

<https://doi.org/10.22643/JRMP.2020.6.1.46>

Consideration and factors for developing new radiopharmaceuticals

Dong Wook Kim

Department of Chemistry and Chemical Engineering, Inha University, 100 Inha-ro, Nam-gu, Incheon 402-751, Korea..

ABSTRACT

Radiopharmaceuticals that can be consumed in specific disease site play a key role in order to diagnose and treat the diseases. In addition, radiopharmaceuticals can be used for diagnostic or therapeutic purposes depending on the type of the labeled radioactive isotope. Recently, theragnostic radiopharmaceuticals that can simultaneously diagnose and treat are developed. Therefore, the development of target-specific radiopharmaceuticals is a very important research topic in the field of molecular imaging and therapy. This review paper summarizes the basic considerations for the development of radiopharmaceuticals. For new researchers or students who are now beginning in the field of radiopharmaceuticals, we intend to assist in the development of radiopharmaceuticals by describing the definition of radiopharmaceuticals, the ideal radiopharmaceutical conditions, the considerations for developing new radiopharmaceuticals, the factors affecting the design of radiopharmaceuticals, the requirements of radioisotope labeling reactions, and finally the definition and importance of molar activity in radiopharmaceuticals.

Key Word: Radiopharmaceuticals, Radiolabeling, Molecular imaging, Radioisotope, Positron emission tomography.

Introduction

방사성 동위원소 (radioisotope)를 이용한 방사선응용기술은 이를 이용한 분자영상진단 및 치료에 이용되며 그 중요성이 날로 증가하고 있다(1,2). 특히, 양전자 방출 단층촬영(Positron emission tomography, PET)이 질병의 조기 진단과 암전이 진단에 큰 기여를 하며 사이클로트론(cyclotron), 자동합성장치와 같은 관련 인프라와 함께 최근 폭발적으로 설치가 증가하였다(3). PET 분자영상(molecular imaging)을 이용하여 질병을 진단하기 위해서는 해당 질병을 추적할 수 있는 fluorine-18 ($F-18$, $t_{1/2} = 109.8$ min)와 같은 양전자 방출 방사성동위원소 (positron emission radioisotope)로

표지된 방사성의약품(radiopharmaceuticals)의 개발이 필수적이다. 또한 이러한 PET 분자영상기법의 발전은 새로운 방사성의약품 개발에 그 성과가 달려있다고 할 수 있다(3,4). 따라서 특정 병소에 선택적으로 결합 할 수 있는 방사성의약품 개발은 PET을 이용한 분자영상연구 분야에 핵심이며 현재 새로운 PET용 방사성의약품 개발 관련 연구와 관련 시장이 급성장하고 있다(5,6). 또한 방사성의약품 개발은 극미량을 사용하여 진단을 하기 때문에 일반의약품에 비하여 독성이 매우 낮으며 이에 따라 안전성 확보가 용이하기 때문에 개발의 실패 확률이 낮아 방사성의약품 산업은 우리나라에 매우 적합한 산업이다.

Received: June 19, 2020 / Revised: June 24, 2020 / Accepted: June 26, 2020

Corresponding Author : Prof. Dong Wook Kim, Department of Chemistry and Chemical Engineering, Inha University, 100 Inha-ro, Nam-gu, Incheon 402-751, Korea. Telephone: +82-32-860-7679, FAX: +82-32-867-5604, e-mail: kimdw@inha.ac.kr

Copyright©2020 The Korean Society of Radiopharmaceuticals and Molecular Probes

본 총설에서는 교육의 목적으로 새로운 방사성의약품, 특히 선택적으로 병소와 결합하여 질병 진단에 사용될 수 있는 특이적(specific) PET용 방사성의약품 개발에 있어 핵심적이고 기본적인 고려되어야 될 사항들에 대해서 기술하고자 한다. 이를 위해 먼저 방사성의약품의 정의를 살펴보고, 방사성의약품이 갖추어야 할 이상적인 조건, 새로운 방사성의약품 개발을 위해 고려되어야 할 조건, 방사성의약품 설계(design)에 영향을 주는 요소, 방사성의약품 합성에 필요한 표지 반응의 조건, 그리고 molar activity 중요성 등을 알아 본다.

방사성의약품의 정의

방사성의약품이란 질병의 진단과 치료를 목적으로 방사성동위원소가 표지된 화합물로 정의 될 수 있다. 그러나 대략 95% 이상의 방사성의약품이 진단의 목적으로 사용되고 있기 때문에 방사성의약품은 추적자(tracer), radiotracer, imaging probe 등의 이름으로 사용되기도 한다. 방사성의약품은 이러한 목적으로 방사성동위원소 부분과 의약품 부분으로 구성되어 있고 방사성동위원소는 방사성의약품이 추적될 수 있도록 시그널을 보내는 기능하고 의약품 부분은 방사성의약품이 원하는 병소나 조직으로 도달 할 수 있는 표적성(targetable) 기능을 부여한다(7). 예를 들면, PET용 방사성동위원소인 F-18을 glucose에 표지하여 2-[¹⁸F]Fluoro-2-Deoxy-Glucose (¹⁸F-FDG) 를 합성하여 투여하면 과대사(hyper-metabolism site) 조직에 uptake 되어 대표적인 과대사 조직인 암을 진단할 수 있게 된다(8). 반면에 같은 F-18을 DOPA에 표지하게 되면 ¹⁸F-FDOPA가 합성되고 이는 체내에서 대사가 진행된 후 ¹⁸F-dopamine 으로 변환된 후 도파민 수용체에 uptake 되어 Parkinson's disease 관련 뇌 영상을 볼 수 있게 된다(9). 따라서 어떠한

의약품에 F-18을 표지 했느냐에 따라 진단 할 수 있는 질환의 종류가 달라지게 된다(Figure 1).

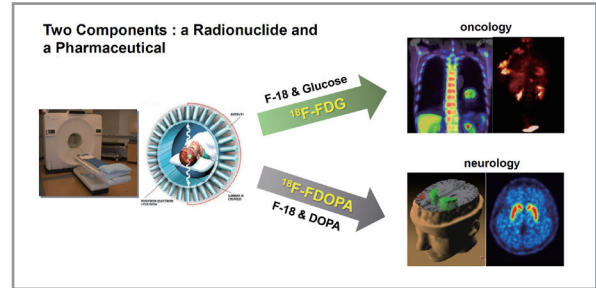


Figure 1. Two components of radiopharmaceutical: radionuclide and pharmaceutical.

이상적인 방사성의약품의 조건

이상적인 방사성의약품의 조건은 다음과 같다. i) 쉽게 구할 수 있어야 한다. 경제적으로 방사성의약품 생산이 가능하고 각 핵의학 사이트에서 쉽게 방사성의약품을 얻을 수 있어야 한다. ii) 적당한 짧은 유효 반감기를 가져야 한다. 방사성의약품의 유효 반감기는 핵의학적 검사 시간과 비슷해야 한다. 아울러 유효 반감기(T_e)는 방사성동위원소의 물리적 반감기(T_p)와 방사성의약품의 생물학적 반감기(T_b)으로부터 다음과 같은 식 $1/T_e = 1/T_p + 1/T_b$ 을 이용하여 얻을 수 있다. iii) 방출 입자의 종류에 따라 gamma ray 는 영상 진단에 이용되며 알파 또는 베타 입자는 치료에 사용된다. 또한 방출 에너지(emission energy)가 30 keV 이하가 되면 조직 세포에 흡수가 되어 신호를 얻기 힘들게 되고 300 keV 이상이되면 Single-photon emission computed tomography (SPECT)에 사용되는 방사성의약품의 경우 SPECT의 collimator (시준기)를 비효율적으로 만들어 영상의 질을 떨어뜨리게 된다. iv) 마지막으로 원하는 조직이나 표적 단백질에

선택적으로 섭취가 되어 높은 target-to-nontarget ratio를 보여야 좋은 방사성의약품이 된다(10).

새로운 방사성의약품 개발을 위한 고려사항

새로운 방사성의약품이 개발이 되기 위해서는 먼저 시장의 요구가 있어야 된다. 시장성이나 필요성이 있는 질환을 선택해서 이에 맞는 방사성의약품을 개발해야 된다. 다음은 방사성의약품의 진단 또는 치료 메커니즘을 결정해야 된다. 예를 들면 어떤 대사과정을 관찰 할 수 있는 방사성의약품을 개발할지 또는 어떤 표적 단백질이나 수용체를 선택해서 질병을 진단할 지를 결정해야 한다(7). 방사성의약품의 메커니즘이 결정되면 이에 해당하는 선도 화합물(lead compound)를 결정하고 진단이나 치료에 사용될 방사성동위원소를 결정해야 된다. 다음은 선도 화합물의 구조 변환(structure modification) 과정을 통해 가장

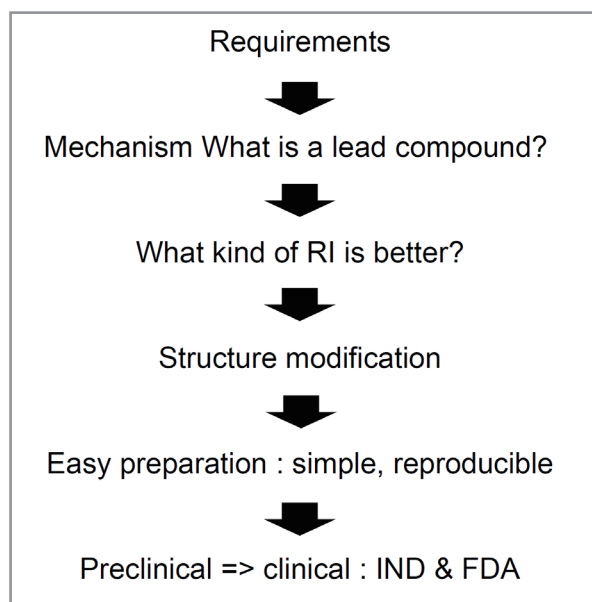


Figure 2. General considerations for design of new radiopharmaceuticals

우수한 pharmacodynamics와 pharmacokinetics를 갖는 최적의 위치에 방사성의약품이 표지된 후보물질을 도출해야 된다. 다음은 짧은 반감기를 갖는 방사성의약품은 대량 생산과 장기 보관이 불가능하기 때문에 진료나 치료가 수행되는 사이트에서 필요할 때 마다 매일 생산되어야 한다. 따라서 재현성 있게 누구나 쉽고 간단하게 합성 할 수 있어야 하기 때문에 자동합성장치(synthetic module)을 이용한 생산 기술이 개발해야 한다(11,12). 자동합성기술까지 개발되면 마지막으로 전임상 연구를 거쳐 최종 사용 승인을 획득을 위한 임상연구가 진행되어야 한다 (Figure 2).

방사성의약품 설계(design)에 영향을 주는 요소

Table 1에 방사성의약품 디자인에 영향을 주는 요소들을 정리하였다. 먼저 의약품에 방사성의약품에 어떻게 어떤 종류의 화학결합으로 도입할 것인가이다. 금속성 방사성동위원소(예를 들면 Tc-99m, In-111, Cu-64등)의 경우는 킬레이터를 이용한 배위결합을 통해 의약품에 표지 해야 하며(13) 비금속성 방사성동위원소는 공유결합(covalent bond)를 통해 화합물의 aliphatic 또는 aromatic 사이트에 도입된다(14,15). 다음은 표지반응 시 당량을 고려해야 된다. 방사성동위원소는 대략적으로 나노몰 농도(nM) 스케일로 생산되어 방사성의약품 합성에 사용된다. 따라서 극미량의 방사성동위원소를 이용한 표지반응(또는 hot reaction)은 일반적인 밀리몰 농도(mM) 스케일의 일반적인 반응(cold reaction)과는 다른 현상이 종종 발생한다(3,11). 예를 들면 극미량의 방사성동위원소와 mM 농도의 전구체와의 반응에서 전구체의 양이 일방적으로 많기 때문에 반응속도가

Table 1. Factors Influencing the Design of New Radiopharmaceuticals.

Factors	Description
Compatibility	<ul style="list-style-type: none"> · what RI can be incorporated into the molecule to be labeled. · metal RI (Tc-99m, In-111) : coordinated covalent bond with chelator pocket, protein · non-metal RI (F-18, I-123, C-11....) : covalent bond with aliphatic or aromatic site
Stoichiometry	<ul style="list-style-type: none"> · importance in trace level chemistry. · concentration of RI : nM (10⁻⁹ M) scale. · but concentration of reagent and precursor : mM (10⁻³ - 10⁻⁵) scale. · accelerated reaction rate and possibility of inhibition of labeling process by small amount impurity
Size of the molecule	<ul style="list-style-type: none"> · below 500 mol. wt => diffusion · below 60,000 mol. wt => not filtered by the glomeruli in the kidney
Protein Binding	<ul style="list-style-type: none"> · non-specific binding to plasma proteins · trans-chelation : in vivo breakdown of the metal complex
Lipophilicity: logD or logP	<ul style="list-style-type: none"> · the higher lipophilicity of radiopharmaceutical, the greater the diffusion through the cell membrane and their greater its localization · reducing the non-specific binding with protein
Stability	<ul style="list-style-type: none"> · undesirable biodistribution

cold reaction에 비해 빨라 질 수 있으며 반대로 매우 적은 양의 불순물이 표지반응의 속도를 감소 시키거나 반응을 inhibition 시킬 수 있다. 따라서 표지반응은 항상 극미량의 방사성동위원소를 사용하는 trace chemistry 임을 생각해야 된다. 다음은 방사성의약품의 분자량을 고려해야 된다. 분자량이 500 이하 일 경우 체내 확산이 가능하며 60,000이하의 분자량은 신장의 사구체(glomeruli)에 걸리지 않고 통과되어 체내에서 혈류를 통해 순환될 수 있다. 또한 앞서 언급한 것처럼 방사성의약품을 디자인 할 때는 target-to-nontarget ratio 극대화 하고 체내 plasma에 있는 다른 단백질과의 non-specific binding을 최소화 해야 한다. 방사성의약품은 원하는 체내분포와 non-specific binding을 최소화 하고 세포막을 통과하기 위해서는 적절한 lipophilicity를 보여야 한다. 이러한 방사성의약품의 lipophilicity는 partition coefficient 또는 distribution coefficient로 정의되는 logP 나 logD 값으로 측정하여 얻을 수 있다. 특히 방사성의약품의 lipophilicity는 중추신경계를 표적으로 할 때 원하는 방사성의약품이 blood-brain-barrier (BBB) 통과하여

표적 단백질에 도달하기 위한 매우 중요한 요소이다. 마지막으로 방사성의약품의 stability 역시 디자인 할 때 고려되어야 한다(7,10).

방사성의약품 생산을 위한 방사성동위원소 표지 반응의 조건

방사성의약품은 방사성동위원소와 의약품간의 표지 반응을 통해 생산된다. 표지 반응 시에 고려되어야 될 사항들은 다음과 같다. i) 방사성동위원소의 반감기와 표지 반응 시간: 반감기를 고려해서 표지 반응은 짧은 시간에 이루어 져야 한다. 대체적으로 F-18 ($t_{1/2} = 109.8$ min)와 같은 짧은 반감기를 갖는 동위원소를 표지 하는 경우, 한 반감기 이내의 반응 시간이 좋다. ii) 표지 반응 후 최종 방사성의약품 합성까지 남은 반응 step의 수: 표지 반응은 방사성의약품 합성에 있어 가장 마지막 단계에서 하는 것이 가장 좋으나 많은 경우 방사성의약품은 reactive 한 작용기를 갖고

있기 때문에 작용기가 보호기로 protection 되어 있다. 따라서 표지 반응 후 deprotection 과정을 거쳐 최종 방사성의약품으로 합성되는 경우가 많다. 따라서 적어도 표지반응은 최종 단계이거나 그 이전 단계에서 이루어 져야 한다. iii) molar activity: 방사성의약품은 표지단계에서 높은 molar activity를 갖도록 분리 정제되어야 한다. Molar activity는 영상의 질 뿐만 아니라 방사성의약품의 독성이나 부작용에 영향을 줄 수 있기 때문이다. iv) 표지 수율: 방사성의약품의 표지 수율이 낮으면 대량 생산이 어려워 임상연구를 진행하기 어려울 뿐만 아니라 상업성이 떨어지게 된다. v) 자동합성장치를 이용한 표지 반응의 automation: 앞에서 언급한 것처럼 자동합성장치를 이용한 automation은 짧은 반감기를 갖는 방사성의약품은 장기 보관이 불가능하기 때문에 병원이나 해당 연구 사이트에서 필요 할 때 마다 매일 생산되어야 한다. 따라서 표지 반응과 정제과정을 포함 한 routine-production은 매우 중요하다. vi) 방사능 피폭 방어: 표지반응 및 정제과정에서 연구자나 작업자의 피폭을 최소화 해야 한다. Hot cell 과 자동합성장치 등이 갖추어진 인가된 시설에서 연구 및 표지 작업을 수행해야 한다(16,17).

방사성의약품에서 molar activity의 정의와 중요성

방사성의약품에서 molar activity의 사전적 정의는 방사성의약품의 단위 mole 당 radio-activity (Ci/mol or GBq/ μ mol)로 정의된다(specific activity는 단위 질량 당 radioactivity로 정의함). 또한 최근에는 specific activity 대신 molar activity를 표준으로 사용하고 있다(18). 앞서 간단히 언급한

것처럼 방사성의약품의 molar activity 는 분자영상의 질 뿐만 아니라 독성이나 부작용에 영향을 줄 수 있다. 표지반응에서 전구체와 방사성동위원소 간의 수 만 배에서 수 십만 배의 반응 스케일(전구체는 mM , 방사성의약품은 nM 스케일 사용) 차이 때문에 표지 반응 후 전구체 및 반응 시약 등의 표지가 안된 화합물(non-labeled compound)은 mM 스케일로 남게 되고 표지가 된 방사성의약품은 표지 수율이 100%라고 가정하더라도 nM 스케일 정도만 생산된다. 따라서 non-labeled compound 와 표지 된 방사성의약품 간에 분리-정제가 안되면 방사성의약품과 유사한 구조를 많은 양의 non-labeled compound가 수적으로 우세하기 때문에 표적 단백질에 uptake가 되는 inhibition effect 가 발생하여 영상의 질이 떨어지게 된다 (Figure 3). 또한 많은 양의 화합물이 섞여 있기 때문에 독성과 부작용을 일으킬 수 있게 된다. 따라서 Figure 3 하단의 HPLC chromatogram과 같이 분리-정제과정에 non-labeled compound 제거하여 높은 molar activity를 갖는 방사성의약품을 생산해야 한다(19).

Conclusion

질병을 진단과 치료를 하기 위해서는 특정 질환 병소에 섭취될 수 있는 방사성의약품이 핵심적인

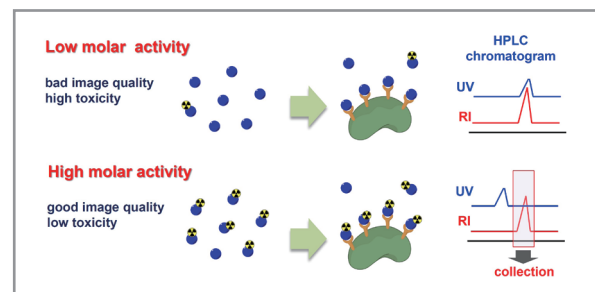


Figure 3. Importance of molar activity in radiopharmaceuticals.

역할을 한다. 또한 방사성의약품은 표지된 방사성동위원소의 종류에 따라 진단, 또는 치료를 목적으로 할 수 있으며 최근에는 진단과 치료를 동시에 할 수 있는 theragnostic 방사성의약품이 개발되기도 한다(20). 따라서 표적 특이적 방사성의약품 개발은 분자영상 및 치료 분야에 매우 중요한 연구 주제이다. 본 총설에서는 방사성의약품 개발을 위해서 기본적으로 고려되어야 될 사항들을 정리하였다. 방사성의약품 분야를 이제 시작하는 신진 연구자 또는 학생들을 위해 방사성의약품의 정의, 이상적인 방사성의약품의 조건, 새로운 방사성의약품 개발을 위한 고려사항, 방사성의약품 설계(design)에 영향을 주는 요소, 방사성의약품 생산을 위한 방사성동위원소 표지 반응의 조건, 그리고 마지막으로 방사성의약품에서 molar activity의 정의와 중요성을 기술하여 방사성의약품 개발에 도움이 되고자 한다.

Acknowledgments

This work was supported by the Basic Science Research Program (grant code: NRF-2020R1A2C1009017) and by the MOTIE(Ministry of Trade, Industry & Energy (project number: 10080450) and KSRC(Korea Semiconductor Research Consortium) support program for the development of the future semiconductor device.

References

- Boros E, Packard AB. Radioactive transition metals for imaging and therapy. *Chem Rev* 2018;119:870-901.
- Bolton R. Radiohalogen incorporation into organic systems. *J Labelled Compd Radiopharm* 2002;45:485-528.
- Ametamey SM, Honer M, Schubiger PA. Molecular imaging with PET. *Chem Rev* 2008;108:1501-1516.
- Gambhir SS. Molecular imaging of cancer with positron emission tomography. *Nat Rev Cancer* 2002;2:683-693.
- Phelps ME. Positron emission tomography provides molecular imaging of biological processes. *Proc Natl Acad Sci USA* 2000;97:9226-9233.
- Campbell MG, Ritter T. Modern carbon-fluorine bond forming reactions for aryl fluoride synthesis. *Chem Rev* 2015;115:612-633.
- Vallabhajosula S. Molecular Imaging; Radiopharmaceutical for PET and SPECT. 1st ed. New York: Springer; 2009.
- Oh SJ, Chi DY, Mosdzianowski C, Kim JY, Kil HS, Kang SH et al. Fully automated synthesis of [¹⁸F]fluoromisonidazole using a conventional [¹⁸F]FDG module. *Nucl Med Biol* 2005;32:899-905.
- Imperiale A, Sebag F, Vix M, Castinetti F, Kessler L, Moreau F, Bachellier P, Guillet B, Namer IJ, Mundler O, Taïeb D. 18F-FDOPA PET/CT imaging of insulinoma revisited. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2015;42:409-418.
- Owunwanne A, Patel M, Sadek S. The Handbook of Radiopharmaceuticals. 1st ed. New York: Springer; 1995.
- Schirmacher R, Wängler C, Schirmacher E. Recent developments and trends in ¹⁸F-radiochemistry: syntheses and applications. *Mini-Rev Org Chem* 2007;4:317-329.
- Kim DW, Ahn DS, Oh YH, Lee S, Oh SJ, Lee SJ, Kim JS, Ryu JS, Moon DH, Chi DY. A new class of SN2 reactions catalyzed by protic solvents; facile fluorination for isotopic labeling of diagnostic molecules. *J Am Chem Soc* 2006;128:16394-16397.
- Wadas TJ, Wong EH, Weisman GR, Anderson CJ. Coordinating radiometals of copper, gallium, Indium, yttrium, and zirconium for PET and SPECT imaging of disease. *Chem Rev* 2010;110:2858-2902.
- Mascaretti OA. Modern methods for the monofluorination of aliphatic organic compounds. *Aldrichimica Acta* 1993;26:47-58.
- Ross TL, Ermert J, Hocke C, Coenen HH. Nucleophilic 18F-fluorination of heteroaromatic iodonium salts with no-carrier-added [¹⁸F]fluoride. *J Am Chem Soc*

- 2007;129:8018-8025.
16. Lee J-W, Oliveira MT, Jang HB, Lee S, Chi DY, Kim DW, Song CE. Hydrogen-bond promoted nucleophilic fluorination: concept, mechanism and applications in positron emission tomography. *Chem Soc Rev* 2016; 45:4638—4650.
 17. Chi DY. The development of radiopharmaceuticals for human body imaging. *J Korean Ind Eng Chem* 2003;14:253-262.
 18. Coenen HH, Gee AD, Adam M, Antoni G, Cutler CS, Fujibayashi Y, Jeong JM, Mach RH, Mindt TL, Pike VW, Windhorst AD. *Nucl Med Biol* 2019;71:19-22.
 19. Sachin K, Jadhav VH, Kim EM, Kim HL, Lee SB, Jeong HJ, Lim ST, Sohn MH, Kim DW. F-18 Labeling protocol of peptides based on chemically orthogonal strain-promoted cycloaddition under physiologically friendly reaction conditions. *Bioconjug Chem* 2012;23:1680-1686.
 20. Gutfilen B, Souza S, Valentini G. Copper-64: a real theranostic agent. *Drug Des. Dev. Ther* 2018; 12:3235-3245.