

부신수질 영상용 ^{131}I 표지 메타요오도벤질구아니딘 (^{131}I -MIBG)의 제조에 관한 연구

한국원자력연구소 원자로동위원소실

박 경 배·오 옥 두·김 재 록

= Abstract =

Studies on Preparation of ^{131}I Labelled m-Iodobenzylguanidine (^{131}I MIBG) for Adrenomedullary Imaging

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

To develop ^{131}I -labelled m-iodobenzylguanidine (^{131}I -MIBG), various experiments such as synthesis of MIBG, establishment of labelling conditions, determination of radiochemical purity, and examination of stability were carried out.

1) m-Iodobenzylguanidine (MIBG) sulfate was synthesized with a total yield of 62.4% by the condensation of m-iodobenzylamine hydrochloride with cyanamide via MIBG bicarbonate. Its physical properties, IR, ^1H -NMR, and elemental analysis data were nearly identical to those of literature.

2) Freeze-dried or vacuum-dried kit vials were prepared from the mixture so as to contain MIBG (2 mg), ascorbic acid (10 mg), copper (II) sulfate (0.14 mg), and tin (II) sulfate (0.5 mg) per vial. Copper (I) catalyzed radiiodination of MIBG was carried out using kit vials and 0.01 M H_2SO_4 as solvent at 100°C for 30 min under nitrogen atmosphere (optimal conditions). Labelling yield was 98% and radiochemical purity was 99.5%, respectively.

3) Solid-phase radiiodination of MIBG was carried out at 155°C for 30 min using the prepared vials to contain MIBG (2 mg) and ammonium sulfate (10 mg). Duplicate reactions under the same conditions showed labelling yield of 95% and radiochemical purity of 99.5%.

4) ^{131}I -MIBG prepared either by catalytic or by solid-phase exchange method showed radiochemical purity of 99% even after 3 days storing at room temperature.

서 론

부신은 피질과 수질의 두 부위로 구성되어 있다. 사 람의 부신피질과 그 종양의 영상은 주로 방사성요오 드(^{131}I , ^{123}I)로 표지된 콜레스테롤을 사용하여 얻 을 수 있다¹⁻⁴⁾. 그중에서도 ^{131}I -6 β -iodomethyl-19 -norcholesterol (Np-59)이 가장 널리 사용되고 있 다⁵⁾. 그러나 부신수질과 pheochromocytoma, neur- oblastoma와 같은 종양진단을 위한 방사성의약품은 1970년대 후반까지도 별로 효과적이지

못하였다. 1980년 Wieland등⁶⁾은 adrenergic neutron blocking agent인 m-iodobenzylguanidine (MIBG)을 ^{131}I 로 표지한 ^{131}I MIBG를 최초로 합성하여 개를 대상으로 한 동물실험 결과 부신수질에 상당한 친화 성이 있음을 확인하였다.

그후 ^{131}I -MIBG 또는 ^{123}I -MIBG에 관한 연구가 계속 수행되면서 오늘날에는 진단 및 치료제로서 임 상에 널리 이용되고 있다. 그 대표적인 예로서 pheo- chromocytoma⁷⁻¹¹⁾, neuroblastoma¹²⁻¹⁸⁾, carci- noid^{19,20)}, nonfunctioning paraganglioma^{21,22)}, myo- cardial imaging등^{23,24)}에 관한 것이다.

방사성요오드포지 MIBG의 이러한 중요성에도 불구하고 국내에서는 이를 이용한 연구가 활발하지 못하다. ^{131}I -MIBG의 제조자체가 쉽지 않을 뿐만 아니라 방사선분해에 의하여 시간이 경과함에 따라 ^{131}I 음이온이 점점 유리되어 나오는 등 안정성이 높지 않은 편이어서 제조 후 적어도 2일이내에는 사용하여야 한다. 외국에서 수입하여 사용할 경우에는 저온(-70°C)상태로 수송되어 오기 때문에 상대적으로 고가로 구입해야 한다.

이러한 문제점들을 해결하기 위해서는 본 연구소에서 생산하고 있는 Na^{131}I 를 사용하여 적시에 제조·공급해야 한다. 이에 저자들은 ^{131}I -MIBG의 자체개발을 위한 MIBG의 합성, 표지반응 최적조건확립, 그 안정성 검사등의 실험을 수행하였다.

재료 및 방법

1. 재 료

3-Iodobenzylamine hydrochloride: 97%, Aldrich
Cyanamide: 99%, Aldrich

Copper (II) sulfate pentahydrate: 98%, Aldrich

Tin (II) sulfate: 95%, Aldrich

L-Ascorbic acid: Sigma

ITLC (instant thin layer chromatography)판: silicic acid 또는 silicic acid (1×20 cm), Gelman Instrument

Sodium iodide (Na^{131}I): KAERI

2. 방 법

1) 메타요오도 벤질구아니딘(m-Iodobenzylguanine, MIBG)의 제조

(1) 메타요오도 벤질구아니딘설페이트(MIBG sulfate)의 합성

Wieland 등⁶⁾의 방법에 의하여 합성하였다. 메타요오도벤질아민 염산염 539 mg (2 mmol) 과 시안아미드 127 mg (3 mmol)의 혼합물을 10 ml 바이알속에 넣은 다음 자석교반기로 저어주면서 dry-block heater를 사용하여 100°C에서 4시간 가열하였다. 반응종결 후 실온으로 식히면 고체가 생성되었다. 여기에 증류수 1 ml를 가해 녹인 다음 탄산수소칼륨 200 mg (2 mmol)을 증류수 1 ml에 녹인 수용액을 저어주면서 방울방울

가하면 MIBG bicarbonate가 침전으로 석출되었다. 여과후 냉수로 씻은 다음 진공건조하여 녹는점이 123~125°C인 생성물 53.9 mg (1.6 mmol)을 80% 수율로 얻었다. 이 생성물 전량을 5 ml 증류수에 현탁시킨 다음 2N 황산수용액 0.8 ml (1.6 meq)을 천천히 가한 후 가열하여 녹였다. 이 용액을 냉각시키면 MIBG sulfate가 석출되었으므로 여과후 냉수로 세척한 다음 건조 및 재결정 (EtOH:AcOEt=4:1) 하였다. (mp 166~167°C인 생성물 403 mg (1.25 mmol)을 78%의 수율로 얻음.)

(2) MIBG Sulfate의 $^1\text{H-NMR}$, IR, 원소 분석

IR (nujol) 3320 cm^{-1} (NH), 3160 cm^{-1} (NH), 1670 및 1630 cm^{-1} (C=N),

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD), 4.16 (s, 2H, CH_2), 6.9~7.7 (4H, aromatic)

2) 메타 방사성요오도(^{131}I) 벤질구아니딘 (^{131}I -MIBG)의 제조

(1) 표지 방법 I²⁵⁾

MIBG sulfate 50 mg, 아스코브산 250 mg, 황산구리 5수화물 3.5 mg, 황산주석 135 mg을 아르곤가스로 충전한 증류수 25 ml에 녹인 다음 10 ml 바이알에 1 ml씩 소분하여 냉동 건조하였다(키티바이알당, MIBG sulfate 2 mg, ascorbic acid 10 mg, $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ 0.14 mg, SnSO_4 0.5 mg). 건조후 아르곤가스 분위기에서 밀봉한 다음 4°C로 보관하였다가 사용하였다. 이 키티바이알에 아르곤가스로 충전한 알칼리성 Na^{131}I 수용액 (pH 7~8) 0.5~1.0 ml (0.5~1 mCi)를 주사기를 사용하여 가한 다음 100°C에서 30분간 가열하였다.

(2) 표지 방법 II²⁶⁾

(가) 건조키티제조

아르곤가스로 충전한 atmos box에서 황산구리 5수화물 30 mg, 아스코브산 2 g, 황산주석 100 mg을 막자사발과 막자를 사용하여 미세한 가루로 만들어 잘 혼합하였다. 이 가루혼합물 300 mg과 MIBG 60 mg을 동일한 방법으로 잘 혼합한 다음 10 ml 바이알에 12 mg씩 소분하였다(키티 바이알당 MIBG 2 mg, ascorbic acid 9.4 mg, $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$, 0.14 mg, SnSO_4 , 0.47 mg 각각 함유). 이 키티바이알을 진공 건조한 후 아르곤 가스 분위기에서 밀봉한 다음 4°C로 보관하였다가 사용하였다.

(나) 0.01 M 황산 수용액의 제조

아르곤가스로 충전한 증류수를 사용하여 제조하였다.

(다) Na¹³¹I 수용액의 제조

방사능농도가 ml당 20~25 mCi인 ¹³¹I 수용액을 아르곤가스로 충전한 다음 그대로 또는 희석하여 사용하였다.

(라) MIBG의 ¹³¹I 표지 반응

킷트바이알에 0.01 M 황산수용액 0.9 ml를 가해 녹인 다음 Na¹³¹I 수용액 0.1 ml(0.5~1 mCi)를 가하고 잘 섞은 후에 dry-block heater를 사용하여 100°C에서 30분간 가열하였다. 반응이 종결된 후 반응액을 멤브레인 (0.22 μm) 여과하여 멸균하였다.

(3) 표지 방법 III²⁷⁾

MIBG 2 mg, 황산암모늄 10 mg을 10 ml 바이알에 넣고 1 ml 증류수로 녹인 후 Na¹³¹I 수용액 0.1 ml(0.5~1 mCi)를 가한 다음 밀봉하였다. 이 키트바이알에 소아용 정맥주사 셸트 (양쪽에 19G 바늘을 부착할 수 있도록 개조한 것)의 한쪽 주사바늘을 꽂고 나머지 한쪽은 또다른 10 ml 바이알에 꽂았다. 이 빈 바이알에 다른 주사바늘을 꽂아 가스가 방출될 수 있도록 하고 반응혼합물이 함유된 키트바이알은 dry-block heater에 넣어 155°C에서 혼합물이 완전히 건조될 수 있도록 가열하였다(약 10~15분 소요). 건조된 상태에서 30분간 유지한 다음 실온으로 식힌 후 증류수 1 ml를 다시 가하여 30분간 재차 가열하였다.

3) 표지수율 및 방사화학적 순도 검정

실리카겔이 피복된 2×20 cm의 유리박층크로마토(TLC)판 또는 silicic acid겔이 피복된 1×20 cm의 즉석박층크로마토(ITLC)판에 ¹³¹I-MIBG 시료를 점적하고 말린 다음 ethanol:ethylacetate:NH₄OH(20:20:1 v/v)의 혼합전개용매를 사용 상승전개하였다⁴¹⁾. 전개 후 1 cm간격으로 절단하고 각 단편의 방사능을 감마계측기로 측정하였다. 방사화학적순도는 크로마토그램상에 나타난 주피크(¹³¹I-MIBG)의 방사능을 총 방사능으로 나누어 백분율로 표시하였다. [ITLC의 경우 Rf 값: ¹³¹I-MIBG(0.0~0.2), ¹³¹I⁻(0.9~1.0), TLC의 경우, ¹³¹I-MIBG(0.0~0.2), ¹³¹I⁻(0.6)].

결과 및 고찰

1. MIBG의 합성

Wieland등⁶⁾의 합성법에 의하여 메타요오도벤질아민 염산염과 시안아미드로부터 벤질구아니딘의 염산염, 중탄산염을 거쳐 최종적으로 그 황산염(MIBG)을 62.4%의 전수율로 얻었다. IR 분석데이터 [NH기에 해당하는 두 개의 피크(3320, 3160 cm⁻¹), C=N기에 해당하는 두개의 피크(1670, 1630 cm⁻¹)] 및 ¹H-NMR 분석데이터[4.16(s, 2H, CH₂, 6.9~7.7(4H, aromatic)]는 문헌치와 거의 일치하였다.

2. MIBG의 ¹³¹I 표지반응

방향족화합물에 전자공여체(OH, NH₂ 등)가 함유되어 있을 경우에는 친전자적 방사성요오드화반응에 의하여 쉽게 방사성요오드를 표지할 수 있다. 즉, 산화적 방사성요오드화 반응(oxidative radioiodination)으로서 산화제를 사용하여 *I⁻을 친전자적 *I⁺으로 변화시켜 교환반응시키는 방법이다. 그러나 전자공여체가 함유되어 있지 않은 경우에는 위 방법으로 방사성요오드화합물을 합성하기가 어렵다. 그 대표적인 방법은 치환 방사성요오드화 반응(substitution radioiodination)으로서 주로 비방사성 브롬이나 요오드가 치환된 방향족화합물의 할로젠원소를 방사성요오드로 교환시키는 방법이다^{28,29)}. 이것은 친핵 치환반응으로서 방사성요오드음이온은 그 자체와 반응시키는 것인데 주로 방향족요오드 화합물에 많이 적용된다. 실제, 물이나 아세톤과 같은 용매를 사용하여 방사성요오드(Na*I)와 교환시키는 법(exchange in solvent), 용융상태에서의 교환(exchange in melt), 고상교환(solid-phase exchange)²⁸⁾ 촉매에 의한 교환(catalyzed exchange)^{25,26,27)}법 등이 알려져 있다. 이외에 최근에는 새로운 친전자적교환법³⁰⁾이 보고되었는데 그것은 사염화금산(HAuCl₄)을 사용하여 방사성요오드양이온을 발생시켜 반응시키는 것으로 MIBG의 경우 130°C에서 20분간 반응시켜 85%의 표지수율을 얻었다고 한다. 촉매로서는 주로 [Cu(I)]양이온이 사용되는데 황산구리^{25,26)}나 질산구리³¹⁾의 Cu(II)를 아스코브산으로 환원시켜 만든다. 용매로서는 물²⁵⁾, 초산수용액³¹⁾, 황산수용액등²⁶⁾이

알려져 있으나 이중에서도 황산수용액(0.01M)이 가장 효과적인 것으로 보고되었다. 특히 중요한 것은 Cu(I)는 재산화되어 Cu(II)로 변하기 쉽기 때문에 산소가 미량존재하여도 반응을 방해하여 표지수율이나 방사화학적 순도가 감소된다. 따라서 모든 용매를 불활성기체(아르곤 또는 질소)로 충전시켜 사용해야 하며 불활성기체 분위기하에서 반응시켜야 한다. 이러한 점들을 고려하여 본 실험에서는 atmos box를 사용하여 모든 조작을 아르곤가스 분위기에서 실시하였으며 황산구리, 황산주석, 아스코브산이 공통으로 함유된 건조된 MIBG 키트 바이알을 만들어 표지반응시켰다.

1) 방법(I)²⁵⁾

바이알당 MIBG 2 mg, 아스코브산 10 mg, 황산구리 0.14 mg, 황산주석 0.5 mg이 각각 함유된 냉동 건조된 담황색의 키트바이알 내용물에 증류수 0.5 ml와 Na¹³¹I 0.1 ml(0.5~1 mCi)를 차례로 가한다음 100°C에서 30분간 반응시켰더니 불용성고체가 미량 생성되면서 현탁액으로 변하였다. 멤브레인여과(0.2μ)한 다음 ITLC법으로 방사화학적순도를 검정한 결과 99% 이상이었으며 ¹³¹I-MIBG는 크로마토그램상 Rf값이 0~0.2이었고 미반응의 ¹³¹I-(Rf=0.9~1.0)로부터 잘 분리되었다. 방사능은 여과 멤브레인에 약 3%, 바이알기벽에 약 2% 그대로 남아있었다. 따라서 표지 수율은 약 95%였다.

반응용매를 물대신 0.01M 황산수용액을 사용한 결과 표지수율은 98% 이상이었으며 반응도중 불용성 침전물이 적게 생성되었다. 최근의 연구결과³⁹⁾에 의하면 Sn(II)은 물과 반응하여 Sn(OH)⁺ Sn₂(OH)²⁺등과 같은 알칼리성 이온 침전물이 생성되는데 pH 1~2에서는 이들 생성이 억제된다고 한다. 따라서 0.01M 황산수용액은 물보다 더 좋은 용매라고 할 수 있다. 담황색을 띠게되는 이유는 아스코브산이 산소와 반응하여 일어나는 현상으로 이를 막기 위해서는 철저히 불활성기체 분위기하에서 조작해야 한다. 또한 아스코브산의 환원반응에 의하여 생성된 Cu(I)는 Cu(II)보다 불안정하여 산소에 의하여 재산화되기 쉽기 때문에 더욱 주의를 요한다.

2) 방법(II)²⁶⁾

표지용 MIBG 키트의 성분 및 그 구성비는 방법(I)과 동일하지만 그 건조방법에 차이가 있다. 키트

Table 1. Radioiodination of m-Iodobenzylguanidine (MIBG) Using Freeze-dried Kit^a

Solvent	Percent			
	Binding Loss		Radiochemical purity ^b	Labelling yield ^c
	Filter	Vial		
H ₂ O	3	2	99.1	94.5
H ₂ SO ₄ (0.01M)	1.0	0.7	99.4	98.0

a. Two mg of MIBG was reacted at 100°C for 30 min

b. Determined by ITLC-SA

c. Radiochemical purity x (100%-binding loss)

Table 2. Radioiodination of m-Iodobenzylguanidine (MIBG) Using Dry Kit^a

Reaction time (min)	Percent			
	Binding Loss		Radiochemical purity ^b	Labelling yield ^c
	Filter	Vial		
10	0.7	0.6	98.0	96.7
20	0.8	0.6	99.3	97.9
30	0.8	0.5	99.5	98.2
45	0.9	0.5	99.1	97.7

a. Two mg of MIBG was reacted at 100°C using 0.01M H₂SO₄ as a solvent

b. c. See Table 1

성분을 수용액상태로 만들지 않고 고체상태로 혼합하기 때문에 Cu는 불안정한 Cu(I)가 아닌 안정한 Cu(II) 형태로 존재하다가 표지반응을 위하여 0.01M 황산수용액을 가해 녹이는 순간 Cu(I)로 변하여 촉매작용을 하게된다. 따라서 방법(I)의 단점을 보완한것이라 할 수 있고 실제 키트바이알 제조후에도 키트 성분의 변색현상이 관측되지 않았다. 그러나 각 성분화합물들이 고체상태로 골고루 잘 분포될 수 있도록 막자로 갈아서 혼합시키는 일은 기술적으로 용이하지 않다.

건조 키트바이알을 사용하여 표지반응 시켰더니 Table 2에서 보는 바와 같이 반응 10분후에 방사화학적 순도는 98%, 표지수율은 96.7, 30분후에는 99.5%와 98.2%로 각각 나타나 문헌의 결과와 거의 일치하였다²⁶⁾. 별도의 분리정제과정을 거치지 않고도 고순도(99%이상)의 ¹³¹I-MIBG를 만들 수 있기 때문에 폐기물 발생량이 적을 뿐만 아니라 바로 주사용

Table 3. Radioiodination of m-Iodobenzylguanidine (MIBG) by Solid-phase Exchange^a

Amount of ammonium sulfate (mg)	Percent		
	¹³¹ I Loss	First reaction	
		Radiochemical purity ^b	Labelling yield ^c
5	4.7 (4.8) ^d	96.5 (99.3)	91.9 (94.5)
10	4.8 (4.9)	97.0 (99.5)	92.3 (94.6)
20	5.0 (5.2)	98.2 (99.4)	93.3 (94.2)
30	6.2 (6.5)	96.8 (99.2)	90.8 (92.7)

- a. Two mg of MIBG was reacted in the presence of ammonium sulfate at 155°C for 30 min. The total reaction volume was varied from 1.0 to 1.5 ml
 b.c. See Table 1
 d. Values in parenthesis are obtained after second reaction

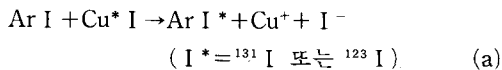
Table 4. Stability of ¹³¹I-MIBG at Room Temperature

Time (day) ^a	Radiochemical Purity ^b (%)
0	99.5
1	99.3
2	99.0
3	98.1
5	96.5
10	94.4
15	92.0

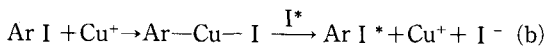
- a. Elapsed time after labelling (2.5 mCi/mg MIBG, 1.6 mCi/ml)
 b. Determined by ITLC-SA

으로 사용할 수 있는 이점이 있다. 반응메카니즘에 대해서는 2가지 형태로 나누어 생각할 수 있다³²⁾.

반응식(a)에 나타난 바와같이 Cu I*가 생성되어 직접 치환반응하는 것과



반응식 (b)와 같이 aryl-copper-complex를 거쳐 반응이 진행되는 것으로 알려져 있다. 여러가지 실험결과를 종합하여 볼때 반응식 (b)에 의하여 표지반응이 일어난다는 것이 합리적이라고 본다.



3) 방법(III)²⁷⁾

Mangner 등²⁸⁾은 황산암모늄 [(NH₄)₂SO₄] 존재하

에서 MIBG를 친핵성 치환반응에 의하여 방사성요오드화 시킬때 건조상태(고상)에서는 반응이 거의 정량적으로 일어난다는 사실을 보고한 바 있다. 그러나 가열하여 용매를 증발시키고 건조상태로 만드는 동안에 방사성요오드의 소실량이 커 결과적으로 표지수율이 감소되는 단점이 있었다. 이와같은 단점을 보완하기 위하여 Mock²⁷⁾ 등은 용매를 증발시켜 건조하는 과정에서 공기나 질소를 흘려주지 않고 단순증발시키는 방법을 택하였다. 또한 방사화학적순도를 높이기 위하여 2회 반응시켰다. 즉, 일차 반응이 끝난 다음 다시 증류수를 가해 녹인 후 가열 건조하였다(155°C, 30분간). Mock 등의 방법에 따라서 MIBG 2mg과 Na¹³¹I (0.5~2 mCi)를 사용하여 황산암모늄 존재하에서 155°C에서 30분간씩 두번 반응시켜 얻은 결과는 Table 3에 요약되어 있다. 사용된 황산암모늄의 양(5~30 mg)이 증가될수록 증발과정에서 소실되는 ¹³¹I의 양도 점차 증가되는 현상을 보여 주었다. 1회 반응결과 10mg때 4.8%, 30mg때 6.2%로 각각 나타났으며 두번 반응 후의 방사화학적 순도는 90.5와 99.2%로 1차 반응때보다 향상되었다. 결과적으로 황산암모늄 10mg 존재하에서 두번 반응 시키면 방사화학적 순도가 99.5%인 ¹³¹I-MIBG를 94.6%의 표지수율로 얻을 수 있었다. 이 결과를 방법(II)의 결과와 비교할때 표지수율은 낮은편이지만 방사화학적 순도는 거의 대등하였다. 그러나 이 방법은 기술적인 면에서 큰 어려운 점이 없기 때문에 고순도의 ¹³¹I-MIBG를 별도의 정제과정없이도 쉽게 만들수 있는 장점이 있다. 단, Cl⁻는 표지반응에 큰 방해요인이 되기 때문에 주의를 요한다. 제안된 반응메카니즘에 의하면 먼저 황산암모늄이 열분해에 의하여 황산수소암모늄과 암모니아로 변한다²⁷⁾.



따라서 반응물의 pH는 점점 산성(pH 3)으로 변하고 발생된 암모니아는 반응기 외부로 방출되는 방사성요오드와 반응하여 요오드화암모늄 형태로 물과함께 트랩에 응축된다. 그리고 고체상태의 황산수소암모늄은 MIBG와 Na¹³¹I 혼합물이 고체상태에서 쉽게 반응할 수 있도록 촉매작용을 한다.

3. ¹³¹I-MIBG의 안정성

Cu(I)촉매를 사용한 방법(II)에 의하여 제조한

¹³¹I-MIBG(2.5 mCi/mg MIBG)를 주사용으로 사용할 수 있도록 인산염 완충용액을 가해 pH를 6~6.5로 조정한 다음(1.6 mCi/ml) 실온에서 시간경과에 따른 방사화학적 순도를 조사하였다(Table 4). 제조후 3일(99%), 5일(98.1%), 10일(94.4%), 15일(92%)로 점차적으로 조금씩 감소하는 경향을 보여주었다. 이와같은 결과는 제조후 3일까지 99%의 순도를 유지하기 때문에 수송기간이 3일정도 걸리는 곳에서 사용할 때에도 별다른 문제없이 임상에 사용할 수 있음을 암시해 준다. 주요 방사화학적 불순물은 방사선분해에 의하여 생성되는 ¹³¹I-이다. 이 방사선분해는 물론 비방사능이 높을수록 많이 일어나기 때문에 치료용으로 제조할 경우에는(고 비방사능) 라디칼흡수제인 벤질알콜이나 p-hydroxy benzoic acid등을 첨가하면 안정화 효과를 기할 수 있을 것이다²⁸⁾.

결 론

부신수질 영상용 ¹³¹I-MIBG를 자체개발하기 위하여 MIBG의 합성, ¹³¹I 표지조건 확립, 표지수율 및 방사화학적 순도검정, 안정성검토등의 실험을 수행하여 다음과 같은 결과를 얻었다.

1) 메타요오도벤질아민의 염산염과 시안아미드를 축합반응시킨 다음 메타요오도벤질구아니딘(MIBG)의 중탄산염을 거쳐 황산염을 62.4%의 수율로 합성하였으며 그 물리적 특성, IR, ¹H-NMR, 원소분석등의 결과는 문헌치와 일치하였다.

2) 바이알당 MIBG 2 mg, 아스코브산 10 mg, 황산구리 0.14 mg, 황산주석 0.5 mg이 함유된 냉동조건 또는 진공건조된 키트 바이알과 0.01M 황산용매를 사용, 질소분위기에서 Na¹³¹I와 100°C로 30분간 반응시키는 것이 구리축매에 의한 MIBG이 방사성요오드화반응 최적조건이었으며 이때의 표지수율은 98%, 방사화학적 순도는 99.5%로 각각 나타났다.

3) MIBG 2 mg과 황산암모늄 10 mg의 혼합물을 Na¹³¹I와 155°C로 30분간 방사성요오드화반응 시킬 경우 같은 조건에서 두번 반응시키는 것이 고상 동위 원소 교환법에 의한 ¹³¹I-MIBG제조 최적조건이었으며 이때 표지수율은 95%, 방사화학적 순도는 99.5%로 각각 나타났다.

4) 축매법 또는 고상교환법에 의하여 제조한 ¹³¹I

-MIBG는 모두 제조후 실온에서 3일까지는 99%의 방사화학적 순도를 나타내었다.

REFERENCES

- 1) Lieverman LM, Beierwaltes WH, et al: *Diagnosis of adrenal disease by visualization of human adrenal glands with 19-iodocholesterol*. *N Engl J Med* 285: 1387, 1971
- 2) Beier Waltes WH, Wieland DM, et al: *Adrenal imaging agents: Rationale, synthesis, formation, and metabolism*. *Semin Nucl Med* 7:5, 1978
- 3) Basmadjian GP, Metzler KR, et al: *Synthesis of a new adrenal cortex imaging agent 6-β¹³¹I-iodomethyl-19-norcholest-5(10)-en-3 β-ol (NP-59)*. *J Label Compounds Radiopharm* 11:427, 1975
- 4) Sarker SD, Cohen EL, et al: *A new and superior adrenal imaging agent ¹³¹I-6-β-iodomethyl-19-norcholesterol (NP-59) evaluation in human*. *J Clin Endocrinol Metab* 45:353, 1977
- 5) Gross MD, Shapiro B: *Scintigraphic studies in adrenal hypertension*. *Semin Nucl Med* 19:122, 1989
- 6) Wieland DM, Wu JL, et al: *Radiolabelled adrenergic neuron-blocking agents: Adrenomedullary imaging with ¹³¹I-iodobenzylguanidine*. *J Nucl Med* 21:349, 1980
- 7) Sisson JC, Shapiro B, et al: *Radiopharmaceutical treatment of malignant pheochromocytoma*. *J Nucl Med* 25:197, 1984
- 8) Lynn MD, Shapiro B, et al: *Portrayal of pheochromocytoma and normal human adrenal medulla by m-(¹²³I) iodobenzylguanidine*. *J Nucl Med* 25: 436, 1984
- 9) Bomanji J, Flatman WD, et al: *Quantitation of Iodine-123 MIBG uptake by normal adrenal medulla in hypertensive patients*. *J Nucl Med* 28:319, 1987
- 10) El-Desouki M, Al-Nuaim A, et al: *Pheochromocytoma in the organ of Zukerkandl: ¹³¹I MIBG scintigraphic localization*. *Clin Nucl Med* 14: 446, 1989
- 11) Warren MT, Shepstone BJ, Soper N: *Iodine-131 meta-iodobenzylguanidine (¹³¹I-MIBG) for the localization of suspected phaeochromocytoma*. *Nucl Med Comm* 10:467, 1989
- 12) Kimming B, Brandeis WE, et al: *Scintigraphy of a*

- neuroblastoma with ¹³¹I meta-iodobenzylguanidine. *J Nucl Med* 25:773, 1984
- 13) Treuner J, Feine U, et al: Scintigraphic imaging of neuroblastoma with I-131-MIBG. *Lancet* 1:333, 1984
 - 14) Geatti O, Shapiro B, et al: ¹³¹I-meta-iodobenzylguanidine (¹³¹I-MIBG) scintigraphy for the localization of neuroblastoma, preliminary experience in 10 cases. *J Nucl Med* 26:736, 1985
 - 15) Hoefnagel CA, Voute PA, et al: Radionuclide diagnosis and therapy of neural crest tumors using iodine-131 metaiodobenzylguanidine. *J Nucl Med* 28:308, 1987
 - 16) Shulkin BL, Shen SW: Iodine-131 MIBG scintigraphy of the extremities in metastatic pheochromocytoma and neuroblastoma. *Ibid* 28:315, 1987
 - 17) Lashford LS, Moyes J, et al: The biodistribution and pharmacokinetics of meta-iodobenzylguanidine in childhood neuroblastoma. *Eur J Nucl Med* 13:574, 1988
 - 18) Sisson JC, Huchinson RJ, et al: Toxicity from treatment of neuroblastoma with ¹³¹I-meta-iodobenzylguanidine. *ibid* 14:337, 1988
 - 19) Fisher M, Kamanalaroo D, et al: Scintigraphic imaging of carcinoid tumors with ¹³¹I-MIBG. *Lancet* 2: 165, 1984
 - 20) Hoefnagel CA, den Hartog Jager FCA, et al: The role of I-131-MIBG in the diagnosis and therapy of carcinoids. *Eur J Nucl Med* 13:187, 1987
 - 21) Smith AJ, Van Ebsen LH, et al: ¹³¹I MIBG uptake in a non-secreting paragangliomas. *J Nucl Med* 25:984, 1984
 - 22) Bonanji J, Levison DA, et al: Uptake of iodine-123 MIBG by pheochromocytomas, paragangliomas, and neuroblastoma: A historical comparison. *Ibid* 28: 937, 1987
 - 23) Henderson EB, Kahn JK, et al: Abnormal I-123 meta-iodobenzylguanidine myocardial washout and distribution may reflect myocardial adrenergic derangement in patients with congestive cardiomyopathy. *Circulation* 78:1192, 1988
 - 24) Schofer J, Spielmann R, et al: Iodine-123 meta-iodobenzylguanidine scintigraphy: A noninvasive method to demonstrate myocardial adrenergic nervous system disintegrity in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 12:1252, 1988
 - 25) Mertens J, Vanryckeghem W, et al: New fast preparation of ¹²³I labelled radiopharmaceuticals: *Eur J Nucl Med* 12:380, 1987
 - 26) Dougan H, Lyster DM, et al: Kit type labelling of (¹²³I) meta-iodobenzylguanidine. *J Labelled Comp and Radiopharm* 25:531, 1988
 - 27) Mock BH, Weiner RE: Simplified solid-state labeling of (¹²³I)m-iodobenzylguanidine. *Appl Radiat Isot* 39: 939, 1988
 - 28) Mangner TJ, Wu JL, Wieland DM: Solid-phase exchange radioiodination of aryl iodides, facilitation by ammonium sulfate. *J Org Chem* 47:1484, 1982
 - 29) Seever RH, Counsell RE: Radioiodination techniques for small organic molecules. *Chem Rev* 82: 575, 1982
 - 30) Sinn H, Schrenk HH, et al: Electrophilic radioiodine exchange labelling in aqueous solution. *Appl Radiat Isot* 38:921, 1987
 - 31) Verbruggen RF: Fast high-yield labelling and quality control of [¹²³I]- and [¹³¹I] MIBG. *ibid* 38:303, 1987
 - 32) Mertens J JR, Vanryckeghem W, et al: Fast quantitative labelling of N-isopropyl-para-iodo-Amphetamine (IAMP) with ¹²³I in the presence of Cu (I) and ascorbic acid, allowing kit-form preparation. *Radiopharmaceuticals and Labelled Compounds* p303-310, 1984 (IAEA, Vienna, 1985)