초과의 구성원을 갖는 양상을 포함한다. 예를 들면, 단수 형태 ("a", "an" 및 "the")는 문맥에서 별도로 표시되지 않으면, 복수 지시대상을 포함한다. 따라서, 예를 들면, "접합체"에 대한 언급은 복수의 이런 접합체 등을 포함한다.

[0054] 용어 "약"은 수치 값을 수식하고 상기 값 주변의 규정된 범위를 표시하기 위해 본원에서 이용된다. 만약 "X"가 값이면, "약 X"는 일반적으로 0.90X 내지 1.10X의 값을 표시한다. "약 X"에 대한 임의의 언급은 적어도 값 X, 0.90X, 0.91X, 0.92X, 0.93X, 0.94X, 0.95X, 0.96X, 0.97X, 0.98X, 0.99X, 1.01X, 1.02X, 1.03X, 1.04X, 1.05X, 1.06X, 1.07X, 1.08X, 1.09X 및 1.10X를 표시한다. 따라서, "약 X"는 예를 들면, "0.98X"를 개시하는 것으로 의도된다. "약"이 수치 범위의 시작에 적용될 때, 이것은 상기 범위의 양쪽 끝에 적용된다. "약"이 한 세트의 값 중 첫 번째 값에 적용될 때, 이것은 상기 세트 내에 모든 값에 적용된다.

[0055] 용어 "펩티드"는 D- 또는 L-아미노산의 단일 사슬, 또는 펩티드 결합에 의해 연결된 D- 및 L-아미노산의 혼합물로 구성되는 화합물을 지칭한다. 일반적으로, 펩티드는 길이에서 약 2개 내지 약 50개 아미노산이다. 무제한적 실례로서, 본원에서 설명된 접합체 내에 존재하는 펩티드는 길이에서 약 5개 내지 약 45개 아미노산 사이, 길이에서 약 8개 내지 약 45개 아미노산 사이, 길이에서 약 8개 내지 약 25개 아미노산 사이, 길이에서 약 8개 내지 약 20개 아미노산 사이, 길이에서 약 12개 내지 약 45개 아미노산 사이, 길이에서 약 12개 내지 약 30개 아미노산 사이, 또는 길이에서 약 20개 아미노산이다.

[0056] 용어 "RGD 펩티드"는 $\alpha_v\beta_6$ 인테그린과의 특이적 상호작용의 능력을 보여주는, 본원에서 설명된 접합체 내에 펩티드 모티프의 결합/상호작용을 지칭한다. 일부 구체예에서, RGD 펩티드는 유사한 서열 또는 구조의 분자와 교차반응하지 않으면서 $\alpha_v\beta_6$ 인테그린과 상호작용하고 및/또는 이것에 결합한다. 일부 경우에, RGD 펩티드는 이것이 유사한 서열 또는 구조의 분자보다 훨씬 낮은 해리 상수 (다시 말하면, 더 단단한 결합)으로 결합할 때 $\alpha_v\beta_6$ 인테그린에 특이적으로 결합한다. 예를 들면, 일정한 경우에, 특이적 결합은 RGD 펩티드가 관련된 분자보다 약 2, 3, 4, 5, 6, 8, 10, 15, 20, 25, 30, 40, 50, 100, 또는 1000배 또는 그 초과의 친화성으로 $\alpha_v\beta_6$ 인테그린에 결합할 때 발생한다. $\alpha_v\beta_6$ 인테그린에 RGD 펩티드의 결합은 분자간 힘 예컨대 이온 결합, 수소 결합, 소수성 상호작용, 쌍극자-쌍극자 결합 및/또는 반 데르 발스 힘을 통해 일어날 수 있다. 교차반응성은 예를 들면, 전통적인 조건하에 $\alpha_v\beta_6$ 인테그린뿐만 아니라 다수의 다소간 (예를 들면, 구조적으로 및/또는 기능적으로) 밀접하게 관련된 분자에 대한 RGD 펩티드의 결합을 사정함으로써 검사될 수 있다. 이들 방법은 결합 연구, 밀접하게 관련된 분자로 차단 및 경쟁 연구, FACS 분석, 표면 플라스몬 공명 (예를 들면, BIAcore 이용), 분석적 초원심분리, 등온 적정 열량측정법, 형광 비등방성, 형광 분광법, 방사성표지화된 리간드 결합 분석, 그리고 이들의 조합을 제한 없이 포함할 수 있다.

[0057] 본원에서 이용된 바와 같이, 용어 "페길화"는 폴리에틸렌 글리콜 (PEG) 분자를 다른 분자, 예를 들면, RGD 펩티드에 공유적으로 연계하는 과정을 지칭하는데, 이것은 이후 "페길화된" 것으로 지칭된다. 무제한적 실례로서, RGD 펩티드는 규정된 사슬 길이를 갖는 단분산 PEG 분자로 아미노 말단 및 카르복실 말단 둘 모두에서 페길화되어, 이중-말단 페길화된 펩티드 접합체가 생성될 수 있다. 단분산 PEG 분자는 전형적으로, 정확하게 규정된 숫자의 반복 에틸렌 글리콜 단위를 갖는 이산된 분자량을 포함한다. 이용에 적합한 PEG 모이어티는 Polypure AS (Oslo, Norway)로부터 상업적으로 가용하며, 실제적으로 한 가지 소중합체 단독 (예를 들면, 약 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 또는 99% 초과의 소중합체 순도)으로 구성되는 단분산 PEG 분자 및 이들의 PEG 유도체가 공급된다. 특정한 구체예에서, RGD 펩티드는 양쪽 단부에서 약 5,000 달톤 (Da) 미만 (예를 들면, 약 5,000, 4,000, 또는 3,000 Da 미만)의 분자량을 갖는 단분산 PEG 모이어티의 단일 유형, 또는 상이한 유형의 혼합물, 예컨대 예를 들면, PEG_{11}, PEG_{12} (PEG 800), PEG_{28} (PEG 1500) 및/또는 $(PEG_{28})_2$ (PEG 1500x2)로 페길화된다.

[0058] 용어 "방사성 핵종"은 방사능을 나타내는 임의의 핵종을 포함하는 것으로 의도된다. "핵종"은 원자 번호, 원자 질량 및 에너지 상태에 의해 특정된 원자의 유형, 예컨대 탄소 14 (^{14}C)를 지칭한다. "방사능"은 방사능 물질에 의해 방출된, 알파 입자, 베타 입자, 핵자, 전자, 양전자, 중성미립자 및 감마선을 비롯한 방사선을 지칭한다. 본원에서 설명된 접합체에 이용하기 적합한 방사성 핵종의 실례는 삼중수소 (^{3}H), 불소 18 (^{18}F), 인 32 (^{32}P),

황 35 (^{35}S), 스칸듐 47 (^{47}Sc), 코발트 55 (^{55}Co), 구리 60 (^{60}Cu), 구리 61 (^{61}Cu), 구리 62 (^{62}Cu), 구리 64 (^{64}Cu), 갈륨 66 (^{66}Ga), 구리 67 (^{67}Cu), 갈륨 67 (^{67}Ga), 갈륨 68 (^{68}Ga), 루비듐 82 (^{82}Rb), 이트륨 86 (^{86}Y), 이트륨 87 (^{87}Y), 스트론튬 89 (^{89}Sr), 스트론튬 90 (^{90}Sr), 이트륨 90 (^{90}Y), 로듐 105 (^{105}Rh), 은 111 (^{111}Ag), 인듐 111 (^{111}In), 요오드 124 (^{124}I), 요오드 125 (^{125}I), 요오드 131 (^{131}I), 주석 117m (^{117m}Sn), 테크네튬 99m (^{99m}Tc), 세슘 137 (^{137}Cs), 프로메튬 149 (^{149}Pm), 사마륨 153 (^{153}Sm), 홀뮴 166 (^{166}Ho), 루테튬 177 (^{177}Lu), 레늄 186 (^{186}Re), 레늄 188 (^{188}Re), 탈륨 201 (^{201}Tl), 아스타틴 211 (^{211}At), 아스타틴 215 (^{215}At), 아스타틴 217 (^{217}At), 아스타틴 218 (^{218}At), 비스무트 209 (^{209}Bi), 비스무트 211 (^{211}Bi), 비스무트 212 (^{212}Bi), 비스무트 213 (^{213}Bi), 폴로늄 210 (^{210}Po), 폴로늄 211 (^{211}Po), 폴로늄 212 (^{212}Po), 폴로늄 214 (^{214}Po), 폴로늄 215 (^{215}Po), 폴로늄 216 (^{216}Po), 폴로늄 218 (^{218}Po), 라돈 218 (^{218}Rn), 라돈 219 (^{219}Rn), 라돈 220 (^{220}Rn), 라돈 222 (^{222}Rn), 라돈 226 (^{226}Rn), 프란슘 221 (^{221}Fr), 라듐 223 (^{223}Ra), 라듐 224 (^{224}Ra), 라듐 226 (^{226}Ra), 악티늄 225 (^{225}Ac), 악티늄 227 (^{227}Ac), 토륨 227 (^{227}Th), 토륨 228 (^{228}Th), 토륨 229 (^{229}Th), 토륨 230 (^{230}Th), 토륨 232 (^{232}Th), 프로트악티늄 231 (^{231}Pa), 우라늄 233 (^{233}U), 우라늄 234 (^{234}U), 우라늄 235 (^{235}U), 우라늄 236 (^{236}U), 우라늄 238 (^{238}U), 넵투늄 237 (^{237}Np), 플루토늄 238 (^{238}Pu), 플루토늄 239 (^{239}Pu), 플루토늄 240 (^{240}Pu), 플루토늄 244 (^{244}Pu), 아메리슘 241 (^{241}Am), 퀴륨 244 (^{244}Cm), 퀴륨 245 (^{245}Cm), 퀴륨 248 (^{248}Cm), 칼리포르늄 249 (^{249}Cf), 그리고 칼리포르늄 252 (^{252}Cf)를 포함하지만 이들에 한정되지 않는다. 본원에서 이용된 바와 같이, ^{117m}Sn 및 ^{99m}Tc에서 "m"은 메타 상태를 의미한다. 추가적으로, 방사능동위원소의 혼합물을 전형적으로 나타내는 자연 발생 방사능 원소 예컨대 우라늄, 라듐 및 토륨은 방사성 핵종의 적합한 실례이다. ^{67}Cu, ^{131}I, ^{177}Lu 및 ^{186}Re는 베타 및 감마 방출 방사성 핵종이다. ^{212}Bi는 알파 및 베타 방출 방사성 핵종이다. ^{226}Ra는 알파 및 감마 방출 방사성 핵종이다. ^{211}At, ^{215}At, ^{217}At, ^{218}At, ^{209}Bi, ^{211}Bi, ^{213}Bi, ^{210}Po, ^{211}Po, ^{212}Po, ^{214}Po, ^{215}Po, ^{216}Po, ^{218}Po, ^{218}Rn, ^{219}Rn, ^{220}Rn, ^{222}Rn, ^{226}Rn, ^{221}Fr, ^{223}Ra, ^{224}Ra, ^{225}Ac, ^{227}Ac, ^{227}Th, ^{228}Th, ^{229}Th, ^{230}Th, ^{232}Th, ^{231}Pa, ^{233}U, ^{234}U, ^{235}U, ^{236}U, ^{238}U, ^{237}Np, ^{238}Pu, ^{239}Pu, ^{240}Pu, ^{244}Pu, ^{241}Am, ^{244}Cm, ^{245}Cm, ^{248}Cm, ^{249}Cf 및 ^{252}Cf는 알파 방출 방사성 핵종의 실례이다. ^{3}H, ^{32}P, ^{35}S, ^{47}Sc, ^{89}Sr, ^{90}Sr, ^{90}Y, ^{105}Rh, ^{111}Ag, ^{117m}Sn, ^{149}Pm, ^{153}Sm, ^{166}Ho 및 ^{188}Re는 베타 방출 방사성 핵종의 실례이다. ^{67}Ga, ^{111}In, ^{99m}Tc, ^{137}Cs 및 ^{201}Tl은 감마 방출 방사성 핵종의 실례이다. ^{55}Co, ^{60}Cu, ^{61}Cu, ^{62}Cu, ^{66}Ga, ^{68}Ga, ^{82}Rb 및 ^{86}Y는 양전자 방출 방사성 핵종의 실례이다. ^{64}Cu는 베타 및 양전자 방출 방사성 핵종이다.

[0059] 용어 "개체" 또는 "환자"는 인간을 전형적으로 지칭하지만, 다른 동물 예컨대 예를 들면, 다른 영장류, 설치류, 개, 고양이, 말, 양, 돼지 등을 또한 포함할 수 있다.

[0060] 본원에서 이용된 바와 같이, 용어 "투여하는"은 개체에게 경구 투여, 국소 접촉, 좌약으로서 투여, 정맥내, 복막내, 근육내, 병변내, 척수강내, 비내 또는 피하 투여, 또는 느린 방출 장치, 예를 들면, 미니-삼투성 펌프의 이식을 포함한다. 투여는 비경구 및 경점막 (예를 들면, 협측, 설하, 구개, 치은, 코, 질, 직장 또는 경피)을 비롯한 임의의 루트에 의한다. 비경구 투여는 예를 들면, 정맥내, 근육내, 소동맥내, 피내, 피하, 복막내, 심실내 및 두개내를 포함한다. 다른 전달 방식은 리포솜 제제의 이용, 정맥내 주입, 경피 패치 등을 포함하지만 이들에 한정되지 않는다. "공동투여한다"는 본원에서 설명된 접합체가 두 번째 작용제의 투여와 동시에, 투여 직전에, 또는 투여 직후에 투여되는 것으로 의미된다.

[0061] **III. RGD 펩티드 및 접합체**

[0062] PRRT용으로 치료 접합체를 이용하는 PRRT 방법이 본원에서 제공되는데, 여기서 상기 접합체는 $\alpha_v\beta_6$ 인테그린에 결합한다. 본원에서 방법에 이용하기 위한 접합체는 $\alpha_v\beta_6$ 인테그린에 결합에 대해 선택적인 RGD 펩티드를 포함한다. 일부 구체예에서, 상기 펩티드는 RGD 모티프, $RGDLX_1X_2X_3$을 포함하는데, 여기서 X_1 및 X_2는 독립적으로 선택된 아미노산이고, 그리고 X_3은 L 또는 I이다. 일정한 구체예에서, RGD 펩티드는 어떤 알라닌 잔기도 포함하지

않는다. 일정한 구체예에서, RGD 펩티드는 8개 및 40개 사이의 아미노산이다. 일부 경우에, RGD 펩티드는 20개 아미노산보다 많다. 일부 경우에, RGD 펩티드는 21개 아미노산이다. 일정한 구체예에서, RGD 펩티드는 RGD 모티프의 C 말단에 배치된 QX_4VX_5RT를 더욱 포함하는데, 여기서 X_4는 R 또는 K이고 X_5는 A 또는 G이다. 일부 경우에, RGD 펩티드는 RGD 모티프의 C 말단에 배치된 아미노산 서열 QRVGRT를 포함한다. 일부 경우에, RGD 펩티드는 아미노산 서열 RGDLQVLGQRVGRT를 포함한다. 일정한 구체예에서, RGD 펩티드는 아미노산 서열 GNGVPNLRGDLQVLGQRVGRT를 포함한다. 일정한 구체예에서, RGD 펩티드는 아미노산 서열 GNGVPNLRGDLQVLGQRVGRT로 구성되거나 또는 본질적으로 구성된다.

[0063] 일부 구체예에서, 접합체는 또한, RGD 펩티드에 공유 부착된 하나 이상의 폴리에틸렌 글리콜 (PEG) 모이어티를 포함한다. 일부 경우에, 접합체는 2개의 PEG 모이어티를 포함한다, 예를 들면, 하나의 PEG 모이어티는 상기 펩티드의 N 말단에 공유 부착되고, 그리고 하나의 PEG 모이어티는 상기 펩티드의 C 말단에 공유 부착된다. 일정한 구체예에서, 접합체는 첫 번째 PEG 모이어티가 자체의 N 말단에 공유 부착되고 두 번째 PEG 모이어티가 자체의 C 말단에 공유 부착된 아미노산 서열 GNGVPNLRGDLQVLGQRVGRT를 포함한다. 일부 구체예에서, 상기 펩티드의 C 말단에 공유 부착된 PEG 모이어티는 아미드, 카르복실 기 또는 히드록실 기로 끝난다.

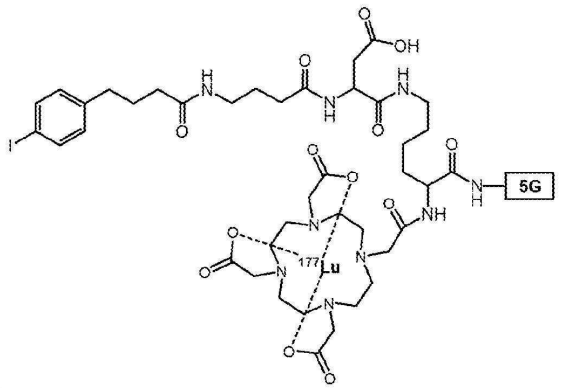
[0064] 일부 구체예에서, 첫 번째 PEG 모이어티 및 두 번째 PEG 모이어티는 각각, 약 5000 달톤 (Da) 미만, 예를 들면, 약 3000 Da 미만의 분자량을 갖는다. 일정한 구체예에서, 첫 번째 PEG 모이어티 및 두 번째 PEG 모이어티는 규정된 사슬 길이를 갖는 단분산 PEG 모이어티이다. 규정된 사슬 길이를 갖는 PEG 모이어티의 무제한적 실례는 약 95% 초과의 소중합체 순도를 갖는 작은, 단분산 PEG 분자를 포함한다. 일정한 경우에, 첫 번째 PEG 모이어티 및 두 번째 PEG 모이어티는 PEG_{11}, PEG_{12} (PEG 800), PEG_{28} (PEG 1500) 및 $(PEG28)_2$ (PEG 1500x2)로 구성된 군에서 독립적으로 선택된다. 특정한 구체예에서, 첫 번째 PEG 모이어티 및 두 번째 PEG 모이어티는 동일하다. 일정한 구체예에서, 첫 번째 PEG 모이어티 및 두 번째 PEG 모이어티는 둘 모두 PEG_{28} (PEG 1500)이다. 일정한 구체예에서, 접합체는 자체의 N 및 C 말단이 각각, 거기에 공유 부착된 PEG_{28} (PEG 1500) 모이어티를 갖는 아미노산 서열 GNGVPNLRGDLQVLGQRVGRT (본원에서 "5G"로서 또한 지칭됨)를 포함한다. 일부 구체예에서, 상기 펩티드의 C 말단에 공유 부착된 PEG_{28} (PEG 1500) 모이어티는 아미드, 카르복실 기 또는 히드록실 기로 끝난다.

[0065] 일부 구체예에서, 접합체는 이러한 접합체에 공유 부착된 알부민 결합 모이어티 (ABM)를 포함한다. ABM은 예컨대 개체에게 투여될 때, 혈청에서 접합체의 반감기를 증가시킬 수 있다. 일부 구체예에서, ABM은 상기 펩티드, 첫 번째 PEG 모이어티, 또는 두 번째 PEG 모이어티에 공유 부착된다. 일부 구체예에서, ABM은 상기 펩티드, 첫 번째 PEG 모이어티, 또는 두 번째 PEG 모이어티에 공유 부착되는 링커, 예컨대 펩티드 링커를 포함한다. 일정한 구체예에서, ABM은 4-(4-요오도페닐)부티르산 (IPA) 또는 더 짧은 알킬 사슬을 갖는 이의 동족체 예컨대 예를 들면, 4-(4-요오도페닐)프로피온산 또는 4-(4-요오도페닐)아세트산을 포함하거나, 또는 ABM은 4-(4-메틸페닐)부티르산 또는 4-(4-브로모페닐)부티르산 또는 더 짧은 알킬 사슬을 갖는 이의 동족체 예컨대 예를 들면, 프로피온산 또는 이의 아세트산 동족체를 포함한다. 일정한 경우에, ABM은 당업자에게 공지된 링커 예컨대 글루타민산 (E) 링커, 펩티드 링커 예컨대 리신-아스파르트산-아미노부티르산 (K-D-Abu) 링커, 또는 다른 적합한 링커 (예를 들면, 아미노산 또는 펩티드 링커)를 거쳐 첫 번째 및/또는 두 번째 PEG 모이어티에 공유 부착된다. 일정한 구체예에서, ABM은 리신-글루타민산 펩티드 링커의 리신 잔기의 측쇄에 공유 부착되는 IPA에 상응하는 ε-(4-(4-요오도페닐)부틸 아미드)리신-글루타민산 모이어티 ("K(IPA)E")를 포함한다. 일정한 다른 구체예에서, ABM은 리신-아스파르트산-아미노부티르산 (K-D-Abu) 펩티드 링커의 아미노부티르산에 공유 부착되는 IPA에 상응하는 K(D-Abu-요오도페닐부티릴) 모이어티를 포함한다. 일부 구체예에서, K(IPA)E 또는 K(D-Abu-요오도페닐부티릴) 모이어티를 포함하는 ABM은 첫 번째 PEG 모이어티에 공유 부착된다. 일정한 구체예에서, 접합체는 상기 펩티드의 N 및 C 말단이 각각, 거기에 공유 부착된 PEG 모이어티, 예컨대 PEG_{28} (PEG 1500) 모이어티를 갖는 아미노산 서열 GNGVPNLRGDLQVLGQRVGRT를 포함하고, 그리고 상기 접합체는 거기에 공유 부착된 ABM을 더욱 포함한다. 일부 구체예에서, 상기 펩티드의 C 말단에 공유 부착된 PEG 모이어티는 아미드, 카르복실 기 또는 히드록실 기로 끝난다.

[0066] 다른 구체예에서, 영상화 작용제 또는 치료제가 이러한 영상화 작용제 또는 치료제가 접합체 내에서 가장 N 말단 모이어티이도록, 첫 번째 PEG 모이어티에 공유 부착되는 알부민 결합 모티프에 공유 부착된다 (예를 들면, 보결원자단, 킬레이트화제, 또는 링커를 통해). 일정한 구체예에서, 접합체는 아미노산 서열 GNGVPNLRGDLQVLGQRVGRT를 갖는 펩티드 (여기서 상기 펩티드의 N 및 C 말단이 각각, 거기에 공유 부착된 PEG 모이어티, 예컨대 PEG_{28} (PEG 1500) 모이어티를 갖는다), 상기 펩티드의 N 말단에서 PEG 모이어티에 공유 부착된

ABM, 그리고 상기 접합체의 N 말단에서 공유 부착된 치료제를 포함한다. 일정한 구체예에서, 접합체는 아미노산 서열 GNGVPNLRGDLQVLGQRVGRT를 갖는 펩티드 (여기서 상기 펩티드의 N 및 C 말단이 각각, 거기에 공유 부착된 PEG 모이어티, 예컨대 PEG_{28} (PEG 1500) 모이어티를 갖는다), 상기 펩티드의 N 말단에서 PEG 모이어티에 공유 부착된 ABM, 그리고 상기 접합체의 N 말단에서 공유 부착된 영상화 작용제를 포함한다. 일부 구체예에서, 상기 펩티드의 C 말단에 공유 부착된 PEG 모이어티는 아미드, 카르복실 기 또는 히드록실 기로 끝난다.

[0067] 일부 구체예에서, 접합체는 치료 접합체이고 치료제를 포함한다. 일부 구체예에서, 치료제는 방사성 핵종 예컨대 알파, 베타 및/또는 감마 방출 방사성 핵종이다. 일부 구체예에서, 본원에서 치료 접합체는 방사성 핵종 예컨대 ^{3}H, ^{18}F, ^{32}P, ^{35}S, ^{47}Sc, ^{55}Co, ^{60}Cu, ^{61}Cu, ^{62}Cu, ^{64}Cu, ^{66}Ga, ^{67}Cu, ^{67}Ga, ^{68}Ga, ^{82}Rb, ^{86}Y, ^{87}Y, ^{89}Sr, ^{90}Sr, ^{90}Y, ^{105}Rh, ^{111}Ag, ^{111}In, ^{124}I, ^{125}I, ^{131}I, ^{117m}Sn, ^{99m}Tc, ^{137}Cs, ^{149}Pm, ^{153}Sm, ^{166}Ho, ^{177}Lu, ^{186}Re, ^{188}Re, ^{201}Tl, ^{211}At, ^{215}At, ^{217}At, ^{218}At, ^{209}Bi, ^{211}Bi, ^{212}Bi, ^{213}Bi, ^{210}Po, ^{211}Po, ^{212}Po, ^{214}Po, ^{215}Po, ^{216}Po, ^{218}Po, ^{218}Rn, ^{219}Rn, ^{220}Rn, ^{222}Rn, ^{226}Rn, ^{221}Fr, ^{223}Ra, ^{224}Ra, ^{226}Ra, ^{225}Ac, ^{227}Ac, ^{227}Th, ^{228}Th, ^{229}Th, ^{230}Th, ^{232}Th, ^{231}Pa, ^{233}U, ^{234}U, ^{235}U, ^{236}U, ^{238}U, ^{237}Np, ^{238}Pu, ^{239}Pu, ^{240}Pu, ^{244}Pu, ^{241}Am, ^{244}Cm, ^{245}Cm, ^{248}Cm, ^{249}Cf 및 ^{252}Cf를 포함한다. 일부 구체예에서, 본원에서 치료 접합체는 방사성 핵종 예컨대 ^{32}P, ^{47}Sc, ^{67}Cu, ^{89}Sr, ^{90}Y, ^{105}Rh, ^{111}Ag, ^{117m}Sn, ^{131}I, ^{149}Pm, ^{153}Sm, ^{166}Ho, ^{177}Lu, ^{186}Re, ^{188}Re, ^{211}At 및 ^{212}Bi를 포함한다. 특정한 구체예에서, 방사성 핵종은 ^{177}Lu이다. 일부 구체예에서, 접합체는 화학식 I의 구조를 갖고, 여기서 5G는 이중-페길화된 RGD 펩티드이다.



[0068] (화학식 I)

[0069] 일부 구체예에서, 접합체는 화학식 I의 구조를 갖는데, 여기서 5G는 이중-페길화된 RGD 펩티드이고, 그리고 RGD 펩티드는 아미노산 서열 GNGVPNLRGDLQVLGQRVGRT, 예컨대 PEG_{28}-GNGVPNLRGDLQVLGQRVGRT-PEG_{28}-C(O)NH_2를 갖는다.

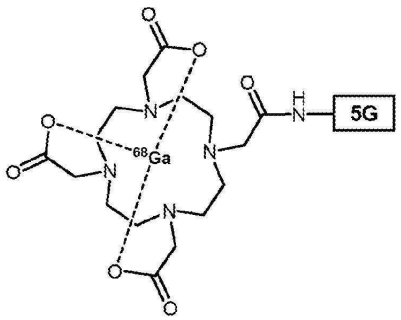
[0070] 일정한 구체예에서, 접합체는 아미노산 서열 GNGVPNLRGDLQVLGQRVGRT를 갖는 펩티드 (상기 펩티드의 N 및 C 말단이 각각, 거기에 공유 부착된 PEG 모이어티, 예컨대 PEG_{28} (PEG 1500) 모이어티를 갖는다), 상기 펩티드의 N 말단에서 PEG 모이어티에 공유 부착된 ABM, 그리고 방사성 핵종을 복합화하기 위한 킬레이트화 모이어티를 포함한다. 일부 구체예에서, 상기 펩티드의 C 말단에 공유 부착된 PEG 모이어티는 아미드, 카르복실 기 또는 히드록실 기로 끝난다. 일부 양상에서, 킬레이트화 모이어티는 상기 접합체에 공유 부착된 DOTA 모이어티 (1,4,7,10-테트라아자시클로도데칸-1,4,7,10-테트라아세트산)이다. 일부 양상에서, 접합체의 킬레이트화 모이어티는 방사성 핵종과 복합화되지 않는다. 일부 양상에서, 접합체의 킬레이트화 모이어티는 방사성 핵종과 복합화된다. 일부 양상에서, 접합체의 킬레이트화 모이어티는 방사성 핵종과 복합화되고, 그리고 상기 방사성 핵종, 예컨대 ^{32}P, ^{47}Sc, ^{67}Cu, ^{89}Sr, ^{90}Y, ^{105}Rh, ^{111}Ag, ^{117m}Sn, ^{131}I, ^{149}Pm, ^{153}Sm, ^{166}Ho, ^{177}Lu, ^{186}Re, ^{188}Re, ^{211}At 및 ^{212}Bi는 치료제로서 이용을 위해 선택된다. 일부 양상에서, 접합체의 킬레이트화 모이어티는 방사성 핵종과 복합화되고, 그리고 상기 방사성 핵종은 ^{177}Lu이다. 일부 양상에서, 접합체의 킬레이트화 모이어티는 방사성 핵종과 복합화되고, 그리고 상기 방사성 핵종, 예컨대 ^{11}C, ^{13}N, ^{15}O, ^{18}F, ^{55}Co, ^{60}Cu, ^{61}Cu, ^{62}Cu, ^{64}Cu, ^{66}Ga, ^{67}Cu, ^{68}Ga, ^{82}Rb, ^{86}Y, ^{111}In, ^{124}I, ^{125}I, 또는 ^{131}I는 영상화 작용제로서 이용을 위해 선택된다. 특정한 구체예에서, 방사성 핵종은 ^{68}Ga이다.

[0071] 일정한 구체예에서, 접합체는 아미노산 서열 GNGVPNLRGDLQVLGQRVGRT를 갖는 펩티드 (상기 펩티드의 N 및 C 말단

이 각각, 거기에 공유 부착된 PEG 모이어티, 예컨대 PEG_{28} (PEG 1500) 모이어티를 갖는다), 그리고 방사성 핵종을 복합화하기 위한 킬레이트화 모이어티를 포함한다. 일부 구체예에서, 상기 펩티드의 C 말단에 공유 부착된 PEG 모이어티는 아미드, 카르복실 기 또는 히드록실 기로 끝난다. 일부 양상에서, 킬레이트화 모이어티는 상기 접합체에 공유 부착된 DOTA 모이어티 (1,4,7,10-테트라아자시클로도데칸-1,4,7,10-테트라아세트산)이다. 일부 양상에서, 접합체의 킬레이트화 모이어티는 방사성 핵종과 복합화되지 않는다. 일부 양상에서, 접합체의 킬레이트화 모이어티는 방사성 핵종과 복합화된다. 일부 양상에서, 접합체의 킬레이트화 모이어티는 방사성 핵종과 복합화되고, 그리고 상기 방사성 핵종, 예컨대 ^{32}P, ^{47}Sc, ^{67}Cu, ^{89}Sr, ^{90}Y, ^{105}Rh, ^{111}Ag, ^{117m}Sn, ^{131}I, ^{149}Pm, ^{153}Sm, ^{166}Ho, ^{177}Lu, ^{186}Re, ^{188}Re, ^{211}At 및 ^{212}Bi는 치료제로서 이용을 위해 선택된다. 일부 양상에서, 접합체의 킬레이트화 모이어티는 방사성 핵종과 복합화되고, 그리고 상기 방사성 핵종은 ^{177}Lu이다. 일부 양상에서, 접합체의 킬레이트화 모이어티는 방사성 핵종과 복합화되고, 그리고 상기 방사성 핵종, 예컨대 ^{11}C, ^{13}N, ^{15}O, ^{18}F, ^{55}Co, ^{60}Cu, ^{61}Cu, ^{62}Cu, ^{64}Cu, ^{66}Ga, ^{67}Cu, ^{68}Ga, ^{82}Rb, ^{86}Y, ^{111}In, ^{124}I, ^{125}I, 또는 ^{131}I는 영상화 작용제로서 이용을 위해 선택된다. 특정한 구체예에서, 방사성 핵종은 ^{68}Ga이다.

[0072] 일부 구체예에서, 치료 접합체는 예컨대 화학식 I의 접합체는 투여를 위해 약학 조성물에 담겨 제공된다. 일부 경우에, 약학 조성물은 1회 이상의 단위 선량을 포함하고, 여기서 선량 내에 존재하는 방사능의 양은 약 25 mCi 및 약 200 mCi 사이이다. 일정한 구체예에서, 접합체의 선량 내에 존재하는 방사능의 양은 약 25 mCi 및 약 50 mCi, 약 25 mCi 및 약 100 mCi, 약 25 mCi 및 약 150 mCi, 약 25 mCi 및 약 200 mCi, 약 50 mCi 및 약 100 mCi, 약 50 mCi 및 약 150 mCi, 약 50 mCi 및 약 200 mCi, 약 100 mCi 및 약 150 mCi, 약 100 mCi 및 약 200 mCi, 또는 약 150 mCi 및 약 200 mCi 사이이다. 일부 경우에, 단위 선량 내에 존재하는 방사능의 양은 약 25 mCi, 약 50 mCi, 약 100 mCi, 약 150 mCi 또는 약 200 mCi이다. 일부 구체예에서, 접합체의 각 단위 선량 내에 펩티드의 양은 약 500 μg, 약 400 μg, 약 300 μg, 약 200 μg, 또는 약 100 μg 이내의 펩티드이다. 일부 경우에, 접합체의 각 단위 선량 내에 펩티드의 양은 약 100 μg 이내의 펩티드이다.

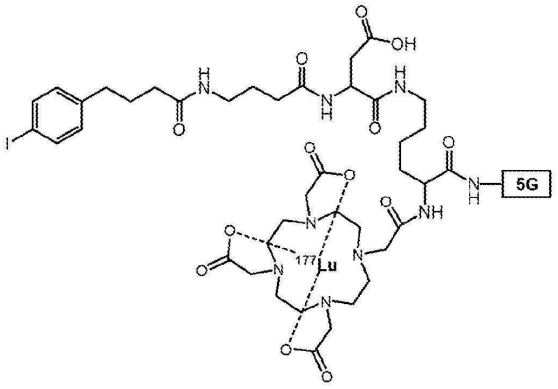
[0073] 일부 구체예에서, 접합체는 진단 접합체이고, 그리고 진단 시약을 포함한다. 일부 구체예에서, 진단 시약은 방사성 핵종 예컨대 양전자 방출 방사성 핵종이다. 일부 구체예에서, 본원에서 진단 접합체는 방사성 핵종 예컨대 ^{11}C, ^{13}N, ^{15}O, ^{18}F, ^{55}Co, ^{60}Cu, ^{61}Cu, ^{62}Cu, ^{64}Cu, ^{66}Ga, ^{67}Cu, ^{68}Ga, ^{82}Rb, ^{86}Y, ^{111}In, ^{124}I, ^{125}I, 또는 ^{131}I를 포함한다. 특정한 구체예에서, 방사성 핵종은 ^{68}Ga이다. 일부 구체예에서, 접합체는 화학식 II의 구조를 갖는데, 여기서 5G는 아미노산 서열 GNGVPNLRGDLQVLGQRVGRT를 포함하는 이중-페길화된 RGD 펩티드이다.



[0074] (화학식 II)

[0075] **IV. 이용 방법**

[0076] 본원에서 방법은 본원에서 설명된 바와 같은 치료 접합체의 치료적으로 유효 선량을 개체에게 제공하는 단계를 포함한다. 본원에서 치료 접합체는 방사성 핵종 예컨대 ^{177}Lu를 포함할 수 있다. 일부 구체예에서, 접합체는 화학식 I의 구조를 갖는데, 여기서 5G는 이중-페길화된 RGD 펩티드이다. 일부 구체예에서, RGD 펩티드 (다시 말하면, 화학식 I의 구조를 갖는 접합체 내에서 발견된)는 아미노산 서열 GNGVPNLRGDLQVLGQRVGRT, 예컨대 PEG_{28}-GNGVPNLRGDLQVLGQRVGRT-PEG_{28}-C(O)NH_2를 갖는다.



[0077] (화학식 I)

[0078] 일부 구체예에서, 개체에게 투여된 치료 접합체의 선량은 약 25 mCi 및 약 200 mCi 사이의 방사능을 내포한다. 일부 구체예에서, 접합체의 선량은 약 25 mCi 및 약 100 mCi 사이의 방사능을 내포한다. 일부 구체예에서, 치료 접합체의 선량은 약 25 mCi 및 약 150 mCi 사이의 방사능을 내포한다. 일부 경우에, 투여된 선량은 약 25 mCi, 약 50 mCi, 약 100 mCi, 약 150 mCi, 또는 약 200 mCi 방사능을 내포한다. 일부 구체예에서, 치료 접합체의 선량 내에 펩티드의 양은 약 500 μg, 약 400 μg, 약 300 μg, 약 200 μg, 또는 약 100 μg 이내의 펩티드이다. 일부 경우에, 치료 접합체의 선량에서 투여된 펩티드의 양은 약 100 μg 이내의 펩티드이다. 일부 구체예에서, 치료 접합체의 선량은 개체에서 부작용 (AE), 예컨대 예를 들면, 3 등급보다 크거나 같은 AE (다시 말하면, 중증 AE)를 유발하지 않는다. 일부 구체예에서, 치료 접합체의 선량은 신장에 대한 약 23 Gy의 방사선량 및/또는 골수에 대한 약 1.5 Gy의 방사선량을 초과하지 않는다.

[0079] 치료 접합체는 예컨대 일정한 기간, 예컨대 수 분 또는 수 시간에 걸쳐 주입에 의해 투여될 수 있다. 일부 구체예에서, 치료 접합체는 수 분, 예컨대 약 1 분, 약 2 분, 약 5 분, 약 10 분, 약 15 분, 약 20 분, 약 25 분, 약 30 분, 약 35 분, 약 40 분, 약 45 분, 또는 약 55 분의 기간에 걸쳐 주입된다. 일부 구체예에서, 치료 접합체는 약 30 분의 기간에 걸쳐 주입된다. 일부 구체예에서, 치료 접합체는 수 시간, 예컨대 약 1 시간, 약 2 시간, 약 3 시간, 약 4 시간, 약 5 시간, 약 6 시간, 약 7 시간, 또는 약 8 시간의 기간에 걸쳐 주입된다. 일부 구체예에서, 치료 접합체는 약 4 시간의 기간에 걸쳐 주입된다. 일부 구체예에서, 치료 접합체는 아미노산의 용액과 공동주입된다. 일부 경우에, 아미노산 용액의 주입은 치료 접합체의 주입에 앞서 시작된다.

[0080] 일부 구체예에서, 치료 접합체는 치료의 경과에 걸쳐 1회, 2회, 3회, 4회, 또는 5회 개체에게 투여된다. 치료 접합체의 후속 투여는 수일, 수 주 또는 수개월 이격된 규정된 시간 간격에서 일어날 수 있다. 일부 경우에, 치료 접합체는 만약 종양 또는 암성 세포가 치료 접합체의 일차 투여 후 재출현하거나, 계속 성장하거나 또는 만약 그렇지 않으면 완전히 치료하지 않으면 후속 시점에 투여된다. 일부 경우에, 치료 접합체는 만약 개체가 일차 치료에 완전 반응을 나타내지 않거나, 또는 부분 반응, 안정된 반응 또는 진행성 질환을 경험하면 후속 시점에 다시 한 번 투여된다.

[0081] 일부 구체예에서, 치료 접합체의 선량측정 및/또는 생체분포가 개체에게 치료 접합체의 투여 이후에 평가된다. 무제한적 실례로서, 치료 접합체의 선량측정 및 생체분포는 개체에게 투여 (예를 들면, 주입) 후 1 일 및/또는 7 일째에 핵 영상화를 이용하여 평가될 수 있다. 일부 경우에, 개체는 치료 접합체의 투여 후 약 24 및/또는 168 시간째에 전신 평면 영상화 (예를 들면, 전후상) 및 단일 광자 방출 전산화 단층촬영술/전산화 단층촬영술 (SPECT/CT) (예를 들면, 두정이 회음을 통해 연장되고 근위 대퇴부에서 끝남; 대략 2-4개의 베드 위치)을 받는다. 일부 경우에, 연속 혈액 샘플이 예를 들면, 생체분포의 평가를 위해 치료 접합체의 투여 후 약 5, 15, 30, 60, 120 및/또는 180 분째에 채취된다. 일부 경우에, 완전 화학, 혈액학, 간 기능 검사 및/또는 EKG가 치료 접합체의 투여 후 1 일 및/또는 7 일 (예를 들면, ± 48 시간)째에 수행된다.

[0082] 선량측정 분석을 위한 방법은 당해 분야에서 알려져 있고, 그리고 치료 접합체의 방사능 농도 시간 곡선에 근거하여 AUC에 대해 보고된 기술 통계학 (예를 들면, 평균, 중앙값, 표준 편차 등) (예를 들면, 식별 가능한 흉부 및 복부 장기, 표적 병변 및 혈액에 대해 별개로), 표적 병변에서 및 식별 가능한 장기에서 최대 흡수 (예를 들면, %로 달성됨), 장기마다 특이적 흡수 선량 (μGy/MBq), 그리고 누적 흡수 장기 선량 (Gy)을 포함하지만 이들에 한정되지 않는다. 일부 경우에, 조직에 대한 등가 선량에 의해 사정된 가장 높은 흡수 선량을 제공받는 장기는 빈도 및 비율을 이용하여 도표화된다. 일부 경우에, 그래픽 도구가 종결점을 설명하는 데 이용된다.

[0083] 일부 구체예에서, 치료 접합체의 분포가 전신 평면 SPECT/CT 영상화를 이용하여 결정된다. 무제한적 실례로서,

치료 접합체의 축적을 나타내는 임의의 다른 장기와 함께 신장, 위, 관련이 없는 간, 골수 및 전신에 대한 방사선 흡수 선량이 연속 혈구 계산 및 SPECT/CT 스캔의 분석에 근거하여 계산된다. 일부 경우에, SPECT/CT 이미지가 병든 조직 및 건강한 조직에서 용적측정 흡수 방사선량을 연산하는 데 이용된다, 예를 들면, 정상 조직에 대한 방사능 농도 시간 곡선이 SPECT/CT 스캔으로부터 관심 영역 (ROI) 분석으로부터 생성될 수 있고, 적색 골수 및 심장에 대한 방사능 농도 시간 곡선이 웰 섬광 계수기에 의해 계측된 혈액 방사능 농도로부터 생성될 수 있고, 및/또는 관심 용적 (VOI)이 각 환자에 대해 생성될 수 있다. 일부 경우에, 적색 골수에서 방사능 농도는 혈액에서와 동등하다. 일부 경우에, 이른바 체류 시간이 생성되는 AUC 값을 산출하기 위해 방사능 농도 시간 곡선이 통합된다 (예를 들면, 타당하면 분석적으로 또는 수치적으로). 일부 경우에, 이들 데이터는 정상 조직에 대한 흡수 선량 추정치를 생성하기 위해 장기 선량측정 소프트웨어 (예를 들면, OLINDA/EXM) 내로 입력된다. 일부 경우에, 예를 들면, 이미지 ROI 분석에 근거된 병변 흡수 선량 추정치를 비롯한 보완적 선량측정 사정이 수행된다. 일부 경우에, 흡수 선량은 투여된 방사능에 대해 정규화되고 mGy/MBq의 면에서 표현된다.

[0084] 일부 구체예에서, 개체의 종양 (예를 들면, 일차 종양 또는 암성 병변), 혈액, 담낭, 간, 심장, 폐, 비장, 신장, 췌장, 위, 소장, 방광, 피부, 근육, 뼈, 대장 및/또는 뇌에서 치료 접합체의 분포가 예를 들면, SPECT/CT 영상화를 이용하여 결정된다. 일정한 구체예에서, 치료 접합체의 투여 후 24 시간, 48 시간 및/또는 72 시간째에 비종양 조직 내에 존재하는 치료 접합체의 양은 치료 접합체의 투여 후 1 시간째에 비종양 조직 내에 존재하는 치료 접합체의 양보다 적다. 일정한 구체예에서, 치료 접합체의 투여 후 24 시간, 48 시간 및/또는 72 시간째에 종양 내에 치료 접합체의 양 대 비종양 조직 내에 치료 접합체의 양의 비율은 치료 접합체의 투여 후 1 시간째에 종양 내에 치료 접합체의 양 대 비종양 조직 내에 치료 접합체의 양의 비율보다 높다.

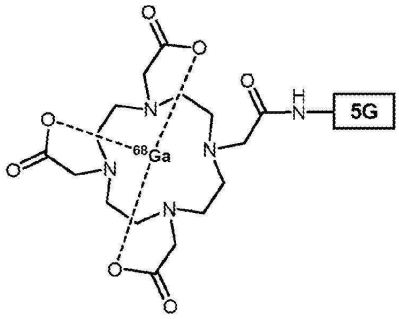
[0085] 일부 구체예에서, 치료 접합체의 투여 후 24 시간, 48 시간 및/또는 72 시간째에 신장 조직 내에 존재하는 치료 접합체의 양은 치료 접합체의 투여 후 1 시간째에 신장 조직 내에 존재하는 치료 접합체의 양보다 적다. 일부 구체예에서, 치료 접합체의 투여 후 24 시간, 48 시간 및/또는 72 시간째에 일차 종양에서 치료 접합체의 양 대 신장 조직에서 치료 접합체의 양의 비율은 치료 접합체의 투여 후 1 시간째에 일차 종양에서 치료 접합체의 양 대 신장 조직에서 치료 접합체의 양의 비율보다 높다.

[0086] 일부 구체예에서, 치료 접합체의 투여 후 24 시간, 48 시간 및/또는 72 시간째에 위 조직 내에 존재하는 치료 접합체의 양은 치료 접합체의 투여 후 1 시간째에 위 조직 내에 존재하는 치료 접합체의 양보다 적다. 일부 구체예에서, 치료 접합체의 투여 후 24 시간, 48 시간 및/또는 72 시간째에 일차 종양에서 치료 접합체의 양 대 위 조직 내에 치료 접합체의 양의 비율은 치료 접합체의 투여 후 1 시간째에 일차 종양에서 치료 접합체의 양 대 위 조직 내에 치료 접합체의 양의 비율보다 높다.

[0087] 일부 구체예에서, 치료 접합체의 투여 후 24 시간, 48 시간 및/또는 72 시간째에 대장 조직 내에 존재하는 치료 접합체의 양은 치료 접합체의 투여 후 1 시간째에 대장 조직 내에 존재하는 치료 접합체의 양보다 적다. 일부 구체예에서, 치료 접합체의 투여 후 24 시간, 48 시간 및/또는 72 시간째에 일차 종양에서 치료 접합체의 양 대 대장 조직 내에 치료 접합체의 양의 비율은 치료 접합체의 투여 후 1 시간째에 일차 종양에서 치료 접합체의 양 대 대장 조직 내에 치료 접합체의 양의 비율보다 높다.

[0088] 일부 구체예에서, 간 조직 내에 치료 접합체의 양은 치료 접합체의 투여 후 1 시간, 24 시간, 48 시간 및/또는 72 시간째에 검정될 때 최소이다. 일부 구체예에서, 일차 종양에서 치료 접합체의 양은 치료 접합체의 투여 후 1 시간, 24 시간, 48 시간 및/또는 72 시간째에 간 조직 내에 치료 접합체의 양과 비교할 때 훨씬 크다.

[0089] 본원에서 방법의 일부 구체예에서, 치료 접합체의 투여에 앞서, 진단 접합체가 개체에게 투여된다. 진단 접합체는 방사성 핵종에 공유 부착된 (직접적으로 또는 간접적으로) $\alpha_v\beta_6$ 인테그린에 결합하는 RGD 펩티드를 포함한다. 일부 경우에, 진단 접합체의 RGD 펩티드는 치료 접합체 내에 존재하는 RGD 펩티드와 동일한 아미노산 서열을 갖는다. 일부 구체예에서, 진단 접합체의 방사성 핵종은 치료 접합체의 방사성 핵종과 비교하여 더 짧은 반감기를 가질 수 있다. 일부 경우에, 방사성 핵종은 ^{68}Ga이다. 일부 경우에, 방사성 핵종은 진단 접합체의 경우에 ^{68}Ga이고, 그리고 치료 접합체는 방사성 핵종 ^{177}Lu를 포함한다. 일부 구체예에서, 진단 접합체는 화학식 II의 구조를 갖는다.



[0090] (화학식 II)

[0091] 일부 구체예에서, 진단 접합체는 화학식 II의 구조를 갖는데, 여기서 5G는 이중-페길화된 RGD 펩티드이다. 일부 구체예에서, RGD 펩티드 (다시 말하면, 화학식 II의 구조를 갖는 진단 접합체 내에서 발견된)는 아미노산 서열 GNGVPNLRGDLQVLGQRVGRT, 예컨대 PEG_{28}-GNGVPNLRGDLQVLGQRVGRT-PEG_{28}-C(O)NH_2를 갖는다.

[0092] 일부 구체예에서, 상기 방법은 종양, 암성 병변 또는 암성 세포의 진단적 영상화를 위해 화학식 II의 진단 접합체를 투여하는 단계를 포함한다. 일부 구체예에서, 상기 방법은 종양, 암성 병변 또는 암성 세포의 진단적 영상화를 위해 화학식 II의 진단 접합체를 투여하고, 그리고 종양, 암성 병변 또는 암성 세포를 치료하기 위한 화학식 I의 치료 접합체를 차후에 투여하는 단계를 포함한다. 일부 구체예에서, 상기 방법은 화학식 II의 진단 접합체의 충분한 병변 흡수 (예를 들면, 정상적인 폐 또는 간보다 >2배 초과하는 최대 표준 섭취 계수 (SUVmax)를 갖는 임의의 가시화된 병변)가 검출될 때, 암성 병변을 치료하기 위한 화학식 I의 치료 접합체를 투여하는 단계를 포함한다.

[0093] 일부 구체예에서, 진단 접합체는 주사에 의해 투여된다. 일부 구체예에서, 진단 접합체는 주입에 의해 투여된다. 일부 구체예에서, 진단 접합체는 수 분, 예컨대 약 1 분, 약 2 분, 약 3 분, 약 4 분, 약 5 분, 약 6 분, 약 7 분, 약 8 분, 약 9 분, 약 10 분, 약 15 분, 약 20 분, 약 25 분, 약 30 분, 또는 그 미만의 기간에 걸쳐 주입된다. 일부 구체예에서, 진단 접합체는 약 5 분 또는 그 미만의 기간에 걸쳐 주입된다.

[0094] 일부 구체예에서, 진단 접합체는 개체의 신체 또는 신체의 일부에서 영상화될 수 있다. 일부 구체예에서, 병변, 조직 또는 장기 내에 진단 접합체의 흡수와 축적이 치료 접합체의 투여를 위한 개체를 선택하는 데 이용될 수 있다. 일부 구체예에서, 진단 접합체는 $\alpha_v\beta_6$ 인테그린 관련 병변 또는 암 세포가 있고 치료 접합체를 이용한 치료에 대해 적격인 환자를 선택하는 데 활용된다. 일부 구체예에서, 진단 접합체는 $\alpha_v\beta_6$ 인테그린 관련 병변 또는 암 세포가 있는 환자를 선택하는 데 활용되고, 그리고 선택된 환자는 이후, 진단 접합체를 영상화한 후 1 주, 2 주, 3 주, 4 주, 5 주 또는 6 주 이내에 치료 접합체, 예컨대 화학식 I의 치료 접합체의 선량을 제공받는다. 일부 구체예에서, 진단 접합체는 $\alpha_v\beta_6$ 인테그린 관련 병변 또는 암 세포가 있는 환자를 선택하는 데 활용되고, 그리고 선택된 환자는 이후, 진단 접합체를 영상화한 후 4 내지 5 주 이내에 치료 접합체, 예컨대 화학식 I의 치료 접합체의 선량을 제공받는다.

[0095] 일부 구체예에서, 진단 접합체의 전반적인 분포가 혈액 데이터 및 PET/CT 스캔의 시각적 분석에 의해 결정된다. 무제한적 실례로서, 재구성된 PET/CT 이미지 (예를 들면, 두개골 정상부에서 근위 대퇴부 전신 정위로)가 영상화 워크스테이션 상에 나타내지고, 최대 강도 투사 (MIP), 축경유, 두정 및 시상 이미지로 재배향될 수 있다. 일정한 구체예에서, PET, 융합된 PET/CT 및/또는 CT 이미지가 검토된다. 일부 구체예에서, SUVmax 및 SUV 평균을 비롯한, SUV 파라미터를 획득하기 위해 관심 영역 (ROI)이 악성종양이 의심스러운 추적자 결합능 병소 및 핵심 장기 (예를 들면, 신장, 방광, 장, 간, 비장, 폐, 췌장) 주변에 배치된다. 일정한 경우에, SUV 치수가 평균, 중앙값, 범위 및 수치를 이용하여 요약되고, 그리고 반복 측정 ANOVA 모형이 이들 SUV를 조직 영역에 관련시키는 데 이용된다. 일부 구체예에서, "비-배출된" 방사능 및 "배출된" 방사능이 추적되는데, 여기서 체내에서 비-배출된 방사능은 주요 장기, 관심 조직 및 신체의 나머지 부분에서 방사능의 양을 도출하기 위해 관심 용적 (VOI) 분석으로부터 계산된다. 일부 경우에, 데이터는 선량측정 목적을 위해 "Reference Man" 의인화 모형에 척도화된다. 일부 경우에, 시간 통합 방사능 계수를 획득하기 위해 장기 방사능이 시간의 추이에서 통합된다. 일부 경우에, 장기 선량측정 소프트웨어 (예를 들면, OLINDA/EXM)가 선량 및 유효 선량 치수를 획득하는 데 이용된다.

[0096] 개체에서 방사성 핵종의 방사능 방출을 검출하기 위한 당해 분야에서 알려진 임의의 장치 또는 방법이 본원에서 설명된 접합체 및 방법용으로 적합하다. 예를 들면, 회전하는 감마 카메라를 이용하여 단일 광자 감마 방출 방

사성 핵종으로부터 방사선을 검출하는 단일 광자 방출 전산화 단층촬영술 (SPECT), 그리고 신틸레이션 감마 카메라를 이용하여 조직, 장기, 또는 신체 시스템 내에 방사성 핵종의 분포의 이미지 또는 일련의 순차적 이미지를 획득하는 방사성 핵종 섬광조영술과 같은 방법이 본원에서 설명된 방사성표지화된 접합체로부터 방출된 방사선을 검출하는 데 이용될 수 있다. 양전자 방출 단층촬영술 (PET)은 개체에서 방사선을 검출하기 위한 다른 적합한 기술이다. 게다가, U.S. 특허 번호 5,429,133에서는 고형 조직 종양에서 농축된 방사선을 검출하기 위한 복강경 프로브를 설명한다. 의학적 용도로 의도된 미니어처 및 유연한 방사선 검출기가 Intra-Medical LLC (Santa Monica, CA)에 의해 생산된다. 게다가, 핵 자기 공명 (NMR) 기반 방법 (예를 들면, 자기 공명 분광법 (MRS) 및 자기 공명 영상법 (MRI)) 또는 당업자에게 공지된 임의의 다른 영상화 기술 (전산화 단층촬영술 (CT)을 포함하지만 이에 한정되지 않음)이 방사성 핵종의 방사능 방출을 검출하는 데 적합한 방법과 조합될 수 있다. 일부 구체예에서, 방사성 핵종으로부터 방사선은 접합체, 예컨대 본원에서 설명된 진단 접합체가 개체의 어디에서 농축되는지를 결정하는 데 이용된다. 이용된 방법 또는 장치와 상관없이, 이런 검출은 접합체가 개체의 어디에서 농축되는지를 결정하는 것을 목표로 하는데, 여기서 이런 농축은 종양 또는 종양 세포의 위치의 지표이다.

[0097] 일부 구체예에서, 치료 접합체는 암, 예를 들면, $\alpha_v\beta_6$ 인테그린 관련 암을 겪는 개체에게 투여된다. 본원에서 설명된 치료 접합체를 이용한 치료에 적합한 상이한 유형의 암의 무제한적 실례는 폐암, 유방암, 췌장암, 방광암, 갑상선암, 간암, 흉막암, 난소암, 자궁경부암, 자궁내막암, 전립선암, 고환암, 결장암, 결장직장암, 항문암, 담관암, 위장관 카르시노이드 종양, 식도암, 담낭암, 직장암, 충수암, 소장암, 위암, 신장암 (다시 말하면, 신장 세포 암종), 중추신경계의 암, 피부암, 경구 편평상피 세포 암종, 피부 편평상피 세포 암종, 융모막암종, 두경부암, 골암, 골원성 육종, 섬유육종, 신경모세포종, 신경교종, 흑색종, 백혈병 (예를 들면, 급성 림프성 백혈병, 만성 림프성 백혈병, 급성 골수성 백혈병, 만성 골수성 백혈병, 또는 모양 세포성 백혈병), 림프종 (예를 들면, 비호지킨 림프종, 호지킨 림프종, B 세포 림프종, 또는 버킷 림프종), 그리고 다발성 골수종을 포함한다. 일정한 구체예에서, 암은 폐암, 유방암, 결장직장암, 췌장암, 난소암, 자궁경부암, 경구 편평상피 세포 암종, 피부 편평상피 세포 암종, 위암, 또는 자궁내막암이다. 일부 경우에, 개체는 일차성 병변 (예를 들면, 일차 종양)을 겪는다. 일부 경우에, 개체는 전이 (예를 들면, 본원에서 설명된 임의의 암 유형의 전이성 형태)를 겪는다. 일부 경우에, 개체는 일차성 병변 및 전이를 겪는다. 일부 구체예에서, 개체는 췌장암 예컨대 국소 진행성 또는 전이성 췌장암, 국소 진행성, 절제불가능 또는 전이성 췌장 선암종, 또는 췌장 관 선암종 (PDAC)을 겪는다.

[0098] 일부 구체예에서, 개체는 수 분 또는 수 시간, 예컨대 약 1 분, 약 2 분, 약 5 분, 약 10 분, 약 15 분, 약 20 분, 약 25 분, 약 30 분, 약 35 분, 약 40 분, 약 45 분, 약 55 분, 약 1 시간, 약 2 시간, 약 3 시간, 약 4 시간, 약 5 시간, 약 6 시간, 약 7 시간, 또는 약 8 시간의 기간에 걸쳐 투여된, 약 25 mCi 및 약 200 mCi 사이의 방사능을 내포하는 화학식 I의 치료 접합체의 선량, 예컨대 약 25 mCi, 약 50 mCi, 약 100 mCi, 약 150 mCi, 또는 약 200 mCi 방사능을 갖는 선량을 제공받는다. 일정한 구체예에서, 개체는 약 30 분의 기간에 걸쳐 투여된, 약 25 mCi 및 약 200 mCi 사이의 방사능을 내포하는 화학식 I의 치료 접합체의 선량, 예컨대 약 25 mCi, 약 50 mCi, 약 100 mCi, 약 150 mCi, 또는 약 200 mCi 방사능을 갖는 선량을 제공받는다.

[0099] 일부 구체예에서, 개체는 치료 접합체의 선량의 투여에 앞서 관리 기준 치료를 제공받는다. 일부 양상에서, 치료 접합체는 화학식 I의 구조를 갖고, 그리고 개체는 약 25 mCi 및 약 200 mCi 사이의 방사능을 내포하는 치료 접합체의 선량, 예컨대 약 25 mCi, 약 50 mCi, 약 100 mCi, 약 150 mCi, 또는 약 200 mCi 방사능을 갖는 선량을 제공받고, 그리고 이런 선량에 앞서, 개체는 관리 기준 치료를 제공받는다. 관리 기준 치료는 수술, 방사선요법, 화학요법, 화학방사선조사 요법 및 표적화된 요법 중에서 한 가지 이상을 포함할 수 있다. 관리 기준 치료는 FOLFIRINOX (류코보린 칼슘 (폴린산), 플루오로우라실, 이리노테칸 염산염 및 옥살리플라틴)를 포함할 수 있다. 관리 기준 치료는 젬시타빈, 아브락산 또는 이들의 조합을 포함할 수 있다. 관리 기준 치료는 이리노테칸을 포함할 수 있다. 관리 기준은 수술, 또는 수술 및 FOLFIRINOX, 젬시타빈, 아브락산과 이리노테칸 중에서 하나 이상을 포함할 수 있다.

[0100] 일부 구체예에서, 개체는 치료 접합체의 선량의 투여 다음에 관리 기준 치료를 제공받는다. 일부 양상에서, 치료 접합체는 화학식 I의 구조를 갖고, 그리고 개체는 약 25 mCi 및 약 200 mCi 사이의 방사능을 내포하는 치료 접합체의 선량, 예컨대 약 25 mCi, 약 50 mCi, 약 100 mCi, 약 150 mCi, 또는 약 200 mCi 방사능을 갖는 선량을 제공받고, 그리고 이런 선량 다음에, 개체는 관리 기준 치료를 제공받는다. 관리 기준 치료는 수술, 방사선요법, 화학요법, 화학방사선조사 요법 및 표적화된 요법 중에서 한 가지 이상을 포함할 수 있다. 관리 기준 치료는 FOLFIRINOX (류코보린 칼슘 (폴린산), 플루오로우라실, 이리노테칸 염산염 및 옥살리플라틴)를 포함할 수

있다. 관리 기준 치료는 젬시타빈, 아브락산 또는 이들의 조합을 포함할 수 있다. 관리 기준 치료는 이리노테칸을 포함할 수 있다. 관리 기준은 수술, 또는 수술 및 FOLFIRINOX, 젬시타빈, 아브락산 및 이리노테칸 중에서 하나 이상을 포함할 수 있다.

[0101] 일부 구체예에서, 개체는 치료 접합체의 선량의 투여에 앞서 및 투여 다음에 한 가지 이상의 관리 기준 치료를 제공받는다. 일부 양상에서, 치료 접합체는 화학식 I의 구조를 갖고, 그리고 개체는 약 25 mCi 및 약 200 mCi 사이의 방사능을 내포하는 치료 접합체의 선량, 예컨대 약 25 mCi, 약 50 mCi, 약 100 mCi, 약 150 mCi, 또는 약 200 mCi 방사능을 갖는 선량을 제공받고, 그리고 이런 선량에 앞서 및 다음에, 개체는 관리 기준 치료를 제공받는다. 관리 기준 치료는 수술, 방사선요법, 화학요법, 화학방사선조사 요법 및 표적화된 요법 중에서 한 가지 이상을 포함할 수 있다. 관리 기준 치료는 FOLFIRINOX (류코보린 칼슘 (폴린산), 플루오로우라실, 이리노테칸 염산염 및 옥살리플라틴)를 포함할 수 있다. 관리 기준 치료는 젬시타빈, 아브락산 또는 이들의 조합을 포함할 수 있다. 관리 기준 치료는 이리노테칸을 포함할 수 있다. 관리 기준은 수술, 또는 수술 및 FOLFIRINOX, 젬시타빈, 아브락산 및 이리노테칸 중에서 하나 이상을 포함할 수 있다. 치료 접합체를 이용한 치료에 앞서 및 다음에 관리 기준은 동일할 수 있다. 치료 접합체를 이용한 치료에 앞서 및 다음에 관리 기준은 서로 상이할 수 있다.

[0102] 일부 구체예에서, 치료 접합체를 이용한 치료는 개체에서 안정적 질환, 부분 관해 또는 완전 관해를 야기한다 (예를 들면, 본원에서 설명된 방법은 개체에서 암 세포를 사멸시키거나 또는 만약 그렇지 않으면 이들의 성장 또는 진행을 늦추고 안정적 질환, 또는 암의 부분적인 또는 완전 관해를 야기하는 치료 접합체의 선량을 개체에게 투여하는 단계를 포함한다). 일부 구체예에서, 치료 접합체를 이용한 치료는 개체에서 암의 전이의 감소를 야기한다 (예를 들면, 본원에서 설명된 방법은 개체에서 암의 전이를 감소시키는 치료 접합체의 선량을 개체에게 투여하는 단계를 포함한다). 일부 구체예에서, 치료 접합체를 이용한 치료는 개체에서 종양의 용적, 크기 또는 성장의 감소를 야기한다 (예를 들면, 본원에서 설명된 방법은 개체에서 종양의 용적, 크기 또는 성장을 감소시키는 치료 접합체의 선량을 개체에게 투여하는 단계를 포함한다). 일부 구체예에서, 치료 접합체를 이용한 치료는 차후에 투여되는 항암제에 대한 암의 증가된 반응성을 야기한다 (예를 들면, 본원에서 설명된 방법은 차후에 투여되는 항암제에 대한 암의 반응성을 증가시키는 치료 접합체의 선량을 개체에게 투여하는 단계를 포함한다).

[0103] 일부 구체예에서, 개체는 화학식 I의 치료 접합체로 치료를 받고, 그리고 상기 개체는 약 25 mCi 및 약 200 mCi 사이의 방사능을 내포하는 치료 접합체의 선량, 예컨대 약 25 mCi, 약 50 mCi, 약 100 mCi, 약 150 mCi, 또는 약 200 mCi 방사능을 갖는 선량을 제공받고, 그리고 상기 치료 접합체를 이용한 치료는 개체에서 안정적 질환, 부분 관해 또는 완전 관해를 야기한다 (예를 들면, 치료 접합체의 선량은 개체에서 암 세포를 사멸시키거나 또는 만약 그렇지 않으면 이들의 성장 또는 진행을 늦추고 안정적 질환, 또는 암의 부분적인 또는 완전 관해를 야기한다).

[0104] 일부 구체예에서, 개체는 화학식 I의 치료 접합체로 치료를 받고, 그리고 상기 개체는 약 25 mCi 및 약 200 mCi 사이의 방사능을 내포하는 치료 접합체의 선량, 예컨대 약 25 mCi, 약 50 mCi, 약 100 mCi, 약 150 mCi, 또는 약 200 mCi 방사능을 갖는 선량을 제공받고, 그리고 상기 치료 접합체를 이용한 치료는 개체에서 암의 전이의 감소를 야기한다 (예를 들면, 치료 접합체의 선량은 개체에서 암의 전이를 감소시킨다).

[0105] 일부 구체예에서, 개체는 화학식 I의 치료 접합체로 치료를 받고, 그리고 상기 개체는 약 25 mCi 및 약 200 mCi 사이의 방사능을 내포하는 치료 접합체의 선량, 예컨대 약 25 mCi, 약 50 mCi, 약 100 mCi, 약 150 mCi, 또는 약 200 mCi 방사능을 갖는 선량을 제공받고, 그리고 상기 치료 접합체를 이용한 치료는 개체에서 종양의 용적, 크기 또는 성장의 감소를 야기한다 (예를 들면, 치료 접합체의 선량은 개체에서 종양의 용적, 크기 또는 성장을 감소시킨다).

[0106] 일부 구체예에서, 개체는 화학식 I의 치료 접합체로 치료를 받고, 그리고 상기 개체는 약 25 mCi 및 약 200 mCi 사이의 방사능을 내포하는 치료 접합체의 선량, 예컨대 약 25 mCi, 약 50 mCi, 약 100 mCi, 약 150 mCi, 또는 약 200 mCi 방사능을 갖는 선량을 제공받고, 그리고 상기 치료 접합체를 이용한 치료는 차후에 투여되는 항암제에 대한 암의 증가된 반응성을 야기한다 (예를 들면, 치료 접합체의 선량은 차후에 투여되는 항암제에 대한 암의 반응성을 증가시킨다).

[0107] 일부 구체예에서, 개체는 췌장암, 예컨대 국소 진행성, 절제불가능 또는 전이성 췌장 선암종을 겪고, 상기 개체는 화학식 I의 치료 접합체로 치료를 받고, 그리고 상기 개체는 약 25 mCi 및 약 200 mCi 사이의 방사능을 내포하는 치료 접합체의 선량, 예컨대 약 25 mCi, 약 50 mCi, 약 100 mCi, 약 150 mCi, 또는 약 200 mCi 방사능을

갖는 선량을 제공받는다. 일부 양상에서, 치료는 개체에서 안정적 질환, 부분 관해 또는 완전 관해를 야기한다 (예를 들면, 치료 접합체의 선량은 개체에서 암 세포를 사멸시키거나 또는 만약 그렇지 않으면 이들의 성장 또는 진행을 늦추고 안정적 질환, 또는 암의 부분적인 또는 완전 관해를 야기한다). 일부 양상에서, 치료는 개체에서 췌장암의 전이의 감소를 야기한다 (예를 들면, 치료 접합체의 선량은 개체에서 암의 전이를 감소시킨다). 일부 양상에서, 치료는 개체에서 췌장 종양의 용적, 크기 또는 성장의 감소를 야기한다 (예를 들면, 치료 접합체의 선량은 개체에서 종양의 용적, 크기 또는 성장을 감소시킨다). 일부 양상에서, 치료는 차후에 투여되는 항암제 예컨대 화학요법제 또는 이의 조합에 대한 암의 증가된 반응성을 야기한다 (예를 들면, 치료 접합체의 선량은 차후에 투여되는 항암제에 대한 암의 반응성을 증가시킨다). 일부 양상에서, 치료는 차후에 투여되는 항암제, 예컨대 FOLFIRINOX, 젬시타빈, 아브락산, 이리노테칸, 또는 이들의 임의의 조합에 대한 암의 증가된 반응성을 야기한다.

[0108] **V. 약학 조성물**

[0109] 본원에서 설명된 치료 접합체 및 진단 접합체는 이용을 위해 약학 조성물로서 제제화될 수 있다. 이런 약학 조성물은 접합체 및 주사 및/또는 주입에 적합한 하나 이상의 약학적으로 허용되는 부형제를 포함할 수 있다.

[0110] 본원에서 접합체는 액체의 형태에서 투여를 위한 조성물로서 제제화될 수 있다. 액체는 주사, 예컨대 종양내 주사, 또는 정맥내 주입에 의한 전달에 유용할 수 있다. 주사에 의한 투여용 조성물에서, 계면활성제, 보존제, 침윤제, 분산제, 현탁제, 완충액, 안정제 (예를 들면, 방사선보호제) 및 등장화제 중에서 한 가지 이상이 또한 포함될 수 있다.

[0111] 액체 조성물은 이들이 용액, 현탁액 또는 다른 유사 형태인지에 상관없이, 무균 희석제 예컨대 주사용수, 식염수, 바람직하게는 생리식염수, 링거액, 등장성 염화나트륨, 용매 또는 현탁 매질로서 역할을 할 수 있는 고정유 예컨대 합성 모노 또는 디글리세리드, 폴리에틸렌 글리콜, 글리세린, 시클로덱스트린, 프로필렌 글리콜 또는 다른 용매; 항세균제 예컨대 벤질 알코올 또는 메틸 파라벤; 항산화제 예컨대 아스코르빈산 또는 아황산수소나트륨; 킬레이트화제 예컨대 에틸렌디아민테트라아세트산; 완충액 예컨대 아미노산, 아세트산염, 구연산염 또는 인산염; 세정제, 예컨대 비이온성 계면활성제, 폴리올; 그리고 긴장성의 조정을 위한 작용제 예컨대 염화나트륨 또는 덱스트로스 중에서 한 가지 이상을 또한 포함할 수 있다. 액체 조성물은 수성 또는 오일 현탁액, 또는 호마유, 옥수수유, 면실유 또는 낙화생유와의 유제뿐만 아니라 엘릭시르, 만니톨, 덱스트로스, 또는 무균 수성 용액, 그리고 유사한 약학적 운반제를 포함할 수 있다. 식염수에서 수성 용액이 또한, 주사에 전통적으로 이용된다. 에탄올, 글리세롤, 프로필렌 글리콜 및 액체 폴리에틸렌 글리콜 (및 이의 적합한 혼합물), 시클로덱스트린 유도체, 그리고 식물성 오일 또한 이용될 수 있다. 적절한 유동성은 예를 들면, 코팅, 예컨대 레시틴의 이용에 의해, 분산의 경우에 필요한 입자 크기의 유지를 위해, 그리고 계면활성제의 이용에 의해 유지될 수 있다.

[0112] 본원에서 투여용 조성물은 바람직하게는 무균이다. 미생물의 작용의 예방은 다양한 항균제와 항진균제, 예를 들면, 파라벤, 클로로부탄올, 페놀, 소르브산 및 티메로살에 의해 달성될 수 있다.

[0113] 본원에서 접합체의 투여용 조성물은 일반적으로 적어도 하나의 부형제, 예컨대 예를 들면 주입용수, 생리학적 염 용액 (0.9% NaCl), 또는 세포 완충액을 포함한다, 바람직하게는 단백질 성분 예컨대 인간 혈청 알부민 (HSA)으로 치환된 생리학적 염 용액으로 구성된다.

[0114] 투여를 위한 접합체의 조성물은 앰풀, 일회용 주입기, 또는 유리, 플라스틱 또는 다른 재료로 만들어진 복수 선량 바이알에 동봉될 수 있다.

[0115] 일부 경우에, 진단 접합체는 ≤10% v/v 무수 에탄올을 갖는 0.9% 염화나트륨 용액, USP에서 제제화된다. 일부 경우에, 치료 접합체는 ≤10% v/v 무수 에탄올을 갖는 0.9% 염화나트륨 용액, USP 내에 5 mg/mL 아스코르브산나트륨, USP에서 제제화된다.

[0116] **VI. 실시예**

[0117] 아래의 실시예는 청구된 요부를 한정하는 것이 아닌, 예시하기 위해 제공된다.

[0118] **실시예 1: 치료제/진단 시약**

[0119] DOTA-5G (화학식 II) 및 DOTA-ABM-5G (화학식 I)의 합성이 본원에서 온전히 참조로서 편입되는 Hausner et al. "The Effects of an Albumin Binding Moiety on the Targeting and Pharmacokinetics of an Integrin alphavbeta6-Selective Peptide Labeled with Aluminum [(18)F]Fluoride", Mol Imaging Biol 22, 1543-1552 (2020) ("Hausner 2020")에서 개시된 바와 같이, DOTA-트리스(*tert*-부틸 에스테르)를 킬레이터로서 이용하여

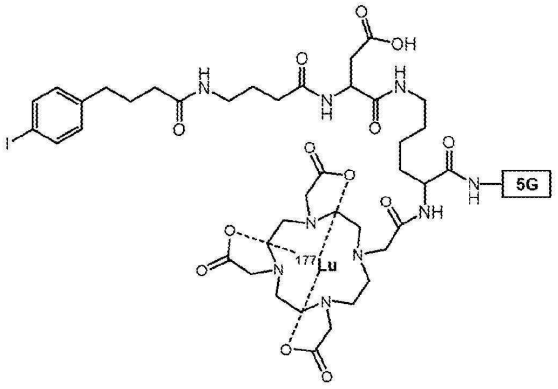
NOTA-K(ABM)-$\alpha_v\beta_6$-BP에 대해 전술된 바와 같이 고체상에서 수행되었다. 20% 피페리딘 (DMF에서 v/v)을 이용하여, 완전히 보호된 펩티드 (NovaBiochem) 5G (5G = PEG_{28}-GNGVPNLRGDLQVLGQRVGRT-PEG_{28}-NH_2) (1 당량)로부터 *N* 말단 Fmoc 보호기의 제거 이후에, 디메틸포름아미드 (DMF)에서 1-[비스(디메틸아미노)메틸렌]-1H-1,2,3-트리아졸로[4,5-b]피리디늄 3-산화물 헥사플루오로포스페이트 (HATU) (2.8 당량) 및 디이소프로필에틸아민 (DIPEA) 염기 (6 당량)를 이용하여 DOTA-트리스(*tert*-부틸 에스테르) (CheMatech) (3 당량)가 연계되었다. 보호기가 제거되었고, 그리고 DOTA-$\alpha_v\beta_6$-BP가 주위 온도에서 3 시간 동안 트리플루오로아세트산 (TFA)/에탄디티올/물/트리이소프로필실란 (94:2.5:2.5:1 v/v/v/v)을 이용하여 수지로부터 개열되었다. 순수한 산물이 RP-HPLC (Beckman Coulter Gold HPLC)를 이용하여 단리되고 매트릭스 보조 레이저 탈착/이온화 (MALDI) 질량 분광분석 (Bruker)에 의해 특징화되었다: DOTA-5G, HPLC 체류 시간 (R_t) = 14.45 분; MALDI m/z = 5198.2, 계산됨 = 5199.1 [M+H]. DOTA-ABM-5G, HPLC R_t = 17.07 분; MALDI m/z 분석 = 5786.1046, 계산됨 = M ($C_{251}H_{457}IN_{44}O_{98}$) 5783.1174, 5784.1252 $[M+H]^+$.

[0120] [^{68}Ga]Ga DOTA-5G 및 [^{177}Lu]Lu DOTA-ABM-5G가 cGMP 조건하에 방사성표지화되었다. [^{68}Ga]Ga DOTA-5G의 최종 산물 (화학식 II) (≤100 μg 펩티드 질량)은 대략 185 MBq (5 mCi) 방사능을 내포하였다. ^{68}Ga가 5 mL의 0.1 N HCl을 이용하여 ^{68}Ge/^{68}Ga 발생기 (Eckert 및 Ziegler)로부터 용리되고 추가 정제 없이 이용되었다. 방사성표지화가 1M HEPES 완충액에서 pH 4에서 수행되었다. DOTA-5G (45 μg) 또는 DOTA-ABM-5G (50 μg)가 반응 용기에서 $^{68}GaCl_3$ (4.3 mCi)과 혼합되었다. 혼합물이 90 ℃에서 15 분 동안 가열되고 HPLC에 주입되었고, 그리고 정제된 산물 피크가 수집되고, 15 mL 물에서 희석되고, C-18 SepPak 라이트 카트리지 위에 부하되었다. 카트리지가 물로 세척되었고, 그리고 최종 산물이 1.5 mL EtOH로 용리되었다. 이러한 최종 산물은 이후, 50 ℃에서 질소 가스의 흐름 하에 건조되고 이용을 위해 PBS에서 배합되었다. 순수한 산물이 방사성-HPLC에 의해 특징화되었고, [^{68}Ga]Ga DOTA-5G가 9.13 분에 콜드 표준 및 9.6 분에 [^{68}Ga]Ga DOTA-ABM-5G와 공동용리되었다.

[0121] ^{177}Lu로 펩티드 DOTA-5G 및 DOTA-ABM-5G의 방사성표지화가 100-150 μL 완충액 및 25 μL의 아스코르빈산 (5mg/mL)에서 $^{177}LuCl_3$ (5 mCi)에 DOTA-5G (52 μg) 또는 DOTA-ABM-5G (58 μg)를 첨가함으로써 0.1 M 아세트산 나트륨 완충액에서 pH 5에서 수행되었다. 반응 용기가 95 ℃에서 15 분 동안 가열되었다. 방사 화학적 순도가 i-TLC (TEC-대조/BIODEX, 용매상: 0.1M 구연산삼나트륨), 그리고 전술된 방사성-HPLC 방법에 의해 모니터링되었다. 산물이 방사성-HPLC에 의해 특징화되었고, [^{177}Lu]Lu DOTA-5G가 16.39 분에 콜드 표준 및 17.82 분에 [^{177}Lu]Lu DOTA-ABM-5G와 공동용리되었고, 그리고 최종 산물이 이용을 위해 PBS에서 배합되었다.

[0122] [^{68}Ga]Ga DOTA-5G 및 [^{68}Ga]Ga DOTA-ABM-5G가 준예비 HPLC 정제 후 ≥ 98% 방사 화학적 순도 (RCP)로 획득되었다. 반응의 시작 시점에 몰 방사능은 양쪽 반응에 대해 0.5 Ci/μmol이었다. [^{177}Lu]Lu DOTA-5G 및 [^{177}Lu]Lu DOTA-ABM-5G가 ≥ 97% RCP로 획득되었다. 양쪽 반응의 비방사능은 0.5 Ci/μmol이었다.

[0123] 산물은 제조 후 약 120 분 이내에 이용되었다. [^{177}Lu]Lu DOTA-ABM-5G의 최종 산물 (화학식 I) (<100 μg 펩티드 질량)은 대략 925-7400 MBq (25-200mCi) 방사능을 내포하고, 총 25, 50, 100, 150 및 200 mCi를 갖는 선량을 특이적으로 생성한다. 산물은 제조 후 약 6 시간 이내에 이용되었다.



[0124] (화학식 I)

[0125] DOTA = 1,4,7,10-테트라아자시클로도데칸-1,4,7,10-테트라아세트산

[0126] ABM = K(D-Abu-요오도페닐부티릴) 모이어티

[0127] 5G = PEG_{28}-GNGVPNLRGDLQVLGQRVGRT-PEG_{28}-C(O)NH_2 펩티드

[0128] **실시예 2: 시험관내 IC_{50} 결정**

[0129] 4-(*p*-요오도페닐)부티레이트 (IP) ABM이 표준 Fmoc-펩티드 화학을 이용하여 펩티드 **1** 내로 편의하게 설치되었다. 인테그린 $\alpha_v\beta_6$ 및 $\alpha_v\beta_3$에 대한 경쟁적 결합 효소 결합 면역흡착측정법 (ELISA)은 본원에서 온전히 참조로서 편입되는 Hausner et al. "Use of a peptide derived from foot-and-mouth disease virus for the noninvasive imaging of human cancer: Generation and evaluation of 4-[^{18}F]fluorobenzoyl A20FMDV2 for in vivo imaging of integrin alpha(v)beta(6) expression with positron emission tomography" Cancer Res. 2007; 67: 7833-40 ("Hausner 2007")에서 개시된 바와 같은 이미 설명된 절차를 따랐다. 데이터가 Prism 소프트웨어 (GraphPad Software, La Jolla, CA, USA)를 이용하여 분석되었다.

[0130] 실험이 $\alpha_v\beta_6$에 대한 비오틴화된 잠재성 연관 펩티드 (G&P Biosciences, Santa Clara, CA, USA)를 이용하여 삼중으로 실행되었다. 탈지분유 분말 (Raley's, West Sacramento, CA, USA)이 소 혈청 알부민 대신에 이용되었다; 차단 완충액이 0.5% 분유 (w/v) 및 1% Tween 20 (v/v)을 내포하는 PBS로 구성되었고; 접합체 완충액이 Hausner 2007에서 개시된 바와 같이, 0.1% 분유 (w/v)를 세척 완충액에 첨가함으로써 제조되었다.

[0131] ELISA에 의해 결정된 바와 같이, 인테그린 $\alpha_v\beta_6$에 대한 DOTA-5G 및 DOTA-ABM-5G의 결합 친화성은 각각, 35±1 nM 및 27±4 nM이었다 (도 1a 및 1b). IC_{50} 값에 의해 명백하게 나타난 바와 같이, 이러한 구조적 변형은 인테그린 $\alpha_v\beta_6$에 대한 펩티드 **2**의 친화성을 훼손하지 않았다 (도 2).

[0132] **실시예 3: 시험관내 세포 결합, 내재화 및 유출**

[0133] 인테그린 발현 수준을 확증하기 위해 세포주 (ATCC)가 유세포분석으로 분석되었다. 인테그린 $\alpha_v\beta_6$에 방사성추적자 [^{68}Ga]Ga DOTA-5G와 [^{177}Lu]Lu DOTA-ABM-5G의 결합 및 BxPC-3 세포 내로 내재화가 본원에서 온전히 참조로서 편입되는 Hu et al., "Characterization and Evaluation of ^{64}Cu-Labeled A20FMDV2 Conjugates for Imaging the Integrin $\alpha_v\beta_6$", Mol Imaging Biol. 2014; 16: 567-77에서 개시된 바와 같이 인큐베이션 60 분 후에 결정되었다.

[0134] 탈지우유 분말 (PBS에서 0.5% wt/v)이 비특이적 결합을 예방하기 위해 분석 튜브를 전처리하는 데 이용되었다. 내재화 후 유출을 결정하기 위해 [^{177}Lu]Lu DOTA-ABM-5G로부터 획득된 샘플이 더욱 분석되었다. 내재화된 분획물 (펠렛)이 0.3 mL의 혈청 없는 RPMI에서 현탁되었고, 상층액이 각각 0.25 시간 및 1 시간에 수집되었고, 그리고 펠렛이 다른 0.3 mL의 PBS로 세척되었다. 각 시점에서, 상층액 및 세척액이 조합되었고, 그리고 펠렛이 0.6 mL PBS에서 현탁되었다. 펠렛에서 유지된 방사능의 분율이 감마 계수기에 의해 결정되었다.

[0135] 모든 방사성추적자는 1 시간 시점에 이들 세포에 $\alpha_v\beta_6$ 표적화 결합 및 이들 세포 내로 내재화를 보여주었다.

[^{68}Ga]Ga DOTA-5G의 경우에, 9.7 ± 1.0 % (총 방사능 대비)가 $\alpha_v\beta_6$(+) BxPC-3 세포에 결합되었고, 그리고 6.1 ± 0.4 % (총 방사능 대비)가 이들 세포 내로 내재화되었다. [^{177}Lu]Lu DOTA-ABM-5G의 경우에, 1 시간 시점에 총 방사능 대비 29 ± 1.4 % (21.6 ± 0.01 % 내재화됨)가 BxPC-3 세포에 결합되었고 (도 1c), 그리고 미미한 유출 (5%)이 관찰되었다 (도 1d).

[0136] **실시예 4: 시험관내 알부민 결합**

[0137] 생쥐와 인간 혈청 단백질에 방사성추적자 [^{177}Lu]Lu DOTA-5G 및 [^{177}Lu]Lu DOTA-ABM-5G의 결합이 Hausner 2020에서 개시된 바와 같이 사중으로 제조업체의 권고에 따라서 Centrifree 한외여과 장치 (Millipore Sigma)를 이용한 한외여과에 의해 평가되었다. 상기 장치는 Hausner 2007에서 개시된 바와 같이 Tween 20 (5% v/v)을 내포하는 PBS로 전처리되고, 그 이후에 PBS로 삼중으로 헹궈졌다. PBS에서 각 배합된 방사성추적자의 분취량 (≤25 μL, 20-60 KBq)이 37℃에서 마이크로퓨즈 튜브에서 0.5 mL 혈청과 철저하게 혼합되었다. 혼합물이 37℃에서 5 분 동안 인큐베이션되었고, 그리고 분취량 (50 μL)이 γ-계수를 위해 튜브로 이전되었다. 나머지 샘플은 Centrifree 한외여과 장치로 이전되고 주위 온도 (20-24℃)에서 40 분 동안 1500 x g로 원심분리되었다. 여과액의 분취량 (50 μL)이 γ-계수를 위해 튜브로 이전되었다. 각 방사성추적자에 대해, 비특이적 결합을 결정하기 위해 혈청 (n = 4) 대신에 0.5 mL PBS / Tween 20 (5% v/v)을 이용하여 블랭크가 실행되었다. γ-계수 이후에, 단백질 결합 방사능이 여과액 분취량 (다시 말하면, 결합된 단백질 없음)에서 계측된 수치를 상응하는 혈청 분취량에서 수치로부터 차감함으로써 계산되었다. 데이터가 블랭크에서 결정된 비특이적 결합의 차감 후 단백질에 결합된 방사능의 분율의 평균 ± 표준 편차로서 표현된다.

[0138] [^{177}Lu]Lu DOTA-ABM-5G에 대해 한외여과에 의해 결정된 알부민 결합은 생쥐와 인간 혈청에 대해 각각, [^{177}Lu]Lu DOTA-5G에 대한 18.1 ± 0.2 % 및 16.2 ± 0.4 %와 비교하여 54.4 ± 2.8 % 및 58.1 ± 0.4 %이었다.

[0139] **실시예 5: 시험관내 혈청 안정성**

[0140] 생쥐 또는 인간 혈청 (500 μl, 둘 모두 Millipore Sigma로부터 구입됨)이 배합된 방사성추적자의 분취량 (100-200 μCi)과 조합되고 37℃에서 인큐베이션되었다. ^{68}Ga 방사성추적자의 경우에 인큐베이션 후 1 및 2 시간째에, 그리고 ^{177}Lu 방사성추적자의 경우에 인큐베이션 후 1 및 24 시간째에 분석을 위해 분취량 (100-200 μl)이 채취되고, 무수 에탄올 (500 μl, 4 ℃)과 혼합되고, 그리고 혈청 단백질을 침전시키기 위해 원심분리 (2300xg, 3 분)되었다. 상층액이 HPLC 용매 A로 희석되고, 그리고 본원에서 온전히 참조로서 편입되는 Hausner et al., "In vitro and in vivo evaluation of the effects of aluminum [^{18}F]fluoride radiolabeling on an integrin $\alpha_v\beta_6$-specific peptide" Nuclear medicine and biology. 2014; 41: 43-50에서 개시된 바와 같이 무손상 방사성추적자의 분율을 결정하기 위해 방사성-HPLC에 의해 분석되었다.

[0141] [^{68}Ga]Ga DOTA-5G, [^{68}Ga]Ga DOTA-ABM-5G, [^{177}Lu]Lu DOTA-5G 및 [^{177}Lu]Lu DOTA-ABM-5G의 안정성이 생쥐와 인간 혈청 둘 모두에서 조사되었다. 모든 방사성추적자는 생쥐 혈청에서 시간의 추이에서 일부 분해를 보여주었다. 대조적으로, 인간 혈청에서 [^{68}Ga]Ga DOTA-5G 및 [^{68}Ga]Ga DOTA-ABM-5G 둘 모두 2 시간 시점에 100% 안정되었고, 그리고 [^{177}Lu]Lu DOTA-5G 및 [^{177}Lu]Lu DOTA-ABM-5G는 24 시간 시점에 ≥ 97 % 안정되었다.

[0142] **실시예 6: 생체내 영상화 및 생체분포**

[0143] 암컷 nu/nu 누드 생쥐 (6-8 주령)가 Charles River Laboratories (Wilmington, MA, USA)로부터 구입되고 UC Davis 동물실험윤리위원회에 따라서 취급되었다. 100 μl 1:1 GFR-매트리겔: 혈청 없는 RPMI에서 BxPC-3 세포 ($5x10^6$)가 왼쪽 어깨 측부 내로 피하 이식되고 대략 2 주 (요법 연구) 및 3 주 (직경에서 0.5-1 cm, 영상화 및 생체분포 연구의 경우) 동안 성장하도록 허용되었다. 인테그린 발현 수준을 확증하기 위해 모든 세포가 주사 전 유세포분석으로 평가되었다. 사료 및 물은 무제한으로 가용하였다.

[0144] 소규모 동물 영상화를 위해, PBS 용액 (pH 7.2)에서 배합된 방사성추적자의 분취량 (100 μl에서 7.4-9.25 MBq)이 카테터를 통해, 의학적 등급 산소 중 2-3 % 이소플루란으로 마취된 생쥐 (n=3/시점/방사성추적자)의 꼬리 정맥 내로 정맥내 주사되었다 (i.v.). 동물이 스캐너 베드 상에서 발이 먼저 들어가는 엎드린 자세로, 한 번에 2마리씩 나란히 영상화되었다. 스캔 동안 마취가 의학적 등급 산소 중 1.5-2.5 % 이소플루란으로 유지되었다.

[^{68}Ga]Ga DOTA-5G가 주사된 생쥐의 경우에 정적, 단일-프레임 15 분 방출 스캔이 주사후 (p.i.) 1 시간 시점에 획득되고 30 분 스캔이 2 시간 시점에 획득되었다. [^{68}Ga]Ga DOTA-ABM-5G가 주사된 생쥐의 경우에 정적 30 분 스캔이 p.i 2 시간 시점에 획득되고 60 분 스캔이 4 시간 시점에 획득되었다. 감쇠 보정을 위한 ^{57}코발트 투과 스캔 및 해부학적 참조를 위한 CT 스캔 또한 각 시점에서 획득되었다. 대표적인 이미지는 도 2에서 도시된다.

[0145] 생체분포를 위해, 배합된 방사성추적자의 분취량 (100 μl PBS에서 2.96-3.7 MBq)이 꼬리 정맥 내로 주사되었고, 그 이후에 1 및 2 시간 ([^{68}Ga]Ga DOTA-5G), 2 및 4 시간 ([^{68}Ga]Ga DOTA-ABM-5G), 그리고 1, 24, 48 및 72 시간 ([^{177}Lu]Lu DOTA-5G 및 [^{177}Lu]Lu DOTA-ABM-5G)의 의식적 흡수 기간이 뒤따랐다. 차단 연구를 위해, 개별 비-킬레이트화된 콜드 펩티드 (PBS에서 30 mg/kg, 10 mg/mL (DOTA-5G) 및 48 mg/kg, 16 mg/mL (DOTA-ABM-5G) 용액)가, 배합된 방사성추적자보다 10 분 전에 주사되었다. 각 시점에서, 생쥐 (n=3/시점/방사성추적자)가 마취되고 희생되었다. 조직이 수집되고 PBS으로 헹궈졌으며, 그리고 각각의 방사능이 감마 계수기로 계측되었다. 방사능 농도가 교정되고, 감쇠 보정되고, 그리고 조직 그램당 주사 선량의 퍼센트 (% ID/g)로서 표현되었다.

[0146] [^{68}Ga]Ga DOTA-5G 및 [^{68}Ga]Ga DOTA-ABM-5G가 생체내 영상화에 의해 평가되었다. [^{68}Ga]Ga DOTA-5G, [^{68}Ga]Ga DOTA-ABM-5G, [^{177}Lu]Lu DOTA-5G 및 [^{177}Lu]Lu DOTA-ABM-5G가 피하 BxPC-3 종양 모형에서 생체분포에 의해 평가되었다. 영상화 및 생체분포는 [^{68}Ga]Ga DOTA-5G의 경우에 주사후 (p.i.) 1 및 2 시간 시점에, 그리고 [^{68}Ga]Ga DOTA-ABM-5G의 경우에 p.i 2 및 4 시간 시점에 수행되었다. BxPC-3 종양에서 흡수가 양쪽 방사성추적자에 대해 모든 시점에서 명백하였다.

[0147] BxPC-3 종양에서 흡수는 [^{68}Ga]Ga DOTA-5G의 경우에 p.i. 1 시간 시점에 2.6 ± 0.8 % 및 2 시간 시점에 2.03 ± 0.6 %이었고; 그리고 [^{68}Ga]Ga DOTA-ABM-5G의 경우에 p.i. 2 시간 시점에 9.39 ± 1.9 % 및 4 시간 시점에 10.35 ± 2.6 %이었다 (도 3a 및 3b). [^{68}Ga]Ga DOTA-5G 및 [^{68}Ga]Ga DOTA-ABM-5G 사이에 흡수에서 차이는 PET/CT 이미지 (도 2)에서 반영되는데, 여기서 p.i. 2 시간 시점에 종양에서 [^{68}Ga]Ga DOTA-ABM-5G의 흡수가 [^{68}Ga]Ga DOTA-5G보다 훨씬 높은 것으로 보인다.

[0148] 신장은 [^{68}Ga]Ga DOTA-5G 및 [^{68}Ga]Ga DOTA-ABM-5G 둘 모두에 대한 제거를 위한 주요 루트이었다. [^{68}Ga]Ga DOTA-5G의 경우에, 1 시간 시점에 흡수가 23.34 ± 3.31 %ID/g이었고, 그리고 2 시간 시점에 13.83 ± 3.91 %ID/g로 하락하였다 ($p = 0.032$). [^{68}Ga]Ga DOTA-ABM-5G의 경우에, 흡수가 2 시간 시점에 19.62 ± 2.83 %ID/g이었고, 그리고 4 시간 시점에 25.92 ± 2.24 %ID/g로 증가하였다 ($p = 0.039$) (도 3a 및 3b, **표 1**). BxPC-3/신장 비율은 [^{68}Ga]Ga DOTA-5G의 경우에 0.12 ± 0.05 (1 시간)에서 0.16 ± 0.07 (2 시간)로 약간 증가하였고, 그리고 [^{68}Ga]Ga DOTA-ABM-5G의 경우에 0.48 ± 0.12 (2 시간)에서 0.41 ± 0.13 (4 시간)으로 약간 감소하였다 (둘 모두: $p > 0.05$).

[0149] **표 1. BxPC-3 ($\alpha_v\beta_6$ (+)) 종양을 보유하는 생쥐 (n = 3/군/시점)에서 [^{68}Ga]Ga DOTA-5G 및 [^{68}Ga]Ga DOTA-ABM-5G의 생체분포.**

표 1

[0150]

조직	^{68}Ga-1 (%ID/g)		^{68}Ga-2 (%ID/g)	
	1 h	2 h	2 h	4 h
혈액	0.34 ± 0.27	0.09 ± 0.01	8.89 ± 0.89	5.72 ± 0.78
담낭	4.58 ± 7.02	0.49 ± 0.12	1.91 ± 1.10	2.70 ± 2.64
간	0.14 ± 0.09	0.11 ± 0.02	1.46 ± 0.16	1.36 ± 0.02
심장	0.46 ± 0.12	0.27 ± 0.02	3.24 ± 0.35	2.28 ± 0.35
폐	2.68 ± 0.91	1.87 ± 0.12	6.08 ± 0.11	6.41 ± 1.03
비장	0.07 ± 0.07	0.03 ± 0.00	1.10 ± 0.95	1.02 ± 0.11
신장	23.34 ± 3.31	13.83 ± 3.91	19.62 ± 2.83	25.92 ± 2.24
췌장	0.17 ± 0.05	0.10 ± 0.02	1.37 ± 0.36	1.08 ± 0.12
위	3.61 ± 0.55	2.75 ± 0.63	9.72 ± 1.29	11.80 ± 0.65
소장	2.12 ± 0.42	1.27 ± 0.16	6.38 ± 0.43	7.70 ± 0.45
방광	36.23 ± 52.45	0.98 ± 0.4	7.81 ± 3.46	11.05 ± 11.19
피부	0.93 ± 0.29	0.74 ± 0.25	4.10 ± 0.60	3.94 ± 0.78
근육	0.47 ± 0.14	0.34 ± 0.08	1.66 ± 0.44	1.15 ± 0.1
뼈	0.27 ± 0.04	0.45 ± 0.35	1.55 ± 0.33	0.93 ± 0.36
대장	2.75 ± 1.04	2.08 ± 0.21	7.42 ± 0.83	8.73 ± 0.11
뇌	0.03 ± 0.01	0.02 ± 0.00	0.31 ± 0.02	0.18 ± 0.04
BxPC-3	2.6 ± 0.8	2.03 ± 0.57	9.39 ± 1.89	10.35 ± 2.58

[0151] [^{68}Ga]Ga DOTA-5G와 비교하여 [^{68}Ga]Ga DOTA-ABM-5G의 증가된 순환이 특히 2 시간 시점에 PET 영상화에 의해 혈액에서 관찰되었다 (도 3a 및 3b). 이것은 생체분포 결과에 의해 반영되었는데, 여기서 [^{68}Ga]Ga DOTA-5G (0.09 ± 0.01 %ID/g)와 비교하여 [^{68}Ga]Ga DOTA-ABM-5G (8.89 ± 0.89 %ID/g)의 8배 더 높은 %ID/g가 2 시간 시점에 혈액에서 관찰되었다. [^{68}Ga]Ga DOTA-5G의 경우에 BxPC-3/혈액 비율이 1 시간 시점에 12.92 ± 0.73이었고, 그리고 2 시간 시점에 22.05 ± 3.86으로 증가되었다 ($p = 0.0158$). [^{68}Ga]Ga DOTA-ABM-5G의 경우에, BxPC-3/혈액 비율이 2 시간 시점에 1.06 ± 0.22이었고, 그리고 4 시간 시점에 1.94 ± 0.12이었다 ($p = 0.003$).

[0152] 위 및 장은 [^{68}Ga]Ga DOTA-5G 및 [^{68}Ga]Ga DOTA-ABM-5G 둘 모두에 대해 상승된 수준의 방사능을 보여주었으며, 모든 장기에서 흡수가 p.i. 2 시간 시점에 [^{68}Ga]Ga DOTA-5G와 비교하여 [^{68}Ga]Ga DOTA-ABM-5G에 대해 ≥ 4배이었다; %ID/g - 위: 2.75 ± 0.63 ([^{68}Ga]Ga DOTA-5G) 및 11.8 ± 0.65 ([^{68}Ga]Ga DOTA-ABM-5G), 소장: 1.27 ± 0.16 ([^{68}Ga]Ga DOTA-5G) 및 7.70 ± 0.45 ([^{68}Ga]Ga DOTA-ABM-5G), 대장: 2.08 ± 0.21 ([^{68}Ga]Ga DOTA-5G) 및 8.73 ± 0.11 ([^{68}Ga]Ga DOTA-ABM-5G) (도 3a 및 3b, 표 1). 그 결과로 나타난, p.i. 2 시간 시점에 BxPC-3/장기 비율은 BxPC-3/위: 0.75 ± 0.23 ([^{68}Ga]Ga DOTA-5G) 및 0.88 ± 0.25 ([^{68}Ga]Ga DOTA-ABM-5G); BxPC-3/소장: 1.63 ± 0.54 ([^{68}Ga]Ga DOTA-5G) 및 1.34 ± 0.31 ([^{68}Ga]Ga DOTA-ABM-5G); BxPC-3/대장: 0.98 ± 0.26 ([^{68}Ga]Ga DOTA-5G) 및 1.18 ± 0.29 ([^{68}Ga]Ga DOTA-ABM-5G)이었다. BxPC-3/간 비율은 [^{68}Ga]Ga DOTA-5G의 경우에 19.64 ± 6.65 및 [^{68}Ga]Ga DOTA-ABM-5G의 경우에 6.04 ± 0.91이었다.

[0153] ^{177}Lu 표지화된 화합물의 경우에, BxPc-3 종양에서 흡수가 [^{177}Lu]Lu DOTA-5G와 비교하여 [^{177}Lu]Lu DOTA-ABM-5G에 대해 항상 적어도 4배 초과이었다. [^{177}Lu]Lu DOTA-5G의 주사 시에, 종양에서 흡수가 1 시간 시점에 1.23 ± 0.19 %ID/g이었는데, 이것은 시간의 추이에서 약간의 체외배출을 증명하였고, 72 시간 시점에는 0.81 ± 0.16 %ID/g이었다 ($p = 0.043$). 대조적으로, [^{177}Lu]Lu DOTA-ABM-5G의 경우에 종양 흡수가 1 시간 시점에 4.54 ± 0.42 %ID/g이었고, 72 시간까지 유지되었다 (5.29 ± 0.75 %ID/g) (도 4a).

[0154] 양쪽 추적자는 시간의 추이에서 체외배출을 나타내는, 신장에서 흡수를 보여주었다. [^{177}Lu]Lu DOTA-5G의 경우에, 흡수가 1 시간 시점에 12.23 ± 3.91 %ID/g, 그리고 72 시간 시점에 6.16 ± 1.45 %ID/g이었다 ($p = 0.0653$). [^{177}Lu]Lu DOTA-ABM-5G는 또한, 1 시간 시점에 20.89 ± 3.1 %ID/g, 그리고 72 시간 시점에 8.84 ± 1.15 %ID/g의 흡수를 나타내는, 시간의 추이에서 방사능의 체외배출을 보여주었다 ($p = 0.0032$) (도 4b). 그 결과로 나타난 BxPC-3/신장 흡수는 [^{177}Lu]Lu DOTA-5G의 경우에 0.08 ± 0.05 (1 시간) 및 0.14 ± 0.05 (72

시간), 그리고 [^{177}Lu]Lu DOTA-ABM-5G의 경우에 0.22 ± 0.05 (1 시간) 및 0.60 ± 0.02 (72 시간)이었다 (도 4c).

[0155] 혈액에서 [^{177}Lu]Lu DOTA-ABM-5G의 증가된 순환이 ABM에 기인하는 것으로 관찰되었는데, 이것은 [^{68}Ga]Ga DOTA-ABM-5G의 경우에도 명백하였다. 1 시간 시점에 혈액에서 [^{177}Lu]Lu DOTA-ABM-5G의 %ID/g는 [^{177}Lu]Lu DOTA-5G의 0.10 ± 0.02와 비교하여 5.36 ± 0.71 %ID/g이었다. [^{177}Lu]Lu DOTA-5G는 혈액에서 후속 시점에 검출될 수 없었던 반면, [^{177}Lu]Lu DOTA-ABM-5G는 72 시간 시점에 여전히 계측 가능하였다 (0.01 ± 0.00 %ID/g) (표 2 및 표 3).

[0156] **표 2. BxPC-3 ($\alpha_v\beta_6$ (+)) 종양을 보유하는 생쥐 (n = 3/군/시점)에서 [^{177}Lu]Lu DOTA-5G의 생체분포.**

표 2

[0157]

	^{177}Lu-1 (% ID/g)			
	1 h	24 h	48 h	72 h
혈액	0.10 ± 0.03	0.00 ± 0.00	0.00 ± 0.00	0.00 ± 0.00
담낭	0.33 ± 0.29	0.18 ± 0.17	0.74 ± 0.97	0.34 ± 0.49
간	0.10 ± 0.03	0.06 ± 0.01	0.0 5± 0.00	0.04 ± 0.00
심장	0.35 ± 0.04	0.14 ± 0.01	0.13 ± 0.03	0.10 ± 0.03
폐	1.19 ± 0.18	0.53 ± 0.06	0.36 ± 0.09	0.27 ± 0.05
비장	0.03 ± 0.03	0.01 ± 0.01	0.01± 0.01	0.01 ± 0.01
신장	12.23 ± 3.91	9.54 ± 2.33	7.52 ± 2.65	6.16 ± 1.45
췌장	0.41 ± 0.38	0.16 ± 0.03	0.13 ± 0.04	0.09 ± 0.00
위	4.10 ± 0.98	2.55 ± 0.52	1.84 ± 0.08	0.95 ± 0.13
소장	2.18 ± 0.33	0.82 ± 0.05	0.40 ± 0.06	0.13 ± 0.02
방광	3.83 ± 2.75	0.93 ± 0.29	0.89 ± 0.17	0.71 ± 0.24
피부	0.75 ± 0.08	0.58 ± 0.09	0.41 ± 0.11	0.23 ± 0.06
근육	0.43 ± 0.05	0.18 ± 0.05	0.13 ± 0.01	0.11 ± 0.07
뼈	0.17 ± 0.13	0.11 ± 0.02	0.09 ± 0.02	0.06 ± 0.01
대장	3.98 ± 0.62	1.95 ± 0.22	1.31 ±0.4	0.46 ± 0.03
뇌	0.01 ± 0.00	0.01 ± 0.00	0.01 ± 0.00	0.01 ± 0.00
BxPC-3	1.23 ± 0.19	1.05 ± 0.11	1.07 ± 0.45	0.81 ± 0.16

[0158] **표 3. BxPC-3 종양 ($\alpha_v\beta_6$ (+))을 보유하는 생쥐 (n = 3/군/시점)에서 [^{177}Lu]Lu DOTA-ABM-5G의 생체분포.**

표 3

[0159]

	^{177}Lu-2 (% ID/g)			
	1 h	24 h	48 h	72 h
혈액	5.36 ± 0.71	0.08 ± 0.01	0.02 ± 0.00	0.01 ± 0.00
담낭	1.72 ± 0.46	1.11 ± 0.71	0.71 ± 0.13	1.09 ± 0.61
간	1.05 ± 0.05	0.22 ± 0.01	0.16 ± 0.02	0.12 ± 0.01
심장	2.05 ± 0.37	0.71 ± 0.05	0.64 ± 0.06	0.46 ± 0.11
폐	2.68 ± 0.21	1.10 ± 0.15	0.68 ± 0.08	0.53 ± 0.10
비장	0.75 ± 0.03	0.12 ± 0.01	0.10 ± 0.02	0.10 ± 0.01
신장	20.89 ± 3.10	12.34 ± 1.24	10.14 ± 1.04	8.84 ± 1.15
췌장	0.92 ± 0.07	0.60 ± 0.11	0.50 ± 0.09	0.36 ± 0.12
위	9.16 ± 0.58	7.55 ± 1.45	5.49 ± 0.27	4.76 ± 1.22
소장	5.46 ± 0.54	3.02 ± 0.32	1.74 ± 0.22	0.71 ± 0.16
방광	6.75 ± 2.39	2.91 ± 0.16	2.69 ± 0.33	3.29 ± 0.63
피부	2.16 ± 0.35	1.49 ± 0.57	0.95 ± 0.05	1.08 ± 0.16
근육	0.96 ± 0.24	0.52 ± 0.08	0.52 ± 0.03	0.42 ± 0.02
뼈	0.66 ± 0.15	0.27 ± 0.08	0.16 ± 0.19	0.19 ± 0.13
대장	6.31 ± 1.86	3.63 ± 0.09	3.13 ± 0.53	3.01 ± 0.44
뇌	0.14 ± 0.01	0.04 ± 0.01	0.02 ± 0.00	0.03 ± 0.00
BxPC-3	4.54 ± 0.42	5.25 ± 0.71	5.12 ± 0.47	5.29 ± 0.75

[0160] [^{68}Ga]Ga DOTA-5G 및 [68Ga]Ga DOTA-ABM-5G의 경우에서 알 수 있는 바와 같이, 시간의 추이에서 방사능의 체외 배출을 나타내는, [^{177}Lu]Lu DOTA-5G 및 [^{177}Lu]Lu DOTA-ABM-5G 둘 모두의 상승된 흡수가 위에서 관찰되었다; [^{177}Lu]Lu DOTA-5G의 경우에 %ID/g - 4.10 ± 0.98 (1 시간) 및 0.95 ± 0.13 (72 시간) (p = 0.0053),

[^{177}Lu]Lu DOTA-ABM-5G의 경우에 - 9.16 ± 0.58 (1 시간) 및 4.76 ± 1.22 (72 시간) (p = 0.0049). 그 결과로 나타난 BxPC-3/위 비율은 [^{177}Lu]Lu DOTA-5G의 경우에 0.31 ± 0.06 (1 시간) 및 0.87 ± 0.28 (72 시간), 그리고 [^{177}Lu]Lu DOTA-ABM-5G의 경우에 0.50 ± 0.08 (1 시간) 및 1.16 ± 0.30 (72 시간)이었다 (도 4d). 대장에서 흡수의 유사한 경향이 [^{177}Lu]Lu DOTA-5G 및 [^{177}Lu]Lu DOTA-ABM-5G 둘 모두에 대해 관찰되었는데, 4 시간 시점에 [^{177}Lu]Lu DOTA-5G의 경우에 < 4 %ID/g 및 [^{177}Lu]Lu DOTA-ABM-5G의 경우에 < 7 %ID/g이었고, 둘 모두 시간의 추이에서 유의미하게 하락하였다 (p = 0.0006, [^{177}Lu]Lu DOTA-5G ; p = 0.0241, [^{177}Lu]Lu DOTA-ABM-5G - 4 시간에서 72 시간). BxPC-3/대장 비율은 [^{177}Lu]Lu DOTA-5G의 경우에 0.31 ± 0.02 (1 시간) 및 1.74 ± 0.39 (72 시간), 그리고 [^{177}Lu]Lu DOTA-ABM-5G의 경우에 0.77 ± 0.25 (1 시간) 및 1.77 ± 0.26 (72 시간)이었다. 간에서 흡수는 4 시간 시점에 [^{177}Lu]Lu DOTA-5G의 경우에 < 0.2 %ID/g 및 [^{177}Lu]Lu DOTA-ABM-5G의 경우에 < 1 %ID/g이었고, 둘 모두 시간의 추이에서 유의미하게 하락하였다.

[0161] [^{68}Ga]Ga DOTA-5G, [^{177}Lu]Lu DOTA-5G 및 [^{177}Lu]Lu DOTA-ABM-5G의 투여 10 분 전에 개별 차단 펩티드 (DOTA-5G 또는 DOTA-ABM-5G)의 사전 투여는 BxPC-3 종양에서 흡수의 감소를 야기하였다. 흡수는 p.i 1 시간 시점에 [^{68}Ga]Ga DOTA-5G의 경우에 2.6 ± 0.79 %ID/g에서 0.27 ± 0.02 %ID/g로 감소하였고 (△ = -86%), 그리고 [^{177}Lu]Lu DOTA-5G의 경우에 1.23 ± 0.19 %ID/g에서 0.3 ± 0.02 %ID/g로 감소하였다 (△ = -75%). [^{177}Lu]Lu DOTA-ABM-5G의 경우에, 종양에서 흡수가 p.i. 4 시간 시점에 7.15 ± 3.04 %ID/g에서 4.12 %ID/g로 감소하였다 (△ = -42%) (도 5-7).

[0162] **실시예 7: 생체내 표적화된 방사성 핵종 요법**

[0163] 생체내 표적화된 방사성 핵종 요법을 위해, 치료의 시작 14 일 전에 BxPc-3 종양 세포가 생쥐에 피하 이식되었다. 생쥐가 무작위로 선택되고 4개의 치료군: 대조 식염수 (군 1, n = 5); 대조 펩티드 DOTA-ABM-5G (군 2, n = 6); 1 x 74 MBq [^{177}Lu]Lu DOTA-ABM-5G (군 3, n = 10); 및 2 x 37 MBq [^{177}Lu]Lu DOTA-ABM-5G (군 4, n = 7)로 분할되었다. 치료의 시작 시점에 평균 종양 용적은 14-218 mm^3이었다. 군 2는 대조로서 생쥐마다 20 μg의 펩티드 DOTA-ABM-5G를 제공받았다. 18.5 MBq/nmol의 비방사능에서, 군 3은 종양 이식후 14일 자 (치료 0일 자)에 74 MBq를 제공받았고, 그리고 군 4는 종양 이식후 14일 자 및 21일 자 (치료 0일 자 및 7일 자)에 37 MBq의 2회 분량을 제공받았다. 체중 및 종양 용적이 치료 전날, 그리고 연구 내내 치료후 주 2회 계측되었다. 종양 용적 (TV)은 공식 TV = (π/6) *L *W *H에 따라서 결정되었는데, 여기서 L은 가장 긴 축이고, W는 L에 직각인 축이고, 그리고 H는 L 및 W의 평면에 직각이다. 종결점 결정은 2 cm를 초과하는 TV의 가장 긴 축, 활동성 궤양형성, 또는 연구의 시작부터 체중의 > 20% 손실을 비롯한, 생쥐의 훼손된 건강에 근거되었다. 생존 곡선은 치료의 시작을 0일 자로서 이용하여, 카플란 마이어 플롯으로서 묘사된다.

[0164] 대조군 1 (식염수 대조) 및 2 (펩티드 대조)에서 모든 생쥐는 각각, 치료의 시작부터 63 일 및 68 일까지 종결점 기준 (어떤 방향으로든 ≥ 2 cm 및/또는 종양 궤양형성)에 부합하였다. 대조적으로, 군 3 (74 MBq) 및 4 (2 x 37 MBq)에서 생쥐는 각각, 연구의 종료 (120 일) 시점에, 30% 및 43% 생존율을 나타냈다. 각 군에서 치료후 생쥐의 중앙 생존 기간은 56 일 (군 1 및 2), 82 일 (군 3) 및 113 일 (군 4)이었다 (도 8b). 연구의 경과 동안 어떤 군에서도 부작용 및 체중 감소가 관찰되지 않았다 (도 9a 및 9b). 또한, 혈액 화학에서 치료에 대한 어떤 유해 반응도 나타나지 않았다.

[0165] **실시예 8: 단일 기관 예비 연구**

[0166] 단일 기관 예비 연구가 수행되었다. 모집이 모든 소수 민족 및 남녀 모두에게 개방되었다.

[0167] **연구 설계/개입의 개요**

[0168] 환자는 먼저, [^{177}Lu]Lu DOTA-ABM-5G 요법에 대한 적격성을 사정하기 위해 단일 미세 선량의 [^{68}Ga]Ga DOTA-5G PET/CT를 받았다. 충분한 병변 흡수 (SUVmax가 정상적인 폐 또는 간보다 >2배 초과하는 임의의 가시화된 병변)를 갖는 환자만 [^{177}Lu]Lu DOTA-ABM-5G를 이용한 요법이 제공되었다. 연구는 [^{177}Lu]Lu DOTA-ABM-5G를 이용한 3+3 선량 단계적 증가 연구로서 설계되었다. 치료 섭생은 [^{177}Lu]Lu DOTA-ABM-5G의 1회 선량으로 구성되었다. 이

러한 3+3 설계는 첫 번째 방사능 수준 군 (25 mCi)에 대해 3명의 환자를 포함하였다 (아래의 표 4 참조). 선량 제한 독성 (DLT)은 ≥ 3 등급 (G3)의 임의의 치료 관련된 AE로서 규정된다. 이에 더하여, 신장에 대한 방사선량은 23 Gy를 초과하지 않아야 하고, 그리고 골수에 대한 선량은 1.5 Gy를 초과하지 않아야 한다. 만약 어떤 DLT도 30 일 이내에 (세 번째 환자 후) 발생하지 않으면, 3명의 환자는 이후, 그 다음 선량 수준에 등록되었다. 환자가 비-치료 관련된 문제로 인해 30 일 DLT 윈도우 이내에 치료 관련된 독성의 완전한 평가가 가능하지 않으면, 상기 환자는 동일한 선량 수준에서 DLT 사정의 목적으로 교체되었다. 만약 정확하게 1/3명의 개체가 연구 치료에 기인한 DLT를 첫 번째 경과에서 경험하면, 3명의 추가 환자 (총 6명)가 상기 선량 수준에서 치료를 받는다. 만약 확대된 선량 수준에서 추가 DLT가 관찰되지 않으면 (다시 말하면, 1/6명이 DLT를 나타내면), 선량이 단계적으로 증가되었다. 2명 이상의 개체가 연구 약물에 기인한 DLT를 경험하는 즉시, 단계적 증가가 중지된다. 6명의 환자 중에서 단지 1명만 DLT를 나타내는 가장 높은 선량 (200 mCi 한계)이 임상 II상 단계를 위해 권고된다. 신장에 대한 방사선량은 23 Gy를 초과하지 않아야 하고, 그리고 골수에 대한 선량은 1.5 Gy를 초과하지 않아야 한다. 표 4는 상기 연구에 대한 선량 단계적 증가를 보여준다.

[0169] **표 4. [^{177}Lu]Lu DOTA-ABM-5G의 선량 단계적 증가.**

표 4

[0170]

선량 수준	[^{177}Lu]Lu DOTA-ABM-5G의 투여된 선량
선량 수준 1	25 mCi
선량 수준 2	50 mCi
선량 수준 3	100 mCi
선량 수준 4	150 mCi
선량 수준 5	200 mCi

[0171] 엔트리 기준에 부합하는 환자는 그들을 치료하는 종양전문의 또는 외과의에 의해 등록되었다. 모든 신규 환자는 건강 정보 공개를 위한 표준 승인 양식을 작성하도록 요청받았으며, 조사자는 적용 가능한 경우 그들의 주치의 또는 일차 진료 의사로부터 시술 전 5년 동안의 과거 실험실 및 병력 정보를 요청할 수 있다.

[0172] **포함 기준**

[0173] [^{68}Ga]Ga DOTA-5G PET/CT 포함 기준:

[0174] 1. 서면 동의서를 이해할 수 있는 능력이 있고 여기에 서명할 의향이 있음.

[0175] 2. 18세 이상의 연령

[0176] 3. RECIST (버전 1.1)에 따른 계측가능 질환 (다시 말하면, > 1 cm의 적어도 1개의 병변 또는 단축에서 > 1.5 cm의 림프절)을 동반한 국소 진행성, 절제불가능 또는 전이성 췌장 선암종의 확증된 존재 (다른 췌장 악성 조직학은 제외됨)

[0177] 4. 참가자는 등록 후 28 일 이내에 CT 또는 MRI 스캔에 의해 확립된 바와 같은, 적어도 한 가지 선행 전신 섭생 동안 또는 이후에 종양 진행을 문서화했어야 한다

[0178] 5. ≤ 2의 전신 수행 능력 평가(Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status)

[0179] 6. 참가자는 [^{68}Ga]Ga DOTA-5G PET 스캔보다 적어도 2 주 (체외배출 기간) 앞서 선행 화학요법을 완료했어야 한다. 1 등급 또는 기준선까지 해소된, 선행 요법에 관련된 임의의 임상적으로 유의미한 독성 (탈모 및 감각 신경병증 제외).

[0180] 7. 아래와 같이 규정된 혈액학적 파라미터:

[0181] a. ≥ 1000 세포/mm^{3}의 절대 호중구 수치 (ANC)

[0182] b. ≥ 100,000/mm^{3}의 혈소판 수치

[0183] c. ≥ 8 g/dL의 헤모글로빈

[0184] 8. 아래와 같이 규정된 혈액 화학 수준:

[0185] a. 정상 상한 (ULN)보다 ≤ 5배의 AST, ALT, 알칼리 인산분해효소

[0186] b. ULN보다 ≤ 2배의 총 빌리루빈

[0187] c. ULN보다 ≤ 2배의 크레아티닌

[0188] 9. ≥ 3 개월의 예상 기대 수명

[0189] 10. 스캔마다 30-60 분까지 동안 움직이지 않고 있을 수 있음

[0190] [^{177}Lu]Lu DOTA-ABM-5G 요법 포함 기준:

[0191] 1. [^{68}Ga]Ga DOTA-5G PET 연구에 엔트리 완료 및 스캔 완료

[0192] 2. [^{68}Ga]Ga DOTA-5G PET/CT에 의한 적어도 한 가지 계측가능 질환 (정상적인 폐 또는 간보다 >2배 초과하는 SUVmax)의 존재

[0193] **배제 기준**

[0194] [^{68}Ga]Ga DOTA-5G 및 [^{177}Lu]Lu DOTA-ABM-5G 요법 배제 기준:

[0195] 1. 와파린 항응고 치료를 받고 있는 참가자

[0196] 2. 부류 3 또는 4 NYHA 울혈성 심부전을 겪는 참가자

[0197] 3. 시험 엔트리에 앞서 2 주 이내에 임상적으로 유의미한 출혈 (예를 들면, 위장관 출혈, 두개내 출혈)

[0198] 4. 임신 또는 수유 여성

[0199] 5. 연구 1일 자에 앞서 28일 이내에 전신 마취 및 상당한 절개 (다시 말하면, 중심 정맥 접근, 경피 영양관, 또는 생검의 배치를 위해 필요한 것보다 큰 것)를 수반하는 임의의 수술 절차로서 규정된 대수술, 또는 후속 6 주 이내에 예상되는 수술

[0200] 6. 지난 2년 이내에 치료가 필요한 추가 활동성 악성 종양이 있는 경우

[0201] 7. 전신 요법에도 불구하고 활동성, 통제되지 않는 세균, 바이러스 또는 진균 감염(들)

[0202] 8. 연구 요구사항의 준수를 간섭할 정신 질환/사회적 상황

[0203] 9. 골수의 25% 초과에 대한 선행 외부 빔 방사선요법

[0204] 10. 체중 제한 (350 lbs)으로 인해 PET/CT 또는 SPECT/CT 스캐닝을 받을 수 없음

[0205] 11. UNL을 초과하는 >2.0의 INR; >15 초의 PTT

[0206] **개체의 치료**

[0207] **치료전 평가**

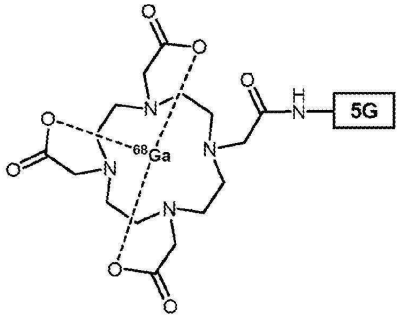
[0208] 치료 개시에 앞서, 환자는 병력, 신체 검사, 활력 징후, EKG, 그리고 ECOG 사정을 포함하는 외래 환자 진료소 방문을 하였다. 추가적으로, 관리 기준 실험실 결과가 획득되었다. 이들은 간 기능 (ALT, AST, ALP, 알부민, 빌리루빈), 신장 기능 (크레아티닌 및 크레아티닌 청소율), CBC (Hb, WBC 수치, 혈소판 수치)를 포함한다. 혈액에서 $\alpha_v\beta_6$ 수준을 사정하기 위한 탐색적 결과를 위한 혈액 샘플이 기준선 (탐색적)에서 채취되었다. 성별, 연령, 진단 이후 시간 및 선행 치료를 비롯한 환자 신상정보가 수집되었다.

[0209] **연구 개입**

[0210] **[^{68}Ga]Ga DOTA-5G PET/CT 연구.**

[0211] 환자는 [^{177}Lu]Lu DOTA-ABM-5G 요법에 대한 적격성을 확증하기 위해 [^{68}Ga]Ga DOTA-5G PET/CT 스캔을 받았다. [^{68}Ga]Ga DOTA-5G PET/CT에 앞서, 환자는 주입 당일에 1 시간마다 방뇨하는 데 필요한 충분한 양의 물을 마시도

록 권장되었다. 특별한 금식 요건은 없었다. 185 MBq (5 mCi)까지의 [^{68}Ga]Ga DOTA-5G (아래의 화학식 II)가 일시 주사로서 IV 주사되었다. 주사 직후에, 활력 징후 (심박수, 맥박 산소측정 값, 체온, EKG)가 계측되었다. 환자는 가능하면 배뇨가 권장되었다. 환자는 이후, [^{68}Ga]Ga DOTA-5G의 주사후 대략 1 시간 시점에 두개골의 정상부부터 근위 대퇴부까지 스캐닝을 받았다. 1 mL 혈액 샘플이 시간 방사능 곡선 계산을 위해 흡수 기간 내내 연속 시점 (주사후 대략 5, 10, 15, 30, 60 분)에서 획득되었다. 생명 중추, 혈액 샘플 및 EKG 또한, 완전 화학, 혈액학 및 간 기능 검사를 위한 실험실 검사를 위해 [^{68}Ga]Ga DOTA-5G의 주사 후 1 일 및 7 일 (± 48 시간)째에 조사되었다.



[0212] (화학식 II)

[0213] ^{68}Ga = 갈륨-68

[0214] DOTA = 1,4,7,10-테트라아자시클로도데칸-1,4,7,10-테트라아세트산

[0215] 5G = PEG_{28}-GNGVPNLRGDLQVLGQRVGRT-PEG_{28}-C(O)NH_2 펩티드

[0216] **[^{177}Lu]Lu DOTA-ABM-5G 요법 연구.**

[0217] [^{68}Ga]Ga DOTA-5GPET/CT에 근거하여 적격인 것으로 간주되는 환자는 [^{68}Ga]Ga DOTA-5G 스캔 후 4 주 (±7 일) 이내에 [^{177}Lu]Lu DOTA-ABM-5G 요법의 1회 선량을 제공받도록 예정되었다. [^{177}Lu]Lu DOTA-ABM-5G 투여에 앞서, 환자는 주입 당일 및 그 다음 날에 1 시간마다 방뇨하는 데 필요한 충분한 양의 물을 마시도록 권장되었다. 환자는 [^{177}Lu]Lu DOTA-ABM-5G 치료 이후에 1 주까지 동안 매일 배변하고, 그리고 필요하면 완하제를 이용하도록 권장되었다. 의사는 제삼자에 대한 방사선 노출을 제한하기 위해 따라야 하는 일반적인 권고 사항 및 예방 조치를 환자에게 설명한다. 신장 보호 목적으로, 아미노산 용액 (L-리신 [18 g 및 24 g 사이] 및 L-아르기닌 [18 g 및 24 g 사이] 내포)의 4-시간 공동주입이 [^{177}Lu]Lu DOTA-ABM-5G의 주입 30 분 전에 시작되고 총 4 시간 동안 일정한 비율 (250 cc/시)로 지속되었다. 환자는 아미노산 용액 주입의 완료 후 1 시간 동안 모니터링되었다. 근위 소관을 통해 방사성 핵종을 씻어내고 신장에 대한 방사선량을 감소시키기 위한, [^{177}Lu]Lu DOTA-ABM-5G 요법 이전, 동안 및 이후에 아미노산 용액의 투여는 Lu-177 DOTATATE에서의 경험에 근거되었다. 치료 관련 메스꺼움 및 구토를 방지하기 위해, 항-H3 유사체 (예를 들면, 온단세트론)를 비롯한 항구토 약제가 병원 절차에 따라서, 아미노산 주입의 시작 30 분 전에 시작되었다. 아미노산의 투여 및 그 이후의 시간 동안, 환자는 가능한 한 빈번하게 방뇨하도록 권장되었다.

[0218] 생체분포 및 선량측정이 [^{177}Lu]Lu DOTA-ABM-5G의 주입후 1 일 및 7 일째에 핵 영상화를 이용하여 평가되었다. 환자는 [^{177}Lu]Lu DOTA-ABM-5G의 투여 후 대략 24 및 168 시간째에 전신 평면 영상화 (전후상) 및 SPECT/CT (두정이 회음을 통해 연장되고 근위 대퇴부에서 끝남; 대략 2-4개의 베드 위치)을 받는다. 이에 더하여, 연속 혈액 샘플이 생체분포의 평가를 위해 [^{177}Lu]Lu DOTA-ABM-5G의 투여 후 약 5, 15, 30, 60, 120 및 180 분째에 채취되었다. 완전 화학, 혈액학, 간 기능 검사 및/또는 EKG가 1 일 및/또는 7 일 (예를 들면, ± 48 시간)째에 수행되었다.

[0219] 가능한 지연된 독성을 사정하기 위해 90 일까지 동안 [^{177}Lu]Lu DOTA-ABM-5G 주입 후 대략 2 주마다 수행된 실험실 검사의 결과를 획득함으로써 안전성 평가가 평가되었다. 이들은 간 기능 (ALT, AST, ALP, 알부민, 빌리루빈), 신장 기능 (크레아티닌 및 크레아티닌 청소율), 혈액학 (Hb, WBC 수치, 혈소판 수치)을 포함한다. 환자는

방사선요법으로 인한 가능한 후기 부작용을 사정하기 위해 사망 또는 추적 소실 때까지 추적된다.

[0220] 효능의 탐색적 연구는 질환 모니터링을 위한 관리 기준 CT 또는 MRI 영상화와의 상관에 의해 결정된다. 우리는 이것이 [^{177}Lu]Lu DOTA-ABM-5G 주입 후 3 개월 이내에 획득될 것으로 기대한다.

[0221] 본 연구는 환자에게 유의미한 위험을 줄 것으로 예상되지 않지만, NCI CTCAE V5.0에 따라서 규정되고 등급 분류된 모든 심각한 및 심각하지 않은 AE의 모니터링을 통해 안전성이 본 연구에서 평가된다. 모든 환자는 90 일 동안 AE에 대해 추적된다. 연구 완료 시에 또는 연구 중단 시점에 진행 중인 연구 치료 관련 AE를 겪는 환자는 사건이 1 등급 또는 기준선 등급 (탈모, 감각 신경병증 제외)으로 해소될 때까지, 상기 사건이 시험책임자에 의해 안정된 것으로 사정될 때까지, 새로운 항암 치료가 시작될 때까지, 환자의 추적이 소실될 때까지, 환자가 동의를 취소할 때까지, 또는 연구 치료 또는 참여가 AE의 원인이 아니라는 것으로 결정될 때까지 추적된다.

[0222] **개입의 분석**

[0223] [^{68}Ga]Ga DOTA-5G PET/CT에 의해 사정된 적어도 하나의 전이에서, [^{68}Ga]Ga DOTA-5G의 증가된 흡수 (정상적인 폐 또는 간보다 >2배 초과하는 SUVmax)에 의해 사정된 전이를 검출하는 [^{68}Ga]Ga DOTA-5G의 능력이 빈도, 비율, 그리고 비율에 대한 정확한 95% 신뢰 구간으로서 요약된다.

[0224] 안전성 분석: 이것이 인체 대상 첫 임상 연구임을 감안하면, 주된 목적은 안전성과 내약성을 규정하고 AE 프로필을 특징화하는 것이다. 안전성, 내약성 및 AE는 기술 통계학을 이용하여 요약된다. [^{68}Ga]Ga DOTA-5G 및 [^{177}Lu]Lu DOTA-ABM-5G에 대해 관찰된 AE는 빈도, 환자의 비율 및 비율에 대한 정확한 95% 신뢰 구간으로서 요약되고 코호트, 유형 및 중증도에 의해 분류된다. 부작용 (AE)은 이상 반응 공통 용어 기준 버전 5 (CTCAE)를 이용하여 등급 분류된다. 선량 제한 독성은 ≥ 3 등급 (G3)의 임의의 치료 관련된 AE로서 규정된다. [^{68}Ga]Ga DOTA-5G 연구를 위해, 1일 자 및 7일 자에 소정의 활력 징후에서 변화를 사정하기 위해, 대응표본 t 검정이 기준선을 후기 시점과 비교하는 데 이용된다 (정규성을 위해 필요하면 적절한 변환을 이용하여). 모집단 평균화 일반화 추정 방정식 (GEE)이 복수의 경우에서 계측된 징후에 대한 변화의 궤적을 요약하는 데 이용된다. 진단 플롯이 잠재적인 이상점을 확인하는 데 이용된다.

[0225] 효능 분석: 모든 반응은 RECIST 1.1 정의를 이용하여 보고된다. 반응률 및 95% 정확한 이항 신뢰 구간이 보고된다 (탐색적).

[0226] 선량측정 분석: 기술 통계학 (평균, 중앙값, 표준 편차 등)이 [^{177}Lu]Lu DOTA-ABM-5G의 방사능 농도 시간 곡선 (식별 가능한 흉부 및 복부 장기, 표적 병변, 그리고 혈액에 대해 별개로), 표적 병변에서 및 식별 가능한 장기에서 최대 흡수 (%로 달성됨), 장기마다 특이적 흡수 선량 (μGy/MBq), 그리고 누적 흡수 장기 선량 (Gy)에 근거하여 AUC에 대해 보고된다. 조직에 대한 등가 선량에 의해 사정된 가장 높은 흡수 선량을 제공받는 장기는 빈도 및 비율을 이용하여 도표화된다. 그래픽 도구가 또한, 종결점을 설명하는 데 이용된다.

[0227] 상관적 분석 (탐색적): 선량측정 연구의 SPECT/CT 이미지에서 잘 확인될 수 있는, 환자마다 5개까지의 병변이 분석된다. 각 종양 병변에 대해, 치료에 대한 객관적인 반응이 RECIST 1.1 기준에 따라서 이성분 결과 (반응 대 반응 없음)로 구분된다. 우리는 아래의 선량측정 척도로 반응 사이의 연관을 평가한다: (i) [^{68}Ga]Ga DOTA-5G 흡수 (SUV), (ii) [^{177}Lu]Lu DOTA-ABM-5G 흡수 (Gy), (iii) [^{177}Lu]Lu DOTA-ABM-5G 치료 전후에 혈액 내에 $\alpha_v\beta_6$ 수준 사이의 차이, (iv) 혈액 내에 치료후 $\alpha_v\beta_6$ 수준의 예측값. 방사선 선량과 반응 사이의 연관을 모형화하려는 시도는 일차적으로 기술 통계학을 이용하여 수행된다; 하지만, 보증된 경우에, 로지스틱 혼합 효과 모형이 이용될 수도 있다. 이에 더하여, 안전성 파라미터 (예를 들면, CBC 및 CMP) 및 장기로 전달된 선량 사이의 연관이 기술 통계학 및 혼합 효과 모형을 이용하여 평가된다. 정규성을 위해 필요하면, 적절한 변환이 결과에 적용된다 (탐색적).

[0228] **방사선 데이터**

[0229] 환자 엔트리의 일부로서 포착되는 방사선 데이터 (비록 각 유형의 방사선 연구에 연계되긴 하지만, CT 또는 MRI 중 어느 하나로부터)는 병변의 췌장 내 위치, 병변의 최대 크기, 전이의 위치 및 전이의 크기를 포함한다.

[0230] **PET/CT 영상화 데이터**

[0231] [^{68}Ga]Ga DOTA-5G의 전반적인 분포가 혈액 데이터 및 스캔의 시각적 분석에 의해 결정된다. 재구성된 PET/CT 이미지 (두개골 정상부에서 근위 대퇴부 전신 정위로)가 GE 영상화 워크스테이션 상에 나타내지고, 최대 강도 투사 (MIP), 축경유, 두정 및 시상 이미지로 재배향될 수 있다. PET, 융합된 PET/CT 및/또는 CT 이미지 모두 검토된다. SUVmax 및 SUV 평균을 비롯한, SUV 파라미터를 획득하기 위해 관심 영역 (ROI)이 악성종양이 의심스러운 추적자 결합능 병소 및 핵심 장기 (예를 들면, 신장, 방광, 장, 간, 비장, 폐, 췌장) 주변에 배치된다. 모든 SUV 치수는 적절한 경우에 평균, 중앙값, 범위 및 수치를 이용하여 요약되고, 그리고 반복 측정 ANOVA 모형이 이들 SUV를 조직 영역에 관련시키는 데 이용된다. "비-배출된" 방사능 및 "배출된" 방사능이 추적된다. 체내에서 비-배출된 방사능은 주요 장기, 관심 조직 및 신체의 나머지 부분에서 방사능의 양을 도출하기 위해 관심 용적 (VOI) 분석으로부터 계산된다. 데이터는 선량측정 목적을 위해 "Reference Man" 의인화 모형에 척도화된다. 시간 통합 방사능 계수를 획득하기 위해 장기 방사능이 시간의 추이에서 통합된다. OLINDA 소프트웨어가 선량 및 유효 선량 치수를 획득하는 데 이용된다.

[0232] **SPECT/CT 영상화 데이터**

[0233] 전신 평면 스캔이 [^{177}Lu]Lu DOTA-ABM-5G 분포의 정성적 평가에 이용된다. [^{177}Lu]Lu DOTA-ABM-5G 축적을 나타내는 임의의 다른 장기와 함께, 신장, 위, 관련이 없는 간, 골수 및 전신에 대한 방사능 흡수 선량이 연속 혈구계산 및 SPECT/CT 스캔의 분석에 근거하여 계산된다. SPECT/CT 연구 이미지가 병든 조직 및 건강한 조직에서 용적측정 흡수 방사선량을 연산하는 데 이용된다. 구체적으로, 정상 조직에 대한 방사능 농도 시간 곡선이 SPECT/CT 스캔으로부터 관심 영역 (ROI) 분석으로부터 생성된다. 적색 골수 및 심장 내용물에 대한 방사능 농도 시간 곡선이 웰 섬광 계수기에 의해 계측된 혈액 방사능 농도로부터 생성된다. 관심 용적 (VOI)이 각 환자에 대해 생성된다. 적색 골수에서 방사능 농도는 혈액에서와 동등한 것으로 가정된다. 이른바 체류 시간이 생성되는 AUC 값을 산출하기 위해 방사능 농도 시간 곡선이 통합된다 (타당하면 분석적으로 또는 수치적으로). 이들 데이터는 정상 조직에 대한 흡수 선량 추정치를 생성하기 위해 FDA-허가된 선량측정 소프트웨어 패키지 OLINDA/EXM 1.0에 입력으로서 이용된다. SPECT/CT 획득 및 재구성 연구 프로토콜은 MIRD 26에 의해 확립된 Lu-tetium-177 SPECT 기반 선량측정을 위한 지침을 따른다. SPECT/CT 스캐너의 교정이 교정된 Lu-177 공급원 (예를 들면, 1 mCi)을 내포하는 균일한 물 팬톰을 이용하여 실행된다. 보완적 선량측정 사정은 이미지 ROI 분석에 근거된 병변 흡수 선량 추정치를 포함한다. 흡수 선량은 투여된 방사능에 대해 정규화되고 mGy/MBq의 면에서 표현된다.

[0234] **혈액 데이터 (탐색적)**

[0235] 환자로부터 혈청 유체가 수집되고, 그리고 샘플이 생물활성의 손실을 방지하기 위해 -80℃에서 보관된다. 혈청 내에 $\alpha_v\beta_6$의 농도가 Cloud-Clone Corp (SEC099Hu, Texas, USA)에 의해 구입된 인간 ITGB6 효소 결합 면역흡착 측정법 (ELISA) 검출 키트로 제조업체의 사용설명서에 따라서 정량적으로 결정된다. 농도 (ng/mL)가 계산되고, 그리고 이러한 데이터는 영상화 및 요법 데이터와 상관된다.

[0236] **선량 수준 및 초기 환자 사정**

[0237] 선량 수준 1 및 2로부터 환자는 설명된 바와 같이 치료를 받았다. 표 5는 환자가 제공받은 선행 치료 및 등록 시에 이들의 상태를 보여준다. 환자의 신장 및 골수에 대한 방사선량은 표 5의 장기 수준 내부 선량 사정 (OLINDA) 및 MRT에서 도시된다. 첫 2가지 선량 수준에 대한 환자의 초기 상태는 표 6에서 도시된다.

[0238] 표 5

표 5

[0239]

환자 #	선량 수준	선행 치료	등록 시에 상태	신장 OLINDA에 대한 선량	신장 MRT에 대한 선량	골수 OLINDA에 대한 선량	골수 MRT에 대한 선량
1	1	FOLFIRINOX, 수술 없음	간으로의 진행을 동반한 큰 췌장 덩어리	5.57	3.74	0.036	0
2	1	Whipple, FOLFIRINOX, gem 아브락산	폐로의 진행	4.14	3.07	0.027	0

3	1	FOLFIRINOX, 용적축소 수술, gem 아브락산	큰 췌장 덩어리, 폐, 간, 장간막으로의 진행	6.15	4.52	0.04	0
4	2	FOLFIRINOX, 수술 없음, gem/아브락산	큰 췌장 덩어리, 폐 및 간으로의 진행	9.27	6.96	0.06	0.01
5	2	FOLFIRINOX, 원위 췌장절제술, gem 아브락산, 간 병변에 SBRT	SBRT 후 간으로의 진행	프로세싱	프로세싱	프로세싱	프로세싱
6	2	원위 췌장절제술, FOLFIRINOX, gem 아브락산	간 및 뼈로의 진행	프로세싱	프로세싱	프로세싱	프로세싱

[0240] 표 6

표 6

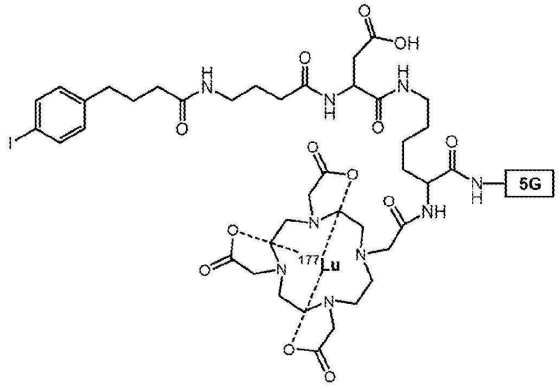
[0241]

환자 #	선량 수준	현재 치료	현재 상태	90 일에 걸친 신장 기능
1	1	없음, 임종 간호	생존, 전이 부담의 증가	변화 없음
2	1	gem/아브락산 재개됨	생존, 안정적 질환	변화 없음
3	1	없음	사망 (환자가 일차성 질환으로 인해 빠르게 악화됨)	변화 없음
4	2	이리노테칸 단독	생존, 간 전이의 증거 없음, 림프절의 크기 감소	변화 없음
5	2	검토 중	생존	
6	2	gem/아브락산 재개될 예정	생존	

[0242] **VII. 예시적인 구체예**

[0243] 본원에서 개시된 요부에 따라서 제공된 예시적인 구체예는 청구항 및 아래의 구체예를 포함하지만 이들에 한정되지 않는다:

[0244] 1. $\alpha_v\beta_6$ 인테그린 관련 암을 치료하는 방법으로서, 상기 방법은 화학식 I의 치료 접합체의 선량을 치료가 필요한 개체에게 투여하는 단계를 포함하되,



[0245] (화학식 I),

[0246] 여기서 5G는 아미노산 서열 GNGVPNLRGDLQVLGQRVGRT를 갖고 자체의 N 말단에서 첫 번째 PEG 모이어티 및 자체의 C 말단에서 두 번째 PEG 모이어티를 포함하는 페길화된 펩티드이고, 그리고

[0247] 여기서 치료 접합체의 선량은 약 25 mCi 및 약 200 mCi 사이의 방사능을 내포한다.

[0248] 2. 구체예 1의 방법으로서, 여기서 첫 번째 PEG 모이어티 및 두 번째 PEG 모이어티는 각각, PEG28 (PEG 1500)을

포함한다.

[0249] 3. 구체예 1 또는 2의 방법으로서, 여기서 선량에서 방사능의 양은 25 mCi, 50 mCi, 100 mCi, 150 mCi, 또는 200 mCi이다.

[0250] 4. 구체예 1 내지 3 중 어느 하나의 방법으로서, 1회, 2회 또는 3회 추가 선량(들)의 치료 접합체를 개체에게 투여하는 단계를 더욱 포함한다.

[0251] 5. 구체예 1 내지 4 중 어느 하나의 방법으로서, 여기서 선량은 약 100 μg 이내의 상기 펩티드를 포함한다.

[0252] 6. 구체예 1 내지 5 중 어느 하나의 방법으로서, 여기서 $\alpha_v\beta_6$ 인테그린 관련 암은 췌장암, 유방암, 결장직장암, 폐암, 난소암, 자궁경부암, 경구 편평상피 세포 암종, 피부 편평상피 세포 암종, 위암, 또는 자궁내막암이다.

[0253] 7. 구체예 6의 방법으로서, 여기서 췌장암은 국소 진행성 또는 전이성 췌장암; 국소 진행성, 절제불가능 또는 전이성 췌장 선암종; 또는 췌장 관 선암종 (PDAC)이다.

[0254] 8. 구체예 1 내지 7 중 어느 하나의 방법으로서, $\alpha_v\beta_6$ 인테그린 관련 암은 일차성 병변 및 전이성 병변을 포함한다.

[0255] 9. 구체예 1 내지 8 중 어느 하나의 방법으로서, 여기서 $\alpha_v\beta_6$ 인테그린 관련 암은 부신, 뼈, 뇌, 간, 폐 또는 이들의 임의의 조합에서 병변을 포함한다.

[0256] 10. 구체예 1 내지 9 중 어느 하나의 방법으로서, 여기서 개체는 치료 접합체의 선량의 투여에 앞서 관리 기준 치료를 제공받는다.

[0257] 11. 구체예 1 내지 10 중 어느 하나의 방법으로서, 여기서 개체는 치료 접합체의 선량의 투여 다음에 관리 기준 치료를 제공받는다.

[0258] 12. 구체예 10 또는 11의 방법으로서, 여기서 관리 기준 치료는 수술, 방사선요법, 화학요법, 화학방사선조사요법 및 표적화된 요법 중에서 한 가지 이상을 포함한다.

[0259] 13. 구체예 10 내지 12 중 어느 하나의 방법으로서, 여기서 관리 기준 치료는 FOLFIRINOX (류코보린 칼슘 (폴린산), 플루오로우라실, 이리노테칸 염산염 및 옥살리플라틴), 젬시타빈, 아브락산, 이리노테칸, 또는 이들의 조합을 포함한다.

[0260] 14. 구체예 1 내지 13 중 어느 하나의 방법으로서, 여기서 상기 방법은 치료 접합체를 투여한 후 개체의 신체 또는 이의 일부를 스캐닝하는 단계를 더욱 포함한다.

[0261] 15. 구체예 14의 방법으로서, 여기서 스캐닝은 양전자 방출 단층촬영술 (PET), 전산화 단층촬영술 (CT) 스캐닝, 또는 단일 광자 방출 전산화 단층촬영술 (SPECT)을 포함한다.

[0262] 16. 구체예 1 내지 15 중 어느 하나의 방법으로서, 치료 접합체의 투여에 앞서 진단 접합체를 투여하는 단계를 더욱 포함하되, 진단 접합체는 RGD 펩티드 및 두 번째 방사성 핵종을 포함한다.

[0263] 17. 구체예 16의 방법으로서, 여기서 두 번째 방사성 핵종은 ^{68}Ga이다.

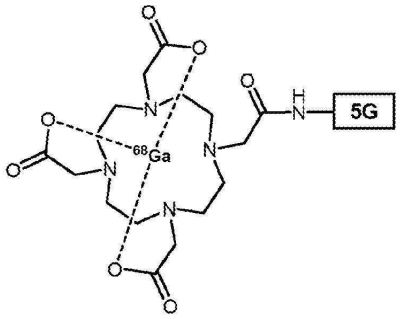
[0264] 18. 구체예 16 또는 17의 방법으로서, 여기서 진단 접합체는 약 5 mCi까지의 방사능을 내포하는 선량으로 투여된다.

[0265] 19. 구체예 16 내지 18 중 어느 하나의 방법으로서, 여기서 상기 방법은 진단 접합체를 투여한 후 개체의 신체 또는 이의 일부를 스캐닝하는 단계를 더욱 포함한다.

[0266] 20. 구체예 19의 방법으로서, 여기서 스캐닝은 양전자 방출 단층촬영술 (PET), 전산화 단층촬영술 (CT) 스캐닝, 또는 단일 광자 방출 전산화 단층촬영술 (SPECT)을 포함한다.

[0267] 21. 구체예 16 내지 20 중 어느 하나의 방법으로서, 여기서 치료 접합체는 진단 접합체의 투여 후 5 주 이내에 투여된다.

[0268] 22. 구체예 16 내지 21 중 어느 하나의 방법으로서, 여기서 진단 접합체는 화학식 II:



[0269] (화학식 II)를 포함하고,

[0270] 그리고 여기서 5G는 아미노산 서열 GNGVPNLRGDLQVLGQRVGRT를 갖고 자체의 N 말단에서 첫 번째 PEG 모이어티 및 자체의 C 말단에서 두 번째 PEG 모이어티를 포함하는 페길화된 펩티드이다.

[0271] 23. 구체예 22의 방법으로서, 여기서 첫 번째 PEG 모이어티 및 두 번째 PEG 모이어티는 각각, PEG28 (PEG 1500)을 포함한다.

[0272] 24. 구체예 1 내지 23 중 어느 하나의 방법으로서, 아미노산의 용액을 개체에게 투여하는 단계를 더욱 포함한다.

[0273] 25. 구체예 24의 방법, 여기서 용액은 치료 접합체의 투여에 앞서 및 이것의 투여와 동시에 투여된다.

[0274] 26. 구체예 1 내지 25 중 어느 하나의 방법으로서, 여기서 치료 접합체는 주입에 의해 개체에게 투여된다.

[0275] 27. 구체예 16 내지 26 중 어느 하나의 방법으로서, 여기서 진단 접합체는 주사에 의해 개체에게 투여된다.

[0276] 28. 구체예 1 내지 27 중 어느 하나의 방법으로서, 여기서 치료는 안정적 질환, 부분 관해 또는 완전 관해를 야기한다.

[0277] 29. 구체예 1 내지 28 중 어느 하나의 방법으로서, 여기서 치료는 개체에서 암의 전이의 감소를 야기한다.

[0278] 30. 구체예 1 내지 29 중 어느 하나의 방법으로서, 여기서 치료는 개체에서 종양의 용적, 크기 또는 성장의 감소를 야기한다.

[0279] 31. 구체예 1 내지 30 중 어느 하나의 방법으로서, 여기서 치료는 차후에 투여되는 항암제에 대한 암의 증가된 반응성을 야기한다.

[0280] 32. 구체예 1 내지 31 중 어느 하나의 방법으로서, 여기서 치료 접합체의 투여 후 24 시간, 48 시간 또는 72 시간째에 신장 조직 내에 존재하는 치료 접합체의 양은 치료 접합체의 투여 후 1 시간째에 신장 조직 내에 존재하는 치료 접합체의 양보다 적다.

[0281] 33. 구체예 1 내지 32 중 어느 하나의 방법으로서, 여기서 치료 접합체의 투여 후 24 시간, 48 시간 또는 72 시간째에 일차 종양에서 치료 접합체의 양 대 신장 조직에서 치료 접합체의 양의 비율은 치료 접합체의 투여 후 1 시간째에 일차 종양에서 치료 접합체의 양 대 신장 조직에서 치료 접합체의 양의 비율보다 높다.

[0282] 34. 아미노산 서열 GNGVPNLRGDLQVLGQRVGRT를 갖는 펩티드를 포함하는 약학 조성물.

[0283] 35. 구체예 34의 약학 조성물로서, 여기서 PEG 모이어티는 상기 펩티드의 N 말단, C 말단, 또는 N 및 C 말단 둘 모두에서 공유 부착된다.

[0284] 36. 구체예 35의 약학 조성물로서, 여기서 PEG 모이어티는 PEG11, PEG12 (PEG 800), PEG28 (PEG 1500) 및 $(PEG28)_2$ (PEG 1500x2)로 구성된 군에서 독립적으로 선택된다.

[0285] 37. 구체예 35의 약학 조성물로서, 여기서 첫 번째 PEG 모이어티는 상기 펩티드의 N 말단에 공유 부착되고 두 번째 PEG 모이어티는 상기 펩티드의 C 말단에 공유 부착되며, 그리고 첫 번째 PEG 모이어티 및 두 번째 PEG 모이어티는 PEG11, PEG12 (PEG 800), PEG28 (PEG 1500) 및 $(PEG28)_2$ (PEG 1500x2)로 구성된 군에서 독립적으로 선택된다.

[0286] 38. 구체예 37의 약학 조성물로서, 여기서 첫 번째 PEG 모이어티 및 두 번째 PEG 모이어티는 동일하다.

[0287] 39. 구체예 38의 약학 조성물로서, 여기서 첫 번째 PEG 모이어티 및 두 번째 PEG 모이어티는 각각, PEG28 (PEG

1500)을 포함한다.

[0288] 40. 구체예 34 내지 39 중 어느 하나의 약학 조성물로서, 여기서 상기 펩티드는 알부민 결합 모이어티 (ABM)에 공유 부착된다.

[0289] 41. 구체예 40의 약학 조성물로서, 여기서 ABM은 4-(4-요오도페닐)부티르산을 포함한다.

[0290] 42. 구체예 40 또는 41의 약학 조성물로서, 여기서 ABM은 K(D-Abu-요오도페닐부티릴) 모이어티를 포함한다.

[0291] 43. 구체예 34 내지 42 중 어느 하나의 약학 조성물로서, 여기서 상기 펩티드는 킬레이트화 모이어티에 공유 부착된다.

[0292] 44. 구체예 43의 약학 조성물로서, 여기서 킬레이트화 모이어티는 DOTA이다.

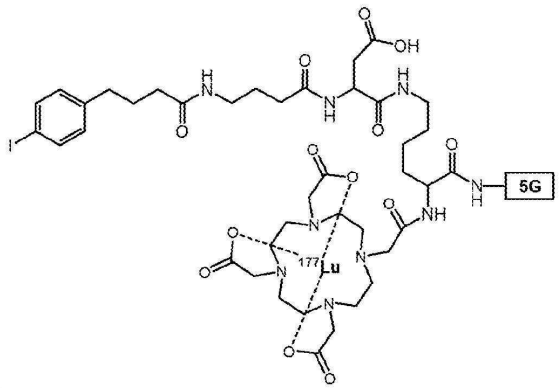
[0293] 45. 구체예 43 또는 44의 약학 조성물로서, 여기서 방사성 핵종은 킬레이트화 모이어티와 복합화된다.

[0294] 46. 구체예 34 내지 45 중 어느 하나의 약학 조성물로서, 여기서 방사성 핵종은 상기 펩티드에 직접적으로 또는 간접적으로 공유 부착된다.

[0295] 47. 구체예 46의 약학 조성물로서, 여기서 방사성 핵종은 ^{32}P, ^{47}Sc, ^{67}Cu, ^{89}Sr, ^{90}Y, ^{105}Rh, ^{111}Ag, ^{117m}Sn, ^{131}I, ^{149}Pm, ^{153}Sm, ^{166}Ho, ^{177}Lu, ^{186}Re, ^{188}Re, ^{211}At 및 ^{212}Bi로 구성된 군에서 선택된다.

[0296] 48. 구체예 46의 약학 조성물로서, 여기서 방사성 핵종은 ^{11}C, ^{13}N, ^{15}O, ^{18}F, ^{55}Co, ^{60}Cu, ^{61}Cu, ^{62}Cu, ^{64}Cu, ^{66}Ga, ^{67}Cu, ^{68}Ga, ^{82}Rb, ^{86}Y, ^{111}In, ^{124}I, ^{125}I, 또는 ^{131}I이다.

[0297] 49. 다음을 포함하는 약학 조성물: 화학식 I의 접합체로서,



[0298] (화학식 I),

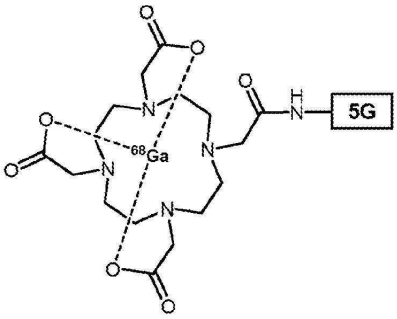
[0299] 여기서 5G는 아미노산 서열 GNGVPNLRGDLQVLGQRVGRT를 갖고 자체의 N 말단에서 첫 번째 PEG 모이어티 및 자체의 C 말단에서 두 번째 PEG 모이어티를 포함하는 페길화된 펩티드인 화학식 I의 접합체; 및 약학적으로 허용되는 부형제.

[0300] 50. 구체예 49의 약학 조성물로서, 여기서 첫 번째 PEG 모이어티 및 두 번째 PEG 모이어티는 동일하다.

[0301] 51. 구체예 49 또는 50의 약학 조성물로서, 여기서 첫 번째 PEG 모이어티 및 두 번째 PEG 모이어티는 각각, PEG28 (PEG 1500)을 포함한다.

[0302] 52. 구체예 49 내지 51 중 어느 하나의 약학 조성물로서, 여기서 조성물은 약 25 mCi 및 약 200 mCi 사이의 방사능을 내포한다.

[0303] 53. 다음을 포함하는 약학 조성물: 화학식 II의 접합체로서,



[0304] (화학식 II),

[0305] 여기서 5G는 아미노산 서열 GNGVPNLRGDLQVLGQRVGRT를 갖고 자체의 N 말단에서 첫 번째 PEG 모이어티 및 자체의 C 말단에서 두 번째 PEG 모이어티를 포함하는 페길화된 펩티드인 화학식 II의 접합체; 및 약학적으로 허용되는 부형제.

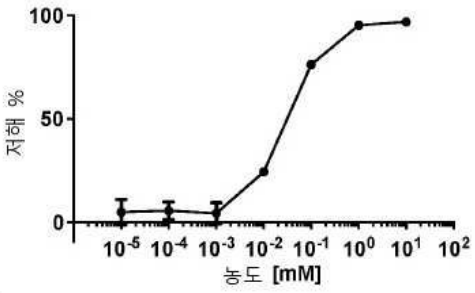
[0306] 54. 구체예 53의 약학 조성물로서, 여기서 첫 번째 PEG 모이어티 및 두 번째 PEG 모이어티는 동일하다.

[0307] 55. 구체예 53 또는 54의 약학 조성물로서, 여기서 첫 번째 PEG 모이어티 및 두 번째 PEG 모이어티는 각각, PEG28 (PEG 1500)을 포함한다.

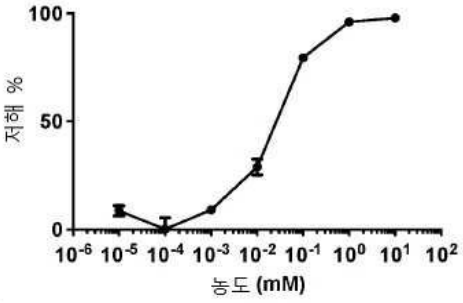
[0308] 본원에서 설명된 실시예와 구체예는 단지 예시적인 목적을 위한 것이고, 그리고 이에 비추어 다양한 변형 또는 변화가 당업자에게 제시되고 본원의 기술적 사상과 이해범위 및 첨부된 청구항의 범위 내에 포함되는 것으로 이해된다. 본원에서 언급된 모든 간행물, 특허, 특허 출원 및 서열 수탁 번호는 본원에서 온전히 참조로서 편입된다.

도면

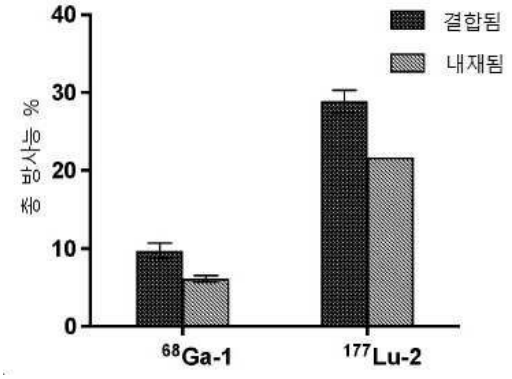
도면1a



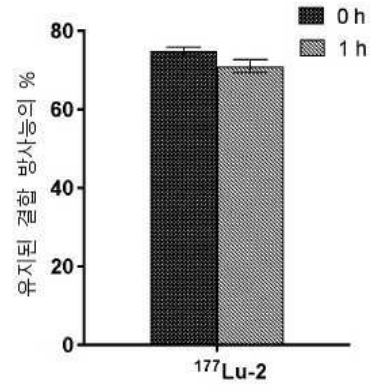
도면1b



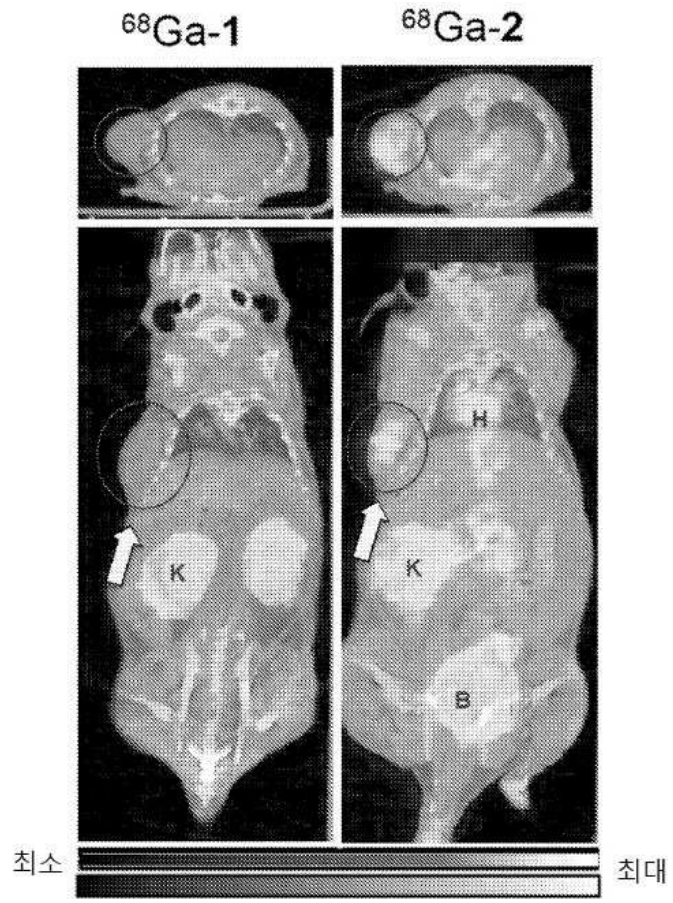
도면1c


결합됨
내재됨
총 방사능 %
40
30
20
10
0
68Ga-1
177Lu-2

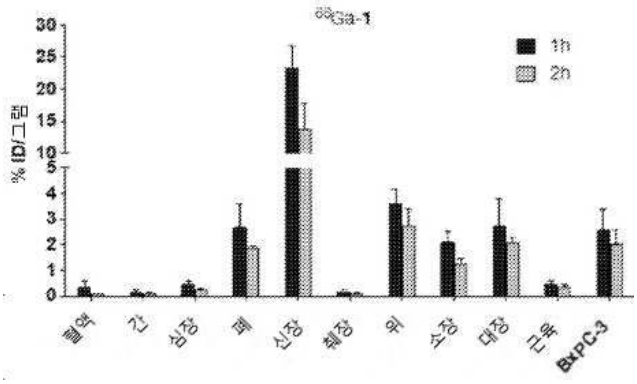
도면1d


0 h
1 h
유지된 결합 방사능의 %
80
60
40
20
0
177Lu-2

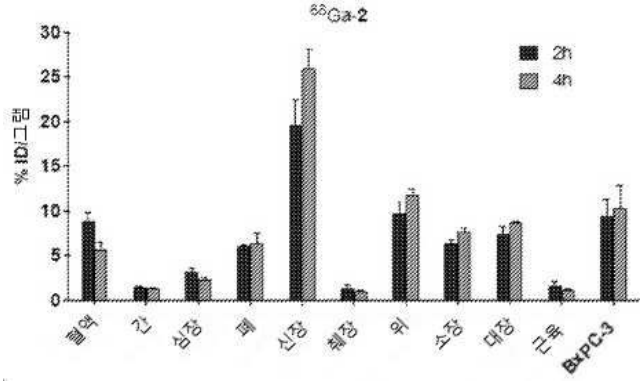
도면2


68Ga-1
68Ga-2
K
K
H
B
최소
최대

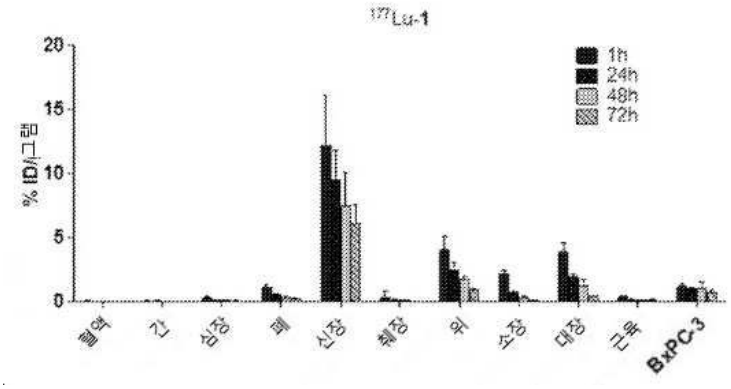
도면3a


68Ga-1
1h
2h
% ID/그램
30
25
20
15
10
5
4
3
2
1
0
혈액
간
심장
폐
신장
췌장
위
소장
대장
근육
BxPC-3

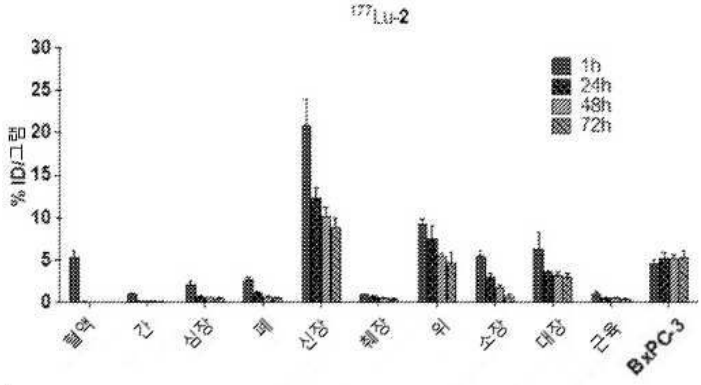
도면3b



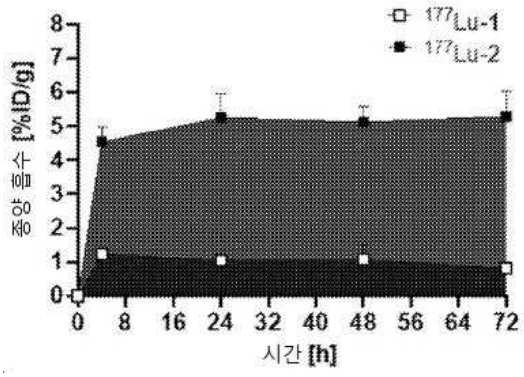
도면3c



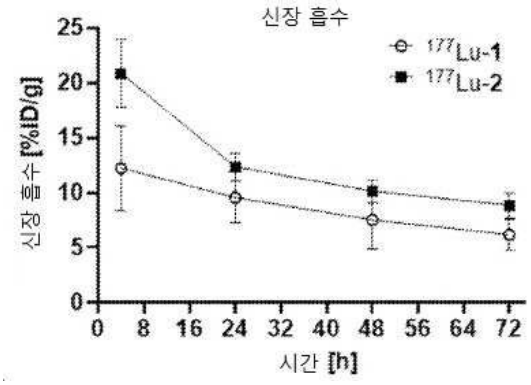
도면3d



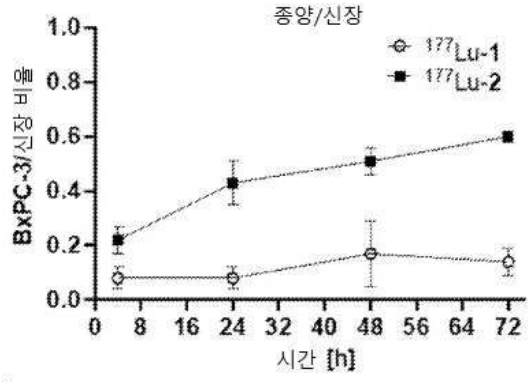
도면4a



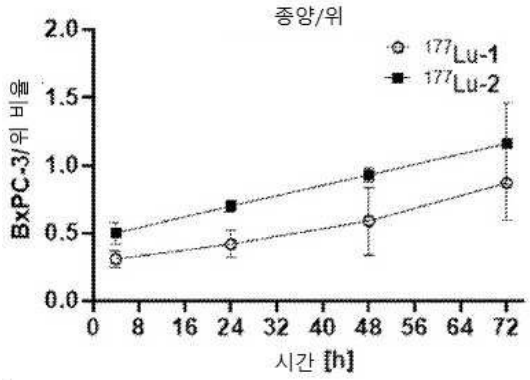
도면4b



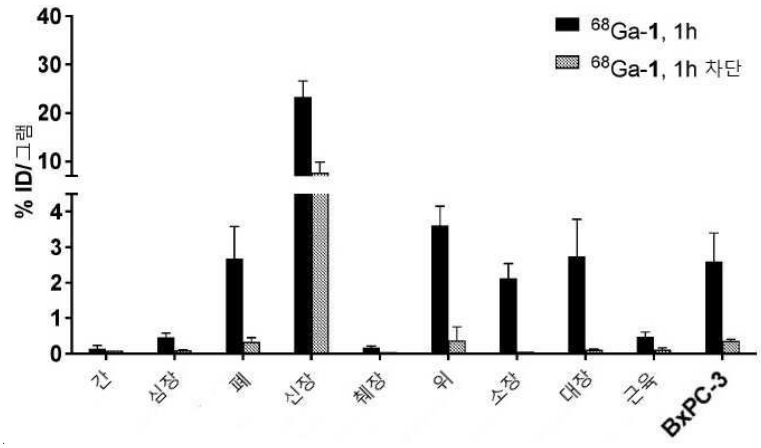
도면4c



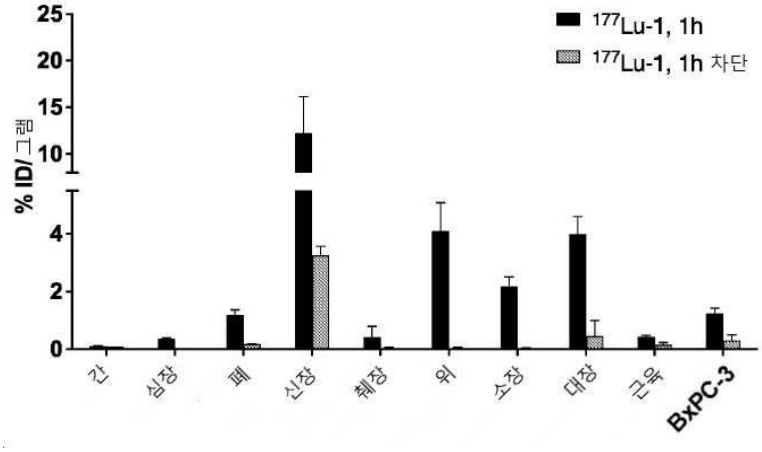
도면4d


종양/위
177Lu-1
177Lu-2
BxPC-3/위 비율
2.0
1.5
1.0
0.5
0.0
0
8
16
24
32
40
48
56
64
72
시간 [h]

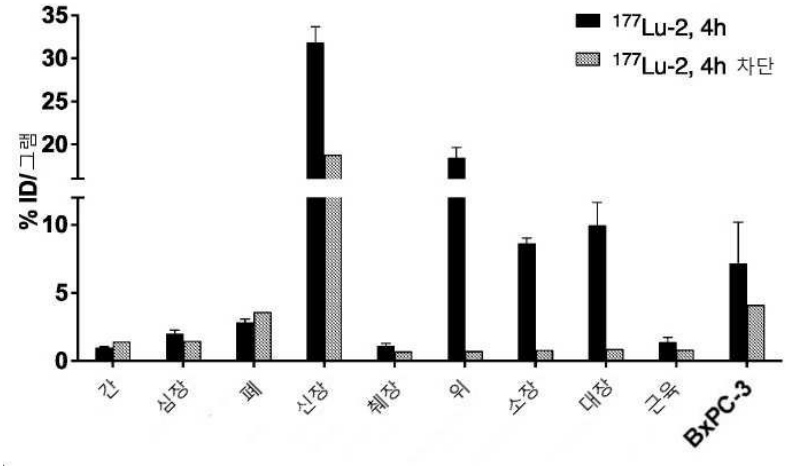
도면5


68Ga-1, 1h
68Ga-1, 1h 차단
% ID/그램
40
30
20
10
4
3
2
1
0
간
심장
폐
신장
췌장
위
소장
대장
근육
BxPC-3

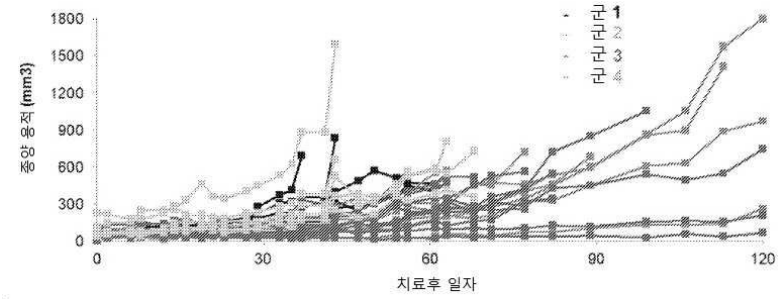
도면6


177Lu-1, 1h
177Lu-1, 1h 차단
% ID/그램
25
20
15
10
4
2
0
간
심장
폐
신장
췌장
위
소장
대장
근육
BxPC-3

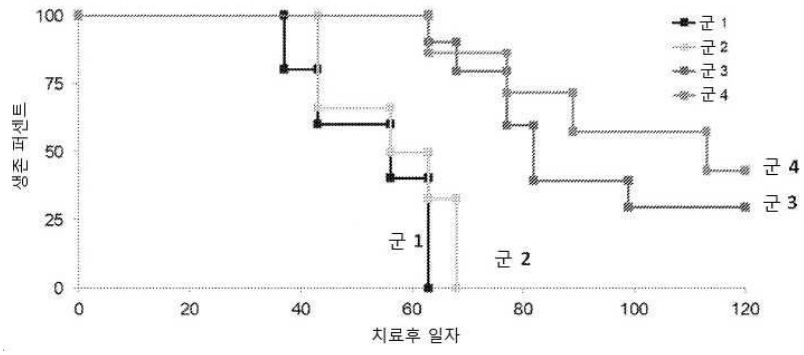
도면7



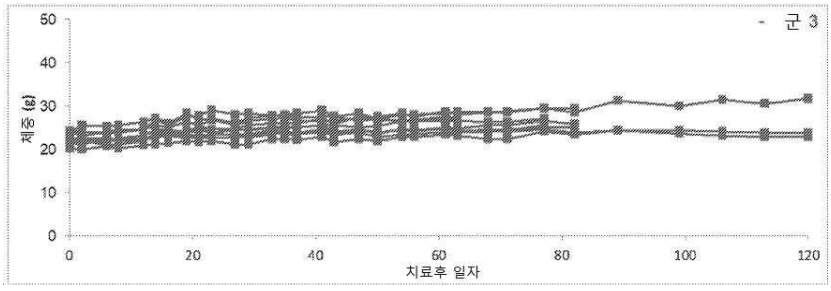
도면8a



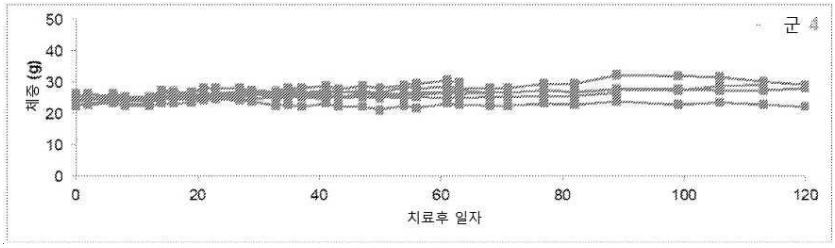
도면8b



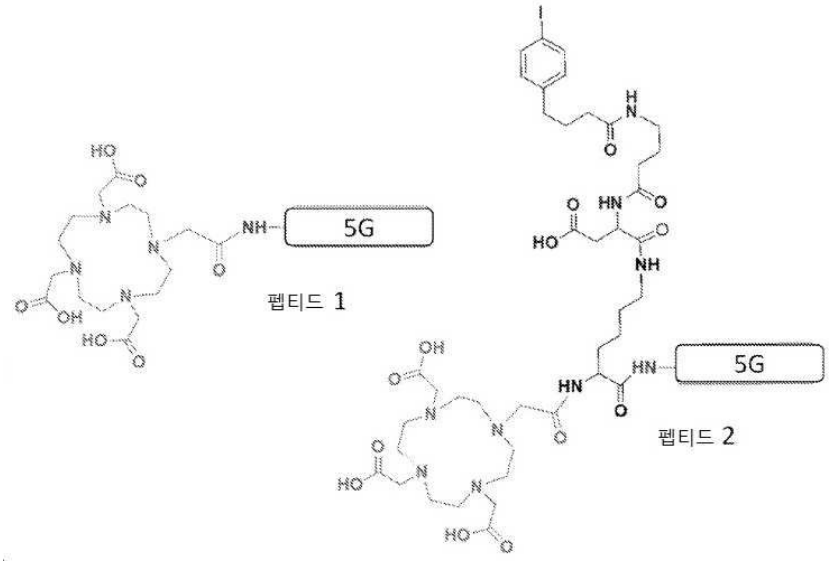
도면9a



도면9b



도면10



서 열 목 록

SEQUENCE LISTING

<110> THE REGENTS OF THE UNIVERSITY OF CALIFORNIA

<120> PEPTIDE RECEPTOR RADIONUCLIDE THERAPY

<130> 070772-230210PC-1277009

<140> PCT/US2021/061886

<141> 2021-12-03

<150> 63/121,762

<151> 2020-12-04

<160> 7

<170> PatentIn version 3.5

<210> 1

<211> 21

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 1

Gly Asn Gly Val Pro Asn Leu Arg Gly Asp Leu Gln Val Leu Gly Gln

1 5 10 15

Arg Val Gly Arg Thr

20

<210> 2

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (5)..(5)

<223> Any amino acid

<220><221> MOD_RES

<222> (6)..(6)

<223> Any amino acid

<220><221> MOD_RES

<222> (7)..(7)

<223> Leu or Ile

<400> 2

Arg Gly Asp Leu Xaa Xaa Xaa

1 5

<210> 3

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<220><221> MOD_RES

<222> (2)..(2)

<223> Arg or Lys

<220><221> MOD_RES

<222> (4)..(4)

<223> Ala or Gly

<400> 3

Gln Xaa Val Xaa Arg Thr

1 5

<210> 4

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 4

Gln Arg Val Gly Arg Thr

1 5

<210> 5

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 5

Arg Gly Asp Leu Gln Val Leu Gly Gln Arg Val Gly Arg Thr

1 5 10

<210> 6

<211> 21

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide

<400> 6

Gly Asn Gly Val Pro Asn Leu Arg Gly Asp Leu Gln Val Leu Gly Gln

1 5 10 15

Arg Val Gly Arg Thr

20

<210> 7

<211> 21

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<

220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<400> 7

Gly Asn Gly Val Pro Asn Leu Arg Gly Asp Leu Gln Val Leu Gly Gln

1 5 10 15

Arg Val Gly Arg Thr

20