

Sestamibi의 신규합성과 제제화에 따른 안정성 비교

동아제약(주) 연구소, 서울대학교 의과대학 핵의학교실¹, 이화여자대학교 약학대학²

손미원 · 임종인 · 장영수¹ · 정미영 · 정낙신² · 김순희 · 김원배 · 정재민¹

New Synthesis of Sestamibi and Comparison of Stability of Its Formulation

Miwon Son, Ph.D., Joong In Lim, Young Soo Chang, M.S.,¹ Mi Young Jung, M.S.,

Lak Shin Jeong Ph.D.,² Soon Hoe Kim, Won Bae Kim, Jae Min Jeong, Ph.D.¹

Research Laboratories, Dong-A Pharm. Co., Ltd. Department of Nuclear Medicine,

Seoul National University College of Medicine,¹ Ewha University College of Pharmacology² Seoul, Korea

Abstract

Purpose: Ascorbic acid is known to act as an antioxidant. Therefore, it can be used in increasing the efficiency of radiochemical labeling of Technetium-99m sestamibi by inhibition of oxidation of Sn^{2+} at low concentration. We intended to estimate the efficiency of radiochemical labeling and the stability of the newly formed formulation when ascorbic acid was added to a commercial kit. **Materials and Methods:** Synthesis of sestamibi was performed according to Dong-A's patent procedure (No.10-2001-0012877). First, we undertook a study to evaluate the efficiency of radiochemical labeling of sestamibi containing ascorbic acid. The stability of the vials was assessed using either 7.5 μg or 75 μg of ascorbic acid, added to commercial vials under the accelerated condition (Temp : $40^\circ\text{C} \pm 2^\circ\text{C}$, Relative humidity : $75 \pm 5\%$). **Results:** Sestamibi was synthesized in overall 35-40% yield over 5 steps from a commercially available methallyl chloride as a starting material. When ascorbic acid was added, the efficiency of radiochemical labeling was maintained compared to the vial with no ascorbic acid. The accelerated test showed that the addition of ascorbic acid inhibited the oxidation of Sn^{2+} ion by antioxidation mechanism. Also, the efficiency of radiochemical labeling of this vial after 9 months was nearly the same as the starting point. Therefore, the storage period of the kit is likely to be extended. Taken together, it suggests that the addition of ascorbic acid as a stabilizer is desirable. **Conclusion:** To increase the stability of a sestamibi cold kit, it is desirable to add ascorbic acid as a stabilizer to the commercial formulation. (Korean J Nucl Med 2001;35:334-341)

Key Words : Sestamibi, Antioxidant, Ascorbic acid

Received Aug. 11, 2001; accepted Oct. 8, 2001

Corresponding Author: Jae Min Jeong

Department of Nuclear Medicine,

Seoul National University Hospital,

28 Yongun-dong Chongno-ku, Seoul, 110-744, Korea

Tel : (02)760-3805, Fax : (02)745-7690

E-mail : jmjng@snu.ac.kr

* 본 논문은 과학기술부 원자력성과급과제 연구비를 받아 진행한 것임.

서 론

^{99m}Tc-sestamibi^{1,2)}(Technetium-99m sestamibi)는 심근관류 영상화에 사용되는 +1가의 ^{99m}Tc(I)착물이며 리간드가 alkylisonitrile로서, 이 착물은 심근에 오래 잔류하면서 다른 장기의 섭취분은 빨리 대

사, 배설되어 좋은 영상을 얻는 장점을 가지고 있다. ^{99m}Tc-sestamibi의 리간드는 일명 MIBI라 하며 비교적 안정한 형태의 구리착물 형태의 착체가 주 원료로 구성되어 있다.

테크네튬 표지 진단용 방사성의약품은 대부분 환원제로 사용되는 저용량의 2가 주석(Sn⁺²)을 함유하는 진단용 키트(cold kit)로 구성되어 있으며, 이러한 키트의 안정성은 산소 등의 산화제³⁾에 의해 저용량의 2가 주석(Sn⁺²)이 산화되어 4가의 주석(Sn⁺⁴)으로 됨으로서 감소되어^{4,5)}, 궁극적으로 시간이 경과함에 따라 방사성물질의 표지효율이 떨어질 수 있다. 키트의 안정성은 환원제인 염화제일주석의 산화가 중요한 요인으로, 항산화제로 사용되는 아스코르빈산^{6,7)}(Ascorbic acid)을 첨가하여 낮은 농도로 존재하는 2가 주석의 산화를 억제하면 테크네튬의 방사화학적 표지효율을 높게 유지할 수 있다.

그러므로 본 연구에서는 심장영상진단용 방사성의약품인 ^{99m}Tc-sestamibi의 주원료인 MIBI를 새로운 공정으로 합성하고자 하였으며, 기존의 조성물에 아스코르빈산을 첨가한 제제를 만들어 이들의 표지화효율과 안정성을 평가하고자 하였다.

대상 및 방법

1. Sestamibi의 합성

MIBI의 합성은 기존특허와는 다른 신규방법에 의해 제조되었으며 Fig. 1에 도식화 되어 있다. 합성 중간체 및 최종 물질의 분석은 핵자기공명분광기(BRUKER AC 200(200MHz)), 적외선분광기(MIDAC M2000), 원소분석기(FISONS-EA1108)를 사용하여 측정하였다.

2-Methoxyisobutyl chloride(2)의 제조

Mercuric acetate(74.0g, 232.2mmol)를 메탄올 300ml에 녹인 용액에 methallyl chloride(20.0g, 220.9mmol)를 서서히 적가한 후, 실온에서 1시간 동안 교반시킨다. 이 용액을 0℃~5℃로 냉각시킨 후 NaOH(21.0g, 525.0mmol)을 메탄올 200ml에 거의 녹인 용액을 30분에 걸쳐 서서히 적가한다. 적가후 이 용액을 실온에서 1시간 교반시킨다. 이 용액을 다시 0℃~5℃로 냉각시킨 후 NaBH₄(5.5g, 145.0mmol)를 여러번 나누어 서서히 투입한다. 빙

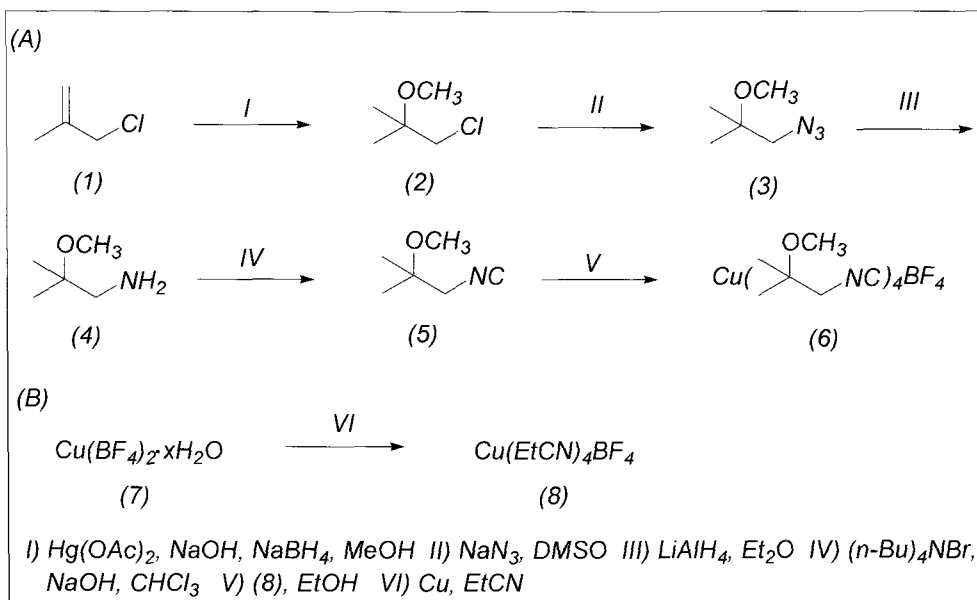


Fig. 1. Synthetic pathway of sestamibi is shown.

육을 제거하여 반응액의 온도를 실온으로 올린 후 실온에서 2시간 교반시킨다. 다시 0℃~5℃로 냉각한 후 반응액에 포화구연산수용액 300ml를 서서히 가한 후 에테르로 추출한다. 유기층을 포화탄산수소나트륨수용액 및 포화소금물로 세척한 후 무수황산마그네슘으로 탈수시킨다. 여과후 여액을 낮은 온도에서 농축하여 목적 화합물인 2-methoxyisobutyl chloride를 얻었다(25.0g, 92.3%). $^1\text{H-NMR}$ (200MHz, CDCl_3) : δ 1.23(s, 6H), 3.22(s, 3H), 3.45(s, 2H) IR(neat) : 2959.5, 2820.1, 1415.1, 1359.9, 1064.8, 734.5 cm^{-1}

2-Methoxyisobutyl azide(3)의 제조

2-Methoxyisobutyl chloride(16.7g, 136.3mmol)를 dimethylsulfoxide 120ml에 녹인 후, sodium azide(26.6g, 409.2mmol)를 가한다. 반응액을 180℃정도의 온도로 올린 후 이 온도에서 12시간 교반시킨다. 냉각 후 에테르를 가한 후 포화구연산수용액, 포화탄산수소나트륨수용액, 포화소금물로 세척한 후 유기층을 무수황산마그네슘으로 탈수시킨다. 여과후 여액을 1/2정도 농축하여 이 농축액을 다음 반응에 그대로 사용하였다. 분석을 위해 소량 취해 농축하였다. $^1\text{H-NMR}$ (200MHz, CDCl_3) : δ 1.18(s, 6H), 3.18(s, 2H), 3.22(s, 3H)

2-Methoxyisobutyl amine(4)의 제조

반응용기에 lithium aluminum hydride(10.3g, 271.4mmol)를 넣은 다음 에테르 150ml를 가한 후 0℃~5℃로 냉각시킨다. 상기 반응에서 얻어진 2-methoxyisobutyl azide를 함유한 에테르 용액을 서서히 적가한다. 이 용액을 0℃~5℃에서 30분 동안 교반시킨다. 반응종결 후 물 10ml, 15%-NaOH 수용액 10ml, 물 30ml를 차례로 서서히 적가한다. 적가 후 실온에서 20분간 강하게 교반시킨다. 생성된 고체를 여과 후 에테르 50ml를 가하여 세척한다. 여액을 낮은 온도에서 농축한 후 생긴 액을 단순증류(120℃~125℃)하여 2-methoxyisobutyl amine을 얻었다(10.4g, 74.0%). $^1\text{H-NMR}$ (200MHz, CDCl_3) : δ 1.09(s, 6H), 1.61(s, 2H), 2.56(s, 2H), 3.13(s, 3H)

2-Methoxyisobutyl isonitrile(5)의 제조

2-Methoxyisobutyl amine(20.0g, 194.0mmol)을 CHCl_3 200ml에 녹인 후 tetrabutylammonium bromide(6.3g, 19.4mmol)를 가한다. 이 혼합액에 NaOH (31.0g, 775.0mmol)을 물 50ml에 녹인 용액을 서서히 적가한다. 이 용액을 1시간동안 환류시킨다. 냉각 후 생긴 층을 분리한 후, 수층을 CH_2Cl_2 를 사용하여 재추출한다. 합친 유기층을 포화소금물로 세척한 후 무수황산마그네슘으로 탈수시킨다. 여과후 여액을 농축하여 생긴 잔액을 감압증류(25mmHg, 55~60℃)하여 2-methoxyisobutyl isonitrile을 얻었다(13.7g, 62.5%). $^1\text{H-NMR}$ (200MHz, CDCl_3) : δ 1.25(s, 6H), 3.23(s, 3H), 3.35(t, 2H) IR(neat) : 2829.5, 2148.5, 1459.7, 1370.0 cm^{-1}

Tetrakis(propionitrile)copper(I) tetrafluoroborate(8)의 제조

Copper(II)tetrafluoroborate hydrate(2.6g, 11.0mmol)를 propionitrile 9ml에 녹인 후 환류온도까지 온도를 올린 후 바로 냉각시킨다. 이 용액에 copper가루를 용액의 청색이 희미해질 때까지 가한 후 30분 교반시킨다. 반응물을 여과후 농축한다. 생긴 잔사에 에테르를 가해 고체화 후 여과하고 건조시켜 tetrakis(propionitrile)copper(I)tetrafluoroborate을 얻었다(3.9g, 96.0%).

Sestamibi(6)의 제조

Tetrakis(propionitrile)copper(I)tetrafluoroborate (1.5g, 4.1mmol)를 에탄올 20ml에 녹인 후 2-methoxyisobutyl isonitrile(1.8g, 16.2mmol)을 서서히 가한다. 이 용액을 실온에서 1시간 교반시킨다. 감압하에 용매를 제거한 후 잔사에 에테르를 서서히 가한다. 생성된 고체를 여과하고 건조시켜 tetrakis(2-methoxyisobutylisonitrile)copper(I)tetrafluoroborate을 얻었다(2.32g, 95.0%). $^1\text{H-NMR}$ (200MHz, CDCl_3) : δ 1.25(s, 6H), 3.22(s, 3H), 3.57(s, 2H) $^{13}\text{C-NMR}$ (200MHz, CDCl_3) : δ 22.4, 49.9, 51.6, 73.2 원소분석($\text{C}_{24}\text{H}_{44}\text{N}_4\text{O}_4\text{CuBF}_4$) : 이론치 C : 47.806 H : 7.355 N : 9.292 실측치 C

: 47.416 H : 7.219 N : 9.359

2. Sestamibi cold kit 제조

Tetrakis(2-methoxyisobutyl isonitrile)copper(I) tetrafluoroborate 1.0mg, SnCl₂ · 2H₂O 0.075mg, L-cysteine HCl monohydrate 1.0mg, sodium citrate dihydrate 2.6mg, mannitol 20mg으로 구성되어 있는 기존의 MIBI 키트 조성에 염화주석 무게 대비 0, 0.1, 1 배의 아스코르빈산 0μg, 7.5μg, 75μg을 각각 첨가하여 동결건조한 후 질소를 충전하여 새로운 키트를 제조하였다.

환원제로서 아스코르빈산의 활성을 측정하기 위해 환원제로서 아스코르빈산을 첨가한 경우, tetrakis(2-methoxyisobutyl isonitrile)copper(I) tetrafluoroborate 1.0mg, sodium citrate dihydrate 2.6mg, mannitol 20mg의 조성에 아스코르빈산 0 μg, 7.5 μg, 75 μg을 각각 첨가하여 동결건조한 후 질소를 충전하여 제조하였다.

3. ^{99m}Tc-sestamibi의 방사화학적 표지율 측정¹²⁾

앞에서 제조한 키트에 발생기에서 용출한 ^{99m}Tc을 2 ml 씩 넣고 100° C에서 15 분간 가열하여 표지하였다. ^{99m}Tc-sestamibi의 방사화학적 표지효율을 측정하기 위하여 고정상으로 Whatman 사의 No. 1용지 (Whatman No. 1)와 Gelman 사의 ITLC-SG (instant thin-layer chromatography-silicagel)를, 이동상으로는 아세톤과 생리식염수를 사용하여 크로마토그래피를 다음과 같이 실시하였다. 폭이 1 cm 높이가 10 cm인 Whatman No.1 여과지와 같은 크기의 ITLC-SG (Gelman Co.)를 준비하여 이들을 건조 테시케이터 속에 보관하였다. Whatman No.1 여과지와 ITLC-SG를 세로로 길게 나란히 놓고 아래서부터 1 cm 위치에 ^{99m}Tc로 표지한 Sestamibi 용액을 주사기나 마이크로피펫을 이용하여 한 방울씩 떨어뜨린 다음 마르기 전에 각각 높이 5~7 mm 정도의 아세톤과 생리식염수를 넣어 둔 전개조에 넣어 9~10 cm 높이까지 전개시켰다. 전개가 끝나면 전개조에서 꺼내어 Radio TLC

Table 1. Rf Values of Radiochemicals on Chromatogram after Labeling of Estamibi.

	^{99m} Tc-Sestamibi Free	^{99m} TcO ₄ ⁻ Colloid	
Whatman No.1 /acetone	0.75~1	0.75~1	0
ITLC-SG /saline	0~0.25	0.75~1	0

scanner를 사용하여 방사능분포를 측정한다. 이 때 방사능의 분포는 Table 1과 같다.

4. Sestamibi 키트의 가속시험에서의 안정성

제품 각각에 대한 성분의 경시변화 및 안정성을 예측하기 위하여 제제의 보관조건보다 가속조건(온도:40±2℃, 상대습도:75±5%)에서 가속 실험을 실시하였다. 일정기간이 경과후 주요성분의 성상, 함량 및 방사화학적 순도(Radiochemical purity)를 측정하여 제제를 아래와 같이 평가하였다.

주원료인 tetrakis(propionitrile)copper(I)tetrafluoroborate의 함량은 HPLC로 측정하였으며, 자외부 흡광 광도계 (측정파장: 225nm)와 μ-Bondapak C18 column을 사용하여 메탄올 · 7.5mM 황산 암모늄 혼합용액 (70 : 30)으로 1.5 mL/분의 속도로 시행하였다.

염화제일주석의 함량측정을 위해서는 6N HCl, 50 mg/100 mL KReO₄, 10% KSCN, 20% ascorbic acid를 각각 6:6:1:2의 비율로 섞은 다음, 동건상태의 sestamibi vial에 7.5 mL의 혼합 발색시약을 가하고 15분간 방치한 후, 363 nm에서 UV absorbance를 측정하였다. 표준물질로는 7.5 mg의 SnCl₂를 저용존산수 2 mL에 녹인 후, 이 용액에서 20 uL를 취하여 7.5 mL의 혼합 발색시약을 가한 것을 사용하였다.

방사화학적 순도는 총방사능에 대한 원하는 화학적 형태로 존재하는 핵종 (^{99m}Tc-Sestamibi)의 백분율로 나타내었으며, 측정방법은 표지화효율 측정방법과 동일하게 하였다.

결 과

1. Sestamibi의 합성

Sestamibi의 합성은 상업적으로 유용한 methallyl chloride를 출발물질로 하여 새로운 방법에 의하여 총 5 단계에 걸쳐 35 ~ 40%의 전체수율로 합성되었다. ¹H-NMR, ¹³C-NMR 분석은 문헌치와 일치하였으며¹³⁾, 원소분석의 경우 실측치와 이론치가 거의 일치하였다.

2. 아스코르빈산 첨가에 의한 ^{99m}Tc 세스타미비의 방사화학적 표지효율 변화

현재 상용화되어 판매되고 있는 기존제품에 아스코르빈산 0ug, 7.5ug, 75ug을 첨가한 제제를 ^{99m}Tc-pertechnate를 넣고 100℃에서 15분 동안 가열한 후에 각각의 표지효율을 ITLC로 분석하였을 때, 기존 제제와 비교하여 향상된 표지효율을 보여 주었으나 통계적으로 유의한 차이는 없었다 (Table 2). 또한 환원제로서 염화주석을 빼고 아스코르빈산 0ug, 7.5ug, 75ug이 각각 함유된 세 개의 키트에

Table 2. Effect of Ascorbic Acid on Labeling Efficiency of Sestamibi Cold Vial.

Ascorbic acid (μg)	Labelling efficiency (%)		
	^{99m} Tc-Sestamibi	Free ^{99m} TcO ₄ ⁻	Colloid
0	98.0 ±0.0	0.0 ±0.0	2.0 ±0.1
7.5	98.7 ±0.6	0.0 ±0.0	1.3 ±0.1
75	99.0 ±0.0	0.0 ±0.0	1.0 ±0.0

Data indicate mean ± S.D.

Table 3. Effects of Reducing Agents, Ascorbic Acid or Stannous Chloride on Labeling Efficiency of Sestamibi.

Reducing agent	Amount (μg)	Labelling efficiency (%)		
		^{99m} Tc-Sestamibi	Free ^{99m} TcO ₄ ⁻	Colloid
Stannous chloride	75	98.0 ±0.0	0.0 ±0.0	2.0 ±0.1
Ascorbic acid	0	0.0 ±0.0	98.0 ±0.3	2.0 ±0.0
Ascorbic acid	7.5	0.7 ±0.1	94.0 ±0.6	5.3 ±0.1
Ascorbic acid	75	0.0 ±0.0	96.5 ±0.4	3.5 ±0.1

^{99m}Tc-pertechnate를 넣고 100℃에서 15분 동안 가열한 후에 각각의 표지효율을 ITLC로 분석하였을 때, 표지효율이 1% 미만으로 나타나 아스코르빈산은 이 정도의 농도에서는 ^{99m}Tc을 환원할 수 없음을 확인할 수 있었다 (Table 3).

3. 아스코르빈산 첨가에 의한 ^{99m}Tc-sestamibi의 가속시험에서의 안정성

기존조성에 아스코르빈산 75μg을 첨가하여 만든 바이알을 온도는 40℃±2℃ 상대습도는 75±5%의 가속시험조건하에 보존하였으며 이 결과는 Fig. 2에 나타나 있다. 주원료인 sestamibi의 함량은 9개월까지 거의 95% 이상 보존되었으며, 염화제일주석함량은 감소되었으며 9개월까지 30.0%의 함량을

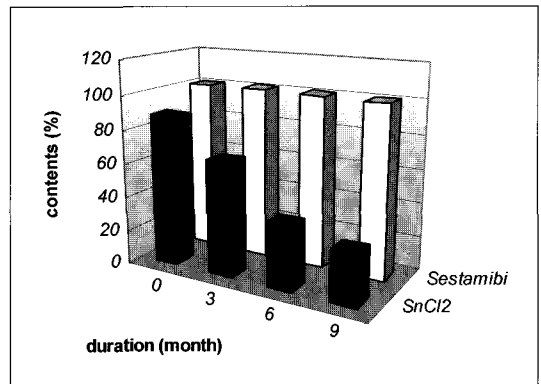


Fig. 2. Stability test results of new sestamibi cold kit. Stability test was performed at 40±2℃ in 75±5% of humidity for 9 months. The formulation of new sestamibi cold kit was tetrakis (2-methoxyisobutyl isonitrile)copper(I) tetrafluoroborate (MIBI) 1.0 mg, SnCl₂ · 2H₂O 0.075 mg, L-cysteine HCl monohydrate 1.0 mg, sodium citrate dihydrate 2.6 mg, mannitol 20 mg and ascorbic acid 0.075 mg.

Table 4. Effect Of Ascorbic Acid on The Stability of Stannous Chloride at 6 Months after Stability Test of Sestamibi Cold Kit. The Stability Test was Performed At $40 \pm 2^\circ\text{C}$ in $75 \pm 5\%$ of Humidity.

Ascorbic acid (μg)	Sn^{+2} (%)
0	13.4 ± 0.54
7.5	$41.8 \pm 0.92^*$
75	$30.8 \pm 0.84^*$

The data indicate mean \pm SD

* $p < 0.05$ compared with ascorbic acid (0 μg)

나타내었다. 위의 조건은 동일 제제를 실온에 보존하였을 경우에 비교하여 약 4배 정도의 장기보존 시험을 예상할 수 있는 조건으로 가속시험 후 9개월째까지 실시한 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -sestamibi의 방사화학적 표지효율을 측정한 결과 개시시와 유사한 표지효율을 나타내어 보관기간을 연장할 수 있다는 것을 확인하였다. 대조군인 아스코르빈산을 첨가하지 않은 기준바이알은 10.0%의 표지화효율을 나타내었다.

또한 가속시험 6개월째에 아스코르빈산 첨가하지 않은 기준바이알과 아스코르빈산을 7.5 μg , 75 μg 첨가한 바이알의 환원활성을 갖는 Sn^{+2} 의 함량을 비색정량법으로 측정하였을 때, 아스코르빈산을 첨가한 경우 염화제일주석의 함량이 2-3배 보존된 것을 확인하였다 (Table 4). 이러한 결과는 위의 가속 시험결과를 뒷받침하여 주는 결과로서 아스코르빈산의 첨가는 염화제일주석의 산화를 방지함으로써 바이알의 안정성을 증가시킨 것으로 평가된다.

이상의 결과는 세스타미비 제제의 안정성을 증가시키기 위하여 염화제일주석의 산화를 방지하는 안정화제로서 아스코르빈산의 첨가가 바람직한 것으로 평가된다.

고찰

심근영상진단을 위한 방사성의약품으로 1973년 Brookhaven National Laboratory에서 개발된 ^{201}Tl (thallium-201) 이후 이상적인 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ 표지 심근관류

화합물의 개발에 많은 노력으로 1980년대 후반 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -sestamibi가 개발되어 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -tetrafosmin과 함께 최근까지 사용되고 있다. 1989년 Frans J. Th.Wackers 등은 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -HEXAMIBI와 ^{201}Tl 을 사용하여 인체내 분포, 선량 측정, 안전성 연구 등을 비교한 결과, $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -HEXAMIBI은 ^{201}Tl 에 비하여 안전성이 우수하면서 동등한 심근영상을 나타내었음을 보고하였고 이 후 리간드로서 alkylisonitrile인 tertiary butyl isonitrile(TBI)과 많은 ester isonitrile이 시험되었으나 ether isonitrile인 sestamibi의 착물이 심장에는 적당히 오래 잔류하면서 다른 장기(간장)에 섭취된 분은 빨리 대사, 배설되어 가장 좋은 영상을 얻는 장점을 나타내었다¹⁴⁾. 이러한 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -sestamibi는 +1가의 $^{99\text{m}}\text{Tc(I)}$ 착물로서 리간드인 MIBI 6배위착물로 이루어져있다. 이후 개발된 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -teboroxime은 특이한 구조를 가진 7배 위착물인 boronic acid-technetium dioxime 부가물(약칭 BATO류)의 하나로서 alkylboronic acid 중 메칠유도체이며, BATO류 중 심근관류 영상화에 최적의 성질을 나타내는 것으로 보고되고 있다¹⁵⁾.

이 실험에서는 상업적으로 유용한 methallyl chloride(1)를 출발물질로 하여 oxymercuration-demercuration의 반응을 거쳐 92.3%의 수율로 2-methoxyisobutyl chloride(2)을 얻었다. Oxymercuration-demercuration반응⁸⁾은 이중결합 부위에 alkoxy기를 도입시킬 수 있는 유용한 반응으로 일반적으로 치환기가 많은 탄소에 alkoxy기가 도입된다. 얻어진 2-methoxyisobutyl chloride를 dimethyl sulfoxide 용매 하에 sodium azide와 친핵성 치환반응⁹⁾을 시켜 2-methoxyisobutyl azide(3)를 얻었으며 이것을 에테르 용매로 추출한 다음, 용매의 농축 없이 lithium aluminum hydride의 환원제와 반응시킨 후 간단한 증류 조작을 거쳐 2-methoxyisobutyl amine(4)을 두 단계에 걸쳐 74%의 수율로 얻었다. 이 아민을 상이동촉매제 (Phase transfer catalyst)의 하나인 tetrabutylammonium bromide와 chloroform존재 하에 sodium hydroxide와 반응¹⁰⁾시켜 2-methoxyisobutyl isonitrile (5)을 62.5%의 수율로 얻었다. 얻어진 isonitrile 화합물을, copper(II)tetrafluoroborate · hydrate와

propionitrile로부터 얻어지는 tetrakis(propionitrile) copper(I) tetrafluoroborate(8)와 ethanol 용매하에 반응시켜 목적물인 tetrakis (2-methoxyisobutylisonitrile) copper (I)tetrafluoroborate(6)의 화합물을 95%의 수율로 얻었다.

Sestamibi의 합성법 및 제제화 방법에 대한 연구는 여러 팀에 의하여 이루어졌으며^{16,17)}, Pandey 등에 의해 two component kit의 제제화 방법으로 염화제일주석의 산화를 방지하여 유효기간을 증가시키고자 하였다¹⁶⁾. 이와 같이 염화제일주석의 안정성 증가는 ^{99m}Tc-sestamibi cold kit의 안정성에 중요한 요인으로서 본 연구에서는 ^{99m}Tc-sestamibi cold kit의 안정성을 증가시키기 위해 아스코르빈산을 첨가한 키트를 제조하여 이 제제의 방사화학적 표지효율 및 가속시험에 의한 안정성을 실험하였다. 아스코르빈산의 첨가군에서 기존조성물에 비해 동등이상의 표지효율을 나타내었다. 또한 가속시험 후 9개월째 까지 실시한 방사화학적 표지효율을 측정된 결과 개시시와 유사한 표지효율을 나타내었다. 이러한 아스코르빈산은 ^{99m}Tc착물 방사성의약품에서 염화제일주석의 Sn⁺²의 안정성 증가⁶⁾뿐만 아니라 표지화후 *in vitro* 안정성을 증가⁷⁾시키는 것으로 보고되고 있으며, 단백질, 단일클론항체 또는 serum 등의 ^{99m}Tc 표지에서 환원제로도 사용되는 것으로 보고되고 있으며¹⁸⁾, ^{99m}Tc의 착물을 형성하여 신장영상화^{19,20)}가 보고되었다. 그러나 본 연구결과에서는 아스코르빈산은 sestamibi의 ^{99m}Tc 표지시 환원역할은 전혀 못하는 것으로 밝혀졌으며(Table 3), 염화제일주석의 Sn⁺²의 안정성을 증가시키는 것으로 나타났다.

따라서 아스코르빈산의 첨가는 표지화효율에는 영향을 미치지 않고 염화제일주석의 산화를 방지하였으므로, 안정화제로서 아스코르빈산이 사용될 수 있으며 염화제일주석 함량대비 1.0-4.0배의 아스코르빈산 첨가가 바람직한 것으로 평가된다.

요 약

목적: 아스코르빈산(Ascorbic acid)은 항산화제로서 작용할 수 있다는 것이 알려져 있으며, 따라서

낮은 농도에서 2가 주석의 산화를 억제하여 테크네튬-99m의 방사화학적 표지효율을 증가시킬 수 있는 역할을 할 수 있다. 본 연구에서는 기존의 키트에 아스코르빈산을 첨가한 제제를 만들어 이들의 방사화학적 표지효율과 안정성을 평가하고자 하였다.

대상 및 방법: MIBI는 기존에 발표되지 않은 새로운 방법으로 합성하였다. 그 다음 기존의 키트에 아스코르빈 산 7.5 μ g, 75 μ g을 각각 첨가하여 만든 바 이알을 온도는 40 \pm 2 $^{\circ}$ C 상대습도는 75 \pm 5%의 가속시험조건 하에 안정성을 검토하였다. **결과:** Sestamibi는 상업적으로 유용한 methallyl chloride를 출발물질로 하여 총 5단계에 걸쳐 35~40%의 전체수율로 합성되었다. 아스코르빈산이 첨가되었을 때의 방사화학적 표지효율은 아스코르빈산이 첨가되지 않은 경우와 마찬가지로 유지되었다. 그리고 가속시험으로부터 아스코르빈산의 첨가는 아스코르빈산의 항산화작용에 의해 Sn⁺²의 산화가 방지되었음을 추정할 수 있었다. 또한 안정성 가속시험 후 9개월째 까지 실시한 이 kit의 방사화학적 표지효율을 측정된 결과 개시시와 유사한 표지효율을 나타내어 보관기간을 연장할 수 있다는 것을 확인하였다. 위 결과로부터 안정화제로서 아스코르빈산의 첨가가 바람직한 것으로 평가된다. **결론:** ^{99m}Tc 세스타미비의 cold kit의 안정성을 증가시키기 위해, 기존제제에 안정화제로서 아스코르빈산의 첨가가 바람직한 것으로 평가된다.

참 고 문 헌

- 1) Taillefer R, Laflamme L, Dupras G, Ricard M, Phaneuf DC, Leveille J. Myocardial Perfusion Imaging with 99m Tc Methoxyisobutyl-Isonitrile (MIBI). *Eur Nucl Med* 1988;13:515-22
- 2) Abrams MJ, Davison A, Jones AG, Costello CE, Pang H. Synthesis and Characterization of Hexakis(Alkyl Isocyanide) and Hexakis(Aryl Isocyanide) Complexes of Technetium(I). *Inorg Chem* 1983;22:2798-800
- 3) Owunwanne A, Church B, Blau M. The effect of oxygen on the reduction of pertechnetate by stannous ion. *J Nucl Med* 1974;15:521
- 4) Beightol RW, Cochrane J. Radiochemical

- Analysis of Commercial MDP Bone Kits. *J Nucl Med Tech* 1983;11;173-6
- 5) Khentigan A, Garrett M, Lum D. Effect of prior administration of Sn(II) complexes used in nuclear medicine on in vivo distribution of subsequently administered Tc-99m pertechnetate and Tc-99m compounds *J Nucl Med* 1975;16;541
 - 6) Tofe AJ, Francis MD. In vitro stabilization of a low-tin bone-imaging agent (^{99m}Tc-Sn-HEDP) by ascorbic acid. *J Nucl Med* 1976;17(9):820-5
 - 7) Handeland A, Lindegaard MW, Heggli DE. Biodistribution of anionic separated MDP complexes from different MDP preparations. *Eur J Nucl Med* 1989;15(9):609-11
 - 8) Jerkunica JM, Traylor TG. Oxymercuration-reduction: alcohols from olefins:1-Methylcyclohexanol. *Org Synth* 1988;6;766-8
 - 9) George WG, Ronard PW, Willian PW. Phase-transfer Hoffmann carbylamine reaction:tert-Butyl isocyanide. *Org Synth* 1988;6;232-5
 - 10) Gatto VJ, Arnold KA, Viscariello AM, Miller SR, Morgan CR, Gokel GW. Syntheses and binding properties of bibiscchial lariat (BiBLEs) :Survey of synthetic methods and cation selectivities. *J Org Chem* 1986;51;5373-84
 - 11) Knapp S, Trope AF, Theodore MS, Hirata N, Barchi JJ. Ring expansion of ketone to 1,2-keto thioketals:Control of bond migration. *J Org Chem* 1984;49;608-14
 - 12) Fleming WK, Jay M, Ryo UY. Reconstitution and fractionation of radiopharmaceutical kits. *J Nucl. Med.* 1992;3(10):1915
 - 13) Lee TW, Ting G, Su CS, Chyi SY. Method for synthesis and ^{99m}C labelling of 2-alkoxyisobutylisonitrile. USP 5,210,270
 - 14) Bergstein PL and Subramanyam V. Ether substituted isonitriles, their preparation, kits containing them, and their technetium-radiolabeled complexes for selective myocardial imaging. 1986. Eur Pat Appl, 86117847.3
 - 15) Nunn AD. Radiopharmaceuticals for imaging myocardial perfusion. *Semin Nucl Med* 1990;20(2):111-8
 - 16) Pandey PM, Sachdev SS, Ramamoorthy N, Lal R, Ranganatha DK, Narasimhan S et al. Formulation and evaluation of a two components lyophilized kit for Tc-sestamibi: Transchelation preparation of Tc-99m-sestamibi. *Nucl Med Biol* 1997;24(7):697-700
 - 17) M. P. Zykov et al : Preparation of a ready-for-injection radiopharmaceutical based on MIBI using ^{99m}Tc from a centralized extraction generator. *J. Radioanal. & Nuclear Med.* 1997;221(1-2):227-9
 - 18) Hnatowich DJ, Virzi F, Winnard P, Fogarasi M, Rusckowski M. Investigations of ascorbate for direct labeling of antibodies with technetium-99m. *J Nucl Med* 1994;;35(1):127-34
 - 19) Mluhkov K, Gruev I, Boiadzhieva Z. Scintigraphic study of the kidneys with a ^{99m}Tc-ascorbic complex in chronic pyelonephritis patients. *Vutr Boles* 1985;24(1):62-9
 - 20) Hauser W, Atkins HL, Richards P. Renal uptake of ^{99m}Tc-iron-ascorbic acid complex in man. *Radiology* 1971;101(3):637-41.