

자동합성장치에 따른 ^{18}F -FDG의 방사선분해 평가

삼성서울병원 핵의학과

김시할 · 김동일 · 지용기 · 최성욱 · 최춘기 · 석재동

Radiolysis Assessment of ^{18}F -FDG According to Automatic Synthesis Module

Si Hwal Kim, Dong Il Kim, Yong Gi Chi, Sung Wook Choi, Choon Ki Choi, Jae Dong Seok

Department of Nuclear Medicine, Samsung Seoul Hospital, Seoul, Korea

Purpose : Among quality control items, the radiochemical impurity must be below 10% of total radioactivity. In this regard, as the recently commercialized automatic synthesis module produces a large amount of ^{18}F -FDG, radiolysis of radiopharmaceuticals is very likely to occur. Thus, this study compared the changes in radiochemical purity regarding radiolysis of ^{18}F -FDG according to automatic synthesis module. **Materials and methods** : Cyclotron (PETtrace, GE Healthcare) was used to produce ^{18}F and automatic synthesis module (FASTlab, Tracerlab MX, GE Healthcare) was used to achieve synthesis into FDG. For radiochemical purity, Radio-TLC Scanner (AR 2000, Bioscan), GC (Gas Chromatograph, Agilent 7890A) was used to measure the content of ethanol included in ^{18}F -FDG. Glass board applied with silica gel (1×10 cm) was used for stationary phase while a mixed liquid formed of acetonitrile and water (ratio 19:1) was used for mobile phase. High-concentration and low-concentration ^{18}F -FDG were produced in each synthesis module and the radiochemical purity was measured every 2 hours. **Results** : The purity in low-concentration (below 2.59 GBq/mL) was measured as 99.26%, 98.69%, 98.25%, 98.09% in Tracerlab MX and as 99.09%, 97.83%, 96.89%, 96.62% in FASTlab according to 0, 2, 4, 6 hours changes, respectively. The purity in high-concentration (above 3.7 GBq/mL) was measured as 99.54%, 96.08%, 93.77%, 92.54% in Tracerlab MX and as 99.53%, 95.65%, 92.39%, 89.82% in FASTlab according to 0, 2, 4, 6 hours changes, respectively. Also, ethanol was not detected in GC of ^{18}F -FDG produced in FASTlab, while 100~300 ppm ethanol was detected in Tracerlab MX. **Conclusion** : Whereas the change of radiochemical purity was only 3% in low-concentration ^{18}F -FDG, the change was rapidly increased to 10% in high-concentration. Also, higher radiolysis were observed in ^{18}F -FDG produced in FASTlab than Tracerlab MX. This is because ethanol is included in the synthesis stage of Tracerlab MX but not in the synthesis stage of FASTlab. Thus, radiolysis is influenced by radioactivity concentration than the inclusion of ethanol, which is the radioprotector. Therefore, after producing high-concentration ^{18}F -FDG, the content must be diluted through saline to lower concentration. (*Korean J Nucl Med Technol 2012;16(1):8-11*)

Key Words : ^{18}F -FDG, Radiochemical purity, TLC, Radiolysis

서 론

PET/CT 검사에서 주로 사용되는 ^{18}F -FDG는 환자에게 주사되기 전 품질관리를 하게 된다. 품질관리 항목에는 수소가

온농도 측정, 방사화학적순도 측정, 방사성핵종순도 측정, 잔류용매 시험, 엔도톡신 시험, 크립토폭스 시험, 무균 시험 등이 있다. 이중 방사화학적순도는 총 방사능에서 원하는 화학적 형태로 존재하는 비율을 말하는데 총 방사능량의 90% 이상이어야 한다. 잔류 용매 시험은 ^{18}F -FDG의 바이알에 잔류하는 유기용매를 측정하는 검사로서 최대허용량은 아세트니트릴 400 ppm, 에탄올 5000 ppm이다.¹⁻²⁾

최근 상용화된 자동합성장치는 합성수율이 높아 대량의 ^{18}F -FDG를 생산하고 사용되는 유기용매의 종류는 모델마다 다르다. 방사선분해는 방사성의약품의 방사능 농도와 잔류

• Received: March 30, 2012. Accepted: April 6, 2012.
• Corresponding author : Si Hwal Kim
Department of Nuclear Medicine, Samsung Seoul Hospital, 50 Ilwon-dong, Gangnam-gu, Seoul 135-710, Korea
Tel: +82-2-3410-2669, Fax: +82-2-3410-2667
E-mail: ultrashig.kim@samsung.com

용매의 종류에 따라 영향을 받으므로 본 연구에서는 자동합성장치 특성과 ^{18}F -FDG의 방사능 농도에 따라 방사선분해가 방사화학적순도에 미치는 변화를 관찰하였다.

실험 재료 및 방법

1. 실험 재료

Cyclotron (PETtrace, GE Healthcare)을 사용하여 ^{18}F 를 생산하고, 자동합성장치(FASTlab, Tracerlab MX, GE Healthcare)를 이용하여 ^{18}F -FDG로 합성하였다. ^{18}F -FDG의 방사화학적순도를 측정하기 위해 Radio-TLC Scanner (AR 2000, Bioscan)와 잔류용매 시험을 위해 GC (Gas Chromatograph, Agilent 7890A)를 사용하였다.

2. 실험 방법

고정상은 실리카겔로 도포된 유리판, 이동상은 아세토니트릴과 물이 19:1로 희석된 혼합액을 사용하였다. 유리판을 1 cm × 10 cm으로 자르고 하단 1 cm 지점에 ^{18}F -FDG를 떨어뜨리고 이동상을 8 cm까지 전개시킨 후 TLC Scanner를 이용한다. 그 후 TLC 분석 결과의 Rf값과 방사화학적순도로 ^{18}F -FDG를 확인한다. 그리고 각각의 자동합성장치에서 고농도(약 3.7 GBq/mL 이상)와 저농도(약 2.59 GBq/mL 이하)의 ^{18}F -FDG를 생산한 후 0, 2, 4, 6시간마다 방사화학적순도 변화를 관찰하였다. 또한 불꽃이온화 검출기(Flame Ionization Detector)가 장착된 GC에 ^{18}F -FDG를 1.0 μl 씩 주입하여

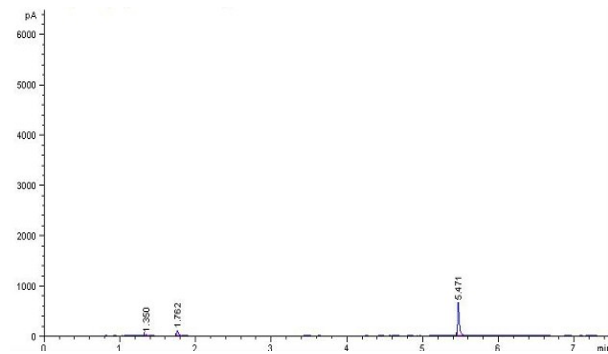


Fig. 1. The graph of GC (Tracerlab MX).

Table 1. The data of GC (Tracerlab MX)

RetTime [min]	Type	Area [pA*s]	Amt/Area	Amount [ng/ul]	Grp	Name
1.350	BB	40.90230	2.68066	109.64503		Ethanol
1.762	BB	187.36586	3.73143e-1	69.91421		Acetonitrile
5.471	BB	1017.73236	6.64775e-1	676.56292		Acetic acid

잔류용매의 종류와 양을 측정하였다.

결 과

1. 잔류용매 시험

GC에서는 에탄올과, 아세토니트릴 그리고 초산의 양을 확인 할 수 있는데, 에탄올은 tC18 Sep-Pak 카트리지의 활성화에 사용되고 아세토니트릴은 ^{18}F 표지반응의 용매로 사용되며 초산은 ^{18}F 표지반응 후 가수분해 과정에서 얻어지는 것이다.

Tracerlab MX 잔류용매는 에탄올과 아세토니트릴 그리고 초산의 피크를 확인 할 수 있고(Fig. 1), 그 양은 각각 109 ppm, 69 ppm, 676 ppm이다(Table 1).

FASTlab 잔류용매는 아세토니트릴과 초산의 피크를 확인 할 수 있고(Fig. 2), 그 양은 각각 59 ppm, 1145 ppm이다(Table 2).

2. 방사화학적순도 시험

생산 직후 ^{18}F -FDG를 점적한 부분에 합성되지 않은 ^{18}F 를 확인 할 수 있고, 이동상에 의해 전개가 되어 분리된 ^{18}F -FDG를 확인 할 수 있다(Fig. 3). 6시간 후에 확인해보면 원점 부위에 ^{18}F 의 피크 값이 높아졌다(Fig. 4). 방사선분해가 일어나 ^{18}F 의 양이 많아진 것인데 방사화학적순도는 총 방사능 양에서 원하는 화학적 형태의 방사능 양을 백분율로 나타내는 것이므로 ^{18}F 가 많다는 것은 ^{18}F -FDG의 순도가 감소함을 뜻한다.

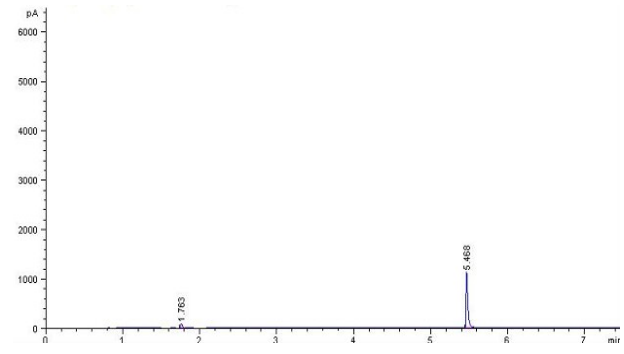


Fig. 2. The graph of GC (FASTlab).

Table 2. The data of GC (FASTlab)

RetTime [min]	Type	Area [pA*s]	Amt/Area	Amount [ng/ul]	Grp	Name
1.349	-	-	-	-		Ethanol
1.763	BB	151.72244	3.92950e-1	59.61937		Acetonitrile
5.468	BB	1844.26636	6.25800e-1	1154.14146		Acetic acid

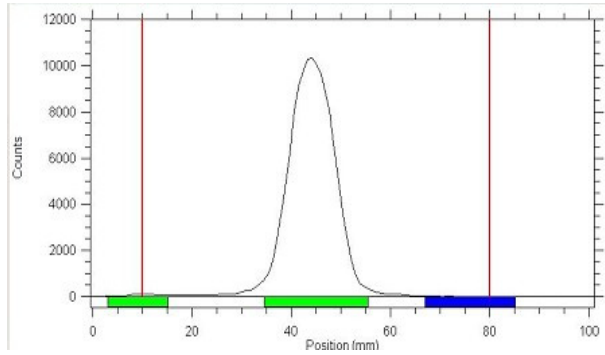


Fig. 3. The graph of TLC (End of synthesis after 0 hour).

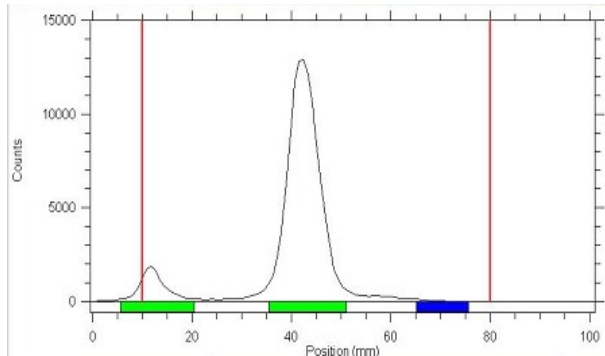


Table 4. The graph of TLC (End of synthesis after 6 hours).

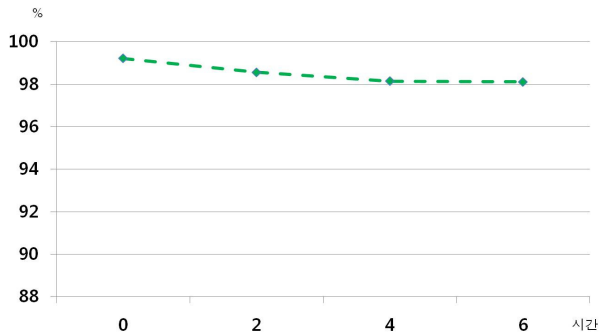


Fig. 5. Radiochemical purity of ¹⁸F-FDG under low concentration (Tracerlab MX).

Tracerlab MX로 저농도의 ¹⁸F-FDG를 생산하고 시간변화에 따른 방사화학적순도 변화는 0, 2, 4, 6시간에서 각각 99.26%, 98.69%, 98.25%, 98.09%로 나타났고(Fig. 5). FASTlab에서는 99.09%, 97.83, 96.89%, 96.62%로 나타났다(Fig. 6).

고농도에서 0, 2, 4, 6시간 시간변화에 따른 방사화학적 순도변화는 Tracerlab MX에서는 99.54%, 96.08%, 93.77%, 92.54% (Fig. 7), FASTlab의 경우 99.53%, 95.65%, 92.39%, 89.82%를 얻었다(Fig. 8).

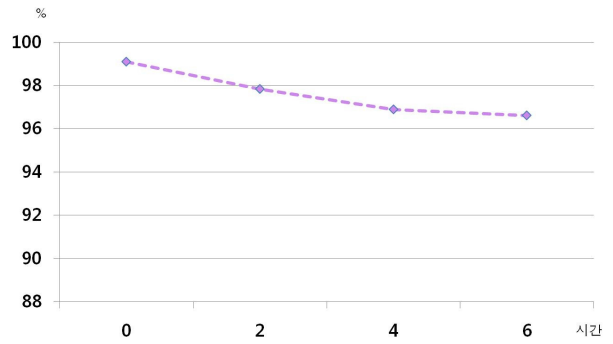


Fig. 6. Radiochemical purity of ¹⁸F-FDG under low concentration (FASTlab).

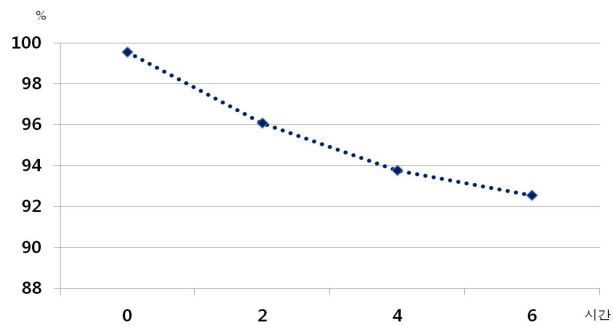


Fig. 7. Radiochemical purity of ¹⁸F-FDG under high concentration (Tracerlab MX).

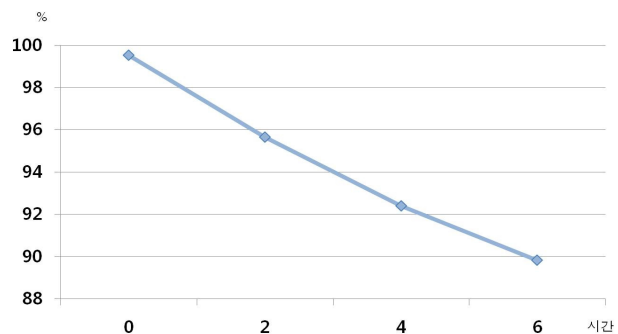


Fig. 8. Radiochemical purity of ¹⁸F-FDG under high concentration (FASTlab)

결론

방사선생물학에서는 방사선이 인체에 미치는 영향에 관해 직접작용과 간접작용으로 나누어 설명한다. 직접효과와 간접효과는 ¹⁸F-FDG의 화학적 구조에서도 동일한 영향을 나타낼 것으로 생각되는데 이러한 효과들로 인해 ¹⁸F-FDG의 방사화학적 순도가 감소하는 현상을 방사선분해(Radiolysis)라고 한다.³⁾ 방사선의 에너지가 ¹⁸F-FDG 물질의 화학적 구조에 직접영향을 미치는 경우와 ¹⁸F-FDG 주사제에 포함된

물 분자 등에 방사선이 조사되어 생성된 유리기나 과산화물 등의 물질들은 주위의 물질을 산화시켜 ^{18}F -FDG의 화학구조에 영향을 미친다. 따라서 과산화물이 많을수록 ^{18}F -FDG의 분해율이 증가한다.^{4,5)} 방사화학적순도의 감소에 영향을 미치는 요인으로는 보관 온도, 잔류 유기용매 함량, 단위 부피당 방사능의 농도 등이 있다.⁶⁾ 에탄올이 자유라디칼의 제거에 영향을 미침으로써 에탄올이 검출된 ^{18}F -FDG의 방사선분해는 안정화 되었다. 하지만 단위 부피당 방사능 농도가 너무 높으면 직접효과에 의한 방사선분해가 일어나고 다량의 자유라디칼이 생성되어 에탄올의 효과를 상쇄시킨다. 즉 방사선분해를 억제하는 에탄올의 유무보다 단위 부피당 방사능 농도가 방사선분해에 더 큰 영향을 미치므로 고농도의 ^{18}F -FDG를 사용할 때 무균 생리식염수로 희석하여 농도를 낮춘 후 사용해야 한다.

요 약

상용화된 자동합성장치는 사용되는 유기용매의 종류가 다르고 합성수율에 차이를 보인다. 따라서 본 연구에서는 자동합성장치에 따른 ^{18}F -FDG의 방사선분해에 관한 방사화학적순도 변화를 비교하였다. Cyclotron (PETtrace, GE Healthcare)을 사용하여 ^{18}F 를 생산하고, 자동합성장치(FASTlab, Tracerlab MX, GE Healthcare)를 이용하여 FDG로 합성하였다. 방사화학적순도는 Radio-TLC Scanner (AR 2000, Bioscan), GC (Gas Chromatography, Agilent 7890A)를 사용하여 ^{18}F -FDG에 함유되어 있는 에탄올의 양을 측정하였다. 고정상은 실리카겔로 도포된 유리판(1×10 cm), 이동상은 아세트니트릴과 물 19:1 혼합액을 사용하고, 각각의 합성장치에서 고농도와

저농도의 ^{18}F -FDG를 생산 후 2시간 간격으로 방사화학적순도를 측정하였다. 저농도 (약 2.59 GBq/mL 이하)에서 순도 변화는 Tracerlab MX에서는 99.26%, 98.69%, 98.25%, 98.09%, FASTlab에서는 99.09%, 97.83, 96.89%, 96.62%를 얻었다. 고농도(약 3.7 GBq/mL 이상)에서 순도변화는 Tracerlab MX에서는 평균 99.54%, 96.08%, 93.77%, 92.54%, FASTlab의 경우 99.53%, 95.65%, 92.39%, 89.82%를 얻었다. 그리고 FASTlab에서 생산한 ^{18}F -FDG의 GC에서는 에탄올이 검출되지 않았으며, Tracerlab MX에서는 100~300 ppm의 에탄올이 검출되었다. 이러한 결과를 비추어 봤을 때 방사선 보호제인 에탄올의 유무보다 방사능농도가 방사선분해에 더 큰 영향을 미치기 때문에 고농도의 ^{18}F -FDG 생산 후 무균 생리식염수로 희석하여 농도를 낮춘 후 사용해야 한다.

REFERENCE

1. Hung JC. comparison of various requirements of the quality assurance procedure for $(^{18}\text{F})\text{F}$ -FDG injection. J Nucl Med. 2002;43(11): 1495-506
2. 식품의약품안전청 의약품안전국. 의약품 잔류용매기준 가이드라인. 2003. 8-10.
3. 이성권. ^{18}F -FDG에서 방사능농도에 따른 방사화학적 순도 변화 연구. 2011. 부산가톨릭대학교 생명과학대학원 석사논문.
4. Fawdry R M. Radiolysis of 2- $[^{18}\text{F}]$ Fluoro-2-deoxy-D-glucose (FDG) and the role of reductant stabilizers. Appl Radiat Isot 65(11). 1193-1201. 2007.
5. La verne J. OH radicals and the oxidizing products in the gamma radioysis of water. Radiat Res. 153(2). 196-200. 2000
6. 박지남. 다양한 실험조건에서 2- $[^{18}\text{F}]$ Fluoro-2-deoxy-D-glucose의 안정성. 2009. 고신대학교 대학원 약리학전공 석사논문.