

기체크로마토그래프법을 이용한 [F-18]FDG의 잔류용매 분석

삼성서울병원 핵의학과

김동일 · 이일중 · 김시할 · 지용기 · 석재동

Analysis of Residual Solvents of [F-18]FDG Using Gas Chromatography

Dong Il Kim, Il Jung Lee, Shi Hwal Kim, Yong Gi Chi and Jae Dong Seok

Department of Nuclear Medicine, Samsung Medical Center, Seoul, Korea

Purpose: The general test method of the Korean Pharmacopeia specifies the test method on the clauses of quality control after manufacturing. According to KFDA Guidance for Medicines, standards of residual solvents regulates the maximum permissible dose of acetonitrile as 400 ppm, ethanol as 5,000 ppm, and acetic acid as 5,000 ppm. This study aims at identifying the type of residual solvents in the final [F-18]FDG vial of an automatic synthesizer and measure its residual quantity. **Materials and Methods:** The center carried out residual solvents test of [F-18]FDG injection using Agilent Technologies 7890A with a Flame Ionization Detector. The column of Agilent Technologies 7890A used in measuring of residual solvents was CP WAX column (30 m × 0.53 mm × 1.0 μm) and analysis condition was split mode 1:1 at the initial temperature 70 °C which was increased 20°C/minute after two minutes and maintained at the final 140 °C for two minutes. The analysis method was as following: Firstly, ethanol-acetonitrile-acetic acid mixture was classified into four types of concentration (250-25-250 ppm, 1,000-100-1,000 ppm, 3,000-300-3,000 ppm, and 6,000-600-6,000 ppm), and 1.0 μL of each type of concentration was injected into gas chromatography followed by an analysis of its peak domain. Then, a calibration-curve by the external standard method was drawn based on the analysis result. **Results:** While ethanol and acetonitrile were detected in TRACERlab MX, FASTlab had additional acetic acid. The residual quantity of the ethanol-acetonitrile-acetic acid mixture evaluated using the calibration-curve was average 72 ppm ethanol, 54 ppm acetonitrile, and 1030 ppm acetic acid for FASTlab, whereas average 439 ppm ethanol and 79 ppm acetonitrile for TRACERlab MX. This indicated that both of them were within the maximum permissible dose. **Conclusion:** Solvent residues in the [F-18]FDG injection were all within maximum permissible doses and proper to be used to examine a patient. The result indicated that types and quantities of solvent residues of radioactive pharmaceuticals vary depending on the automatic synthesizer. (**Korean J Nucl Med Technol 2011;15(2):26-29**)

Key Words : Gas chromatography, Solvent residue, [F-18]FDG, Acetic acid

서 론

현재 암의 조기발견에 PET 검사는 아주 유용하게 사용되

어지고 있다. PET 검사를 위해 사용 되는 방사성의약품인 [F-18]FDG는 싸이클로트론을 이용하여 생산된다.¹⁾ 생산된 [F-18]FDG는 환자에게 주입전에 품질관리를 하게 되고, 품질관리 상에 문제가 없으면 환자에게 사용되어진다. 품질관리 항목에는 수소이온농도 측정, 방사화학적 순도 측정, 핵종의 순도 측정, 잔류용매 시험, Pyrogen test, Kryptopix test, 무균시험 등이 있는데, 대한약전 일반시험법에는 의약품 제조 후 수행하는 품질관리 항목에 대한 시험법을 제시하고 있

• Received: June 30, 2011. Accepted: July 5, 2011.
• Corresponding author: Dong Il Kim
Department of Nuclear Medicine, Samsung Medical Center 50
Ilwon-dong, Gangnam-gu, Seoul, 135-710, Korea
Tel: +82-2-3410-2669, Fax: +82-2-3410-2667
E-mail : smiledi.kim@samsung.com

다.²⁻³⁾ 품질관리 항목 중 잔류용매 시험은 최종 [F-18]FDG 바이알에 잔류하는 유기용매를 측정하기 위한 것으로서 식약청 의약품 잔류용매기준 가이드라인에 따르면 최대허용량을 아세토니트릴 400 ppm, 에탄올 5,000 ppm, 초산 5,000 ppm으로 정하고 있다. 본 연구에서는 자동합성장치에 따른 최종 [F-18]FDG 바이알에 잔류하는 유기용매의 종류를 파악하고 잔류량을 측정하고자 하였다.⁴⁻⁷⁾

실험 재료 및 방법

1. 실험재료

2008년에 설치된 GE(General Electronics)사의 Cyclotron

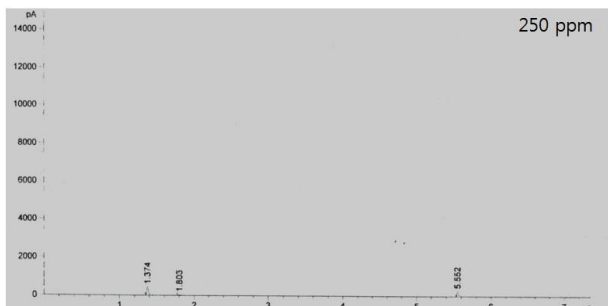


Fig. 1. Standard #4 Gas chromatography

을 이용하여 [F-18]을 생산하였고, GE사의 자동합성장치 TRACERlab MX와 FASTlab을 이용하여 FDG를 합성하였다. 생산된 [F-18]FDG의 잔류유기용매 측정을 위해 사용된 GC(Gas Chromatography)는 Agilent technologies 7890A 모델이고 Detector gas는 N₂, Carrier gas는 He, FID(Flame Ionization Detector) gas는 N₂와 O₂이다. GC column은 CP WAX의 30 m×0.53 mm×1.0 μm을 사용하였다. Micro balance는 METTLER사의 AT201 모델을 사용하였다.

2. 실험 방법

Standard solvent를 만들어 Standard curve를 그린다. Standard solvent는 에탄올과 초산은 6000 ppm, 3000 ppm,

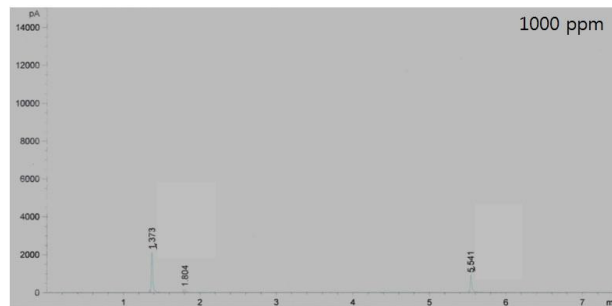


Fig. 2. Standard #3 Gas chromatography

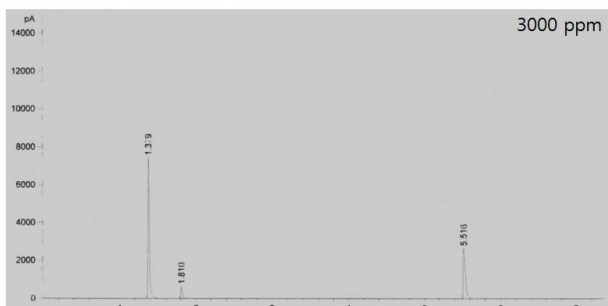


Fig. 3. Standard #2 Gas chromatography

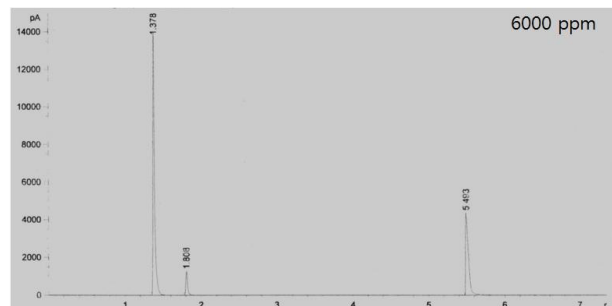


Fig. 4. Standard #1 Gas chromatography

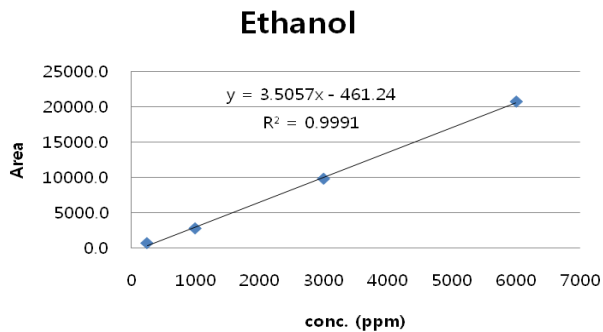


Fig. 5. Standard curve of ethanol

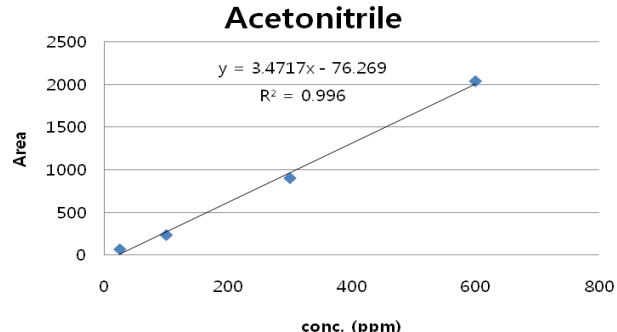


Fig. 6. Standard curve of acetonitrile

1000 ppm, 250 ppm을 만들고 아세트오니트릴은 600 ppm, 300 ppm, 100 ppm, 25 ppm을 만든다. 만드는 방법은 STD #1은 빈 바이알을 Micro balance에 놓고 정량한 후 DW (Distilled Water)를 29.9900~30.0100 g 맞추고 다시 정량한다. 에탄올을 171~189 mg 을 넣고 다시 정량하고, 초산 171~189 mg을 넣고 다시 정량한다. 아세트오니트릴 17.1~18.9 mg을 넣고 초음파 분해한다(Fig. 4). STD #2는 빈 바이알을 Micro balance에 놓고 정량 한 후 DW를 9.99~10.01 g 넣고 정량한다. STD #1을 9.99~10.01 g 넣고 초음파 분해 한다(Fig. 3). STD #3은 빈 바이알을 Micro balance에 놓고 정량 한 후 DW를 9.99~10.01 g 넣고 정량한다. STD #2를 4.98~5.02 g 넣고 초음파 분해 한다(Fig. 2). STD #4는 빈 바이알을 Micro balance에 놓

고 정량 한 후 DW를 14.99~15.01 g 넣고 정량한다. STD #3을 4.98~5.02 g 넣고 초음파 분해한다(Fig. 1). 이렇게 만들어진 에탄올-아세트오니트릴-초산 혼합액을 4종류의 농도 STD#4 (250-25-250 ppm), STD#3 (1,000-100-1,000 ppm), STD#2 (3,000-300-3,000 ppm), STD#1 (6,000-600-6,000 ppm)으로 만든 후 기체크로마토그래프에 1.0 μL씩 주입하여 얻어진 피크영역을 분석한 후 외부표준법에 의한 검량곡선을 만들었다. 2010년 5월부터 9월까지의 제조 후 일주일 이내의 밀봉 바이알에 보관한 [F-18]FDG를 기체크로마토그래프에 1.0 μL씩 주입한 후 위와 같이 각 피크영역을 구하였다. 이때 분석조건은 split 모드 1:1, 초기온도 70°C에서 2분 후 분당 20°C씩 증가하여 최종온도 140°C에서 2분 동안 유지한다.

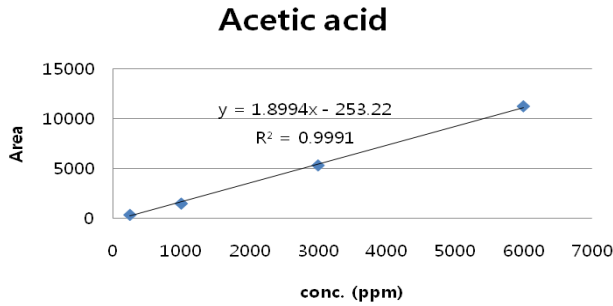


Fig. 7. Standard curve of acetic acid

결 과

Standard curve에 대한 값은 에탄올이 $y=3.5057x-461.24$ 이고 $R^2=0.9991$, 아세트오니트릴은 $y=3.4717x-76.269$ 이고 $R^2=0.996$, 초산은 $y=1.8994x-253.22$ 이고 $R^2=0.9991$ 이었다(Fig. 5-7). Standard curve 기준인 $R^2 \geq 0.99$, ACN의 tailing factor ≤ 2 , resolution ≥ 7 , column efficiency $ACN \geq 20000$ 을 모두 만족하였다. FDG sample을 injection 한 data에서 에탄올은

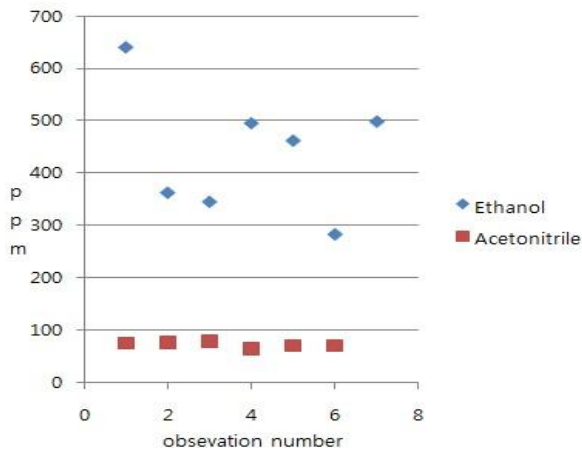


Fig. 8. TRACELab MX gas chromatography data

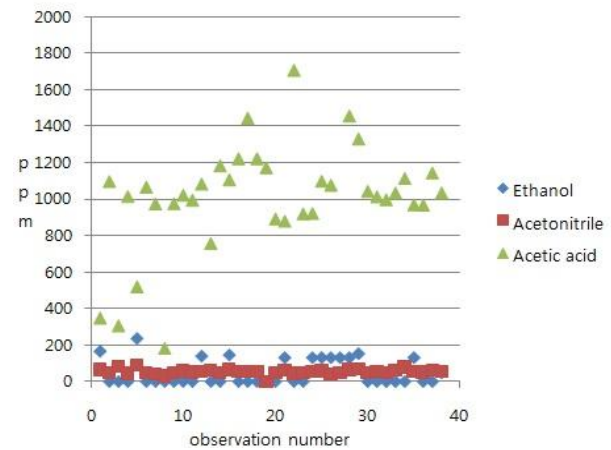


Fig. 9. FASTlab gas chromatography data

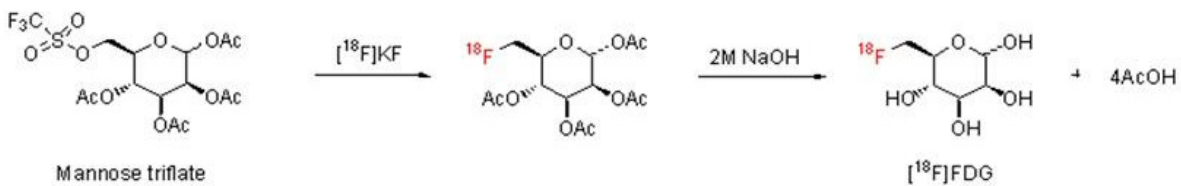


Fig. 10. FDG synthesis

1.3분, 아세트니트릴은 1.8분, 초산은 5.5분에서 피크가 검출되었다. TRACERlab MX는 에탄올과 아세트니트릴이 검출되는 반면, FASTlab은 초산이 추가로 검출되는 것으로 나타났다. 에탄올-아세트니트릴-초산 혼합액의 검량곡선을 이용하여 계산한 잔류 용매량은 FASTlab은 평균이 에탄올 72 ppm, 아세트니트릴 54 ppm, 초산 1030 ppm으로 나타났으며, TRACERlab MX는 평균이 에탄올 439 ppm 및 아세트니트릴 79 ppm이 검출되었다(Fig. 8-9).

결론

결과에서 나온 에탄올은 tC18 Sep-Pak 카트리지의 활성화에 사용되고, 아세트니트릴은 [F-18] 표지반응의 용매로 사용되며 초산은 [F-18]표지반응 후 가수분해 과정에서 얻어지는 것으로 최종 완제 의약품에 포함되어진다(Fig. 10). [F-18]FDG 주사액에서 검출된 에탄올, 아세트니트릴, 초산은 모두 식약청 기준치 허용량 이내로 환자검사에 사용하는데 적합하였다. 또한 최종 [F-18]FDG 바이알에 있을 수 있는 초산의 최대 이론량은 1167 ppm이다. 이러한 결과는 초산은 FASTlab의 경우에 precursor가 35 mg 이 들어가고 분자량은 480.36이다. 따라서 precursor를 분자량으로 나누어 주면 0.079 mmol이 나오게 된다. FDG를 1회 합성 시 AcOH가 4개 생기게 되는데 AcOH 4개×0.073 mmol=0.292 mmol이 된다. Acetyl기의 분자량은 60.05이기 때문에 60.05 ×0.292 mmol=17.53 mg이 된다. [F-18]FDG 합성 후 product volume은 15 cc이므로 17.53 mg/15 cc=1167 ppm이 된다. 따라서 초산의 이론적 최대량은 1167 ppm이다. FASTlab module을 사용하는 곳이라면 잔류용매 측정시에 TRACERlab MX에서 나오던 에탄올과 아세트니트릴 외에 초산이 나오더라도 초산의 잔류용매 양이 최대 1167ppm 으로 식약청 가이드라인 최대허용량인 5000 ppm을 넘지 않기 때문에 별도의 검량 없이 환자에게 사용해도 될 것이다. 하지만 초산의 경우 에탄올이나 아세트니트릴과 달리 컬럼에 남아 있어서 이월되는 것을 알 수 있었다. 그러므로 GC를 사용 전후에 conditioning time을 길게 갖고, 품질관리를 하기위해 잔류용매 측정 시 [F-18]FDG 주입 전에 DW를 선주입하여 컬럼을 확인 후에 GC를 사용하면 좋을 것이다. 이번 실험을 통해서 자동합성장치마다 합성조건과 시약의 양이 달라질 수 있기 때문에 방사성의약품 잔류용매의 종류와 양이 달라질 수 있음을 알게 되었다. 따라서 각 방사성의약품제조실에서는 새로운 자동합성장치를 구매 후 사용 시에는 방사성의약품 잔류용매를

측정하여 검출물질의 종류와 양을 확인 후에 사용할 수 있도록 하여야 할 것이다.

요약

[F-18]FDG 제조 후 품질관리를 수행하는데 있어서 품질관리 항목 중 잔류용매 시험은 최종 [F-18]FDG 바이알에 잔류하는 유기용매를 측정하기 위한 것이다. 본 연구는 자동합성장치에 따른 최종 [F-18]FDG 바이알에 잔류하는 유기용매의 종류를 파악하고, 잔류량을 측정하고자 하였다. 불꽃이온화 검출기(Flame Ionization Detector)가 장착된 기체크로마토그래프(Agilent Technologies 7890A)를 이용하여 제조 후 일주일 이내의 밀봉 바이알에 보관한 [F-18]FDG를 기체크로마토그래프에 1.0 µL 씩 주입한 후 각 피크영역을 구하였다. FASTlab은 평균이 에탄올 72 ppm, 아세트니트릴 54 ppm, 초산 1030 ppm으로 나타났으며, TRACERlab MX는 평균이 에탄올 439 ppm 및 아세트니트릴 79 ppm이 검출되어 모두 의약품 잔류용매기준의 허용량 이내에 있었다. [F-18]FDG 주사액에 있는 잔류용매는 모두 허용량 이내로 환자검사에 사용하는데 적합하였다. 또한 최종 [F-18]FDG 바이알에 있을 수 있는 초산의 최대 이론량은 1167 ppm으로 따로 검량을 하지 않아도 되는 것으로 나타났다. 이 결과에서는 자동합성장치에 따라 방사성의약품의 잔류용매의 종류 및 양이 다를 수 있음을 보였다.

REFERENCES

1. 고창순. 핵의학. 고려의학 :39-97
2. Hung JC. comparison of various requirements of the quality assurance procedure for (18)F-FDG injection. *J Nucl Med.* 2002; 43(11): 1495-506
3. S Yu. review of ¹⁸F-FDG synthesis and quality control. *Biomed Imaging Interv J.* 2006;2(4):57
4. 이학정, 정재민, 이윤상, 김형우, 장영수, 이동수, 이명철. 기체크로마토그래피를 이용한 [F-18]FDG 주사액중의 잔류용매의 정도관리. *Nucl Med Mol Imaging.* 2007;41(6):566-69
5. Michael A Channing, Bill X huang, William C Eckelman. Analysis of residual solvents in 2-[¹⁸F]FDG by GC. *Medicine and Biology.* 2001;28(4):469-71
6. Fowler JS, Ido T. Initial and subsequent approach for the synthesis of FDG. *Semin Nucl Med* 2002;32(1):6-12
7. Fludeoxyglucose F 18 injection. The United States Pharmacopoeia, 25th ed, and The National Formulary, 20th ed. Rockvie, MD:United States Pharmacopoeia Convention Inc, 2002:752-3