



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2023-0022471
(43) 공개일자 2023년02월16일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 51/04 (2006.01) A61K 35/74 (2015.01)
A61K 35/744 (2015.01)
(52) CPC특허분류
A61K 51/0497 (2013.01)
A61K 35/74 (2013.01)
(21) 출원번호 10-2021-0104279
(22) 출원일자 2021년08월09일
심사청구일자 없음

(71) 출원인
경상국립대학교산학협력단
경상남도 진주시 진주대로 501 (가좌동)
전남대학교산학협력단
광주광역시 북구 용봉로 77 (용봉동)
(72) 발명자
김동연
경상남도 진주시 새평거로 30, 101동 1102호(평거
동, 엠코타운더프라하)
표아영
광주광역시 서구 운천로 69, 101동 807호(금호동,
일신명지아파트)
(74) 대리인
최규환

전체 청구항 수 : 총 5 항

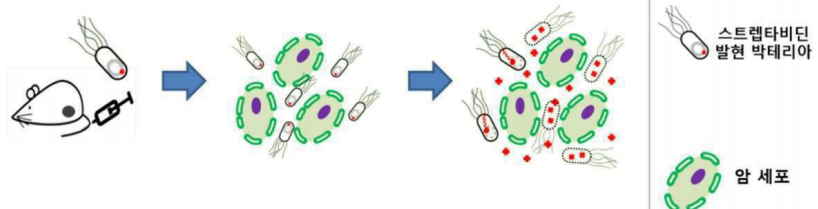
(54) 발명의 명칭 방사성 동위원소가 표지된 바이오틴 유도체 화합물을 유효성분으로 포함하는 암 치료용 조성물

(57) 요약

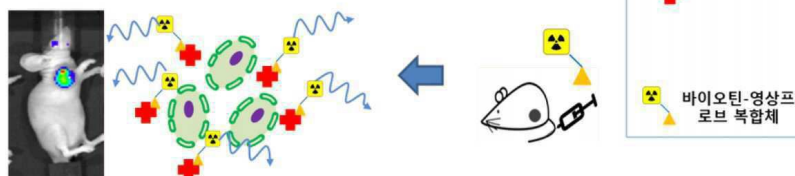
본 발명은 스트렙타비딘(streptavidin)을 발현하는 미생물 및 화학식 1로 표시되는 바이오틴 유도체 화합물 또는 이의 허용가능한 염을 유효성분으로 포함하는 암 치료용 조성물; 및 (1) 스트렙타비딘(streptavidin)을 발현하는 미생물과, 화학식 1로 표시되는 바이오틴 유도체 화합물 또는 이의 허용가능한 염을 개체에게 투여하는 단계 및 (2) 상기 바이오틴 유도체 화합물에 포함된 방사성 동위원소를 영상화하는 단계;를 포함하는 암의 치료에 필요한 정보를 제공하는 방법에 관한 것이다.

대표도 - 도1

1 단계: 암조직 표적화 스트렙타비딘 발현 미생물 주입



2 단계: 바이오틴 유도체 화합물 투여하여 암조직에서 스트렙타비딘 시각화



(52) CPC특허분류

A61K 35/744 (2013.01)
A61K 38/164 (2013.01)
A61K 51/0446 (2013.01)
A61K 51/0482 (2013.01)
A61P 35/00 (2018.01)
A61K 2300/00 (2013.01)

민정준

광주광역시 동구 증심천로 88, 104동 703호(학동,
금호베스트빌)

(72) 발명자

권성영

광주광역시 남구 효사랑길 14, 109동 301호(
봉선동, 포스코더샵아파트)

이 발명을 지원한 국가연구개발사업

과제고유번호	1711107576
과제번호	2020R1C1C1012379
부처명	과학기술정보통신부
과제관리(전문)기관명	한국연구재단
연구사업명	우수신진연구
연구과제명	전이성 악성흑색종의 고효율 진단/치료를 위한 융합플랫폼기술 개발
기 여 율	5/10
과제수행기관명	경상국립대학교
연구기간	2020.03.01 ~ 2024.02.29

이 발명을 지원한 국가연구개발사업

과제고유번호	1345320871
과제번호	2020R1I1A1A01070543
부처명	교육부
과제관리(전문)기관명	한국연구재단
연구사업명	창의도전연구기반지원
연구과제명	침습성 진균감염의 선별적 조기진단을 위한 융합플랫폼 기술 개발
기 여 율	3/10
과제수행기관명	전남대학교
연구기간	2020.06.01 ~ 2023.05.31

이 발명을 지원한 국가연구개발사업

과제고유번호	1711136078
과제번호	2021R1F1A1056599
부처명	과학기술정보통신부
과제관리(전문)기관명	한국연구재단
연구사업명	이공분야기초연구사업 기본연구
연구과제명	아비딘 발현 예비표적화 플랫폼 기반 고효율 항암제 전달기술 개발
기 여 율	1/10
과제수행기관명	전남대학교
연구기간	2021.06.01 ~ 2024.02.29

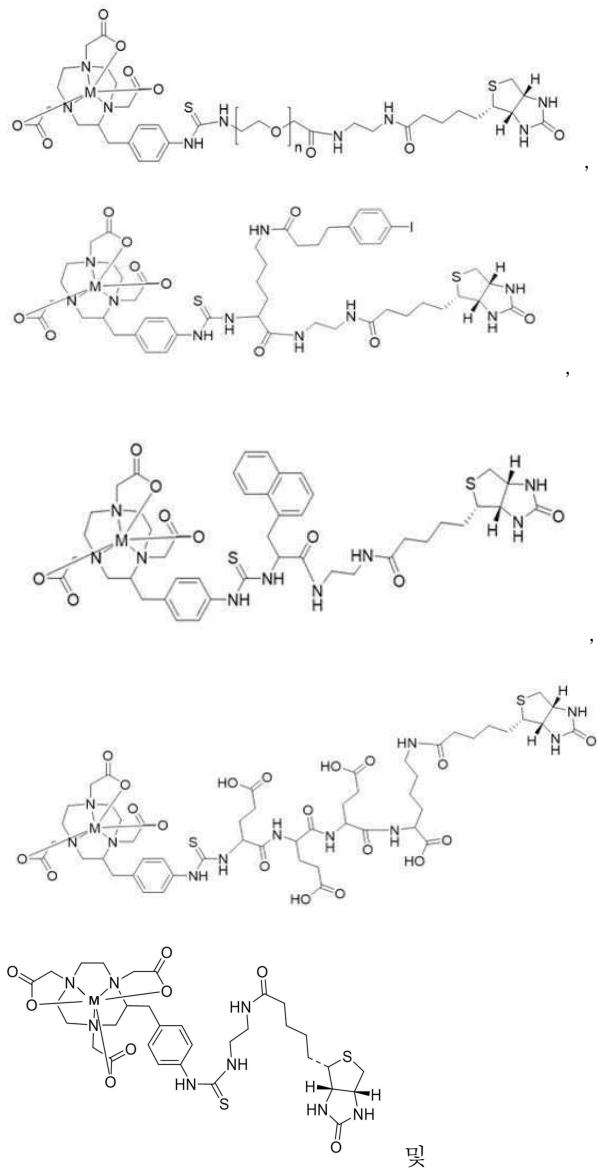
이 발명을 지원한 국가연구개발사업

과제고유번호	1711131630
과제번호	2015M3C1A3056410
부처명	과학기술정보통신부
과제관리(전문)기관명	한국연구재단
연구사업명	미래유망 융합기술 파이오니아사업
연구과제명	방사선-음향영상 기반 암 표적 및 방사선 정밀 치료기술 개발
기 여 율	1/10
과제수행기관명	전남대학교
연구기간	2015.10.01 ~ 2021.04.30

R₃는 ¹³¹I의 영상 치료용 방사성 동위원소이거나, ⁶⁷Cu, ^{80m}Br, ⁸⁵Sr, ⁸⁹Sr, ⁸⁶Y, ⁹⁰Y, ¹³¹I, ¹⁴⁹Tb, ¹⁵²Tb, ¹⁵³Sm, ¹⁶⁵Dy, ¹⁶⁶Ho, ¹⁶⁹Er, ¹⁷⁷Lu, ¹⁸⁶Re, ¹⁸⁸Re, ¹⁹⁸Au, ²¹¹At, ²¹²Pb, ²²³Ra, ²²⁵Ac 및 ²⁵⁵Fm 중에서 선택된 어느 하나의 방사성 동위원소가 배위결합된 NOTA(1,4,7-triazacyclononane-1,4,7-triacetic acid), DOTA(1,4,7,10-tetraazacyclododecane-1,4,7,10-tetraacetic acid), DOTA-NCS, DOTA-NHS ester, DOTA-Bz-NCS, tris(t?bu)DOTA, HBED-CC-TFP ester, DTPA(Diethylene triamine penta acetic acid), DO3A(1,4,7,10-tetraazacyclododecane-1,4,7-triacetic acid), NODAGA(1,4,7-Triazacyclononane,1-glutaric acid-4,7-acetic acid), TETA(1,4,8,11-tetraazacyclotetradecane-N,N',N'',N'''-tetraacetic acid), TE3A(1,4,8,11-tetraazacyclotetradecane-1,4,8-triacetic acid), TE2A(1,4,8,11-Tetraazabicyclohexadecane-4,11-diacetic acid), PCTA(3,6,9,15-tetraazabicyclo[9.3.1]pentadeca-1,11,13-triene-3,6,9,-triacetic acid), 사이클렌(Cyclen), 사이클람(cyclam) 또는 DFO(Deferrioxamine)로 구성되는 군으로부터 선택되는 킬레이터이다.

청구항 2

제1항에 있어서, 상기 화학식 1로 표시되는 바이오틴 유도체 화합물은



이의 약학적으로 허용가능한 염으로 이루어진 군으로부터 선택된 어느 하나의 화합물이고, 상기 화합물에 배위결합된 M은 ⁶⁷Cu, ^{80m}Br, ⁸⁵Sr, ⁸⁹Sr, ⁸⁶Y, ⁹⁰Y, ¹³¹I, ¹⁴⁹Tb, ¹⁵²Tb, ¹⁵³Sm, ¹⁶⁵Dy, ¹⁶⁶Ho, ¹⁶⁹Er, ¹⁷⁷Lu, ¹⁸⁶Re, ¹⁸⁸Re, ¹⁹⁸Au, ²¹¹At, ²¹²Pb, ²²³Ra, ²²⁵Ac 및 ²⁵⁵Fm 중에서 선택된 어느 하나의 방사성 동위원소인 것을 특징으로 하는 암 치료용 조성물.

청구항 3

제1항에 있어서, 상기 미생물은 대장균, 스트렙토미세스, 살모넬라 속 균주 또는 유산균인 것을 특징으로 하는 암 치료용 조성물.

청구항 4

제1항에 있어서, 상기 암은 흑색종, 나팔관암, 뇌암, 소장암, 식도암, 임파선암, 담낭암, 혈액암, 갑상선암, 내분비선암, 구강암, 간암, 담도암, 대장암, 직장암, 자궁경부암, 난소암, 신장암, 위암, 십이지장암, 전립선암, 유방암, 뇌종양, 폐암, 갑상선 미분화암, 자궁암, 결장암, 방광암, 요관암, 췌장암, 뼈 또는 연부조직 육종, 피부암, 비호지킨 림프종, 호지킨 림프종, 다발성 골수종, 백혈병, 골수이형성증후군, 급성 림프모구성 백혈병, 급성 골수성 백혈병, 만성 림프구성 백혈병, 만성 골수성 백혈병 및 고립성 골수종 중에서 선택된 어느 하나인 것을 특징으로 하는 암 치료용 조성물.

청구항 5

- (1) 인간을 제외한 개체에게 제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 따른 암 치료용 조성물을 투여하는 단계; 및
- (2) 상기 암 치료용 조성물에 함유되어 있는 바이오틴 유도체 화합물과 결합된 방사성 동위원소를 영상화하는 단계;를 포함하는 암의 치료에 필요한 정보를 제공하는 방법.

발명의 설명

기술 분야

[0001] 본 발명은 방사성 동위원소가 표지된 바이오틴 유도체 화합물을 유효성분으로 포함하는 암 치료용 조성물에 관한 것이다.

배경 기술

[0002] 암은 비정상적인 세포 성장으로 인하여 유발되는 질병으로 양성 종양 (benign tumor)과 악성 종양 (malignant tumor)으로 구분된다. 양성 종양은 비교적 성장 속도가 느리며 전이되지 않는 반면, 악성 종양은 양성 종양에 비해 성장 속도가 빠르며 신체의 다른 장기로 전이될 수 있다. 흔히 암이라고 부르는 질병은 악성 종양을 말한다. 암을 유발하는 유전적 요인으로 크게 두 가지 부류의 유전자가 존재한다. 첫 번째는 발암 유전자 (oncogene)로 세포의 성장 및 분화, 분열을 촉진시키는 유전자들을 말한다. 두 번째는 종양 억제 유전자(tumor suppressor gene)로서 세포 분열이나 생존을 억제하는 유전자들을 말한다. 대부분의 악성 종양은 유전적 변이에 의해 발암 유전자가 과하게 발현하거나 암 억제 유전자가 변이되어 암을 억제하는 역할을 제대로 수행하지 못하는 것이다. 또한, 유전자에 직접적인 돌연변이가 생기는 유전학적 원인뿐만 아니라 후성유전적인 원인으로 문제가 발생했을 때에도 암이 유발될 수 있다. 후성유전학은 DNA 상의 염기서열 변화 없이 유전자 발현이 가역적으로 조절되는 경우를 말한다. 후성유전적 조절의 예로 DNA의 메틸화와 히스톤 단백질의 메틸화, 아세틸화 등을 포함한다. 후성유전적 조절 과정에서는 DNA와 히스톤의 기능 조절뿐만 아니라 다른 비히스톤 단백질의 기능의 조절에도 중요한 역할을 하며 이들의 변화로 인하여 유전자의 활성화와 발현양, 그리고 거기서 유래한 단백질의 기능의 변화까지 초래할 수 있다.

[0003] 한편, 방사선 치료는 수술, 항암과 더불어 3대 암치료 방법 중 하나로, 종양에만 방사선 에너지를 집중할 수 있도록 방사선량, 조사방법 등 환자별 맞춤형으로 세워 방사선 치료가 진행된다. 최근에는 암이 수술할 수 없을 정도로 크거나 혹은 수술하기 어려운 부위에 침범이 의심되는 경우 수술 전 방사선치료로 암 크기를 줄여 외과적 수술을 받을 수 있게 하는 병합치료도 많이 시도되고 있을 뿐만 아니라 수술적 치료가 필요한 상황이지만 환자의 전신상태가 수술을 받지 못할 경우, 방사선치료만으로 종양을 치료하는 방사선요법도 많이 시도되고 있다.

[0004] 암의 치료를 위하여 방사성 화합물을 이용하는 기술로, 한국등록특허 제1605426호에 진단 이미징 및 방사선치료에 사용하기 위한 플레이트-컨쥬게이트 및 대응하는 금속-킬레이트에 관한 기술이 개시되어 있고, 한국등록특허 제1100248호에 암에 대한 방사선 치료 증진용 약학 조성물 및 암에 대한 방사선 치료 증진용 활성물질질을 스크리닝하는 방법이 개시되어 있으나, 본 발명의 방사성 동위원소가 표지된 바이오틴 유도체 화합물을 유효성분으로 포함하는 암 치료용 조성물에 대해 개시된 바 없다.

발명의 내용

해결하려는 과제

[0005] 본 발명은 상기와 같은 요구에 의해 도출된 것으로서, 본 발명은 방사성 동위원소가 표지된 바이오틴 유도체 화합물을 유효성분으로 포함하는 암 치료용 조성물을 제공하고, 상기 방사성 동위원소가 표지된 바이오틴 유도체 화합물을 암이 유발된 동물모델에 투여하여 암을 치료하는 효과가 있다는 것을 확인함으로써, 본 발명을 완성하였다.

과제의 해결 수단

[0006] 상기 목적을 달성하기 위하여, 본 발명은 하기 화학식 1로 표시되는 바이오틴 유도체 화합물 또는 이의 허용가능한 염; 및 스트렙타비딘(streptavidin)을 발현하는 미생물을 유효성분으로 포함하는 암 치료용 조성물을 제공한다.

[0007] 또한, 본 발명은 인간을 제외한 개체에게 (1) 화학식 1로 표시되는 바이오틴 유도체 화합물 또는 이의 허용가능한 염; 및 스트렙타비딘(streptavidin)을 발현하는 미생물을 유효성분으로 포함하는 암 치료용 조성물을 투여하는 단계; 및

[0008] (2) 상기 암 치료용 조성물에 함유되어 있는 바이오틴 유도체 화합물과 결합된 방사성 동위원소를 영상화하는 단계;를 포함하는 암의 치료에 필요한 정보를 제공하는 방법을 제공한다.

발명의 효과

[0009] 본 발명은 방사성 동위원소가 표지된 바이오틴 유도체 화합물을 유효성분으로 포함하는 암 치료용 조성물에 관한 것으로, 본 발명의 스트렙타비딘(streptavidin)을 발현하는 미생물 및 화학식 1로 표시되는 방사성 동위원소가 표지된 바이오틴 유도체 화합물을 암이 유발된 동물모델에 투여하여 암을 치료하는 효과가 있다.

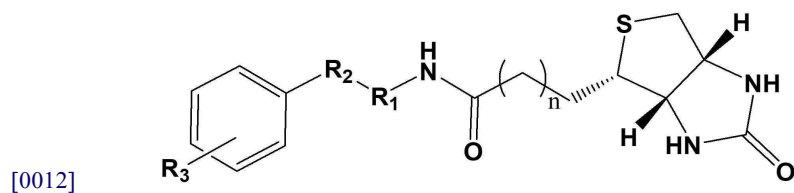
도면의 간단한 설명

[0010] 도 1은 선택적으로 종양에 표적된 미생물에서 발현하는 스트렙타비딘과 비오틴의 결합을 이용하는 암치료를 나타낸 모식도이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

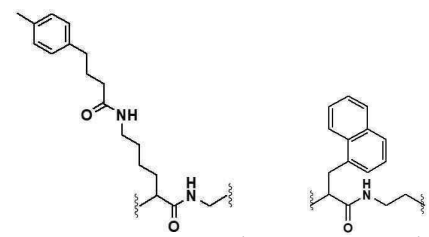
[0011] 본 발명은 하기 화학식 1로 표시되는 바이오틴 유도체 화합물 또는 이의 허용가능한 염; 및 스트렙타비딘(streptavidin)을 발현하는 미생물을 유효성분으로 포함하는 암 치료용 조성물에 관한 것이다.

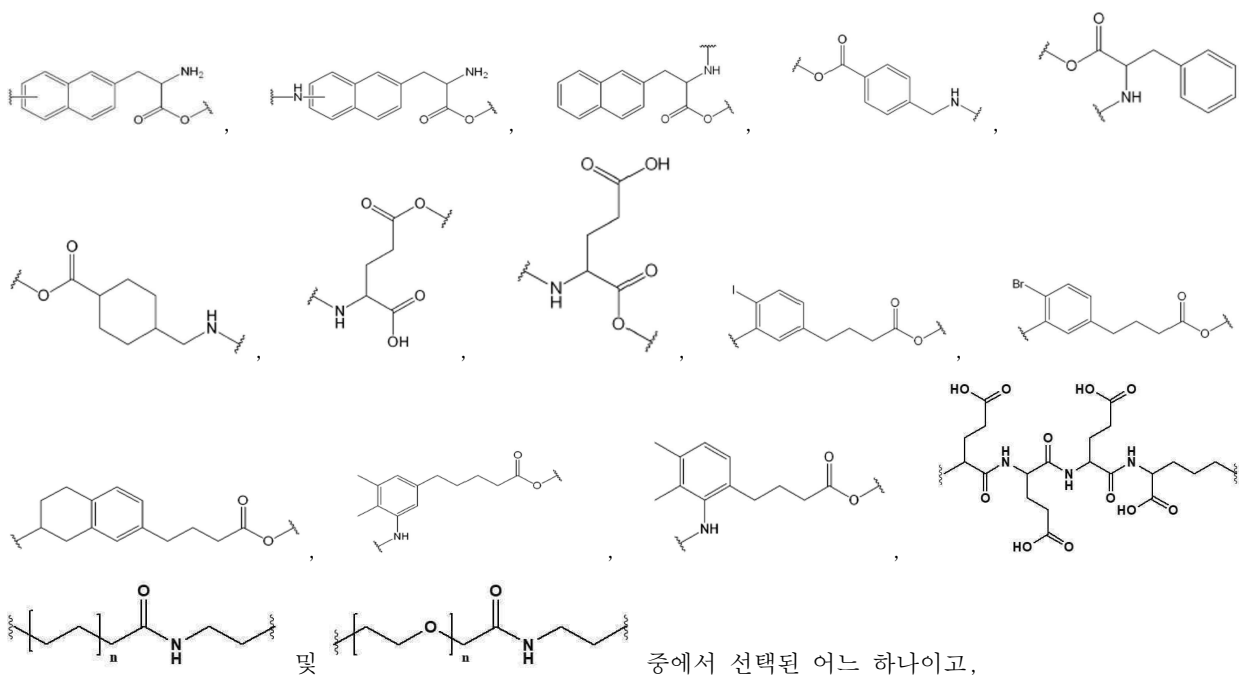
화학식 1



[0013] 상기 화학식 1에서, n은 0 내지 10의 정수이며,

[0014] R₁은 탄소수 1~5의 알킬렌기(-(CH₂)_n-, n은 1~5의 정수),



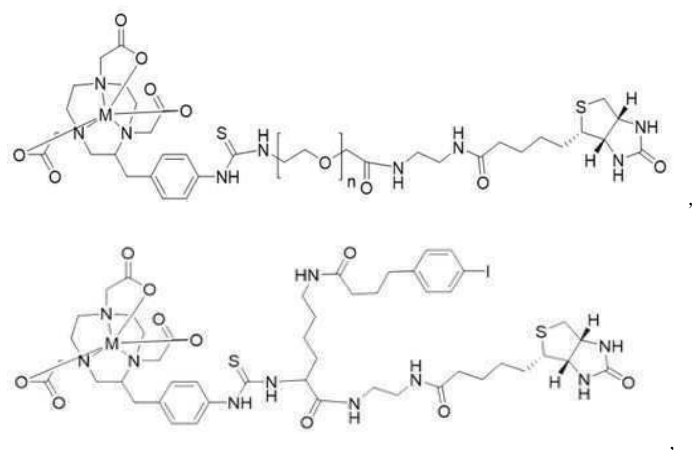


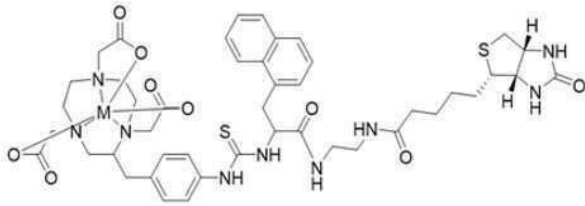
상기  또는 에서, n은 독립적으로 1~10,000의 정수이며,

$$R_2 \text{는 } \begin{array}{c} \text{S} \\ \parallel \\ \text{H}_2\text{N}-\text{C}-\text{NH}_2 \end{array} \text{ 또는 } \begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{NH}_2 \end{array} \text{ 이고,}$$

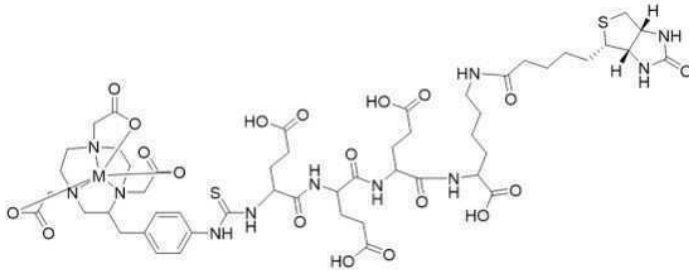
R₃는 ¹³¹I의 영상 치료용 방사성 동위원소이거나, ⁶⁷Cu, ^{80m}Br, ⁸⁵Sr, ⁸⁹Sr, ⁸⁶Y, ⁹⁰Y, ¹³¹I, ¹⁴⁹Tb, ¹⁵²Tb, ¹⁵³Sm, ¹⁶⁵Dy, ¹⁶⁶Ho, ¹⁶⁹Er, ¹⁷⁷Lu, ¹⁸⁶Re, ¹⁸⁸Re, ¹⁹⁸Au, ²¹¹At, ²¹²Pb, ²²³Ra, ²²⁵Ac 및 ²⁵⁵Fm 중에서 선택된 어느 하나의 방사성 동위원소가 배위결합된 NOTA(1,4,7-triazacyclononane-1,4,7-triacetic acid), DOTA(1,4,7,10-tetraazacyclododecane-1,4,7,10-tetraacetic acid), DOTA-NCS, DOTA-NHS ester, DOTA-Bz-NCS, tris(t-butyl ester)DOTA, HBED-CC-TFP ester, DTPA(Diethylene triamine penta acetic acid), DO3A(1,4,7,10-tetraazacyclododecane-1,4,7-triacetic acid), NODAGA(1,4,7-Triazacyclononane,1-glutaric acid-4,7-acetic acid), TETA(1,4,8,11-tetraazacyclotetradecane-N,N',N'',N'''-tetraacetic acid), TE3A(1,4,8,11-tetraazacyclotetradecane-1,4,8-triacetic acid), TE2A(1,4,8,11-Tetraazabicyclohexadecane-4,11-diacetic acid), PCTA(3,6,9,15-tetraazabicyclo[9.3.1]pentadeca-1,11,13-triene-3,6,9,-triacetic acid), 사이클렌(Cyclen), 사이클람(cyclam) 또는 DFO(Deferrioxamine)로 구성되는 군으로부터 선택되는 킬레이터이다.

상기 화학식 1의 바람직한 일례로는

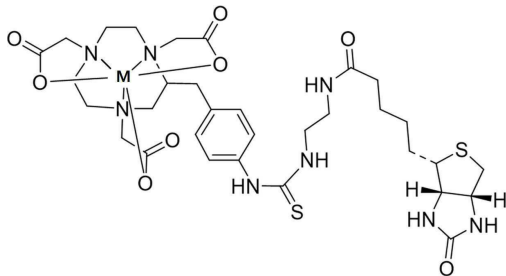




[0021]



[0022]



[0023]

및

[0024]

이의 약학적으로 허용가능한 염으로 이루어진 군으로부터 선택된 어느 하나의 화합물이고, 상기 화합물에 배위 결합된 M은 ⁶⁷Cu, ^{80m}Br, ⁸⁵Sr, ⁸⁹Sr, ⁸⁶Y, ⁹⁰Y, ¹³¹I, ¹⁴⁹Tb, ¹⁵²Tb, ¹⁵³Sm, ¹⁶⁵Dy, ¹⁶⁶Ho, ¹⁶⁹Er, ¹⁷⁷Lu, ¹⁸⁶Re, ¹⁸⁸Re, ¹⁹⁸Au, ²¹¹At, ²¹²Pb, ²²³Ra, ²²⁵Ac 및 ²⁵⁵Fm 중에서 선택된 어느 하나의 방사성 동위원소가 사용될 수 있다.

[0025]

상기 미생물은 대장균, 스트렙토미세스, 살모넬라 속 균주 또는 유산균인 것이 바람직하지만 이에 한정하는 것은 아니다. 상기 미생물은 스트렙타비딘을 코딩하는 유전자의 발현을 조절하는 조절 유전자가 더 도입된 것일 수 있고, 상기 "조절" 내지 "발현 조절"은 특정 유전자의 전사 및 번역이 활성화 또는 억제되는 것을 의미한다. 상기 미생물은 암이 발병한 개체에 투여하는 경우, 혈관 형성이 불완전하여 산소가 결합된 환경인 암 조직의 내부를 표적하기 때문에, 특이적으로 암 조직으로 이동하며, 암 조직에서만 스트렙타비딘을 발현할 수 있는 효과가 있는 것이며, 암이 발병한 개체에 투여하였을 때에 암 조직에 비하여 정상 조직에서 생존력이 낮은 것이, 정상 조직에는 감염이 없고, 암 조직에서만 스트렙타비딘을 발현할 수 있어 바람직하다.

[0026]

상기 암은 흑색종, 나팔관암, 뇌암, 소장암, 식도암, 임파선암, 담낭암, 혈액암, 갑상선암, 내분비선암, 구강암, 간암, 담도암, 대장암, 직장암, 자궁경부암, 난소암, 신장암, 위암, 십이지장암, 전립선암, 유방암, 뇌종양, 폐암, 갑상선 미분화암, 자궁암, 결장암, 방광암, 요관암, 췌장암, 뼈 또는 연부조직 육종, 피부암, 비호지킨 림프종, 호지킨 림프종, 다발성 골수종, 백혈병, 골수이형성증후군, 급성 림프모구성 백혈병, 급성 골수성 백혈병, 만성 림프구성 백혈병, 만성 골수성 백혈병 및 고립성 골수종으로 구성되는 군으로부터 선택되는 어느 하나인 것이 바람직하지만 이에 한정하는 것은 아니다.

[0027]

본 발명에서 상기 "스트렙타비딘(streptavidin)"은 바이오틴(biotin)에 대하여 높은 결합력을 갖는 단백질이며, 상기 바이오틴과의 특이적인 상호작용을 하는 것이 특징이다. 상기 스트렙타비딘 단백질의 아미노산 서열은 바이오틴과의 특이적 결합을 할 수 있다면 특별히 그 아미노산 서열에 제한하지 않는다. 스트렙타비딘은 모노머에서 테트라머까지 다양한 형태로 존재할 수 있다.

[0028]

상기 바이오틴 유도체 화합물 또는 이의 허용가능한 염은 상기 미생물에서 발현되는 스트렙타비딘을 표적화할 수 있어 체내에서 방사성 원소가 표지된 바이오틴 유도체 화합물-스트렙타비딘 복합체가 형성될 수 있다. 상기 방사성 동위원소의 영상화 수단은 양전자 단층촬영(PET) 또는 뇌 단일 광자 단층촬영(SPECT) 일 수 있으나 이에

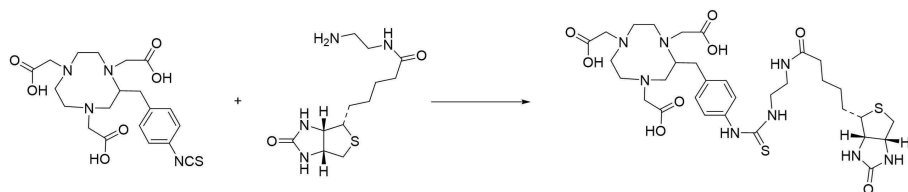
제한하는 것은 아니다.

- [0029] 상기 "치료"은 특정 질병, 장애, 또는 문제를 치료, 치유, 완화하기 위해 계획된 체계적 과정과 활동을 의미한다.
- [0030] 상기 "개체"는 암의 진단이 필요한 개체로서, 포유동물 및 비-포유동물을 모두 포함할 수 있다. 여기서, 포유동물의 예로는 인간, 비-인간 영장류, 예를 들어 침팬지, 다른 유인원 또는 원숭이 중; 축산 동물, 예를 들어, 소, 말, 양, 염소 또는 돼지; 사육 동물, 예를 들어, 토끼, 개 또는 고양이; 실험 동물, 예를 들어 설치류, 예를 들어, 래트, 마우스 또는 기니아 피그 등을 포함할 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다. 또한, 상기 비-포유동물의 예로는 조류 또는 어류 등을 포함할 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다.
- [0031] 상기 "투여"는 임의의 적절한 방법으로 개체에게 본 발명의 유효성분을 도입하는 과정을 의미하는 것으로서, 상기와 같이 투여되는 화합물의 제제는 특별히 제한하지 않으며, 고체 형태의 제제, 액체 형태의 제제 또는 흡입용 에어로졸 제제로 투여될 수 있으며, 사용하기 바로 전에 경구 또는 비경구 투여용 액체 형태 제제로 전환되도록 의도되는 고체 형태 제제로 투여될 수 있고, 예를 들면, 산제, 과립제, 캡슐, 정제, 수성 현탁액 등의 경구형 제형, 외용제, 좌제 및 멸균 주사용액의 형태로 제형화하여 투여될 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다.
- [0032] 본 발명의 바이오틴 유도체 화합물과 함께 약학적으로 허용 가능한 담체를 추가로 투여할 수 있다. 약학적으로 허용되는 담체는 경구 투여 시에는 결합제, 활택제, 붕해제, 부형제, 가용화제, 분산제, 안정화제, 현탁화제, 색소, 향료 등을 사용할 수 있으며, 주사제의 경우에는 완충제, 보존제, 무통화제, 가용화제, 등장제, 안정화제 등을 혼합하여 사용할 수 있으며, 국소투여용의 경우에는 기제, 부형제, 윤활제, 보존제 등을 사용할 수 있다. 본 발명의 화합물의 제형은 상술한 바와 같은 약학적으로 허용되는 담체와 혼합하여 다양하게 제조될 수 있다. 예를 들어, 경구 투여시에는 정제, 트로키, 캡슐, 엘릭서(elixir), 서스펜션, 시럽, 웨이퍼 등의 형태로 제조할 수 있으며, 주사제의 경우에는 단위 투약 앰플 또는 다수회 투약 형태로 제조할 수 있다. 용액, 현탁액, 정제, 캡슐, 서방형 제제 등으로 제형할 수 있다.
- [0033] 한편, 제제화에 적합한 담체, 부형제 및 희석제의 예로는, 락토즈, 텍스트로즈, 수크로즈, 솔비톨, 만니톨, 자일리톨, 에리스리톨, 말디톨, 전분, 아카시아 고무, 알지네이트, 젤라틴, 칼슘 포스페이트, 칼슘 실리케이트, 셀룰로즈, 메틸 셀룰로즈, 미정질 셀룰로즈, 폴리비닐피롤리돈, 물, 메틸하이드록시벤조에이트, 프로필하이드록시벤조에이트, 탈크, 마그네슘 스테아레이트 또는 광물유 등이 사용될 수 있다. 또한, 충전제, 향응집제, 윤활제, 습윤제, 향료, 유화제, 방부제 등을 추가로 포함할 수 있다.
- [0034] 본 발명에 따른 화합물의 투여 경로는 이들로 한정되는 것은 아니지만 구강, 정맥 내, 근육 내, 동맥 내, 골수 내, 경막 내, 심장 내, 경피, 피하, 복강 내, 비강 내, 장관, 국소, 설하 또는 직장이 포함된다. 경구 또는 비경구 투여가 바람직하다.
- [0035] 본 발명에서, "비경구"는 피하, 피내, 정맥내, 근육내, 관절내, 활액낭내, 흉골내, 경막내, 병소내 및 두개골내 주사 또는 주입기술을 포함한다. 본 발명의 조성물은 또한 직장 투여를 위한 좌제의 형태로 투여될 수 있다.
- [0036] 본 발명의 화합물은 사용된 특정 화합물의 활성, 연령, 체중, 일반적인 건강, 성별, 투여 경로 또는 배출율을 포함한 여러 요인에 따라 다양하게 변할 수 있고, 상기 화합물의 투여량은 환자의 상태, 체중, 질병의 정도, 약물 형태, 투여 경로 및 기간에 따라 다르지만 당업자에 의해 적절하게 선택될 수 있고, 0.0001~100mg/kg 또는 0.001~100mg/kg으로 투여할 수 있다. 투여는 한번 투여할 수도 있고, 수회 나누어 투여할 수도 있다. 상기 투여량은 어떠한 면으로든 본 발명의 범위를 한정하는 것은 아니다. 본 발명에 따른 화합물은 환제, 당의정, 캡슐, 액제, 겔, 시럽, 슬러리, 현탁제로 제형될 수 있다.
- [0037] 또한, 본 발명은 (1) 인간을 제외한 개체에게 본 발명의 암 치료용 조성물을 투여하는 단계; 및 (2) 상기 암 치료용 조성물에 함유되어 있는 바이오틴 유도체 화합물과 결합된 방사성 동위원소를 영상화하는 단계;를 포함하는 암의 치료에 필요한 정보를 제공하는 방법에 관한 것이다.
- [0038] 이하, 실시예를 이용하여 본 발명을 더욱 상세하게 설명하고자 한다. 이들 실시예는 오로지 본 발명을 보다 구체적으로 설명하기 위한 것으로 본 발명의 범위가 이들에 의해 제한되지 않는다는 것은 당해 기술분야에서 통상의 지식을 가진 자에게 있어 자명한 것이다.
- [0039] 실시예 1. 전구체 NOTA-NCS-Biotin(2,2',2''-(2-(4-(3-(2-(5-((3aS,4S,6aR)-2-oxohexahydro-1H-thieno[3,4-d]imidazol-4-yl)pentanamido)ethyl)thioureido)benzyl)-1,4,7-triazonane-1,4,7-triyl)triacetic acid)의 합

성

[0040] 용매(물)에, *N*-(2-아미노에틸)-5-((3aS,4S,6aR)-2-옥소헥사하이드로-1H-싸이에노[3,4-d]이미다졸-4-일)펜탄아마이드(*N*-(2-aminoethyl)-5-((3aS,4S,6aR)-2-oxohexahydro-1H-thieno[3,4-d]imidazol-4-yl)pentanamide, Biotin-EDA) 0.1g을 녹여준 후 2,2',2''-(2-(4-이소싸이오시아네이트벤질)-1,4,7-트리아조난-1,4,7-트릴)트리아세트산(2,2',2''-(2-(4-isothiocyanatobenzyl)-1,4,7-triazonane-1,4,7-triyl)triacetic acid, p-SCN-Bn-NOTA) 294mg을 첨가하였다.

[0041] 이후, *N*-에틸-*N*-이소프로필프로판-2-아민(*N*-ethyl-*N*-isopropylpropan-2-amine)을 넣어주면서 pH를 염기로 맞춰준 후, 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 용액을 증발 건조한 후, 액체크로마토그래피를 이용하여 생성물 2,2',2''-(2-(4-(3-(2-(5-((3aS,4S,6aR)-2-옥소헥사하이드로-1H-싸이에노[3,4-d]이미다졸-4-일)펜탄아미도)에틸)싸이오우레이도)벤질)-1,4,7-트리아조난-1,4,7-트릴)트리아세트산(2,2',2''-(2-(4-(3-(2-(5-((3aS,4S,6aR)-2-oxohexahydro-1H-thieno[3,4-d]imidazol-4-yl)pentanamido)ethyl)thioureido)benzyl)-1,4,7-triazonane-1,4,7-triyl)triacetic acid, NOTA-NCS-Biotin)을 분리하였다.



[0042]

[0043] 상기 분리한 NOTA-NCS-Biotin의 분자식은 $C_{32}H_{48}N_8O_8S_2$ 으로, 이론적 분자량은 737.3115이며, HRMS(High Resolution Mass Spectrometer) 분석 결과, 실제로는 분자량 737.3125으로 확인되었다.

[0044] **실시예 2. 기준물질의 제조: Cu-NOTA-NCS-Biotin 합성**

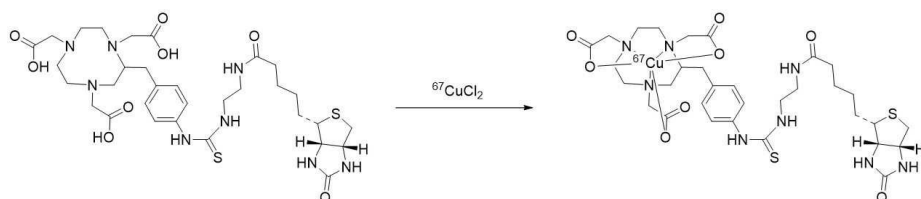
[0045] 상기 실시예 1에서 제조된 전구체 2,2',2''-(2-(4-(3-(2-(5-((3aS,4S,6aR)-2-옥소헥사하이드로-1H-싸이에노[3,4-d]이미다졸-4-일)펜탄아미도)에틸)싸이오우레이도)벤질)-1,4,7-트리아조난-1,4,7-트릴)트리아세트산(2,2',2''-(2-(4-(3-(2-(5-((3aS,4S,6aR)-2-oxohexahydro-1H-thieno[3,4-d]imidazol-4-yl)pentanamido)ethyl)thioureido)benzyl)-1,4,7-triazonane-1,4,7-triyl)triacetic acid; NOTA-NCS-Biotin) 50mg을 완충용액(pH 6)에 용해시켰다.

[0046] 이후, 카퍼(II) 클로라이드(Copper(II) chloride, $CuCl_2$) 18.25mg가 들어 있는 용기에 상기 용해시킨 NOTA-NCS-Biotin 용액을 첨가한 후, 실온에서 1 시간 동안 교반하였다. 이후, 용매를 증발 건조시키고 액체크로마토그래피를 이용하여 생성물인 Cu-NOTA-NCS-Biotin을 분리하였다.

[0047] 상기 생성물에 대한 HRMS 분석결과, Cu-NOTA-NCS-Biotin의 분자식인 $C_{32}H_{45}CuN_8O_8S_2$ 의 계산된 값은 797.43이며, 실제로는 분자식에 수소가 하나 더 결합된 형태인 798.20으로 확인되었다.

[0048] **실시예 3. 방사성 화합물의 제조(^{67}Cu -NOTA-NCS-Biotin 합성)**

[0049] 상기 실시예 1에서 제조된 전구체 2,2',2''-(2-(4-(3-(2-(5-((3aS,4S,6aR)-2-옥소헥사하이드로-1H-싸이에노[3,4-d]이미다졸-4-일)펜탄아미도)에틸)싸이오우레이도)벤질)-1,4,7-트리아조난-1,4,7-트릴)트리아세트산(2,2',2''-(2-(4-(3-(2-(5-((3aS,4S,6aR)-2-oxohexahydro-1H-thieno[3,4-d]imidazol-4-yl)pentanamido)ethyl)thioureido)benzyl)-1,4,7-triazonane-1,4,7-triyl)triacetic acid; NOTA-NCS-Biotin) 0.5mg을 완충용액(pH 5.5)에 용해시켰다. 이후, $^{67}CuCl_2$ 가 있는 반응용기에 상기 용해시킨 NOTA-NCS-Biotin 용액을 첨가한 후, 실온에서 30분 동안 교반하였다. 합성된 ^{67}Cu -NOTA-NCS-Biotin을 액체크로마토그래피를 이용하여 분리하였다.



[0050]

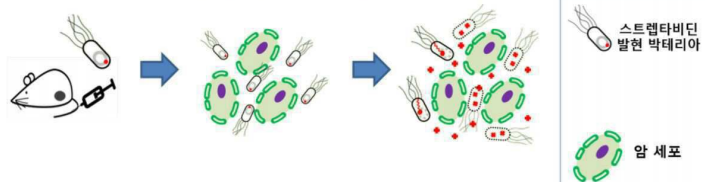
[0051] 실시예 4. ^{67}Cu -NOTA-NCS-Biotin의 치료효과를 확인한 MicroPET 영상 분석

[0052] 출원번호 2020-0143546호에 기재된 스트렙타비딘을 발현시키는 숙주세포를 종양(폐암) 동물모델인 Balb/c 마우스의 정맥에 주사한 후, 상기 실시예 3에서 합성한 ^{67}Cu -NOTA-NCS-Biotin 7.4MBq를 꼬리 정맥주사하고, 1시간 및 4시간 경과 후, 정적 microPET 영상을 획득하였다(도 1).

도면

도면1

1 단계: 암조직 표적화 스트렙타비딘 발현 미생물 주입



2 단계: 비오틴 유도체 화합물 투여하여 암조직에서 스트렙타비딘 시각화

