

Methionine 이성질체들의 ^{99m}Tc 착물 제조 연구

연세대학교 보건과학대학 임상병리학과

오 옥 두

서울여자대학교 화학과

장 희 순 · 이 동 선

= Abstract =

Studies on Preparation of ^{99m}Tc Complexes of Methionine Isomers

Ok Doo Awh, Ph.D.

Department of Medical Technology, College of Health Science, Yonsei University, #234 Maeji-ri, Hungob-myon, Wonju-gun, Kangwon-do, Korea

Hee Soon Chang and Dong Sun Lee, Ph.D.

Department of Chemistry, College of Natural Science, Seoul Woman University, Seoul, Korea

^{99m}Tc-Methionine complexes from enantiomeric and racemic methionines were prepared controlling reaction parameters such as pH and the concentration of stannous chloride. Some radiochromatographic systems were also examined to determine the labelling yields of ^{99m}Tc complexes.

The best resolutions of ^{99m}Tc complexes were obtained at ITLC-SA developed with acetone and paper chromatography with n-butanol saturated with 0.3N HCl. In the former system, HR-^{99m}Tc and ^{99m}Tc-methionine complex remained at origin, while ^{99m}TcO₄⁻ moved with Rf value of 1.0. In latter process, HR-^{99m}Tc stayed at the origin, while ^{99m}TcO₄⁻ and ^{99m}Tc-methionine complexes moved with Rf value of 0.5. By combining of two chromatographic systems, the contents of three ^{99m}Tc species were calculated easily.

^{99m}Tc Labelling from enantiomeric and racemic methionines had little differences and the optimal condition was found at pH 9.00 and the molar ratio of methionine to stannous chloride of 24:1. The yields of ^{99m}Tc complexes from D-, L-, and DL-methionines were 87.6%, 94.1%, and 97.9%, respectively. The results indicated that methionine containing relatively hydrophobic methylthio group (-SCH₃) would be labelled with ^{99m}Tc by stannous chloride method.

서 론

아미노산들 중 황원자를 함유한 cysteine, homocysteine, methionine 등의 체내대사는 황원자와 상호 밀접한 관계가 있어, 이들에 대한 ^{99m}Tc 표지화합물들을 제조하여 핵의학 분야에 이용하려는 시도는 매우 관심있는

연구분야다. 그런데 이들 중 비교적 소수성 치환기 (-SCH₃)를 가진 methionine의 경우 ^{99m}Tc와의 표지가 어려워 ¹¹¹In나 S와 유사한 성질을 가진 ⁷⁵Se로 표지된 화합물들이 이용되고 있다.

Langstron 등¹⁾은 D,L-[methyl-¹¹¹C] methionine을 L-S-benzyl homocysteine을 NH₃(1)/Na 용액에서 [¹¹¹C] methyl iodide와 반응시켜 합성하였으며, [¹¹¹C]

methionine은 주로 PET를 사용한 암조직 집적을 측정⁴⁾, 체내 단백질 합성 속도 측정⁵⁾, 방사선 장애 추정⁶⁾, 방사성 치료(radiotherapy)의 투여-응답 효과(dose-responsive effect)연구등^{7,8)}에 사용되었다. 한편, L-Selenomethionine [Se-75]의 경우에는 체장 및 부갑상선 스캔링과 malignant lymphoma에의 집적 등과 같은 임상진단에 사용되고 있다.

^{99m}Tc 의 경우 핵의학적 진단 목적에 적합한 물리적 특성을 가져, 이를 사용한 표지화합물들이 체내 투여 방사성의약품의 주류를 이룬다. 따라서 ^{99m}Tc -methionine의 합성 시도는 이미 일찍이 시작되었다. Tubis등⁹⁾은 환원제로써 ascorbic acid를 사용하여 ^{99m}Tc -methionine을 합성하였으나, 그 표지수율이 낮아 대량 합성에 의한 번거로운 침전법에 의한 정제과정을 거쳐야만 고순도의 것을 얻을 수 있었으며, Ozker 등¹⁰⁾은 ^{99m}Tc -cirtate와 methionine의 리간드 치환 반응에 의한 합성을 시도하였으나, 그 결과가 분명하지 않다. 또한 Takeda 등¹¹⁾은 Sn(II) 환원제 사용방법으로 sulfhydry (-SH), amino (-NH₂), carboxy (-COOH)과 같은 기능기를 가진 화합물들의 ^{99m}Tc 표지화합물들의 제조 연구에서 화합물내에 -SH, -NH₂, -COOH 기능기가 하나만 있거나, 이들 기능기 이외에 -SCH₃ 또는 -OH이 존재해도 ^{99m}Tc 표지화합물의 제조는 어렵다고 하였으며, -SCH₃, NH₂, -COOH 기능기를 가진 methionine의 경우 ^{99m}Tc 표지수율이 3%로 매우 낮음을 보고하였다.

따라서 본 연구에서는 Sn(II)방법으로 비교적 소수성 화합물인 methionine의 거울상 및 라세믹 이성질체들(enantiomeric and racemic isomers)의 ^{99m}Tc 표지화합물의 제조를 위해, stannous chloride의 농도 변화, pH 변화 등과 같은 몇가지 반응인자들을 조절하여 그 제조 가능성을 타진코자 하였다. 또한 ^{99m}Tc 표지반응 혼합물내 여러가지 ^{99m}Tc 화합물들의 효과적 분리를 위한 방사크로마토그래피가 검토되었다.

재료 및 방법

1. 재 료

^{99m}Tc 는 한국원자력연구소의 Na $^{99m}\text{TcO}_4$ 를 사용하였다. D-Methionine, L-methionine, DL-methionine은 Sigma사 제품을, stannous chloride는 Aldrich사 제품의 특급시약을 사용하였고, hydrochloric acid,

acetone, n-butanol, acetic acid 등은 Merck사 제품을 사용하였다. 그 밖의 시약들은 시판품을 그대로 사용하였다.

방사크로마토그래피에 사용한 얇은 층 크로마토그래피는 유리판에 silica gel을 입힌 Merck사 제품의 TLC판(0.25 mm Kieselgel 60F₂₅₄)과, glass fiber sheet에 polysilic acid(ITLC-SA)와 silica gel(ITLC-SG)을 입힌 Gelman Science Inc. 제품을 사용하였고, 종이 크로마토그래피를 위해서는 Fisher Scientific Co. 제품의 Whatmann No. 1 종이를 사용하였다. 0.22 μm 여과를 위해서는 Gelman Science Inc. 제품의 Acrodisc 0.2 μm 를 사용하였다.

pH는 Orion Resence사의 Model 811 Microprocessor pH Meter를 사용하여 측정하였으며, 방사능은 Baird Atomic사의 Well Type Gamma Counter를 사용하여 계측하였다.

2. 방 법

1) D-Methionine- ^{99m}Tc 의 제조

산소가 제거된 물(oxygen-free water)을 제조하기 위하여 2차 증류수를 15~20분간 끓이고, 2시간 동안 Ar 가스를 통해 주면서 실온 이하가 될 때까지 식혔다. 이하 모든 실험에 사용된 물은 Ar 가스로 충전시킨 증류수를 사용하였다.

D-Methionine 50 mg을 칭량하여 50 ml volumetric flask에 넣고 0.01 N HCl 15 ml로 녹인 것을 A 용액으로 하였다. Stannous chloride 131.6 mg을 칭량하여 25 ml volumetric flask에 넣고 c-HCl 0.4 ml로 녹이고, Ar 가스를 충전시키면서 전체 부피가 25 ml가 되도록 물로 희석하여 B 용액으로 하였다. 공기와 접촉되지 않도록 Ar 가스를 충전시키면서 A 용액 전체에 B 용액을 넣어 혼합하고, 여기에 전체 부피가 50 ml 되게 물로 채웠으며(C 용액), 이 용액의 pH를 2.00가 되게 조절하였다. 이때 다양한 표지조건 변화를 위하여 SnCl₂의 농도를 변화 시켜(methionine: SnCl₂ = 6:1~96:1) 실험하였으며, C 용액의 액성을 pH 2.00~11.00까지 변화하여 실험하였다. 앞의 용액을 0.22 μm 여과막으로 여과하여 1 ml씩 10 ml용 유리바이알에 소분하였다(D 용액). D 용액에 0.1 ml sodium pertechnetate(Na $^{99m}\text{TcO}_4$)를 넣어 Ar 가스로 충전시키면서 10분간 반응시켜 D-methionine- ^{99m}Tc 를 제조하였다.

2) L-Methionine^{99m}Tc과 DL-Methionine-^{99m}Tc의 제조

L-Methionine 및 DL-methionine을 사용하여 D-methionine-^{99m}Tc 제조방법과 동일한 반응조건과 방법으로 L-methionine-^{99m}Tc 및 DL-methionine-^{99m}Tc를 제조하였다.

3) 방사크로마토그래피

^{99m}Tc-Methionine 제조시 반응혼합물내 ^{99m}Tc의 여러가지 화학적 상태, 즉 ^{99m}TcO₄⁻, HR-^{99m}Tc, ^{99m}Tc-methionine 등의 분리를 위하여, ITLC-SG, ITLC-SA, Whatman No. 1 paper, TLC 등의 크로마토그래피가 적용되었다.

ITLC-SG(1×15 cm)는 acetone 및 saline으로 전개하였으며, ITLC-SA(1×15 cm) 및 paper(1×20 cm)는 0.3 N HCl로 포화시킨 n-butanol을 전개용매로 하여 전개하였다. TLC(1×20 cm)는 n-butanol/acetic acid/water (3/2/3) 혼합 전개용매를 사용하여 원점으로부터 약 15 cm 까지 전개하였다. 전개후 용매를 건조시키고, 1 cm 간격으로 잘라서 Well Type Gamma Counter로 각각의 방사능을 계측하여 ^{99m}Tc-methionine의 표지수율을 계산하였다.

결과 및 고찰

1. 방사크로마토그래피에 의한 ^{99m}Tc-Methionine의 수율 결정

반응혼합물내 ^{99m}TcO₄⁻의 분리 정량을 위해 acetone을 전개용매로 한 ITLC-SG 크로마토그래피계를 적용하여, ^{99m}TcO₄⁻ (Rf=1.0)과 ^{99m}Tc-methionine 및 HR-^{99m}Tc(Rf=0.0)을 양호한 분해능으로 분리할 수 있었다.

^{99m}Tc-Methionine과 HR-^{99m}Tc의 분리를 위해서 다

음과 같은 3종의 크로마토그래피계가 조사되었다.

a) n-Butanol/acetic acid/water(3/2/3)을 전개용매로 한 TLC

b) 0.3 N HCl로 포화된 n-butanol을 전개용매로 한 ITLC-SA

c) 0.3 N HCl로 포화된 n-butanol을 전개용매로 한 paper chromatography(PC)

a)의 방법으로 얻은 radiochromatogram에서는 ^{99m}Tc-methionine의 Rf 값이 0.4, HR-^{99m}Tc의 Rf 값이 0.0으로써, 분리는 가능하였으나 ^{99m}Tc-methionine 피크의 꼬리꼬기현상(tailing)이 있어 그 분리능은 좋지 않았다. b)의 방법에서도 a)에서와 비슷한 ^{99m}Tc-methionine 피크(tailing)이 있어 그 분리능은 좋지 않았다. b)의 방법에서도 a)에서와 비슷한 ^{99m}Tc-methionine 피크(Rf=0.5)의 꼬리꼬기현상이 관찰되었다. c)의 방법에서는 ^{99m}Tc-methionine의 꼬리꼬기현상이 관찰되지 않아 HR-^{99m}Tc(Rf = 0.0) 및 ^{99m}Tc-methionine(Rf=0.5)의 분리능이 양호하였다.

이상의 결과를 종합(Table 1)하면, ^{99m}TcO₄⁻의 분리에는 acetone을 전개용매로 한 ITLC-SG 크로마토그래피계, HR-^{99m}Tc와 ^{99m}Tc-methionine의 분리에는 0.3 N HCl로 포화된 n-butanol을 전개용매로 한 종이크로마토그래피에서 그 분리능이 양호하여 ^{99m}Tc-methionine의 표지반응 수율 결정에 적합함을 확인할 수 있었다.

2. ^{99m}Tc-Methionine 제조시 pH 효과

D-Methionine, L-methionine, DL-methionine의 ^{99m}Tc 표지반응시 pH를 2.00~11.00까지 변화시켜 얻은 ^{99m}Tc 표지반응 수율을 Table 2-A, Table 2-B, Table 2-C에 요약하였다.

이들의 결과에서 보는 바와 같이, methionine의 거울

Table 1. Chromatographic Behavior of ^{99m}Tc Labelling Mixture for ^{99m}Tc-Methionine Preparation

Chromatographic method	Solvent	Rf Values		
		HR- ^{99m} Tc*	^{99m} TcO ₄ ⁻	^{99m} Tc-Methionine
ITLC-SG**	Acetone	0.0	1.0	0.0
Paper	n-Butanol saturated with 0.3N HCl	0.0	0.5	0.5

* Hydrolyzed-reduced ^{99m}Tc

** Instant thin layer chromatography-polysilicic acid impregnated glass fiber sheet

Table 2-A. Effect of Various pH on the Labelling Yield of D-Methionine with ^{99m}Tc

pH	$^{99m}\text{TcO}_4^-$	HR- ^{99m}Tc	^{99m}Tc -Complex*
2.00	-	49.9	50.1
3.00	-	83.7	16.6
4.00	-	87.3	12.7
5.00	-	58.7	41.3
6.00	-	31.3	68.7
7.00	-	31.2	68.8
8.00	0.8	38.7	60.5
9.00	0.7	12.4	87.6
10.00	17.0	2.2	80.2
11.00	49.3	-	50.7

* D-Methionine- ^{99m}Tc

Table 2-C. Effect of Various pH on the Labelling Yield of DL-Methionine with ^{99m}Tc

pH	$^{99m}\text{TcO}_4^-$	HR- ^{99m}Tc	^{99m}Tc -Complex*
2.00	-	26.3	73.7
3.00	-	17.5	82.5
4.00	-	62.7	37.3
5.00	-	47.2	52.8
6.00	-	59.2	40.8
7.00	-	17.0	83.0
8.00	-	17.3	82.7
9.00	1.9	0.2	97.9
10.00	7.2	2.6	90.2
11.00	15.0	0.9	84.1

* DL-Methionine- ^{99m}Tc

Table 2-B. Effect of Various pH on the Labelling Yield of L-Methionine with ^{99m}Tc

pH	$^{99m}\text{TcO}_4^-$	HR- ^{99m}Tc	^{99m}Tc -Complex*
2.00	-	75.8	34.2
3.00	-	100	-
4.00	-	62.7	37.3
5.00	-	83.0	17.0
6.00	-	34.0	66.0
7.00	-	27.0	73.0
8.00	-	45.7	54.3
9.00	3.8	2.1	94.1
10.00	13.0	7.6	79.4
11.00	7.4	7.4	80.5

* L-Methionine- ^{99m}Tc

상 이성체 및 라세믹 이성체 공히 pH 3.00~5.00 범위에서 ^{99m}Tc 표지반응 수율이 불량하였으며, 이와 같은 현상은 HR- ^{99m}Tc 의 형성 때문이었다. pH가 증가되면서 HR- ^{99m}Tc 의 양은 점차 줄어들었고, pH 8.00에서 $^{99m}\text{TcO}_4^-$ 이 관찰되기 시작하여 pH가 증가할수록 증가하는 경향을 보였다. HR- ^{99m}Tc ^{99m}Tc 및 $^{99m}\text{TcO}_4^-$ 의 양이 작아 ^{99m}Tc 표지반응 수율이 가장 양호한 조건은 pH 9.00 이었다.

^{99m}Tc 착물 형성시 pH 영향이 이유를 다음과 같은 이유로 해석하고 있다. SnCl_2 를 환원제로 사용하는 ^{99m}Tc 표지반응에서는 SnCl_2 에 의한 $^{99m}\text{Tc(VII)}$ 의 산화상태

는 +3, +4, +5까지 가능하며, +4가는 산성과 알칼리성에서 모두 존재하는 반면, +3가는 산성매질에서, 5가는 알칼리성 매질에서 더 많은 양이 존재한다고 한다¹²⁾. 알칼리 조건에서는 TcO_2^+ 와 TcOOH^+ 의 상태로 거동하여 SnCl_2 가 불용성 수화물이나 산화물로 되면 여기에 흡착되어 결국은 HR- ^{99m}Tc 를 만듦으로써 ^{99m}Tc 표지반응 수율을 떨어 뜨린다고 하였다¹³⁾. 따라서 ^{99m}Tc 표지반응은 일반적으로 산성조건에서 행해지는 예가 많으며 알칼리조건에서 반응할 경우 HR- ^{99m}Tc 의 형성을 최대한 억제할 수 있는 조건을 찾아야 한다. 중성내지는 알칼리 조건에서 몇가지 ^{99m}Tc 착물을 성공적으로 만든 예를 찾아 볼 수 있다. L-cysteine- ^{99m}Tc ¹⁴⁾, ^{99m}Tc -citrate¹⁵⁾, ^{99m}Tc -dimercapto-succinic acid(^{99m}Tc -DMSA)¹⁶⁾을 각각 pH 7.40, pH 12.00, pH 8.00 에서 높은 표지 수율로 만들었으며, ^{99m}Tc 전이반응 또한 중성내지는 알칼리성에서 효과적으로 수행한 경우를 볼 수 있다. ^{99m}Tc -citrate에서 ethylenediamine(EN) 및 linear tetramine(TA)로의 ^{99m}Tc 전이반응은 pH 7.00 에서, ^{99m}Tc -diethylenetriaminepentaacetate와 EN 및 TA와의 전이반응은 pH 11.00에서 효과적으로 일어난다고 한다¹⁷⁾.

^{99m}Tc -Methionine의 제조시 액성은 pH 9.00가 가장 좋으며, 이와 같은 알칼리 조건에서 ^{99m}Tc 착물을 만들 경우 HR- ^{99m}Tc 가 가장 작게 형성될 수 있는 조건, 즉 충분히 산소가 제거된 물의 사용, 제조시 불활성 가스 분위기의 최대한 유지 등이 중요함을 토의하였다.

Table 3-A. Effect of Molar Ratio of Methionine to Stannous Chloride on D-Methionine-^{99m}Tc Formation

Molar Ratio	^{99m} TcO ₄ ⁻	HR- ^{99m} Tc	^{99m} Tc-Complex*
6 : 1	-	77.1	22.9
12 : 1	-	64.6	35.4
24 : 1	0.7	12.4	87.6
48 : 1	1.0	76.5	22.5
96 : 1	3.0	61.9	35.1

* D-Methionine-^{99m}Tc

Table 3-B. Effect of Molar Ratio of Methionine to Stannous Chloride on L-Methionine-^{99m}Tc Formation

Molar Ratio	^{99m} TcO ₄ ⁻	HR- ^{99m} Tc	^{99m} Tc-Complex*
6 : 1	-	83.8	16.2
12 : 1	-	59.5	40.5
24 : 1	-	3.3	96.7
48 : 1	-	16.6	83.4
96 : 1	20.8	46.4	32.8

* L-Methionine-^{99m}Tc

3. SnCl₂의 농도 변화 효과

Methionine의 거울상 이성질체 및 라세믹 이성질체들의 ^{99m}Tc 표지반응에서 SnCl₂의 농도 변화에 의한 효과를 보기 위하여, pH를 9로 고정하고 methionine에 대한 SnCl₂의 몰비를 6 : 1에서 96 : 1까지 변화시켜 얻은 결과를 Table 3-A (D-methionine), Table 3-B (L-methionine), Table 3-C (DL-methionine)에 요약하였다.

이상의 결과로부터 가장 좋은 표지반응 수율을 보인 methionine에 대한 SnCl₂의 몰비는 24 : 1이었으며, 이때 반응수율을 감소시킨 ^{99m}Tc 화학종은 HR-^{99m}Tc이었다. ^{99m}TcO₄⁻는 몰비가 24 : 1 이상에서만 감지되었다. 이와 같은 결과는 methionine에 대한 SnCl₂의 몰비 조절을 위해 methionine의 농도(1 mg/ml)를 고정하고 SnCl₂의 농도를 연속희석해가며 실험하였으므로 몰비가 증가할수록 SnCl₂의 농도가 감소되었기 때문이라고 볼 수 있다. 몰비 6 : 1이나 12 : 1에서는 과량의 SnCl₂가 존재함으로써 Sn²⁺의 가수분해산물과 ^{99m}Tc로

Table 3-C. Effect of Molar Ratio of Methionine to Stannous Chloride on DL-Methionine-^{99m}Tc Formation

Molar Ratio	^{99m} TcO ₄ ⁻	HR- ^{99m} Tc	^{99m} Tc-Complex*
6 : 1	-	48.5	51.5
12 : 1	-	76.7	23.3
24 : 1	-	2.1	97.9
48 : 1	-	19.5	80.5
96 : 1	-	19.6	80.4

* DL-Methionine-^{99m}Tc

부터 형성된 HR-^{99m}Tc로 인해 ^{99m}Tc-methionine의 형성을 억제하였기 때문이다. 또한 SnCl₂를 적당량 사용하였더라도 +3가 내지는 +5가로 환원된 ^{99m}Tc 화학종이 반응할 때 비교적 반응성이 낮은 methionine과의 착물형성과 Sn²⁺의 가수분해산물과의 HR-^{99m}Tc 형성간에 경쟁반응이 일어나 이들의 혼합물이 생기는 것으로 해석하였다.

실험결과에 의하면, 낮은 농도의 SnCl₂를 사용해도 환원이 되지 않은 ^{99m}TcO₄⁻의 양보다는 HR-^{99m}Tc의 양이 많은 것으로 보아, 표지반응시 무엇보다도 중요한 요인은 HR-^{99m}Tc가 가장 작게 생기는 조건, 즉 철저한 불활성가스 분위기의 유지가 중요하다. Methionine과 같이 비교적 물에 대한 용해성이 낮은 화합물들의 ^{99m}Tc 표지반응에서는 Sn²⁺의 불용성 화학종과 ^{99m}Tc의 HR-^{99m}Tc 형성과 더불어 methionine 자체도 용해되지 않은 것이 ^{99m}Tc를 흡착하여 HR-^{99m}Tc와 같이 거동하는 ^{99m}Tc 화학종을 만들 수 있어, 각별한 주의가 요구된다. Takeda 등은 SnCl₂를 환원제로 사용한 일련의 -SH, -NH₂, -COOH 기능기를 가진 화합물들의 ^{99m}Tc 표지반응연구에서 이들 기능기를 화합물내에 하나만 가지고 있거나, 두개를 가지더라도 -SCH₃나 -OH를 가지고 있는 아미노산은 ^{99m}Tc 표지반응이 거의 일어나지 않는다고 하였다. 따라서 S를 함유한 아미노산들 중 -SH 기능기를 가진 cysteine과 homocysteine의 경우 ^{99m}Tc 표지반응이 용이하나 -SCH₃를 가지고 있는 methionine의 경우 SnCl₂를 사용해서는 ^{99m}Tc 착물제조가 어려워 그 표지반응 수율이 3.3%임을 보고하였다¹¹⁾. 또한 ^{99m}Tc-DMSA의 제조시에는 비교적 작은 양의 SnCl₂를 사용할 경우에는 약알칼리성 조건에서 서로 다른 물성을 가진 ^{99m}Tc-DMSA 착물들이 형성된다는 보고¹⁸⁾도 있

어, ^{99m}Tc 착물제조시 SnCl₂의 농도는 매우 중요한 요인이 됨을 토의하였다.

결 론

방사성동위원소들 중 체외진단용으로 활용하기에는 가장 이상적인 물리적 특성을 가진 ^{99m}Tc와 아미노산들 중 비교적 소수성인 methionine의 거울상 이성질체 및 라세믹 이성질체들의 ^{99m}Tc 착물제조를 위해, 환원제로써 SnCl₂ 사용하여 SnCl₂의 농도 조절 및 반응액의 액성을 조절하여 ^{99m}Tc 표지를 위한 최적조건을 구하였으며, ^{99m}Tc-methionine의 표지수율 결정을 위한 몇가지 방사크로마토그래피계가 검토되어 양호한 분리능으로 ^{99m}Tc 화학종들을 분리할 수 있어 다음과 같은 결론을 얻을 수 있었다.

1) Methionine의 ^{99m}Tc 표지반응 혼합물을 acetone을 전개용매로 한 ITLC-SG 크로마토그래피를 실시하여 ^{99m}Tc-methionine과 HR-^{99m}Tc(Rf 0.0)로부터 ^{99m}TcO₄⁻(Rf 1.0)을 효과적으로 분리하였으며, 0.3 N HCl로 포화한 n-butanol을 전개용매로 한 종이크로마토그래피로는 HR-^{99m}Tc(Rf 0.0)과 ^{99m}Tc-methionine(Rf 0.5)를 양호한 분리능으로 분리할 수 있어, ^{99m}Tc-methionine의 수율을 효과적으로 결정할 수 있었다.

2) Methionine의 최적 ^{99m}Tc 표지조건은 pH 9.00 및 methionine에 대한 SnCl₂의 물비가 24 : 1에서 관찰되었다.

3) Methionine의 거울상 이성체 및 라세믹 이성체들의 ^{99m}Tc 표지반응 수율에는 큰 차이가 없었으며, 최적 ^{99m}Tc 표지반응 조건에서 D-methionine, L-methionine, DL-methionine의 ^{99m}Tc 표지수율이 각각 87.6%, 94.1%, 97.9%이었다.

이상의 결과로 보아 황을 함유한 아미노산들 중 -SCH₃ 기능기를 가져 비교적 소수성인 methionine의 이성체들에 대한 ^{99m}Tc 착물들을 SnCl₂를 환원제로 사용하여 제조가 가능함을 방사크로마토그래피로 확인할 수 있었다.

REFERENCES

1) Langston B, Antoni G, Gullberg P, et al: *Synthesis of*

L- and D-[methyl-¹¹C] methionine. J Nucl Med 28: 1037, 1987

2) Lundqvist H, Malmqvist M, Langstron B: *Determination of enantiomeric purity in biogenic ¹¹C-labelled amino acids by aminoacylation of tRNA. J Radioanal Nucl Chem 89:79, 1987*

3) Comar D, Cartron JC, Maziere, et al: *Labelling and metabolism of methionine-methyl-¹¹C. Eur J Nucl Med 1:11, 1976*

4) Ishiwata K, Ido T, Abe Y, Matsuzawa T, Iwata R: *Tumor uptake studies of S-adenosyl-L-[methyl-¹¹C] methionine and L-[methyl-¹¹C] methionine. Nucl Med 15:123, 1988*

5) Ishiwata K, Vaalburg W, Philip HE, Anne MJ, Martien GW: *Comparison of L-[1-¹¹C] methionine and L-methyl-¹¹C] methionine for measuring in vivo protein synthesis rates with PET. J Nucl Med 29:1419, 1988*

6) Stalnacke CG, Sundell-Bergman S, halldin C, Langstrom B: *Radiotoxicity of ¹¹C-methionine measured by the accumulation of DNA strands breaks in mammalian cells. Eur J Nucl Med 11:166, 1985*

7) Kubota K, Ishiwata K, Yamada S, Kuboda R, et al: *Dose-responsive effect of radiotherapy on the tumor uptake of L-[methyl-¹¹C] methionine; Feasibility for monitoring recurrence of tumor. Nucl Med Biol 19:27, 1992*

8) Kuboda K, Ishiwata K, Kuboda R, Yamada S, et al: *Tracer feasibility for monitoring tumor radiotherapy: A quadrupole tracer study with fluorine-18-fluorodeoxyglucose or fluorine-18-fluorodeoxyuridine, L-[methyl-¹⁴C] methionine, [6-³H] thymidine, and gallium-67. J Nucl Med 32:2118, 1991*

9) Tubis M and Endow JS: *The preparation of ^{99m}Tc-technetium-labeled cysteine, methionine and a synthetic polypeptide and their distribution in mice. Int J Appl Radiat Isot 19:835, 1968*

10) Ozker K, Cansiz T, Urancioglu I: *The preparation of ^{99m}Tc-labelled methionine. J Radioanal Nucl Chem 127:419, 1988*

11) Takeda A, Okada S: *Chemical form of tumor-tropic ^{99m}Tc-DL-Homocysteine. Int J Appl Radiat Isot 40:565, 1989*

12) Tji TG, Vint HA, Gelsema WJ, Deligny CL: *Determination of the oxidation state of Tc in ⁹⁹Tc (Sn) EHDP, ^{99m}Tc (Sn) EHDP, ⁹⁹Tc (Sn) MDP and ^{99m}Tc (Sn) MDP complexes. Characterization of Tc (III), Tc (IV), and Tc (V) EHDP complexes. Int J Appl*

Radiat Isot 41:17, 1990

- 13) Marion DF, Andrew JT, Richard A, et al: *Inorganic tin: chemistry, deposition and role in nuclear medicine diagnostic skeletal imaging agents. J Nucl Med Biol* 8:145, 1981
- 14) Chattopdhyay M, Jalan KN, Pal AK, Banerjee SN: *^{99m}Tc-Cysteine: A faster excreting ^{99m}Tc-glucoheptonate analogue. Nucl Med Biol* 15:535, 1988
- 15) Ozker K, Sungur A, Ercan M, Ardagil N, Aydin N: *^{99m}Tc-Labelled human serum albumin: Chemical and electrochemical labelling methods. J Radioanal Nucl Chem* 118:201, 1987
- 16) Yokoyama A, Hata N, Horiuchi K, Masuda H, et al: *The design of pentavalent ^{99m}Tc-dimercaptosuccinate complex as a tumor imaging agent. Nucl Med Biol* 12:273, 1985
- 17) Vokert WA, Troutner DE, Holmes RA: *Labelling of amine ligand with ^{99m}Tc in aqueous solutions by ligand exchange. Int J Appl Isot* 33:891, 1982
- 18) Jeghers O, Puttemans N, Urbain D, Lefebvre J, Ham HR: *Comparison of two ^{99m}Tc(V)-dimercaptosuccinic acid preparations. J Appl Radiat Isot* 38:13, 1987