

류마티스 관절염 치료용 디스프로슘-165금속 응집입자(¹⁶⁵Dy-MA)의 제조에 관한 연구

한국원자력연구소 원자로동위원소실

박 경 배 · 김 재 록

= Abstract =

Studies on Preparation of Dysprosium-165 Metallic Macroaggregates for the Treatment of Rheumatoid Arthritis

Kyung Bae Park, Ph.D. and Jae Rok Kim, Ph.D.

Reactor Isotope Department Korea Atomic Energy Research Insititute, Taejon, Korea

Irradiation of 20mg of natural Dy(NO₃)₃ in a neutron flux of 2×10^{13} n/cm² · sec for 4 hours gave 5.76 Ci of ¹⁶⁵Dy (specific activity, 610mCi/mg Dy) with high radionuclidic purity (>99.9%). ¹⁶⁵Dy-MA was prepared in a quantitative yield by reacting the aqueous solution of ¹⁶⁵Dy(NO₃)₃ with sodium borohydride solution in 0.2N NaOH. Coulter particle analyzer exhibited mean particle size of 2.6 μm (range 1~6 μm). Even though the ¹⁶⁵Dy-MA suspension in saline was stored at 37°C for 24hours or autoclaved at 121°C for 30minutes, there was no significant change in particle size and leakage problem indicating the prepared ¹⁶⁵Dy-MA is sufficiently stable. In-vivo retention studies were carried out by administering ¹⁶⁵Dy-MA into the knee joint space of normal rabbits. Gamma camera analysis showed high retention in joint space of normal rabbits. Gamma camera analysis showed high retention in joint space even at 24 hours after administration (> 99.9%).

The ease with which the ¹⁶⁵Dy-MA can be made in the narrow size range and their high in-vitro and vivo stability make them attractive agents for radiation synovectomy.

Key Words: Dysprosium metallic macroaggregates, Radiation synovectomy, Rheumatoid arthritis

서 론

방사선 활막절제술(radiation synovectomy)은 류마티스 관절염 치료에 있어서 외과적 활막절제술의 한 대체방법으로서 이에 대한 연구가 꾸준히 진행되어 왔다^{1,2)}. 외과적 활막절제술은 일시적으로 2~5년간의 치료효과^{3,4)}를 가져 올지라도 치료를 위해 기술상의 어려움 뿐만 아니라 입원 및 회복에 장기간을 요하는 등 한계점도 많다^{5,6)}. 방사선 활막절제술은 비침습적으로 단순히 β선 방출 핵종이 함유된 콜로이드 또는 입

자형태의 제제를 관절의 활액막낭 안으로 주사만 하면 된다.

지난 수 십년간 흔하게 사용되어 왔던 방사성 핵종 으로서는 ¹⁹⁸Au⁷⁾, ⁹⁰Y⁸⁾, ¹⁸⁶Re⁹⁾, ³²P¹⁰⁾, ¹⁶⁵Dy¹¹⁾, ¹⁶⁶Ho¹²⁾ 등이 있다. 이들 중에서도 ¹⁹⁸Au와 ⁹⁰Y의 콜로이드가 유럽을 중심으로 가장 널리 사용되어 왔지만 상대적으로 작은 입자 크기로 인해 관절외로의 방사능누출(5~25%)¹³⁾이 문제되어 사용이 제한되어 왔다. 이러한 문제점은 크기가 1~20 μm 정도인 입자 또는 응집입자를 사용함으로써 일부 해결되었다¹⁴⁾. 철의 수산화물 응집입자(Ferric hydroxide macroaggregates, FHMA)

는 ^{165}Dy , ^{166}Ho 등의 운반체로서 작용할 수 있고 자신은 활막조직에 집적되고 효소에 의해 분해되는 것으로 알려졌다¹⁵⁾. FHMA로 표지된 방사성동위원소도 콜로이드에 비하여 상당한 이점을 가지고 있지만 비방사능이 낮은 장반감기의 핵종인 경우에는 역시 관절외로의 누출문제 때문에 비효과적이다¹⁶⁾.

최근에는 미소구형입자(microsphere)를 운반체로 이용한 보고가 있지만 이들 역시 해결해야 할 문제점이 많다¹⁷⁻¹⁹⁾. 뼈의 구성물질이면서 생체적합성을 띤 hydroxyapatite(HA)를 이용한 새로운 종류의 운반체가 최근에 보고되었다. 동물 실험결과 핵종에 따라 약간의 차이를 보이면서 관절외로의 누출문제는 상당히 개선되었으나 아직 임상결과는 보고된 바가 없다. 이러한 문제점 때문에 현재까지 슬관절염 치료용으로 널리 사용되고 있는 방사성화합물들은 $^{165}\text{Dy-FHMA}^{11)$, $^{165}\text{Dy-HMA}^{23)$, $^{90}\text{Y-silicate}$ 콜로이드²⁴⁾ 등에 불과하다.

본 연구에서는 새로운 형태의 금속방사선 ^{165}Dy 응집입자($^{165}\text{Dysprosium macroaggregates}$, $^{165}\text{Dy-MA}$)를 제조하고 입자의 크기분포도, 체내의 안정성 등을 평가하여 새로운 관절염 치료용 방사성의약품으로서의 가능성을 타진하고자 실험을 수행하였다.

재료 및 방법

1. 재 료

- Dysprosium nitrate pentahydrate, 99.9%, Aldrich
- Sodium borohydride 분말 98%, Aldrich
- Polycarbonate필터 : 구멍크기 1~10 μm , Nucleopore

2. 방 법

1) 디스프로슘 금속응집입자($^{165}\text{Dy-MA}$)의 제조

$\text{Dy}(\text{NO}_3)_3 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ 100mg(0.228mmol)을 0.5ml의 증류수에 녹인 다음 0.2N NaOH의 수소화붕소나트륨 용액(2.5M) 2ml를 가하면 수소가 격렬히 발생하면서 침전이 생성된다. 이 침전을 2분간 초음파 처리한 다음 원심분리용 시험관에 옮겨 넣고 2분간 원심분리하였다. 상층액은 따라 내고 5ml의 증류수 또는 0.9% NaCl용액으로 5회 침전을 세척하였다. 4ml의 0.9% NaCl용액에 현탁시킨 다음 132 $^{\circ}\text{C}$ 에서 6분 또는 121 $^{\circ}\text{C}$ 에서 30분간 고압멸균하였다.

2) $^{164}\text{Dy-MA}$ 의 입자크기 및 분포도 측정

고압멸균(132 $^{\circ}\text{C}$, 6분) 전후의 $^{164}\text{Dy-MA}$ 의 입자크기와 그 분포도를 Coulter counter를 사용하여 측정하였다.

3) $^{165}\text{Dy-MA}$ 의 제조 및 핵종순도 검정

표적물질인 $\text{Dy}(\text{NO}_3)_3$ 20mg을 티타늄 튜브에 넣고 이를 다시 알루미늄캔에 넣은 다음 중성자속이 $2 \times 10^{13} \text{ n/cm}^2 \cdot \text{sec}$ 인 원자로의 중성자 조사공에서 4시간 조사하였다. 조사후 2시간 또는 8시간 방치한 다음 시료의 일부를 취하여 생성된 핵종을 multi-channel analyzer로 분석하였다. $^{165}\text{Dy-MA}$ 는 나머지 시료 $^{165}\text{Dy}(\text{NO}_3)_3$ 를 사용하여 $^{165}\text{Dy-MA}$ 의 제조때와 같은 절차를 거쳐 제조하였다.

4) $^{165}\text{Dy-MA}$ 의 크기분포도 측정

Davis의 방법²⁵⁾에 따라서 측정하였다. $^{165}\text{Dy-MA}$ 현탁액 0.5ml를 polycarbonate filter(10 μm)를 통해 여과한 다음 생리식염수 2ml로 씻어 내렸다. 필터에 남아 있는 방사능과 여과액 및 세척액을 합한 것의 방사능을 각각 측정한 다음 필터의 방사능을 백분율로 환산하였다. 상기 여과액 및 세척액을 합한 용액중에서 0.5ml를 취한 다음 8 μm 필터를 사용하여 동일한 방법으로 실험하였다(이하 연속적으로 1 μm 까지). 0.45 μm 이하인 입자일 경우에는 셀룰로즈 필터를 사용하였다.

5) $^{165}\text{Dy-MA}$ 의 체외안정성 검사

$^{165}\text{Dy-MA}$ 현탁액을 0.45 μm 필터를 사용하여 여과 후 0.9% NaCl로(5ml) 여러차례 연속적으로 세척하면서 매회마다 MA에 남아 있는 방사능과 여과액 속의 방사능을 각각 측정 비교하였다. 또한 37 $^{\circ}\text{C}$ 에서 1~24시간까지 정온유지하면서 일정시간마다 양쪽의 방사능을 측정하여 안정성을 조사하였다.

6) $^{165}\text{Dy-MA}$ 의 체내안정성 검사

정상도끼를 대상으로 $^{165}\text{Dy-MA}$ 현탁액 0.1ml(50mCi)를 뒷다리 무릎 관절내에 주사한 다음 일정한 시간대 별로(1~24시간까지) 감마카메라를 사용하여 무릎관절내에 남아 있는 방사능을 측정하였다. 또한 혈액속의 방사능은 감마계측기로 측정하였다.

결과 및 고찰

1. 디스프로슘 금속응집입자($^{165}\text{Dy-MA}$)의 제조

일반적으로 금속형태의 물질을 만들기 위해서는 금

Table 1. Radionuclidic Impurities in Irradiated Dy(NO₃)₃ at Two Hours and Eight Hours after Irradiation*

Nuclide	Radioactivity and % of Impurities at given times			
	2 hrs.		8 hrs.	
Dy-165	12 GB _q		2.02GB _q	
Dy-157	1007226 Bq	8.394E-3%	602822 Bq	2.99E-2%
Dy-166	7820	6.517E-5	7432	3.681E-4
Ho-166	53799	4.483E-4	6070	2.282E-3
Sm-153	3919	3.266E-5	3585	1.776E-4
La-140	180	1.500E-6	162	8.024E-6
Na-24	951	7.925E-6	721	3.579E-5
Lu-177	21.8	1.816E-7	21.8	1.079E-6
Yb-169	5.11	4.259E-8	5.11	2.530E-7
Yb-175	61.28	5.106E-7	61.28	3.034E-6
Tb-160	23.64	1.970E-7	23.64	1.083E-6
Gd-153	11.9	9.922E-8	11.9	5.891E-7

* Dy(NO₃)₃ (200mg) was irradiated for 5 min in a flux of $1.0 \times 10^{13} \text{ n/cm}^2 \cdot \text{sec}$

속염 또는 산화물을 환원제로 환원시킴으로써 쉽게 얻을 수 있다. 수소화붕소나트륨(NaBH₄)은 유기화합물 및 무기 금속이온의 환원제로서 널리 알려져 있다. 무기 금속이온 중에서도 특히 전이금속이온(Co²⁺, Ni²⁺, Fe²⁺) 또는 백금족 금속이온은 쉽게 환원된다. 그러나 란타넘계열인 디스프로슘(Dy), 홀뮴(Ho) 등에 관해서는 별로 보고된 바가 없다.

디스프로슘의 염화물 또는 질화물의 수용액에 0.2N NaOH의 NaBH₄ 용액을 가하면 즉시 환원반응이 격렬히 일어나면서 수소가 동시에 발생하였다. 이 때 우유티의 침전(¹⁶⁴Dy-MA)이 생기면서 수소발생은 서서히 일어났다. 이 침전을 증류수로 여러번(5~6번) 세척하여 미반응의 NaBH₄를 완전히 제거하였다. 이 침전을 다시 0.9% NaCl 용액에 현탁시킨 다음 고압가열 멸균하여 여러가지 특성을 조사하였다.

2. ¹⁶⁴Dy-MA의 입자크기 및 분포도 측정

고압가열 멸균(132°C, 6분) 직전과 직후의 ¹⁶⁴Dy-MA를 coulter counter로 조사한 결과 Fig. 1에서 보는 바와 같이 멸균직후의 입자크기(0.7~5.1 μm)는 전의 것(1~6 μm)에 비해 약간 작아지는 현상을 보여 주었다. 이와 같은 결과는 무정형 상태의 응집 금속입자가 멸균과정에서 온도와 압력의 영향을 받아 움직러들면서 작아지는 것으로 생각된다. 그러나 입자크기 분포범위가 매우 좁게 나타나 크기가 고른 입자를 선

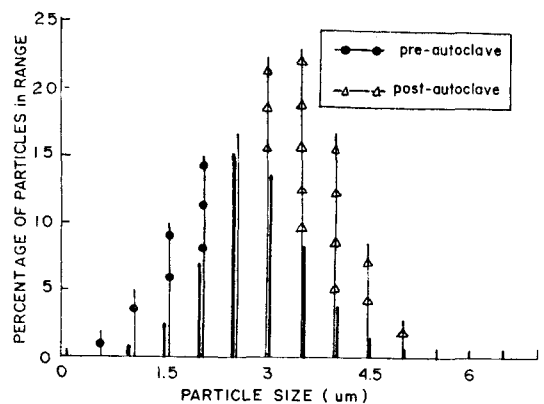


Fig. 1. Particle size distribution of the prepared dysprosium macroaggregate in saline

별하기 위한 더 이상의 조작이 필요없었다.

이것을 다시 입자의 크기에 따른 분포도를 백분율로 표시하면 Fig. 2에서 보는 바와 같이 멸균 직후의 경우 1~4 μm 영역에 95% 이상의 매우 이상적인 분포도를 나타내었는데 이를 기보된 다른 입자크기 분포와 비교해 보면 더욱 확실히 구별된다. 즉, ¹⁶⁵Dy-FHMA²⁶⁾의 경우 0.2 μm 이하 2%, 5 μm 이상이 5%, 0.5~5 μm 이 93%, ¹⁶⁵Dy-MMA²³⁾의 경우, 5~12 μm 가 10%, 3~5 μm 가 85%, ¹⁸⁶Re₂S₇²⁷⁾ 콜로이드의 경우, 10 μm 이상 17.5%, 5~10 μm 73%, 1~5 μm 7%, 0.1~1 μm 2.5%, ¹⁶⁵Ho-microsphere¹⁷⁾의 경우 20~40 μm

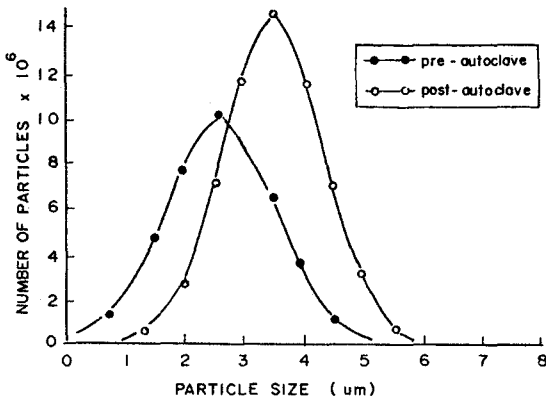


Fig. 2. Particle size distribution of the prepared disprodivium macroaggregate in saline

Table 2. Effect of the Amount of Sodium Borohydride on Stability of ¹⁶⁵Dy-MA*

Sodium borohydride (2.5M) used		Stability**
ml	mmol	
0.5	1.25	Unstable
1.0	2.50	"
1.5	3.75	"
2.0	5.00	Stable

* Eighty mg of Dy(NO₃)₃ (0.228 mmol) was reacted with 2.5M NaBH₄ solution in 0.2N NaOH.

** Determined by radioactivity with (unstable) or without (stable) supernatant after washing with water (5ml × 5).

m가 90%로 비교적 입자가 큰 영역에 분포되었다.

한편 본 연구에서의 ¹⁶⁵Dy-MA 응집입자수는 멸균 전에는 mg 당 6 × 10⁷개, 멸균 후에는 4.6 × 10⁷개로 각각 나타났다.

3. ¹⁶⁵Dy-MA의 제조 및 핵종순도

¹⁶⁴Dy-MA는 비방사성인 천연의 Dy(NO₃)₃를 중성자 조사하여 ¹⁶⁵Dy(NO₃)₃를 만든 다음 상기 ¹⁶⁴Dy-MA와 동일한 방법으로 제조하였다. NaBH₄로 처리한 다음 원심분리하고 침전과 상층액의 방사능을 각각 측정하여 비교한 결과 상층액의 방사능은 거의 무시될 정도였고 대부분이 침전(¹⁶⁵Dy-MA)에 방사능이 분포되었다. 따라서 ¹⁶⁵Dy(NO₃)₃로부터 간단히 ¹⁶⁵Dy-MA를 정량적으로 얻을 수 있는 놀라운 결과를 얻었다.

¹⁶⁵Dy-FHMA의 경우²⁶⁾ 최초의 화학적 수율은 99%였으나 0.5 μm 이하의 것을 분리하기 위해 세척과정에서 PVP과 같은 계면활성제를 첨가하여 최종적으로 평균 70%의 수율을 얻었다. ¹⁶⁵Dy-HMA²³⁾의 경우는 거의 정량적인 수율을 보여 주었지만 최종적인 현탁액은 pH가 10.5~11.0으로 알카리성을 유지해야만 안정하게 된다.

천연에 존재하는 Dy에는 Dy-156을 비롯하여 Dy-164에 이르기까지 7종류의 안정동위원소가 있다. 그 중에서도 존재비가 큰 것들은 Dy-162(25.5%), Dy-163(24.9%), Dy-164(28.2%)로서 Dy-164로부터 Dy-165를 만들 수 있다. 따라서 Dy(NO₃)₃ 원료자체에 함유된 불순물과 Dy-165 외의 안정동위원소를 중성자 조사하면 여러가지 방사성 불순핵종이 생성될 수 있다. 이들을 MCA로 분석한 결과 Table 1에서 보는 바와 같이 조사 2시간 후의 경우 Dy-165의 생성량에 대해 Dy-157(8.4 × 10⁻³%), Dy-166(6.5 × 10⁻⁵%), Ho-166(4.5 × 10⁻⁴%), Sm-153(3.3 × 10⁻⁵%) 등의 여러 핵종들이 각각 미량씩 생성되었으며 조사 8시간 후의 결과도 이와 비슷하였다. 결과적으로 Dy-165의 방사성핵종 순도는 99.9% 이상으로 나타나 임상적용에 문제가 없음을 확인하였다.

Dy(NO₃)₃의 양을 0.228mmol로 고정시킨 다음 NaBH₄의 양을 변화시키면서 생성된 입자의 안정성을 방사능이 침전으로부터 상층액으로 이행되는 여부를 기준으로 확인하였다. Table 2에서 보는 바와 같이 NaBH₄ 5mmol 즉, 22배로 다량의 NaBH₄로 반응시켜야 금속성 응집입자가 생성됨을 알 수 있었다.

이와 같은 결과는 NaBH₄ 자체가 가수분해되어 수소가 발생되기 때문에 Dy³⁺ 이온을 금속의 Dy로 완전히 환원시키기 위해서는 필연적인 현상이라고 할 수 있다.

4. ¹⁶⁵Dy-MA의 크기분포도

¹⁶⁵Dy-MA의 0.9% NaCl 현탁액을 크기가 각각 다른 폴리카보네이트 필터(10, 8, 5, 3, 1 μm)를 사용하여 연속적으로 여과 및 세척과정을 거친 다음 각각의 방사능을 측정 비교한 결과 Table 3에서 보는 바와 같이 1~8 μm 영역에 분포되었으며 1~5 μm에 95% 이상이 집중적으로 분포되는 이상적인 형태를 보여 주었다. 이와 같은 결과는 상기 ¹⁶⁴Dy-MA를 Coulter

counter를 사용하여 분석한 결과와 큰 차이가 없었다.

방사선 활착제술(RS)에 이상적인 입자는 세포의 식균작용이 가능토록 충분히 작아야 하지만 그 이전에 관절내로부터 새어나갈 정도는 아니어야만 한다. 따라서 적당한 입자의 크기는 2~5 μ m인 것으로 보고되었다²⁸⁾.

이상의 결과들로 미루어보아 본 ¹⁶⁵Dy-MA는 지금까지 알려진 여러 종류의 RS용 제제중에서도 가장 이

상적인 크기의 입자분포도를 가지고 있음이 확인되었다. ¹⁶⁵Dy-MA는 그 자체가 금속성 입자이기 때문에 체내에서 분해가 일어나 점점 체외로 배출될지 아니면 체내에서 granulomatous조직을 이룰지는 불확실하다. ¹⁶⁵Dy-FHMA, ¹⁶⁵Dy-HMA 등은 분해성 입자이지만 ¹⁹⁸Au는 금속콜로이드여서 RS외에도 현재까지 사용되고 있기 때문에 ¹⁶⁵Dy-MA도 큰 문제가 없을 것으로 생각된다.

5. ¹⁶⁵Dy-MA의 체외안정성

¹⁶⁵Dy-MA의 0.9% NaCl 현탁액(5ml)을 여과와 현탁조작을 되풀이하면서 침전(Dy-MA)과 여액의 방사능을 비교한 결과 Table 4에서 보는 바와 같이 생리식염수 5ml씩 6번 즉 30ml로 세척하여도 세척액에 녹는 성분이나 콜로이드 형태의 것은 검출되지 않았고 침전(Dy-MA)에 100% 방사능이 함유되었다. 또한 생리식염수 현탁액을 37°C로 24시간 유지하면서 일정 시간마다 상층액과 침전의 방사능을 측정한 결과 침전에 방사능이 그대로 남아 있고 녹아서 상층액으로 이행한 방사능은 무시될 정도였다. 따라서 본 ¹⁶⁵Dy-MA는 ¹⁶⁵Dy-FHMA, ¹⁶⁵Dy-HMA에 비하여 체외 안정성이 더 높음을 알 수 있다. 이와 같은 이유는 이들 수산화물의 형태와는 달리 순수한 금속입자로 구성되어 있기 때문이라고 생각된다.

6. ¹⁶⁵Dy-MA의 체내안정성

¹⁶⁵Dy-MA의 0.9% NaCl 현탁액 0.1ml(50mCi)를 정상 토끼의 무릎관절내에 주사한 다음 γ -카메라를 사용 일정시간(0~24시간)마다 영상을 얻고 방사능을 측정하였다. 주사 직후를 기준시점으로 하고 물리적 방사능감쇠(반감기를 고려)를 보정하여 일정시간마다 관절내에 남아 있는 방사능을 백분율로 표시하였다.

Table 5에서 보는 바와 같이 주사후 2시간(99.9%), 6시간(99.9%), 10시간(99.8%), 24시간(99.7%) 등으로 거의 대부분이 관절내에 그대로 머물러 있고 나머지 장기 또는 조직으로 새어 나가지 않음을 확인하였다. 또한 혈액을 채취하여 γ -계측기로 계측하여도 방사능은 거의 검출되지 않았다. 따라서 본 ¹⁶⁵Dy-MA는 체내 안정성이 매우 높음을 알 수 있는데 이는 전술한 바와 같이 순수 금속응집 입자이기 때문에 체

Table 3. Particle Size Distribution in Dy-MA*

Filter pore size(μ m)	Percentage
< 10	100
< 8	98
< 5	96
< 3	90
< 1	0.05
< 0.45	0

* Determined by serial filtration through Nuclepore polycarbonate membrane filters.

Table 4. Effect of Washing Volume and Elapsed Time at 37°C on Stability of ¹⁶⁵Dy-MA

Washing volume(ml)	% Radioactivity in ¹⁶⁵ Dy-MA	Elapsed time(hr)	% Radioactivity in ¹⁶⁵ Dy-MA
5	100	0	100
10	100	1	100
15	100	3	100
20	100	5	100
25	100	10	100
30	100	24	100

Table 5. Percentage of Administered ¹⁶⁵Dy-MA Remaining in Normal Rabbit Knees by γ -Camera Analysis

Time(hr)	Percentage	
	Rabbit 1	Rabbit 2
0	100	100
2	99.9	99.9
6	99.9	99.8
10	99.8	99.8
24	99.7	99.7

외에서 뿐만 아니라 체내에서도 매우 안정하여 방사능이 거의 또는 완전히 감쇠될 때까지 응집입자 자체는 관절내에 그대로 흡착되어 있는 것으로 생각된다.

$^{165}\text{Dy-FHMA}$ 의 경우²⁶⁾ 주사후 간장에 흡수되는 방사능은 5시간(0.11%), 24시간(0.3%) 등 전체적으로 약 1% 정도가, 24시간 내에 관절외로 방사능이 누출되었다. $^{165}\text{Dy-HMA}$ 의 경우²³⁾ 쥐를 대상으로 한 체내 분포도 측정결과에 의하면 간장에는 주사후 24시간에 $0.04 \times 10^{-3}\%/g$, $^{165}\text{Dy-FHMA}$ ($3.7 \times 10^{-3}\%/g$)²⁶⁾, $^{90}\text{Y-silicate}$ ($44 \times 10^{-3}\%/g$) 등으로 최근에 보고된 $^{166}\text{Ho-microsphere}$ ¹⁷⁾, $^{153}\text{Sm-HA}$ 와 $^{188}\text{Re-HA}$ ²²⁾ 등과 비교하여도 본 $^{165}\text{Dy-MA}$ 는 체내 안정성이 보다 우수하다고 할 수 있다. 따라서 RS에서 가장 문제시 되어 왔던 관절외로의 누출로 인한 정상조직의 방사선 손상은 본 $^{165}\text{Dy-MA}$ 에서는 거의 없을 것으로 생각된다.

결 론

방사선 활막절제술(류마티스 관절염 치료)용 디스프로슘-165 금속 응집입자를 개발하기 위하여 응집입자의 제조, 수율 및 핵종순도 검정, 체내외 안정성 검사 등의 실험을 수행하여 다음과 같은 결과를 얻었다.

1) 천연의 $\text{Dy}(\text{NO}_3)_3$ 20mg을 중성자속이 $2 \times 10^{13} \text{ n/cm}^2 \cdot \text{sec}$ 인 조사공내에서 4시간 조사하여 비방사능이 610mCi/mg이고 방사성 핵종순도가 99.9% 이상인 디스프로슘-165(Dy-165)를 얻었다.

2) $\text{Dy}(\text{NO}_3)_3$ 수용액과 0.2N NaOH에 녹인 수소화붕소나트륨(NaBH_4) 용액을 반응시켜 정량적인 수율로 금속 응집입자($^{165}\text{Dy-MA}$)를 제조하는 새로운 방법을 확립하였다.

3) Coulter입자분석기로 조사한 결과 응집입자는 1~6 μm 에 분포되었고 평균 크기는 2.6 μm 였다. 이 중에서도 1~3 μm 에 95% 이상이 집중적으로 분포되는 매우 이상적인 형태를 보여 주었다.

4) $^{165}\text{Dy-MA}$ 생리식염수 현탁액을 37°C에서 24시간 방치하거나 121°C에서 30분간 고압멸균하여도 입자의 크기에 큰 변화가 없고 입자로부터의 방사능 누출율은 거의 무시될 정도로 그 체외안정성이 매우 높게 나타났다.

5) $^{165}\text{Dy-MA}$ 를 토끼의 무릎관절내에 주사한 다음

γ -카메라로 방사능을 측정된 결과 주사후 24시간에도 관절외로 누출되는 것은 거의 없어 체내 안정성이 매우 높음을 알 수 있었다.

6) 매우 간편한 방법으로 $^{165}\text{Dy-MA}$ 를 제조할 수 있고 그 입자의 분포영역이 좁으면서도 체내외 안정성이 모두 높게 나타나 방사선 활막절제술용 제제로서의 이용 가능성이 매우 높다고 할 수 있다.

REFERENCES

- 1) Zukerman JD, Sledge CB, et al.: *Treatment of rheumatoid arthritis using radiopharmaceuticals. Nucl Med Biol* 14:211, 1987
- 2) Deutsch E, Brodack JW, Deutsch KF: *Radiation synovectomy revisited. Eur J Nucl Med* 20:1113, 1993
- 3) Geens, S, Clayton, M, Leidholdt, J: *Synovectomy and debridement of the knee in rheumatoid arthritis. J Bone Joint Surg* 51A:626, 1969
- 4) Talyor AR, Harbison JS, Pepler C: *Synovectomy of the knee in rheumatoid arthritis: Results of surgery. Ann Rheum Dis* 31:159, 1972
- 5) Camp AV: *Synovectomy of the knee in rheumatoid arthritis: Range of motion and quadriceps lase after surgery. Ann Rheum Dis* 31:155, 1972
- 6) Laurin CA, Desmarchais, et al.: *Long-term results of synovectomy of the knee in rheumatoid patients. J Bone Joint Sug* 56A:521, 1974
- 7) Ansel BM, Crook A, et al.: *Evaluation of intra-articular colloidal Au-198 in the treatment of persistent knee effusions. Ann Rheum Dis* 22:435, 1963
- 8) Oka M, Rekonen A, et al.: *Intra-articular injection of Y-90 resin colloid in the treatment of rheumatoid kee joint effusions. Acta Rheum Scand* 17:148, 1971
- 9) Delbarre F, Menkes CJ, et al.: *Une nouvelle preparation radioactive pour la synoviorthese: Li rhenium-186 colloidal. Nouv. Presse. Med.* 2:1372, 1973
- 10) Winston MA, Bluestone R, Cracchiolo A: *Radioisotope synovectomy with ^{32}P chromic phosphate kinetic studies. J Nucl Med* 14:886, 1973
- 11) Sledge CB, Noble J, et al.: [^{166}Ho] *Holmium FHMA: A new agent for radiation synovectomy. J.*

- Nucl. Med. 30 (Suppl): 856, 1989 (Abstract)*
- 13) Gumpel JM, Beer TC, Crawley JCW, Farran HEA: *Yttrium-90 in persistent synovitis of the knee—a single centre comparison: The retention and extra articular spread of four ⁹⁰Y radiocolloids. Br J Radiol 48:377, 1975*
 - 14) Noble J, Jones, AG, et al.: *Leakage of radioactive particle systems from a synovial joint studied with a gamma camera: Its application to radiation synovectomy. J Bone Joint Surg 65A:181, 1983*
 - 15) Muirden KD, Peace G, Rogers K: *Clearance of ⁵⁹Fe-labelled erythrocytes from normal and inflamed rabbit knee joints. Ann Rheum Dis 28:630, 1969*
 - 16) Chinol M, Vallabhajosula, et al.: *In vivo stability of ferric hydroxide macroaggregates (FHMA). Is it suitable carrier for radionuclides used in synovectomy? Nucl Med Biol 17:479, 1990*
 - 17) Mumper RJ, Mills BJA, Ryouy Jay M: *Polymeric microspheres for radionuclide synovectomy containing neutron-activated Holmium-166. J Nucl Med 33:398, 1992*
 - 18) Ehrhart GJ, Lattimer JC, et al.: *Evaluation of activable degradable glass ¹⁵³Sm microspheres for radiation synovectomy [abstract] J Nucl Med 32:945, 1991*
 - 19) Ehrhart GJ, Zinn IC, Jia W, et al.: *Microspheres of human serum albumin labelled by a specific linker technology for use in radiation synovectomy [abstract] J Nucl Med 32:694, 1991*
 - 20) Shortkroff S, Mahmood A, Sledge CB, et al.: *Studies on Ho-166 labelled hydroxyapatite: A new agent for radiation synovectomy. J Nucl Med 33:937, 1992*
 - 21) Brodack JW, Chinen LK, et al.: *Studies on the radiolabelling of hydroxyapatite particles for use as radiation synovectomy agents. J Nucl Med 33:980, 1992*
 - 22) Chinol M, Vallabhajosula S, Goldsmith SJ, et al.: *Chemistry and biological behavior of samarium-153 and rhenium-186 labelled hydroxyapatite particles: Potential radiopharmaceuticals for radiation synovectomy. J Nucl Med 34:1536, 1993*
 - 23) McLaren A, Hetherington E, et al.: *Dysprosium (¹⁶⁵Dy) hydroxide macroaggregates for radiation synovectomy—animal studies. Eur J Nucl Med 16:627, 1990*
 - 24) Spooren PFMJ, Rasker JJ, Arens RPJH: *Synovectomy of the knee with ⁹⁰Y. Eur J Nucl Med 10:441, 1985*
 - 25) Davis MA, Jones AG, Trindade E: *A rapid and accurate method for sizing radiocolloids. J Nucl Med 15:923, 1974*
 - 26) Hnatowich DT, Kramer RI, Sledge CB, et al.: *Dysprosium-165 ferric hydroxide macroaggregates for radiation synovectomy. J Nucl Med 19:303, 1978*
 - 27) Venkatesan PP, Shortkroff S, et al.: *Rhenium heptasulfide a potential carrier system for radiation synovectomy. Nucl Med Biol 17:357, 1990*
 - 28) Noble J, Jones AG, et al.: *Leakage of radioactive particle systems from a synovial joint studied with a gamma camera: Its application to radiation synovectomy. J Bone Joint Surg [Am] 65:381, 1983*