



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2019-0096807
(43) 공개일자 2019년08월20일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 51/04 (2006.01) A61P 35/00 (2006.01)
G01N 33/60 (2006.01)
(52) CPC특허분류
A61K 51/0474 (2013.01)
A61P 35/00 (2018.01)
(21) 출원번호 10-2019-0011492
(22) 출원일자 2019년01월29일
심사청구일자 2019년01월29일
(30) 우선권주장
1020180016257 2018년02월09일 대한민국(KR)

(71) 출원인
이화여자대학교 산학협력단
서울특별시 서대문구 이화여대길 52 (대현동, 이화여자대학교)
(72) 발명자
최진호
서울특별시 강남구 압구정로 113, 27동 301호(압구정동, 미성아파트)
엄새란
인천광역시 계양구 도두리로 52, 507동 1804호(작전동, 도두리마을동보아파트)
최고은
서울특별시 마포구 마포대로 143, 2009호(공덕동)
(74) 대리인
특허법인엠에이피에스

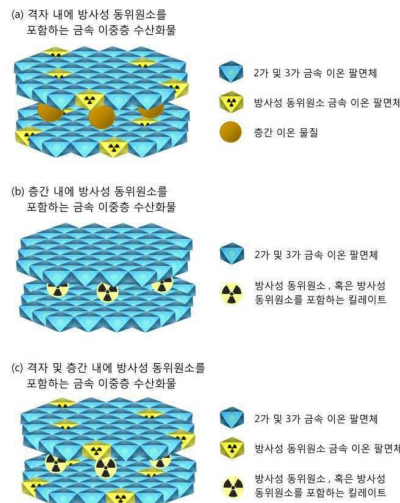
전체 청구항 수 : 총 18 항

(54) 발명의 명칭 방사성 동위원소-함유 금속 이중층 수산화물 혼성체, 이의 제조 방법 및 용도

(57) 요약

본원은, 금속 이중층 수산화물의 격자 내 및/또는 층간에 위치되는 방사성 동위원소를 포함하는 방사성 동위원소-함유 금속 이중층 수산화물 혼성체, 상기 방사성 동위원소-함유 금속 이중층 수산화물 혼성체의 제조 방법, 및 암진단 및/또는 암치료를 위한 상기 방사성 동위원소-함유 금속 이중층 수산화물 혼성체의 용도에 관한 것이다.

대표도 - 도1



(52) CPC특허분류

G01N 33/60 (2013.01)

G01N 2800/00 (2013.01)

이 발명을 지원한 국가연구개발사업

과제고유번호 2017K2A9A2A10013104

부처명 과학기술정보통신부

연구관리전문기관 한국연구재단

연구사업명 국제협력사업-NRF특별협력사업-A3ForesightProgram

연구과제명 중앙 이미징과 치료가 가능한 유/무기 나노하이브리드 플랫폼 개발

기 여 율 1/1

주관기관 이화여자대학교 산학협력단

연구기간 2017.08.01 ~ 2022.07.31

명세서

청구범위

청구항 1

금속 이중층 수산화물의 격자 내 및/또는 층간에 위치되는 방사성 동위원소를 포함하는, 방사성 동위원소-함유 금속 이중층 수산화물 혼성체.

청구항 2

제 1 항에 있어서,

상기 금속 이중층 수산화물의 격자 내에 상기 방사성 동위원소를 포함하는 것인, 방사성 동위원소-함유 금속 이중층 수산화물 혼성체.

청구항 3

제 1 항에 있어서,

상기 금속 이중층 수산화물의 층간에 위치되는 상기 방사성 동위원소는 상기 방사성 동위원소의 이온 및/또는 상기 방사성 동위원소를 포함하는 킬레이트 또는 다원자 이온을 포함하는 것인, 방사성 동위원소-함유 금속 이중층 수산화물 혼성체.

청구항 4

제 1 항에 있어서,

상기 금속 이중층 수산화물의 격자 내에 상기 방사성 동위원소를 포함하고, 상기 금속 이중층 수산화물의 층간에 위치되는 상기 방사성 동위원소의 이온 및/또는 상기 방사성 동위원소를 포함하는 킬레이트 또는 다원자 이온을 포함하는 것인, 방사성 동위원소-함유 금속 이중층 수산화물 혼성체.

청구항 5

제 1 항에 있어서,

상기 방사성 동위원소는 1 종 이상을 포함하는 것인, 방사성 동위원소-함유 금속 이중층 수산화물 혼성체.

청구항 6

제 1 항에 있어서,

상기 금속 이중층 수산화물의 격자 내에 위치되는 방사성 동위원소와 상기 금속 이중층 수산화물의 층간에 위치되는 방사성 동위원소는 서로 동일하거나 상이한 것인, 방사성 동위원소-함유 금속 이중층 수산화물 혼성체.

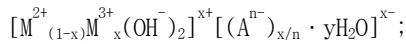
청구항 7

제 1 항에 있어서,

상기 금속 층상 이중 수산화물은 하기 화학식 1로서 표시되는 것인, 방사성 동위원소-함유 금속 이중층 수산화물 혼성체.

물 혼성체:

[화학식 1]



상기 식에 있어서,

M^{2+} 은 +2가의 금속 양이온으로서, Ni^{2+} , Mg^{2+} , Ca^{2+} , Zn^{2+} , Mn^{2+} , Co^{2+} , Fe^{2+} , Cu^{2+} , Cd^{2+} , 및 이들의 조합들로 이루어지는 군으로부터 선택되는 금속 양이온을 포함하는 것이고,

M^{3+} 는 +3가의 금속 양이온으로서, Fe^{3+} , Al^{3+} , Cr^{3+} , Mn^{3+} , Ga^{3+} , Co^{3+} , Ni^{3+} , Sc^{3+} , La^{3+} , V^{3+} , Sb^{3+} , Y^{3+} , In^{3+} , Ti^{3+} , Y^{3+} , Gd^{3+} , Lu^{3+} 및 이들의 조합들로 이루어지는 군으로부터 선택되는 금속 양이온을 포함하는 것이고,

A^{n-} 는 Cl^- , Br^- , NO_3^- , CO_3^{2-} , SO_4^{2-} , 및 이들의 조합들로 이루어지는 군으로부터 선택되는 음이온이고,

$0 \leq x < 1$ 이고,

n 은 1 내지 3의 정수이고,

y 는 0.1 내지 20의 수임.

청구항 8

제 1 항에 있어서,

상기 금속 이중층 수산화물의 격자 내에 위치되는 상기 방사성 동위원소는 산소-15 (Oxygen-15, ^{15}O), 칼슘-47 (Calcium-47, ^{47}Ca), 스칸듐-46 (Scandium-46, ^{46}Sc), 크로뮴-51, 57 (Chromium-51, 57, ^{51}Cr , ^{57}Cr), 코발트-57, 60 (Cobalt-57, 60, ^{57}Co , ^{60}Co), 망가니즈-54 (Manganese-54, ^{54}Mn), 철-55, 59 (Iron-55, 59, ^{55}Fe , ^{59}Fe), 니켈-63 (Nickel-63, ^{63}Ni), 구리-61, 64, 67 (copper-61, 64, 67, ^{61}Cu , ^{64}Cu , ^{67}Cu), 아연-65 (Zinc-65, ^{60}Zn), 갈륨-67, 68 (Gallium-67, 68, ^{67}Ga , ^{68}Ga), 저마늄-68 (Germanium-68, ^{68}Ge), 셀레늄-75 (Selenium-75, ^{75}Se), 루비듐-82 (Rubidium-82, ^{82}Ru), 스트론튬-82, 85, 89, 90 (Strontium-82, 85, 89, 90, ^{82}Sr , ^{85}Sr , ^{89}Sr , ^{90}Sr), 이트륨-90 (Yttrium-90, ^{90}Y), 루테튬-97, 103 (Ruthenium-97, 103, ^{97}Ru , ^{103}Ru), 몰리브덴-99 (Molybdenum-99, ^{99}Mo), 테크네튬-99m (Technetium-99m, ^{99m}Tc), 팔라듐-103 (Palladium-103, ^{103}Pd), 인듐-111 (Indium-111, ^{111}In), 은-110m (Silver-110m, ^{110m}Ag), 카드뮴-109, 115 (Cadmium-109, 115, ^{109}Cd , ^{115}Cd), 주석-117, 113 (Tin-117, 113, ^{117}Sn , ^{113}Sn), 안티몬-119 (Antimony-119, ^{119}Sb), 텔루륨-118, 123 (Tellurium-118, 123, ^{118}Te , ^{123}Te), 바륨-131, 140 (Barium-131, 140, ^{131}Ba , ^{140}Ba), 란타넘-140 (Lanthanum-140, ^{140}La), 세슘-137 (Cesium-137, ^{137}Cs), 가돌리늄-149, 151 (Gadolinium-149, 151, ^{149}Gd , ^{151}Gd), 사마륨-153 (Samarium-153, ^{153}Sm), 디스프로슘-159, 165 (Dysprosium-159, 165, ^{159}Dy , ^{165}Dy), 테르븀-160 (Terbium-160, ^{160}Tb), 홀미움-166, ^{166}Ho), 어븀-169 (Erbium-169, ^{169}Er), 이터븀-169, 177 (Ytterbium-169, 177, ^{169}Yb , ^{177}Yb), 루테튬-177 (Lutetium-177, ^{177}Lu), 레늄-186, 188 (Rhenium-186, 188, ^{186}Re , ^{188}Re), 이리듐-192 (Iridium-192, ^{192}Ir), 금-198, 199 (Gold-198, 199, ^{198}Au , ^{199}Au), 탈륨-201, 204 (Thallium-201, 204, ^{201}Tl , ^{204}Tl), 납-210 (Lead-210, ^{210}Pb), 비스무트-213 (Bismuth-213, ^{213}Bi), 아스타틴-211 (Astatine-211, ^{211}At), 라듐-223, 224, 226 (Radium-223, 224, 226, ^{223}Ra , ^{224}Ra , ^{226}Ra), 악티늄-225 (Actinium-225, ^{225}Ac), 및 이들의 조합들로 이루어진 군으로부터 선택되는 것을 포함하는 것인, 방사성 동위원소-함유 금속 이중층 수산화물 혼성체.

청구항 9

제 1 항에 있어서,

상기 금속 이중층 수산화물의 층간에 위치되는 상기 방사성 동위원소는 탄소-11, 14 (Carbon-11, 14, ^{11}C , ^{14}C), 질소-13 (Nitrogen-13, ^{13}N), 산소-15 (Oxygen-15, ^{15}O), 불소-18 (Fluorine-18, ^{18}F), 염소-36 (Chlorine-36), 나트륨-22, 24 (Sodium-22, 24, ^{22}Na , ^{24}Na), 인-32, 33 (Phosphorus-32, 33, ^{32}P , ^{33}P), 황-35 (Sulphur-35, ^{35}S), 칼륨-42, 43 (Potassium-42, 43, ^{42}K , ^{43}K), 칼슘-47 (Calcium-47, ^{47}Ca), 스칸듐-46 (Scabduyn-46, ^{46}Sc), 크로뮴-51, 57 (Chromium-51, 57, ^{51}Cr , ^{57}Cr), 코발트-57, 60 (Cobalt-57, 60, ^{57}Co , ^{60}Co), 망가니즈-54 (Manganese-54, ^{54}Mn), 철-55, 59 (Iron-55, 59, ^{55}Fe , ^{59}Fe), 니켈-63 (Nikel-63, ^{63}Ni), 구리-61, 64, 67 (copper-61, 64, 67, ^{61}Cu , ^{64}Cu , ^{67}Cu), 아연-65 (Zinc-65, ^{60}Zn), 갈륨-67, 68 (Gallium-67, 68, ^{67}Ga , ^{68}Ga), 저마늄-68 (Germanium-68, ^{68}Ge) 셀레늄-75 (Selenium-75, ^{75}Se), 루비듐-82 (Rubidium-82, ^{82}Ru), 스트론튬-82, 85, 89, 90 (Strontium-82, 85, 89, 90, ^{82}Sr , ^{85}Sr , ^{89}Sr , ^{90}Sr), 이트륨-90 (Yttrium-90, ^{90}Y), 루테튬-97, 103 (Ruthenium-97, 103, ^{97}Ru , ^{103}Ru), 몰리브데늄-99 (Molybdenum-99, ^{99}Mo), 테크네튬-99m (Technetium-99m, $^{99\text{m}}\text{Tc}$), 팔라듐-103 (Palladium-103, ^{103}Pd), 인듐-111 (Indium-111, ^{111}In), 은-110m (Silver-110m, $^{110\text{m}}\text{Ag}$), 카드뮴-109, 115 (Cadmium-109, 115, ^{109}Cd , ^{115}Cd), 주석-117, 113 (Tin-117, 113, ^{117}Sn , ^{113}Sn), 안티몬-119 (Antimony-119, ^{119}Sb), 텔루륨-118, 123 (Tellurium-118, 123, ^{118}Te , ^{123}Te), 요오드-123, 124, 125, 129, 131 (Iodine-123, 124, 125, 129, 131, ^{123}I , ^{124}I , ^{125}I , ^{129}I , ^{131}I), 바륨-131, 140 (Barium-131, 140, ^{131}Ba , ^{140}Ba), 란타넘-140 (Lanthanum-140, ^{140}La), 세슘-137 (Cesium-137, ^{137}Ce), 가돌리늄-149, 151 (Gadolinium-149, 151, ^{149}Gd , ^{151}Gd), 사마륨-153 (Samarium-153, ^{153}Sm) 디스프로슘-159, 165 (Dysprosium-159, 165, ^{159}Dy , ^{165}Dy), 테르븀-160 (Terbium-160, ^{160}Tb), 홀름-166 (Holmium-166, ^{166}Ho), 어븀-169 (Erbium-169, ^{169}Er), 이터븀-169, 177 (Ytterbium-169, 177, ^{169}Yb , ^{177}Yb), 루테튬-177 (Lutetium-177, ^{177}Lu), 레늄-186, 188 (Rhenium-186, 188, ^{186}Re , ^{188}Re), 이리듐-192 (Iridium-192, ^{192}Ir), 금-198, 199 (Gold-198, 199, ^{198}Au , ^{199}Au), 탈륨-201, 204 (Thallium-201, 204, ^{201}Tl , ^{204}Tl), 납-210 (Lead-210, ^{210}Pb), 비스무트-213 (Bismuth-213, ^{213}Bi), 아스타틴-211 (Astatine-211, ^{211}At), 라듐-223, 224, 226 (Radium-223, 224, 226, ^{223}Ra , ^{224}Ra , ^{226}Ra), 악티늄-225 (Actinium-225, ^{225}Ac), 및 이들의 조합들로 이루어진 군으로부터 선택되는 것을 포함하는 것인, 방사성 동위원소-함유 금속 이중층 수산화물 혼성체.

청구항 10

제 3 항 또는 제 4 항에 있어서,

상기 방사성 동위원소를 포함하는 킬레이트 물질은 1,4,7,10-테트라아자사이클로도데케인-1,4,7,10-테트라아세트산, 디에틸렌트리아민 펜타아세테이트, 1,4,7,10-테트라아자사이클로도데케인-1,4,7,10-테트라아세트산, 카르복실레이트 작용기를 포함하는 킬레이트, 및 이들의 조합들로 이루어진 군으로부터 선택되는 킬레이트를 포함하는 것인, 방사성 동위원소-함유 금속 이중층 수산화물 혼성체.

청구항 11

제 1 항에 있어서,

상기 방사성 동위원소-함유 금속 이중층 수산화물 혼성체는 5 nm 내지 10 μm 크기를 가지는 것인, 방사성 동위원소-함유 금속 이중층 수산화물 혼성체.

청구항 12

제 1 항에 있어서,

상기 방사성 동위원소-함유 금속 이중층 수산화물 혼성체는 암치료 및/또는 암진단이 가능한 것인, 방사성 동위원소-함유 금속 이중층 수산화물 혼성체.

청구항 13

금속 이중층 수산화물을 형성하는 금속계 원소들을 포함하는 금속염들을 포함하는 수용액과 1 종류 이상의 방사성 동위원소를 포함하는 수용액을 혼합한 후, 상기 혼합 용액을 염기 용액에 의하여 반응시키는 단계; 및

상기 반응된 혼합 용액을 수열 합성시켜 상기 방사성 동위원소를 격자 내 및/또는 층간에 포함하는 금속 이중층 수산화물을 형성하는 단계

를 포함하는, 방사성 동위원소-함유 금속 이중층 수산화물 혼성체의 제조 방법.

청구항 14

금속 이중층 수산화물을 형성하는 금속계 원소들을 포함하는 금속염들을 포함하는 수용액과 1 종류 이상의 방사성 동위원소를 포함하는 수용액을 혼합한 후, 상기 혼합 용액을 염기 용액에 의하여 반응시키는 단계;

상기 반응된 혼합 용액을 수열 합성시켜 상기 방사성 동위원소를 격자 내 및/또는 층간에 포함하는 금속 이중층 수산화물을 형성하는 단계; 및

상기 형성된 방사성 동위원소를 격자 내 및/또는 층간에 포함하는 금속 이중층 수산화물의 층간에 방사성 동위원소의 이온, 방사성 동위원소를 포함하는 킬레이트, 또는 상기 방사성 동위원소를 포함하는 다원자 이온을 이온 교환법에 의해 삽입시키는 단계

를 포함하는, 방사성 동위원소-함유 금속 이중층 수산화물 혼성체의 제조 방법.

청구항 15

제 13 항 또는 제 14 항에 있어서,

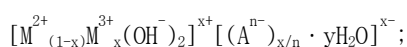
상기 혼합 용액을 염기 용액에 의하여 반응시키는 단계는 5 분 이상 수행되는 것인, 방사성 동위원소-함유 금속 이중층 수산화물 혼성체의 제조 방법.

청구항 16

제 13 항 또는 제 14 항에 있어서,

상기 금속 층상 이중 수산화물은 하기 화학식 1로서 표시되는 것인, 방사성 동위원소-함유 금속 이중층 수산화물 혼성체의 제조 방법:

[화학식 1]



상기 식에 있어서,

M^{2+} 은 +2가의 금속 양이온으로서, Ni^{2+} , Mg^{2+} , Ca^{2+} , Zn^{2+} , Mn^{2+} , Co^{2+} , Fe^{2+} , Cu^{2+} , Cd^{2+} , 및 이들의 조합들로 이루어지는 군으로부터 선택되는 금속 양이온을 포함하는 것이고,

M^{3+} 는 +3가의 금속 양이온으로서, Fe^{3+} , Al^{3+} , Cr^{3+} , Mn^{3+} , Ga^{3+} , Co^{3+} , Ni^{3+} , Sc^{3+} , La^{3+} , V^{3+} , Sb^{3+} , Y^{3+} , In^{3+} , Ti^{3+} , Y^{3+} , Gd^{3+} , (Lu^{3+} 및 이들의 조합들로 이루어지는 군으로부터 선택되는 금속 양이온을 포함하는 것이고,

A^{n-} 는 Cl^{-} , Br^{-} , NO_3^{-} , CO_3^{2-} , SO_4^{2-} , 및 이들의 조합들로 이루어지는 군으로부터 선택되는 음이온이고,

$0 \leq x < 1$ 이고,

n은 1 내지 3의 정수이고,

y는 0.1 내지 20의 수임.

청구항 17

제 13 항 또는 제 14 항에 있어서,

상기 금속 이중층 수산화물의 격자 내에 위치되는 상기 방사성 동위원소는 산소-15 (Oxygen-15, ^{15}O), 칼슘-47 (Calcium-47, ^{47}Ca), 스칸듐-46 (Scandium-46, ^{46}Sc), 크로뮴-51, 57 (Chromium-51, 57, ^{51}Cr , ^{57}Cr), 코발트-57, 60 (Cobalt-57, 60, ^{57}Co , ^{60}Co), 망가니즈-54 (Manganese-54, ^{54}Mn), 철-55, 59 (Iron-55, 59, ^{55}Fe , ^{59}Fe), 니켈-63 (Nickel-63, ^{63}Ni), 구리-61, 64, 67 (copper-61, 64, 67, ^{61}Cu , ^{64}Cu , ^{67}Cu), 아연-65 (Zinc-65, ^{60}Zn), 갈륨-67, 68 (Gallium-67, 68, ^{67}Ga , ^{68}Ga), 저마늄-68 (Germanium-68, ^{68}Ge) 셀레늄-75 (Selenium-75, ^{75}Se), 루비듐-82 (Rubidium-82, ^{82}Ru), 스트론튬-82, 85, 89, 90 (Strontium-82, 85, 89, 90, ^{82}Sr , ^{85}Sr , ^{89}Sr , ^{90}Sr), 이트륨-90 (Yttrium-90, ^{90}Y), 루테튬-97, 103 (Ruthenium-97, 103, ^{97}Ru , ^{103}Ru), 몰리브덴-99 (Molybdenum-99, ^{99}Mo), 테크네튬-99m (Technetium-99m, ^{99m}Tc), 팔라듐-103 (Palladium-103, ^{103}Pd), 인듐-111 (Indium-111, ^{111}In), 은-110m (Silver-110m, ^{110m}Ag), 카드뮴-109, 115 (Cadmium-109, 115, ^{109}Cd , ^{115}Cd), 주석-117, 113 (Tin-117, 113, ^{117}Sn , ^{113}Sn), 안티몬-119 (Antimony-119, ^{119}Sb), 텔루륨-118, 123 (Tellurium-118, 123, ^{118}Te , ^{123}Te), 바륨-131, 140 (Barium-131, 140, ^{131}Ba , ^{140}Ba), 란타넘-140 (Lanthanum-140, ^{140}La), 세슘-137 (Cesium-137, ^{137}Cs), 가돌리늄-149, 151 (Gadolinium-149, 151, ^{149}Gd , ^{151}Gd), 사마륨-153 (Samarium-153, ^{153}Sm) 디스프로슘-159, 165 (Dysprosium-159, 165, ^{159}Dy , ^{165}Dy), 테르븀-160 (Terbium-160, ^{160}Tb), 홀미움-166 (Holmium-166, ^{166}Ho), 어븀-169 (Erbium-169, ^{169}Er), 이터븀-169, 177 (Ytterbium-169, 177, ^{169}Yb , ^{177}Yb), 루테튬-177 (Lutetium-177, ^{177}Lu), 레늄-186, 188 (Rhenium-186, 188, ^{186}Re , ^{188}Re), 이리듐-192 (Iridium-192, ^{192}Ir), 금-198, 199 (Gold-198, 199, ^{198}Au , ^{199}Au), 탈륨-201, 204 (Thallium-201, 204, ^{201}Tl , ^{204}Tl), 납-210 (Lead-210, ^{210}Pb), 비스무트-213 (Bismuth-213, ^{213}Bi), 아스타틴-211 (Astatine-211, ^{211}At), 라듐-223, 224, 226 (Radium-223, 224, 226, ^{223}Ra , ^{224}Ra , ^{226}Ra), 악티늄-225 (Actinium-225, ^{225}Ac), 및 이들의 조합들로 이루어진 군으로부터 선택되는 것을 포함하는 것인, 방사성 동위원소-함유 금속 이중층 수산화물 혼성체의 제조 방법.

청구항 18

제 13 항 또는 제 14항에 있어서,

상기 금속 이중층 수산화물의 층간에 위치되는 상기 방사성 동위원소는 탄소-11, 14 (Carbon-11, 14, ^{11}C , ^{14}C), 질소-13 (Nitrogen-13, ^{13}N), 산소-15 (Oxygen-15, ^{15}O), 불소-18 (Fluorine-18, ^{18}F), 염소-36 (Chlorine-36), 나트륨-22, 24 (Sodium-22, 24, ^{22}Na , ^{24}Na), 인-32, 33 (Phosphorus-32, 33, ^{32}P , ^{33}P), 황-35 (Sulphur-35, ^{35}S), 칼륨-42, 43 (Potassium-42, 43, ^{42}K , ^{43}K), 칼슘-47 (Calcium-47, ^{47}Ca), 스칸듐-46 (Scandium-46, ^{46}Sc),

크로뮴-51, 57 (Chromium-51, 57, ^{51}Cr , ^{57}Cr), 코발트-57, 60 (Cobalt-57, 60, ^{57}Co , ^{60}Co), 망가니즈-54 (Manganese-54, ^{54}Mn), 철-55, 59 (Iron-55, 59, ^{55}Fe , ^{59}Fe), 니켈-63 (Nikel-63, ^{63}Ni), 구리-61, 64, 67 (copper-61, 64, 67, ^{61}Cu , ^{64}Cu , ^{67}Cu), 아연-65 (Zinc-65, ^{60}Zn), 갈륨-67, 68 (Gallium-67, 68, ^{67}Ga , ^{68}Ga), 저마늄-68 (Germanium-68, ^{68}Ge) 셀레늄-75 (Selenium-75, ^{75}Se), 루비듐-82 (Rubidium-82, ^{82}Ru), 스트론튬-82, 85, 89, 90 (Strontium-82, 85, 89, 90, ^{82}Sr , ^{85}Sr , ^{89}Sr , ^{90}Sr), 이트륨-90 (Yttrium-90, ^{90}Y), 루테튬-97, 103 (Ruthenium-97, 103, ^{97}Ru , ^{103}Ru), 몰리브데늄-99 (Molybdenum-99, ^{99}Mo), 테크네튬-99m (Technetium-99m, $^{99\text{m}}\text{Tc}$), 팔라듐-103 (Palladium-103, ^{103}Pd), 인듐-111 (Indium-111, ^{111}In), 은-110m (Silver-110m, $^{110\text{m}}\text{Ag}$), 카드뮴-109, 115 (Cadmium-109, 115, ^{109}Cd , ^{115}Cd), 주석-117, 113 (Tin-117, 113, ^{117}Sn , ^{113}Sn), 안티몬-119 (Antimony-119, ^{119}Sb), 텔루륨-118, 123 (Tellurium-118, 123, ^{118}Te , ^{123}Te), 요오드-123, 124, 125, 129, 131 (Iodine-123, 124, 125, 129, 131, ^{123}I , ^{124}I , ^{125}I , ^{129}I , ^{131}I), 바륨-131, 140 (Barium-131, 140, ^{131}Ba , ^{140}Ba), 란타넘-140 (Lanthanum-140, ^{140}La), 세슘-137 (Cesium-137, ^{137}Ce), 가돌리늄-149, 151 (Gadolinium-149, 151, ^{149}Gd , ^{151}Gd), 사마륨-153 (Samarium-153, ^{153}Sm) 디스프로슘-159, 165 (Dysprosium-159, 165, ^{159}Dy , ^{165}Dy), 테르븀-160 (Terbium-160, ^{160}Tb), 홀뮴-166 (Holmium-166, ^{166}Ho), 어븀-169 (Erbium-169, ^{169}Er), 이터븀-169, 177 (Ytterbium-169, 177, ^{169}Yb , ^{177}Yb), 루테튬-177 (Lutetium-177, ^{177}Lu), 레늄-186, 188 (Rhenium-186, 188, ^{186}Re , ^{188}Re), 이리듐-192 (Iridium-192, ^{192}Ir), 금-198, 199 (Gold-198, 199, ^{198}Au , ^{199}Au), 탈륨-201, 204 (Thallium-201, 204, ^{201}Tl , ^{204}Tl), 납-210 (Lead-210, ^{210}Pb), 비스무트-213 (Bismuth-213, ^{213}Bi), 아스타틴-211 (Astatine-211, ^{211}At), 라듐-223, 224, 226 (Radium-223, 224, 226, ^{223}Ra , ^{224}Ra , ^{226}Ra), 악티늄-225 (Actinium-225, ^{225}Ac), 및 이들의 조합들로 이루어진 군으로부터 선택되는 것을 포함하는 것인, 방사성 동위원소-함유 금속 이중층 수산화물 혼성체의 제조 방법.

발명의 설명

기술 분야

[0001] 본원은, 금속 이중층 수산화물의 격자 내 및/또는 층간에 위치되는 방사성 동위원소를 포함하는 방사성 동위원소-함유 금속 이중층 수산화물 혼성체, 상기 방사성 동위원소-함유 금속 이중층 수산화물 혼성체의 제조 방법, 및 상기 방사성 동위원소-함유 금속 이중층 수산화물 혼성체의 암진단 및/또는 암치료를 위한 용도 등에 관한 것이다.

배경 기술

[0002] 암을 치료하는데 있어 육안적으로 한번에 종양을 절제할 수 있는 수술과 눈에 보이지 않는 전이성 암치료를 효과적인 항암약물치료, 그리고 암 발생부위의 장기 기능 및 외형보존이 가능하면서 치료되는 방사선 치료가 이용된다. 그러나 수술의 경우는 종양 주변 조직으로의 침윤성질 때문에 재발 가능성이 높으며, 전이성 종양치료가 효과적인 항암약물치료는 육안상 보이는 종양치료를 어렵게 한다.

[0003] 의료분야에의 방사성 동위원소를 이용한 치료를 목적으로 하는 것 외에도 감마카메라 및 양전자 방출 단층촬영 (positron emission tomography, PET) 카메라의 이용 확대로 그 수요가 증가하는 추세에 있으며, 의료장비의 발전으로 방사성 동위원소를 체내에 투여하여 진단할 수 물질 및 방법들에 대한 개발이 다양하게 진행되고 있으며, 암 진단 및 치료에 있어서 방사성 동위원소를 역할이 중요해지고 있다.

[0004] 방사성 동위원소를 이용한 암치료의 예로 대표적으로는 상표명 TheraSphere®(MDS Nordion, Inc.)로 순수한 β -방출선을 방출하는 이트륨-90(^{90}Y)을 포함하고 있는 유리 microsphere로 주로 간에 종양이 형성되어 있는 환자에게 치료를 목적으로 사용되어 오고 있다. J. Vasc. Interv. Radiol. 13, 223 (2002)의 "Yttrium-90 Microspheres: Radiation Therapy for Unresectable Liver Cancer"에서는 ^{90}Y 를 포함하는 microsphere 화합물이 절제불가능한 간암 치료의 환자 생존율이 증가될 수 있음을 보여주었다. 이트륨-90의 전달체로 사용된 유리

microsphere는 매우 불용성이고 방사선손상에 비교적 내성이 있으나, 생체 내에서 비-생분해성 물질로 반감기가 완료된 이후에 생체 내에 계속 존재하고 있다는 큰 단점이 있다. 다른 예로 J. Nucl. Med. 54, 2093 (2013)에 게재된 "In Vivo Dosimetry Based on SPECT and MR Imaging of ¹⁶⁶Ho-Microspheres for Treatment of Liver Malignancies"는 유리 microsphere 사용 대신에 고분자를 기본으로 하는 홀름-166-폴리-L-라틱산(¹⁶⁶Ho-poly(L-lactic acid)) microsphere를 이용하여, 간암치료에 적용하였으며 단일광자 방출 전산화 단층촬영(single photon emission computed tomography, SPECT)과 자기 공명 영상(magnetic resonance imaging, MRI)으로 치료되는 전반사항을 효율적으로 추적 가능함을 보여주었다. 다만, 사용된 microsphere는 수십 마이크로 크기를 가지는 입자 특성으로 중앙 근접혈관에 카테터(catheter)를 이용하여 환부 근접지역에 주입해야 하는 기술적인 숙련도를 필요로 하고 모세혈관까지 도달하지 못한다는 단점이 있다.

[0005] 대한민국 공개특허 제10-2014-0092226호의 "나노입자 조성물에서 방사선 핵종의 포집"에서는 양전자 단층촬영(PET) 이미징 기술을 활용하는 새로운 진단 기구로 구리-61(Cu-61, ⁶¹Cu) 및 구리-64(Cu-64, ⁶⁴Cu)와 같은 방사성 동위원소의 캡슐화된 나노미터 크기의 금속 실체물, 즉 새로운 리포솜 조성물을 포함하는 진단 화합물을 개발한 바 있다. 다만 유리 microsphere 대비, 입자가 나노미터 크기로 정맥주사로 생체 내 투입을 용이하게 할 수 있고, 생분해성 성질을 있으나, 방사성 동위원소를 리포솜 내에 포집하기 위하여, 방사성 동위원소와 결합할 수 있는 킬레이트를 리포솜으로 감싸고 삼투압의 원리에 이용하여 방사성 동위원소를 리포솜 안으로 포집하기 위해 다소 복잡한 과정을 필요로 한다.

[0006] 상기 언급한 바를 해결하기 위해서는 암세포에 대한 선택성은 높으며, 인체에 무해하고, 방사성 동위원소들이 생체 내에 남아있지 않고 체외로 배출 가능한 물질과 이를 효율적으로 준비할 수 있는 방법에 대한 개발이 필요하다.

[0007] J. Phys. Chem. C, 114, 734 (2010)에 게재된 "Synthesis and characterization of dual radiolabeled layered double hydroxide nanoparticles for use in in-vitro and in-vivo nanotoxicology studies"에서는 SPECT 이미징에 활용되는 방사성 동위원소로 코발트-57(Co-57, ⁵⁷Co)과 갈륨-67(Ga-57, ⁶⁷Ga) 두 종류가 포함된 금속 이중층 수산화물을 pH 변화에 따른 그의 안정성을 확인함으로써 생체친화적인 금속 이중층 수산화물에 방사성 동위원소를 적용가능함을 보여주었다. 다만, 방사성 동위원소와 금속 이중층 수산화물을 구성하는 금속 원소들과의 초기 반응 시간이 너무 짧아, 반응하지 못한 방사성 동위원소가 용액 내 존재함으로 이를 제거하는 과정이 필요하다는 단점이 있다. 또 다른 예로 Scientific Reports, 5, 16930 (2015)에 게재된 "Chelator-free labeling of layered double hydroxide nanoparticles for in Vivo PET imaging"에서는 방사성 동위원소, 구리-64(Cu-64, ⁶⁴Cu)를 금속 이중층 수산화물 표면에 부착하여 PET 영상으로 확인함으로써 방사성 동위원소가 포함된 금속 이중층 수산화물을 방사선 이미징 물질로 적용 가능함을 보여주었다. 다만, 이 기술에 소개된 방법으로 완성된 ⁶⁴Cu가 부착된 금속 이중층 수산화물에서의 ⁶⁴Cu 부착효율(표지 효율)이 16.6%로 매우 낮았다. 또 다른 기술로 bovine serum albumin(BSA)로 금속 이중층 수산화물에 코팅한 후에 ⁶⁴Cu를 부착하였을 때, ⁶⁴Cu 부착효율이 59.0%로 향상되었으나 여전히 높은 효율은 아니다. RSC adv., 6, 48415 (2016)에 게재된 "Radioisotope Co-57 incorporated layered double hydroxide nanoparticles as a cancer imaging agent"에서 SPECT 영상이 가능한 방사성 동위원소 ⁵⁷Co를 금속 이중층 수산화물에 부착하여 세포 내 침투 정도와 간, 콩팥, 췌장, 종양으로의 생체 분포 정도를 확인함으로써 금속 이중층 수산화물을 이용한 방사선 진단 가능성을 재차 확인하였다. 하지만, 앞선 실험과 마찬가지로 금속 이중층 수산화물에 존재하는 ⁵⁷Co의 부착효율이 27%로 낮게 측정되었다. 따라서, 표지 효율이 높으면서도 방사성 동위원소를 안정적으로 담지할 수 있는 금속 이중층 수산화물에 대한 개발이 필요하다.

발명의 내용

해결하려는 과제

[0008] 본원은, 금속 이중층 수산화물의 격자 내 및/또는 층간에 위치되는 방사성 동위원소를 포함하는 방사성 동위원소-함유 금속 이중층 수산화물 혼성체, 상기 방사성 동위원소-함유 금속 이중층 수산화물 혼성체의 제조 방법, 및 상기 방사성 동위원소-함유 금속 이중층 수산화물 혼성체의 암진단 및/또는 암치료를 위한 용도를 제공하고 자 한다.

[0009] 그러나, 본원이 해결하고자 하는 과제는 이상에서 언급한 과제로 제한되지 않으며, 언급되지 않은 또 다른 과제들은 아래의 기재로부터 당업자에게 명확하게 이해될 수 있을 것이다.

과제의 해결 수단

[0010] 본원의 제 1 측면은, 금속 이중층 수산화물의 격자 내 및/또는 층간에 위치되는 방사성 동위원소를 포함하는, 방사성 동위원소-함유 금속 이중층 수산화물 혼성체를 제공한다.

[0011] 본원의 제 2 측면은, 금속 이중층 수산화물을 형성하는 금속계 원소들을 포함하는 금속염들을 포함하는 수용액과 1 종류 이상의 방사성 동위원소를 포함하는 수용액을 혼합한 후, 상기 혼합 용액을 염기 용액에 의하여 반응시키는 단계; 및 상기 혼합 용액을 수열 합성시켜 상기 방사성 동위원소를 격자 내 및/또는 층간에 포함하는 금속 이중층 수산화물을 형성하는 단계를 포함하는, 방사성 동위원소-함유 금속 이중층 수산화물 혼성체의 제조 방법을 제공한다.

[0012] 본원의 제 3 측면은, 금속 이중층 수산화물을 형성하는 금속계 원소들을 포함하는 금속염들을 포함하는 수용액과 1 종류 이상의 방사성 동위원소를 포함하는 수용액을 혼합한 후, 상기 혼합 용액을 염기 용액에 의하여 반응시키는 단계; 상기 반응된 혼합 용액을 수열 합성시켜 상기 방사성 동위원소를 격자 내 및/또는 층간에 포함하는 금속 이중층 수산화물을 형성하는 단계; 및 상기 형성된 방사성 동위원소를 격자 내 및/또는 층간에 포함하는 금속 이중층 수산화물의 층간에 방사성 동위원소의 이온, 방사성 동위원소를 포함하는 킬레이트, 또는 상기 방사성 동위원소를 포함하는 다원자 이온을 이온 교환법에 의해 삽입시키는 단계를 포함하는, 방사성 동위원소-함유 금속 이중층 수산화물 혼성체의 제조 방법을 제공한다.

발명의 효과

[0013] 본원의 구현예들에 있어서, 금속 이중층 수산화물의 격자 내 및/또는 층간에 위치되는 방사성 동위원소를 포함하는, 방사성 동위원소-함유 금속 이중층 수산화물 혼성체 및 상기 방사성 동위원소-함유 금속 이중층 수산화물 혼성체의 제조 방법을 제공한다.

[0014] 본원의 구현예들에 있어서, 암진단, 암치료, 또는 암진단 및 암치료로 사용되고 있는 상기 방사성 동위원소를 상기 금속 이중층 수산화물의 격자 내 및/또는 층간에 안정적으로 포함시키거나, 상기 금속 이중층 수산화물의 층간에 방사성 동위원소를 포함하는 킬레이트 또는 다원자 이온을 포함시킴으로써, 방사성 동위원소의 표지 효율을 향상시키고, 암세포에 대해 선택적으로 타겟팅(targeting)되어 암세포에 대한 집중도를 향상시키고, 암세포에 대한 세포막 투과율이 높으며 생체 친화적인 방사성 동위원소-함유 금속 이중층 수산화물 혼성체를 제조할 수 있다.

[0015] 본원의 구현예들에 있어서, 상기 방사성 동위원소-함유 금속 이중층 수산화물 혼성체는 상기 방사성 동위원소가 상기 금속 이중층 수산화물의 금속 이온과 같이 안정적으로 격자 층을 구성하고 있어, 상기 금속 이중층 수산화물에 포함되어 있는 상기 방사성 동위원소의 표지 효율을 약 90% 내지 약 100%까지 향상시킬 수 있고, 상기 금속 이중층 수산화물 격자 층에 안정적으로 존재하기 때문에 생체 내에서도 상기 방사성 동위원소가 매우 안정적으로 존재할 수 있다.

[0016] 본원의 구현예들에 있어서, 상기 방사성 동위원소-함유 금속 이중층 수산화물 혼성체는 세포 내 독성이 적고 생체 친화적이고, 국소 부위의 암에 대해서 방사성 동위원소를 안정적으로 전달할 수 있는 혼성체를 제공할 수 있으며, 암세포에 높은 선택성을 나타내므로 종양의 방사선 치료 및 진단에 적용할 수 있다.

[0017] 본원의 구현예들에 있어서, 상기 방사성 동위원소-함유 금속 이중층 수산화물 혼성체는 방사성 동위원소만 단독으로 사용되는 분야를 제외하고 필요에 따라 다양하게 이용될 수 있다. 예를 들어, 상기 방사성 동위원소-함유 금속 이중층 수산화물 혼성체는, 금속 이중층 수산화물이 인체에 무해한 점을 이용하여 농수산물 검사 시 이용되거나, 중금속 유해물질 흡착량 측정을 통해 유해물질 양을 측정하는 분야에도 이용가능하고, 또한 비료 사용에 있어서 흡과 유사한 성질을 띠는 금속 이중 층산화물 층에 ³²P를 포함하여 비료검사 시 이용도 가능하며, 더 나아가, 산업폐기물로 방출되는 방사성 동위원소를 금속 이중층 수산화물로 흡착하여 제거하는 분야에도 이용가능하다.

도면의 간단한 설명

[0018] 도 1의 (a) 내지 (c)는, 본원의 일 구현예에 있어서, 방사성 동위원소-함유 금속 이중층 수산화물 혼성체의 구

조를 나타낸 모식도이다.

도 2는 본원의 일 실시예에 있어서, 방사성 동위원소-함유 금속 이중층 수산화물 혼성체의 제조 과정을 나타낸 것이다.

도 3은 본원의 일 실시예에 있어서, 비방사성 동위원소 구리가 포함된 금속 이중층 수산화물 혼성체들의 X-선 회절 패턴이다.

도 4는 본원의 일 실시예에 있어서, 비방사성 동위원소 구리가 포함된 금속 이중층 수산화물 혼성체들의 SEM 이미지이다.

도 5는 본원의 일 실시예에 있어서, 비방사성 동위원소 구리를 포함한 금속 이중층 수산화물 혼성체들에 대한 세포 독성 실험 결과(L929 세포)를 나타낸 것이다.

도 6은 본원의 일 실시예에 있어서, 구리-64를 격자 내에 포함하는 금속 이중층 수산화물 혼성체의 합성 시, 구리-64의 방사선 양에 따른 64-구리의 표지 효율을 나타낸 것이다.

도 7은 본원의 일 실시예에 있어서, 구리-64를 포함하는 금속 이중층 수산화물 혼성체들의 구리-64의 표지 효율을 나타낸 것이다.

도 8은 본원의 일 실시예에 있어서, 구리-64를 포함하는 금속 이중층 수산화물 혼성체들의 박층크로마토그래피(thin layer chromatography, TLC) 평가를 나타낸 것이다.

도 9는 본원의 일 실시예에 있어서, 구리-64를 포함하는 금속 이중층 수산화물 혼성체들의 식염수에서의 시간에 따른 64-구리 표지 안정성을 나타낸 것이다.

도 10은 본원의 일 실시예에 있어서, 구리-64를 포함하는 금속 이중층 수산화물 혼성체들의 다양한 미디어에서의 시간에 따른 구리-64 표지 안정성을 나타낸 것이다.

도 11은 본원의 일 실시예에 있어서, 방사성 동위원소 구리-64가 포함된 금속 이중층 수산화물 혼성체들에 대한 세포침투 실험 결과(MDA-MB-231 세포)를 나타낸 것이다.

도 12는 본원의 일 실시예에 있어서, 방사성 동위원소 구리-64가 포함된 금속 이중층 수산화물 혼성체들에 대한 세포 독성 결과(MDA-MB-231 세포)를 나타낸 것이다.

도 13은 본원의 일 실시예에 있어서, 방사성 동위원소 구리-64가 포함된 금속 이중층 수산화물 혼성체들의 i.v. 주사 이후, 시간에 따른 생체 내 분포에 따른 양전자 방출 단층촬영(positron emission tomography, PET) 영상 결과이다.

도 14는 본원의 일 실시예에 있어서, 방사성 동위원소 구리-64가 포함된 금속 이중층 수산화물 혼성체들의 정맥(intravenous, i.v.) 주사 이후, 시간에 따른 장기별 구리-64 검출 곡선을 나타낸 것이다.

도 15는 본원의 일 실시예에 있어서, 방사성 동위원소 구리-64가 포함된 금속 이중층 수산화물 혼성체들의 i.v. 주사 이후, 시간에 따른 종양 포착(tumor uptake)을 나타낸 것이다.

도 16은 본원의 일 실시예에 있어서, 방사성 동위원소 구리-64가 포함된 금속 이중층 수산화물 혼성체들의 i.v. 주사 이후, 시간에 따른 생체 내 분포 결과를 나타낸 것이다.

도 17은 본원의 일 실시예에 있어서, 비방사성 동위원소 루테튬이 격자 내에 포함된 금속 이중층 수산화물과 염산과 고분자로 표면 처리한 금속 이중층 수산화물의 X-선 회절 패턴이다.

도 18은 본원의 일 실시예에 있어서, 비방사성 동위원소 루테튬이 격자 내에 포함된 금속 이중층 수산화물과 염산과 고분자로 표면 처리한 금속 이중층 수산화물 혼성체의 적외선 분광 분석을 나타낸 것이다.

도 19는 본원의 일 실시예에 있어서, 방사성 동위원소 루테튬-177이 포함된 금속 이중층 수산화물 혼성체들의 표지 효율을 나타낸 것이다.

도 20은 본원의 일 실시예에 있어서, 방사성 동위원소 루테튬-177이 포함된 금속 이중층 수산화물 혼성체들의 다양한 미디어에서의 시간에 따른 루테튬-177 표지 안정성을 나타낸 것이다.

도 21은 본원의 일 실시예에 있어서, 방사성 동위원소 루테튬-177이 포함된 금속 이중층 수산화물 혼성체들에 대한 세포 침투 실험 결과 (PANC-2 세포)를 나타낸 것이다.

도 22는 본원의 일 실시예에 있어서, 탄산 이온과 요오드 음이온이 층 내에 위치한 금속 이중층 수산화물들의 X-선 회절 패턴이다.

도 23은 본원의 일 실시예에 있어서, 비방사성 동위원소 이트륨을 포함하는 금속 이중층 수산화물의 X-선 회절 패턴이다.

도 24는 본원의 일 실시예에 있어서, 금속 이중층 수산화물이 비방사성 동위원소 이트륨이 포함되는 양에 따른 단위격자 파라미터들의 변화도이다.

도 25는 본원의 일 실시예에 있어서, 비방사성 동위원소 이트륨이 비율에 따라 포함되어 있는 금속 이중층 수산화물 혼성체들의 세포 독성 결과 (L929 세포)를 나타낸 것이다.

도 26은 본원의 일 실시예에 있어서, 비방사성 동위원소 이트륨이 비율에 따라 포함되어 있는 금속 이중층 수산화물 혼성체들의 세포 독성 결과 (Hepa-1c1c7 세포)를 나타낸 것이다.

도 27은 본원의 일 실시예에 있어서, 비방사성 동위원소 갈륨이 포함된 금속 이중층 수산화물들의 X-선 회절 패턴이다.

도 28은 본원의 일 실시예에 있어서, 비방사성 동위원소 갈륨이 포함된 금속 이중층 수산화물들의 SEM 이미지이다.

도 29는 본원의 일 실시예에 있어서, 갈륨-68을 격자 내에 포함하는 금속 이중층 수산화물의 갈륨-68의 표지 효율을 나타낸 것이다.

도 30은 본원의 일 실시예에 있어서, 갈륨-68을 포함하는 금속 이중층 수산화물의 TLC 평가를 나타낸 것이다.

도 31은 본원의 일 실시예에 있어서, 갈륨-68을 포함하는 금속 이중층 수산화물의 세포 침투 결과 (MDA-MB-231)를 나타낸 것이다.

도 32는 본원의 일 실시예에 있어서, pH 변화에 따른 인산 이온이 포함된 용액과의 이온교환결과로 얻어진 금속 이중층 수산화물들의 X-선 회절 패턴이다.

도 33은 본원의 일 실시예에 있어서, 농도 조건에 따른 인산 이온이 포함된 용액과의 이온교환결과로 얻어진 금속 이중층 수산화물들의 X-선 회절 패턴이다.

도 34는 본원의 일 실시예에 있어서, pH 변화에 따른 인산 이온 이 포함된 용액과의 이온교환결과로 얻어진 금속 이중층 수산화물들의 적외선 분광 분석을 나타낸 것이다.

도 35는 본원의 일 실시예에 있어서, 농도 조건에 따른 인산 이온이 포함된 용액과의 이온교환결과로 얻어진 금속 이중층 수산화물들의 적외선 분광 분석을 나타낸 것이다.

도 36은 본원의 일 실시예에 있어서, 비방사성 동위원소 이트륨이 포함되어 있는 금속 이중층 수산화물과, 인산 이온이 포함된 용액과의 이온교환결과로 얻어진 금속 이중층 수산화물들의 X-선 회절 패턴이다.

도 37은 본원의 일 실시예에 있어서, 비방사성 동위원소 이트륨이 포함되어 있는 금속 이중층 수산화물과, 인산 이온이 포함된 용액과의 이온교환결과로 얻어진 금속 이중층 수산화물들의 적외선 분광 분석을 나타낸 것이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

- [0019] 아래에서는 첨부한 도면을 참조하여 본원이 속하는 기술 분야에서 통상의 지식을 가진 자가 용이하게 실시할 수 있도록 본원의 실시예를 상세히 설명한다. 그러나 본원은 여러 가지 상이한 형태로 구현될 수 있으며 여기에서 설명하는 실시예에 한정되지 않는다. 그리고 도면에서 본원을 명확하게 설명하기 위해서 설명과 관계없는 부분은 생략하였으며, 명세서 전체를 통하여 유사한 부분에 대해서는 유사한 도면 부호를 붙였다.
- [0020] 본원 명세서 전체에서, 어떤 부분이 다른 부분과 “연결”되어 있다고 할 때, 이는 “직접적으로 연결”되어 있는 경우뿐 아니라, 그 중간에 다른 소자를 사이에 두고 “전기적으로 연결”되어 있는 경우도 포함한다.
- [0021] 본원 명세서 전체에서, 어떤 부재가 다른 부재 “상에” 위치하고 있다고 할 때, 이는 어떤 부재가 다른 부재에 접해 있는 경우뿐 아니라 두 부재 사이에 또 다른 부재가 존재하는 경우도 포함한다.
- [0022] 본원 명세서 전체에서, 어떤 부분이 어떤 구성 요소를 “포함”한다고 할 때, 이는 특별히 반대되는 기재가 없는 한 다른 구성 요소를 제외하는 것이 아니라 다른 구성 요소를 더 포함할 수 있는 것을 의미한다. 본원 명세

서 전체에서 사용되는 정도의 용어 “약”, “실질적으로” 등은 언급된 의미에 고유한 제조 및 물질 허용오차가 제시될 때 그 수치에서 또는 그 수치에 근접한 의미로 사용되고, 본원의 이해를 돕기 위해 정확하거나 절대적인 수치가 언급된 개시 내용을 비양심적인 침해자가 부당하게 이용하는 것을 방지하기 위해 사용된다. 본원 명세서 전체에서 사용되는 정도의 용어 “~(하는) 단계” 또는 “~의 단계”는 “~를 위한 단계”를 의미하지 않는다.

- [0023] 본원 명세서 전체에서, 마쿠시 형식의 표현에 포함된 “이들의 조합(들)”의 용어는 마쿠시 형식의 표현에 기재된 구성 요소들로 이루어진 군에서 선택되는 하나 이상의 혼합 또는 조합을 의미하는 것으로서, 상기 구성 요소들로 이루어진 군에서 선택되는 하나 이상을 포함하는 것을 의미한다.
- [0024] 본원 명세서 전체에서, “A 및/또는 B”의 기재는 “A 또는 B, 또는 A 및 B”를 의미한다.
- [0026] 이하, 첨부된 도면을 참조하여 본원의 구현예 및 실시예를 상세히 설명한다. 그러나, 본원이 이러한 구현예 및 실시예와 도면에 제한되지 않을 수 있다.
- [0028] 본원의 제 1 측면은, 금속 이중층 수산화물의 격자 내 및/또는 층간에 위치되는 방사성 동위원소를 포함하는, 방사성 동위원소-함유 금속 이중층 수산화물 혼성체를 제공한다.
- [0029] 본원의 일 구현예에 있어서, 암진단, 암치료, 또는 암진단 및 암치료로 사용되고 있는 상기 방사성 동위원소를 상기 금속 이중층 수산화물의 격자 내 및/또는 층간에 안정적으로 포함시키거나, 상기 금속 이중층 수산화물의 층간에 방사성 동위원소를 포함하는 킬레이트 또는 다원자 이온을 포함시킴으로써, 방사성 동위원소의 표지 효율을 향상시키고, 암세포에 대해 선택적으로 타겟팅(targeting)되어 암세포에 대한 집중도를 향상시키고, 암세포에 대한 세포막 투과율이 높으며 생체 친화적인 방사성 동위원소-함유 금속 이중층 수산화물 혼성체를 제공할 수 있다.
- [0030] 본원의 일 구현예에 있어서, 상기 금속 이중층 수산화물의 격자 내에 상기 방사성 동위원소를 포함하는 것일 수 있으나, 이에 제한되지 않을 수 있다.
- [0031] 본원의 일 구현예에 있어서, 상기 금속 이중층 수산화물의 층간에 위치되는 상기 방사성 동위원소는 상기 방사성 동위원소의 이온 및/또는 상기 방사성 동위원소를 포함하는 킬레이트 또는 다원자 이온을 포함하는 것일 수 있으나, 이에 제한되지 않을 수 있다.
- [0032] 본원의 일 구현예에 있어서, 상기 금속 이중층 수산화물의 격자 내에 상기 방사성 동위원소를 포함하고, 상기 금속 이중층 수산화물의 층간에 위치되는 상기 방사성 동위원소의 이온 및/또는 상기 방사성 동위원소를 포함하는 킬레이트 또는 다원자 이온을 포함하는 것일 수 있으나, 이에 제한되지 않을 수 있다. 예를 들어, 상기 금속 이중층 수산화물의 층간에 상기 방사성 동위원소는 이온 형태로 포함되거나, 상기 방사성 동위원소를 포함하는 킬레이트 또는 다원자 이온 형태로 존재할 수 있다.
- [0033] 상기 방사성 동위원소를 포함하는 다원자 이온 형태는 인산 이온, 인산수소 이온, 인산이수소 이온, 아인산 이온, 황산 이온, 황산수소 이온, 아황산 이온, 아황산수소 이온, 질산 이온, 아질산 이온, 탄산 이온, 탄산수소 이온, 수산화 이온, 염소산 이온, 과염소산 이온, 아염소산 이온, 크로뮴산 이온, 다이크로뮴산 이온, 과망가니즈산 이온, 아이오딘산 이온, 아세트산 이온, 옥살산 이온, 옥살산수소 이온, 황화수소 이온, 아암모늄 이온, 또는 시안산 이온, 시안화 이온 등을 포함할 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다.
- [0034] 도 1의 (c)를 참고하면, 상기 방사성 동위원소는 상기 금속 이중층 수산화물의 격자 내 및/또는 층간에 위치될 수 있고, 상기 방사성 동위원소를 포함하는 킬레이트는 상기 금속 이중층 수산화물의 층간에 위치될 수 있다.
- [0035] 본원의 일 구현예에 있어서, 상기 방사성 동위원소는 1 종 이상을 포함하는 것일 수 있으나, 이에 제한되지 않을 수 있다.
- [0036] 본원의 일 구현예에 있어서, 상기 금속 이중층 수산화물의 격자 내에 위치되는 방사성 동위원소와 상기 금속 이중층 수산화물의 층간에 위치되는 방사성 동위원소는 서로 동일하거나 상이한 것일 수 있으나, 이에 제한되지 않을 수 있다. 예를 들어, 상기 방사성 동위원소-함유 금속 이중층 수산화물 혼성체를 암진단용으로 사용할 경우의 상기 방사성 동위원소와 암치료용으로 사용할 경우의 상기 방사성 동위원소는 상이한 것일 수 있고, 상기 방사성 동위원소-함유 금속 이중층 수산화물 혼성체를 사용하는 목적에 따라 서로 동일하거나 상이한 1 종 이상

의 방사성 동위원소를 사용하는 것일 수 있다.

- [0037] 본원의 일 구현예에 있어서, 상기 금속 이중층 수산화물의 격자 내에 위치되는 방사성 동위원소와 상기 금속 이중층 수산화물의 층간에 위치되는 방사성 동위원소와 서로 동일하거나 상이한 것일 수 있으나, 이에 제한되지 않을 수 있다. 예를 들어, 상기 방사성 동위원소-함유 금속 이중층 수산화물 혼성체를 암진단용으로 사용할 경우의 상기 방사성 동위원소와 암치료용으로 사용할 경우의 상기 방사성 동위원소는 상이한 것일 수 있고, 상기 방사성 동위원소-함유 금속 이중층 수산화물 혼성체를 사용하는 목적에 따라 서로 동일하거나 상이한 1 종 이상의 방사성 동위원소를 사용하는 것일 수 있다.
- [0038] 예를 들어, 상기 금속 이중층 수산화물의 격자 내에 위치되는 방사성 동위원소, 상기 금속 이중층 수산화물의 층간에 위치되는 상기 방사성 동위원소의 이온, 및 상기 금속 이중층 수산화물의 층간에 위치되는 상기 방사성 동위원소를 포함하는 킬레이트 또는 다원자 이온은, 서로 동일하거나 상이한 방사성 동위원소를 포함할 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다.
- [0039] 도 1은, 방사성 동위원소-함유 금속 이중층 수산화물 혼성체의 구조를 나타낸 모식도이다.
- [0040] 도 1을 참조하면, 본원의 일 구현예에 있어서, 상기 금속 이중층 수산화물의 격자 내에 상기 방사성 동위원소를 포함하는 것일 수 있으며, 이에 대한 혼성체의 모식도를 도 1의 (a)에 나타내었다.
- [0041] 본원의 일 구현예에 있어서, 상기 금속 이중층 수산화물의 층간에 상기 방사성 동위원소 또는 상기 방사성 동위원소를 포함하는 킬레이트를 포함하는 것일 수 있으며, 이에 대한 혼성체의 모식도를 도 1의 (b)에 나타내었다.
- [0042] 본원의 일 구현예에 있어서, 상기 금속 층상 이중 수산화물은 하기 화학식 1로서 표시되는 것일 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다:
- [0043] [화학식 1]
- [0044] $[M^{2+}_{(1-x)}M^{3+}_x(OH^-)_2]^{x+}[(A^{n-})_{x/n} \cdot yH_2O]^{x-};$
- [0045] 상기 식에 있어서,
- [0046] M^{2+} 은 +2가의 금속 양이온으로서, Ni^{2+} , Mg^{2+} , Ca^{2+} , Zn^{2+} , Mn^{2+} , Co^{2+} , Fe^{2+} , Cu^{2+} , Cd^{2+} , 및 이들의 조합들로 이루어지는 군으로부터 선택되는 금속 양이온을 포함하는 것이고,
- [0047] M^{3+} 는 +3가의 금속 양이온으로서, Fe^{3+} , Al^{3+} , Cr^{3+} , Mn^{3+} , Ga^{3+} , Co^{3+} , Ni^{3+} , Sc^{3+} , La^{3+} , V^{3+} , Sb^{3+} , Y^{3+} , In^{3+} , Ti^{3+} , Y^{3+} , Gd^{3+} , Lu^{3+} 및 이들의 조합들로 이루어지는 군으로부터 선택되는 금속 양이온을 포함하는 것이고,
- [0048] A^{n-} 는 Cl^- , Br^- , 질산 이온(NO_3^-), 탄산 이온(CO_3^{2-}), 황산 이온(SO_4^{2-}), 및 이들의 조합들로 이루어지는 군으로부터 선택되는 음이온이고,
- [0049] $0 \leq x < 1$ 이고,
- [0050] n 은 1 내지 3의 정수이고,
- [0051] y 는 0.1 내지 20의 수임.
- [0052] 본원의 일 구현예에 있어서, 상기 금속 이중층 수산화물의 격자 내에 위치되는 상기 방사성 동위원소는 산소-15(Oxygen-15, ^{15}O), 칼슘-47 (Calcium-47, ^{47}Ca), 스칸듐-46 (Scandium-46, ^{46}Sc), 크로뮴-51, 57 (Chromium-51, 57, ^{51}Cr , ^{57}Cr), 코발트-57, 60 (Cobalt-57, 60, ^{57}Co , ^{60}Co), 망가니즈-54 (Manganese-54, ^{54}Mn), 철-55, 59 (Iron-55, 59, ^{55}Fe , ^{59}Fe), 니켈-63 (Nikel-63, ^{63}Ni), 구리-61, 64, 67 (copper-61, 64, 67, ^{61}Cu , ^{64}Cu , ^{67}Cu), 아연-65 (Zinc-65, ^{60}Zn), 갈륨-67, 68 (Gallium-67, 68, ^{67}Ga , ^{68}Ga), 저마늄-68 (Germanium-68, ^{68}Ge) 셀레늄-75 (Selenium-75, ^{75}Se), 루비듐-82 (Rubidium-82, ^{82}Ru), 스트론튬-82, 85, 89, 90 (Strontium-82, 85, 89, 90, ^{82}Sr , ^{85}Sr , ^{89}Sr , ^{90}Sr), 이트륨-90 (Yttrium-90, ^{90}Y), 루테튬-97, 103 (Ruthenium-97, 103, ^{97}Ru , ^{103}Ru), 몰리브데늄-99 (Molybdenum-99, ^{99}Mo), 테크네튬-99m (Technetium-99m, ^{99m}Tc), 팔라듐-103 (Palladium-103, ^{103}Pd), 인듐-111 (Indium-111, ^{111}In), 은-110m (Silver-110m, ^{110m}Ag), 카드뮴-109, 115 (Cadmium-109,

115, ¹⁰⁹Cd, ¹¹⁵Cd), 주석-117, 113 (Tin-117, 113, ¹¹⁷Sn, ¹¹³Sn), 안티몬-119 (Antimony-119, ¹¹⁹Sb), 텔루륨-118, 123 (Tellurium-118, 123, ¹¹⁸Te, ¹²³Te), 바륨-131, 140 (Barium-131, 140, ¹³¹Ba, ¹⁴⁰Ba), 란타넘-140 (Lanthanum-140, ¹⁴⁰La), 세슘-137 (Cesium-137, ¹³⁷Ce), 가돌리늄-149, 151 (Gadolinium-149, 151, ¹⁴⁹Gd, ¹⁵¹Gd), 사마륨-153 (Samarium-153, ¹⁵³Sm) 디스프로슘-159, 165 (Dysprosium-159, 165, ¹⁵⁹Dy, ¹⁶⁵Dy), 테르븀-160 (Terbium-160, ¹⁶⁰Tb), 홀뮴-166 (Holmium-166, ¹⁶⁶Ho), 어븀-169 (Erbium-169, ¹⁶⁹Er), 이터븀-169, 177 (Ytterbium-169, 177, ¹⁶⁹Yb, ¹⁶⁹Yb), 루테튬-177 (Lutetium-177, ¹⁷⁷Lu), 레늄-186, 188 (Rhenium-186, 188, ¹⁸⁶Re, ¹⁸⁸Re), 이리듐-192 (Iridium-192, ¹⁹²Ir), 금-198, 199 (Gold-198, 199, ¹⁹⁸Au, ¹⁹⁹Au), 탈륨-201, 204 (Thallium-201, 204, ²⁰¹Tl, ²⁰⁴Tl), 납-210 (Lead-210, ²¹⁰Pb), 비스무트-213 (Bismuth-213, ²¹³Bi), 아스타틴-211 (Astatine-211, ²¹¹At), 라듐-223, 224, 226 (Radium-223, 224, 226, ²²³Ra, ²²⁴Ra, ²²⁶Ra), 악티늄-225 (Actinium-225, ²²⁵Ac), 및 이들의 조합들로 이루어진 군으로부터 선택되는 것을 포함하는 것일 수 있으나, 이에 제한되지 않을 수 있다.

[0053]

본원의 일 구현예에 있어서, 상기 금속 이중층 수산화물의 층간에 위치되는 상기 방사성 동위원소는 탄소-11, 14 (Carbon-11, 14, ¹¹C, ¹⁴C), 질소-13 (Nitrogen-13, ¹³N), 산소-15 (Oxygen-15, ¹⁵O), 불소-18 (Fluorine-18, ¹⁸F), 염소-36 (Chlorine-36), 나트륨-22, 24 (Sodium-22, 24, ²²Na, ²⁴Na), 인-32, 33 (Phosphorus-32, 33, ³²P, ³³P), 황-35 (Sulphur-35, ³⁵S), 칼륨-42, 43 (Potassium-42, 43, ⁴²K, ⁴³K), 칼슘-47 (Calcium-47, ⁴⁷Ca), 스칸듐-46 (Scandium-46, ⁴⁶Sc), 크로뮴-51, 57 (Chromium-51, 57, ⁵¹Cr, ⁵⁷Cr), 코발트-57, 60 (Cobalt-57, 60, ⁵⁷Co, ⁶⁰Co), 망가니즈-54 (Manganese-54, ⁵⁴Mn), 철-55, 59 (Iron-55, 59, ⁵⁵Fe, ⁵⁹Fe), 니켈-63 (Nickel-63, ⁶³Ni), 구리-61, 64, 67 (copper-61, 64, 67, ⁶¹Cu, ⁶⁴Cu, ⁶⁷Cu), 아연-65 (Zinc-65, ⁶⁰Zn), 갈륨-67, 68 (Gallium-67, 68, ⁶⁷Ga, ⁶⁸Ga), 저마늄-68 (Germanium-68, ⁶⁸Ge) 셀레늄-75 (Selenium-75, ⁷⁵Se), 루비듐-82 (Rubidium-82, ⁸²Ru), 스트론튬-82, 85, 89, 90 (Strontium-82, 85, 89, 90, ⁸²Sr, ⁸⁵Sr, ⁸⁹Sr, ⁹⁰Sr), 이트륨-90 (Yttrium-90, ⁹⁰Y), 루테튬-97, 103 (Ruthenium-97, 103, ⁹⁷Ru, ¹⁰³Ru), 몰리브덴-99 (Molybdenum-99, ⁹⁹Mo), 테크네튬-99m (Technetium-99m, ^{99m}Tc), 팔라듐-103 (Palladium-103, ¹⁰³Pd), 인듐-111 (Indium-111, ¹¹¹In), 은-110m (Silver-110m, ^{110m}Ag), 카드뮴-109, 115 (Cadmium-109, 115, ¹⁰⁹Cd, ¹¹⁵Cd), 주석-117, 113 (Tin-117, 113, ¹¹⁷Sn, ¹¹³Sn), 안티몬-119 (Antimony-119, ¹¹⁹Sb), 텔루륨-118, 123 (Tellurium-118, 123, ¹¹⁸Te, ¹²³Te), 요오드-123, 124, 125, 129, 131 (Iodine-123, 124, 125, 129, 131, ¹²³I, ¹²⁴I, ¹²⁵I, ¹²⁹I, ¹³¹I), 바륨-131, 140 (Barium-131, 140, ¹³¹Ba, ¹⁴⁰Ba), 란타넘-140 (Lanthanum-140, ¹⁴⁰La), 세슘-137 (Cesium-137, ¹³⁷Ce), 가돌리늄-149, 151 (Gadolinium-149, 151, ¹⁴⁹Gd, ¹⁵¹Gd), 사마륨-153 (Samarium-153, ¹⁵³Sm) 디스프로슘-159, 165 (Dysprosium-159, 165, ¹⁵⁹Dy, ¹⁶⁵Dy), 테르븀-160 (Terbium-160, ¹⁶⁰Tb), 홀뮴-166 (Holmium-166, ¹⁶⁶Ho), 어븀-169 (Erbium-169, ¹⁶⁹Er), 이터븀-169, 177 (Ytterbium-169, 177, ¹⁶⁹Yb, ¹⁶⁹Yb), 루테튬-177 (Lutetium-177, ¹⁷⁷Lu), 레늄-186, 188 (Rhenium-186, 188, ¹⁸⁶Re, ¹⁸⁸Re), 이리듐-192 (Iridium-192, ¹⁹²Ir), 금-198, 199 (Gold-198, 199, ¹⁹⁸Au, ¹⁹⁹Au), 탈륨-201, 204 (Thallium-201, 204, ²⁰¹Tl, ²⁰⁴Tl), 납-210 (Lead-210, ²¹⁰Pb), 비스무트-213 (Bismuth-213, ²¹³Bi), 아스타틴-211 (Astatine-211, ²¹¹At), 라듐-223, 224, 226 (Radium-223, 224, 226, ²²³Ra, ²²⁴Ra, ²²⁶Ra), 악티늄-225 (Actinium-225, ²²⁵Ac), 및 이들의 조합들로 이루어진 군으로부터 선택되는 것을 포함하는 것일 수 있으나, 이에 제한되지 않을 수 있다.

[0054]

본원의 일 구현예에 있어서, 상기 방사성 동위원소를 포함하는 킬레이트 물질은 DOTA(1,4,7,10-tetraazacyclododecane-1,4,7,10-tetraacetic acid), DTPA(diethylenetriamine pentaacetate), NOTA(1,4,7-triazacyclononane-triacetic acid), 카르복실레이트(carboxylate) 작용기를 포함하는 킬레이트, 및 이들의 조합들로 이루어진 군으로부터 선택되는 것을 포함하는 것일 수 있으나, 이에 제한되지 않을 수 있다. 예를 들어, 상기 카르복실레이트 작용기를 포함하는 킬레이트 물질이 상기 금속 이중층 수산화물 층간에 삽입할 수

있는 확률이 높을 수 있다.

- [0055] 본원의 일 구현예에 있어서, 상기 방사성 동위원소-함유 금속 이중층 수산화물 혼성체는 나노미터 크기를 가지는 것일 수 있으나, 이에 제한되지 않을 수 있다. 예를 들어, 상기 방사성 동위원소-함유 금속 이중층 수산화물 혼성체를 체내 용으로 사용할 경우, 체내에 주입하기 위하여 나노미터 크기를 가지는 것일 수 있으나, 이에 제한되지 않을 수 있다. 또한, 예를 들어, 상기 방사성 동위원소-함유 금속 이중층 수산화물 혼성체를 체외용으로 사용할 경우, 마이크로미터 이상의 크기를 가지는 것일 수 있으나, 이에 제한되지 않을 수 있다. 예를 들어, 상기 체외 용으로 사용하는 것은 경구용(oral)으로 체내에 주입되는 경우를 포함하는 것일 수 있다.
- [0056] 본원의 일 구현예에 있어서, 상기 방사성 동위원소-함유 금속 이중층 수산화물 혼성체는, 상기 금속 이중층 수산화물의 층간에 항암 물질을 추가 포함하는 것일 수 있으나, 이에 제한되지 않을 수 있다. 예를 들어, 다른 물질의 성질들과 유사한 구간에 존재하거나, 층간에 포함할 때 서로 방해되지 않는 물질들로 2 개 이상의 항암 물질을 포함할 수 있고, 층간에 서로 교차 또는 다른 물질(예를 들어, 항암 물질 및 방사성 동위원소, 또는 상기 방사성 동위원소의 킬레이트)이 상호작용에 의해 하나의 물질처럼 층간에 삽입될 수 있으나, 이에 제한되지 않을 수 있다. 상기 항암 물질은 공지된 항암 물질이면 제한 없이 포함할 수 있고, 예를 들어, pemetrexate(PMX), methotrexate(MTX), cyclophosphamide(CPA), artesunate(AS), 및 이들의 조합들로 이루어진 군으로부터 선택되는 것을 포함하는 것일 수 있으나, 이에 제한되지 않을 수 있다.
- [0057] 본원의 일 구현예에 있어서, 상기 방사성 동위원소-함유 금속 이중층 수산화물 혼성체는 약 5 nm 내지 약 10 μ m의 크기를 가지는 것일 수 있으나, 이에 제한되지 않을 수 있다. 예를 들어, 상기 방사성 동위원소-함유 금속 이중층 수산화물 혼성체는 약 5 nm 내지 약 10 μ m, 약 5 nm 내지 1 μ m, 약 5 nm 내지 약 500 nm, 약 5 nm 내지 약 100 nm, 약 5 nm 내지 약 50 nm, 약 5 nm 내지 약 10 nm, 약 10 nm 내지 약 10 μ m, 약 50 nm 내지 약 10 μ m, 약 100 nm 내지 약 10 μ m, 약 500 nm 내지 약 10 μ m, 또는 약 1 μ m 내지 약 10 μ m의 크기를 가지는 것일 수 있으나, 이에 제한되지 않을 수 있다.
- [0058] 본원의 일 구현예에 있어서, 상기 방사성 동위원소-함유 금속 이중층 수산화물 혼성체는 암치료 및/또는 암진단이 가능한 것일 수 있으나, 이에 제한되지 않을 수 있다.
- [0059] 본원의 일 구현예에 있어서, 상기 방사성 동위원소-함유 금속 이중층 수산화물 혼성체의 상기 방사성 동위원소의 표지 효율이 약 50% 내지 약 100%인 것일 수 있다. 예를 들어, 상기 표지 효율은 약 50% 내지 약 100%, 약 50% 내지 약 90%, 약 50% 내지 약 80%, 약 50% 내지 약 70%, 약 50% 내지 약 60%, 약 60% 내지 약 100%, 약 70% 내지 약 100%, 약 75% 내지 약 100%, 약 80% 내지 약 100%, 또는 약 90% 내지 약 100%인 것일 수 있으나, 이에 제한되지 않을 수 있다.
- [0060] 본원의 일 구현예에 있어서, 상기 방사성 동위원소-함유 금속 이중층 수산화물 혼성체는 상기 방사성 동위원소가 상기 금속 이중층 수산화물의 금속 이온과 같이 안정적으로 격자 층을 구성하고 있어, 상기 금속 이중층 수산화물에 포함되어 있는 상기 방사성 동위원소의 표지 효율을 향상시킬 수 있고, 상기 금속 이중층 수산화물 격자 층에 안정적으로 존재하기 때문에 생체 내에서도 상기 방사성 동위원소가 매우 안정적으로 존재할 수 있다.
- [0061] 본원의 일 구현예에 있어서, 상기 방사성 동위원소-함유 금속 이중층 수산화물 혼성체는 세포 내 독성이 적고 생체 친화적이고, 국소 부위의 암에 대해서 방사성 동위원소를 안정적으로 전달할 수 있는 혼성체를 제공할 수 있으며, 암세포에 높은 선택성을 나타내므로 종양의 방사선 치료 및 진단에 적용할 수 있다. 예를 들어, 상기 암진단은 양전자 단층촬영(positron emission tomography, PET) 이미징 또는 단일광자 단층촬영(single photon emission computed tomography) 이미징을 이용하는 것일 수 있으나, 이에 제한되지 않을 수 있다.
- [0063] 본원의 제 2 측면은, 금속 이중층 수산화물을 형성하는 금속계 원소들을 포함하는 금속염들을 포함하는 수용액과 1 종류 이상의 방사성 동위원소를 포함하는 수용액을 혼합한 후, 상기 반응된 혼합 용액을 염기 용액에 의하여 반응시키는 단계; 및 상기 혼합 용액을 수열 합성시켜 상기 방사성 동위원소를 격자 내 및/또는 층간에 포함하는 금속 이중층 수산화물을 형성하는 단계를 포함하는, 방사성 동위원소-함유 금속 이중층 수산화물 혼성체의 제조 방법을 제공한다.
- [0064] 본원의 제 3 측면은, 금속 이중층 수산화물을 형성하는 금속계 원소들을 포함하는 금속염들을 포함하는 수용액과 1 종류 이상의 방사성 동위원소를 포함하는 수용액을 혼합한 후, 상기 혼합 용액을 염기 용액에 의하여 반응시키는 단계; 상기 반응된 혼합 용액을 수열 합성시켜 상기 방사성 동위원소를 격자 내 및/또는 층간에 포함하는 금속 이중층 수산화물을 형성하는 단계; 및 상기 형성된 방사성 동위원소를 격자 내 및/또는 층간에 포함하

는 금속 이중층 수산화물의 층간에 방사성 동위원소의 이온, 방사성 동위원소를 포함하는 킬레이트, 또는 방사성 동위원소를 포함하는 다원자 이온을 이온 교환법에 의해 삽입시키는 단계를 포함하는, 방사성 동위원소-함유 금속 이중층 수산화물 혼성체의 제조 방법을 제공한다.

- [0065] 이하, 본원의 제 2 측면 및 제 3 측면의 상기 제조 방법들에 대하여 좀더 자세히 설명하며, 본원의 제 1 측면에 대하여 기재된 내용은 모두 본원의 제 2 측면 및 제 3 측면에 적용된다.
- [0066] 본원의 일 구현예에 있어서, 상기 방사성 동위원소-함유 금속 이중층 수산화물 혼성체는, 상기 금속 이중층 수산화물을 형성하는 2가 금속 및/또는 3가 금속 원소들을 포함하는 금속염들을 포함하는 수용액과 상기 1 종 이상의 방사성 동위원소가 포함된 수용액의 혼합 용액을 염기 용액을 이용하여 적정한 후, 상온 혹은 일정 온도에서 수 분 이상 교반을 통해 혼합한 다음, 수열 합성함으로써 상기 방사성 동위원소가 상기 2가 및/또는 3가 금속 원소와 같이 격자 내 및/또는 층간에 안정적으로 위치된 금속 이중층 수산화물을 제조할 수 있다.
- [0067] 본원의 일 구현예에 있어서, 상기 방사성 동위원소-함유 금속 이중층 수산화물 혼성체는, 상기 금속 이중층 수산화물을 형성하는 2가 금속 및/또는 3가 금속 원소들을 포함하는 금속염을 포함하는 수용액과 상기 1 종 이상의 방사성 동위원소가 포함된 수용액의 혼합 용액을 염기 용액을 이용하여 적정한 후, 상온 혹은 일정 온도에서 수 분 이상 교반을 통해 혼합한 다음, 수열 합성함으로써 상기 방사성 동위원소가 상기 2가 및/또는 3가 금속 원소와 같이 격자 내 및/또는 층간에 안정적으로 구성된 금속 이중층 수산화물을 제조한 후, 조절된 pH 범위 내에서 이온 교환법에 의해 방사성 동위원소의 이온 또는 방사성 동위원소를 포함하는 킬레이트 또는 다원자 이온을 상기 금속 이중층 수산화물의 층간에 삽입시킴으로써 제조될 수 있다.
- [0068] 본원의 일 구현예에 있어서, 상기 금속 이중층 수산화물의 격자 내에 상기 방사성 동위원소를 포함하는 것일 수 있으나, 이에 제한되지 않을 수 있다.
- [0069] 본원의 일 구현예에 있어서, 상기 금속 이중층 수산화물의 층간에 위치되는 상기 방사성 동위원소는 상기 방사성 동위원소의 이온 및/또는 상기 방사성 동위원소를 포함하는 킬레이트 또는 다원자 이온을 포함하는 것일 수 있으나, 이에 제한되지 않을 수 있다.
- [0070] 본원의 일 구현예에 있어서, 상기 금속 이중층 수산화물의 격자 내에 상기 방사성 동위원소를 포함하고, 상기 금속 이중층 수산화물의 층간에 위치되는 상기 방사성 동위원소의 이온 및/또는 상기 방사성 동위원소를 포함하는 킬레이트 또는 다원자 이온을 포함하는 것일 수 있으나, 이에 제한되지 않을 수 있다. 예를 들어, 상기 금속 이중층 수산화물의 층간에 상기 방사성 동위원소는 양이온 또는 음이온 형태로 포함되거나, 상기 방사성 동위원소를 포함하는 킬레이트 또는 다원자 이온 형태로 존재할 수 있다.
- [0071] 상기 방사성 동위원소를 포함하는 다원자 이온 형태는 인산 이온, 인산수소 이온, 인산이수소 이온, 아인산 이온, 황산 이온, 황산수소 이온, 아황산 이온, 아황산수소 이온, 질산 이온, 아질산 이온, 탄산 이온, 탄산수소 이온, 수산화 이온, 염소산 이온, 과염소산 이온, 아염소산 이온, 크로뮴산 이온, 다이크로뮴산 이온, 과망가니즈산 이온, 아이오딘산 이온, 아세트산 이온, 옥살산 이온, 옥살산수소 이온, 황화수소 이온, 아암모늄 이온, 시안산 이온, 또는 시안화 이온 등을 포함할 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다.
- [0072] 본원의 일 구현예에 있어서, 상기 혼합 용액을 염기 용액에 의하여 반응시키는 단계는 약 5 분 이상 수행되는 것일 수 있으나, 이에 제한되지 않을 수 있다. 예를 들어, 상기 혼합 용액을 염기 용액에 의하여 반응시키는 단계는 약 5 분 내지 약 24 시간, 약 5 분 내지 약 12 시간, 약 5 분 내지 약 6 시간, 약 5 분 내지 약 1 시간, 약 5 분 내지 약 30 분, 약 5 분 내지 약 10 분, 약 10 분 내지 약 24 시간, 약 30 분 내지 약 24 시간, 약 1 시간 내지 약 24 시간, 약 6 시간 내지 약 24 시간, 또는 약 12 시간 내지 약 24 시간 동안 수행되는 것일 수 있으나, 이에 제한되지 않을 수 있다. 상기 반응은 약 5 분 이상 충분히 반응시킴으로써, 상기 방사성 동위원소가 모두 상기 금속 이중층 수산화물을 구성하므로 미반응으로 인해 제거되는 방사성 동위원소가 감소될 수 있고, 이에 따라 상기 방사성 동위원소의 표지 효율도 향상시킬 수 있다.
- [0073] 본원의 일 구현예에 있어서, 상기 방사성 동위원소는 1 종 이상을 포함하는 것일 수 있으나, 이에 제한되지 않을 수 있다.
- [0074] 본원의 일 구현예에 있어서, 상기 금속 이중층 수산화물의 격자 내에 위치되는 방사성 동위원소와 상기 금속 이중층 수산화물의 층간에 위치되는 방사성 동위원소는 서로 동일하거나 상이한 것일 수 있으나, 이에 제한되지 않을 수 있다. 예를 들어, 상기 방사성 동위원소-함유 금속 이중층 수산화물 혼성체를 암진단용으로 사용할 경우의 상기 방사성 동위원소와 암치료용으로 사용할 경우의 상기 방사성 동위원소는 상이한 것일 수 있고, 상기 방사성 동위원소-함유 금속 이중층 수산화물 혼성체를 사용하는 목적에 따라 서로 동일하거나 상이한 1 종 이상

의 방사성 동위원소를 사용하는 것일 수 있다.

- [0075] 본원의 일 구현예에 있어서, 상기 금속 이중층 수산화물의 격자 내에 위치되는 방사성 동위원소와 상기 금속 이중층 수산화물의 층간에 위치되는 방사성 동위원소와 서로 동일하거나 상이한 것일 수 있으나, 이에 제한되지 않을 수 있다. 예를 들어, 상기 방사성 동위원소-함유 금속 이중층 수산화물 혼성체를 암진단용으로 사용할 경우의 상기 방사성 동위원소와 암치료용으로 사용할 경우의 상기 방사성 동위원소는 상이한 것일 수 있고, 상기 방사성 동위원소-함유 금속 이중층 수산화물 혼성체를 사용하는 목적에 따라 서로 동일하거나 상이한 1 종 이상의 방사성 동위원소를 사용하는 것일 수 있다.
- [0076] 예를 들어, 상기 금속 이중층 수산화물의 격자 내에 위치되는 방사성 동위원소, 상기 금속 이중층 수산화물의 층간에 위치되는 상기 방사성 동위원소의 이온과 상기 금속 이중층 수산화물의 층간에 위치되는 상기 방사성 동위원소를 포함하는 킬레이트 또는 다원자 이온은 서로 동일하거나 상이한 방사성 동위원소를 포함할 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다.
- [0077] 본원의 일 구현예에 있어서, 상기 금속 층상 이중 수산화물은 하기 화학식 1로서 표시되는 것일 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다:
- [0078] [화학식 1]
- [0079] $[M_{(1-x)}^{2+}M_x^{3+}(OH)_2]^{x+}[(A^{n-})_{x/n} \cdot yH_2O]^{x-};$
- [0080] 상기 식에 있어서,
- [0081] M^{2+} 은 +2가의 금속 양이온으로서, Ni^{2+} , Mg^{2+} , Ca^{2+} , Zn^{2+} , Mn^{2+} , Co^{2+} , Fe^{2+} , Cu^{2+} , Cd^{2+} , 및 이들의 조합들로 이루어지는 군으로부터 선택되는 금속 양이온을 포함하는 것이고,
- [0082] M^{3+} 는 +3가의 금속 양이온으로서, Fe^{3+} , Al^{3+} , Cr^{3+} , Mn^{3+} , Ga^{3+} , Co^{3+} , Ni^{3+} , Sc^{3+} , La^{3+} , V^{3+} , Sb^{3+} , Y^{3+} , In^{3+} , Ti^{3+} , Y^{3+} , Gd^{3+} , Lu^{3+} 및 이들의 조합들로 이루어지는 군으로부터 선택되는 금속 양이온을 포함하는 것이고,
- [0083] A^{n-} 는 Cl^- , Br^- , 질산 이온(NO_3^-), 탄산 이온(CO_3^{2-}), 황산 이온(SO_4^{2-}), 및 이들의 조합들로 이루어지는 군으로부터 선택되는 음이온이고,
- [0084] $0 \leq x < 1$ 이고,
- [0085] n 은 1 내지 3의 정수이고,
- [0086] y 는 0.1 내지 20의 수임.
- [0087] 본원의 일 구현예에 있어서, 상기 금속 이중층 수산화물의 격자 내에 위치되는 상기 방사성 동위원소는 칼슘-47 (Calcium-47, ^{47}Ca), 스칸듐-46 (Scandium-46, ^{46}Sc), 크로뮴-51, 57 (Chromium-51, 57, ^{51}Cr , ^{57}Cr), 코발트-57, 60 (Cobalt-57, 60, ^{57}Co , ^{60}Co), 망가니즈-54 (Manganese-54, ^{54}Mn), 철-55, 59 (Iron-55, 59, ^{55}Fe , ^{59}Fe), 니켈-63 (Nickel-63, ^{63}Ni), 구리-61, 64, 67 (copper-61, 64, 67, ^{61}Cu , ^{64}Cu , ^{67}Cu), 아연-65 (Zinc-65, ^{60}Zn), 갈륨-67, 68 (Gallium-67, 68, ^{67}Ga , ^{68}Ga), 저마늄-68 (Germanium-68, ^{68}Ge), 셀레늄-75 (Selenium-75, ^{75}Se), 루비듐-82 (Rubidium-82, ^{82}Rb), 스트론튬-82, 85, 89, 90 (Strontium-82, 85, 89, 90, ^{82}Sr , ^{85}Sr , ^{89}Sr , ^{90}Sr), 이트륨-90 (Yttrium-90, ^{90}Y), 루테튬-97, 103 (Ruthenium-97, 103, ^{97}Ru , ^{103}Ru), 몰리브덴-99 (Molybdenum-99, ^{99}Mo), 테크네튬-99m (Technetium-99m, ^{99m}Tc), 팔라듐-103 (Palladium-103, ^{103}Pd), 인듐-111 (Indium-111, ^{111}In), 은-110m (Silver-110m, ^{110m}Ag), 카드뮴-109, 115 (Cadmium-109, 115, ^{109}Cd , ^{115}Cd), 주석-117, 113 (Tin-117, 113, ^{117}Sn , ^{113}Sn), 안티몬-119 (Antimony-119, ^{119}Sb), 텔루륨-118, 123 (Tellurium-118, 123, ^{118}Te , ^{123}Te), 바륨-131, 140 (Barium-131, 140, ^{131}Ba , ^{140}Ba), 란타넘-140 (Lanthanum-140, ^{140}La), 세슘-137 (Cesium-137, ^{137}Cs), 가돌리늄-149, 151 (Gadolinium-149, 151, ^{149}Gd , ^{151}Gd), 사마륨-153 (Samarium-153, ^{153}Sm) 디스프로슘-159, 165 (Dysprosium-159, 165, ^{159}Dy , ^{165}Dy), 테르븀-160 (Terbium-160, ^{160}Tb), 홀뮴-166 (Holmium-166, ^{166}Ho).

166, ¹⁶⁶Ho), 어븀-169 (Erbium-169, ¹⁶⁹Er), 이터븀-169, 177 (Ytterbium-169, 177, ¹⁶⁹Yb, ¹⁶⁹Yb), 루테튬-177 (Lutetium-177, ¹⁷⁷Lu), 레늄-186, 188 (Rhenium-186, 188, ¹⁸⁶Re, ¹⁸⁸Re), 이리듐-192 (Iridium-192, ¹⁹²Ir), 금-198, 199 (Gold-198, 199, ¹⁹⁸Au, ¹⁹⁹Au), 탈륨-201, 204 (Thallium-201, 204, ²⁰¹Tl, ²⁰⁴Tl), 납-210 (Lead-210, ²¹⁰Pb), 비스무트-213 (Bismuth-213, ²¹³Bi), 아스타틴-211 (Astatine-211, ²¹¹At), 라듐-223, 224, 226 (Radium-223, 224, 226, ²²³Ra, ²²⁴Ra, ²²⁶Ra), 악티늄-225 (Actinium-225, ²²⁵Ac), 및 이들의 조합들로 이루어진 군으로부터 선택되는 것을 포함하는 것일 수 있으나, 이에 제한되지 않을 수 있다.

[0088]

본원의 일 구현예에 있어서, 상기 금속 이중충 수산화물의 층간에 위치되는 상기 방사성 동위원소는 탄소-11, 14 (Carbon-11, 14, ¹¹C, ¹⁴C), 질소-13 (Nitrogen-13, ¹³N), 산소-15 (Oxygen-15, ¹⁵O), 불소-18 (Fluorine-18, ¹⁸F), 염소-36 (Chlorine-36), 나트륨-22, 24 (Sodium-22, 24, ²²Na, ²⁴Na), 인-32, 33 (Phosphorus-32, 33, ³²P, ³³P), 황-35 (Sulphur-35, ³⁵S), 칼륨-42, 43 (Potassium-42, 43, ⁴²K, ⁴³K), 칼슘-47 (Calcium-47, ⁴⁷Ca), 스칸듐-46 (Scandium-46, ⁴⁶Sc), 크로뮴-51, 57 (Chromium-51, 57, ⁵¹Cr, ⁵⁷Cr), 코발트-57, 60 (Cobalt-57, 60, ⁵⁷Co, ⁶⁰Co), 망가니즈-54 (Manganese-54, ⁵⁴Mn), 철-55, 59 (Iron-55, 59, ⁵⁵Fe, ⁵⁹Fe), 니켈-63 (Nickel-63, ⁶³Ni), 구리-61, 64, 67 (copper-61, 64, 67, ⁶¹Cu, ⁶⁴Cu, ⁶⁷Cu), 아연-65 (Zinc-65, ⁶⁵Zn), 갈륨-67, 68 (Gallium-67, 68, ⁶⁷Ga, ⁶⁸Ga), 저마늄-68 (Germanium-68, ⁶⁸Ge), 셀레늄-75 (Selenium-75, ⁷⁵Se), 루비듐-82 (Rubidium-82, ⁸²Rb), 스트론튬-82, 85, 89, 90 (Strontium-82, 85, 89, 90, ⁸²Sr, ⁸⁵Sr, ⁸⁹Sr, ⁹⁰Sr), 이트륨-90 (Yttrium-90, ⁹⁰Y), 루테튬-97, 103 (Ruthenium-97, 103, ⁹⁷Ru, ¹⁰³Ru), 몰리브덴-99 (Molybdenum-99, ⁹⁹Mo), 테크네튬-99m (Technetium-99m, ^{99m}Tc), 팔라듐-103 (Palladium-103, ¹⁰³Pd), 인듐-111 (Indium-111, ¹¹¹In), 은-110m (Silver-110m, ^{110m}Ag), 카드뮴-109, 115 (Cadmium-109, 115, ¹⁰⁹Cd, ¹¹⁵Cd), 주석-117, 113 (Tin-117, 113, ¹¹⁷Sn, ¹¹³Sn), 안티몬-119 (Antimony-119, ¹¹⁹Sb), 텔루륨-118, 123 (Tellurium-118, 123, ¹¹⁸Te, ¹²³Te), 요오드-123, 124, 125, 129, 131 (Iodine-123, 124, 125, 129, 131, ¹²³I, ¹²⁴I, ¹²⁵I, ¹²⁹I, ¹³¹I), 바륨-131, 140 (Barium-131, 140, ¹³¹Ba, ¹⁴⁰Ba), 란타넘-140 (Lanthanum-140, ¹⁴⁰La), 세슘-137 (Cesium-137, ¹³⁷Cs), 가돌리늄-149, 151 (Gadolinium-149, 151, ¹⁴⁹Gd, ¹⁵¹Gd), 사마륨-153 (Samarium-153, ¹⁵³Sm), 디스프로슘-159, 165 (Dysprosium-159, 165, ¹⁵⁹Dy, ¹⁶⁵Dy), 테르븀-160 (Terbium-160, ¹⁶⁰Tb), 홀미늄-166 (Holmium-166, ¹⁶⁶Ho), 어븀-169 (Erbium-169, ¹⁶⁹Er), 이터븀-169, 177 (Ytterbium-169, 177, ¹⁶⁹Yb, ¹⁶⁹Yb), 루테튬-177 (Lutetium-177, ¹⁷⁷Lu), 레늄-186, 188 (Rhenium-186, 188, ¹⁸⁶Re, ¹⁸⁸Re), 이리듐-192 (Iridium-192, ¹⁹²Ir), 금-198, 199 (Gold-198, 199, ¹⁹⁸Au, ¹⁹⁹Au), 탈륨-201, 204 (Thallium-201, 204, ²⁰¹Tl, ²⁰⁴Tl), 납-210 (Lead-210, ²¹⁰Pb), 비스무트-213 (Bismuth-213, ²¹³Bi), 아스타틴-211 (Astatine-211, ²¹¹At), 라듐-223, 224, 226 (Radium-223, 224, 226, ²²³Ra, ²²⁴Ra, ²²⁶Ra), 악티늄-225 (Actinium-225, ²²⁵Ac), 및 이들의 조합들로 이루어진 군으로부터 선택되는 것을 포함하는 것일 수 있으나, 이에 제한되지 않을 수 있다.

[0089]

본원의 일 구현예에 있어서, 상기 방사성 동위원소를 포함하는 킬레이트 물질은 DOTA(1,4,7,10-tetraazacyclododecane-1,4,7,10-tetraacetic acid), DTPA(diethylenetriamine pentaacetate), NOTA(1,4,7-triazacyclononane-triacetic acid), 카르복실레이트(carboxylate) 작용기를 포함하는 킬레이트, 및 이들의 조합들로 이루어진 군으로부터 선택되는 것을 포함하는 것일 수 있으나, 이에 제한되지 않을 수 있다. 예를 들어, 상기 카르복실레이트 작용기를 포함하는 킬레이트 물질이 상기 금속 이중충 수산화물 층간에 삽입할 수 있는 확률이 높을 수 있다.

[0090]

본원의 일 구현예에 있어서, 상기 이온 교환법은 약 pH 5 내지 약 pH 10에서 수행되는 것일 수 있으나, 이에 제한되지 않을 수 있다. 예를 들어, 상기 이온 교환법은 약 pH 5 내지 약 pH 10, 약 pH 5 내지 약 pH 9, 약 pH 5 내지 약 pH 8, 약 pH 5 내지 약 pH 7, 약 pH 5 내지 약 pH 6, 약 pH 6 내지 약 pH 10, 약 pH 7 내지 약 pH 10, 약 pH 8 내지 약 pH 10, 또는 약 pH 9 내지 약 pH 10에서 수행되는 것일 수 있으나, 이에 제한되지 않을 수 있다.

- [0091] 본원의 일 구현예에 있어서, 상기 방사성 동위원소-함유 금속 이중층 수산화물 혼성체는 나노미터 크기를 가지는 것일 수 있으나, 이에 제한되지 않을 수 있다. 예를 들어, 상기 방사성 동위원소-함유 금속 이중층 수산화물 혼성체를 체내 용으로 사용할 경우, 체내에 주입하기 위하여 나노미터 크기를 가지는 것일 수 있으나, 이에 제한되지 않을 수 있다. 또한, 예를 들어, 상기 방사성 동위원소-함유 금속 이중층 수산화물 혼성체를 체외용으로 사용할 경우, 마이크로미터 이상의 크기를 가지는 것일 수 있으나, 이에 제한되지 않을 수 있다. 예를 들어, 상기 체외용으로 사용하는 것은 경구용(oral)으로 체내에 주입되는 경우를 포함하는 것일 수 있다.
- [0092] 본원의 일 구현예에 있어서, 상기 방사성 동위원소-함유 금속 이중층 수산화물 혼성체는, 상기 금속 이중층 수산화물의 층간에 항암 물질을 추가 포함하는 것일 수 있으나, 이에 제한되지 않을 수 있다. 예를 들어, 다른 물질의 성질들과 유사한 구간에 존재하거나, 층간에 포함할 때 서로 방해되지 않는 물질들로 2 개 이상의 항암 물질을 포함할 수 있고, 층간에 서로 교차 또는 다른 물질(예를 들어, 항암 물질 및 방사성 동위원소, 또는 상기 방사성 동위원소의 킬레이트)이 상호작용에 의해 하나의 물질처럼 층간에 삽입될 수 있으나, 이에 제한되지 않을 수 있다. 상기 항암 물질은 공지된 항암 물질이면 제한 없이 포함할 수 있고, 예를 들어, pemetrexate(PMX), methotrexate(MTX), cyclophosphamide(CPA), artesunate(AS), 및 이들의 조합들로 이루어진 군으로부터 선택되는 것을 포함하는 것일 수 있으나, 이에 제한되지 않을 수 있다.
- [0093] 본원의 일 구현예에 있어서, 상기 염기 용액은 수산화나트륨(NaOH), 수산화칼륨(KOH), 탄산나트륨(Na_2CO_3), 탄산수소나트륨(NaHCO_3), 및 이들의 조합들로 이루어진 군으로부터 선택되는 것을 포함하는 것일 수 있으나, 이에 제한되지 않을 수 있다.
- [0094] 본원의 일 구현예에 있어서, 상기 수열 합성은 약 40℃ 내지 약 200℃의 온도 범위에서 수행되는 것일 수 있으나, 이에 제한되지 않을 수 있다. 예를 들어, 상기 수열 합성은 약 40℃ 내지 약 200℃, 약 40℃ 내지 약 150℃, 약 40℃ 내지 약 120℃, 약 40℃ 내지 약 100℃, 약 40℃ 내지 약 80℃, 약 40℃ 내지 약 60℃, 약 60℃ 내지 약 200℃, 약 80℃ 내지 약 200℃, 약 100℃ 내지 약 200℃, 약 120℃ 내지 약 200℃, 또는 약 150℃ 내지 약 200℃의 온도 범위에서 수행되는 것일 수 있으나, 이에 제한되지 않을 수 있다.
- [0095] 본원의 일 구현예에 있어서, 상기 방사성 동위원소-함유 금속 이중층 수산화물 혼성체의 상기 방사성 동위원소의 표지 효율이 약 50% 내지 약 100%인 것일 수 있다. 예를 들어, 상기 표지 효율은 약 50% 내지 약 100%, 약 50% 내지 약 90%, 약 50% 내지 약 80%, 약 50% 내지 약 70%, 약 50% 내지 약 60%, 약 60% 내지 약 100%, 약 70% 내지 약 100%, 약 80% 내지 약 100%, 또는 약 90% 내지 약 100%인 것일 수 있으나, 이에 제한되지 않을 수 있다.
- [0096] 본원의 일 구현예에 있어서, 상기 방사성 동위원소-함유 금속 이중층 수산화물 혼성체는 상기 방사성 동위원소가 상기 금속 이중층 수산화물의 금속 이온과 같이 안정적으로 격자 층을 구성하고 있어, 상기 금속 이중층 수산화물에 포함되어 있는 상기 방사성 동위원소의 표지 효율을 향상시킬 수 있고, 상기 금속 이중층 수산화물 격자 층에 안정적으로 존재하기 때문에 생체 내에서도 상기 방사성 동위원소가 매우 안정적으로 존재할 수 있다.
- [0097] 본원의 일 구현예에 있어서, 상기 방사성 동위원소-함유 금속 이중층 수산화물 혼성체는 세포 내 독성이 적고 생체 친화적이고, 국소 부위의 암에 대해서 방사성 동위원소를 안정적으로 전달할 수 있는 혼성체를 제공할 수 있으며, 암세포에 높은 선택성을 나타내므로 종양의 방사선 치료 및 진단에 적용할 수 있다. 예를 들어, 상기 암진단은 양전자 단층촬영(positron emission tomography, PET) 이미징 또는 단일광자 단층촬영(single photon emission computed tomography) 이미징을 이용하는 것일 수 있으나, 이에 제한되지 않을 수 있다.
- [0099] 이하, 본원의 실시예를 상세히 설명한다. 그러나, 본원이 이에 제한되지 않을 수 있다.

[실시예]

<비교예 1: 비방사성 동위원소, 구리가 격자 내에 담지된 금속 이중층 수산화물 혼성체의 합성>

[0103] 비방사성 동위원소인 구리를 격자 내에 안정적으로 포함하는 금속 이중층 수산화물 혼성체는 다음과 같이 합성하였다.

[0104] 마그네슘과 알루미늄의 질산염, 그리고 비방사성 동위원소 중을 가지는 구리 질산염의 비율은 2 : 1-x : x 기준으로 하였으며, x가 0.01의 비율로 조절된 혼합제를 증류수에 녹이고, 0.2 M 탄산나트륨과 0.5 M의 수산화나트

를 혼합 용액으로 적정하였다. pH가 10.0이 될 때까지 적정한 후 상온에서 10 분 동안 교반하였고, 그 혼합 용액을 100℃에서 3 시간 수열 합성 반응시켰다. 반응 결과로 수득된 마그네슘 알루미늄 구리 금속 이중층 수산화물의 생체 내 분산도를 향상시키기 위해서 Bovine serum albumin (BSA)가 포함되어 있는 용액과 반응하여 표면에 BSA가 흡착된 금속 이중층 수산화물을 수득하였다. 대조군으로 마그네슘과 알루미늄의 질산염의 비율이 2 : 0.99인 혼합제를 증류수에 녹이고, 0.2 M 탄산나트륨과 0.5 M의 수산화나트륨 혼합 용액으로 적정하였다. pH가 10.0이 될 때까지 적정한 후 상온에서 20 분 동안 교반하였고, 그 혼합 용액을 100℃ 온도에서 12 시간 수열 합성 반응시켰다. 상기 수득된 마그네슘 알루미늄 금속 이중층 수산화물이 분산되어 있는 용액에 지방산성 동위원소인 구리가 알루미늄 대비 0.01 비율로 들어있는 아세트산 나트륨 완충 용액 (sodium acetate buffer solution)과 혼합하여, 그 혼합 용액을 37℃에서 3 시간 교반 반응시켰다. 또 다른 대조군으로 마그네슘과 알루미늄의 질산염의 비율이 2 : 0.99인 혼합제를 증류수에 녹이고, 0.2 M 탄산나트륨과 0.5 M의 수산화나트륨 혼합 용액으로 적정하였다. pH가 10.0이 될 때까지 적정한 후 상온에서 30분 동안 교반하였고, 그 혼합 용액을 100℃ 온도에서 12 시간 수열 합성 반응하여 수득된 마그네슘 알루미늄 금속 이중층 수산화물이 들어있는 용액에 bovin serum albumin(BSA)가 포함되어 있는 용액과 반응하여 표면에 BSA가 흡착된 금속 이중층 수산화물을 얻었다. 이렇게 수득된 BSA가 흡착된 금속 이중층 수산화물이 있는 용액과 지방산성 동위원소인 구리가 알루미늄 대비 0.01 비율로 들어있는 아세트산 나트륨 완충 용액(sodium acetate buffer solution)과 혼합하여, 그 혼합 용액을 37℃에서 3 시간 동안 교반시켜 제조하였다.

[0106] <실시예 1: 암진단이 가능한 방사성 동위원소, 구리-64가 격자 내에 담지된 금속 이중층 수산화물 혼성체의 합성>

[0107] 도 2는, 방사성 동위원소 구리-64를 격자 내에 안정적으로 포함하는 금속 이중층 수산화물 혼성체의 제조 과정을 나타낸 것이다.

[0108] 도 2를 참조하면, 마그네슘과 알루미늄의 질산염, 그리고 방사성 동위원소 구리-64 종을 가지는 용액의 비율은 2 : 1 : x 기준으로 하였으며, x의 비율은 방사성 동위원소 특성상 농도를 지정할 수 없어 임의 설정되었으나, 방사선 양을 의미하는 단위에서 mCi 단위로 실험에 필요한 구리-64의 방사선 양만큼의 비율로 조절하였다. 마그네슘과 알루미늄의 질산염의 혼합제를 증류수에 녹이고, 구리-64가 포함되어 있는 0.1 M 농도의 염산 용액과 혼합한 후에, 0.2 M의 탄산나트륨과 0.5 M의 수산화나트륨 혼합 용액으로 적정하였다. pH가 10.0이 될 때까지 적정한 후 상온에서 10 분 동안 교반하였고, 그 혼합 용액을 100℃ 온도에서 3 시간 동안 수열 합성 반응시켰다. 반응 결과로 수득된 마그네슘 알루미늄 구리-64 금속 이중층 수산화물의 생체 내 분산도를 향상시키기 위해서 bovin serum albumin(BSA)가 포함되어 있는 용액과 반응하여 표면에 BSA가 흡착된 금속 이중층 수산화물을 수득하였다. 대조군으로 마그네슘과 알루미늄의 질산염의 비율이 2 : 1 인 혼합제를 증류수에 녹이고, 0.2 M 탄산나트륨과 0.5 M의 수산화나트륨 혼합 용액으로 적정하였다. pH가 10.0이 될 때까지 적정한 후 상온에서 30 분 동안 교반하였고, 그 혼합 용액을 100℃ 온도에서 12 시간 수열 합성 반응시켰다. 상기 수득된 마그네슘 알루미늄 금속 이중층 수산화물이 분산되어 있는 용액에 실험에 필요한 방사선 양만큼의 방사성 동위원소인 구리-64가 들어있는 아세트산 나트륨 완충 용액(sodium acetate buffer solution)과 혼합하여, 그 혼합 용액을 37℃ 온도에서 3 시간 교반 반응시켰다. 또 다른 대조군으로 마그네슘과 알루미늄의 질산염의 비율이 2 : 1 인 혼합제를 증류수에 녹이고, 0.2 M 탄산나트륨과 0.5 M의 수산화나트륨 혼합 용액으로 적정하였다. pH가 10.0이 될 때까지 적정한 후 상온에서 30 분 동안 교반하였고, 그 혼합 용액을 100℃에서 12 시간 수열 합성 반응하여 수득된 마그네슘 알루미늄 금속 이중층 수산화물이 들어있는 용액에 bovin serum albumin(BSA)가 포함되어 있는 용액과 반응하여 표면에 BSA가 흡착된 금속 이중층 수산화물을 얻었다. 이렇게 수득된 BSA가 흡착된 금속 이중층 수산화물이 있는 용액과 방사성 동위원소인 구리-64가 들어있는 아세트산 나트륨 완충 용액(sodium acetate buffer solution)과 혼합하여, 그 혼합 용액을 37℃에서 3 시간 동안 교반하여 반응시켰다.

[0110] <실험예 1-1: X-선 회절 분석>

[0111] 상기 비교예 1에서 수득된 마그네슘 알루미늄 구리 금속 이중층 수산화물들의 X-선 회절 분석(Rigaku D/MAX RINT 2200-Ultima, Japan)을 수행하였으며, 그 결과를 도 3에 나타내었다. 구리를 포함하는 금속 이중층 수산화물은 별도의 불순물 피크(peak)없이 구리 원소가 금속 이중층 수산화물 내에 잘 형성되었음을 확인할 수 있었다. 표면에 BSA를 코팅한 경우에도 변형 없이 금속 이중층 수산화물의 구조를 유지하는 것을 확인할 수

있었다.

[0113] <실험예 1-2: 주사 전자 현미경(SEM) 분석>

[0114] 상기 비교예 1에서 수득된 마그네슘 알루미늄 구리 금속 이중층 수산화물들의 입도 크기 및 형상을 주사 전자 현미경(SEM, JEOL JSM-6700F)을 이용하여 분석하였고, 그 이미지를 도 4에 나타내었다. 구리를 포함하는 금속 이중층 수산화물은 10 nm 내지 20 nm의 두께와 70 nm 내지 80 nm 크기의 판상형 구조를 가지는 것을 확인할 수 있었다. 또한, BSA를 코팅한 경우에도 변형 없이 금속 이중층 수산화물의 구조를 유지하는 것을 확인할 수 있었다.

[0116] <실험예 1-3: 세포 독성 실험>

[0117] 상기 비교예 1에서 수득된 비방사성 동위원소인 구리를 포함하는 금속 이중층 수산화물에 대한 세포 독성 실험 결과를 도 5에 나타내었다. 세포 독성은 MDA-MB-231 (human breast cancer cell line) 세포를 12 시간 동안 incubate 한 후, 구리를 포함하는 금속 이중층 수산화물과 BSA로 코팅한 금속 이중층 수산화물의 농도를 달리하여 처리하고 24 시간, 48 시간 뒤의 세포 독성을 확인하였다. 그 결과, 구리를 포함하는 금속 이중층 수산화물과 수산화물과 BSA로 코팅한 금속 이중층 수산화물 모두 50 µg/mL 농도 이하에서 90% 이상의 세포 생존율(cell viability)을 보였고, 50 µg/mL 농도 이상 농도인 62.5 µg/mL 농도에서 세포 생존율이 80% 수준으로 다소 떨어졌으나, BSA를 코팅한 금속 이중층 수산화물을 24 시간 동안 처리하였을 때는 90% 이상의 세포 생존율을 보이는 것을 확인할 수 있었다. 결과적으로 실시예로 준비된 금속 이중층 수산화물은 낮은 세포 독성을 보이는 것을 알 수 있었고, BSA 코팅으로 세포 생존율에 개선이 가능함을 확인하였다.

[0119] <실험예 1-4: 방사성동위원소의 표지 효율 분석>

[0120] 상기 실시예 1에서 수득된 방사성 동위원소 구리-64를 포함하는 마그네슘 알루미늄 금속 이중층 수산화물들의 구리-64의 표지 효율을 도 6와 도 7에 나타내었다. 이때, 표지 효율은 금속 이중층 수산화물이 분산되어 있는 용액을 Amicon® Ultra Centrifugal Filters (filter pore=10K)을 이용하여 13,000 rpm으로 20 분 동안 원심분리하여, 침전물(precipitation)과 상등액(supernatant)을 분리하고, 각각의 방사능(radioactivity)을 측정하여 '침전물의 방사능/(침전물의 방사능 + 상등액의 방사능) × 100' 식을 이용하여 산출하였다. 도 6에서 방사성 동위원소 구리-64의 양의 따라서 금속 이중층 수산화물에 표지되는 정도를 확인한 결과로, 구리-64 양이 증가하여도 99% 이상의 높은 표지 효율을 가지는 것을 확인하였다. 상기 실시예 2에서 수득된 구리-64를 포함하는 금속 이중층 수산화물들과 BSA를 코팅한 금속 이중층 수산화물들의 표지 효율을 확인하여 도 7에 나타내었다. 그 결과, 본 발명에서 제시한 방법으로 제조된 구리-64를 포함하는 금속 이중층 수산화물과 BSA를 코팅한 금속 이중층 수산화물의 표지 효율을 99% 이상으로 매우 높은 표지 효율을 가짐을 확인할 수 있었다, 금속 이중층 수산화물을 먼저 제조한 후에 구리-64를 포함시키는 방법으로 제조된 물질은 64.4%으로 본 발명에 따라 제조된 물질보다 30% 이상 낮은 효율을 보였다.

[0121] 또한, 박층크로마토그래피(thin layer chromatography, TLC)를 이용한 크로마토그래프 기법을 이용하여, 각각의 금속 이중층 수산화물의 표지 효율을 평가한 결과를 도 8에 나타내었다. 1.5 cm (가로) × 12 cm (세로) 크기의 ITLC 판에 상기 실시예 2에서 얻어지 금속 이중층 수산화물 현탁액을 세로 높이의 1 cm 지점이 되는 부분에 1 µL를 떨어뜨리고, ITLC 판은 이동상으로 준비한 20 mM 시트르산 나트륨(sodium citrate)/50 mM EDTA (pH 5) 용액에 세로 높이의 0.5 cm만 잠기도록 넣어준다. 이동상이 ITLC 판을 따라 세로 높이의 11 cm 이상 올라왔을 때 꺼내어, 금속 이중층 수산화물에서 탈락된 프리 구리-64를 측정하였다. 용액 중에 녹아있는 프리 구리-64의 경우, 도 8의 (e)와 같이, 10 cm (ITLC 판의 세로 높이 11 cm 지점)되는 지점에서 방사능 피크(radioactivity peak)가 보여진다. 방사성 동위원소 구리-64를 포함하는 금속 이중층 수산화물과 이를 BSA를 코팅한 금속 이중층 수산화물의 TLC 결과는, 도 8의 (a) 및 (b)에 나타낸 바와 같이, 이동상에 의해 구리-64가 탈착되는 현상 없이 0 cm 위치에서 방사능 피크가 나타나는 것을 확인할 수 있었고, 이는 방사성 동위원소 64-구리가 매우 안정적으로 금속 이중층 수산화물 격자 층에 자리잡고 있음을 보여준다. 반면에, 금속 이중층 수산화물을 먼저 합성하고, 이후에 구리-64를 포함시키는 과정으로 준비한 물질의 경우, 도 8의 (c) 및 (d)에 나타낸 바와 같이, 상당 부분의 구리-64가 이동상에 의해 탈착되는 현상을 확인할 수 있었다. 이는 구리-64가 금속 이중층 수산화

물 격자층에 존재하기 보다는, 표면 층에 붙어 있을 가능성을 간접적으로 확인할 수 있는 결과이다.

<실험예 1-5: 방사성동위원소의 표지 안정성 분석>

상기 실시예 1에서 수득된 방사성 동위원소 구리-64를 포함하는 금속 이중층 수산화물들의 다양한 미디어에서의 표지 안정성은 금속 이중층 수산화물을 식염수(saline), PBS, 마우스 세럼(mouse serum) 그리고 휴먼 세럼(human serum)에서 일정 시간 동안 인큐베이팅(incubating)한 후에 위와 같은 방법으로 원심분리하여, 인큐베이팅 후에 같은 표지 효율 식을 이용하여 탈착되지 않고 금속 이중층 수산화물 층에 존재하는 구리-64의 양을 산출하여 수득하였고, 도 9 및 도 10에 나타내었다. 금속 이중층 수산화물을 먼저 합성하고 BSA를 코팅하고 64-구리를 표지한 입자의 경우, 주사용수로 가장 많이 사용되는 식염수에서의 표지 안정성이 58% 수준으로 매우 낮게 측정되는 것을 확인할 수 있었다. 이는 실험예 2-1에서 TLC 결과로 구리-64가 가장 많이 탈착되어 나오는 결과와 잘 일치하였다. 그 외에 입자들의 경우는 모든 미디어에서 구리-64가 탈착되는 현상 없이 상당히 안정적으로 존재하는 것을 확인할 수 있었다.

<실험예 1-6: 세포 내 침투 실험>

상기 실시예 1에서 수득된 방사성 동위원소 구리-64를 포함하는 금속 이중층 수산화물의 세포 (MBA-MD-231) 내 침투효과에 대한 실험 결과를 도 11에 나타내었다. 그 결과 구리-64를 격자에 포함하는 금속 이중층 수산화물의 세포 내 침투 효과가 24 시간 기준 43%로 가장 높은 것을 확인하였다. 두 번째로 높은 세포 내 침투 효과를 보이는 물질은 구리-64를 격자에 포함하는 금속 이중층 수산화물을 BSA로 코팅하여 준비한 입자로 24 시간 기준으로 31%의 세포 내 침투 효과를 보여주었다. BSA를 코팅함으로 세포 내 침투 효과가 다소 떨어지는 것은 BSA를 코팅하지 않은 구리를 포함하는 금속 이중층 수산화물의 표면전하가 22 mV인 반면, BSA를 코팅함으로 -6 mV로 음의 전하를 가지게 되면서 음의 전하를 띄는 세포와의 상호작용이 상대적으로 떨어짐으로 나타난 현상이다. 그럼에도 불구하고, 같은 음의 전하를 띄어 상호작용이 약하지만 상당히 높은 세포 내 침투를 보이는 것을 확인할 수 있었다. 반면에, 금속 이중층 수산화물을 먼저 준비하고 이후에 구리-64를 표지한 물질의 경우, 24 시간에서 8%의 세포 내 침투 효과를 나타내었고, BSA가 코팅된 경우에는 3%의 세포 내 침투 효과를 나타내었다. 이는 표면 전하가 각각 41 mV와 18 mV로 높지만, 이는 실험예 1-4 및 1-5에서 나타난 바와 같이, 구리-64가 탈착되어 나가는 현상이 높음으로 상대적으로 세포 내 침투되는 양을 감소할 수 있는 예로 설명될 수 있다.

<실험예 1-7: 세포 독성 실험>

상기 실시예 1에서 수득된 방사성 동위원소 구리-64를 격자층에 포함하는 금속 이중층 수산화물과 그를 BSA로 코팅한 물질에 대해서 세포 (MBA-MD-231) 독성 실험 결과 실시하였다. 세포 독성실험결과는 '세포 생존율(cell viability)(%) = $100 \times (\text{살아있는 cell의 수}) / (\text{살아있는 cell 수} + \text{죽은 cell의 수})$ '로 산출하여 도 12에 나타내었다. 그 결과, 두 입자에 대한 세포 독성은 매우 낮음을 확인할 수 있었다.

<실험예 1-8: 양전자 단층촬영(positron emission tomography, PET) 영상 및 생체 내 분포 실험>

상기 실시예 1에서 수득된 방사성 동위원소 구리-64를 격자 층에 포함하는 금속 이중층 수산화물과 그를 BSA로 코팅한 물질의 PET 영상 실험을 MBA-MD-231 세포 종으로 종양을 성장시킨 동물모델에서 확인하였다. 방사선 양이 300 μCi 에 해당되는 구리-64를 포함하는 금속 이중층 수산화물들을 종양모델에 I.V. 정맥주사한 후, 2 시간, 6 시간, 24 시간, 및 48 시간 뒤의 PET 영상을 확인하였고 그 결과는 도 13에 나타내었다. 시간이 증가함에 따라 종양에 침투되는 양이 증가하는 것을 확인할 수 있었고, BSA를 코팅한 물질의 경우 생체 순환도가 높아짐에 따라 종양에 침투되는 양이 더 높은 것을 영상으로 확인할 수 있었다.

상기 PET 결과를 통해 도출한 구리-64를 포함하는 금속 이중층 수산화물의 시간에 따른 장기(간, 근육, 혈액, 종양)내 구리-64 검출 곡선과 종양 침투 정도를 도 14 및 도 15에 각각 나타내었다. 시간에 따른 간에서의 구리-64 검출 결과에서 구리-64를 격자 층에 포함하는 금속 이중층 수산화물은 23 %ID/g 내지 24 %ID/g 수준으로 간에서 배출이 다소 약한 것을 확인할 수 있었다. 반면, BSA를 코팅한 금속 이중층 수산화물의 경우, 2시간에서 46 %ID/g으로 다소 높은 침투율을 보이거나 이는 48 시간에서 22 %ID/g으로 지속적으로 배출되고 있음을 확인

할 수 있었다. 도 15에 도시한 종양침투 결과에서 구리-64를 격자 층에 포함하는 금속 이중층 수산화물은 48 시간대에서 2.4 %ID/g인 반면, BSA를 코팅한 금속 이중층 수산화물에 대해서는 4.9 %ID/g으로 약 2 배 이상의 종양침투 효과를 확인할 수 있었다. 이는 시간에 따른 혈액 내 구리-64 검출 결과를 확인하였을 때, 구리-64를 격자 층에 포함하는 금속 이중층 수산화물은 0.5 %ID/g 수준을 유지하는 반면, BSA를 코팅한 물질의 경우 0.6 %ID/g 내지 1 %ID/g 수준으로 상대적으로 혈액 내에 순환하고 있는 금속 이중층 수산화물의 양이 많이 종양에 침투될 수 있는 확률이 높아진 것으로 추측할 수 있다.

[0135] 상기 실시예 1에서 수득된 방사성 동위원소 구리-64를 격자 층에 포함하는 금속 이중층 수산화물과 그를 BSA로 코팅한 물질의 생체 내 분포 정도는 도 16에 나타내었다. 그 결과는 도 13 내지 도 15 에 도시한 PET 영상 결과와 잘 부합되었다.

[0137] <비교예 2: 비방사성 동위원소, 루테튬이 격자 내에 담지된 금속 이중층 수산화물 혼성체의 합성>

[0138] 비방사성 동위원소인 구리를 포함하는 금속 이중층 수산화물은 다음과 같이 합성하였다. 마그네슘과 알루미늄의 질산염, 그리고 비방사성 동위원소 중을 가지는 루테튬 염화염의 비율은 2 : 1-x : x 기준으로 하였으며, x가 0.01 의 비율로 조절된 혼합제를 증류수에 녹이고, 0.2M 탄산나트륨과 0.5 M의 수산화나트륨 혼합 용액으로 적정하였다. pH가 10.0이 될 때까지 적정한 후 상온에서 20 분 동안 교반 하였고, 그 혼합 용액을 100℃에서 3 시간 수열 합성 반응시켰다. 반응 결과로 수득된 마그네슘 알루미늄 루테튬 금속 이중층 수산화물에 기능성 물질을 부착하기 위하여, 실란 처리(silanization)을 통한 표면 개질을 시도하였다. 3 시간 동안 수열 합성하여 수득된 금속 이중층 수산화물이 분산되어 있는 용액과 3-aminopropyl-triethoxysilane(APS)의 혼합 용액을 1 시간 동안 교반하였다. 1 시간 동안 표면 개질 진행한 금속 이중층 수산화물이 분산되어 있는 용액에 생체 내 순환도를 향상시키기 위하여 고분자(polyethylene glycol, PEG)가 녹아있는 용액과 혼합하여 고분자 코팅된 금속 이중층 수산화물을 준비하였다. 또한, 금속 이중층 수산화물의 종양에 대한 타겟팅 정도를 향상시키기 위하여, 표면 개질 진행한 금속 이중층 수산화물이 분산되어 있는 용액과 엽산(folic acid, FA)가 포함되어 있는 용액의 혼합 용액을 교반하여, 엽산이 담지된 금속 이중층 수산화물을 준비하였다. 생체 내 순환도와 종양에 대한 타겟팅 정도를 동시에 향상시키기 위하여 표면 개질 진행한 금속 이중층 수산화물이 분산되어 있는 용액에 고분자(polyethylene glycol, PEG)가 녹아있는 용액과 엽산(folic acid, FA)가 포함되어 있는 용액의 혼합 용액을 넣고 교반 반응을 통하여 엽산 및 고분자 코팅된 금속 이중층 수산화물을 준비하였다.

[0140] <실시예 2: 암치료 및 진단이 동시에 가능한 방사성 동위원소, 루테튬-177이 격자 내에 담지된 금속 이중층 수산화물의 합성>

[0141] 방사성 동위원소 루테튬-177을 격자 안에 안정적으로 포함하는 금속 이중층 수산화물을 다음과 같이 합성하였다.

[0142] 마그네슘과 알루미늄의 질산염, 그리고 방사성 동위원소 루테튬-177 중을 가지는 루테튬 용액의 비율은 2 : 1 : x 기준으로 하였으며, x의 비율은 방사성 동위원소 특성상 농도를 지정할 수 없어 임의 설정되었으나, 방사선 양을 의미하는 단위에서 mCi 단위로 실험에 필요한 루테튬-177의 방사선 양만큼의 비율로 조절하였다. 마그네슘과 알루미늄의 질산염의 혼합제를 증류수에 녹이고, 루테튬-177이 포함되어 있는 0.01 M 농도의 엽산 용액과 혼합한 후에, 0.2 M의 탄산나트륨과 0.5 M의 수산화나트륨 혼합 용액으로 적정하였다. pH가 10.0이 될 때까지 적정한 후 상온에서 20 분 동안 교반하였고, 그 혼합 용액을 100℃에서 3 시간 동안 수열 합성 반응시켰다.

[0143] 이렇게 수득된 마그네슘 알루미늄 루테튬-177 금속 이중층 수산화물에 기능성 물질을 부착하기 위하여, 실란 처리(silanization)을 통한 표면 개질을 시도하였다. 3 시간 동안 수열 합성하여 수득된 금속 이중층 수산화물이 분산되어 있는 용액과 3-aminopropyl-triethoxysilane(APS)의 혼합 용액을 1 시간 교반 반응을 진행하였다. 이렇게 표면개질 진행한 금속 이중층 수산화물이 분산되어 있는 용액에 생체 내 순환도를 향상시키기 위하여 고분자(polyethylene glycol, PEG)가 녹아있는 용액과 혼합하여 고분자 코팅된 금속 이중층 수산화물을 준비하였다. 또한, 금속 이중층 수산화물의 종양에 대한 타겟팅 정도를 향상시키기 위하여, 표면 개질 진행한 금속 이중층 수산화물이 분산되어 있는 용액과 엽산(folic acid, FA)가 포함되어 있는 용액의 혼합 용액을 교반하여, 엽산이 담지된 금속 이중층 수산화물을 준비하였다. 생체 내 순환도와 종양에 대한 타겟팅 정도를 동시에 향상시키기 위하여 표면 개질 진행한 금속 이중층 수산화물이 분산되어 있는 용액에 고분자 (polyethylene glycol, PEG)가 녹아있는 용액과 엽산(folic acid, FA)가 포함되어 있는 용액의 혼합 용액을 넣고 교반 반응을 통하여

엽산 및 고분자 코팅된 금속 이중층 수산화물을 준비하였다.

<실험예 2-1: X-선 회절 분석>

상기 비교예 2에서 수득된 방사성 동위원소 루테튬을 격자 층에 포함하는 금속 이중층 수산화물과 그를 엽산과 고분자로 코팅한 물질들에 대한 x-선 회절 분석 결과를 도 17에 나타내었다. 모든 금속 이중층 수산화물들에 대해서, 루테튬, 엽산, 그리고 고분자에 의한 다른 불순물이 형성되지 않고, 전형적인 금속 이중층 수산화물 구조를 유지하고 있음을 x-선 회절 분석을 통하여 확인할 수 있었다. 다만, 엽산과 고분자를 동시에 코팅한 금속 이중층 수산화물의 경우, 수득된 양이 매우 적어 x-선 회절 분석을 실시하기가 어려웠으나, 다른 불순물 형성 없이 금속 이중층 수산화물 구조를 잘 유지하고 있을 것으로 예상된다.

<실험예 2-2: 적외선 분광 분석>

상기 비교예 2에서 수득된 방사성 동위원소 루테튬을 격자층에 포함하는 금속 이중층 수산화물과 그를 엽산과 고분자로 코팅한 물질들에 대한 적외선 분광 분석 결과는 도 18에 나타내었다. 도 18의 (a)에서는 금속 이중층 수산화물이 가지는 기본적인 물성, 즉 $\sim 3,500\text{ cm}^{-1}$ 의 OH vibration 과 금속 이중층 수산화물의 층간의 물을 나타내는 $1,605\text{ cm}^{-1}$ 에서 피크가 확인되었고, $1,365\text{ cm}^{-1}$ 위치에서는 층간 이온인 카보네이트의 vibration으로 발생하는 피크들이 확인되었다. 적외선 분광 피크로 일반적 고분자로 코팅한 금속 이중층 수산화물의 경우, CH_2 사슬(chain)을 기본 골격으로 하고 금속 이중층 수산화물과 연결되지 않는 다른 한 쪽이 $-\text{CH}_3$ 를 가지는 고분자를 사용으로 $2,864\text{ cm}^{-1}$ 에서 CH_2 symmetry stretching 및 $2,932\text{ cm}^{-1}$ 에서의 asymmetry stretching 피크가 나타났으며, $2,975\text{ cm}^{-1}$ 위치에서 CH_3 asymmetry stretching 피크들이 확인되었다 [도 18의 (b) 및 (d)]. 또한, 엽산을 코팅한 경우에는 $\sim 1,460\text{ cm}^{-1}$ 부근에서 엽산이 가지고 있는 aromatic phenylene ring에 의한 피크가 확인되었고, 금속 이중층 수산화물과 연결되어 있지 않은 엽산의 다른 한쪽이 NH_2 로 $1,570\text{ cm}^{-1}$ 부근에서 NH_2 scissoring에 의한 피크가 확인되었다[도 18의 (c) 및 (d)]. 이를 통해서, 금속 이중층 수산화물에 엽산과 고분자 코팅이 잘 이루어졌음을 적외선 분광 분석을 통해 확인할 수 있었다.

<실험예 2-3: 방사성 동위원소의 표지 효율 분석>

상기 실시예 2에서 수득된 루테튬-177을 격자안에 안정적으로 포함하는 마그네슘 알루미늄 금속 이중층 수산화물들의 루테튬-177의 표지 효율을 도 19에 나타내었다. 표지 효율은 금속 이중층 수산화물이 분산되어 있는 용액을 Amicon® Ultra Centrifugal Filters (filter pore=10K)을 이용하여 13,000 rpm으로 20 분 동안 원심분리하여, 침전물(precipitation)과 상등액(supernatant)을 분리하였고, 각각의 방사능(radioactivity)를 측정하여 '침전물의 방사능 / (침전물의 방사능 + 상등액의 방사능) $\times 100$ ' 식을 이용하여 산출하였다. 모든 입자들에 대해서 99-100%의 표지 효율이 확인되었고, 루테튬-177이 금속 이중층 수산화물 격자층에 매우 안정적으로 자리하고 있음을 간접적으로 확인할 수 있었다.

<실험예 2-4: 방사성 동위원소의 표지 안정성 분석>

상기 실시예 2에서 수득된 루테튬-177을 포함하는 마그네슘 알루미늄 금속 이중층 수산화물들의 다양한 미디어에서의 표지 안정성은 금속 이중층 수산화물을 식염수(saline), 마우스 세럼(mouse serum) 그리고 휴먼 세럼(human serum)에서 일정 시간 동안 인큐베이팅(incubating)한 후에 위와 같은 방법으로 원심분리하여, 인큐베이팅 후에 같은 표지 효율 식을 이용하여 탈착되지 않고 금속 이중층 수산화물 층에 존재하는 루테튬-177의 양을 산출하여 수득하였고, 이를 도 20에 나타내었다. 루테튬-177의 반감기(6.7 일)에 해당되는 7 일 동안은 99% 이상으로 매우 높은 표지 안정성이 확인되었다. 또한, 루테튬-177의 두 번의 반감기 기간에 해당되는 14 일 뒤의 효지 안정성 확인 결과, 루테튬-177이 포함된 금속 이중층 수산화물, 고분자 코팅한 물질, 엽산을 코팅한 물질, 그리고 고분자와 엽산을 동시에 코팅한 물질에 대해서 각각 87-89%, 93-99%, 96-97%, 그리고 96-98%로 7 일째보

다 다소 안정성이 떨어지나, 여전히 매우 높은 표지 안정성을 가짐을 확인할 수 있었다.

[0157] <실험예 2-5: 세포 내 침투 실험>

[0158] 상기 실시예 2에서 수득된 방사성 동위원소 루테튬-177을 포함하는 금속 이중층 수산화물의 세포(MBA-MD-231) 내 침투 효과에 대한 실험 결과를 도 21에 나타내었다. 그 결과 모든 입자들에 대해서 30 분 내로 빠르게 세포 내 침투 후에 빠지는 경향이 보여졌다. 루테튬-177을 격자에 포함하는 금속 이중층 수산화물은 30 분 내에 3.3 %ID 만큼의 의 세포 내 침투 효과를 보였고, 고분자를 코팅하였을 때는 5.1 %ID로 세포 내 침투 효과가 상승하였다. 뿐만 아니라, 액티브 타겟팅 역할을 하는 염산을 코팅한 경우, 30 분 동안 7.6 %ID 만큼 세포 내 흡수된 것을 확인하였고, 가장 큰 세포 침투 효과를 보여주었다.

[0160] <실시예 3: 암진단이 가능한 방사성 동위원소, 테크네튬-99m이 격자 내에 담지된 금속 이중층 수산화물 혼성체의 합성>

[0161] 방사성 동위원소 테크네튬-99m을 격자 안에 안정적으로 포함하는 금속 이중층 수산화물을 다음과 같이 합성하였다.

[0162] 마그네슘과 알루미늄의 질산염, 그리고 방사성 동위원소 테크네튬-99m 중을 가지는 테크네튬 용액의 비율은 2 : 1 : x 기준으로 하였으며, x의 비율은 방사성 동위원소 특성상 농도를 지정할 수 없어 임의 설정되었으나, 방사선 양을 의미하는 단위에서 mCi 단위로 실험에 필요한 테크네튬-99m의 방사선 양만큼의 비율로 조절하였다. 마그네슘과 알루미늄의 질산염의 혼합제를 증류수에 녹이고, 테크네튬-99m이 포함되어 있는 0.01 M 농도의 염산 용액과 혼합한 후에, 0.2 M의 탄산나트륨과 0.5 M의 수산화나트륨 혼합 용액으로 적정하였다. pH가 10.0이 될 때까지 적정한 후 상온에서 20 분 동안 교반하였고, 그 혼합 용액을 100℃에서 3 시간 동안 수열 합성 반응시켰다.

[0163] 반응 결과로 수득된 테크네튬-99m을 격자 내에 안정적으로 포함하는 마그네슘 알루미늄 금속 이중층 수산화물들의 테크네튬-99m의 표지 효율을 확인하였다. 표지 효율은 금속 이중층 수산화물이 분산되어 있는 용액을 Amicon® Ultra Centrifugal Filters(filter pore=10K)을 이용하여 13,000 rpm으로 20 분 동안 원심분리하여, 침전물(precipitation)과 상등액(supernatant)을 분리하였고, 각각의 방사능(radioactivity)를 측정하여 '침전물의 방사능 / (침전물의 방사능 + 상등액의 방사능) × 100' 식을 이용하여 산출하였다. 테크네튬-99m을 포함하는 마그네슘 알루미늄 금속 이중층 수산화물들의 다양한 미디어에서의 표지 안정성은 금속 이중층 수산화물을 식염수, 마우스 세럼 그리고 휴먼 세럼에서 일정 시간 동안 인큐베이팅한 후에 위와 같은 방법으로 원심분리하여, 인큐베이팅 후에 같은 표지 효율 식을 이용하여 탈착되지 않고 금속 이중층 수산화물층에 존재하는 99m-테크네튬의 양을 산출하였다.

[0164] 방사성 동위원소 테크네튬-99m을 포함하는 금속 이중층 수산화물의 세포 내 침투 효과에 대한 실험을 진행하고, 세포 독성 실험 결과는 '세포 생존율(cell viability)(%) = 100 × (살아있는 cell의 수) / (살아있는 cell 수 + 죽은 cell의 수)'의 식으로 도출하였다. 또한, 종양을 성장시킨 동물모델에서의 테크네튬-99m을 포함하는 금속 이중층 수산화물들의 SPECT 영상을 확인하고, 이를 통해 도출한 테크네튬-99m을 포함하는 금속 이중층 수산화물의 시간에 따른 장기(간, 근육, 혈액, 종양) 내 테크네튬-99m 검출 곡선과 종양 침투 정도를 확인하였다. 동시에 방사성 동위원소 테크네튬-99m을 포함하는 금속 이중층 수산화물의 생체 내 분포 정도도 확인하였다.

[0166] <비교예 3: 비방사성 동위원소, 갈륨이 격자 내에 담지된 금속 이중층 수산화물 혼성체의 합성>

[0167] 비방사성 동위원소인 갈륨을 격자 내에 안정적으로 포함하는 금속 이중층 수산화물은 다음과 같이 합성하였다. 마그네슘과 알루미늄의 질산염, 그리고 비방사성 동위원소 중을 가지는 갈륨 질산염의 비율은 2 : 1-x : x 기준으로 하였으며, x가 0.01의 비율로 조절된 혼합제를 증류수에 녹이고, 0.2 M 탄산나트륨과 0.5 M의 수산화나트륨 혼합 용액으로 적정하였다. pH가 10.0이 될 때까지 적정한 후 상온에서 30 분 동안 교반하였고, 그 혼합 용액을 100℃에서 3 시간 동안 수열 합성 반응시켰다. 반응 결과로 수득된 마그네슘 알루미늄 갈륨 금속 이중층 수산화물의 생체 내 분산도를 향상시키기 위해서 bovine serum albumin(BSA)가 포함되어 있는 용액과 반응하여 표면에 BSA가 흡착된 금속 이중층 수산화물을 수득하였다. 반응 결과로 수득된 마그네슘 알루미늄 갈륨 금속

이중층 수산화물들의 x-선 회절 패턴을 분석하고, 그 입도 크기 및 형상을 보여주는 SEM 이미지를 통해 확인하였다.

[0169] <실시예 4: 암진단이 가능한 방사성 동위원소, 갈륨-67이 격자 내에 담지된 금속 이중층 수산화물 혼성체의 합성>

[0170] 방사성 동위원소 갈륨-67을 격자 안에 안정적으로 포함하는 금속 이중층 수산화물을 다음과 같이 합성하였다.

[0171] 마그네슘과 알루미늄의 질산염, 그리고 방사성 동위원소 갈륨-67 종을 가지는 갈륨 용액의 비율은 2 : 1 : x 기준으로 하였으며, x의 비율은 방사성 동위원소 특성상 농도를 지정할 수 없어 임의 설정되었으나, 방사선 양을 의미하는 단위에서 mCi 단위로 실험에 필요한 갈륨-67의 방사선 양만큼의 비율로 조절하였다. 마그네슘과 알루미늄의 질산염의 혼합제를 증류수에 녹이고, 갈륨-67이 포함되어 있는 0.01 M 농도의 염산 용액과 혼합한 후에, 0.2 M의 탄산나트륨과 0.5 M의 수산화나트륨 혼합 용액으로 적정하였다. pH가 10.0이 될 때까지 적정한 후 상온에서 20 분 동안 교반하였고, 그 혼합 용액을 100℃에서 3 시간 동안 수열 합성 반응시켰다.

[0172] 반응 결과로 수득된 갈륨-67을 격자 내에 안정적으로 포함하는 마그네슘 알루미늄 금속 이중층 수산화물들의 갈륨-67의 표지 효율을 확인하였다. 표지 효율은 금속 이중층 수산화물이 분산되어 있는 용액을 Amicon® Ultra Centrifugal Filters(filter pore=10K)을 이용하여 13,000 rpm으로 20 분 동안 원심분리하여, 침전물(precipitation)과 상등액(supernatant)을 분리하였고, 각각의 방사능 (radioactivity)을 측정하여 '침전물의 방사능 / (침전물의 방사능 + 상등액의 방사능) × 100' 식을 이용하여 산출하였다. 갈륨-67을 포함하는 마그네슘 알루미늄 금속 이중층 수산화물들의 다양한 미디어에서의 표지 안정성은 금속 이중층 수산화물을 식염수, 마우스 세럼 그리고 휴먼 세럼에서 일정 시간 동안 인큐베이팅한 후에 위와 같은 방법으로 원심분리하여, 인큐베이팅 후에 같은 표지 효율 식을 이용하여 탈착되지 않고 금속 이중층 수산화물 층에 존재하는 갈륨-67의 양을 산출하였다.

[0174] <비교예 4: 비방사성 동위원소, 요오드가 층간에 위치되는 금속 이중층 수산화물 혼성체의 합성>

[0175] 비방사성 동위원소인 요오드 음이온을 수산화물 층간 안에 안정적으로 포함하는 금속 이중층 수산화물은 다음과 같이 합성하였다. 마그네슘과 알루미늄의 질산염, 비율은 2 : 1 기준으로 하였으며, 0.2 M의 그리고 비방사성 동위원소 종을 가지는 요오드화갈륨 용액과 혼합하여 준비하고 0.5 M의 수산화나트륨 용액으로 적정하였다. pH가 10.0이 될 때까지 적정한 후 상온에서 3 시간 동안 교반하였다. 비교를 위해, 마그네슘과 알루미늄의 질산염, 비율은 2 : 1 기준으로 한 혼합 용액에 0.2 M의 탄산나트륨과 0.5 M의 수산화나트륨 용액으로 pH가 10.0이 될 때까지 적정한 후 상온에서 3 시간 동안 교반하여 탄산 이온이 포함된 마그네슘 알루미늄 금속 이중층 수산화물을 합성하였다.

[0177] <실험예 4-1: X-선 회절 분석>

[0178] 상기 비교예 4에서 반응 결과로 수득된 상온에서 3 시간 동안 교반하여 준비한 탄산 이온이 포함된 마그네슘 알루미늄 금속 이중층 수산화물과 비방사성 동위원소인 요오드를 포함하는 마그네슘 알루미늄 금속 이중층 수산화물과의 X-선 회절 패턴은 도 22에 나타내었다. 모두 금속 이중층 수산화물 구조를 유지하고 있음을 확인할 수 있었고, 탄산 이온을 포함하는 마그네슘 알루미늄 금속 이중층 수산화물의 d-spacing이 7.6 Å인 반면, 요오드를 포함하는 마그네슘 알루미늄 금속 이중층 수산화물의 d-spacing이 8.3 Å으로 금속 이중층 수산화물 층간 내에 요오드가 위치하고 있음을 X-선 회절 분석을 통해 알 수 있었다.

[0180] <실시예 5: 암치료 및 진단이 동시에 가능한 방사성 동위원소, 요오드-131가 층간에 위치되는 금속 이중층 수산화물 혼성체의 합성>

[0181] 방사성 동위원소인 요오드-131를 수산화물 층간 안에 안정적으로 포함하는 금속 이중층 수산화물은 다음과 같이 합성하였다. 마그네슘과 알루미늄의 질산염, 비율은 2 : 1 기준으로 하였으며, 0.2 M의 그리고 비방사성 동위원소 종을 가지는 요오드화 나트륨과 방사성 동위원소 요오드-131를 포함하는 용액과 0.5 M의 수산화나트륨 혼합 용액으로 적정하였다. pH가 10.0이 될 때까지 적정한 후 상온에서 30 분 동안 교반하였고, 그 혼합 용액을

100℃에서 3 시간 동안 수열 합성 반응시켰다. 반응 결과로 수득된 요오드-131를 포함하는 마그네슘 알루미늄 금속 이중층 수산화물의 요오드-131 표지 효율을 확인하였다. 표지 효율은 금속 이중층 수산화물이 분산되어 있는 용액을 Amicon® Ultra Centrifugal Filters(filter pore=10K)을 이용하여 13,000 rpm으로 20 분 동안 원심분리하여, 침전물(precipitation)과 상등액(supernatant)을 분리하였고, 각각의 방사능 (radioactivity)을 측정하여 '침전물의 방사능 / (침전물의 방사능 + 상등액의 방사능) × 100' 식을 이용하여 산출하였다. 요오드-131를 포함하는 마그네슘 알루미늄 금속 이중층 수산화물들의 다양한 미디어에서의 표지 안정성은 금속 이중층 수산화물을 식염수, 마우스 세럼 그리고 휴면 세럼에서 일정 시간 동안 인큐베이팅한 후에 위와 같은 방법으로 원심분리하여, 인큐베이팅 후에 같은 표지 효율 식을 이용하여 탈착되지 않고 금속 이중층 수산화물 층에 존재하는 요오드-131의 양을 산출하였다.

[0182] 방사성 동위원소 요오드-131을 포함하는 금속 이중층 수산화물의 세포 내 침투효과에 대한 실험을 진행하고, 세포 독성 실험 결과는 '세포 생존율(cell viability)(%) = 100 × (살아있는 cell의 수) / (살아있는 cell 수 + 죽은 cell의 수)' 의 식으로 도출하였다. 또한, 종양을 성장시킨 동물모델에서의 요오드-131을 포함하는 금속 이중층 수산화물들의 SPECT 영상을 확인하고, 동시에 방사성 동위원소 요오드-131을 포함하는 금속 이중층 수산화물의 생체 내 분포 정도도 확인하였다. 또한, 종양을 성장시킨 동물모델에서 요오드-131 포함하는 금속 이중층 수산화물 주사에 따른 종양 크기 변화와 실험마우스 군의 생존비율을 대조군과 비교하여 확인하였다.

[0184] <비교예 5: 비방사성 동위원소, 코발트가 격자 내에 담지된 금속 이중층 수산화물 혼성체의 합성>

[0185] 비방사성 동위원소인 코발트를 격자 내에 안정적으로 포함하는 금속 이중층 수산화물은 다음과 같이 합성하였다. 마그네슘과 알루미늄의 질산염, 그리고 비방사성 동위원소 중을 가지는 코발트 질산염의 비율은 2 : 1-x : x 기준으로 하였으며, x가 0.01 의 비율로 조절된 혼합제를 증류수에 녹이고, 0.2 M 탄산나트륨과 0.5 M의 수산화나트륨 혼합 용액으로 적정하였다. pH가 10.0이 될 때까지 적정한 후 상온에서 30 분 동안 교반하였고, 그 혼합 용액을 100℃에서 3시간 수열 합성 반응시켰다. 반응 결과로 수득된 마그네슘 알루미늄 코발트 금속 이중층 수산화물의 생체 내 분산도를 향상시키기 위해서 bovine serum albumin(BSA)가 포함되어 있는 용액과 반응하여 표면에 BSA가 흡착된 금속 이중층 수산화물을 수득하였다. 반응 결과로 수득된 마그네슘 알루미늄 갈륨 금속 이중층 수산화물들의 X-선 회절 패턴을 분석하고, 그 입도 크기 및 형상을 보여주는 SEM 이미지를 통해 확인하였다.

[0187] <비교예 6: 비방사성 동위원소, 이트륨이 격자 내에 담지된 이중층 수산화물 혼성체의 합성>

[0188] 금속 이중층 수산화물은 다음과 같이 합성하였다. 마그네슘과 알루미늄의 질산염, 그리고 비방사성 동위원소 중을 가지는 이트륨 질산염의 비율은 2 : 1-x : x 기준으로 하였으며, x가 0, 0.1, 0.2, 0.3, 0.4, 0.5, 0.6, 0.8, 및 1 의 비율로 조절된 혼합제를 증류수에 녹이고, 탄산나트륨을 마그네슘과 동일 몰비가 되도록 용액에 첨가한 후, 0.5 M의 수산화나트륨 용액으로 적정하였다. pH가 10.0이 될 때까지 적정한 후 상온에서 3 시간 동안 교반하였고, 그 혼합 용액을 100℃에서 24 시간 동안 수열 합성 반응시켰다.

[0190] <실험예 6-1: X-선 회절 분석>

[0191] 상기 비교예 6에서 반응 결과로 수득된 마그네슘 알루미늄 이트륨 금속 이중층 수산화물의 X-선 회절 패턴은 도 23에 나타내었다. 이트륨의 함량이 증가할수록 (001) peak의 세기(intensity)가 감소하는 그 폭이 넓어지는 경향을 보였다. 또한, 알루미늄과 이트륨의 비율이 1-x : x에서 x가 0.6만큼 포함되어 있을 때는 금속 이중층 수산화물 구조를 유지 하지 못하고 무정질 형태로 존재하는 것을 알 수 있었다. 이는 이트륨의 이온반경이 0.9 Å으로 알루미늄의 이온반경 0.56 Å보다 커서 격자 내에 자리할 수 있는 양에 한계가 있음을 보여주는 결과라고 할 수 있다. 이에, 이트륨의 합성 비율에 따른 금속 이중층 수산화물의 x, y, z 축 방향의 격자상수(cell parameter) 변화를 리트벨드 리파인먼트 프로파일링(Rietveld refinement profiling) 과정을 통하여 도출하였고, 그 결과는 도 24에 나타내었다. 단위세포(unit cell)의 격자 상수 변화에서도 알 수 있듯이, x축의 방향을 의미하는 격자 상수 a와 y축의 방향을 의미하는 격자상수 c의 값은 알루미늄과 이트륨의 비율이 1-x : x에서 x가 0.4일 때까지 증가하다가, x가 0.5일 때 추세선에서 벗어나는 것을 확인할 수 있었다. 이는 격자 내에 안정적으로 이트륨이 들어갈 수 있는 비율이 x = 0.4 임을 나타내는 결과이다.

[0193] <실험예 6-2: 세포 독성 실험>

[0194] 상기 비교예 6에서 반응 결과로 수득된 마그네슘 알루미늄 이트륨 금속 이중층 수산화물의 세포 독성 실험 결과를 도 25 및 도 26에 나타내었다. 세포 독성은 L929 세포(mouse fibroblast cell line)와 Hepa-1c1c7(mouse liver cancer cell line) 세포를 12 시간 동안 인큐베이션한 후, 알루미늄과 이트륨의 비율이 1-x : x에서 x가 0에서 0.4에 해당되는 금속 이중층 수산화물의 농도를 달리하여 처리하고 24 시간, 48 시간 뒤의 세포 독성을 확인하였다. 그 결과, 전체적으로 이트륨의 함량이 증가할 경우, 세포 생존율이 낮아지는 경향이 나타났고, 이는 이트륨의 의한 독성으로 나타나는 현상으로 파악된다. L929 세포에서 48 시간 뒤의 세포 생존율이 평균 90% 이상으로 세포 독성이 낮음을 확인할 수 있었다. 또한, Hepa-1c1c7 세포에서도 금속 이중층 수산화물의 농도를 63 $\mu\text{g/mL}$ 이상 처리하였을 때부터 80% 수준의 세포 생존율이 다소 떨어지나, 전체적으로 낮은 세포 독성을 가짐을 확인할 수 있었다.

[0196] <비교예 7: 지방상성 동위원소, 갈륨이 격자 내에 담지된 이중층 수산화물 혼성체의 합성>

[0197] 지방상성 동위원소인 갈륨을 격자 내에 안정적으로 포함하는 금속 이중층 수산화물은 다음과 같이 합성하였다. 마그네슘의 질산염과 지방상성 동위원소 중을 가지는 갈륨 질산염의 비율은 2 : 1 기준으로 하여 증류수에 녹이고, 0.2 M 탄산나트륨과 0.5 M의 수산화나트륨 혼합 용액으로 적정하였다. pH가 10.0이 될 때까지 적정한 후, 상온에서 6 시간 동안 교반하여 반응하였다. 또한, 마그네슘과 갈륨 질산염의 혼합 용액(2 : 1)을 탄산나트륨과 수산화나트륨의 혼합 용액으로 적정하여 30 분 동안 상온에서 교반하여 얻어진 혼합 용액을 100 $^{\circ}\text{C}$ 온도에서 6 시간 수열 합성 반응하였다. 각각의 다른 온도(상온과 100 $^{\circ}\text{C}$) 조건에서의 반응 결과로 얻어진 마그네슘 갈륨 금속 이중층 수산화물들의 X-선 회절 패턴을 분석하고, 그 입도 크기 및 형상을 보여주는 SEM 이미지를 통해 확인하였다.

[0199] <실시예 7: 암진단이 가능한 방사성 동위원소, 갈륨-67이 격자 내에 담지된 금속 이중층 수산화물 혼성체의 합성>

[0200] 방사성 동위원소 갈륨-68을 격자 안에 안정적으로 포함하는 금속 이중층 수산화물을 다음과 같이 합성하였다.

[0201] 마그네슘과 갈륨의 질산염, 그리고 방사성 동위원소 갈륨-68 중을 가지는 갈륨 용액의 비율은 2: 1: x 기준으로 하였으며, x의 비율은 방사성 동위원소 특성상 농도를 지정할 수 없어 임의 설정되었으나, 방사선 양을 의미하는 단위에서 mCi 단위로 실험에 필요한 갈륨-68의 방사선 양만큼의 비율로 조절하였다. 마그네슘과 갈륨의 질산염의 혼합제를 증류수에 녹이고, 갈륨-68이 포함되어 있는 0.01 M 농도의 염산 용액과 혼합한 후에, 0.2 M의 탄산나트륨과 0.5 M의 수산화나트륨 혼합 용액으로 적정하였다. pH가 10.0이 될 때까지 적정한 후 상온에서 5 분 동안 교반 하였고, 그 혼합 용액을 100 $^{\circ}\text{C}$ 온도에서 1시간 동안 수열합성 반응하였다.

[0203] <실험예 7-1: X-선 회절 분석: 지방상성 동위원소, 갈륨이 격자 내에 담지된 이중층 수산화물 혼성체의 합성>

[0204] 상기 비교예 7에서 반응 결과로 수득된 지방상성 동위원소인 갈륨을 포함하는 마그네슘 갈륨 금속 이중층 수산화물의 X-선 회절 패턴은 도 27에 나타내었다. 상온과 100 $^{\circ}\text{C}$ 온도 조건에서 생성된 모든 금속 이중층 수산화물들에 대해서, 마그네슘 혹은 갈륨에 의한 다른 불순물이 형성되지 않고, 전형적인 금속 이중층 수산화물 구조로 형성되었음을 X-선 회절 분석을 통하여 확인할 수 있었다. 또한, 온도가 높은 조건에서 형성된 마그네슘 갈륨 금속 이중층 수산화물의 (hk1) 피크들의 세기가 더 높게 측정된 것으로 보아, 상온에서 합성된 마그네슘 갈륨 금속 이중층 수산화물보다 결정성이 더 높게 형성되었음을 확인할 수 있었다.

[0206] <실험예 7-2: 주사 전자 현미경(SEM) 분석>

[0207] 상기 비교예 7에서 수득된 지방상성 동위원소인 갈륨을 포함하는 마그네슘 갈륨 금속 이중층 수산화물(100 $^{\circ}\text{C}$ 에서 합성됨)의 입도 크기 및 형상을 주사 전자 현미경 (SEM, JEOL JSM-6700F)을 이용하여 분석하였고, 그 이미지를 도 28에 나타내었다. 갈륨을 포함하는 금속 이중층 수산화물은 100 nm 내지 400 nm 크기의 판상형 구조를 가

지는 것을 확인할 수 있었다.

<실험예 7-3: 방사성동위원소의 표지 효율 분석>

상기 실시예 6에서 수득된 방사성 동위원소 갈륨-68을 포함하는 마그네슘 갈륨 금속 이중층 수산화물들의 갈륨-68의 표지효율을 도 29에 나타내었다. 이때, 표지효율은 금속 이중층 수산화물이 분산되어 있는 용액을 Eppendorf Tubes® (1.5 mL)을 이용하여 13000 rpm으로 30 분 동안 원심분리하여, 침전물(precipitation)과 상등액 (supernatant)를 분리하고, 각각의 방사선액티비티 (radioactivity)를 측정하여 '침전물의 방사선액티비티 / (침전물의 방사선액티비티 + 상등액의 방사선액티비티) × 100' 식을 이용하여 산출하였다. 그 결과, 97% 이상의 높은 표지 효율을 가지는 것을 확인되었고, 갈륨-68이 금속 이중층 수산화물 격자층에 매우 안정적으로 자리하고 있음을 간접적으로 확인할 수 있었다. 또한, 박층크로마토그래피 (thin layer chromatography, TLC)를 이용한 크로마토그래프 기법을 이용하여, 각각의 금속 이중층 수산화물의 표지 효율을 평가한 결과를 도 30에 나타내었다. 1.5 cm (가로) × 12 cm (세로) 크기의 ITLC 판에 상기 실시예 7에서 얻어진 금속 이중층 수산화물 현탁액을 세로 높이의 1 cm 지점이 되는 부분에 1 μ L를 떨어뜨리고, ITLC 판은 이동상으로 준비한 20 mM 시트르산 나트륨(sodium citrate)/50 mM EDTA (pH 5) 용액에 세로 높이의 0.5 cm만 잠기도록 넣어주었다. 이동상이 ITLC 판을 따라 세로 높이의 11 cm 이상 올라왔을 때 꺼내어, 금속 이중층 수산화물에서 탈락된 프리 갈륨-68를 측정하였다. 용액 중에 녹아있는 프리 갈륨-68의 경우, 10 cm (ITLC 판의 세로 높이 11 cm 지점)되는 지점에서 방사능 피크(radioactivity peak)가 보여지게 되는데, 방사성 동위원소 갈륨-68를 포함하는 금속 이중층 수산화물은 도 30에 나타낸 바와 같이, 이동상에 의해 갈륨-68가 탈착되는 현상 없이 0 cm 위치에서 방사능 피크가 나타나는 것을 확인할 수 있었다. 이는 방사성 동위원소 갈륨-68가 매우 안정적으로 금속 이중층 수산화물 격자 층에 자리잡고 있음을 보여준다.

<실험예 7-4: 세포 내 침투 실험>

상기 실시예 7에서 수득된 방사성 동위원소 갈륨-68을 포함하는 금속 이중층 수산화물의 세포 (MBA-MD-231) 내 침투효과에 대한 실험 결과를 도 31에 나타내었다. 그 결과, 갈륨-68을 격자에 포함하는 금속 이중층 수산화물의 세포 내 침투는 60 분 동안 증가하는 경향을 보이다가, 120 분 때에는 감소하는 경향을 보여주었다.

<비교예 8: 비방사성 동위원소, 인이 층간에 위치되는 금속 이중층 수산화물 혼성체의 합성>

비방사성 동위원소인 인을 수산화물 층간에 안정적으로 위치하는 금속 이중층 수산화물을 이온교환법으로 준비하였다. 마그네슘과 알루미늄의 질산염의 비율이 2 : 1 이 되도록 혼합하여 준비하고 0.2 M 탄산나트륨과 0.5 M의 수산화나트륨 용액으로 pH가 10.0이 될 때까지 적정한 후 상온에서 24 시간 동안 교반하였다. 획득한 마그네슘 알루미늄 금속 이중층 수산화물은 증류수에 1 시간 동안 재분산하여 준비하고, 이 분산용액에 제3인산나트륨 용액과 혼합하여 pH가 각각 6.5, 10, 및 12.5가 되도록 조정하고 24 시간 동안 교반하였다.

또 다른 이온교환법으로, 비방사성 동위원소 인을 금속 이중층 수산화물 층간에 안정적으로 위치하는 금속 이중층 수산화물을 준비하였다. 마그네슘과 알루미늄의 질산염의 비율이 2 : 1 이 되도록 혼합하여 준비하고 0.2 M 탄산나트륨과 0.5 M의 수산화나트륨 용액으로 pH가 10.0이 될 때까지 적정한 후 상온에서 24 시간 동안 교반하였다. 획득한 마그네슘 알루미늄 금속 이중층 수산화물은 증류수에 1 시간 동안 재분산하여 준비하고, 금속 이중층 수산화물의 알루미늄 농도의 10 배 및 25 배 농도로 준비한 제1인산나트륨 용액과 혼합하여 24 시간 동안 교반하였다.

<실험예 8-1: X-선 회절 분석>

상기 비교예 8에서 pH 변화에 따라 준비된 비방사성 동위원소 인이 포함된 마그네슘 알루미늄 금속 이중층 수산화물의 X-선 회절 패턴은 도 32에 나타내었다. 탄산 이온을 포함하는 마그네슘 알루미늄 금속 이중층 수산화물의 X-선 회절 패턴은 알칼리조건인 pH = 10 및 12.5에서는 변화가 없었으나, 약산성 조건인 pH = 6.5에서 이온교환법으로 준비한 금속 이중층 수산화물에 경우에만 층간 내에 인산 이온이 이온교환하여 위치하고 있는 것을 7.6 Å에서 10.6 Å으로의 d-spacing 변화를 통해 확인할 수 있었다.

[0221] 또 다른 실험예로, 비교예 8에서 농도를 달리하여 준비한 제1인산염과 마그네슘 알루미늄 금속 이중층 수산화물과의 이온교환 반응 결과로 얻어진 수득물들의 X-선 회절 패턴은 도 33에 나타내었다. 모두 인산 이온으로 이온교환이 진행되었음을 확인할 수 있었으나, 10 배 농도의 제1인산나트륨 용액과 이온교환한 경우 단일상의 인이 포함된 금속 이중층 수산화물이 아닌, 3 가지 종류의 인산 이온의 형태로 이온교환하여 금속 이중층 수산화물 층간 내에 위치하고 있다는 것을 알 수 있었다. 그러나, 25 배 농도의 제1인산나트륨 용액과 이온교환한 경우 단일상의 인이 포함된 금속 이중층 수산화물이 잘 형성되었음을 X-선 회절 패턴을 통해 확인 할 수 있었다.

[0223] <실험예 8-1: 적외선 분광 분석>

[0224] 상기 비교예 8에서 이온교환하는 용액의 pH 변화에 따라, 그리고 제1인산나트륨 용액의 농도에 따라 준비된 비방사성 동위원소 인이 포함된 마그네슘 알루미늄 금속 이중층 수산화물의 적외선 분광 분석 결과를 도 34 및 도 35에 나타내었다. 층간 내에 탄산 이온을 포함하는 금속 이중층 수산화물에서 탄산 이온을 나타내는 1356 cm^{-1} 피크는 인산 이온을 층간 내에 안정적으로 위치한 마그네슘 알루미늄 금속 이중층 수산화물들의 적외선 분광 그래프에서만 인의 존재를 확인할 수 있는 P-O vibration 피크들이 1095 cm^{-1} 에서 모두 나타나는 것을 확인할 수 있었다.

[0226] <비교예 9: 비방사성 동위원소, 이트륨이 격자 내에 담지되어 있고, 비방사성 동위원소, 인이 층간 내에 위치하고 있는 금속 이중층 수산화물 혼성체의 합성>

[0227] 비방사성 동위원소인 이트륨을 격자 내에 안정적으로 포함하는 금속 이중층 수산화물은 다음과 같이 합성하였다. 마그네슘의 질산염과 비방사성 동위원소 중을 가지는 이트륨 질산염의 비율은 2 : 0.666 : 0.334 기준으로 하여 증류수에 녹이고, 0.5 M의 수산화나트륨 용액으로 적정하였다. pH가 10.0이 될 때까지 적정한 후, 상온에서 24 시간 동안 교반하여 반응하였다. 획득한 마그네슘 알루미늄 이트륨 금속 이중층 수산화물은 증류수에 1 시간 동안 재분산하여 준비하고, 금속 이중층 수산화물의 알루미늄 농도의 25 배 농도로 준비한 제1인산나트륨 용액과 혼합하여 24 시간 동안 교반하였다.

[0229] <실험예 9-1: X-선 회절 분석>

[0230] 상기 비교예 9에서 수득한 비방사성 동위원소 이트륨과 인이 포함된 마그네슘 알루미늄 금속 이중층 수산화물의 X-선 회절 패턴은 도 36에 나타내었다. 질산 이온을 포함하는 마그네슘 알루미늄 금속 이중층 수산화물 이온교환법으로 인산 이온을 층간 내에 위치하도록 준비한 마그네슘 알루미늄 이트륨 금속 이중층 수산화물은 d-spacing이 7.9 Å 에서 8.1 Å 로 변화되는 것을 알 수 있었고, 이를 통해서 비방사성 동위원소 이트륨을 격자 내에 포함시키고, 층간 내에는 인을 포함시키는 금속 이중층 수산화물이 잘 합성되었음을 확인할 수 있었다.

[0232] <실험예 9-1: 적외선 분광 분석>

[0233] 상기 비교예 9에서 수득한 비방사성 동위원소 이트륨과 인이 포함된 마그네슘 알루미늄 금속 이중층 수산화물의 적외선 분광 분석 결과를 도 37에 나타내었다. 층간 내에 질산 이온을 포함하는 마그네슘 알루미늄 이트륨 금속 이중층 수산화물에서 질산 이온을 나타내는 1383 cm^{-1} 피크는 인을 층간 내에 안정적으로 위치한 마그네슘 알루미늄 이트륨 금속 이중층 수산화물들에서 P-O vibration 피크들이 1095 cm^{-1} 에서 나타나는 것을 적외선 분광 분석으로 확인할 수 있었다.

[0235] 진술한 본원의 설명은 예시를 위한 것이며, 본원이 속하는 기술분야의 통상의 지식을 가진 자는 본원의 기술적 사상이나 필수적인 특징을 변경하지 않고서 다른 구체적인 형태로 쉽게 변형이 가능하다는 것을 이해할 수 있을 것이다. 그러므로 이상에서 기술한 실시예들은 모든 면에서 예시적인 것이며 한정적이 아닌 것으로 이해해야만 한다. 예를 들어, 단일형으로 설명되어 있는 각 구성 요소는 분산되어 실시될 수도 있으며, 마찬가지로 분산된 것으로 설명되어 있는 구성 요소들도 결합된 형태로 실시될 수 있다.

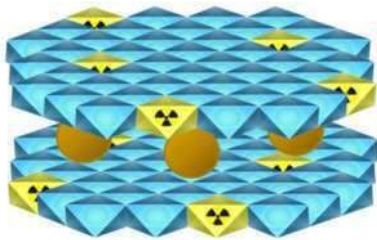
[0236]

본원의 범위는 상기 상세한 설명보다는 후술하는 특허청구범위에 의하여 나타내어지며, 특허청구범위의 의미 및 범위 그리고 그 균등 개념으로부터 도출되는 모든 변경 또는 변형된 형태가 본원의 범위에 포함되는 것으로 해석되어야 한다.

도면

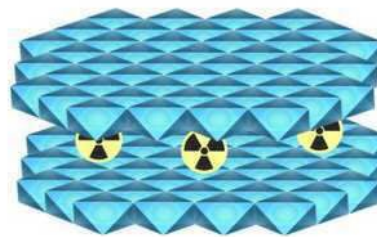
도면1

(a) 격자 내에 방사성 동위원소를 포함하는 금속 이중층 수산화물



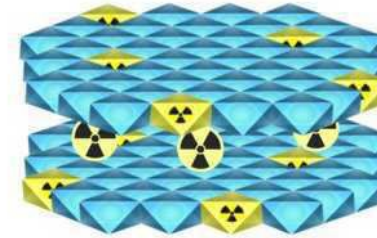
-  2가 및 3가 금속 이온 팔면체
-  방사성 동위원소 금속 이온 팔면체
-  층간 이온 물질

(b) 층간 내에 방사성 동위원소를 포함하는 금속 이중층 수산화물



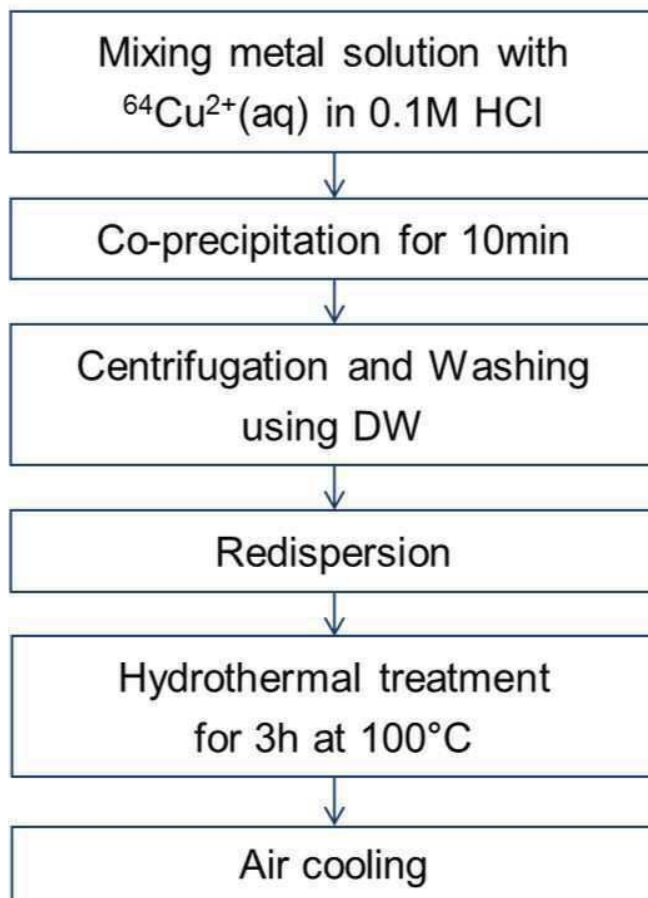
-  2가 및 3가 금속 이온 팔면체
-  방사성 동위원소, 혹은 방사성 동위원소를 포함하는 킬레이트

(c) 격자 및 층간 내에 방사성 동위원소를 포함하는 금속 이중층 수산화물

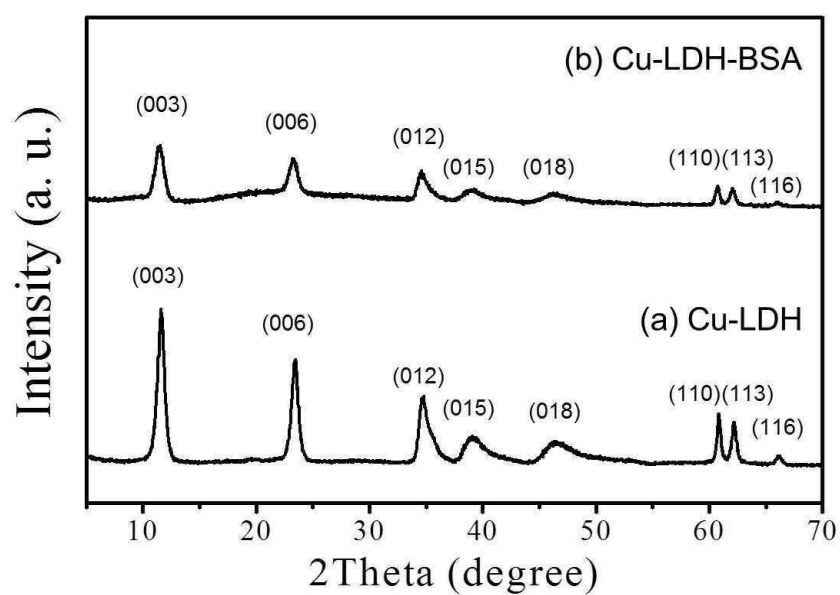


-  2가 및 3가 금속 이온 팔면체
-  방사성 동위원소 금속 이온 팔면체
-  방사성 동위원소, 혹은 방사성 동위원소를 포함하는 킬레이트

도면2

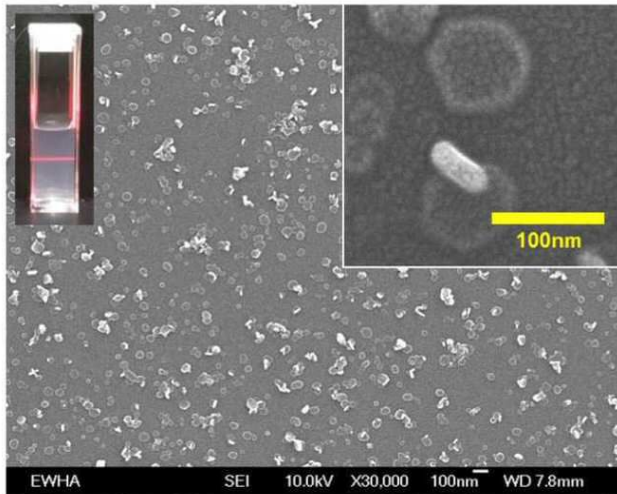


도면3

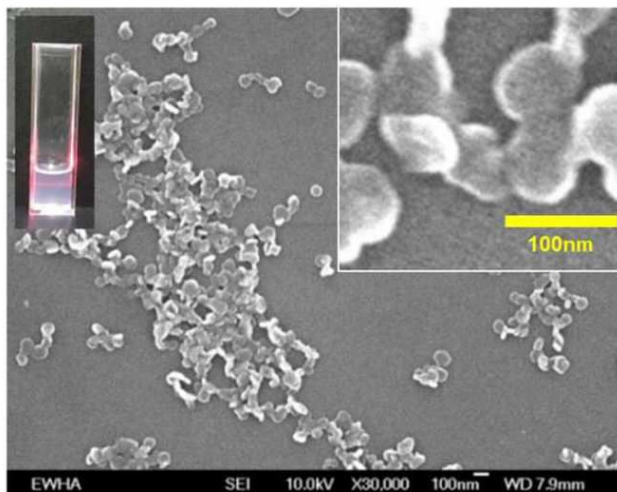


도면4

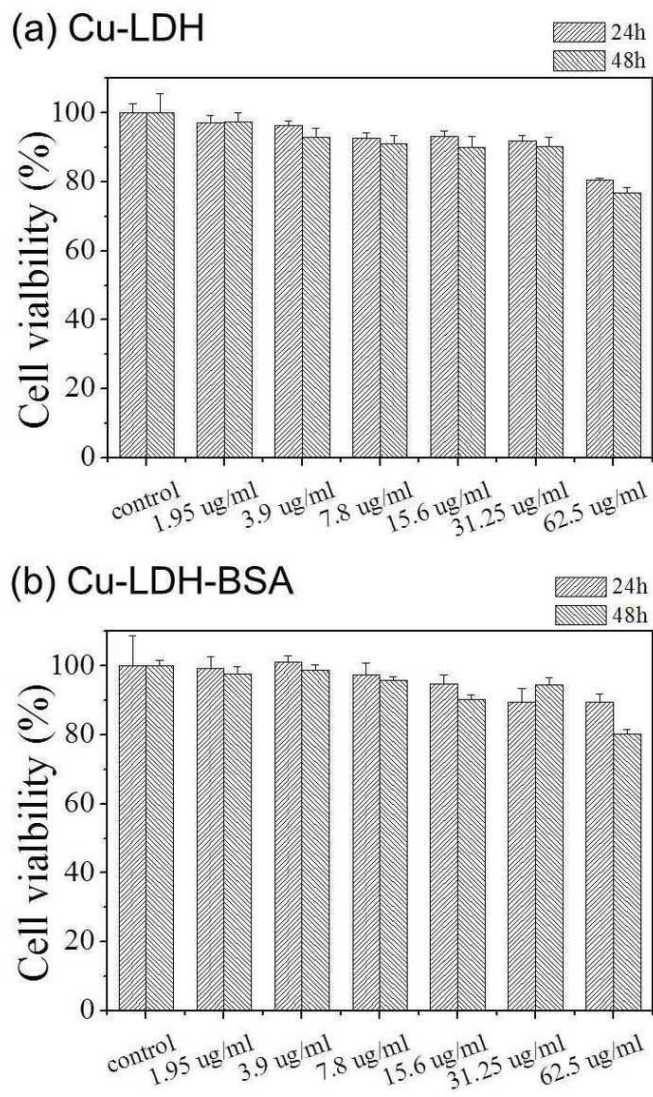
(a) Cu-LDH



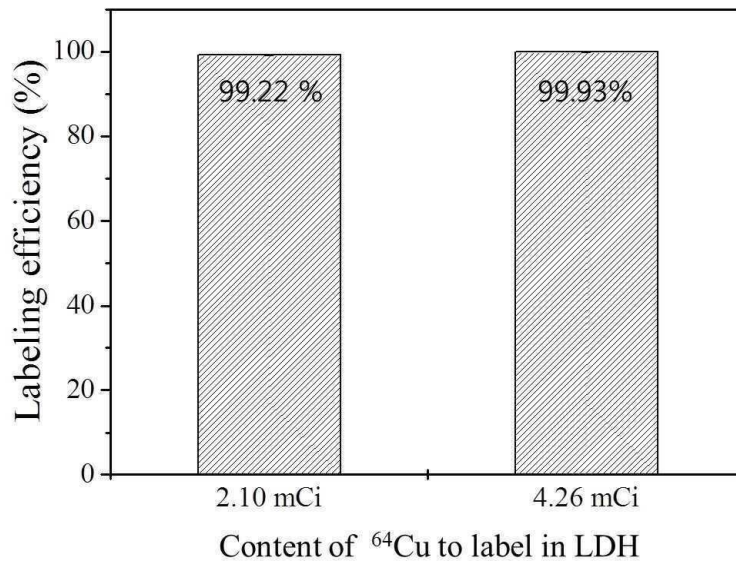
(b) Cu-LDH-BSA



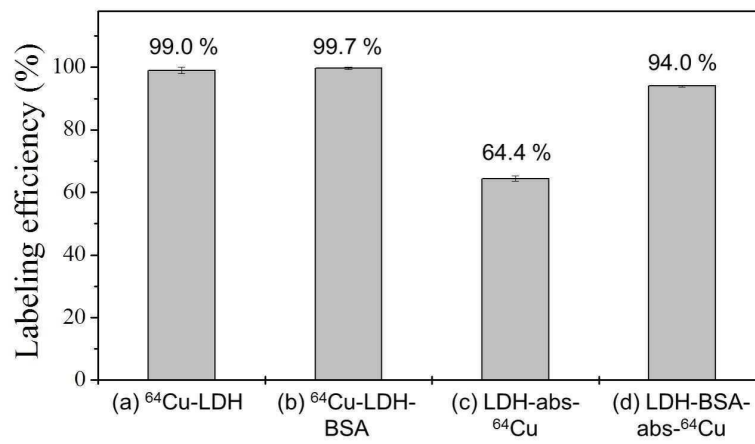
도면5



도면6

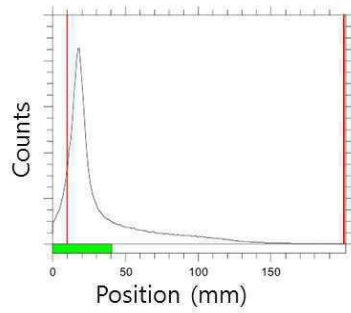


도면7

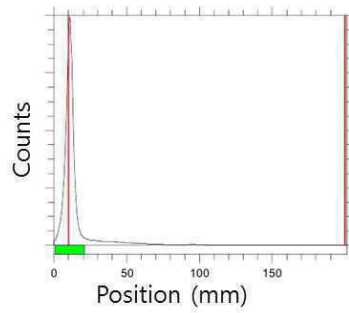


도면8

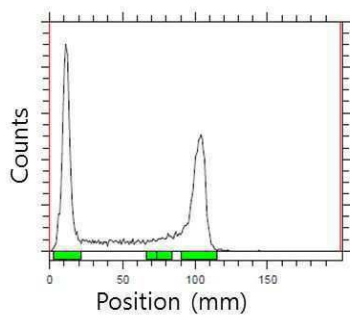
(a) ^{64}Cu -LDH



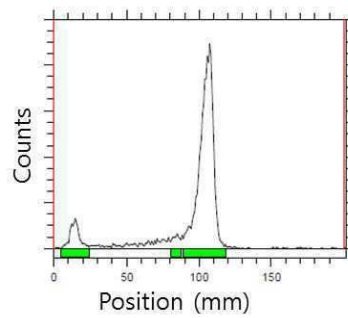
(b) ^{64}Cu -LDH-BSA



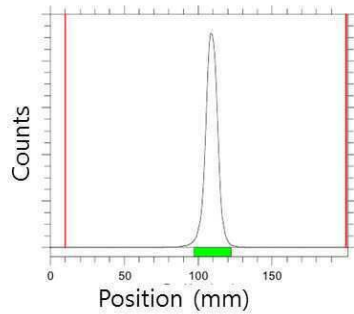
(c) LDH-abs- ^{64}Cu



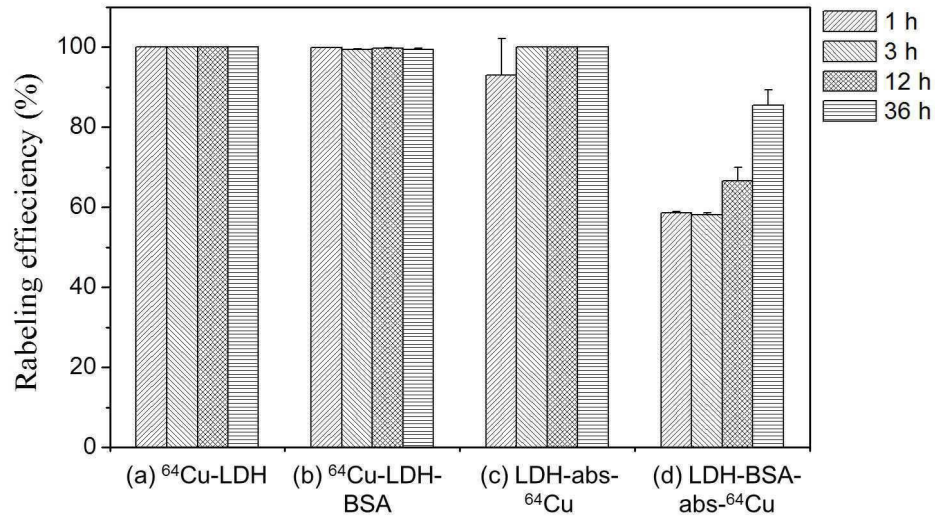
(d) LDH-BSA-abs- ^{64}Cu



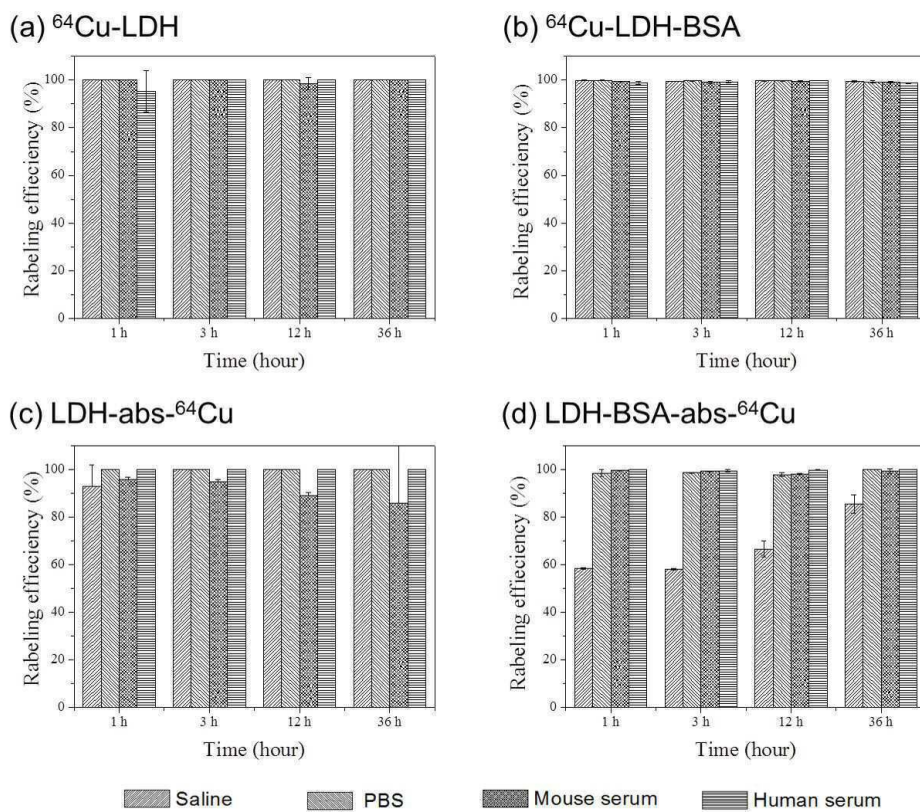
(e) free ^{64}Cu



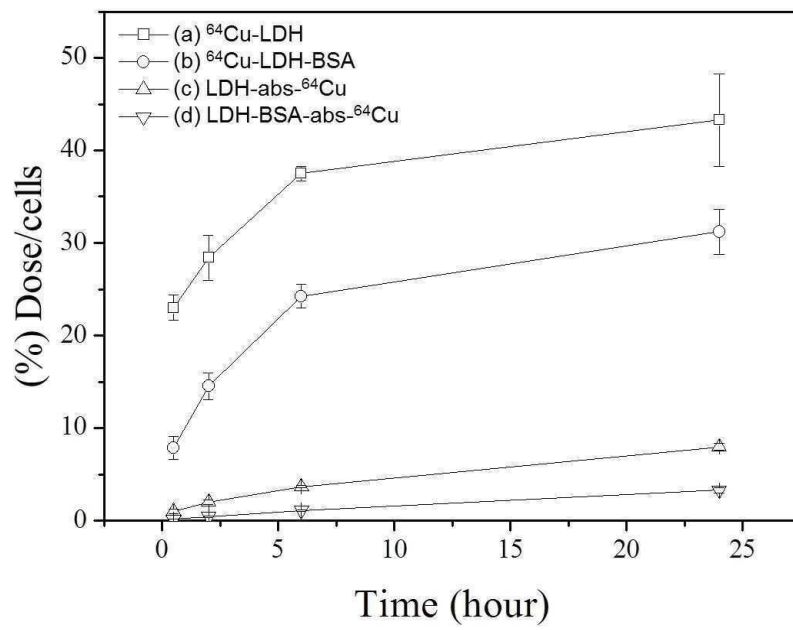
도면9



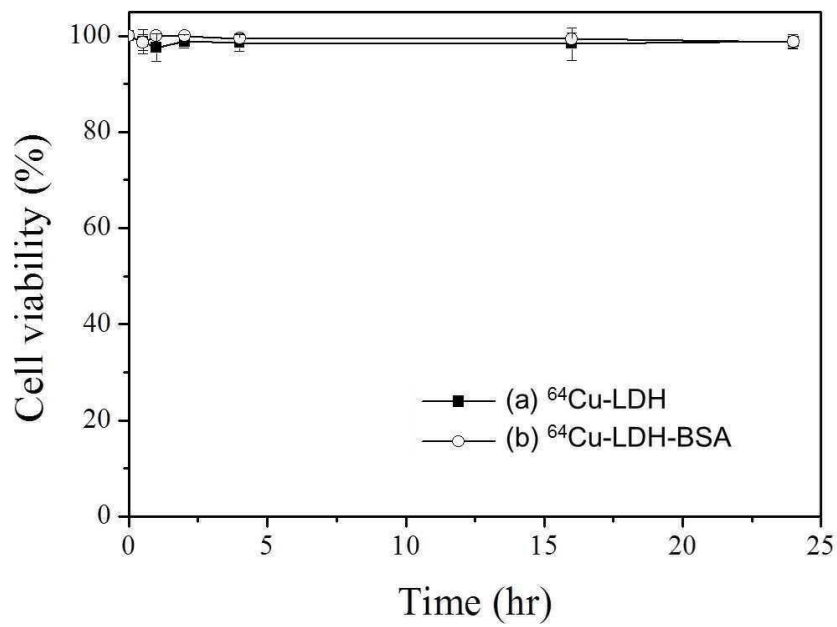
도면10



도면11

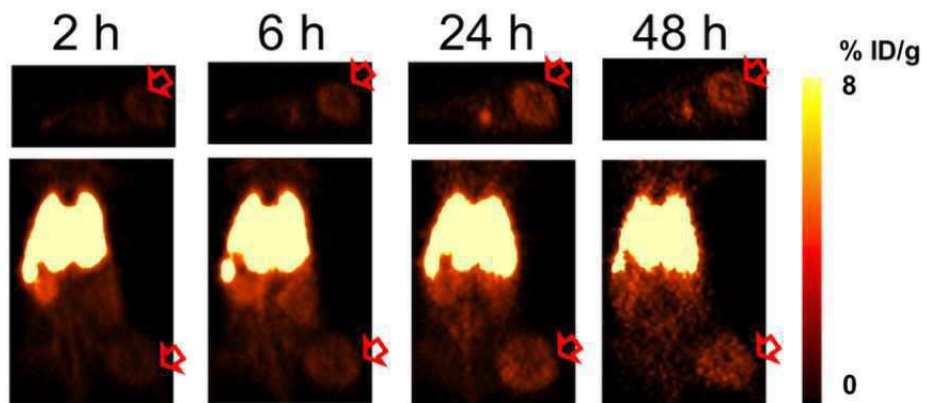


도면12

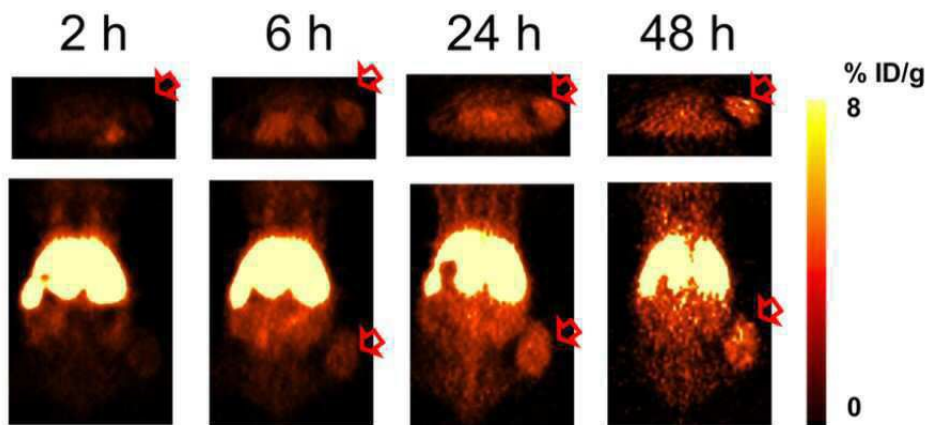


도면13

(a) ^{64}Cu -LDH

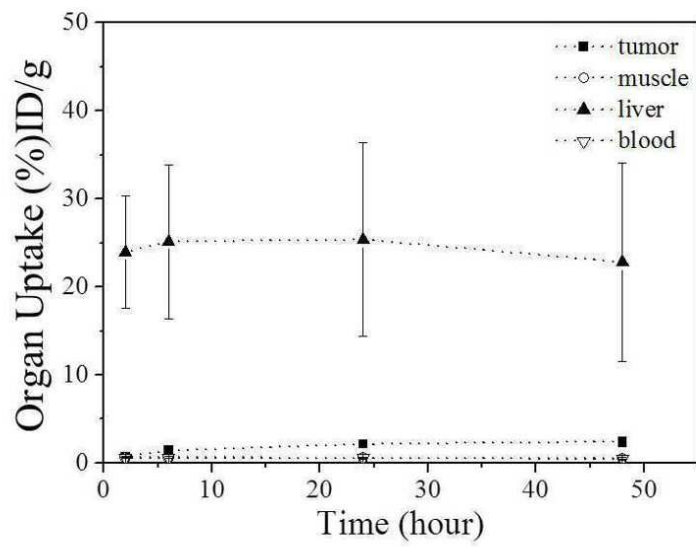


(b) ^{64}Cu -LDH-BSA

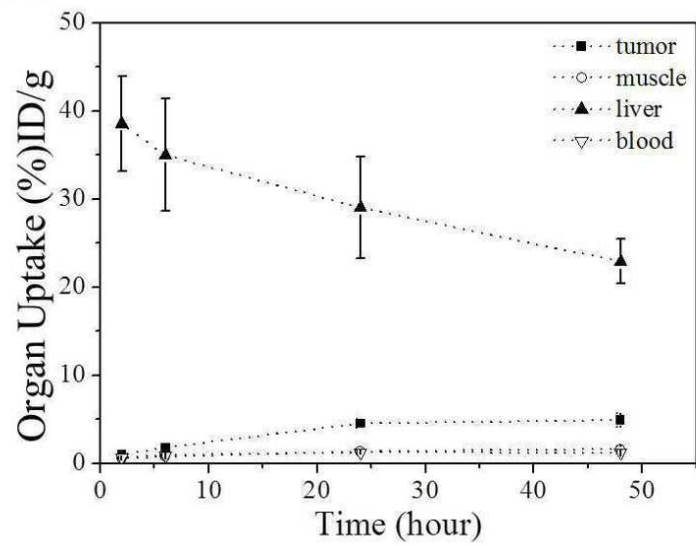


도면14

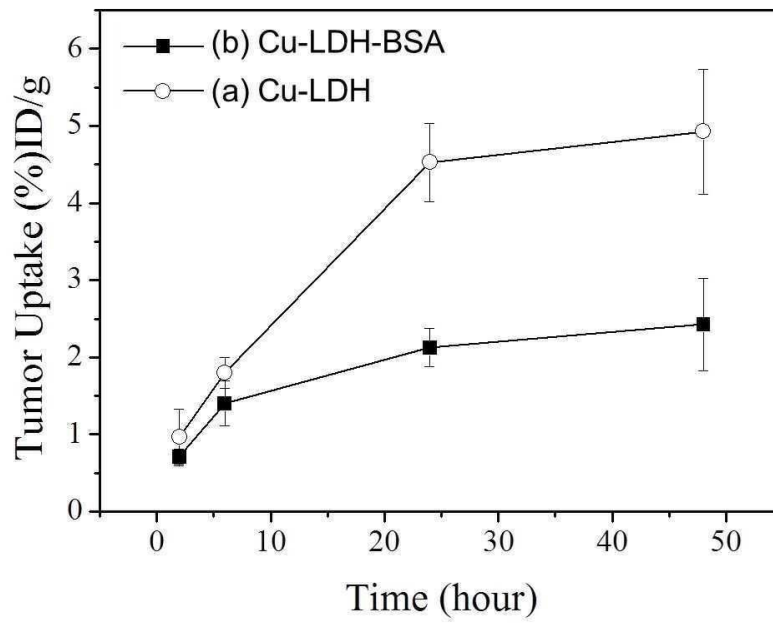
(a) ^{64}Cu -LDH



(b) ^{64}Cu -LDH-BSA

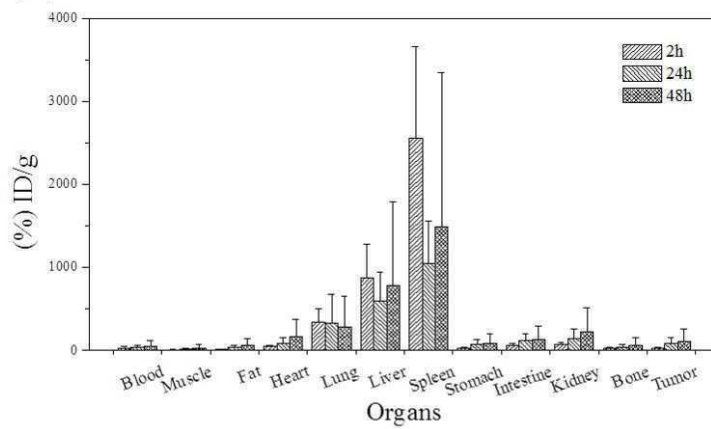


도면15

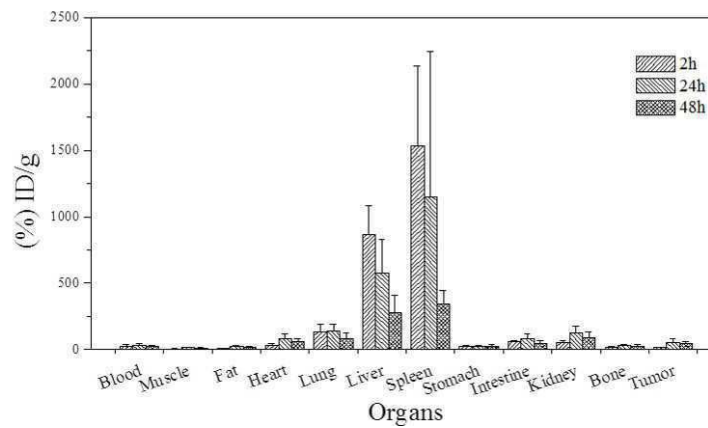


도면16

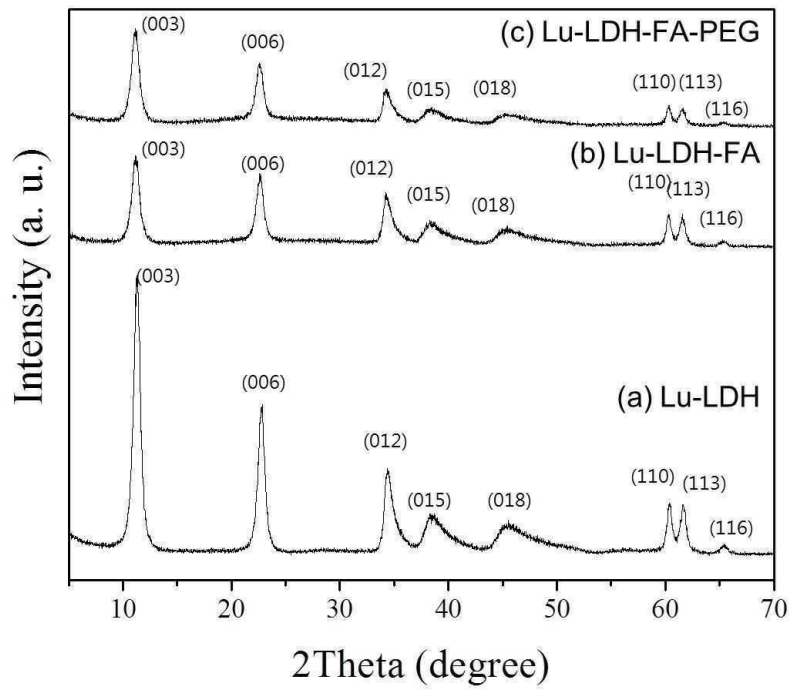
(a) ^{64}Cu -LDH



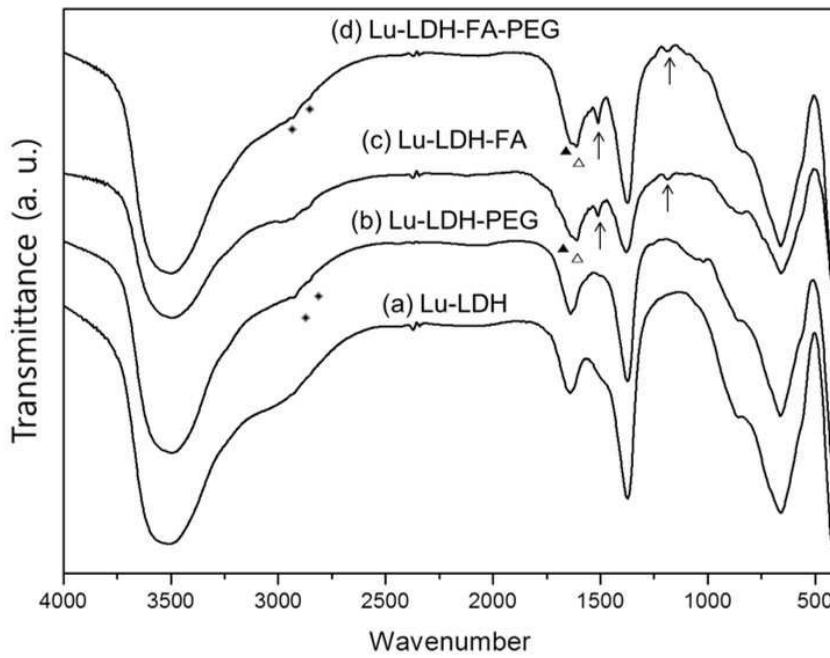
(b) ^{64}Cu -LDH-BSA



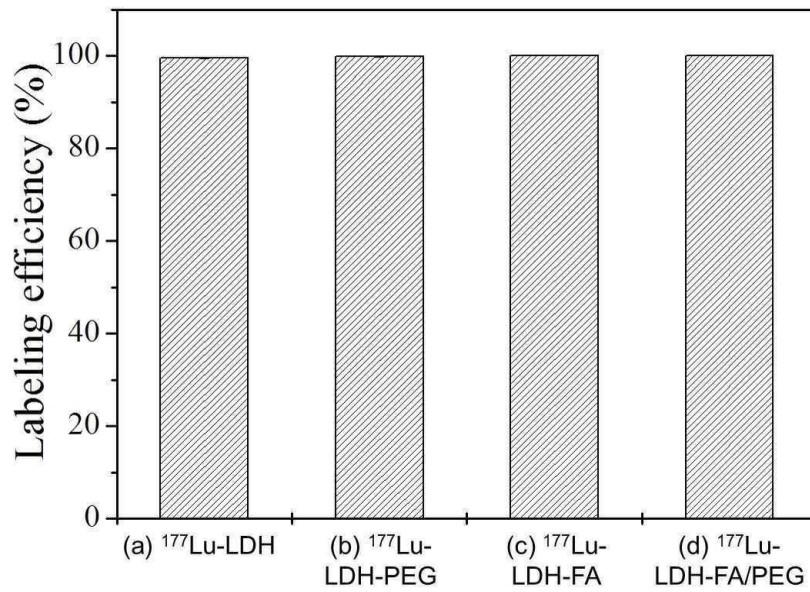
도면17



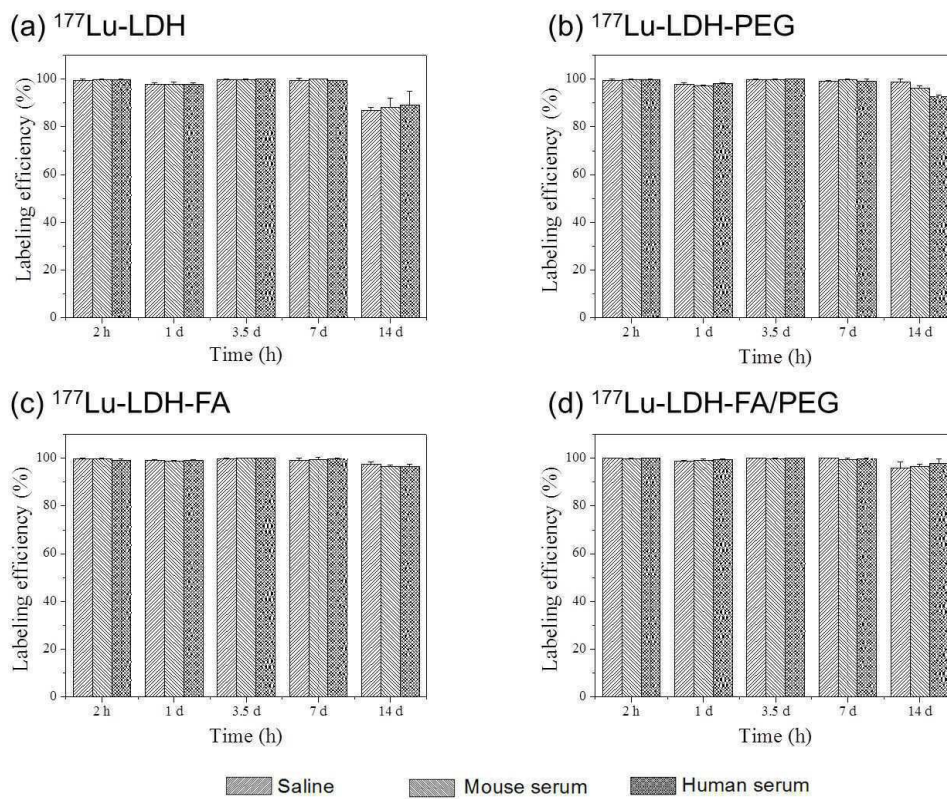
도면18



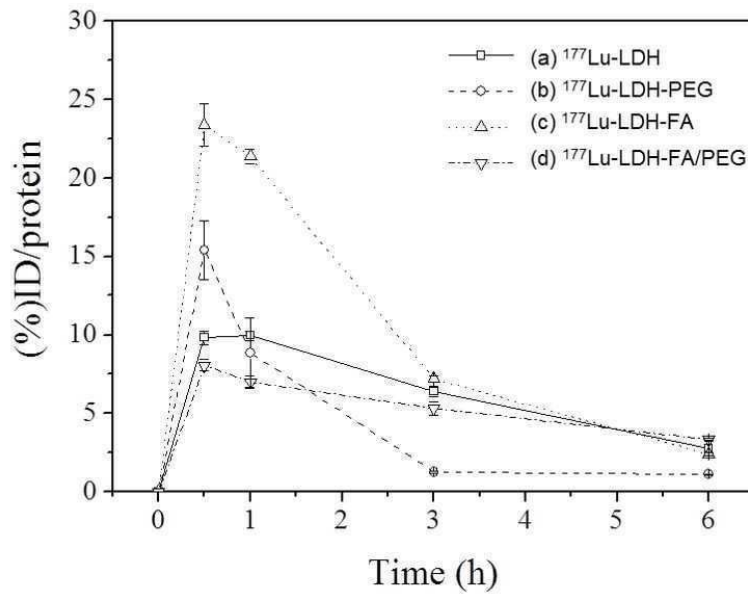
도면19



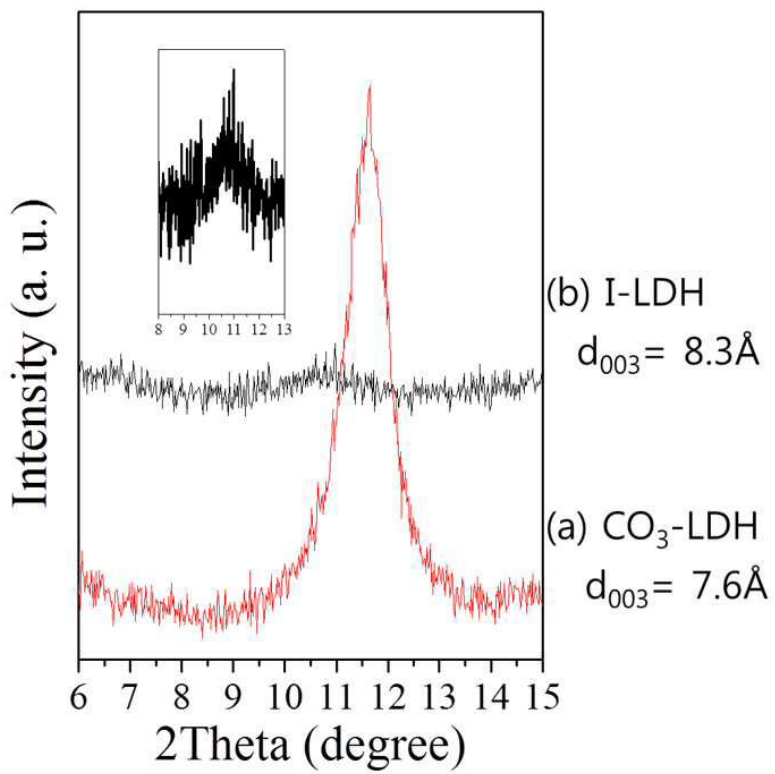
도면20



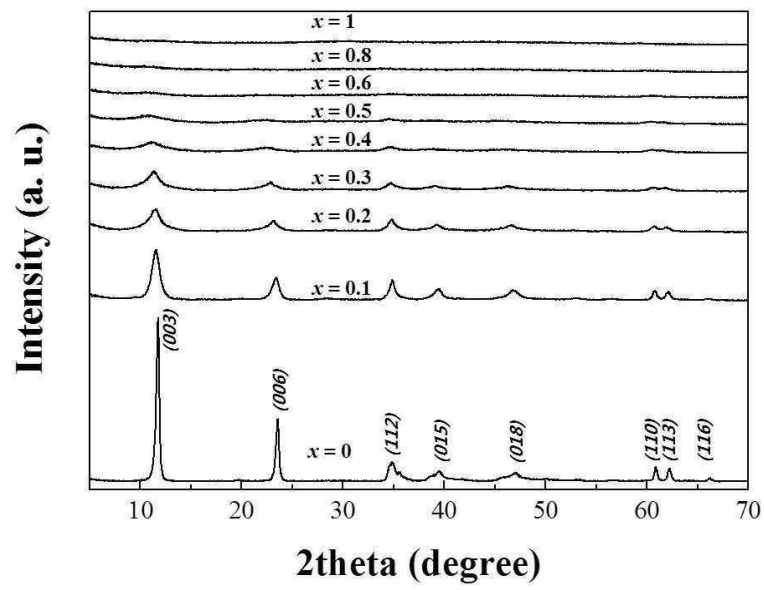
도면21



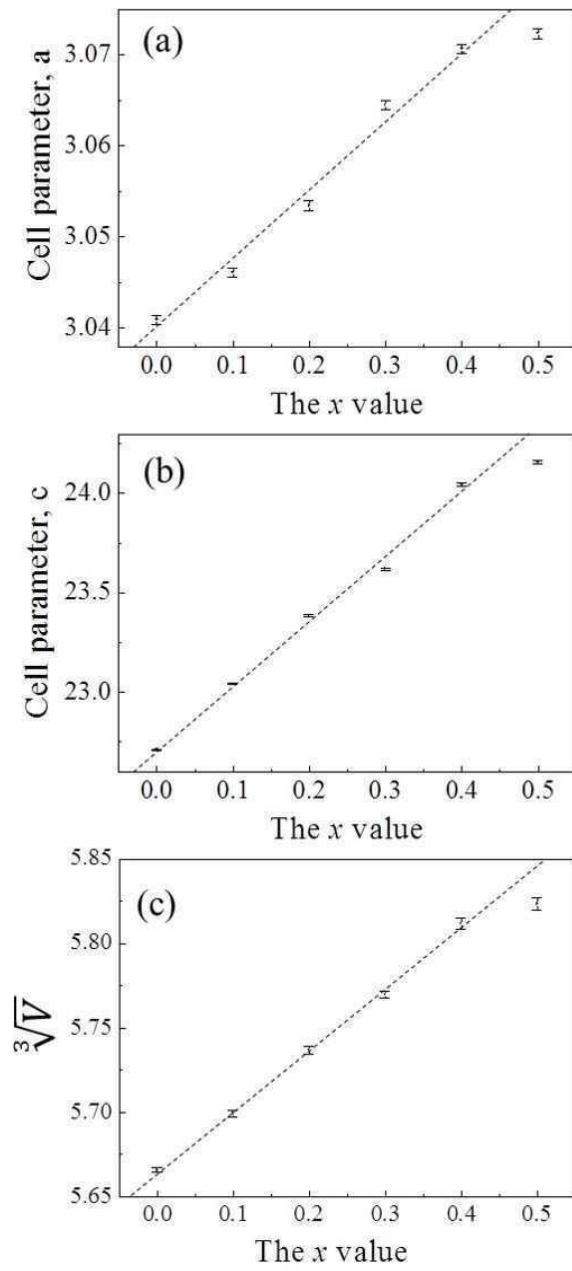
도면22



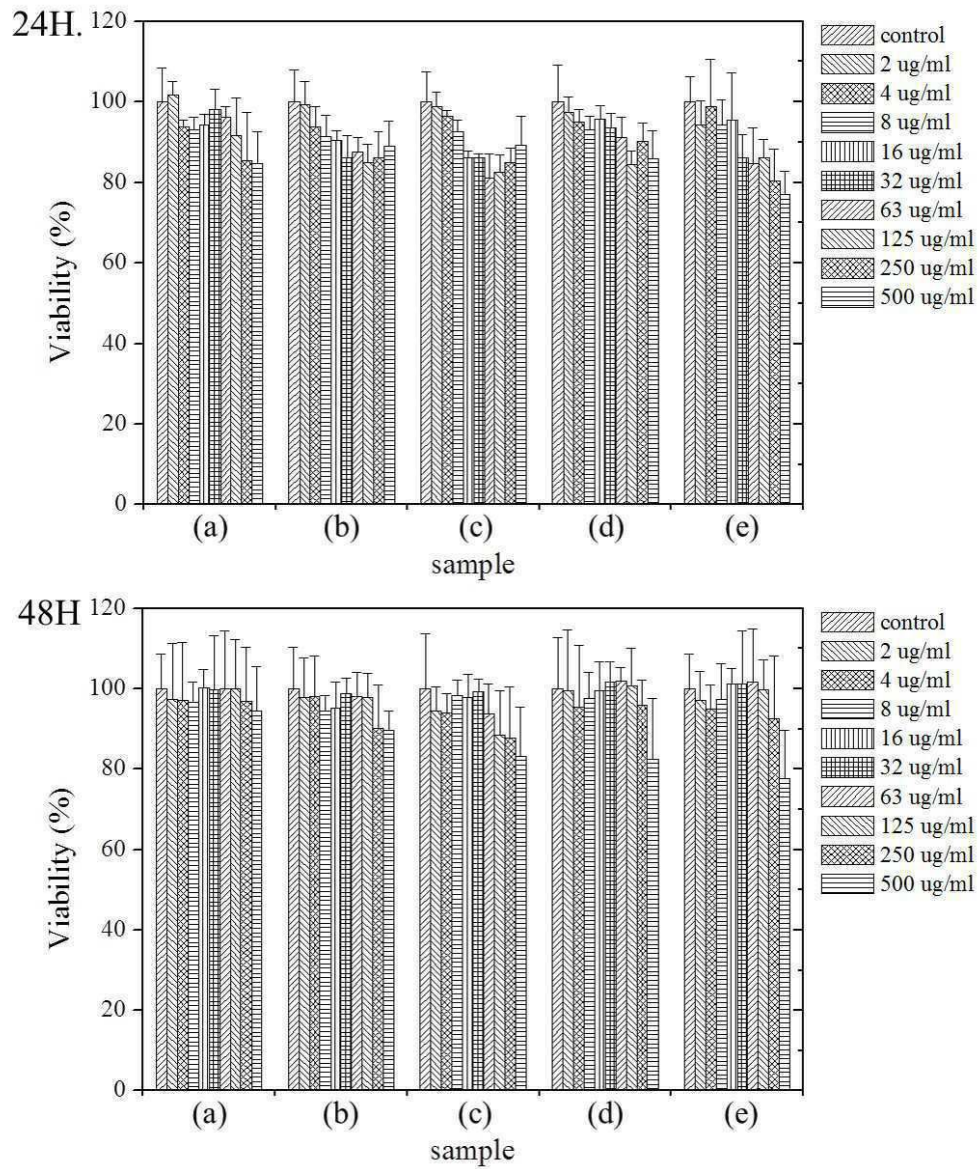
도면23



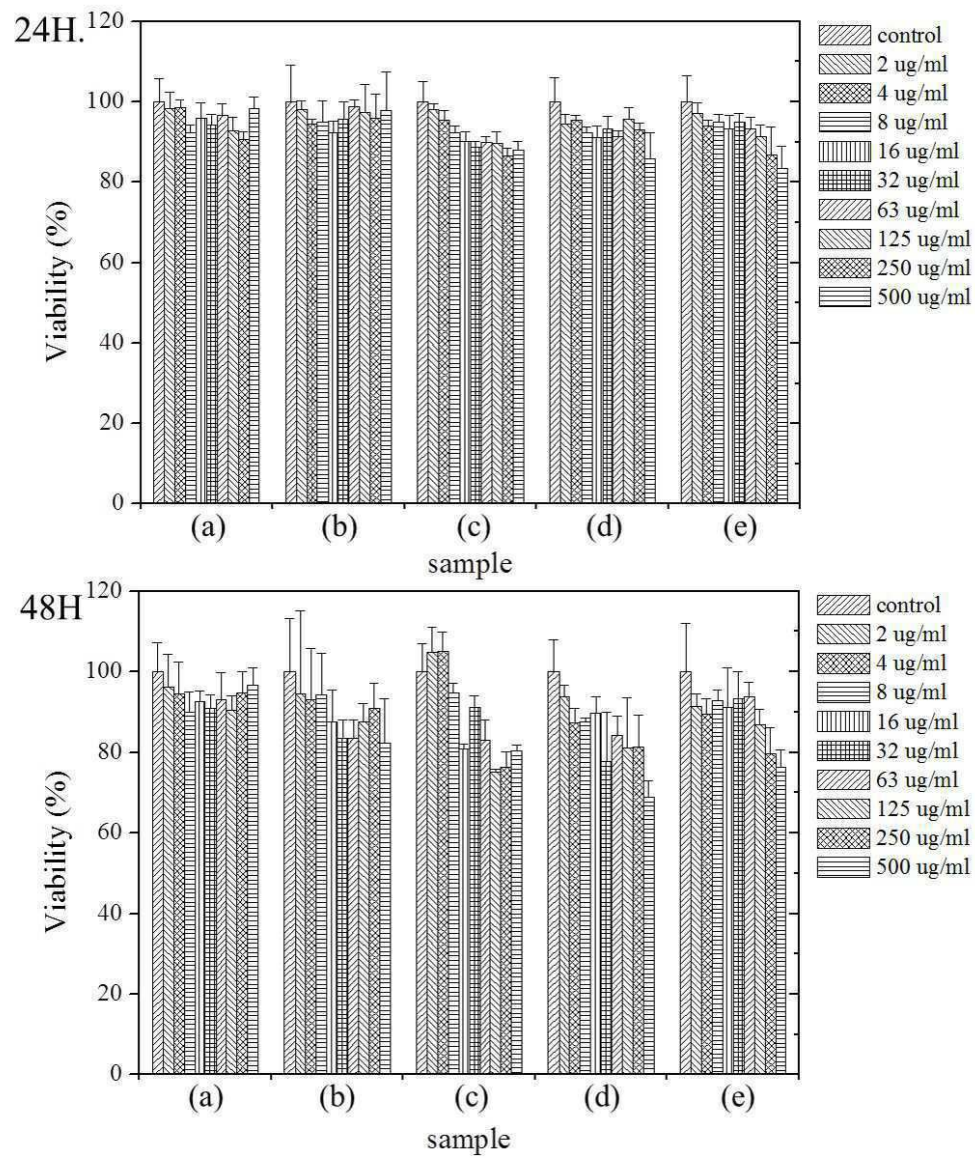
도면24



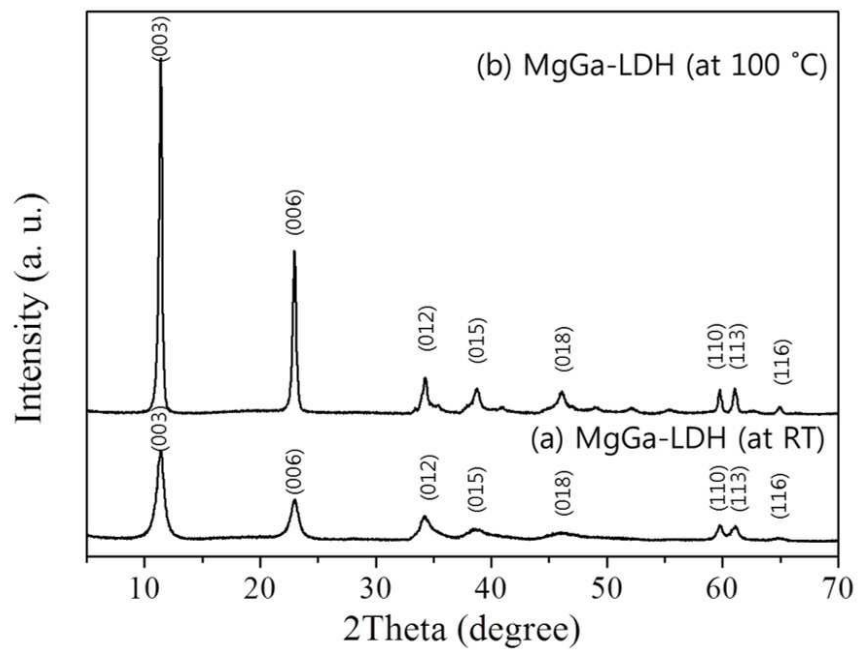
도면25



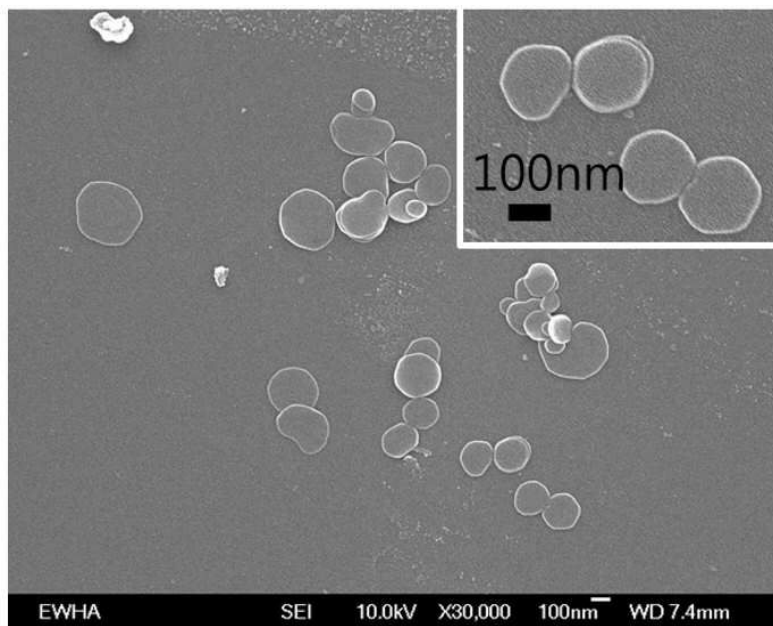
도면26



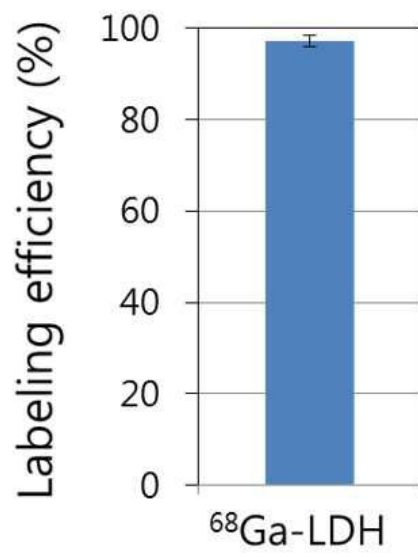
도면27



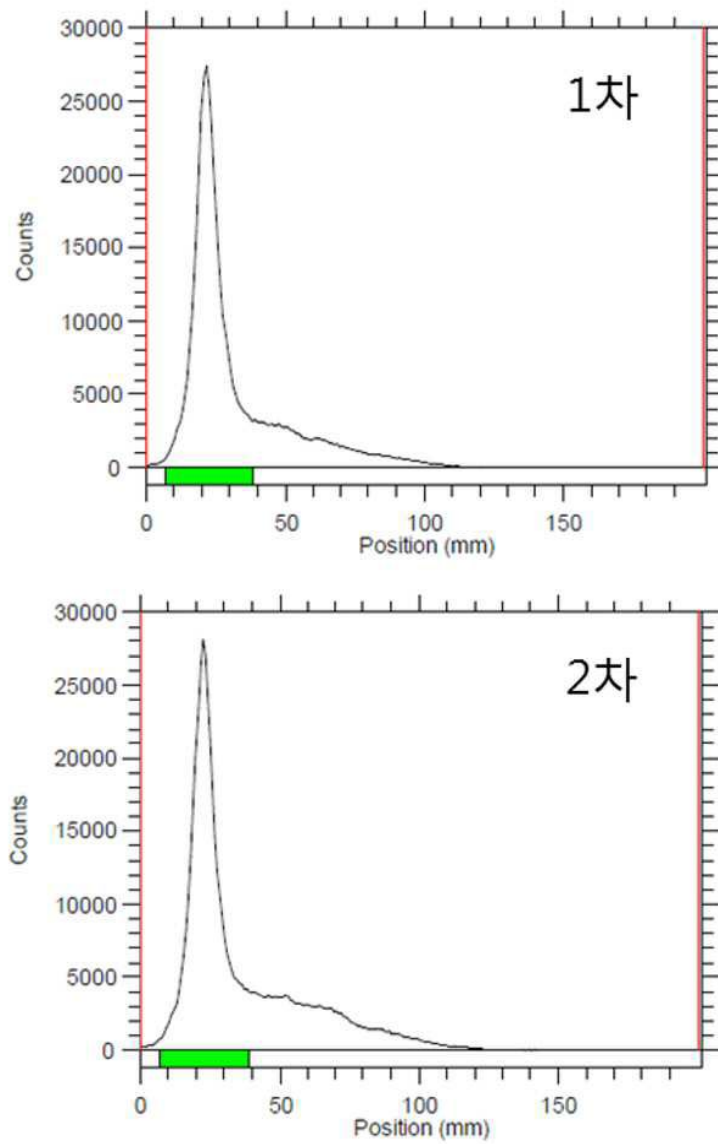
도면28



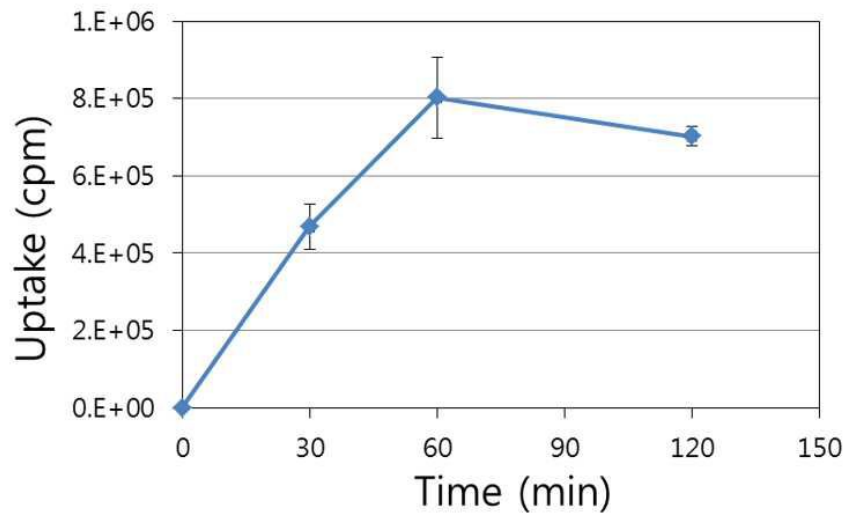
도면29



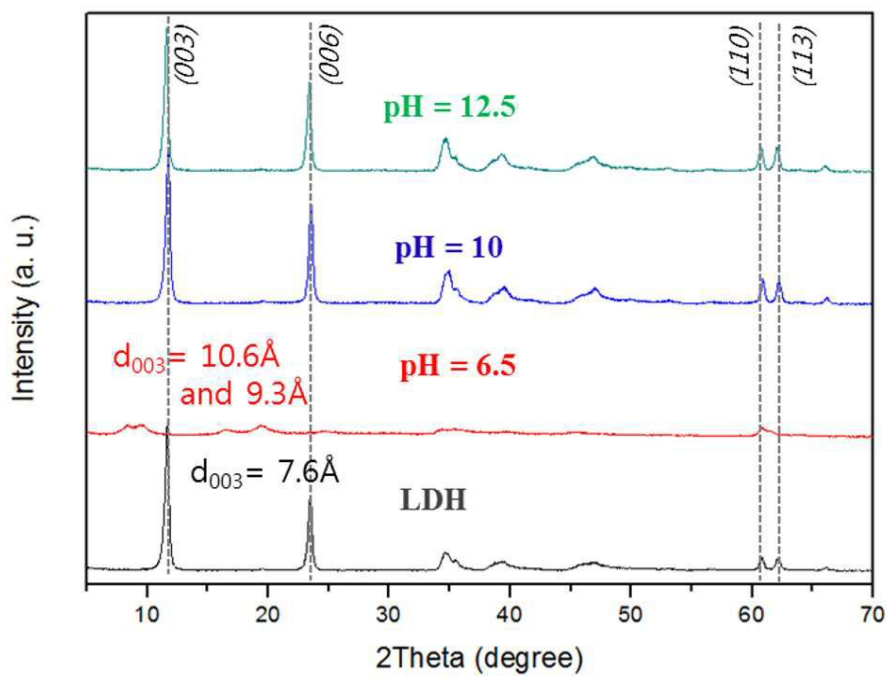
도면30



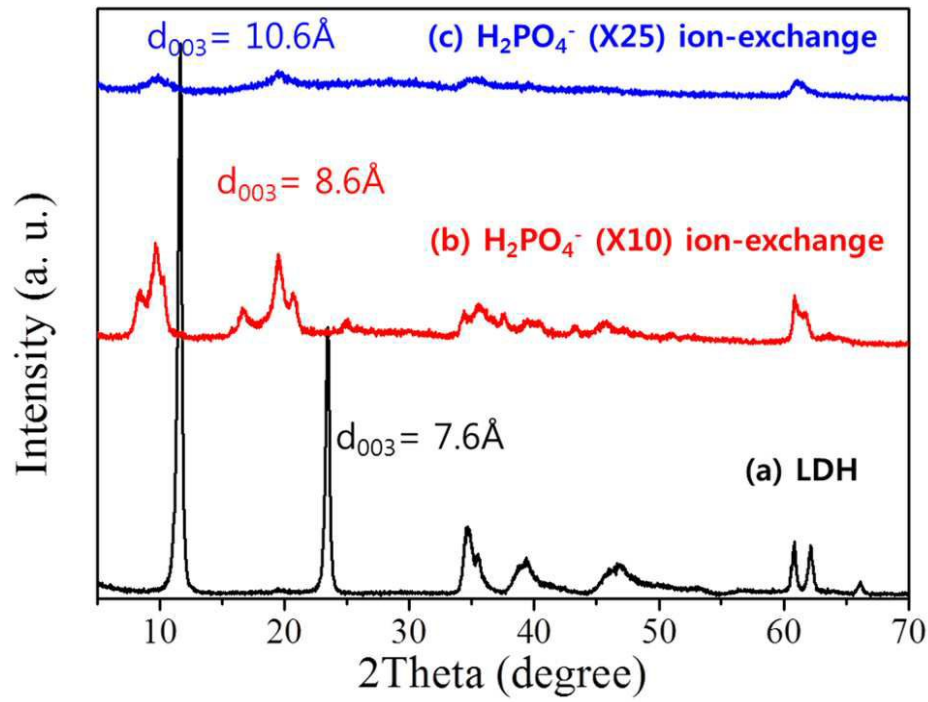
도면31



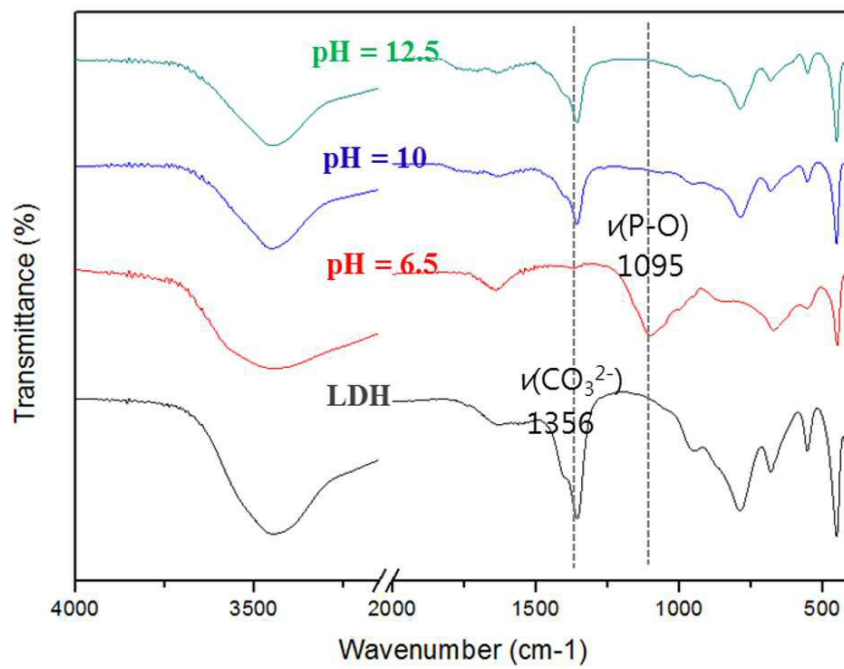
도면32



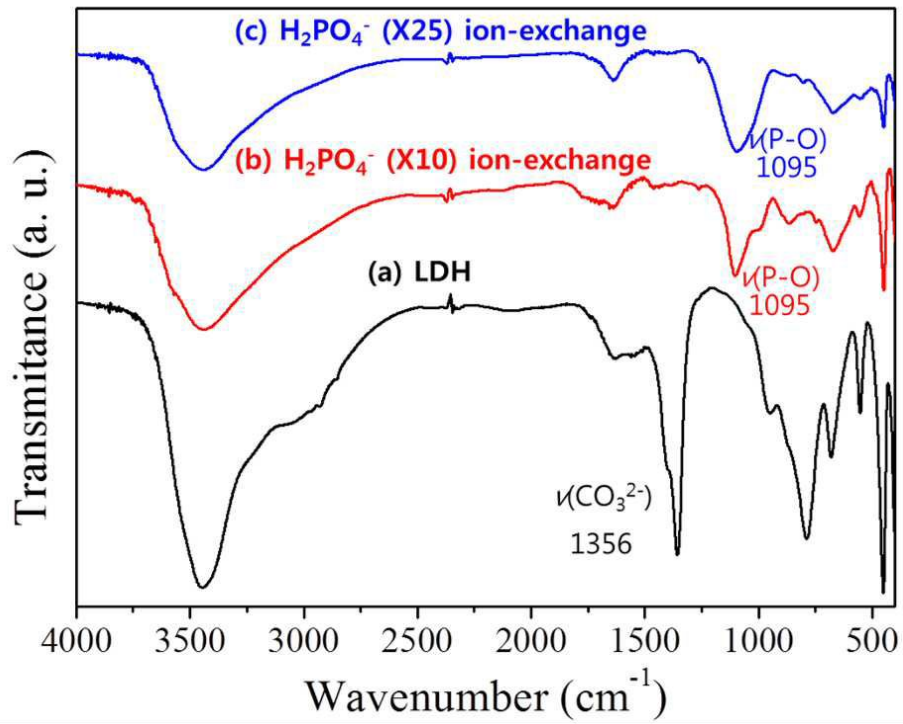
도면33



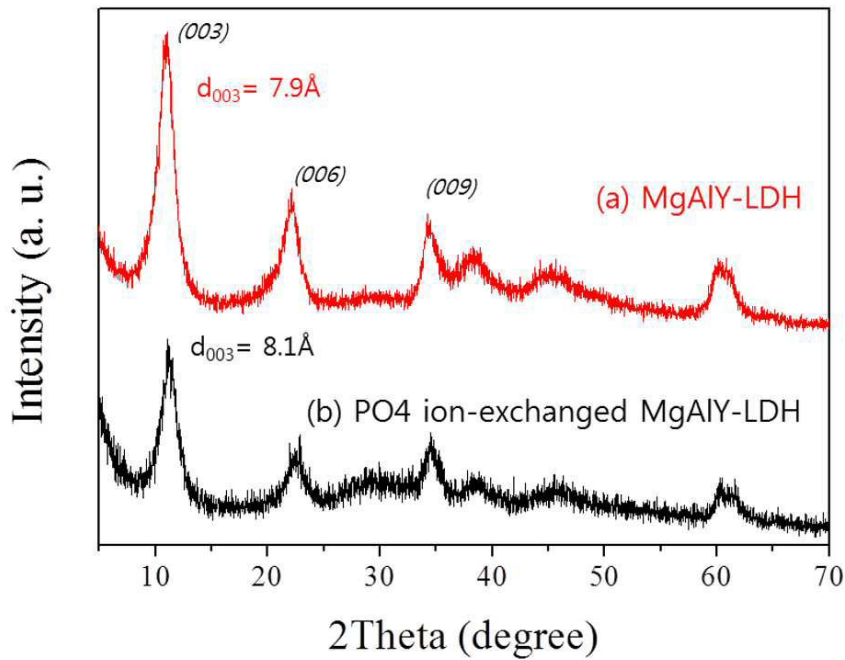
도면34



도면35



도면36



도면37

