2002 추계학술발표회 논문집
한국원자력학회

수소화붕소 교환수지를 이용한 이황화물의 테크네튬 또는 레늄의 표지방법

Method for Labeling Technetium or Rhenium using Borohydride Exchange Resin

박상현, 권희정, 최상무, 홍영돈, 신병철, 박경배, 최선주
한국원자력연구소
대전광역시 유성구 덕진동 150

요약

이황화물과 테크네튬 또는 레늄을 반응시켜 티올의 테크네튬 착물 또는 레늄 착물을 제조하는 방법을 확립하였다. 본 방법은 이황화물을 수소화붕소 교환수지 존재하에 과테크네튬산 또는 과레늄산과 반응시키는 단계로 구성되며, 수소화붕소 교환수지는 이황화물을 티올로 환원시킴과 아울러 과테크네튬산 또는 과레늄산을 환원시키는 역할을 동시에 수행한다. 따라서, 테크네튬 또는 레늄이 표지된 티올, 즉 티올의 테크네튬 또는 레늄 착물을 이황화물로부터 직접 얻을 수 있으며, 티올기가 보호된 S-전구체의 합성단계를 생략하여, 고부가 가치의 방사성의약품을 경제적이고 효율적으로 생산할 수 있다.

Abstract

We have established a new method for labelling a disulfide with technetium or rhenium. This method consists of the reduction of both pertechnetate or perrhenate and the disulfide in the presence of borohydride exchange resin resulting in a complex of technetium or rhenium with thiol. This method makes it possible to skip the synthetic step of thiol-protected S-precursor and it can be applied to the production of high value-added radiophamaceuticals.

색인어
테크네튬-99m 표지, 레늄-188 표지, 수소화붕소 교환수지, 이황화물

1. 서론

테크네튬-99m(technetium-99m, ^{99m}Tc)은 임상적 이용에서의 바람직한 핵 특성, 예를 들면 짧은 반감기(6 h) 및 감마영상을 얻기에 적절한 감마선 에너지(140 keV) 이외에도 저렴한 비용 및 일반적인 유용성으로 인해 진단용 방사성 의약품에 가장 많이 사용되고 있는 방사성 핵종이다. 이들은 이소시아네이트기, 아민기, 카르복실기, 티올기 등과 같이 비공유전자쌍을 갖는 화합물과 착물을 형성하여 폐, 간, 뇌 등을 포함한 각종 조직의 영상화제, 또는 표지화제로서 사용되고 있다. 그러나, 티올기를 갖는 화합물(이하, 황화물)을 표지화하는 방법은 매우 제한적이었다. 그 이유는 상기 티올기를 갖는 화합물은 일반적으로 불안정하여 테크네튬-99m와의 표지반응에 있어서 쉽게 산화되어 다이설파이드 결합을 형성하여 이황화물 형태로 쉽게 변화되기 때문이다.[1] 종래, 티올기를 갖는 화합물(이하, 황화물)을 표지화하는 방법의 예로는 S-보호된 전구체(S-protected precursor)를 합성한 후 하나의 반응기 내에서 보호기의 탈보호화와 테크네튬 착물 형성 반응을 동시에 수행하는 것이었다.[2] 이러한 방법의 예로는, S-보호된 전구체를 산 촉매 하에서 트리페닐메탄올과 상온에서 한 시간이상 교반하여 제조하고, 얻어진 S-보호된 전구체를 테크네튬-99m를 표지하기 전에 산 촉매 존재하에서 30 분이상 환류한 후, 테크네튬-99m를 표지하여 방사성 의약품으로 사용되었다.[3] 상기와 같은 반응을 수행하여, 디아민 디티올(diamine dithiol, DADT) 리간드가 합성되었고, 기능성 킬레이트로서 그 유용성이 입증되었다.[4] 그러나, 예와 같은 방법은 S-보호된 전구체를 여러단계를 걸쳐 합성하여야 하고, 탈보호화와 과테크네튬산의 환원반응을 동시에 수행하여야 하는 문제점을 안고 있다.

레늄의 동위원소 중 레늄-186(rhenium-186, ^{186}Re), 레늄-188(rhenium-188, ^{188}Re)은 상기 테크네튬과 동족에 위치한 원자로서 치료용으로 적당한 베타선과 영상화가 가능한 감마선을 동시에 방출하는 특성이 있다. 실제로도 레늄-186 또는 레늄-188은 전립선암, 폐암, 유방암 등의 이차적인 뼈전이로 인하여 발생하는 뼈통증 치료용 등에 응용할 수 있는 방사성 의약품으로 이용되고 있으며, 테크네튬과의 유사한 화학적 거동을 보임으로써, 테크네튬의 표지 방법의 개선을 통하여, 레늄의 표지방법에 적용할 수 있다.[5]

따라서, 이황화물의 환원과 과테크네튬산의 환원 반응을 온화한 조건에서 동시에 수행할 수 있는 방법, 즉 이황화물로부터 황화물의 테크네튬 또는 레늄의 착물을 직접 제조하는 방법에 대한 개발이 끊임없이 요구되었다. 이에, 본 연구에서는 수소화붕소 교환수지가 온화한 조건에서 이황화물의 환원과 과테크네튬산 또는 과레늄산의 환원을 동시에 수행할 수 있고, 높은 방사학적인 순도와 우수한 표지수율로 황화물의 테크네튬 또는 레늄 착물을 생성할 수 있는 새로운 표지법을 확립하고자 한다.

2. 실험

2.1. ^{99m}Tc-글루코헵토네이트를 이용한 디아민디셜피드의 ^{99m}Tc 표지

2.1.1. ^{99m}Tc-글루코헵토네이트의 제조

동결 건조시킨 글루코헵토네이트(Glucoheptonate)를 [^{99m}Tc]과테크네튬산 나트륨 ($Na^{99m}TcO_4$) 수용액(25 mCi) 0.5 ㎖가 담겨진 바이알에 주입하였다. 주입 후, 반응액을 질소 분위기 하의 실온 조건에서 약 20 초동안 잘 혼합하여, 상기 글루코헵토네이트 분말이 완전히 녹을 때까지 반응시켜 ^{99m}Tc-글루코헵토네이트(^{99m}Tc-Glucoheptonate)를 제조하였다. 제조된 테크네튬 착물의 방사학적인 순도는 박층 크로마토그래피(ITLC)을 이용하여 측정하였고, 테크네튬 착물의 표지수율은 고성능 액체크로마토그래피(HPLC)를 이용하여 측정하였다.

2.1.2. ^{99m}Tc-디아민디설파이드(^{99m}Tc-diamine disulfide; ^{99m}Tc-DADS)의 제조

제조된 ^{99m}Tc-글루코헵토네이트와 리간드로서, 3,3,10,10-테트라메틸-1,2-디티아-5,8-디아자시클로데카인 (3,3,10,10-tetramethyl-1,2-dithia-5,8-diazacyclodecane; diamine disulfide; DADS) 1.0 ㎎을 증류수 0.1 ㎖에 녹여 준비한 수용액을 BER 5.0 ㎎이 담겨 있는 진공 바이알에 동시에 주입하고, 상기 ^{99m}Tc-글루코헵토네이트의 제조와 동일한 방법으로 수행하여, 목적하는 테크네튬 표지 화합물인 ^{99m}Tc-디아민디설파이드(^{99m}Tc-diamine disulfide; ^{99m}Tc-DADS)를 제조하였다. 제조된 테크네튬 착물의 방사학적인 순도는 박층 크로마토그래피(ITLC)을 이용하여 측정하였고, 테크네튬 착물의 표지수율은 고성능 액체크로마토그래피(HPLC)를 이용하여 측정하였다.

2.2. 디아민디셜피드의 ^{99m}Tc 표지

3,3,10,10-테트라메틸-1,2-디티아-5,8-디아자시클로데카인 1 mg을 증류수 0.1 ㎖에 녹인 용액과 [^{99m}Tc]과테크네튬산 나트륨 수용액(5 mCi) 0.1 ㎖을 수소화붕소 교환수지 5 mg이 담겨 있는 진공 바이알에 동시에 주입하였다. 반응액을 잘 혼합한 후, 실온에서 30 분동안 교반하였다. 교반 후 멤브레인 필터(0.2 μm)로 여과하여 테크네튬 표지된 황화물을 제조하였다. 제조된 테크네튬 착물의 방사학적인 순도는 박층 크로마토그래피(ITLC)을 이용하여 측정하였고, 테크네튬 착물의 표지수율은 고성능 액체크로마토그래피(HPLC)를 이용하여 측정하였다.

2.3. 디아민디셜피드의 ^{188}Re 표지

3,3,10,10-테트라메틸-1,2-디티아-5,8-디아자시클로데카인 1 mg을 증류수 0.1 ㎖에 녹인 용액, 염화제일주석·이수화물 0.5 mg을 0.005 *N* 염산 0.1 ㎖에 녹인 용액과 [^{188}Re]과레늄산 나트륨 수용액(5 mCi) 0.1 ㎖을 수소화붕소 교환수지 5 mg이 담겨 있는 질소 분위기 하의 바이알에 동시에 주입하였다. 상기 주입된 반응액을 잘 혼합한 후, 끓는 물에서 15 분간 반응시킨 후 상온으로 식혔다. 교반 후 멤브레인 필터(0.2 μm)로 여과하여 레늄 표지된 황화물을 제조하였다. 제조된 레늄 착물의 방사학적인 순도는 박층 크로마토그래피(ITLC)을 이용하여 측정하였고, 레늄 착물의 표지수율은 고성능 액체크로마토그래피(HPLC)를 이용하여 측정하였다.

2.4. $SnCl_2$를 이용한 디아민디셜피드의 ^{99m}Tc 표지

3,3,10,10-테트라메틸-1,2-디티아-5,8-디아자시클로데카인 1 mg을 증류수 0.1 ㎖에 녹인 용액과 [^{99m}Tc]과테크네튬산 나트륨 수용액 0.1 ㎖을 염화제일주석·이수화물 0.5 mg을 0.005 *N* 염산 0.1 ㎖에 녹인 용액에 질소 분위기 하의 바이알에 동시에 주입하는 것을 제외하고는, 디아민디셜피드의 ^{99m}Tc 표지와 동일한 방법으로 수행하였다.

3. 결과 및 토의

3.1 수소화붕소 교환수지의 준비

수소화붕소 교환수지는 다이설파이드 결합의 환원과 과테크네튬산 또는 과레늄산의 환원을 모두 일어나게 하며, 따라서, 이황화물로부터 테크네튬 또는 레늄 착물을 직접적으로 얻을 수 있도록 한다. 수소화붕소 교환수지는 수소화붕소 이온(BH_4^-)이 고분자에 지지된 양이온에 결합되어 있는 구조를 가지고 있으며, 수소화붕소 이온의 고착화에 사용될 수 있는 양이온으로는 4 차 암모늄기(quternary ammonium functionality)이다. 수소화붕소 교환수지는 통상 이황화물 및 과테크네튬산 또는 과레늄산을 충분히 환원시킬 수 있는 양으로 사용된다. 수소화붕소 이온(BH_4^-)이 지지될 수 있는 교환수지는 4차 암모늄기를 가진 모든 음이온 교환수지이면 가능하다. 또한 수소화붕소 이온이 지지될 수 있는 교환수지는 상용으로 쉽게 구입할 수 있어 매우 편리하다. 또한 상기의 BER은 산성 또는 염기성 즉 pH 대부분의 범위에 안정하여 생체분자에 용이하게 적용할 수 있을 뿐 아니라, 투여시 여과에 의해 용이하게 제거할 수 있는 장점을 가지고 있다.

3.2 ^{99m}Tc-글루코헵토네이트 방사화학적 순도 및 표지효율 결정

방사성 의약품용 테크네튬 착물을 제조하는 방법으로는 리간드와 상기 금속간

에 착물을 형성하고 다른 리간드의 치환반응을 유도함으로써, 목적화합물을 표지할 수 있다. 동결 건조시킨 글루코헵토네이트를 [^{99m}Tc]과테크네튬산 나트륨과 반응시켜 ^{99m}Tc-글루코헵토네이트를 제조한 결과, 활성자리가 $[TcV=O]^{3+}$임이 확인된 바 있다.[6] 이러한 결과를 바탕으로, 결합된 리간드인 글루코헵토네이트보다 테크네튬에 더욱 친화적인 리간드와 트랜스 킬레이션(transchelation) 반응시키고 박층크로마토그래피 또는 역상 고성능 액체크로마토그래피를 통하여 동종의 $[TcV=O]^{3+}$ 위치의 피크를 확인함으로써, 표지된 테크네튬의 제조를 입증하고 구조를 규명하였다.

3.3. ^{99m}Tc-글루코헵토네이트 방사화학적 순도 및 표지효율 결정

제조된 ^{99m}Tc-글루코헵토네이트(^{99m}Tc-Glucoheptonate)는 결합구조가 공지된 착물로서, 박층크로마토그래피(ITLC) 및 고성능 액체 크로마토그래피(HPLC)를 이용하여 [^{99m}Tc]과테크네튬산이온, $^{99m}TcO_2$ 및 테크네튬이 표지 화합물이 관찰되는 위치를 측정함으로써, 표지된 테크네튬 신규 화합물의 제조 및 구조를 규명할 수 있다. 그림 1a는 ^{99m}Tc-글루코헵토네이트에 대하여, 전개용매로서 아세톤을 이용한 박층 크로마토그래피(Silica Gel impregnated glass Fiber Sheets, 이하 ITLC-SG)의 결과이며, 그림 1b는 전개 용매로 생리식염수를 이용하여 얻은 박층 크로마토그래피(Silica Gel impregnated glass Fiber Sheets, 이하 ITLC-SG)의 결과이다.

3.4. ^{99m}Tc-디아민디설파이드의 방사화학적 순도 및 표지효율 결정

트랜스킬레이트션 반응(transchelation)에 의해 제조된 ^{99m}Tc-디아민디설파이드의 방사화학적 순도 및 표지효율 결정에 대해, 검정된 표지 화합물(standarded labeling compound)인 ^{99m}Tc-글루코헵토네이트의 결과를 바탕으로, 동일한 전개용매를 이용하여 박층크로마토그래피(ITLC-SG)를 측정하였다. 상기 ^{99m}Tc-글루코헵토네이트 표지에서와 동일한 방법으로 박층크로마토그래피 및 고성능 액체 크로마토그래피를 이용하여 방사학적 순도 및 표지효율을 결정하였다. 도 2a는 아세톤을 전개용매로 이용한 박층 크로마토그래피(ITLC-SG)이며, 도 2b는 전개용매로 메탄올:염산(99.5:0.5)를 이용하여 전개한 결과이다. 도 2a에서 보는 바와 같이, 용매선(solvent front)에서 나타나는 [^{99m}Tc]과테크네튬산이온 피크가 관찰되지 않았다. 도 2b에서 보는 바와 같이, 원점(origin)에서 나타나는 $^{99m}TcO_2$가 관찰되지 않았다. 상기 결과로부터, 우수한 표지효율을 가진 ^{99m}Tc-디아민디설파이드 착물이 제조되었음을 확인하였다. 고성능 액체 크로마토그래피를 측정한 결과를 도 2c에 나타내었다. 고정상으로는 C-18 역상칼럼을 사용하였고, 이동상으로는 인산 트리에틸암모늄 완충용액/ 메탄올을 이용하였고, 흐름속도는 1 ㎖/min로 유지하였다.

그림 2c의 결과에서 보는 바와 같이, 1 개의 피크를 관찰할 수 있었으며, 머무름 시간 19.4 분의 피크는 목적 화합물의 피크였다. 상기 결과로부터, 99% 이상의 표지효율을 가진 ^{99m}Tc-디아민디설파이드가 제조되었음을 확인하였다.

3.5. 디아민디셜피드의 ^{99m}Tc 표지

트랜스킬레이트션 반응(transchelation)에 의해 제조된 ^{99m}Tc-디아민디설파이드의 방사화학적 순도 및 표지효율 결정에서 사용된 방법으로 테크네튬 착물의 방사학적인 순도를 박층 크로마토그래피(ITLC)을 이용하여 측정하였다. 그림3a는 아세톤을 전개용매로 이용한 박층 크로마토그래피(ITLC)이며, 그림 3b는 전개 용매로 메탄올:진한 염산(99.5 : 0.5)을 이용하여 전개한 결과이다. 상기 결과에서 보는 바와 같이, 목적 화합물의 방사화학적 순도는 99% 이상이였다. 조된 테트네튬 착물에 대하여, 테크네튬 착물의 표지수율을 고성능 액체크로마토그래피(HPLC)를 이용하여 측정하였으며, 그 결과를 그림 3c에 나타내었다. 물/아세토나이트릴을 이동상으로 이용하였고, 흐름 속도는 1 ㎖/min로 유지하였다. 그림 3c의 결과로부터, 머무름 시간(retention time) 3 분에 ^{99m}TcO4$^-$에 해당되는 피크를 관찰하였고, 머무름 시간 19.4 분 경과 후에 테크네튬 착물의 피크를 관찰하였으며, 이때의 표지 수율은 98% 이상이였다.

3.6. 디아민디셜피드의 ^{188}Re 표지

제조된 레늄 착물의 방사학적인 순도를 박층 크로마토그래피(ITLC)을 이용하여 측정하였다. 그림 4a는 전개 용매로 아세톤을 이용하여 전개한 결과이다. 상기 결과에서 보는 바와 같이, 목적 화합물의 방사화학적 순도는 99% 이상이였다. 제조된 레늄 착물에 대하여, 레늄 착물의 표지수율을 고성능 액체크로마토그래피(HPLC)를 이용하여 측정하였으며, 그 결과를 그림 4b에 나타내었다. 물/아세토나이트릴을 이동상으로 이용하였고, 흐름 속도는 1 ㎖/min로 유지하였다. 도 4b에서 보는 바와 같이, 머무름 시간(retention time) 2.8 분에 ^{188}ReO4$^-$에 해당되는 피크를 관찰하였고, 머무름 시간 20.1 분 경과 후에 레늄 착물의 피크를 관찰하였으며, 이때의 표지 수율은 98% 이상이였다. 상기의 결과로부터, 본 연구의 방법을 수행하여 제조된 테크네튬 또는 레늄으로 표지된 착물은 99%의 방사화학적 순도를 갖으며, 95% 이상의 표지수율로 제조된 반면에, 기존에 통용된 방법으로서, 염화제일주석丶이수화물을 환원제로 사용한 결과, 테크네튬 또는 레늄으로 표지된 착물 형성이 관찰되지 않았다. 따라서, 수소화붕소 교환수지를 사용함으로써, 이황화물의 환원과 과테크네튬산 또는 과레늄산의 환원시켜, 이황화물에 테크네튬-99m 또는 레늄-188을 직접 표지할 수 있었다.

본 연구에서는 테크네튬 또는 레늄으로 표지화하는 방법을 제공하며, 상기 방법은 수소화붕소 교환수지의 존재하에 이황화물을 과테크네튬산(pertechnetic

acid; TcO_4^-) 또는 과레늄산(perrhenic acid; ReO_4^-)과 반응시켜 황화물-테크네튬 또는 황화물-레늄의 착물을 제조하는 단계로 구성된다. 분자 내에 아민기, 또는 이소시아네이트기 등이 치환된 경우, 상기 치환체의 비공유전자쌍이 배위결합에 참여할 수 있다.

새로운 표지방법을 구체적으로 설명하면 다음과 같다. 먼저, 이황화물은 수소화붕소 교환수지의 존재하에 S-S 결합이 끊어져 티올로 전환된다. 그리고, 과테크네튬산 또는 과레늄산의 형태로 공급된 테크네튬(이는 테크네튬-99m, 즉 ^{99m}Tc) 또는 레늄(레늄-188, ^{188}Re)은 수소화붕소 교환수지의 존재하에 환원되어 착물을 형성할 수 있는 저산화수를 갖는 형태로 전환된다. 환원된 테크네튬 또는 레늄과 티올은 서로 결합하여 티올-테크네튬 또는 티올-레늄의 착물을 형성한다. 상기한 반응은 불활성화 분위기, 예를 들면 질소 분위기에서 인 시튜(*in situ*)로 이루어진다. 이황화물과 과테크네튬산 또는 과레늄산을 수소화붕소 교환수지에 동시에 주입하거나, 이황화물과 과테크네튬산 또는 과레늄산을 순차 주입하는 것도 가능하다. 또는 동결건조된 이황화물과 수소화붕소 교환수지의 혼합물에 과테크네튬산 또는 과레늄산을 첨가하는 것도 가능하다. 상기 반응은 사용된 시약에 의존하여 적절한 매질 중에서 실온에서 성취된다. 목적하는 표지된 착물은 반응물을 단순히 멤브레인 필터(0.2 μm)로 여과하여 높은 방사화학적 순도 및 고수율로 수득할 수 있다. 또한, 이 착물이 방사성 의약품이라면 무균제제로서 바로 임상에 적용 가능하다. 일반적으로, 반응은 사용된 시약 및 사용된 조건에 따라 약 10 분 내지 약 30 분 내에 완결된다. 본 연구에 따르면, 본 연구의 방법을 수행하여 제조된 테크네튬 또는 레늄으로 표지된 착물이 99%의 방사화학적 순도를 갖으며, 95% 이상의 표지수율로 제조되었음을 확인할 수 있었다.

4. 결론

본 연구는 수소화붕소 교환수지를 이용함으로써 이황화물(disulfides)로부터 테크네튬 또는 레늄 착물을 얻을 수 있는 새로운 표지법을 확립하였다. 이황화물 및 과테크네튬산 또는 과레늄산을 동시에 환원시키는 수소화붕소 교환수지를 사용함으로써, 별도의 환원제 또는 티올기가 보호된 S-전구체의 합성단계를 생략한 공정으로서, 이황화물(disulfide compounds)에 테크네튬-99m 또는 레늄-188을 직접 표지할 수 있다. 따라서, 본 연구의 새로운 표지법을 통하여, 고부가 가치의 방사성 의약품을 경제적이고 효율적으로 생산할 수 있다.

참고문헌

1. A. Egli, R. Alberto, L. Tannahill, R. Schibli, U. Abram, and A. Schaffland, *J. Nucl. Med.* 40, 1913-1917 (1999)
2. O'Neil, J. et al. *Inorg. Chem.* 33, 319-323 (1994)
3. Oya, S. et al. *Nuclear Medicine and Biology* 25, 135-140 (1998); Dezutter, A *Journal of Labelled Compounds and Radiopharmaceuticals* 42, 309-324 (1999); Zhen, W. et al. *J. Med. Chem.* 42, 2805-2815 (1999)
4. Baidoo, K. E. et al. *Bioconjugate Chemistry* 5, 114-118 (1994)
5. Lin, W. et al. *Eur. J. Nucl. Med.* 24, 590-595 (1997); Lewington, V. J. et al. *Eur. J. Nucl. Med.* 20, 66-74 (1993); Lewington, V. J. et al. *Phys. Med. Biol.* 41, 2027-2042 (1996); Hashimoto, K. et al. *Appl. Radiat. Isot.* 47, 195-199 (1996)
6. A. Owunwanne, M. Matel, S. Sadek, *The Handbook of Radiopharmaceuticals*, Chapman & Hall Medical, London, UK, p. 94-95

그림 1a

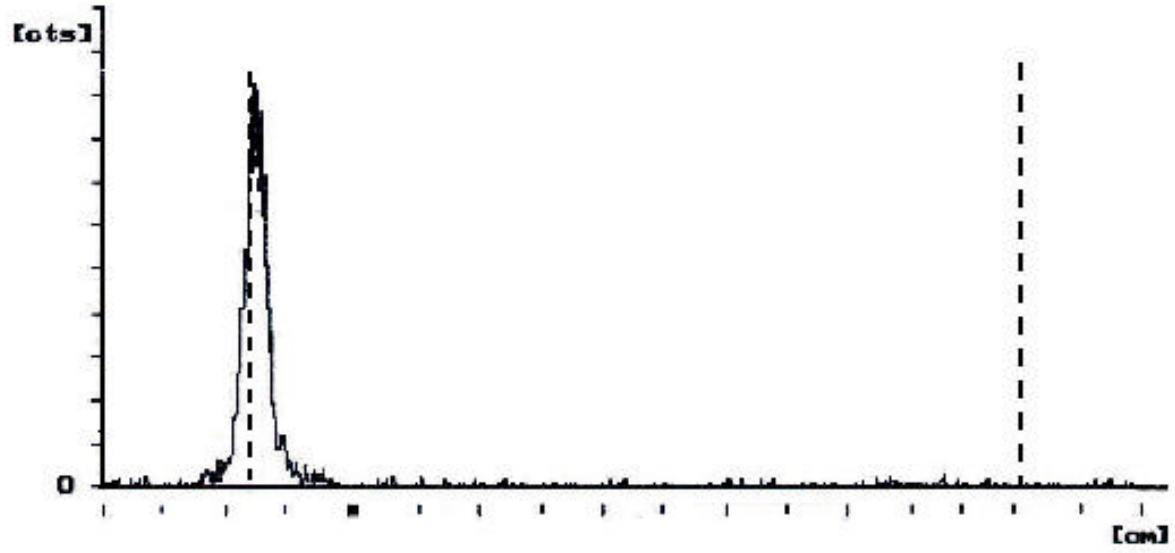

그림 1b

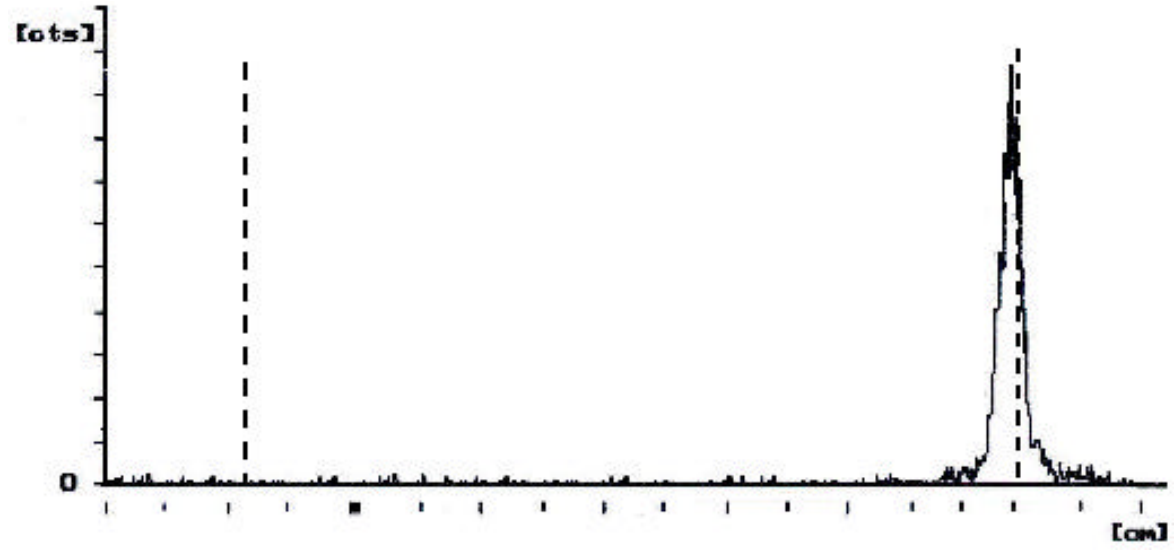

그림 2a

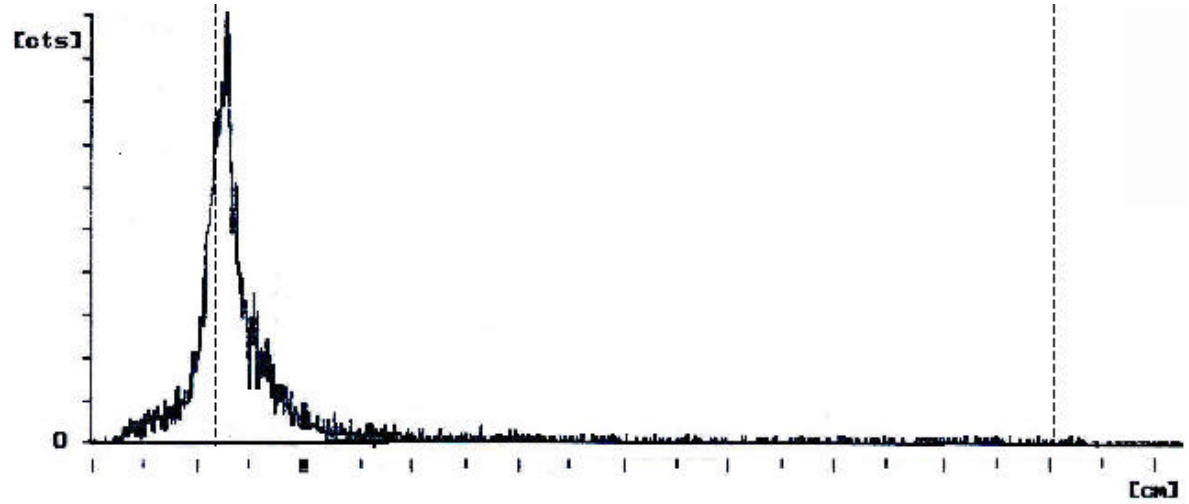

그림 2b

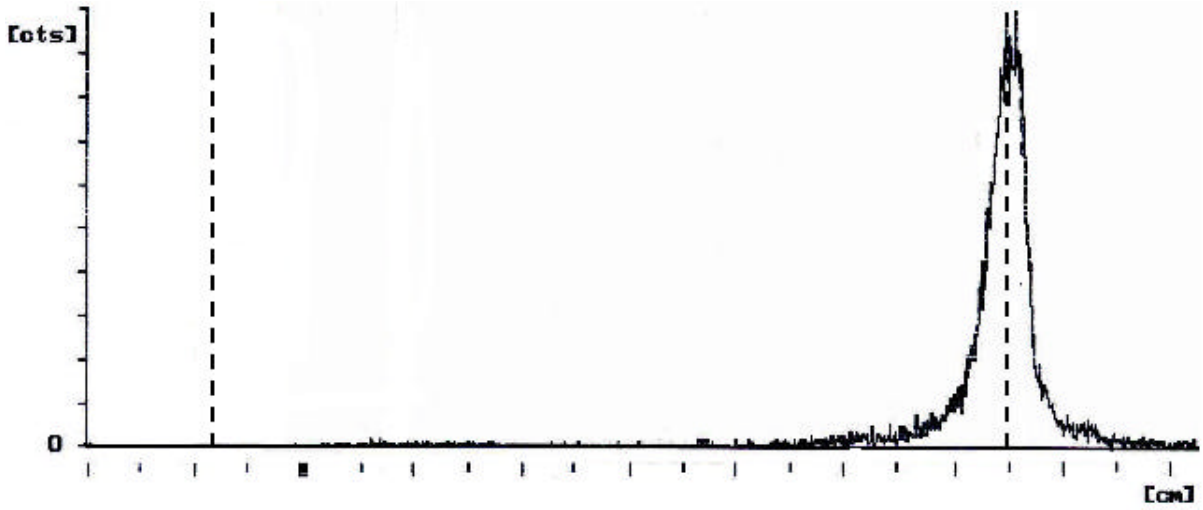

그림 2c

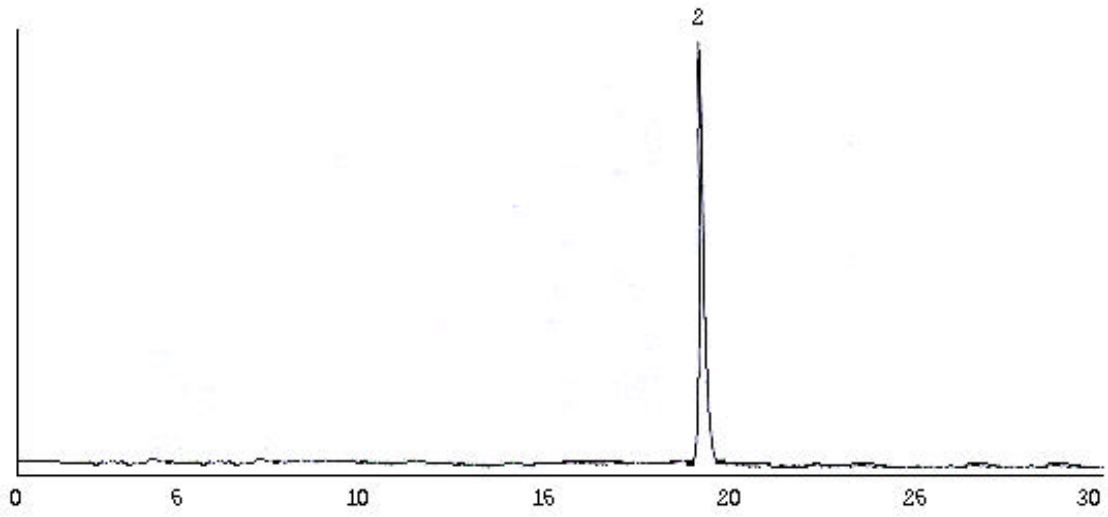

그림 3a

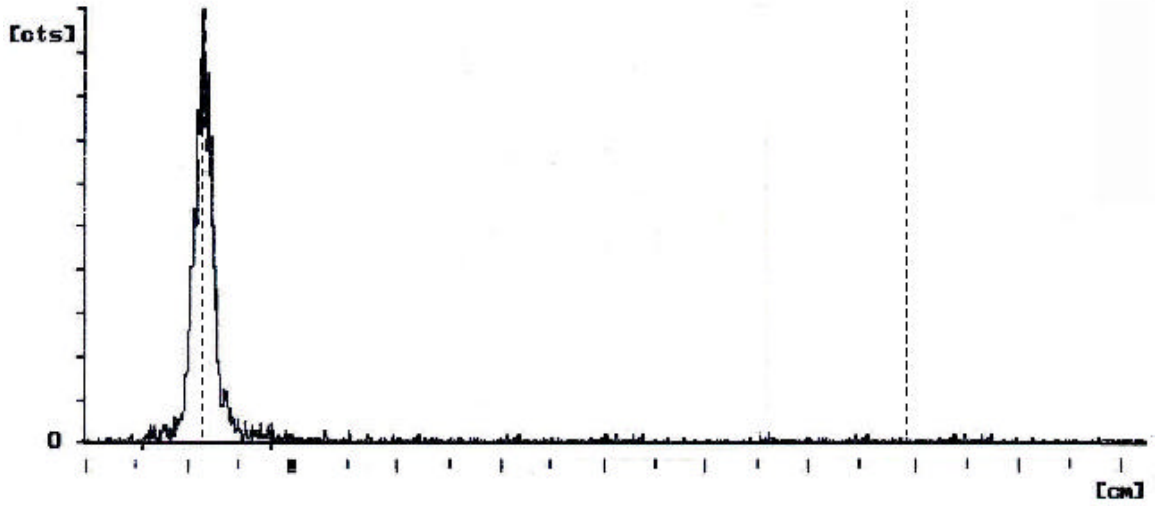

그림 3b

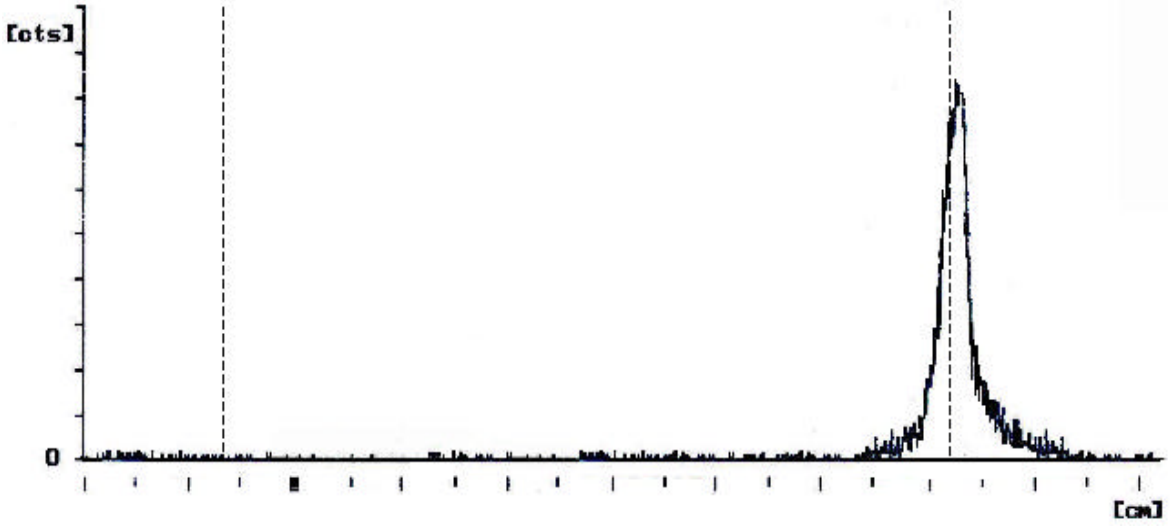

그림 3c

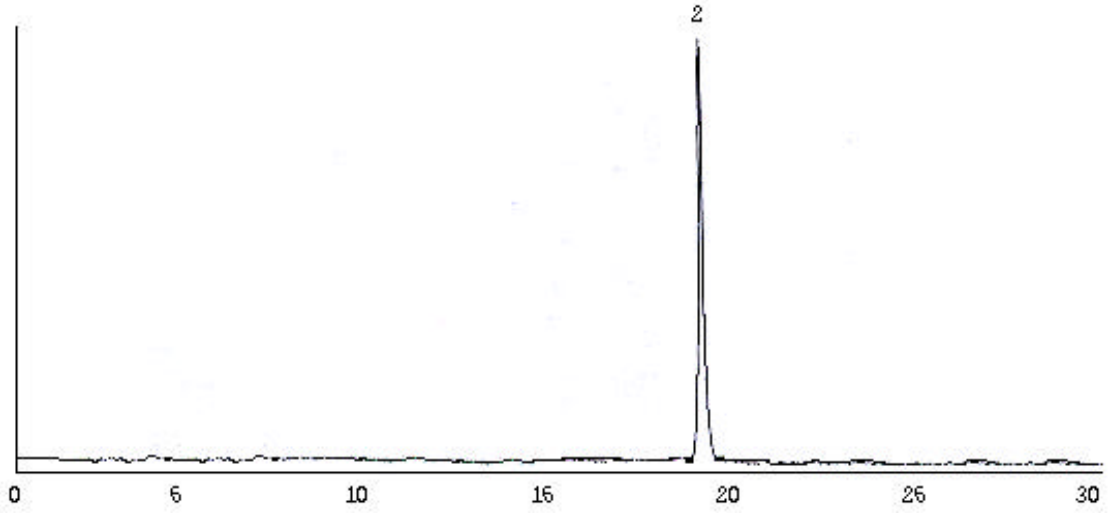

그림 4a

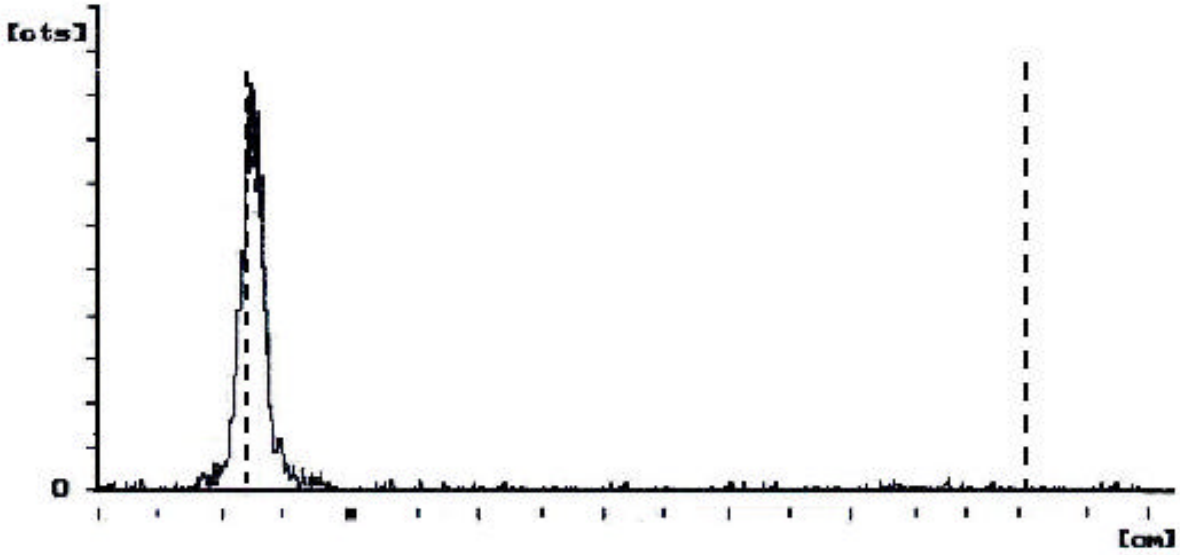

그림 4b