

간·담도계 질환 진단용 ^{99m}Tc 표지 3-요오도-2, 4, 6-트리메틸 이미노 2초산(^{99m}Tc -IOTIDA)의 제조에 관한 연구

한국원자력연구소 원자로동위원소실

박 경 배·오 옥 두·김 재 록

= Abstract =

Studies on Preparation of ^{99m}Tc Labelled 3-Iodo-2,4,6-trimethyl-iminodiacetic acid (^{99m}Tc -IOTIDA) for Diagnosis of Hepatobiliary Disease

Kyung Bae Park, Ph.D., Ok Doo Awh, Ph.D. and Jae Rok Kim, Ph.D.

Reactor Isotope Department, Korea Atomic Energy Research Institute, Seoul, Korea

For the development of ^{99m}Tc -labelled 3-iodo-2,4,6-trimethyl-iminodiacetic acid (^{99m}Tc -IOTIDA), various experiments such as synthesis of IOTIDA, establishment of labelling conditions, determination of radiochemical purity, examination of stability, and organ distribution of rat were carried out.

1) IOTIDA was synthesized with a total yield of 42% from the starting material of 2,4,6-trimethylaniline via chloroacetylation, iodination, and condensation with iminodiacetic acid (IDA).

2) Freeze-dried instant labelling kits were prepared from aqueous solution (pH 5.8~6.0) so as to contain 40 mg IDA compound and 0.4 mg SnCl_2 per vial. Labelling of the contents of kit vials with $\text{Na}^{99m}\text{TcO}_4$ exhibited formation of two kinds of complex which was identified by ITLC-SA. After labelling, complex (I) was gradually converted to complex (II) with time. Labelling yield and radiochemical purity were above 99.5% based on the two complexes over-all.

3) ^{99m}Tc -IOTIDA maintained high radiochemical purity of above 99% until 6 hours after preparation at room temperature. Instant labelling kits stored at 4°C for 6 month period also exhibited high labelling yield of above 99%.

4) Results obtained from animal experiments showed that most of the ^{99m}Tc -IOTIDA was rapidly excreted through hepatobiliary track into the intestines but with negligible renal excretion.

서 론

^{99m}Tc -DISIDA는 간·담도계 진단용 방사성의약품 중 현재까지 국내외에서 가장 널리 사용되고 있는 품목이다. 그러나 보다 효과적인 진단약품으로서 갖추어야 할 요건은 첫째, 간친화성이 높으면서도 간·담도계를 빠른 속도로 유출해 장으로 배출되고 요도를 통한 배출량은 적어야 한다. 둘째, 혈중 빌리루빈 값이 높더라도 큰 장애를 받지않고 간·담도계를 쉽게 통과하여야 한다. 셋째, 쉽게 제조할 수 있고 방사화학적 순도가 높아야 한다.

Nunn등¹⁾은 이미노 2초산(iminodiacetic acid, IDA) 계열 33개 화합물중에서 벤젠고리의 2, 4, 6위치에 메틸기 3개와 3위치에 브롬이 각각 치환되어 있는 3-브로모-2, 4, 6-트리메틸페닐 카르바모일메틸 이미노 2초산의 ^{99m}Tc 착물(^{99m}Tc -TBIDA)이 동물실험 결과 간·담도계 진단약품으로 가장 효능이 우수하다고 보고하였다. 또 이와같은 결과는 이미 상품화된 몇 가지 간·담도계 방사성의약품과의 비교연구에서도 밝혀졌다²⁾. 그후 Camuzzini등³⁾에 의하여 그 임상적인 효능이 입증되었고 프랑스의 CIS회사에서 mebrotfenin(MBF)이란 이름으로 상품화하였다. 최근 스위스의 Solco Nuclear사에서 개발한 3-요오도-2,

6, -디에틸페닐카르바모일메틸 이미노 2초산의 ^{99m}Tc 착물(^{99m}Tc-IODIDA)은 간질환 환자의 혈중 빌리루빈값이 큰 경우에 ^{99m}Tc-DISIDA보다 효과적이라는 임상결과가 보고되었다⁴⁾. 이와같은 현상 즉, 벤젠고리에 알킬기와 할로젠원소(Br, I)를 적절히 치환시킴으로써 보다 이상적인 IDA계열의 간·담도계 ^{99m}Tc 표지화합물이 얻어진다는 결과에 따라 이에대한 연구가 계속되고 있다. 더욱 최근에는 Mitta등⁵⁾에 의하여 3-요오도-2, 4, 6-트리메틸페닐 카르바모일메틸 이미노 초산의 ^{99m}Tc 착물 제조에 관한 연구보고가 있었으나 그 방사화학적 순도는 90%정도였고 동물실험에 의한 생리학적 특성은 아직 보고된 바가 없다.

본 연구에서는 TBIDA의 Br 대신 I가 치환된 3-요오도-2, 4, 6-트리메틸페닐 카르바모일메틸 이미노 2초산(3-iodo-2,4,6-trimethylphenyl carbamoylmethyl iminodiacetic acid)의 ^{99m}Tc 착물(이하, ^{99m}Tc-IOTIDA로 약칭)을 제조하고 그 특성을 조사하였다.

재료 및 방법

1. 재 료

Stannous chloride: 99.999%, Aldrich

2,4,6-Trimethylaniline: 97%, Aldrich

Iminodiacetic acid: 98%, Aldrich

Iodine: 99%, Aldrich

Iodine: 99%, Merck

Ethanol: Absolute, Merck

Acetic acid: 99.8% Merck

Sodium pertechnetate (Na^{99m}TcO₄): KAERI

아르곤가스: 99.9%, 동진가스

ITLC (instant thin layer chromatography)판: silica gel 또는 silisic acid gel impregnated glass fiber sheet, (1×20 cm), Gelman

TLC (thin layer chromatography)판: silica gel coated glass plate, Merck

Filter membrane: 0.2 μm, Nuclepore

2. 방 법

1) 3-Iodo-2,4,6-trimethylphenyl carbamoylmethyl-iminodiacetic acid (IOTIDA)의 ^{99m}Tc 표지화합물 제조

(1) N-(2,4,6-트리메틸페닐)-2-클로로아세트아미드(I)의 합성

Callery등이 보고한 방법⁶⁾에 따라서 합성하였다. 500 ml의 둥근바닥플라스크속에 2, 4, 6-트리메틸아닐린 13.52 g(100 mmol)과 빙초산 100 ml를 넣은 다음 얼음물로 냉각시켜 10~15°C 되게 유지하였다. 전등교반기로 교반하면서 클로로아세틸 염화물 12.42 g(110 mmol)을 주사기를 사용하여 방울방울 가하였다. 다 가한 후 실온에서 30분간 더 교반한 다음 반응혼합물에 초산나트륨 33 g(240 mmol)을 증류수 140 ml에 녹인 수용액을 가하면 아미드가 침전으로 생성되었다. 침전물을 여과한 다음 건조시키고 95% 에탄올로 재결정하였다(녹는점: 179°C, 85% 수율).

(2) N-(3-요오도-트리메틸페닐)-2-클로로아세트아미드(II)의 합성

Mitta등⁵⁾이 보고한 방법에 따라서 합성하였다. 250 ml의 둥근바닥플라스크속에 화합물(I) 21 g(100 mmol)을 넣고 초산 150 ml, 증류수 10 ml, 진한 황산 3 ml를 가해 녹였다. 계속 교반하면서 과요오드산 칼륨 4.6 g(40 mmol)과 요오드 20.4 g(160 mmol)을 가한다음 100°C에서 3시간 반응시켰다. 반응혼합물을 실온으로 식힌다음 500 ml의 증류수에 쏟아넣으면 침전이 생성되었다. 반응하지 않고 남아있는 과량의 요오드를 아황산수소나트륨으로 처리하였고 침전을 증류수로 세척한 다음 건조하였다. 침전물을 무수에탄올로 재결정하였다(녹는점: 187~189°C, 77% 수율).

(3) 3-요오도-2,4,6-트리메틸페닐 카르바모일메틸 이미노 2초산 (IOTIDA)의 합성

Chiotellis등⁷⁾이 보고한 방법에 따라서 합성하였다. 화합물(II) 16.684 g (50 mmol), 무수에탄올 200 ml, 이미노 2초산나트륨 일수화물 10.046 g(50 mmol), 증류수 100 ml를 차례로 500 ml 반응기속에 넣어 용해시킨 다음 10% 수산화나트륨 수용액을 가해 pH를 12 되게 조절하고 가열하면서 8시간 환류시켰다.

환류도중에 가끔 수산화나트륨 수용액을 가해 반응액의 pH가 11~12되도록 유지하였다. 반응종결후에 에탄올을 감압증발 시킨 다음 나머지 현탁액을 여과하여 침전을 따로 분리해내고 여과액은 에테르로 추출하였다. 수용액층에 6N 염산을 가하여 pH를 2.5되게 조절하면 IOTIDA는 침전되었다. 이것을 여과분리한 다음 냉각수로 여러번 세척하고 건조시킨 다음 무수에탄올로 재결정하여 녹는점이 213~214°C인 생성물 14 g(32.35 mmol)을 64.5% 수율로 얻었다.

(4) IOTIDA의 $^1\text{H-NMR}$ 및 원소분석

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 : TMS) : 2.18(s, 3H, CH_3 Ph), 2.41 (s, 3H, CH_3 Ph), 2.47 (s, 3H, CH_3 Ph), 3.61 (s, 2H, COCH_2N), 3.68 (s, 4H, NCH_2 COOH), 7.20 (s, 1H, HPh), 9.72 (s, 2H, COOH)

원소분석 : $\text{C}_{15}\text{H}_{19}\text{N}_2\text{IO}_5$ 의 계산치 :

C : 47.47, H : 4.38, N : 6.45

I : 29.26

실측치 : C : 41.58, H : 4.62, N : 6.35, I : 29.23

(5) ^{99m}Tc 표지용 IOTIDA 키트의 제조 및 그 표지 반응

IOTIDA 2g을 0.25N 수산화나트륨 수용액 40ml로 녹였다. 염화제일주석(SnCl_2) 20mg을 1.5ml의 4N 염산에 녹인 다음 IOTIDA 용액과 혼합하였다. 이 혼합액의 pH를 5.8되게 조절한 후 50ml되게 부피를 조정하였다. 이 용액을 멤브레인(0.22 μ)여과하여 멸균한 다음 10ml의 유리바이알에 1ml씩 소분하여 냉동건조하였다. 건조 후 아르곤가스 분위기에서 밀봉한 다음 4°C에서 보관하였다(키트화). 키트바이알을 실온으로 유지한 다음 $\text{Na}^{99m}\text{TcO}_4$ 용액 1~2ml(5~10 mCi)를 가해 잘 흔들어 녹이고 10분 이상 그대로 방치하면 표지반응이 완결되었다(^{99m}Tc -IOTIDA 생성).

(6) 표지수율 및 방사화학적 순도 검정

실리카겔이 피복된 1×20 cm의 즉석박층크로마토(ITLC)판에 ^{99m}Tc -IOTIDA 시료를 점적하고 말린 다음 0.9% NaCl 수용액, 85% 메탄올, MEK등의 전개용매를 사용 상승전개하였다. 전개 후 1cm간격으로 절단하고 각 절편의 방사능을 감마계측기로 계측하였다. 방사화학적 순도는 크로마토그램상에 나타난 주 피크(^{99m}Tc -IOTIDA)의 방사능을 각 피크(^{99m}Tc -

콜로이드, $^{99m}\text{TcO}_4^-$, ^{99m}Tc -IOTIDA)의 총합으로 나누어 백분율로 표시하였다.

(7) IOTIDA 키트 및 ^{99m}Tc -IOTIDA의 안정성 검사

키트바이알을 4°C 냉장고에 보관하면서 일정한 시간이 경과한 다음 ^{99m}Tc 로 표지하여 방사화학적 순도를 결정함으로써 키트자체의 안정성을 조사하였다. 마찬가지로 ^{99m}Tc 표지후 시간경과에 따른 ^{99m}Tc -IOTIDA의 안정성을 검사하였다.

2) 동물 실험

(1) 체내분포도 검사

^{99m}Tc -IOTIDA 0.1 ml(약 10 μCi)를 생쥐피리에 정맥주사하였다. 투여 일정 시간후 도살하여 대표적인 장기들을 적출한 다음 방사능을 각각 계측하고 총투여방사능에 대한 각 장기의 방사능을 백분율로 표시하였다.

(2) 전신 촬영

체중 약 2.5~3kg의 건강한 토끼의 귀정맥에 상기 ^{99m}Tc 표지화합물 0.2 ml(0.5~1 mCi)를 주사하고 일정 시간 경과 때마다 감마카메라로 전신을 촬영하여 각 장기 또는 조직에 집적된 방사능 분포를 조사하였다.

결과 및 고찰

1. ^{99m}Tc 표지 IOTIDA의 제조

1) IOTIDA의 합성

2,4,6-트리메틸아닐린의 아민기를 클로로아세틸 염화물과 반응시켜 N-(2,4,6-트리메틸페닐)-2-클로로아세트아미드(I)를 합성하였다.

반응용매로서는 아세톤, 빙초산, 클로로포름, 벤젠 등이 알려져 있지만 본 실험에서는 가장 일반적인 빙초산⁶⁾을 사용하였다. 이 반응은 발열반응이기 때문에 반응 혼합물의 온도를 10~15°C로 유지하면서 클로로아세틸 염화물을 서서히 가하였다. 다 가한 후 실온에서 30분간 계속 반응시킨 다음 분리정제하여 녹는점이 179°C인 화합물(I)을 85% 수율로 얻었다. 화합물(I)을 초산, 물, 황산의 혼합용매에서 과요오드산칼륨 존재하에 요오드와 반응시켜 3위치에 요오드화된 녹는점이 187~189°C인 화합물 N-(3-요오도-2,

4,6-트리메틸페닐)-2-클로로아세트아미드(II)를 77%의 수율로 얻었다. 화합물(II)에 이미노2초산을 도입시켜 최종적으로 얻고자 하는 화합물 IOTIDA (3-요오도-2,4,6-트리메틸페닐 카르바모일메틸 이미노2초산)를 다음과 같은 방법으로 얻었다.

에탄올과 물의 혼합용매(2:1)속에 수산화나트륨 용액을 가해 pH를 11~12되게 조절한 다음 8시간 가열 환류시켰다. 이때 생성되는 염화수소를 중화시키기 위해 가짜 수산화나트륨 용액을 가하여 반응혼합물의 pH가 계속 11정도 유지되도록 하였다. 에탄올은 감압증발시켜 제거하고 나머지 알칼리성 수용액에 염산을 가해 pH를 2.5되게 조절하면 IOTIDA는 침전으로 분리되었다. 이것을 다시 분리정제하여 녹는점이 213~214°C인 IOTIDA를 64.5%의 수율로 얻었다. 결과적으로 2,4,6-트리메틸아닐린으로부터 IOTIDA를 42.2%의 전수율로 얻을 수 있었으며 ¹H-NMR 및 원소분석 데이터는 문헌치⁸⁾와 거의 일치하였다.

2) IOTIDA의 ^{99m}Tc 표지반응

NaTcO₄의 Tc는 그 산화상태가 VII가로서 유기화합물과 착물을 형성하기 위하여 III, IV, V가 등으로 환원되어야 한다. 이때 사용되는 환원제로서는 Sn⁺², Fe⁺³와 아스코브산, Fe⁺²등의 금속이온이나 붕소화수소나트륨이 알려져 있으나 주로 Sn⁺²이온이 사용된다⁸⁾. 표지수율 및 방사화학적 순도는 리간드화합물과 SnCl₂의 몰비 및 반응액의 pH에 따라서 다르게 나타나지만 일반적으로 이미노2초산(IDA)계열의 리간드화합물에서는 SnCl₂는 0.3~0.4 mg, IDA 유도체는 20~50 mg정도 사용하고 (리간드/SnCl₂ 무게비 = 50~100) pH는 5.8~6.0로 고정하였을 때가 표지반응 최적조건임을 이미 ^{99m}Tc-IOTIDA 개발연구에서도 확인한 바 있다⁹⁾.

본 실험에서는 바이알당 IOTIDA 40 mg, SnCl₂ 0.4 mg이 함유되고 pH는 5.8~6.0으로 고정된 킷트 바이알을 만든다음 Na^{99m}TcO₄ 용액 1~2 ml(5~10 mCi)를 실온에서 가한 후 10분정도 표지반응시켰다. 방사화학적 순도를 확인하는 방법에는 종이크로마토그래피(PC), 박층크로마토그래피(TLC), 즉석박층크로마토그래피(ITLC), 고성능액체크로마토그래피(HPLC)등이 알려져 있으며, 정확성면에서는 HPLC가 가장 우수하지만 주로 간편 신속한 ITLC법을 많이 적용하고 있다. 방사화학적 불순물로는 미반응의

과테크네튬산 음이온(^{99m}TcO₄⁻)과, 가수분해된 테크네튬 콜로이드(^{99m}Tc 콜로이드)가 알려져 있다. Table 1에서 보는 바와 같이 실리카젤이 피복된 ITLC판(ITLC-SG)을 사용, ITLC법으로 확인한 결과 생리식염수, 메틸에틸케톤(MEK), 85% 메탄올 등 전개용매중에서 생리식염수가 가장 효과적이었다. IOTIDA의 ^{99m}Tc 착물은 2가지로 나타났는데 착물(I)과(II)의 Rf값은 각각 0.1과 0.6이었다.

Table 2에서 보는 바와 같이 pH의 변화에 따른 표지수율은 pH 5.2~6.5영역에서 99% 이상으로 높게 나타났지만 5.2 이하인 경우는 IOTIDA 자체가 잘 녹지않아 침전으로 석출되었다. 6.5이상인 경우에는 표지수율이 점점 감소하여 8.3일때 88.5%로 나타났다.

Table 1. Rf Value of ^{99m}Tc- Labeled IOTIDA in ITLC-SG^a

Solvent	IOTIDA		Pertechnetate
	Complex I	Colloid II	
Saline	0.1	0.6	0
Methyl ethyl ketone	0.0	0.0	0
Methanol (85%)	0.9	0.9	0

a. Silica gel impregnated on glass fiber sheet for instant thin layer chromatography

Table 2. Effect of pH on the Composition Ratio and Labelling Yield of ^{99m}Tc-IOTIDA^a

pH ^b	Composition ratio		Labelling yield ^c (%)
	Complex I	Complex II	
5.2	34.8	65.2	99.9
5.8	89.2	10.8	99.9
6.5	3.6	96.4	99.0
8.3	95.1	4.9	88.5
10.2	83.5	16.5	83.0
6.8 ^d	2.6	97.4	99.9

a. Labelling of 1 ml solution containing IOTIDA (40 mg) and SnCl₂ (0.4 mg) with 0.5 ml of Na ^{99m}TcO₄ (30 mCi)

b. pH of the solution for labelling

c. Determined by radio-ITLC using saline as developing solvent at 10 minutes after labelling

d. Readjusted pH of the IOTIDA solution (initial pH is 5.8) after labelling

Table 3. Effect of Time on the Composition Ratio and Radiochemical Purity of ^{99m}Tc -IOTIDA^a

Time (min) ³ b	Composition ratio		Radiochemical Purity ^c (%)
	Complex I	Complex II	
10	89.2	10.8	99.9
15	66.5	33.5	99.9
20	41.8	58.2	99.9
25	27.9	72.1	99.9
30	18.2	81.8	99.9
45	17.4	82.6	99.9
60	17.0	83.0	99.9
120	16.5	83.5	
180	15.2	84.8	99.8
360	14.8	85.2	99.8

- Labelling of freeze dried IOTIDA with 1.5 ml of Na $^{99m}\text{TcO}_4$ (10 - 50 mCi)
- Elapsed time after labelling
- Determined by radio-ITLC using saline as developing solvent

Table 4. Stability of IOTIDA Kit at 4°C

Time (Month) ^a	Labelling yield (%) ^b
1	99.9
2	99.9
3	99.8
5	99.8
6	99.7

- Elapsed time after preparation of kit
- Determined by ITLC-SG

다른 IDA계열에서와 마찬가지로 본 IOTIDA의 경우도 최적 pH는 5.8로서 이때 표지수율 및 방사화학적 순도가 가장 높았다. 착물 I, II의 구성비(I/II)는 pH에 따라서 현저한 차이가 있어 pH 5.8일때 89.2/10.8, 6.5일때 3.6/96.4, 8.3일때 95.1/49.3으로 각각 나타났다. 실제로 체내에 투여될 때에는 중화되어 거의 중성으로 변하기 때문에 어떤 착물이 주요성분으로 작용할 것인가를 조사하기 위하여 pH 5.8에서 표지한 다음 인산염완충용액으로 pH를 6.8로 재조정하였더니 2.6/97.4로 변하였다. 따라서 표지초기의 pH가 중성에 가깝거나(6.5) 약산성(5.8)에서 표지한 다음 중성으로 재조정하면 착물 II가 주성분으로 생성

Table 5. Organ Distribution of ^{99m}Tc -IOTIDA in Rats

Organ	Percent Dose per Organ ^a				
	Time (min) ^b				
	5	15	30	45	60
Liver	10.07	3.07	2.86	2.06	1.48
Lung	0.56	0.35	0.23	0.08	0.12
Spleen	0.14	0.03	0.02	0.02	0.02
Heart	0.10	0.06	0.03	0.02	0.02
Stomach	0.31	0.35	0.70	0.55	0.17
Kidney	0.45	0.35	0.28	0.19	0.19
Intestine	76.89	89.55	92.54	94.61	95.68
Carcass	11.48	5.58	3.34	2.47	2.31

- Mean value for five rats
- Scriffice time after i.v. administration

됨을 알 수 있고 체내에서도 착물(II)가 주성분으로 작용할 것임을 유추케 한다. 또한 표지후 경과시간에 따른 구성비의 변화를 조사하기 위하여 pH 5.8에서 표지한 다음 실온에서의 방사화학적 순도를 시간에 따라 검사하였다. Table 3에서 보는 바와 같이 시간이 경과함에 따라 착물(I)의 함량은 점점 감소하는 반면 착물(II)는 점점 증가하였다(10분: I/II = 89.2/10.8, 30분: 18.2/81.8, 120분: 16.5/83.5). 이때 이 두 성분외에 다른 불순물들 즉, ^{99m}Tc 콜로이드나 과테크네튬($^{99m}\text{TcO}_4^-$)은 거의 생성되지 않아 표지후 6시간 까지도 초기의 방사화학적 순도(99.9%)를 거의 그대로 유지하였다. 따라서 ^{99m}Tc -IOTIDA는 위 두 가지 실험결과로 보아 pH가 약산성에서 중성으로 변하거나 시간이 경과함에 따라서 단순히 착물(I)이 (II)로 전이되는 현상을 보여줄 뿐이고 방사화학적 순도는 높기 때문에 매우 안정하다고 할 수 있다.

3) IOTIDA 키트의 안정성

냉동건조 후 아르곤가스 분위기에서 밀봉한 다음 4°C에서 보관하면서 경시적으로 ^{99m}Tc 로 표지하여 그 표지수율 및 방사화학적 순도를 검사하였다. Table 4에서 보는 바와 같이 키트제조 후 6개월까지 보관해도 그 표지수율은 99% 이상이었다. 따라서 본 키트는 매우 안정하다고 할 수 있으며 즉석표지키트로서 손색이 없었다.

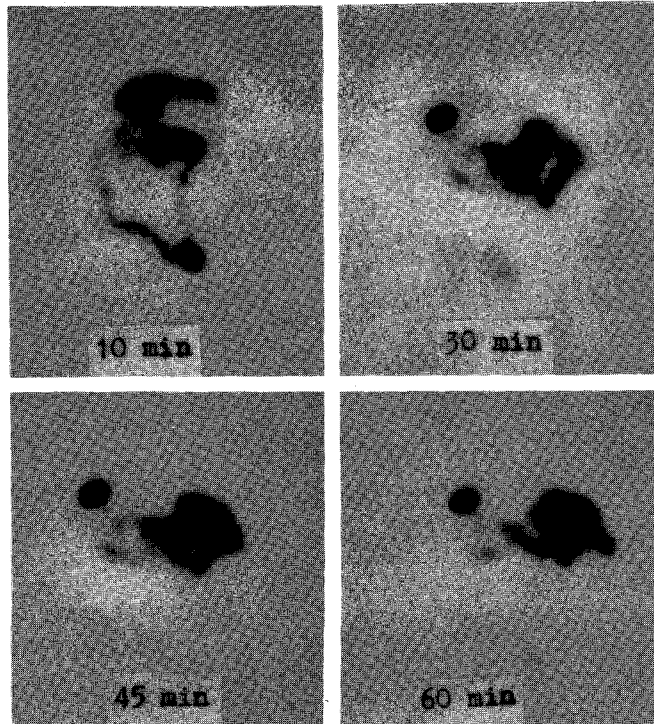


Fig. 1. Anterior images of rabbit at various intervals after intravenous injection of ^{99m}Tc -IOTIDA.

4) 동물실험

(가) 체내분포

^{99m}Tc -IOTIDA를 생쥐꼬리에 정맥주사한 다음 대표적인 장기에 집적되는 분포도를 조사한 결과 Table 5에서 보는바와 같이 주사 5분후에 간(10.07%), 폐(0.56%), 비장(0.14%), 심장(0.10%), 위(0.31%), 신장(0.45%), 소장 및 대장(76.89%), 몸 11.48%등으로 각각 분포되었다. 따라서 ^{99m}Tc -IOTIDA는 빠르게 간과 담도계를 통하여 장으로 배출됨을 알 수 있었고 특히 신장을 거쳐 요도로 통한 배출량은 거의 무시될 정도였다. 제 3세대 간·담도계 방사성의약품으로 불리어지고 있는¹⁰⁾ Mebrofenin(^{99m}Tc -TBIDA)결과와 비교해 보아도 ^{99m}Tc -IOTIDA는 더 효과적인 것이 될 수 있으리라 기대된다 [^{99m}Tc TBIDA의 경우³⁾ 주사 5분후 분포도; 간(42.6%), 장(27.7%), 신장(1.4%)].

(나) 감마신티그래피

^{99m}Tc -IOTIDA를 토끼의 귀에 정맥주사한 후 감마

카메라를 사용하여 10, 15, 30, 45, 60분 간격으로 전신 촬영을 하였다. Fig. 1에서 보는 바와 같이 주사 10분 후 상당한 양이 이미 간담도계를 거쳐 소장 및 대장에 집적되었고 30분후에는 담랑에 일부, 대장에 대부분이 집적되었다. 이는 쥐의 체내분포도(Table 5)의 경우 30분에 92.54%가 소·대장에 집적된 결과와도 흡사하였다. 방광에 집적된 양은 거의 무시될 정도여서 요도를 통한 배출은 거의 없음을 알 수 있다. 이는 이미 본 연구실에서 개발한 ^{99m}Tc -DISIDA의 경우³⁷⁾와 비교해 보아도 더 이상적인 것이라 할 수 있다.

결 과

간·담도계질환 진단용으로 사용될 가능성이 높은 새로운 방사성의약품 ^{99m}Tc -IOTIDA의 개발이 성공적이었으며 그 주요 연구결과는 다음과 같다.

1) 2, 4, 6-트리메틸아닐린을 출발물질로 하고 클로

로아세틸화반응, 요오드화반응, 이미노2초산과의 축합반응등을 거쳐 최종적으로 3-요오도-2, 4, 6-트리메틸페닐카르바모일메틸 이미노2초산(IOTIDA)을 42%의 전수율로 합성하였다.

2) IOTIDA의 ^{99m}Tc 표지최적조건은 40 mg의 IDA 화합물(리간드)과 0.4 mg의 이염화주석 혼합물을 pH 5.8~6.0으로 조정 한 것이었으며 이 경우 방사화학적 수율 및 순도는 99.5% 이상이었다.

3) IOTIDA의 ^{99m}Tc 표지화합물은 제조후 6시간 까지도 99% 이상의 방사화학적 순도를 유지하는 것으로 보아 매우 안정하였다. 또한 키트바이알을 4°C에서 보관하면 6개월까지도 99%이상의 수율로 표지할 수 있었으므로 키트 형태로 만든 경우에도 안정함을 알 수 있었다.

4) 동물실험결과 ^{99m}Tc -IOTIDA는 대부분 간·담도를 통하여 빠르게 장으로 배출되는 반면에 신장을 거쳐 요도를 통한 배출량은 거의 무시될 정도여서 잠재된 이상적 간·담도계 진단용 방사성의약품임을 확인하였다.

REFERENCES

- 1) Nunn AD, Loberg MD, Conley RA: *A structure-distribution relationship approach leading to the development of Tc-99m mebrofenin: An improved cholescintigraphic agent.* *J Nucl Med* 24:423, 1983
- 2) Van Aswegen A, Van Wyk AJ, Roodt JP, Lotter MG, Otto AC, Minnaar PC: *Radionuclide cholescintigraphic imaging: An evaluation of several ^{99m}Tc -labelled hepatobiliary radiopharmaceuticals.* *Nucl Med Biol* 13:509, 1986
- 3) Camuzzini GF, Angeli BD, et al: *In vitro properties and clinical use of ^{99m}Tc -3-bromo-2,4,6-trimethyl-IDA in sequential hepatobiliary scintigraphy.* *J Nucl Med Allied Sci* 28:167, 1984
- 4) Schwarzrock R, Kotzerke J, et al: *^{99m}Tc -Diethyl-iodo-HIDA (JODIDA): A new hepatobiliary agent in clinical comparison with ^{99m}Tc -diisopropyl-HIDA (DISIDA) in jaundiced patients.* *Eur J Nucl Med* 12:346, 1986
- 5) Nitta AEA, Pozzi O, Arciprete LP, Gros EG: *An improved procedure for the synthesis of 3-Iodo-2,4,6-trimethylphenyl carbamoylmethyl iminodiacetic acid: An efficient complex agent for ^{99m}Tc .* *J Labelled Compounds and Radiopharmaceuticals* 25: 1197, 1988
- 6) Callery PS, Faith WC, et al: *Tissue distribution of technetium-99m and carbon-14 labelled N-(2,6-Dimethylphenyl-carbamoylmethyl) iminodiacetic acid.* *J Med Chem* 19:962, 1976
- 7) Chiotellis E, Varvarigou: *^{99m}Tc -labelled N-substituted carbamoyl iminodiacetates: Relationship between structure and biodistribution.* *Int J Nucl Med Biol* 7:1, 1980
- 8) Eckelman WC, Levenson SM: *Radiopharmaceuticals labelled with technetium.* *Int J Appl Rad and Isot* 28:67, 1977
- 9) Kim JR, Park KB, Awh OD: *Annual Research Report (KAERI/RR-405/83), 1983*
- 10) Hilson AJW, Evans G, Hobbs KE: *Hepatobiliary scintigraphy with third generation hidas in a specialized surgical unit.* *Nucl Med Comm* 10:228, 1989