



(19)대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(51) Int. Cl.

C01G 57/00 (2006.01)
A61K 51/00 (2006.01)
B82B 3/00 (2006.01)
C01B 7/13 (2006.01)

(45) 공고일자 2007년06월07일
(11) 등록번호 10-0724641
(24) 등록일자 2007년05월28일

(21) 출원번호 10-2006-0081688
(22) 출원일자 2006년08월28일
심사청구일자 2006년08월28일

(65) 공개번호
(43) 공개일자

(73) 특허권자 한국원자력연구원
대전 유성구 덕진동 150-1

(72) 발명자 박상현
대전 유성구 전민동 464-1 엑스포아파트 508-701

권희정
대전 서구 탄방동 개나리아파트 102-104

변명우
대전광역시 서구 관저동 신선마을APT 210-1602

(74) 대리인 이원희

(56) 선행기술조사문헌
KR1020010092163 A
WO9419024 A2

US5164175 A

심사관 : 이영완

전체 청구항 수 : 총 6 항

(54) 탄소나노튜브를 이용한 방사성 동위원소 표지화합물의제조방법

(57) 요약

본 발명은 탄소나노튜브를 이용한 방사성 동위원소 표지화합물의 제조방법에 관한 것으로, 더욱 구체적으로는 탄소나노튜브에 방사성 동위원소를 충전하는 단계(단계 1); 및 상기 단계 1의 탄소나노튜브에 충전된 방사성 동위원소를 생리활성물질에 표지하는 단계(단계 2)를 포함하며 이루어지는 탄소나노튜브를 이용한 방사성 동위원소 표지화합물의 제조방법에 관한 것이다.

본 발명에 의하면, 탄소나노튜브를 이용하여 방사성 동위원소 표지화합물을 간단한 과정으로 고수율의 방사성 동위원소 표지화합물을 얻을 수 있을 뿐만 아니라, 반응하지 않고 남은 방사성 동위원소는 탄소나노튜브의 여과를 통하여 회수가 가능하므로 방사성 동위원소의 오염방지 및 폐기물의 양도 줄일 수 있다. 나아가, 본 발명에 따른 제조방법에 의해 제조되는 방사성 동위원소 표지화합물은 간단증계 영상화 조영제로 유용하게 사용될 수 있다.

대표도

도 1

특허청구의 범위

청구항 1.

탄소나노튜브에 방사성 동위원소를 충전하는 단계(단계 1); 및

상기 단계 1의 탄소나노튜브에 충전된 방사성 동위원소를 생리활성물질에 표지하는 단계(단계 2)를 포함하여 이루어지는 탄소나노튜브를 이용한 방사성 동위원소 표지화합물의 제조방법.

청구항 2.

제1항에 있어서, 상기 단계 2는 표지되는 방사성 동위원소의 환원제를 첨가하는 단계를 더 포함하는 것을 특징으로 하는 탄소나노튜브를 이용한 방사성 동위원소 표지화합물의 제조방법.

청구항 3.

제1항에 있어서, 상기 단계 1의 탄소나노튜브는 단일벽 또는 다중벽 탄소나노튜브인 것을 특징으로 하는 탄소나노튜브를 이용한 방사성 동위원소 표지화합물의 제조방법.

청구항 4.

제1항에 있어서, 상기 단계 1의 방사성 동위원소는 ^{99m}Tc 또는 ^{131}I 인 것을 특징으로 하는 탄소나노튜브를 이용한 방사성 동위원소 표지화합물의 제조방법.

청구항 5.

제1항에 있어서, 상기 단계 2의 생리활성물질은 2,6-디이소프로필아세트아날리도이미노디아세트산 또는 아이오도벤질 구아니딘인 것을 특징으로 하는 탄소나노튜브를 이용한 방사성 동위원소 표지화합물의 제조방법.

청구항 6.

제2항에 있어서, 상기 환원제는 아스코빅산, 황산구리수화물($\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$), 염화주석수화물($\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$) 및 황산주석(SnSO_4)으로 이루어지는 군으로부터 선택되는 1종 이상인 것을 특징으로 하는 탄소나노튜브를 이용한 방사성 동위원소 표지화합물의 제조방법.

명세서

발명의 상세한 설명

발명의 목적

발명이 속하는 기술 및 그 분야의 종래기술

본 발명은 탄소나노튜브를 이용한 방사성 동위원소 표지화합물의 제조방법에 관한 것이다.

원자력의 의학적 이용분야의 하나로 핵의학이 있으며, 이러한 핵의학을 위해 꼭 필요한 것이 방사성 의약품이다. 원자로를 가동하면 수많은 종류의 방사성 동위원소가 발생하는데, 이들 중 적당한 것을 선택하여 질병의 진단이나 치료에 사용할 수 있도록 가공하여 인체에 투여할 수 있게 제조한 것을 방사성 의약품이라고 한다. 이러한 방사성 의약품은 다른 방법으로는 진단이 어렵거나 불가능한 암의 전이 같은 것을 쉽고 명확하게 보여줄 수 있다.

간 질환은 한국인을 비롯한 동양인에게 특히 많이 발생하는 질환으로, 이에 간 기능의 진단은 매우 중요한 분야이다. 간 기능 진단법 중 방사성 동위원소를 이용한 간 기능 영상은 국소병변(local lesion) 뿐 아니라 간의 크기, 모양 및 전체적인 간 기능을 파악할 수 있다.

구체적으로, 간에는 각종 미만성 질환(diffuse disease) 또는 국소성 질환(local disease)이 발생한다. 상기 미만성 질환은 급성 감염, 만성 감염, 간경화증, 알코올(alcohol) 등 약물에 의한 손상 및 결체조직 손상 등이 있는데, 특히 국내에서는 급성 감염, 만성 감염 및 간경화증이 많이 발생하며, 상기 미만성 질환에 걸릴 경우 간의 기능이 저하로 인해 간 기능 영상화가 유용하게 쓰인다. 또한, 국소성 질환으로는 간암이 있는데, 이에 간 기능 영상화를 할 경우 간 기능뿐만 아니라 간암 종괴의 위치 및 크기도 알 수 있는 특성을 가지고 있다.

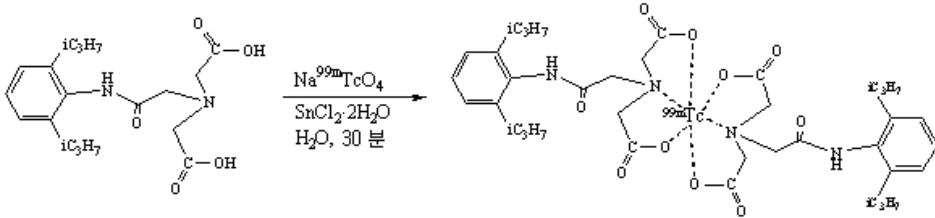
간암은 원발성 간암(primary hepatoma)뿐 아니라 각종 암의 전이에 의하여 나타날 수도 있으며, 상기 암의 치료 성패는 전이의 조절에 의해 좌우된다. 암의 전이는 간 기능 영상화의 국소결손(local defection)으로 나타나지만 그외에도 여러 가지 양성병변(benign lesion), 정상 간 구조 또는 인공물(artifact)에 의해서도 비슷한 결손이 나타난다. 그러므로 이런 요소에 대한 이해가 간 기능 영상의 판독에 전제 조건이 된다.

치료용으로 사용하는 방사성 의약품은 진단용에 비하여 반감기가 대체로 길고, 인체 투과력이 약한 반면 세포를 사멸시킬 수 있는 강한 방사선을 방출하는 방사성 핵종을 사용한다. 이러한 핵종은 알파선 및 베타선을 방출하는 핵종이 있으나, 이 가운데 알파선 방출핵종은 독성이 너무 강하고, 구입하기도 어려울 뿐만 아니라, 다른 물질에 표지시키는 것도 진단용 방사성 핵종보다 어렵다는 이유로 현재 의약품으로 사용되는 것은 모두 베타선을 방출하는 핵종을 사용하고 있다.

상술한 진단 및 치료의 목적으로 방사성 의약품을 가공하는 방법으로는 특정 방사성 동위원소를 선택하여 표지하는 방법이 사용된다. 현재, 방사성 의약품을 표지하기 위해서 가장 널리 사용되는 방사성 동위원소로는 테크네튬-99m(^{99m}Tc)이 알려져 있다. 상기 테크네튬-99m은 반감기가 6시간으로 비교적 짧고, 감마 영상을 얻기에 적절한 140 keV의 감마선 에너지만을 방출하기 때문에 인체에 대한 독성이 적으면서도 투과력이 커서 인체에 투여하여 영상을 얻는데 매우 적합하여, 핵의학 분야에서 진단용 및 치료용 방사성 의약품에 널리 응용되고 있다(Sivia, S.J., John, D.L., Potential technetium small molecule radiopharmaceuticals. Chem. Rev. 99, 2205-2218, 1999; Shuang, L., Edwards, D.S., ^{99m}Tc -Labeled small peptides as diagnostic radiopharmaceuticals. Chem. Rev. 99, 2235-2268, 1999).

종래, ^{99m}Tc -2,6-디이소프로필아세트아날리도이미노디아세트산(2,6-diisopropylacetanilidoiminodiacetic acid)의 표지 방법이 보고되어 있다(Callery, P.S., Faith, W.C., et al., 1976. Tissue distribution of technetium-99m and carbon-labelled N-(2,6)-dimethylphenylcarbamoylmethyl) iminodiacetic acid. *J. Med. Chem.* 19, 962-964.; Motter, M. and Kloss, G., 1981. Properties of various IDA derivatives. *J. Label. Compounds Radiopharm.* 18, 56-58.; Cao, Y. and Suresh, M. R. 1998. A Simple And Efficient Method For Radiolabeling Of Preformed Liposomes. *J Pharm Pharmaceut Sci.* 1 (1), 31-37)

상기 방법에 의하면 하기 반응식에서 보는 바와 같이, 동결건조된 2,6-디이소프로필아세트아날리도이미노디아세트산 바이알에 0.1 N HCl에 녹인 테크네튬-99m의 환원제인 SnCl₂ · 2H₂O와 0.1 ml(10 mCi)의 소듐퍼테크네테이트를 넣고 실온에서 30분 동안 교반함으로써 ^{99m}Tc-2,6-디이소프로필아세트아날리도이미노디아세트산을 제조하였다. 상기 ^{99m}Tc-2,6-디이소프로필아세트아날리도이미노디아세트산의 제조는 하기의 반응식에 의하여 이루어진다.



이러한 상기 테크네튬-99m이 표지된 방사성 의약품을 생산하는 종래 방법은 용액상으로 추출된 방사성 동위원소를 표지하고자 하는 생리활성물질에 첨가하여 표지 반응 후 반응하지 않은 불순물들을 분리하는 공정으로 이루어진다.

그러나, 상기 종래의 표지 방법은 소요되는 반응 시간뿐만 아니라 작업자의 방사능 피폭, 방사능 폐기물 등에 있어서 단점이 있다. 따라서, 보다 간편하고 빠른 표지 반응조건을 개발할 필요가 있다.

최근, 나노미터 크기의 극미세 영역에서 새로운 물리현상과 향상된 물질특성을 나타내는 연구결과가 보고되면서 탄소나노튜브에 여러 활성물질을 충전하여 각종의 유/무기 반응에 사용되어지고 있다. 그 중에서도 특히 탄소나노튜브(Carbon nanotube; CNT)는 새로운 물질특성의 구현이 가능하여 기초연구의 중요성과 산업적 응용성으로 인해 크게 각광을 받고 있다.

이에, 본 발명자들은 탄소나노튜브를 이용하여 진단 핵의학에 있어서 특정 장기의 영상화를 위한 조영제에 관한 연구를 수행하던 중, 탄소나노튜브에 방사성 동위원소인 테크네튬-99m를 표지하고, 여기에 생리활성물질을 흡착시켜 높은 표지 효율과 안전성을 가지며, 체내 특정 장기 중 특히, 간담즙계의 영상화를 위한 조영제로서 탁월한 효과가 있음을 알아내고 본 발명을 완성하였다.

발명이 이루고자 하는 기술적 과제

본 발명의 목적은 탄소나노튜브를 이용한 방사성 동위원소 표지화합물의 제조하는 방법을 제공하는데 있다.

발명의 구성

상기 목적을 달성하기 위하여, 본 발명은 탄소나노튜브에 방사성 동위원소를 충전하는 단계(단계 1); 및 상기 단계 1의 탄소나노튜브에 충전된 방사성 동위원소를 생리활성물질에 표지하는 단계(단계 2)를 포함하여 이루어지는 탄소나노튜브를 이용한 방사성 동위원소 표지화합물의 제조방법을 제공한다.

이하 본 발명을 상세히 설명한다.

본 발명에 따른 상기 단계 1은 탄소나노튜브에 방사성 동위원소를 충전하는 단계이다.

상기 탄소나노튜브는 단일벽 또는 다중벽 구조의 탄소나노튜브를 사용할 수 있다. 상기 탄소나노튜브는 상업적으로 구입하여 사용할 수 있으며, 그 이상의 정제 없이 사용할 수 있다. 본 발명에 사용되는 탄소나노튜브의 외경 및 길이는 특별히 한정되지는 않으나, 바람직하게는 수 나노미터에서 수십 나노미터인 것을 사용할 수 있다. 상기 탄소나노튜브는 매우 큰 비표면적 및 물리적 특성을 가지고 있어 적은 양으로도 많은 양의 방사성 동위원소를 흡착시킬 수 있다. 또한, 기존의 방사성 동위원소 표지화 반응에 비하여 표지화 반응시 소요되는 시간을 현저히 줄일 뿐만 아니라 방사능 피폭량 및 방사능 폐기물의 양을 줄이면서도, 고수율의 방사성 동위원소 표지화합물을 얻을 수 있다.

또한, 상기 방사성 동위원소는 ^{99m}Tc, ¹³¹I 등을 사용할 수 있다. 상기 방사성 동위원소는 방사성 의약품의 제조에 용이하게 사용되는 방사성 동위원소이다. 본 발명에 따른 제조방법에 있어서, 상기 방사성 동위원소의 첨가량은 이들이 충전되는

탄소나노튜브 또는 표지되는 생리활성물질의 양에 따라 적절하게 조절될 수 있다. 바람직하게는 영상화하는데 필요한 용량은 통상 영상화하는 포유동물의 체중에 따라 약 5 내지 약 30 mCi의 ^{99m}Tc 또는 ¹³¹I이 표지된 화합물을 제조하기에 충분한 양을 첨가할 수 있다.

본 발명에 따른 단계 2는 상기 단계 1의 탄소나노튜브에 충전된 방사성 동위원소를 생리활성물질에 표지하는 단계이다.

상기 탄소나노튜브에 충전된 방사성 동위원소를 분리하는 방법은 특별히 한정되는 것은 아니나, 예를 들면 원심분리기를 이용하여 상등액, 침전물 등으로 분리할 수 있다. 상기 침전물은 방사성 동위원소가 충전된 탄소나노튜브이며, 이를 세척하는 단계를 포함한다. 상기 세척 단계는 혼합물을 필터로 여과한 후, 물로 세척하여 방사성 동위원소의 방사능이 아주 미약할 때까지 세척한다. 상기 방사능 측정은 상기 세척된 침전물의 방사능을 측정하여 알 수 있다.

상기 생리활성물질은 2,6-디이소프로필아세트아날리도이미노디아세트산 또는 아이오도벤질구아니딘 등을 사용할 수 있다. 이러한 2,6-디이소프로필아세트아날리도이미노디아세트산, 아이오도벤질구아니딘을 경구 또는 정맥 투여할 경우에는 생체 기관 중 간담즙계에서 높은 농도로 축적된다.

또한, 상기 환원제는 아스코빅산, 황산구리수화물(CuSO₄ · 5H₂O), 염화주석수화물(SnCl₂ · 2H₂O), 황산주석(SnSO₄) 등을 사용할 수 있다. 상기 환원제는 방사성 동위원소를 환원시켜 상기 생리활성물질에 방사성 동위원소의 표지화 반응을 촉진하는 역할을 한다.

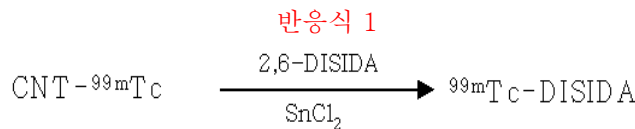
본 발명은 상기 제조방법을 이용하여 제조되는 탄소나노튜브를 이용한 생리활성물질에 방사성 동위원소가 표지된 간담즙계 영상화 조영제를 제공한다.

이하, 본 발명을 실시예 및 실험예에 의해 더욱 상세히 설명한다. 단, 하기의 실시예는 본 발명을 예시하는 것일 뿐, 본 발명의 내용이 하기의 실시예에 의해 한정되는 것은 아니다.

<실시예 1> ^{99m}Tc-2,6-디이소프로필아세트아날리도이미노디아세트산 표지화합물의 제조

시험관에 10 mg의 탄소나노튜브(CNT)와 10 mCi/ml 테크네튬-99m(^{99m}Tc)을 넣고 30분 동안 교반 후, 원심분리하여 테크네튬-99m이 충전된 탄소나노튜브의 침전물 및 상등액을 분리한 후, 각층의 방사능을 측정하였다. 상기 침전물을 0.2 μm 필터로 여과한 후, 여과액에서 방사능이 아주 미약할 때까지 물로 세척하여 테크네튬-99m이 충전된 탄소나노튜브 침전물을 얻었다(수율: 75%).

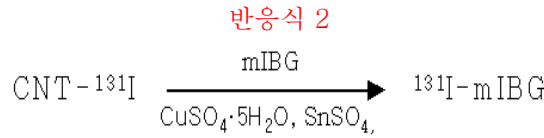
생리활성물질인 2,6-디이소프로필아세트아날리도이미노디아세트산(DISIDA) 1 mg을 증류수에 녹인 후, 여기에 테크네튬-99m의 환원제인 SnCl₂ · 2H₂O을 0.01 mg 및 상기 제조된 테크네튬-99m이 충전된 탄소나노튜브를 혼합하였다. 상기 혼합액을 실온에서 30분 동안 교반하여, 하기 반응식 1에 따른 ^{99m}Tc-2,6-디이소프로필아세트아날리도이미노디아세트산 표지화합물을 얻었다.



<실시예 2> ¹³¹I-m-아이오도벤질구아니딘 표지화합물의 제조

시험관에 10 mg의 탄소나노튜브 및 10 mCi/ml의 ¹³¹I를 넣고 30분 동안 교반 후, 원심분리하여 ¹³¹I가 충전된 탄소나노튜브의 침전물 및 상등액을 분리한 후, 각층의 방사능을 측정하였다. 상기 침전물을 0.2 μm 필터로 여과한 후, 여과액에서 방사능이 아주 미약할 때까지 물로 세척하여 ¹³¹I가 충전된 탄소나노튜브 침전물을 얻었다(수율: 85%).

생리활성물질인 동결건조된 m-아이오도벤질구아니딘(mIBG) 1 mg을 증류수에 녹인 후, 과량의 아스코빅산, 130 μg의 CuSO₄ · 5H₂O, 0.5 mg의 SnSO₄ 및 상기 제조된 ¹³¹I이 충전된 탄소나노튜브를 혼합하였다. 상기 혼합액을 80 °C에서 30분 동안 교반하여, 하기 반응식 2에 의한 ¹³¹I-m-아이오도벤질구아니딘 표지화합물을 얻었다.



<실험예 1> 박층 크로마토그래피(ITLC)

방사성 동위원소가 표지된 생리활성물질의 방사화학적 순도를 확인하기 위하여 하기와 같은 실험을 진행하였다.

박층 크로마토그래피를 사용하여 실시예 1(전개용매는 생리식염수, $R_f=0.0$; 증류수, $R_f=0.9$) 및 실시예 2(전개용매는 에틸아세테이트:에틸알코올=1:1, $R_f=0.0$)의 방사화학적 순도를 결정하였다. 그 결과를 도 2a 및 2b에 나타내었다.

도 2a 및 도 2b에 나타난 바와 같이, 실시예 1의 표지화합물은 방사화학적 순도가 99%로 나타났으며, 실시예 2의 표지화합물은 방사화학적 순도가 95%로 나타났다.

<실험예 2> 방사성 동위원소가 표지된 생리활성물질의 동적 데이터 수집 및 분석

실시예 1에 의해 제조된 생체 내 주입된 ^{99m}Tc -2,6-다이소프로필아세트아날리도이미노디아세트산의 동력학(dynamic kinetics)을 확인하기 위해 하기의 실험을 수행하였다.

생후 6주된 뉴질랜드 화이트 수컷 토끼($2887.6 \pm 101.5 \text{ g}$, $n=3$)를 케타민(ketamine) 및 자일라진(xylazine)으로 마취시킨 후, 좌 귀 정맥에 실시예 1을 $100 \mu\text{Ci}/0.1 \text{ ml}$ 의 양으로 주입하였다. 모든 토끼들은 엎드린 자세(posterior position)를 취하게 하였다. 실시예 1의 동력학(dynamic kinetics)을 확인하기 위해, 저에너지 다용도 조준기(collimator)로 맞춰진 감마 카메라를 이용하여, 30분 동안 전신 동적 영상 및 미리 정해진 시간 간격으로 16장의 정지 영상을 촬영하였다. 이때, 에너지 창은 140 keV 에 대해 20%로 설정하였다. 영상 데이터는 마이크로델타 시스템(Microdelta System; 지멘사, 미국)의 동적 절차(dynamic procedure)하에서 분석되었다. 상기 정적 영상은 마이크로도트 이미저(Microdot Imager; 지멘사, 미국)를 이용하여 투여 후, 1.52, 3.45, 5.37, 7.30, 9.22, 11.15, 13.07, 15.00, 16.52, 18.45, 20.37, 22.30, 24.22, 26.15, 28.07 및 30분에 촬영되었고, 그 결과를 도 3에 나타내었다.

도 3에 나타난 바와 같이, 실시예 1의 조영제는 간담즙계에서 두드러지게 나타나는 것을 볼 수 있다. 나아가, 종래의 간담즙계 영상화 조영제에 의한 이미지와 비교할 때, 본 발명의 실시예 1의 ^{99m}Tc -2,6-다이소프로필아세트아날리도이미노디아세트산은 간 내 축적 농도가 가장 높았으며, 나머지 기관의 축적 농도는 상대적으로 매우 낮음을 알 수 있었다.

발명의 효과

본 발명에 의하면, 탄소나노튜브를 이용하여 방사성 동위원소 표지화합물을 간단한 과정으로 고수율의 방사성 동위원소 표지화합물을 얻을 수 있을 뿐만 아니라, 반응하지 않고 남은 방사성 동위원소는 탄소나노튜브의 여과를 통하여 회수가 가능하므로 방사성 동위원소의 오염방지 및 폐기물의 양도 줄일 수 있다. 나아가, 본 발명에 따른 제조방법에 의해 제조되는 방사성 동위원소 표지화합물은 간담즙계 영상화 조영제로 유용하게 사용될 수 있다.

도면의 간단한 설명

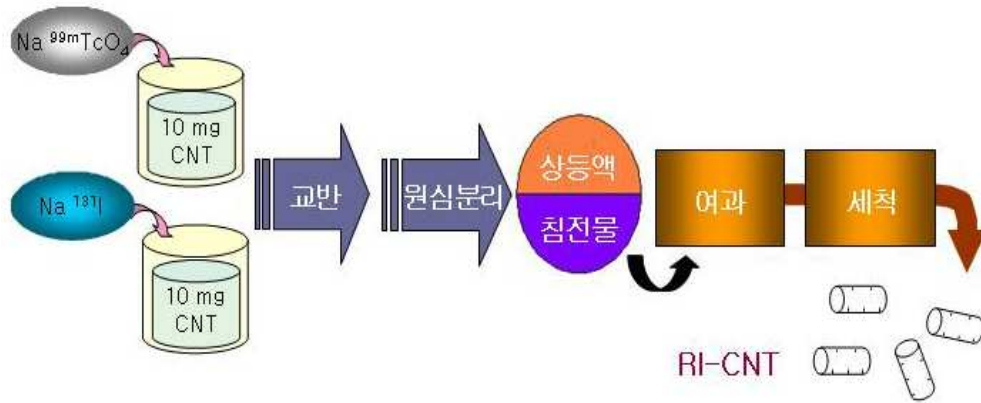
도 1은 본 발명의 일 실시예에 따른 탄소나노튜브를 이용한 방사성 동위원소 표지화합물의 제조방법에 관한 모식도이다.

도 2a 및 2b는 본 발명의 일 실시예에 따른 탄소나노튜브를 이용한 방사성 동위원소 표지화합물의 박층 크로마토그래피를 나타낸다.

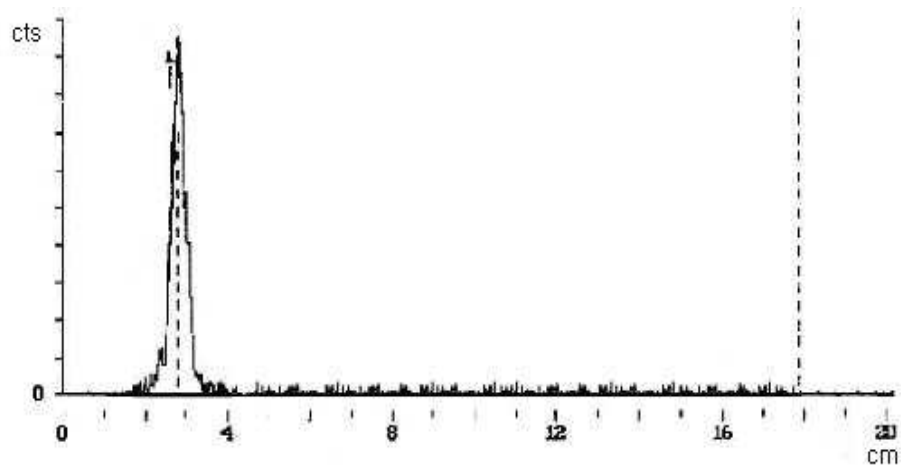
도 3은 본 발명의 일 실시예에 따른 탄소나노튜브를 이용한 방사성 동위원소 표지화합물을 토끼에 정맥 주사한 후 스캔한 영상 사진이다.

도면

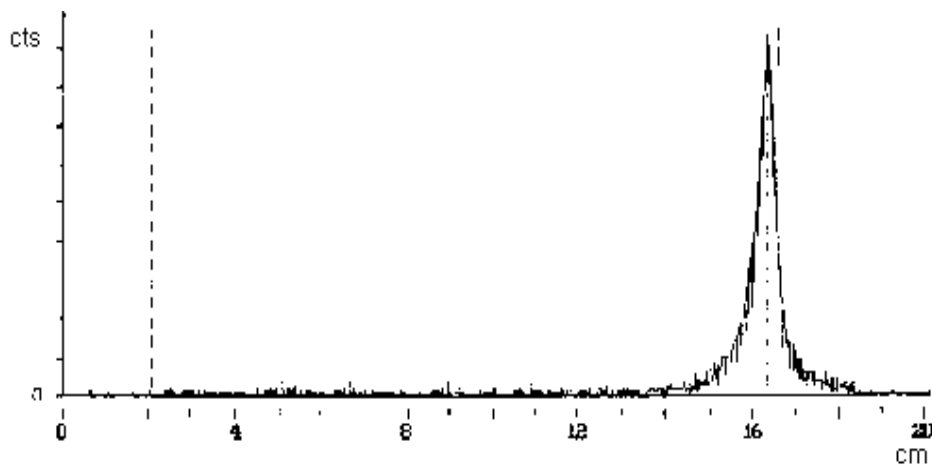
도면1



도면2a



도면2b



도면3

