

국산 ^{18}F -FDG Auto Synthesizer의 수율 향상과 성능 개선

분당 서울대학교병원 핵의학과¹, (주)삼영유니텍²

박준형¹ · 임기섭² · 이흥진¹ · 정경일² · 이병철¹ · 이인원¹

Improved Radiochemical Yields, Reliability and Improvement of Domestic ^{18}F -FDG Auto Synthesizer

Jun Hyung Park¹, Ki Seop Im², Hong Jin Lee¹, Kyung Il Jeong², Byung Chul Lee¹, In Won Lee¹

¹Cyclotron Research Center, Department of Nuclear Medicine, Seoul National University Bundang Hospital,

²SamYoung Unitech Ltd., Korea

Purpose: 2- ^{18}F Fluoro-2-deoxy-D-glucose (^{18}F FDG) particularly plays as a important role in Positron Emission Tomography (PET) imaging in nuclear medicine. Domestic ^{18}F FDG auto synthesizers are installed in Seoul National University Bundang Hospital (SNUBH) at June 2008, these modules were known that it's synthetic yields were guaranteed in average $45\pm 5\%$ so far. To improve yields and convenience of domestic ^{18}F FDG auto synthesizer, numerous trials in reaction time, base concentration, pressure and temperature were performed to increase ^{18}F FDG yields. **Materials and Methods:** Several synthetic factors (temperature, time and pressure) and shortcoming were corrected based on many evaporation test. Syringe dispensing of tetra-butylammonium bicarbonate (TBAB) was replaced with micro pipette to prepare tetrabutyl ammonium fluoride salt (^{18}F TBAF). Troublesome refill of liquid nitrogen every 2 hours which was used to protect vacuum system was changed to charcoal cartridge, base guard filter. To monitor the volume of delivered ^{18}O OH₂ from cyclotron by surveillance camera, we set up the volumetric vial on the cover of the module. In addition to, the recovery vial was added in ^{18}F FDG production system to recover ^{18}F FDG loss due to the leak of valve ($V_{13,14}$) in ^{18}F FDG purification process. **Results:** When we used micro pipette for adding TBAB (30 μL in 12% H₂O in acetonitrile), this quantitative dispensation has enabled to improve $5.5\pm 1.7\%$ residual fluorine-18 activity in fluorine separation cartridge compared to syringe adding. Besides, the synthetic yields of ^{18}F FDG has increased $58\pm 2.6\%$ (n=19), $58\pm 2.9\%$ (n=14), $60\pm 2.5\%$ (n=17) for 3 months. The life cycle of charcoal cartridge and base vacuum was 3 months prior to filling liquid nitrogen every 2 hours and additional side separator can prevent pump corrosion by organic solvent. After setting of volumetric indicator vial, the operator can easily monitor the total volume of irradiated ^{18}O OH₂ from cyclotron. The recovery vial can be used for the stabilizer when an irregular ^{18}F FDG loss was generated by the leak of valves ($V_{13,14}$). **Conclusions:** We has optimized appropriate synthetic conditions (temperature, time, pressure) in domestic ^{18}F FDG auto synthesizer. In addition to, the remodeling with several accessories improve yields of domestic ^{18}F FDG auto synthesizer with reliable reproducibility. (**Korean J Nucl Med Technol 2009; 13(3):147-151**)

Key Words : Cyclotron, ^{18}F FDG Auto Synthesizer, Positron Emission Tomography

서 론

- Received: August 10, 2009. Accepted: September 8, 2009.
- Corresponding author: **Byung Chul Lee**
Department of Nuclear Medicine, Seoul National University Bundang Hospital, 166 Gumi-ro, Bundang-gu, Seongnam-si, Gyeonggi-do, 463-707, Korea
Tel: +82-31-787-2956, Fax: +82-31-787-4072
Email: leebc@snu.ac.kr

^{18}F -FDG (2- ^{18}F -Fluoro-2-deoxy-D-glucose)는 포도당 대사를 이용하여 전신 종양을 진단하는 핵의학 진단영상에서 가장 많이 사용되어지는 방사성의약품이다.¹⁾ ^{18}F -FDG는 ^{18}F 양전자 방출 핵종이 표지된 포도당 유사체로서 자동 합성장치로 대용량

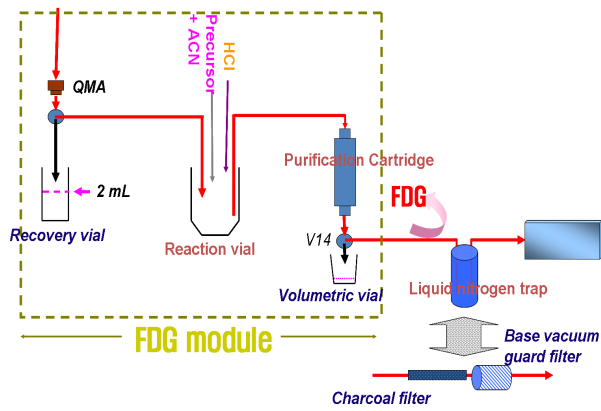


Fig. 1. Flow Chart of Domestic ¹⁸F-FDG Auto Synthesizer.

방사선량으로 표지할 수 있다. 과거, 소수의 병원만이 외산 사이클로트론과 자동합성장치, PET 스캐너를 보유하고 있었지만, 국산 사이클로트론과 ¹⁸F-FDG 자동 합성장치가 한국원자력 의학원에서 개발되었으며 2004년에 그 원천기술을 삼영유니텍(주)에 기술 이전하였다. 본 분당서울대학교병원 Cyclotron Research Center에는 2007년부터 국산 사이클로트론 (KOTRON-13)과 국산 ¹⁸F-FDG 자동 합성장치 (¹⁸F-FDG auto synthesizers)가 설치되어 운행되어지고 있다. 초기 국산 ¹⁸F-FDG 합성장치 설치 시, 보증 합성수율은 40~45%였으나, 여러 합성 factor와 장치를 변경하여 수율의 향상 및 재현성을 높이고, 기타 부가 부품의 교체로 기존의 번거로움을 개선하여 이를 보고하고자 한다(Fig. 1).

대상 및 방법

1. Tetrabutylammonium bicarbonate (TBAB)의 제조

TBAB는 tetrabutylammonium hydroxide에 이산화탄소를 2 시간 이상 bubbling 과정을 통해 제조하며, ¹⁸F-FDG 합성시 분주 오차를 줄이기 위하여 기존 syringe로 사용하던 것을 micro pipette을 사용하여 국산 ¹⁸F-FDG 자동 합성장치에 주입하였다. 기존 방법과 micro pipette을 이용한 분주의 오차 범위를 비교하기 위해서 용출(Elution) 후, 분리 카트리지(Separation Cartridge, ChromaFix, Macherey-Nagel Co.)에 잔재하는 불소-18 방사선량을 측정(CRC-15 dual PET dose calibrator, Capintec Inc, USA) 비교하였다.

2. 합성 온도와 시간

이상적인 합성온도와 시간을 찾기 위하여 여러 가지 합성 조건

들을 변경하여 실험하였다. 불소-18 표지 전 단계에서 사이클로트론에서 넘어온 수분의 적당한 증발 시간을 결정하기 위해서 102°C에서 시간을 90, 100, 105초 일 때 ¹⁸F-FDG 수율을 비교하였고, 불소-18 표지 온도는 80, 83, 85°C를 각각 비교하였다. HCl 가수분해(hydrolysis) 단계 전 증발단계에서 전구체가 타지 않는 적절한 온도를 찾기 위하여 온도 95, 100, 105°C를 각각 비교하였다.

3. 펌프 보호 시스템의 변화

합성 전 펌프의 안정성을 유지하기 위하여 매 2시간마다 충전해야 했던 액체질소의 사용을 간단한 부가 부품인 Charcoal filter (Split vent trap kit, Alltech Associates, Inc.), Base vacuum guard filter (Vacuum guard 150 PTFE membrane, Whatman Inc.), Suction side separator (All Tech Inc.)로 교체하였다.

4. [¹⁸O]OH₂ (¹⁸O-Water)의 이송량 확인과 ¹⁸F-FDG 회수 vial의 장착

합성 프로그램 중 [¹⁸O]OH₂ 회수 단계(recovery step)에서 사이클로트론에서 조사되어진 ¹⁸O-Water의 이송량을 육안으로 확인할 수 있도록 volumetric indicator vial을 설치하였다. 최종 ¹⁸F-FDG 정제 카트리지(Purification cartridge, ChromaBond, Macherey-Nagel Co.) 통과 후, 밸브(V₁₄)에서 불규칙적으로 손실(lose)될 수 있는 ¹⁸F-FDG를 회수할 수 있도록 회수 바이알(recovery vial)을 장착하였다.

5. Quality Control

최종 합성되어진 ¹⁸F-FDG는 radio-TLC (Thin Layer Chromatography, Bio Scan AR-2000, USA)로 순도(radiochemical purity)를 측정하였고, gamma-counter (Perkin Elmer 1480)로 고유의 511 KeV peak를 확인하였다. 사후 검사로 1주일 후, LAL (Limulus Amebocyte Lysate) 검사와 미생물 검사(Micro bacteria culture test)를 시행하여 안전성을 확인하였다.

결 과

¹⁸F-FDG 표지에 가장 중요한 시약인 tetrabutylammonium fluoride salt (TBA ¹⁸F-F)를 만드는 전물질인 TBAB를 합성장치에 주입 시, 수율 향상 및 재현성을 높이기 위하여 기존의 주사기를 이용한 hand-made 방식을 micro pipette을 사용하여 분주

Table 1. Micro pipette과 syringe 분주후 남은 잔존 불소-18 방사선량 비교

Delivery Type	Micro Pipette	Syringe (1mL)
	5.5±1.7%	7.6±2.8%

Fluorine-18 activity in QMA was calculated with dose calibrator.

Table 2. 불소-18 표지전에 수행하는 물과 용매 제거 온도 차이에 따른 ¹⁸F-FDG 수율

90 sec.	100 sec.	105 sec.
55±3.6% (n=11)	58±2.6% (n=10)	53±1.4% (n=8)

¹⁸F-FDG activity were calculated with dose calibrator.

Table 3. 불소-18 표지 단계에서 온도변화에 따른 ¹⁸F-FDG수율

80°C	83°C	85°C
51.6±4.1% (n=6)	60±2.5% (n=33)	53.9±4.5% (n=13)

¹⁸F-FDG activity were calculated with dose calibrator.

Table 4. 표지 후 사용용매를 제거하는 온도차이에 따른 최종 ¹⁸F-FDG 수율

95°C	100°C	105°C
54.3±2.5% (n=8)	57.8±2.6% (n=19)	53.7±3.3% (n=11)

¹⁸F-FDG activity were calculated with dose calibrator.

Table 5. 초기 ¹⁸F-FDG 설치 수율과 최적화된 국산 FDG 자동 합성장치 수율

installed yields	2008. 06	2008. 07	2008. 08
40~45%	58±2.6% (n=19)	58±2.9% (n=14)	60%±2.5% (n=17)

하였다. 그 결과 카트리지의 잔존 방사능량을 서로 비교해 보았을 때, 기존 7.6±2.8%에서 5.5±1.7%로 micro pipette으로 분주 시 보다 정확한 양을 주입하고 최종 ¹⁸F-FDG 합성 재현성을 높일 수 있음을 알 수 있었다(Table 1).

수차례의 ¹⁸F-FDG 합성장치를 이용한 증발 테스트 결과를 바탕으로 다양한 온도 및 반응시간 그리고 반응 용기의 압력을 변화시키면서 ¹⁸F-FDG 합성을 수행하였으며, 이를 통해 이상적인 ¹⁸F-FDG 모듈 실행 프로그램 factor를 정립화 하였다. 불소-18 표지 전 단계에서 타지 않는 증발 시간을 찾기 위하여 102°C에서 시간을 90, 100, 105초로 달리해서 비교해 보았을 때, 51.6±4.1%, 58±2.6%, 53±1.4%로 100초에서 가장 우수한 것을 알 수 있었고(Table 2), 불소-18 표지 온도는 최종 합성 ¹⁸F-FDG 수율이 51.6±4.1%, 60±2.5%, 53.9±4.5%로 83°C에서 가장 적절한 것을 알 수 있었다(Table 3).

¹⁸F-FDG 합성 중 가수분해(hydrolysis) 전 단계에서의 유기 용매 증발 온도 변화에서는 54.3±2.5%, 57.8±2.6%, 53.7±3.3%

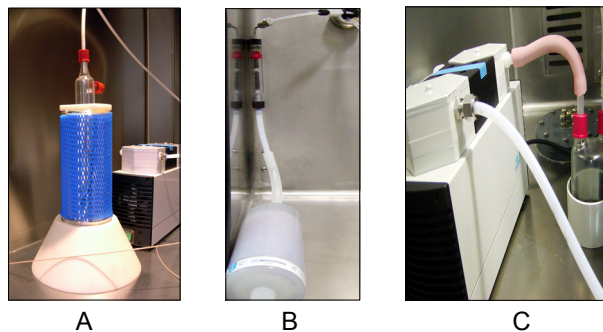


Fig. 2. 펌프 보호 필터 시스템: 액체 질소 충전 트랩(A), Charcoal filter (B), Base vacuum guard filter (C), Side separator for organic solvent trap (D).

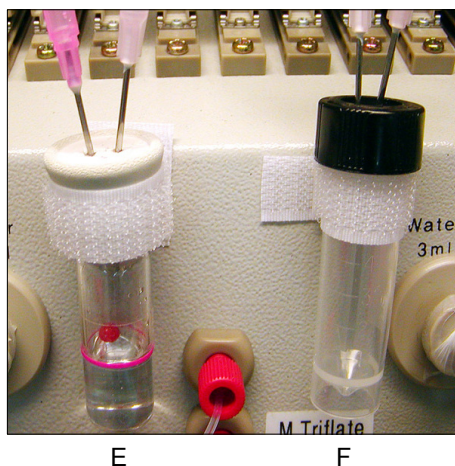


Fig. 3. ¹⁸O water volumetric small vial (E), ¹⁸F-FDG 회수 바이알 (F).

로 100°C 증발 건조에서 가장 높게 나타났다(Table 4). 이렇게 다양한 합성온도와 반응시간을 변화시켜 3개월 동안 합성해 본 결과, 기존 국산 ¹⁸F-FDG 자동 합성장치 수율이 40~45%에서 시간이 지나면서 58±2.6%, 58±2.9%, 60%±2.5%로 안정성 있게 개선되었다(Table 5). 국산 ¹⁸F-FDG 자동 합성장치의 사용의 편의성을 위해서 2시간마다 충전해야했던 액체질소를 교체가 간단한 필터들로 대체하였으며, 각 필터의 교체주기는 3개월 임을 알 수 있었다(Fig. 2).

사이클로트론에서 조사되어진 ¹⁸O-Water의 이송량을 small volumetric indicator vial을 통하여 핫셀 밖에 설치된 모니터를 통해 육안으로 확인할 수 있었으며, 또한 ¹⁸F-FDG 정제과정에서 밸브(V_{13,14}) 누수문제로 일어날 수 있는 ¹⁸F-FDG 손실을 회수 바이알을 설치하여 비상시에 대비할 수 있게 장치하였다(Fig. 3).

합성되어진 ¹⁸F-FDG의 평가는 합성 후, 멸균 바이알에 보관 되어진 ¹⁸F-FDG를 아주 소량을 뽑아서 실리카(silica) 위에 찍고

Table 6. 생산된 ¹⁸F-FDG quality control (Q.C.)

Q.C. Item	Value	Remarks
radio TLC (R _f)	0.45	O.K.
Radiochemical purity	Over 95%	O.K.
gamma-Counter	511 KeV	O.K.
pH	6.5	O.K.
LAL Test	Negative	O.K.
Micro Bacteria Test	No growth	O.K.

95% 아세토나이트릴(acetonitrile) 용매로 전개 후에 radio-TLC 스캐너를 통해 95% 이상의 방사화학적 순도(radiochemical purity)와 감마 카운터(gamma-counter)에서 고유의 511 KeV peak를 나타내는지 유무를 확인하였다. 또한 사후 검사로 1주일 후 시행하였던 발열성 검사(L.A.L Test), 무균 검사(Micro Bacteria Culture Test)을 통하여 발열성 및 무균 상태에서 모두 안전한 것을 확인할 수 있었다(Table 6).

고 찰

일반적으로 ¹⁸F-FDG를 합성하는데 있어, 수율에 영향을 미칠 수 있는 중요한 요소는 불소-18 분리 카트리지(Separation Cartridge)에 흡착되어진 불소-18의 분리 능력과 증발온도, 압력, 반응 온도와 시간이라고 할 수 있다. ¹⁸F-FDG를 합성하는 방법으로 친전자성 반응(electrophilic fluorination)과 친핵성 반응(nucleophilic substitution reaction)이 알려져 있으나, 8%의 수율과 2시간의 합성시간을 가진 전자에 비해, 50%의 수율과 50분의 합성시간을 가진 후자의 방법이 더 높은 수율과 합성시간, 간편한 합성방법으로 더 많이 사용되어지고 있다.^{2,5)} 국산 ¹⁸F-FDG 자동 합성장치는 Hamacher가 제시한 친핵성(nucleophilic substitution reaction phase transfer agent) 합성방법을 채택하였으며, 불소-18 용출(Elution) 시약으로 TBAB를 사용하고 있다.^{3,6)} 설치 초기에는 용출 후, 전체 Activity 대비 7.6±2.8%의 불소-18 손실을 보였으나, 이 손실을 줄이기 위한 방법으로 TBAB의 정량적 제조와 분주(30 µL in 12% H₂O in acetonitrile) 오차를 줄이기 위한 micro pipette의 사용은 초기와 비교하여 손실을 5.5±1.7%로 줄일 수 있었다

또 합성 시, 가장 이상적인 반응시간과 온도를 찾아 적용하기 위해 합성 단계에서 반응 온도와 시간을 변화시켜 비교해 보았다. 특히, 불소-18 표지 과정에서 수분이 있으면 아세트 보호기로 보호되어 있는 전구체(1,3,4,6-Tetra-O-acetyl-2-O-trifluoromethane sulfonyl-β-D-mannopyranose)와 친핵성 불소-18 표지 반응이 저해하기 때문에 그 전단계에서 끓는점(boiling point)이 82℃인 공비 물질(azeotropic material)인 아세토나이트릴를 이용하여

수분을 완전하게 제거해야만 한다.⁴⁾ 이때 너무 높은 온도와 증발 시간이 경과되면 사용될 TBA ¹⁸F-F salt가 타는 현상이 초래되어 오히려 반응 수율을 낮추게 된다. 기존 102℃에서 90초 동안 증발 건조시켰던 것을 100초로 늘려 비교해본 결과, 58±2.6%로 향상되었다. 이렇게 적절한 건조 조건을 찾은 후, 기존 85℃에서 불소-18 표지 온도를 83℃로 변경해 본 결과, 60±2.5%로 개선할 수 있었다. 기존 국산 ¹⁸F-FDG 자동 합성장치의 편의성과 안정성을 도모하기 위해 먼저 기존 펌프를 보호하기 위해 합성 2시간마다 충전해야했던 액체질소를 3달에 한번 교체 가능한 필터(Charcoal filter, Base vacuum guard filter)로 교체함으로써 사용상 편의성을 높이고, 액체질소 충전 때마다 받았던 불필요한 방사선 피폭을 방지할 수 있게 되었다. 펌프에서 나오는 유기용매 증기를 suction side separator로 모아 펌프의 부식을 손쉽게 방지하였고, 핫셀 안의 CCTV를 통해 사이클로트론에서 이송된 ¹⁸O-Water의 전체 부피를 육안으로 확인하여 이송라인의 누수와 타겟(target)의 이상 유무를 예상하고 점검할 수 있었다. 또한 ¹⁸F-FDG 정제 과정에서 3-way 밸브(V_{13,14}) 누수로 인해 빈번하게 일어날 수 있는 ¹⁸F-FDG 손실을 회수 바이알을 장착함으로써 비상시를 대비하고 회수할 수 있었다.

결 론

기존의 ¹⁸F-FDG 자동 합성장치의 성능을 다양한 합성온도, 합성시간, 압력 등의 factor를 조절하여 3개월 동안 실험한 결과, 국산 ¹⁸F-FDG 자동 합성장치 초기 설치 때와 비교하여 60±2.5%로 최적의 수율 및 재현성을 보이는 조건을 찾을 수 있었으며, 다양한 부가 부품의 장착을 통해 이상적인 ¹⁸F-FDG 자동 합성장치 개선 및 사용의 편의성을 도모할 수 있었다. 아직 초기 모델이라, 다른 외산 합성장비들과 비교해 볼 때 개선할 점이 많지만, 이 연구는 앞으로 국산 ¹⁸F-FDG 자동 합성장치를 사용하는 병원이나 연구소에 도움이 되리라 사료된다.

REFERENCES

- Saha GB. Basics of PET Imaging New York: Springer-Verlag; 2004.
- Fowler JS, Ido T. Initial and subsequent approach for the synthesis of ¹⁸F-FDG. *Semin Nucl Med* 2002;32(1):6-12.
- Culbert PA, Adam MJ, Hurtado ET, Huser JMA. , Jivan S, Lu J, Ruth TJ, Zeisler SK. Automated synthesis of ¹⁸F-FDG using tetrabutylammonium bicarbonate appl. *Radiat. Isot.* 1995;46(9): 887-891.
- Hamacher K, Blessing G, Nebeling B. Computer aided synthesis of No-carrier-aided FDG; An efficient automated system for the

- aminopolyether supported nucleophilic fluorination Appl. *Radiat. Isot.* 1990; 41:49-65.
5. Toorongian SA, Mulholland GK, Jewett DM, Bachelor MA, Kilbourn MR. Routine Production of ^{18}F -FDG by Direct Nucleophilic Exchange on a Quaternary 4-Aminopyridinium Resin. *Nucl. Med. Biol.* 1990; 17(3):273-279.
 6. Yu S. Review of ^{18}F -FDG synthesis and quality control. *Biomed Imaging Interv J* 2006;2(4):e57.
 7. Oh SJ, Chi DY, Mosdzianowski C, Kim JY, Gil HS, Kang SH, Ryu JS, Moon DH. Fully automated synthesis of ^{18}F -fluoromisonidazole using conventional ^{18}F -FDG module. *Nucl. Med. Biol.* 2004;31(6):803-809.