

무담체 치료용 란탄핵종 분리연구

박울재 · 이준식 · 손광재 · 유권모, 남성수
한국원자력연구원
E-mail: ujpark@kaeri.re.kr

중심어 (keyword) : 무담체, 치료용 방사성동위원소, Lu-177, 방사면역치료

서 론

최근 방사성동위원소를 이용한 치료분야 연구는 베타선 및 알파선을 방출하는 핵종과 이들 핵종을 병소부위로 이동시킬 수 있는 다양한 형태의 표지 화합물, 항체 및 펩타이드 등을 결합한 방사성의약품 개발이 시도되고 있다. 치료용으로 사용되는 대부분의 방사성동위원소는 베타선을 방출하는 핵종이고 이러한 핵종의 표지에 필요한 다양한 형태의 화합물로부터 생리활성물질인 항체까지 개발이 진행되고 있다. 이와 같은 방사성동위원소를 이용한 체내치료를 위해서는 무엇보다도 고 비방사능 핵종이 필요하다. 현재 활용되고 있는 핵종에는 ^{89}Sr , ^{32}P , ^{90}Y , ^{188}Re , ^{153}Sm , ^{166}Ho 등이 있다.

국내의 경우 연구용 원자로 '하나로'를 이용해 Table 1과 같이 치료용 핵종을 생산할 수 있다. 발생기로부터 생산되는 ^{90}Y , ^{188}Re 를 제외 하고는 대부분 농축 표적을 사용한 핵반응으로, 미반응 표적핵종이 최종 용액에 다량으로 포함되어 있기 때문에 비방사능이 낮은 편이다. 최근의 연구 추세인 단일 항체를 이용한 방사면역치료 및 표적치료를 위해서는 무담체 수준의 방사성 핵종이 필요하다. 현재 세계적으로 각광받고 있는 핵종으로는 ^{90}Y , ^{188}Re 과 같은 발생기 핵종과 더불어 ^{177}Lu 및 이와 유사한 특징을 가지는 란탄계열 핵종 들이다. 본 연구에서 란탄핵종 중에서 방사면역치료제 뿐만 아니라 다양한 병소의 치료에 적용이 시도되고 있는 무담체 ^{177}Lu 을 개발하기 위해 자체 개발한 소재(흡착제)와 Yb 표적을 이용한 ^{177}Lu (Yb/Lu계) 분리조건을 도출하고, 상용 제품과의

품질 비교를 통해 무담체 ^{177}Lu 의 활용 가능성을 평가하고자 하였다.

Table 1. Specific activity of therapeutic nuclide produced at HANARO

Nuclide	Target	Abundance	Specific activity (Ci/mg)
^{177}Lu	$^{176}\text{Lu}_2\text{O}_3$,	74.1%	5~10
^{186}Re	^{185}Re metal	97.0%	1~2
^{153}Sm	$^{152}\text{Sm}_2\text{O}_3$,	96.5%	1~2
^{32}P	^{32}S	95%	carrier free
^{90}Y	^{90}Sr		carrier free
^{188}Re	^{188}W		carrier free

재료 및 방법

무담체 ^{177}Lu 을 제조하기 위해 사용된 표적으로서 ^{176}Yb 이 99.7% 농축된 산화물을 이용하였다. 중성자 조사용 표적용기는 석영용기, 알루미늄 내, 외부용기의 3중 밀봉구조로 구성하였으며, 조사시 안정성은 발열량 및 표적의 온도계산을 MCNP-4B 코드와 GENGTC 코드를 사용하여 평가하였다. 조사된 Yb 표적으로 Lu 분리는 인산기를 가진 유-무기 복합소재를 이용하였다. 배치실험을 통해 흡착 거동을 파악하였고, 칼럼 실험을 통해 두 핵종의 분리 가능성을 평가하였다. 하나로에서 Yb 표적과 생성되는 Lu의 양을 고려하여 방사화 되지 않은 안정원소 Yb와 Lu을 1: 10^{-3} 배로 섞은 모액에 조사된 표적을 추적자로 사용하여 HPGe 검출기가 부착된 MCA를 통해 분석하였다. 추적자로는 5 mg 내외의 농축 Yb 표적을 열 중성자속이 $10^{14}\text{n/cm}^2\text{s}$ 인 조사공에서 7일 정도 조사하

고 일정기간 감쇠시킨 후 사용하였고, ^{175}Yb 로부터 방출되는 398 keV와 ^{177}Lu 로부터 방출되는 208 keV의 감마선을 이용하여 분석하였다. 최종용액의 방사화학적 순도는 HPLC를 이용해 확인하였다. (분석 조건 : 컬럼(Waters사의 X-Terra (2.5mm X 250mm)) 검출기(In/US사의 γ -detector system), 용매(0.1% H_2O 와 0.1% ACN의 농도기울기 이용), 용출속도(1ml/min))

결과 및 고찰

무담체 치료핵종 개발의 핵심 포인트는 무엇보다도 유사한 화학적 특성을 가지는 표적핵종(불순핵종)과 생산핵종의 분리기술 개발, 즉 짧은 시간 안에 분리효율 극대화하고 방사성폐기물을 최소화할 수 있는 기술 개발이 필수적이다.

최근의 미국, 호주 등 관련 연구기관에서 발표되는 논문에 의하면 상용 이온교환수지에 인산기를 함침시킨 물질을 사용하여 핵종 분리에 사용하고 있다. 이 방법은 다단계의 분리과정과 최종수율 면에서도 70~80% 수준으로 보고되고 있다. [1, 2]

본 연구에서는 실리카 골격 유기 복합물질은 기공표면에 금속이온과 반응하는 특정 유기분자를 분자단위에서 수식된 형태, RO-P=O(-R)-OH를 가진 phosphonic acid mono-ester(이하 POS)와 R-P=O(OH)₂를 가진 phosphonic acid(이하 PSO)를 반응기로 가진 복합물질을 이용하였다. 배치 실험을 통해 흡착 거동을 살펴본 결과, 분리 척도인 분리계수를 고려할 때 HCl 0.1 M에서 1 M 사이 POS는 1.5~1.6, PSO는 1.4~1.5 정도로 POS가 더 나은 것으로 평가되었다. 조사된 Yb와 Lu 분리는 POS가 채워진 칼럼을 이용하였고, C-18 칼럼, 이온교환수지로 1, 2차 정제 과정을 거쳐 최종적으로 ^{177}Lu 를 제조하였다. 최적 조건에서 총 처리 시간은 11시간 정도 소요되었으며, ^{177}Lu 의 최종 회수율은 81.42%로 만족하는 결과를 얻을 수 있었다. 방사핵종 순도 분석결과 Fig. 1 (c)와 같이 Yb와 다른 불순핵종은 발견되지 않았고, IDB사의 LuCl_3 용액과 비교 실험한 결과 동일한 시간에서 동일 피크를 확인하였으며 두 용액을 co-injection 한 결과도 단일 피크로 확인되었다.

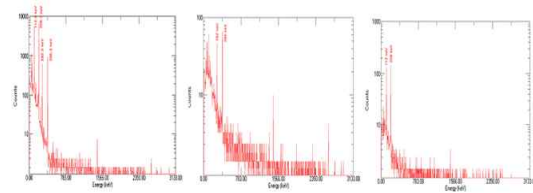


Fig. 1. Result of MCA analysis for NCA ^{177}Lu

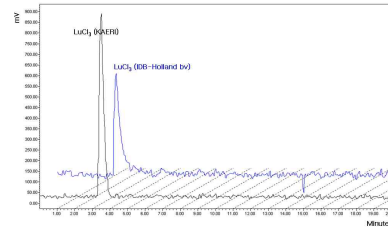


Fig 2. Comparative HPLC data for [^{177}Lu] LuCl_3 solution (Black line : LuCl_3 produced at KAERI, Blue line : purchased at IDB-Holland)

결론

화학적으로 유사한 란탄족과 유사 란탄족 핵종의 제조기술 고효율 분리를 위해 상용 함침수지 대신 기능성 실리카를 골격으로 하는 소재(흡착제)부터 핵심 분리공정 개발을 완료하고 Ci 수준의 ^{177}Lu 의 생산을 통해 그 우수성을 입증하였다. 표적핵종인 Yb로부터 목적핵종의 분리 효율, 즉 ^{177}Lu 의 생산 수율은 80% 이상을 상회하였고, 처리 공정이나 시간 면에서도 국제 수준과 비교해도 충분한 경쟁력 확보가 가능한 것으로 판단되었다. 제품의 품질 면에서도 시판 제품과의 비교분석 결과 동일하였고, DOTA 킬레이터가 포함된 peptide를 이용하여 생산된 용액의 표지수율을 확인한 결과도 우수하였다. 본 연구 결과는 유사 란탄 핵종인 ^{149}Pm (Nd/Pm계)나, 저에너지 베타방출 핵종인 치료핵종 ^{47}Sc (Ti/Sc계)의 분리에도 적용이 가능할 것으로 판단되며, 무엇보다도 국내뿐만 아니라 세계적으로 연구가 진행되고는 있는 단일 항체를 이용한 방사면역치료제 개발에 유용하게 사용할 수 있을 것으로 기대된다.

참고 문헌

1. Appl. Radiation Isotopes, A process for the separation of ^{177}Lu from neutron irradiated ^{176}Yb targets, (2005).
2. J. Radioanal. Nucl. Chem, Alternative chromatographic processes for no-carrier added ^{177}Lu radioisotope separation, (2007).