

# 방사성의약품 합성 방식에 관한 연구

## 제 4 보 방사성의약품의 품질관리 및 안정도 시험

원자력연구소 화학연구소

김 유 선 · 김 태 영

=Abstract=

### Preparation of Radiopharmaceuticals (IV) Quality Control and Chemical Analysis of Radiopharmaceuticals

You Sun Kim, Ph. D., and Tae Young Kim

*Chemistry Division, Atomic Energy Research Institute*

In 1969 this laboratory had prepared 131 mc. of radiopharmaceuticals in total (Hippuran and other four kinds) and distributed to the major medical establishments. The quality and stability of these products were reviewed by means of radio paper partition chromatography and thin layer chromatography and results were compared to those of foreign products. Generally, the quality and stability of the product of this laboratory were better than those of the foreign product, even though the properties of the radiopharmaceutical were varied by the procedure of the preparation adopted. Various precautions for handling radiopharmaceuticals for clinical use were also described with a view of quality control and stability test there of.

#### 요 약

1969 년도 일년간 당연구소에서 합성한 방사성의약품의 양은 131 mc 이며 그 종류는 Hippuran-<sup>131</sup>I 의 4 중에 달하였다.

이들 의약품의 품질 및 안정도를 Paper partition chromatography 및 thin-layer chromatography 를 이용하여 시험하고 그 결과를 외국제품의 품질 및 안정도와 비교 검토하여 보았다. 그 결과 합성방식에 따라 품질에 차이가 있었다. 본 연구소제품이 품질 및 안정도면에서 우수하였다. 본 연구에서는 방사성의약품을 임상에서 사용하는데 주의해야 할 품질관리 및 안정도 test 에 관하여 그 시험방법을 아울러 기술하였다.

#### 서 론

방사성의약품중에서 유기제품에 속하는 것들은 방사

본 연구의 내용은 1969 년 7 월 IAEA 주최로 Vienna 에서 개최된 "Symposium on the Quality Control and Chemical Analysis of Radio Pharmaceuticals" 의 Pannel discussion 에 제출된 연제의 중요한 내용임.

선분해(radiolysis)로<sup>1)</sup> 인하여 저장중에 분해를 일으키기 쉬우며 이러한 분해는 임상실험에서 여러가지 부작용을 나타내어 실험 결과를 애매하게 할 뿐만 아니라, 의약품으로써의 비방사능(specific activity)를 감소시키는 원인이 된다. 방사선 분해는 유기화합물 자신의 화학구조에 따라 또 비방사능에 따라 각각 그 정도를 달리 하지만 의약품중에 함유되어 있는 불순물(不純物)에 따라서도 큰 영향을 받고 있다. 특히 안정도(stability)는 이 불순물의 작용에 따라 큰 차이를 보여준다고 한다.<sup>2)</sup> 이러한 불순물은 합성제조 당시 제품의 품질에 따라서 그 양과 종류를 달리하며 한편 제조방법에 따라서도 그 내용을 달리한다. 따라서 방사성의약품의 우수성(優秀性)은 제조당시의 품질에 따라 좌우 되는 바 크다. 본 연구에서는 이러한 점을 착안하여 당 연구실에서 합성하는 여러가지 방사성의약품에 대하여 그 품질 및 제조방법과 품질과의 상호관계, 품질 검사를 위한 여러가지 시험방법을 검토한 것이며, 이 결과를 외국(外國)회사 제품의 품질과 비교 검사하려 하였다. 품질검사와 아울러 저장중의 변화를 검토하고 저장에 따른 분해 또는 변질에 관하여도 실험하려 하였다. 이와

Table 1. Preparation of radiopharmaceuticals from Jan. 1969 to Dec. 1969

Compounds	Preparations	Distributions	Users
Hippuran- <sup>131</sup> I	62.496 mc	56.815 mc	Radioisotope Clinic and Lab., S.N.U. Radiology Research Institute, O.A.E.
Rose bengal- <sup>131</sup> I	38.428	34.935	
RISA- <sup>131</sup> I	21.935	13.345	
Triolein- <sup>131</sup> I	0.300	—	
Uracil- <sup>131</sup> I	9.130	8.300	
Total	131.993	119.995	

\* Prepared by the conventional and the author's procedures.<sup>5,6)</sup>

같은 검사와 실험은 방사성의약품을 합성 제조하는 실험실에서 필요한 것일 뿐만 아니라 임상에서 실제 방사성의약품을 다룰 때도 필요한 것으로써 품질여하에 따라 제정제(再精製)하여 사용함이 필요한 경우도 허다(訴多)한 것이다. 본 보고서에는 이러한 뜻에서 각 제품의 간단한 정제법을 아울러 소개하여 실용에 기여하려 하였다.

세계 각국에서도 방사성의약품이 제조업자 또는 제약업자의 손으로 만들어지는 관계로 그 품질이 고르지 못하여 의학계(醫學界)의 요청으로 이 방법의 검토가 I.A.E.A. 주관으로 여러차례 논의된 바 있고 최근에도 각국의 제조업자 또는 학자들이 품질개량을 위한 검토와 실험<sup>4)</sup>을 계속하고 있다는 것을 부언해 두려 한다.

실 험

1. 실험재료 및 시약 :

실험에 사용한 방사성의약품은 당 연구실의 방법<sup>5,6)</sup>으로 합성한 것을(Table 1 참조) 사용하였으며 외국 제품은 각각 현재 판매되고 있는 상품을 직접 구입하여 사용하였다. 시약은 각각 시판품 시약 1급을 국내에서 구입하여 필요한 경우를 제외하고는 그대로 사용하였으며 증류등으로 정제하여 사용하기도 하였다.

2. 품질검사(Quality control)

a. Paper partition chromatography

(1) Filter paper: Whatmann#1 equivalent paper strip을 사용함.

(2) Chromatograph chamber: 250 ml들이, Pyrex, Japped stop cover, mess cylinder를 사용함.

(3) Chromatograph scanner: Packard model # 550 Rate meter (Combined with scaler Model BC-594)을 Plate type G.M. detector와 연결하여 사용 하였다.

(4) 전개(展開): 각 전개용액을 조제하고 chamber용 cylinder에 20~50 cc 채워서 마개를 하고 수차 진탕(shaking)한 다음 정지하여 둔다.

Filter paper strip에 검체를 일정량 점적하고 건조한 다음 chamber 내에 삽입하여 전개시킨다. 전개 시간은 꼭 용액에 따라 차이가 있고 전개 온도에 따라 다르지만 모든 실험을 통하여 solvent front가 sample point로부터 20cm 이상 될때 까지 전개하였다. 전개된 것은 실온에서 풍건(風乾)한다.

(5) 전개된 Chromatograph의 확인 : 전개 건조한 filter paper strip을 packard model rate meter을 설치한 chromatograph scanner로 scanning한 다음 각 전개 spot의 Rf 값을 확인하고 각 peak의 area ratio를 산출하여 품질검사 data를 작성한다. Paper chromatograph의 예는 Fig. 1, ~Fig. 3, Fig. 5~Fig. 7에 명시되어 있으며 이 방법으로 품질검사한 결과는 Hippuran-

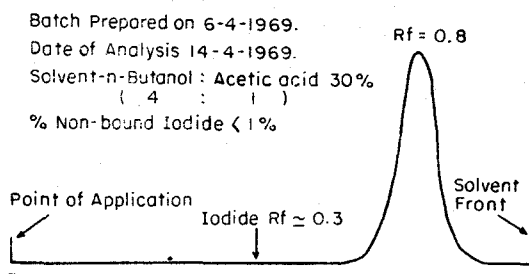


Fig. 1. Paper chromatographic analysis of <sup>131</sup>I-Hippuran (KAERI)

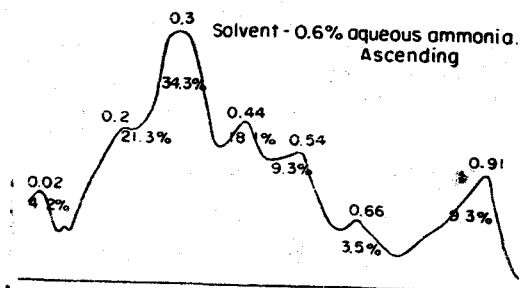


Fig. 2. Paper chromatographic analysis of <sup>131</sup>I-Rosebengal supplied by Company I.

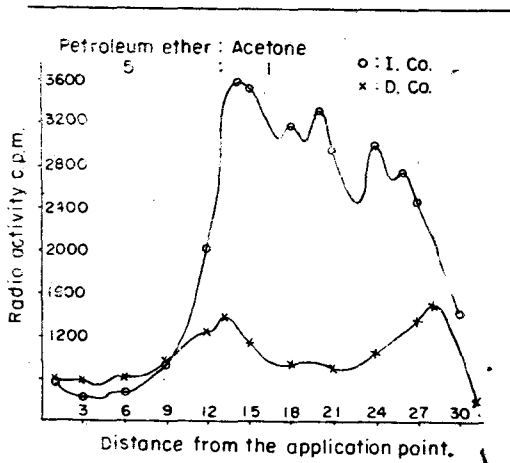


Fig. 3. Oleic acid-<sup>131</sup>I.

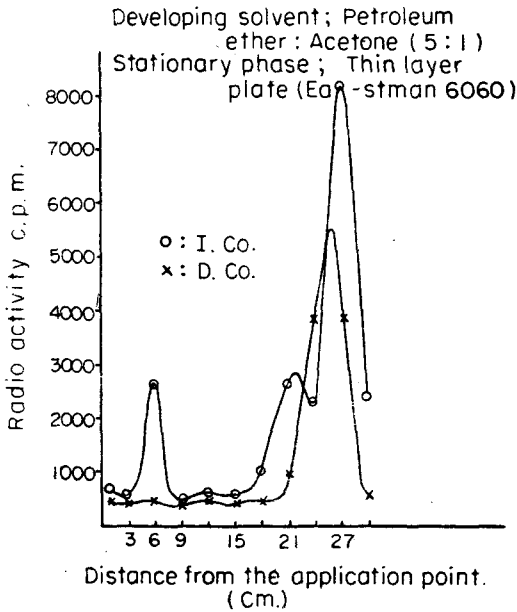


Fig. 4. Triolein-<sup>131</sup>I

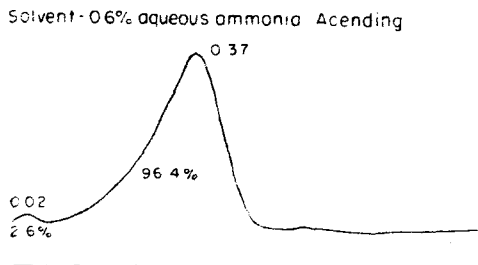


Fig. 5. Paper chromatographic analysis of <sup>131</sup>I-Rose bengal prepared at KAERI.

Solvent-0.6 percent aqueous ammonia  
Major zones ; Rf 0.27, Rf 0.45, Rf 0.62, Rf 0.85

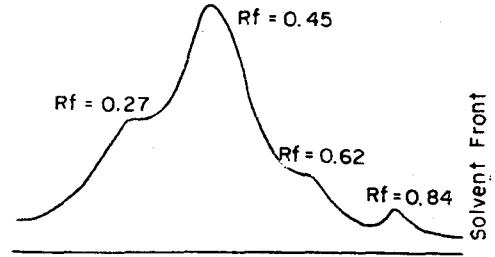


Fig. 6. Paper chromatogram of <sup>131</sup>I-rose bengal batch prepared on 9-4-'69.

Solvent-Butanol saturated with 5% acetic acid  
Major zones ; Rf 0.24, Rf 0.72

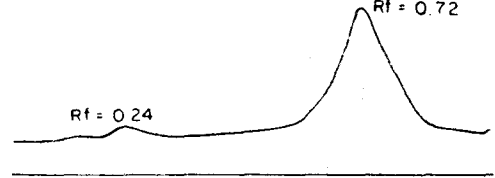


Fig. 7. Paper chromatogram of <sup>131</sup>I-Rose bengal batch prepared on 9-4-'69.

<sup>131</sup>I: Table 2, Rose bengal: Table 3, Radio-Triolein(일부); Table 4, Radio oleic acid; Table 5에 각각 종합되어있다.

b. Thin layer chromatography.

(1) Thin layer chromatograph plate: Eastman Kodak Chromagram Silica 6060을 strip로 절단 사용함.

(2) 전개(展開)

Paper chromatograph에서 사용한 chamber를 이용하여 Thinlayer plate strip을 삽입하고 전개시킨다. 전개 시간은 전개용액의 종류에 따라 차이가 있고 특히 전개 온도에 예민하다. 따라서 비교시험에서 표준물질과 같은 전개 조건을 유지하여 전개시간을 정하였다. 전개가 끝난 plate는 실온에서 풍건한다.

(3) 전개된 thin layer plate의 확인

이 경우에는 Thin layer plate strip을 0.5 cm 간격으로 잘라서 각각 Pyrex test tube(1부(1分))에 넣고, Tracer lab. Well type  $\gamma$ -ray scintillation counter로 counting한 다음 sample point로부터의 거리 vs radio-activity로 plot하여 thin layer chromatogram을 얻는다. 그 한 예를 Fig. 4에 예시하였다. 품질검사에서는 각 peak의 Rf값을 확인하고 peak의 area ratio를 산출하여 그 상대적 비율을 정한다.

품질검사의 예가 Table 4, 및 5에 요약되어 있다.

Table 2. Purity check of Radio-Hippuran by paper partition chromatography

Name of makers		KAERI		I. Co.		D. Co.		Remarks	
Developing solvents V/V	Developing time (hrs.)	Rf value of	%	Rf value of	%	Rf value of	%		
		Active zones	Activity in the zones	Active zones	Activity in the zones	Active zones	Activity in the zones		
n-Butanol	4	14~16	zone A —	0	zone A 0.24	4	zone A 0.24	4	
HAc (95~100%)	1		" B 0.85	100	" B 0.85	96	" B 0.85	96	
H <sub>2</sub> O	1								
Benzene	2	6	" A(0.67)	20	" A(0.67)	—	" A(0.67)	—	
HAc	2		" B(0.87)	80	" B(0.87)	100	" B(0.86)	100	
Water	2								
Benzene	1	6	" A —	—	" A 0.05	5	" A 0.05	8	
HAc	0.5		" B 0.42	100	" B 0.42	95	" B 0.45	92	
Water	0.5								
CCl <sub>4</sub>	1	4	" A —	—	" A 0.08	5	" A 0.08	9	
HAc	1		" B 0.75	100	" B 0.8	95	" B 0.83	91	
Water	0								

Table 3. Purity check of Radio-Rose Bengal by paper partition chromatography

Name of makers		KAERI		I. Co.		D. Co.		Remarks	
Developing solvents	Developing time (hrs.)	Rf value of	%	Rf value of	%	Rf value of	%		
		Active zones	Activity in the zones	Active zones	Activity in the zones	Active zones	Activity in the zones		
0.6%NH <sub>4</sub> OH	6	A	0.02	2.6	A 0.02	4.2	A 0.02	5.2	
		B	—	—	B 0.2	21.3	B —	—	
		C	0.37	97.4	C 0.31	34.3	C 0.34	87.6	
		D	—	—	D 0.44	18.1	D —	—	
					E 0.54	9.3	E 0.55	8.2	
					F 0.66	3.5			
					G 0.91	9.3			
Water	82	4~6	A 0.06	—	A 0.06	0.5	A 0.08	—	
Ethanol	10		B 0.31	—	B 0.35	6.5	B —	—	
25% NH <sub>4</sub> OH	8		C 0.56	99	C 0.56	43.5	C 0.52	94	
			D 0.73	—	D 0.7	31.5	D 0.61	6	
					E 0.83	14(18)			
Ammonium citrate saturated with NH <sub>3</sub>	3	A	0.12	99	A 0.11	80	A 0.12	99	
					B 0.22	13			
					C 0.82	7			

c. Paper electrophoresis

RISA (Radio Iodinated Human Serum Albumine)의 시료를 Whatmann No. 1 filter paper에 점적하고, Veronal buffer (pH 8.6)를 사용하여 전도액(電導液)을 조제한 다음 electrolyte voltage를 8 volt/cm<sup>2</sup>로 한다.

전계를 약 12시간에 걸쳐 진행시키고 전개된 filter paper strip 전개 peak의 농담도(濃淡度)를 optical densitometer로 자동기록하여 시료의 순도를 검사한다.

3. 안정도 검사

(1) 재료 및 시약

Table 4. Purity check of Radio-Triolein by paper and thinlayer chromatography

Name of supplier	KAERI		Company I		Company D		Remarks
Details of solvents	Petroleum-ether : Acetone 5 : 1						
Method of analysis	PPC *	TLC **	PPC *	TLC **	PPC *	TLC **	
Developing time (hrs.)	3	1	3	1	3	1	
Rf values of active zones	A 0.05 B 0.86	A 0.05 B 0.73	A 0.86	A 0.13 B 0.53 C 0.73	A 0.86	A 0.73	
% activity in the zones	< 3 >97	< 5 >95	>99	13 20 67	>99	>99	
Details of solvent	CHCl <sub>3</sub> : Ether=5 : 1						
Method of analysis	P P C		P P C		P P C		
Developing time	3 hrs.		3 hrs.		3 hrs.		
Rf values of active zones	A 0.05, B 0.82		A 0.81		A 0.84		
% activity in the zones	< 3	>97	>99		>99		
Remarks							

\* PPC; Paper Partition Chromatography.

\*\* TLC; Thin Layer Chromatography.

Table 5. Purity check of Radio-Oleic acid by paper and thin layer chromatography

Name of supplier	Details of solvents	Method of analysis	Developing time (hrs.)	Rf value of active zones	% activity in the zones
Company I	Petroleum Ether: Acetone (5:1)	PPC	3	A 0.82	99
		TLC	1	A 0.41	69
				B 0.55 C 0.92	29 2
CHCl <sub>3</sub> : Ether (5 : 1)	PPC	3	A 0.83	99	
Company D	Petroleum Ether: Acetone (5:1)	PPC	3	A 0.79	99
		TLC	1	A 0.40	40
				B 0.52 C 0.90	20 40
	CHCl <sub>3</sub> : Ether (5 : 1)	PPC	3	A 0.71	99

품질검사에 사용한 것과 같다. 그러나 저장중의 변화를 정확히 확인하기 위하여 정제된 의약품 시료를 사용하였다(chromatography로 순도 확인).

(2) 안정도 검사(stability test);

(a) Hippuran-<sup>131</sup>I 및 Rose-bengal-<sup>131</sup>I 시료의 일정량

을 밀전한 다음 냉장고에(5°C 이하) 저장하였다. 제조일부터 일정한 시간을 거쳐 일정량의 sample을 각각 채취 paper partition chromatography를 이용하여 유리되어 있는 <sup>131</sup>I 및 기타 불순물의 Rf 값을 표준 물질의 Rf 값과 비교하여 확인하고 각 peak의 area 비를 정하

Table 6. Stability\* of <sup>131</sup>I-Hippuran

Sample	Date of Preparation	Date of analysis	% non-bound <sup>131</sup> I	<sup>131</sup> I as organically bound <sup>131</sup> I
KAERI Batch	28. 4. '69	14. 5. '69	<< 1	>99
		2. 6. '69	<< 1	>99
		10. 6. '69	<< 1	>99
Sample obtained from company I	29. 4. '69	14. 5. '69	< 4	>96
		2. 6. '69	< 4	>96
		10. 6. '69	< 4	>96
Sample obtained from company D	24. 4. '69	14. 5. '69	< 4	>96
		2. 6. '69	< 6	>94
		10. 6. '69	< 5	>95

\* Stored in a refrigerator. The stability was checked by means of paper partition chromatography. (Developing Solvent; Butanol: HAc(95~100%): H<sub>2</sub>O(4:1:1 v/v))

Table 7. Stability of <sup>131</sup>I-Rose Bengal

Sample	KAERI batch	Sample obtained from company I	Sample obtained from company D
Date of Preparation	28. 4. '69	29. 4. '69	24. 4. '69
Date of Analysis	14. 5. '69	14. 5. '69	14. 5. '69
	2. 6. '69	2. 6. '69	2. 6. '69
	10. 6. '69	10. 6. '69	10. 6. '69
% non-bound <sup>131</sup> I	< 1	7%	< 1
	"	5	"
	"	< 1	"
% <sup>131</sup> I as organically bound <sup>131</sup> I	>99	93	>99
	"	95	"
	"	>99	"
% <sup>131</sup> I as <sup>131</sup> I-TITCF*	97	34. 4	87. 6
	99	48	99
	99	50	99
% <sup>131</sup> I as labelled impurities	< 3	58. 6	<12. 4
	< 1	45	< 1
	< 1	50	< 1

\* Tetra iodo trichloro fluorescein: The stability was checked by means of paper partition chromatography. (Ref. Table 3.)

여 배분율을 산출한다. 실험 결과는 제 6 표 및 7 표에 요약되어 있다.

#### (b). RISA-<sup>131</sup>I

RISA-<sup>131</sup>I에 있어서는 유리된 <sup>131</sup>I의 양을 (a)항과

같은 방법으로 검사하였다.

특히 protein 분자의 radiolytic decomposition fragments의 존재를 검토하기 위하여 품질검사 항목에서 기술한 electrophoresis를 행하여 보았다. 이 경우에는 특별한 부산물의 존재를 확인치 못하였으며 다만 외국 제품의 경우 전개 band의 넓이가 비교적 큰 것을 확인한 바 있다.

#### c. Liothyronine-<sup>131</sup>I 및 Thyroxine <sup>131</sup>I

이 시료들은 그 안정도가 비교적 적음이 알려져있으므로 이번 검사에서는 D Co.의 시료만을 Paper chromatography로 check하여 그 예를 Table 8에 요약하였다.

## 결과 및 고찰

### 1. 결 과

Paper partition chromatography, thinlayer chromatography 및 electrophoresis의 방법등으로 방사성의약품의 품질(즉 순도)을 검사한 결과는 Table 1~Table 8에 요약되어 있으며 각각의 chromatogram의 예가 Fig. 1~Fig. 7에 설명되고 있다.

이 결과에 의한다면 Hippuran-<sup>131</sup>I은 당 연구실의 제품이 외국제품보다 그 순도가 4%정도 더 우수함이 밝혀지고 있다.

Rosebengal-<sup>131</sup>I의 경우는 chromatography에 사용한 developing solvent의 종류에 따라 각각 그 전개상태가 다르나(Table 2 참조) 여러 종류의 용매 중에서 0.6% NH<sub>4</sub>OH Sol.을 사용한 경우 제품중의 화학성분이 잘 분리되어 전개되고 있음이 확인되고 있다. 이 결과에 따르면 Rosebengal-<sup>131</sup>I는 그 합성 방법에 따라 생성물의 성분 차이가 있음이 밝혀졌으며 H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>를 촉매로 사용한 합성법이 가장 순수한(Fig. 5 참조) 제품을 생성할 수 있었다. 외국제품들은 부 생성물이 허다하게 혼재(混在)되어 있었다(예 Fig. 2 및 Fig. 6). 이점은 뒤에 고안 항목에서 충분히 논의될 것이지만 화학순도와 합성방법의 상호관계를 예시하여 주는 것으로 중요한 의의를 갖는다.

Triolein-<sup>131</sup>I의 경우에는 당 연구실제품과 D Co.제품이 I Co.것보다 우수한 결과를 보여주고 있으며 특히 화합물이 중성의 유기화합물인 관계로 P.P.C.보다 T.L.C.가 더 확실한 분리 peak를 보여 주고 있다. Trioleic acid-<sup>131</sup>I에서도 거의 같은 현상을 보였으며 I Co.와 D Co. 것만을 비교해 본 결과 양편 sample의 성분 종류는 같으나 그 비율이 각각 상이함을 확인하였다. 이 경우에도 T.L.C.가 P.P.C.보다도 우수한 결과를 보여주고 있다. RISA 제품중의 Radiolytic-fragment의 존재여부를

Table 8. Purity check of Radio-Liothyronine and Thyroxine by paper partition chromatography

Name of maker		D. Co.			
Developing solvent	Developing time (hrs.)	Liothyronine		Thyroxine	
		Rf value of Active zones	% Activity in the zone	Rf value of Active zone	% Activity in the zone
t-Pentanol saturated with NH <sub>3</sub>	16 ~ 18	A 0.17	1	A 0.05	13
		B 0.50	99	B 0.25	87
n-Butanol	2	14 ~ 16	63	0.6	100
Ethanol	2				
Ammonia	1				

electrophoresis로 검토한 바 I.Co., D.Co.의 것은 전개 band가 넓고 당 연구실 것은 비교적 좁은 band를 보여 주고 있다(Fig. 8 참조). 그러나 albumin 이외의 분해물(amino acids residue)은 없는 것으로 보인다. I.Co., D.Co.제품의 band가 넓은 것은 albumin의 양이 많은 때문이라고 볼 수 있으나 이 band 속에 약간의 분해물이 존재하지 않을까 생각되고 있다.

안정도 실험 결과를 살펴 보면 Hippuran-<sup>131</sup>I의 경우에는 각 사 제품이 모두 크게 변화됨이 없었다. 그러나 D.Co.것은 실험 오차의 범위를 겨우 벗어날 정도로 변화(즉 분해) 보여 주고 있으나 제품의 품질을 손상할만한 큰 factor에는 미치지 못하고 있다.

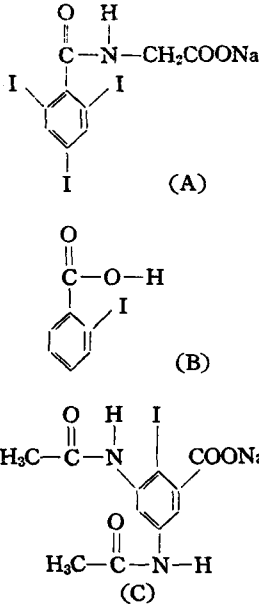
Rosebengal-<sup>131</sup>I의 경우에는 유기성 불순물(즉 Rosebengal의 여러종류 iodides)의 양이 I.Co.의 경우 시간의 경과에 따라 변화가 심하였으며 최초 제품이 비교적 순수하였던 D.Co. 및 당 연구실 제품은 그 변화점이 거의 없었다. 이 점은 최초 제품이 순수하면 저장중의 변화량이 적음을 보여주는 것으로 고안 항목에서 논의하려 한다.

L-thyronine의 경우 D.Co.것만을 품질검사만 해 보니 예상보다 그 순수도가 우수하였으며(Table 8 참조) Thyroxine의 경우에는 15%이하의 부산물이 존재하고 있었다. 이 화합물에 관한 안정도 실험은 다음 기회로 넘기기로 하였다. 실험된 결과를 종합하면 대량으로 제조되고 있는 maker의 제품은(예 I.Co., D.Co.등) free iodide 및 organic impurity가 실험실에서 합성하는 제품의 경우보다 많은 양이 포함되어 있고 이러한 불순물이 저장중에 큰 변질을 일으키는 원인이 된다고 볼 수 있다. 특히 검사하는 방법에 따라 불순물의 검사결과에 차이가 있다. 불순물이 있는 것도 검사방법이 좋지 못하면 chromatography에서 불순물에 확실한 peak로 분리되지 않으므로 순수한 것으로 오인(誤認)될 가능성이 있다.

## 2. 고 안

방사성의약품(Radiopharmaceutical)의 품질관리 및 안정도에 관한 검토를 시행한 본 연구의 결과에 의하면, 의약품으로써의 품질은 제조 방법 즉 합성방법에 따라 크게 차이가 있었다. Hippuran-<sup>131</sup>I와 같이 그 화학구조가 안정한 상태이고 제조방법이 간단한 것에서는 합성방법에 따르는 품질상의 차이가 별로 없었다. 저자들이 행한 실험에서 가열방법<sup>1)</sup>(직접 요오드를 교환하는 방법)과 H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>와 같은 촉매<sup>7)</sup>를 이용한 것에서 생성물의 Paper partition chromatography (1도 참조)에서는 각각의 차이를 볼 수 없었고 따라서 같은 종류의 화합물이 생성되는 것으로 보인다.

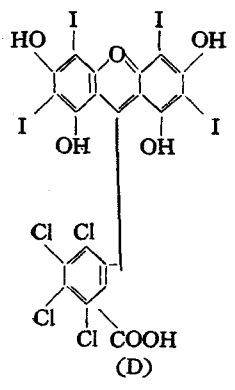
문헌에 의하면<sup>8)</sup> Hippuran-<sup>131</sup>I(Sodium o-iodo hippurate)는 합성 과정에서 과잉의 요오드 이온이 존재하면 (A)와 같은 요오드화물이 생성되고 이러한 요오드화물은 과잉의 요오드이온 존재하에서 생성되며 저장될 때 일부 생성된다고 되어 있다. 저장중에 생성되는 화합물로는 (B)와 같은 아마이드 분해물 및 방사선 반응에 따른 반응물 (C)와 같은 것이 생성된다고 보고되어 있다. 이와같은 생성물의 존재는 임상실험에서 확실한 결과를 얻는데 방해될 가능성이 있다. 제 I표에서는 이와같은 부산물의 존재를 확인하려 여러가지 용매계(溶媒系)를 사용하여 Paper chromatography를 행하였고 별도로 행한 실험에서는 Thin layer chromatography도 행하여 보았으나 당 연구실의 제품, I.Co 및 D.Co.의 제품이 각각 다 같은 Rf 값을 보여 주고 있었으며 별다른 차이점이 보이지 않았다. 이 문제는 앞으로 더 연구되어가야 할 것이지만 저자의 의견으로는 이들 제품은 비교적 안정하여 (B)(C)(A)와 같은 부산물을 보여 주지 않고 있다고 할 수 있다. 그러나 안정도 시험에서도 일개월(냉장고 내에서 저장한 것도(Table 6) 크게 성분에 차이가 없는 것으로 보아 Hippuran-<sup>131</sup>I의 경우는 그 순도가 각 제품에서 비교적 인정화 되어



있다고 할 수 있다. (B) 및 (C)와 같은 불순물은 높은 온도에서의 저장, 조건 및 높은 비방사능(比放射能)을 가진 제품등에서 생성되기 쉬운 것들이므로 특히 저장 조건에 주의해야 할 것이다.

당 연구실에서 정제 과정을 철저히 하여 만든 것은 거의 100%의 순도를 나타내고 있다. I.Co., D.Co.의 제품들은 4~6%의 불순물(주로 무기요오드화물)이 존재하고 있고 이것들이 저장 조건에 따라 (B)(C) 또는 (A)의 불순물을 부생할 염려가 있다. 따라서 제품을 입상에 사용하기 전에 가능하면 그 순도를 검사하여 불순물의 비율을 확인한 다음 적절한 사용 방안(정제, 또는 냉온저장, 실험오차의 고찰 등)을 마련하여야 한다고 본다.

일반 maker 의 제품을 정제하는 방법은 이 화합물의 경우 비교적 간편하므로 각 임상실험에서는 사용 전에 자기 실험실에서 정제한 제품을 마련하여 두는 것이 좋



을까 한다.  
Rosebengal-<sup>131</sup>I의 경우에는 제품의 종류에 따라 그 성분에도 차이가 있으며 paper chromatography에 있어서도 사용하는 전개용매(展開溶媒)의 종류에 따라 전개되는 peak의 수와 Rf 값이 각각 다르다(Table 2 & Fig. 2 참조). 이 화합물은 (D)와 같은 구조를 가지고 있으며 이것에 요오드 표지반응시키면 Tetra chloro fluoroceine residue와 기타 부분에 각각 요오드표지될 가능성이 있고 한편 요오드표식(標識)도 mono, di, tri 등 여러가지 방법으로 진행될 수 있으므로 그 생성물의 성분이 복잡한 것으로 보인다(가장 복잡한 예; Fig. 2 참조). 보통 방법으로 표지된 Rosebengal-<sup>131</sup>I를 degradation study를 하여 검사한 결과에 의하면<sup>2)</sup> Tetra chloro fluoroceine residue엔 요오드표지가 되지 않는다고 한다. 따라서 Rosebengal의 분자내에서 ether residue가 요오드표지 반응의 대상이 되는데 이 화학구조는 L-thyronine과 흡사한 것이므로 mono, di, tri, tetra iodo 표지물이 반응 조건에 따라 각각 생성되고 또한 저장중에서도 분해 또는 분자내에서의 요오드 교환 반응, 방사선반응(고비방사능제품의 경우)등이 함께 일어나는 것으로 보인다. 제품중에 과잉의 요오드 이온(-I)이 존재한 경우에도 역시 저장 조건에 따라 여러가지 요오드 표지물을 생성하는 것으로 보인다.

가장 심한 예로 I.Co.제품에서는 7가지 성분이 확인되어 있고(Fig. 2) 이들 성분이 저장중에 점차 그 비율을 달리하여 58.6%(Table 7)가 부산물로서(by product) 혼합되고 있음을 확인하였다. 최초의 합성조건을 충분히 검토한 제품은(예; 당 연구실제품) 제조 당시에도 불순물이 거의 없었고 저장중에도 불순물의 양이 크게 변동되지 않고 있다. 따라서 최초 제품의 순도를 높이기 위하여 합성 조건의 개선에 노력 하였던 바 H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 촉매 존재하에서 진행시킨 반응은<sup>7)</sup> 반응시간, 반응조건, 반응수율 등이 우수하였고 그 성분도 거의 100% 순수한 정도의 것을 생성할 수 있었다(Fig. 5). 원래 Rosebengal-<sup>131</sup>I의 화학구조(특히 Labelling된 상태의 구조)와 임상결과에 대한 상호 비교 연구는<sup>8)</sup> 검토된 바 별로 없으며 mono, di, tri 및 tetra iodo 화합물들의 각각의 임상적 진단 결과의 차이점도 명확하지는 않다.<sup>8)</sup> 그러나 이들 화합물은 화학적으로 보아 불안정하므로 저장중에 변질될 염려가 있고 한편 제품중에 과잉의 요오드 이온(I<sup>131-</sup>)이 존재하여 생성되는 부산물들은 조건에 따라 각각 그 양이 다를 것이므로 일정한 임상 결과를 얻는 데 여러가지 면에서 지장이 있다. Rosebengal-<sup>131</sup>I와 같은 방사성의약품을 사용할 경우에는 사용전에 큰



분히 그 품질을 검사하고 불순물이 있으면 정제하는 동시에 전문가의 자문을 얻어서 재 합성(즉 품질을 높이는 것)할 필요가 있는 것이다. 일반적으로 대량 생산된 제품에는 free iodide-131 및 유기성 불순물(mono, di, tri-iodides)이 혼재되어 있기 쉬우므로 특히 이점에 주의하여 품질검사 또는 저장 조건의 검토를 게을리하지 말아야 한다. I.Co. 및 D.Co.의 제품은 각각 제 2포에 표시되어 있는 바와 같은 불순물이 있으며 I.Co. 것과 같은 것에서는(Fig. 2) 그 사용을 중단하고 재정제 또는 다른 제품과의 교체를 단행하여야 한다.

RISA-<sup>131</sup>I의 경우는 본 연구에서 성분의 분해 즉 protein molecule의 degradation에 의한 저분자량 불순물(low molecular weight decomposition product)의 존재 유무를 검토한 바 있다.

Electrophoresis법에 의한 검사 결과에 따르면 I.Co., D.Co. 및 당 연구실 제품에서 각각 별다른 불순물이 확인되지 않고 있다. 그러나 RISA는 원래 분해성 물질이므로 저장조건에 주의하여야 하며 특히 free iodide-<sup>131</sup>I가 혼재되어 있으면 분해물이 증량될 염려가 있다고 한다. 따라서 제조사용 및 저장에서 free iodide가 혼재되지 않도록 주의해야 할 것이다. 저자의 연구 결과에 따르면<sup>10</sup> 특수한 방법으로 합성된 RISA-<sup>131</sup>I는 저장중에 deiodination이 일어나지 않고 따라서 제품중에 부생성물(불순물)이 거의 없었다. 이 종류의 제품에는 제조 당시의 불순물, 운반 도중에 생성된 분해물 및 저장 기간중에 생성된 분해물 등이 혼합되어 있기 쉽다. 때문에 임상실험에서는 사용 직전에 그 품질을 검사하여 충분히 정제한 다음 병온에 저장 할 것이며 저장중에도 일정한 기간을 두고 그 품질을 검사하여야만 정확한 결과를 얻을 수 있을 것이다. 정제 방법 및 저장 농도에 관한 것은 저자의 연구보고에<sup>10,5)</sup> 발표 되어 있다. 일반적으로 대량 합성된 제품에는 free iodide-131이 혼합되어 있기 쉬우며 이것이 저장중에 여러 가지 유독한 작용을 일으키므로 사용에 앞서 충분한 검토가 요망되고 있다.

Triolein-<sup>131</sup>I 및 Oleic acid-<sup>131</sup>I에 관하여는 paper chromatography보다 thin layer chromatography에서 더 좋은 결과를 보여 주고 있다. 영업적으로 대량생산한 I.Co.의 제품에는 불순물이 다량 확인되고 있다(Fig. 3).

제품의 원료로 순수한 triolein 및 oleic acid를 사용한 당 연구실의 제품이 거의 순수한 것으로 본다면 일반 maker의 제품은 불순물이 섞이기 쉽다는 것을 시사하여 주고 있다. 이 종류의 화합물의 임상실험에 있

어서 불순물이 미치는 영향에 관한 실험 결과가 최근 학회(일본<sup>2)</sup> 1969.)에서 연구 대상이 되고 있는 점으로 보아 앞으로 국내에서 사용하는 경우에서도 특히 부산물의 존재 여부에 관하여 유의해야 할 것이다. 일반제품의 순도를 이 연구에서 기술한 thin layer chromatography법으로 check한 다음 필요한 정제를 전문가 또는 자기 실험실의 기술자 손으로 수행하여야 할 것이다.

L-thyronine-<sup>131</sup>I 또는 thyroxine-<sup>131</sup>I는 그 화학구조로 보아 비교적 안정한 것이지만 저장 조건에 따라 thyroxine 및 L-thyronine-<sup>131</sup>I 사이에 일종의 화학 평형(chemical equilibrium)이 일어나서 두 성분이 서로 섞이기 쉬운 상태에 있다. 한편 합성 과정에서도 L-thyronine, thyroxine 및 diiodo 화합물이 혼합되기 쉽다.<sup>11)</sup> 이 제품은 따라서 제조 과정에서 충분히 정제 되어야 하는 동시에 저장 조건을 엄격히 해야 각각의 순수한 제품 상태를 유지할 수 있다. 이번 연구에서는 제품 입수관계로 D.Co.것만을 검사하였으며 제품의 순도는 제 8포에 표시한 바와 같이 비교적 순수하였으나 Thyroxine의 경우에는 13%의 부산물(excess iodide)이 확인되고 있다. 이 제품을 임상에서 응용할 때는 불순물의 함량검사 정제등의 사전 조치를 취하여야 할 것이다. 이번 연구에서는 저장시험은 하지 못하였으나, 냉장고에서 저장함을 원칙으로 하며 고비방사능(高比放射能)제품의 경우에는 방사선 분해(radiolysis)가 일어나기 쉬우므로 희석(dilution)저장 등의 예방조치를 취하여야 할 것이다.

이번 연구에서는 국내에서 주로 많이 이용되고 있는 유기약품 몇가지에 대하여만 실험하였으나, 앞으로 모든 제품에 관하여 사전검토(품질관리)와 저장중의 변질(變質)검토를 계속해 갈 예정이다. 이 보고서에 기재하지는 않았으나 Mercury bromo hydroxy propane, <sup>113m</sup>In eluate 정제 등에 관하여는 저자들의 논문이<sup>6)</sup> 별도로 발표된 것이 있으므로 각각을 참고하여 주기 바란다.

결론으로 종합한다면 일반 회사의 제품은 대량 생산을 하는 과정에서 불순물이 혼합되기 쉽고 원료시약의 순도가 좋지 못한 것은 불순물의 표지물이 섞이기 쉬우므로 임상시험 또는 진단에 사용할 때는 반드시 순도를 검사해야 한다. 한편 품질이 우수한 것들도 운반 및 저장중에 변질이 일어나기 쉬우므로 역시 주기적인 품질검사가 수행되어야 한다. 품질검사 방법은 이 보고서에 기술된 것 및 저자들의 논문<sup>5,6)</sup> 기술되어 있는 것 같이 특별한 장치 또는 값 비싼 시약을 필요로 하지 않음으로 각 임상실험에서는 이러한 품질 검사를

routine 화 하여 자기 손으로 진행시켜야 할 것이다.  
변질된 것이 확인된 경우에는 전문가의 자문을 얻어서  
정제하여 사용해야 할 것이다.

#### 부 기

이 연구를 진행시키는 데 저자들의 실험을 도와 준  
IAEA expert Dr. R.S. Manni 및 당 연구실 임보규씨  
에게 감사를 드리는 바이다.

#### REFERENCES

- 1) G. Gleason: *Private Communication, OakRidge, Tenn. Oct. 1965.*
- 2) R.S. Manni: *Private Communication I.A.E.A. expert, Apr. 1969.*
- 3) I.A.E.A.: *Proceedings of the study group meeting of the production of radio isotopes, Lucas Height, Australia, (June 1968). IAEA-110*
- 4) I.A.E.A.: *Proceedings of pannel for the quality control and chemical analysis of radiopharmaceuticals. Vienna, Austria. June. 1969 (In press)*
- 5) Y.S. Kim, et al.: *J. Korean. Nucl. Med. 1:83, 1967.*
- 6) Y.S. Kim, et al.: *ibid 2:67, 1968. and ibid 3:69, 1969.*
- 7) Y.S. Kim, et al.: *Presented at the annual meeting of Korean Chem. Soc. Oct. 1969 (Kwangchu, Korea)*
- 8) T.A. Hosick, et al.: *J. Nucl. Med. 5:551(1964) & ibid 6:136, 1965.*
- 9) K. Kurata: *Private Communications, Dec. 1969 (Dainnabott Chemicals Co. Tokyo. Japan)*
- 10) Y.S. Kim: *J. Nucl. Sci, Office of Atomic Energy of Korea. 7:91, 1967.*