

<https://doi.org/10.22643/JRMP.2018.4.1.22>

Molar activity of radiopharmaceuticals

Yeorn Seong Choe

Department of Nuclear Medicine, Samsung Medical Center, Sungkyunkwan University School of Medicine, Seoul, Korea and Department of Health Sciences and Technology, SAIHST, Sungkyunkwan University, Seoul, Korea

ABSTRACT

Radiopharmaceuticals are used for diagnosis or therapy of diseases. According to the recent consensus nomenclature rules for radiopharmaceutical chemistry, specific activity is defined as the radioactivity per gram of radiolabeled compound and molar activity as the radioactivity per mole of radiolabeled compound. In this review, molar activity of radiopharmaceuticals is discussed in terms of its significance in nuclear imaging as well as its measurement methods.

Key Word: Radiopharmaceutical, Molar activity, Specific activity, Carrier

Introduction

의약품의 품목허가·신고·심사 규정 제2조(식품의약품안전처 고시 제2017-77호)에 “방사성의약품은 방사성동위원소를 함유하여 제조된(환자투여시 동위원소를 표지하여 사용하는 cold vial을 포함한다) 질병의 진단, 치료 등의 목적으로 사용되는 의약품을 말한다”로 정의되어 있다. 방사성의약품은 체내 집적기전에 따라 비방사성 동일물질 또는 유사물질이 특정 한도 이하로 함유되어야 하는 경우도 있고, 또는 어느 한도까지는 허용되는 경우도 있다. 전자는 체내에 소량으로 존재하는 표적의 핵의학 영상을 얻을 때 해당될 수 있다. 최근에 방사성의약품화학 분야의 명명법이 논문에 게재되었으며, 그 동안에 사용하였던 비방사능(specific activity)이라는 용어의 개념이 정리되어 세분화되었다(1). Specific activity (A_s)는 화합물의 g 당 측정된 방사능으로 정의되고 단위로는 GBq/mg 등을 사용한다. 즉, 분자량을 모르거나 방사성핵종 개발의 경우에 사용되는 용어이다. 몰방사능

(molar activity; A_m)은 화합물의 몰 당 측정된 방사능으로 정의되고 단위로는 GBq/ μ mol 등을 사용한다(1). 방사성의약품은 동일한 작업자가 동일한 기기와 시약을 사용하여 합성하여도 specific activity 또는 molar activity가 달라질 수 있다. 따라서 방사성핵종의 방사능 붕괴를 고려하여 방사성의약품의 specific activity 또는 molar activity 측정 시간은 반드시 기록하여야 한다. 이 종설에서는 방사성의약품의 molar activity에 대하여 알아보려고 하였다.

1. Molar activity의 종류

Molar activity는 겉보기(apparent)와 유효(effective) molar activity로 분류할 수 있다(1).

1.1. Apparent molar activity

Received: June 08, 2018 / Revised: June 18, 2018 / Accepted: June 23, 2018

Corresponding Author : Yeorn Seong Choe

Department of Nuclear Medicine, Samsung Medical Center, Sungkyunkwan University School of Medicine, 81 Irwon-ro, Gangnam-gu, Seoul 06351, Korea, Tel: 02-3410-2623, Fax: 02-3410-2667, E-mail: ysnm.choe@samsung.com

Copyright©2018 The Korean Society of Radiopharmaceuticals and Molecular Probes

방사성의약품의 정제 후에 비방사성 화합물이 완전히 제거되지 못하고 존재하는 경우, 측정된 molar activity는 실제 값 보다 낮을 수 있다. 예를 들어서 ^{14}C CH₃ 기를 도입하는 경우에는 전구물질로 메틸기가 없는 R-NH₂, R₁R₂-NH, R-SH, R-OH 등을 사용하는데 이들은 주로 CH₃기가 있는 화합물에서 demethylation에 의하여 합성되는 경우가 많다. 따라서 전구물질에도 방사성의약품과 동일한 비방사성 화합물이 미량 함유되어 있을 수 있다. ^{14}C CH₃ 기를 도입한 방사성의약품의 정제 후에 전구물질 또는 비방사성 동일 화합물이 남아있을 수 있고, 이들은 HPLC 정제시 방사성의약품과 유사하거나 동일한 머무름 시간으로 인하여 제거되지 못하는 경우가 있다. 또한 ^{68}Ga -, ^{177}Lu -표지된 방사성의약품의 정제는 HPLC가 아닌 정제방법을 사용하는 경우가 많아서 방사성금속이 표지된 후에 전구물질이 그대로 존재한다. 이외에도 HPLC 정제시 방사성의약품과 완전히 분리되지 않고 남아있는 비방사성이물이 있을 수 있다.

Apparent molar activity 측정은 일반적으로 HPLC 분석 방법을 사용하는데 이는 부피와 방사능을 가지는 최종 방사성의약품의 일부를 취하여 HPLC로 분석한 후에 얻은 UV 피크면적을 여러 농도의 비방사성 동일 화합물의 UV 피크 면적으로부터 얻은 standard curve의 UV 피크면적과 비교하여 측정한다.

1.2. Effective molar activity

방사성의약품에 비방사성 화합물이 함유되어 있고, 이 화합물들이 화학적, 생물학적, 또는 약물학적으로 활성이 있어서 체내 표적에 대하여 방사성의약품과 서로 경쟁하는 경우에는 이들 화합물들의 활성을 표적(수용체, 효소 등)에 대한 binding assay를 사용하여 측정하거나 또는 부피와 방사능을 가지는 시료를 방사능 붕괴 후에 여러 농도로 희석하고 각 시료와 방사성동위원소로 표지된 동일 화합물(방사성의약품)과의 competitive binding을 측정하여 얻는다. 이러한 분석에 의하여 얻은 값을 effective molar activity 라고 한다.

2. Carrier (담체)에 따른 분류

방사성 화합물은 일반적으로 방사성동위원소로 표지된 화합물에 비방사성 화합물이 혼합되어 있으므로 담체는 molar activity를 기술할 때 자주 사용된다. 따라서 담체에 관련된 3가지 용어를 알아보았다(1).

2.1. Carrier-free (무담체)

방사성핵종이 다른 방사성핵종 또는 동일 원소의 안정한 동위원소(cold 또는 carrier)를 함유하지 않는 상태를 나타낸다. 이론적인 molar activity를 얻은 경우와 같이 분석으로 확인된 경우에만 무담체라는 용어를 사용할 수 있다. 따라서 상용적으로 사용되는 방사성핵종은 무담체가 아니다.

2.2. No-carrier-added

방사성핵종을 생산할 때 동일원소의 안정한 동위원소를 고의로 넣지 않은 경우 또는 방사성의약품을 합성하는 과정에서 동일 화합물을 고의로 넣지 않은 경우를 일컫는다. 그러나 실제로 무담체의 형태로 방사성핵종을 얻는 것은 불가능하다. Carbon-11의 최대 molar activity (이론치)는 341,140 GBq (9,220 Ci)/ μmol 이나(2), carbon-11을 $^{14}\text{N}(p,\alpha)^{11}\text{C}$ 핵반응에 의하여 ^{14}C CO₂ 형태로 생산하는 경우에는 담체인 CO₂의 혼입을 완전히 방지하기 어려워 아주 높은 molar activity로 얻기는 어렵다. 따라서 타겟에서 바로 ^{14}C CH₄를 생산하는 경우에는 공기 중 담체인 CH₄이 CO₂보다 훨씬 적으므로, molar activity를 높일 수 있는 것으로 알려져 있다. 또한 fluorine-18의 최대 molar activity (이론치)는 63,270 GBq (1,710 Ci)/ μmol 이나(2), 방사성의약품의 합성에 사용되는 테플론 등의 방사선분해 및 시약으로부터 플루오린 담체가 떨어져 나올 수 있어서 실제 얻는 molar activity는 더 낮다(3). 이와 같이 방사성핵종은 무담체로 생산될 수 없으므로 방사성 화합물의 molar activity는 방사능 붕괴에 따라 변화한다.

2.3. Carrier-added

방사성 화합물의 방사화학적 수율 및 반응 속도론 연구 또는 다른 목적을 위하여 아는 양의 담체를 고의로 넣은 경우를 일컫는다.

3. Molar activity의 중요성

방사성의약품의 집적기전에 따라 체내 밀도가 낮은 수용체, 효소 등의 영상에 사용하는 방사성의약품의 경우에 molar activity는 중요한 품질관리 항목 중의 하나이다.

3.1. 높은 molar activity가 필요한 방사성의약품

체내 수용체와 같이 표적 밀도가 비교적 낮은 경우에는 함께 존재하는 비방사성 화합물이 적은 양일지라도 표적 단백질에 결합하여 포화시킬 수 있기 때문에 높은 molar activity가 요구된다. 따라서 최소한의 비방사성 화합물이 함유되도록 하여야 한다(Figure 1). 특히 독성이 높은 화합물을 방사성의약품으로 합성할 때는 높은 molar activity가 더욱 요구된다. 예를 들어 nicotinic acetylcholine receptor 영상에 사용되는 [(±)-exo-2-(2-[¹⁸F]fluoro-5-pyridyl)-7-azabicyclo[2.2.1]heptane ([¹⁸F]FPH)는 독성이 높은 에피바티딘 유도체로서(Figure 2), 높은 독성을 가지므로(마우스 LD₅₀ = 40 nmol/kg) (4,5), 아주 높은 molar activity를 가진 방사성의약품을 합성하여야 한다. 또한 μ-opioid 수용체 영상에 사용되는 [¹¹C]carfentanil도 높은 molar activity로 합성하여야 한다(Figure 2). Carfentanil은 모르핀의 수천



Figure 1. Schematic Drawing of Receptor Imaging with High Molar Activity (left) and Low Molar Activity (right) Radiopharmaceuticals. Triangle Indicates Compound and an Asterisk Indicates Radioisotope.

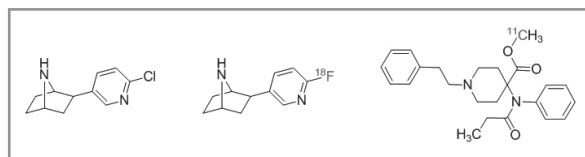


Figure 2. Structures of Epibatidine, [¹⁸F]FPH, and [¹¹C]Carfentanil

배에 달하는 강한 효능 때문에 독성이 높아서(6), 방사성의 약품을 합성할 때 비방사성 동일 화합물의 한도가 0.03 μg/kg 이하이어야 하며 이는 60 kg 환자의 경우에 1.8 μg (4.6 nmol) 이하에 해당하는 투여량이다(7). 따라서 이와 같이 molar activity가 한도를 넘을 때 약물학적 활성을 일으킬 수 있는 방사성의약품의 경우에는 합성시 특히 주의를 요한다.

3.2. 높은 molar activity가 필요하지 않은 방사성의약품

인체를 구성하는 원소인 carbon, oxygen, nitrogen을 carbon-11, oxygen-15, nitrogen-13으로 전환할 때 각각 중성자 1개 차이로, 체내에 존재하는 화합물과 동일한 화학적 형태의 방사성의약품을 합성할 수 있는 장점을 가지지만 짧은 반감기가 단점일 수 있다. 이와 같은 이유로 [¹⁵O]water, [¹⁵N]ammonia, [¹¹C]acetate, L-[methyl-¹¹C]methionine 등은 높은 molar activity가 필요하지 않다. 또한 글루코스, 아미노산, 지방산을 기반으로 하는 대사영상 방사성의약품 중의 하나인 2-[¹⁸F]fluoro-2-deoxy-D-glucose ([¹⁸F]FDG) 도 높은 molar activity가 요구되지 않는다. 유럽약전 9.0 (8)에 의하면 L-[methyl-¹¹C]methionine 주사제에서 methionine과 전구물질의 최대량을 각각 2 mg (13 μmol)/V와 0.6 mg (5.1 μmol)/V (V는 최대 권장량)로 한도를 규정하였고, [¹⁸F]FDG 주사제의 경우에는 FDG와 2-chloro-2-deoxy-D-glucose를 각각 0.5 mg (2.7 μmol 및 2.5 μmol)/V로 한도를 규정하고 있다. 반면에 벤조디아제핀 수용체 영상에 사용되는 [methyl-¹¹C]flumazenil 주사제의 경우에는 flumazenil 및 전구물질을 각각 50 μg과 5 μg (0.17 μmol 및 0.017 μmol)/V로 한도를 규정하였다.

4. 요약

최근에 보고된 방사성의약품화학 분야의 명명법에 따라 그 동안 specific activity로 정의하였던 개념을 물리적인 성질을 나타내는 specific activity와 화학적 성질을 나타내는 molar activity로 세분하였다(1). 이 종설에서는 방사성의약품의 molar activity 및 중요성 등을 알아보았으며, 방사성의 약품을 합성할 때 중요하게 고려하여야 한다.

Acknowledgments

이 논문은 과학기술정보통신부의 재원으로 시행되는 한국연구재단의 연구지원프로그램으로 지원받았습니다(NRF-2017M2A2A7A01070487). 이권에 대한 문제를 일으킬 수 있는 상업적인 관련성은 없습니다.

References

1. Coenen HH, Gee AD, Adam M, Antoni G, Cutler CS, Fujibayashi Y, Jeong JM, Mach RH, Mindt TL, Pike VW, Windhorst AD. Consensus nomenclature rules for radiopharmaceutical chemistry — Setting the record straight. *Nucl Med Biol* 2017;55:v-xi.
2. Schlyer DJ. PET tracers and radiochemistry. *Ann Acad Med Singapore* 2004;33:146-154.
3. Berridge MS, Apana SM, Hersh JM. Teflon radiolysis as the major source of carrier in fluorine-18. *J Label Compd Radiopharm* 2009;52:543-548.
4. Sihver W, Långström B, Nordberg A. Ligands for in vivo imaging of nicotinic receptor subtypes in Alzheimer brain. *Acta Neurol Scand* 2002;Suppl 176:27-33.
5. Villemagne VL, Horti A, Scheffel U, Ravert HT, Finley P, Clough DJ, London ED, Henry N, Wagner, Jr HN, Dannals RF. Imaging nicotinic acetylcholine receptors with fluorine-18-FPH: an epibatidine analog. *J Nucl Med* 1997;38:1737-1741.
6. Van Daele PG, De Bruyn MF, Boey JM, Sanczuk S, Agten JT, Janssen PA. Synthetic analgesics: N-(1-[2-arylethyl]-4-substituted 4-piperidinyl) N-arylalkanamides. *Arzneim-Forsch (Drug Res)*. 1976;26:1521-1531.
7. Blecha JE, Henderson BD, Hockley BG, VanBrocklin HF, Zubieta JK, DaSilva AF, Kilbourn MR, Koeppe RA, Scott PJH, Shao X. An updated synthesis of [¹¹C] carfentanil for positron emission tomography (PET) imaging of the μ -opioid receptor. *J Label Compd Radiopharm* 2017;60:375-380.
8. Monographs on radiopharmaceutical preparations and starting materials for radiopharmaceutical preparations. In: Council of Europe. *European Pharmacopoeia*. 9th ed. Vol. I. *Strasbourg*. 2017. p. 1125-1204.