

마이크로웨이브와 Sep-Pak 카트리지를 이용한 ^{99m}Tc -ECD, MAG₃, MIBI의 신속한 제조 및 정도관리

울산대학교 의과대학 서울중앙병원 핵의학과

오승준 · 문대혁 · 류진숙 · 이희경

Rapid Preparation and Quality Control of ^{99m}Tc -ECD, MAG₃ and MIBI using Microwave Heating and Sep-Pak Cartridges

Seung Jun Oh, Ph.D., Dae Hyuk Moon, M.D., Jin Sook Ryu, M.D. and Hee Kyung Lee, M.D.

Department of Nuclear Medicine, Asan Medical Center,

University of Ulsan College of Medicine, Seoul, Korea

Abstract

Purpose: We evaluated a rapid preparation procedures for the labeling and quality control of ^{99m}Tc -ECD, MAG₃, and MIBI using microwave heating and Sep-Pak cartridges. **Materials and Methods:** ^{99m}Tc labeling of ECD, MAG₃, and MIBI kit preparation was performed according to the package inserts with microwave heating modification. Heating time was 10-15 sec, and heating was performed with 3 mm plastic bottle with screw cap to prevent radiation contamination. Labeling efficiency was obtained with C₁₈ or Alumina N Sep-Pak cartridges. **Results:** The radiochemical purity of 93~96% for ^{99m}Tc -ECD and 95~99% for ^{99m}Tc -MIBI was obtained using Alumina N Sep-Pak cartridge. The optimum irradiation time of microwave method for 3 ml ^{99m}Tc -labeled radiopharmaceutical solution was 10 sec for ^{99m}Tc -ECD and ^{99m}Tc -MIBI, and 15 sec for ^{99m}Tc -MAG₃. The results of quality control data with Sep-Pak cartridges were well correlated with TLC method. The total preparation time of these radiopharmaceuticals was 5~6 min including quality control procedure. **Conclusion:** This study demonstrates that radiopharmaceuticals preparation by microwave heating and quality control by Sep-Pak cartridges can be efficiently utilized as an alternative to the recommended method by manufacturer's manual. (Korean J Nucl Med 1999;33:430-8)

Key Words: ^{99m}Tc -ECD, ^{99m}Tc -MIBI, ^{99m}Tc -MAG₃, Microwave heating, Sep-Pak cartridge, Quality control

서 론

Received Jul. 6, 1999; revision accepted Jul. 26, 1999.
Corresponding Author: Seung Jun Oh, Ph.D., Department of Nuclear Medicine, Asan Medical Center, 388-1 Pungnap-dong, Songpa-gu, Seoul 138-736, Korea.
Tel: 82-2-2224-4595, Fax: 82-2-2224-4588,
E-mail: sjoh@www.amc.seoul.kr.

※ 이 논문은 보건복지부 보건의료기술연구개발사업 연구 과제(HMP-98-B-2-0012)의 연구비에 의하여 지원되었음.

방사성 의약품의 사용을 위한 방사성 동위원소의 표지와 정도관리는 핵의학에서 일상적으로 수행되는 과정으로서 방사성 의약품의 종류에 따라서 다양한 생성조건과 소요시간이 요구된다. ^{99m}Tc -ECD, ^{99m}Tc -MIBI와 ^{99m}Tc -MAG₃는 방사성 동위원소의 표지 및 정도관리에 30분에서 1시간 이상의 긴 시간

이 소요되는 방사성 의약품이다.¹⁻³⁾ 따라서 방사성 의약품의 제조에 있어서 방사성 동위원소의 표지와 정도관리가 기존의 방사성 의약품 제조 방법에 비해 수분 이내로 완료 가능하면 발생할 수 있는 표지효율 저하의 경우에도 빠른 시간 내에 새로운 방사성 의약품의 제조가 가능할 것이다. 이러한 방법에 관한 일부의 연구 결과 중에는 마이크로웨이브를 이용한 방사성 동위원소의 표지 방법과 Sep-Pak 카트리지를 이용한 정도관리 방법의 개선이 있다.⁴⁾

마이크로웨이브를 이용한 가열 방법은 물분자의 진동으로부터 발생하는 열을 이용하여 수초의 짧은 시간 내에 반응용액 전체에 균일하게 온도를 높일 수 있으므로 신속한 방사성 의약품의 제조가 요구되는 반감기가 짧은 방사성 동위원소인 ^{18}F 또는 ^{11}C 로 표지된 방사성 의약품의 제조에 사용되었다.⁵⁾ 같은 원리로 가열을 필요로 하는 ^{99m}Tc -표지 방사성 의약품의 제조에 마이크로웨이브를 적용할 경우 방사성 의약품의 제조시간을 단축시킬 수 있을 뿐만 아니라, 기존의 물 증탕에 의한 가열 방법에 비해 건조한 조건에서 가열을 하므로 멸균조건 개선 등의 장점을 가질 수 있다. 마이크로웨이브를 이용한 표지법은 ^{99m}Tc -MIBI에 대해서 많은 결과가 보고되었으나 다른 방사성 의약품에 대해서는 적용의 예가 비교적 적다.⁶⁻⁸⁾

정도관리의 목적으로 방사성 의약품의 순도를 측정하는 방법에는 thin layer chromatography (TLC) 를 이용하는 것이 일반적인 방법이지만 최근에는 고체상 추출법(solid phase extraction)에 의한 미세 시료의 농축에 사용되는 Sep-Pak 카트리지를 정도관리에 사용하기 시작하였다. 이것은 적은 부피를 가지면서도 높은 분해능(resolution)을 가지는 Sep-Pak 카트리지의 특성을 이용한 것으로 기존의 TLC를 이용한 방법에 비해 2~3분의 짧은 전개 시간 내에도 정확한 결과를 얻을 수 있는 장점이 있다.⁹⁾ ^{99m}Tc - MAG_3 는 정도관리 방법으로서 C_{18} Sep-Pak 카트리지를 사용하는 방법을 제조회사에서 권장하고 있으나, ^{99m}Tc -MIBI나 ^{99m}Tc -ECD는 TLC를 이용한 방법을 제조회사에서 제시하고 있다. ^{99m}Tc -MIBI나 ^{99m}Tc -ECD의 신속하면서도 정확한 정도관리 결과를 얻기 위하여 TLC를 이용한 다양한 실험 결과가

발표되었으나, TLC를 이용한 정도관리 방법은 실험자와 실험조건 등에 따라 얻어지는 결과의 오차가 높을 수도 있는 단점이 있으므로 실험과정에 많은 주의가 요구된다.^{10,11)} 그러나 Sep-Pak 카트리지를 이용한 정도관리는 TLC에 비해 많은 실험 오차를 줄일 수가 있으나 사용되는 용매와 카트리지의 종류에 따라 그 결과의 차이가 발생한다. C_{18} Sep-Pak 카트리지를 ^{99m}Tc -MIBI에 사용하였을 때 ^{99m}Tc -pertechnetate와 ^{99m}Tc -MIBI의 완전한 분리조건 설정의 어려움 때문에 TLC를 이용한 방법에 비해 장점을 가지지 못하였다.¹²⁻¹⁶⁾

본 연구에서는 ^{99m}Tc -ECD와 ^{99m}Tc -MIBI의 정도관리에 Sep-Pak 카트리지를 이용하는 방법을 적용하였고, 마이크로웨이브를 이용한 방사성 동위원소의 표지법을 일상적인 방사성 의약품의 제조에 적용하기 위하여 ^{99m}Tc -MIBI에서 최적의 조건을 설정하고, ^{99m}Tc -ECD와 ^{99m}Tc - MAG_3 에도 적용하여 보았다.

대상 및 방법

1. 재료 및 기기

ECD는 Neurolite kit (Du Pont-Merck Pharmaceutical Co., MA, USA), MIBI는 Cardiolite kit (Du-Pont-Merck Pharmaceutical Co., MA, USA), MAG_3 는 Technescan MAG_3 kit (Mallinkrodt medical, St. Louis, USA)를 사용하였다. 마이크로웨이브 발생장치로서 가정용 마이크로웨이브 오븐을 사용하였고, 기계의 사양은 마이크로웨이브 출력 600 W, 발진 주파수 2450 MHz로 LG 전자에서 제작한 것을 사용하였다. 정도관리에 사용된 Sep-Pak 카트리지는 Waters (MA, USA)사의 제품을 사용하였고, 사용된 종류는 C_{18} 과 alumina N Sep-Pak 카트리지로써 280 mg의 충전제를 함유하고 있는 제품을 사용하였다. TLC plate는 silica gel 60 F_{254} (Merck, USA)를 사용하였다. 정도관리에 사용된 용매인 ethanol (99%), HCl (38%)은 각각 Merck와 Aldrich (Milwaukee, WI, USA) 제품을 사용하였다. ^{99m}Tc -pertechnetate 생산을 위한 발생기는 Daiichi Radioisotope Lab. (Tokyo, Japan)와 Nycomed-Amersham (U.K.)의 제품을 사용하였다.

2. 실험 방법

1) 마이크로웨이브로 가열된 생리식염수의 온도 측정

마이크로웨이브의 최적 조사시간을 결정하기 위하여 마이크로웨이브에 의해 가열된 물의 온도를 측정하였다. 밀폐된 10 ml vial에 생리 식염수를 1, 2, 3, 4 ml를 넣고 각각을 5, 10, 15, 20초씩 가열하였고 가열된 생리 식염수의 온도를 각각 3회씩 실시하여 측정하였다.

2) 마이크로웨이브를 이용한 방사성 의약품의 생산

3회에 걸쳐 $^{99m}\text{Tc-ECD}$, $^{99m}\text{Tc-MIBI}$, $^{99m}\text{Tc-MAG}_3$ 생성용 키트에 적당량의 $^{99m}\text{Tc-pertechnetate}$ (3700~7400 MBq/1~2 ml)를 넣어 키트 내용물을 용해시키고 3 mm 두께의 플라스틱 용기에 vial을 넣고 가열하였다.¹⁷⁾ $^{99m}\text{Tc-pertechnetate}$ 의 부피는 1항의 실험결과에 따라 3 ml로 조절하였다. 마이크로웨이브 오븐에 용기를 넣고 각각을 5, 10, 15초씩 가열해 주었다. 가열이 끝나면 vial을 납 용기로 옮겨 멸균 needle로 vial 내부의 상승된 압력을 제거하였다. 표지효율은 Sep-Pak 카트리지를 사용하여 얻었다.

3) 방사성 의약품의 정도관리 방법의 비교

(1) Sep-Pak 카트리지에 의한 $^{99m}\text{Tc-ECD}$, $^{99m}\text{Tc-MIBI}$ 의 정도관리

3회에 걸쳐 $^{99m}\text{Tc-ECD}$ 와 $^{99m}\text{Tc-MIBI}$ 를 제조회사에서 제시한 방법으로 생산 후 Sep-Pak 카트리지를 사용하여 정도관리를 실시하였다. C_{18} Sep-Pak 카트리지는 ethanol 10 ml와 증류수 10 ml로 카트리지 내부의 충진제를 활성화시켰고, alumina N Sep-Pak 카트리지는 ethanol 10 ml만을 사용하여 충진제를 활성화시켰다. 정도관리 방법은 활성화된 C_{18} 또는 alumina N 카트리지에 방사성 의약품 1~2 ml (37~74 MBq)를 카트리지의 충진제에 흡착시키고 C_{18} Sep-Pak 카트리지는 물 10 ml와 ethanol: 물 = 7:3 용액 10 ml로 용출시켰다. Alumina N Sep-Pak 카트리지는 ethanol 10 ml만을 사용하여 용출시켰다. 이때 C_{18} Sep-Pak 카트리로부터 용출된

물, ethanol: 물 용액과 alumina N Sep-Pak 카트리로부터 용출된 ethanol 10 ml를 각각 시험관 2개에 나누어서 받았다. Dose calibrator를 이용하여 용액들의 방사능과 Sep-Pak 카트리지의 잔류 방사능을 측정하였고, 용출된 용액의 성분을 TLC를 사용하여 분석하였다. $^{99m}\text{Tc-ECD}$ 는 silica gel plate와 전개용매로서 ethyl acetate를 사용하였고, $^{99m}\text{Tc-MIBI}$ 는 silica gel plate와 전개용매로서 CHCl_3 : tetrahydrofuran (THF)=1:1의 조건과 aluminum oxide plate와 전개용매로 ethanol의 조건을 사용하였다. 표지효율은 C_{18} Sep-Pak 카트리지의 경우 [(ethanol: 물 용액의 방사능)/(ethanol: 물+물+Sep-Pak 카트리지의 방사능)] $\times 100$ 으로 계산하였고, alumina N Sep-Pak 카트리지는 [(ethanol 용액의 방사능)/(ethanol 용액+Sep-Pak 카트리지의 방사능)] $\times 100$ 으로 계산하였다.

(2) TLC에 의한 $^{99m}\text{Tc-ECD}$, $^{99m}\text{Tc-MIBI}$ 의 정도관리

Sep-Pak 카트리지를 이용하여 얻은 표지효율의 결과의 정확도를 확인하기 위하여 (1)항에서 제조된 방사성 의약품을 TLC에 의해 정도관리를 실시하였고, TLC의 전개는 (1)항과 같은 조건에서 실시하였다.

4) 마이크로웨이브를 사용하여 표지된 방사성 의약품의 안정성 실험

Sep-Pak 카트리지를 이용한 방법으로 마이크로웨이브를 사용하여 생산된 $^{99m}\text{Tc-ECD}$, $^{99m}\text{Tc-MIBI}$, $^{99m}\text{Tc-MAG}_3$ 를 5시간까지 표지효율을 각각 3회씩 생리식염수에서 측정하였다.

5) 표지방법 개선에 따른 방사성 의약품의 제조시간의 비교

마이크로웨이브를 이용한 표지 방법과 기존의 키트 제조회사에서 제시한 방법으로 방사성 의약품의 생산 및 정도관리에 소요되는 시간을 3회씩 비교하였다.

결 과

1. 마이크로웨이브로 가열된 생리식염수의 온도측정

Vial에 생리식염수를 넣고 마이크로웨이브로 가열했을 때 생리식염수의 부피와 마이크로웨이브 조사시간에 따른 온도변화는 Table 1과 같다. 마이크로웨이브에 의해 가열된 생리식염수의 온도는 생리식염수의 부피가 3 ml, 그리고 마이크로웨이브의 조사시간이 15초 이상일 때 97~98℃의 온도를 나타냈다. 20초의 가열은 더 높은 생리식염수의 온도를 얻을 수 있으나 6번의 실험 중 vial 내부의 압력상승으로 인하여 2회의 vial의 파손이 발생하였다. 따라서 15초 이하의 마이크로웨이브의 조사로 vial의 파손 없이 95℃ 이상의 온도를 얻을 수 있었다.

2. 마이크로웨이브를 이용한 방사성 동위원소 표지결과

^{99m}Tc-ECD, ^{99m}Tc-MIBI, ^{99m}Tc-MAG₃를 마이크

로웨이브를 사용하여 생산하였고 마이크로웨이브의 조사시간에 따른 표지효율이 Table 2에 나타나 있다.

^{99m}Tc-ECD는 3 ml의 용액부피에 10초의 조사시간이 가장 높은 표지효율을 나타내었고, 조사시간이 증가할수록 표지효율은 반대로 감소하였다. ^{99m}Tc-MIBI는 3 ml의 용액부피에서 10초와 15초 모두 높은 표지효율을 나타내었다. 그러나 15초의 마이크로웨이브를 조사할 경우 총 실험횟수 22회의 4회인 18%에서 vial의 파손이 발생하였다. 10초의 마이크로웨이브를 조사할 경우에 있어서는 vial의 파손 없이 90% 이상의 표지효율을 얻을 수 있었다. ^{99m}Tc-MAG₃는 15초 동안의 마이크로웨이브를 조사한 경우에만 90% 이상의 표지효율을 나타내었으며, 다른 방사성 의약품과는 달리 5초 또는 10초 동안의 가열은 90% 이하의 표지효율이 얻어졌다.

3. 표지된 키트의 정도관리

1) Sep-Pak 카트리지를 이용한 ^{99m}Tc-ECD, ^{99m}Tc-MIBI의 정도관리 결과

Sep-Pak 카트리지를 사용하여 얻은 정도관리 결

Table 1. The Temperature of Saline Solution According to the Saline Volume and Irradiation Time of Microwave

Volume*	Irradiation time of Microwave [†]			
	5 sec	10 sec	15 sec	20 sec
1 ml	35~36℃	51~52℃	74~75℃	83~85℃
2 ml	53~54℃	73~74℃	84~85℃	85~86℃
3 ml	54~55℃	88~90℃	97~98℃	98~99℃
4 ml	46~47℃	76~77℃	92~93℃	97~99℃

* Solution volumes in vial.

† Temperature range from 3 experiments.

Table 2. Labeling Efficiency (%) of ^{99m}Tc-Labeled Radiopharmaceuticals by Microwave Heating Method

Heating time	Labeling efficiency* (%)		
	^{99m} Tc-ECD	^{99m} Tc-MIBI	^{99m} Tc-MAG ₃
5 sec	78~82	82~88	78~82
10 sec	92~98	94~98	87~91
15 sec	48~52	94~96	97~99

* Ranges from 3 experiments. Each kit contained 3ml reaction volumes.

과가 Table 3에 나타나 있다. Sep-Pak 카트리지를 사용하여 얻은 표지효율은 ^{99m}Tc-ECD에서 C₁₈ Sep-Pak 카트리지를 사용할 경우 94~96% (n=3), alumina N Sep-Pak 카트리지를 사용할 경우 93~96% (n=3)이었다. ^{99m}Tc-MIBI는 C₁₈ Sep-Pak 카트리지를 사용할 경우 80~90% (n=3), alumina N Sep-Pak 카트리지를 사용할 경우 95~99% (n=3)였다.

C₁₈ Sep-Pak 카트리지를 사용한 ^{99m}Tc-ECD의 정도관리 과정에서 카트리지에서 용출된 용액을 TLC를 이용하여 확인한 결과, 물 층에는 ^{99m}Tc-pertechnetate가 있었고, ethanol: 물 혼합액은 ^{99m}Tc-ECD를 함유하고 있었다. Ethanol: 물 용액 내에서 ^{99m}Tc-pertechnetate의 함유량은 용액 전체 방사능 양의 0.5~1%였다. Alumina N Sep-Pak 카트리지를 사용하여 용출된 ethanol 층에는 ^{99m}Tc-ECD를 함유하고 있었고 ^{99m}Tc-pertechnetate는 ethanol만으로는 카트리지로부터 용출되지 않았다.

^{99m}Tc-MIBI도 Sep-Pak alumina N 카트리지의 사용에서 TLC로 확인한 결과 용출된 ethanol 용액은 ^{99m}Tc-MIBI를 함유하고 있었고 ^{99m}Tc-pertechnetate는 Sep-Pak 카트리지로부터 용출되지 않았다. 그러나 C₁₈ Sep-Pak 카트리지를 사용할 경우 ethanol 용액에 ^{99m}Tc-pertechnetate가 2~3%, 물층에는 ^{99m}Tc-MIBI가 5~10%씩 같이 용출되었으며, 카트리지에 남아 있는 방사능 양은 전체 방사능 양의 5~10%였다.

2) TLC를 이용한 방사성 의약품의 정도관리 결과

생성된 방사성 의약품을 TLC plate를 이용하여 측정된 표지효율과 Sep-Pak 카트리지로부터 얻은 결과를 Table 3에서 비교하였다.

Silica gel plate와 전개용매로서 ethyl acetate를 사용한 조건에서 ^{99m}Tc-ECD는 93~96%의 표지효율을 나타내었으며, 이것은 alumina N Sep-Pak 카트리지를 이용한 방법에 비해 0~2%의 차이가 있었다. ^{99m}Tc-MIBI는 silica gel plate, CHCl₃:THF=1:1의 조건에서 96~98%, aluminum oxide plate, ethanol의 조건에서 93~95%를 나타내어 TLC를 이용한 정도관리 방법과 alumina N Sep-Pak 카트리지를 이용한 정도관리 방법은 1~3%의 차이를 보였다.

4. 마이크로웨이브를 사용하여 생산된 방사성 의약품의 안정성 결과

마이크로웨이브를 사용하여 제조된 ^{99m}Tc-ECD, ^{99m}Tc-MIBI, ^{99m}Tc-MAG₃의 세 가지 방사성 의약품의 시간에 따른 안정성이 Table 4에 나타나 있다. 3개의 방사성 의약품 모두 방사성 동위원소 표지 후 5시간까지는 높은 안정성을 보였다.

5. 방사성 의약품 제조시간의 비교 결과

키트 제조회사에서 제시하는 방사성 의약품의 생산 방법과 마이크로웨이브를 이용하여 방사성 의약품을 생산하는 방법에 소모되는 시간을 Table 5에서

Table 3. Labeling Efficiency of ^{99m}Tc-ECD and ^{99m}Tc-MIBI Measured by Sep-Pak Cartridges and TLC Methods

Radiopharmaceuticals	Labeling efficiency* (%)	
	Sep-Pak cartridge method [†]	TLC method [‡]
^{99m} Tc-ECD	93~96%	94~98%
^{99m} Tc-MIBI	95~99%	96~98%

* Range of 3 experiments

[†] ^{99m}Tc-ECD & ^{99m}Tc-MIBI: Alumina N Sep-Pak cartridge with ethyl alcohol

[‡] ^{99m}Tc-ECD: Silica gel TLC plate with ethyl acetate

^{99m}Tc-MIBI: Alumina oxide TLC plate with CHCl₃:THF=1:1

Table 4. Radiochemical Stability* (%) of ^{99m}Tc-Labeled Radiopharmaceuticals Prepared by Microwave Heating Method

Radiopharmaceuticals	Radiopharmaceutical purity* (%)					
	0.5h	1h	2h	3h	4h	5h
^{99m} Tc-ECD	93	91	90	89	89	88
^{99m} Tc-MIBI	97	97	97	97	97	96
^{99m} Tc-MAG ₃	99	99	99	99	99	98

* mean value of 3 experiments.

Table 5. Comparison of the Preparation Time of ^{99m}Tc-Radiopharmaceuticals

Method	Radiopharmaceuticals		
	^{99m} Tc-ECD	^{99m} Tc-MIBI	^{99m} Tc-MAG ₃
Method 1*	50 min	40 min	40 min
Method 2†	5 min	5 min	5 min

* Method 1: Time to prepare radiopharmaceuticals according to manufacture manual and quality control by TLC (mean of 3 experiments)

† Method 2: Time to prepare radiopharmaceuticals by microwave heating and quality control by Sep-Pak cartridge (mean of 3 experiments)

비교하였다.

방사성 의약품 제조시간의 비교에서는 기존의 물중탕 또는 상온에서의 대기에 의한 표지 방법에 비해 마이크로웨이브와 Sep-Pak 카트리지를 이용한 방사성 의약품의 생산 방법은 방사성 의약품의 제조시간을 기존의 제조회사에서 제시한 방법에 비해 1/5~1/8까지 줄일 수 있었다.

고 찰

본 실험에서는 신속한 방사성 의약품의 제조가 가능한 마이크로웨이브를 이용한 표지법과 Sep-Pak 카트리지를 이용한 정도관리법을 ^{99m}Tc-MIBI에 적용된 결과를 바탕으로 ^{99m}Tc-ECD와 ^{99m}Tc-MAG₃의 제조에 적용하였고, 기존의 물중탕 또는 상온반응의 표지법에 비해 높은 표지효율과 안정성을 가지는 방사성 의약품을 얻을 수 있었다.

마이크로웨이브를 이용한 방사성 의약품의 제조에서는 가열된 물의 온도가 표지효율에 가장 큰 영

향을 나타내었으며, 10초에서 15초의 가열이 vial의 파손 없이 90% 이상의 표지효율을 가지는 방사성 의약품을 얻을 수 있었다. ^{99m}Tc-MIBI에서 마이크로웨이브를 이용한 방사성 동위원소 표지효율의 결과는 기존의 발표된 연구 결과들과 같은 95~99%의 표지효율과 마이크로웨이브 조사시간(10초)을 나타내었다. 실험에서는 3 ml의 용액부피에서 마이크로웨이브의 조사시간을 15초로 늘렸을 경우, 표지효율은 2~3%의 증가가 있을 수 있으나 18%의 vial의 파손이 발생하여 일상적으로 사용하기에 15초의 조사시간은 부적절하였다.¹⁷⁾ 그러나 기존의 물중탕 방법이 물의 온도와 가열된 물의 양에 따른 vial과 물의 접촉 표면적의 차이에 따라 vial 내부 용액의 온도가 달라지므로 표지효율의 변화가 발생할 수 있으나, 마이크로웨이브를 이용한 가열은 빠른 시간 내에 용액 전체에 균일하게 온도를 높일 수 있으므로 표지효율은 안정적이면서도 높아진 결과를 얻을 수 있었다.

^{99m}Tc-ECD는 반응용액의 온도가 85~90℃에서

최고의 표지효율을 나타낸 반면, 90°C 이상의 온도, 즉 10초 이상의 조사시간에서는 오히려 표지효율이 감소하는 경향을 나타내었다. 그 이유로서 MIBI나 MAG₃와는 달리 ECD는 분자 내에 ester 작용기를 가지고 있으며 90°C 이상으로 가열할 경우 산성의 조건에서 ester 작용기의 가수분해가 발생함으로써 표지효율이 낮아지는 것으로 추정된다. 즉 ECD는 키트를 제조할 때 pH=2.7±0.25의 강한 산성조건에서 키트를 제조하며 phosphate buffer를 이용하여 pH를 조절하도록 되어 있다. 따라서 높은 온도에서의 가열은 산성의 조건에서 ester 작용기에 가수분해를 일으켜 carboxylic acid로의 화합물의 전환을 일으킴으로서 표지효율이 저하되는 것으로 사료된다.

마이크로웨이브를 사용하여 방사성 동위원소를 표지하는 방법은 2가지의 문제점이 있을 수 있다. 하나는 빠른시간 내에 용액의 온도를 밀폐된 공간 내에서 상승시키므로 15초 이내의 조사시간 내에서도 vial 내부의 압력상승에 따른 vial의 파손의 위험성이 있다. 따라서 마이크로웨이브를 이용한 방사성 의약품 제조에서는 방사능 오염과 vial 파손에 따른 실험자의 안전을 위해 보호용기의 사용은 필수적이라고 사료된다. 실험에서는 3 mm 두께의 screw type의 cap이 있는 plastic 용기를 사용하였으며, screw type의 cap이 있으므로 vial이 파손되더라도 방사능 유출에 따른 전자렌지 내부의 방사능 오염이나 파손된 유리조각의 용기외부로의 유출은 발생하지 않았다. 또한 가전용으로 생산되는 전자렌지는 같은 출력과 주파수를 가지고 있으므로 조사시간만 초과하지 않는다면 전자렌지의 변화에 따른 vial 파손의 위험성은 감소할 것이다.

마이크로웨이브를 사용하여 실제 검사에 사용하기 위한 방사성 의약품을 제조할 때 발생할 수 있는 또다른 문제는 ^{99m}Tc-pertechnetate 첨가 후 용액의 부피이다. 실험에서는 최적의 조건 설정을 위해 3 ml로 고정하여 실험하였으나, 검사의 종류와 사용되는 방사능 양에 따라 용액이 부피가 변화가 있을 수가 있으며, 이 경우 표지효율은 변화가 발생할 수도 있다. 그러나 실험의 결과로부터 4 ml의 부피 내에서 10~15초의 마이크로웨이브 조사시간까지는 vial의 파손 없이 90% 이상의 표지효율을 얻을 것으로

사료된다.

정도관리에서 ^{99m}Tc-ECD는 C₁₈ Sep-Pak과 alumina N Sep-Pak 카트리지가 모두의 사용이 가능하였으나, C₁₈ Sep-Pak 카트리지 사용보다는 alumina N Sep-Pak 카트리지의 사용이 단 ethanol 2회만의 용출로 정도관리를 마칠 수 있으므로 보다 짧은 시간 내에 정도관리를 마칠 수 있었다. ^{99m}Tc-MIBI는 alumina N 카트리지를 사용하여 간편하면서도 정확한 정도관리 결과를 얻을 수 있었다. TLC를 이용한 방법은 일반적으로 분리효율을 높이기 위하여 전개용매로 혼합용매를 사용한다. 그러나 혼합용매의 사용은 혼합용매의 비율 및 주위의 온도 등에 따라 용매의 혼합비율이 달라질 수 있으며, 이 경우 잘못된 정도관리 결과를 얻을 수 있다. 그러나 Sep-Pak 카트리지를 이용한 방법은 단일용매만을 사용하므로 정도관리 결과의 신뢰성을 높일 수 있었다. 또한 TLC를 이용한 방법은 TLC plate의 길이, plate에 흡착된 방사성 의약품의 양의 차이, 또는 plate 및 방사성 의약품의 plate에 흡착시 생리식염수의 건조 유무에 따라 다른 정도관리 결과를 나타낼 수 있으나, Sep-Pak 카트리지를 이용한 방법은 고정된 흡착제의 양과 분리능(resolution)을 가지며, 용액상태에서 정도관리가 이루어지므로 정도관리의 오차를 줄일 수가 있는 장점이 있었다. 기존의 TLC를 이용한 방법은 전개시간이 10~30분 이상이 소요되었으나 Sep-Pak 카트리지는 2~3분 이내에 카트리지의 활성화와 정도관리 과정을 모두 완료할 수 있으므로 방사성 의약품의 제조시간을 단축시킬 수 있는 장점이 있었다. 특히 ^{99m}Tc-ECD 등의 응급검사에서는 5분 이내에 새로운 방사성 의약품의 신속한 제조가 가능한 장점이 있었다. 그러나 Sep-Pak 카트리지를 사용하여 정도관리를 할 때 주의점은 Sep-Pak 카트리지에 적용되는 방사성 의약품의 양이 1회에 최소 1 mCi 이상은 되어야 한다. 1 mCi 이하의 적은 양의 방사성 의약품을 사용할 경우 소량이 필요한 TLC 방법에 비해 주사기나 cartridge에 남는 잔류 방사능에 의하여 실제로 정도관리에 사용되는 방사성 의약품의 양은 매우 줄어들게 된다. 따라서 최소 1 mCi 이상의 방사성 의약품의 사용이 적절하였다. 그리고 또 다른 유의점은 Sep-Pak cartridge도

chromatography의 일종이므로 전개용액의 전개속도에 따라 용질의 분리 정도가 영향을 받을 수 있다. 실험에서는 1 ml/min의 속도로 전개하였으며, 이것보다 빠른 전개속도에서는 완전한 분리가 어려울 가능성이 있었다.

그리고 방사성 의약품 제조시간의 비교에서 제조회사에서 제시한 방법은 정도관리를 포함하여 40~50분의 시간이 필요한 반면, 마이크로웨이브와 Sep-Pak 카트리지의 사용은 5~10분으로 제조시간을 단축시킬 수 있어 응급검사 등의 경우에도 빠른 시간 내에 이들 방사성 의약품의 제조가 가능할 것이다.

요 약

목적: 마이크로웨이브를 이용한 방사성 동위원소의 표지와 Sep-Pak 카트리지를 이용한 정도관리 방법의 개선으로 신속한 제조가 가능하면서도 높은 표지 효율을 가진 방사성 의약품을 얻고자 하였다. **대상 및 방법:** C₁₈ 그리고 alumina N Sep-Pak 카트리지를 이용한 정도관리 방법을 ^{99m}Tc-ECD, ^{99m}Tc-MIBI, ^{99m}Tc-MAG₃에 적용하였고 표지효율을 측정하였다. 마이크로웨이브를 사용하여 상기의 키트에 방사성 동위원소를 표지하여 표지효율을 비교하였다. **결과:** 마이크로웨이브에 의해 생성된 세 가지 방사성 의약품은 3 ml용액에 ^{99m}Tc-ECD와 ^{99m}Tc-MIBI는 10초, ^{99m}Tc-MAG₃는 15초의 짧은 마이크로웨이브를 조사하여 모두 95% 이상의 표지효율을 나타내었다. ^{99m}Tc-ECD와 ^{99m}Tc-MIBI는 Sep-Pak alumina N 카트리지를 사용하여 짧은 시간 내에서도 정확한 정도관리 결과를 얻을 수 있었다. 방사성 의약품의 제조시간은 정도관리를 포함하여 모두 6분 이하를 나타내었다. **결론:** Sep-Pak 카트리지를 이용한 정도관리 방법과 마이크로웨이브에 의한 방사성 의약품의 제조 방법은 일상적인 방사성 의약품의 제조에 적용이 가능하였으며, 방사성 의약품의 제조시간을 크게 단축시킬 수 있었다.

참 고 문 헌

- 1) Cardiolite kit for the preparation of ^{99m}Tc-sestamibi [package insert] Billerica (MA): DuPont Pharma; 1996.
- 2) Neurolite kit for the preparation of ^{99m}Tc bicsate [package insert] Billerica (MA): DuPont Pharma; 1994.
- 3) Technescan MAG₃ kit for the preparation of ^{99m}Tc-meritide [package insert] St. Louis (MO): Mallinckrodt Medical; 1996.
- 4) Hung JC, Wilson ME, Brown ML, Gibbons RJ. Rapid preparation and quality control method for technetium-99m-2-methoxy isobutyl isonitrile. *J Nucl Med* 1991;32:2162-8.
- 5) McCarthy TJ, Nence CS, Welch MJ. Application of microwave heating to the synthesis of [¹⁸F]-fluoromisonidazole. *Appl Radiat Isot* 1993;44:1129-32.
- 6) Wilson ME, Hung FC, Gibbons RJ. An alternative method for rapid preparation of ^{99m}Tc-sestamibi. *Nucl Med Commun* 1993;14:544-9.
- 7) Porter WC, Karvelis KC. Microwave versus Recon-o-Stat for preparation of technetium-99m sestamibi: A comparison of hand exposure, radiochemical purity and image quality. *J Nucl Med Technol* 1995;23:279-81.
- 8) Hung JC, Chowdhury S, Redfern MG, Mahoney DW. Rapid preparation method for technetium-99m bicsate. *Eur J Nucl Med* 1997;24:655-9.
- 9) Radiopharmacy and quality control pharmacists subcommittees of the regional pharmaceutical officers committee. Quality assurance of radiopharmaceuticals. *Nucl Med Commun* 1994;15:886-9.
- 10) Mallol J, Bonino C. Comparison of radiochemical purity control methods for ^{99m}Tc radiopharmaceuticals used in hospital radiopharmacies. *Nucl Med Commun* 1997;18:419-22.
- 11) Hirsch JJ, Watson MW. Rapid quality control of technetium-99m-2-methoxy isobutyl isonitrile. *J Nucl Med Technol* 1996;24:114-8.
- 12) Amin KC, Saha GB, Go RT. A rapid chromatographic method for quality control technetium-99m-bicsate. *J Nucl Med Technol* 1997;25:49-51.
- 13) Reilly RM, So M, Polihronis J, Houle S. Rapid quality control of ^{99m}Tc-sestamibi. *Nucl Med Commun* 1992;13:664-6.
- 14) Hammes R, Kies S, Koblenki D, Julin C. A better method of quality control for technetium-99m sestamibi. *J Nucl Med Technol* 1991;19:232-5.
- 15) Varelis P, Parkes SL, Poot MT. The influence of

- generator elute on the radiochemical purity of ^{99m}Tc -sestamibi prepared using fractionated Cardiolite kits. *Nucl Med Commun* 1998;19:615-23.
- 16) Hung JC. Paper chromatography procedure for testing the radiochemical purity of technetium-99m sestamibi. *Eur J Nucl Med* 1996;23:1015-6.
- 17) Hung JC. Breakage of technetium-99m-sestamibi vial with use of a microwave oven. *J Nucl Med* 1992;33:176-8.
-