

<https://doi.org/10.22643/JRMP.2016.2.2.132>

Variations in radiochemical purity according to temperature of storage and radical scavenger

Deok Ju Kim¹, Min Soo Kim¹, Jin Seok Kim¹, Yeon Gyu Bae¹, Chan Young Sun¹, Seung Jae Choi¹, Sang-Yoon Lee^{2,*}

Department of Radiological Science, College of Health and Science, Gachon University, 191, Hambangmoe-ro, Yeonsu-gu, Incheon, Korea¹ Department of Neuroscience, College of Medicine, Gachon University, 191, Hambangmoe-ro, Yeonsu-gu, Incheon, Korea²

ABSTRACT

Radiolysis is the process of decreasing in Radio-Chemical Purity (RCP) of [¹⁸F]FDG by direct effect and indirect effect of self Radio-activity. The objective of our study was to figure out the ideal conditions which minimize damages of quality of [¹⁸F]FDG using radical scavenger and controlling temperature of storage.

J Radiopharm Mol Probes 2(2):132-136, 2016

Key Word: [¹⁸F]FDG, Radiolysis, Radiochemical Purity, Radical Scavenger, TLC

Introduction

진단용 방사성의약품은 표지화합물에 방사성동위원소를 표지하여 인체 내에서 실시간으로 일어나는 화학 과정을 영상화하여 암, 뇌, 심장 등의 질병에 대한 정보를 제공 하며 해부학적 변화 이전의 정보를 얻을 수 있으므로 질병의 조기 진단에 유용하다(1).

2-deoxy-2-[¹⁸F]fluoroglucose ([¹⁸F]FDG)는 종양 세포가 정상세포에 비해 당대사가 항진되므로 더 많은 양의 당 섭취가 발생한다는 이론에 근거하여 당 성분에 양전자를 방출하는 방사성동위원소인 ¹⁸F을 표지한 포도당 유도체이다(2). 인체에 주사된 [¹⁸F]FDG는 양전자방출단층촬영 (Positron Emission Tomography, PET) 또는 PET-전산화단층촬영 (Computed Tomography, CT)를 통하여 인체 내의 포도당 대사 분포를 영상화하여(3) 전신의 암을 조기 진단하는 용도로 많이 사용되며 핵의학 진단 영상에서 가장 흔히 이용되는 방사성의약품 중 하나이다(4).

[¹⁸F]FDG는 사이클로트론을 가동하여 표적물질 [¹⁸O] water에 가속된 양성자를 충돌 시 일어나는 핵반응을 이용하여 양성자과잉 핵종인 ¹⁸F방사성동위원소를 생산한 후 이를 glucose에 표지시키는 자동합성단계를 거쳐 생산된다. 이 때 [¹⁸F]FDG의 화학 형태를 갖지 못한 ¹⁸F의 방사능이 포함될 수 있고, 또한 시간이 지나면서 [¹⁸F]FDG 자체의 방사능에 의해 직접작용 또는 간접작용으로 인해 ¹⁸F과 glucose의 결합이 끊어져 [¹⁸F]FDG 생산 시의 방사화학적 순도가 점차 감소하게 되는데 이를 방사선분해 (Radiolysis)라고 한다. 방사선의 에너지가 [¹⁸F]FDG 물질의 화학적 구조에 직접영향을 미치는 경우와 [¹⁸F]FDG 주사제에 포함된 물 분자 등에 방사선이 조사되어 생성된 유리기나 과산화물 등의 물질들이 주위의 물질을 산화시켜 [¹⁸F]FDG의 방사화학적 순도에 영향을 미치는 것이다.

이때 방사화학적 순도의 감소에 영향을 미치는 인자로 보관온도, 에탄올과 같은 라디칼 스캐빈저 함량, [¹⁸F]FDG의 단위부피당 방사능의 농도 등 몇 가지가 알려져 있으나, 국내

November 29, 2016 / Revised: December 11, 2016 / Accepted: December 15, 2016

Corresponding Author : Sang-Yoon Lee, Department of Neuroscience, College of Medicine, Gachon University, 191, Hambangmoe-ro, Yeonsu-gu, Incheon, Korea, 21565, +82-32-460-9032, +82-32-460-8230, E-mail address: rchemist@gachon.ac.kr

Copyright©2016 The Korean Society of Radiopharmaceuticals and Molecular Probes

에서는 방사성의약품이 원자력법 등에 의해 규정되는 방사성 물질이라는 측면과 약사법 등에 의해 규정되는 의약품의 측면을 동시에 가지게 되어 양 법률상의 상이한 측면에 따른 접근이 용이하지 않고 따라서 방사성의약품에 대한 연구가 미진한 상태이다(5). 또한 최근 [^{18}F]FDG를 이용한 검사가 증가하는 반면, 막대한 비용 때문에 자체 생산시설이 없어 부득이 하게 타 기관으로부터 공급 받는 병원들이 대다수이다. 국내에서 [^{18}F]FDG를 각 병원에 가장 많이 공급하는 A병원을 기준으로 평균 배달시간이 1시간 30분정도, 최대 2시간 30분까지 소요된다. 이러한 경우 배달되는 시간 동안에 방사선분해에 의하여 [^{18}F]FDG의 방사화학적 순도가 떨어지게 된다.

본 연구는 이러한 과정에서 발생하는 품질 손상을 최소화하기 위해 방사성의약품의 보관온도조절과 라디칼 스캐빈저 사용이 시간에 따른 방사화학적 순도 값에 어떤 영향을 미치는지 알아내어 최적의 조건을 찾고, 그를 통해 [^{18}F]FDG의 제조에서 환자에게 주사되는 순간까지 좀 더 높은 방사화학적 순도를 유지하여 환자에게 불필요하게 피폭을 일으키는 방사선량을 가능한 한 감소시키며 PET-CT촬영 시 영상의 질의 향상에 기여하는 것을 목표로 한다.

Materials and Methods

사이클로트론(Eclipse HP, siemens)을 사용하여 ^{18}F 를 생산하고, 자동합성장치(Explora FDG4, siemens)를 이용하여 [^{18}F]FDG로 합성하였다. [^{18}F]FDG의 방사화학적 순도를 측정하기 위해 Radio-TLC Scanner(AR2000, Eckert&Ziegler)를 사용하였고, 생산된 [^{18}F]FDG의 방사능을 측정하기 위해 Dose Calibrat or(CRC-15R, Capintec)를 사용하였다.

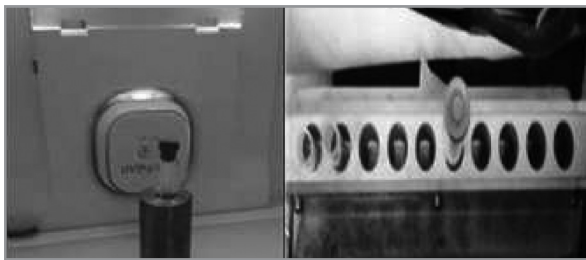


Figure 1. Refrigerator(4°C) and incubator(37°C) for temperature maintenance.



Figure 2. A radio chemical purity measurement of samples : Using Radio TLC scanner

각각의 실험을 위해 먼저 생산된 [^{18}F]FDG에서 vial당 1ml씩 sampling한 후, 각 vial을 실험조건에 맞게 분류한다.

온도실험에서의 온도는 냉장보관, 상온, 고온의 경우를 비교하기 위해 각각 4°C, 25°C, 37°C로 조건을 정한다. 상온의 경우 항온항습기로 온도가 일정하게 유지되는 연구실 내에 보관하고 냉장보관 / 고온보관은 각각 냉장고와 Incubator에서 보관한다. 보관 시 Syringe shield를 사용하여 주변의 피폭을 방지한다. 생산 직후부터 한 시간 간격으로 네 시간까지 박층크로마토그래피 (Thin Layer Chromatography: TLC)를 이용하여 방사화학적 순도를 측정하여 비교한다. 측정시간을 김시환(6)과 이성권(7)의 연구와 달리 네 시간으로 줄인 이유는 [^{18}F]FDG가 2반감기를 지나면서 방사능이 감소해 방사선 분해가 거의 발생하지 않아 본 연구의 목적인 온도와 스캐빈저의 영향을 살피기 어렵기 때문이다.

스캐빈저 실험에서의 스캐빈저 물질은 에탄올 0.11ml(10% 농도)와 Vitamin C(아스코르빈산 5mg, 50mg)을 사용한다. Vitamin의 양은 1일 제한 용량이 1000mg으로 정해져 있으며 통상 주사용 Vitamin-C의 용량이 200ml인 점을 감안하여 ml당 5mg으로 하였다. 또한 Vitamin의 양에 따른 결과의 변화를 보기 위해 대조군으로 50mg을 두었다. 에탄올은 마이크로 피펫을 이용하여 정량하고, Vitamin은 S사의 정밀전자저울을 이용하여 정량한다. 실험군과의 비교를 위해 대조군으로 스캐빈저를 첨가하지 않은 [^{18}F]FDG 원액을 측정한다. 시간에 따라 박층크로마토그래피 (Thin Layer Chromatography: TLC)를 이용하여 생산 직후에 방사화학적 순도를 측정하고 그 이후 한 시간 간격으로 네 시간까지 측정하는데 초반의 변화를 보다 세심하게 알아보기 위하여 생산 후 30분에도 측정하여 각 측정값들을 비교한다.

Result

온도 실험에서 최초 145mCi/ml의 [^{18}F]FDG(1.88Ci 13ml)가 생산되었고 각 보관온도에서 시간에 따른 [^{18}F]FDG의 방사화학적 순도 변화는 실온의 경우 각각 99.15%, 96.27%, 95.23%, 94.84%, 94.75%로 나타났다. 4℃의 경우 1, 2, 3, 4 시간에 각각 96.15%, 95.12%, 94.32%, 94.29%로 나타났다. 또한 37℃의 경우에는 마찬가지로 각각 94.81%, 94.60%, 92.43%, 92.42%로 나타났다. (Figure 3)는 TLC측정결과 의 예시로서 생산 직후의 그래프는 방사선분해가 거의 없어 [^{18}F]FDG의 peak만을 보이지만 네 시간째의 그래프는 방사선분해에 의하여 [^{18}F]FDG의 결합이 깨져서 18F-의 peak가 하나 더 생긴 것을 보여준다. 각각의 방사화학적 순도값을 표와 그래프로 정리하였다. (Table 1), (Figure 4)

스캐빈저 실험에서 최초 116mCi의 [^{18}F]FDG(1.51Ci, 13ml)가 생산되었고 시간변화에 따른 [^{18}F]FDG 원액의 순도변화는 생산직 후, 0.5, 1, 2, 3, 4시간에 각각 99.26%, 98.50%, 97.03%, 95.29%, 94.10%로 나타났다. Vitamin C 5mg은 0.5, 1, 2, 3, 4시간에 각각 98.88%, 98.03%, 98.19%, 98.10%, 97.49%로 나타났고, Vitamin C 50mg은 각각

98.30%, 98.17%, 98.12%, 97.95%, 98.30%로 나타났다. 에탄올 10%는 각각 98.03%, 97.23%, 97.21%, 97.80%, 97.74%로 나타났다(8,9). 각각의 방사화학적 순도값을 표와 그래프로 정리하였다. (Table 2), (Figure 5)

Discussion

우선 본 실험에서 상온 [^{18}F]FDG원액의 방사화학적 순도 변화가 김시환(6)과 이성권(7)의 연구의 측정값들과 조금씩 다른 이유는 측정방법과 측정기기, 의약품의 방사능 농도가 다르기 때문이며, 각 실험의 측정값들 중 시간변화에 따라 순도가 다시 올라가는 값은 TLC분석의 허용오차로 간주한다.

온도실험결과, 냉장보관의 경우 상온보관과 비슷한 정도의 방사화학적순도의 감소를 보였다. 따라서 [^{18}F]FDG를 냉장 보관하는 것은 방사선분해를 막는 데에 유의할 만한 영향을 끼치지 않는다고 할 수 있다. 고온에서는 순도의 감소가 더 컸다. 이는 통상 화학분야에서 열역학적으로 고온에서 화학 반응이 더 잘 일어난다는 이론에 근거하여, 방사선분해 또한 화학적 작용이므로 고온일 때 [^{18}F]FDG의 결합이 더 많이 깨지는 것으로 보인다. 반면 Walters(10)의 연구에서는 고온 보

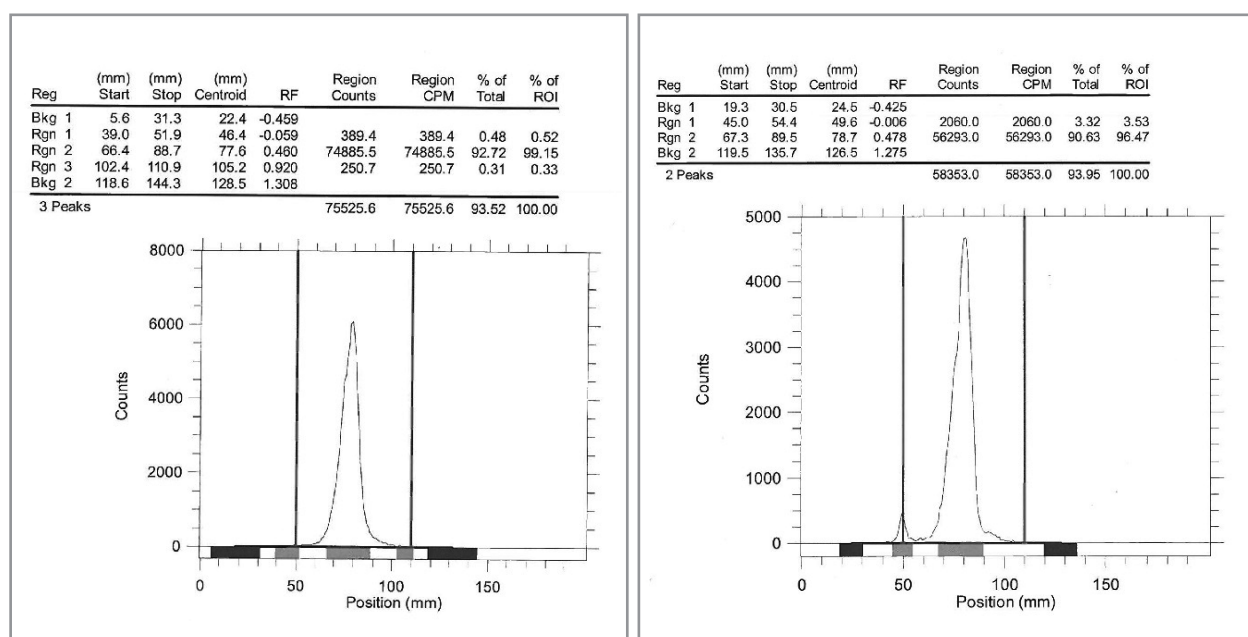
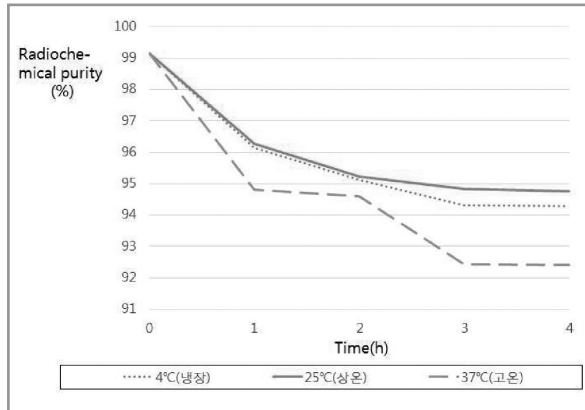


Figure 3. The example of radio chemical purity measurement. (A) It shows no ^{18}F - peak. (B) It shows ^{18}F - peak on the highest peak's left side.

Table 1. Radio-Chemical Purity in temperature experiment

	0hour	1hour	2hour	3hour	4hour
4°C		96.15	95.12	94.32	94.29
25°C	99.15	96.27	95.23	94.84	94.75
37°C		94.81	94.60	92.43	92.42

**Figure 4.** A graph of the result of temperature experiment. It shows a decrease of radio chemical purity in high temperature more than them in low and normal temperature.

관한 [^{18}F]FDG도 저온이나 상온과 비슷한 정도의 방사선분해가 나타났는데, 이는 보관온도와 보관방법, 측정방법과 측정기기의 차이에서 비롯된 결과로 추정한다.

스캐빈저 실험결과, 스캐빈저를 주입하지 않은 [^{18}F]FDG 원액의 방사화학적 순도는 생산 직후부터 시간이 지남에 따라 방사선분해 현상에 의해 꾸준히 감소하는 모습을 보였다. 하지만 스캐빈저를 사용한 경우 Vitamin 5mg, Vitamin 50mg, 10% 에탄올 모두 시간에 따른 방사화학적 순도의 감소비율이 원액에 비해 절반 이상 줄어들었다. 이 결과로 에탄올과 Vitamin-C 모두 [^{18}F]FDG 자체에 의해 생성되는 자유 라디칼의 제거에 영향을 미침으로써 [^{18}F]FDG의 방사선분해를 안정화 시켰음을 알 수 있다(11). 또한 Vitamin 5mg와 Vitamin 50mg의 결과 비교 시 Vitamin 주입량이 증가에

Table 2. Radio-Chemical Purity in radical scavenger experiment

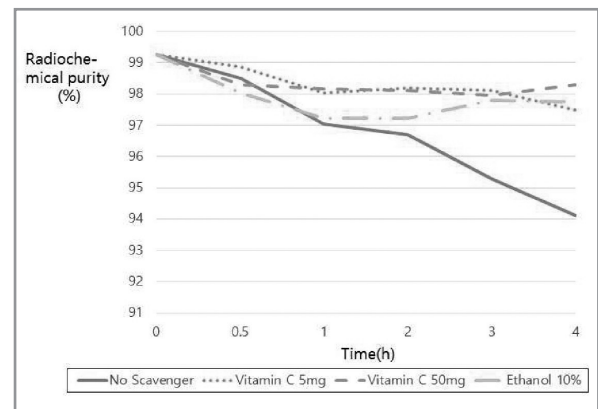
	0hour	0.5hour	1hour	2hour	3hour	4hour
No scavenger	99.26	98.50	97.03	96.70	95.29	94.10
Vitamin C 5mg		98.88	98.03	98.19	98.10	97.49
Vitamin C 50mg		98.30	98.17	98.12	97.95	98.30
Ethanol 10%		98.03	97.23	97.21	97.80	97.74

따른 방사화학적 순도의 변화는 유의하지 않다.

본 실험의 한계점은 [^{18}F]FDG 생산시설의 일정과 생산비용, 실험자의 피로문제로 각 실험을 한 번씩만 실시하였다는 것이다. 이 실험을 반복하여 정확성과 객관성을 높이는 것이 차후 과제이다.

Conclusion

본 연구를 통해 [^{18}F]FDG의 방사선분해를 줄이기 위한 두 방안을 제안한다. 첫 번째로, 방사성의약품의 보관온도가 높지 않도록 한다. 특히 여름철 의약품 배달 시 운반함 내부 온도에 주의한다. 두 번째로, 라디칼 스캐빈저(에탄올이나 Vitamin-C)를 사용한다(8,9,11). 하지만 에탄올은 일정량 이상 주입하면 환자의 고통을 수반하는 단점이 있으며, 주사용

**Figure 5.** A graph of the result of radical scavenger experiment. In the cases of radical Scavenger, it shows the similar result in decrease Ratio of radio chemical purity more than half compared with original sample.

에탄올을 확보하기가 어려우므로 주사제로 널리 사용되고 있는 안전한 Vitamin C를 더 효과적인 라디칼 스캐빈저로써 사용을 권장한다.

Acknowledgements

이 논문은 2014년도 가천대학교 교내연구비 지원에 의한 결과입니다(GCU-2014-0136). 이권에 대한 문제 (conflict of interest)를 일으킬 수 있는 상업적인 관련성은 없습니다.

Reference

1. Silindir M, Özer AY. Recently developed radiopharmaceuticals for positron emission tomography (PET). *FABAD J Pharm Sci.* 2008;33:153-162.
2. Ong LC, Jin Y, Song IC, Yu S, Zhang K, Chow PKH. 2-[¹⁸F]-2-deoxy-D-glucose (FDG) uptake in human tumor cells is related to the expression of GLUT-1 and hexokinase II. *Acta Radiologica.* 2008;49:1145-1153.
3. 최용, 이정립, 양전자방출단층촬영(Positron Emission Tomography)의 원리와 응용, *대한핵의학기술학회지*, 1996;1:26-34.
4. Almuhaideb A, Papatthanasious N, Bomanji J. 18F-FDG PET/CT imaging in oncology. *Ann Saudi med.* 2011;31:3-13.
5. 김상태, [¹⁸F]FDG 방사성의약품의 품질관리에 관한 조사, *영남대학교 임상약학대학원 석사학위논문*, 2010. P.3-4.
6. 김시환 외, 자동합성장치에 따른 [¹⁸F]FDG의 방사선분해 평가, *핵의학기술* 2012;16:8-11.
7. 이성권, [¹⁸F]FDG에서 방사능 농도에 따른 방사화학적 순도 변화 연구, *부산가톨릭대학교 생명과학대학원 석사학위 논문*, 2011. P.21.
8. Dantas NM, Nascimento JE, Santos-Magalhães NS, Oliveira ML. Radiolysis of 2-[¹⁸F]fluoro-2-deoxy-Dglucose ([¹⁸F]FDG) and the role of ethanol, radioactive concentration and temperature of storage. *Appl Radiat Isot.* 2013;72:158-162.
9. Jacobson MS. Radiolysis of 2-[¹⁸F]fluoro-2-deoxy-D-glucose ([¹⁸F]FDG) and the role of ethanol and radioactive concentration. *Appl Radiat Isot.* 2009;67:990-995.
10. Walters LR, Martin KJ, Jacobson MS, Hung JC, Mosman EA. Stability evaluation of [¹⁸F]FDG at high radioactive concentrations. *J Nucl Med Technol.* 2012;40:52-56.
11. Fawdry RM. Radiolysis of 2-[¹⁸F]fluoro-2-deoxy-D-glucose (FDG) and the role of reductant stabilisers. *Appl Radiat Isot.* 2007;65:1193-1201.